



# Estudios Sintéticos, Estructurales y Biológicos de Compuestos Híbridos

Trabajo presentado por Q.F. Guillermo Valdomir para aspirar al título de  
Doctor en Química.

Director: Dr. Danilo Davyt

Co-Director: Dr. Victor S. Martín

Co-Director por PEDECIBA: Dr. Eduardo Manta

Tribunal: Dr. Guillermo Labadie  
Dr. David González  
Dr. Andrés González

Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química  
Orgánica, Facultad de Química, UdelaR.  
Marzo 2013





*A Mamá y Papá. Gracias por darme el mundo.*



*A Naty, por acompañarme a lo largo de esta historia y las que vendrán.*



*¡Oh si, voy a hacer una escalera al cielo!*  
*Peter Capusotto*



## o. Agradecimientos

### o.1 Generalidades sobre los Agradecimientos.

A mi, mi mamá me enseñó que en la vida hay que ser agradecido, así que para esta sección, voy a tratar de poner el posta posta de los empeños.

### o.2 ADVERTENCIA sobre los Agradecimientos.

Vale la pena recalcar, que esta sección es la única en la cual se me deja expresarme sin ningún tipo de censura, por lo que puede contener cualquiera de los siguientes: insultos, improprios, maltratos, deformaciones lingüísticas, obscenidades, difamaciones, errores ortográficos y gramaticales, frases carentes de sentido o cualquier otro tipo de léxico vago e irritante. Por tal razón se recomienda a los señores lectores abstenerse de la lectura de esta sección si son susceptibles a cualquiera de los detallados anteriormente. De igual manera se los incita a abstenerse de hacer comentarios sobre la manera en la que esta sección esta escrita o si no fueron mencionados. Una vez finalizada la impresión final, no se aceptan reclamos de ninguna índole ni se incluirán más agradecimientos ni en una segunda edición ni a mano en ningún caso, a menos que un tribunal capacitado lo disponga.

### o.3 Gracias.

Bueno, si bien yo le pongo mi nombre a esta tesis y digo “miren que copado que soy” todo esto no hubiese sido posible sin el invalorable apoyo de mucha gente que vale la pena recordar. Si bien voy a obviar a el señor de las empanadas, a la gente de la panadería, al malhumorado de las tartas y a Pepe, de la afamada “Hipertensión Pepe” (mucho obviar los puse a todos), hay una torta de gente que debe ser agradecida.

Por donde empezar es una buena consigna, así que por decisión unánime, voy a arrancar por las instituciones. Si, a aquellas que pusieron plata. PEDECIBA, ANII, FQ, CSIC y Fundación Empresa Universidad de la Laguna. Gracias son re copados todos.

#### o.3.1 En España, también se dice “Gracias”.

Ahora deberíamos agradecerle a la gente en si y viene así. Gracias a las instituciones esas de arriba me di el lujo de viajar y conocer gente. ET aquí que vamos a empezar a agradecer por la gente del IUBO-AG, la gente que me recibió en Tenerife durante mis dos pasantías. Le quiero agradecer a Victor, no solo por haberme recibido tan cálidamente en su grupo de trabajo, sino por aceptar ser mi Co-Director de tesis en este trabajo, por siempre tener una idea novedosa y principalmente por confiar darme siempre para adelante con todas las zapalladas que se me podían ocurrir. A Juan Ignacio, porque es un grande, porque me bancó la cabeza aunque le costaba un toco entenderme (le cuesta a todo el mundo) y me soportó

supervisando mi trabajo durante casi 9 meses. Sin lugar a dudas me dio muchísimas ideas para que trabajara, me enseñó química y me demostró que yo era capaz de más de lo que pensaba, pero sin lugar a dudas, me enseñó que no esta mal soñar un poco más allá con la química sin miedo a plantear ideas por descabelladas que sean. Me permito entonces el atropello de citarlo diciendo la frase célebre, tratando de plantearme una posibilidad un tanto aberrante de una reacción "...¿Por qué no? El papel aguanta todo y el vidrio de la campana más." Pero estando esos personajes en la cabeza, hay tanto más por detrás, así que hay que agradecerle al Flaco Rubén, porque si en la vida hay algún personaje con el que cruzarse, sería este. Un verdadero tipazo, que me contagió esa pasión por la destrucción de sodio. Al Negro Martín, porque uno puede tener un Afro sin haberse quedado bailando con Travolta, porque bajo esa melena de pelo, hay una cabeza que piensa y piensa. A Dácil, por esa simpatía que irradia, por la buena onda y porque se toma el tiempo de poner en orden los reactivos y por supuesto por estar de novia con el pelado macanudo del Héctor, que es una persona de esas que valen un montón. A Nuria, que me guió en mis primeros pasos en tierras de Laboratorio Canario. Porque me aguanto las mil y un "¿de donde saco...?", "¿como hago...?", "¿dónde esta...?", "¿como desaparezo el cuerpo...?" y en definitiva por haber hecho posible que sobreviviera en esas tierras desconocidas. A Cris, que siempre le puso una chispa de juventud extra al lab (no que el resto no lo fuésemos, solo que ella lo era más). No puedo dejar de agradecerle también a Julio, que por más que mucho no le entendía a veces, siempre fue un campeón; a Sixto, porque el pelado tiene onda y siempre es bueno tener a alguien con quién compartir los gustos musicales; a Sergio, aunque nos cruzamos poco en el laboratorio y por supuesto a Pedro, quién me enseñó mucho de la reacción de Prins y cuya tesis a sido material de consulta tantas veces.

Por supuesto no podemos dejar de mencionar a Celina, que más de una vez me salvó la vida con material que me faltaba y a Lñaki por haberme recibido en su casa también. A Miguel, por todas las charlas amenas, a Tomy que es un tipo que realmente te puede enseñar muchísimo de química, a Fernando que es otro de quién se pueden aprender trojas. Al Feher porque aunque siempre venía a manguear reactivos lo hizo siempre de buena onda y nunca dudó a la hora de prestarme cosas también; a Freddy, que dio aliento tantas veces cuando las cosas no andaban (y que de él aprendí lo de los posa-balones de hueveras); también a Sara, Gaby, David y no me acuerdo si me olvido de alguien más del consejo a esta altura....

Ahora, como dicen por ahí, "cuidado de las amenazas locales, pero más pior las de ajuera". Mentira nadie lo dice. Por eso, es que los que vinieron de afuera siempre fueron buena onda y vale agradecer. Representando a Mexico, pues manitos tenemos que agradecerle primero a Iván, que siempre estuvo dispuesto a ayudarme en todo, enseñarme cosas y por supuesto, limpiar la abrumadora soledad del laboratorio 10. A Eli, que vino a hacer el trabajo duro que Iván no quiso hacer y terminó por ser no solo una gran persona, sino una excelente compañera de charlas y por supuesto a la Maestra Karla, que lo ponemos en mayúsculas porque se lo merece! Y Argentina no se quedó corta y pude realmente compartir mis estancias con el profe Tonn, que realmente me contagió ese aprecio por mantener las manos en la masa;

también con Juan Pedro José, que tiene más nombres que el mismo Belcebú, pero es lo único en común con este último, porque si hablamos de gente buena, lo vamos a contar al Jean Pierre. Y por supuesto no nos podemos olvidar del señor Donadel! Que si bien cada vez que lo nombraba recordaba una canción (que ni vale la pena mencionar pues esta totalmente fuera de contexto), realmente me acompañó de pe a pa, durante casi toda mi segunda estancia compartiendo nuestras vivencias químicas en el tan afamado laboratorio 10.

Y cuando todos se pensaban que no venía más, pues sí, viene más. Porque si lo miramos así, fríamente, o cálidamente también porque no, no mencionamos a un grupete, que ha tenido más trascendencia en el contenido de esta tesis que el mismísimo Obdulio Graneto. Pero por supuesto que nos referimos al Bio-Lab, porque sin el trabajo de tanta gente que me pongo a describir, mis ensayos biológicos no hubiesen sido posibles. Le quiero agradecer a Carlita, por la buena onda de siempre, por siempre hacerse un rato para explicarme como hacía para justificar que mis compuestos servían para algo. Le quiero agradecer también a Leti y a Eduardo y por supuesto, a José, que me bancó un montón de veces, con muestras en contenedores inapropiados, pesos moleculares erróneos y otras perlititas importantes. Por compartir tantos almuerzos en el comedor de Física (gran lugar, debería agradecerle a este también, por el menú por € 4.50, la comida no identificada y por supuesto al arroz a la cubana que era de lo más potable) y por la buena onda y comprensión de siempre.

Ya que estamos le quiero agradecer al Laboratorio 10 que me albergó en una indiscutida soledad por un tiempo prudencial, pero siempre le puso buena onda al asunto. Gracias laboratorio 10.

Ahora, vale aclarar que el Laboratorio 10, ni ningún otro en el IUBO, hubiesen podido funcionar de manera adecuada (y por consiguiente yo tampoco hubiese podido ¿vivo?). Obvio que le tengo que agradecer a Lolo, porque una tesis no esta completa sin agradecerle por prendernos el vacío los días de fiesta, no que lo hubiese hecho (guiño, guiño, guiño), pero hubiese estado bueno. A su vez le agradezco a Ángel por las mil recargas de disolvente y la compañía de ratos charlando de..... ..la vida y esas cosas y a tantos más, que me quedo escueto y lo dejo por acá. Mal yo, pero bueno.

Mis agradecimientos van también para Manolo Norte y para Javi Fernandez, quienes de cierta manera, manejaron mis intereses para que yo pudiese viajar la primera vez.

Y cuando uno piensa que se termina o que ya escribí mucho, no, sigo, tonces también le agradezco a Yurima y Olmedo, por bancarme, por ser de fierro y estar ahí y por supuesto, cuidar como nadie las cosas que me importan. Y por supuesto a Olmedo por hacer los mil y un IR maravillosos que hizo!

Y de nuevo el amague y de nuevo no termino. Porque no podemos y repito NO podemos, dejar los agradecimientos en tierras canarias sin agradecerle al laboratorio 14, a Gaby, el Tiatán de IUBO y a Nayra por se semejantes personas, siempre tener un rato para ser

simpáticos y darle una mano o aliento a alguien y a Nuria, por la muy buena onda que siempre tenía. Pero este lab no estaría completo sin el séquito de invasores (no hay otra forma de decirles), así que al Chileno Alejandro, darle las gracias, por las mil charlas, compartir almuerzos y en especial por alagar mi repostería, al Oli (o Germano podrido), por ser un tipo no bueno, sensacional, así y lo podemos poner con mayúsculas que aunque uds. no lo crean se vería así: SENSACIONAL. Porque es un amigo de esos que uno se encuentra por ahí y no solamente era una gran compañía en las noches de laboratorio, sino por todas las salidas, los paseos, la buena onda y todo. Por último, al Cerote, porque si El Salvador puede dar grandes cosas como ese pibe.... ...pues que las siga dando. Porque no solamente compartimos el laboratorio y se venía a revelar las TLC en el 10, sino que compartimos la casa, desayunamos juntos, miramos películas malas e inclusive, hablamos en japonés. Realmente, un amigo posta. Y claro, puse por último tantas veces que ya nadie me cree nada, pero falta agradecerle al Boli, por ser tan.... Boli. Por salir del cuarto con la almohada pegada y decir “estoy trabajando”, porque siempre tenía un rato para charlar, contar en que andaba trabajando, por ser un gran amigo y compañero, pero principalmente por ser tan sincero y honesto como muy poca gente puede ser.

Y por acá si, remontamos de tierras Canarias, pero solamente para posarnos en otro pedacito del mundo.

### o.3.2 Pero en las USA's se dice “Thanks”.

Si bien aunque en esta tesis no se describe nada de lo que hice en USA durante una estancia de 3 meses en Pittsburgh, creo que es lo que corresponde. Mucho no tiene que ver con nada y además la ANII me descontó todo ese tiempo de beca, así que como nadie lo considera, pues yo tampoco lo considero. Pero claro, esos tres meses si yo no dejé de aprender cosas ni mucho menos dejé de tener ayuda en el lab. Así que bueno, ya que estamos, este espacio es libre, el aire es libre y no te toco, pongo mis agradecimientos. Primero que nada al Dr. Wipf, a quién yo le decía Peter, pero me convencieron de que llamarlo por su primer nombre era una aberración casi tan grande como mezclar dulce de leche con mayonesa. Así que gracias a Peter, digo Dr. Wipf, por haberme permitido hacer de las mías también en su laboratorio. Después tengo que agradecerle a muchos del Lab, a ver por donde arranco, a Eric por la disposición ante todo; a Jhon por enseñarme el uso de los disolventes secos; a Zhuzhu por la buena onda; a James por ser tan él; a Mladen, otro personaje sin igual, el serbio que habla español y chino; a Liming, por la buena onda y por cantar en chino en el lab; a Yonzhao, por la asistencia en el lab; a Jie, por las charlas a la hora de la merienda y por las instrucciones en el uso del  $\mu W$ ; a Jared, por el apoyo en la química y por demostrar que los yankees pueden ser amistosos; a Ben, por funcionarme de respiro para hablar español (aunque tuviese acento de Madrid); a Chris, por tomarse en tiempo para tratar de entender el ritual del mate y por el cloroformo robado; a Kara por la buena onda y disposición; a Erin,

aunque alguna vez me rezongó no dudaba en ayudarte; a Pete, por la terrible onda y las amenas discusiones de la vida; a Lynn por la ayuda en los LC-MS; a Matt, por su ayuda también; a Melissa B., por las veces que pasó solo a charlar; a Melissa S., por la ayuda con la síntesis, el préstamo de DMF y por supuesto, ser la encargada de la tarjeta de despedida; a Kayla, por la buena onda y la grata compañía, aunque viniese a hablar con Mary en realidad; a Courtney, por la cortesía y la disposición con los artículos en stock; a Sasiwadee, por ser mi compañera en la aventura de la estancia y por hacer un esfuerzo supremo para tratar de entenderme; a David, por acompañarme en la síntesis de las purinas podridas, por los consejos, los pasajes de info y la voluntad de fierro del botija; a Igor, por ser un tipo fuera de serie, realmente alguien con vocación y que le pone onda a todo en la vida; a Ki Bum, por haber tratado de explicarme cosas que no entendí nunca; a Elisa, que aunque compartimos poco tiempo puso un poco más de sudamérica en Pitt; a Brandon, por las charlas, la compañía, el pasaje de música exhaustiva y por ambientar las tardes con correcto metal de continuo a falta de Gallineros; a Filip (con F, no con Ph) y Marija, por ser siempre comprensivos con alguien que es inmigrante, por la compañía, los piques, los paseos, las charlas de química, los datos curiosos y tantas cosas más; a Dimas, por ser así como es, una persona sencilla para las charlas, con quién compartimos paseos y noches de laburo bien largas; a Juraj, por ser el otro compinche (atiendan los vocablos modernos que uso) para las salidas a pasear y aprovechar esos domingos libres, por la buena onda y los mil y un consejos sobre química; y a Mary, por haberme ayudado desde el principio a saber como moverme en ese nuevo mundo, por las horas y horas de charlas en el laboratorio, los tips para manejarme con la síntesis, las prestadas de materiales, la buena onda y por facilitarme todo por allí.

### o.3.3 Y al final, no hay como estar en casa.

Y bueno pa'l final lo que realmente pesa más. Así que bueno, como tipo organizado que soy, vamos a tratar de poner todo en orden estos agradecimientos.

Primero que nada todos sabemos que algo fundamental en el desarrollo constructivo de un ser humano, es el dulce de leche. Por esa razón, le quiero agradecer muy especialmente a todos aquellos productores, que en su afán de hacer del mundo un lugar mejor, siguen produciendo el vital néctar.

Este es un párrafo para saber si aún están leyendo o ya se aburririeron al ver que están en la página 5. Por favor, si están leyendo, digan "Parangaricutirimícuaro".

Ok, ahora si, vamos con lo que corresponde. Como la nobleza obliga y las cosas deben ser dichas, tenemos que decir que el Laboratorio de Química Farmacéutica no podría funcionar de la manera espectacular en la que lo hace, si no fuese por los vecinos que nos han tocado. Miles de veces, tuvimos que proponernos en ir a pedir una tacita de azúcar a la puerta de al

lado, o un poco de  $\text{SnCl}_2$ , o dimetilacetal de acroleína, sin el cual, como se verá en el capítulo 4, mucho de esto no hubiese sido posible.

Así que arrancamos con los agradecimientos a quién??? Pues a la Cátedra de Química Orgánica (conste que estoy tratando de englobar todas sus dependencias como el LSO, COSO, Akira, Grignard y todo lo demás que pueda haber... ..resultaron medio separatistas los botijas). Por dónde empezar siempre ha sido un gran dilema en mi vida, tanto a la hora de enfrentarme a un desayuno buffet como para escribir agradecimientos. Es así, que quise empezar por agradecerle a los que han contribuido a mi formación siendo mis docentes en uno u otro punto. Así que le quiero agradecer a Valeria, mi docente de 201, por mostrarme un plus de como marcha un laboratorio, así como tantos “buena idea, mala idea” para estar en el lab. A Daniela, con quién compartí mis primeros pasos en 103, que se aprendió mi nombre para recordarme desde una punta del laboratorio a la otra, que si dejo una bola de extracción con éter tapada, el tapón lo voy a tener que rescatar de la estratosfera. A Mariela, mi otra docente en 103, que igualmente me mostró el camino por el laboratorio (no los pasillos, esos los identifiqué bien), por incentivar me a más, mostrarme los tamices moleculares y principalmente por perder jugando al truco conmigo en Córdoba. Cuando quieras te doy la revancha. A Patricia, porque me mostró la química computacional y un montón de ecuaciones espantosas que sigo viendo en mis peores pesadillas... ..no, perá por esas ecuaciones no le agradezco, pero si por la buena onda de siempre y lo ameno de cada charla. A Quique, porque intentó que me quedara claro como se daba una reacción pericíclica y por poner un tema en español en el curso de mecanismos. A David, por las clases de orgánica super amenas y a su vez, por haber aceptado estar en el tribunal de esta tesis. A Gustavo, no justamente por poner temas en castellano en mecanismos, pero si por haber sido siempre un punto de consulta para la cuestión de la índole que sea, por venir a laburar en fin de año y que yo no me sienta en el total abandono y por haberme enseñado que “la química del grupo nitro (pausa excesivamente larga) es muy complicada”. A Marga, que si bien siempre recuerdo cuando me dio clases de 101 y trataba de inculcarnos como es una molécula moviéndose en 3D, hay razones de mayor peso para agradecerle. Por haber sido mi compañera de andanzas en tierras Canarias por 3 meses, que más digo, la mejor compañera que pude haber tenido! Porque me ayudó a dar mis primeros pasos de laboratorio allá, me explicó mil y una cosa, fue mi compañera en paseos y por supuesto porque salimos de compras otras tantas. Sin Marga, no solamente mi supervivencia en el IUBO hubiese estado en duda y mi desempeño en el laboratorio hoy no sería el mismo, sino que debo atribuirle la responsabilidad de introducir un “rayito de Sol” en mi vida, por más que ella ni se dio cuenta.

Pero realmente, los aplausos se los lleva la botijada del laboratorio, porque con ellos es con quienes compartí la mayor parte del tiempo dentro y fuera del laboratorio. Entonces gracias a Bellomo, por sus sonidos agudos que permiten localizarla donde sea para hacerle consultas; por su asistencia sobre química tantas veces y la alta dedicación que le pone a las explicaciones, por haber compartido una Navidad en el extranjero para que uno no se sintiese tan lejos, por recibirme en USA y por la inmensa disposición de siempre. Ya que estamos lo

ponemos a Pablito, que apareciendo como el addendum acá, siempre estuvo en todos los eventos en el exterior y realmente es un tipazo. A Viviana, por siempre ponerle onda a todo, por ser centrada, por siempre dedicar un tiempo a buscarme un reactivo y por memorizarse la lista de los reactivos. Por haber estado también y haber sido un eje fundamental en esa Navidad en el exterior. A Maitia, por ser una excelente vecina, por todos los datos que me dio cada vez que la consulté por algo y por haber compartido cerca de 70 horas de conversación en el trayecto Montevideo - San Pablo, San Pablo - Montevideo. A Nacho, por ponerle tanta onda a la química como puede ser posible. Porque siempre esta dispuesto a brindar ayuda a quién lo necesite y por ser más que un ejemplo a seguir. A Chumín, por pasar a saludar cuando ya no queda público en facultad y por la frase "ponele acetona, disuelve todo". A Pipo, con quién casi que venimos en paralelo en esto del postgrado. Porque siempre esta dispuesto a charlar de lo que sea, conversar de química, de la vida, etc y por la tutela tan dedicada a mi hora de incursionar en la ozonólisis. Por la buena onda (casi siempre digamos) y por ser un personaje realmente único. A Vicky, por la simpatía constante, por ser una genial persona y por ser la mejor compañera de viaje y acompañarme en todo momento por tierras de cowboys y en las recorridas por la gran manzana. A Viro, por la constante buena onda y la sonrisa siempre presente, aparte de compartir los reactivos y la voluntad de hacer "Click". A Nia, a Nia no lo le pensaba agradecer por peleona. Pero no es tan mala la botija al final, porque siempre le pone onda, esta con la charla a mano y principalmente por prestarme reactivos que hicieron que esta tesis fuese a mejor puerto. A Gonza, por ser más que un referente en esto de la química y por la excelente disposición de siempre, A Flor Paspártú, por acompañar a Fineas Fogg por su travesía alrededor del mundo, por la buena onda, las meriendas compartidas, etc, etc y de paso ya que hablamos de merienda (no la de Pernigotti), le tengo que agradecer a Lore aunque nos debe la venida a merendar. Y mejor me apuro un poco y agradezco a Mary, Miguel, Peixoto, Maru, y seguro que muchos más y bla bla. Ah!! Y le dedico un espacio especial, al Gasa, realmente, porque es el 1.

A Andrés González, por no una, sino dos veces estar en mi tribunal y a Guillermo Labadie, por aceptar venir desde lejos para hacerlo.

Al Negro Pezaroglo por tantos resonancias, a Alejandra, Tania, Fernanda y Natalia, por otros tantos masas de alta. De paso cañazo, me cielo por este lado y le agradezco a las chicas de PEDECIBA, Gaby y Laura, sin quienes nada sería sencillo. Por el apoyo innumerables veces y la simpatía que las caracteriza.

A Jenny, por tomarse el tiempo para hacerme esos glamorosos ensayos contra los parásitos.

A Zapata y a Edgar, por estar acá en la facultad cuando nadie más quiere venir, por abrirme por las noches, los fines de semana y los feriados llueva truene o caigan rayos.

Y bueno, por fin llego a agradecer a la gente con la que me tocó compartir por todos estos años el laboratorio. Si bien muchos han ido y muchos han venido, voy a tratar (y repito, tratar, ver inciso 0.2 por dudas) de englobar a todos los involucrados en esto. Y dice así.

Primero que nada me voy a tomar un ratito para ponerme a tiro con aquellos que pasaron por el lab, dejando su marca de alguna manera u otra. Le quiero agradecer a Juan, Viviana, Débora, Gaby, Florencia, los tanos, Lucy Liu, y no me acuerdo de quién más. Quiero agradecerla también a Carmela, por siempre ser un vestigio de alegría en el laboratorio, la inmigrante que terminó más uruguaya que los demás. Por bancarse nuestros cursos de uruguayo, por la compañía y por haber sido no solo anfitriona, sino guía turística por toda Roma (solo que la próxima vez chequeemos dos veces cual es el Arco de Tito). A Diego, por los piques y la ayuda en los primeros pasos dentro del laboratorio. A Diver, por la ayuda constante, los piques y el contagio de ese gusto por la química (aunque aún me debes un programa, quiero que se sepa). A Pablo A., por siempre estar de buen humor y traernos las mejores novedades en chistes al laboratorio. A Pablito Mendina, que resulta ser un tipo de lo más simpático sin lugar a duda y un amigazo. Por las innumerables ayudas durante todo el tiempo que trabajamos juntos, por los aguantes de cabeza y ese positivismo que lo caracteriza. Al resto de Farmacología que pasaba a hacer reacciones, a Bea, Romina y Macarena. Al Chelo, por las enseñanzas, por los piques, por instruirme en mis primeras armas frente a reacciones inertes y por las recomendaciones en los caballos de carreras... ..no perá, ahí no. Al Mauri, por permitirme sentirme cada vez más chiquito cuando lo veo. Al Rafa, que por más que no compartimos el lab, siempre tuvo tiempo de darme algún pique. A Lucía, por siempre ser un eje fundamental en el grupo, a Caro, no solo por los consejos de química, las charlas de resonancia y las explicaciones de tantas otras cosas que yo no entiendo, sino por la amistad de tantos años y las tantas salidas que metimos de after lab. Y por supuesto, al Nacho, que fue el que me impulsó a pedir permiso a meterme en la cátedra, siempre fue un amigo de fierro, que me bancó la cabeza durante muchísimo tiempo, me ayudó a arrancar con la química y a mantenerme siempre cerca de la misma. Por enseñarme lo fundamental y los piques sencillos que hacen de tu vida algo más sencillo y por supuesto, por la amistad durante tantos años.

Y bueno, de los que quedamos acá, es imposible no agradecerle a alguno porque todos de una manera u otra, colaboraron en este trabajo.

A Eduardo, por aceptar la co-tutoría de esta tesis, por haber sido siempre “El Jefe” y por haberse tomado el tiempo para charlar de química.

A Gloria, por estar a la cabeza del equipo. Por llevarnos a todos a mejor puerto y por enseñarnos química desde hace tantos años, de la misma manera que el primer día. Por la voluntad, la paciencia y el sentimiento maternal bajo el que nos alberga.

A Grace, por ser vecinos de escritorio, por las charlas sobre química y por los millones de veces que me hizo ir a leer de nuevo cuando decía “¿cómo es el mecanismo de eso?”. Por haberme ayudado a progresar en tantas oportunidades, darme ánimos, ayudarme a ir a Pittsburgh y por las tantas charlas y discusiones (algunas más acaloradas que otras) sobre química.

A Laurita, porque realmente el laboratorio no sería el mismo sin la batuta de Laura. Por mostrarnos a todos lo importante de la pirámide, por instruirnos en los solventes secos, por

carajearnos y rezongarnos, porque al final siempre todo está bien. Todo eso hace que valga la pena estar en el lab.

A Gumo, por venirse de las USA's a traernos mucho conocimiento "erremenístico". Te comento que me debés un curso, dejá de escaparte. Por la exelente onda, por la amplia disposición para explicarme como interpretar mis espectros y por sumarse a cualquier bombardeo siempre.

A Ivana, por ser maestra de más Padawanes que el mismo Qui-Gon Jinn. Por haberme enseñado desde el funcionamiento básico del laboratorio, a como poner los embudos a secar así como que "*la vida no cabe dentro de un balón*". Por ser educadora, psicóloga, amiga y maestra de pantomima.

A Danilo, por ser mi Jefe por tantos años. Creo que si le voy a agradecer por algo, tendría que ser por la paciencia en primer lugar. Aguantarme no es fácil. Ciertamente a mi se me hace un tanto pesado soportar mis propios pensamientos algunas veces, por lo que puedo apreciar la dificultad que tienen otros. Así que darle las gracias por bancarme estoicamente durante todos estos años, por soportar que no haga caso, que no escucho, que hago lo que quiero, mi falta de puntualidad y mi falta de coherencia en el habla. Por permitirme la oportunidad de hacer lo que me gusta y siempre esforzarse para que siga adelante.

Y a todos los wachines del laboratorio.

Que se pensaron que me iba sin mencionarlos... ....ja! amateurs...

A Pablo F. y a Rafa, que aunque están hace poquito, hacen que el laboratorio sea un lugar más masculino. No a los post-it de colores.

Al Anderson Lima (e você, tche tche rere tche, tche tche rere tche, tche, tche, tche) por hacerme quedar hasta tarde... ..bueno eso no, pero ta, se la banco. Pero si por ponerme a prueba con las consultas y por la buena onda de siempre (Anderson me voy a las 20 h).

A Cathe, por traer un poco más de la frontera para acá. Por la buena voluntad de siempre, las ganas de laburar, por recordarme siempre que las cosas se hacen porque hay que hacerlas. Y también porque aunque tiene laboratorio propio, no se le suben lo humos.

A Vale, casi que casi puedo repetir lo anterior, porque también trae a la frontera, porque también me recuerda que las cosas hay que hacerlas y punto. Por ser siempre una gran compañera de laburo.

A Pirulo, por ser la pera más "Crack" de toda la institución. Por acompañar a todo el mundo en los viajes y por ayudarnos a levantar las fiestas cuando se aburrían.

A Jaime, porque me dejó mi lugar cuando volví de Canarias. Porque demuestra a cada momento que sabe los kilos. Por ponerle siempre buena cara al laburo, la cantidad de charlas sobre las reacciones, por explicarme el "E" y el "Z". Y por supuesto, por ser un Wachituro más.

A la Ratonera, por ser así de particular. Porque el ambiente laboral no esta completo si no tenemos un Hippie entre nosotros. Por la onda, por las ideas y por el ambientar el lab.

A Chiarette, por traer todas las novedades del mundo del espectáculo. No podría saber que pasa por el mundo de la farándula si no fuese por ella. Por la cordialidad de siempre, las charlas amenas, la buena onda y por que hace del laboratorio un lugar cómodo para estar.

A Ceci, por ser natural, como el agua Salus más o menos. De la sin gas, porque tampoco hincha. Por ponerle verdadera onda al laboratorio, por ser el cemento que nos mantiene a todos unidos, por esa facilidad que tiene de ser ella y más nada, que la hace ser imprescindible tanto en la casa como en la oficina.

A Vero, por ser compañera de grupo de laburo, de mesada y campana. No podemos pedir mejor compañera para el pasar de estos años en la cátedra. Por la onda de siempre, porque se banque que no nos damos cuenta que esta presente en los meriend time y por supuesto, por tantos espectros de resonancia que salieron preciosos (borrame el AcOEt).

A Carlitos, por ser un amigo de fierro durante tantos años. Por haber estado desde el principio de mi trabajo en la cátedra como oído y soporte y porque me escuchó en mis broncas y descargos contra el universo. Por siempre prestar una mano ante cualquier cosa, ser figura de consulta inmediata y por supuesto, por ser un gran compañero de mesada. Por ayudarme en todas mis locuras de reformas del laboratorio, por todas las cervezas que compartimos y los after lab. Ah y por no romper mi capilar.

Y después obvio que quiero agradecerle a un montón de gente por fuera de la facultad (no desesperen ya termino).

Quiero agradecerle a una serie de personas que estuvieron presentes desde hace mucho tiempo en todo este proceso, le quería agradecer al Seba por bancarme por tantos años, a la Ceci por hacer lo propio y rezongarme cuando correspondía, a mi hermano, por entenderme mejor que nadie en un millón de cosas, porque reconoce claramente que si alguien te dice que hay un mono de tres cabezas detrás de ti, esta mintiendo y si no lo hace, es por mera casualidad. A mi abuela Paca, por cuidarme desde chiquito y hacerlo hoy en día, mostrándome que los 96 años los lleva de maravilla. Y por supuesto a mis viejos, que desde siempre me impulsaron a que haga... ..lo que quiera, nunca pusieron peros, me dieron todo y un poco más y siempre fueron una fuente inagotable de apoyo emocional y solución a mis problemas. Gracias por haberme dado todo lo que estuvo a su alcance para que yo pudiese salir adelante.

Y bueno, para el cierre así super glam que se merece esto (y porque 10 páginas es más de lo que me van a pagar para imprimir en agradecimientos), gracias a Naty, por ser parte de esto, por siempre poner su fe en mi y siempre impulsarme a más. Por incitarme a hacer las cosas que me gustan y entender mis frustraciones, problemas, dilemas y esas cosas. Por aceptar ser mi compañera en la vida y en todo lo que eso implica (igual sigo pensando que no tiene ni idea de en lo que se mete). Por apoyarme siempre en mis bajones, por estar siempre para mi y ponerme siempre de primero. Por quererme como soy y siempre llenar cada rinconcito de mi vida con sonrisas y alegría.

# Índice.

	Página
<b>1-Parte 1: Introducción.</b>	001
1.1-Híbridos.	003
1.2-Antecedentes de trabajo.	007
<b>2-Parte 2: Objetivos.</b>	013
<b>3-Parte 3: Síntesis de los Bloques A. Oxazoles y Tiazoles conteniendo Azidas.</b>	017
3.1-Introducción.	019
3.1.1-Síntesis de oxazoles y tiazoles.	019
3.1.2-Formación del dipéptido.	023
3.1.3-Introduciendo las azidas.	025
3.1.4-Estrategia propuesta para la síntesis de los Bloques A.	028
3.2-Síntesis de Bloques A. Oxazoles.	028
3.2.1-La formación del péptido.	028
3.2.2-Preparación de los oxazoles.	029
3.3-Síntesis de Bloques A. Tiazoles.	030
3.4-Funcionalización con azidas.	034
<b>3-Parte 3: Síntesis de los Bloques A. Experimental.</b>	039
3.1-Consideraciones generales.	041
3.2-Procedimientos sintéticos.	042
3.3-Apéndice de espectros.	055
<b>4-Parte 4: Síntesis de los Bloques B. Derivados de Oxano conteniendo alquinos terminales.</b>	069
4.1-Introducción.	071
4.1.1-La reacción de Prins.	071
4.1.2-Ciclación de Prins.	072
4.1.3-Selectividad en la ciclación de Prins.	076
4.2-Bloques de Clorovinil Dihidropiranos.	081
4.2.1-Antecedentes.	081
4.2.2-Síntesis de Bloques B con anillo de 4-clorovinildihidropiranos.	082
4.3-Bloques de 4-Hidroxi Tetrahidropiranos.	090

---

4.3.1-Antecedentes.	090
4.3.2-Estrategia sintética para bloques de anillos	
4-hidroxitetrahidropiranos.	090
4.3.3-Desarrollo de la síntesis de <b>43</b> .	092
4.3.4-Desarrollo de la síntesis de <b>49</b> .	101
4.3.5-Preparación de alquinos. Seyferth-Gilbert y Bestmann-Ohira.	104
<b>4-Parte 4: Síntesis de los Bloques B. Experimental.</b>	<b>113</b>
4.1-Procedimientos sintéticos.	115
4.2-Apéndice de espectros.	135
<b>5-Parte 5: Síntesis de compuestos híbridos.</b>	<b>157</b>
5.1-Antecedentes de la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I).	159
5.2-Optimización de las condiciones del acoplamiento.	161
5.3-Compuestos híbridos, 4-Clorodihidropiranos.	163
5.4-Compuestos híbridos, 4-Hidroxitetrahidropiranos.	167
5.5-Compuestos híbridos, derivados de fenil acetileno.	170
5.5.1-Modificación de R <sub>1</sub> .	170
5.5.2-Modificación de R <sub>2</sub> .	171
5.5.3-Modificación de R <sub>3</sub> .	172
5.5.4-Modificación de R <sub>4</sub> .	173
<b>5-Parte 5: Síntesis de compuestos híbridos. Experimental.</b>	<b>175</b>
5.1-Procedimientos sintéticos.	177
5.2-Apéndice de espectros.	201
<b>6-Parte 6: Ensayos biológicos. Actividad Antiproliferativa y Antihelmíntica</b>	
<b><i>in vivo</i>.</b>	<b>233</b>
6.1-Introducción.	235
6.2-Ensayos de Actividad antiproliferativa.	236
6.2.1-Bloques A y sus precursores.	238
6.2.2-Bloques B y sus precursores.	239
6.2.3-Compuestos híbridos.	241
6.2.4-Híbridos derivados de etinilos aromáticos.	243
6.3-Ensayos Antiparasitarios.	246
<b>7-Parte 7: Conclusiones y perspectivas a futuro.</b>	<b>251</b>

## Abreviaturas.

$^1\text{H}$ -RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Protón

$^{13}\text{C}$ -RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

4-DMAP: 4-Dimetilamino piridina

Boc<sub>2</sub>O: Di-*tert*-butil dicarboxilato

br s: Singulete ancho

BuLi: Butil litio

cc.: Concentrado

d: Doblete

DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano

DAST: Trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DCU: *N,N'*-diciclohexilurea

Deoxo-FLUOR<sup>®</sup>: Trifluoruro de Bis(2-metoxietil)-aminoazufre

DMPU: 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidona

DMSO: Dimetilsulfóxido

EP: Éter de petróleo

HBTU: *O*-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato

HOBt: 1-Hidroxi benzotriazol

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión (o Cromatografía líquida de alta eficacia)

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

IR: Infrarrojo

*J*: Constante de acoplamiento

MsCl: Cloruro de metansulfonilo

MsOH: Ácido metansulfónico

NMM: *N*-Metilmorfolina

NOE: Efecto Nuclear Overhauser

PF: Punto de fusión

ppm: Partes por millón

q: Cuarteto

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: Singulete

sat.: Solución saturada

t: Triplete

T.A.: Temperatura ambiente

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

TBAI: Ioduro de tetrabutilamonio

TBS: *tert*-Butildimetilsililo

TBDPS: *tert*-Butildifenilsililo

TBDPSCl: Cloruro de *tert*-butildifenilsililo

TBSCl: Cloruro de *tert*-butildimetilsililo

TBSOTf: Triflato de *tert*-butildimetilsililo

TFA: Ácido trifluoroacético

Tfa: Trifluoroacetilo

TfN<sub>3</sub>: Trifluorometansulfonil azida

TLC: Cromatografía en capa fina

TMS: Trimetilsililo

TMSCl: Cloruro de trimetilsililo

TMU: Tetrametilurea

*p*-TsCl o TsCl: Cloruro de *p*-toluensulfonilo

*p*-TsN<sub>3</sub> o TsN<sub>3</sub>: *p*-Toluensulfonil azida

μW: Microondas

## Parte 1

### Introducción

*“Estudios sintéticos,  
biológicos y estructurales  
de compuestos híbridos.”*





# 1. Introducción.

## 1.1 Híbridos.

La Real Academia Española, define un híbrido como “todo lo que es producto de elementos de distinta naturaleza”, lo que es una definición muy amplia. Al pensar en un híbrido, una de las primeras ideas que se pueden venir a la cabeza son ciertas criaturas mitológicas formadas por partes de distintos animales. La Quimera (**A**), es una criatura de la mitología griega, compuesta por partes de diversos animales. Si bien puede variar en distintas representaciones, una de las más reconocidas, corresponde a una criatura de cuerpo de león, cabezas de serpiente por cola y una cabeza de cabra saliendo de su espalda (ver Figura 1.1). También de la mitología griega se mencionan los Centauros (**B**), como una raza de criaturas parte humana-parte caballo. La Mantícora (**C**), proviene de la mitología persa y consistía de una criatura con cuerpo de león, rostro humano, cola de dragón o escorpión y que dependiendo del relato, puede o no tener alas.

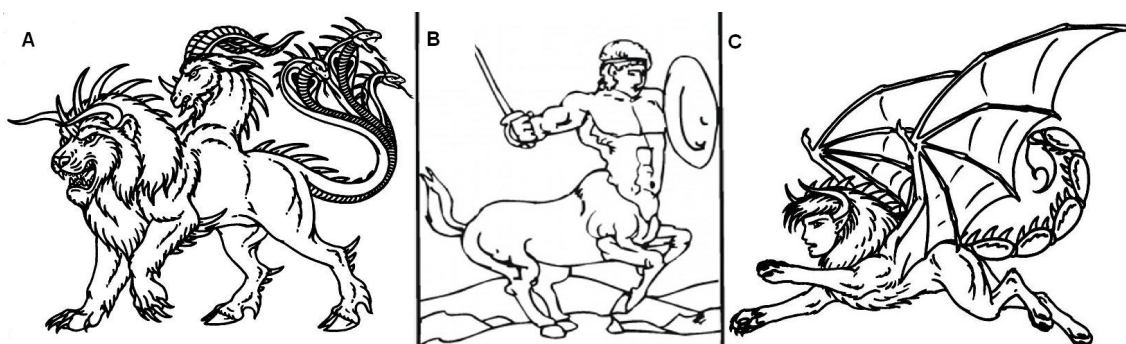


Figura 1.1

Si bien estas criaturas de carácter “quimérico”, no se relacionan directamente con la química orgánica ni con la búsqueda de nuevos fármacos, si sucede muy a menudo dentro de la naturaleza que las vías metabólicas se cruzan, para dar compuestos de biogénesis mixta.

Al ver una proteína, esta siempre está compuesta de aminoácidos y el material genético siempre está compuesto de nucleósidos. Sin embargo, algunas veces nos encontramos con diversas vías biosintéticas que pueden mezclarse. Podemos encontrar productos naturales que están formados con estructuras de distinta naturaleza biosintética, combinando distintas propiedades de cada una de ellas y generando compuestos “quiméricos”. La Bleomicina (Figura 1.2), es un antibiótico con una potente actividad antitumoral aislado de *Streptomyces verticillus* por Umezawa y colaboradores.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hecht, S. M. “Bleomycin: New perspectives on the mechanism of action” *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 158-168.

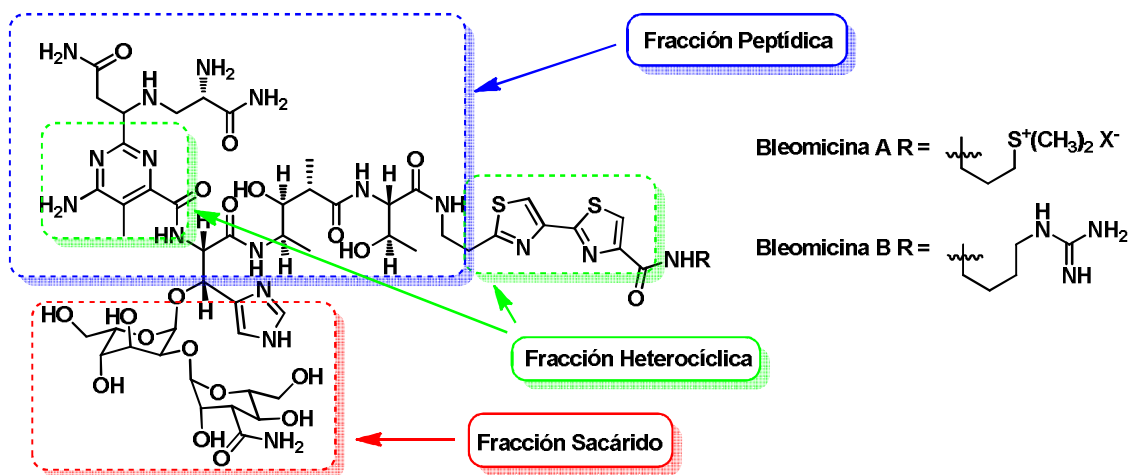


Figura 1.2

En esta estructura se pueden ver fragmentos que provienen de distintas vías y que cada uno cumple una función específica en el mecanismo de acción del compuesto. La fracción de sacáridos se relaciona con el transporte a través de la membrana, los tiazoles poseen función como intercalantes del DNA y la fracción peptídica una utilidad como quelante de metales. Compuestos como este, formados por estructuras provenientes de distintos orígenes biosintéticos, han cobrado mayor atención, en especial por las propiedades que presentan. Este es el caso de la vincristina y vinblastina (Figura 1.3), ambos potentes alcaloides usados para el tratamiento del cáncer. Estos son compuestos formados a partir de otros dos alcaloides vindolina y catharanthina, los cuales no presentan actividades remarcables.

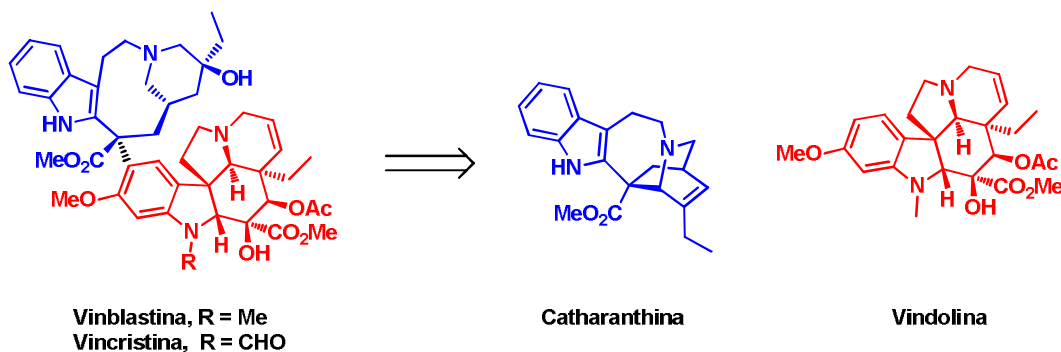


Figura 1.3

Este tipo de estructuras, construidas a partir de entidades moleculares de distintos orígenes, pueden ser clasificadas como Compuestos Híbridos.<sup>2</sup> Según Tietze,<sup>3</sup> estas estructuras pueden estar formadas por la conjunción de moléculas íntegras, tal como se las

<sup>2</sup> Mehta, G.; Singh, V. "Hybrid systems through natural products lead: An approach towards new molecular entities" *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 324-334.

<sup>3</sup> Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. "Natural products hybrids as new leads for drug discovery" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.

encuentra en la naturaleza (como sucede en la Vinblastina), o por la unión de subestructuras derivadas de estas.

Estas estructuras naturales, han inspirado la síntesis de nuevos compuestos con estas características. La producción de nuevos compuestos con carácter híbrido se ha vuelto más atractivo para el desarrollo de nuevos productos. Existen fármacos que se obtienen de la combinación de otros para potenciar o asociar las actividades. En la Figura 1.4 se muestran dos fármacos híbridos obtenidos como asociaciones de fármacos conocidos. El benorilato, es un fármaco que asocia ácido salicílico con paracetamol para generar un nuevo analgésico. El otro, es un híbrido de un  $\beta$ -bloqueante (pindolol) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Este nuevo compuesto para el tratamiento de la hipertensión, actúa por dos vías distintas.<sup>4</sup>

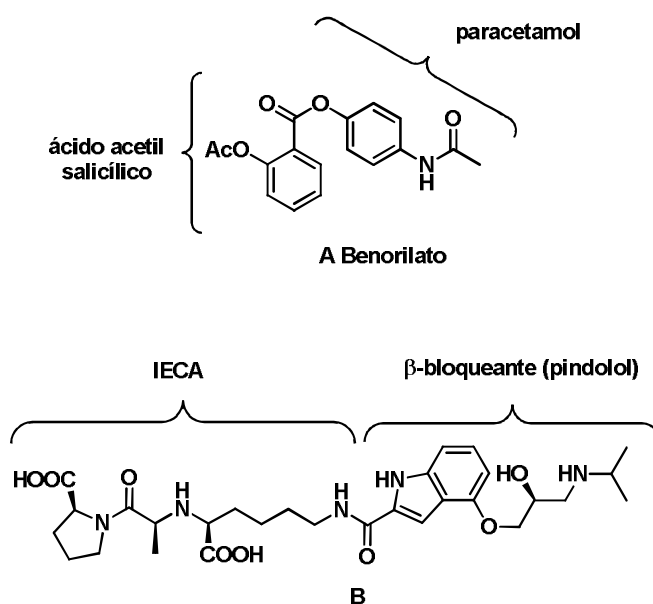


Figura 1.4

En el último año se han publicado síntesis de compuestos híbridos que mejoran cierta acción a partir de fármacos conocidos<sup>5</sup> o que combinan estructuras conocidas con otras que puedan potenciar la actividad.<sup>6</sup> Existe también, el reporte de compuestos híbridos generados a partir de fragmentos de productos naturales (ver Figura 1.5). En este ejemplo, a partir de dos compuestos naturales citotóxicos, se combinan fragmentos de estos para mejorar la actividad. A partir del macrociclo de Aplyronina A, del cual se sabe que es importante para la actividad citotóxica, con la cadena del Mycalolido B, análoga a la cadena de Aplyronina A. Según

<sup>4</sup> Delgado Cirilo, A.; Minguillón Llombart, C; Joglar Tamargo, J. *Introducción a la química terapéutica*; Ediciones Díaz de Santos, Madrid, España, 2003, pp 140-142.

<sup>5</sup> Kodela, R.; Chattopadhyay, M.; Kashfi, K. "NOSH-Aspirin: A novel nitric oxide-hydrogen sulfide-releasing hybrid: A new class of anti-inflammatory pharmaceuticals" *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 257-262.

<sup>6</sup> Dos Santos, J. L.; Lanaro, C.; Consolin Chelucci, R.; Gambero, S.; Longhin Bosquesi, P.; Santana Reis, J.; Moreira Lima, L.; Cerecetto, H.; González, M.; Ferreira Costa, F.; Chung, M. C. "Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel hybrid compounds to treat sickle cell disease symptoms. Part II: furoxan derivatives" *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7583-7592.

estudios, la cadena de Mycalolido B, presenta mejor actividad que la de Aplyronina A, por lo que se intenta mejorar la actividad del compuesto.<sup>7</sup>

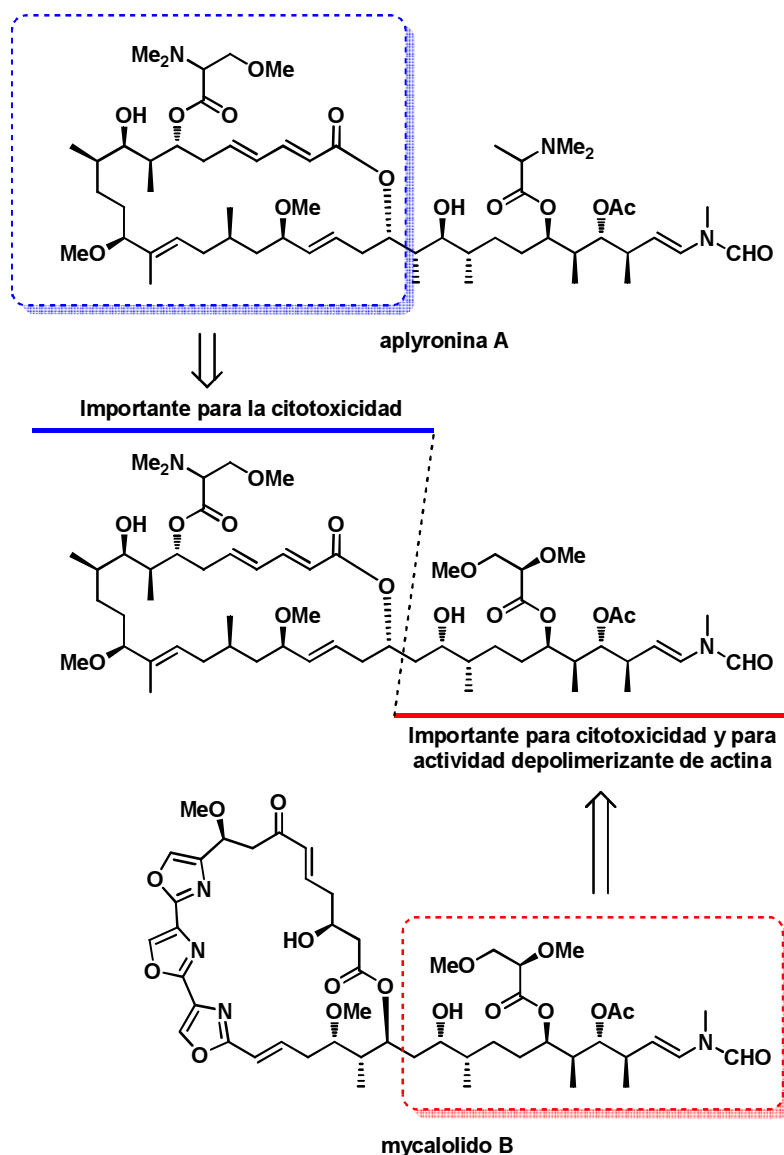


Figura 1.5

Por otro lado, se reporta la combinación de partes de estructuras activas para dar compuestos de mejor actividad.<sup>8</sup> En la Figura 1.6, se muestran los resultados de Zhang y colaboradores en la combinación de estructuras simplificadas de compuestos con actividad citotóxica conocida, para la formación de nuevos productos híbridos.

<sup>7</sup> Kobayashi, K.; Fujii, Y.; Hirayama, Y.; Kobayashi, S.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. "Design, synthesis, and biological evaluations of Alyronine A-Mycalolide B hybrid compound" *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1290-1293.

<sup>8</sup> a) Song, W-J.; Yang, X-D; Zeng, X-H; Xu, X-L.; Zhang, G-L; Zhang, H-B. "Synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds of imidazole scaffold-based 2-substituted benzofurans" *RSC Advances* **2012**, *2*, 4612-4615. b) Yang, X-D; Wan, W-C.; Deng, X-Y.; Li, Y.; Yang, L-J.; Li, L.; Zhang, H-B. "Design, synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds between 2-phenylbenzofuran and imidazole" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2726-2729.

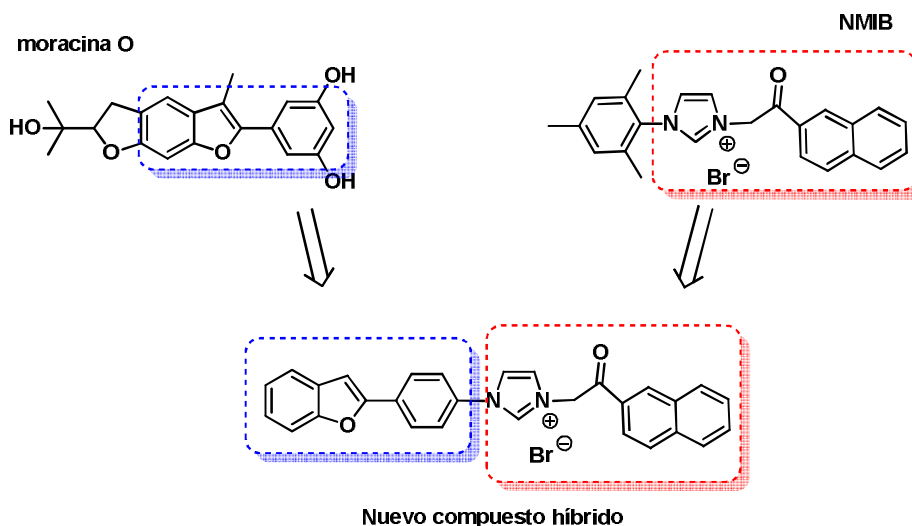


Figura 1.6

## 1.2 Antecedentes de trabajo.

Los productos de origen marino han adquirido una gran relevancia en la búsqueda de productos bioactivos. Aproximadamente un 71 % de la superficie de la tierra esta compuesta por mares y océanos, pese a lo cual, su conocimiento es limitado. Hasta la fecha, se han identificado alrededor de 250.000 especies en los océanos, pero se presume que podrían existir alrededor de 1.000.000 de especies distintas, de las cuales, poco ha sido estudiado. Si bien el uso de plantas como medicamentos ha sido explorado desde los principios de la humanidad, el uso de los organismos marinos, ha sido relegado a un segundo plano, principalmente por la dificultad de acceso a los mismos. La investigación farmacológica de esta riqueza en biodiversidad, es relativamente nueva. Sin embargo, gran parte de los desarrollos recientes en la farmacología del cáncer se encuentran enfocados en los organismos marinos. Millones de años de evolución y un hábitat altamente hostil, han llevado a la generación de estructuras químicas únicas y muchas veces, altamente activas.<sup>9</sup>

Desde su formación, nuestro grupo ha desarrollado estudios de aislamiento, elucidación estructural, síntesis y bioactividad de productos naturales de origen marino.<sup>10</sup> En particular se han desarrollado estudios sintéticos de productos marinos conteniendo heterociclos de oxazol y tiazol, así como de estructuras simplificadas conteniendo estos ciclos. Estructuras como Mycotiazol<sup>11</sup>, Phorboxazol<sup>12</sup> y Scleritodermina A<sup>13</sup> (Figura 1.7) todos ellos

<sup>9</sup> Pandey, K. "Potent bioactive compounds from the ocean: some interesting aspects and applications" *Phcog. J.* **2012**, *4*, 1-5.

<sup>10</sup> **a)** Davyt, D.; Fernandez, R.; Suescun, L.; Mombru, A. W.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Fujii, M. T.; Manta, E. "Bisabolanes from the red alga *Laurencia scoparia*" *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1113-1116. **b)** Mahler, G.; Serra, G.; Dematteis, S.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Manta, E. "Synthesis and biological evaluation of simplified mycothiazole analogues" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1309-1311. **c)** Sellanes, D.; Campot, F.; Nunez, I.; Lin, G.; Esposito, P.; Dematteis, S.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Manta, E.; Serra, G. "Preparation and biological evaluation of key fragments and open analogs of Scleritodermin A" *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5384-5395.

<sup>11</sup> Crews, P.; Kakou, Y.; Quiñoà, E. "Mycothiazole, a polyketide heterocycle from a marine sponge" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365-4368.

<sup>12</sup> Searle, P.; Molinsky, T.F. "Phorboxazoles A and B: Potent cytostatic macrolides from marine sponge *Phorbas* Sp." *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126-8131.

conteniendo anillos de oxazol o tiazol 2,4 sustituidos e importantes actividades biológicas, han sido estudiados por nuestro grupo y desarrollado en varias tesis.

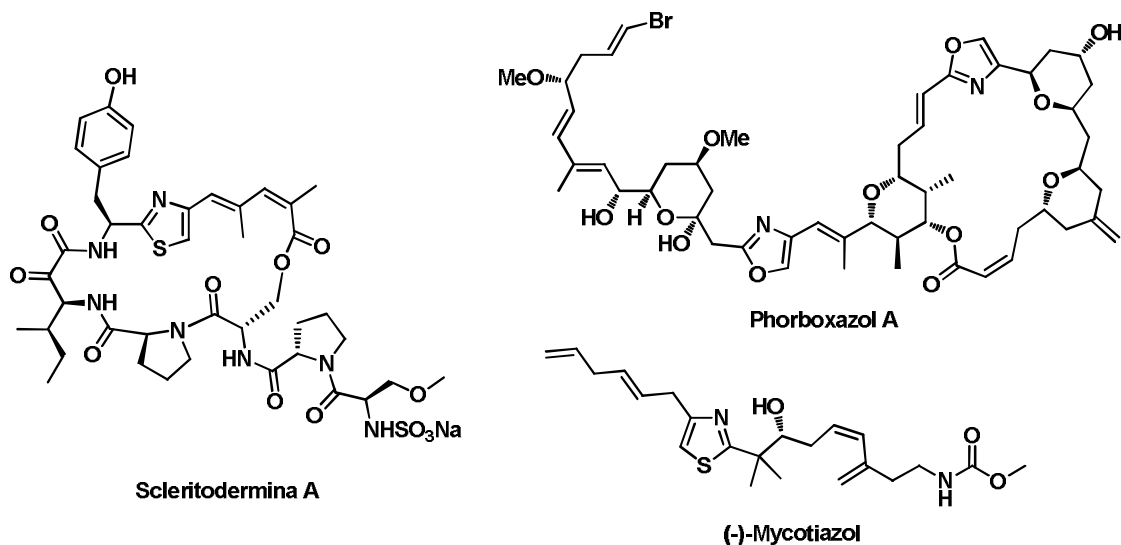


Figura 1.7

Si observamos la estructura del Phorboxazol, podemos destacar la conjunción de sistemas de tipo oxazol, con anillos de tipo oxano. Presentando estas mismas combinaciones de heterociclos, podemos mencionar distintos compuestos de origen natural. El Leucascandrolido A,<sup>14</sup> Hennoxazol,<sup>15</sup> Enigmazol A<sup>16</sup> y Calyculina A<sup>17</sup>, (Figura 1.8), todas ellas presentando muy interesantes actividades biológicas. Hennoxazol es un producto altamente activo contra el virus del herpes simple mientras los Phorboxazoles, el Leuscandrolido A, Enigmazol A y Calyculina A poseen potentes actividades citotóxicas.

<sup>13</sup> Schmidt, E.W., Raventos-Suarez, C., Bifano, M., Menendez, A.T., Fairchild, C.R., Faulkner, D.J. "Scleritodermin A, a cytotoxic cyclic peptide from the lithistid sponge *Scleroderma nodosum*" *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 475-478.

<sup>14</sup> D'ambrosio, M., Guerreiro, A., Debitus, C., Pietra, F. "Leucascandrolide A, a new type of macrolide: The first powerfully bioactive metabolite of calcareous sponges (*Leucascandra caveolata*, a new genus from the coral sea)" *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 51-60.

<sup>15</sup> Ichiba, T., Yoshida, W.I., Scheuer, P.J. "Hennoxazoles: Bioactive bisoxazoles from a marine sponge" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3173-3174.

<sup>16</sup> Oku, N.; Takada, K.; Fuller, R. W.; Wilson, J. A.; Peach, M. L.; Pannell, L. K.; McMahon, J. B.; Gustafson, K. R. "Isolation, structural elucidation, and absolute stereochemistry of Enigmazole A, a cytotoxic phosphomacrolide from the Papua New Guinea marine sponge *Cinachyrella enigmatica*" *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10278-10285.

<sup>17</sup> Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. "Calyculin A, a novel antitumor metabolite from the marine sponge *Discodermia calyx*" *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780-2781.

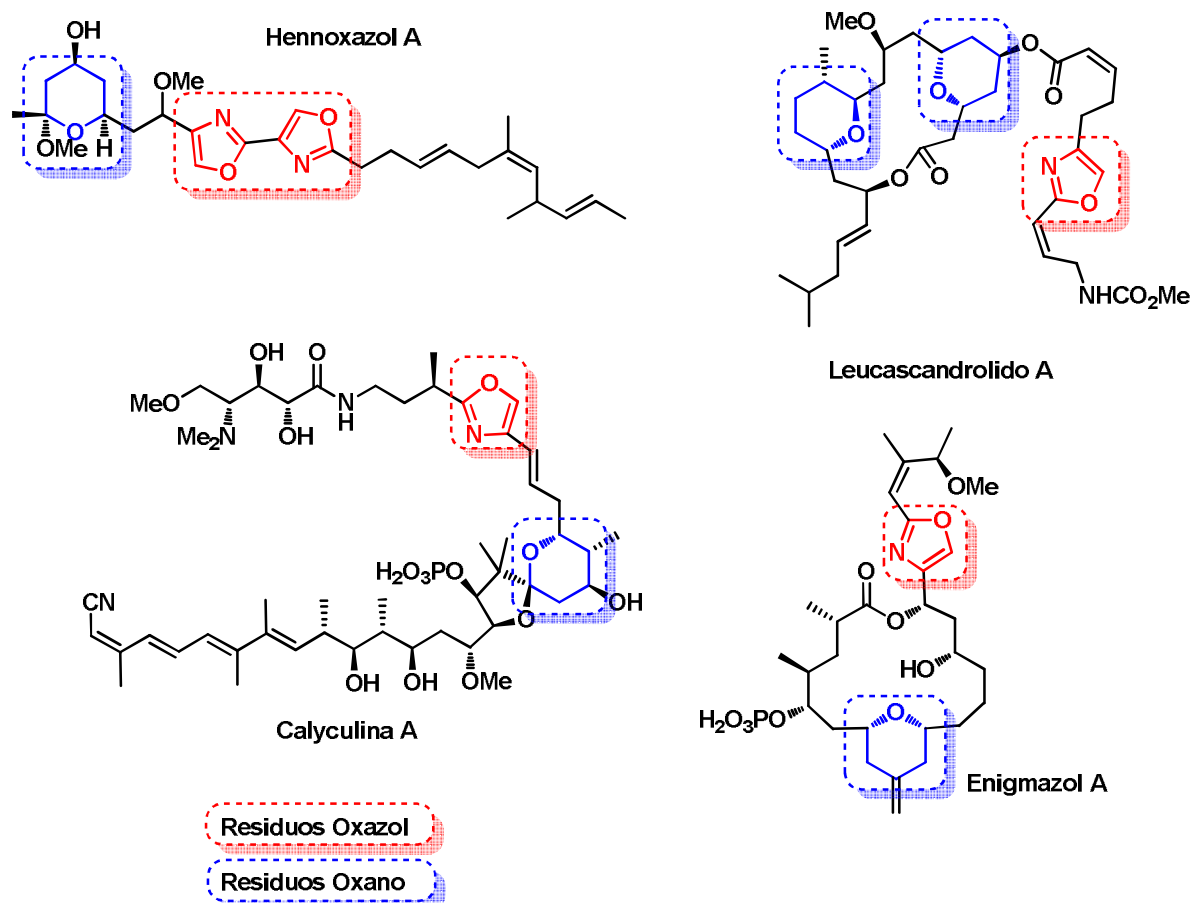


Figura 1.8

En estos productos naturales marinos, podemos ver que tenemos varias vías biogénicas distintas. Por su parte, los oxazoles provienen de aminoácidos y los oxanos, de la vía de las acetogeninas. Este tipo de estructuras conteniendo estos dos heterociclos, pueden ser considerados como híbridos. En vista de todos estos antecedentes, nos planteamos generar nuestros propios híbridos. A semejanza de estas estructuras naturales altamente repetidas en compuestos biológicamente activos, nos proponemos utilizar heterociclos de oxano y oxazoles o tiazoles, como bloques estructurales simples para generar diversas estructuras híbridas. Esta estrategia se resume en la Figura 1.9.

Por otro lado, determinar el grado de sustitución sobre estos sistemas, nos permitiría luego realizar modificaciones sobre las estructuras híbridas terminadas. Esto es de suma importancia para realizar luego estudios de estructura-actividad. Para los sistemas de oxazol o tiazol, optamos por sintetizar compuestos 2,4 sustituidos, ya que es el patrón de sustitución que en general se obtiene en los compuestos naturales y porque es la metodología más conocida por nuestro grupo. Para el caso de los oxanos, si bien naturalmente se encuentran muchos tipos de sustitución distintos, optamos por mantener un sistema con sustituciones posibles en 2, 4 o 6, siendo estas, de las más frecuentes en la naturaleza.

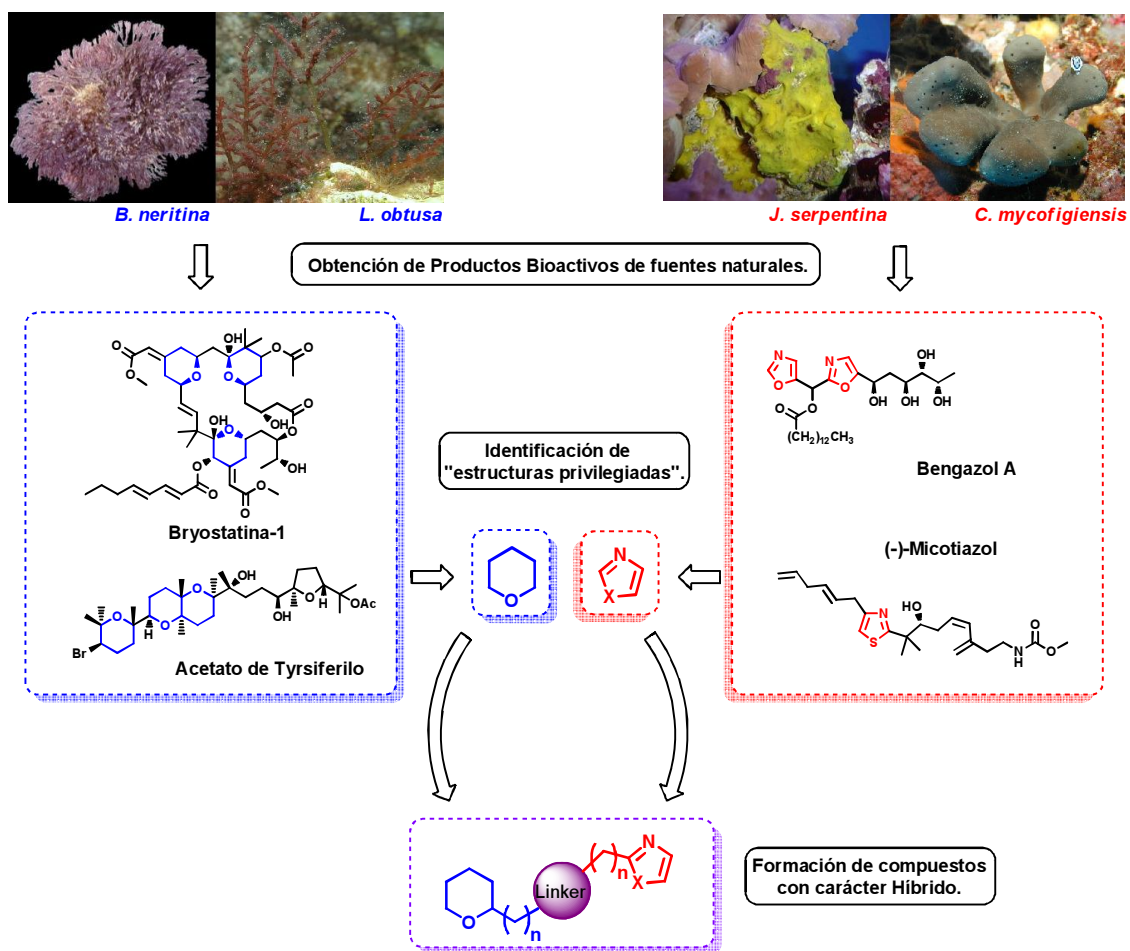


Figura 1.9

La conjunción de estas estructuras, requiere de una metodología que sea específica, selectiva y robusta con la intención de poder manejar la mayor cantidad de grupos funcionales en los bloques. Para eso nos basamos en la “Click Chemistry”.<sup>18</sup>

En el año 2001, Sharpless y colaboradores plantearon una estrategia distinta para la orientación a la diversidad estructural. La misma se basa en realizar pocos tipos de reacciones modulares (basada en bloques de construcción), de amplio espectro, con altos rendimientos, estereoespecífica, con condiciones de reacción simple y en lo posible con solventes benignos o en ausencia de solvente (neat). Una de las reacciones que más ha prosperado de esta estrategia es la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I), la cual involucra una cicloadición [1,3] dipolar entre un alquino terminal y una azida para la formación de un 1,2,3-triazol 1,4-sustituido. Esta reacción será discutida más a fondo en la Parte 5. Debido a las ventajas que presenta esta reacción en cuanto a sus capacidades como “reacción Click” y a que ya teníamos experiencia con la misma,<sup>19</sup> se determinó utilizar esta metodología como forma de unir los bloques de construcción. De esta manera como se muestra en la Figura 1.10,

<sup>18</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; “Click Chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

<sup>19</sup> Valdomir, G.; Davyt, D. “(S)-(-)-Limonene derivatives containing (1H-1,2,3-Triazol-4-yl)methyl 4-bromobenzoate” *Molbank* **2011**, *2011*, M721.

utilizamos un anillo de triazol como unión entre los bloques, requiriendo si, la introducción de una función etinilo en uno de los bloques y una azida en el otro.

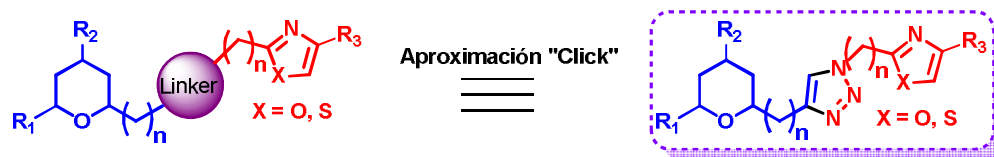


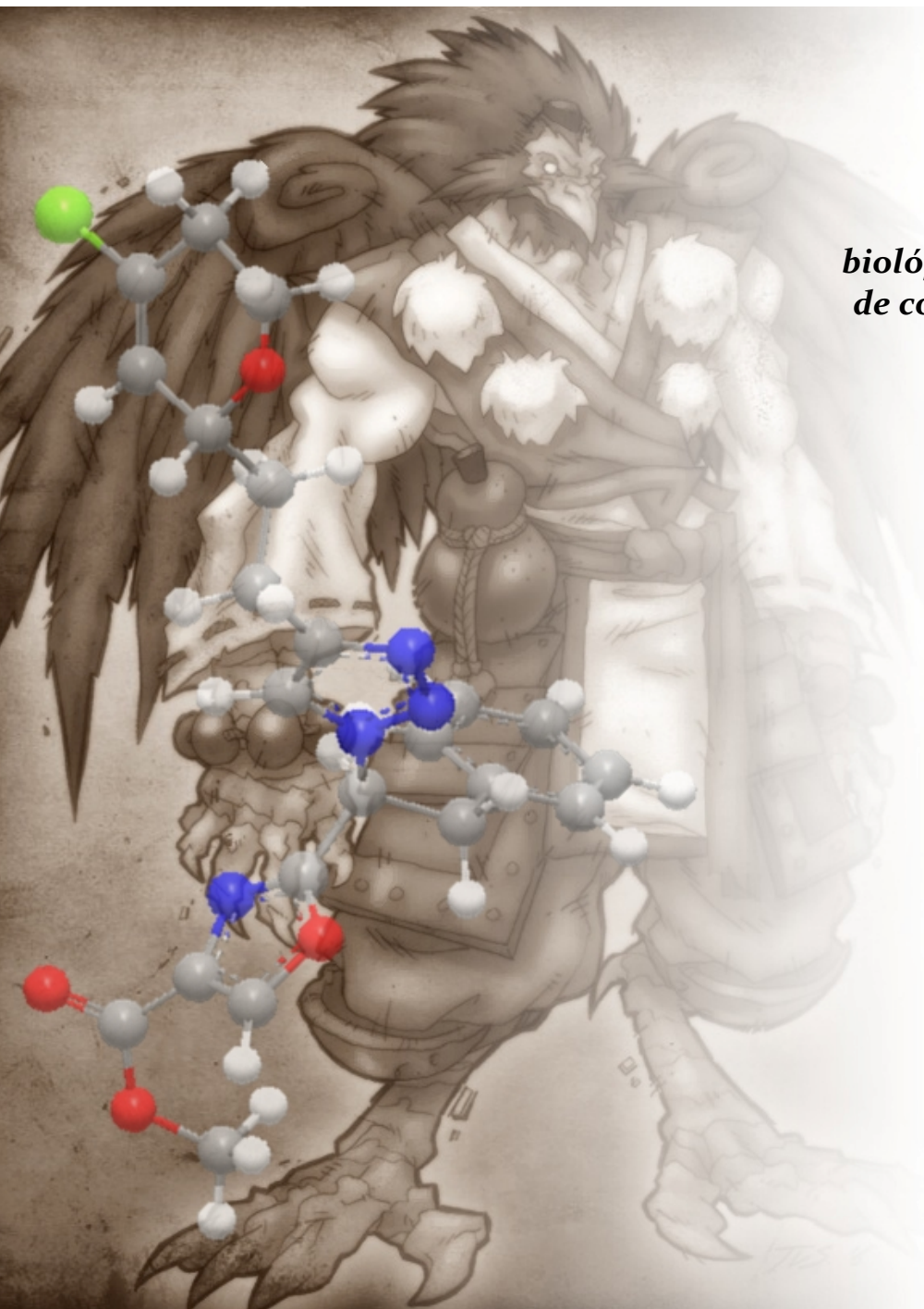
Figura 1.10



## Parte 2

### Objetivos

*“Estudios sintéticos,  
biológicos y estructurales  
de compuestos híbridos.”*





## 2. Objetivos.

### 2.1 Objetivo General.

El objetivo general para este trabajo, es utilizar estructuras favorecidas para generar un aumento de la diversidad estructural y así obtener nuevas cabezas de serie para el desarrollo de compuestos bioactivos. Para esto nos basamos en el aprovechamiento de fragmentos estructurales análogos a productos naturales de origen marino, con el fin de generar nuevos compuestos híbridos con potencial actividad biológica.

Una vez obtenidas estas estructuras híbridas, serán sometidas a ensayos de actividad biológica para determinar la potencialidad de las mismas para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos.

### 2.2 Objetivos Específicos.

La Figura 2.1, muestra un esquema general de la selección y formación de los compuestos híbridos que nos proponemos realizar. Como objetivos específicos se plantea la preparación de compuestos híbridos con estructura de tipo **C** a partir de los bloques **A** y **B**, su análisis estructural mediante técnicas espectroscópicas y el estudio de sus actividades citotóxicas y antihelmínticas *in vitro*.

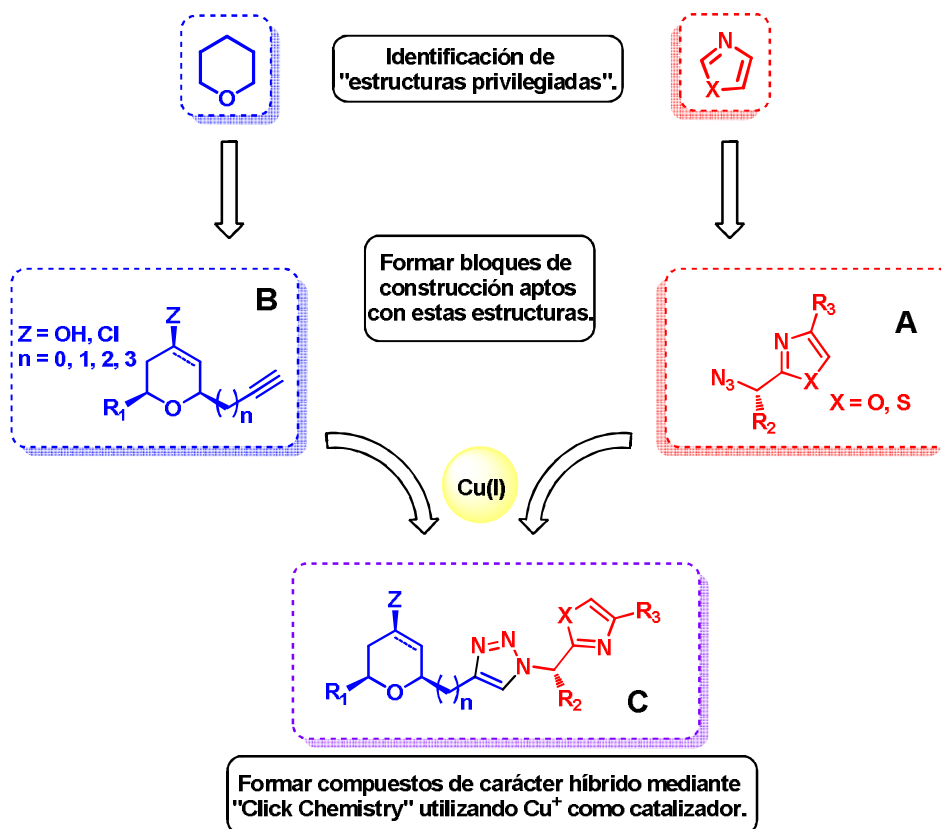


Figura 2.1

El primero de los bloques (Bloque A), corresponderá a una estructura conteniendo un heterociclo de tipo oxazol o tiazol, obtenidos mediante ciclodeshidrataciones de dipéptidos de serina. El segundo bloque (Bloque B), contendrá un anillo de tipo oxano, obtenido mediante ciclaciones de Prins. La unión de los bloques se realizará mediante un grupo triazol a partir de la reacción de Huisgen mediada por Cu(I). Para realizar la misma se incorporará un grupo azida sobre los Bloques A y un etinilo terminal sobre los Bloques B.

Estos objetivos se plantean en las siguientes etapas:

- 1 Síntesis de bloques A de tipo Oxazol y Tiazol conteniendo azidas.
- 2 Síntesis de bloques B de tipo Oxano conteniendo alquinos terminales.
- 3 Acoplamiento de los bloques por Reacción de Huisgen catalizada por Cu(I).
- 4 Caracterización de propiedades físicas y espectroscópicas de los productos.
- 5 Ensayos de actividad citotóxica y antihelmíntica *in vitro* sobre los productos.

## Parte 3

### *Síntesis de los Bloques A*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*





### 3. Síntesis de los Bloques A.

#### Oxazoles y Tiazoles conteniendo Azidas.

##### 3.1 Introducción.

###### 3.1.1 Síntesis de oxazoles y tiazoles.

Existen muchas metodologías sintéticas para la obtención de oxazoles y tiazoles.<sup>20</sup> Como ejemplos, se pueden mencionar las síntesis de Fischer<sup>21</sup> o de Robinson-Gabriel<sup>22</sup> (ver Figura 3.1).

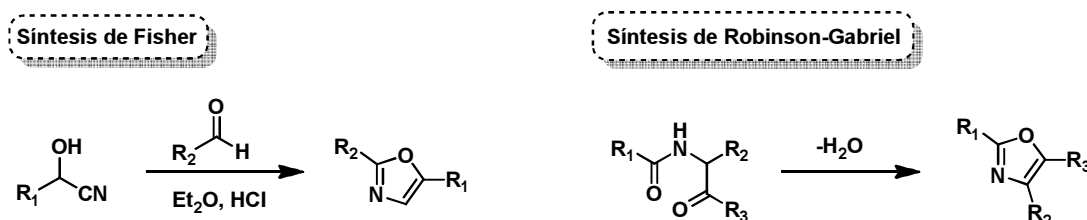


Figura 3.1

Muchas de ellas involucran la formación previa de una oxazolina, seguida por una oxidación de la misma. La ciclodeshidratación de  $\beta$ -hidroxiamidas o tioamidas (Figura 3.2), constituye una de las aproximaciones más interesantes para la formación de oxazolininas o tiazolininas, así como la más utilizada en nuestro grupo. Esta estrategia se basa en la formación de un grupo saliente en el hidroxilo en  $\beta$  para que luego sufra un ataque nucleofílico por el ácido imídico para la formación de la oxazolina o tiazolina.

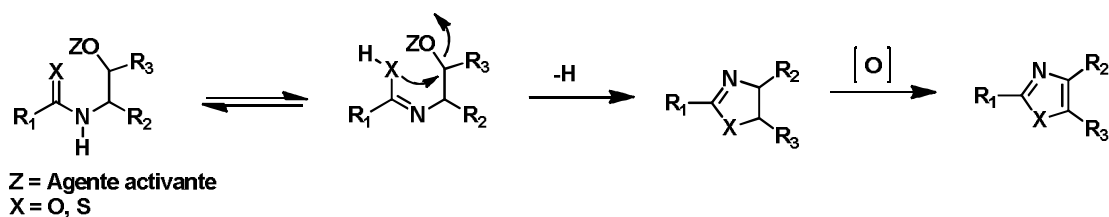


Figura 3.2

<sup>20</sup> Li, J. J. "Oxazoles and Isoxazoles" de *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, USA, 2005, pp 219-254.

<sup>21</sup> Fischer, E. "Neue bildungsweise der oxazole" *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 205-214.

<sup>22</sup> a) Robinson, R. "A new synthesis of oxazole derivatives" *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, *95*, 2167-2174. b) Gabriel, S. "Eine synthese von oxazolen und thiazolen. I" *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 134-138. c) Gabriel, S. "Eine synthese von oxazolen und thiazolen. II" *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1283-1287.

Dentro de las opciones de agentes activantes para ciclodeshidratar el alcohol en  $\beta$ , se encuentran reportadas condiciones con  $\text{SOCl}_2$ ,<sup>23</sup>  $\text{MsCl}$ ,<sup>24</sup>  $p\text{-TsCl}$ ,<sup>25</sup> reactivo de Burgess,<sup>26</sup> condiciones de Mitsunobu<sup>27</sup> e inclusive el uso de ácidos fuertes como  $\text{MsOH}$  para el caso de alcoholes secundarios y terciarios.<sup>28</sup> También, los agentes fluorantes DAST y Deoxo-Fluor<sup>®</sup> (Figura 3.3), han sido utilizados eficientemente con este fin. El DAST fue usado por primera vez para la formación de oxazolininas a partir de 4-amido-3-cromanoles a temperatura ambiente en 1990 por Jones y colaboradores,<sup>29</sup> como forma de inversión del alcohol en 3 mediante una posterior hidrólisis. En 1995 Lellouche y colaboradores<sup>30</sup> demostraron que podía ser usado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  logrando un mejor control de la reacción e igualmente buenos rendimientos, ampliando así el uso de esta reacción. Si bien posee la desventaja del trabajo a bajas temperaturas, las suaves condiciones de reacción toleran gran variedad de grupos funcionales incluyendo silil éteres y epóxidos.

<sup>23</sup> Por ejemplos ver **a)** Hamada, Y.; Kato, S.; Shioiri, T. "New methods and reagents in organic chemistry. 51. A synthesis of Ascidiacyclamide, a cytotoxic peptide from Ascidian – Determination of its absolute configuration" *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3223-3226. **b)** Kato, S.; Hamada, Y.; Shiori, T. "Total synthesis of Ulithiacyclamide, a strong cytotoxic cyclic peptide from marine tunicates" *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2653-2656.

<sup>24</sup> Suchý, M.; Kutschy, P.; Monde, K.; Goto, H.; Harada, N.; Takasugi, M.; Dzurilla, M.; Balentová, E. "Synthesis, absolute configuration, and enantiomeric enrichment of a cruciferous oxindole phytoalexin, (S)-(-)-Spirobrassinin, and its oxazoline analogs" *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3940-3947.

<sup>25</sup> Na, H-S.; Kim, T. H. "2-Phenylamino-2-oxazolines from *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-phenylthioureas using  $\text{TsCl}/\text{NaOH}$ " *J. Korean. Chem. Soc.* **2003**, *47*, 671-674.

<sup>26</sup> Hua, G.; Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W. "The synthesis and application of novel C2-symmetric chiral *N,N,O,O* bisoxazoline ligands with a ferrocene backbone" *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 385-388.

<sup>27</sup> Wipf, P.; Miller, C. P. "An investigation of the Mitsunobu reaction in the preparation of peptide oxazolines, thiazolines, and aziridines" *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270.

<sup>28</sup> Gupta, A. D.; Bhuniya, D.; Singh, V. K. "Synthesis of homochiral Bis (oxazoliny) pyridin type ligands for asymmetric cyclopropanation reactions" *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13725-13730.

<sup>29</sup> Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G. "The action of diethylaminosulphur trifluoride (dast) on trans-4-amido-3-chromanols: Preparation of cis-amidoalcohols via oxazolines" *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649-3652.

<sup>30</sup> Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J-P. "(Diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) as a useful reagent for the preparation of 2-oxazolines from 1,2 amido alcohols" *Heterocycles* **1995**, *41*, 947-958.

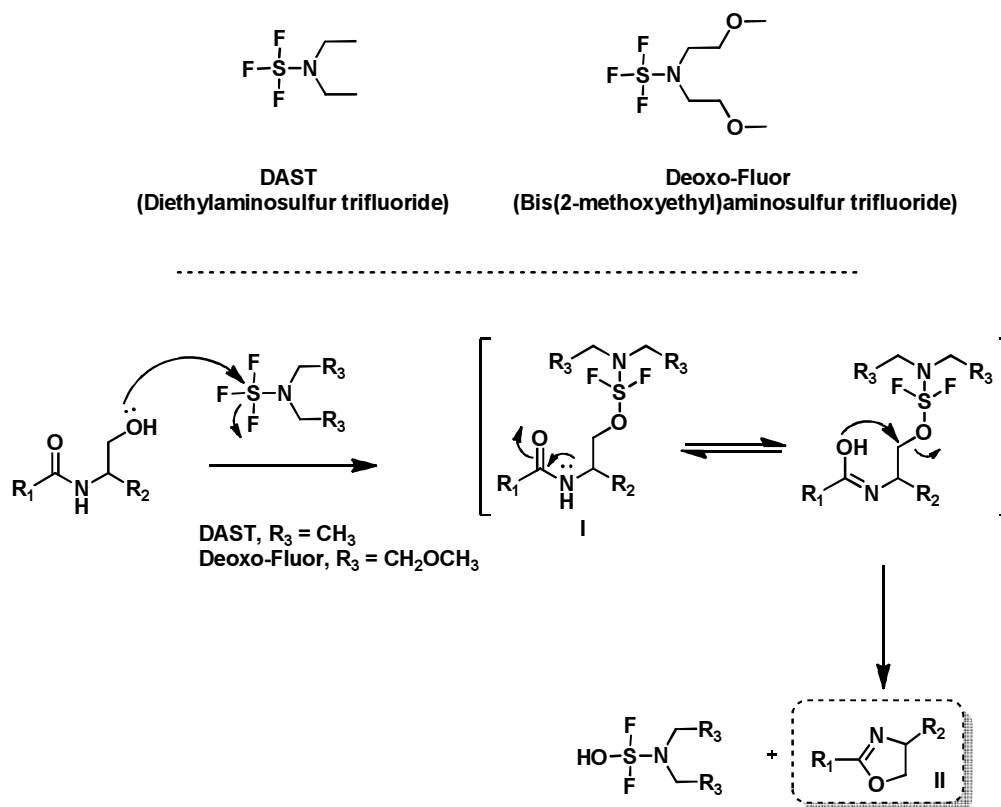


Figura 3.3

El mecanismo transcurre mediante un ataque del alcohol sobre el DAST o Deoxo-Fluor para formar el intermediario (I). Este compuesto posee ahora un muy buen grupo saliente, el cual luego de un tautomerismo amida – ácido imídico, es eliminado mediante una reacción intramolecular para formar la oxazolina correspondiente (II).

En el año 2000, Wipf y colaboradores<sup>31</sup> fueron quienes demostraron el uso de Deoxo-Fluor para la misma reacción, el cual posee la ventaja de generar un compuesto de mayor estabilidad térmica y trabajando a mayor temperatura (-20 °C) se pueden lograr resultados similares. Análogamente en el año 2001, Mahler y colaboradores<sup>32</sup> demostraron la posibilidad de sintetizar tiazolidinas a partir de β-hidroxi tioamidas usando Deoxo-Fluor.

La oxidación de oxazolinas (tiazolinas) a oxazoles (tiazoles), puede ser realizada también de diversas formas.<sup>33</sup> Entre estas metodologías, se describe el uso de  $\text{BrCCl}_3$  / DBU,<sup>34</sup> para la formación de oxazoles (tiazoles). Wipf y colaboradores, proponen el uso de este sistema acoplado a la formación de oxazolina con DAST o Deoxo-Fluor *in situ*.

<sup>31</sup> Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. "Synthesis of functionalized oxazolines and oxazoles with DAST and Deoxo-Fluor" *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165-1168.

<sup>32</sup> Mahler, S. G.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta, E. "Deoxo-Fluor-mediated cyclodehydration of β-hydroxy thioamides to the corresponding thiazolines" *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8143-8146.

<sup>33</sup> a) Meyers, A. I.; Tavares, F. "The oxidation of 2-oxazolines to 1,3-oxazoles" *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481-2484.

b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. "The chemistry of 2-oxazolines (1985-Present)" *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360. c)

Meyers, A. I.; Tavares, F. X. "Oxidation of oxazolines and thiazolines to oxazoles and thiazoles. Application of the Kharasch-Sosnovsky reaction" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207-8215. d) Mahler, S. G.; Serra, G.; Viera, I.; Manta, E. "Use of barium manganate for thiazoline and oxazoline oxidation" *Rev. Latinoamer. Quím.* **2007**, *36*, 7-15.

<sup>34</sup> Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y-G.; Brooks, D. A. "Studies of mild dehydrogenations in heterocyclic systems" *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331-334.

Viendo estos antecedentes, proponemos la obtención de oxazoles 2,4 sustituidos, a partir de  $\beta$ -hidroxiamidas como dipéptidos conteniendo serina (se tratará a fondo en 3.1.2). En resumen, nos proponemos tratar estos dipéptidos con DAST para generar la oxazolina correspondiente y la oxidación consecutiva con  $\text{BrCCl}_3$  / DBU, nos permitiría obtener los oxazoles, según se detalla en la Figura 3.4.

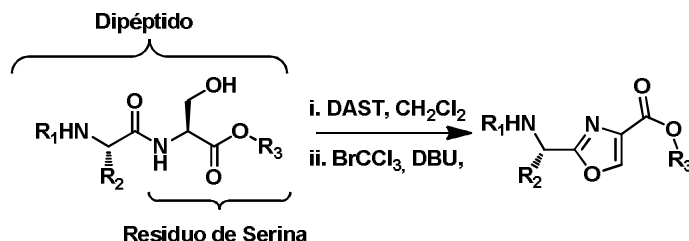


Figura 3.4

Para la obtención de tiazoles, existen varias metodologías que nos permiten obtener las tioamidas análogas. Una de ellas corresponde a una metodología descrita por Wipf y colaboradores,<sup>35</sup> que nos permite obtener tioamidas a partir de las correspondientes oxazolinas con buenos rendimientos. Para ello, se usa  $\text{HS}^-$  como nucleófilo en un medio de  $\text{MeOH} / \text{NEt}_3$ , para obtener una tioamida como se ve en la Figura 3.5.

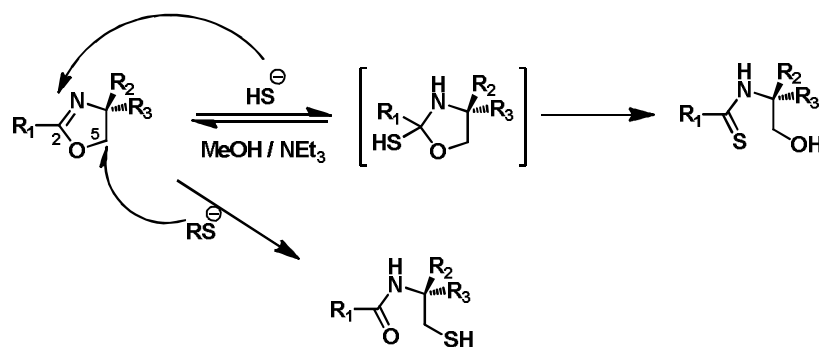


Figura 3.5

Si bien la apertura del anillo de oxazolona, puede ocurrir vía ataque sobre los carbonos 2 o 5, esta descrito que frente a medios próticos en condiciones levemente ácidas o básicas, se da en forma preferencial la apertura por la posición 2, llegando entonces a la tioamida de interés. Por otro lado el ataque en la posición 5 se ve favorecido con nucleófilos fuertes en medios apróticos.<sup>36</sup>

Una vez obtenida la  $\beta$ -hidroxioamida, esta puede reaccionar en las condiciones de la Figura 3.4 en forma análoga a la  $\beta$ -hidroxiamida para así, obtener el tiazol correspondiente.

<sup>35</sup> Wipf, P.; Miller, C.P., Venkatraman, S., Fritch, P.C. "Thiolysis of oxazolines: A new, selective method for the direct conversion of peptide oxazolines into thiazolines" *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395-6398.

<sup>36</sup> a) Ver 24. b) Goldber, A. A.; Kelly, W. "The addition of hydrogen sulfide to 2-Phenyl- $\Delta^2$ -oxazoline and benzoylethyleneimine: Attempted synthesis of fused thiazolidine-butyroazlactone ring system" *J. Chem. Soc.* **1948**, 1919-1926. c) Frump, J. A. "Oxazolines: their preparation, reactions, and applications" *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483-505.

### 3.1.2 Formación del dipéptido.

Como lo detalla la Figura 3.4, nuestra ruta para obtener oxazoles o tiazoles parte de dipéptidos de serina. Esto nos permite tener variación en el sustituyente del carbono  $\alpha$  del primer aminoácido de la cadena. Los aminoácidos, son un material de partida económico y con una estereoquímica definida, lo cual los hace un buen punto de partida.

El primer paso corresponde a la protección del grupo amino del aminoácido en cuestión para evitar la polimerización de los mismos, para ello se utiliza un grupo como en el *tert*-Butiloxi carbonil (Boc) para formar un carbamato, el cual tolera correctamente las condiciones de reacción a utilizar y puede ser removido fácilmente en medio ácido anhidro.<sup>37</sup> Para esto se hace reaccionar el aminoácido en cuestión con el anhídrido del Boc ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) en medio acuoso alcalino (Figura 3.6), con muy buenos rendimientos.

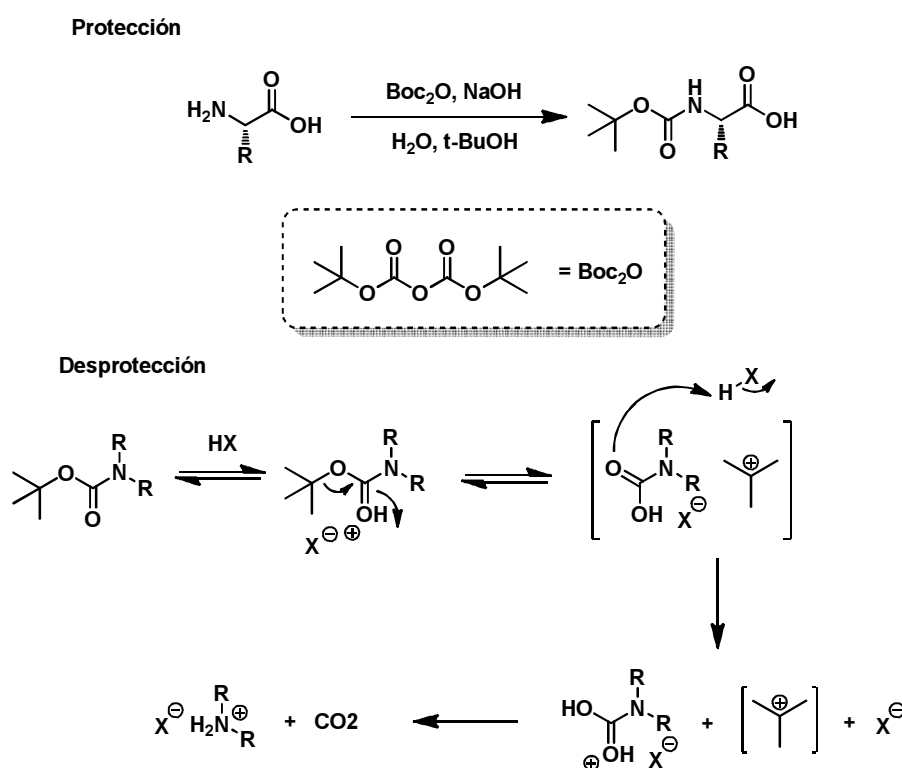
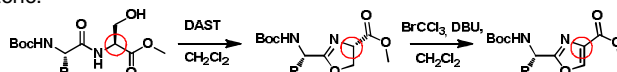


Figura 3.6

El siguiente paso corresponde al acoplamiento con L-Ser-O-Me-HCl,<sup>38</sup> de manera de formar la  $\beta$ -hidroxiamida necesaria para la ciclación. Para el acoplamiento de péptidos, existen una innumerable cantidad de metodologías propuestas. La formación de enlaces peptídicos, tiene un mundo detrás en la generación de reactivos acoplantes que puedan realizar el trabajo

<sup>37</sup> Ashworth, I. W.; Cox, B. G.; Meyrick, B. "Kinetics and mechanism of *N*-Boc cleavage: Evidence of a second-order dependence upon acid concentration" *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8117-8125.

<sup>38</sup> Si bien se utiliza un derivado de serina enantioméricamente puro, no sería necesario ya que el centro quiral en cuestión se pierde al momento de la aromatización del anillo. Se utiliza este compuesto únicamente por una disponibilidad en el laboratorio.



en menores tiempos, con mejores rendimientos y con supresión de la racemización. Se han generado reactivos cada vez más específicos para cada caso.<sup>39</sup> Si bien el uso de cloruros de ácido y de anhídridos mixtos ha sido uno de los primeros acercamientos, el uso de otras familias de reactivos los ha, en parte, desplazado. En la Figura 3.7 se muestran algunos de estos grupos de reactivos acoplantes con un ejemplo de cada uno.

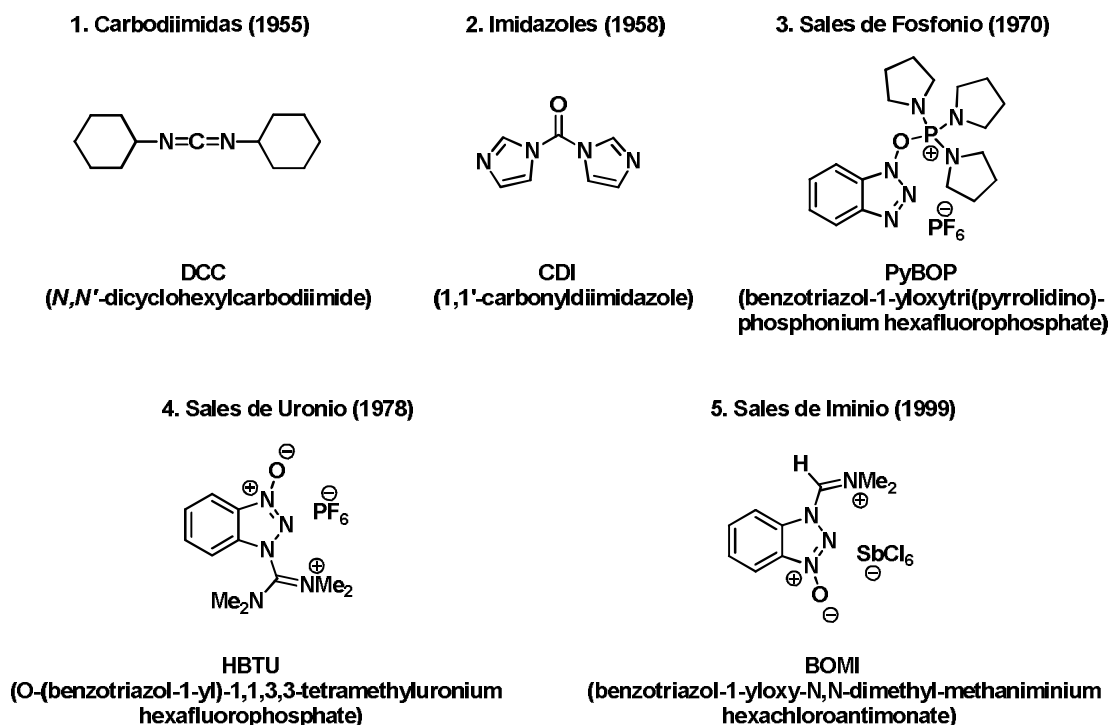


Figura 3.7

El desarrollo continuo de este tipo de compuestos lleva a la aparición de nuevos reactivos acoplantes constantemente,<sup>40</sup> sin embargo, estos grupos destacados son en general los más utilizados. Las carbodiimidias son los compuestos más antiguos en esta familia, y suelen combinarse con distintos aditivos como el HOBt, los cuales en general tienen la función de aumentar la reactividad y disminuir la racemización.

El mecanismo de la reacción de acoplamiento en general es análogo para estos compuestos. En la Figura 3.8 se muestra el mismo utilizando HBTU. En una primera etapa, el carboxilato, con un mecanismo de adición-eliminación, realiza un ataque sobre el carbono de la Urea en el HOBt generando el intermediario inestable **X**, el cual puede reaccionar directamente

<sup>39</sup> Han, S.-Y.; Kim, Y.-O. "Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.

<sup>40</sup> Véase como ejemplos **a)** El-Faham, A.; Albericio, F. "Morpholine-based immonium and halogenoamidinium salts as coupling reagents in peptide synthesis" *J. Org. Chem.* (**2007**), *73*, 2731-2737. **b)** Subirós-Funosas, R.; El-Faham, A.; Albericio, F. "PyOxP and PyOxB: the oxyma-based novel family of phosphonium salts" *Org. Biomol. Chem.* (**2010**), *8*, 3665-3673.

con la amina o puede ser sustituido para dar el éster de oxibenzotriazol **XI** que es más estable y puede igualmente reaccionar con la amina para obtener la amida correspondiente **XII**.<sup>41</sup>

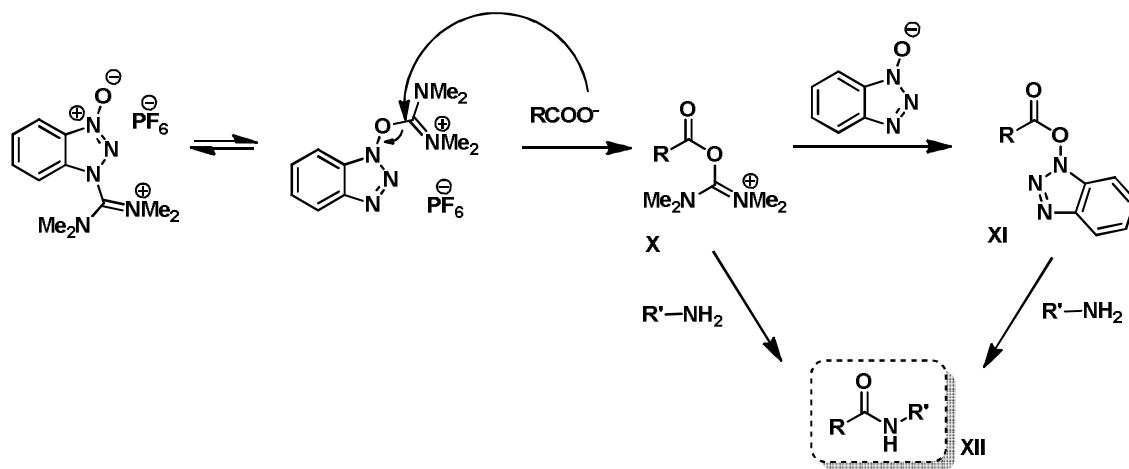


Figura 3.8

### 3.1.3 Introduciendo las azidas.

Una vez logrado el núcleo de oxazol o tiazol, es necesario generar la función azida, que nos permitirá el posterior acoplamiento con el segundo bloque. Considerando que partimos desde dipéptidos, tenemos a nuestra disposición una amina terminal, la cual puede llegar a ser modificada para formar la azida necesaria. Si bien la reducción de azidas para obtener aminas es una reacción convencional, la conversión de aminas en azidas, se encuentra principalmente reportada para aminas aromáticas (Figura 3.9) por medio de diazotación con  $\text{NaNO}_2$  en medio ácido para formar el azocompuesto y luego reacción con  $\text{NaN}_3$ , para formar el azidocompuesto vía eliminación de  $\text{N}_2$ .<sup>42</sup>

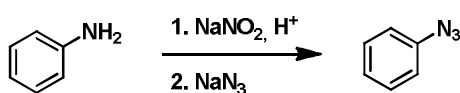


Figura 3.9

Sin embargo, la formación de una azida a partir de una amina alifática, debe ser abordada de una manera distinta. El uso de trifluorometansulfonil azida, se encuentra reportado para la conversión de aminas alifáticas o de aminoácidos en las correspondientes azidas.<sup>43</sup> Sin

<sup>41</sup> Dubey, L. V.; Dubey, I. Ya. "Side reactions of onium coupling reagents BOP and HBTU in the synthesis of silica polymer support" *Ukr. Biochim. Acta* **2005**, *2*, 13-19.

<sup>42</sup> a) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. "Azides: Their preparation and synthetic uses" *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368. b) Butler, N. R.; Fox, A.; Collier, S.; Burke, L. A. "Pentazole chemistry: the mechanism of the reaction of aryl diazonium chlorides with azide ion at  $-80^\circ\text{C}$ : concerted versus stepwise formation of arylpentazoles, detection of a pentazene intermediate, a combined  $^1\text{H}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR experimental and *ab initio* theoretical study" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2243-2247.

<sup>43</sup> a) Cavender, C. J.; Shiner, V. J. "Trifluoromethanesulfonyl azide. Its reaction with alkyl amines to form alkyl azides" *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3567-3569. b) Zaloom, J.; Roberts, D. C. "Preparation of azido derivatives from amino acids and peptides by diazo transfer" *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5173-5176.

embargo son Wong y colaboradores<sup>44</sup> quienes realmente estudian esta reacción, determinando la necesidad de un catalizador metálico para que la misma se lleve a cabo en forma reproducible. La reacción transcurre a partir de la formación del TfN<sub>3</sub> en solución. Está reportado que este reactivo es explosivo si se concentra, mientras que las soluciones son fácilmente manejables. El reactivo en solución, es agregado a una mezcla homogénea de H<sub>2</sub>O:MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:10:3) la cual según los autores es óptima para mantener la mezcla completamente disuelta en cantidades justas y maximiza los rendimientos. Es necesario el uso de un catalizador metálico, donde Zn<sup>++</sup>, Ni<sup>++</sup> y Cu<sup>++</sup> fueron los únicos que demostraron un aumento en la velocidad de la reacción. En la Figura 3.10 se plantea la reacción discutida.

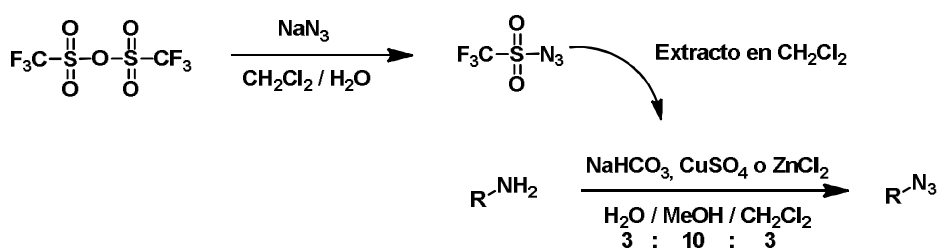


Figura 3.10

En la misma referencia se plantea un posible mecanismo de acción el cual se detalla en la Figura 3.11. El mismo comienza con una complejación de la amina con el metal en el medio básico generando **III**. Tomando en cuenta la alta electrofilia de TfN<sub>3</sub>, este sufre un ataque nucleofílico por la amina complejada al metal generando el intermediario **IV**, que seguido de una desprotonación puede llevar al tetraceno **V**. La ruptura del tetraceno via una cicloadición [3+2] reversa nos conduce a la formación del producto de interés **IX** y a complejo imido metal **VI** que podría estar en un equilibrio con la forma **VIII**.

<sup>44</sup> a) Alper, P. B.; Hung, S.-C.; Wong C.-H. "Metal catalyzed diazo transfer for the synthesis of azides from amines" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6029-6032. b) Nyffeler, P. T.; Liang, C.-H.; Koeller, K.-M.; Wong C.-H. "The chemistry of amine-azide interconversion: Catalytic diazotransfer and regioselective azide reduction" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10733-10778.

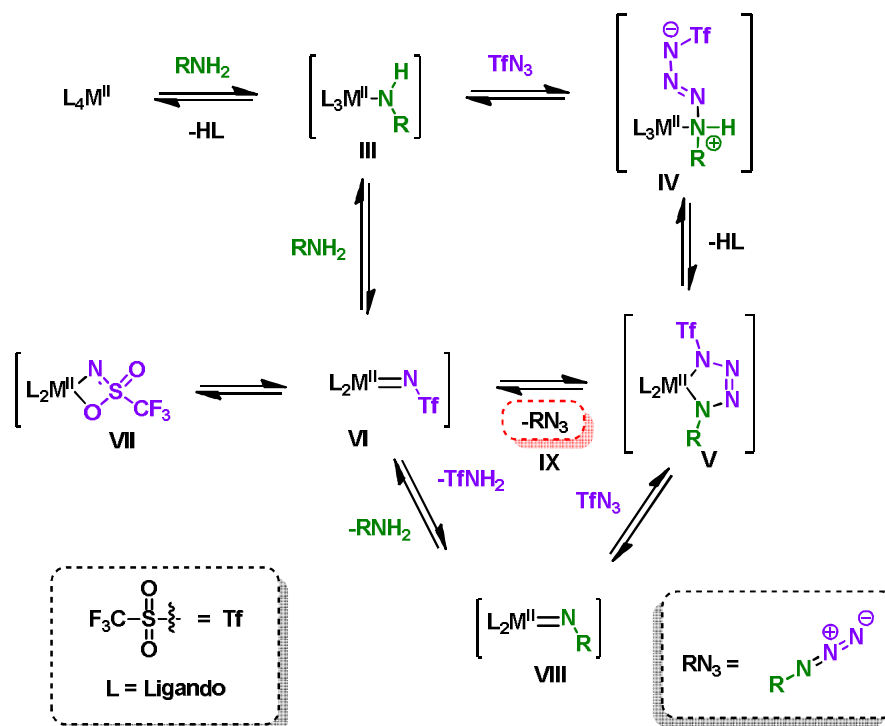


Figura 3.11

Esta reacción es reportada por otros autores como Wittmann y Beckmann,<sup>45</sup> que proponen esta reacción acoplada con Click Chemistry en condiciones de  $\mu W$ . Sin embargo posee desventajas como trabajar con anhídrido triflico en medio  $CH_2Cl_2 / H_2O$ , ya que este compuesto es muy inestable en presencia de agua (condición que generalmente se solventa con el agregado de grandes excesos). A su vez, hay complicaciones con la solubilidad de los sustratos ya que la proporción de disolventes ( $H_2O:MeOH:CH_2Cl_2$  3:10:3) debe ser mantenida estrictamente para mantener el sistema monofásico. Por tal razón buscamos una alternativa para esta reacción que pudiese ser más reproducible. Es así que encontramos las metodologías de Ernst y Ye.<sup>46</sup> La primera únicamente sustituye el  $CH_2Cl_2$  por tolueno debido a la posible formación de subproductos peligrosos como azidoclorometano o diazidometano generando nuevamente una mezcla de tres disolventes ( $H_2O:MeOH:Tolueno$ ) en proporciones precisas. La segunda, sustituye la mezcla de disolventes de Wong por el uso de un disolvente más polar, lo que permite trabajar sin usar una mezcla de disolventes tanto para la formación del trifilil azida como para la reacción de diazotransferencia. La propuesta de acetonitrilo o piridina como disolventes, descarta el uso de agua en la reacción, ya que la  $NaN_3$  posee una solubilidad suficiente en estos disolventes como para que se de la reacción. De esta manera, se evita la hidrólisis del anhídrido triflico y por consiguiente disminuyendo el exceso necesario.

<sup>45</sup> Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. "One-Pot procedure for diazo transfer and azide-alkyne cycloaddition: triazole linkages from amines" *Org. Lett.* **2007**, 9, 1-4.

<sup>46</sup> a) Titz, A.; Radic, Z.; Schwardt, O.; Ernst, B. "A safe and convenient method for the preparation of triflyl azide, and its use in diazotransfer reactions to primary amines" *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2383-2385. b) Yan, R-B.; Yang, F.; Wu Y.; Zhang, L-H.; Ye, X-S. "An efficient and improved procedure for preparation of triflyl azide and applications in catalytic diazotransfer reaction" *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8993-8995.

A su vez, evita la necesidad de realizar un paso de extracción del  $\text{TfN}_3$ , ya que por una simple filtración de las sales generadas en el medio ( $\text{NaOTf}$  y  $\text{NaN}_3$  residual), la solución obtenida puede ser usada tal cual. A priori, cualquiera de estas opciones se presenta como válida para la síntesis deseada.

### 3.1.4 Estrategia propuesta para la síntesis de los Bloques A.

A partir de estas consideraciones podemos resumir la ruta sintética planteada según se detalla en la Figura 3.12, teniendo las distintas oxazolininas como punto de bifurcación en la ruta.

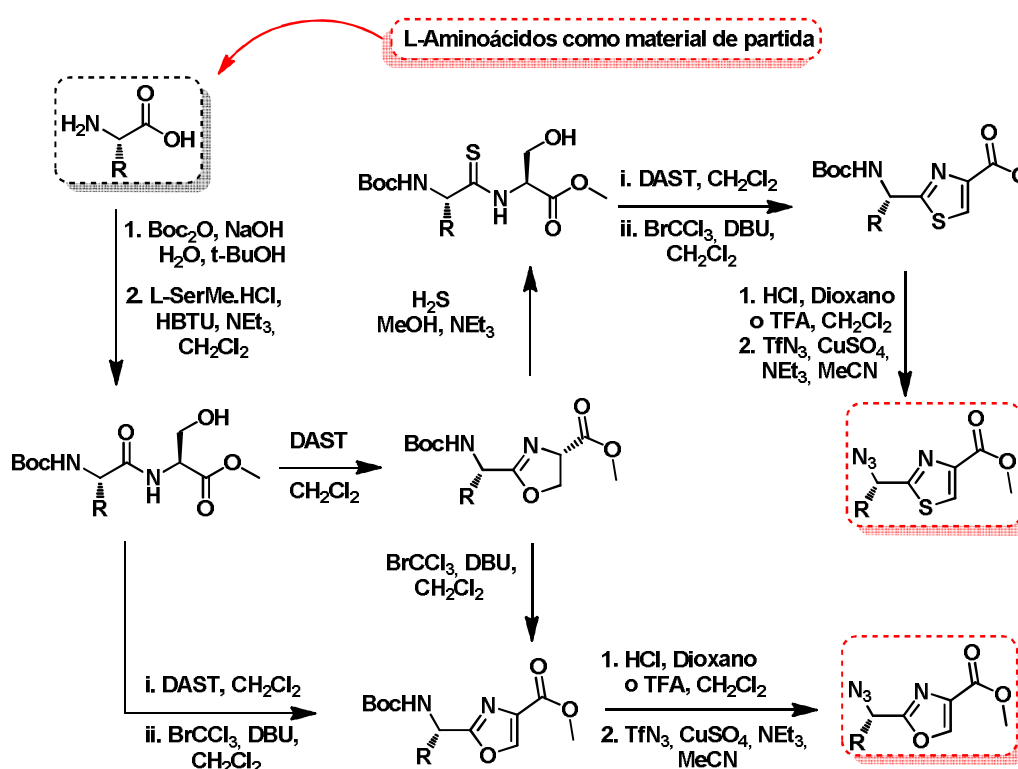


Figura 3.12

## 3.2 Síntesis de Bloques A. Oxazoles.

### 3.2.1 La formación del péptido.

Para el desarrollo sintético nos propusimos el trabajo con distintos aminoácidos, buscando diferencias en el sustituyente R y así contar con ejemplos no sustituidos con sustituyentes aromáticos y alquílicos. El uso de fenilalanina ( $\text{R} = \text{Bn}$ ), glicina ( $\text{R} = \text{H}$ ) e isoleucina ( $\text{R} = (\text{S})\text{-sec-butilo}$ ), nos permitía llevar a cabo este objetivo.

Para el posterior acoplamiento con serina, utilizamos  $\text{HBTU}$  como el agente acoplante obteniendo muy buenos rendimientos. Si bien para el caso de dipéptidos, la correcta elección del reactivo acoplante no es tan crucial, el uso de  $\text{DCC}$  (primer reactivo ensayado), requería mayores tiempos de reacción, el uso de  $\text{HOBt}$  como auxiliar (el cual se encuentra catalogado como sólido peligroso por su descomposición altamente exotérmica, por lo que hace que no

sea accesible comercialmente en Uruguay) y produce como producto secundario DCU la cual puede llegar a ser altamente tediosa a la hora de purificar.

Los resultados obtenidos en la formación del dipéptido para los tres aminoácidos seleccionados, se muestran en la Figura 3.13. Como se puede apreciar, todos ellos se obtuvieron en muy buenos rendimientos.

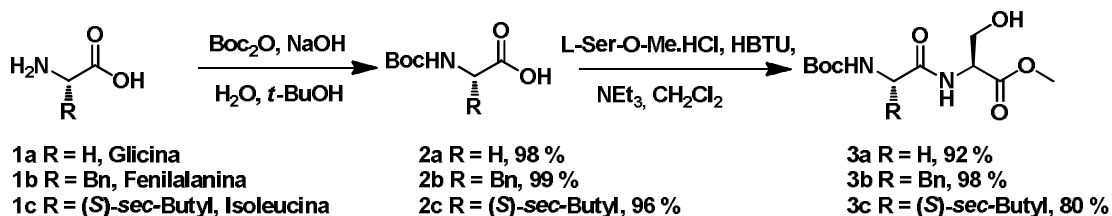


Figura 3.13

### 3.2.2 Preparación de los oxazoles.

A partir del dipéptido correspondiente, para obtener el oxazol, se necesita llevar a cabo primero la ciclodeshidratación y luego en una segunda etapa, la oxidación con  $\text{BrCCl}_3$  / DBU. El realizar las dos reacciones en forma *one pot*, parece más sencillo en la práctica. No requiere de purificación de la oxazolina y por consiguiente, requiere de menos tiempo. Pero en cambio produce un crudo de la reacción final más sucio, lo cual dificulta la purificación del oxazol. Por otro lado, el aislar la oxazolina, nos permite obtener un compuesto para la preparación también de tiazoles (ver Figura 3.12). Por estas razones ensayamos ambas posibilidades. En la Figura 3.14, se muestran los ensayos realizados que involucran tres posibilidades: la reacción *one pot* para obtener el oxazol, la vía con purificación de la oxazolina por cromatografía previa a su oxidación y una variante de esta, en la cual a la oxazolina solo se le realiza un work up, sin purificación por cromatografía. Para el caso de purificación intermedia de la oxazolina, se produce una disminución de aproximadamente el 50 % del rendimiento de la reacción. Por otro lado, se puede ver que no hay una diferencia sustancial en los rendimientos entre la reacción *one pot* y la que obvia el paso de cromatografía intermedia, por lo que la reacción *one pot*, es en la práctica más eficiente y más económica en tiempo y disolventes. Por esta razón, optamos por esta metodología para el trabajo con los demás oxazoles.

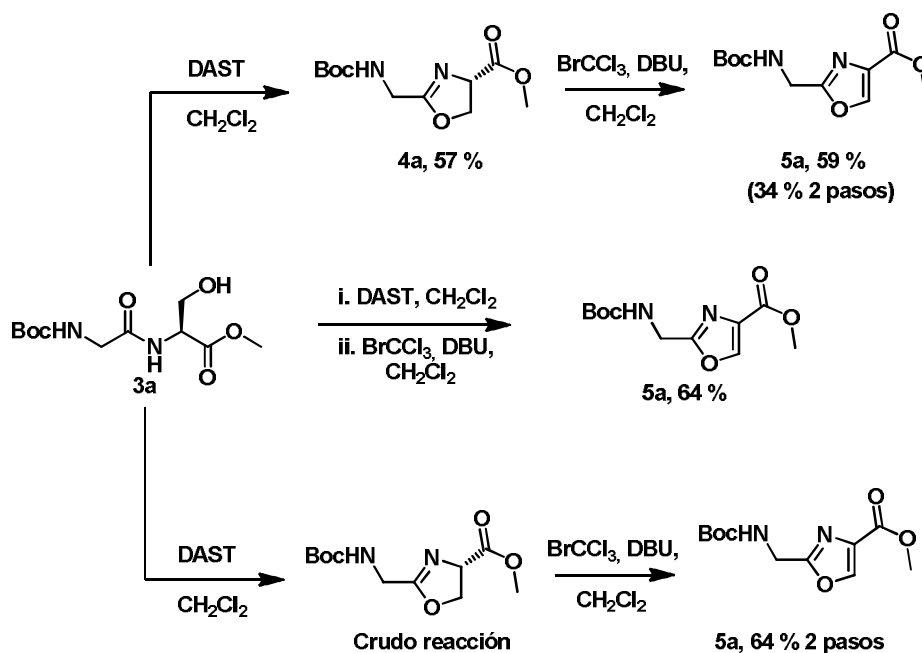


Figura 3.14

Los oxazoles generados a partir de glicina, fenilalanina e isoleucina, fueron obtenidos con medianos a buenos rendimientos. Los resultados obtenidos para estos compuestos se detallan en la Figura 3.15.

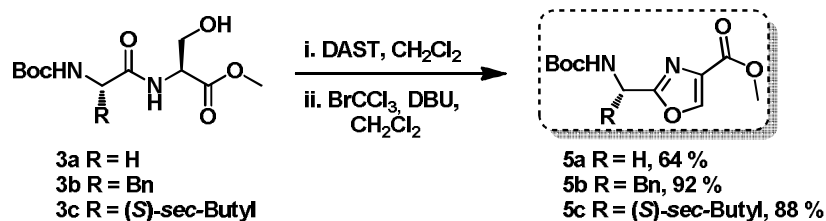


Figura 3.15

### 3.3 Síntesis de Bloques A. Tiazoles.

Según se planteó en la Figura 3.12, los bloques de tiazoles se prepararon a partir de oxazolininas obtenidas de los mismos dipéptidos utilizados en la síntesis de oxazoles. Estas oxazolininas derivadas de glicina, fenilalanina e isoleucina respectivamente, se obtuvieron en rendimientos inferiores a los oxazoles (Figura 3.16), posiblemente debido a una menor estabilidad de las oxazolininas frente a los oxazoles.

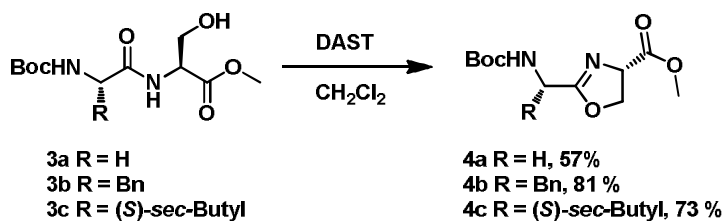


Figura 3.16

Para ensayar la tiólisis decidimos usar la oxazolona de fenilalanina ya que fue la que se obtuvo en mejor rendimiento. De esta manera, sometimos la oxazolona **4b** a las condiciones de tiólisis y se obtuvo la tioamida correspondiente con muy buenos resultados. A partir del compuesto **6b**, se realizó nuevamente la ciclodeshidratación con DAST y la oxidación con  $\text{BrCCl}_3$  / DBU en condiciones *one pot*, obteniendo el tiazol deseado con muy buen rendimiento (Figura 3.17).

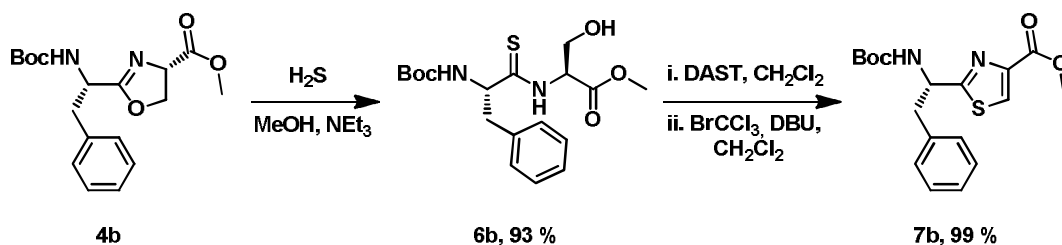


Figura 3.17

Para la tiólisis de la oxazolona, se encuentra descrita la posibilidad de racemización sobre el carbono  $\alpha$  al ciclo durante esta reacción, debido a la alta concentración de base ( $\text{NEt}_3$ ) en el medio. Esta racemización puede ser disminuida utilizando menores tiempos de reacción.<sup>35</sup> En la Figura 3.18 se detalla el intermedio formado en la reacción mediante un equilibrio con el doble enlace exocíclico que se encuentra favorecido en este tipo de sistemas. Si bien puede generarse racemización también sobre el carbono 4 por un mecanismo de simple abstracción de protón (debido a que la carga generada puede estabilizarse dentro del anillo) no nos será de importancia ya que como se detalla en el esquema, ese centro quiral se pierde en el oxazol final.

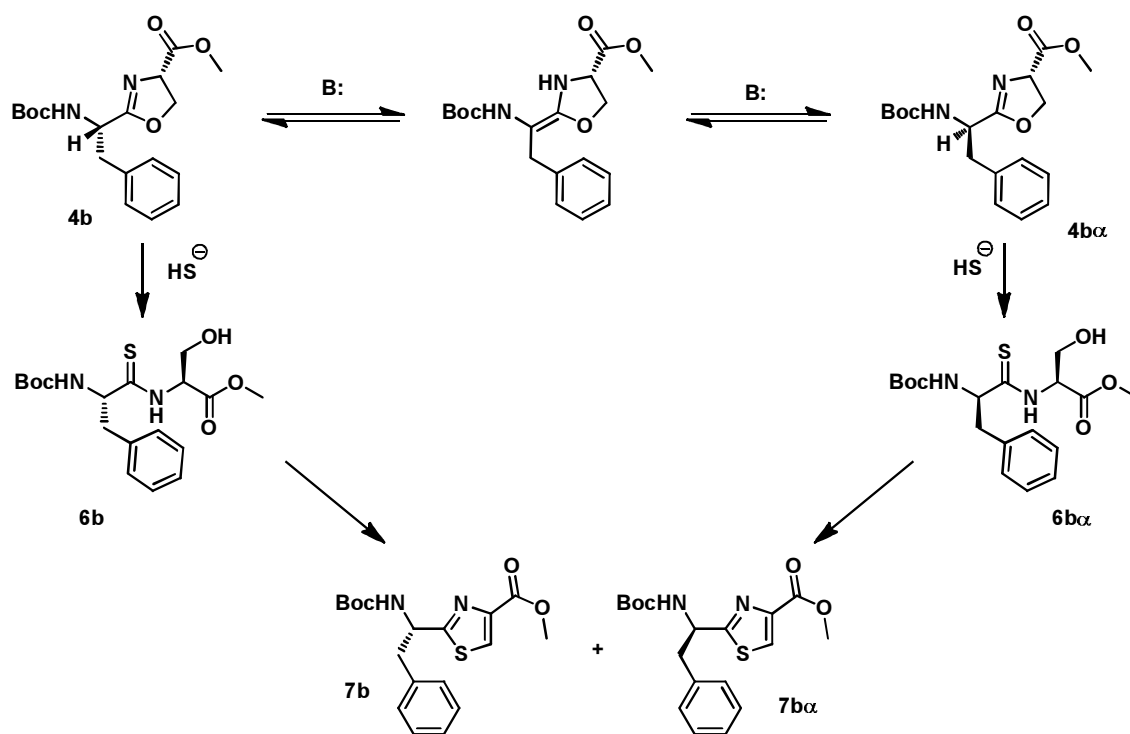
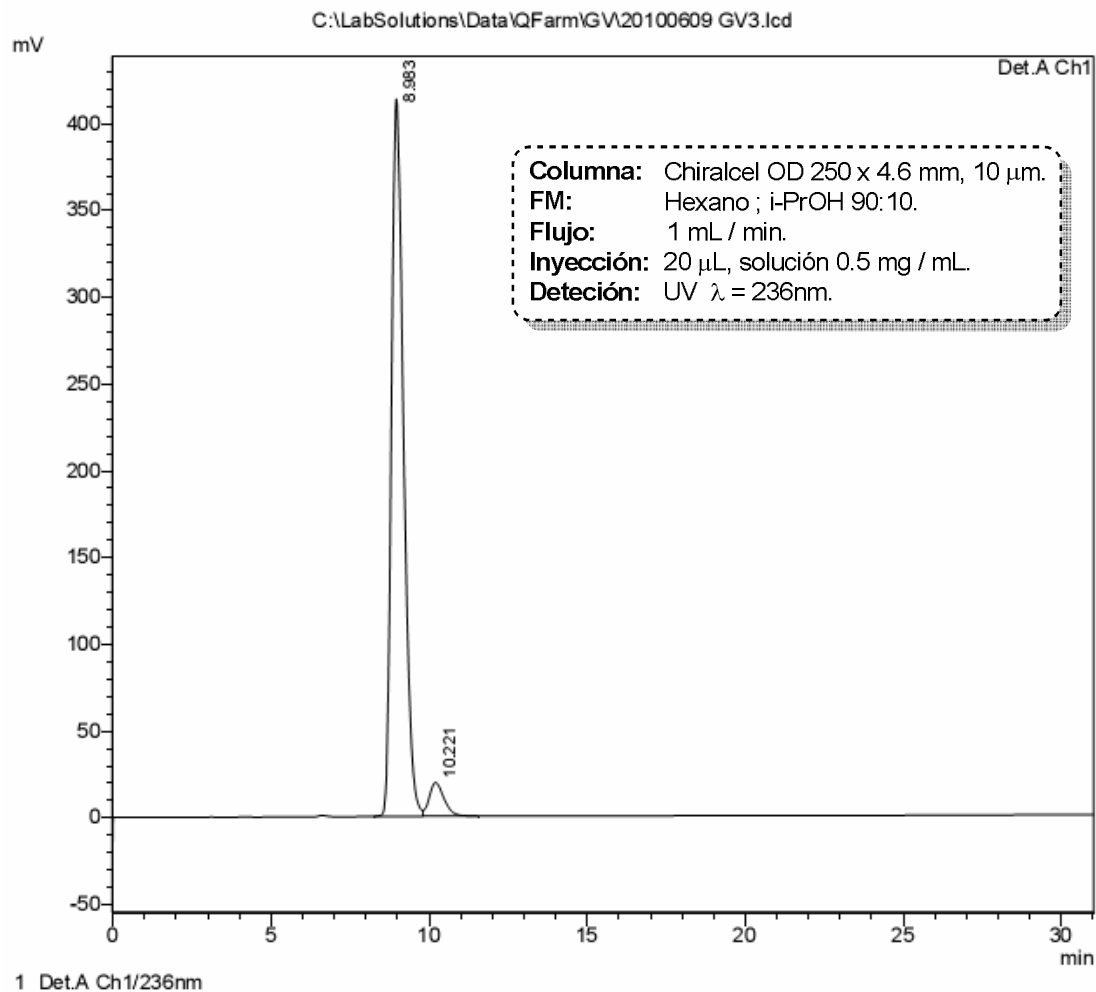


Figura 3.18

Para determinar el grado de racemización de la reacción se analizó el compuesto **7b** por HPLC quiral, utilizando una columna Chiralcel OD en las condiciones descritas en la Figura 3.19. En este cromatograma se puede ver un pico mayoritario que corresponde al compuesto **7b** únicamente con un tiempo de retención de 8.983 minutos. El pico correspondiente a 10.221 minutos posee un espectro de UV, comparable al compuesto **7b** y considerando que por  $^1\text{H}$ -RMN no se aprecian impurezas de consideración en este compuesto, no sería descabellado asumir que esta señal sea producto del compuesto isomerizado **7b $\alpha$** . Estos resultados nos indican que hay apenas un 5% del enantiómero isomerizado, para un tiempo de reacción en la tiólisis de 24 horas.



SPD-20A Ch1 236nm

PeakTable

Peak#	Name	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1		8.983	10989486	413366	94.568	95.504
2		10.221	631183	19460	5.432	4.496
Total			11620670	432826	100.000	100.000

Figura 3.19

De esta manera continuamos con los dipéptidos de glicina y de isoleucina. Los resultados para el caso de la glicina, arrojaron rendimientos moderados para los dos pasos de reacción. Sin embargo, para el caso de la isoleucina, en la tiólisis no se obtuvo la tioamida, sino una mezcla de oxazolininas racemizadas. Esto puede deberse a una incorrecta saturación del medio con  $H_2S$ , lo que llevó a la no conversión del producto. La falta de tiempo, nos impidió repetir este ensayo. Los resultados obtenidos se detallan en la Figura 3.20.

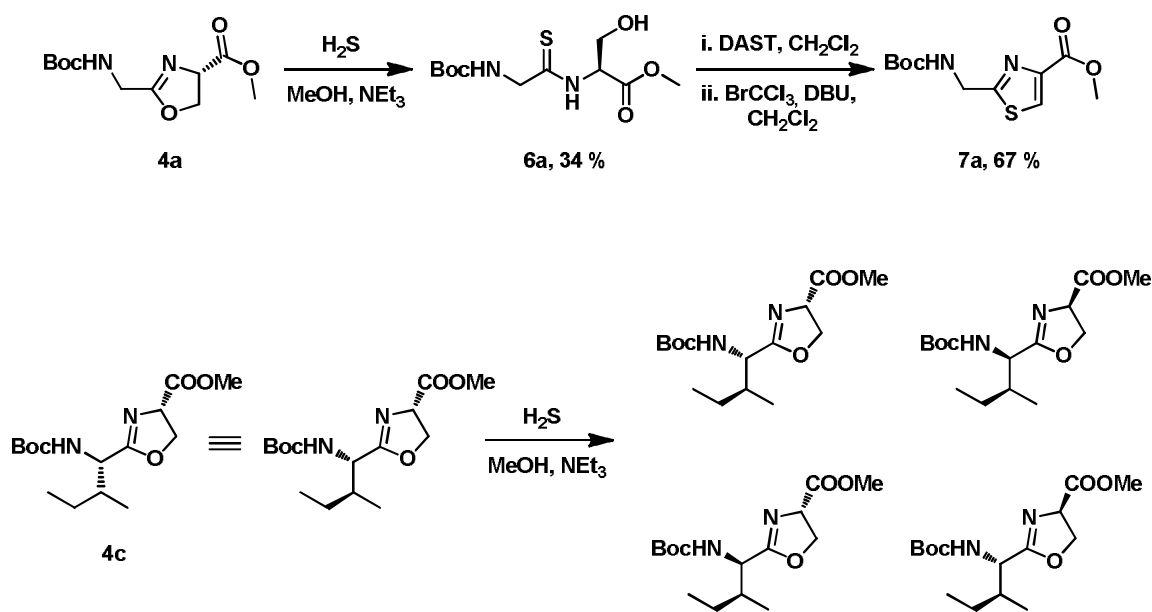


Figura 3.20

### 3.4 Funcionalización con Azidas.

El siguiente paso es introducir la función azida en los bloques para ser utilizados posteriormente en el acoplamiento con los bloques B. Una opción que nos planteamos al iniciar este estudio, es determinar si es conveniente introducir la azida desde el principio de la síntesis (sobre los aminoácidos de partida) o al final de la misma (sobre los oxazoles o tiazoles). Para probar el primer caso, decidimos realizar un ensayo sencillo a partir del ácido bromoacético (**11a**). Mediante una sustitución nucleofílica con  $\text{NaN}_3$ , se pudo acceder al compuesto **8a**, análogo de la glicina con azida. Como se muestra en la Figura 3.21, si bien es posible formar el dipéptido **13a**, al someterlo a las condiciones para formar el oxazol, este descompone.

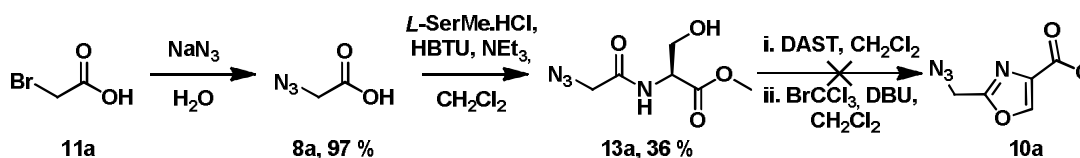


Figura 3.21

A partir de estos resultados, decidimos introducir la azida sobre el oxazol o tiazol ya formado. Para eso, decidimos probar las estrategias de Wong y de Ye descritas anteriormente. Realizamos los ensayos para esta metodología con fenilalanina, debido a su bajo costo y fácil acceso. Sin embargo, nuestros intentos con la metodología de Wong, no dieron buenos resultados. Todos los ensayos que intentamos con esta metodología no nos permitieron obtener el producto de interés.

Por otro lado, bajo las condiciones reportadas por Ye, utilizando también fenilalanina, si logramos obtener el producto de interés en un rendimiento moderado (43 %). En la Figura 3.22 se comparan los resultados obtenidos por las dos metodologías.

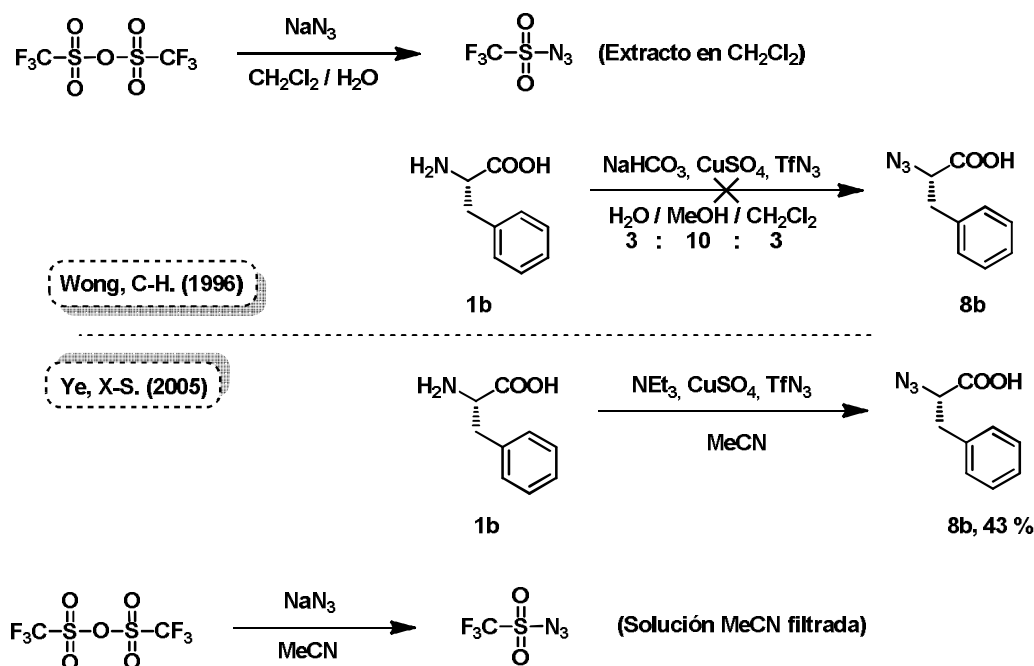


Figura 3.22

A partir de estos resultados, aplicamos esta reacción sobre uno de los oxazoles generados (**5b**), previa desprotección del grupo Boc con un medio ácido anhidro, que puede ser tanto TFA o HCl en dioxano, logrando la azida correspondiente **10b** en un rendimiento bueno (Figura 3.23). De igual manera, la limitante de no poder aislar el TfN<sub>3</sub>, ni de verificar su formación antes de utilizarlo así como la baja reproducibilidad de los resultados obtenidos (los rendimientos oscilan entre 27 – 43 % para dos pasos de reacción en los casos en los que se logra obtener el producto) nos llevaron a la búsqueda de otras opciones.

Encontramos una alternativa con la metodología de Goddard-Borger,<sup>47</sup> la cual utiliza una imidazol sulfonilazida en lugar del TfN<sub>3</sub> como reactivo. Según se describe, el grupo sulfonil imidazol, posee una reactividad similar a la del trifluorometansulfonilo, pudiendo utilizarse igualmente como un buen grupo saliente.<sup>48</sup> Por otro lado este reactivo presenta muchas ventajas sobre el TfN<sub>3</sub> que veníamos utilizando, ya que se puede preparar mediante una metodología sintética muy sencilla, obteniendo un producto aislable y relativamente estable, cuyo clorhidrato (**9**), un sólido cristalino, es fácilmente almacenable en condiciones de laboratorio. Este puede ser producido a partir de reactivos de bajo costo (en contraposición al anhídrido triflico) y en general es mucho más estable y seguro en su manipulación que el TfN<sub>3</sub>

<sup>47</sup> Goddard-Borger, E.D.; Stick, R.V. "An efficient, inexpensive, and shelf-stable diazotransfer reagent: Imidazole-1-sulfonyl azide hydrochloride" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797-3800.

<sup>48</sup> Vatele, J-M.; Hanessian, S. "Design and reactivity of organic functional groups – preparation and nucleophilic displacement reactions of imidazole-1-sulfonates (imidazilates)" *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10557-10568.

que debía ser mantenido en solución por su potencialidad como explosivo. Este nuevo reactivo fue sometido por el grupo de Goddard-Borger a test de impacto y moliendas no obteniendo problemas de explosiones. Únicamente muestra una reacción altamente exotérmica por encima de su punto de fusión (80 °C) y descomposición violenta al superar los 150 °C, por lo que es recomendable su uso a temperaturas bajas.

Este reactivo se produce a partir de cloruro de sulfurilo, mediante dos sustituciones: una con azida y otra con imidazol. Una limitante con la que nos encontramos es que el cloruro de sulfurilo no puede ser conseguido comercialmente en Uruguay. Sin embargo, durante una pasantía en el IUBO-AG, Tenerife, España, se pudo sintetizar una buena cantidad del compuesto **9** (30 g, 70 %), el cual pudo ser almacenado por un período de 3 años en buenas condiciones. Una vez preparado el reactivo, se utilizó en el oxazol **5b** obteniendo la azida con un mejor rendimiento que el obtenido con el  $\text{TfN}_3$  y mejorando la reproducibilidad en ensayos posteriores además de depender de una manipulación más sencilla (Figura 3.23).

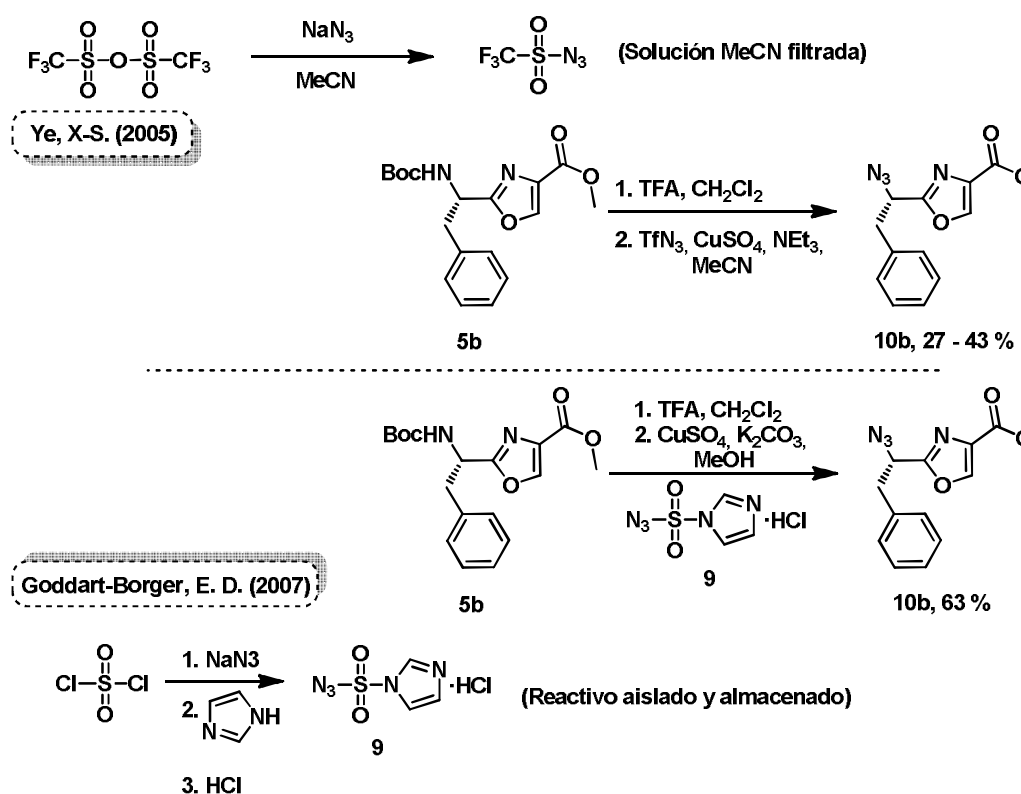


Figura 3.23

Trabajando sobre esta metodología, probamos otro procedimiento para la desprotección del grupo Boc, cambiando el TFA por HCl en dioxano. De esta manera, pudimos omitir el paso de la extracción con  $\text{NaHCO}_3$  sat., necesario para eliminar el exceso de TFA y mediante el uso de rotavapor se elimina el exceso de HCl y dioxano. De esta manera se obtiene directamente el compuesto desprotegido como clorhidrato. Este a su vez, puede usarse directamente con el reactivo **9** para obtener la azida correspondiente (Figura 3.24).

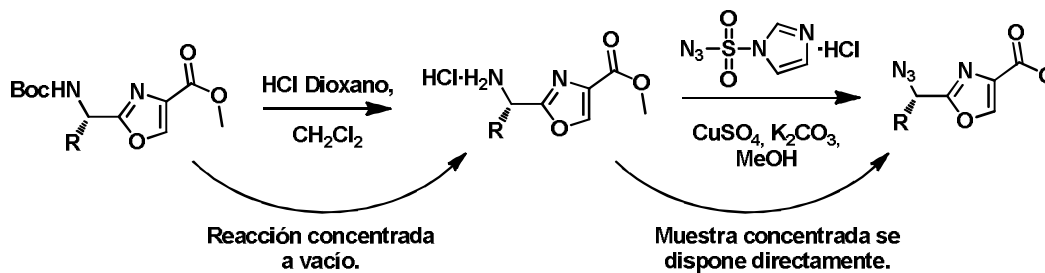


Figura 3.24

Utilizando esta metodología, realizamos la síntesis de las distintas azidas a partir de los oxazoles y tiazoles obtenidos previamente. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 3.25.

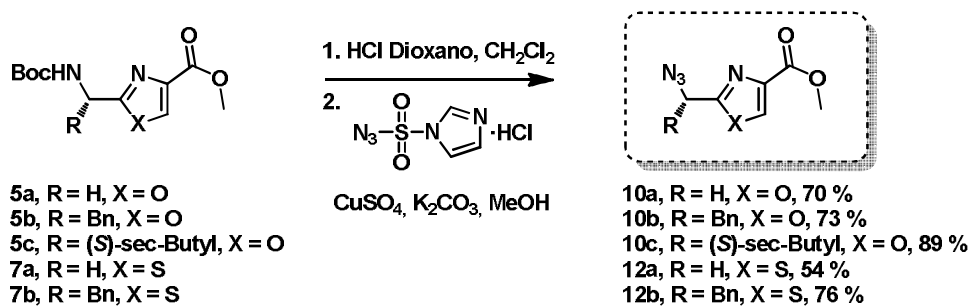


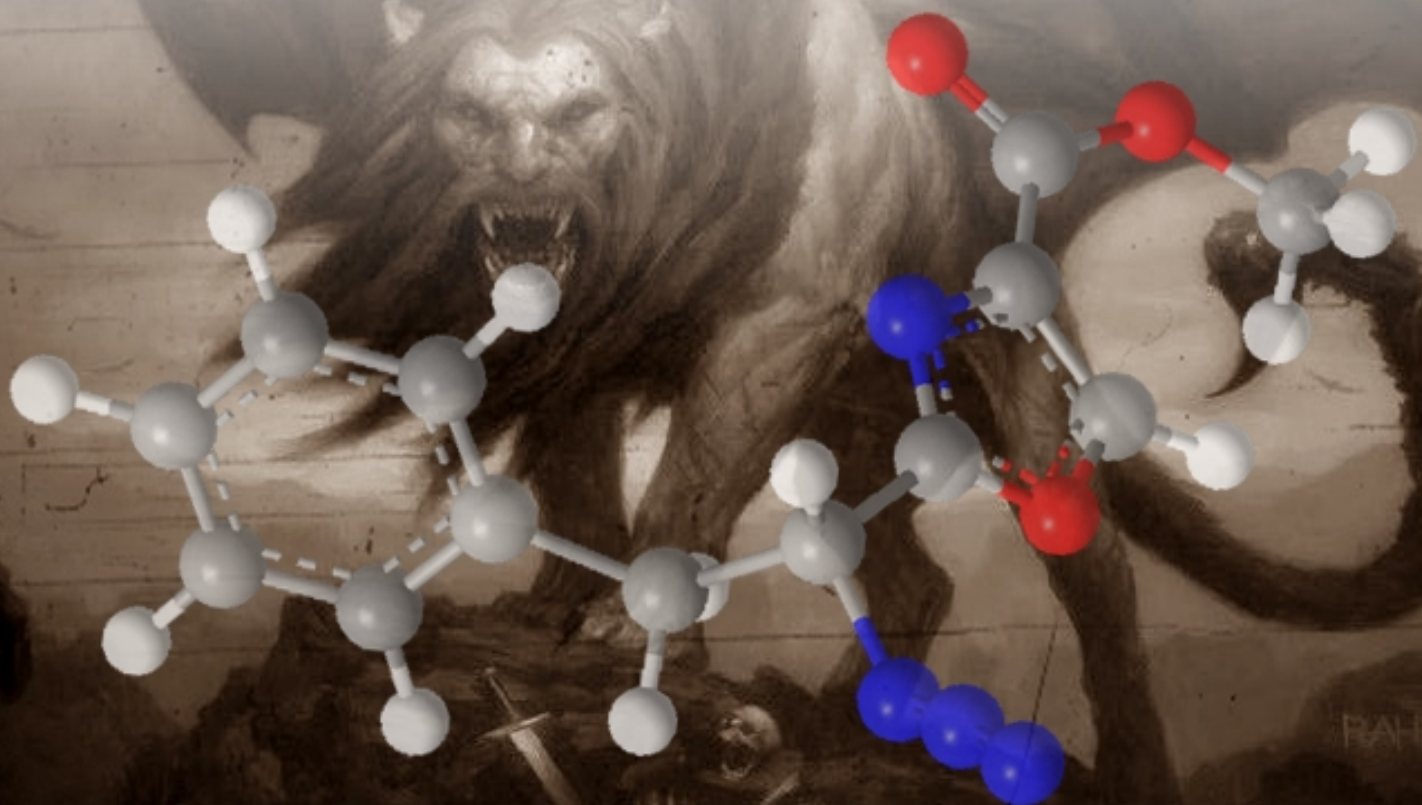
Figura 3.25



## Parte 3

### *Síntesis de los Bloques A* *Parte experimental*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*





### 3. Síntesis de los Bloques A.

#### Parte Experimental.

##### 3.1 Consideraciones generales (aplican a todas las partes experimentales).

###### Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros Bruker Avance 400 y Avance 500 MHz, en los solventes deuterados que se indican en cada caso. Los desplazamientos químicos se informan en ppm tomando como referencia la señal residual del disolvente o tetrametilsilano.

###### Infrarrojo.

Los espectros IR se realizaron en un espectrofotómetro FT-IR 8101A Shimadzu en film sobre pastilla de NaCl o en un espectrofotómetro Bruker IFS 55 también en film sobre pastilla de NaCl.

###### Espectrometría de Masas.

Las medidas de masa de alta resolución (HRMS) fueron realizadas en un espectrómetro de masas MicroOTOF-Q (Bruker Daltonics) con ionización por electrospray (ESI) o en un espectrofotómetro Fisons Instruments VG Autospec, con ionización por bombardeo de átomos rápidos (FAB) usando como matriz alcohol 3-nitrobencílico.

###### Punto de fusión.

Los puntos de fusión fueron realizados en un aparato de punto de fusión Fischer-Johns de Fischer Scientific Comp.

###### Cromatografía.

El seguimiento de las reacciones y columnas cromatográficas, fue realizado por TLC usando placas de Sílica Gel 60 F<sub>254</sub> (Macherey-Nagel o Merck). La detección se realizó por luz UV ( $\lambda = 254$  nm), vapores de I<sub>2</sub> o reveladores irreversibles mediante inmersión o pulverización y posterior calentamiento. Los reveladores utilizados son: *p*-hidroxibenzaldehído (etanol:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:PHB 95:4:1); ácido fosfomolibdico (solución 10 % en EtOH); molibdato de amonio cérico (solución molibdato de amonio 5 %, sulfato de cerio 1 % en H<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 9:1); ninhidrina (solución 5 % en BuOH).

La purificación en columna cromatográfica se realizó con sílica gel "flash" (Merck grado 60, 230-400 mesh) como fase estacionaria.

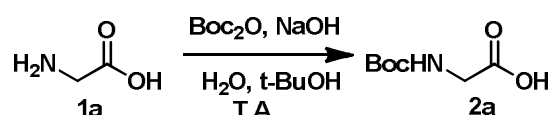
Para la cromatografía en HPLC se utilizó un equipo Shimadzu con sistema binario de bombas LC-10, detector de  $\lambda$  variable y horno de columna con la columna correspondiente.

Disolventes y reactivos.

Los reactivos utilizados fueron obtenidos de distintas fuentes comerciales y utilizados directamente. Los disolventes anhidros fueron destilados previamente y luego secados según lo descrito en bibliografía.<sup>49</sup>

### 3.2 Procedimientos sintéticos.

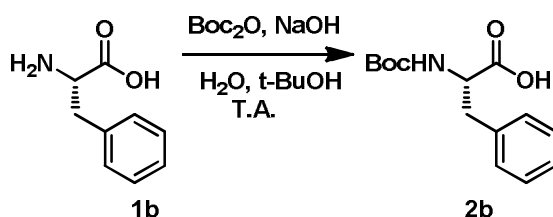
Compuesto **2a**



Se dispersó glicina (5.00 g, 66.6 mmol) en H<sub>2</sub>O (50 mL) y se colocó el balón de reacción en un baño de agua. Se disolvió NaOH (4.00 g, 99.9 mmol) en la mezcla lentamente formándose una solución. Se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (15.99 g, 73.3 mmol) a la reacción disuelto en *t*-BuOH (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *t*-BuOH, se llevó a baño de hielo y se ajustó a pH 2-3 con HCl 6 M. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada, y concentrada a presión reducida para obtener el producto **2a** (11.48 g, 65.5 mmol, 98 %) como un sólido blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  a) 8.91 (br s, 1 H), 6.84 (s, 1 H, NH), 3.91 (d, 2 H,  $J$  = 4.4 Hz), 1.46 (s, 9 H); b) 8.91 (br s, 1 H), 5.11 (s, 1 H, NH), 3.97 (d, 2 H,  $J$  = 5.4 Hz), 1.46 (s, 9 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  a) 173.9, 157.2, 81.7, 43.4, 28.3; b) 174.8, 157.2, 80.5, 42.2, 28.3 ppm; TLC (AcOEt:AcOH 100:2) R<sub>f</sub> = 0.71.

Compuesto **2b**



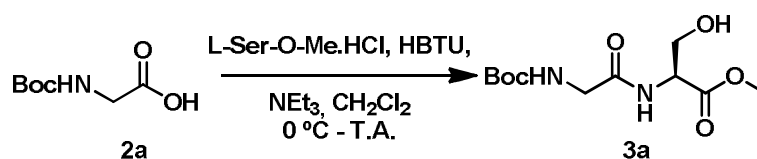
Se dispersó L-fenilalanina (4.96 g, 30.0 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 mL) y se colocó el balón de reacción en un baño de agua. Se disolvió NaOH (1.80 g, 45.0 mmol) en la mezcla lentamente formándose una solución. Se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (7.20 g, 33.0 mmol) a la reacción disuelto en *t*-BuOH (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *t*-BuOH, se llevó a baño de hielo y se ajustó a pH 1-2 con HCl cc. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), se secó

<sup>49</sup> Perrin, D.; Amarengo, W. "Purification of Laboratory Chemicals" Pergamon Press, Oxford, 1988.

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró, y concentró a presión reducida para obtener el producto **2b** (7.93 g, 29.9 mmol, 99 %) como un sólido blanco:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ a) 9.66 (br s, 1 H), 7.32-7.27 (m, 3 H), 7.19-7.18 (m, 2 H), 4.97 (d, 1 H, *J* = 6.6 Hz, NH), 4.62 (m, 1 H), 3.22-3.17 (m, 1 H), 3.08 (dd, 1 H, *J* = 13.8, 6.4 Hz), 1.42 (s, 9 H); b) 9.66 (br s, 1 H), 7.32-7.27 (m, 3 H), 7.19-7.18 (m, 2 H), 6.51 (br s, 1 H, NH), 4.41 (m, 1 H), 3.22-3.17 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 1.28 (s, 9 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ a) 176.5, 155.3, 135.8, 129.4, 128.6, 127.1, 80.3, 54.2, 37.8, 28.3; b) 176.0, 156.4, 136.5, 129.5, 128.6, 126.9, 81.5, 56.0, 39.3, 28.0 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.66.

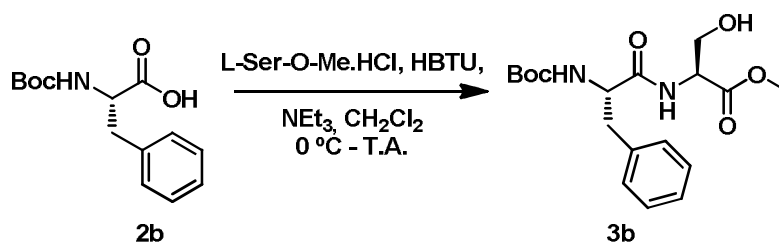
### Compuesto **3a**



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se dispersaron Boc-NH-Gly (**2a**) (5.00 g, 28.54 mmol) y L-Ser-O-Me·HCl (4.44 g, 28.54 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (77 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C y se agregó NEt<sub>3</sub> (8.35 mL, 59.94 mmol) formándose una mezcla espesa que se dejó agitar a T.A. A los 15 minutos se agregó el HBTU (11.91 g, 31.40 mmol). Cuando la reacción se completó por TLC, se lavó el crudo de reacción con HCl 1 M (25 mL). Se lavó la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 mL) apareciendo un precipitado en la fase orgánica. Se filtró el precipitado por Celite, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró, y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt) para obtener el producto **3a** (7.29 g, 26.38 mmol, 92 %) como un aceite amarillo:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, NH), 5.49 (br s, 1 H, NH), 4.66 (ddd, 1 H, *J* = 6.8, 3.1, 3.1 Hz), 3.95 (m, 2 H), 3.85 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 3.79 (s, 3 H), 1.45 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8, 170.1, 156.4, 80.5, 62.6, 54.7, 52.7, 44.1, 28.2 ppm; **TLC** (AcOEt:AcOH 100:2) R<sub>f</sub> = 0.38.

### Compuesto **3b**

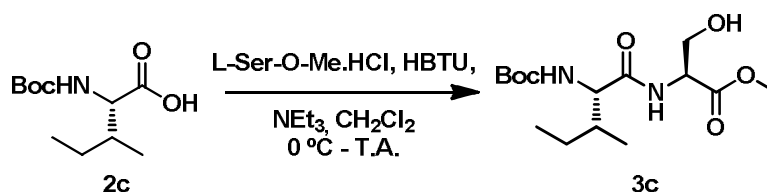


En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se dispersaron Boc-NH-L-Phe (**2b**) (1.04 g, 3.91 mmol) y L-Ser-O-Me·HCl (0.65 g, 4.15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C y se agregó NEt<sub>3</sub> (1.05 mL, 7.54 mmol). A los 15 minutos se agregó HBTU (1.58 g, 4.15 mmol). Se agitó por 15 minutos a esa temperatura y se dejó llegar a T.A. Cuando la reacción se completó por TLC, se filtró el precipitado formado y se concentró a vacío. Se disolvió el crudo en CHCl<sub>3</sub> (10 mL) y se filtró el precipitado formado por Celite, lavándolo con porciones de CHCl<sub>3</sub>. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **3b** (1.41 g, 3.84 mmol, 98 %) como un sólido blanco:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.26-7.20 (m, 3 H), 7.02 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz, NH), 5.21 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, NH), 4.61 (ddd, 1 H, *J* = 6.8, 3.2, 3.2 Hz), 4.39 (ddd, 1

H,  $J = 6.9, 6.9, 6.9$  Hz), 3.91 (bs, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.33 (bs, 1 H, OH), 3.13 (dd, 1 H,  $J = 13.0, 6.9$  Hz), 3.02 (dd, 1H, 13.8, 7.8 Hz), 1.39 (s, 9 H) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 170.7, 155.9, 136.6, 129.4, 128.8, 127.1, 80.7, 62.8, 56.1, 55.0, 52.8, 38.2, 28.3 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 60:40)  $R_f = 0.35$ .

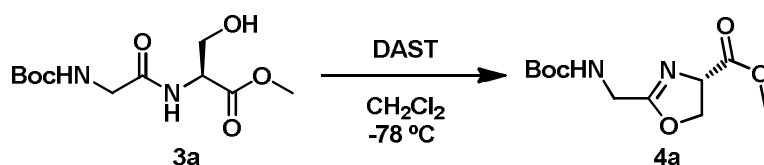
## Compuesto 3c



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se dispersaron Boc-NH-L-Ile (200.0 mg, 0.86 mmol) y L-Ser-O-Me·HCl (161.4 mg, 1.04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). Se lleva la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  y se agrega  $\text{NEt}_3$  (0.24 mL, 1.73 mmol). A los 15 minutos se agregó HBTU (360.8 mg, 0.95 mmol, 1.1 eq). Se agitó por 15 minutos a esa temperatura y se dejó llegar a T.A. Cuando la reacción se completó por TLC, se filtró el precipitado formado y se concentró a presión reducida. Se agregó HCl 1 M (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 70:30) para obtener el producto impuro con TMU. El producto se concentró a presión reducida y se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (10 mL). Se filtró por Celite, lavándolo con porciones de  $\text{CHCl}_3$ . Se concentró el disolvente a presión reducida para obtener el producto **3c** (229.9 mg, 0.69 mmol, 80 %) como un aceite amarillento:

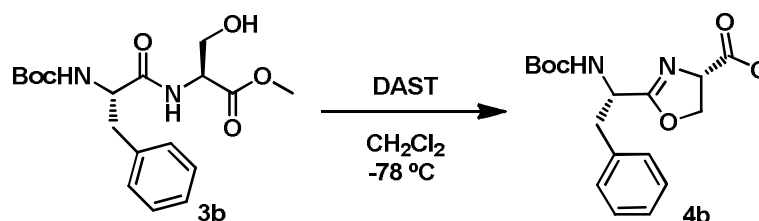
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, NH), 5.35 (d, 1 H,  $J = 7.6$  Hz, NH), 4.69 (ddd, 1 H,  $J = 7.3, 3.4, 3.4$  Hz), 4.00-3.90 (m, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.38 (bs, 1 H, OH), 1.83 (m, 1 H), 1.56 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.16 (m, 1 H), 0.97 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz), 0.91 (t, 3 H,  $J = 7.4$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.3, 170.9, 156.4, 80.3, 62.8, 59.6, 54.8, 52.7, 37.3, 28.4, 24.9, 15.5, 11.3 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 70:30)  $R_f = 0.46$ .

## Compuesto 4a



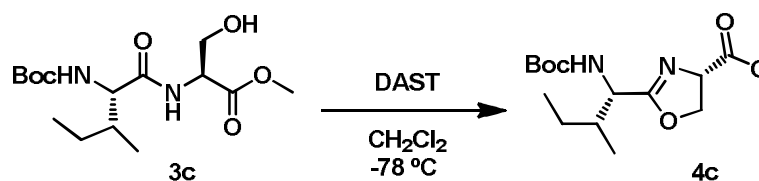
En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el dipéptido Boc-NH-Gly-L-Ser-O-Me (**3a**) (500.0 mg, 1.81 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). Se llevó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  y se agregó DAST (0.26 mL, 1.99 mmol). Cuando la reacción se completó por TLC, se dejó llegar a T.A. y se agregó una punta de espátula de  $\text{NaHCO}_3$ . Se agregó  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 70:30) para obtener el producto **4a** (267.2 mg, 1.03 mmol, 57 %) como un aceite amarillo:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.20 (bs, 1 H, NH), 4.80-4.75 (m, 1 H) 4.57 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 8.4$  Hz), 4.50 (dd, 1 H,  $J = 10.6, 8.8$  Hz), 4.07-3.92 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.3, 167.7, 155.6, 80.1, 70.2, 67.8, 52.9, 38.1, 28.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3363, 2980, 2935, 1735, 1701, 1687, 1525, 1367, 1274, 1251, 1166, 1055, 950, 862, 736  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  281.11079, encontrado 281.11139; **TLC** (AcOEt:EP 80:20)  $R_f = 0.45$ .

Compuesto **4b**

En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el dipéptido Boc-NH-L-Phe-L-Ser-O-Me (**3b**) (2.92 g, 8.80 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (70 mL). Se llevó la mezcla a  $-50\text{ }^\circ C$  (menores temperaturas llevan a la gelificación de la mezcla) y se agregó DAST (1.16 mL, 8.80 mmol) por un período de 5 minutos mientras se dejaba llegar la mezcla a  $-78\text{ }^\circ C$ . Cuando la reacción se completó por TLC, se dejó llegar a T.A. y se agregó una punta de espátula de  $NaHCO_3$ . Se agregó  $H_2O$  (30 mL) y  $NaHCO_3$  sat. (15 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **4b** (2.01 g, 6.40 mmol, 73 %) como un sólido amarillo:

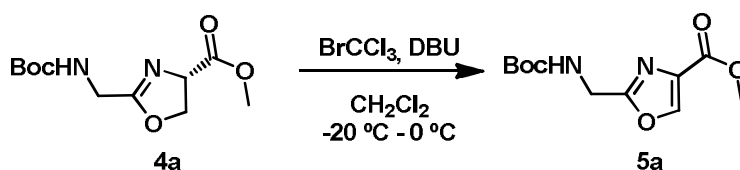
$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.23 (d, 1 H, NH), 4.76 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 1.84 (br s, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.15 (m, 1 H), 0.92 (m, 6 H) ppm;  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.5, 170.2, 155.5, 79.8, 70.1, 67.7, 53.2, 52.8, 38.7, 28.4, 24.9, 15.2, 11.8 ppm; IR (NaCl, film) 3385, 3267, 2968, 2877, 1743, 1712, 1658, 1506, 1456, 1356, 1203, 1008, 983, 871, 756  $cm^{-1}$ ; HRMS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd  $C_{18}H_{25}N_2O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 349.17580, encontrado 349.17894; PF  $59.0 - 61.0\text{ }^\circ C$ ; TLC (AcOEt:EP 50:50) Rf = 0.48.

Compuesto **4c**

En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el dipéptido Boc-NH-L-Ile-L-Ser-O-Me (**3c**) (1.41 g, 3.85 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (25 mL). Se llevó la mezcla a  $-50\text{ }^\circ C$  (menores temperaturas llevan a la gelificación de la mezcla) y se agregó DAST (0.51 mL, 3.85 mmol) por un período de 5 minutos mientras se dejaba llegar la mezcla a  $-78\text{ }^\circ C$ . Cuando la reacción se completó por TLC, se dejó llegar a T.A. y se agregó una punta de espátula de  $NaHCO_3$ . Se agregó  $H_2O$  (10 mL) y  $NaHCO_3$  sat. (5 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **4c** (1.08 g, 3.10 mmol, 81 %) como un aceite amarillo pálido:

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29-7.20 (m, 3 H), 7.12-7.10 (m, 2 H), 5.17 (d, 1 H,  $J$  = 8.3 Hz, NH), 4.74-4.70 (m, 2 H), 4.60 (dd, 1 H,  $J$  = 8.2, 8.2 Hz), 4.45 (dd, 1 H,  $J$  = 10.5, 8.7 Hz), 3.74 (s, 3 H), 3.14 (dd, 1 H,  $J$  = 13.7, 5.7 Hz), 3.04 (dd, 1 H,  $J$  = 13.7, 5.5 Hz), 1.41 (s, 9 H) ppm;  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.0, 169.4, 155.0, 135.8, 129.7, 128.4, 126.9, 79.9, 70.1, 67.9, 52.8, 49.7, 38.9, 28.4 ppm; IR (NaCl, film) 3323, 3030, 2978, 2933, 1739, 1705, 1687, 1496, 1392, 1367, 1166, 1053, 756, 702  $cm^{-1}$ ; HRMS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd  $C_{15}H_{26}N_2O_5Na$  [M+Na]<sup>+</sup> 337.17339, encontrado 337.17282; TLC (AcOEt:EP 60:40) Rf = 0.60.

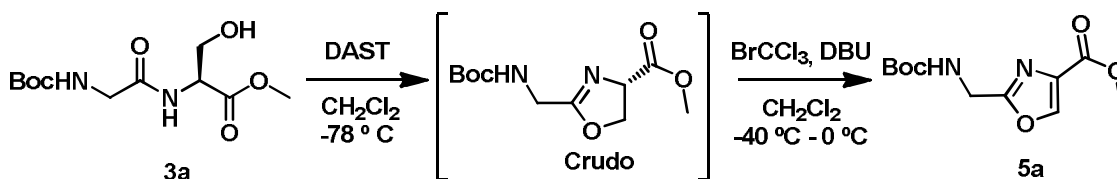
Compuesto **5a**, método A



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió la oxazolina **4a** (232.4 mg, 0.9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL). Se llevó la mezcla a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó DBU (0.49 mL, 3.26 mmol) dejando alcanzar  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A los 20 minutos se agregó  $BrCCl_3$  (0.32 mL, 3.26 mmol) dejando llegar a T.A. Cuando la reacción se completó por TLC, se agregó  $NaHCO_3$  sat. (25 mL) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 mL). Se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **5a** (136.9 mg, 0.53 mmol, 59 %) como un sólido blanco:

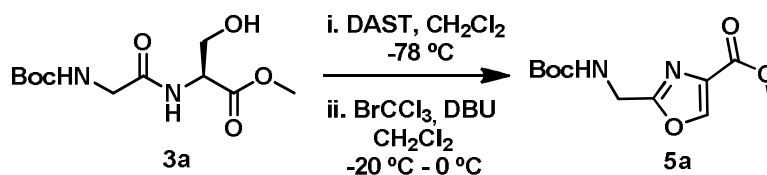
$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1 H), 5.39 (t, 1 H,  $J = 5.8$  Hz, NH), 4.50 (d, 2 H,  $J = 5.8$  Hz), 3.92 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H) ppm;  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  162.4, 161.5, 155.6, 144.3, 133.3, 80.3, 52.3, 37.9, 28.3 ppm; IR (NaCl, film) 3346, 2978, 2933, 1718, 1701, 1589, 1438, 1367, 1323, 1276, 1251, 1168, 1145, 1111, 1053, 1001, 937, 862, 806, 769  $cm^{-1}$ ; HRMS ( $ES^+$ )  $m/z$  calcd  $C_{11}H_{16}N_2O_5Na$   $[M+Na]^+$  279.09514, encontrado 279.09687; PF  $70.5 - 72.0\text{ }^\circ\text{C}$ ; TLC (AcOEt:EP 80:20)  $R_f = 0.65$ .

Compuesto **5a**, método B



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el dipéptido Boc-NH-Gly-L-Ser-O-Me (**3a**) (94.0 mg, 0.34 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL). Se llevó la mezcla a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó DAST (0.05 mL, 0.37 mmol). Cuando por TLC se consumió totalmente el dipéptido, se agregó una punta de espátula de  $NaHCO_3$  y se dejó llegar a T.A. Se agregó  $H_2O$  (10 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 10 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el crudo de la reacción anterior en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) y se llevó a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Se goteó DBU (0.18 mL, 1.22 mmol) y 25 minutos después a  $0\text{ }^\circ\text{C}$   $BrCCl_3$  (0.12 mL, 1.22 mmol) dejando llegar a T.A. Cuando la reacción se completó por TLC, se agregó  $NaHCO_3$  sat. (10 mL) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). Se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **5a** (55.4 mg, 0.22 mmol, 64 %) como un sólido blanco.

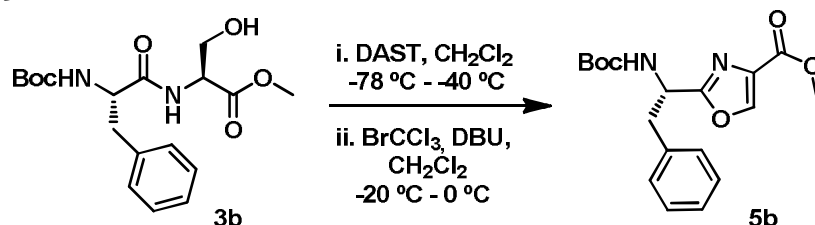
Compuesto **5a**, método C



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el dipéptido Boc-NH-Gly-L-Ser-O-Me (**3a**) (500.0 mg, 1.81 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 mL). Se llevó la mezcla a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó DAST (0.26

mL, 1.99 mmol) dejando alcanzar  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cuando por TLC se consumió totalmente el dipéptido, se goteó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  DBU (0.97 mL, 6.51 mmol) y 25 minutos después a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  el  $\text{BrCCl}_3$  (0.64 mL, 6.51 mmol) dejando llegar a T.A. Cuando la reacción se completó por TLC, se agregó  $\text{NaHCO}_3$  sat. (30 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL). Se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  ( $\text{AcOEt}:\text{EP}$  60:40) para obtener el producto **5a** (296.9 mg, 1.15 mmol, 64 %) como un sólido blanco.

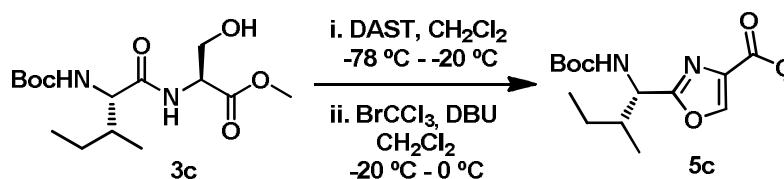
### Compuesto **5b**



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el dipéptido Boc-NH-L-Phe-L-Ser-O-Me (**3b**) (200.0 mg, 0.55 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Se llevó la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la muestra gelificó y se agregó DAST (0.08 mL, 0.60 mmol) dejando alcanzar  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cuando por TLC se consumió totalmente el dipéptido, se goteó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  DBU (0.29 mL, 1.97 mmol) y 15 minutos después el  $\text{BrCCl}_3$  (0.19 mL, 1.97 mmol) dejando llegar a T.A. Cuando la reacción se completó por TLC, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). Se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  ( $\text{AcOEt}:\text{EP}$  40:60) para obtener el producto **5b** (173.6 mg, 0.50 mmol, 92 %) como un sólido blanco:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (s, 1 H), 7.26-7.19 (m, 3 H), 7.03 (m, 2 H), 5.26-5.18 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.27-3.16 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 161.6, 154.9, 144.0, 135.7, 133.3, 129.3, 128.7, 127.2, 80.3, 52.4, 50.2, 40.4, 28.3 ppm; **IR** (NaCl, film) 3360, 3180, 2978, 1734, 1689, 1585, 1519, 1440, 1367, 1330, 1265, 1251, 1170, 1109, 1049, 1002, 767, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  347.16015, encontrado 347.16178; **PF** 112.0 – 113.5  $^{\circ}\text{C}$ ; **TLC** ( $\text{AcOEt}:\text{EP}$  60:40)  $R_f$  = 0.68.

### Compuesto **5c**

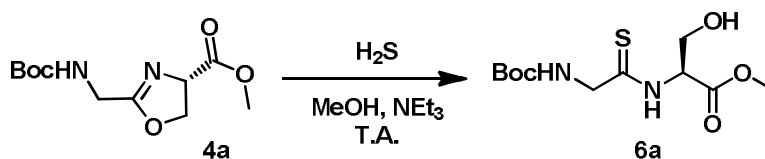


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el dipéptido Boc-NH-L-Ile-L-Ser-O-Me (**3c**) (190.0 mg, 0.57 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Se llevó la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agregó DAST (0.08 mL, 0.63 mmol) dejando alcanzar  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cuando por TLC se consumió totalmente el dipéptido, se goteó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  el  $\text{BrCCl}_3$  (0.20 mL, 2.06 mmol) y 25 minutos después a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  el DBU (0.31 mL, 2.06 mmol) dejando llegar a T.A. Cuando se verificó la desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  ( $\text{AcOEt}:\text{EP}$  40:60) para obtener el producto **5c** (156.4 mg, 0.50 mmol, 88 %) como un sólido blanco:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1 H), 5.33 (d, 1 H,  $J$  = 9.2 Hz, NH), 4.87 (dd, 1 H,  $J$  = 9.2, 6.0 Hz), 3.92 (s, 3 H), 1.94 (m, 1 H), 1.43 (s, 10 H), 1.17 (m, 1 H), 0.91 (t, 3 H,  $J$  = 7.4 Hz), 0.87 (d, 3 H,  $J$  = 6.8 Hz) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.2, 161.7, 155.3, 143.9, 133.2, 80.1, 53.4, 52.3, 39.5, 28.3, 25.1, 15.2, 11.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3348, 3153, 2968, 2933, 2879, 1743, 1716, 1583, 1521, 1458, 1367, 1325, 1249, 1168, 1109, 1002, 871,

773  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  335.1577, encontrado 335.1570; **PF** 119.5 – 120-0  $^\circ\text{C}$ ; **TLC** (AcOEt:EP 50:50)  $R_f$  =0.59.

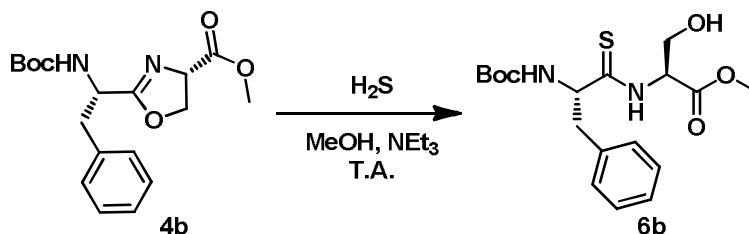
### Compuesto 6a



Se disolvió la oxazolina **4a** (890.0 mg, 3.45 mmol) en una mezcla de MeOH (20 mL) y  $\text{NEt}_3$  (10 mL). Se borboteó a la misma  $\text{H}_2\text{S}$  formado por goteo lento de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cc sobre  $\text{Na}_2\text{S}$  hidrato durante aproximadamente 15 minutos a T.A. Se tapó la reacción y se dejó durante toda la noche. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **6a** (346.4 mg, 1.18 mmol, 34 %) como un aceite amarillento:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 (bs, 1 H, NH), 5.63 (bs, 1 H, NH), 5.24 (bs, 1 H), 4.20 (d, 3 H,  $J$  = 5.8 Hz), 4.06 (bs, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.55 (bs, 1 H, OH), 1.46 (s, 9 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.5, 170.3, 156.6, 81.2, 61.5, 59.7, 53.1, 51.9, 28.3 ppm; **IR** (NaCl, film) 3342, 2978, 1739, 1722, 1705, 1689, 1529, 1408, 1394, 1276, 1247, 1163, 1068, 1024, 975, 931, 858, 761, 736  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  315.09851, encontrado 315.09857; **TLC** (AcOEt:AcOH 100:2)  $R_f$  =0.73.

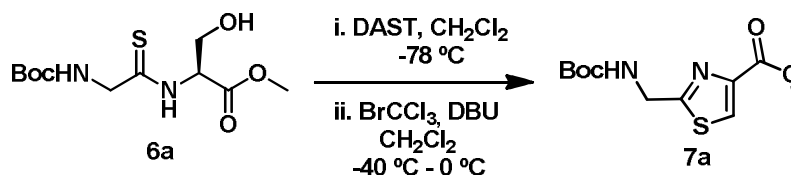
### Compuesto 6b



Se disolvió la oxazolina **4b** (500.0 mg, 1.44 mmol) en una mezcla de MeOH (15 mL) y  $\text{NEt}_3$  (7.5 mL). Se borboteó a la misma  $\text{H}_2\text{S}$  formado por goteo lento de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cc sobre  $\text{Na}_2\text{S}$  hidrato durante aproximadamente 15 minutos a T.A. Se tapó la reacción y se dejó durante toda la noche. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 50:50) para obtener el producto **6b** (512.8 mg, 1.34 mmol, 93 %) como un aceite amarillento:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (br s, 1 H, NH), 7.31-7.28 (m, 2 H), 7.25-7.23 (m, 3 H), 5.34 (br s, 1 H, NH), 5.16 (m, 1 H), 4.66 (ddd, 1 H,  $J$  = 6.8, 6.8, 6.8 Hz), 4.13 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.21-3.10 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H) ppm.

### Compuesto 7a

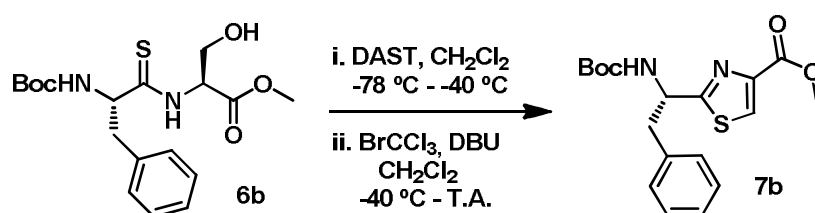


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió la tioamida **6a** (300.0 mg, 1.03 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Se llevó la mezcla a  $-78^\circ\text{C}$  y se agregó DAST (0.14 mL, 1.03 mmol). Cuando

por TLC se consumió totalmente el dipéptido, se goteó a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\text{BrCCl}_3$  (0.36 mL, 3.69 mmol) y 15 minutos después DBU (0.55 mL, 3.69 mmol) dejando llegar a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (5 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **7a** (188.1 mg, 0.69 mmol, 67 %) como un sólido blanco amarillento:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1 H), 5.31 (bs, 1 H, NH), 4.65 (d, 2 H,  $J = 6.2$  Hz), 3.96 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 161.9, 155.8, 146.7, 128.3, 80.8, 52.6, 42.5, 28.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3346, 3118, 2978, 2933, 1720, 1622, 1512, 1456, 1435, 1367, 1319, 1278, 1246, 1166, 1097, 1045, 989, 937, 860, 781, 761, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  295.07230, encontrado 295.07268; **PF** 112.0 – 112.5  $^{\circ}\text{C}$  **TLC** (AcOEt:EP 60:40)  $R_f = 0.37$ .

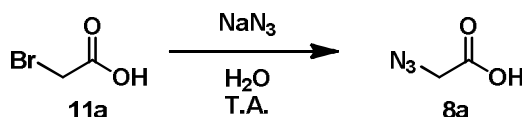
### Compuesto **7b**



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió la tioamida **6b** (490.0 mg, 1.28 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 mL). Se llevó la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agregó DAST (0.19 mL, 1.41 mmol) dejando alcanzar  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Cuando por TLC se consumió totalmente el dipéptido, se goteó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\text{BrCCl}_3$  (0.45 mL, 4.61 mmol) y 15 minutos después DBU (0.69 mL, 4.61 mmol) dejando llegar a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). Se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 30:70) para obtener el producto **7b** (465.1 mg, 1.28 mmol, 99 %) como un sólido blanco amarillento:

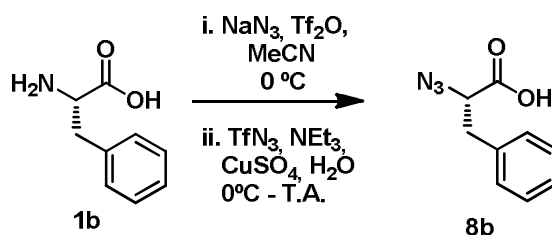
**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1 H), 7.26-7.20 (m, 3 H), 7.10 (m, 2 H), 5.29 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.38-3.27 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 161.9, 155.0, 147.0, 136.2, 129.5, 128.7, 127.6, 127.1, 80.4, 54.0, 52.6, 41.6, 28.3 ppm; **IR** (NaCl, film) 3344, 3028, 2978, 1718, 1707, 1496, 1367, 1246, 1219, 1168, 1095, 1047, 1020, 991, 869, 754, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  385.1192, encontrado 385.1174; **PF** 99.5 – 102.5  $^{\circ}\text{C}$ ; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f = 0.58$ .

### Compuesto **8a**



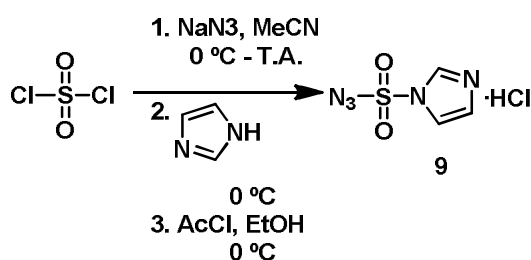
Se disolvió azida de sodio (1.87 g, 28.8 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL). Se agregó ácido bromoacético (2.0 g, 14.4 mmol) y se dejó agitando durante toda la noche a T.A. La mezcla se acidificó a pH 1-2 con HCl cc y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró, y concentró a presión reducida para obtener el producto deseado (1.42 g, 14.0 mmol, 97 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (br s, 1 H), 3.98 (s, 1 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.3, 50.1 ppm.

Compuesto **8b**


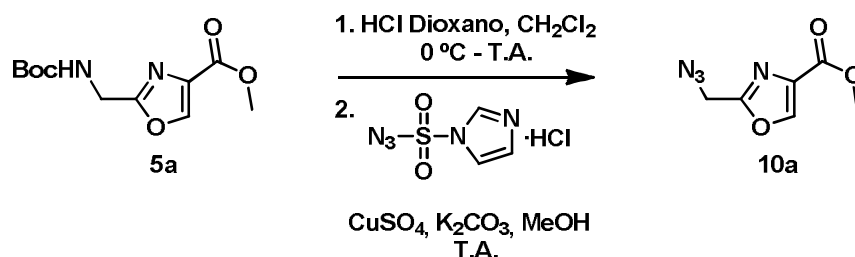
Se dispersó azida de sodio (57.1 mg, 0.88 mmol) en MeCN (2 mL) y se llevó a  $0^\circ\text{C}$ . Se agregó por goteo lento  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.12 mL, 0.73 mmol). Pasadas dos horas, se agregó la mezcla formada filtrando por una mínima cantidad de algodón a una mezcla de L-Fenilalanina (100.0 mg, 0.61 mmol),  $\text{NEt}_3$  (0.17 mL, 1.21 mmol),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.5 mg, 0.01 mmol) en MeCN (2 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . Se dejó agitando a T. A. hasta completarse la reacción por TLC. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeCN, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se ajustó a pH 1-2 con HCl cc. Se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró, y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 20:80) para obtener el producto **8b** (65.2 mg, 0.26 mmol, 43 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (br s, 1 H), 7.38-7.23 (m, 5 H), 4.15 (dd, 1 H,  $J = 9.0, 5.0$  Hz), 3.23 (dd, 1 H,  $J = 14.1, 5.0$  Hz), 3.03 (dd, 1 H,  $J = 14.1, 9.0$  Hz) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.8, 135.7, 129.3, 128.8, 127.5, 63.1, 37.1 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 20:80)  $R_f = 0.30$ .

 Compuesto **9**


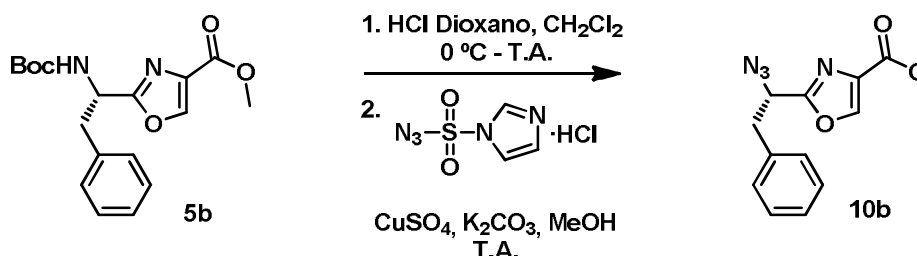
En un balón bajo atmósfera de Ar se suspendió azida de sodio (13.0 g, 200.0 mmol) en MeCN (200 mL). Se llevó a  $0^\circ\text{C}$ , se goteó lentamente cloruro de sulfurilo (16.1 mL, 200.0 mmol) y se dejó reaccionar durante toda la noche a T. A. La suspensión lechosa se llevó nuevamente a  $0^\circ\text{C}$  y se agregó en porciones imidazol (25.9 g, 380.0 mmol), la mezcla se tornó color salmón. A las 8 horas de reacción se diluyó la reacción con AcOEt (400 mL) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 400 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (2 x 400 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. Se preparó una solución de HCl en AcOEt/EtOH, mezclando cloruro de acetilo (21.3 mL) con EtOH absoluto (75.0 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . Se trasvasó via cánula el extracto orgánico anterior sobre la solución de HCl con agitación y manteniendo la temperatura en  $0^\circ\text{C}$ . El sólido formado se filtró a vacío, se lavó con AcOEt (3 x 100 mL) y se secó a vacío para obtener el producto deseado (29.1 g, 138.8 mmol, 70 %) como un sólido blanco cristalino:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9.37 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H) ppm 7.52 (s, 1 H);  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  137.6, 122.9, 120.1 ppm. **AE** calcd  $\text{C}_3\text{H}_4\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$  C 17.19, H 1.92, N 33.41, S 15.30, encontrado C 17.71, H 1.31, N 33.36, S 17.68.

Compuesto **10a**

En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el oxazol **5a** (100.0 mg, 0.39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C, se agregó HCl en dioxano 4M (3.0 mL, 12.0 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a vacío. El crudo se disolvió en MeOH (2.6 mL) y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (107.9 mg, 0.78 mmol) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1.0 mg, 0.004 mmol). Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (98.1 mg, 0.47 mmol) y se agitó a T.A. Cuando se consumió completamente la amina por TLC, se diluyó la reacción con HCl 1 M (15 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **10a** (49.7 mg, 0.27 mmol, 70 %) como un sólido pastoso blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1, 159.6, 144.9, 133.6, 52.3, 46.4 ppm; IR (NaCl, film) 3163, 3109, 3005, 2954, 2927, 2850, 2110, 1743, 1585, 1438, 1373, 1346, 1323, 1269, 1234, 1199, 1145, 1111, 1002, 918, 891, 806, 767, 678 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 183.0513, encontrado 183.0531; PF 54.5 – 55.5 °C; TLC (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.37.

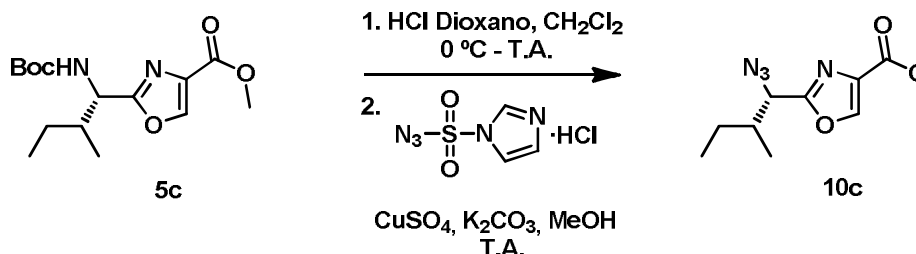
Compuesto **10b**

En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el oxazol **5b** (300.0 mg, 0.87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.5 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C, se agregó HCl en dioxano 4 M (6.5 mL, 25.9 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a presión reducida. El crudo anterior se disolvió en MeOH (5.7 mL) y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (239.4 mg, 1.73 mmol) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (2.2 mg, 0.01 mmol). Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (217.9 mg, 1.04 mmol) y se agita a T.A. Cuando se consumió completamente la amina por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (15 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 30:70) para obtener el producto **10b** (171.5 mg, 0.63 mmol, 73 %) como un aceite amarillento:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1 H), 7.33-7.24 (m, 3 H), 7.21 (m, 2 H), 4.80 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 6.3 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.36 (dd, 1 H, *J* = 14.0, 6.3 Hz), 3.25 (dd, 1 H, *J* = 14.0, 8.8 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.1, 161.3, 144.8, 135.6, 133.6, 129.3, 128.9, 127.5, 59.5, 52.5, 38.8 ppm; IR (NaCl, film) 3318, 3161, 3030, 2955, 2104, 1748, 1580, 1442,

1341, 1319, 1230, 1111, 999, 804, 766, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  273.0988, encontrado 273.0995; **TLC** (AcOEt:EP 50:50)  $R_f$  =0.47.

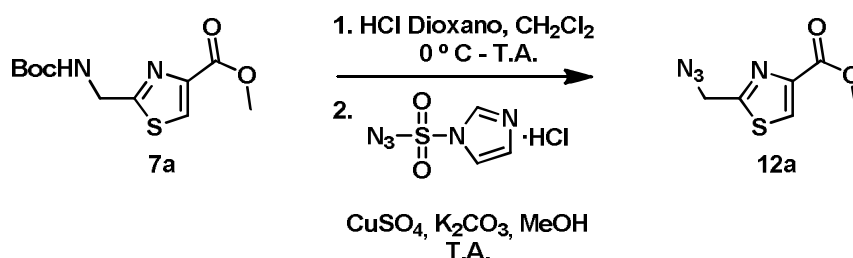
### Compuesto 10c



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el oxazol **5c** (200.0 mg, 0.64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Se llevó la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó HCl en dioxano 2.4 M (8.0 mL, 19.2 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a presión reducida. El crudo anterior se disolvió en MeOH (4.2 mL) y se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (177.0 mg, 1.28 mmol) y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.6 mg, 0.01 mmol). Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (161.1 mg, 0.77 mmol) y se agitó a T.A. Cuando se consumió completamente la amina por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (30 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 30:70) para obtener el producto **10c** (134.9 mg, 0.57 mmol, 89 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (s, 1 H), 4.39 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 3.94 (s, 3 H), 2.10 (ddqd, 1 H,  $J = 8.7, 8.7, 6.8, 3.9$  Hz), 1.67 (dtd, 1 H,  $J = 15.0, 7.6, 3.8$  Hz), 1.29 (ddt, 1 H,  $J = 14.9, 8.8, 7.48$  Hz), 0.94 (t, 3 H,  $J = 7.5$  Hz), 0.86 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3, 161.3, 144.6, 133.3, 63.3, 52.4, 37.9, 25.4, 15.4, 10.7 ppm; **IR** (NaCl, film) 3317, 3163, 2966, 2935, 2881, 2102, 1751, 1724, 1581, 1462, 1442, 1381, 1319, 1230, 1199, 1145, 1111, 1045, 1002, 937, 806, 771, 690, 655  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  261.09581, encontrado 261.09660; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f$  =0.54.

### Compuesto 12a

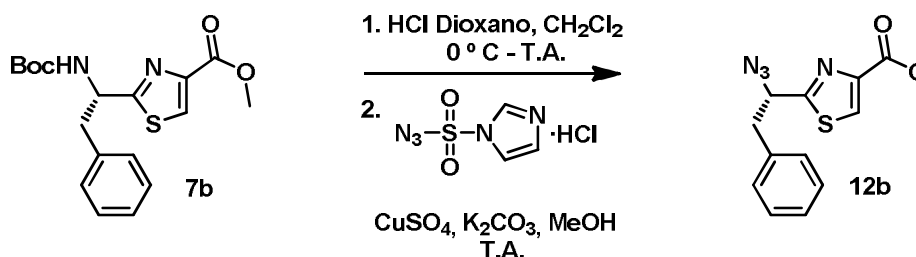


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el tiazol **7a** (150.0 mg, 0.55 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.5 mL). Se llevó la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó el HCl en dioxano 4 M (4.1 mL, 16.5 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el tiazol, se concentró la reacción a presión reducida. El crudo anterior se disolvió en MeOH (3.6 mL) y se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (152.3 mg, 1.10 mmol) y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.4 mg, 0.006 mmol). Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (138.5 mg, 0.66 mmol) y se agita a T.A. Cuando se consumió completamente la amina por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (15 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión

reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 50:50) para obtener el producto **12a** (59.1 mg, 0.30 mmol, 54 %) como un sólido pastoso blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 161.5, 147.1, 128.6, 52.6, 51.6 ppm; IR (NaCl, film) 3115, 2954, 2926, 2129, 1734, 1483, 1438, 1348, 1321, 1222, 1182, 1101, 950, 748 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 221.01037, encontrado 221.01084; PF 66.5 – 67.0 °C; TLC (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.52.

### Compuesto 12b



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el tiazol **7b** (150.0 mg, 0.41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C, se agregó HCl en dioxano 4 M (3.1 mL, 12.4 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el tiazol, se concentró la reacción a presión reducida. El crudo anterior se disolvió en MeOH (3 mL) y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (113.3 mg, 0.82 mmol) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1.4 mg, 0.006 mmol). Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (103.1 mg, 0.49 mmol) y se agitó a T.A. Cuando se consumió completamente la amina por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (15 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 30:70) para obtener el producto **12b** (91.2 mg, 0.32 mmol, 76 %) como un sólido amarillento:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1 H), 7.37-7.30 (m, 3 H), 7.26-7.25 (m, 2 H), 5.18 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 4.4 Hz), 4.00 (s, 3 H), 3.50 (dd, 1 H, *J* = 14.0, 4.4 Hz), 3.12 (dd, 1 H, *J* = 14.0, 9.2 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 161.7, 147.0, 135.8, 129.5, 128.7, 128.3, 127.4, 64.6, 52.7, 42.2 ppm; IR (NaCl, film) 3104, 3029, 2954, 2923, 2101, 1721, 1478, 1455, 1434, 1305, 1243, 1218, 1096, 988, 780, 751, 699 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 311.05732, encontrado 311.05732; PF 67.0 – 68.5 °C; TLC (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.58.

### Compuesto 13a



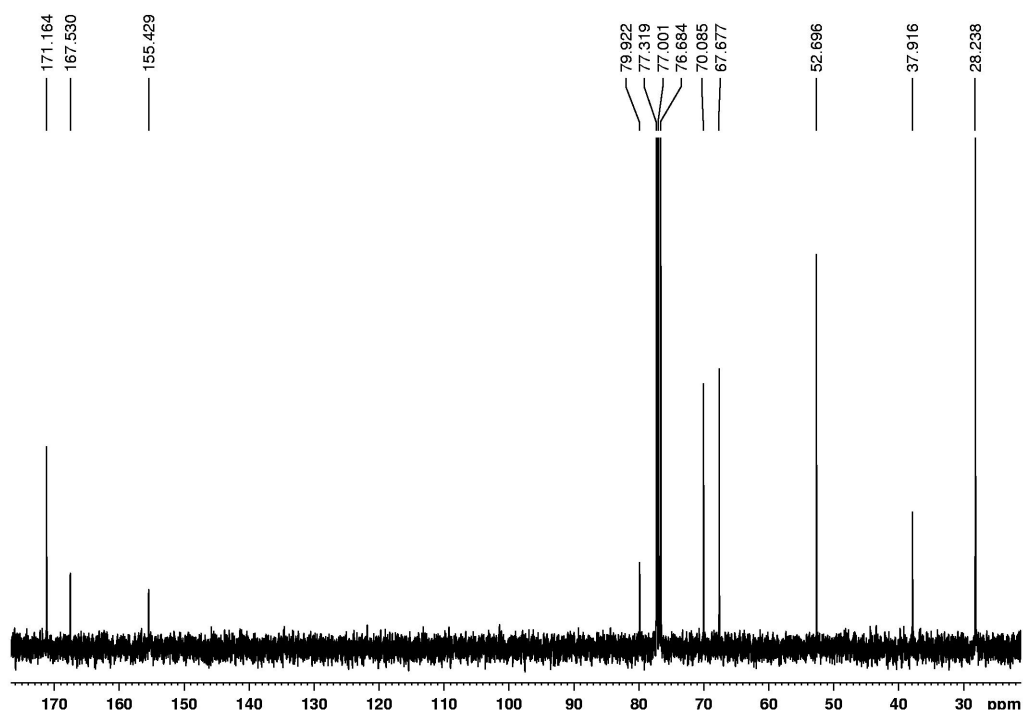
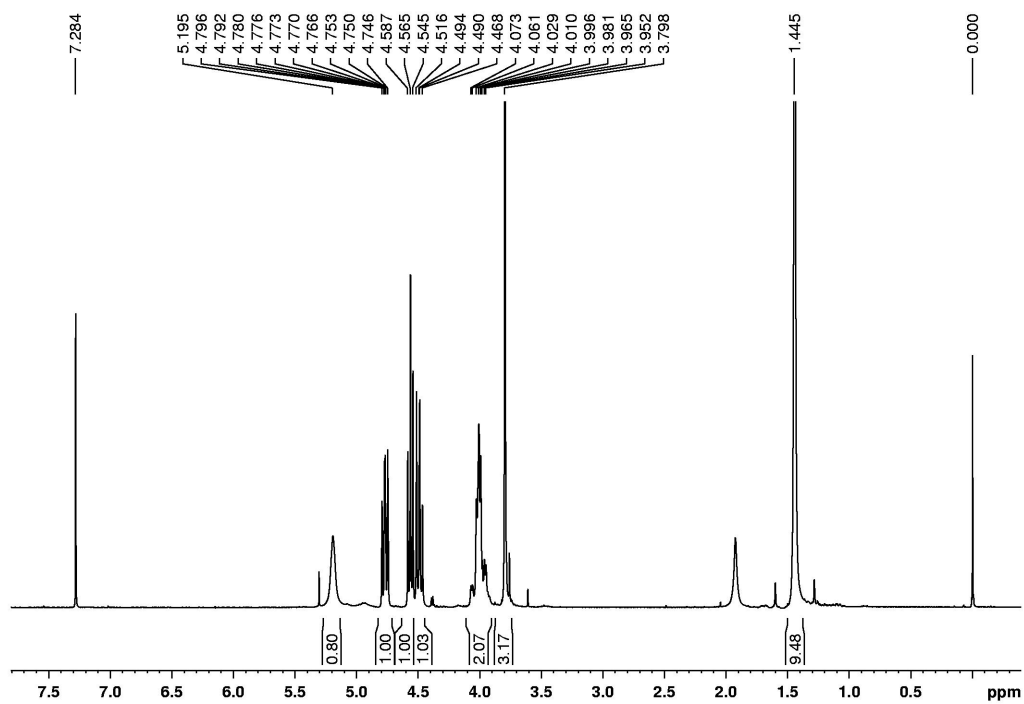
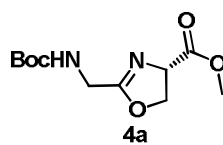
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se dispersaron ácido azido acético **8a** (1.00 g, 9.90 mmol) y L-Ser-O-Me·HCl (1.85 g, 11.87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C, se agregó NEt<sub>3</sub> (2.90 mL, 20.77 mmol) y se dejó agitar a T.A. A los 15 minutos se agregó HBTU (4.13 g, 10.88 mmol). Cuando la reacción se completó por TLC, se lavó la reacción con HCl 5 % (15 mL) y se extrajo el lavado acuoso con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas

se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtraron, y concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 70:30) para obtener el producto **13a** (709.3 mg, 3.51 mmol, 36 %) como un aceite amarillo:

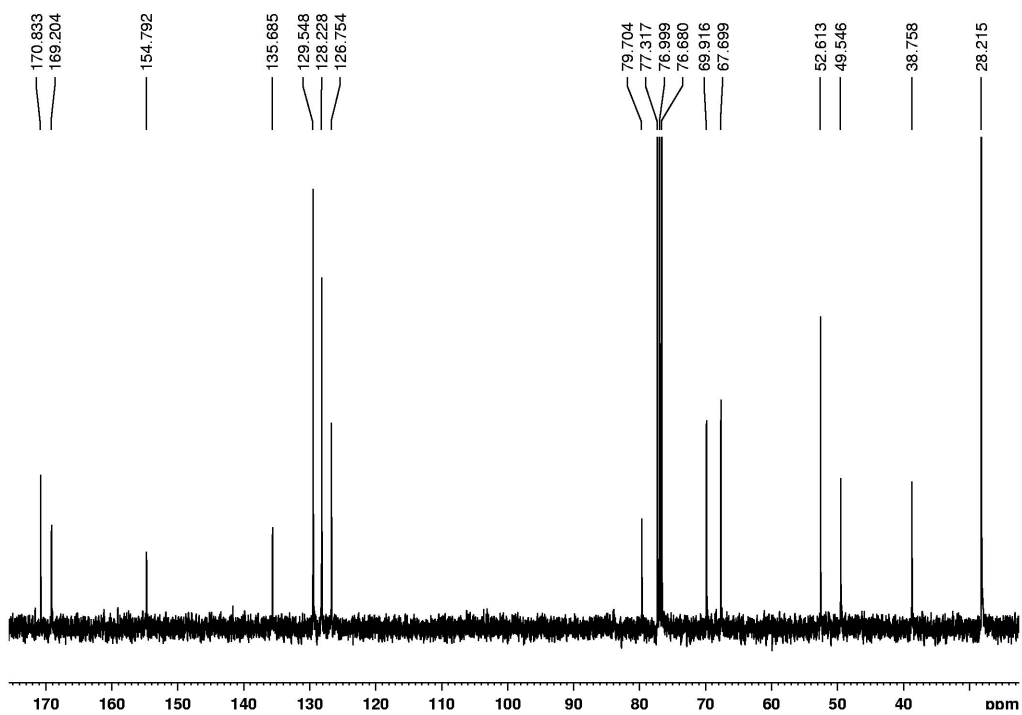
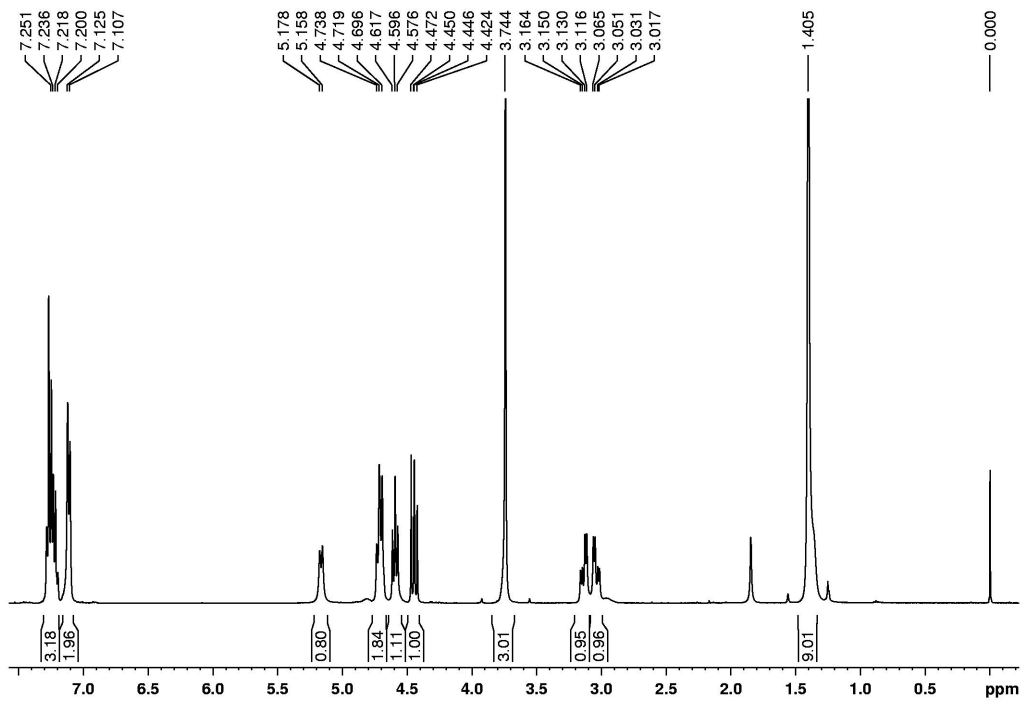
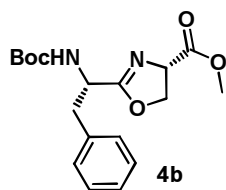
**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, NH), 4.68 (ddd, 1 H,  $J = 7.5, 3.6, 3.6$  Hz), 4.05 (s, 2 H), 4.03 (dd, 1 H,  $J = 11.3, 3.8$  Hz), 3.92 (dd, 1 H,  $J = 11.3, 3.5$  Hz), 3.80 (s, 3 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 167.2, 62.8, 54.5, 52.9, 52.4 ppm; **TLC** (AcOEt)  $R_f = 0.53$ .

## 3.3 Apéndice de espectros.

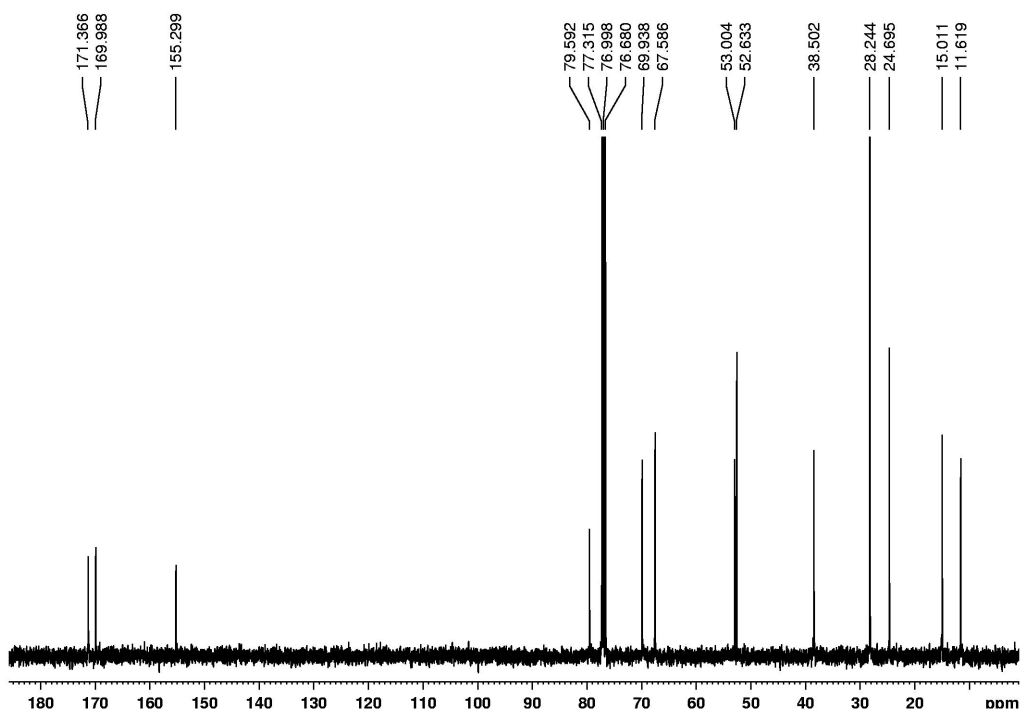
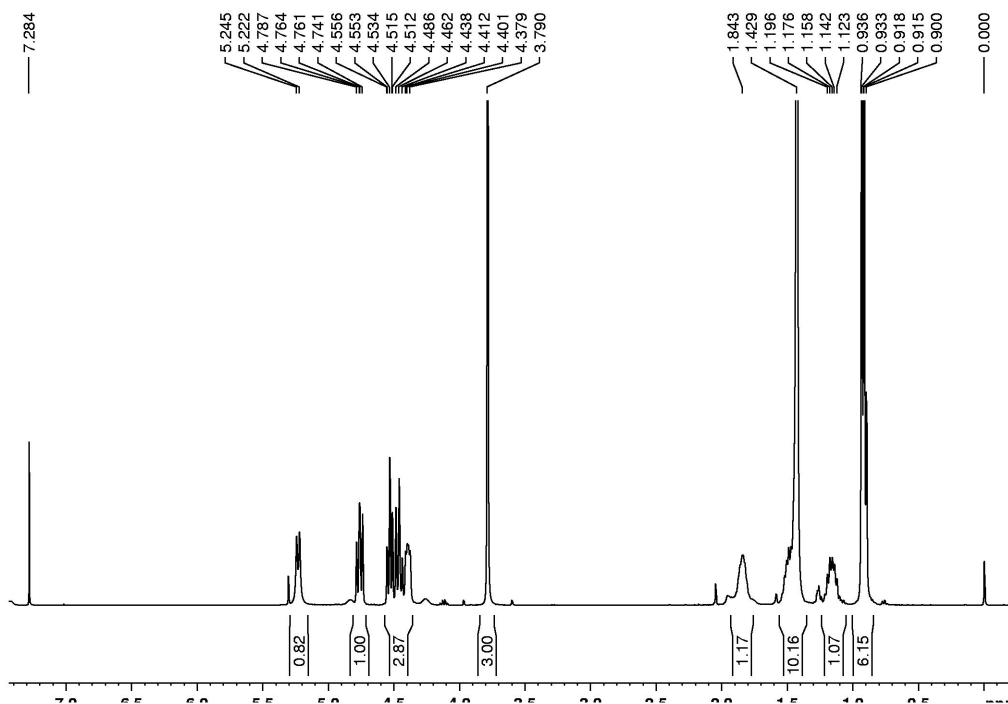
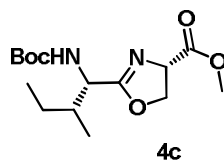
## Compuesto 4a



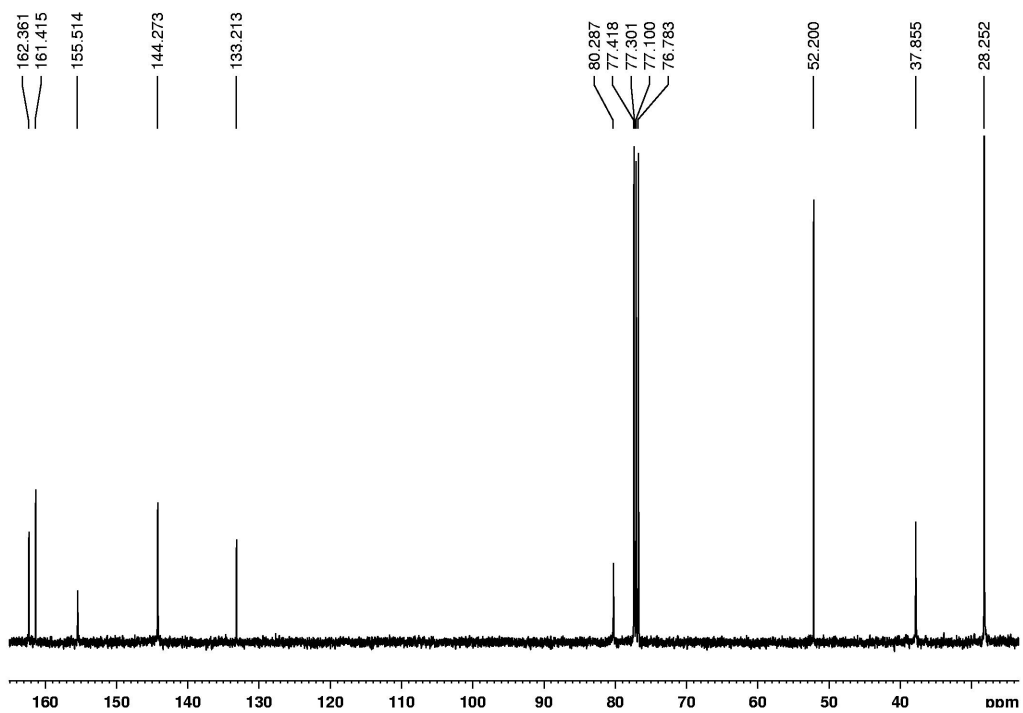
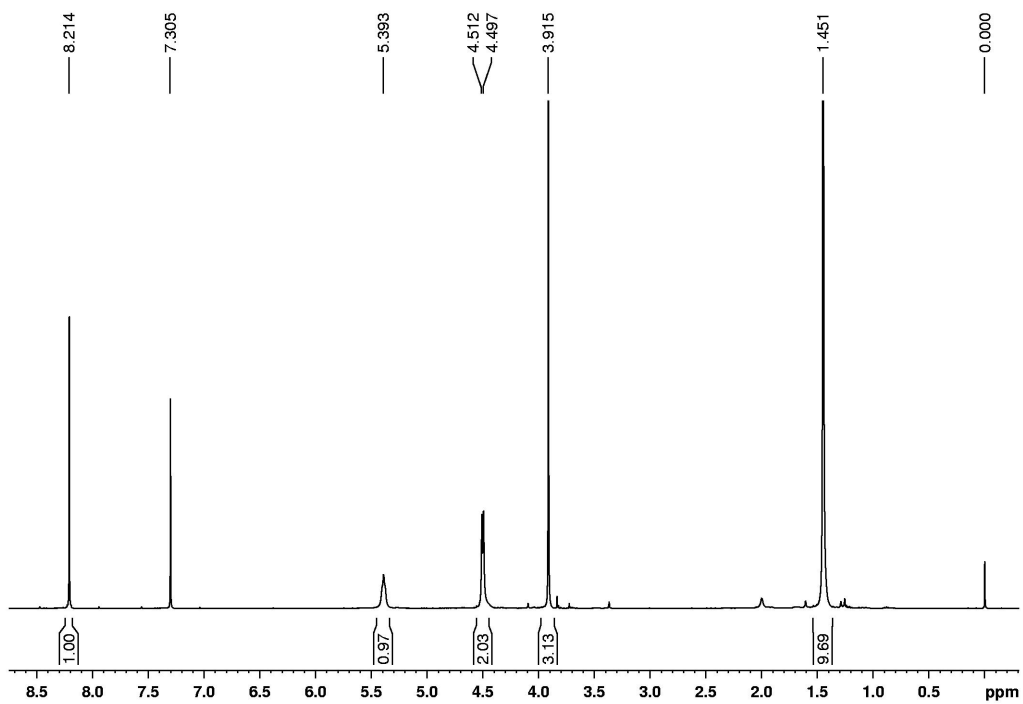
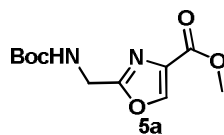
Compuesto **4b**

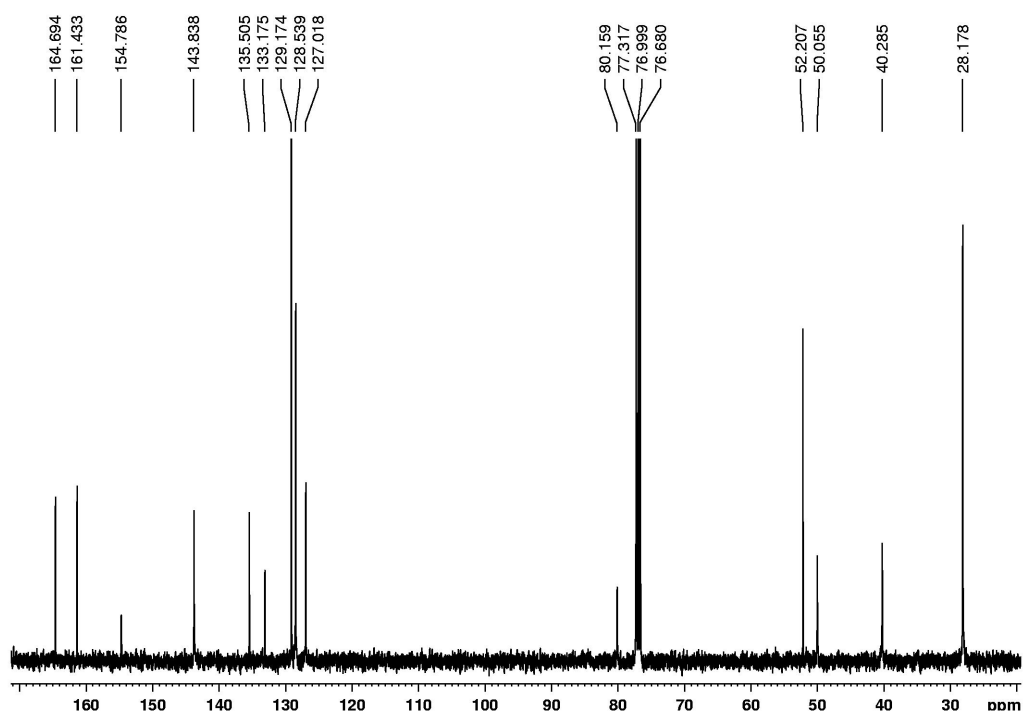
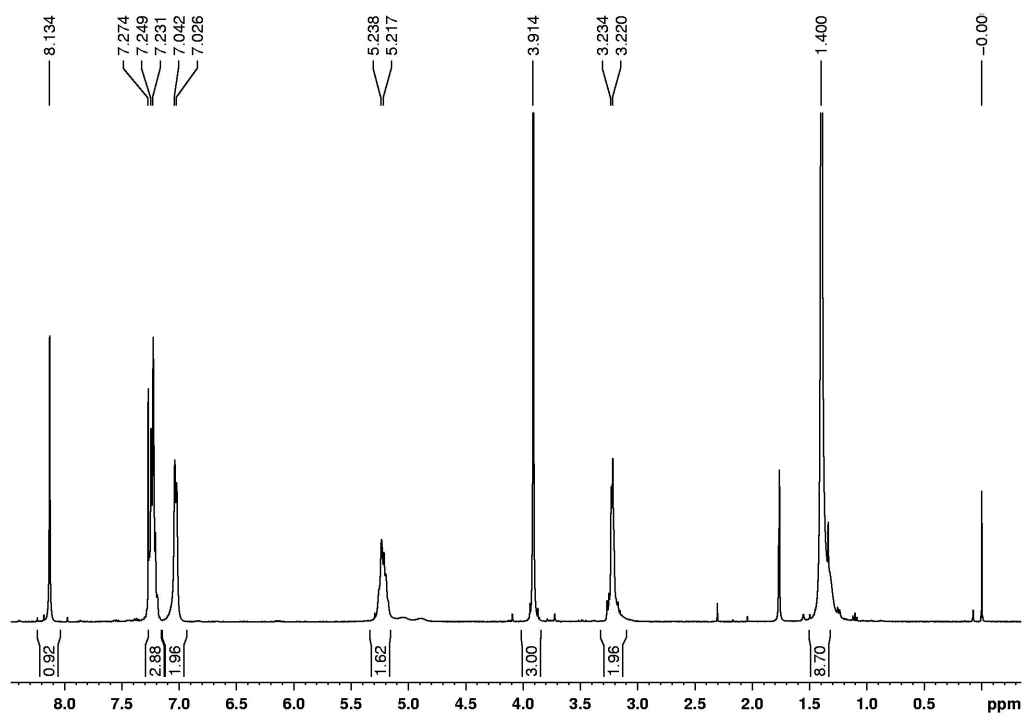
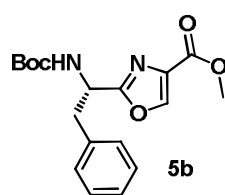


## Compuesto 4c

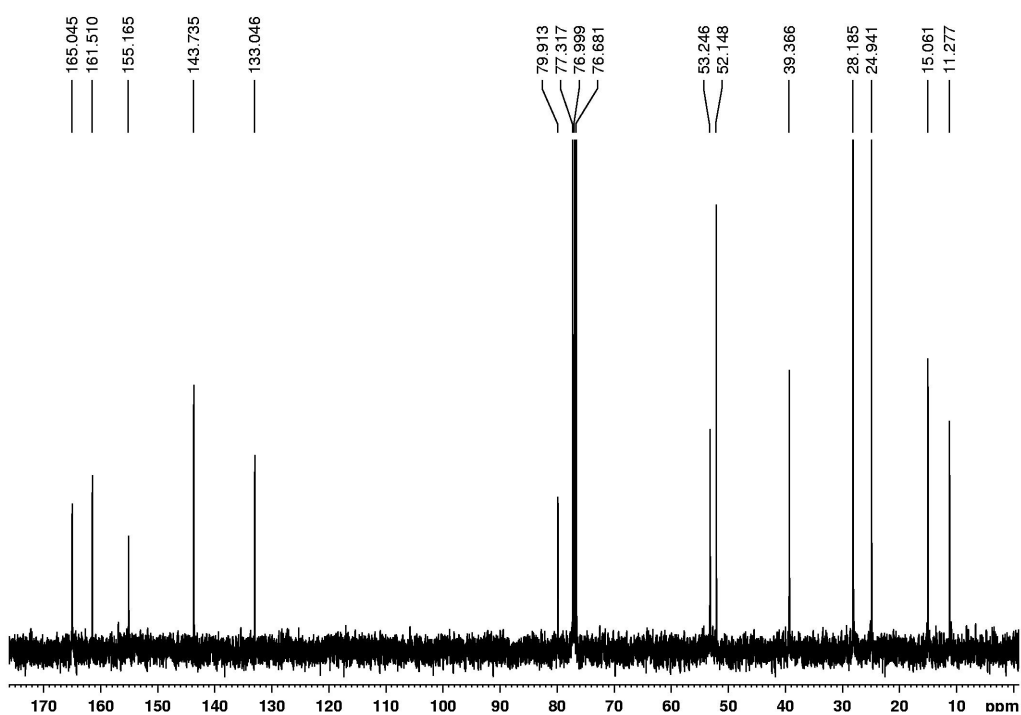
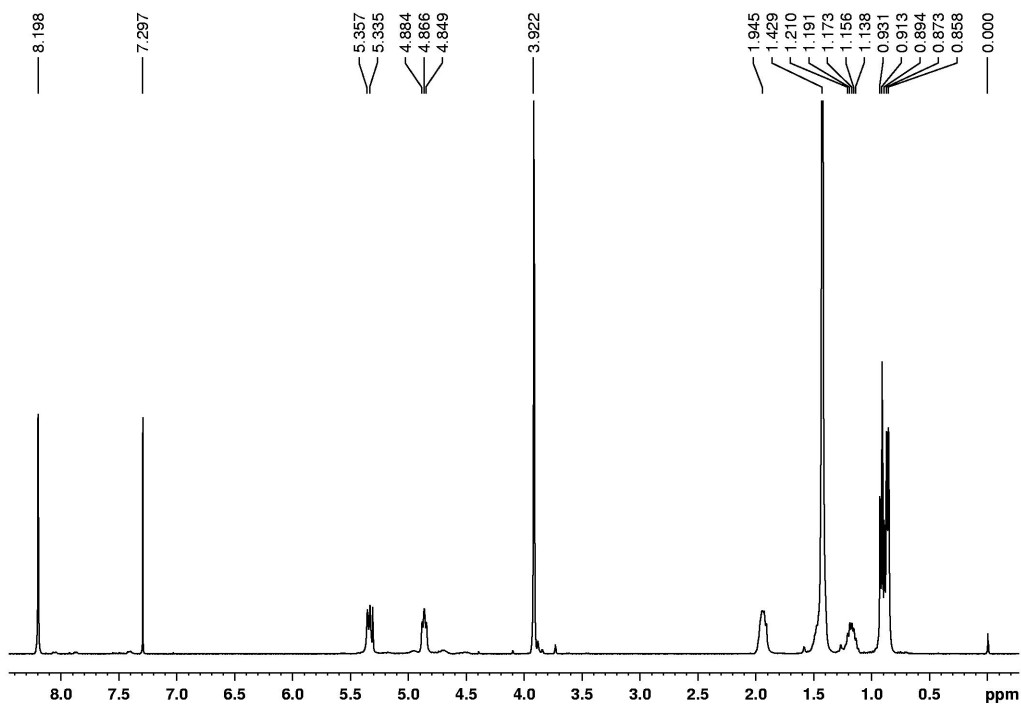
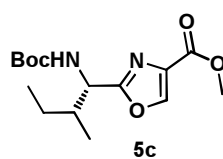


Compuesto **5a**

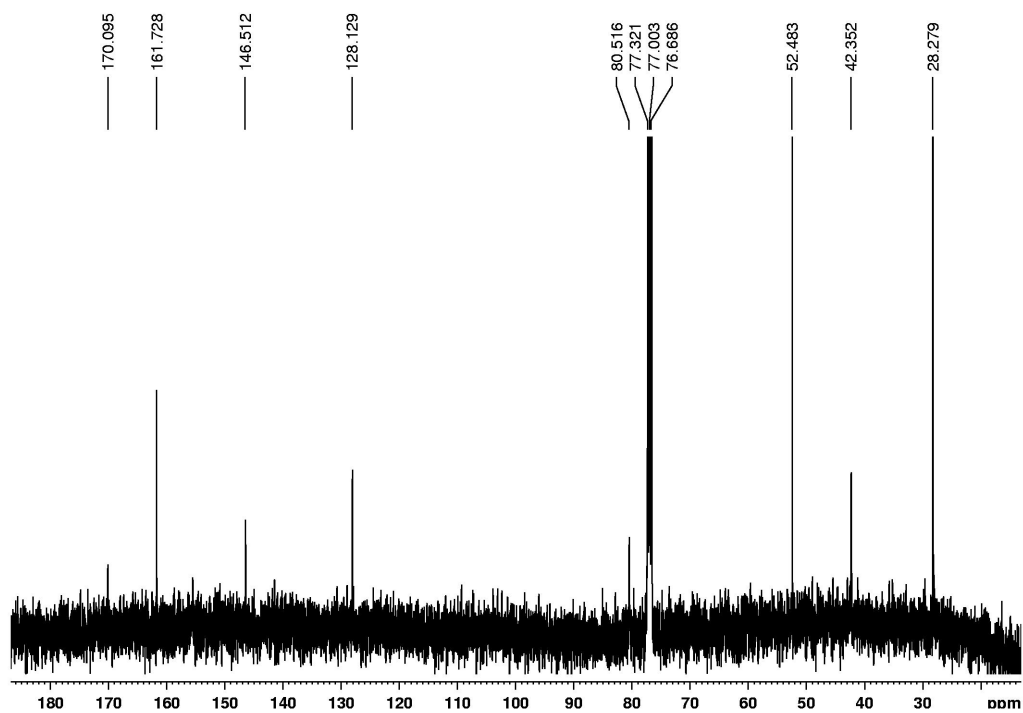
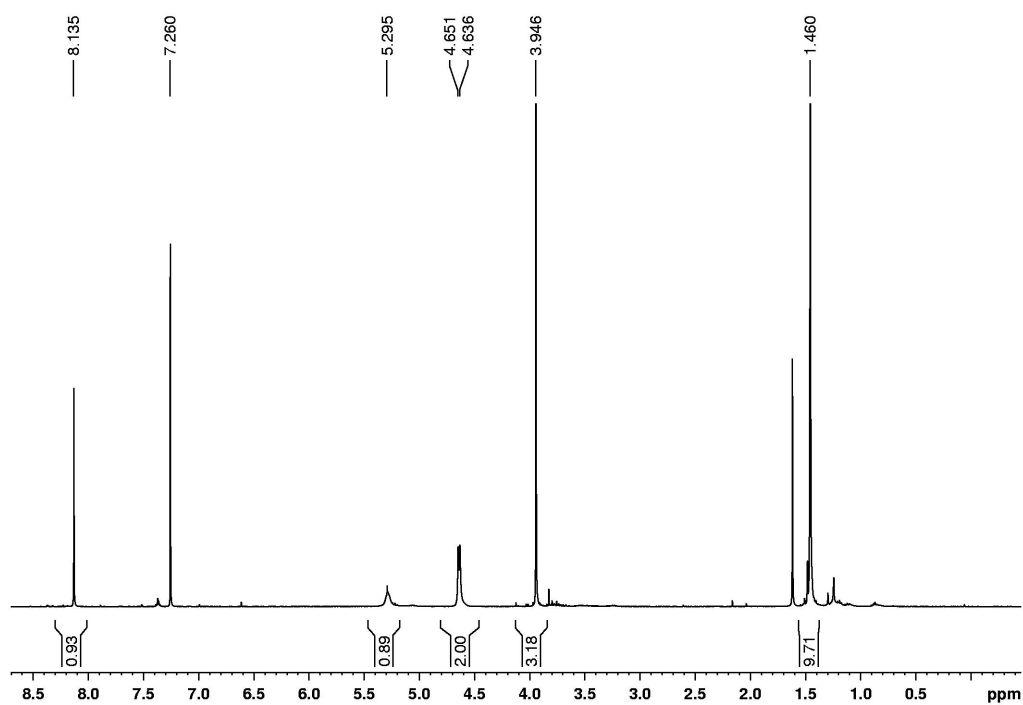
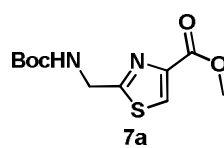


Compuesto **5b**

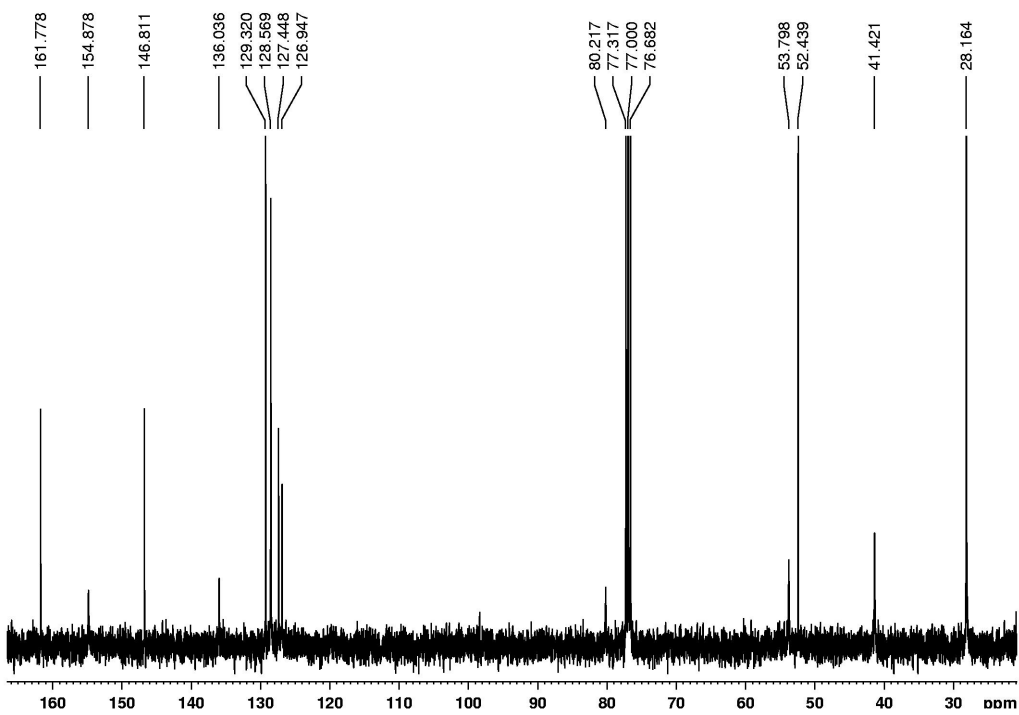
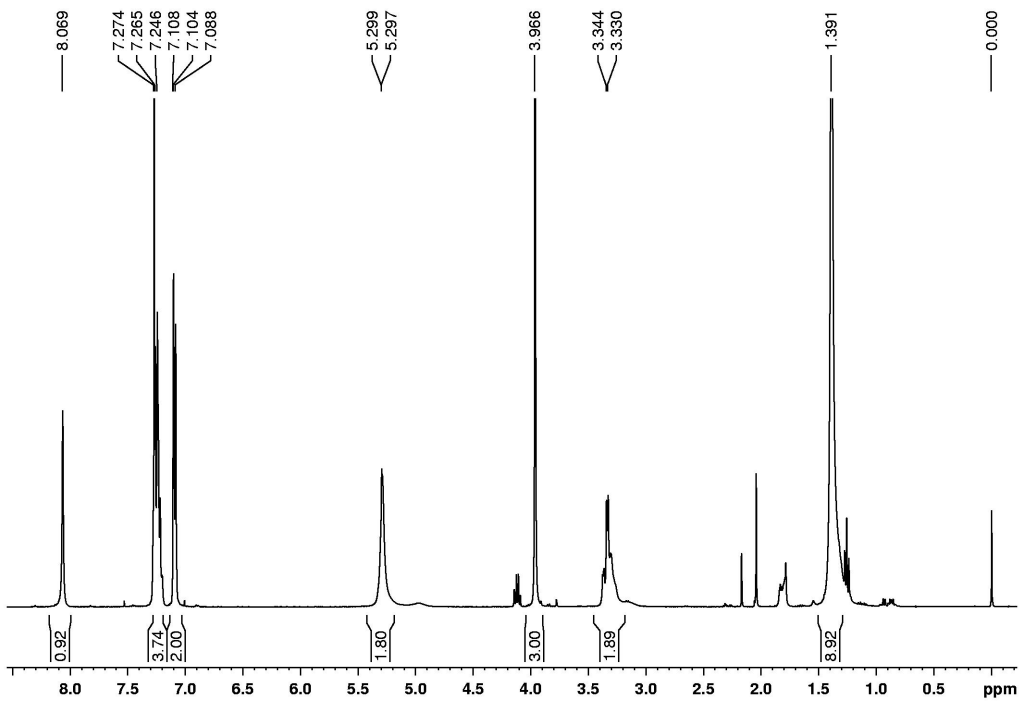
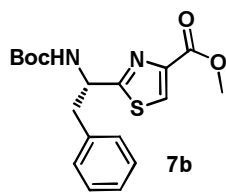
Compuesto 5c

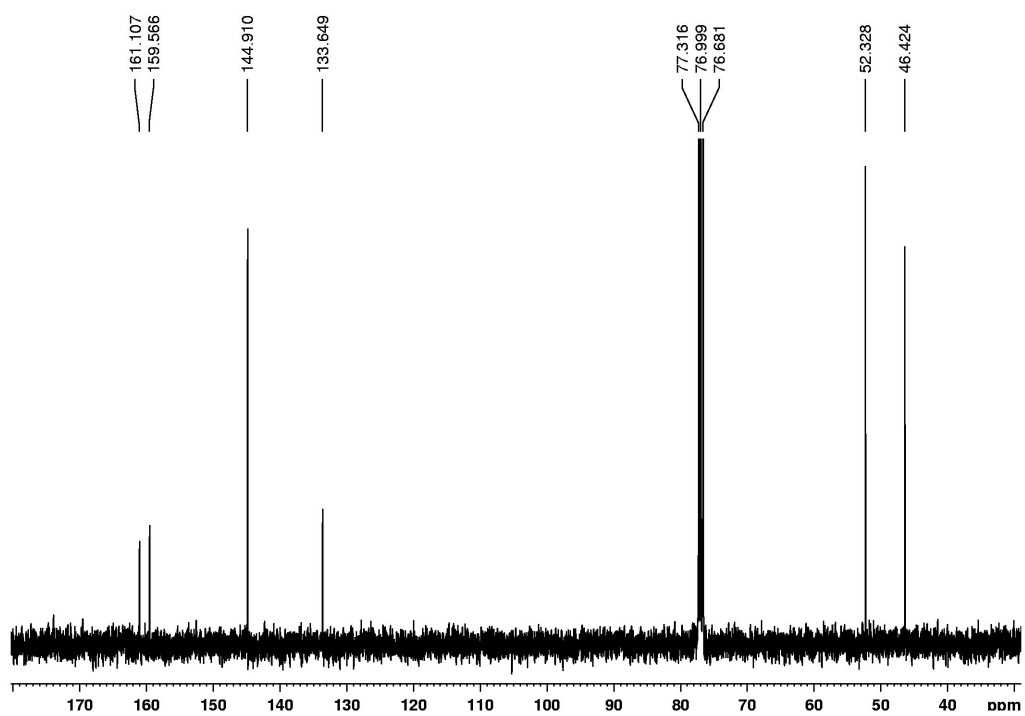
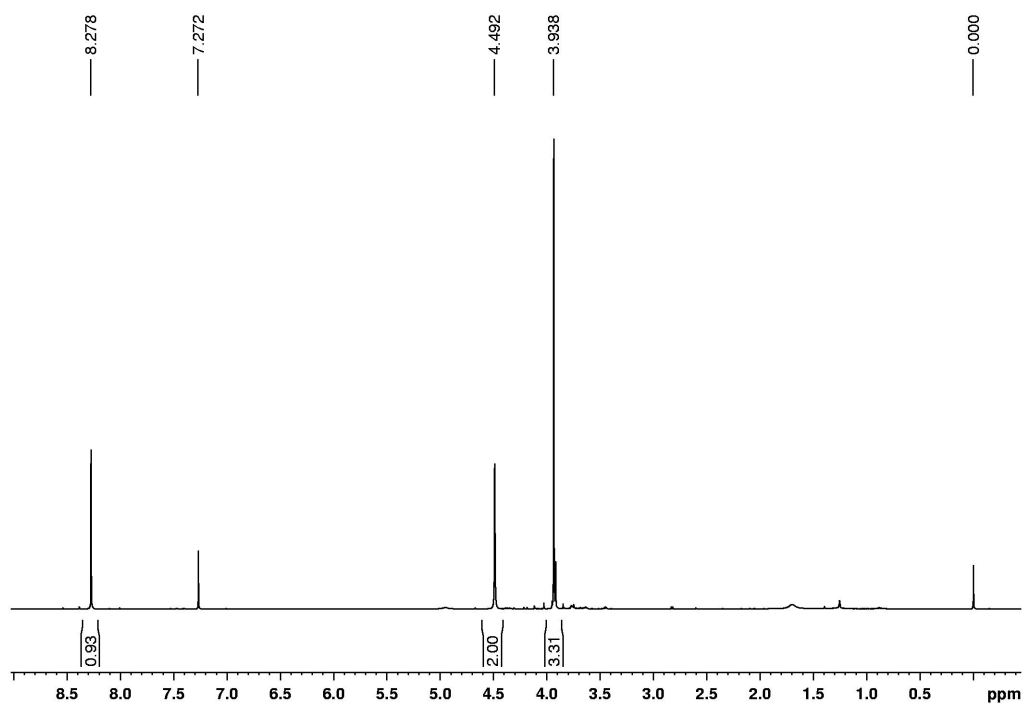
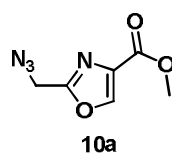


## Compuesto 7a

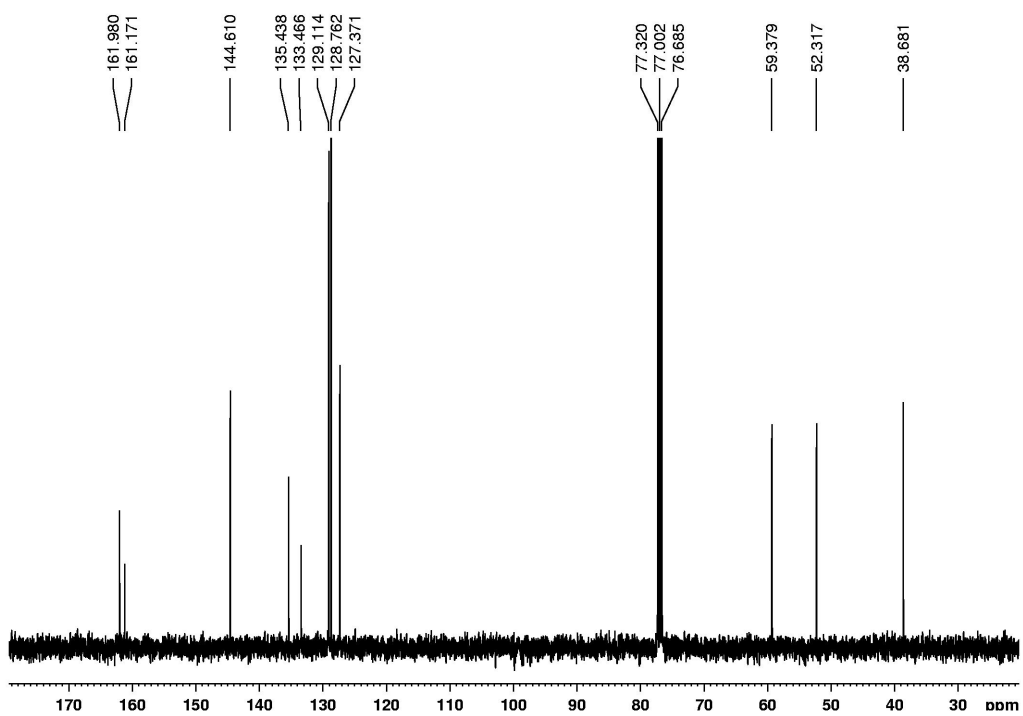
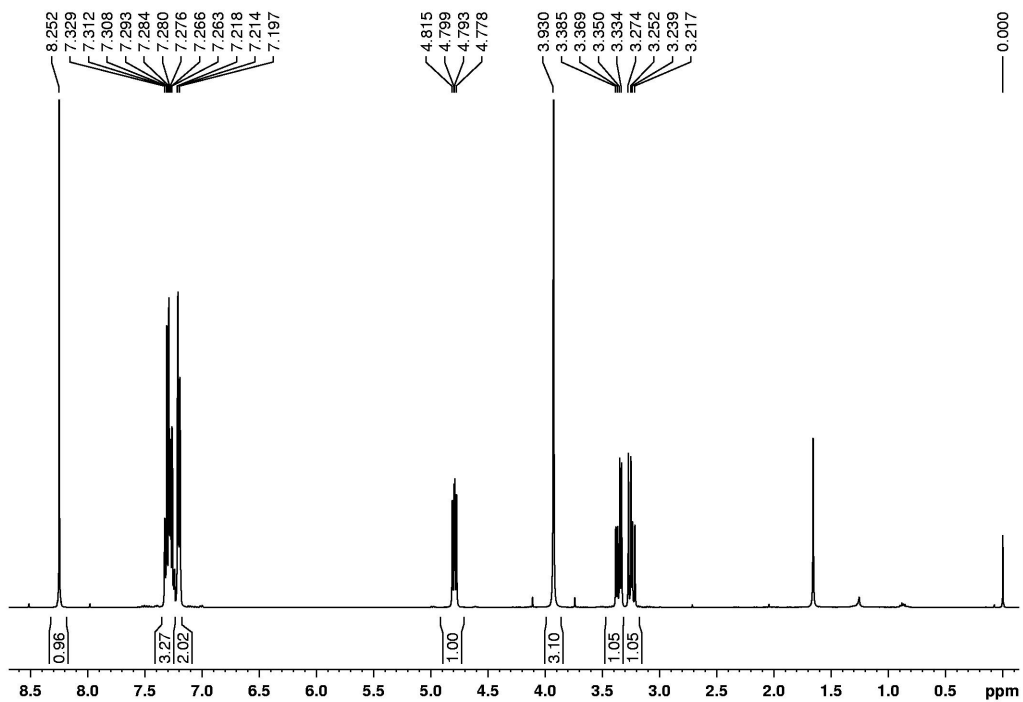
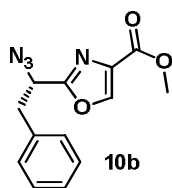


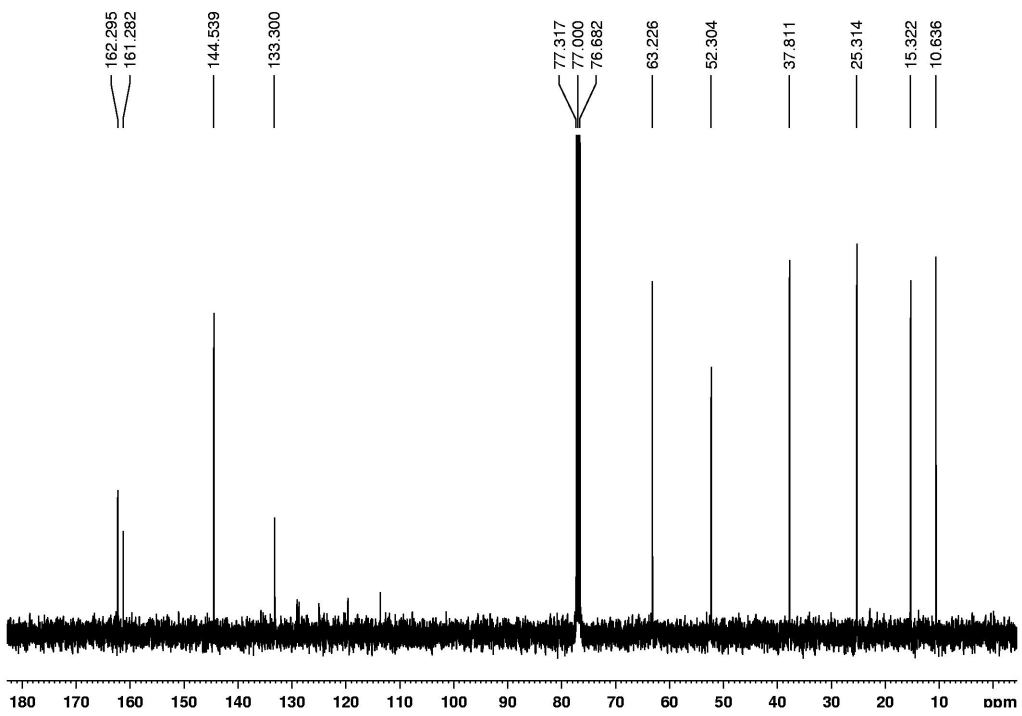
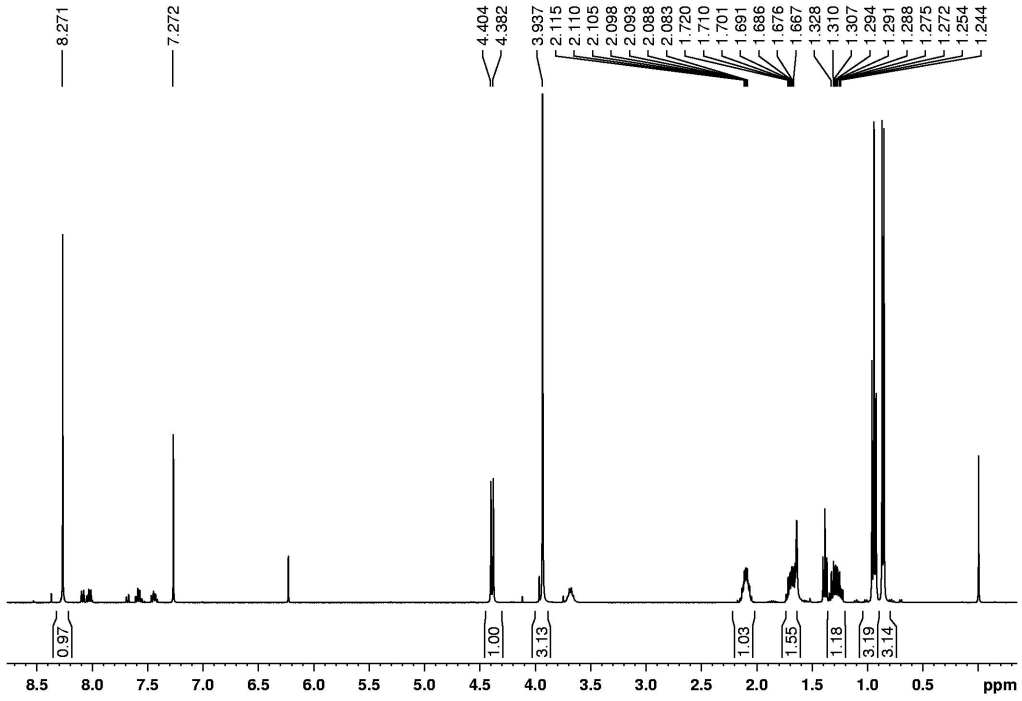
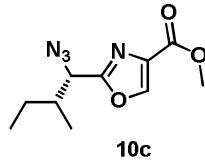
Compuesto **7b**



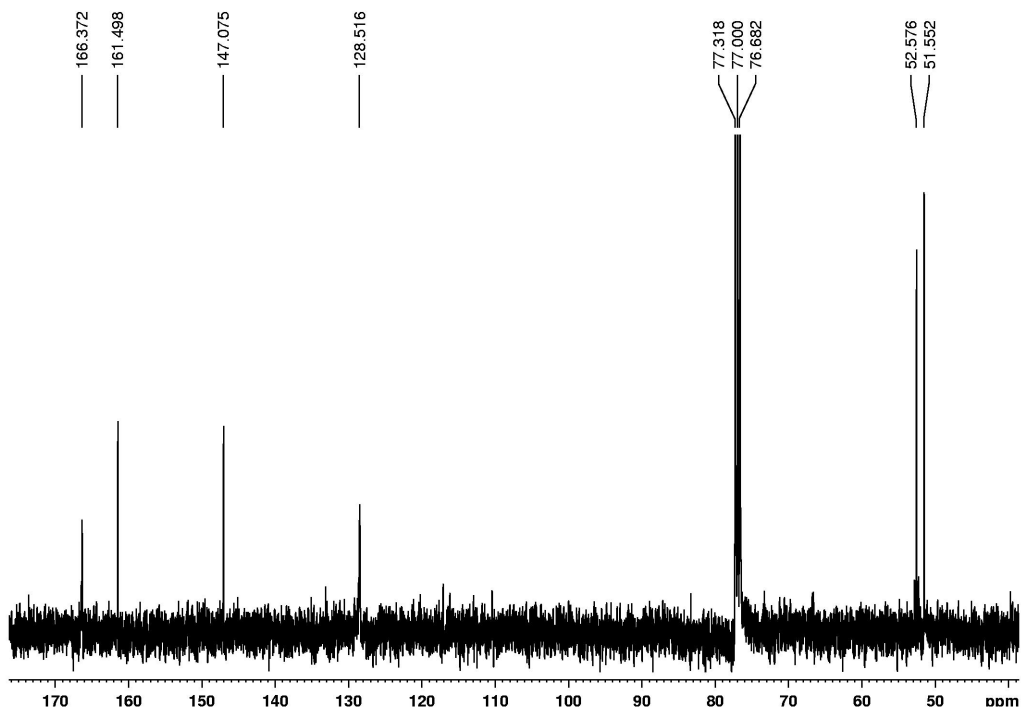
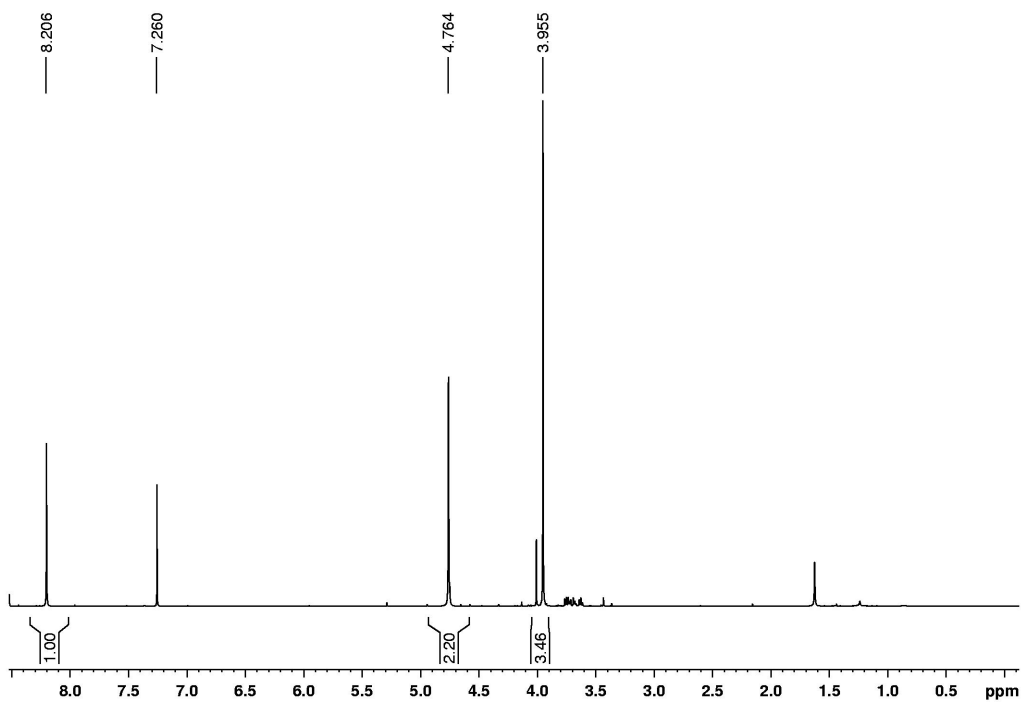
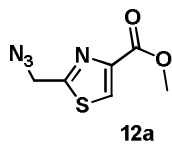
Compuesto **10a**

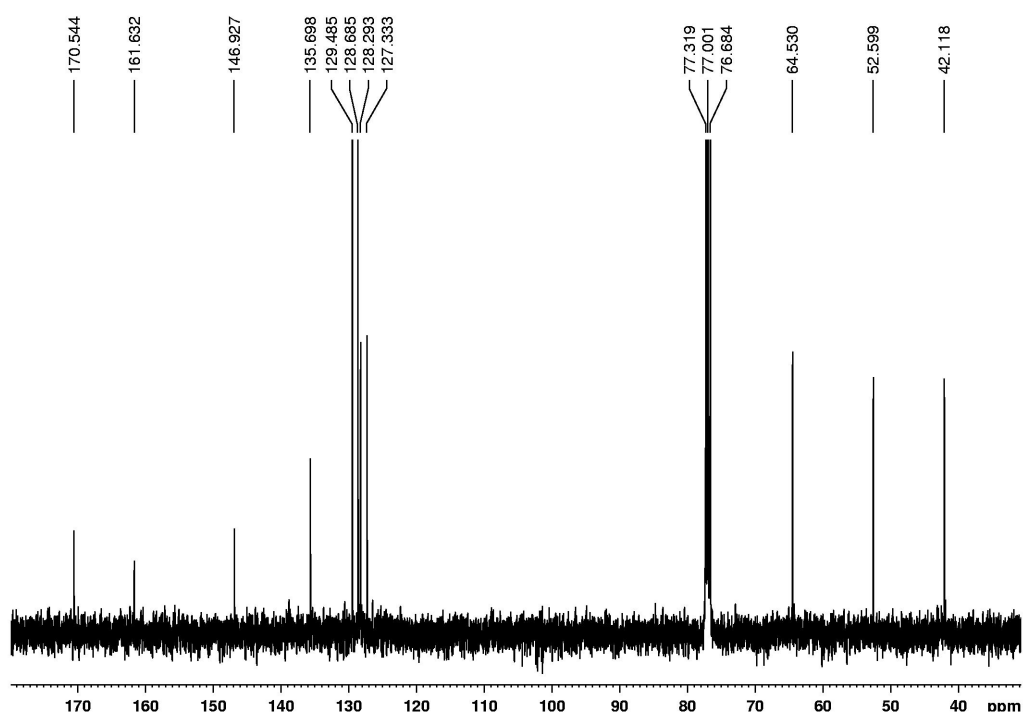
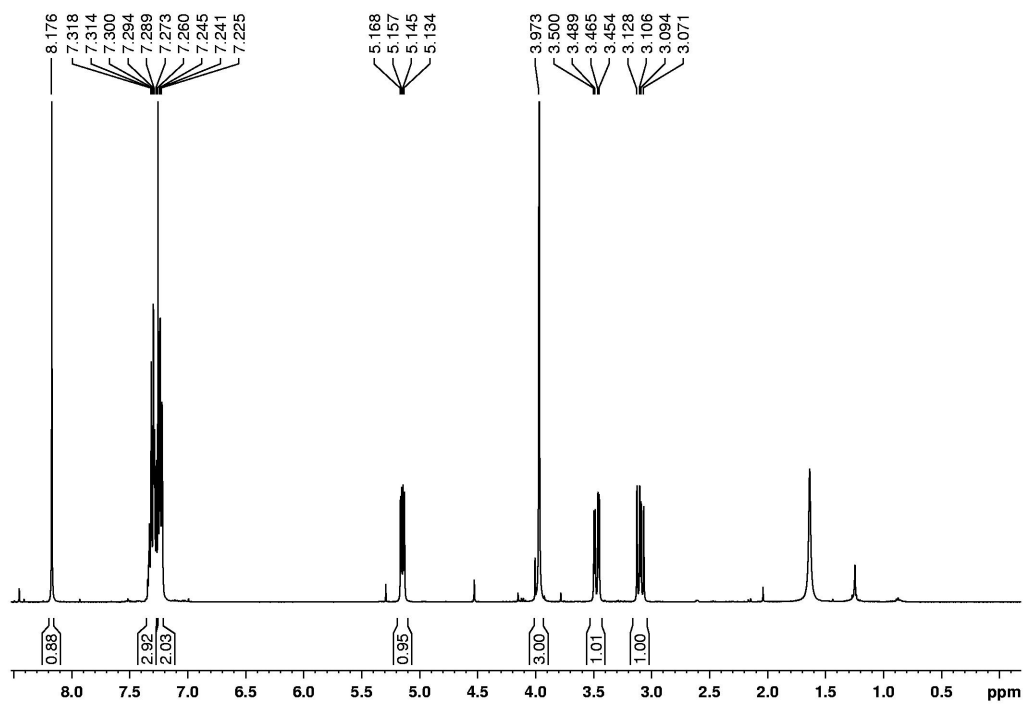
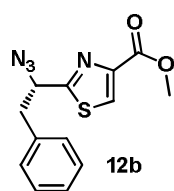
Compuesto **10b**



Compuesto **10c**

Compuesto **12a**



Compuesto **12b**



## Parte 4

### *Síntesis de los Bloques B*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*





## 4. Síntesis de los Bloques B.

### Derivados de oxano conteniendo alquinos terminales.

#### 4.1 Introducción.

##### 4.1.1 La reacción de Prins.

La síntesis de derivados de oxano, puede ser realizada de diversas maneras como por ejemplo, reacciones de hetero Diels-Alder, reacciones de Michael intramoleculares o ciclodeshidratación de dioles.<sup>50</sup> Una de las estrategias más utilizada es la reacción de Prins, la cual involucra en forma muy general, la reacción de aldehídos con olefinas. El primer reporte de este tipo de reacciones corresponde a Kriewitz en 1899.<sup>51</sup> En este trabajo se reporta la condensación de paraformaldehído con pineno al ser calentados en medio alcohólico en un tubo sellado a 170 – 175 °C para dar un alcohol homoalílico en bajos rendimientos (ver Figura 4.1). No fue hasta 1919, cuando el químico holandés H. J. Prins<sup>52</sup> realmente estudió la reacción de condensación de formaldehído con compuestos insaturados como estireno, anetol y camfeno, catalizada con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en agua o ácido acético glacial, para obtener los correspondientes glicoles.

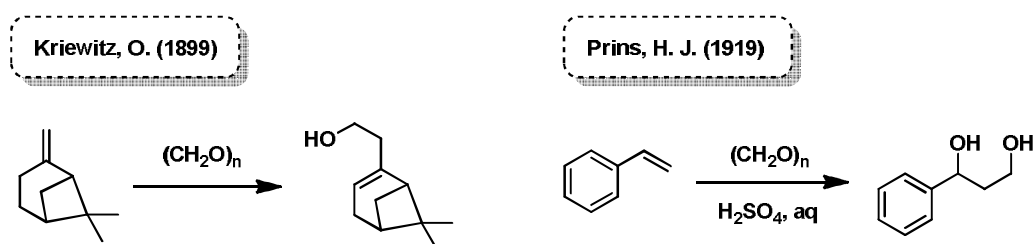


Figura 4.1

La reacción de Prins es en primera instancia, una reacción capaz de producir una gran cantidad de compuestos distintos, sin embargo, bajo las condiciones adecuadas, puede conducirse a los productos de interés con buena selectividad.<sup>53</sup> El estudio de esta reacción tan diversa ha llevado a planteos de distintos mecanismos. El mecanismo más fuertemente aceptado corresponde a la catálisis ácida que se detalla en la Figura 4.2, vía la formación del carbocatión I.

<sup>50</sup> Para un review sobre distintas formas de obtener piranos: Clarke, P. A.; Santos, S. "Strategies for the formation of tetrahydropyran rings in the synthesis of natural products" *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053.

<sup>51</sup> Kriewitz, O. "Additive compounds of formaldehyde with terpenes" *J. Chem. Soc., Abstr.* **1899**, 76, 298. (*Ber.* **1899**, 32, 57-60).

<sup>52</sup> Prins, H. J. "Condensation of formaldehyde with some unsaturated compounds" *J. Chem. Soc., Abstr.* **1919**, 116, 42-43. (*Proc. K. Akad. Wetensch. Amsterdam* **1919**, 22, 51-56).

<sup>53</sup> a) Arundale, E.; Mikeska, L. A. "The olefin-aldehyde condensation: the Prins reaction" *Chem. Rev.* **1952**, 51, 505-555. b) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. "The Prins reaction" *Synthesis* **1977**, 661-672. c) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press: Burlington, MA, USA, 2005, pp 364-365.

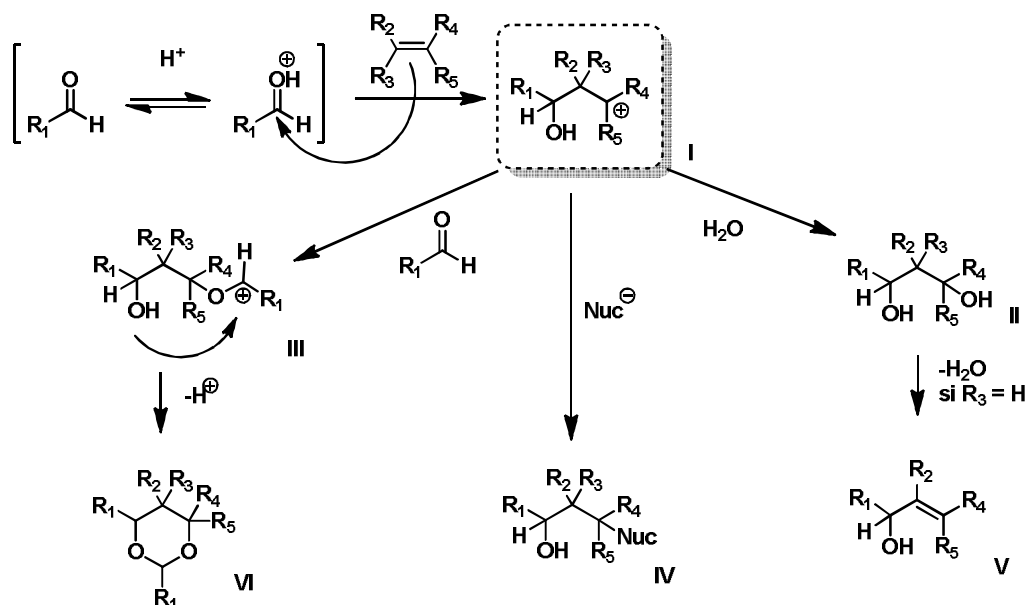


Figura 4.2

A partir de un ataque por parte de la olefina sobre el carbonilo se forma el primer carbocatión, el cual evolucionará a distintos compuestos dependiendo principalmente del medio de reacción. En presencia de un medio acuoso, se llega en primera instancia al 1,3 diol **II**, mientras que en presencia de otros nucleófilos, se obtienen los distintos compuestos de sustitución **IV**. En el caso de tener un exceso de aldehído puede ocurrir un ataque de una segunda molécula del mismo produciendo el intermediario **III** que evoluciona a el dioxano **VI**. Cuando en el 1,3 diol se tiene un H en posición  $\alpha$ , puede llegar a ocurrir la deshidratación del compuesto produciendo el alcohol alílico **V**.

#### 4.1.2 Ciclación de Prins.

Sin embargo no hemos explicado aún como obtener anillos de tipo oxano de esta reacción. Si bien la aparición de dihidropiranos y tetrahidropiranos fue detectada como productos secundarios en pequeñas cantidades por mucho tiempo, no fue hasta 1950, cuando Williams, Ecke y Ballard<sup>54</sup> describen la síntesis propiamente de derivados de oxano mediante esta reacción, a partir de un alcohol homoalílico y un aldehído. En sus ensayos, los autores describen una metodología sin uso de disolvente, reaccionando directamente el alcohol homoalílico con diferentes aldehídos, usando cantidades catalíticas de  $H_2SO_4$ . La reacción transcurre vía formación de un oxocación intermediario y luego una reacción de Prins intramolecular (Figura 4.3).

El primer paso involucra la formación del hemiacetal **VII** el cual vía eliminación de agua, forma el oxocación **VIII** que es el que sufre la reacción de Prins intramolecular para dar lugar al tetrahidropirano **IX**. La estabilización de la carga positiva por medio de agua, genera el ciclo 4-

<sup>54</sup> Williams, P. H.; Ecke, G. G.; Ballard, S. A. "A synthesis of substituted pyrans" *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5738-5743.

hidroxitetrahidropirano<sup>55</sup> (**X**, 49 % de rendimiento en este trabajo), mientras que la eliminación de un protón da lugar a los dos derivados insaturados (**XI** y **XII**, 24 % de rendimiento).

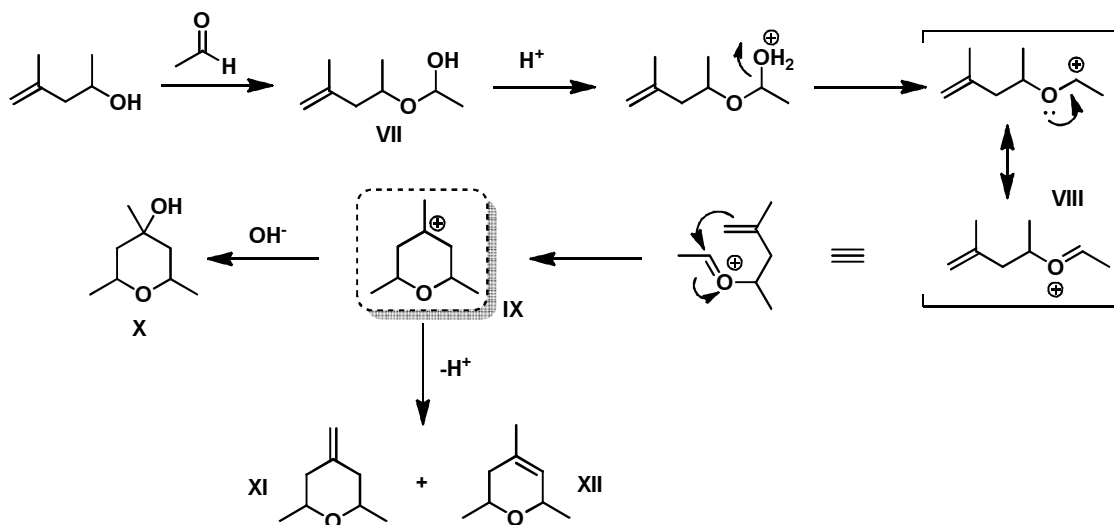
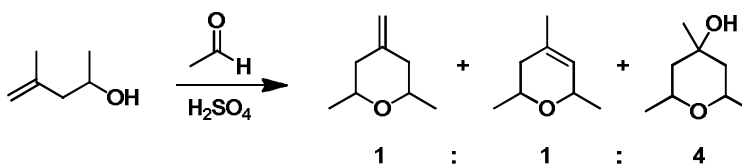


Figura 4.3

Pese a estos resultados, no fue hasta 1969, que Stapp,<sup>56</sup> publica una nueva síntesis de 4-clorotetrahidropiranos a partir de olefinas y paraformaldehído en medio anhidro (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) utilizando HCl o HBr gas como catalizador (Figura 4.4).

Williams, P. H.; Ecke, G. G.; Ballard, S. A. (1950)



Stapp, P. R. (1969)

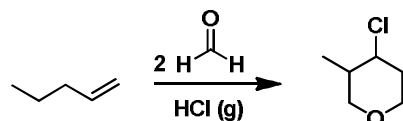
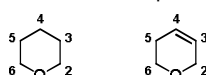


Figura 4.4

Stapp propone el consumo de 2 moles de aldehído para esta reacción, donde el primero de ellos se consume para la formación del alcohol homoalílico y el segundo para dar

<sup>55</sup> La numeración cuando hablamos genéricamente de tetrahidropiranos y dihidropiranos es la siguiente:



<sup>56</sup> Stapp, P. R. "The reaction of  $\alpha$  olefins with paraformaldehyde and hydrogen halides. A novel tetrahydropyran synthesis" *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479-485.

lugar a la reacción como lo muestra la Figura 4.5. Stapp, demostró que era posible la obtención de tetrahidropiranos mediante la reacción de Prins, obteniendo en forma selectiva un único compuesto de interés y en buenos rendimientos (50 – 80 %), mediante un simple control de las condiciones de reacción.

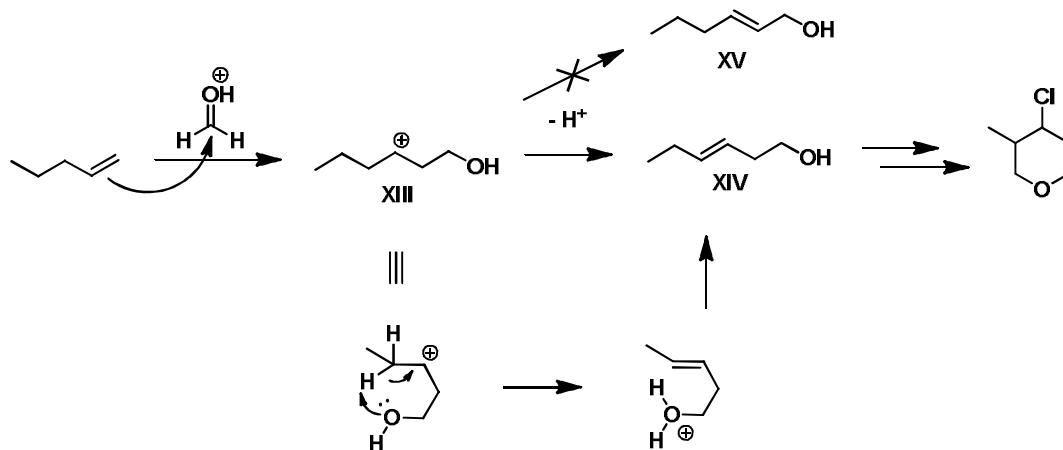


Figura 4.5

La formación del alcohol homoalílico, puede darse vía el intermediario **XIII** el cual por una eliminación de un protón, puede dar los compuestos **XIV** y **XV**. Solamente a partir de **XIV** se puede acceder al compuesto de interés y termodinámicamente no habría una diferencia sustancial entre la eliminación para dar cualquiera de ellos. Sin embargo, los resultados obtenidos, marcan una clara tendencia a la formación solo del alcohol **XIV**. Por esta razón es que Stapp plantea la asistencia del alcohol a través de un intermediario cíclico para dar el alcohol homoalílico.

En el año 1984, Thompson y colaboradores<sup>57</sup> vieron a su vez la posibilidad de realizar ciclaciones de Prins a partir de acetales, utilizando ácidos de Lewis (A.L.), en este caso  $TiX_4$ , planteando una asistencia por parte del A.L a la ciclación. A partir de este trabajo, el uso de distintos A.L. cobró importancia y al popularizarse esta metodología, se comenzó a darle mayor importancia a la selectividad de los compuestos obtenidos. Overman<sup>58</sup> y Thompson<sup>59</sup> en el año 1986 discuten sobre la selectividad de la ciclación, utilizando vinilsilanos o acetales con olefinas *cis* y *trans* para obtener los compuestos deseados en muy altos excesos. Trabajando sobre este punto también encontramos esta reacción catalizada por  $AlX_3$ , para la obtención de tetrahidropiranos 2,4,6 sustituidos a partir de alcoholes homoalílicos y aldehídos, obteniendo

<sup>57</sup> Bunnelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thompson, D. W. "The synthesis of 4-halotetrahydropyrans and 4-halo-5,6-dihydro-2H-pyrans via the Lewis acid promoted cyclization of acetals of homoallylic and homopropargylic alcohols" *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2653-2654.

<sup>58</sup> Overman, L. E.; Castañeda, A.; Blumenkopf, T. A. "Acetal-initiated cyclizations of vinylsilanes. A general synthesis of allylic unsaturated oxacyclics" *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1303-1304.

<sup>59</sup> Winstead, R. C.; Simpson, T. H.; Lock, G. A.; Schiavelli, M. D.; Thompson, D. W. "A selective synthesis of 3-alkyl-4-halotetrahydropyrans via the titanium tetrahalide promoted cyclization of unsaturated acetals" *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 275-277.

únicamente compuestos *cis* (todos los sustituyentes ecuatoriales).<sup>60</sup> Gracias a estos estudios, la ciclación de Prins, comienza a ganar gran popularidad debido a la alta diastereoselectividad que se obtiene para los distintos sustituyentes del anillo y a la potencialidad de la misma para la síntesis de compuestos naturales.<sup>61</sup> De esta manera comienzan muchos estudios sobre el mecanismo que lleva a dicha selectividad en esta reacción. En la Figura 4.6, se muestra un esquema del mecanismo donde se muestran algunos de los productos secundarios posibles.

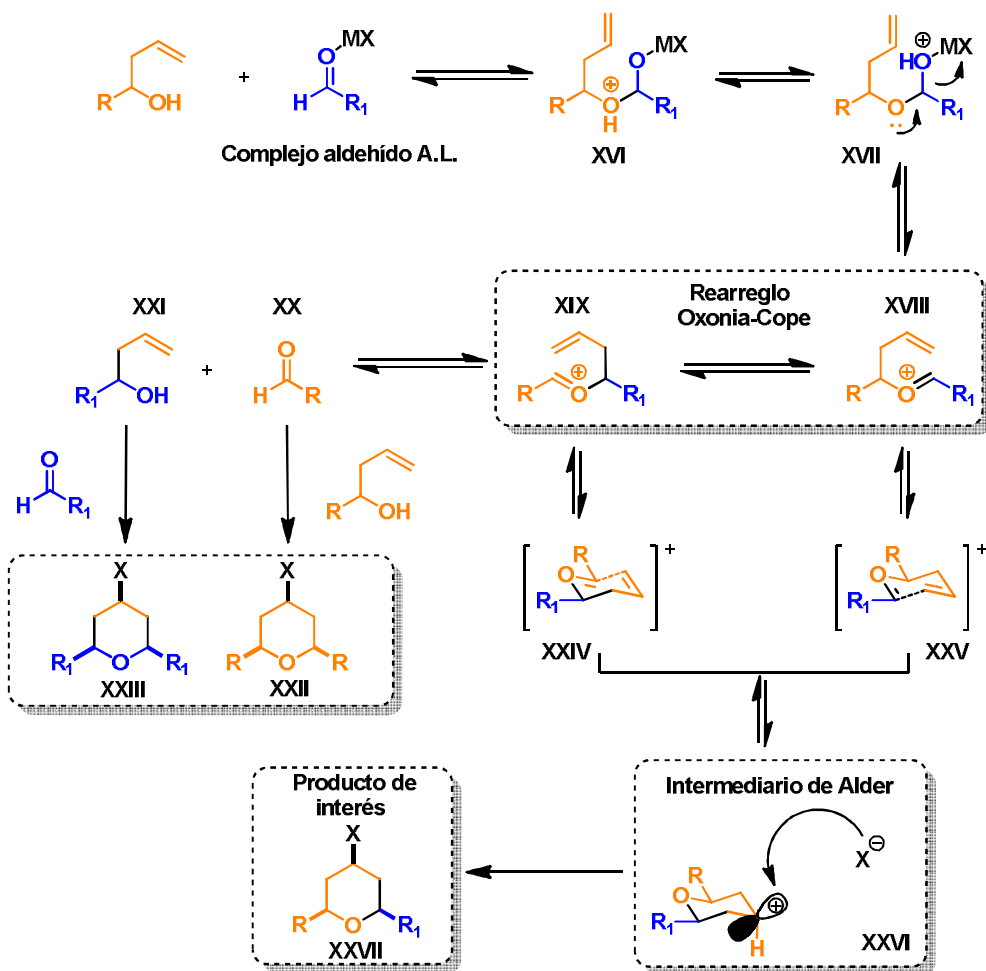


Figura 4.6

El uso de un ácido de Lewis provoca la activación del aldehído para la formación del acetal **XVI** y posterior eliminación para llegar al oxocación **XVIII**. Se encuentra reportado que este compuesto está en equilibrio con **XIX** mediante un rearrreglo Oxonia-Cope [3+3].<sup>62</sup> La

<sup>60</sup> Coppi, L.; Ricci, A.; Taddei, M. "Lewis acid mediated condensation of alkenols and aldehydes. A selective synthesis of tetrahydropyrans and oxepanes" *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 911-913.

<sup>61</sup> Vasconcellos, M. L.; Miranda, L. S. M. "A reação de ciclização de Prins: Uma estratégia eficiente para síntese estereosseletiva de anéis tetraidropirânicos substituídos" *Quim. Nova* **2006**, 29, 834-839.

ciclación de cualquiera de estos intermediarios (**XVII** y **XIX**) se puede llegar al carbocación **XXVI**, el cual mediante ataque de un nucleófilo, nos permite acceder al compuesto de interés **XXVII**. Sin embargo, el compuesto **XIX**, puede reaccionar con una molécula de agua para formar el aldehído **XX** y el alcohol homopropargílico **XXI**. La reacción de estas nuevas especies con los reactivos de partida conlleva a los subproductos **XXII** y **XXIII**, mientras que la reacción entre ellos los convierte nuevamente en **XIX**.

Si bien la posibilidad de un rearrreglo Oxonia-Cope puede acarrear la formación de estos subproductos, ambos intermediarios **XVIII** y **XIX** llevan al mismo producto en el caso de tetrahidropiranos 2,4,6 sustituidos. Por lo cual el rearrreglo Oxonia-Cope, no afecta el producto de interés, mientras si lo hace la descomposición del mismo. Podemos entonces ver, que la formación de los subproductos **XXII** y **XXIII**, depende de la constante de velocidad de la ciclación desde **XVIII** o **XIX** a **XXVII**. Si la formación del compuesto **XXVII** es rápida, se formará poca cantidad de suproductos, mientras que si es lenta, hay más posibilidades de que **XIX** reaccione con una molécula de agua y aparezcan los productos no deseados.

#### 4.1.3 Selectividad en la ciclación de Prins.

El hecho de que esta ciclación produce altos excesos diastereoméricos, obteniendo compuestos 2,4,6 *cis*, llevó a diversos estudios acerca del tema. En el año 2002, Alder<sup>63</sup> planteó un modelo mediante cálculos computacionales en el cual concluye que la selectividad *cis* en esta reacción, proviene de la geometría que adopta el intermediario catiónico **XXVI** de esta reacción (Figura 4.6). Según este modelo el intermediario de la reacción, posee una geometría particular debido a que los enlaces CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> están alargados y los CH<sub>2</sub>-CH<sup>+</sup> están acortados, ubicando a su vez al protón en 4 en una posición pseudoaxial. De esta manera el intermediario formado posee una estructura parcialmente plana, solapando los electrones  $\pi$  del oxígeno y los  $\sigma$  de los enlaces C-C para formar una estructura de carácter aromático. Esto lo hace sumamente estable en comparación con los intermediarios abiertos y da una marcada tendencia al ataque del nucleófilo en la posición ecuatorial (Figura 4.7).

<sup>62</sup> a) Lolkema, L. D. M.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. "Studies on the role of the 2-oxonia-Cope rearrangement in  $\pi$ -cyclizations of  $\alpha$ -methoxycarbonyl oxycarbenium ions" *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7129-7140. b) Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. J. "Role of 2-oxonia Cope rearrangements in Prins cyclization reactions" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815-3818. c) Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. "Oxonia-Cope rearrangement and side-chain exchange in the Prins cyclization" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577-580. d) Loh, T-P.; Lee, C-L. K.; Tan, K-T. "The first example of enantioselective allyl transfer from a linear homoallylic alcohol to an aldehyde" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2985-2987. e) Chen, Y-H.; McDonald, F. E. "New chiral synthons for efficient introduction of bispropionates via stereospecific oxonia-Cope rearrangement" *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4568-4569.

<sup>63</sup> Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. "Aromatic 4-tetrahydropyranil and 4-quinuclidinyl cations. Linking Prins with Cope and Grob" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960-4961.

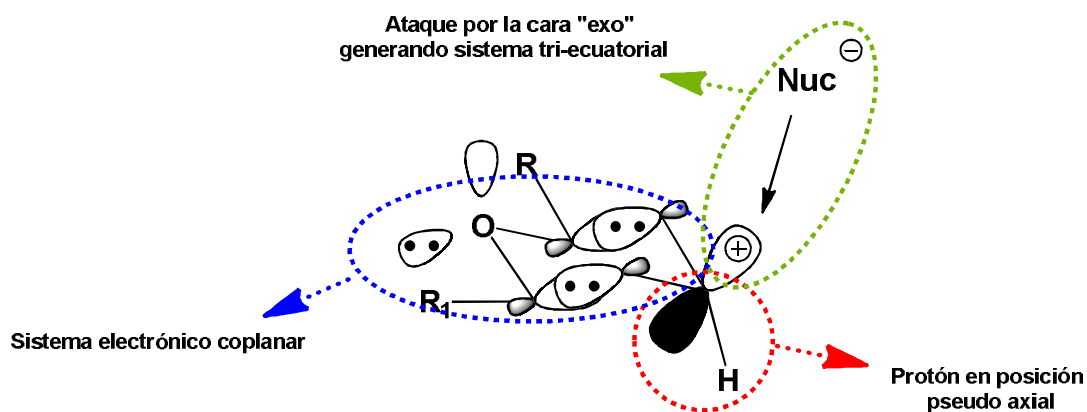


Figura 4.7

Si bien este modelo explica bastante bien lo sucedido en esta reacción, existen reportes acerca de reacciones con alta selectividad ecuatorial para la obtención de productos *trans*. Rychnovsky en 2004 presenta un trabajo en el cual realiza la síntesis de tetrahidropiranos *trans* en altos excesos diastereoméricos.<sup>64</sup> En este trabajo postula la posibilidad de que se genere un sistema distinto de pares iónicos dependiendo del tipo de anión que encontramos en el medio de reacción. En la Figura 4.8, se muestra el mecanismo propuesto por Rychnovsky, en el cual a partir de un mismo  $\alpha$ -bromo éter (XXIX), se puede determinar el producto obtenido, dependiendo del tipo de nucleófilo que se use en la reacción.

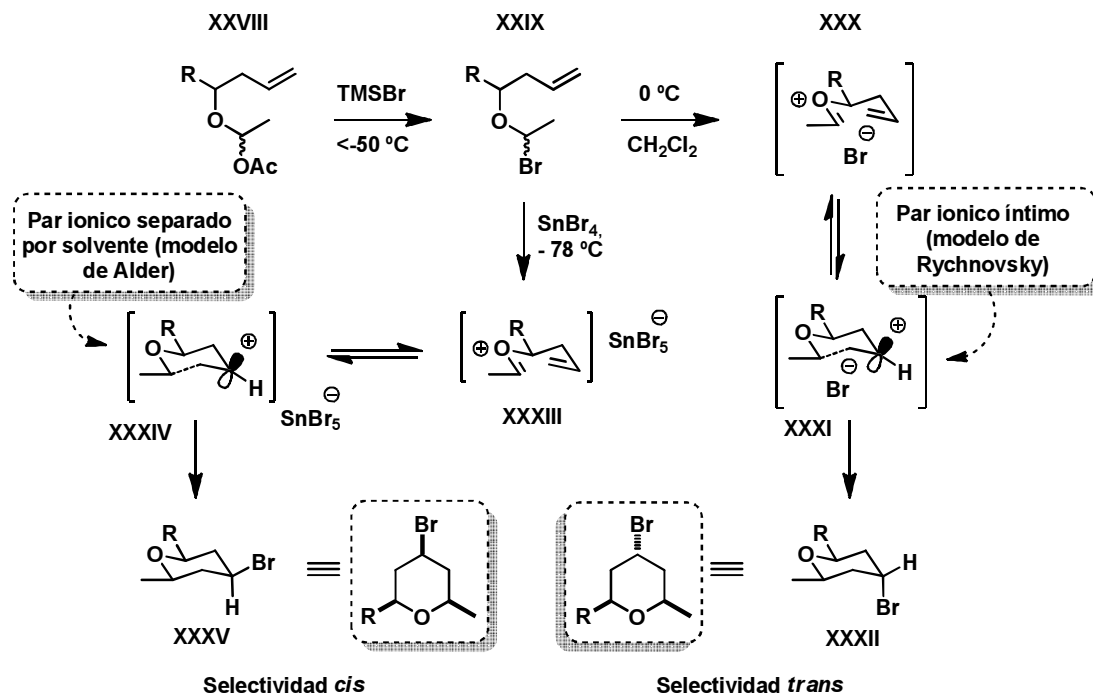


Figura 4.8

<sup>64</sup> Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. "Axial-selective Prins cyclizations by solvolysis of  $\alpha$ -bromo ethers" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904-9905.



Un segundo mecanismo de racemización corresponde al de transferencia de alilo. Como ya se discutió previamente, el rearreglo Oxonia-Cope puede conducirnos a través de cualquiera de los dos intermediarios al mismo producto deseado, aunque mediante la ruptura de este intermediario, podemos obtener un nuevo aldehído y un nuevo alcohol homoalílico, que pueden dar lugar a productos secundarios (ver Figura 4.6). En la Figura 4.10, se muestra esta misma situación donde se intercambian las cadenas laterales del aldehído con el alcohol homoalílico (transferencia de alilo). El compuesto **(R)-XL**, enantioméricamente puro, puede mediante esta transferencia, generar el nuevo alcohol **(R)-XLI**, también enantioméricamente puro debido a la orientación que genera el centro quiral sobre el nuevo a formarse. Pero si una segunda molécula del compuesto **(R)-XL** reacciona con el benzaldehído formado previamente, pasa a través de un rearreglo Oxonia-Cope y vuelve a disociarse, obtendremos como producto el enantiómero del material de partida **(S)-XL**.

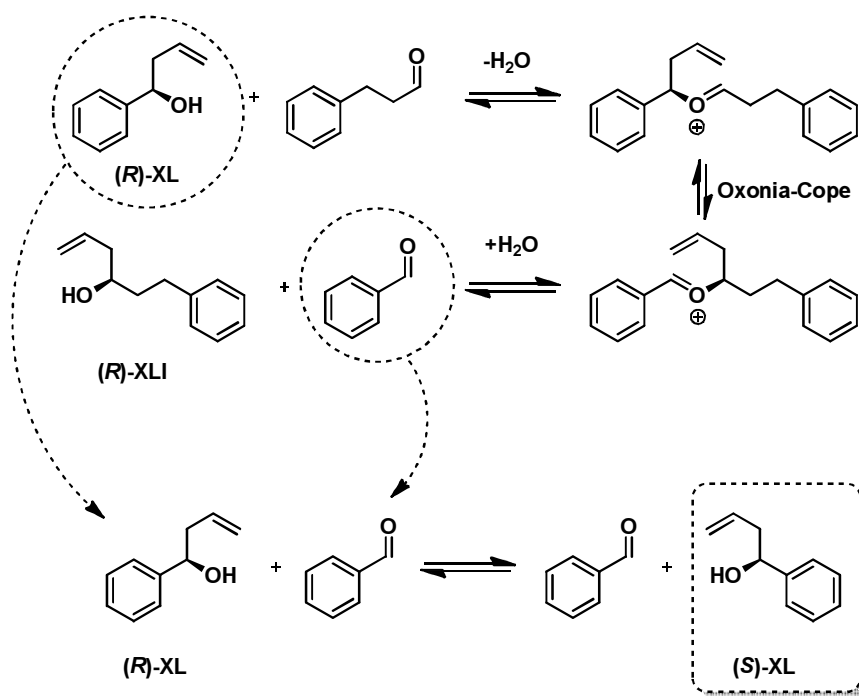


Figura 4.10

Si bien este mecanismo no sería dependiente de las cadenas laterales como en el caso anterior, si es dependiente de la presencia de agua, la cual se obtiene por la condensación del aldehído con el alcohol homoalílico.

El tercer mecanismo, determinado por Jasti y Rychnovsky,<sup>65c</sup> también involucra principalmente el rearreglo Oxonia-Cope y rearreglos sobre el oxocación. Fue determinado frente a otras posibilidades mediante estudios de reacciones de Prins con sustratos marcados con isótopos de <sup>2</sup>D o <sup>13</sup>C. Según se muestra en la Figura 4.11, mediante la activación con un ácido del compuesto **XLII** formamos el oxocación **XLIII**, el cual puede pasar por un rearreglo Oxonia-Cope, dando por cualquiera de estos intermediarios el producto de interés **XLV**. Sin

embargo el (*E*)-oxocación puede sufrir una isomerización a un (*Z*)-oxocación **XLVI**, el cual mediante un nuevo rearrreglo Oxonia-Cope da lugar a **XLVII**, el cual sufre una rotación de un enlace C-C para ubicar nuevamente las dos cadenas laterales en posición pseudoequatorial (**XLVIII**). Este intermediario, puede ciclar y siendo captado por un nucleófilo, permite la obtención del enantiómero del compuesto (**ent-XLV**).

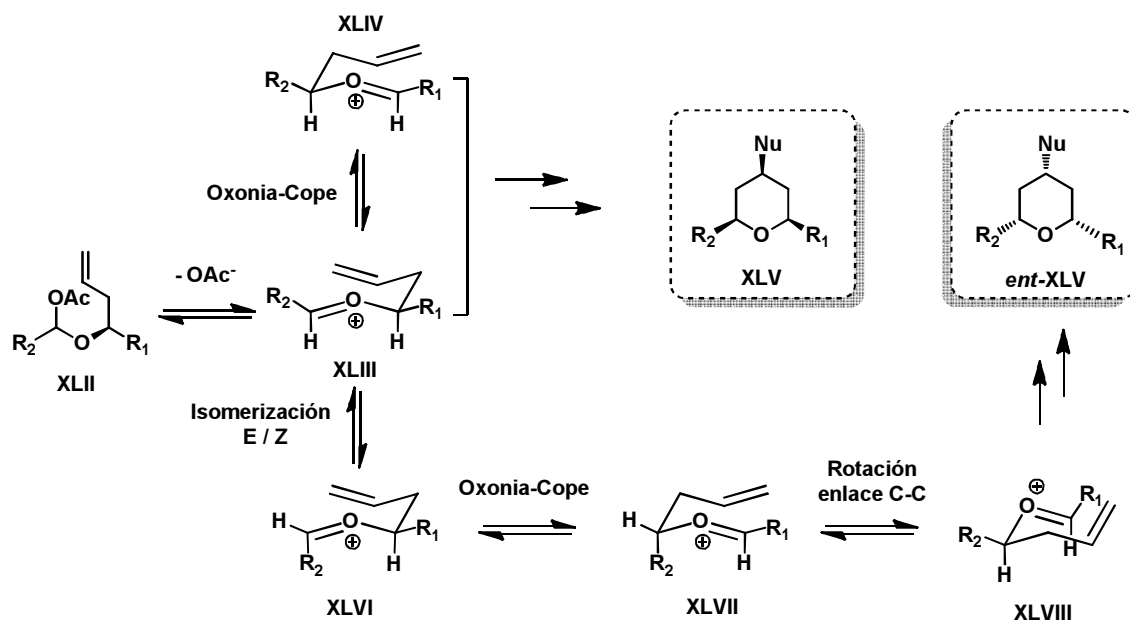


Figura 4.11

Si bien el mecanismo parece bastante general, existen algunos datos a remarcar. La nucleofilia del anión es crucial, ya que nucleófilos débiles tienden a generar mayor pérdida de pureza enantiomérica que los nucleófilos fuertes, probablemente debido a que la captura del nucleófilo compite directamente con el rearrreglo Oxonia-Cope. Por otro lado, existe dependencia con la temperatura, donde mayores temperaturas favorecen la pérdida de la pureza enantiomérica. Esto puede deberse a que un aumento de la temperatura puede favorecer los intermediarios de mayor energía que de otra manera serían difíciles de alcanzar. Un último punto, es que existe una dependencia del disolvente, donde disolventes menos polares (pentano) logran completa retención de la actividad óptica, mientras que disolventes más polares ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) producen una parcial pérdida de la misma. Probablemente esto se deba a la incapacidad de los solventes poco polares de solvatar los intermediarios catiónicos lo que favorece el ataque nucleofílico para formar el producto de interés.

A partir de estos antecedentes, podemos ver que la ciclación de Prins es una reacción sumamente versátil para la formación de ciclos de tipo oxano, la cual permite la formación de compuestos con altos grados de sustitución y estereoquímicas definidas.

## 4.2 Bloques de Clorovinil Dihidropiranos.

### 4.2.1 Antecedentes.

La primera opción seleccionada para los bloques B, fue la síntesis de 2-alkil-4-halo-5,6-dihidro-2H-piranos, a partir de un alcohol homopropargílico y un aldehído, utilizando como ácido de Lewis haluros de hierro (III) (Figura 4.12).<sup>66</sup> Esta reacción de ciclación fue desarrollada y estudiada por el grupo de Víctor S. Martín, quienes han estudiado las reacciones de estos A.L. para la formación de 4-halo tetrahidropiranos y dihidropiranos<sup>67</sup> así como de 4-halo piperidinas y tetrahidropiridinas.<sup>68</sup> El Dr. Martín es cotutor de esta tesis, por lo que nos basamos en su experiencia para el trabajo con estos compuestos. Gran parte de estos trabajos se realizaron en la Universidad de la Laguna durante una pasantía.

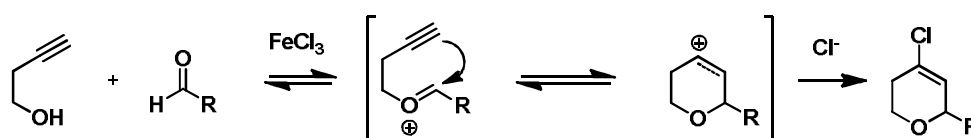


Figura 4.12

Varios de estos compuestos han presentado actividad citotóxica en ensayos con líneas celulares de tumores humanos.<sup>69</sup> A partir de estos resultados fue que decidimos utilizar estos heterociclos como bloques en la elaboración de híbridos con potencial actividad antitumoral (Figura 4.13).

<sup>66</sup> Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. "Iron(III)-catalyzed Prins-type cyclization using homopropargylic alcohol: A method for the synthesis of 2-alkyl-4-halo-5,6-dihydro-2H-pyrans" *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982.

<sup>67</sup> a) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. "Fe(III) halides as effective catalysts in carbon-carbon bond formation: Synthesis of 1,5-dihalo-1,4-dienes,  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and cyclic ethers" *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 57-62. b) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. "The silylalkyne-Prins cyclization: stereoselective synthesis of tetra- and pentasubstituted halodihydropyrans" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633-1666. c) Díaz, D. D.; Miranda, P. O.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. "Recent uses of iron (III) chloride in organic synthesis" *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 457-476. d) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. "In situ generation of 2,3-allenolates in the coupling of secondary homopropargylic alcohols and aldehydes" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 283-286. e) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. "Factors controlling the alkyne prins cyclization: The stability of dihydropyranyl cations" *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6260-6268.

<sup>68</sup> a) Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. "Iron(III)-promoted aza-Prins-cyclization: Direct synthesis of six-membered azacycles" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840. b) Miranda, P. O.; Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. "Unexpected halogen exchange with halogenated solvents in the iron(III) promoted oxa-alkyne and aza-alkyne Prins cyclizations" *ARKIVOC* **2007**, *iv*, 331-334. c) Miranda, P. O.; Carballo, R. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. "A new catalytic Prins cyclization leading to oxa- and azacycles" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 357-360. d) Carballo, R. M.; Valdomir, G.; Purino, M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. "Broadening the synthetic scope of the iron(III)-catalyzed aza-Prins cyclization" *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.

<sup>69</sup> a) Miranda, P. O.; León, L. G.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. "One-pot synthesis and SAR study of *cis*-2,6-dialkyl-4-chloro-tetrahydropyrans" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3135-3138. b) Miranda, P. O.; Padrón, J. M.; Padrón, J. I.; Villar, J.; Martín, V. S. "Prins-type synthesis and SAR study of cytotoxic alkyl chloro dihydropyrans" *ChemMedChem* **2006**, *1*, 323-329. c) León, L. G.; Carballo, R. M.; Vega-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. "Antiproliferative activity of 2-alkyl-4-halopiperidines and 2-alkyl-4-halo-1,2,5,6-tetrahydropyridines in solid tumor cell lines" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681-2684.

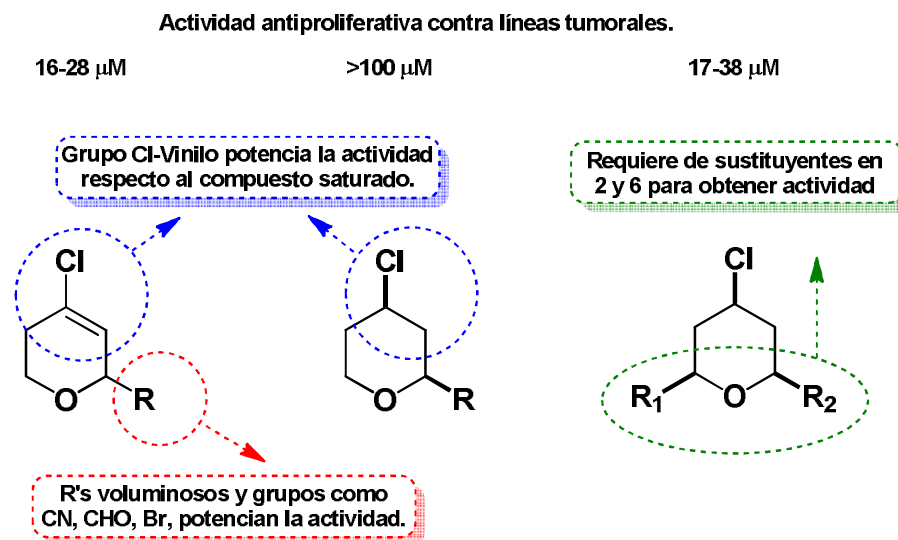


Figura 4.13

Por su actividad, los fragmentos de clorovinilos parecen ser los más interesantes para nuestros fines. Su síntesis deriva directamente del alcohol homopropargílico comercial y un aldehído, que debidamente funcionalizado, permite la inclusión del grupo etinilo. En cambio para los tetrahidropiranos tri-sustituídos, es necesaria la síntesis de un alcohol homopropargílico secundario.

#### 4.2.2 Síntesis de Bloques B con anillo de 4-clorodihidropiranos.

Como se muestra en la Figura 4.14, a partir del alcohol homopropargílico y un aldehído, podemos obtener un 4-cloro-dihidropirano, mediante una ciclación de Prins. Este puede ser derivatizado mediante una sustitución nucleofílica para la obtención del alquino terminal buscado. Como primer paso, nos planteamos la síntesis de aldehídos lineales con un grupo saliente. Según se detalla en el análisis retrosintético de la Figura 4.14, estos pueden ser obtenidos a partir de dioles sencillos, mediante una monosustitución con un grupo saliente como ser tosilo o mesilo; luego oxidar el alcohol libre para obtener el aldehído a utilizar.

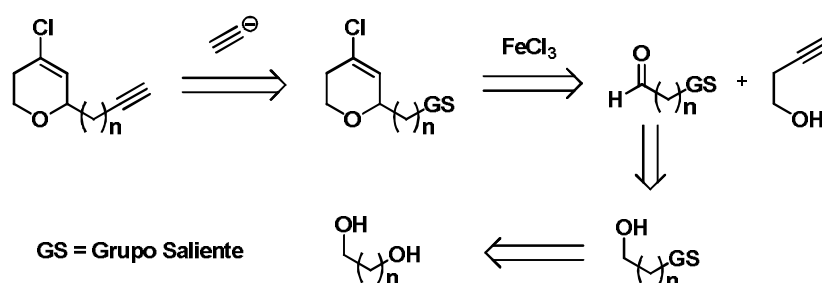


Figura 4.14

La primera prueba se realizó con 1,3-Propanodiol, mediante una monotosilación y seguida por la oxidación del alcohol libre. Esta prueba no nos permitió obtener el compuesto de

interés, debido a que en el momento de la oxidación el producto descompone, probablemente eliminando para formar acroleína. Por esa razón abordamos el uso de un diol de cadena más larga. El uso de 1,4-butanodiol (**14**) está descrito para la obtención de iodo acetales con una metodología sumamente sencilla y reproducible descrita por Ahlberg y Wu.<sup>70</sup> Siguiendo esta metodología, planteamos la secuencia de la Figura 4.15. La ventaja principal de acceder al acetal **18** radica en la estabilidad superior de este frente al aldehído correspondiente **19** al cual se puede acceder por una simple desprotección en medio ácido.

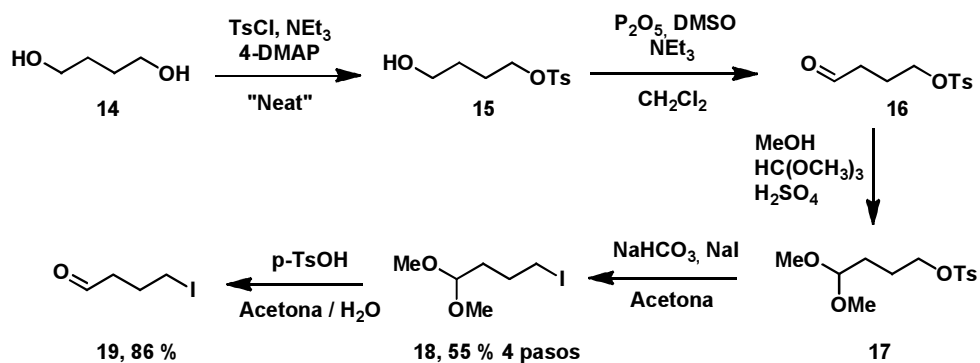


Figura 4.15

Debido a la mejor estabilidad del iodoacetal **18**, decidimos probar la ciclación directamente con este compuesto. Bajo el supuesto de que el metil acetal se intercambia con el alcohol homopropargílico en el medio, esto permitiría que se lleve a cabo la reacción. Se ensayó la reacción del acetal **18** con el alcohol homopropargílico en presencia de  $\text{FeCl}_3$ . La reacción no dio el producto de ciclación deseado, recuperándose el reactivo luego de 72 h de reacción.

Con los aldehídos **19** y **16**, se probó la ciclación de Prins usando cantidades estequiométricas del cloruro de hierro (como A.L. y fuente de  $\text{Cl}^-$ ) o cantidades catalíticas del mismo (Figura 4.16). En este último caso, es necesario el agregado de otro dador de cloruros como el  $\text{TMSCl}$ , para compensar el nucleófilo capturado por el carbocatión. Esta estrategia ha sido utilizada previamente en reacciones con  $\text{In}(\text{OTf})_3$  y luego adoptada para el  $\text{Fe}(\text{III})$ .<sup>71</sup>

<sup>70</sup> Wu, Y., Ahlberg, P.; "Preparation of 4,4-dimethoxybutyl iodide from 1,4-butanediol via the corresponding tosylate" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5076-5077.

<sup>71</sup> a) Chan, K-P.; Loh, T-P. "Prins cyclizations in silyl additives with suppression of epimerization: Versatile tool in the synthesis of the tetrahydropyran backbone of natural products" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491-4494. b) Ver también 68c.

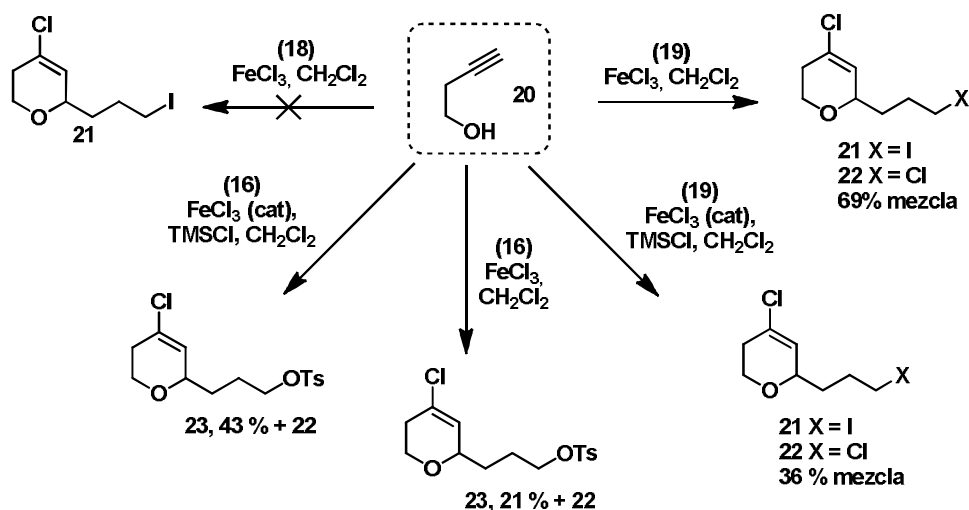


Figura 4.16

Para el caso del compuesto **19**, los resultados son mejores para la reacción estequiométrica que para la catalítica, mientras que para el compuesto **16**, los resultados obtenidos son opuestos. El mejor rendimiento obtenido fue con el uso del iodoaldehído **19** en condiciones estequiométricas.

Al realizar estas reacciones nos encontramos con un inconveniente. El uso de  $\text{FeCl}_3$  en la ciclación de Prins con estos compuestos produce un intercambio de iodo o tosilo por cloro, obteniendo de esta manera mezclas.<sup>72</sup> En el caso del compuesto iodado **21** resulta ser inseparable de su análogo clorado **22** por medios cromatográficos. Sin embargo el derivado tosilado **23** si es posible separarlo de **22** aunque no se recuperó este último. Decidimos entonces de trabajar tanto con el producto tosilado, como con la mezcla de los compuestos halogenados.

Para la incorporación del etinilo, utilizamos el alquinuro de etinil trimetilsilano, como se muestra en la Figura 4.17. El mismo se prepara a partir del etinil trimetilsilano comercial mediante el tratamiento con  $\text{BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$ , para luego incorporarlo en solución a una mezcla del compuesto a reaccionar.

<sup>72</sup> Ortega, N.; Feher-Voelger, A.; Broveto, M.; Padrón, J. I.; Martín, V. S.; Martín, T. "Iron (III)-catalyzed halogenations by substitution of sulfonate esters" *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 963-972.

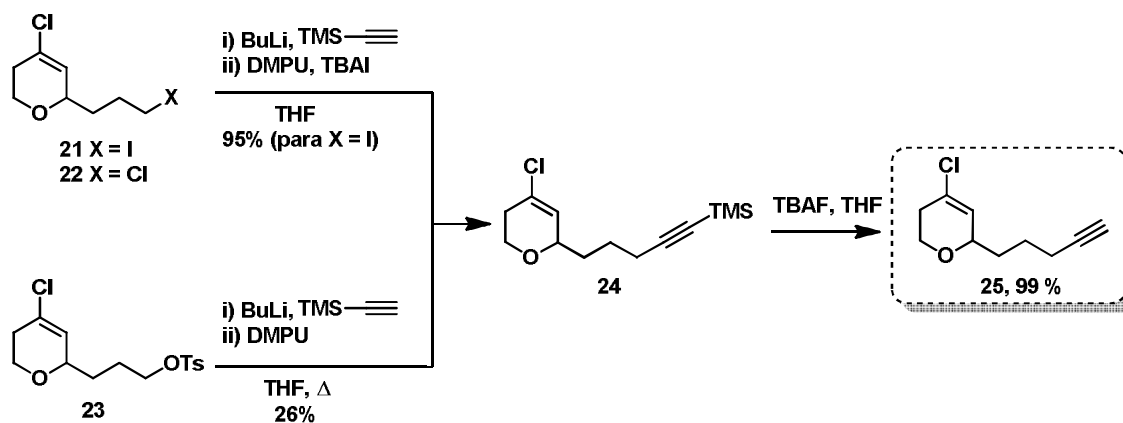


Figura 4.17

Para el caso de la mezcla de **21** y **22**, la reacción transcurre fácilmente a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con muy buen rendimiento sobre el compuesto iodado **21**, sin embargo el cloro derivado **22** no reacciona en estas condiciones, recuperándose por cromatografía. Para el caso del compuesto tosilado **23**, la reacción no transcurre aún cuando se lleva a temperatura ambiente y requiere de condiciones de reflujo para dar el producto de interés. El rendimiento obtenido es significativamente menor que para el compuesto **21** y **22**. Debido a estas razones, el mejor procedimiento es a partir de **19** con una cantidad estequiométrica de  $\text{FeCl}_3$ . La desprotección del grupo TMS en el producto **24** con TBAF, nos permite obtener el producto **25**, con un excelente rendimiento.

Habiendo decidido el uso de la mezcla **21** y **22**, buscamos como aprovechar el cloroderivado **22** o ver condiciones para evitar su formación. Se realizaron una serie de ensayos para convertir **22** en **21** por intercambio de halógeno<sup>73</sup> a través de distintas metodologías descritas. Los resultados se muestran en la Tabla 4.1. Trabajando con una de las mezclas obtenidas de **21** y **22**, podemos ver que la conversión se puede realizar solo parcialmente y que es bastante demandante de energía ya que las condiciones que dieron mejor resultado involucran un reflujo en tolueno y solo se llega a una proporción de **21**:**22** de 87:13 %.

	Proporción Inicial	Nal, Acetona Δ	KI, 18-c-6, Tolueno Δ	Fe(acac) TMSI, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 0 °C	KI, 18-c-6, THF, HMPA Δ
X = Cl (%)	44	44	13	30	30
X = I (%)	56	56	87	70	70

Tabla 4.1

Porcentajes hallados por RMN.

<sup>73</sup> Conant, J. B.; Hussey, R. E. "The relation between the structure of organic halides and the speed of their reaction with inorganic iodides. II. A Study of the Alkyl Chlorides" *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 476-488.

Probamos también optimizar las condiciones de la ciclación de Prins para intentar obtener una menor cantidad del producto secundario. En los ensayos previos, observamos que la aparición del compuesto secundario **22** aumentaba con el tiempo, mientras que la desaparición del aldehído de partida **19** era casi instantánea. Considerando que estas ciclaciones son en general muy rápidas, planteamos el supuesto de que, primero ocurre la ciclación y luego el intercambio. Entonces planteamos optimizar los tiempos de reacción, probando detener la reacción con un “quench” clásico, mediante el agregado de agua para eliminar los iones Cl<sup>-</sup> y el Fe(III) del medio. En la Tabla 4.2, se muestran los resultados obtenidos, dónde se puede ver que trabajando con un tiempo de reacción de 1 minuto, se puede lograr una óptima ciclación, con una buena proporción de los compuestos **21** y **22**. Tiempos mayores llevan a un enriquecimiento de la mezcla en el subproducto **22**, así como menores tiempos (45 segundos) nos dan únicamente el compuesto de interés **21** pero con un grado de conversión menor.

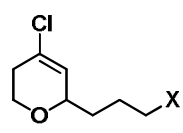
	Tiempo de reacción		
	30 minutos	1 minuto	45 segundos
X = Cl (%)	44	10	NA <sup>b</sup>
X = I (%)	56	90	> 99 %
Avance de Reacción <sup>a</sup>	> 99 %	> 99 %	65 %

Tabla 4.2

<sup>a</sup>Medido por RMN por desaparición del aldehído. <sup>b</sup>No apreciable por RMN.

Nuestra metodología final para la obtención del alquino **25**, es la que se muestra en la Figura 4.18.

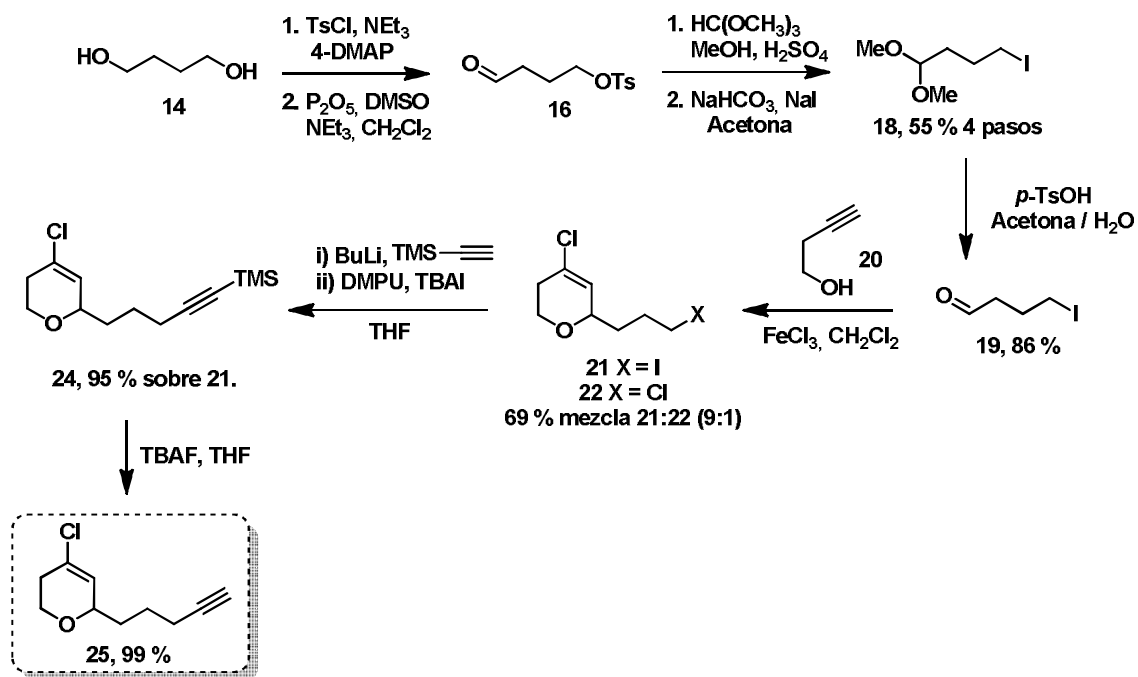


Figura 4.18

Con esta metodología, podemos obtener el compuesto **25** en buenos rendimientos, así como análogos de cadenas más largas. Sin embargo, no nos permite obtener análogos con cadenas laterales más cortas, lo cual nos interesaba estudiar sobre los compuestos finales. Por esta razón, decidimos probar una metodología distinta, utilizada previamente por Pedro O. Miranda.<sup>74</sup> En la Figura 4.19, se describe se describe la preparación del cloroviniltetrahidropirano **32** utilizando esta metodología.

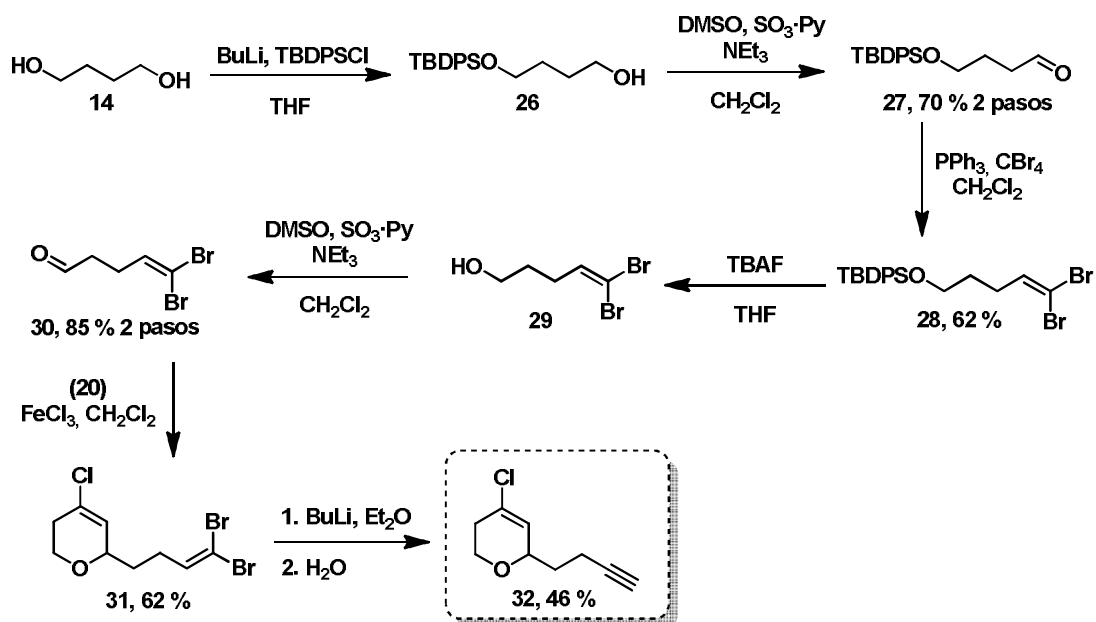


Figura 4.19

<sup>74</sup> a) Miranda, P. O. "Aplicación de las Sales de Fe(III) en la formación de enlaces C-C. Síntesis de anillos tiránicos via Reacción de Prins. Estudios Sintéticos de Éteres Cíclicos Bioactivos de origen Marino" Tesis doctoral, Universidad de la Laguna. b) ver también en 69b.

A partir del alcohol **14** se realiza una monoprotección del mismo, seguido por una oxidación de Parikh-Doering,<sup>75</sup> obteniendo el aldehído **27** en buenos rendimientos. Esta reacción descrita en 1967, utiliza como agente oxidante el mismo dimetil sulfóxido (DMSO) activado con trióxido de azufre, siendo esta una variación de las reacciones de Pfitzner y Moffatt (1963) y Albright y Goldman (1965),<sup>76</sup> las cuales utilizan mezclas de DCC o anhídrido acético (respectivamente), en mezclas con DMSO; a su vez también predecesora de la reacción de Swern<sup>77</sup> de 1976, la cual utiliza anhídrido trifluoroacético o cloruro de oxalilo con el DMSO. El mecanismo de la misma, es sustancialmente el mismo para todas las reacciones (ver Figura 4.20). El mecanismo comienza con la activación del DMSO con el trióxido de azufre (utilizado como complejo con piridina) para formar el complejo **XLIV**. Este complejo altamente reactivo es atacado por el alcohol y el intermediario formado es desprotonado por la piridina del complejo para luego eliminar un sulfato y acceder al intermediario **LI**. Mediante el agregado de una base, este compuesto es desprotonado nuevamente para dar **LII**, el cual por un rearrreglo interno nos permite acceder al aldehído o cetona (**LIII**).

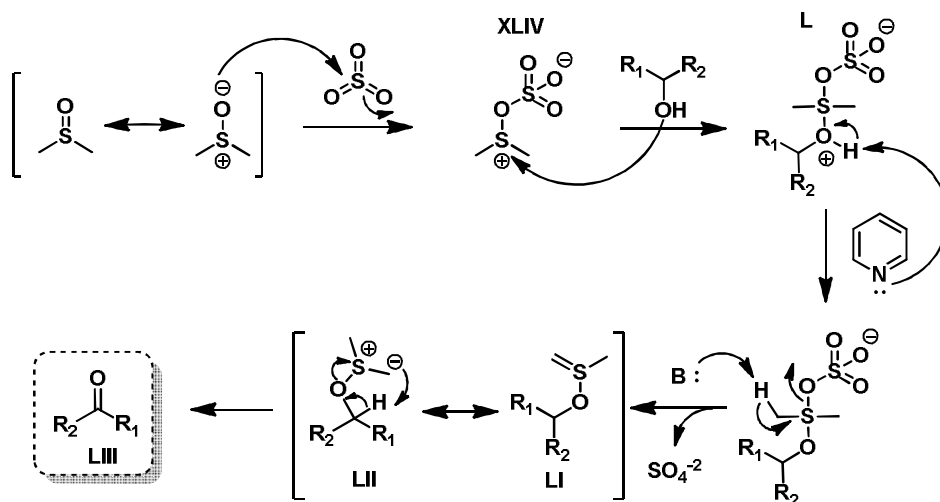


Figura 4.20

Una vez formado el aldehído **27**, este es sometido a la primera reacción del procedimiento de Corey-Fuchs, para dar el compuesto dibromado **28**. El procedimiento de Corey-Fuchs,<sup>78</sup> data del año 1972, como una serie de dos reacciones para formar alquinos a partir de aldehídos, con el cambio de un átomo de oxígeno por uno de carbono. En la Figura 4.21 se muestra el mecanismo de la primera reacción. El mismo comienza por la formación *in*

<sup>75</sup> Parikh, J. R.; Doering, W. E. "Sulfur trioxide in the oxidation of alcohols by dimethyl sulfoxide" *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

<sup>76</sup> a) Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. "A new and selective oxidation of alcohols" *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *85*, 3027-3028. b) Albright, J. D.; Goldman, L. "Dimethyl sulfoxide-acid anhydride mixtures. New reagents for oxidation of alcohols" *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214-4216. c) Albright, J. D.; Goldman, L. "Dimethyl sulfoxide-acid anhydride mixtures for the oxidation of alcohols" *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416-2423.

<sup>77</sup> a) Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. "Dimethyl sulfoxide-trifluoroacetic anhydride. New reagent for the oxidation of alcohols to carbonyls" *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957-962. b) Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. "Further studies on the oxidations of alcohols to carbonyl compounds by dimethyl sulfoxide/trifluoroacetic anhydride" *Synthesis* **1978**, 297-299. c) Mancuso, A. J.; Huang, S-L.; Swern, D. "Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyl by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride" *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

<sup>78</sup> Fuchs, P. L.; Corey, E. J. "A synthetic method for formyl - ethynyl conversion (RCHO - RC≡CH or RC≡CR)" *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.

*situ* del iluro **LIV** mediante la reacción de dos equivalentes de trifenilfosfina con el tetrabromuro de carbono. Al equilibrarse con la sal de fosonio, esta reacciona con el aldehído mediante una reacción de tipo Wittig para formar **LV** que evoluciona al intermediario tetraédrico **LVI** el cual mediante un rearreglo conduce a la olefina dibromada **LVII**.

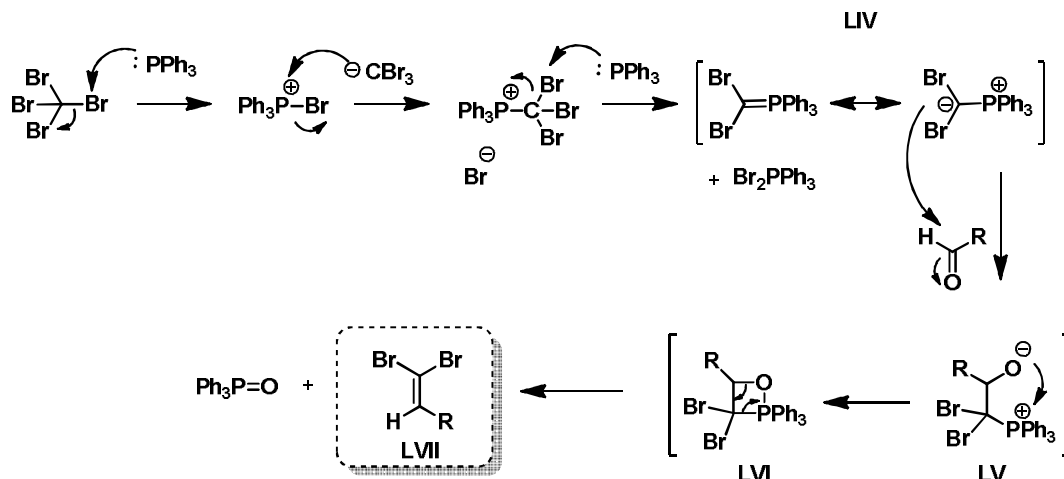


Figura 4.21

Esta olefina es aislada y mediante un posterior tratamiento con dos equivalentes de BuLi, conduce al alquino de interés según el mecanismo planteado en la Figura 4.22. Mediante una primera transmetalación de Br por Li para obtener **LVIII** y luego una eliminación del segundo bromo para formar el alquinuro de litio **LIX**, el cual descompone en agua para dar el alquino terminal **LX**.

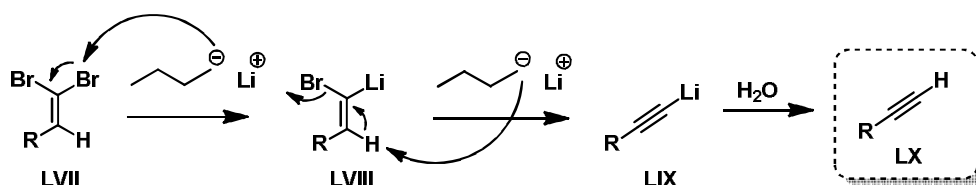


Figura 4.22

Retomando la secuencia de la Figura 4.18, luego de obtener la dibromo olefina **28**, esta es desprotegida y nuevamente oxidada para obtener el aldehído **30**, el cual es sometido entonces a una ciclación de Prins con el alcohol homoalílico **20** para obtener el dihidropirano **31**. Este compuesto, mediante tratamiento con dos equivalentes de BuLi, nos permite acceder al alquino **32**.

### 4.3 Bloques de 4-Hidroxi Tetrahidropiranos.

#### 4.3.1 Antecedentes.

Otra opción para los bloques B corresponde a la síntesis de 4-hidroxi tetrahidropiranos. Para la síntesis de este tipo de compuestos, propusimos un precursor enol éter que sufre una ciclación de Prins intramolecular. El uso de enol éteres como material de partida para ciclaciones de Prins, ha sido estudiado previamente.<sup>79</sup> Sin embargo no es tan difundido su uso como el trabajo con aldehídos y alcoholes homoalílicos. Esta estrategia ha sido estudiada anteriormente por nuestro grupo de trabajo en tesis doctorales y de maestría.<sup>80</sup> Según se muestra en la Figura 4.23, la reacción transcurre luego de la protonación del enol éter, lo que lleva a la formación del oxocación y luego a la ciclación por un mecanismo análogo a lo que hemos visto anteriormente en este capítulo.

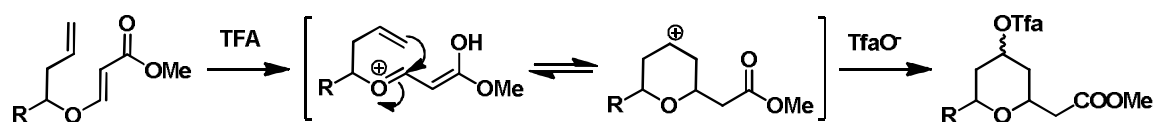


Figura 4.23

#### 4.3.2 Estrategia sintética para bloques de anillos 4-hidroxitetrahidropiranos.

Para la preparación de estos bloques, tenemos entonces que previamente preparar el enol éter precursor. La ruta que nos planteamos para esta síntesis se muestra en la Figura 4.24. El etinilo terminal debe ser introducido luego de la ciclación de Prins. Por esta razón debemos funcionalizar la cadena lateral, para permitir la aplicación del procedimiento de Corey-Fuchs.

<sup>79</sup> **a)** Nussbaumer, C.; Fráter, G. "A stereoselective synthesis of ( $\pm$ )-*cis*- $\alpha$ -Irone" *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2096-2098. **b)** Kozmin, S. A. "Efficient stereochemical relay en route to Leucascandrolide A" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 755-758. **c)** Hart, D. J.; Bennett, C. E. "Acid-promoted prins cyclizations of enol ethers to form tetrahydropyrans" *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1499-1502. **d)** Yang, Y.; Jia, P.; Liu, S.; Yu, W. "BiX<sub>3</sub> and FeX<sub>3</sub>-promoted Prins cyclizations of enol ethers in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1439-1444.

<sup>80</sup> **a)** Incerti, M. "Síntesis, Elucidación Estructural y Actividad Biológica de Análogos a Dominios Parciales de Phorbaxozoles" Tesis Doctoral, Universidad de la República. **b)** Fontana, C. "Estudios Sintéticos y Estructurales de Análogos Funcional y Topológicamente Simplificados de Metabolitos Activos Marinos" Tesis de Maestría, Universidad de la República

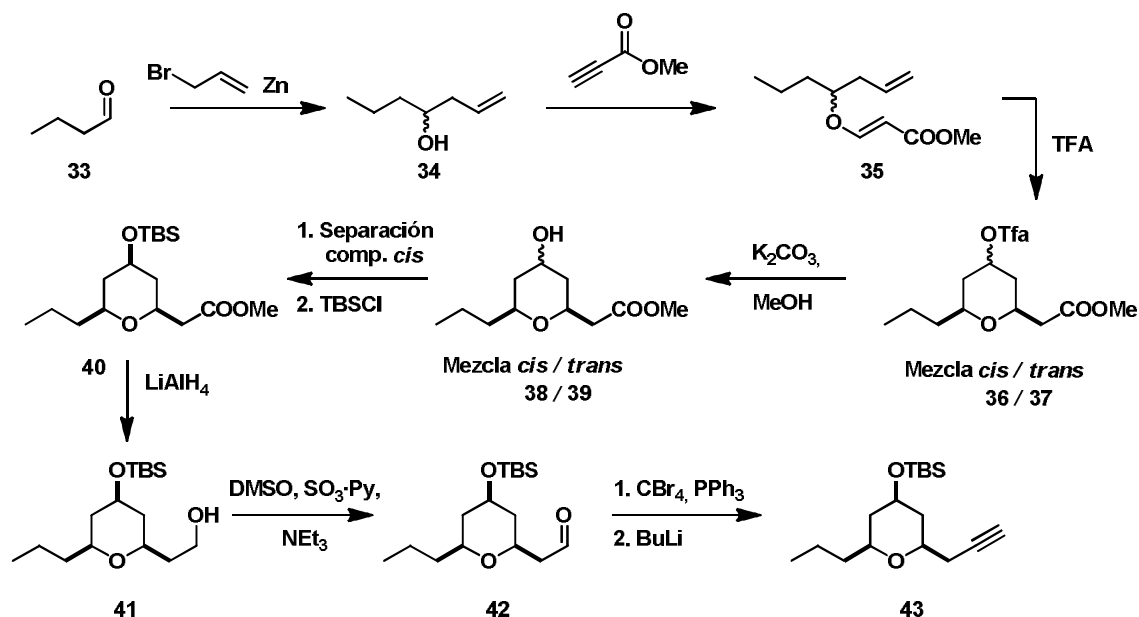


Figura 4.24

Para la síntesis del enol éter **35**, requerimos de un alcohol homoalílico. La construcción del mismo se plantea mediante la reacción de Barbier,<sup>81</sup> análoga a la reacción de Grignard, en donde se forma el compuesto organometálico *in situ* pero con la diferencia de que transcurre sin problemas en medios acuosos (Figura 4.25). Si bien esta reacción puede ser llevada a cabo con distintos metales (Zn, Sn, In, Sm, etc), optamos por la opción catalizada por Zn metálico.<sup>82</sup>

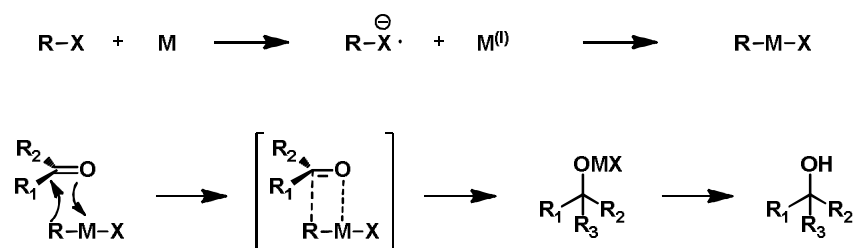


Figura 4.25

Esta metodología no nos permite sintetizar compuestos con el etnilo conectado directamente al anillo tetrahidropiránico. Para esta alternativa, planteamos la opción que se muestra en la Figura 4.26. A partir del enol éter **45**, obtenido mediante la misma metodología usada para obtener **35**, podemos obtener la mezcla **46** / **47**.<sup>79c</sup> Usando el compuesto mayoritario *cis*, planteamos una bromación y una doble eliminación para obtener el alquino de interés **49** como se muestra en la Figura 4.26.

<sup>81</sup> a) Barbier, P. "Synthesis of dimethylheptenol" *J. Chem. Soc., Abstr.* **1899**, 76, 323. (*C. R. Acad. Sci.* **1899**, 128, 110-111). b) Por un review ver Li, C-J. "Aqueous Barbier-Grignard type reactions: Scope, mechanism, and synthetic applications" *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643-5668.

<sup>82</sup> Hong, F.; Tang, X.; Hu, C. "Zinc-promoted Barbier-type reaction of 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene with aldehydes" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 289.290.

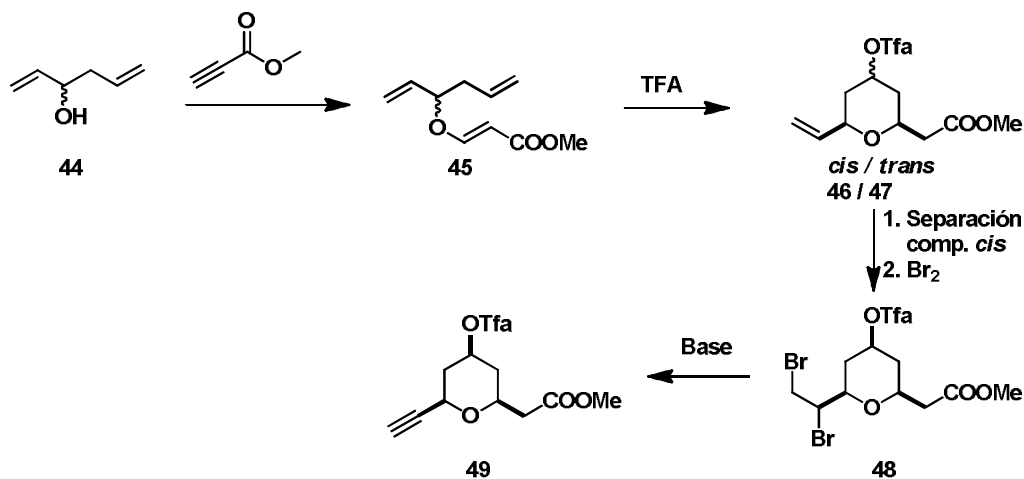


Figura 4.26

#### 4.3.3 Desarrollo de la síntesis de 43.

La síntesis del compuesto **43**, comienza con la obtención del alcohol **34**, mediante la reacción de Barbier. Esta reacción se realiza en un medio de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y THF, en una proporción 10:1 con un buen rendimiento a partir de butiraldehído (**33**) (Figura 4.27).

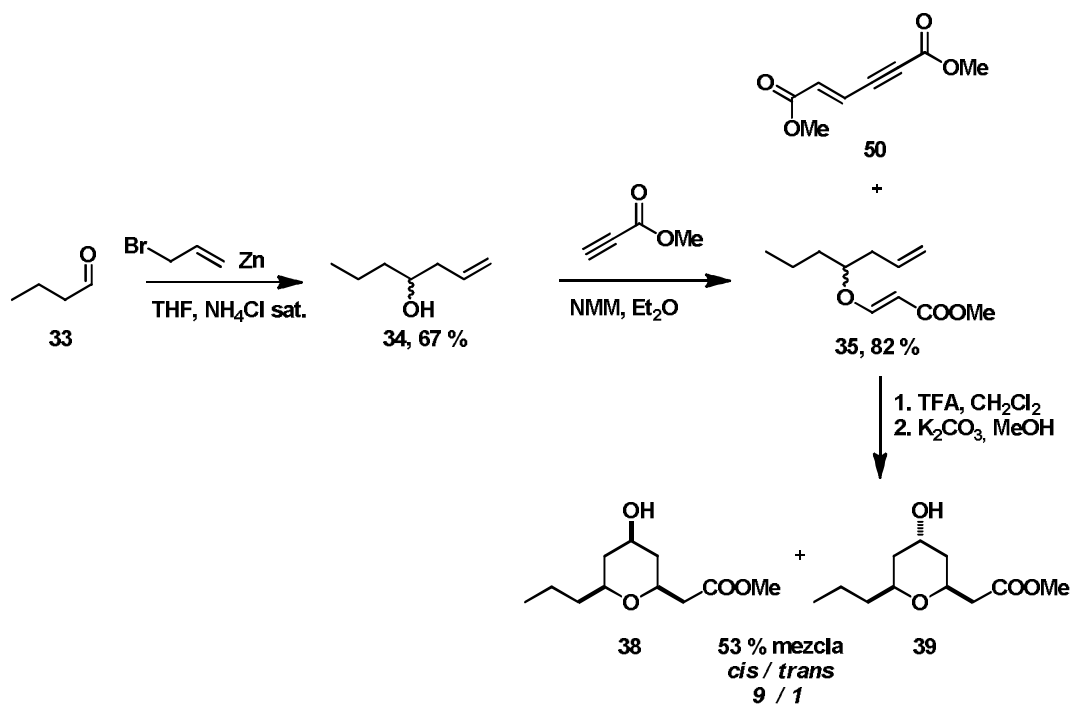


Figura 4.27

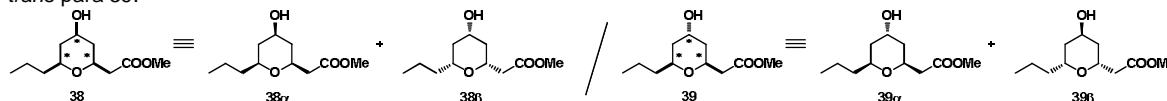
Luego, se forma el enol éter **35** por un acoplamiento con propiolato de metilo y *N*-metil morfolina como base con muy buen rendimiento, aunque se obtiene junto con este, el producto secundario **50**. El compuesto **50**, es producto del acoplamiento de dos moléculas de propiolato

de metilo.<sup>83</sup> A partir del compuesto **35**, se puede proceder con la ciclación de Prins utilizando ácido trifluoroacético como activante y como nucleófilo, incorporando en la posición 4 un grupo trifluoroacetato. El crudo es desprotegido mediante una transesterificación con  $K_2CO_3$  en MeOH, produciendo la mezcla diastereomérica **38** / **39**, correspondiente a la posición relativa del alcohol en 4. Esta mezcla *cis* / *trans* se obtiene en una proporción 9 / 1 y se puede separar por cromatografía. Cada uno de estos compuestos, corresponde a su vez a una mezcla racémica, ya que estamos partiendo de el alcohol **34** racémico.<sup>84</sup>

Para la determinación de la configuración relativa *cis* / *trans* realizamos estudios sobre las constantes de acoplamiento de  $^1H$ -NMR para los distintos compuestos. El análisis se basa principalmente en los acoplamientos del protón en 5 (ver Figura 4.28), pero para el compuesto **38** esta señal se solapa parcialmente con la correspondiente al protón en 3. Basados en resultados discutidos por el Dr. Marcelo Incerti en su Tesis Doctoral,<sup>80a</sup> decidimos estudiar estas configuraciones en los trifluoroacetatos **36** y **37**, ya que la presencia del grupo trifluoroacetato, desblinda al protón en 5 permitiendo una mejor separación de las dos señales. Estos compuestos se pueden separar por cromatografía en columna, luego de la ciclación de Prins, sin realizar la transesterificación.

<sup>83</sup> a) Wenkert, E.; Adams, K. A. H.; Leicht, C. L. "Self-condensation of methyl propiolate" *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1844-1846. b) Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Nemoto, H. "A novel modified Baylis-Hillman reaction of propiolate" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 646-647.

<sup>84</sup> La mezcla corresponde al par de enantiómeros con la configuración de los sustituyentes en 2, 4 y 6 en *cis* para **38** y *trans* para **39**.



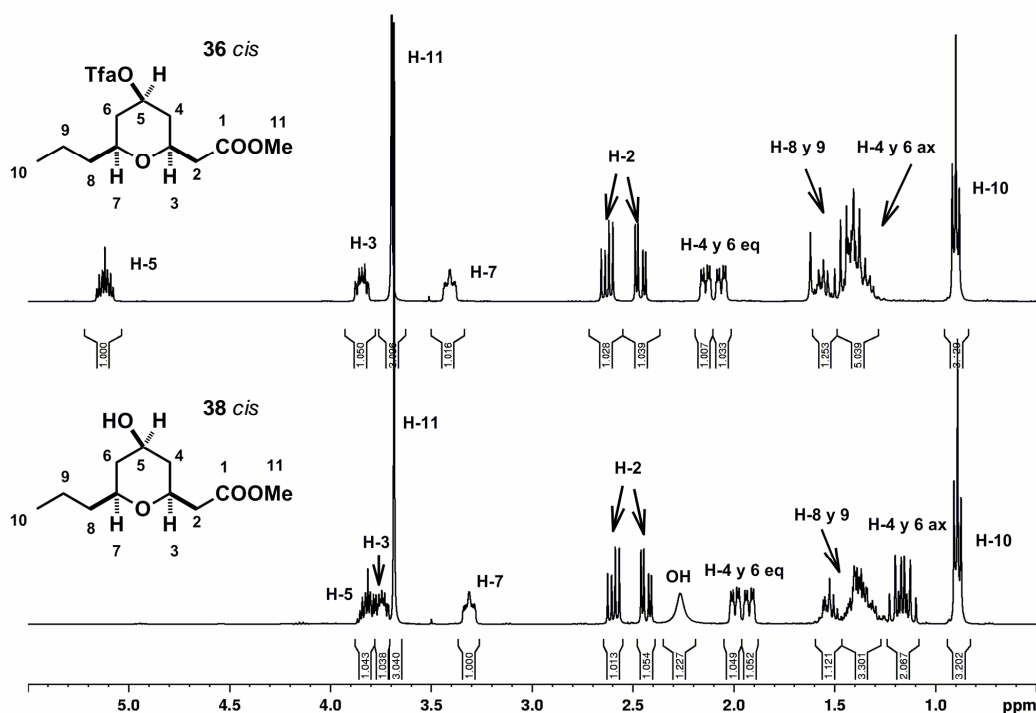


Figura 4.28

Para el estudio de los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  de los compuestos **36** y **37** (los dos ciclos protegidos con Tfa), es importante recordar que durante la ciclación de Prins, en la pseudosilla intermediaria de la reacción, los sustituyentes sobre los carbonos 3 y 7 en la Figura 4.28 se ubican en la conformación ecuatorial más estable, manteniendo esta configuración luego de formado el ciclo. De esta manera, la conformación del ciclo queda preferencialmente como silla, ubicando los sustituyentes grandes ecuatorialmente.

Como dijimos, el análisis se basa en las constantes de acoplamiento correspondientes al protón en 5, el cual puede encontrarse en una posición axial o ecuatorial. Como se muestra en la Figura 4.29, se puede ver que el compuesto **36** tiene 2 constantes de acoplamiento,  $J_g = 11.1 \text{ Hz}$  y  $J_p = 4.8 \text{ Hz}$ . Lo que podemos deducir, es que en la estructura tipo silla, el protón en 5 para el compuesto **36** posee un acoplamiento axial-axial con los protones  $4_{ax}$  y  $6_{ax}$  (correspondiente a la  $J_g = 11.1 \text{ Hz}$ ). Esto indicaría que el grupo trifluoroacetato está en posición ecuatorial con los tres sustituyentes voluminosos en conformación *cis*. Para el caso del compuesto **37**, todas las constantes de acoplamiento son de igual magnitud  $J_p = 3.0 \text{ Hz}$ . En contraposición, el compuesto **37** con las constantes pequeñas ( $J_p = 3.0 \text{ Hz}$ ), corresponde al que soporta los protones con un ángulo diedro menor lo cual nos propone el protón 5 en la posición ecuatorial y el trifluoroacetato axial, dando lugar al compuesto *trans* respecto a los sustituyentes en 3 y 7 (ver Figura 4.29).

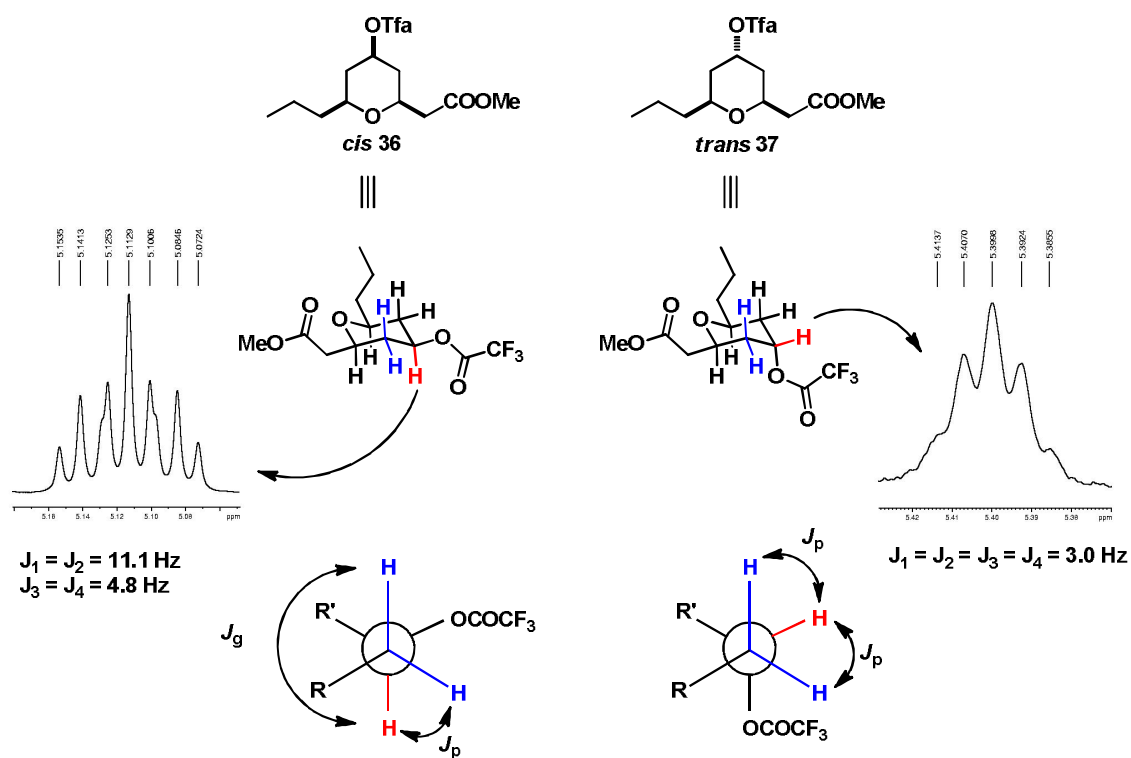


Figura 4.29

Para confirmar nuestra propuesta, se realizaron ensayos de NOE con el compuesto *cis* (36), irradiando sobre las señales correspondientes a los protones en 3, 5 y 7. Los resultados se muestran en la Figura 4.30, donde se puede ver la cercanía espacial del protón en 5 axial, respecto a los protones axiales en 3 y 7, en nuestra conformación tipos silla (que debería encontrarse favorecida en este conformero por la presencia de los tres grupos voluminosos ubicados ecuatorialmente). Esto confirma la configuración *cis* y por consiguiente, que es este el compuesto que se obtiene mayoritariamente, tal como esperábamos.

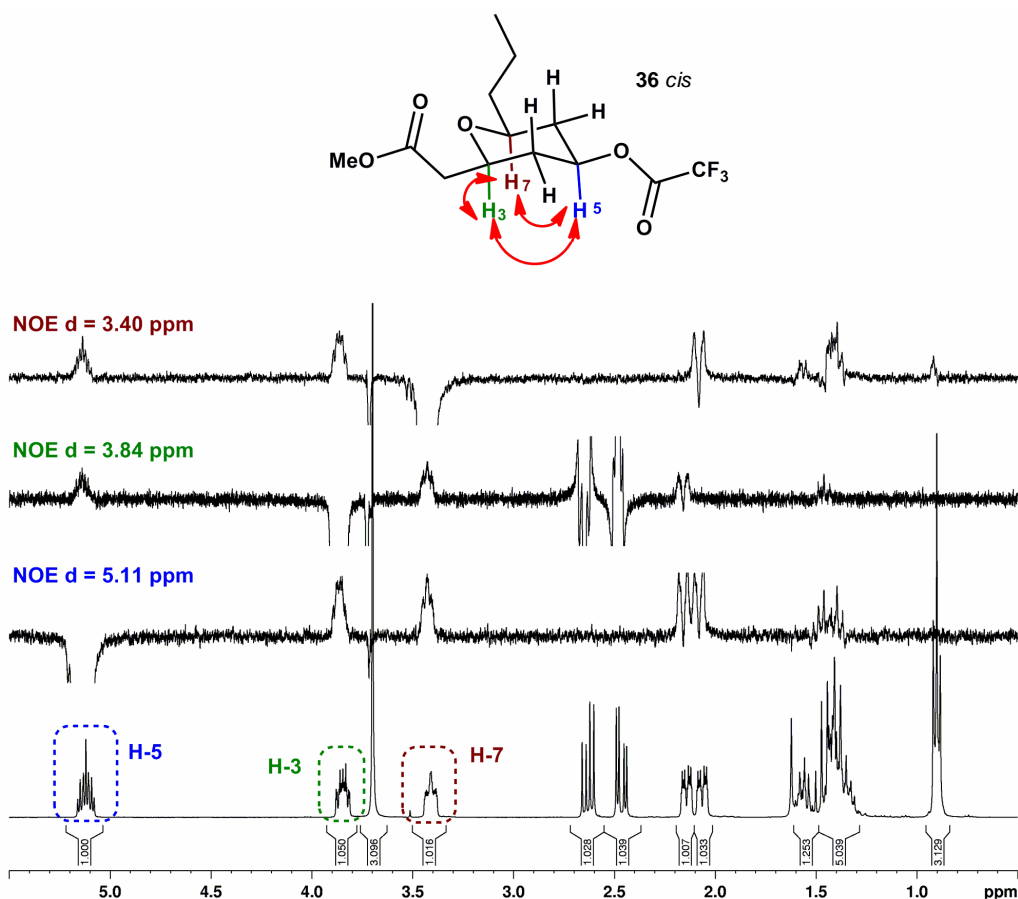


Figura 4.30

No del todo conformes con los resultados obtenidos para la preparación de **38** y **39**, buscamos alternativas para mejorarlos. Para la formación de enol éteres, Willis, reportó una metodología que mejoraba los rendimientos de la reacción y reducía la formación del compuesto secundario **50**.<sup>85</sup> Esta, involucra el uso de quinuclidina en lugar de NMM y en cantidades catalíticas y modifica el disolvente de Et<sub>2</sub>O a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Willis se basa en un trabajo de Aggarwal, quién utiliza distintas aminas derivadas de quinuclidina y analiza la relación de los pK<sub>a</sub> con la reactividad para la reacción de Baylis-Hillman.<sup>86</sup> Si bien no poseíamos quinuclidina, si pudimos ensayar esta reacción con DABCO, otro de los catalizadores ensayados por Aggarwal. Encontramos muy buenos resultados para esta reacción como la describe Willis. Utilizando estas condiciones, con cantidades catalíticas de base y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, es posible realizar en forma secuencial la ciclación de Prins, mediante el agregado *in situ* de un exceso de TFA sobre el enol éter recién formado. Con esta reacción, logramos obtener el compuesto **38**, usando una estrategia más sencilla y rápida en muy buen rendimiento. El crudo

<sup>85</sup> a) Barry, C. S.; Elsworth, J. D.; Seden, P. T.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Alder, R. W.; Willis, C. L. "Total synthesis of the marine natural product (-)-Clavosolide A" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3319-3322. b) Seden, P. T.; Charmant, J. P. H.; Willis, C. L. "Total synthesis of the marine metabolite (-)-Clavosolide D" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637-1640.

<sup>86</sup> Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. "Correlation between pK<sub>a</sub> and reactivity of quinuclidine-based catalysts in the Baylis-Hillman reaction: Discovery of quinuclidine as optimum catalyst leading to substantial enhancement and scope" *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.

de la ciclación es desprotegido con  $K_2CO_3$  en MeOH para obtener el compuesto *cis* **38** en un 58 % de rendimiento calculado a partir del alcohol **34** (el compuesto *trans* se descarta) como se muestra en la Figura 4.31.

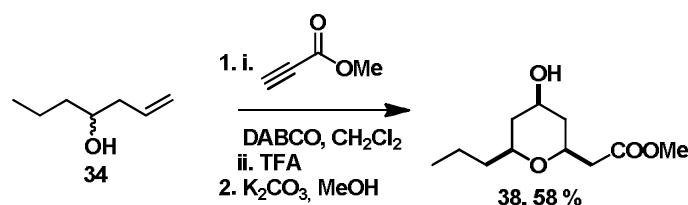
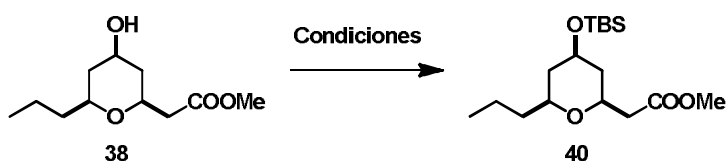


Figura 4.31

Retomando la estrategia planteada en la Figura 4.24, a partir del compuesto **38**, se necesita proteger el alcohol libre con un grupo sililado para luego realizar la reducción con  $LiAlH_4$ . La protección del alcohol con TBS, se ensayó con distintas metodologías clásicas utilizando TBSCl. Sin embargo, como se muestra en la Tabla 4.3, los resultados obtenidos fueron malos, mostrando la baja reactividad del alcohol secundario. En el mejor de los casos solo se obtuvo un 36 % del compuesto protegido. Es así que cambiamos el TBSCl por TBSOTf, el cual es mucho más reactivo. Con este reactivo, si se obtuvo el compuesto deseado en muy buen rendimiento (Tabla 4.3).



Entrada	Base	Eq.	Temperatura	Sililado	Solvente	Rendimiento
1	Imidazol	1.1	T. A.	TBSCl	$CH_2Cl_2$	12
2	Imidazol	3.0	60 °C	TBSCl	DMF	NR <sup>a</sup>
3	DIPEA	1.5	T. A.	TBSCl	$CH_2Cl_2$	36
4	$NEt_3$	2.0	0 °C	TBSOTf	$CH_2Cl_2$	91

Tabla 4.3

<sup>a</sup>No Recuperado.

La posterior reducción de **40** con  $LiAlH_4$  y la oxidación del alcohol obtenido mediante condiciones de Parikh-Doering, nos permiten acceder al aldehído **42** en un buen rendimiento. Al someter **42** a las condiciones de Corey-Fuchs, nos encontramos con que la reacción con  $CBr_4$  y  $PPh_3$  produce una mezcla de compuestos como se muestra en la Figura 4.32.

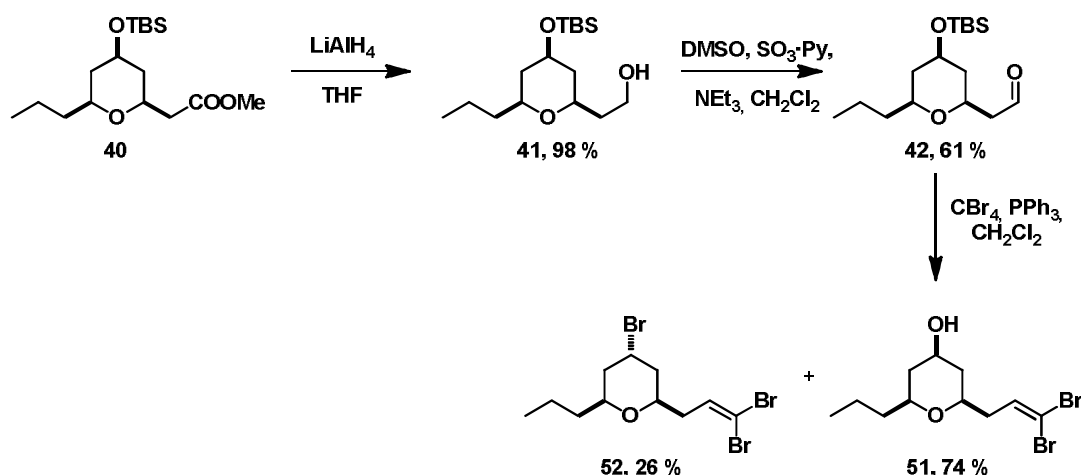


Figura 4.32

Las condiciones utilizadas en este último paso, generan HBr en el medio, el cual es capaz de desproteger el alcohol sililado. El alcohol formado, se encuentra bajo condiciones para una reacción de Appel,<sup>87</sup> obteniéndose además el compuesto **52**. En la Figura 4.33 se muestra el mecanismo de la reacción de Appel, análoga a la reacción de Mitsunobu. La trifetilfosfina reacciona con el tetrabromuro de carbono para generar el intermediario **LXI**. Este es atacado por el alcóxido **LXII** generando el intermediario **LXIII**. El buen grupo saliente, es eliminado via S<sub>N</sub>2 para formar el bromo compuesto **LXIV**, con inversión de la configuración.

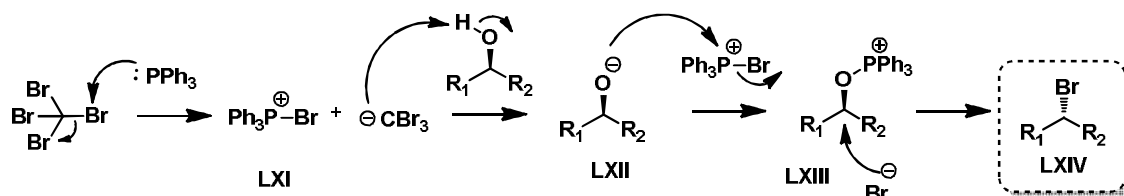


Figura 4.33

Utilizando el producto **51**, se volvió a realizar la protección del alcohol, esta vez utilizando un grupo acetilo. Luego lo sometimos a condiciones de eliminación con BuLi para obtener el grupo etinilo. La doble eliminación esperada, no fue el único resultado obtenido. Se obtuvo un compuesto conteniendo un alquino terminal (**54**), con el alcohol desprotegido en un 31 % de rendimiento. El resto del material recuperado de la reacción corresponde al reactivo desprotegido, o sea **51** (ver Figura 4.34). **51** y **54** fueron obtenidos como una mezcla inseparable y los rendimientos de los mismos en la reacción fueron calculados por RMN. Frente a estos resultados, decidimos buscar otros grupos protectores que pudieran soportar estas condiciones.

<sup>87</sup> Appel, R. "Tertiary phosphane/tetrachloromethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration, and P-N linkage" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.

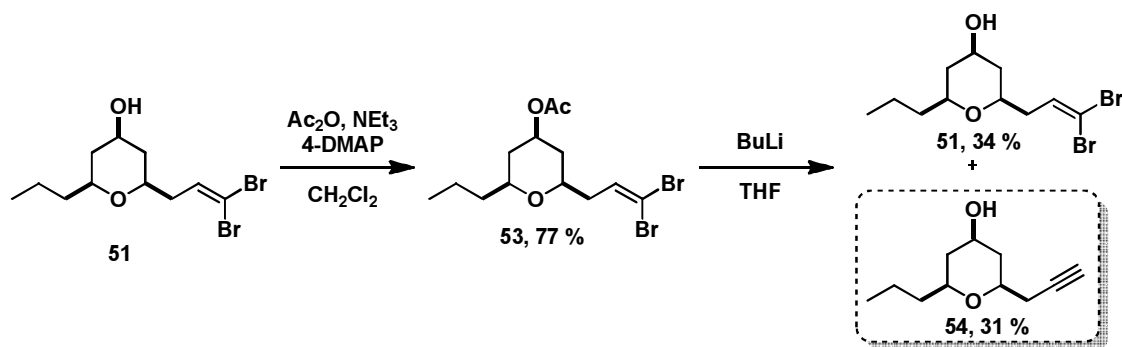


Figura 4.34

En una primera instancia probamos sustituir el grupo TBS por un bencilo. Sin embargo los intentos de bencilar el compuesto **38** fueron infructuosos; inclusive utilizando metodologías descritas para alcoholes altamente impedidos<sup>88</sup> que involucran el uso de NaH con TBAI (ver Figura 4.35).

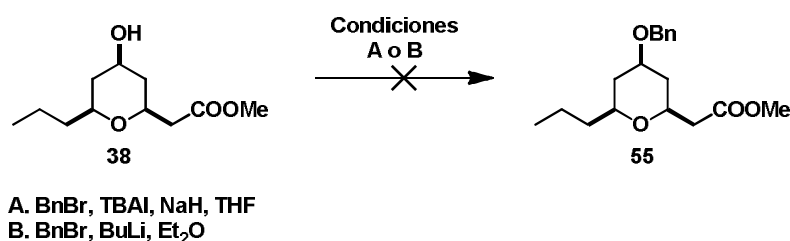


Figura 4.35

Por esto, decidimos probar oxidar el alcohol y utilizarlo como cetona durante el proceso, debido a que las cetonas no son reactivas frente a las condiciones de Corey-Fuchs. Entonces se planteó la estrategia sintética que se muestra en la Figura 4.36. A partir de *cis* **36**, *trans* **37** o la mezcla de ambos, con la reducción de los dos ésteres en la molécula se puede obtener el diol **56**. Luego, con una oxidación simultánea de los dos alcoholes en condiciones de Parikh-Doering se obtiene el compuesto **57**. Mediante condiciones de Corey-Fuchs, obtenemos el alquino **59** a partir del dibromado **58**. El cual puede ser reducido selectivamente, ya que se encuentra reportado que la reducción de la cetona en la posición 4 puede ser diastereoselectiva dependiendo el agente reductor usado.<sup>89</sup> De esta manera, utilizando NaBH<sub>4</sub>, se puede obtener el compuesto *cis* **54**.

<sup>88</sup> Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. "Nouvelle methode de benzylation d'hydroxyles glucidiques encombrés" *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3535-3536.

<sup>89</sup> Paterson, I.; Luckhurst, C. A. "Toward the total synthesis of Phorboxazole A: Synthesis of an advanced C4-C32 subunit using the Jacobsen hetero Diels-Alder reaction" *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3749-3754.

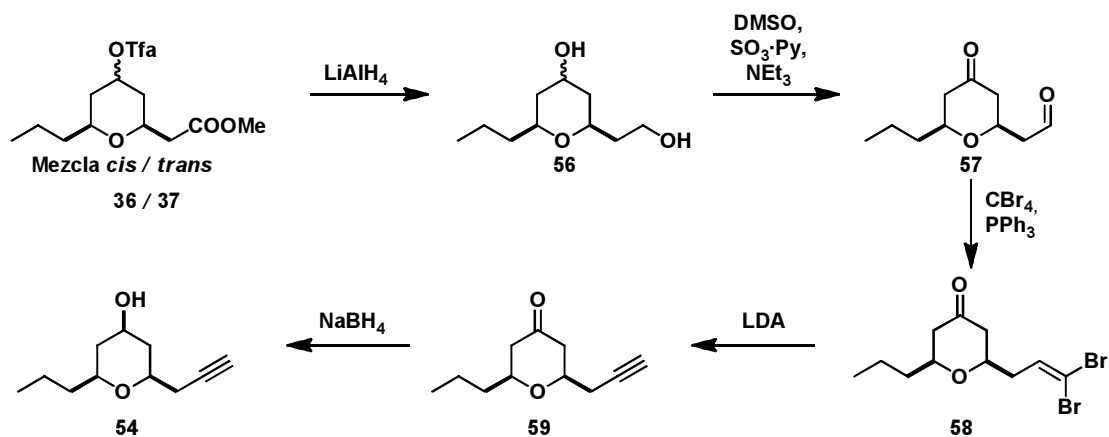


Figura 4.36

Para nuestro primer ensayo partimos del que compuesto **36**, el cual teníamos aislado en buena cantidad. La doble reducción transcurrió en forma cuantitativa para obtener el diol **56** (solo el *cis*). Sin embargo la reacción de oxidación de este compuesto se dio en forma parcial obteniendo únicamente un 11 % del compuesto de interés **57**, junto con el producto parcialmente oxidado **60** y reactivo inmodificado (Figura 4.37). La mezcla de **56** y **60** se pone nuevamente bajo las mismas condiciones para obtener el compuesto **57** pero únicamente en un 36 % de rendimiento. Optamos por continuar con la cantidad obtenida, pero al someter al compuesto **57** a las condiciones para obtener el dibromo alqueno, este se descompuso y no se obtuvo **58**.

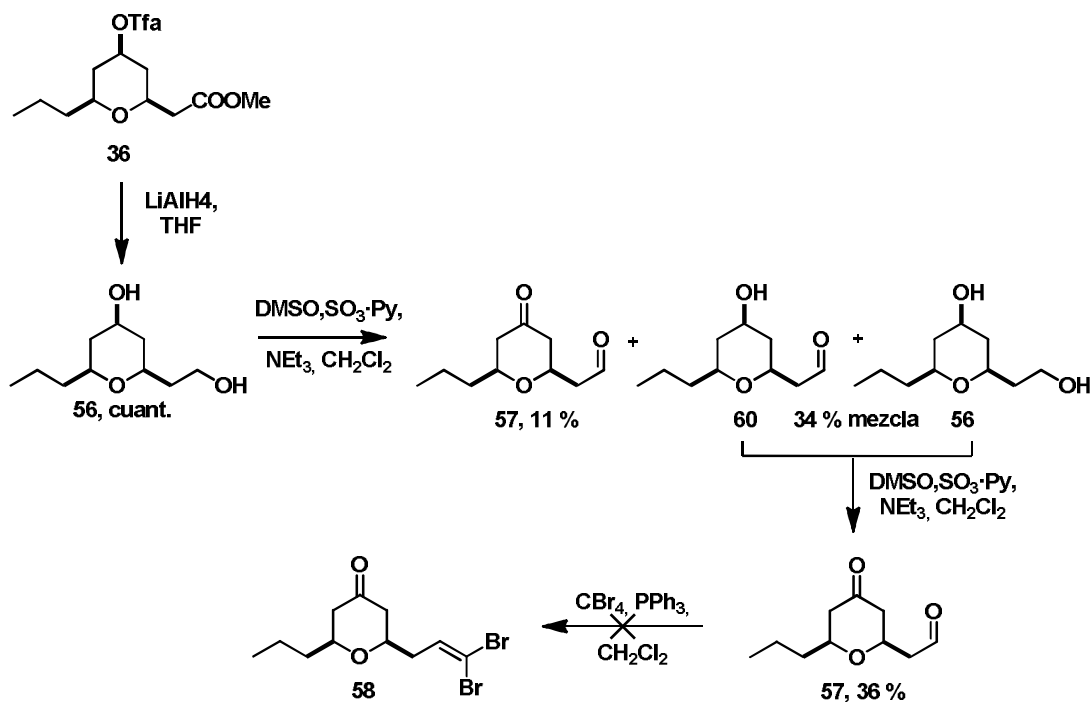


Figura 4.37

4.3.4 Desarrollo de la síntesis de **49**.

En paralelo, desarrollamos la estrategia planteada en la Figura 4.26, para la obtención de tetrahidropiranos con el etinilo unido directamente al anillo. El alcohol **44** es comercial, pero no disponíamos de él debido a la demora en la importación y su alto costo, por lo que decidimos sintetizarlo. Su síntesis puede ser planteada en forma análoga al alcohol homoalílico **34** utilizado anteriormente. Sin embargo, el aldehído necesario para esta preparación, la acroleína, tampoco se encuentra disponible comercialmente en Uruguay. Por tal razón decidimos intentar la síntesis con el dimetilacetal de la acroleína **61**. A partir del mismo, probamos la reacción de Barbier que veníamos usando, con la esperanza de que el medio de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  fuese lo suficientemente ácido como para abrir el acetal y generar la acroleína *in situ* como se muestra en la Figura 4.38. Sin embargo, esto no sucedió. Según pudimos ver en bibliografía, el uso de Sn en lugar de Zn mejora la reactividad de los acetales.<sup>90</sup> Es así que practicamos una metodología distinta, descrita para reacciones de Barbier sobre acetales, cambiando el Zn metálico por  $\text{SnCl}_2$ .<sup>91</sup>

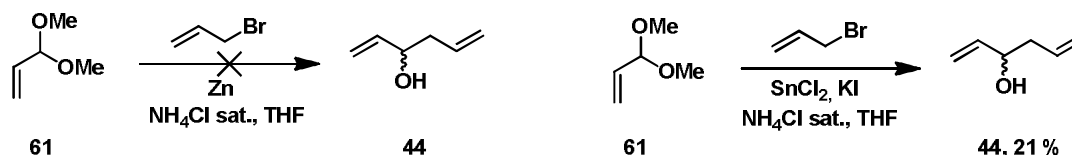


Figura 4.38

Aunque se logró obtener el alcohol **44**, los rendimientos fueron bajos. Nuestra primera impresión era que debido a su volatilidad, el alcohol **44** se perdía en la purificación, por lo que decidimos intentar realizar la síntesis del enol éter **45** con el crudo de **44**. Para ello, el alcohol **44** obtenido se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se concentra a baja temperatura. El alcohol es obtenido como una solución etérea con un rendimiento de 87 % calculado por  $^1\text{H-RMN}$ , donde no se perciben señales de los reactivos de partida (Figura 4.39).

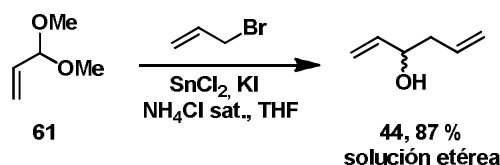


Figura 4.39

<sup>90</sup> a) Einhorn, C.; Luche, J-L. "Selective allylation of carbonyl compounds in aqueous media" *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177-183. b) Furlani, D.; Marton, D.; Tagliavini, G.; Zordan, M. "Hydrated  $\sigma$ -bonded organometallic cations in organic chemistry: I. Allyl-, crotyl-, 1-methylallyl-, cyclohex-2-enyl-, and cinnamyl-stannation of carbonyl compounds in water" *J. Organomet. Chem.* **1988**, 341, 345-356.

<sup>91</sup> Gremyachinskiy, D. E.; Smith, L. L.; Gross, P. H.; Samoshin, V. V. "Facile synthesis of homoallylic alcohols from aldehydes and acetals in water" *Green Chem.* **2002**, 4, 317-318.

A partir del alcohol **44**, llevamos adelante la preparación del tetrahidropirano planteada. Como se muestra en la Figura 4.40, los resultados nos muestran un muy bajo rendimiento en la obtención del anillo. Además, se obtienen como productos de la reacción el producto de dimerización del propiolato de metilo (**50**), el cual no fue aislado (se confirma por TLC) y el alcohol **62**, producto de una transferencia de alilo (ver Figura 4.40).

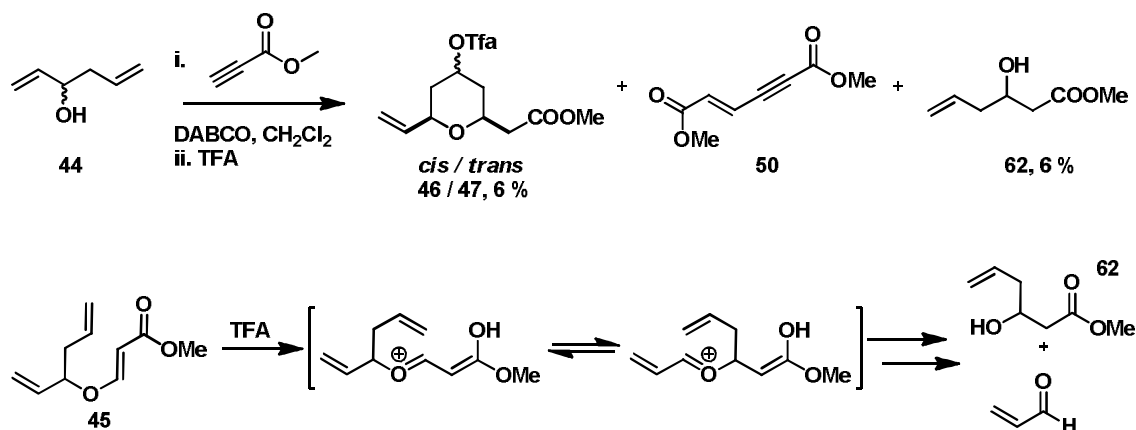


Figura 4.40

Para determinar cual de las reacciones es la que nos esta arrojando los bajos rendimientos, si la ciclación o la formación del enol éter, separamos los dos pasos, obteniendo el enol éter intermedio. En la Figura 4.41 se muestran los resultados de la formación del enol éter **45**, a partir de la solución etérea del alcohol **44**.

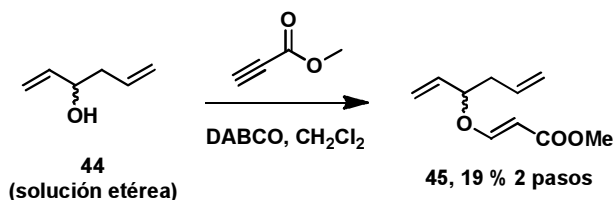


Figura 4.41

Gracias a los resultados obtenidos, pudimos ver que la reacción de formación del enol éter **45** no transcurría de igual manera que para el alcohol **34**, donde el DABCO había resultado ser un muy buen catalizador. Decidimos entonces adaptarnos a la técnica original<sup>79c</sup> para la síntesis de este compuesto, modificando las condiciones para la formación del enol éter **45**, así como las de la formación del producto de Prins. En la Figura 4.42, se muestran los resultados obtenidos a partir del acetal de acroleína (**61**).

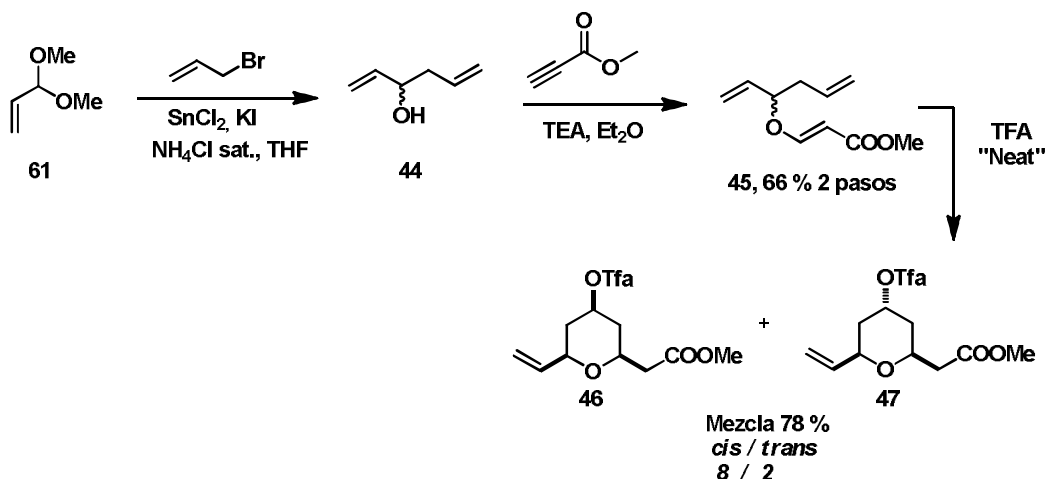


Figura 4.42

Una vez ya con el compuesto **46**, se procedió a probar la bromación y la doble eliminación del mismo para obtener el alquino. En un primer lugar se probó la metodología clásica para la bromación utilizando  $\text{Br}_2$  a baja temperatura. La purificación del compuesto **48**, no fue posible debido a que de la columna cromatográfica se recupera muy poco producto. Puede ser que este compuesto sea inestable con la sílica gel, mientras que por TLC se puede apreciar que la reacción se produce completamente. Debido a que se utiliza una cantidad de bromo estequiométrica y el subproducto que se forma es  $\text{HBr}$  que se puede eliminar fácilmente, planteamos el trabajo directo con el crudo. Ensayamos la eliminación en las mismas condiciones de la desprotección del Tfa en posición 4, utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en  $\text{MeOH}$ . El producto obtenido es el bromado **63**, lo que muestra que la base no es lo suficientemente fuerte para llevar a cabo la segunda eliminación (ver Figura 4.43).

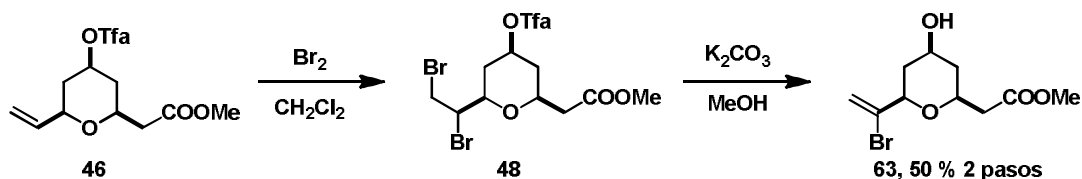
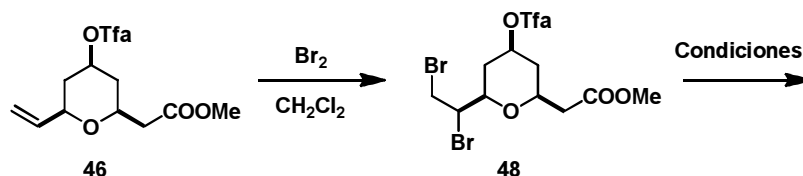


Figura 4.43

Entonces probamos otras opciones para realizar la doble eliminación de las reportadas en bibliografía,<sup>92</sup> como se muestra en la Tabla 4.4.

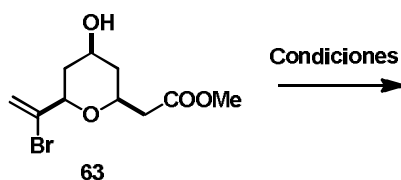
<sup>92</sup> a) Yoshimitsu, T.; Ogasawara, K. "Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation of alkenylethylene glycols: The origin of inverted stereoselection" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2197-2199. b) Bayer, A.; Maier, M. E. "Synthesis of enamides from aldehydes and amides" *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6665-6677. c) Kutsumura, N.; Yokoyama, T.; Ohgiya, T.; Nishiyama, S. "1,2-Dibromoalkanes into alkynes by elimination reaction under DBU conditions and their application to total synthesis of Sapinofuranone B" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4133-4136. d) Kutsumura, N.; Kubokawa, K.; Saito, T. "TBAF-promoted elimination of vicinal dibromides having an adjacent O-functional group: Synthesis of 2-bromoalk-1-enes and alkynes" *Synthesis* **2011**, *15*, 2377-2382.



Entrada	Base	Eq.	Temperatura	Solvente	Producto (%)
1	<i>t</i> -BuOK	2.4	0 °C - T. A.	THF	63 (50)
2	DBU	5.0	80 °C	DMF	Desc.
3	BuLi	2.0	-40 °C	THF	Desc.

Tabla 4.4

Ya que en el mejor de los casos probados únicamente se obtuvo el bromo alqueno **63**, decidimos ver la posibilidad de usar otras condiciones para la segunda eliminación sobre este compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 4.5 y los mismos no nos permitieron tampoco obtener el compuesto de interés.



Entrada	Base	Eq.	Temperatura	Solvente	Aditivo	Producto (%)
1	<i>t</i> -BuOK	5.0	Δ	THF	18-c-6	Desc.
2	TBAF	2.0	60 °C	DMF	—	63 (57)
3	KOH	4.0	T. A.	MeOH	—	63 (71)

Tabla 4.5

#### 4.3.5 Preparación de alquinos. Seyferth-Gilbert y Bestmann-Ohira.

La imposibilidad de obtener los etinilos buscados mediante la metodología de Corey-Fuchs, nos llevó a evaluar otras posibilidades para la generación de este grupo funcional.<sup>93</sup> Entre ellas tenemos el uso del reactivo de Seyferth-Gilbert (**LXV**) (Figura 4.44). Este reactivo diazometil fosfonato, fue sintetizado por Seyferth<sup>94</sup> en el año 1970, luego de haber estudiado la reactividad de este tipo de compuestos desde 1969 con **LXVI** y **LXVII**. Seyferth, sin embargo, nunca utilizó estos compuestos para la formación de alquinos.

<sup>93</sup> Habrant, D.; Rauhala, V.; Koskinen, A. M. P. "Conversion of carbonyl compounds to alkynes: General overview and recent development" *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2007-2017.

<sup>94</sup> a) Seyferth, D.; Hilbert, P.; Marmort, S. R. "Novel diazo alkanes and the first carbene containing the dimethyl phosphite group" *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *89*, 4811-4812. b) Seyferth, D.; Marmort, S. R. "Dimethyl diazomethylphosphonate: Its preparation and reactions" *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493-2496. c) Seyferth, D.; Marmort, S. R.; Hilbert, P. "Reactions of dimethylphosphono-substituted diazoalkanes. (MeO)<sub>2</sub>P(O)CR transfer to olefins and 1,3 dipolar additions to (MeO)<sub>2</sub>P(O)C(N<sub>2</sub>)R" *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379-1386.

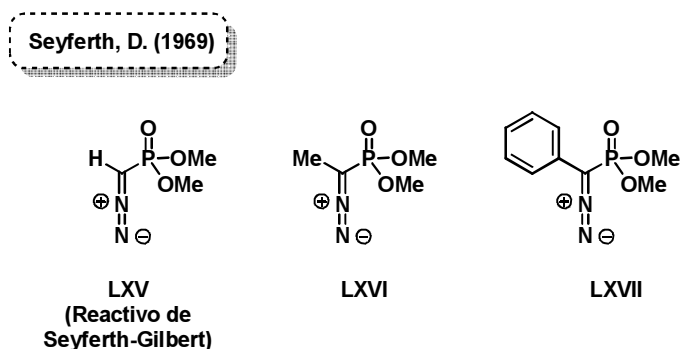


Figura 4.44

Fue luego que Colvin y Hamill,<sup>95</sup> trabajando sobre diazo compuestos sililados y fosforados, determinan la potencialidad de este compuesto para la síntesis de alquinos a partir de cetonas o aldehídos con la condición limitante de que los sustituyentes requieren ser aromáticos (Figura 4.45). A partir de los resultados obtenidos aquí, es que Gilbert y Weerasooriya<sup>96</sup> modifican las condiciones para mejorar los rendimientos y la aplicabilidad de la reacción. Cambiando la base de BuLi por *t*-BuOK y las condiciones de temperatura, al mantener la reacción a -78 °C por un período de 12 – 20 h, mejoran notablemente la eficiencia de la reacción así como la aplicabilidad de la misma (ver Figura 4.45).

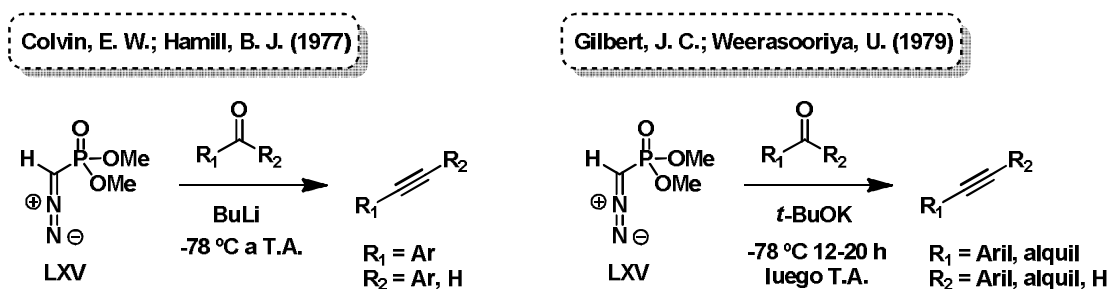


Figura 4.45

Este reactivo ha sido utilizado ampliamente y debido a que no existe comercialmente se han publicado varias rutas para su preparación.<sup>97</sup> Por su parte Ohira, planteó estudios para hallar métodos más sencillos de obtener este reactivo. Es así que a partir del compuesto comercial dimetil-2-oxopropilfosfonato (LXVIII) preparó dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (LXIX) y verificó que por metanólisis del mismo podía obtener el reactivo de Seyferth-Gilbert

<sup>95</sup> a) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. "One-step conversion of carbonyl compounds into acetylenes" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151-152. b) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. "A simple procedure for the elaboration of carbonyl compounds into homologous alkynes" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869-874.

<sup>96</sup> a) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. "Elaboration of aldehydes and ketones to alkynes: Improved methodology" *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997-4998. b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. "Diazoethenes: Their attempted synthesis from aldehydes and aromatic ketones by way of the Horner-Emmons modification of the Wittig reaction. A facile synthesis of alkynes" *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837-1845.

<sup>97</sup> Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R. "A Convenient synthesis of dimethyl (diazomethyl)phosphonate (Seyferth/Gilbert Reagent)" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540-2541.

(LXV).<sup>98</sup> Según plantea Ohira, el ión metóxido que se genera en baja concentración ataca primero sobre el carbonilo y esta baja concentración evita la descomposición de LXV (Figura 4.46). Sin embargo en esta reacción de Ohira, no se observa la formación de alquinos cuando se trabaja con cetonas, sino productos de adición de metóxido, y solamente realiza un ejemplo con un aldehído para la obtención del alquino correspondiente.

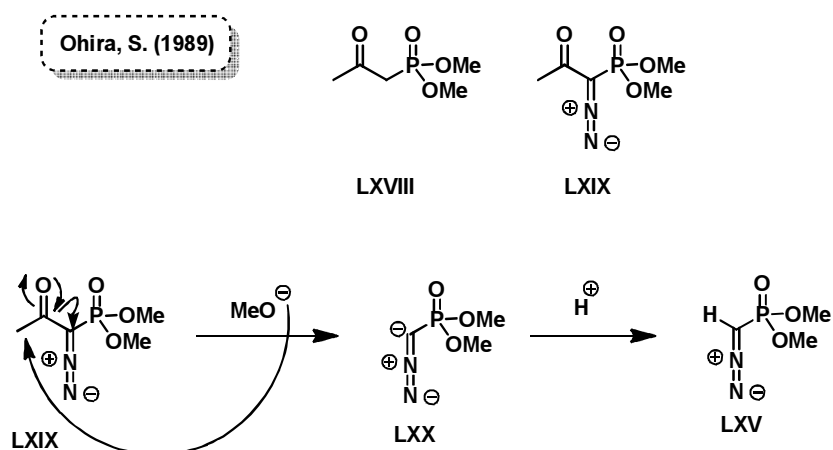


Figura 4.46

Por su parte fue Bestmann quién luego decidió estudiar más a fondo esta reacción. Determinó que era capaz de producir alquinos en condiciones más sencillas, evitando el uso de atmósfera inerte y la baja temperatura de Ohira. A su vez ensayó la reacción para una gran variedad de sustratos, encontrando problemas para los aldehídos  $\alpha,\beta$  insaturados, donde lo que se aíslan son los metiléteres homopropargílicos.<sup>99</sup> Unos años más adelante Bestmann a su vez plantearía la formación *in situ* del compuesto LXIX a partir de LXVIII para la formación de alquinos como se muestra en la Figura 4.47. Según detalla en este trabajo, los rendimientos comparativos entre la versión *in situ* y su análoga en dos pasos, son un poco mejores para esta última, sin embargo, la nueva versión presenta una facilidad sintética adicional.<sup>100</sup>

<sup>98</sup> Ohira, S. "Methanolysis of dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl) phosphonate: Generation of dimethyl (diazomethyl) phosphonate and reactions with carbonyl compounds" *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.

<sup>99</sup> Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. "An improved one-pot procedure for the synthesis of alkynes from aldehydes" *Synlett* **1996**, 521-522.

<sup>100</sup> Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. "Further improvements of the synthesis of alkynes from aldehydes" *Synthesis* **2004**, 521-522.

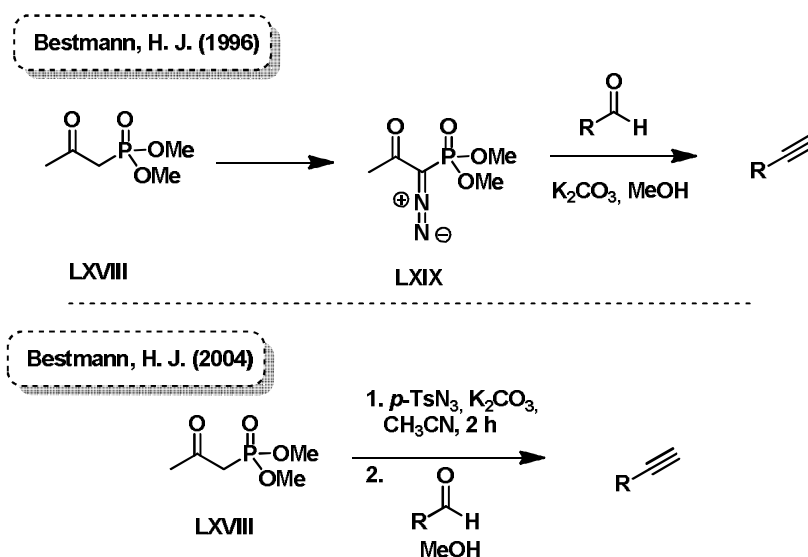


Figura 4.47

La formación del reactivo **LXIX**, siempre fue considerada a partir del fosfonato comercial **LXVIII**, sin embargo, este es de elevado costo y no fue posible conseguirlo en Uruguay debido a que no se permitió su envío. Pietruszka, plantea una síntesis más económica de este reactivo,<sup>101</sup> la cual es más sencilla que las previamente descritas en la literatura.<sup>102</sup> Esta síntesis parte de cloroacetona y trimetilfosfito, ambos reactivos disponibles comercialmente y de bajo costo. Sin embargo la cloroacetona tampoco se pudo comprar desde Uruguay.

La aparición de esta síntesis a su vez, llevó a pensar, que ya que el acilo terminal se pierde en la reacción, no tendría porque ser necesariamente un grupo acetilo y que otro grupo similar podría ser también aplicable. Es así que en 2008, Taber publica un nuevo compuesto para la síntesis de alquinos a partir de aldehídos (Figura 4.48).<sup>103</sup>

Este nuevo compuesto presenta un benzoilo en lugar de un acetilo. El mecanismo de reacción para la formación de **LXX** es el mismo que en el caso de **LXIX**, siendo en todos los casos **LXX** el que reacciona para dar el alquino.

<sup>101</sup> Pietruszka, J.; Witt, A. "Synthesis of the Bestmann-Ohira reagent" *Synthesis* **2006**, 4266-4268.

<sup>102</sup> Mathey, F.; Savignac, Ph. "Les  $\alpha$ -cuprophosphonates—III: Application à la synthèse de  $\beta$ -cétophosphonates" *Tetrahedron* **1978**, *34*, 649-654.

<sup>103</sup> Taber, D. F.; Bai, S.; Guo, P-f. "A convenient reagent for aldehyde to alkyne conversion" *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6904-6906.

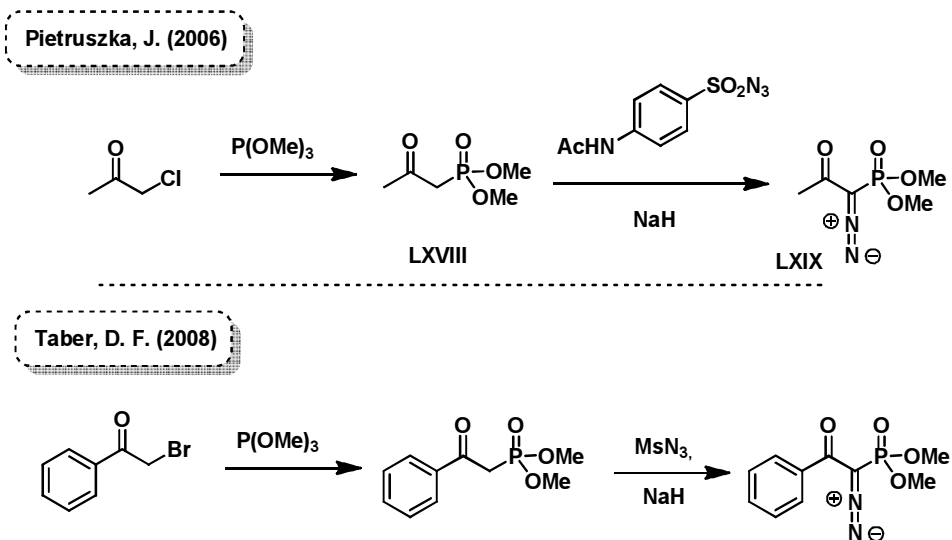


Figura 4.48

Entonces el mecanismo por el cual se forma el etinilo es el mismo para todos los compuestos en cuestión e involucra una reacción de tipo Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) como se muestra en la Figura 4.49.

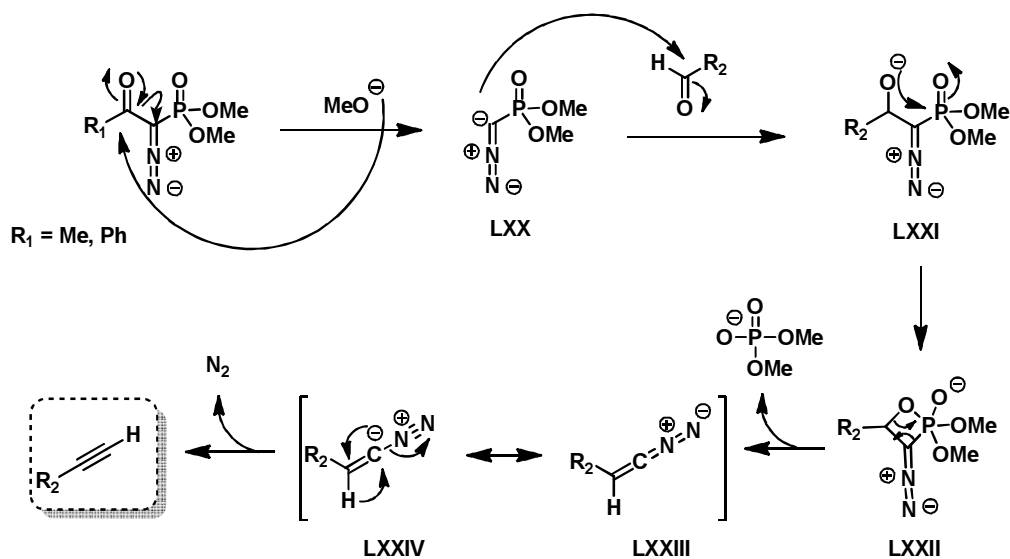


Figura 4.49

Una vez formado el anión **LXX** este reacciona con el aldehído para formar **LXXI**, el cual por un ataque del oxígeno, forma el oxafosfetano como en la reacción de HWE el cual se rompe para formar el intermediario **LXXIII** que está en equilibrio con el diazoalqueno **LXXIV**. Este compuesto, es altamente inestable, por pérdida de nitrógeno y un rearrreglo interno, permite la formación del alquino deseado.

Teniendo en cuenta estos antecedentes y los materiales que teníamos a disposición, decidimos probar con la opción de Taber. Siguiendo el procedimiento planteado en la Figura 4.50, logramos obtener el reactivo de Taber-Bestmann-Ohira (TBO) para la preparación de los etinilos.

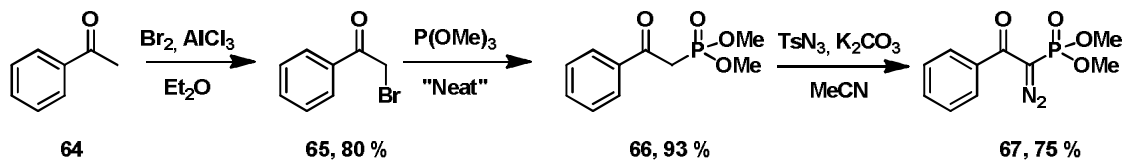


Figura 4.50

Debido a que el bromuro de fenacilo (**65**), tampoco se puede obtener comercialmente, optamos sintetizarlo mediante una metodología convencional, a partir de acetofenona (**64**) con  $\text{Br}_2$  y  $\text{AlCl}_3$ .<sup>104</sup> Este compuesto se obtiene en buenos rendimientos y en forma sencilla. El siguiente paso involucra una reacción de Michaelis - Arbuzov<sup>105</sup> (ver Figura 4.51) entre el bromuro de fenacilo **65** y trimetil fosfito.

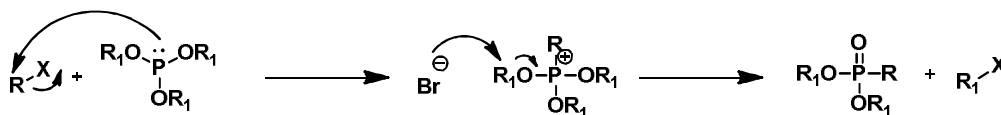


Figura 4.51

La obtención del compuesto **66** se realizó bajo una metodología sin disolvente, la cual permite separarlo a su vez del principal subproducto de la reacción que es el enol fosfato<sup>106</sup> proveniente de la reacción de Perkow.<sup>107</sup> Esta metodología permite obtener el  $\beta$ -Ceto fosfonato **66** utilizando potasa para mantener su forma salina en solución acuosa y extraer el subproducto. Luego de la acidificación de la solución acuosa se puede extraer fácilmente el compuesto con una excelente pureza (ver Figura 4.52).

<sup>104</sup> Cowper, R. M.; Davidson, L. H. "Phenacyl bromide" *Org. Synth.* **1943**, CV 2, 480.

<sup>105</sup> a) Michaelis, A.; Kaehne, R. "Ueber das Verhalten der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorigsäureester oder O-phosphine" *Chem. Ber.* **1898**, 31, 1048-1055. b) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.

<sup>106</sup> Moorhoff, C. M. "An efficient separation for enol phosphate and corresponding  $\beta$ -ketophosphonate from their mixtures under aqueous conditions" *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2069-2086.

<sup>107</sup> Perkow, W. "Umsetzungen mit alkylphosphiten. I. Mitteil.: Umlagerungen bei der Reaktion mit chloral und bromal" *Chem. Ber.* **1954**, 87, 755-758.

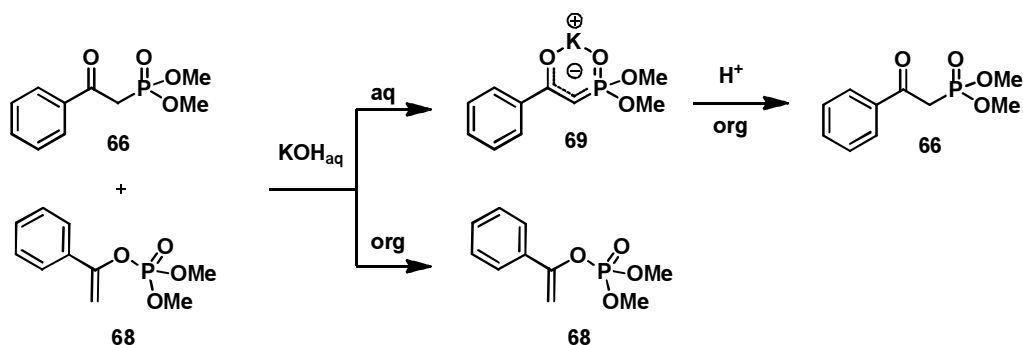


Figura 4.52

Para la formación del diazocompuesto optamos por la reacción reportada por Bestmann,<sup>100</sup> usando *p*-TsN<sub>3</sub>, en lugar de la de Taber, que utiliza MsN<sub>3</sub> con NaH, por la mayor sencillez de la misma. La *p*-TsN<sub>3</sub> se obtiene de *p*-TsCl y NaN<sub>3</sub>, en un sencillo procedimiento. La producción del reactivo **67** por este procedimiento dió buenos resultados (75 %).

Con el reactivo de **67** preparado, desarrollamos la síntesis del alquino **43**, a partir del aldehído **42**, en las condiciones que se muestra en la Figura 4.53. Esta vez logramos obtener el alquino **43** con un buen rendimiento.

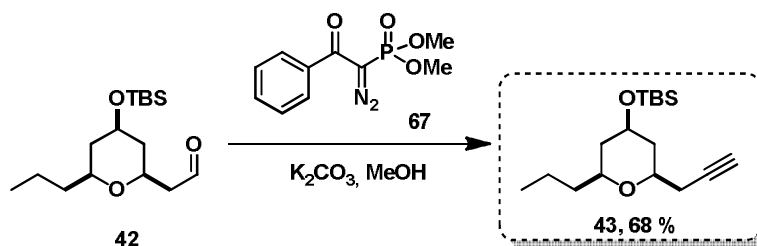


Figura 4.53

Este buen resultado, nos alentó a plantear la obtención de otro bloque etinilo con esta metodología a partir del compuesto **46**. Para este caso, es necesario primero generar un aldehído. Para ello una opción es mediante ozonólisis de la olefina terminal. Otra opción es el clivaje oxidativo. Esta metodología involucra primero la dihidroxilación del doble enlace utilizando OsO<sub>4</sub> y luego el clivaje oxidativo con NaIO<sub>4</sub>.<sup>108</sup> Como se muestra en la Figura 4.54, logramos obtener el aldehído buscado **70** y su análogo desprotegido **71** utilizando esta metodología.

<sup>108</sup> Pappo, R.; Allen Jr., D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. "Osmium tetroxide-catalyzed periodate oxidation of olefinic bonds" *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479.

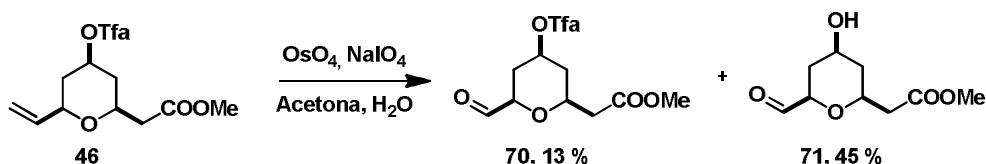


Figura 4.54

El aldehído **71**, se puso a reaccionar con el reactivo TBO (**67**), para obtener el alquino de interés en un rendimiento moderado como se muestra en la Figura 4.55.

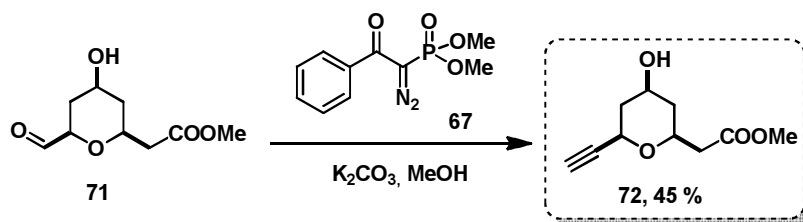


Figura 4.55

Debido a que la purificación de los aldehídos es compleja y que no fueron estables en las columnas cromatográficas, vimos de formar directamente el alquino a partir del crudo del aldehído. Se ensayó esta posibilidad, con la reacción con  $\text{OsO}_4$  y  $\text{NaIO}_4$  y además utilizando una ozonólisis en condiciones reductoras, la cual es en general, una reacción más limpia. Los resultados se muestran en la Figura 4.56.

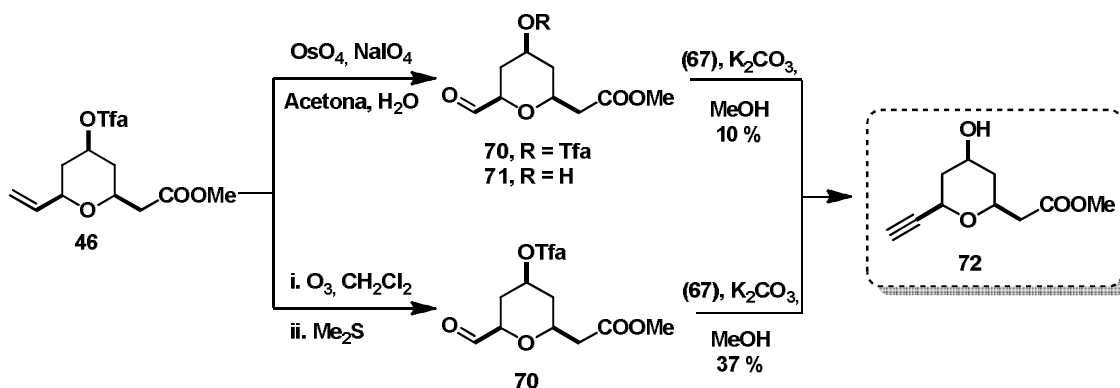


Figura 4.56

Viendo los resultados obtenidos, las mejores condiciones para esta transformación corresponden a la ozonólisis, mostrada en la Figura 4.56.

En resumen, se prepararon 5 bloques de tipo B conteniendo alquinos terminales por medio de ciclaciones de Prins, todos ellos constituidos por mezclas racémicas. De estos tenemos dos bloques de tipo 4-clorodihidropirano sustituidos en 2 por una cadena de 2 y 3 carbonos hasta el etinilo terminal. Del tipo 4-hidroxitetrahidropirano tenemos el compuesto **72**,

con dos sustituciones en las posiciones 2 y 6, teniendo el etinilo unido directamente al anillo. El compuesto **43**, un TBS derivado con un etinilo en la posición 2 y un propilo en 6. El compuesto **54**, análogo de **43**, con el OH desprotegido, pero formando una mezcla inseparable por cromatografía con **51** (Figura 4.57).

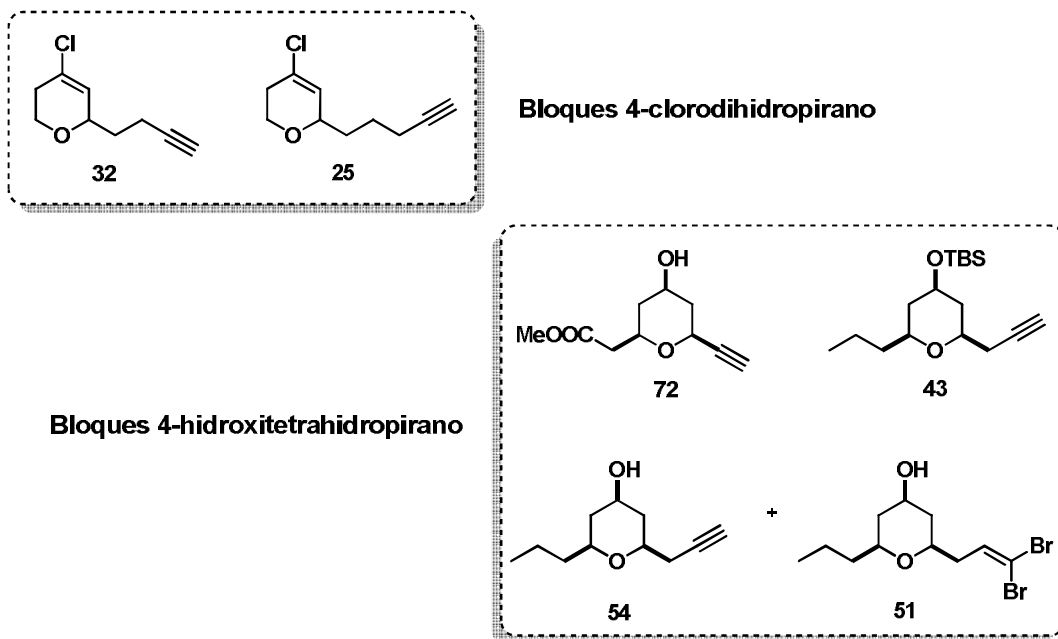


Figura 4.57

## Parte 4

### *Síntesis de los Bloques B* *Parte experimental*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*



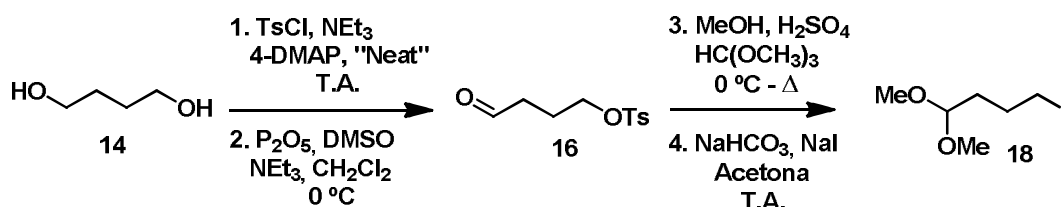


## 4. Síntesis de los Bloques B.

### Parte Experimental.

#### 4.1 Procedimientos sintéticos.

##### Compuestos **16** y **18**



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se agregó 1,4 butanodiol (4.80 mL, 53.19 mmoles), NEt<sub>3</sub> (1.00 mL, 7.17 mmol) y 4-DMAP (32.0 mg, 0.26 mmol). Se dejó agitando por 10 minutos a T.A. y se agregó *p*-TsCl (1.31 g, 6.82 mmol) en una porción. La reacción se agitó por 4 horas a la misma temperatura, se agregó HCl 2,5 % (15 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y se mantuvo agitando por 10 minutos. Se agregaron nuevamente HCl 2,5 % (15 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y se volvió a agitar por otros 10 minutos. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajeron las dos capas acuosas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) cada una. Los extractos orgánicos combinados se dejaron agitando con MgSO<sub>4</sub> por una hora. La solución obtenida se filtró y se concentró a presión reducida hasta un volumen aproximado de 40 mL. Se agregó a la solución anterior DMSO (1.5 mL, 21 mmol) y con muy buena agitación se llevó a 0 °C y se agregó P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2.60 g, 18.3 mmol). Se dejó a 0 °C por dos horas y se gotea lentamente sobre la reacción NEt<sub>3</sub> (3.60 mL, 25.82 mmol) tornándose en una suspensión amarillenta. A partir de esta misma mezcla se pudo purificar **16** o utilizarla para generar **18**.

##### Compuesto **16**

Se agregó a la mezcla HCl 5 % (20 mL) y se agitó vigorosamente. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo cada capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **16** (500.0 mg, 2.06 mmol, 30 % respecto al *p*-TsCl) como un aceite amarillo:

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (s, 1 H), 7.80 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 4.09 (t, 2 H, *J* = 6.1 Hz), 2.58 (t, 2 H, *J* = 7.0 Hz), 2.47 (s, 3 H), 1.99 (tt, 2 H, *J* = 6.7, 6.9 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.5, 144.9, 132.9, 129.9, 127.9, 69.3, 39.6, 21.6, 21.5 ppm; TLC (AcOEt:EP 30:70) R<sub>f</sub> = 0.31.

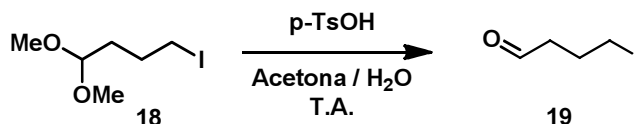
##### Compuesto **18**

Sobre la mezcla anterior a 0 °C se agregó MeOH (30 mL) y metil ortoformiato (1.50 mL, 13.71 mmol). Se goteó lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cc (7.5 mmol, 1.1 eq, 0.40 mL) y se llevó la reacción a reflujo. La mezcla se tornó límpida al calentar. Cuando se verificó la desaparición del sustrato por TLC, se llevó la reacción a T. A., se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se lavó secuencialmente con H<sub>2</sub>O (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 mL) y salmuera (20 mL). Las capas acuosas se extrajeron individualmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL), se juntaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se disolvió en acetona (20 mL) (previamente agitada por 30 minutos con NaHCO<sub>3</sub>), se agregó NaHCO<sub>3</sub> (2.70 g, 32.14 mmol) y NaI (3.50 g, 23.35 mmol) y se dejó agitar protegido de la luz a T.A. Cuando se verificó la desaparición del sustrato por TLC, se agregó H<sub>2</sub>O (30 mL) y Et<sub>2</sub>O (50 mL). Se lavó la capa orgánica con H<sub>2</sub>O (15 mL) y salmuera (15 mL) y se extrajo cada capa acuosa con Et<sub>2</sub>O (2 x 20

mL). Las capas orgánicas combinadas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), filtraron y concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener el producto **18** (915.7 mg, 3.75 mmol, 55 % respecto al *p*-TsCl) como un aceite levemente amarillo:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.37 (t, 1 H,  $J = 5.6$  Hz), 3.31 (s, 6 H), 3.20 (t, 2 H,  $J = 6.9$  Hz), 1.89 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  103.5, 52.9, 33.3, 28.6, 6.5 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.69$ .

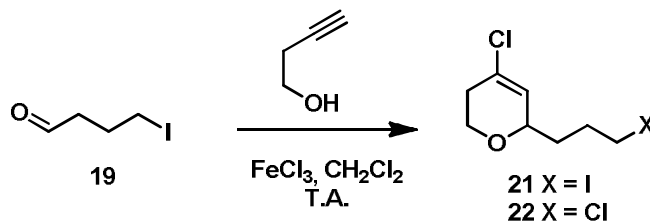
#### Compuesto 19



Se disolvió el acetal **18** (670.0 mg, 2.75 mmol) en acetona (10 mL). Se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y *p*-TsOH (78.3 mg, 0.41 mmol). Se dejó agitando a T.A. hasta verificar desaparición del sustrato por TLC. Se agregaron  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), se extrajo lo acuoso con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL), se juntaron las capas orgánicas y se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (20 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida para obtener el producto **19** (469.7 mg, 2.37 mmol, 86 %) como un aceite amarillento:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (s, 1 H), 2.65 (t, 2 H,  $J = 7.0$  Hz), 2.16 (tt, 2 H,  $J = 6.9, 6.8$  Hz), 1.79 (m, 2 H) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.5, 44.4, 25.6, 5.5 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.40$ .

#### Compuesto 21. Procedimiento $\text{FeCl}_3$ estequiométrico



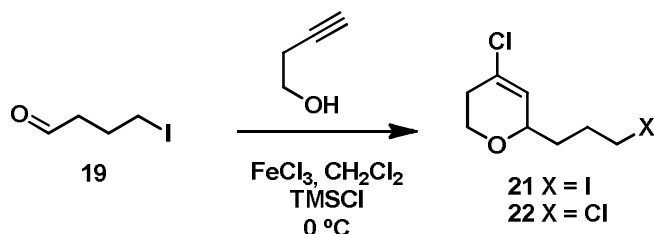
En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el aldehído **19** (1.00 g, 5.08 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). Se goteó el alcohol homopropargílico (0.42 mL, 5.59 mmol) y se agitó por 5 minutos. Se agregó  $\text{FeCl}_3$  (1.24 g, 7.62 mmol) y se agitó por 1 minuto a T.A. Se detuvo la reacción con el agregado de  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener 968.1 mg de la mezcla de compuestos conteniendo producto **21** (903.5 mg, 3.15 mmol, 62 %) y el subproducto **22** (64.6 mg, 0.33 mmol, 7 %) en un rendimiento del 69 % para la mezcla inseparable como un aceite amarillo pálido:

#### Compuesto 21

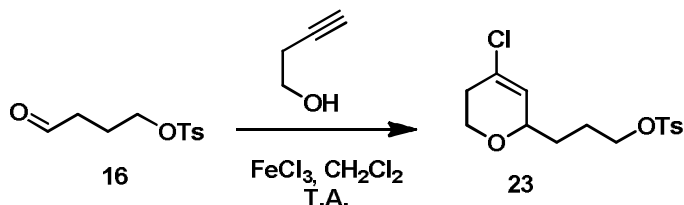
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.76 (br s, 1 H), 4.15 (br s, 1 H), 4.03 (ddd, 1 H,  $J = 11.3, 5.8, 2.0$  Hz), 3.69 (ddd, 1 H,  $J = 11.2, 10.2, 3.9$  Hz), 3.23 (t, 2 H,  $J = 6.9$  Hz), 2.59 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 1.96 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.1, 126.5, 73.7, 63.8, 35.7, 32.8, 29.0, 6.7 ppm; **IR** (NaCl, film) 2931, 2858, 1657, 1607, 1427, 1343, 1222, 1113, 1060, 869, 823, 639  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{OClI}$  [M]<sup>+</sup> 285.9621, encontrado 285.9628; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.69$ .

Compuesto **22**

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.74 (br s, 1 H), 4.13 (br s, 1 H), 4.02 (ddd, 1 H, *J* = 11.1, 5.7, 1.9 Hz), 3.67 (ddd, 1 H, *J* = 11.3, 10.2, 3.8 Hz), 3.56 (t, 2 H, *J* = 6.5 Hz), 2.56 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.89 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.1, 126.6, 74.0, 63.8, 44.9, 32.9, 32.1, 28.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 2961, 2935, 2864, 1733, 1661, 1604, 1405, 1345, 1255, 1201, 1117, 1070, 984, 879, 825, 651 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>OCl<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 194.0265, encontrado 194.0266; **TLC** (AcOEt:EP 15:85) R<sub>f</sub> = 0.69.

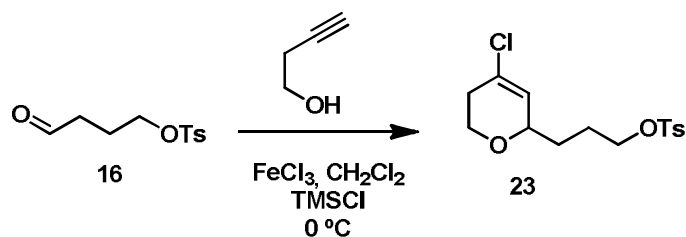
Compuesto **21**. Procedimiento FeCl<sub>3</sub> catalítico

En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el alcohol homopropargílico (0.06 mL, 0.78 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). Se agregó FeCl<sub>3</sub> (11.5 mg, 0.07 mmol) y se dejó disolver. Se agregó TMSCl (0.11 mL, 0.85 mmol) y se llevó a 0 °C. Se agregó el aldehído **19** (140.0 mg, 0.71 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 5:95) para obtener la mezcla inseparable **21** y **22** (72.0 mg, 0.25 mmol, 36 %) como un aceite amarillo pálido.

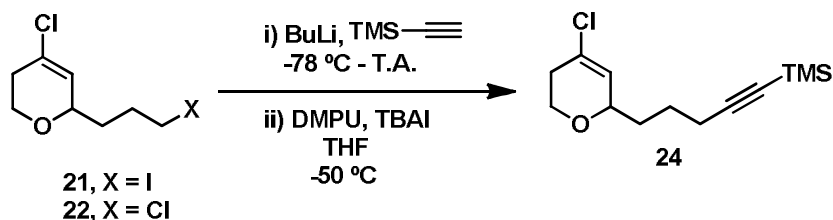
Compuesto **23**. Procedimiento FeCl<sub>3</sub> estequiométrico

En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el aldehído **16** (100 mg, 0.41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL). Se goteó alcohol homopropargílico (0.03 mL, 0.45 mmol) y se agitó por 5 minutos. Se agregó FeCl<sub>3</sub> (100.4 mg, 0.62 mmol) y se agitó hasta verificar desaparición del sustrato por TLC. Se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 15:85) para obtener el compuesto de **23** (28.3 mg, 0.09 mmol, 21 %) como un aceite incoloro:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 5.65 (br s, 1 H), 4.09-4.02 (m, 3 H), 3.96 (ddd, 1 H, *J* = 11.4, 5.9, 2.0 Hz), 3.62 (ddd, 1 H, *J* = 11.3, 10.2, 3.9 Hz), 2.52 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 1.76 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.7, 133.2, 130.2, 129.8, 127.9, 126.3, 73.8, 70.3, 63.7, 32.8, 30.7, 24.6, 21.6 ppm; **IR** (NaCl, film) 3295, 2959, 2927, 2862, 1728, 1661, 1601, 1356, 1177, 1096, 965, 935, 817, 663, 554 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>Cl [M]<sup>+</sup> 330.0693, encontrado 330.0686; **TLC** (AcOEt:EP 30:70) R<sub>f</sub> = 0.63.

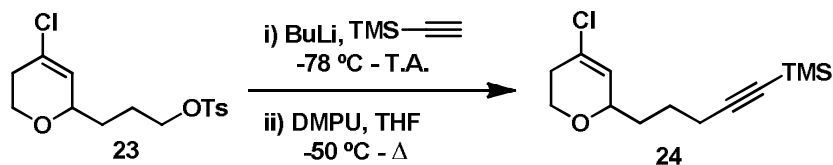
Compuesto **23**. Procedimiento FeCl<sub>3</sub> catalítico


En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió alcohol homopropargílico (0.03 mL, 0.45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL). Se agregó FeCl<sub>3</sub> (6.7 mg, 0.04 mmol) y se deja disolver. Se agregó TMSCl (0.06 mL, 0.50 mmol) y se llevó a 0 °C. Se agregó el aldehído **16** (100.0 mg, 0.41 mmol) disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Al verificar desaparición del sustrato por TLC, se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 15:85) para obtener el compuesto **23** (58.5 mg, 0.18 mmol, 43 %) como un aceite incoloro.

 Compuesto **24** (desde mezcla **21-22**)


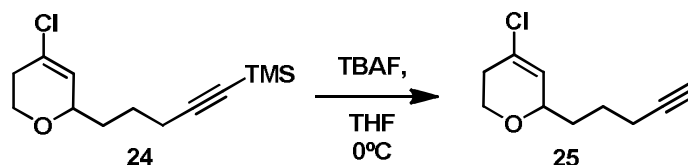
En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió etinil-TMS (0.35 mL, 2.46 mmol) en THF (4 mL). Se llevó la solución a -78 °C y se goteó lentamente BuLi 1.6 M en hexano (1.54 mL, 2.46 mmol). Se dejó 15 minutos a esa temperatura y se dejó llegar a T. A. A los 20 minutos, se llevó a -50 °C y se goteó una solución de la mezcla de los dihidropiranos **21** (65.0 mg, 0.23 mmol), **22** (35.0 mg, 0.18 mmol), TBAI (45.4 mg, 0.12 mmol) y DMPU (0.15 mL, 1.23 mmol) en THF (3 mL). Cuando se verificó que no hay más cambios por TLC (el compuesto X = Cl no reacciona), se agregó NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 3:97) para obtener el compuesto **24** (56.4 mg, 0.22 mmol, 96 %) como un aceite incoloro y se recuperó el sustrato (**22**) (34.6 mg, 0.18 mmol):

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78 (br s, 1 H), 4.14 (br s, 1 H), 4.04 (ddd, 1 H, *J* = 11.4, 5.8, 2.1 Hz), 3.69 (ddd, 1 H, *J* = 11.0, 10.6, 3.9 Hz), 2.59 (m, 1 H), 2.27 (t, 2 H, *J* = 6.2 Hz), 2.19 (m, 1 H), 1.70-1.58 (m, 4 H), 0.16 (s, 9 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 129.8, 126.9, 106.9, 84.8, 74.3, 63.7, 34.0, 32.9, 24.1, 19.7, 0.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 2958, 2860, 2174, 1721, 1657, 1459, 1429, 1343, 1250, 1207, 1121, 1068, 844, 760, 699, 640 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (FAB<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>OSiCl [M]<sup>+</sup> 256.1050, encontrado 256.1057; **TLC** (AcOEt:EP 10:90) R<sub>f</sub> = 0.74.

 Compuesto **24** (desde **23**)


En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió etinil-TMS (0.15 mL, 1.09 mmol) en THF (2 mL). Se llevó la solución a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se goteó lentamente BuLi 1.6 M en hexano (0.70 mL, 1.09 mmol). Se dejó 15 minutos a esa temperatura y se dejó llegar a T. A. A los 20 minutos, se llevó a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se goteó una solución del dihidropirano **23** (60.0 mg, 0.18 mmol) y DMPU (0.07 mL, 0.54 mmol) en THF (1 mL). A los 30 minutos se llevó la reacción a reflujo. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 10 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 3:97) para obtener el compuesto **24** (12.1 mg, 0.05 mmol, 26 %) como un aceite incoloro.

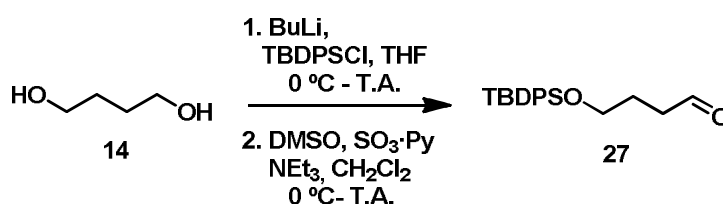
## Compuesto 25



En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el dihidropirano **24** (635.0 mg, 2.47 mmol) en THF (1 mL). Se llevó la solución a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agregó TBAF 1.0 M en THF (2.97 mL, 2.97 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (15 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 15 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 3:97) para obtener el compuesto **25** (450.6 mg, 2.44 mmol, 99 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77 (ddd, 1 H,  $J = 2.0, 2.0, 1.1$  Hz), 4.13 (m, 1 H), 4.02 (ddd, 1 H,  $J = 11.4, 5.8, 2.3$  Hz), 3.68 (ddd, 1 H,  $J = 11.4, 9.9, 4.0$  Hz), 2.58 (dddd, 1 H,  $J = 17.1, 9.8, 5.7, 3.4, 2.1$  Hz), 2.25-2.14 (m, 3 H), 1.96 (t, 1 H,  $J = 2.7$  Hz), 1.71-1.58 (m, 4 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.8, 126.8, 84.0, 74.2, 68.6, 63.7, 33.8, 32.9, 23.9, 18.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 3299, 2933, 2863, 2116, 1732, 1658, 1604, 1459, 1430, 1404, 1344, 1257, 1207, 1120, 1071, 983, 886, 825, 639  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{OCl}$  [M]<sup>+</sup> 184.0655, encontrado 184,0651; **TLC** (AcOEt:EP 3:97 x 2 veces) Rf = 0.76.

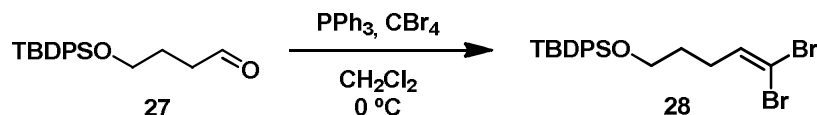
## Compuesto 27



En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió 1,4-butanodiol (1.02 mL, 22.19 mmol) en THF (60 mL). Se llevó la solución a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se goteó lentamente BuLi 1.6 M en hexano (8.88 mL, 22.19 mmol). Sobre la mezcla se goteó lentamente el TBDPSCI (5.77 mL, 22.19 mmol) y se dejó agitando a T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó Buffer fosfato pH 7 (50 mL) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 50 mL). Se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. En un balón bajo Ar, se disolvió el crudo anterior en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL). Se llevó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se agregó DMSO (14.66 mL, 206.39 mmol) y  $\text{NEt}_3$  (21.65 mL, 155.35 mmol) y se dejó agitando por 10 minutos. Se agregó  $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$  (10.55 g, 66.58) y se dejó llegar a T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó en baño de hielo HCl 5 % (60 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 10:90) para obtener el compuesto **27** (5.10 g, 15.62 mmol, 70 %) como un aceite incoloro:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.82 (t, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 7.68 (m, 4 H), 7.48-7.40 (m, 6 H), 3.72 (t, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 2.58 (td, 2 H, *J* = 7.3, 1.4 Hz), 1.92 (m, 2 H), 1.08 (s, 9 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.6, 135.5, 133.6, 129.7, 127.7, 62.9, 40.8, 26.8, 25.2, 19.2 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 15:85) R<sub>f</sub> = 0.69.

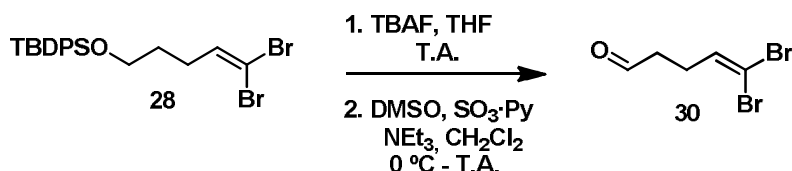
Compuesto **28**



En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el aldehído **28** (5.10 g, 15.62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL). Se disolvió sobre esto PPh<sub>3</sub> (16.38 g, 64.48 mmol) y se dejó agitar por 10 minutos. Se llevó la solución a 0 °C y se agregó en porciones evitando el aumento de temperatura CBr<sub>4</sub> (10.36 g, 31.24 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó en baño de hielo NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 mL) y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). Se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 5:95) para obtener el compuesto **28** (4.67 g, 9.67 mmol, 62 %) como un aceite incoloro:

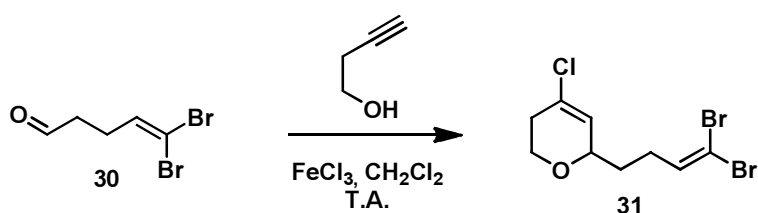
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (m, 4 H), 7.45-7.38 (m, 6 H), 6.38 (t, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 3.67 (t, 2 H, *J* = 6.0 Hz), 2.22 (td, 2 H, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.67 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4, 135.6, 133.8, 129.6, 127.7, 88.8, 62.9, 30.6, 29.7, 26.8, 19.2 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 5:95) R<sub>f</sub> = 0.84.

Compuesto **30**



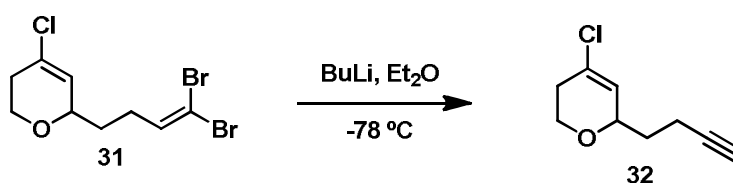
En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el alcohol protegido **28** (200 mg, 0.41 mmol) en THF (5 mL). Se goteó lentamente TBAF 1.0 M en THF (0.46 mL, 0.46 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el crudo anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) y se llevó a 0 °C. Sobre esto se agregó DMSO (0.39 mL, 5.51 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0.40 mL, 2.90 mmol), se dejó agitando por 5 minutos y se agregó SO<sub>3</sub>·Py (459.9 mg, 2.90 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó HCl 5 % (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 15:85) para obtener el compuesto **30** (85.6 mg, 0.35 mmol, 85 %) como un aceite incoloro:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1 H), 6.46 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2 H, *J* = 6.9 Hz), 2.43 (td, 2 H, *J* = 7.2, 7.0 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.4, 136.2, 90.6, 41.6, 25.6 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 30:70) R<sub>f</sub> = 0.75.

Compuesto **31**

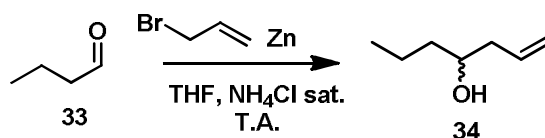
En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el aldehído **30** (85.6 mg, 0.35 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL). Se goteó alcohol homopropargílico (0.03 mL, 0.35 mmol) y se agitó por 5 minutos. Se agregó  $\text{FeCl}_3$  (86.1 mg, 0.53 mmol) y se agitó a T.A. hasta verificar desaparición del sustrato por TLC. Se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener el compuesto **31** (72.1 mg, 0.22 mmol, 62 %) como un aceite amarillo pálido:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.43 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 5.75 (br s, 1 H), 4.12 (br s, 1 H), 4.05 (ddd, 1 H,  $J = 11.3, 5.6, 1.6$  Hz), 3.70 (ddd, 1 H,  $J = 11.3, 11.2, 3.6$  Hz), 2.59 (m, 1 H), 2.26-2.17 (m, 3 H), 1.67 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.9, 130.3, 126.3, 89.4, 73.8, 63.8, 32.9, 32.8, 28.7 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.81$ .

Compuesto **32**

En un balón bajo atmósfera de Ar, se disolvió el dibromado **31** (821.6 mg, 2.49 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL). Se llevó la solución a  $-78$  °C y se goteó lentamente BuLi 2.5 M en hexano (1.99 mL, 4.97 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó a  $0$  °C  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (25 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener el compuesto **32** (195.7 mg, 1.15 mmol, 46 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77 (ddd, 1 H,  $J = 1.9, 1.9, 1.1$  Hz), 4.24 (m, 1 H), 4.02 (ddd, 1 H,  $J = 11.4, 5.8, 2.4$  Hz), 3.70 (ddd, 1 H,  $J = 11.4, 9.7, 4.0$  Hz), 2.57 (m, 1 H), 2.33 (m, 2 H), 2.20 (m, 1 H), 1.97 (t, 1 H,  $J = 2.7$  Hz), 1.76 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.1, 126.3, 86.6, 73.1, 68.7, 63.6, 33.6, 32.9, 14.3 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 5:95)  $R_f = 0.56$ .

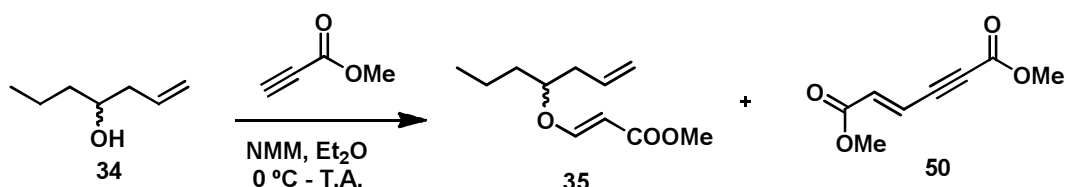
Compuesto **34**

Sobre  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (40 mL) se agregó Zn (3.14 g, 48.00 mmol). Se agregó una solución de butiraldehído (3.53 mL, 40.00 mmol) en THF (4 mL) y luego se goteó bromuro de alilo (4.15 mL, 48.00 mmol). Se dejó agitando toda la noche a T.A. Se agregó  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL), se filtraron los sólidos, se extrajo la fase acuosa con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 40 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 20:80) para obtener el

compuesto **34** (3.04 g, 26.62 mmol, 67 %) como una solución 76 % en AcOEt (mayor pureza lleva a drástico descenso del rendimiento):

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84 (m, 1 H), 5.17-5.12 (m, 2 H), 3.67 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.60-1.59 (m, 1 H), 1.51-1.38 (m, 3 H), 0.94 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.0, 118.2, 70.5, 42.1, 39.1, 19.0, 14.2 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 20:80) R<sub>f</sub> = 0.45.

#### Compuesto 35



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió propiolato de metilo (1.17 mL, 13.14 mmol) en Et<sub>2</sub>O (15 mL). Se llevó la solución a 0 °C y se agregó NMM (1.44 mL, 13.14 mmol). Se goteó por un período de 20 minutos una solución del alcohol **34** (1.00 g, 8.75 mmol) en Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se dejó alcanzar T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 10:90) para obtener el compuesto **35** (1.43 g, 7.21 mmol, 82 %) como un aceite incoloro y el subproducto **50** como un sólido blanco:

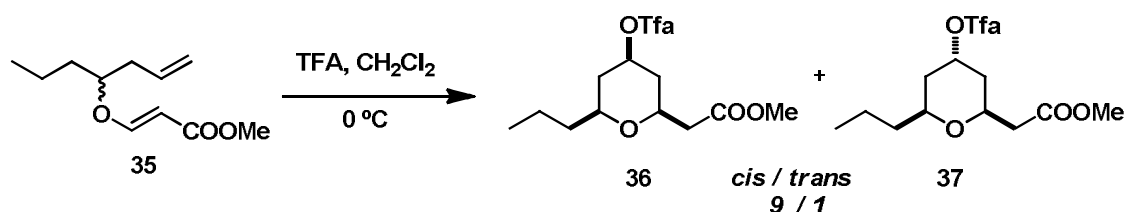
#### Compuesto 35

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz), 5.76 (m, 1 H), 5.26 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz), 5.13 (m, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.42-2.30 (m, 2 H), 1.67-1.51 (m, 2 H), 1.49-1.25 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 162.9, 133.2, 118.4, 96.8, 83.6, 51.2, 38.8, 36.1, 18.6, 14.0 ppm; **IR** (NaCl, film) 3082, 2958, 2873, 1716, 1643, 1624, 1462, 1438, 1377, 1330, 1288, 1203, 1130, 1049, 995, 960, 918, 833, 748 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 221.11482, encontrado 221.11974; **TLC** (AcOEt:EP 20:80) R<sub>f</sub> = 0.65.

#### Compuesto 50

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.79 (d, 1 H, *J* = 16.1 Hz), 6.48 (d, 1 H, *J* = 16.0 Hz), 3.83 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2, 153.7, 135.2, 121.8, 86.9, 81.9, 53.2, 52.4 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 20:80) R<sub>f</sub> = 0.50.

#### Compuestos 36 y 37



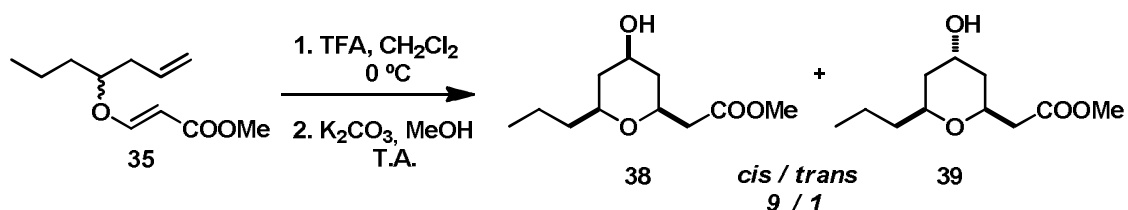
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el enol éter **35** (23 mg, 0.12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Se llevó la solución a 0 °C y se agregó TFA (0.04 mL, 0.58 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 15:85) para obtener el compuesto *cis* **36** (16.1 mg, 0.05 mmol, 45 %) como un aceite incoloro y el compuesto *trans* **37** (1.9 mg, 0.006 mmol, 5 %) como un aceite incoloro:

Compuesto **36**

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.12 (dddd, 1 H, *J* = 11.3, 11.3, 4.9, 4.9 Hz), 3.85 (dddd, 1 H, *J* = 11.4, 7.6, 5.5, 2.0 Hz), 3.70 (s, 3 H), 3.41 (dddd, 1 H, *J* = 11.7, 7.7, 4.1, 1.8 Hz), 2.63 (dd, 1 H, *J* = 15.3, 7.8 Hz), 2.47 (dd, 1 H, *J* = 15.3, 5.5 Hz), 2.15 (dddd, 1 H, *J* = 12.0, 4.7, 1.9, 1.9 Hz), 2.07 (m, 1 H), 1.58-1.31 (m, 6 H), 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 156.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.1 Hz), 114.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 285.9 Hz), 75.0, 74.9, 71.6, 51.7, 40.7, 37.7, 36.3, 36.1, 18.5, 13.8 ppm; **IR** (NaCl, film) 3448, 2958, 2935, 2870, 1735, 1724, 1438, 1373, 1330, 1269, 1195, 1161, 1118, 1076, 1037, 995, 894, 817, 744 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 335.10768, encontrado 335.10754; **TLC** (AcOEt:EP 20:80) R<sub>f</sub> = 0.46.

Compuesto **37**

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.71-3.64 (m, 4 H), 2.56 (dd, 1 H, *J* = 15.1, 8.3 Hz), 2.43 (dd, 1 H, *J* = 15.1, 5.0 Hz), 1.94 (ddd, 1 H, *J* = 14.5, 4.5, 2.1 Hz), 1.85 (ddd, 1 H, *J* = 14.7, 4.6, 2.2 Hz), 1.54-1.21 (m, 6 H), 0.91 (t, 3 H, *J* = 6.9 Hz) ppm; **TLC** (AcOEt:EP 20:80) R<sub>f</sub> = 0.38.

Compuestos **38** y **39** (desde **35**)

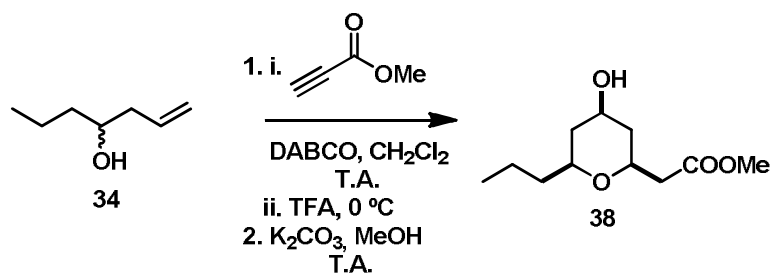
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el enol éter **35** (1.33 g, 6.68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 mL). Se llevó la solución a 0 °C y se agregó TFA (2.50 mL, 33.42 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el crudo en MeOH (12 mL) y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seco (1.85 g, 13.37 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a presión reducida, se agregó H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 60:40) para obtener el compuesto *cis* **38** (688.8 mg, 3.18 mmol, 48 %) como un aceite incoloro y el compuesto *trans* **39** (76.4 mg, 0.35 mmol, 5 %) como un aceite incoloro:

Compuesto **38**

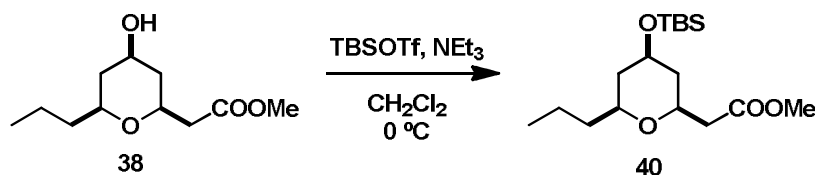
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82 (dddd, 1 H, *J* = 11.1, 11.1, 4.7, 4.7 Hz), 3.75 (dddd, 1 H, *J* = 11.3, 7.9, 5.5, 1.9 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.32 (dddd, 1 H, *J* = 12.0, 7.7, 4.2, 1.9 Hz), 2.60 (dd, 1 H, *J* = 15.1, 7.9 Hz), 2.47 (dd, 1 H, *J* = 15.1, 5.5 Hz), 2.00 (dddd, 1 H, *J* = 12.2, 4.7, 1.9, 1.9 Hz), 1.93 (dddd, 1 H, *J* = 12.2, 4.7, 1.9, 1.9 Hz), 1.56-1.30 (m, 4 H), 1.23-1.10 (m, 2 H), 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8, 75.6, 72.2, 68.1, 51.8, 41.1, 41.0, 40.9, 38.1, 18.9, 14.1 ppm; **IR** (NaCl, film) 3425, 2951, 2939, 2870, 1743, 1724, 1438, 1373, 1327, 1269, 1249, 1195, 1141, 1080, 1041, 999, 972, 817, 748 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 239.12538, encontrado 239.12834; **TLC** (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.36.

Compuesto **39**

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.26 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.54 (dd, 1 H, *J* = 14.9, 8.1 Hz), 2.38 (dd, 1 H, *J* = 14.9, 8.1 Hz), 1.71-1.63 (m, 2 H), 1.53-1.31 (m, 6 H), 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8, 71.5, 68.6, 64.6, 51.6, 41.2, 38.4, 38.3, 38.1, 18.6, 14.0 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.52.

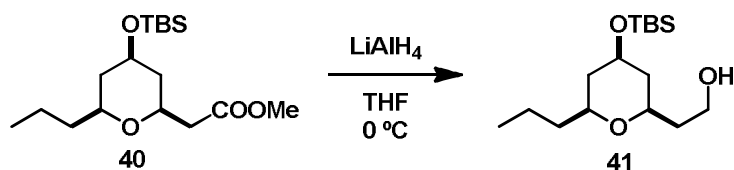
Compuestos **38** (desde **34**)


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el alcohol **34** (1.00 g, 8.76 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) y se agregó DABCO (49.1 mg, 0.44 mmol). Se goteó lentamente propiolato de metilo (0.86 mL, 9.61 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) a T.A. Cuando se verificó desaparición del alcohol por TLC, se llevó la solución a 0 °C y se goteó TFA (6.50 mL, 87.57 mmol). Cuando se verificó desaparición del enol éter por TLC, se agregó  $\text{NaHCO}_3$  sat. (50 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el crudo anterior en MeOH (12 mL) y se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  seco (2.42 g, 17.52 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtra y concentró a presión reducida. Se purifica por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el compuesto *cis* **38** (1.11 g, 5.11 mmol, 58 %) como un aceite incoloro (no se aísla el compuesto *trans* **39**):

 Compuesto **40**


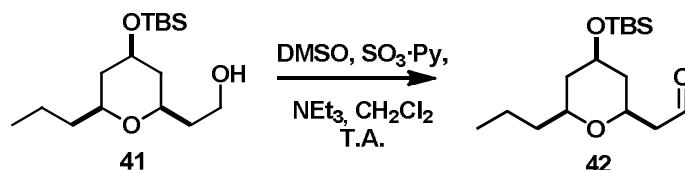
En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el alcohol secundario **38** (500.0 mg, 2.31 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Se agregó  $\text{NEt}_3$  (0.64 mL, 4.62 mmol) y se llevó la solución a 0 °C. Se goteó lentamente TBSOTf (0.80 mL, 3.46 mmol), se dejó por 10 minutos a esa temperatura y se dejó alcanzar T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (20 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 10:90) para obtener el compuesto **40** (695.7 mg, 2.10 mmol, 91 %) como un aceite incoloro:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82-3.70 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.28 (dddd, 1 H,  $J = 11.8, 7.7, 4.1, 1.9$  Hz), 2.58 (dd, 1 H,  $J = 15.1, 8.2$  Hz), 2.41 (dd, 1 H,  $J = 15.1, 5.1$  Hz), 1.85 (dddd, 1 H,  $J = 11.6, 4.3, 1.8, 1.8$  Hz), 1.78 (dddd, 1 H,  $J = 12.6, 4.4, 1.9, 1.8$  Hz), 1.56-1.29 (m, 4 H), 1.27-1.14 (m, 2 H), 0.89 (t, 3 H,  $J = 7.3$  Hz), 0.88 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 75.7, 72.3, 68.8, 51.8, 41.6, 41.4, 41.2, 38.1, 26.0, 25.8, 18.9, 14.1, -4.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 2954, 2931, 2858, 1743, 1462, 1438, 1377, 1330, 1253, 1195, 1149, 1122, 1072, 1029, 1006, 937, 837, 775, 671  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}]^+$  353.21186, encontrado 353.21151; **TLC** (AcOEt:EP 30:70)  $R_f = 0.84$ .

Compuesto **41**

En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el éster **40** (474.5 mg, 1.45 mmol) en THF (25 mL). Se llevó la solución a 0 °C, se goteó lentamente  $LiAlH_4$  1.0 M en THF (2.87 mL, 2.87 mmol), se dejó por 10 minutos a esa temperatura y se dejó alcanzar T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se goteó EtOH hasta que no se genera más  $H_2$ , se agregó tartrato de sodio y potasio sat. (50 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto **41** (428.6 mg, 1.42 mmol, 98 %) como un aceite incoloro:

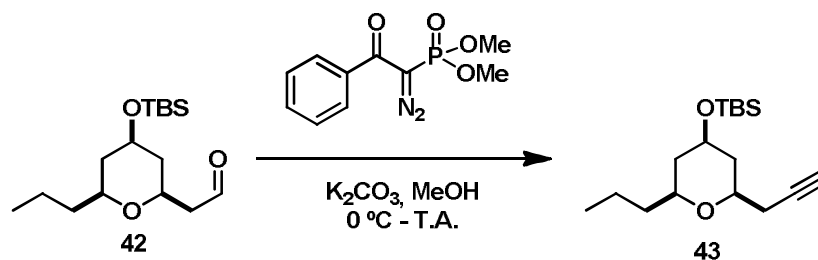
**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.79-3.72 (m, 3 H), 3.54 (dddd, 1 H,  $J = 11.4, 5.1, 2.8, 1.8$  Hz), 3.32 (dddd, 1 H,  $J = 11.6, 7.5, 4.0, 1.7$  Hz), 2.98 (br s, 1 H), 1.83-1.66 (m, 4 H), 1.58-1.17 (m, 6 H), 0.89 (t, 3 H,  $J = 7.3$  Hz), 0.88 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H) ppm;  **$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  76.5, 75.9, 68.7, 61.8, 41.8, 41.6, 38.2, 37.7, 26.0, 19.0, 18.2, 14.2, -4.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3425, 2954, 2935, 2858, 1465, 1377, 1327, 1253, 1153, 1122, 1080, 1006, 956, 910, 856, 837, 775, 671  $cm^{-1}$ ; **HRMS** ( $ES^+$ )  $m/z$  calcd  $C_{16}H_{34}O_3SiNa$   $[M+Na]^+$  325.21694, encontrado 325.21895; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.19$ .

Compuesto **42**

En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el alcohol **41** (200.0 mg, 0.66 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 mL). Se agregó DMSO (0.61 mL, 8.59 mmol) y  $NEt_3$  (0.65 mL, 4.63 mmol). Se dejó 15 minutos y se agregó  $SO_3 \cdot Py$  (733.2 mg, 4.63 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (20 mL) y  $H_2O$  (5 mL). Se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 20 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 10:90) para obtener el compuesto **42** (120.9 mg, 0.40 mmol, 61 %) como un aceite incoloro:

**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.79 (dd, 1 H,  $J = 2.2, 2.2$  Hz), 3.86-3.75 (m, 2 H), 3.31 (dddd, 1 H,  $J = 11.5, 7.5, 4.2, 1.8$  Hz), 2.64 (ddd, 1 H,  $J = 16.4, 8.3, 2.2$  Hz), 2.46 (ddd, 1 H,  $J = 16.4, 4.4, 2.2$  Hz), 1.87-1.78 (m, 2 H), 1.54-1.16 (m, 6 H), 0.89 (t, 3 H,  $J = 7.3$  Hz), 0.88 (s, 9 H), 0.06 (s, 6 H) ppm;  **$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201.5, 75.8, 70.9, 68.6, 49.6, 41.6, 38.2, 25.9, 18.9, 18.2, 14.1, -4.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3444, 2954, 2931, 2858, 2715, 1728, 1465, 1377, 1330, 1253, 1153, 1122, 1076, 1033, 956, 906, 856, 837, 775, 671  $cm^{-1}$ ; **HRMS** ( $ES^+$ )  $m/z$  calcd  $C_{16}H_{32}O_3SiNa$   $[M+Na]^+$  323.20129, encontrado 323.20045; **TLC** (AcOEt:EP 20:80)  $R_f = 0.53$ .

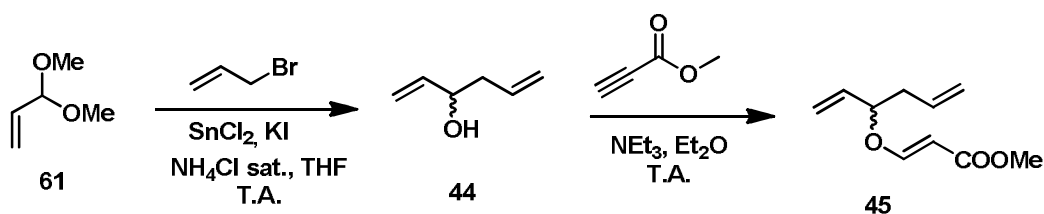
## Compuesto 43



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el aldehído **42** (119.0 mg, 0.40 mmol) en MeOH (3 mL). Se agregó  $K_2CO_3$  (218.9 mg, 1.58 mmol) y se llevó a 0 °C. Se agregó el diazo compuesto **67** (140.9 mg, 0.55 mmol) disuelto en MeOH (4 mL). Se dejó agitar por 10 minutos y se llevó a T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregaron  $Et_2O$  (20 mL) y  $NaHCO_3$  sat. (10 mL). Se extrajo lo acuoso con  $Et_2O$  (2 x 20 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener el compuesto **43** (79.9 mg, 0.27 mmol, 68 %) como un aceite incoloro:

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.76 (dddd, 1 H,  $J = 10.8, 10.8, 4.6, 4.5$  Hz), 3.42 (dddd, 1 H,  $J = 11.4, 7.5, 5.7, 1.9$  Hz), 3.28 (dddd, 1 H,  $J = 11.6, 7.0, 4.6, 1.9$  Hz), 2.50 (ddd, 1 H,  $J = 16.6, 5.7, 2.7$  Hz), 2.32 (ddd, 1 H,  $J = 16.6, 7.5, 2.7$  Hz), 2.03 (dddd, 1 H,  $J = 12.5, 4.5, 1.9, 1.9$  Hz), 2.01 (dd, 1 H,  $J = 2.7, 2.7$  Hz), 1.79 (dddd, 1 H,  $J = 12.5, 4.6, 1.9, 1.9$  Hz), 1.57-1.32 (m, 4 H), 1.27-1.15 (m, 2 H), 0.91 (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz), 0.89 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H) ppm;  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  81.0, 75.8, 73.9, 70.0, 68.9, 41.6, 40.9, 38.3, 26.0, 25.9, 18.9, 18.2, 14.2, -4.4 ppm; IR (NaCl, film) 3313, 2954, 2931, 2858, 1465, 1442, 1381, 1253, 1153, 1122, 1076, 1006, 975, 933, 910, 867, 837, 775, 667, 636  $cm^{-1}$ ; HRMS ( $ES^+$ )  $m/z$  calcd  $C_{17}H_{32}O_2SiNa$   $[M+Na]^+$  319.20638, encontrado 319.20700; TLC (AcOEt:EP 10:90)  $R_f = 0.75$ .

## Compuesto 44 y 45



Se suspendió  $SnCl_2$  (2.40 g, 12.66 mmol) en  $H_2O$  (16 mL), se agregó KI (2.10 g, 12.66 mmol) y la suspensión se tornó anaranjada. Sobre esto se agregó bromuro de aliilo (1.10 mL, 12.66 mmol) y luego se goteó durante alrededor de 30 minutos una solución de dimetilacetal de acroleína (1.00 mL, 8.44 mmol) en THF (1.6 mL). Al finalizar el agregado la suspensión se tornó amarilla y se dejó agitando overnight a T.A. Se agregó salmuera (10 mL) y se neutralizó con el agregado de  $NaHCO_3$ . La mezcla resultante se agitó por 30 minutos, se agregó  $H_2O$  (10 mL) y se extrajo con  $Et_2O$  (4 x 20 mL). La fase etérea se lavó con  $Na_2S_2O_3$  sat. (10 mL) se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida a 30 °C. A partir de esta mezcla se puede purificar el alcohol **44** o utilizar inmediatamente para obtener **45**:

## Compuesto 44

La mezcla obtenida se purificó inmediatamente por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 20:80) para obtener el producto deseado **44** (260.9 mg, 2.65 mmol, 21 %) como un aceite incoloro:

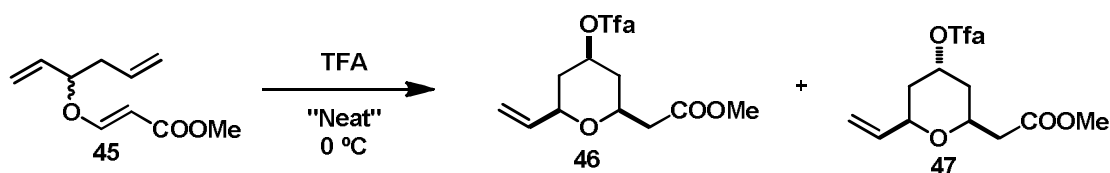
**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.93-5.77 (m, 2 H), 5.26 (ddd, 1 H,  $J = 17.2, 1.4, 1.4$  Hz), 5.19-5.12 (m, 2 H), 4.19 (ddd, 1 H,  $J = 6.8, 5.9, 5.9$  Hz), 2.40-2.25 (m, 2 H) ppm; **TLC** (AcOEt:EP 30:70)  $R_f = 0.54$ .

#### Compuesto 45

En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió propiolato de metilo (0.83 mL, 9.28 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL), se agregó  $\text{NEt}_3$  (1.76 mL, 12.66 mmol) formándose un precipitado blanco y se dejó agitando por 5 minutos a T.A. Se agregó el crudo anterior disuelto en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL). Cuando se verificó la desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 15:85) para obtener el producto **45** (1.01 g, 5.56 mmol, 66 %) como un aceite levemente amarillo:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d, 1 H,  $J = 12.4$  Hz), 5.82-5.71 (m, 2 H), 5.30-5.26 (m, 3 H), 5.16-5.11 (m, 2 H), 4.36 (ddd, 1 H,  $J = 6.7, 6.7, 6.7$  Hz), 3.69 (s, 3 H), 2.51-2.36 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 161.7, 135.9, 132.8, 118.5, 118.4, 97.9, 83.3, 51.2, 39.4 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 30:70)  $R_f = 0.66$ .

#### Compuestos 46 y 47

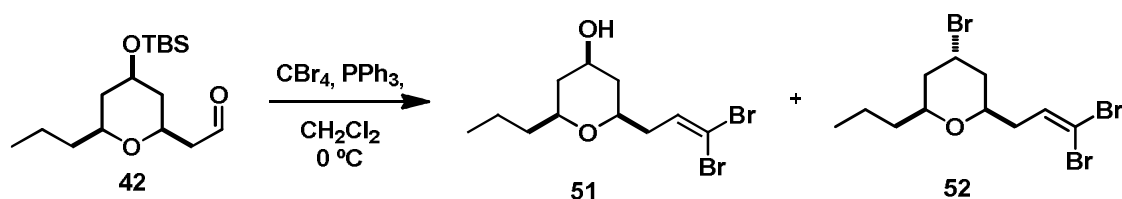


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agregó el enol éter **45** (180.8 mg, 0.99 mmol) y se llevó a 0 °C. Se goteó lentamente TFA (3.69 mmol, 49.61 mmol) y a los 10 minutos se llevó a T. A. Cuando se verificó la desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) y lentamente  $\text{NaHCO}_3$  sat. (20 mL). Se terminó de neutralizar con  $\text{NaHCO}_3$ , se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 15:85) para obtener el producto *cis* **46** (185.3 mg, 0.63 mmol, 63 %) como un aceite amarillo y el compuesto *trans* **47** (45.3 mg, 0.15 mmol, 15 %) como un aceite amarillo:

#### Compuesto 46

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.83 (ddd, 1 H,  $J = 17.3, 10.6, 5.4$  Hz), 5.28 (ddd, 1 H,  $J = 17.3, 1.4, 1.4$  Hz), 5.21-5.13 (m, 2 H), 3.99-3.91 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.70 (dd, 1 H,  $J = 15.6, 7.1$  Hz), 2.50 (dd, 1 H,  $J = 15.6, 6.0$  Hz), 2.21-2.14 (m, 2 H), 1.56-1.46 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 137.0, 116.3, 75.7, 74.7, 71.7, 52.0, 40.7, 36.2, 36.0 ppm; **IR** (NaCl, film) 3510, 3448, 3082, 2954, 2866, 1782, 1724, 1639, 1550, 1438, 1350, 1157, 1072, 995, 956, 929, 860, 844, 775, 732, 705, 671  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{F}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  319.07638, encontrado 319.07829; **TLC** (AcOEt:EP 30:70)  $R_f = 0.59$ .

#### Compuesto 51 (y 52)



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el aldehído **42** (241.2 mg, 0.80 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL). Se disolvió sobre esto  $\text{PPh}_3$  (842.1 mg, 3.21 mmol) y se dejó agitar por 10 minutos. Se llevó la solución a 0 °C y se agregó en porciones evitando el aumento de

temperatura  $\text{CBr}_4$  (532.4 mg, 1.61 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 5:95 hasta 50:50) para obtener el compuesto **51** (270.6 mg, 0.59 mmol, 74 %) como un aceite amarillo claro y el subproducto **52** (83.5 mg, 0.21 mmol, 26 %) como un aceite amarillo:

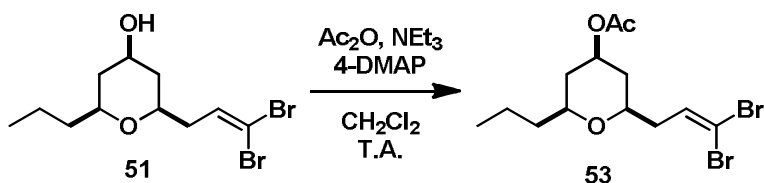
Compuesto **51**

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.52 (dd, 1 H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 3.79 (dddd, 1 H,  $J = 10.9, 10.9, 4.7, 4.7$  Hz), 3.38 (dddd, 1 H,  $J = 11.4, 7.3, 5.6, 2.0$  Hz), 3.28 (dddd, 1 H,  $J = 11.8, 7.1, 4.6, 1.8$  Hz), 2.33-2.29 (m, 2 H), 1.97-1.91 (m, 2 H), 1.58-1.33 (m, 4 H), 1.23-1.10 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.2, 90.1, 75.6, 73.6, 68.2, 41.1, 40.8, 39.5, 38.2, 18.9, 14.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 3363, 2951, 2935, 2866, 1624, 1458, 1373, 1327, 1253, 1222, 1141, 1114, 1076, 1037, 968, 894, 848, 810, 779  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  364.95457, encontrado 364.95279; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.12$ .

Compuesto **52**

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.53 (dd, 1 H,  $J = 7.0, 7.0$  Hz), 4.72 (dddd, 1 H,  $J = 3.2, 3.2, 3.1, 3.1$  Hz), 3.95 (dddd, 1 H,  $J = 11.0, 7.2, 5.6, 1.7$  Hz), 3.85 (dddd, 1 H,  $J = 9.8, 7.4, 4.4, 1.8$  Hz), 2.34-2.23 (m, 2 H), 2.00-1.94 (m, 2 H), 1.78-1.65 (m, 2 H), 1.55-1.32 (m, 4 H), 0.93 (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.1, 90.2, 72.2, 70.5, 50.6, 39.5, 39.3, 39.2, 37.8, 18.8, 14.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 2958, 2931, 2900, 2866, 1462, 1427, 1377, 1323, 1230, 1184, 1076, 999, 898, 848, 813, 775, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.66$ .

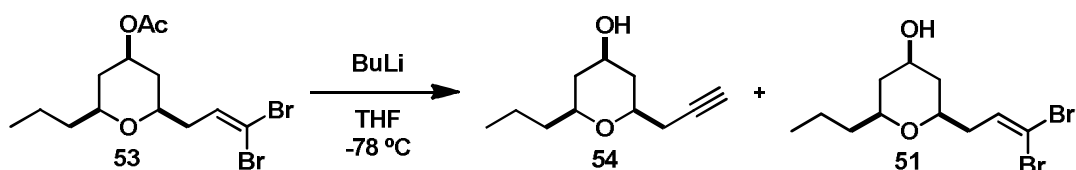
Compuesto **53**



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el alcohol **51** (50.0 mg, 0.15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). Se agregó  $\text{NEt}_3$  (0.12 mL, 0.88 mmol), 4-DMAP (1.8 mg, 0.02 mmol) y luego  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.04 mL, 0.44 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 15:85) para obtener el compuesto **53** (43.2 mg, 0.11 mmol, 77 %) como un aceite amarillo claro:

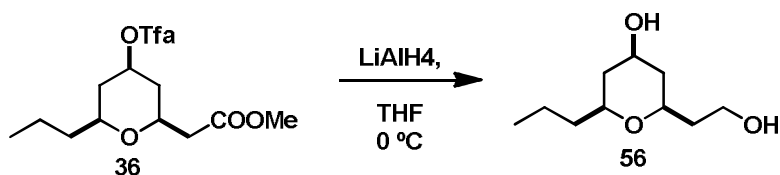
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.51 (dd, 1 H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 4.88 (dddd, 1 H,  $J = 11.3, 11.3, 4.8, 4.8$  Hz), 3.44 (dddd, 1 H,  $J = 8.4, 7.4, 5.7, 1.9$  Hz), 3.35 (dddd, 1 H,  $J = 9.2, 7.1, 4.6, 1.8$  Hz), 2.33-2.29 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.99-1.93 (m, 2 H), 1.57-1.33 (m, 4 H), 1.32-1.19 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H,  $J = 7.0$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7, 134.9, 90.3, 75.5, 73.4, 70.4, 39.5, 38.2, 37.2, 36.9, 21.5, 18.8, 14.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 3506, 2958, 2931, 2866, 1743, 1720, 1624, 1454, 1435, 1369, 1327, 1242, 1165, 1083, 1033, 975, 906, 852, 810, 779  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Br}_2\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  406.96515, encontrado 406.96275; **TLC** (AcOEt:EP 15:85)  $R_f = 0.53$ .

Compuesto **54** (y **51**)



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió la olefina dibromada **53** (85.0 mg, 0.22 mmol) en THF (2 mL) y se llevó la mezcla a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Se agregó por goteo BuLi 1.6 M en hexano (0.31 mL, 0.49 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $NH_4Cl$  sat. (10 mL) y se extrajo con  $Et_2O$  (3 x 10 mL). Se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 15:85 hasta 50:50) para obtener la mezcla inseparable del compuesto **54** (12.3 mg, 0.07 mmol, 31 %) y el sustrato desprotegido **51** (25.5 mg, 0.07 mmol, 34 %) como un aceite amarillo claro. La mezcla se usó tal cual (Ver Parte 5) y los porcentajes fueron hallados por  $^1H$ -RMN.

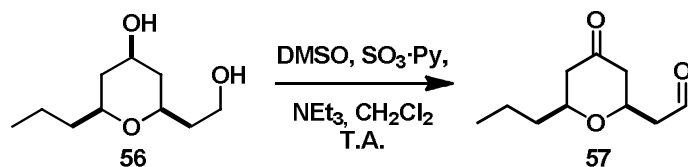
### Compuesto 56



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el éster **36** (380.0 mg, 1.22 mmol) en THF (20 mL). Se llevó la solución a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se goteó lentamente  $LiAlH_4$  1.0 M en THF (4.87 mL, 4.87 mmol), se dejó por 10 minutos a esa temperatura y se dejó alcanzar T. A. Cuando se verifica desaparición del sustrato por TLC, se goteó MeOH hasta que no se generó más  $H_2$ , se agregó tartrato de sodio y potasio sat. (50 mL) y se agitó por 10 minutos. Se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto **56** (229.3 mg, 1.22 mmol, 100 %) como un aceite incoloro:

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.84-3.76 (m, 3 H), 3.57 (dddd, 1 H,  $J = 10.9, 9.0, 3.3, 1.8$  Hz), 3.35 (m, 1 H), 2.99 (br s, 1 H), 2.02 (br s, 1 H), 1.97-1.88 (m, 2 H), 1.86-1.69 (m, 2 H), 1.59-1.33 (m, 4 H), 1.32-1.12 (m, 2 H), 0.91 (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz) ppm;  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  76.3, 75.8, 67.9, 61.7, 41.3, 41.1, 38.2, 37.7, 19.0, 14.1 ppm; IR (NaCl, film) 3398, 2935, 2870, 1658, 1458, 1373, 1327, 1261, 1207, 1141, 1118, 1033, 956, 898, 806  $cm^{-1}$ ; HRMS ( $ES^+$ )  $m/z$  calcd  $C_{10}H_{20}O_3Na$   $[M+Na]^+$  211.13047, encontrado 211.13383; TLC (AcOEt:EP 60:40)  $R_f = 0.15$ .

### Compuesto 57

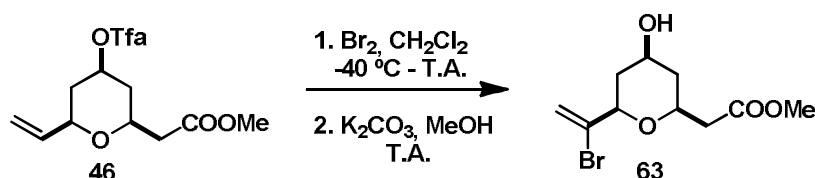


En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el alcohol **56** (230.0 mg, 1.22 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (35 mL). Se agregó DMSO (1.13 mL, 15.88 mmol) y  $NEt_3$  (1.19 mL, 8.55 mmol). Se dejó 15 minutos y se agregó  $SO_3 \cdot Py$  (1.35 g, 8.55 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (35 mL) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 35 mL). Se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el compuesto **57** (24.3 mg, 0.13 mmol, 11 %) como un aceite incoloro:

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.81 (dd, 1 H,  $J = 2.3, 1.5$  Hz), 4.15 (dddd, 1 H,  $J = 11.2, 8.2, 4.3, 2.6$  Hz), 3.64 (dddd, 1 H,  $J = 10.4, 7.7, 4.2, 2.5$  Hz), 2.78 (ddd, 1 H,  $J = 16.7, 8.2, 2.3$  Hz), 2.58 (ddd, 1 H,  $J = 16.7, 4.3, 1.5$  Hz), 2.42 (m, 2 H), 2.27 (m, 2 H), 1.52-1.34 (m, 4 H), 0.92 (t, 3 H,  $J = 7.2$  Hz) ppm;  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  206.2, 199.7, 77.1 (por HSQC), 72.0, 49.6, 47.8, 47.3, 38.5, 18.6, 14.0 ppm; IR (NaCl, film) 2962, 2935, 2873, 1720, 1462,

1408, 1369, 1330, 1261, 1219, 1184, 1157, 1118, 1072, 948, 829  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  207.09917, encontrado 207.10065; **TLC** (AcOEt:EP 60:40)  $R_f$  = 0.30.

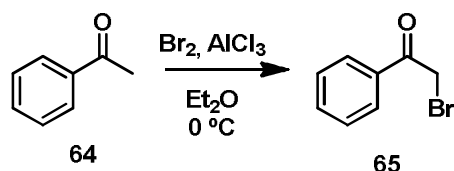
Compuestos 63



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió la olefina **46** (49.0 mg, 0.17 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) y se llevó a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Se goteó lentamente  $\text{Br}_2$  (0.01 mL, 0.17 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL), se agitó por 1 hora y se llevó a T. A. A las 3 horas se concentró la reacción a presión reducida. En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el crudo anterior en MeOH (4 mL) y se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (182.8 mg, 1.32 mmol) a T.A. Cuando se verificó la desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (15 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 80:20) para obtener el producto **63** (23.2 mg, 0.08 mmol, 50 %) como un aceite amarillo:

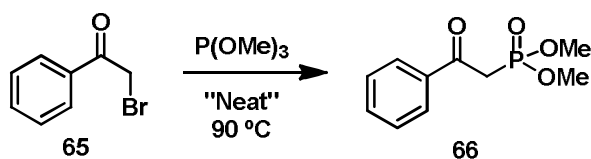
**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.93 (dd, 1 H,  $J$  = 1.7, 1.3 Hz), 5.56 (dd, 1 H,  $J$  = 1.7, 0.6 Hz), 3.95-3.86 (m, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 2.69 (dd, 1 H,  $J$  = 15.4, 7.4 Hz), 2.50 (15.4, 5.7 Hz), 2.33 (dddd, 1 H,  $J$  = 12.3, 4.30, 2.0, 2.0 Hz), 2.05 (dddd, 1 H,  $J$  = 12.3, 4.2, 2.0, 2.0 Hz), 1.67 (br s, 1 H), 1.39-1.23 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 131.9, 117.1, 78.7, 72.5, 67.6, 52.0, 40.8, 40.3, 39.6 ppm; **IR** (NaCl, film) 3448, 2951, 2924, 2854, 1739, 1724, 1631, 1438, 1365, 1327, 1311, 1269, 1199, 1157, 1126, 1076, 1037, 1002, 902, 867, 840, 736, 671, 594  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{BrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  301.00459, encontrado 301.00566; **TLC** (AcOEt:EP 80:20)  $R_f$  = 0.38.

Compuesto 65



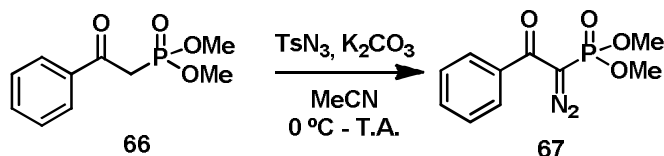
En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió acetofenona (5.00 mL, 42.70 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL). Se llevó la mezcla a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se agregó  $\text{AlCl}_3$  (56.9 mg, 0.43 mmol) y se goteó lentamente  $\text{Br}_2$  (2.20 mL, 42.70 mmol). Se formó un precipitado importante en la reacción. Se evaporó el  $\text{Et}_2\text{O}$  y el exceso de HBr mediante vacío con una pequeña corriente de aire. El sólido se filtró a vacío y se lavó con mezcla de hexano :  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) (3 x 10 mL). Los cristales obtenidos se secaron en desecador de vacío con  $\text{P}_2\text{O}_5$  durante toda la noche, para obtener el compuesto **65** (6.83 g, 34.31 mmol, 80 %) como un sólido blanco cristalino:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (m, 2 H), 7.62 (t, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz), 7.50 (t, 2 H,  $J$  = 7.6 Hz), 4.47 (s, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.4, 134.1, 134.0, 129.1, 129.0, 31.1 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 30:70)  $R_f$  = 0.57.

Compuesto **66**

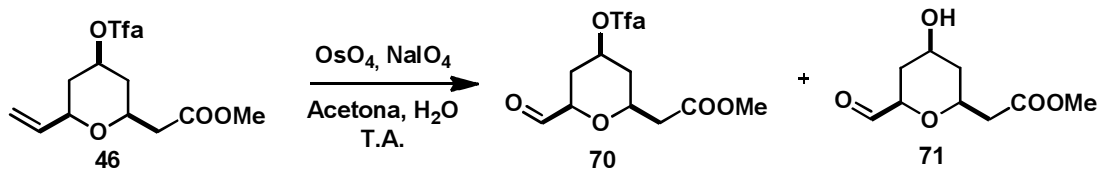
Se calentó  $\text{P}(\text{OMe})_3$  (0.76 mL, 6.45 mmol) a 90 °C y se agregó en porciones bromuro de fenacilo **65** (1.00 g, 5.03 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se dejó llegar a T. A., se agregó una solución de NaOH 2.0 g en 75 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  (75 mL) y se dejó agitar por 15 minutos. Se lavó con mezcla EP: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  19:1 (2 x 50 mL) para eliminar el producto secundario. La capa acuosa se acidificó con HCl cc (4 mL) (produce un cambio de color a amarillo), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto **66** (1.06 g, 4.66 mmol, 93 %) como un aceite amarillo:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (m, 2 H), 7.61 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz), 7.50 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 3.79 (d, 6 H,  $J_{\text{H-P}} = 11.2$  Hz), 3.66 (d, 2 H,  $J_{\text{H-P}} = 22.6$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.9 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.6$  Hz), 136.4, 133.9, 129.1, 128.8, 53.3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.5$  Hz), 37.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 131.4$  Hz) ppm; **TLC** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{Et}_2\text{O}$  70:30) Rf = 0.23.

Compuesto **67**

En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el fosfonato **66** (500.0 mg, 2.19 mmol) en MeCN (1 mL), se llevó a 0 °C y se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (333.1 mg, 2.41 mmol). Se agregó *p*-TsN<sub>3</sub> (432.1 mg, 2.41 mmol) disuelto en MeCN (1 mL) y se dejó llegar a T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a presión reducida, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 80:20) para obtener el compuesto **67** (415.7 mg, 1.64 mmol, 74 %) como un aceite amarillo pálido:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (m, 2 H), 7.56 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz), 7.47 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 3.84 (d, 6 H,  $J_{\text{H-P}} = 11.9$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 9.3$  Hz), 136.8 (d,  $J_{\text{C-P}} = 3.0$  Hz), 132.7, 128.8, 127.4, 54.2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6.1$  Hz) ppm; **TLC** (AcOEt) Rf = 0.52.

Compuesto **70** (y **71**)

Se disolvió la olefina **46** (100.0 mg, 0.34 mmol) en acetona (6 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL). Se agregó  $\text{OsO}_4$  0.25 M en *t*-BuOH (0.12 mL, 0.03 mmol) y sobre esto  $\text{NaIO}_4$  (216.6 mg, 1.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con AcOEt (5 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP:NET<sub>3</sub> 80:20:0.5) para obtener el compuesto **70** (12.6 mg, 0.04 mmol, 13 %) como un aceite amarillo claro y el producto **71** (30.8 mg, 0.15 mmol, 45 %) como un aceite amarillo:

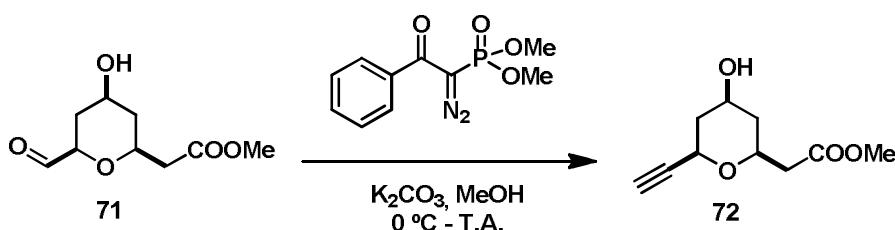
Compuesto **70**

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.63 (s, 1 H), 5.18 (dddd, 1 H, *J* = 11.3, 11.3, 4.8, 4.8 Hz), 4.04 (dddd, 1 H, *J* = 11.6, 7.5, 5.4, 2.0 Hz), 3.96 (dd, 1 H, *J* = 12.1, 2.5 Hz), 3.73 (s, 3 H), 2.75 (dd, 1 H, *J* = 15.9, 7.5 Hz), 2.56 (dd, 1 H, *J* = 15.9, 5.4 Hz), 2.39, (dddd, 1 H, *J* = 12.4, 4.8, 2.5, 2.3 Hz), 2.23 (dddd, 1 H, *J* = 12.4, 4.8, 2.3, 2.0 Hz), 1.62 – 1.48 (m, 2 H) ppm; **TLC** (AcOEt:EP 80:20) R<sub>f</sub> = 0.47.

Compuesto **71**

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.64 (s, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.88 (dd, 1 H, *J* = 12.1, 2.3 Hz), 3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.74 (dd, 1 H, *J* = 15.7, 7.7 Hz), 2.54 (dd, 1 H, *J* = 15.7, 5.2 Hz), 2.22 (dddd, 1 H, *J* = 12.5, 4.5, 2.3, 2.1 Hz), 2.10 (dddd, 1 H, *J* = 12.5, 4.3, 2.1, 2.0 Hz), 1.44-1.32 (m, 2 H) ppm; **TLC** (AcOEt:EP 80:20) R<sub>f</sub> = 0.09.

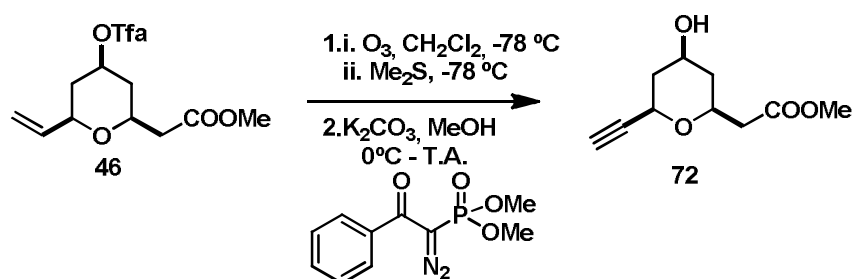
Compuestos **72** (desde **71**)



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el aldehído **71** (26.0 mg, 0.13 mmol) en MeOH (2 mL). Se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71.1 mg, 0.18 mmol) y se llevó a 0 °C. Se agregó el diazo compuesto **67** (45.8 mg, 0.18 mmol) disuelto en MeOH (2 mL). Se dejó agitar por 10 minutos y se llevó a T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a vacío, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 60:40) para obtener el compuesto **72** (11.5 mg, 0.06 mmol, 45 %) como un aceite incoloro:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.15 (ddd, 1 H, *J* = 11.7, 2.2, 2.1 Hz), 3.88-3.79 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 2.72 (dd, 1 H, *J* = 15.9, 7.0 Hz), 2.50-2.44 (m, 2 H), 2.20 (dddd, 1 H, *J* = 12.6, 4.4, 2.2, 2.0 Hz), 2.04 (dddd, 1 H, *J* = 12.3, 4.2, 2.0, 1.9 Hz), 1.62 (ddd, 1 H, *J* = 12.6, 11.3, 11.3 Hz), 1.27 (ddd, 1 H, *J* = 12.3, 11.3, 11.3 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 82.0, 73.2, 72.6, 67.1, 66.0, 52.0, 41.2, 40.7, 40.1 ppm; **IR** (NaCl, film) 3425, 3282, 2954, 2927, 2877, 2858, 2117, 2094, 1732, 1442, 1404, 1369, 1327, 1273, 1226, 1203, 1153, 1072, 1018, 867, 837 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 221.07843, encontrado 221.08128; **TLC** (AcOEt:EP 70:30) R<sub>f</sub> = 0.45.

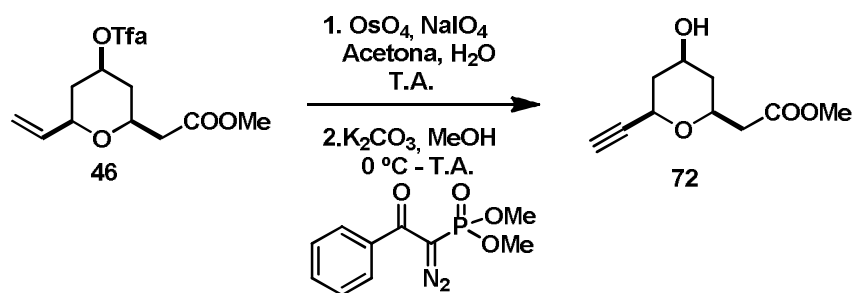
Compuestos **72** (desde **46**) método A



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió la olefina **46** (100.0 mg, 0.34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) y se llevó a -78 °C. Se borboteó O<sub>3</sub> por 10 minutos, se agregó Me<sub>2</sub>S (0.85 mL,

2.70 mmol) y se dejó por una hora a esa temperatura. La mezcla se concentró a presión reducida. En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el crudo anterior en MeOH (3 mL), se agregó  $K_2CO_3$  (186.6 mg, 1.35 mmol) y se llevó a 0 °C. Se agregó el diazo compuesto **67** (120.1 mg, 0.47 mmol) disuelto en MeOH (4 mL). Se dejó agitar por 10 minutos y se llevó a T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a vacío, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 80:20) para obtener el compuesto **72** (24.5 mg, 0.12 mmol, 37 %) como un aceite incoloro.

#### Compuestos **72** (desde **46**) método B

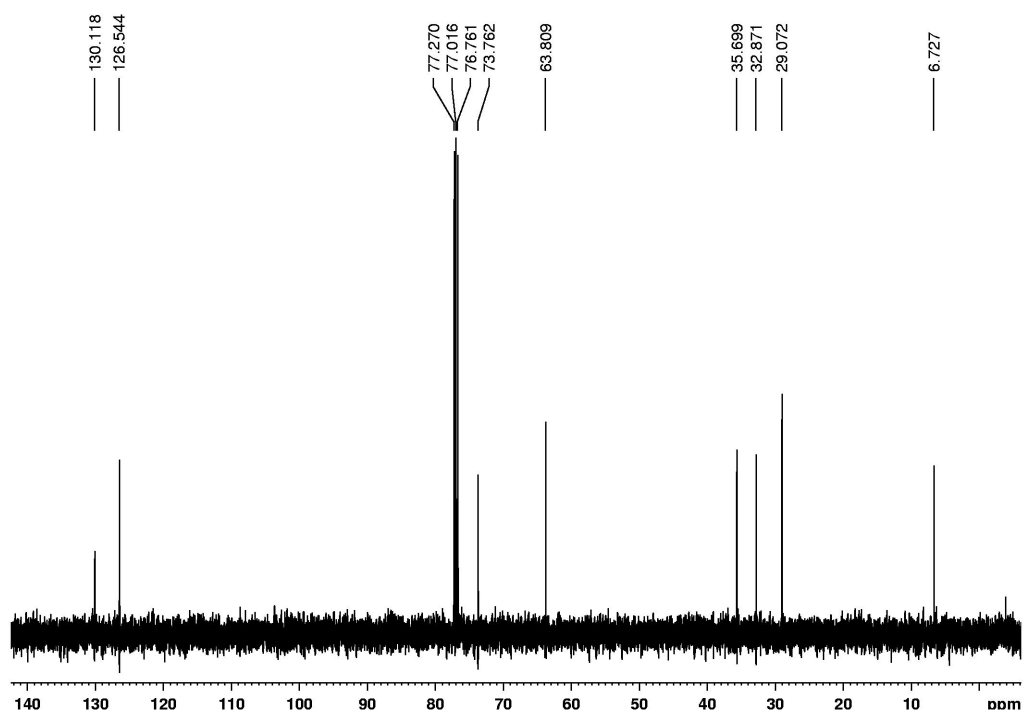
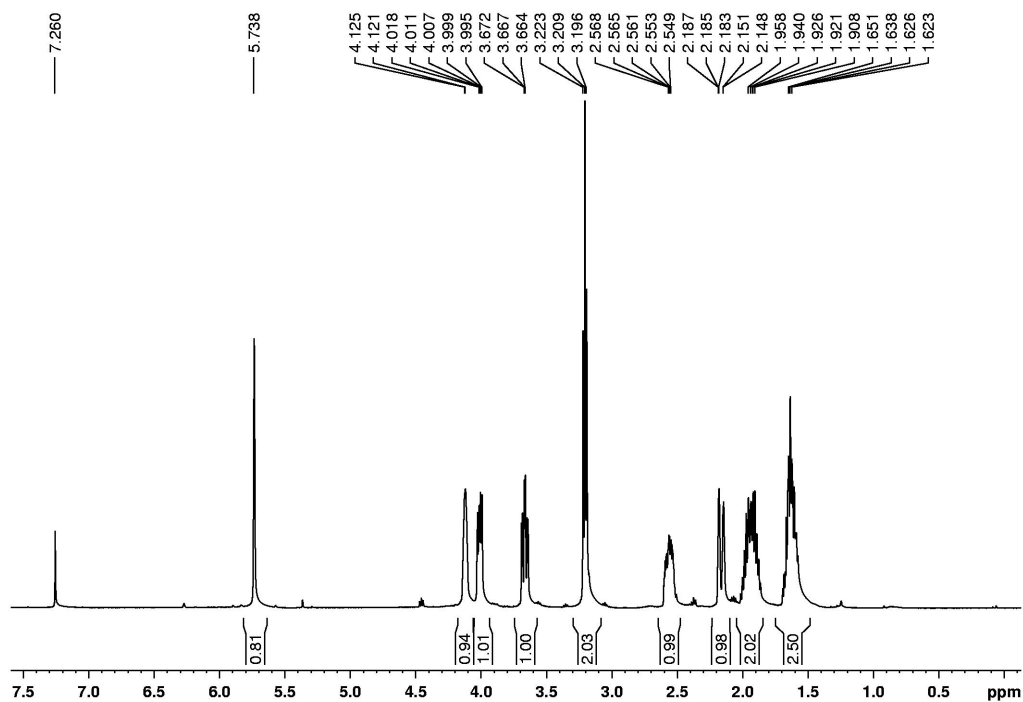
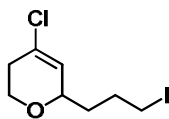


Se disolvió la olefina (165.0 mg, 0.56 mmol) en acetona (9 mL) y  $H_2O$  (3 mL). Se agregó  $OsO_4$  0.25 M en *t*-BuOH (0.22 mL, 0.06 mmol) y sobre esto  $NaIO_4$  (359.3 mg, 1.68 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (15 mL), se extrajo con AcOEt (5 x 15 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se percoló el crudo por un taco de  $SiO_2$  con AcOEt y se concentró a presión reducida. En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el crudo anterior en MeOH (4 mL), se agregó  $K_2CO_3$  (309.6 mg, 2.24 mmol) y se llevó a 0 °C. Se agregó el diazo compuesto **67** (200.0 mg, 0.79 mmol) disuelto en MeOH (4 mL). Se dejó agitar por 10 minutos y se llevó a T. A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a vacío, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 80:20) para obtener el compuesto **72** (12.7 mg, 0.06 mmol, 10 %) como un aceite incoloro:

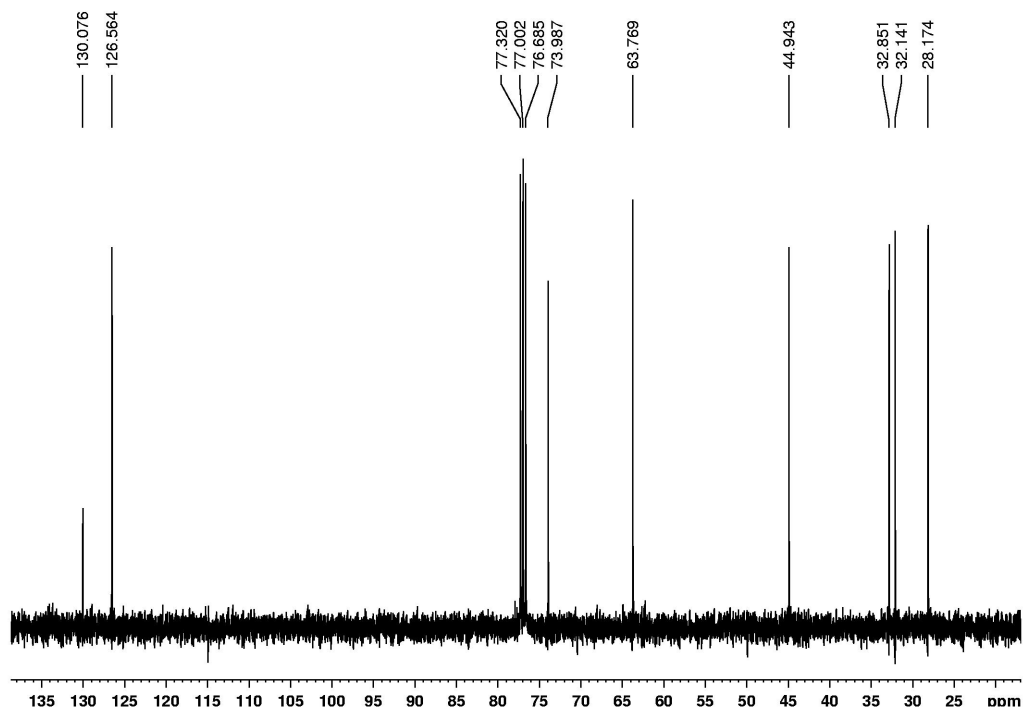
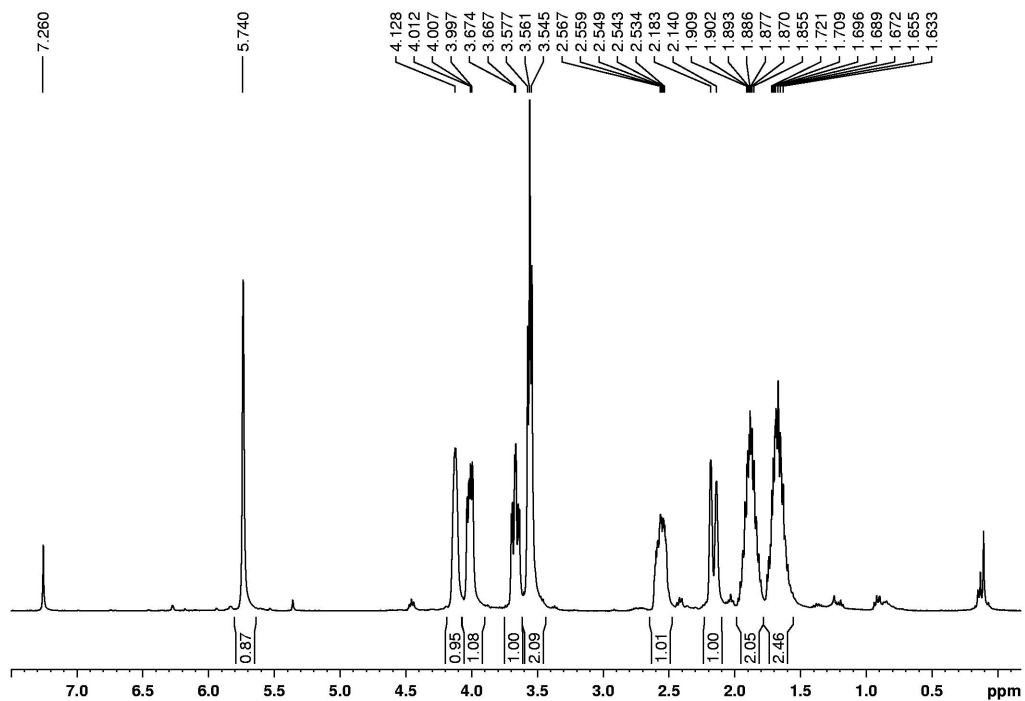
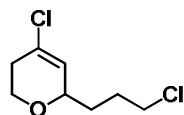


## 4.2 Apéndice de espectros.

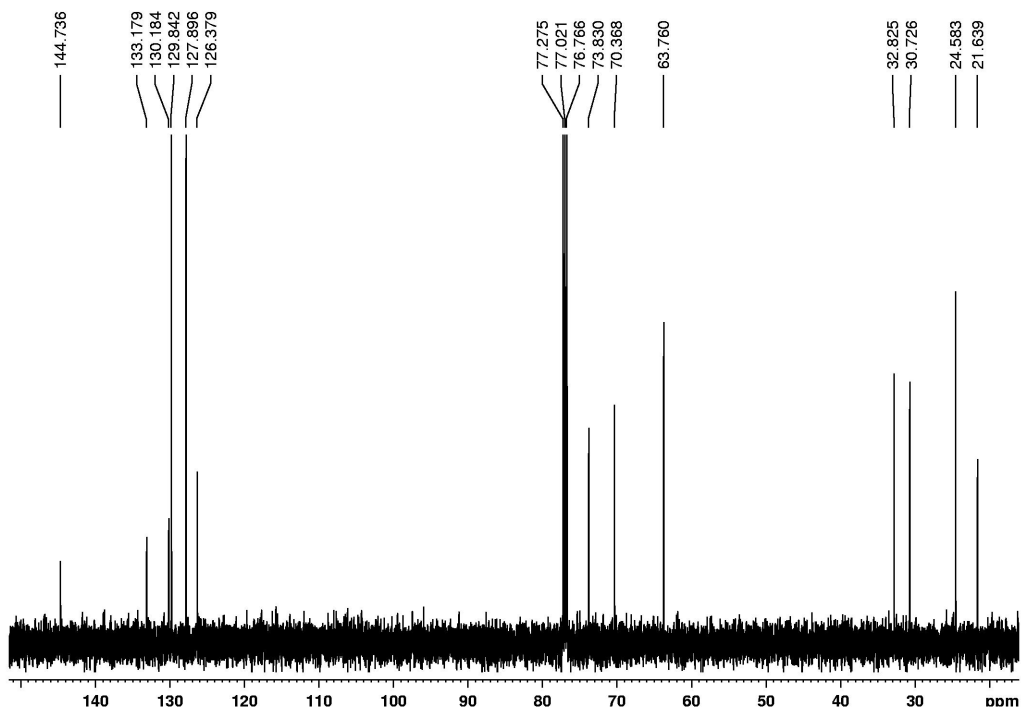
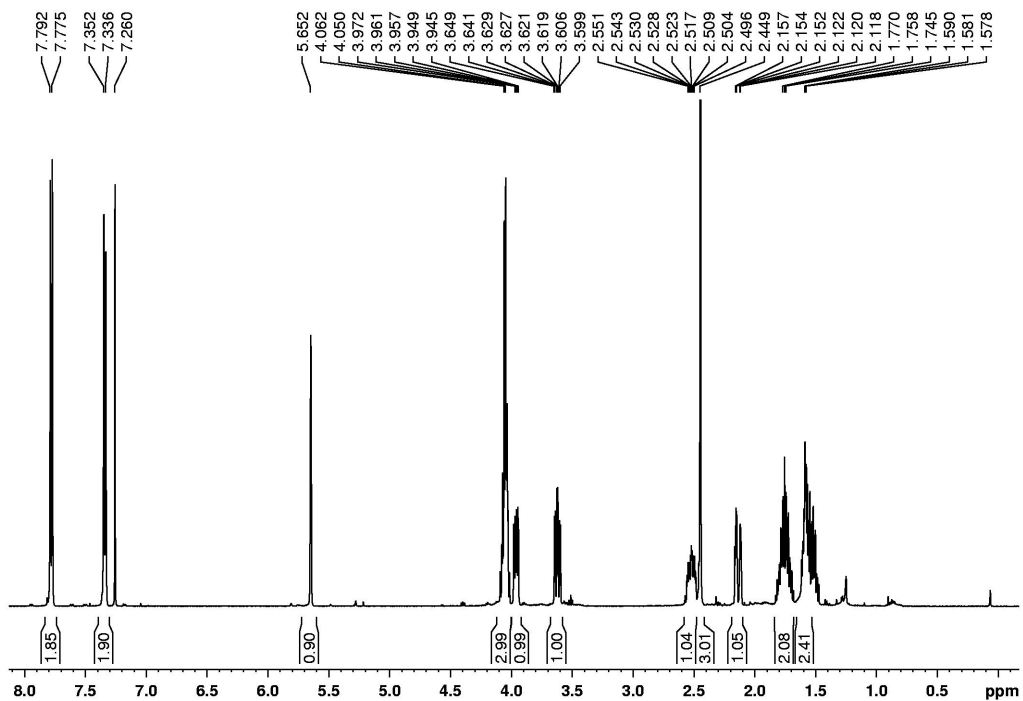
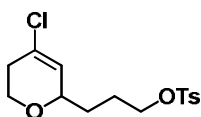
## Compuesto 21



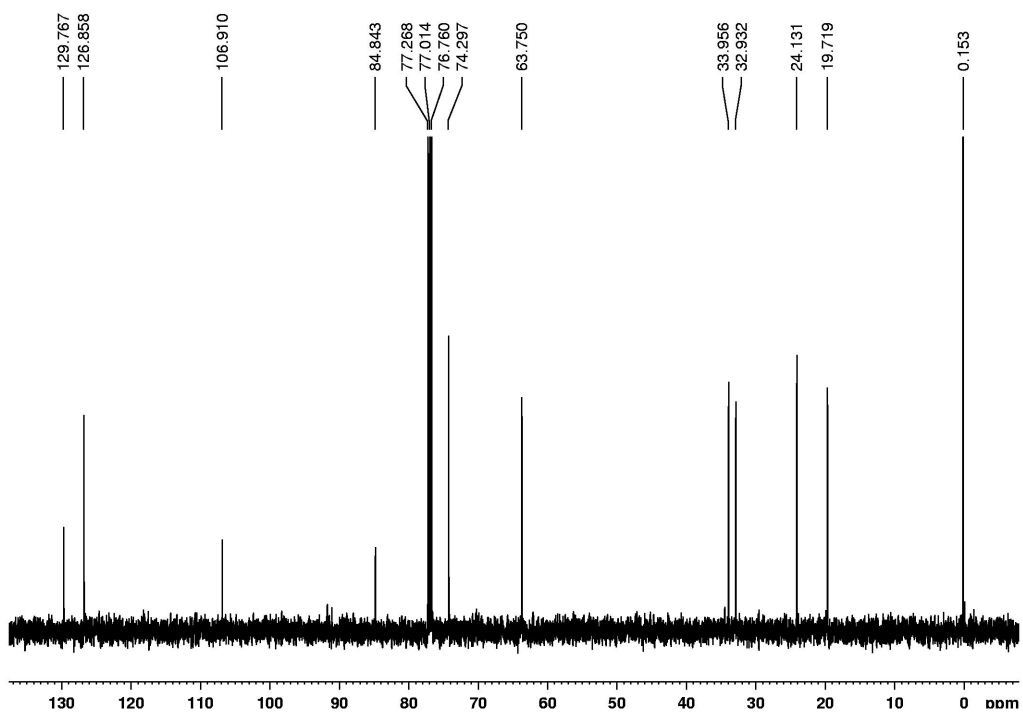
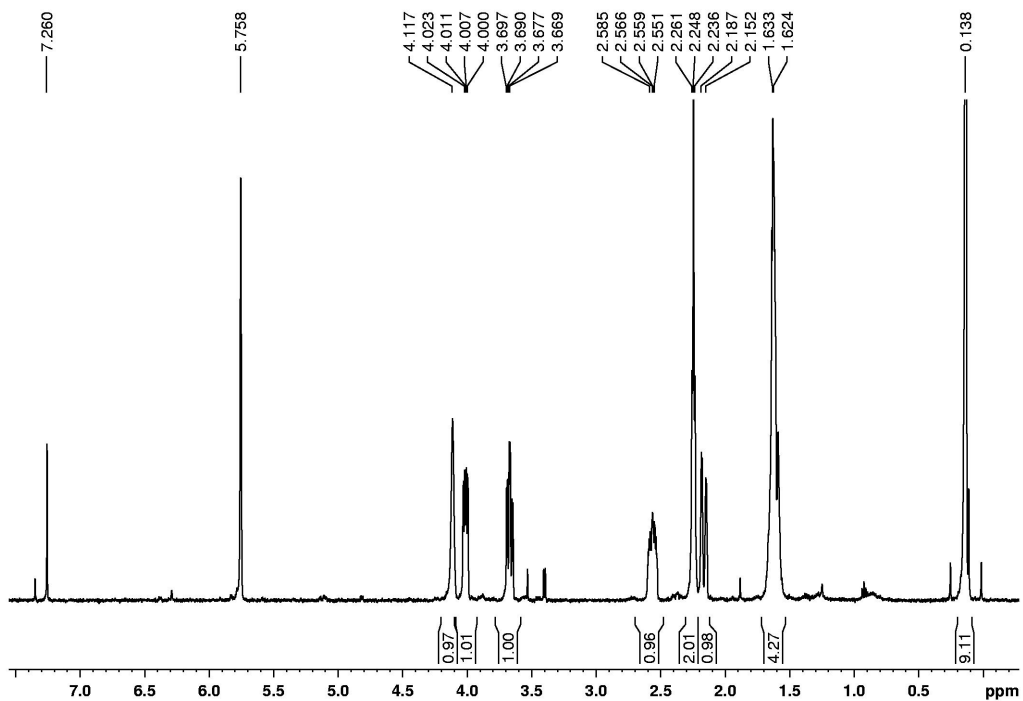
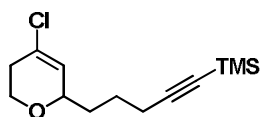
Compuesto 22



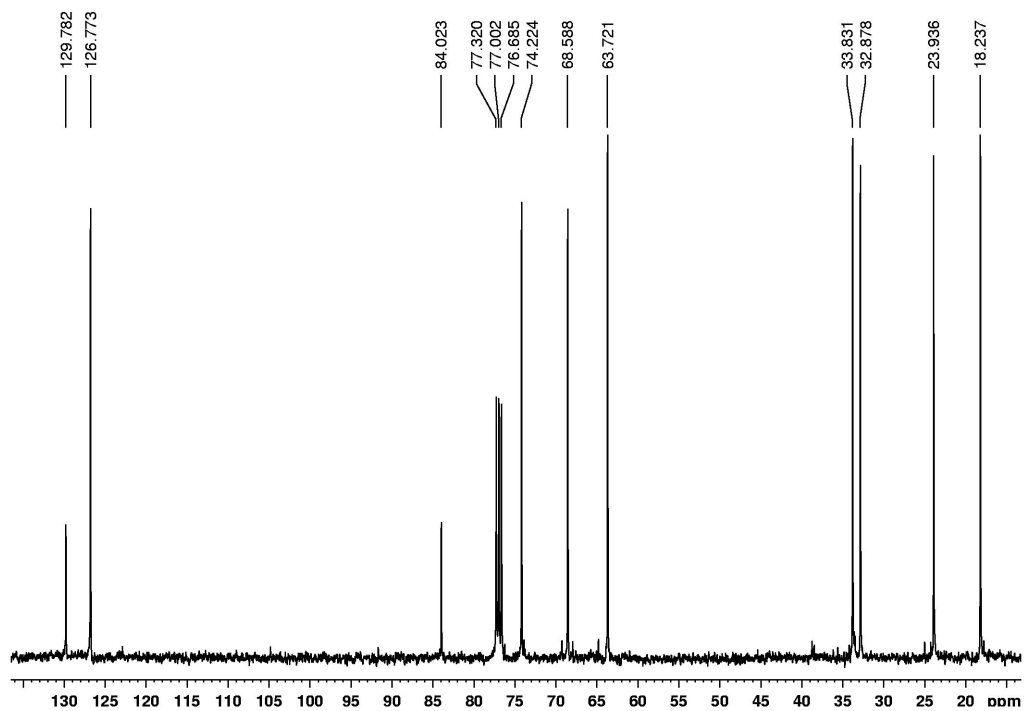
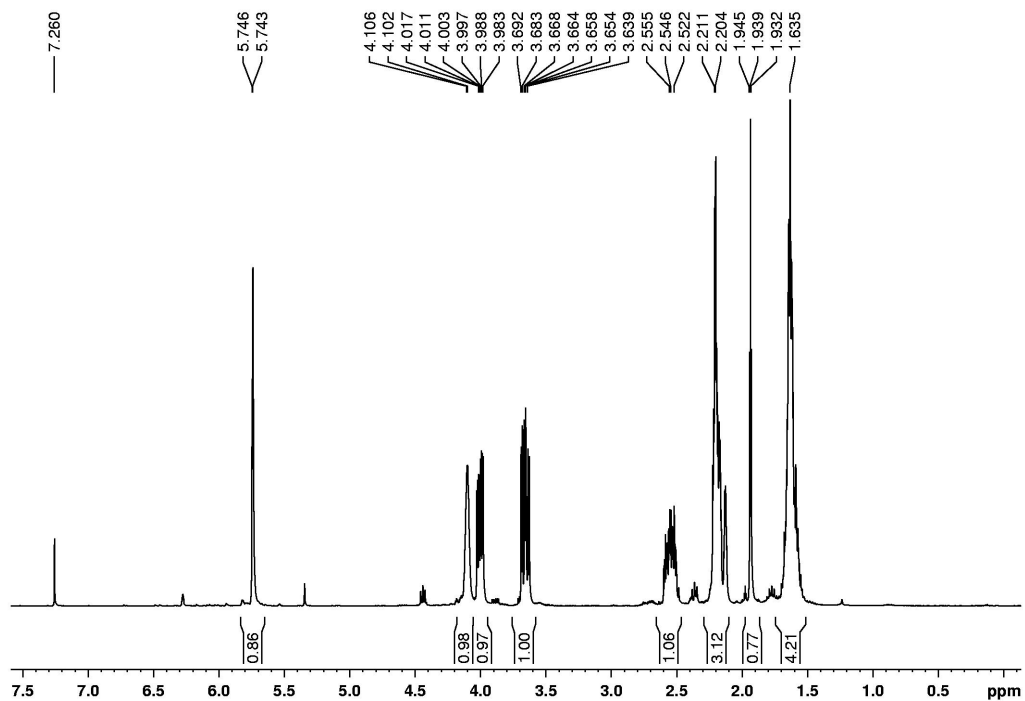
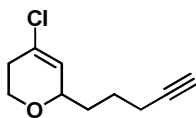
## Compuesto 23



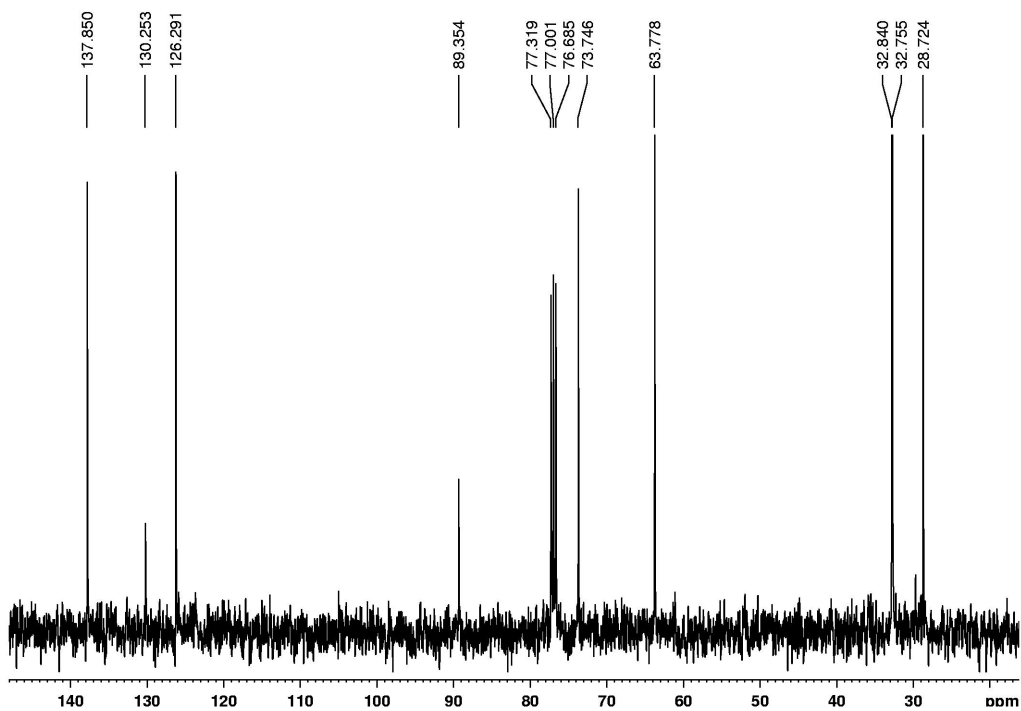
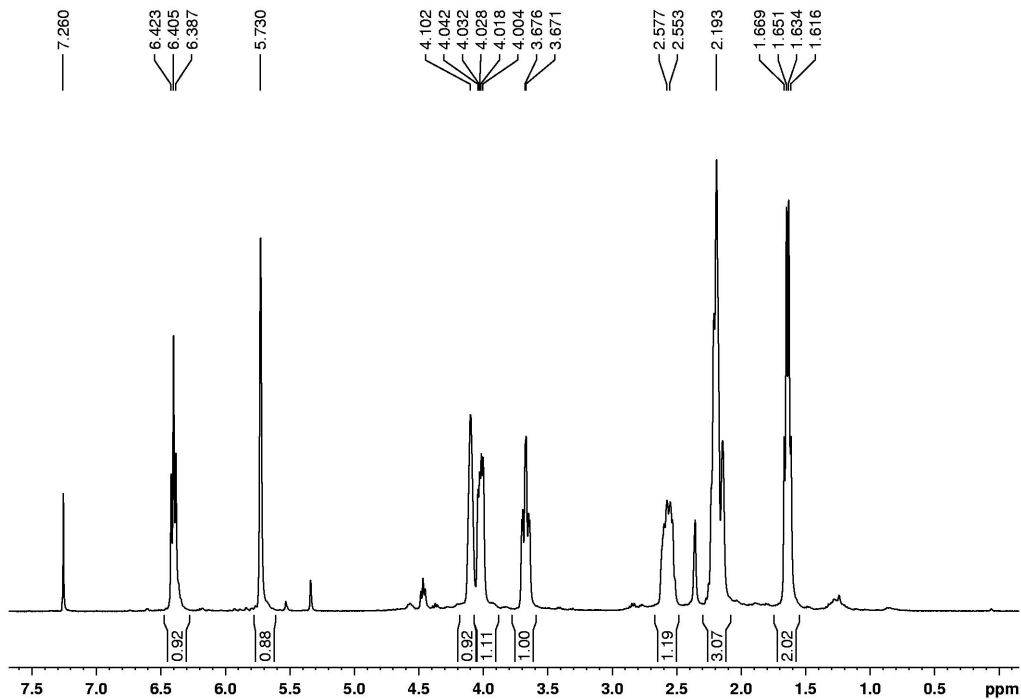
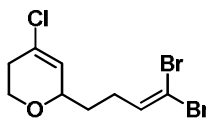
Compuesto 24



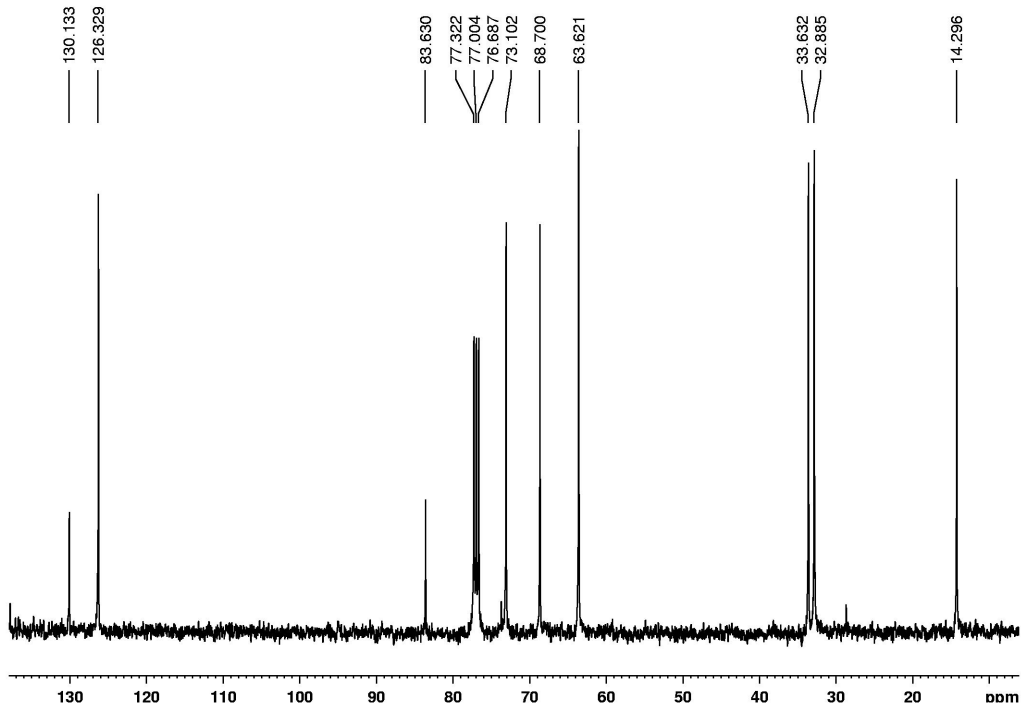
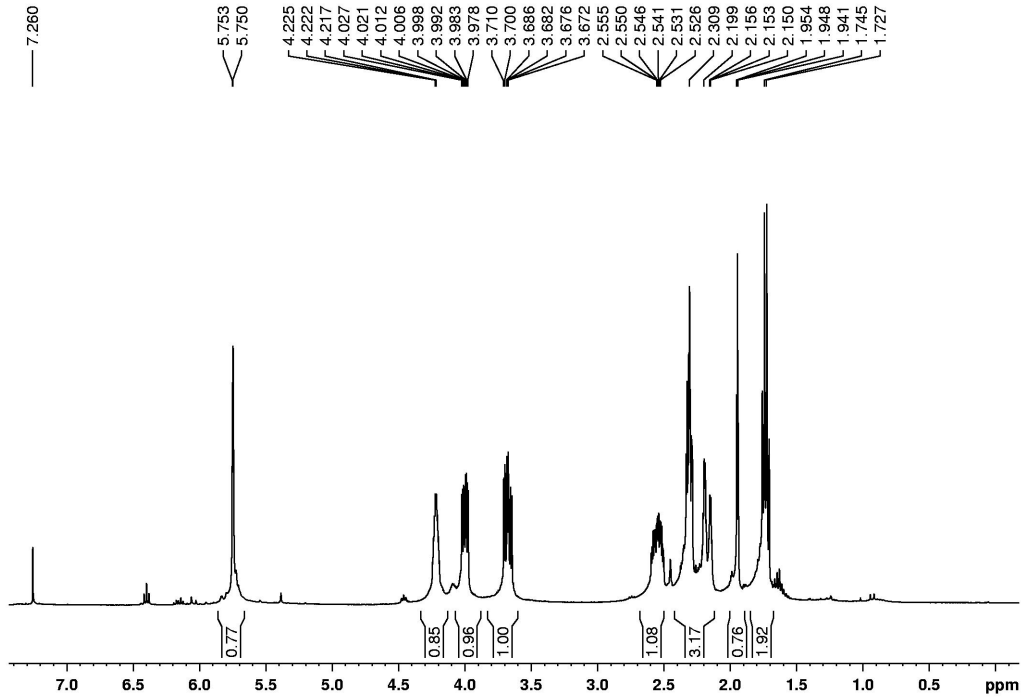
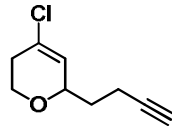
## Compuesto 25



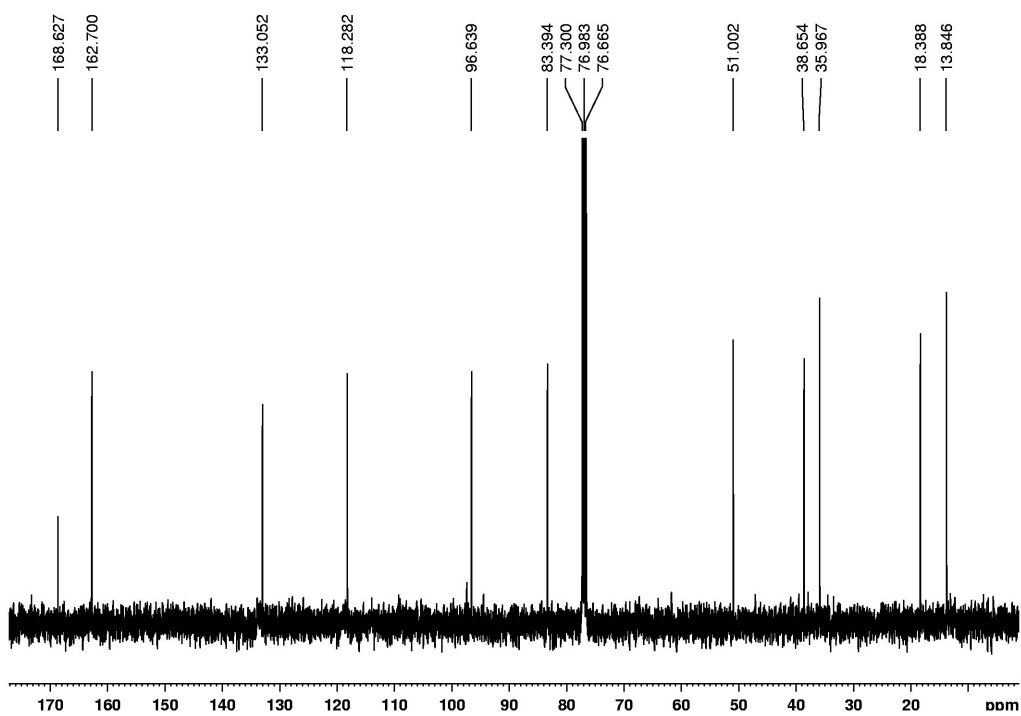
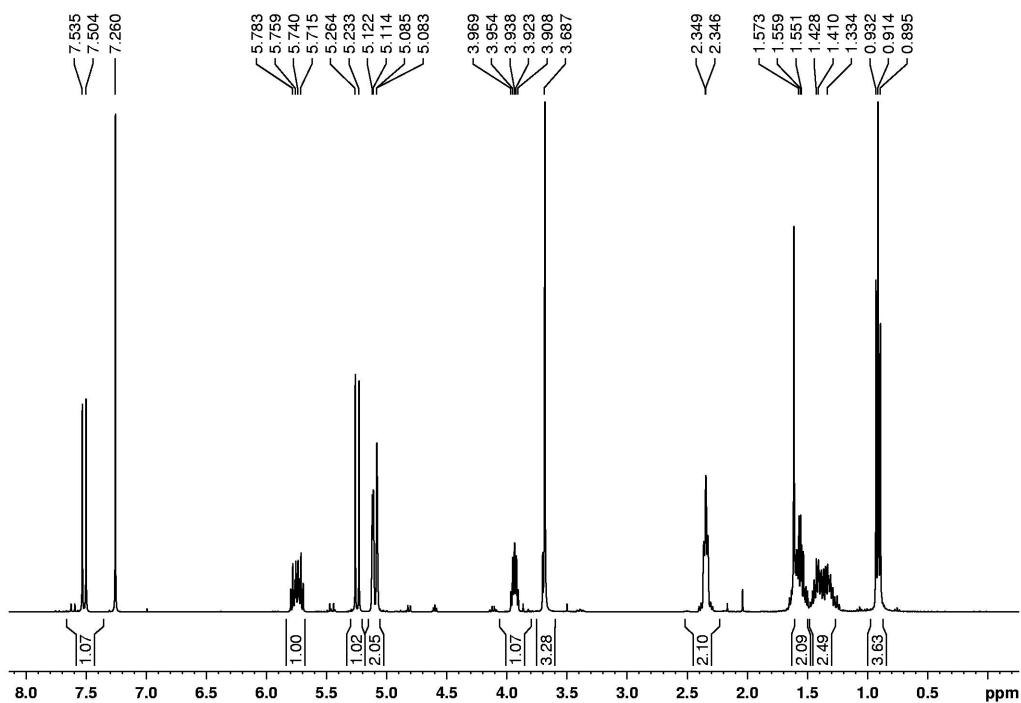
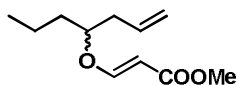
Compuesto 31



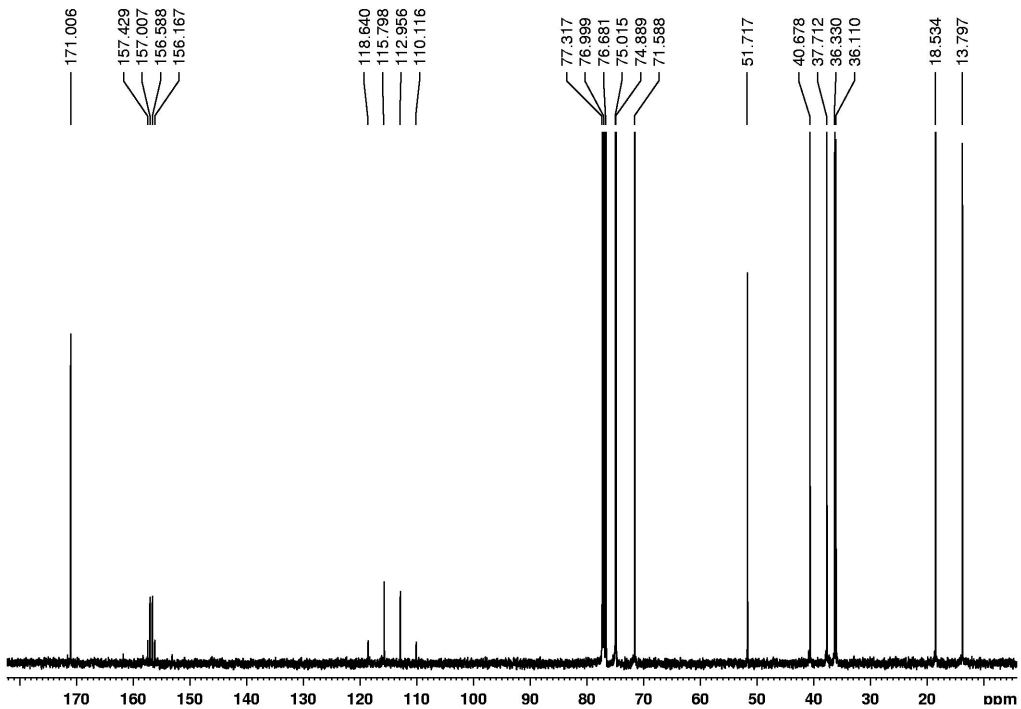
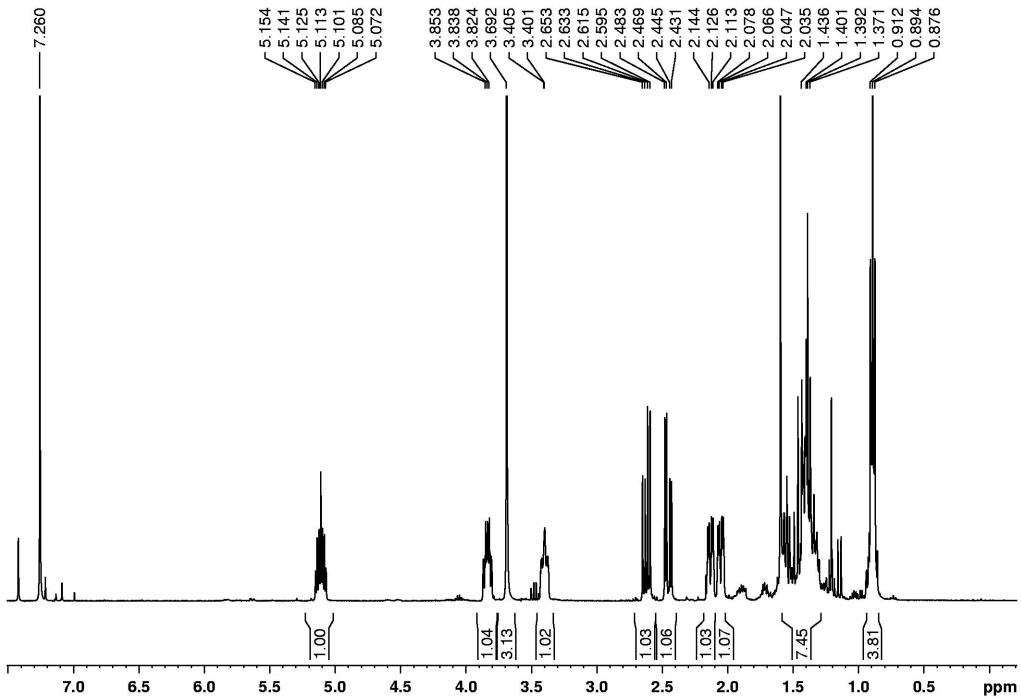
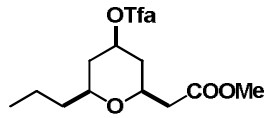
## Compuesto 32



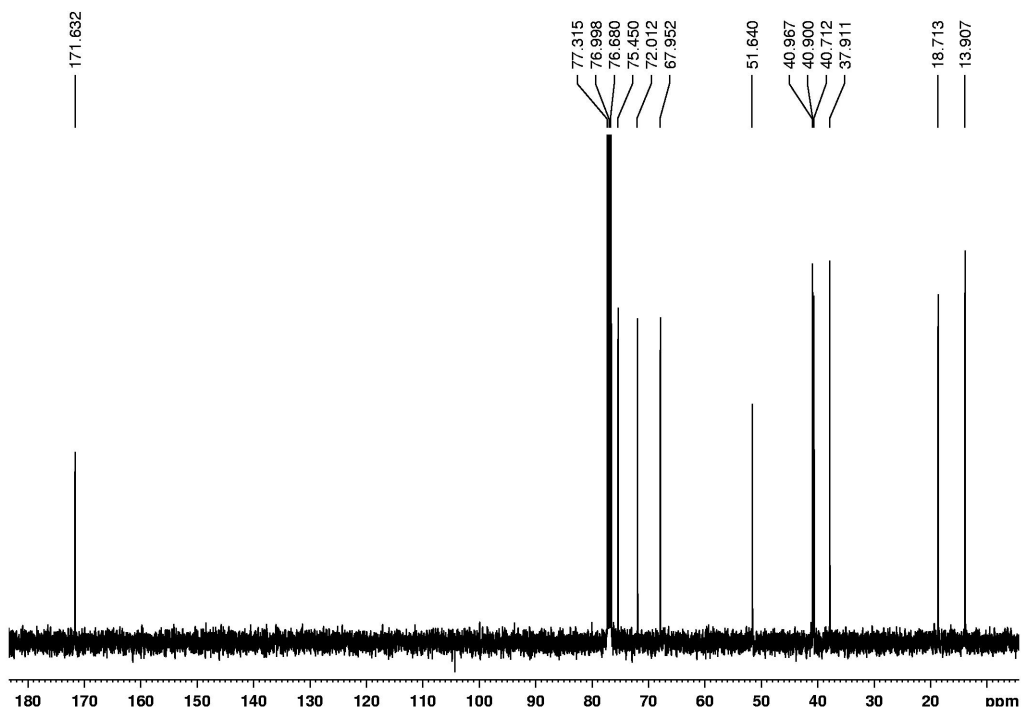
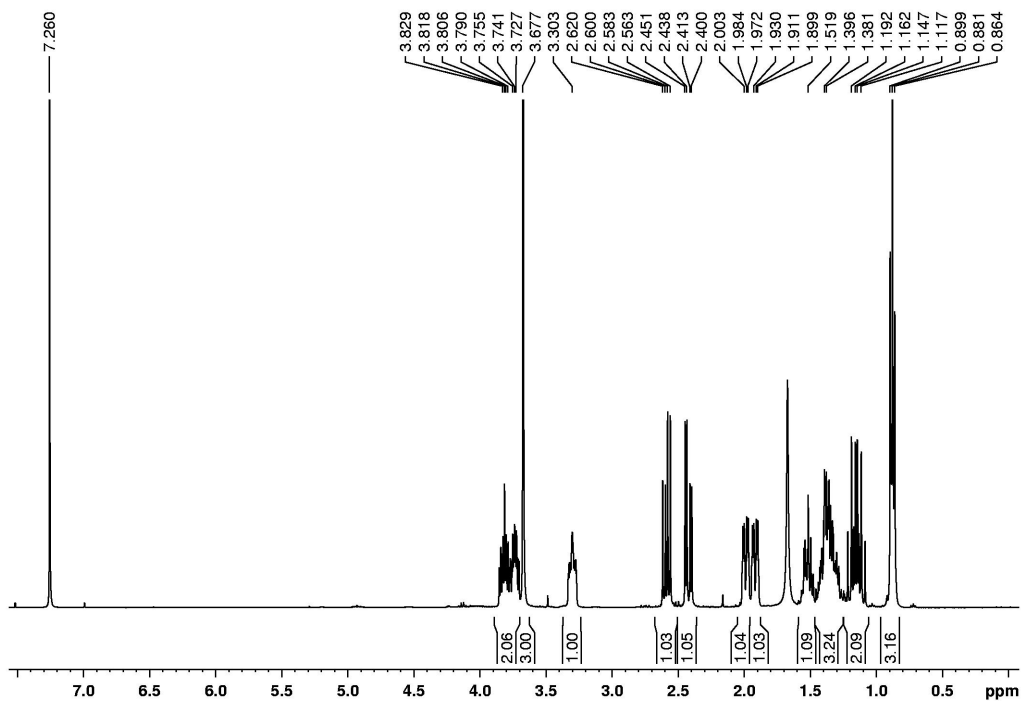
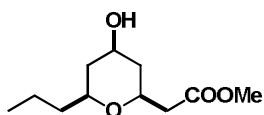
Compuesto 35



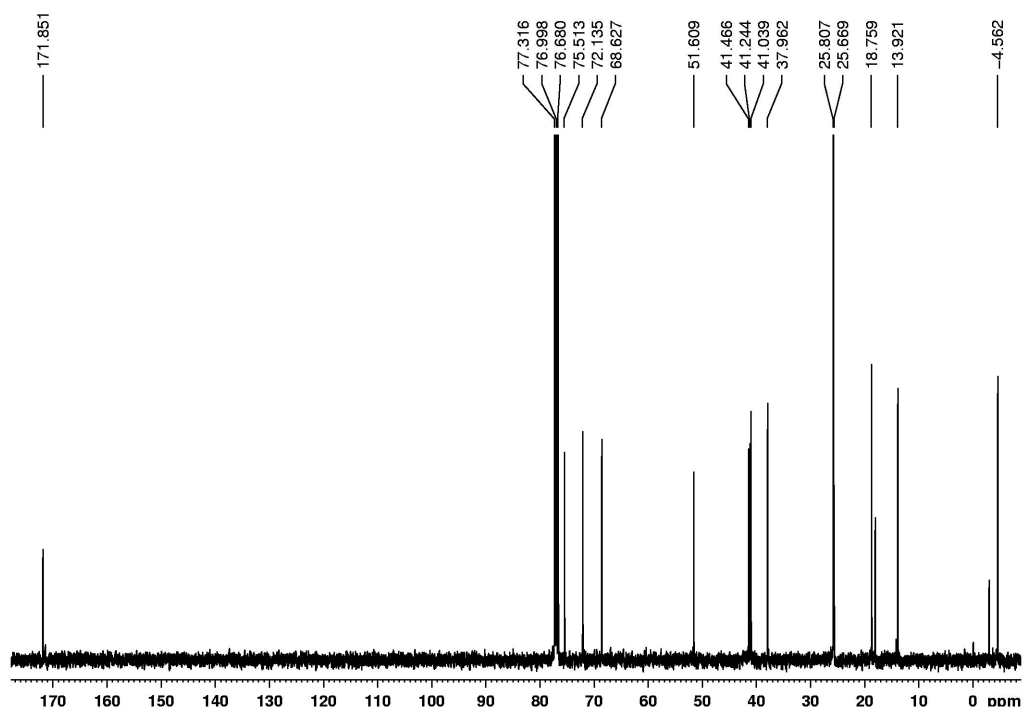
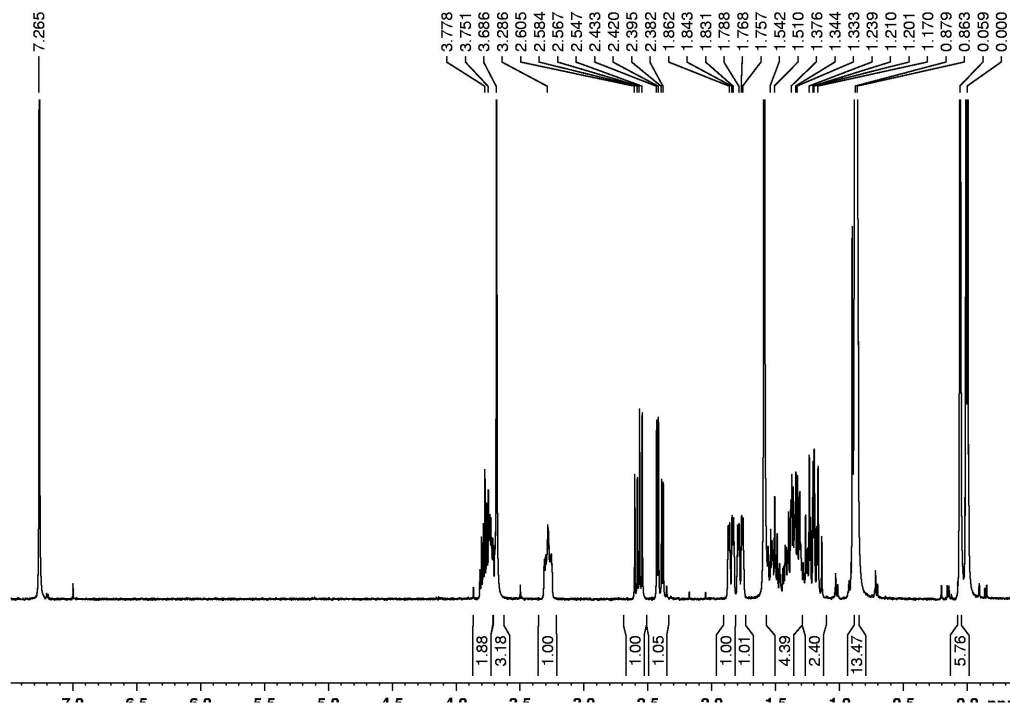
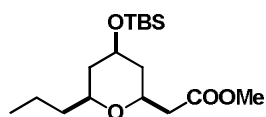
## Compuesto 36



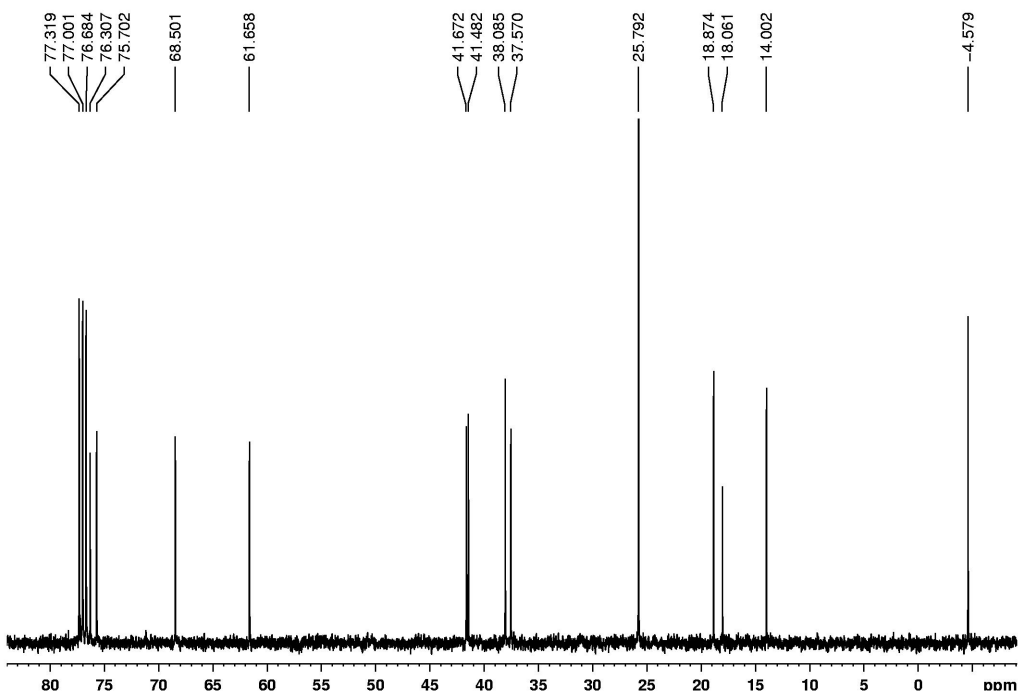
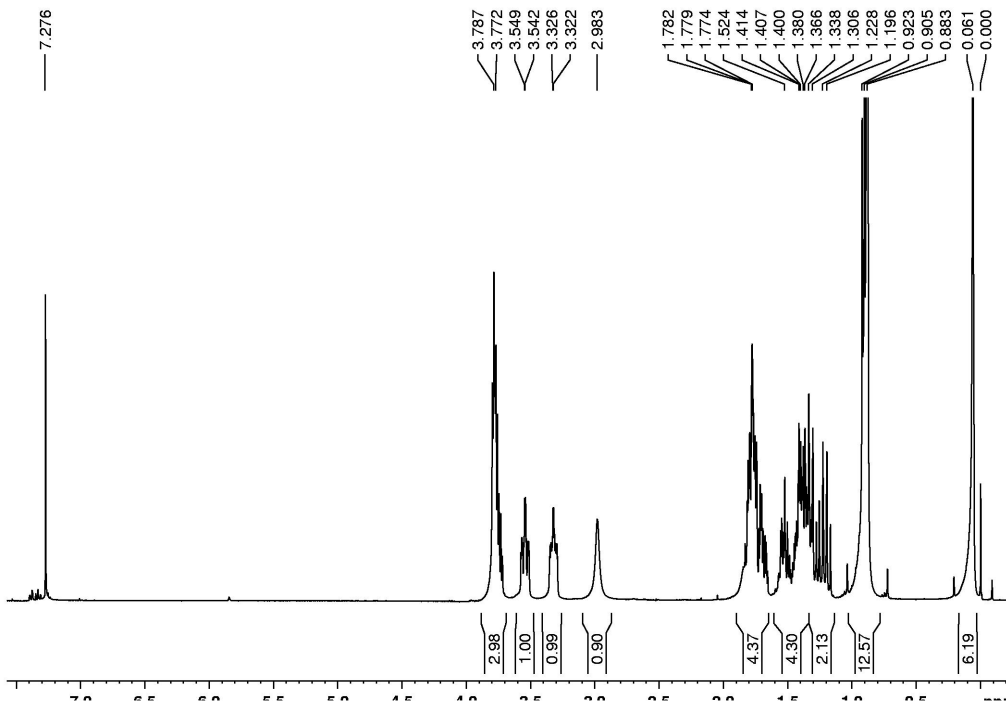
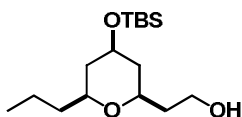
Compuesto 38



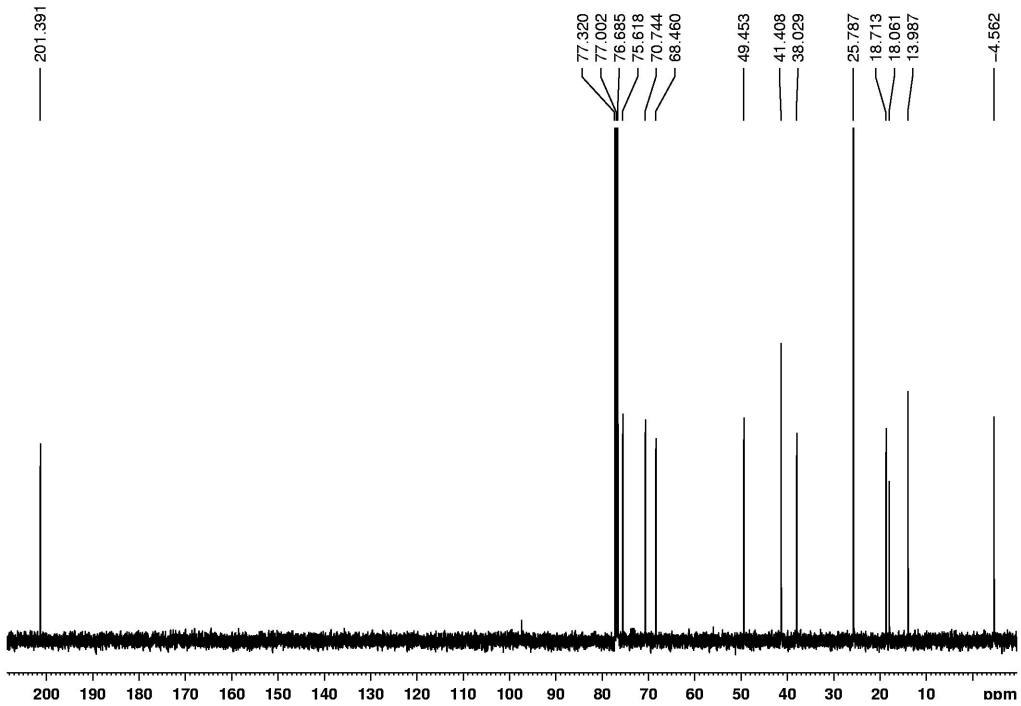
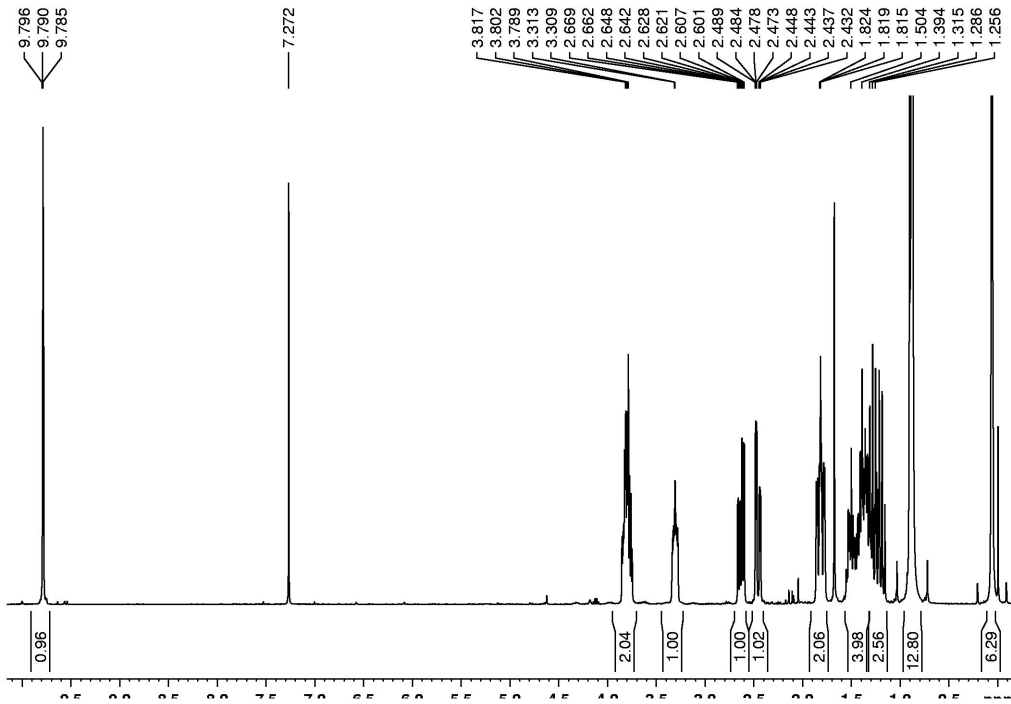
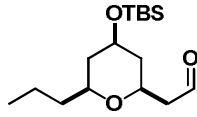
## Compuesto 40



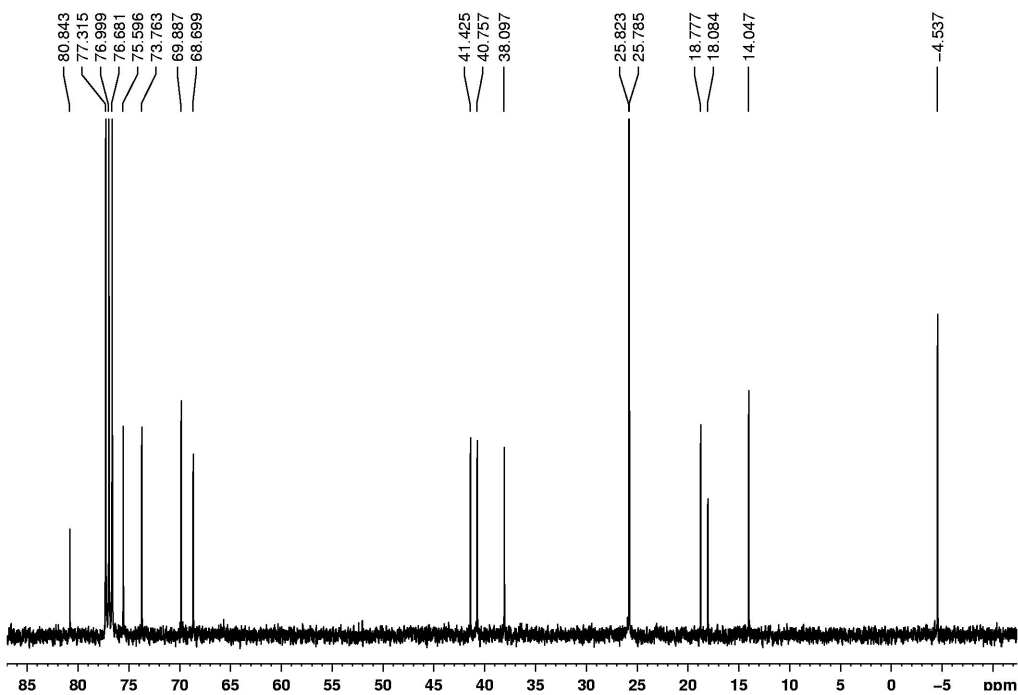
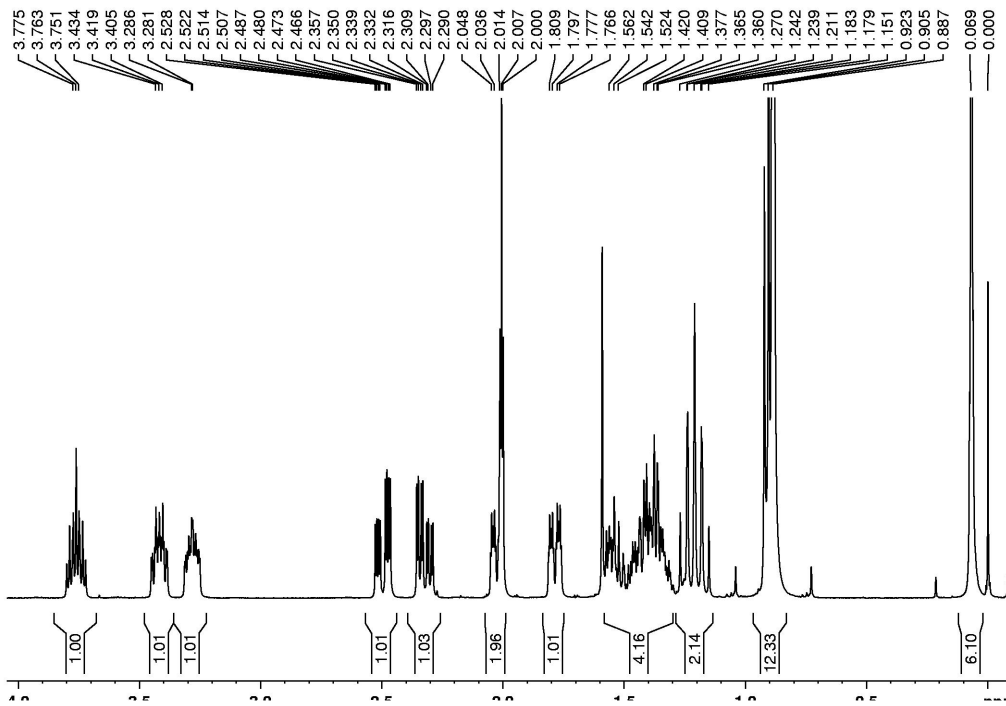
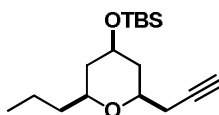
Compuesto 41



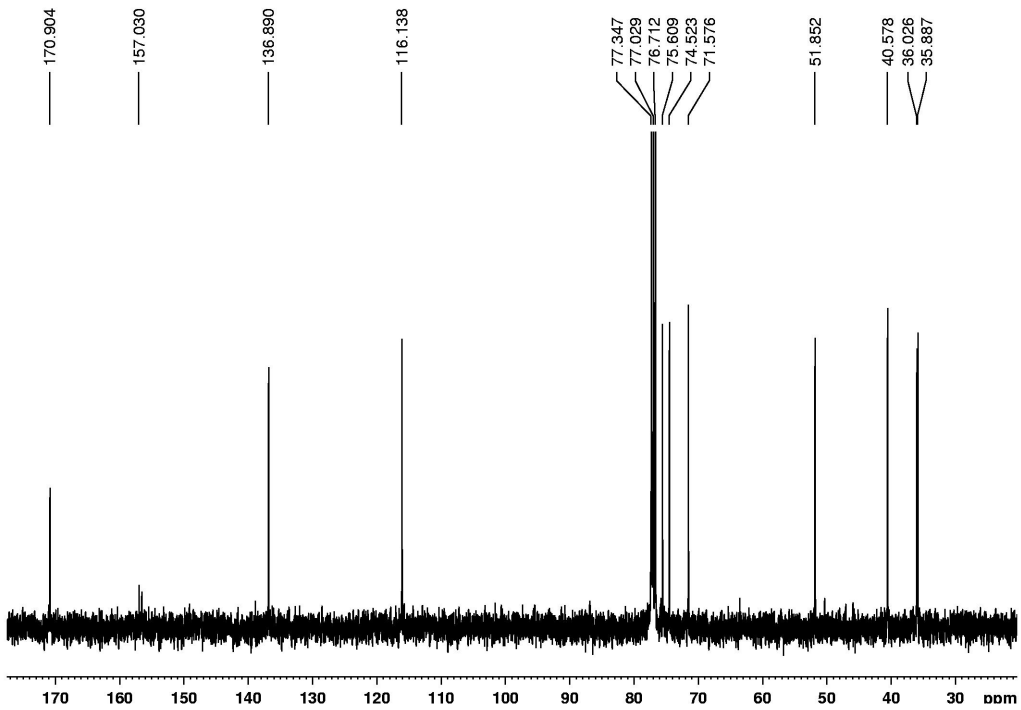
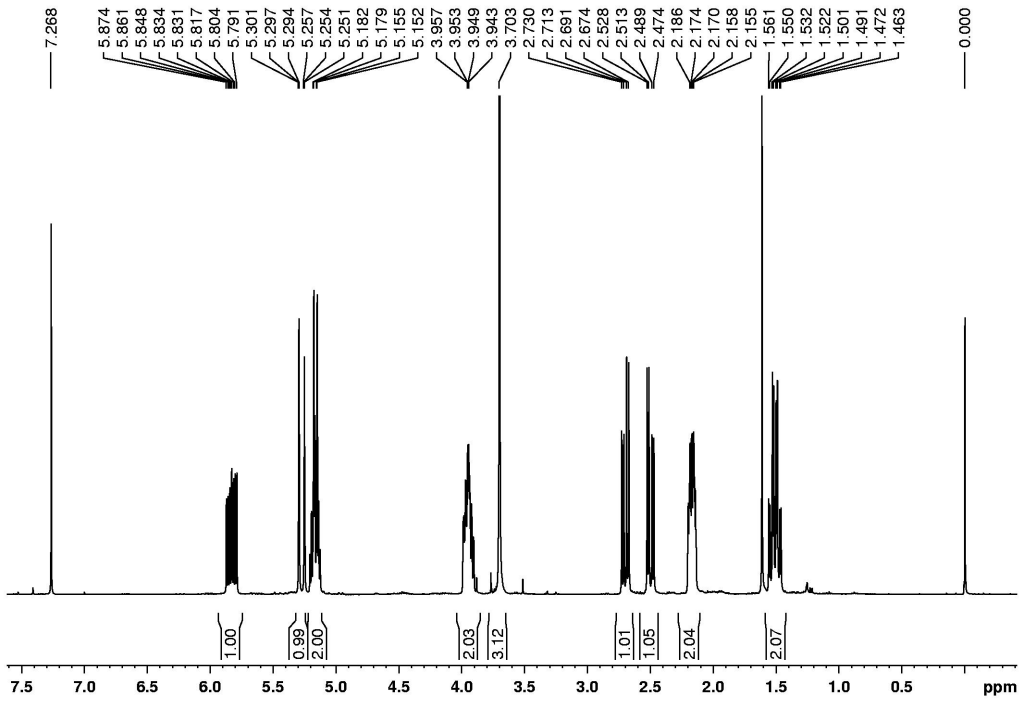
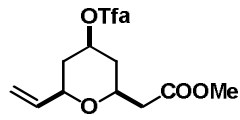
Compuesto 42



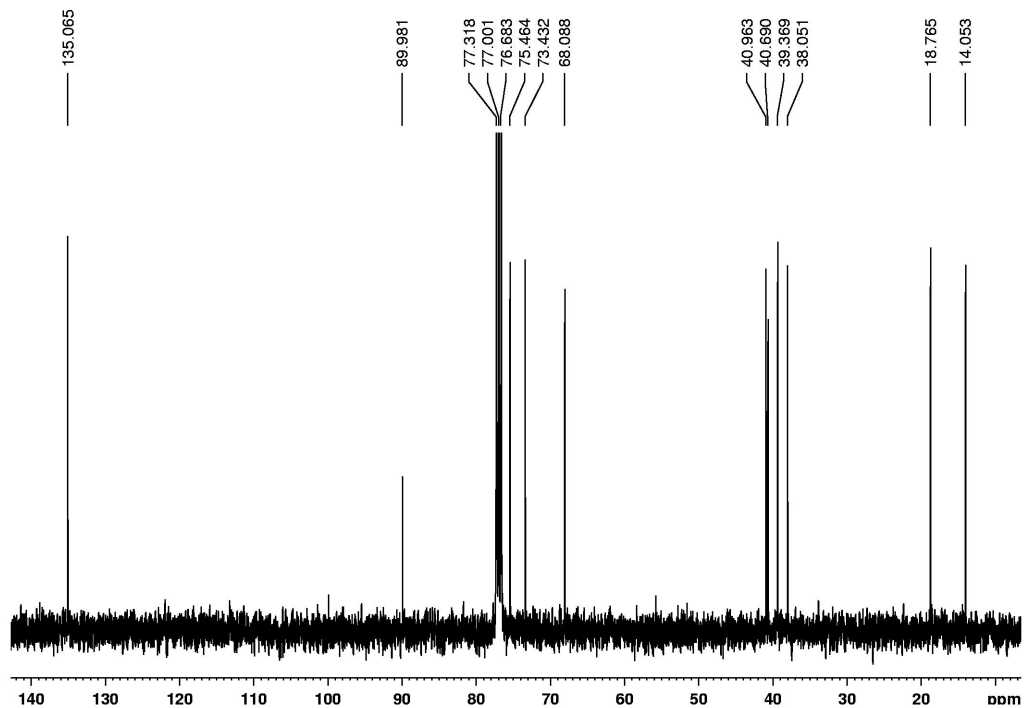
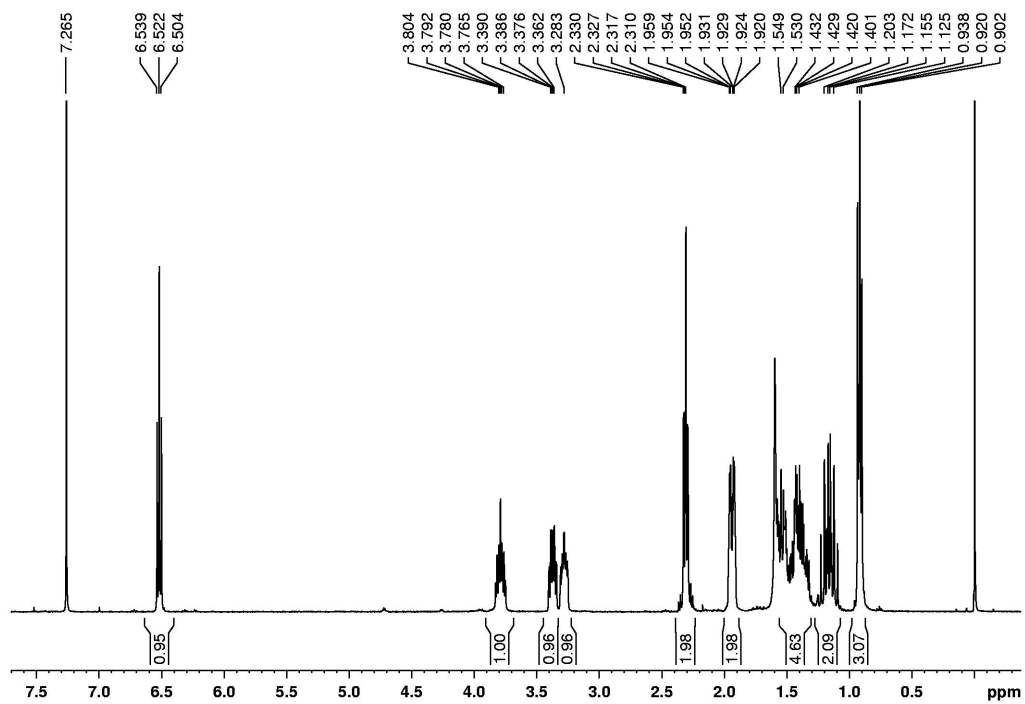
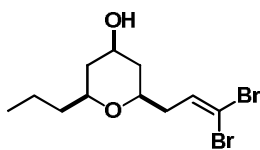
Compuesto 43



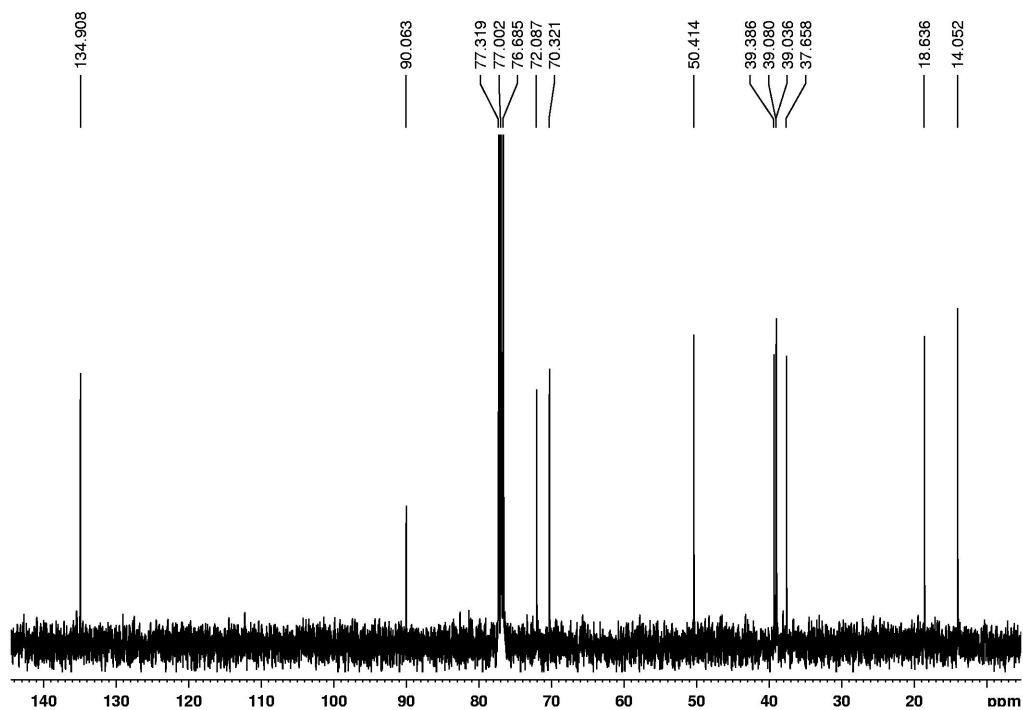
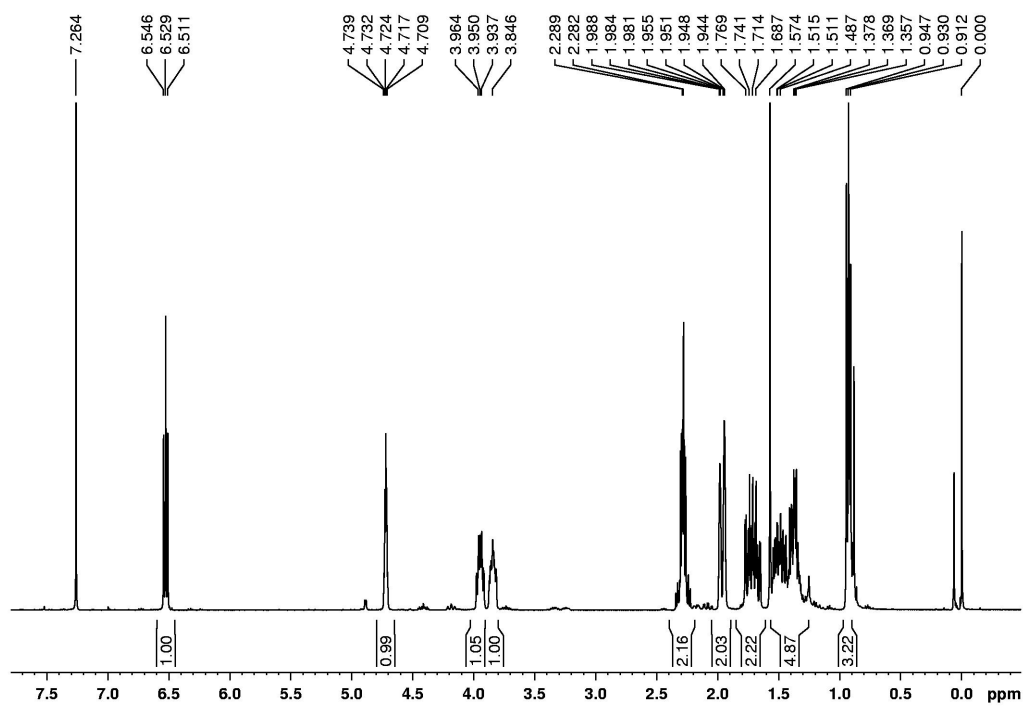
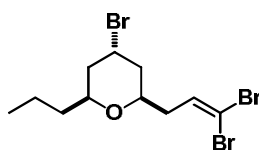
## Compuesto 46



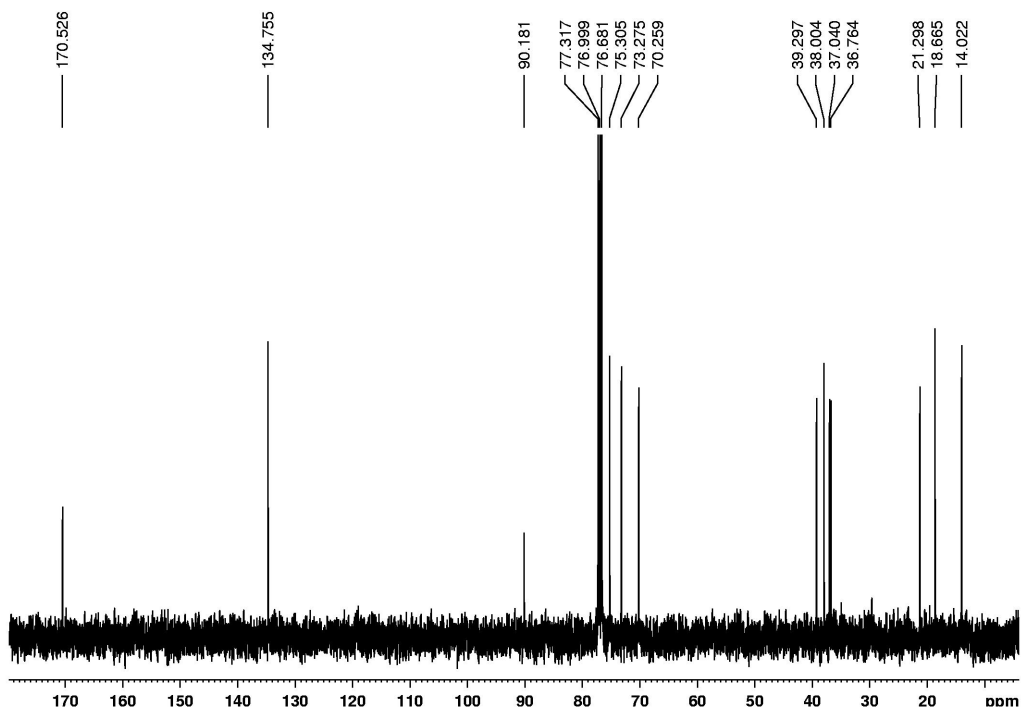
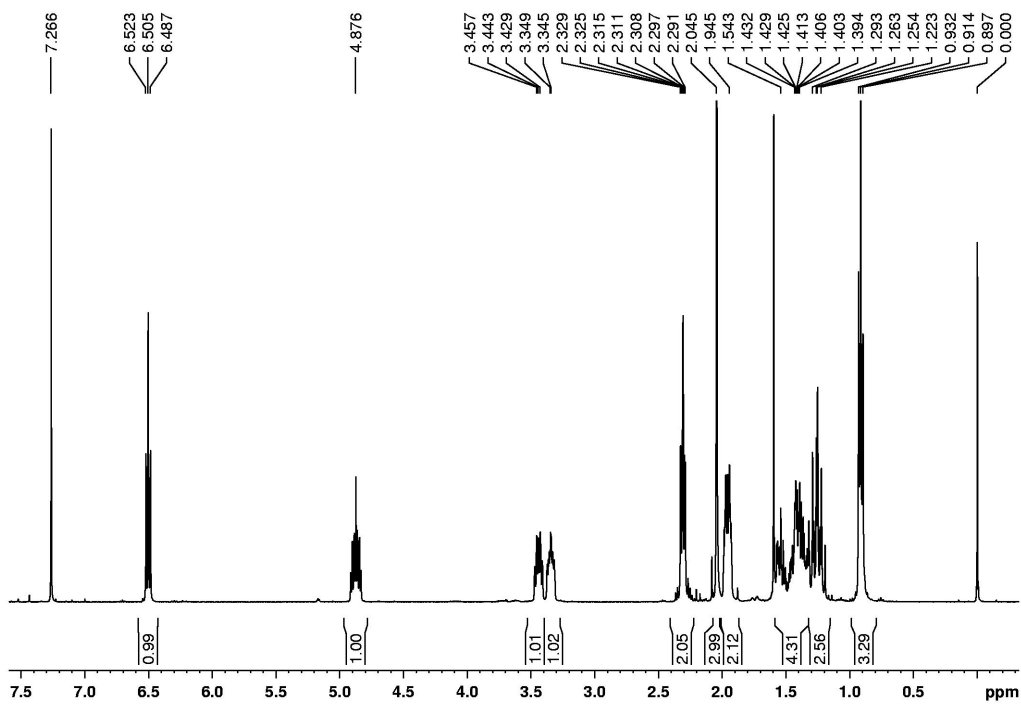
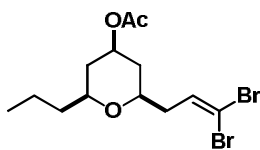
Compuesto 51



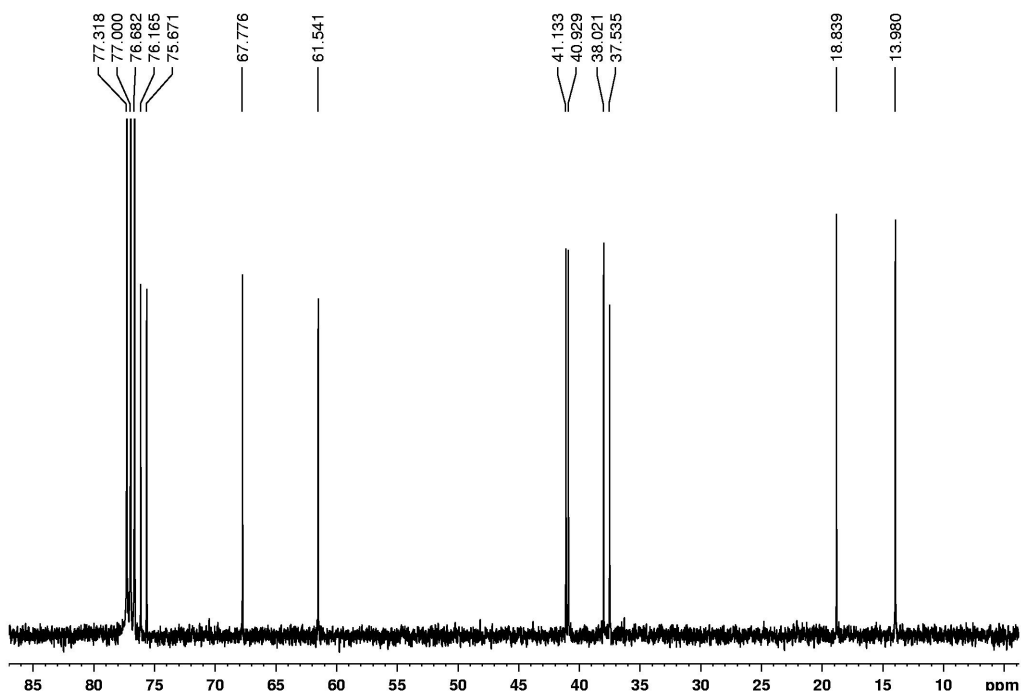
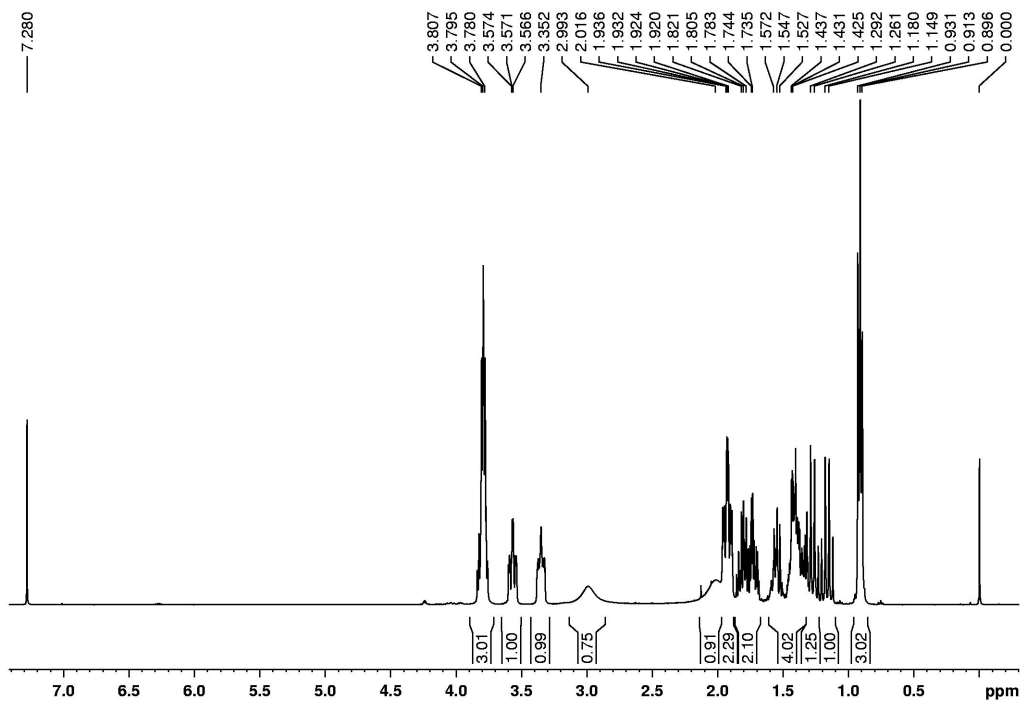
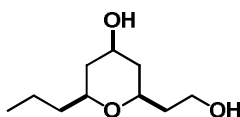
## Compuesto 52



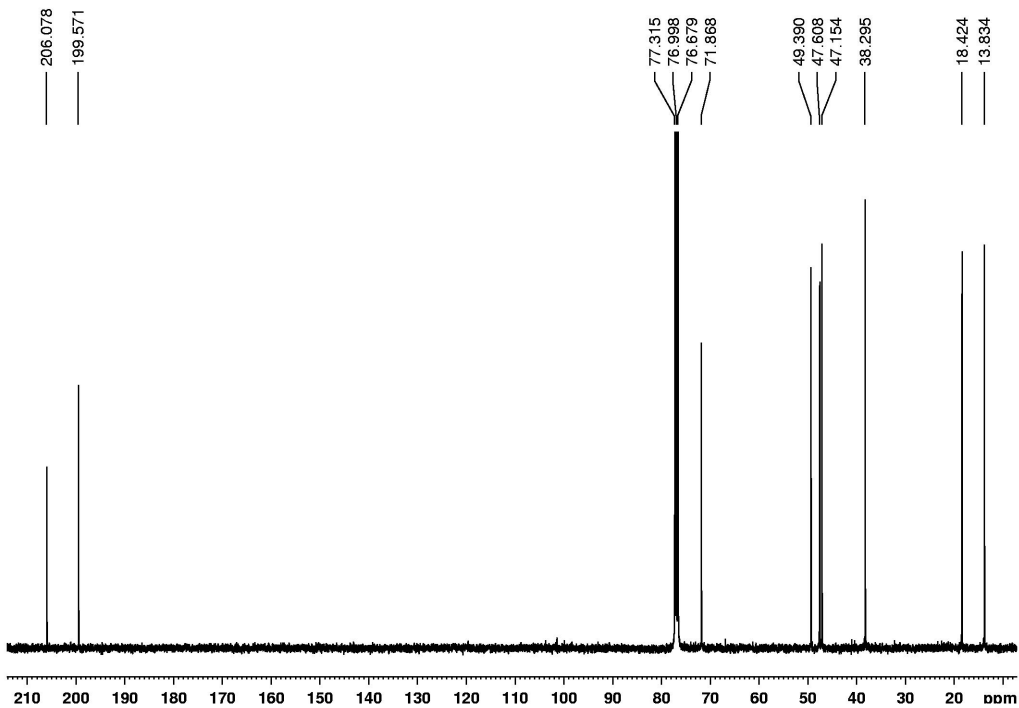
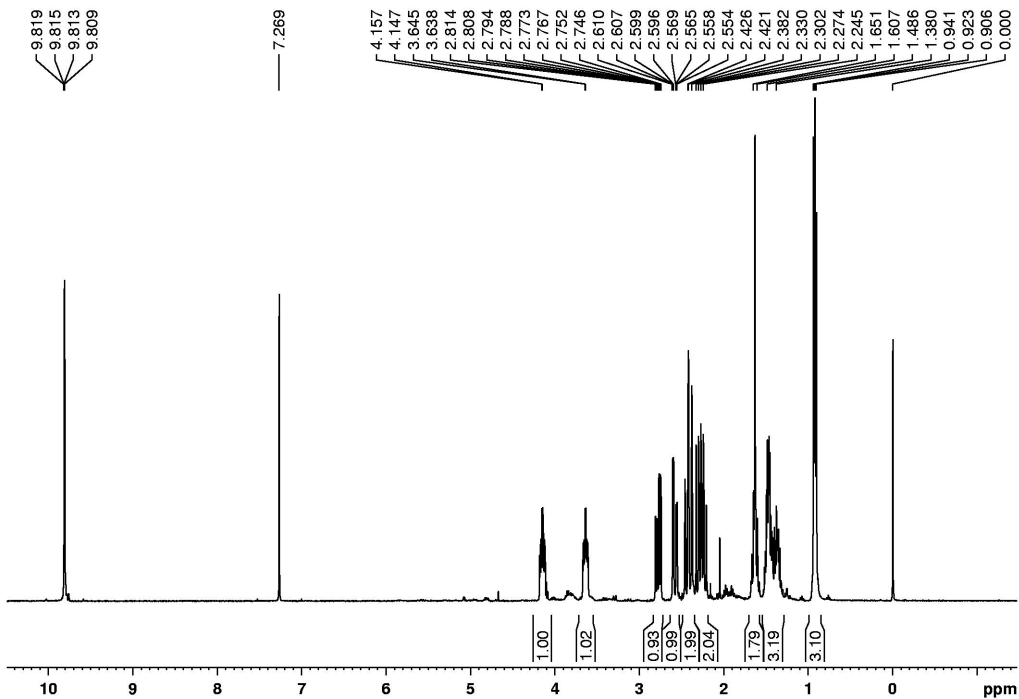
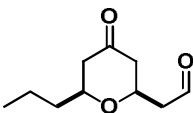
Compuesto 53



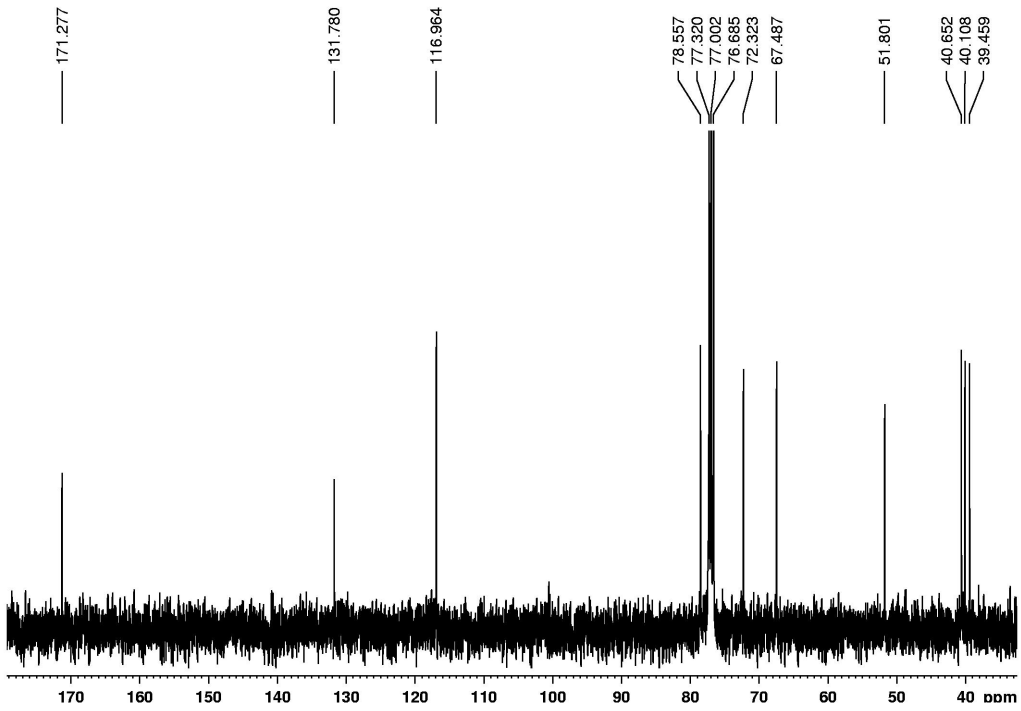
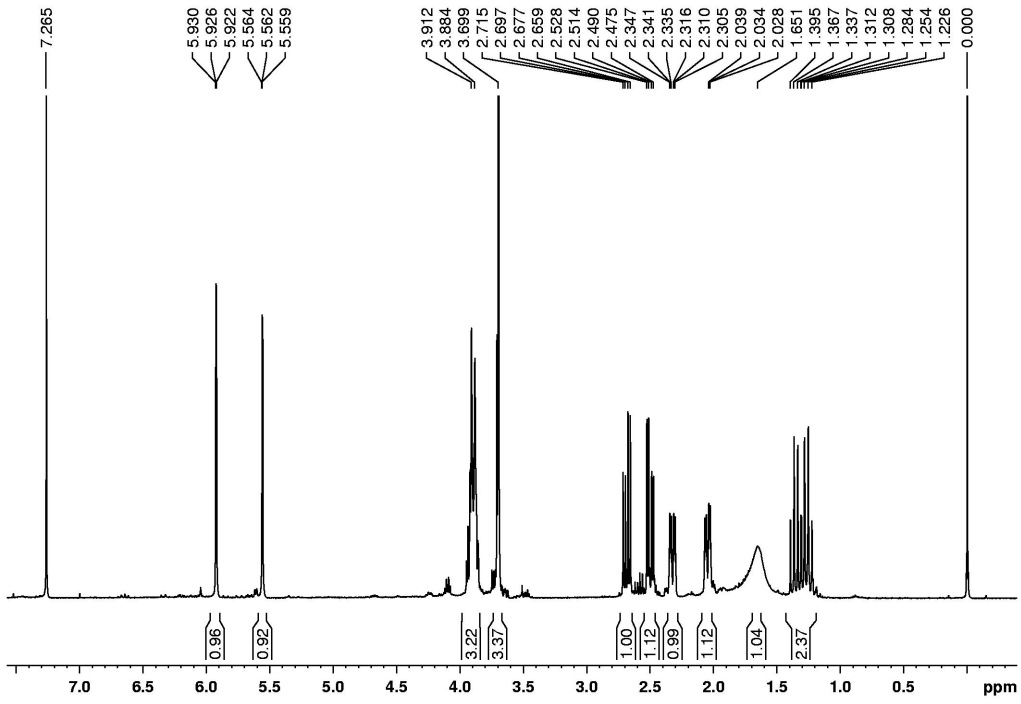
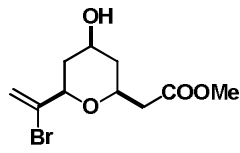
## Compuesto 56



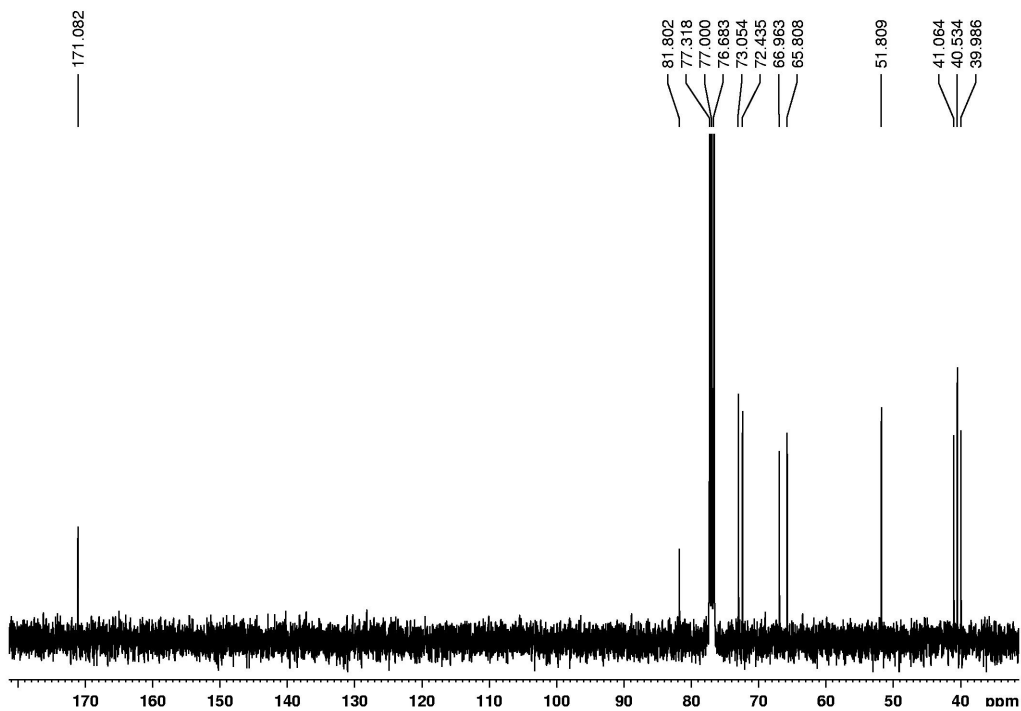
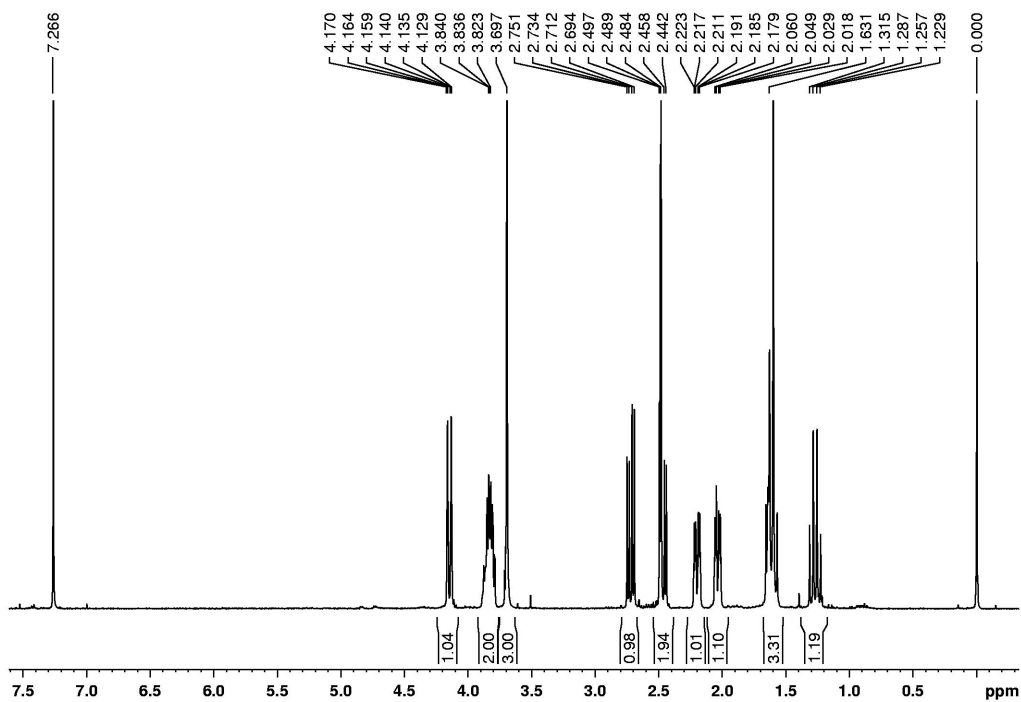
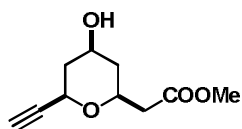
Compuesto 57



Compuesto 63



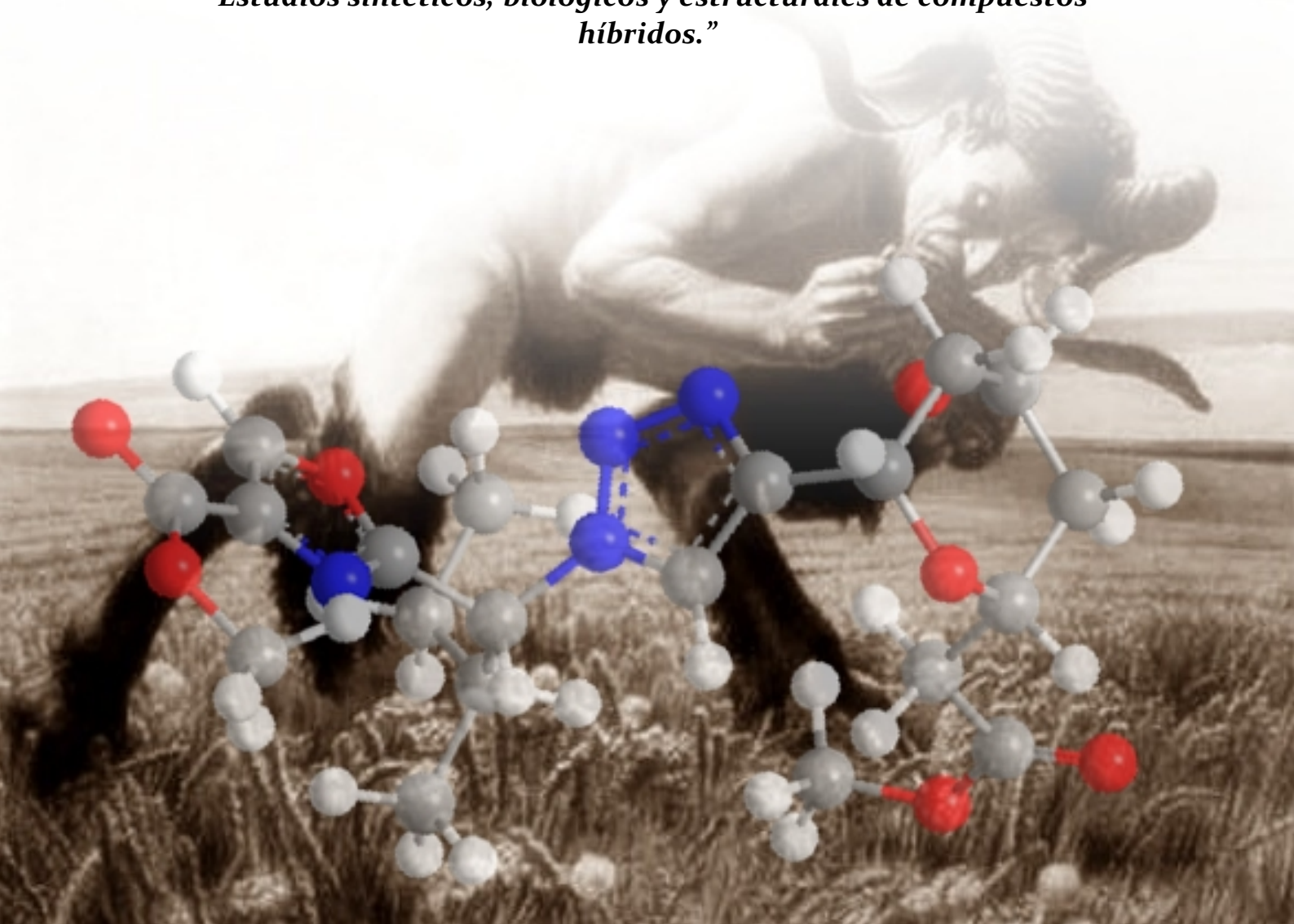
Compuesto 72



## Parte 5

# *Síntesis de Compuestos Híbridos*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*





## 5. Síntesis de Compuestos Híbridos.

### 5.1 Antecedentes de la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I).

La reacción de Huisgen, consiste en una cicloadición 1,3 dipolar que conduce a un heterociclo de 5 miembros. La misma transcurre entre un dipolarófilo (pudiendo ser un alqueno o un alquino) y un compuesto 1,3 dipolar (tales como óxidos de nitrilo, azidas y diazoalcanos) mediante una reacción pericíclica. Entre estas, una de las más estudiadas se encuentra la reacción de cicloadición de alquinos con azidas.<sup>109</sup> La misma puede ser realizada en condiciones térmicas dando 1,2,3-triazoles como se muestra en la Figura 5.1.

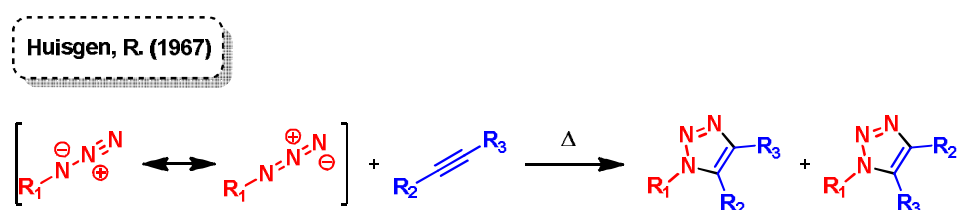


Figura 5.1

Si bien la reacción de Huisgen entre azidas y alquinos resulta súmamente versátil e inclusive era una de las reacciones que Sharpless más respaldó durante el desarrollo de la “Click Chemistry”,<sup>19</sup> permaneció durante mucho tiempo sin uso. Sharpless habla al respecto de la falta de atención sobre esta reacción en esta publicación de 2001, “...probablemente más por preocupaciones sobre la seguridad del grupo azida, los químicos medicinales no le han dado a esta transformación la atención especial que se merece.”. Sharpless además describe una serie importante de ventajas de las azidas, entre ellas lo inertes que son frente a una gran cantidad de condiciones, así como la facilidad de incorporarlas en una estructura. A partir del descubrimiento de su versión catalizada por Cu(I), esta cicloadición cobró un nuevo impulso.

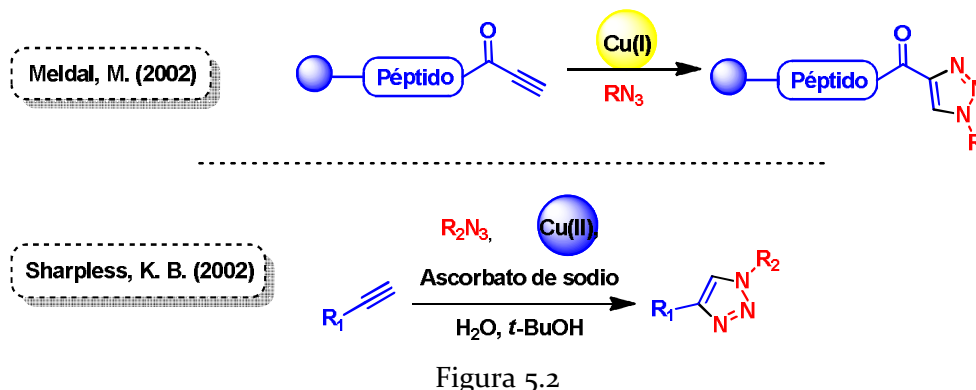
La reacción de Huisgen catalizada por Cu(I), involucrando la ciclación de azidas con alquinos terminales, fue descrita por Meldal y Sharpless en el año 2002, en dos reportes publicados simultáneamente. Meldal planteó el uso de fase sólida con sales de Cu(I),<sup>110</sup> mientras que el grupo de Sharpless se inclinó por la química en medios acuosos, utilizando sales de Cu(II) (menos costosas que las de Cu(I)) reduciéndolas *in situ* con ascorbato de sodio o ácido ascórbico (ver Figura 5.2).<sup>111</sup> La versatilidad, especificidad, altos rendimientos, excelente regioselectividad para la obtención de compuestos 1,4 sustituidos y bajo costo de los reactivos utilizados en la propuesta de Sharpless, logró que esta reacción cobrase una gran importancia

<sup>109</sup> Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, G. “1,3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen” *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.

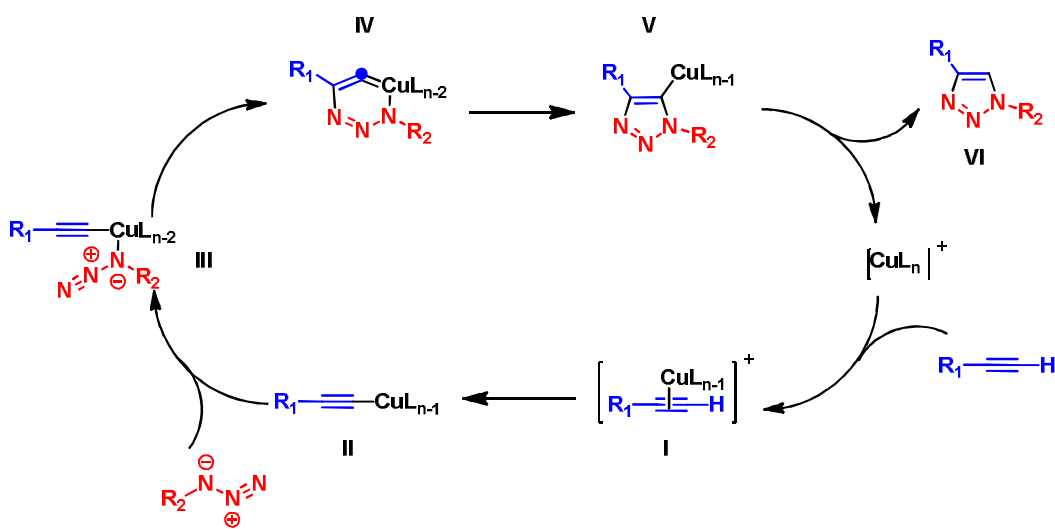
<sup>110</sup> Tornøe, C.W., Christensen, C., Meldal, M. “Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides” *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

<sup>111</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. “A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

en los años siguientes a su descubrimiento.<sup>112</sup> A su vez, la incorporación de esta reacción al concepto de Click Chemistry, la convirtió en la reacción más emblemática de esta estrategia.



Fue a su vez el grupo de Sharpless el que se dedicó más a estudiar la mecánica de esta reacción.<sup>113</sup> El mecanismo propuesto es el que se muestra en la Figura 5.3.



El mecanismo comienza con la complejación del Cu(I) con el alquino correspondiente para formar (I). Mediante cálculos, se determinó que el cambio del ligando del cobre es favorable energéticamente cuando el ligando es agua, lo que explica la dependencia de la misma en la reacción. Por otro lado, la formación del complejo- $\pi$  (I), puede reducir sustancialmente el  $pK_a$  del protón del alquino, lo cual permite la evolución al alquino correspondiente (II). La formación de (III) se produce por el desplazamiento de un segundo ligando del cobre por la azida, seguido por un ataque del nitrógeno distal sobre el C-2 del

<sup>112</sup> Medal, M., Tornøe, C.W. "Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition" *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

<sup>113</sup> a) Fahmi, H.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. "Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216. b) Ver también 111.

alquinuro para formar el intermediario de seis miembros (**IV**). A partir de esto, por contracción del ciclo se forma (**V**), el cual es energéticamente mucho más favorable que el ciclo de seis (**IV**). Por liberación del catalizador se obtiene el 1,4-triazol esperado (**VI**).

Inmediatamente del descubrimiento de esta reacción, cobra un gran impulso el desarrollo de técnicas asociadas y variantes de la misma. En 2007 Fokin, realiza esta reacción cambiando el catalizador de cobre a rutenio, obteniendo en lugar de los triazoles 1,4 sustituidos, triazoles 1,5 sustituidos con excelente regioespecificidad.<sup>114</sup> Por otro lado Pericàs en 2009, desarrolla un catalizador organometálico de Cu(I) para la síntesis de triazoles ya sea en agua o sin solvente, formado por tres triazoles obtenidos mediante esta misma reacción.<sup>115</sup>

Aunque Sharpless describe esta reacción con el uso de agua con *t*-BuOH como co-solvente, la misma es altamente tolerante a los cambios de disolvente.<sup>116</sup> Distintos alcoholes,<sup>117</sup> así como DMF,<sup>118</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>119</sup> y THF,<sup>120</sup> han sido utilizados para llevar a cabo esta reacción. Así mismo, particularmente para moléculas de gran tamaño y difícil disolución, se ha utilizado DMSO<sup>121</sup> aunque también para moléculas más pequeñas, muchas veces en pequeñas cantidades, para mejorar la solubilidad de las mismas.<sup>122</sup>

## 5.2 Optimización de condiciones del acoplamiento.

Para la optimización de las condiciones del acoplamiento, utilizamos un etinilo comercial, como es el fenilacetileno **73** y la azida **10b** obtenida en la Parte 3, así como se muestra en la Figura 5.4. Debido a que en algunos trabajos previos, la mezcla clásica de *t*-BuOH / H<sub>2</sub>O, nos generaba tiempos de reacción más largos debido a la baja solubilidad de algunos compuestos, decidimos ensayar utilizando DMSO como disolvente con pequeñas cantidades de H<sub>2</sub>O.

<sup>114</sup> Rasmussen, L. K.; Borem, B. C.; Fokin, V. V. "Ruthenium-catalyzed cycloaddition of aryl azides and alkynes" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337-5339.

<sup>115</sup> Özçubukçu, S.; Ozkal, E.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. "A highly active catalyst for Huisgen 1,3-dipolar cycloadditions based on the tris(triazolyl)methanol-Cu(I) structure" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680-4683.

<sup>116</sup> Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. "Click chemistry under non-classical reaction conditions" *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280-1290.

<sup>117</sup> a) He, R.; Chen, Y.; Chen, Y.; Ougolkov, A. V.; Zhang, J-S.; Savoy, D. N.; Billadeau, D. D.; Kozikowski, A. P. "Synthesis and biological evaluation of triazol-4-ylphenyl-bearing histone deacetylase inhibitors as anticancer agents" *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1347-1356. b) Singh, P.; Sharma, P.; Anand, A.; Bedi, P. M. S.; Kaur, T.; Saxena, A. K.; Kumar, V. "Azide-alkyne cycloaddition *en route* to novel 1*H*-1,2,3-triazole tethered isatin conjugates with *in vitro* cytotoxic evaluation" *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 455-461. c) González, J.; Pérez, V. M.; Jiménez, D. O.; Lopez-Valdez, G.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. "Effect of temperature on triazole and bistriazole formation through copper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition" *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 3514-3517.

<sup>118</sup> a) Xu, M.; Kuang, C.; Wang, Z.; Yang, Q.; Jiang, Y. "A novel approach to 1-monosubstituted 1,2,3 triazoles by a click cycloaddition/decarboxylation process" *Synthesis* **2011**, 223-228. b) Munteanu, M.; Choy, S.W.; Ritter, H. "Cyclodextrin methacrylate via microwave-assisted click reaction" *Macromolecules*, **2008**, *41*, 9619-9623.

<sup>119</sup> a) Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. "One-pot procedure for diazo transfer and azide alkyne cycloaddition: Triazole linkage from amines" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1-4. b) Li, C.; Tang, J.; Xie, J. "Synthesis of crosslinking amino acids by Click chemistry" *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7935-7941.

<sup>120</sup> Angell, Y.; Burgess, K. "Ring closure to  $\beta$ -turn mimics via copper-catalyzed azide/alkyne cycloadditions" *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9595-9598.

<sup>121</sup> a) Mallard-Favier, I.; Blach, F.; Cazier, F.; Delattre, F. "Efficient synthesis of a fluorescent tripod detection system for pesticides by microwave-assisted click chemistry" *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 161-166. b) Fazio, M. A.; Lee, O. P.; Schuster, D. I. "First triazole-linked porphyrin-fullerene dyads" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4979-4982.

<sup>122</sup> a) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. "One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from in situ generated azides" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897-3899. b) Srinivasan, R.; Uttamchandani, M.; Yao, S. Q. "Rapid assembly and in situ screening of protein tyrosine phosphatases" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 713-716.

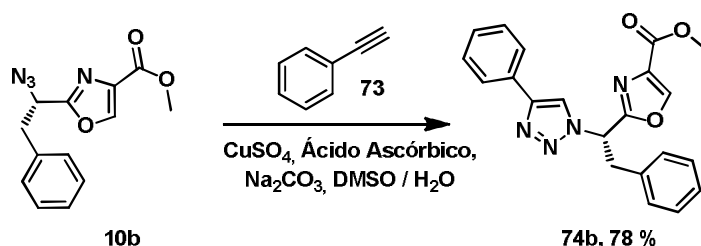


Figura 5.4

Como se muestra en la figura el acoplamiento, se dio en buen rendimiento aún utilizando DMSO como disolvente obteniendo entonces el fenil triazol **74b**. A su vez, esta reacción se ha reportado muchas veces combinada con el uso de microondas.<sup>123</sup> Es así que ensayamos también la formación de **74b** bajo irradiación de microondas. Sin embargo, en este caso los rendimientos obtenidos (35 % para los mismos sustratos) fueron peores, por lo que la dejamos de lado. Debido a la dificultad que resultó el seguimiento y aislamiento de las azidas formadas y considerando que la cicloadición ha sido ensayada múltiples veces en condiciones one-pot,<sup>124</sup> probamos realizar los pasos de la obtención de la azida y la cicloadición para dar el híbrido, sin realizar la purificación cromatográfica de los intermediarios. Se procedió entonces a realizar la reacción desde los derivados con el grupo amino protegido con Boc, desprotegiendo en medio ácido, formando la azida y luego acoplando con el mismo etinilo **73** para obtener **74b** en un rendimiento moderado de 49 % en 3 pasos (ver Figura 5.5).

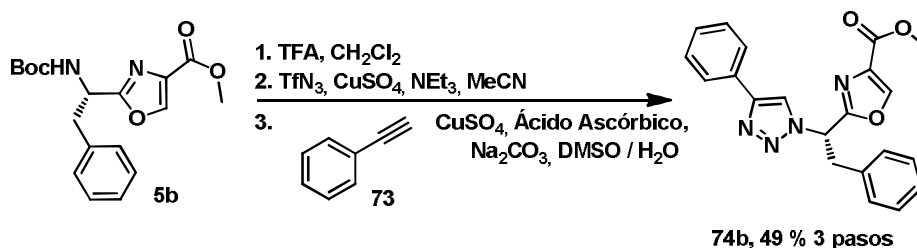


Figura 5.5

El rendimiento total para estas tres etapas realizadas con purificación de los intermediarios es del 57 %. Sin embargo, considerando la facilidad sintética y ahorro de trabajo y materiales, nos llevó a seguir trabajando con esta estrategia.

<sup>123</sup> Publicaciones recientes **a)** Sarkar, S.; Dutta, S.; Sen, K. "Expedient and facile one-pot synthesis of triazole-linked glycoconjugates under microwave irradiation" *Synthesis*, **2012**, 1079-1089. **b)** Garcia, G.; Naud-Martin, D.; Carrez, D.; Croisy, A.; Maillard, P. "Microwave-mediated "click-chemistry" synthesis of glycoporphyrin derivatives and in vitro photocytotoxicity for application in photodynamics therapy" *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 4924-4932. **c)** Sarmiento-Sanchez, J. I.; Ochoa-Terán, A.; Rivero, I. A. "Conventional and microwave assisted synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from Huisguen cycloaddition" *ARKIVOC*, **2011**, *iv*, 177-188. **d)** Bürglová, K.; Moitra, N.; Hodačová, J.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M. "Click approaches to functional water-sensitive organotriethoxysilanes" *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7326-7333. **e)** ver también 118b y 121a.

<sup>124</sup> **a)** Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. "A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223-4225. **b)** Kolarovič, A.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. "Tandem catalysis: From alkyne acids and aryl iodides to 1,2,3-triazoles in one pot" *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2613-2618. **c)** Ver también 119a y 122a

### 5.3 Compuestos híbridos, 4-Clorodihidropiranos.

Utilizando la metodología descrita anteriormente, se realizó la síntesis del compuesto **76b** en un rendimiento moderado para 3 pasos de reacción en forma secuencial (Figura 5.6).

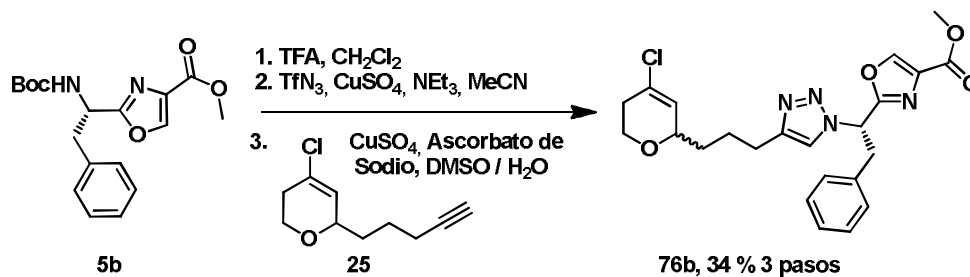


Figura 5.6

El compuesto **76b** corresponde a una mezcla de epímeros que no se pudo separar por cromatografía (**25** corresponde a una mezcla racémica mientras que **5b** es enantioméricamente puro). Sin embargo mediante RMN se puede distinguir fácilmente la presencia de dos compuestos. En la Figura 5.7, se muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN correspondiente a esta mezcla donde se puede apreciar que la señal correspondiente al protón del triazol esta duplicada. En contraposición se muestra el espectro del compuesto **74b**, el cual corresponde a un compuesto puro y se observa una única señal para el triazol en  $\delta = 7.77$  ppm.

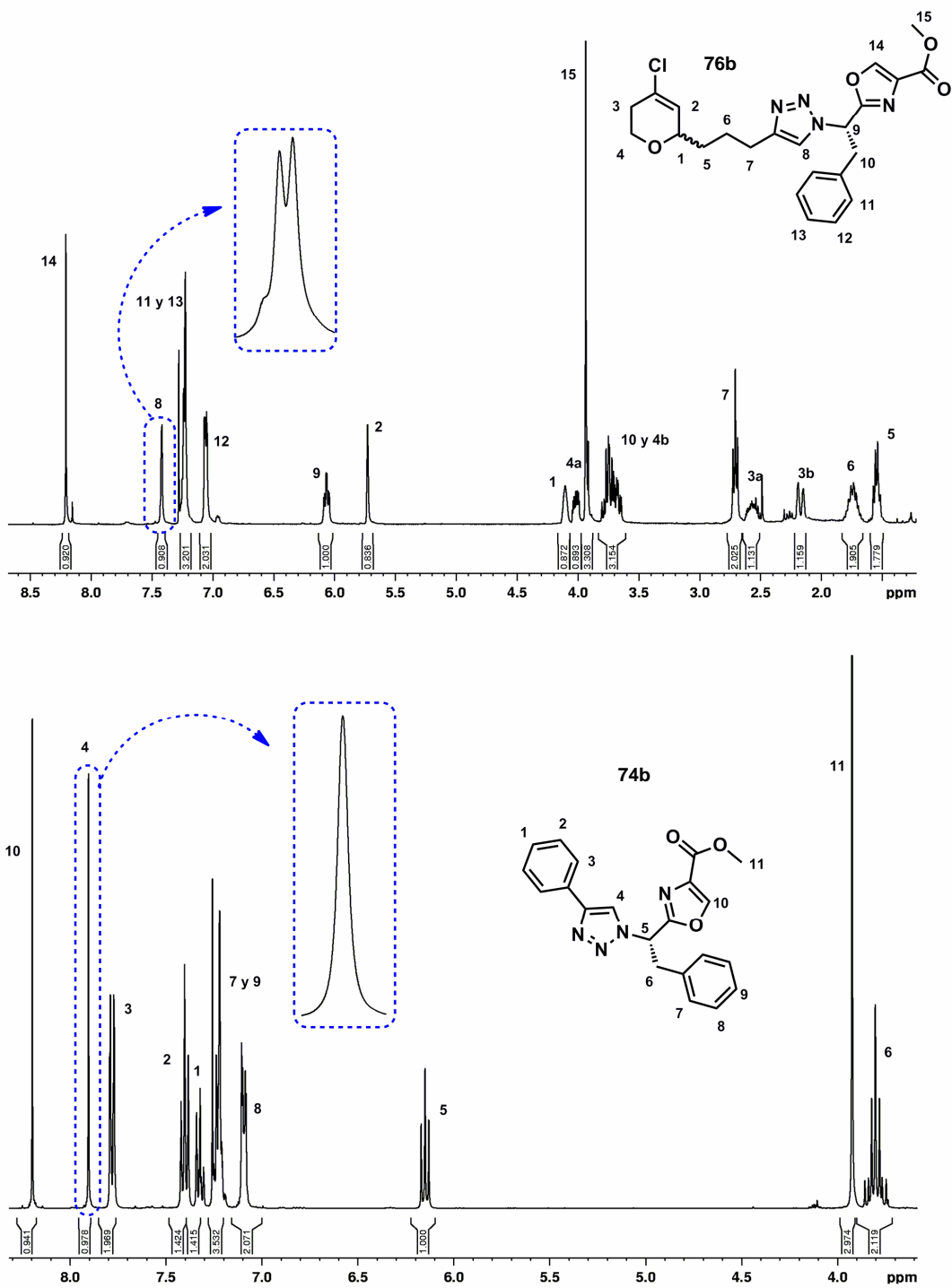


Figura 5.7

La síntesis del híbrido a partir del alquino **30**, homólogo del compuesto **25**, fue realizada con la azida **10b** y utilizando la mezcla *t*-BuOH / H<sub>2</sub>O como medio de reacción como se muestra en la Figura 5.8.

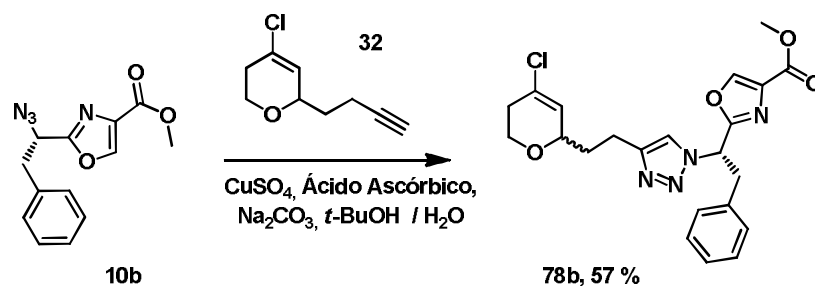


Figura 5.8

Como ocurría para **76b**, **78b**, también se obtiene como una mezcla de epímeros inseparable por cromatografía pero un poco más diferenciable que la anterior por  $^1\text{H}$ -RMN como se ve en la Figura 5.9.

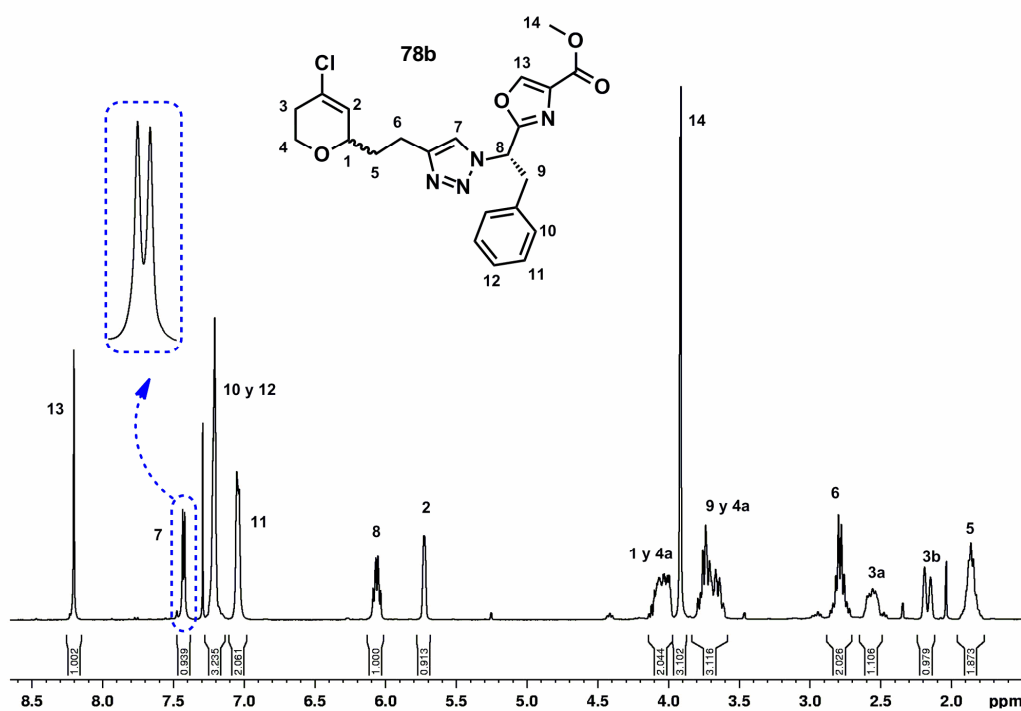


Figura 5.9

Luego sintetizamos con esta metodología los demás híbridos del bloque etinilo **25**, con los distintos Bloques A que teníamos listos. En la Figura 5.10, se muestran los compuestos obtenidos, viendo que los rendimientos oscilan de moderados a buenos.

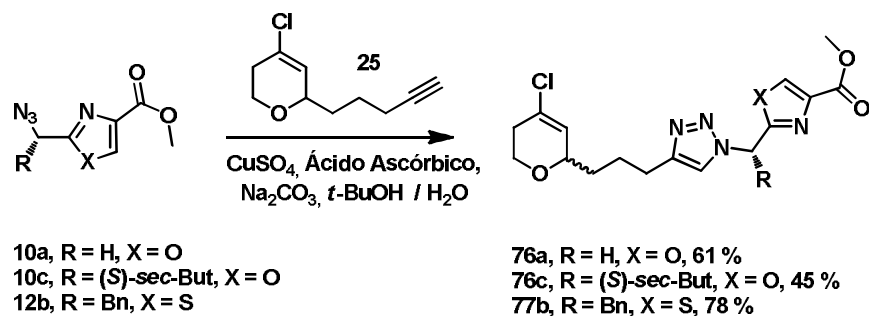


Figura 5.10

Luego de una purificación exhaustiva de los productos híbridos, observamos en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, la aparición de señales que no correspondían al producto. Este patrón de señales se intensifica con el pasar del tiempo y nos dimos cuenta que depende del tiempo entre la purificación por columna y la adquisición del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN. Decidimos entonces dejar el compuesto **76b** para ver como evolucionaban estos cambios en el espectro, dejando el compuesto en condiciones de heladera sin disolvente. En la Figura 5.11, se muestra la comparación de los espectros a  $t = 24$  horas (A) y  $t = 30$  días (B). Se puede apreciar en los mismos que tiende a estabilizarse la formación de estos subproductos, ya que los primeros cambios se ven relativamente a un corto tiempo (el espectro de la figura 5.7 corresponde a  $t = 30$  minutos) y no parece haber demasiados a los treinta días. Para observar mejor los cambios producidos en los espectros, marcamos con un recuadro naranja las señales correspondientes a fragmentos asignados al compuesto **76b** y con recuadros lila las señales nuevas que aparecen. Con respecto a las señales de **76b**, podemos notar que aparece un marcado cambio en la señal correspondiente al protón del triazol ( $\text{H}_8$ ) la cual se convierte en un conjunto de muchas señales. A su vez las señales correspondientes a los protones del anillo ( $\text{H}_1$  y  $\text{H}_{4a}$ ) muestran una marcada disminución de intensidad medida por el valor de la integral (alrededor del 50 %) con respecto a la integración del protón del oxazol ( $\text{H}_{14}$ ).

Por cromatografía en capa fina se observa que estas señales corresponden a una cantidad importante de impurezas. Sin embargo no pudimos determinar el proceso o los productos de descomposición del híbrido. Por esta razón decidimos comenzar a enfocarnos en los compuestos conteniendo 4-hidroxi tetrahidropiranos.

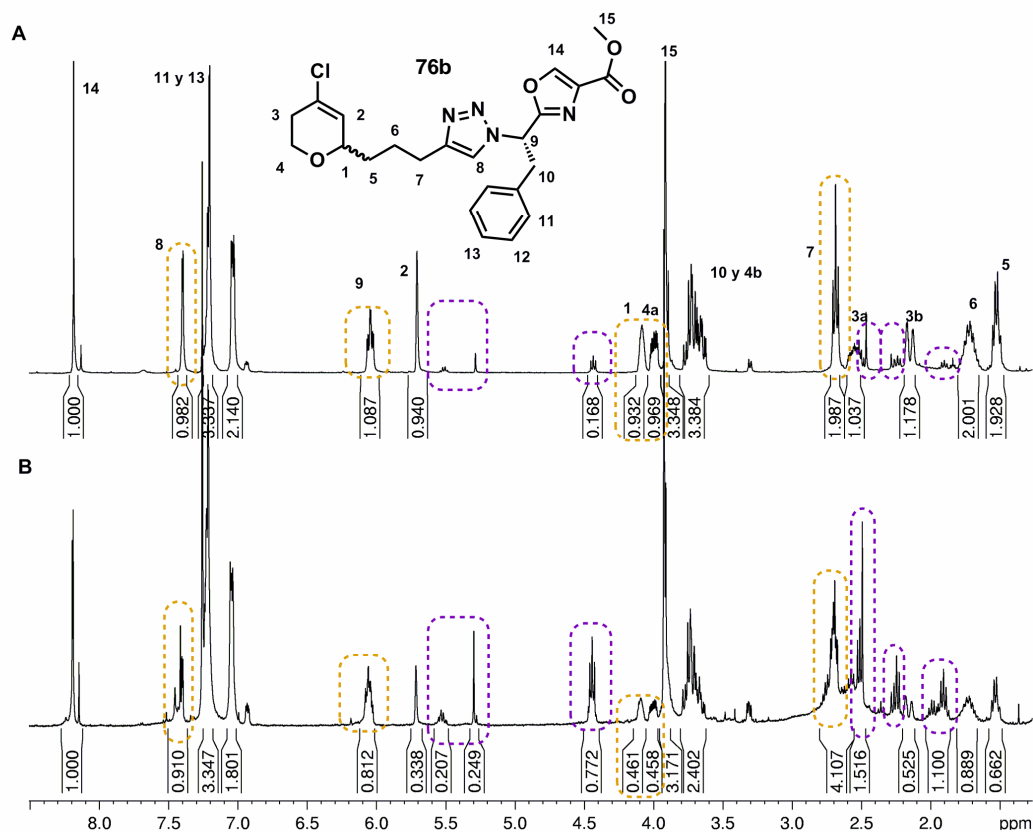


Figura 5.11

#### 5.4 Compuestos híbridos, 4-Hidroxitetrahidropiranos.

Como resumimos en la Figura 4.57, se lograron preparar 3 bloques etílicos de 4-hidroxitetrahidropiranos, siendo mezclas racémicas con la configuración de todos los sustituyentes en *cis*<sup>125</sup> de **43**, **54** y **72**. El primer ensayo fue realizado a partir de la mezcla inseparable de **54** y **51** obtenida (ver Figura 4.31). La mezcla, fue puesta a reaccionar con el bloque azida **10b**. El compuesto se obtuvo como una mezcla diastereomérica que no se pudo separar por cromatografía en columna, como se muestra en la Figura 5.12.

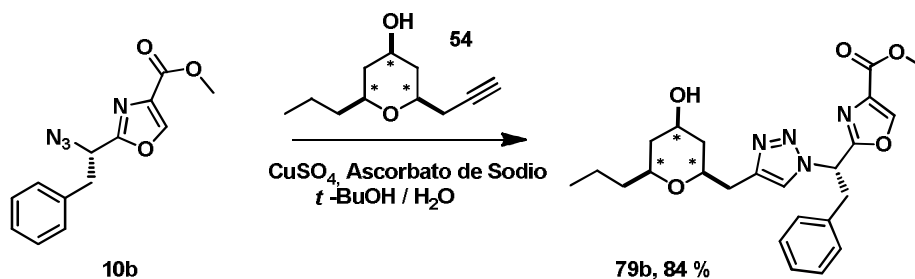
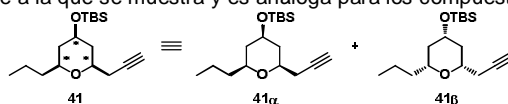


Figura 5.12

<sup>125</sup> La mezcla de **43** corresponde a la que se muestra y es análoga para los compuestos **54** y **72**.



A partir del alquino **43**, se prepararon los híbridos con 5 bloques A de oxazol y tiazol. En la Figura 5.13, se muestran los resultados obtenidos para estos compuestos.

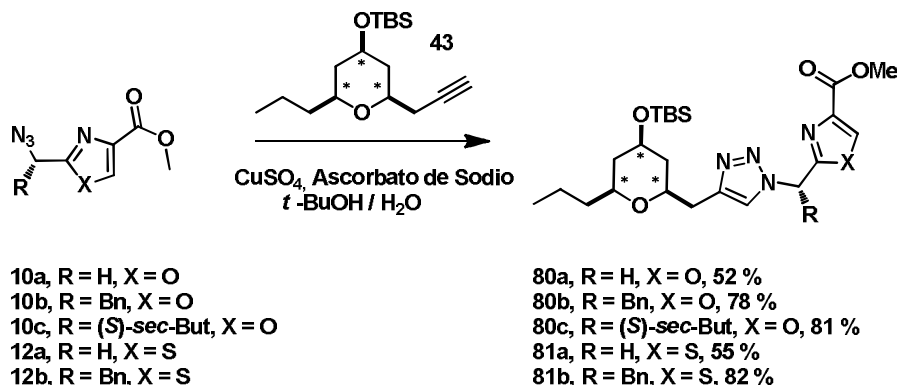


Figura 5.13

Estos compuestos de carácter híbrido, fueron obtenidos de buenos a muy buenos rendimientos. A su vez, no observamos ningún grado de descomposición como se observó en los compuestos conteniendo 4-clorodihidropiranos. La mezcla de los dos diastereómeros,<sup>126</sup> no se pudo separar mediante cromatografía en sílica gel, pero si se pudo evidenciar por <sup>1</sup>H-RMN, especialmente en la señal correspondiente al triazol como se ve en la Figura 5.14.

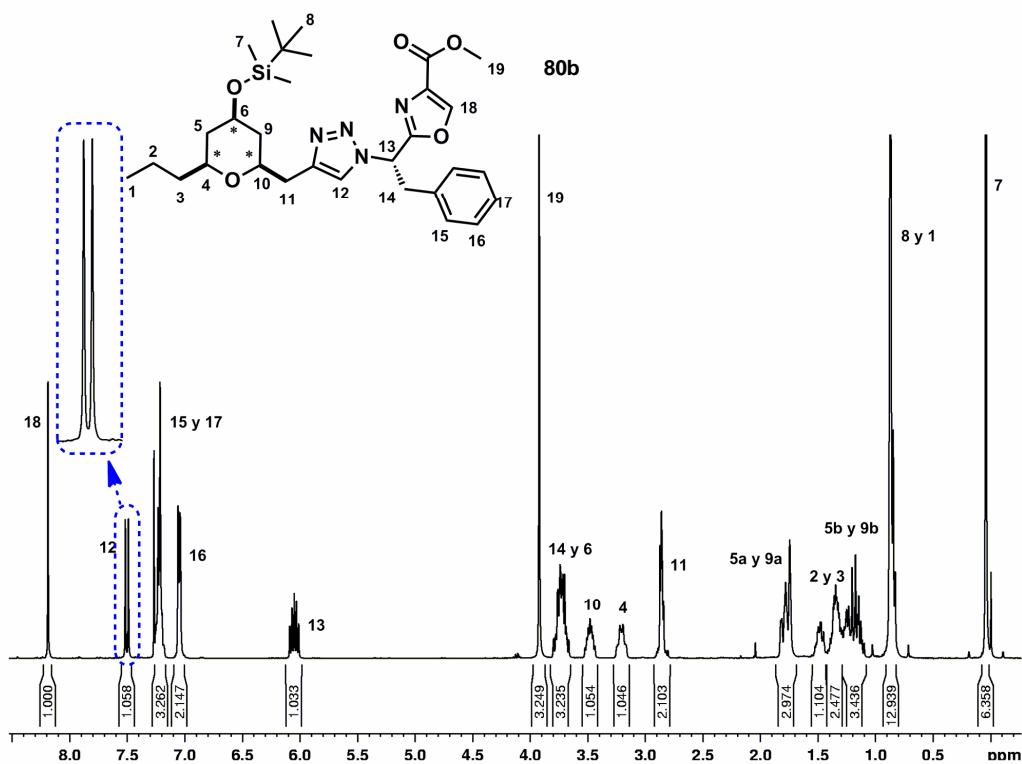


Figura 5.14

<sup>126</sup> Para los compuestos derivados de las azidas (**10a**) y (**12a**), obtenemos mezclas enantioméricas.

Utilizando el etinilo **72**, realizamos de igual manera la síntesis de los compuestos híbridos como se muestra en la Figura 5.15.

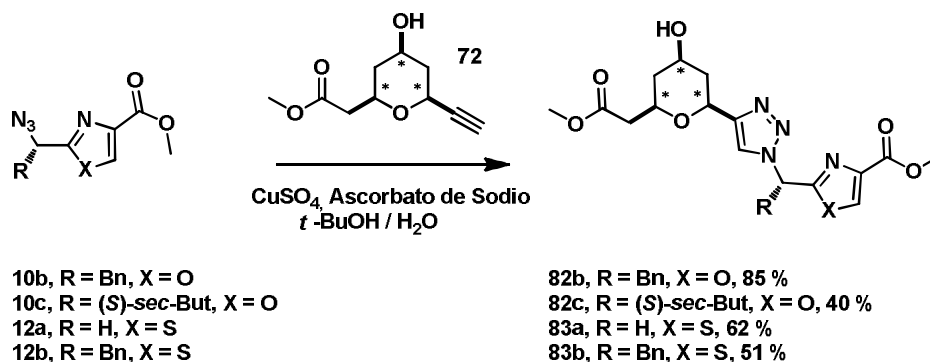


Figura 5.15

En la Figura 5.16, se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **82b**, donde se puede apreciar aún una mayor diferenciación en las señales de uno y otro diastereómero.

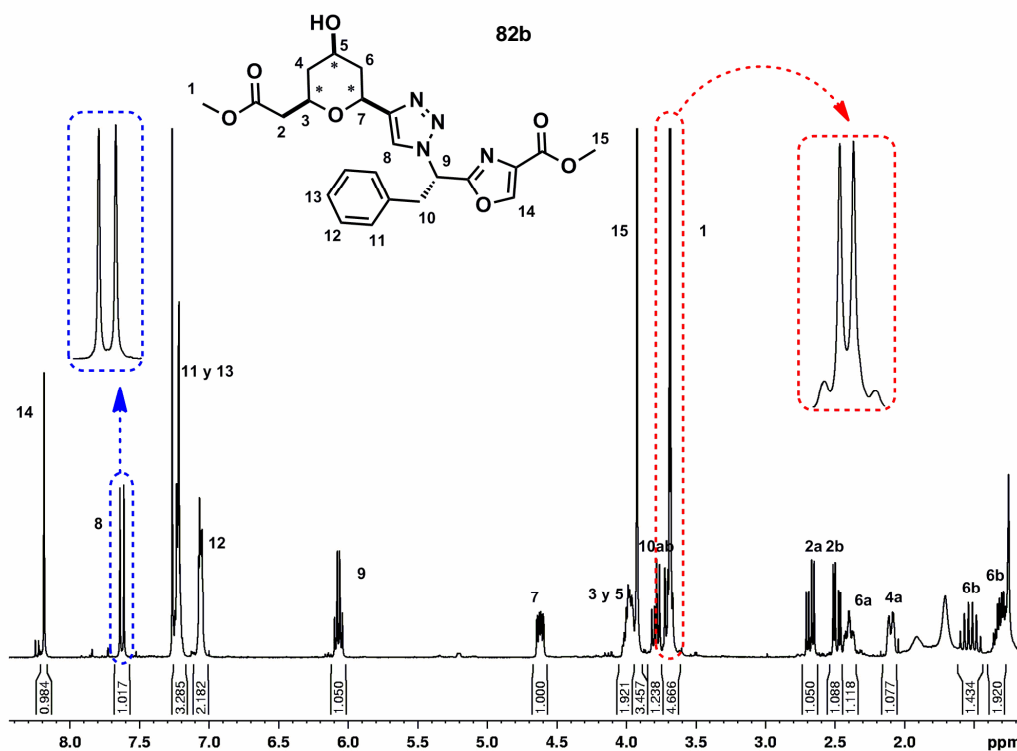


Figura 5.16

Un efecto que se puede apreciar al ver estos espectros es que a medida que se produce un acortamiento en el largo de la cadena que une el oxano con el triazol se produce una diferenciación mayor de los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  de los diasterómeros.

## 5.5 Compuestos híbridos, derivados de fenil acetileno.

Si bien el compuesto **74b** fue sintetizado inicialmente para realizar ensayos sobre la metodología, mostró poseer actividad citotóxica, como veremos luego en la Parte 6. Debido a esto, decidimos realizar un estudio más a fondo con este compuesto, realizando derivados para poder estudiar las relaciones estructura-actividad. A partir de la estructura del compuesto, tenemos varias posiciones en las que es posible realizar modificaciones fácilmente. En la Figura 5.17, se muestran las opciones planteadas para realizar modificaciones al compuesto.

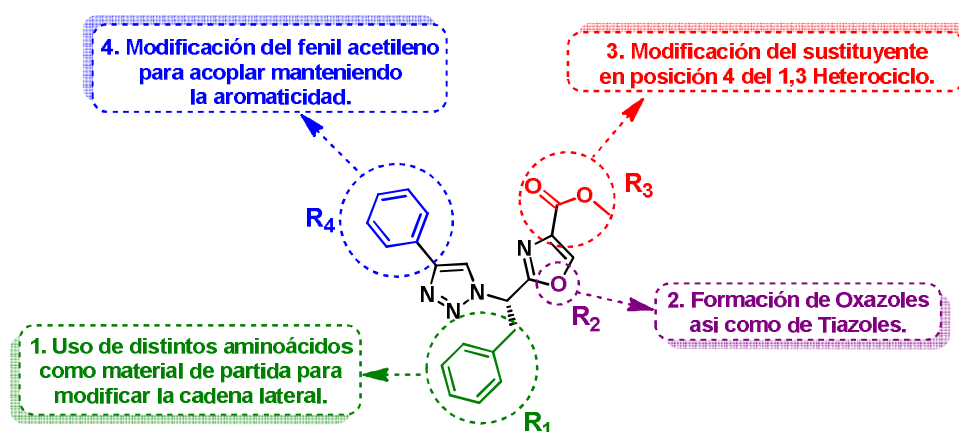


Figura 5.17

Tenemos 4 regiones para realizar modificaciones sobre el compuesto. La modificación sobre R<sub>1</sub> proviene del cambio del aminoácido de partida en la síntesis del bloque azida, mientras que la modificación R<sub>2</sub>, depende de la formación de oxa o tiazoles, por lo cual, también se encuentra ligada a los bloques de azida (Bloques A). La modificación de R<sub>3</sub> se puede realizar directamente sobre el compuesto híbrido **74b**, gracias al grupo éster presente en esa posición. Por último, para las modificaciones de R<sub>4</sub>, nos planteamos modificaciones sobre el anillo aromático del fenil acetileno (**73**).

### 5.5.1 Modificación de R<sub>1</sub>.

Este punto se basa básicamente en el uso de los otros oxazoles obtenidos en la Parte 3. En la Figura 5.18, se muestran los resultados obtenidos con los Oxazoles (**10a**) y (**10c**).

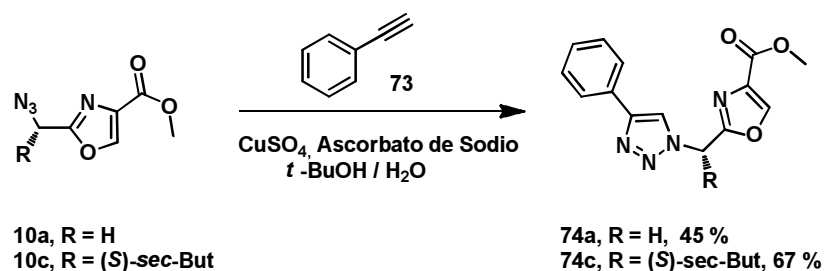


Figura 5.18

Por otro lado ensayamos también con un oxazol distinto proveniente de (L)-Tirosina protegida con bencilo en el fenol. En la Figura 5.19 se muestran los resultados para la obtención de este compuesto desde el aminoácido de partida.

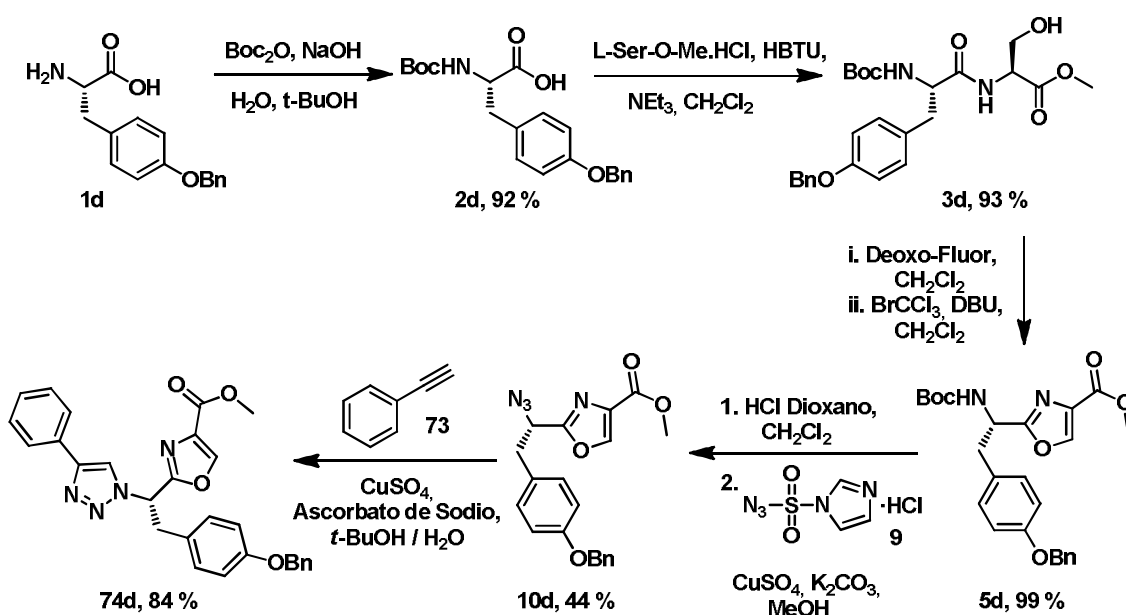


Figura 5.19

### 5.5.2 Modificación de R<sub>2</sub>.

A partir del tiazol **12b** obtenido en la parte 3, obtenemos el análogo a **74b** con azufre. Debido a que además de este compuesto, contábamos con el tiazol **12a** proveniente de la glicina, decidimos sintetizar este compuesto también. Los resultados se muestran en la figura 5.20.

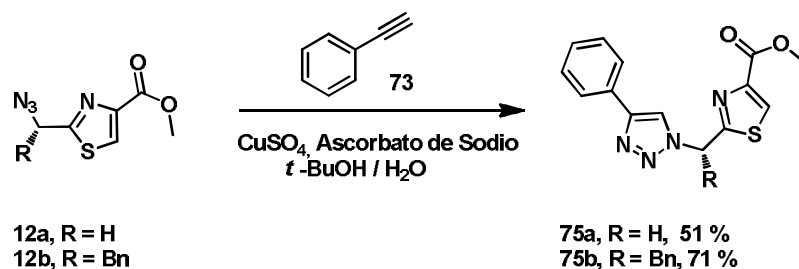


Figura 5.20

### 5.5.3 Modificación de R<sub>3</sub>.

Para las modificaciones en R<sub>3</sub>, como se mencionó anteriormente, podemos directamente enfocarnos en la modificación directa de **74b**. Nuestra opción de modificar este grupo, se basa en la posibilidad de modificar la lipofilia o la solubilidad de nuestro compuesto a partir de pequeños y sencillos cambios estructurales. En la Figura 5.21, se muestran las modificaciones intentadas.

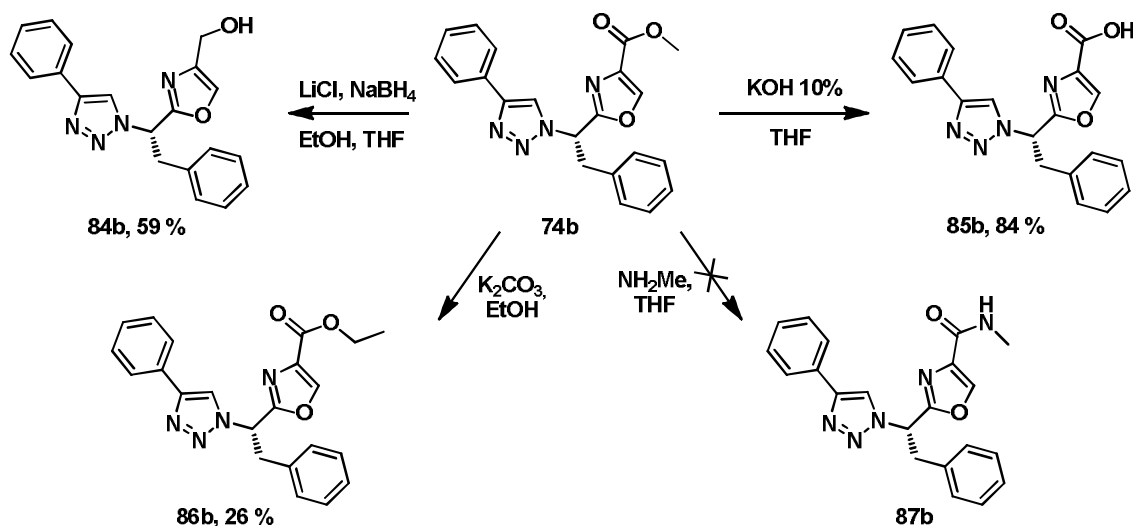


Figura 5.21

La reducción con  $\text{NaBH}_4$  /  $\text{LiCl}$  para obtener el alcohol correspondiente (**84**) se llevó a cabo con un buen rendimiento. Por otro lado, mediante una transesterificación con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  /  $\text{EtOH}$ , obtuvimos el homólogo etil éster (**86b**). En búsqueda de aumentar la polaridad de este compuesto y darnos la posibilidad de mejorar su solubilidad en agua, decidimos generar el ácido **85b** por hidrólisis de **74b** en potasa y también realizar la síntesis de la metil amida **87b**, a partir de agitación en una solución de metil amina. Esta técnica se encuentra reportada en  $\text{MeOH}$ , pero nuestro compuesto de partida (**73b**) es bastante insoluble en el mismo, por lo que la ensayamos en  $\text{THF}$  no obteniendo resultado. Entonces optamos por generar la amida correspondiente en algún predecesor a **74b** que fuese soluble en  $\text{MeOH}$ . Es así que planteamos esta estrategia a partir de **5b** y se sintetizaron el híbrido **87b** y además el híbrido **90b**, derivado del ácido hidroxámico, como se muestra en la Figura 5.22.

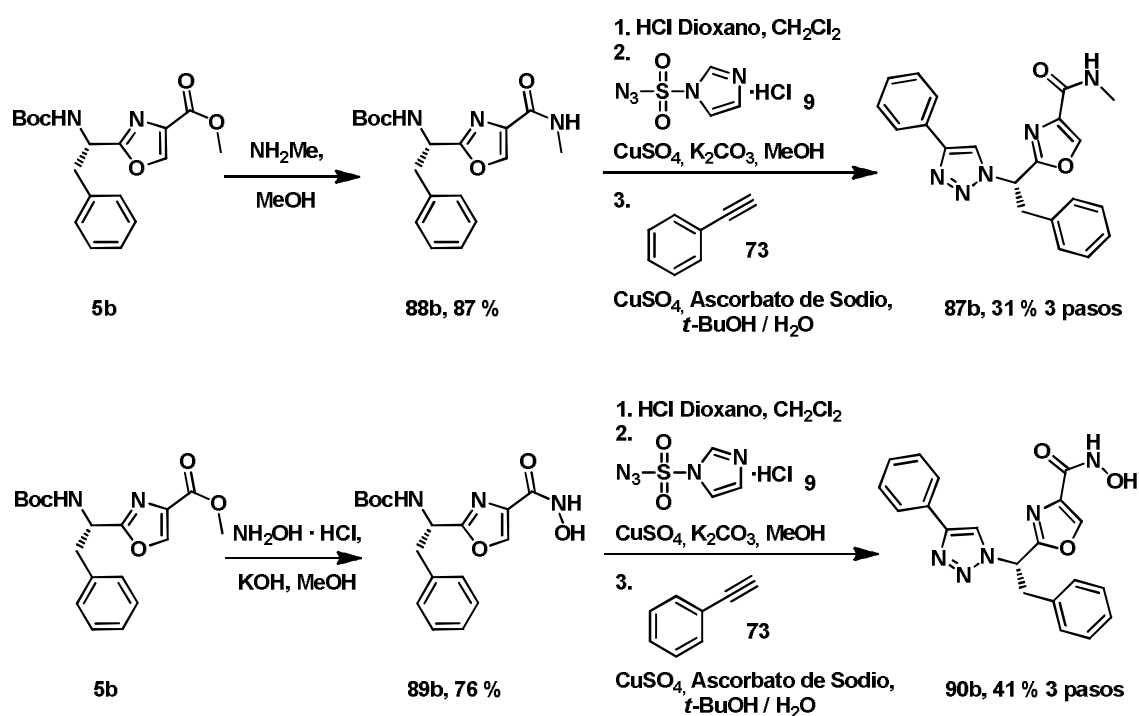


Figura 5.22

Luego de obtenidos los compuestos sustituidos **88b** y **89b** en buenos rendimientos, se desprotege el grupo Boc, se forma la azida y se forma el híbrido, sin pasos de purificación intermedios.

#### 5.5.4 Modificación de R<sub>4</sub>.

Debido a nuestro interés por modificar los sustituyentes en el anillo aromático del compuesto **74b**, decidimos comenzar por la síntesis de nuevos etnilos aromáticos. Estos pueden ser sintetizados a partir de los correspondientes aldehídos, mediante una reacción de Corey-Fuchs y luego ser acoplados con el bloque **10b** para formar los derivados de interés. En la Figura 5.23 se muestra la síntesis de estos alquinos.

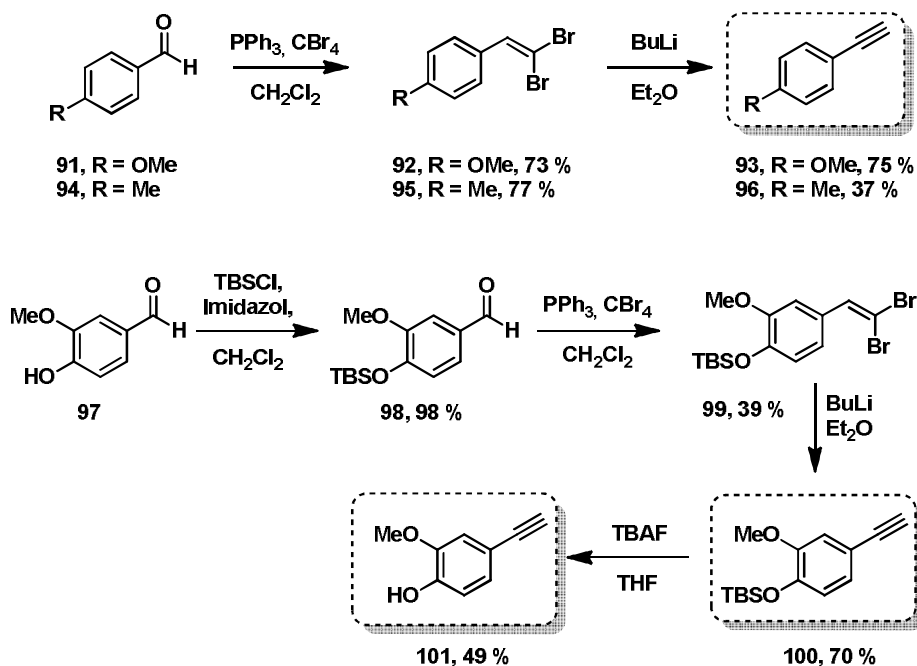


Figura 5.23

Trabajando a partir de aldehídos aromáticos comunes y mediante aplicación directa de la reacción de Corey-Fuchs, sintetizamos los alquinos provenientes de 4-metil (**91**) y 4-metoxi benzaldehído (**94**) para obtener los correspondientes alquinos. Para el caso del trabajo con vainillina (**97**), se requiere una previa protección con TBS del fenol libre, para luego sí, obtener el alquino. Esto nos permite luego tener dos opciones, un alquino con el fenol libre y uno protegido. Los diferentes compuestos obtenidos se acoplaron con la azida (**10b**) como se muestra en la Figura 5.24.

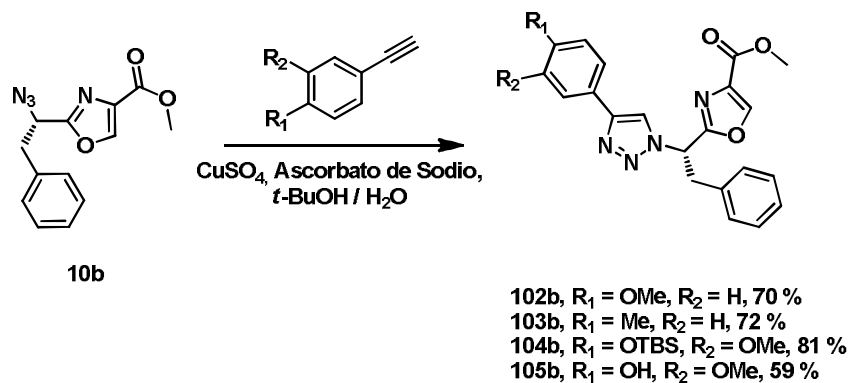


Figura 5.24

## Parte 5

# *Síntesis de Compuestos Híbridos*

*Parte experimental*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*



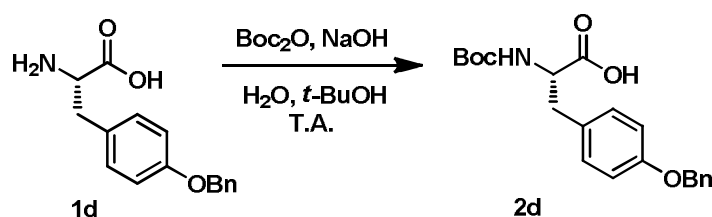


## 5. Síntesis de Híbridos.

### Parte Experimental.

#### 5.1 Procedimientos sintéticos.

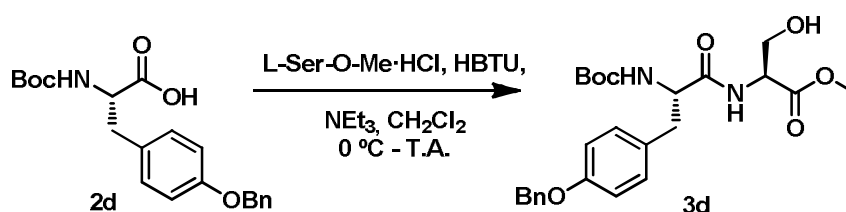
##### Compuesto **2d**



Se dispersó la O-bencil-L-tirosina (1.00 g, 3.68 mmol) en H<sub>2</sub>O (6 mL) y se colocó el balón de reacción en un baño de agua. Se disolvió NaOH (259.4 mg, 6.48 mmol) en la mezcla lentamente y se formó una solución. Se agregó di-*tert*-butil dicarbonato (884.0 mg, 4.05 mmol) a la reacción disuelto en *t*-BuOH (3 mL). La mezcla se agitó a T.A. toda la noche. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O (10 mL), se llevó a baño de hielo y se ajustó a pH 1-2 con HCl 6 M. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró, y concentró a presión reducida para obtener el producto **2d** (1.26 g, 3.39 mmol, 92 %) como un aceite viscoso amarillo:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.30 (m, 5 H), 7.10 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 5.03 (s, 2 H), 4.92 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, NH), 4.56 (m, 1 H), 3.13 (dd, 1 H, *J* = 14.2, 5.3 Hz), 3.04 (dd, 1 H, *J* = 14.2, 6.2 Hz), 1.42 (s, 9 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.9, 158.1, 137.1, 130.6, 128.7, 128.1, 127.6, 115.1, 80.5, 70.1, 54.5, 37.0, 28.4 ppm; TLC (AcOEt:EP:AcOH 50:50:1) R<sub>f</sub> = 0.48.

##### Compuesto **3d**

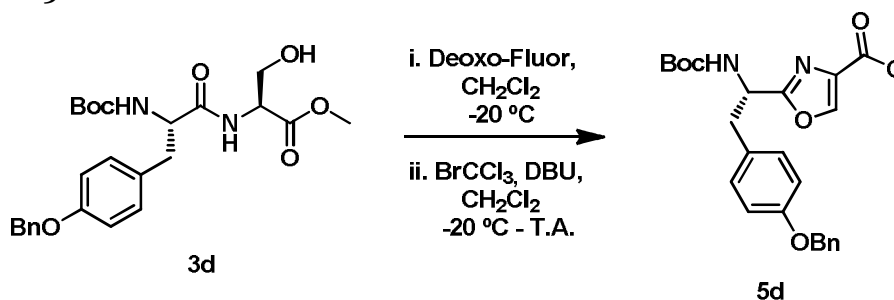


En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se dispersaron Boc-NH-Bn-O-L-tirosina (**2d**) (200.0 mg, 0.54 mmol) y L-Ser-O-Me·HCl (92.2 mg, 0.59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C y se agregó NEt<sub>3</sub> (0.15 mL, 1.08 mmol). A los 15 minutos se agregó HBTU (224.6 mg, 0.59 mmol). Se agitó por 15 minutos a esa temperatura y se dejó llegar a T.A. Cuando la reacción se completó por TLC, se filtró el exceso de TMU. Se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se lavó con HCl 5 % (7 mL) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (5 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 70:30) para obtener el producto **3d** (236.3 mg, 0.50 mmol, 93 %) como un aceite incoloro:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.30 (m, 5 H), 7.12 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.82 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz, NH), 5.03 (s, 3 H), 4.59 (ddd, 1 H, *J* = 7.1, 3.3, 3.3 Hz), 4.28 (ddd, 1 H, *J* = 6.9, 6.9, 6.9 Hz), 3.97-3.86 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.07-2.98 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8, 170.6, 158.1, 137.0, 130.5, 128.7,

128.6, 128.1, 127.6, 115.3, 80.8, 70.1, 62.9, 56.3, 55.1, 52.9, 37.1, 28.4 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.21.

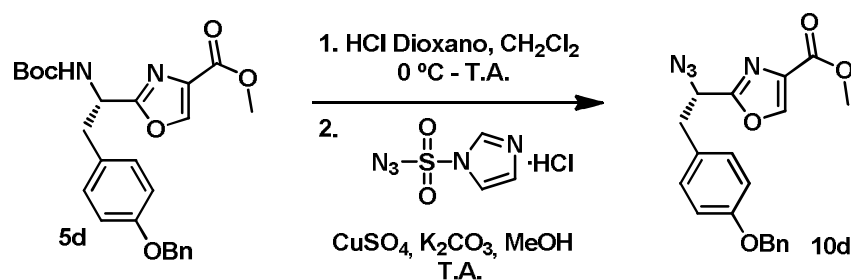
### Compuesto **5d**



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el dipéptido Boc-NH-Bn-O-L-Tyr-L-Ser-O-Me (**3d**) (227.0 mg, 0.48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Se llevó la mezcla a -20 °C, y se agregó Deoxo-Fluor (0.22, 0.53 mmol). Cuando por TLC se consumió totalmente el dipéptido, se goteó a -20°C BrCCl<sub>3</sub> (0.17 mL, 1.73 mmol) y 15 minutos después DBU (0.26 mL, 1.73 mmol), dejando llegar a T.A. Finalizada la reacción se agregó H<sub>2</sub>O (5 mL) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (5 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 50:50) para obtener el producto **5d** (215.6 mg, 0.48 mmol, 99 %) como un sólido blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (s, 1 H), 7.43-7.30 (m, 5 H), 6.93 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.85 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 5.23-5.13 (m, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.17-3.15 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.0, 161.7, 158.0, 155.0, 144.0, 137.0, 133.4, 130.4, 128.7, 128.1, 127.9, 127.6, 115.1, 80.4, 70.1, 52.4, 50.4, 39.7, 28.4 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.61.

### Compuesto **10d**

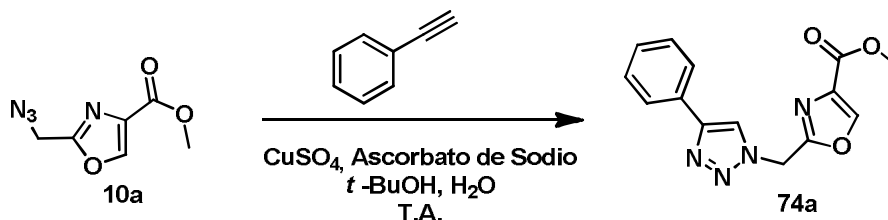


En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el oxazol **5d** (170.6 mg, 0.38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C y se agregó el HCl en dioxano 2.4 M (2.35 mL, 5.66 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a vacío. El crudo anterior, se disolvió en MeOH (3 mL) y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104.2 mg, 0.75 mmol) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.9 mg, 0.004 mmol) a T.A. Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (94.8 mg, 0.45 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (20 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 30:70) para obtener el producto **10d** (63.2 mg, 0.16 mmol, 44 %) como un sólido blanco pastoso:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1 H), 7.43-7.31 (m, 5 H), 7.11 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.91 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 5.04 (s, 2 H), 4.74 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 6.4 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.29 (dd, 1 H, *J* = 14.1, 6.4 Hz), 3.18 (dd, 1 H, *J* = 14.1, 8.6 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

162.1, 161.2, 158.1, 144.6, 136.8, 133.5, 130.2, 128.5, 128.0, 127.7, 127.4, 115.1, 70.0, 59.6, 52.3, 37.9 ppm; **IR** (NaCl, film) 3163, 2951, 2106, 1743, 1724, 1612, 1581, 1512, 1454, 1438, 1381, 1319, 1242, 1203, 1176, 1141, 1111, 1002, 802, 740, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  401.1220, encontrado 401.1195; **PF** 44.0 – 45.5  $^\circ\text{C}$ ; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f$  = 0.55.

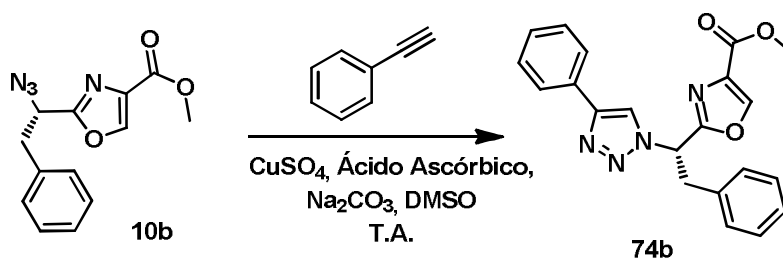
### Compuesto 74a



Se dispersaron la azida **10a** (51.0 mg, 0.28 mmol) y fenil acetileno (**73**) (0.03 mL, 0.28 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.4 mg, 0.006 mmol) y luego ascorbato de sodio (11.9 mg, 0.06 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **74a** (36.4 mg, 0.13 mmol, 45 %) como un sólido blanco:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.83-7.80 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.37-7.32 (m, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 157.9, 148.8, 145.4, 134.1, 130.1, 129.0, 128.6, 125.9, 120.1, 52.6, 46.5 ppm; **IR** (NaCl, film) 3111, 3078, 2956, 2924, 2852, 1724, 1672, 1581, 1462, 1436, 1321, 1236, 1151, 1105, 1080, 1041, 1008, 810, 761, 690  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  285.0982, encontrado 285.0972; **PF** 150.0 – 150.5  $^\circ\text{C}$ ; **TLC** (AcOEt:EP 60:40)  $R_f$  = 0.26.

### Compuesto 74b

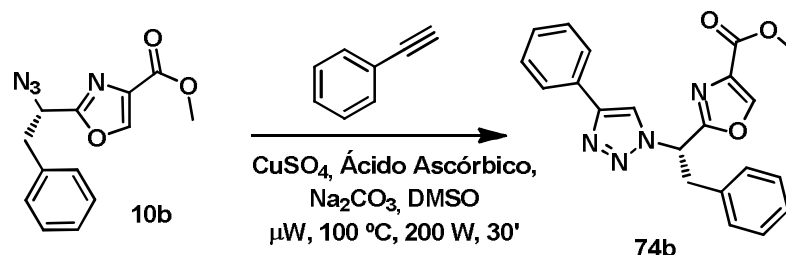


Se disolvió la azida **10b** (20.8 mg, 0.08 mmol) en DMSO (1 mL) y se agregó fenil acetileno (**73**) (0.01 mL, 0.08 mmol). Se agregó el  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.4 mg, 0.002 mmol), ácido ascórbico (2.7 mg, 0.02 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.2 mg, 0.03 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (15 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **74b** (22.4 mg, 0.06 mmol, 78 %) como un sólido blanco:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.80-7.77 (m, 2 H), 7.43-7.39 (m, 2 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 7.25-7.21 (m, 3 H), 7.11-7.09 (m, 2 H), 6.16 (dd, 1 H,  $J$  = 8.2, 7.6 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.86-3.75 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 160.6, 148.3, 145.0, 133.9, 130.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 127.8, 125.9, 119.2, 59.6, 52.6, 39.8 ppm; **IR** (NaCl, film) 3508, 3460, 3165, 3123, 2953, 1724, 1651, 1608, 1583, 1495, 1458, 1375, 1319, 1273, 1232, 1209, 1149, 1105, 1080, 1003, 981, 808, 769, 692, 553  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS**

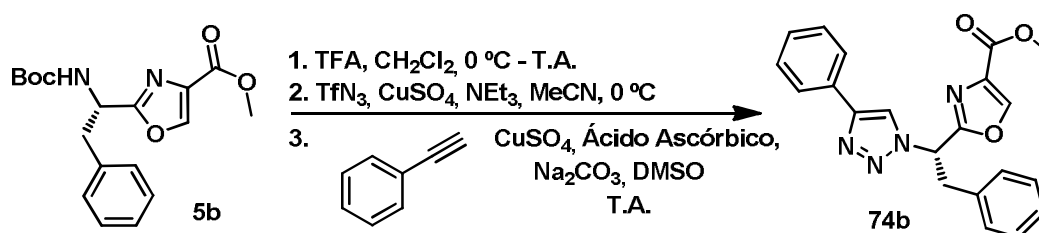
(ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 397.1271, encontrado 397.1252; **PF** 122.0 – 123.5 °C; **TLC** (AcOEt:EP 40:60) R<sub>f</sub> = 0.33.

Compuesto **74b**. Metodología por microondas

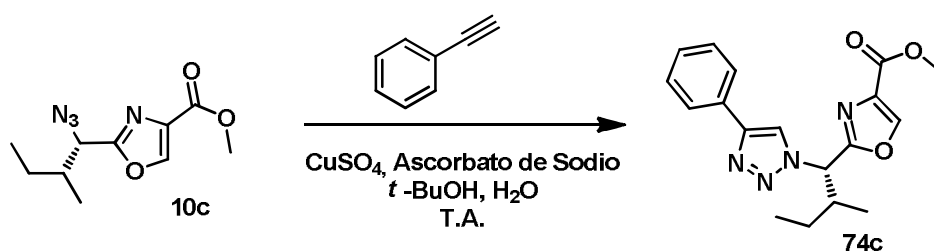


Se disolvió la azida **10b** (79.0 mg, 0.29 mmol) en DMSO (1 mL) y se agregó fenil acetileno (**73**) (0.03 mL, 0.29 mmol) en un vial para  $\mu\text{W}$ . Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.5 mg, 0.006 mmol), ácido ascórbico (10.2 mg, 0.06 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (12.3 mg, 0.12 mmol). Se irradió por 30 minutos a 100 °C con una potencia máxima de 200 W. Se agregó salmuera (15 mL), se extrajo con AcOEt (4 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **74b** (37.6 mg, 0.10 mmol, 35 %) como un sólido blanco:

Compuesto **74b** (desde **5b**)

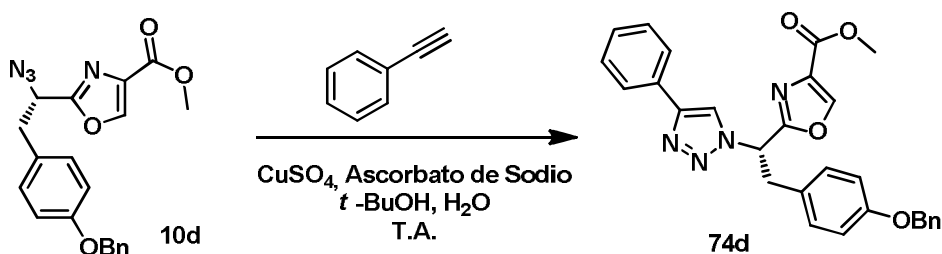


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el oxazol **5b** (100.0 mg, 0.29 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C, se agregó TFA (0.54 mL, 7.22 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a vacío. Se suspendió  $\text{NaN}_3$  (27.2 mg, 0.42 mmol) en MeCN (4 mL), se llevó a 0 °C, se goteó  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.06 mL, 0.35 mmol) y se dejó agitando por 2 horas. El crudo anterior, se disolvió en MeCN (6 mL), se llevó a 0 °C y se agregó  $\text{NEt}_3$  (0.08 mL, 0.58 mmol) y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.7 mg, 0.003 mmol). A esta temperatura se agregó la solución conteniendo  $\text{TfN}_3$  filtrando los sólidos. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se disolvió el crudo en DMSO (1 mL) y se agregó fenil acetileno (**73**) (0.03 mL, 0.29 mmol). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.5 mg, 0.006 mmol), ácido ascórbico (10.2 mg, 0.06 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (12.3 mg, 0.12 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se diluyó la reacción con salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **74b** (53.4 mg, 0.14 mmol, 49 %) como un sólido blanco:

Compuesto **74c**

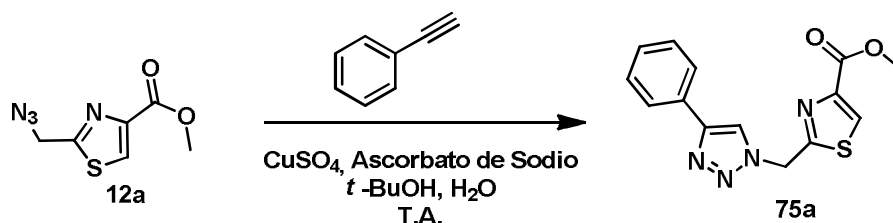
Se dispersaron la azida **10c** (28.1 mg, 0.12 mmol) y fenil acetileno (**73**) (0.01 mL, 0.12 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.6 mg, 0.002 mmol) y luego ascorbato de sodio (4.0 mg, 0.02 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (15 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 30:70) para obtener el producto **74c** (27.0 mg, 0.08 mmol, 67 %) como un sólido blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.85-7.82 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 5.75 (d, 1 H, *J* = 10.7 Hz), 3.93 (s, 1 H), 2.67 (ddqd, 1 H, *J* = 10.7, 9.1, 6.8, 3.8 Hz), 1.26 (m, 1 H), 1.12 (m, 1 H), 0.97 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 161.2, 148.5, 144.7, 133.9, 130.3, 129.0, 128.5, 125.9, 118.8, 63.1, 52.6, 39.3, 25.1, 15.7, 10.4 ppm; IR (NaCl, film) 3122, 3093, 2962, 2931, 2877, 1724, 1581, 1481, 1460, 1435, 1315, 1238, 1143, 1111, 1039, 1001, 812, 765, 694 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341.16082, encontrado 341.15971; PF 132.0 – 133.0 °C; TLC (AcOEt:EP 40:60) R<sub>f</sub> = 0.49.

Compuesto **74d**

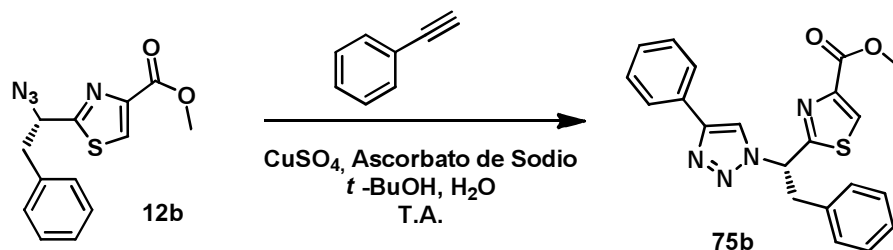
Se dispersaron la azida **10d** (20.0 mg, 0.05 mmol) y fenil acetileno (**73**) (0.01 mL, 0.05 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó el CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.3 mg, 0.001 mmol) y luego ascorbato de sodio (2.1 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 50:50) para obtener el producto **74d** (21.3 mg, 0.04 mmol, 84 %) como un sólido blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.80-7.79 (m, 2 H), 7.43-7.29 (m, 8 H), 7.01 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.83 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.11 (dd, 1 H, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 4.99 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.79-3.68 (m, 2 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 160.7, 158.3, 148.3, 145.0, 136.9, 133.9, 130.3, 130.2, 129.0, 128.7, 128.5, 128.1, 127.6, 126.8, 125.9, 119.2, 115.3, 70.1, 59.8, 52.6, 39.1 ppm; IR (NaCl, film) 3128, 3062, 2951, 2935, 1743, 1612, 1581, 1512, 1435, 1381, 1342, 1319, 1238, 1199, 1176, 1141, 1111, 1076, 1041, 1026, 1002, 937, 852, 810, 767, 736, 698 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 503.16898, encontrado 503.16776; PF 110.0 – 112.0 °C; TLC (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.43.

Compuesto **75a**


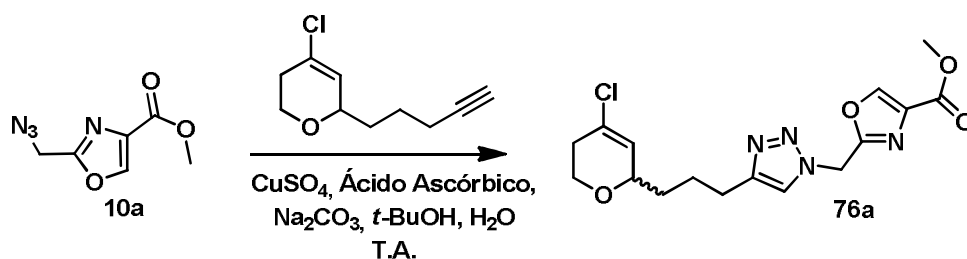
Se dispersaron la azida **12a** (25.0 mg, 0.13 mmol) y fenil acetileno (**73**) (0.02 mL, 0.13 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.6 mg, 0.003 mmol) y luego ascorbato de sodio (5.0 mg, 0.03 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **75a** (19.3 mg, 0.06 mmol, 51 %) como un sólido amarillo pálido:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.83-7.81 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 161.4, 148.9, 147.1, 130.1, 129.8, 129.0, 128.7, 125.9, 120.1, 52.9, 51.0 ppm; **IR** (NaCl, film) 3116, 3078, 1720, 1458, 1435, 1311, 1249, 1207, 1180, 1114, 1076, 1041, 987, 914, 871, 840, 763, 694 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 323.05732, encontrado 323.05856; **PF** 170.5 – 171.5 °C; **TLC** (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.15.

 Compuesto **75b**


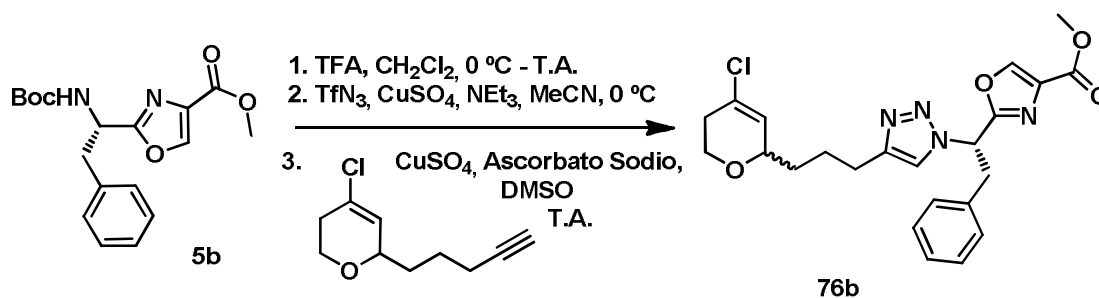
Se dispersaron la azida **12b** (30.0 mg, 0.10 mmol) y fenil acetileno (**73**) (0.01 mL, 0.10 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.5 mg, 0.002 mmol) y luego ascorbato de sodio (4.1 mg, 0.02 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 50:50) para obtener el producto **75b** (27.5 mg, 0.07 mmol, 71 %) como un sólido amarillo pálido:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.77-7.75 (m, 2 H), 7.41-7.37 (m, 2 H), 7.34-7.29 (m, 1 H), 7.24-7.16 (m, 3 H), 7.11-7.08 (m, 2 H), 6.23 (dd, 1 H, *J* = 9.7, 6.0 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.90-3.78 (m, 2 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 161.6, 147.9, 146.7, 135.3, 130.2, 129.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 127.6, 125.8, 120.2, 64.5, 52.8, 42.3 ppm; **IR** (NaCl, film) 3128, 2953, 1724, 1479, 1458, 1435, 1344, 1226, 1097, 1043, 991, 763, 698 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 391.12232, encontrado 391.12113; **PF** 150.5 – 151.5 °C; **TLC** (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.40.

Compuesto **76a**

Se dispersaron la azida **10a** (18.7 mg, 0.10 mmol) y el etinilo **25** (19.0 mg, 0.10 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mg, 0.002 mmol), ácido ascórbico (3.6 mg, 0.02 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.3 mg, 0.04 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 80:20) para obtener el producto **76a** (22.8 mg, 0.06 mmol, 61 %) como una cera blanca:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.73 (ddd, 1 H,  $J = 2.0, 2.0, 1.0$  Hz), 5.68 (s, 2 H), 4.11 (m, 1 H), 4.00 (ddd, 1 H,  $J = 11.4, 5.9, 2.2$  Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.66 (ddd, 1 H,  $J = 11.4, 10.0, 3.9$  Hz), 2.74 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz), 2.56 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.86-1.69 (m, 2 H), 1.61-1.56 (m, 2 H) ppm; **TLC** (AcOEt:EP 80:20)  $R_f = 0.35$ .

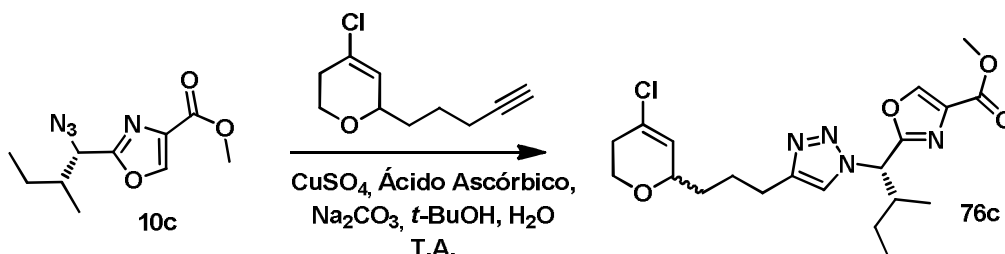
Compuesto **76b** (desde **5b**)

En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el oxazol **5b** (200.0 mg, 0.58 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C, se agregó TFA (1.07 mL, 14.44 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a vacío. Se suspendió  $\text{NaN}_3$  (54.4 mg, 0.84 mmol) en MeCN (5 mL), se llevó a 0 °C, se goteó  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.12 mL, 0.69 mmol) y se dejó agitando por 2 horas. El crudo anterior, se disolvió en MeCN (10 mL), se llevó a 0 °C, se agregó  $\text{NEt}_3$  (0.32 mL, 2.31 mmol) y  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1.4 mg, 0.006 mmol). A esta temperatura se agregó la solución conteniendo  $\text{TfN}_3$ , filtrando los sólidos. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a presión reducida, se diluyó la reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se disolvió el crudo en DMSO (4 mL) y se agregó el etinilo **25** (106.6 mg, 0.58 mmol). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (2.9 mg, 0.012 mmol) y ascorbato de sodio (22.9 mg, 0.12 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se diluyó la reacción con salmuera (20 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener la mezcla de epímeros **76b** (89.4 mg, 0.20 mmol, 34 %) como un aceite viscoso amarillo pálido:

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.23-7.21 (m, 6 H), 7.05-7.03 (m, 4 H), 6.07-6.02 (m, 2 H), 5.72-5.70 (m, 2 H), 4.10-4.07 (m, 2 H), 4.03-3.97 (m, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 3.78-3.62 (m, 6 H), 2.69 (t, 4 H,  $J = 7.6$  Hz), 2.61-2.50 (m, 2 H), 2.18-2.13 (m, 2 H), 1.79-1.66 (m, 4 H), 1.55-1.50 (m, 4 H) ppm;  $^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

161.2, 160.7, 148.3, 144.9, 134.7, 133.8, 129.9, 129.0, 128.9, 127.7, 126.9, 120.5, 74.5, 63.9, 59.4, 52.5, 39.8, 34.4, 33.0, 25.5, 24.8 ppm; **IR** (NaCl, film) 3144, 3013, 2956, 2868, 1744, 1663, 1586, 1442, 1347, 1327, 1203, 1145, 1116, 1053, 1003, 808, 757, 706, 551  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  479.1457, encontrado 479.1439; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f$  = 0.25.

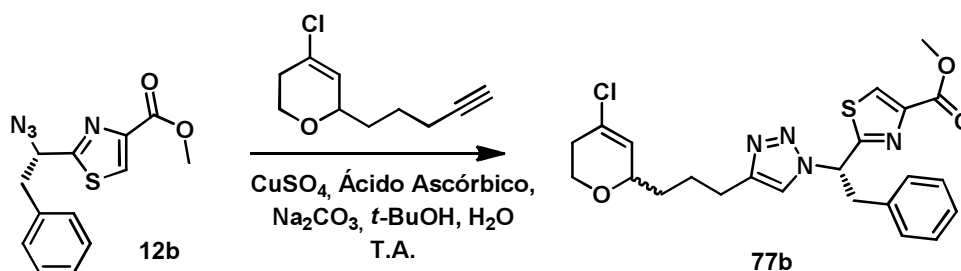
### Compuesto 76c



Se dispersaron la azida **10c** (25.0 mg, 0.10 mmol) y el etinilo **25** (19.4 mg, 0.10 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mg, 0.002 mmol), ácido ascórbico (3.7 mg, 0.02 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.4 mg, 0.04 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 50:50) para obtener la mezcla de epímeros **76c** (20.1 mg, 0.05 mmol, 45 %) como un aceite incoloro:

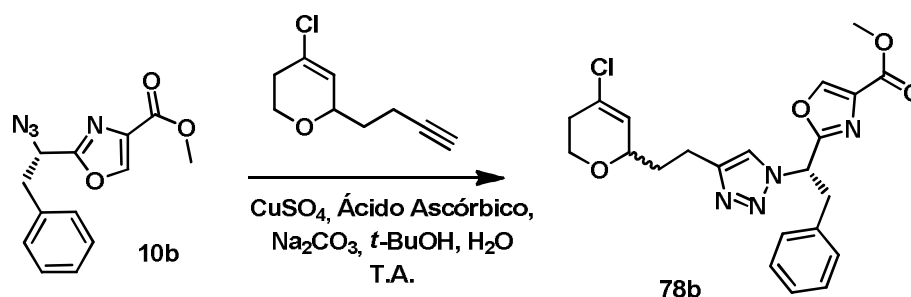
**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 2 H), 7.62 (s, 2 H), 5.73 (br s, 2 H), 5.65 (d, 2 H,  $J$  = 10.4 Hz), 4.14-4.11 (m, 2 H), 4.04-3.99 (m, 2 H), 3.93 (s, 6 H), 3.70-3.64 (m, 2 H), 2.74 (t, 4 H,  $J$  = 7.6 Hz), 2.63-2.54 (m, 2 H), 2.19-2.13 (m, 2 H), 1.79-1.66 (m, 4 H), 1.62-1.56 (m, 4 H), 1.22-1.12 (m, 2 H), 1.09-1.01 (m, 2 H), 0.92 (d, 6 H,  $J$  = 6.7 Hz), 0.87 (t, 6 H,  $J$  = 7.3 Hz) ppm; **TLC** (AcOEt:EP 60:40)  $R_f$  = 0.54.

### Compuesto 77b



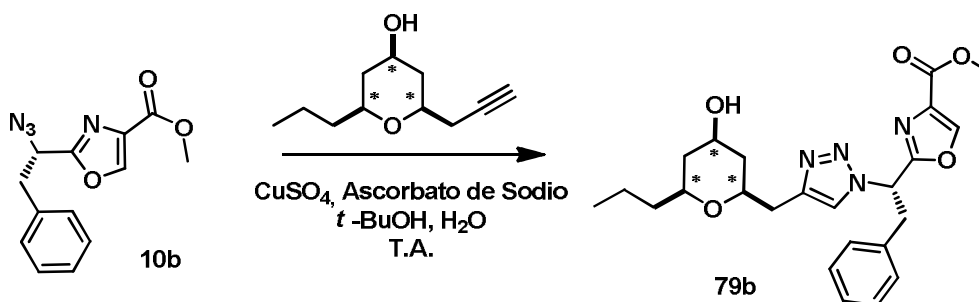
Se dispersaron la azida **12b** (16.0 mg, 0.06 mmol) y el etinilo **25** (10.2 mg, 0.06 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mg, 0.001 mmol), ácido ascórbico (2.0 mg, 0.01 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.3 mg, 0.02 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener la mezcla de epímeros **77b** (20.5 mg, 0.04 mmol, 78 %) como una cera amarilla pálida:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.22-7.19 (m, 6 H), 7.04-7.02 (m, 4 H), 6.15-6.08 (m, 2 H), 5.70-5.68 (m, 2 H), 4.09-4.05 (m, 2 H), 4.02-3.98 (m, 2 H), 3.97 (s, 6 H), 3.78-3.73 (m, 4 H), 3.68-3.62 (m, 2 H), 2.66 (t, 4 H,  $J$  = 7.5 Hz), 2.60-2.48 (m, 2 H), 2.18-2.13 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m, 4 H), 1.52-1.46 (m, 4 H) ppm; **TLC** (AcOEt:EP 60:40)  $R_f$  = 0.48.

Compuesto **78b**

Se dispersaron la azida **10b** (63.8 mg, 0.23 mmol) y el etinilo **32** (40.0 mg, 0.23 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1.2 mg, 0.005 mmol), ácido ascórbico (8.3 mg, 0.05 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.9 mg, 0.09 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 50:50) para obtener la mezcla de epímeros **78b** (58.9 mg, 0.13 mmol, 57 %) como una espuma blanca:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22-7.20 (m, 6 H), 7.05-7.04 (m, 4 H), 6.09-6.04 (m, 2 H), 5.73-5.72 (m, 2 H), 4.14-4.00 (m, 4 H), 3.91 (s, 6 H), 3.79-3.60 (m, 6 H), 2.86-2.72 (m, 4 H), 2.59-2.53 (m, 2 H), 2.19-2.15 (m, 2 H), 1.91-1.81 (m, 4 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.0, 160.5, 147.7, 147.6, 144.9, 134.6, 133.7, 130.0, 128.9, 128.8, 127.6, 126.6, 120.7, 120.6, 73.6, 63.7, 59.3, 59.2, 52.4, 39.7, 34.2, 32.9, 21.1 ppm; IR (NaCl, film) 3145, 2953, 1737, 1656, 1602, 1581, 1496, 1456, 1438, 1404, 1346, 1323, 1234, 1199, 1143, 1112, 1078, 1041, 999, 985, 937, 864, 806, 752, 702 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 465.1300, encontrado 465.1285; TLC (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.47.

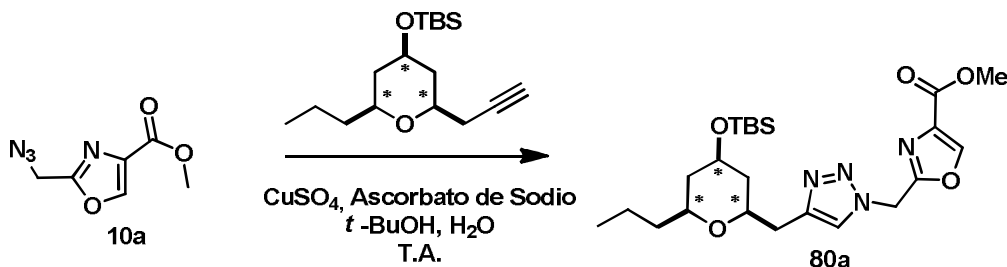
Compuesto **79b**

Se dispersaron la azida **10b** (18.2 mg, 0.07 mmol) y la mezcla conteniendo el etinilo **54** (12.3 mg, 0.07 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.3 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (2.7 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt) para obtener la mezcla de diastereómeros **79b** (25.9 mg, 0.06 mmol, 84 %) como un sólido blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.24-7.22 (m, 6 H), 7.07-7.05 (m, 4 H), 6.09-6.03 (m, 2 H), 3.93 (s, 6 H), 3.80-3.68 (m, 6 H), 3.54-3.46 (m, 2 H), 3.29-3.20 (m, 2 H), 2.89-2.75 (m, 4 H), 1.94-1.90 (m, 8 H), 1.54-1.48 (m, 2 H), 1.39-1.28 (m, 6 H), 1.19-1.07 (m, 4 H), 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 0.86 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1, 160.6, 145.3, 145.2, 145.0, 134.7, 134.6, 133.8, 133.7, 129.0, 128.9, 127.7, 127.6, 122.0, 121.8, 75.5, 75.4, 74.5, 74.4, 68.1, 59.4, 59.3, 52.5, 41.1, 41.0,

40.8, 40.7, 39.8, 39.7, 38.3, 38.2, 32.5, 19.0, 18.9, 14.2, 14.1 ppm; **IR** (NaCl, film) 3425, 3147, 2935, 2866, 1743, 1581, 1546, 1496, 1438, 1373, 1323, 1269, 1230, 1199, 1141, 1111, 1041, 1002, 968, 937, 864, 806, 744, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  455.2289, encontrado 455.2332; **PF** 122.5 – 124.0  $^\circ\text{C}$ ; **TLC** (AcOEt)  $R_f$  = 0.59.

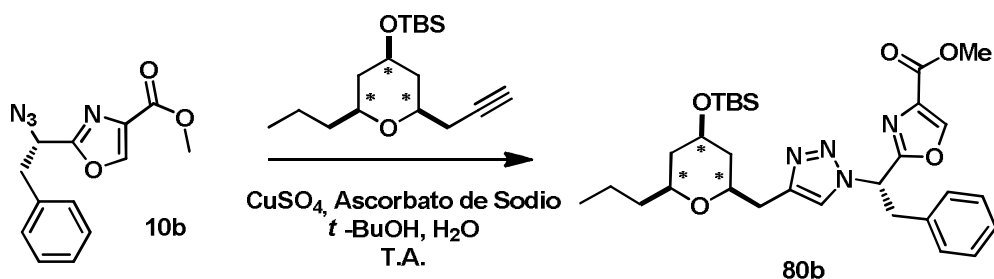
### Compuesto **80a**



Se dispersaron la azida **10a** (8.0 mg, 0.04 mmol) y el etinilo **43** (13.0 mg, 0.04 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.2 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (1.7 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener la el compuesto **80a** (10.9 mg, 0.02 mmol, 52 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.65 (m, 1 H), 3.52 (dddd, 1 H,  $J$  = 12.1, 9.1, 5.1, 2.0 Hz), 3.22 (dddd, 1 H,  $J$  = 11.6, 7.8, 4.0, 1.8 Hz), 2.95-2.83 (m, 2 H), 1.84 (dddd, 1 H,  $J$  = 12.4, 6.1, 1.5, 1.5 Hz), 1.77 (dddd, 1 H,  $J$  = 12.4, 6.1, 1.5, 1.5 Hz), 1.54-1.13 (m, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 0.85 (t, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz), 0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.0, 158.1, 146.2, 145.3, 134.0, 122.7, 75.5, 74.5, 68.8, 52.6, 46.3, 41.7, 41.4, 38.3, 32.7, 26.0, 19.0, 18.2, 14.1, -4.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3147, 2954, 2931, 2858, 1743, 1585, 1462, 1438, 1377, 1346, 1323, 1249, 1230, 1195, 1145, 1114, 1076, 1002, 972, 933, 910, 837, 806, 775, 667  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  479.26842, encontrado 479.26616; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f$  = 0.29.

### Compuesto **80b**

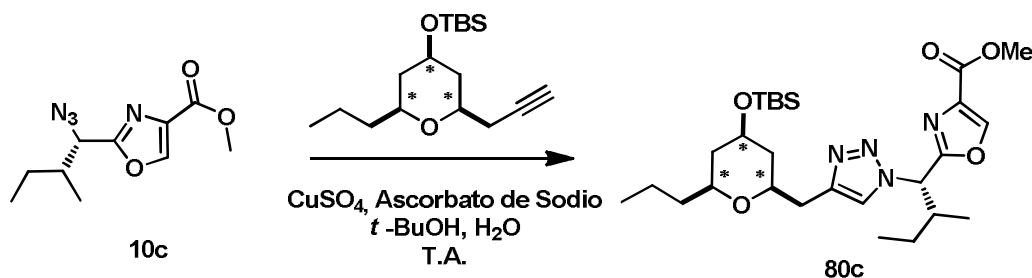


Se dispersaron la azida **10b** (15.0 mg, 0.06 mmol) y el etinilo **43** (16.3 mg, 0.06 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (2.2 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 30:70) para obtener la mezcla de diasterómeros **80b** (24.5 mg, 0.04 mmol, 78 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.26-7.19 (m, 6 H), 7.06-7.04 (m, 4 H), 6.09-6.01 (m, 2 H), 3.93 (s, 6 H), 3.80-3.67 (m, 6 H), 3.53-3.44 (m, 2 H), 3.25-3.18 (m, 2 H), 2.90-2.81 (m, 4 H), 1.83-1.75 (m, 6 H), 1.52-1.10 (m, 12 H), 0.88-0.83 (m, 24 H), 0.04 (s, 12 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 160.7, 160.6, 145.5, 145.0,

134.8, 134.7, 133.8, 133.7, 129.0, 128.9, 127.7, 127.6, 122.0, 121.7, 75.4, 74.6, 74.5, 68.8, 59.5, 59.4, 52.5, 41.8, 41.7, 41.3, 41.2, 39.7, 38.3, 32.7, 32.6, 25.9, 19.0, 18.9, 18.2, 14.2, 14.1, -4.4, -4.5 ppm; **IR** (NaCl, film) 3147, 2954, 2931, 2858, 1743, 1581, 1496, 1458, 1438, 1377, 1342, 1323, 1253, 1199, 1145, 1114, 1076, 1002, 933, 856, 837, 806, 775, 748, 702, 671  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  569.3154, encontrado 569.3134; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f$  = 0.40.

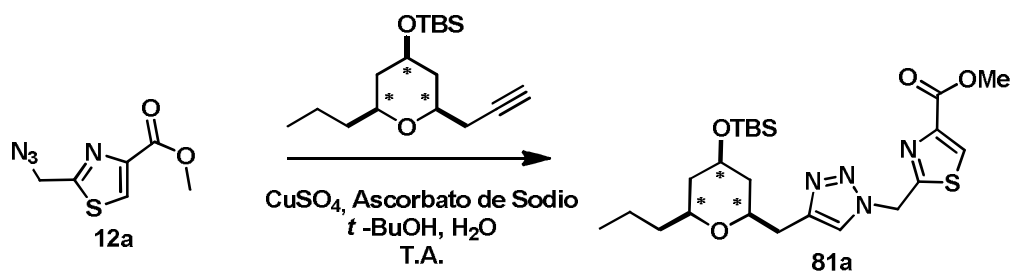
### Compuesto **80c**



Se dispersaron la azida **10c** (10.0 mg, 0.04 mmol) y el etinilo **43** (12.4 mg, 0.04 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.2 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (1.7 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 30:70) para obtener la mezcla de diasterómeros **80c** (18.2 mg, 0.03 mmol, 81 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.66 (d, 2 H,  $J$  = 10.6 Hz), 3.93 (s, 6 H), 3.78-3.69 (m, 2 H), 3.58-3.49 (m, 2 H), 3.26-3.19 (m, 2 H), 2.94-2.86 (m, 4 H), 2.65-2.54 (m, 2 H), 1.86-1.74 (m, 4 H), 1.54-1.46 (m, 2 H), 1.46-1.13 (m, 12 H), 1.10-1.00 (m, 2 H), 0.93 (d, 6 H,  $J$  = 6.7 Hz), 0.88-0.82 (m, 30 H), 0.03 (s, 12 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 161.1, 145.8, 145.7, 144.6, 133.8, 121.5, 75.5, 75.4, 74.7, 74.6, 68.9, 68.8, 62.9, 52.5, 41.9, 41.6, 41.5, 39.0, 38.9, 38.4, 38.3, 32.8, 32.7, 26.0, 25.0, 19.1, 19.0, 18.2, 15.8, 15.7, 14.2, 14.1, 10.5, 10.4, -4.4, -4.5 ppm; **IR** (NaCl, film) 3151, 2954, 2931, 2858, 1747, 1728, 1581, 1465, 1442, 1381, 1323, 1253, 1230, 1195, 1149, 1114, 1076, 1045, 1002, 972, 933, 837, 775, 667  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  535.33102, encontrado 535.32836; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f$  = 0.51.

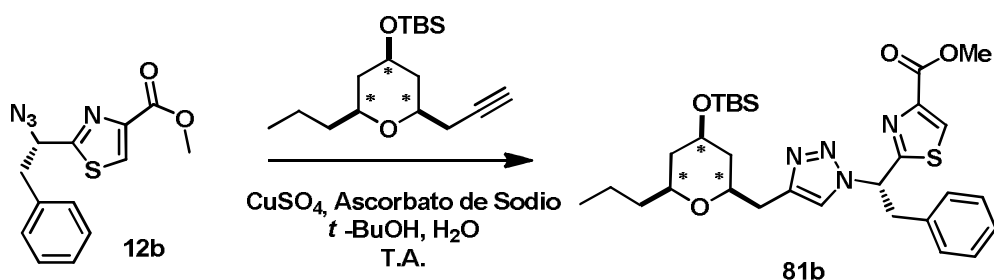
### Compuesto **81a**



Se dispersaron la azida **12a** (8.2 mg, 0.04 mmol) y el etinilo **43** (12.3 mg, 0.04 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.2 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (1.6 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 50:50) para obtener el compuesto **81a** (11.2 mg, 0.02 mmol, 55 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.74 (dddd, 1 H,  $J = 10.7, 10.7, 4.7, 4.7$  Hz), 3.53 (dddd, 1 H,  $J = 12.1, 6.8, 5.4, 1.8$  Hz), 3.22 (dddd, 1 H,  $J = 11.9, 7.8, 4.0, 1.8$  Hz), 2.95-2.88 (m, 2 H), 1.83 (dddd, 1 H,  $J = 12.4, 6.3, 1.8, 1.8$  Hz), 1.78 (dddd, 1 H,  $J = 12.6, 6.6, 1.8, 1.8$  Hz), 1.53-1.12 (m, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 0.84 (t, 3 H,  $J = 6.8$  Hz), 0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 161.5, 147.0, 146.2, 129.6, 122.8, 75.5, 74.5, 68.8, 52.8, 51.0, 41.7, 41.4, 38.3, 32.7, 26.0, 19.0, 18.2, 14.1, -4.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3124, 2954, 2931, 2858, 1732, 1631, 1550, 1465, 1438, 1377, 1342, 1323, 1249, 1219, 1153, 1122, 1080, 999, 933, 914, 860, 837, 775, 671  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  517.22752, encontrado 517.22451; **TLC** (AcOEt:EP 50:50)  $R_f = 0.32$ .

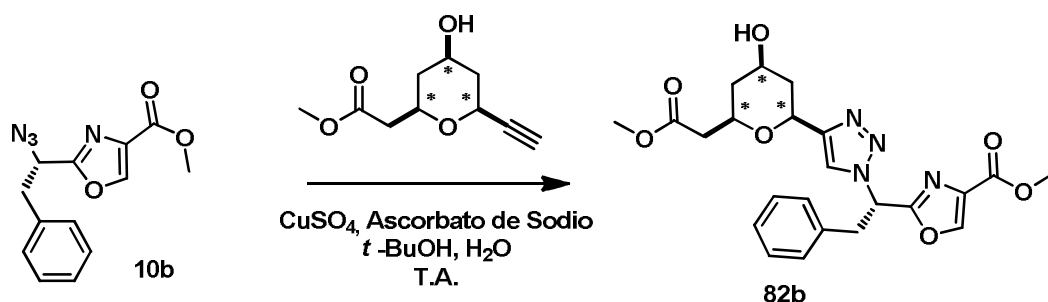
### Compuesto **81b**



Se dispersaron la azida **12b** (10.0 mg, 0.04 mmol) y el etinilo **43** (10.3 mg, 0.04 mmol) en  $t\text{-BuOH}$  (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.2 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (1.4 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener la mezcla de diastereómeros **81b** (16.6 mg, 0.03 mmol, 82 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.24-7.16 (m, 6 H), 7.06-7.03 (m, 4 H), 6.17-6.10 (m, 2 H), 3.97 (s, 6 H), 3.83-3.67 (m, 6 H), 3.48 (dddd, 1 H,  $J = 11.1, 6.6, 5.1, 1.6$  Hz), 3.41 (dddd, 1 H,  $J = 11.4, 6.8, 5.3, 1.6$  Hz), 3.23-3.12 (m, 2 H), 2.89-2.79 (m, 4 H), 1.81-1.70 (m, 4 H), 1.48-1.06 (m, 12 H), 0.88 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.83 (t, 6 H,  $J = 7.3$  Hz), 0.04 (s, 12 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 168.4, 161.6, 146.6, 146.5, 145.3, 145.1, 135.5, 135.4, 129.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 127.5, 127.4, 123.1, 122.9, 75.5, 75.4, 74.6, 74.4, 68.9, 52.8, 42.5, 42.3, 41.7, 41.6, 41.3, 41.1, 38.3, 32.6, 32.5, 26.0, 19.0, 18.9, 18.2, 14.2, -4.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3120, 3089, 3062, 3032, 2954, 2931, 2858, 1735, 1604, 1550, 1462, 1377, 1346, 1327, 1249, 1215, 1153, 1122, 1076, 1002, 933, 914, 860, 837, 775, 756, 702, 671, 624  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  607.27447, encontrado 607.27225; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f = 0.59$ .

### Compuesto **82b**

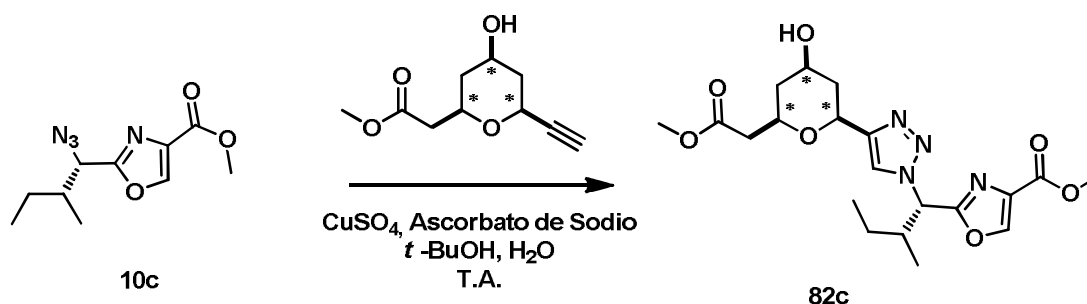


Se dispersaron la azida **10b** (9.7 mg, 0.04 mmol) y el etinilo **72** (7.1 mg, 0.04 mmol) en  $t\text{-BuOH}$  (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.2 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de

sodio (1.4 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt) para obtener la mezcla de diasterómeros **82b** (14.4 mg, 0.03 mmol, 85 %) como un aceite incoloro:

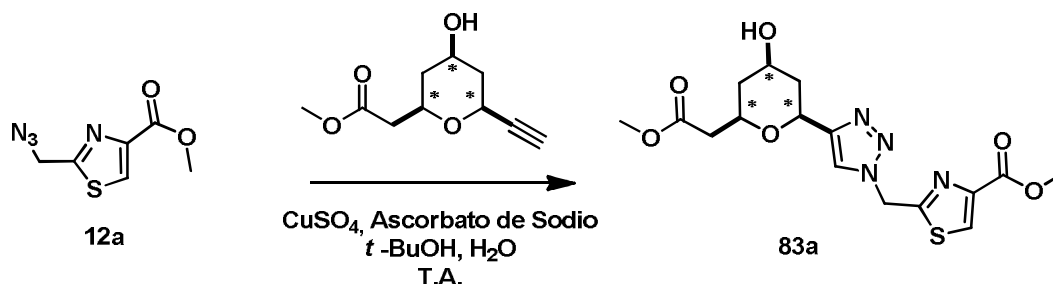
**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.25-7.21 (m, 6 H), 7.08-7.05 (m, 4 H), 6.10-6.05 (m, 2 H), 4.65-4.60 (m, 2 H), 4.02-3.94 (m, 4 H), 3.93 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.79 (dd, 2 H,  $J = 13.9, 7.9$  Hz), 3.73-3.67 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.68 (dd, 2 H,  $J = 15.6, 7.2$  Hz), 2.49 (dd, 2 H,  $J = 15.6, 5.9$  Hz), 2.44-2.37 (m, 2 H), 2.12-2.08 (m, 2 H), 1.60-1.45 (m, 2 H), 1.36-1.28 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 161.1, 160.5, 149.3, 149.2, 145.0, 134.6, 134.5, 133.8, 129.1, 129.0, 127.8, 120.7, 72.7, 71.1, 71.2, 67.5, 59.6, 59.5, 52.6, 51.9, 40.9, 40.8, 40.6, 40.4, 39.8 ppm; **IR** (NaCl, film) 3425, 3151, 2951, 2924, 2854, 1739, 1581, 1496, 1438, 1373, 1323, 1269, 1230, 1199, 1145, 1111, 1076, 1045, 995, 937, 879, 806, 736, 702, 655  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  493.16937, encontrado 493.16642; **TLC** (AcOEt:EP 80:20)  $R_f = 0.12$ .

### Compuesto **82c**



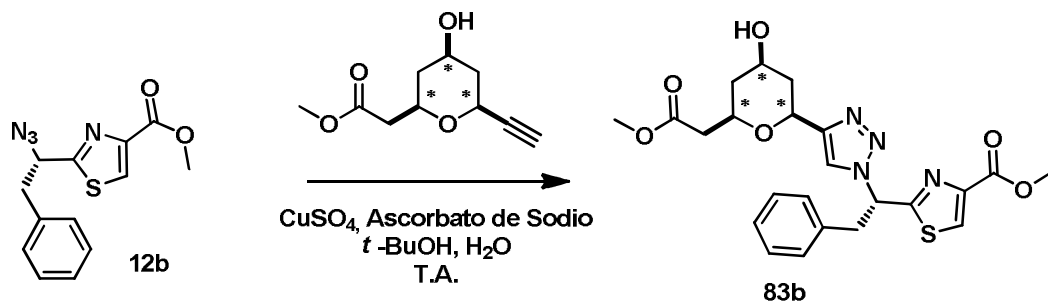
Se dispersaron la azida **10c** (12.0 mg, 0.05 mmol) y el etinilo **72** (10.0 mg, 0.05 mmol) en  $t\text{-BuOH}$  (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (2.0 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt) para obtener la mezcla de diasterómeros **82c** (8.7 mg, 0.02 mmol, 40 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 5.67 (d, 2 H,  $J = 10.6$  Hz), 4.67-4.63 (m, 2 H), 4.05-3.95 (m, 4 H), 3.93 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 2.71 (dd, 2 H,  $J = 15.6, 7.1$  Hz), 2.66-2.58 (m, 2 H), 2.53-2.48 (m, 2 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 2.15-2.09 (m, 2 H), 1.38-1.16 (m, 4 H), 1.11-1.00 (m, 2 H), 0.93 (d, 6 H,  $J = 6.7$  Hz), 0.87 (t, 6 H,  $J = 7.4$  Hz) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 171.3, 163.9, 161.2, 161.0, 149.4, 144.7, 133.8, 120.4, 120.3, 72.7, 71.3, 71.2, 67.6, 63.0, 52.5, 51.9, 40.9, 40.7, 40.6, 40.4, 39.0, 25.1, 25.0, 15.7, 10.4 ppm; **IR** (NaCl, film) 3406, 3147, 2958, 2935, 2881, 1739, 1581, 1438, 1377, 1319, 1273, 1230, 1199, 1149, 1111, 1076, 1045, 999, 875, 813, 771, 736  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  437.20308, encontrado 437.20087; **TLC** (AcOEt)  $R_f = 0.28$ .

Compuesto **83a**


Se dispersaron la azida **12a** (10.0 mg, 0.05 mmol) y el etinilo **72** (10.0 mg, 0.05 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.3 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (2.0 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt) para obtener el compuesto **83a** (12.3 mg, 0.03 mmol, 62 %) como un aceite incoloro:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 4.66 (dd, 1 H, *J* = 11.7, 1.9 Hz), 4.05-3.96 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 2.67 (dd, 1 H, *J* = 15.6, 7.3 Hz), 2.49 (dd, 1 H, *J* = 15.6, 5.7 Hz), 2.46 (dddd, 1 H, *J* = 12.4, 6.1, 1.9, 1.8 Hz), 2.11 (dddd, 1 H, *J* = 12.4, 6.3, 1.8, 1.8 Hz), 1.58 (ddd, 1 H, *J* = 12.4, 11.7, 11.6 Hz), 1.33 (ddd, 1 H, *J* = 12.4, 11.4, 11.4 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4, 163.9, 161.4, 149.7, 147.1, 129.9, 121.8, 72.7, 71.2, 67.5, 52.8, 51.9, 50.9, 40.9, 40.6, 40.4 ppm; IR (NaCl, film) 3444, 3128, 2954, 2927, 1732, 1481, 1438, 1323, 1226, 1153, 1080, 1049, 991, 763 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 397.11763, encontrado 397.11519; TLC (AcOEt) Rf = 0.13.

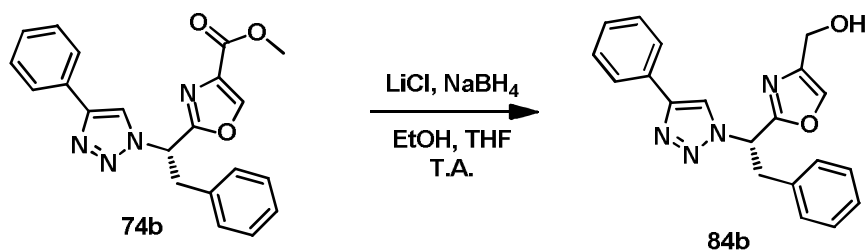
 Compuesto **83b**


Se dispersaron la azida **12b** (14.7 mg, 0.05 mmol) y el etinilo **72** (10.1 mg, 0.05 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.3 mg, 0.001 mmol) y ascorbato de sodio (2.0 mg, 0.01 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt) para obtener la mezcla de diasterómeros **83b** (12.6 mg, 0.03 mmol, 51 %) como un aceite incoloro:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.23-7.20 (m, 6 H), 7.06-7.02 (m, 4 H), 6.18-6.12 (m, 2 H), 4.61 (dd, 1 H, *J* = 11.9, 2.0 Hz), 4.58 (dd, 1 H, *J* = 11.9, 2.0 Hz), 4.02-3.92 (m, 4 H), 3.97 (s, 6 H), 3.81-3.76 (m, 4 H), 3.67 (s, 6 H), 2.65 (dd, 2 H, *J* = 15.5, 7.2 Hz), 2.47 (dd, 1 H, *J* = 15.5, 5.9 Hz), 2.46 (dd, 1 H, *J* = 15.5, 5.9 Hz), 2.42 (dddd, 1 H, *J* = 12.6, 6.3, 1.8, 1.8 Hz), 2.36 (dddd, 1 H, *J* = 12.6, 6.3, 1.8, 1.8 Hz), 2.11-2.05 (m, 2 H), 1.56 (ddd, 1 H, 12.6, 11.9, 11.5 Hz), 1.45 (ddd, 1 H, 12.6, 11.9, 11.6 Hz), 1.34-1.24 (m, 2 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4, 171.3, 167.7, 161.6, 161.6, 148.9, 148.8, 146.7, 146.6, 135.3, 129.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 127.5, 121.8, 72.7, 72.6, 71.2, 71.1, 67.6, 67.5, 64.4, 64.3, 52.8, 51.9, 42.5, 42.4, 40.9, 40.8, 40.5, 40.4, 40.3 ppm; IR

(NaCl, film) 3448, 2951, 2924, 2854, 1732, 1481, 1438, 1338, 1226, 1153, 1226, 1153, 1076, 1041, 991, 756, 736, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  509.1465, encontrado 509.1475; **TLC** (AcOEt:EP 80:20)  $R_f$  =0.16.

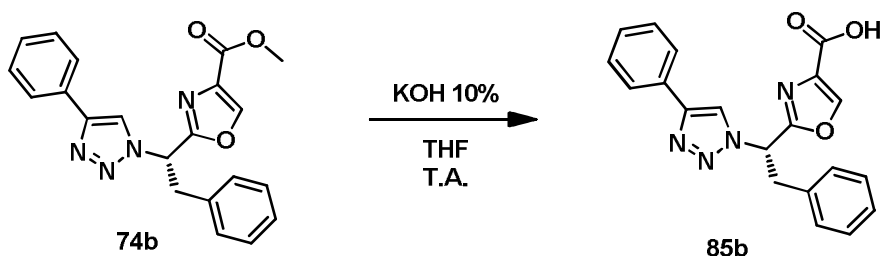
### Compuesto **84b**



En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió  $\text{NaBH}_4$  (5.1 mg, 0.14 mmol) y  $\text{LiCl}$  (5.8 mg, 0.14 mmol), en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). Se dejó por 10 minutos a T.A. y se agregó el éster **74b** (12.7 mg, 0.03 mmol) en THF (1 ml) a esta misma temperatura. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó HCl 5 % (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 80:20) para obtener el producto **84b** (6.9 mg, 0.02 mmol, 59 %) como un sólido blanco:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (s, 1 H), 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.42-7.39 (m, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 7.25-7.21 (m, 3 H), 7.09-7.07 (m, 2 H), 6.10 (dd, 1 H  $J$  = 8.1, 7.3 Hz), 4.63 (d, 2 H,  $J$  = 0.9 Hz), 3.80-3.70 (m, 2 H) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 147.9, 140.9, 136.2, 134.8, 130.2, 130.1, 128.9, 128.8, 128.3, 127.5, 125.8, 119.1, 59.7, 56.8, 40.0 ppm; **IR** (NaCl, film) 3421, 1639, 1512, 1458, 1431, 1230, 1076, 1029, 871, 763, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  369.13220, encontrado 369.13019; **PF** 71.5 – 73.0  $^\circ\text{C}$ ; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f$  =0.14.

### Compuesto **85b**

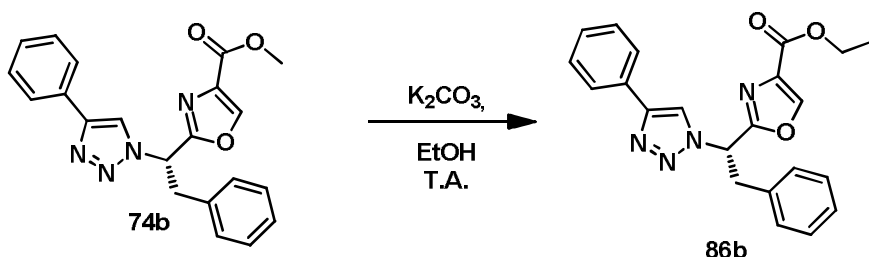


Se disolvió el éster **74b** (36.0 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y se agregó KOH 10 % en  $\text{H}_2\text{O}$  (0.10 mL, 0.18 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Se acidificó lo acuoso con HCl cc, se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida para obtener el producto **85b** (29.2 mg, 0.08 mmol, 84 %) como un sólido blanco:

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.82 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.82-7.79 (m, 2 H), 7.45-7.41 (m, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 7.24-7.15 (m, 5 H), 6.48 (dd, 1 H,  $J$  = 10.1, 5.9 Hz), 3.84 (dd, 1 H,  $J$  = 14.1, 5.9 Hz), 3.76 (dd, 1 H,  $J$  = 14.1, 10.1 Hz) ppm;  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  161.6, 160.5, 146.4, 146.1, 135.4, 133.5, 130.2, 129.0, 128.9, 128.3, 128.0, 127.0, 125.1, 121.1, 58.4, 37.4 ppm; **IR** (KBr) 3124, 3089, 3062, 2927, 2854, 1681, 1581, 1458, 1431, 1296, 1226, 1161, 1118, 1080, 1041, 979, 956, 929, 763, 744, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd

$C_{20}H_{17}N_4O_3$   $[M+H]^+$  361.1295, encontrado 361.1295; **PF** descompone por encima de 200 °C **TLC** (AcOEt:EP:AcOH 60:40:3)  $R_f = 0.32$ .

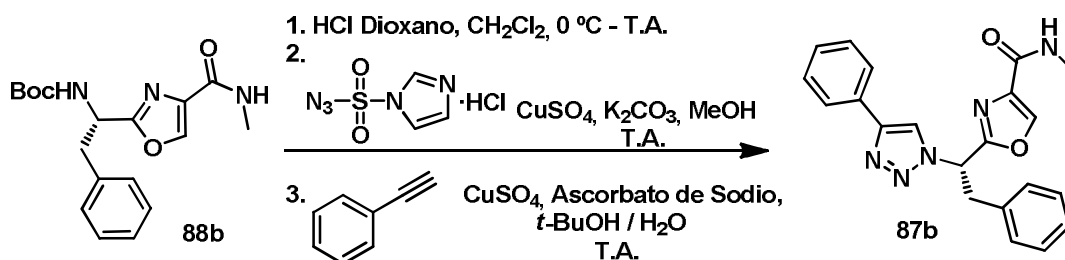
Compuesto **86b**



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el éster **74b** (33.1 mg, 0.09 mmol) en EtOH (5 mL) y se agregó  $K_2CO_3$  (48.9 mg, 0.35 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $NH_4Cl$  sat. (20 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **86b** (9.0 mg, 0.02 mmol, 26 %) como un sólido blanco:

**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.43-7.39 (m, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 7.25-7.21 (m, 3 H), 7.12-7.09 (m, 2 H), 6.16 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 7.4$  Hz), 4.40 (q, 2 H,  $J = 7.1$  Hz), 3.83 (dd, 1 H,  $J = 14.0, 7.4$  Hz), 3.78 (dd, 1 H,  $J = 14.0, 8.3$  Hz), 1.38 (t, 3 H,  $J = 7.1$  Hz) ppm;  **$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  160.6, 160.4, 148.1, 144.7, 134.5, 134.0, 130.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 127.6, 125.7, 119.0, 61.5, 59.5, 39.7, 14.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 3132, 3089, 3062, 2981, 2935, 1739, 1581, 1458, 1369, 1315, 1265, 1230, 1180, 1141, 1111, 1080, 1026, 975, 856, 829, 736, 698  $cm^{-1}$ ; **HRMS** ( $ES^+$ )  $m/z$  calcd  $C_{22}H_{20}N_4O_3Na$   $[M+Na]^+$  411.14276, encontrado 411.14010; **PF** 87.5 – 89.5 °C; **TLC** (AcOEt:EP 40:60)  $R_f = 0.39$ .

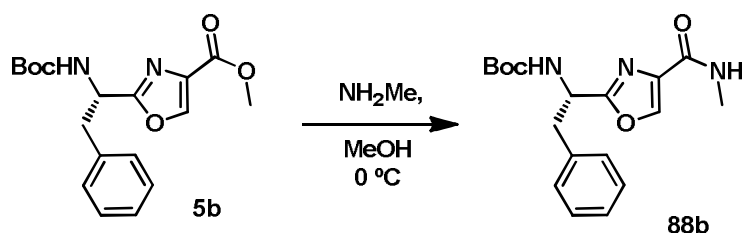
Compuesto **87b** (desde **88b**)



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió el oxazol **88b** (327.0 mg, 0.95 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (12 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C y se agregó el HCl en dioxano 4.0 M (3.55 mL, 14.20 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a vacío. El crudo anterior, se disolvió en MeOH (3.5 mL) y se agregó  $K_2CO_3$  (262.6 mg, 1.90 mmol) y  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (2.4 mg, 0.01 mmol). Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (238.1 mg, 1.14 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se dispersaron el crudo anterior y fenil acetileno (**73**) (0.10 mL, 0.95 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y  $H_2O$  (0.5 mL). Se agregó el  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (4.7 mg, 0.02 mmol) y luego el ascorbato de sodio (37.6 mg, 0.19 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (15 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 80:20) para obtener el producto **87b** (109.9 mg, 0.29 mmol, 31 %) como un sólido blanco:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (s, 1 H), 7.81-7.79 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.26-7.23 (m, 3 H), 7.08-7.06 (m, 2 H), 6.87 (d, 1 H, *J* = 4.5 Hz, NH), 6.11 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 3.76 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 2.98 (d, 3 H, *J* = 4.5 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.4, 159.3, 148.0, 141.7, 136.7, 134.4, 130.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.4, 127.7, 125.7, 119.0, 59.5, 39.8, 25.8 ppm; **IR** (NaCl, film) 3421, 3325, 3132, 3030, 2937, 1662, 1600, 1525, 1458, 1435, 1411, 1371, 1307, 1234, 1159, 1107, 952, 812, 759, 698 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 396.1431, encontrado 396.1419; **PF** 156.5 – 158.0 °C; **TLC** (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.18.

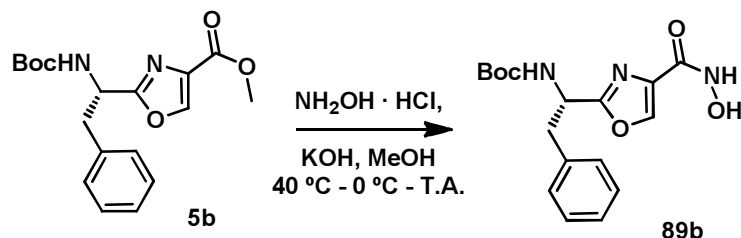
### Compuesto 88b



Se disolvió el éster **5b** (500.0 mg, 1.44 mmol) en MeOH (15 mL). Se disolvió NH<sub>2</sub>Me·HCl (1.00 g, 14.81 mmol) en H<sub>2</sub>O (3 mL) y se goteó sobre granallas de NaOH. El gas obtenido se hizo borbotear en la solución metanólica hasta saturación y luego se tapó la reacción agitando a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 50:50) para obtener el producto **88b** (433.8 mg, 1.26 mmol, 87 %) como un sólido blanco:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 1 H), 7.24-7.19 (m, 3 H), 7.02-6.99 (m, 2 H), 6.82 (br s, 1 H, NH), 5.13-5.07 (m, 2 H), 3.24-3.14 (m, 2 H), 2.94 (d, 3 H, *J* = 5.1 Hz), 1.41 (s, 9 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 160.9, 140.7, 136.0, 135.4, 129.2, 128.5, 127.0, 80.3, 50.0, 39.9, 28.2, 25.6 ppm; **IR** (NaCl, film) 3305, 3153, 3007, 2978, 2935, 1705, 1660, 1602, 1525, 1454, 1411, 1392, 1367, 1249, 1166, 1107, 1049, 1022, 956, 866, 812, 756, 700, 665 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 368.1581, encontrado 368.1584; **PF** 139.0 – 139.5 °C; **TLC** (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.35.

### Compuesto 89b

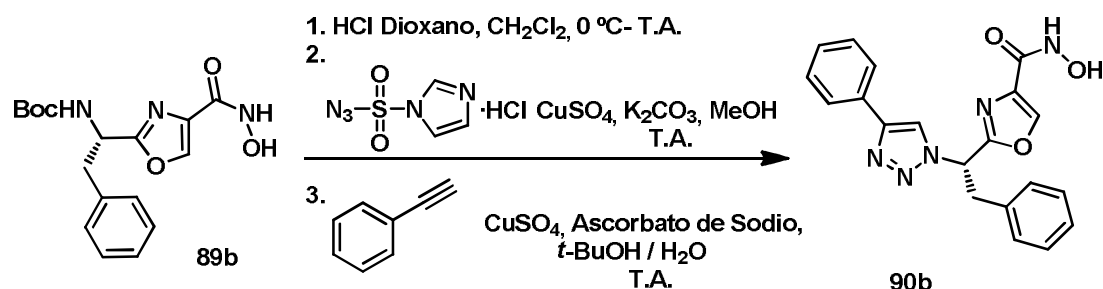


Se disolvió NH<sub>2</sub>OH·HCl (4.01 g, 57.7 mmol) en MeOH (40 mL) y se llevó a 40 °C. Se agregó KOH (3.24 g, 57.7 mmol) y se formó un precipitado blanco. Se dejó agitar por 10 minutos a esa temperatura, se enfrió a 0 °C y se agitó nuevamente por 10 minutos. La solución obtenida se filtró para eliminar los sólidos y se disolvió el éster **5b** (100.0 mg, 0.29 mmol) en la solución filtrada. Se agregó KOH (324.0 mg, 5.77 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró a presión reducida. Se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por

cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 80:20) para obtener el producto **89b** (76.3 mg, 0.22 mmol, 76 %) como un sólido blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.75 (bs, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.24-7.21 (m, 3 H), 7.01 (m, 2 H), 5.22-5.18 (m, 2 H), 3.18 (br s, 2 H), 1.40 (s, 9 H) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2, 158.6, 154.9, 141.6, 135.4, 133.3, 129.2, 128.6, 127.2, 80.5, 50.0, 39.8, 28.2 ppm; IR (NaCl, film) 3367, 3329, 3224, 3116, 2978, 2931, 1693, 1635, 1604, 1519, 1454, 1392, 1369, 1319, 1249, 1165, 1111, 1045, 991, 933, 867, 748, 702 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 370.13734, encontrado 370.13512; PF 163.5 – 165.0 °C; TLC (AcOEt:EP 60:40) R<sub>f</sub> = 0.14.

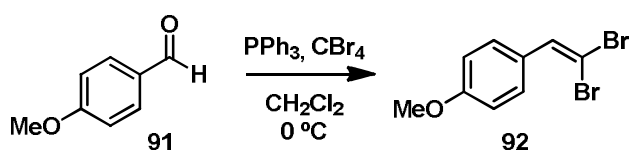
Compuesto **90b** (desde **89b**)



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el oxazol **89b** (80.0 mg, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Se llevó la mezcla a 0 °C y se agregó HCl en dioxano 4.0 M (1.70 mL, 6.90 mmol) y se dejó alcanzar T. A. Cuando por TLC se desprotegió totalmente el oxazol, se concentró la reacción a vacío. El crudo anterior, se disolvió en MeOH (2 mL) y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63.7 mg, 0.46 mmol) y CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.6 mg, 0.002 mmol). Sobre la solución se agregó imidazol sulfonil azida clorhidrato (**9**) (57.9 mg, 0.28 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se diluyó la reacción con HCl 5 % (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se dispersaron el crudo anterior y fenil acetileno (**73**) (0.02 mL, 0.23 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1.2 mg, 0.005 mmol) y luego ascorbato de sodio (9.1 mg, 0.05 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 70:30) para obtener el producto **90b** (35.0 mg, 0.09 mmol, 41 %) como un sólido blanco:

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.79 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 7.80 (d, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 7.69 (s, 1 H, OH), 7.57 (s, 1 H, NH), 7.43 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 7.33 (t, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 7.23-7.16 (m, 5 H), 6.44 (dd, 1 H, *J* = 9.8, 6.2 Hz), 3.84 (dd, 1 H, *J* = 14.1, 6.2 Hz), 3.74 (dd, 1 H, *J* = 14.1, 9.8 Hz) ppm; <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161.4, 159.7, 146.5, 143.0, 136.4, 135.4, 130.3, 129.1, 128.9, 128.4, 128.1, 127.0, 125.2, 121.1, 58.5, 37.8 ppm; IR (NaCl, film) 3444, 3282, 3113, 2924, 2854, 1662, 1627, 1604, 1566, 1454, 1435, 1404, 1361, 1323, 1269, 1234, 1180, 1114, 1076, 1037, 979, 941, 914, 852, 833, 763, 698 cm<sup>-1</sup>; PF 192.0 – 193.5 °C; TLC (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.10.

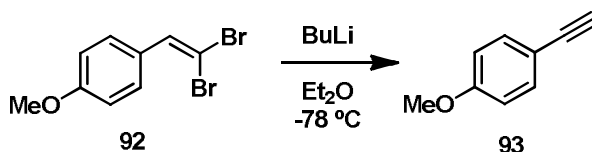
Compuesto **92**



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió anisaldehído (**91**) (200.0 mg, 1.47 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL), se disolvió  $PPh_3$  (1.54 g, 5.88 mmol) y se dejó agitar por 10 minutos. Se llevó la solución a  $0\text{ }^\circ C$  y se agregó  $CBr_4$  (974.3 mg, 2.94 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $NH_4Cl$  sat. (10 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 15 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener el compuesto **92** (294.7 mg, 1.01 mmol, 73 %) como un aceite incoloro:

**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz), 7.41 (s, 1 H), 6.89 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz), 3.82 (s, 3 H) ppm;  **$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.6, 136.3, 129.9, 127.8, 113.8, 87.3, 55.3 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 5:95)  $R_f = 0.49$ .

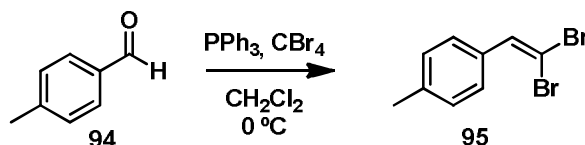
### Compuesto **93**



En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió la dibromo olefina **92** (294.7 mg, 1.01 mmol) en  $Et_2O$  (7.3 mL), se llevó la solución a  $-78\text{ }^\circ C$  y se goteó BuLi solución 1.6 M en hexano (1.26 mL, 2.02 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $NH_4Cl$  sat. (10 mL), se extrajo con  $Et_2O$  (3 x 15 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener el compuesto **93** (104.0 mg, 0.79 mmol, 75 %) como un aceite incoloro:

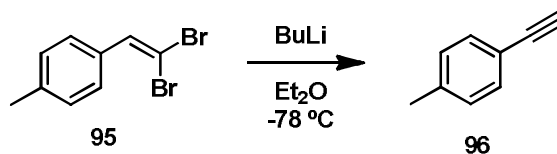
**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.43 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz), 6.84 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz), 3.81 (s, 3 H), 3.00 (s, 1 H), ppm;  **$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.9, 133.6, 114.1, 113.9, 83.6, 75.8, 55.3 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 5:95)  $R_f = 0.43$ .

### Compuesto **95**



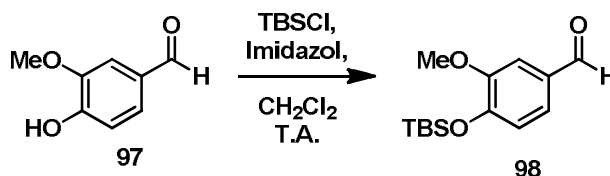
En un balón bajo atmósfera de  $N_2$ , se disolvió *p*-tolualdehído (**94**) (100.0 mg, 0.83 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL), se disolvió  $PPh_3$  (973.3 mg, 3.33 mmol) y se dejó agitar por 10 minutos. Se llevó la solución a  $0\text{ }^\circ C$  y se agregó  $CBr_4$  (552.1 mg, 1.66 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $NH_4Cl$  sat. (10 mL), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 15 mL), se secó ( $Na_2SO_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  (EP) para obtener el compuesto **95** (176.8 mg, 0.64 mmol, 77 %) como un aceite incoloro:

**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1 H), 7.44 (d, 2 H,  $J = 7.8$  Hz), 7.18 (d, 2 H,  $J = 7.8$  Hz), 2.35 (s, 3 H) ppm;  **$^{13}C$  RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  138.6, 136.8, 132.4, 129.1, 128.3, 88.6, 21.4 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 5:95)  $R_f = 0.56$ .

Compuesto **96**


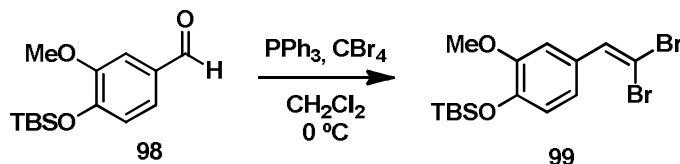
En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió la dibromo olefina **95** (150.0 mg, 0.54 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL), se llevó la solución a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se goteó BuLi solución 1.6 M en hexano (0.68 mL, 1.09 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (10 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (EP) para obtener el compuesto **96** (23.4 mg, 0.20 mmol, 37 %) como un aceite incoloro:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 7.13 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz), 3.03 (s, 1 H), 2.35 (s, 3 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9, 132.0, 129.0, 119.0, 83.8, 76.4, 21.5 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 5:95)  $R_f = 0.74$ .

 Compuesto **98**


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió vainillina (**97**) (500.0 mg, 3.29 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), se disolvió imidazol (246.1 mg, 3.61 mmol) y se agregó TBSCl (544.9 mg, 3.61 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó  $\text{HCl}$  5 % (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 10:90) para obtener el compuesto **98** (861.9 mg, 3.24 mmol, 98 %) como un aceite incoloro:

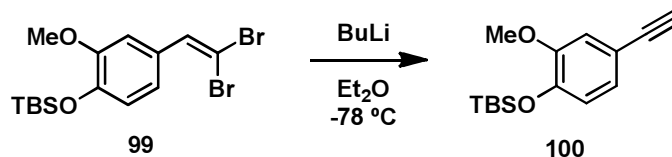
**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz), 7.22 (dd, 1 H,  $J = 8.0, 1.9$  Hz), 6.81 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 3.72 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191.0, 151.6, 151.3, 130.9, 126.2, 120.7, 110.0, 55.4, 25.6, 18.5, -4.6 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 30:70)  $R_f = 0.64$ .

 Compuesto **99**


En un balón bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se disolvió el aldehído **98** (712.0 mg, 2.67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), se disolvió  $\text{PPh}_3$  (2.80 g, 10.69 mmol) y se dejó agitar por 10 minutos. Se llevó la solución a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó  $\text{CBr}_4$  (1.77 g, 5.35 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se concentró la reacción a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 5:95) para obtener el compuesto **99** (440.2 mg, 1.04 mmol, 39 %) como un aceite incoloro:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.01 (dd, 1 H, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 6.82 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 3.81 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.16 (s, 6 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.6, 145.6, 136.6, 128.7, 121.9, 120.6, 112.0, 87.1, 55.5, 25.7, 18.4, -4.6 ppm; **TLC** (EP) R<sub>f</sub> = 0.36.

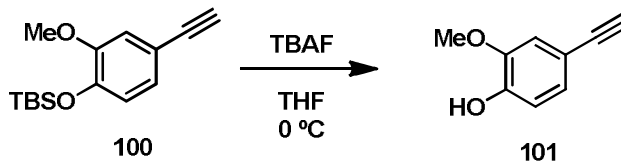
#### Compuesto 100



En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió la dibromo olefina **99** (345.0 mg, 0.82 mmol) en Et<sub>2</sub>O (8 mL), se llevó la solución a -78 °C y se goteó BuLi solución 1.6 M en hexano (1.00 mL, 1.63 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (EP) para obtener el compuesto **100** (144.8 mg, 0.55 mmol, 70 %) como un aceite incoloro:

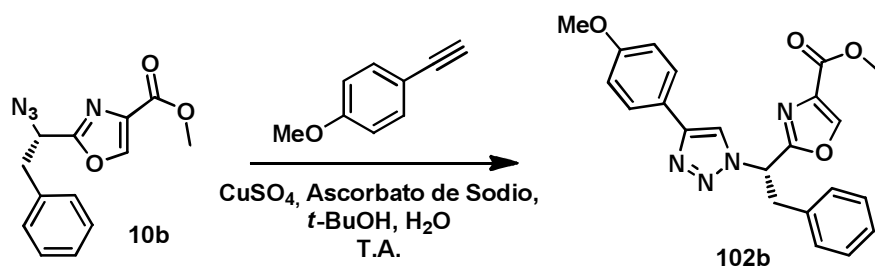
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.00 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 1.9 Hz), 6.97 (d, 1 H, *J* = 1.9), 6.78 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 3.80 (s, 3 H), 2.99 (s, 1 H), 0.99 (s, 9 H), 0.15 (s, 6 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.6, 146.2, 125.4, 120.9, 115.6, 115.0, 83.9, 75.6, 55.4, 25.6, 18.4, -4.7 ppm; **TLC** (EP) R<sub>f</sub> = 0.36.

#### Compuesto 101



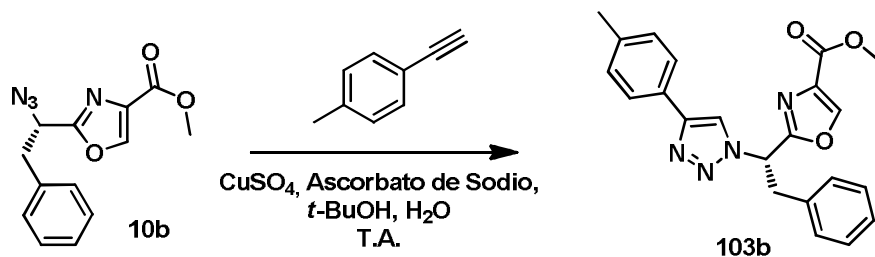
En un balón bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió el alcohol sililado **100** (120.8 mg, 0.46 mmol) en THF (10 mL), se llevó la solución a 0 °C y se goteó TBAF solución 1 M en THF (0.55 mL, 0.55 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL), se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 10:90) para obtener el compuesto **101** (33.1 mg, 0.22 mmol, 49 %) como un aceite amarillento:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06 (dd, 1 H, *J* = 8.2, 1.8 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 6.85 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 5.76 (s, 1 H, OH), 3.89 (s, 3 H), 2.98 (s, 1 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.6, 146.1, 126.1, 114.5, 114.2, 113.6, 83.9, 75.2, 55.9 ppm; **TLC** (AcOEt:EP 5:95) R<sub>f</sub> = 0.24.

Compuesto **102b**


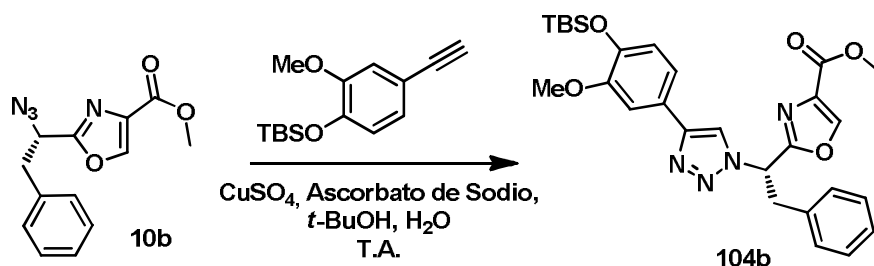
Se dispersaron la azida **10b** (25.0 mg, 0.09 mmol) y el etinilo **93** (12.1 mg, 0.09 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó el CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.5 mg, 0.002 mmol) y luego el ascorbato de sodio (3.6 mg, 0.02 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 50:50) para obtener el producto **102b** (26.1 mg, 0.06 mmol, 70 %) como un sólido amarillo pálido:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.9 Hz), 7.24-7.21 (m, 3 H), 7.10 (m, 2 H), 6.94 (d, 2 H, *J* = 8.9 Hz), 6.13 (dd, 1 H, *J* = 8.2, 7.7 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.83 (dd, 1 H, *J* = 13.9, 7.7 Hz), 3.77 (dd, 1 H, *J* = 13.9, 8.2 Hz) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.0, 160.5, 159.7, 148.0, 144.8, 134.5, 133.7, 129.0, 128.9, 127.6, 122.8, 118.1, 114.2, 59.4, 55.3, 52.4, 39.7 ppm; **IR** (NaCl, film) 3136, 2951, 1743, 1620, 1562, 1496, 1438, 1338, 1319, 1249, 1176, 1141, 1111, 1076, 1029, 999, 837, 802, 702 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 405.15573, encontrado 405.15611; **PF** 130.5 – 131.5 °C; **TLC** (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.25.

 Compuesto **103b**


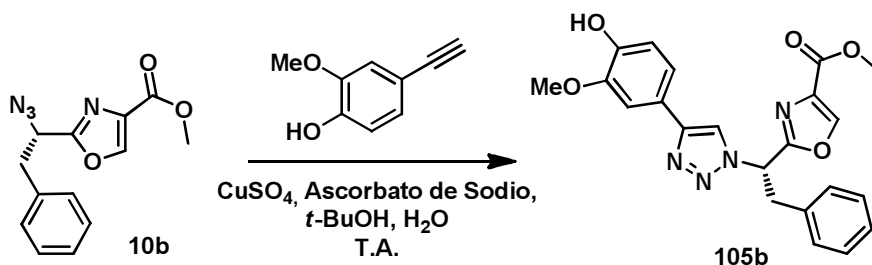
Se dispersaron la azida **10b** (46.8 mg, 0.17 mmol) y el etinilo **96** (20.0 mg, 0.17 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Se agregó el CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.9 mg, 0.003 mmol) y luego el ascorbato de sodio (6.8 mg, 0.03 mmol) a T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **103b** (48.0 mg, 0.12 mmol, 72 %) como un sólido amarillo pálido:

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.67 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.25-7.20 (m, 5 H), 7.10-7.08 (m, 2 H), 6.14 (dd, 1 H, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.85-3.74 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H) ppm; **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.0, 160.5, 148.2, 144.8, 138.2, 134.5, 133.7, 129.5, 128.9, 127.6, 127.3, 125.6, 118.6, 59.4, 52.4, 39.7, 21.2 ppm; **IR** (NaCl, film) 3143, 3032, 2951, 1743, 1581, 1496, 1438, 1342, 1323, 1265, 1230, 1199, 1141, 1111, 1076, 1041, 999, 975, 937, 860, 802, 736, 702, 663 cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ES<sup>+</sup>) *m/z* calcd C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 389.16082, encontrado 389.16202; **PF** 135.0 – 136.5 °C; **TLC** (AcOEt:EP 50:50) R<sub>f</sub> = 0.47.

Compuesto **104b**

Se dispersaron la azida **10b** (25.0 mg, 0.09 mmol) y el etinilo **100** (24.1 mg, 0.09 mmol) en  $t\text{-BuOH}$  (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mg, 0.002 mmol) y luego ascorbato de sodio (3.6 mg, 0.02 mmol) T.A. Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 40:60) para obtener el producto **104b** (39.7 mg, 0.07 mmol, 81 %) como un aceite amarillo pálido:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz), 7.25-7.20 (m, 3 H), 7.15-7.10 (m, 3 H), 6.86 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 6.14 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 7.6$  Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.83 (dd, 1 H,  $J = 14.1, 7.6$  Hz), 3.77 (dd, 1 H,  $J = 14.1, 8.4$  Hz), 1.00 (s, 9 H), 0.16 (s, 6 H) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 160.6, 151.3, 148.3, 145.4, 144.8, 134.5, 133.8, 129.0, 128.9, 127.6, 123.9, 121.2, 118.3, 118.2, 109.6, 59.4, 55.5, 52.4, 39.7, 25.7, 18.5, -4.7 ppm; **IR** (NaCl, film) 3136, 2954, 2931, 2897, 2858, 1743, 1581, 1558, 1504, 1438, 1342, 1315, 1276, 1257, 1234, 1138, 1111, 1076, 1033, 1002, 918, 848, 802, 783, 740, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  557.21907, encontrado 557.21683; **TLC** (AcOEt:EP 50:50)  $R_f = 0.55$ .

Compuesto **105b**

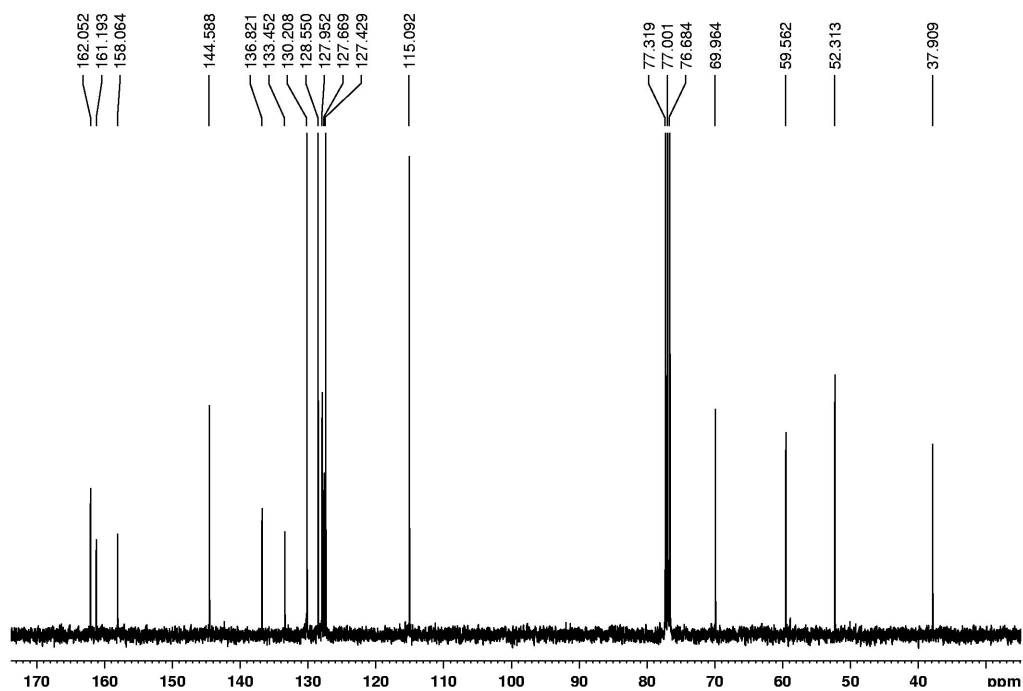
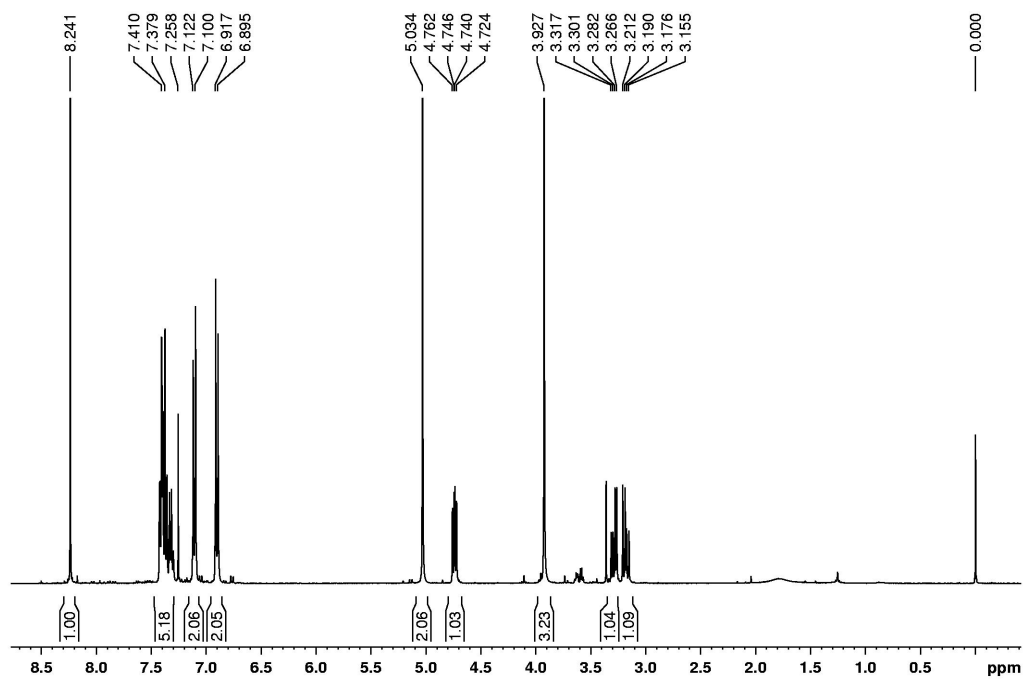
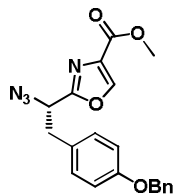
Se dispersaron la azida **10b** (25.0 mg, 0.09 mmol) y el etinilo **101** (13.6 mg, 0.09 mmol) en  $t\text{-BuOH}$  (0.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL). Se agregó  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mg, 0.002 mmol) y luego ascorbato de sodio (3.6 mg, 0.02 mmol). Cuando se verificó desaparición del sustrato por TLC, se agregó salmuera (10 mL), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtró y concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  (AcOEt:EP 60:40) para obtener el producto **105b** (22.5 mg, 0.05 mmol, 59 %) como un sólido ocre:

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz), 7.24-7.21 (m, 3 H), 7.16 (dd, 1 H,  $J = 8.2, 1.9$  Hz), 7.11-7.09 (m, 2 H), 6.93 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz), 6.14 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 7.6$  Hz), 5.75 (s, 1 H, OH), 3.95 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.83 (dd, 1 H,  $J = 14.0, 7.6$  Hz), 3.77 (dd, 1 H,  $J = 14.0, 8.3$  Hz) ppm;  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 160.5, 148.2, 146.9, 146.0, 144.8, 134.5, 133.8, 128.9, 128.8, 127.6, 122.5, 118.9, 118.2, 114.6, 108.3, 59.4, 56.1, 52.4, 39.7 ppm; **IR** (NaCl, film) 3143, 2954, 1743, 1581, 1508, 1438, 1319, 1269, 1234, 1203, 1141, 1114, 1080, 1033, 999, 871, 806, 786, 736, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  calcd  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.15065, encontrado 421.14807; **PF** 140.5 – 141.5  $^\circ\text{C}$ ; **TLC** (AcOEt:EP 50:50)  $R_f = 0.36$ .

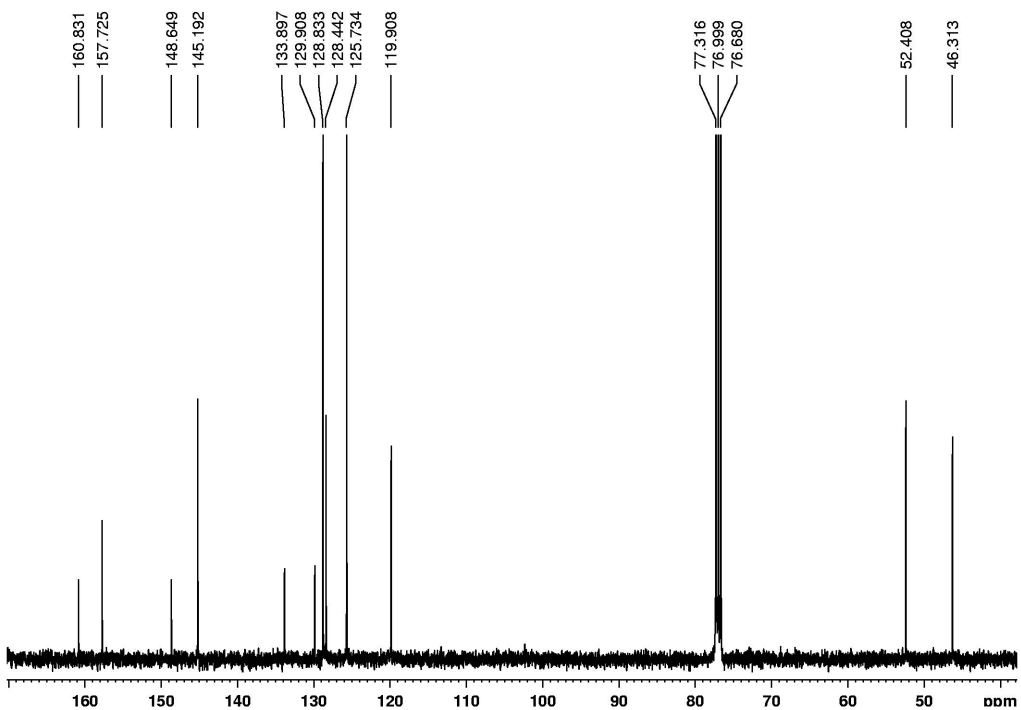
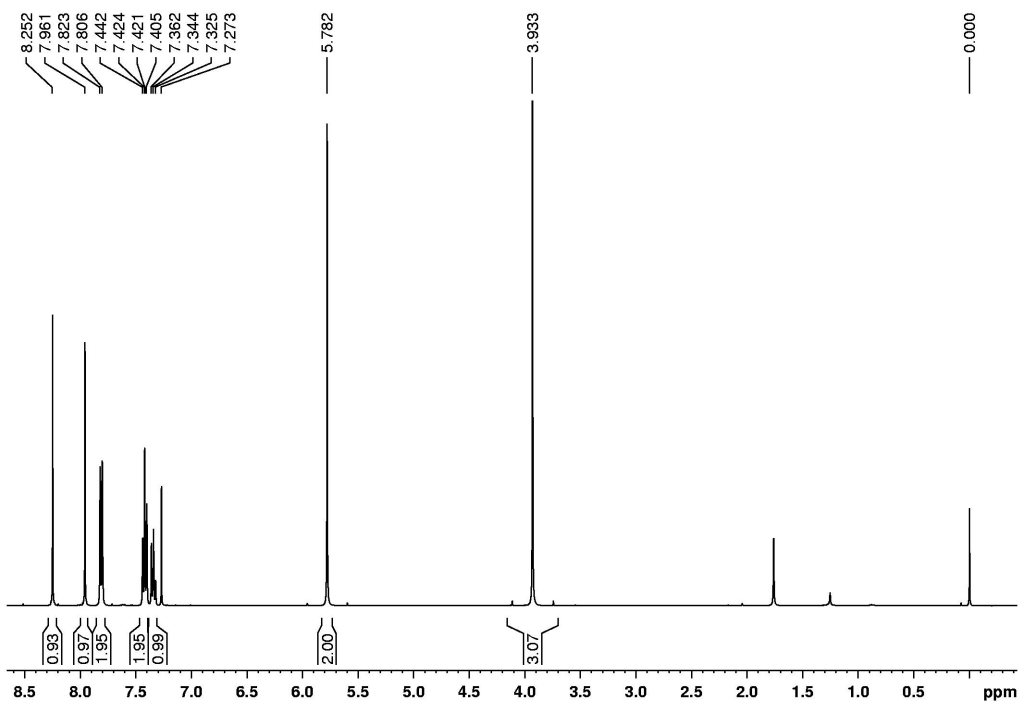
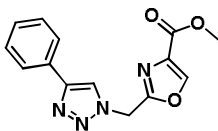


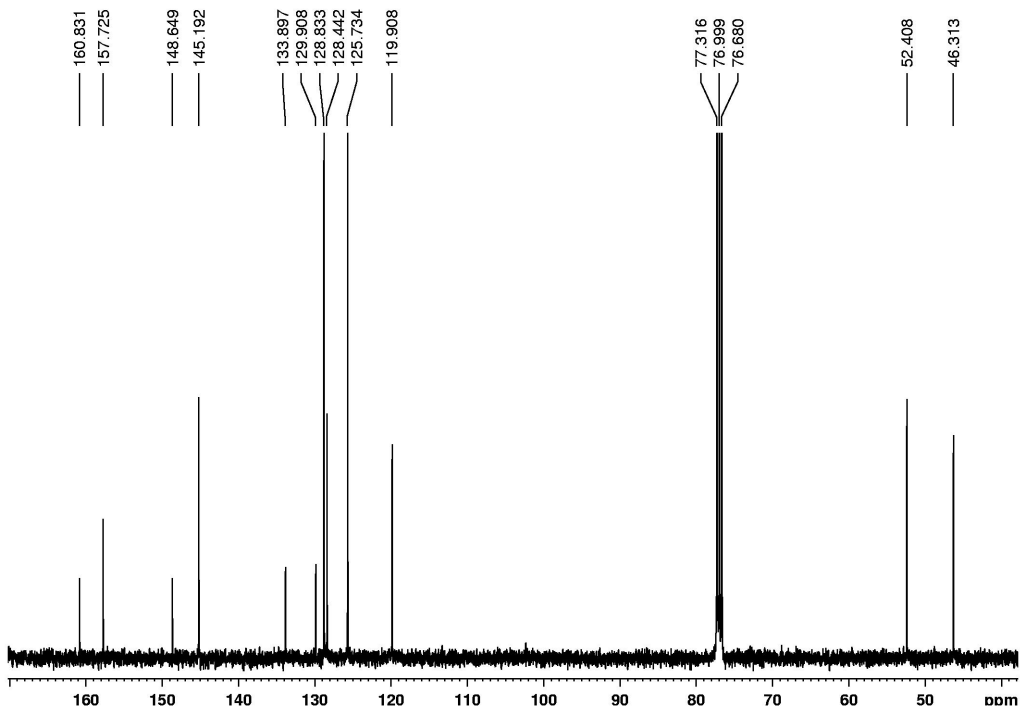
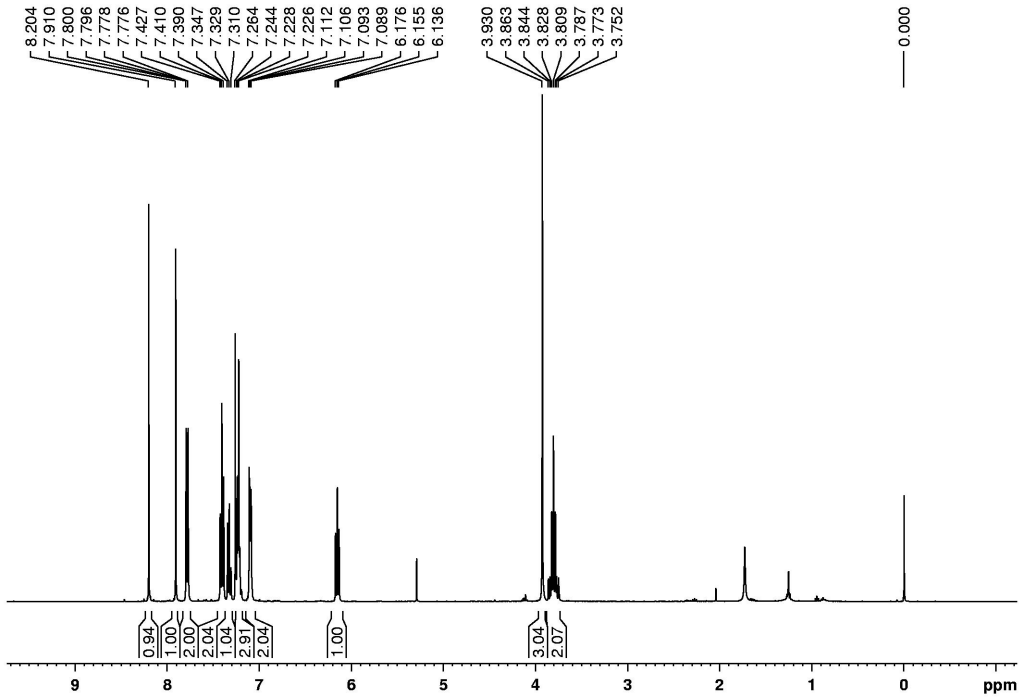
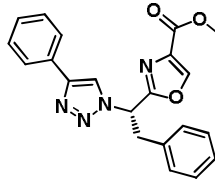
## 5.2 Apéndice de espectros.

## Compuesto 10d

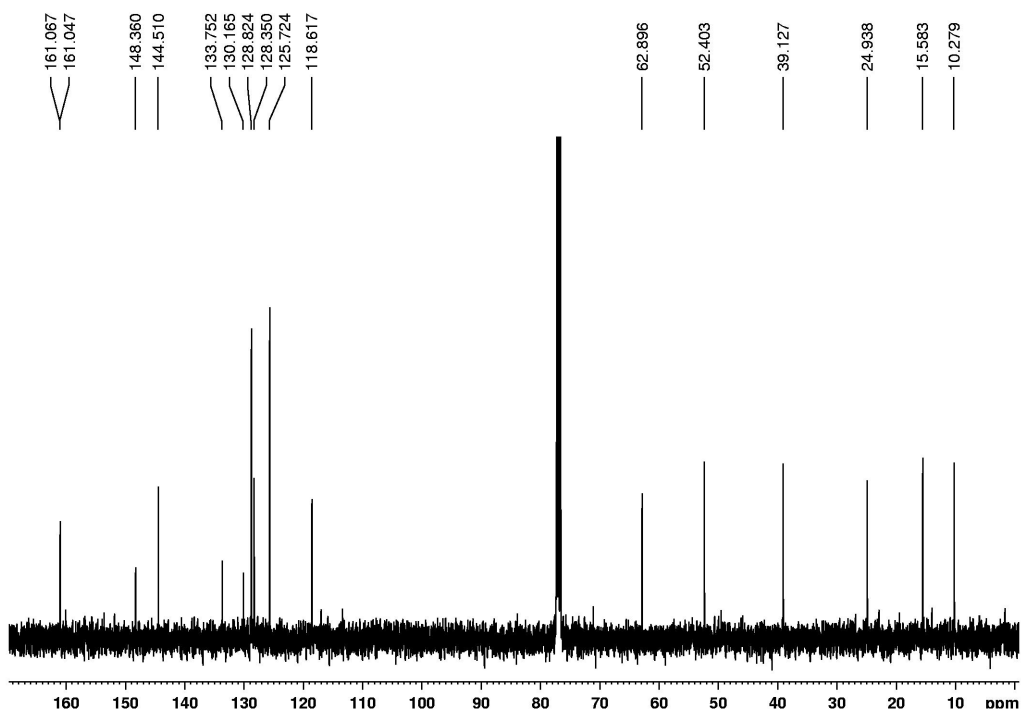
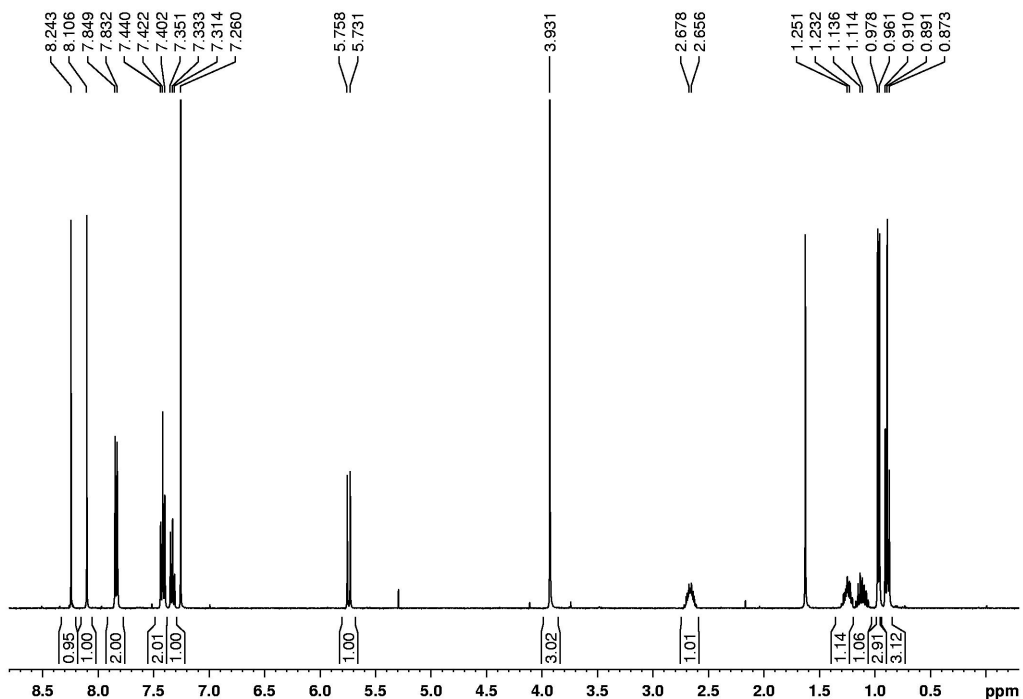
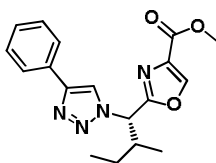


Compuesto 74a

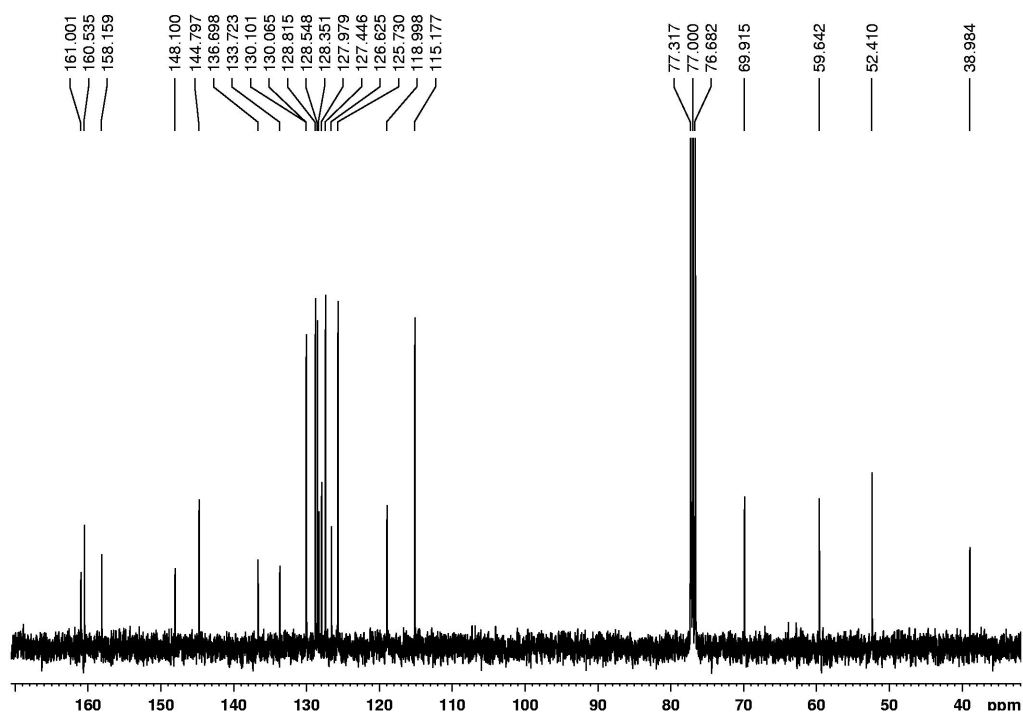
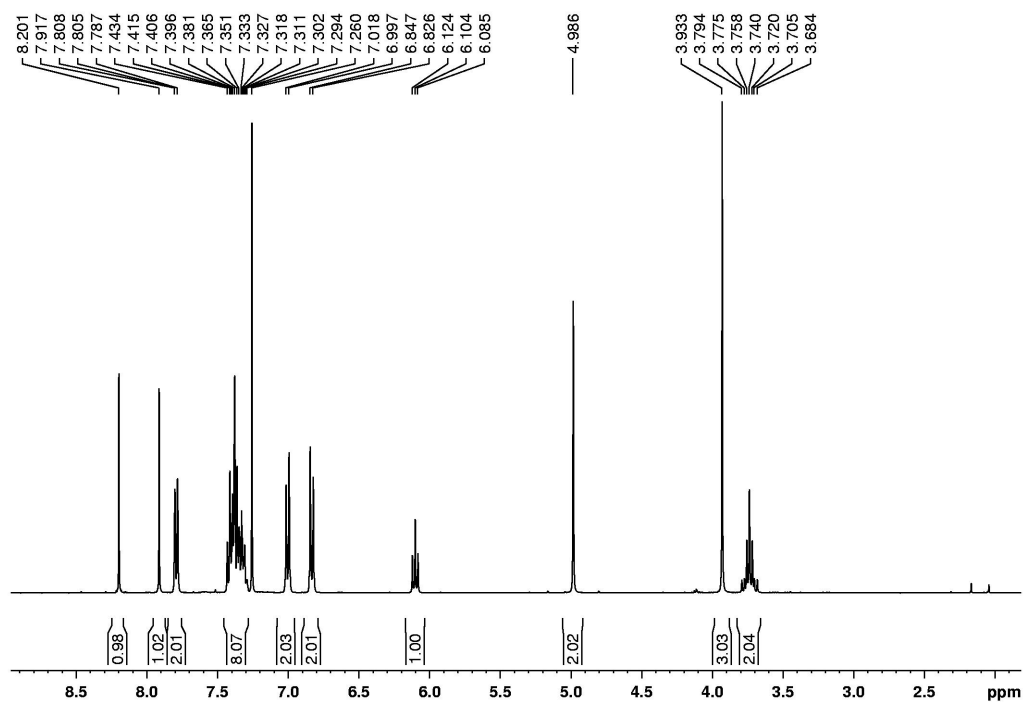
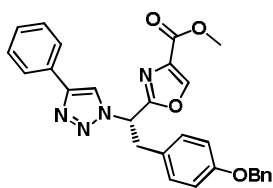


Compuesto **74b**

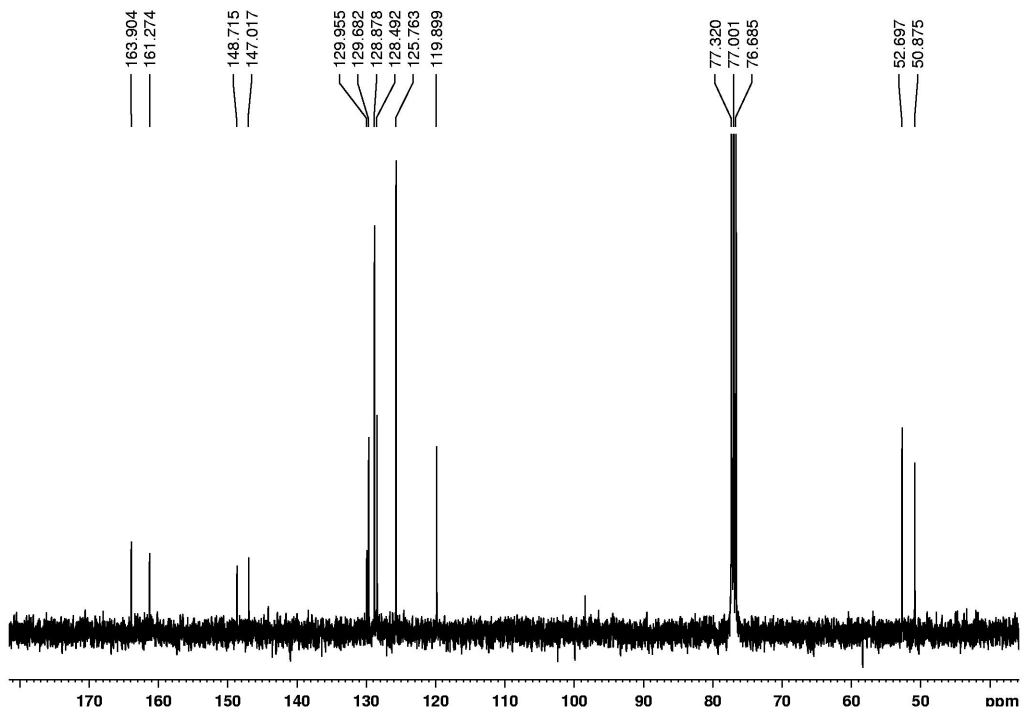
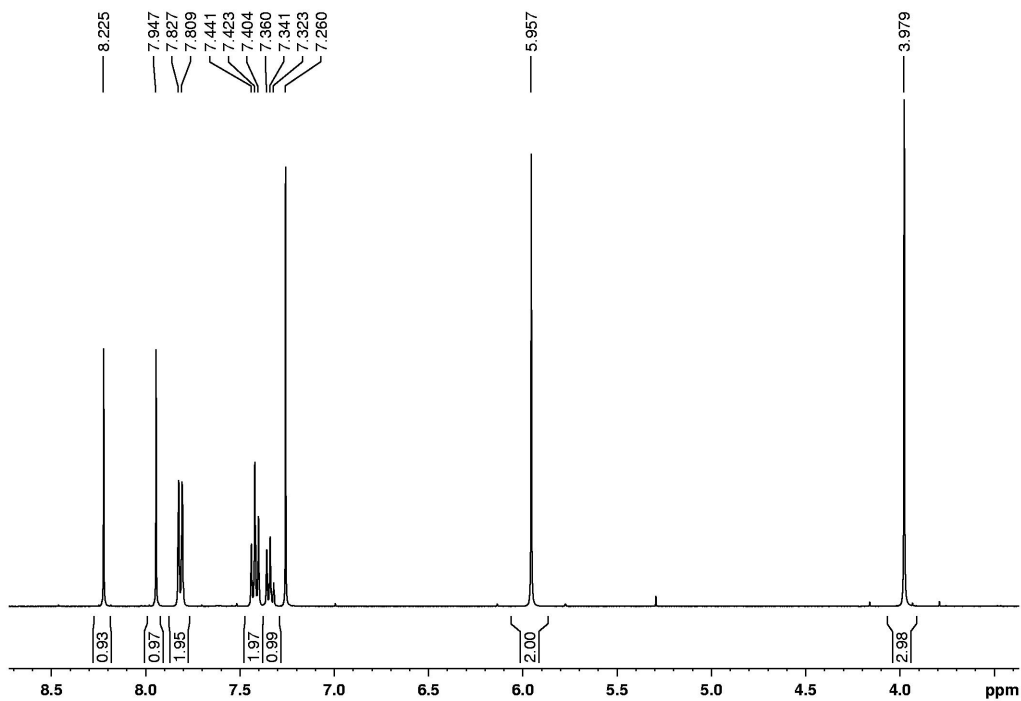
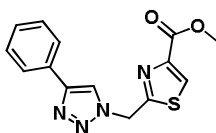
Compuesto **74c**

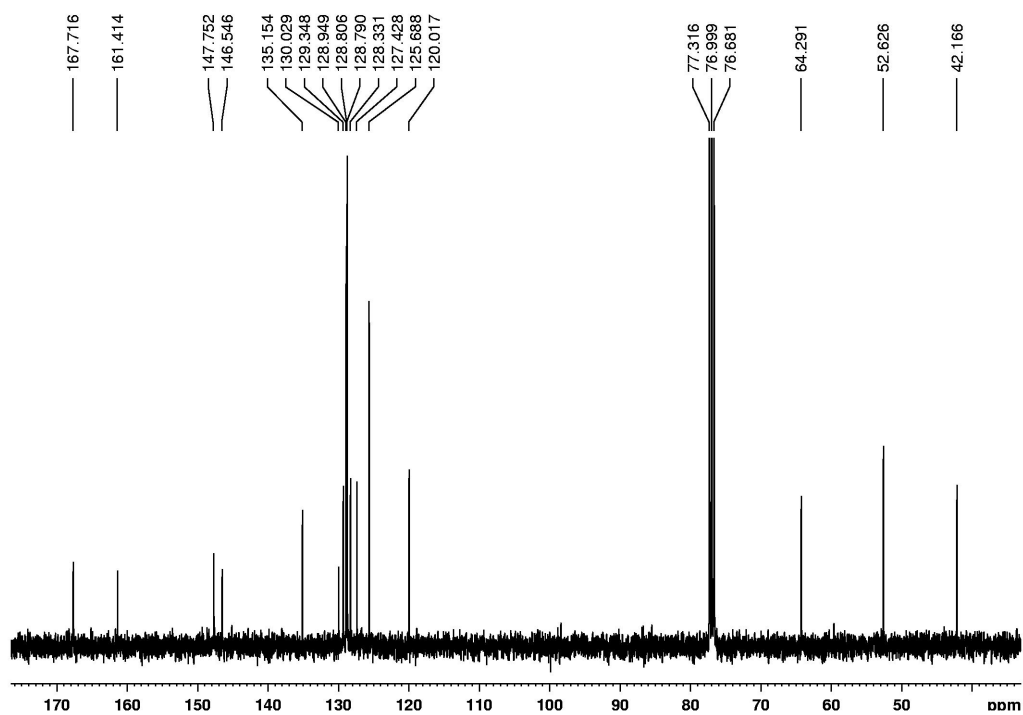
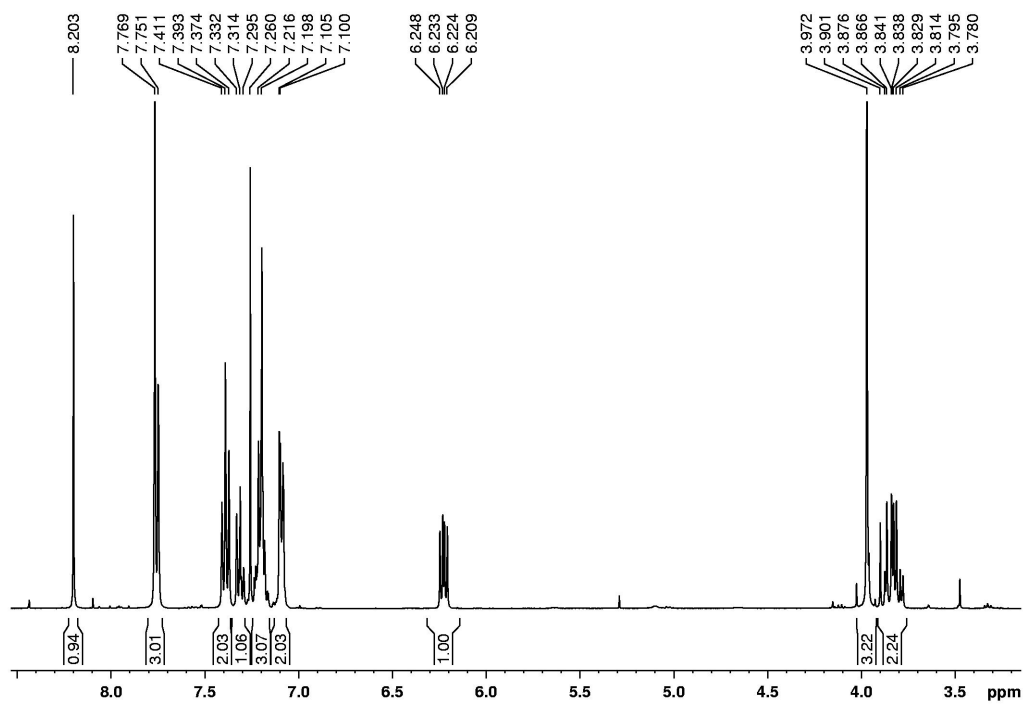
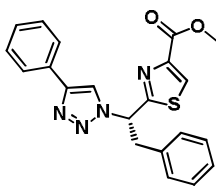


## Compuesto 74d

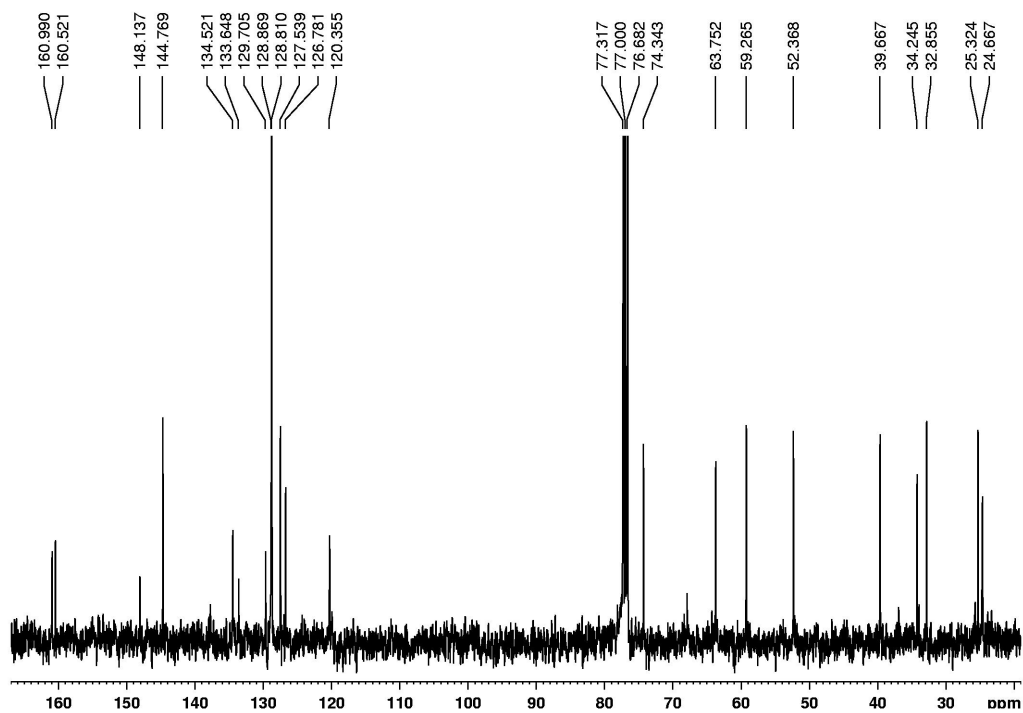
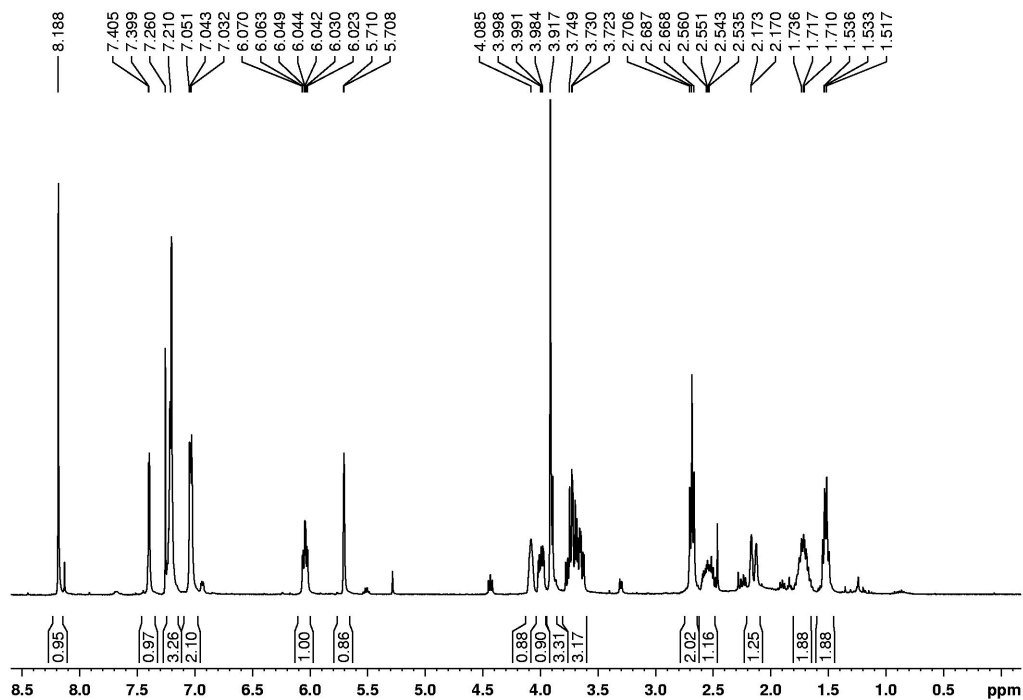
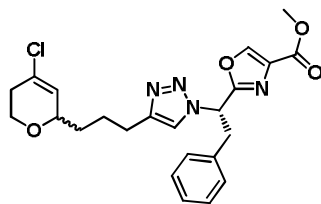


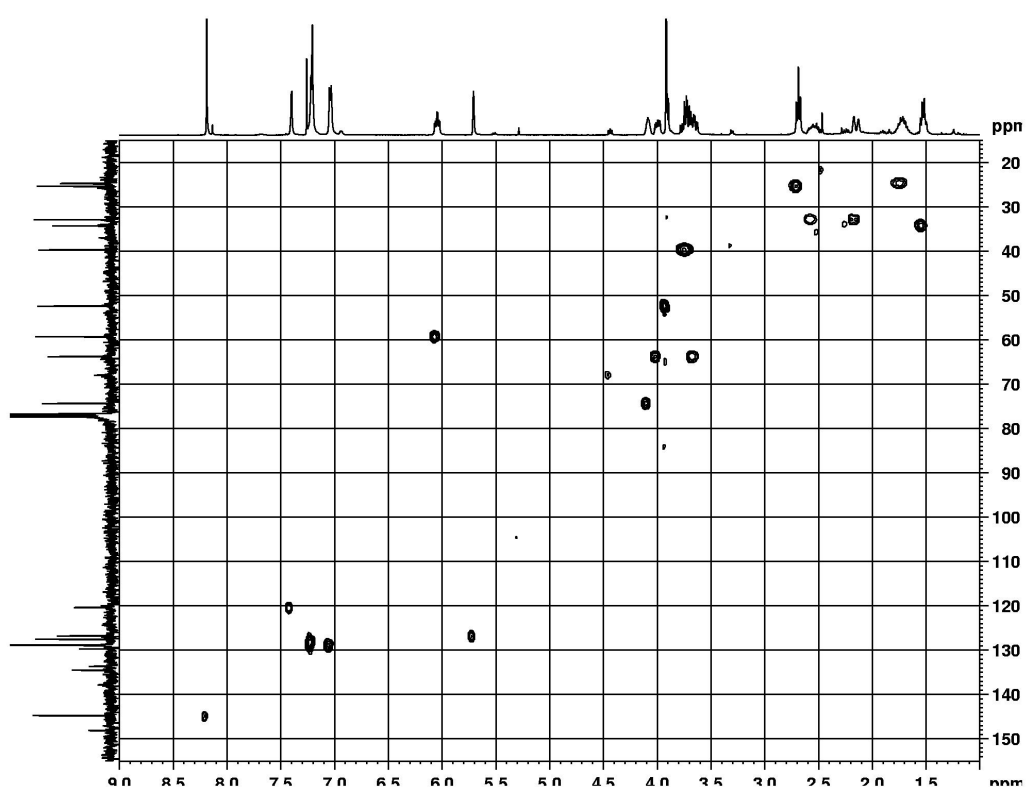
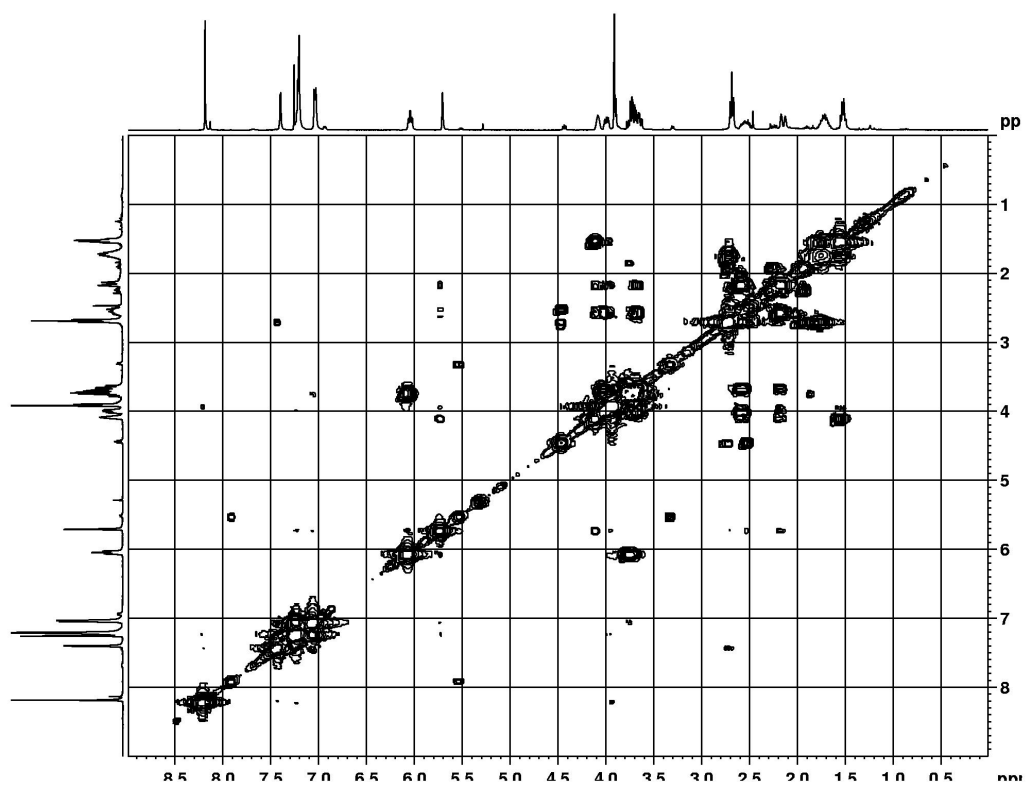
Compuesto 75a



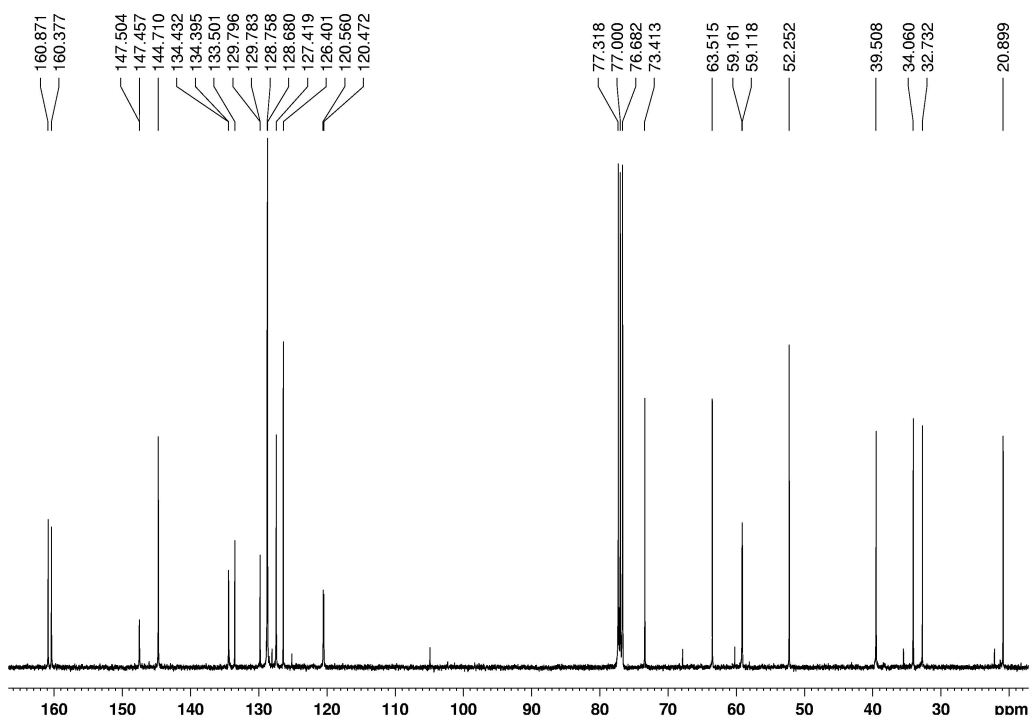
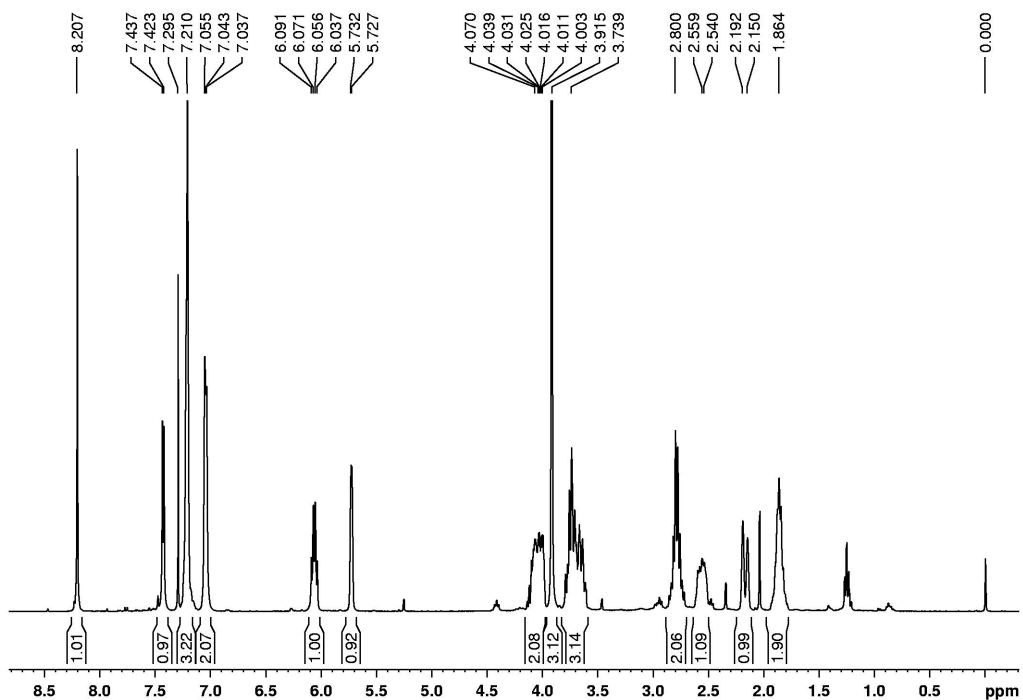
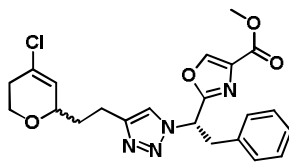
Compuesto **75b**

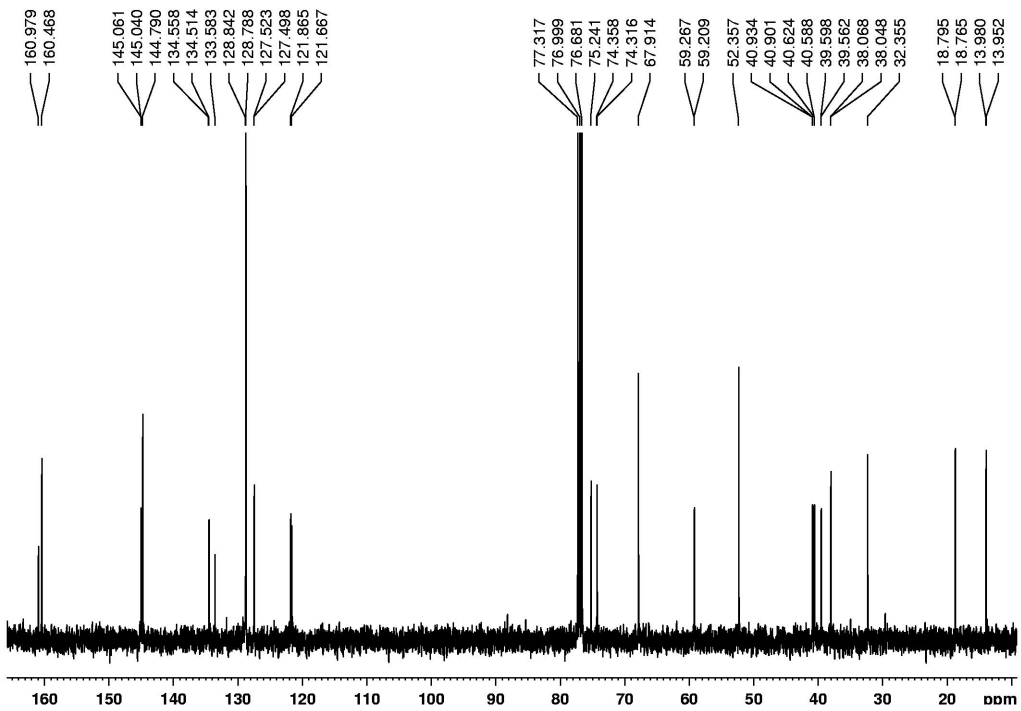
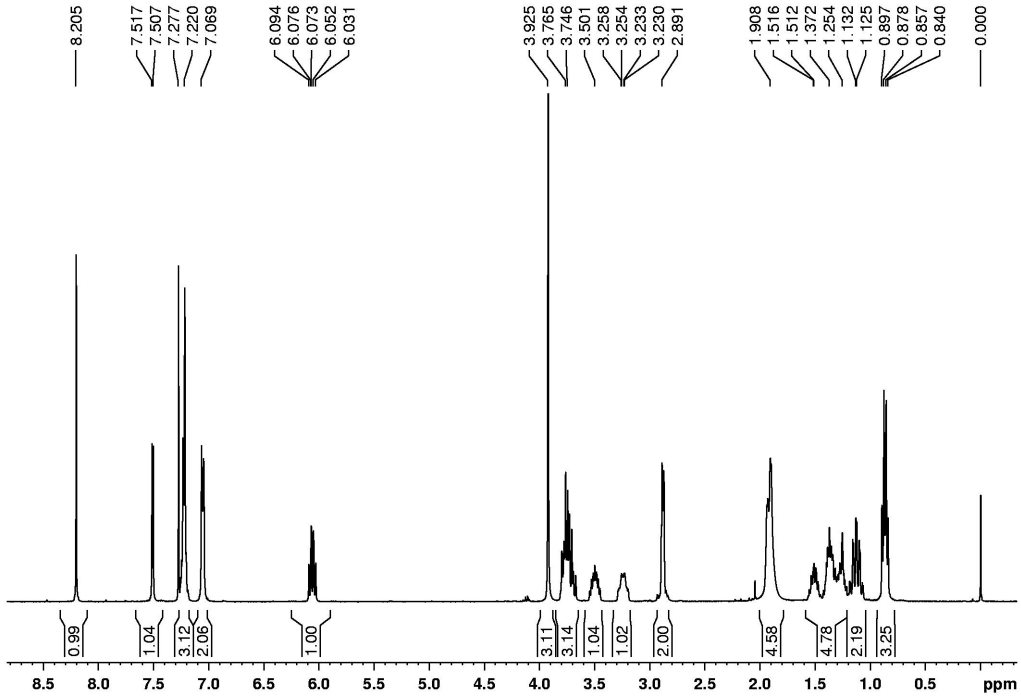
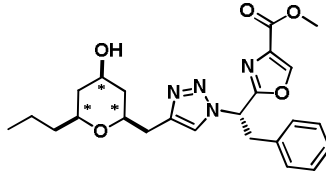
Compuesto **76b**



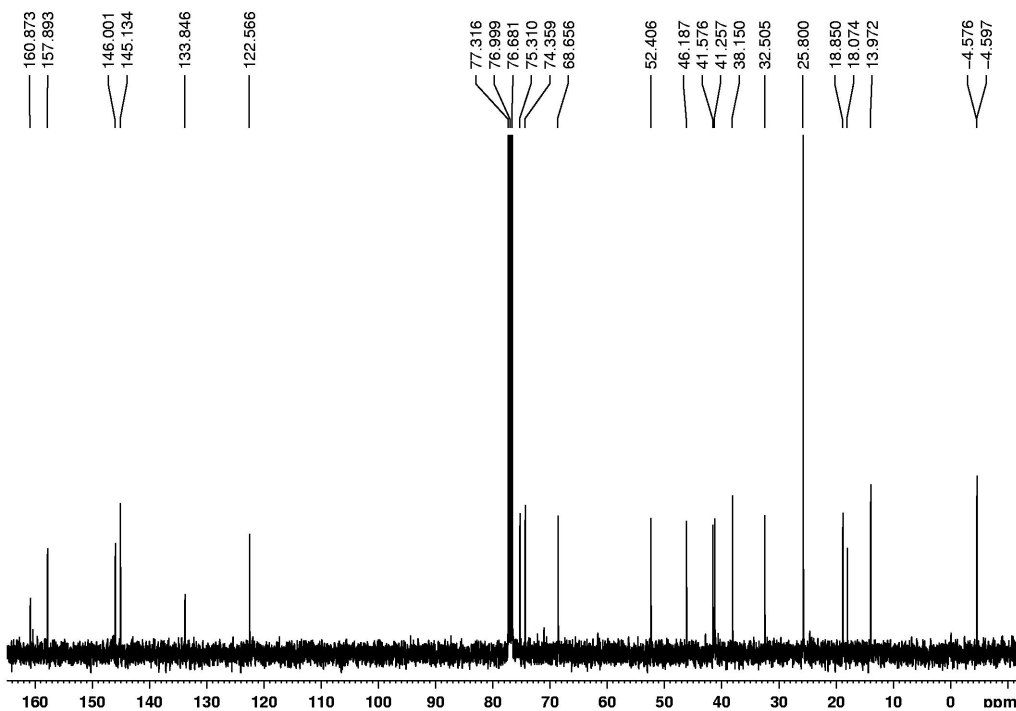
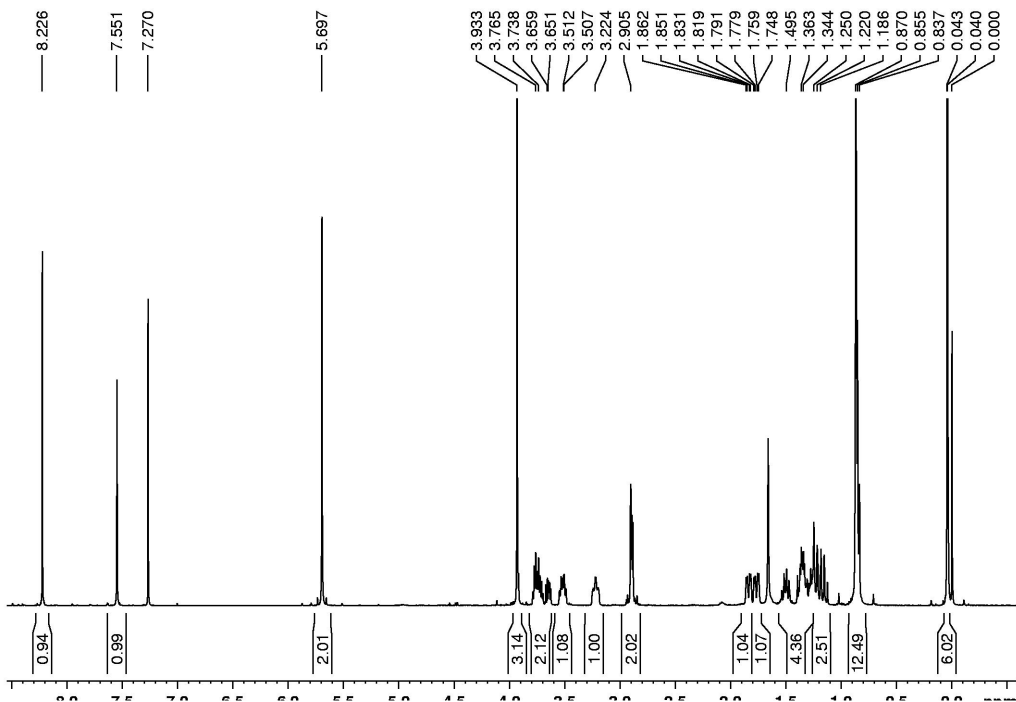
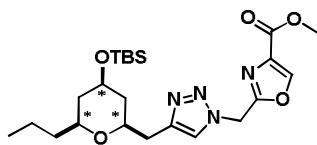
Compuesto **76b** cont.

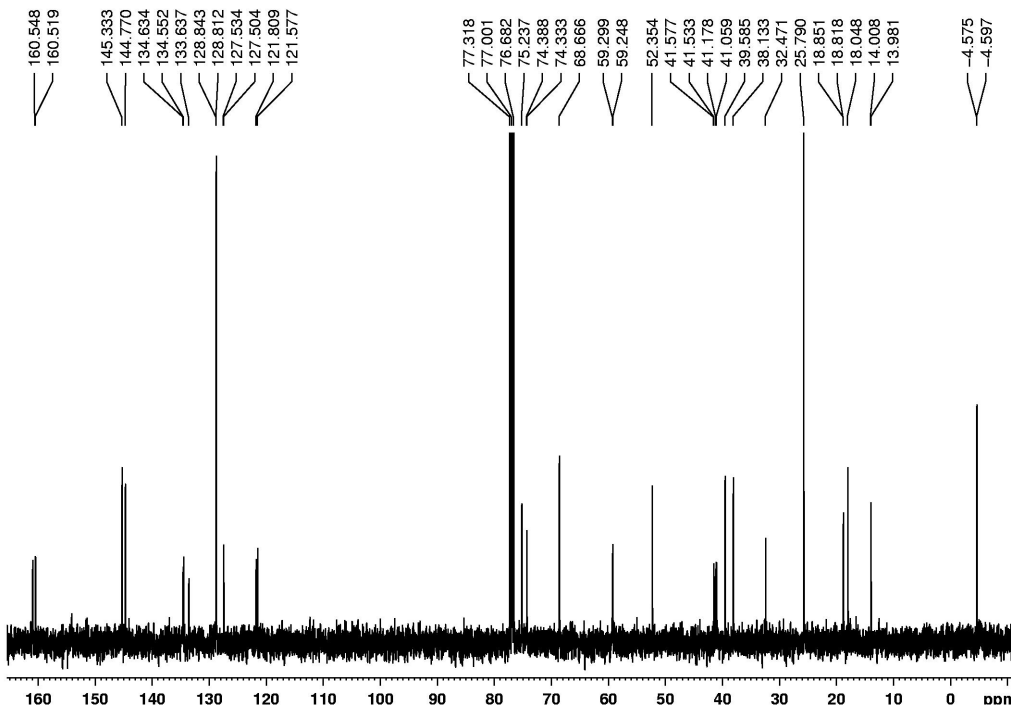
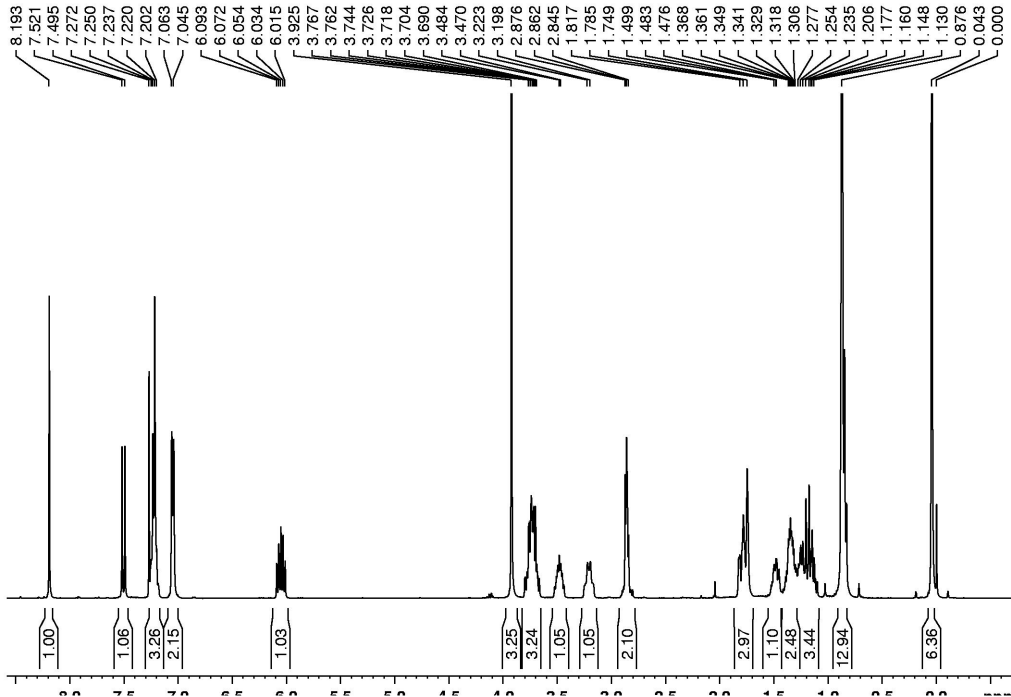
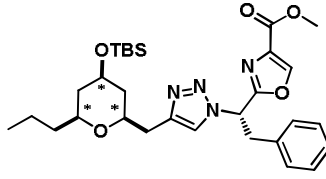
Compuesto **78b**



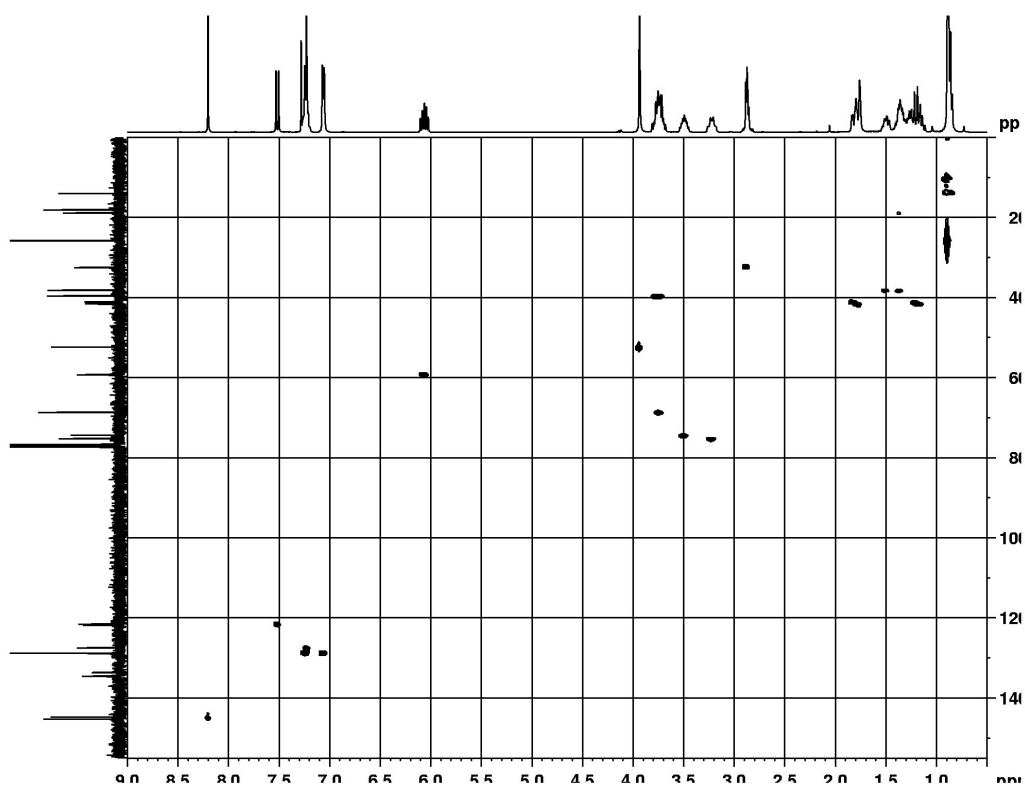
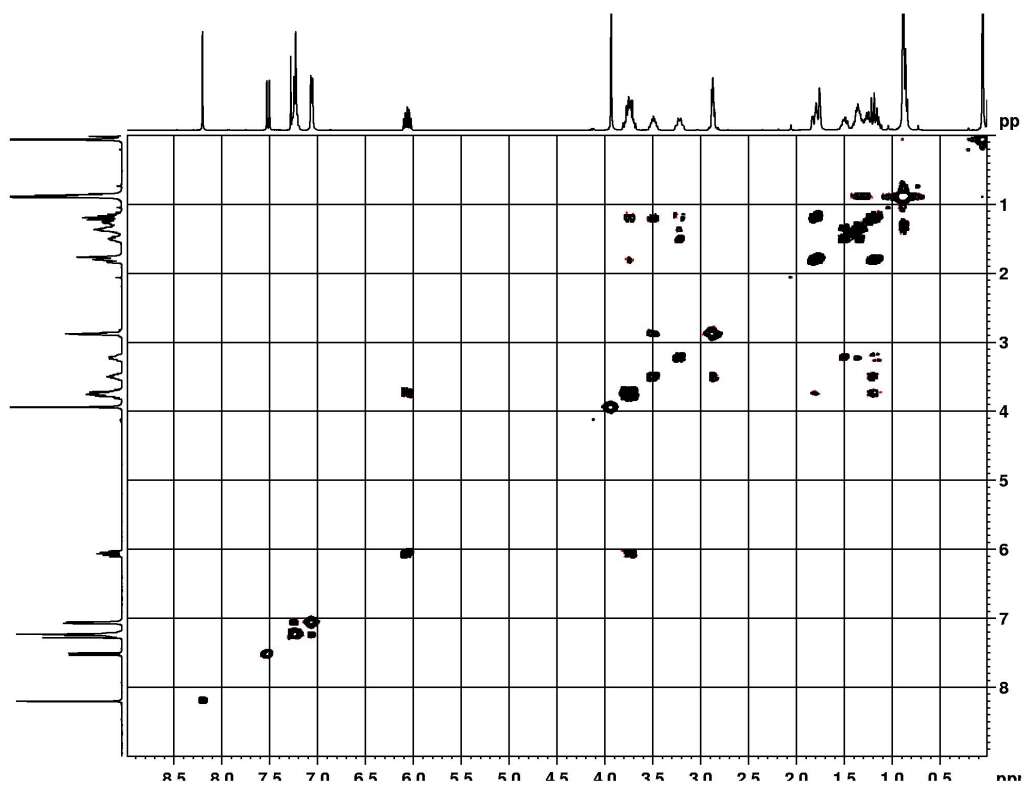
Compuesto **79b**

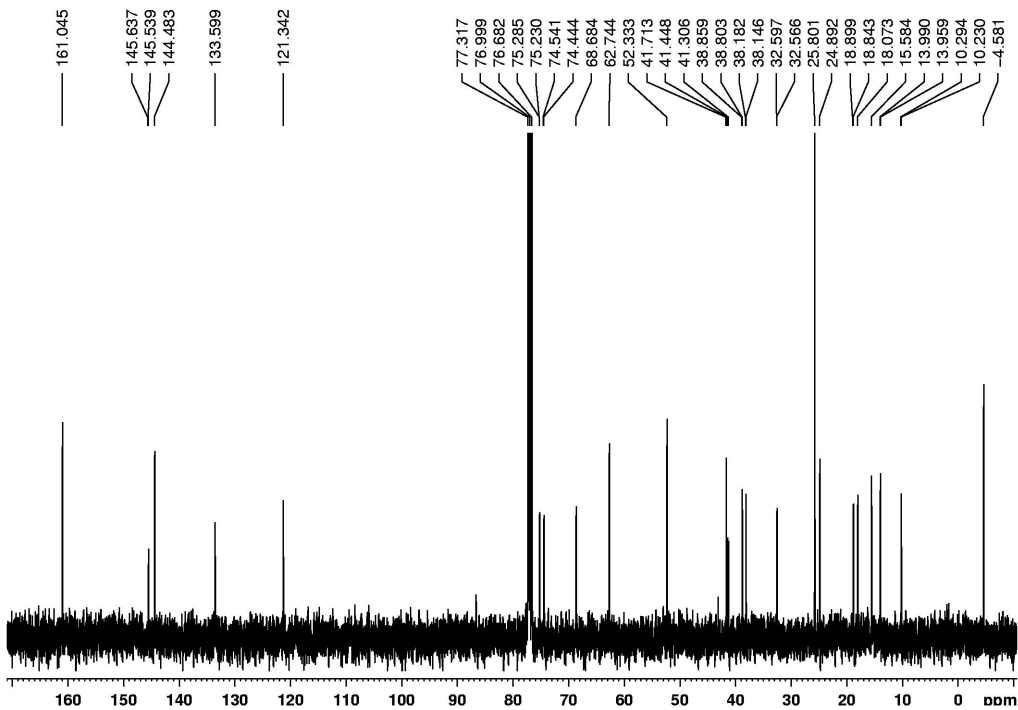
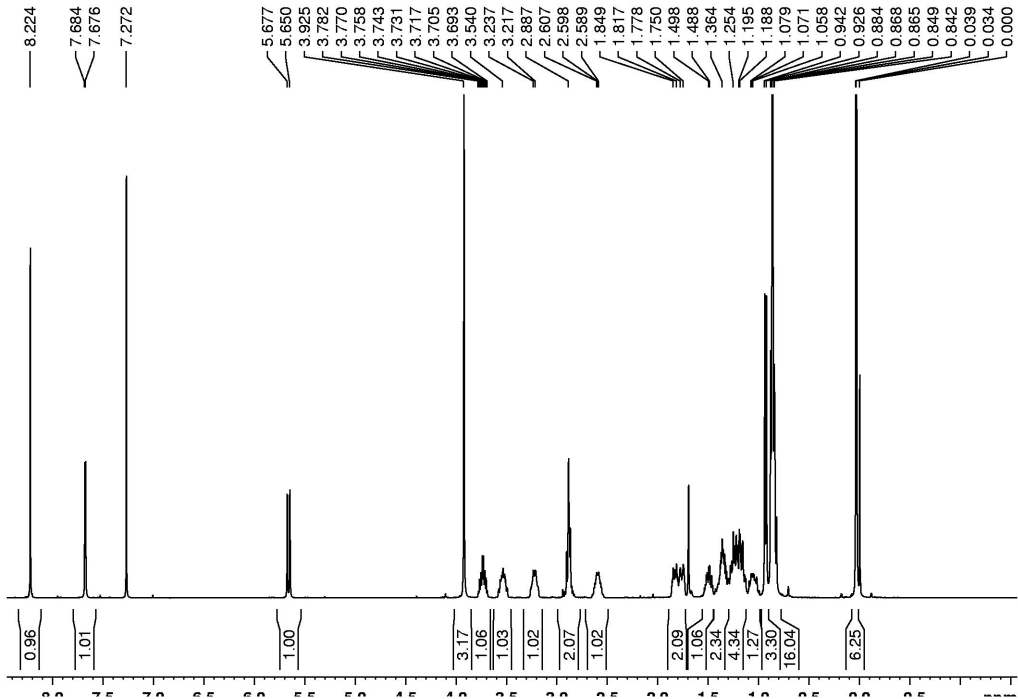
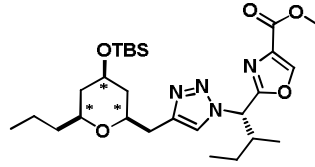
Compuesto **80a**



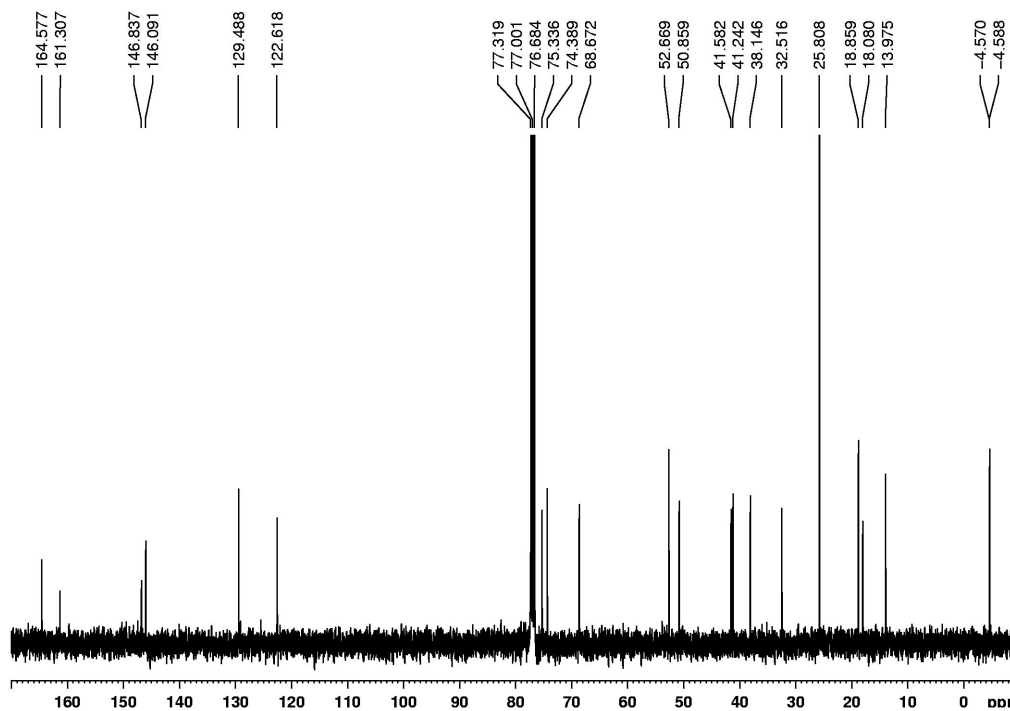
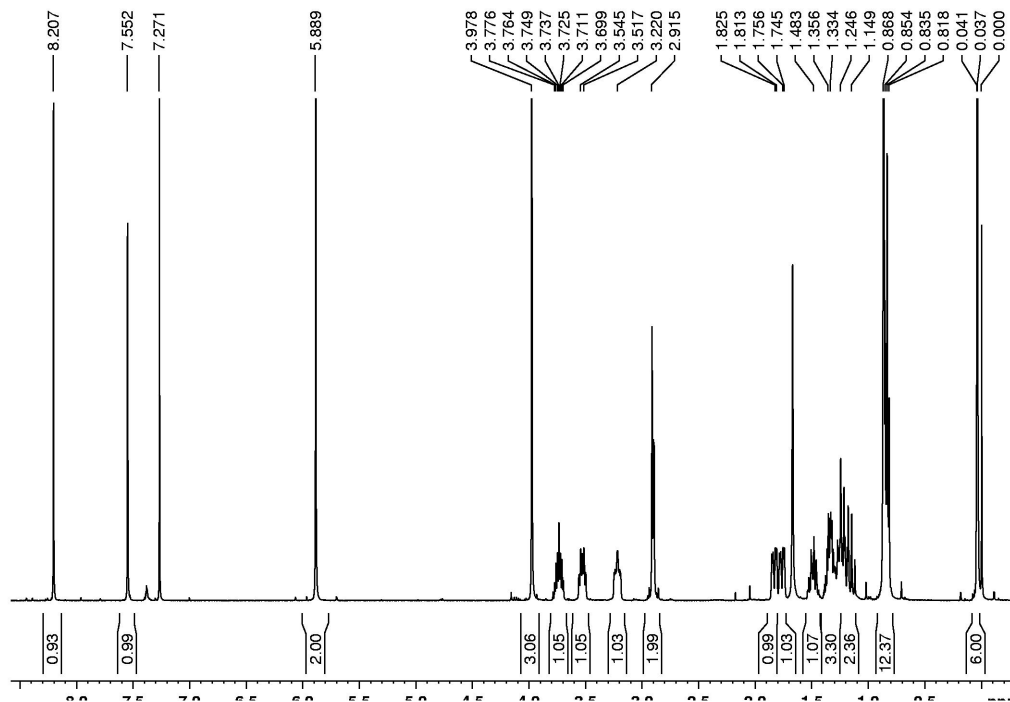
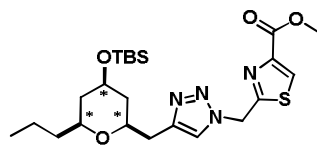
Compuesto **80b**

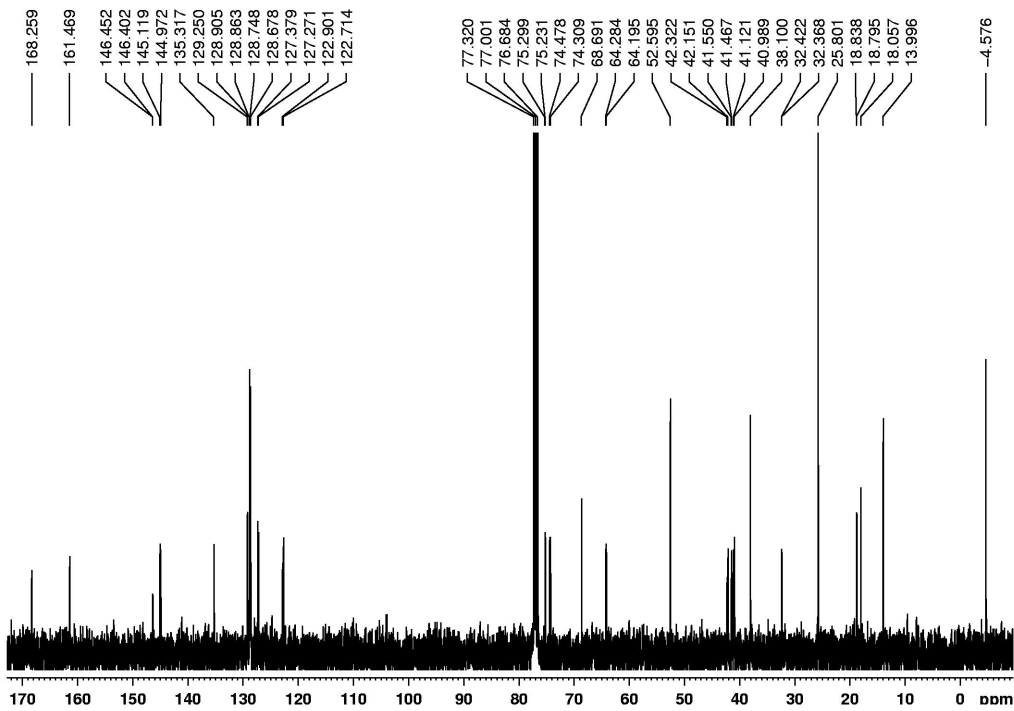
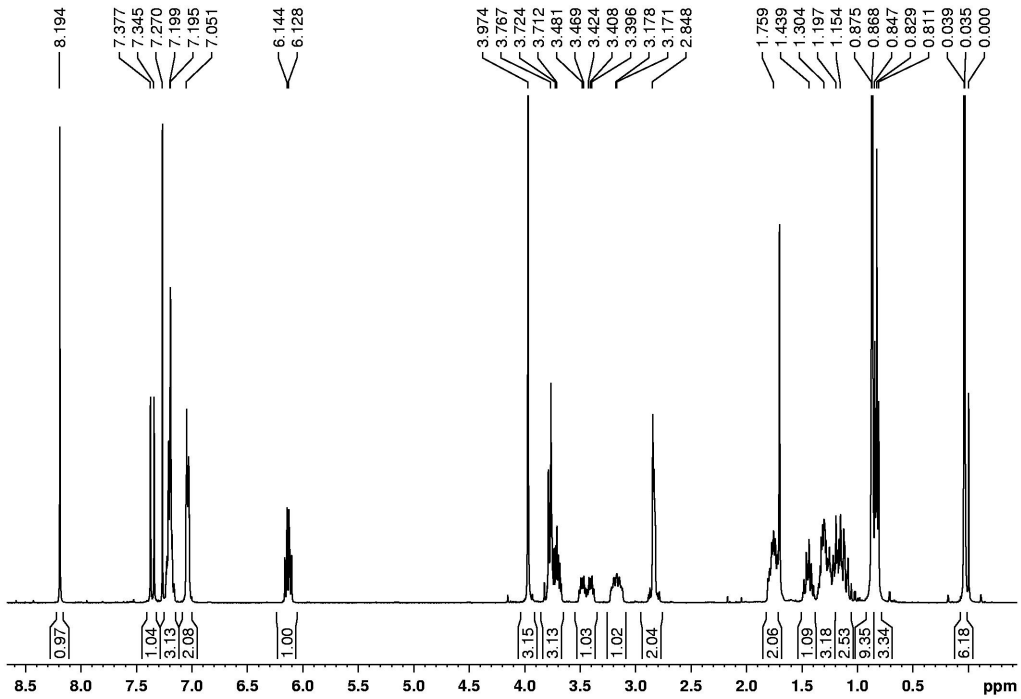
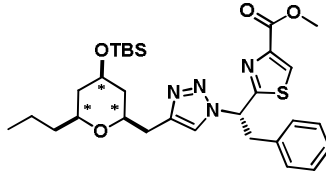
Compuesto **8ob** cont.



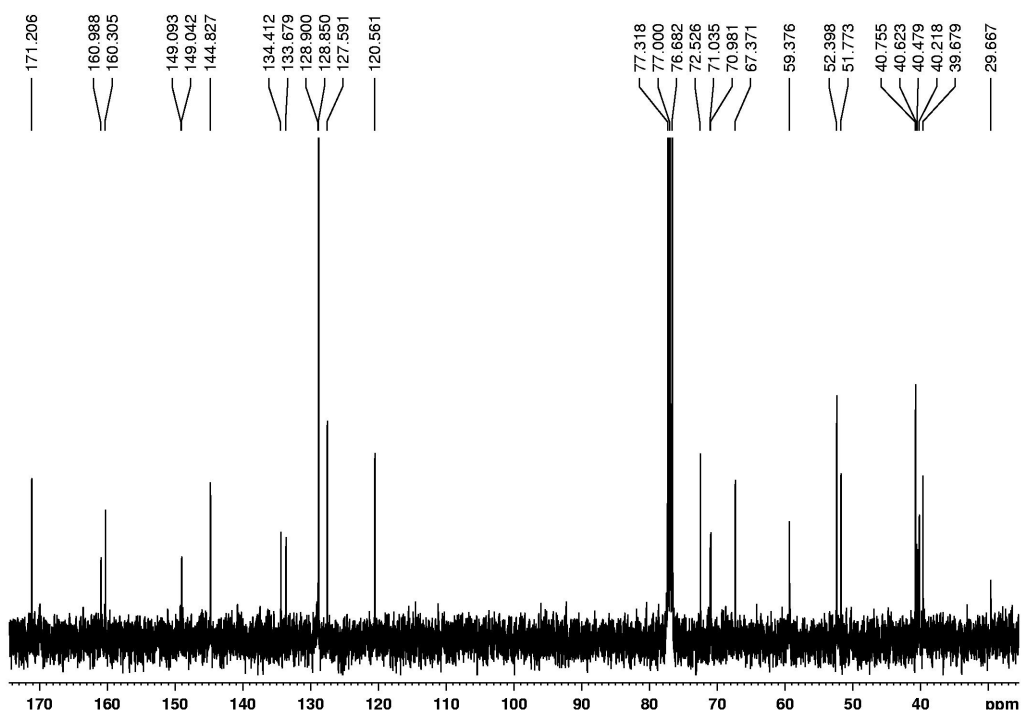
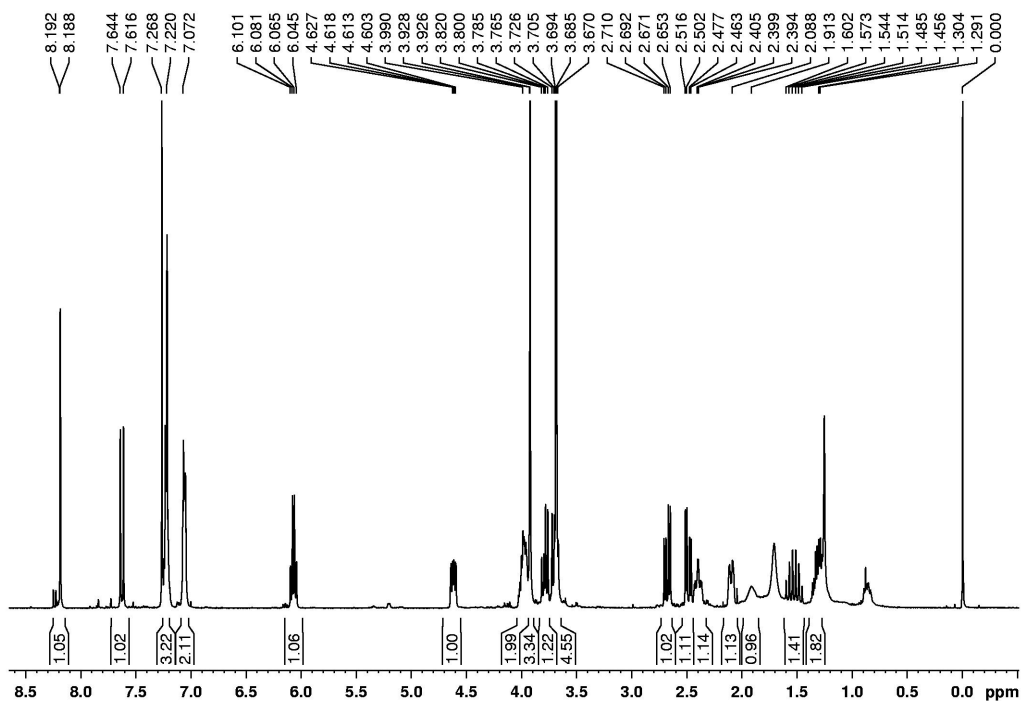
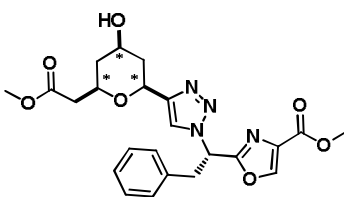
Compuesto **8oc**

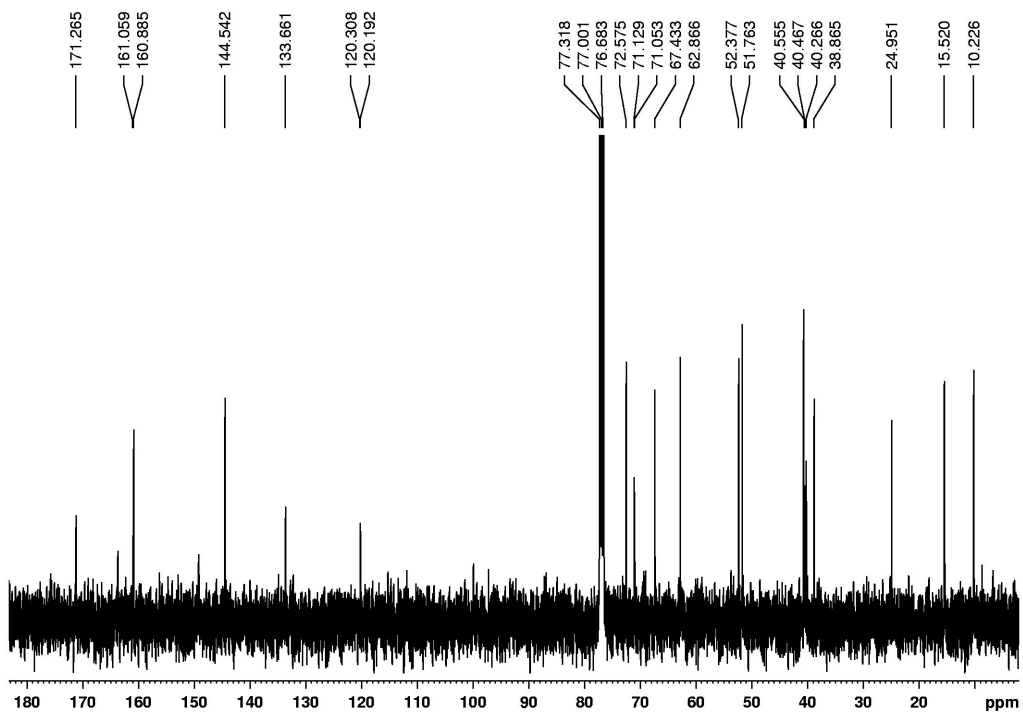
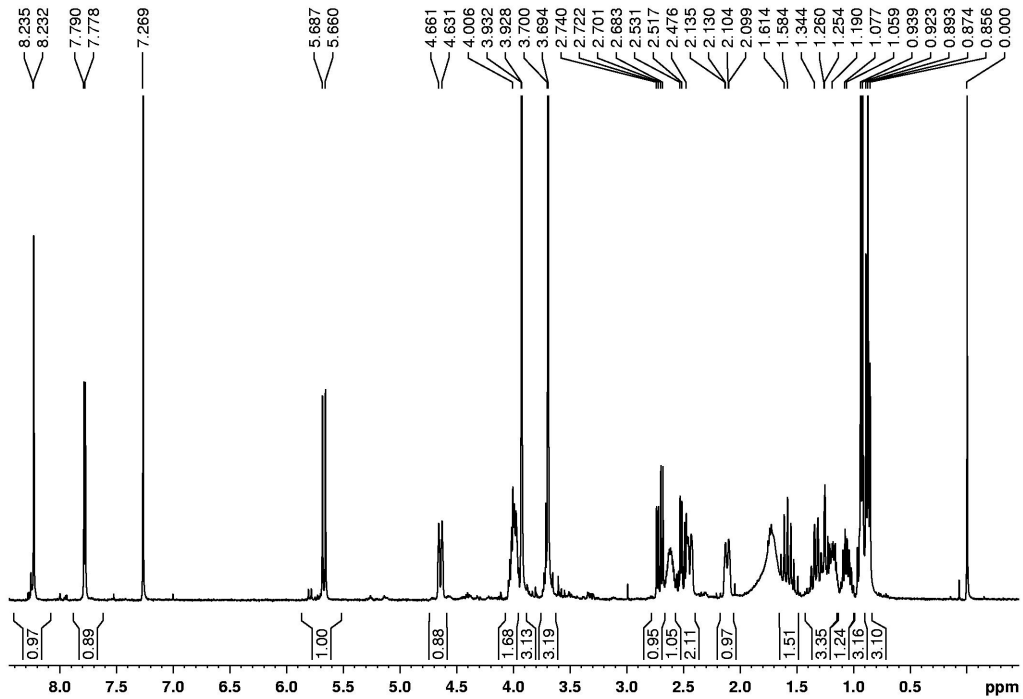
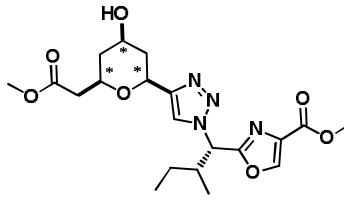
Compuesto **81a**



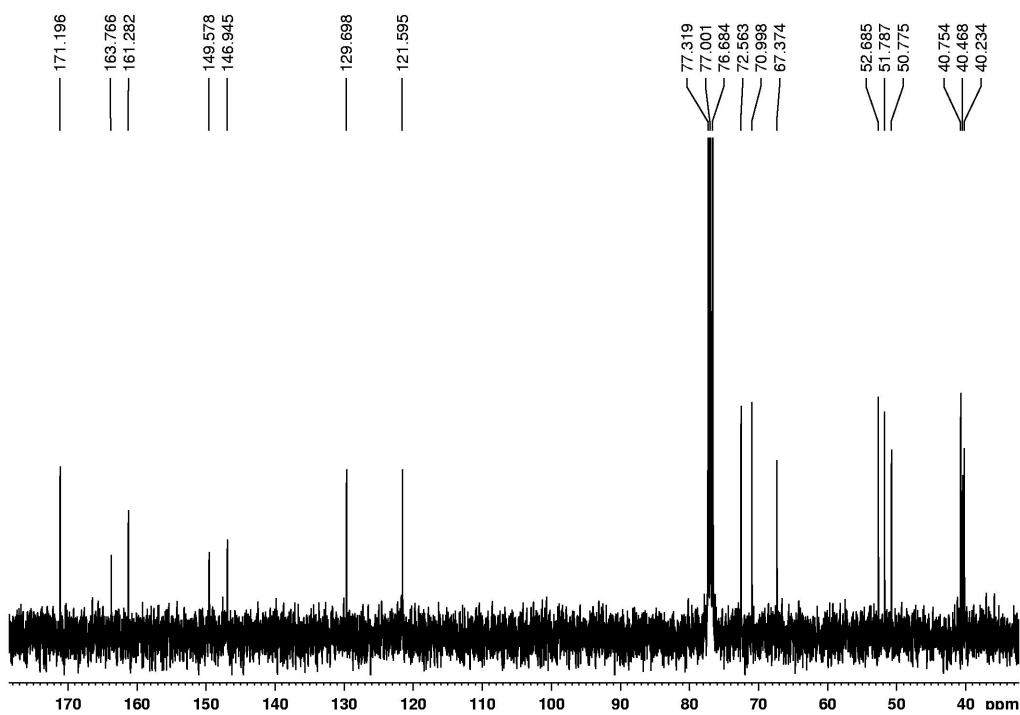
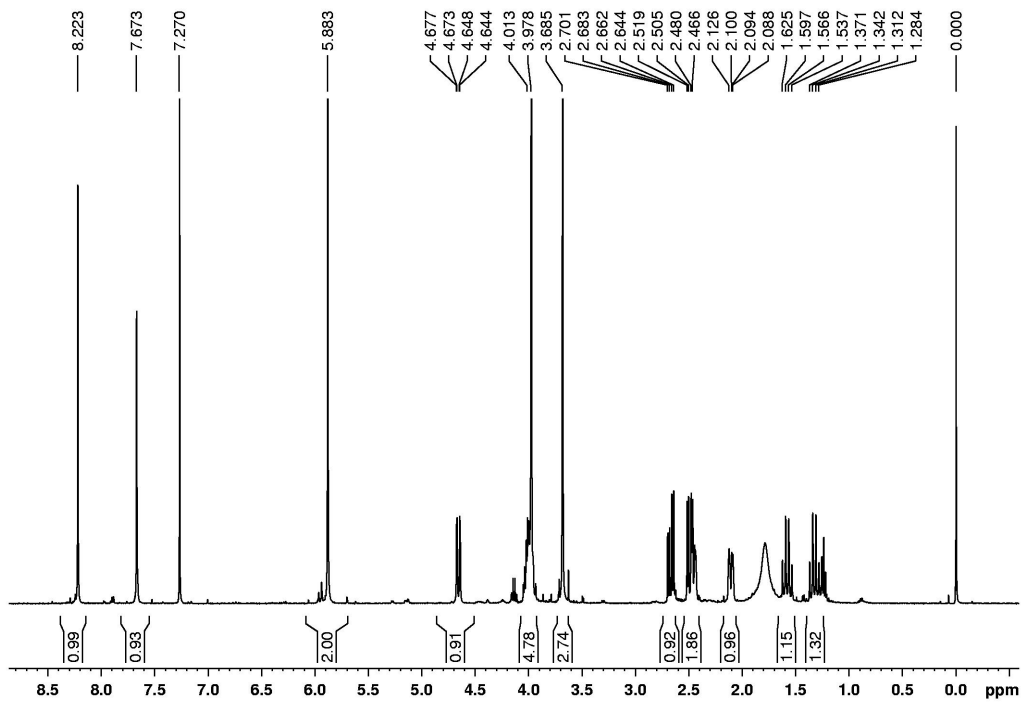
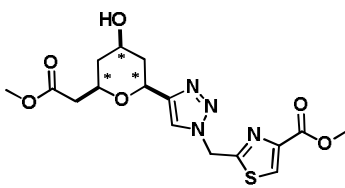
Compuesto **81b**

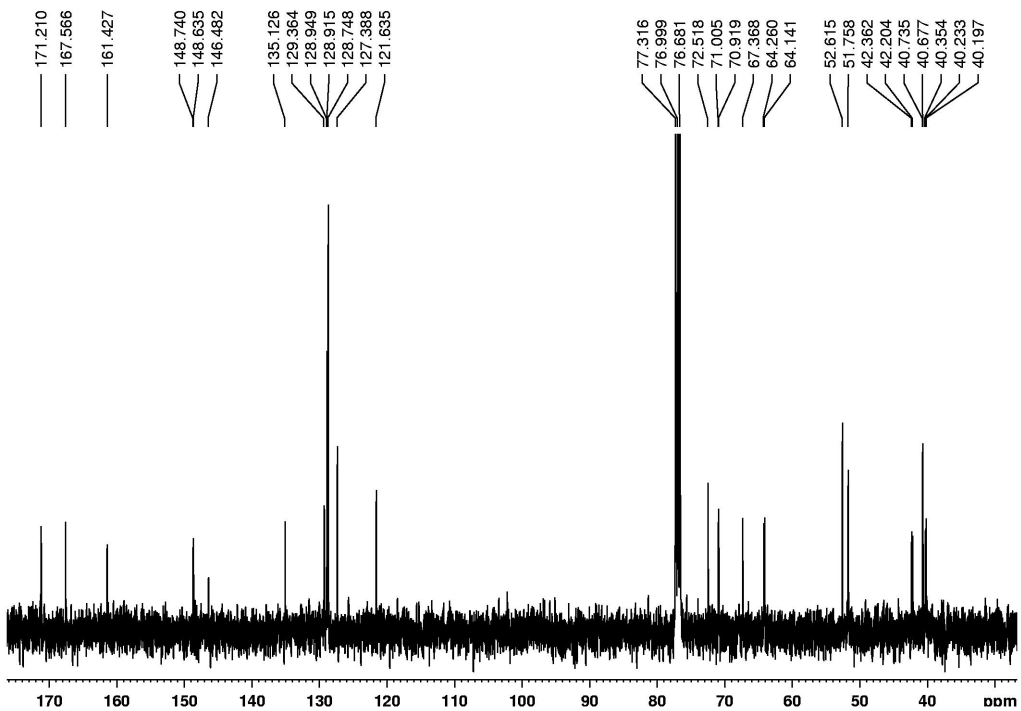
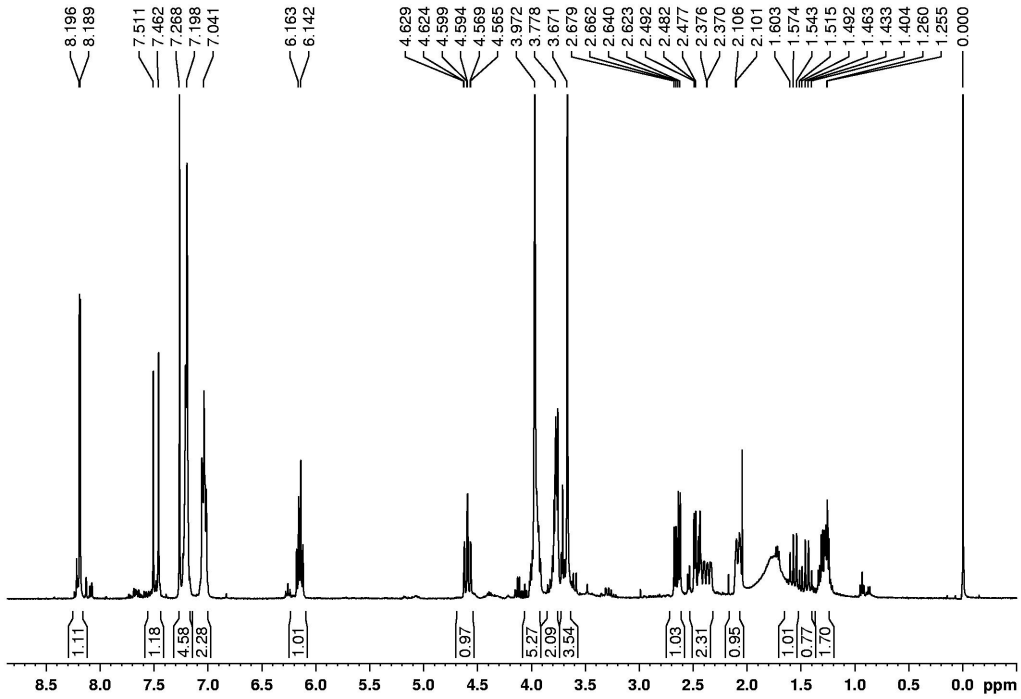
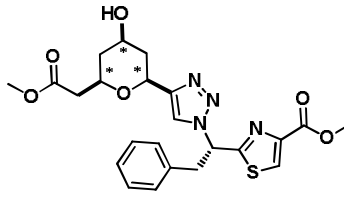
Compuesto **82b**



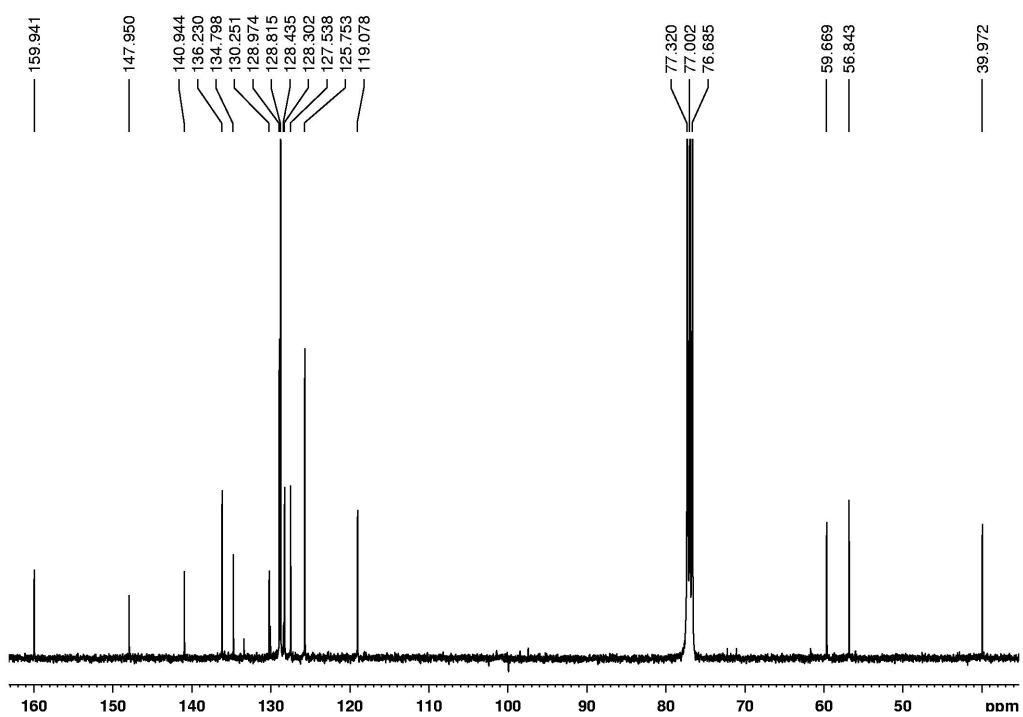
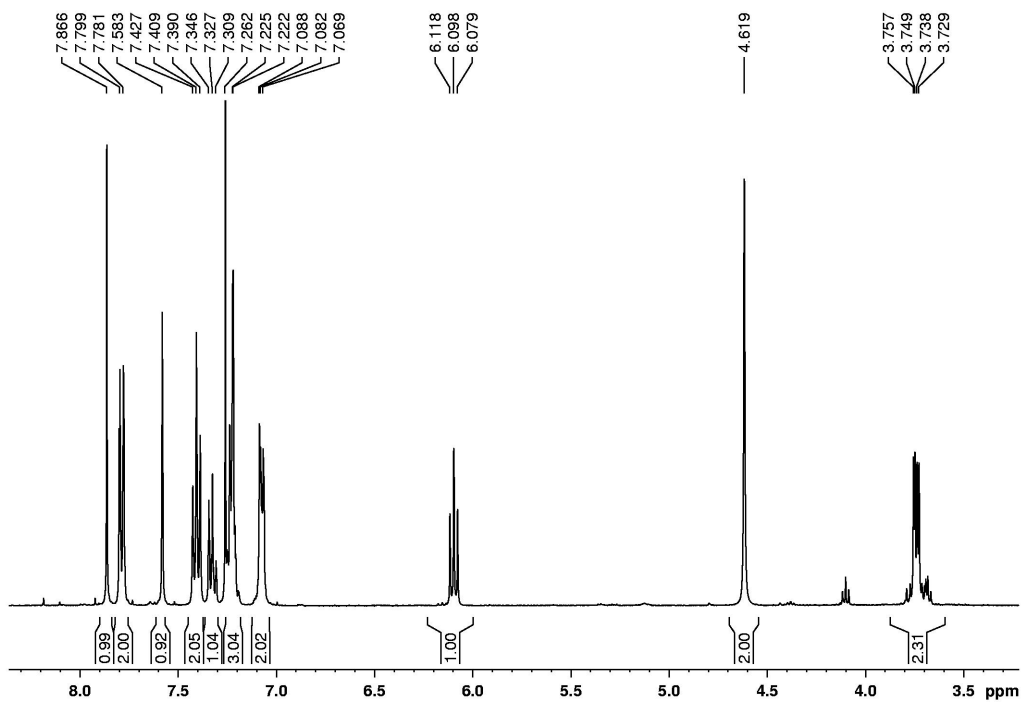
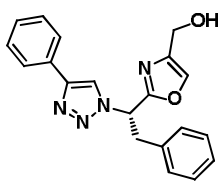
Compuesto **82c**

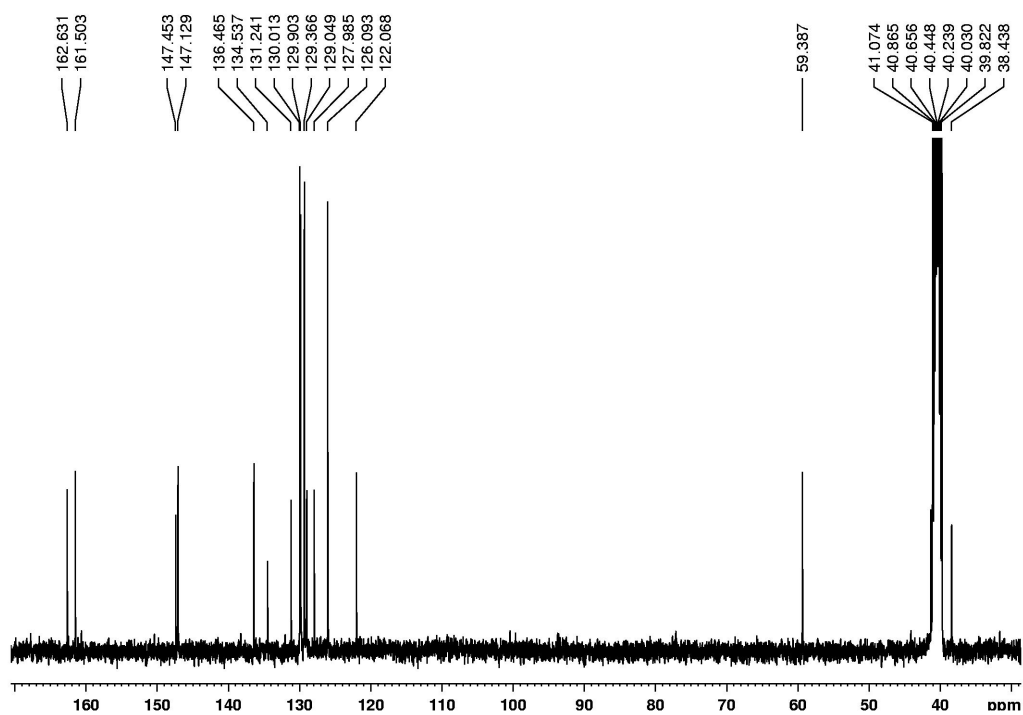
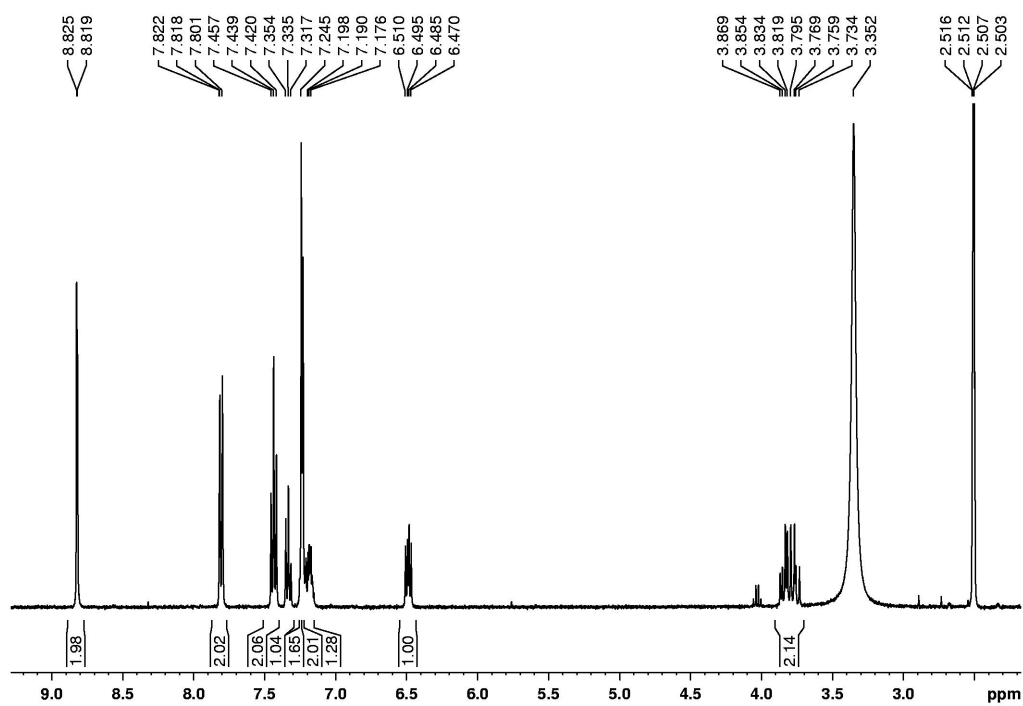
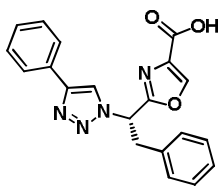
Compuesto **83a**



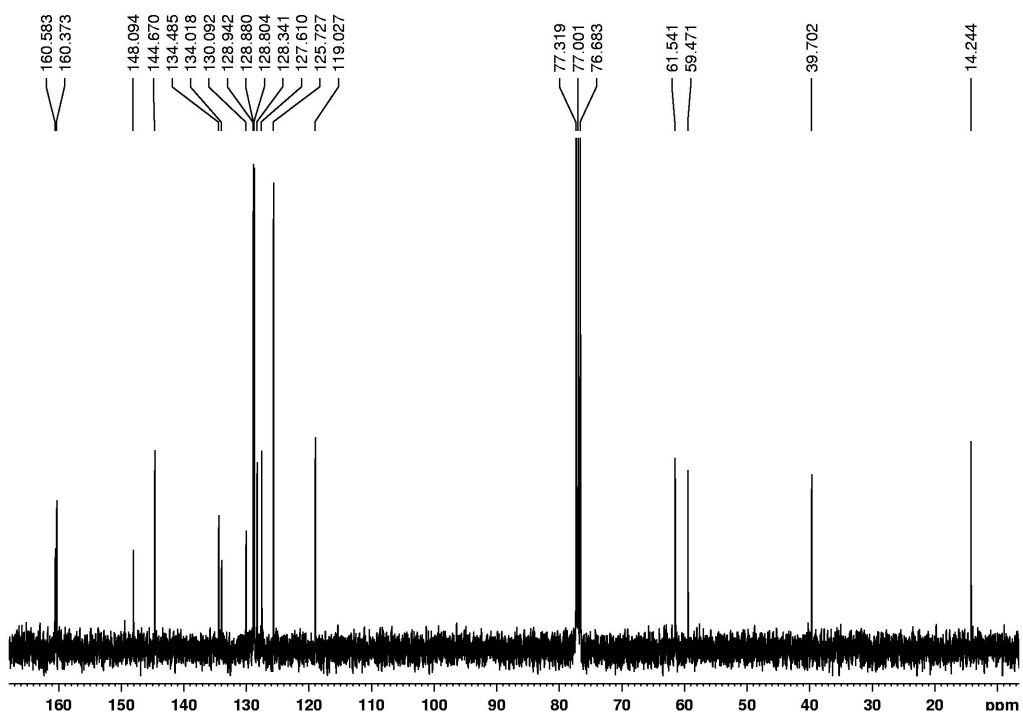
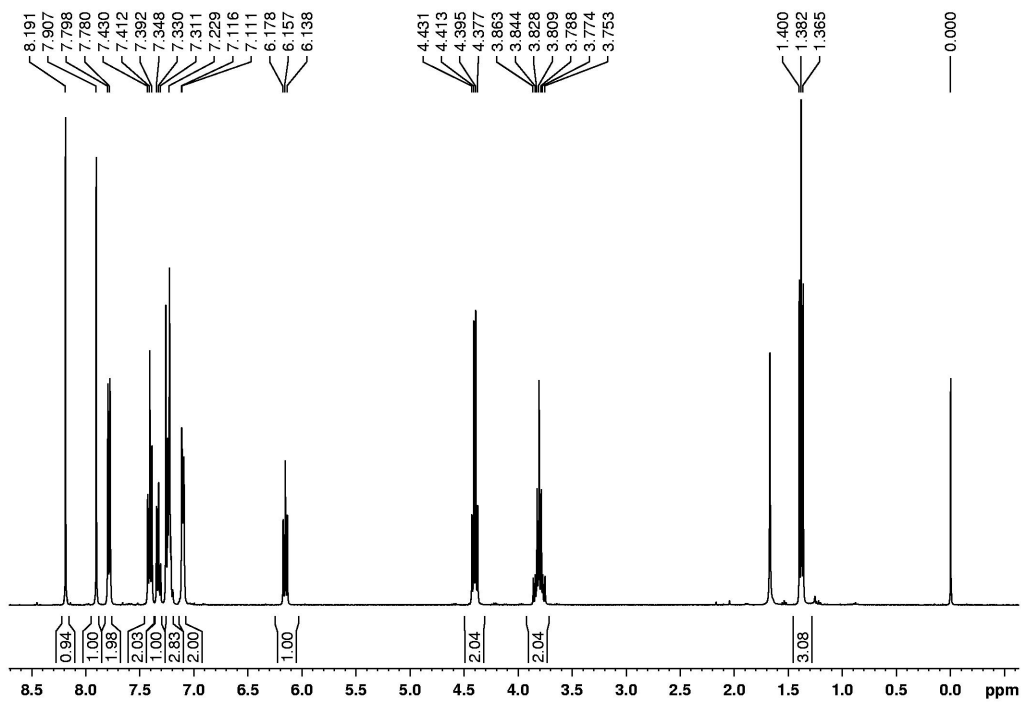
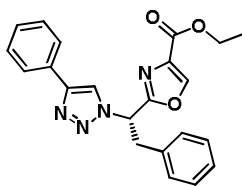
Compuesto **83b**

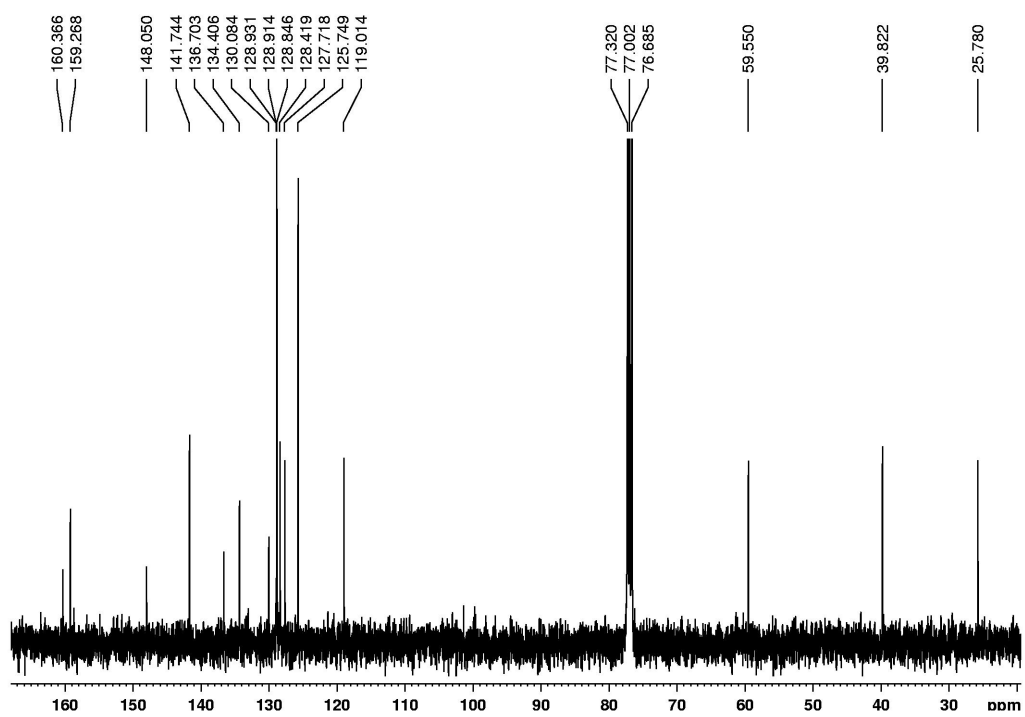
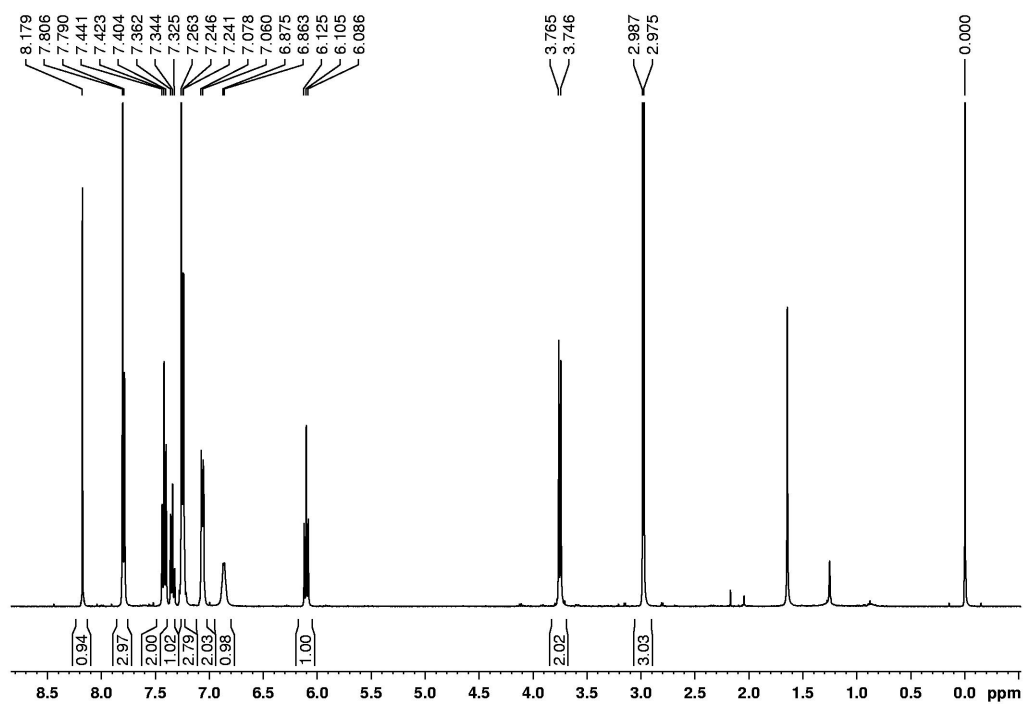
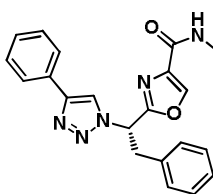
Compuesto **84b**



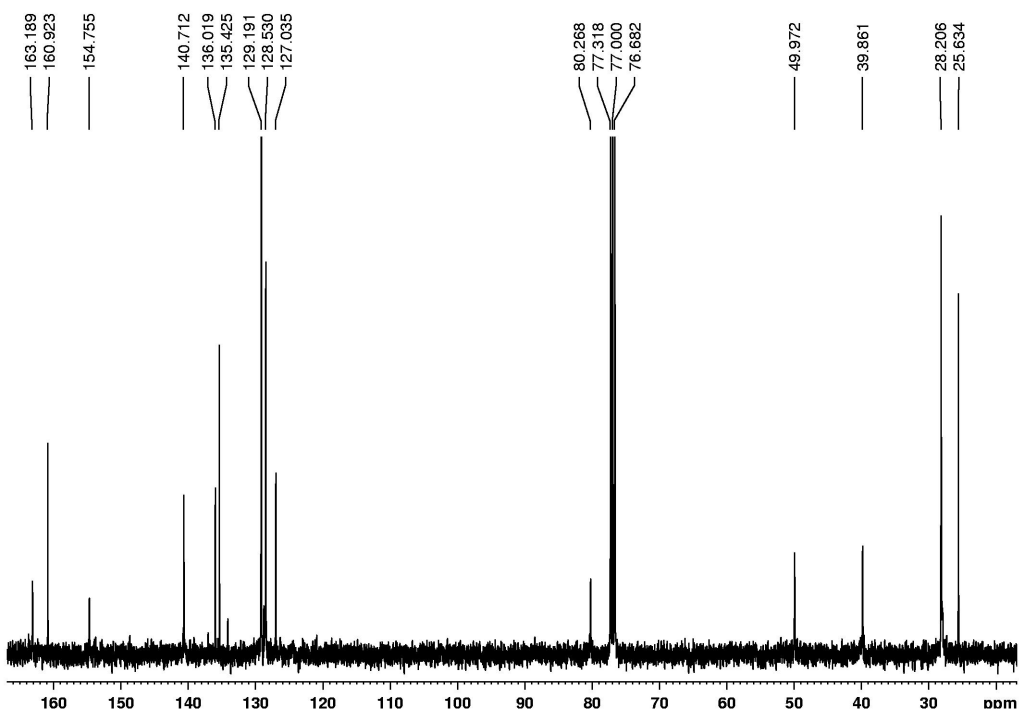
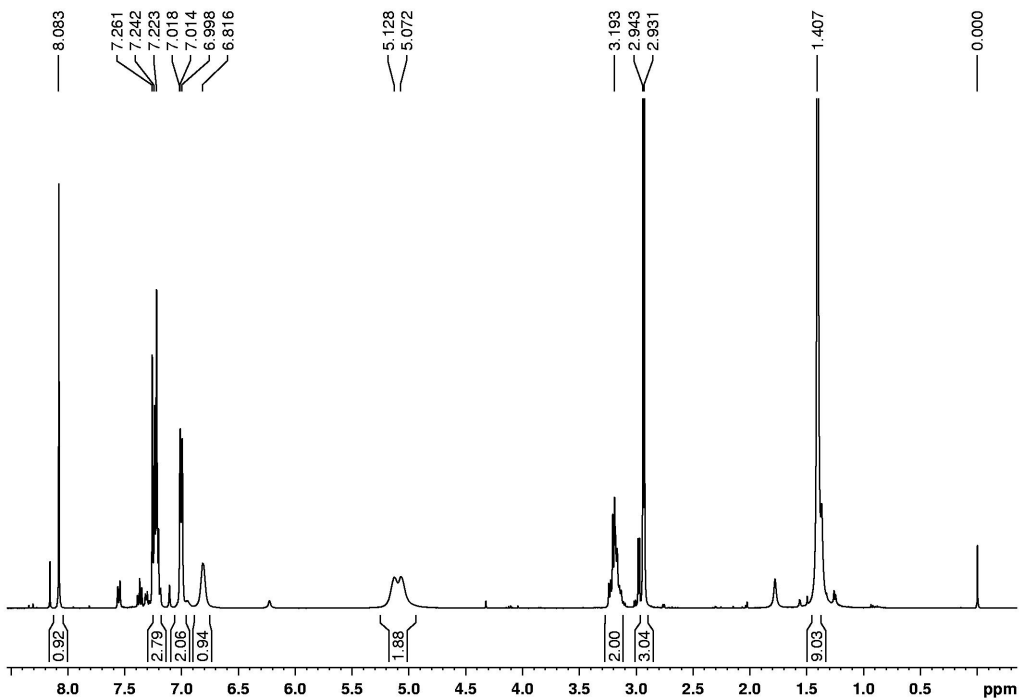
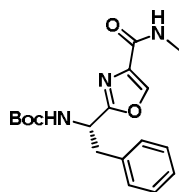
Compuesto **85b**

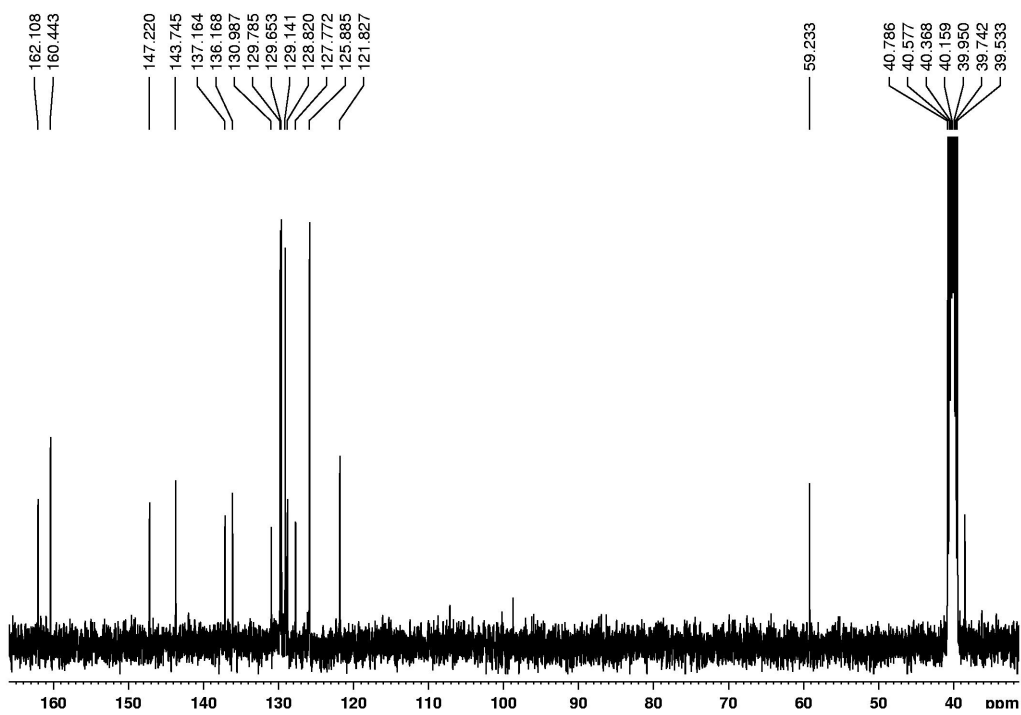
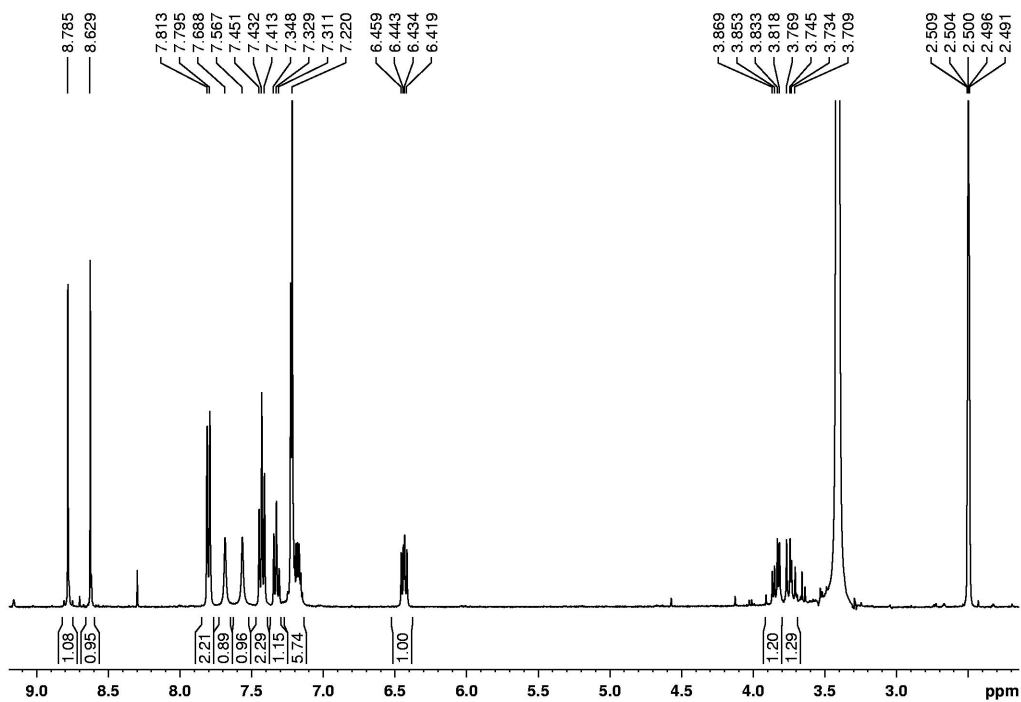
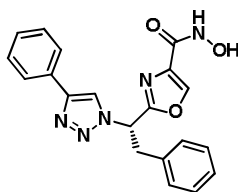
Compuesto **86b**



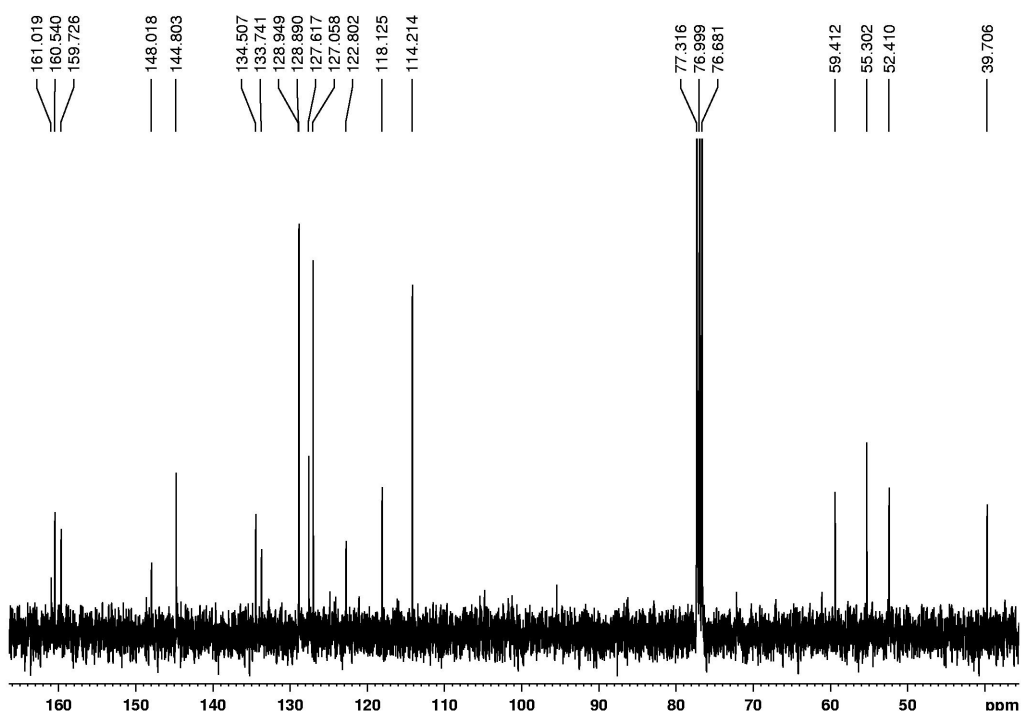
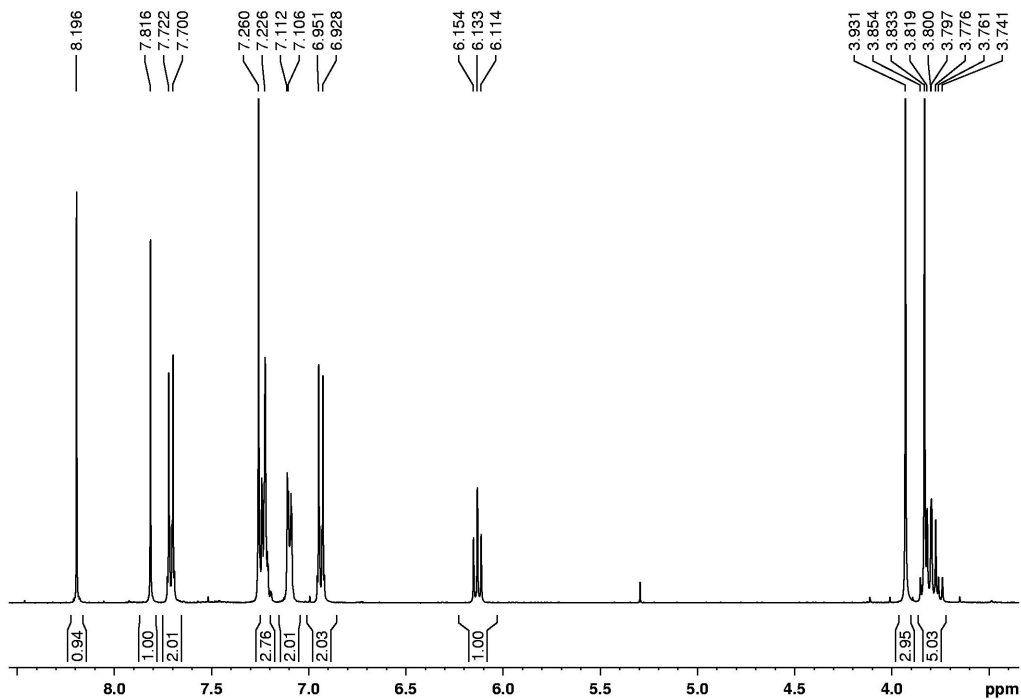
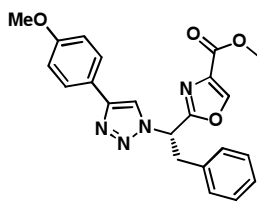
Compuesto **87b**

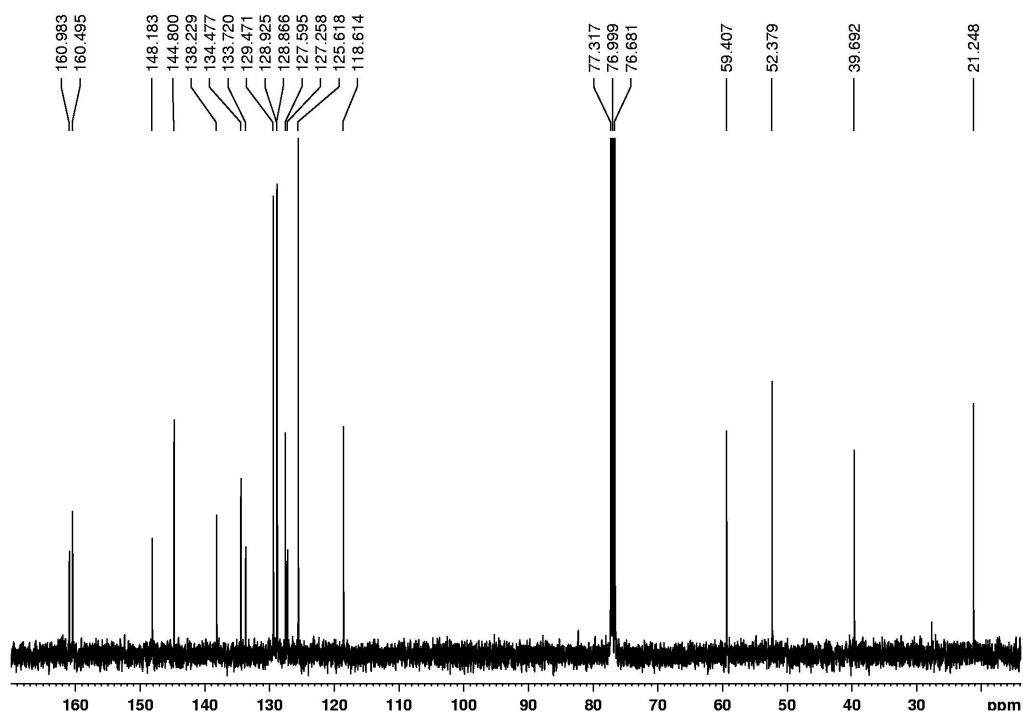
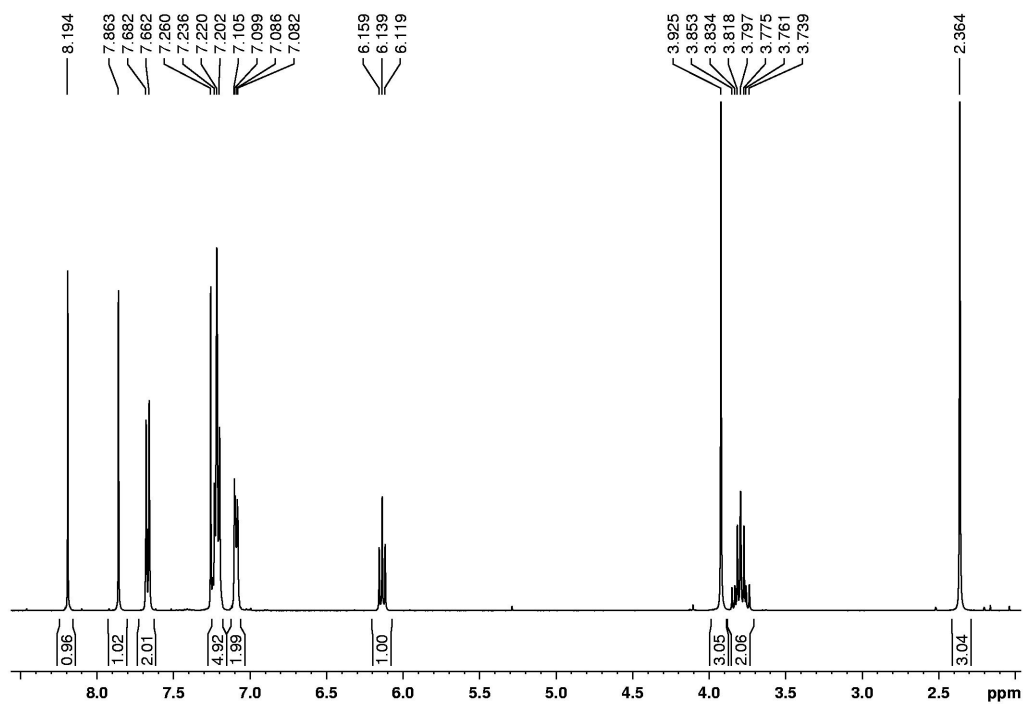
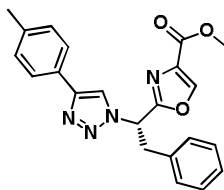
Compuesto **88b**



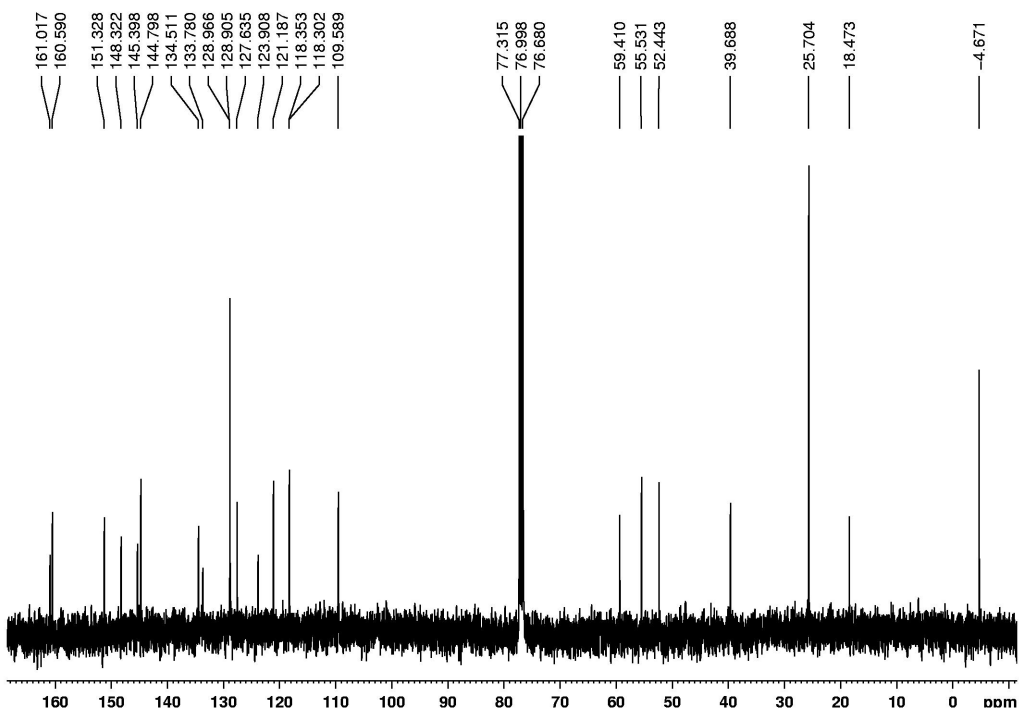
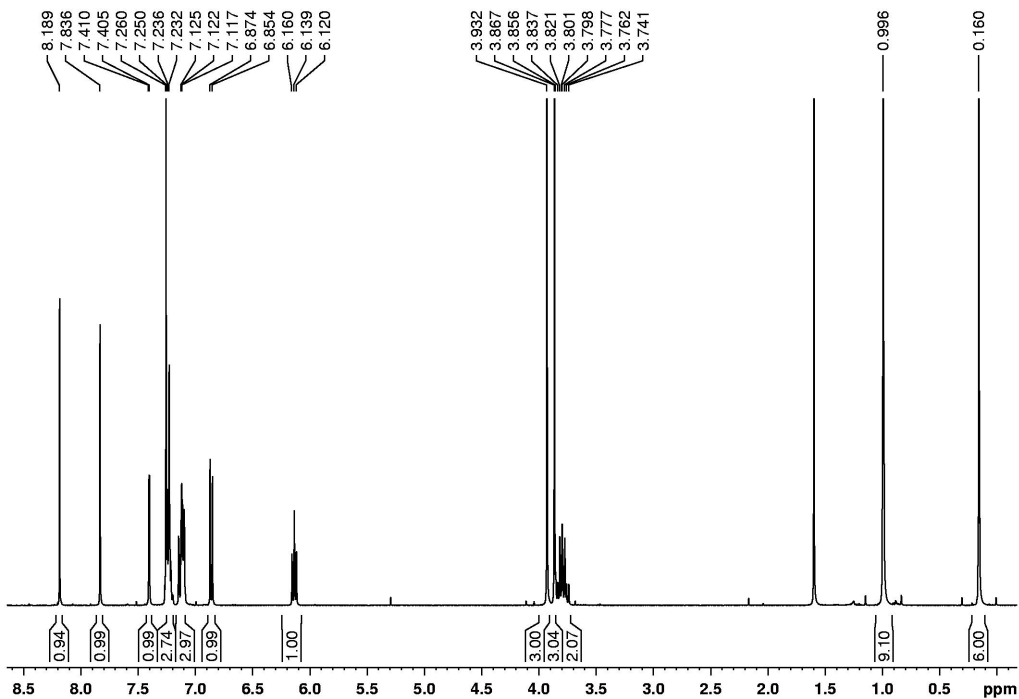
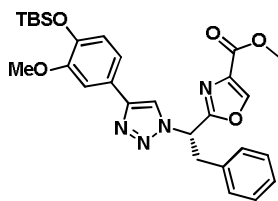
Compuesto **90b**

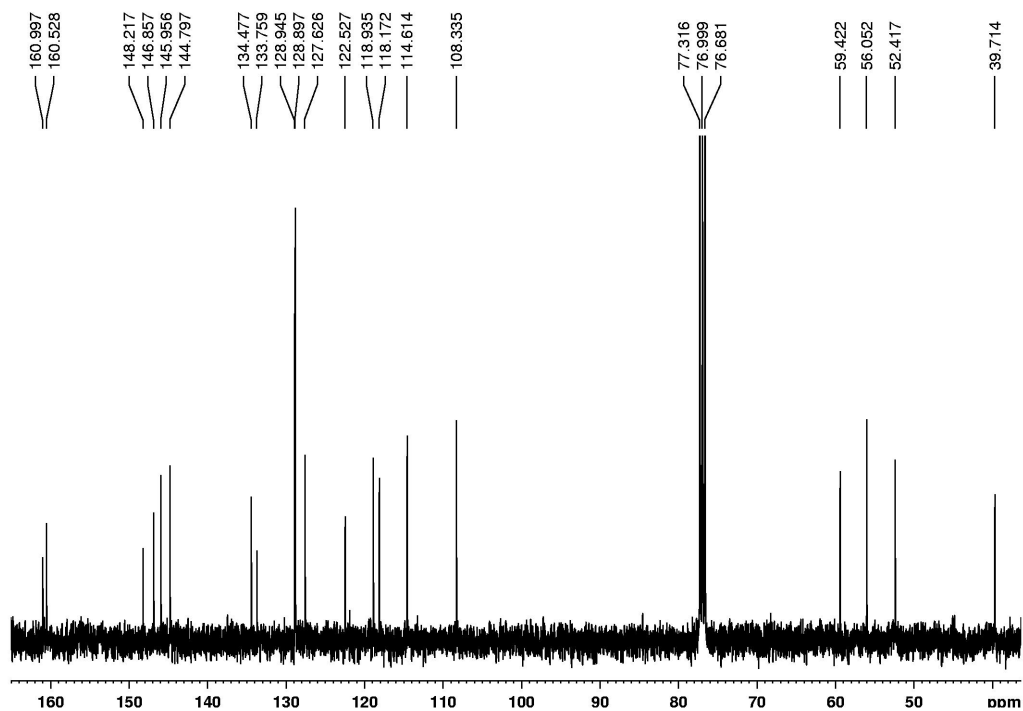
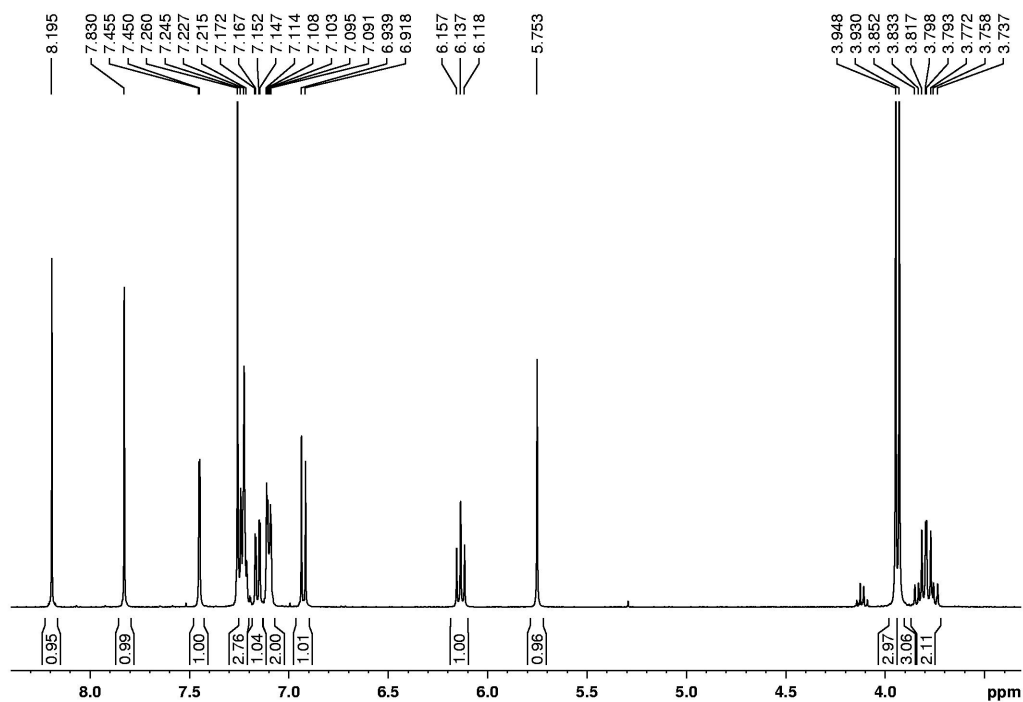
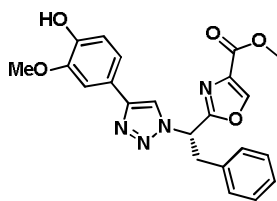
Compuesto **102b**



Compuesto **103b**

Compuesto **104b**



Compuesto **105b**



## Parte 6

### *Ensayos Biológicos*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*





## 6. Ensayos biológicos.

### Actividad Antiproliferativa y Antihelmíntica *in vitro*.

#### 6.1 Introducción.

Dentro de nuestro estudio en búsqueda de nuevos compuestos híbridos que puedan ser cabezas de serie para estudios de bio-actividad, requerimos de ensayos preliminares *in vitro* para determinar cuales de los compuestos obtenidos pueden ser activos. Para esto se plantearon estudios de inhibición del crecimiento frente a diversas líneas celulares de tumores humanos *in vitro* y estudios de actividad antihelmíntica *in vitro* frente al nemátodo *Nippostrongylus brasiliensis*.

Los ensayos de inhibición del crecimiento fueron realizados por el grupo del Dr. José M. Padrón, en el Bio-Lab del Instituto Universitario de Bio-Organica de la Universidad de La Laguna, España.

Los ensayos contra el nemátodo *N. brasiliensis* en su estadio parasitante L4 fueron realizados por el grupo de la Dra. Jenny Saldaña, en el laboratorio de experimentación animal de la Facultad de Química.

Como una medida comparativa, el valor del logP (coeficiente de reparto entre octanol y agua) resulta sumamente útil a la hora de correlacionar estructura con actividad biológica. El logP de un compuesto, corresponde a una medida clásica para determinar la hidrofiliidad. Al corresponderse a sistemas biológicos, baja hidrofiliidad por consiguiente altos logP (en general por encima de 6), producen una baja absorción o permeación. En la gráfica de la Figura 6.1, se muestra la distribución de un grupo de 3000 fármacos dependiendo de su ClogP (logP calculado).<sup>127</sup> Como se puede apreciar, valores entre 2 y 4 corresponden a los más aptos para un fármaco.

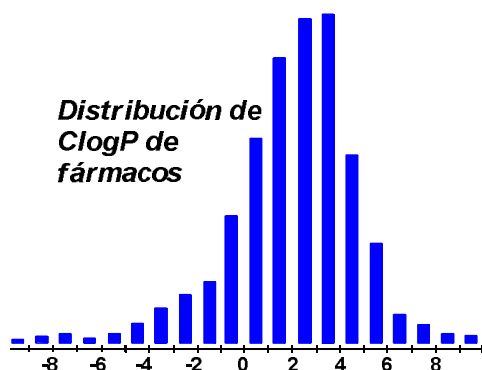


Figura 6.1

<sup>127</sup> Organic Chemistry Portal <http://www.organic-chemistry.org> (acceso 15 Enero 2013).

Esto mismo fue planteado por Lipinski en la regla del 5 de Lipinski (RO5 del inglés) de 1997, que corresponde a una serie de propiedades que cumplen el 90 % de los compuestos que llegaron a Fase II de ensayos clínicos (solo considerando la vía oral).<sup>128</sup> Esta regla empírica, no determina realmente que si se cumple tenemos un fármaco; pero si no se cumple, hay pocas posibilidades de que ese compuesto llegue a ser un fármaco. La RO5 dice que los compuestos deben cumplir las siguientes propiedades:

- No más de 5 átomos dadores de puente de H.
- No más de 10 átomos aceptores de puente de H.
- Una masa molecular inferior a 500 D.
- Un coeficiente de partición octanol / agua (logP) menor a 5.

Si bien esta regla ha sido muy discutida, Lipinski reafirma el concepto de servir como orientación y presenta sus limitaciones así como nuevas aproximaciones de la misma.<sup>129</sup>

En nuestro caso, para cada compuesto sintetizado se determinó teóricamente su ClogP, utilizando el software libre OSIRIS Property Explorer.<sup>130</sup>

## 6.2 Ensayos de Actividad antiproliferativa.

La actividad de estos compuestos fue ensayada sobre 8 líneas celulares distintas, las cuales se detallan a continuación:

**A2780:** carcinoma de ovario.

**HBL-100:** cáncer epitelial de mama.

**HeLa:** carcinoma de cuello uterino epitelioide.

**SW1573:** cáncer de pulmón.

**T-47D:** cáncer epitelial de mama.

**WiDr:** carcinoma de colon.

**ISHIKAWA:** cáncer de endometrio.

**A549:** carcinoma de pulmón.

La actividad de los compuestos se ensayó utilizando el procedimiento del National Cancer Institute (NCI).<sup>131</sup> La actividad se determinó midiendo la concentración que produce la inhibición del crecimiento al 50 % (**GI<sub>50</sub>**).

---

<sup>128</sup> Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings" *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *46*, 3-26.

<sup>129</sup> Lipinski, C. A. "Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution" *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, *1*, 337-341.

<sup>130</sup> Sander, T. Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Suiza.

<sup>131</sup> Skehan, P.; Storeng, P.; Scudero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. "New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening" *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1107-1112.

Como control positivo de este ensayo, se pueden utilizar muchos compuestos conocidos por su actividad antitumoral. En las Tablas 6.1 y 6.2 se muestran algunos de los ensayados para las líneas celulares usadas. Las actividades en la Tabla 6.1 se expresan en unidades de  $\mu\text{M}$  mientras que los de la Tabla 6.2 se expresan en nM.

Actividad antiproliferativa *in vitro* de estándares.  
 $\text{GI}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ).

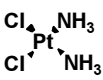
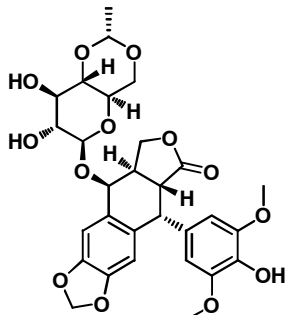
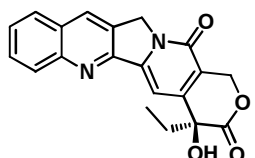
Estándar	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
 Cisplatino	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.2	2.0 ± 0.3	3.0 ± 0.4	15 ± 2.3	26 ± 5.3	8.9 ± 1.3	---
 Etoposido (VP 16)	---	2.3 ± 1.7	3.0 ± 1.7	15 ± 1.5	22 ± 5.5	43 ± 38	11 ± 0.07	---
 Camptotecina	0.05 ± 0.06	0.2 ± 0.05	0.6 ± 0.4	0.3 ± 0.1	2.0 ± 0.5	1.8 ± 0.7	1.0 ± 0.03	---

Tabla 6.1

Actividad antiproliferativa *in vitro* de estándares.  
 $\text{GI}_{50}$  (nM).

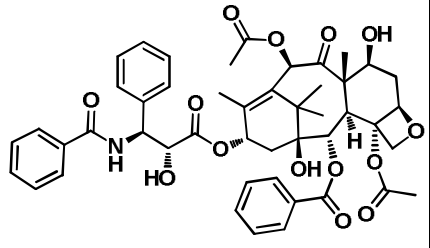
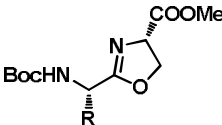
Estándar	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
 Paclitaxel	0.3 ± 0.05	0.02 ± 0.004	0.08 ± 0.15	4.5 ± 1.7	0.1 ± 0.07	0.2 ± 0.1

Tabla 6.2

6.2.1 Bloques A y sus precursores.

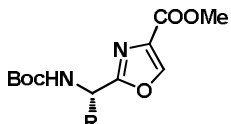
Los resultados para los bloques A, derivados de oxazoles y tiazoles y sus precursores, se muestran a continuación en las Tablas 6.3 a 6.5.<sup>132</sup>



**Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos precursores de Bloques A. Oxazolininas. GI<sub>50</sub> (μM).**

Comp.	R	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
4a	H	258.27	-0.34	---	> 100	> 100	> 100	>100	---	---	---
4b	Bn	348.39	1.34	---	> 100	> 100	> 100	> 100	---	---	---
4c	(S)-sec-But	314.38	1.33	---	> 100	> 100	> 100	> 100	>100	---	---

Tabla 6.3

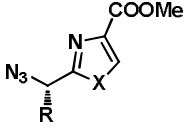


**Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos precursores de Bloques A. Oxazoles y tiazoles. GI<sub>50</sub> (μM).**

Comp.	R	X	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
5a	H	O	256.26	0.96	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---
5b	Bn	O	346.38	2.68	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---
5c	(S)-sec-But	O	312.36	2.68	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---
5d	p-OBn-Bn	O	452.50	3.96	---	---	> 100	> 100	> 100	> 100	---	> 100
7a	H	S	272.32	1.34	---	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---
7b	Bn	S	362.44	3.08	---	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---	---

Tabla 6.4

<sup>132</sup> La marca "----", significa que el producto no fue ensayado contra esa línea.



**Actividad antiproliferativa *in vitro* de Bloques A.**  
**GI<sub>50</sub> (μM).**

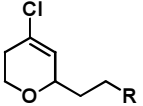
Comp.	R	X	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
10a	H	O	182.14	-0.14	---	---	> 100	> 100	> 100	> 100	---	> 100
10b	Bn	O	272.26	1.60	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---
10c (S)-sec-But	O	O	238.24	1.59	---	---	> 100	> 100	> 100	> 100	---	> 100
10d <i>p</i> -OBn-Bn	O	O	378.38	2.86	---	34	38 ± 12	26 ± 3.9	30 ± 3.5	19 ± 18	---	38
12a	H	S	198.20	0.25	---	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---
12b	Bn	S	288.33	1.98	---	> 100	> 100	> 100	> 100	---	---	---

Tabla 6.5

Como se puede apreciar en las tablas 6.3 y 6.4, ninguno de los precursores de los bloques A presentó actividad antiproliferativa a las concentraciones de trabajo. Para el caso de los bloques A, el único que exhibe actividad es el compuesto **10d**, correspondiente al derivado de tirosina bencilada.

### 6.2.2 Bloques B y sus precursores.

También se ensayaron los distintos compuestos correspondientes a los bloques B derivados de 4-clorodihidropirano o 4-hidroxitetrahidropirano y sus precursores, mostrando los resultados obtenidos en las tablas 6.6 a 6.8.



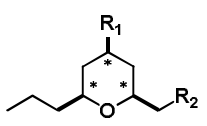
**Actividad antiproliferativa *in vitro* de Bloques B**  
**con 4-clorodihidropiranos y sus precursores.**  
**GI<sub>50</sub> (μM).**

Comp.	R	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
21	CH <sub>2</sub> I	286.54	3.28	34	> 100	> 100	> 100	>100	>100	---	---
22	CH <sub>2</sub> Cl	195.09	2.89	>100	> 100	> 100	> 100	> 100	>100	---	---
23	CH <sub>2</sub> OTs	330.83	3.09	70	> 100	> 100	> 100	> 100	>100	---	---
24	CH <sub>2</sub> C≡C-TMS	256.84	4.84	33	41	> 100	49	> 100	> 100	---	---
25	CH <sub>2</sub> C≡C-H	<b>184.66</b>	<b>2.64</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	---	---
31 <sup>a</sup>	CH=CBr <sub>2</sub>	330.44	4.54	16 ± 5.5	---	---	30 ± 7.0	---	23 ± 3.5	---	---
32 <sup>a</sup>	C≡C-H	<b>170.64</b>	<b>2.17</b>	37 ± 7.2	---	---	41 ± 6.4	---	>100	---	---

Tabla 6.6

<sup>a</sup>Resultados publicados previamente. Ver referencia 69b.

Para el caso de los compuestos de 4-clorodihidropirano, podemos ver que algunos de los compuestos presentan actividad antiproliferativa. Como se mencionó en las consideraciones iniciales, ya estaba reportado para los compuestos **31** y **32** que presentaban actividad frente a algunas de estas líneas celulares. Se observa que la línea celular de carcinoma de ovario A2780 resulta sensible a estos compuestos siendo el bloque **25** y el precursor clorado **22** los únicos de estos compuestos que no son activos. También se observa que, de los compuestos conteniendo etinilos **24** y **25**, solamente el que contiene la función etinil-TMS (**24**) posee actividad contra tres líneas celulares (A2780, HBL-100 y SW1573).

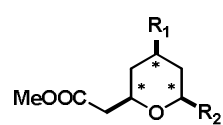


**Actividad antiproliferativa *in vitro* de Bloques B con 4-hidroxitetrahidropiranos y sus precursores.**  
GI<sub>50</sub> (μM).

Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
38	OH	COOMe	216.27	1.43	---	> 100	> 100	> 100	>100	>100	---	---
40	OTBS	COOMe	330.54	3.98	---	31	43	31	> 100	50	---	---
41	OTBS	CH <sub>2</sub> OH	302.52	3.92	---	18	18	19	32	18	---	---
42	OTBS	CHO	300.51	3.93	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
43	OTBS	C≡C-H	<b>296.52</b>	<b>4.33</b>	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
52	<i>trans</i> -Br	CH=CBr <sub>2</sub>	404.96	5.28	---	---	>100	>100	97	58	---	81
53	OAc	CH=CBr <sub>2</sub>	384.10	4.64	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
56	OH	CH <sub>2</sub> OH	188.26	1.37	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
57 <sup>a</sup>	O	CHO	184.23	1.54	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100

Tabla 6.7

<sup>a</sup>Corresponde a la Cetona.



**Actividad antiproliferativa *in vitro* de Bloques B con 4-hidroxitetrahidropiranos y sus precursores.**  
GI<sub>50</sub> (μM).

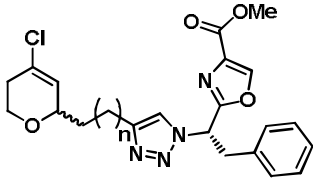
Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
46	OTfa	CH=CH <sub>2</sub>	293.06	1.64	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
63	OH	CBr=CH <sub>2</sub>	276.10	1.39	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
72	OH	C≡C-H	<b>195.19</b>	<b>-0.04</b>	---	---	>100	70	>100	>100	---	>100

Tabla 6.8

Con respecto a los 4-hidroxitetrahidropiranos de la Tabla 6.7, si bien pocos de estos compuestos mostraron actividad, pueden observarse unas tendencias. Considerando los pares de compuestos **38** - **40** y **56** - **41**, podemos ver que el sililado del alcohol en 4 del tetrahidropirano provoca un aumento de la actividad, tanto en el éster **40**, como en el alcohol **41**. Sin embargo, al cambiar el grupo éster o alcohol por un etinilo terminal como en el bloque **43**, la actividad antiproliferativa desaparece. El compuesto secundario **52**, obtenido mediante una reacción de Appel no deseada en nuestro intento de sintetizar **43**, mostró una leve actividad (58 – 97  $\mu\text{M}$ ) contra las líneas T-47D, WiDr y A549. De los compuestos de la Tabla 6.8, el bloque 72, apenas presenta una actividad de 70  $\mu\text{M}$  contra la línea SW1573.

### 6.2.3 Compuestos híbridos.

Consideraremos de manera separada los compuestos correspondientes a los dihidropiranos y los tetrahidropiranos. Los resultados se muestran en las Tablas 6.9 a 6.11.



Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos híbridos con 4-clorodihidropiranos. GI<sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ).

Comp.	n	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
<b>76b</b>	2	456.16	3.67	>100	>100	>100	>100	>100	---	---	---
<b>78b</b>	1	442.14	3.20	---	>100	>100	>100	>100	---	---	---

Tabla 6.9

Debido a los problemas que encontramos por la descomposición de los compuestos de tipo híbrido a partir de los 4-clorodihidropiranos, solamente se ensayaron los compuestos **76b** y **78b**. Igualmente ninguno de ellos presentó actividades dentro de los rangos de concentración trabajados.

**Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos híbridos con 4-hidroxitetrahidropiranos. GI<sub>50</sub> (μM).**

Comp.	R	X	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
80a	H	O	475.24	2.73	---	18	18 ± 0.6	17 ± 3.2	19 ± 2.8	18 ± 0.9	---	19
80b	Bn	O	565.28	4.91	---	5.6	36 ± 7.1	4.2 ± 0.5	8.4 ± 6.9	6.8 ± 7.9	---	25
80c (S)-sec-But	O	O	531.74	4.90	---	7.5	27 ± 3.4	7.9 ± 3.2	14 ± 1.1	16 ± 1.0	---	10
81a	H	S	491.21	3.11	---	18	18 ± 0.7	14 ± 0.5	14 ± 3.7	10 ± 6.5	---	17
81b	Bn	S	581.82	5.30	---	22	37 ± 8.3	11 ± 2.3	23 ± 1.9	18 ± 8.7	---	25
79b <sup>a</sup>	Bn	O	451.50	2.75	---	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---	---

Tabla 6.10

<sup>a</sup>Corresponde al compuesto con el alcohol desprotegido.

En cambio, los híbridos obtenidos a partir del etinilo **43** con distintos bloques A, mostraron en su totalidad actividad antiproliferativa contra todas las líneas ensayadas. El híbrido **80b**, derivado del oxazol de la fenilalanina resultó el más potente de la serie. Su actividad sobre 4 líneas celulares, respecto a las de los precursores del bloque B (**43**) que fueron activos (**40** y **41**), aproximadamente se duplicó, llegando a 4.2 μM para la línea celular de cáncer de pulmón SW1537. Se observa nuevamente en **79b**, que la pérdida del grupo TBS en el OH del 4-hidroxitetrahidropirano, conlleva drásticamente a la pérdida total de actividad. Esta falta de actividad no puede relacionarse únicamente a una baja lipofilia general de la molécula, ya que su CLogP, es levemente mayor al del híbrido **80a** que es activo; sino a la necesidad de una interacción lipófila en esa región.

Al comparar los derivados oxazólicos según el residuo del aminoácido precursor, vemos que cuando este es un hidrógeno (**80a**) la actividad es igual a los precursores del bloque B (**40** y **41**), aumenta para el caso de la cadena de sec.butilo (**80c**) y aún más para el bencilo (**80b**). Otros cambios como el del tiazol en lugar de oxazol (pares **80a** – **81a** y **80b** – **81b**) tienen poco efecto en la actividad.

En la Figura 6.2 se muestra un esquema que resume las actividades de este bloque B y alguno de sus precursores e híbridos del mismo.

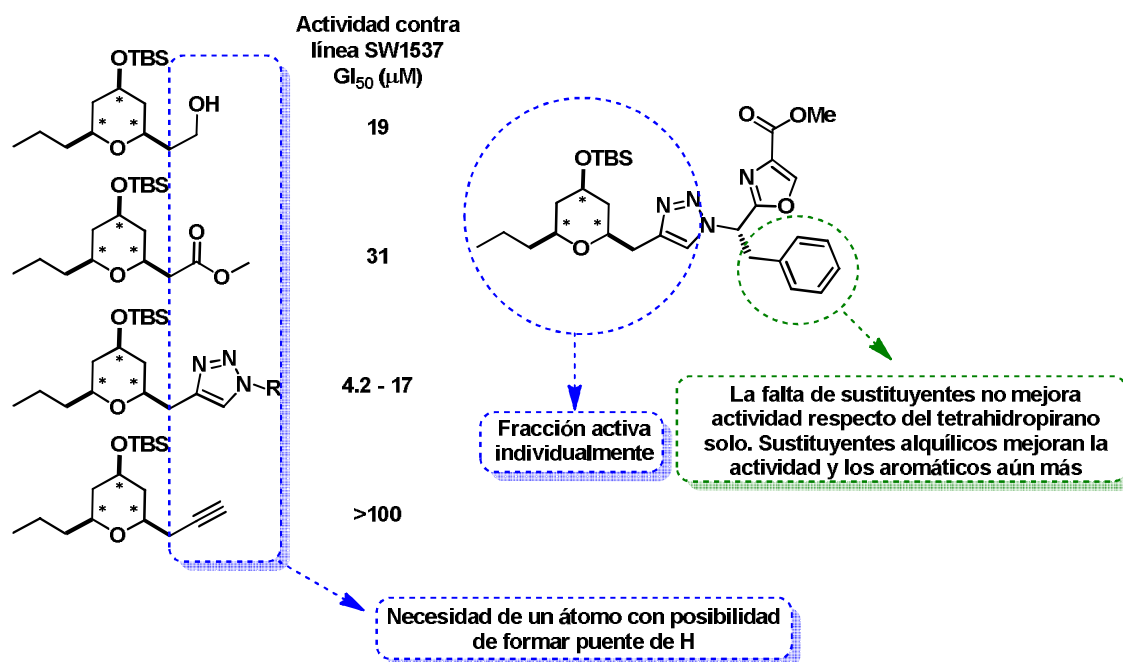


Figura 6.2

Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos híbridos con 4-hidroxitetrahidropiranos. GI<sub>50</sub> (μM).

Comp.	R	X	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
82b	Bn	O	467.45	0.75	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
82c (S)-sec-But	O	O	433.44	0.75	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
83a	H	S	393.39	-1.05	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100
83b	Bn	S	483.52	1.14	---	---	>100	>100	>100	>100	---	>100

Tabla 6.11

Los compuestos híbridos derivados del etinilo **72** (Tabla 6.11), por su parte, carecen totalmente de actividad. Esto confirma la importancia de la presencia del grupo protector TBS en el alcohol en 4 del tetrahidropirano. En este caso además, los compuestos tienen bajos valores de CLogP, lo cual puede agregar un problema al reducir sustancialmente la permeación de los mismos.

#### 6.2.4 Híbridos derivados de etinilos aromáticos.

Para terminar, se muestran en las tablas 6.12 a 6.14 los resultados de actividades de los compuestos híbridos de etinilos aromáticos, derivados del compuesto **74b**. A efectos de

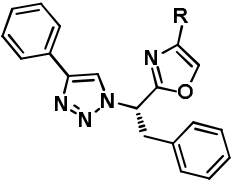
facilitar la comparación, en todas las tablas se exhiben los resultados del compuesto **74b** que se tomó como líder en todas las series.

**Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos híbridos derivados de fenilacetileno y distintos Bloques A. GI<sub>50</sub> (μM).**

Comp.	R	X	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
<b>74b</b>	Bn	O	374.39	3.30	51	59	79	46	>100	>100	70	—
<b>74a</b>	H	O	284.27	1.11	—	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	—	—
<b>74c (S)-sec-But</b>	O	O	340.38	3.29	—	—	> 100	> 100	> 100	> 100	—	> 100
<b>74d p-OBn-Bn</b>	O	O	480.52	4.56	—	11	12	17	23	41	—	—
<b>75a</b>	H	S	300.34	1.50	—	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	—	—
<b>75b</b>	Bn	S	390.46	3.68	—	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	—	—

Tabla 6.12

En esta primera serie obtenida a partir de fenilacetileno como bloque B, se observa en primer lugar que sólo son activos los derivados con oxazol y que poseen un sustituyente R aromático. O sea que el cambio de oxígeno por azufre (compuesto **75b**), produce una pérdida total de actividad. Lo mismo sucede para los cambios del sustituyente en los derivados de glicina (**74a**) e isoleucina (**74c**) que no presentan actividad. Sin embargo, el compuesto **74d**, derivado de tirosina bencilada, presenta actividad para todas las líneas celulares ensayadas, la cual es aún mejor que la del compuesto líder, oscilando entre 11 a 41 μM.

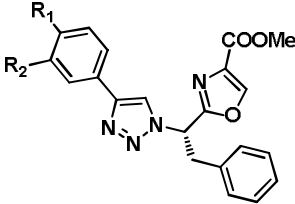


**Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos híbridos derivados de fenilacetileno. Modificaciones de sustituyente del oxazol. GI<sub>50</sub> (μM).**

Comp.	R	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
<b>74b</b>	COOMe	374.39	3.30	51	59	79	46	>100	>100	70	—
<b>84b</b>	CH <sub>2</sub> OH	346.38	2.70	—	—	> 100	> 100	> 100	> 100	—	> 100
<b>85b</b>	COOH	360.37	2.84	—	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	—	—
<b>86b</b>	COOEt	388.42	3.73	—	—	> 100	> 100	> 100	> 100	—	> 100
<b>87b</b>	CONHMe	373.15	2.83	—	> 100	> 100	>100	> 100	> 100	—	—
<b>90b</b>	CONHOH	375.13	2.11	—	—	> 100	> 100	> 100	> 100	—	> 100

Tabla 6.13

En la serie en que se realizaron modificaciones sobre la posición 4 del oxazol vemos una pérdida total de la actividad. Inclusive para la homologación del éster en un solo carbono en el compuesto **86b** (Tabla 6.13).



**Actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos híbridos con Bloques B de fenilacetileno 3 y 4 sustituidos. GI<sub>50</sub> (μM).**

Comp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	PM	CLogP	A2780	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr	ISHIKAWA	A549
<b>74b</b>	H	H	374.39	3.30	51	59	79	46	>100	>100	70	—
<b>102b</b>	Me	H	388.42	3.61	—	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	—	—
<b>103b</b>	OMe	H	404.42	3.19	—	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	—	—
<b>104b</b>	OTBS	OMe	534.68	4.56	—	5.6	> 100	9.6	> 100	6.7	—	—
<b>105b</b>	OH	OMe	420.42	2.89	—	56	44	83	39	48	—	—

Tabla 6.14

En esta serie (Tabla 6.14) se observa que la presencia de un metilo o un metoxilo en la posición 4 del fenilo ligado al triazol, produce la pérdida de actividad. Sin embargo, si el sustituyente es un OH y el derivado es además sustituido en 3 con un metoxilo, la actividad se mantiene. Si en este último caso, además se protege el fenol con un TBS (**104b**), la actividad

para 3 líneas celulares aumenta al orden micromolar. Este producto **104b** tiene una actividad 10 veces más potente que el líder para la línea HBL-100 de cáncer mamario (5.6  $\mu\text{M}$ ) y 5 veces respecto de SW1573 de cáncer de pulmón (9.6  $\mu\text{M}$ ), pero pierde toda actividad frente a las líneas HeLa y T-47D. Este producto es más activo que el etopósido (Tabla 6.1) para las líneas celulares SW1537 y WiDr y del orden en la HBL-100. Además esto resulta interesante porque pese a lo reducido del número de derivados, esta serie indica que hay posibilidades de modular la actividad variando este grupo fenilo o sus sustituyentes.

En la Figura 6.3 se resumen los resultados obtenidos en estos compuestos respecto al líder **74b**.

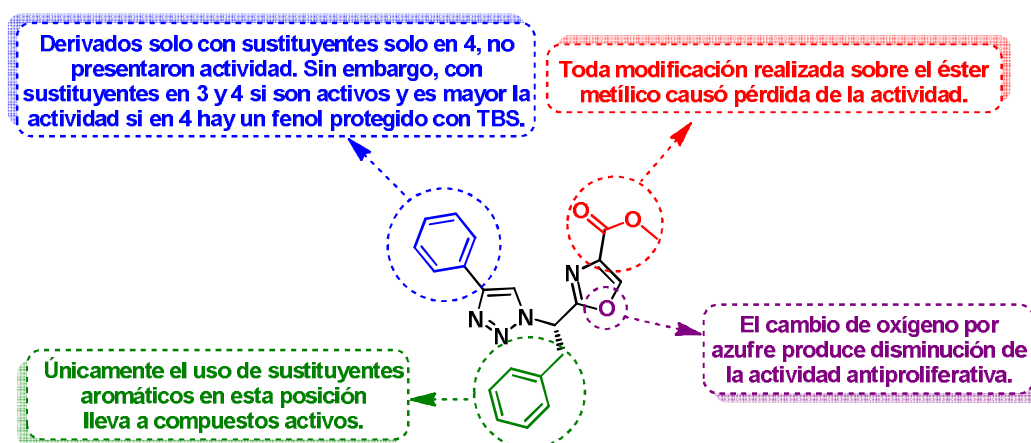


Figura 6.3

### 6.3 Ensayos Antiparasitarios.

Los ensayos contra el nemátodo *Nippostrongylus brasiliensis* (Figura 6.4) se realizaron en su estadio parasitante L4 según el protocolo reportado por Gordon y colaboradores.<sup>133</sup> Este ensayo es ampliamente aceptado como un screening primario para la determinación de actividad antiparasitaria.

<sup>133</sup> Gordon, S.; Costa, L.; Incerti, M.; Manta, E.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Mariezcurrena, R.; Suescun, L. "Synthesis and *in vitro* antihelmintic activity against *Nippostrongylus brasiliensis* of new 2-amino-4-hydroxy- $\delta$ -valerolactam derivatives" *Il Farmaco* **1997**, *52*, 603-608.



Figura 6.4

En este ensayo medimos la concentración necesaria para producir la muerte de un 50 % de las larvas ( $CE_{50}$ ). Como control positivo, utilizamos el albendazol (Figura 6.5), cuya actividad fue  $CE_{50} = 0.34 \mu\text{M}$ .

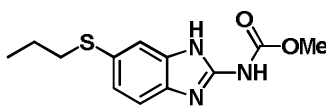
**Albendazol**

Figura 6.5

En las tablas 6.15 y 6.16 se muestran los resultados para una serie de compuestos seleccionados entre los sintetizados, a los que hasta el momento se les ha realizado el ensayo.

**Actividad antiparasitaria *in vitro* contra *Nyppostrongylus brasiliensis* de compuestos seleccionados. CE50 ( $\mu\text{M}$ )**

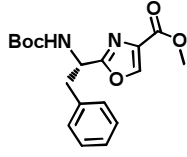
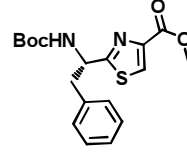
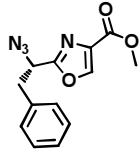
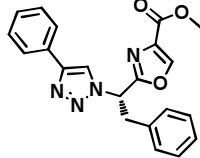
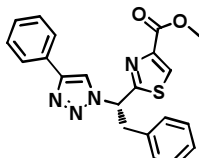
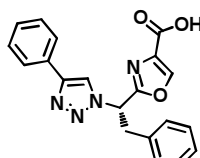
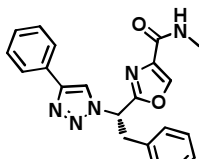
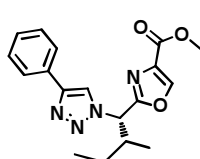
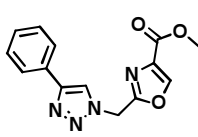
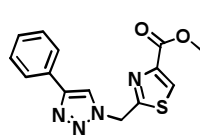
Comp.	Actividad	Comp.	Actividad
<p>5b</p>  <p>PM: 346.37 CLogP: 2.68</p>	240	<p>7b</p>  <p>PM: 362.44 CLogP: 3.08</p>	340
<p>10b</p>  <p>PM: 272.26 CLogP: 1.60</p>	96	<p>74b</p>  <p>PM: 374.39 CLogP: 3.30</p>	30
<p>75b</p>  <p>PM: 390.46 CLogP: 3.68</p>	60	<p>85b</p>  <p>PM: 360.37 CLogP: 2.84</p>	220
<p>87b</p>  <p>PM: 373.15 CLogP: 2.83</p>	220	<p>74c</p>  <p>PM: 340.38 CLogP: 3.29</p>	78
<p>74a</p>  <p>PM: 284.27 CLogP: 1.11</p>	42	<p>75a</p>  <p>PM: 300.34 CLogP: 1.50</p>	70

Tabla 6.15

**Actividad antiparasitaria *in vitro* contra *Nippostrongylus brasiliensis* de compuestos seleccionados. CE50 ( $\mu\text{M}$ )**

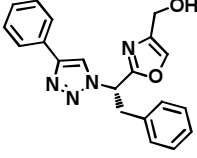
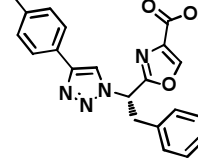
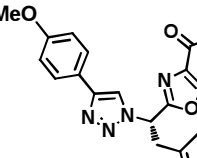
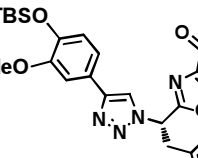
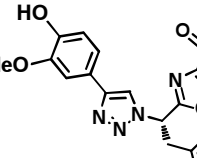
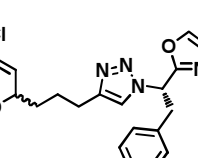
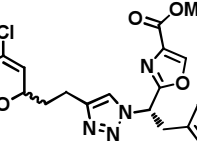
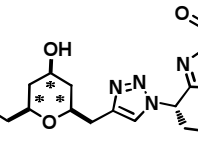
Comp.	Actividad	Comp.	Actividad
<p><b>84b</b></p>  <p>PM: 346.38 CLogP: 2.70</p>	106	<p><b>102b</b></p>  <p>PM: 388.42 CLogP: 3.61</p>	34
<p><b>103b</b></p>  <p>PM: 404.42 CLogP: 3.19</p>	44	<p><b>104b</b></p>  <p>PM: 534.68 CLogP: 4.56</p>	24
<p><b>105b</b></p>  <p>PM: 420.42 CLogP: 2.89</p>	60	<p><b>76b</b></p>  <p>PM: 456.16 CLogP: 3.67</p>	13
<p><b>78b</b></p>  <p>PM: 442.14 CLogP: 3.20</p>	10	<p><b>79b</b></p>  <p>PM: 451.50 CLogP: 2.75</p>	120

Tabla 6.16

A los efectos del análisis de los resultados podemos tomar al compuesto **74b** como el líder de la serie. Se puede ver en primer lugar que el cambio de oxazoles por tiazoles disminuye la actividad de los compuestos (comparando **5b** con **7b** y **74b** con **75b**). A su vez se puede apreciar que la actividad se triplica desde el bloque 10b, hasta el compuesto híbrido 74b.

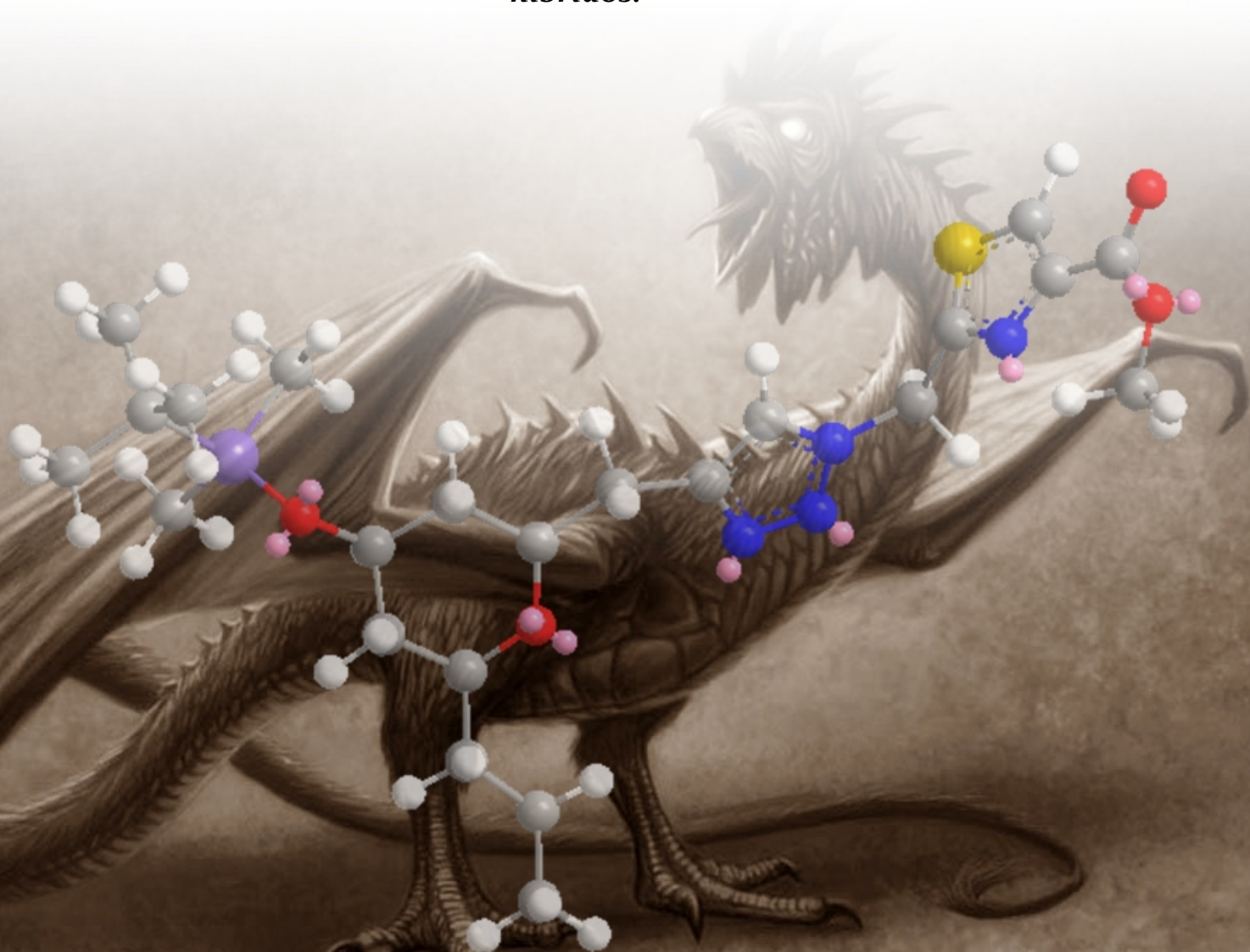
La modificación del grupo correspondiente al residuo del aminoácido de partida para los compuestos **74a** y **74c** respecto a **74b**, produce una disminución de la actividad. Nuevamente, modificaciones sobre el éster en la posición 4 del oxazol, conllevan a una disminución de la actividad como se puede apreciar con los compuestos **84b**, **85b** y **87b**. Con respecto a las modificaciones sobre el fenilacetileno, podemos ver que las sustituciones ensayadas son de poco impacto en la actividad, manteniéndose en el orden del compuesto **74b**.

En los compuestos híbridos con derivados de pirano ensayados, podemos ver que los compuestos conteniendo 4-clorodihidropiranos, mostraron mejores actividades, donde el compuesto **78b**, presenta la mejor actividad recuperada (10 mM). En cambio, el único híbrido con bloque 4-hidroxitetrahidropirano ensayado, resultó menos activo.

## Parte 7

### *Conclusiones y perspectivas a futuro*

*“Estudios sintéticos, biológicos y estructurales de compuestos híbridos.”*





## 7. Conclusiones y perspectivas a futuro.

Durante el transcurso de esta tesis, se trabajó sobre los objetivos planteados logrando resultados alentadores. Se logró con éxito la síntesis de los bloques de construcción planteados y a su vez se consiguieron realizar varios compuestos de tipo híbrido a partir de estos bloques. Estos compuestos pudieron ser ensayados para determinar su actividad biológica, logrando así identificar los compuestos que pueden llegar a orientar a la síntesis de nuevos compuestos activos. A continuación se resumen los resultados logrados en cada etapa.

- Con respecto a la síntesis de los bloques A, se logró llevar a cabo en forma exitosa la síntesis de casi todos los compuestos deseados con fragmentos de oxazol y tiazol. Esto permitió ganar experiencia en la síntesis de péptidos en solución, así como en la formación de los heterociclos en cuestión. Por otro lado se logró desarrollar con muy buenos resultados la estrategia sintética para convertir el grupo amino terminal en una azida.
- Con respecto a la síntesis de los bloques B, se lograron sintetizar mediante ciclaciones de Prins, tanto ciclos de 4-hidroxitetrahidropirano como de 4-clorodihidropirano. Los primeros se lograron por una metodología conocida a partir de un enol éter, mediante una reacción intramolecular promovida por TFA como ácido de Brønsted. Los otros, a partir de un aldehído y un alcohol homoalílico mediante una reacción intramolecular promovida por FeCl<sub>3</sub> como ácido de Lewis. Luego fueron derivatizados para generar la funcionalización necesaria ya sea por una sustitución nucleofílica o reacción de Corey-Fuchs. Para el caso de los tetrahidropiranos, estas estrategias no permitieron cumplir nuestro cometido, por lo que, al buscar una alternativa, desarrollamos las condiciones de Bestmann-Ohira.
- Utilizando la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I) para llevar a cabo el acoplamiento alquino-azida, se evaluaron distintas condiciones. De estos ensayos se logró determinar que el sistema clásico de disolventes de *t*-BuOH / H<sub>2</sub>O resultaba ser mejor que el DMSO, principalmente para las reacciones en menor escala, ya que facilitaba la recuperación del producto. Por otro lado, el uso de DMSO puede reducir los tiempos de reacción para compuestos muy insolubles en el medio *t*-BuOH / H<sub>2</sub>O.
- Una vez optimizadas las condiciones de acoplamiento se realizó la síntesis de compuestos híbridos con 4-hidroxitetrahidropiranos y 4-clorodihidropiranos, Utilizando los bloques de tetrahidropiranos, se lograron obtener dos series de compuestos híbridos, de las cuales una resultó tener buenas actividades antiproliferativas contra las líneas ensayadas, llegando a actividades de 4.2 μM. Dos de estos productos (**80b** y

**80c)** exhibieron inclusive mejores actividades que el cisplatino y el etopósido para las líneas SW1573, T-47D y WiDr. Las actividades mostraron una fuerte dependencia a la presencia de un grupo OTBS en la posición 4 del tetrahidropirano. Se estudiaron por RMN las mezclas de diastéromeros de los compuestos híbridos, pero no pudieron ser separadas por cromatografía. En el caso de los híbridos de 4-clorodihidropiranos, presentaron buenas actividades frente a *N. brasiliensis* sin presentar actividad antiproliferativa contra las líneas tumorales humanas. Sin embargo, encontramos que los mismos descomponen con el pasar del tiempo, no pudiendo determinar aún el mecanismo por el que esto sucede.

- A su vez, encontramos que el compuesto **74b**, que generamos para ensayar la metodología de acoplamiento, tuvo una actividad antiproliferativa moderada. Esto nos llevo a realizar modificaciones estructurales del mismo para determinar cuales podrían mejorar la actividad. A partir de estos estudios, logramos el compuesto **104b**, que mejora 10 veces la potencia del compuesto original.

Como perspectivas a futuro, nos planteamos:

- Tomando en consideración que los compuestos híbridos conteniendo 4-hidroxitetrahidropiranos protegidos con TBS mostraron actividad antiproliferativa, planteamos que sería una opción interesante proteger el grupo hidroxilo libre de la otra serie de compuestos lograda para ensayarlos nuevamente y verificar si tienen actividad (Figura 7.1).

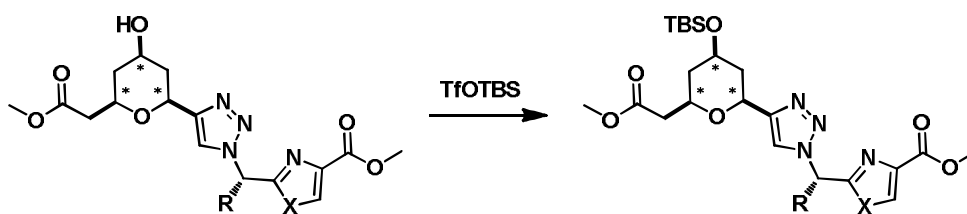


Figura 7.1

- A partir de estos nuevos compuestos y los que resultaron activos previamente, sería interesante realizar modificaciones estructurales tal como se hizo con el compuesto **74b** como se muestra en la Figura 7.2.

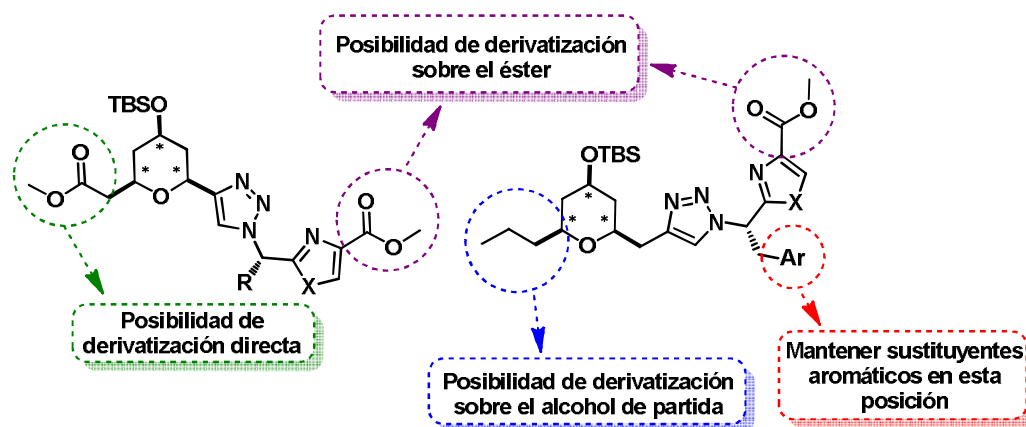


Figura 7.2

- También, considerando que los compuestos híbridos con OTBS presentaron actividad siendo mezclas enantioméricas o diastereoméricas, sería importante realizar la síntesis de los compuestos puros para así corroborar si uno de los dos isómeros es el responsable de la actividad o si uno es más activo que el otro. Una opción para realizar esto sería la resolución de la mezcla enantiomérica ya sea en el paso del alcohol **34** o **38**, mediante uso de reactivos quirales o por el uso de sistemas de resolución enzimáticos (Figura 7.3).

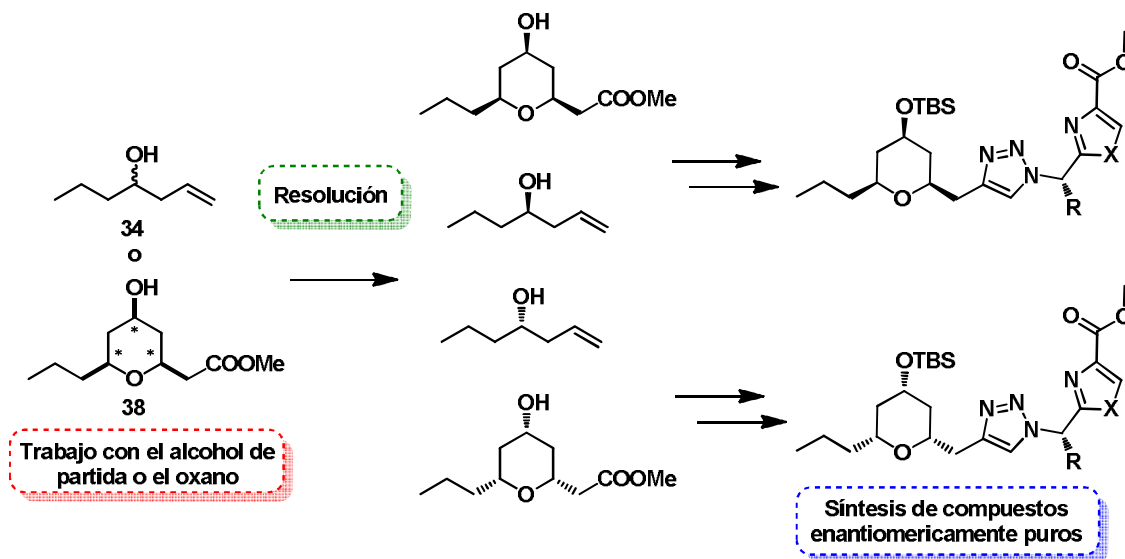


Figura 7.3

- Por otro lado tenemos interés en continuar con los compuestos híbridos derivados del fenil acetileno, realizando diversas modificaciones en especial sobre el sistema del etinilo aromático.

