



SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE EPOXIQUINOIDES CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Trabajo presentado por
Alejandro Peixoto de Abreu Lima Apollonio
para aspirar al título de Doctor en Química

Montevideo, 2022

TRIBUNAL

Prof. David González

Facultad de Química

UdelaR

Prof. Gloria Serra

Facultad de Química

UdelaR

Prof. Guillermo Moyna

CENUR Litoral Norte

UdelaR

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Valeria Schapiro

Dr. Enrique Pandolfi

AGRADECIMIENTOS

A las agencias financiadoras, sin cuyo apoyo este trabajo no podría haberse llevado a cabo:

- ANII por la beca de maestría
- CAP por la beca de doctorado
- CSIC por el proyecto de Iniciación a la Investigación
- PEDECIBA por la ayuda económica a lo largo de todo el posgrado
- CAPES por la financiación de la pasantía en la UFRGS

A la Facultad de Química por permitirme la formación como estudiante de grado en primera instancia y poder desarrollar mi posgrado posteriormente.

Al Dr. Gustavo Pozza por permitirme realizar la pasantía en la UFRGS, Porto Alegre, Brasil, y por recibirme con tanto afecto y dedicación.

A Sci-Hub por su invaluable colaboración.

A la Dra. Agustina Vila y a la gente del LBB por la producción de dioles y la buena disposición cada vez que utilizamos sus instalaciones.

Al Dr. Nicolás Veiga por su colaboración realizando los cálculos teóricos, por su disponibilidad constante para contribuciones y consultas, siempre con gran entusiasmo.

Al Dr. Leopoldo Suescun por su colaboración en cristalografía, por su paciencia cada vez que necesité consultarle y por su voluntad para que yo pueda llegar a ser un cristalógrafo independiente. A la Dra. Natalia Álvarez y demás usuarios de Lorenzo por ayudarme siempre.

Al Dr. Guillermo Moyna por su colaboración en RMN, siempre dispuesto a enseñar y además a sacarnos de apuros cada vez que lo necesitamos.

A Horazio Pezaroglo, Verónica Martínez y Gonzalo Hernández por los espectros RMN. Gracias a los tres el trabajo pudo avanzar.

A Victoria Panzl y Alejandra Rodríguez por los análisis de HRMS y facilitarnos el uso del polarímetro.

Al Dr. Eduardo Dellacassa por la consulta constante en el GC-MS, por su simpatía y sus anécdotas.

A Juan Andrés Deleón por sumarse al proyecto y todo su gran trabajo en la síntesis de yanutonas.

A mis tutores por el apoyo constante en todos los niveles y bajo todas las circunstancias, por ser una fuente de consulta y discusión permanente de la que siempre salí enriquecido y por confiar en mí. A Vale por su pasión por dar malas noticias, por su tremendismo y principalmente por su enorme cariño, por acoplarse y consolidar este gran equipo de trabajo. A Quique por abrirme las puertas del LSO cuando ni se me pasaba por la cabeza investigar, por tantos años de amistad, de fútbol y asados y por el Whisky exótico que está pendiente.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por la paciencia y por marcarme un camino. A papá, porque aunque no está físicamente sigue siempre presente. A mamá por acompañarme y cuidarme siempre en todo momento.

A Alicia por ser la tía favorita.

A mis amigos, Rafa y Marina, por tantos años de amistad y por regalarme el título de padrino de Lunita. A la familia de Porto Alegre, Matheus, Rosane, Rogério y Jéssica y su familia; por su cariño constante y por hacerme sentir siempre uno más tanto en Uruguay como en Brasil.

A Fernando y Caren, porque aunque estén en una isla en el medio de la nada seguimos hablando de todo como cuando vivíamos a 10 cuadras y Leopoldo Gross era el patrocinador de nuestras juntadas.

A mis amigas de Facultad, Cecilia, Lucía y Cecilia (aunque haya hecho arquitectura) por muchos años de amistad. A las mellizas, por ir a ver al bolso juntos en el codo. A Cecilia por siempre abrirme las puertas de su casa, tanto en Canelones como en Madrid, y por haber logrado salvar física juntos.

A la gente del fútbol que siempre acompañaron y aunque sea por una hora despejaban la mente y el cuerpo. Óscar y la familia, Daniel, Dioni, Claudy, Bieber, Foguete, Mathi y sobre todo al Mago por tanta magia.

A mis amigos y compañeros del LSO y otros laboratorios.

- A los jefes por estar siempre al firme para consultas y solucionar problemas: Gustavo por compartir la afición al cine, Daniela por los consejos gourmet de ida y vuelta, Marga por tu electricidad que siempre mueve las ruedas, Nacho por la intensidad de algunas canciones que requieren alejarse de disolventes inflamables, David por el sentido del humor científico y futbolero, Mariela por finalmente admitir que te gusta la cumbia y Arjona, Valeria y Quique.
- A la gente del Akira: Gonzalo el mejor compañero de congresos, Nía por tu energía positiva siempre levantando, Vicky por siempre poder tener charlas profundas que refrescan el alma y la visión, Mari por tu modo de ver el mundo en colores, Grysy por transmitir buena onda y aliento cuando más se necesita, Bruno por ser el Uno y porque tu toque pesimista siempre me hace gracia, Juanma por ser una persona super sana y buena; y Pieri por tus historias, que nunca falten.
- A la gente del Grignard: Migui por el oportunismo del humor, Pipo porque a pesar del aura negra sos un amigo de fierro y siempre estuviste para dar una mano, Maxi por las recomendaciones musicales y por responder preguntas un domingo a las diez de la noche, Pao por siempre darme una perspectiva diferente, Viro por grandes charlas en el UBERPeixo, Viviana porque después de ella rompieron el molde, Gaurao por los viales chiquititos.
- A la gente del LSO: algunos siguieron su camino y otros siguen hasta hoy, en 12 años de LSO han sido compañía y diversión en jornadas largas de trabajo. Maitia por mostrarme en mis inicios cómo funcionaba el laboratorio; Agustín por ser un bastión del trabajo en pandemia y siempre ponerle sabor al laboratorio; Maxi por perder siempre en la penca de los Oscars; Valentina, Gabriela, Natalí y Geromel por haber sido parte del grupo de trabajo; GaSa por ser un alta llanta; Juan Andrés porque además del laburo es una persona super valiosa que siempre pone todo adentro y afuera del laboratorio, Caro por tanta música y

risa juntos, Felipe por Drácula, Lucía por asumirme orgánica a pesar de tu background oscuro, Marga por el glamour.

- A la gente de otros laboratorios: Valdomir por tener el mejor saludo de covid del mundo; Jaime, por los más de 3 días arriba del bus a Valpo; Martín, Franco y Chelo por siempre dar una mano y prenderse a charlar de fútbol; Agustina por los cañonazos en Bryant Park; Marcos y Daia por ser grandes compañeros de viaje aún sin saber quién es Hashini.
- A las secretarias: Carolina, Gabriela, Laura. A las tres por la buena onda y el trabajo que para alguien como yo que detesta la burocracia se lo hacen más leve siempre.

A Kitasato y a Luz, por recibirme cada día con la cola en movimiento y algo de interés alimenticio.

A Caro por estar siempre, por bancarme todos los días, por tu valentía para dar el paso, por lo que tenemos y por lo que construimos juntos. Vamos por más.

Al Club Nacional de Football, Decano del fútbol uruguayo, por proporcionarme más alegrías y tristezas que la química.

RESUMEN

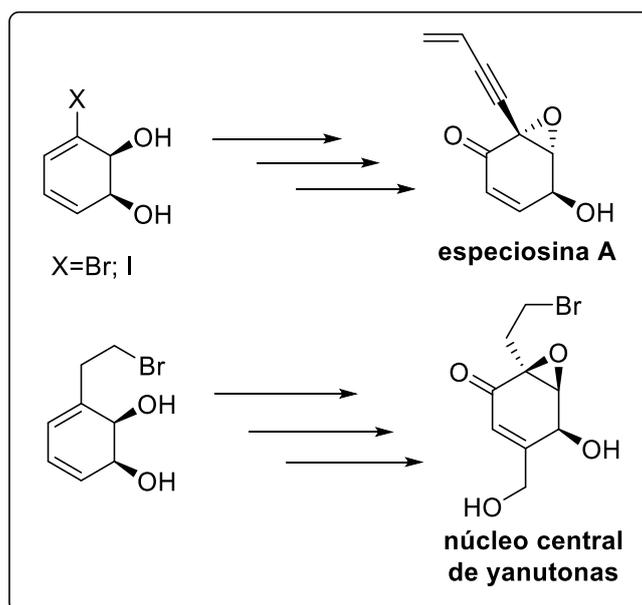
La síntesis de moléculas bioactivas es uno de los grandes desafíos de la química orgánica. La obtención enantioselectiva de este tipo de moléculas es fundamental debido a las diferentes actividades que exhiben los distintos enantiómeros.

Los epoxiquinoides, en particular, son una familia de moléculas que demostraron tener distintos tipos de actividad contra diversos blancos moleculares. Especiosinas y yanutonas tuvieron actividad antitumoral y antimicrobiana. Hasta el momento solo se han reportado síntesis racémicas para ambos grupos de moléculas.

La propuesta de este trabajo es realizar la síntesis enantioselectiva de especiosinas con estructura epoxiquinoide y del núcleo central de yanutonas partiendo de los *cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano que obtenemos en nuestro laboratorio.

Los dioles son sintones adecuados para síntesis enantioméricas de productos naturales y como tales ya se han utilizado por nuestro grupo de investigación en la síntesis de (+)- y (-)-bromoxona, (-)-epoformina, y (-)-epiepoformina entre otras.

El presente trabajo muestra los esfuerzos sintéticos para la obtención de especiosinas naturales y análogos de éstas enantioméricamente puros partiendo de los dioles obtenidos mediante biotransformación de bromo y iodobenceno. Asimismo, se muestran los resultados obtenidos para la síntesis enantioselectiva del núcleo central de yanutonas partiendo del diol derivado del 2-bromoetilbenceno.



En la ruta hacia las especiosinas se logró sintetizar análogos de la especiosina A con la configuración absoluta de los carbonos quirales del epóxido invertidos respecto a la molécula natural. Además, se sintetizaron intermedios avanzados para la síntesis de la especiosina A restando solamente la formación del epóxido con la quiralidad adecuada.

En cuanto a la obtención del núcleo central de yanutonas se obtuvieron intermedios avanzados del mismo, sobre los cuales es necesario desarrollar un método de inserción de la cadena lateral oxigenada.

SUMMARY

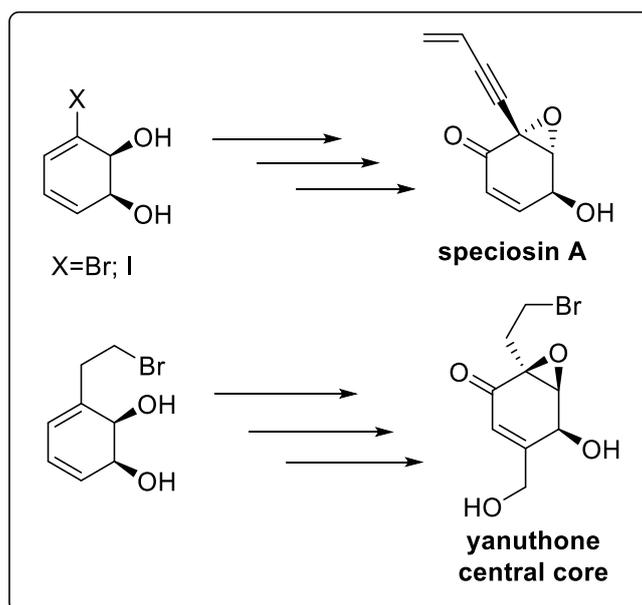
The synthesis of bioactive molecules is one of the great challenges of organic chemistry. The enantioselective synthesis of this type of molecules is essential due to the different activities exhibited by the different enantiomers.

Epoxyquinoids, in particular, are a family of molecules that have shown different types of activity against various molecular targets. Speciosins and yanuthones had antitumor and antimicrobial activity. So far only racemic syntheses have been reported for both groups of molecules.

Our proposal was to carry out the enantioselective synthesis of speciosins with epoxyquinoid structure and the central core of yanuthones starting from the *cis*-cyclohexandiols of microbial origin that we obtain in our laboratory.

This type of diols are suitable synthons for the enantiomeric synthesis of natural products, and as such they have already been used by our research group in the synthesis of (+) and (-)-bromoxone, (-)-epoformin, and (-)-epiepoformin, among others.

The present work describes synthetic efforts to obtain enantiomerically pure natural speciosins and their analogs starting from the diols obtained by biotransformation of bromo and iodobenzene. In addition, the results obtained for the enantioselective synthesis of the central nucleus of yanuthones starting from the diol derived from 2-bromoethylbenzene are shown.



In the route towards the speciosins it was possible to synthesize analogs of speciosin A where the absolute configuration of the chiral carbons of the epoxide was inverted with respect to the natural molecule. In addition, advanced intermediates for the synthesis of speciosin A were obtained. To achieve the synthesis of speciosin A only the formation of the epoxide with the appropriate chirality remains outstanding.

Regarding the preparation of the central nucleus of yanuthones, we obtained advanced intermediates which require the development of a method of insertion of the oxygenated side chain.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	vii
SUMMARY.....	ix
ABREVIATURAS.....	xiii
ANTECEDENTES.....	1
SOBRE LA SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE PRODUCTOS NATURALES.....	2
SOBRE LAS BIOTRANSFORMACIONES Y LA OBTENCIÓN DE DIOLES DE ORIGEN MICROBIANO.....	3
SOBRE EL USO DE <i>CIS</i> -CICLOHEXADIENODIOLES DE ORIGEN MICROBIANO PARA LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES.....	7
SOBRE LAS ESPECIOSINAS.....	17
Aislamiento, identificación y actividad biológica de especiosinas.....	17
Síntesis racémica de especiosinas.....	20
Aislamiento, identificación y biosíntesis de yanutonas.....	24
Síntesis racémica de yanutonas.....	27
OBJETIVOS.....	31
OBJETIVOS GENERALES.....	32
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
METODOLOGÍA.....	33
ESPECIOSINAS.....	34
YANUTONAS.....	36
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
SÍNTESIS DE ESPECIOSINAS.....	39
Acople C-C de Sonogashira sobre halo-cis-ciclohexadienodios.....	39
Funcionalización del doble enlace más sustituido de 8	47
Cálculos computacionales para la epoxidación bimolecular de 8	75
Obtención de la enona 26	83
Síntesis intramolecular del epóxido.....	90
Cálculos teóricos de la reactividad del sistema triol de 27 y derivados.....	104
Epoxidación intramolecular a partir de 23	110
SÍNTESIS DE YANUTONAS.....	117
Funcionalización del doble enlace menos impedido de 52	117

Introducción de cadena lateral sobre doble enlace conjugado.....	120
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	128
ANEXOS: EXPERIMENTAL.....	137
GENERALIDADES	138
TÉCNICAS Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	140
ANEXOS: ESPECTROSCOPIA RMN	176
ANEXOS: DIFRACTOMETRÍA DE RAYOS X	230
BIBLIOGRAFÍA	239

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcO: Acetato

anh: Anhidro

aq: Acuoso

cat: catalítico

CAL B: Lipasa de *Candida antártica* B

COSY: Correlation Spectroscopy

^{13}C RMN: Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

δ : desplazamiento

d: doblete

dba: Dibenzalacetona

DCE: Dicloroetano

dd: doblete de doblete

DMAP: *N,N*-dimetilaminopiridina

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMP: 2,2-dimetoxipropano

dt: doblete de triplete

EIMS: Espectrometría de masas de impacto electrónico

eq.: Equivalente

GC: Cromatografía gaseosa

Hex: Hexanos

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation spectroscopy

HMPA: Hexametilfosforamida

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

^1H RMN: Resonancia magnética nuclear de protón

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy

Hz: Hertz

IBX: Ácido 2-iodoxibenzoico

IPTG: Isopropil- β -D-1-tiogalactopiranosido

IR: Espectroscopía de infrarrojo

J: constante de acoplamiento

m: multiplete

m-CPBA: Ácido *meta*-cloroperbenzoico

MHz: Megahertz

mL: mililitro

mM: milimolar

mmol: milimol

mp: material de partida

MS: espectrometría de masas

MsCl: Cloruro de metansulfonilo; cloruro de mesilo

MW: Microondas

NMO: *N*-óxido de *N*-metilmorfolina

NOE: Nuclear Overhauser effect

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

PF: Punto de fusión

Ph: fenilo

ppm: partes por millón

p-TsCl: cloruro de *p*-toluenosulfonilo; cloruro de tosilo

p-TsOH: Ácido *p*-toluensulfónico

Py: Piridina

q: Cuarteto

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: singulete

t: triplete

TA: Temperatura ambiente

TBDMS: *tert*-butildimetilsilil

TDO: Tolueno dioxigenasa

THF: Tetrahidrofurano

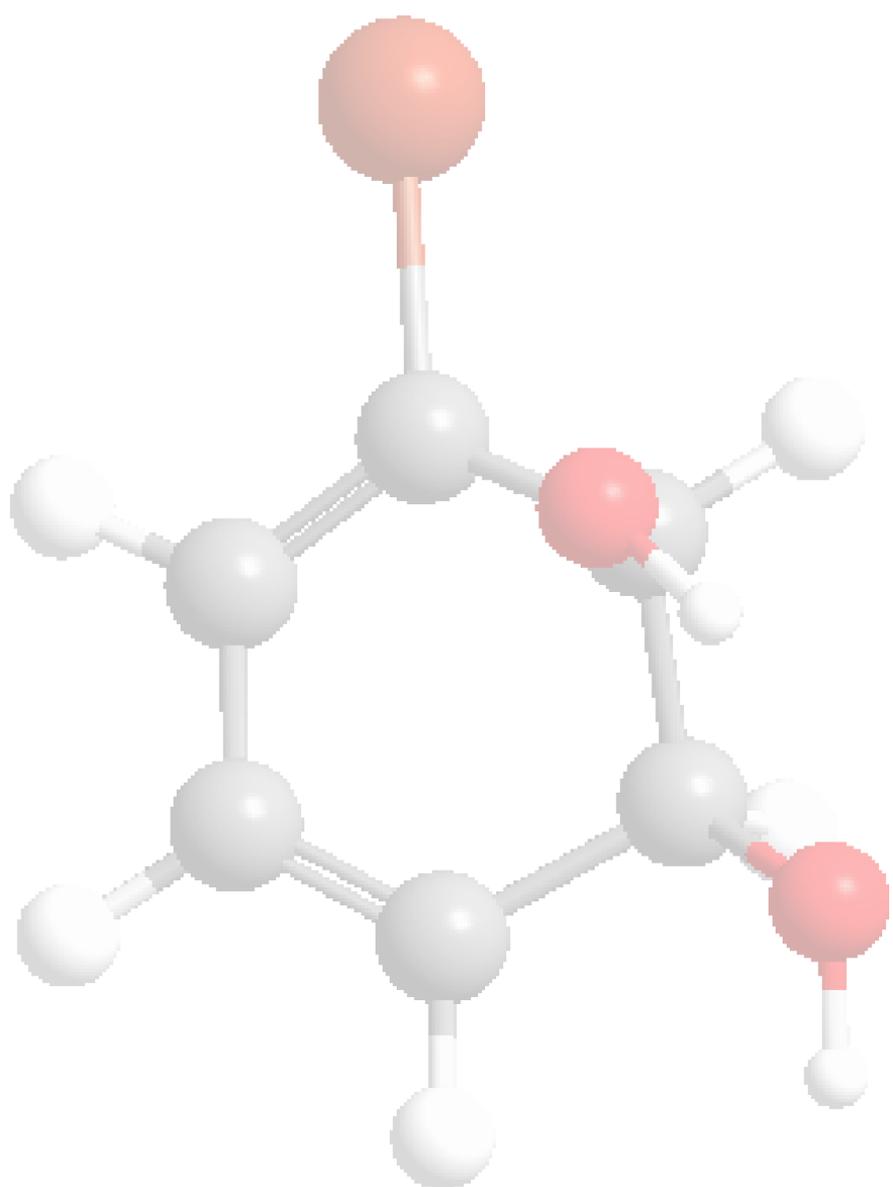
THS: *tert*-butildimetilsilil

TLC: Cromatografía de capa fina

TOCSY: TOtal Correlation Spectroscopy

UHP: Complejo urea hidroperóxido

ANTECEDENTES



SOBRE LA SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE PRODUCTOS NATURALES

Los productos naturales han sido utilizados desde la antigüedad debido a sus distintas actividades biológicas, por lo que su síntesis es una de las áreas más desarrolladas de la química orgánica. Dentro de éstas, la síntesis enantioselectiva de productos naturales es uno de los objetivos más importantes debido a que muchas veces la actividad biológica está dada por uno solo de los enantiómeros, siendo el otro en algunos casos inactivo, con diferente actividad, o incluso tóxico. La producción de mezclas racémicas, entonces, no siempre es útil para la utilización a mayor escala de un producto natural. Además, una vez identificado el enantiómero activo, el aislamiento de fuentes naturales no es generalmente una opción viable principalmente debido a la cantidad de materia prima necesaria, la cual muchas veces no se puede producir de manera suficiente y/o autosustentable. Por lo tanto, la síntesis enantioselectiva es el método de elección de las industrias farmacéuticas y agroquímicas.^{1,2}

Para satisfacer la demanda de la industria se han desarrollado distintas estrategias para la introducción de quiralidad, entre ellas la resolución de racematos y el uso de auxiliares quirales. Ambos métodos tienen sus desventajas, principalmente por sus costos y la baja pureza enantiomérica obtenida. La alternativa enzimática, que se apoya en la estereoespecificidad de las enzimas para introducir quiralidad, es excelente para la obtención de bloques de construcción, intermedios y/o productos de alta pureza enantiomérica.³

SOBRE LAS BIOTRANSFORMACIONES Y LA OBTENCIÓN DE DIOLES DE ORIGEN MICROBIANO

Las biotransformaciones son una herramienta muy valiosa para la producción de bloques sintéticos, para la creación de productos de alto valor agregado y para la elaboración de intermedios avanzados para semisíntesis. Presentan grandes ventajas respecto a la síntesis convencional, ya que generalmente son quimio, regio y estereoselectivas, y se dan en condiciones suaves de reacción.⁴

Esta herramienta se basa en la capacidad de los microorganismos de transformar, principalmente mediante la maquinaria enzimática de su metabolismo secundario, compuestos químicos sencillos en productos de mayor complejidad.⁵

Una de las posibilidades que tenemos es utilizar enzimas aisladas para que en el medio adecuado realicen la biotransformación. La gran ventaja que tiene este método, siempre que la enzima esté disponible comercialmente, es que no precisa de equipamiento sofisticado y supone un sencillo proceso de purificación de los productos, especialmente si se considera la posibilidad de inmovilizar las enzimas con un soporte adecuado. Sin embargo, los procesos enzimáticos que implican el consumo de cofactores, como las oxidaciones y reducciones, son poco ventajosos, principalmente debido a sus costos. Es por esto que en el grupo de reacciones alcanzables mediante biotransformaciones enzimáticas se encuentran sobre todo enzimas como las hidrolasas que son ampliamente utilizadas, pero no oxidorreductasas (Figura 1).⁴

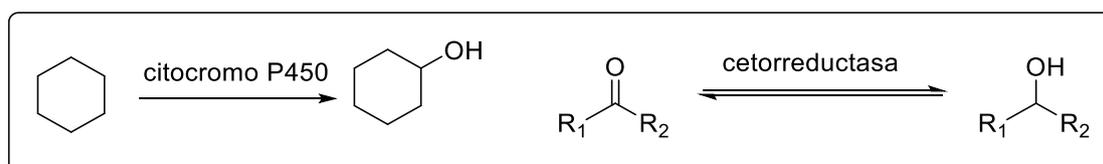


Figura 1: Oxidorreductasas

Una alternativa para viabilizar la utilización de enzimas que precisan cofactores es valerse de la célula entera y que sea esta misma la que realice la reacción ya que es la propia célula la que los regenera. Esto presenta ventajas y desventajas. Como ventaja

más importante podemos destacar que se amplía el espectro de reacciones posibles de realizar mediante biotransformaciones ya que no sólo no precisamos producir y purificar enzimas y cofactores, sino que la célula misma se encarga de realizarlo en un medio adecuado. Otra ventaja es que permite realizar reacciones que impliquen más de una enzima de manera sencilla. Entre las desventajas, sobresalen la complejidad del equipamiento necesario, la necesidad de los sustratos de traspasar membranas y la posterior purificación de los productos.^{4,6}

Si bien hay células que en su forma nativa realizan biotransformaciones adecuadamente, en algunos casos éstas deben modificarse para obtener los productos deseados óptimamente.

Dentro de las posibilidades que se disponen, está la de modificar genéticamente la maquinaria celular para explotar mejor sus capacidades. Para realizar esto, se puede por ejemplo usar cepas mutantes, donde se introducen genes externos o se modifica el material genético de la célula.

Otra posibilidad es utilizar cepas recombinantes, donde se utilizan plásmidos (pequeños fragmentos de material genético que codifican para un gen en particular), que en determinadas condiciones sobreexpresan sus productos, es decir, producen las enzimas de interés en cantidades mayores a las del metabolismo normal.⁷⁻⁹

Se encontró que en las primeras etapas del metabolismo oxidativo, algunas células procariontas dihidroxilan los arenos mediante una dioxigenasa para luego transformarlos en catecoles por una *cis*-dihidrodioldeshidrogenasa y proseguir una vía oxidativa (Figura 2).¹⁰

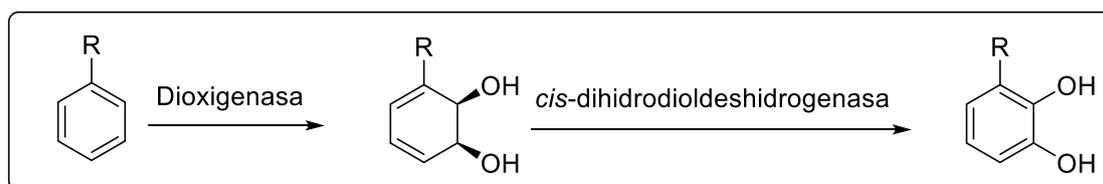


Figura 2: Metabolismo oxidativo de arenos en procariontas

Al analizar diversas cepas microbianas, el grupo de Gibson descubrió una cepa de *Pseudomonas putida* (F1) que proliferaba en medios donde los arenos eran la única fuente de carbono. Ésta evidenció una rápida transformación del tolueno en el *cis*-diol

correspondiente el cual luego proseguía hacia el catecol. Dicho grupo también reportó una cepa mutante de esta bacteria (F39/D) que carecía de *cis*-dihidrodioldeshidrogenasa, por lo cual se acumulaban los dioles en el medio.¹¹

Intentando mejorar los rendimientos de producción de dioles, estos autores consiguieron secuenciar los genes que codifican para las enzimas dioxigenasas y construyeron cepas recombinantes para su expresión como la *E. coli* JM109 (pDTG601). Esta cepa sobreexpresa la enzima toluenodioxigenasa (TDO).¹²

Los dioles de origen microbiano han sido utilizados por distintos grupos de investigación del Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) del Departamento de Química Orgánica (DQO) desde los años 90. Su alta demanda como material de partida para diversas rutas sintéticas impulsó además el establecimiento del Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones (LBB) del DQO. Aquí se desarrolló un método que permite obtener los dioles con alto rendimiento y pureza. Esto quedó demostrado con el trabajo de Vila y colaboradores,⁷ quienes lograron racionalizar y optimizar el método de obtención de los mismos y adaptarlo al sistema de fermentación utilizado en nuestro laboratorio.

Brevemente, el método implica la utilización de un reactor de 5 litros en el que se hace crecer la bacteria recombinante, y mediante la adición del inductor (IPTG) se sobreexpresa la toluenodioxigenasa. Luego se agrega el sustrato de interés y se realiza la biotransformación en las condiciones adecuadas. Una vez que se completa la reacción se centrifuga el medio de reacción para separar el material celular, y el sobrenadante se liofiliza para luego extraer el diol con un alto grado de pureza con acetato de etilo.

Con este método se producen normalmente los dioles del tolueno y bromobenceno entre otros. Además, se logran rendimientos que van de 23 a 35 gramos de diol por litro de caldo de cultivo.

Nuestro grupo de investigación se especializa en la síntesis enantioselectiva de productos naturales, en particular epoxienonas, de *cis*-ciclohexadienodioles monosustituídos obtenidos mediante biotransformación. Como se observa en la Figura 3, estos *cis*-ciclohexadienodioles tienen varias particularidades. Poseen dos hidroxilos en dos estereocentros definidos y en posición *syn* que pueden ser fácilmente funcionalizables, además de dos dobles enlaces conjugados. Por otra parte, los

sustituyentes pueden ser, por ejemplo, halógenos que se pueden sustituir o eliminar, o cadenas de distinto largo que, o bien pueden ser las necesarias para los productos finales, o bien pueden ser modificadas para obtener las moléculas objetivo.¹³⁻¹⁶

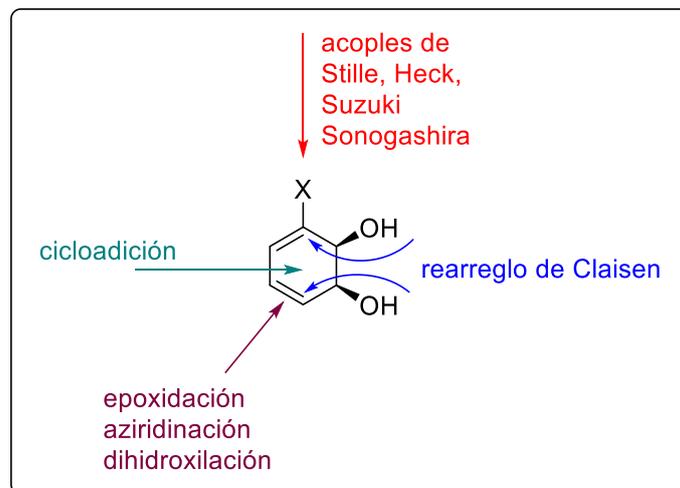


Figura 3: Posibles reacciones sobre cis-ciclohexadienodios quirales

SOBRE EL USO DE *CIS*-CICLOHEXADIENODIOLES DE ORIGEN MICROBIANO PARA LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

Como ya se mencionó, los *cis*-ciclohexadienodiolos son bloques de construcción enantioméricamente puros interesantes, ya que presentan dos estereocentros definidos con dos alcoholes y dos dobles enlaces funcionalizables. Por otra parte, el sustituyente del anillo aromático de partida puede ser de distinta naturaleza, incluyendo halógenos (bromo, iodo, cloro, flúor), nitrilo, o alquilo (metilo, propilo). Entre ellos, los halógenos como bromo y iodo nos permiten, mediante reacción de acople carbono-carbono, la entrada de diversos grupos (Figura 4).

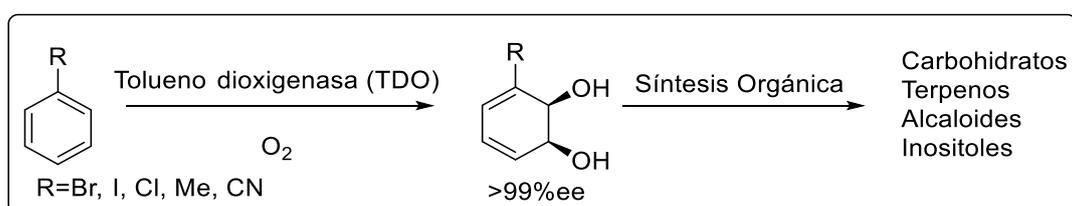


Figura 4: Obtención y uso de *cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano como bloques de construcción

Como se menciona en la sección previa, el uso de la cepa recombinante de *E. coli* JM109 con el plásmido pDTG601 el cuál mediante la inducción con isopropil- β -D-1-tiogalactopiranosido sobreexpresa la enzima toluenodioxigenasa. Ésta a su vez es la enzima responsable de dihidroxilar el ciclo aromático.⁷

La versatilidad de estos bloques de construcción sintéticos es tan amplia que han sido utilizados como material de partida para la síntesis de terpenos, alcaloides e inositoles entre otros productos naturales y análogos.^{8,13,17}

En los últimos años hemos explorado la síntesis enantioselectiva partiendo de *cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano enfocándonos en la obtención de diversos tipos de moléculas, entre ellas algunas con estructura epoxiquinoide.¹⁸

Los epoxiquinoides son moléculas que presentan un ciclo de seis miembros con un grupo epóxido y funciones oxigenadas en 1 y 4 como las *p*-quinonas (Figura 5). A diferencia de las quinonas, los quinoides no presentan dos cetonas sino una cetona y un alcohol.

Además, pueden presentar distintos sustituyentes en los carbonos del ciclo. En particular, los epoxiquinoides tienen un epóxido. En general este tipo de moléculas se forman en la naturaleza por la oxidación de compuestos aromáticos con distintos grados de sustitución y posteriores modificaciones.

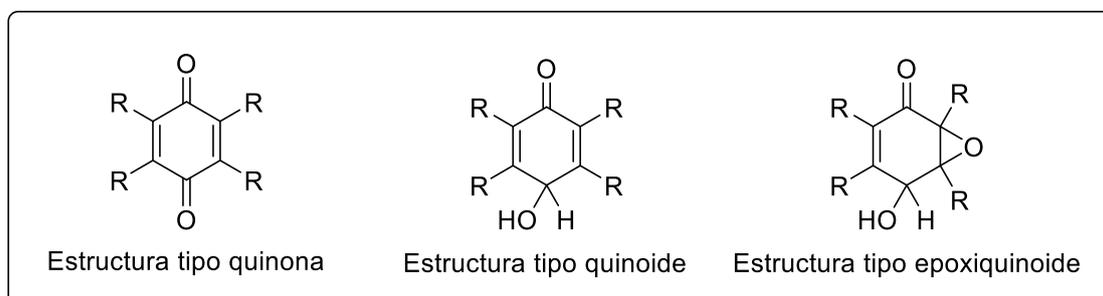


Figura 5: Estructura epoxiquinoide

En este grupo de moléculas de diverso origen biológico^{18,19} encontramos ejemplos como la jesterona,²⁰ el ácido ambuico,²¹⁻²³ la epoformina,²⁴ la bromoxona,²⁵ la harveynona²⁶ o la epoxidona (Figura 6).^{27,28}

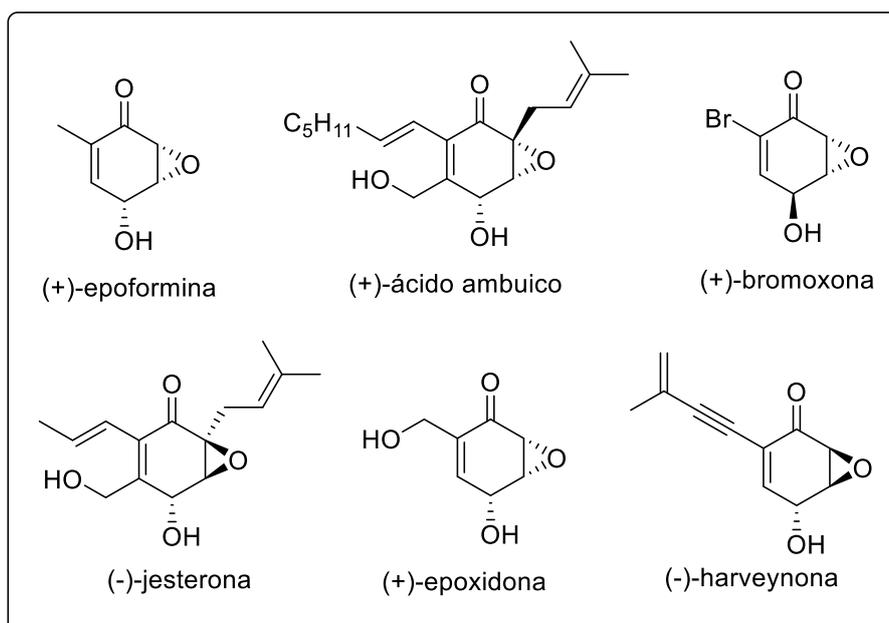


Figura 6: Epoxiquinoides naturales

El interés en este grupo de moléculas se debe a que exhiben actividad biológica variada como ser antibiótica, citotóxica,^{24,28} fitotóxica,²⁶⁻²⁸ inhibidora de caspasas,²⁹

antimicótica³⁰ y antifúngica, haciéndolo interesante para continuar profundizando el estudio del mismo.

Como ejemplo de síntesis de estos compuestos, se destaca la obtención de una molécula modelo del ácido ambuico partiendo del diol obtenido por biotransformación del tolueno (I).³¹ En este trabajo se parte de una trihidroxienona reportada previamente por nuestro grupo de trabajo,³² la cual es obtenida a partir del diol libre protegido como acetónido (Figura 7). Luego se dihidroxila el doble enlace más reactivo y se continúa con una oxidación a cetona del alcohol secundario libre para finalmente remover el acetónido obteniendo la trihidroxienona de interés (II) con un rendimiento en 4 pasos de 28%.

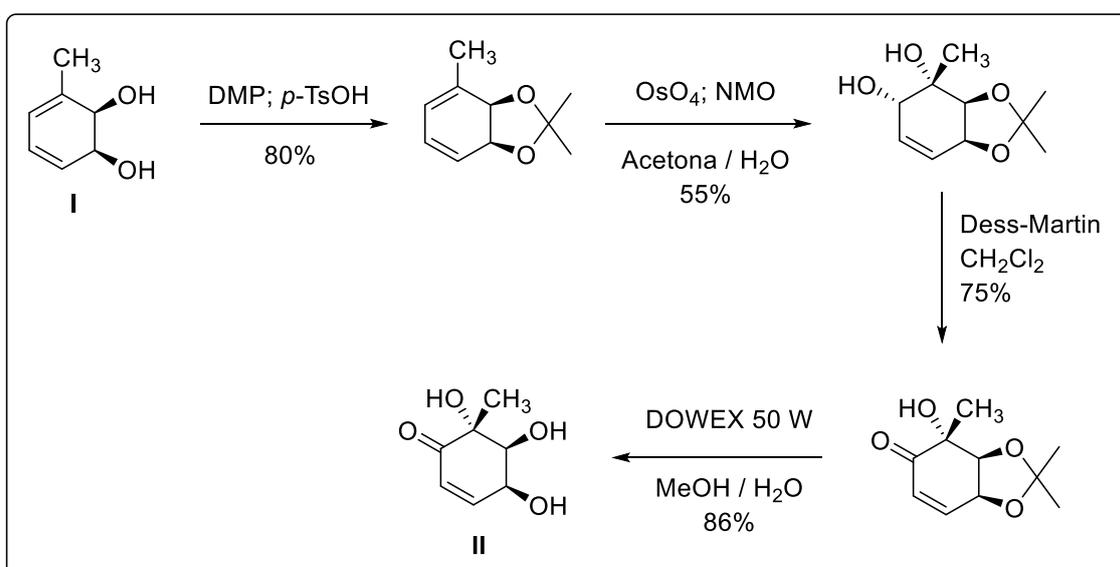


Figura 7: Obtención de la trihidroxienona II

Luego de obtenida la trihidroxienona II se continúa protegiendo el alcohol menos impedido con un grupo sililante y se transforma el alcohol secundario en un buen grupo saliente para obtener III. En condiciones básicas se realiza la ciclación intramolecular para formar el epóxido, y, por último, se desprotege el alcohol alílico. Mediante una inversión de Mitsunobu se llega a la molécula objetivo en 5 pasos con un 5% desde la trihidroxienona II (Figura 8), y un rendimiento total de 1.3% desde el diol del tolueno.

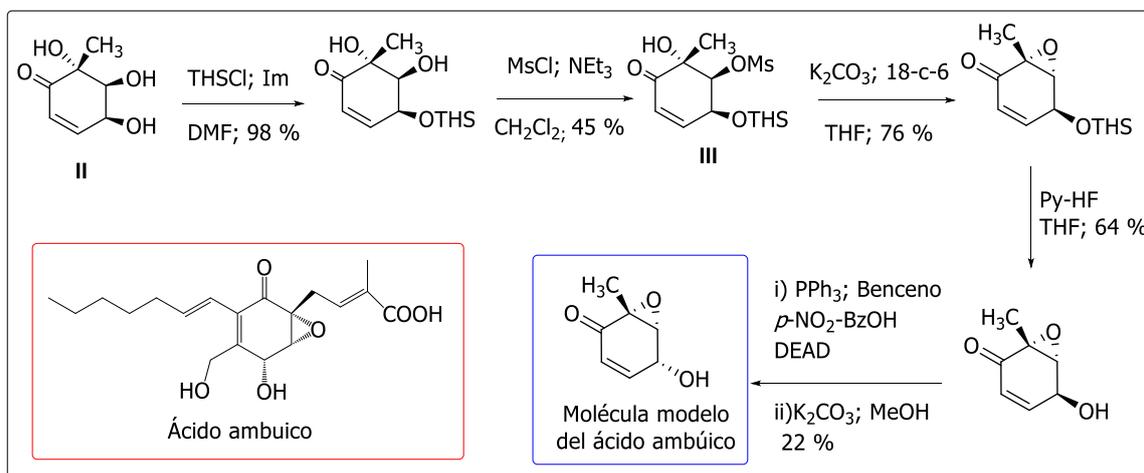


Figura 8: Síntesis de una molécula modelo de ácido ambuico partiendo del diol del tolueno

Otro trabajo previo de nuestro grupo incluyó la síntesis enantioselectiva de (+)- y (-)- bromoxona partiendo del diol obtenido por biotransformación de bromobenceno (IV).³³ Para lograr estas dos moléculas se desarrolló una estrategia enantiodivergente en la que se sintetiza el intermediario (VI). Como se observa en la Figura 9, se realiza una hidrohalegenación del diol protegido como acetónido para obtener V. Se desprotege el diol y en condiciones básicas se obtiene el epóxido que presenta el intermediario VI.

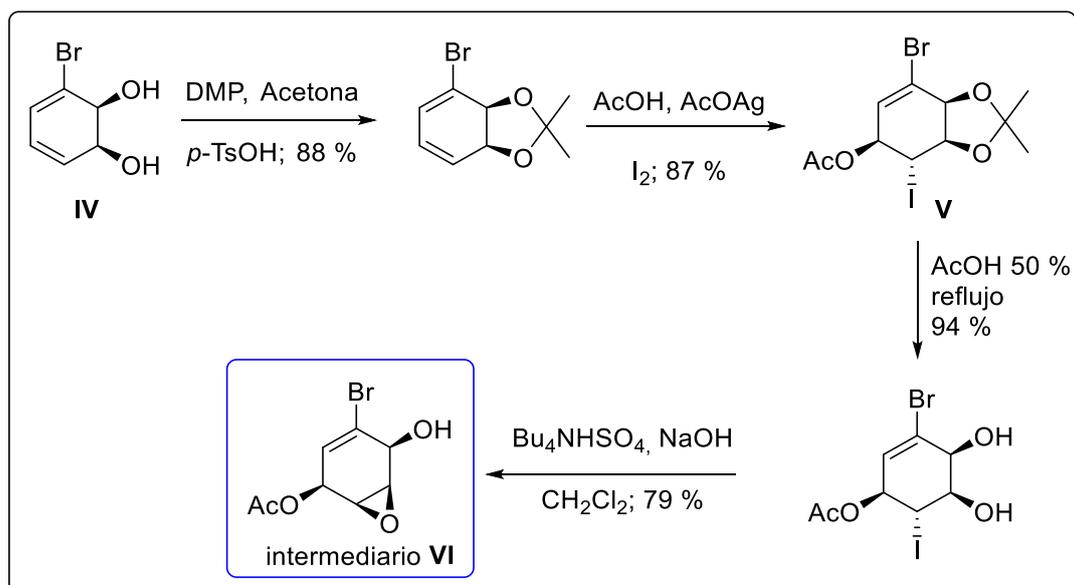


Figura 9: Obtención del intermediario VI a partir del diol del bromobenceno

Una vez preparado VI, se obtuvo la (+)-bromoxona (Figura 10) comenzando con la deshalogenación radicalaria del mismo y siguiendo con la protección del alcohol libre con un agente sililante para llegar al compuesto VII. Luego se desprotege el alcohol

acetilado para oxidarlo a cetona, y se invierte el alcohol previamente desprotegido mediante una reacción de Mitsunobu sintetizando la molécula **VIII**. Por último, se broma el doble enlace y se hidroliza el grupo *p*-nitrobenzilo para obtener la (+)-bromoxona de interés con un 7% de rendimiento en 12 pasos a partir del diol (**IV**).

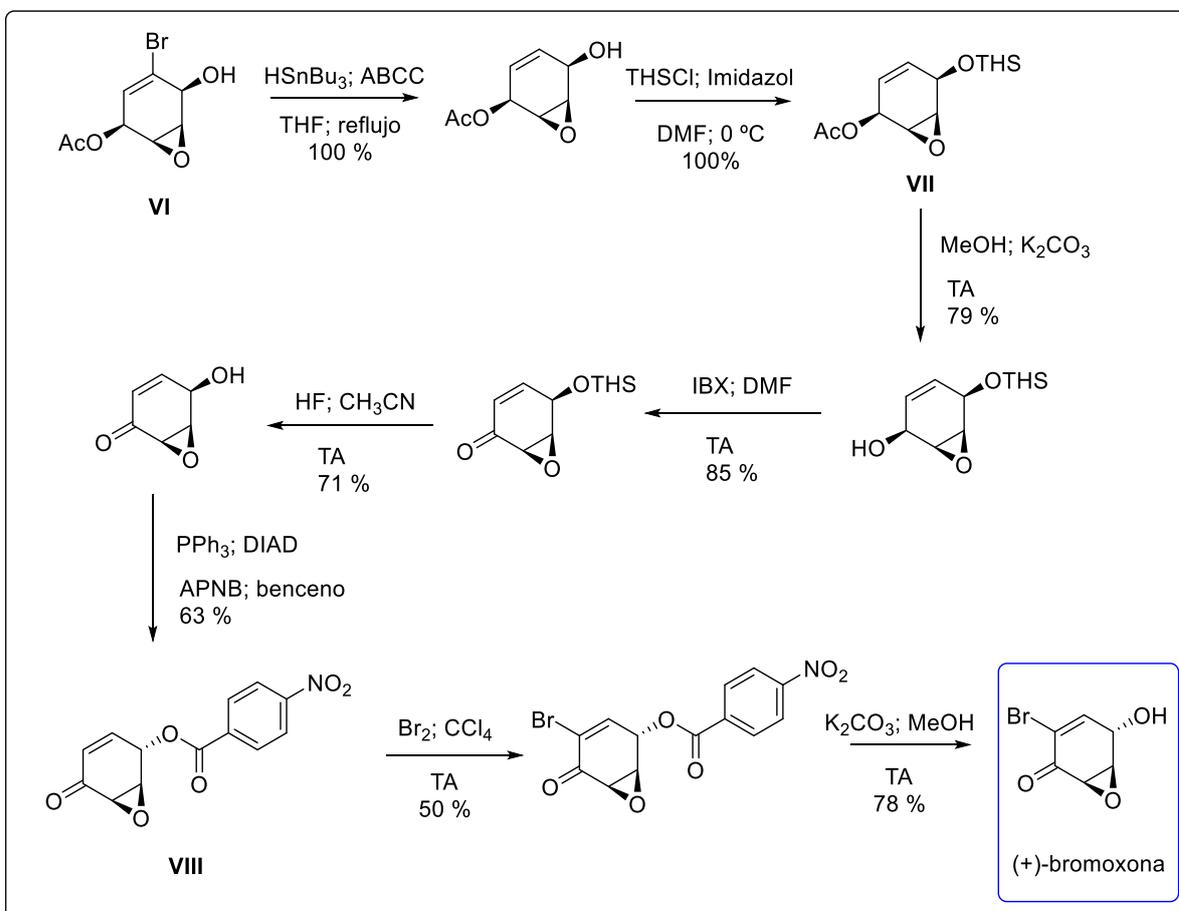


Figura 10: Síntesis de (+)-bromoxona a partir del intermediario **VI**

También a partir del intermediario **VI** se realizó la síntesis formal del enantiómero de la (+)-bromoxona a través del intermediario **IX** (Figura 11).¹⁶

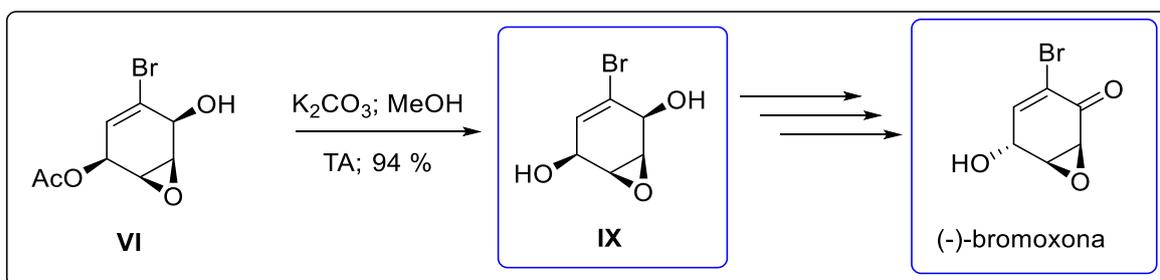


Figura 11: Síntesis formal de (-)-bromoxona a partir del intermediario IV

En otras líneas de trabajo se han sintetizado diversos productos naturales enantioméricamente puros partiendo de los dioles de origen microbiano como la epoformina y un análogo (Figura 12), también utilizando el diol del tolueno como material de partida.³⁴ Se realiza una hidrohlogenación al diol protegido como acetónido el cual se desprotege y en condiciones básicas se llega al epóxido (X). Por último, se oxida el alcohol libre y se desacetila el otro para llegar a la (-)-epoformina con 24% de rendimiento en 5 pasos de reacción desde el acetónido del diol del tolueno. Para obtener el epímero (-)-epiepoformina, se parte de la (-)-epoformina y mediante una reacción de Mitsunobu se invierte el alcohol para obtener al compuesto deseado con 14% de rendimiento en 7 pasos partiendo del mismo reactivo.

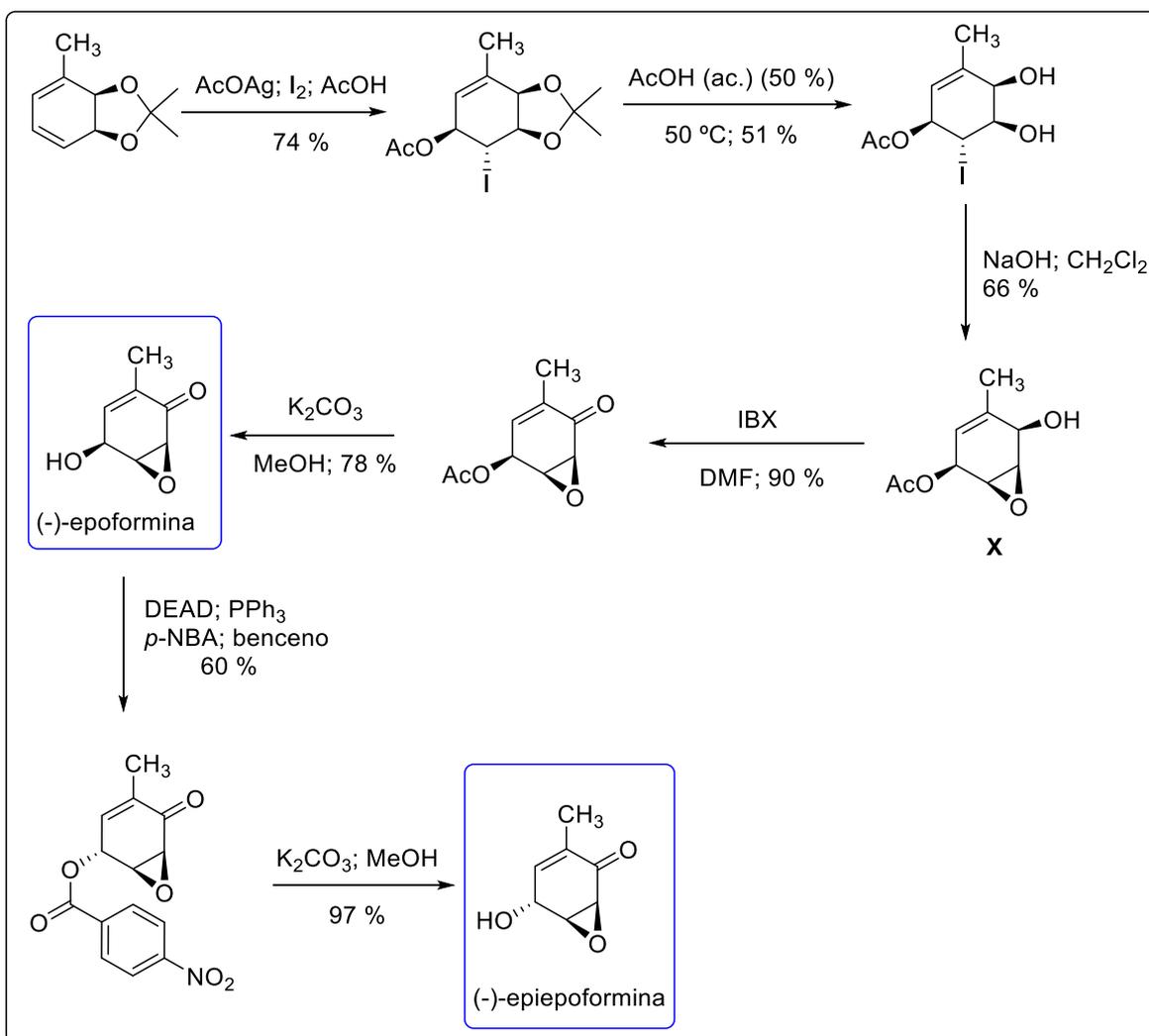


Figura 12: Obtención de (-)-epoformina y (-)-epiepoformina a partir del diol del tolueno

En ese trabajo se reportó también la síntesis enantioselectiva del carbazúcar gabosina A. Esta molécula, como se observa en la Figura 13, no tiene estructura epoxiquinoide, pero está muy relacionada con esa familia de compuestos.³⁴

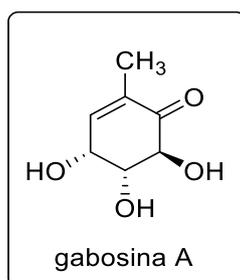


Figura 13: Gabosina A

Para sintetizar este compuesto se parte de un intermedio avanzado (**XI**), el cual es un producto secundario de la dihidroxilación del doble enlace más reactivo del diol del tolueno protegido como acetónido. Este regioisómero se fue acumulando en nuestro laboratorio ya que no era útil para la síntesis de la molécula modelo del ácido ambuico ni para otros fines sintéticos (Figura 7).

Como se observa en la Figura 14, el compuesto **XI** se obtiene como producto minoritario de la dihidroxilación del diol del tolueno protegido.

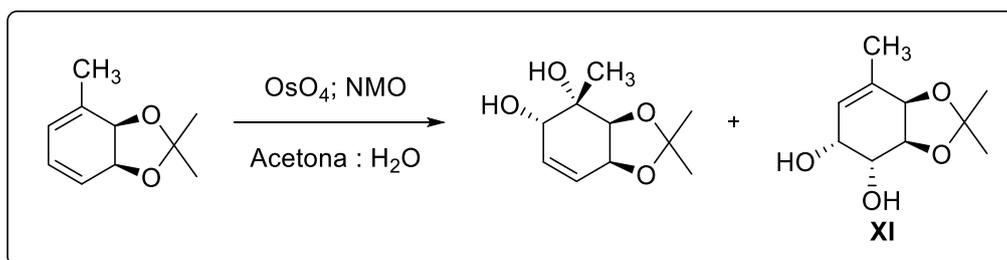


Figura 14: Obtención de los dos productos de dihidroxilación del diol del tolueno

A partir del compuesto **XI** se protegen los alcoholes como benzoilos, luego se hidroliza el acetónido y se oxida el alcohol alílico a cetona. Por último, se desprotegen los dos alcoholes para obtener el producto final con 50% de rendimiento en cuatro pasos de reacción a partir del intermedio **XI** (Figura 15).

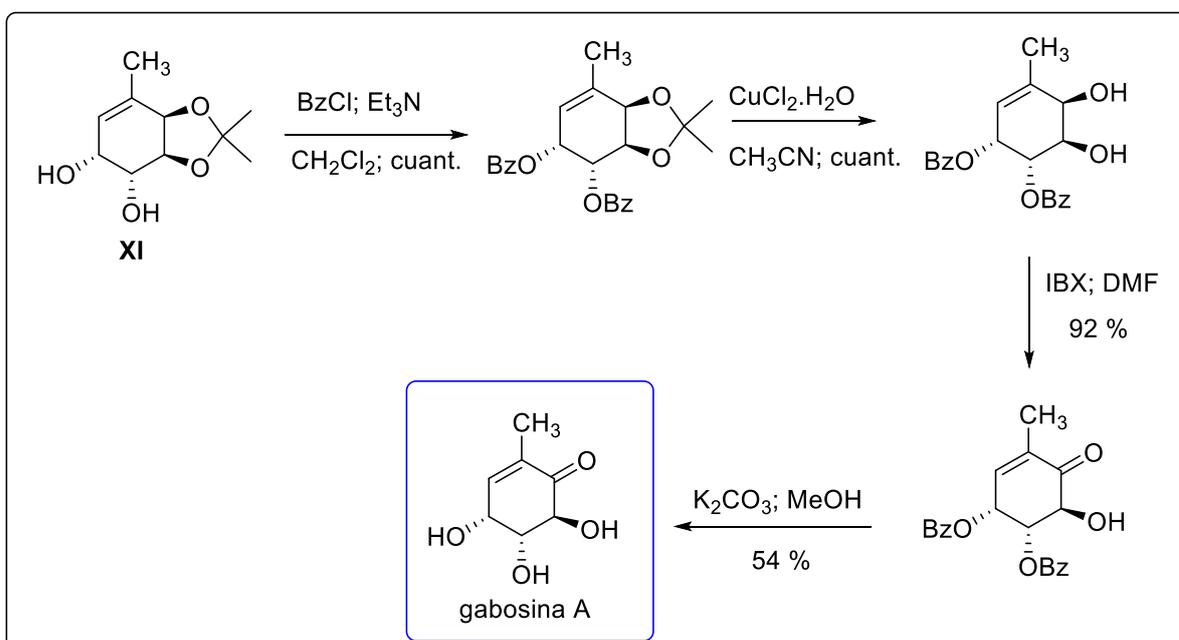


Figura 15: Obtención de gabosina A a partir de un derivado del diol del tolueno

Nuestro grupo también trabajó en la síntesis de análogos desoxigenados del ácido torreyánico y del epoxiquinol A (Figura 16), dos compuestos diméricos de epoxiquinoides.³⁵ A diferencia de las síntesis anteriores de este tipo de moléculas, ésta fue racémica y no se utilizaron los dioles de origen microbiano como material de partida. Sin embargo, este trabajo es relevante debido a la introducción de cadenas laterales sobre sustratos alílicos.

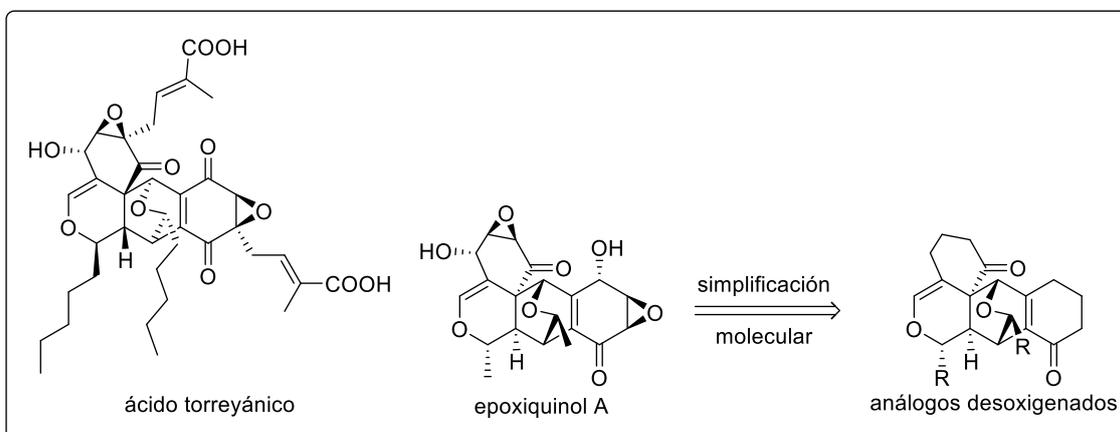


Figura 16: Dímeros de epoxiquinoides y simplificación molecular

Para sintetizar los análogos desoxigenados se parte de la ciclohexenona, a la cual se le introduce un grupo sulfinilo para poder introducir a posteriori una cadena oxigenada en posición beta al carbonilo y se genera el compuesto **XII** (Figura 17). Una vez regenerado el doble enlace, éste se halogena en posición alfa al carbonilo para realizar un acople de Suzuki (**XIII**). Con la cadena lateral introducida, se generan condiciones de oxidación y se produce una reacción en cascada de electrociclación seguida de Diels-Alder entre dos monómeros. De esta forma se obtiene el análogo desoxigenado de los dímeros de epoxiquinoides con 2% de rendimiento en 8 pasos de reacción partiendo de un reactivo no quiral.

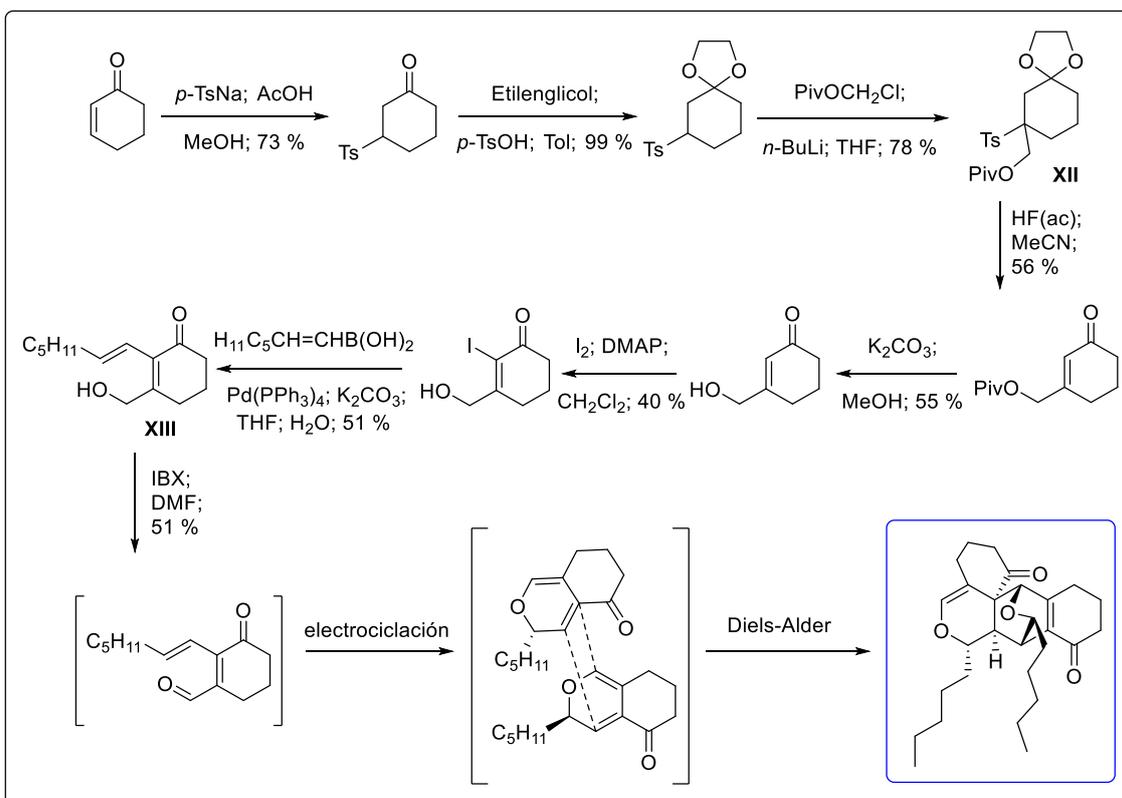


Figura 17: Síntesis de análogos desoxigenados de dímeros de epoxiquinoides

SOBRE LAS ESPECIOSINAS

Aislamiento, identificación y actividad biológica de especiosinas

Las especiosinas son una familia de moléculas aisladas de tres fuentes biológicas naturales. Todas ellas presentan un núcleo cíclico con distintos grados de funcionalización y una cadena lateral con distintos grados de insaturación. La primera molécula de esta familia en ser aislada fue obtenida en 2006 de un extracto de la cepa SDEF 678 de un hongo ectotrófico que crece en las raíces de la especie de pasto nativo australiano *Neurachne alopecuroidea*.³⁶ Como se observa en la Figura 18, esta molécula tiene el ciclo de 6 carbonos con una insaturación y tres funciones oxigenadas, cetona, epóxido y alcohol, además de la cadena alquínica.

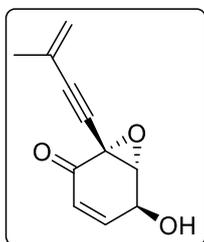


Figura 18: Estructura del metabolito aislado de la cepa 678

Esta molécula fue testeada como inhibidor del crecimiento de hongos fitopatógenos, en especial del trigo. Fue ensayado contra *Gaeumannomyces graminis tritici* y *Phytophthora cinnamomi*, con inhibición total a 0.98 $\mu\text{g/mL}$, *Rhizoctonia solani* a 7.81 $\mu\text{g/mL}$, y *Pythium irregulare* y *Alternaria alternata* a 15.63 $\mu\text{g/mL}$. Además, interesantemente, esta molécula mostró actividad como promotora del crecimiento en brotes de cebada en concentraciones de 0.1 y 1.0 $\mu\text{g/ml}$ con aumento del largo de tallo de 8.2% y 24.7% respectivamente.

En 2009, las especiosinas A-K (Figura 19) fueron aisladas del caldo de cultivo del basidiomiceto *Hexagonia speciosa*, por el grupo de Jiang.³⁷

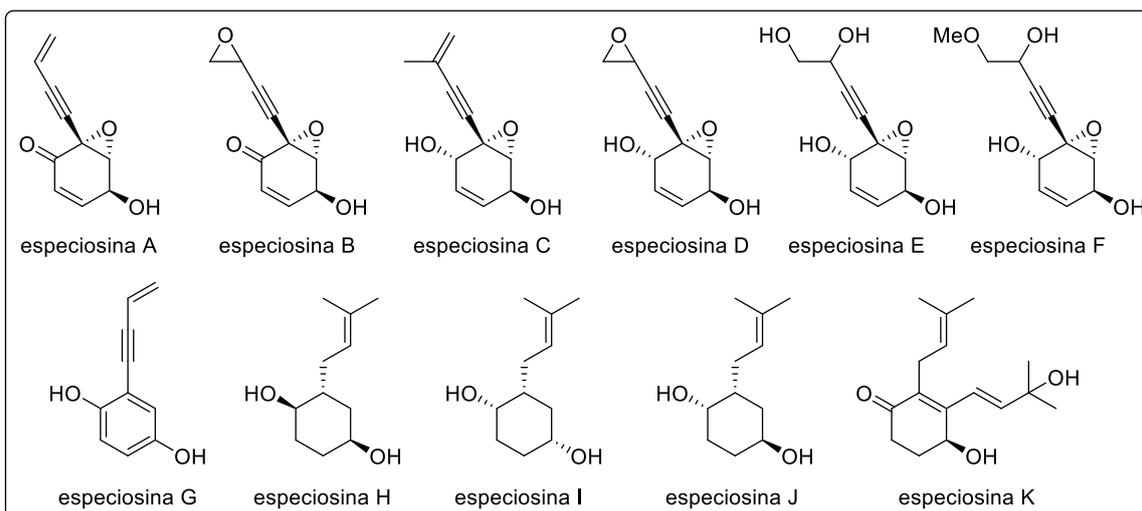


Figura 19: Especiosinas A-K aisladas de Hexagonia speciosa:

Éste es un hongo superior ampliamente distribuido en las zonas tropicales y subtropicales de China, cuyos metabolitos secundarios no se habían estudiado en profundidad hasta entonces.



Figura 20: Hexagonia speciosa

Como se observa en la Figura 19 sólo las especiosinas A y B tienen el núcleo central con estructura epoxiquinoide, siendo las demás estructuralmente relacionadas.

Este mismo grupo de trabajo también realizó la extracción del mismo hongo a mayor escala encontrando nueve nuevas especiosinas (especiosinas L-T) que se muestran en la Figura 21.³⁸

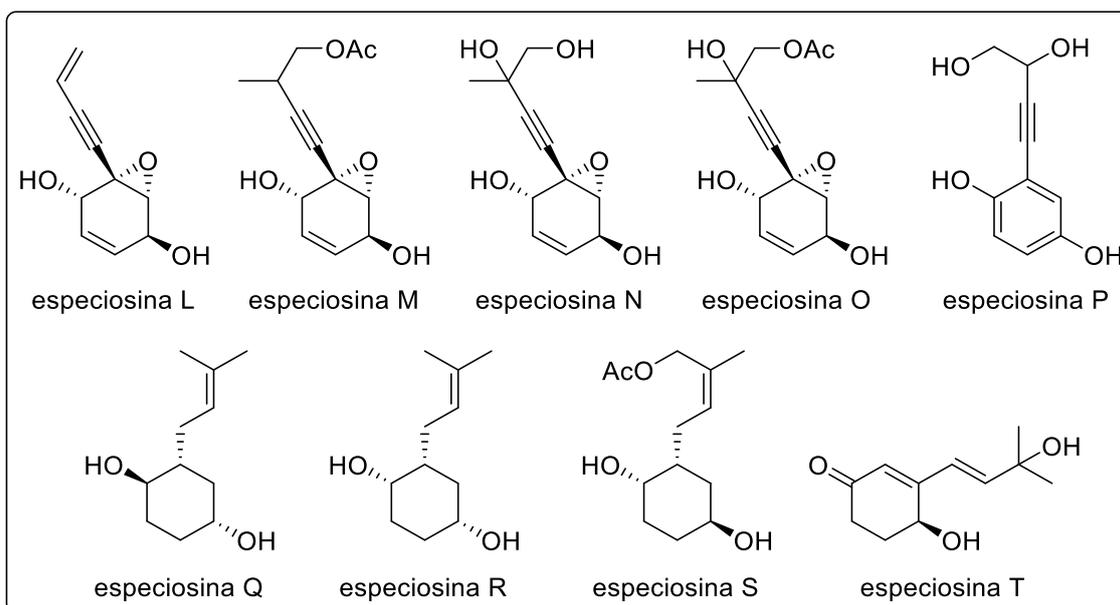


Figura 21: Especiosinas L-T obtenidas del hongo *Hexagonia speciosa*

En este trabajo no se encontraron nuevas especiosinas con estructura epoxiquinoide pero sí se ensayaron las actividades biológicas para las especiosinas B, D, E, F, K, M, N y Q, contra cinco líneas celulares tumorales humanas (HL-60, SMMC-7721, A-549, MCF-7, y SW480). Se encontró que sólo la especiosina B mostró actividad inhibitoria significativa contra las cinco líneas celulares con valores de IC_{50} de $0.23 \mu\text{M}$ (HL-60), $0.70 \mu\text{M}$ (SMMC-7721), $3.30 \mu\text{M}$ (A-549), $2.85 \mu\text{M}$ (MCF-7), y $2.95 \mu\text{M}$ (SW480). Los otros compuestos fueron inactivos ($IC_{50} > 40 \mu\text{M}$).

Por último, en el año 2020 se reportaron tres nuevas especiosinas (U-W) aisladas del cultivo del hongo endofítico *Camarops sp.* (Figura 22)³⁹ que no presentan estructura epoxiquinoide.

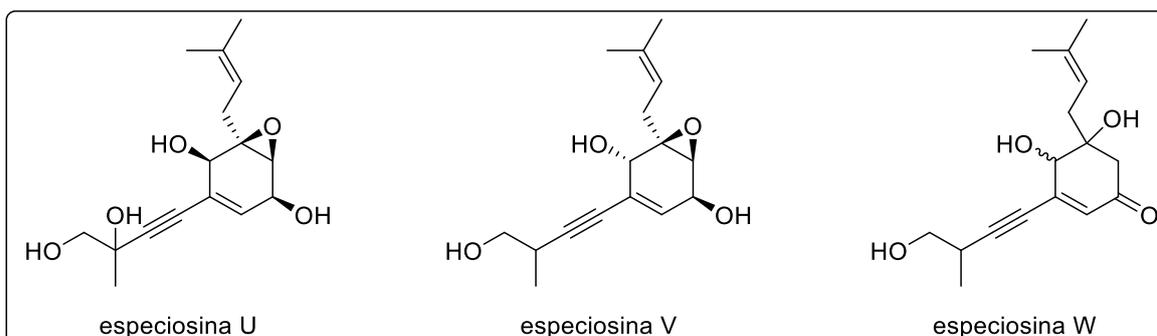


Figura 22: Especiosinas U-W aisladas de *Camarops sp.*

Este grupo de moléculas fue ensayado como inhibidor de la acetilcolinesterasa, obteniendo según los autores resultados prometedores para la especiosina U. También fueron testeadas como antifúngicos contra los hongos *C. cladosporoides* y *C. sphaerospermum*, como antituberculoso contra *Micobacterium tuberculosis*, como antitripanosomal contra *Tripanozoma cruzi*, y como citotóxico contra tres líneas celulares tumorales sin presentar actividad en ningún caso.

Síntesis racémica de especiosinas

El único esfuerzo sintético para obtener especiosinas con estructura epoxiquinoide es el del grupo de Hookins para las especiosinas A-C y el metabolito de SDEF 678.⁴⁰ Éstas fueron sintetizadas de manera racémica a partir de 3-iodo-4,4-dimetoxiciclohexa-2,5-dienona **XIV** (Figura 23). Los autores siguieron una estrategia de introducción de la cadena lateral alquinílica, y posterior protección del doble enlace menos sustituido mediante una Diels-Alder con ciclopenadieno. Luego de obtener **XV** se reduce la cetona y se remueve el acetal. Por último, se epoxida el doble enlace y mediante una retro-Diels-Alder se regenera el doble enlace y se obtiene el metabolito de SDEF 678 con un 18% de rendimiento en 6 pasos partiendo de **XIV**.

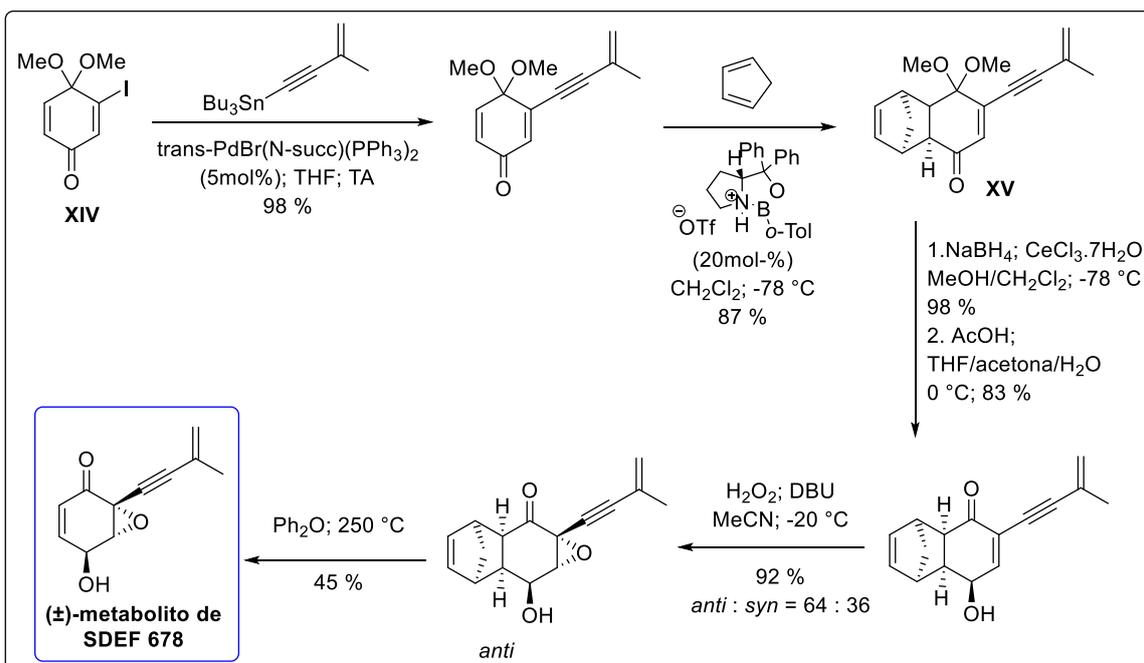


Figura 23: Síntesis racémica del metabolito de SDEF 678

Se reporta la misma estrategia con un análogo demetilado en la cadena alquínica para la síntesis de la especiosina A con un 34% de rendimiento en 6 pasos partiendo de XIV (Figura 24)

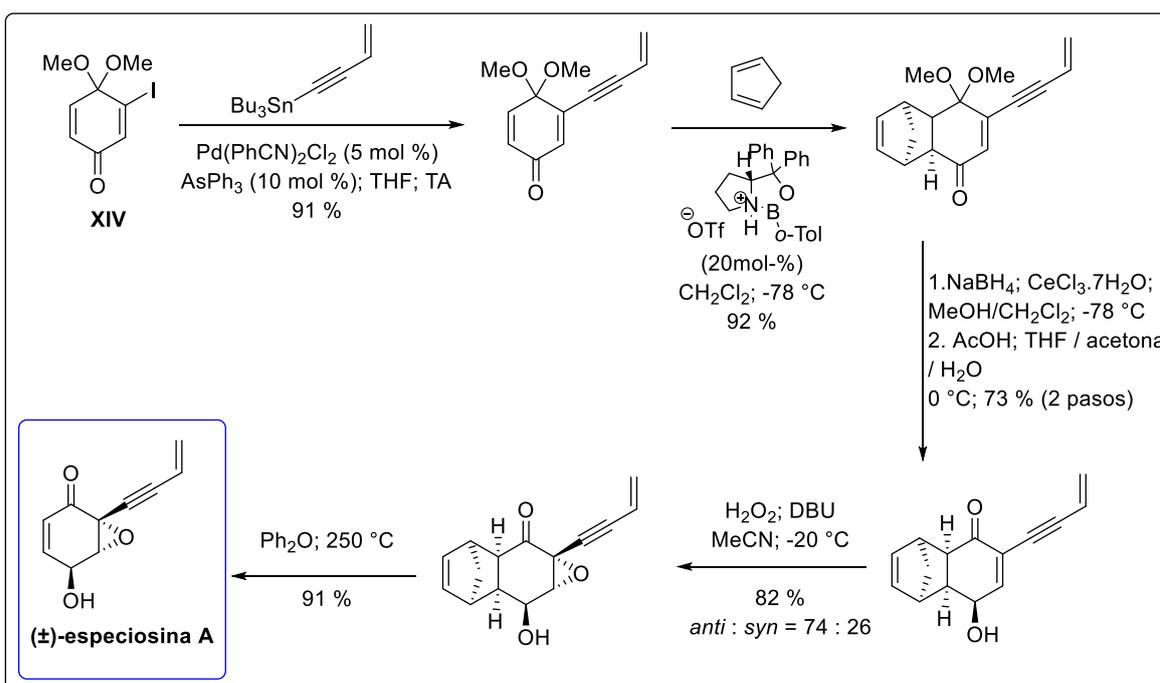


Figura 24: Síntesis de especiosina A por Hookins et al

Para la síntesis de la especiosina B se epoxidó la especiosina A (18% en 7 pasos) y para la síntesis de la especiosina C se redujo el metabolito de SDEF 678 (17% en 7 pasos) como se muestra en la Figura 25.⁴⁰

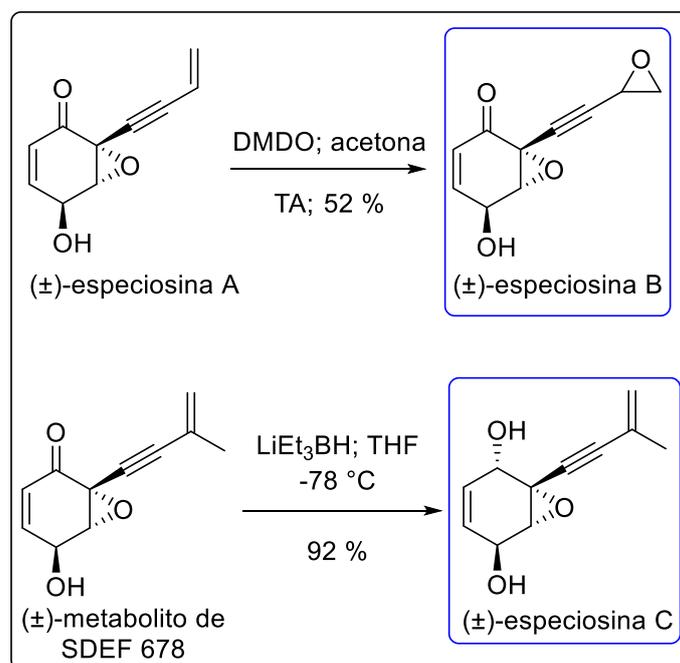


Figura 25: Síntesis de especiosinas B y C

Los halo-*cis*-ciclohexadienodiolos son adecuados como material de partida para la síntesis enantioselectiva de especiosinas debido a que tienen varias características estructurales útiles para este objetivo (Figura 26).

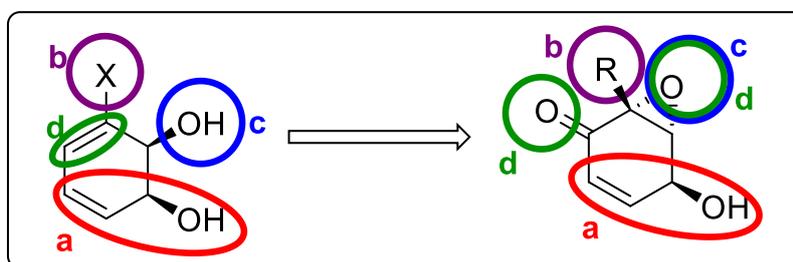


Figura 26: Aspectos estructurales de los dioles para la síntesis de especiosinas

En primer lugar, tienen incorporado el alcohol alílico (**a**) con la misma estereoquímica del producto final. Además, el halógeno unido al doble enlace permite realizar un acople C-C para introducir una cadena lateral alquinílica (**b**). La transformación del otro alcohol (**c**) en un buen grupo saliente, previa dihidroxilación del doble enlace más sustituido (**d**), provee las condiciones necesarias para la formación del epóxido presente en el

esqueleto de las especiosinas, y la oxidación del otro grupo hidroxilo para convertirlo en una cetona.

SOBRE LAS YANUTONAS

Aislamiento, identificación y biosíntesis de yanutonas

Las yanutonas son un grupo de moléculas aisladas de dos hongos que habitan en simbiosis con especies de ecosistemas marinos (*Aspergillus niger* y *Penicillium sp.*). Estos hongos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, y cuando habitan en este tipo de ecosistemas, a menudo presentan diferentes productos de metabolismo secundario respecto a los mismos microorganismos que habitan en la superficie terrestre.^{41,42}

Las primeras moléculas de esta familia fueron aisladas de un cultivo de *A. niger* obtenido de tejidos de una ascidia naranja (*Aplidium sp.*) (Figura 27).⁴³



Figura 27: Imagen de Aplidium albicans

Su elucidación estructural demostró la presencia del núcleo epoxiciclohexenoico con distintos grados de oxidación y acetilación, un resto farnesílico y una segunda cadena lateral corta oxigenada libre o esterificada como acetilo o con hidroximetilglutarato (HMG) (Figura 28). En primera instancia se reportaron ocho distintas moléculas de esta familia (yanutonas A-E, 1-hidroxiyanutona A y C, y 22-deacetoxiyanutona A), las cuales exhibieron actividad antimicrobiana contra una cepa de *Staphylococcus aureus* metilino resistente y una cepa de *Enterococcus* vancomicina resistente.

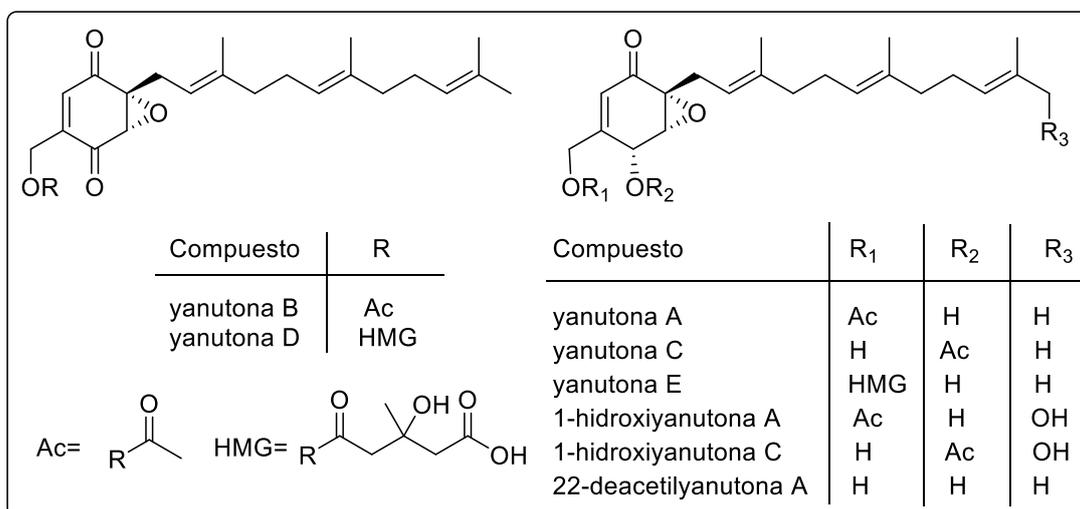


Figura 28: Primeras yanutonas reportadas por Bugni et al.

Más recientemente se descubrió una molécula derivada de las ya reportadas, la 7-deacetoxiyanutona A (Figura 29). Es interesante notar que ésta fue aislada de un hongo *Penicilium* de otra muestra de origen marino, lo que sugiere una ruta sintética común para distintos microorganismos. Esta molécula demostró tener una mayor actividad contra *S. aureus* meticilino resistente y con resistencia múltiple.⁴⁴

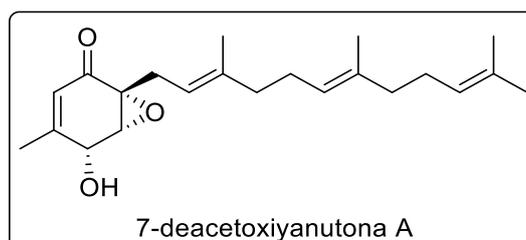


Figura 29: Estructura de la 7-deacetoxiyanutona aislada por Li et al.

Además, en la búsqueda de la identificación de las rutas biosintéticas para esta familia de moléculas se produjeron seis nuevas moléculas con cepas mutantes artificiales de *Aspergillus niger*.⁴⁵ Éstas fueron denominadas yanutonas F-J y X₁ (Figura 30) y sus estructuras demostraron la existencia de dos tipos de yanutonas: las de clase (I), biosintetizadas a partir del intermediario ácido 6-metilsalicílico, y las de clase (II), de las que no se conoce el intermediario biosintético pero que de igual manera utilizan algunas enzimas del clúster de genes de las de clase (I). Estas dos clases se diferencian de acuerdo con la cadena corta unida al núcleo central. En las de clase (I) esta cadena se une al núcleo central a través de un carbono pudiendo ser un metilo o un hidroximetilo

libre o esterificado con acetato o HMG, mientras que en las de clase (II) se encuentra un éter métilico unido por el oxígeno al núcleo central (en esta clase se encuentra la yanutona X₁ solamente).

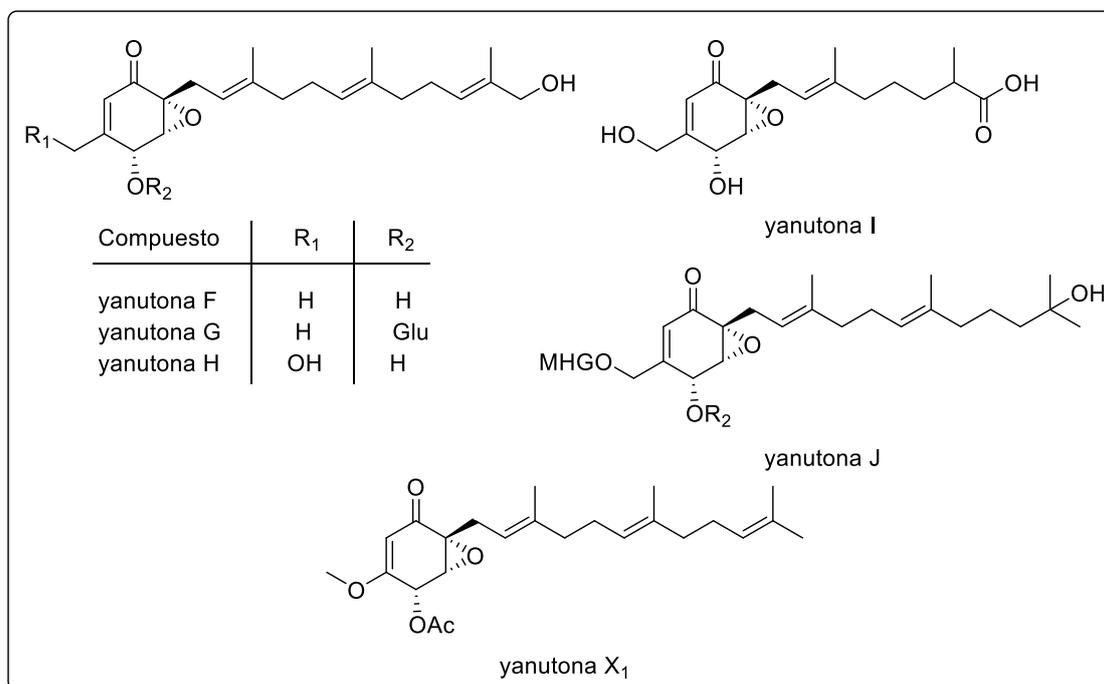


Figura 30: Yanutonas obtenidas mediante cepas mutantes de *A. niger*

También se realizaron ensayos de actividad antifúngica contra *Candida albicans* y encontraron que las yanutonas D, G y H, así como como la 22-deacetylyanutona A, eran activas. La yanutona D resultó ser la más activa, probablemente debido a que se encuentra en el punto final de la ruta metabólica.⁴⁵

Las últimas cuatro yanutonas reportadas hasta el momento fueron las K, L y M de clase (I) y la yanutona X₂ de clase (II). Éstas fueron reportadas por el grupo de Petersen y fueron aisladas también de un cultivo de *A. niger*. Demostraron tener actividad antifúngica contra *Candida albicans*, aunque todas con mayor IC₅₀ que la yanutona D.⁴⁶ Es interesante notar que la yanutona X₂ es la primera de clase (II) en mostrar actividad biológica (Figura 31).

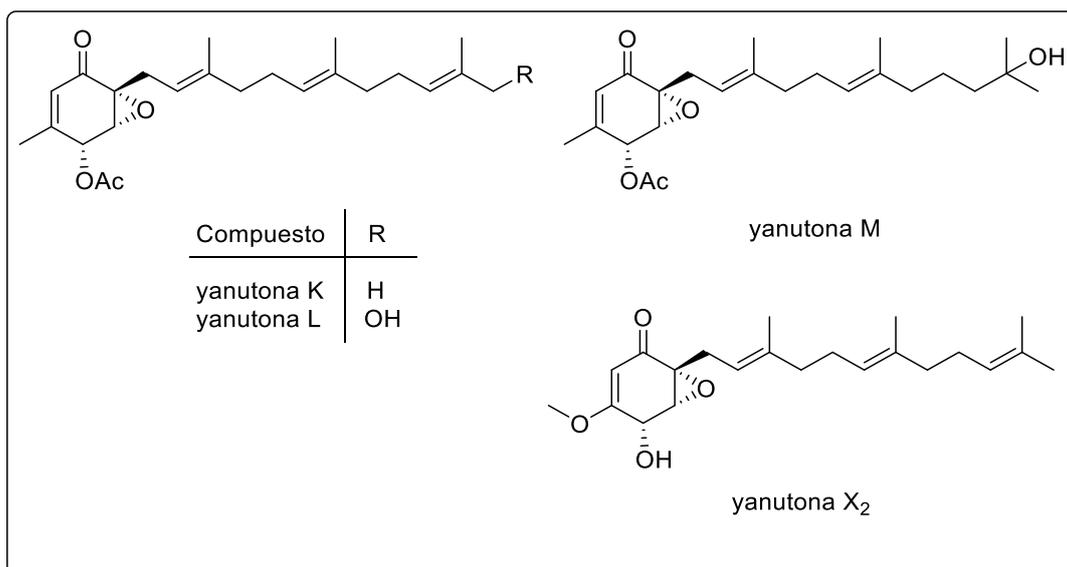


Figura 31: Yanutonas reportadas por Petersen et al.⁴⁶

Síntesis racémica de yanutonas

En 2005 Mehta *et al.* reportaron la primera síntesis total de las yanutonas A, B, C y 22-deacetilanutona A.⁴⁷ La ruta sintética planteada parte del *p*-metoxifenol, al cual se le introduce la cadena farnesílica y luego se oxida el ciclo aromático para formar el intermedio quinónico **XVI** clave de su ruta sintética (Figura 32; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Luego sobre éste, se bloquea el doble enlace menos impedido mediante una reacción de Diels Alder con ciclopentadieno para luego epoxidar el otro doble enlace, obteniendo el núcleo de epoxiquinona. Por último, se debe introducir la cadena lateral con formaldehído formando el intermedio **XVII** y retirar el resto de ciclopentadieno para llegar luego de una acetilación a la yanutona B con 15% de rendimiento en 7 pasos como se observa en la Figura 32.

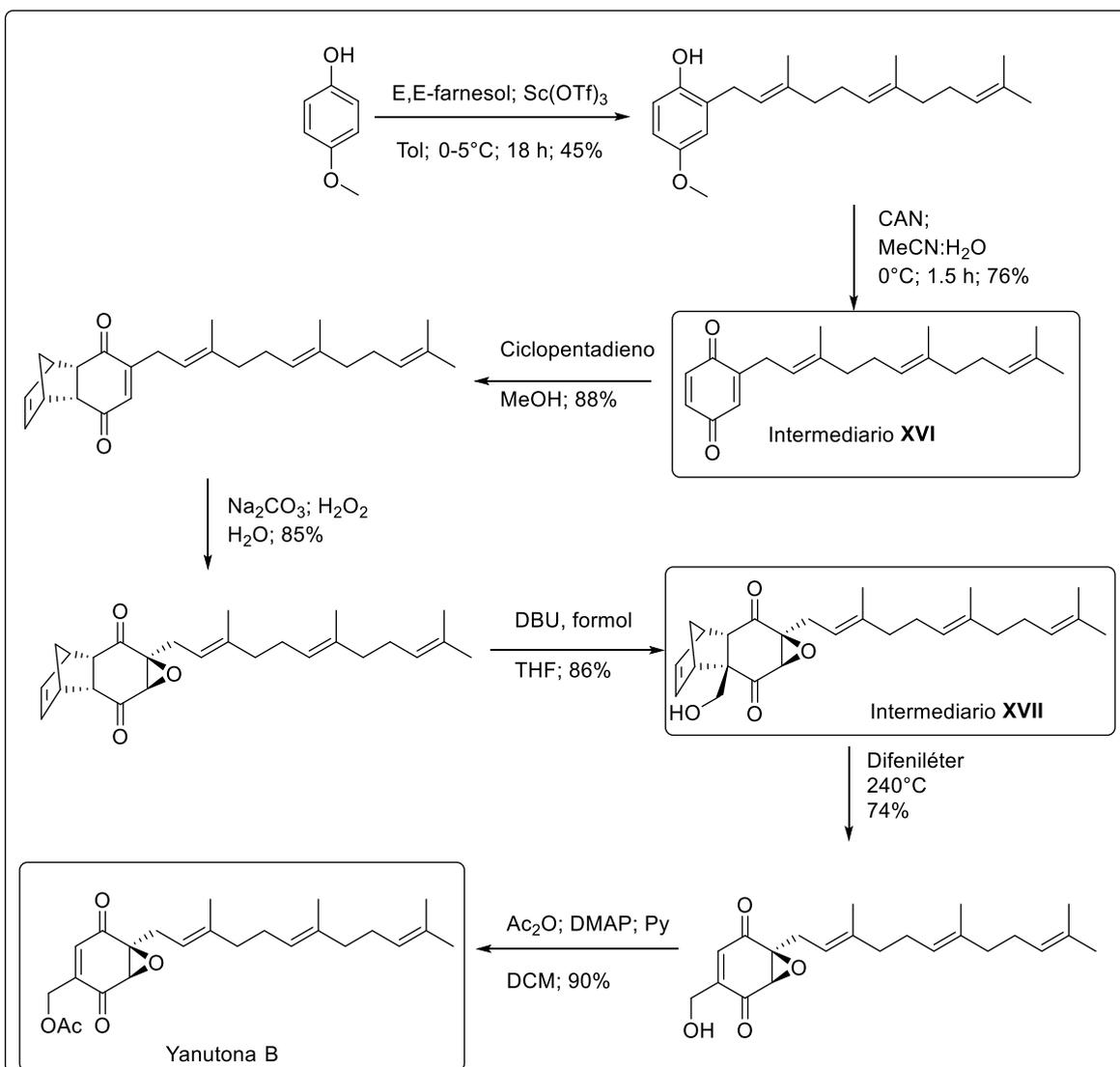


Figura 32: Ruta racémica para la obtención de Yanutona B

A partir del compuesto intermediario (**XVII**), y mediante la reducción del carbono contiguo a la cadena corta y la acetilación de los dos alcoholes, se obtienen la 22-deacetyljanutona A con 9% de rendimiento en 7 pasos y las yanutonas A y C con 8% de rendimiento en 8 pasos (Figura 33).

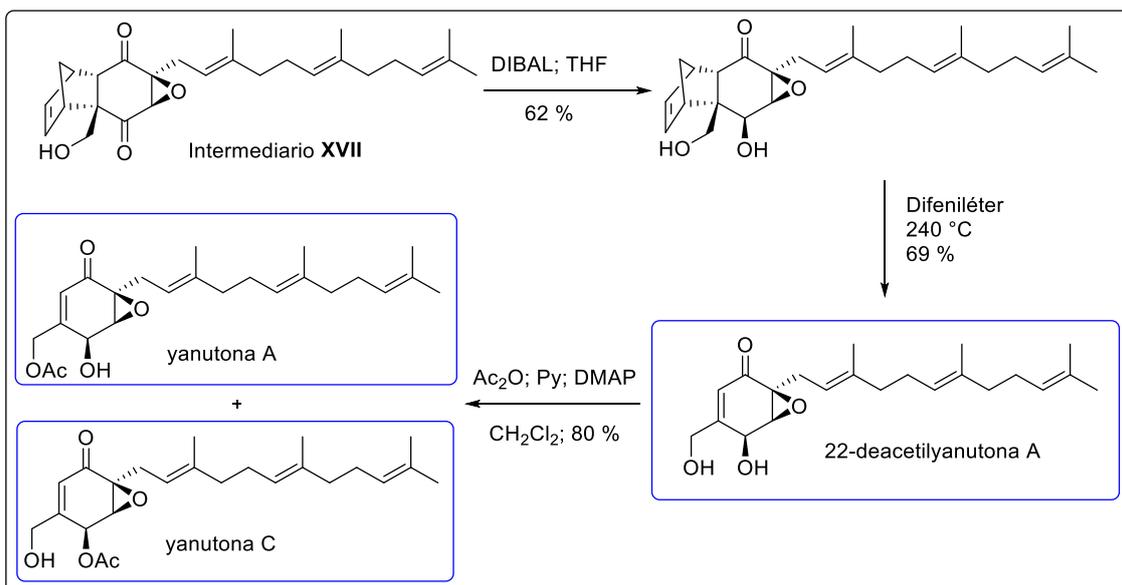


Figura 33: Obtención de Yanutonas A y C y 22-deacetylyanutona A racémicas a partir del intermediario XVII

Esta metodología es una buena estrategia, ya que permite obtener diversas moléculas de la familia de las yanutonas y sus derivados con buenos rendimientos y en pocos pasos de reacción. Sin embargo, tiene la desventaja de obtener las moléculas en forma racémica. Para profundizar el estudio de sus actividades biológicas se deben obtener los enantiómeros puros, de los cuales no se han reportado síntesis hasta el momento.

Consideremos que el *cis*-ciclohexadienodiol derivado del 2-bromoetilbenceno es adecuado como material de partida para la síntesis enantioselectiva del núcleo central de yanutonas, debido a diferentes aspectos estructurales útiles para este fin.

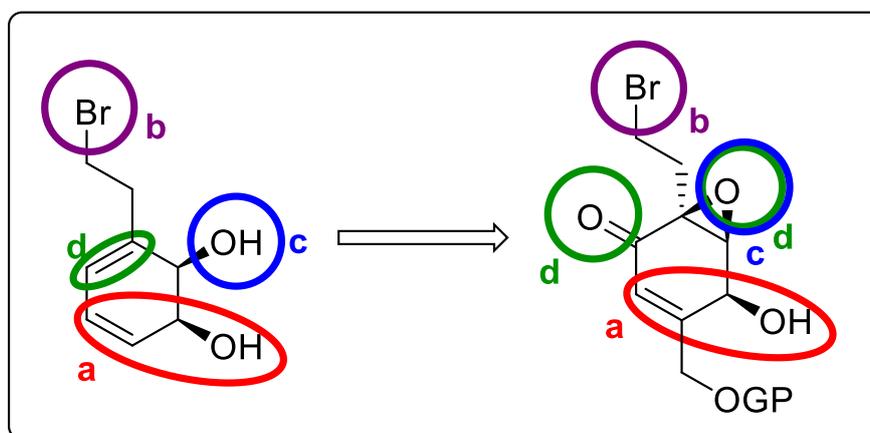
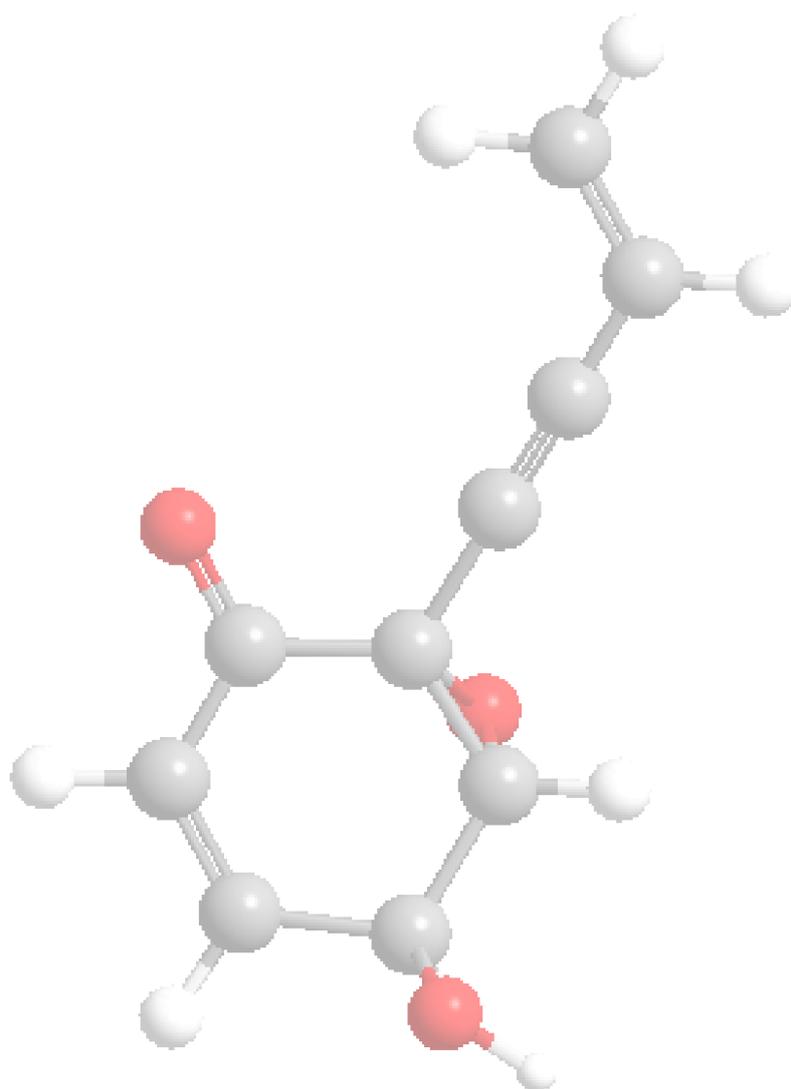


Figura 34: Aspectos estructurales del bromoetil-*cis*-ciclohexadienol para la síntesis de yanutonas

Como se observa en la Figura 34, en primer lugar, tiene ya incorporado el alcohol alílico **(a)** con la estereoquímica del producto final y sólo resta incorporar la cadena lateral oxigenada. Presenta la cadena lateral de dos carbonos con bromo en posición 2 precursora de la cadena farnesílica de las yanutonas **(b)**. La transformación del otro alcohol **(c)** en un buen grupo saliente, previa la correcta funcionalización del doble enlace más sustituido **(d)**, provee las condiciones necesarias para la formación del epóxido presente en el núcleo central de yanutonas y la oxidación del hidroxilo restante.

OBJETIVOS



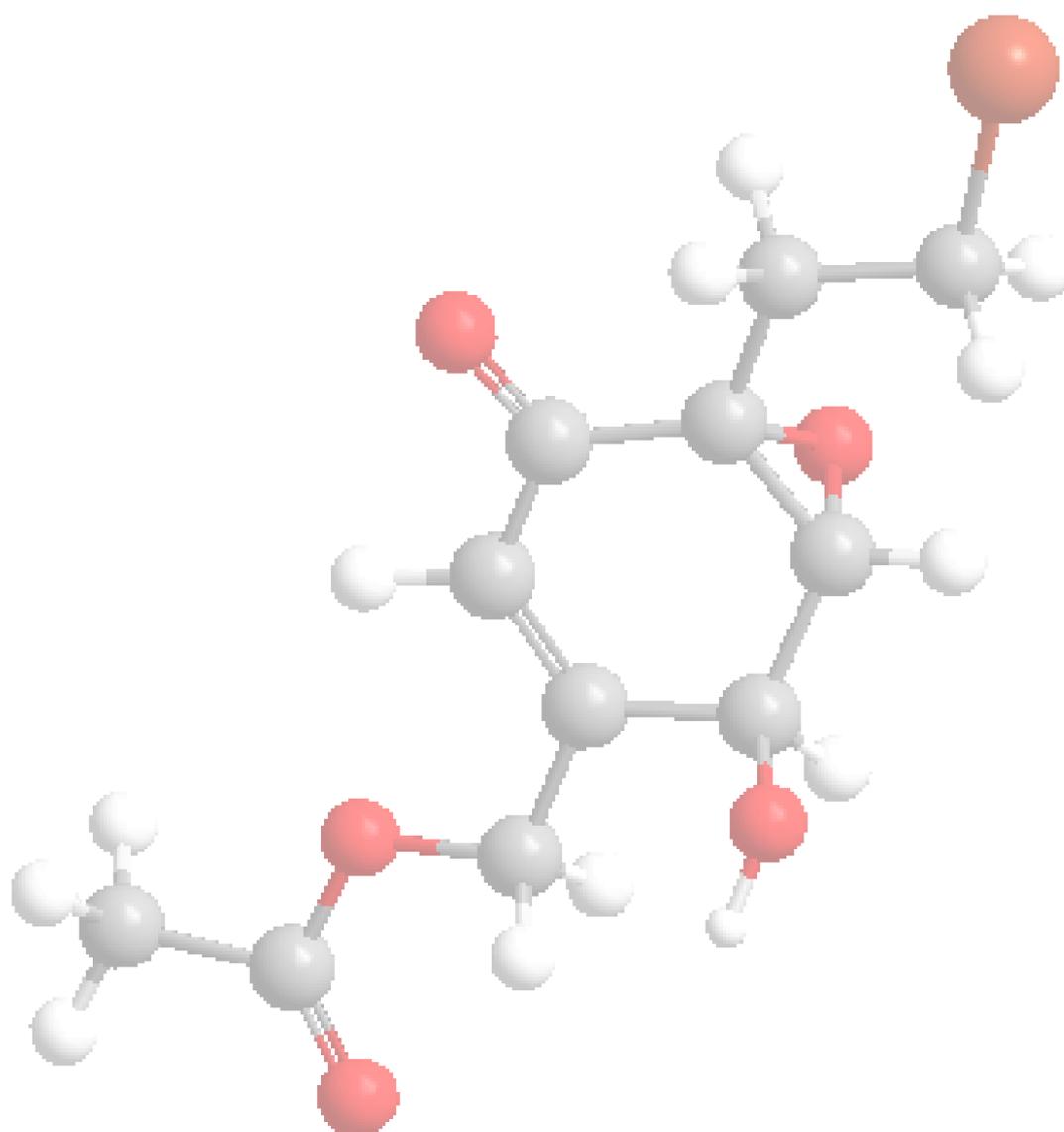
OBJETIVOS GENERALES

Los objetivos generales de este proyecto son desarrollar síntesis enantioselectivas para la obtención de especiosinas con núcleo epoxiquinoide (A, B y el metabolito de SDEF 678) y diversos análogos de éstas que presenten aspectos estructurales de interés, así como también sintetizar enantioselectivamente el núcleo central de yanutonas y análogos del mismo, partiendo de *cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Utilizar halo-*cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano como material de partida para sintetizar enantioselectivamente las especiosinas de interés y sus análogos.
- Lograr la introducción de una cadena lateral alquínica sobre halo-*cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano.
- Funcionalizar el doble enlace más sustituido de los alquínil-*cis*-ciclohexadienodiolos.
- Realizar la epoxidación intramolecular para obtener las especiosinas de interés con estructura epoxiquinoide.
- Utilizar 2-bromoetil-*cis*-ciclohexadienodiol de origen microbiano como material de partida para la síntesis enantioselectiva del núcleo central de yanutonas y análogos del mismo.
- Introducir la cadena lateral de las yanutonas en posición 1,4 a la cetona.

METODOLOGÍA



ESPECIOSINAS

Analizando retrosintéticamente,⁴⁸ la especiosina A se obtendría de la ciclación de **A**, a la cual se llegaría mediante una modificación del grupo funcional del diol **B** con estereoquímica definida. Una desconexión carbono-carbono a nivel del triple enlace nos proporciona **C** y un alquino funcionalizado **D**. La especie **C** puede obtenerse partiendo de la biotransformación de arenos (Figura 35).

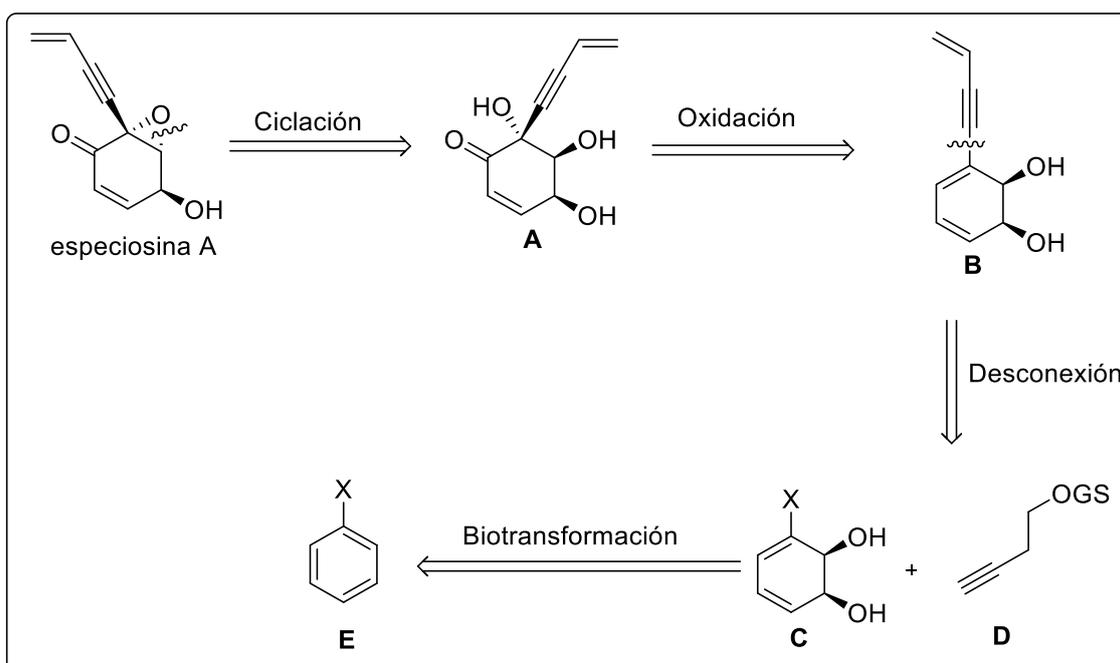


Figura 35: Análisis retrosintético de la especiosina A

Por lo tanto, planteamos la estrategia sintética de especiosinas naturales partiendo de los halo-*cis*-ciclohexadienodiolos obtenidos mediante biotransformación de arenos (en este caso bromo o iodobenceno), como se muestra en la Figura 36. Mediante una reacción de Sonogashira introducimos la cadena alquínica adecuada, y luego debemos funcionalizar el doble enlace más sustituido mediante una dihidroxilación o epoxidación de manera de obtener un alcohol en posición *anti* al diol (**XX**). Continuamos con la oxidación del alcohol alílico para formar la cetona α,β -insaturada (**XXI**) que se observa en la molécula final y por último debemos, a través de la transformación del alcohol secundario no alílico en un buen grupo saliente (**XXII**), realizar la epoxidación intramolecular para obtener la especiosina A. A partir de ella obtendremos la

especiosina B epoxidando selectivamente el doble enlace de la cadena lateral. Para el caso del metabolito de SDEF 678 deberemos partir de un alquino diferente al realizar la Sonogashira.

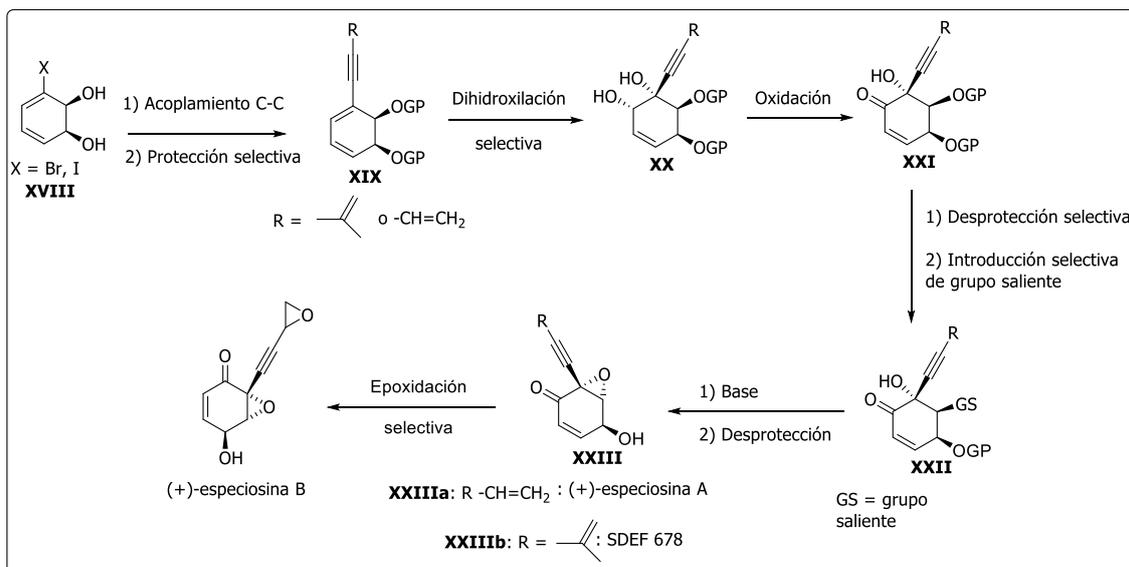


Figura 36: Esquema de síntesis de especiosinas A, B y SDEF 678

YANUTONAS

El análisis retrosintético para la yanutona A (Figura 37) plantea la obtención de la misma a través de una Wittig desde F, el núcleo central de yanutonas. Luego, en manera análoga a lo planteado en la retrosíntesis de la especiosina A, llegaríamos a F mediante una ciclación de G. A su vez, G se obtendría mediante una adición conjugada sobre H al cual llegaríamos mediante una oxidación de I. La molécula I se obtendría mediante la dihidroxilación microbiana de bromoetilbenceno.

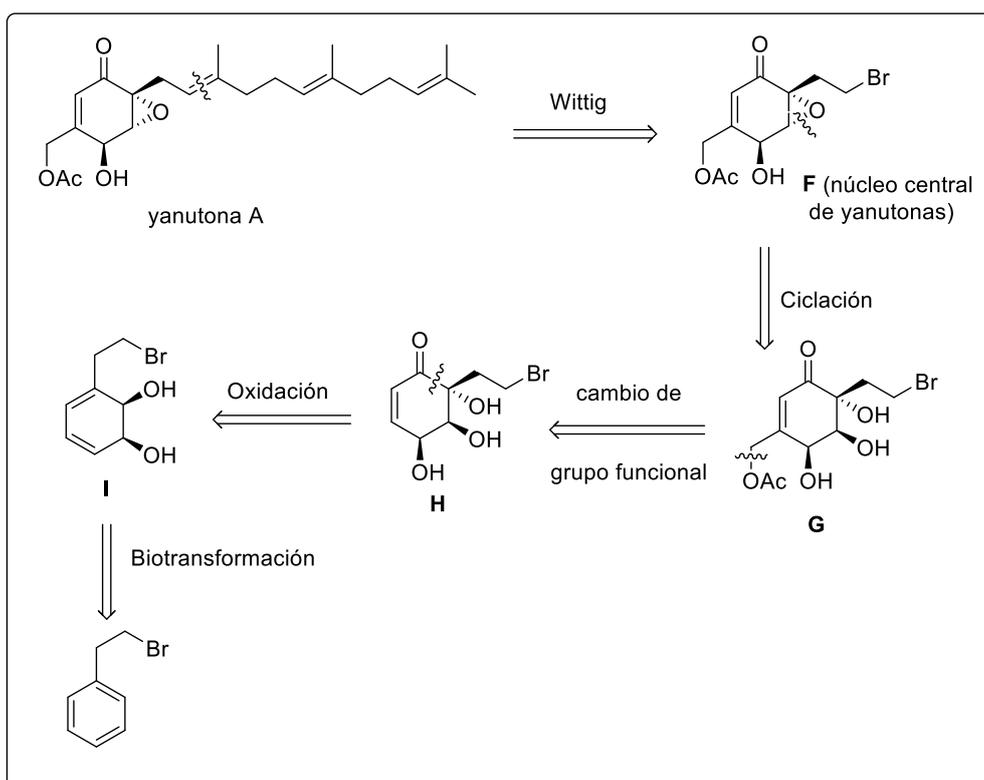


Figura 37: Análisis retrosintético de yanutona A

En base a esto, planteamos la síntesis del núcleo central de las yanutonas comenzando con el diol derivado del 2-bromoetilbenceno (**XXIV**). Luego de protegerlo deberemos dihidroxilar el doble enlace más sustituido y oxidar el alcohol secundario para obtener la cetona. Se continuará con la sustitución de fenilselenuro en posición alfa a la cetona (**XXVI**) para luego introducir la cadena lateral mediante una adición 1,4 sobre el sistema enona obteniendo **XXVII**. Debemos proseguir protegiendo la cetona y realizando una ozonólisis en condiciones óptimas sobre el doble enlace terminal formando un aldehído

y al mismo tiempo oxidando el selenio para eliminarlo y así regenerar el doble enlace, y llegando a **XXVII**. Solo resta reducir el carbonilo a alcohol y protegerlo con un grupo voluminoso, para que al transformar el alcohol terciario en un grupo saliente este pueda ciclarse en condiciones básicas una vez se haya desprotegido el diol.

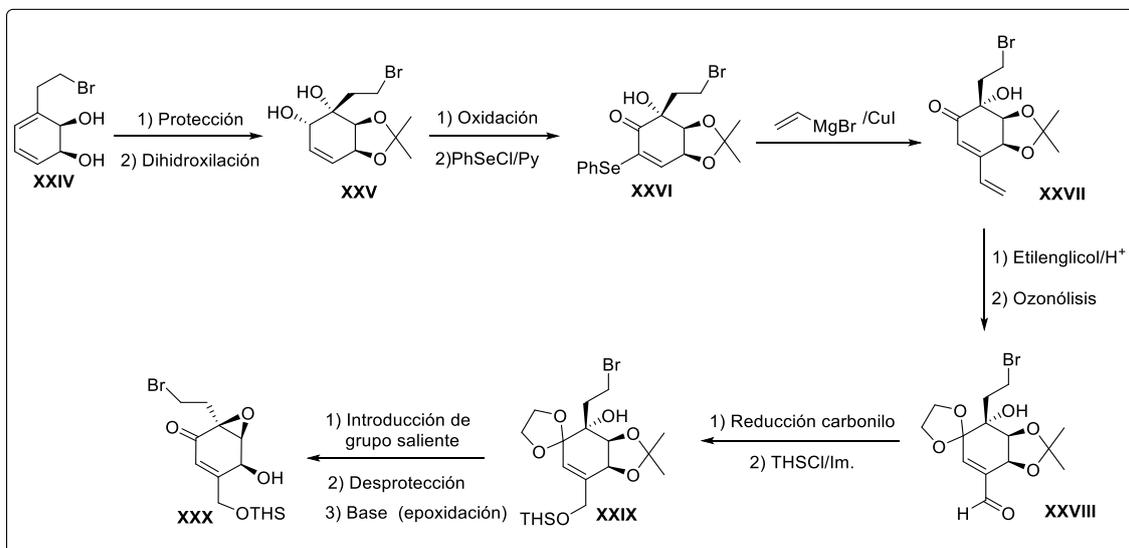
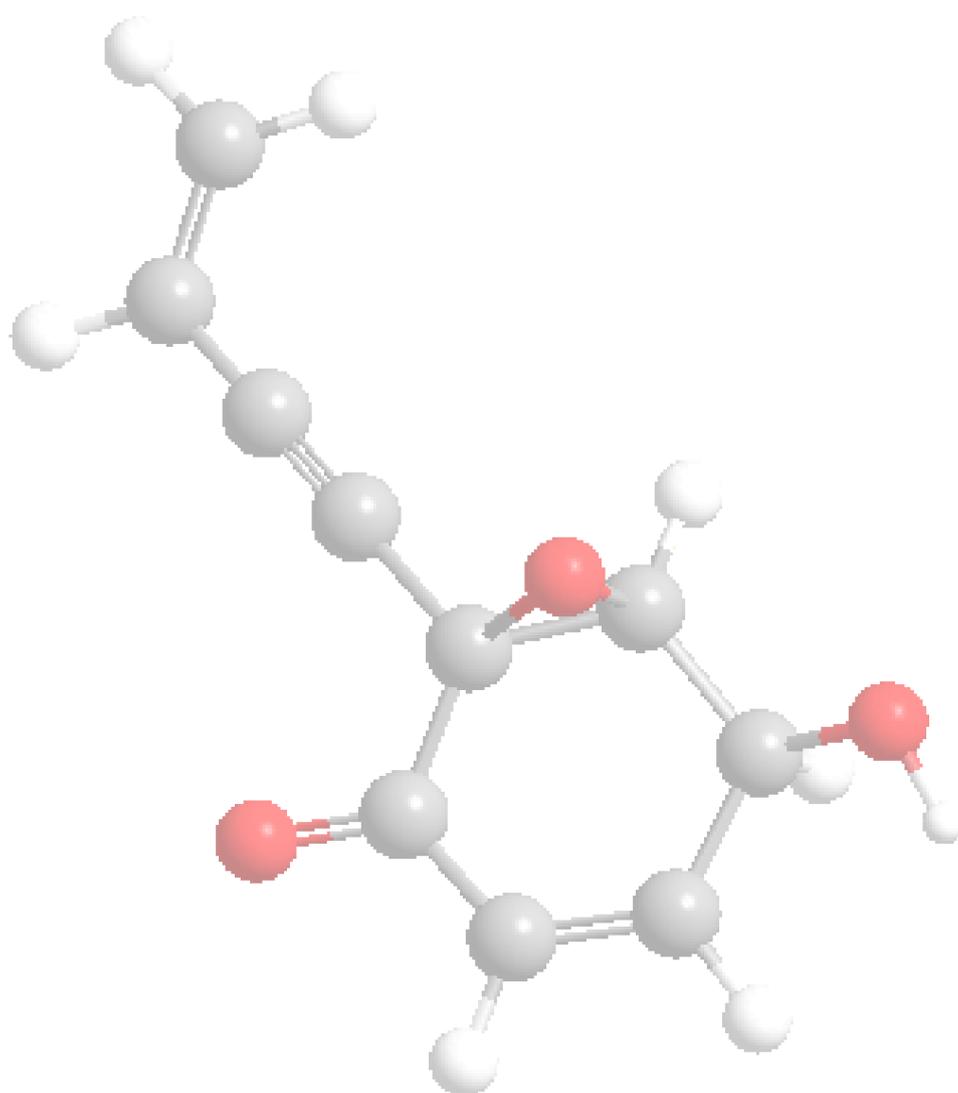


Figura 38: Esquema sintético para el núcleo central de yanotonas

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



SÍNTESIS DE ESPECIOSINAS

Acople C-C de Sonogashira sobre halo-cis-ciclohexadienodios

Comenzamos estudiando en profundidad la introducción de la cadena lateral alquínica sobre los halo-*cis*-ciclohexadienodios de origen microbiano mediante una reacción de Sonogashira. Esta reacción fue reportada por primera vez por Kenkichi Sonogashira en 1975⁴⁹ y presenta algunas ventajas respecto a otros acoples entre alquinos y haloarilos o haloalilos. Estas son principalmente las condiciones suaves de reacción, el uso de alquinos terminales en vez de acetiluros de cobre y el uso de cantidades pequeñas de catalizador de paladio y de cobre.⁵⁰

Esta reacción transcurre mediante dos ciclos, uno para el paladio y otro para el cobre interconectados mediante una transmetalación. Como se observa en la Figura 39, el ciclo del paladio comienza con paladio reducido (Pd^0), el cual sufre la adición oxidativa por parte del haluro de arilo o alilo. Por su parte, el alquino terminal se coordina con el halogenuro de cobre (I), y mediante la reacción de una base forma el cuprato. Luego cuprato y haloalquilpaladato se transmetalan, regenerando el haluro de cobre para que entre nuevamente en el ciclo del cobre. Por último, el alquilalquinilpaladato sufre una eliminación reductiva, liberando el producto de interés así como el paladio reducido que entra en el ciclo nuevamente.

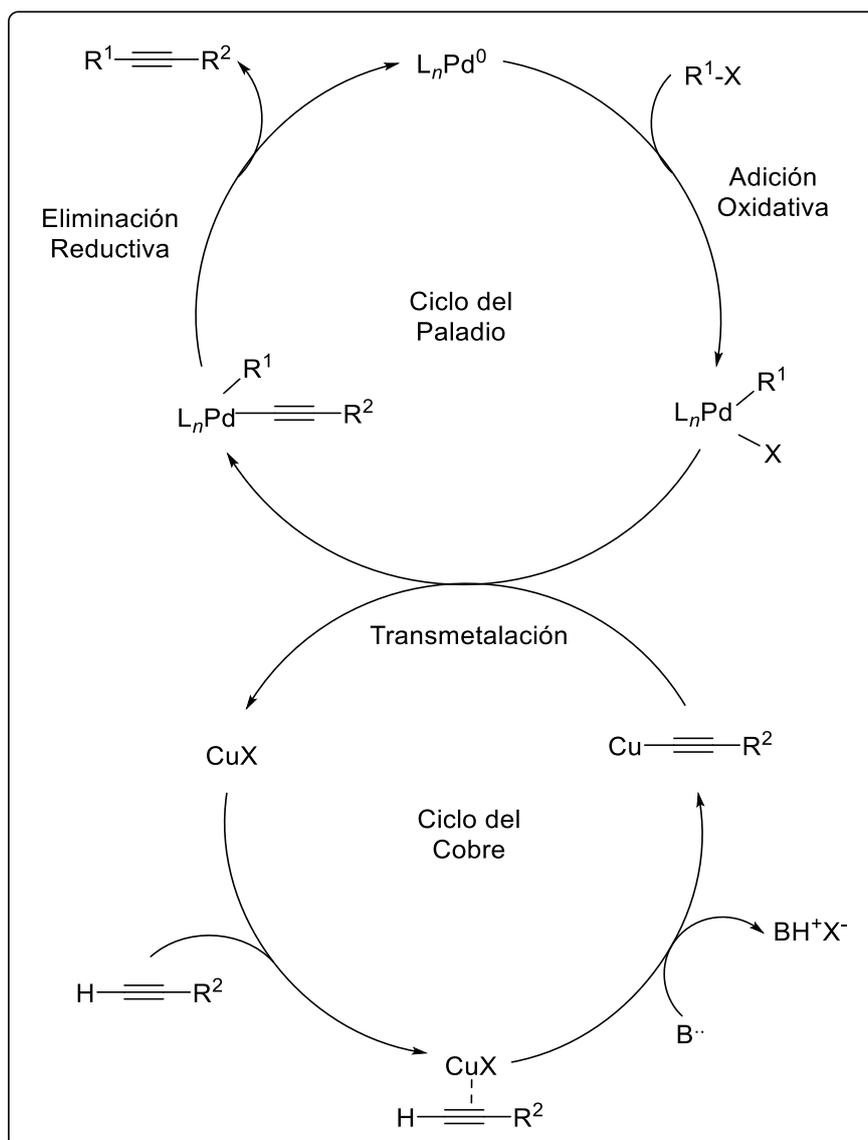


Figura 39: Mecanismo de acople de Sonogashira

Es de hacer notar que existen variantes para el acople entre un acetileno terminal y un haluro de alilo, como la reacción de Sonogashira “copper-free” o la reacción de Castro-Stephens (Figura 40).⁵¹ Si bien son alternativas interesantes, presentan algunos inconvenientes. La reacción libre de cobre está reportada mayormente para haluros de arilo haciéndola inaplicable para nuestra ruta sintética.⁵² Por otro lado, la reacción de Castro-Stephens (prácticamente una reacción antecesora de la reacción de Sonogashira) requiere la preparación previa del acetiluro de cobre, lo que dificulta mucho la síntesis debido a la inestabilidad del reactivo. A su vez, la mayoría de las condiciones reportadas utilizan temperaturas de reflujo y en general son aplicables sobre sustratos aromáticos.⁵⁰

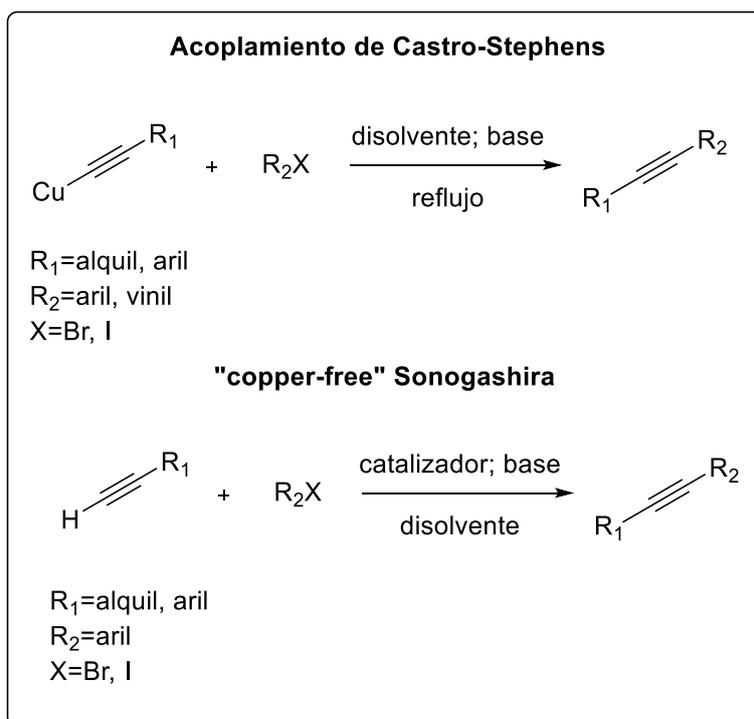


Figura 40: Acoplamientos alternativos a la Sonogashira clásica

Por estos motivos, decidimos sólo centrarnos en el acople de Sonogashira, utilizando catalizadores de paladio y sales de cobre, para estos sustratos que son haluros de alilo y que no soportan condiciones extremas de temperatura. Para esta reacción ya se ha reportado el acople de alquinos sobre los dioles de origen microbiano,⁵³ sin embargo aún no se ha estudiado a profundidad.

Como se observa en la estructura de la especiosina A (Figura 36, **XXIIIa**), la cadena lateral está compuesta por un triple enlace unido a un doble enlace. Descartamos el uso de 1-buten-3-ino para realizar el acople debido a su difícil manipulación ya que tiene un punto de ebullición muy bajo. La estrategia elegida se basa en colocar un precursor para el doble enlace por la vía de un grupo saliente que pudiese generarse más adelante en la ruta sintética. Para lograr esto se pensó en un grupo tosilato que pudiese ser eliminado en medio básico. Esto tiene además la ventaja de que en la etapa de funcionalización del doble enlace más sustituido del ciclo (Figura 36) no tengamos un tercer doble enlace que compita en esta reacción.

Comenzamos entonces con la síntesis del alquino para realizar la reacción de Sonogashira. Partimos del 3-buten-1-ol (**1**) el cual lo tosilamos en piridina con cloruro de

p-tosilo (*p*-TsCl) llevando la mezcla de reacción de 0 °C a temperatura ambiente para obtener el alquino **2** con 93% de rendimiento según la técnica de Whiting (Figura 41).⁵⁴

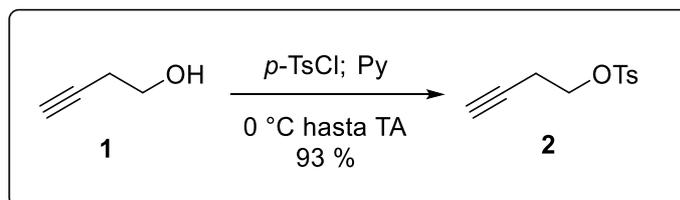


Figura 41: Tosilación de 3-butin-1-ol (**1**)

Para la introducción de la cadena lateral podemos utilizar distintos haloalilos. En nuestro caso utilizamos los dioles derivados de bromobenceno (**3**) y iodobenceno (**4**) tanto en su forma libre como protegidos en forma de acetónidos.⁵⁵ Estos últimos se obtuvieron con 93% y 92% de rendimiento respectivamente para los dioles obtenidos de bromo (**5**) y iodobenceno (**6**) como se observa en la Figura 42.

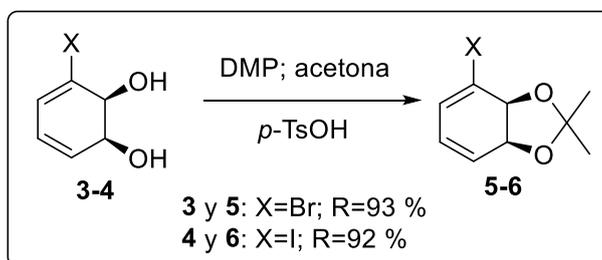


Figura 42: Protección de dioles como acetónidos

Para introducir la cadena lateral alquínica utilizamos como material de partida los ya mencionados dioles del bromo (**3 y 5**) y del yodo (**4 y 6**) con los alquinos **1 y 2** (Figura 43). Variamos temperatura, disolvente, concentración y catalizador de paladio utilizado. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

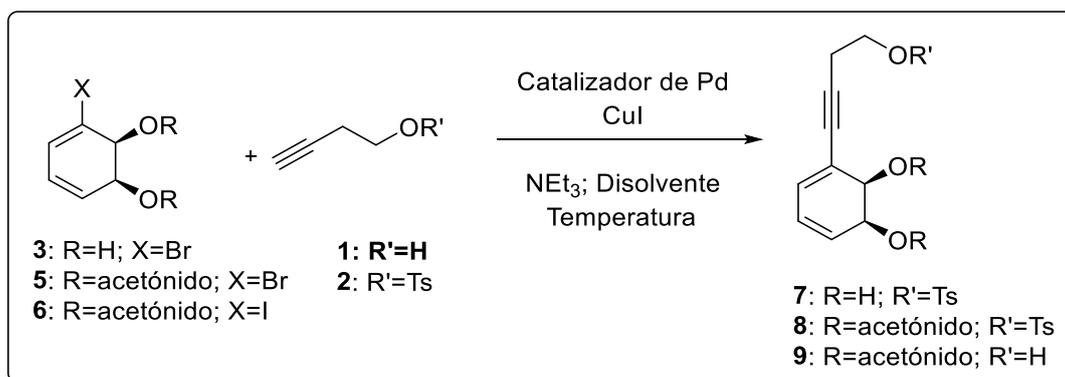


Figura 43: Reacción de Sonogashira sobre halo-cis-ciclohexadienodiolos

Entrada	Diol	[Diol] (mM)	Disolvente	T (°C)	Catalizador	Alquino	Producto	R (%)
1	3	0.2	Benceno	TA	Pd(PPh ₃) ₄	2	7	Producto 10
2	5	0.2	Benceno	TA	Pd(PPh ₃) ₄	2	8	Sin reacción
3	3	0.6	Benceno	TA	Pd(PPh ₃) ₄	2	7	80
4	5	0.6	Benceno	TA	Pd(PPh ₃) ₄	2	8	60
5	3	0.6	Benceno	50	Pd(PPh ₃) ₄	2	7	Descomposición
6	5	0.6	Benceno	50	Pd(PPh ₃) ₄	2	8	41
7	6	0.6	Benceno	TA	Pd(PPh ₃) ₄	2	8	83
8	5	0.6	Benceno	TA	Pd(dba) ₂	2	8	29
9	6	0.6	Benceno	TA	Pd(dba) ₂	2	8	61
10	5	0.6	Tolueno	TA	Pd(PPh ₃) ₄	2	8	74
11	5	0.6	Tolueno	MW 600	Pd(PPh ₃) ₄	2	8	Descomposición
12	5	0.6	Tolueno	MW 900	Pd(PPh ₃) ₄	2	8	Descomposición
13	5	0.6	Tolueno	TA	Pd(PPh ₃) ₄	1	9	16

Tabla 1: Condiciones de reacción de Sonogashira

Utilizamos benceno como disolvente a temperatura ambiente y tetrakis trifenilfosfina de paladio (0) como catalizador variando la concentración del material de partida, entre 0.2 y 0.6 milimolar tanto para **3** como para **5**. Observamos que el aspecto clave de esta reacción es realizarla a concentraciones mayores, ya que cuando utilizamos medios más

diluidos la reacción no se dio o se obtuvo sólo “homocoupling” del alquino tosilado (Figura 44) y obtuvimos sólo **10** (Entradas 1 y 2) evidenciado por la ausencia de la señal del protón terminal en el espectro de protón de resonancia magnética nuclear.

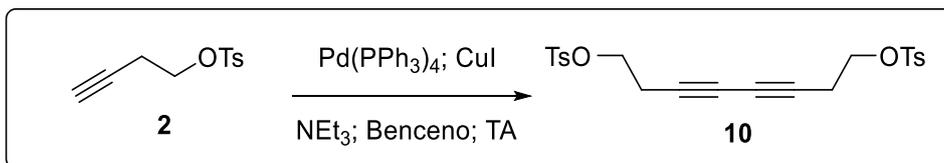


Figura 44: Obtención de producto de Homo-coupling **10**

Cuando realizamos la reacción a concentraciones mayores obtuvimos el producto buscado con buenos rendimientos (Entradas 3 y 4). Los productos fueron confirmados mediante ¹H-RMN por la presencia de las señales de la cadena lateral (dos tripletes en 4.14 y 2.76 ppm) así como las señales del aromático (7.4, 7.8 y 2.45 ppm (Figura 45).

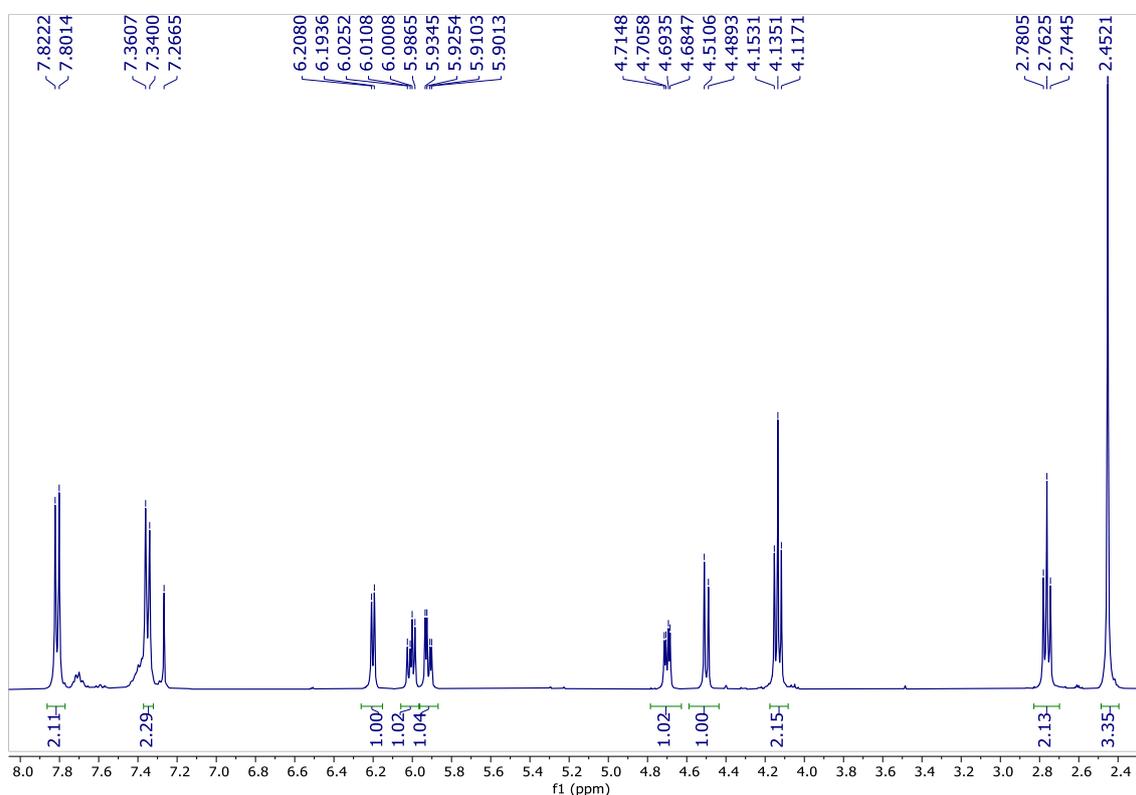


Figura 45: Detalle de espectro ¹H-RMN de compuesto **8**

Es sabido que, cuando están en su forma libre, los dioles utilizados en nuestro laboratorio son inestables y pueden sufrir aromatización. El caso de **7** es particularmente interesante, ya que su tendencia a aromatizar es tal que en ocasiones al intentar remover las últimas trazas de disolvente se observó su aromatización (debido

probablemente a impurezas presentes en el disolvente), transformando en pocos segundos el aceite obtenido en un sólido **11** (Figura 46). Este producto se confirma mediante la aparición en el espectro $^1\text{H-RMN}$ de señales en la zona de los aromáticos con el patrón de sustitución en *meta*. La inestabilidad observada para **7** lo hace poco apto para su uso en esta ruta sintética, y por lo tanto decidimos continuar usando estos dioles protegidos en forma de acetónido.

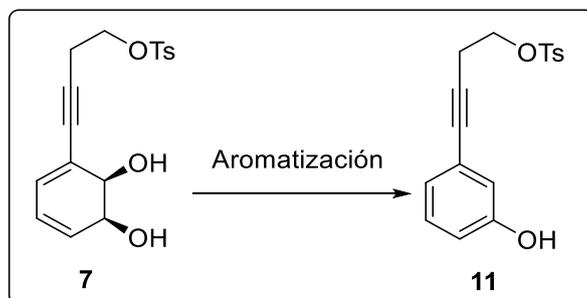


Figura 46: Aromatización de **7** para obtener **11**

Para no descartar la utilización de **7** debido a los buenos rendimientos obtenidos (Entrada 3), intentamos la protección de **7** parcialmente purificado. Ensayamos la formación del acetónido en condiciones muy suaves (sólo dimetoxipropano y a $0\text{ }^\circ\text{C}$) con 36% de rendimiento de **8** en dos pasos de reacción (Figura 47). Este rendimiento es menor al logrado mediante la estrategia inversa de protección y luego acople de Sonogashira (62% en 2 pasos de reacción), y por lo tanto decidimos no continuar con esta estrategia.

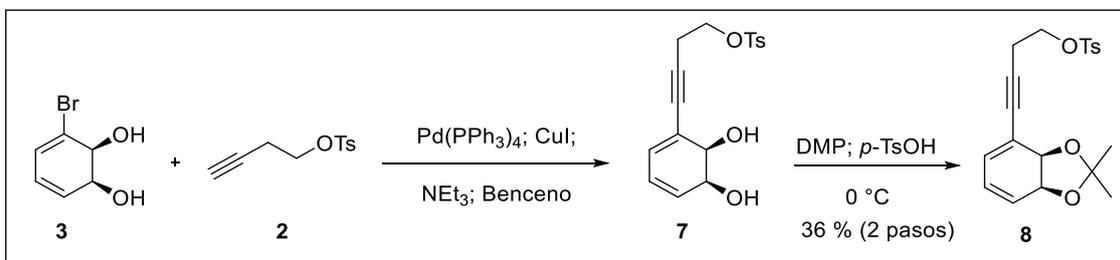


Figura 47: Estrategia de protección de diol **7** sin purificación

Otros ensayos realizados en la reacción de Sonogashira fueron el aumento de temperatura a $50\text{ }^\circ\text{C}$. No observamos cambios en los rendimientos salvo en el caso del diol del bromo libre en el que se descompuso la mezcla de reacción (Entradas 5 y 6).

En cuanto a los dioles utilizados, obtuvimos mejores resultados con el diol del iodobenceno (Entrada 7). Esto es esperable debido a que la presencia del enlace carbono-iodo es mejor sustrato de la reacción de Sonogashira ya que este enlace es más fácilmente polarizable para realizar la adición oxidativa. Sin embargo, el iodobenceno es mucho más caro como material de partida que el bromobenceno. Además, el diol (**3**) obtenido mediante biotransformación de bromobenceno se produce en nuestro laboratorio con mejor rendimiento que el obtenido mediante biotransformación de iodobenceno. Es por estas dos razones que decidimos continuar nuestra ruta sintética utilizando **3** en lugar de **4**.

Otras modificaciones en las condiciones de reacción fueron la utilización, además del catalizador tetrakis trifenilfosfina de paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$),⁵⁶ de otro catalizador como el bis dibenzalacetona de paladio (0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$).⁵⁷ Con este catalizador no se mejoraron los rendimientos para ninguno de los sustratos (Entradas 8 y 9). Es interesante notar que con este catalizador también observamos un mejor rendimiento utilizando **3** (61%) sobre **4** (29%).

Decidimos intentar mejorar la reacción evitando el uso de benceno debido a que es tóxico y cancerígeno. Optamos por ensayar el uso de tolueno que mayormente mantiene las propiedades fisicoquímicas, pero con toxicidad mucho menor. Con este disolvente mejoramos el rendimiento de 60 a 74% para el reactivo **5** (Entrada 10).

Ensayamos también el uso de microondas* como un método de calentamiento alternativo para mejorar los resultados en tiempos menores. Para ello utilizamos sólo el diol protegido (**5**) con tetrakis trifenilfosfina de paladio (0) como se indica en la Figura 48.

* Por más información sobre microondas ver página 59

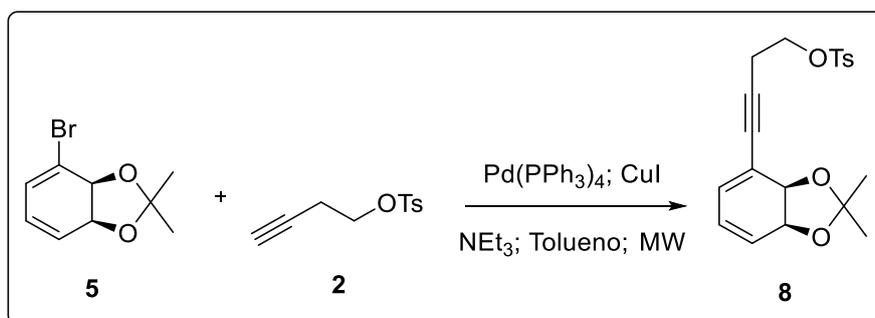


Figura 48: Acople de Sonogashira con microondas

Se ensayaron dos potencias diferentes (600 y 900 W) utilizando las mismas condiciones que con calentamiento convencional. En ambos casos no se obtuvo el producto esperado por descomposición de la mezcla (Entradas 11 y 12).

Para ensayar el efecto de la ausencia del tosilo en el acople, experimentamos la reacción de Sonogashira de **5** con el alquino **1** utilizando las condiciones clásicas de tetrakis trifenilfosina de paladio a temperatura ambiente en tolueno. Obtuvimos un 16% de rendimiento del producto **9** (Entrada 13).

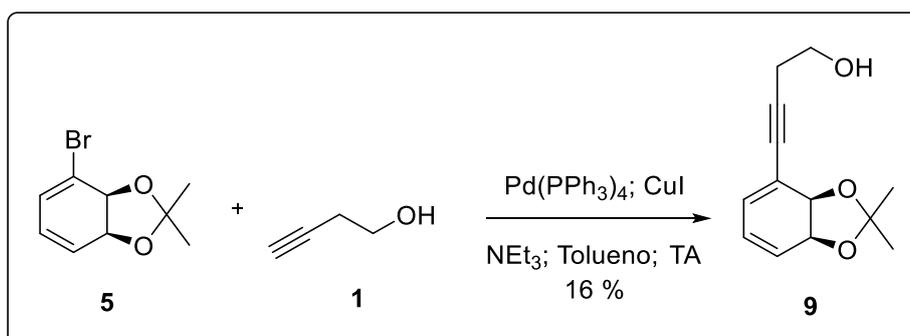


Figura 49: Acople de Sonogashira de **5** con el alquino **1**

Por lo tanto, para nuestra ruta sintética nos quedamos con las condiciones de la Entrada 10.

Funcionalización del doble enlace más sustituido de **8**

Una vez optimizada la obtención del producto de acople **8**, proseguimos con la funcionalización del doble enlace más sustituido de esta molécula, ensayando primero la dihidroxilación del mismo. Los aspectos claves de esta estrategia en este paso son que

la reacción de dihidroxilación ocurra en el doble enlace más sustituido y por la cara opuesta al diol. Trabajos sobre esta reacción en sistemas similares muestran que el doble enlace más rico en electrones es el más reactivo en este tipo de compuestos (Figura 50).⁵⁸

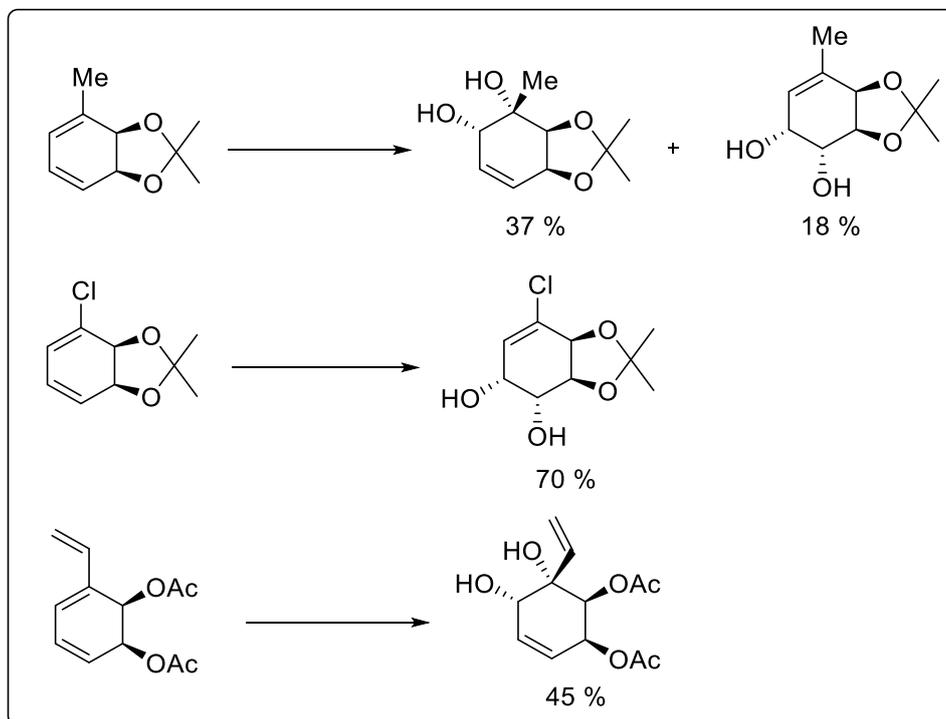


Figura 50: Dihidroxilación de ciclohexadienodiolos de origen microbiano⁵⁸

Con la presencia del acetónido se bloquea esa cara del diol para el ataque por el lado contrario lo que es necesario para la estereoselectividad buscada. En **8**, por lo tanto, el doble enlace más sustituido debería ser el más reactivo y los alcoholes generados deberían quedar en posición *anti* al grupo acetónido.

Realizamos dos tipos de reacciones de dihidroxilación diferentes, la de Upjohn,^{59,60} utilizando tetróxido de osmio como oxidante, y la reportada por Shing^{61,62} que utiliza tetróxido de rutenio como oxidante. La dihidroxilación de Upjohn, tiene como ventaja la utilización de tetróxido de osmio en cantidades catalíticas, ya que dicho reactivo es caro, tóxico y altamente contaminante. Una vez realizada la dihidroxilación el Os (VI) se reoxida mediante cantidades equimoleculares de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina. Este ciclo se muestra en la Figura 51 usando como ejemplo ciclohexeno.^{59,60}

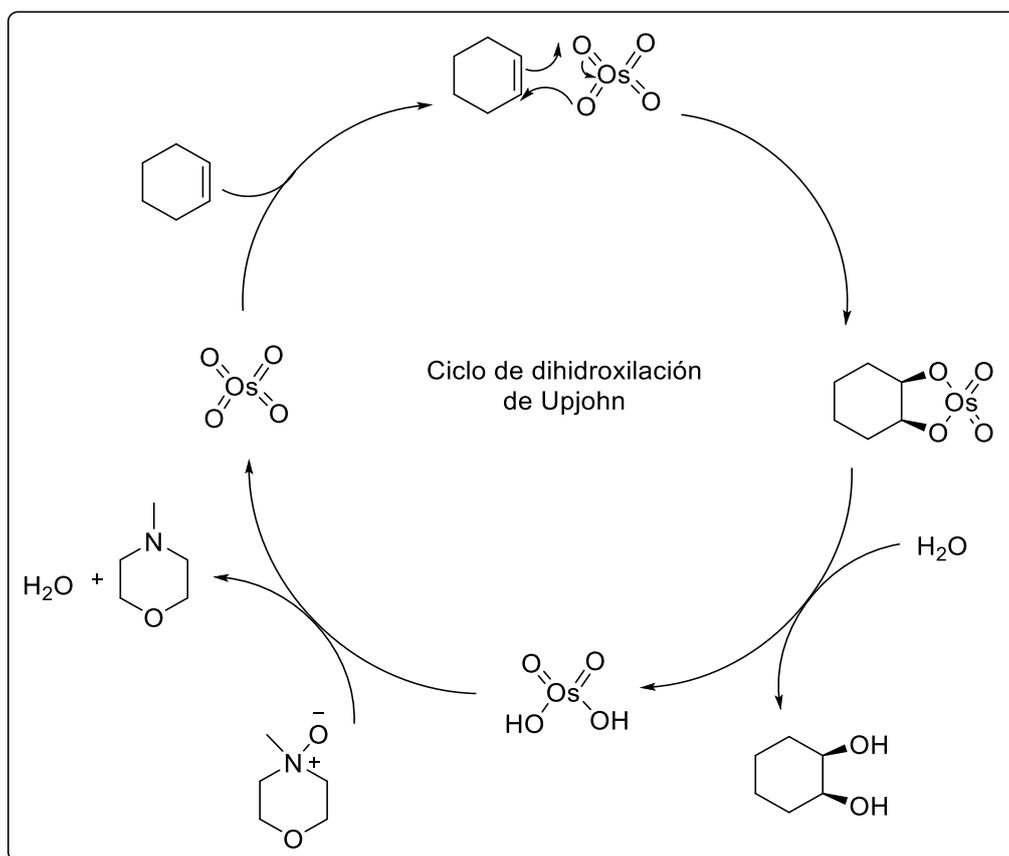


Figura 51: Mecanismo para la dihidroxilación de Upjohn

Para el caso de la dihidroxilación que utiliza RuO_4 , debemos agregar tricloruro de rutenio trihidratado ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). El agregado de periodato de sodio (NaIO_4) lo oxida a tetróxido de rutenio (RuO_4), que es el reactivo necesario para realizar la dihidroxilación. Luego, éste permanece en el ciclo de reoxidación, tal como se muestra en la Figura 52. Esta reacción demostró ser muy rápida, ya que se completa en minutos y además es útil para sustratos que tuvieron dificultades para ser oxidados mediante tetróxido de osmio, posiblemente debido a que es un reactivo menos voluminoso.^{61,62}

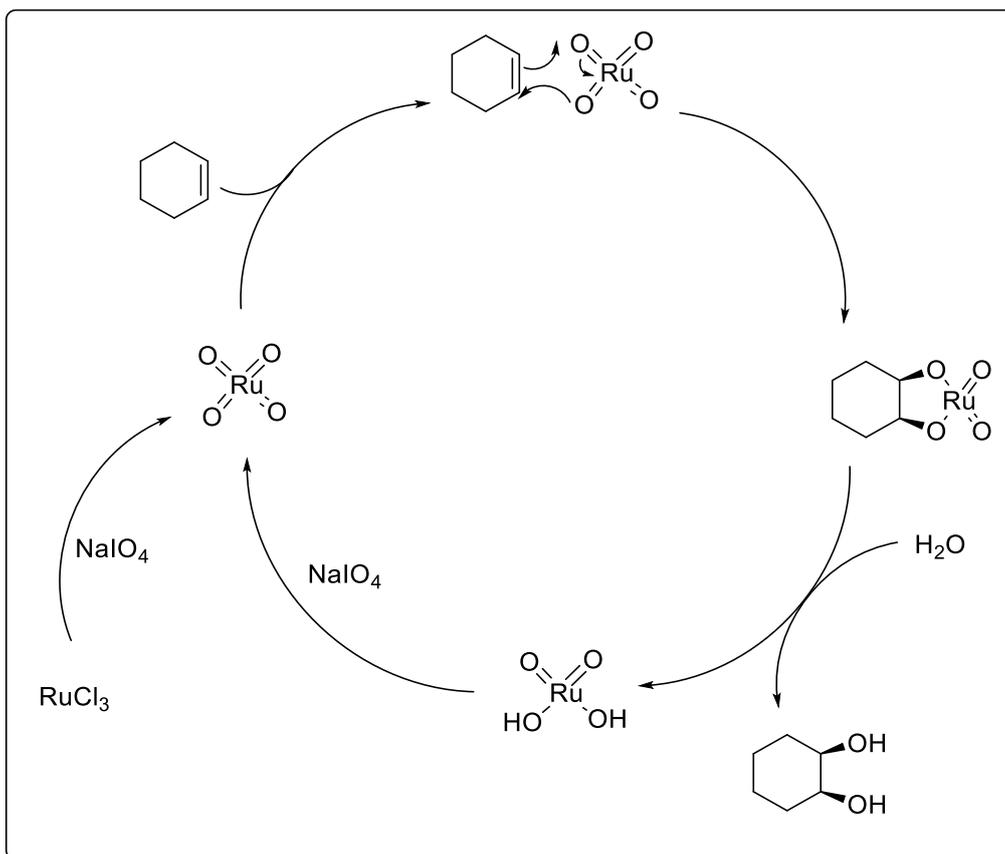


Figura 52: Mecanismo para la dihidroxilación con RuCl_3 y NaIO_4

En nuestro caso particular utilizamos para ambas reacciones a distintas temperaturas y observamos la formación de los dos regioisómeros (Figura 53).

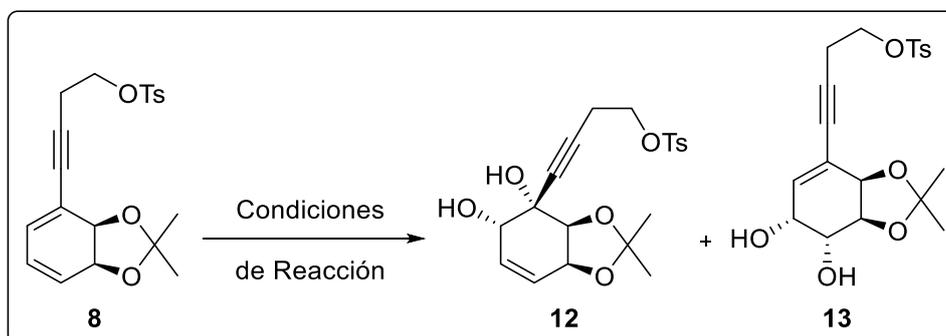


Figura 53: Dihidroxilación de **8**

Entrada	Condiciones	Disolvente	T(°C)	R (%)	Relación 12:13
1	OsO ₄ /NMO	H ₂ O/acetona	RT	38	1:16
2	OsO ₄ /NMO	H ₂ O/acetona	-5	15	1:10
3	RuCl ₃ /NaIO ₄	MeCN/H ₂ O	0	44	1:5
4	RuCl ₃ /NaIO ₄	MeCN/H ₂ O	-20	15	1:5

Tabla 2: Condiciones para la dihidroxilación de **8**

Como se observa en la Tabla 2, tanto usando tetróxido de osmio con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) como tricloruro de rutenio y periodato de sodio a diferentes temperaturas, no obtuvimos buenos rendimientos o la regioselectividad esperada. En todos los casos obtuvimos rendimientos que no superaron el 44% y el compuesto objetivo **12** fue minoritario (Entradas 1 a 4). Al emplear tricloruro de rutenio con periodato de sodio la temperatura no influyó en la relación de regioisómeros **12/13** mientras que al bajar la temperatura aumentó la proporción del compuesto deseado cuando utilizamos tetróxido de osmio con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina. Para ambos agentes oxidantes al disminuir la temperatura disminuyó el rendimiento total de la reacción. Las estructuras de **12** y **13** se confirmaron mediante ¹H-RMN ya que desaparecen las señales de las olefinas correspondientes (una señal para **12** y dos señales para **13**), y se observan nuevas señales correspondientes a las “bases” de los alcoholes (dos señales para **12** y una señal para **13**). Esto se observa en la ampliación de estas zonas para ambas moléculas de la Figura 54.

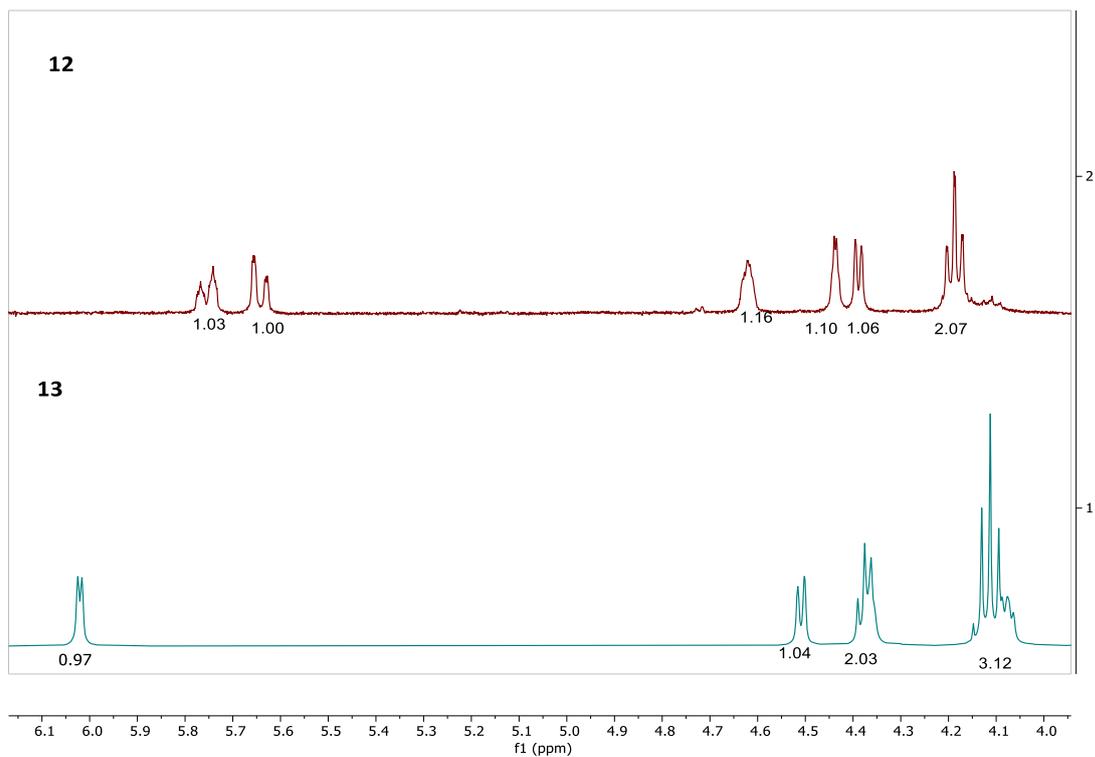


Figura 54: Ampliación de zona de olefinas y bases de alcoholes de 12 y 13

Estudiamos entonces la posibilidad de funcionalizar el doble enlace más sustituido mediante una epoxidación seguida de una apertura en condiciones básicas para obtener el compuesto dihidroxilado. Con esta nueva estrategia podríamos obtener en un mismo paso la apertura del epóxido y la eliminación necesaria para generar el doble enlace de la cadena lateral tal como se encuentra en el producto final (Figura 55).

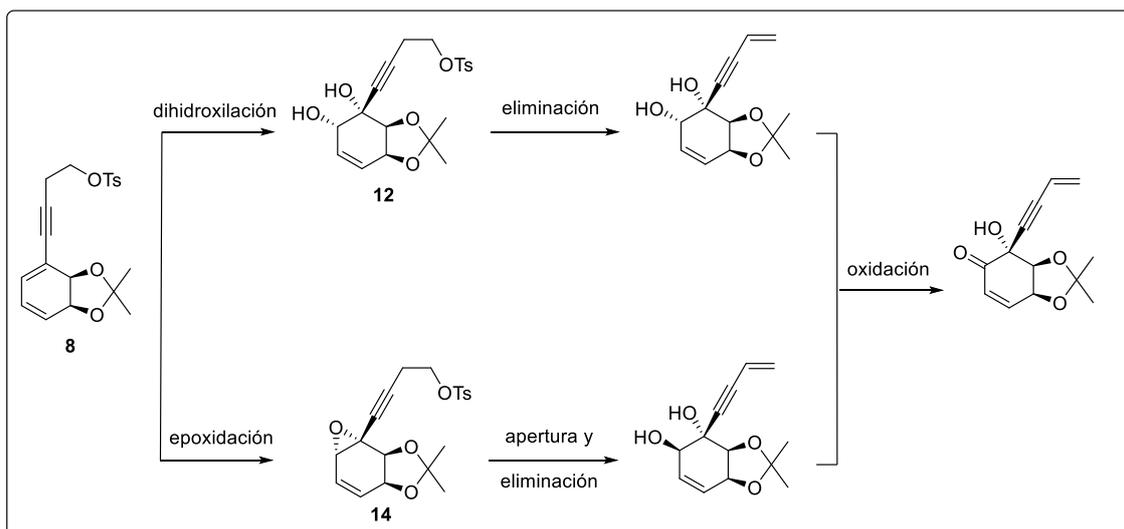


Figura 55: Nuevo esquema de funcionalización del doble enlace más sustituido de **8**

Al igual que para la dihidroxilación, se espera que, la epoxidación suceda por la cara que está más libre, debido al impedimento estérico del acetónido. La apertura de **14** en medio básico genera un diol mediante el ataque sobre el carbono alílico. El paso posterior es la oxidación del alcohol alílico para obtener la cetona alfa beta insaturada, por lo que la estereoquímica de dicho alcohol no afecta la ruta sintética. Al comparar ambas estrategias (Figura 55) podemos evaluar que el número de pasos para obtener la cetona alfa beta insaturada partiendo de **8** es el mismo debido a que **12** debe ser tratado en condiciones básicas para eliminar el tosilato.

Decidimos entonces estudiar diversas condiciones de reacción para la epoxidación del doble enlace más sustituido (Figura 56).

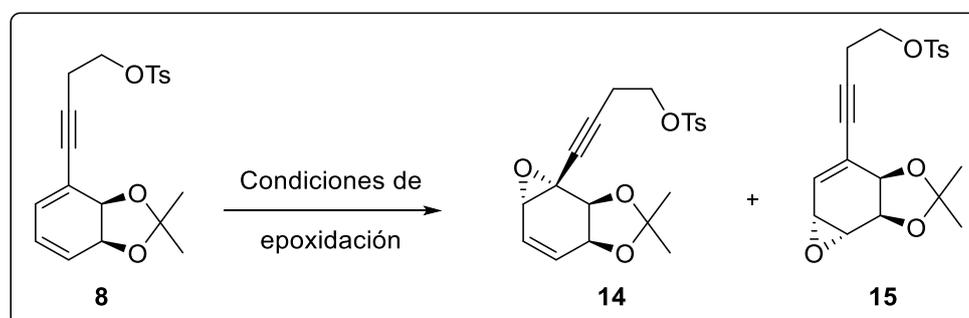


Figura 56: Epoxidación de **8**

Se intentó la epoxidación de **8** utilizando ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) como agente epoxidante. Este reactivo incorpora un grupo epóxido sobre un doble enlace

mediante una reacción concertada formando un intermediario de reacción llamado “mariposa” y liberando ácido *meta*-clorobenzoico como se aprecia en la Figura 57.^{50,63}

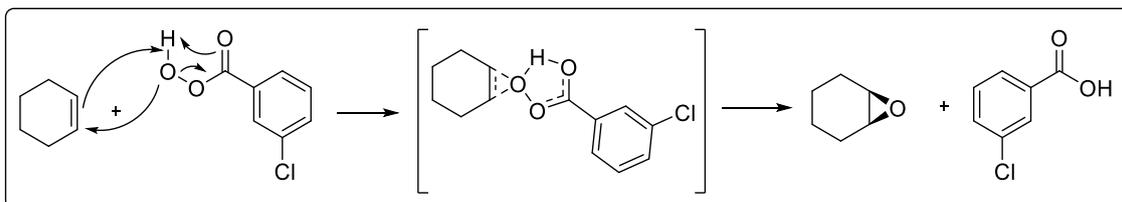


Figura 57: Mecanismo de epoxidación con *m*-CPBA

Se ensayaron distintas temperaturas de reacción utilizando diclorometano como disolvente las que se muestran en la Tabla 3.

Entrada	Disolvente	T (°C)	R 14 (%)	R 15 (%)	R 14:15	Observaciones
1	CH ₂ Cl ₂	-20	12	23	1:2	-
2	CH ₂ Cl ₂	0	9	44	1:5	-
3	CH ₂ Cl ₂	TA	27	42	1:1.6	-
4	CH ₂ Cl ₂	TA	7	19	1:3	Disolvente seco
5	CH ₂ Cl ₂	40	29	9	3:1	-
6	CH ₂ Cl ₂	TA	0	26	15	KHF ₂ y NaF

Tabla 3: Epoxidación de **8** con *m*-CPBA y diclorometano[†]

Como se observa en la entrada 5 la mejor relación de regioisómeros (3 a 1) fue obtenida usando el disolvente a reflujo. En efecto, a temperaturas menores siempre se obtuvo el producto **15** como mayoritario (Entradas 1 a 3). Además, se observó que el uso de disolvente seco no mejora ni la regioselectividad buscada ni el rendimiento (Entrada 4). Revisando la literatura sobre el tema, encontramos un trabajo publicado por Camps⁶⁴ quien reporta la influencia del agregado de sales de flúor para aumentar la reactividad del ácido *m*-cloroperbenzoico en la epoxidación bimolecular. Decidimos ensayar el agregado de fluoruro de sodio y fluoruro ácido de potasio a la mezcla de reacción para evaluar si mejora la selectividad sobre el doble enlace más sustituido. Sin embargo, la

[†] Rendimientos estimados por integración del espectro de 1H-RMN.

mejora en la regioselectividad se dio en el sentido opuesto al buscado obteniéndose solamente el compuesto **15** (Entrada 6).

Como el mejor resultado fue utilizando diclorometano como disolvente a reflujo, decidimos ensayar esta reacción utilizando otros disolventes halogenados de mayor punto de ebullición como cloroformo (PEb = 61 °C) a varias temperaturas y bromoformo (PEb = 149 °C) a 80 °C manteniendo el agente peroxidante (ácido *m*-cloroperbenzoico). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Entrada	Disolvente	T(°C)	R 14 (%)	R 15 (%)	R 14:15
1	CHCl ₃	0	5	4	1:1
2	CHCl ₃	TA	8	13	1:1.5
3	CHCl ₃	40	9	24	1:1.5
4	CHCl ₃	61	52	26	2:1
5	CHBr ₃	80	descomposición	-	-

Tabla 4: Epoxidación de **8** con disolventes polares[‡]

De igual forma que en el caso anterior, tuvimos preferencia por el regioisómero **14** sólo a temperatura de ebullición de cloroformo (Entrada 4). A esa temperatura obtuvimos el mejor rendimiento para **14** (52%). Sorprendentemente, a 40 °C, equivalente a la temperatura de ebullición de diclorometano no obtuvimos preferencia por el regioisómero buscado (Entrada 3). Esto sugiere que no sólo la temperatura afecta a esta reacción. Decidimos entonces intentar aumentar la temperatura utilizando bromoformo a 80 °C, pero en estas condiciones se descompuso la mezcla de reacción (entrada 5).

Con medios polares como cloroformo o diclorometano obtuvimos mayormente preferencia por la formación del regioisómero **15**. Decidimos probar si los medios más apolares podrían aumentar la regioselectividad sobre el doble enlace más sustituido. Para esto, ensayamos la epoxidación utilizando medios apolares como tetracloruro de carbono y tolueno como se observa en la Tabla 5.

[‡] Rendimientos estimados por integración del espectro de 1H-RMN.

Entrada	Disolvente	T (°C)	R 14 (%)	R 15 (%)	R 14:15
1	CCl ₄	TA	20	25	1:1.2
2	CCl ₄	40	20	24	1:1.2
3	CCl ₄	60	20	25	1:1.2
4	CCl ₄	reflujo	30	19	1.5:1
5	Tolueno	80	21	7	3:1

Tabla 5: Epoxidación de **8** con disolventes de bajo momento dipolar[§]

En el caso del tetracloruro de carbono se ensayó a diferentes temperaturas. Observamos que hasta 60 °C los resultados se mantienen constantes con una leve preferencia por el regioisómero **15** (Entradas 1 a 3). Al llegar a temperatura de reflujo, nuevamente se invierte la regioselectividad llegando a una leve preferencia por el isómero **14** (entrada 4). Usando tolueno a 80 °C mejoramos la selectividad, aunque con menor rendimiento global.

Debido a que luego de todos estos intentos el rendimiento para **14** aún no fue satisfactorio epoxidando con ácido *m*-cloroperbenzoico, resolvimos ensayar otros métodos de epoxidación alternativos como el uso de Oxone (una mezcla de sales persulfúricas) con acetona. En este caso el persulfato ácido de potasio oxida la acetona a dimetildioxirano y es éste quien realiza la epoxidación (Figura 58).⁶⁵ Este método de síntesis de dioxirano *in situ* es mucho más simple que el uso de dicho reactivo como tal debido a que es mucho más seguro.

[§] Rendimientos estimados por integración del espectro de 1H-RMN.

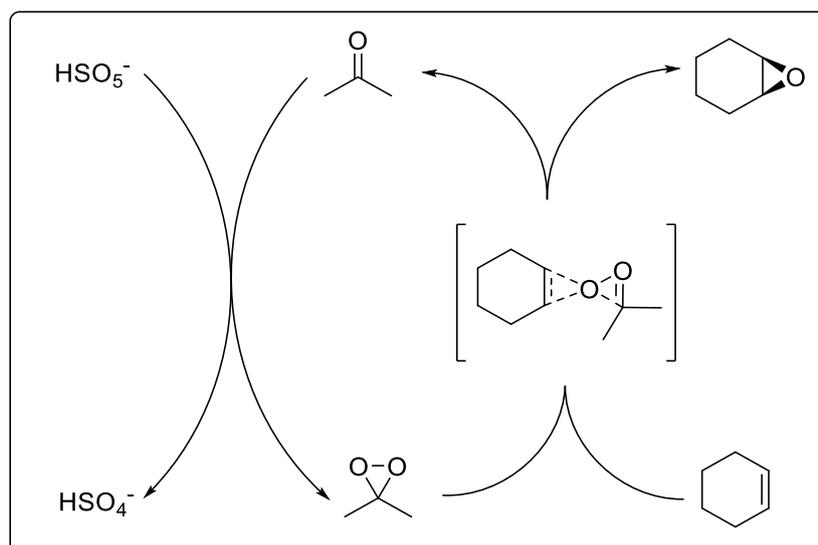


Figura 58: Mecanismo de epoxidación con dioxirano

También utilizamos *tert*-butilhidroperóxido en *tert*-butanol, de manera análoga a la epoxidación de Sharpless⁶⁶ pero sin el agregado de los catalizadores debido a que esperamos que la estereoquímica de la epoxidación esté dirigida por la presencia del acetónido.

Usamos asimismo peróxido de hidrógeno en ácido acético, una estrategia que forma el ácido peracético *in situ* y transcurre por un mecanismo análogo al del ácido *m*-cloroperbenzoico que se muestra en la Figura 57.⁶⁷

Por último, intentamos una estrategia de epoxidación enzimática, utilizando lipasa B de *Candida antártica* (CAL B) con un dador de peróxido suave como hidroperóxido de urea (UHP) en acetato de etilo. En esta reacción, la lipasa hidroliza el acetato de etilo liberando ácido acético. Luego el hidroperóxido de urea lo oxida a ácido peracético y éste epoxida el alqueno de manera análoga a la que se da con ácido *m*-cloroperbenzoico.⁶⁸

Los resultados para estos métodos se muestran en la Tabla 6.

Entrada	Condiciones	T (°C)	R 14 (%)	R 15 (%)	R 14:15
1	Oxone; acetona; MeCN; H ₂ O	TA	0	35	15
2	Oxone; acetona; MeCN; H ₂ O	50	0	35	15
3	<i>t</i> -BuOOH/ <i>t</i> -BuOH	0 hasta TA	-	-	Descomposición
4	H ₂ O ₂ (80 vol) AcOH	0 hasta TA	-	-	Recuperación de 8
5	H ₂ O ₂ (100 vol) AcOH	0 hasta TA	-	-	Recuperación de 8
6	H ₂ O ₂ (100 vol) AcOH	55	-	-	Descomposición
7	CAL B/UHP/AcOEt	37	0	30	15

Tabla 6: Epoxidación de **8** con distintos agentes epoxidantes**

Si bien con ninguna de estas condiciones obtuvimos **14**, es interesante notar que con Oxone y acetona a temperatura ambiente y a 50 °C (Entradas 1 y 2) obtuvimos el producto **15**, y un resultado similar se constató usando la estrategia biocatalítica (Entrada 7). Debemos remarcar que con estas tres condiciones o con el agregado de sales fluoradas a la epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico en diclorometano obtuvimos el regioisómero **15** como único producto. Considerando que ambos reactivos son más pequeños que el ácido *m*-cloroperbenzoico, estos resultados indican que el impedimento estérico no sería el factor que dirige la reacción hacia el doble enlace menos impedido. Asimismo, usando tanto *tert*-butilhidroperóxido como peróxido de hidrógeno, o se descompuso el material de partida o recuperamos el material de partida sin reaccionar (Entradas 3 a 6).

Optamos entonces por usar cloroformo a reflujo para la epoxidación del doble enlace más sustituido de **8** (Tabla 4, Entrada 4). Sorprendentemente notamos un aumento de la regioselectividad (relación **14** / **15** 9 a 1) cuando se aumentó la escala de 30-50

** Rendimientos estimados por integración del espectro de 1H-RMN.

miligramos a 1 gramo. Este aumento de la selectividad se vio acompañado de una disminución del rendimiento a 39%. A menor escala el ácido *m*-cloroperbenzoico se agrega en una única porción, pero al aumentar la escala fue indispensable realizar el agregado en varias porciones, lo cual podría haber afectado los resultados. Por lo tanto, decidimos estudiar la influencia del tiempo de agregado del ácido *m*-cloroperbenzoico tanto en la regioselectividad como en el rendimiento. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.

Entrada	Disolvente	T (°C)	Eq <i>m</i> -CPBA	Tiempo de agregado	R 14 (%)	R 15 (%)	R 14:15
1	CH ₂ Cl ₂	40	2.1	180 m	15	8	2:1
2	CH ₂ Cl ₂	TA	2.1	180 m	14	4	3:1
3	CH ₂ Cl ₂	0	2.1	180 m	20	6	3:1
4	CHCl ₃	61	4.2	80 m	16	-	14
5	CHCl ₃	40	4.2	80 m	22	-	14
6	CHCl ₃	TA	4.2	80 m	18	-	14
7	CHCl ₃	0	4.2	80 m	43	8	5.5:1
8	CHCl ₃	-20	4.2	80 m	-	-	Recuperación de 8
9	CHCl ₃	-40	4.2	80 m	-	-	Recuperación de 8
10	CHCl ₃	TA	2.1	180 m	11	5	2:1
11	CHCl ₃	61	2.1	Agregado rápido en solución	20	26	1:1.3

Tabla 7: Epoxidación de **8** mediante el agregado de *m*-CPBA a diferentes tiempos^{††}

Decidimos ensayar el efecto del tiempo en el agregado del ácido *m*-cloroperbenzoico usando cloroformo y diclorometano, ya que estos disolventes fueron los que llevaron a mejores rendimientos de **14**. Los resultados que se muestran corresponden a distintas temperaturas y tiempos de agregado de ácido *m*-cloroperbenzoico.

^{††} Rendimientos estimados por integración del espectro de 1H-RMN.

Utilizamos diclorometano con el agregado de 2.1 equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico durante 180 minutos a temperaturas de reflujo, ambiente y 0 °C (Entradas 1 a 3). Si bien en estas condiciones mejoramos la regioselectividad buscada, el rendimiento global disminuyó sin obtener ningún producto por encima de 20%. Esta disminución en los rendimientos podría deberse a una descomposición asociada a mayores tiempos de exposición a un ambiente oxidante.

Por lo tanto, para el uso de cloroformo probamos un agregado más rápido (80 minutos) con el doble de ácido *m*-cloroperbenzoico y un rango de temperaturas desde -40 °C a reflujo (Entradas 4 a 9). A temperaturas menores a 0 °C no se observó reacción y se recuperó **8**. Sin embargo, en el rango de temperaturas de 0 °C a reflujo logramos los mejores resultados. A temperatura ambiente, 40 °C y reflujo obtuvimos solamente el producto deseado, aunque con rendimientos entre 16% y 22%. Además, a 0 °C obtuvimos el mejor rendimiento para **14** (43%) y una relación de regioisómeros de 5.5:1 que está entre las mejores de todas las ensayadas.

También usamos cloroformo a temperatura ambiente con un agregado en 3 horas de 2.1 equivalentes de agente epoxidante (Entrada 10). Nuevamente, si bien la relación de regioisómeros fue favorable, el rendimiento fue bajo.

En otro ensayo decidimos evaluar el agregado de ácido *m*-cloroperbenzoico disuelto en cloroformo en una porción (Entrada 11). En este caso observamos que tanto la relación de regioisómeros como el rendimiento disminuyeron con respecto al agregado convencional de ácido *m*-cloroperbenzoico en estado sólido.

Por último, ensayamos el uso de microondas para la reacción de epoxidación de **8**. El calentamiento en este caso es de adentro hacia afuera. Como se observa en la Figura 59, con el calentamiento convencional el medio demora mucho más en homogeneizar la temperatura que en el reactor de microondas. Las microondas calientan directamente el disolvente en todos los puntos del medio al mismo tiempo, consiguiendo un medio térmicamente homogéneo en menos tiempo. Este tipo de calentamiento, por lo tanto, tiene la ventaja de ser muy rápido lo que lo hace energéticamente más eficiente.^{69,70}

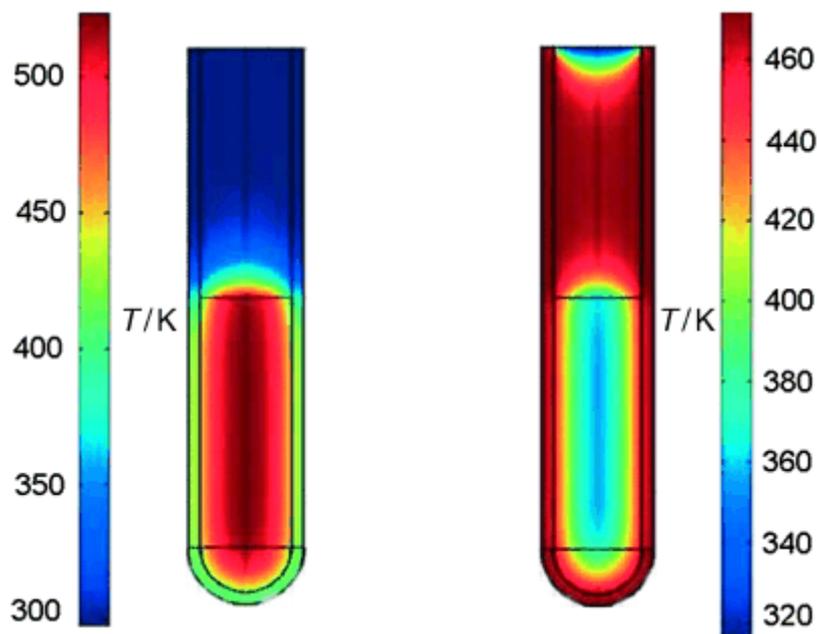


Figura 59: gradientes de temperatura de calentamiento por microondas y convencional⁶⁹

El calentamiento en el microondas se da mediante la exposición del sustrato en un medio adecuado a un campo de ondas electromagnéticas generado por corriente alterna de alta frecuencia. Este campo tiene dos componentes, uno eléctrico y uno magnético. Si el disolvente tiene un momento dipolar (ϵ') mayor a 0 sus moléculas se van a alinear con el campo eléctrico oscilante. El desfase entre el campo y los dipolos va a hacer que las moléculas, al intentar alinearse con el campo, tengan fricción entre ellas y transformen esa energía en calor. De esta manera, un compuesto con mayor momento dipolar debería calentarse más o mejor que uno con menor momento dipolar. Otro factor para tener en cuenta es la pérdida dieléctrica (ϵ'') que es la eficiencia con la que transforma la energía electromagnética en calor.^{69,70}

Teniendo en cuenta estos factores, la utilidad de los disolventes utilizados para la síntesis en microondas se mide mediante un parámetro conocido como coeficiente de pérdida ($\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$) que implica el cociente entre la pérdida dieléctrica (ϵ'') y la constante dieléctrica (ϵ'). Los disolventes se clasifican por su capacidad de absorción de microondas en altos ($\tan\delta > 0.5$), medios ($0.1 < \tan\delta < 0.5$) y bajos ($\tan\delta < 0.1$). En la Tabla 8 se muestran algunos ejemplos. Es interesante notar que algunos disolventes como el tetracloruro de carbono y el benceno, debido a que no tienen momento dipolar permanente son a todos efectos transparentes a las microondas.^{69,70}

Disolvente	tan δ	Absorción
Etilenglicol	1.350	Alta
Etanol	0.941	Alta
1-Butanol	0.571	Alta
Ácido acético	0.174	Media
DMF	0.161	Media
Agua	0.123	Media
Cloroformo	0.091	Baja
Diclorometano	0.042	Baja
Hexano	0.020	Baja

Tabla 8: Coeficiente de pérdida de distintos disolventes a 20°C y 2.45 GHz⁷¹

Como se observa en la Tabla 8, tanto cloroformo como diclorometano (disolventes utilizados para nuestra reacción de epoxidación mediante calentamiento convencional) tienen coeficiente de pérdida de 0.091 y 0.042 respectivamente, que los hace de baja absorción de microondas. Por eso decidimos utilizar, además, otros disolventes con alta absorción de microondas como etanol (0.941) y butanol (0.571). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 9.

Entrada	Disolvente	Potencia (W)	Tipo de microondas	Tiempo (s)	R 14 (%)	R 15 (%)	R 14:15
1	CHCl ₃	840	Doméstico	60	13	20	1:1.5
2	CH ₂ Cl ₂	840	Doméstico	150	13	34	1:2.5
3	EtOH	600	Doméstico	45	0	4	15
4	BuOH	600	Doméstico	30	4	8	1:2
5	CH ₂ Cl ₂	900	Reactor	70	30	10	3:1
6	CHCl ₃	900	Reactor	120	18	0	14
7	EtOH	600	Reactor	60	-	-	Descomposición
8	BuOH	600	Reactor	60	-	-	Descomposición

Tabla 9: Epoxidación de **8** utilizando calentamiento por microondas^{**}

^{**} Rendimientos estimados por integración del espectro de 1H-RMN.

Comenzamos utilizando un microondas de uso doméstico y probando los cuatro disolventes. Con ninguno de ellos obtuvimos la regioselectividad buscada, además de no lograr mejores rendimientos (Entradas 1 a 4). Al usar un reactor MARS 6 de CEM⁷² con los mismos cuatro disolventes logramos obtener la regioselectividad deseada tanto con diclorometano como con cloroformo (Entradas 5 y 6), aunque sin obtener buenos rendimientos. Es de notar que con cloroformo (Entrada 6) sólo obtuvimos el regioisómero de interés, aunque con 18% de rendimiento. Cuando intentamos utilizar los disolventes con coeficientes de pérdida mayores, se descompuso la mezcla de reacción (Entradas 7 y 8).

Si bien se obtuvieron resultados positivos con el calentamiento por microondas, éstos no superaron a los obtenidos mediante calentamiento por convección y decidimos continuar con el método convencional.

Otra dificultad que encontramos en la epoxidación de **8** fue la separación de los dos regioisómeros. Ensayamos cromatografía en columna con diversas mezclas de disolventes con proporciones variadas de hexanos, acetato de etilo, éter etílico, acetona, diclorometano. Solamente con una mezcla de tolueno : acetato de etilo (95 : 5) pudimos separar parcialmente ambos compuestos. Asimismo, intentos de separación mediante cromatografía gaseosa no fueron exitosos a pesar de utilizar varias rampas de temperatura diferentes. Dada esta dificultad en la separación, se realizó la asignación por resonancia magnética nuclear de una mezcla de ambos usando diversos experimentos como TOCSY y NOESY.

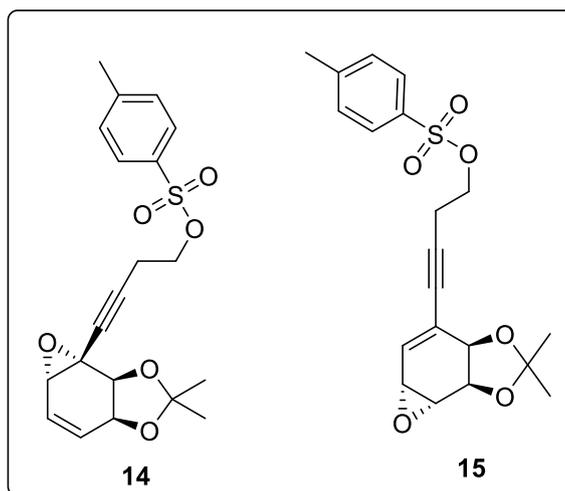


Figura 60: Estructuras de **14** y **15**

Al observar las distintas zonas del espectro del espectro ^1H RMN (Figura 61) se identifican grupos de señales claramente diferenciadas de **14** y **15**.

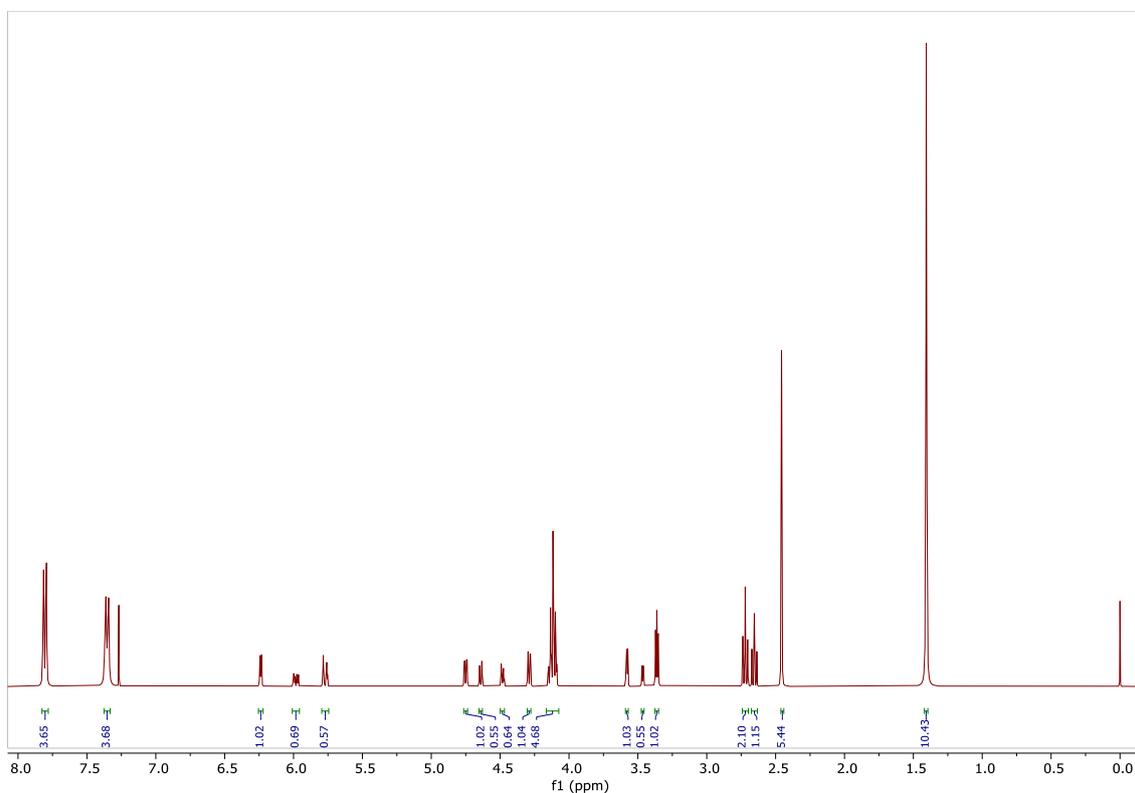


Figura 61: Espectro ^1H RMN de mezcla **14** y **15**

Entre 7.2 y 7.7 ppm aparecen las señales correspondientes a los protones aromáticos de los tosilos de ambos compuestos. Entre 5.75 y 6.25 ppm encontramos las señales pertenecientes a los protones olefínicos (~6.0 ppm). Entre 4.25 y 4.75 ppm aparecen las

señales de las “bases” del acetónido (~4.5 ppm). Las señales de los etilos puente (~4.1 y 2.7 ppm). Entre 3.25 y 3.70 ppm se aprecian los protones “base” de los epóxidos (~3.5 ppm). Se observan también las señales de los metilos de los tosilos (~2.5 ppm) y de los acetónidos (~1.4 ppm). Entre todas estas señales, las adecuadas para diferenciar los dos regioisómeros son las pertenecientes a las olefinas, las “bases” de los acetónidos y las “bases” de los epóxidos.

En la región de las olefinas, como se observa en la Figura 62, aparecen tres señales. Un doblete en 6.24 ppm con integración de 1.7 protones, y dos señales que integran 1.0 protones, un doblete de doblete de doblete en 5.98 ppm y un doblete de doblete de doblete de doblete en 5.77 ppm. Esto es esperable debido a que el compuesto **14** tiene dos protones olefínicos y el **15** uno solo. Esto se comprueba ya que, los dos protones olefínicos de **14**, acoplan entre sí y su constante de acoplamiento así lo indica con una J de 10 Hz.

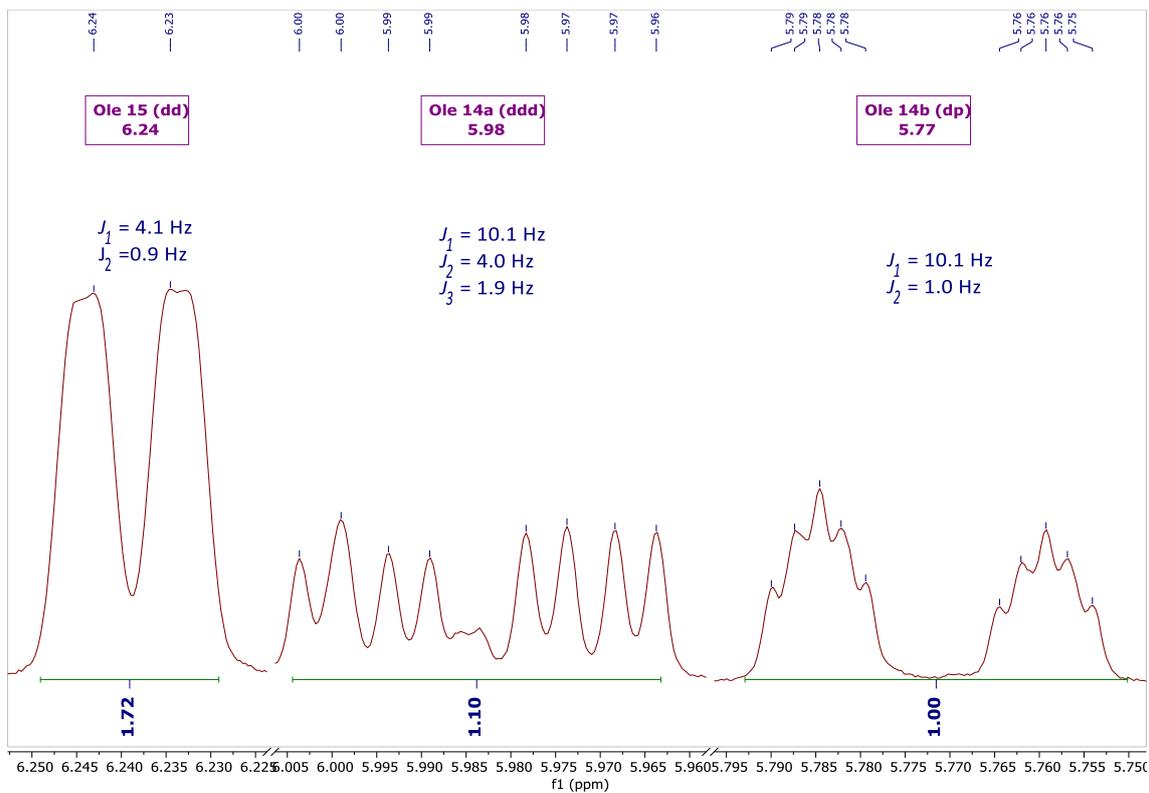


Figura 62: Ampliación de la zona 5.75-6.25 ppm del espectro de la mezcla de **14** y **15**

En la zona de las “bases” de los epóxidos (Figura 63), confirmamos la presencia de ambos compuestos cuando observamos tres señales, un doblete en 3.58 ppm que integra 1.7 protones, un doblete de triplete en 3.47 ppm que integra 1.0 protón, y un triplete de doblete en 3.36 ppm que integra 1.7 protones. Además, las dos señales que integran 1.7 acoplan entre sí lo que corrobora la presencia de los dos protones “base” del epóxido de **15**.

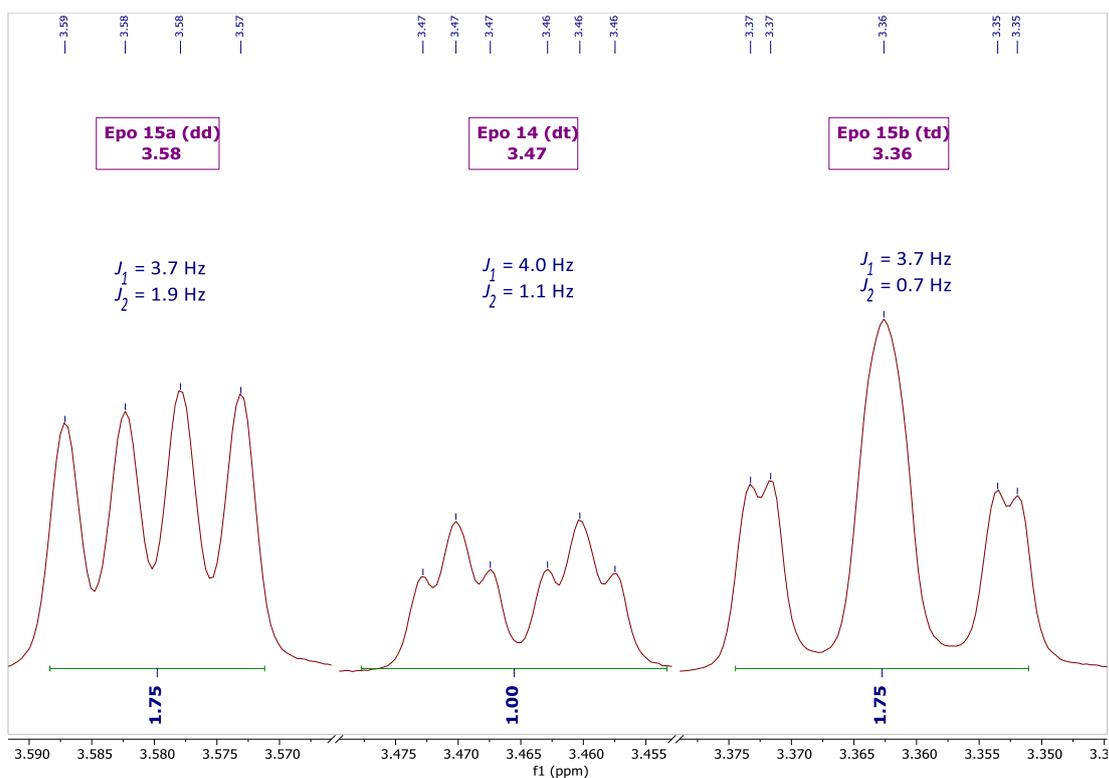


Figura 63: Ampliación de la zona 3.35-3.59 ppm del espectro de la mezcla de **14** y **15**

Analizando la región 4.25-4.75 ppm, en la Figura 64 vemos cuatro señales correspondientes a las cuatro “bases” de los acetónidos, dos integran 1.7 y dos integran 1.0. Además, se observan los acoples correspondientes a ambos pares de señales. Todo esto nos confirma la proporción de **14** : **15** en 1 : 1.7.

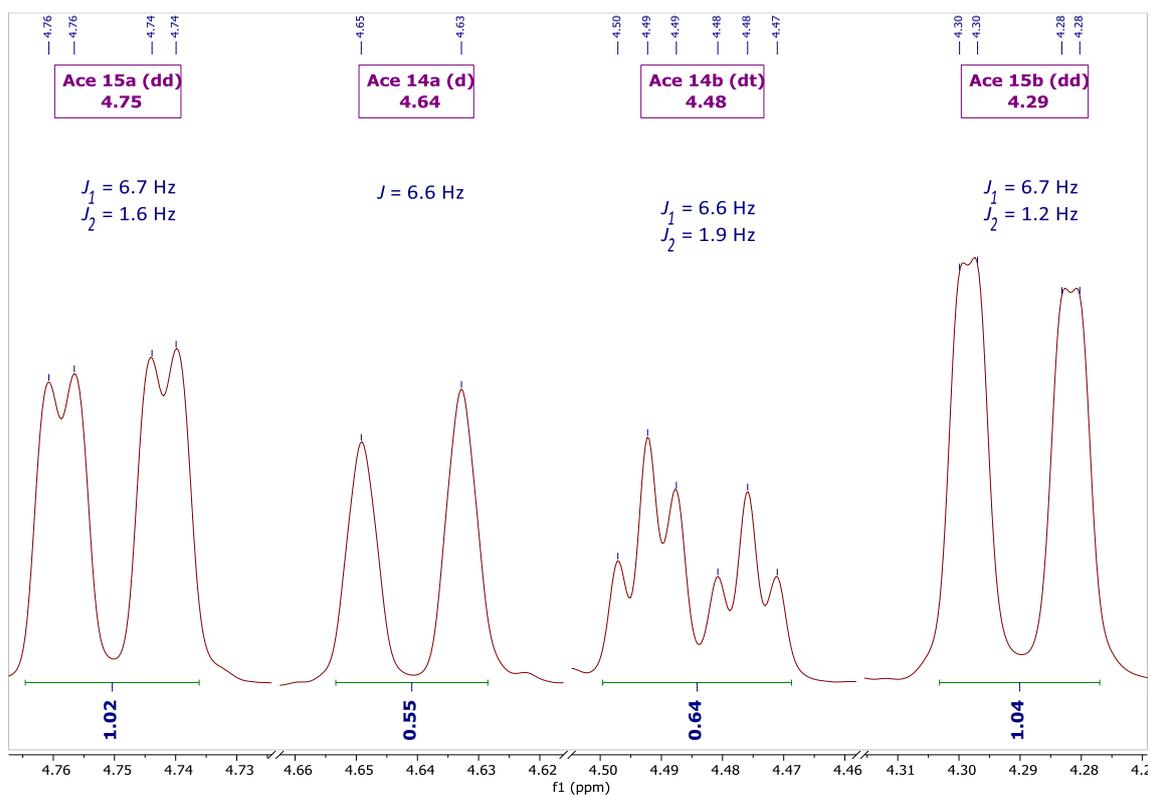


Figura 64: Ampliación de la zona 4.28-4.76 ppm del espectro de la mezcla de **14** y **15**

A continuación, se utilizó el espectro TOCSY (TOtal Correlation Spectroscopy) para observar los sistemas de espín de cada ciclo y para ello se irradiaron las señales en 3.38 ppm (uno de los protones “base” del epóxido en el regioisómero **15**) y en 5.79 ppm (uno de los protones olefínicos del regioisómero **14**).

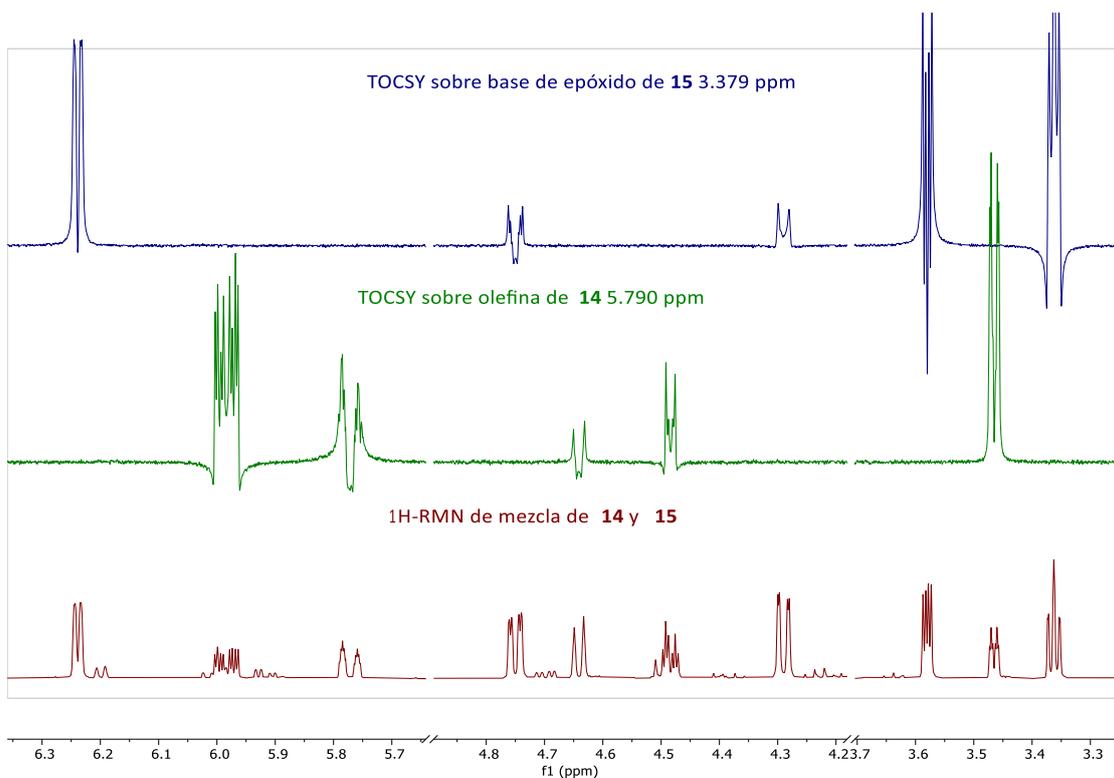


Figura 65: Sistemas de espín de los ciclos de ambos regioisómeros

En la Figura 65, al comparar ambos TOCSYs con el espectro completo, se observan las 5 señales pertenecientes a cada ciclo que son las pertenecientes a cada sistema de espín irradiado y coinciden con lo observado para la integración de cada señal.

Según datos bibliográficos⁵⁸ se reporta que el impedimento estérico del acetónido provoca la reacción de dihidroxilación con tetróxido de osmio por el lado opuesto. Para corroborar si en nuestro sistema de epoxidación la reacción se comporta de la misma manera decidimos utilizar la técnica de NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy). Esta técnica indica si dos hidrógenos se encuentran a poca distancia espacialmente independientemente de cuántos enlaces los separen en la molécula. Para esto se irradiaron las señales en 3.38 ppm (para observar el efecto en un protón “base” de epóxido de **15**) y en 3.35 ppm (para observar el efecto en el protón base de epóxido de **14**).

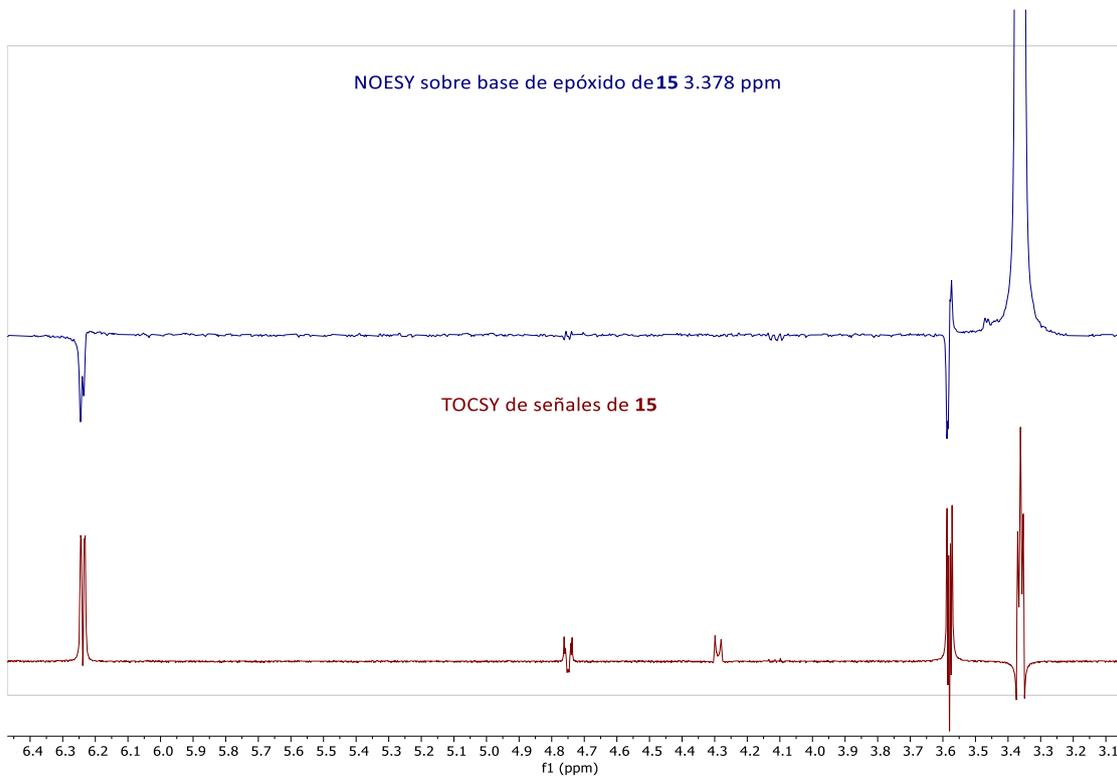


Figura 66: NOESY sobre 3.38 ppm

En el caso de **15** (Figura 66) se observa que el protón “base” del epóxido tiene un NOE sobre el protón olefínico y sobre la otra “base” del epóxido, pero no sobre los protones “base” del acetónido. Esto indica que el epóxido se encuentra del lado opuesto a este grupo funcional voluminoso.

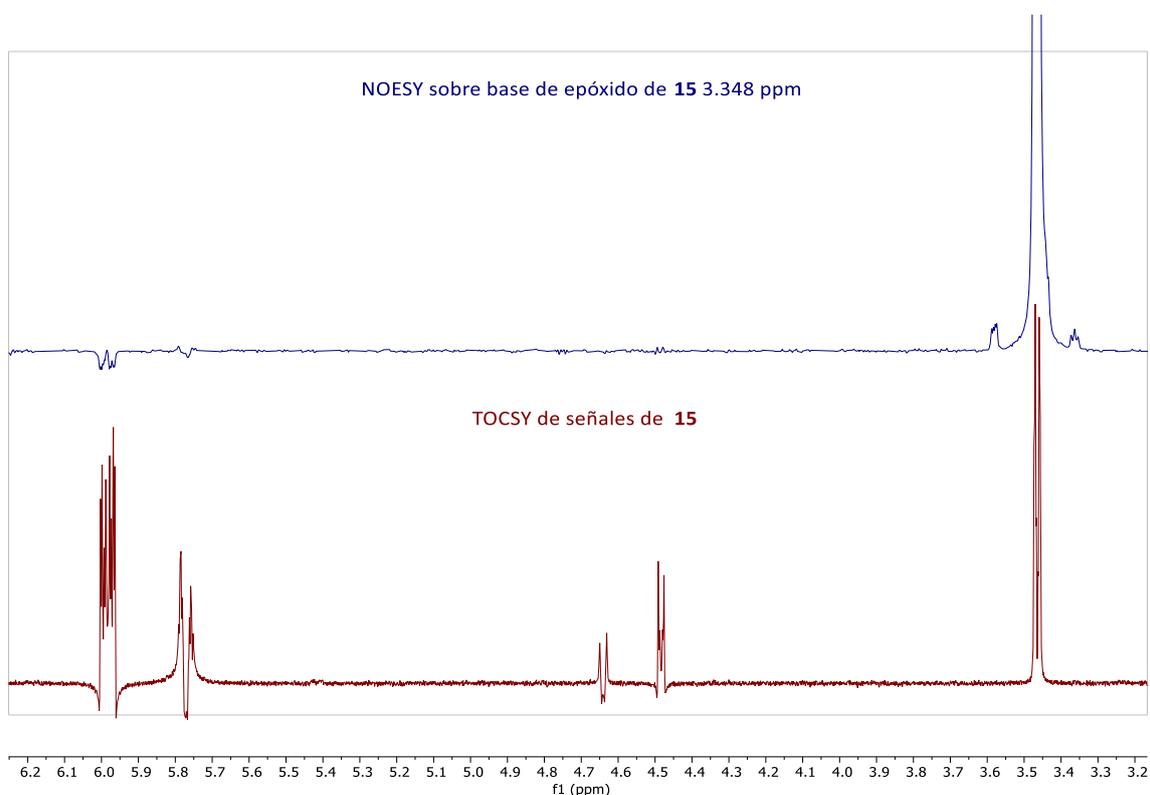


Figura 67: NOESY sobre 3.48 ppm

Como se observa en la Figura 67 el protón “base” del epóxido de **14** sólo presenta un ligero efecto sobre los protones olefínicos pero ninguno sobre los protones “base” del acetónido, lo que confirma que el epóxido en **14** también se forma por la cara menos impedida de **8**.

Debido a la dificultad para la separación de ambos regioisómeros, los resultados obtenidos para la optimización de esta reacción se obtuvieron purificando la mezcla de **14** y **15** mediante columna cromatográfica con una mezcla hexanos : Acetato de etilo (7 : 3) y analizando mediante resonancia magnética nuclear la relación de las señales descritas anteriormente.

Como los resultados obtenidos para la funcionalización del doble enlace más sustituido de **8** no fueron óptimos, decidimos evaluar distintas alternativas para determinar si la presencia de la cadena lateral voluminosa afectaba la regioselectividad de la epoxidación. Para ello, decidimos explorar la epoxidación de análogos de **8** en presencia del triple enlace.

Ensayamos disminuir el impedimento estérico de la cadena lateral en el producto **8** y para ello evaluamos la alternativa de generar el doble enlace de la cadena lateral previo a la epoxidación. Esto podría acarrear un mayor problema con la regioselectividad de esta reacción debido a la presencia de un tercer doble enlace, pero podría ser útil para la síntesis de la especiosina B que presenta un epóxido en la cadena lateral (Figura 19). La reacción de eliminación para la formación del doble enlace se realiza en condiciones de soluciones acuosas de hidróxido de sodio o potasio y tetrahidrofurano a temperatura ambiente (Figura 68).

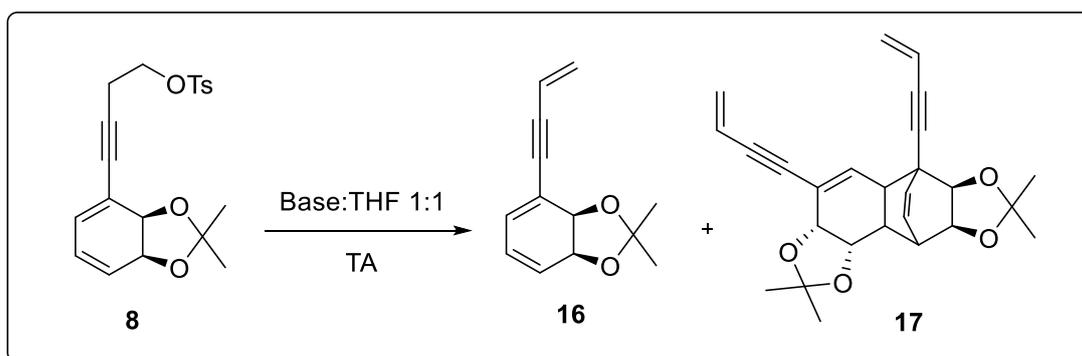


Figura 68: Eliminación de **8**

Entrada	Base	Concentración (%)	R 16 (%)	R 17 (%)
1	KOH	10	49	20
2	KOH	20	30	8
3	NaOH	10	66	-

Tabla 10: Condiciones de eliminación de **8**

Usando hidróxido de potasio al 10% obtuvimos el producto esperado (Entrada 1) que se confirma mediante la aparición de tres señales en el espectro ^1H RMN correspondientes a los tres protones olefínicos de la cadena lateral. Este producto se obtuvo con un rendimiento moderado, y además se obtuvo el producto secundario de Diels-Alder entre dos moléculas de **8**. Intentamos la reacción con una mayor concentración de hidróxido de potasio obteniendo el producto secundario en menor proporción, pero también con menor rendimiento de **16** (30%) (Entrada 2). Utilizando hidróxido de sodio en lugar de hidróxido de potasio (Entrada 3) y conseguimos los mejores resultados con un 66% de rendimiento de **16** sin detectar la formación del producto **17**.

Una vez obtenido **16** ensayamos las condiciones para su epoxidación a temperatura ambiente. Tal como se observa en la Figura 69, no fue posible evitar la epoxidación del doble enlace de la cadena lateral y obtuvimos **18** como producto mayoritario entre varios otros, lo que hace que esta estrategia no sea de utilidad para la síntesis de especiosinas. La estructura de **18** se confirma mediante espectroscopía ^1H RMN debido a la ausencia de las señales de la olefina terminal, así como la aparición de nuevas señales en la zona de los protones de los epóxidos de **15**.

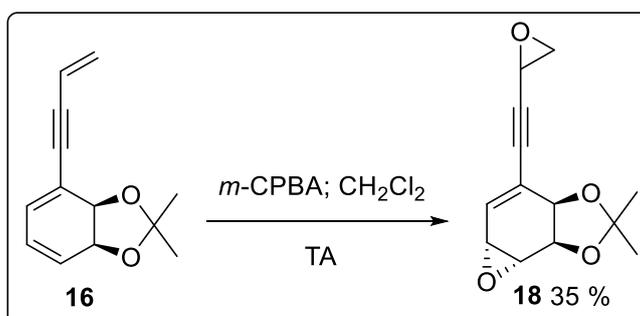


Figura 69: Epoxidación de **16**

También ensayamos la dihidroxilación de **16** utilizando tetróxido de osmio como se observa en la Figura 70.

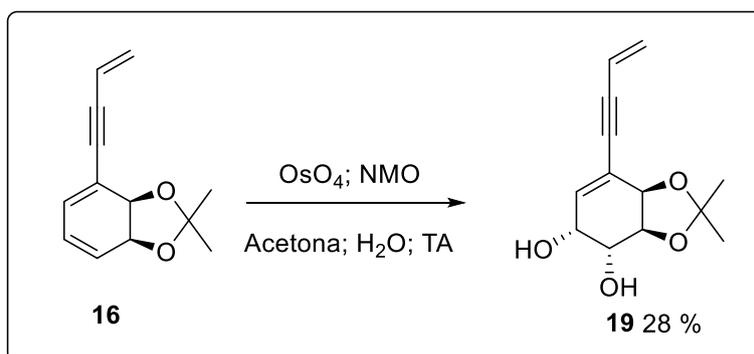


Figura 70: Dihidroxilación de **16**

En este caso se obtuvo un 28% de rendimiento de **19** entre varios productos secundarios. Este producto se genera mediante la dihidroxilación del doble enlace menos sustituido del ciclo. A diferencia de lo sucedido en la epoxidación de **16**, en este caso no se observó reacción sobre la cadena lateral.

Siguiendo en la línea de trabajar con una cadena alquílica menos voluminosa, en la Figura 71 se describe una ruta sintética alternativa. Esta estrategia se basa en la labilidad

del enlace silicio-alquino.⁷³ Planteamos el acople de **5** sobre un trialquilsilil acetileno para luego realizar la epoxidación, y, cuando se considere conveniente, remover el grupo sililo con fluoruro de tetra alquil amonio. Por último, realizando un acople de Sonogashira con bromuro o ioduro de vinilo, se puede llegar a la molécula objetivo como se muestra en la Figura 71.

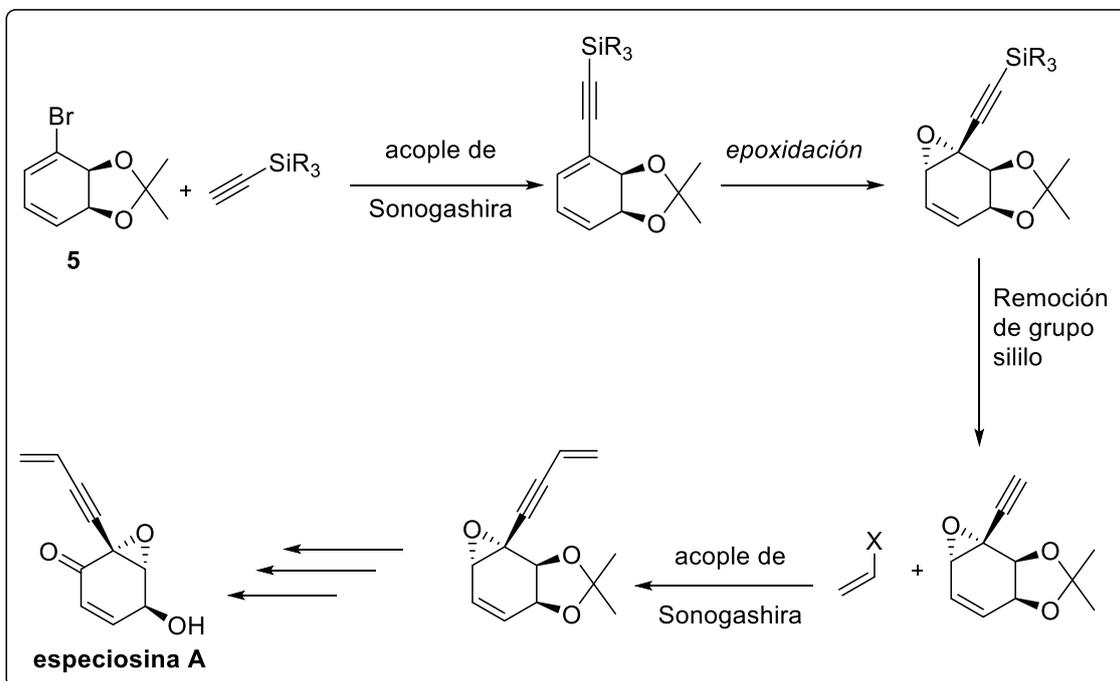


Figura 71: Ruta alternativa con sililacetileno

El acople de **5** con trimetilsililacetileno se realiza exitosamente con 66% de rendimiento de **20** en las condiciones habituales de Sonogashira. Confirmamos la obtención del compuesto **20** mediante espectroscopía ^1H RMN por a la presencia de un singulete correspondiente a los tres metilos del silano.

Sin embargo, como se observa en la Figura 72, al intentar epoxidar el compuesto **20** obtuvimos una relación de regioisómeros inversa a la que buscamos (relación **21** : **22** 1 a 5) como sucedió al epoxidar **16**. Por lo tanto, esta alternativa sintética fue descartada. Los productos **21** y **22** y sus rendimientos se corroboraron por ^1H RMN de manera análoga a lo reportado para **14** y **15**.

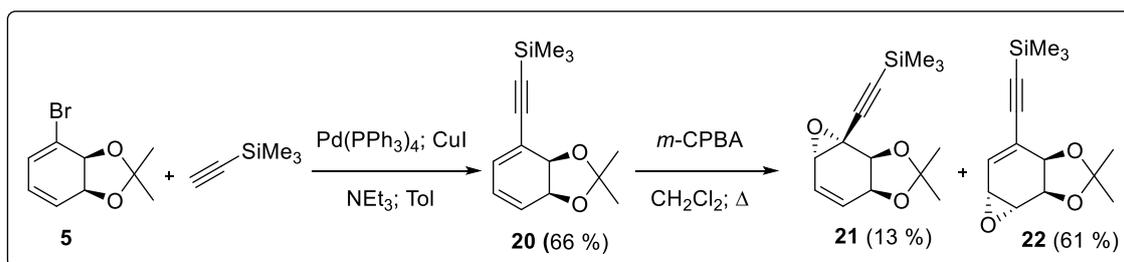


Figura 72: Acople con trimetilsililacetileno y posterior epoxidación

Cálculos computacionales para la epoxidación bimolecular de 8

Llegado este punto entablamos una colaboración con el Dr. Nicolás Veiga, cuyo tema de investigación es la química computacional. Intentamos con este trabajo interdisciplinario encontrar una explicación teórica para el comportamiento observado en la reactividad de nuestros dienos. En la mayoría de las condiciones experimentales ensayadas el producto de epoxidación mayoritario ha sido el correspondiente al doble enlace menos sustituido, contradiciendo aparentemente la reactividad más favorable dada por la olefina más rica en electrones.

Los cálculos computacionales fueron realizados en fase gaseosa a 298 K al nivel de teoría RB3LYP/6-31+G(d,p). Estos cálculos pueden aportarnos posibles estados de transición para las reacciones, así como datos sobre la reactividad de las moléculas reaccionantes.

Se determinaron la contribución atómica de los orbitales frontera, las cargas NPA, las asincronicidades Δd , y las energías libres de activación a 25 °C. Los resultados computacionales muestran que el doble enlace más reactivo es el más sustituido, ya que tiene menor repulsión electrostática y mayor solapamiento orbital HOMO-LUMO (Figura 73).

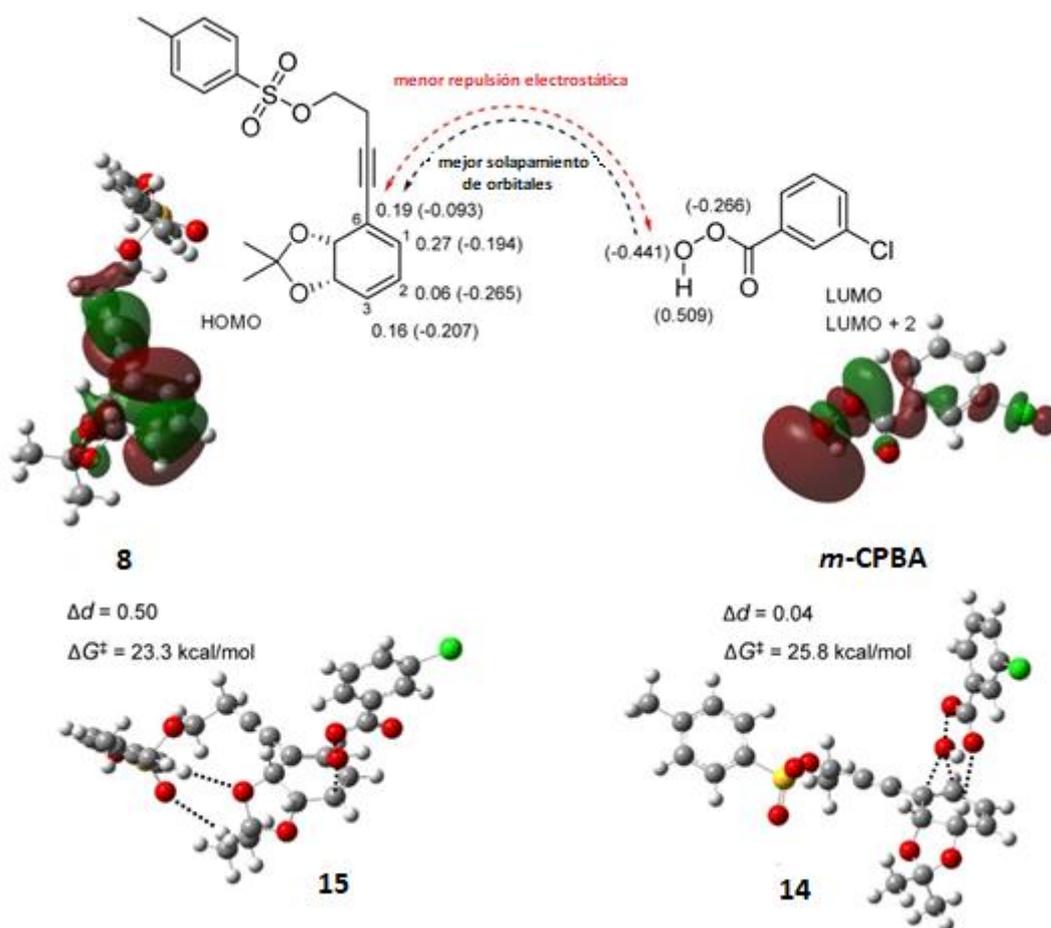


Figura 73: Contribución atómica de los orbitales frontera a los estados de transición de **14** y **15**. Se muestran asimismo las cargas NPA entre paréntesis, las asincronicidades Δd y las energías libres de activación a 25 °C

Además, al diagramar el porcentaje teórico de cada producto contra la temperatura de reacción, observamos una tendencia a una mayor proporción de **14** respecto a **15** al aumentar la temperatura como se observa en la Figura 74. Esto se corresponde con los resultados experimentales para esta reacción.

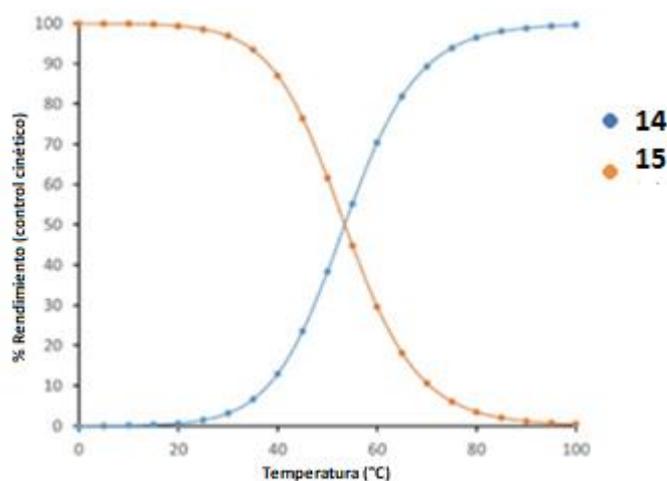


Figura 74: Diagrama de relación 14/15 sobre temperatura en fase gaseosa de acuerdo con el modelo computacional

También se estudiaron los distintos estados de transición para la epoxidación bimolecular. Se encontró en la literatura reportes de dos distintos estados de transición para la epoxidación por perácidos.⁶³ Este trabajo estudia los diferentes estados de transición para distintos agentes epoxidantes, entre ellos perácidos y dioxiranos.

Los autores encuentran que hay dos maneras de aproximación, espiro o planar, siendo la forma más favorecida la aproximación tipo espiro. En la Figura 75 se muestran los estados planares y tipo espiro superpuestos tanto desde una perspectiva superior como lateral. Tanto con dioxirano como con perácido, la aproximación tipo espiro está favorecida energéticamente debido al solapamiento de orbitales del oxígeno con los del etileno, que no se da cuando es planar.

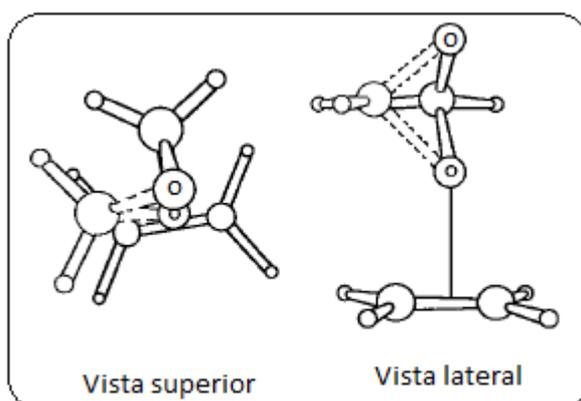


Figura 75: Estados de transición tipo espiro o plano para epoxidaciones

Además, Houk⁶³ reporta que estudiaron los dos tipos de mecanismo, el sincrónico y el asincrónico, donde el primero se refiere a un estado de transición “simétrico” donde no

se forma primero ninguno de los dos enlaces C-O. Por otra parte, el asincrónico es un estado de transición donde hay una formación inicial de un enlace C-O previo al otro (Figura 76).

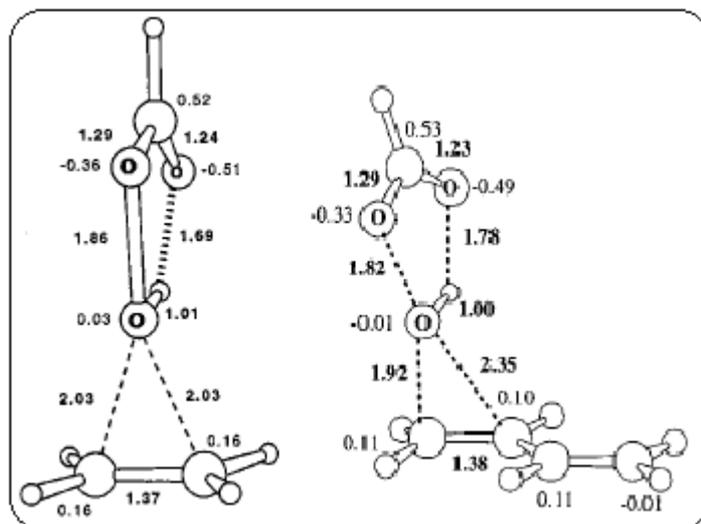


Figura 76: Estados de transición sincrónico o asincrónico

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se estudiaron los distintos estados de transición para la epoxidación de **8** en estado gaseoso y los comparamos con el diagrama de energía para cada producto obtenido (**14** y **15**). Los resultados para **14** se muestran en la Figura 77.

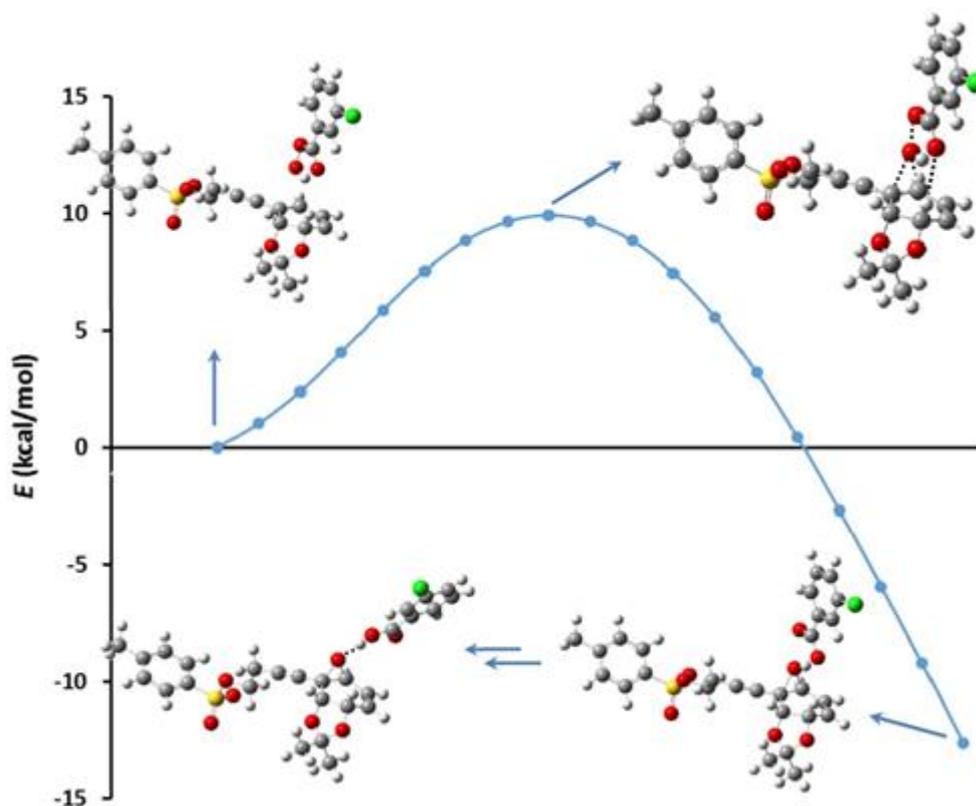


Figura 77: Diagrama de estado de transición contra energía para la formación de **14**

Los resultados para **15** se muestran en la Figura 78.

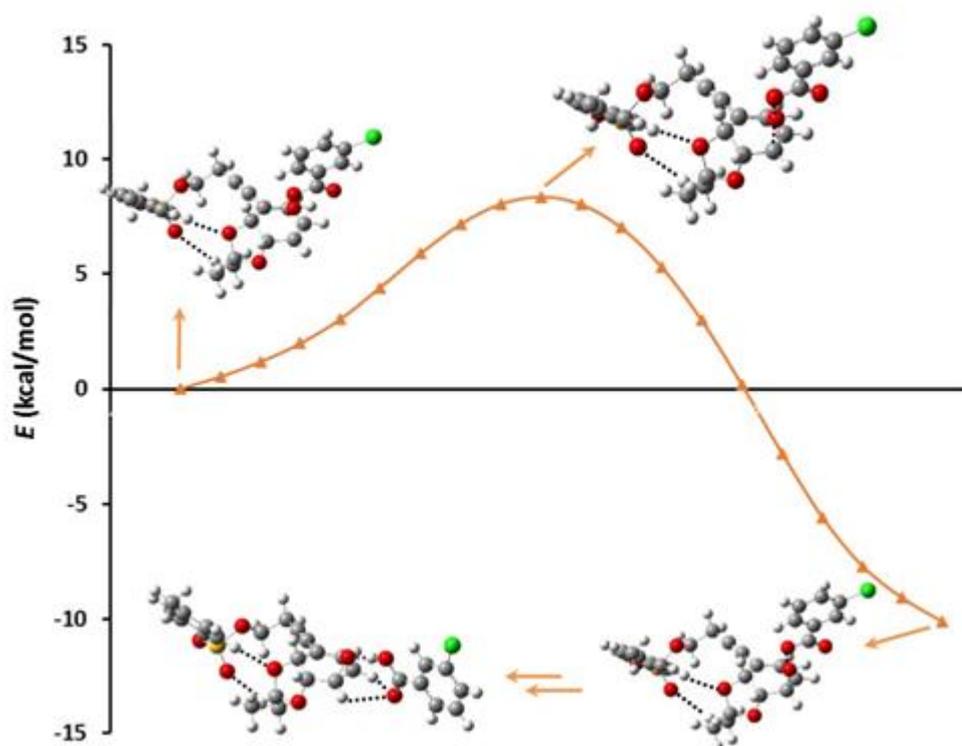


Figura 78: Diagrama de estado de transición contra energía para la formación de **15**

Cuando se solapan los diagramas de energía para ambos productos se observa que la energía de activación de **15** es menor que la energía de activación de **14**. Esto explica que, aunque los cálculos muestren que el doble enlace más sustituido es el más reactivo, el menos sustituido reacciona más rápido, obteniéndose experimentalmente en la mayoría de los casos mayor cantidad de **15** que de **14** (Figura 79).

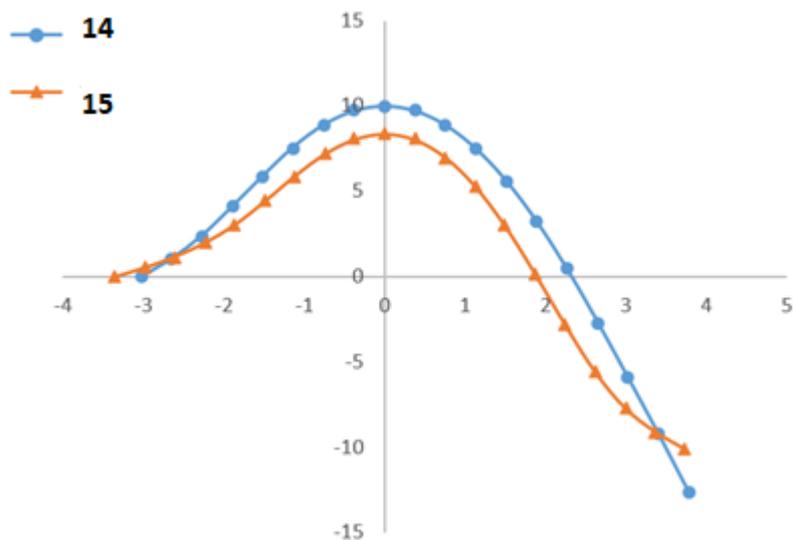
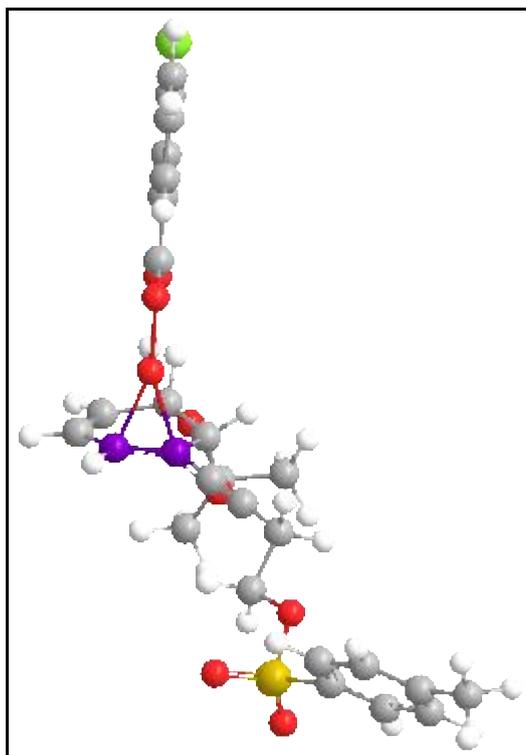


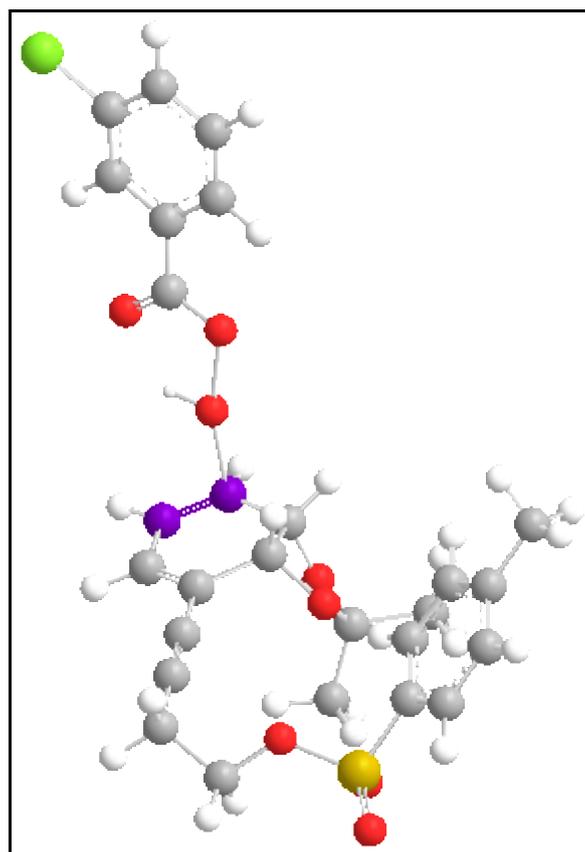
Figura 79: Diagrama de energía para los estados de transición de **14** y **15**

Sin embargo, observando las distintas etapas de formación del estado de transición, se observa que en la formación de **14** no hay diferencia para la generación de los dos enlaces C-O como muestra la Figura 80, evidenciando un estado de transición sincrónico. Se muestra en violeta el doble enlace que reacciona.



*Figura 80: Estado de transición sincrónico para **14***

A su vez, realizando el mismo análisis para los estados de transición de **15** se evidencia la formación asincrónica del primer enlace C-O (Figura 81). Se muestra en violeta el doble enlace que reacciona. Este estado de transición asincrónico explica la menor energía de activación del estado de transición para la formación del producto **15**.



*Figura 81: Estado de transición asincrónico para **15***

Este estado de transición asincrónico estaría mínimamente polarizado por lo cual un medio más polar favorecería su formación. Esto se confirma experimentalmente, por ejemplo, cuando intentamos la estrategia biocatalítica en medio acuoso (Tabla 6, Entrada 7) donde sólo obtuvimos el producto **15**.

Como conclusión, para los cálculos a este nivel de teoría para la epoxidación bimolecular de **8**, se observa que, a pesar de que el doble enlace más sustituido es más reactivo, el estado de transición para la formación de **15** tiene menor energía de activación debido a su estado de transición asincrónico y por lo tanto reacciona más rápidamente. Al aumentar la temperatura aumenta la proporción del producto de interés **14**, lo que se verifica experimentalmente. Además, los diferentes estados de transición del modelo utilizado (sincrónico para **14** y asincrónico para **15**) explican la tendencia observada experimentalmente en la reactividad de ambos dobles enlaces al variar la polaridad de los diferentes disolventes utilizados.

Obtención de la enona 26

Una vez conseguida la selectividad buscada para la funcionalización del doble enlace más impedido de **8** según las condiciones de la Tabla 4, Entrada 4, procedemos a continuar nuestra ruta sintética a partir del epóxido **14**. Según la estrategia prevista (Figura 55) utilizamos **14** para ensayar la apertura del epóxido en condiciones básicas con la eliminación simultánea del tosilato para formar el doble enlace terminal (Figura 82).

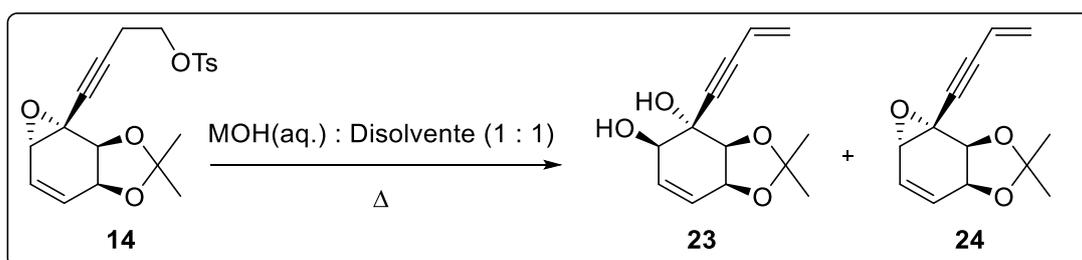


Figura 82: Apertura/eliminación de tosilato de **14** en condiciones básicas

Entrada	Reactivo	Base (% m-v)	Disolvente	Tiempo (h)	R 23 (%)	R 24 (%)	Observaciones
1	14	KOH 10%	THF	12	30	45	-
2	14	KOH 20%	THF	7	29	0	-
3	24	KOH 10%	THF	6	64	0	-
4	14	KOH 10%*	THF	6	60	0	*Agregado extra de KOH 10%
5	14	KOH 10%	Dioxano	4	NR	NR	-
6	14	KOH 10%	DME	11	45	0	-
7	14	NaOH 10%	THF	5	12	81	-
8	14	LiOH 10%	THF	4	29	49	-

Tabla 11: Condiciones básicas de apertura y eliminación de **14** y **24**

Para ello, utilizamos una mezcla 1 : 1 de solución acuosa de hidróxido de potasio al 10 o 20% masa-volumen y tetrahidrofurano a reflujo (Entradas 1 y 2). Los resultados indicaron que al usar hidróxido de potasio 10% la reacción no se completó luego de 12 horas de reacción, obteniendo un 30% de rendimiento del producto de interés. El

producto de eliminación del tosilato se obtuvo con 45% de rendimiento sin apertura del epóxido (**24**). Se corroboraron las estructuras de ambos productos mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear observando las señales correspondientes a la olefina terminal para ambos y el corrimiento de la señal del protón “base” del epóxido de **24** al protón “base” del carbono unido al hidroxilo en **23**. En la Figura 83 se observa lo planteado para la molécula **23** así como una ampliación del patrón de doble enlace terminal.

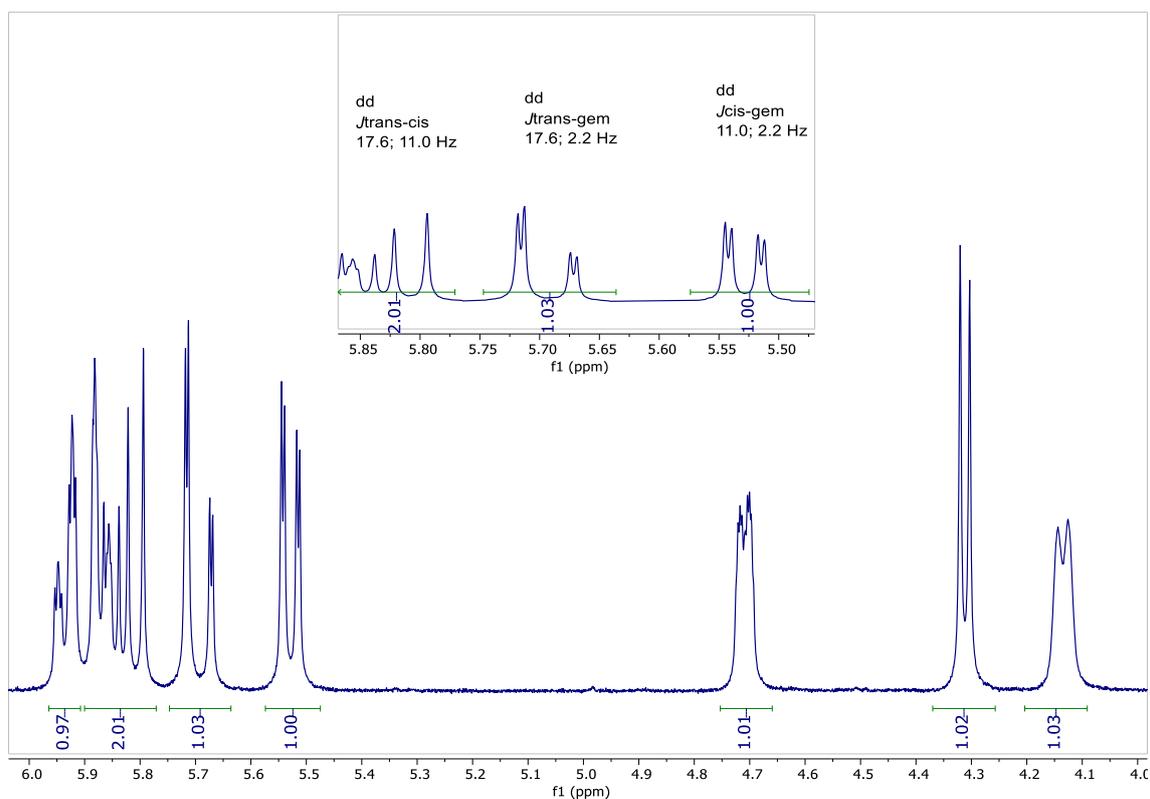


Figura 83: Región del espectro $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **23**

Aumentando la concentración de hidróxido de potasio a 20% (Entrada 2), si bien la reacción se completó en 7 horas, no mejoró el rendimiento de **23** (29%). El producto **24**,

puesto nuevamente en condiciones de apertura básica (Entrada 3) da **23** con 64% de rendimiento tras 6 horas de reacción, como se observa en la Figura 84.

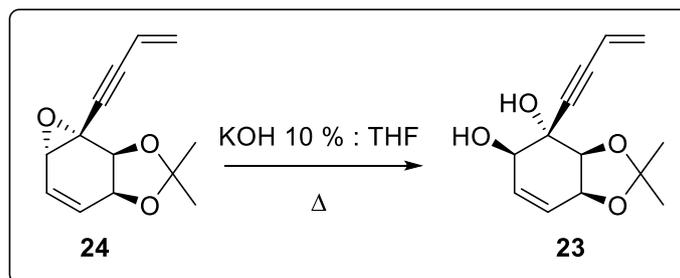


Figura 84: Apertura de epóxido **24**

Con este método se logra un rendimiento total de 59% de **23** (Tabla 11, Entrada 3). En la Entrada 4 se muestra el resultado obtenido cuando se agrega solución básica hasta llegar a una mezcla hidróxido de potasio 10% : tetrahidrofurano (2 : 1) debido a que la reacción no se completa luego del primer agregado. En estas condiciones logramos un 60% de rendimiento de **23**. Si bien este resultado es similar al de la sumatoria de la secuencia de las Entradas 1 y 3 (59%), implica menos manipulación y por lo tanto es más conveniente siendo en una etapa (one pot). En la Figura 85 se muestra un esquema comparativo de ambas estrategias.

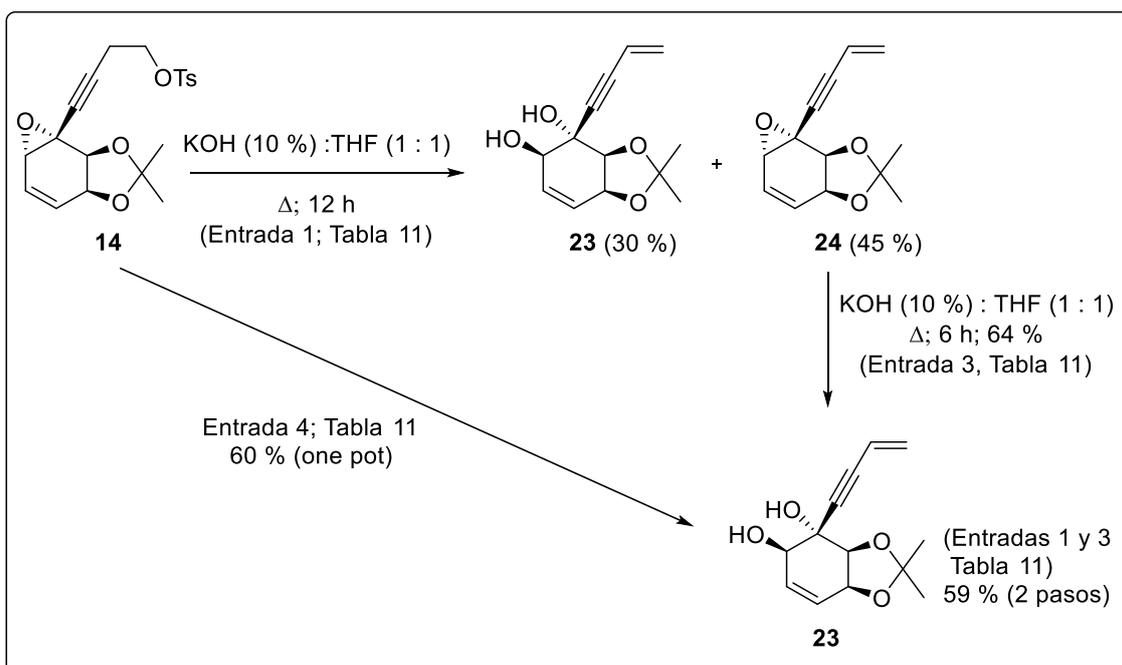


Figura 85: Comparativa de condiciones de obtención de **23**

Para estudiar el efecto del disolvente orgánico sobre esta reacción, cambiamos tetrahidrofurano, por dimetoxietano y dioxano (Entradas 5 y 6). Para el primero no observamos avance de reacción mientras que para el segundo obtuvimos un 45% de rendimiento, menor al obtenido anteriormente.

Otras modificaciones ensayadas fueron las bases utilizadas. Usamos hidróxido de sodio e hidróxido de litio como alternativa al hidróxido de potasio (Entradas 7 y 8). Con hidróxido de sodio obtuvimos rendimientos menores a los obtenidos con hidróxido de potasio, mientras que con hidróxido de litio mejoraron ligeramente, aunque usando un reactivo más caro que no justifica la poca mejora de rendimiento.

También ensayamos el calentamiento con microondas para ver sus efectos sobre esta reacción (Tabla 12).

Entrada	MW (potencia)	Tiempo (s)	R 23 (%)	R 24 (%)
1	600 W	60 s	43	7
2	600 W	120 s	45	14
3	900 W	60 s	Descomposición	-

Tabla 12: Apertura y eliminación de **14** usando microondas

Usamos dos potencias diferentes con dos tiempos de reacción diferentes. A 600 W tanto con uno o dos minutos de reacción obtuvimos avances de reacción mayores a los observados con calentamiento convencional, pero con menor recuperación global de productos (Entradas 1y 2). A 900 W se descompuso la mezcla de reacción (Entrada 3).

Para la obtención del compuesto **23** a partir de **24** ensayamos también una apertura en medio ácido. Utilizamos tanto cloruro de cerio (III) heptahidratado en acetonitrilo⁷⁴ como también ácido trifluoroacético con agua y acetona (Figura 86).

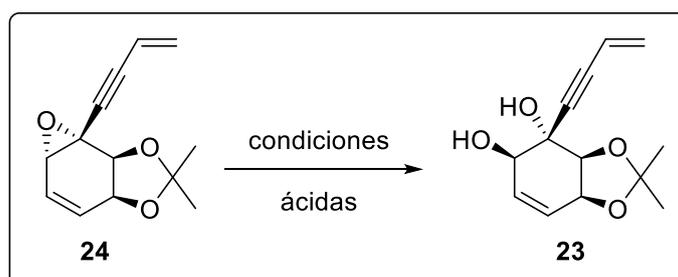


Figura 86: Apertura de epóxido de **24** en condiciones ácidas

La apertura en medio ácido implicaría la posibilidad de epimerización de los productos de apertura respecto a **23**. De cualquier manera, ambas posibilidades se descartaron debido a que con cloruro de cerio no reaccionó y con ácido trifluoroacético se descompuso el material de partida (Tabla 13).

Entrada	Condiciones	Temperatura	Tiempo (horas)	R (%)
1	CeCl ₃ .7H ₂ O/MeCN	TA	24	Sin reacción
2	CF ₃ COOH/H ₂ O/Acetona	TA	3	Descomposición

Tabla 13: Condiciones de apertura de epóxido de **24**

Una vez optimizadas las condiciones de apertura y eliminación de **14** (Tabla 11, Entrada 4), debido a las dificultades previamente mencionadas para la separación de los productos **14** y **15**, decidimos utilizar la mezcla de los mismos obtenida de la epoxidación de **8** para continuar nuestra ruta sintética. En estas condiciones logramos sintetizar el producto de apertura y eliminación de **15** que denominamos **25**, el cual se separa fácilmente tanto de **23** como de **24** mediante columna cromatográfica. Es de hacer notar que **15** no presentó dificultades para realizar la reacción en tándem paso de reacción de eliminación de tosilato y apertura del epóxido, incluso a temperatura ambiente por lo que no aislamos ningún producto intermedio. La molécula **25**, si bien no es utilizada para las especiosinas naturales, puede ser útil para futuras síntesis de análogos de dicho grupo de moléculas.

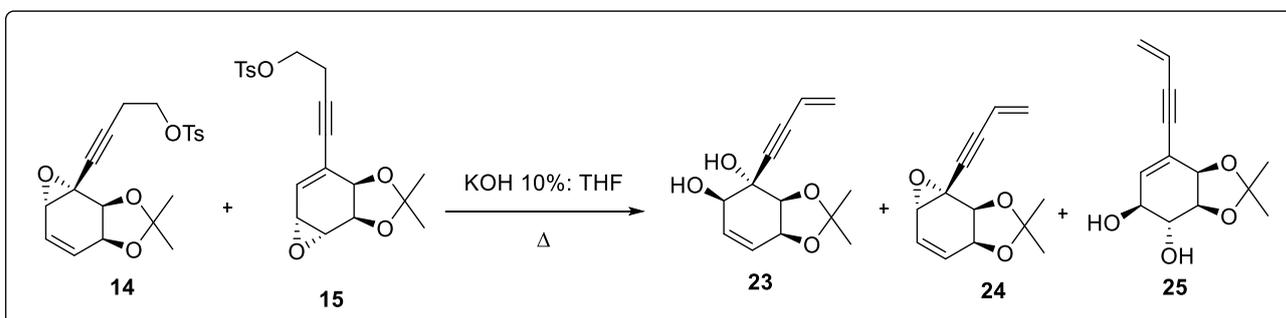


Figura 87: Apertura y eliminación de la mezcla de **14** y **15**

El compuesto **25** por su parte es un sólido blanco del cual obtuvimos un monocristal que se analizó mediante difracción de rayos X. La Figura 88 muestra un diagrama ORTEP del modelo que se ajusta al patrón de difracción obtenido. En ella vemos que el epóxido se abre por el carbono alílico tal como esperábamos por consideraciones electrónicas.

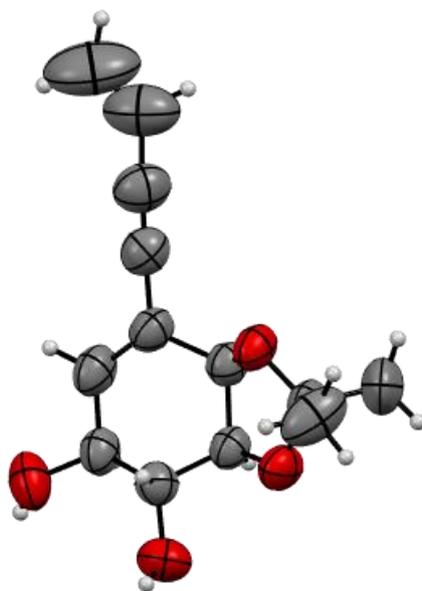


Figura 88: Diagrama ORTEP de **25**

Siguiendo con nuestra ruta sintética, una vez obtenido **23** (60%) debemos oxidar el alcohol alílico a cetona para obtener la cetona α,β -insaturada que se observa en las especiosinas objetivo. Para esto utilizamos tanto ácido *o*-iodoxibenzoico (IBX), como periodinano de Dess-Martin, como agentes oxidantes.⁷⁵

El periodinano de Dess-Martin se forma en condiciones de acetilación del ácido *o*-iodoxibenzoico y su mecanismo de oxidación es análogo al de ácido *o*-iodoxibenzoico. Como el ácido *o*-iodoxibenzoico es muy polar y por lo tanto tiene dificultades para solubilizarse en medios orgánicos, el reactivo de Dess-Martin tiene la ventaja de que al ser más apolar posibilita el uso de disolventes como diclorometano. Además, puede ser más reactivo ya que el grupo acetilo es mejor grupo saliente que el hidroxilo (Figura 89).

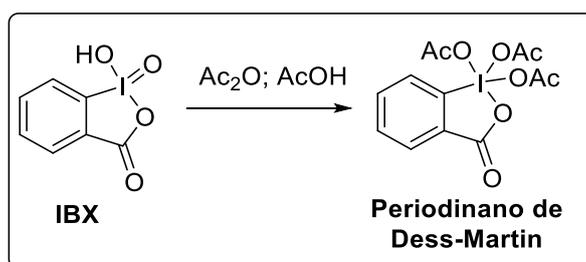


Figura 89: Periodinano de Dess-Martin

En la Tabla 14 se muestran los resultados de los experimentos con ácido *o*-iodoxibenzoico y distintos disolventes (*N,N*-dimetilformamida : acetato de etilo (1 : 1)

y *N,N*-dimetilformamida puro) así como el periodinano de Dess-Martin en diclorometano. Usando ácido *o*-iodoxibenzoico en la mezcla de disolventes a dos temperaturas diferentes obtuvimos rendimientos moderados (Entradas 1 y 2). Sin embargo, con el uso ácido *o*-iodoxibenzoico en *N,N*-dimetilformamida obtuvimos un excelente rendimiento (Entrada 3), el que no mejoró al usar el periodinano de Dess-Martin (Entrada 4).

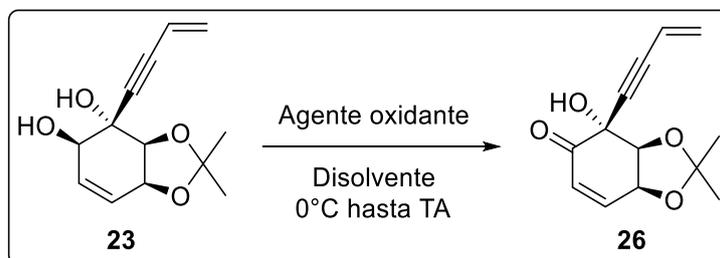


Figura 90: oxidación de **23**

Entrada	Disolvente	Agente Oxidante	Temperatura	Rendimiento (%)
1	DMF/AcOEt (1:1)	Ácido <i>o</i> -iodoxibenzoico	0 °C hasta TA	24
2	DMF/AcOEt (1:1)	Ácido <i>o</i> -iodoxibenzoico	TA	47
3	DMF	Ácido <i>o</i> -iodoxibenzoico	TA	98
4	CH ₂ Cl ₂	Periodinano de Dess-Martin	TA	82

Tabla 14: condiciones para la obtención de **26**

La molécula **26** es un sólido blanco que se pudo obtener como monocristal y analizar mediante difracción de rayos X. Llegamos a un modelo que se ajusta al patrón de difracción obtenido que confirma la estereoquímica planteada para el alcohol terciario (*anti* al acetónido). En la Figura 91 se muestra el diagrama ORTEP para **26**.

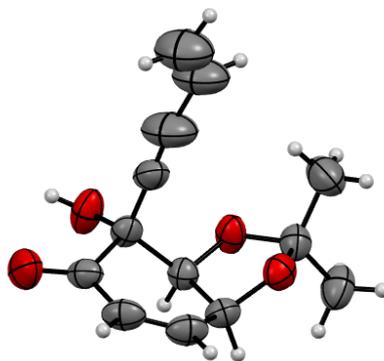


Figura 91: diagrama ORTEP de la molécula **26**

Síntesis intramolecular del epóxido

Continuando con la síntesis de las especiosinas, sólo resta obtener el epóxido con la estereoquímica adecuada. Para ello debemos desproteger el diol, transformar el alcohol secundario no alílico en un buen grupo saliente y en condiciones básicas realizar la sustitución nucleofílica bimolecular intramolecular con el alcohol terciario que nos dará el epóxido de las especiosinas.

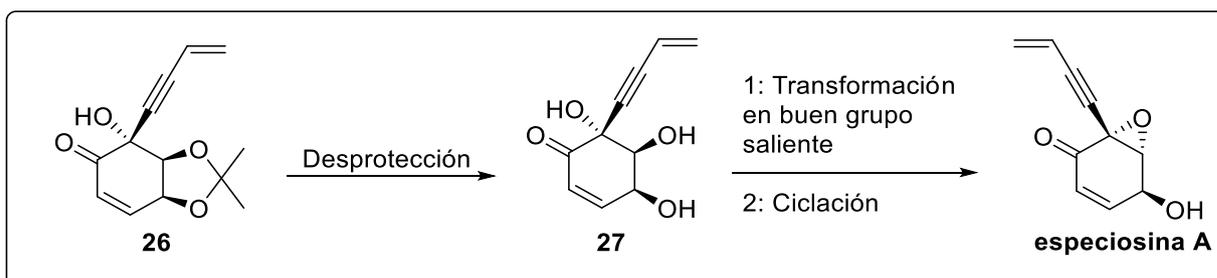


Figura 92: Desprotección de **26**

Para la remoción del acetónido de **26** decidimos ensayar diversas condiciones que se muestran en la Tabla 15. Utilizamos tanto cloruro de cobre (II) dihidratado³⁴ como resina ácida DOWEX y una estrategia fotoquímica con tetrabromuro de carbono y luz ultravioleta.⁷⁶ Obtuvimos el producto **27** que confirmamos mediante la desaparición de las señales del acetónido en el espectro ¹H RMN. El mejor resultado se logró utilizando resina ácida en una mezcla metanol : agua (4 : 1) a 50 °C (Entrada 3). Utilizando las mismas condiciones a temperatura ambiente se requirió más tiempo, pero el

rendimiento fue menor (Entrada 2). Una posible explicación del bajo rendimiento obtenido usando cloruro de cobre (Entrada 1) es la alta polaridad del producto **27** lo cual dificulta su extracción del medio acuoso al realizar el work-up. Con la estrategia fotoquímica obtuvimos aún menor rendimiento (Entrada 4).

Entrada	Reactivo	Disolvente	T (°C)	Tiempo	R 27 (%)
1	CuCl ₂ ·2H ₂ O	MeCN	TA	4 horas	50
2	DOWEX 50 W	MeOH/H ₂ O (5:1)	TA	48 horas	36
3	DOWEX 50 W	MeOH/H ₂ O (5:1)	50	8 horas	91
4	CBr ₄ /UV	MeOH	TA	35 min de UV y 24 horas	25

Tabla 15: Condiciones de desprotección de **26**

Los resultados obtenidos hasta esta etapa de la estrategia sintética se publicaron en un artículo en la revista *New Journal of Chemistry*.⁷⁷

Una vez obtenido el triol **27**, debemos realizar su epoxidación intramolecular. Para ello debemos transformar el alcohol secundario no alílico en un buen grupo saliente en condiciones básicas. Sin considerar el alcohol alílico, la reacción se puede dar simultáneamente en los dos alcoholes restantes, el alcohol terciario y el alcohol secundario. De acuerdo a la literatura,^{31,78} suponemos que va a reaccionar preferentemente el alcohol secundario, por motivos estéricos. A su vez, en las condiciones de reacción utilizadas es esperable que una vez que se haya generado el grupo saliente, se dé simultáneamente el ataque intramolecular del alcohol libre formando el epóxido objetivo. En la Figura 93, se observa el **mecanismo rojo** utilizando a modo de ejemplo cloruro de mesilo (MsCl), donde el alcohol secundario ataca al cloruro de mesilo y se obtiene la especiosina A. También podemos observar el **mecanismo azul** donde el alcohol terciario ataca al cloruro de mesilo y se obtiene la *epi*-especiosina A.

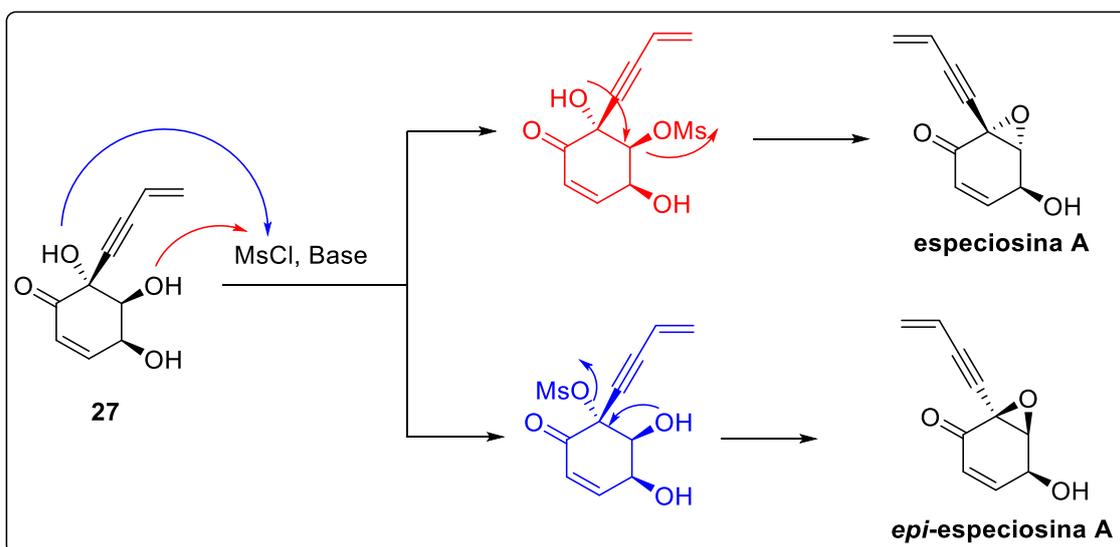


Figura 93: Epoxidación intramolecular de **27**

Si bien es de esperar que el alcohol alílico sea el más reactivo de los tres alcoholes, decidimos ensayar el comportamiento de **27** con 2.5 equivalentes de cloruro de mesilo y trietilamina en diclorometano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Sorprendentemente, se obtuvo un 12% de la *epi*-especiosina A (**28**), un diastereómero de la especiosina A reportado por Hookins (Figura 94).⁴⁰ Esta especiosina se obtuvo entre múltiples productos secundarios que no pudimos aislar como se muestra en la Figura 94. Intentos posteriores de obtener el producto **28** en estas condiciones no fueron exitosos, obteniendo siempre múltiples productos que no se pudieron aislar.

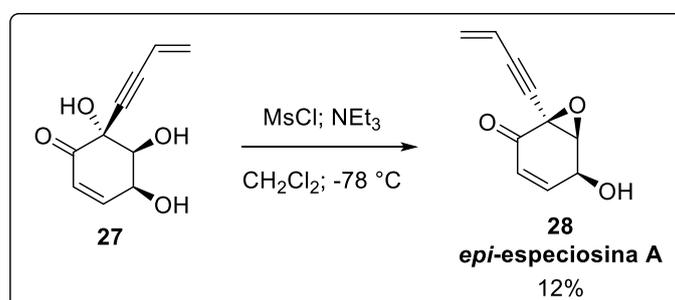


Figura 94: Mesilación de **27**

Corroboramos la obtención de la *epi*-especiosina A ya que el espectro ^1H RMN es idéntico al reportado por Hookins⁴⁰ en su síntesis racémica de *epi*-especiosina A (Figura 95).

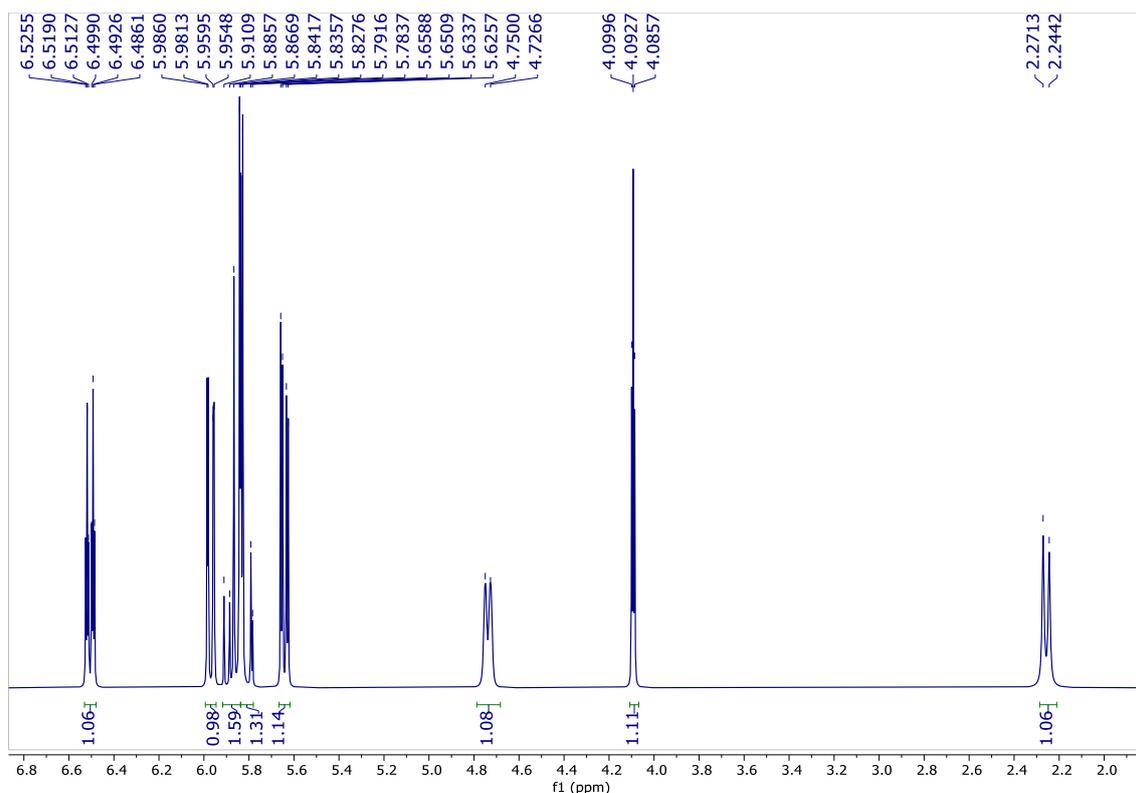


Figura 95: Ampliación de señales del espectro ^1H -RMN de la molécula **28**

La obtención de la *epi*-especiosina A es un resultado alentador que demuestra la viabilidad de nuestra estrategia para la obtención de especiosinas. Los múltiples productos secundarios observados nos indicaron la necesidad de proteger el alcohol alílico de **27**. Por lo tanto, decidimos utilizar un grupo sililante voluminoso con este fin.

Como se observa en la Figura 96, ensayamos la protección de **27** tanto con clorotexildimetilsilano (THSCl) así como triflato de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSOTf). El mejor resultado se obtuvo con clorotexildimetilsilano, obteniendo **29** con 85% de rendimiento. Utilizando triflato de *tert*-butildimetilsililo como agente protector, se obtuvo un 35% de rendimiento del producto **30** (Tabla 16) y 10% de rendimiento del producto disililado **31**.

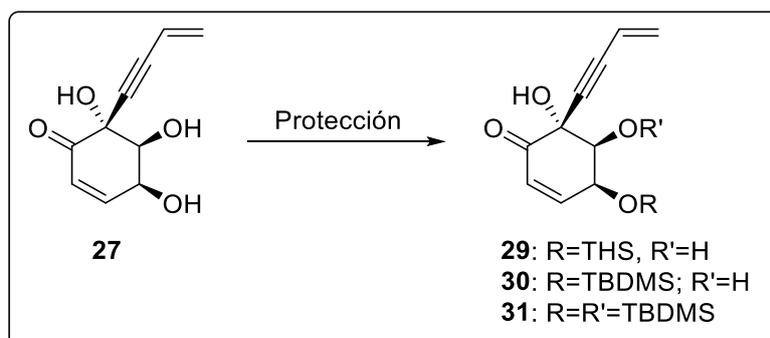


Figura 96: Protección del alcohol alílico de **27**

Entrada	Reactivos	Condiciones	Tiempo	Producto	R (%)
1	THSCl	Imidazol; DMF; -20 °C	16 h	29	85
2	TBDMSOTf	NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C	8 h	30 / 31	35 / 10

Tabla 16: Condiciones de protección del alcohol alílico de **27** con agentes sililantes

Con **29** y **30** en nuestras manos, decidimos someterlos a condiciones de epoxidación intramolecular (Figura 93) con distintos reactivos como cloruro de mesilo o cloruro de tosilo como se observa en la Figura 97.

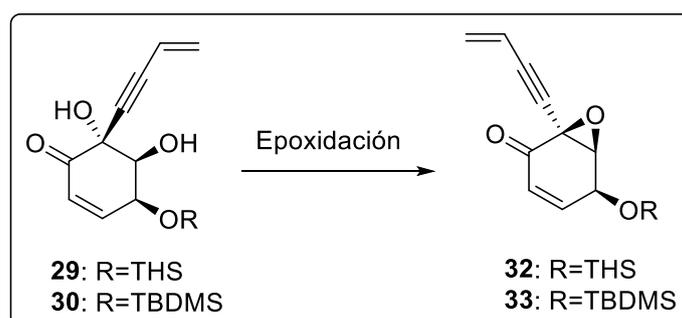


Figura 97: Epoxidación de **29** y **30**

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17. Esperábamos obtener el epóxido mediante la formación del grupo saliente en el alcohol secundario (Figura 93, mecanismo rojo), la cual corresponde a la configuración absoluta de los carbonos de ese epóxido en la especiosina A. Sin embargo, utilizando cloruro de mesilo con **29** y **30** se obtuvieron sólo los epóxidos **32** y **33** que se generan mediante el ataque del alcohol terciario sobre el cloruro de mesilo (Figura 93, mecanismo azul), con 59% y 64% de rendimiento respectivamente (Entradas 1 y 3). Cuando realizó la reacción a menor

temperatura con **30** bajó el rendimiento de **33** a la mitad (Entrada 4). Usando cloruro de tosilo no se obtuvo reacción sobre la molécula **29** (Entrada 2). La utilización de anhídrido trifílico descompuso el material de partida a -20 °C (Entrada 5).

Entrada	Reactivo	Condiciones	Tiempo	Producto	R (%)
1	29	MsCl; NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; TA	10 min	32	59
2	29	TsCl; Py; CH ₂ Cl ₂ ; TA	24 horas	32	NR
3	30	MsCl; NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; TA	15 min	33	64
4	30	MsCl; NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; -50°C hasta 0 °C	24 horas	33	39
5	29	Tf ₂ O; NEt ₃ ; DMAP; CH ₂ Cl ₂ ; -20 °C	1 hora	32	descomposición

Tabla 17: Condiciones de epoxidación de **29** y **30**

Las estructuras de ambos productos se confirmaron mediante ¹H RMN. Para determinar la posición relativa de los protones “base” del alcohol alílico y el epóxido se analizaron sus interacciones espaciales mediante NOESY. En la Figura 98 se observa la región del espectro del compuesto **33** donde se observan las señales correspondientes a los protones del anillo y la cadena lateral.

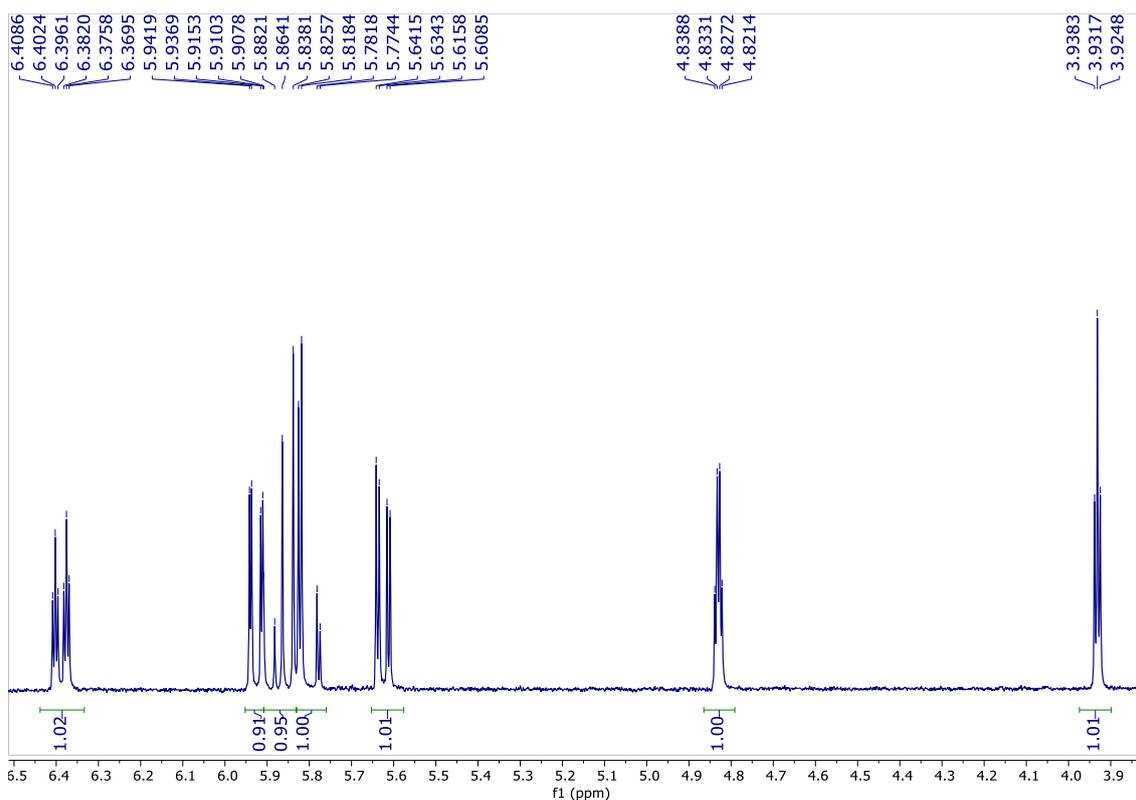


Figura 98: Región del espectro ¹H-RMN del compuesto **33**

En el espectro de ^1H RMN de protón de la molécula **33** se observan dos multipletes correspondientes a las “bases” del alcohol y el epóxido (4.82 y 3.94 ppm respectivamente).

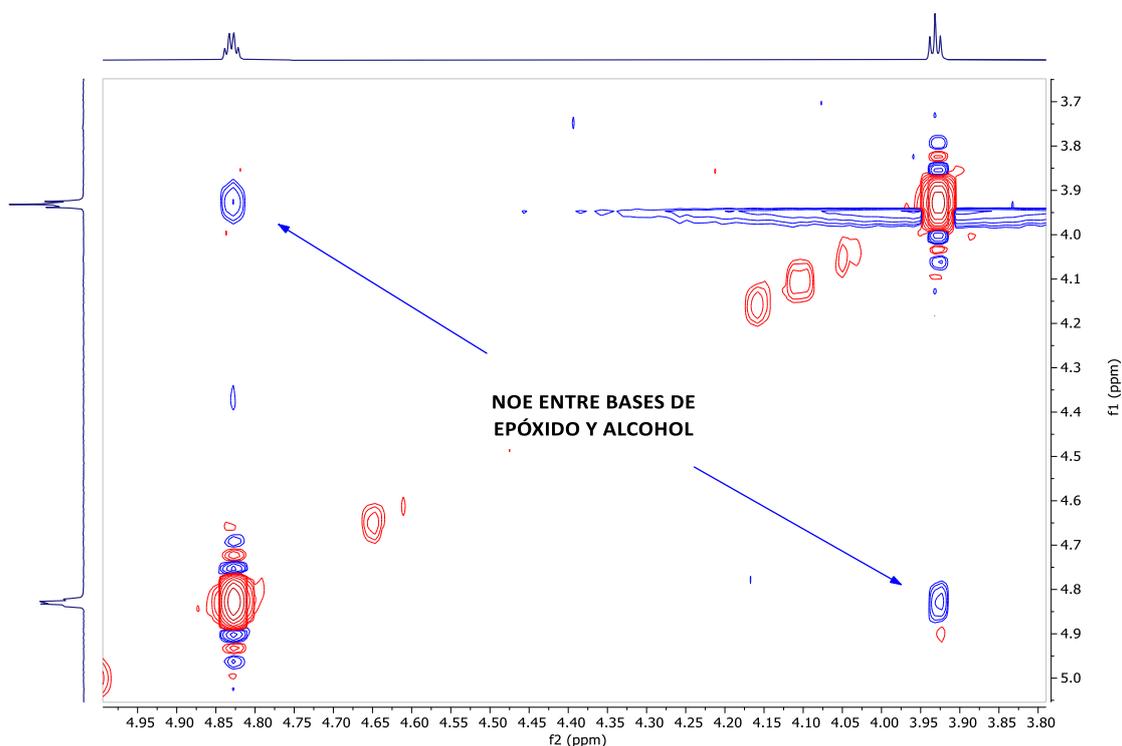


Figura 99: NOESY bidimensional del compuesto **33**

Analizando la Figura 99, en el NOESY de dos dimensiones se observan los NOE correspondientes al efecto de ambos protones cercanos en el espacio. Esto confirma la disposición en *syn* entre ambos protones de **33**.

Cuando analizamos el espectro de **32** observamos el mismo patrón de señales lo que es esperable debido a que la única diferencia que tienen ambas moléculas es en el grupo protector sililado (Figura 100).

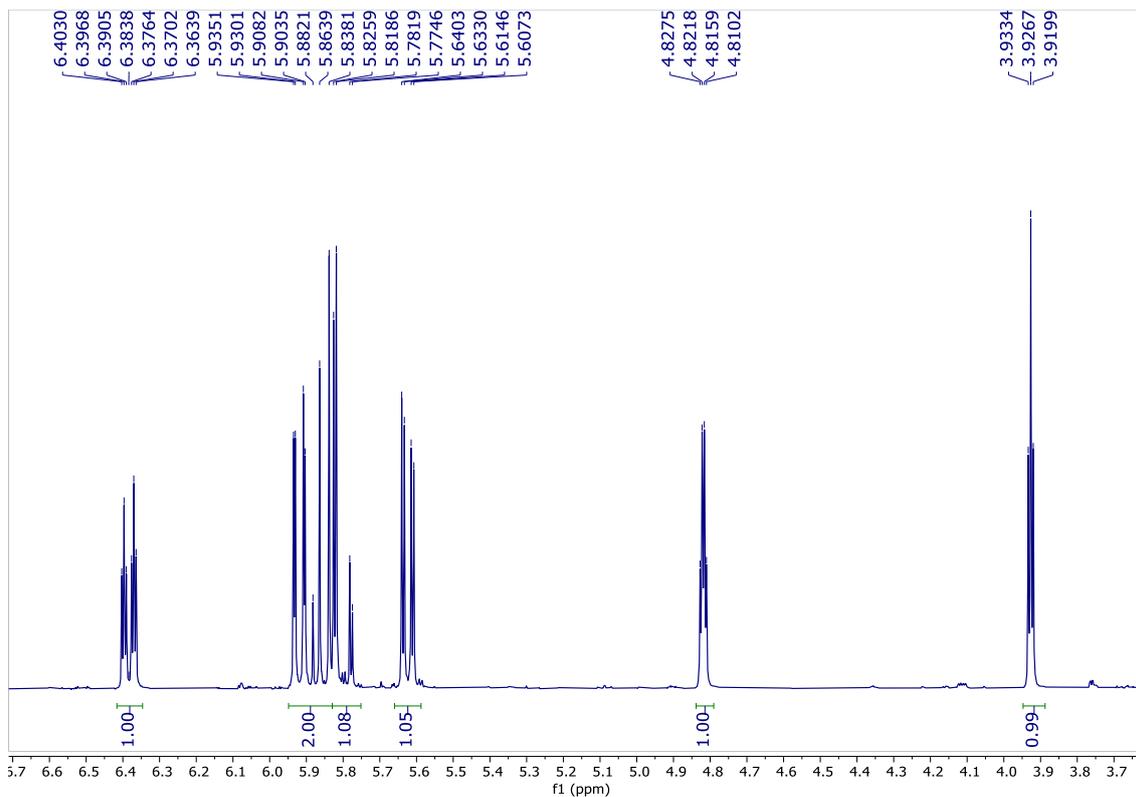


Figura 100: Región del espectro ^1H -RMN del compuesto 32

Analizando el NOESY de una dimensión realizado sobre la señal de la “base” del alcohol y comparándolo con el espectro de protón (Figura 101), se observa el NOE sobre la “base” del epóxido. Esto confirma la misma posición relativa de ambos protones.

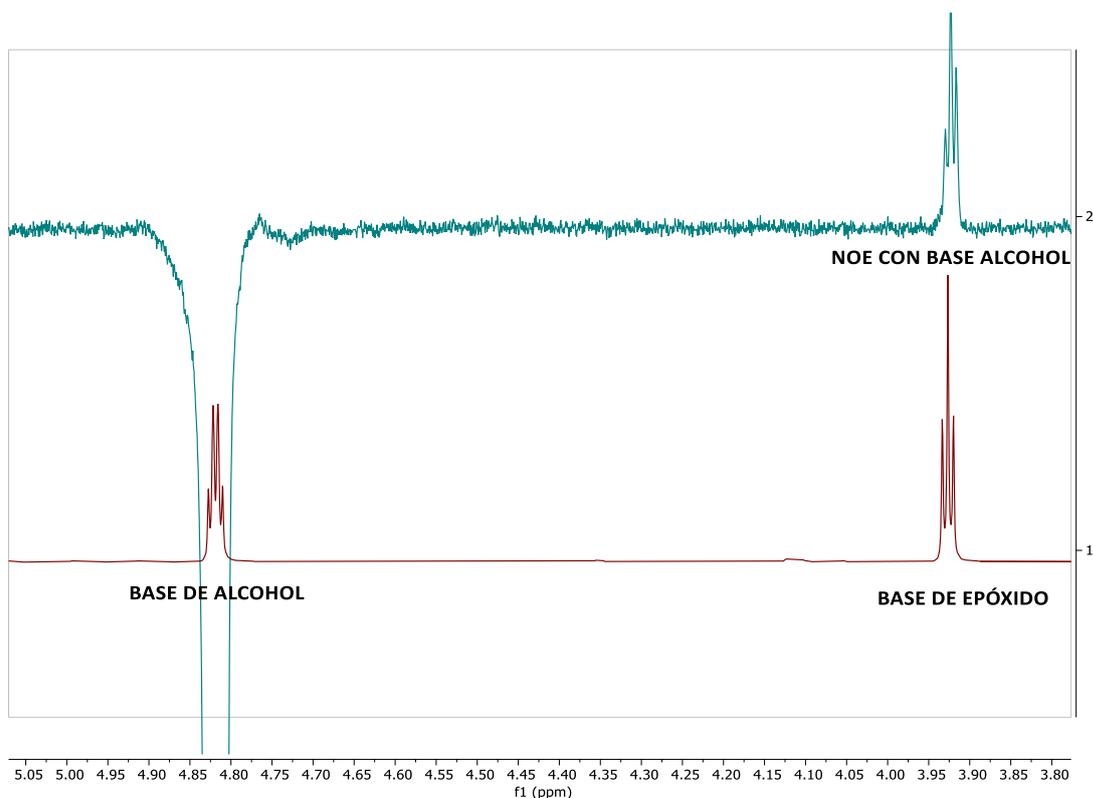


Figura 101: Comparación de espectro ^1H -RMN y NOESY1D del compuesto **32**

Confirmada la configuración absoluta de los dos productos corroboramos la obtención de especiosinas mediante la ruta sintética planteada. Se obtuvieron las especiosinas protegidas **32** y **33** con 10% y 4% de rendimiento respectivamente en 8 pasos a partir del diol **3** (Figura 102).

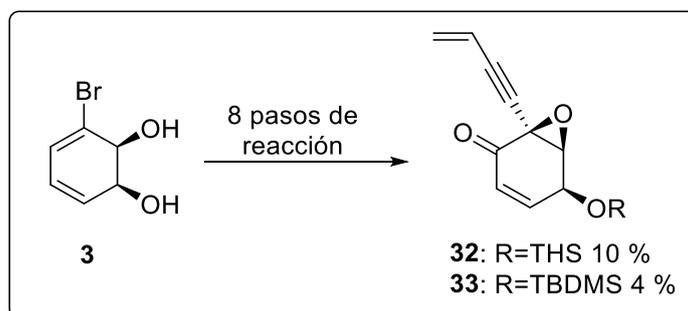


Figura 102: Obtención de especiosinas protegidas **32** y **33** a partir del diol **3**

De estos datos se desprende que la reactividad de los alcoholes terciario y secundario en esta molécula son diferentes de las que se esperaban por consideraciones estéricas según la literatura.^{31,78} El alcohol terciario es más reactivo que el alcohol secundario y

por lo tanto frente a estas condiciones de reacción el alcohol terciario se transforma exclusivamente en un buen grupo saliente.

Considerando esta reactividad inesperada de los alcoholes secundario y terciario, propusimos una reacción de apertura del epóxido de **32** y **33** en condiciones básicas como mostramos en la Figura 103.

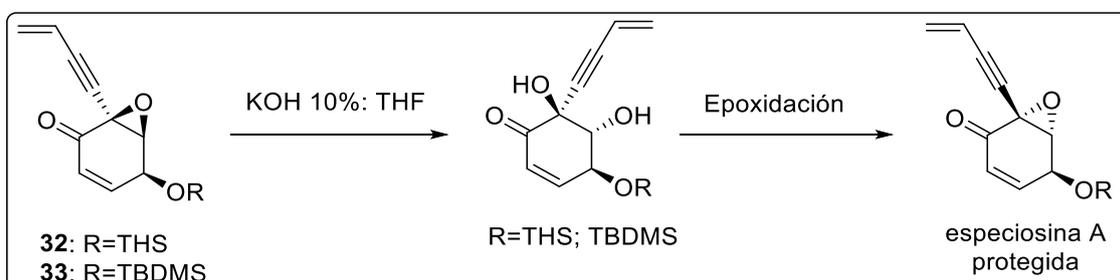


Figura 103: Ruta para la obtención de especiosina A a partir de su diastereómero (**32/33**)

De esta manera, en condiciones básicas clásicas el ataque del hidroxilo en la apertura sería por la cara contraria del epóxido, dejando al otro hidroxilo en posición *anti* dos alcoholes que tienen la configuración absoluta de sus carbonos invertida respecto a la de **29** y **30**. Luego estos dioles se someterían a condiciones habituales de epoxidación y considerando que la reactividad de los alcoholes se mantenga, obtendríamos el epóxido con la estereoquímica buscada y, por lo tanto, la especiosina A objetivo protegida. Sin embargo, los intentos de apertura de **32** y **33** en condiciones de hidróxido de potasio 10% y tetrahidrofurano resultaron en la descomposición tanto a temperatura ambiente como a 0 °C. Por lo tanto, abandonamos este camino sintético, que tenía la ventaja de ser una ruta diastereodivergente que teóricamente nos permitiría obtener tanto la especiosina A como su diastereómero.

Nos cuestionamos si la reactividad observada de los alcoholes de **29** y **30** se debe a una baja reactividad del alcohol secundario o de una alta reactividad del alcohol terciario. Para resolver esta interrogante, decidimos hacer reaccionar el alcohol en el compuesto **26**, que tiene los otros alcoholes protegidos en forma de acetónido. Lo sometimos a condiciones de acetilación y mesilación obteniendo rendimientos excelentes en tiempos cortos (Figura 104).

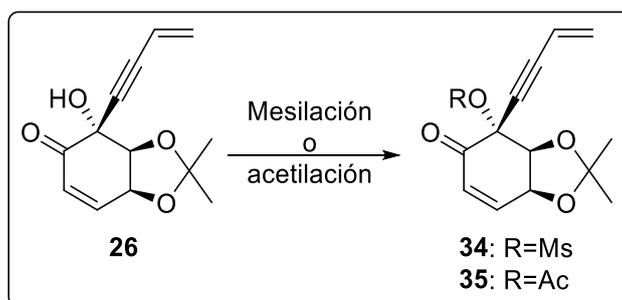


Figura 104: Reactividad de alcohol terciario en condiciones de mesilación y acetilación

Entrada	Condiciones	T (horas)	Producto	R (%)
1	MsCl; NEt ₃ ; CH ₂ Cl ₂ ; TA	0.5	34	97
2	Ac ₂ O; NEt ₃ ; DMAP; CH ₂ Cl ₂ ; TA	3	35	99

Tabla 18: Mesilación y acetilación de **26**

En la Tabla 18 se observa que las dos reacciones transcurrieron en 30 minutos y 3 horas respectivamente con rendimientos casi cuantitativos. Ambos compuestos se verificaron por espectroscopía ¹H RMN por la desaparición de la señal correspondiente al alcohol terciario y la aparición de singuletes correspondientes al mesilo para **34** y el acetilo para el **35**. Los resultados obtenidos muestran que este alcohol es más reactivo que lo observado en experiencias previas de nuestro laboratorio, donde había mostrado una muy baja reactividad en moléculas similares.⁷⁸

Planteamos entonces la posibilidad de utilizar **35**, desprotegiendo selectivamente el diol para luego proteger al alcohol alílico. Por último, debemos transformar el alcohol restante en un buen grupo saliente y luego de una desprotección, en condiciones básicas realizar la epoxidación y formar la especiosina A (Figura 105).

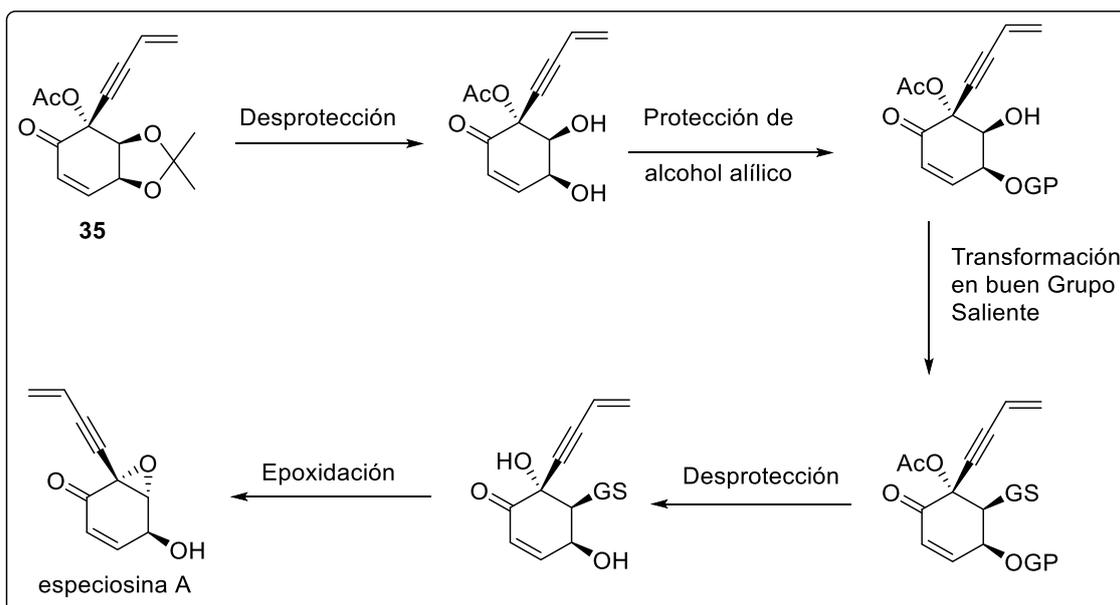


Figura 105: Ruta alternativa para síntesis de especiosina A

Para ello comenzamos intentando la desprotección de **35** con resina DOWEX 50W a 50 °C usando distintos disolventes (Figura 106). La clave en esta reacción es la remoción del acetónido sin la hidrólisis del acetato.

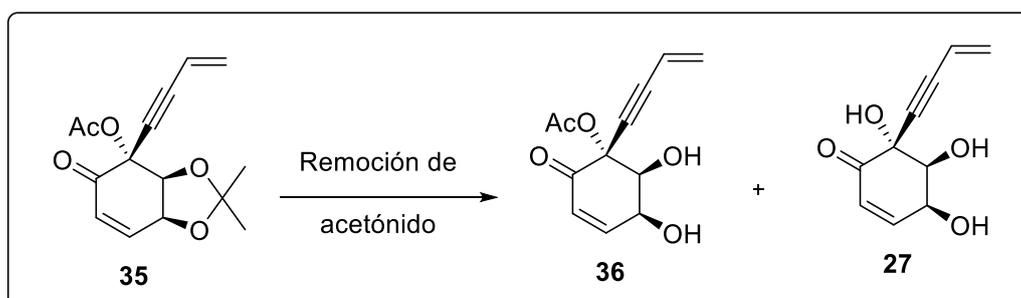


Figura 106: Remoción de acetónido de **35**

Entrada	Condiciones	R 36 (%)	R 27 (%)
1	DOWEX 50 W; MeCN; H ₂ O; 50 °C	66	16
2	DOWEX 50 W; MeOH; H ₂ O; 50 °C	59	20

Tabla 19: Condiciones de remoción de acetónido de **35**

Como se observa en la Tabla 19, conseguimos remover el acetónido de **35** manteniendo el acetilo en el alcohol terciario. La estructura de **36** se confirmó por la desaparición de las señales del acetónido en el espectro ¹H RMN. Si bien obtuvimos buenos rendimientos para **36**, la obtención de **27** al desprotegerse también el alcohol terciario dificulta mucho la purificación de **36** mediante columna cromatográfica y decidimos no continuar por esta ruta.

Debido a esto, decidimos plantearnos una nueva alternativa para nuestra ruta sintética a partir de **29**. Como se muestra en la Figura 107 se protege el alcohol terciario para luego hacer reaccionar al alcohol secundario sin ningún alcohol libre que compita por la nucleofilia transformándolo en un buen grupo saliente. A posteriori debemos desproteger el alcohol terciario y en condiciones básicas realizar la epoxidación. Por último, desprotegiendo el alcohol alílico obtendremos la especiosina A.

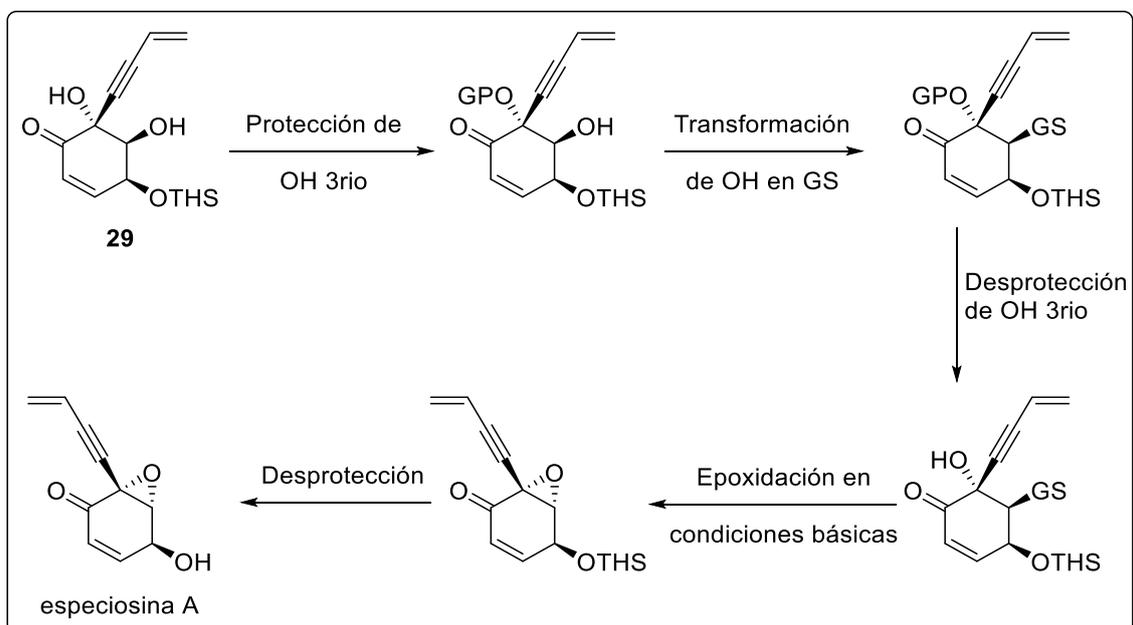


Figura 107: Ruta alternativa para la obtención de especiosina A a partir de **29**

Para ello comenzamos acetilando **29** con anhídrido acético, trietilamina y *N,N*-dimetilaminopiridina en diclorometano a distintas temperaturas y obtuvimos **37** así como **38** (Figura 108).

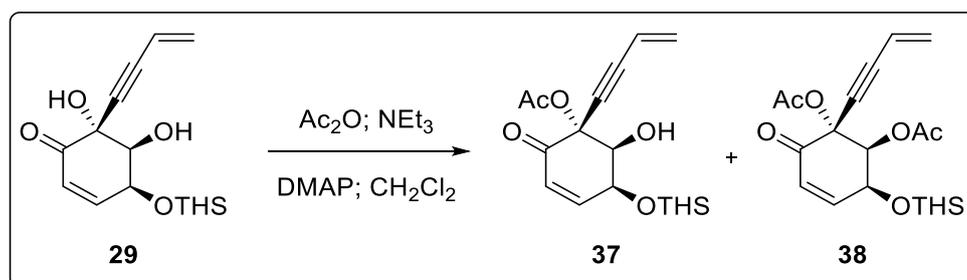


Figura 108: Protección de OH terciario de **29** como acetato

Entrada	Temperatura	R 37 (%)	R 38 (%)	Recuperación de 29 (%)
1	0 °C	63	16	16
2	-20 °C	48	18	30
3	0 °C hasta TA	57	39	-

Tabla 20: Acetilación de OH terciario de **29**

Como se observa en la Tabla 20, realizamos la reacción a 0 °C y si bien obtuvimos como producto mayoritario **37** (63%) también obtuvimos el producto diacetilado **38** en un 16% y recuperamos 16% del material de partida (Entrada 1). Para intentar disminuir la formación de **38** ensayamos la reacción a -20 °C, pero el rendimiento de éste se mantuvo y hubo un avance de reacción menor recuperando 30% de **29** (Entrada 2). Elevando la temperatura de 0 °C hasta temperatura ambiente logramos completar la reacción, aunque sin mejorar el rendimiento de **37** (Entrada 3).

El producto **37** se corroboró mediante espectroscopía ¹H RMN por la presencia de la señal del acetilo en 2.15 ppm así y su posición debido a que la base del alcohol secundario no se corrió. El espectro se muestra en la Figura 109

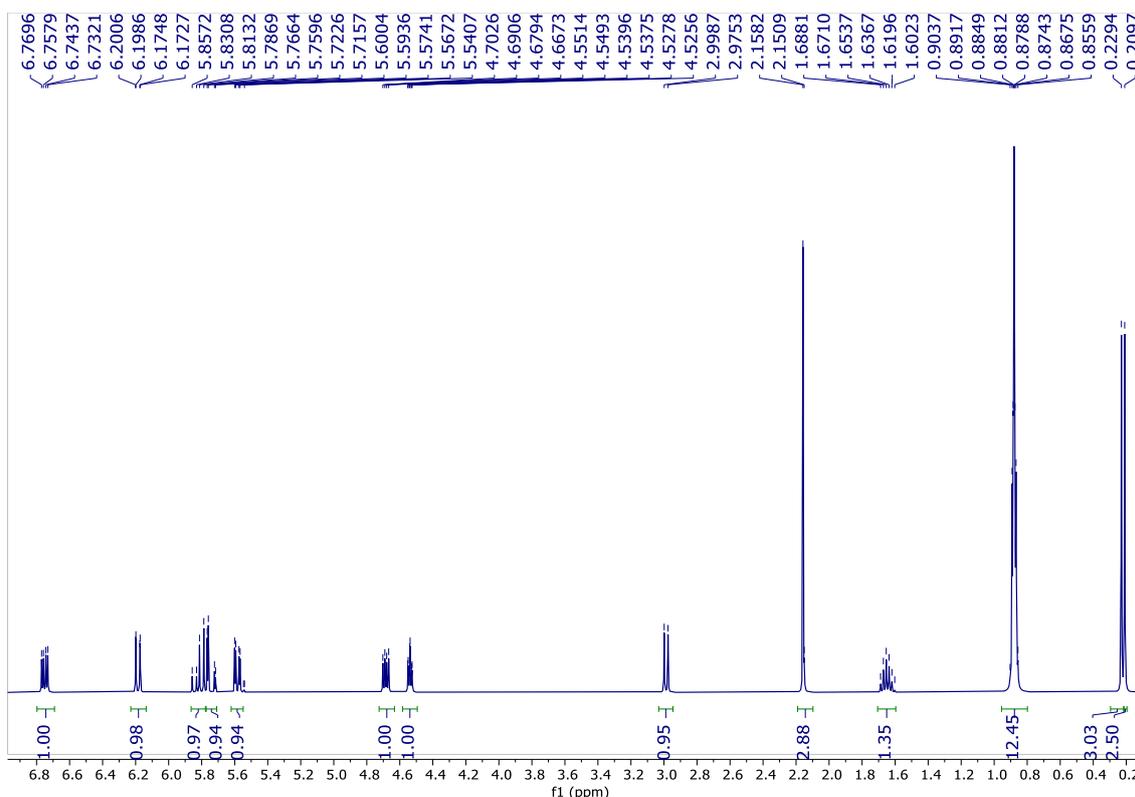
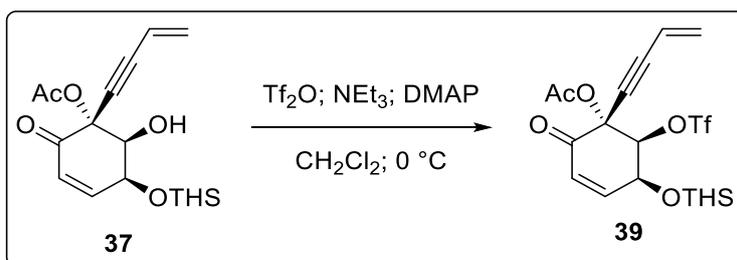


Figura 109: Espectro ¹H-RMN del compuesto **37**

A su vez, el producto **38** se corroboró por la presencia de dos señales de acetilo en 2.16 ppm. La obtención de este compuesto en un principio no era un inconveniente para

nuestra ruta sintética ya que en condiciones de desprotección de acetatos obtendríamos **29** nuevamente y reciclaríamos el producto secundario. Sin embargo, usando las condiciones clásicas de desacetilación de alcoholes de carbonato de potasio en metanol se descompuso la mezcla de reacción.⁷⁹ Por eso para la acetilación selectiva del alcohol terciario nos quedamos con las condiciones de la Entrada 1 de la Tabla 20.

Una vez obtenido **37** decidimos utilizar distintos reactivos para transformar el alcohol secundario en un buen grupo saliente como, por ejemplo, cloruro de mesilo, cloruro de tosilo y anhídrido triflico.



*Figura 110: Transformación del alcohol secundario de **37** en un buen grupo saliente*

Sólo con anhídrido triflico obtuvimos el producto deseado (**39**) pero con un rendimiento de 13% (Figura 110). En los intentos de transformar el alcohol secundario en buen grupo saliente utilizando cloruro de mesilo o cloruro de tosilo a temperatura ambiente se recuperó el material de partida sin reaccionar.

El producto **39** fue confirmado mediante espectroscopía ^1H RMN con el corrimiento de la señal de la base del alcohol hacia 5.33 ppm (aproximadamente 1 ppm de diferencia respecto al alcohol libre en el alcohol **37**).

Cálculos teóricos de la reactividad del sistema triol de 27 y derivados

Este comportamiento del sistema triol nos llevó a plantear la posibilidad de estudiar mediante cálculos teóricos la nucleofilia de dichos alcoholes. Para esto le solicitamos una colaboración al Dr. Nicolás Veiga, quien realizó los cálculos de nucleofilia condensada de cada oxígeno, es decir la de cada átomo por separado, así como de

nucleofilia global de las moléculas. Los cálculos se realizaron al nivel de teoría M06-2x/6-31+G(d,p). Se simuló el solvente (CH₂Cl₂) con el modelo implícito SMD.

El estudio de la nucleofilia condensada de los alcoholes permite comparar la nucleofilia de cada alcohol, lo que se puede interpretar como la reactividad de los mismos dentro de la molécula según las condiciones de la reacción. Por su parte, el estudio de la nucleofilia global de las moléculas nos permite evaluar si éstas presentan nucleofilia en otras regiones aparte de los alcoholes. Un número mayor en el valor de nucleofilia aportado por los descriptores implica mayor densidad electrónica para el alcohol en particular o para la molécula global estudiados.

Los resultados se indican en la Tabla 21. Se ensayaron las moléculas **26**, **27**, **29**, **30** y **37**, así como los alcoholes 3-buten-2-ol, isopropanol y *tert*-butanol como modelos de un alcohol alílico secundario, un alcohol secundario y un alcohol terciario respectivamente.

Molécula	Átomo	Descriptores Condensados			Descriptores Globales	
		Carga atómica de Hirshfeld	Nucleofilia	Blandura local s ⁻	Potencial químico μ (eV)	Índice de Nucleofilia (eV)
	O	-0.321	0.009	0.014	-3.74	2.61
	O	-0.330	0.915	2.421	-4.08	1.31
	O	-0.336	0.978	2.459	-4.04	1.38
	O ¹	-0.328	0.003	0.007	-4.59	2.35
	O ²	-0.310	0.009	0.021		
	O ³	-0.322	0.022	0.050		

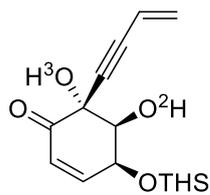
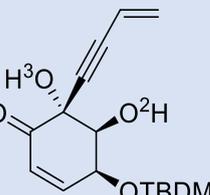
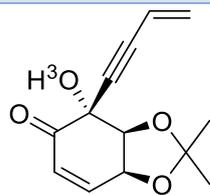
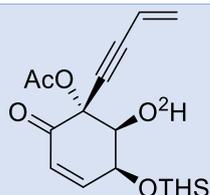
 <p>29</p>	O ²	-0.318	0.005	0.010	-4.52	2.38
	O ³	-0.322	0.021	0.047		
 <p>30</p>	O ²	-0.309	0.004	0.010	-4.50	2.40
	O ³	-0.322	0.020	0.047		
 <p>26</p>	O ³	-0.312	1.977	4.012	-4.80	2.32
 <p>37</p>	O ²	-0.341	0.010	0.021	-4.60	2.32

Tabla 21: Cálculos teóricos de reactividad de distintos alcoholes

De esta tabla se desprende que, la nucleofilia condensada del hidroxilo del *tert*-butanol (0.978) es ligeramente mayor que la del alcohol del isopropanol (0.915) y ambos alcoholes son mucho más nucleófilos que el alcohol del 3-buten-2-ol (0.009). Sin embargo, la nucleofilia global para estas tres moléculas presenta un comportamiento invertido siendo mayor para el alcohol alílico (2.61) que para los otros dos alcoholes (~1.34).

Estudiando los resultados para nuestros compuestos, inferimos que, aunque la nucleofilia global de las distintas moléculas evaluadas no varía significativamente (2.32-2.40 eV), sí lo hace la nucleofilia condensada de cada alcohol, siendo siempre el más nucleófilo el terciario (0.020-0.022 y 1.977).

Es de notar que la nucleofilia del alcohol terciario está aumentada cuando los otros alcoholes están protegidos como acetónido (molécula **26**), pasando de 0.020 a 1.977. Esto sugiere que la rigidez aportada por el segundo ciclo fusionado es un factor a tener en cuenta para la nucleofilia de estos alcoholes.

Además, considerando la posibilidad de la competencia del ataque de los alcoholes secundario y terciario para la epoxidación intramolecular, en los tres casos donde esto es posible (moléculas **27**, **29**, **30** y **37**) la diferencia de nucleofilia es de 2 a 4 veces mayor para el alcohol terciario.

Por último, para la molécula **37**, donde sólo tenemos al alcohol secundario libre, la nucleofilia sigue siendo baja.

Estos resultados teóricos concuerdan con los resultados obtenidos empíricamente. El alcohol O^3H es más reactivo que O^2H . Esto provoca que la epoxidación intramolecular se produzca todas las veces con el ataque de O^2H sobre el grupo saliente formado a partir de O^3H . Por la posición relativa de ambos alcoholes obtenemos el epóxido con la configuración absoluta de los carbonos invertida respecto al producto natural.

Asimismo, se observa que el alcohol secundario es siempre poco reactivo, aun siendo el único alcohol libre de la molécula ya que su nucleofilia es baja.

Si bien mediante esta estrategia no logramos obtener el producto natural, se demuestra que la ruta sintética planteada permite la epoxidación intramolecular y la obtención de análogos de especiosinas.

Por otra parte, se estudiaron las zonas nucleofílicas de cada molécula.

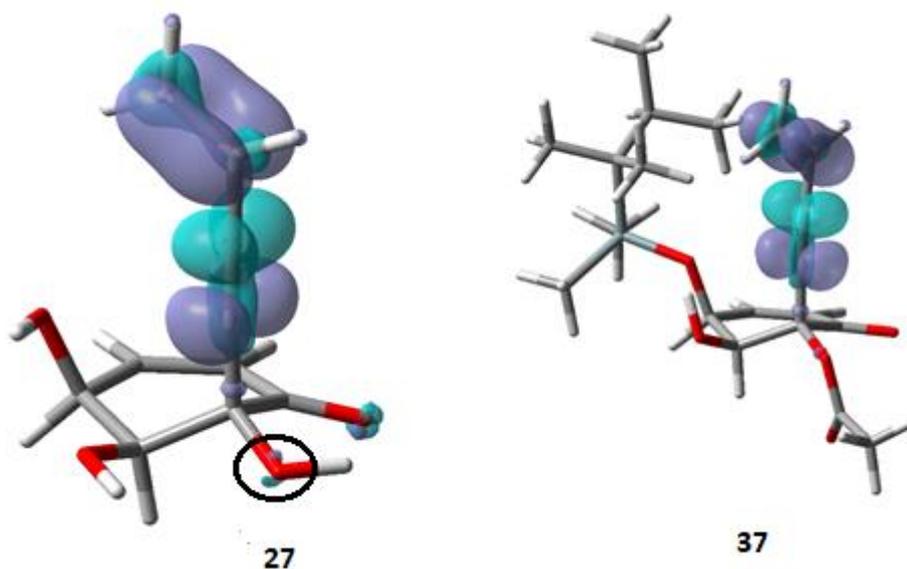


Figura 111: Funciones de Fukui mostrando las zonas más nucleofílicas de **27** y **37** (en violeta)

En la Figura 111 se observa en violeta la nucleofilia de las moléculas **27** y **37**. Para estos dos compuestos la nucleofilia se encuentra en la zona π conjugada de la cadena lateral y no en los alcoholes. Se observa una zona de nucleofilia mínima en el alcohol terciario de **27** (señalada). Sin embargo, en el compuesto **37** la nucleofilia del alcohol no se aprecia lo que coincide con la baja nucleofilia calculada para el mismo (Tabla 21).

Al realizar el estudio de la nucleofilia de la molécula **26**, se acentúa la zona nucleofílica de esta molécula en el alcohol terciario, lo que explica la alta reactividad de este hidroxilo. Además, tampoco se observa nucleofilia en la cadena lateral (Figura 112).

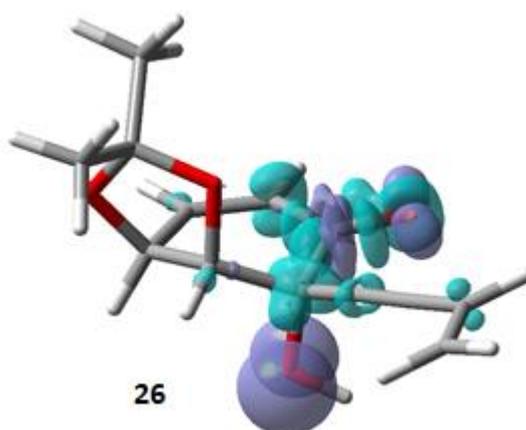


Figura 112: Función de Fukui mostrando las zonas más nucleofílicas de **26** (en violeta)

Un estudio teórico que contribuye al entendimiento de la reactividad es la evaluación de las interacciones no covalentes intramoleculares que se dan en estas moléculas. Estas interacciones apolares también nos aportan datos sobre la reactividad de las mismas. Este estudio aplicado a las moléculas **27** y **37** se muestra en la Figura 113.

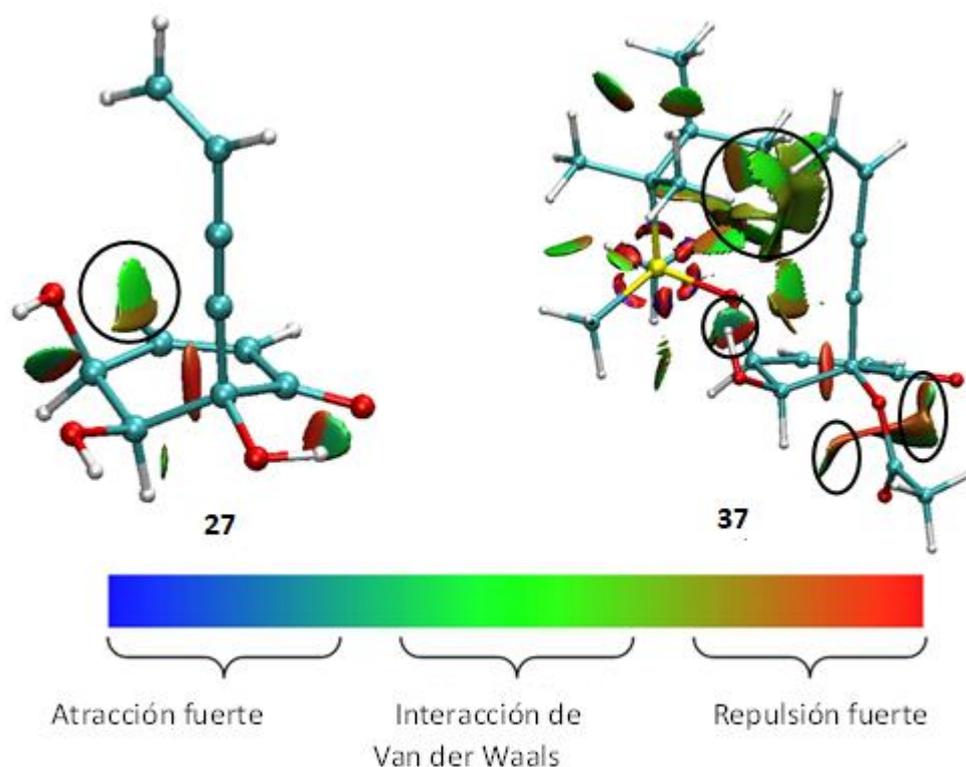


Figura 113: Interacciones no covalentes intramoleculares de 27 y 37

En el compuesto **27**, se observa una interacción de Van der Waals atractiva entre el alcohol alílico y el triple enlace. Esto puede explicar su baja nucleofilia. Por su parte, en **37** se observan interacciones de Van der Waals atractivas entre el grupo *tert*-butilo y la cadena lateral que los direccionan paralelamente y promueven esta conformación del anillo. Además, esta configuración está estabilizada por un enlace de hidrógeno débil entre el alcohol secundario libre y el oxígeno unido al silicio. Estos efectos podrían disminuir la nucleofilia del alcohol secundario. Se observan además interacciones de Van der Waals atractivas entre el oxígeno del acetilo y los átomos de hidrógeno del anillo y el carbono de la cetona que tiene densidad de carga positiva (se señalan con círculos).

El mismo estudio aplicado a **26** se muestra en la Figura 114.

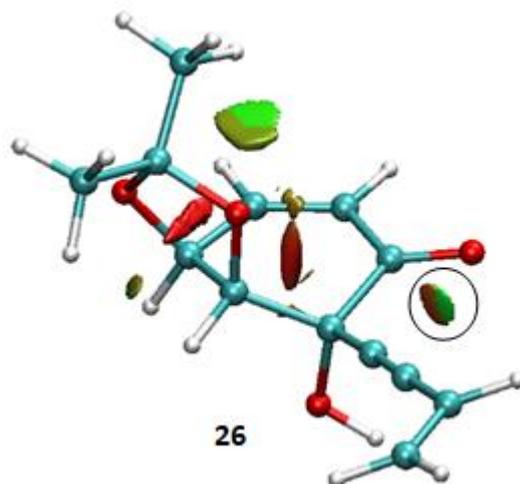


Figura 114: Interacciones no covalentes intramoleculares de 26

Al estar el diol protegido como acetónido, la repulsión estérica provoca un cambio conformacional en el anillo, y en este caso el triple enlace interactúa con el carbonilo. Esto puede provocar un menor impedimento estérico para la reactividad del alcohol terciario.

De estos datos podemos concluir que las distintas interacciones no covalentes explican las conformaciones adoptadas por los anillos de las distintas moléculas ensayadas. Estas diferentes conformaciones pueden contribuir a las variaciones de nucleofilia de los distintos alcoholes y por lo tanto de su reactividad.

Epoxidación intramolecular a partir de 23

Estos resultados nos impulsaron a buscar alternativas sintéticas para la formación del epóxido de la especiosina A. Decidimos intentar formarlo antes de oxidar el alcohol para formar la cetona alfa-beta insaturada como se muestra en la Figura 115. Esta nueva estrategia permitiría la formación del epóxido con la estereoquímica adecuada previa a la oxidación. Esta variante tiene la ventaja, además, de poder ser utilizada para la síntesis de las especiosinas D, E, F y L (Figura 19 y Figura 21), ya que estas presentan un hidroxilo libre en lugar de la cetona presente en la especiosina A.

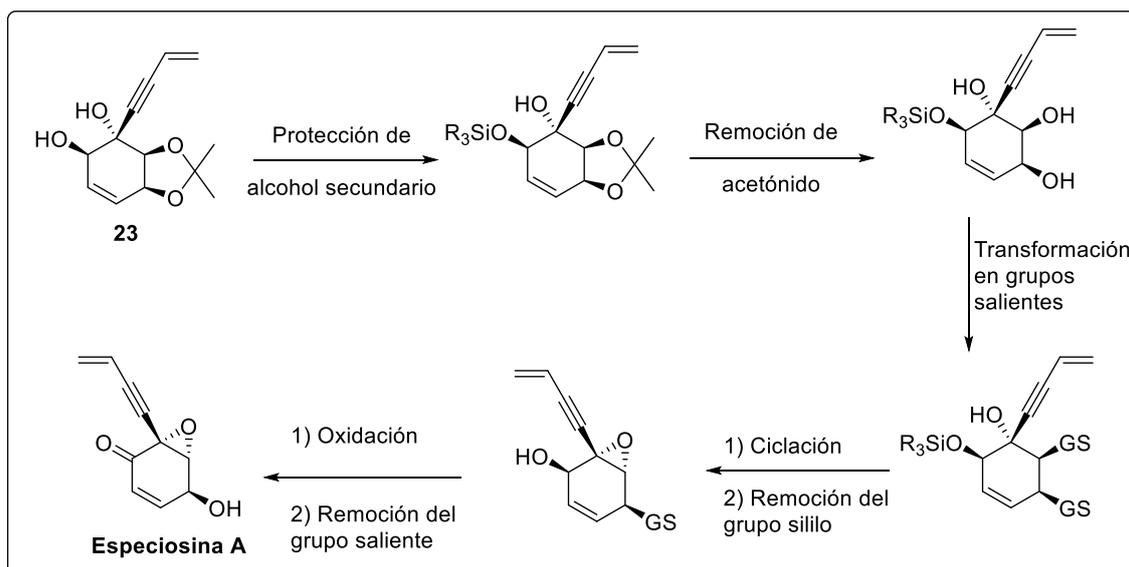


Figura 115: Ruta alternativa con epoxidación previa a oxidación

En esta ruta hacemos notar que es posible que la remoción del grupo saliente del alcohol alílico plantee dificultades y/o que la configuración absoluta de este carbono se invierta debido a su carácter lábil mediante una sustitución.

Comenzamos sililando el alcohol alílico con distintos agentes sililantes para obtener **40** y **41** (Figura 116).

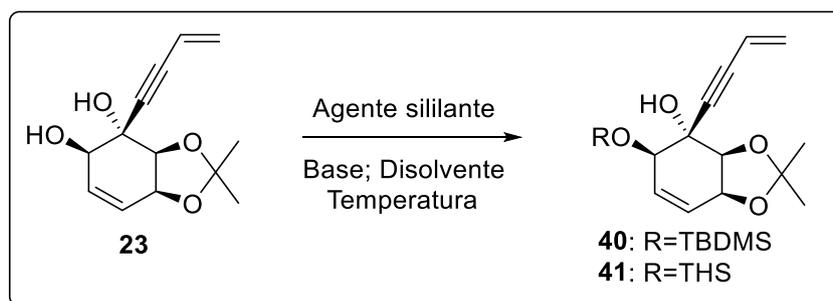


Figura 116: Sililación de alcohol alílico de **23**

Entrada	Ag. Sililante	Eq (mol)	Base	Disolvente	Temperatura	Producto	R (%)
1	TBDMSOTf	2,5	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	TA	40	30
2	THSCI	4,4	Imidazol	DMF	-20 °C	41	65
3	THSCI	6,6	Imidazol	DMF	-20 °C	41	96

Tabla 22: Condiciones de sililación de alcohol alílico de **23**

Como se observa en la Tabla 22, utilizamos triflato de *tert*-butildimetilsililo, pero los mejores resultados los obtuvimos con clorodimetiltexilsilano y obtuvimos mejores resultados con clorodimetiltexilsilano. Además, aumentando el exceso del mismo de 4.4 equivalentes a 6.6 equivalentes obtuvimos un 96% de rendimiento (Entrada 3).

Los productos **40** y **41** fueron confirmados mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear debido a la desaparición de la señal del alcohol alílico así como la presencia de las señales correspondientes a los sustituyentes del silicio.

Posteriormente llevamos a cabo la remoción de los acetónidos de **40** y **41** usando distintas condiciones para la obtención de los trioles **42** y **43** (Figura 117).

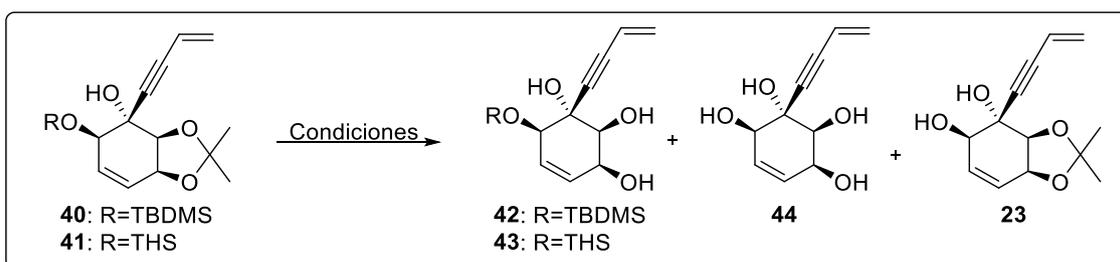


Figura 117: Desprotección del diol de **40** y **41**

Si bien logramos los productos de interés **42** y **43**, además obtuvimos el producto desililado **23** y el tetraol **44**. Las condiciones utilizadas se muestran en la Tabla 23.

Entrada	MP	Condiciones	Producto	R (%)	R 44 (%)	R 23 (%)
1	40	Dowex; MeOH; H ₂ O	42	17	79	-
2	40	CBr ₄ MeOH, hv	42	18	48	12
3	41	CBr ₄ MeOH, hv	43	9	69	17
4	41	CuCl ₂ ·2H ₂ O; MeCN; 0 °C	43	44	7	-
5	41	CuCl ₂ ·2H ₂ O; MeCN; -20 °C	43	41	23	14

Tabla 23: Condiciones de remoción del acetónido de **40** y **41**

Partiendo de **40**, utilizamos resina ácida Dowex y obtuvimos el producto de interés **42** con un 17% de rendimiento y el tetraol **44** con un 79% de rendimiento (Entrada 1). Usando la estrategia fotoquímica, no mejoramos el rendimiento de **42**, pero obtuvimos menos proporción de **44** (48%) y **23** (12%) (Entrada 2). También se ensayaron diversas condiciones para la remoción del acetónido de **41**. La estrategia fotoquímica

proporcionó un menor rendimiento del producto **43** (9%) (Entrada 3). Los mejores rendimientos para la obtención del triol **43** fueron obtenidos utilizando cloruro de cobre dihidratado ($\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) en acetonitrilo (Entradas 4 y 5). Con la reacción a 0°C obtuvimos 44% de rendimiento de nuestro producto de interés y 7% del tetraol **44**. Cuando la reacción se realizó a menor temperatura (-20°C) se mantuvo el rendimiento de **43**, pero recuperamos 23% del tetraol **44** y 14% de **23**. El bajo rendimiento global de la Entrada 4 puede deberse a dificultades en la extracción de los productos polares luego de un work-up acuoso.

Ambos productos **42** y **43** se corroboran con la ausencia de las señales del acetónido en el espectro ^1H RMN.

Con **43** en nuestras manos ensayamos distintas condiciones para la transformación en grupo saliente del alcohol secundario y la consiguiente ciclación. Para esto utilizamos cloruro de mesilo a dos temperaturas diferentes (Figura 118).

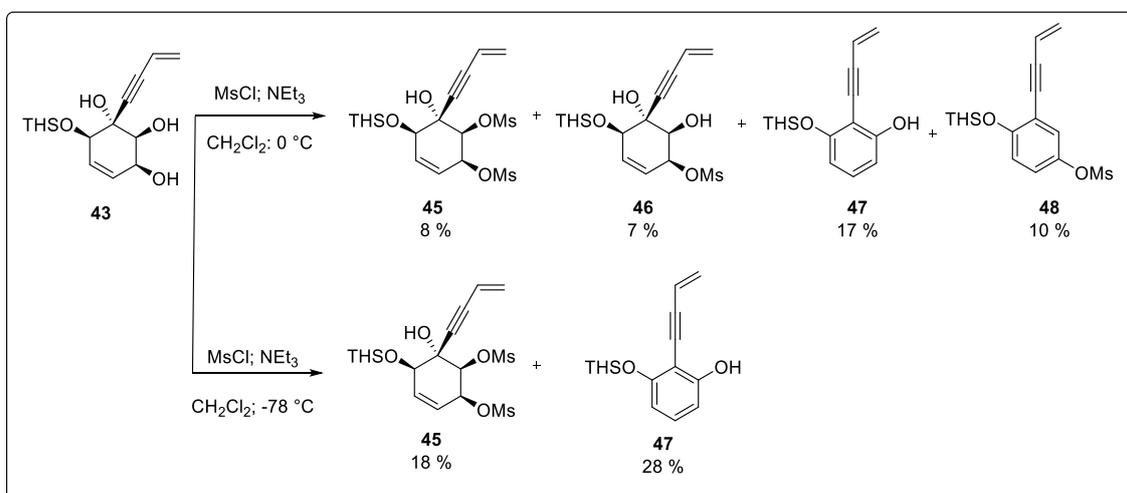


Figura 118: Epoxidación de **43** con cloruro de mesilo

Cuando se utiliza cloruro de mesilo con trietilamina en diclorometano a 0°C se identificaron los productos de mesilación **45** y **46** con rendimientos bajos (8% y 7% respectivamente) y los productos aromáticos **47** y **48** como mayoritarios con 17% y 10% de rendimiento respectivamente.

Con el objetivo de intentar disminuir la aromatización, ensayamos las mismas condiciones, pero a menor temperatura (-78°C). En este caso se logró aumentar el

rendimiento de **45** a 18%, pero aún se obtuvo como mayoritario (28%) el producto de aromatización **47**.

Las estructuras de los productos aromáticos **47** y **48** se confirmaron por espectroscopía ^1H RMN de protón por la presencia de señales características de los patrones de sustitución en desplazamientos mayores a 6 ppm, así como la desaparición de las señales de “bases” de alcoholes observadas en el material de partida. Los productos de mesilación **45** y **46** se corroboran debido a la presencia de uno o dos singuletes en 3.12 ppm correspondientes a los mesilos.

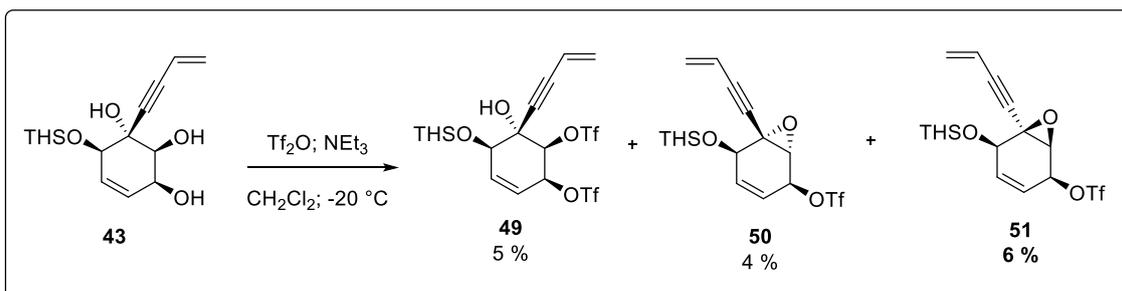


Figura 119: Epoxidación de **43** con anhídrido triflico

Ensayamos también la epoxidación de **43** utilizando anhídrido triflico a -20°C y obtuvimos una mezcla de epóxidos con ambas configuraciones absolutas en un 10% de rendimiento (**50** y **51**), además del producto de triflación **49** (5%) como se muestra en la Figura 119. La estructura del compuesto **49** se confirma por resonancia magnética debido al corrimiento de las señales base de los alcoholes aproximadamente 1 ppm. La mezcla inseparable de **50** y **51** se corrobora por la observación de la duplicación de las señales de las “bases” de epóxidos y alcoholes y su abundancia relativa (1 : 0.6) como se observa en la Figura 120.

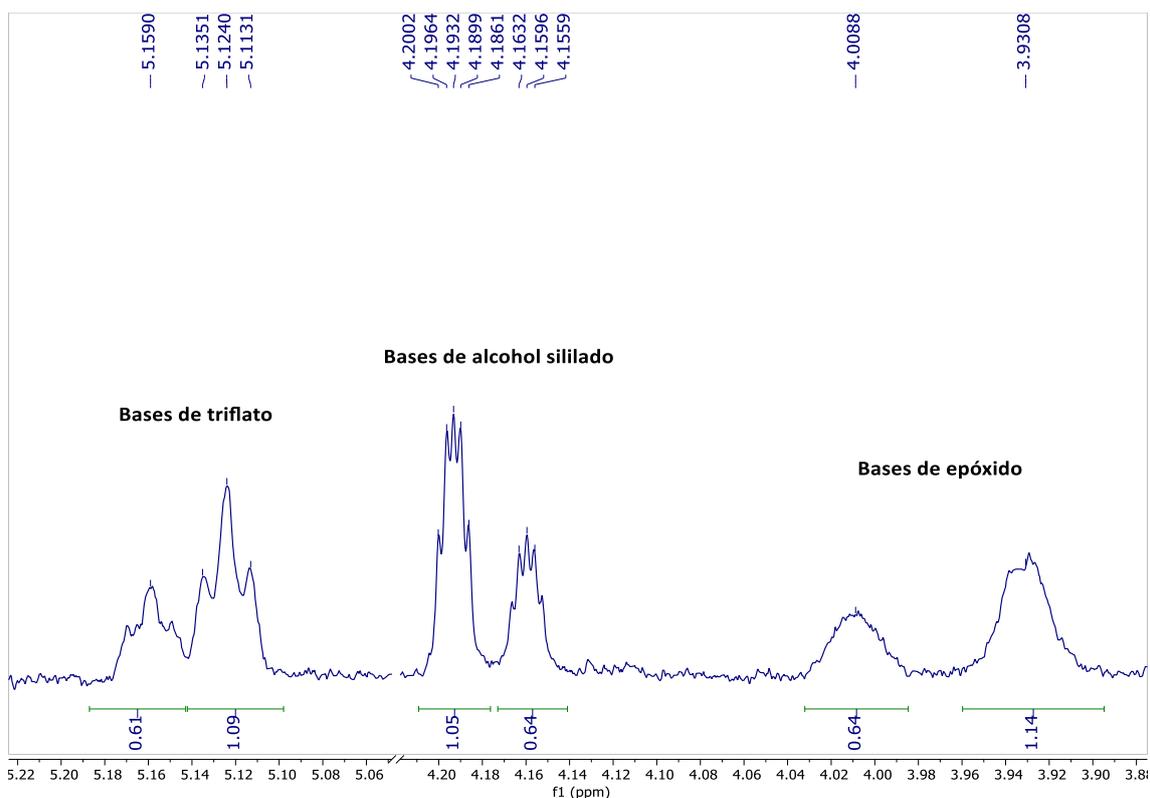


Figura 120: Señales duplicadas de la región de bases de alcoholes y epóxidos de **50** y **51**

Decidimos abandonar esta ruta sintética debido a la dificultad en controlar la aromatización, así como el bajo rendimiento de los productos de interés y los múltiples productos secundarios obtenidos. Una posible alternativa para la continuación de este trabajo sería la protección del alcohol alílico libre de **43** para luego intentar la transformación del alcohol secundario en un buen grupo saliente (Figura 121).

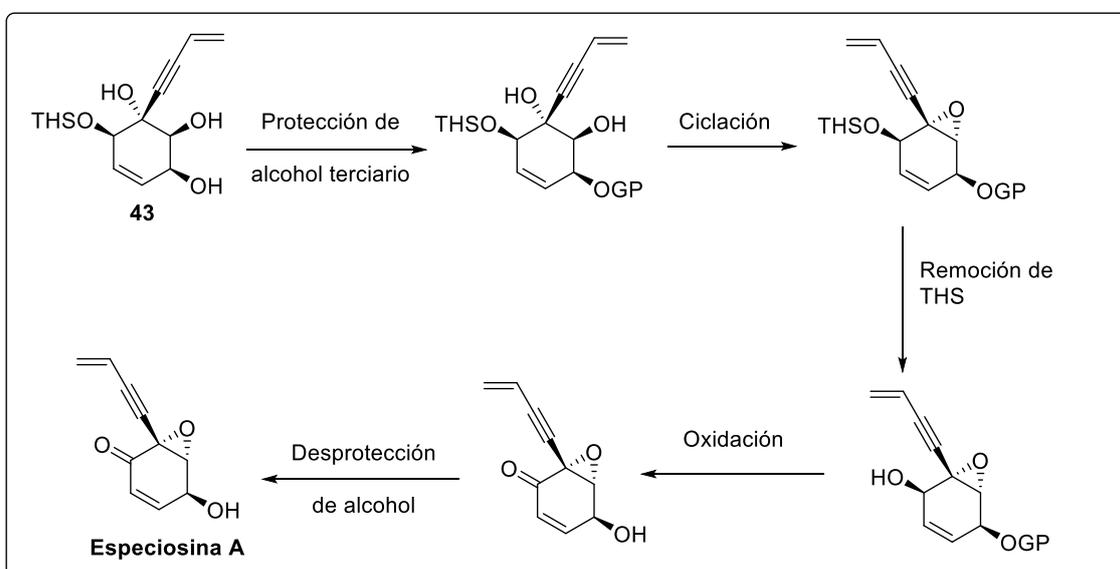


Figura 121: Ruta alternativa a partir de **43** para la síntesis de especiosinas

De esta manera se puede disminuir la tendencia a la aromatización de estas moléculas y podemos evaluar la reactividad de los alcoholes secundario y terciario en la ciclación. Esto se discute más en profundidad en la sección “Conclusiones y perspectivas de futuro”.

SÍNTESIS DE YANUTONAS

Funcionalización del doble enlace menos impedido de 52

Como se indicó en la Figura 38 de la sección “Metodología”, la estrategia sintética para la síntesis de yanutonas se basa en partir del diol **52**, obtenido mediante la biotransformación de bromoetilbenceno.

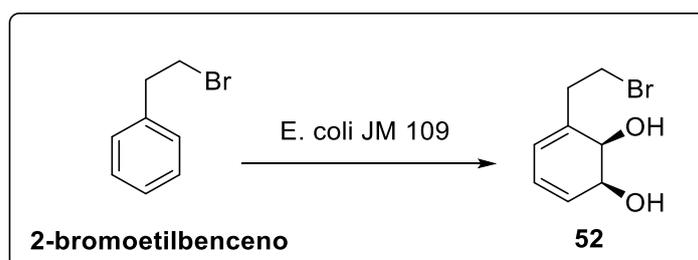


Figura 122: Biotransformación de 2-bromoetilbenceno

Este diol ha sido utilizado como material de partida para diversas síntesis, especialmente por el grupo de Hudlicky para la obtención de morfina y moléculas similares.⁸⁰ Sin embargo, aún no había sido producido en nuestro laboratorio y se utilizaron las condiciones reportadas para el bromobenceno.⁷

Comenzamos protegiendo el diol **52** en forma de acetónido utilizando dimetoxipropano y ácido *p*-toluensulfónico en acetona como se muestra en la Figura 123 con 90% de rendimiento.⁵⁵

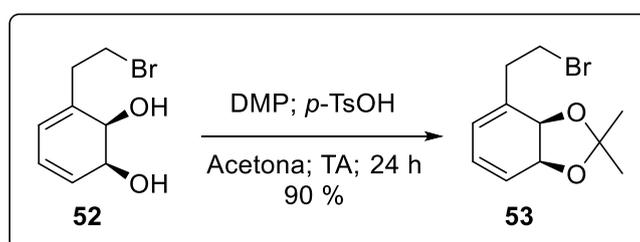


Figura 123: Protección del diol 52

En el próximo paso se realizó la dihidroxilación selectiva del doble enlace más sustituido de **53** usando tetróxido de osmio con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina como agente dihidroxilante.^{59,60}

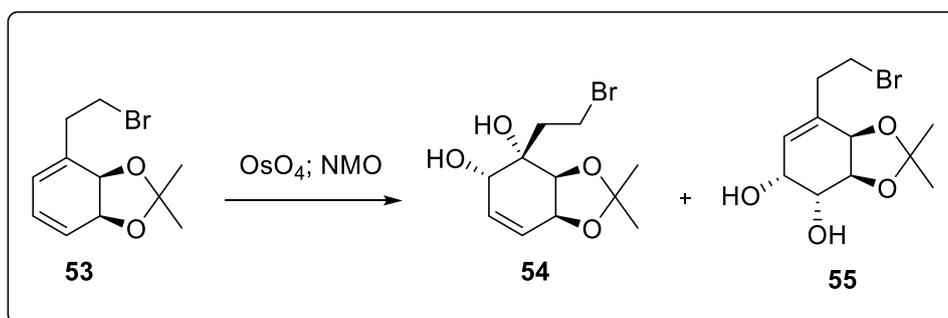


Figura 124: Dihidroxilación de **53**

El inconveniente que presentó esta reacción es la posibilidad de que suceda sobre el doble enlace menos impedido para formar **55**.⁵⁸ Para optimizar la obtención de **54** ensayamos distintas condiciones de disolvente y temperatura que se muestran en la Tabla 24.

Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	R 54 (%)	R 55 (%)
1	H ₂ O/Acetona	TA	12	12	28
2	H ₂ O/Acetona	50	1.5	-	60
3	Tolueno	TA	12	Descomposición	
4	CH ₂ Cl ₂	-20	72	39	43

Tabla 24: Condiciones de dihidroxilación de **53**

Cuando se realiza la reacción usando una mezcla de agua y acetona a temperatura ambiente se obtiene el regioisómero de interés **54** (12%), pero en menor proporción que el no buscado **55** (28%) (Entrada 1). Al aumentar la temperatura a 50 °C, el tiempo de reacción disminuye y el rendimiento global aumenta, pero sólo se obtiene el producto dihidroxilado en el doble enlace menos sustituido (Entrada 2). El uso de tolueno como disolvente durante 12 horas de reacción a temperatura ambiente descompuso la mezcla de reacción (Entrada 3). Realizando la reacción en diclorometano como disolvente a -20 °C, si bien aumentó el tiempo de reacción a 72 horas, también aumentó el rendimiento del regioisómero de interés a 39%, así como también aumentó la relación con el otro regioisómero (aproximadamente 1 : 1) como se observa en la Entrada 4. A pesar de que no conseguimos mejorar esta relación, decidimos continuar con estas condiciones para la ruta sintética hacia el núcleo central de yanutonas.

Los productos **54** y **55** se corroboran observando la aparición de nuevas señales correspondientes a las “bases” de los alcoholes generados (una nueva para **54** y dos nuevas para **55**), así como la ausencia de las señales del doble enlace que reacciona (una para **54** y dos para **55**). En la Figura 125 se observa lo previamente mencionado para la molécula **54**.

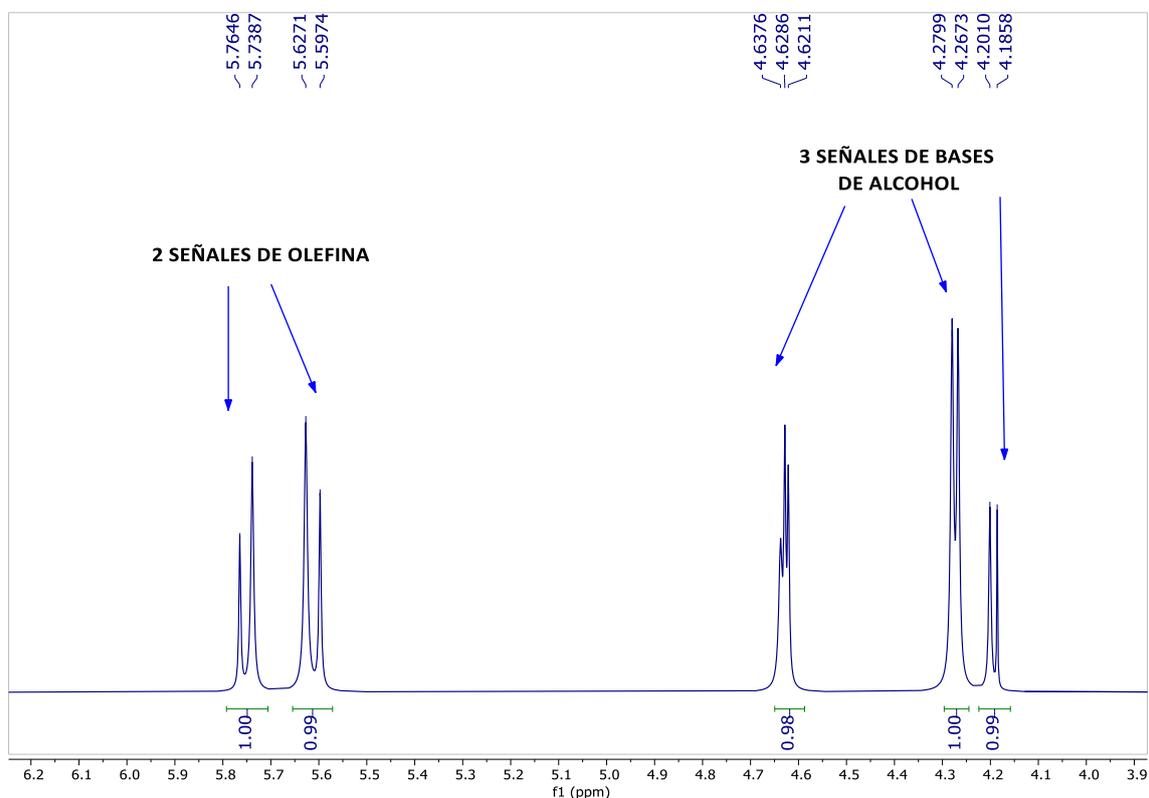


Figura 125: Región de olefinas y bases de alcohol del espectro ¹H-RMN del compuesto **54**

La próxima reacción es la oxidación del alcohol secundario de **54** con ácido *o*-iodoxibenzoico en *N,N*-dimetilformamida para obtener la cetona α,β -insaturada **56** con un 64% de rendimiento (Figura 126).⁷⁵

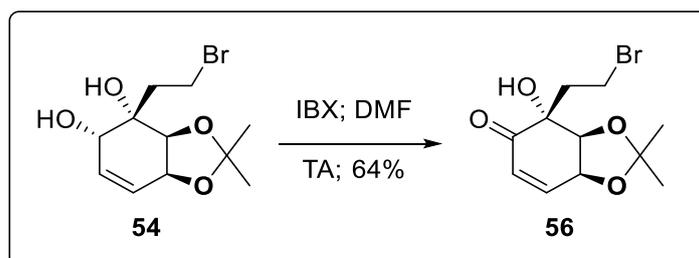


Figura 126: Oxidación del alcohol secundario de **54**

El producto **56** se confirma observando el desplazamiento de la señal correspondiente al protón en posición beta a la cetona, que pasa de 5.60 ppm en el diol a 6.83 ppm en la cetona. También observamos dos señales de bases de alcoholes (Figura 127). Por último, en el espectro de carbono 13 se observa una señal en 198.1 ppm correspondiente al carbonilo generado.

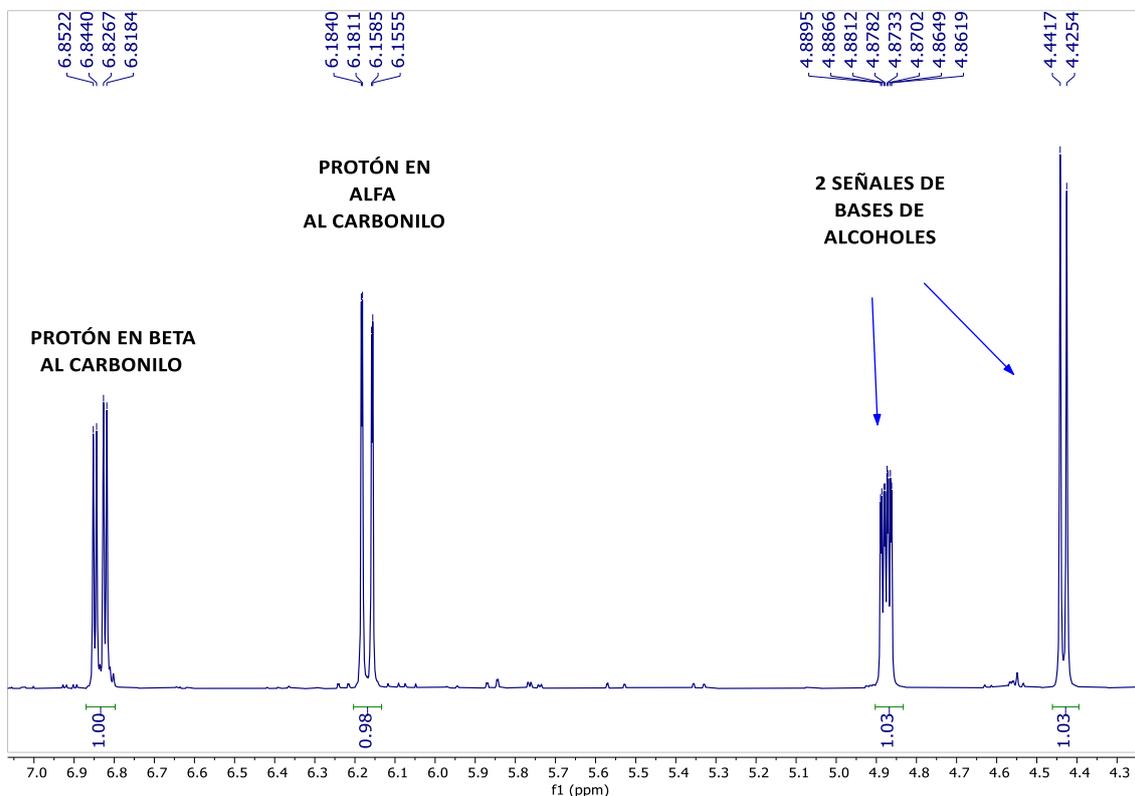


Figura 127: Región del espectro ¹H-RMN del compuesto **56**

Introducción de cadena lateral sobre doble enlace conjugado

Antes de introducir la cadena lateral debemos añadir en posición alfa un grupo fenil selenuro que actuará como auxiliar sintético para regenerar el doble enlace en pasos posteriores.⁸¹ Esta reacción se da mediante un mecanismo tipo Baylis-Hillman^{82,83} y precisa de una base nucleofílica para poder realizar la adición en posición β al carbonilo la cual se elimina luego del ataque nucleofilo del enolato sobre el cloruro de fenilselenio como se observa en la Figura 128.^{84,85}

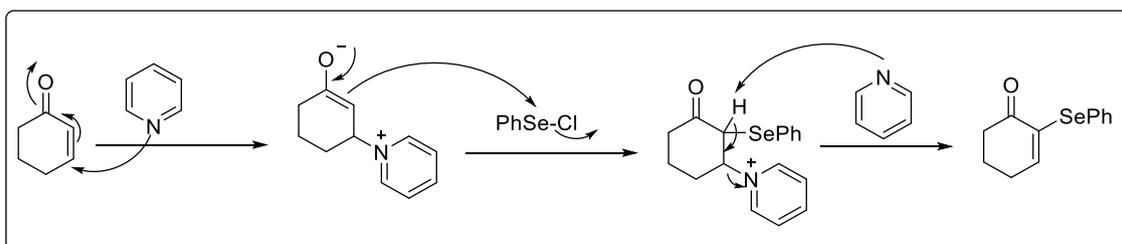


Figura 128: Mecanismo de adición de fenil selenuro en alfa

Ensayamos diversas condiciones para la introducción del fenilselenuro en posición α al carbonilo y obtuvimos el producto de interés **57**, así como dos productos secundarios (Figura 129).

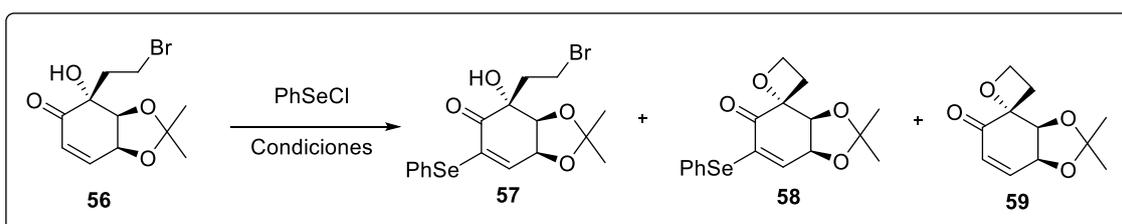


Figura 129: Introducción del fenilselenuro

Para optimizar esta reacción se usaron dos bases diferentes en distintas concentraciones y se varió tanto el disolvente como la temperatura. Los resultados se muestran en la Tabla 25.

Entrada	Base (eq.)	Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)	R 57 (%)	R 58 (%)	R 59 (%)
1	Py (2.5)	CH ₂ Cl ₂	TA	17	52	4	-
2	Py (2.0)	CH ₂ Cl ₂	TA	24	47	21	-
3	Py (1.5)	CH ₂ Cl ₂	TA	24	7	-	-
4	Py (1.5)	THF	RT hasta reflujo	24 (TA)	2	-	-
				24 (Δ)			
5	Et ₃ N (1.5)	CH ₂ Cl ₂	TA	48	-	-	12

Tabla 25: Obtención de **57**

Usando piridina en diclorometano (Entrada 1) logramos el producto de interés con un 52% de rendimiento, aunque observamos la aparición de un producto secundario dado por el ataque nucleofílico del alcohol sobre el bromo de la cadena lateral para formar el espirocompuesto **58** (Figura 130).

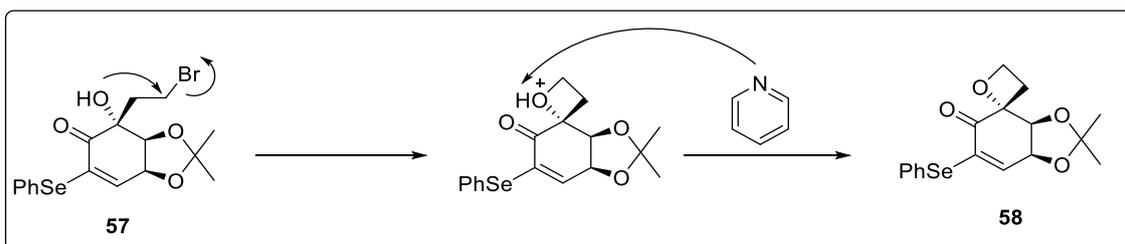


Figura 130: Obtención del espirocompuesto 58

La identificación de las moléculas se confirmó por la presencia de señales correspondientes a los fenilos incorporados y la ausencia de la señal correspondiente a la olefina en los espectros ^1H RMN. Para diferenciar ambas moléculas se compararon los espectros de resonancia magnética nuclear de ambos productos evidenciando un corrimiento en el desplazamiento de las señales diastereotópicas de la cadena lateral de 3.31 ppm a 4.03 ppm para el espiro (Figura 131).

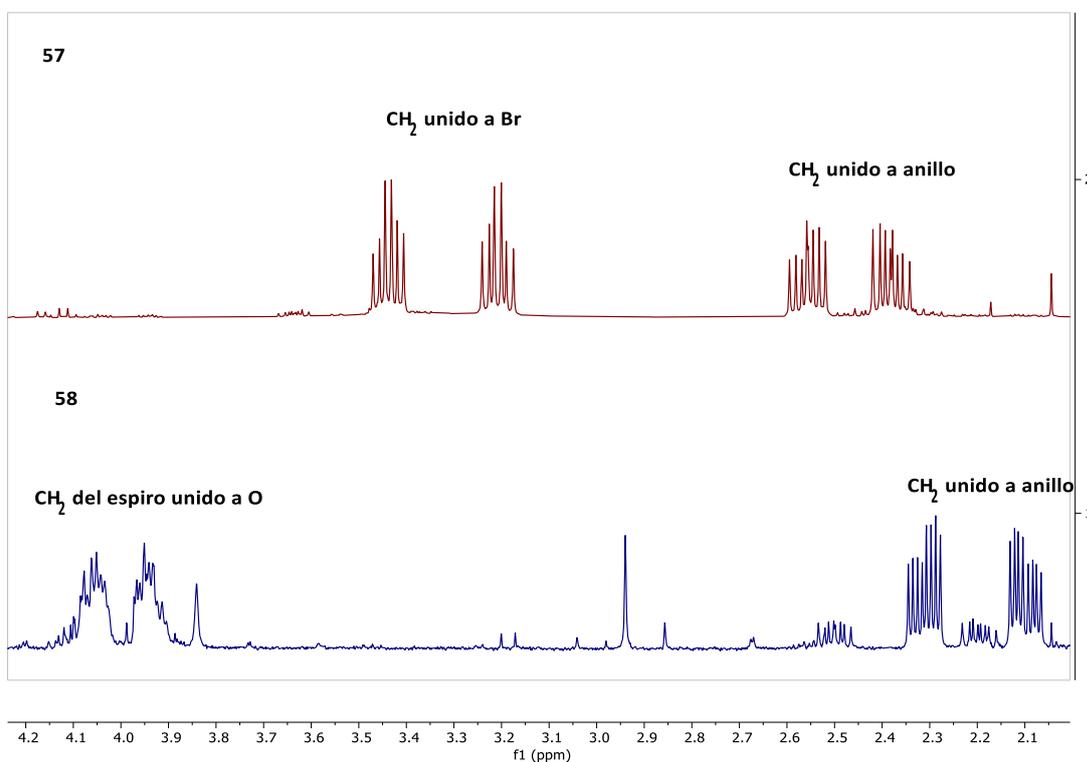


Figura 131: Ampliación de señales de cadena lateral de 57 y espiro de 58

Además, pudimos obtener un cristal del producto **58** el cual se descompuso mientras se realizaba una medida de difracción de rayos X. Sin embargo, mediante un análisis de barrido rápido pudo comprobarse la presencia del espiro.

Decidimos entonces disminuir la cantidad de base en 0.5 equivalentes para evitar la formación de este compuesto. En este caso, a pesar de obtener un rendimiento similar de **57**, aumentó el tiempo de reacción y el rendimiento de **58** también (Entrada 2). A pesar de estos resultados contradictorios, decidimos disminuir nuevamente los equivalentes de base agregada (Entrada 3). Si bien en estas condiciones logramos que no se formase **58**, solo obtuvimos el producto **57** con un 7% de rendimiento. Ensayamos la reacción con un disolvente diferente como tetrahidrofurano, pero en estas condiciones obtuvimos el producto de interés a nivel de trazas a pesar de llevar la reacción a temperatura de reflujo (Entrada 4). El cambio de base por trietilamina no produjo la adición del fenilselenuro, sino que solamente obtuvimos el producto del ataque del alcohol sobre el bromo de la cadena lateral de **59** (Entrada 5). Esto probablemente se debe a la pobre nucleofilia de la trietilamina para realizar la adición de Michael que debe ocurrir en el primer paso de la reacción como se mostró en la Figura 128. Por lo tanto, nos quedamos con las condiciones de la Entrada 1 para la obtención de **57**.

Continuamos con nuestra ruta introduciendo la cadena lateral mediante una reacción de adición 1,4 de un reactivo de Grignard sobre **57**.^{86,87} Una vez introducida la cadena lateral, se regenerará el doble enlace mediante la eliminación del fenilselenuro como fenilselenóxido.⁸⁸

Para lograr la adición 1,4 en lugar de la adición 1,2 debemos añadir una sal de cobre que mejora las condiciones de adición conjugada (Figura 132).

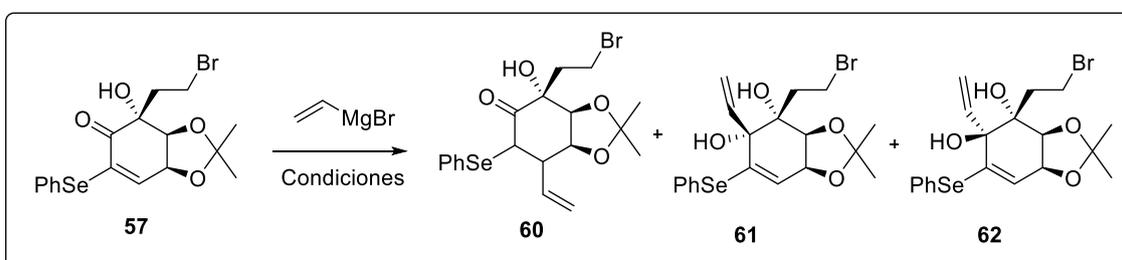


Figura 132: Reacción de Grignard sobre **57**

Entrada	Disolvente	Catalizador (eq)	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	R 60 (%)	R 61 (%)	R 62 (%)
1	Et ₂ O	CuI (0.15)	-78	26	-	-	-
2	THF	CuI (0.15)	0 a TA	36	-	-	-
3	THF	CuI (0.15)	-70	3	2	12	18
4	THF	CuI (0.3)	-70	3	-	8	11
5	THF	CuBr·DMS (0.15) HMPA (1ml/mmol) TMSCl (5)	-78 a -20	6	-	-	-
6	THF	CuBr·DMS (0.15)	-78	5	-	-	-

Tabla 26: Condiciones para Reacción de Grignard sobre **57**

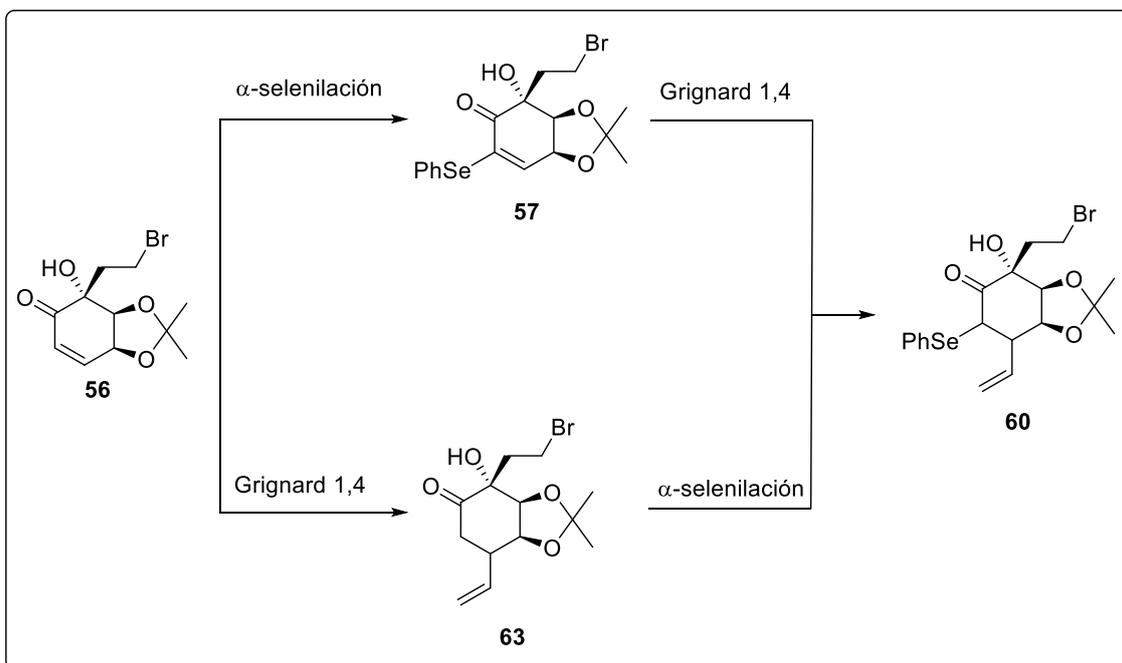
Observando los resultados obtenidos en la Tabla 26 notamos que utilizando éter etílico a -78 °C se descompuso la mezcla de reacción y de manera similar ocurrió con tetrahidrofurano a 0 °C (Entradas 1 y 2). Al usar tetrahidrofurano a -78 °C obtuvimos trazas del compuesto de interés **60**, pero se formó un 30% de los productos de adición-1,2 **61** y **62**, teniendo en cuenta que esta adición se puede dar por encima o por debajo del plano de la cetona (Entrada 3). Aumentando al doble el catalizador de cobre, estos productos bajaron su rendimiento a 19% pero no obtuvimos el producto deseado **60** (Entrada 4). Cambiamos el catalizador por el complejo de bromuro de cobre dimetil sulfuro,^{89,90} y lo usamos sólo o con clorotrimetilsilano (TMSCl) y hexametilfosforamida (HMPA). En ambos casos se descompuso la mezcla de reacción (Entradas 5 y 6).

Los productos **61** y **62** se confirmaron mediante espectroscopía ¹H RMN observando la presencia de las señales correspondientes al alqueno terminal. También se observó que se mantiene la señal de la olefina cíclica, aunque con un desplazamiento químico menor debido a la ausencia de la cetona.

La molécula **60** también se confirmó mediante ^1H RMN por las señales del alqueno terminal, así como la ausencia de la señal de la olefina cíclica.

Ensayamos la posibilidad de incorporar isopropenilo en lugar de vinilo, utilizando yoduro de cobre como catalizador en THF. El uso de este reactivo de Grignard alternativo no generó el compuesto buscado y se descompuso la mezcla de reacción.

Planteamos entonces la posibilidad de introducir el fenil selenuro sobre el carbono alfa a la cetona en un paso de reacción posterior a la introducción de la cadena lateral mediante la reacción de adición conjugada del reactivo de Grignard a diferencia del mecanismo que se muestra en la Figura 128, esta α -selenilación se produce mediante el ataque del enolato directamente sobre el cloruro de fenilselenilo. Ensayamos entonces la adición conjugada del reactivo de Grignard sobre **56**, para luego realizar una α -selenilación y obtener el producto **60**, pero invirtiendo el orden de reacciones como se muestra en la Figura 133.



*Figura 133: Modificación de estrategia de obtención de **60***

Ensayamos la introducción de la cadena lateral sobre el compuesto **56** usando bromuro de vinilmagnesio en diversas condiciones de reacción y obtuvimos el producto buscado **63** como se muestra en la Figura 134.

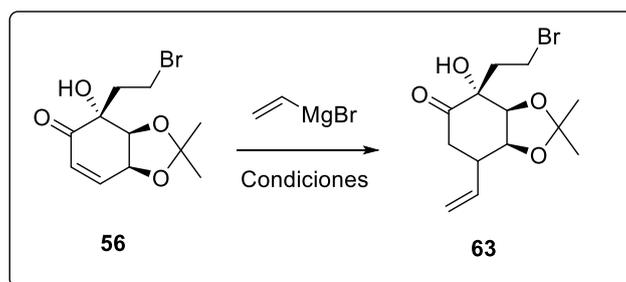


Figura 134: Reacción de adición conjugada de reactivo de Grignard sobre **56**

Entrada	Disolvente	Catalizador (eq)	Grignard (eq)	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	R 63 (%)
1	THF	CuI (0.15)	3	0	24	4
2	THF	CuBr·DMS (0.15)	3	-78 a TA	5	-
3	Et ₂ O	CuI (0.15)	10	0 a TA	1	-
4	Et ₂ O	CuI (0.15)	8	0	25	-

Tabla 27: Condiciones para adición conjugada sobre **56**

En la Tabla 27 se muestran los resultados obtenidos. Utilizamos bromuro de vinil magnesio en tetrahidrofurano, y tanto yoduro de cobre (I) como el complejo bromuro de cobre (I) dimetilsulfuro (Entradas 1 y 2). Solamente con yoduro de cobre obtuvimos nuestro producto de interés **63** con un 4% de rendimiento. El disolvente fue cambiado por éter etílico usando yoduro de cobre (I) tanto a 0 °C como llevándolo de 0 °C a temperatura ambiente (Entradas 3 y 4). En ambos casos se descompuso la mezcla de reacción.

El producto **63** se corroboró mediante espectroscopía ¹H RMN debido a la aparición de las señales correspondientes al alqueno terminal, así como la desaparición de las señales correspondientes a la olefina cíclica.

Para evaluar si las dificultades encontradas se deben a la cadena vinílica, ensayamos la posibilidad de utilizar otro reactivo de Grignard. Probamos el comportamiento de esta reacción usando bromuro de fenil magnesio con yoduro de cobre (I) en tetrahidrofurano y en este caso obtuvimos los productos de adición 1,4 (**64** y **65**) con un 50% de rendimiento y la adición 1,2 se produjo con un 18% de rendimiento para obtener **66** (Figura 135).

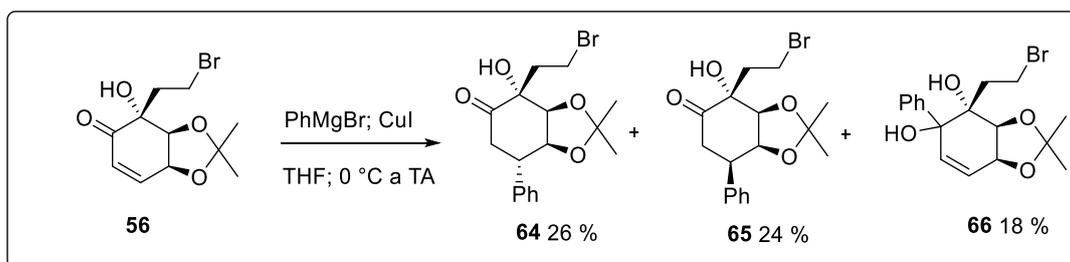


Figura 135: Adición 1,4 de fenilo sobre **56**

Además, se pudo comprobar mediante experimentos de NOESY la estereoquímica del carbono unido al fenilo donde no se encontró preferencia por ninguna posición. Esto se verifica observando el NOESY sobre la señal de la base del acetónido más próxima al fenilo. Se comprueba un NOE sobre la señal de la otra base del acetónido pero no sobre la base del fenilo para el compuesto **65** (Figura 136).

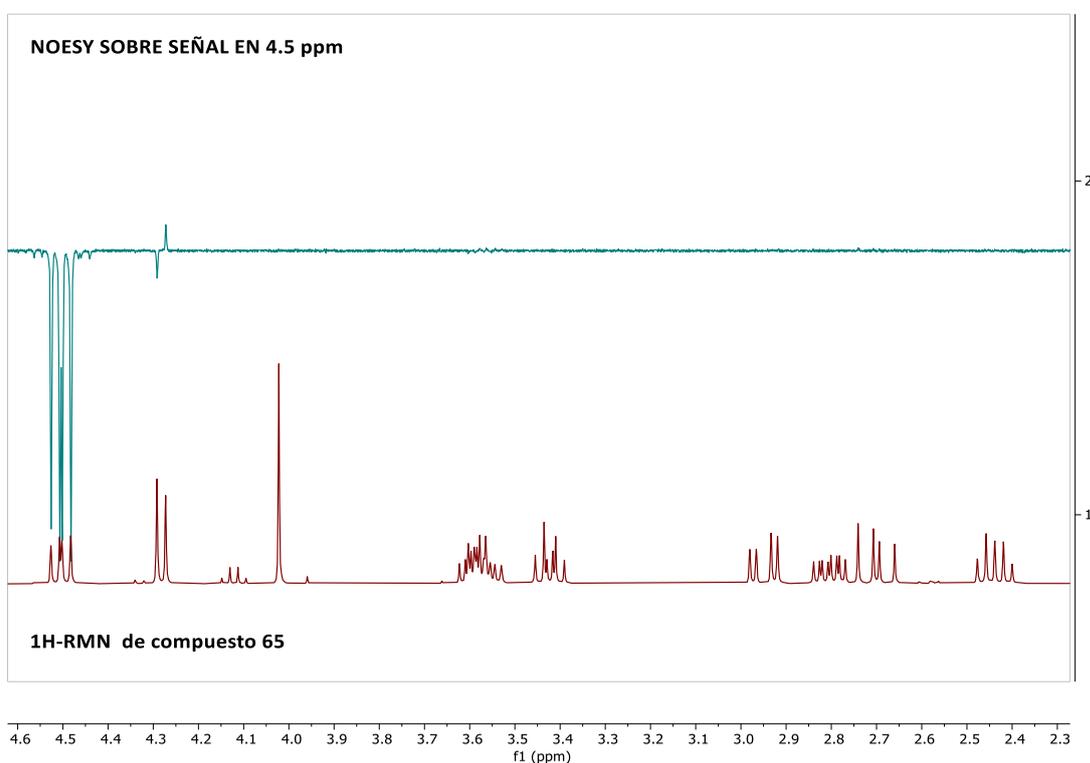
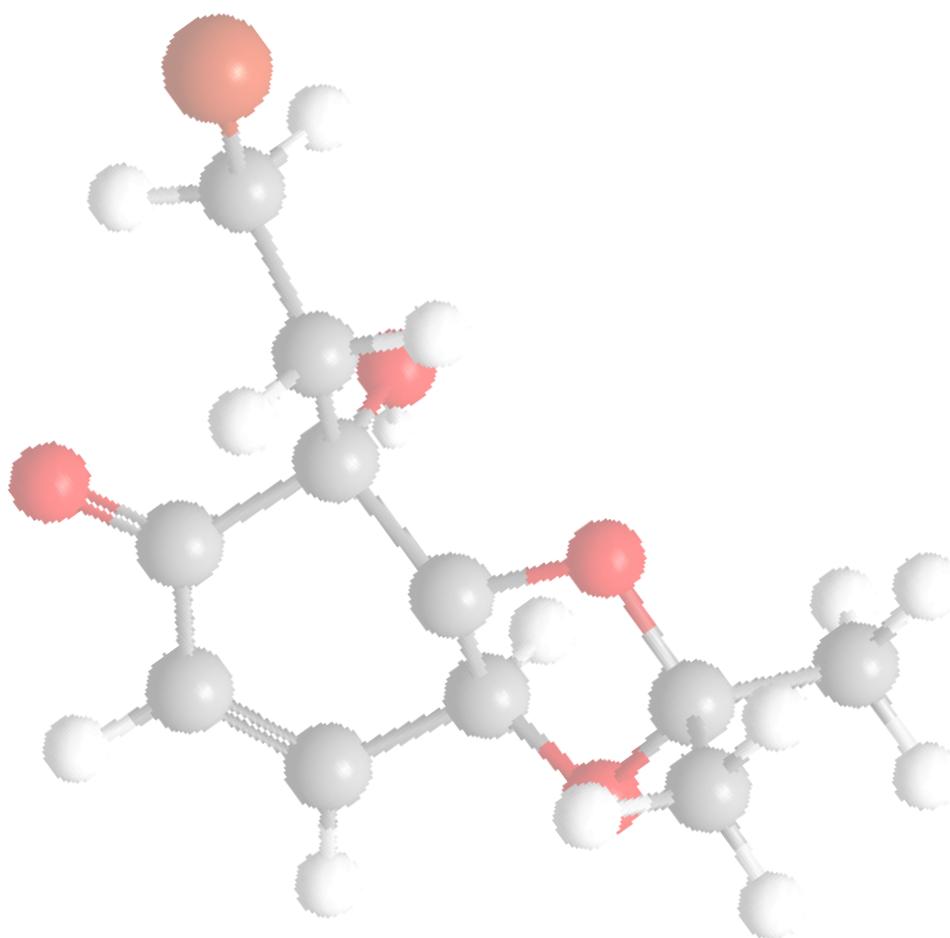


Figura 136: NOESY sobre base del acetónido de compuesto **65** y comparación con espectro 1H-RMN

La adición correcta del bromuro de fenilmagnesio puede indicar que el bromuro de vinilmagnesio utilizado para las adiciones no estuviese en óptimas condiciones o también que no es un buen sustrato para esta molécula en particular.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

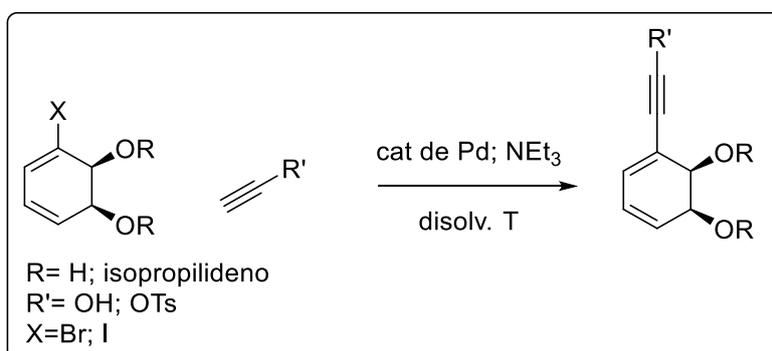


CONCLUSIONES

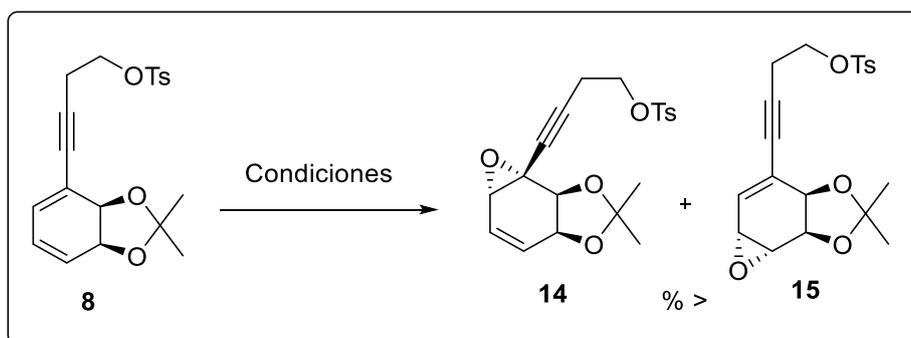
A lo largo del trabajo de tesis se consiguieron los siguientes resultados.

Síntesis de especiosinas

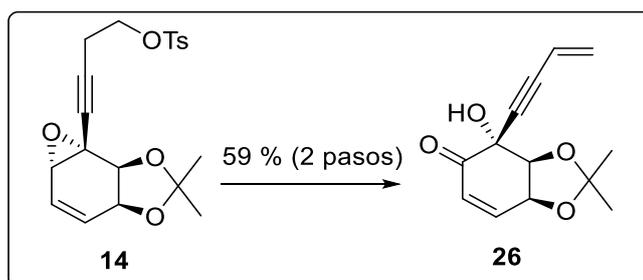
- Se logró introducir la cadena lateral alquínica sobre los halodioses de origen microbiano mediante una reacción de Sonogashira.
- Se optimizó un método que permite usar distintas cadenas alquínicas y distintos sustratos halogenados.



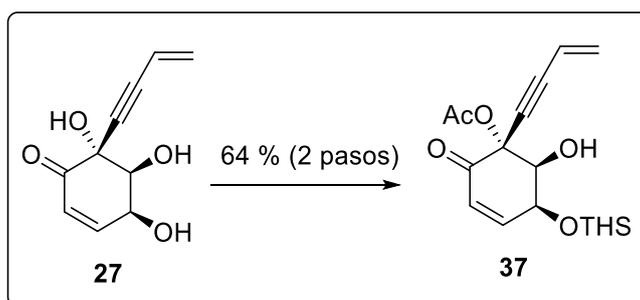
- Se concluyó que la presencia de los alcoholes libres no es conveniente para esta reacción debido a la inestabilidad del producto formado, y que es clave la utilización de medios concentrados para la obtención de los productos de interés.
- Se estudió la dihidroxilación del sistema dieno de **8** con tetróxido de osmio y tetróxido de rutenio
- Se ensayó la influencia de la temperatura, el disolvente, el agente epoxidante utilizado y su tiempo de adición, el método de calentamiento, así como la utilización de distintos dioles alquínicos, para la epoxidación del doble enlace más sustituido de **8**.



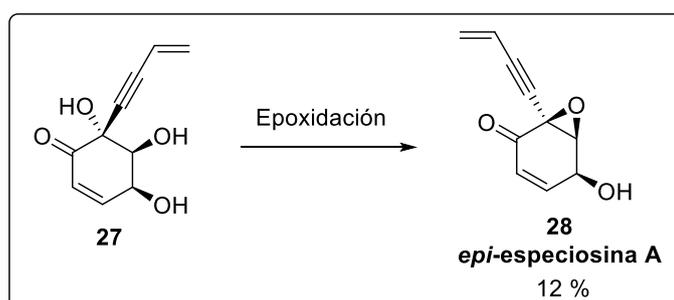
- Se realizaron cálculos teóricos que sugieren que para el sustrato **8** la epoxidación del doble enlace más sustituido sería la menos favorecida.
- Dichos cálculos demostraron que la formación de ambos productos de epoxidación se podría dar por dos estados de transición distintos: sincrónico para la epoxidación sobre el doble enlace más sustituido y asincrónico para la epoxidación sobre el doble enlace menos sustituido. La menor energía de activación necesaria para el estado de transición asincrónico puede explicar la mayor preferencia por el doble enlace menos sustituido en la mayoría de las condiciones ensayadas experimentalmente.
- A pesar de ser menos favorecida, la epoxidación del doble enlace más sustituido, se logró obtener un método de epoxidación regioselectivo de **8** para la ruta sintética propuesta.
- Luego de lograr la epoxidación requerida también se consiguió funcionalizar el epóxido de la molécula **14**.



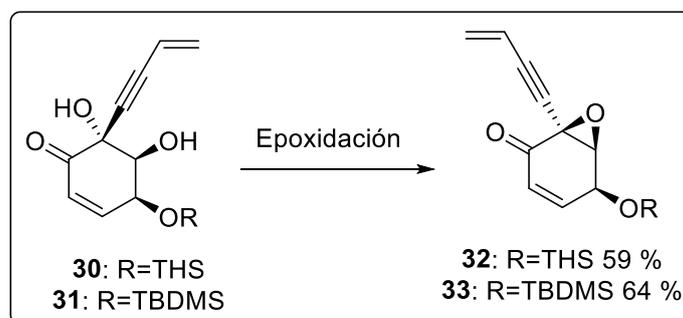
- Se obtuvo un excelente rendimiento para la oxidación del alcohol secundario para obtener la cetona α,β -insaturada y para la desprotección del diol y así generamos la molécula **27**.
- Se lograron obtener dos monocristales de las moléculas **26** y **25** y determinar su estructura mediante difracción de rayos X. El caso de **26** es especialmente relevante debido a que permite confirmar la estereoquímica de la molécula.
- Se logró proteger selectivamente los alcoholes alílico y terciario la molécula **27**.



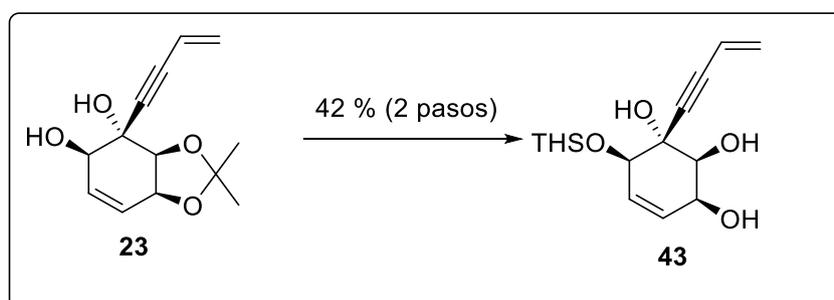
- Se logró la obtención de la *epi*-especiosina A (**28**), partiendo de **27** con 12% de rendimiento



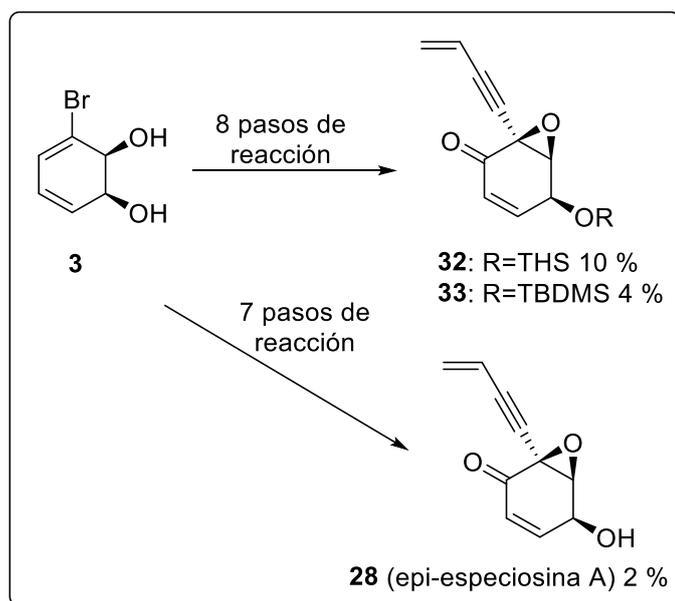
- Se obtuvo un diastereómero protegido de la especiosina A (*epi*-especiosina A) con la configuración absoluta de los carbonos del epóxido invertida, moléculas **32** y **33**.



- Se calculó la nucleofilia de los alcoholes de las moléculas **27**, **30** y **37**. Estas estimaciones concordaron con los resultados experimentales en donde el alcohol terciario es más reactivo que el alcohol secundario. Además, estos cálculos para la molécula **37** concuerdan con la poca reactividad del alcohol secundario.
- Dentro de la estrategia alternativa de formación del epóxido previo a la generación de la cetona, se pudo obtener el tetraol **43** con un alcohol alílico protegido.



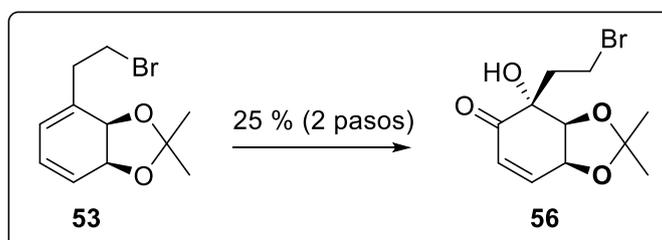
- Se logró una estrategia sintética enantioselectiva para la obtención de especiosinas partiendo de dioles de origen microbiano. Ésta es la primera síntesis enantiomérica para esta familia de moléculas.



- La consecución de los epoxiquinoides **28**, **32** y **33** expanden el alcance del uso de los halo-ciclohexadienodiolos de origen microbiano para la síntesis de productos naturales y análogos.

Síntesis de yanutonas

- Se realizó una aproximación a la síntesis enantioselectiva del núcleo central de yanutonas.
- Se pudo funcionalizar el doble enlace más sustituido de la molécula **53**.

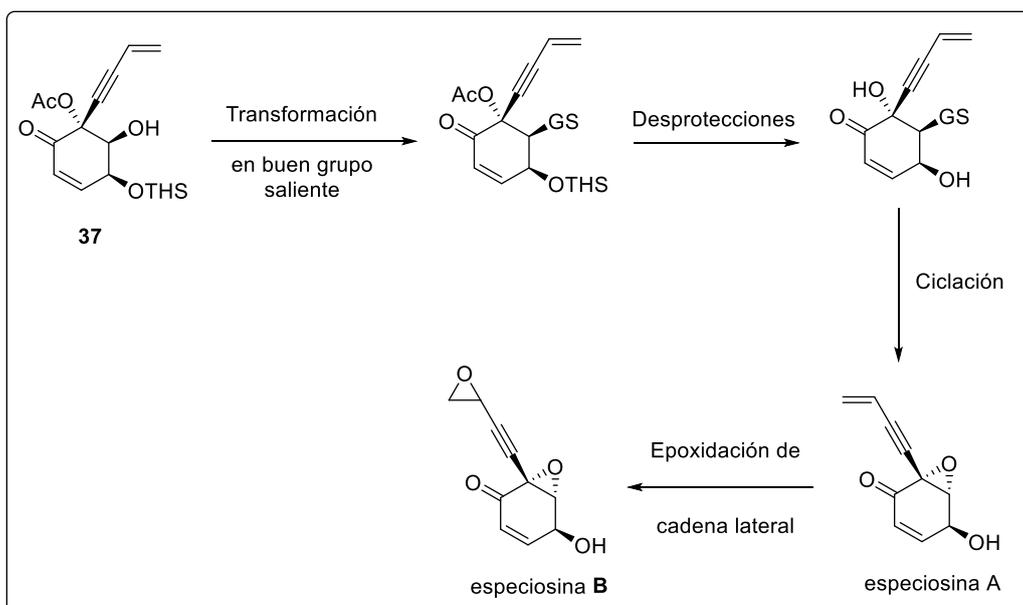


- Se logró introducir el fenil selenuro sobre el doble enlace de la molécula **56**.

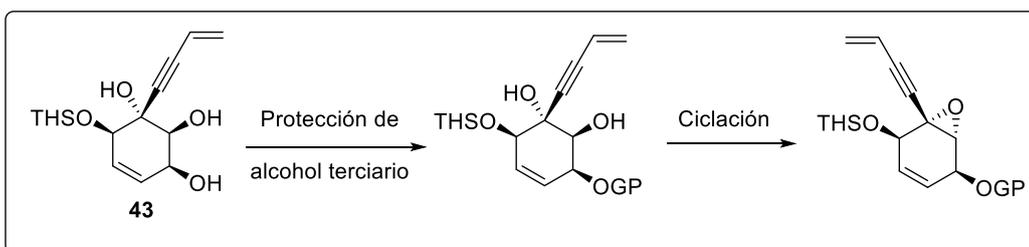
- A pesar de intentar diversas condiciones no se consiguió la adición conjugada del reactivo de Grignard con rendimientos adecuados sobre las moléculas **56** y **57**.

TRABAJO FUTURO

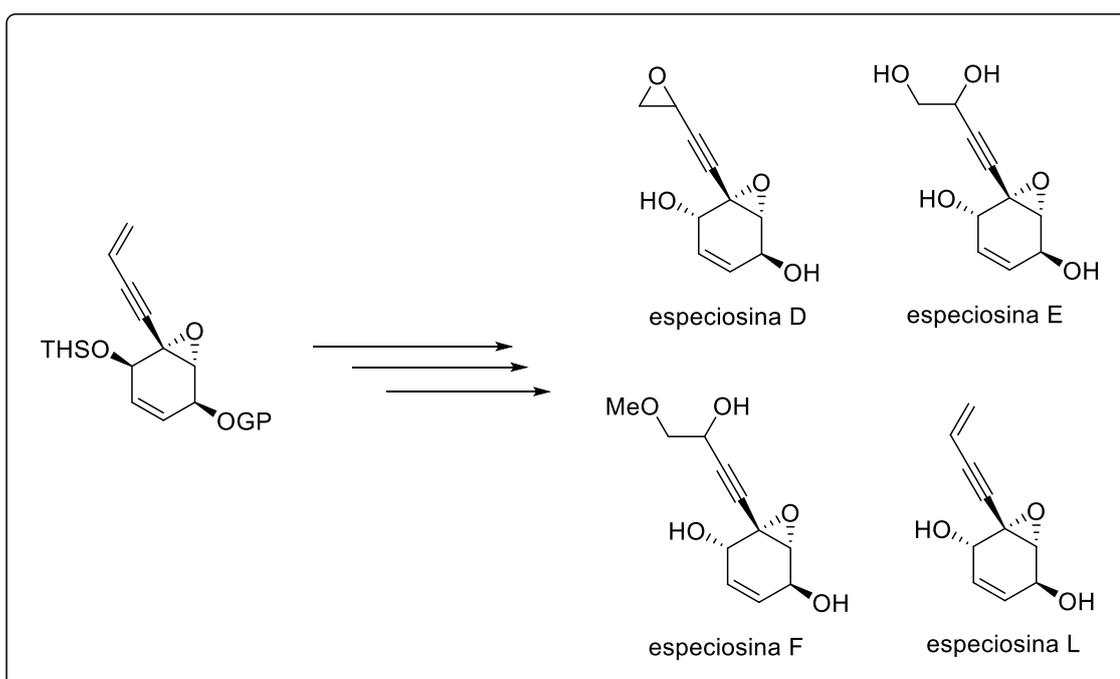
- Para la obtención de la especiosina A resta transformar el alcohol secundario de **37** en un buen grupo saliente y realizar la posterior epoxidación. A partir de dicha molécula se podrán obtener otros análogos, así como otras especiosinas naturales como la B.



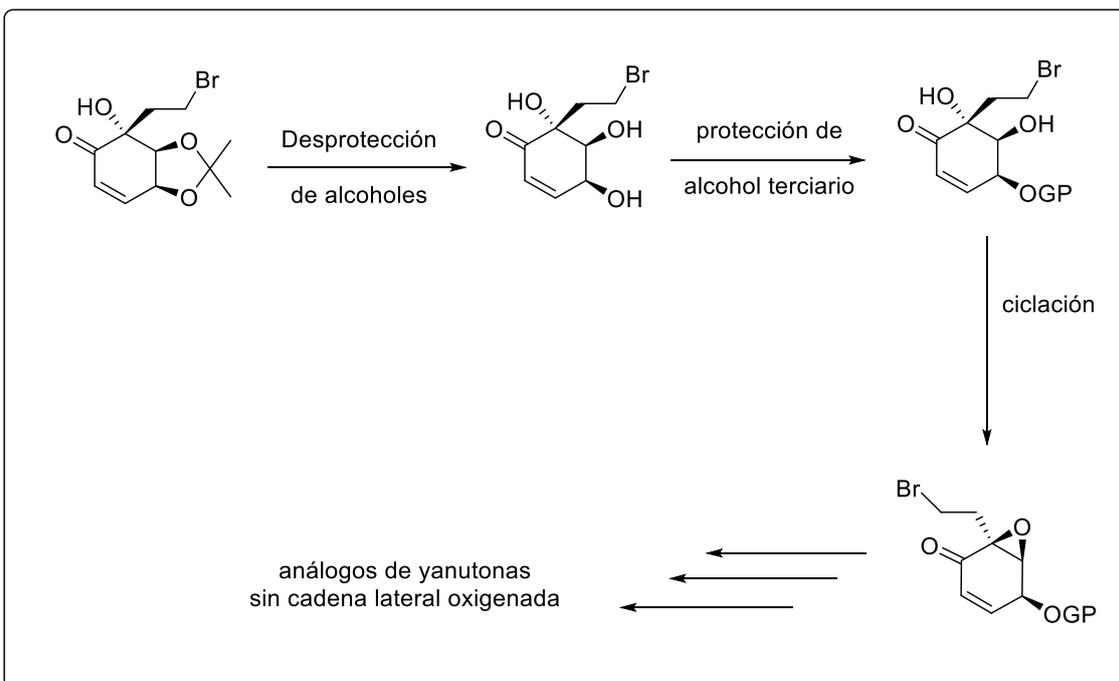
- Para evaluar correctamente si la presencia de la cetona es un factor de la reactividad de los alcoholes secundario y terciario de **43**, se debe en primer lugar proteger el otro alcohol alílico selectivamente. Una vez logrado esto, se intentará la formación del epóxido en condiciones análogas a las utilizadas para las moléculas **32** y **33**



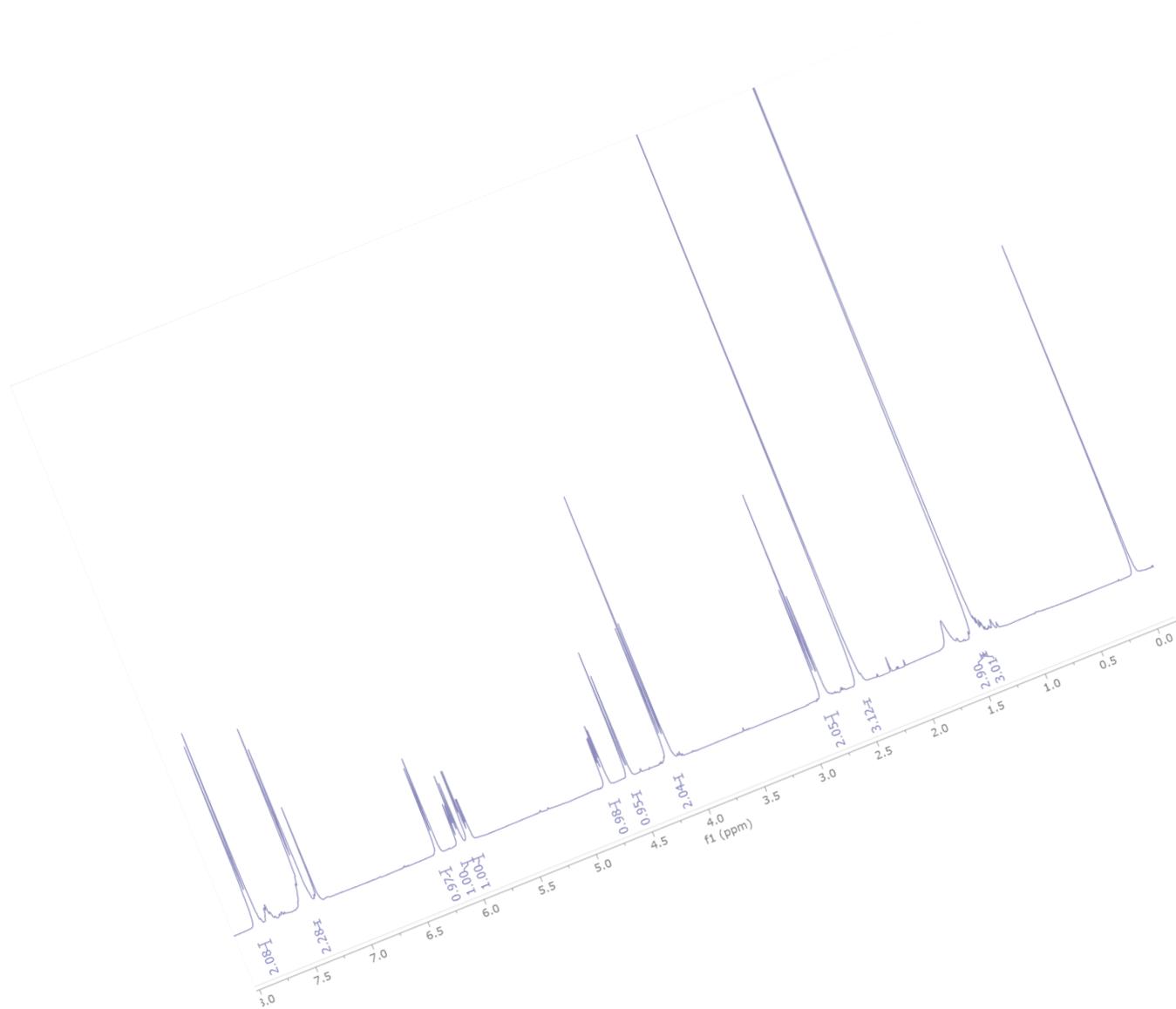
- La obtención de un epóxido con la configuración adecuada a partir de **43** puede ser de utilidad para la obtención de diferentes especiosinas naturales como las D, E, F y L, así como posibles análogos de las mismas.



- Para continuar con la síntesis del núcleo central de yanutonas se debe encontrar una estrategia alternativa de inclusión de la cadena lateral, o de lo contrario, generar el epóxido previamente a la misma. También se puede utilizar la molécula **56** para, una vez generado el epóxido, producir análogos del núcleo central de yanutonas que no presenten la cadena lateral oxigenada.



ANEXOS: EXPERIMENTAL



GENERALIDADES

Los reactivos utilizados son de origen comercial (Aldrich, Sigma, Fluka) a excepción de los ciclohexadienodiolos quirales, que son obtenidos en el Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones por biotransformación de arenos, de acuerdo al procedimiento publicado para la utilización de *Escherichia coli* JM109 (pDTG601).⁷

Los disolventes se purificaron y/o secaron por métodos convencionales previo a su utilización.⁹¹ Todas las reacciones en condiciones anhidras se llevaron a cabo en atmósfera de argón o nitrógeno utilizando las técnicas estándar de eliminación de aire y humedad.

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

La purificación de los productos se realiza por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria Sílica gel para cromatografía flash (Merck, grado 60, 230-400 mesh; Fluka, grado 60, 220-240 mesh).

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H (400 MHz), ¹³C (101 MHz), ¹H (500 MHz), ¹³C (125 MHz), bidimensionales y otros se realizaron en equipos Bruker DPX-400, Bruker Avance NEO 400, Bruker Avance III 400 y Bruker Avance III 500. Los disolventes utilizados fueron CDCl₃, (CD₃)₂SO y (CD₃)₂CO. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz). En los espectros realizados utilizando CDCl₃ como disolvente, los desplazamientos químicos de ¹H están referenciados en base al tetrametilsilano (TMS, 0.00 ppm) y los de ¹³C son referidos a la señal central del triplete correspondiente a CDCl₃ (77.2 ppm). En los espectros realizados utilizando (CD₃)₂SO como disolvente, los desplazamientos químicos de ¹H están referenciados en base a la señal central del quinteto correspondiente al (CD₃)₂SO (2.50 ppm). En los espectros realizados utilizando (CD₃)₂CO como disolvente, los desplazamientos químicos de ¹H están referenciados en base a la señal central del

quinteto correspondiente al $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (2.05 ppm) y los de ^{13}C son referidos a la señal central del heptuplete correspondiente a $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (29.8 ppm). Las asignaciones de las señales de ^1H y ^{13}C se realizaron en base a los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).

Los espectros de infrarojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1310 y Shimadzu FT-IR 8101A.

Los espectros de masa (EIMS) en un espectrómetro Shimadzu GC-MS QP 1100 EX.

Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) se realizaron en un equipo Bruker Daltonics spectrometer TOFQ.

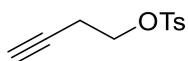
Las medidas de rotación óptica se realizaron en un polarímetro automático Zuzi modelo 412 en celdas de 5mL o en un polarímetro Kruss Optronic GmbH P8000 en celdas de 0.5 mL.

Las reacciones con irradiación por microondas fueron realizadas en un reactor de microondas CEM MARS 6.

Las medidas de difracción de rayos X se realizaron en un difractómetro Bruker D8 Venture equipado con lámpara de cobre y molibdeno.

TÉCNICAS Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS

- Síntesis de *O*-tosil-3-butin-1-ol (**2**):



Se disuelve *p*-TsCl (1.07 g, 5.60 mmol) en piridina (0.53 mL) a 0°C. Se agrega en 2 porciones 3-butin-1-ol (350 mg, 5.00 mmol). Se deja llegar a temperatura ambiente monitoreando por TLC y una vez consumido el 3-butin-1-ol se vuelca la mezcla de reacción sobre 10 mL de HCl 5%. Se extrae con 3 porciones de 5 mL de Et₂O. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ anhidro y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos-AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener 1.04 g de **2** como un aceite incoloro con 93% de rendimiento.

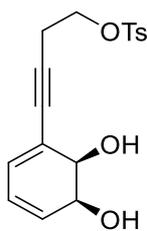
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.55 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 132.8, 130.0, 128.0, 78.5, 70.9, 67.5, 21.7, 19.5.⁵⁴

- Procedimiento general de protección de dioles para la obtención de las moléculas **5**, **6** y **53**:

Se disuelven 1.00 mmol de diol en 2 mL de acetona, se agrega DMP (9 mL; 3 mmol) y por último un cristal de *p*-TsOH. Se agita a temperatura ambiente y se monitorea por TLC hasta desaparición del diol. Se agrega una punta de espátula de NaHCO₃ y se destila el disolvente sin llegar a sequedad. Se retoma el residuo en 10 mL de Et₂O y se lava con dos porciones de 5 mL de NaHCO₃ (sat) y una porción de 5 mL de NaCl (sat). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante una columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener el acetonido como un aceite incoloro.

- Síntesis de (1*S*,2*R*)-1,2-dihidroxi-3-[(*O*-tosil)-4-hidroxi-1-butilil]-3,5-ciclohexadieno (**7**):



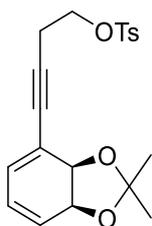
Sobre una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (108 mg; 0.09 mmol) y CuI (23 mg; 0.12 mmol) en atmósfera inerte, se agrega **3** (300 mg; 1.57 mmol) disuelto en benceno seco (2.0 mL) y luego se agrega NEt₃ (335 μL; 2.40 mmol). Por último, se agrega muy lentamente **2** (373 mg; 1.67 mmol) disuelto en benceno seco (0.5 mL) y se agita a temperatura ambiente. Se monitorea por TLC y una vez consumido **6**, se destila el benceno a presión reducida y el residuo se retoma en 20 mL de AcOEt. Posteriormente, la fase orgánica se lava con tres porciones 10 mL de NH₄Cl (sat), dos porciones de 10 mL de NaHCO₃ (sat) y 10 mL de NaCl (sat), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se destila a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (1 : 1) como fase móvil para obtener 423 mg de **8** como un aceite amarillo con 80% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ (ppm) 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.89 (ddd, *J* = 9.7, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 5.86 – 5.81 (m, 1H), 4.13 (dt, *J* = 5.2, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

HRMS C₁₇H₁₈O₅S+Na calc: 357.0767; exp: 357.0780.

[α]_{589 nm}^{25.5} = 28.8° (0.445 g / 100 mL, MeCN).

- Síntesis de (1*S*,2*R*)-1,2-isopropilidendioxo-3-[(*O*-tosil)-4-hidroxi-1-butinil]-3,5-ciclohexadieno (**8**):



Sobre una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (885 mg; 0.76 mmol) y CuI (185 mg; 0.97 mmol) en atmósfera inerte, se agrega **5** (2.95 g; 12.76 mmol) disuelto en tolueno seco (17 mL) y luego se agrega NEt₃ (2.8 mL; 19.52 mmol). Por último, se agrega muy lentamente **2** (4.29 g; 19.14 mmol) disuelto en tolueno seco (5.7 mL) y se agita a temperatura

ambiente. Se monitorea por TLC y una vez consumido **5**, se destila el tolueno a presión reducida y el residuo se retoma en 20 mL de diclorometano. Posteriormente, la fase orgánica se lava con tres porciones 10 mL de NH₄Cl (sat), dos porciones de 10 mL de NaHCO₃ (sat) y 10 mL de NaCl (sat), se seca con Na₂SO₄ (anhidro) y se destila a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener 3.52 g de **8** como un aceite amarillo con 74% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.0, 132.9, 130.0, 129.5, 128.1, 126.3, 123.5, 119.7, 105.8, 88.0, 82.1, 72.5, 71.2, 67.7, 26.9, 25.1, 21.8, 20.8.

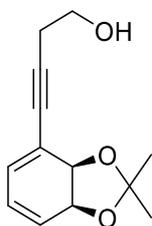
EIMS *m/z* : 144 (31); 116 (38); 115 (100); 43 (27).

HRMS C₂₀H₂₂O₅S+Na calc: 397.1080; exp: 397.1076.

IR (NaCl) *n* (cm⁻¹): 2220; 1120; 815.

$[\alpha]_{589}^{25.5} = 109.7^\circ$ (0.445 g / 100 mL, MeCN).

- Síntesis de (1*S*,2*R*)-3-(4-hidroxi-1-butilinil)-1,2-isopropilidendioxo-3,5-ciclohexadieno (**9**):



Ver procedimiento para **8**. Se parte de 823 mg (3.58 mmol) de **5** y 376 mg (5.37 mmol) de **1**. Se obtienen 126 mg de **9** como un aceite amarillo con 16% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.23 (dq, *J* = 5.9, 0.6 Hz, 1H), 6.03 (ddd, *J* = 9.7, 5.9, 0.9 Hz, 1H), 5.92 (ddd, *J* = 9.7, 3.8, 0.8 Hz, 1H), 4.70 (ddd, *J* = 8.4, 3.9, 0.9 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 128.6, 125.6, 123.9, 120.4, 105.9, 91.4, 81.9, 72.9, 71.1, 61.0, 26.9, 25.1, 24.3.

$[\alpha]_{589\text{nm}}^{25.5} = 55.7^\circ$ (0.035 g / 100 mL, MeCN).

- Producto 1,8-di-*O*-tosil-3,5-octadiino-1,8-diol (**10**):

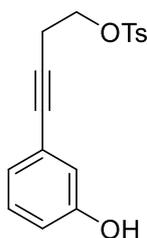
Se obtiene en idénticas condiciones de obtención del producto **7** salvo, $[\mathbf{3}] = 0.2$ mM.



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 4.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.46 (s, 6H).

Aceite incoloro.

- Producto 3-(*O*-tosil-4-hidroxi-1-butilil)-fenol (**11**):

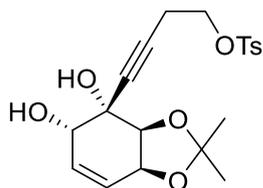


Se obtiene como producto de aromatización de **7** durante su purificación.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.92 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.83 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

Sólido blanco.

- Síntesis de (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*)-1,2-dihidroxi-2-[(*O*-tosil)-4-hidroxi-1-butilil]-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexeno (**12**):



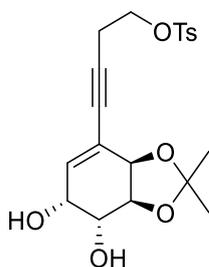
Se disuelve **8** (24 mg; 0.06 mmol) en 1 mL de acetonitrilo y se lleva a 0 °C. Se agrega una solución 0.1 M de RuCl_3 (38 μL) y NaIO_4 (17.7 mg; 0.08 mmol). Se agita a 0 °C y se monitorea mediante TLC hasta ver desaparición de **8**. Se agrega 5 mL de solución $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 20% y se extrae con 3 porciones de 5 mL de AcOEt. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 (anhidro) y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando SiO_2 como fase estacionaria y hexanos :

AcOEt (3 : 7) como fase móvil para obtener 2 mg de **12** como un sólido con 8% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 0H), 5.64 (ddd, *J* = 10.3, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 0H), 4.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 0H), 4.39 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 0H), 4.19 (td, *J* = 6.4, 1.1 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 1.40 (s, 2H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.3, 133.0, 130.1, 128.0, 128.0, 127.3, 110.3, 83.2, 81.1, 78.2, 72.3, 71.1, 69.5, 67.9, 27.9, 26.9, 21.8, 20.4, 0.1.

- Producto (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-1,2-dihidroxi-5-[(*O*-tosil)-4-hidroxi-1-butinil]-3,4-isopropilidenedioxociclo-5-hexeno (**13**):

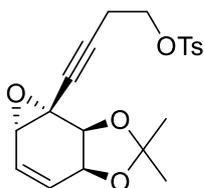


Se disuelve **8** (84 mg; 0.22 mmol) en 4 mL de acetona y 4 mL de agua. Se agrega NMO (39 mg; 0.33 mmol) y 1 gota de solución de tetróxido de osmio en *t*-butanol. Se agita a temperatura ambiente y se monitorea mediante TLC hasta ver desaparición de **8**. Se destila la acetona a presión reducida y se retoma el residuo en 10 mL de AcOEt. La fase orgánica se lava con 2 porciones de 5 mL de NaHSO₃(sat), dos porciones de 5 mL de Cu₂SO₄ (sat) y 5 mL de NaCl (sat). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ (anhidro) y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando SiO₂ como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (1 : 1) como fase móvil para obtener 32.8 mg de **13** como un aceite incoloro con 36% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.2, 135.5, 132.8, 130.1, 128.1, 122.0, 109.9, 84.8, 81.0, 75.5, 73.7, 70.1, 67.7, 65.9, 27.8, 26.0, 21.8, 20.5.

- Síntesis de (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*)-1,2-epoxi-3,4-isopropilidendioxo-2-[(*O*-tosil)-4-hidroxi-1-butinil]-5-ciclohexeno (**14**):



Se disuelve **8** (200 mg; 0.53 mmol) en cloroformo (3 mL) y se lleva a ebullición. Sobre esa solución se agrega en varias porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (189 mg; 1.20 mmol). La reacción se monitorea por TLC hasta la desaparición de **8** y posteriormente se diluye con diclorometano y se enfría. La fase orgánica se lava con tres porciones de NaHCO₃(sat) y una de NaCl(sat) y se seca con Na₂SO₄ anhidro. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla tolueno : AcOEt (95 : 5) como fase móvil para obtener 108 mg de **14** como un aceite incoloro con 52% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.98 (ddd, *J* = 10.1, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.48 (dt, *J* = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.1, 133.6, 132.9, 130.1, 128.1, 122.0, 111.0, 79.7, 79.1, 73.3, 72.1, 67.2, 54.4, 48.9, 28.1, 26.5, 21.8, 20.1.

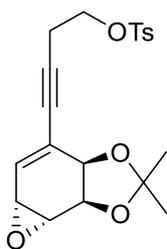
EIMS *m/z* : 341 (13); 327 (11); 281 (21); 207 (33); 168 (11); 157 (14); 141 (10); 135 (11); 129 (20); 128 (21); 115 (17); 100 (17); 94 (21); 91 (19); 85 (15); 77 (17); 73 (50); 65 (22); 59 (18); 55 (12); 44 (17); 43 (100); 41 (19).

HRMS C₂₀H₂₂O₆S+Na calc: 413.1035; exp: 413.1060

IR (NaCl): 2250; 1363; 1236; 1161; 1060 cm⁻¹

[α]_{589 nm}^{25.5} = -16.90° (0.25 g / 100 mL, MeOH).

- Producto (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2-epoxi-3,4-isopropilidendioxo -5-[(*O*-tosil)-4-hidroxi-1-butinil]-5-ciclohexeno (**15**):



Se disuelve **8** (200 mg; 0.53 mmol) en diclorometano (3 mL) y se lleva a 0 °C. Sobre esa solución se agrega en varias porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (189 mg; 1.20 mmol). La reacción se agita a 0 °C y se monitorea por TLC hasta la desaparición de **8** y posteriormente se diluye con diclorometano y se deja llegar a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con tres porciones de NaHCO₃(sat) y una de NaCl(sat) y se seca con Na₂SO₄ anhidro. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla tolueno : AcOEt (95 : 5) como fase móvil para obtener 91 mg de **15** como un aceite incoloro con 44% de rendimiento.

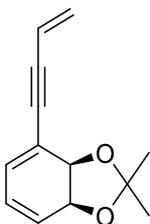
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 145.1, 132.9, 130.0, 129.6, 128.0, 126.3, 111.2, 87.1, 80.4, 72.2, 71.4, 67.5, 50.1, 47.0, 27.7, 26.1, 21.8, 20.5.

HRMS C₂₀H₂₂O₆S+Na calc: 413.1035; exp: 413.0772.

$[\alpha]_{589\text{nm}}^{25.5} = 48.12^\circ$ (0.32 g / 100 mL, MeOH).

- Síntesis de (1*S*,2*R*)-3-(3-buten-1-inil)-1,2-isopropilidenedioxo-3,5-ciclohexadieno (**16**):



Se disuelve **8** (71 mg; 0.19 mmol) en 7 mL de THF y se agregan 7 mL de NaOH 10%. Se agita a temperatura ambiente y se monitorea mediante TLC hasta ver desaparición de **8**. Se neutraliza la mezcla de reacción con HCl 5% y se extrae con 3 porciones de 10 mL

de AcOEt. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ (anhidro) y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando SiO₂ como fase estacionaria y Hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener 25 mg de **16** como un aceite incoloro con 66% de rendimiento.

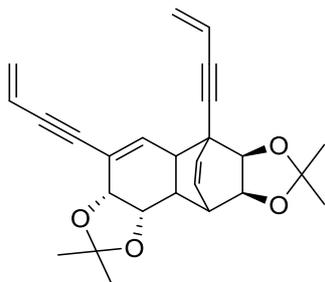
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.31 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.05 (ddd, *J* = 10.1, 6.1, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 17.8, 11.4 Hz, 1H), 5.94 (ddd, *J* = 9.9, 3.6, 0.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 17.6, 2.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 4.73 (ddd, *J* = 8.4, 3.8, 1.1 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 129.7, 127.3, 126.6, 123.8, 119.7, 117.4, 106.0, 92.4, 89.6, 72.6, 71.3, 26.9, 25.2.

EIMS *m/z* : 84 (15); 58 (30); 49 (24); 44 (45); 43 (100); 42 (15); 41 (10).

[α]_{589nm}^{25.5} = 170.4° (1.360 g / 100 mL, CH₂Cl₂).

- Producto (4*R*,5*S*,10*R*,11*S*)-3,10-di(3-buteni-1-yl)-4,5,10,11-diisopropilidendioxotriciclo[4.2.2.0]-2,8-diidodecano **17**

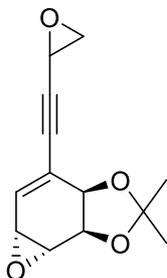


Se obtiene en idénticas condiciones del producto **16** salvo, KOH 10% con 20% de rendimiento de **17** (8 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.95 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.5, 11.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 17.6, 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 17.5, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 134.4, 127.9, 127.2, 126.8, 122.2, 117.5, 117.4, 109.6, 108.5, 90.9, 88.9, 88.3, 82.8, 82.0, 78.6, 77.7, 71.6, 44.9, 40.1, 39.8, 34.5, 28.1, 26.9, 25.6, 25.2.

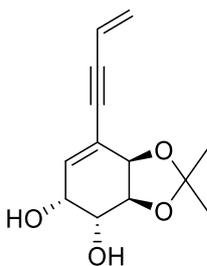
- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2-epoxi-5-[(3-4-epoxi-1-butinil)-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexeno (**18**):



Se disuelve **16** (19 mg; 0.09 mmol) en diclorometano (2 mL). Sobre esa solución se agrega ácido *meta*-cloroperbenzoico (33 mg; 0.19 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente y se monitorea por TLC hasta la desaparición de **16** y posteriormente se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lava con tres porciones de NaHCO₃(sat) y una de NaCl(sat) y se seca con Na₂SO₄ anhidro. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener 8 mg de **18** como un aceite incoloro con 35% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.52 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H).

- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-5-(but-3-en-1-inil)-1,2-dihidroxi-3,4-isopropilidenedioxociclo-5-hexeno (**19**):



Se disuelve **16** (47 mg; 0.23 mmol) en 1 mL de acetona y 1 mL de agua. Se agrega NMO (41 mg; 0.35 mmol) y una gota de solución de tetróxido de osmio en *t*-butanol. Se agita a temperatura ambiente y se monitorea mediante TLC hasta ver desaparición de **16**. Se destila la acetona a presión reducida y se retoma el residuo en 10 mL de AcOEt. La fase

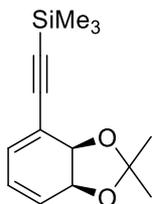
orgánica se lava con dos porciones de 5 mL de NaHSO₃(sat), dos porciones de 5 mL de Cu₂SO₄ (sat) y 5 mL de NaCl (sat). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ (anhidro) y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica utilizando SiO₂ como fase estacionaria y hexanos-AcOEt (1 : 1) como fase móvil para obtener 15 mg de **19** como un sólido blanco con 28% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 17.5, 11.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 17.6, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.44-4.37 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 135.2, 127.9, 122.6, 117.1, 110.1, 89.1, 88.0, 75.5, 73.7, 70.3, 66.1, 27.8, 26.1.

PF= Descomposición en 131 °C

- Síntesis de (1*S*,2*R*)-3-[(2-trimetilsilil)-etnil]-1,2-isopropilidendioxo-3,5-ciclohexadieno (**20**):

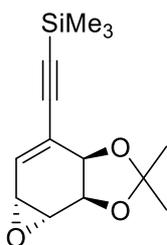


Ver procedimiento para **8**. Partiendo de 1.0 g (4.32 mmol) obtiene 708 mg de **20** como un aceite incoloro con 66% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.36 (dt, *J* = 5.8, 0.6 Hz, 1H), 6.02 (ddd, *J* = 9.8, 5.8, 1.0 Hz, 1H), 5.92 (ddd, *J* = 9.7, 3.6, 0.8 Hz, 1H), 4.71 (ddd, *J* = 8.2, 3.4, 1.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.21 (s, 9H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 130.8, 127.1, 123.5, 120.0, 106.1, 104.4, 99.0, 72.4, 71.5, 27.0, 25.4, 0.1.

- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2-epoxi-5-(2-trimetilsililetinil)-3,4-isopropilidendioxiciclo-5-hexeno (**22**):

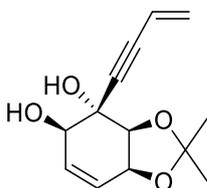


Ver procedimiento para **14**. Partiendo de 125 mg (0.50 mmol) de **20** se obtienen 81.2 mg de **22** como un aceite incoloro con 61% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.36 (dd, *J* = 3.8, 2.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.38 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 6H), 0.19 (s, 9H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 130.4, 126.9, 111.3, 102.5, 98.2, 72.2, 71.6, 50.3, 47.1, 27.8, 26.3, 0.0.

- Síntesis de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2-(but-3-en-1-inil)-1,2-dihidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexeno (**23**):



Se disuelve **14** (40 mg; 0.10 mmol) en tetrahydrofurano (4 mL) y se le agrega una solución de KOH 10% (4 mL). Esa mezcla se lleva a ebullición por tres horas y se agregan 4 mL de solución de KOH 10%. Se mantiene a ebullición tres horas más, se deja enfriar y luego se lleva a pH neutro con HCl 5%. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 4 porciones de 10 mL de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (1 : 1) como fase móvil para obtener 14.5 mg de **23** como un aceite incoloro con 60% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (dt, *J* = 10.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 5.87 (dt, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 17.6, 2.2 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 132.0, 128.4, 125.3, 116.5, 111.5, 87.8, 86.7, 79.9, 74.0, 72.7, 72.4, 26.8, 25.7.

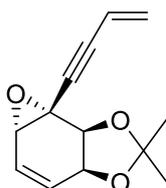
EIMS *m/z*: 151 (30); 127 (48); 99 (32); 81 (38); 79 (100); 43 (47);

HRMS: C₁₃H₁₆O₄+Na calc:259.0941; exp: 259.0943.

IR (NaCl) *n* (cm⁻¹): 3419; 2092; 1600.

$[\alpha]_{589nm}^{25.5} = 6.0^\circ$ (0,665 g / 100 mL, MeCN : AcOEt 4 : 1).

- Producto (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2-(but-3-en-1-inil)-1,2-epoxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexeno (**24**):



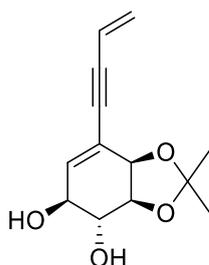
Se disuelve **14** (40 mg; 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) y se le agrega una solución de NaOH 10% (4 mL). Esa mezcla se lleva a ebullición por 5 horas. Se deja enfriar y luego se lleva a pH neutro con HCl 5%. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 3 porciones de 10 mL de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (8 : 2) como fase móvil para obtener 17.7 mg de **24** como un aceite incoloro con 81% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.02 (ddd, *J* = 10.1, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J* = 6.5, 1.9 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 133.5, 129.1, 122.0, 116.2, 110.9, 85.9, 83.2, 73.3, 72.0, 54.7, 49.2, 30.3, 28.0, 26.4.

$[\alpha]_{589nm}^{25.5} = -37.60^\circ$ (0,34 g / 100 mL de MeOH).

- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-5-(but-3-en-1-inil)-1,2-dihidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexeno (**25**):



Ver procedimiento para obtención de **8**. Se obtiene un sólido marrón como producto secundario al utilizar mezcla de **14** y **15** como material de partida en condiciones de obtención de **23**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 17.6, 2.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 128.0, 119.2, 117.0, 111.1, 89.3, 87.3, 77.4, 74.6, 74.2, 70.4, 28.3, 26.1.

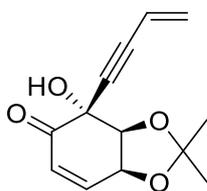
HRMS: C₁₃H₁₆O₄+Na calc:259.0946; exp: 259.0953.

[α]_{589 nm}^{25.5} = -13.10° (0,32 g / 100 mL de MeOH).

PF= Descomposición a 162 °C

CRISTALOGRAFÍA: ver Anexos: Difractometría de rayos X

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(but-3-en-1-inil)-2-hidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexenona (**26**):



Se disuelve **23** (40 mg; 0.17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) y se agrega IBX (ácido *o*-iodoxibenzoico) (95.7 mg; 0.34 mmol). Se agita a temperatura ambiente y se monitorea por TLC hasta no detectar **23**. La mezcla de reacción se diluye en Et₂O y se lava con tres porciones de CuSO₄(sat). La fase orgánica se lava con NaCl(sat), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (7 : 3) como fase móvil para obtener 38.9 mg de **26** como un sólido blanco con 98% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.93 (dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 4.88 (ddd, *J* = 6.7, 3.8, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.1, 143.0, 128.9, 127.3, 116.4, 112.5, 87.9, 86.9, 80.4, 73.5, 71.4, 26.8, 25.8.

EIMS *m/z*: 147 (29); 131 (33); 97 (100); 79 (91); 43 (33).

HRMS C₁₃H₁₄O₄+Na calc:257.0784; exp: 257.0786.

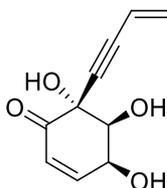
IR (NaCl) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3387; 2093; 1639.

$[\alpha]_{589}^{25.5} = 186.2^\circ$ (0,145 g / 100 mL, MeCN).

PF=109-111°C.

CRISTALOGRAFIA: CCDC 1813478

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**27**):



Se disuelve **26** (20 mg; 0.09 mmol) en 1 mL de MeOH y se agregan 0.2 mL de agua. Se agrega resina DOWEX 50W (50 mg) y se lleva a 50 °C. Se monitorea por TLC hasta desaparición de **26**. Se filtra la resina y se lava con 5 porciones de 10 mL de MeOH hasta no detectar **27** en los lavados. Se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla AcOEt : hexanos (7 : 3) como fase móvil para obtener 15.2 mg de **27** como un aceite incoloro con un 91% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.92 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 4.62 (td, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H).

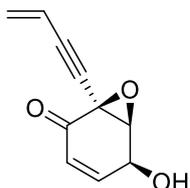
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.0, 147.0, 130.2, 127.2, 115.5, 88.6, 86.0, 73.7, 73.4, 66.2.

EI MS *m/z* (70 eV): 165 (22); 147 (42); 131 (32); 110 (84); 97 (41); 84 (100); 82 (25); 81 (58); 80 (30); 79 (49); 69 (42)

IR (NaCl): 3435; 2088; 1641 cm⁻¹

$[\alpha]_{589\text{nm}}^{25.5} = 87.3^\circ$ (0.44 g / 100 mL, MeOH).

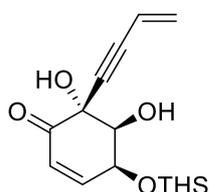
- Producto (2*S*,3*S*,4*S*)-2-(but-3-en-1-inil)-2,3-epoxi-4-hidroxiciclo-5-hexenona (**28**) (*epi*-Especiosina A):



Se disuelve **27** (56 mg, 0.29 mmol) en diclorometano (3.3 mL) y se lleva a -78°C . Se agrega NEt_3 (49 mL; 0.35 mmol) y por último cloruro de mesilo (23 mL; 0.29 mmol). Se monitorea por TLC hasta no detectar **27**, se diluye en diclorometano y se deja llegar a temperatura ambiente. Se lava con dos porciones de 5 mL de CuSO_4 (sat) y 5 mL de NaCl (sat). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 (anhidro) y se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla $\text{AcOEt} : \text{hexanos}$ (9 : 1) como fase móvil para obtener 5.8 mg de **28** como un aceite incoloro con un 12% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.51 (dt, $J = 10.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 17.6, 10.1$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 17.6, 3.2$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H).

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-4*O*-dimetiltexilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**29**):



Se disuelve **27** (100 mg; 0.52 mmol) en 2.2 mL de DMF, se agrega imidazol (145 mg; 2.12 mmol) y en condiciones anhidras a -20°C se agrega en tres porciones THSCl (210 μL ; 1.06 mmol) y se deja en freezer sin agitación durante la noche. Se vuelca la mezcla de reacción en NaCl (sat). Se extrae con 3 porciones de 10 mL de Et_2O , se juntan las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y

hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 148.5 mg de **30** como un sólido blanco con 85% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.66 (dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 10.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 17.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.45 (td, $J = 4.6, 0.9$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.53 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.76 (h, $J = 2.8$ Hz, 12H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 193.1, 147.1, 128.8, 126.7, 116.4, 87.6, 86.0, 74.2, 73.8, 66.5, 34.0, 25.2, 20.3, 20.1, 18.7, 18.6, -2.1, -2.7.

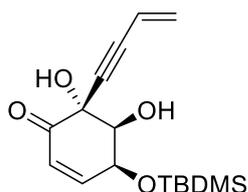
EIMS m/z : 177 (21); 176 (12); 150 (13); 149 (100); 65 (11).

HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}+\text{Na}$ calc: 359.1655; exp: 359.1656.

$[\alpha]_{589\text{nm}}^{25.5} = 148.9^\circ$ (0.840 g / 100 mL, CH_2Cl_2).

PF: 89-91 °C

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-4-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**30**):



Se disuelve **27** (30 mg; 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) y en condiciones anhidras a 0 °C se agrega NEt_3 (50 μL ; 0.34 mmol) y luego TBDMSOTf (40 μL ; 0.17 mmol). Se agita por 8 horas y se diluye la mezcla de reacción en CH_2Cl_2 . Se lava con dos porciones de 5 mL de NH_4Cl (sat), 5 mL de NaHCO_3 (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 16.7 mg de **30** como un sólido blanco con 35% de rendimiento.

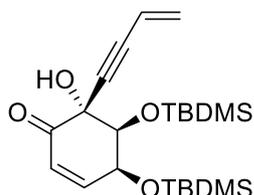
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.81 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 10.2, 0.7$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 17.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.57 (td, $J = 4.6, 0.7$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.17 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 193.3, 147.0, 128.8, 126.8, 116.4, 87.6, 85.9, 74.0, 73.9, 66.5, 25.8, 18.2, -4.2, -4.8.

$[\alpha]_{589}^{25.5} = 15.9^\circ$ (0.84 g / 100 mL, CH_2Cl_2).

PF: 85-87°C

- Producto (2*R*,3*S*,4*S*)-3,4-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**31**):

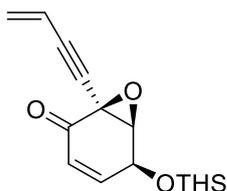


Se obtiene como producto secundario de reacción de obtención de **30**. Partiendo de **27** (30 mg, 0.15 mmol), se obtienen 6.5 mg de **31** como un sólido blanco con un 10% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.47 (dt, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 17.6, 11.1$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 17.6, 2.1$ Hz, 1H), 5.57 (dd, $J = 11.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.84 (dt, $J = 3.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 3.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 0.94 (s, 10H), 0.84 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 190.8, 146.6, 128.6, 126.2, 116.6, 88.2, 86.8, 78.0, 75.4, 67.6, 25.8, 25.6, 18.3, 18.2, -3.1, -3.7, -4.7, -4.7.

- Síntesis de (2*S*,3*S*,4*S*)-4-*O*-dimetiltexilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3-epoxi-4-hidroxiciclo-5-hexenona (**32**):



Se disuelven **29** (27 mg; 0.08 mmol) en diclorometano seco, se agrega trietilamina (33 μL ; 0.24 mmol) y por último cloruro de mesilo (7 μL ; 0.09 mmol). Se agita a temperatura ambiente por 10 minutos y se diluye la mezcla de reacción en diclorometano. Se lava con dos porciones de 5 mL de Cu_2SO_4 (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na_2SO_4

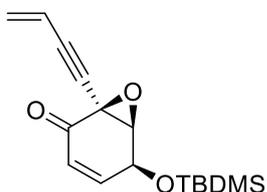
(anhidro). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y Hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 15 mg de **32** como un aceite incoloro con 59% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.38 (dt, *J* = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.6, 10.3 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 17.6, 2.9 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 4.82 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.68 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 7H), 0.24 (s, 3H), 0.22 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 188.9, 146.1, 130.0, 124.7, 115.9, 86.4, 81.4, 65.6, 62.4, 52.9, 34.3, 29.8, 25.2, 20.3, 20.3, 18.7, 18.7, -2.4, -2.5.

$[\alpha]_{589\text{nm}}^{25.5} = -27.9^\circ$ (2.23 g / 100 mL, CH₂Cl₂).

- Síntesis de (2*S*,3*S*,4*S*)-4-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3-epoxi-4-hidroxiciclo-5-hexenona (**33**):



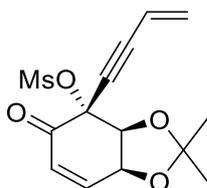
Ver síntesis de **32**. Se utiliza **30** como material de partida (30 mg, 0.1 mmol). Tras 15 minutos de reacción se obtienen 18.1 mg de **33** como un aceite incoloro con 64% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.39 (dt, *J* = 10.6, 2.5 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 17.6, 10.3 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 17.6, 2.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 4.83 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 0.95 (s, 10H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 188.9, 146.1, 130.0, 124.8, 115.9, 86.4, 81.4, 65.7, 62.4, 52.9, 25.8, 18.3, -4.4, -4.5.

$[\alpha]_{589\text{nm}}^{25.5} = -5.8^\circ$ (0.14 g / 100 mL, CH₂Cl₂).

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-*O*-mesil-2-(but-3-en-1-inil)-2-hidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexenona (**34**):

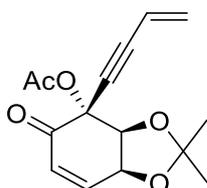


Se disuelven **26** (22 mg; 0.09 mmol) en diclorometano (1.2 mL), se agrega trietilamina (20 μ L; 0.14 mmol) y por último cloruro de mesilo (8 μ L; 0.09 mmol). Se agita a temperatura por 30 minutos y se diluye la mezcla de reacción en diclorometano. Se lava con dos porciones de 5 mL de Cu_2SO_4 (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (7 : 3) como fase móvil. Se obtienen 28.7 mg de **34** como un aceite incoloro con 97% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.73 (ddd, $J = 10.5, 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 10.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 17.6, 10.4$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 17.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.90 (ddd, $J = 5.1, 3.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 185.6, 144.4, 131.1, 126.3, 115.6, 113.0, 92.9, 82.2, 80.7, 79.4, 71.6, 40.9, 27.5, 27.0, 26.5.

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-*O*-acetil-2-(but-3-en-1-inil)-2-hidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexenona (**35**):

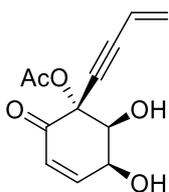


Se disuelve **26** (101 mg; 0.44 mmol) en diclorometano (2.5 mL), se agrega trietilamina (90 μ L; 0.64 mmol) y por último anhídrido acético (45 μ L; 0.47 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluye la mezcla de reacción en CH_2Cl_2 . Se lava con dos porciones de 5 mL de Cu_2SO_4 (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y Hexanos : AcOEt (7 : 3) como fase móvil. Se obtienen 119 mg de **35** como un aceite incoloro con 99% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.77 (ddd, *J* = 10.4, 3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.2, 0.8 Hz, 1H), 4.88 (ddd, *J* = 6.3, 3.5, 1.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 187.4, 170.0, 169.3, 142.2, 129.6, 129.0, 127.6, 127.2, 117.1, 116.2, 112.3, 89.9, 88.6, 82.9, 82.3, 79.3, 78.2, 71.7, 26.9, 26.1, 25.7, 21.3.

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-*O*-acetil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**36**):



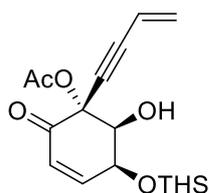
Se disuelve **35** (41 mg; 0.15 mmol) en 2.5 mL de MeCN y se agregan 0.5 mL de agua. Se agrega resina DOWEX 50W (82 mg) y se lleva a 50 °C. Se monitorea por TLC hasta desaparición de **35**. Se filtra la resina y se lava con 5 porciones de 10 mL de MeOH hasta no detectar **36** por TLC en los lavados. Se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla AcOEt : hexanos (7 : 3) como fase móvil para obtener 23 mg de **36** como un sólido blanco con 66% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.92 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 10.3, 1.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 17.6, 10.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 17.6, 3.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 187.8, 169.4, 145.7, 130.7, 128.0, 115.5, 90.3, 82.6, 79.9, 71.1, 66.3, 21.3.

PF=78-79 °C

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-*O*-acetil-4-*O*-dimetiltexilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**37**):



Se disuelve **29** (31 mg; 0.09 mmol) en diclorometano (1.5 mL). Se lleva a 0°C y se agrega trietilamina (20 µL; 0.14 mmol), 1 cristal de DMAP y por último anhídrido acético (10 µL; 0.10 mmol). Se agita a 0 °C por una hora y se diluye la mezcla de reacción en CH₂Cl₂. Se lava con dos porciones de 5 mL de Cu₂SO₄ (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na₂SO₄ (anhidro). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 22 mg de **37** como un aceite incoloro con 63% de rendimiento.

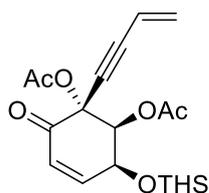
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.75 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 10.3, 0.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 17.6, 10.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 17.6, 2.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (td, *J* = 4.7, 0.9 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.65 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 0.88 (td, *J* = 4.4, 2.7 Hz, 12H), 0.23 (s, 3H), 0.21 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 188.2, 169.6, 145.2, 129.7, 128.0, 116.2, 89.5, 82.4, 80.4, 71.0, 66.6, 34.0, 25.3, 21.4, 20.3, 20.1, 18.8, 18.6, 0.1, -2.0, -2.6.

HRMS C₂₀H₃₀O₅Si+Na calc: 401.1760; exp: 401.1766.

Aceite incoloro

- Producto (2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-acetil-4-*O*-dimetiltexilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**38**):



Se obtiene como producto secundario de reacción de obtención de **37**. Partiendo de **29** (31 mg, 0.09 mmol), se obtienen 6.2 mg de **38** como un aceite incoloro con un 16% de rendimiento.

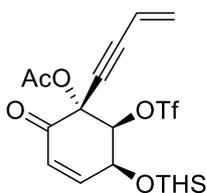
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.75 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 10.4, 1.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 17.6, 2.5 Hz,

1H), 5.56 (dd, $J = 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.64 (td, $J = 4.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.92 – 0.79 (m, 14H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 187.6, 169.9, 169.3, 146.4, 129.5, 127.3, 116.4, 96.3, 88.5, 82.5, 72.2, 65.3, 34.0, 29.9, 25.2, 21.2, 21.1, 20.3, 20.0, 18.8, 18.6, -2.6, -2.7.

HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}+\text{Na}$ calc: 443.1866; exp: 443.1873.

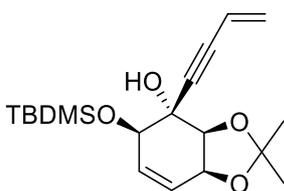
- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-*O*-acetil-3-*O*-trifluorometansulfonil-4-*O*-dimetiltexilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-2,3,4-trihidroxiciclo-5-hexenone (**39**):



Se disuelve **37** (20 mg; 0.05 mmol) en diclorometano (1.0 mL) y se lleva a 0 °C. Se agrega trietilamina (28 μL ; 0.20 mmol), un cristal de DMAP y por último anhídrido triflico (17 μL ; 0.10 mmol). Se monitorea mediante TLC hasta desaparición de **37** y se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica con 2 porciones de 5 mL de NaHCO_3 (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y tolueno : AcOEt (10 : 1) como fase móvil. Se obtienen 3.3 mg de **37** como un aceite incoloro con 13% de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.79 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 17.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.79 (td, $J = 4.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.64 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 12H), 0.16 (s, 6H).

- Síntesis de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-1,2-dihidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexeno (**40**):



Se disuelve **23** (30 mg; 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) y en condiciones anhidras a temperatura ambiente se agrega NEt₃ (54 μL; 0.39 mmol) y luego TBDMSOTf (73 μL; 0.32 mmol). Se monitorea por TLC hasta ver desaparición de **23** y se diluye la mezcla de reacción en CH₂Cl₂. Se lava con dos porciones de 5 mL de NH₄Cl (sat), una de NaHCO₃ (sat) y una de NaCl (sat) y se seca con Na₂SO₄ (anhidro). Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 13.6 mg de **40** como un sólido blanco con 30% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.90 (dt, *J* = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 4.70 (ddd, *J* = 7.4, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 3.9, 1.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

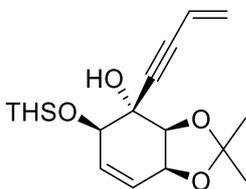
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.4, 127.2, 124.2, 117.2, 111.2, 88.4, 85.7, 79.7, 74.7, 74.0, 72.8, 26.4, 25.9, 25.4, 18.3, -4.3, -4.5.

EIMS *m/z* : 241 (11); 235 (12); 207 (11); 115 (21); 89 (15); 79 (62); 77 (11); 75 (100); 73 (54); 43 (18).

[α]_{589 nm}^{25.5} = -25.5° (0.29 g / 100 mL, MeOH).

PF= 63-66 °C

- Síntesis de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1-*O*-texildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-1,2-dihidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexeno (**41**):



Se disuelve **23** (100 mg; 0.42 mmol) en 2.2 mL de DMF, se agrega imidazol (251 mg; 3.70 mmol) y en condiciones anhidras a -20 °C se agrega en tres porciones THSCl (544 μL; 2.77 mmol) y se deja en freezer sin agitación durante la noche. Se vuelca la mezcla de reacción en NaCl (sat). Se extrae con 3 porciones de 10 mL de Et₂O, se juntan las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄ (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y

hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 152 mg de **41** como un sólido blanco con 96% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90 (dt, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 17.6, 11.1$ Hz, 1H), 5.75 (dt, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 17.5, 2.3$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 11.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.70 (ddd, $J = 7.3, 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.68 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

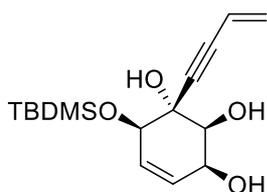
$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 134.4, 127.0, 124.1, 117.2, 111.2, 88.7, 85.6, 79.7, 74.7, 74.1, 72.8, 34.5, 26.4, 25.4, 25.1, 20.5, 20.5, 18.8, 18.8, -2.4, -2.7.

EI MS m/z : 341 (14); 327 (12); 281 (20); 253 (14); 235 (14); 207 (36); 147 (11); 135 (14); 133 (12); 115 (18); 91 (12); 89 (14); 85 (11); 81 (11); 79 (50); 77 (16); 75 (100); 74 (11); 73 (93); 69 (11); 59 (15); 55 (12); 45 (16); 44 (68); 43 (43); 41 (16).

$[\alpha]_{589\text{nm}}^{25.5} = -48.7^\circ$ (0,39 g / 100 mL, MeOH).

PF= 59-61°C.

- Síntesis de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-1,2,3,4-tetrahidroxiciclo-5-hexeno (**42**):



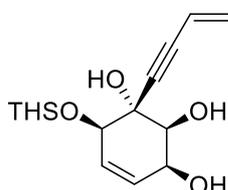
Se disuelve **40** (46 mg; 0.13 mmol) en MeOH seco (1 mL) y se agrega tetrabromuro de carbono (2 mg; 0.006 mmol). Se irradia con luz ultravioleta por 30 minutos y luego se agita a temperatura ambiente. Se monitorea por TLC hasta desaparición de **40**. Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (8 : 2) como fase móvil. Se obtienen 7.3 mg de **42** como un aceite incoloro con 18% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.91 (ddd, $J = 10.1, 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 17.6, 2.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.9, 2.2$ Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 132.5, 128.8, 127.7, 116.2, 88.4, 87.1, 74.0, 73.7, 73.1, 67.1, 25.9, 18.2, -4.5, -4.5.

$[\alpha]_{589}^{25.5} = -21.4^\circ$ (0,12 g / 100 mL, MeOH).

- Síntesis de (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1-*O*-texildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-1,2,3,4-tetrahidroxiciclo-5-hexeno (**43**):



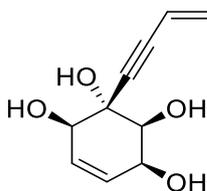
Se disuelve **41** (79 mg; 0.21 mmol) en acetonitrilo (7.0 mL). Se agrega $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (18 mg; 0.10 mmol) y se agita a 0 °C. Se monitorea por TLC hasta desaparición de **41**. Se vuelca la mezcla de reacción sobre 15 mL de AcOEt y 10 mL de NaCl (sat). Se separa y se extrae la fase acuosa con porciones de 3 mL de AcOEt hasta no ver más **41** en TLC de fase acuosa. Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (8 : 2) como fase móvil. Se obtienen 29 mg de **41** como un aceite incoloro con 41% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90 (ddd, $J = 10.3, 4.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J = 10.2, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 17.6, 2.2$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 10.9, 2.2$ Hz, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.19 – 4.17 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.66 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.21 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 132.8, 128.7, 127.5, 116.2, 88.6, 87.1, 74.2, 73.8, 73.0, 67.1, 34.4, 25.1, 20.5, 20.3, 18.8, 18.7, -2.5, -2.6.

$[\alpha]_{589}^{25.5} = -81.3^\circ$ (0,46 g / 100 mL, MeOH).

- Producto (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2-(but-3-en-1-inil)-1,2,3,4-tetrahidroxiciclo-5-hexeno (**44**):



Se obtiene como producto secundario en la obtención de **42** (partiendo de 46 mg de **40** se obtienen 12 mg de **44** con 48% de rendimiento) y **43** (partiendo de 79 mg de **41** se obtienen 9.5 mg de **44** con 23% de rendimiento). Se obtiene como un sólido blanco.

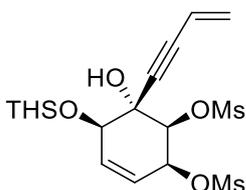
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.99 (ddd, *J* = 10.3, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 5.81 (dd, *J* = 17.6, 10.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 132.3, 129.7, 127.9, 115.6, 88.5, 86.8, 74.6, 73.9, 73.0, 67.0.

EIMS *m/z* : 110 (19); 86 (100); 81 (21); 79 (24); 77 (18); 65 (11); 63 (13); 58 (10); 57 (56); 55 (18); 54 (15); 53 (29); 52 (42); 51 (38); 50 (26); 44 (16); 43 (16); 41 (14); .

PF = 87-89 °C.

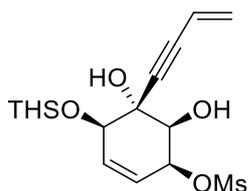
- Producto (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1-*O*-texildimetilsilil-3,4-*O*-mesil-2-(but-3-en-1-inil)-1,2,3,4-tetrahidroxociclo-5-hexeno (**45**):



Se disuelve **43** (44.7 mg; 0.13 mmol) en diclorometano (1.5 mL), se lleva a -78 °C y se agrega trietilamina (19 μL; 0.13 mmol) y por último cloruro de mesilo (10 μL; 0.13 mmol). Se monitorea por TLC hasta desaparición de **43**. Se diluye con diclorometano y se deja llegar a temperatura ambiente. Se lava con 2 porciones de 5 mL de CuSO₄ (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na₂SO₄ (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 11.7 mg de **45** como un aceite incoloro con 18% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.91 – 5.84 (m, 2H), 5.80 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 17.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.34 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.29 – 4.25 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 1.71 – 1.62 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 6H), 0.89 (s, 6H), 0.19 (s, 3H), 0.17 (s, 3H).

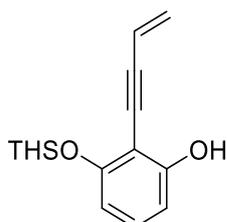
- Producto (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1-*O*-texildimetilsilil-4-*O*-mesil-2-(but-3-en-1-inil)-1,2,3,4-tetrahidroxiciclo-5-hexeno (**46**):



Se disuelve **43** (15 mg; 0.04 mmol) en diclorometano (0.5 mL), se lleva a 0 °C y se agrega trietilamina (14 μL ; 0.10 mmol) y por último cloruro de mesilo (7 μL ; 0.09 mmol). Se monitorea por TLC hasta desaparición de **43**. Se diluye con diclorometano y se deja llegar a temperatura ambiente. Se lava con 2 porciones de 5 mL de NaHCO_3 (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 1.2 mg de **46** como un aceite incoloro con 7% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90 – 5.86 (m, 1H), 5.86 – 5.77 (m, 2H), 5.68 (dd, $J = 17.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 10.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.36 – 5.33 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 2.5, 1.4$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.66 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.91 (dd, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.21 (s, 3H), 0.17 (s, 3H).

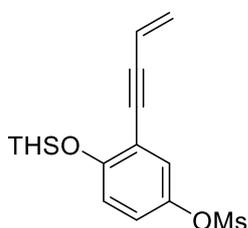
- Producto 3-*O*-texildimetilsilil-2-(but-3-en-1-inil)-3-hidroxifenol (**47**):



Se obtiene como producto secundario en la síntesis de **45**. Partiendo de 44.7 mg (0.13 mmol) de **43** se obtienen 11 mg de **47** como un sólido blanco con 28% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 17.5, 1.9$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.56 (dd, $J = 11.2, 1.9$ Hz, 1H), 1.78 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.00 (s, 6H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.26 (s, 6H).

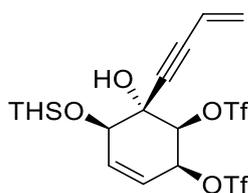
- Producto 1-*O*-texildimetilsilil-4-*O*-mesil-2-(but-3-en-1-inil)-4-hidroxifenol (**48**):



Se obtiene como producto secundario en la síntesis de **46**. Partiendo de 15 mg (0.04 mmol) de **43** se obtienen 1.7 mg de **48** como un sólido blanco con 10% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.28 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 17.5, 11.2$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 17.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.77 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.00 (s, 6H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.27 (s, 6H).

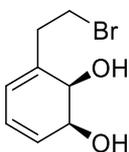
- Producto (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1-*O*-texildimetilsilil-3,4-*O*-trifluorometansulfonil-2-(but-3-en-1-inil)-1,2,3,4-tetrahidrociclo-5-hexeno (**49**):



Se disuelve **43** (26.2 mg; 0.08 mmol) en diclorometano (2.0 mL), se lleva a -20 °C y se agrega trietilamina (54 μL ; 0.39 mmol) y por último anhídrido triflico (16 μL ; 0.09 mmol). Se monitorea por TLC hasta desaparición de **43**. Se diluye con diclorometano y se deja llegar a temperatura ambiente. Se lava con 2 porciones de 5 mL de NaHCO_3 (sat) y 5 mL de NaCl (sat) y se seca con Na_2SO_4 (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil. Se obtienen 2 mg de **49** como un aceite incoloro con 5% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 17.1, 2.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.64 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.99 – 0.78 (m, 12H), 0.22 (s, 3H), 0.21 (s, 3H).

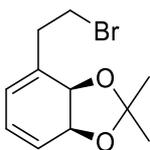
- Producto (1*S*,2*R*)-1,2-dihidroxi-3-(2-bromoetil)-3,5-ciclohexadieno (**52**):



Obtenido como un sólido blanco en el Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones mediante técnica reportada por Vila.⁷

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.99 (dd, *J* = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 2H), 2.86 (dt, *J* = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 2.76 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.15 (s, 1H).

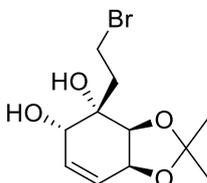
- Producto (1*S*,2*R*)-1,2-isopropilidendioxo-3-(2-bromoetil)-3,5-ciclohexadieno (**53**):



Obtenido como un aceite incoloro mediante el procedimiento general de protección de dioles.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.02 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.64 – 3.51 (m, 2H), 2.88 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.72 (dt, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

- Síntesis de (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*)-1,2-dihidroxi-2-(2-bromoetil)-3,4-isopropilidenedioxociclo-5-hexeno (**54**):



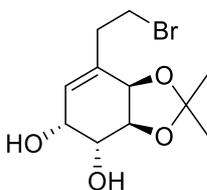
Se disuelve **53** (1.4 g; 5.40 mmol) en diclorometano (43 mL) y se lleva a -20 °C. Se agrega NMO (0.96 g; 8.2 mmol) a la mezcla y por último 1 gota de la solución de OsO₄ en *t*-ButOH. Se agita a -20 °C por 72 horas. Se destila el disolvente a presión reducida y se retoma el residuo en AcOEt (15 mL). Se lava la fase orgánica con: dos porciones de 5 mL de NaHSO₃ (sat), dos porciones de 5 mL de CuSO₄ (sat) y 5 mL de NaCl(sat). Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (6 : 4) como fase móvil. Se obtienen 617 mg de **54** como un aceite incoloro con 39% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.61 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 2.56 – 2.35 (m, 3H), 2.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 129.0, 127.7, 109.9, 76.6, 75.1, 72.3, 68.8, 40.0, 28.0, 27.8, 26.7.

Aceite incoloro

- Producto (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-5-(2-bromoetil)-1,2-dihidroxi-3,4-isopropilidenedioxociclo-5-hexeno (**55**):

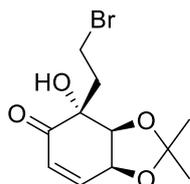


Se disuelve **53** (200 mg; 0.77 mmol) en acetona (2 mL) y agua (2 mL). Se agrega NMO (135 mg; 1.15 mmol) a la mezcla y por último 1 gota de la solución de OsO₄ en *t*-ButOH. Se agita a 50 °C por 90 minutos. Se destila la acetona a presión reducida y se retoma el residuo en AcOEt (15 mL). Se lava la fase orgánica con: dos porciones de 5 mL de NaHSO₃ (sat), dos porciones de 5 mL de CuSO₄ (sat) y 5 mL de NaCl(sat). Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ (anhidro). Se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y hexanos : AcOEt (6 : 4) como fase móvil. Se obtienen 135 mg de **55** como un aceite incoloro con 60% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 6.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.75 (dh, $J = 22.7, 7.6$ Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.3, 126.6, 109.8, 75.9, 74.0, 70.9, 66.3, 37.5, 30.6, 28.0, 26.1.

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2-bromoetil)-2-hidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexenona (**56**):



Se disuelve **55** (160 mg; 0.55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3.3 mL) y se agrega IBX (ácido *o*-iodoxibenzoico) (231 mg; 0.82 mmol). Se agita a temperatura ambiente por cuatro horas. La mezcla de reacción se vuelca sobre 10 mL de Et_2O y se lava con tres porciones de 5 mL de $\text{CuSO}_4(\text{sat})$ y 5 mL de $\text{NaCl}(\text{sat})$, se seca con Na_2SO_4 (anhidro) y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2 como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (7 : 3) como fase móvil para obtener 101.7 mg de **56** como un sólido blanco con 64% de rendimiento.

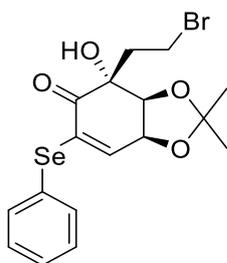
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm) 6.69 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.65 (d, $J = 37.1$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.30 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm) 196.4, 145.8, 127.0, 111.6, 80.0, 74.9, 72.6, 38.9, 28.2, 28.1, 26.8.

$[\alpha]_{589}^{25.5} = 58.3^\circ$ (0.19g/100mL, CH_2Cl_2).

PF=78-79°C.

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2-bromoetil)-6-fenilselenil-2-hidroxi-3,4-isopropilidendioxociclo-5-hexenona (**57**):



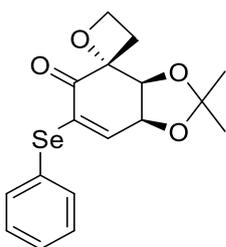
Se disuelve **56** (118 mg; 0.40 mmol) en CH₂Cl₂ (1.65 mL) y se agrega piridina (80 µL; 1 mmol). Por último, se agrega cloruro de fenilselenio (195 mg; 1.0 mmol). Se agita a temperatura ambiente por 17 horas y se vuelca sobre 15 mL de éter. Se lava con dos porciones de 5 mL de CuSO₄(sat) y 5 mL de NaCl(sat). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ (anhidro) y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener 94 mg de **57** como un aceite amarillo con 52% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 6.23 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 6.4, 3.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.44 (td, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.21 (td, *J* = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 14.6, 10.4, 5.4 Hz, 1H), 2.38 (ddd, *J* = 14.6, 10.4, 6.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196.4, 137.5, 137.1, 135.0, 130.2, 129.7, 125.3, 111.8, 79.4, 77.6, 72.9, 39.0, 26.7, 26.5, 25.8.

$[\alpha]_{589}^{25.5} = -72.2^\circ$ (0,52 g / 100 mL, CH₂Cl₂).

- Producto (4*R*,8*S*,9*S*)-6-fenilselenil-8,9-isopropilendioxa-1-oxaspiro(3.5)-nonen-5-ona **58**

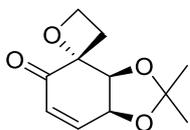


Se obtiene como producto secundario de la obtención de **57**. Partiendo de 118 mg (0.40 mmol) de **56**, se obtienen 5.8 mg de **58** como un sólido amarillo con 4% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 6.09 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 5.6, 3.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 4.10 – 4.02

(m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 2.31 (ddd, $J = 15.2, 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J = 15.2, 6.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

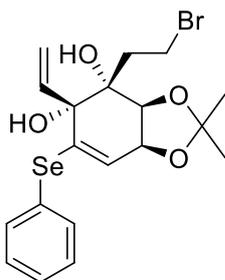
- Producto (4*R*,8*S*,9*S*)-8,9-isopropilendioxo-1-oxaespiro-(3.5)-6-nonen-5-ona (**59**):



Se obtienen al poner condiciones para obtención de **57**, salvo el uso de trietilamina en lugar de piridina como un sólido amarillo con 12% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.83 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 10.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.87 (ddd, $J = 6.6, 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.49 (td, $J = 9.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.34 (td, $J = 9.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 15.0, 9.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 14.7, 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

- Producto (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2-bromoetil)-1,2-dihidroxi-6-fenilselenil-3,4-isopropilendioxo-1-vinil-5-ciclohexeno (**61**):

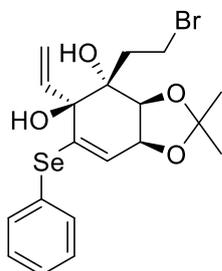


Se disuelve **57** (20 mg, 0.04 mmol) en tetrahidrofurano (0.5 mL), se agrega CuI (2.3 mg; 0.012 mmol) y se lleva a -70 °C. Se agrega gota a gota la solución de bromuro de vinilmagnesio 1.0 M en THF (80 μ L; 0.08 mmol) y se agita por 3 horas. Se vuelca sobre 10 mL de NH₄Cl (sat) y se extrae con 3 porciones de 5 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄ (anhidro) y se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO₂ como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener 2.3 mg de **61** como un aceite incoloro con 12% de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.60 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 5.99 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.34 – 5.30 (m, 1H), 4.60 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.66 – 3.58

(m, 2H), 2.69 (ddd, $J = 14.8, 8.5, 6.1$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 15.6, 9.0, 7.1$ Hz, 1H), 1.43 (s, 6H).

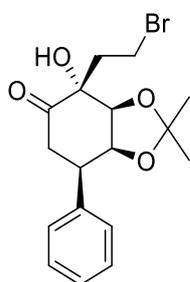
- Producto (1*S*,2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2-bromoetil)-1,2-dihidroxi-6-fenilselenil-3,4-isopropilidendioxo-1-vinil-5-ciclohexeno (**62**):



Se obtiene en idénticas condiciones de **61**. Partiendo de **57** (20 mg; 0.04 mmol) se obtienen 3.4 mg de **62** como un aceite incoloro con 18% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz CDCl_3) δ (ppm) 7.61 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 5.81 (dd, $J = 17.3, 10.7$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 17.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.05 (ddd, $J = 10.2, 8.6, 3.9$ Hz, 2H), 2.48 (ddd, $J = 13.6, 10.3, 8.1$ Hz, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.4 (s, 3H).

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(2-bromoetil)-5-fenil-2-hidroxi-3,4-isopropilidendioxociclohexanona (**64**):



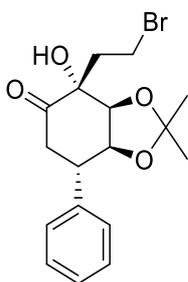
Se disuelve **56** (28 mg, 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (1.0 mL), se agrega CuI (2.86 mg; 0.015 mmol) y se lleva a 0°C . Se agrega gota a gota la solución de bromuro de fenilmagnesio 1.0 M en THF (300 μL ; 0.30 mmol) y se deja llegar a temperatura ambiente agitando por 6 horas. Se vuelca sobre 10 mL de NH_4Cl (sat) y se extrae con 3 porciones de 5 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 (anhidro) y se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica con SiO_2

como fase estacionaria y una mezcla hexanos : AcOEt (9 : 1) como fase móvil para obtener 9.6 mg de **64** como un aceite incoloro con 26% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37 – 7.33 (m, 4H), 4.65 (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.05 (ddd, $J = 12.4, 6.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.68 (td, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J = 17.8, 12.4$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 17.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.48 (td, $J = 7.3, 5.8$ Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 207.9, 140.9, 128.6, 128.5, 127.2, 109.4, 79.6, 76.5, 73.1, 39.0, 38.9, 28.0, 26.4, 24.4.

- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2-(2-bromoetil)-5-fenil-2-hidroxi-3,4-isopropilidendioxociclohexanona (**65**):

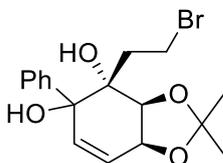


Se obtienen en idénticas condiciones a **64**. Partiendo de **56** (28 mg; 0.10 mmol) se obtienen 8.9 mg de **65** como un aceite incoloro con 24% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 4.50 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.42 (dt, $J = 10.3, 7.7$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 18.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J = 15.3, 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 18.8, 13.5$ Hz, 1H), 2.44 (dt, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210.7, 148.8, 140.5, 129.0, 127.6, 127.3, 110.3, 81.4, 79.4, 78.3, 42.5, 40.5, 37.7, 27.3, 26.6, 24.3.

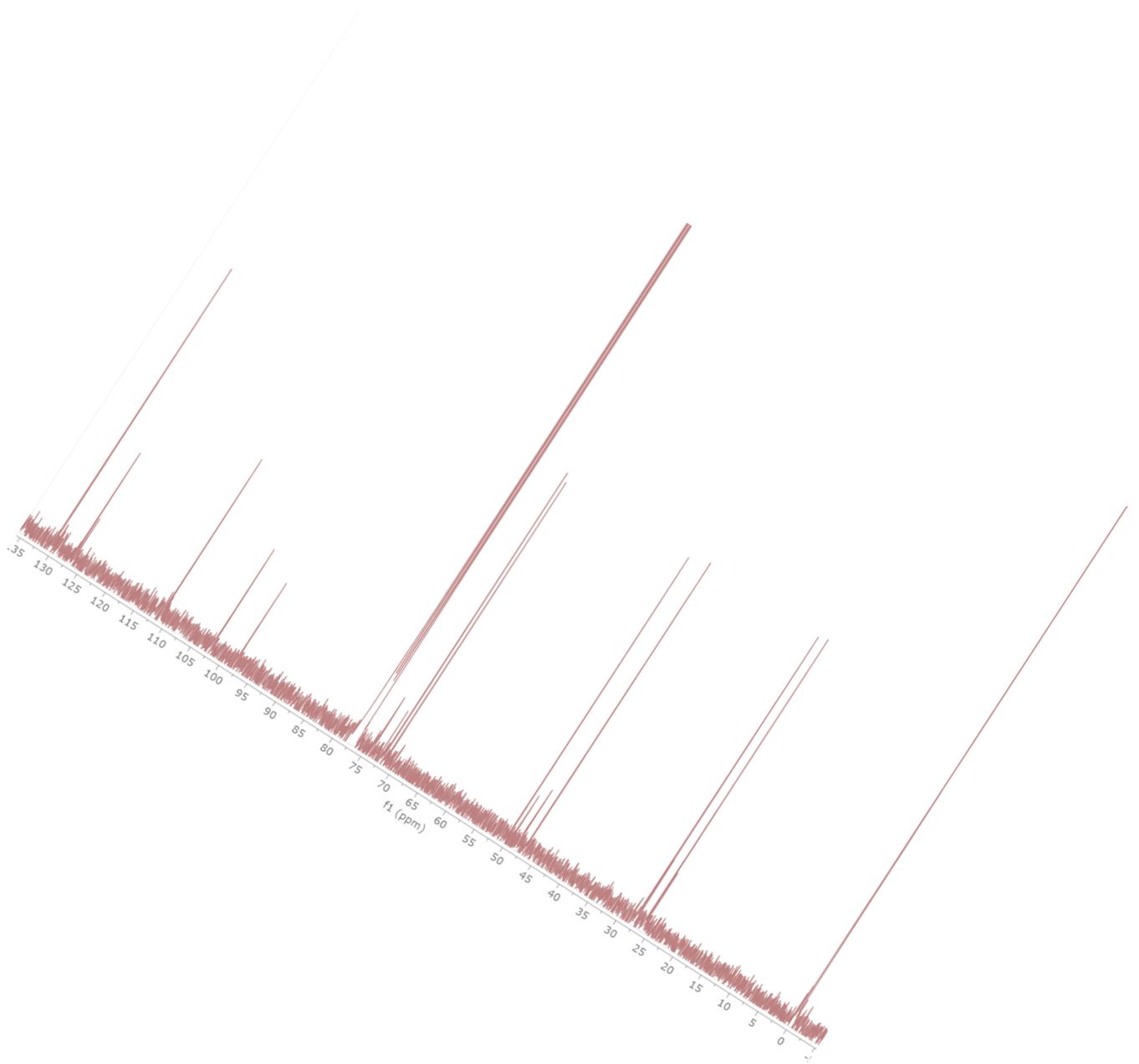
- Producto (2*R*,3*S*,4*S*)-2-(2-bromoetil)-1,2-dihidroxi-1-fenil-3,4-isopropilidendioxo-5-ciclohexeno (**66**):



Se obtiene como producto secundario de la obtención de **64/65**. Partiendo de **56** (28 mg; 0.10 mmol) se obtienen 6.6 mg de **66** como un aceite incoloro con 18% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44 – 7.28 (m, 5H), 6.08 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.93 (ddd, $J = 7.5, 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.15 – 4.03 (m, 1H), 2.51 (dt, $J = 13.4, 9.3$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 13.3, 7.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H).

ANEXOS: ESPECTROSCOPÍA RMN



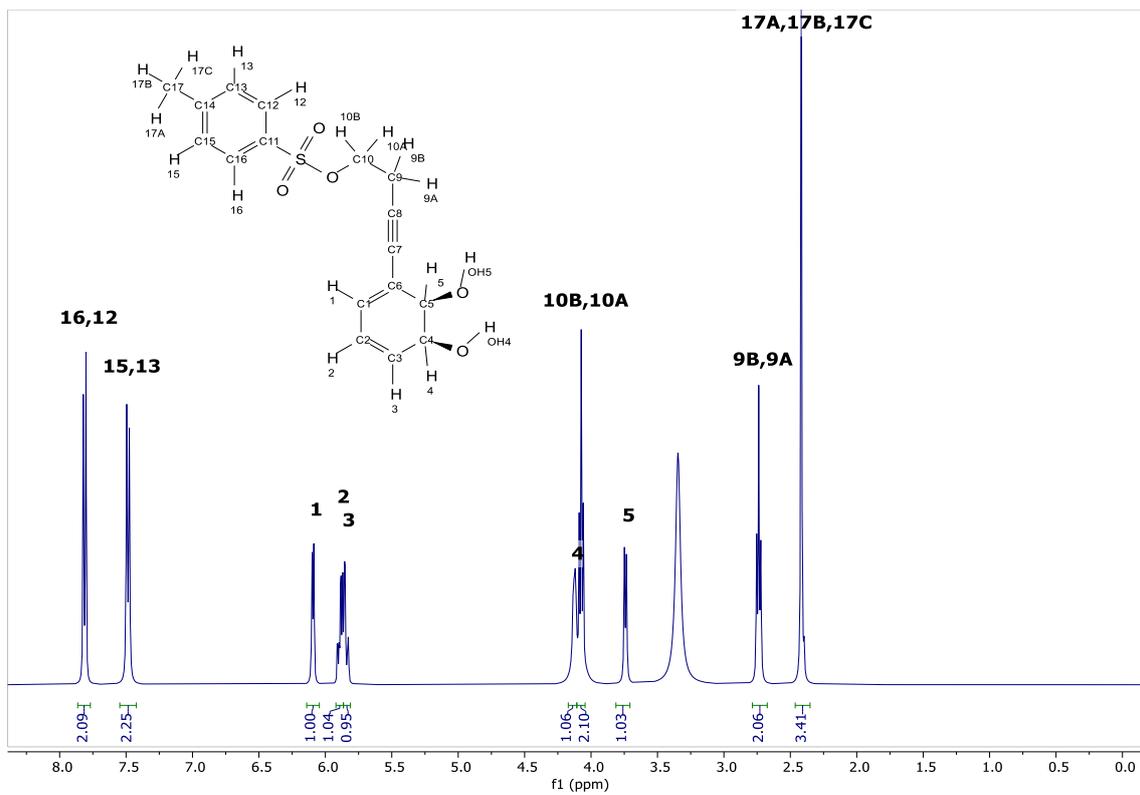


Figura 137: Espectro ¹H-RMN del compuesto 7

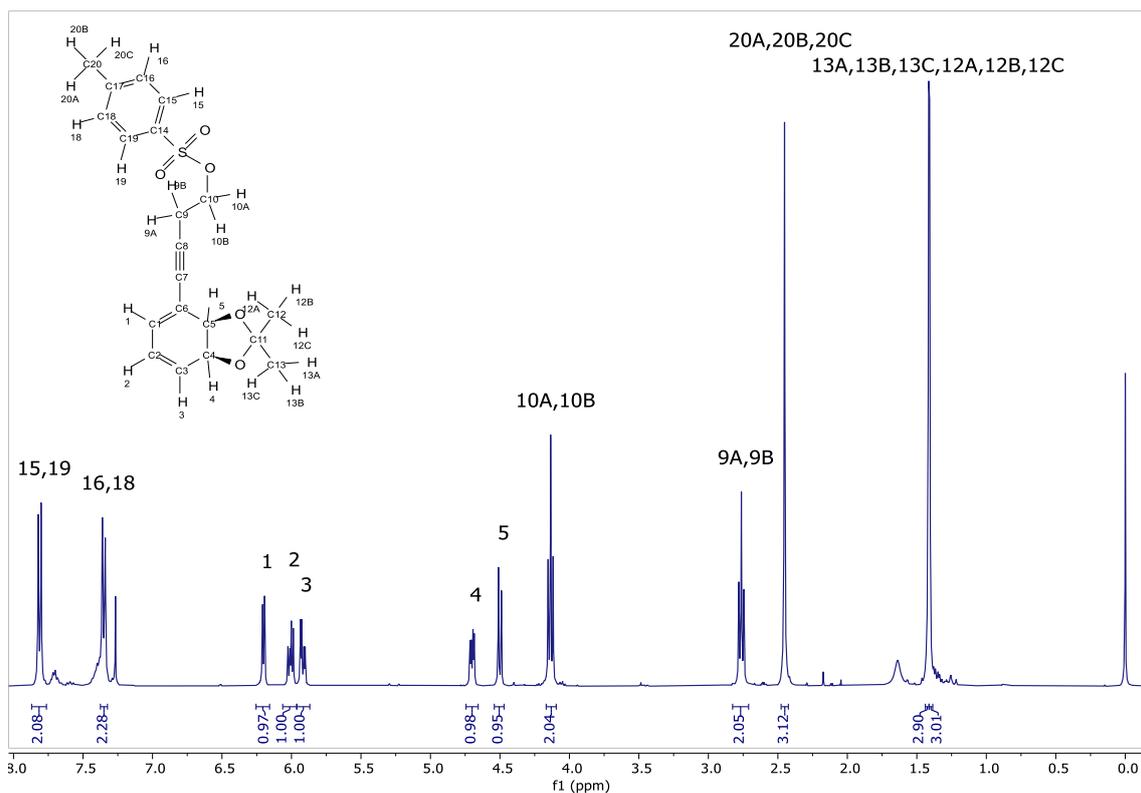


Figura 138: Espectro ^1H -RMN del compuesto 8

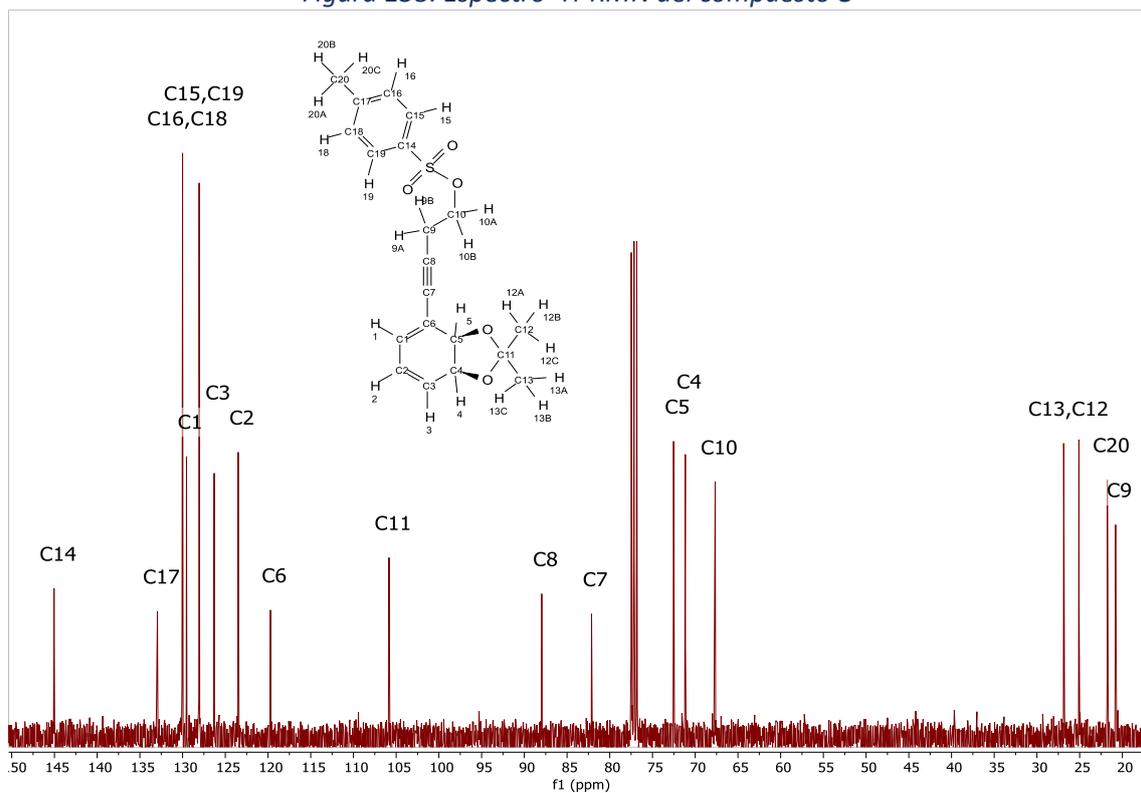


Figura 139: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 8

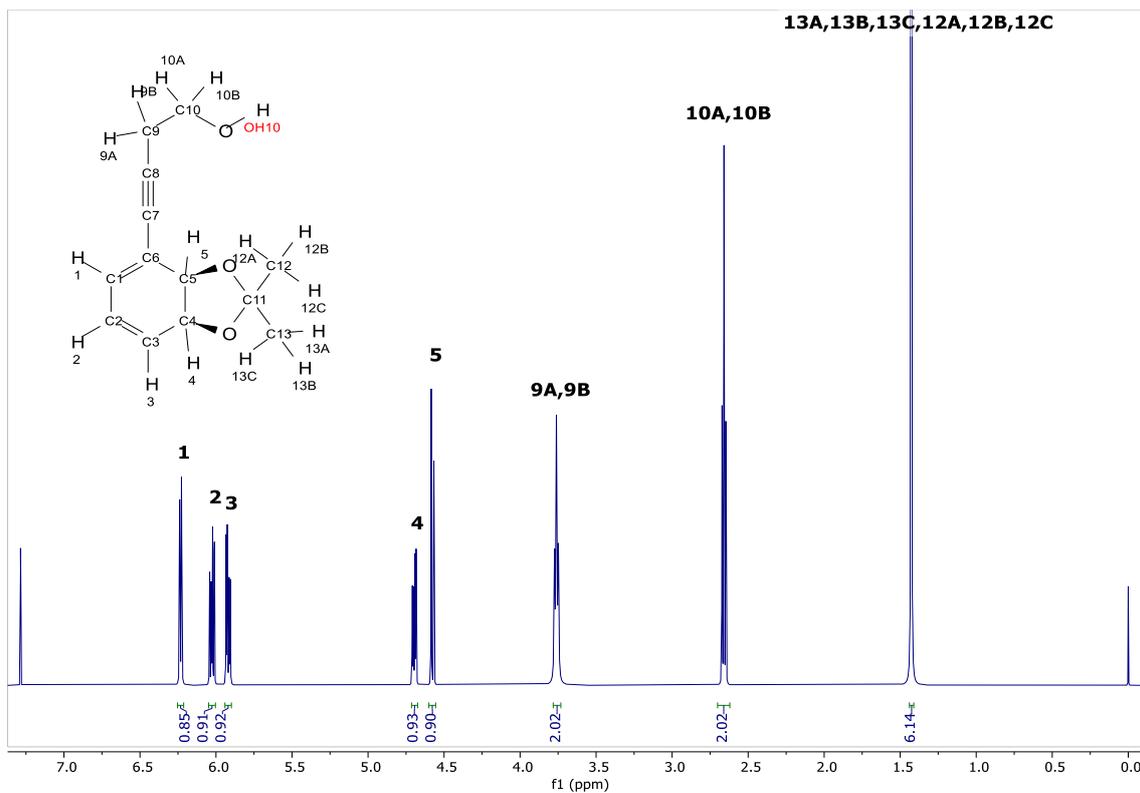


Figura 140: Espectro ^1H -RMN del compuesto 9

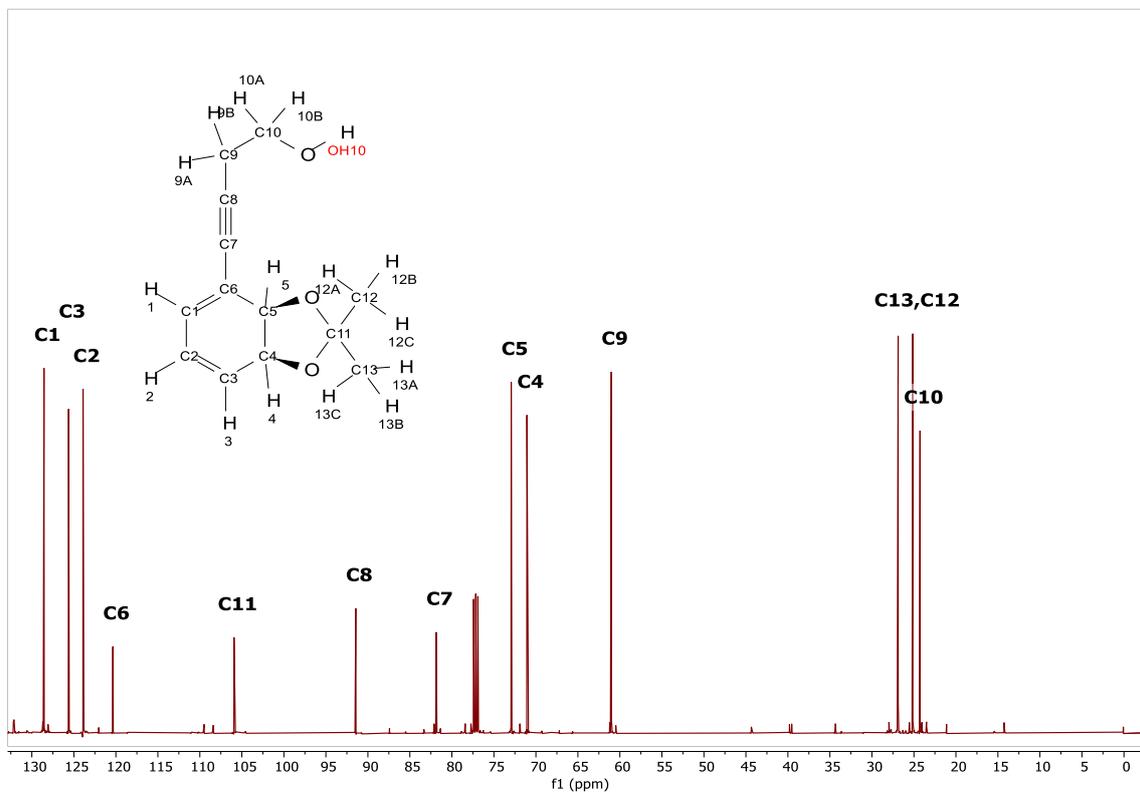


Figura 141: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 9

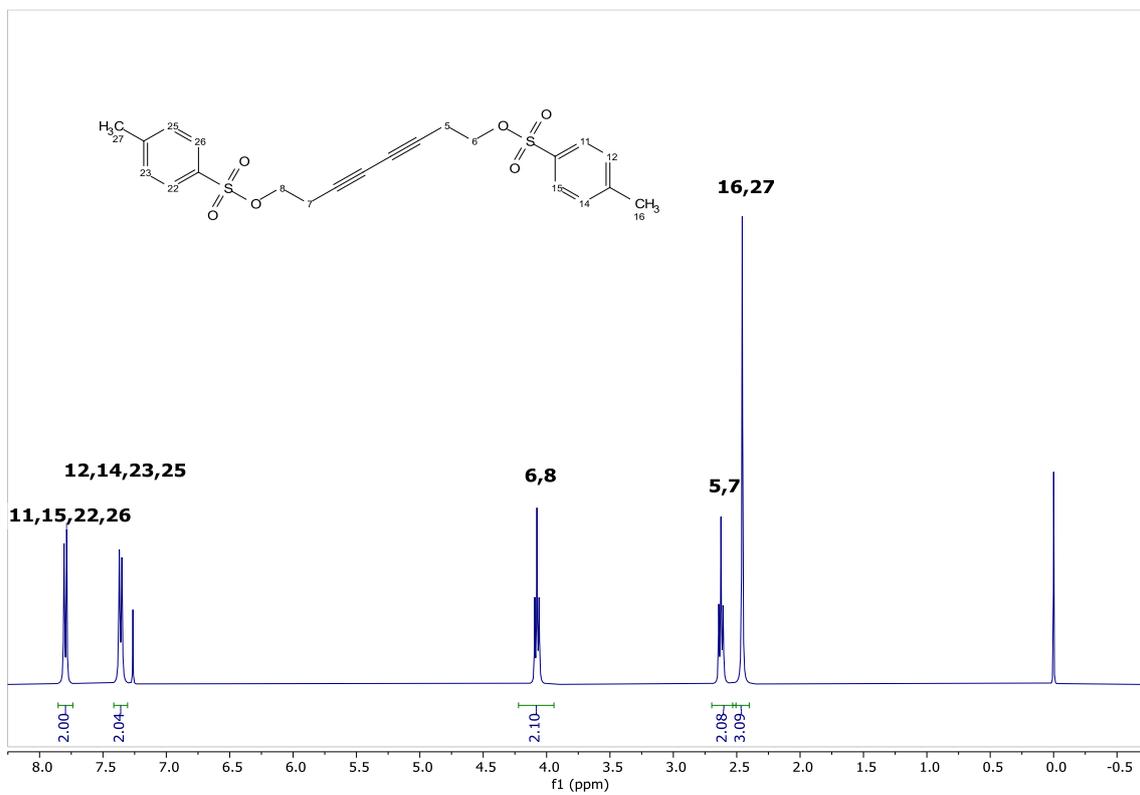


Figura 142: Espectro ^1H -RMN del compuesto **10**

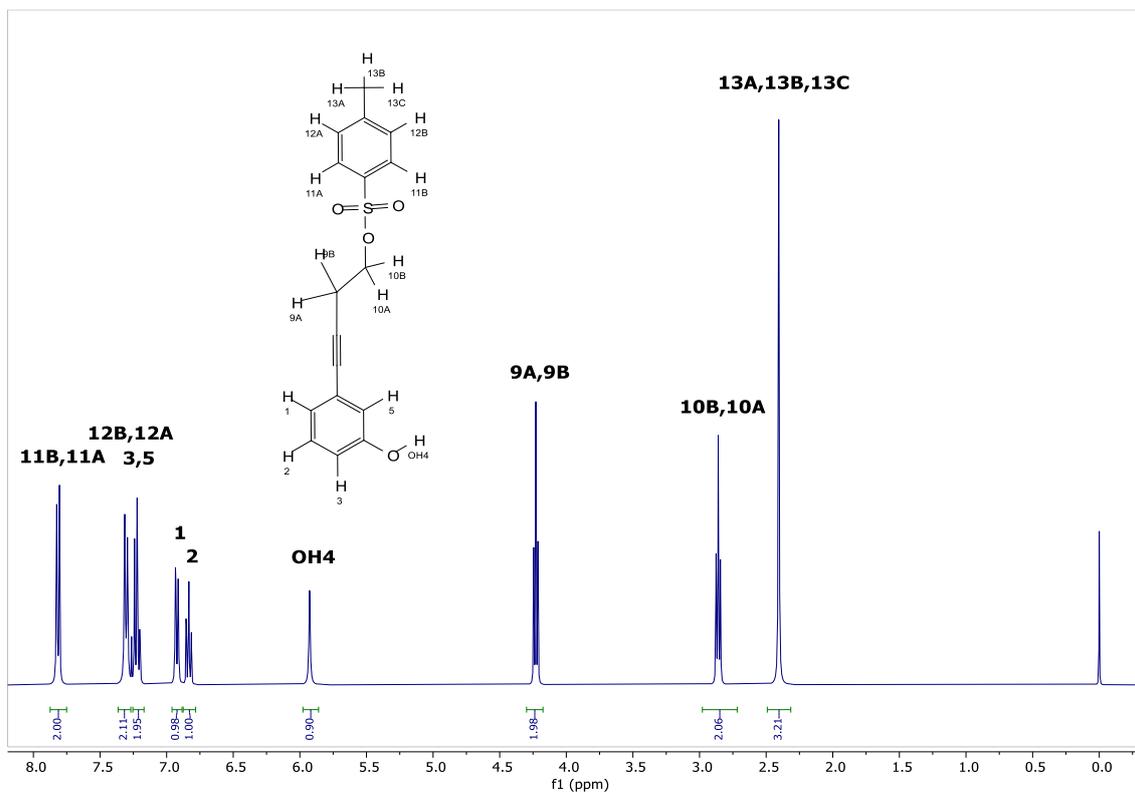


Figura 143: Espectro ¹H-RMN del compuesto 11

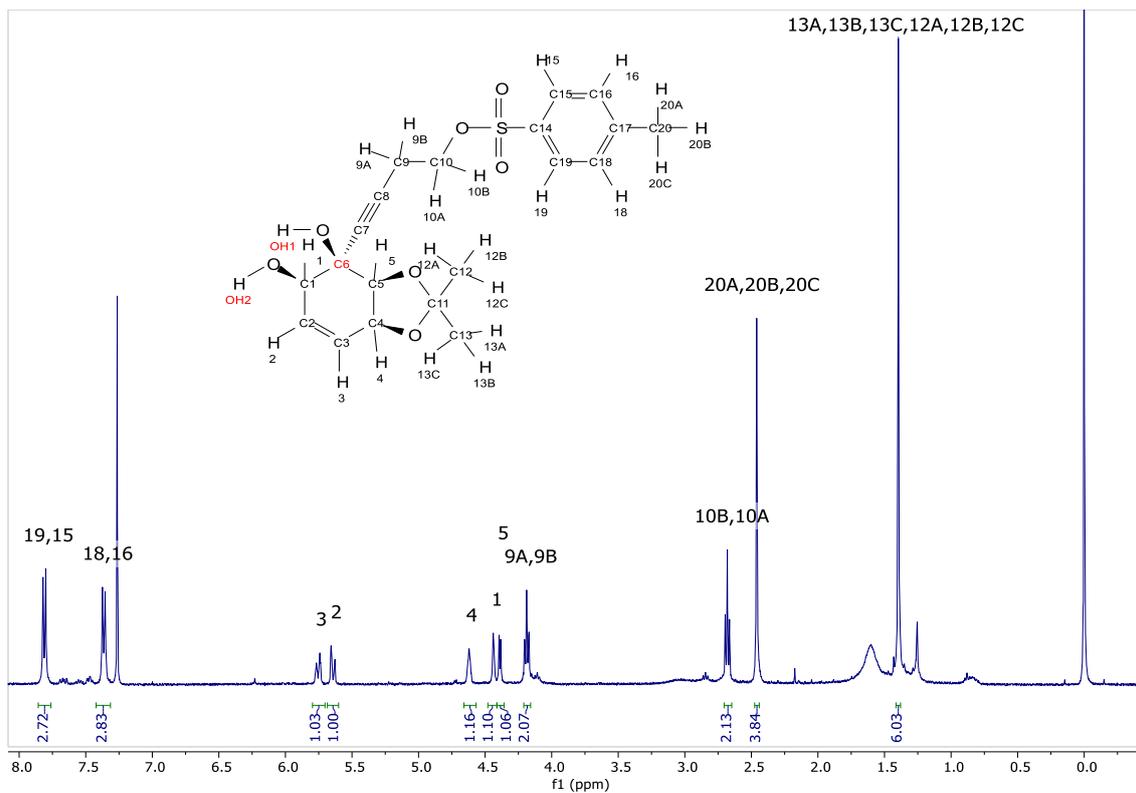


Figura 144:Espectro ¹H-RMN del compuesto 12

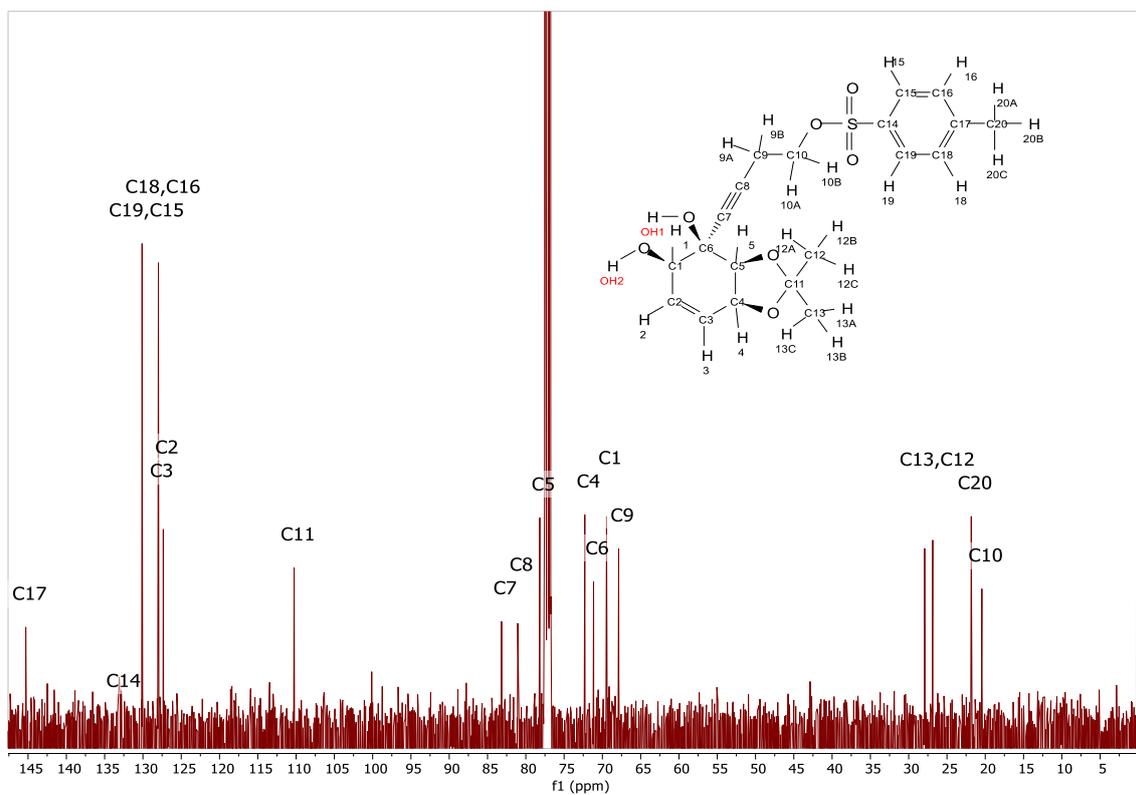


Figura 145:Espectro ¹³C-RMN del compuesto 12

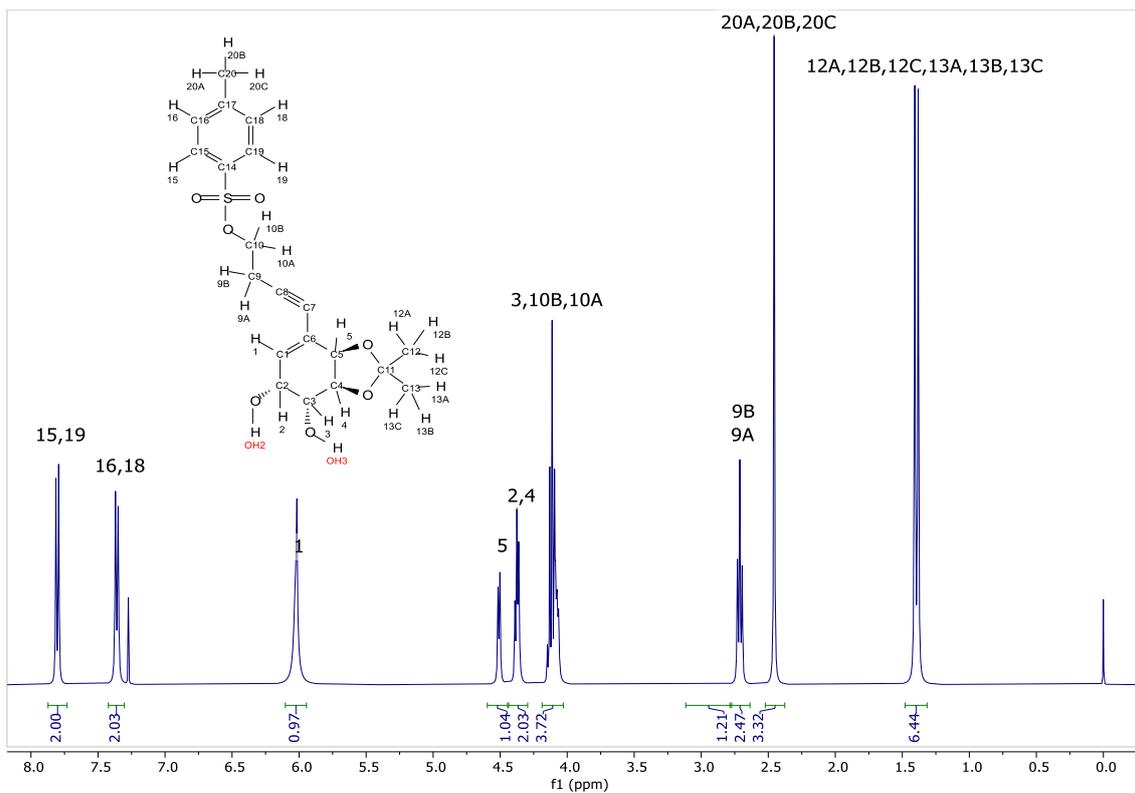


Figura 146: Espectro ^1H -RMN del compuesto 13

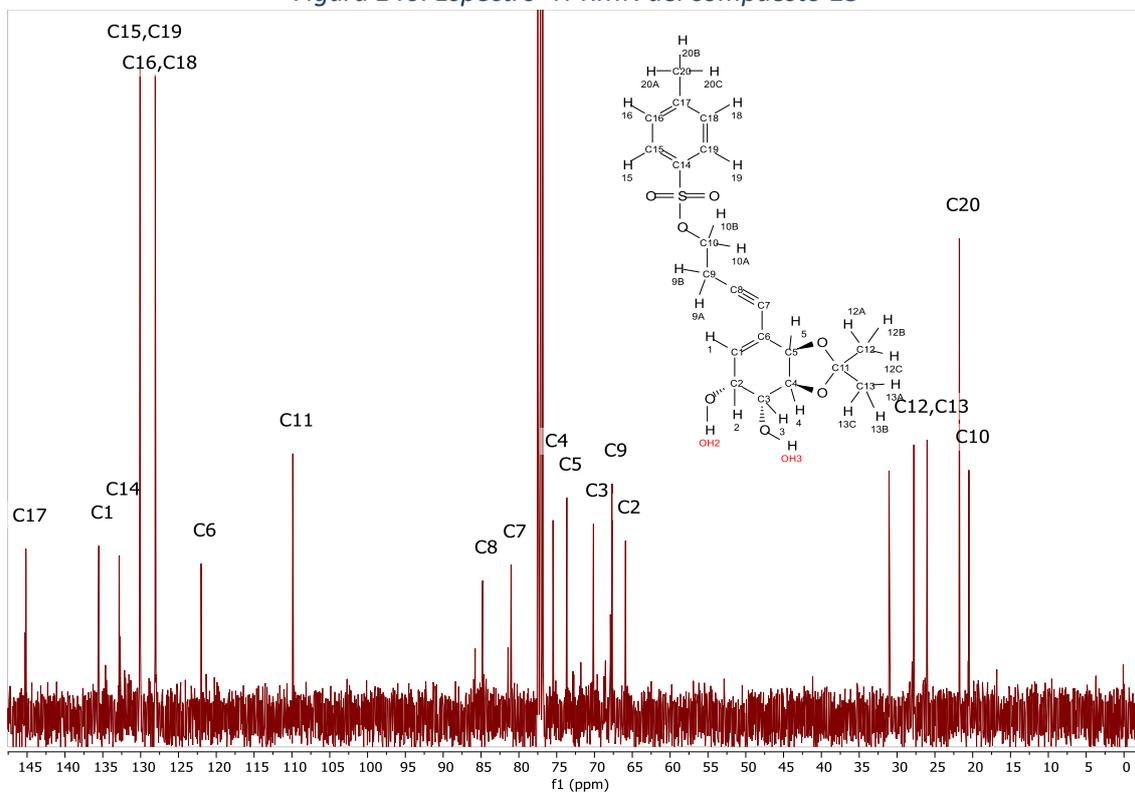


Figura 147: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 13

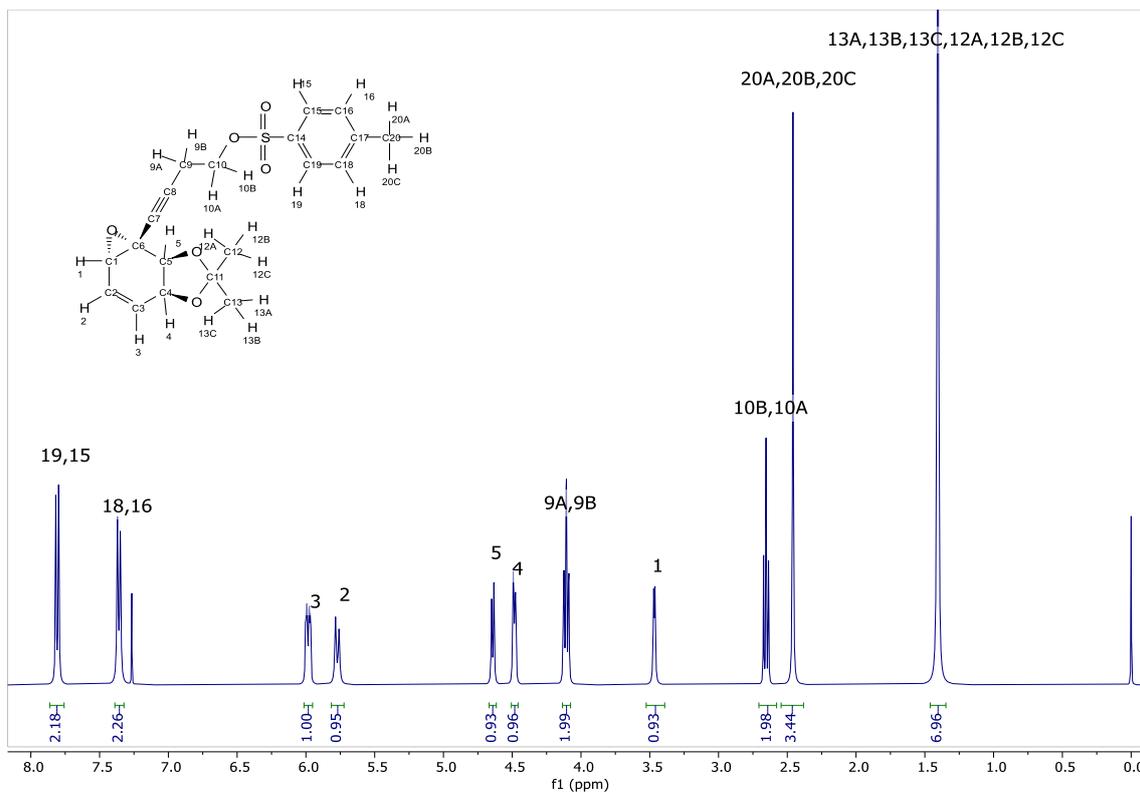


Figura 148: Espectro ^1H -RMN del compuesto 14

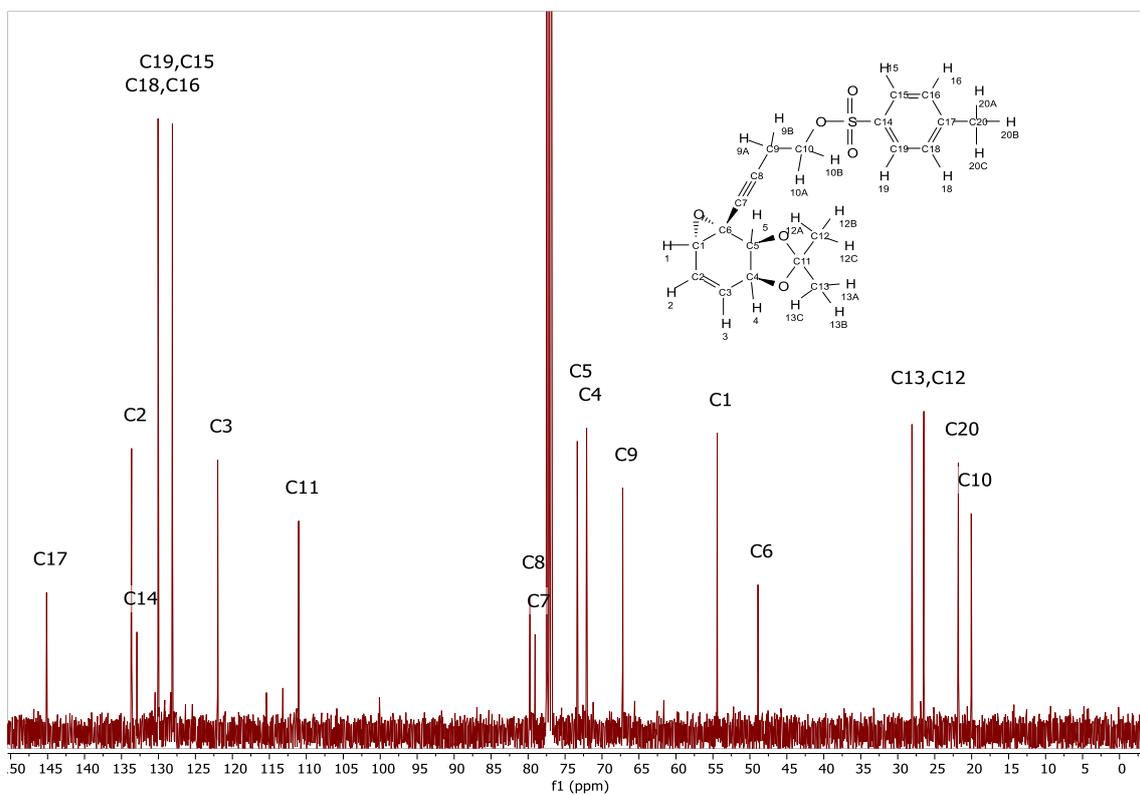


Figura 149: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 14

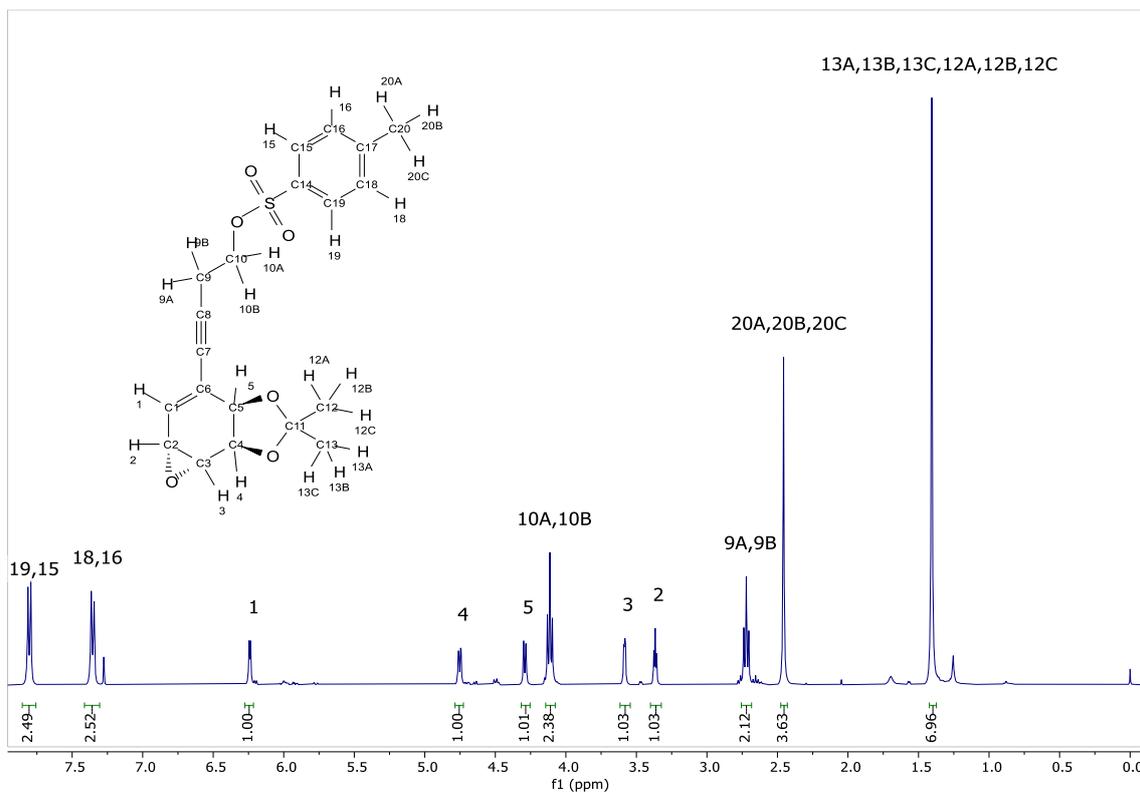


Figura 150: Espectro ^1H -RMN del compuesto 15

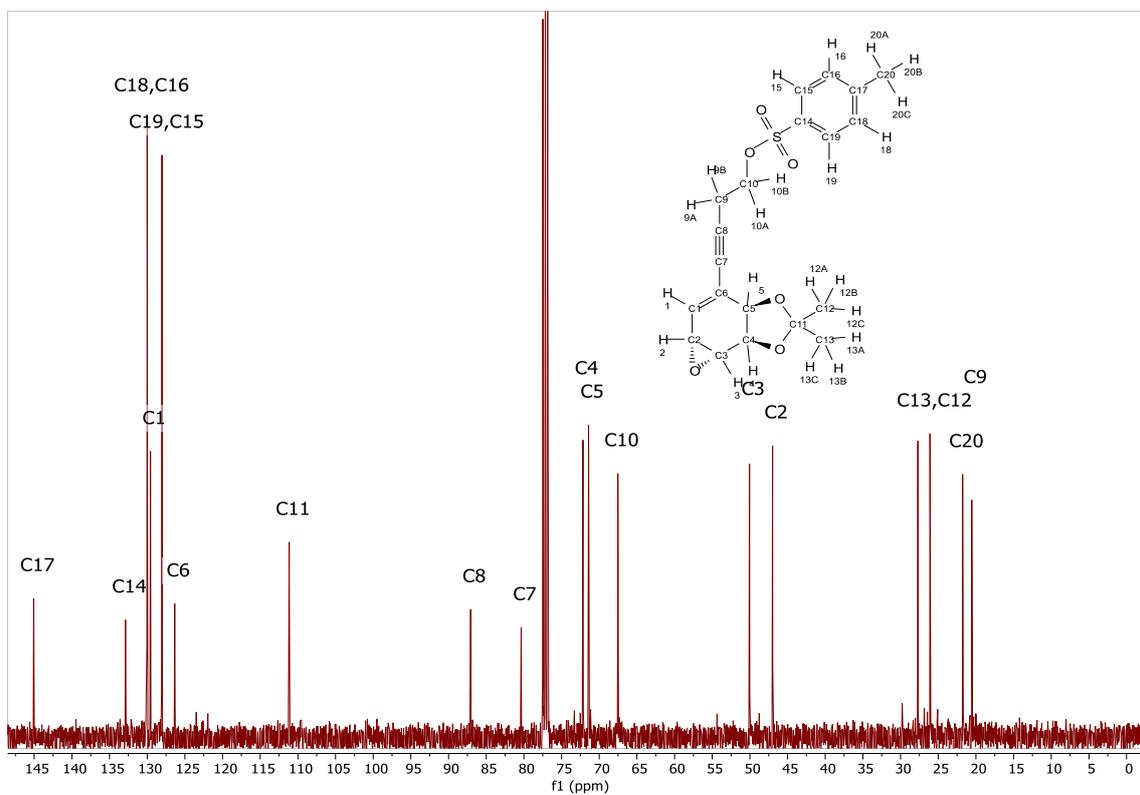


Figura 151: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 15

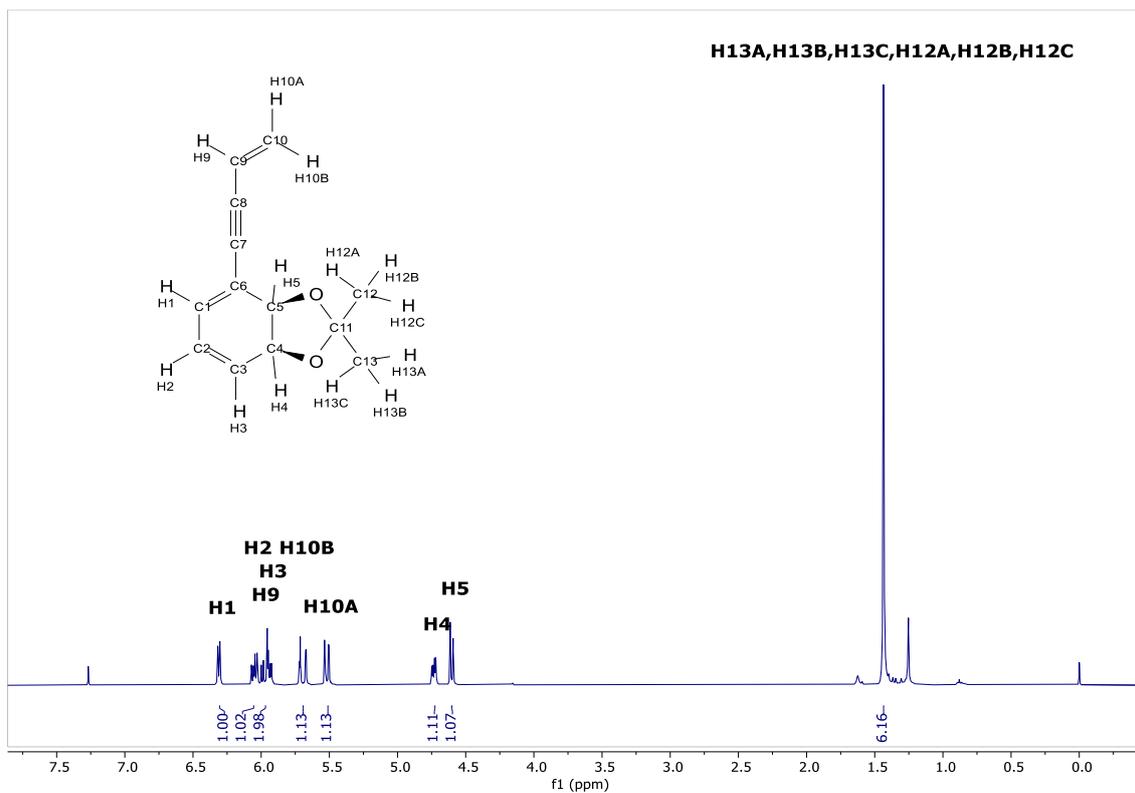


Figura 152: Espectro ^1H -RMN del compuesto 16

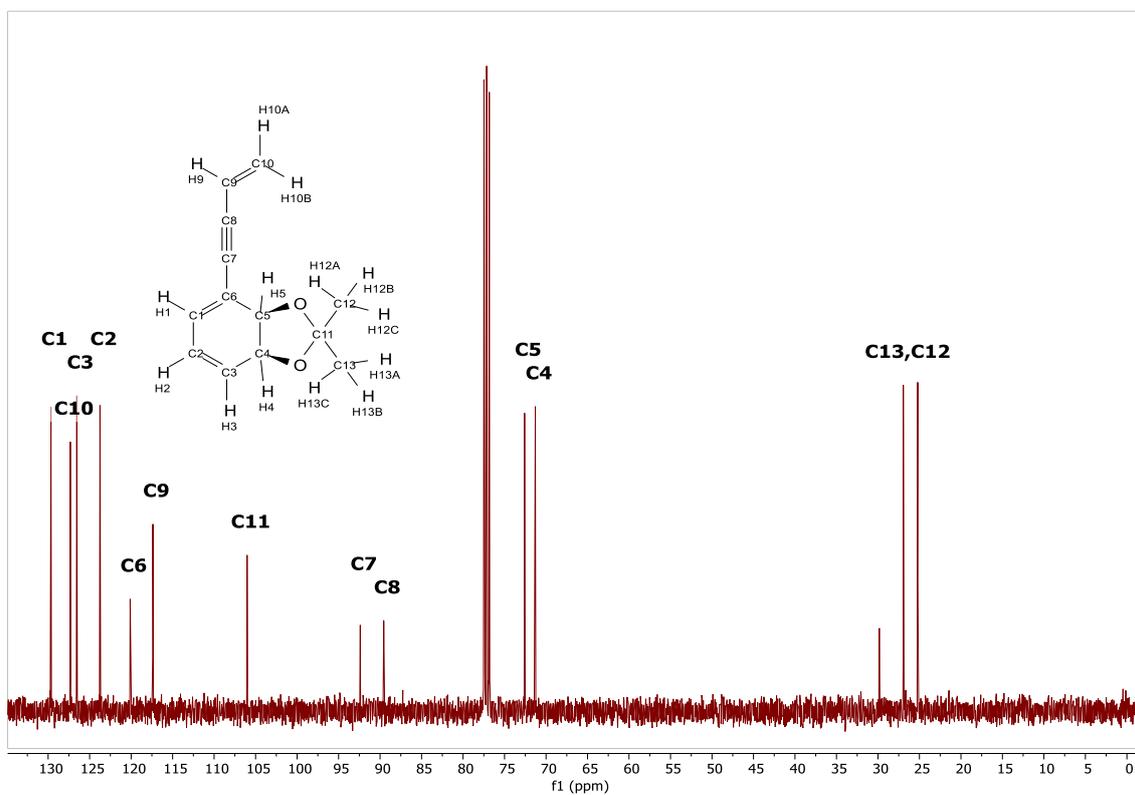


Figura 153: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 16

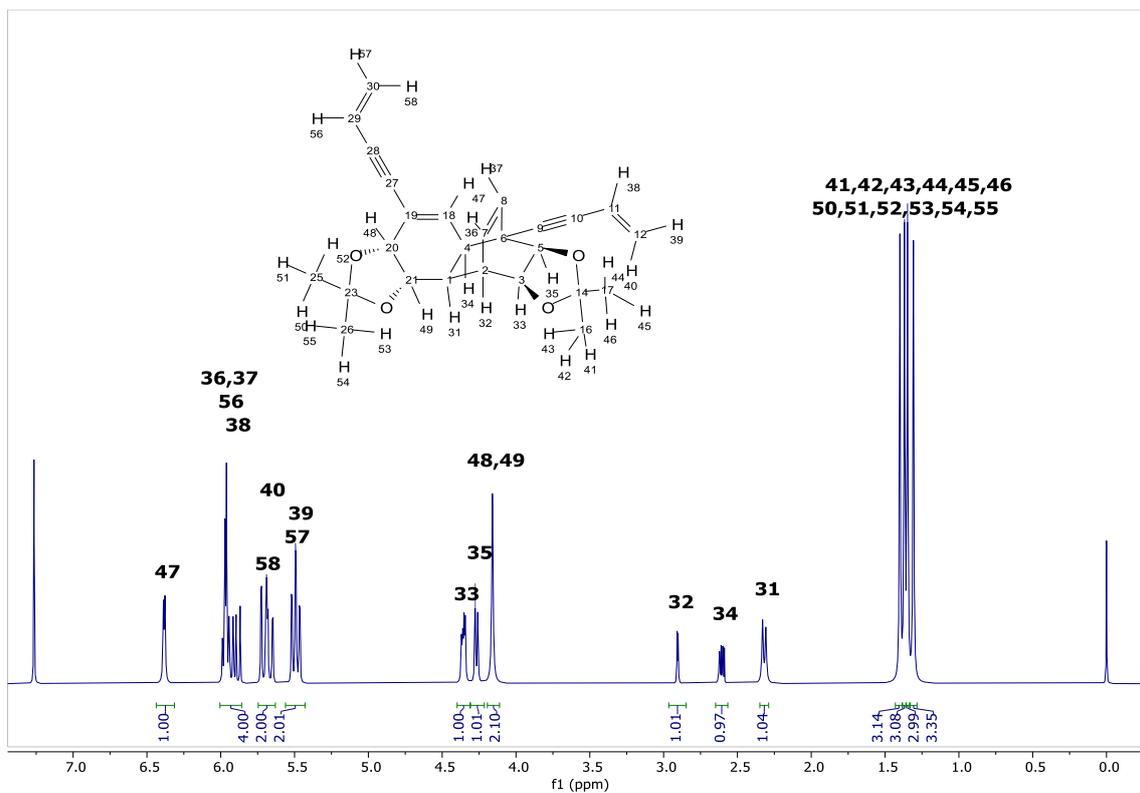


Figura 154: Espectro ^1H -RMN del compuesto 17

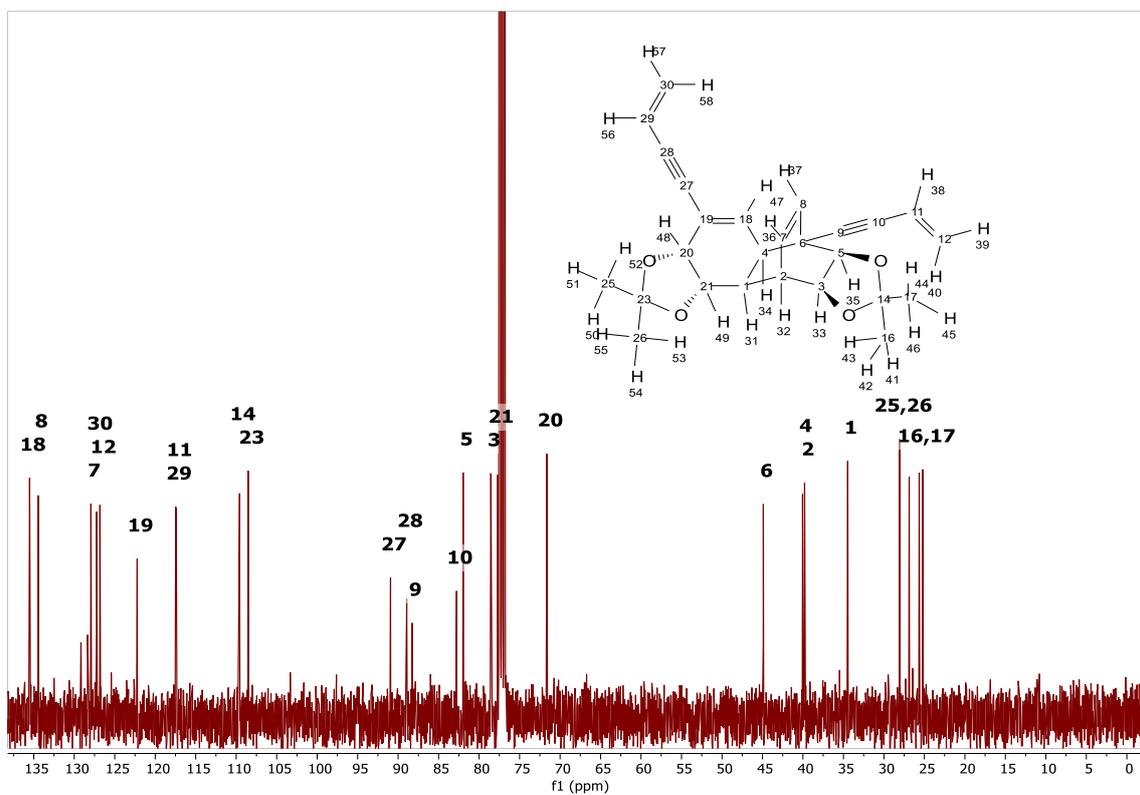


Figura 155: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 17

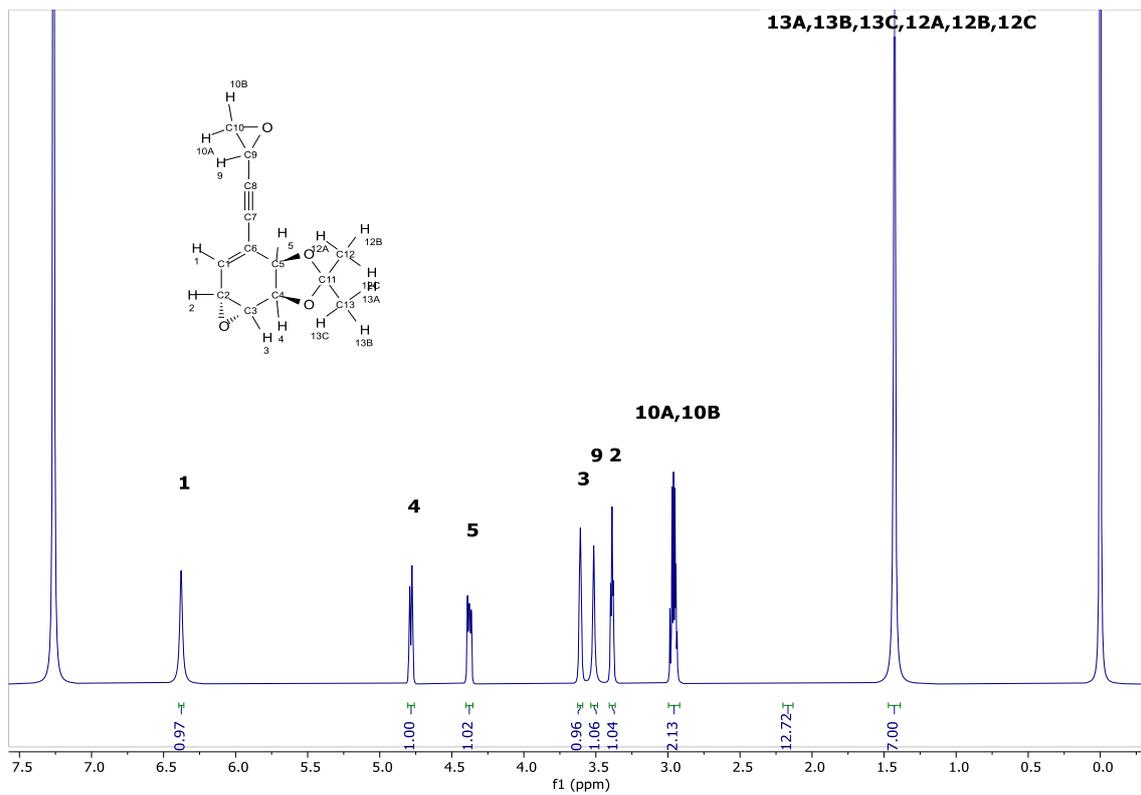


Figura 156: Espectro ¹H-RMN del compuesto 18

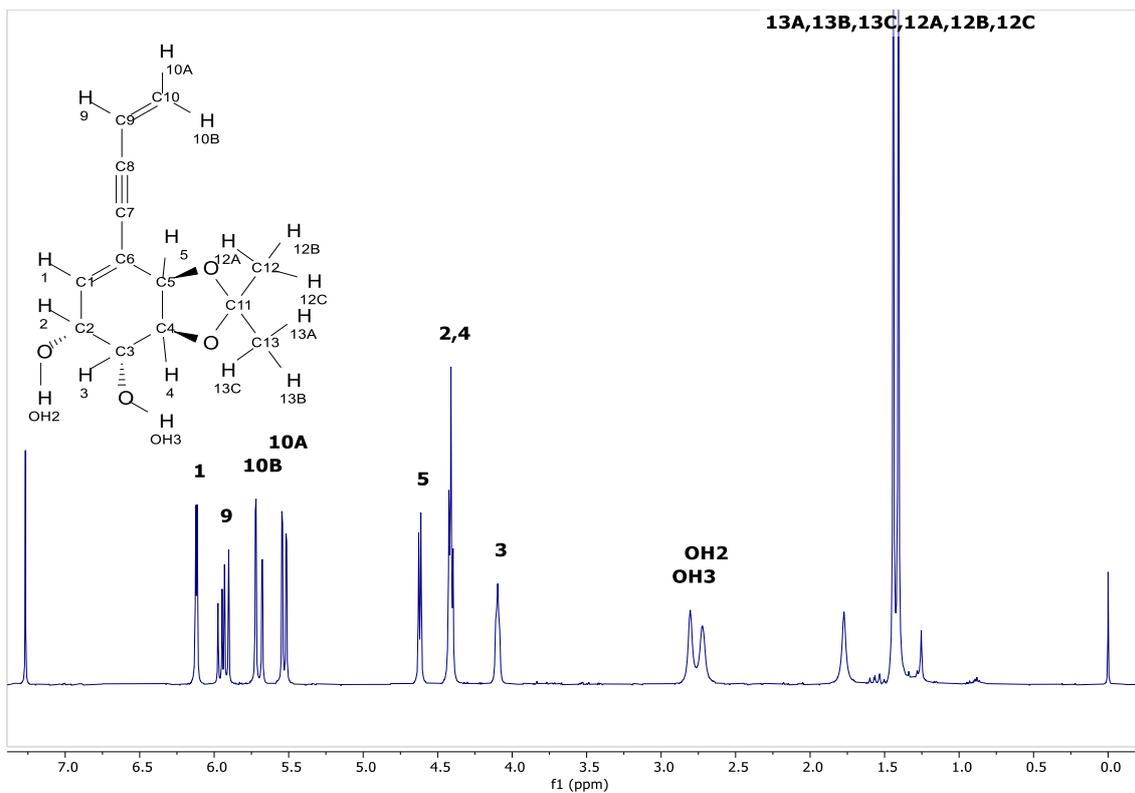


Figura 157: Espectro ^1H -RMN del compuesto 19

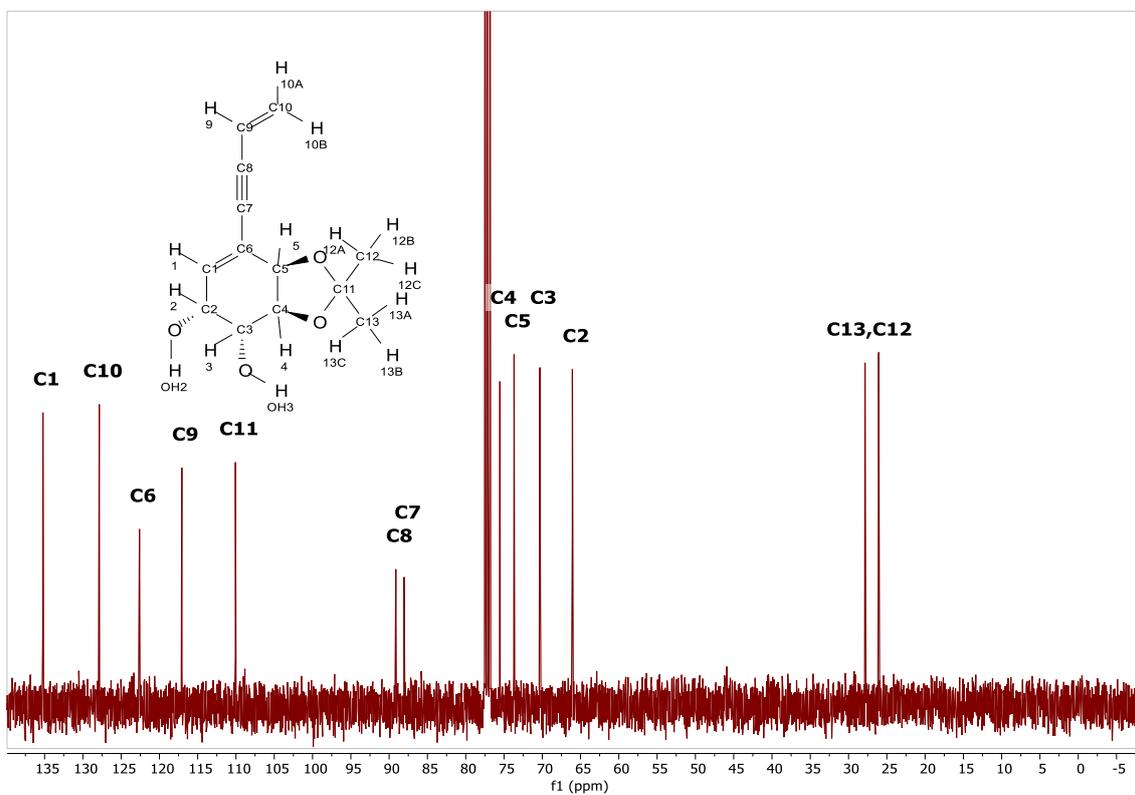


Figura 158: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 19

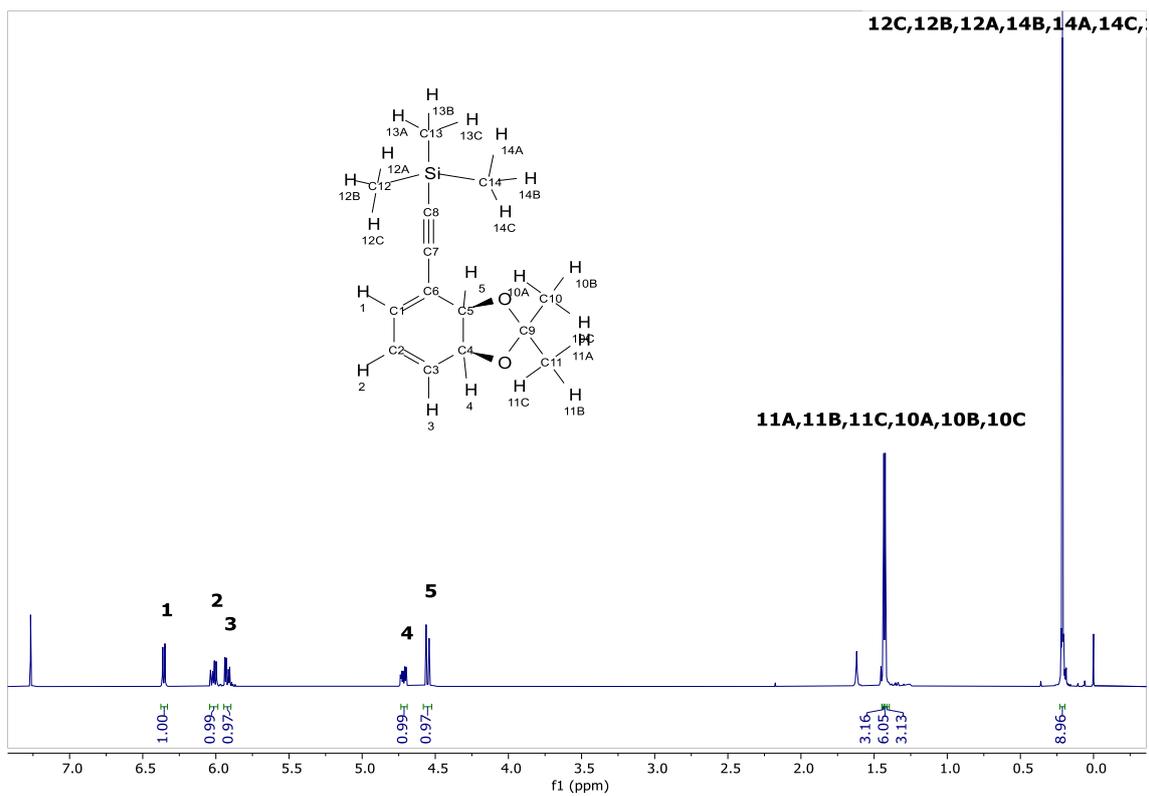


Figura 159: Espectro ^1H -RMN del compuesto **20**

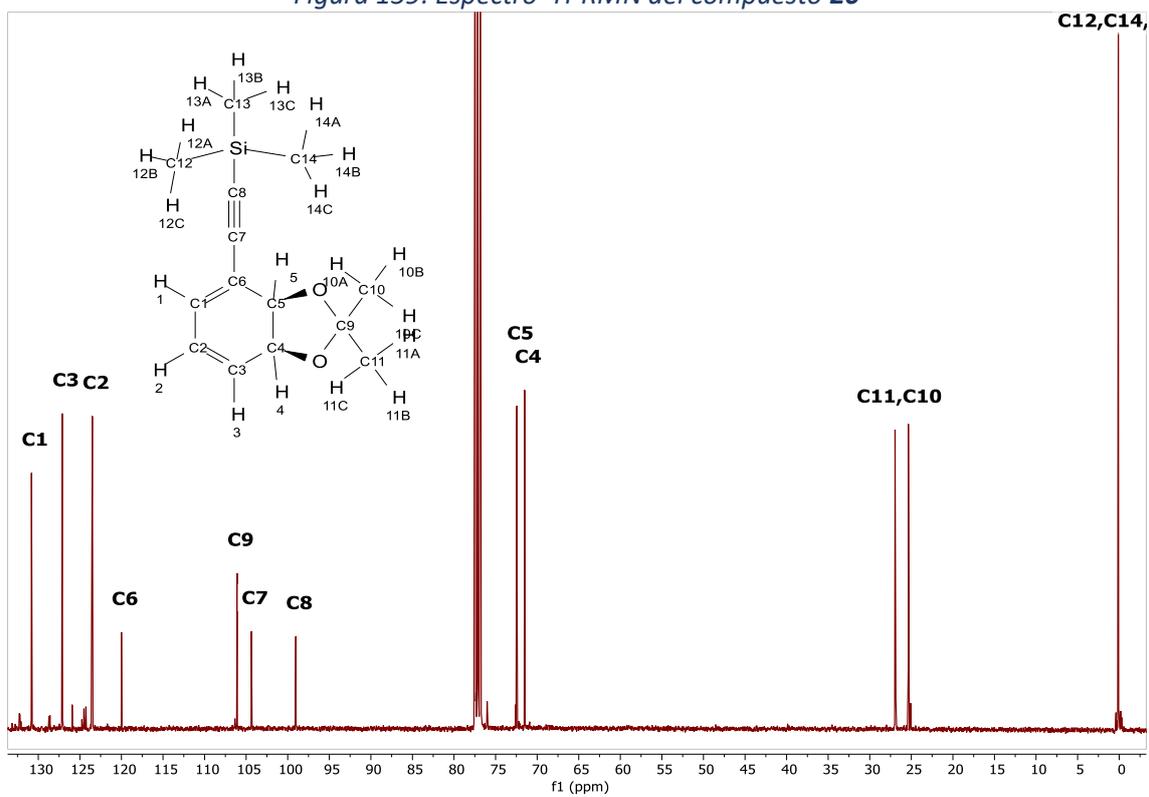


Figura 160: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto **20**

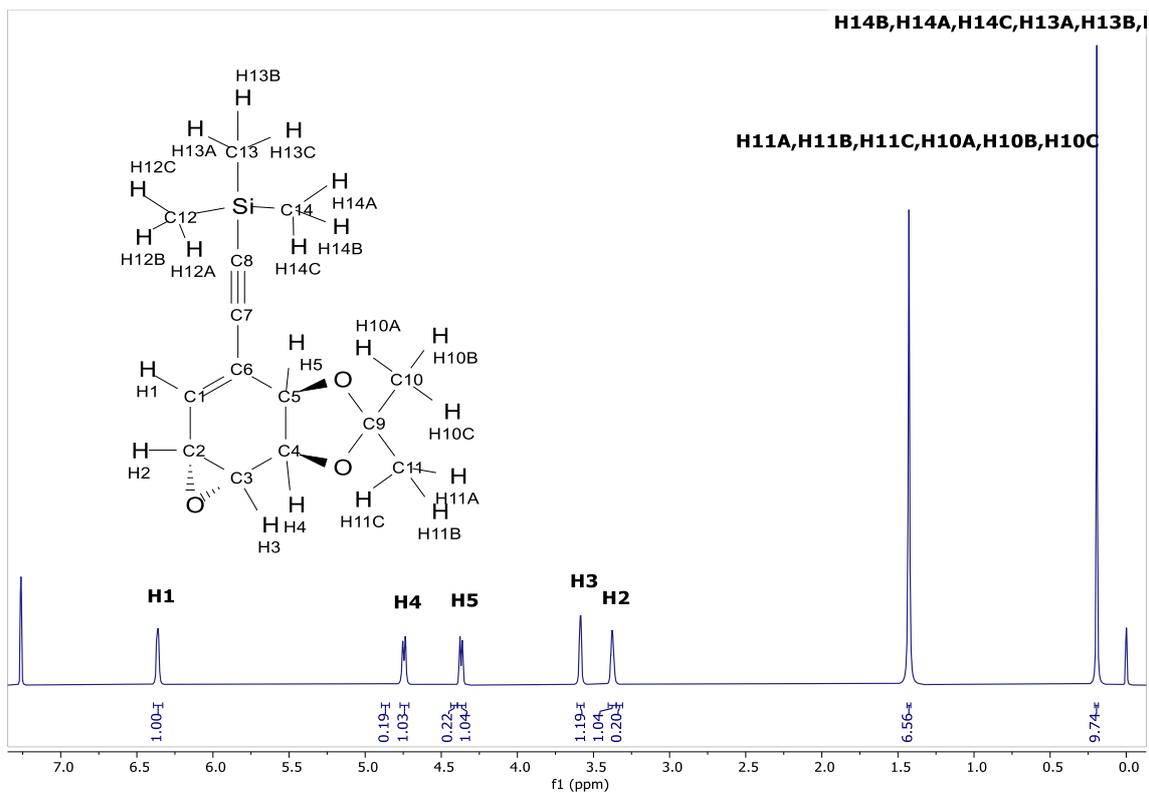


Figura 161: Espectro ^1H -RMN del compuesto 22

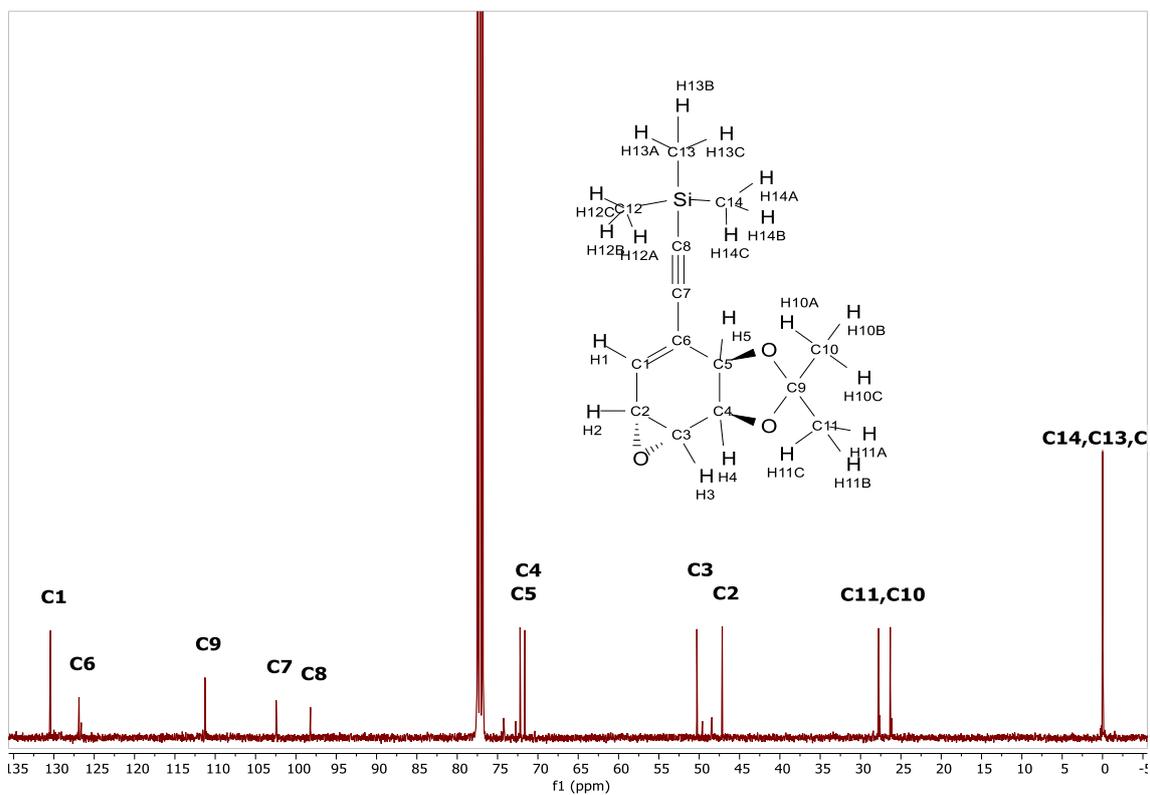


Figura 162: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 22

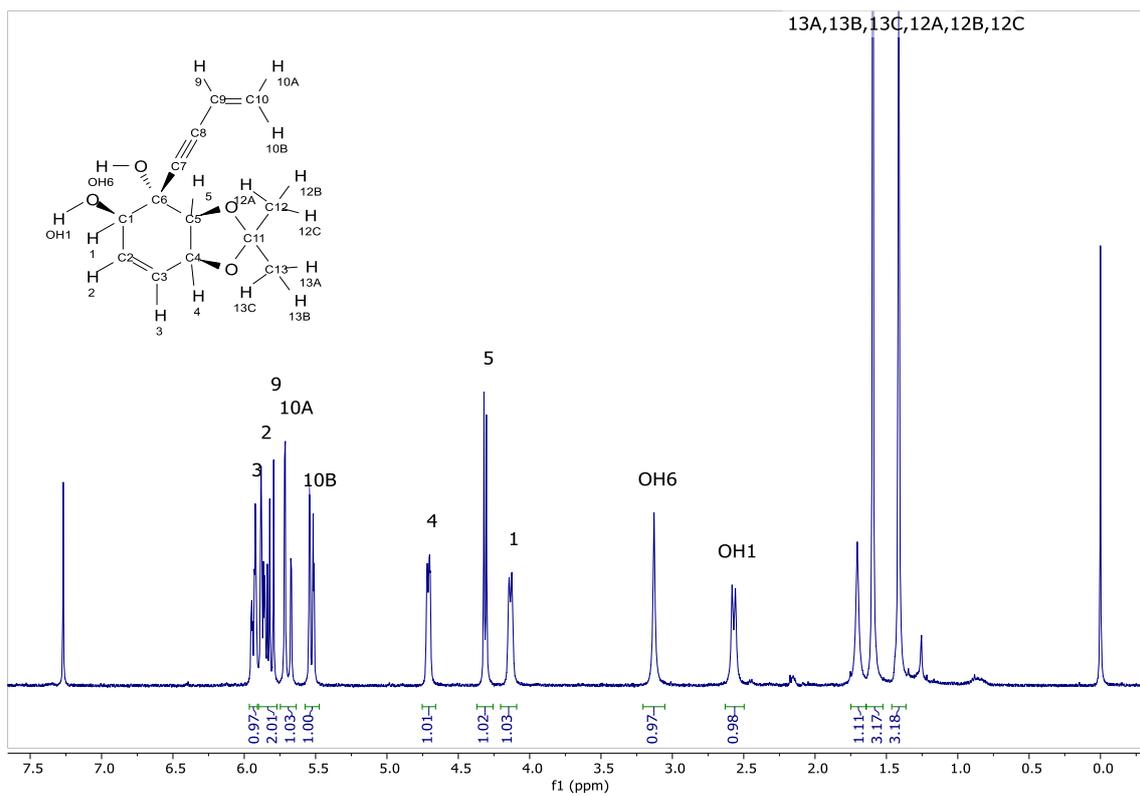


Figura 163: Espectro ^1H -RMN del compuesto **23**

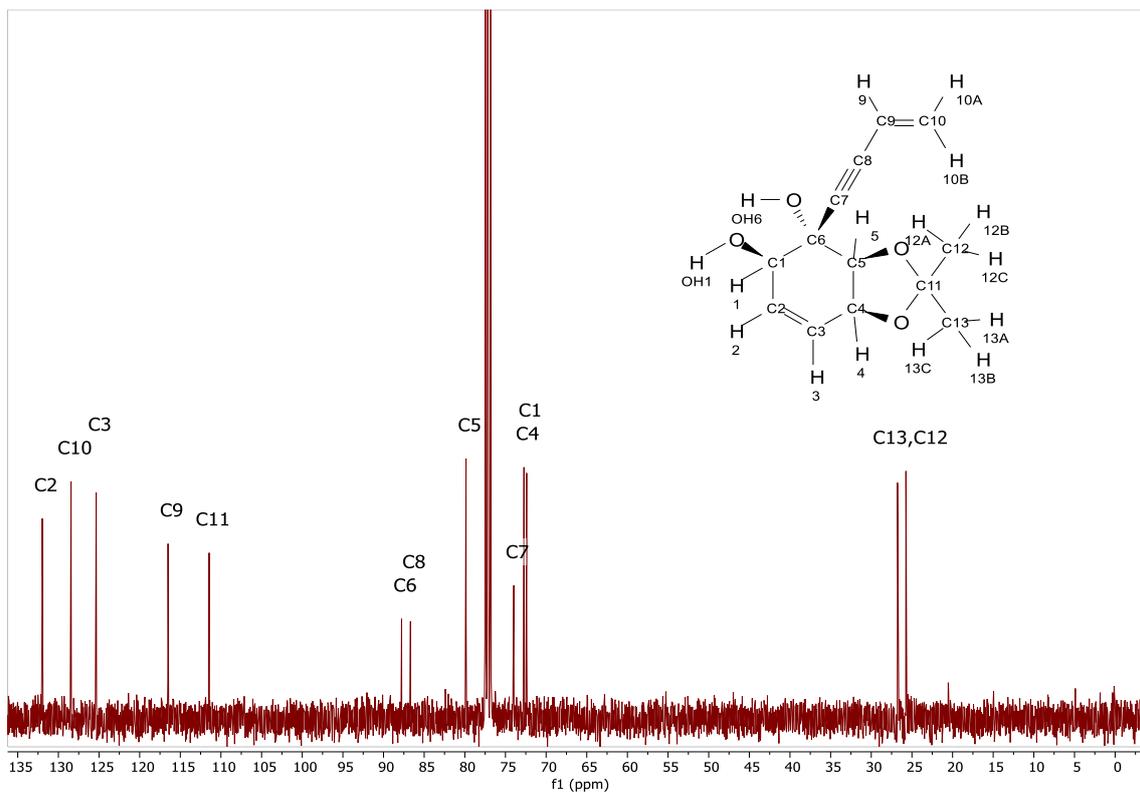


Figura 164: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto **23**

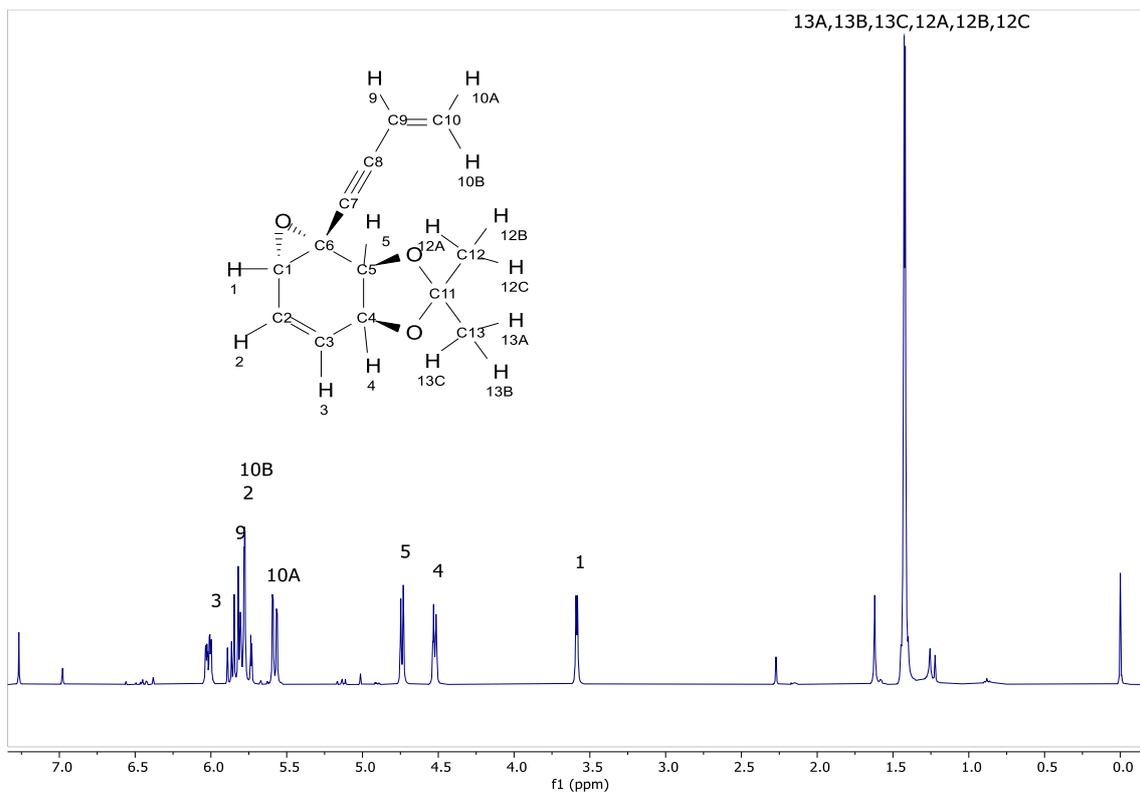


Figura 165: Espectro ^1H -RMN del compuesto 24

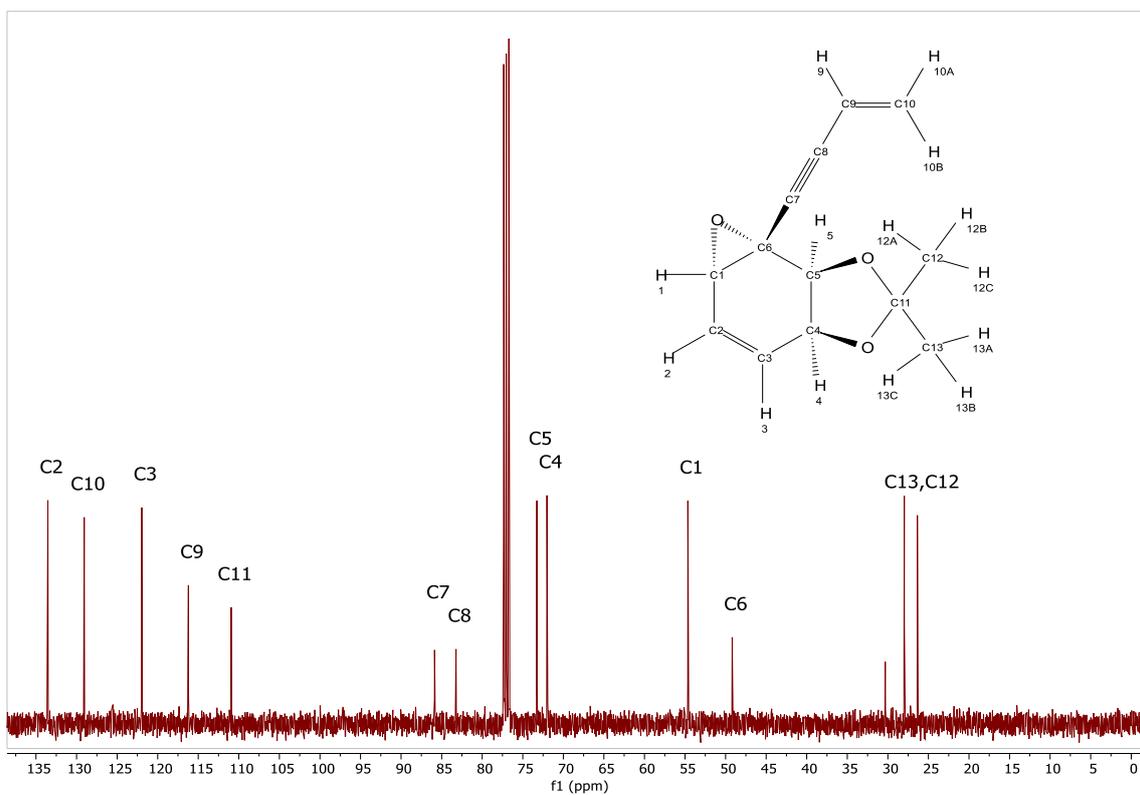


Figura 166: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 24

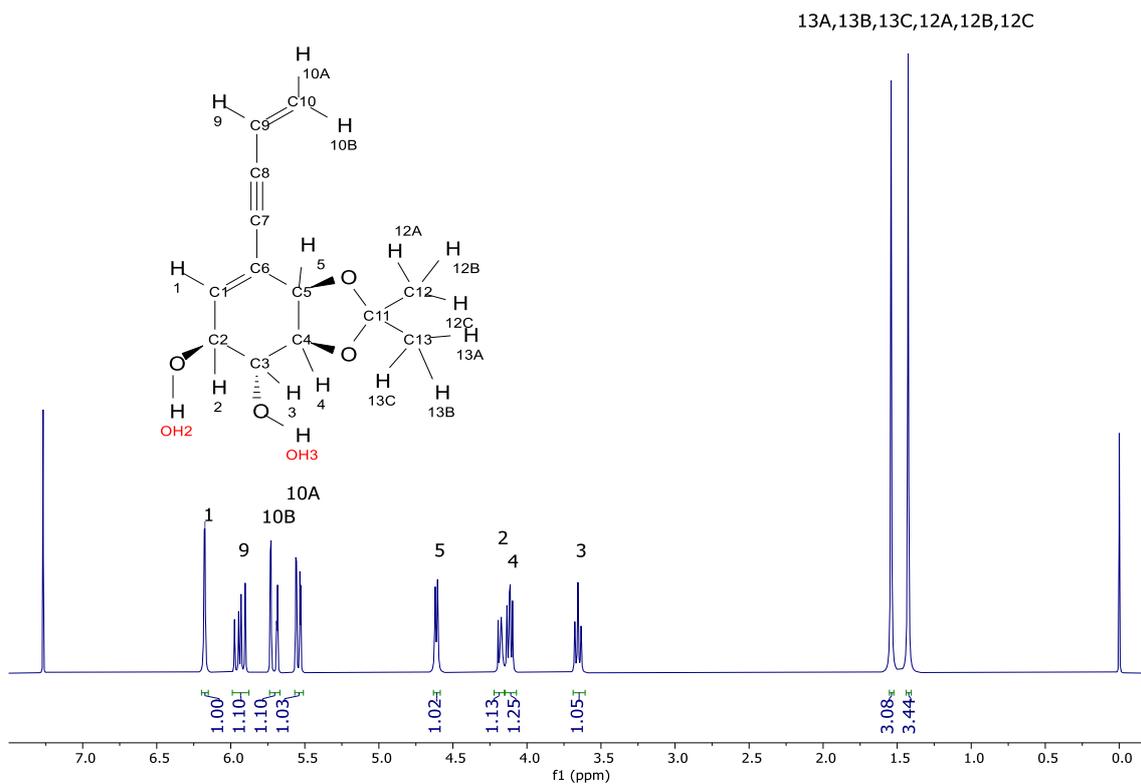


Figura 167: Espectro ^1H -RMN del compuesto 25

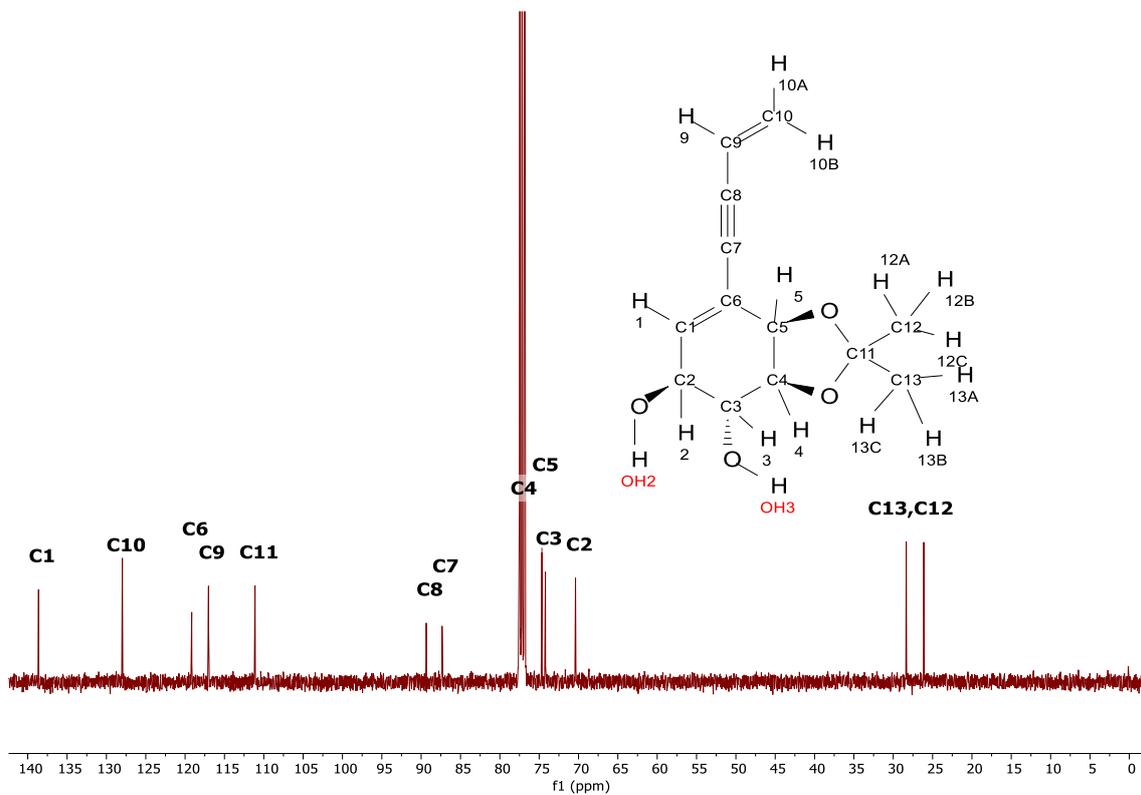


Figura 168: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 25

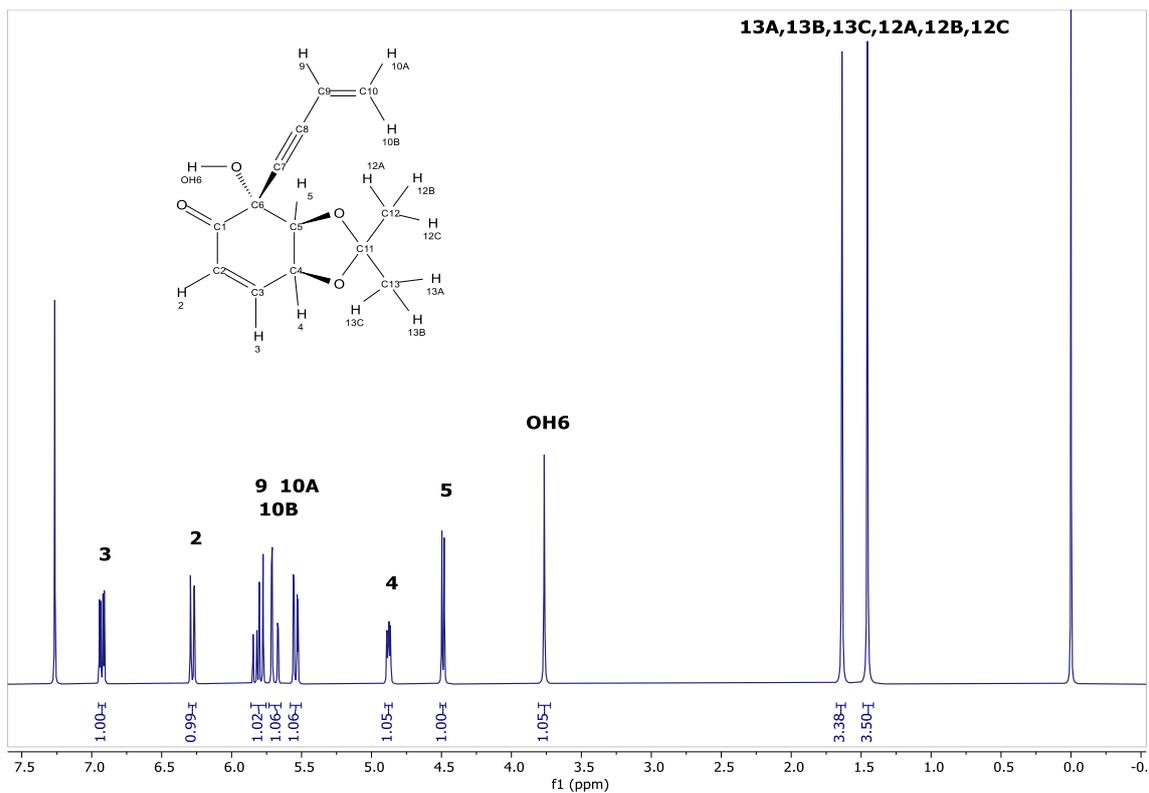


Figura 169: Espectro ^1H -RMN del compuesto 26

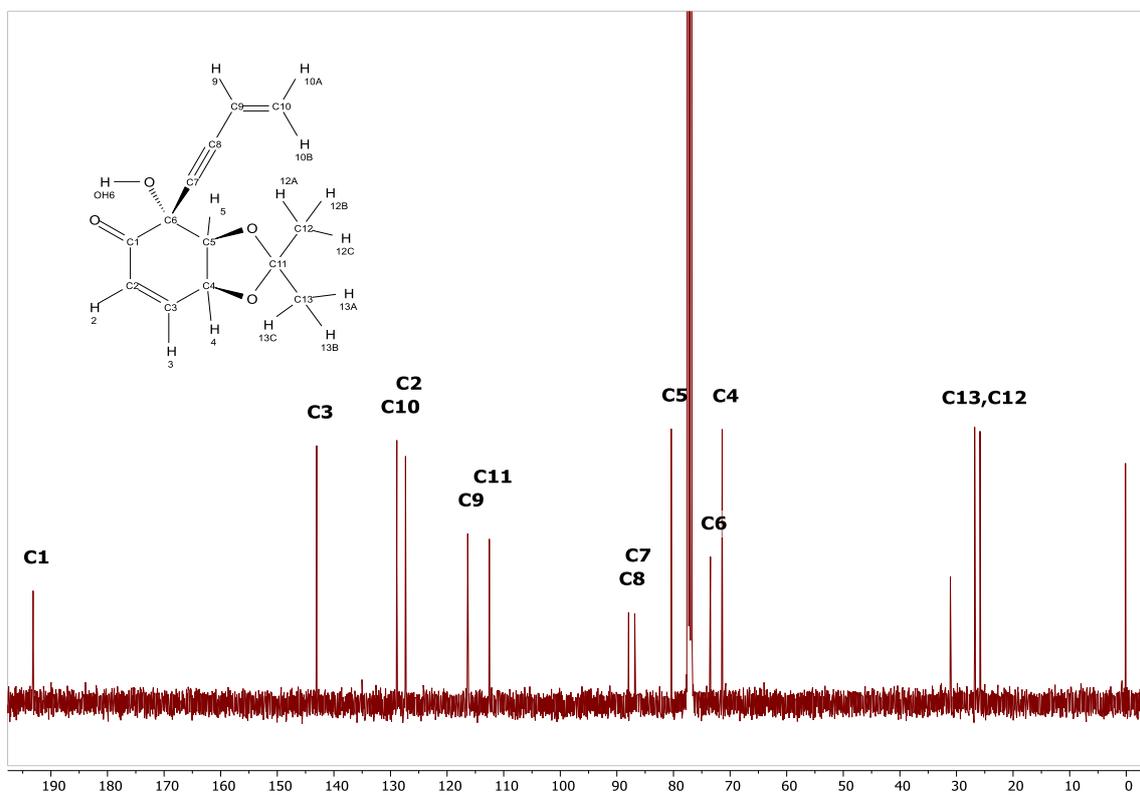


Figura 170: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 26

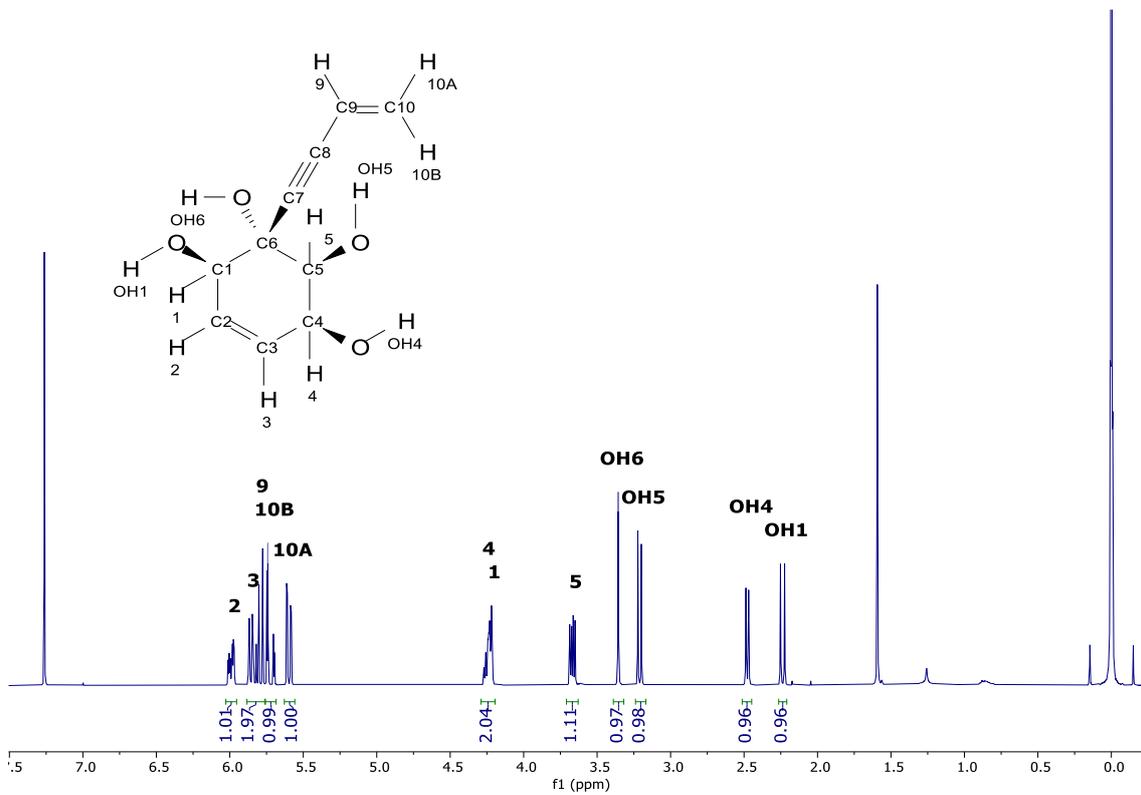


Figura 171: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 27

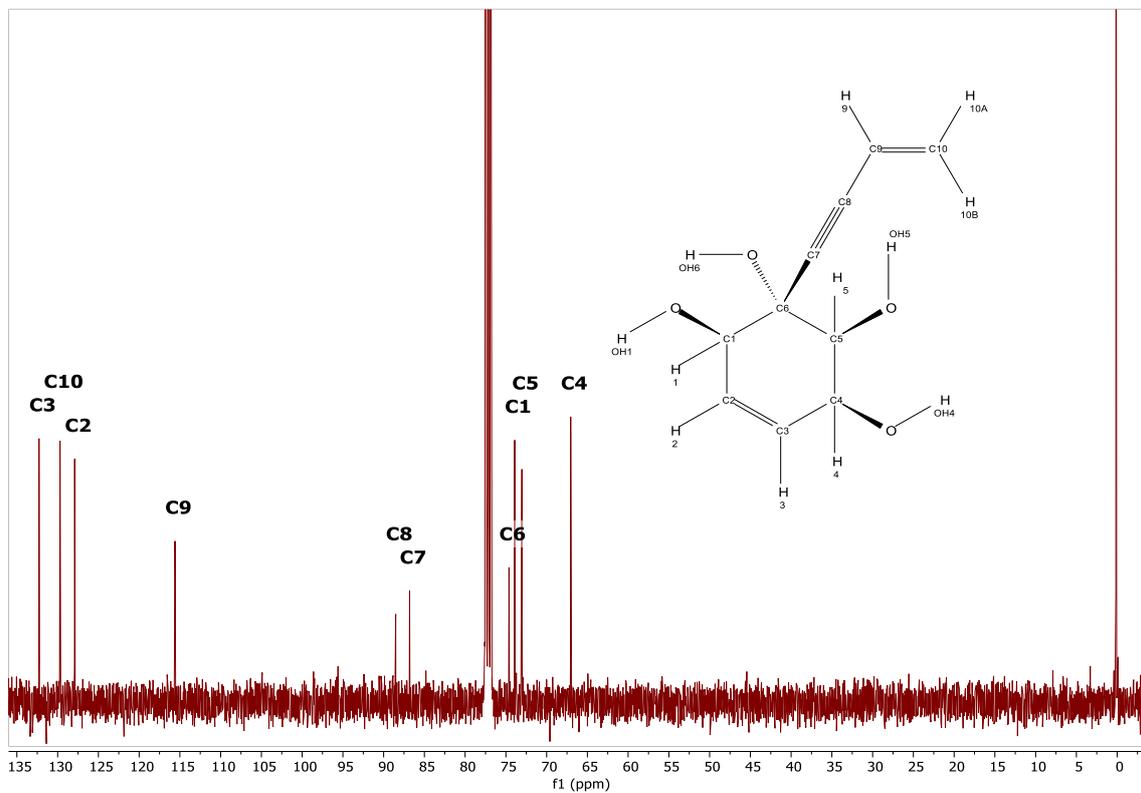


Figura 172: Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 27

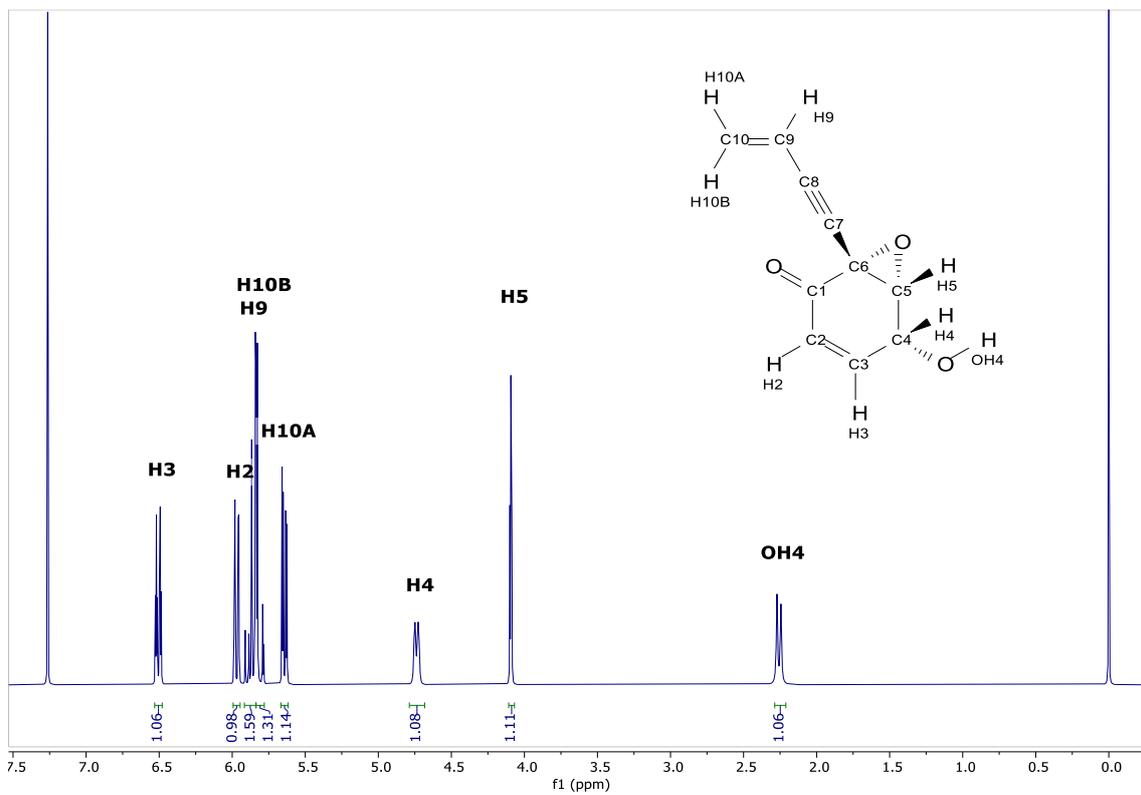


Figura 173: Espectro ¹H-RMN del compuesto 28 (epi-especiosina A)

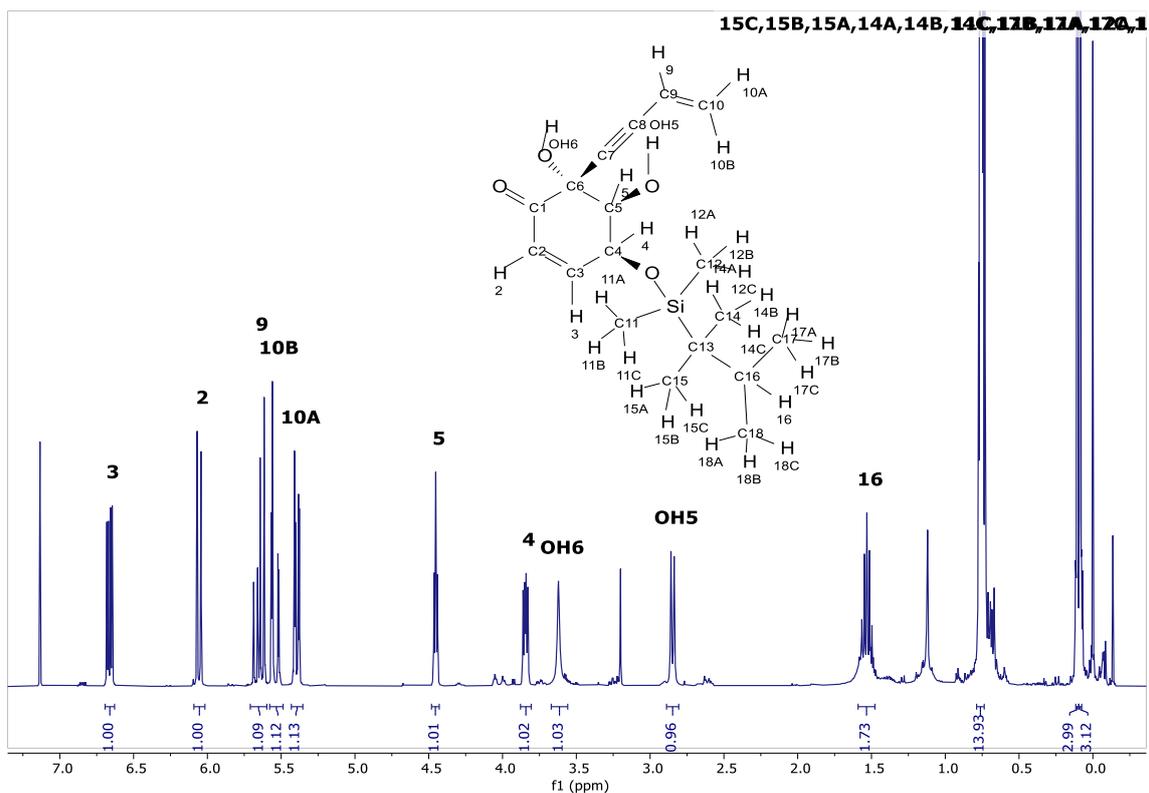


Figura 174: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 29

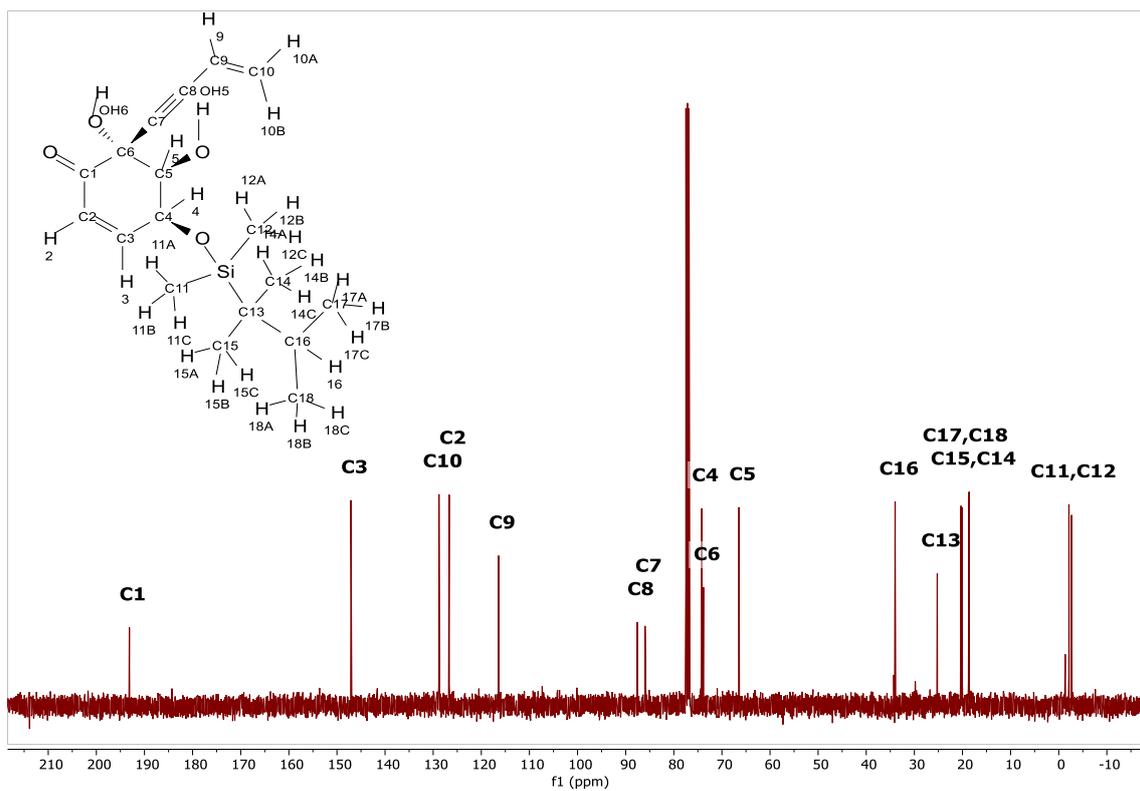


Figura 175: Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 29

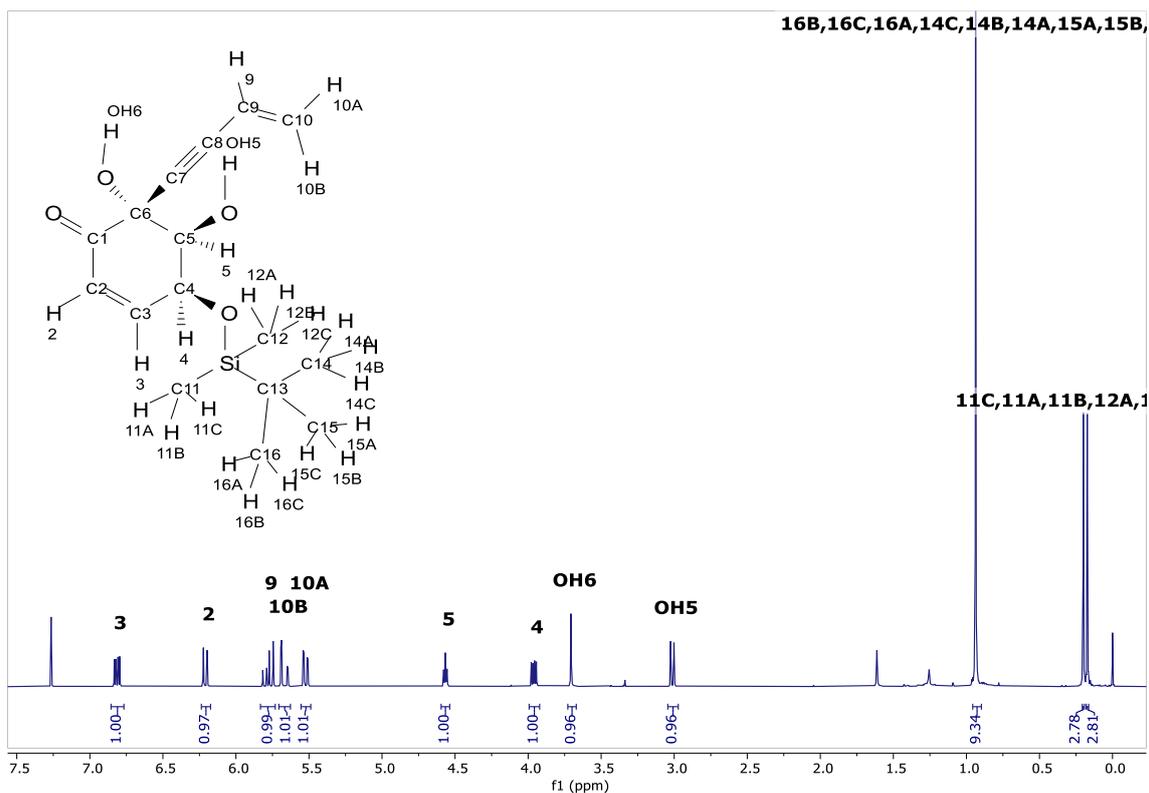


Figura 176: Espectro ^1H -RMN del compuesto 30

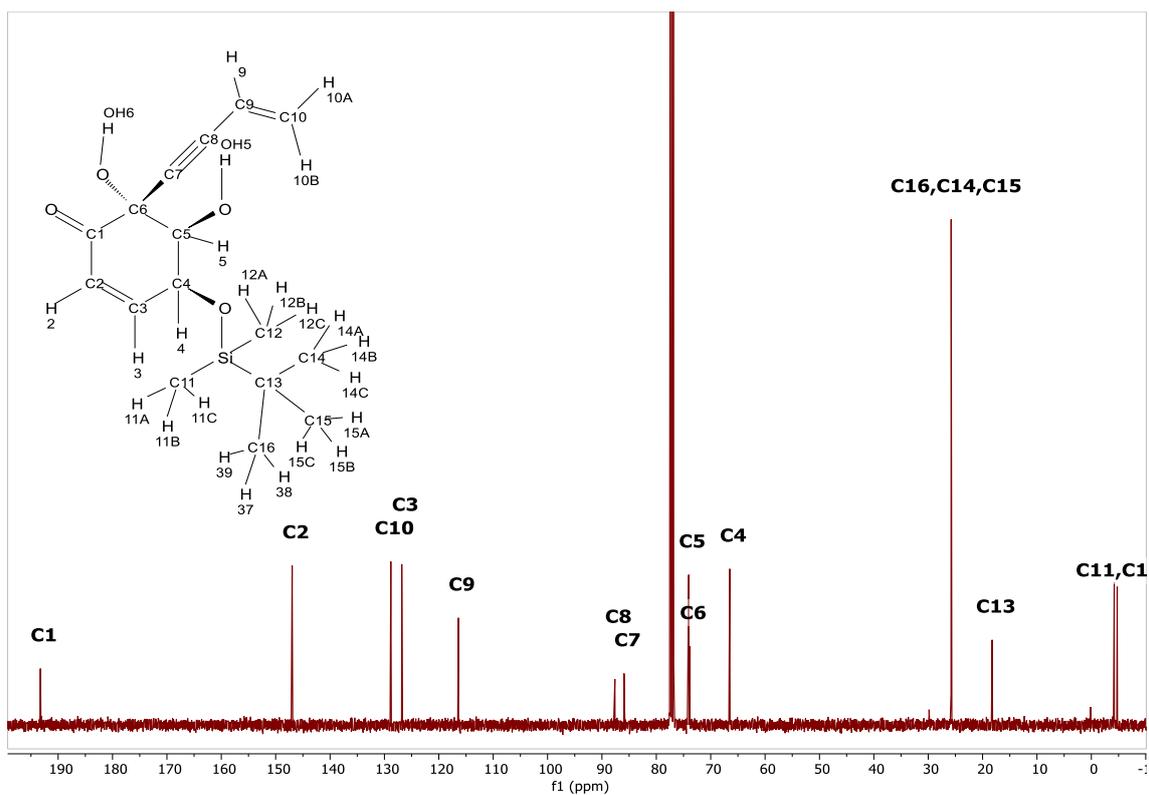


Figura 177: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 30

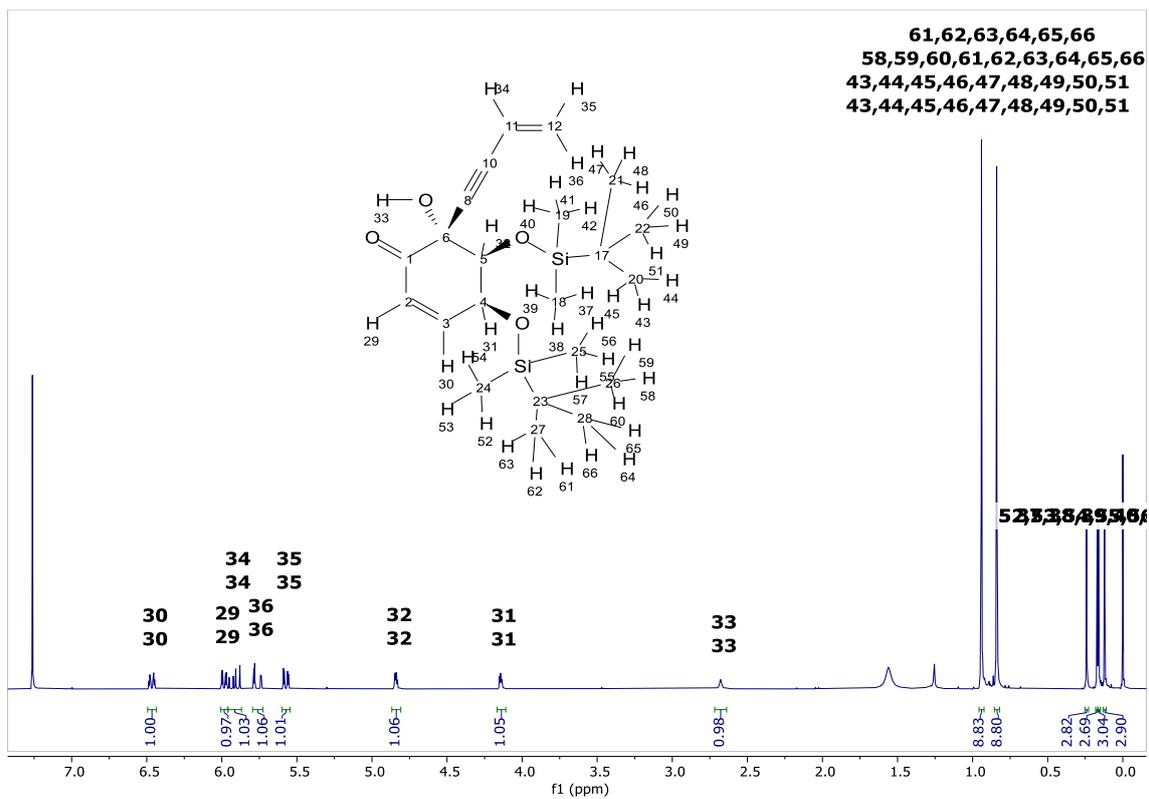


Figura 178: Espectro ^1H -RMN del compuesto **31**

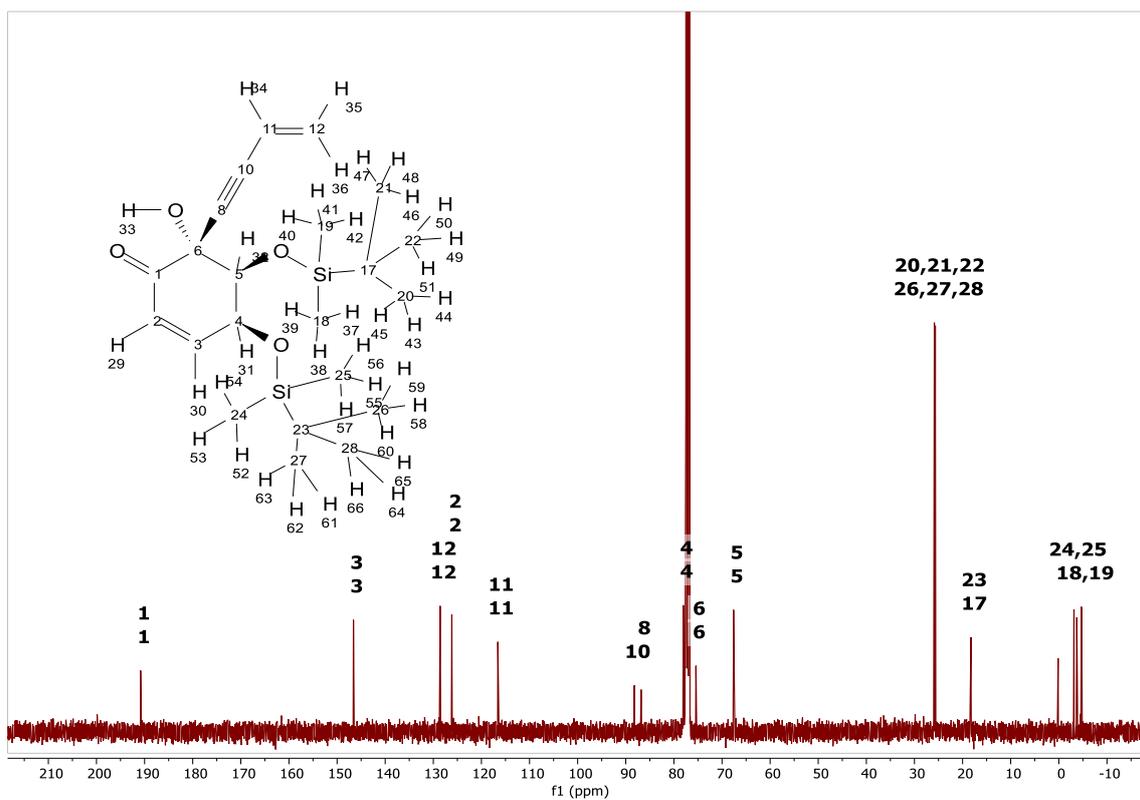


Figura 179: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto **31**

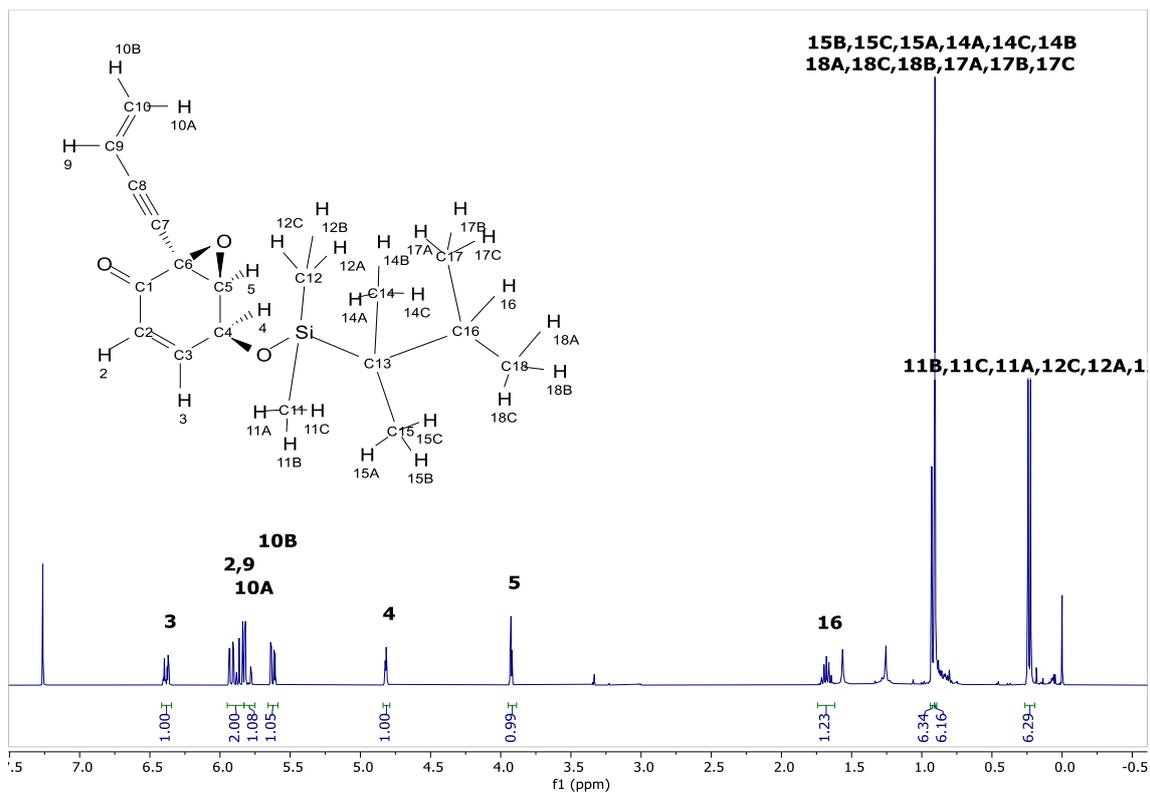


Figura 180: Espectro ^1H -RMN del compuesto 32

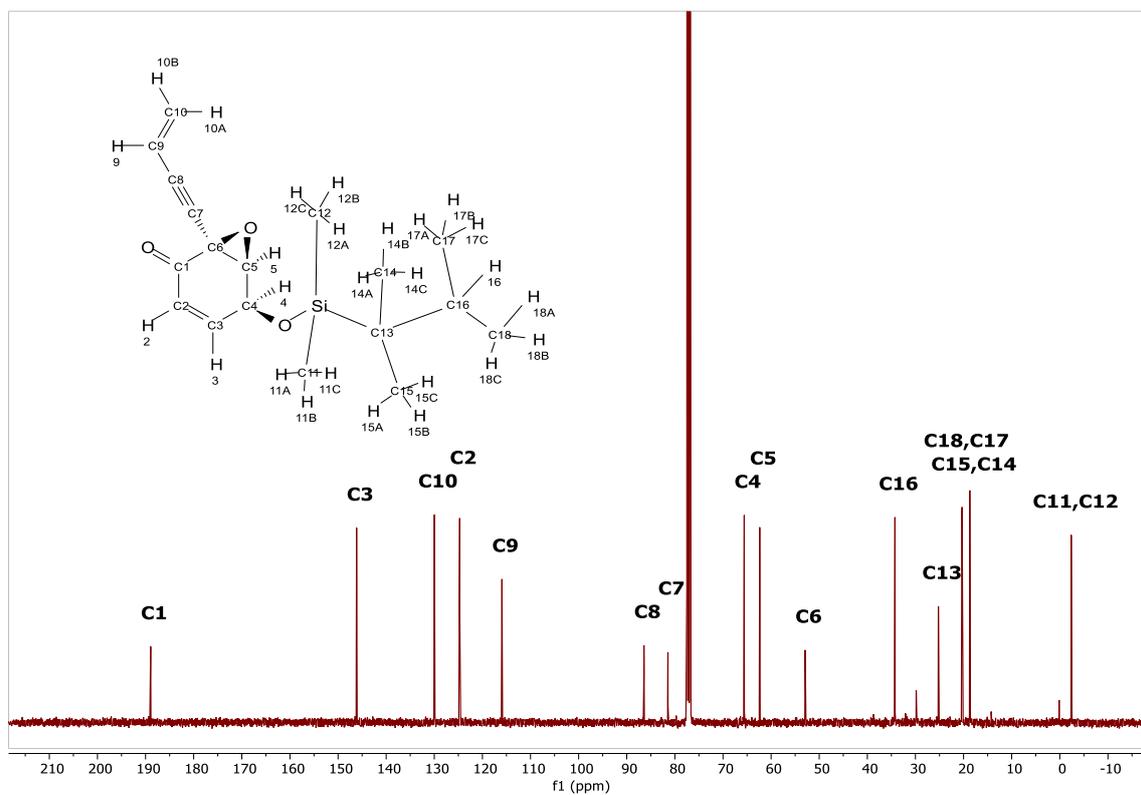


Figura 181: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 32

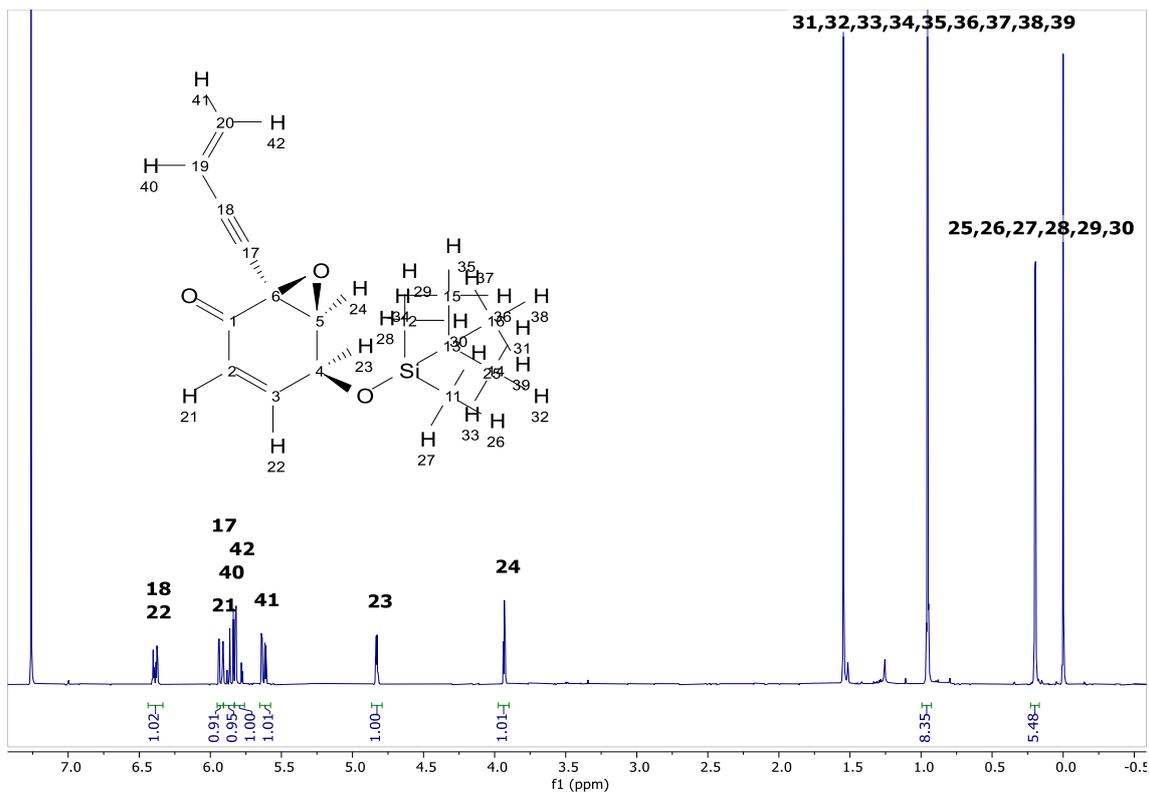


Figura 182: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 33

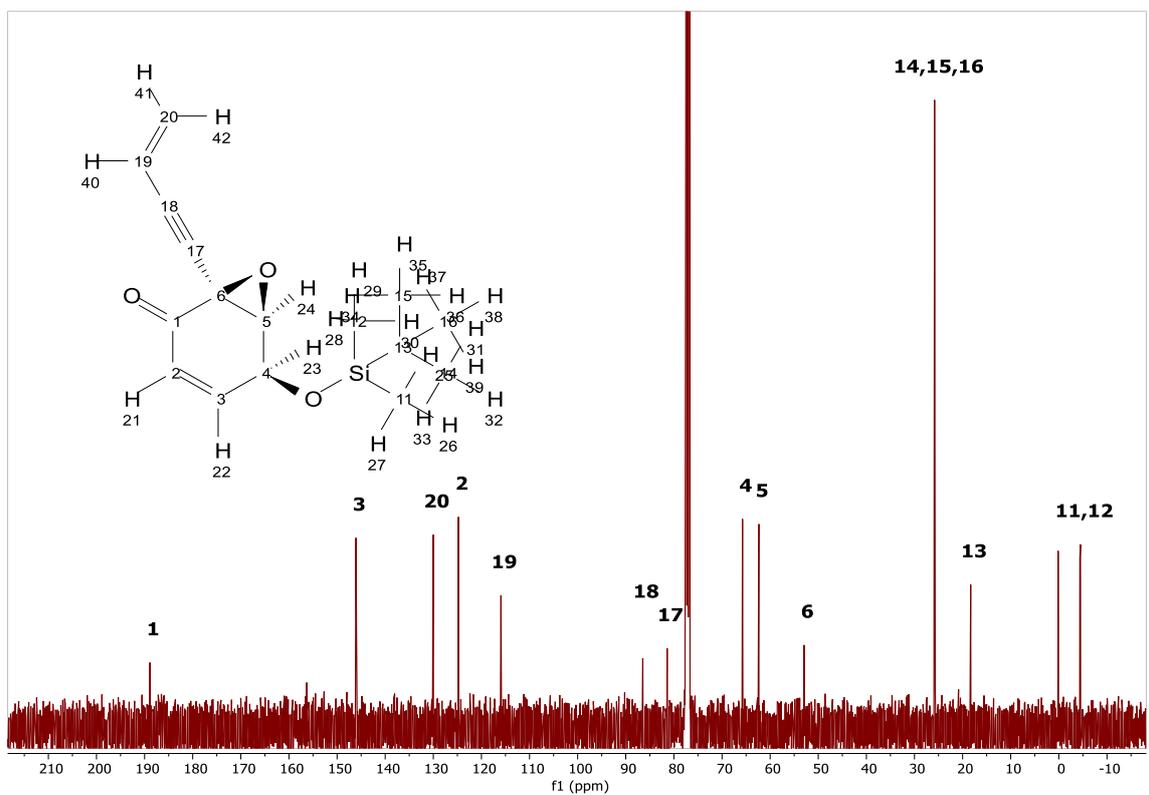


Figura 183: Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 33

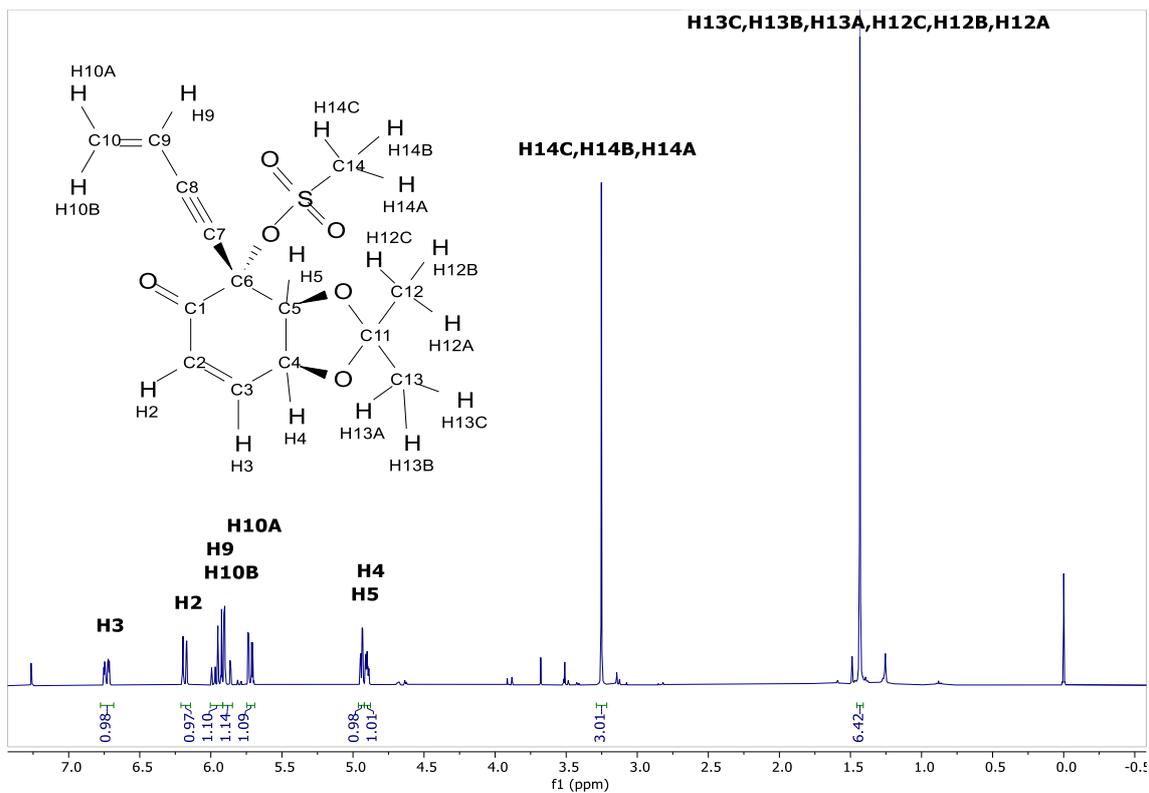


Figura 184: Espectro ^1H -RMN del compuesto 34

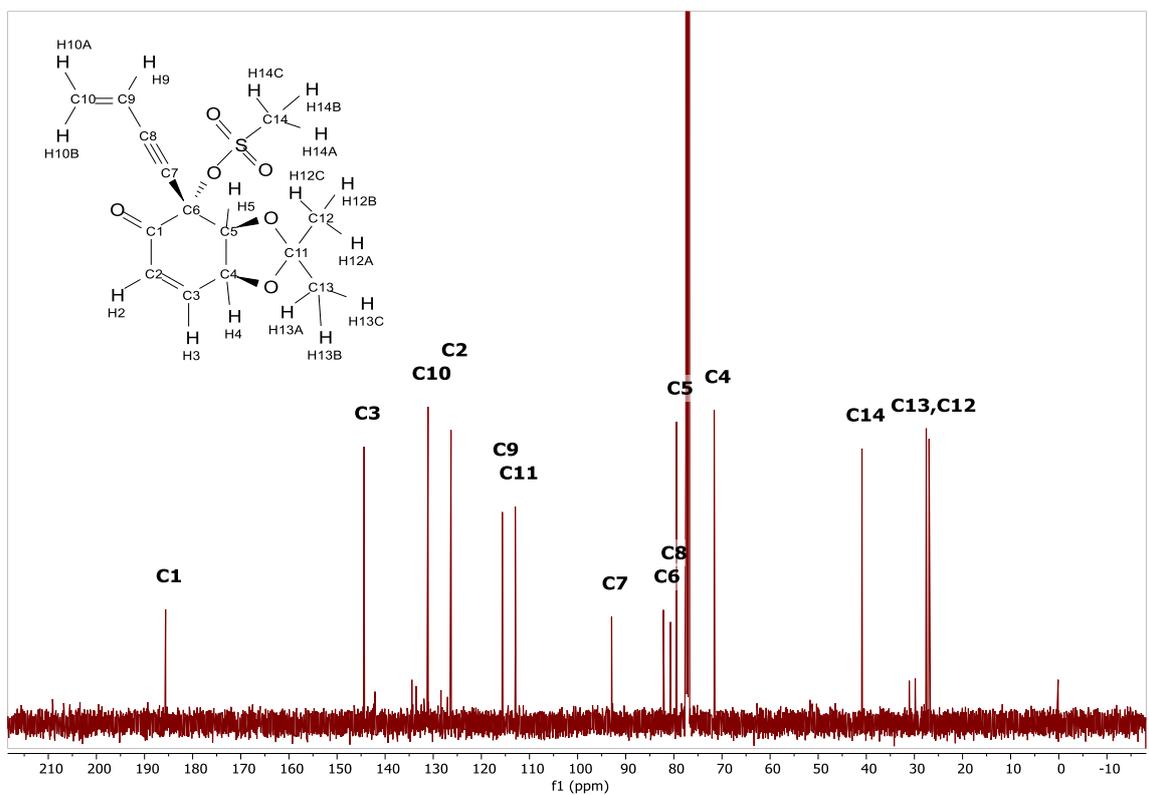


Figura 185: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 34

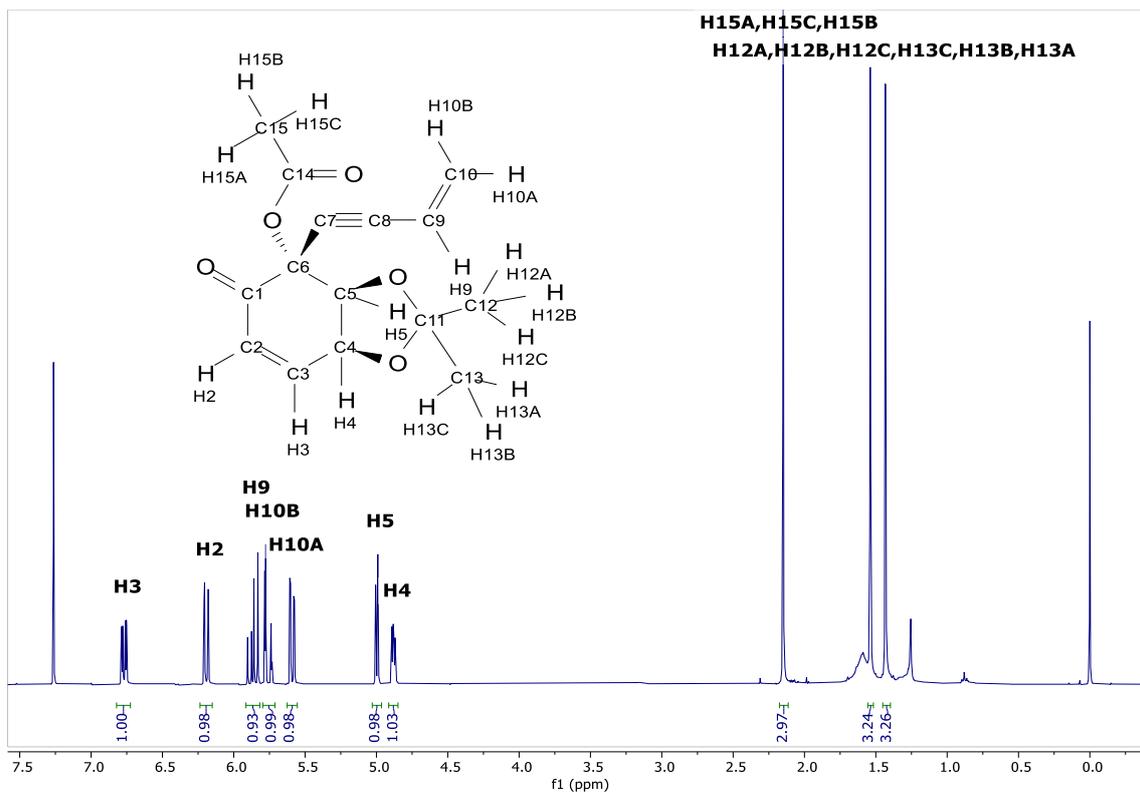


Figura 186: Espectro ¹H-RMN del compuesto 35

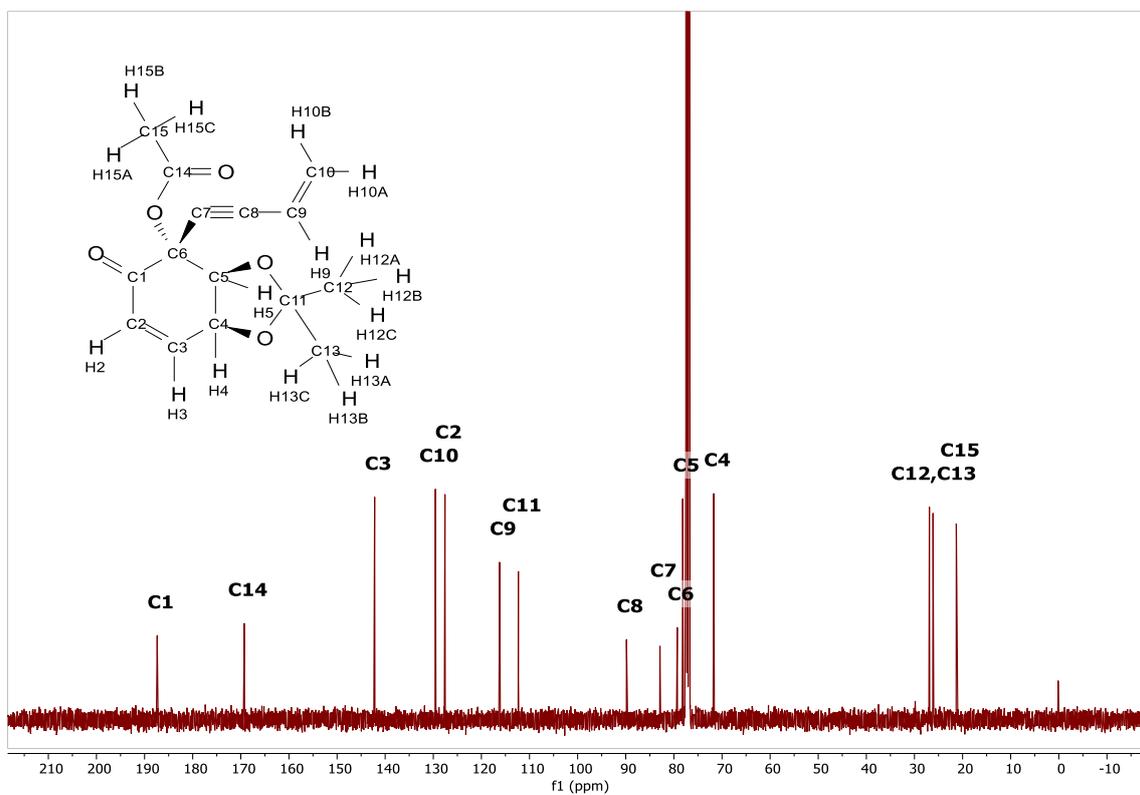


Figura 187: Espectro ¹³C-RMN del compuesto 35

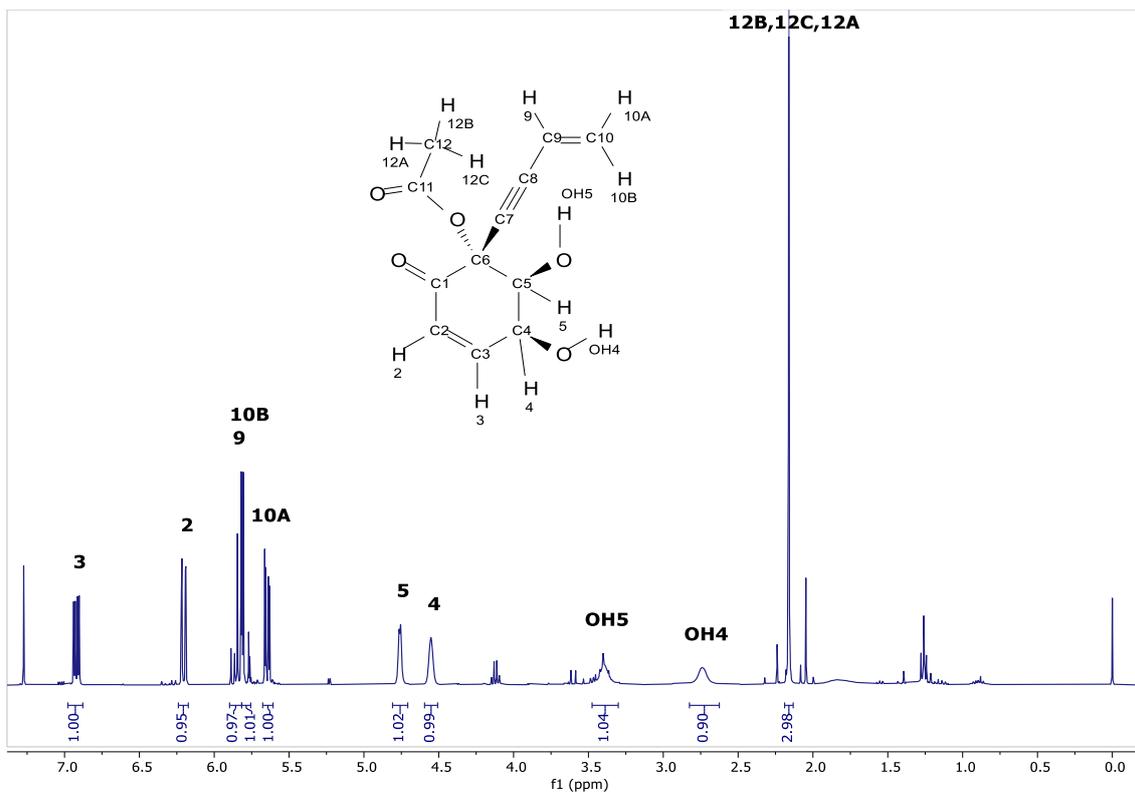


Figura 188: Espectro ^1H -RMN del compuesto 36

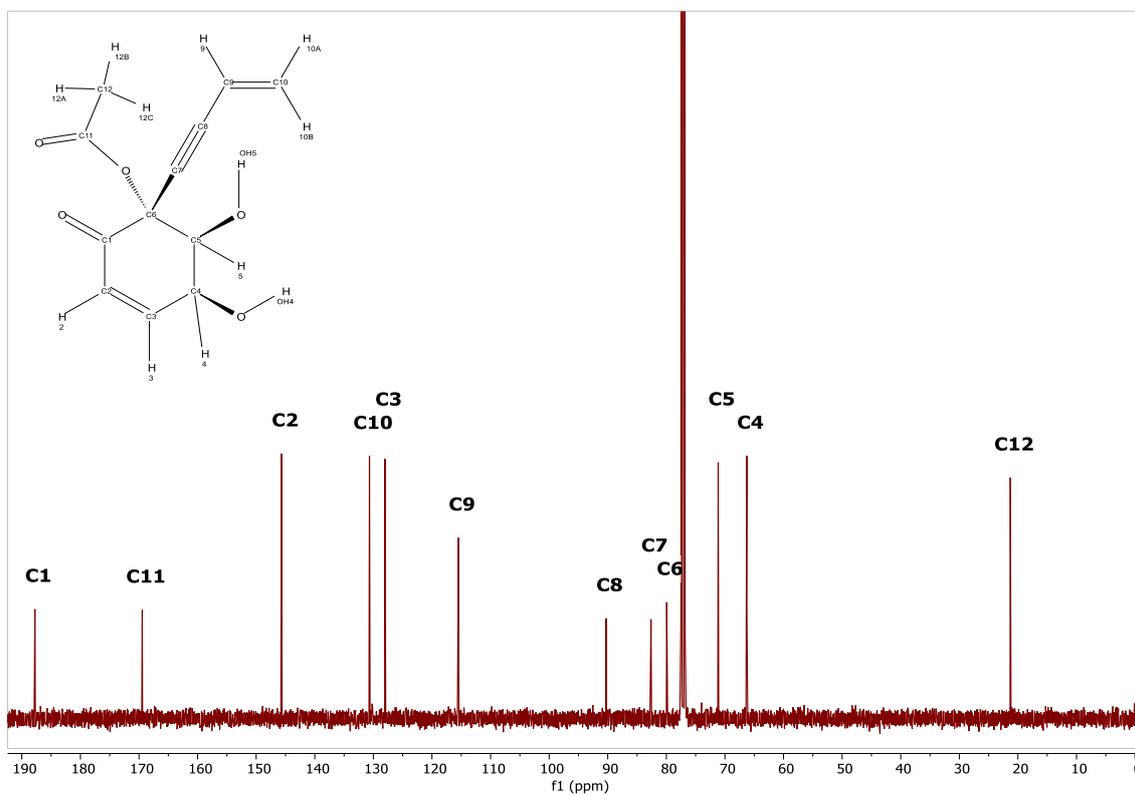


Figura 189: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 36

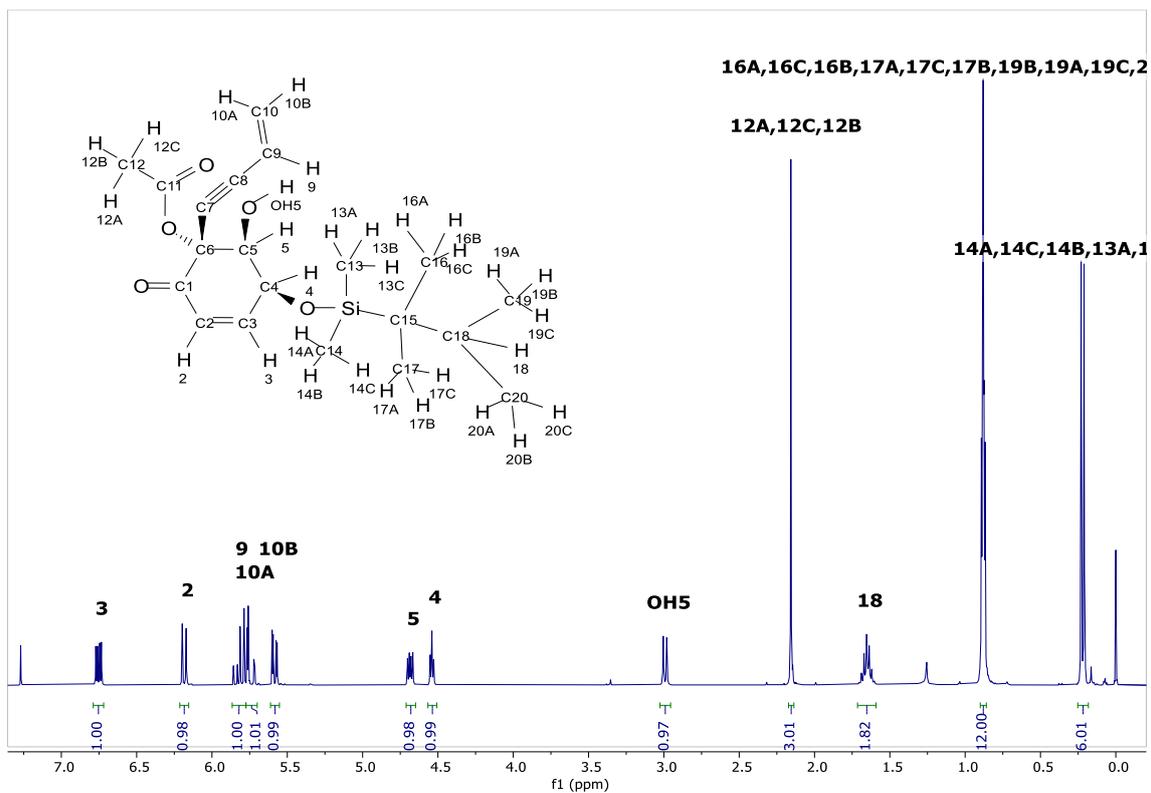


Figura 190: Espectro ^1H -RMN del compuesto 37

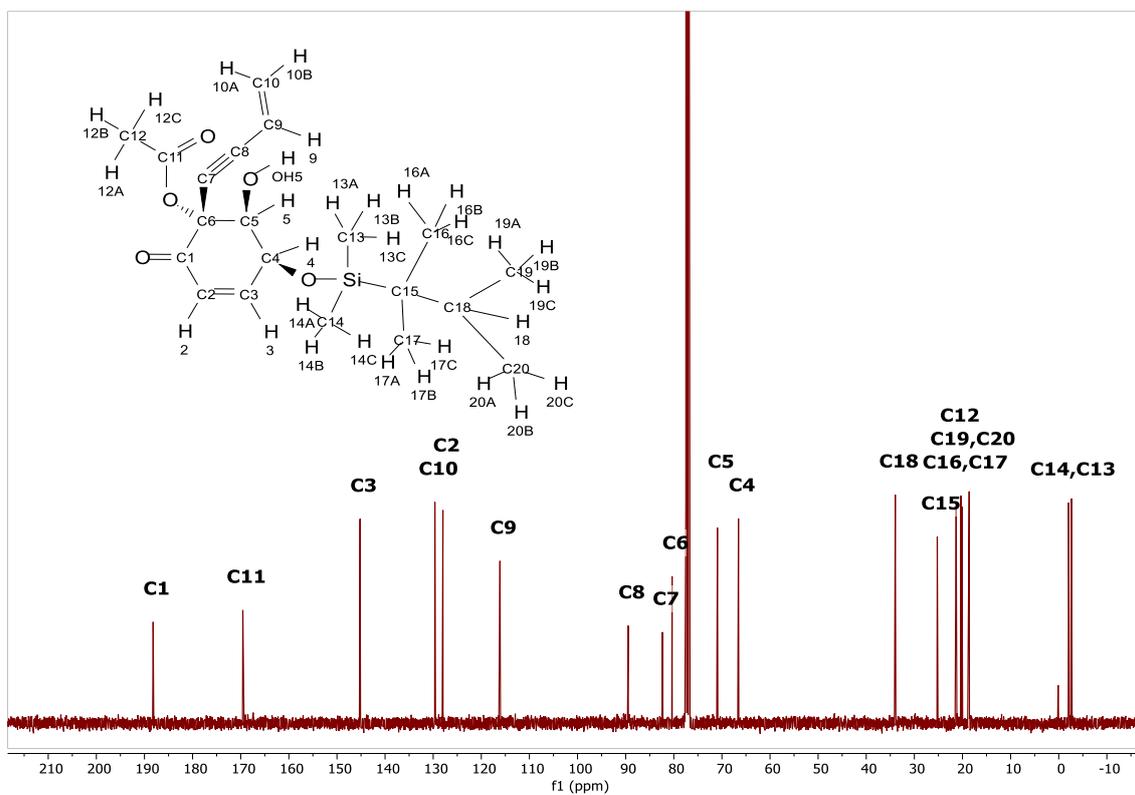


Figura 191: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 37

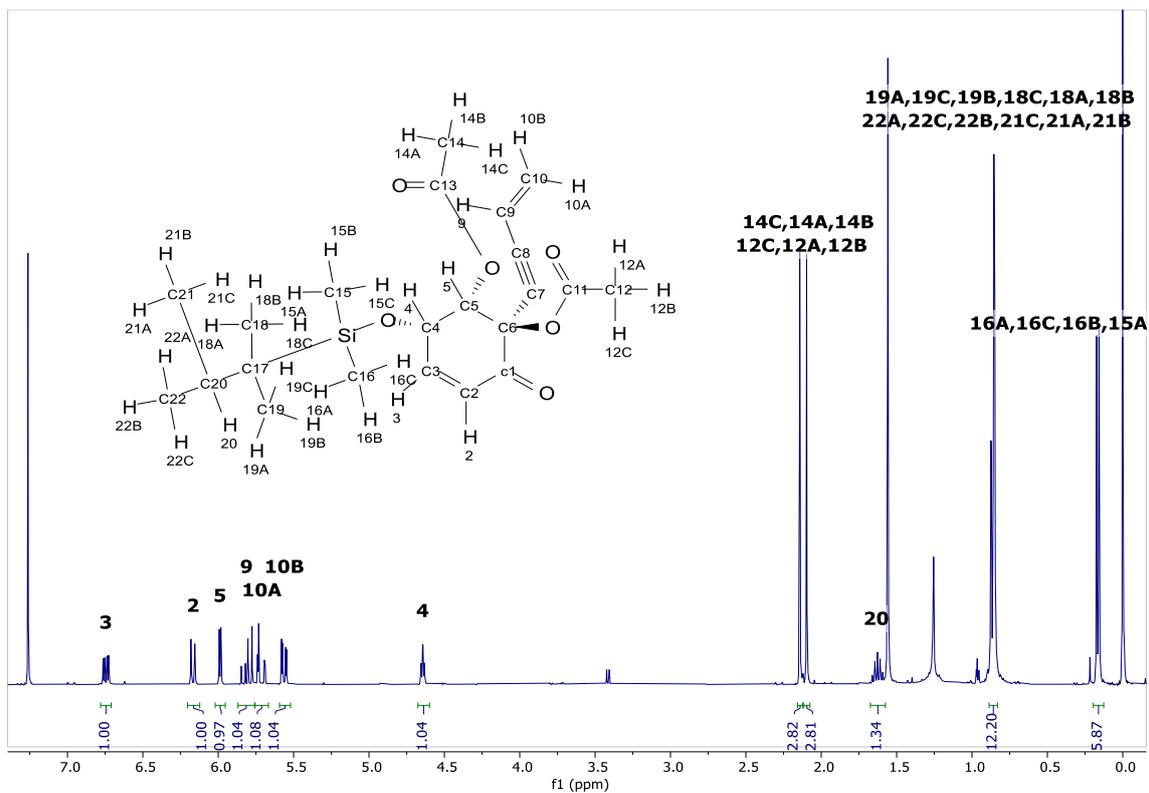


Figura 192: Espectro ^1H -RMN del compuesto **38**

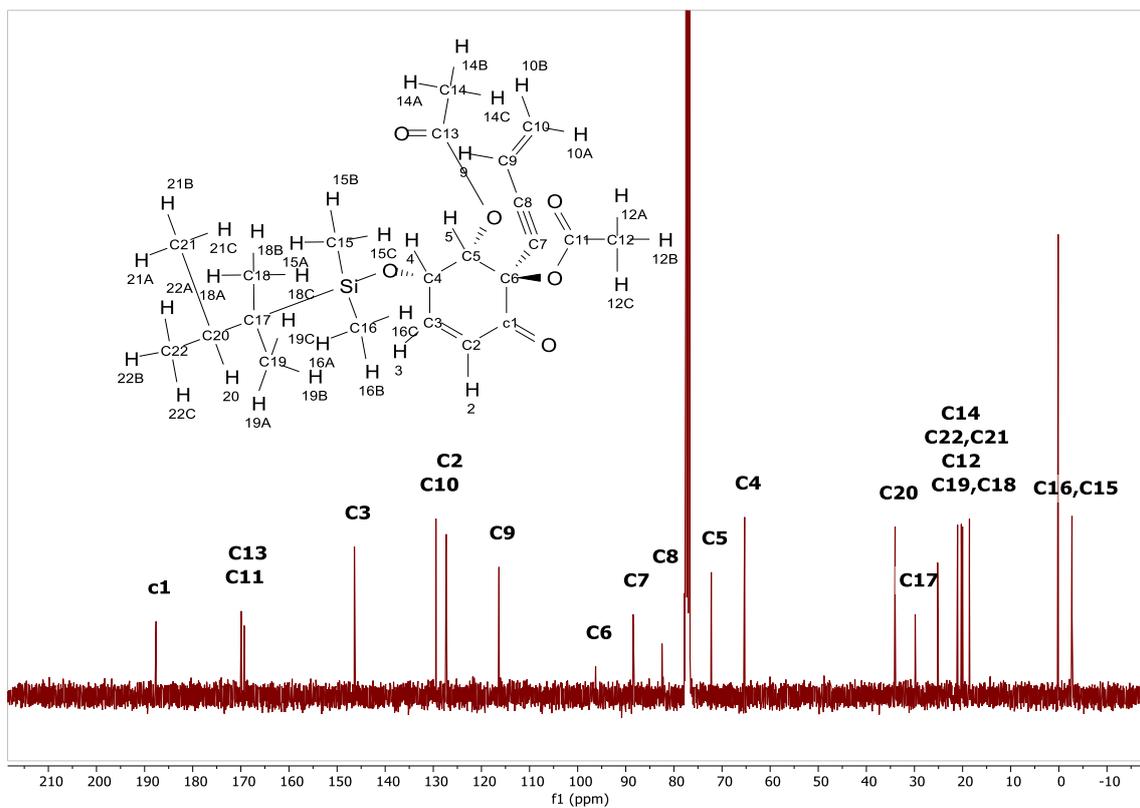


Figura 193: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto **38**

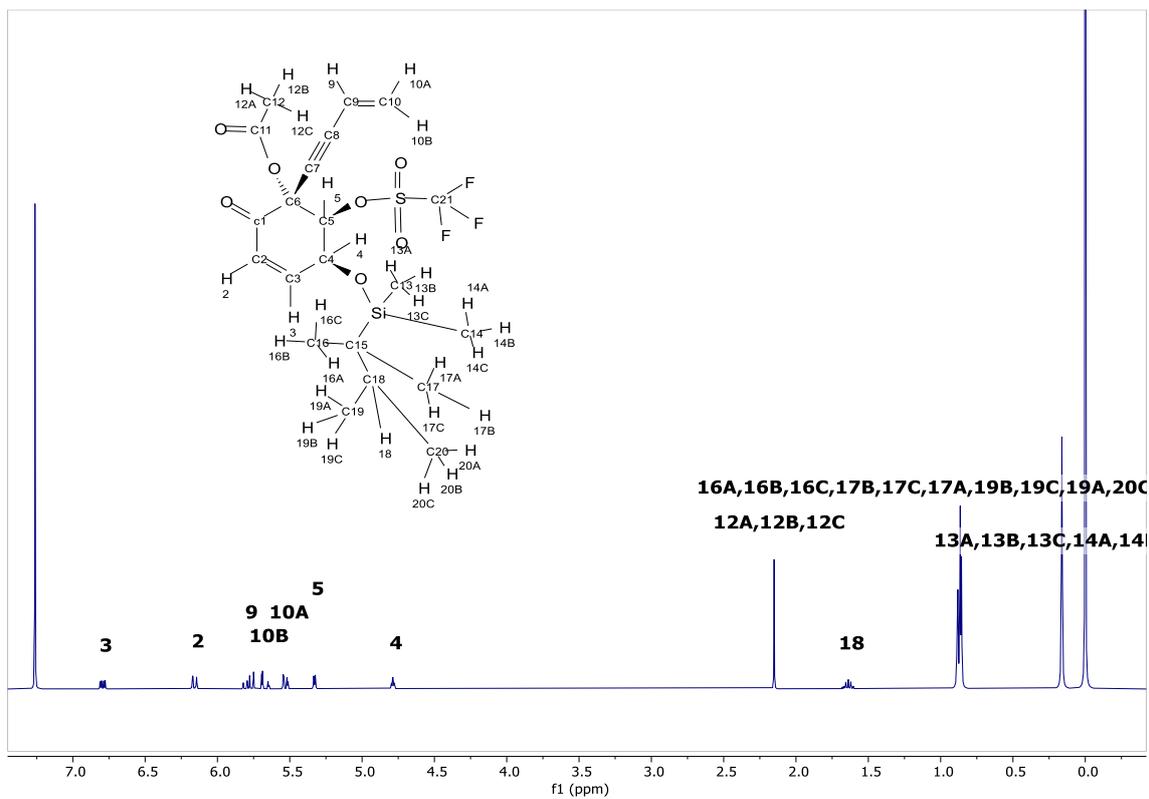


Figura 194: Espectro ¹H-RMN del compuesto 39

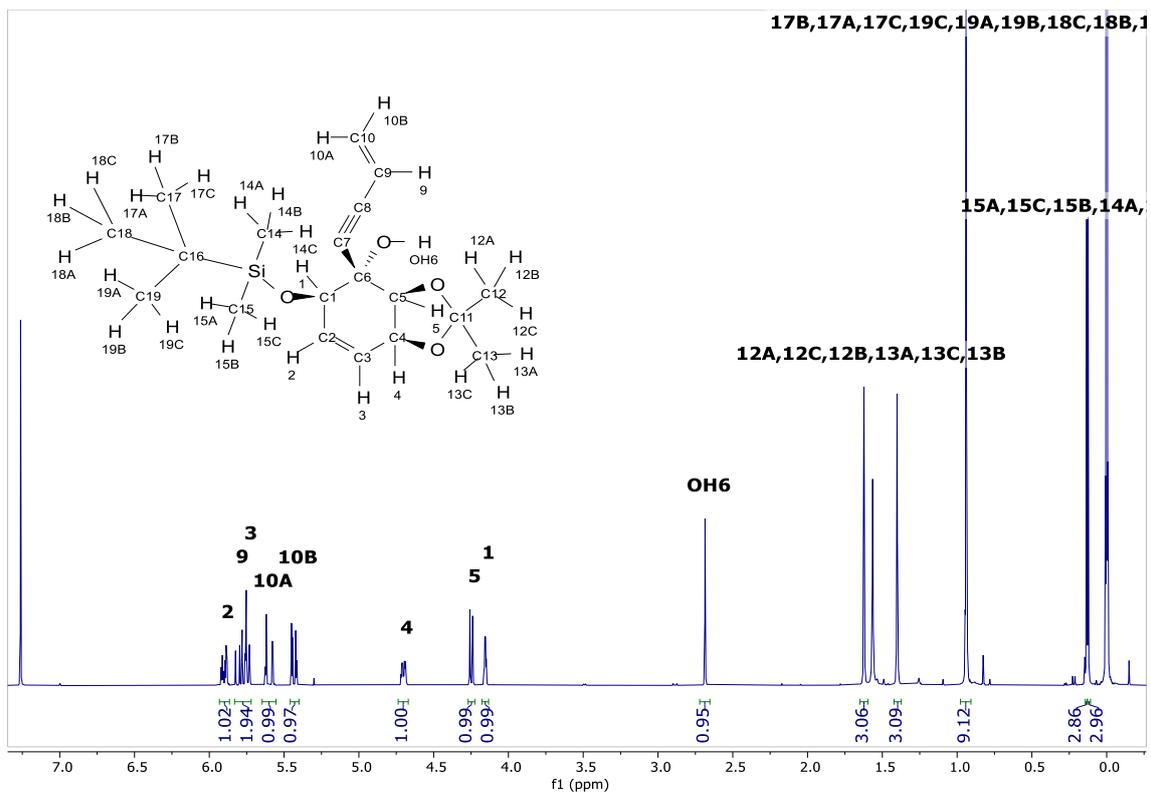


Figura 195: Espectro ^1H -RMN del compuesto 40

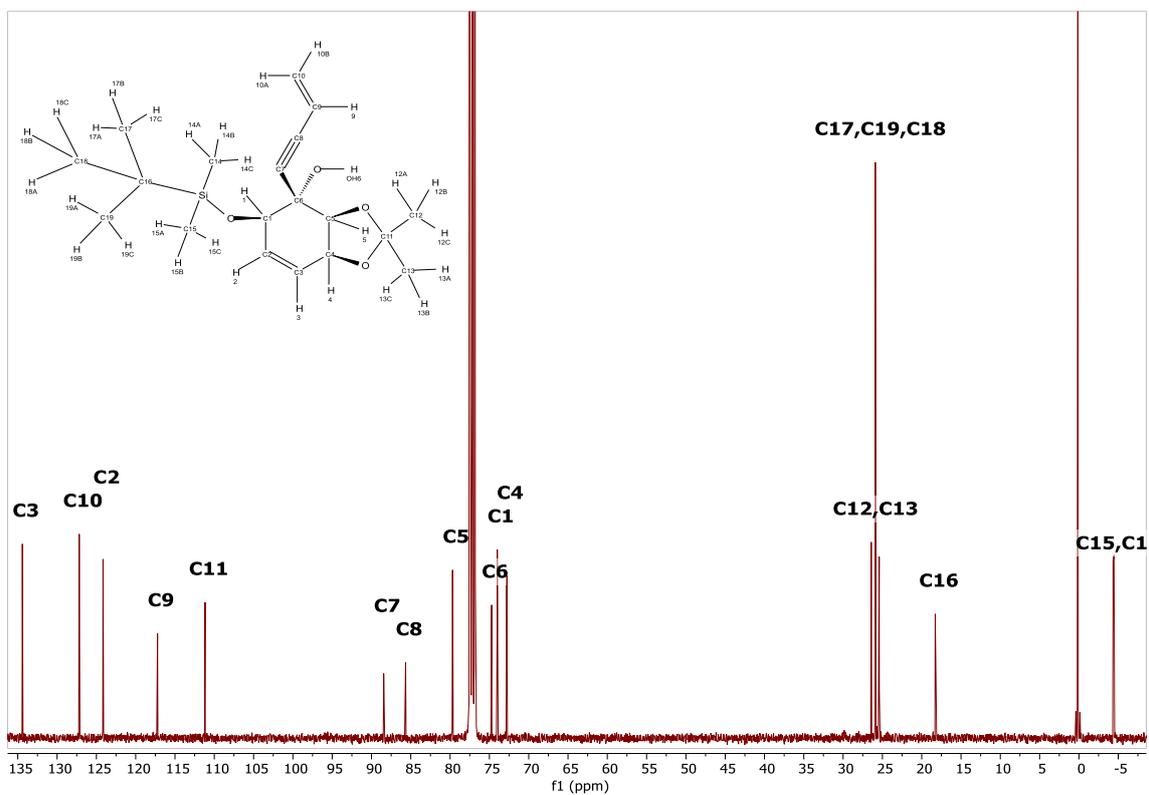


Figura 196: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 40

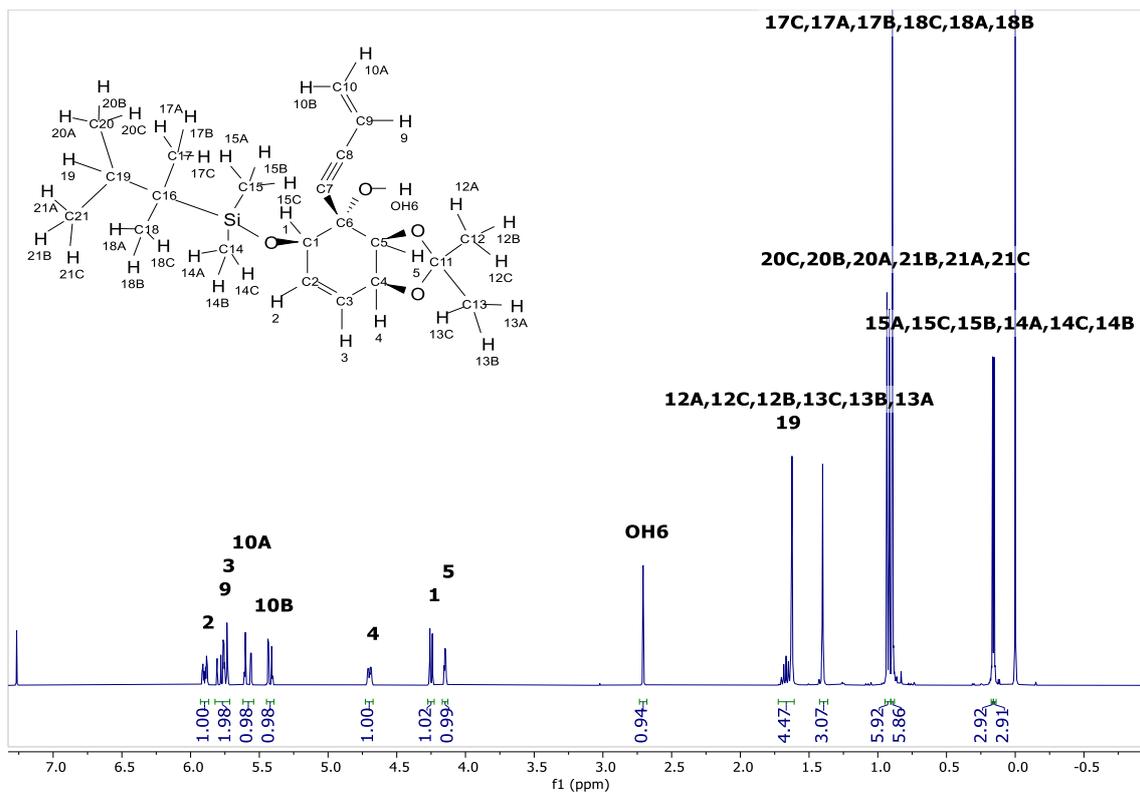


Figura 197: Espectro ^1H -RMN del compuesto 41

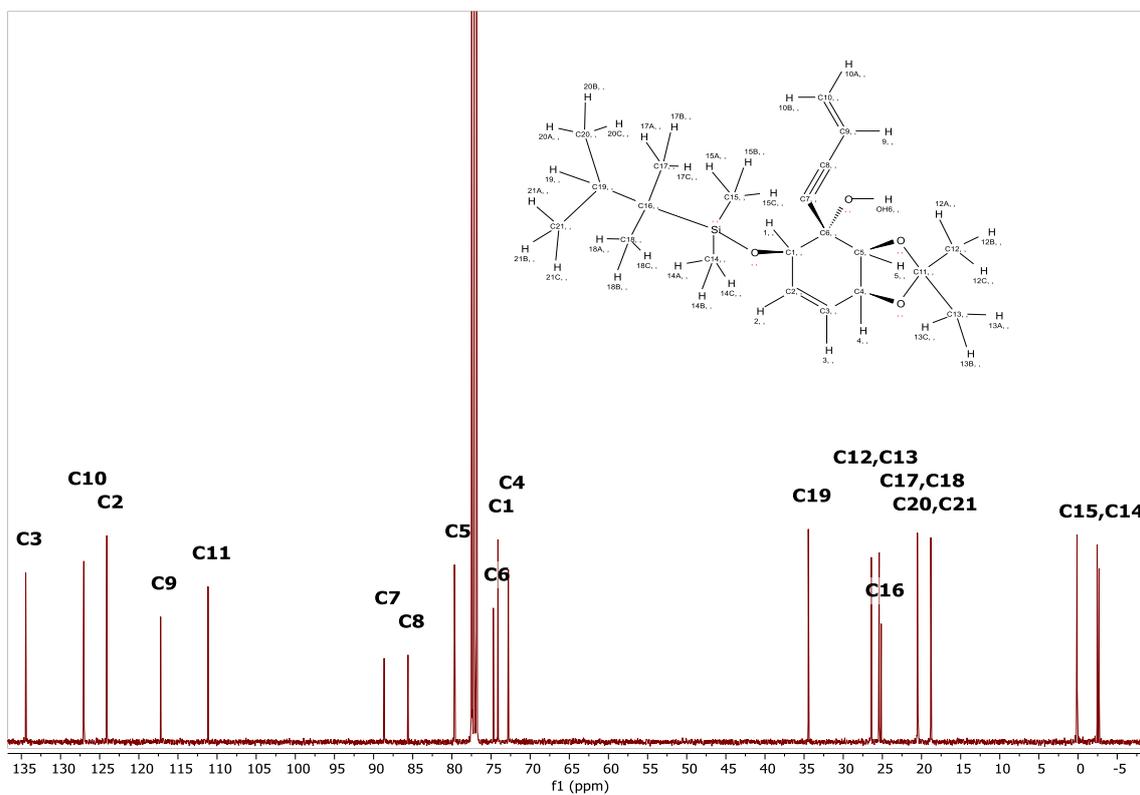


Figura 198: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 41

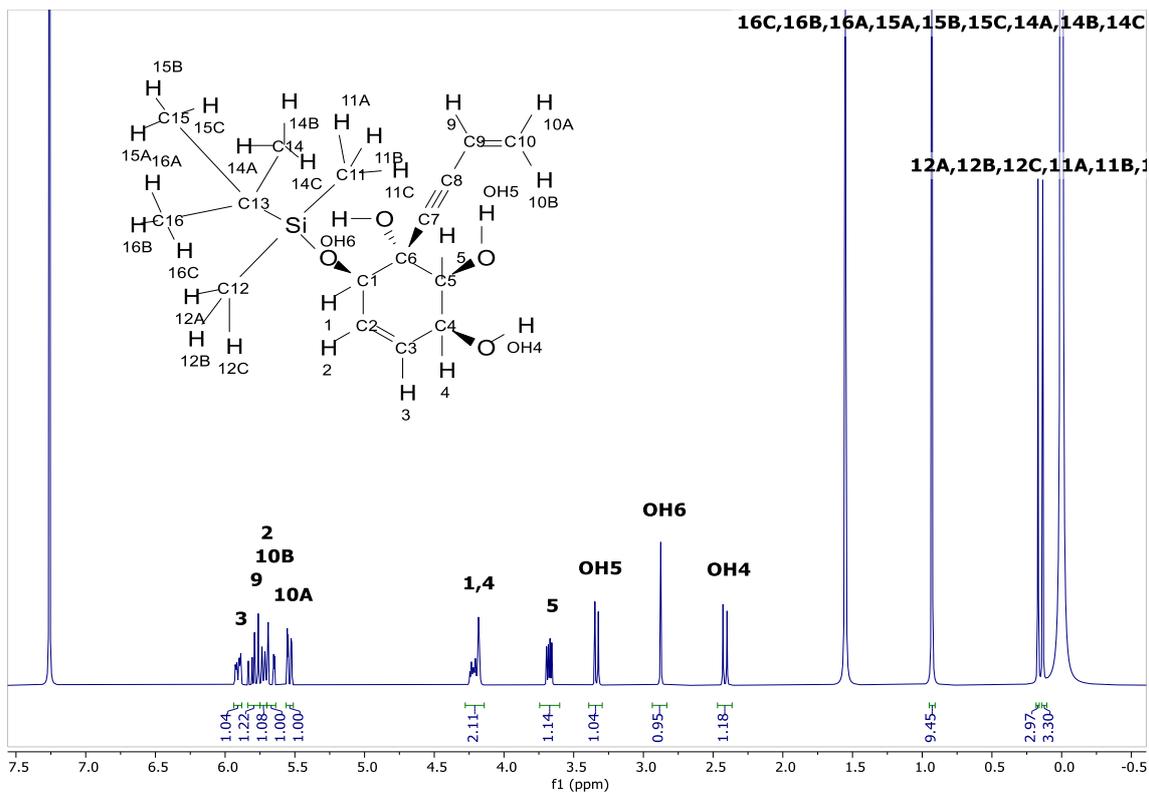


Figura 199: Espectro ^1H -RMN del compuesto 42

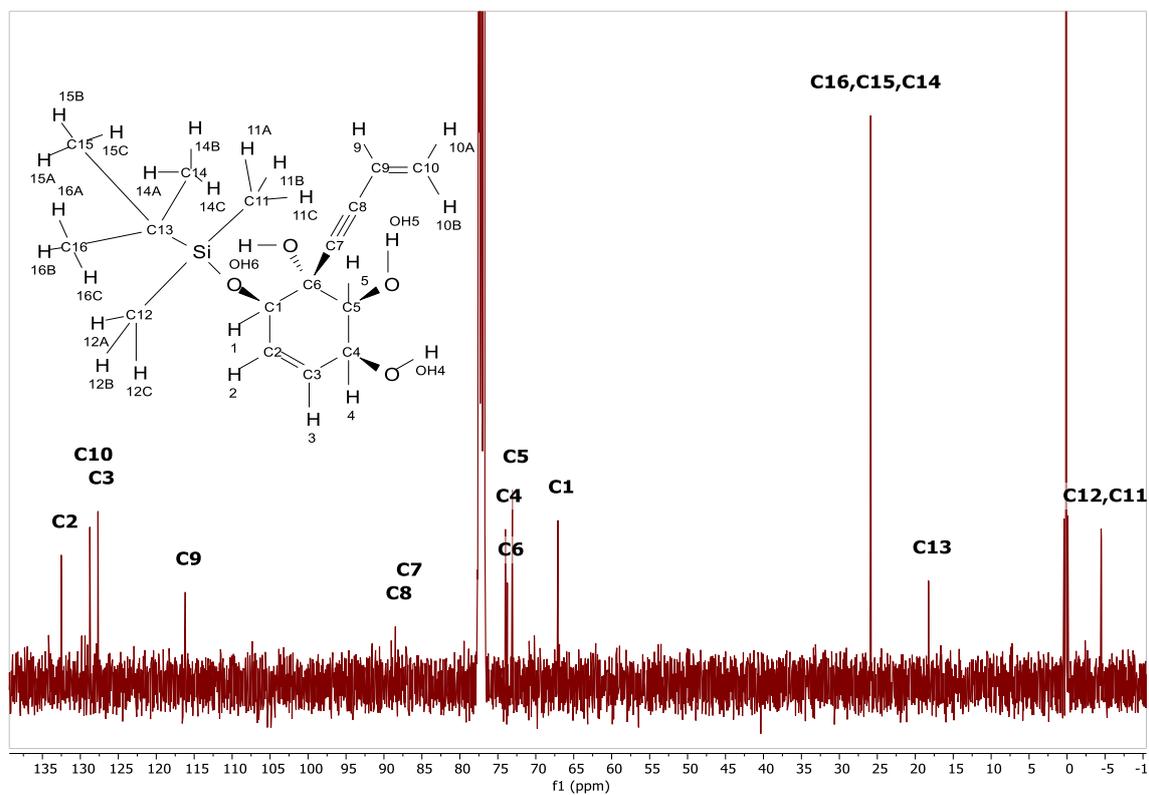


Figura 200: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 42

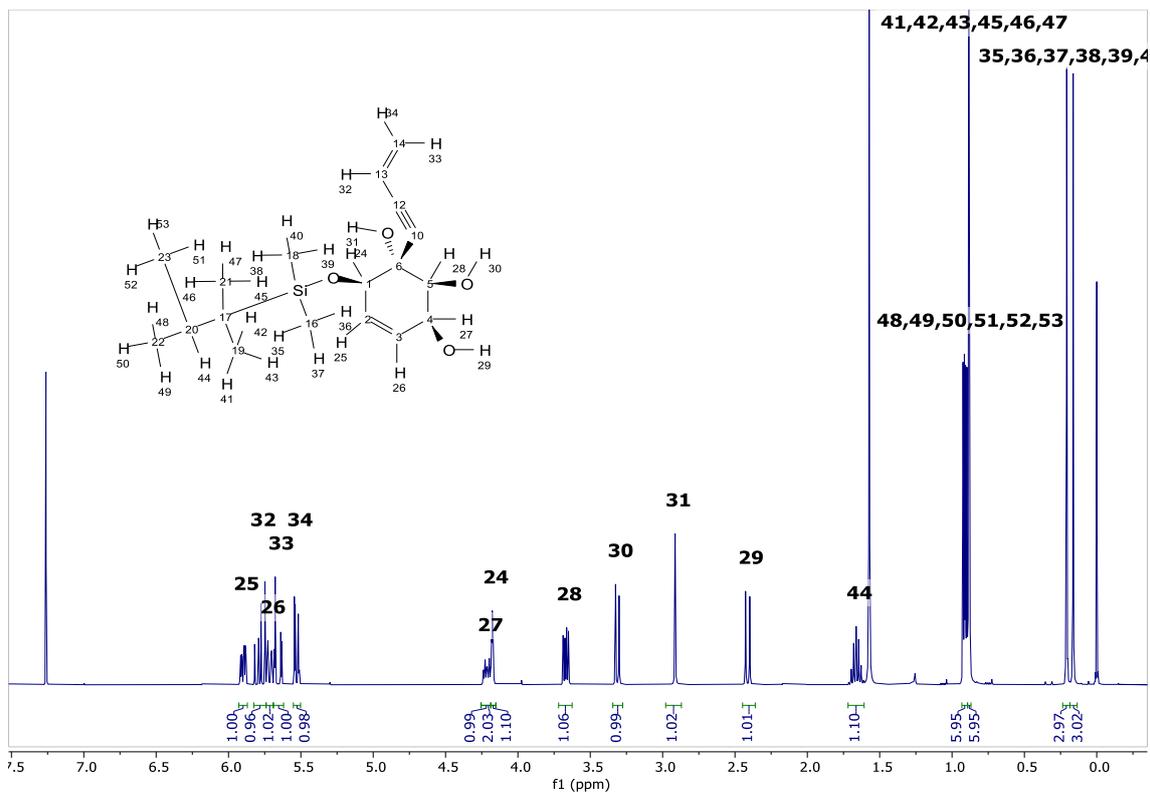


Figura 201: Espectro ^1H -RMN del compuesto 43

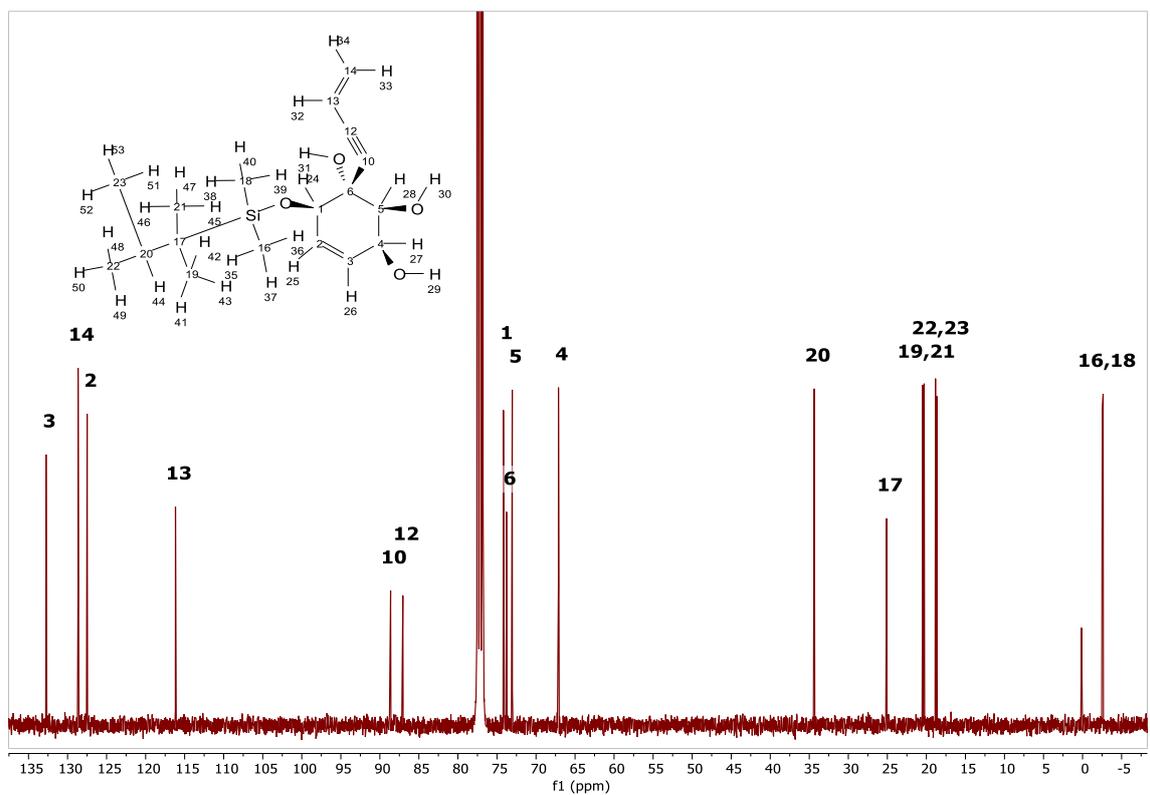


Figura 202: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 43

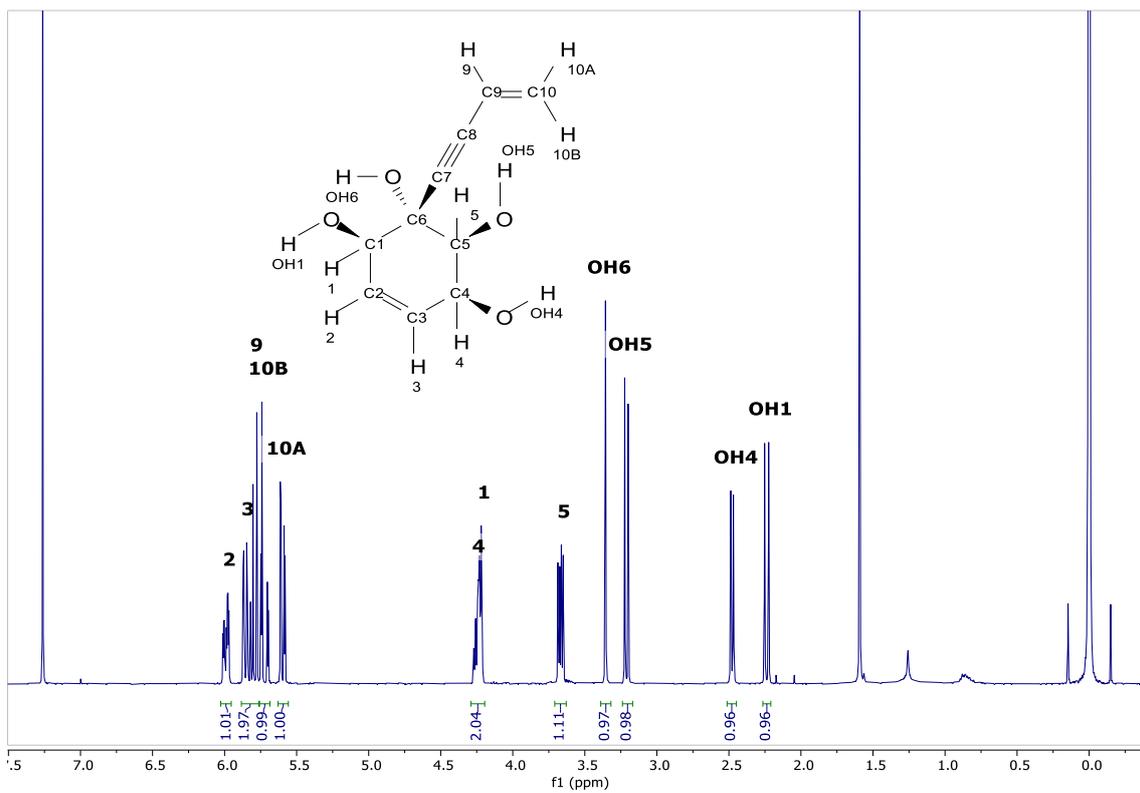


Figura 203: Espectro ^1H -RMN del compuesto 44

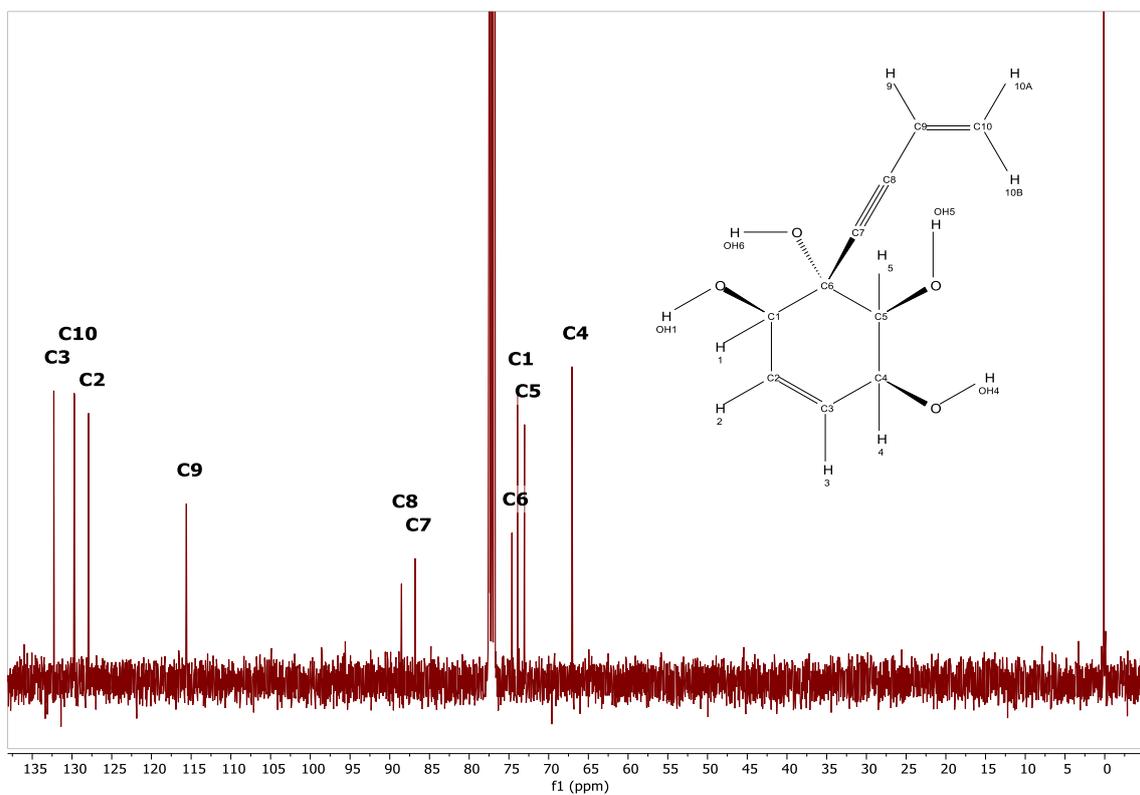


Figura 204: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 44

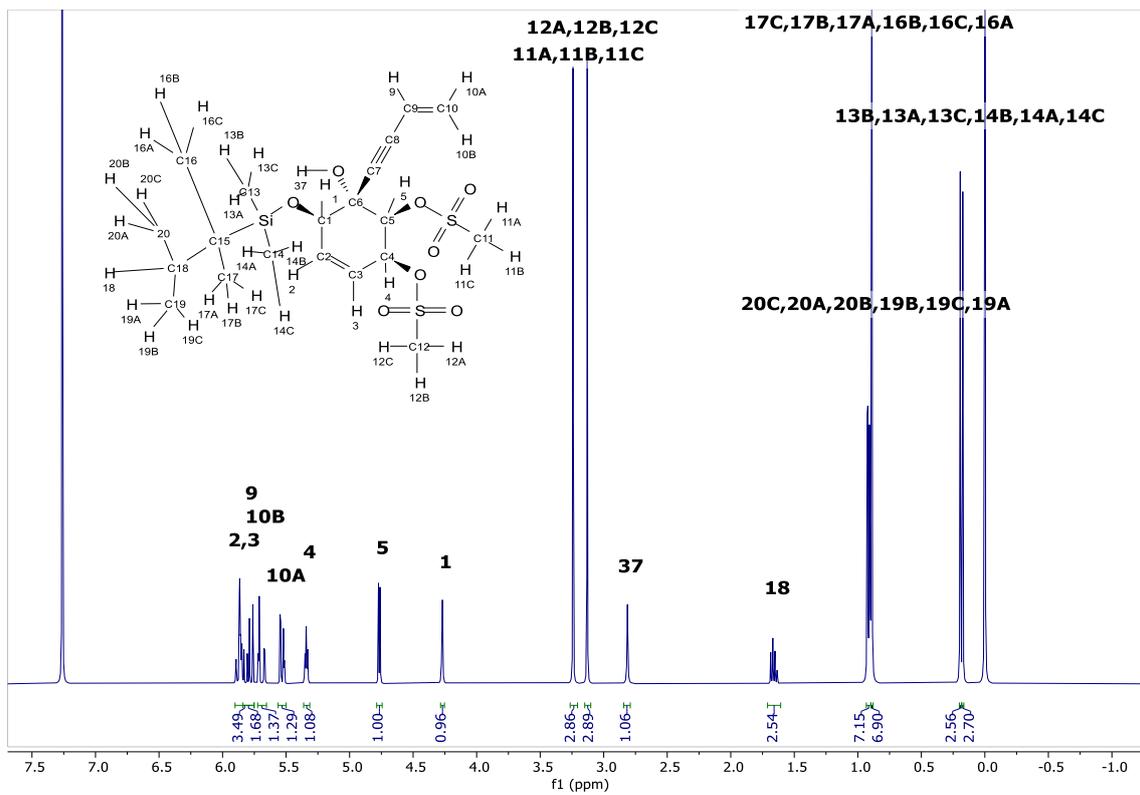


Figura 205: Espectro ¹H-RMN del compuesto 45

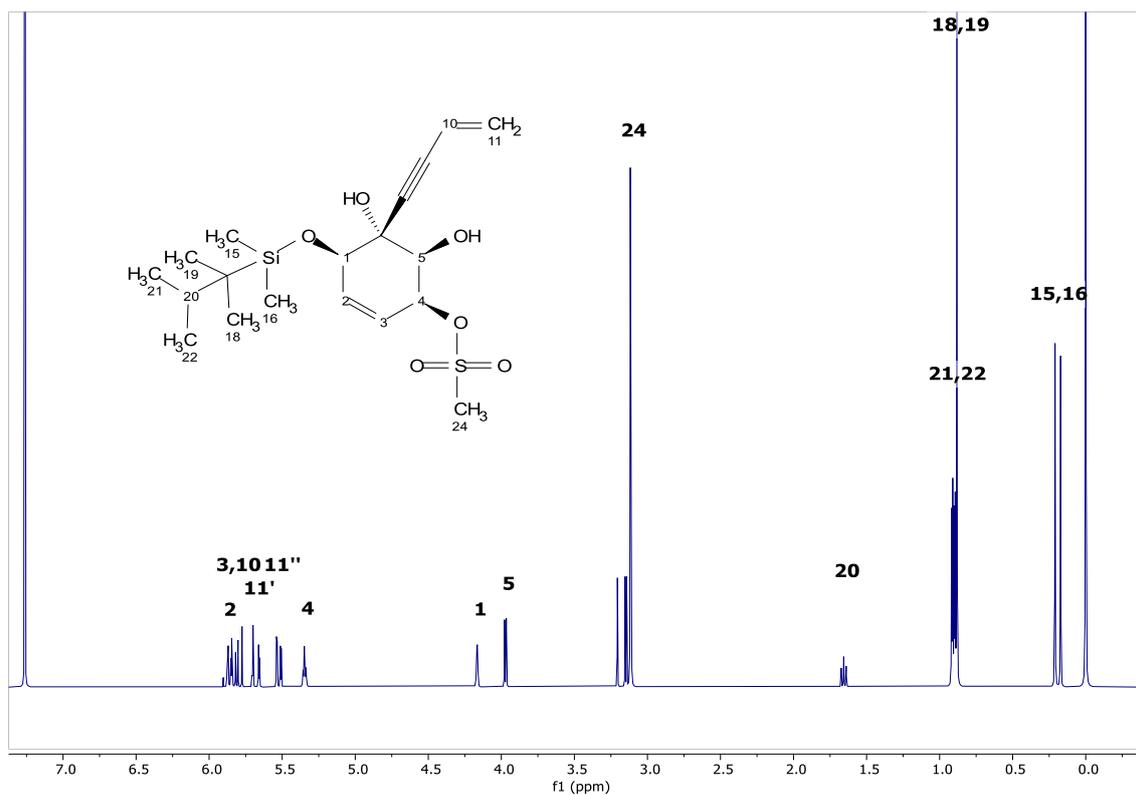


Figura 206: Espectro ¹H-RMN del compuesto 46

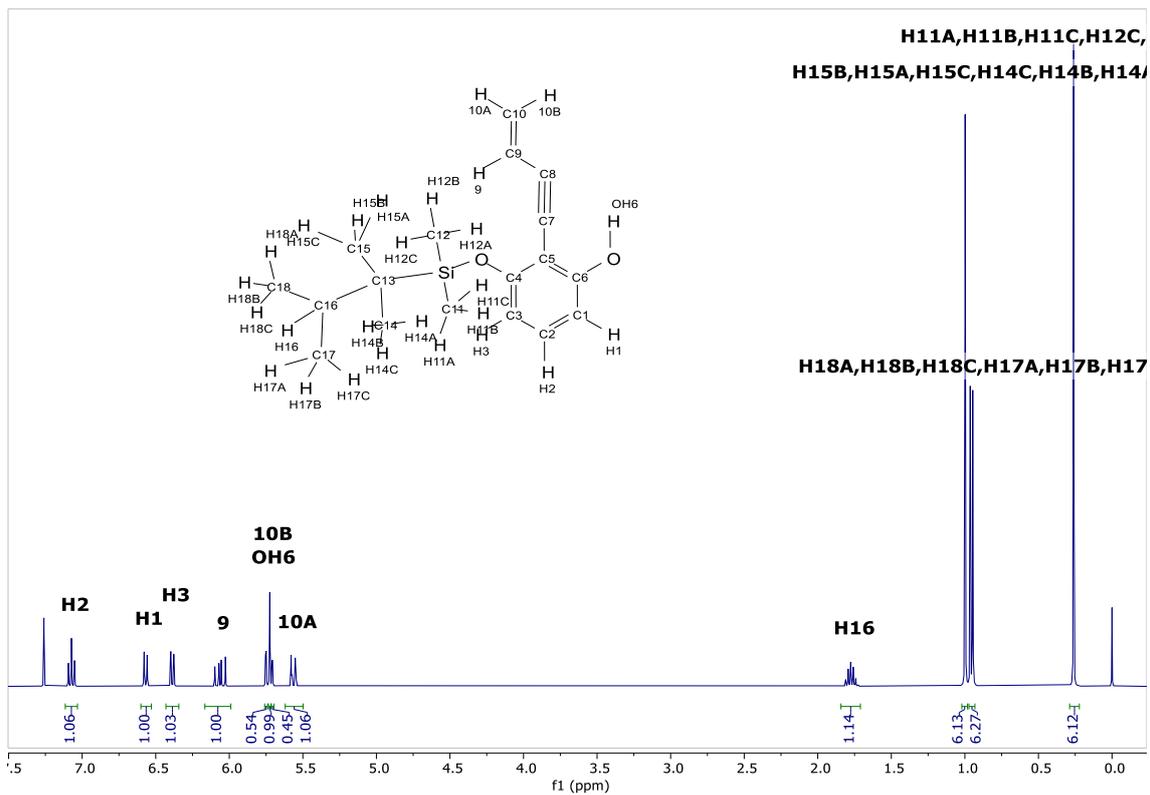


Figura 207: Espectro ¹H-RMN del compuesto 47

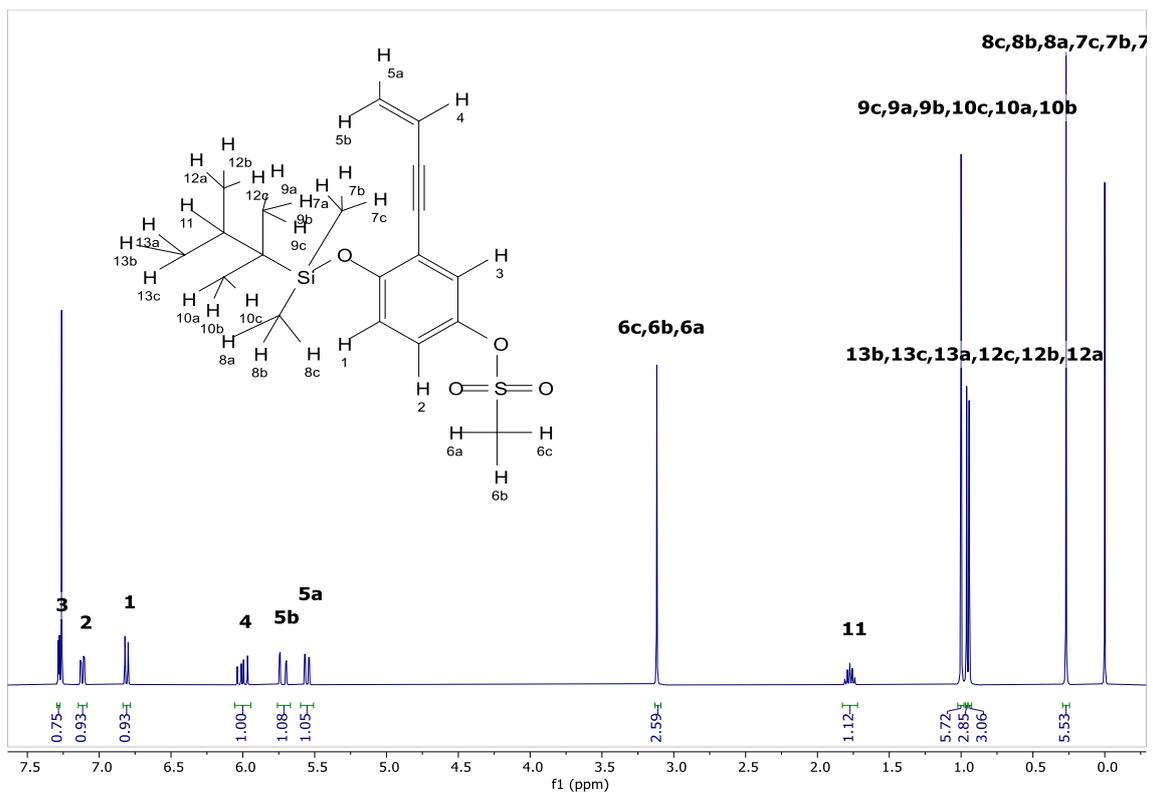


Figura 208: Espectro ¹H-RMN del compuesto 48

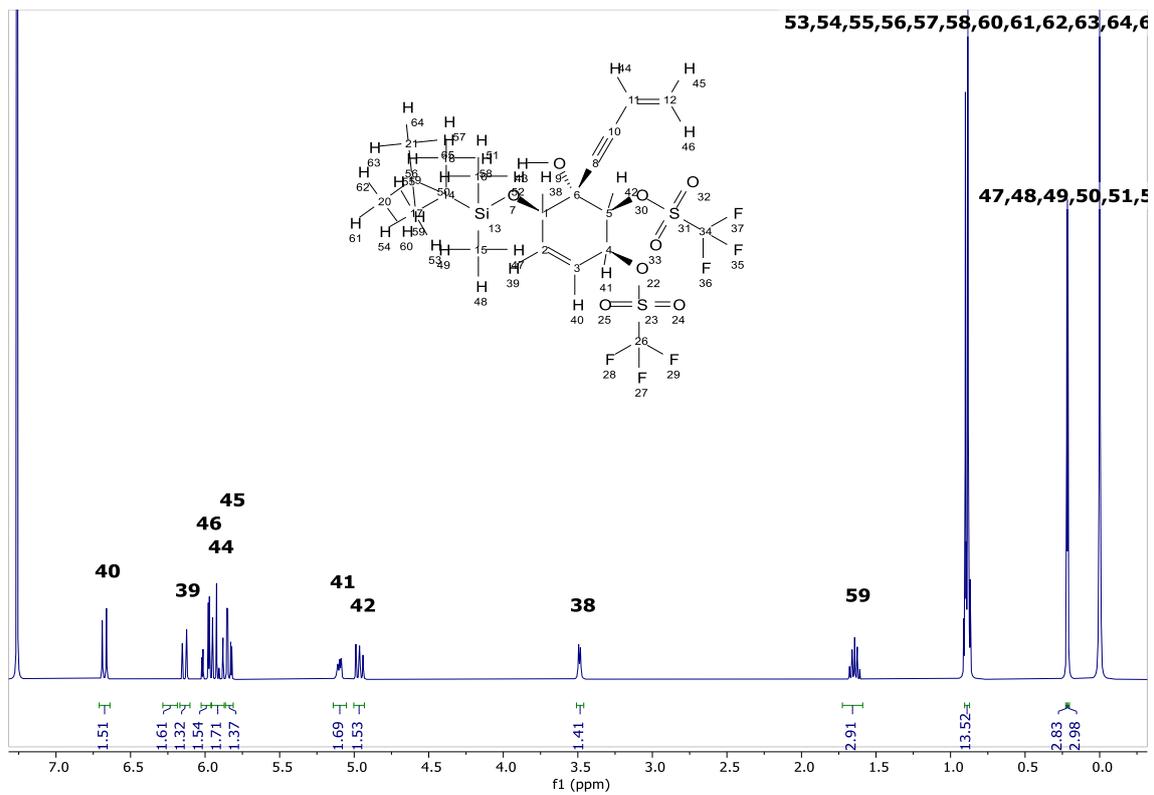


Figura 209: Espectro ¹H-RMN del compuesto 49

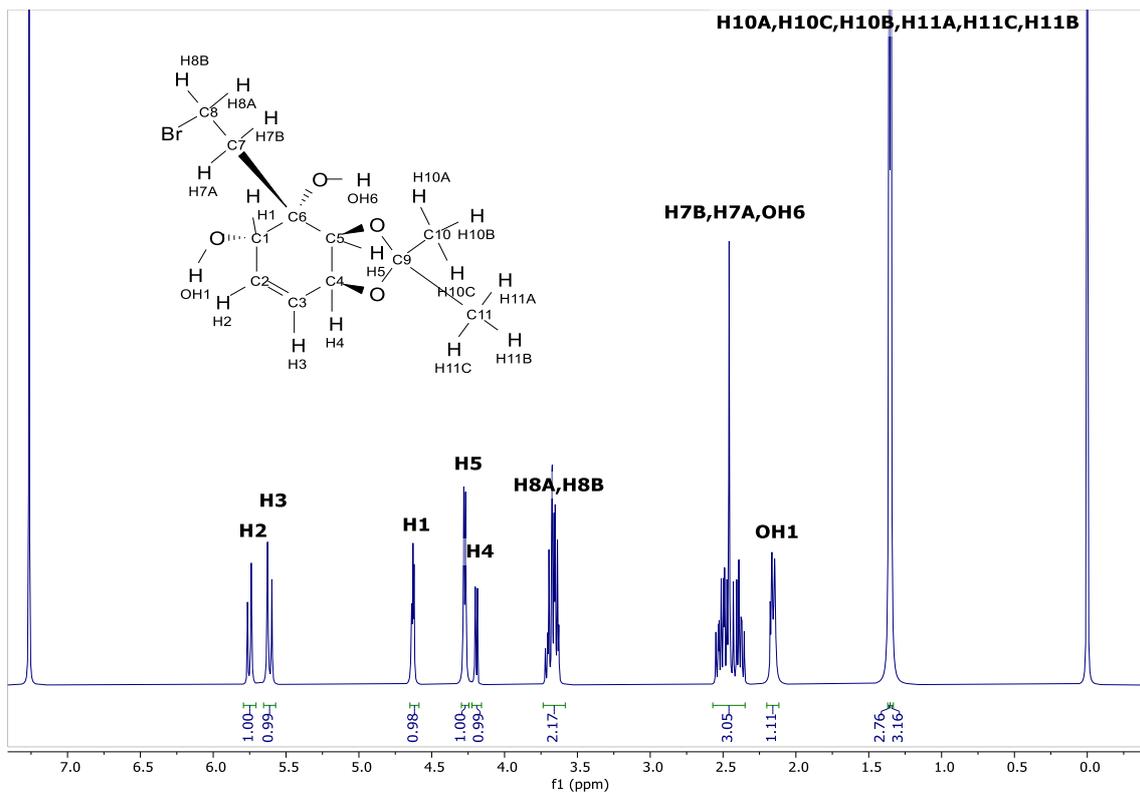


Figura 210: Espectro ^1H -RMN del compuesto 54

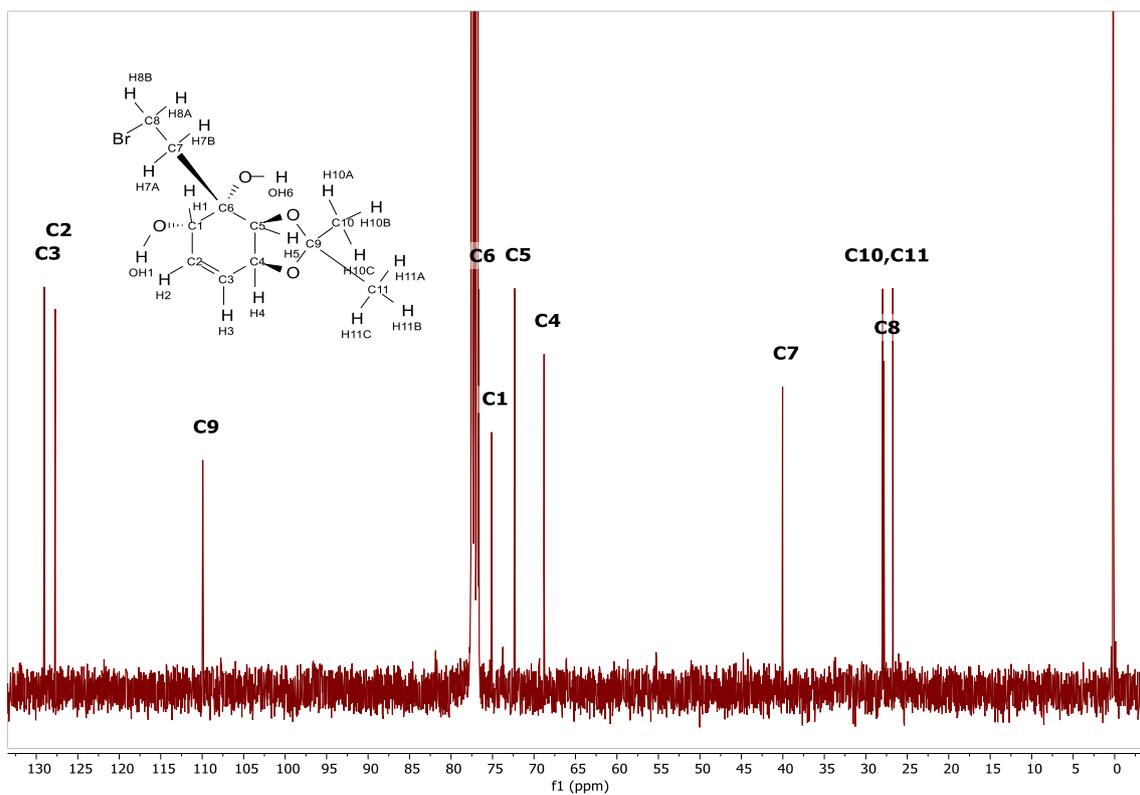


Figura 211: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 54

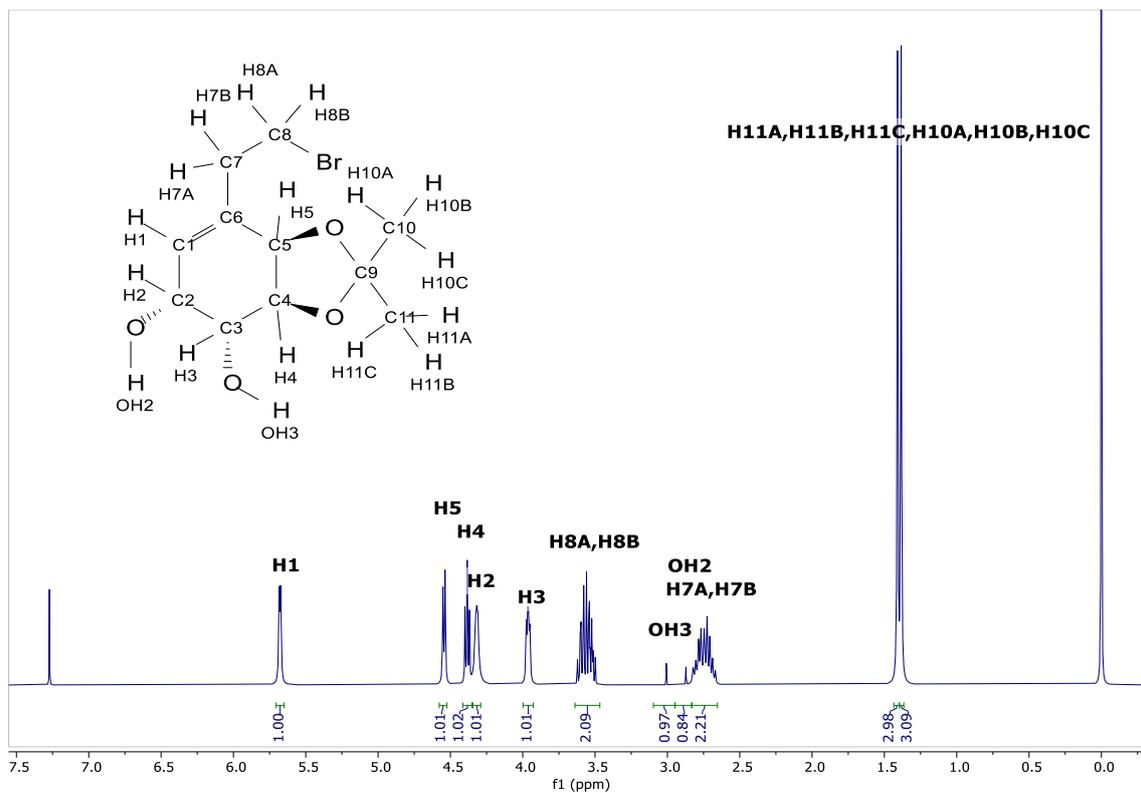


Figura 212: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 55

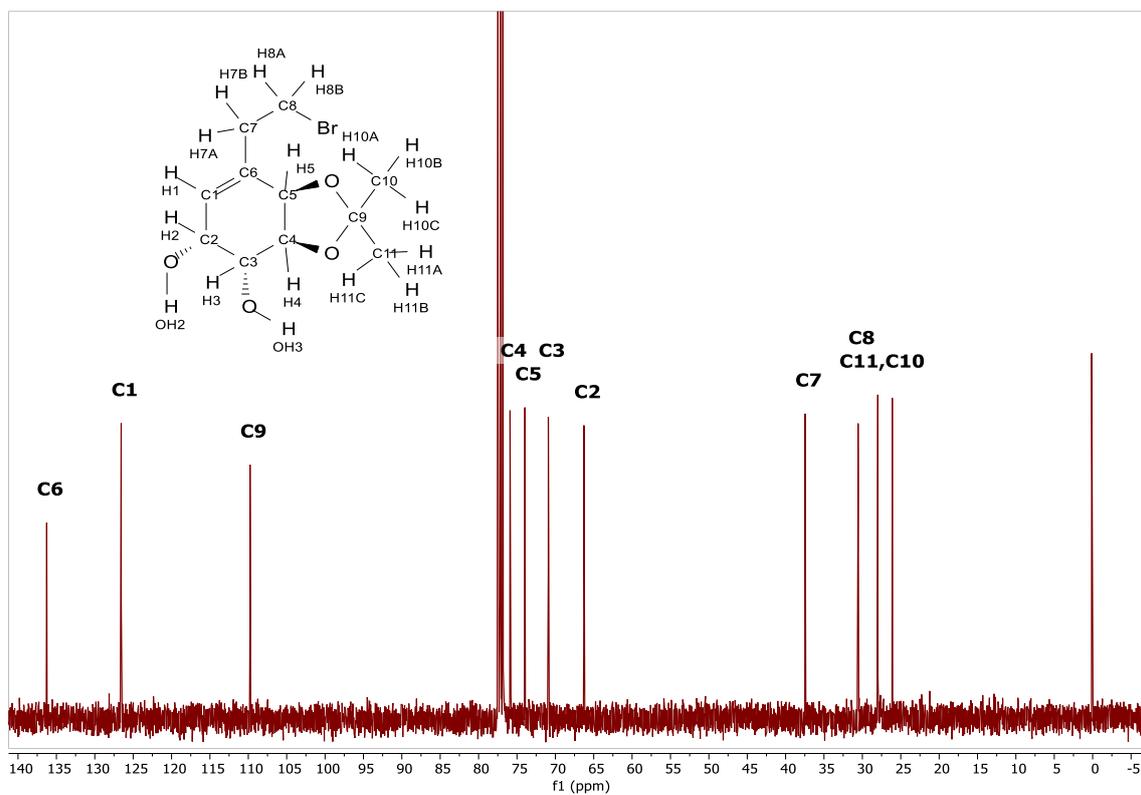


Figura 213: Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 55

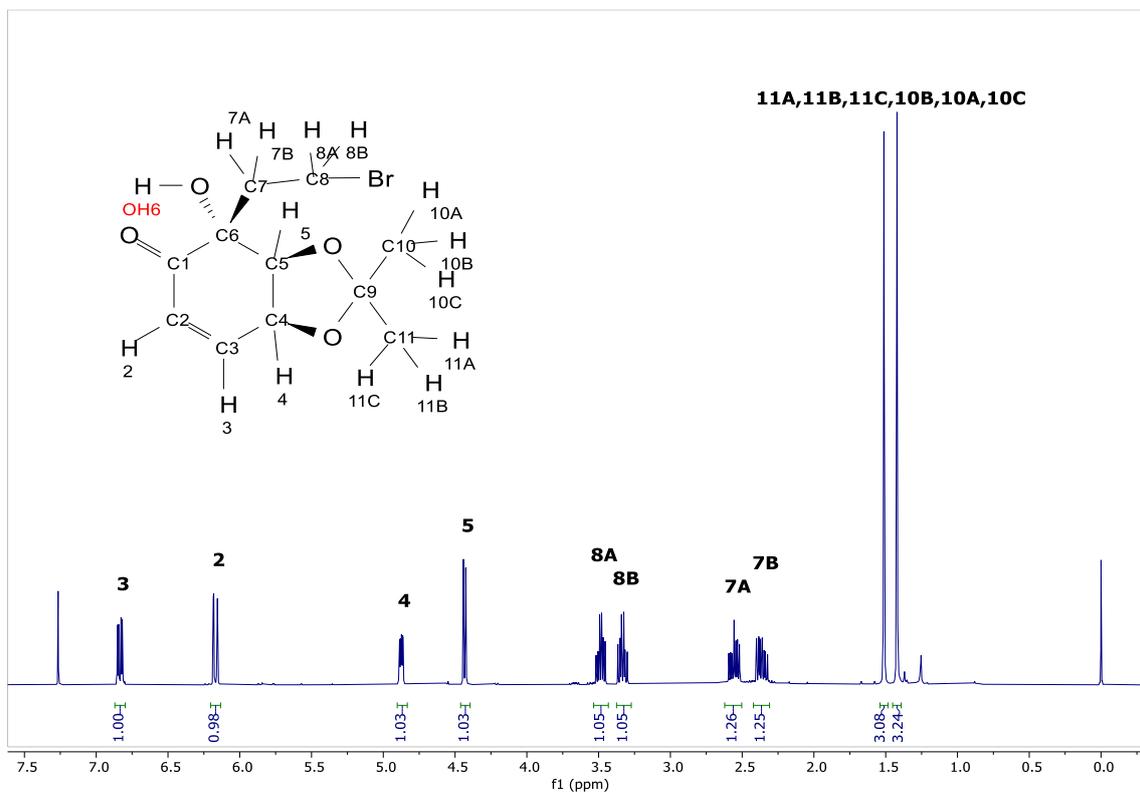


Figura 214: Espectro ^1H -RMN del compuesto 56

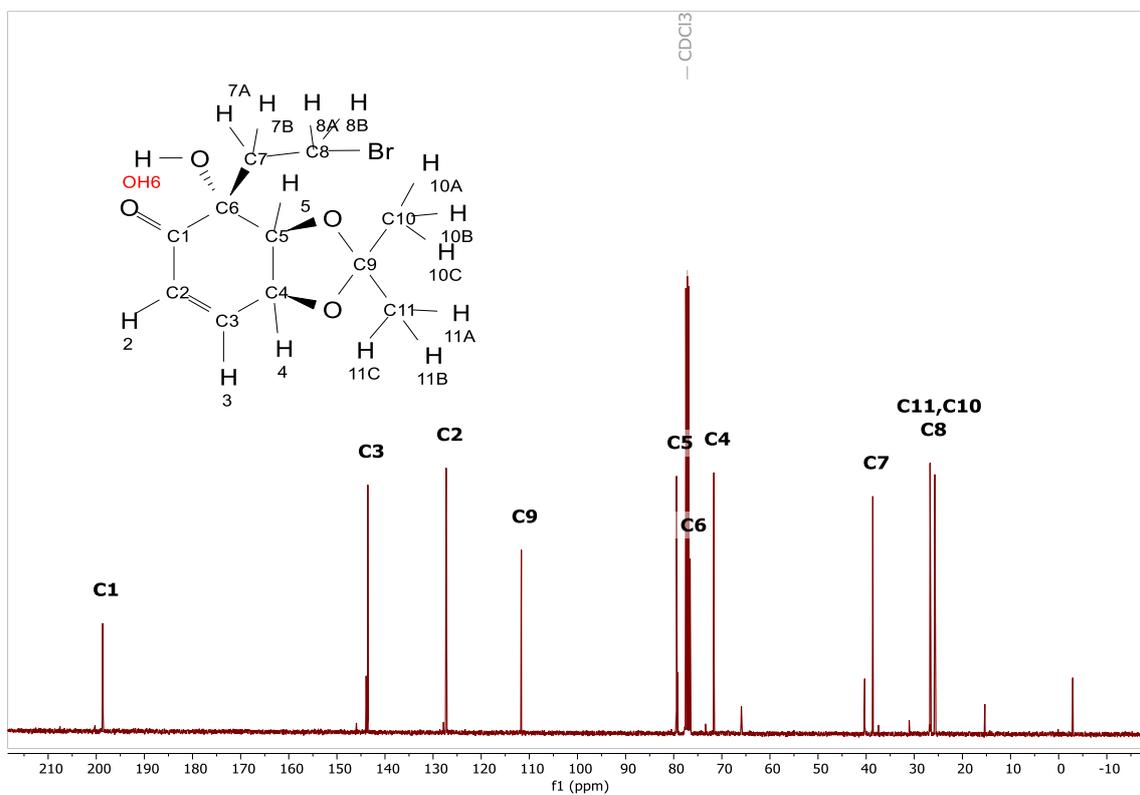


Figura 215: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 56

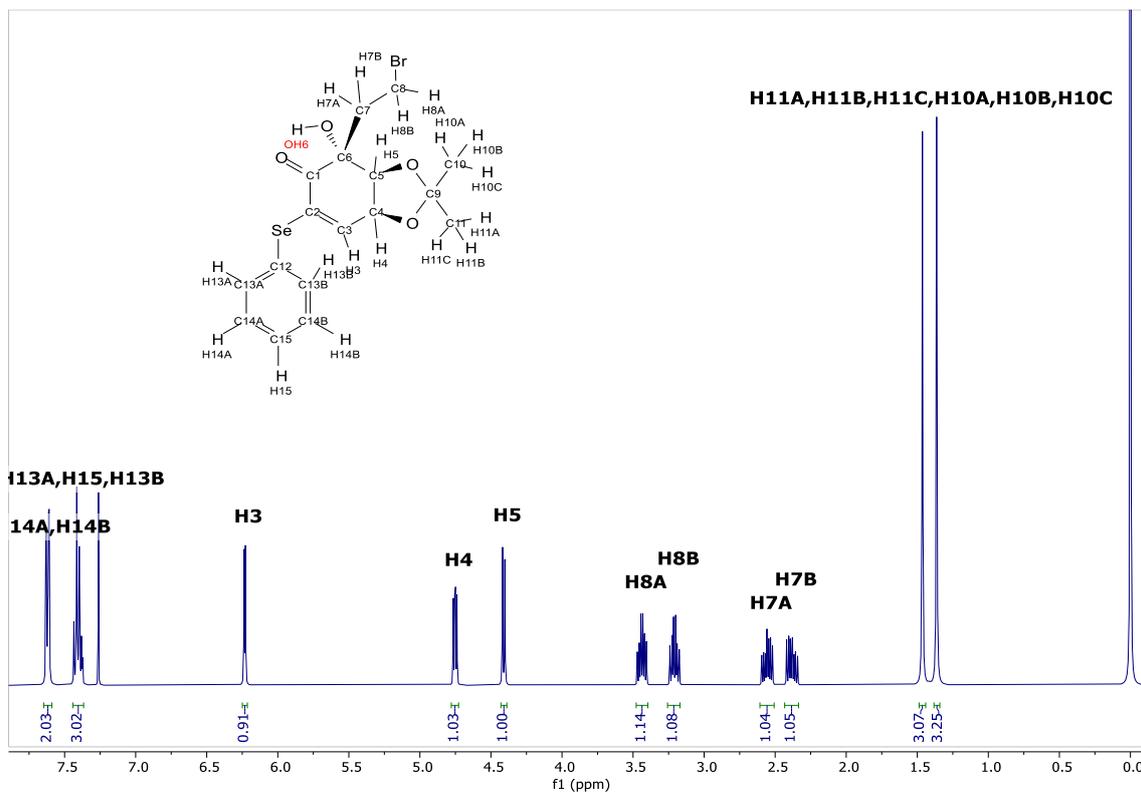


Figura 216: Espectro ^1H -RMN del compuesto 57

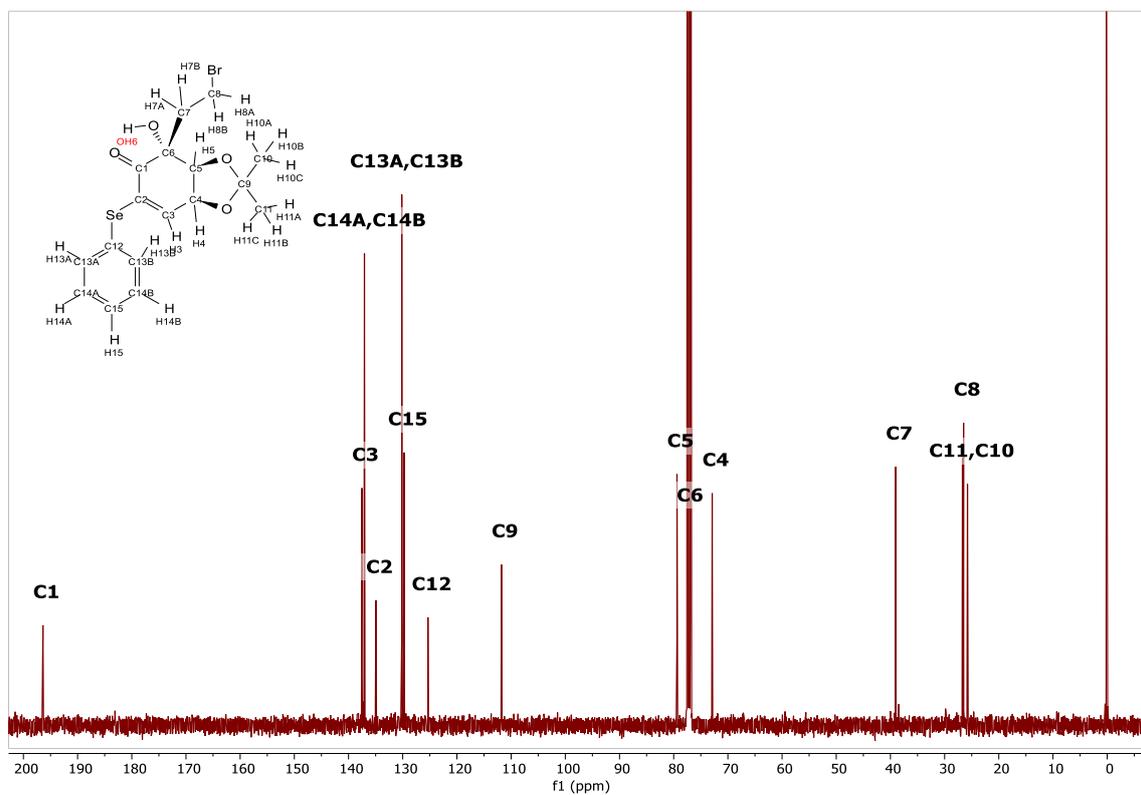


Figura 217: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 57

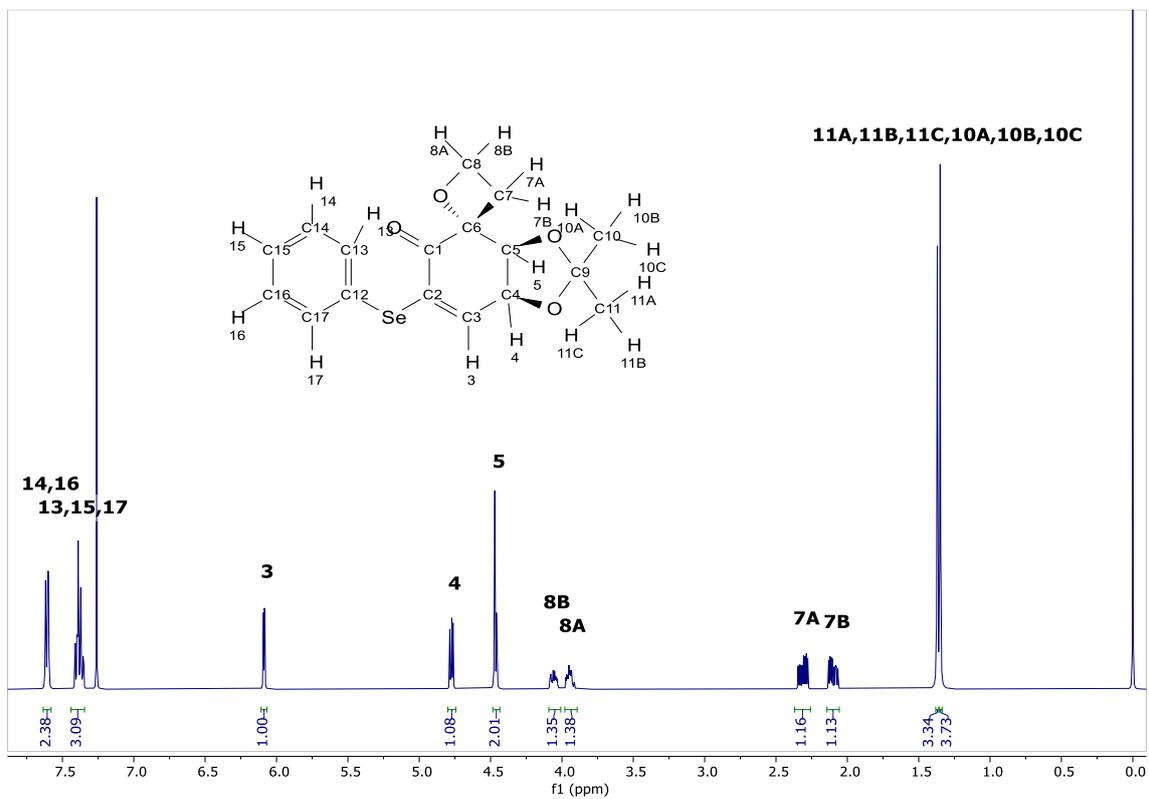


Figura 218: Espectro ¹H-RMN del compuesto 58

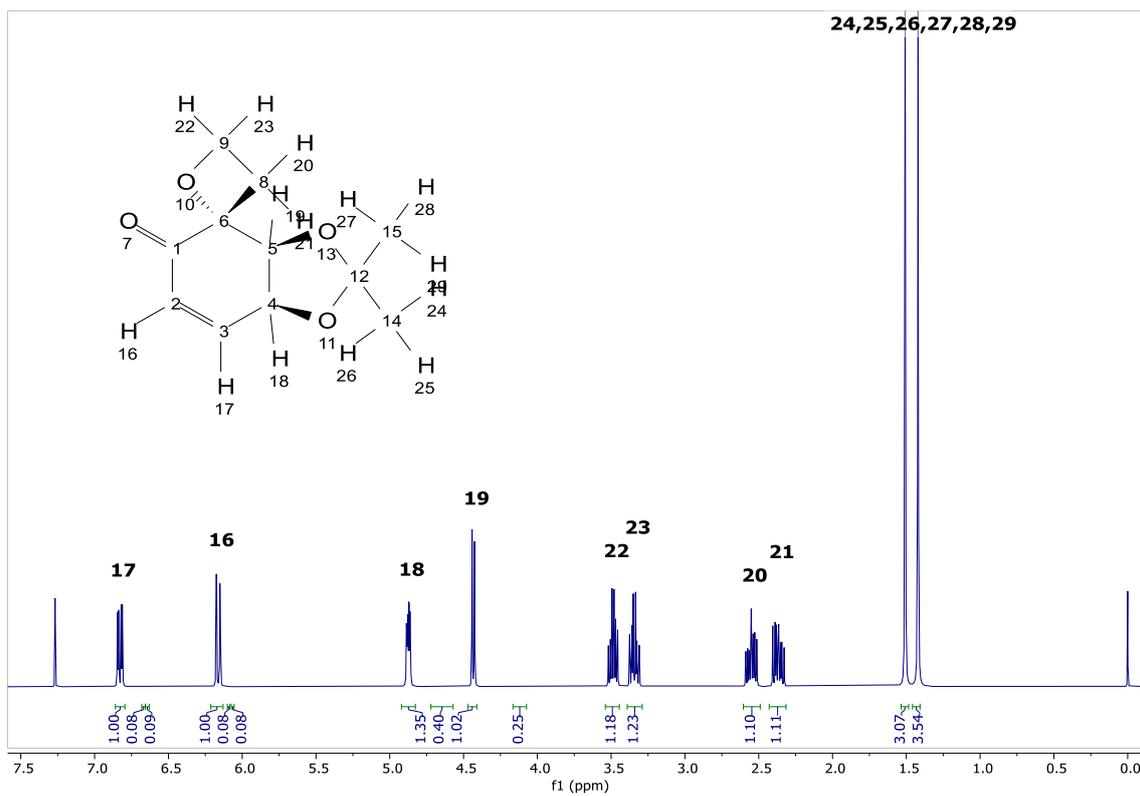


Figura 219: Espectro ¹H-RMN del compuesto 59

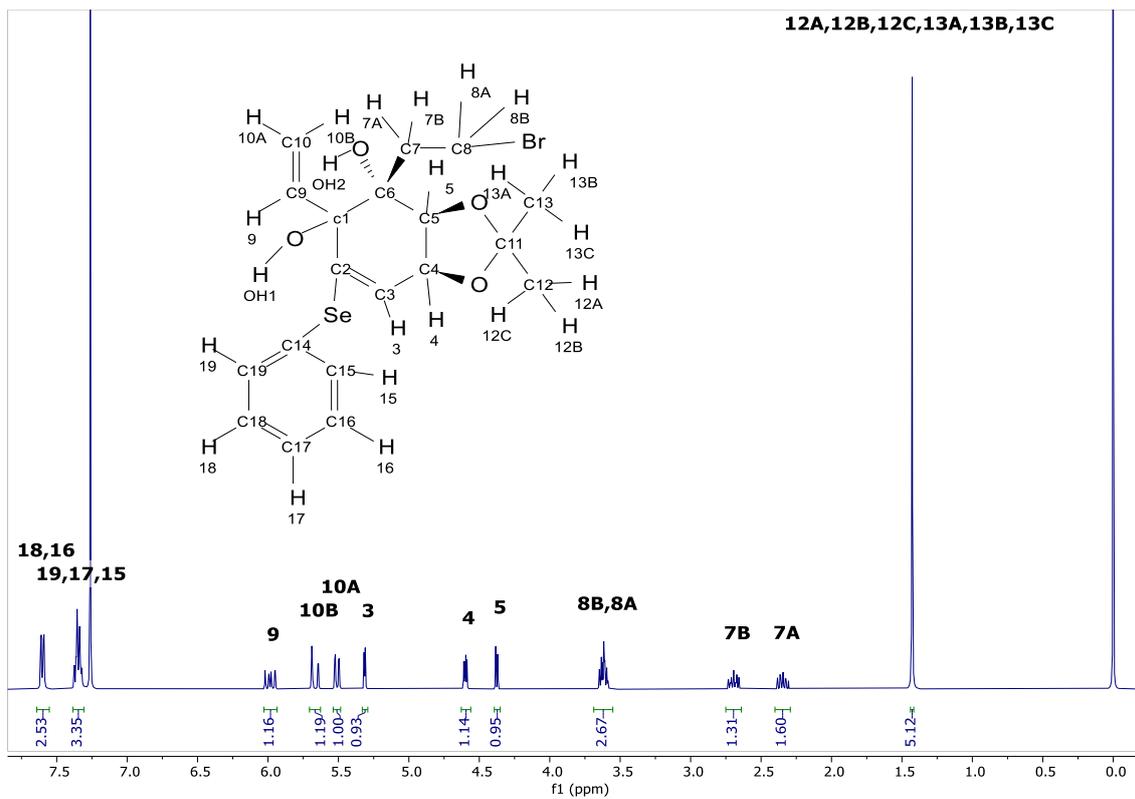


Figura 220: Espectro ¹H-RMN del compuesto **61**

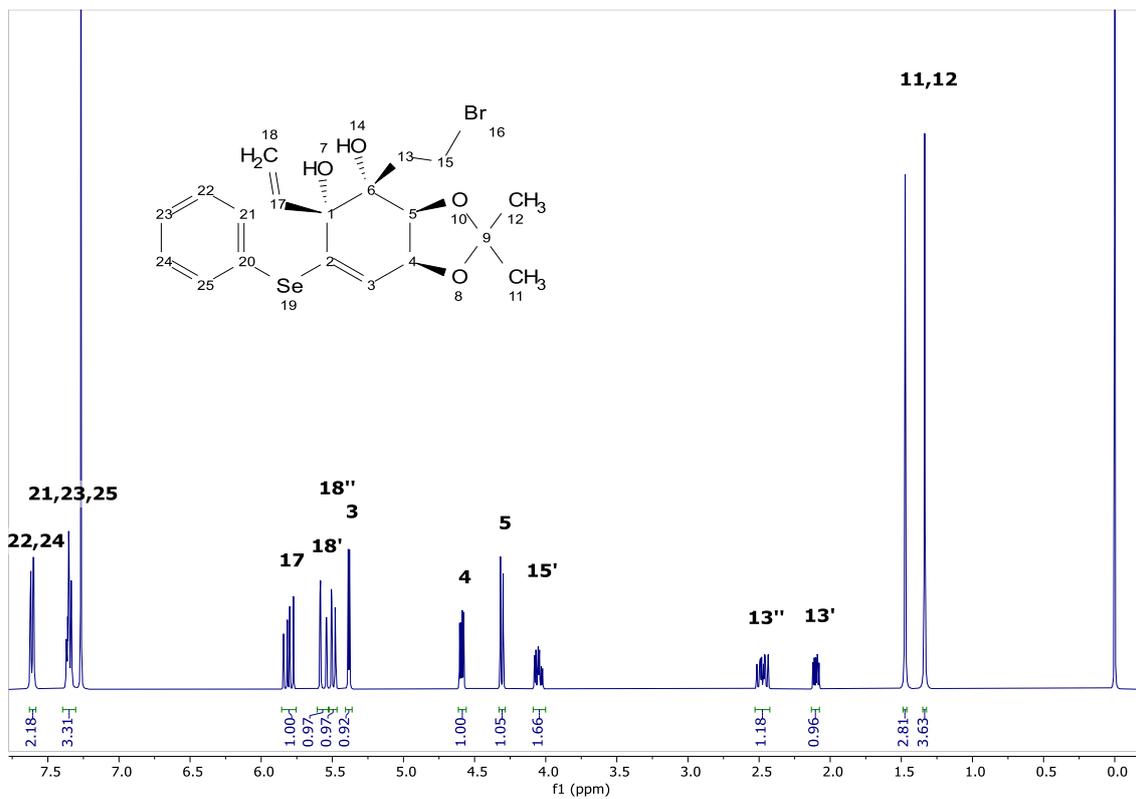


Figura 221: Espectro ¹H-RMN del compuesto 62

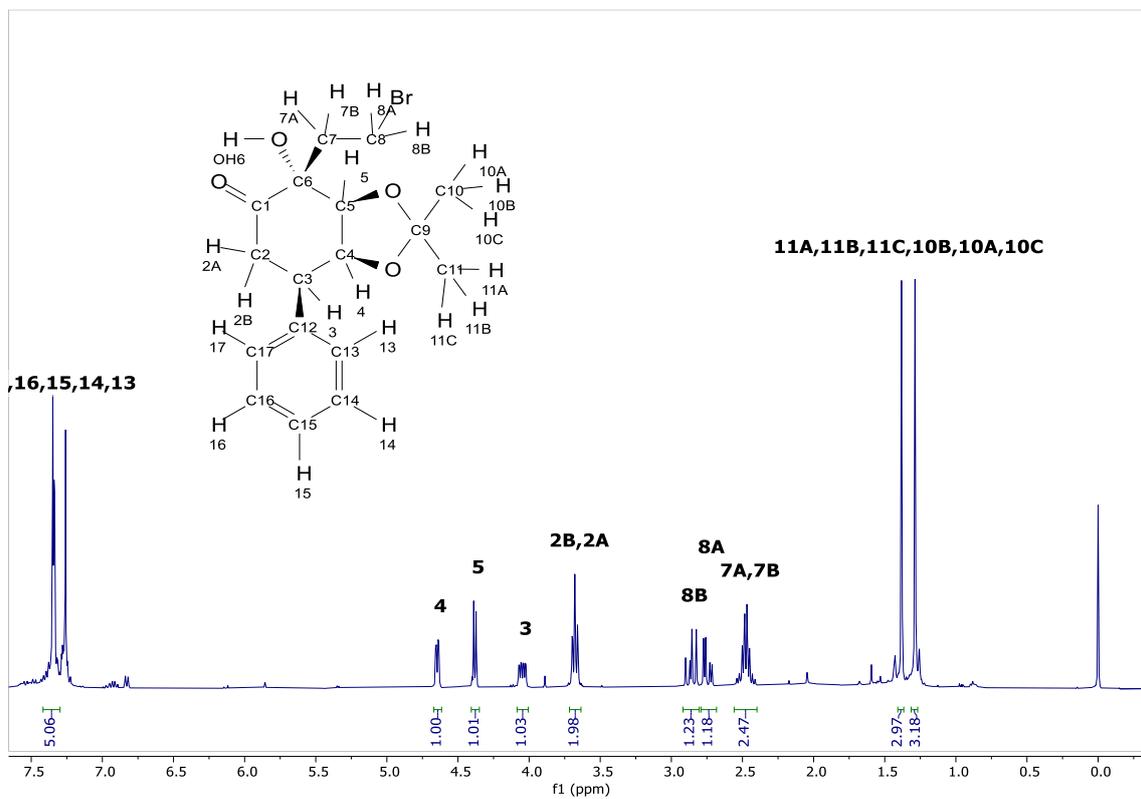


Figura 222: Espectro ^1H -RMN del compuesto **64**

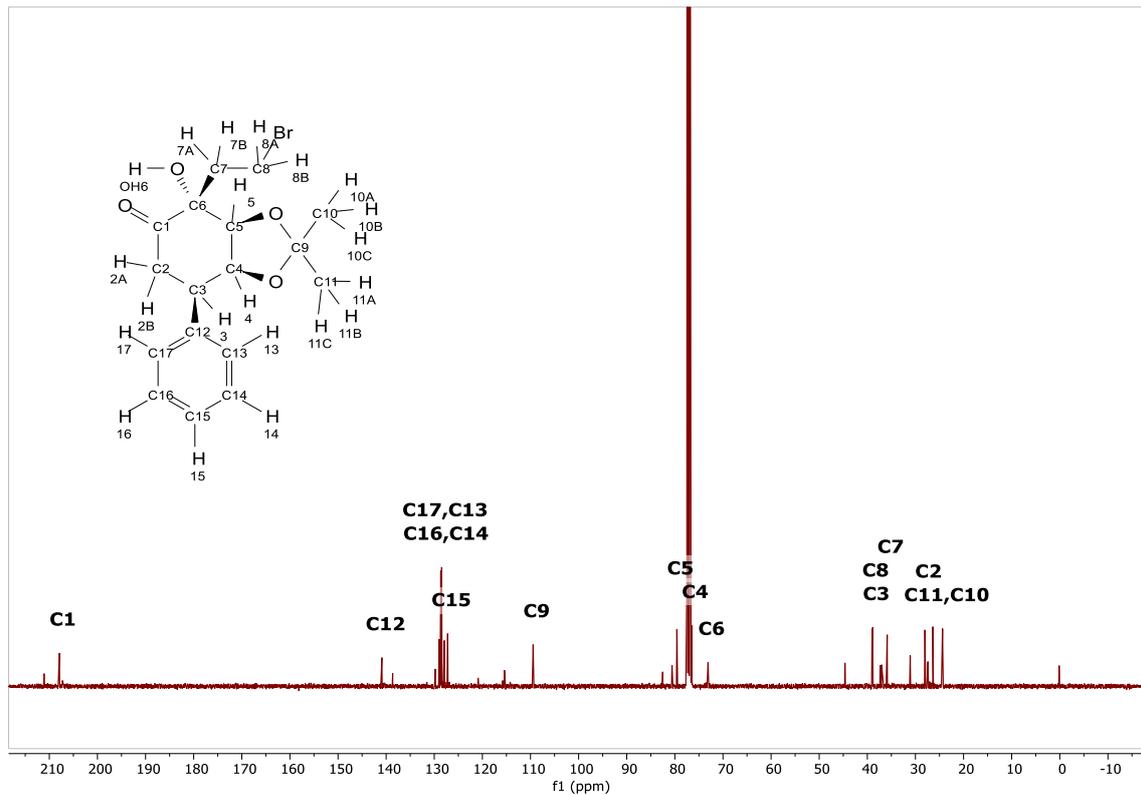


Figura 223: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto **64**

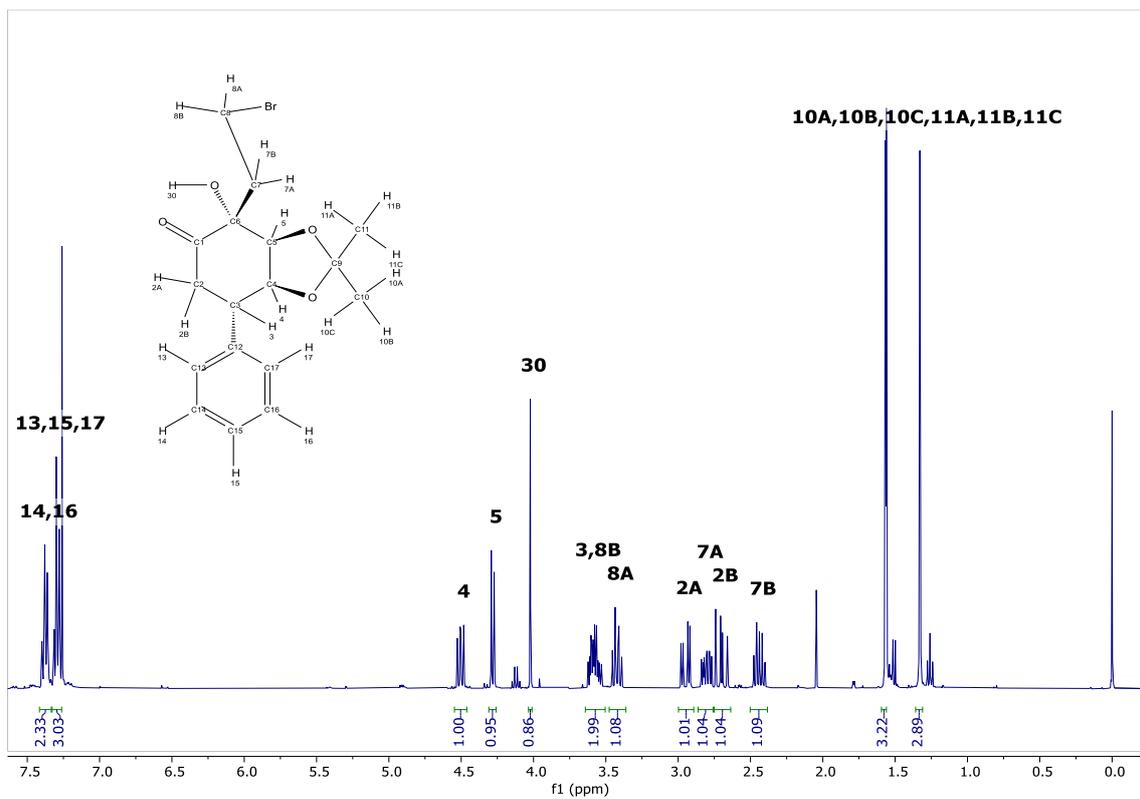


Figura 224: Espectro ^1H -RMN del compuesto 65

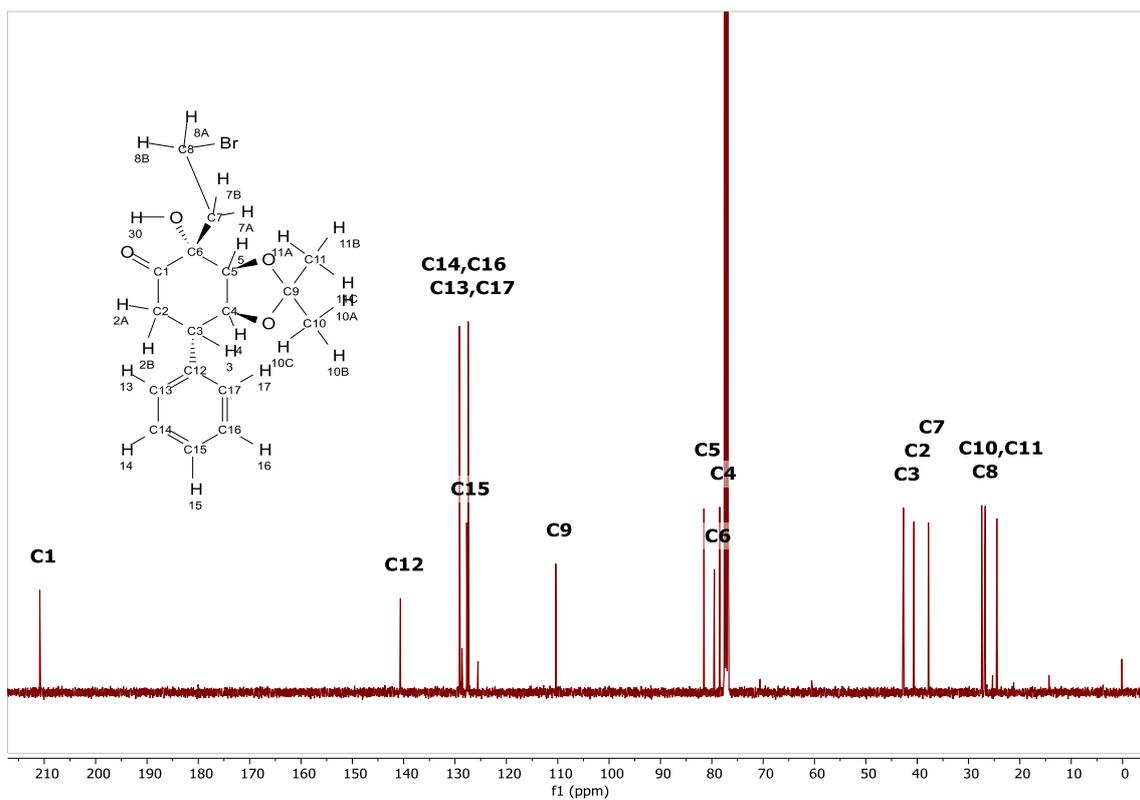


Figura 225: Espectro ^{13}C -RMN del compuesto 65

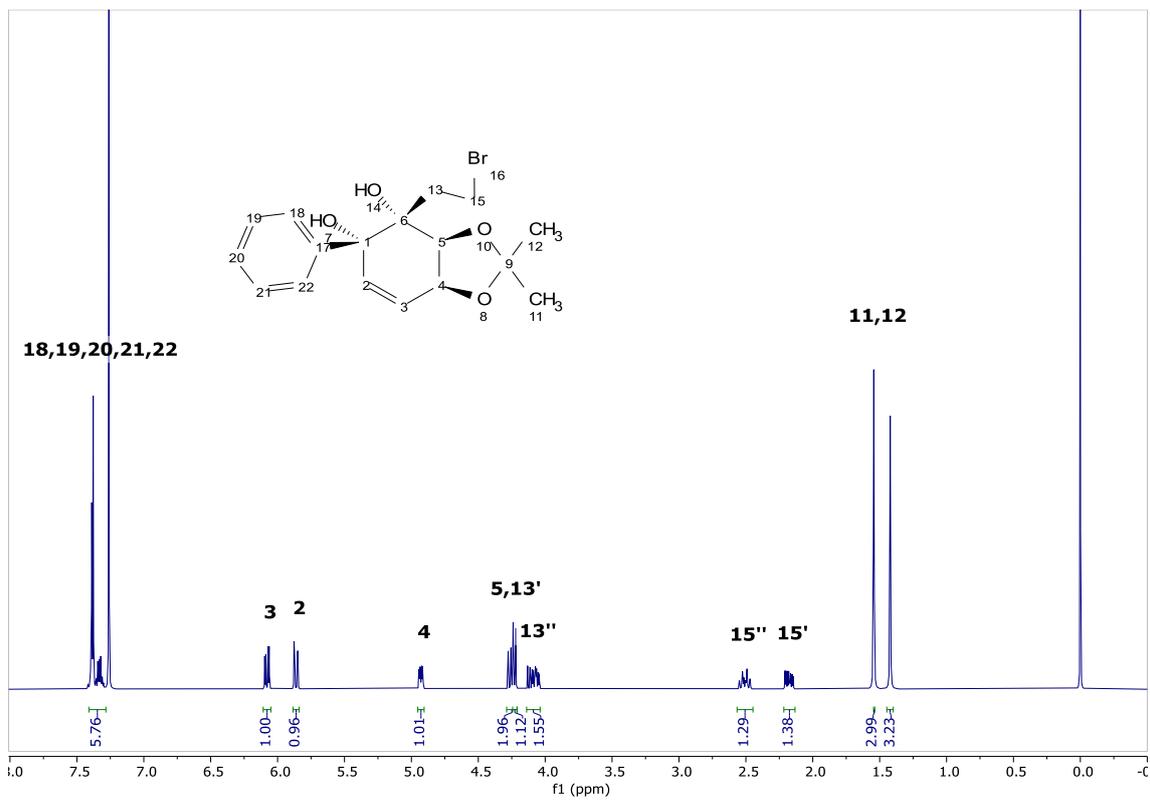
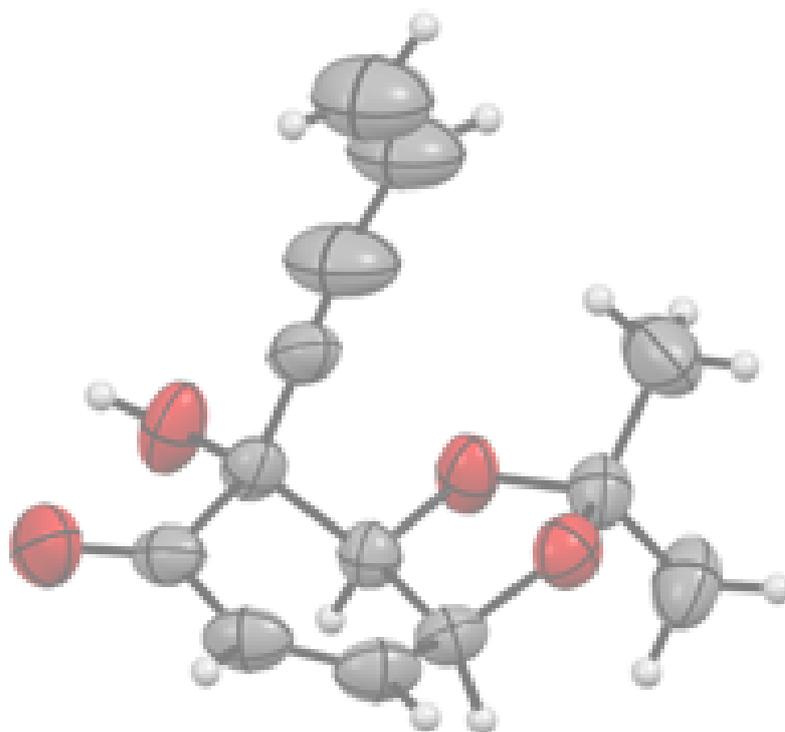


Figura 226: Espectro ¹H-RMN del compuesto 66

ANEXOS: DIFRACTOMETRÍA DE RAYOS X



- Datos cristalográficos para la molécula **25**

Table 1 Crystal data and structure refinement for 25.	
Identification code	cu_190910_AP_127d_0m_a
Empirical formula	C _{6.5} H ₈ O ₂
Formula weight	118.13
Temperature/K	296.15
Crystal system	monoclinic
Space group	C2
a/Å	17.4126(13)
b/Å	5.0996(4)
c/Å	14.9856(11)
α/°	90
β/°	109.652(2)
γ/°	90
Volume/Å ³	1253.17(16)
Z	8
ρ _{calc} /cm ³	1.252
μ/mm ⁻¹	0.765
F(000)	504.0
Crystal size/mm ³	? × ? × ?
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	10.498 to 163.27
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 22, -6 ≤ k ≤ 6, -18 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	10420
Independent reflections	2628 [R _{int} = 0.0489, R _{sigma} = 0.0590]
Data/restraints/parameters	2628/1/159
Goodness-of-fit on F ²	1.137
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0803, wR ₂ = 0.2353
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0906, wR ₂ = 0.2493
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.39/-0.20
Flack parameter	0.1(4)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 25. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U_{eq}
C1	3505(3)	2422(9)	2400(3)	66.7(10)
O1	4120.6(18)	4299(7)	2406(2)	75.7(9)
O2	4769.2(17)	938(8)	3375(2)	78.4(10)
C2	3928(2)	527(9)	3215(3)	63.9(10)
C3	3746(3)	1114(11)	4110(3)	68.7(10)
O3	4080(3)	-982(10)	4767(3)	94.1(12)
O4	2645(3)	1855(9)	4701(3)	96.6(13)
C4	2843(3)	1185(11)	3889(3)	71.3(11)
C5	2469(3)	3231(10)	3150(4)	79.4(13)
C6	2776(3)	3906(10)	2485(3)	71.9(11)
C7	2395(3)	5877(12)	1767(4)	79.3(12)
C8	2085(4)	7387(15)	1169(5)	97.7(17)
C9	1727(7)	9190(20)	411(7)	139(3)
C10	1235(9)	10890(30)	327(10)	202(7)
C11	4859(3)	2805(10)	2714(4)	75.3(12)
C12	5552(4)	4622(16)	3206(7)	120(3)
C13	5003(4)	1310(20)	1906(5)	114(2)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cu_190910_AP_127d_0m_a. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C1	59(2)	71(3)	71(2)	0(2)	22.6(17)	-0.3(19)
O1	59.9(15)	73.5(19)	101(2)	13.6(18)	36.5(15)	5.1(15)
O2	53.0(14)	94(2)	90.2(19)	16.0(19)	26.4(13)	7.5(16)
C2	55.0(19)	64(2)	75(2)	1.2(19)	24.5(17)	3.1(17)
C3	64(2)	73(2)	70(2)	4(2)	24.3(18)	-2(2)
O3	102(3)	99(3)	76.1(19)	18(2)	23.2(17)	10(2)
O4	114(3)	91(3)	110(3)	-9(2)	73(2)	-7(2)
C4	64(2)	73(2)	86(3)	1(2)	36.7(19)	-1(2)
C5	59(2)	78(3)	109(3)	4(3)	38(2)	-1(2)
C6	57(2)	72(3)	85(3)	5(2)	22.9(19)	6(2)
C7	68(3)	78(3)	87(3)	-3(3)	20(2)	-5(2)
C8	79(3)	99(4)	103(4)	8(4)	15(3)	-4(3)
C9	157(8)	110(6)	119(5)	19(5)	5(5)	-12(6)
C10	211(13)	129(8)	211(13)	65(10)	-1(9)	-2(10)
C11	63(2)	74(3)	97(3)	7(2)	38(2)	2(2)
C12	69(3)	86(4)	184(7)	9(5)	17(4)	-8(3)
C13	110(4)	139(6)	112(4)	7(5)	64(4)	35(5)

Table 4 Bond Lengths for 25.					
Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
C1	O1	1.435(6)	O4	C4	1.414(6)
C1	C2	1.537(6)	C4	C5	1.502(7)
C1	C6	1.519(6)	C5	C6	1.325(7)
O1	C11	1.431(6)	C6	C7	1.459(7)
O2	C2	1.419(5)	C7	C8	1.166(8)
O2	C11	1.421(6)	C8	C9	1.432(11)
C2	C3	1.509(6)	C9	C10	1.196(19)
C3	O3	1.436(6)	C11	C12	1.503(8)
C3	C4	1.493(6)	C11	C13	1.520(9)

Table 5 Bond Angles for 25.							
Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O1	C1	C2	105.0(3)	C6	C5	C4	123.4(4)
O1	C1	C6	108.1(4)	C5	C6	C1	119.6(4)
C6	C1	C2	115.9(4)	C5	C6	C7	122.3(4)
C11	O1	C1	103.6(4)	C7	C6	C1	117.9(4)
C2	O2	C11	109.3(3)	C8	C7	C6	177.7(6)
O2	C2	C1	103.5(3)	C7	C8	C9	177.3(9)
O2	C2	C3	109.5(3)	C10	C9	C8	130.9(13)
C3	C2	C1	113.2(4)	O1	C11	C12	108.4(5)
O3	C3	C2	107.6(4)	O1	C11	C13	112.4(5)
O3	C3	C4	108.9(4)	O2	C11	O1	106.5(3)
C4	C3	C2	109.1(3)	O2	C11	C12	109.2(5)
C3	C4	C5	110.1(4)	O2	C11	C13	107.9(5)
O4	C4	C3	111.0(4)	C12	C11	C13	112.3(6)
O4	C4	C5	107.2(4)				

Table 6 Hydrogen Bonds for 25.						
D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
C2	H2	O1 ¹	0.98	2.57	3.456(6)	149.8
O4	H4	O4 ²	0.82	2.00	2.804(3)	166.6

$${}^1+x, -1+y, +z; {}^21/2-x, -1/2+y, 1-z$$

Table 7 Torsion Angles for 25.										
A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°	
C1	O1	C11	O2	-34.6(5)	C2	O2	C11	C12	139.5(5)	
C1	O1	C11	C12	-152.0(5)	C2	O2	C11	C13	-98.2(5)	
C1	O1	C11	C13	83.3(5)	C2	C3	C4	O4	-177.2(4)	
C1	C2	C3	O3	172.3(4)	C2	C3	C4	C5	-58.7(5)	
C1	C2	C3	C4	54.3(5)	C3	C4	C5	C6	30.4(7)	
O1	C1	C2	O2	-19.3(4)	O3	C3	C4	O4	65.6(5)	
O1	C1	C2	C3	99.1(4)	O3	C3	C4	C5	-175.9(4)	
O1	C1	C6	C5	-127.7(5)	O4	C4	C5	C6	151.2(5)	
O1	C1	C6	C7	57.9(5)	C4	C5	C6	C1	5.0(8)	
O2	C2	C3	O3	-72.9(5)	C4	C5	C6	C7	179.2(5)	
O2	C2	C3	C4	169.1(4)	C6	C1	O1	C11	157.0(4)	
C2	C1	O1	C11	32.8(4)	C6	C1	C2	O2	-138.5(4)	
C2	C1	C6	C5	-10.2(7)	C6	C1	C2	C3	-20.0(5)	
C2	C1	C6	C7	175.3(4)	C11	O2	C2	C1	-1.9(5)	
C2	O2	C11	O1	22.7(5)	C11	O2	C2	C3	-122.9(4)	

Table 8 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 25.				
Atom	x	y	z	U(eq)
H1	3338.78	1458.45	1799.41	80
H2	3778.21	-1287.2	3016.01	77
H3	3989.48	2792.22	4379.87	82
H3A	4331.47	-368.91	5289.15	141
H4	2526.61	523.16	4933.06	116
H4A	2611.24	-535.62	3655.1	86
H5	1997.52	4069.26	3159.77	95
H9	1907.31	9008.04	-104.13	167
H10A	1023.33	11203.37	810.31	242
H10B	1063.81	11902.97	-221.14	242
H12A	5620.9	5867.73	2759.25	179
H12B	6043.87	3624.64	3469.96	179
H12C	5432.48	5534.08	3704.92	179
H13A	4599.78	-37.21	1687.36	170
H13B	5536.55	538.03	2125.88	170
H13C	4964.89	2501.16	1395.78	170

- Datos cristalográficos para la molécula **26**

Table 1 Crystal data and structure refinement for 26.	
Identification code	cu_160711_LS_AP127_0m
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₄ O ₄
Formula weight	234.24
Temperature/K	273.15
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁
a/Å	8.9464(3)
b/Å	6.8743(2)
c/Å	9.9114(3)
α/°	90
β/°	90.100(2)
γ/°	90
Volume/Å³	609.55(3)
Z	2
ρ_{calc}/cm³	1.276
μ/mm⁻¹	0.785
F(000)	248.0
Crystal size/mm³	0.179 × 0.128 × 0.042
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	8.922 to 145.318
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -8 ≤ k ≤ 8, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	22280
Independent reflections	2418 [R _{int} = 0.0626, R _{sigma} = 0.0304]
Data/restraints/parameters	2418/13/158
Goodness-of-fit on F²	1.096
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0676, wR ₂ = 0.1777
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0814, wR ₂ = 0.1898
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.61/-0.49
Flack parameter	-0.21(14)

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 26. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U_{eq}
O1	5465(4)	6209(6)	8053(4)	52.8(10)
C2	6038(6)	8109(9)	7817(5)	52.7(13)
O3	5056(4)	8907(6)	6776(4)	53.9(10)
C3A	4256(5)	7378(7)	6168(5)	42.0(11)
C4	2570(5)	7649(6)	6349(5)	43.3(11)
O4A	2140(5)	9144(6)	5467(5)	65.5(12)
C5	1760(6)	5717(8)	5985(5)	49.5(12)
O5A	618(5)	5779(7)	5344(5)	74.3(13)
C6	2442(7)	3942(8)	6518(6)	56.4(14)
C7	3843(7)	3885(9)	6939(5)	55.4(13)
C7A	4896(6)	5543(7)	6793(5)	46.7(12)
C8	2155(6)	8044(8)	7753(6)	55.6(14)
C9	1777(10)	8306(15)	8891(9)	101.0(19)
C10	1549(11)	8737(15)	10289(9)	104.5(18)
C11	580(12)	8297(17)	10972(10)	115(2)
C2A	7609(6)	8066(12)	7274(7)	70.7(18)
C2B	5872(8)	9269(13)	9078(7)	80(2)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 26. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	54(2)	57(2)	47.3(19)	7.2(16)	-3.8(16)	4.6(18)
C2	44(3)	61(3)	53(3)	2(3)	-6(2)	-2(2)
O3	46.6(19)	41.3(19)	74(2)	2.6(18)	-15.2(16)	-7.2(17)
C3A	41(3)	40(2)	45(2)	2(2)	-1.5(19)	-3(2)
C4	41(2)	31(2)	58(3)	1(2)	-4(2)	-1(2)
O4A	50(2)	54(2)	93(3)	19(2)	-17(2)	0.2(19)
C5	45(3)	43(3)	61(3)	-11(2)	9(2)	-3(2)
O5A	49(2)	72(3)	102(3)	-21(3)	-14(2)	-8(2)
C6	67(3)	35(2)	68(3)	-5(3)	16(3)	-6(3)
C7	71(4)	37(3)	58(3)	2(2)	9(3)	8(3)
C7A	48(3)	41(3)	51(3)	-1(2)	4(2)	7(2)
C8	47(3)	46(3)	75(4)	-16(3)	1(2)	4(2)
C9	109(4)	96(4)	98(4)	-29(3)	35(3)	8(3)
C10	113(4)	100(4)	101(4)	-28(3)	36(3)	7(3)
C11	123(4)	112(4)	111(4)	-23(4)	36(3)	1(4)
C2A	44(3)	97(5)	71(4)	8(4)	-3(3)	0(3)
C2B	73(4)	94(6)	74(4)	-26(4)	-4(3)	-10(4)

Table 4 Bond Lengths for 26.					
Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C2	1.422(7)	C4	C5	1.555(7)
O1	C7A	1.423(6)	C4	C8	1.466(8)
C2	O3	1.460(6)	C5	O5A	1.202(7)
C2	C2A	1.507(8)	C5	C6	1.463(8)
C2	C2B	1.491(9)	C6	C7	1.321(9)
O3	C3A	1.406(6)	C7	C7A	1.486(8)
C3A	C4	1.531(7)	C8	C9	1.192(9)
C3A	C7A	1.518(7)	C9	C10	1.432(11)
C4	O4A	1.403(6)	C10	C11	1.142(12)

Table 5 Bond Angles for 26.							
Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C2	O1	C7A	106.2(4)	O4A	C4	C8	112.7(4)
O1	C2	O3	104.2(4)	C8	C4	C3A	112.6(4)
O1	C2	C2A	112.2(5)	C8	C4	C5	105.1(4)
O1	C2	C2B	108.5(5)	O5A	C5	C4	119.2(5)
O3	C2	C2A	108.4(5)	O5A	C5	C6	125.0(5)
O3	C2	C2B	109.3(5)	C6	C5	C4	115.8(4)
C2B	C2	C2A	113.8(5)	C7	C6	C5	122.2(5)
C3A	O3	C2	109.1(4)	C6	C7	C7A	123.3(5)
O3	C3A	C4	111.1(4)	O1	C7A	C3A	103.0(4)
O3	C3A	C7A	104.8(4)	O1	C7A	C7	112.8(4)
C7A	C3A	C4	115.1(4)	C7	C7A	C3A	116.0(4)
C3A	C4	C5	109.2(4)	C9	C8	C4	177.4(7)
O4A	C4	C3A	106.6(4)	C8	C9	C10	171.2(10)
O4A	C4	C5	110.7(4)	C11	C10	C9	129.0(11)

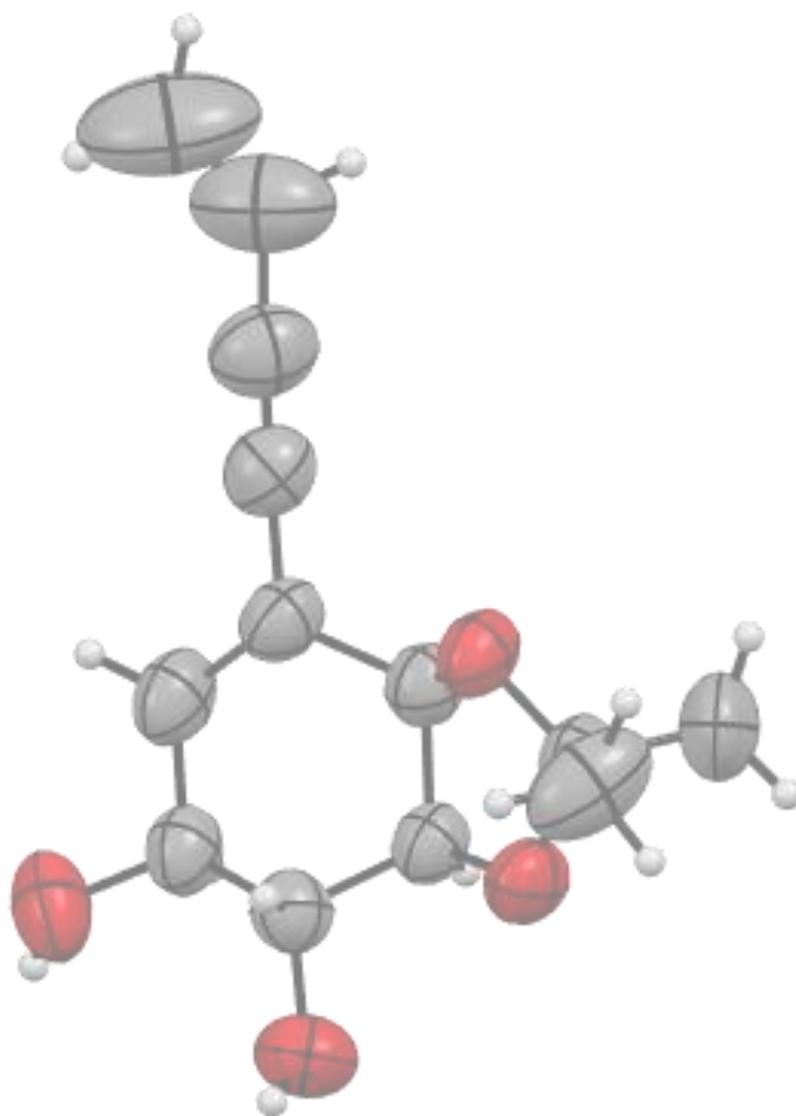
Table 6 Hydrogen Bonds for 26.						
D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
O4A	H4A	O5A	0.82	2.39	2.687(6)	102.3
O4A	H4A	O5A ¹	0.82	2.12	2.827(5)	144.2
C7A	H7A	O4A ²	0.98	2.63	3.605(7)	173.7

¹-X,1/2+Y,1-Z; ²1-X,-1/2+Y,1-Z

Table 7 Torsion Angles for 26.										
A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°	
O1	C2	O3	C3A	-16.5(5)	O4A	C4	C5	C6	161.0(4)	
C2	O1	C7A	C3A	-35.9(5)	C5	C6	C7	C7A	-6.0(9)	
C2	O1	C7A	C7	-161.7(4)	O5A	C5	C6	C7	164.1(6)	
C2	O3	C3A	C4	119.7(4)	C6	C7	C7A	O1	120.6(6)	
C2	O3	C3A	C7A	-5.2(5)	C6	C7	C7A	C3A	2.1(8)	
O3	C3A	C4	O4A	74.2(5)	C7A	O1	C2	O3	33.0(5)	
O3	C3A	C4	C5	-166.2(4)	C7A	O1	C2	C2A	-84.0(5)	
O3	C3A	C4	C8	-49.9(6)	C7A	O1	C2	C2B	149.4(5)	
O3	C3A	C7A	O1	24.9(5)	C7A	C3A	C4	O4A	-167.0(4)	
O3	C3A	C7A	C7	148.6(4)	C7A	C3A	C4	C5	-47.4(6)	
C3A	C4	C5	O5A	-138.6(5)	C7A	C3A	C4	C8	68.9(6)	
C3A	C4	C5	C6	44.0(6)	C8	C4	C5	O5A	100.4(6)	
C4	C3A	C7A	O1	-97.4(5)	C8	C4	C5	C6	-77.1(5)	
C4	C3A	C7A	C7	26.4(6)	C2A	C2	O3	C3A	103.1(5)	
C4	C5	C6	C7	-18.6(7)	C2B	C2	O3	C3A	-132.3(5)	
O4A	C4	C5	O5A	-21.6(7)						

Table 8 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 26.				
Atom	x	y	z	U(eq)
H3A	4480.13	7371.42	5199.96	50
H4A	1225.99	9163.93	5401.84	98
H6	1869.49	2814.15	6561.63	68
H7	4187.49	2751.63	7346.38	67
H7A	5740.96	5112.85	6240.41	56
H10	2292.41	9478.26	10696.59	125
H11A	-202.64	7554.69	10628.75	138
H11B	572.41	8680.72	11871.72	138
H2AA	7664.04	7164.56	6535.83	106
H2AB	8284.33	7665.96	7974.62	106
H2AC	7881.09	9341.52	6964.67	106
H2BA	6237.46	10564.69	8929.24	120
H2BB	6435.56	8668.61	9789.98	120
H2BC	4836.27	9322.6	9326.96	120

BIBLIOGRAFÍA



- (1) Koskinen, A. M. P. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*; John Wiley & Sons, 2012.
- (2) Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in industry: the commercial manufacture and applications of optically active compounds*; John Wiley & Sons, 1992.
- (3) Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*; Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- (4) Perkins, C.; Siddiqui, S.; Puri, M.; Demain, A. L. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2016**, *36* (6), 1050–1065.
- (5) Rudroff, F. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, *49*, 84–90.
- (6) Wachtmeister, J.; Rother, D. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2016**, *42*, 169–177.
- (7) Vila, M. A.; Brovotto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, *96*, 14–20.
- (8) Okumura, M.; Sarlah, D. *Synlett* **2018**, *29* (7), 845–855.
- (9) Siddiqi, Z.; Wertjes, W. C.; Sarlah, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (22), 10125–10131.
- (10) R. Boyd, D.; N. Sheldrake, G. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15* (3), 309–324.
- (11) Gibson, D. T.; Hensley, M.; Yoshioka, H.; Mabry, T. J. *Biochemistry* **1970**, *9* (7), 1626–1630.
- (12) Zylstra, G. J.; Gibson, D. T. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264* (25), 14940–14946.
- (13) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (11), 3117–3132.
- (14) Bedard, K.; Hudlicky, T. In *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Elsevier Inc., 2022; pp 53–97.
- (15) Lan, P.; Ye, S.; Banwell, M. G. *Chem. – An Asian J.* **2019**, *14* (22), 4001–4012.
- (16) Pinkerton, D. M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2009**, *11* (19), 4290–4293.
- (17) Hudlicky, T. *ACS Omega* **2018**, *3* (12), 17326–17340.

- (18) Pandolfi, E.; Schapiro, V.; Heguaburu, V.; Labora, M. *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10* (1), 2–42.
- (19) Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (6), 2857–2900.
- (20) Li, J. Y.; Strobel, G. A. *Phytochemistry* **2001**, *57* (2), 261–265.
- (21) Pimentel, M. R.; Molina, G.; Dionísio, A. P.; Maróstica Junior, M. R.; Pastore, G. M. *Biotechnol. Res. Int.* **2011**, *2011*, 1–11.
- (22) Guo, B.; Wang, Y.; Sun, X.; Tang, K. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2008**, *44* (2), 136–142.
- (23) Li, J. Y.; Harper, J. K.; Grant, D. M.; Tombe, B. O.; Bashyal, B.; Hess, W. M.; Strobel, G. A. *Phytochemistry* **2001**, *56* (5), 463–468.
- (24) Yamamoto, I.; Mizuta, E.; Yamano, T.; Yamatodani, S. *J. Tak. Res. Lab.* **1973**, *32*, 532–538.
- (25) Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheuer, P. J.; He, C. H.; Changfu, X.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1987**, *43* (6), 1063–1070.
- (26) Nagata, T.; Ando, Y.; Hirota, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56* (5), 810–811.
- (27) Sakamura, S.; Niki, H.; Obata, Y.; Sakai, R.; Matsumoto, T. *Agr. Biol. Chem* **1969**, *33* (5), 698–703.
- (28) Closse, A.; Mauli, R.; Sigg, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49* (1), 204–213.
- (29) Gong, Y. N.; Wang, X.; Wang, J.; Yang, Z.; Li, S.; Yang, J.; Liu, L.; Lei, X.; Shao, F. *Cell Res.* **2010**, *20* (12), 1289–1305.
- (30) Garlaschelli, L.; Magistrali, E.; Vidari, G.; Zuffardi, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (31), 5633–5636.
- (31) Labora, M.; Heguaburu, V. L.; Pandolfi, E. M.; Schapiro, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (8), 893–895.
- (32) Schapiro, V.; Cavalli, G.; Seoane, G. A.; Faccio, R.; Mombro, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13* (22), 2453–2459.

- (33) Labora, M.; Pandolfi, E. M.; Schapiro, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (2), 153–155.
- (34) Labora, M.; Schapiro, V.; Pandolfi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (18–19), 1705–1707.
- (35) Heguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (52), 6921–6923.
- (36) Kim, H.-J.; Vinale, F.; Ghisalberti, E. L.; Worth, C. M.; Sivasithamparam, K.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Phytochemistry* **2006**, *67* (20), 2277–2280.
- (37) Jiang, M.-Y.; Zhang, L.; Liu, R.; Dong, Z.-J.; Liu, J.-K. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72* (8), 1405–1409.
- (38) Jiang, M.-Y.; Li, Y.; Wang, F.; Liu, J.-K. *Phytochemistry* **2011**, *72* (9), 923–928.
- (39) Chapla, V. M.; Honório, A. E.; Gubiani, J. R.; Vilela, A. F. L.; Young, M. C. M.; Cardoso, C. L.; Pavan, F. R.; Cicarelli, R. M.; Pinheiro Ferreira, P. M.; Bolzani, V. da S.; Araujo, A. R. *Phytochem. Lett.* **2020**, *39*, 116–123.
- (40) Hookins, D. R.; Burns, A. R.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 451–454.
- (41) Sponga, F.; Cavaletti, L.; Lazzarini, A.; Borghi, A.; Ciciliato, I.; Losi, D.; Marinelli, F. *Prog. Ind. Microbiol.* **1999**, *35*, 65–69.
- (42) Nielsen, J. C.; Grijseels, S.; Prigent, S.; Ji, B.; Dainat, J.; Nielsen, K. F.; Frisvad, J. C.; Workman, M.; Nielsen, J. *Nat. Microbiol.* **2017**, *2* (17044), 1–9.
- (43) Bugni, T. S.; Abbanat, D.; Bernan, V. S.; Maiese, W. M.; Greenstein, M.; Van Wagoner, R. M.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7195–7200.
- (44) Li, X.; Choi, H. D.; Kang, J. S.; Lee, C.-O.; Son, B. W. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1499–1500.
- (45) Holm, D. K.; Petersen, L. M.; Klitgaard, A.; Knudsen, P. B.; Jarczynska, Z. D.; Nielsen, K. F.; Gotfredsen, C. H.; Larsen, T. O.; Mortensen, U. H. *Chem. Biol.* **2014**, *21* (4), 519–529.
- (46) Petersen, L. M.; Holm, D. K.; Knudsen, P. B.; Nielsen, K. F.; Gotfredsen, C. H.;

- Mortensen, U. H.; Larsen, T. O. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2015**, *68* (3), 201–205.
- (47) Mehta, G.; Pan, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5219–5223.
- (48) Warren, S.; Wyatt, P. *Organic Synthesis : the Disconnection Approach.*; John Wiley & Sons, 2011.
- (49) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470.
- (50) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press, 2005.
- (51) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (12), 3313–3315.
- (52) Mohajer, F.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Poormohammad, N. *RSC Adv.* **2021**, *11* (12), 6885–6925.
- (53) Hudlicky, T.; Boros, E. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3* (2), 217–220.
- (54) Eglinton, G.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3650–3656.
- (55) Nguyen, B. V.; York, C.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* **1997**, *53* (26), 8807–8814.
- (56) Coulson, D. R.; Satek, L. C.; Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **2007**, *13*, 121–124.
- (57) Stille, J. R.; Pigge, F. C.; Regens, C. S.; Chen, K.; Ortiz, A.; Eastgate, M. D. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2013.
- (58) Brovotto, M.; Schapiro, V.; Cavalli, G.; Padilla, P.; Sierra, A.; Seoane, G.; Suescun, L.; Mariezcurrena, R. *New J. Chem.* **1999**, *23* (5), 549–555.
- (59) Vanrheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, No. 23, 1–73.
- (60) Deubel, D. V.; Frenking, G. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (9), 645–651.
- (61) Bataille, C. J. R.; Donohoe, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (1), 114–128.
- (62) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W. F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. – A Eur. J.* **1996**, *2* (1), 50–57.
- (63) Houk, K. N.; Liu, J.; DeMello, N. C.; Condroski, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*

- (42), 10147–10152.
- (64) Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (39), 3895–3896.
- (65) Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; Depue, J. S.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 1391–1407.
- (66) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *102* (18), 5974–5976.
- (67) Swern, D. *Organic Peroxides*; John Wiley & Sons, 1970.
- (68) Xu, Y.; Khaw, N. R. B. J.; Li, Z. *Green Chem.* **2009**, *11* (12), 2047–2051.
- (69) Kappe, C. O. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (46), 6250–6284.
- (70) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*; John Wiley & Sons, 2008.
- (71) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing, 2002.
- (72) MARS 6 - Sistema de digestión de microondas <https://cem.com/es/mars-6/> (accessed Jan 11, 2022).
- (73) Larson, G. L. *Synthesis* **2018**, *50* (13), 2433–2462.
- (74) Sabitha, G.; Satheesh Babu, R.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. . *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (23), 3955–3958.
- (75) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *48* (22), 4155–4156.
- (76) Chen, M. Y.; Patkar, L. N.; Lu, K. C.; Lee, A. S. Y.; Lin, C. C. *Tetrahedron* **2004**, *60* (50), 11465–11475.
- (77) Peixoto de Abreu Lima, A.; Suescun, L.; Pandolfi, E.; Schapiro, V. *New J. Chem.* **2019**, *43* (9), 3653–3655.
- (78) Schapiro, V. Reacciones pericíclicas de ciclohexadiendios quirales y sus aplicaciones sintéticas. Tesis doctoral, UdelaR, Montevideo, Uruguay, 2000.
- (79) Colobbio, M.; Pandolfi, E.; Schapiro, V. *Molecules* **2021**, *26* (5), 1423–1435.

- (80) Reed, J. W.; Hudlicky, T. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (3), 674–687.
- (81) Soloshonok, V. A.; Nelson, D. J. *Beilstein J. Org. Chem* **2011**, *7*, 744–758.
- (82) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (3), 692–700.
- (83) Zima, G.; Liotta, D. *Synth. Commun.* **1979**, *9* (8), 697–703.
- (84) Song, L.; Yao, H.; Zhu, L.; Tong, R. *Org. Lett.* **2013**, *15* (1), 6–9.
- (85) Engman, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *53* (17), 4031–4037.
- (86) Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chemie* **2000**, *39* (21), 3750–3771.
- (87) Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *63* (9), 2308–2316.
- (88) Reich, H. J.; Wollowitz, S. *Org. React.* **1993**, 1–296.
- (89) De Miguel, I.; Herradón, B.; Mann, E. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (9), 1731–1736.
- (90) Krasutsky, S. G.; Jacobo, S. H.; Tweedie, S. R.; Krishnamoorthy, R.; Filatov, A. S. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19* (1), 284–289.
- (91) Perrin, D. D.; Alvarengo, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon, 1988.