



Universidad de la República
Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica
Cátedra de Química Farmacéutica

ESTUDIOS SINTÉTICOS Y ESTRUCTURALES DE ANÁLOGOS FUNCIONAL Y TOPOLÓGICAMENTE SIMPLIFICADOS DE METABOLITOS MARINOS ACTIVOS

TESIS DE MAESTRÍA
Q.F. Carolina Fontana Malán

DIRECTORES DE TESIS
Dr. Eduardo Manta
Dr. Guillermo Moyna

ASESOR EXTERNO
Dr. Gerardo Burton

Montevideo, Julio de 2009

El esfuerzo y dedicación que he puesto en esta tesis, se lo dedico con todo mi cariño a mis padres, que con ánimo e ilusión han contribuido a mi mayor vicio: el estudio.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Facultad de Química, PEDECIBA Química y la ANII por las diferentes becas de posgrado que he recibido a lo largo de este trabajo de tesis.

A las diferentes instituciones y personas que me han facilitado los medios económicos para asistir a congresos, pasantías y cursos fuera del país:

- OEA y AECI (Jornadas Iberoamericanas de RMN, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, 2005)
- AUGM (Understanding Pulse Sequence in Modern Protein NMR, Rosario, Argentina, 2006)
- Sylvain Meguellatni de Bruker Co. y Dr. Eduardo Manta (11th NMR Users Meeting/Workshop, Angra do Reis, Brasil, 2007)
- Dr. Guillermo Moyna y PEDECIBA Química (Pasantía realizada en la University of the Sciences in Philadelphia, PA, USA, 2007)
- Dr. Graciela Mahler y mis padres (NMR Characterization of Protein Dynamics and Structure, Rosario, Argentina, 2008)

A mis padres, por haber también contribuido económicamente en todo lo anterior.

A Sylvain Meguellatni y David Ribas de Bruker Co. (Brasil), por su ayuda técnica y por su siempre excelente predisposición.

A Marcelo Incerti por los productos que sirvieron de estudio para los capítulos 2 y 3, y por haber sido su tesis el punto de partida de este trabajo.

A Horacio Pezaroglo por haberme enseñado a usar el 400 MHz cuando recién entré a la cátedra, por los espectros de RMN y por todo el tiempo de equipo que me ha prestado durante estos años.

A Natalia Berta y Alejandra Rodríguez por los espectros de masa exacta.

A mis compañeros de Laboratorio de Química Farmacéutica: Carlos, Carmela, Cecilia, Chiara, Danilo, Diver, Francisco, Gloria, Graciela, Guille, Ivana, José, Juan, Laurita, Lucía, Marcelo, Noel, Stella y Vero, por todos los buenos momentos compartidos a lo largo de estos años.

A la gente del Laboratorio de Síntesis Orgánica, (Ana, Nacho, Viviana, Pipo, Mariela, Gustavo, David, etc.) por todas las veces que han estado cerca para auxiliarme con reactivos, solventes secos, consejos, etc.

A mis compañeros del Laboratorio de Carbohidratos: María Inés, Leonora, Humberto y Federico, por su confianza, su amistad y todos los momentos compartidos. Al Profesor Fernando Ferreira, por las oportunidades que me ha dado, por sus recomendaciones, sus consejos y la confianza depositada en mí desde el principio.

Al Prof. Dr. Eduardo Manta, por ser mi director de tesis, por su apoyo y su confianza, por sus correcciones y consejos; por haberme dado la oportunidad de llevar a cabo este trabajo dentro de su grupo de investigación

A Prof. Dr. Guillermo Moyna, por ser mi director de tesis, por su apoyo, sus correcciones y consejos. Quiero agradecerle en forma particular por haberme dado la oportunidad de realizar una pasantía en su laboratorio, y por su gran hospitalidad.

Al Prof. Dr. Gerardo Burton, por ser el asesor externo de esta tesis.

A mi padres, porque su afecto y comprensión han sido mi inspiración. Por sus enseñanzas, por todo su amor y sobre todo por el apoyo incondicional incluso en los momentos más difíciles.

A mi abuelo Lelio y a mi bisabuela Elvira, que ya no están aquí, pero sus enseñanzas y ejemplos seguirán siempre conmigo. A mis primas y primo: Joaquina, Micaela, Eugenia, Lucía, Marikena, Lelia y David, porque llenan mi vida de orgullo y alegría. A mis tíos Lelio y Elizabeth, por todo lo que me han dado con su ejemplo y su cariño.

A mis amigas: Aline, Laura, Lucía, Mirta, Maca, María Inés, Natalia y Roxana, porque gracias a ellas sé lo que es la amistad verdadera, valor importante en mi vida. Gracias por estar conmigo durante todos estos años, por aconsejarme, regañarme, compartir risas y llantos en todo este tiempo.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

¹H RMN	<u>R</u> esonancia <u>M</u> agnética <u>N</u> uclear de Protón
¹³C RMN	<u>R</u> esonancia <u>M</u> agnética <u>N</u> uclear de Carbono
COSY	<u>C</u> ORrelation <u>S</u> pectroscop <u>Y</u>
CDK4	<u>C</u> yclin- <u>D</u> ependent <u>K</u> inase <u>4</u>
DEPT	<u>D</u> istortionless <u>E</u> nhancement by <u>P</u> olarization <u>T</u> ransfer
DPFGSE	<u>D</u> ouble <u>P</u> ulsed <u>F</u> ield <u>G</u> radient <u>S</u> pin <u>E</u> cho
FID	<u>F</u> ree <u>I</u> nduction <u>D</u> ecay
FMO	<u>F</u> rontier <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital
GOESY	<u>G</u> radient enhanced nuclear <u>O</u> verhauser <u>E</u> ffect <u>S</u> pectroscop <u>Y</u>
HDA	<u>H</u> etero <u>D</u> iels- <u>A</u> lder
HMBC	<u>H</u> eteronuclear <u>M</u> ultiple <u>B</u> ond <u>C</u> orrelation
HMQC	<u>H</u> eteronuclear <u>M</u> ultiple <u>Q</u> uantum <u>C</u> orrelation
HOMO	<u>H</u> ighest <u>O</u> ccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital
HSQC	<u>H</u> eteronuclear <u>S</u> ingle <u>Q</u> uantum <u>C</u> orrelation
MTPA	ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetico
LUMO	<u>L</u> owest <u>U</u> noccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital
NOE	<u>N</u> uclear <u>O</u> verhauser <u>E</u> ffect
NOESY	<u>N</u> uclear <u>O</u> verhauser <u>E</u> ffect <u>S</u> pectroscop <u>Y</u>
ppm	<u>P</u> artes <u>P</u> or <u>M</u> illón
RMN	<u>R</u> esonancia <u>M</u> agnética <u>N</u> uclear
TOCSY	<u>T</u> Otal <u>C</u> orrelation <u>S</u> pectroscop <u>Y</u>
NMM	<u>N</u> - <u>m</u> etil <u>m</u> orfolina

ANGLICISMOS

Simulated annealing: hace referencia a un proceso de cálculo mediante el cuál una molécula en estructura al azar y a muy alta temperatura, se pliega en sucesivos pasos hacia un mínimo local de energía cuando se disminuye la temperatura.

One-pot: hace referencia a un proceso en el cual no se realiza el aislamiento de ningún intermediario previo a la recuperación del producto final, independientemente del número de pasos involucrados.

Building block: hace referencia a moléculas simples (unidades ó bloque de construcción) utilizados en química orgánica sintética.

ÍNDICE

Capítulo 1: Introducción y objetivos.

-	1.1. Introducción.	7
-	1.2. Objetivos generales.	12
-	1.3. Fundamento teórico.	13
	• 1.3.1. Síntesis de restos oxazol.	13
	• 1.3.2. Síntesis de restos oxano.	14
	▪ Reacción de hetero Diels-Alder.	15
	▪ Reacciones de ciclación de Prins.	21

Capítulo 2: Estudio conformacional de una sub-unidad oxano bis-oxazol.

-	2.1. Introducción.	27
-	2.2. Objetivos específicos.	28
-	2.3. Resultados y discusión.	29
	• 2.3.1. Estudios Espectroscópicos.	29
	• 2.3.2. Estudios de Modelado Molecular.	37
-	2.4. Conclusiones.	40

Capítulo 3: Estudios estructurales y conformacionales de sub-unidades oxazolidina-bis-oxano.

-	3.1. Introducción.	41
-	3.2. Objetivos específicos.	42
-	3.3. Resultados y discusión.	43
	• 3.3.1. Sistemas oxazolidina-tetrahidropirano.	43
	• 3.3.2. Sistema oxano bicíclico.	59
	• 3.3.3. Sistema oxazolidina-tetrahidropiran-4-ol.	64
	• 3.3.4. Sistemas oxazolidina-bis-oxano.	70
-	3.4. Conclusiones.	80

Capítulo 4: Estudios sintéticos, estructurales y conformacionales de sistemas bis-oxano.

-	4.1. Introducción.	83
-	4.2. Objetivos específicos.	84
-	4.3. Resultados y discusión	85
	• 4.3.1. Síntesis de sistemas bis-oxano mediante metodología de Prins.	85
	• 4.3.2. Síntesis de sistemas bis-oxano mediante metodología de Prins y hetero Diels-Alder.	94
	• 4.3.3. síntesis de precursores de sistemas oxazolidina-oxano mediante metodología de prins.	100
-	4.4. Conclusiones y perspectivas	105

Capítulo 5: Parte experimental.

-	5.1. Generalidades.	107
-	5.2. Síntesis.	109

Bibliografía	139
---------------------	-----

Anexo	145
--------------	-----

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

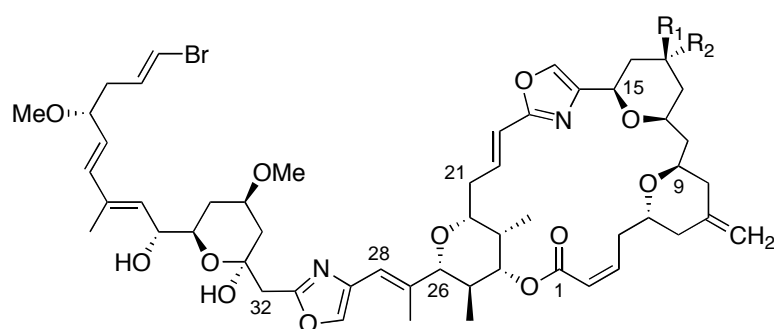
1.1. INTRODUCCIÓN.

Los productos naturales han jugado un rol fundamental a lo largo de la historia en los procesos de descubrimiento de nuevos fármacos. Esta situación se mantiene aún en nuestros días, ya sea a través de programas en los cuales la búsqueda de nuevos compuestos naturales bioactivos es un objetivo en si mismo, ó en otros, donde estas actividades complementan otras técnicas de desarrollo e investigación. A modo de ejemplo, alcanza con mencionar un estudio realizado por Newman y Cragg [1], en el cual se hace una revisión del origen de los fármacos desarrollados entre 1981 y 2006, a partir de fuentes como el *Annual Reports of Medicinal Chemistry, Drugs News and Perspective* y la base de datos *Integrity®* de Prous Science, entre otros. Los resultados indican que pese a la introducción de herramientas de alta tecnología, el 70% de los fármacos aprobados por la FDA en los últimos 25 años, ó que están en estudio clínico, son productos naturales, derivados semisintéticos de los mismos, ó bien productos sintéticos inspirados a partir de productos naturales como modelos biológicos.

Inicialmente, la búsqueda de productos naturales capaces de curar enfermedades fue realizada casi exclusivamente en el medio terrestre, pero a medida que el hombre fue ganando acceso al mar, y por lo tanto a su flora y su fauna, la misma se trasladó también al medio marino.[2] La racionalidad en la búsqueda de nuevas drogas a partir del medio marino, está basada en el hecho de que tanto plantas como animales marinos han sido capaces de adaptarse a todo tipo de condiciones de su entorno, y están constantemente expuestas a condiciones extremas de selección, incluyendo competencia por los espacios, predación, reproducción, etc. Millones de años de selección han conducido a la evolución y producción de numerosos metabolitos secundarios, los cuales pueden ser identificados y examinados en el sentido de su beneficio para el hombre.[3] Basándose en el tipo de actividad farmacológica, los metabolitos marinos pueden clasificarse en varias categorías. Dentro de las mismas, aquellos con actividad antihelmíntica ocupan el cuarto ó quinto lugar.[1]

Las rutas biosintéticas particulares que se dan en los organismos marinos, consecuencia de sus complejos fenómenos de interrelación, dan origen a metabolitos secundarios con novedosas arquitecturas moleculares y potentes actividades biológicas. La complejidad estructural de algunos de estos compuestos, sumado a la dificultad de recolección de cantidades de muestra para su extracción, hacen que solamente aquellos con posibilidades de producción biotecnológica puedan considerarse candidatos para un nuevo fármaco. En todos los demás casos se abordan programas de simplificación molecular, en los que estos metabolitos de estructura compleja se toman como “compuestos líderes.”[4]

Desde hace algún tiempo nuestro grupo viene trabajando en un programa general de búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos antihelmínticos. Esto ha permitido aislar nuevos metabolitos interesantes de organismos marinos [5] y sintetizar otros.[6][7][8] En este último sentido fue necesario abordar el manejo de tecnologías sintéticas existentes, así como desarrollar otras nuevas.[9][10]



Phorboxazoles A (1, $R_1=OH$, $R_2=H$) y B (2, $R_1=H$, $R_2=OH$)

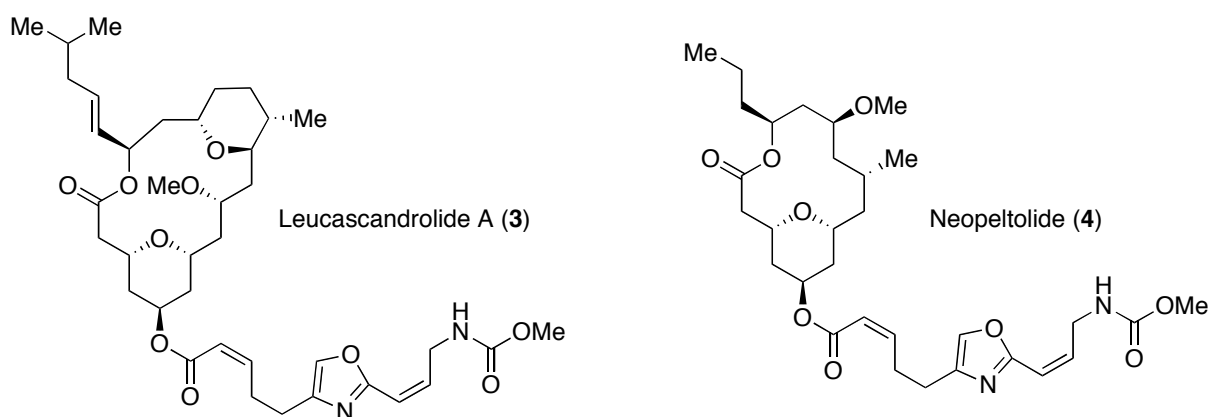


Figura 1.1. Estructura química de los Phorboxazoles A y B (1 y 2), Leucascandrolide A (3) y Neopeltolide (4).

En el contexto de esta tesis, un conjunto de metabolitos secundarios bioactivos de origen marino, reportados en la literatura y con estructuras conteniendo restos oxazoles acoplados a cicloéteres, han centrado nuestra atención: los phorboxazoles (**1** y **2**) [11][12], el leucascandrolide (**3**) [13] y neopeltolide (**3**) [14][15] (Fig. 1.1). Este tipo de novedosas arquitecturas moleculares resultan de procesos biosintéticos mixtos, donde se condensan poliéteres resultantes de ciclaciones de polienos oxigenados, con restos en los cuales el origen biosintético aminoacídico queda claramente establecido en función de la existencia de sistemas heterocíclicos oxazolínicos.

En 1995, Searle y Molinski aislaron por primera vez los Phorboxazoles A y B a partir de un extracto metanólico de una esponja de mar del océano Índico del género *Phorbas*. [11] Estos productos presentan una actividad citostática muy potente, inhibiendo a concentraciones nanomolares el panel completo de las 60 líneas celulares tumorales humanas del Instituto Nacional de Cáncer (NCI).[12] Si bien el mecanismo de acción de los Phorboxazoles todavía no se conoce con exactitud, se sabe que no actúan sobre los microtúbulos y que causan una detención del ciclo celular en la fase S.[16] Estudios más recientes proponen que los Phorboxazoles, y sus análogos, actuarían produciendo una asociación persistente de la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) con filamentos intermedios de citoqueratina extranuclear, un nuevo mecanismo de acción que sólo se ha postulado para estos compuestos.[17]

El uso de los Phorboxazoles como agentes anti-cancerosos está limitado por problemas asociados con su obtención a partir de la fuente natural. Muchos productos naturales derivados de esponjas marinas son el resultado biosintético de la simbiosis con microorganismos que solo pueden estar asociados temporalmente con la esponja, y cuyo cultivo en el laboratorio no es favorable. Por otro lado, la adquisición de esponjas marinas está limitada y sujeta a restricciones relacionadas con la cosecha. Es decir que para poder explotar el potencial de estos compuestos como agentes terapéuticos es necesario recurrir a metodologías sintéticas.

Estudios preliminares de relación estructura-actividad realizados sobre la base de los Phorboxazoles y análogos, concluyen en la pérdida de actividad citotóxica de fragmentos aislados y que la actividad es dependiente tanto del grupo macrólido, como del fragmento oxazólico central y de la cadena poliénica lateral, formando una única estructura.[18][19]

Estos estudios llevaron al descubrimiento de dos análogos del Phorboxazole A que presentan actividad anticancerosa en líneas celulares de leucemia, cáncer de mama y tumor cerebral.

En la actualidad hay dos familias de patentes referidas a los Phorboxazoles y sus análogos, una de ellas recientemente publicada en el año 2007.[18][20] El primer Phorboxazol A sintético fue producido por Forsyth *et al.* en 1998, en una secuencia lineal de 100 pasos, con un rendimiento global del 0.4%. [21] En el 2000, Evans *et al.* prepararon el Phorboxazol B en 71 pasos, con un rendimiento global de 12.6%. [22] Más adelante Smith *et al.* [23], Pattenden *et al.* [24] y Williams *et al.* [25] prepararon el Phorboxazol A en rendimientos globales de 3%, 0.18% y 2.4% respectivamente. En la actualidad ya son alrededor de 9 grupos de investigación los que han completado su síntesis total.

Por otro lado, el Neopeltolide (**4**) es un producto natural aislado de una esponja de mar miembro de la familia Neopeltidae (Figura 1.2), reportado por primera vez en el año 2007. [14][15] A pesar de lo reciente de este descubrimiento, ya se han alcanzado varias síntesis totales, [26][27] de las cuales dos han sido responsables de la reasignación de las estereoquímicas de dos de sus centros quirales. [26]



Figura 1.2. Esponja de mar de la familia Neopeltidae de la cual fue aislada en Neopeltolide.

A pesar de que este compuesto presenta restos oxano, oxazol y una macrolactona en su estructura, no hay lugar a duda que es un compuesto mucho menos complejo que los phorboxazoles y leucascandrolide. Incluso así, en este compuesto persiste una actividad biológica sumamente interesante, siendo dos a tres órdenes de magnitud más potente que el

paclitaxel para algunas células cancerosas. Se han reportado IC_{50} de 1.2, 5.1 y 0.56 μ M para adenocarcinoma de pulmón (A549), sarcoma de ovario (NCI/ADR-RES) y leucemia murina (P388), respectivamente.[27] Estudios recientes han revelado que el Neopeltolide actuaría inhibiendo la síntesis de ATP mitocondrial, actuando a nivel del complejo citocromo BC(1).[28] Este mecanismo de acción no solo lo hace interesante desde el punto de vista de su actividad antiproliferativa, sino que también como una nueva herramienta bioquímica para la investigación del mecanismo energético eucariota.

Arreglos moleculares como los discutidos anteriormente son capaces de conjugar en un mismo compuesto varias propiedades, que resultan sumamente interesantes desde el punto de vista del enfoque de este trabajo de investigación:

- Por un lado la existencia de sistemas polietér cíclicos con un grado de flexibilidad conformacional, sobre el cual se podrá trabajar a los efectos de permitir diferentes orientaciones de los restos heterocíclicos y de las cadenas laterales funcionalizadas. A su vez, es importante recordar que las propiedades fisicoquímicas de estos poliéteres les permiten muchas veces funcionar como ionóforos de membrana, presentando buenos balances lipo-hidrofílicos.
- Por otro lado, tenemos restos oxazólicos que resultan biogenéticamente derivados de serina, a través de reacciones de ciclodeshidratación y oxidación. Estos restos heterocíclicos, además de aportar a las moléculas sus propiedades fisicoquímicas características, poseen la propiedad de actuar como bioisómeros de las funciones amida (“isómeros amídicos no hidrolizables”). Este reemplazo isotérico es muy utilizado para evitar la hidrólisis de las funciones amida en el organismo y mantener la actividad *in vivo*. [29]

En nuestro grupo de investigación se ha venido trabajando en un programa de simplificación molecular sobre estos compuestos de estructura compleja, en las cuales se considera tanto la funcionalidad como la topología de estas moléculas. Las simplificaciones funcionales son abordadas a través de las metodologías sintéticas habituales. También nos centramos en los aspectos topológicos, ya que es de suponer que un conocimiento previo de las preferencias conformacionales de este tipo de compuestos en solución podría ser de crítica

importancia tanto en el diseño como en la síntesis de análogos con la actividad biológica de interés.

1.2. OBJETIVOS GENERALES.

El presente trabajo se centra en el estudio sintético, estructural y conformacional de nuevas moléculas orgánicas análogas a productos naturales biológicamente activos. Se han tomado como referencia metabolitos secundarios de origen marino, con biogénesis mixta y estructura compleja, como compuestos líderes. Sobre ellos se ha desarrollado un programa de simplificación molecular organizado alrededor de dos objetivos principales: un diseño químico-estructural sencillo y su viabilidad sintética.

Los modelos simplificados que se proponen estudiar, responden a las estructuras generales **I** a **IV**, que se presentan en la figura 1.3.

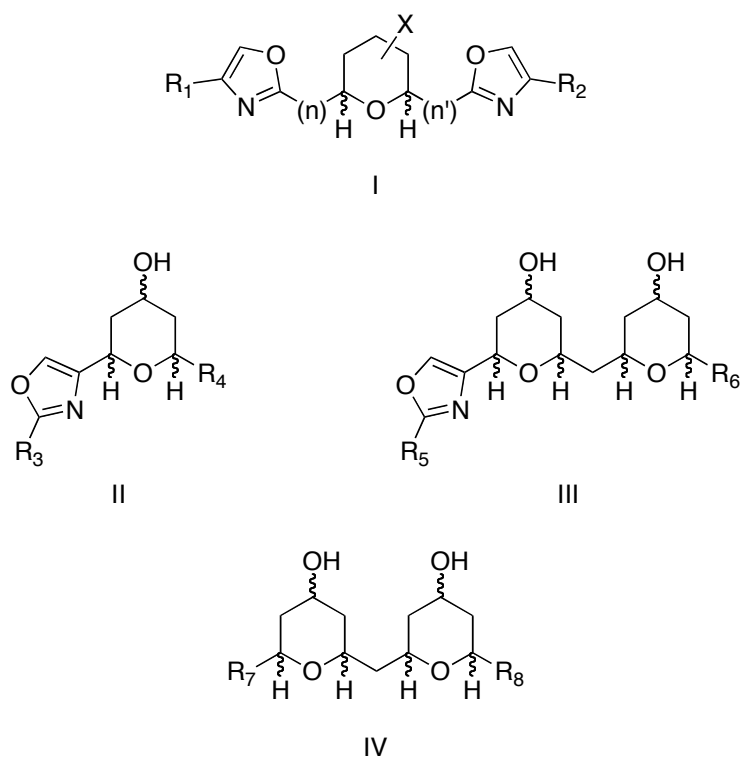


Figura 1.3. Estructura general de los moldeos simplificados estudiados.

En todos los casos, las sub-unidades estructurales estarán debidamente funcionalizadas a los efectos de posibilitar su acoplamiento en una ó en dos direcciones (R₁ a

R₈). De la disposición y alternancia de los restos de oxano y oxazol, y de las estereoquímicas relativas de los restos oxanos resultarán las diferentes topologías moleculares que se pretenden obtener y evaluar.

Varios de estos modelos han sido sintetizados previamente en nuestro laboratorio [7][8][9], y en el contexto de esta tesis se someterán a un minucioso estudio estructural y conformacional por RMN y modelado molecular. A partir de estos estudios se pretende recopilar la información necesaria para comprender el comportamiento tridimensional de estas moléculas en solución y extraer el máximo número de conclusiones posibles acerca del curso estereoquímico que siguen las reacciones involucradas. Es decir, con los datos estructurales, a los cuales le agregaremos una serie de consideraciones conformacionales, intentaremos descubrir cómo la información estereoquímica almacenada en el precursor es transmitida a los productos de reacción. Por otro lado, a partir del conocimiento generado de estos estudios se diseñará y realizará la síntesis de nuevos análogos con determinadas características estructurales y conformacionales.

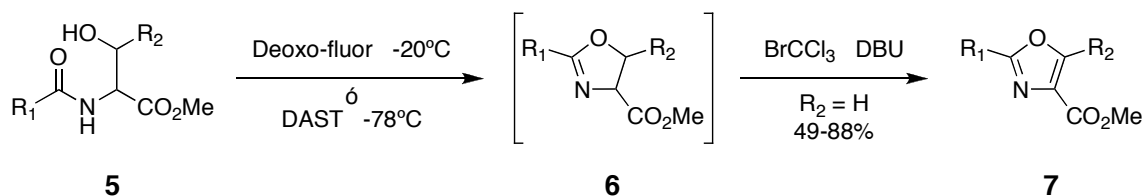
1.3. FUNDAMENTO TEÓRICO.

Cómo ya hemos mencionado anteriormente, en esta tesis se trabajará con modelos simplificados de productos naturales que contienen restos oxazol y oxano en su estructura. En esta sección discutiremos las metodologías involucradas en la construcción de este tipo de sistemas.

1.3.1. SÍNTESIS DE RESTOS OXAZOL.

En las dos últimas décadas se han aislado un número sin precedente de productos naturales conteniendo restos oxazólicos a partir de organismos marinos. La elucidación estructural, la interesante actividad biológica, así como la síntesis total de estos productos, ha llamado la atención tanto de las empresas farmacéuticas y de la comunidad académica.[30] Un review de Yeh, que cubre la literatura hasta finales del año 2003, resume los recientes avances en la síntesis total de productos naturales que contienen derivados mono-, bis- y tris-oxazólicos.[31]

Más allá de que existen muchas estrategias para la síntesis de oxazoles 2,4-sustituídos [32], para los compuestos referidos en esta tesis se ha empleado fundamentalmente la ciclación de β -hidroxiamidas y posterior oxidación de la oxazolina formada para dar el correspondiente oxazol 2,4,5-tri-sustituído.



Esquema 1.1. Metodología en one-pot para la construcción de oxazoles empleando deoxo-fluor ó DAST.

Phillips y colaboradores [33] desarrollaron un proceso eficiente en one-pot para la construcción de una gran variedad de ésteres de ácidos 4-oxazolcarboxílicos 2-sustituídos. La β -hidroxiamida de partida (5) se ciclodeshidrata utilizando deoxo-fluor ($(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$) ó DAST (Et_2NSF_3) [34][35] para dar el intermediario oxazolona (6), el cual es oxidado in situ con BrCCl_3 y DBU [36] para dar el oxazol correspondiente (7) (esquema 1.1). Por lo general se prefiere el uso de DAST para β -hidroxiamidas derivadas de la serina y el empleo de deoxo-fluor para β -hidroxiamidas derivadas de la treonina. Las ventajas de esta metodología se basan en las condiciones suaves de reacción, adecuadas para tolerar una gran variedad de grupos funcionales, y que se observa muy poca epimerización en cadenas laterales ópticamente activas.[32]

1.3.2. SÍNTESIS DE RESTOS OXANO

La síntesis estereoselectiva de productos naturales es una de las ramas de la química que viene presentando un crecimiento continuo y exponencial en las últimas décadas. Este destacado interés tiene origen principalmente en la enorme diversidad estructural y variada actividad biológica de estas moléculas, siendo una fuente inspiradora indiscutible para el desarrollo de nuevos fármacos. Entre esta interesante variabilidad estructural, podemos destacar la importancia de los anillos del tipo tetrahidropirano sustituidos, presentes en un

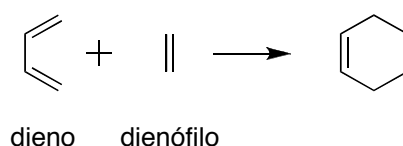
gran número de productos naturales como los Phorboxazoles (**1** y **2**), Leucascandrolide (**3**) y Neopeltolide (**4**), antes mencionados.

Existen diversas estrategias selectivas para la preparación de este tipo de sistemas, pudiéndose citar como ejemplo las reacciones de hetero Diels-Alder (HDA), reacciones de Michael intramoleculares, ciclaciones de dioles y δ -hidroxicetonas, reacciones de iodolactonización, selenoeterificación de alcoholes insaturados, apertura de epóxidos y reacciones de ciclación de Prins.[37] En este trabajo centraremos la atención en algunos tipos de reacciones de hetero Diels-Alder y en la ciclación de Prins. Las primeras nos dan la posibilidad de obtener anillos oxánicos 2,4-sustituidos con configuraciones *cis*- o *trans*-, dependiendo de las características del dieno, el dienófilo y el catalizador. Por otro lado, y cómo se discutirá más adelante las reacciones de ciclación de Prins por lo general solo dan anillos oxánicos con configuración *cis*, ya que la reacción ocurre predominantemente mediante un intermediario tipo silla en el cual los sustituyentes más voluminosos se disponen ecuatorialmente.

1.3.2.1. REACCIÓN DE HETERO DIELS-ALDER

La cicloadición de Diels-Alder es una de las reacciones orgánicas más conocidas que se ha utilizado para construir anillos de seis miembros, con hasta cuatro centros estereogénicos, en forma regio- y estereocontrolada. Tiene el potencial adicional de posibilitar la formación de enlaces carbono-carbono, carbono-heteroátomo y heteroátomo-heteroátomo, lo que la hace una herramienta sintética muy versátil.[38]

Desde su descubrimiento en 1928 [39], se han publicado más de 17000 trabajos científicos referidos a aspectos sintéticos, mecanísticos y teóricos de la reacción. Casi la mitad de ellos fueron publicados en la última década.

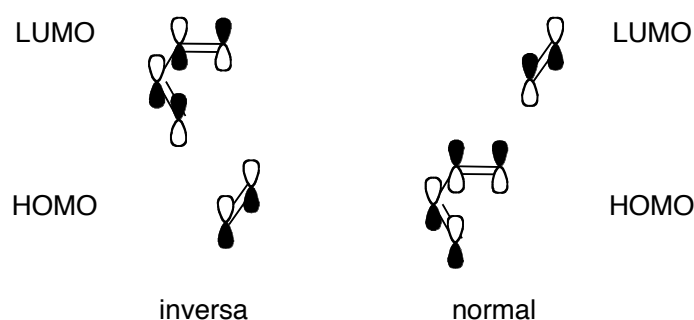


Esquema 1.2. Reacción de Diels-Alder.

La reacción clásica de Diels-Alder consiste en la cicloadición entre un dieno conjugado y un segundo elemento llamado dienófilo, que tiene al menos un enlace π (Esquema 1.2). Su principal extensión es la reacción de hetero Diles-Alder, una de las herramientas más importantes para la construcción de heterociclos de seis miembros. Su utilización permite la introducción de uno o más heteroátomos en la molécula final, utilizando dienos y/o dienófilos que los contienen.

Esta reacción se cataloga como una adición [4+2], en donde los números “4” y “2” identifican el número de electrones π involucrados en el reagrupamiento electrónico, o bien, el número de átomos que originan el anillo insaturado de seis miembros. Esta es una reacción que ocurre en forma suprafacial con respecto a ambos componentes.

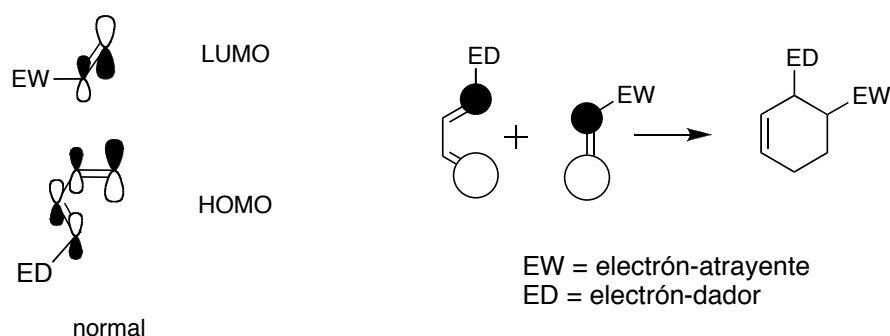
Los **dienos** conjugados son reactivos solo si los dos dobles enlaces tienen o pueden adoptar una geometría *cis*, y por lo general, los dienos cíclicos son más reactivos que los de cadena abierta. Los **dienófilos** son moléculas que presentan al menos un doble o un triple enlace, y son mucho más numerosos y variados que los dienos.



Esquema 1.3. Teoría de Orbitales Moleculares Frontera en la reacción de Diels-Alder.

De acuerdo a la teoría de Orbitales Moleculares Frontera (FMO), la reactividad, regioselectividad y estereoquímica de las reacciones de Diels-Alder está controlada por la interacción suprafacial en fase del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) de uno de los componentes y el orbital molecular no ocupado de menor energía (LUMO) del otro componente [40][41][42], ya que estos orbitales son los más cercanos en energía. En el esquema 1.3 se ilustran las interacciones permitidas por simetría de los dos orbitales dominantes en la cicloadición de Diels-Alder.

La reactividad en la reacción de Diels-Alder depende de la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO de los dos componentes: mientras menor sea la misma, menor será la energía del estado de transición. Los sustituyentes electrón-atrayentes tienden a disminuir la energía tanto del HOMO como del LUMO, mientras que los grupos electrón-dadores la incrementan. Las reacciones de Diels-Alder controladas por el HOMO del dieno suelen acelerarse por sustituyentes electrón-dadores en el dieno y electrón-atrayentes en el dienófilo (*reacción de Diels-Alder de demanda electrónica normal*). Por otro lado, las reacciones de Diels-Alder controladas por el LUMO del dieno están influenciadas en forma inversa por los efectos electrónicos de los sustituyentes (*reacción de Diels-Alder de demanda electrónica inversa*). La *reacción de Diels-Alder de demanda electrónica neutra* está controlada por el HOMO y LUMO del dieno, y no es sensible a los sustituyentes del dieno ni dienófilo. Los ácidos de Lewis suelen acelerar la reacción de cicloadición en la reacción de Diles Alder de demanda electrónica normal, y por lo general actúan coordinándose al dienófilo, disminuyendo la energía del LUMO por efecto electrón-atrayente.

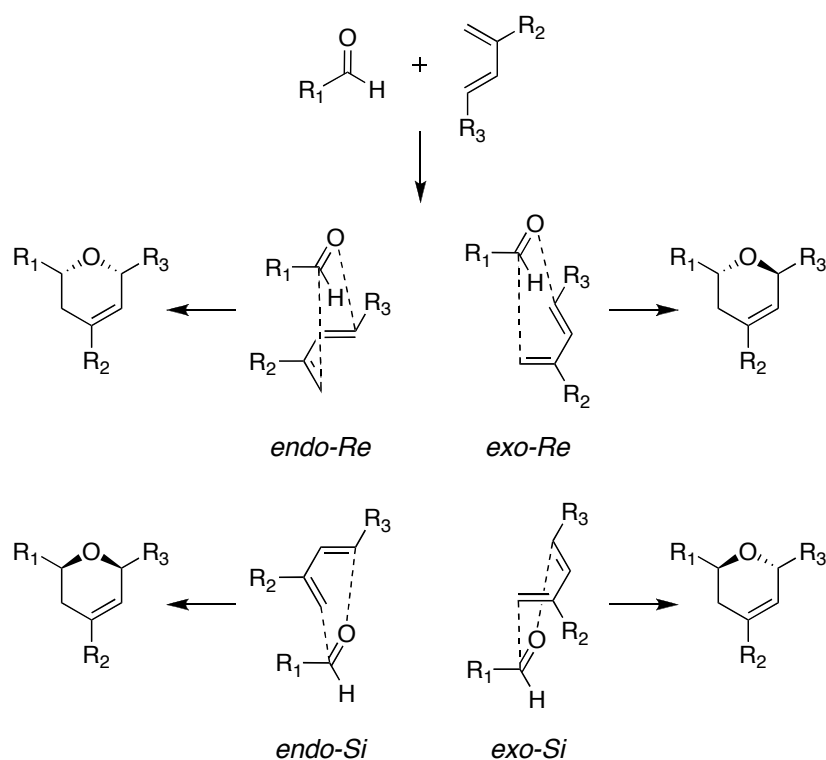


Esquema 1.4. Regioselectividad en la reacción de Diels-Alder

Cuando un dieno y un dienófilo asimétricos reaccionan pueden originarse dos aductos desde el punto de vista de la regioselectividad, dependiendo de la orientación de los sustituyentes en el aducto. La regioselectividad de la reacción de Diels-Alder depende del número y naturaleza de los sustituyentes en el dieno y dienófilo, así como de las condiciones de reacción (catalizador, temperatura, presión, solvente, etc.). La regioselectividad de una reacción simple de Diels-Alder puede explicarse en base de los efectos electrónicos de los sustituyentes, los cuales orientan el ataque de las especies reactivas mediante generación de

cargas parciales positivas y negativas en el dieno y dienófilo. Generalmente, cuanto más importante sea el efecto electrónico de los sustituyentes la reacción será más regioselectiva.

A partir de la teoría de FMO, la regioselectividad puede ser explicada basándose en los coeficientes de los orbitales que forman los nuevos enlaces σ . La regioquímica está determinada por la superposición de los orbitales que tienen coeficientes grandes (lóbulos grandes en el esquema 1.4). Mientras mayor sea la diferencia entre los coeficientes de los orbitales de los dos átomos terminales en el dieno y dienófilo (los que formarán los dos enlaces σ) más regioselectiva será la cicloadición. Las cicloadiciones catalizadas por ácidos de Lewis a nivel del dienófilo, por lo general son mucho más regioselectivas debido a que la complejación incrementa la diferencia entre los coeficientes del LUMO del doble enlace.[38]

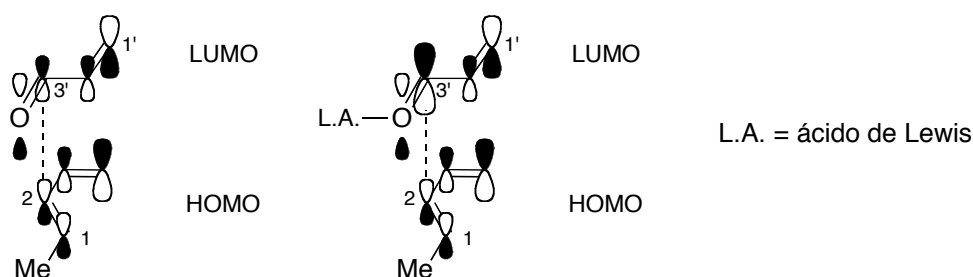


Esquema 1.5. Estereoselectividad en la reacción de hetero Diels-Alder.

Las reacciones pericíclicas de Diels-Alder son reacciones suprafaciales, por consiguiente los enlaces formados en el aducto conservan las estereoquímicas relativa de los sustituyentes C-1/C-4 y C-1/ C-2 del dieno y el dienófilo, respectivamente. La estereoquímica relativa de los sustituyentes en los nuevos centros estereogénicos del aducto está determinada por dos posibles acercamientos suprafaciales llamados *endo* y *exo* (esquema 1.5). En el ataque

endo los reactivos se disponen de forma tal que los lados más voluminosos del dieno y dienófilo se encuentran uno sobre el otro, mientras que en la adición *exo* el lado más voluminoso de un componente se encuentra del mismo lado que el menos voluminoso del otro. Generalmente el aducto *endo* es el que se ve más favorecido, debido a una estabilización por interacciones con orbitales secundarios en el estado de transición. La preferencia *endo* se conoce como la regla de Alder. La diastereoselectividad *exo-endo* muchas veces se ve afectada por los catalizadores de Lewis empleados, y la relación de los dos estereoisómeros puede ser explicada en base la teoría de FMO.[41][43]

La teoría de FMO explica el acercamiento *endo* selectivo, favorecido cinéticamente, considerando interacciones no enlazantes adicionales. Esta interacción con un orbital secundario no da lugar a un enlace pero contribuye a bajar la energía del estado de transición *endo* con respecto al *exo*. [41][42] En el ejemplo del esquema 1.6 se puede ver que esta interacción ocurre entre el C-2 del dieno y el carbono C-3' del dienófilo. La complejación con ácidos de Lewis o la protonación influyen tanto en la energía como en los coeficientes de los átomos de carbono de los orbitales LUMO del dienófilo. En el caso del ejemplo se puede ver que el coeficiente del carbono C-3' del dienófilo se ve incrementada como consecuencia de la estabilización mediante interacción con el orbital secundario, y la adición *endo* se vuelve más favorable.[38]

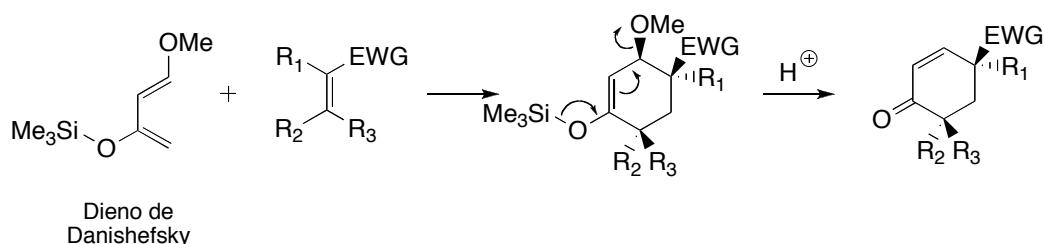


Esquema 1.6. Interacción con orbital secundario en la reacción de Diels-Alder.

Cuando existen centros quirales adicionales tanto en el dieno como en el dienófilo, la selectividad facial puede acentuarse como consecuencia de la diastereoselectividad de los cicloaductos. El uso de aldehídos con carbonos quirales permite diferenciar enantiotrópicamente las caras del dienófilo. Esto da como resultado una interacción facial controlada entre el dieno y el dienófilo, determinando un estereocontrol relativo de la reacción

con la formación de un aducto mayoritario. El aducto mayoritario obtenido (*syn* o *anti*) dependerá del catalizador de Lewis empleado, en función de las posibilidades o no de quelación.[44]

En los últimos años se han realizado intensos estudios en el desarrollo de metodologías de hetero Diels-Alder asimétricas, que se basan en la utilización de las propiedades coordinantes de ciertos ácidos de Lewis con el grupo carbonilo. De esta forma se logra que el dieno se aproxime preferentemente por una de sus caras.[45][46]



Esquema 1.7. Reacción de Diels-Alder con el dieno de Danishefsky.

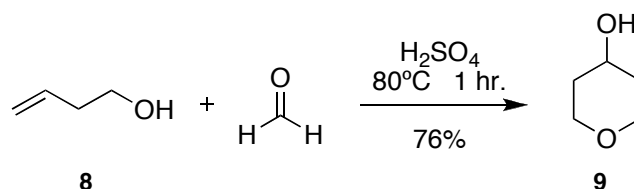
El dieno de Danishefsky, desarrollado inicialmente como parte de un método sintético que permite generar anillos piránicos utilizando aldehídos como dienófilos, representa sin lugar a dudas uno de los avances más importantes del pasado cuarto de siglo desde el punto de vista de la introducción de grupos funcionales útiles en un dieno que permitan lograr una excelente regioselectividad en la reacción de Diels-Alder.[47][48] Los grupos oxigenados incorporados en el dieno prototipo (esquema 1.7) ejercen un efecto de sinergia, generando mutuamente contribuciones electrónicas reforzadas al sistema dieno. Esto permite aumentar la reactividad del dieno y lograr la obtención regioespecífica de un único aducto *endo* con la mayoría de los dienófilos. El producto obtenido tiene la característica de poder ser modificado en condiciones ácidas suaves, de modo que la desprotección del grupo sililo y la posición estratégica del grupo metoxilo saliente dan como resultado la generación de un sistema α,β -insaturado (esquema 1.7).[46]

Con el paso de los años se han ido realizando modificaciones estructurales a este dieno procurando mejorar su reactividad, selectividad y estabilidad frente a medios ácidos y las altas temperaturas.[49] A todos estos compuestos se los conoce hoy en día en la literatura como “dienos tipo Danishefsky”. Es de destacar que mediante la cicloadición del dieno de

Danishefsky con un compuesto carbonílico pueden obtenerse unidades tetrahidro-2H-piranos 2,4,6-trisustituidos presentes en un gran número de productos naturales.

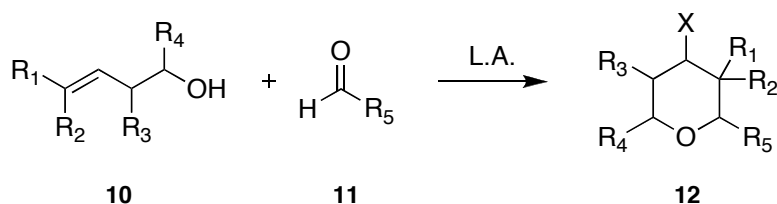
1.3.2.2. REACCIONES DE CICLACIÓN DE PRINS.

La reacción de Prins data del año 1919 [50], presentando hasta el momento más de 700 artículos publicados en literatura. En esencia, esta reacción consiste en una condensación entre olefinas con formaldehído en medio acuoso y catalizada por ácidos minerales. Esta reacción por lo general da como resultado una mezcla compleja de productos, razón por la cual durante muchos años no tuvo aplicaciones sintéticas relevantes. En el año 1955 Hanschke y Gendorf [51] reportaron el primer ejemplo de una reacción de Prins, en la cual a partir del alcohol homoalílico **8** y formaldehído se obtenía un solo compuesto como producto principal (**9**), con buen rendimiento (esquema 1.8). A partir de ese artículo, y de uno posterior descrito por Stapp [52], entre otros [53], este tipo particular de reacción de Prins pasó a denominarse reacción de ciclación de Prins. Desde entonces, esta reacción viene despertando un gran interés en los químicos orgánicos sintéticos debido a su versatilidad, ya que presenta buenos rendimientos y alta diastereoselectividad *cis/trans* entre los sustituyentes del anillo oxano obtenido.



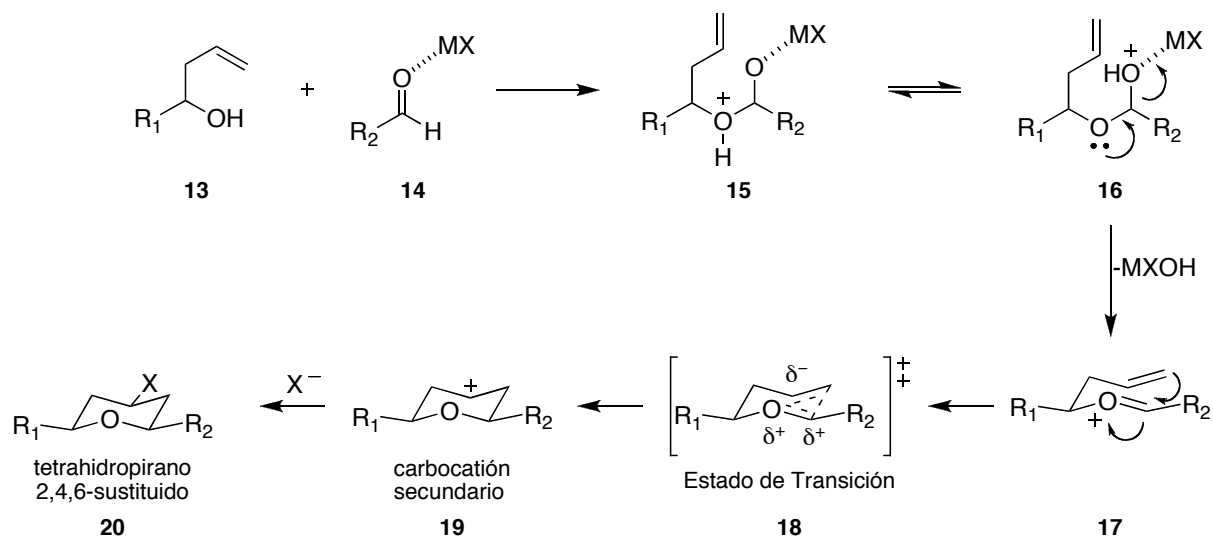
Esquema 1.8. Primer ejemplo reportado [51] de reacción de ciclación de Prins.

Formalmente, la reacción de ciclación de Prins se define como el acoplamiento entre alcoholes homoalílicos (**10**) (o ésteres) y aldehídos (**11**) (o acetales), mediada principalmente por ácidos de Lewis o Brønsted como catalizadores (AlCl_3 , AlBr_3 , SnCl_4 , SnBr_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSBr , InCl_3 , H_2SO_4 , entre otros), para dar los anillos tetrahidropirano correspondientes (**12**) (esquema 1.9). [37]



Esquema 1.9. Esquema general de la reacción de ciclación de Prins.

Una de las ventajas de esta reacción resulta de que, cuando se utilizan alcoholes homoalílicos terminales o con geometría *E*, se obtienen exclusivamente anillos tetrahidropiránicos (esquema 1.10).^[54] Según el mecanismo de reacción aceptado para esta reacción tenemos la formación del acetal intermedio **15**, a partir de la reacción nucleofílica entre el hidroxilo del alcohol homoalílico y el carbono electrofílico del aldehído activado por el ácido de Lewis. Este acetal genera el ion oxonio **17**, que en la etapa de ciclación asume una conformación del tipo silla, de modo que los sustituyentes se disponen en el estado de transición preferencialmente en forma pseudo-ecuatorial (más estable), conduciendo a un carbocatión secundario **19**. Dependiendo de las condiciones de reacción, la captura del nucleófilo X^- (proveniente del ácido de Lewis) por parte del carbocatión puede darse preferencialmente por la posición ecuatorial.

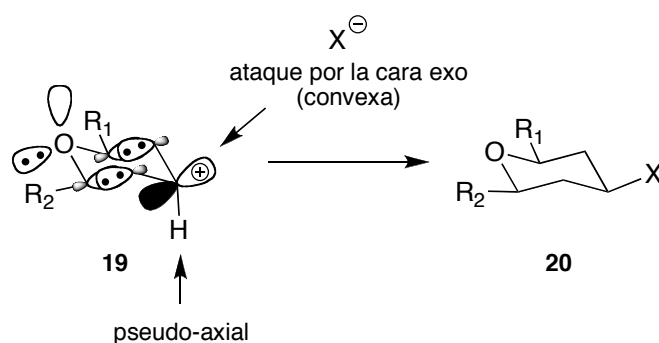


Esquema 1.10. Mecanismo de la reacción de ciclación de Prins.

La selectividad obtenida en la reacción de ciclación de Prins puede ser explicada por los modelos de Alder y Rychnovsky.

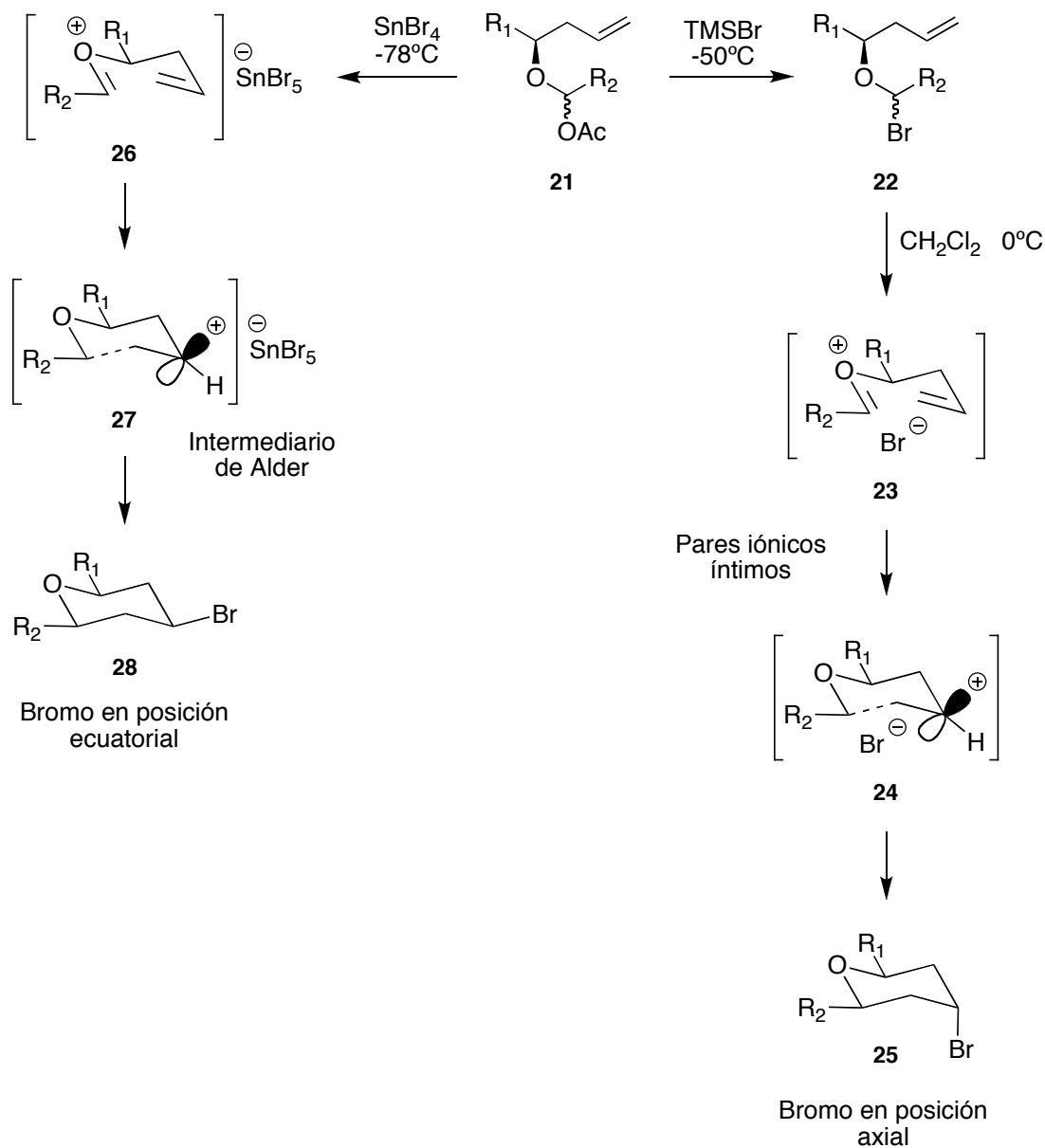
Modelo de Alder.[55]

En un estudio teórico computacional, usando la teoría de funcionales de la densidad (B3LYP/6-31G*), Alder y colaboradores concluyen que la selectividad 2,4,6-*cis*, en la reacción de ciclación de Prins tiene su origen en la geometría del intermediario catiónico. De acuerdo con la interpretación de Alder, la interacción entre el par de electrones libres del oxígeno con los dos pares de electrones σ de cada enlace C-C del anillo y el orbital p del carbocatión, hace que el sistema catiónico **19** (esquema 1.11) sea particularmente estable. Esta estabilidad fue interpretada en términos del carácter aromático de este intermediario. Para que esta “aromaticidad” pueda ocurrir, es necesario que el H del C-4 ocupe obligatoriamente una posición pseudo-axial. De esta forma tenemos a los 6 electrones conjugados en un sistema cíclico co-planar, cumpliéndose de esta forma la regla de Hückel. Esta disposición particular favorece el ataque del nucleófilo por la cara *exo* del compuesto **19** conduciendo consecuentemente al producto 2,4,6-tri-ecuatorial.[37]



Esquema 1.11. Modelo de Alder para la reacción de ciclación de Prins.

Modelo de Rychnovsky. [56][57]



Esquema 1.12. Modelo de Rychnovsky para la reacción de ciclación de Prins.

A pesar de lo discutido anteriormente, la teoría de Alder no explica totalmente la estereoselectividad de esta reacción. Rychnovsky describió un protocolo experimental para la obtención estereoselectiva de haluros (Br, I) en la posición axial del C-4 del anillo tetrahidropiránico. En este reporte Rychnovsky utiliza un α -acetoxi-éster (**21**) como precursor

del ion oxonio **23**, empleando TMSBr, AcBr o TMSI con lutidina en diclorometano. Esto da como resultado el producto de ciclación de Prins en un alto rendimiento y con alta selectividad axial en el carbono C-4 (**25**). Por otro lado, el empleo de SnBr₄ en las mismas condiciones da como resultado el producto de ciclación de Prins con una alta selectividad ecuatorial. La propuesta mecanística de Rychnovsky se resume en el esquema 1.12. Se puede notar que cuando el TMSBr es la fuente de ion bromuro da lugar a la formación de pares iónicos íntimos (**23** y **24**) que reaccionan inmediatamente, favoreciendo el ataque del ion bromuro sobre el carbocatión de manera intra-par-iónico, siendo el ataque en la posición *endo*, que conduce al producto axial (**25**). Por otro lado, cuando el ácido de Lewis es SnBr₄, se da la formación del ion **26**, donde el SnBr₅⁻ es el contraión. De acuerdo a Rychnovsky, la menor nucleofilia del ion SnBr₅⁻ frente al Br⁻ libre permite la formación de un par iónico separado por solvente (**27**), favoreciendo el ataque por la cara *exo* (convexa) y dando a lugar al bromo en posición ecuatorial (**28**). [37]

Una vez definidos los aspectos teóricos básicos, vinculados a las reacciones más destacadas llevadas a cabo al correr de esta tesis, procederemos a presentar los resultados experimentales de este trabajo.

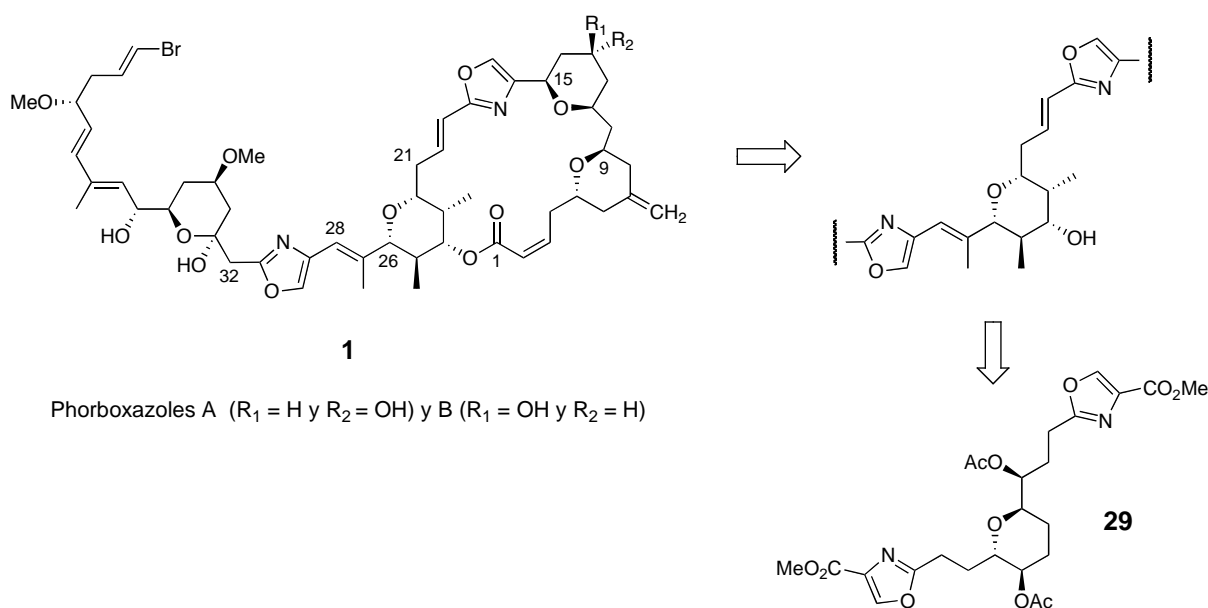
Para mayor claridad, este trabajo de tesis se ha dividido en varios capítulos, siguiendo el criterio de los modelos estudiados. El **capítulo 2**: “Estudio conformacional de una sub-unidad oxano bis-oxazol”, describe el estudio conformacional detallado de un modelo con estructura tipo **I** (Figura 1.3). En el **capítulo 3**: “Estudios estructurales y conformacionales de sub-unidades oxazolidina-bis-oxano” se detallan los estudios estructurales y conformacionales sobre compuestos con estructura tipo **II** y **III** (Figura 1.3); además se estudia el curso estereoquímico que siguen las reacciones involucradas y cómo la información estereoquímica almacenada en el precursor es transmitida a los productos de reacción. Por último, en el **capítulo 4**: “Estudios sintéticos, estructurales y conformacionales de sistemas bis-oxano”, tomando como experiencia los capítulos anteriores, se procura realizar la síntesis de modelos simplificados análogos a fragmentos de los Phorboxazoles y Neopeltolide (**IV**) (Figura 1.3) y realizar sobre ellos los estudios estructurales y conformacionales pertinentes. Los objetivos específicos se describen en cada capítulo.

CAPÍTULO 2

ESTUDIO CONFORMACIONAL DE UNA SUBUNIDAD OXANO BIS-OXAZOL

2.1. INTRODUCCIÓN

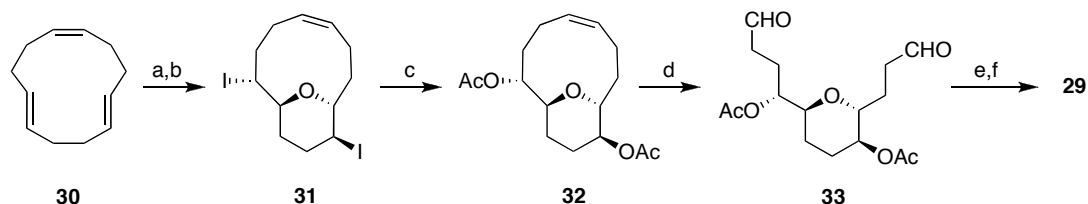
En este capítulo se llevará a cabo el estudio conformacional detallado de un modelo con estructura general tipo **I** (Figura 1.3), análogo al fragmento C₁₆-C₃₁ de los Phorboxazoles (**1**).^[8b] En el esquema 2.1 se presentan las simplificaciones moleculares que dan lugar al modelo oxano-bis-oxazol en estudio, seleccionado tal como planteamos en nuestros objetivos generales sobre la base de un diseño químico estructural sencillo y de fácil viabilidad sintética.



Esquema 2.1. Simplificaciones moleculares sobre el fragmento C₁₆-C₃₁ de los Phorboxazoles, que dan lugar al modelo simplificado **29**.

La estrategia sintética para la obtención de este tipo de moléculas involucra la formación de restos oxazol mediante ciclodeshidratación de beta-hidroxiamidas y generación

del fragmentos oxano mediante expansión electrofílica de oxiranos (Esquema 2.2). Nuestro grupo de trabajo disponía de amplia experiencia en el desarrollo de ambas metodologías sintéticas.[7][8][9]



Esquema 2.2: Preparación del compuesto **29** como se describe en las referencias [7] y [8]. a) mPCBA, AcOEt, 25°C, 24 hrs, 80%, b) I₂, K₂CO₃, Ti(OiPr)₄, CH₂Cl₂, r.t., 72% (para los 2 compuestos obtenidos, se continúa trabajando solo con **31**), c) AcOAg, CHCl₃/AcOH 4:1, 50°C, 80% (para los 3 compuestos obtenidos, se continúa trabajando solo con **32**), d) i) OsO₄, NMO, H₂O/THF/acetone, ii) NaIO₄, acetona/H₂O, 75%, e) i) NaClO₂, NaHPO₄, H₂O₂, MeCN/H₂O, f) L-serina metil ester (HCl), Et₃N, DCC, CH₂Cl₂, 65%, g) i) Deoxo-Fluor, -20°C, CH₂Cl₂, ii) DBU, BrCCl₃, 0°C, 85%.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

En un intento de conocer el comportamiento conformacional de este tipo de agrupamientos en solución, hemos decidido realizar un estudio detallado por RMN y modelado molecular del compuesto **29** (Fig. 2.1). A pesar de la simplicidad relativa, comparada a los Phorboxazoles, este análogo incorpora en su estructura un fragmento oxano 2,3,6-tri-sustituido que es de suma importancia para la flexibilidad y forma global de la molécula. El conocimiento generado en el estudio de estos modelos simplificados pretende ser un comienzo para el estudio de sistemas más complejos, tanto naturales como sintéticos.

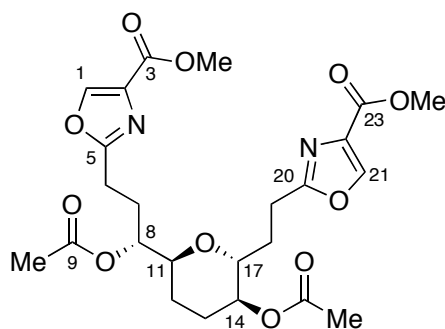


Figure 2.1. Estructura química y numeración del compuesto (**29**).

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.3.1. ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS.

En principio se discute en forma pormenorizada la determinación estructural del compuesto **29**, la cual se ha llevado a cabo mediante experimentos de RMN. En las Fig. 2.2 y 2.3 se pueden apreciar los espectros de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto **29**, respectivamente, cuyas señales fueron asignadas con ayuda de experimentos bidimensionales como COSY, HMQC y HMBC (tabla 2.1).

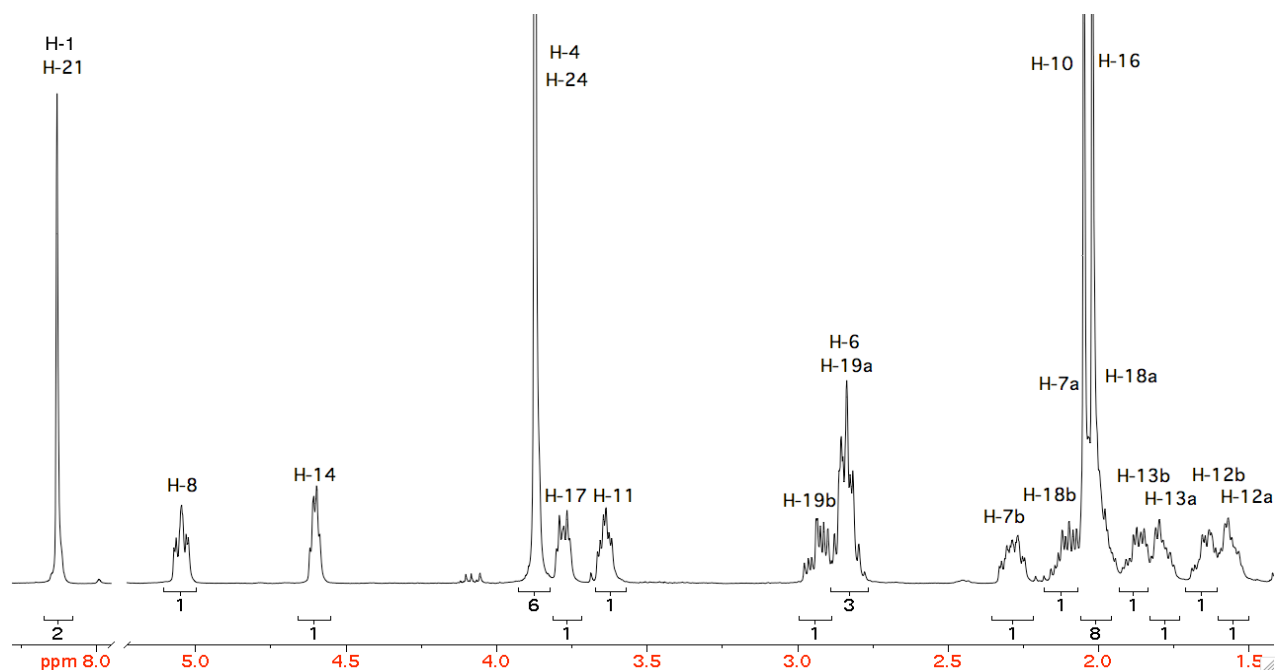


Figura 2.2. ^1H RMN (400 MHz) del compuesto **29** en CDCl_3 a 30 °C.

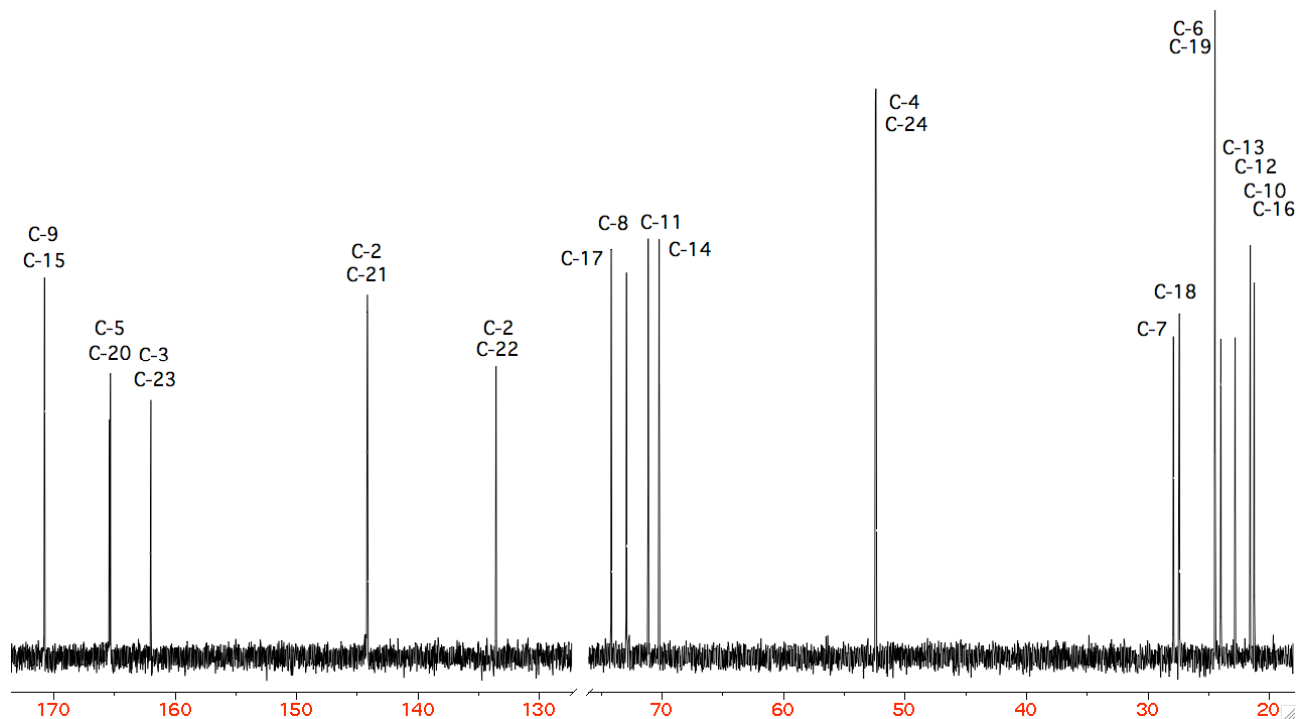


Figura 2.3. ^{13}C RMN (100 MHz) del compuesto **29** en CDCl_3 a $30\text{ }^\circ\text{C}$

Como se puede apreciar en la tabla 2.1 y en la Fig. 2.4, el espectro de HMBC presenta correlaciones características que pueden atribuirse al heterociclo de seis miembros (C-11/H-17 y C-17/H-11), los acetatos (C-15/H-14, C-15/H-16, C-9/H-8, y C-9/H-10), los oxazoles (C-5/H-6, C-5/H-1, C-2/H-1, C-20/H-19, C-20/H-21, y C-22/H-21), y los ésteres metílicos (C-3/H-4 y C-23/H-24).

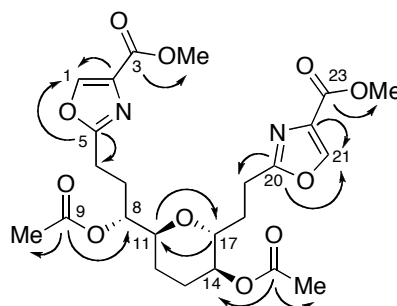


Figura 2.4. Correlaciones más destacadas del HMBC del compuesto **29**.

Tabla 2.1. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN, y correlaciones COSY y HMBC del compuesto 29 .				
Nro.	^{13}C	^1H (m, J, I)	COSY	HMBC
1	144.2	8.13 (s, 1H)	---	C-5, C-2
2	133.6	---	---	---
3	162.0	---	---	---
4	52.4 ^a	3.87(s, 3H)	---	C-2, C-3
5	165.3 ^b	---	---	---
6	24.5	2.84 (m, 2H)	H-7a/b	C-5, C-7, C-8
7a	27.9	2.03 (m, 1H)	H-6, H-7b, H-8	C-5, C-6, C-8, C-11
7b		2.29 (dddd, 14.6, 9.0, 7.3, 2.9, 1H)	H-6, H-7a, H-8	
8	72.9	5.05 (ddd, 9.0, 7.8, 2.9, 1H)	H-7a/b, H-11	C-6, C-7, C-9, C-11, C-12
9	170.8	---	---	---
10	21.6	2.05 (s, 3H)	---	C-9
11	71.1	3.64 (ddd, 7.8, 7.8, 3.6, 1H)	H-8, H-12a/b	C-8
12a	22.8	1.57 (m, 1H)	H-11, H-12b, H-13a/b	C-8, C-11, C-14
12b		1.64 (m, 1H)	H-11, H-12a, H-13a/b	
13a	24.0	1.80 (m, 1H)	H-12a/b, H-13b, H-14	C-11, C-12, C-14, C-17
13b		1.87 (m, 1H)	H-12a/b, H-13a, H-14	
14	70.2	4.60 (ddd, 5.5, 3.8, 3.8, 1H)	H-13a/b, H-17	C-15
15	170.8	---	---	---
16	21.3	2.02 (s, 3H)	---	C-15
17	74.2	3.78 (ddd, 9.8, 3.8, 3.8, 1H)	H-14, H-18a/b	C-11, C-14
18a	27.4	2.00 (m, 1H)	H-17, H-18b, H-19a/b	C-17, C-19, C-20
18b		2.10 (m, 1H)	H-17, H-18a, H-19a/b	
19a	24.5	2.84 (m, 1H)	H-18a/b, H-19b	C-17, C-18, C-20
19b		2.93 (m, 1H)	H-18a/b, H-19a	
20	165.4 ^b	---	---	---
21	144.2	8.13 (s, 1H)	---	C-20, C-22
22	133.6	---	---	---
23	162.0	---	---	---
24	52.4 ^a	3.87 (s, 3H)	---	C-22, C-23

^{a,b} asignaciones intercambiables

Tabla 2.2. Correlaciones TOCSY y HSQC-TOCSY del compuesto 29 .		
Nro.	TOCSY	HSQC-TOCSY
4	---	C-4
6a	H-7a/b, H-8, H-11	C-6, C-7, C-8, C-11
7a	H-6, H-7b, H-8, H-11	C-6, C-7, C-8, C-11
7b	H-6, H-7a, H-8	C-6, C-7, C-8, C-11
8	H-6, H-7a/b, H-11, H-12a, H-13a/b	C-6, C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14
11	H-6, H-7a, H-8, H-12a/b, H-13a/b, H-14	C-6, C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14
12a	H-8, H-11, H-12b, H-13a/b, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
12b	H-11, H-12a, H-13a/b, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
13a	H-8, H-11, H-12a/b, H-13b, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
13b	H-12a/b, H-13a, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
14	H-11, H-12a/b, H-13a/b, H-17, H-18a/b, H-19a/b	C-12, C-13, C-14, C-17, C-18
17	H-14, H-18a/b, H-19a/b	C-13, C-14, C-17, C-18, C-19
18a	H-14, H-17, H-18b, H-19a/b	C-14, C-17, C-18, C-19
18b	H-14, H-17, H-18a, H-19a/b	C-14, C-17, C-18, C-19
19a	H-14, H-17, H-18a/b, H-19b	C-14, C-17, C-18, C-19
19b	H-14, H-17, H-18a/b, H-19a	C-14, C-17, C-18, C-19
24	---	C-24

También se llevaron a cabo experimentos de TOCSY y HSQC-TOCSY para confirmar las asignaciones de todos los sistemas de espín de la molécula, particularmente el

que involucra los protones del anillo oxánico y varios de las cadenas laterales, desde H-6 a H-19 (tabla 2.2). Por otro lado, cómo se verá más adelante, muchas de estas asignaciones también quedaron confirmadas por espectroscopía mono y bidimensional basada en el efecto nuclear Overhauser (NOESY).

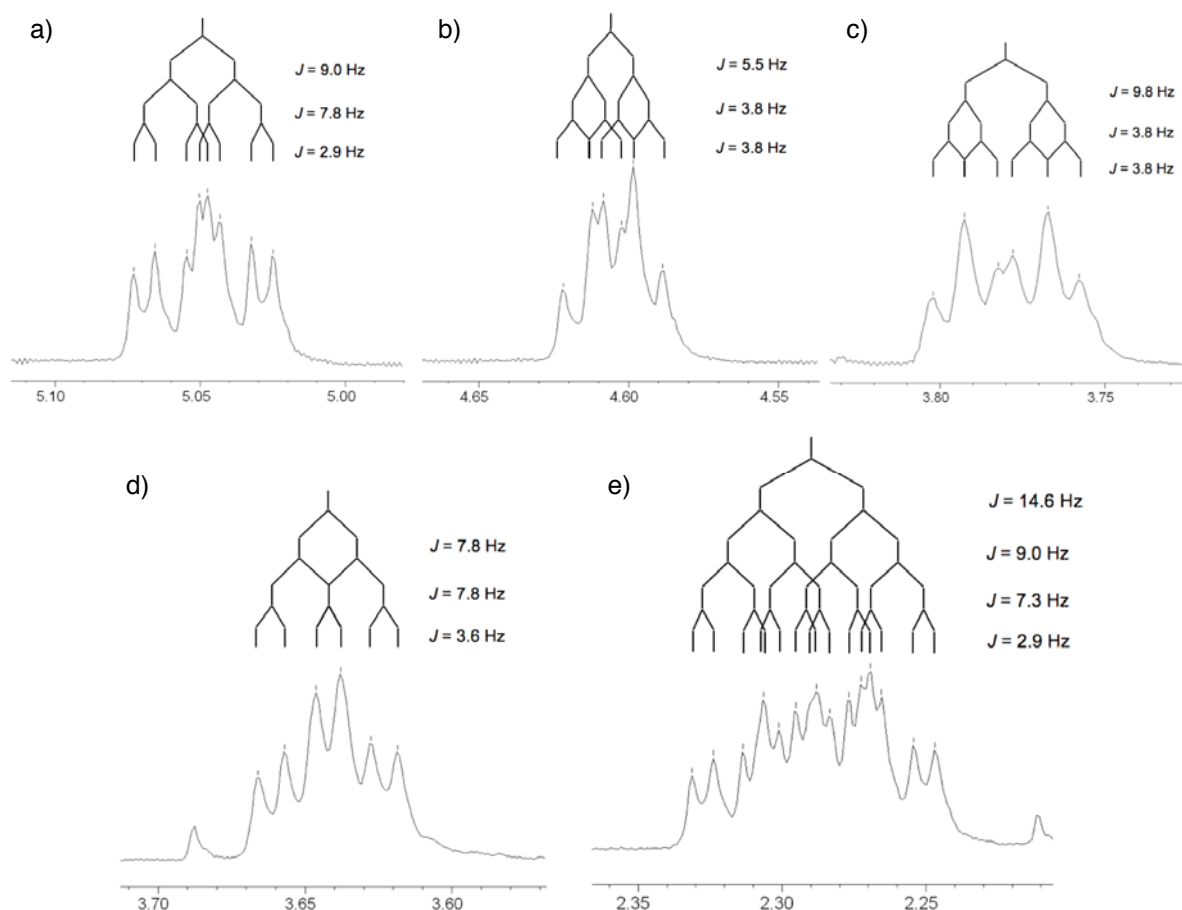


Figura 2.5. Ampliación de las señales de los protones H-8 (a), H-14 (b), H-17 (c), H-11 (d) y H-7b (e) del ^1H RMN del compuesto **29**. La resolución ha sido mejorada mediante el empleo de funciones ventanas.

Tomando como base el conocimiento del historial sintético de la molécula **29**, y por lo tanto las configuraciones relativas de sus centros estereogénicos, se emplearon datos de constantes de acoplamiento $^3J_{\text{HH}}$ (esquema 2.1) para estimar los ángulos diedros entre pares de protones.[7][8][9] A pesar de que las constantes de acoplamiento son una de las herramientas más importantes en la determinación de la conformación de anillos oxanos, el espectro de ^1H RMN presenta un ensanchamiento considerable de sus señales lo que dificulta la determinación de las mismas de manera directa. Sin embargo, es posible mejorar la

resolución de estas señales mediante el empleo de funciones ventanas y establecer fehacientemente el patrón de constantes de acoplamiento sin necesidad de recurrir a otros métodos más complejos. De esta forma es posible determinar con certeza todas las constantes $^3J_{\text{HH}}$ para los protones H-7b, H-8, H-11, H-14, y H-17 (Tabla 2.1 y Fig. 2.5).

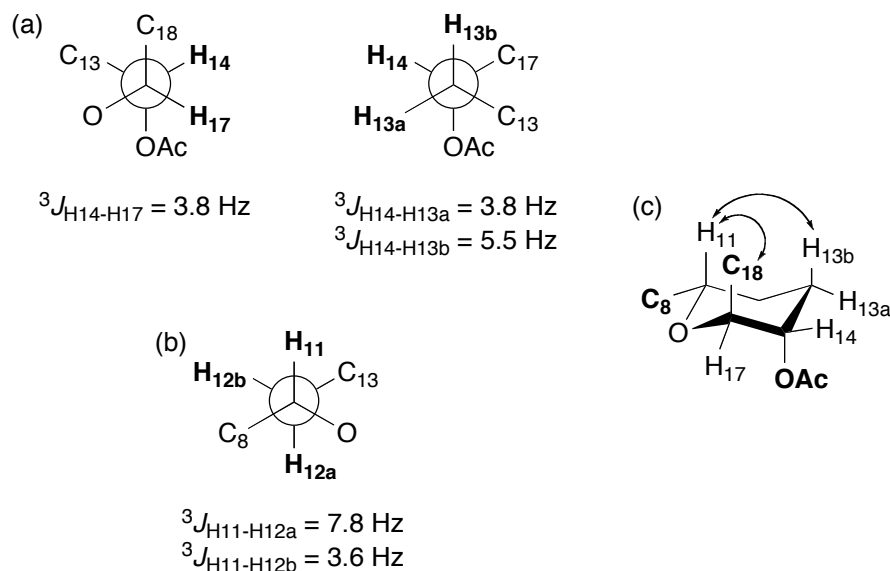


Figura 2.6. Análisis de constantes de acoplamiento $^3J_{\text{HH}}$ para H-14 (a) y H-11 (b), y posible conformación para el anillo oxano ilustrando las correlaciones de NOE más relevantes (c).

Según puede apreciarse el protón H-14 tiene dos constantes de acoplamiento relativamente pequeñas (5.5 y 3.8 Hz), lo que sugiere que se encuentra *gauche* a los protones del carbono C-13 y por consiguiente dispuesto ecuatorialmente (Fig. 2.6(a)). La configuración relativa de C-14 y C-17 implica que H-17 debería disponerse ecuatorialmente, y por ende *gauche* a H-14 (Fig. 2.6(a) y (c)). Esto puede ser corroborado por el pequeño valor observado para la constante $^3J_{\text{H14-H17}}$ (3.8 Hz). En el caso de H-11, las constantes $^3J_{\text{HH}}$ de 7.8 y 3.6 Hz con los protones del carbono C-12 sugieren que este protón se encuentra *gauche* a H-12b, antiperiplanar a H-12a, y por ende axial al anillo (Fig. 2.6(b) y (c)). El análisis de constantes de acoplamiento, en conjunto con información de interacciones espaciales, nos permite asignar tentativamente un conformero predominante. Las correlaciones 2D NOESY para los protones H-11, H-13b, H-18b y NOESY 1D para el protón H-11, presentadas en la tabla 2.3 y la figuras 2.7(d) y 2.8, permiten corroborar las disposiciones axiales de los protones H-13b y

H-11, y el sustituyente de la posición C-17. Estos datos están de acuerdo con la conformación tipo silla propuesta en la Fig. 2.6(c).

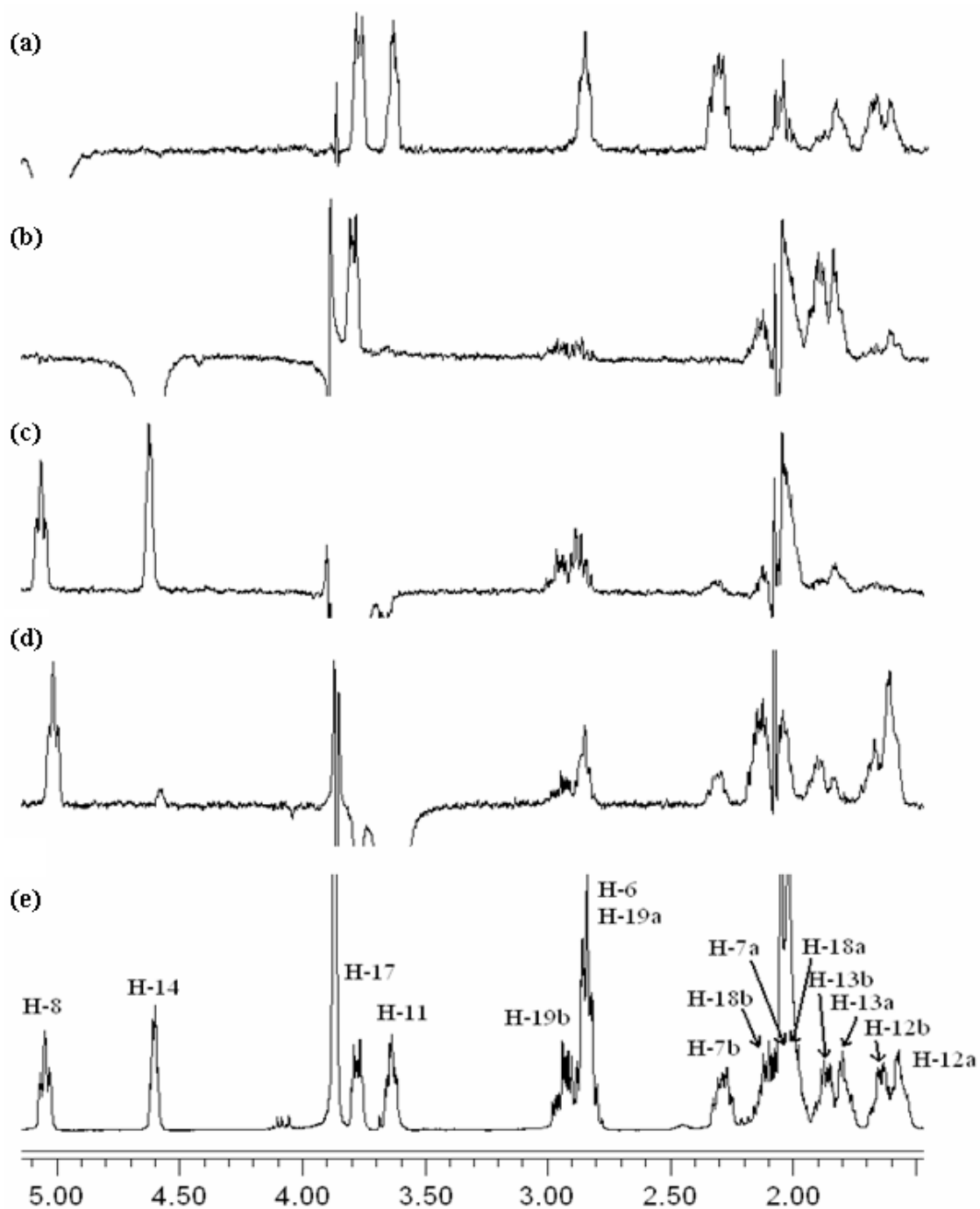


Figura 2.7. Correlaciones NOE obtenidas a partir de la inversión selectiva del protón H-8 (a), H-14 (b), H-17 (c) y H-11 (d). Se presenta el espectro estándar de ^1H NMR como referencia (e).

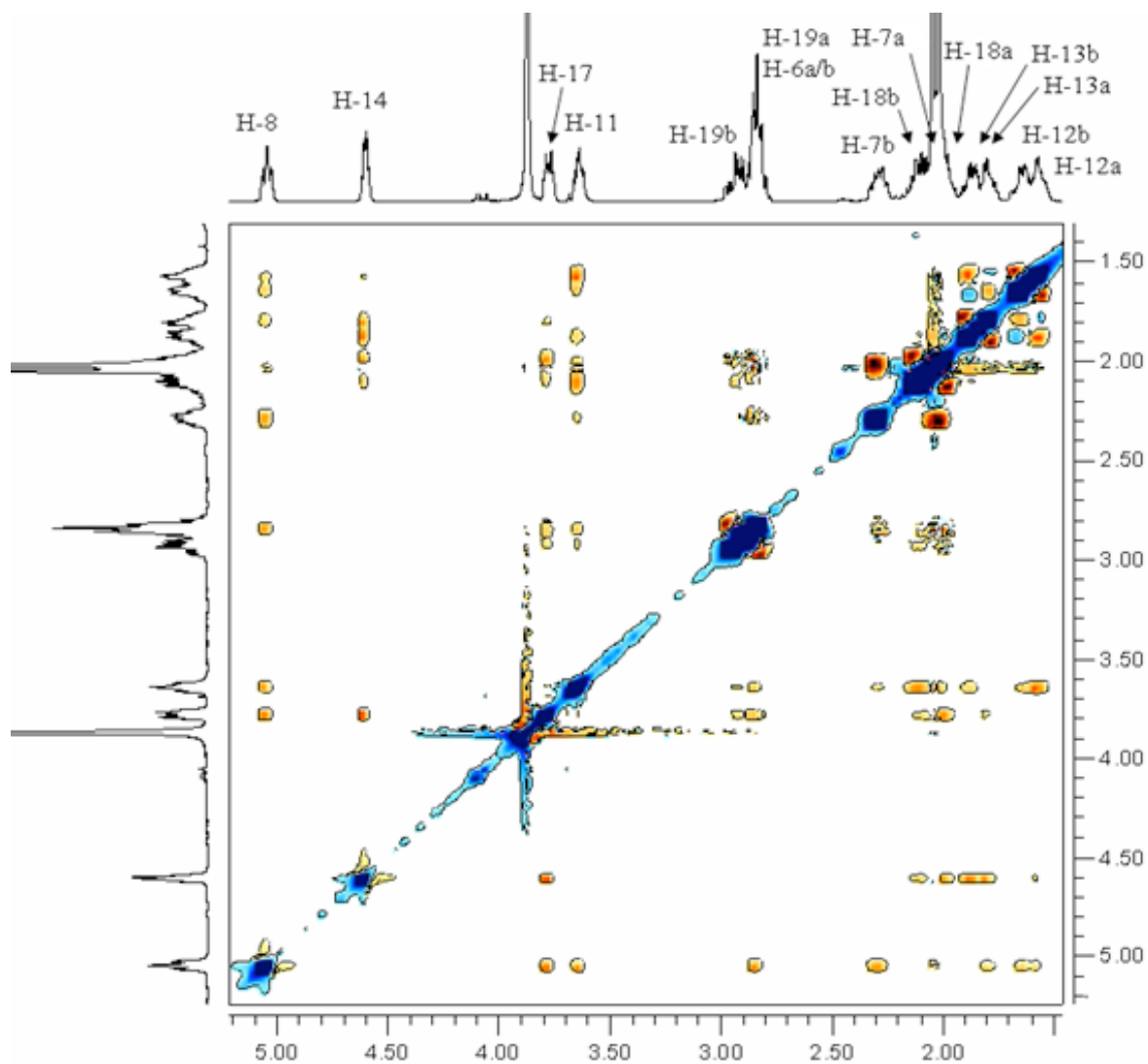


Figura 2.8. NOESY del compuesto **29** (tm = 500 ms).

Tabla 2.3. Correlaciones 2D NOESY relevantes para los protones del anillo oxano del compuesto **29**.

Proton	NOESY ^{a,b}
H-11	H-8 (m), H-12a (s), H-13b (w), H-18b (s), H-19a (w), H-19b (vs)
H-12a	H-11 (s), H-13b (s)
H-12b	H-8 (w), H-11 (w), H-13a (m)
H-13a	H-8 (w), H-12b (m), H-14 (m)
H-13b	H-11 (s), H-12a (s), H-14 (m)
H-14	H-13a (m), H-13b (m), H-17 (m), H-18a (w), H-18b (w)
H-17	H-8 (m), H-14 (m), H-18a (m), H-18b (w), H-19a (w), H-19b (w)

^a Las correlaciones fueron clasificadas de acuerdo al área de los picos según: muy intensa (vs), intensa (s), media (m) o débil (w).

^b No se incluyen las correlaciones entre protones geminales.

Por otro lado, a partir de los resultados obtenidos, es posible determinar el rotámero preferencial entorno al enlace C-17-C-18. La constante de acoplamiento grande entre los protones H-17 y H-18b y las interacciones dipolares entre los protones H-18a y H-14, H-18a y H-17, y H-18b y H-11 (Tabla 2.3 y Fig. 2.9), indican que los protones H-17 y H-18b se disponen en forma antiperiplanar (Tabla 2.1 y Fig. 2.9). Esta conformación se corresponde con la adoptada por C-glicósidos axiales alrededor del enlace C-glicosídico, y puede ser atribuida a la componente estérica del efecto *exo*-anomérico.[58]

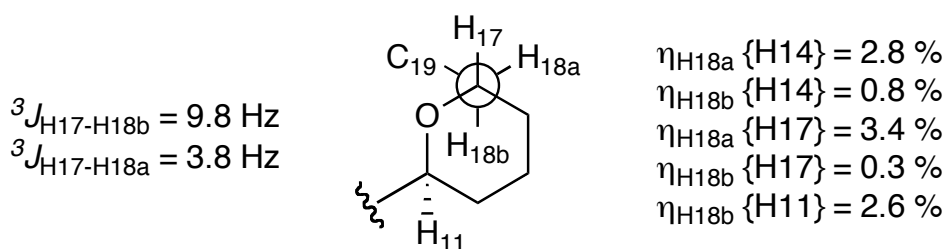


Figura 2.9. Análisis de constantes de acoplamiento ${}^3J_{\text{HH}}$ para los protones H-17 y H-18a/b, y rotámero preferencial entorno al enlace C-17-C-18, mostrando los NOEs relevantes.

A pesar de que las correlaciones presentadas en la Tabla 2.3 y la Fig. 2.7 están de acuerdo con las configuraciones asignadas y la conformación tipo silla propuesta anteriormente, puede observarse que la inversión de la señal H-8 resulta en un aumento importante en la intensidad de las señales H-17 y H-13a (Fig. 2.7(a)). A pesar de que esto sigue siendo consistente con la estereoquímica relativa de la molécula, estos NOEs posicionan a los protones H-17 y H-13a en las proximidades del protón H-8, lo cual contradice la conformación propuesta para el oxano. Una explicación factible de esta observación experimental, puede basarse en la existencia de varios conformeros coexistiendo en un equilibrio conformacional. Este equilibrio tendría que ser lo suficientemente rápido en la escala de tiempo del RMN como para dar un solo grupo de señales en los espectros de ${}^1\text{H}$ y ${}^{13}\text{C}$ RMN, y correlaciones ambiguas de NOE.

Para corroborar esta hipótesis, se llevaron a cabo experimentos de ${}^1\text{H}$ RMN a temperatura variable. En el rango comprendido entre -50 y 50 °C no se observaron cambios significativos en el espectro de ${}^1\text{H}$, más allá de una pérdida mínima de resolución a bajas temperaturas (Fig. 2.10). De forma similar, no se observaron variaciones relevantes en las señales del espectro de ${}^1\text{H}$ y ${}^{13}\text{C}$ cuando se llevaron a cabo los estudios en C_6D_6 .

Estos resultados pueden implicar que la molécula existe en una única conformación o bien, en varias conformaciones las cuales estarían separadas por barreras energéticas muy bajas.

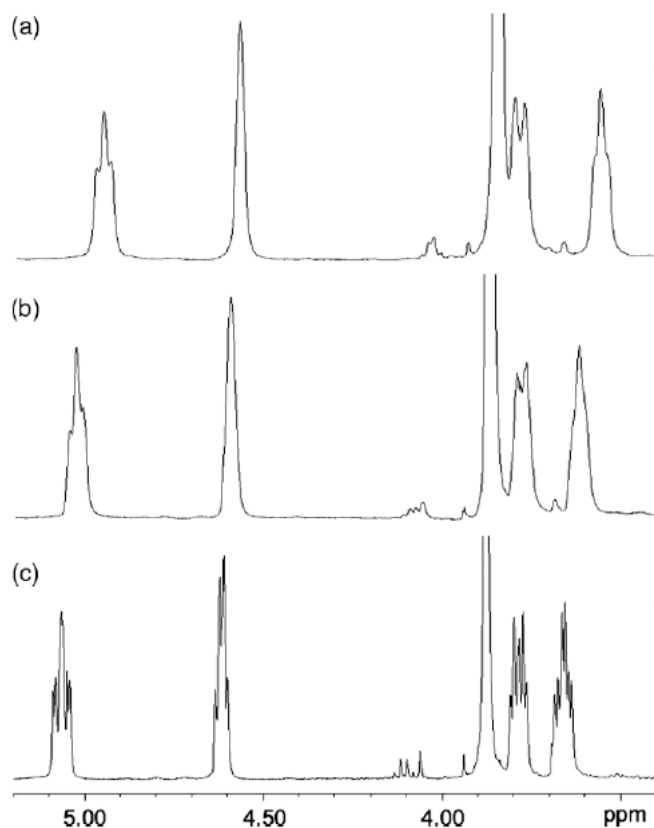


Figura 2.10. Espectro de ^1H RMN de **29** en el rango de 3.4 y 5.2 ppm a -50 (a), 0 (b) y 50 °C (c) en CDCl_3 .

2.3.2. ESTUDIOS DE MODELADO MOLECULAR.

En un intento de aproximarnos a demostrar la existencia de este equilibrio conformacional, se han llevado a cabo cálculos computacionales para explorar el espacio conformacional de la molécula. Para esto se realizó una búsqueda conformacional por simulated annealing, siguiendo un protocolo desarrollado para moléculas con tamaño y flexibilidad similares.[59] De esta forma se generaron 4000 estructuras minimizadas, de las cuales se seleccionaron 124 comprendidas en un rango de 4.0 Kcal/mol de la estructura de

menor energía, y fueron agrupadas en tres subfamilias de acuerdo a la conformación adoptada por el oxano (Fig. 2.11).

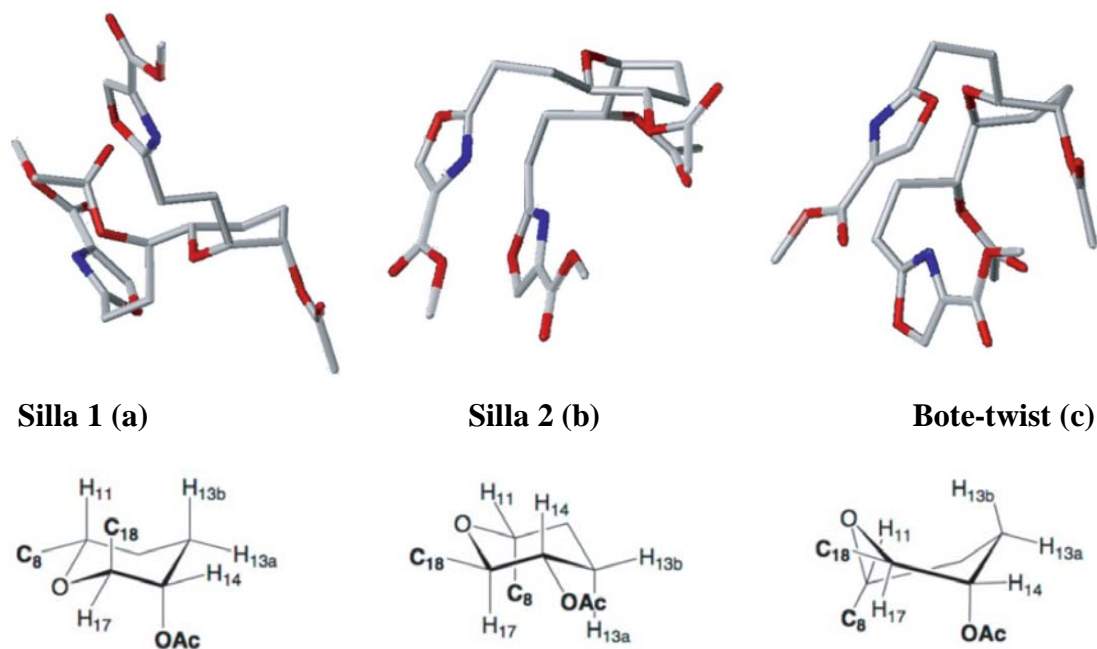


Figura 2.11. Familias de conformeros obtenidas por simulated annealing para el compuesto **29**.

La subfamilia más poblada, que comprende el 66% de las estructuras de menor energía, corresponde a la conformación tipo silla propuesta anteriormente (silla 1). En esta conformación el protón H-11 se encuentra en posición axial mientras que los protones H-14 y H-17 se disponen ecuatorialmente (Fig. 2.11(a)). Alternativamente, la otra conformación tipo silla (silla 2) en la cual el protón H-11 se encuentra ecuatorial y los protones H-14 y H-17 en forma axial, se observa en la segunda subfamilia, que involucra el 32% de las estructuras de menor energía obtenidas en la simulación (Fig. 2.11(b)). En esta subfamilia tenemos al protón H-8 en las proximidades de los protones H-17 y H-13a, lo cual es consistente con los NOEs discutidos anteriormente (Fig. 2.7(a)). Sin embargo, los ángulos diedros de éste conformero no son consistentes con las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{HH}}$ obtenidas experimentalmente. En este caso en particular, el protón H-14 ocupa una posición axial y se dispone antiperiplanar al protón H-13a, lo cual discrepa con lo discutido anteriormente, que situaba a este protón en una posición ecuatorial, *gauche* a los dos protones del carbono C-13. La última sub-familia de conformeros, engloba estructuras con conformación tipo boat-twist, en la cual los

sustituyentes de las posiciones C-11 y C-17 se encuentran dispuestos en forma pseudo-ecuatorial (Fig. 2.11(c)).

Las constantes de acoplamiento $^3J_{HH}$, obtenidas a partir de este último modelo mediante la ecuación de Haasnoot, [60] son consistentes con los datos experimentales. Por otro lado, éste confórmero se ajusta muy bien a los datos de NOEs determinados experimentalmente. Sin embargo, éste confórmero solo representa el 2% de las estructuras de menor energía obtenidas, y solamente a altas temperaturas podría influir en el promedio total.[61]

Tabla 2.4. Comparación entre las constantes de acoplamiento $^3J_{HH}$ obtenidas de los modelos conformacionales y las determinadas experimentalmente, en el anillo oxano del compuesto **29**.

Acoplamiento ^a	Confórmero ^b			Promedio ^c	Experimental
	Silla 1 (66%)	Silla 2 (32%)	Bote-Twist (2%)		
$^3J_{H11-H12a}$	9.2	3.2	8.1	7.3	7.8
$^3J_{H11-H12b}$	1.9	0.9	0.8	1.6	3.6
$^3J_{H14-H13a}$	2.4	2.5	1.8	2.4	3.8
$^3J_{H14-H13b}$	1.3	9.0	1.9	3.8	5.5
$^3J_{H14-H17}$	0.4	9.1	0.4	3.2	3.8

^a All J-couplings are in Hz.
^b La población de cada confórmero está dada entre paréntesis.
^c El promedio se ha determinado según:

$$^3J_{Promedio} = 0.66 \times ^3J_{Silla1} + 0.32 \times ^3J_{Silla2} + 0.02 \times ^3J_{Bote-Twist}$$

Cómo ninguna de las familias de confórmeros puede explicar en forma independiente los resultados experimentales de RMN, es de esperar que todas ellas se encuentran en un equilibrio conformacional rápido a temperatura ambiente, y por lo tanto los valores de desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento observadas serían un promedio. Para confirmar esta hipótesis, a partir de los modelos obtenidos hemos calculado las constantes de acoplamiento $^3J_{HH}$ para los protones H-11, H-14 y H-17, promediadas según el peso relativo de cada sub-familia. Cómo se puede apreciar en la tabla 2.4, el promedio ponderado de valores de $^3J_{HH}$ se correlaciona muy bien con los valores experimentales. Es de destacar que la desviación de la raíz media cuadrada entre los valores estimados y los experimentales mejora de 2.7 Hz a 1.3 Hz cuando se utiliza el promedio ponderado en vez de los datos del confórmero mayoritario.

Finalmente, podemos apreciar que los NOE esperados para los tres confórmeros, desde el punto de vista cualitativo, son consistentes con las correlaciones NOE observadas experimentalmente, al igual que la estructura promediada en el tiempo.

Estos resultados demuestran en forma concluyente que el anillo oxano de la molécula se encuentra en un equilibrio conformacional rápido entre dos conformaciones tipo silla accesibles en solución, y que las mismas se encuentran en una relación aproximada 70:30.

2.4. CONCLUSIONES.

- Según los resultados obtenidos a partir de los datos de RMN y cálculos de modelado molecular, se puede concluir que el compuesto **29** existe en un equilibrio conformacional rápido entre dos familias principales de confórmeros.

- Estas dos familias se encuentran en una relación aproximada 70:30, y se caracterizan por las conformaciones tipo silla que adopta el anillo oxano en la molécula. En el confórmero mayoritario los sustituyentes de las posiciones 2 y 3 del anillo oxano se disponen en forma axial, mientras que el sustituyente de la posición 6 ocupa una posición ecuatorial. El otro confórmero de peso relativo intermedio (32%) se corresponde con la conformación tipo silla alternativa (Silla 2, Figura 2.11). Se puede apreciar una tercera familia de confórmeros, en la cual el anillo oxano adopta una conformación *bote-twist*, que solo representa el 2% de las estructuras de menor energía obtenidas por *simulated annealing*. En esta última conformación los sustituyentes de las posiciones 2 y 6 del anillo oxano se disponen en forma pseudo-ecuatorial.

- Según estos resultados, podemos apreciar que la conformación del heterociclo de seis miembros es crítica para la estructura tridimensional de la molécula y su flexibilidad.

- Los datos obtenidos a partir de este análisis pretenden ser una guía para el diseño y la síntesis de nuevos análogos simplificados con actividades biológicas similares a la de los Phorboxazoles.

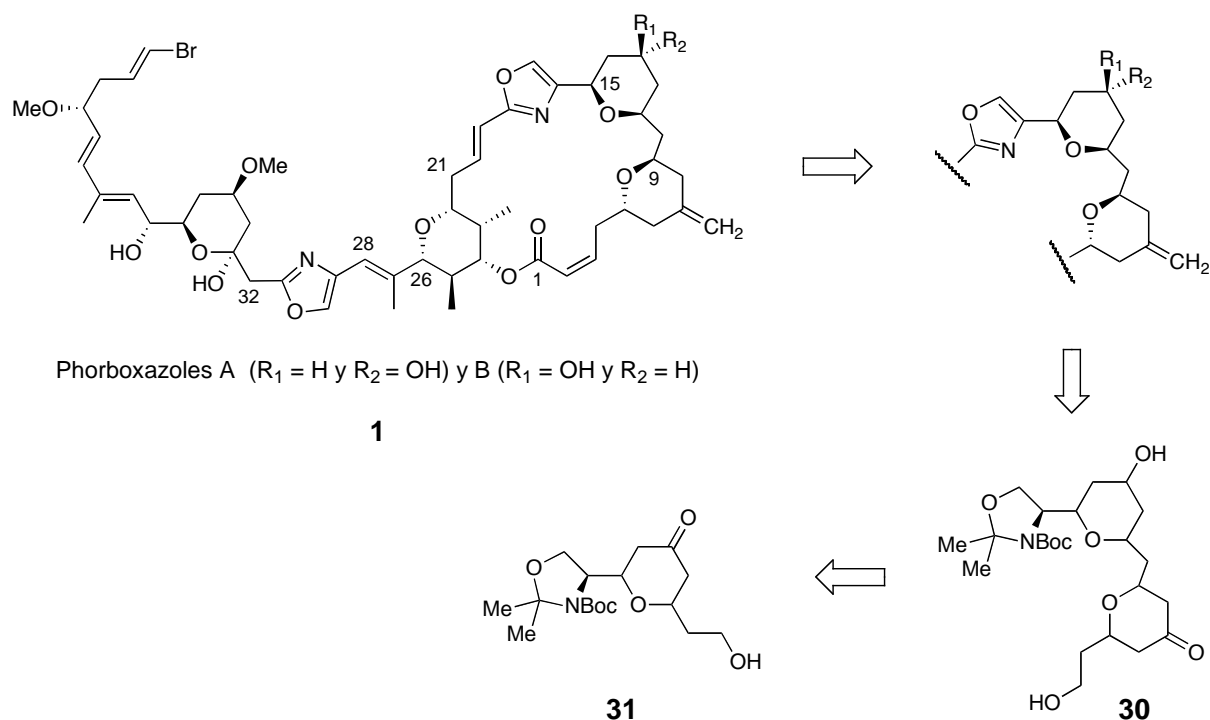
- El trabajo presentado en este capítulo es el punto de partida para el estudio de otros sistemas similares, cómo se verá en los próximos capítulos.

CAPÍTULO 3

ESTUDIOS ESTRUCTURALES Y CONFORMACIONALES DE SUBUNIDADES OXAZOLIDINA-BIS-OXANO

3.1. INTRODUCCIÓN.

En este capítulo nos centraremos en el estudio estructural de análogos al fragmento C₃-C₁₉ de los Phorboxazoles. Estos análogos simplificados fueron sintetizados previamente por nuestro grupo de investigación.[7] Como puede apreciarse en el esquema 3.1, los análogos del tipo **31** (estructura general tipo **II**, Figura 1.3) son precursores sintéticos de compuestos más avanzados del tipo **30** (estructura general tipo **III**, Figura 1.3).



Esquema 3.1. Simplificaciones moleculares sobre el fragmento C₃-C₁₉ de los Phorboxazoles, que dan lugar a los análogos **30** y **31**.

Los estudios estructurales se centran fundamentalmente en la determinación de las estereoquímicas absolutas de los nuevos centros quirales formados, lo que pretendemos nos permita extraer conclusiones en lo referente a la mecanística a través de la cual transcurren este tipo de reacciones. Los estudios conformacionales de intermediarios claves también nos permitirán sacar conclusiones de este tipo y aproximarnos a comprender la estructura tridimensional de fragmentos más avanzados.

Centraremos nuestra atención en las reacciones de hetero Diels-Alder utilizadas para la generación de los restos oxanos, que dan lugar a la formación de dos centros quirales en un mismo paso.

Para una mejor claridad en el desarrollo de este capítulo, los antecedentes sintéticos serán discutidos en cada caso.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

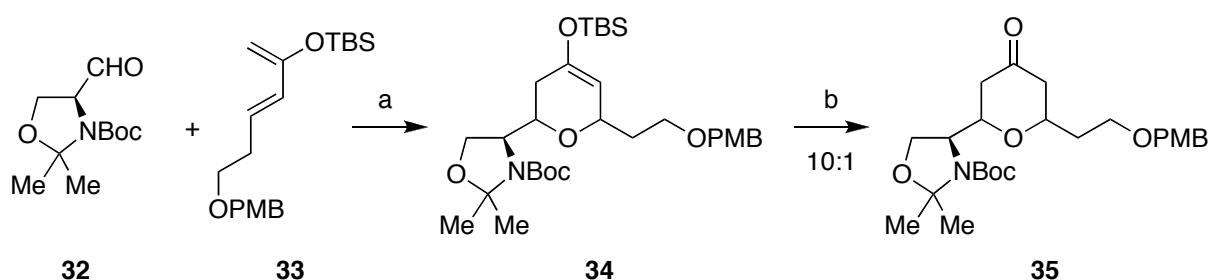
Los objetivos específicos de este capítulo son:

- Determinar las estereoquímicas absolutas de los productos obtenidos en la preparación de análogos simplificados al fragmento C₃-C₁₉ de los Phorboxazoles, y a través de esta información extraer la mayor información posible sobre el curso estereoquímico que siguen las reacciones.
- Realizar estudios conformacionales de los intermediarios clave, mediante técnicas de RMN y modelado molecular. Con los datos estructurales y conformacionales obtenidos, intentaremos realizar una propuesta de cómo la información estereoquímica almacenada en el precursor es transmitida a los productos de reacción.
- Sacar conclusiones en cuanto al comportamiento espectroscópico de los sistemas estudiados, de forma tal de poder aplicar este conocimiento a sistemas más complejos y de más difícil interpretación.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.3.1. SISTEMAS OXAZOLIDINA-TETRAHIDROPIRANONA.

En el esquema 3.2 se presenta la síntesis del compuesto oxazolidina-oxano **35**, el cual corresponde a las estructuras generales del tipo **II** (Figura 1.3). Para la obtención del heterociclo de seis miembros se utiliza una reacción de hetero Diels-Alder, empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador. El compuesto de partida (**32**) presenta un centro quiral definido que proviene de la L-serina. Esta información estereoquímica almacenada en el precursor será transmitida a los productos de reacción. Como se verá más adelante, este centro estereogénico resulta ser el punto de referencia para la asignación de las estereoquímicas absolutas de todos los centros quirales presentes en las moléculas en estudio.



Esquema 3.2. Síntesis del compuesto **35** según se detalla en la referencia [7] (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_2O , -78°C , 3 hs, 82%. (b) TBAF/AcOH, THF, 0°C , 10 min, 90%.

El aldehído de Garner (**32**) [66] es un compuesto ampliamente utilizado como “building block” en síntesis asimétrica, debido a la estabilidad estereoquímica de su carbono quiral así como también la alta estereoselectividad encontrada en muchas reacciones de adición sobre su grupo carbonilo. Este compuesto presenta la característica de encontrarse en un equilibrio dinámico entre dos conformeros, generados a partir de la rotación del enlace C-N del carbamato. Por esta razón, a temperatura ambiente muchos compuestos derivados de la oxazolidina de Garner (obtenida fácilmente a partir del aldehído correspondiente) suelen presentar dos grupos de señales en los espectros de RMN, observándose una coalescencia de las mismas a una temperatura aproximada a los 60°C . En un artículo de Avenoza et al. del año 2003 [67] se realiza un análisis conformacional detallado del aldehído de Garner a partir

de datos experimentales de RMN y cálculos de DFT. En este estudio se caracterizan los conformeros involucrados en el equilibrio y se concluye que el oxígeno del aldehído adopta una conformación preferencial antiperiplanar al nitrógeno de la oxazolidina, lo cual se puede racionalizar en términos de la repulsión de los dipolos generados por los átomos electronegativos. Este hecho hace que las dos caras del aldehído presenten una marcada diferencia de accesibilidad frente a nucleófilos. Teniendo en cuenta que el BF_3 actúa como un ligando monodentado, es de esperar que esta conformación no se vea afectada por la coordinación. Como puede apreciarse en la figura 3.1(a), la cara *Si* del aldehído presenta un mayor impedimento debido a la oxazolidina, y por consiguiente el dieno tipo Danishefsky (**33**) tendría que atacar preferencialmente por la cara *Re*, menos impedida (producto Felkin). Por otro lado, la reacción de hetero Diels-Alder puede transcurrir mediante estados de transición del tipo *exo* y *endo*, que dan como resultado anillos oxanos con configuración *trans* y *cis*, respectivamente (Fig. 3.1(b) y (c)).

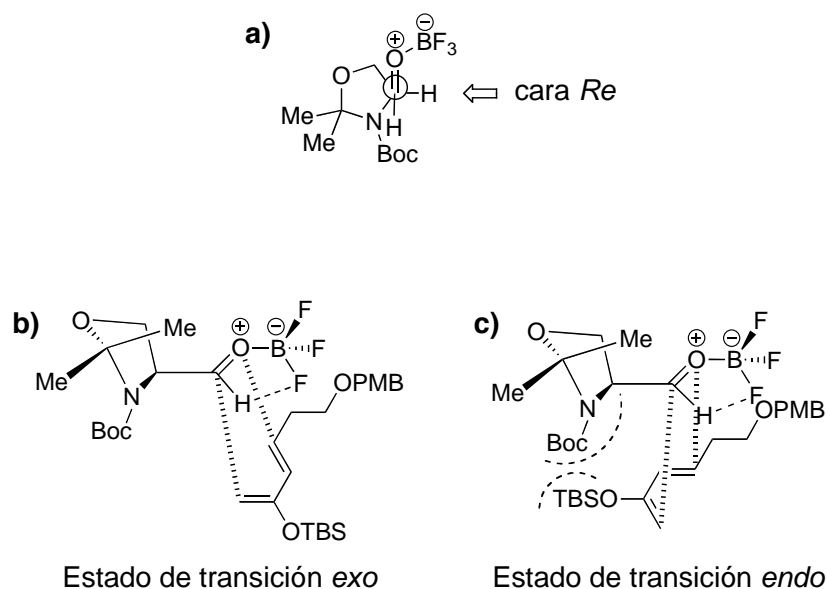


Figura 3.1. Conformación preferencial del aldehído de la oxazolidina de Garner (**a**) y estados de transición de la hetero Diels-Alder que dan lugar a los compuestos **35a** (**a**) y **35b** (**b**). Se destaca el puente de hidrógeno no convencional H-F reportado por Corey et al.[\[45\]](#)

Más allá de que en este tipo de reacciones suele estar favorecido el ataque *endo*, en los modelos tridimensionales se puede ver claramente que en este aducto hay una interacción a nivel del grupo Boc del aldehído de Garner y el TBS del dieno de Danishefsky, lo que

probablemente dificulte el acercamiento entre las dos especies (figura 3.1.(c)). Debido a este problema de accesibilidad, tampoco podría darse la interacción con orbital secundario que suele favorecer el estado de transición *endo* con respecto al *exo*.

En la figura 3.2 se ilustra una de las estructuras optimizadas del complejo aldehído de Garner-BF₃ y el dieno Danishefsky, utilizando el método semiempírico PM3 con un gradiente de 1×10^{-5} Kcal/mol (HyperChem 7.52). Se muestran además en forma gráfica el HOMO y LUMO del dieno y dienófilo, respectivamente, en donde se puede apreciar que los coeficientes de los orbitales coinciden perfectamente con la regioquímica de la reacción, y con una reacción de *hetero Diels-Alder de demanda electrónica normal*.

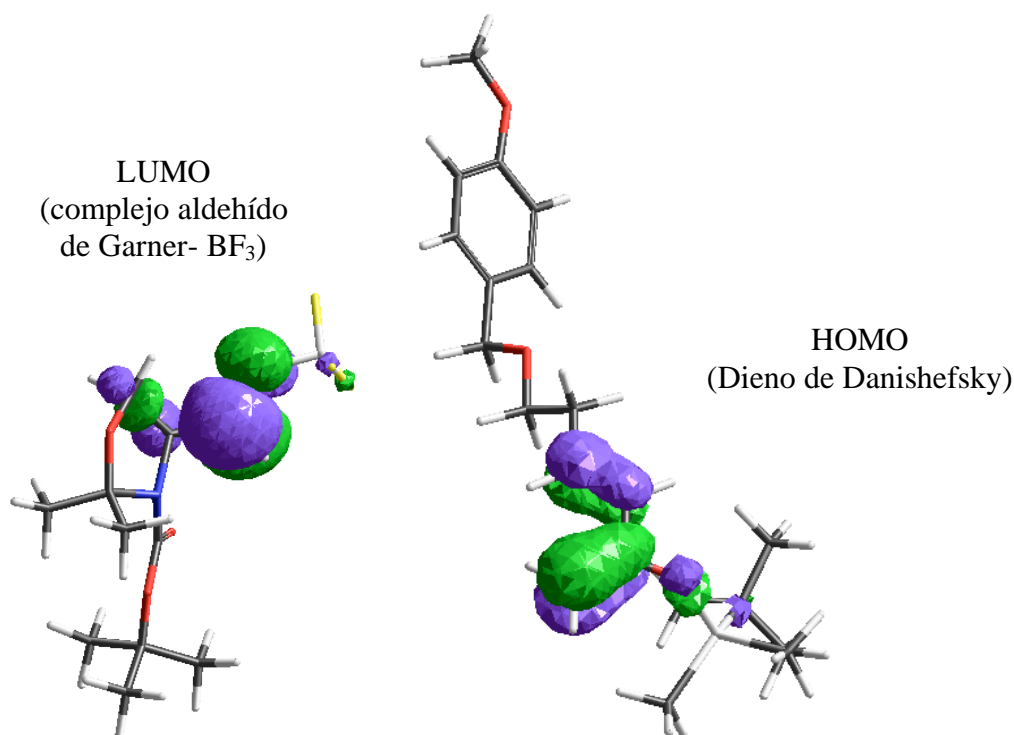


Figura 3.2. Estructuras optimizadas por PM3 (HyperChem 7.52, gradiente 1×10^{-5} Kcal/mol) en donde se muestran gráficamente el LUMO y HOMO del dienófilo y el dieno, respectivamente.

Volviendo a los datos experimentales, podemos apreciar que el producto **35** resulta ser una mezcla de dos diastereómeros en relación 10:1 (esquema 3.2). El objetivo principal de esta etapa consiste en determinar las estereoquímicas relativas de los anillos oxano en estos dos compuestos y confirmar la relación diastereomérica cualitativa que predicen los estados de transición antes discutidos.

Centraremos nuestra atención en los estudios estructurales y conformacionales del compuesto mayoritario el cual, según demostraremos a continuación, presenta la estructura que se muestra en la figura 3.3. La estereoquímica absoluta, respecto al centro de referencia C-2, se propone asumiendo un ataque por la cara *Re* del aldehído, según lo discutido anteriormente. Más adelante intentaremos confirmar esta suposición a partir de estudios espectroscópicos sobre intermediarios clave.

En primer lugar, debemos destacar que los estudios de constantes de acoplamiento del compuesto **35a** fueron realizados a partir de su espectro de ^1H RMN realizado a $60\text{ }^\circ\text{C}$, ya que a temperatura ambiente el equilibrio conformacional del carbamato de la oxazolidina dificulta la interpretación por ensanchamiento y duplicación de las señales.

A partir de los datos espectroscópicos de los protones H-4a y H-4b (tabla 3.1), podemos distinguir las constante de acoplamiento vecinales $^3J_{\text{H4a-H3}} = 1.8\text{ Hz}$ y $^3J_{\text{H4b-H3}} = 10.0\text{ Hz}$. La magnitud de la constante $^3J_{\text{H4b-H3}}$ indica una disposición *trans*-1,2-diaxial entre los protones H-4b y H-3, según se detalla en la figura 3.4(a). Haciendo el mismo tipo de análisis con los datos de los protones H-6a, H-6b y H-7 podemos identificar las constantes de acoplamiento vecinales $^3J_{\text{H6a-H7}} = 4.4\text{ Hz}$ y $^3J_{\text{H6b-H7}} = 6.0\text{ Hz}$. Las dos constantes de acoplamiento son de magnitud media, lo que nos permite proponer que el protón H-7 se encuentra *gauche* con respecto a los dos protones del C-6 (Fig. 3.4(b)). Estos resultados están de acuerdo con una conformación tipo silla en la cual los sustituyentes de las posiciones C-7 y C-3 se disponen de manera axial y ecuatorial, respectivamente (Fig. 3.4(c)). En base a estos datos queda definido que los protones H-4a y H-6a se disponen ecuatorialmente, mientras que H-4b y H-6b lo hacen en forma axial.

Cómo se puede apreciar en la tabla 3.2, un NOE de magnitud considerable entre los protones H-3 y H-8b permite confirmar la configuración *trans* del puente cicloéter (Fig. 3.4(c)). Si a esto se le suma el hecho de que no se observa NOE entre el par H-3 \leftrightarrow H-8a, podríamos en principio presumir una disposición para el sustituyente de la posición C-7 como se indica en la figura 3.4(d). Esto está en concordancia con las constantes de acoplamiento de gran magnitud observada entre los protones H-8b y H-7 ($^3J_{\text{H8b-H7}} = 10.1\text{ Hz}$) y el NOE intenso entre H-8a \leftrightarrow H-7. Sobre la base de nuestra experiencia y lo discutido en el capítulo 2, volvemos a observar la misma disposición para el sustituyente axial. Esta conformación corresponde a la adoptada por C-glicósidos axiales alrededor del enlace C-glicosídico, y puede ser atribuida a la componente estérica del efecto *exo*-anomérico.[65] En la figura 3.5 se

amplía la información extraída de los acoplamientos dipolares observados en el NOESY 2D, ampliamente en concordancia con la estructura tridimensional propuesta.

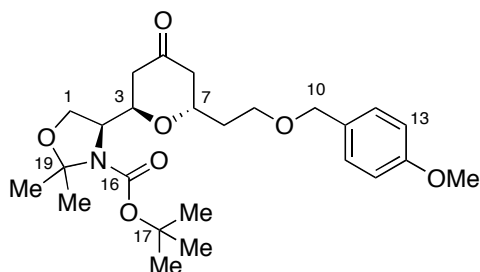


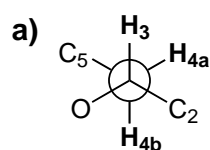
Figura 3.3. Estructura química y numeración del compuesto **35a**.

Tabla 3.1. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto 35a .		
Nro.	^{13}C ^a	^1H (m, J, I) ^b
1a	64.8	3.86 (dd, 9.0, 5.2, 1H)
1b		4.09 (d, 9.0, 1H)
2	60.8	4.03 (m, 1H)
3	71.1	4.03 (m, 1H)
4a	44.8	2.40 (dd, 14.0, 1.8, 1H)
4b		2.58 (dd, 14.0, 10.0, 1H)
5	207.6	---
6a	46.3	2.29 (dd, 15.0, 4.4, 1H)
6b		2.67 (dd, 15.0, 6.0, 1H)
7	70.9	4.51 (dddd, 10.1, 6.0, 5.2, 4.4, 1H)
8a	33.4	1.74 (dddd, 14.2, 7.8, 5.2, 5.2, 1H)
8b		1.91 (dddd, 14.2, 10.1, 5.2, 5.2, 1H)
9	66.1	3.54 (m, 2H)
10	73.2	4.44 (s, 2H)
11	130.7	---
12	129.7	7.25 (d, 8.5, 2H)
13	114.2	6.89 (d, 8.5, 2H)
14	159.7	---
15	55.7	3.82 (s, 3H)
16	153.5	---
17	81.0	---
18	28.8	1.51 (s, 9H)
19	94.3	---
20	28.8	1.56 (s, 3H)
21	28.8	1.54 (s, 3H)

^a espectro obtenido a 30 °C.
^b espectro obtenido a 60 °C.

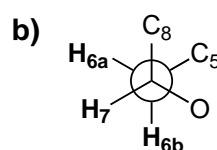
Tabla 3.2. Correlaciones 2D NOESY relevantes para el compuesto 35a.	
Proton	NOESY ^{a,b}
H-1a	H-21 (s)
H-1b	H-20 (w)
H-3	H-4a (s), H-8b (s), H-20 (w)
H-4a	H-3 (s)
H-6a	H-7 (m), H-8a (m)
H-6b	H-7 (s)
H-7	H-6a (m), H-6b (s), H-8a (s), H-9 (m)
H-8a	H-6a (m), H-7 (s), H-9 (s)
H-8b	H-9 (s), H-3 (s)
H-9	H-7 (m), H-8a (s), H-8b (s), H-1b (w), H-3 (w)
H-20	H-1b (w), H-3 (w)
H-21	H-1a (s)

^a Las correlaciones fueron clasificadas de acuerdo al área de los picos según: intensa (s), media (m) o débil (w).
^b No se incluyen las correlaciones entre protones geminales.



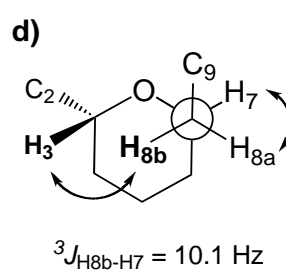
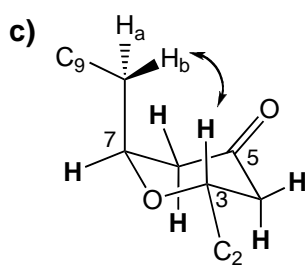
$${}^3J_{H4a-H3} = 1.8 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{H4b-H3} = 10.0 \text{ Hz}$$



$${}^3J_{H6a-H7} = 4.4 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{H6b-H7} = 6.0 \text{ Hz}$$



$${}^3J_{H8b-H7} = 10.1 \text{ Hz}$$

Figura 3.4. Análisis de constantes de acoplamiento ${}^3J_{HH}$ para H-3 (a), H-7 (b) y H-8b (d). Propuesta para la conformación del anillo oxano destacando el NOE entre los protones H-3 y H-8b (c).

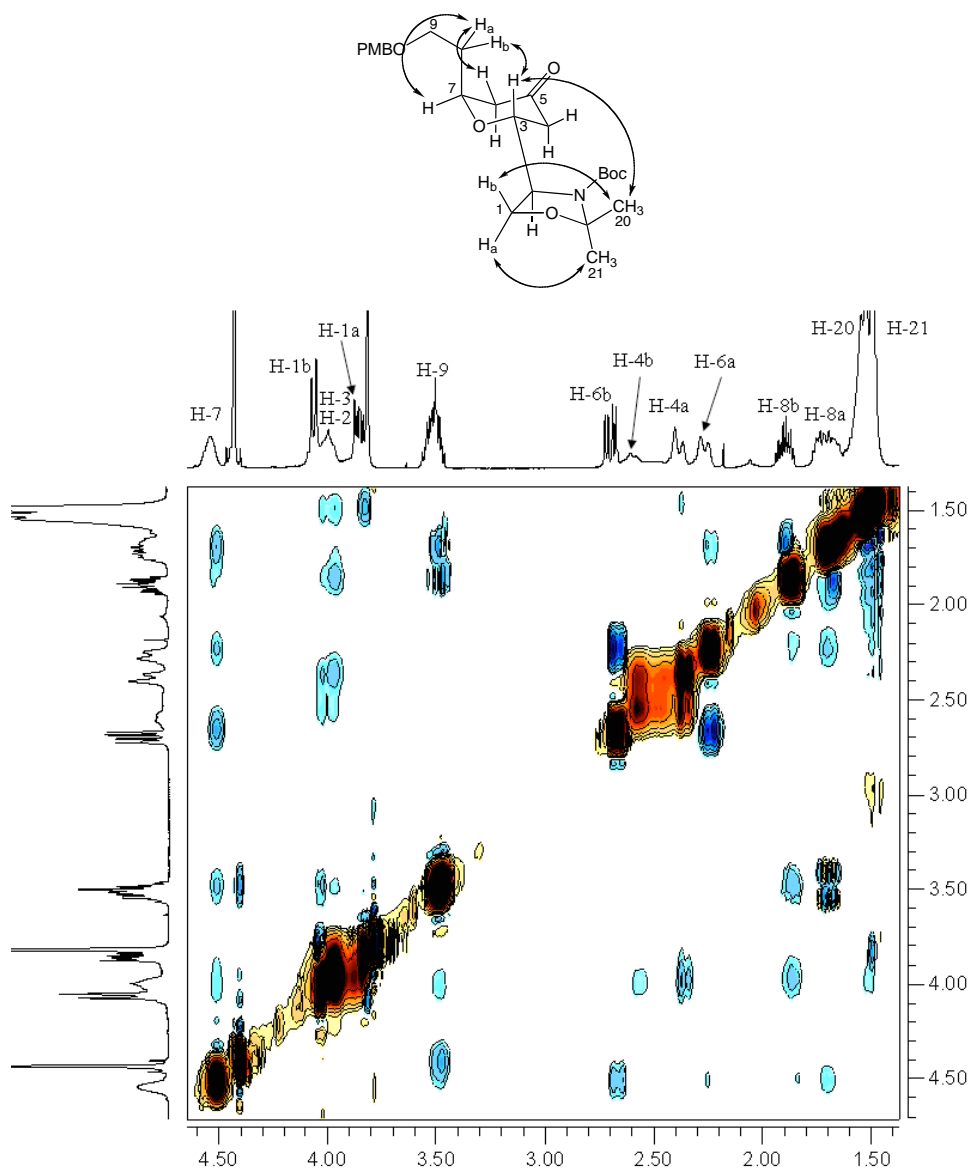


Figura 3.5. Espectro NOESY 2D del compuesto **35a**.

Para obtener un modelo tridimensional de esta molécula se llevó a cabo una búsqueda conformacional por simulated annealing. De un total de 1000 estructuras minimizadas se seleccionaron las 50 de menor energía (todas comprendidas en un rango de 2 Kcal/mol del mínimo global). En todas las estructuras analizadas el carbonilo del carbamato adopta una disposición antiperiplanar con respecto al carbono de la posición C-2, con un ángulo diedro ψ (O=C-16-N-C-2) que oscila alrededor de los 170° . En función de la disposición del anillo oxano podemos distinguir varios tipos de conformaciones, destacándose la silla planteada anteriormente como representativa de la familia más poblada (figura 3.6).

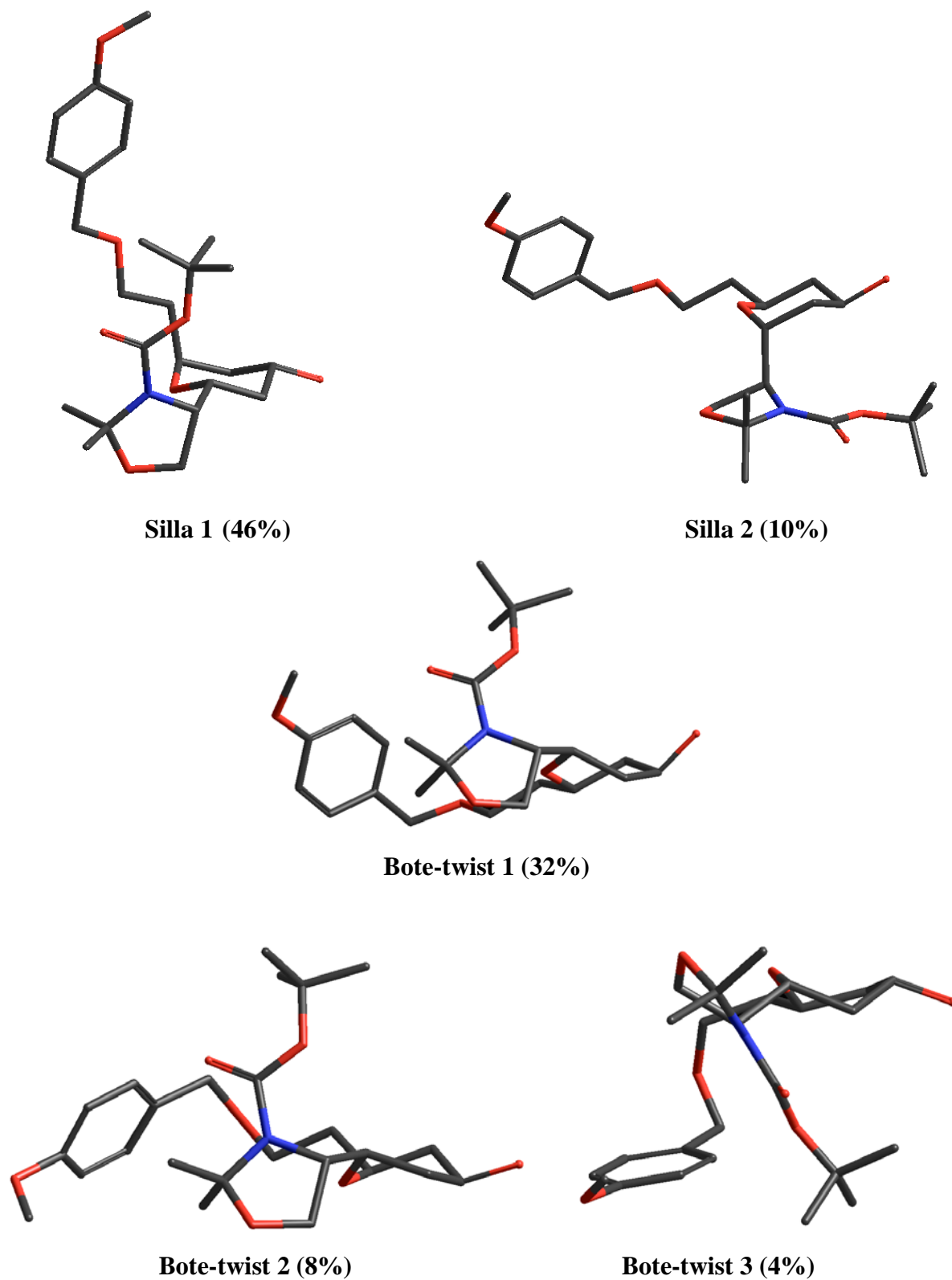


Figura 3.6. Familias de conformeros más representativas del compuesto **35a**, obtenidas por simulated annealing.

En la tabla 3.3 se presentan las diferentes familias, ordenadas de acuerdo a la población relativa en las estructuras analizadas. En esta tabla también se destacan los principales ángulos diedros entre los protones que conforman el anillo oxánico, y a partir de ellos se determinan las constantes de acoplamiento teóricas (programa Mestre-J [68], utilizando la ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona [69]) (tabla 3.4). Para cada caso se hace un promedio ponderado de la constante de acoplamiento, considerando la población relativa de cada familia, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$${}^3J_{\text{calc.}} = 0.46 \times {}^3J_{\text{silla 1}} + 0.32 \times {}^3J_{\text{bote-twist 1}} + 0.10 \times {}^3J_{\text{silla 2}} + 0.08 \times {}^3J_{\text{bote-twist 2}} + 0.04 \times {}^3J_{\text{bote-twist 3}}$$

Tabla 3.3. Subfamilias de confórmeros del compuesto **35a** y poblaciones relativas determinadas por simulated annealing.

Familia	Conformación anillo oxano	$\phi_{\text{calc.}}$				Población relativa
		H3-C3-C4-H4a	H3-C3-C4-H4b	H7-C7-C6-H6a	H7-C7-C6-H6b	
I	Silla 1	60.3	-179.7	73.9	-44.7	46%
II	Bote-twist 1	66.8	-175.0	-177.4	63.3	32%
III	Silla 2	-48.4	69.9	174.5	54.8	10 %
IV	Bote-twist 2	47.1	165.7	163.2	44.0	8%
V	Bote-twist 3	43.7	162.8	164.5	45.3	4%

Tabla 3.4. Subfamilias de confórmeros del compuesto **35a** y constantes de acoplamiento teóricas determinadas con el programa Mestre-J [68], a partir del ángulo ϕ y utilizando la ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona.[69]

Familia	Conformación anillo oxano	${}^3J_{\text{calc.}}$				Población relativa
		H3-H4a	H3-H4b	H7-H6a	H7-H6b	
I	Silla 1	2.2	11.8	0.7	6.1	46%
II	Bote-twist 1	1.4	11.5	11.5	1.8	32%
III	Silla 2	5.6	0.9	11.8	2.9	10 %
IV	Bote-twist 2	4.1	11.7	11.4	4.7	8%
V	Bote-twist 3	4.7	11.5	11.5	4.4	4%
Promedio		2.5	10.6	6.6	4.2	
Experimental		1.8	10.0	4.4	6.0	

Cómo se puede apreciar en la gráfica de la figura 3.7, tanto la conformación tipo silla como el promedio ponderado de las constantes de acoplamiento teóricas se ajusta bien a los datos experimentales. En el caso particular de la constante ${}^3J_{\text{H7-H6a}}$ podemos apreciar que el valor experimental se ajusta más al promedio ponderado de las constantes de acoplamiento en las diferentes conformaciones que al valor obtenido a partir del confórmero silla 1 (mayoritario). Esto podría estar indicando la posibilidad de esta molécula de adoptar diferentes conformaciones.

Junto con la conformación tipo silla 1 (46% de la población), se destaca la conformación *bote-twist* (32% de la población). En los equilibrios conformacionales del ciclohexano el *bote-twist* se sitúa en un mínimo relativo, pero las conformaciones tipo silla son mucho más estables, ocupando el mínimo global. Sin embargo, este tipo de arreglos suele hacerse presente en algunos derivados *trans*-1,3-di-sustituídos del ciclohexano, con el fin de evitar interacciones 1,3-diaxiales que existirían en la conformación silla. Esto resulta más evidente cuando más voluminosos son los sustituyentes situados en estas posiciones relativas.

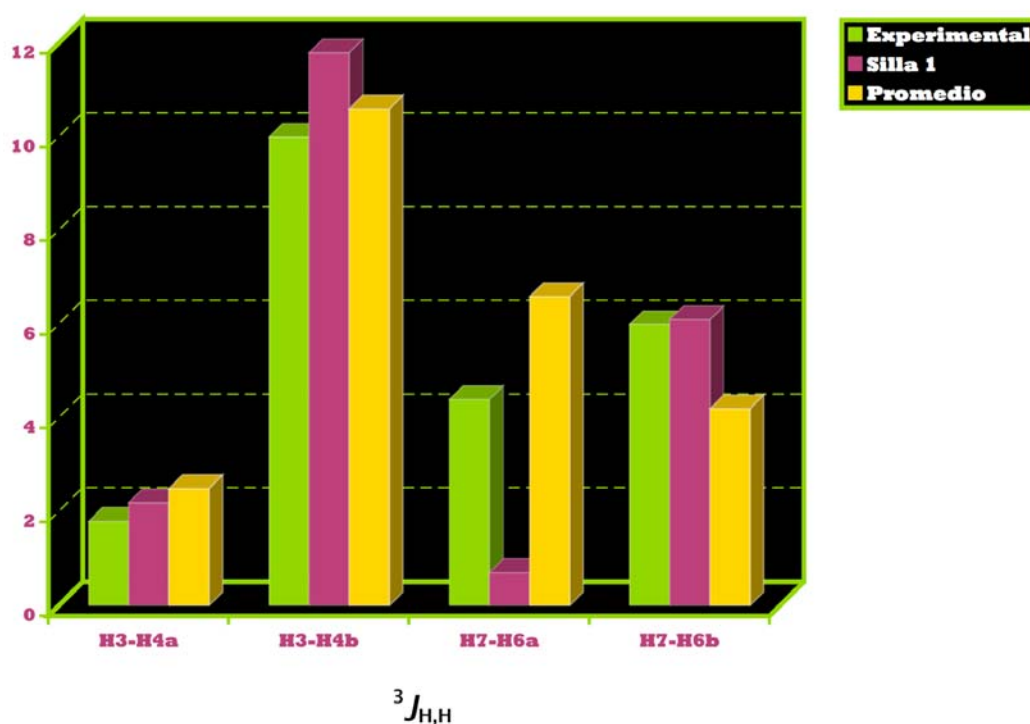


Figura 3.7. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales (verde), de los diferentes protones del anillo oxano, con respecto a las constantes de acoplamiento promedio (amarillo) y conformación silla mayoritaria (rojo) de los modelos teóricos.

Por otro lado, teniendo en cuenta el ángulo diedro ϕ (H3-C3-C2-H2) en la familia más poblada (silla 1), podemos reconocer a su vez dos sub-familias (Fig. 3.8). Como puede observarse, solamente la sub-familia Ib contribuye al NOE que se observa entre los protones H-3-H-20. En este caso los protones H-3 y H-2 se disponen en forma antiperiplanar, permitiendo que los protones de uno de los metilos del grupo isopropilideno (H-20) se encuentren lo suficientemente cerca de H-3 como para observarse un acoplamiento dipolar

entre ellos. Como solo el 24% de la población de conformeros contribuye a este fenómeno, el NOE observado presenta una magnitud mucho menor a la esperada.

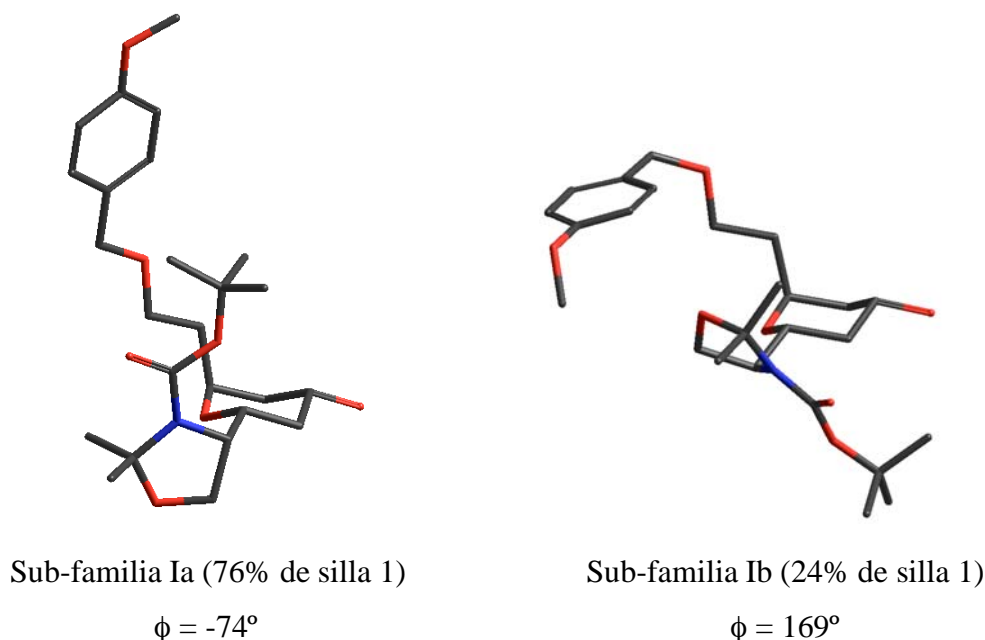


Figura 3.8. Familias de conformeros más representativas del compuesto **7a**, obtenidas por simulated annealing.

En forma análoga, se realiza el estudio estructural y conformacional del compuesto minoritario que, según se demostrará a continuación, presenta la estructura que se muestra en la figura 3.9.

En este caso tenemos una mayor superposición de señales, por lo que solo podemos determinar algunas constantes de acoplamiento (tabla 3.5). Podemos sacar conclusiones a partir de las constantes de acoplamiento determinadas para el protón H-6a, en donde $^2J_{H6b-H6a} = 14.4$ Hz y $^3J_{H6a-H7} = 11.6$ Hz. Estos resultados indican una disposición trans-1,2-diaxial entre los protones H-7 y H-6a, según se puede ver en la figura 3.10(b). De la misma forma, la constante de acoplamiento $^3J_{H4a-H3} = 14.1$ Hz determinada a partir de H-3, indica la disposición trans-1,2-diaxial de los protones H-3 y H-4a (Fig. 3.10(a)). Por otro lado, el NOE observado entre H-3 y H-7 (tabla 3.6 y Fig. 3.11) permite confirmar la configuración *cis* del puente cicloetérico y proponer una conformación tipo silla en la cual los sustituyentes de las posiciones C-3 y C-7 se disponen ecuatorialmente (Fig. 3.10(c)).

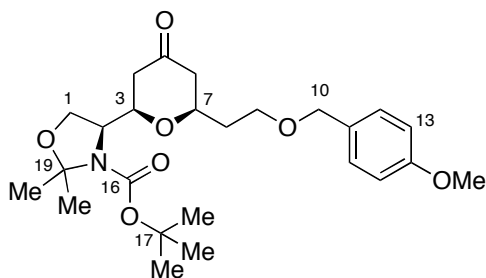


Figura 3.9. Estructura química y numeración del compuesto **35b**.

Tabla 3.5. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto 35b .		
Nro.	^{13}C ^a	^1H (m, J, I) ^b
1a	65.3	3.89 (dd, 8.9, 5.5, 1H)
1b		4.07 (d, 8.9, 1H)
2	60.9	3.98 (m, 1H)
3	77.6	3.68 (dd, 14.1, 7.9, 1H)
4a	45.7	2.40 (m, 1H)
4b		2.40 (m, 1H)
5	207.3	---
6a	48.1	2.28 (dd, 14.4, 11.6, 1H)
6b		2.40 (m, 1H)
7	74.7	3.78 (m, 1H)
8a	36.8	1.84 (m, 1H)
8b		1.94 (m, 1H)
9	66.3	3.59 (m, 2H)
10	73.2	4.44 (s, 2H)
11	130.7	---
12	129.6	7.25 (d, 8.6, 2H)
13	114.3	6.90 (d, 8.6, 2H)
14	159.7	---
15	55.6	3.82 (s, 3H)
16	153.5	---
17	80.9	---
18	28.8	1.50 (s, 9H)
19	94.3	---
20	28.1	1.56 (s, 3H)
21	28.1	1.54 (s, 3H)

^a espectro obtenido a 30 °C.
^b espectro obtenido a 60 °C.

Tabla 3.6. Correlaciones 2D NOESY relevantes para el compuesto 35b .	
Proton	NOESY ^{a,b}
H-1a	H-21 (s), H-4 (w)
H-1b	H-3 (m), H-4 (w), H-20 (w)
H-7	H-3 (s), H-6b (m), H-8 (m)
H-3	H-1b (m), H-4 (s), H-7 (s), H-20 (w)
H-9	H-8a (s), H-8b (s)
H-6b	H-7 (m)
H-4	H-1a (w), H-1b (w), H-3 (s)
H-6a	H-8a (m), H-8b (m)
H-20	H-1b (w), H-3 (w)
H-21	H-1a (s)

^a Las correlaciones fueron clasificadas de acuerdo al área de los picos según: muy intensa (vs), intensa (s), media (m) o débil (w).
^b No se incluyen las correlaciones entre protones geminales.

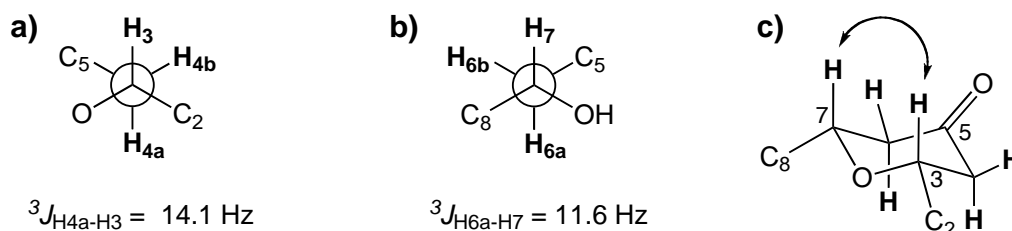


Figura 3.10. Análisis de constantes de acoplamiento ${}^3J_{HH}$ para H-3 (a) y H-7 (b). Propuesta para la conformación del anillo oxano destacando el NOE entre los protones H-3 y H-7 (c).

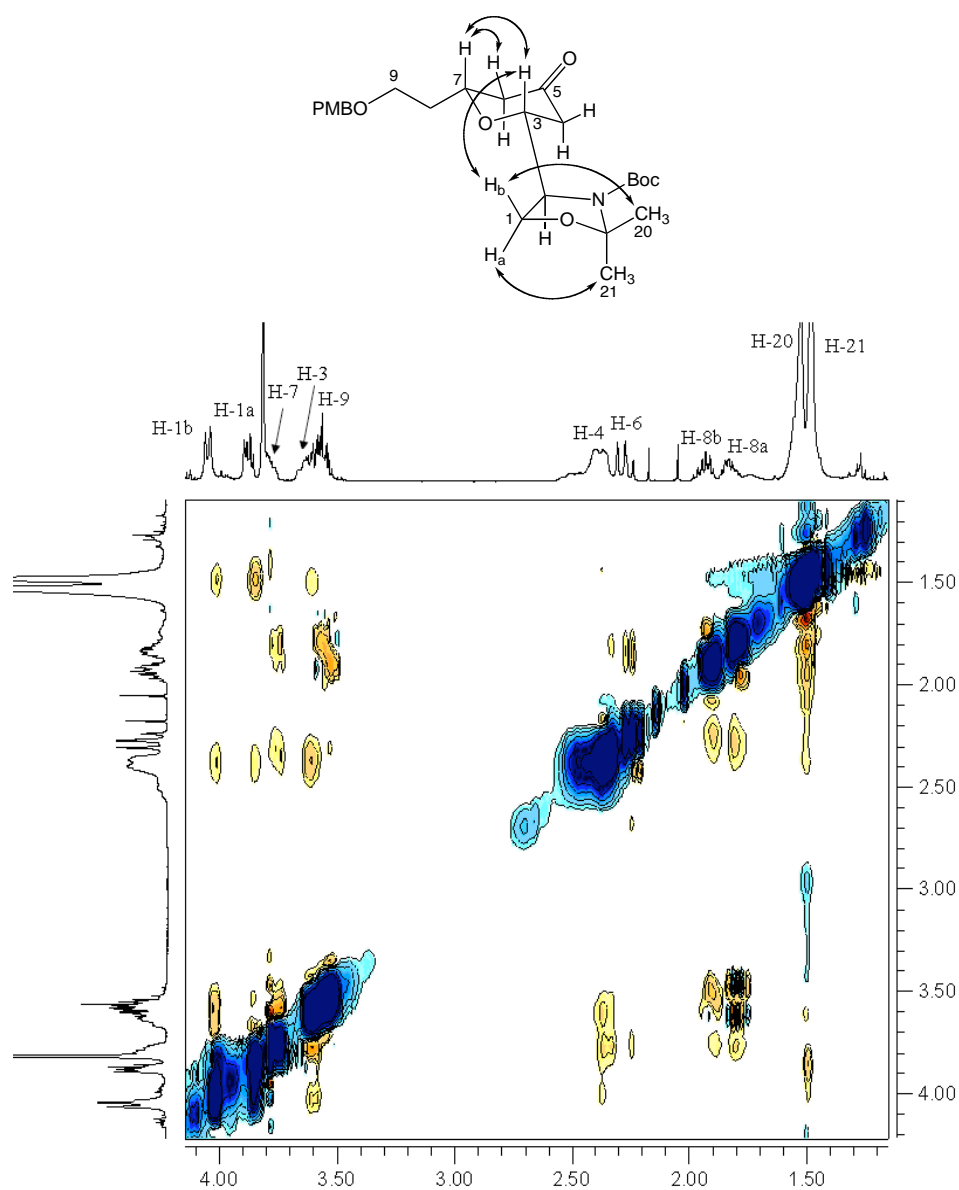


Figura 3.11. Espectro NOESY 2D del compuesto **35b**.

Del estudio comparativo de los desplazamiento químicos de ^{13}C para los compuestos **35a** y **35b**, también podemos sacar conclusiones respecto a la configuración relativa de los C-3 y C-7 del anillo oxano. Como se desprende de las tablas 3.1 y 3.5, los carbonos C-3, C-7, y C-8 se encuentran más blindados en el compuesto con configuración *anti* (**35a**) que en el compuesto con configuración *syn* (**35b**). Esto se atribuye a los llamados “efecto gamma”, a nivel del los carbonos C-3 y C-8, y “efecto alfa”, a nivel del C-7. El efecto gamma se debe fundamentalmente a interacciones de van der Waals entre los protones del carbonos C-8, que se encuentra en posición axial, y el protón del carbono C-3 (Fig. 3.12). Por otro lado, el efecto alfa se manifiesta por un cambio en el desplazamiento químico, a nivel de un determinado carbono de un anillo de seis miembros, en función de si dicho carbono posee un sustituyente en posición axial o ecuatorial. Un sustituyente axial hará que el carbono sustituido se encuentre más blindado que si estuviera un sustituyente dispuesto ecuatorialmente.

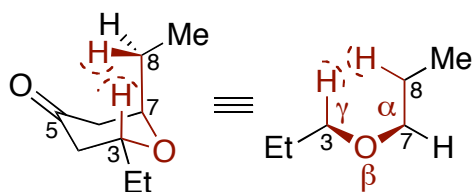


Figura 3.12. Ilustración de las interacciones estéricas que dan lugar al efecto gamma en un anillo de seis miembros.

En forma análoga a lo realizado para el compuesto **35a**, se lleva a cabo una búsqueda conformacional por simulated annealing para el compuesto **35b**. De un total de 1000 estructuras minimizadas se seleccionaron las 50 de menor energía (todas comprendidas en un rango de 2 Kcal/mol del mínimo global). Todos estos conformeros presentan una conformación tipo silla para el anillo oxano, encontrándose solo diferencias a nivel de los ángulos diedros ψ (O=C-16-N-C-2) y ϕ (H-3-C-3-C-2-H-2) (tabla 3.7). En contraste a lo que ocurre en el anillo oxano con configuración *trans*, en este caso tenemos una menor variabilidad conformacional. Queda en relevancia que la conformación tipo silla es el conformeros más estable en este caso, dado que permite disponer a todos los sustituyentes en posición ecuatorial.

Nuevamente, puede apreciarse que solamente las sub-familias III y IV (fig. 3.13) contribuyen al NOE que se observa entre los protones H-3-H-20 y H-3-H-1b. En estos conformeros los protones H-3 y H-2 se disponen en forma antiperiplanar, permitiendo que los protones de uno de los metilos del grupo isopropiliden (H-20) y el protón H-1b se encuentren lo suficientemente cerca de H-3 (aprox. 2.7 Å y 2.6 Å respectivamente) para observarse un acoplamiento dipolar entre ellos. Como solo el 24% de la población de conformeros contribuye a este fenómeno, los NOEs observados presentan una magnitud mucho menor a la esperada. Por otro lado, la constante de acoplamiento experimental ${}^3J_{\text{H3-H2}} = 7.9$ Hz tiene claramente la influencia de varias de estas subfamilias. Este valor es demasiado grande para pertenecer a las sub-familias I y II (2.2 y 2.8 Hz respectivamente), y pequeño en comparación a las familias III y IV (9.7 y 9.8 Hz respectivamente). El promedio ponderado de las constantes de acoplamiento teóricas, considerando la población relativa de cada subfamilia, se calcula según:

$${}^3J_{\text{H3-H2}} = 0.50 \times {}^3J_{\text{H3-H2 (I)}} + 0.24 \times {}^3J_{\text{H3-H2 (II)}} + 0.14 \times {}^3J_{\text{H3-H2 (III)}} + 0.12 \times {}^3J_{\text{H3-H2 (IV)}}$$

$${}^3J_{\text{H3-H2}} = 0.50 \times 2.8 + 0.24 \times 2.2 + 0.14 \times 9.7 + 0.12 \times 9.8 = 4.5 \text{ Hz}$$

Este valor es demasiado pequeño en comparación al experimental, lo cual podría indicar que en solución hay una mayor influencia de las subfamilias III y IV que las determinadas teóricamente en el vacío por simulated annealing.

Tabla 3.7. Subfamilias de conformeros del compuesto 35b y poblaciones relativas determinadas por simulated annealing.				
Sub-familia	ψ (O=C-16-N-C-2)	ϕ (H-3-C-3-C-2-H-2)	${}^3J_{\text{H3-H2}}$ (Hz) (*)	Población relativa
I	163	-54	2.8	50%
II	-37	-60	2.2	24%
III	175	171	9.7	14%
IV	-16	173	9.8	12%

(*) Las constantes de acoplamiento teóricas fueron determinadas con el programa Mestre-J [68], a partir del ángulo ϕ y utilizando la ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona [60], que considera la influencia de sustituyentes electronegativos.

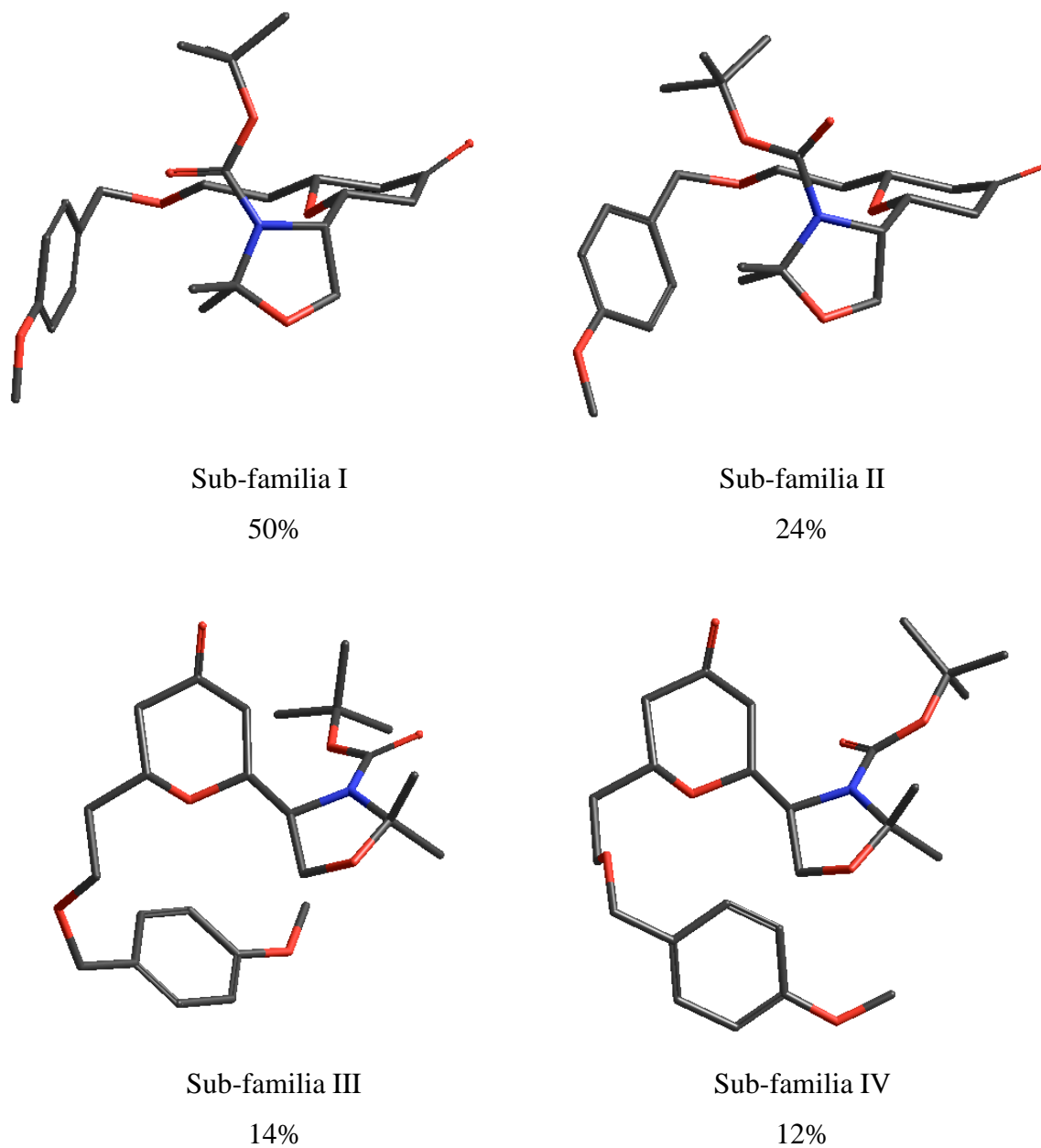
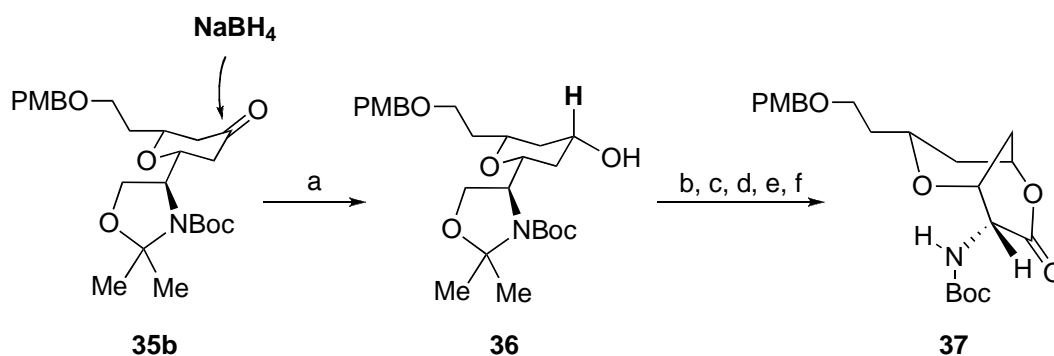


Figura 3.13. Ejemplos representativos de las subfamilias de conformeros encontradas para del compuesto **35b** por simulated annealing.

3.3.2. SISTEMA OXANO BICÍCLICO.

A partir de los estudios realizados sobre los derivados **35a** y **35b** se ha podido determinar la estereoquímica relativa de cada uno de los anillos oxano, pero hasta el momento se ha asumido la estereoquímica absoluta en función de los estados de transición presentados en la figura 3.1.



Esquema 3.3. a) NaBH_4 , MeOH, 0 °C, 30 min.; b) Ac_2O , Py, DMAP, CH_2Cl_2 , 1 hr., R = 75% (últimos dos pasos); c) $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, dioxano, R = 25%; d) TEMPO, NaClO_2 , NaOCl, buffer fosfato de sodio (0.67 M, pH 6.7), MeCN, 35 °C, R = 53%; e) NaBH_4 , MeOH; f) EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 , R = 21% (últimos dos pasos).

En un intento de corroborar la estereoquímica absoluta en función del centro quiral presente en el resto oxazolidina, se ha sintetizado un análogo rígido del compuesto **35b**. Según la ruta que se ha diseñado, la reducción de la piranona **35b** con NaBH_4 daría lugar al alcohol **36** (esquema 3.3). Para esta etapa se seleccionó un hidruro pequeño, ya que el interés radica en obtener el alcohol producto del ataque axial, y en caso de utilizar un hidruro voluminoso (por ej. K-Selectride) se obtendría un ataque predominantemente ecuatorial.^[70] En los pasos siguientes se realiza la desprotección del resto isopropilideno, la oxidación del alcohol primario a ácido carboxílico y la posterior ciclación para dar el bicyclo **37**.

En la figura 3.14 se presenta la estructura química y la numeración empleada para el compuesto **37**. A partir de los datos de RMN y la información de la estereoquímica relativa del anillo oxano, se pretende asignar la configuración absoluta, tomando como referencia el centro quiral de la posición C-2.

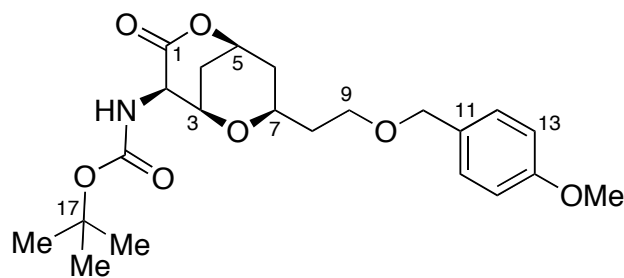


Figura 3.14. Estructura química y numeración del compuesto **37**.

Tabla 3.8. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto 37 .		
Nro.	^{13}C	^1H (m, J, I)
NH	---	5.36 (d, 8.7, 1H)
1	170.8	---
2	58.7	4.35 (dd, 8.7, 1.6, 1H)
3	69.3	4.46 (m, 5.6, 1.6, 1H)
4a	27.3	2.14 (dd, 14.1, 4.6, 1H)
4b		2.42 (dd, 14.1, 5.6, 1H)
5	73.8	4.91 (dd, 7.1, 4.6, 1H)
6a	39.0	1.92 (dd, 15.5, 10.6, 1H)
6b		2.10 (ddd, 15.5, 7.1, 5.3, 1H)
7	65.9	3.97 (dddd, 10.6, 6.9, 5.3, 5.3, 1H)
8	36.5	1.74 (m, 2H)
9a	66.2	3.59 (m, 1H)
9b		3.52 (m, 1H)
10	73.1	4.44 (s, 2H)
11	130.8	---
12	129.7	7.26 (d, 8.6, 2H)
13	114.2	6.90 (d, 8.6, 2H)
14	159.7	---
15	55.7	3.83 (s, 3H)
16	156.1	---
17	80.9	---
18	28.7	1.50 (s, 9H)

Tabla 3.9. Correlaciones 2D NOESY relevantes	
Proton	NOESY ^{a,b}
H-5	H-4a (s), H-4b (s), H-6a (m), H-6b (s)
H-3	H-4a (s), H-4b (s)
H-2	H-4a (s)
H-7	H-3 (m), H-4b (s), H-6b (s), H-8 (s),
H-4a	H-2 (s), H-3 (s), H-5 (s)
H-4b	H-3 (s), H-5 (s), H-7 (s)
H-6a	H-5 (m), H-7(w)
H-6b	H-5 (s), H-7 (s)
H-8	H-7 (s), H-9a (s), H-9b (s)

^a Las correlaciones fueron clasificadas de acuerdo al área de los picos según: muy intensa (vs), intensa (s), media (m) o débil (w).
^b No se incluyen las correlaciones entre protones geminales.

Los acoplamientos dipolares observados entre H-7-H-4b y H-7-H-3 (Fig. 3.16(a) y (c) y tabla 3.9) sitúan a los protones H-4b y H-3 en las proximidades de H-7. Esto solamente puede ser posible en un compuesto con configuración *cis* del puente cicloetér y que además adopte una conformación tipo bote para el anillo oxano como la que se ilustra en la figura 3.15. El sustituyente de la posición C-7 al disponerse ecuatorialmente minimiza las interacciones con los sustituyentes de las posiciones C-3 y C-5, que necesariamente se encuentran en forma axial. Por otro lado, el NOE que se observa entre los protones H-4a y H-2 (Fig. 3.16(b)) permite confirmar la esteoquímica absoluta propuesta anteriormente.

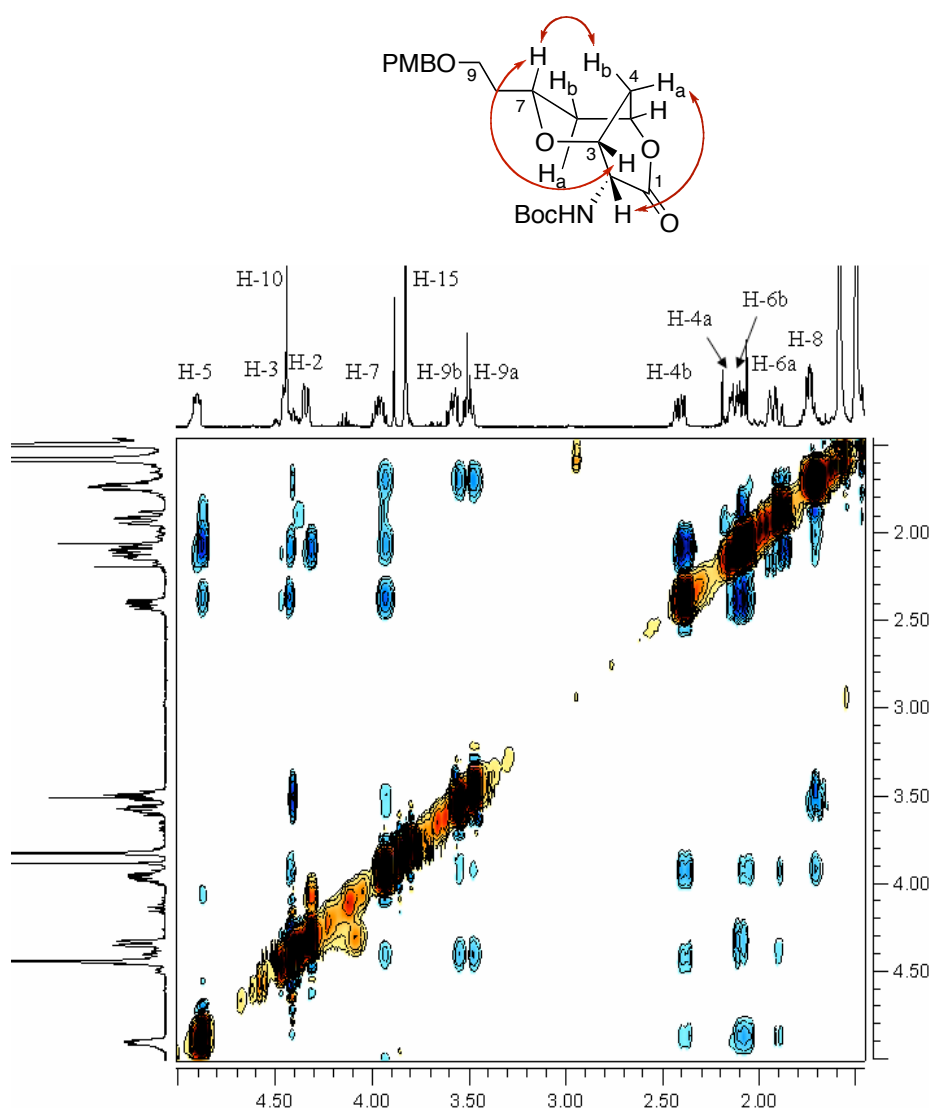


Figura 3.15. Espectro NOESY 2D del compuesto 37.

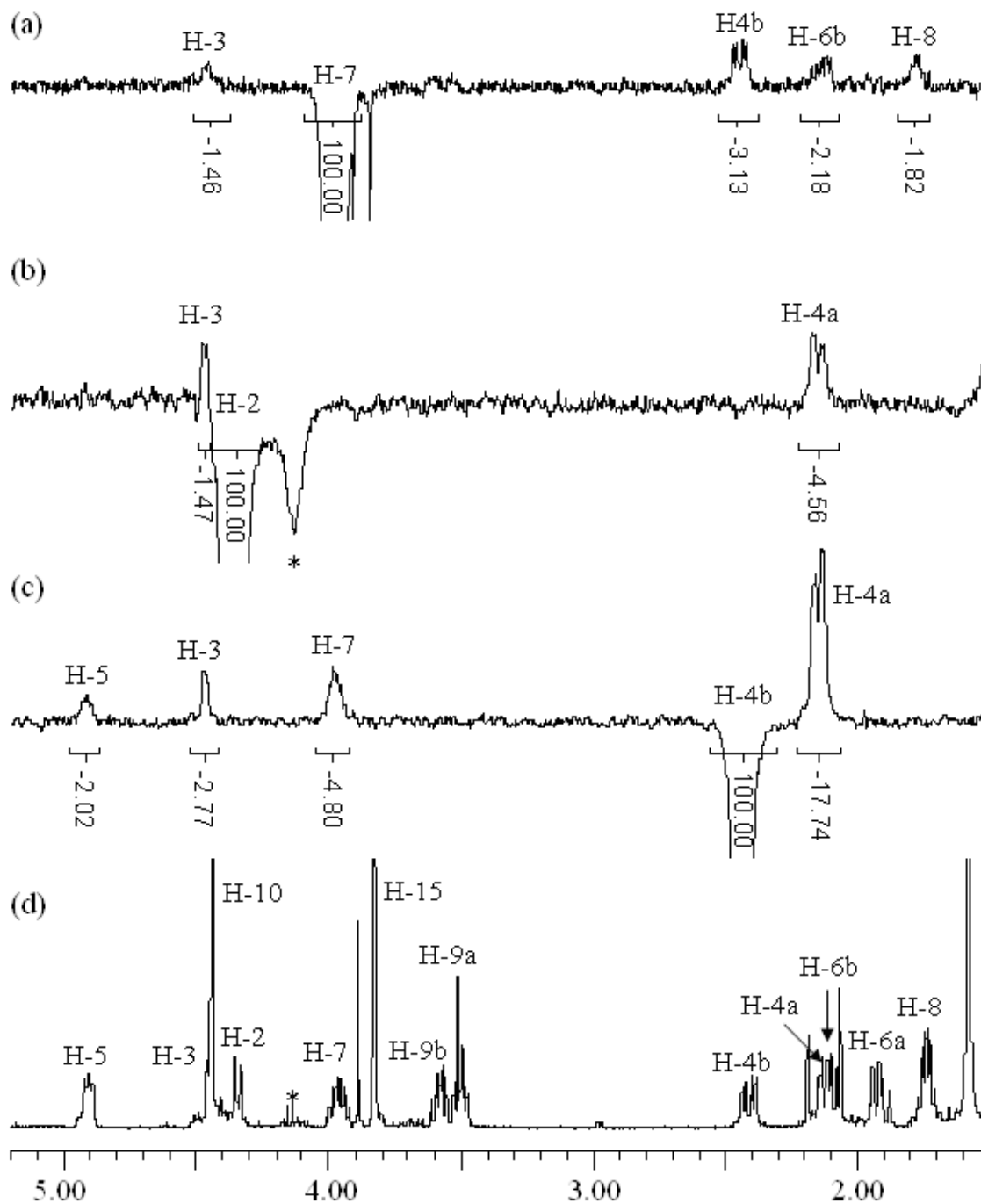


Figura 3.16. Correlaciones NOE del compuesto **37** obtenidas a partir de la inversión selectiva del protón H-7 (a), H-2 (b) y H-4b (c). Se presenta el espectro de ^1H NMR como referencia (d).(*) impureza de la muestra.

Los NOEs ilustrados en la figura 3.16 nos permiten confirmar los resultados obtenidos a partir de las constantes de acoplamiento de la tabla 3.8. No es posible detectar las constantes de acoplamiento entre los protones H-4a-H-3, H-4b-H-5 y H-6a-H-5, posiblemente debido a

su pequeña magnitud (Fig. 3.17(a), (b) y (c)). Las constantes de acoplamiento ${}^3J_{\text{H7-H6a}} = 10.6 \text{ Hz}$ y ${}^3J_{\text{H7-H6b}} = 5.3 \text{ Hz}$ nos permiten ver claramente la disposición trans-1,2-diaxial de los protones H-7 y H-6a. El protón H-3 presenta dos constantes de acoplamiento de pequeño valor con los protones H-4a y H-4b, disponiéndose como se ilustra en la figura 3.17(a). Por otro lado, las constantes de acoplamiento del protón H-5 con los protones H-4a, H-4b, H-6a y H-6b, resultan todas de pequeña magnitud, indicando que este protón se dispone como se indica en las figuras 3.17(c) y (d). Combinando esta información llegamos a la conformación propuesta anteriormente a partir de NOEs. A partir del modelo conformacional obtenido por simulated annealing (Fig. 3.18), es posible determinar los ángulos diedros y las constantes de acoplamiento teóricas utilizando la ecuación general de Haasnoot-de Leeuw-Altona. (tabla 3.10). Cómo puede apreciarse, las deducciones hechas a partir de los datos de RMN se ajustan a la perfección con los datos obtenidos a partir del modelo conformacional. La rigidez de la molécula es sin duda un factor clave que facilita la concordancia entre los valores experimentales y los calculados.

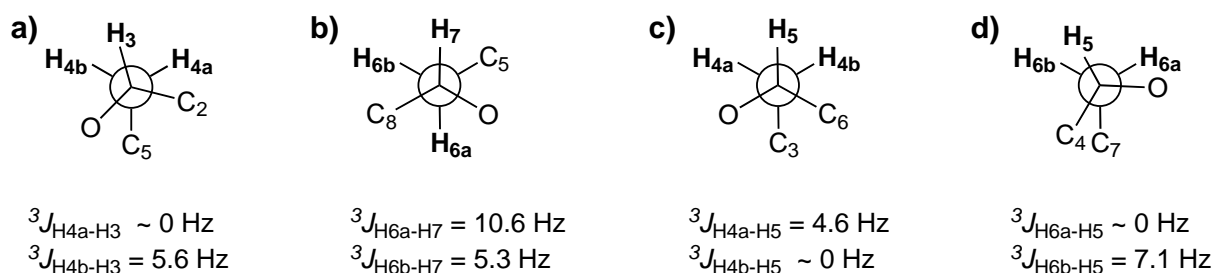


Figura 3.17. Análisis de constantes de acoplamiento ${}^3J_{\text{HH}}$ para H-3 (a), H-7 (b) y H-5 (c) y (d).

Tabla 3.10. Comparación entre constantes de acoplamiento teóricas y experimentales para el compuesto 37.			
Protones	Ángulo diedro teórico	${}^3J_{\text{H,H}}$ Teórica (*)	${}^3J_{\text{H,H}}$ Experimental
H-2-H-3	-57°	2.5	1.6
H-3-H-4a	75°	0.6	0
H-3-H-4b	-44°	6.1	5.6
H-5-H-4a	-56°	4.2	4.6
H-5-H-4b	62°	1.6	0
H-5-H-6a	96°	0.7	0
H-5-H-6b	-21°	7.9	7.1
H-7-H-6a	-163°	11.2	10.6
H-7-H-6b	-45°	4.2	5.3

(*) Las constantes de acoplamiento teóricas fueron determinadas con el programa Mestre-J [68], a partir del ángulo ϕ y utilizando la ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona [60] que considera la influencia de sustituyentes electronegativos.

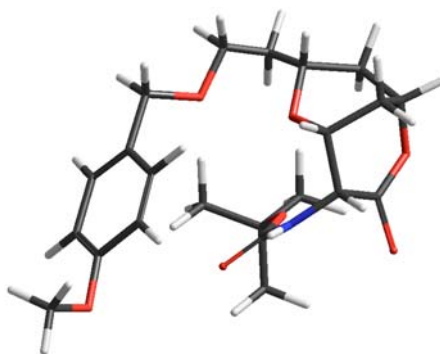
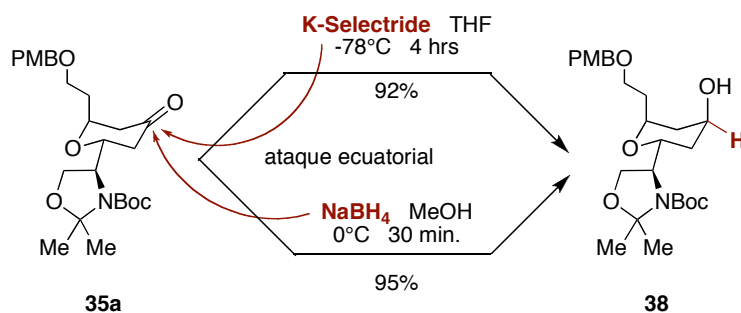


Figura 3.18. Modelo conformacional para el compuesto **37** obtenido por simulated annealing.

3.3.3. SISTEMAS OXAZOLIDINA-TETRAHIDROPIRAN-4-OL.

Continuando con las construcción de sistemas oxazolidina-bis-oxanos, se trabaja sobre los productos de reducción de la piranona mayoritaria obtenida en la hetero Diels-Alder (**35a**).^[7] Como ya se mencionó anteriormente, en piranonas con configuración *cis* del anillo oxano es de esperar un ataque axial del NaBH₄ y ecuatorial para el caso de la K-selectride ^[70]. Sin embargo, en este caso por tratarse de un oxano con configuración *trans* el producto obtenido en ambos casos es el mismo (esquema 3.4). En principio se puede asumir que el producto será el resultado del ataque ecuatorial, ya que la K-selectride presenta problemas estéricos para el ataque axial. La configuración de la posición C-7 parece ser decisiva para determinar el tipo de ataque del NaBH₄, siendo axial en la piranonas *cis* (**35b** y ^[71]) y ecuatorial en piranona *trans* (**35a**).



Esquema 3.4. Obtención de **38** por reducción de **35a** utilizando K-selectride o NaBH₄.

Para corroborar esta hipótesis se ha llevado a cabo un estudio espectroscópico del producto obtenido, de forma de poder confirmar la esteoquímica relativa del nuevo centro formado.

Sobre el compuesto **39** (derivado acetilado del compuesto **38**) comienzan a observarse equilibrios conformacionales que dan lugar a dos grupos de señales en el espectro de ^1H RMN. Como se puede apreciar en la figura 3.19, a $60\text{ }^\circ\text{C}$ podemos observar dos señales bien diferenciadas para el protón H-5, en una relación aproximada 6:4. Por un lado tenemos un multiplete en 5.06 ppm, que se corresponde con un dddd, con dos constantes de acoplamiento grandes ($^3J_{\text{H5-H4ax}} = 10.9\text{ Hz}$ y $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 10.9\text{ Hz}$) y dos pequeñas ($^3J_{\text{H5-H4ec}} = 4.8\text{ Hz}$ y $^3J_{\text{H5-H6ec}} = 4.8\text{ Hz}$). Esto está de acuerdo con una disposición pseudo-axial del protón H-5. Por otro lado, tenemos un singulete ancho en 5.22 ppm, que probablemente sea un dddd con 4 constantes de acoplamientos pequeñas, lo que posicionaría al protón H-5 en una posición pseudo-ecuatorial. A temperatura ambiente se observa una deformación de esta señal (dos singuletes anchos) que parece indicar que se trata de dos señales diferentes que coalescen a $60\text{ }^\circ\text{C}$. Es de esperar que el protón H-5 se encuentre más blindado cuando se dispone en forma pseudo-axial, lo cual está de acuerdo con las observaciones experimentales antes mencionadas.

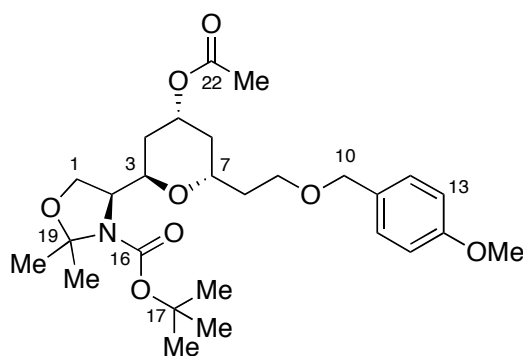


Figura 3.18. Estructura química y numeración del compuesto **39**.

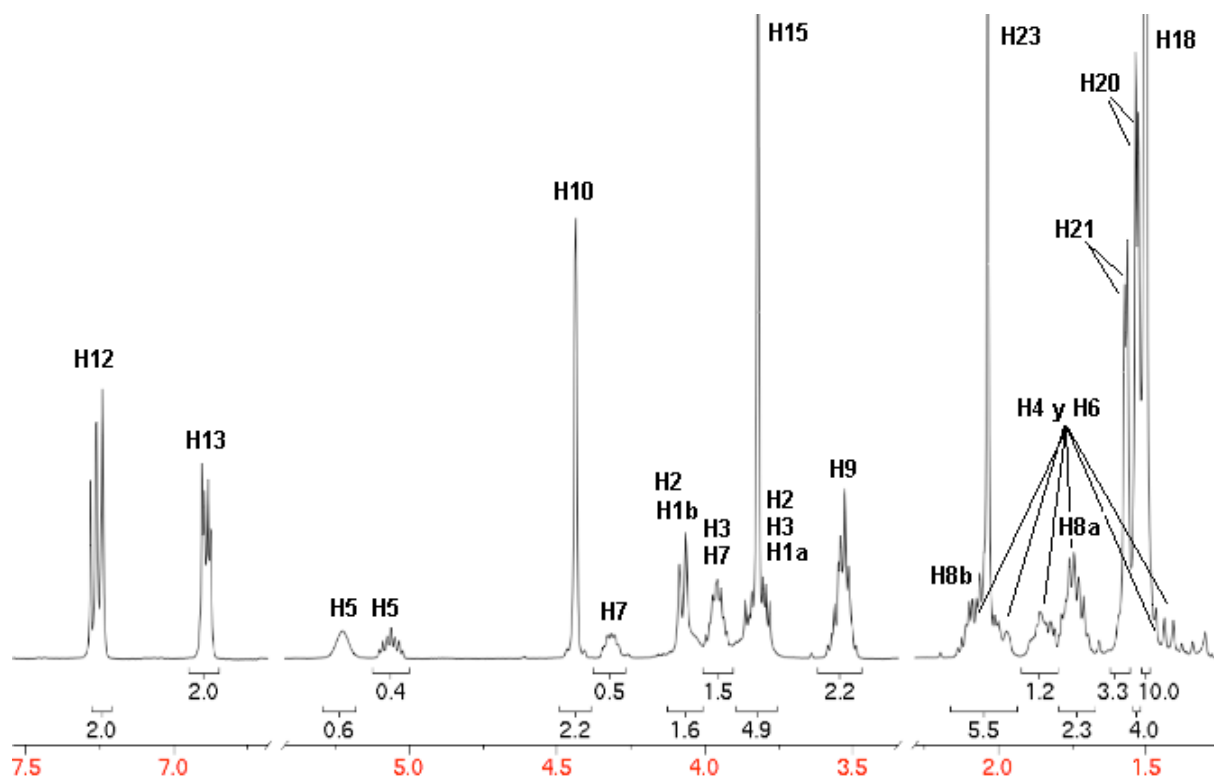
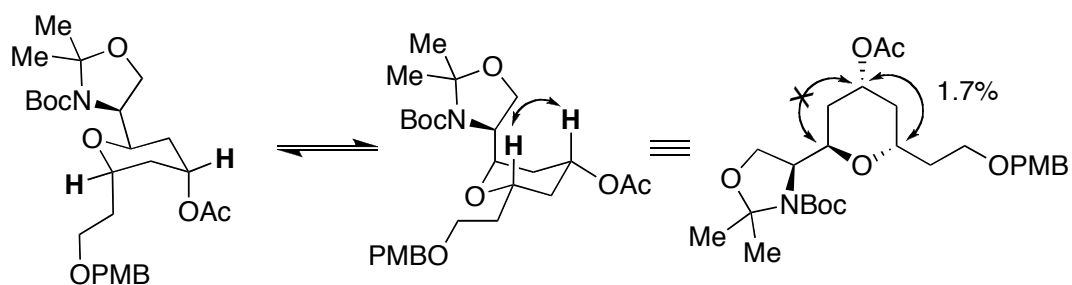


Figura 3.19. Espectro de ^1H RMN del compuesto **39** a 60 °C.

Debido a la superposición de los dos grupos de señales, no tenemos demasiado margen para trabajar con otras señales de la molécula a nivel de NOEs y/o constantes de acoplamiento. Sin embargo, el NOE que se observa entre los protones H-5 y H-7, nos permite proponer que la configuración del C-5 es como la indicada inicialmente (esquema 3.5).



Esquema 3.5. Equilibrio conformacional del compuesto **39** indicando NOE observado entre H-7 y H-5.

Para corroborar los datos observados por RMN se ha llevado a cabo una búsqueda conformacional por simulated annealing. De un total de 1000 estructuras minimizadas se seleccionaron aquellas comprendidas en un rango de 4 Kcal/mol del mínimo global (83 estructuras en total). De acuerdo a las disposición que adopta el anillo oxano podemos agrupar los confórmeros en varias familias (tabla 3.11 y figura 3.20)

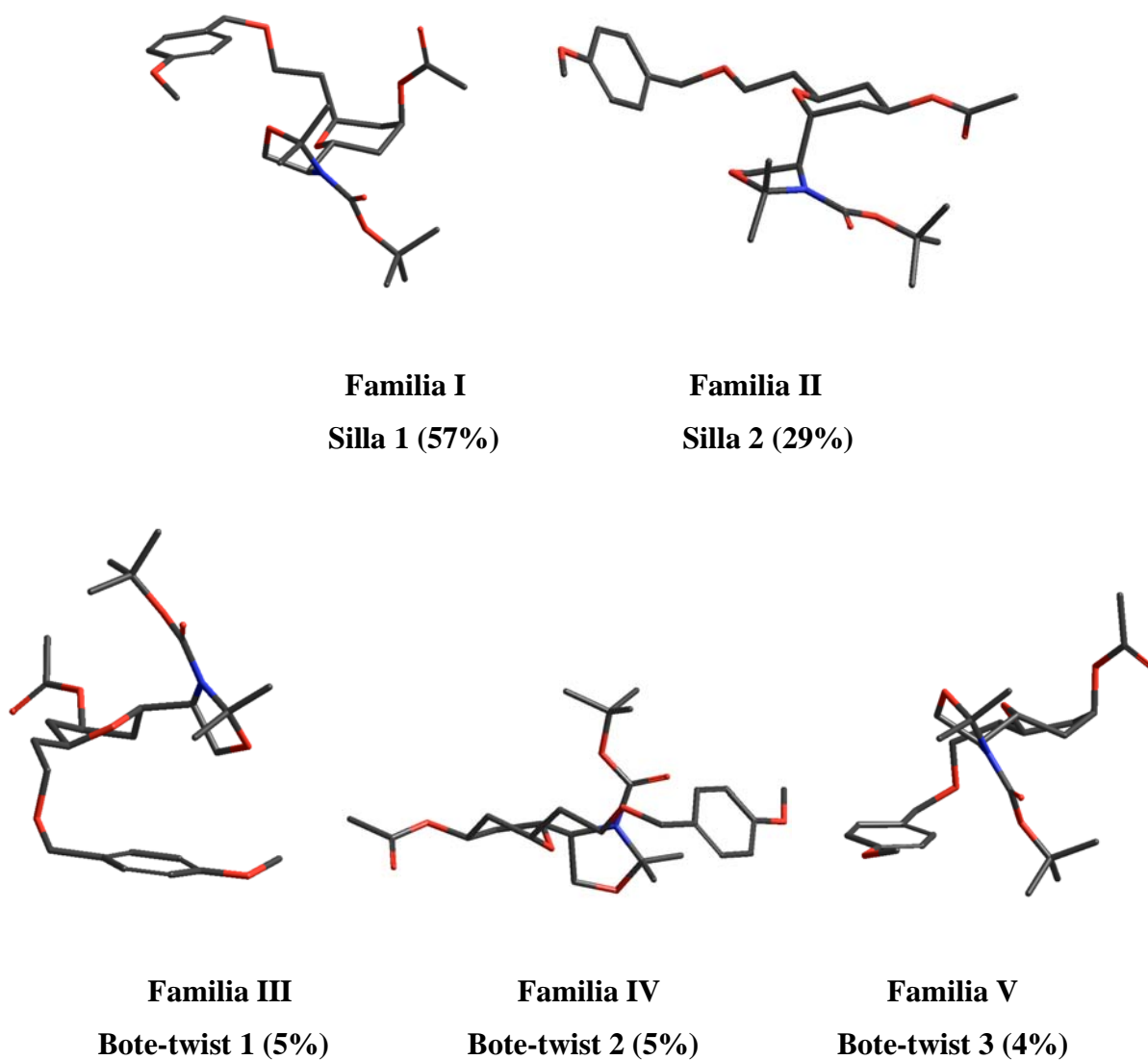


Figura 3.20. Ejemplos representativos de las familias de confórmeros del compuesto 39, determinadas por simulated annealing.

Cómo ya hemos discutido, a 60 °C se observan dos grupos de señales en el ^1H RMN, que en principio podrían atribuirse a las sillas 1 y 2, en donde el protón H-5 se dispone ecuatorial y axial respectivamente. Si consideramos las disposición pseudo-axial o pseudo-ecuatorial del protón H-5 en las diferentes familias de confórmeros, podemos ver que los datos teóricos se ajustan muy bien a los experimentales, obteniéndose una relación ecuatorial-axial = 6:4.

En la tabla 3.12 se hace una análisis más detallado de las constantes de acoplamiento para cada confórmero, determinadas a partir de los ángulos diedros teóricos (tabla 3.11). Las familias son agrupadas de acuerdo a la orientación del protón H-5, según se disponga en forma pseudo-ecuatorial (familias I y V) o pseudo-axial (II, III y IV), y se determinan las constantes de acoplamiento promedio teóricas para cada grupo.

A partir de los resultados obtenidos se puede ver que la estructura fina para las dos señales del protón H-5 pueden explicarse a partir de los confórmeros mayoritarios (silla 1 y silla 2) o bien a partir de los promedios calculados, ya que ambos resultados se ajustan bien a los datos experimentales (figuras 3.21 y 3.22).

Tabla 3.11. Subfamilias de confórmeros del compuesto **39** y poblaciones relativas determinadas por simulated annealing.

Familias	I	II	III	IV	V
Conformación anillo oxano	Silla 1	Silla 2	Bote-twist 1	Bote-twist 2	Bote-twist 3
Disposición de H-5	ecuatorial	axial	pseudo-axial	pseudo-axial	pseudo-ecuatorial
ϕ_{calc} H5-C5-C4-H4a	64.6	172.7	86.2	146.9	57.1
ϕ_{calc} H5-C5-C4-H4b	-53.0	56.6	-31.2	29.3	-59.6
ϕ_{calc} H5-C5-C6-H6a	-66.4	-176.8	-146.8	178.8	-94.8
ϕ_{calc} H5-C5-C6-H6b	49.6	-57.7	-28.7	-63.5	22.0
Población relativa	57%	29%	5%	5%	4%

Tabla 3.12. Subfamilias de confórmeros del compuesto **39** y constantes de acoplamiento teóricas determinadas con el programa Mestre-J [68], a partir del ángulo ϕ y utilizando la ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona.[69]

Familia	Conformación anillo oxano	$^3J_{\text{calc}}$				Población relativa
		H5-H4a	H5-H4b	H5-H6a	H5-H6b	
I	Silla 1	2.6	3.3	2.8	4.3	57%
V	Bote-twist 3	3.6	2.4	0.9	8.5	4%
Promedio		2.6	3.2	2.6	4.6	
Experimental		singulete ancho				
II	Silla 2	11.3	4.2	11.4	3.5	29%
III	Bote-twist 1	0.9	6.8	7.7	8.0	5%
IV	Bote-twist 2	8.3	8.4	11.5	2.7	5%
Promedio		9.6	5.0	10.9	4.0	
Experimental		10.9	4.8	10.9	4.8	

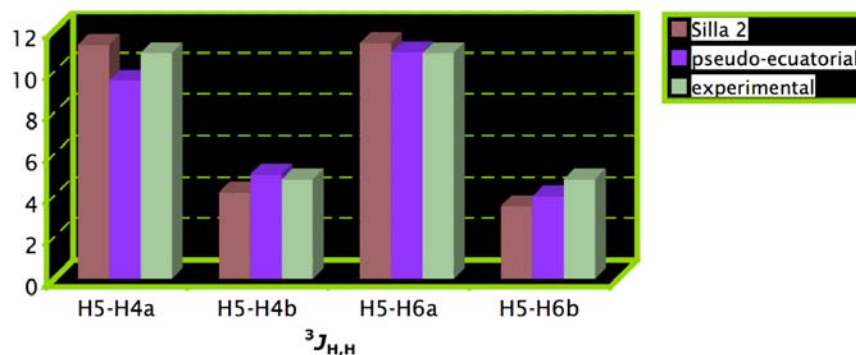


Figura 3.21. Comparación de las constantes de acoplamiento para el protón H-5 del compuesto **39**; en la conformación silla 2 (rojo), en el promedio de las familias I, II y IV (azul) y experimentales (verde).

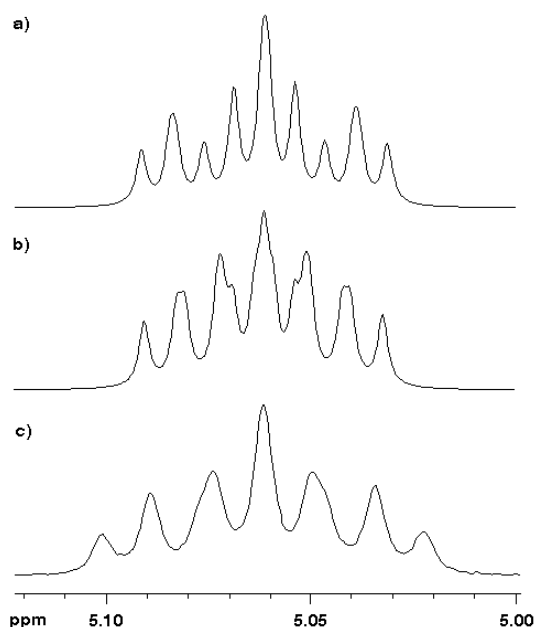
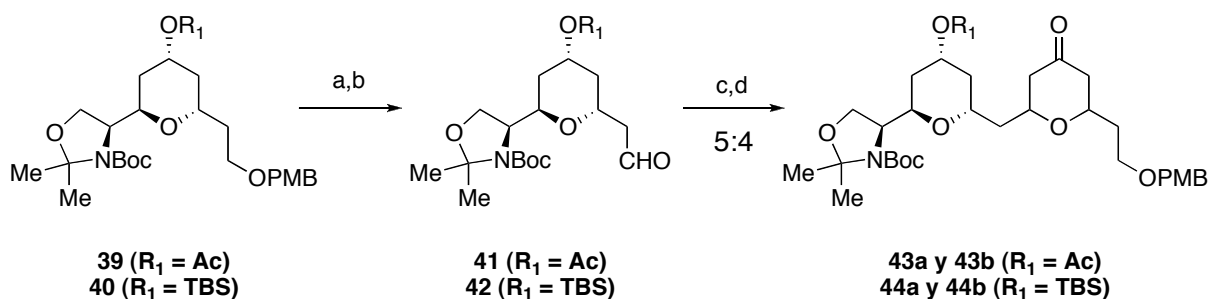


Figura 3.22. Simulación del multiplete H-5 pseudo-axial a partir de los datos teóricos, utilizando el programa Mestre-C 4.4.8.0 con un ancho de línea de 1.5 Hz; a partir de las constantes de acoplamiento de la silla 2 (a) y promedio de las familias I, III y IV (b). Se incluye espectro experimental (c) como referencia.

A grandes rasgos, estos resultados nos permiten demostrar la existencia de un equilibrio conformacional entre varias especies, que dan lugar a los diferentes grupos de señales observados en el ^1H RMN. En la silla 2 tenemos la mayor cantidad de sustituyentes en posición ecuatorial y el más voluminoso en posición axial, mientras que en la silla 1 la situación está invertida.

3.3.4. SISTEMAS OXAZOLIDINA-BIS-OXANO.

Finalmente llegamos al estudio estructural y conformacional de fragmentos oxazolidina-bis-oxanos del tipo III. La síntesis de **43a** y **43b**, y **44a** y **44b** se realiza a partir de los compuestos **39** y **40**, respectivamente, derivados del compuesto mayoritario de la primera reacción de hetero Diels-Alder (esquema 3.6). La obtención del segundo anillo oxano se realiza por la misma metodología de hetero Diels-Alder antes discutida, obteniéndose dos productos de reacción en relación **44a:44b** = 5:4. [7]



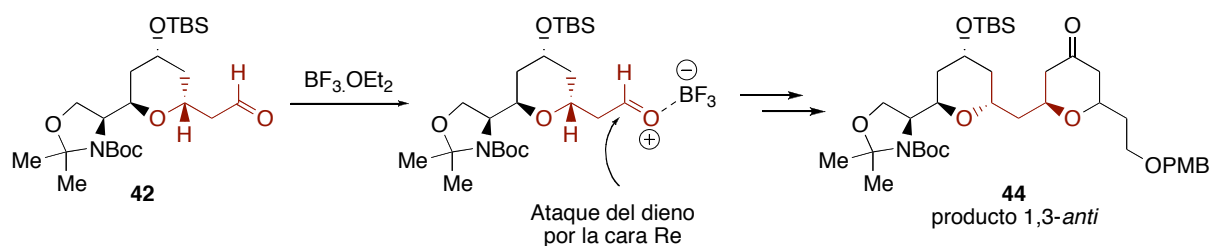
Esquema 3.6. Síntesis de **43a**, **43b**, **44a** y **44b** según la referencia [7]: (a) DDQ, t-BuOH, buffer fosfato pH = 7, CH₂Cl₂, 83%; (b) DMSO, Et₃N, SO₃Py, CH₂Cl₂, 88%. (c) **33**, BF₃·OEt₂, Et₂O, -78 °C, 1.5 hs, 85% R₁ = Ac y 81% R₁ = TBS. (d) TBAF/AcOH, THF, 0 °C, 10 min, R₁ = Ac 94% y R₁ = TBS 89%.

La diferencia en la mecanística de esta reacción de hetero Diels-Alder radica en el tipo de inducción quiral, ya que estamos ante la presencia de un carbonilo β-quiral, y no α-quiral como en el primer caso. Es decir que en este caso la inducción de la quiralidad será del tipo 1,3- y no 1,2-. De acuerdo a esto, la selectividad facial del ataque del nucleófilo sobre el aldehído es la que determinará el par de estereoisómeros que se obtendrán como producto de la reacción.

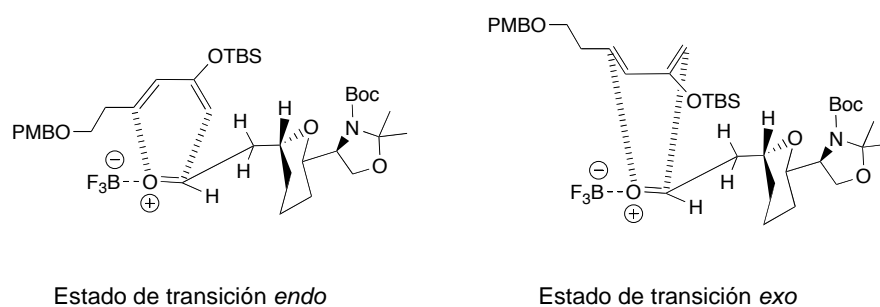
El modelo de Evans tiene en cuenta conceptos básicos del modelo de Felkin-Anh. En este modelo la presencia de sustituyentes polares es un elemento importante de control de la reacción. Como se puede ver en el esquema 3.7(a), el sustituyente polar se ubica *anti* con respecto al grupo carbonilo de forma de minimizar las interacciones dipolo-dipolo. A su vez el sustituyente más voluminoso se ubicará *anti* a la entrada del nucleófilo, en analogía con el

modelo de Felkin-Anh. Como consecuencia se puede predecir que el producto mayoritario será el *anti*-1,3-, ya que el ataque del nucleófilo se dará fundamentalmente por la cara menos impedida del aldehído (cara *Re*). De acuerdo a datos experimentales, en muchos casos se puede obtener una muy alta selectividad en este tipo de ataques.[72]

a)



b)



Esquema 3.7. Mecanismo de reacción propuesto para la segunda reacción de hetero Diels-Alder.

Por otro lado, cómo ya se ha discutido en la introducción, es de esperar que se cumpla la regla de Alder y que el aducto *endo* se vea más favorecido que el *exo* (esquema 3.7(b)), dando como resultado el producto *cis* (**44a**) en mayor proporción que el *trans* (**44b**). A continuación intentaremos demostrar esta suposición a partir de los estudios espectroscópicos realizados sobre los dos productos obtenidos.

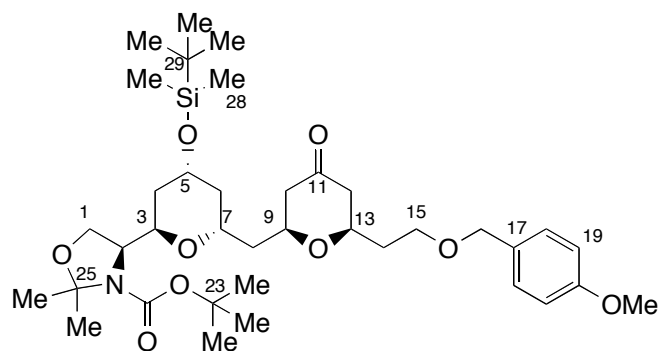
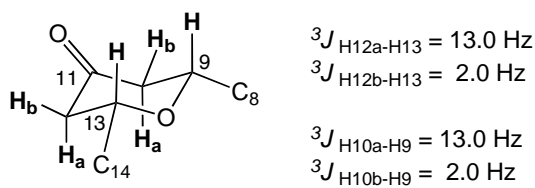


Figura 3.23. Estructura química y numeración del compuesto **44a**.

Tabla 3.13. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN del el compuesto 44a .		
Nro.	^{13}C	^1H (m, J, I)
1a	65.3	4.05 (d, 8.3, 1H)
1b		3.79 (m, 1H)
2	58.3	4.14 (m, 1H)
3	69.6	3.85 (m, 1H)
4a	35.9	1.58 (m, 1H)
4b		1.75 (m, 1H)
5	64.9	4.25 (m, 1H)
6a	39.7	1.41 (m, 1H)
6b		1.88 (m, 1H)
7	67.0	4.00 (m, 1H)
8a	42.5	1.67 (m, 1H)
8b		2.04 (m, 1H)
9	73.7	3.79 (m, 1H)
10a	48.5	2.20 (dd, 13.0, 13.0, 1H)
10b		2.34 (dd, 13.0, 2.0, 1H)
11	207.2	---
12a	48.1	2.24 (dd, 13.0, 13.0, 1H)
12b		2.41 (dd, 13.0, 2.0, 1H)
13	74.5	3.76 (m, 1H)
14a	37.0	1.82 (m, 1H)
14b		1.95 (m, 1H)
15	66.4	3.58 (m, 2H)
16	73.1	4.44 (s, 2H)
17	130.8	---
18	129.5	7.25 (d, 8.6, 2H)
19	114.2	6.89 (d, 8.6, 2H)
20	159.6	---
21	55.6	3.82 (s, 3H)
22	153.5	---
23	80.6	---
24	28.8	1.50 (s, 9H)
25	94.1	---
26	25.0	1.45 (s, 3H)
27	28.3	1.52 (s, 3H)
28	-4.4	0.09 (s.a, 6H)
29	18.3	---
30	26.2	0.90 (s, 9H)



Esquema 3.8.

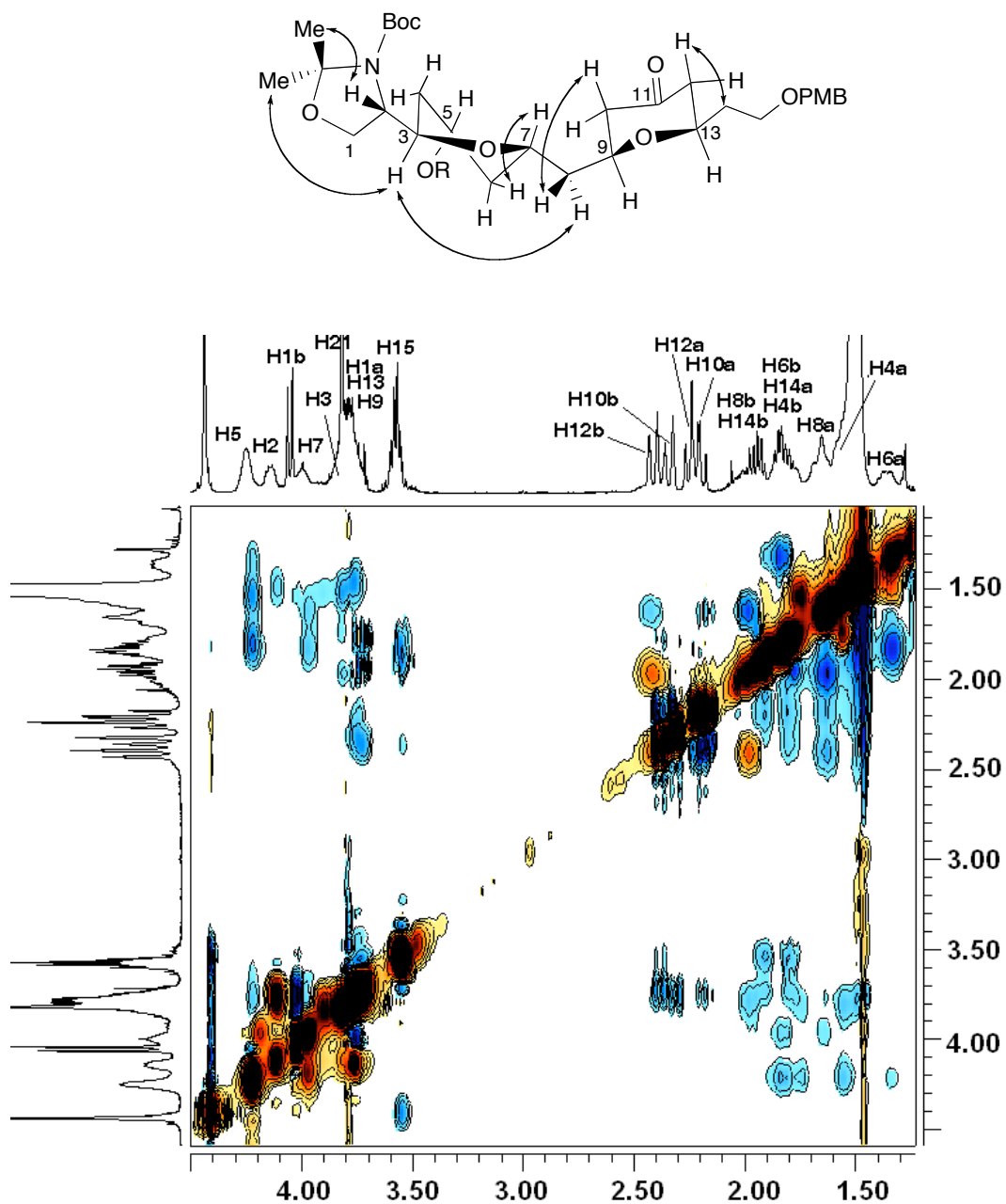


Figura 3.22. Espectro NOESY 2D del compuesto 44a.

En principio nos centraremos en el producto mayoritario, que según el mecanismo propuesto tiene la estructura y configuración absoluta que se muestran en la figura 3.23. A causa de la gran superposición de señales solo nos es posible determinar las constantes de acoplamiento de los protones H-10a, H-10b, H-12a y H-12b, que afortunadamente resultan claves para confirmar la estereoquímica relativa del segundo anillo oxano (tabla 3.13). Como se ilustra en el esquema 3.8, esto está de acuerdo con una conformación tipo silla con configuración *cis* en la cual los protones H-10a y H-12a se encuentran en posición axial.

Por otro lado, en la figura 3.22 se detallan algunos de los NOEs observados en el NOESY. Debido a la ambigüedad de algunos NOEs a causa de la superposición de señales, también se llevaron a cabo experimentos 1D. Si bien no es posible extraer demasiada información a partir de estos resultados, cabe destacar el NOE observado entre los protones H-3↔H-8. Esto solo puede ser posible en una conformación *bote-twist* para el primer anillo oxano, o una conformación tipo silla en la cual los sustituyentes de las posiciones C-5 y C-7 se disponen axialmente. Por otro lado, el mayor grado de simetría del segundo anillo oxano (configuración *cis*) da como resultado superposición de las señales de utilidad, y por consiguiente el análisis queda limitado a las constantes de acoplamiento antes mencionadas.

Para corroborar los datos observados por RMN se ha llevado a cabo una búsqueda conformacional por *simulated annealing*. De un total de 1000 estructuras minimizadas se seleccionaron aquellas comprendidas en un rango de 5 Kcal/mol del mínimo global (47 estructuras en total). En todas las estructuras analizadas el anillo oxano formado durante la segunda reacción de hetero Diels-Alder adopta una conformación tipo silla, típica de un anillo con configuración *cis*, que puede acomodar a todos los sustituyentes en posición ecuatorial. De acuerdo a las disposiciones que adopta el primer anillo oxano podemos agrupar los conformeros en cinco familias (figura 3.23 y tabla 3.14).

Tabla 3.14. Subfamilias de conformeros del compuesto 44a y poblaciones relativas determinadas por <i>simulated annealing</i> .			
Familia	Conformación 1er anillo oxano	Conformación 2do anillo oxano	Población relativa
I	silla 1	silla 1	81%
II	bote-twist 1	silla 1	9%
III	silla 2	silla 1	4%
V	bote-twist 2	silla 1	4%
VI	bote-twist 3	silla 1	2%

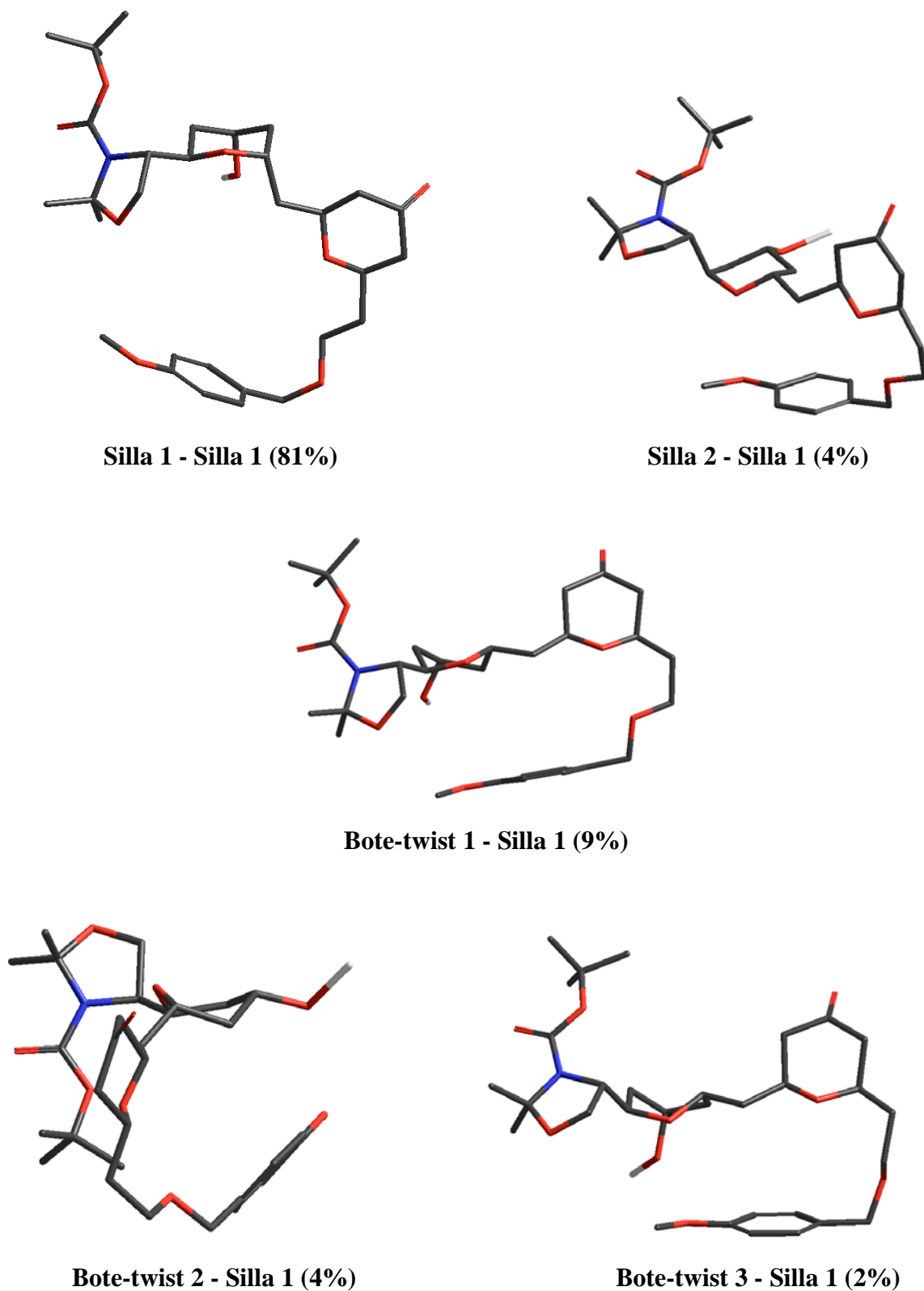


Figura 3.23. Ejemplos representativos de las familias de conformeros del compuesto **44a**, determinadas por simulated annealing.

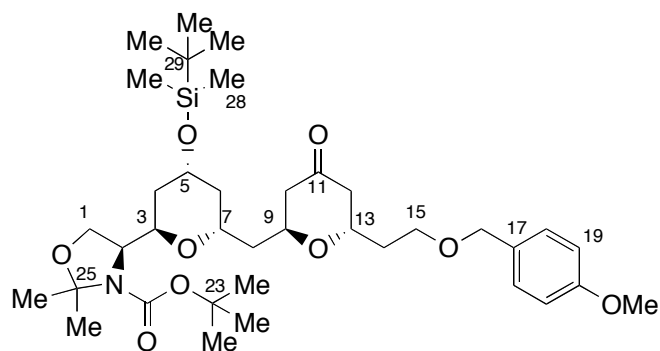


Figura 3.24. Estructura química y numeración del compuesto **44b**.

Tabla 3.15. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN del el compuesto 44b .		
Nro.	^{13}C	^1H (m, J, I)
1a	65.2	3.80 (m, 1H)
1b		4.11 (m, 1H)
2	58.7	4.16 (m, 1H)
3	69.5	3.84 (m, 1H)
4a	35.9	1.59 (m, 1H)
4b		1.81 (m, 1H)
5	65.3	4.24 (m, 1H)
6a	39.5	1.34 (m, 1H)
6b		1.81 (m, 1H)
7	67.1	3.89 (m, 1H)
8a	39.5	1.66 (m, 1H)
8b		1.85 (m, 1H)
9	69.2	4.33 (m, 1H)
10a	47.3	2.24 (dd, 14.4, 6.3, 1H)
10b		2.57 (dd, 14.4, 5.3, 1H)
11	207.3	---
12a	47.3	2.31 (dd, 14.3, 7.3, 1H)
12b		2.52 (dd, 14.3, 4.3, 1H)
13	69.2	4.24 (m, 1H)
14a	35.9	1.81 (m, 1H)
14b		1.90 (m, 1H)
15	66.2	3.55 (m, 1H)
16	73.1	4.44 (sistema ABXX', 2H)
17	130.8	---
18	129.6	7.26 (d, 8.6, 2H)
19	114.2	6.89 (d, 8.6, 2H)
20	159.6	---
21	55.7	3.83 (s, 3H)
22	153.3	---
23	80.9	
24	28.8	1.50 (s, 9H)
25	94.1	---
26	28.8	1.52 (s, 3H)
27	28.8	1.54 (s, 3H)
28	-4.2	0.08 (s.a., 6H)
29	18.3	---
30	26.2	0.90 (s, 9H)

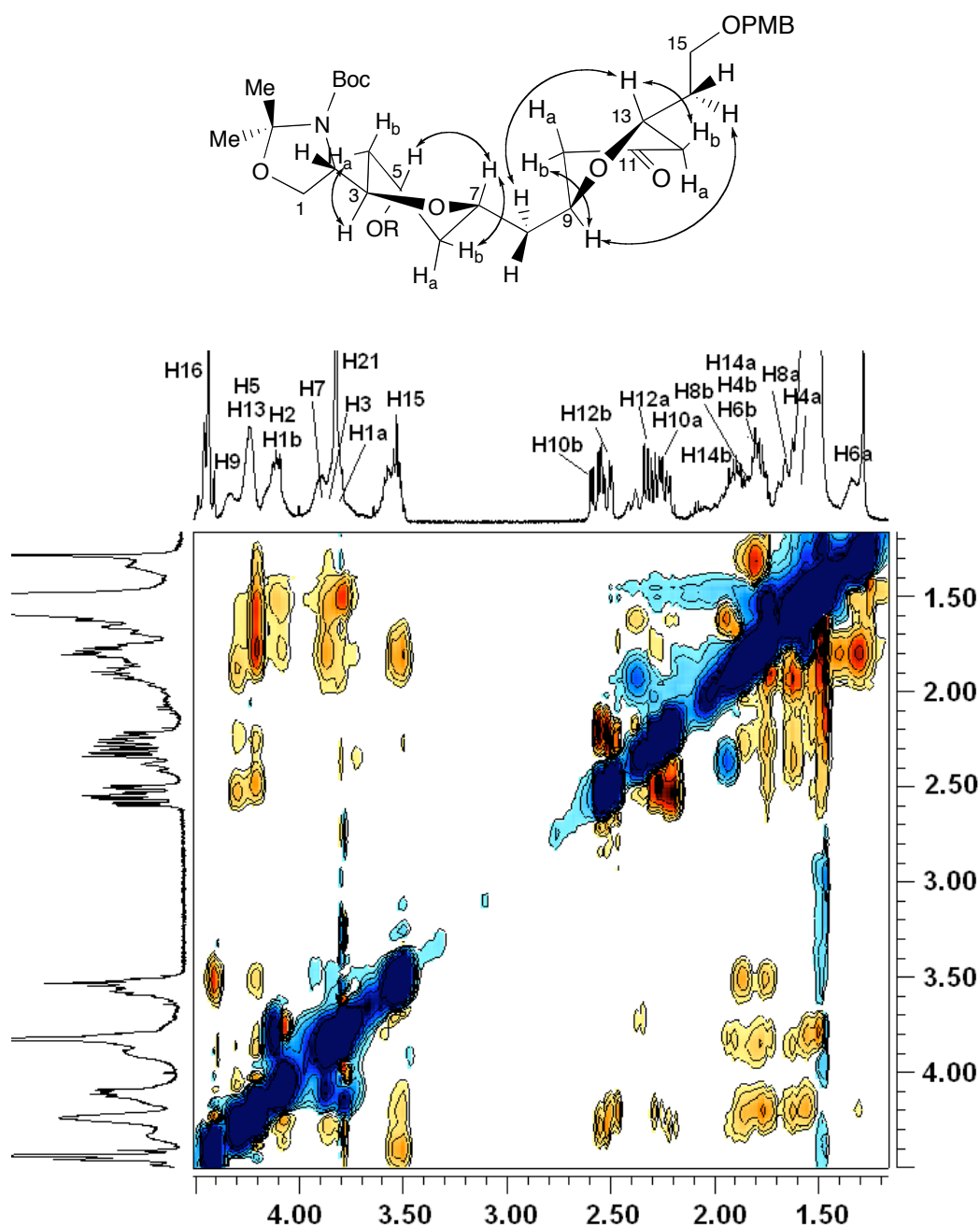


Figura 3.25. Espectro NOESY 2D del compuesto **44b**.

Para el compuesto **44b** también se observa una gran superposición de señales que dificulta en análisis de constantes de acoplamiento y NOEs. Como puede apreciarse en la tabla 3.15, las únicas constantes de acoplamiento de utilidad que es posible determinar a partir del espectro de ^1H RMN son las obtenidas para los protones H-10a, H-10b, H-12a y H-12b. La magnitud de las constantes de acoplamiento del protón H-10 con los protones del carbono

C-9 (6.3 y 5.3 Hz) y del protón H-12 con los protones del carbono C-13 (7.3 y 4.3 Hz) permiten descartar una conformación tipo silla, ya que no se observan constantes de acoplamiento de gran magnitud entre protones *trans*-1,2-di-axiales. Si a esto agregamos la información de NOEs obtenidos entre los pares H-9↔H-14 y H-8↔H-13, podemos confirmar una configuración *trans* para el segundo anillo oxano, en el cual la conformación predominante puede ser un bote-twist como el que se indica en la figura 3.25 o bien un equilibrio conformacional entre varias especies que da como resultado los NOEs observados. Con el objetivo de tener un panorama más claro de esta situación se ha llevado a cabo una búsqueda conformacional por simulated annealing. De un total de 1000 estructuras minimizadas se seleccionaron aquellas comprendidas en un rango de 4 Kcal/mol del mínimo global (71 estructuras en total). De acuerdo a las disposición que adoptan los anillos oxano podemos agrupar los conformeros en doce familias (figura 3.26 y tabla 3.16).

Tabla 3.16. Subfamilias de conformeros del compuesto **44b** y poblaciones relativas determinadas por simulated annealing.

Familia	Conformación 1er anillo oxano	Conformación 2do anillo oxano	Población relativa
I	silla 1	silla 1	25%
II	silla 1	silla 2	23%
III	bote-twist 2	silla 1	13%
IV	bote-twist 1	silla 1	11%
V	bote-twist 2	silla 2	10%
VI	silla 1	bote-twist 3	6%
VII	silla 1	bote-twist 1	3%
VIII	silla 1	bote-twist 2	3%
IX	silla 2	silla 1	3%
X	silla 2	bote-twist 2	1%
XI	bote-twist 1	bote-twist 2	1%
XII	bote-twist 3	silla 2	1%

Cómo se puede apreciar a partir de los resultados, para el segundo anillo oxano tenemos cinco tipo de conformaciones: silla 1 (52%), silla 2 (34%), bote-twist 3 (6%), bote-twist 2 (5%) y bote twist 1 (3%). Estos resultados explican las constantes de acoplamiento vecinales de valor intermedio observadas para los protones H-10 y H-12. De la misma forma, los NOEs observados entre los pares H-9-H-14 y H-8-H-13 son explicados por las conformaciones silla 1 y silla 2 respectivamente, así como por las tres conformaciones bote-twist.

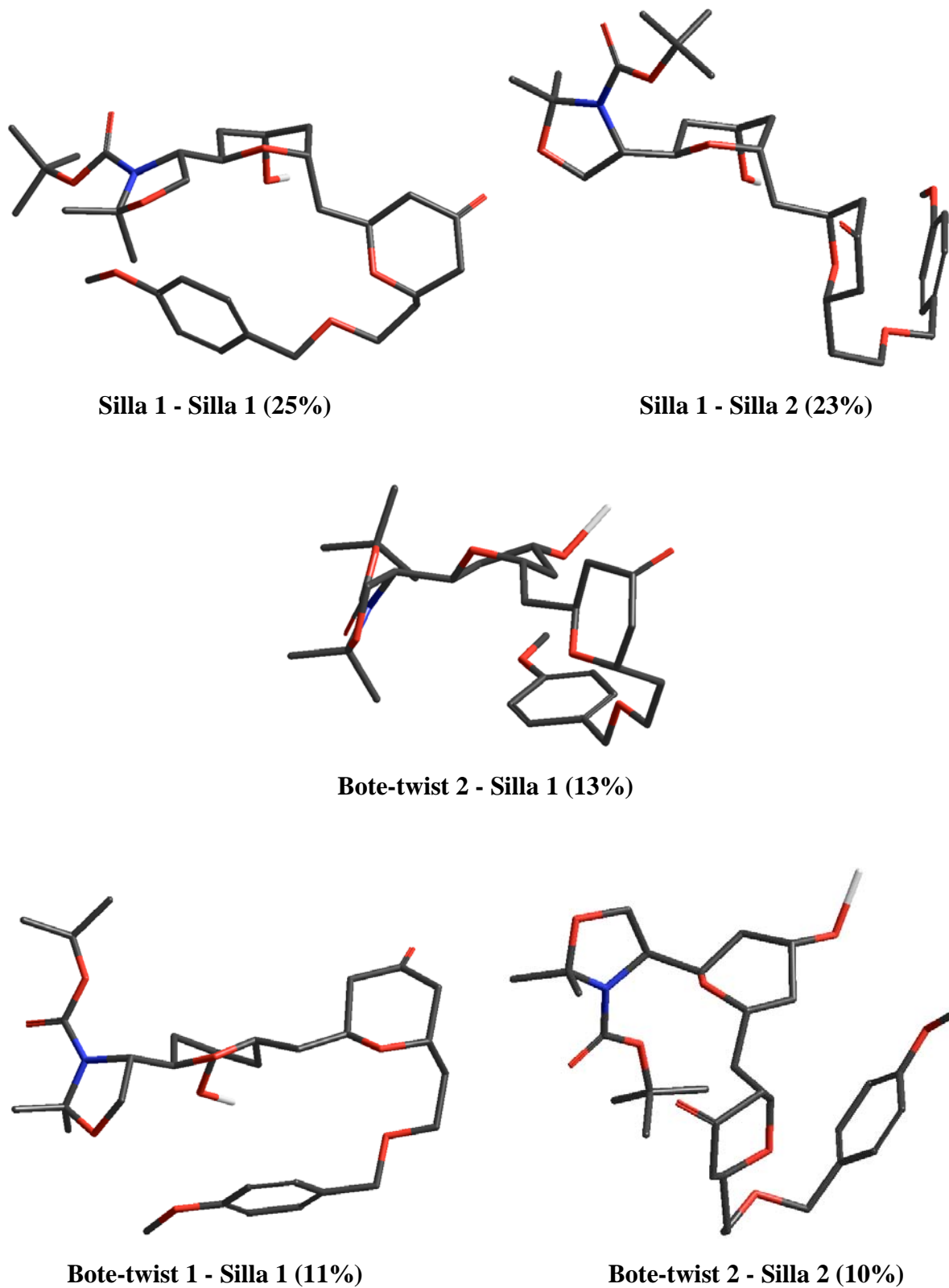


Figura 3.26. Ejemplos representativos de las familias de conformeros más pobladas del compuesto **44b**, determinadas por simulated annealing.

3.4. CONCLUSIONES.

Los estudios exhaustivos de RMN sobre los productos estudiados permitieron determinar la gran mayoría de las estereoquímicas absolutas de los centros quirales presentes en las moléculas, así como realizar estudios conformacionales de los mismos.

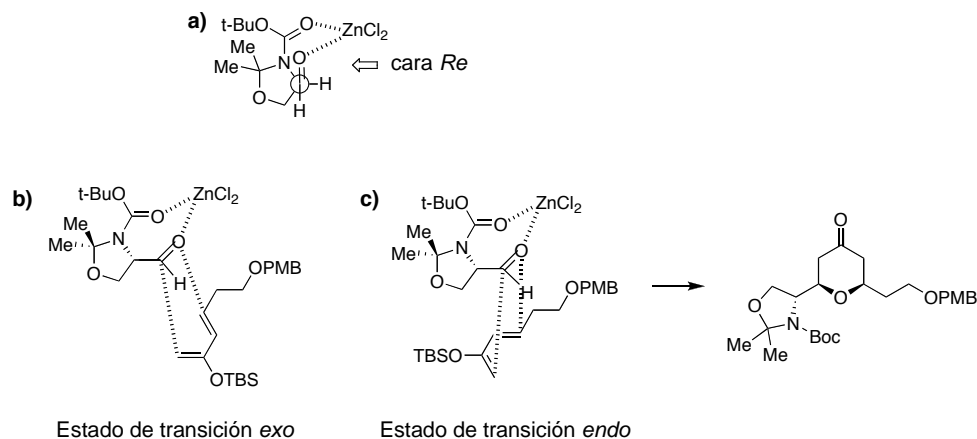
Los estudios conformacionales nos permitieron llegar a conclusiones acerca de los posibles equilibrios dinámicos presentes este tipo de estructuras, que fueron corroborados utilizando técnicas computacionales de simulated annealing.

A punto de partida de estos estudios conformacionales pudieron extraerse conclusiones importantes acerca de la influencia que las configuraciones de los puentes cicloetér de los restos oxano aislados tienen sobre la topología final de la molécula.

Con la experiencia lograda en el estudio de este tipo de sistemas y las reacciones involucradas en su formación, podemos concluir que para la construcción de un análogo al fragmento C₃-C₁₉ de los Phorboxazoles, con las mismas estereoquímicas que el producto natural, debemos realizar algunas modificaciones en la metodología. Queda claro que la configuración absoluta del aminoácido de partida y el tipo de ácido de Lewis empleado son claves a la hora de definir la quiralidad de los nuevos centros estereogénicos cuando se utiliza una metodología iterativa de hetero Diels-Alder.

Podemos concluir que para obtener el producto deseado necesitamos un ataque por cara *Re* del aldehído (para mantener la estereoquímica absoluta del carbono de la posición C-3) y al mismo tiempo evitar el impedimento estérico ocasionado entre el grupo TBS del dieno y el Boc del aldehído de Garner (para evitar que se vea desfavorecido el estado de transición *endo*). Una propuesta para esto sería el empleo de un ácido de Lewis bidentado como catalizador (por ejemplo ZnCl₂) y el aldehído de Garner derivado de la D-serina. La utilización de un ligando bidentado nos permitiría tener una inducción quiral inversa a la que hemos realizado, pero el cambio en la estereoquímica del agente inductor nos permite nuevamente obtener el ataque por la misma cara del aldehído (esquema 3.9). En el estado de transición resultante no deberían haber impedimentos para que se vea favorecido el ataque *endo* del dieno. Esto queda confirmado por los resultados presentados por Chen et al. en el 226th National Meeting of the American Chemical Society.[73]

Para la obtención del segundo oxano se propone una metodología de HDA pero utilizando un ligando bidentado que permita el ataque del dieno por la cara *Si* del aldehído, favoreciéndose en producto *syn*-1,3.



Esquema 3.9. Estados de transición propuestos para una reacción de hetero Diels-Alder que emplea un ligando bidentado ($ZnCl_2$) como catalizador, partiendo del aldehído de Garner derivado de la D-Serina.

En cuanto a las perspectivas para éste capítulo, actualmente se está trabajando en el estudio conformacional del complejo aldehído de Garner – BF_3 por resonancia magnética y modelado molecular. A modo de ejemplo, en la figura 3.27(b) puede apreciarse que las señales del aldehído se encuentran mucho más desblindadas en el complejo con BF_3 (11.50 y 12.52 ppm a $-30^\circ C$), y a medida que se disminuye la temperatura se logra una mejor resolución de las mismas. A $-30^\circ C$ se pueden ver claramente las señales del CH_2 del Et_2O libre (3.56 ppm) y del complejo del mismo con BF_3 (4.27 ppm), ocurriendo una coalescencia de ambas señales en 4.02 ppm a temperatura ambiente. Otro factor a tener en cuenta es la concentración relativa de $BF_3 \cdot OEt_2$, ya que cómo puede observarse en la figura 4.27(a), un exceso del mismo es el responsable de la señal observada a 11.50 ppm. Esto podría atribuirse a una especie en la cual el segundo equivalente de BF_3 esté formando un complejo con el carbonilo del Boc. También se ha recurrido a experimentos de difusión (figura 3.28), con el objetivo de identificar las diferentes especies formadas. Sin embargo, en el espectro DOSY de la figura 3.28 no se observan diferencias en los coeficientes de difusión del Et_2O libre, $BF_3 \cdot OEt_2$, y el complejo aldehído de Garner – BF_3 , posiblemente debido al hecho de que estas especies se encuentran en un equilibrio con constantes de disociación muy rápidas. Estos son

solamente estudios preliminares, expuestos a forma de ejemplo, que pretenden ser el punto de partida para estudios más detallado de este sistema.

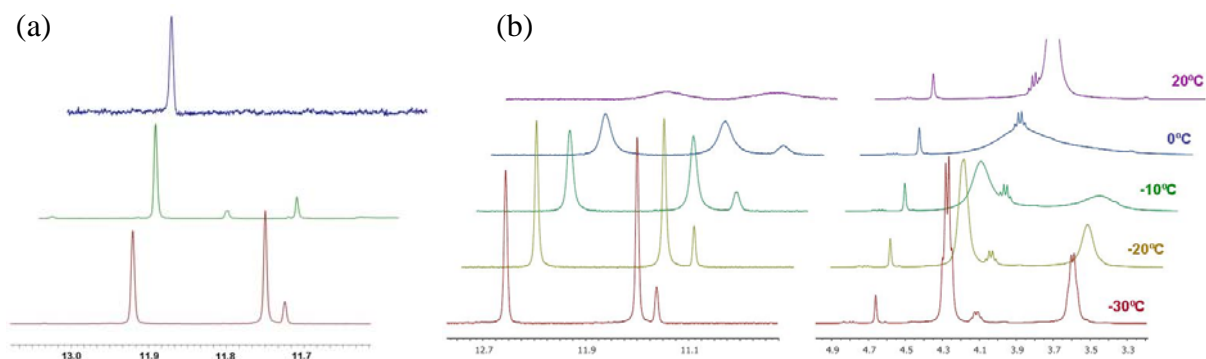


Figura 3.27. (a) ^1H RMN del complejo aldehído de Garner (-30°C) con diferentes concentraciones de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Las concentraciones relativas de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ se establecen en forma cualitativa como: gran exceso (rojo), pequeño exceso (verde) y aproximadamente equimolar (azul). (b) ^1H RMN del complejo aldehído de Garner – BF_3 a diferentes temperaturas ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en exceso)

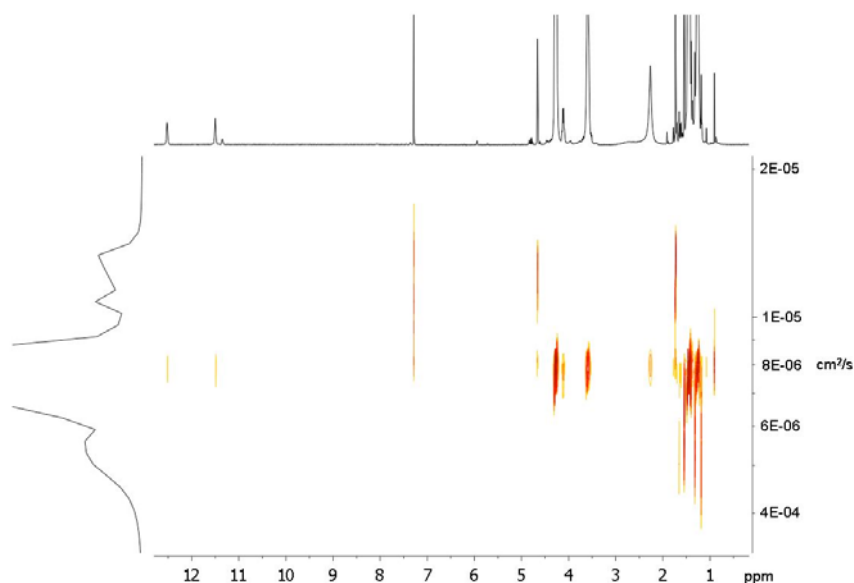
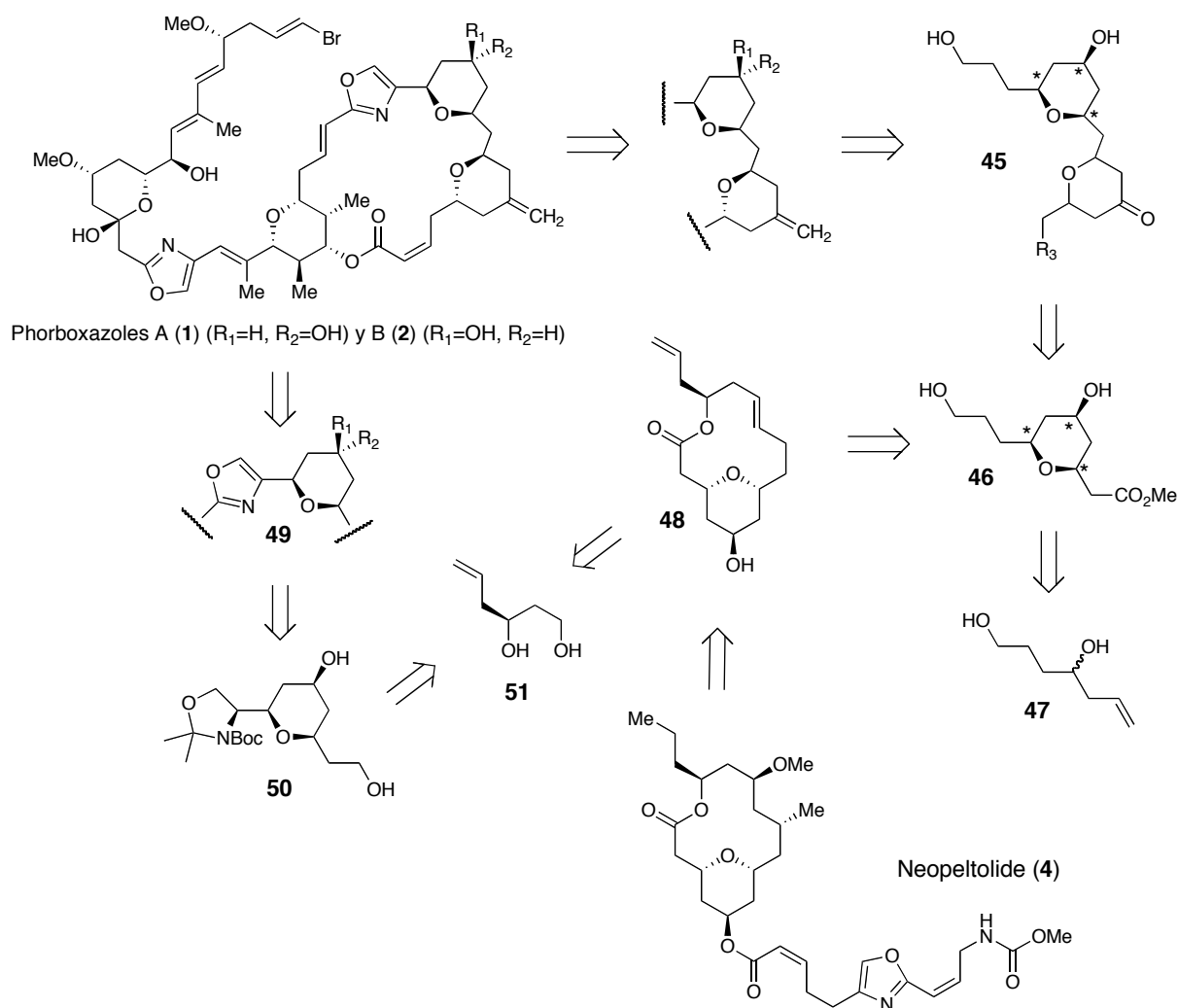


Figura 3.28. Espectro DOSY del complejo aldehído de Garner- BF_3 , obtenido a -30°C en CDCl_3 . Se utilizó la secuencia de pulsos stebpgp1s : $\Delta = 0.06$ s, $\delta = 4.4$ ms, rampa lineal de gradiente de 32 puntos comprendidos entre 2-60% de la potencia máxima.

CAPÍTULO 4

ESTUDIOS SINTÉTICOS, ESTRUCTURALES Y CONFORMACIONALES DE SISTEMAS BIS-OXANO

4.1. INTRODUCCIÓN.



Esquema 4.1. Simplificaciones moleculares sobre los Phorboxazoles y Neopeltolide.

En este capítulo tomaremos la experiencia y el conocimiento generado en los capítulos anteriores e intentaremos sintetizar análogos a modelos simplificados de los Phorboxazoles y Neopeltolide, y sobre los mismos realizar los estudios estructurales y conformacionales pertinentes.

Fundamentalmente nos centraremos en compuestos bis-oxano (**45**) análogos al fragmento C₃-C₁₅ de los Phorboxazoles, que se corresponden con estructuras generales del tipo **IV** (Figura 1.3). Un análisis retrosintético (esquema 4.1) conduce a los intermediarios **46** y **47**, los cuales resultan claves para gobernar la estereoquímica absoluta de los productos finales.

Los intermediarios **46** y **47** antes mencionados, en conjunto con el **51**, pueden ser precursores sintéticos del compuesto **48**, análogo al macrociclo del Neopeltolide. Por otro lado, el intermediario **51** puede emplearse en la síntesis de los compuestos **50** (análogo a los estudiados en el capítulo previo), mediante metodología de ciclación de Prins.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Los objetivos específicos de este capítulo son:

- Realizar la síntesis de compuestos bis-oxano análogos al fragmento C₃-C₁₅ de los Phorboxazoles, y precursores sintéticos de análogos al Neopeltolide.
- Realizar estudios estructurales y conformacionales sobre los intermediarios claves.
- Aplicar el conocimiento generado en los capítulos anteriores en el estudio de este tipo de sistemas, desde el punto de vista de la información estereoquímica transmitida a los productos de reacción, aproximaciones espectroscópicas y estudios conformacionales.

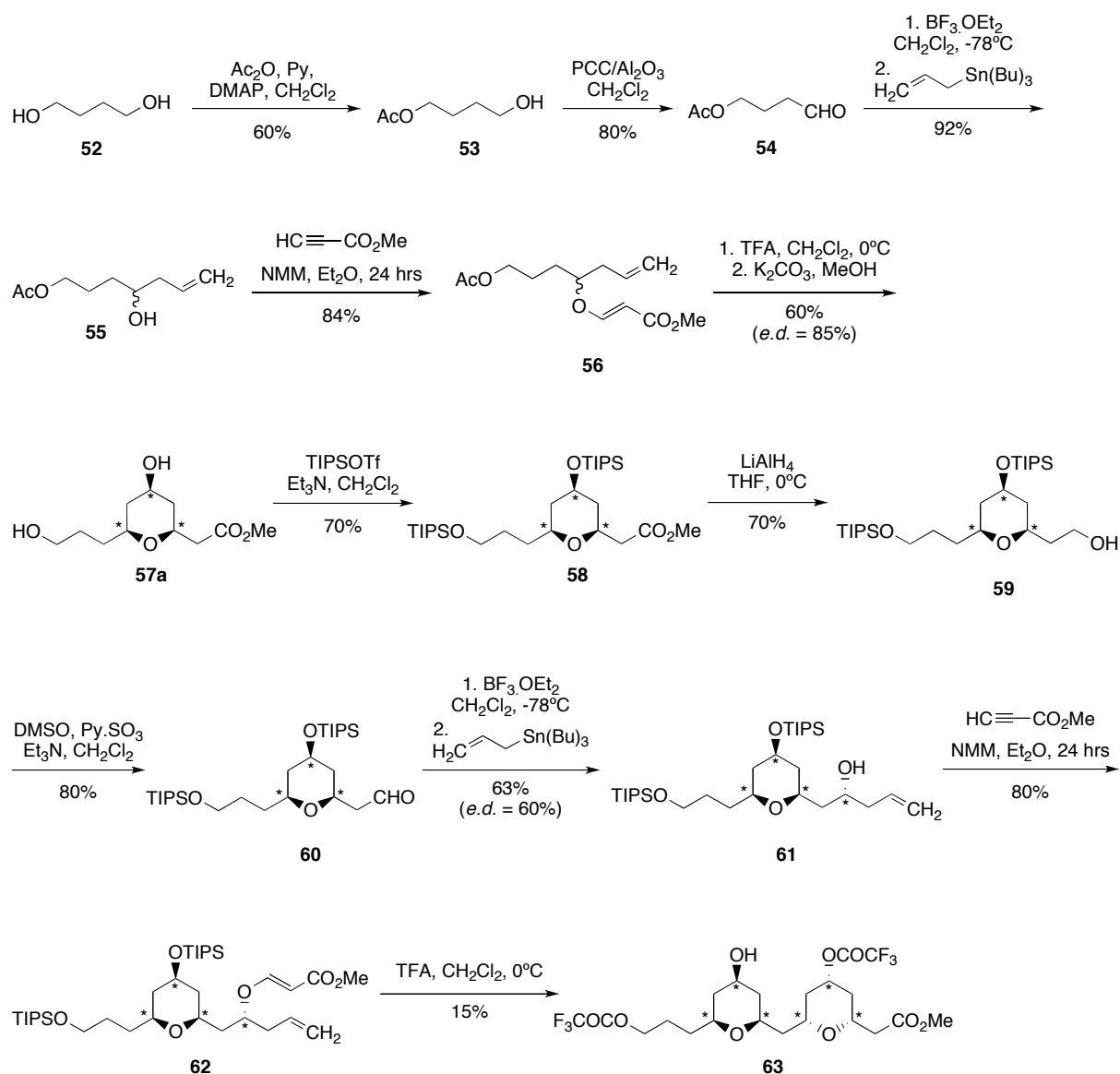
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.3.1. SÍNTESIS DE SISTEMAS BIS-OXANO MEDIANTE METODOLOGÍAS DE PRINS.

En primer lugar nos centraremos en la obtención de sistemas bis-oxano, obtenidos exclusivamente mediante reacciones de ciclación de Prins utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador. Como puede observarse en el esquema 4.2, la formación de los productos **55** y **57** es clave en esta ruta sintética, involucrando en ambos casos la creación de nuevos centros quirales. Estos serán los responsables del control estereoquímico en las etapas subsiguientes de la síntesis.

Para la obtención de los mismos partimos del 1,4-butanodiol (**52**), el cual se somete a acetilación, con 1 eq. de Ac_2O . Como resultado se obtiene el producto monoacetilado **53** en un rendimiento del 60% (rendimiento máximo 66% desde el punto de vista estadístico), y el producto diacetilado como producto secundario. En el siguiente paso se procede a oxidar el alcohol libre a aldehído (**54**), utilizando $\text{PCC}/\text{Al}_2\text{O}_3$ como agente oxidante. Alternativamente, se puede utilizar la oxidación de Parikh-Doering, [74] que utiliza DMSO como agente oxidante, activado por el complejo $\text{Py} \cdot \text{SO}_3$ en presencia de Et_3N (ver parte experimental). Finalmente, se lleva a cabo la adición de aliltributilestaño al aldehído **54** conduciendo a la mezcla racémica del alcohol homoalílico **55**. [75] La reacción se lleva a cabo en CH_2Cl_2 a -78°C , utilizando 1.2 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis. Es necesario emplear temperaturas bajas a los efectos de favorecer la formación del complejo aldehído – BF_3 , promotor de la reacción.[76] El estado de transición abierto, mediante el cual se cree transcurre la reacción, da como resultado una mezcla racémica.

A continuación se hace reaccionar **55** con propiolato de metilo en Et_2O , y en presencia de NMM.[77] Esta reacción da lugar al β -alqueniloxiacrilato **56**, que luego es sometido a una reacción de ciclación de Prins para dar el derivado oxánico **57** como una mezcla racémica, con configuración *syn* a nivel de los sustituyentes de los carbonos C-2 y C-6. [77] El empleo de ácido trifluoroacético como catalizador da lugar a dos diastereómeros, en relación 12:1, a nivel del C-4, siendo el compuesto mayoritario el que tiene el sustituyente de la posición C-4 en configuración *syn* respecto a los sustituyentes de los carbonos C-2 y C-6.[7] El compuesto mayoritario es utilizado como precursor sintético de compuestos bis-oxanos más avanzados.



Esquema 4.2. Esquema sintético para la obtención de sistemas bis-oxano mediante reacciones de ciclación de Prins iterativas.

Para la generación del segundo anillo oxano se emplearon dos metodologías: reacción de ciclación de Prins análoga a la utilizada para la obtención del compuesto **57**, y reacción de hetero Diels-Alder análoga a la discutida en el capítulo anterior. A continuación discutiremos la primera opción y más adelante nos centraremos en la reacción de hetero Diels-Alder.

Una vez obtenido el compuesto **57** se procede a realizar la protección de los hidroxilos libres con TIPSOTf. El compuesto obtenido (**58**) es sometido a reducción con LiAlH₄ para dar el alcohol primario **59**, que es luego oxidado a aldehído (**60**) en condiciones de Parikh-

Doering. Posteriormente la adición de aliltributilestaño al aldehído **60** conduce a la obtención de los alcoholes homoalílicos correspondiente, obteniéndose dos diastereómeros en relación 8:2. Como el producto de partida es un carbonilo β -quiral, estamos en condiciones de una inducción 1,3- análoga a lo discutido en el capítulo anterior para la segunda reacción de HDA. Al emplear un ácido de Lewis monodentado, es de esperar un ataque estereoselectivo del nucleófilo de forma tal que el producto obtenido mayoritariamente sea el isómero *anti*-1,3 (**61**).

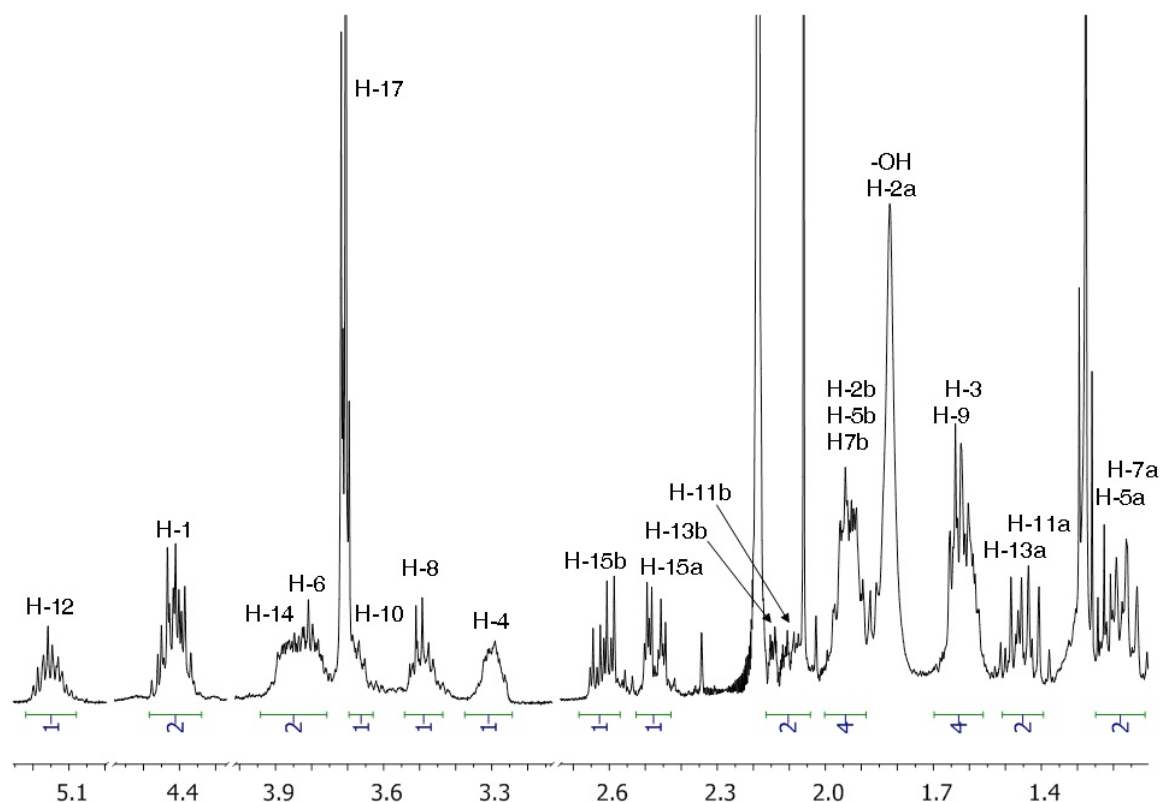


Figura 4.1. ^1H RMN del producto **63**.

A continuación, se realiza la reacción de obtención del β -alqueniloxiacrilato **62** en forma análoga a lo discutido anteriormente con un rendimiento del 80%. Finalmente, se lleva a cabo la reacción de ciclación de Prins, utilizando ácido trifluoroacético como catalizador para dar el compuesto **63**. En un intento de desproteger in-situ los grupos triisopropilsilil, se agrega un exceso de 10 eq. de ácido trifluoroacético. El desplazamiento químico del protón H-1 (figura 4.1 y tabla 4.1) es indicativo de la presencia de un grupo trifluoroacetato en esa posición, como resultado de la esterificación del ácido trifluoroacético presente en exceso en

el medio de reacción. Lamentablemente esta hipótesis no pudo ser confirmada por otros métodos espectroscópicos, debido a la cantidad limitada de producto disponible.

La configuración *syn* de los sustituyentes del nuevo anillo oxano formado (carbonos C-10, C-12 y C-14) se confirma por las constantes de acoplamiento $J_{H-11a,H-12} = 11.5$ Hz, $J_{H-13a,H-12} = 11.5$ Hz, $J_{H-11a,H-10} = 11.5$ Hz y $J_{H-13a,H-14} = 11.5$ Hz.

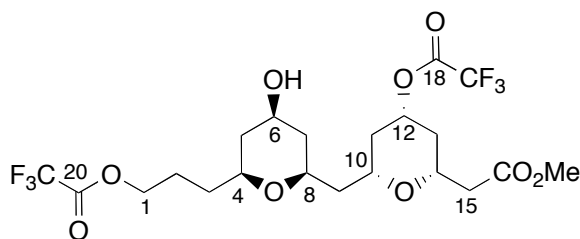
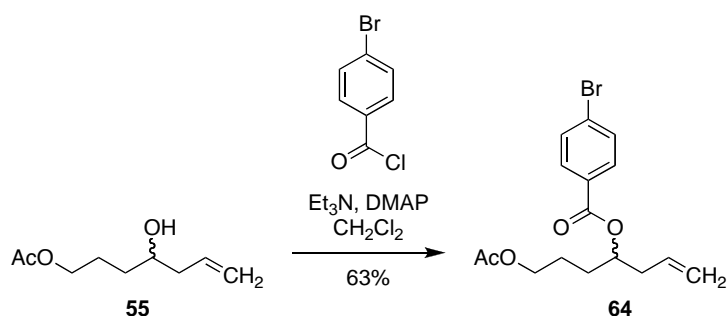


Figura 4.2. Estructura química y numeración del compuesto **63**.

Tabla 4.1. Desplazamientos químicos de ^1H del compuesto 63 .	
Nro.	^1H (m, J, I)
1	4.42 (m, 2H)
2a	1.82 (m, 1H)
2b	1.93 (m, 1H)
3	1.59 (m, 2H)
4	3.30 (m, 1H)
5a	1.17 (m, 1H)
5b	1.93 (m, 1H)
6	3.81 (m, 1H)
7a	1.16 (m, 1H)
7b	1.92 (m, 1H)
8	3.49 (m, 1H)
9	1.63 (m, 1H)
10	3.68 (m, 1H)
11a	1.42 (ddd, 11.5, 11.5, 11.5, 1H)
11b	2.07 (m, 1H)
12	5.16 (dddd, 11.5, 11.5, 4.8, 4.8, 1H)
13a	1.47 (ddd, 11.5, 11.5, 11.5, 1H)
13b	2.13 (m, 1H)
14a	3.86 (m, 1H)
14b	2.47 (dd, 15.4, 5.1, 1H)
15	2.62 (dd, 15.4, 8.1, 1H)
16	---
17	3.71 (s, 3H)
18	---
19	---
20	---
OH	1.82 (s.a., 1H)

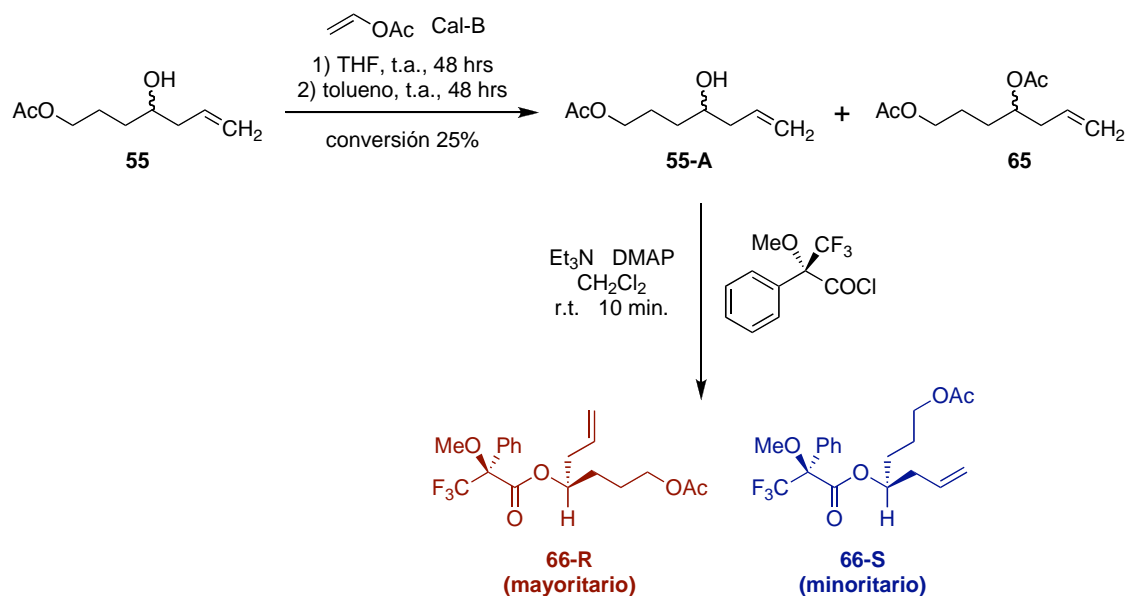
Estudios de intermediarios clave

Como ya se mencionó previamente, los productos **55** y **57** resultan clave en esta ruta sintética, ya que darán lugar a un control estereoquímico en etapas más avanzadas de la síntesis. En una primera etapa se intentó trabajar sobre una posible resolución de estos compuestos, de forma de obtenerlos ópticamente puros en etapas tempranas de la síntesis. Como ambos compuestos resultan ser aceites, se intentó su cristalización a través de la preparación de un *p*-bromobenzoato (esquema 4.3). Si estos derivados resultaran cristalinos, una resolución de **55** en sus enantiómeros y una posterior cristalización de los derivados, permitiría utilizar la difracción de rayos X con un derivado conteniendo un átomo pesado para definir las configuraciones absolutas. Lamentablemente, el *p*-bromobenzoato del alcohol homoalílico **55** también resultó ser un aceite, descartando en principio esta metodología.



Esquema 4.3. Síntesis de **64**.

A los efectos de realizar la resolución del alcohol homoalílico **55**, se llevó a cabo una acetilación enzimática con lipasa de *Candida antarctica* fracción B (Cal-B), utilizando acetato de vinilo como dador de acilo y THF anhidro como solvente (esquema 4.5). Debido a la muy baja conversión observada por TLC, luego de 48 hrs se corta la reacción y se purifican los productos. La reacción se larga nuevamente con el producto sin acetilar recuperado, utilizando tolueno como solvente. La conversión total combinada de ambas reacciones es de aproximadamente el 25%. El producto sin acetilar es evaluado posteriormente por el método de Mosher [78].



Esquema 4.4. Resolución de **55** con Cal-B, y reparación del derivado de Mosher del producto **55-A**.

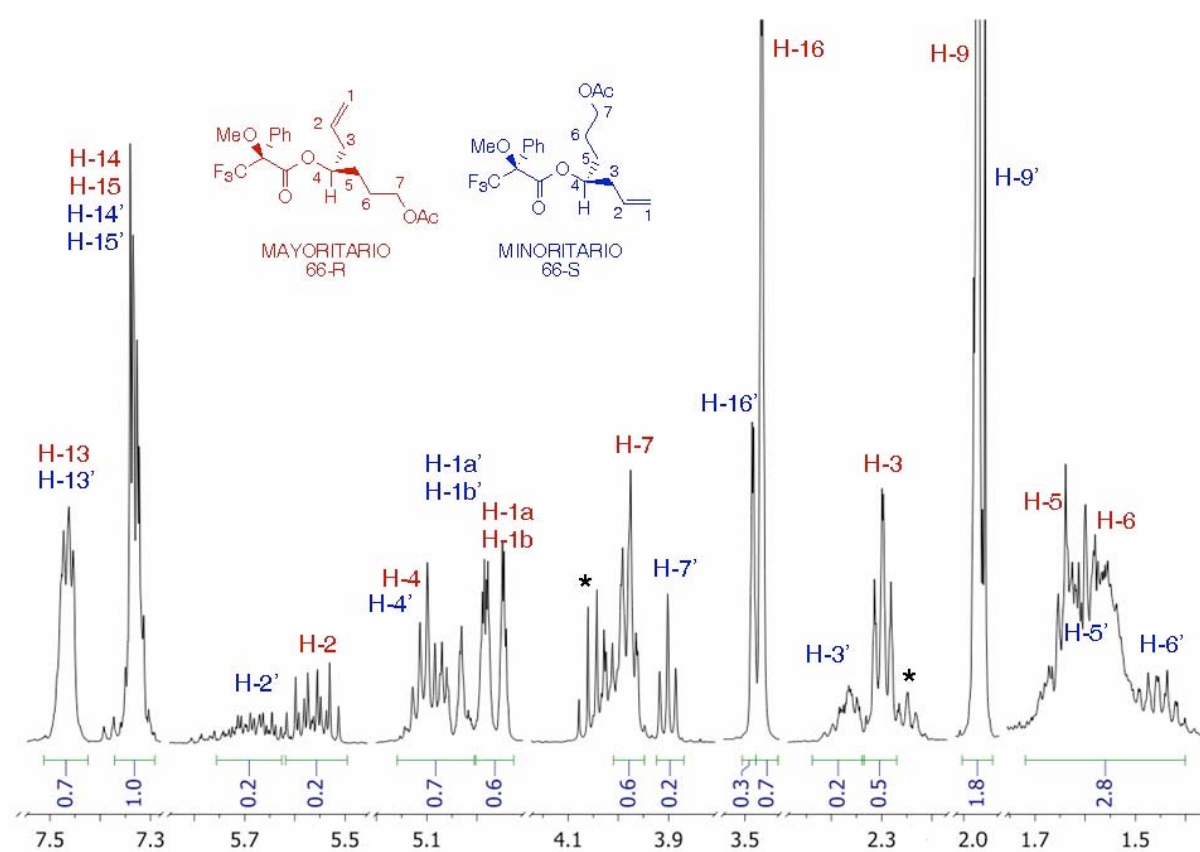


Figura 4.3. ¹H RMN del producto **66**. Se indican en rojo las señales del diastereómero mayoritario (**66-R**) y en azul las del minoritario (**66-S**). (*) Impurezas de la muestra.

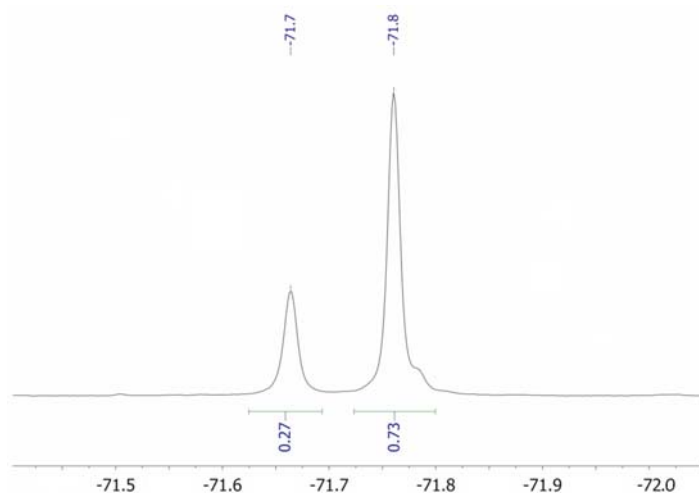


Figura 4.4. ^{19}F RMN de la mezcla de diastéromeros del producto **66**.

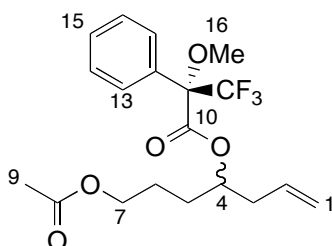
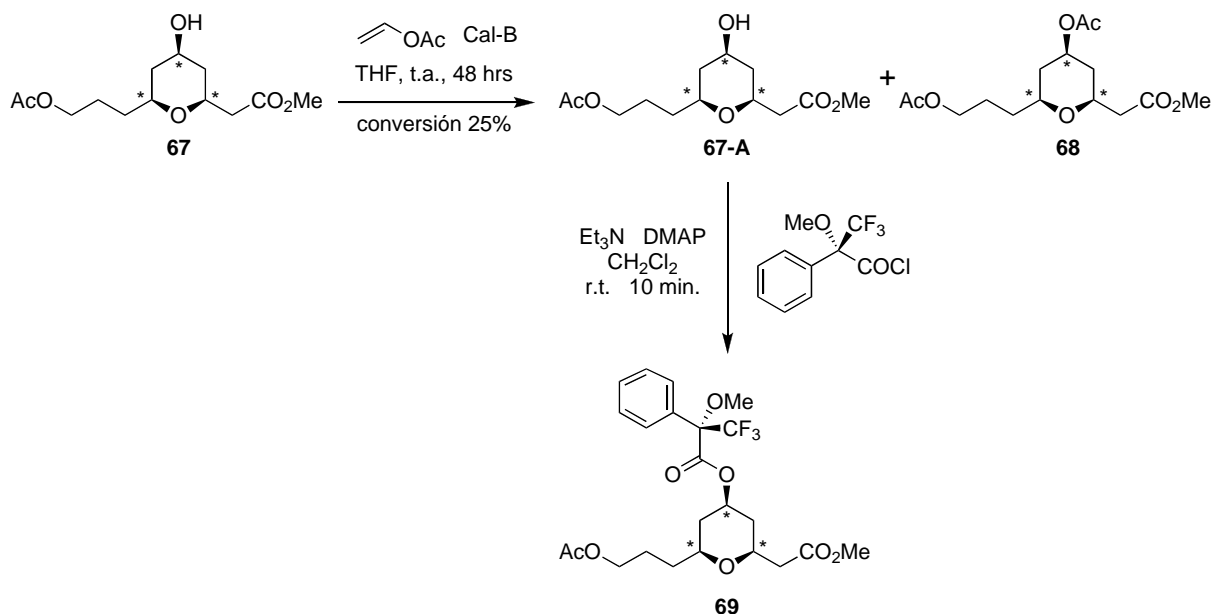


Figura 4.5. Estructura química y numeración del compuesto **66**.

Tabla 4.2. Desplazamientos químicos de ^1H para los diastéromeros del compuesto 66 . Se indican en rojo los protones blindados por efecto del anillo aromático del derivado de Mosher.		
	66-S (minoritario)	66-R (mayoritario)
Nro.	^1H (m, J, I)	^1H (m, J, I)
1	5.12 (sistema ABX, 1H)	5.03 (sistema ABX, 1H)
	5.16 (sistema ABX, 1H)	5.07 (sistema ABX, 1H)
2	5.76 (m, 1H)	5.65 (m, 1H)
3	2.45 (m, 2H)	2.38 (m, 2H)
4	5.20 (m, 1H)	5.19 (m, 1H)
5	1.67 (m, 2H)	1.73 (m, 2H)
6	1.52 (m, 2H)	1.64 (m, 2H)
7	3.99 (t, 8.0, 2H)	4.07 (m, 2H)
8	---	---
9	2.05 (s, 3H)	2.06 (s, 3H)
10	---	---
11	---	---
12	---	---
13	7.55 (m, 2H)	7.55 (m, 2H)
14	7.42 (m, 2H)	7.42 (m, 2H)
15	7.42 (m, 1H)	7.42 (m, 1H)
16	3.57 (q, $^5J_{\text{H,F}} = 1.3$ Hz, 3H)	3.56 (q, $^5J_{\text{H,F}} = 1.3$ Hz, 3H)
17	---	---

Tabla 4.3. Desplazamientos químicos de ^{19}F RMN para los diastereómeros del compuesto 66 .		
Nro.	66-S (minoritario) ^{19}F (m, I)	66-R (mayoritario) ^{19}F (m, I)
17	-71.66 (s, 3F)	-71.76 (s, 3F)

En los espectros de ^1H y ^{19}F RMN (figuras 4.3 y 4.4) se puede ver claramente la presencia de los dos diastereómeros del compuesto **66** en relación 7:3. La relación diastereomérica obtenida a partir de estos espectros no necesariamente se corresponde con la relación enantiomérica original del reactivo de partida, ya que se utilizó el cloruro del (*R*)-MTPA como reactivo limitante, y no el alcohol homoalílico. A partir de estos espectros y de la tabla 4.2, se puede apreciar claramente como los protones H-1, H-2 y H-3 se encuentran ligeramente más blindados en el diastereómero mayoritario (**66-R**). Esto es indicativo de que el grupo aromático del derivado de Mosher se encuentra preferentemente hacia ese lado de la cadena, ejerciendo su acción de blindaje sobre los protones antes mencionados, y por ende se llega a la conclusión que el compuesto mayoritario es el derivado del alcohol homoalílico con configuración (*R*). Por otro lado, en el compuesto minoritario (**66-S**) son los protones del otro lado de la cadena (H-5, H-6, H-7 y H-9) los que se encuentran más blindados, estando esto de acuerdo con un derivado del alcohol homoalílico con configuración (*S*). Considerando los resultados obtenidos, el método de resolución no resultó satisfactorio para los fines deseados.



Esquema 4.5. Resolución de **67** con Cal-B, y preparación del derivado de Mosher del producto **67-A**, utilizando el cloruro del (*R*)-MTPA como auxiliar quiral.

En forma paralela se intentó realizar una resolución del compuesto **67** utilizando la misma reacción enzimática mencionada anteriormente (esquema 4.5). En este caso la reacción fue llevada a cabo solamente en THF anhidro durante 48 hrs. Los resultados fueron similares a los obtenidos para el compuesto **66**, no logrando un avance de reacción mayor al 25%.

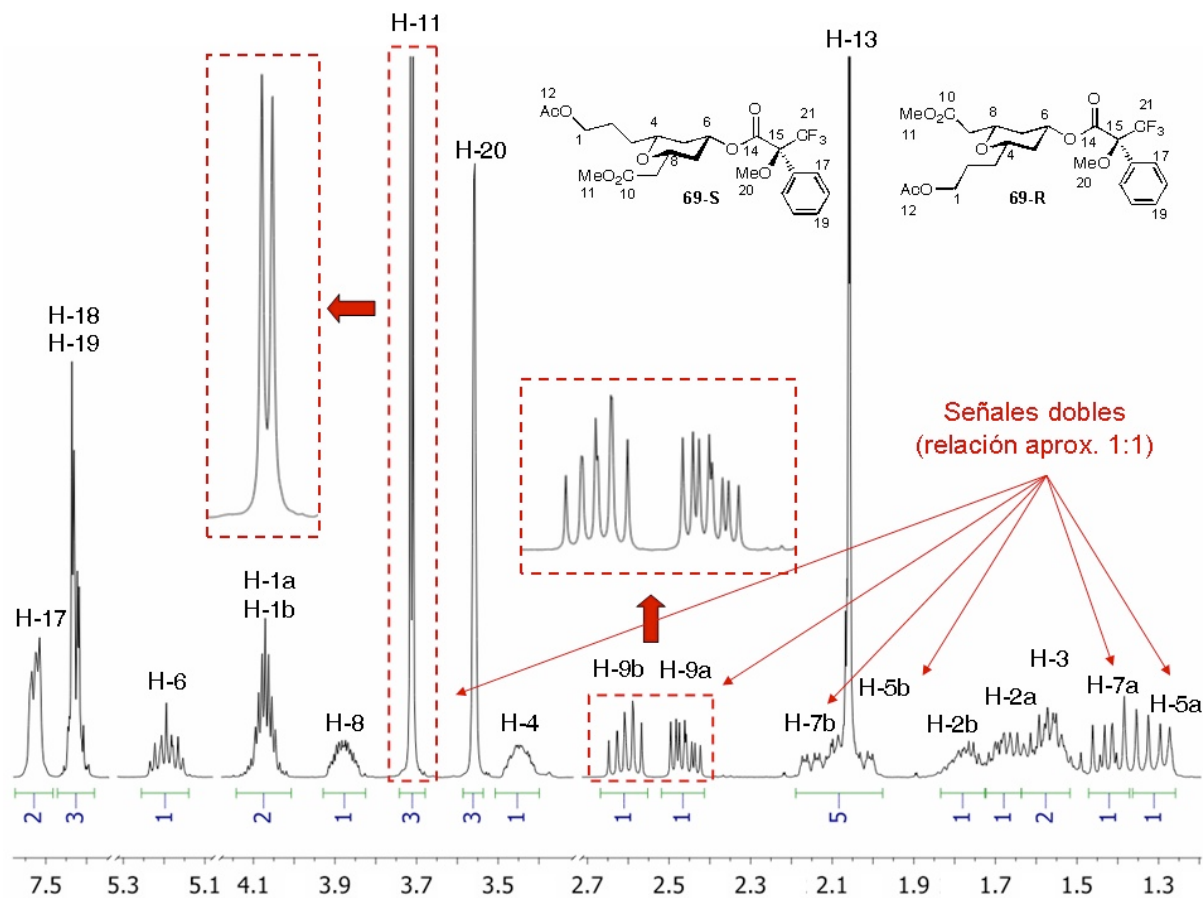


Figura 4.6. ^1H RMN del producto **69** (mezcla de diastereómeros **69-R** y **69-S**).

Nuevamente se recurre al método de Mosher para caracterizar el producto sin acetilar obtenido. El espectro de ^1H RMN revela una relación de diastereómeros de aproximadamente de 1:1 (figura 4.4 y tabla 4.4). En este caso solo se observan pequeñas variaciones en el desplazamiento químico de los protones y carbonos que están muy cerca al residuo derivado del ácido (*R*)-MTPA. Al ser el producto de partida relativamente simétrico respecto al C-6, es posible que no haya una selectividad muy marcada de la enzima sobre un enantiómero en

particular. De esta forma, los resultados obtenidos en este intento de resolución tampoco fueron nada satisfactorios.

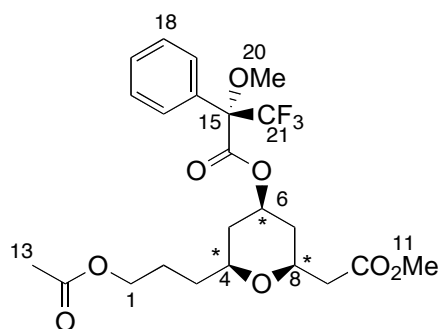


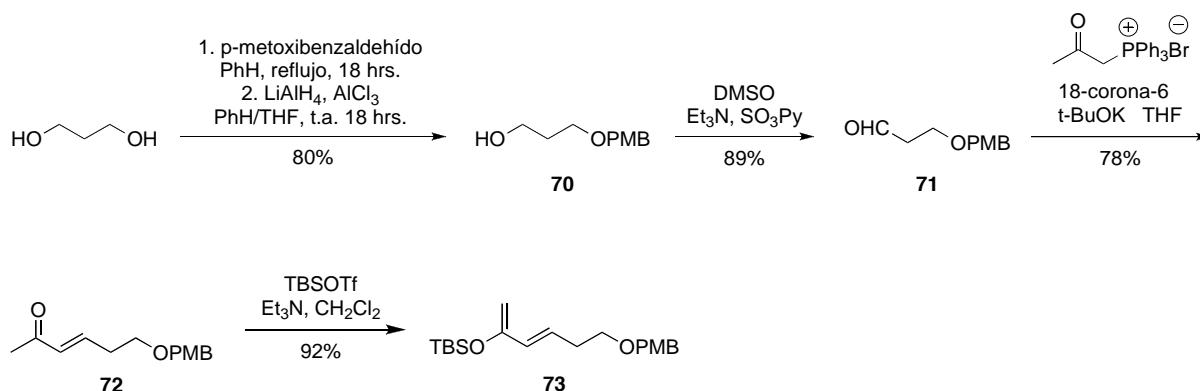
Figura 4.7. Estructura química y numeración del compuesto **69-A**.

Tabla 4.4. Desplazamientos químicos de ^1H , ^{19}F y ^{13}C RMN del el compuesto 69 .			
Nro.	^{13}C	^{19}F	^1H (m, J, I)
1	64.6	---	4.07 (m, 4H)
2a	25.2	---	1.65 (m, 2H)
2b		---	1.77 (m, 2H)
3	32.5 / 32.6	---	1.54 (m, 4H)
4	75.3	---	3.44 (m, 1H) / 3.45 (m, 1H)
5a	36.9 / 37.1	---	1.30 (m, 1H) / 1.42 (m, 1H)
5b		---	2.01 (m, 1H) / 2.07 (m, 1H)
6	72.9	---	5.19 (dddd, 11.3, 11.3, 4.8, 4.8, 2H)
7a	36.6 / 36.8	---	1.36 (m, 1H) / 1.44 (m, 1H)
7b		---	2.07 (m, 1H) / 2.14 (m, 1H)
8	72.2	---	3.87 (m, 1H) / 3.88 (m, 1H)
9a	41.2	---	2.45 (dd, 15.4, 5.2, 1H) / 2.47 (dd, 15.4, 5.4, 1H)
9b		---	2.60 (dd, 15.4, 8.0, 1H) / 2.62 (dd, 15.4, 8.0, 1H)
10	171.5	---	---
11	52.2	---	3.71 (s, 3H) / 3.72 (s, 3H)
12	171.6	---	---
13	21.4	---	2.05 (m, 3H) / 2.06 (m, 3H)
14	166.2	---	---
15	84.8	---	---
16	132.5	---	---
17	127.7(2)	---	7.53 (m, 4H)
18	130.1(2)	---	7.43 (m, 4H)
19	128.9	---	7.43 (m, 2H)
20	55.8	---	3.55 (s, 3H) / 3.56 (s, 3H)
21	123.6	---	---
	(q, $^1J_{\text{C,F}} = 288 \text{ Hz}$)	-72.03	

4.3.2. SÍNTESIS DE SISTEMAS BIS-OXANO MEDIANTE METODOLOGÍA DE PRINS Y HETERO DIELS-ALDER.

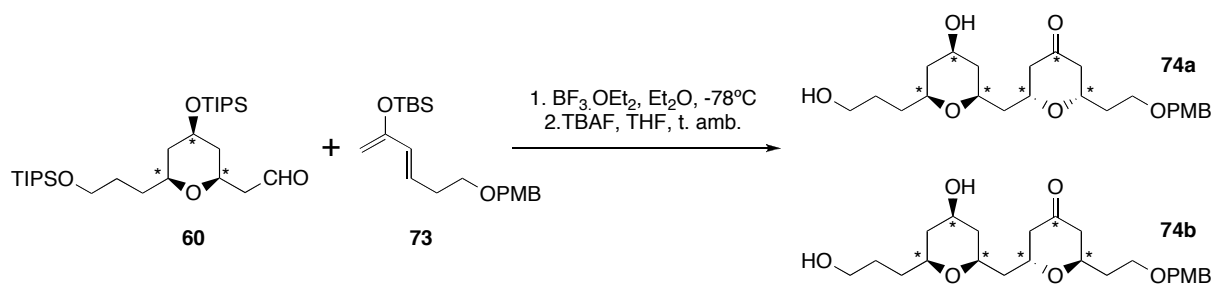
Retomando la síntesis de anillos bis-oxano, ahora nos centraremos en el método basado en la reacción de hetero Diels-Alder para la construcción del segundo anillo (esquema

4.9). La preparación del dieno de Danishefsky **73**, utilizado en la síntesis de los productos **74a** y **74b**, se indica en el esquema 4.6. Se parte del 1,3-butanodiol y se lleva a cabo una protección selectiva de uno de sus hidroxilos con PMB. Esta reacción involucra la formación de un acetal cíclico de 6 miembros con el p-metoxibenzaldehído y una posterior reducción del mismo con LiAlH_4 en presencia de AlCl_3 , para dar el compuesto **70** en un rendimiento del 80%. A continuación se emplea la reacción de Parikh-Doering para oxidar el alcohol primario a aldehído (**71**), y luego se realiza una reacción de Wittig con bromuro de (2-oxopropil)(trifenil)fosfonio, para dar el compuesto **72**. Una vez realizada la formación del silil enol eter a partir de la cetona del compuesto **72**, se obtiene el dieno de Danishefsky **73**. Este producto resulta bastante inestable al almacenamiento prolongado, por lo cual se utiliza inmediatamente luego de su preparación.



Esquema 4.6. Preparación del dieno de Danishefsky **73**.

En la reacción de hetero Diels-Alder se hace reaccionar el compuesto **60** con el dieno de Danishefsky **73** para dar los productos bis-oxano **74a** y **74b** en una relación 7:3 (esquema 4.7). Esta reacción es análoga a la discutida en el capítulo 3. Nuevamente se utiliza $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis monodentado, por lo que es de esperar un producto mayoritario con configuración *anti*-1,3. A su vez, como consecuencia de los aductos *endo* y *exo* formados durante la reacción de hetero Diels-Alder, son de esperar productos con configuración *syn* y *anti*, respectivamente. En esta etapa, de los cuatro productos posibles esperados sólo se lograron aislar dos.



Esquema 4.7. Síntesis de los sistema bis-oxano **74a** y **74b** mediante metodología de hetero Diels-Alder.

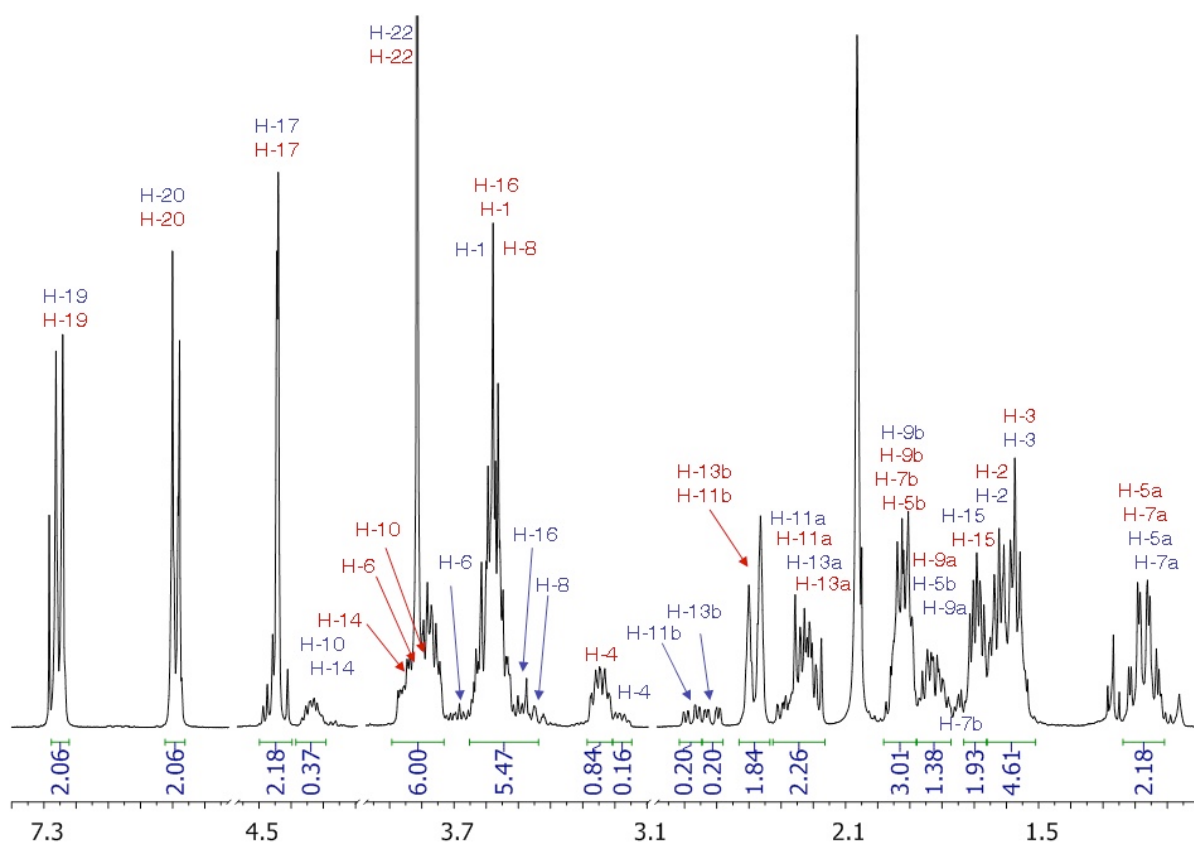


Figura 4.8. ^1H RMN de una mezcla 80:20 de los compuestos **74a**:**74b** (las asignaciones en rojo corresponden al compuesto **74a** mientras que las azules al **74b**)

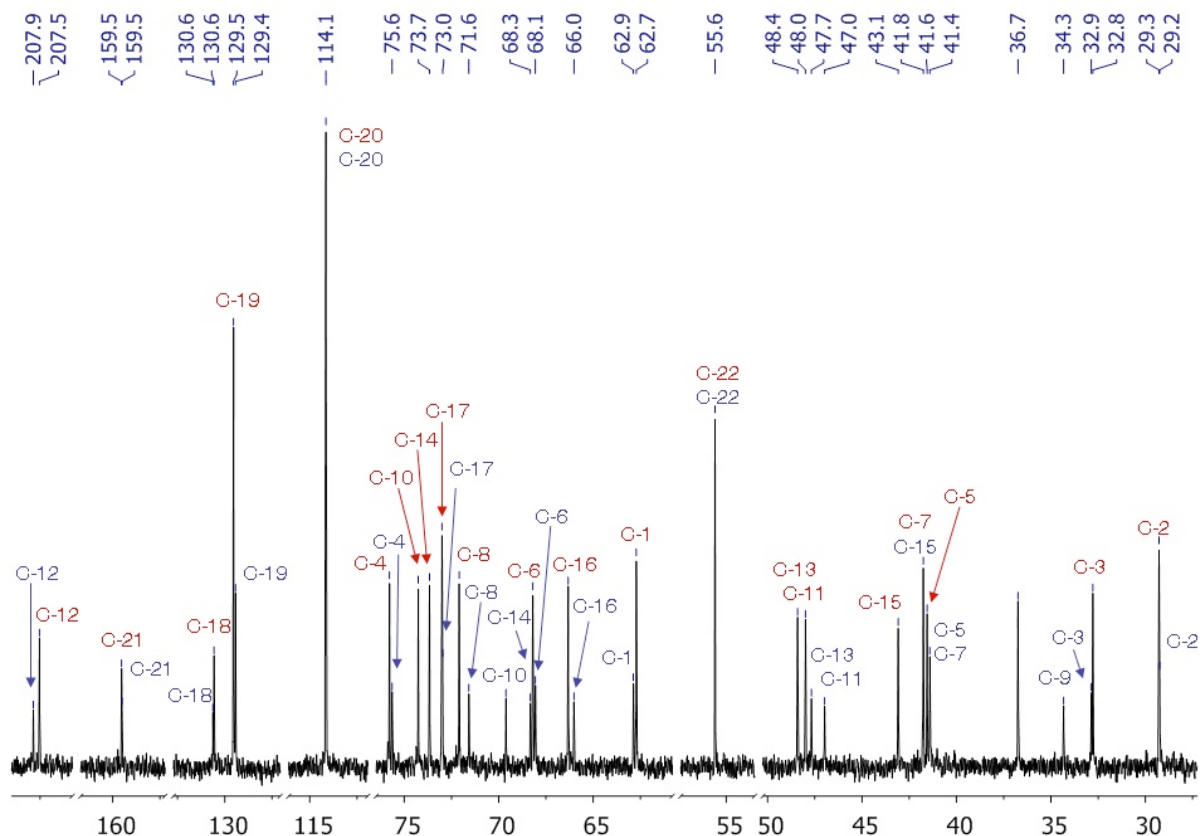


Figura 4.9. ^{13}C RMN de una mezcla 80:20 de los compuestos **74a**:**74b**

En las figuras 4.8 y 4.9 se muestran los espectros de ^1H y ^{13}C RMN, respectivamente. Los datos de las tablas 4.5 y 4.6 fueron obtenidos a partir de mezclas de **74a** y **74b**, ya que la purificación de estos diastéromeros resultó sumamente dificultosa, pudiéndose aislar en el mejor de los casos una mezcla enriquecida en el compuesto **74a** (exceso diastereomérico del 70%). A pesar de esto, es posible identificar las señales de ambos compuestos en forma independiente con ayuda de experimentos bidimensionales como COSY, HSQC y HMBC, gracias a la diferencia en la intensidad de sus señales. Los experimentos NOE1D también resultaron beneficiosos en este cometido, así como también permitieron aislar algunas señales para la determinación de sus constantes de acoplamiento. Debido al alto grado de superposición de señales claves en el ^1H RMN, no fue posible sacar información pertinente a la configuración del segundo anillo oxano por experimentos basados en el efecto nuclear Overhauser. Sin embargo, a partir de las constantes de acoplamiento de los protones H-11a, H-11b, H-13a y H-13b (tablas 4.5 y 4.6) se puede ver claramente la configuración relativa del segundo anillo oxano. Las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H-11a,H-10}} = 11.6 \text{ Hz}$ y $^3J_{\text{H-13a,H-14}} =$

11.6 Hz del compuesto **74a** reflejan una configuración trans-di-axial de los pares de protones H-11a/H10 y H13a/H14, lo que está de acuerdo con una configuración tipo silla en la cual estos protones se disponen en forma axial. Por otro lado, las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H-11a,H-10}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{H-11b,H-10}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{H-13a,H-14}} = 7.3$ Hz y $^3J_{\text{H-13b,H-14}} = 4.4$ Hz correspondientes al producto **74b** no están de acuerdo con este tipo de disposición, semejándose su comportamiento a lo discutido en el capítulo 3 para el segundo anillo oxano del compuesto **44b** y de acuerdo con una configuración *anti* del puente ciclo éter.

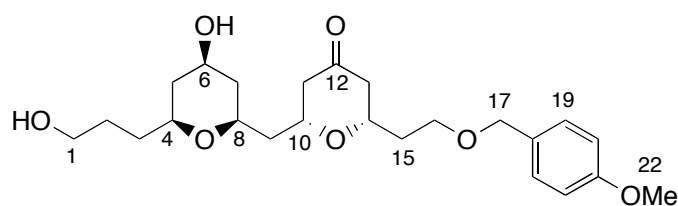


Figura 4.10. Estructura química y numeración del compuesto **74a**.

Tabla 4.5. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto 74a .		
Nro.	^{13}C	^1H (m, J, I)
1	62.7	3.55 (m, 2H)
2	29.3	1.59 (m, 2H)
3	32.8	1.54 (m, 2H)
4	75.8	3.22 (dddd, 11.4, 6.2, 5.0, 1.5, 1H)
5a	41.6	1.15 (ddd, 12.3, 11.1, 11.1, 1H)
5b		1.89 (m, 1H)
6	68.2	3.74 (dddd, 11.1, 11.1, 4.7, 4.7, 1H)
7a	41.8	1.14 (ddd, 12.3, 11.1, 11.1, 1H)
7b		1.89 (m, 1H)
8	72.1	3.53 (m, 1H)
9a	36.7	1.81 (m, 1H)
9b		1.90 (m, 1H)
10	74.3	3.73 (m, 1H)
11a	48.0	2.21 (dd, 14.7, 11.6, 1H)
11b		2.36 (d, 14.7, 1H)
12	207.5	---
13a	48.4	2.19 (dd, 14.7, 11.6, 1H)
13b		2.36 (d, 14.7, 1H)
14	73.7	3.81 (m, 1H)
15	43.2	1.67 (m, 2H)
16	66.3	3.55 (m, 2H)
17	73.0	4.42 (sistema AB, 2H)
18	130.5	---
19	129.5 (2)	7.24 (d, 8.5, 2H)
20	114.2 (2)	6.88 (d, 8.5, 2H)
21	159.6	---
22	55.6	3.79 (s, 3H)

Por otro lado, a partir de los desplazamientos químicos de ^{13}C RMN también se puede llegar a la misma conclusión. Los carbonos C-10, C-14, C-15 y C-9 se encuentran claramente más blindados en el compuesto **74b**, lo cual se debe a los efectos gamma y alfa discutidos en el capítulo 3, resultantes de la configuración *anti* del segundo anillo oxano.

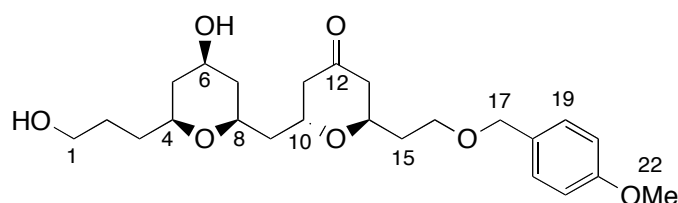
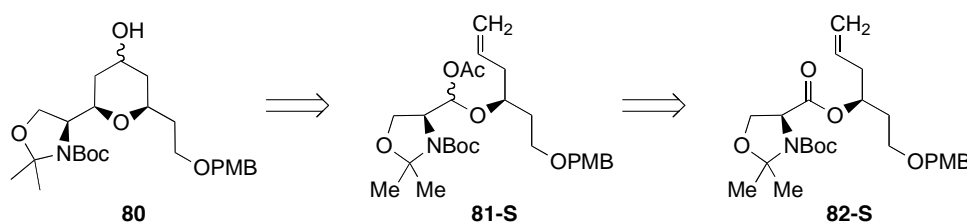


Figura 4.11. Estructura química y numeración del compuesto **74b**.

Tabla 4.6. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN del compuesto 74b .		
Nro.	^{13}C	^1H (m, J, I)
1	62.9	3.58 (m, 2H)
2	29.2	1.53 (m, 2H)
3	32.9	1.57 (m, 2H)
4	75.6	3.16 (dddd, 11.4, 6.2, 5.0, 1.5, 1H)
5a	41.4	1.11 (m, 1H)
5b		1.84 (m, 1H)
6	68.1	3.66 (dddd, 11.1, 11.1, 4.7, 4.7, 1H)
7a	41.4	1.10 (m, H)
7b		1.78 (m, 1H)
8	71.6	3.43 (dddd, 11.7, 10.1, 2.2, 2.2, 1H)
9a	34.3	1.74 (m, 1H)
9b		1.88 (m, 1H)
10	69.6	4.31 (m, 1H)
11a	47.0	2.26 (ddd, 14.6, 6.1, 1.0, 1H)
11b		2.56 (dd, 14.6, 5.4, 1H)
12	207.9	---
13a	47.7	2.24 (ddd, 14.7, 7.3, 1.0, 1H)
13b		2.49 (dd, 14.7, 4.4, 1H)
14	68.3	4.30 (m, 1H)
15	41.8	1.71 (m, 2H)
16	66.0	3.48 (m, 2H)
17	72.9	4.39 (sistema AB, 2H)
18	130.6	---
19	129.4 (2)	7.24 (d, 8.5, 2H)
20	114.2 (2)	6.88 (d, 8.5, 2H)
21	159.5	---
22	55.6	3.79 (s, 3H)

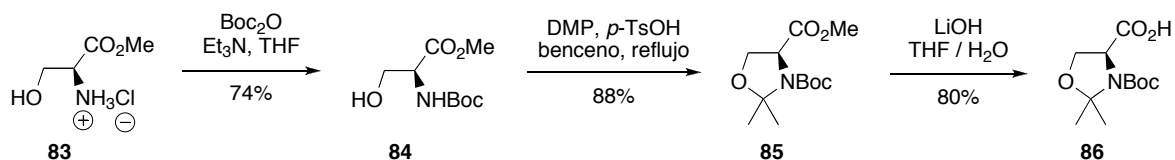
4.3.3. SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS OXAZOLIDINA-OXANO MEDIANTE METODOLOGÍA DE PRINS.

En esta última parte nos centraremos en la síntesis de precursores del compuesto **80** (esquema 4.8), que cómo puede apreciarse en el esquema 4.1 es un modelo simplificado de estructura general tipo **II** (Figura 1.3). En este caso se apunta a la obtención de un anillo oxano con configuración *syn* del puente ciclo éter, y configuración absoluta análoga a la que se encuentra en los Phorboxazoles. En esta etapa nos centraremos fundamentalmente en la obtención del compuesto **82-S**, cuya configuración es definida. Como se muestra en el análisis retrosintético del esquema 4.8, el producto **81** se puede obtener fácilmente a partir del compuesto **82-S**, en lo que sería una reacción directa de reducción con DIBAL y acetilación in situ. [79] Posteriormente, se puede obtener el compuesto **80** mediante una reacción de ciclación de Prins análoga a las discutidas en este capítulo.

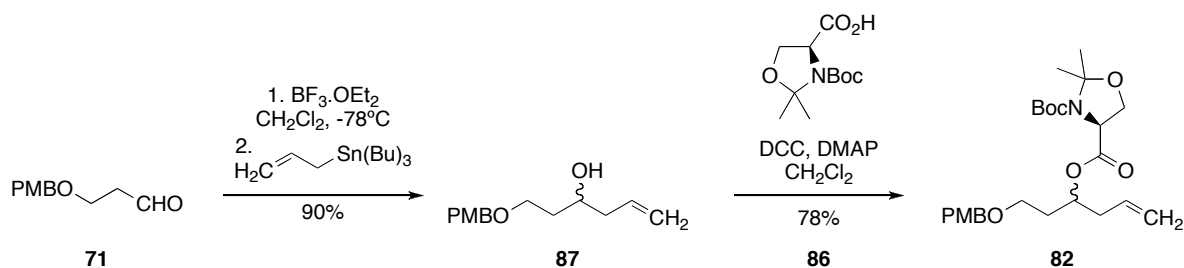


Esquema 4.8. Retrosíntesis para la obtención del compuesto **80** por metodología de Prins.

El compuesto **82**, como mezcla racémica, puede obtenerse fácilmente a partir de la formación de un éster entre el compuesto **86** (esquema 4.9) y el alcohol homoalílico **87** (esquema 4.10).



Esquema 4.9. Preparación del intermediario **86**.

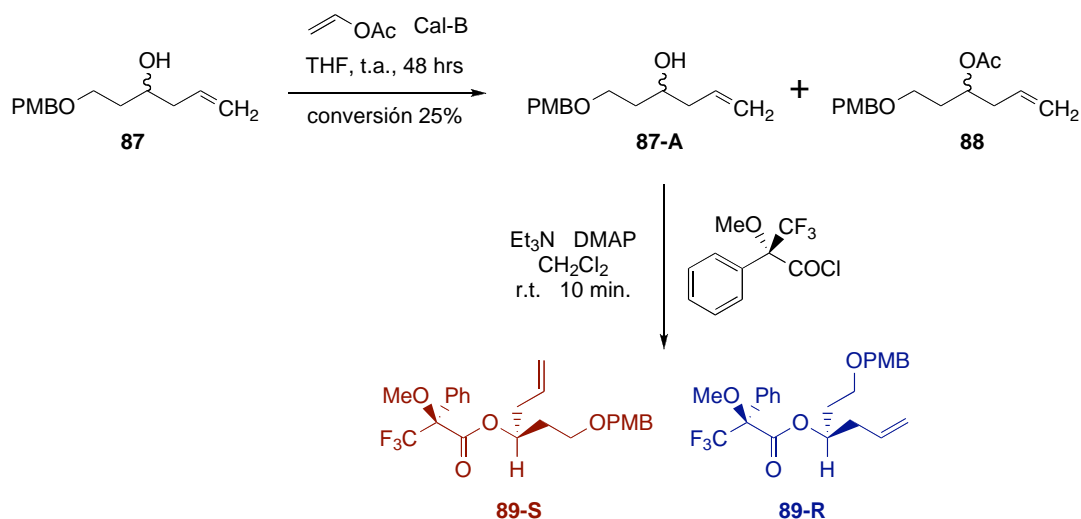


Esquema 4.10. Preparación del compuesto **86** (mezcla diastereomérica)

Una vez obtenido el compuesto **82**, la separación de los diastéromeros fue prácticamente imposible por cromatografía. A los efectos de obtener el compuesto **82-S**, se decidió trabajar en la resolución del alcohol homoalílico de partida (**87**), para así obtener directamente el diastéromero deseado una vez hecho el acoplamiento con el compuesto **86**.

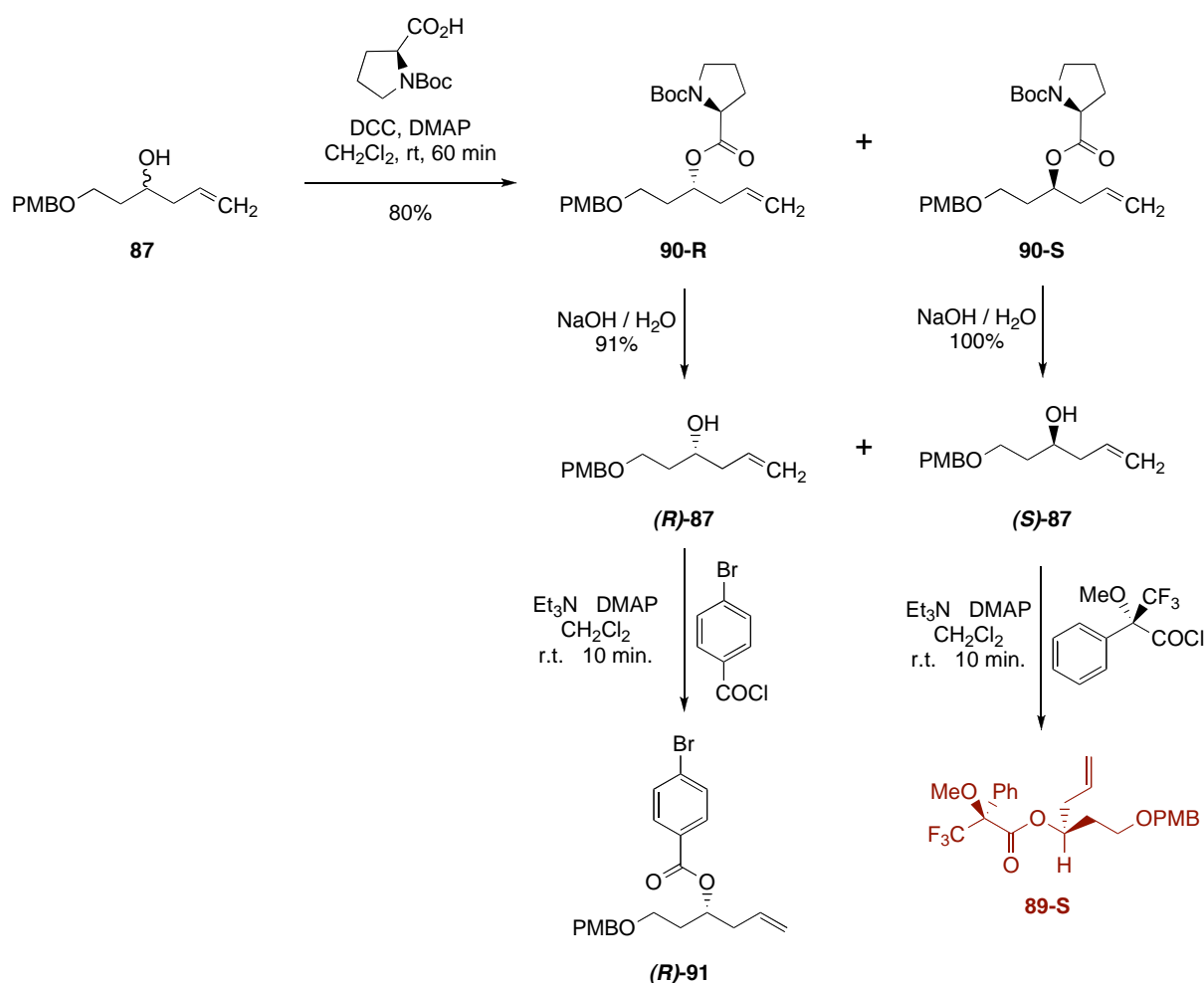
Resolución y caracterización del compuesto **87**:

En primer lugar se recurrió a una resolución enzimática del compuesto **87** con Cal-B, en las mismas condiciones que las discutidas anteriormente (esquema 4.11). El compuesto sin acilar (**87-A**) fue esterificado con el cloruro del ácido (*R*)-MTPA, para dar los derivados de Mosher correspondiente (**89-S** + **89-R**).



Esquema 4.11. Intento de resolución de **87** con Cal-B.

En forma paralela, se intenta hacer una resolución del compuesto **87**, empleando Boc-L-Prolina como auxiliar quiral. De esta forma, se realiza la síntesis de los ésteres **90-R** y **90-S** utilizando DCC como agente activante, con cantidades catalíticas de DMAP, en CH₂Cl₂ (esquema 4.15). Los diasterómeros así obtenidos pueden ser aislados fácilmente por cromatografía en columna, y sometidos a hidrólisis para dar separadamente los enantiómeros del compuesto **87**.



Esquema 4.12. Resolución de **87** utilizando Boc-L-Prolina como auxiliar quiral.

A los efectos de la caracterización de estos diasterómeros se intentó recurrir a dos opciones. Por un lado se intentó obtener un cristal a partir del derivado *p*-bromobenzoato del compuesto **(R)-87**, pero el producto **(R)-91** también resultó ser un aceite. Finalmente también se terminó recurriendo al método de Mosher para la caracterización del enantiómero **(S)-87**.

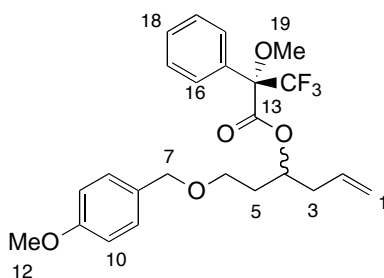


Figura 4.14. Estructura química y numeración del compuesto **89-A**

Tabla 4.7. Desplazamientos químicos de ^1H para los diastereómeros del compuesto 89 . Se indican en rojo los protones más blindados por efecto del anillo aromático.		
Nro.	89-S ^1H (m, J, I)	89-R ^1H (m, J, I)
1	5.02 (sistema ABX, 2H)	5.12 (sistema ABX, 2H)
2	5.56 (m, 1H)	5.78 (m, 1H)
3	2.40 (m, 2H)	2.47 (m, 2H)
4	5.35 (dddd, 6.3, 6.3, 6.3, 6.3, 1H)	5.36 (m, 1H)
5	1.95 (ddd, 6.3, 6.3, 6.3, 2H)	1.90 (m, 2H)
6a	3.47 (dd, 6.3, 6.3, 2H)	3.29 (ddd, 9.5, 5.9, 5.9, 1H)
6b	---	3.37 (ddd, 9.5, 7.7, 6.1, 1H)
7	4.41 (s, 2H)	4.34 (sistema AB, 2H)
8	---	---
9	7.26 (d, 8.7, 2H)	7.24 (d, 8.7, 2H)
10	6.89 (d, 8.7, 2H)	6.89 (d, 8.7, 2H)
11	---	---
12	3.82 (s, 3H)	3.82 (s, 3H)
13	---	---
14	---	---
15	---	---
16	7.54 (m, 2H)	7.55 (m, 2H)
17	7.40 (m, 2H)	7.40 (m, 2H)
18	7.40 (m, 1H)	7.40 (m, 1H)
19	3.41 (q, $^5J_{\text{H,F}} = 1.3$ Hz, 3H)	3.47 (q, $^5J_{\text{H,F}} = 1.3$ Hz, 3H)
20	---	---

Tabla 4.8. Desplazamientos químicos de ^{19}F RMN para los diastereómeros del compuesto 89 .		
Nro.	89-S (minoritario) ^{19}F (m, I)	89-R (mayoritario) ^{19}F (m, I)
17	-71.71 (s, 3F)	-71.72 (s, 3F)

A continuación se procede al estudio espectroscópico por RMN de los derivados de Mosher **89-S** y **89-R** (obtenidos a partir de la resolución con Cal-B) y **89-S** (obtenido a partir de la resolución con Boc-L-Prolina como auxiliar quiral). Cómo se desprende de los espectros de ^1H RMN de la figuras 4.12 y 4.13 (producto de la resolución con Cal-B en verde y producto de la resolución con Boc-L-Prolina como auxiliar quiral en rojo), se puede ver que el compuesto derivado de la resolución con Cal-B resulta ser una mezcla de **89-S:89-R** en relación aproximada 1:1, mientras que la resolución por derivatización con Boc-L-Prolina da

fundamentalmente uno de los derivados (**89-S**) con un exceso enantiomérico de aproximadamente el 60%. Este derivado se caracteriza en función de los corrimientos químicos de sus señales. Como puede apreciarse en la tabla 4.7, los protones H-1, H-2 y H-3 se encuentran más blindados en el compuesto **89-S**, mientras que los protones H-5, H-6, H-7 y H-9 se encuentran más blindados en el isómero **89-R**. Este blindaje selectivo hacia un lado u otro de la cadena del alcohol homoalílico, entorno al centro quiral en estudio, permite asignar al compuesto **89-S** como el derivado del alcohol homoalílico (*S*)-**87**, y en forma análoga el compuesto **89-R** como derivado del alcohol homoalílico (*R*)-**87** (figura 4.1).

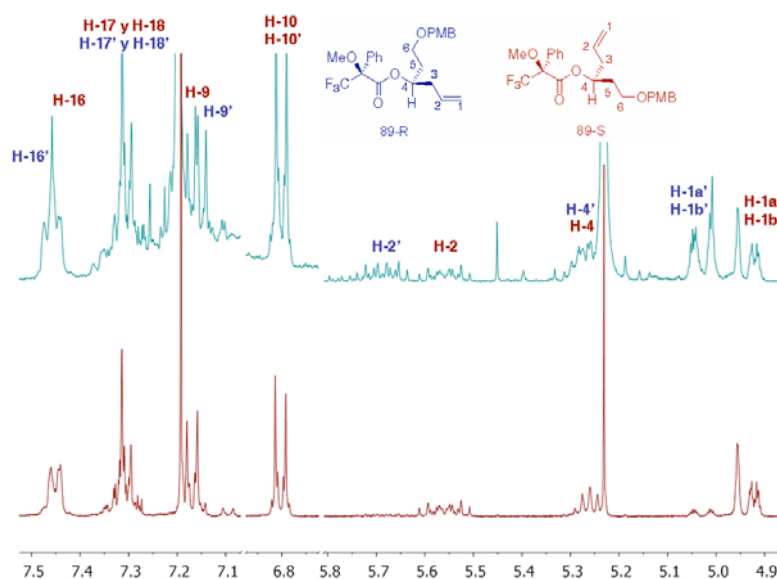


Figura 4.12. Ampliación de los espectros de ^1H RMN de los productos **89-S** (rojo) y **89-A** (verde).

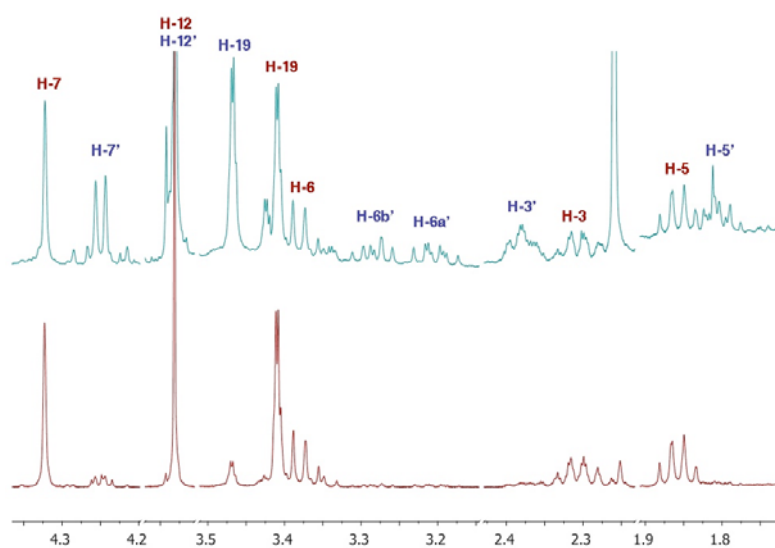
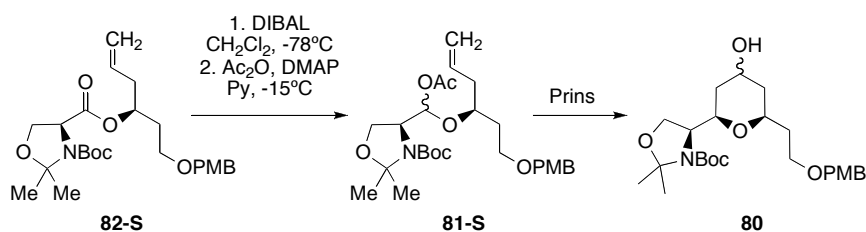


Figura 4.13. Ampliación de los espectros de ^1H RMN de los productos **89-S** (rojo) y **89-A** (verde).

4.4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.

En este capítulo se presentó la síntesis de compuestos bis-oxano análogos al fragmento C₃-C₁₅ de los Phorboxazoles (mezclas racémicas de los compuestos **63**, **74a** y **74b**), en los cuales los anillos oxano fueron obtenidos mediante metodologías de ciclación de Prins y hetero Diels-Alder. Los compuestos finales fueron caracterizados por espectroscopía de resonancia magnética nuclear, aplicándose satisfactoriamente los conocimientos generados en los capítulos anteriores en cuanto al comportamiento químico y espectroscópico de estos sistemas.

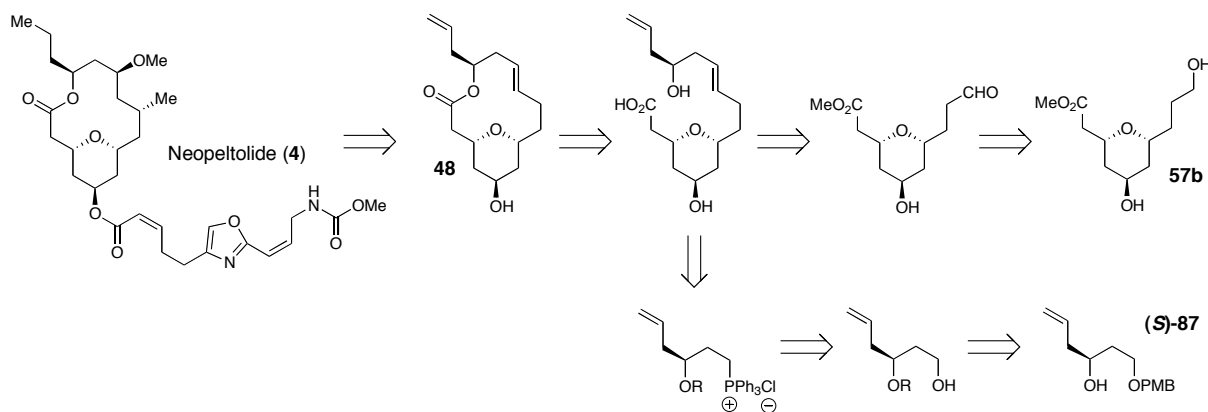
Los estudios estructurales de los intermediarios clave **55**, **57a** y **87**, suponen un punto de partida, y un desafío a futuro, para la obtención de compuestos bis-oxano **63**, **74a** y **74b** enantioméricamente puros. Las perspectivas a futuro involucran la búsqueda de métodos de resolución efectivos para **55** y/o **57a**. Alternativamente se propone llevar a cabo una síntesis asimétrica del compuesto **55** utilizando un catalizador quiral. A nivel de los anillos oxano se podría intentar una reducción enantioselectiva de 4-tetrahidropiranonas con *Daucus carota*, para ver el comportamiento de estos sistemas. [80]



Esquema 4.13. Propuesta sintética para la obtención de **80**, a partir del intermediario **82-S**.

Por otro lado queda pendiente la síntesis del análogo **80**, a partir del intermediario **82-S** (esquema 4.13). Lo que se plantea en este caso es la reducción con DIBAL de **82-S**, y posterior acetilación in situ, [79] para dar el compuesto **81-S**, a partir del cual se obtendría **80** mediante una reacción de ciclación de Prins. El compuesto **82-S** puede ser preparado a partir del acoplamiento del ácido **86** con el alcohol homoolfílico (*S*)-**87** (obtenido a partir de la resolución con Boc-L-Prolina como auxiliar quiral). La resolución del compuesto **87** con Boc-L-Prolina como auxiliar quiral resultó satisfactoria, pudiéndose plantear a futuro una optimización de la técnica para la obtención de un mejor exceso enantiomérico.

Alternativamente, se puede partir de la mezcla diastereomérica del compuesto **82** (ver esquema 4.10), e intentar la separación cromatográfica de los diastereómeros del compuesto **80**, en un estado más avanzado.



Esquema 4.14. Propuesta sintética para la obtención de **80**, a partir del intermediario **82-S**.

Finalmente, en función de los intermediarios **57b** y **(S)-87** (ya sintetizados al correr de esta tesis) se plantea un análisis retrosintético que daría lugar a la obtención del compuesto **48**, análogo al macrociclo del neopeltolide (ver esquema 4.14). Esta ruta sintética se plantea como una perspectiva a futuro, demostrándose la gran versatilidad de los intermediarios **55**, **57** y **87** como building blocks para la construcción de análogos a este tipo de productos naturales.

CAPÍTULO 5

PARTE EXPERIMENTAL

5.1. GENERALIDADES.

Los reactivos empelados en el transcurso de esta tesis fueron obtenidos de distintas firmas comerciales (Aldrich, Fluka, Acros, etc.), y fueron utilizados en su forma comercial salvo en los casos que se indica, donde fueron previamente purificados de acuerdo a lo establecido en literatura. El $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, cualquiera fuera su origen, fue siempre purificado por destilación en atmósfera inerte previo a su utilización.

Los disolventes anhidros empleados fueron secados por los métodos descriptos por Perrin [81]:

- THF, éter etílico, tolueno y benceno se secaron sobre sodio metálico, usando benzofenona como indicador y se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno.
- DMF y Et_3N se destilaron sobre KOH a presión reducida y se conservaron sobre tamices moleculares 4 Å bajo nitrógeno.
- El diclorometano se seco sobre hidruro de calcio y se destiló bajo atmósfera de nitrógeno.

El seguimiento de reacciones y columnas cromatográficas se llevó a cabo por TLC, empleando placas de Sílica Gel 60 F254 (Macherey-Nagel). Para la detección de los productos se utilizaron luz UV ($\lambda = 254\text{nm}$), vapores de I_2 y reveladores irreversibles como *p*-hidroxibenzaldehído (etanol: H_2SO_4 :PHB 95:4:1 y calentamiento) y ácido fosfomolíbldico (ácido fosfomolíbldico en EtOH 10% m/v) y calentamiento).

Para las purificaciones en columna cromatográfica se empleó sílica gel para cromatografía “flash” (MERCK grado 60, 230-400 mesh) como fase estacionaria. En algunos casos se utilizó una columna preempacada LOBAR LICHROPREP Si 60 (40 – 63 μm) de la firma MERCK y bomba de media presión.

Los experimentos de RMN fueron realizados en un equipo Bruker AVANCE DPX 400 (Facultad de Química, Universidad de la República), equipado con una sonda QXI de 5 mm, con gradientes en Z, operando a las frecuencias de ^1H y ^{13}C de 400.13 y 100.61, respectivamente; y en un equipo Bruker AVANCE 400 (University of the Sciences in Philadelphia, PA, USA) equipado con una sonda QNP de 5 mm, con gradientes en Z, operando a frecuencias de ^1H , ^{19}F y ^{13}C de 400.13, 376.49 y 100.61 MHz, respectivamente. Los espectros fueron realizados en los solventes deuterados que se indica en cada caso y a 30 °C, salvo que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos (δ) de ^1H se reportan en ppm, tomando como referencia la señal residual del CDCl_3 (7.28 ppm a 30 °C) y/o utilizando TMS como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz. En algunos casos se emplearon funciones ventanas Gaussianas y Lorentzianas para mejorar la resolución de los multipletes y poder así extraer las constantes de acoplamiento. Los experimentos 1D-NOESY fueron llevados a cabo con las secuencia de pulsos DPFGE-NOE de Stott *et al.*, [62] utilizando pulsos gaussianos para la inversión selectiva de las señales de protón. Para los experimentos NOESY 1D y 2D se utilizaron tiempos de mezcla de 300 y 500 ms.

En el capítulo 2, la generación de conformeros de baja energía fue llevada a cabo por simulated annealing utilizando el programa Sybyl 7.1 (Tripos Associates, St. Louis, MO, USA). [59][82] En las simulaciones se empleó el campo de fuerza de uso general MMFF94 (Merck Molecular Force Field 94), [65] utilizando un radio de corte de 8 Å para todas las interacciones no enlazantes y una constante dieléctrica de $\epsilon = 4.8$ para computar las interacciones electrostáticas en CDCl_3 . Cada ciclo de simulated annealing consiste en 1 ps de equilibrio a 800K, un decaimiento exponencial durante 1 ps hasta 200 K y minimización de la estructura resultante a un gradiente de energía menor a 0.05 Kcal/mol. De un total de 4000 estructuras generadas por este proceso, se seleccionan aquellas comprendidas en un rango de 4.0 Kcal/mol del mínimo global para realizar el análisis descrito anteriormente.

En los capítulos 3 y 4, la generación de conformeros de baja energía fue llevada a cabo por simulated annealing utilizando el programa HyperChem 7.52. En las simulaciones se empleó el campo de fuerza MM+. Cada ciclo de simulated annealing consiste en 0.2 ps de calentamiento desde 200 a 800K, 1 ps de equilibrio a 800 K y un decaimiento exponencial durante 0.8 ps hasta 200 K, seguido de una minimización de la estructura resultante a un gradiente de energía menor a 0.001 Kcal/mol. En todos los casos fueron generadas un total de

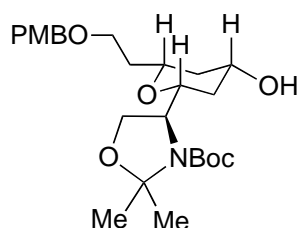
1000 estructuras por este proceso, y se seleccionan aquellas comprendidas en un rango menor a 5 Kcal/mol del mínimo global, para realizar los análisis descritos anteriormente.

Las medidas de masa exacta fueron realizadas en un espectrómetro de masa MicrOTOF-Q (Bruker Daltonics) con ionización por electrospray (ESI), con un poder de resolución de 15000 FWHM. El espectrómetro de masa fue operado en modo positivo, y se realizó un full-scan TOF MS del espectro para la medida de la masa exacta del ion molecular de las moléculas en estudio.

5.2. SÍNTESIS.

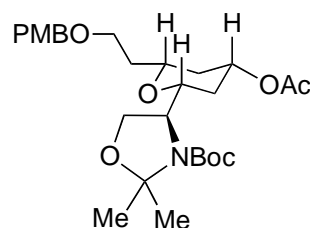
PREPARACIÓN DE **37**

a) *(S)*-*tert*-butil 4-((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hidroxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato



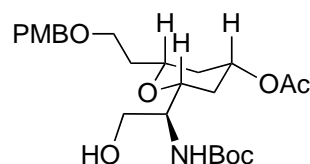
A una solución de 235 mg de **35b** (0.507 mmoles) en 5 ml de MeOH a 0 °C, se le agregan 23 mg de NaBH₄ (0.6 mmol) en varias porciones. La mezcla se agita durante 30 min. y luego se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca con NaSO₄ y el solvente se remueve a presión reducida. El producto **36** obtenido, *(S)*-*tert*-butil 4-((2*S*,4*R*,6*R*)-4-hidroxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato, se utiliza en el siguiente paso sin purificación previa.

b) *(S)*-*tert*-butil 4-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-acetoxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato



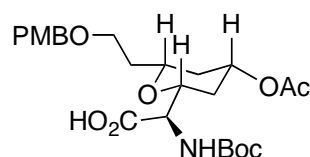
Al producto de la reacción anterior (**36**) se lo disuelve en 12 ml de CH_2Cl_2 y se le agregan 69 μl de Ac_2O , 57 μl de piridina y una punta de espátula de DMAP. La mezcla se agita durante durante 1 hr. y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 , el solvente se remueve a presión reducida y se purifica en columna de sílica gel para dar el correspondiente (*S*)-*tert*-butil 4-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-acetoxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato ($R = 75\%$, para los dos últimos pasos). $R_f = 0.5$ (AcOEt:EP, 1:2)

c) Acetato de (2*R*,4*S*,6*R*)-2-((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi)etil)-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo



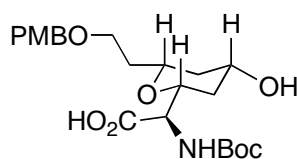
A 175 mg del producto obtenido en el paso anterior (0.345 mmoles) se lo disuelven en 6 ml de dioxano y se le agregan 19 mg de $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se seca con Na_2SO_4 y el solvente se remueve a presión reducida para dar el acetato de (2*R*,4*S*,6*R*)-2-((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi)etil)-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo ($R = 25\%$).

d) Ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-acetoxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acético



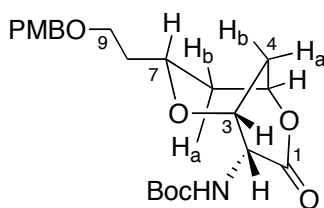
A una solución de 40 mg del compuesto obtenido en el paso anterior (0.086 mmoles) en 0.5 ml de MeCN y 0.35 ml de buffer fosfato de sodio (0.67 M, pH 6.7) se la lleva a 35 °C. La mezcla se mantiene en agitación y se le agregan 1 mg de TEMPO. A continuación se agregan simultáneamente una solución de 20 mg de NaClO₂ en 0.1 ml de agua, y una solución de 2 µl de NaOCl en 0.05 ml de agua. La mezcla se continúa agitando a 35 °C hasta que la reacción se complete y luego se enfría a temperatura ambiente. Se agregan 0.5 ml de agua y una gota de NaOH 2N. La reacción se corta volcándola sobre una solución de Na₂SO₃. La mezcla se acidifica con HCl 5% hasta pH 3-4 y luego se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca con Na₂SO₄ y el solvente se remueve a presión reducida para dar el ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-acetoxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acético (R = 53%).

e) Ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-hidoxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acético.



A una solución de 20 mg del compuesto obtenido en el paso (d) (0.046 mmoles) en MeOH se le agrega NaBH₄ a 0 °C en fracciones, hasta desprotección total del acetato de partida. Se extrae con AcOEt, la capa orgánica se seca con Na₂SO₄ y el solvente se remueve a presión reducida para dar el ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-hidoxi-6-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acético.

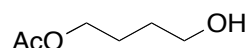
f) *tert*-butil (1*S*,4*R*,5*R*,7*R*)-7-(2-(4-metoxibenciloxi)etil)-3-oxo-2,6-dioxa-biciclo[3.3.1]nonan-4-ilcarbamato



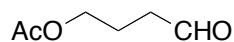
A una solución de 20 mg del compuesto obtenido en el paso (e) en 5 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C, se le agregan 14 mg de EDCI (0.092 mmoles) y 1 mg de DMAP (0.008 mmoles). Se agita a temperatura ambiente hasta desaparición del reactivo. Se agrega 1 ml de una solución de brine, y se extrae con CH_2Cl_2 (3x2 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en columna de sílica gel para dar el producto **37** (R = 21%). Rf = 0.5 (AcOEt:EP, 2:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 (d, J = 8.6, 2H, H_{12}), 6.90 (d, J = 8.6, 2H, H_{13}), 5.36 (d, J = 8.7, 1H, NH), 4.91 (dd, J = 7.1, J = 4.6, 1H, H_5), 4.46 (m, J = 5.6, J = 1.6, 1H, H_3), 4.44 (s, 2H, H_{10}), 4.35 (dd, J = 8.7, J = 1.6, 1H, H_2), 3.97 (dddd, J = 10.6, J = 6.9, J = 5.3, J = 5.3, 1H, H_7), 3.83 (s, 3H, H_{15}), 3.59 (m, 1H, H_{9a}), 3.52 (m, 1H, H_{9b}), 2.42 (dd, J = 14.1, J = 5.6, 1H, H_{4b}), 2.14 (dd, J = 14.1, J = 4.6, 1H, H_{4a}), 2.10 (ddd, J = 15.5, J = 7.1, J = 5.3, 1H, H_{6b}), 1.92 (dd, J = 15.5, J = 10.6, 1H, H_{6a}), 1.74 (m, 2H, H_8), 1.50 (s, 9H, H_{18}). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.8 (C_1), 159.7 (C_{14}), 156.1 (C_{16}), 130.8 (C_{11}), 129.7 (2x C_{12}), 114.2 (2x C_{13}), 80.9 (C_{17}), 73.8 (C_5), 73.1 (C_{10}), 69.3 (C_3), 66.2 (C_9), 65.9 (C_7), 58.7 (C_2), 55.7 (C_{15}), 39.0 (C_6), 36.5 (C_8), 28.7 (3x C_{18}), 27.3 (C_4). HRMS (ESI⁺) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_7$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 422.2173, observado: 422.2187.

PREPARACIÓN DE 53

Acetato de 4-hidroxibutilo

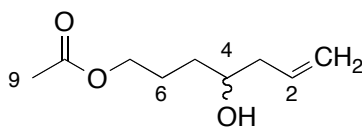


A una solución de 5.8 ml de 1,4-butanodiol (65.5 mmoles, $d=1,017$ g/ml) en 300 ml de CH_2Cl_2 seco se le agregan 6.3 ml de Ac_2O (66.7 mmoles, $d=1.08$ g/ml), 5.5 ml de piridina seca (67.1 moles, $d=0.9819$ g/ml) y una punta de espátula de DMAP en atmósfera de N_2 . La reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue por TLC (AcOEt:EP 2:1, reveladores I_2 y fosfomolibdato) hasta desaparición del reactivo (aprox. 2 hrs). La mezcla de reacción se vuelca sobre una solución saturada de NaHCO_3 , se extrae y luego se lava con HCl 1N. La capa orgánica se seca con Na_2CO_3 , se rotavapora el solvente y se purifica en columna de sílica gel (R=60%). Aceite incoloro, Rf = 0.6 (AcOEt:EP 2:1).

PREPARACIÓN DE 54*Acetato de 4-oxobutilo*

A) A una solución de 2.25 g de 4-hidrobutil acetato (**53**) (17 mmoles) en 85 ml de CH_2Cl_2 seco se le agregan 11.9 ml de DMSO (166 mmoles, $d=1.092$ g/ml), 11.7 ml de Et_3N (83 mmoles, $d=0.72$ g/ml) y 8.0 g de SO_3Py (50 mmoles). La solución se agita a temperatura ambiente y se sigue por TLC (AcOEt:EP 2:1, revelador fosfomolibdato) hasta desaparición del reactivo (aprox. 30 min). Se agregan 62 ml de HCl 5% y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca con Na_2CO_3 , se rotavapora el solvente y se purifica en columna de sílica gel (R=80%). Aceite incoloro, $R_f = 0.7$ (sílica, AcOEt:EP 2:1).

B) A una solución de 1.6 g de 4-hidrobutil acetato (**53**) (12 mmoles) en 64 ml de CH_2Cl_2 seco se le agregan 24 g de PCC/ Al_2O_3 (36 mmoles, 53.89 g de PCC / 116 g Al_2O_3). La solución se agita a temperatura ambiente, y luego de 5 minutos se filtra a través de celite. Se rotavapora el solvente y se purifica en columna de sílica gel (R=80%).

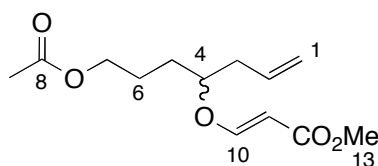
PREPARACIÓN DE 55*Acetato de 4-Hidroxi-6-heptenilo*

A una solución de 0.95 g de 4-oxobutil acetato (**54**) (7.3 mmoles) en 75 ml de CH_2Cl_2 seco, a -78 °C, se le agrega 1.0 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 mmol, $d=1.154$ g/ml) recién destilado. Se agita durante 15 minutos y se agregan 4.5 ml de aliltributil estaño (14.6 mmol). La reacción se sigue por TLC hasta desaparición del reactivo de partida (aprox. 1 hr), y luego se corta con una solución saturada de NaHCO_3 . Se realizan extracciones con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se juntan y secan con Na_2CO_3 . Se rotavapora el solvente y el residuo se purifica en columna de sílica gel (R=92%). Aceite incoloro, $R_f = 0.5$ (sílica, AcOEt:EP 2:3). ^1H RMN (400 MHz,

CDCl₃) δ : 5.84 (m, 1H, H₂), 5.16 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₇), 3.70 (dddd, $J = 8.0, 8.0, 4.4, 4.4$ Hz, 1H, H₄), 2.33 (m, 1H, H_{3b}), 2.18 (ddd, $J = 13.9, 8.0, 8.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.07 (s, 3H, H₉), 1.82 (m, 1H, H_{6b}), 1.71 (m, 1H, H_{6a}), 1.56 (m, 1H, H_{5b}), 1.53 (m, 1H, H_{5a}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.6 (C₈), 134.9 (C₂), 118.8 (C₁), 70.6 (C₄), 64.9 (C₇), 42.5 (C₃), 33.5 (C₅), 25.4 (C₆), 21.4 (C₉). HRMS (ESI⁺) m/z calculado para C₉H₁₆NaO₃ ([M+Na]⁺): 195.0992, observado: 195.0985.

PREPARACIÓN DE 56

(*E*)-3-(7-acetoxi-1-hepten-4-iloxi)acrilato de metilo



A una solución de 0.70 ml de propiolato de metilo (8.4 mmoles, $d=1.006$ g/ml) en 12 ml de Et₂O seco se le agregan sucesivamente 0.92 ml de N-metilmorfolina (8.4 mmoles, $d=0.92$ g/ml) y 1.0 g de 4-hidroxi-6-heptenil acetato (**55**) (5.8 mmoles) en 5 ml de Et₂O. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de N₂, durante 24 hrs. Una vez completada la reacción se rotavapora el solvente y el crudo se purifica en columna de sílica gel ($R=84\%$). Aceite incoloro, $R_f = 0.5$ (sílica, AcOEt:EP 1:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.48 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H₁₀), 5.72 (dddd, $J = 17.5, 9.8, 7.1, 7.1$ Hz, 1H, H₂), 5.24 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H₁₁), 5.09 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.03 (m, 2H, H₇), 3.95 (m, 1H, H₄), 3.66 (s, 3H, H₁₃), 2.35 (m, 2H, H₃), 2.02 (s, 3H, H₉), 1.72 (m, 1H, H_{6b}), 1.65 (m, 3H, H_{6a}, H₅). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.3 (C₈), 168.8 (C₁₂), 162.6 (C₁₀), 133.0 (C₂), 119.0 (C₁), 97.5 (C₁₁), 83.1 (C₄), 64.3 (C₇), 51.4 (C₁₃), 39.0 (C₃), 30.7 (C₅), 24.8 (C₆), 21.2 (C₉).

PREPARACIÓN DE 57A Y 57B

2-((2*S**,4*R**,6*S**)-4-hidroxi-6-(3-hidroxiopropil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetato de metilo (a)

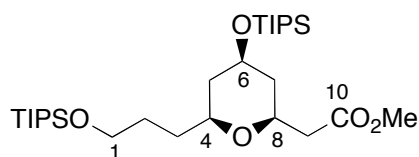
2-((2*S**,4*S**,6*S**)-4-hidroxi-6-(3-hidroxiopropil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetato de metilo (b)



A una solución de 1.48 g de (*E*)-3-(7-acetoxi-1-hepten-4-ilo)acrilato de metilo (**56**) (5.81 mmoles) en 50 ml de CH_2Cl_2 , a 0 °C, se le agregan 2.16 ml de ácido trifluoroacético (29.07 mmoles, $d=1.5351$ g/ml). La solución se agita a 0 °C hasta desaparición del reactivo de partida y luego se deja llegar a temperatura ambiente. Se extrae con NaHCO_3 , se juntan las capas orgánicas y se secan con Na_2CO_3 . Se rotavapora el solvente y el crudo se re disuelve en 10 ml de MeOH. Esta solución se agrega a una solución de 1.60 g de K_2CO_3 (seco) en 10 ml de MeOH. La reacción se sigue por TLC (AcOEt:MeOH 95:5, revelador PHB). Una vez completada la reacción se neutraliza con HCl y se agregan 20 ml de H_2O . Se rotavapora el MeOH y se extrae con AcOEt. Se juntan las capas orgánicas y se secan con Na_2CO_3 . Se rotavapora el solvente y se aísla el producto **57A** en columna de sílica gel ($R=60\%$). Relación diastereomérica previo a la separación 12:1 (siendo **57A** el diastereómero mayoritario).

PREPARACIÓN DE 58

2-((2*S**,4*R**,6*S**)-4-(*triisopropilsililo*xi)-6-(3-(*triisopropilsililo*xi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetato de metilo

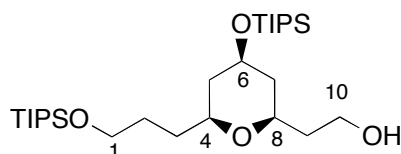


A una solución de 860 mg de 2-((2*S**,4*R**,6*S**)-4-hidroxi-6-(3-hidroxi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetato de metilo (**57A**) (3.70 mmoles) en 36 ml de CH_2Cl_2 se le agregan 8 ml de Et_3N (56.9 mmoles, $d=0.72$ g/ml) y 3.5 ml de TIPSOTf (12.95 mmoles, $d=1.14$ g/ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente y el avance de la reacción se sigue por TLC (AcOEt:EP 8:92, revelador PHB). Una vez completada la reacción (aprox. 9 hrs), la mezcla se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae. Las capas orgánicas combinadas se secan con Na_2CO_3 , se rotavapora el solvente y el crudo de reacción se purifica por columna de sílica gel ($R=70\%$). Aceite incoloro, $R_f = 0.6$ (sílica,

AcOEt:EP 1:10). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (dddd, $J = 10.6, 10.6, 4.4, 4.4$ Hz, 1H, H_6), 3.73 (dddd, $J = 11.3, 8.0, 5.3, 1.8$ Hz, 1H, H_8), 3.69 (s, 3H, H_{11}), 3.69 (m, 2H, H_1), 3.31 (dddd, $J = 11.5, 5.9, 5.9, 1.8$ Hz, 1H, H_4), 2.59 (dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.42 (dd, $J = 15.1, 5.3$ Hz, 1H, H_{9a}), 1.95 (dddd, $J = 12.4, 4.4, 1.8, 1.8$ Hz, 1H, H_{7b}), 1.89 (dddd, $J = 12.6, 4.4, 1.8, 1.8$ Hz, 1H, H_{5b}), 1.67 (m, 1H, H_{2b}), 1.56 (m, 1H, H_{2a}), 1.55 (m, 2H, H_3), 1.26 (ddd, $J = 12.4, 11.3, 10.6$ Hz, 1H, H_{7a}), 1.23 (ddd, $J = 12.6, 11.5, 10.6$ Hz, 1H, H_{5a}), 1.07 (m, 42H, $\text{H}_{12}, \text{H}_{12'}, \text{H}_{13}, \text{H}_{13}'$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1 (C_{10}), 76.0 (C_4), 72.5 (C_8), 69.0 (C_6), 63.7 (C_1), 51.9 (C_{11}), 42.2 (C_5), 42.0 (C_7), 41.5 (C_9), 32.7 (C_3), 29.4 (C_2), 18.5 ($6 \times \text{C}_{13}'$), 18.4 ($6 \times \text{C}_{13}$), 12.8 (C_{12}'), 12.4 (C_{12}). HRMS (ESI $^+$) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{60}\text{NaO}_5\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 567.3871, observado: 567.3795.

PREPARACIÓN DE 59

2-((2*R**,4*R**,6*S**)-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-*il*)etanol

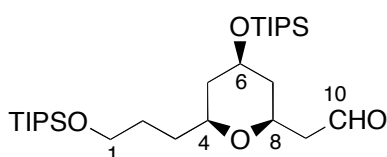


A una solución de 103 mg de 2-((2*S**,4*R**,6*S**)-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-*il*)acetato de metilo (**58**) (0.189 mmoles) en 3 ml de THF seco, a 0 °C, se le agregan lentamente, y con mucha precaución, 11 mg de LiAlH_4 (0.290 mmoles). La mezcla se agita hasta que desaparición del reactivo. La reacción se detiene agregando cuidadosamente MeOH y luego 2 ml de una solución acuosa de NaOH 15%. El precipitado se filtra en celite y el filtrado se extrae con AcOEt (3x3 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica en columna de sílica gel ($R = 74\%$). Aceite incoloro, $R_f = 0.2$ (sílica, AcOEt:EP 1:10). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (dddd, $J = 10.5, 10.5, 4.6, 4.6$ Hz, 1H, H_6), 3.78 (m, 2H, H_{10}), 3.69 (m, 2H, H_1), 3.54 (dddd, $J = 11.0, 8.8, 3.4, 1.9$ Hz, 1H, H_8), 3.35 (dddd, $J = 11.4, 5.7, 5.7, 1.9$ Hz, 1H, H_4), 2.79 (br s, 1H, OH), 1.89 (dddd, $J = 12.6, 4.6, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{5b}), 1.84 (dddd, $J = 12.6, 4.6, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{7b}), 1.78 (m, 1H, H_{9b}), 1.73 (m, 1H, H_{9a}), 1.65 (m, 1H, H_{2b}), 1.59 (m, 1H, H_{2a}), 1.58 (m, 2H, H_3), 1.34 (ddd, $J = 12.6, 11.0, 10.5$ Hz, 1H, H_{7a}),

1.24 (ddd, $J = 12.6, 11.4, 10.5$ Hz, 1H, H_{5a}), 1.06 (m, 42H, $H_{11}, H_{11'}, H_{13}, H_{13'}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 76.5 (C_8), 76.2 (C_4), 68.9 (C_6), 63.6 (C_1), 61.9 (C_{10}), 42.3 (C_7), 42.2 (C_5), 38.1 (C_9), 32.9 (C_3), 29.4 (C_2), 18.5 ($6 \times C_{12'}$), 18.4 ($6 \times C_{12}$), 12.7 ($C_{11'}$), 12.4 (C_{11}). HRMS (ESI⁺) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{60}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 539.3922, observado: 539.3947.

PREPARACIÓN DE 60

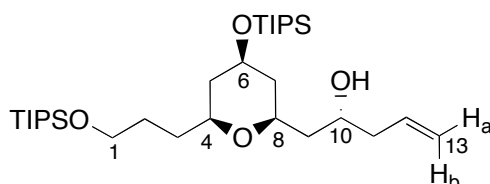
2-((2*S**,4*R**,6*S**)-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetaldehído



A una solución de 0.616 g de 2-((2*R**,4*R**,6*S**)-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)etanol (**59**) (1.19 mmoles) en 6 ml de CH_2Cl_2 seco se le agregan 0.8 ml de DMSO (11.2 mmoles, $d=1.092$ g/ml), 0.8 ml de Et_3N (5.69 mmoles, $d=0.72$ g/ml) y 0.56 g de SO_3Py (3.50 mmoles). La solución se agita a temperatura ambiente y se sigue por TLC (AcOEt:EP 1:10, revelador PHB) hasta desaparición del reactivo (aprox. 30 min). Se agregan 4.7 ml de HCl 5% y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca con Na_2CO_3 , se rotavapora el solvente y se purifica en columna de sílica gel (R=80%). Aceite incoloro, $R_f = 0.6$ (sílica, AcOEt:EP 1:10). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.79 (dd, $J = 2.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{10}), 3.89 (dddd, $J = 10.7, 10.7, 4.7, 4.7$ Hz, 1H, H_6), 3.82 (dddd, $J = 11.7, 8.2, 4.4, 2.0$ Hz, 1H, H_8), 3.68 (m, 2H, H_1), 3.34 (dddd, $J = 11.7, 5.9, 5.9, 1.8$ Hz, 1H, H_4), 2.63 (ddd, $J = 16.3, 8.2, 2.4$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.46 (ddd, $J = 16.3, 4.4, 2.0$ Hz, 1H, H_{9a}), 1.92 (m, 1H, H_{7b}), 1.89 (m, 1H, H_{5b}), 1.65 (m, 1H, H_{2b}), 1.56 (m, 3H, H_3), 1.30 (m, 1H, H_{7a}), 1.24 (m, 1H, H_{5a}), 1.06 (m, 42H, $H_{11}, H_{11'}, H_{13}, H_{13'}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 201.6 (C_{10}), 76.1 (C_4), 71.2 (C_8), 68.8 (C_6), 63.6 (C_1), 49.9 (C_9), 42.1 (C_5 ó C_7), 42.0 (C_7 ó C_5), 32.7 (C_3), 29.3 (C_2), 18.5 ($6 \times C_{12'}$), 18.4 ($6 \times C_{12}$), 12.7 ($C_{13'}$), 12.4 (C_{13}). HRMS (ESI⁺) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{KO}_4\text{Si}_2$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$): 553.3505, observado: 553.3591.

PREPARACIÓN DE 61

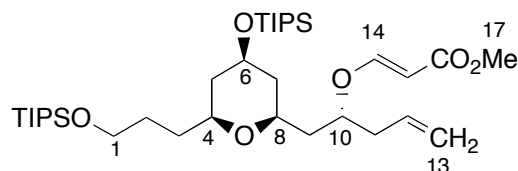
(R)-2-((2R*,4R*,6S*)-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-penten-2-ol*



A una solución de 504 mg de 2-((2*S**,4*R**,6*S**)-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)acetaldehído (**60**) (0.979 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ seco, a -78 °C, se le agrega 0.13 ml de BF₃.OEt₂ (1.06 mmoles, d=1.154 g/ml) recién destilado. Se agita durante 15 minutos y se agregan 0.6 ml de aliltributil estaño (1.94 mmoles, d=1.068 g/ml). La reacción se sigue por TLC (AcOEt:EP 1:10, revelador PHB). hasta desaparición del reactivo de partida (aprox. 1 hr), y luego se corta con una solución saturada de NaHCO₃. Se realizan extracciones con CH₂Cl₂, las capas orgánicas se juntan y secan con Na₂CO₃. Se rotavapora el solvente y el residuo se purifica en columna de sílica gel. Se obtienen dos diasterómeros en relación 8:2, siendo **61** el compuesto mayoritario (R = 63%). Aceite incoloro, R_f = 0.4 (sílica, AcOEt:EP 1:10). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.86 (dddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.1, 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.13 (sistema ABX, 1H, H_{13b}), 5.10 (sistema ABX, 1H, H_{13a}), 3.98 (dddd, *J* = 7.5, 6.3, 6.3, 3.8 Hz, 1H, H₁₀), 3.88 (dddd, *J* = 10.6, 10.6, 4.6, 4.6 Hz, 1H, H₆), 3.70 (m, 2H, H₁), 3.63 (m, 1H, H₈), 3.33 (dddd, *J* = 11.3, 5.9, 5.9, 1.9 Hz, 1H, H₄), 2.74 (br s, 1H, OH), 2.26 (dddd, *J* = 7.1, 6.3, 1.2, 1.2 Hz, 2H, H₁₁), 1.90 (dddd, *J* = 12.6, 4.6, 1.9, 1.9 Hz, 1H, H_{5b}), 1.81 (dddd, *J* = 12.5, 4.6, 1.9, 1.9 Hz, 1H, H_{7b}), 1.68 (m, 1H, H_{2b}), 1.67 (m, 2H, H₉), 1.59 (m, 3H, H_{2a}, H₃), 1.39 (ddd, *J* = 12.5, 11.4, 10.6 Hz, 1H, H_{7a}), 1.25 (ddd, *J* = 12.6, 11.3, 10.6 Hz, 1H, H_{5a}), 1.07 (m, 42H, H_{14'}, H₁₄, H_{15'}, H₁₅). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 135.5 (C₁₂), 117.7 (C₁₃), 76.2 (C₄), 73.6 (C₈), 69.2 (C₆), 68.3 (C₁₀), 63.7 (C₁), 42.4 (C₁₁), 42.3 (C₅), 42.1 (C₇), 41.9 (C₉), 32.9 (C₃), 29.5 (C₂), 18.5 (6xC_{15'}), 18.4 (6xC₁₅), 12.8 (C_{14'}), 12.4 (C₁₄).

PREPARACIÓN DE 62

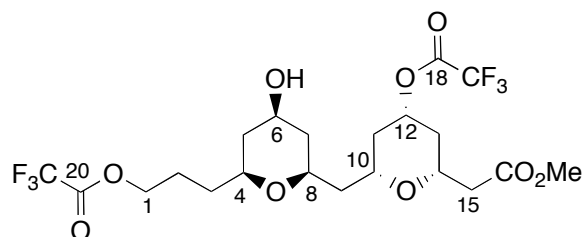
(*E*)-3-((*R*^{*})-1-((2*R*^{*},4*R*^{*},6*S*^{*})-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)4-penten-2-iloxi)acrilato de metilo



A una solución de 50 μ l de metil propiolato (0.670 mmoles, $d=1.006$ g/ml) en 0.4 ml de Et₂O seco se le agregan sucesivamente 60 μ l de N-metilmorfolina (0.546 mmoles, $d=0.92$ g/ml) y 286 mg de (*R*^{*})-2-((2*R*^{*},4*R*^{*},6*S*^{*})-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-4-penten-2-ol (**61**) (0.513 mmoles) en 0.2 ml de Et₂O. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de N₂, durante 24 hrs. Una vez completada la reacción se rotavapora el solvente y el crudo se purifica en columna de sílica gel (80%). Aceite incoloro, R_f = 0.4 (sílica, AcOEt:EP 1:10). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.53 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H₁₅), 5.77 (dddd, $J = 17.5, 9.8, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H₁₂), 5.28 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H₁₄), 5.11 (sistema ABX, 2H, H₁₃), 4.31 (dddd, $J = 9.4, 6.0, 6.0, 3.5$ Hz, 1H, H₁₀), 3.86 (dddd, $J = 10.6, 10.6, 4.7, 4.7$ Hz, 1H, H₆), 3.72 (m, 2H, H₁), 3.69 (s, 3H, H₁₇), 3.33 (dddd, $J = 11.4, 9.2, 3.7, 1.9$ Hz, 1H, H₈), 3.25 (dddd, $J = 11.4, 5.9, 5.9, 1.9$ Hz, 1H, H₄), 2.36 (dddd, $J = 7.0, 6.0, 1.1, 1.1$ Hz, 2H, H₁₁), 1.89 (dddd, $J = 12.6, 4.7, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{5b}), 1.83 (dddd, $J = 12.5, 4.7, 1.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{7b}), 1.71 (m, 1H, H_{2b}), 1.70 (m; 2H, H₉), 1.60 (m, 1H, H_{2a}), 1.59 (m, 2H, H₃), 1.23 (ddd, $J = 12.6, 11.4, 10.6$ Hz, 1H, H_{5a}), 1.23 (ddd, $J = 12.5, 11.4, 10.6$ Hz, 1H, H_{7a}), 1.07 (m, 42H, H₁₈, H₁₈, H₁₉, H₁₉). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.8 (C₁₆), 163.7 (C₁₅), 133.3 (C₁₂), 118.8 (C₁₃), 97.0 (C₁₄), 80.6 (C₁₀), 75.7 (C₄), 71.2 (C₈), 69.0 (C₆), 63.6 (C₁), 51.3 (C₁₇), 42.6 (C₇), 42.4 (C₅), 41.6 (C₉), 39.8 (C₁₁), 32.8 (C₃), 29.5 (C₂), 18.5 (6xC₁₉), 18.4 (6xC₁₉), 12.7 (C₁₈), 12.4 (C₁₈).

PREPARACIÓN DE 63

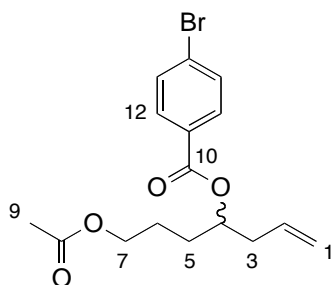
2,2,2-trifluoroacetato de (2*R*^{*},4*S*^{*},6*R*^{*})-2-(((2*S*^{*},4*R*^{*},6*S*^{*})-4-hidroxi-6-(3-(2,2,2-trifluoroacetoxi)propil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-6-(2-metoxi-2-oxoetil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo



A una solución de 142 mg de (E)-metil 3-((R*)-1-((2R*,4R*,6S*)-4-(triisopropilsililoxi)-6-(3-(triisopropilsililoxi)propil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-penten-2-iloxi)acrilato (**62**) (0.22 mmoles) en 1.9 ml de CH₂Cl₂, a 0 °C, se le agregan 162 µl de ácido trifluoroacético (2.18 mmoles, d=1.5351 g/ml). La solución se agita a 0 °C hasta desaparición del reactivo de partida y luego se deja llegar a temperatura ambiente. Se extrae con NaHCO₃, se juntan las capas orgánicas y se secan con Na₂CO₃. Se rotavapora el solvente y se cromatografía en sílica gel (R=8%). R_f = 0.8 (sílica, AcOEt:MeOH 98:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.16 (dddd, J = 11.4, 11.4, 4.8, 4.8 Hz, 1H, H₁₂), 4.42 (m, 2H, H₁), 3.86 (m, 1H, H_{14a}), 3.81 (m, 1H, H₆), 3.71 (s, 3H, H₁₇), 3.68 (m, 1H, H₁₀), 3.49 (m, 1H, H₈), 3.30 (m, 1H, H₄), 2.62 (dd, J = 15.5, 8.1 Hz, 1H, H₁₅), 2.47 (dd, J = 15.5, 5.1 Hz, 1H, H_{14b}), 2.13 (m, 1H, H_{13b}), 2.07 (m, 1H, H_{11b}), 1.93 (m, 2H, H_{2b}, H_{5b}), 1.92 (m, 1H, H_{7b}), 1.82 (s.a., 1H, OH), 1.82 (m, 1H, H_{2a}), 1.63 (m, 1H, H₉), 1.59 (m, 2H, H₃), 1.47 (ddd, J = 11.5, 11.5, 11.5 Hz, 1H, H_{13a}), 1.42 (ddd, J = 11.5, 11.5, 11.5 Hz, 1H, H_{11a}), 1.17 (m, 1H, H_{5a}), 1.16 (m, 1H, H_{7a}).

PREPARACIÓN DE 64

4-bromobenzoato de 7-acetoxi-1-hepten-4-ilo

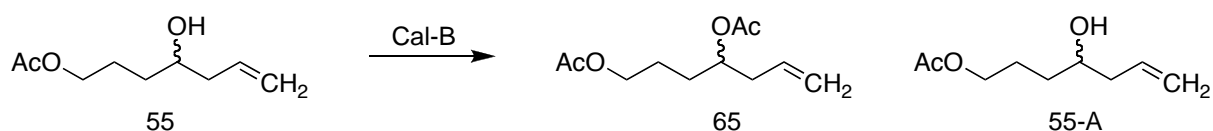


A una solución de 17.2 mg de **55** (0.100 mmoles) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le agregan 17 µl de Et₃N (0.121 mmoles, d=0.72 g/ml), 2 mg de DMAP (0.016 mmoles) y 22 mg de cloruro de p-bromobenzoilo (0.100 mmoles). La solución se agita a temperatura ambiente por 10 minutos y luego la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica

por cromatografía en columna de sílica gel (R=63%). Aceite incoloro, R_f = 0.6 (sílica, AcOEt:EP 1:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₁₂), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₁₃), 5.81 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 7.1, 7.1 Hz, 1H, H₂), 5.21 (dddd, *J* = 6.0, 6.0, 6.0, 6.0 Hz, 1H, H₄), 5.11 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.09 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 2H, H₇), 2.47 (ddd, *J* = 7.1, 6.0, 1.2 Hz, 2H, H₃), 2.04 (s, 3H, H₉), 1.77 (m, 2H, H₅), 1.72 (m, 2H, H₆). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.4 (C₈), 165.8 (C₁₀), 133.5 (C₂), 132.1 (2xC₁₃), 131.5 (2xC₁₂), 129.8 (C₁₄), 128.4 (C₁₁), 118.6 (C₁), 74.2 (C₄), 64.4 (C₇), 39.0 (C₃), 30.5 (C₅), 25.0 (C₆), 21.3 (C₉). HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₆H₁₉BrNaO₄ ([M+Na]⁺): 377.0359 (⁷⁹Br), 379.0340 (⁸¹Br); observado: 377.0377 (⁷⁹Br), 379.0353 (⁸¹Br).

PREPARACIÓN DE 65. RESOLUCIÓN DE 55 CON CAL-B.

Diacetato de 6-hepten-1,4-diilo



A una solución de 400 mg (1.46 mmoles) de acetato de 4-hidroxihept-6-enilo (**55**) en 12 ml de THF seco se le agregan 243 mg de Cal-B (NOVOZYM 435 7300 plu/g) y luego 737 mg (8.57 mmoles) de acetato de vinilo. La mezcla se agita durante 48 hrs a temperatura ambiente. Se rotavapora el solvente y se purifica en columna de sílica gel (conversión = 25%). A una solución del producto sin acetilar (302 mg, 1.102 mmoles) en 10 ml de tolueno seco se le agregan 250 mg de Cal-B y luego 750 mg (8.72 mmoles) de acetato de vinilo. Se agita a temperatura ambiente por 48 hrs. Se rotavapora el solvente y se purifica en columna de sílica gel (conversión = 25%).

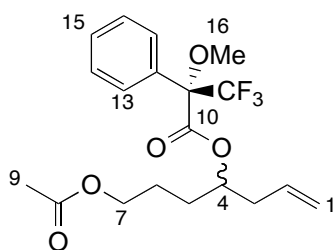
Acetato de 4-hidroxi-6-heptenilo (55-A): R_f = 0.3 (sílica, AcOEt:EP 1:2).

Diacetato de 6-hepten-1,4-diilo (65): Aceite incoloro, R_f = 0.6 (sílica, AcOEt:EP 1:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.75 (dddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.1, 7.1 Hz, 1H, H₂), 5.09 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.95 (m, 1H, H₄), 4.06 (dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 2H, H₇), 2.32 (ddd, *J* = 7.0, 6.2, 1.1, Hz, 2H, H₃), 2.05 (s, 3H, H₁₁), 2.04 (s, 3H, H₉), 1.64 (m, 2H, H₆), 1.64 (m, 2H, H₅). ¹³C

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.4 (C₈), 171.0 (C₁₀), 133.8 (C₂), 118.2 (C₁), 73.1 (C₄), 64.5 (C₇), 39.0 (C₃), 30.4 (C₅), 25.0 (C₆), 21.5 (C₉), 21.3 (C₁₁) HRMS (ESI⁺) m/z calculado para C₁₁H₁₈NaO₄ ([M+Na]⁺): 237.1097, observado: 237.1099.

PREPARACIÓN DE 66

(S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de 7-acetoxi-1-hepten-4-ilo



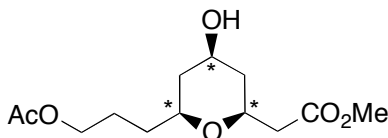
A una solución de 30 mg (0.174 mmoles) del compuesto (**55-A**) en 1 mL de CH₂Cl₂ se le agregan 17 μ l de Et₃N (0.121 mmoles, d=0.72 g/ml), 2 mg de DMAP (0.016 mmoles) y 15 μ l de (R)-MTPACl (0.080 mmoles, d=1.35 g/ml). La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se purifica por TLC preparativa (Placa de Alúmina GF-5x20 cm - 500 micras) para dar una mezcla de **66-R/66-S** en relación aprox. 7:3 (a partir del ¹H NMR y el ¹⁹F NMR). R_f = 0.5 (alúmina, AcOEt:EP 1:2). HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₉H₂₃F₃NaO₅ ([M+Na]⁺): 411.1390, observada: 411.1372.

(S)-((R)-7-acetoxi-1-hepten-4-il) 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (66-R). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (m, 2H, H₁₃), 7.42 (m, 3H, H₁₅, H₁₄), 5.65 (m, 1H, H₂), 5.19 (m, 1H, H₄), 5.07 (sistema ABX, 1H, H_{1b}), 5.03 (sistema ABX, 1H, H_{1a}), 4.07 (m, 2H, H₇), 3.56 (q, ⁵J_{H,F} = 1.3 Hz, 3H), 2.38 (m, 2H, H₃), 2.06 (s, 3H, H₉), 1.73 (m, 2H, H₅), 1.64 (m, 2H, H₆). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -71.8.

(S)-((S)-7-acetoxi-1-hepten-4-il) 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (66-S). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (m, 2H, H₁₃), 7.42 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 5.76 (m, 1H, H₂), 5.20 (m, 1H, H₄), 5.16 (sistema ABX, 1H, H_{1b}), 5.12 (sistema ABX, 1H, H_{1a}), 3.99 (t; J = 8.0 Hz, 2H, H₇), 3.57 (q, ⁵J_{H,F} = 1.3 Hz, 3H, H₁₆), 2.45 (m, 2H, H₃), 2.05 (s, 3H, H₉), 1.67 (m, 2H, H₅), 1.52 (m, 2H, H₆). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -71.7.

PREPARACIÓN DE 67

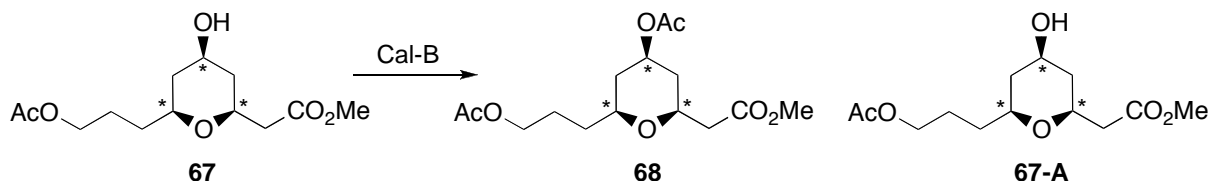
2-((2*S**,4*R**,6*S**)-6-(3-acetoxipropil)-4-hidroxi-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetato de metilo



El compuesto **67** se prepara en forma análoga al compuesto **57-A**, pero utilizando solo 1 equivalente de K_2CO_3 en la etapa de hidrólisis. Aceite incoloro, $R_f = 0.5$ (sílica, AcOEt).

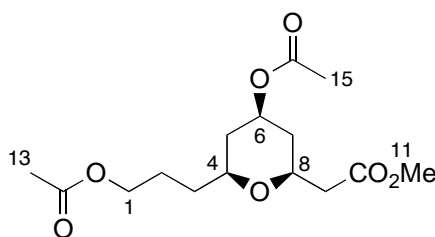
PREPARACIÓN DE 68. RESOLUCIÓN DE 67 CON CAL-B.

2-((2*S**,4*R**,6*S**)-4-acetoxi-6-(3-acetoxipropil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetato de metilo



A una solución de 50 mg (0.182 mmoles) del compuesto **67** en 1.5 ml de THF seco se le agregan 25 mg de Cal-B (NOVOZYM 435 7300 plu/g) y luego 78 mg (0.907 mmoles) de acetato de vinilo. La mezcla se agita durante 48 hrs a temperatura ambiente. Se filtra para sacar la enzima, se rotavapora el solvente y se purifica en columna de sílica gel (conversión = 25%).

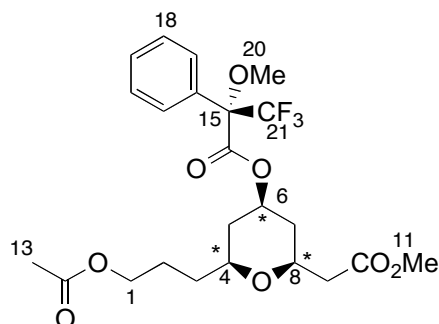
2-((2*S**,4*R**,6*S**)-6-(3-acetoxipropil)-4-hidroxi-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acetato de metilo (**67-A**): Aceite incoloro, $R_f = 0.2$ (sílica, AcOEt:EP 1:1).



2-((2S*,4R*,6S*)-4-acetoxi-6-(3-acetoxipropil)-tetrahidro-2H-piran-2-il)acetato de metilo (68): Aceite incoloro, Rf = 0.7 (sílica, AcOEt:EP 1:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.92 (dddd, $J = 11.3, 11.3, 4.8, 4.8$ Hz, 1H, H_6), 4.06 (m, 2H, H_1), 3.83 (dddd, $J = 11.4, 7.5, 5.3, 1.8$, 1H, H_8), 3.70 (s, 3H, H_{11}), 3.41 (m, 1H, H_4), 2.59 (dd, $J = 15.2, 8.0$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.44 (dd, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.05 (s, 3H, H_{15}), 2.04 (s, 3H, H_{13}), 2.04 (m, 1H, H_{7b}), 1.98 (m, 1H, H_{5b}), 1.74 (m, 1H, H_{2b}), 1.66 (m, 1H, H_{2a}), 1.53 (m, 2H, H_3), 1.32 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 11.5$ Hz, 1H, H_{7a}), 1.26 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 11.5$ Hz, 1H, H_{5a}). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.5 (C_{14}), 171.4 (C_{10}), 170.7 (C_{12}), 75.4 (C_4), 72.3 (C_8), 70.4 (C_6), 64.7 (C_1), 52.1 (C_{11}), 41.3 (C_9), 37.4 (C_5), 37.2 (C_7), 25.3 (C_2), 23.6 (C_3), 21.6 (C_{15}), 21.3 (C_{13}). HRMS (ESI^+) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_7$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 339.1414, observado: 339.1431.

PREPARACIÓN DE 69

(S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (2S*,4R*,6S*)-2-(3-acetoxipropil)-6-(2-metoxi-2-oxoetil)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo

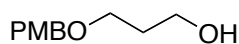


A una solución de 50 mg (0.102 mmoles) del compuesto (**55-A**) en 1 mL de CH_2Cl_2 se le agregan 17 μl de Et_3N (0.121 mmoles, $d=0.72$ g/ml), 2 mg de DMAP (0.016 mmoles,) y 15 μl de (R)-MTPACl (0.080 mmoles, $d=1.35$ g/ml). La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se purifica por TLC preparativa (Placa de Alúmina GF-5x20 cm - 500 micras). Se obtienen 2 productos en relación (**R**)-**69**/**(S)**-**69** 1:1 (a partir del ^1H NMR). Rf = 0.4 (alúmina, AcOEt:EP 1:2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (m, 4H, $\text{H}_{17}, \text{H}_{17*}$), 7.43 (m, 6H, $\text{H}_{18}, \text{H}_{18*}, \text{H}_{19}, \text{H}_{19*}$), 5.19 (dddd, $J = 11.3, 11.3, 4.8, 4.8$ Hz, 2H, $\text{H}_6, \text{H}_{6*}$), 4.07 (m, 4H, $\text{H}_1, \text{H}_{1*}$), 3.88 (m, 1H, H_8), 3.87 (m, 1H, H_{8*}), 3.72 (s, 3H, H_{11}), 3.71 (s, 3H, H_{11*}), 3.56 (s, 3H, H_{20}), 3.55 (s, 3H, H_{20*}), 3.45 (m, 1H, H_{4*}), 3.44 (m, 1H, H_4), 2.62 (dd, $J = 15.4, 8.0$

Hz, 1H, H_{9b}), 2.60 (dd, $J = 15.4, 8.0$ Hz, 1H, H_{9b}*), 2.47 (dd, $J = 15.4, 5.4$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.45 (dd, $J = 15.4, 5.2$ Hz, 1H, H_{9a}*), 2.14 (m, 1H, H_{7b}), 2.07 (m, 2H, H_{5b}*, H_{7b}*), 2.06 (m, 3H, H₁₃*), 2.05 (m, 3H, H₁₃), 2.01 (m, 1H, H_{5b}), 1.77 (m, 2H, H_{2b}, H_{2b}*), 1.65 (m, 2H, H_{2a}, H_{2a}*), 1.54 (m, 4H, H₃, H₃*), 1.44 (m, 1H, H_{7a}), 1.42 (m, 1H, H_{5a}*), 1.36 (m, 1H, H_{7a}*), 1.30 (m, 1H, H_{5a}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.6 (C₁₂, C₁₂*), 171.5 (C₁₀, C₁₀*), 166.2 (C₁₄, C₁₄*), 132.5 (C₁₆, C₁₆*), 130.1(2) (2xC₁₂, 2xC₁₂*), 128.9 (C₁₉, C₁₉*), 127.7 (2xC₁₇, 2xC₁₇*), 123.6 (q, ¹J_{C,F} = 288 Hz; C₂₁, C₂₁*), 84.8 (C₁₅, C₁₅*), 75.3 (C₄, C₄*), 72.9 (C₆, C₆*), 72.2 (C₈, C₈*), 64.6 (C₁, C₁*), 55.8 (C₂₀, C₂₀*), 52.2 (C₁₁, C₁₁*), 41.2 (C₉, C₉*), 37.1 (C₅*), 36.9 (C₅), 36.8 (C₇), 36.6 (C₇*), 32.6 (C₃*), 32.5 (C₃*), 25.2 (C₂, C₂*), 21.4 (C₁₃, C₁₃*). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -72.0.

PREPARACIÓN DE 70

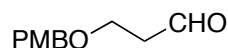
3-(4-metoxibenciloxi)-1-propanol



En un balón de 3 bocas equipado con un Dean-Stark se coloca una solución de 4.8 ml de p-anisaldehído (39.8 mmoles, $d=1.121$ g/ml) en 140 ml de benceno y luego se agregan 2.9 ml de 1,3-propanodiol (39.4 mmol, $d=1.052$ g/ml) y 17.7 mg de TsOH.H₂O (9 mg, 0.098 mmol). La mezcla se agita a reflujo y luego de 18 horas se enfría a temperatura ambiente. El solvente se concentra a 40 ml y luego la solución se diluye con 59 ml de THF seco. La mezcla se enfría a 0 °C y se agregan 1.5 g de LiAlH₄ (39.4 mmoles) seguido de 5.3 g de AlCl₃ (39.4 mmoles) con mucha precaución. Se agita a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se corta agregando cuidadosamente 30 ml de MeOH gota a gota y 30 ml de una solución de NaOH 15%. Se extrae con éter etílico (3 x 40 ml) y las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica en columna de sílica gel (R = 80%). Aceite incoloro, R_f = 0.5 (sílica, AcOEt:EP 3:2).

PREPARACIÓN DE 71

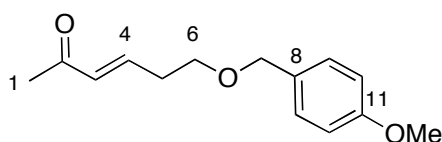
3-(4-metoxibenciloxi)propanal



A una solución de 1.8 g del producto **70** (9.17 mmoles) en 47 ml de CH_2Cl_2 seco se le agregan 6.4 ml de DMSO (89.5 mmoles, $d=1.092$ g/ml), 6.1 ml de Et_3N (43.4 mmoles, $d=0.72$ g/ml) y 4.3 g de $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (27.0 mmoles). Luego de 30 minutos la reacción se corta con 36 ml de HCl 5%, se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 , se filtra, se concentra a vacío y el residuo se purifica en columna de sílica gel ($R=89\%$). Aceite incoloro, $R_f = 0.5$ (sílica, AcOEt:EP 1:1).

PREPARACIÓN DE **72**

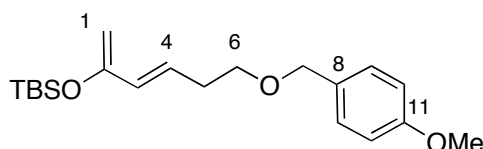
(E)-6-(4-metoxibenciloxi)-3-hexen-2-ona



Una suspensión de 1.11 g de t-BuOK (9.9 mmol) y 3.99 g de la sal de Wittig $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{PPH}_3^+\text{Br}^-$ (9.9 mmol), en 40 ml de THF seco, se refluja por 15 min. A continuación se agrega una solución de 1.74 g del aldehído **71** (9.0 mmoles) en 10 ml de THF y 27 mg de 18-cromon-6 (0.102 mmoles). La suspensión se refluja 6-18 hrs, se deja enfriar y se agregan 10 ml de H_2O . Se extrae con AcOEt (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 y se filtran. Se concentra a presión reducida y el residuo se purifica en columna de sílica gel ($R = 78\%$). Aceite incoloro, $R_f = 0.5$ (sílica, 10% AcOEt: CHCl_3 1:9). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_9), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{10}), 6.83 (ddd, $J = 16.0, 6.8, 6.8$ Hz, 1H, H_4), 6.14 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H, H_3), 4.47 (s, 2H, H_7), 3.82 (s, 3H, H_{12}), 3.59 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 2H, H_6), 2.53 (ddd, $J = 6.8, 6.4, 6.4$ Hz, 2H, H_5), 2.25 (s, 3H, H_1). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.8 (C_2), 159.7 (C_{11}), 145.2 (C_4), 133 (C_3), 130.5 (C_8), 129.7 (2x C_9), 114.3 (2x C_{10}), 73.1 (C_7), 68.3 (C_6), 55.7 (C_{12}), 33.2 (C_5), 27.2 (C_1).

PREPARACIÓN DE **73**

(E)-tert-butil-(6-(4-metoxibenciloxi)hepta-1,3-dien-2-iloxi)-dimetilsilano



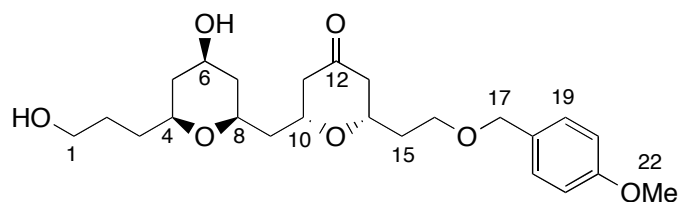
A una solución de 386 mg de **72** (1.65 mmoles) en 19 ml de CH₂Cl₂ seco a 0 °C, se le agregan 1.3 ml de Et₃N (9.25 mmoles, d=0.72 g/ml) y 0.85 ml de TBSOTf (3.70 mmoles, d=1.15 g/ml). Se deja llegar a temperatura ambiente y se agita por 15 minutos más. Se agrega solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan con Na₂SO₄ y se filtran. Se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica en columna de sílica gel (R = 92%). Aceite incoloro, R_f = 0.55 (sílica, AcOEt:EP 1:9). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: δ: 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₉), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₁₀), 5.99 (m, 2H, H₃, H₄), 4.47 (s, 2H, H₇), 4.25 (sistema AB, 2H, H₁), 3.83 (s, 3H, H₁₂), 3.53 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 2H, H₆), 2.42 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 2H, H₅), 0.99 (s, 9H, H₁₆), 0.20 (s, 6H, H₁₃, H₁₄). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 159.5 (C₁₁), 155.3 (C₂), 131.0 (C₈), 130.0 (C₃), 129.6 (2xC₉), 128.1 (C₄), 114.2 (2xC₁₀), 94.7 (C₁), 73.0 (C₇), 69.9 (C₆), 55.6 (C₁₂), 33.0 (C₅), 26.2 (C₁₆), 18.7 (C₁₅), -4.2 (C₁₃, C₁₄).

PREPARACIÓN DE **74A** Y **74B**

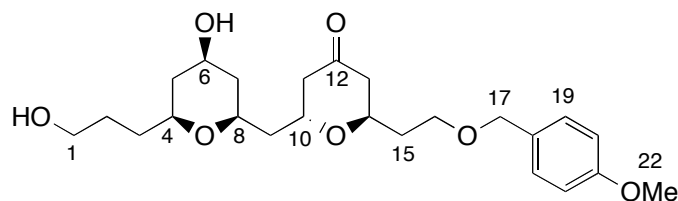
(2*R**,6*S**)-2-(((2*S**,4*R**,6*S**)-4-hidroxi-6-(3-hidroxiopropil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-6-(2-(4-metoxibenciloxy)etil)-tetrahidropiran-4-ona (**74a**) y (2*R**,6*R**)-2-(((2*S**,4*R**,6*S**)-4-hidroxi-6-(3-hidroxiopropil)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-6-(2-(4-metoxibenciloxy)etil)-tetrahidropiran-4-ona (**74b**)

a) A una solución de 54.4 mg de **60** (0.105 mmoles) y 31.3 mg de **73** (0.090 mmoles) en 1 ml de Et₂O a -78 °C, se le agregan 3 μl de BF₃·OEt₂ (0.024 mmol, d=1.154 g/ml) recién destilado. La solución se agita a -78 °C por 2 hs, se corta con solución saturada de NaHCO₃ (0.5 ml). La mezcla se diluye con AcOEt (1.5 ml), se lava con agua (0.5 ml) y brine (0.5 ml) y las fases acuosas se extraen con AcOEt (2 x 1 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtra y se concentran a presión reducida. El crudo se purifica en columna de sílica gel.

b) A la mezcla de los compuestos obtenidos en la parte (a) en 1 ml de THF, se le agrega 0.6 ml de una solución de TBAF 1.0 M en THF. Se agita a temperatura ambiente durante 2 hs. Se corta la reacción con 2 ml de agua y se extrae con AcOEt (3 x 2 ml). Se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El aceite resultante se purifica en columna de sílica gel, obteniéndose una mezcla de **74a**:**74b** en relación 7:3 (determinada a partir del espectro de ¹H RMN).



(74a) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₉), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₂₀), 4.42 (sistema AB, 2H, H₁₇), 3.81 (m, 1H, H₁₄), 3.79 (s, 3H, H₂₂), 3.74 (dddd, *J* = 11.1, 11.1, 4.7, 4.7 Hz, 1H, H₆), 3.73 (m, 1H, H₁₀), 3.55 (m, 4H, H₁), 3.53 (m, 1H, H₈), 3.22 (dddd, *J* = 11.4, 6.2, 5.0, 1.5 Hz, 1H, H₄), 2.36 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{11b}), 2.36 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H_{13b}), 2.21 (dd, *J* = 14.7, 11.6 Hz, 1H, H_{11a}), 2.19 (dd, *J* = 14.7, 11.6 Hz, 1H, H_{13a}), 1.90 (m, 1H, H_{9b}), 1.89 (m, 2H, H_{5b}, H_{7b}), 1.81 (m, 1H, H_{9a}), 1.67 (m, 2H, H₁₅), 1.59 (m, 2H, H₂), 1.54 (m, 2H, H₃), 1.15 (ddd, *J* = 12.3, 11.1, 11.1 Hz, 1H, H_{5a}), 1.14 (ddd, *J* = 12.3, 11.1, 11.1 Hz, 1H, H_{7a}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 207.5 (C₁₂), 159.6 (C₂₁), 130.5 (C₁₈), 129.5 (2xC₁₉), 114.2 (2xC₂₀), 75.8 (C₄), 74.3 (C₁₀), 73.7 (C₁₄), 73.0 (C₁₇), 72.1 (C₈), 68.2 (C₆), 66.3 (C₁₆), 62.7 (C₁), 55.6 (C₂₂), 48.4 (C₁₃), 48.0 (C₁₁), 43.2 (C₁₅), 41.8 (C₇), 41.6 (C₅), 36.7 (C₉), 32.8 (C₃), 29.3 (C₂).

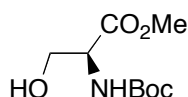


(74b) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₉), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₂₀), 4.39 (sistema AB, 2H, H₁₇), 4.31 (m, 1H, H₁₀), 4.30 (m, 1H, H₁₄), 3.79 (s, 3H, H₂₂), 3.66 (dddd, *J* = 11.1, 11.1, 4.7, 4.7 Hz, 1H, H₆), 3.58 (m, 2H, H₁), 3.48 (m, 2H, H₁₆), 3.43 (dddd, *J*

= 11.7, 10.1, 2.2, 2.2 Hz, 1H, H₈), 3.16 (dddd, $J = 11.4, 6.2, 5.0, 1.5$ Hz, 1H, H₄), 2.56 (dd, $J = 14.6, 5.4$, 1H, H_{11b}), 2.49 (dd, $J = 14.7, 4.4$, 1H, H_{13b}), 2.26 (ddd, $J = 14.6, 6.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{11a}), 2.24 (ddd, 14.7, 7.3, 1.0 Hz, 1H, H_{13a}), 1.88 (m, 1H, H_{9b}), 1.84 (m, 1H, H_{5b}), 1.78 (m, 1H, H_{7b}), 1.74 (m, 1H, H_{9a}), 1.71 (m, 2H, H₁₅), 1.57 (m, 2H, H₃), 1.53 (m, 2H, H₂), 1.11 (m, 1H, H_{5a}), 1.10 (m, H, H_{7a}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 207.9 (C₁₂), 159.5 (C₂₁), 130.6 (C₁₈), 129.4 (2xC₁₉), 114.2 (2xC₂₀), 75.6 (C₄), 72.9 (C₁₇), 71.6 (C₈), 69.6 (C₁₀), 68.3 (C₁₄), 68.1 (C₆), 66.0 (C₁₆), 62.9 (C₁), 55.6 (C₂₂), 47.7 (C₁₃), 47.0 (C₁₁), 41.8 (C₁₅), 41.4 (C₅,C₇), 34.3 (C₉), 32.9 (C₃), 29.2 (C₂).

PREPARACIÓN DE 84 [66b]

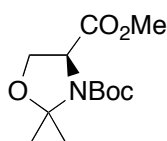
(*R*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxiopropanoato de metilo



10 g del clorhidrato del éster metílico de la L-serina (**83**) (64.3 mmoles) se suspenden en 200 ml de THF en baño de hielo. La solución se agita 5 minutos y se le agregan 19.9 ml de Et₃N (138 mmoles, $d=0.72$ g/ml). A la suspensión blanca resultante se le agregan 14.3 g de Boc₂O (63.3 mmoles) en 100 ml de THF gota a gota durante 30 min. Se agita a temperatura ambiente por 6 hrs y luego se calienta a 60 °C por 2 hrs. Se rotavapora el solvente, se extrae con éter/agua. La fase orgánica se lava con HCl al 3%, luego con NaHCO₃ al 5% y finalmente con brine. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se rotavapora el solvente y el residuo resultante se utiliza sin purificar en el siguiente paso ($R=74\%$). Aceite incoloro, $R_f = 0.9$ (sílica, BuOH:H₂O:AcOH 8:1:1).

PREPARACIÓN DE 85 [66b]

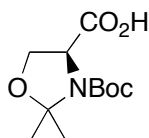
3-*tert*-butyl 4-methyl (*S*)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-3,4-dicarboxylate



A una solución de 8.59 g del compuesto **84** (39.2 mmoles), 9.7 ml de DMP (79.2 mmoles, $d=0.85$ g/ml), 0.11 g de $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.58 mmoles) en 136 ml de benceno se la calienta a reflujo. Luego de 30 min. se destilan aprox. 117 ml de benceno. Se agregan 2.5 ml de DMP adicional (20.4 mmoles) y 55 ml de benceno fresco. Se hace nuevamente el proceso recolectando 44 ml de benceno. La solución se enfría a temperatura ambiente y se extrae con una solución saturada de NaHCO_3 (250 ml) y éter etílico (250 ml). La capa orgánica se lava con brine, se seca con MgSO_4 y se rotavapora el solvente. El residuo resultante se utiliza sin purificar en el siguiente paso ($R=88\%$). Aceite ámbar, $R_f = 0.7$ (sílica, $\text{AcOEt:EP } 3:2$).

PREPARACIÓN DE **86** [83]

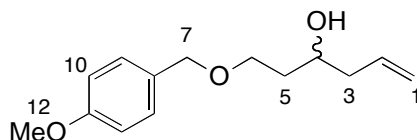
Ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonil)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-4-carboxílico



A una solución de 518 mg del compuesto **85** (2.00 mmoles) en 4 ml de THF y 2 ml de agua, se le agregan 134 mg de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.19 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta desaparición del reactivo de partida (aprox. 2 hrs). El solvente se rotavapora y el residuo se disuelve en 40 ml de AcOEt . La fase orgánica se lava con KHSO_4 1 M (3x25 ml), y se extrae con una solución saturada de NaHCO_3 (4x25 ml). Las fases acuosas combinadas se neutralizan con KHSO_4 sólido y se extraen con AcOEt (5x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_3 , se filtran y se rotavapora el solvente. El residuo resultante se purifica por recristalización en hexanos ($R = 80\%$). Sólido blanco cristalino, $R_f = 0.2$ (sílica, $\text{AcOEt:EP } 1:4$).

PREPARACIÓN DE **87**

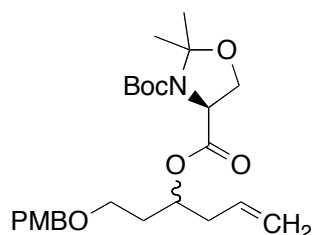
1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ol



A una solución de 1.454 g de **71** (7.49 mmoles) en 75 ml de CH_2Cl_2 seco a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le agrega 1.0 ml de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (8.13 mmol, $d=1.154\text{ g/ml}$) recién destilado. Se agita durante 15 minutos y se agregan 2.5 ml de alitributil estaño (8.064 mmol, $d=1.068\text{ g/ml}$). La reacción se sigue por TLC hasta desaparición del reactivo de partida (aprox. 1 hr), y luego se corta con una solución saturada de NaHCO_3 . Se realizan extracciones con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se juntan y secan con Na_2CO_3 . Se rotavapora el solvente y el residuo se purifica en columna de sílica gel ($R=90\%$). Aceite incoloro, $R_f = 0.5$ (sílica, $\text{AcOEt:EP } 4:6$). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H, H_9), 6.90 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H, H_{10}), 5.86 (dddd, $J = 17.4$, 10.4, 7.2, 7.2, 1H, H_2), 5.12 (sistema ABX, 2H, H_1), 4.47 (s, 2H, H_7), 3.88 (dddd, $J = 6.2$, 6.2, 6.2, 2.3 Hz, 1H, H_4), 3.82 (s, 3H, H_{12}), 3.71 (ddd, $J = 9.4$, 5.4, 5.4 Hz, 1H, H_{6b}), 3.64 (m, 1H, H_{6a}), 2.88 (d, 2.4 Hz, 1H, OH), 2.26 (dddd, $J = 7.2$, 6.2, 1.1, 1.1 Hz, 2H, H_3), 1.77 (m, 2H, H_5). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.7 (C_8), 135.3 (C_2), 130.5 (C_{11}), 129.7(2x C_9), 117.9 (C_1), 114.3(2x C_{10}), 73.3 (C_7), 70.8 (C_4), 69.0 (C_6), 55.7 (C_{12}), 42.3 (C_3), 36.3 (C_5). HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 259.1305, observado: 259.1309.

PREPARACIÓN DE **82**

3-tert-butyl 4-(1-(4-metoxibenciloxi)5-hexen-3-il) (4S)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3,4-dicarboxilato

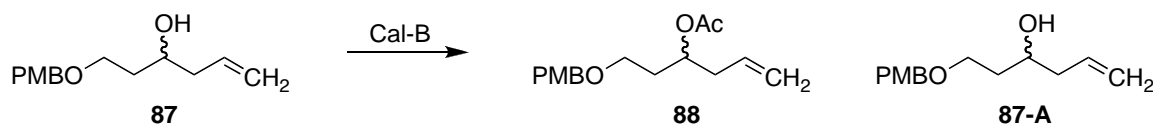


A una solución de 341 mg del alcohol **87** (1.44 mmoles) y 243 mg del ácido **86** (0.99 mmoles) en 6 ml de CH_2Cl_2 seco se le agregan 33 mg de DMAP (0.27 mmoles) y 440 mg de DCC (2.13 mmoles). Una vez completada la reacción (aprox. 3 hrs) la mezcla se filtra, el precipitado se lava con CH_2Cl_2 y se juntan ambos filtrados. Se concentra a presión

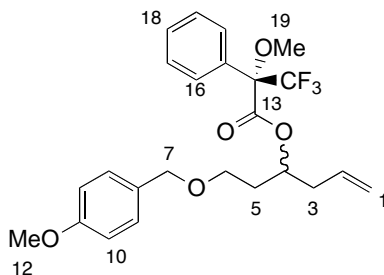
reducida y el residuo resultante se purifica en columna de sílica gel (R = 78%, mezcla diastereomérica). Aceite incoloro, R_f = 0.4 (sílica, AcOEt:EP 1:4). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H₉), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H₁₀), 5.76 (m, 2H, H₂), 5.16 (m, 2H, H₄), 5.09 (m, 4H, H₁), 4.46 (m, 0.8H, H₁₄), 4.41 (sistema AB, 4H, H₇), 4.36 (m, 1.2H, H₁₄), 4.11 (m, 2H, H₁₆), 4.00 (m, 2H, H₁₅), 3.81 (s, 6H, H₁₂), 3.50 (m, 4H, H₆), 2.38 (m, 4H, H₃), 1.89 (m, 4H, H₅), 1.69 (s, 1.6H, H_{17'}), 1.68 (s, 2.0H, H_{17'}), 1.64 (s, 2.4H, H_{17'}), 1.54 (s, 3.6H, H₁₇), 1.51 (s, 5.2H, H₂₀), 1.50 (s, 3.6H, H₂₀), 1.49 (s, 2.4H, H₁₇), 1.44 (s, 9.2H, H₂₀). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.7 / 170.8 / 170.9 / 171.0 (C₁₃), 159.5(2) / 159.6(2) (C₈), 151.6 / 151.7 / 152.3(2) (C₁₈), 133.4 / 133.5 / 133.6 / 133.8 (C₂), 130.6 / 130.7 / 130.9 / 131.0 (C₁₁), 129.6(2) / 129.7(4) / 129.8(2) (C₉), 118.3 / 118.5 / 118.6(2) (C₁), 114.1(4) / 114.2(4) (C₁₀), 94.7(2) / 95.4(2) (C₁₆), 80.6(2) / 81.0(2) (C₁₉), 73.1 / 73.2(3) (C₇), 72.2 / 72.4 / 72.5 / 72.8 (C₄), 66.8(2) / 66.9(2) (C₆), 66.4(2) / 66.5(2) (C₁₅), 59.7 / 59.8 / 59.9 / 60.0 (C₁₄), 55.6(4) (C₁₂), 38.9 / 39.0 / 39.2(2) (C₃), 34.1(2) / 34.2 / 34.4 (C₅), 28.7(12) (C₂₀), 26.4(2) / 25.5 / 25.6 (C_{17'}), 25.6 / 25.7 / 24.5(2) (C₁₇). HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₅H₃₇NNaO₇ ([M+Na]⁺): 486.2462, observado: 486.2476.

PREPARACIÓN DE 88. RESOLUCIÓN DE 87 CON CAL-B.

Acetato de 1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ilo



A una solución de 50 mg (0.18 mmoles) de 1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ol (**87**) en 1.5 ml de THF seco se le agregan 30 mg de Cal-B (NOVOZYM 435 7300 plu/g) y luego 91 mg (0.91 mmoles) de acetato de vinilo. La mezcla se agita durante 4 días a temperatura ambiente. Se filtra la enzima, se rotavapora el solvente y se purifica el crudo en columna de sílica gel (conversión = 25%). **1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ol (87-A)**: R_f = 0.5 (sílica, AcOEt:EP 1:2). **Acetato de 1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ilo (88)**: Aceite amarillo, R_f = 0.75 (sílica, AcOEt:EP 1:2).

PREPARACIÓN DE 89-R Y 89-S A PARTIR DE 87-A .*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de 1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ilo

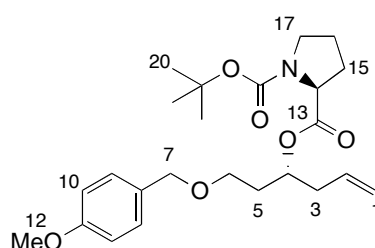
A una solución de 30 mg (0.127 mmoles) del compuesto **87-A** en 1 mL de CH₂Cl₂ se le agregan 17 μ l de Et₃N (0.121 mmoles, d=0.72 g/ml), 2 mg de DMAP (0.016 mmoles) y 15 μ l de (R)-MTPACl (0.080 mmoles, d=1.35 g/ml). La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se purifica por TLC preparativa (Placa de Alumina GF – 5x20 cm – 500 micras, FM AcOEt:EP 1:2) para dar una mezcla de **89-R:89-S** en relación aprox. 1:1. R_f = 0.4 (Sílica, AcOEt:EP 1:2).

89-R: (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (*R*)-1-(4-metoxi benciloxi)-5-hexen-3-ilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (m, 2H, H₁₆), 7.40 (m, 3H, H₁₇, H₁₈), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 5.78 (m, 1H, H₂), 5.36 (m, 1H, H₄), 5.12 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.34 (sistema AB, 2H, H₇), 3.82 (s, 3H, H₁₂), 3.47 (q, ⁵J_{H,F} = 1.3 Hz, 3H, H₁₉), 3.37 (ddd, *J* = 9.5, 7.7, 6.1 Hz, 1H, H_{6b}), 3.29 (ddd, *J* = 9.5, 5.9, 5.9 Hz, 1H, H_{6a}), 2.47 (m, 2H, H₃), 1.90 (m, 2H, H₅). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -71.6.

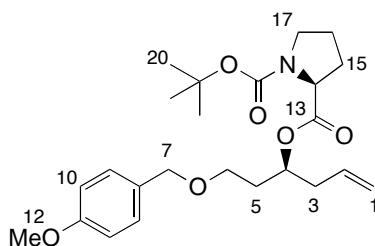
89-S: (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (*S*)-1-(4-metoxi benciloxi)-5-hexen-3-ilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (m, 2H, H₁₆), 7.40 (m, 3H, H₁₈, H₁₇), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 5.56 (m, 1H, H₂), 5.35 (dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 6.3 Hz, 1H, H₄), 5.02 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.41 (s, 2H, H₇), 3.82 (s, 3H, H₁₂), 3.47 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H, H_{6a}), 3.41 (q, ⁵J_{H,F} = 1.3 Hz, 3H, H₁₉), 2.40 (m, 2H, H₃), 1.95 (ddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3 Hz, 2H, H₅). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -71.7.

PREPARACIÓN DE 90-R Y 90-S

A una solución de 367 mg del alcohol **87** (1.55 mmoles) y 500 mg de N-Boc-L-Prolina (2.32 mmoles) en 6 ml de CH₂Cl₂ seco se le agregan 42 mg de DMAP (0.34 mmoles) y 644.5 mg de DCC (3.12 mmoles). Una vez completada la reacción (aprox. 3 hrs) la mezcla se filtra, el precipitado se lava con CH₂Cl₂ y se juntan ambos filtrados. Se concentra a presión reducida y el residuo resultante se purifica en columna de sílica gel para dar los dos diastereómeros **90-R** y **90-S** (R = 80%, rendimiento combinado).



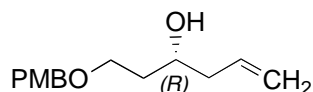
1-tert-butil 2-((R)-1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-il) (S)-1,2-pirrolidindicarboxilato (90-R). Aceite incoloro, R_f = 0.45 (sílica, AcOEt:EP 1:3). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.8H, H_{9*}), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.2H, H₉), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.2H, H₁₀), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.8H, H_{10*}), 5.77 (dddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.0, 7.0, 1H, H₂), 5.19 (dddd, *J* = 6.3, 6.3, 5.4, 5.4 Hz, 0.4H, H_{4*}), 5.11 (m, 0.6H, H₄), 5.09 (sistema ABX, 1H, H_{1b}), 5.06 (sistema ABX, 1H, H_{1a}), 4.42 (sistema AB, 2H, H₇), 4.31 (dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 0.4H, H_{13b*}), 4.24 (dd, *J* = 8.7, 3.4 Hz, 0.6H, H_{13b}), 3.82 (s, 3H, H₁₂), 3.52 (m, 1H, H_{17a}), 3.51 (m, 2H, H₆), 3.47 (m, 0.6H, H₁₆), 3.39 (m, 0.4H, H_{16*}), 2.37 (m, 2H, H₃), 2.17 (m, 1H, H_{15a}), 1.94 (m, 1H, H_{14a}), 1.89 (m, 2H, H₅), 1.84 (m, 2H, H_{15b}), 1.47 (s, 3.6H, H_{20*}), 1.44 (s, 5.4H H₂₀). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.9*/172.8 (C₁₃), 159.6/159.5* (C₈), 154.7*/154.3 (C₁₈), 134.1*/133.7 (C₂), 130.8 (C₁₁), 129.8*/129.6 (2xC₉), 118.4/118.0* (C₁), 114.2 (2xC₁₀), 80.2/80.0* (C₁₉), 73.2*/73.1 (C₇), 71.9/71.4* (C₄), 66.6 (C₆), 59.6/59.4* (C₁₄), 55.7 (C₁₂), 46.9*/46.7 (C₁₇), 39.4*/39.1 (C₃), 34.6*/34.2 (C₅), 31.3/30.3* (C₁₅), 28.9*/28.8 (3xC₂₀), 24.6*/23.7 (C₁₆). HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₂₄H₃₅NNaO₆ ([M+Na]⁺): 456.2357, obs. 456.2371.



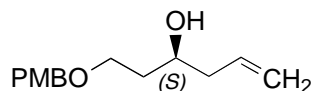
1-tert-butil 2-((S)-1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-il) (S)-1,2-pirrolidindicarboxilato (90-S). Aceite incoloro, R_f = 0.40 (sílica, AcOEt:EP 1:3). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₉), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₀), 5.79 (dddd, *J* = 14.1, 10.0, 7.1, 7.1, 1H, H₂), 5.11 (m, 1H, H₄), 5.07 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.43 (sistema AB, 2H, H₇), 4.32 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 0.4H, H₁₄*), 4.24 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 0.6H, H₁₄), 3.82 (s, 3H, H₁₂), 3.50 (m, 1H, H_{17b}), 3.48 (m, 2H, H₆), 3.47 (m, 0.6H, H_{17a}), 3.39 (m, 0.4H, H_{17a}*), 2.40 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 2H, H₃), 2.15 (m, 1H, H_{15b}), 1.89 (m, 1H, H_{15a}), 1.87 (m, 2H, H₅), 1.83 (m, 2H, H₁₆), 1.48 (s, 3.6H, H₂₀*), 1.44 (s, 5.4H, H₂₀). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.8 (C₁₃), 159.6 (C₈), 154.7*/154.3 (C₁₈), 133.9*/133.7 (C₂), 130.7 (C₁₁), 129.7 (2xC₉), 118.4/118.2* (C₁), 114.2 (2xC₁₀), 80.2/79.9* (C₁₉), 73.1 (C₇), 72.0/71.7* (C₄), 66.6*/66.5 (C₆), 59.6 (C₁₄), 55.7 (C₁₂), 46.9*/46.7 (C₁₇), 39.3*/39.1 (C₃), 34.2 (C₅), 31.3/30.4* (C₁₅), 28.8 (3xC₂₀), 24.6*/23.7 (C₁₆). HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₂₄H₃₅NNaO₆ ([M+Na]⁺): 456.2357, observado: 456.2363; calculado para C₂₄H₃₅NaO₆ ([M]⁺): 434.2537, observado: 456.2510.

PREPARACIÓN DE (R)-87, POR HIDRÓLISIS DE 90-R.

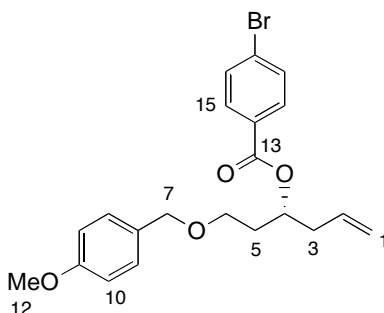
(R)-1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ol



A una solución de 93.2 mg de **90-R** en 10 ml de MeOH se le agregan 5 ml de NaOH 1M. La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 hrs. Una vez completada la reacción se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con H₂O. Se rotavapora el solvente obteniéndose el compuesto **(R)-87** (R=91%). Aceite incoloro, R_f = 0.5 (sílica, AcOEt:EP 4:6).

PREPARACIÓN DE (S)-87, POR HIDRÓLISIS DE 90-S.*(S)-1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ol*

A una solución de 94.1 mg de **90-S** en 10 ml de MeOH se le agregan 5 ml de NaOH 1M. La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 hrs. Una vez completada la reacción se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con H₂O. Se rotavapora el solvente obteniéndose el compuesto **(S)-87** (R=100%). Aceite incoloro, R_f = 0.5 (sílica, AcOEt:EP 4:6).

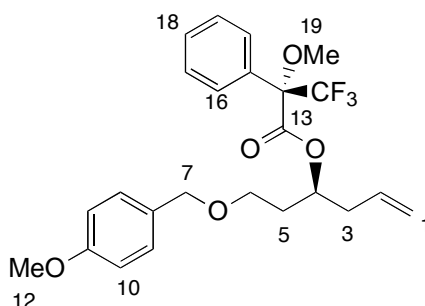
PREPARACIÓN DE (R)-91*4-bromobenzoato de (R)-1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ilo*

A una solución de 48 mg de **(R)-87** (0.203 mmoles) en 2 ml de CH₂Cl₂ se le agregan 34 µl de Et₃N (0.242 mmoles, d=0.72 g/ml), 4 mg de DMAP (0.032 mmoles) y 44 mg de cloruro de p-bromobenzoilo (0.200 mmoles). La solución se agita a temperatura ambiente por 2.5 hrs y luego la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel (R=100%). Aceite incoloro, R_f = 0.6 (sílica, AcOEt:EP 1:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₅), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₆), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₉), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 5.82 (dddd, J = 17.4, 10.4, 7.2, 7.2 Hz, 1H, H₂), 5.34 (dddd, J = 6.2, 6.2, 6.2, 6.2 Hz, 1H, H₄), 5.10 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.41 (sistema AB, 2H, H₇), 3.79 (s, 3H, H₁₂), 3.54 (m, 2H, H₆), 2.50 (dddd, J = 7.2, 6.2, 1.1, 1.1 Hz, 2H, H₃), 2.01 (m, 2H, H₅). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.7 (C₁₃), 159.6 (C₈), 133.7 (C₂), 132.0 (2xC₁₆), 131.5 (2xC₁₅), 130.7 (2xC₁₁), 129.9 (C₁₇), 129.7 (2xC₉), 128.2

(C₁₄), 118.5 (C₁), 114.1 (2xC₁₀), 73.1 (C₇), 72.3 (C₄), 66.5 (C₆), 55.6 (C₁₂), 39.3 (C₃), 34.3 (C₅). HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₂₁H₂₃BrNaO₄ ([M+Na]⁺): 441.0672 (⁷⁹Br), 443.0654 (⁸¹Br); observado: 441.0665 (⁷⁹Br), 443.0648 (⁸¹Br).

PREPARACIÓN DE 89-S

(*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (*S*)-1-(4-metoxibenciloxi)-5-hexen-3-ilo



A una solución de 46 mg (0.195 mmoles) del compuesto (*S*)-**87** en 1 mL de CH₂Cl₂ se le agregan 17 μ l de Et₃N (0.121 mmoles, d=0.72 g/ml), 2 mg de DMAP (0.016 mmoles) y 15 μ l de (*R*)-MTPACl (0.080 mmoles, d=1.35 g/ml). La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se purifica por TLC preparativa (Placa de Sílica gel GF – 20x20 cm – 2000 micras, FM AcOEt:EP 1:2). R_f = 0.4 (Sílica, AcOEt:EP 1:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 (m, 2H, H₁₆), 7.40 (m, 3H, H₁₈, H₁₇), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 5.56 (m, 1H, H₂), 5.35 (dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 6.3 Hz, 1H, H₄), 5.02 (sistema ABX, 2H, H₁), 4.41 (s, 2H, H₇), 3.82 (s, 3H, H₁₂), 3.47 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H, H_{6a}), 3.41 (q, ⁵*J*_{H,F} = 1.3 Hz, 3H, H₁₉), 2.40 (m, 2H, H₃), 1.95 (ddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3 Hz, 2H, H₅). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -71.7. HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₂₄H₂₇F₃NaO₅ ([M+Na]⁺): 475.1703, obs. 475.1706.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.
2. Scheuer, P.J. “*Marine Natural Products. Chemical and Biological Perspectives*”, Vol I a IV, New York Academic Press, 1978-1983.
3. a) Blunt, J.W.; Copp, B.R.; Munro, M.H.G.; Northcote, P.T.; Prinsep, M.R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 1. b) Faulkner, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1.
4. Cannon, J.C. “*Analog Design*”, en “*Burgers’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery*”, Fifth Edition, Vol1., ed. by Manfred E. Wolff. John Wiley & Sons, Inc., **1995**, 783-802.
5. a) Davyt, D.; Entz, W.; Fernandez, R.; Mariezcurrena, R.; Mombrú, A. W.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Coll, J.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1560. b) Suescun, L.; Mariezcurrena, R.A.; Mombrú, A.W.; Davyt, D.; Manta, E. *Acta Cryst. (C)* **1999**, *55*, 211. c) Suescun, L.; Mombrú, A.W.; Mariezcurrena, R.A.; Davyt, D.; Fernández, R.; Manta, E. *Acta Cryst. (C)* **2001**, *57*, 286. d) Davyt, D.; Fernandez, R.; Suescun, L.; Mombrú, A.W.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Coll, J.; Fujii, M.T.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1552. e) Davyt, D; Fernandez , R.; Suescun, L.; Mombrú, A.W.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Fujii, M.T.; Manta, E. *J Nat Prod.* **2006**, *69*, 1113.
6. a) Gordon, S.; Costa, L.; Incerti, M.; Manta, E.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Mariezcurrena, R.; Suescum, L. *Il Farmaco* **1997**, *52*, 603. b) Suescum, L; Mariezcurrena, R; Mombrú, A.; González, O.; Gordon, S.; Manta, E. *Acta Cryst. (C)* **1997**, *53*, 1682. c) Serra, L.; Mahler, G.; Manta, E. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035. d) Mahler, G; Serra, G.; Dematteis, S.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Manta, E. *Bioorg Med Chem Lett.* **2006**, *16*, 1309. e) Sellanes, D.; Manta, E.; Serra, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1827. f) Sellanes, D.; Scarone, L.; Mahler, G.; Manta, E.; Baz, A.; Dematteis, S.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Wipf, P. and Serra, G. *Letters in Drug Design & Discovery* **2006**, *3*, 35. g) Mahler, G.; Serra, G.; Manta, E. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1481.
7. Incerti, M. *Síntesis, elucidación estructural y actividad biológica de análogos a dominios parciales de Phorboxazoles*. Tesis Doctoral, Facultad de Química (UDELAR), Montevideo, Uruguay, **2006**.

8. a) Incerti, M.; Fontana, C.; Scarone, L.; Moyna, G.; Manta, E. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1385. b) Fontana, C.; Incerti, M.; Moyna, G.; Manta, E. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *46*, 36.
9. Manta, E.; Scarone, L.; Hernández, G.; Mariezcurrena, R.; Suescun, L.; Brito, I.; Brouard, I.; González, M.C.; Pérez, R.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5853.
10. a) Serra, G.; González, D.; Manta, E. *Heterocycles*, **1995**, *41*, 2701. b) Mahler, S. G.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8143. c) Scarone, L.; Sellanes, D.; Manta, E.; Wipf, P.; Serra, G. *Heterocycles* **2004**, *63*, 773.
11. Searle, P.; Molinski, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126.
12. Searle, P.; Molinski, T.; Brzezinski, L.; Leahy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422.
13. D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 51.
14. Wright, A.E.; Botelho, J.C.; Guzman, E.; Harmody, D.; Linley, P.; McCarthy, P.J.; Pitts, T.P.; Pomponi, S.A.; Reed, J.K. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 412.
15. Wright, A.E.; Pomponi, S.A.; McCarthy, P.J.; (2007) US Patent 7,179,828: *Biologically active neopeltolide compounds.*
16. Molinski, T.F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7879.
17. Forsyth, C.J.; Ying, L.; Chen, J.; La Clair, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3858.
18. a) Uckun, F.M.; Narla, R.K.; Forsyth, C.; Lee, C.; Ahmed, F.; Cink, R.D. (2003), US Patent Application 2003/0125366 A1: *Phorboxazole derivatives for treating cancer.* b) Uckun, F.M.; Narla, R.K.; Forsyth, C.; Lee, C.; Ahmed, F.; Cink, R.D. (2004), US Patent 6,797,721: *Phorboxazole derivatives for treating cancer.* c) Uckun, F. M.; Narla, R.K.; Forsyth, C.; Lee, C.; Ahmed, F.; Cink, R.D. (2005), US Patent Application 2005/0119322 A1: *Phorboxazole derivatives for treating cancer.*
19. Uckun, F.M.; Forsyth, C.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1181.
20. Razler, T.M.; Smith, A.B. III; Chavarri, J.P.; Hirose, T.; Ishikawa, T. (2007) US Patent Application 2007/0021479 A1: *Phorboxazole compounds and methods of their preparation.*
21. Forsyth, C.J.; Ahmed, F.; Cink, R.D.; Lee, C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597.
22. Evans, D.A.; Fitch, D.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2533.
23. Smith III, A.B.; Verhoest, P.R.; Minbiole, K.P.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834.
24. Gonzalez, M.A.; Pattenden, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1255.

25. Williams, D.R.; Kiryanov, A.A.; Emde, U.; Clark, M.P.; Berliner, M.A.; Reeves, J.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1258.
26. a) Youngsaye, W.; Lowe, J.T.; Pohlki, F.; Ralifo, P.; Panek, J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9211. b) Custar, D.W.; Zabawa, T.P.; Scheidt, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 804.
27. a) Kartika, R.; Gruffi, T.R.; Taylor, R.E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5047. b) Vintonyak, V.V.; Maier, M.E. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1239. c) Paterson, I.; Miller, N.A. *Chem. Commun.*, **2008**, 4708. d) Vintonyak, V.V.; Kunze, B.; Sasse, F.; Maier, M.E. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 11132. e) Woo, S.K.; Kwon, M.S.; Lee, E. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2008**, *47*, 3242. f) Fuwa, H.; Naito, S.; Goto, T.; Sasaki, M. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2008**, *47*, 4737.
28. Ulanovskaya, O.A.; Janjic, J.; Suzuki, M.; Sabharwal, S.S.; Schumacker, P.T.; Kron, S.J.; Kozmin, S.A. *Nat. Chem. Bio.* **2008**, *4*, 418.
29. Patari, G.A.; LaVoie, E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.
30. Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 464.
31. Yeh, V.S.C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995.
32. Palmer, D.C. "Oxazoles: Synthesis, Reactions and Spectroscopy", John Wiley & Sons, Inc.; USA; 2004.
33. Phillips, A.J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M.J.; Williams, D.R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165.
34. Williams, D.; Lowder, P.; Gu, Y.; Brooks, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331.
35. Burell, G.; Evans, J.; Jones, G.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649.
36. Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J.P. *Synlett.* **1995**, 171.
37. Vasconcellos, M.L.A.A; Miranda, L.S.M. *Quim. Nova.* **2006**, *29*, 834.
38. Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, John Wiley & Sons, England, **2002**.
39. Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.
40. Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.
41. Saber, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779.
42. Ginsburg, D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2095.
43. Houk, K.N.; Strozier, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 645.
44. Grieco, P.; Moher, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5567.
45. Corey, E.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.

46. Nicolau, K.C.; Snyder, S.A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
47. a) Danishefsky, S.J.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807. b) S. Danishefsky, S.J. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400. c) Danishefsky, S.J. *Aldrichimica Acta* **1986**, *10*, 59.
48. a) Danishefsky, S.J.; Kerwin, J.F.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358. b) Danishefsky, S.; Kato, N.; Askin, D.; Kerwin, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 360.
49. a) Kozmin, S.; Rawal, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252. b) Kozmin, S.; Green, M.; Rawal, V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045. c) Kozmin, S.; Janey, J.; Rawal, V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039. d) Amil, H.; Kobayashi, T.; Terasawa, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3103.
50. Prins, H.J. *Chem. Weekblad* **1919**, *16*, 1072, 1510 (C.A. *13*, 3155 (1919))
51. Hanschke, E.; Gendorf, O. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1053.
52. Stapp, R.P. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479.
53. Adams, D.R.; Bhatnagar, S.P. *Synthesis* **1977**, 661.
54. Yang, X-F.; Mangué, J.T.; Li, C-J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739.
55. Alder, R.W.; Harvey, J.N.; Oabley, M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960.
56. Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904.
57. Jasti, R.; Anderson, C.D.; Rychnovsky, S.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9939.
58. Goekjian P.G.; Wu T.C.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6412.
59. Moyna, G.; Williams, H.J.; Scott, A.I.; Ringel, I.; Gorodetsky, R.; Swindell, C.S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3305.
60. Haasnoot, C.A.G; de Leeuw, F.A.A.M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
61. Gill, G.; Pawar, D.M.; Noe, E.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10726.
62. Stott, K.; Keeler, J.; Van Q.N.; Shaka A.J. *J. Magn. Reson.* **1997**, *125*, 302.
63. Neuhaus, D.; Williamson, M. *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2nd Ed, Wiley-VCH, USA, **2000**.
64. Kirkpatrick S.; Gelatt, C.D.; Vecchi, M.P. *Science* **1983**, *220*, 671.
65. Halgren, T.A. *J. Comput. Chem.* **1998**, *17*, 490.
66. Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855. b) Garner, P.; Park, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.
67. Avenoza, A.; Busto, J.H.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Peregrina, J.M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5713.

68. Navarro-Vázquez, A.; Cobas, J.C.; Sardina, F.J.; Casanueva, J.; Díez, E. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 1680.
69. Altona, C. *NMR Encyclopedia*, Willey, **1996**, New York, 4909.
70. Cieplak, A.; Tait, B.; Johnson, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447.
71. a) Paterson, I.; Luckhurst, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3749. b) Paterson, I.; Tudge, M. *Tetrahedron*, **2003**, *19*, 6833.
72. Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
73. *Improved Síntesis of the C3-C17 domain of Phorbaxazole* A. Chen, J.; Christmann, M.; Lu, Y.; Forsyth, C. *226th ACS National Meeting, New York, NY, United States, September 7-11, 2003*, ORGN-672.
74. J. R. Parikh, J.R.; Doering, W.V.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
75. a) McNeil, A.; Thomas, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1669. b) Paquette, L.; Astles, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 165. c) Keck, G.; Savin, K.; Cressman, E.; Abbot, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7889. d) Yamamoto, Y. *Aldrichimica Acta* **1987**, *20*, 45. e) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243. f) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107. g) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Ishihara, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2239.
76. Gajewski, J.J.; Ngermeesri, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2813.
77. a) Nussbaumer, C.; Frater, G. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*, 396. b) Nussbaumer, C; Frater, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2096.
78. a) Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. b) Sullivan, G.R.; Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143. c) Seco, J.M.; Latypov, Sh.K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7569. d) Freire, F.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3778-3790.
79. a) Smith III, A.B.; Minbiole, K.P.; Verhoest, P.R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942. b) Vitale, J.; Wolckenhauer, S.; Do, N.; Rychnovsky, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3255.
80. Yadav, J.S.; Subba Reddy, B.V.; Sreelakshmi, Ch.; Narayana Kumar, G.G.K.S.; Bhaskar Rao, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2768.
81. Perrin, D.; Armarengo, W. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3era Edición, Pargamon Press, Oxford, **1988**.

82. Kirkpatrick, S.; Gelatt, C.D.; Vecchi, M.P. *Science*, **1983** 220, 671.

83. Chambers, D.J.; Evans, G.R.; Fairbanks, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 45.

ANEXO

Conformational analysis of phorboxazole bis-oxazole oxane fragment analogs by NMR spectroscopy and molecular modeling simulations

Carolina Fontana,^a Marcelo Incerti,^a Guillermo Moyna^{b**} and Eduardo Manta^{a*}

We present a detailed conformational study of a simplified synthetic analog of the bis-oxazole oxane fragment found in the cytostatic agents phorboxazole A and B based on results from NMR spectroscopy and molecular modeling simulations. Complete ¹H and ¹³C resonance assignments for the bis-oxazole oxane system were carried out through the use of COSY, HSQC, HMBC, TOCSY, and HSQC-TOCSY experiments, and its conformational preferences in solution were investigated by analysis of ³J_{HH} coupling constants and NOE enhancements obtained from 1D and 2D NOESY experiments. In order to solve inconsistencies from our preliminary structural studies, simulated annealing studies were performed to thoroughly sample the phase space available to the molecule. Our results reveal that the six-membered oxane ring, which constitutes the most important moiety regarding the three-dimensional (3D) structure and flexibility of the analog, exists in rapid equilibrium between its two accessible chair conformers in an approximate ratio of 70 : 30. The information gathered from these studies will be of critical importance in our efforts to prepare novel compounds with phorboxazole-like structure and activity. Copyright © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: NMR; ¹H NMR; ¹³C NMR; NOE correlations; conformational preferences; ³J_{HH} coupling constants; oxane; oxazol; simulated annealing

Introduction

A considerable number of biologically active natural products bearing 2,4-substituted oxazoles have been reported in the past decade.^[1,2] Salient examples of this class of compounds are the phorboxazoles (**1** and **2**, Fig. 1), which were first isolated from sponges belonging to the *Phorbas* species found in the Indian Ocean.^[3] These two molecules display unprecedented cytostatic activity against all 60 cell lines of the National Cancer Institute (NCI) human cancer test panel.^[4] It has recently been proposed that the phorboxazoles and their analogs induce persistent association of CDK4 with cytosolic keratin intermediate filaments, a novel mechanism of antineoplastic action elicited only by these compounds.^[5] Combined with their notable chemical structure, this unique mode of action makes these molecules interesting leads in the development of new anticancer agents.

As part of an ongoing program aimed at the discovery of biologically active substances, we have pursued the design and synthesis of a series of novel phorboxazole analogs. The approach involves the application of β -hydroxyamide cyclodehydration methodologies toward the preparation of the oxazole fragment,^[6] in combination with electrophilic oxirane expansion strategies for the construction of the cyclic ether moiety.^[7] Since the three-dimensional (3D) structure and biological activity of these flexible molecules are intimately related, *a priori* knowledge of their conformational preferences in solution could be of critical importance in both the design

and synthesis of analogs with phorboxazole-like cytostatic properties.

In order to better understand the conformational behavior of this type of compounds, we carried out a detailed NMR and molecular mechanics study of a bis-oxazol oxane model system previously synthesized in our laboratory (**3**, Fig. 2).^[8] Despite its relative simplicity when compared to the phorboxazoles, this analog incorporates the 2,3,6-substituted oxane moiety that is central to the overall shape and flexibility of the parent compounds. As detailed herein, our results reveal that this six-membered heterocycle can exist in rapid equilibrium between its two accessible chair conformers in an approximate ratio of 70 : 30.

* Correspondence to: Eduardo Manta, Cátedra de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Avenida General Flores 2124, Montevideo 11800, Uruguay. E-mail: emanta@fq.edu.uy

** Guillermo Moyna, Department of Chemistry & Biochemistry, University of the Sciences in Philadelphia, 600 South 43rd Street, Philadelphia, PA 19104-4495, USA. E-mail: g.moyna@usip.edu

a Cátedra de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Avenida General Flores 2124, Montevideo 11800, Uruguay

b Department of Chemistry & Biochemistry, University of the Sciences in Philadelphia, 600 South 43rd Street, Philadelphia, PA 19104-4495, USA

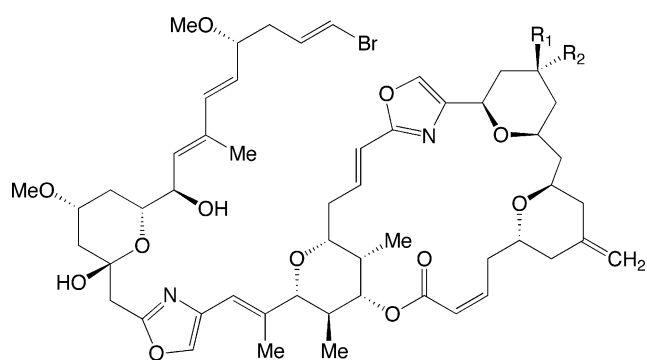


Figure 1. Chemical structure of phorboxazole A (**1**, $R_1 = H$; $R_2 = OH$) and B (**2**, $R_1 = OH$; $R_2 = H$).

Results and Discussion

The first step in the study involved the assignment of 1H and ^{13}C NMR resonances of the molecule, and was accomplished in large part through interpretation of 1D spectra and analysis of COSY, HMQC, and HMBC experiments. As presented in Table 1, a number of characteristic correlations in the HMBC spectra could be readily attributed to the six-membered heterocycle (C-11/H-17 and C-17/H-11), the acetates (C-15/H-14, C-15/H-16,

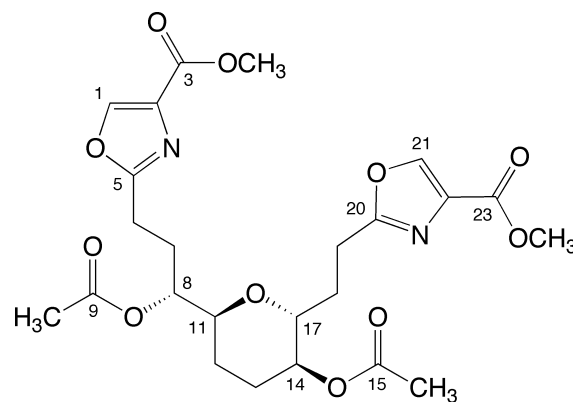


Figure 2. Chemical structure and numbering of methyl 2-((R^*)-3-acetoxy-3-(($2S^*$, $5S^*$, $6R^*$)-5-acetoxy-6-(2-(4-(methoxycarbonyl)oxazol-2-yl)ethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)propyl)oxazole-4-carboxylate (**3**).

C-9/H-8, and C-9/H-10), the oxazoles (C-5/H-6, C-5/H-1, C-2/H-1, C-20/H-19, C-20/H-21, and C-22/H-21), and the methyl esters (C-3/H-4 and C-23/H-24). We also relied on TOSCY and HSQC-TOSCY experiments to confirm the assignments of all spin systems in the molecule, particularly the one formed by all protons on the oxane ring as well as several protons from the side chains

Table 1. 1H and ^{13}C NMR chemical shifts, COSY, and HMBC correlations for compound **3**

Position	^{13}C	1H	COSY	HMBC
1	144.17	8.13 (s)	–	C5, C2
2	133.58	–	–	–
3	162.00	–	–	–
4	52.40 ^a	3.87 (s)	–	C2, C3
5	165.33 ^a	–	–	–
6a	24.48	2.84 (m)	H-7a/b	C-5, C-7, C-8
6b				
7a	27.91	2.03 (m)	H-6, H-7b, H-8	C-5, C-6, C-8, C-11
7b		2.29 (dddd, 14.6, 9.0, 7.3, 2.9)	H-6, H-7a, H-8	
8	72.93	5.05 (ddd, 9.0, 7.3, 2.9)	H-7a/b, H-11	C-6, C-7, C-9, C-11, C-12
9	170.75	–	–	–
10	21.58	2.05 (s, 3H)	–	C9
11	71.13	3.64 (ddd, 7.8, 7.8, 3.6)	H-8, H-12a/b	C-8
12a	22.82	1.57 (m)	H-11, H-12b, H-13a/b	C-8, C-11, C-14
12b		1.64 (m)	H-11, H-12a, H-13a/b	
13a	24.00	1.80 (m)	H-12a/b, H-13b, H-14	C-11, C-12, C-14, C-17
13b		1.87 (m)	H-12a/b, H-13a, H-14	
14	70.23	4.60 (ddd, 5.5, 3.8, 3.8)	H-13a/b, H-17	C-15
15	170.75	–	–	–
16	21.25	2.02 (s)	–	C-15
17	74.19	3.78 (ddd, 9.8, 3.8, 3.8)	H-14, H-18a/b	C-11, C-14
18 ^a	27.42	2.00 (m)	H-17, H-18b, H-19a/b	C-17, C-19, C-20
18b		2.10 (m)	H-17, H-18a, H-19a/b	
19a	24.48	2.84 (m)	H-18a/b, H-19b	C-17, C-18, C-20
19b		2.93 (m)	H-18a/b, H-19a	
20	165.40 ^b	–	–	–
21	144.17	8.13 (s)	–	C-20, C-22
22	133.58	–	–	–
23	162.00	–	–	–
24	52.42 ^a	3.87 (s)	–	C-22, C-23

^{a,b} Interchangeable assignments.

Table 2. TOCSY and HSQC-TOCSY correlations for compound **3**

Position	TOCSY	HSQC-TOCSY
4	–	C-4
6a	H-7a/b, H-8, H-11	C-6, C-7, C-8, C-11
6b		
7a	H-6, H-7b, H-8, H-11	C-6, C-7, C-8, C-11
7b	H-6, H-7a, H-8	C-6, C-7, C-8, C-11
8	H-6, H-7a/b, H-11, H-12a, H-13a/b	C-6, C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14
11	H-6, H-7a, H-8, H-12a/b, H-13a/b, H-14	C-6, C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14
12a	H-8, H-11, H-12b, H-13a/b, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
12b	H-11, H-12a, H-13a/b, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
13a	H-8, H-11, H-12a/b, H-13b, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
13b	H-12a/b, H-13a, H-14	C-11, C-12, C-13, C-14
14	H-11, H-12a/b, H-13a/b, H-17, H-18a/b, H-19a/b	C-12, C-13, C-14, C-17, C-18
17	H-14, H-18a/b, H-19a/b	C-13, C-14, C-17, C-18, C-19
18a	H-14, H-17, H-18b, H-19a/b	C-14, C-17, C-18, C-19
18b	H-14, H-17, H-18a, H-19a/b	C-14, C-17, C-18, C-19
19a	H-14, H-17, H-18a/b, H-19b	C-14, C-17, C-18, C-19
19b	H-14, H-17, H-18a/b, H-19a	C-14, C-17, C-18, C-19
24	–	C-24

comprising H-6 to H-19 (Table 2). As described in better detail below, many of these assignments were further corroborated with data from 1D and 2D nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY) spectra.

The relative configurations of the chiral centers in compound **3**, determined based on the information gathered throughout its preparation,^[8] were employed in combination with $^3J_{\text{HH}}$ coupling constants in the estimation of dihedral angles between pairs

of coupled protons. While this approach was one of the main tools used to establish the preferred conformation of the oxane ring, the ^1H NMR spectrum showed considerably broadened signals for protons on this moiety. However, we were able to determine the coupling patterns and J -couplings for the majority of these signals using standard resolution-enhancement window functions without resorting to more complicated methods. It was thus possible to unambiguously determine all $^3J_{\text{HH}}$ couplings for protons H-7b, H-8, H-11, H-14, and H-17 (Table 1).

Both $^3J_{\text{HH}}$ couplings for H-14 are relatively small (5.5 and 3.9 Hz), suggesting that this proton is gauche to both protons on C-13 and consequently equatorial to the oxane ring (Fig. 3(a)). The relative configurations of C-14 and C-17 imply that H-17 must also be in an equatorial orientation as well as gauche to H-14 (Fig. 3(a) and (c)), and this is corroborated by the small value observed for $^3J_{\text{H14-H17}}$ (3.9 Hz). In the case of H-11, $^3J_{\text{HH}}$ couplings of 7.8 and 3.6 Hz with the protons on C-12, together with the relative configuration established for C-11, suggest that this proton is gauche to H-12b, antiperiplanar to H-12a, and axial to the ring (Fig. 3(b) and (c)).

The predominant conformer was tentatively assigned on the basis of through-space interactions in combination with the $^3J_{\text{HH}}$ coupling constant data described above. The 2D NOESY correlations detected for H-11, H-13b, H-18b, and the 1D NOESY enhancements for H-11, presented respectively in Table 3 and Fig. 4(d), corroborate an axial orientation for H-13b, H-11, and the C-17 side chain. These findings are also in agreement with the chair conformation for the oxane ring depicted in Fig. 3(c).

The preferential rotamer around the C-17–C-18 bond could also be determined following this approach. NOE interactions can readily be detected between H-18a and H-14, H-18a and H-17, and H-18b and H-11 (Table 3 and Fig. 4), and the large vicinal coupling constant between H-17 and H-18b indicate that these protons are antiperiplanar (Table 1 and Fig. 5). This conformation around the C-glycosidic bond is typically adopted by axial C-glycosides, and can be attributed to the steric component of the exo-anomeric effect.^[9]

Although the NOE correlations presented in Table 3 and Fig. 4 support the assigned configurations and the tentative chair conformation discussed above, we noticed that inversion of the H-8 resonance resulted in a significant enhancement of the signals of H-17 and H-13a (Fig. 4(a)). Albeit consistent with the relative stereochemistry determined for the molecule, these NOEs

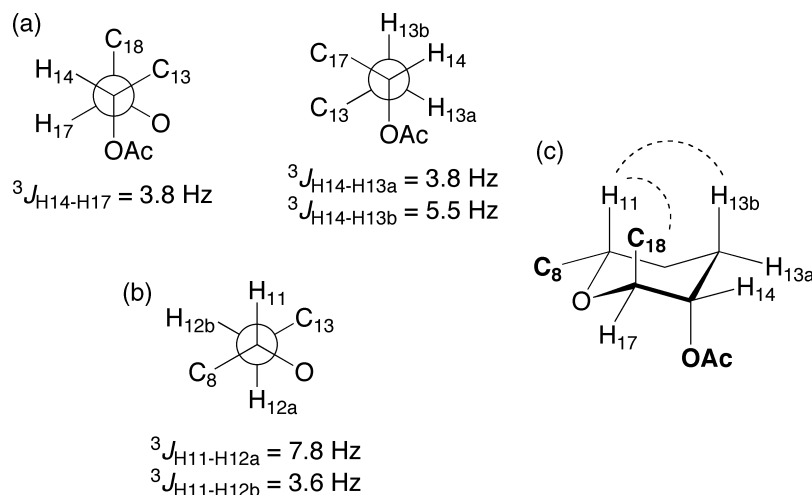


Figure 3. $^3J_{\text{HH}}$ Coupling constant analysis for H-14 (a) and H-11 (b), and possible conformation for the oxane ring showing relevant NOE correlations (c).

Table 3. Relevant 2D NOESY correlations for protons in the oxane ring of compound **3**

Proton	NOESY ^{a,b}
H-11	H-8 (m), H-12a (s), H-13b (w), H-18b (s), H-19a (w), H-19b (vs)
H-12a	H-11 (s), H-13b (s)
H-12b	H-8 (w), H-11 (w), H-13a (m)
H-13a	H-8 (w), H-12b (m), H-14 (m)
H-13b	H-11 (s), H-12a (s), H-14 (m)
H-14	H-13a (m), H-13b (m), H-17 (m), H-18a (w), H-18b (w)
H-17	H-8 (m), H-14 (m), H-18a (m), H-18b (w), H-19a (w), H-19b (w)

^a Correlations were classified according to cross-peak area as very strong (vs), strong (s), medium (m), or weak (w).
^b Correlations between geminal protons are not included.

position protons H-17 and H-13a in proximity to H-8 and as a result contradict the conformation proposed for the oxane ring. One possible interpretation of these observations involves the existence of multiple conformers that interconvert faster than the NMR time-scale, thus yielding a single set of ¹H and ¹³C NMR signals and somewhat ambiguous NOE correlations. In order to assess this, variable-temperature experiments were performed between -50 and 50 °C. Except for a minor loss of resolution at low temperatures, no significant changes in the ¹H spectrum of **3** were observed in the range of temperatures studied (Fig. 6). Similarly, virtually no variations in the ¹H and ¹³C NMR signals were detected when these studies were carried out in C₆D₆. These results suggest that the molecule exists either in a unique conformation, or as an ensemble of conformers separated by low-energy barriers.

In order to search for other plausible conformers of compound **3** that could help explain the NMR observations, the conformational space available to the molecule was thoroughly sampled using simulated annealing. Apart from being an effective tool for the generation of large conformer ensembles, simulated annealing is particularly well suited to overcome the energy barriers that may preclude adequate sampling of phase space.^[10] Following a protocol developed for similarly-sized flexible molecules,^[11] an ensemble of 4000 energy-minimized structures was generated. From these, 124 structures within 4.0 Kcal/mol from the global minimum were selected, and grouped according to the conformation adopted by the oxane ring. Three distinct families of conformers were readily identified (Fig. 7).

The most populated subensemble, comprising 66% of the low-energy structures, corresponds with the chair conformation postulated earlier, in which proton H-11 is axial to the ring and protons H-14 and H-17 occupy equatorial positions (Fig. 7(a)). The alternative chair conformer of the six-membered heterocycle, with H-11 in an equatorial position and H-14 and H-17 axial to the ring, is observed in the second subensemble and involves 32% of the low-energy structures obtained from the simulations (Fig. 7(b)). It positions proton H-8 in proximity to protons H-17 and H-13a, and is thus consistent with the observed NOE enhancements discussed above (Fig. 5(a)). However, the oxane ring dihedral angles in this conformer do not agree with the experimentally measured ³J_{HH} values. In particular, proton H-14, which was found to be in an equatorial position and gauche to both protons on C-13, occupies an axial position in this conformer and is antiperiplanar to H-13b. The last family of conformers obtained in the search is a twist-boat structure in which the substituents on C-11 and C-17 occupy pseudo-equatorial positions (Fig. 7(c)). The ³J_{HH} coupling

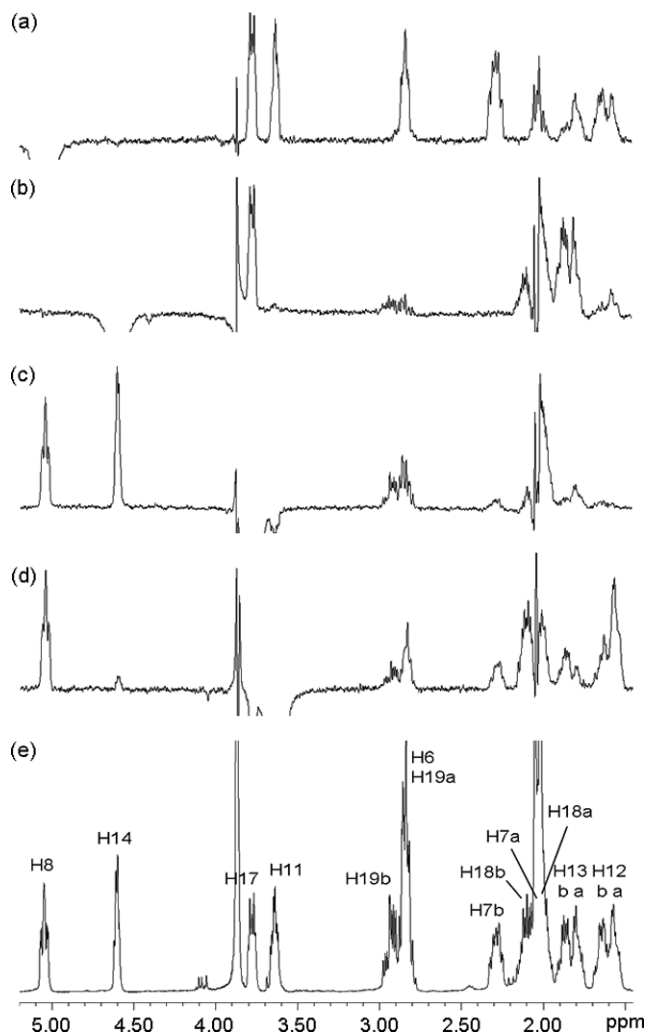


Figure 4. NOE enhancements obtained after selective inversion of H-8 (a), H-14 (b), H-17 (c) and H-11 (d). The standard ¹H NMR spectrum is shown for reference (e).

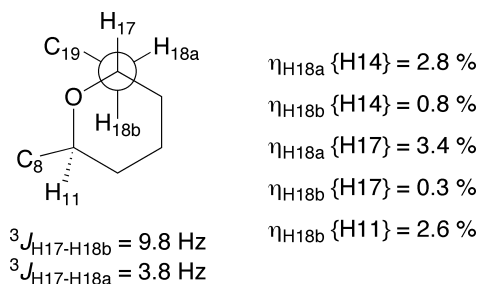


Figure 5. ³J_{HH} Coupling constant analysis for protons H-17 and H-18a/b, and preferential C-17-C-18 rotamer showing relevant NOE enhancements.

constants back-calculated using the Karplus equation indicate that this structure is consistent with the measured *J*-couplings (Fig. 7(c)).^[12] While this conformer also agrees with the observed NOE correlations, it represents only 2% of the structures and unlikely to influence the conformer ensemble except at high temperatures.^[13]

Since none of the three conformer families can satisfactorily explain the NMR observations independently, it is then likely that,

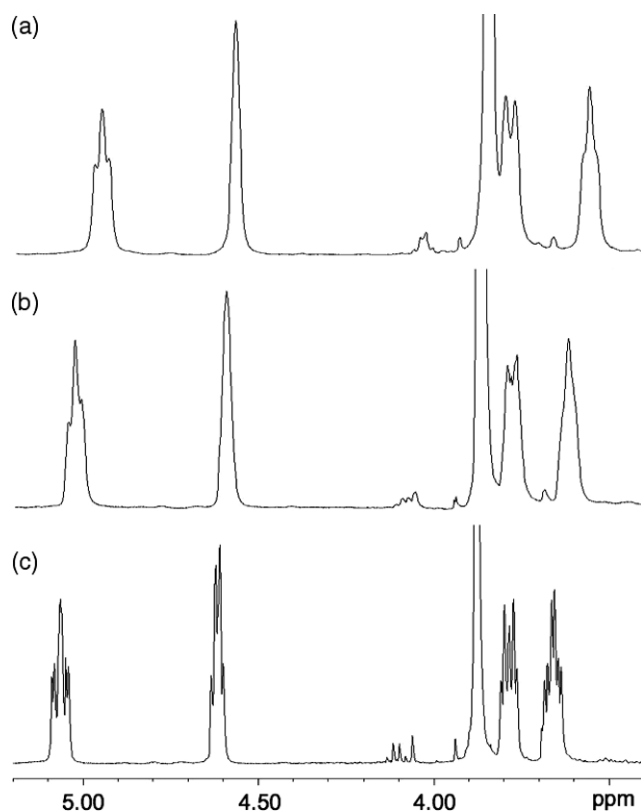


Figure 6. 3.4 to 5.2 ppm region of the ^1H NMR spectrum of **3** recorded at -50 (a), 0 (b), and 50 °C (c) in CDCl_3 .

as suggested earlier, they are all in rapid equilibrium at room temperature. In order to assess this hypothesis, we computed ensemble-averaged $^3J_{\text{HH}}$ coupling constants for protons H-11, H-14, and H-17. This was done using the calculated J -couplings for these protons on each of the three conformers weighed by the relative conformer populations stated above. As shown in Table 4, the ensemble-averaged $^3J_{\text{HH}}$ values are in excellent agreement with the experimental values. As a matter of fact, the root-mean-square deviation between estimated and experimental

J -couplings improves from 2.7 Hz when only the most populated chair conformer is used in the calculations, to 1.3 Hz when the ensemble-average is considered. Finally, it is also worth noting that since each of the three conformers described above agree with all or most of the observed NOE correlations, the time-averaged structure will also be consistent with them. Therefore, these results demonstrate conclusively that the oxane ring in this molecule is indeed in rapid equilibrium between its two accessible chair conformations in solution.

Conclusions

In summary, the NMR and molecular modeling studies outlined in the previous section clearly depict the conformational behavior of the central six-membered heterocycle in this simplified analog of the bis-oxazole oxane fragment of the phorbaxozoles. Our results indicate that the oxane moiety, which is critical to the overall 3D structure and flexibility of the molecule, can exist in rapid equilibrium between its two accessible chair conformers in an approximate ratio of 70:30. While scarcely populated, the oxane ring can also adopt a twist-boat conformation at room temperature. Considering their structural similarities, it is likely that this analog displays similar conformational behavior to that of its parent compounds in solution. Thus, and taking also into account that there is virtually no information regarding the conformational preferences of the naturally-occurring polyoxane-oxazoles,^[3] the data presented in this report could be employed to guide the design and synthesis of novel compounds with phorbaxazole-like activity and simplified chemical structures. Work on the preparation of several of these analogs is currently underway, and relevant findings will be reported in due course.

Experimental

The details regarding the preparation of compound **3** were described elsewhere.^[8] NMR experiments were carried out on a Bruker AVANCE 400 spectrometer equipped with a 5-mm QXI probe and operating at ^1H and ^{13}C frequencies of 400.13 and 100.61 MHz, respectively. Chemical shifts (δ) are reported in ppm

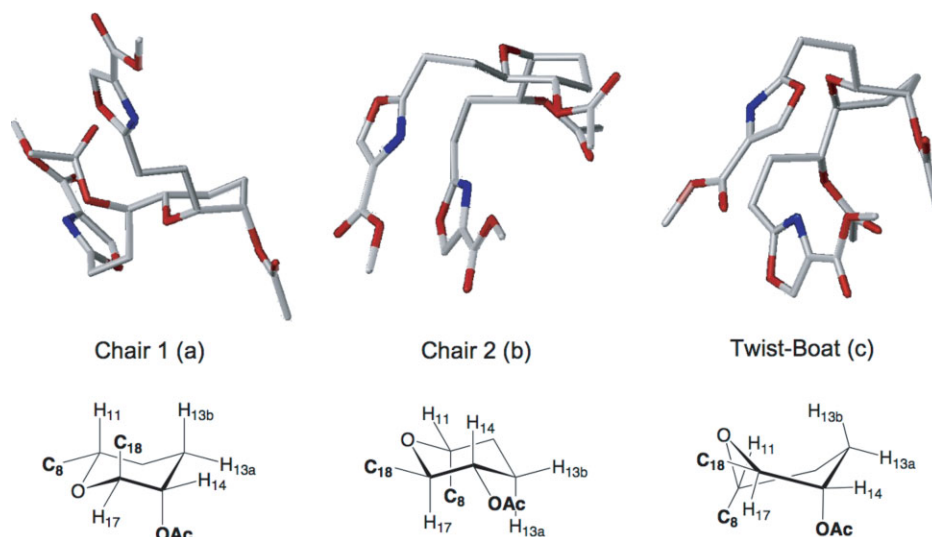


Figure 7. Conformer families obtained for compound **3** by simulated annealing simulations. Hydrogen atoms were omitted for clarity.

Table 4. Comparison of back-calculated and experimental $^3J_{\text{HH}}$ coupling constants for protons in the oxane ring of compound **3**

Coupling ^a	Conformer ^b			Average ^c	Experimental
	Chair 1 (66%)	Chair 2 (32%)	Twist-Boat (2%)		
$^3J_{\text{H11-H12a}}$	9.2	3.2	8.1	7.3	7.8
$^3J_{\text{H11-H12b}}$	1.9	0.9	0.8	1.6	3.6
$^3J_{\text{H14-H13a}}$	2.4	2.5	1.8	2.4	3.8
$^3J_{\text{H14-H13b}}$	1.3	9.0	1.9	3.8	5.5
$^3J_{\text{H14-H17}}$	0.4	9.1	0.4	3.2	3.8

^a All J -couplings are in Hz.^b The population of each conformer is given in parenthesis.^c Averages were computed as $^3J_{\text{Average}} = 0.66 \times ^3J_{\text{Chair1}} + 0.32 \times$ $^3J_{\text{Chair2}} + 0.02 \times ^3J_{\text{TwistBoat}}$

relative to the residual CDCl_3 signal (7.28 ppm), and couplings constants (J) are given in Hertz. Gaussian resolution-enhancement window functions were employed to extract J -coupling data from broadened multiplets. 1D-NOESY experiments were performed with the DPGSE-NOE pulse sequence of Stott and co-workers,^[14] using gaussian shaped pulses for selective proton inversion. An optimal mixing time of 500 ms was determined from NOE build-up curves obtained by inverting proton H-8, and employed for all 1D and 2D NOESY experiments. The data used in all the studies presented above were obtained from spectra recorded in CDCl_3 solution at 303 K. As described in the text, spectra were also acquired in the 223–323 K range in CDCl_3 and C_6D_6 to investigate the effects of temperature and solvent on the dynamics of the system.

The generation of low-energy conformers for compound **3** was carried out by simulated annealing using Sybyl 7.1 (Tripos Associates, St. Louis, MO, USA).^[10,11] The general use Merck Molecular Force Field 94 (MMFF94) was employed in the simulations,^[15] using an 8 Å cutoff for all nonbonded interactions and a constant dielectric to compute electrostatic interactions

in CDCl_3 (i.e. $\epsilon = 4.8$). Each simulated annealing cycle consisted of 1 ps of equilibration to 800 K and exponential annealing to 200 K for a 1 ps period, followed by minimization of the resulting structures to an energy gradient below 0.05 Kcal/mol. From the total 4000 conformers generated by this process, those within 4.0 Kcal/mol of the ensemble minimum were selected for the analyses detailed above.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas and the Fondo Clemente Estable (Grant 10050) for financial support (CF, MI, and EM). GM acknowledges funding from the Camille and Henry Dreyfus Foundation (Award TH-08-004).

References

- [1] Norcross RD, Paterson I. *Chem. Rev.* 1995; **95**: 2041.
- [2] Wipf P. *Chem. Rev.* 1995; **95**: 2115.
- [3] Searle PA, Molinski TF. *J. Am. Chem. Soc.* 1995; **117**: 8126.
- [4] Searle PA, Molinski TF, Brzeaniski LJ, Leahy JW. *J. Am. Chem. Soc.* 1996; **118**: 9422.
- [5] Forsyth CJ, Ying L, Chen J, La Clair JJ. *J. Am. Chem. Soc.* 2006; **128**: 3858.
- [6] Phillips AJ, Uto Y, Wipf P, Reno MJ, Williams DR. *Org. Lett.* 2000; **2**: 1165.
- [7] Manta E, Scarone L, Hernández G, Mariezcurrena R, Suescun L, Brito I, Brouard I, González MC, Pérez R, Martin JD. *Tetrahedron Lett.* 1997; **38**: 5853.
- [8] Incerti M. *Síntesis, elucidación estructural y actividad biológica de análogos a dominios parciales de Phorboxazoles*. Ph. D. Thesis, Facultad de Química (UDELAR), Montevideo, Uruguay, 2006.
- [9] Goekjian PG, Wu TC, Kishi Y. *J. Org. Chem.* 1991; **56**: 6412.
- [10] Kirkpatrick S, Gelatt CD Jr, Vecchi MP. *Science* 1983; **220**: 671.
- [11] Moyna G, Williams HJ, Scout AI, Ringel I, Gorodetsky R, Swindell CS. *J. Med. Chem.* 1997; **40**: 3305.
- [12] Haasnoot CAG, de Leeuw FAAM, Altona C. *Tetrahedron* 1980; **36**: 2783.
- [13] Gill G, Pawar DM, Noe EA. *J. Org. Chem.* 2005; **70**: 10726.
- [14] Stott K, Keeler J, Van QN, Shaka AJ. *J. Magn. Reson.* 1997; **125**: 302.
- [15] Halgren TA. *J. Comput. Chem.* 1998; **17**: 490.