



| **UNR** Universidad
Nacional de Rosario

FACULTAD DE CIENCIAS BIOQUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Tesis de Doctorado

*Química de polienos. Desarrollo de
nuevas estrategias sintéticas en tándem
dirigidas a la obtención de scaffolds
policíclicos*

Presentada por Martín J. Riveira

Rosario, Argentina

2013

IQUIR-CONICET-UNR, ROSARIO



Química de polienos. Desarrollo de nuevas estrategias sintéticas en tándem dirigidas a la obtención de *scaffolds* policíclicos

Martín J. Riveira

Licenciado en Química, Universidad Nacional de Rosario

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Instituto de Química Rosario, dependiente del CONICET y de la Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, durante el período comprendido entre el 23 de Abril de 2009 y el 11 de Diciembre de 2013, bajo la dirección de la Dra. Mirta P. Mischne.

Director: Mirta P. Mischne

“ El verdadero maestro, el maestro de todos, es el problema ”

David Siqueiros (1896 –1974)

“The chemists are a strange class of mortals, impelled by an almost insane impulse to seek their pleasures amid smoke and vapour, soot and flame, poisons and poverty; yet among all these evils I seem to live so sweetly that may I die if I were to change places with the Persian king”

Johann Joachim Becher (1635-1682)

Esta tesis está dedicada a mis padres Aída y Carlos,
por todo su amor y por hacerlo todo para que yo pueda llegar

En memoria de Alberto José Habelrih, mi tío, mi padrino,
mi amigo

Agradezco a la Dra. Mirta P. Mischne por haber dirigido esta tesis. Su paciencia, inteligencia, dedicación, perseverancia, profesionalidad y vasto conocimiento en química orgánica fueron claves para mi formación y se reflejan en los logros alcanzados. No tengo palabras para describir mi conformidad con el trabajo realizado; sólo sé que no podría haber caído en mejores manos

Agradecimientos

Han pasado cinco años de intenso trabajo haciendo lo que amo, investigación y docencia. No puedo negar que en estos años también pasé por los momentos más duros de mi vida. Por eso aprovecho este espacio para agradecer a personas que me han acompañado a lo largo de este tiempo, pero no sin antes agradecer al CONICET que me dio la posibilidad de vivir de lo que me da placer.

Agradezco a la brillante Dra. Agustina La Venia con quien compartí varios años de trabajo en el laboratorio. Simplemente única y exquisita, fuente de inspiración y conocimiento, hemos juntos instalado luz en un laboratorio. Hemos logrado el equilibrio justo entre cariño, risas, estudio, comprensión, respeto, compañía y columna cromatográfica.

Desde su partida a República Checa para realizar sus estudios de postdoctorado, sin lugar a dudas no fue lo mismo el trabajo en mesada; sin embargo he encontrado esa protección, alegría y amistad en mis queridísimos compañeros la Dra. Margarita Vallejos y el Lic. Nicolás Grimblat. Agradezco enormemente a ambos porque han sido responsables de que pueda finalizar este trabajo.

Agradezco infinitamente al Dr. Guillermo Labadie por su colaboración. Su inteligencia, excelencia y generosidad son de mi admiración, son un estímulo permanente y han hecho posible en gran medida la realización de este trabajo.

Agradezco enormemente al Dr. Ernesto Mata. Nada hubiese sido posible sin sus consejos, total predisposición y ayuda desinteresada.

Agradezco al Dr. Juan Zinczuk, quien sin dudarle un segundo siempre me ha asistido, ayudado y brindado conocimientos desinteresadamente. Agradezco también el cariño y la ayuda en reiteradas oportunidades de las Dras. Carina Delpiccolo, María Inés Colombo, Raquel Cravero, Liliana Luna y Silvina Pellegrinet.

Agradezco al Dr. Manuel González Sierra por sus enseñanzas, consejos y aportes.

Agradezco al Dr. Roberto Gil por su colaboración en este trabajo.

Agradezco a los excelentes técnicos Pablo Duché y Sergio Tindiglia por la realización de los espectros de RMN. Por su ayuda, su eficiencia, su paciencia, su comprensión, siempre dispuestos, siempre amables.

Agradezco a todos los integrantes del IQUIR y de la cátedra de orgánica por su ayuda en reiteradas ocasiones y hacer del lugar de trabajo un espacio agradable. En especial agradezco a mis compañeras de docencia Dolores, Valeria y Maricel.

Agradezco a los tesinistas y pasantes que han trabajado en el laboratorio y me han siempre ayudado, en especial, Lic. Maira Carabajal, Lic. Herminia Hazelhoff, Nadia Martiren y Bernardo Libonatti.

A mi amigo y hermano del alma Diego.

A todos mis amigos, por estar siempre; en especial a Nico, Tomás, Germán S., Germán B., Martín, Gabi y Luciana.

A toda mi familia, mi pilar, mi soporte. Mis padres Aída y Carlos, mi hermana María Laura, mi sobrino y ahijado Santiago, mi cuñado Ernesto, mis abuelos Renée y Karim, mis tíos Laura, Alberto, Salvador y Jorgelina y mis primos Sofía, Milagros, Martín y Maximiliano.

Se agradece a las entidades que cooperaron en el financiamiento para desarrollar esta tesis:

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

Universidad Nacional de Rosario

Fundación Josefina Prats

Parte de este trabajo de Tesis ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

- **Unprecedented stereoselective synthesis of cyclopenta[*b*]benzofuran derivatives and their characterisation assisted by aligned media NMR and ¹³C chemical shift *ab-initio* predictions.**
Riveira, M. J.; Gayathri, C.; Navarro-Vázquez, A.; Tsarevsky, N. V.; Gil, R. R.; Mischne, M. P., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 3170-3175.
- **One-pot organocatalytic tandem aldol/polycyclization reaction between 1,3-dicarbonyl compounds and $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated aldehydes for the straightforward assembly of cyclopenta[*b*]furan-type derivatives. New insight into the Knoevenagel reaction.**
Riveira, M. J.; Mischne, M. P., *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 2382-2388.
- **Synthesis and biological activity profile of novel 2-cinnamylidene-1,3-diones related to coruscanone A. Promising new antileishmanial agents.**
Riveira, M. J.; Tekwani, B. L.; Labadie, G. R.; Mischne, M. P., *Med. Chem. Commun.*, **2012**, 3, 1294-1298.
- **Green one-pot synthesis of 2*H*-pyrans under solvent-free conditions catalysed by ethylenediammonium diacetate.**
Riveira, M. J.; Mischne, M. P., *Synthetic Commun.*, **2013**, 43, 208-220.

INDICE

Abreviaturas y símbolos	xxi-xxii
Lenguaje especial	xxiii
Resumen	xxv-xxvi
1. Introducción general	1-18
1.1. Reacciones dominó.....	1
1.2. Clasificación de las reacciones dominó.....	5
1.2.1. Reacciones dominó catiónicas.....	5
1.2.2. Reacciones dominó aniónicas.....	7
1.2.3. Reacciones dominó pericíclicas.....	8
1.2.4. Reacciones dominó radicalarias	10
1.2.5. Reacciones dominó catalizadas por metales de transición	11
1.2.6. Reacciones dominó inducidas por enzimas	12
1.2.7. Reacciones dominó iniciadas por oxidación o reducción.....	13
1.2.8. Reacciones dominó inducidas fotoquímicamente	14
1.3. Conclusiones y objetivo general.....	16
2. Síntesis dominó fotoquímica de 1,2,4-trioxanos	19-80
2.1. Malaria y agentes antimaláricos	19
2.1.1. Compuestos antimaláricos clásicos.....	19
2.1.2. Drogas trioxánicas como agentes terapéuticos	21
2.1.2.1. Mecanismo de acción.....	24
2.1.3. Nuevos peróxidos sintéticos basados en el mecanismo de acción de artemisinina.....	27
2.1.4. Drogas híbridas	28
2.1.5. Agentes antimaláricos: Perspectivas futuras.....	29
2.2. Química de compuestos trioxánicos.....	30

2.2.1. Síntesis de sistemas de 1,2,4-trioxano	30
2.2.2. Otros métodos de síntesis de sistemas de 1,2,4-trioxano	34
2.2.3. Fotooxigenación	36
2.2.4. Reactividad de los compuestos trioxánicos	37
2.3. Objetivos específicos de la síntesis dominó fotoquímica de 1,2,4-trioxanos.	38
2.3.1. Metodología y Plan de Trabajo	38
2.4. Resultados y discusión	41
2.4.1. Preparación de dienonas de partida tipo I	41
2.4.2. Estudio de la fotooxigenación de los productos de condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados	51
2.4.3. Perfil de actividad biológica de 2-aliliden-1,3-dicetonas y sus derivados 1,2,4-trioxánicos preparados. Descubrimiento de prometedores agentes antileishmánicos	61
2.4.4. Síntesis “verde” de 2 <i>H</i> -piranos catalizada por EDDA en ausencia de solvente.	69
2.4.5. Fotooxigenación de 2 <i>H</i> -piranos	75
2.4.6. Preparación y fotooxigenación de sustratos tipo II, III y IV.....	79
 3. Síntesis dominó de ciclopenta[<i>b</i>]furanos	 81-120
3.1. Introducción.....	81
3.2. Condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales.....	82
3.2.1. Derivados de ciclopenta[<i>b</i>]furanos	85
3.2.2. Síntesis de derivados de ciclopenta[<i>b</i>]dihidrofuranos	87
3.2.3. Estudio de la condensación entre compuestos 1,3- dicarbonílicos y dienales para la síntesis estereoselectiva de derivados de ciclopenta[<i>b</i>]furanos	93
3.2.4. Estudio de la condensación entre compuestos 1,3- dicarbonílicos y dienales. Búsqueda de intermediarios	99
3.3. Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas a ciclopenta[<i>b</i>]furanos.....	104

3.3.1. Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas ramificadas a ciclopenta[<i>b</i>]furanos	112
3.3.2. Reordenamiento catalizado por ácido de 2-vinil-2 <i>H</i> -piranos a ciclopenta[<i>b</i>]furanos	117
4. Resumen y conclusiones	121-128
5. Parte Experimental	129-230
5.1. Materiales y métodos.....	129
5.2. Síntesis y Caracterización.....	132
5.2.1. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Preparación de dienonas de partida tipo I” (2.4.1.).....	132
5.2.2. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Estudio de la fotooxigenación de los productos de condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados” (2.4.2.).....	152
5.2.3. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Síntesis <i>verde</i> de 2 <i>H</i> -piranos catalizada por EDDA en ausencia de solvente” (2.4.4.)	158
5.2.4. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Fotooxigenación de 2 <i>H</i> -piranos” (2.4.5.)	165
5.2.5. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Preparación y fotooxigenación de sustratos tipo II, III y IV” (2.4.6.)	168
5.2.6. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales” y al “Estudio de la condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales para la síntesis estereoselectiva de derivados de ciclopenta[<i>b</i>]furanos” (3.2. y 3.2.3.).....	170
5.2.7. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Estudio de la condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales. Búsqueda de intermediarios” (3.2.4.)	189
5.2.8. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas a ciclopenta[<i>b</i>]furanos” (3.3.).....	194

5.2.9. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas ramificadas a ciclopenta[<i>b</i>]furanos” (3.3.1.).....	216
5.2.10. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Reordenamiento catalizado por ácido de 2-vinil-2 <i>H</i> -piranos a ciclopenta[<i>b</i>]furanos” (3.3.2.)	227
5.3. Material suplementario al “Perfil de actividad biológica de 2-aliliden-1,3-dicetonas y sus derivados 1,2,4-trioxánicos preparados. Descubrimiento de prometedores agentes antileishmánicos” (2.4.3.)	228
6. Espectros seleccionados	231-340
7. Referencias Bibliográficas	341-370

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ac.	acuoso	diCO	dicarbonílico
Ac	acetilo	DMAP	4-N,N-dimetilamino
AIBN	azobisisobutironitrilo		piridina
AL	ácido de Lewis	DMF	dimetilformamida
Ar	aromático	DMSO	dimetilsulfóxido
Ar-H	protones aromáticos	d.r.	relación diastereoisomérica
atm	atmósfera	E⁺	electrófilo
binap	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'- binaftilo	EDDA	diacetato de 1,2-etilendiamonio
Bn	bencilo	e.e.	exceso enantiomérico
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	EMAR	espectroscopía de masa de alta resolución
Bu	butilo	eq.	equivalente/s
calc	calculado	Et	etilo
CAN	nitrato de amonio cérico	h	hora/s
cat.	catalítico o catalizador	h	sextuplete
Cbz	benciloxycarbonilo	HQ	hidroquinona
CCD	cromatografía en capa delgada	Hz	hercios
CoA	coenzima A	IR	infrarrojo
Co(acac)₂	bis(acetilacetato)	J	constante de acoplamiento
	cobalto (II)	K	constante de equilibrio
CO	carbonilo	k	constante de velocidad
CSA	ácido canforsulfónico	L-Pro	L-prolina
d	doblete	LUMO	orbital molec. desocupado de menor energía
DABCO	1,4-diazabicyclo- [2.2.2]-octano	m	multiplete
dba	dibencilidenacetona	M	molar
dAB	doblete AB	mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
dd	doble doblete	min	minuto/s
desc.	descompone	MOM	metoximetilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- 1,4-benzoquinona	NIS	N-iodosuccinimida
		P.f.	punto de fusión

Ph	fenilo	vs.	versus
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo	δ	desplazamiento químico
ppm	partes por millón	η	rendimiento
p/p	concentración porcentual	λ	longitud de onda
	peso en peso	ν	frecuencia
p/v	concentración porcentual	Φ_Δ	rendimiento cuántico de
	peso en volumen		formación de oxígeno
q	cuadruplete		singlete
p	quintuplete	Φ_T	rendimiento cuántico de
RMN	resonancia magnética		formación de estado triplete
	nuclear	* / **	señales intercambiables
RMN de ¹³C	resonancia magnética nuclear de ¹³ C		
RMN de ¹H	resonancia magnética nuclear de ¹ H		
s	singlete		
sa	singlete ancho		
solap.	solapado		
t	tiempo		
t	triplete		
^tBu	<i>terc</i> -butilo		
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo		
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo		
TEBAC	cloruro de benciltrietilamonio		
Tf	trifluorometansulfonilo		
TFA	ácido trifluoroacético		
THF	tetrahidrofurano		
TMS	tetrametilsilano o grupo trimetilsililo		
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo		
v/v	concentración porcentual volumen en volumen		

Lenguaje especial

- antifeedant*: Si bien existe un término en español para esta palabra, “antialimentario”, su uso no es generalizado. El término se refiere a productos naturales liberados por organismos que deprimen o suprimen la alimentación por parte de otras especies.
- docking*: En el campo del modelado molecular, este es un método que predice la conformación preferida de una molécula, al estar unida a otra, con el fin de formar un complejo estable. Simulación por computadora de un ligando que puede ser candidato para formar un enlace con el receptor.
- quenching*: En este trabajo este término está empleado para referirse a procesos de aniquilamiento o consumo de una especie química electrónicamente excitada por reacción química con alguna otra especie.
- π -stacking*: En química, este término se refiere al apilamiento u ordenamiento en pila, frecuentemente de moléculas aromáticas, que es adoptado debido a interacciones no covalentes. El ejemplo más común de un sistema apilado se encuentra en los pares de bases consecutivos de ADN. Las interacciones π - π son causadas por el traslape intermolecular de los orbitales p en los sistemas conjugados π .

Resumen

Las reacciones dominó constituyen una rama fascinante de la química orgánica. Estas han sido definidas como procesos en los que están involucrados dos o más transformaciones de formación o fragmentación de enlaces, que ocurren bajo las mismas condiciones de reacción, sin el agregado de reactivos o catalizadores, y en los cuales cada etapa de reacción es consecuencia directa de la funcionalidad creada en la anterior. Esencialmente, las reacciones dominó generan complejidad molecular de manera eficiente, son simples, selectivas y por sobre todo, la principal ventaja en su empleo se relaciona con la gran reducción de costos y efectos adversos sobre el medio ambiente en los procesos de producción de moléculas orgánicas.

Nuestro grupo de trabajo estuvo previamente involucrado en el desarrollo de una reacción dominó fotoquímica-pericíclica en la que, por irradiación en presencia de oxígeno de la dienona natural β -ionona y derivados sintéticos, se obtienen compuestos peroxídicos del tipo 1,2,4-trioxano. Si bien estos peróxidos han demostrado ser intermediarios versátiles en síntesis orgánica, su principal importancia deriva de la asombrosa actividad antimalárica del sesquiterpeno artemisinina cuyo farmacóforo es la unidad de 1,2,4-trioxano. El proceso dominó descubierto se compone de cuatro etapas: isomerización de doble enlace, reacción oxa- 6π -electrocíclica y cicloadición de intermediario *2H*-pirano con oxígeno singlete generado en ausencia de un sensibilizador externo.

El principal objetivo de este trabajo fue entonces, habiendo establecido sus principios básicos sobre una serie específica de dienonas, explorar la generalidad del proceso en tándem desarrollado. Para lograr nuestro objetivo, diversos sistemas carbonílicos conjugados fueron preparados y evaluados para concluir que la fotooxidación autosensibilizada es factible aún en sistemas dienónicos bien diferenciados de ionona. Las cinamiliden- y dieniliden-1,3-dicetonas, preparadas por condensación de Knoevenagel entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados, fueron los sustratos que dieron lugar a la preparación de una nueva serie de 1,2,4-trioxanos. Si bien la evaluación del perfil de actividad biológica de algunos de los peróxidos preparados frente a un panel de agentes patógenos que incluyó al agente etiológico de la malaria *P. falciparum* no fue alentadora; la evaluación de las

dienonas precursoras, análogos simplificados de 2-ariliden-ciclopentano-1,3-dionas naturales que exhiben interesantes actividades biológicas, demostró que la mayoría de los compuestos testeados exhibe significativa acción antileishmánica. Como resultado establecimos una nueva estructura modelo en la búsqueda de agentes terapéuticos para esta otra desatendida enfermedad parasitaria que sigue siendo una problemática principalmente en países subdesarrollados.

Durante el estudio del proceso en tándem fotoquímico/pericíclico también se realizaron avances en la conocida secuencia dominó aniónica/pericíclica para la síntesis de 2*H*-piranos por condensación entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados. Por otra parte, la extensión de esta química a la reacción de condensación entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados constituyó la base para el descubrimiento de un proceso dominó no convencional para la síntesis del sistema heterobíclico de ciclopenta[*b*]dihidrofurano. La exploración sistemática de este proceso posibilitó el desarrollo de nueva metodología que combina la fácil formación de especies electrofílicas a partir de carbonilpolienos con una cascada de reacciones generadoras de complejidad estructural.

Capítulo 1

Introducción general

1.1. Reacciones dominó

La química orgánica de síntesis se ha desarrollado de una manera fascinante en las últimas décadas. Numerosos protocolos altamente selectivos han sido diseñados permitiendo la preparación de moléculas complejas con excelente regio-, quimio-, diastereo-, y enantioselectividad. Un ejemplo destacado lo constituye la síntesis del producto natural palytoxin.¹ Esta complicada molécula posee 64 centros estereogénicos, lo que significa que con su determinada constitución podría en principio existir como 10^{19} diferentes estereoisómeros! A pesar de este éxito técnico y de la creciente importancia de la química para nuestra sociedad, su imagen pública se fue deteriorando. Esto puede explicarse por el aumento de la importancia otorgada a cuestiones ambientales y el temor de que la química pudiese impactar o influenciar negativamente el equilibrio ecológico. Hoy en día no sólo importa la pregunta “¿qué debemos sintetizar?” sino más aún “¿cómo lo hacemos?”.

En estos tiempos, los principales problemas en la producción de compuestos químicos son la disposición y el tratamiento de los descartes generados, la búsqueda de protocolos ambientalmente compatibles, la preservación de los recursos y el incremento en la eficiencia de una síntesis, la que puede ser definida como el incremento de complejidad molecular por transformación química realizada. La solución a estos problemas sería favorable no sólo para el medio ambiente sino también en términos económicos, ya que habría una reducción concomitante de los tiempos de producción como de la cantidad de descartes generados.

Tradicionalmente, la forma de sintetizar compuestos orgánicos ha consistido en la formación paso a paso de los enlaces presentes en una molécula objetivo, con tratamientos luego de cada transformación y empleando gran cantidad de solvente tanto para llevar a cabo cada reacción como para las etapas de purificación de cada intermediario. Sin embargo, la síntesis moderna busca procedimientos eficientes que permitan formar varios enlaces, ya sea C-C, C-O ó C-N, en una secuencia sin aislamiento de intermediarios, ni cambios de las condiciones de reacción, ni agregado de reactivos; es decir transformaciones a través de “etapas inseparables”. Estas transformaciones son las conocidas como reacciones o procesos “dominó”, cuyo desarrollo ha crecido exponencialmente en los últimos años.² Una reacción dominó para

ser considerada como tal debe ser un proceso que involucre la formación de dos o más enlaces (generalmente enlaces C-C), que ocurran bajo las mismas condiciones de reacción sin el agregado adicional de reactivos o catalizadores, y en los que la reacción subsiguiente resulte como consecuencia de la funcionalidad creada en la etapa anterior de formación o fragmentación de enlaces.

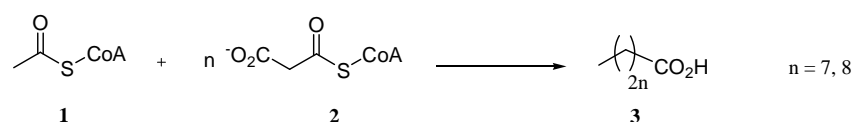
Los beneficios de emplear reacciones dominó son indiscutibles. Estas evitan la necesidad de grandes volúmenes de solvente empleados tanto para llevar a cabo las reacciones de manera independiente como para aislar y purificar intermediarios en las síntesis “paso a paso”. Asimismo, al no aislarse y purificarse intermediarios se evita la consecuente pérdida de rendimiento. En general, una reacción dominó ahorra tiempo, energía y el excesivo uso de solventes, adsorbentes y reactivos, lo que finalmente conlleva a una reducción en la producción de desechos.

En la literatura estos tipos de procesos, aparte de dominó, han sido también denominados “en tándem”, “en cascada” y “secuenciales”, de manera aleatoria mientras avanzaba el desarrollo de esta área de la química y de hecho esto sigue siendo motivo de continuo debate. Sin embargo, al día de hoy ciertas premisas han sido elaboradas para dar más claridad al tema y evitar confusiones. Los términos “tándem” y “secuencial” son más amplios que dominó ya que tendrían en cuenta también a procesos individuales de funcionalidades independientes en una molécula que ocurren en un mismo balón de reacción; es decir, reacciones que proceden de manera consecutiva pero que en principio podrían llevarse a cabo de manera independiente o bien inseparables pero que ocurren sin ser una imprescindible y causante directa de la otra. Por otra parte, el término cascada ha sido empleado en la literatura para otros fenómenos como por ejemplo, cascadas fotoquímicas, cascadas bioquímicas o cascadas electrónicas, de modo que no es muy aplicable como término técnico para procesos dominó.

La utilidad o eficiencia de una reacción dominó se relaciona en primer lugar con la cantidad de enlaces que son formados en una secuencia, lo que es denominado como economía de formación de enlaces; en segundo lugar con la complejidad molecular alcanzada, denominado economía estructural; y en tercer lugar con su aplicabilidad.^{2b}

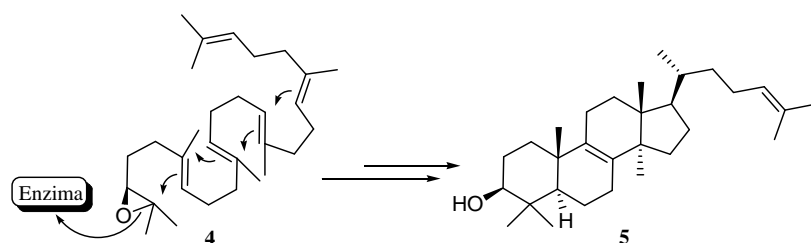
En la naturaleza las reacciones dominó son comunes, de hecho ocurren continuamente en las células de nuestro cuerpo y en sí, el objetivo del desarrollo de la

química de las reacciones dominó es emular a la naturaleza en su alta capacidad de crear complejidad con transformaciones secuenciales selectivas. Sin embargo, no puede hacerse una comparación directa con los procesos dominó llevados a cabo en un balón de reacción pues en los medios biológicos suele ser la participación de complejos multienzimáticos lo que permite catalizar varias etapas de síntesis de secuencias largas que producen moléculas complejas a partir de sustratos sencillos. Un hermoso ejemplo de esto lo constituye la biosíntesis de ácidos grasos a partir de derivados de ácido acético.³ De manera asombrosa la secuencia frena por lo general luego de mezclar acetil-CoA (**1**, acetil Coenzima A) como unidad inicial y siete u ocho equivalentes de malonil-CoA (**2**) para producir ya sea ácido palmítico (**3**, n=7) o ácido esteárico (**3**, n=8), respectivamente. (Esquema 1) Semejante control sería muy difícil de lograr en una reacción en un recipiente.

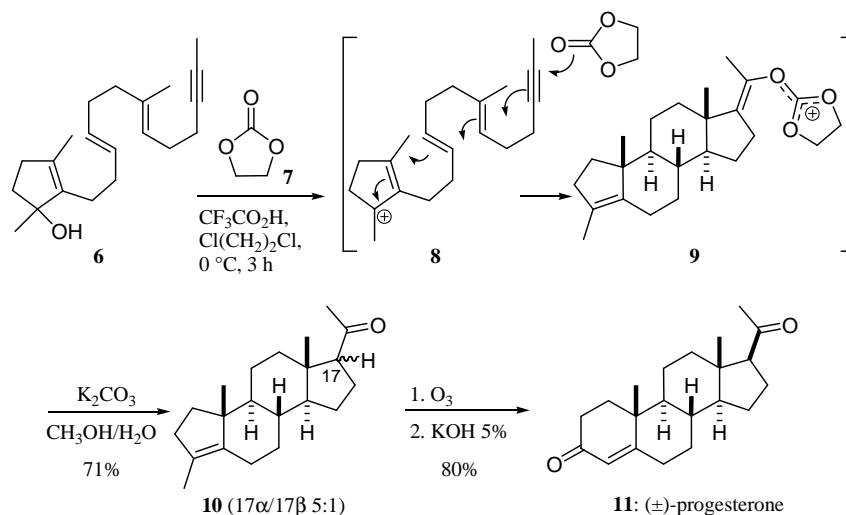


Esquema 1

Otro espectacular ejemplo lo es la biosíntesis de esteroides a partir del epóxido de escualeno (**4**), el cual es transformado de manera altamente selectiva en lanosterol (**5**) con la formación de cuatro enlaces C-C y seis centros estereogénicos.⁴ (Esquema 2) Esta estrategia biosintética ha inspirado al Dr. Johnson que junto a colaboradores llevó a cabo en 1971 una elegante síntesis de (±)-progesterona (**11**) mediante una ciclización en cascada catalizada por ácido del trienoino **6**.⁵ (Esquema 3) El intermediario tetracíclico **9**, producto de la policiclización, es luego convertido en progesterona (**11**) en tres pasos a través de **10**.

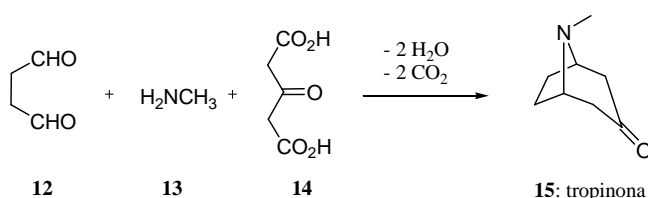


Esquema 2



Esquema 3

El enfoque dominó también es usado por la naturaleza para la síntesis de varios alcaloides. El ejemplo más prominente lo es la biosíntesis de tropinona (**15**), que presenta el sistema bicíclico de tropano al igual que la cocaína y la atropina. (Esquema 4) En este caso, la síntesis biomimética fue desarrollada antes de que la biosíntesis fuera elucidada y constituye la primera síntesis total de un producto natural empleando un proceso en cascada.⁶ Poco después de la publicación de una síntesis de más de veinte pasos sintéticos por Willstätter en 1901, Robinson describió en 1917 un proceso dominó, posteriormente optimizado, usando succindialdehído (**12**), metilamina (**13**), y ácido acetondicarboxílico (**14**) para obtener el biciclo tropinona (**15**) con excelente rendimiento y sin aislamiento de intermediarios. La etapa clave del mecanismo de formación de **15** es una doble reacción de Mannich. De hecho, esta reacción que combina un aldehído, una cetona y una amina, es en sí un proceso dominó de tres componentes y probablemente la primera reacción dominó descrita en la literatura.



Esquema 4

1.2. Clasificación de las reacciones dominó

Se ha creado una clasificación para estas transformaciones con el objetivo de poder hacer comparaciones así como para también idear nuevos procesos dominó.^{2c} Se clasifican de acuerdo a la naturaleza del mecanismo de cada etapa de formación de enlaces. Según esta clasificación uno puede distinguir básicamente entre una transformación catiónica, aniónica, radicalaria, pericíclica, fotoquímica, una transformación inducida por un metal de transición, una iniciada por una oxidación o reducción, o una enzimática. (Tabla 1) Estas pueden ser combinadas con otras reacciones de los tipos descritos en una segunda, tercera o enésima etapa. La combinación de reacciones del mismo tipo da lugar a las llamadas reacciones homo-dominó, mientras que secuencias de reacciones con diferentes mecanismos son denominadas reacciones hetero-dominó. Las reacciones homo-dominó son más frecuentes de encontrar en la literatura.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones dominó de acuerdo al mecanismo de las diferentes etapas.

1er Etapa		2da Etapa		3er Etapa	
1a	catiónica	2a	catiónica	3a	catiónica
1b	aniónica	2b	aniónica	3b	aniónica
1c	radicalaria	2c	radicalaria	3c	radicalaria
1d	pericíclica	2d	pericíclica	3d	pericíclica
1e	fotoquímica	2e	fotoquímica	3e	fotoquímica
1f	catalizada por metales de transición	2f	catalizada por metales de transición	3f	catalizada por metales de transición
1g	oxidación/reducción	2g	oxidación/reducción	3g	oxidación/reducción
1h	enzimática	2h	enzimática	3h	enzimática

1.2.1. Reacciones dominó catiónicas

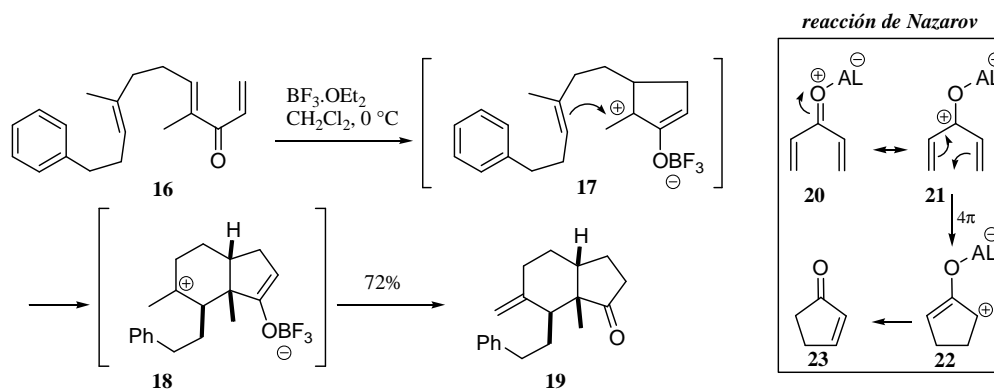
Las reacciones dominó catiónicas se encuentran entre las más antiguas. Estas involucran la generación de un carbocatión como etapa inicial cuya formación puede ser

lograda por tratamiento de una olefina o de un epóxido con un ácido de Lewis (AL) o Brønsted, por eliminación de agua de un alcohol o eliminación de un alcohol a partir de un acetal, o también por reacción de un compuesto carbonílico o imina con un ácido de Lewis o Brønsted. A la mayoría de los procesos catiónicos conocidos hasta el momento le sigue otro proceso catiónico, por lo que se trataría comúnmente de los denominados procesos homo-dominó. En una última etapa, el carbocatión final es estabilizado ya sea por eliminación de un protón o por la adición de un nucleófilo dando lugar al producto final. Si bien esta es la tendencia general, existen algunos ejemplos en los que se ha observado que a un proceso catiónico prosiga uno pericíclico o uno de reducción. De más está decir que otros procesos muy comunes que sufren muchas especies catiónicas son los reordenamientos y que suscitan mucho interés tanto mecanístico como sintético.

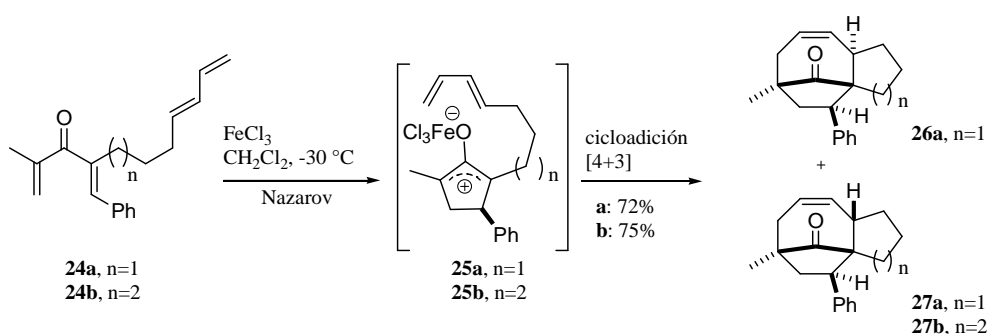
Uno de los procesos dominó catiónicos más comunes involucra la policiclización de polienos como por ejemplo se aprecia en la síntesis de progesterona llevada a cabo por Johnson.⁵ Una variante que ha sido empleada recientemente por West y colaboradores para iniciar tal policiclización de polienos lo constituye la reacción de Nazarov.⁷ (Esquema 5) La reacción de Nazarov es una reacción pericíclica que consiste en la ciclización de divinil cetonas (**20**) catalizada por ácidos de Lewis o Brønsted a través de carbocationes pentadienilo (**21**). El carbocatión ciclopentenilo **22** resultante del cierre de anillo 4π -conrotatorio en **21** pierde un protón para dar lugar a la formación de una 2-ciclopentenona (**23**). Sin embargo, los autores observaron que la ariltrienona **16** en presencia del ácido borotrifluoroeterato es transformada en la hidrindanona **19** con buen rendimiento. Se asume que el primer intermediario es el catión oxialílico **17** resultante de una reacción de Nazarov que en lugar de seguir el curso normal de ésta, es atrapado por una ciclización 6-*endo* para dar el intermediario catiónico **18** que es finalmente estabilizado por eliminación de un protón. Este tipo de reordenamiento catiónico en el cual una divinil cetona al ser tratada con ácido formaría el catión oxialílico correspondiente pero éste no es convertido en una 2-ciclopentenona sino en otro producto ha sido denominado como reacción de “Nazarov interrumpida”.

El mismo grupo de investigación fue responsable también del primer ejemplo de proceso hetero-dominó catiónico/pericíclico empleando una vez más la reacción de Nazarov interrumpida.⁸ Como se muestra en el Esquema 6, el tratamiento del sustrato **24a** con cloruro férrico a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ produce una electrociclización de Nazarov para formar

el intermediario catiónico **25a**, el cual sufre una cicloadición [4+3] intramolecular para dar los dos diastereoisómeros **26a** y **27a** con buen rendimiento en una relación 1,3:1, respectivamente. Inesperadamente, al someter a las mismas condiciones de reacción el sustrato análogo **24b**, se observó la formación exclusiva del diastereoisómero **27b** con un 75% de rendimiento.



Esquema 5

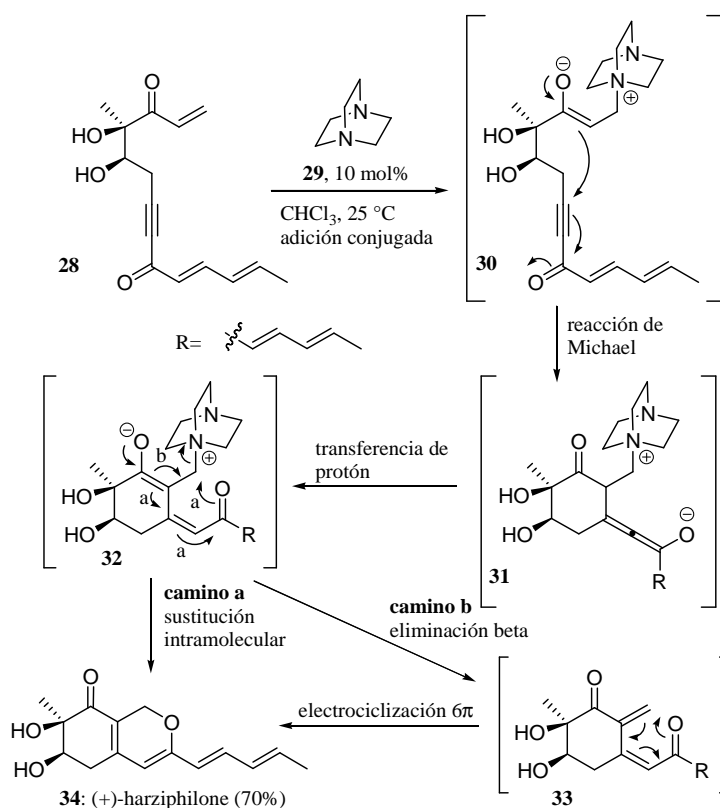


Esquema 6

1.2.2. Reacciones dominó aniónicas

Las reacciones aniónicas se encuentran entre las más comunes de las transformaciones secuenciales en la literatura y siempre presentan como etapa clave un ataque nucleofílico. En este tipo de reacción se forma por lo general un carbanión por desprotonación de un enlace C-H. Este carbanión participa en un ataque nucleofílico a un centro electrofílico formando un nuevo anión y este reacciona con otro electrófilo para completar la reacción. Muchos procesos aniónico-aniónico involucran reacciones de Michael ya sea al inicio o como última etapa de la secuencia para generar sistemas

policíclicos, como puede apreciarse por ejemplo en la síntesis total de (+)-harziphilone (**34**) llevada a cabo por el grupo de Sorensen.⁹ (Esquema 7)



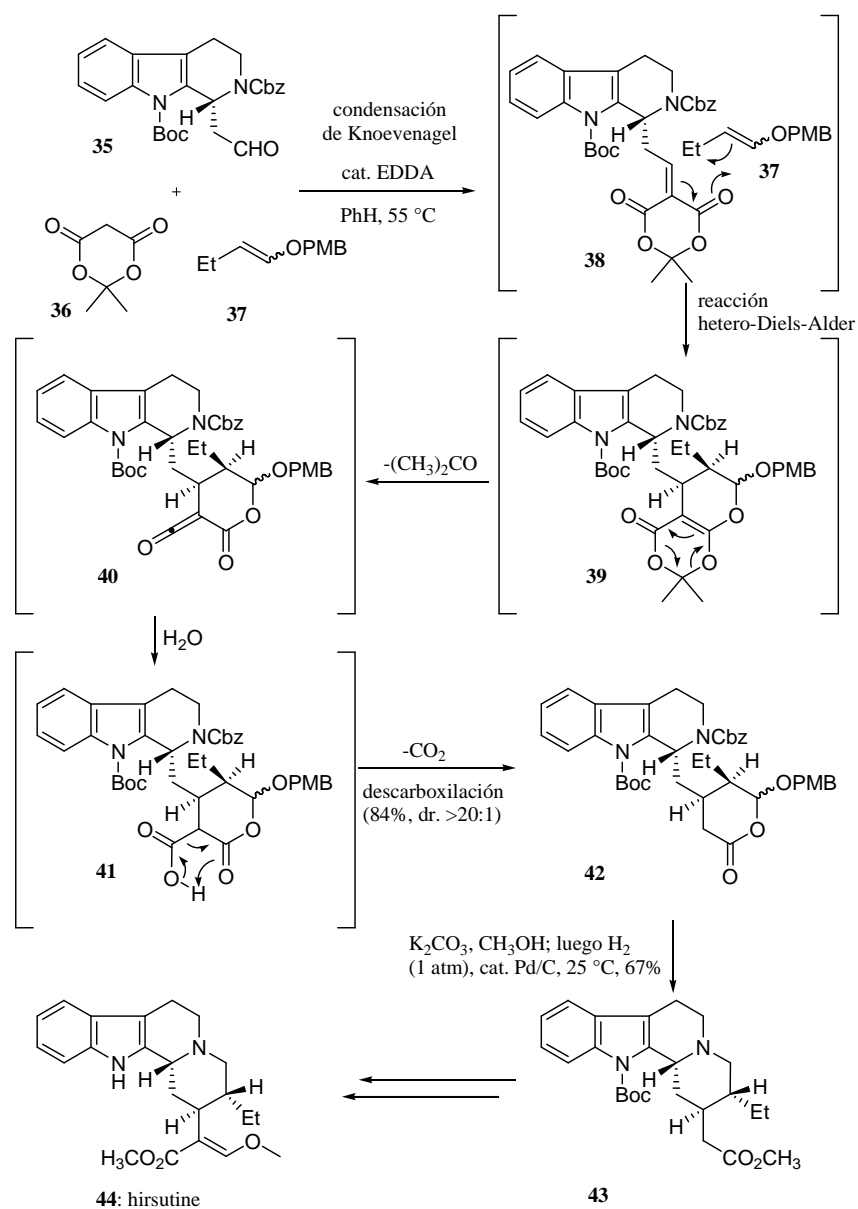
Esquema 7

La adición conjugada de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **29**) a la enona de partida **28** en cloroformo a temperatura ambiente dio lugar a la formación del primer enolato **30** en un proceso que se asemeja a la reacción de Baylis-Hillman. La adición conjugada subsiguiente del primer enolato al triple enlace C-C próximo establece el anillo de seis carbonos, a lo que sigue en principio una transferencia de protón para formar el enolato isomérico intermediario **32**. Una ciclización posterior genera el producto natural **34** liberando concomitantemente el catalizador **29**.

1.2.3. Reacciones dominó pericíclicas

Estos procesos normalmente involucran cicloadiciones, reordenamientos sigmatrópicos y reacciones electrocíclicas o también combinaciones de reacciones pericíclicas con reacciones catiónicas y aniónicas. En la síntesis total del alcaloide

indólico hirsutine (**44**) llevada a cabo por Tietze y Zhou, se empleó una elegante cascada aniónica-pericíclica que combina una condensación de Knoevenagel catalizada por EDDA (diacetato de 1,2-etilendiamonio) entre el aldehído quiral **35** y ácido de Meldrum (**36**) para dar el intermediario alquilideno **38** que participa en una heterocicloadición intermolecular [4+2] con un tercer componente, el enol-éter **37**.¹⁰ (Esquema 8)



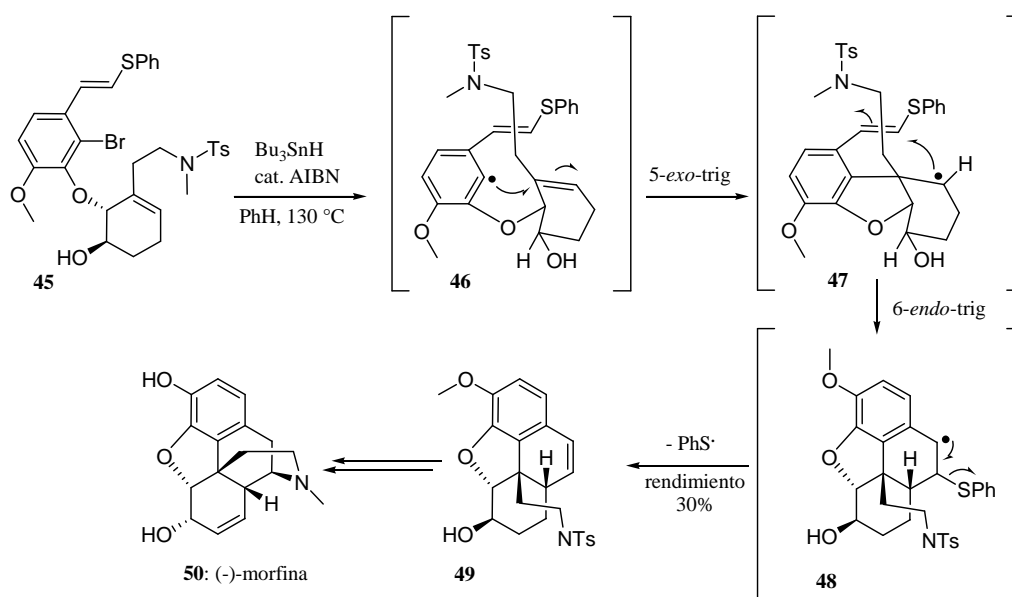
Esquema 8

El producto dihidropirano obtenido con excelente diastereoselectividad **39** sufre luego una retrocicloadición [4+2] liberando acetona y generando así el intermediario reactivo cetena **40**. La hidratación de éste forma el nuevo derivado 1,3-dicarbonílico **41**

que sufre una descarboxilación térmica con excelente rendimiento global (84%). En una segunda cascada, el tratamiento de **42** con carbonato de potasio en metanol seguido de hidrogenación catalítica (Pd/C), da lugar a una metanólisis de la lactona, la pérdida de los grupos protectores PMB (4-metoxibencilo) y Cbz (benciloxycarbonil), la formación del ion iminio correspondiente y finalmente a su reducción para formar la amina tetracíclica **43** que es precursora del producto natural deseado.

1.2.4. Reacciones dominó radicalarias

El perfil de reactividad de los radicales orgánicos los hace ideales para el desarrollo de reacciones en cascada. La mayoría de las reacciones de esta clase son homo-dominó y de un solo componente. En la síntesis de (-)-morfina (**50**) desarrollada por Parker y Fokas, los investigadores emplearon una cascada radicalaria para, en una sola etapa, formar dos anillos e instalar el carbono cuaternario requerido.¹¹ (Esquema 9)



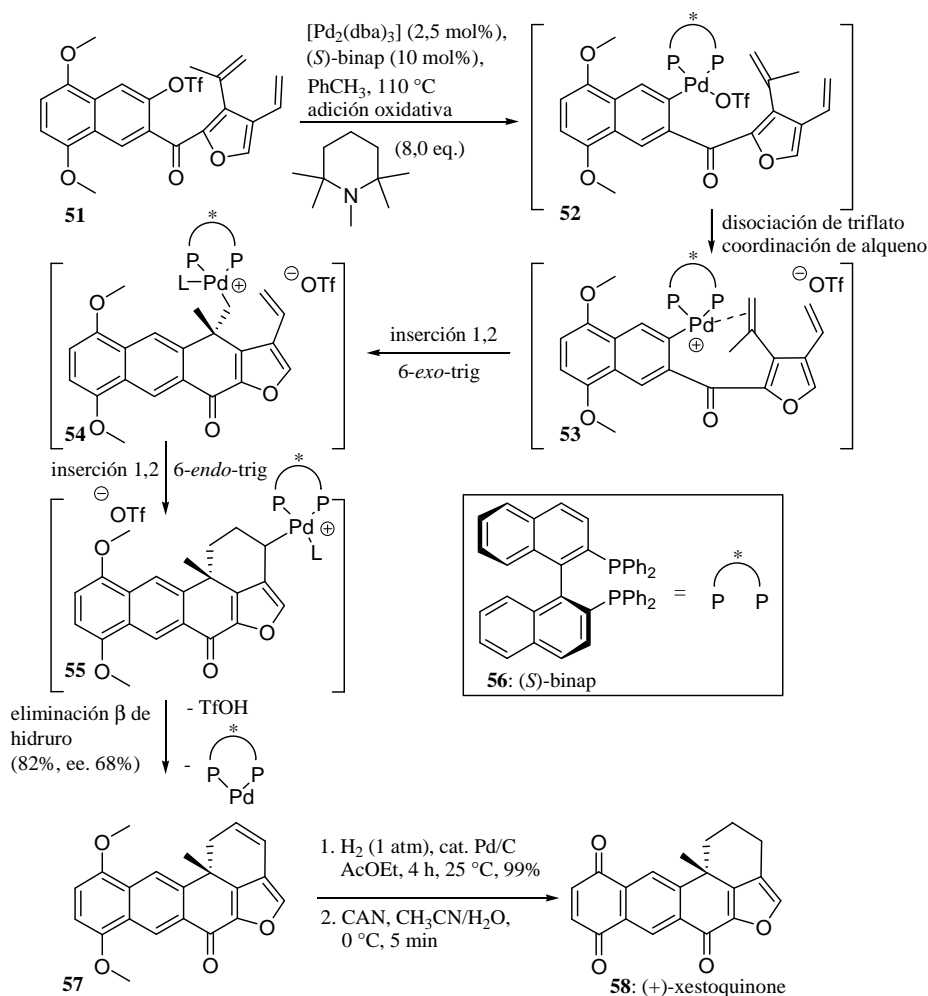
Esquema 9

El tratamiento del bromuro **45** con hidruro de tri-*n*-butilestaño y AIBN (azobisisobutironitrilo) en reflujo de benceno dio lugar a la formación del producto tetracíclico **49** con aceptable rendimiento. La reacción ocurriría por generación inicial del radical arilo **46** que ataca a la unidad de ciclohexeno próxima para formar el sistema de dihidrobenzofurano y el centro cuaternario. El radical secundario **47** luego se cicla de

manera 6-*endo*-trig para generar el radical bencílico **48**. Las limitaciones geométricas impuestas por el esqueleto tricíclico de **47** desfavorecen el modo de cierre de anillo esperado cinéticamente favorecido 5-*exo*-trig. Finalmente, la eliminación del radical fenilsulfínico en **48** forma la olefina requerida para la síntesis total del alcaloide.

1.2.5. Reacciones dominó catalizadas por metales de transición

Junto a las reacciones organocatalíticas y los procesos enzimáticos, las reacciones mediadas por metales de transición ofrecen el potencial de crear gran complejidad molecular y además de manera enantioselectiva empleando solamente cantidades catalíticas de mediadores. Por lo tanto, éstas entran sin dudas en la categoría de transformaciones con economía de átomo y mientras que las cascadas previamente descritas por lo general imitan estrategias naturales, los procesos mediados por metales de transición proveen estrategias para la síntesis orgánica que no tienen paralelo en la naturaleza. Dentro de las transformaciones más importantes de esta clase se encuentran las mediadas por paladio y de éstas la reacción de Heck probablemente sea la más empleada en procesos en cascada. Keay y colaboradores emplearon una ciclización poliénica de Heck asimétrica en su síntesis enantioselectiva de (+)-xestoquinone (**58**).¹² (Esquema 10) La adición oxidativa de una especie de paladio (0) al triflato de arilo **51** genera inicialmente un complejo de Pd(II). Debido a la labilidad cinética del enlace Pd-OTf, la disociación del contraión triflato sigue y la coordinación π al alqueno da lugar finalmente a la formación del complejo catiónico **53**. El hecho que el ligando quirral binap (**56**) se mantenga anclado al centro metálico tanto durante la coordinación del alqueno como durante la subsiguiente etapa de inserción 1,2 que genera el intermediario σ -alquilpaladio (II) **54**, asegura un alto nivel de enantioselectividad. Una vez formado, el intermediario **54** puede luego sufrir otra reacción de inserción migratoria seguida de una eliminación β de hidruro para liberar el compuesto pentacíclico **57** y regenerar el catalizador de paladio (0). Finalmente, una hidrogenación catalítica y una oxidación con CAN (nitrato amónico cérico) permiten obtener el producto **58** deseado.



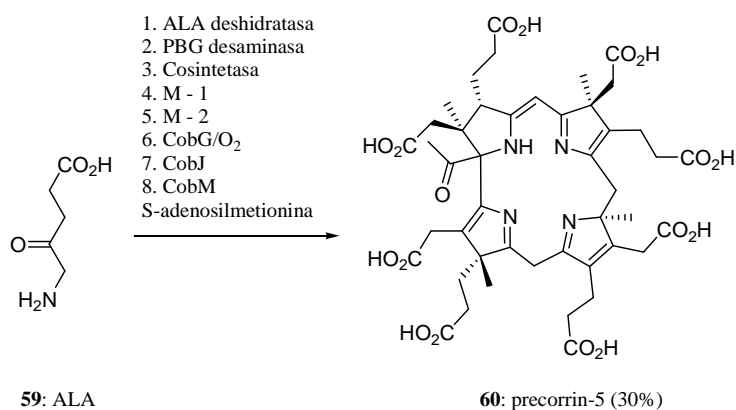
Esquema 10

1.2.6. Reacciones dominó inducidas por enzimas

Las reacciones dominó enzimáticas o biocatalizadas son de las más novedosas;¹³ el primer reporte apareció en el año 1981. En una primera etapa, la enzima modifica un grupo funcional presente en el material de partida (por ej.: oxidación, transesterificación de un alcohol, hidrólisis de un éster o un epóxido), dando lugar a un intermediario reactivo que puede luego sufrir una reacción dominó. Si bien para la biotransformación puede emplearse una única enzima también hay casos en los que se emplean “cocktails multienzimáticos”, siempre y cuando las enzimas no interfieran lógicamente entre sí.

Este enfoque fue empleado por Scott y colaboradores en la síntesis de precorrin-5 (60).¹⁴ (Esquema 11) Comenzando con el ácido δ -aminolevulínico (ALA, 59), se

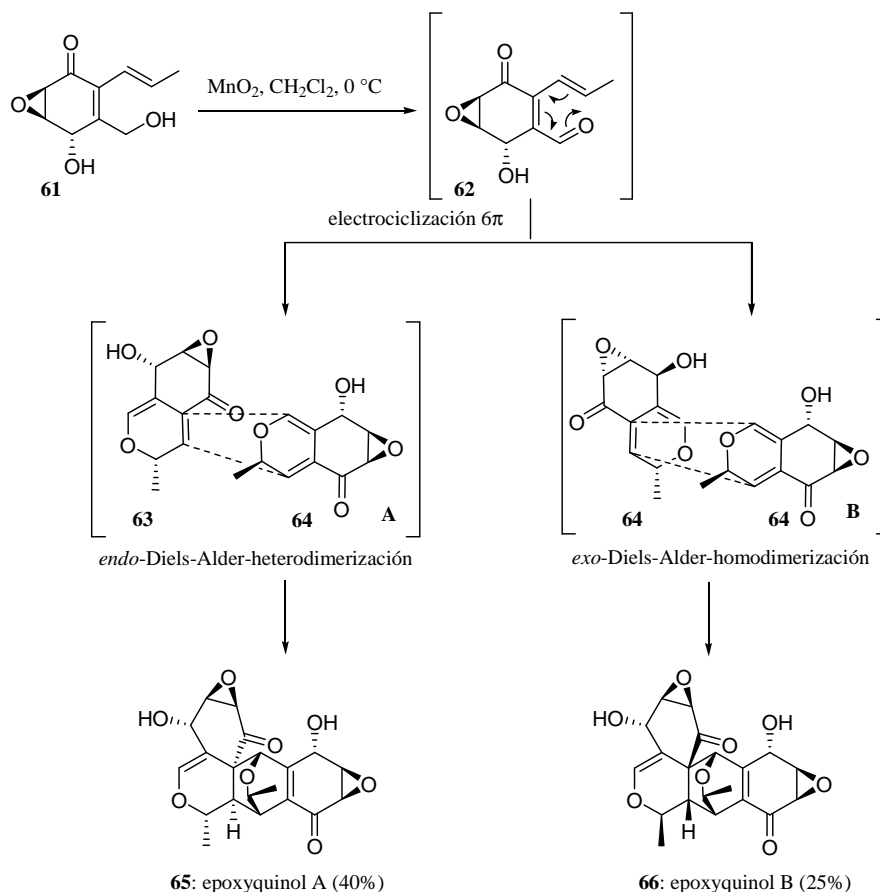
empleó para la preparación de precorrin-5 en un 30% de rendimiento una mezcla de ocho diferentes enzimas incluyendo la ALA deshidratasa como así también la PBG desaminasa y cosintetasa.



Esquema 11

1.2.7. Reacciones dominó iniciadas por oxidación o reducción

Hayashi y colaboradores emplearon este tipo de cascada en una moderna síntesis de los novedosos inhibidores de la angiogénesis, epoxyquinol A (**65**) y epoxyquinol B (**66**), los cuales contienen un sistema de anillos heptacíclico con doce centros estereogénicos.¹⁵ (Esquema 12) La cascada biomimética de oxidación/electrociclización 6π /Diels-Alder se inicia con la oxidación del alcohol alílico **61** usando dióxido de manganeso para dar así el aldehído correspondiente **62**. Este último sufre un reordenamiento oxa- 6π -electrocíclico para generar los derivados *2H*-piránicos diastereoisoméricos **63** y **64**. La posterior dimerización por reacción de Diels-Alder del mismo o distintos diastereoisómeros a través de los estados de transición “**A**” y “**B**” condujo a la formación de epoxyquinol A y B, con 40% y 25% de rendimiento, respectivamente. Es espectacular que la reacción proceda sólo a través de estos dos estados de transición cuando son dieciséis los modos posibles.^{15d}



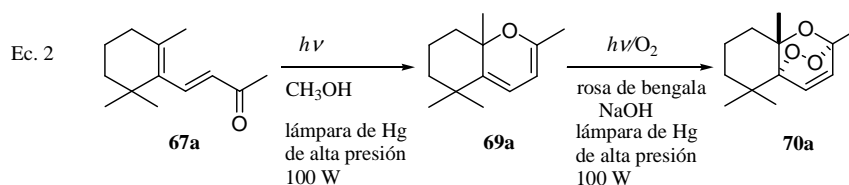
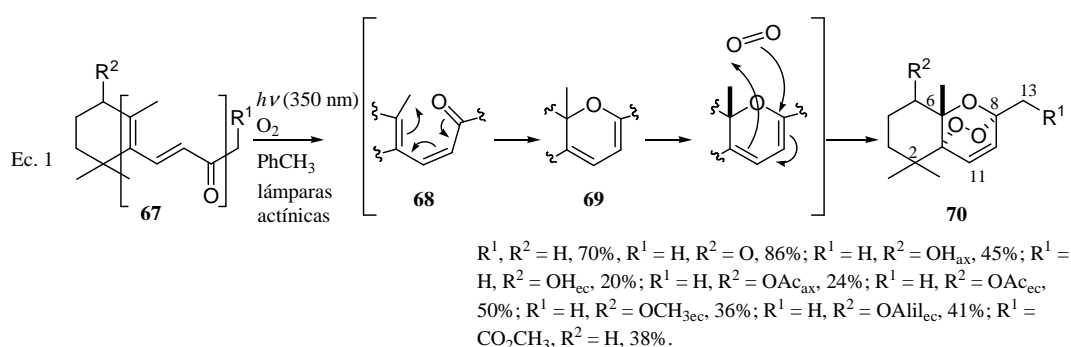
Esquema 12

1.2.8. Reacciones dominó inducidas fotoquímicamente

Por lo general las reacciones fotoquímicas proceden a través de un estado electrónico excitado del material de partida por lo que se logran obtener productos estructuralmente únicos que no son accesibles térmicamente. Por otra parte, dado que la luz es un “reactivo” ambientalmente compatible, estos procesos dominó “verdes” atraen la atención de la comunidad científica.

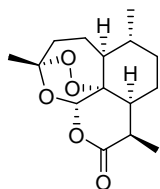
Estudios realizados en nuestro laboratorio referentes al comportamiento fotoquímico de sustratos con esqueleto del producto natural β -ionona (**67a**; **67** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$), nos han permitido establecer un método dominó simple para la obtención diastereoselectiva de sistemas de 1,2,4-trioxano tipo **70** (Ec. 1, Esquema 13) cuya versión clásica no secuencial había sido previamente demostrada (Ec. 2, Esquema 13).¹⁶ La propuesta mecanística incluye, en una sola operación, isomerización fotoquímica del

doble enlace exocíclico, formación del intermediario *2H*-pirano correspondiente **69** mediante una reacción oxa-6 π -electrocíclica y posterior captura de oxígeno singlete a través de una cicloadición [4+2]. La diastereoselectividad observada podría atribuirse a la última etapa, en la cual el oxígeno se aproxima a la molécula de pirano por la cara opuesta a la ocupada por el grupo metilo angular en el carbono 6. Por otro lado, estudios cinéticos y mecanísticos llevados a cabo específicamente sobre β -ionona (**67a**), han permitido demostrar la participación de un estado foto-excitado de ésta como sensibilizador en la generación de oxígeno singlete, explicando así el potencial de estos sistemas para participar en estas reacciones autosensibilizadas.¹⁷



Esquema 13

La importancia de este simple proceso dominó desarrollado radica principalmente en que los compuestos peroxídicos formados, especies 1,2,4-trioxanos, constituyen una clase destacada de compuestos orgánicos. Luego del descubrimiento de la artemisinina (**71**, Figura 1) como poderoso antimalárico y de la identificación de la unidad poco usual de 1,2,4-trioxano como su porción farmacofórica, esta nueva subestructura peroxídica ha adquirido particular importancia en el campo de la química medicinal, convirtiéndose en una estructura líder para el desarrollo de nuevas drogas antimaláricas e incluso drogas para otras afecciones no relacionadas.¹⁸



71: artemisinina

Figura 1

Desde un punto de vista estructural, esta oxidación secuencial está caracterizada por la capacidad de introducir rápidamente complejidad molecular alterando la morfología de sistemas de dienonas en una sola operación. Los compuestos tipo **70** presentan en su esqueleto características de estructura rígida, subunidad de biciclo [2.2.2], sumado a la combinación de grupos funcionales, puente peróxido y enlace doble, inmersos en un anillo de pirano. Estos elementos potencialmente reactivos sugieren áreas promisorias de estudio mediante la exploración de la reactividad química de 1,2,4-trioxaciclos explotando su utilidad sintética fundamentalmente en lo referente a reacciones de apertura y reordenamiento, y de esta manera desarrollamos protocolos selectivos de reducción que demuestran la utilidad sintética de esta funcionalidad permitiendo incluso la síntesis de productos naturales de interés.¹⁹

1.3. Conclusiones y objetivo general

Las reacciones en cascada, ya sean secuencias diseñadas o descubrimientos serendipitosos, han ganado amplia aceptación como herramientas que permiten la síntesis rápida de una amplia gama de moléculas complejas incluyendo productos naturales y compuestos biológicamente activos como fármacos o agroquímicos, de una manera económicamente favorable y usando procesos que son sencillos. Indiscutiblemente incrementan la eficiencia sintética al reducir el número de operaciones de laboratorio requeridas y las cantidades de reactivos y solventes empleadas. Sin lugar a dudas, el estudio de las aplicaciones de las reacciones dominó existentes así como el descubrimiento de nuevos procesos en tándem son objetivos de gran importancia tanto en química orgánica de síntesis como en química medicinal.

La importancia de las especies 1,2,4-trioxánicas sumado a la limitada metodología existente para la incorporación de enlaces peroxídicos en moléculas orgánicas nos impulsa a explorar la generalidad del proceso en tándem desarrollado por nuestro grupo de trabajo habiendo establecido sus principios básicos sobre una serie específica de dienonas. La implementación de este método sobre sustratos que retengan la funcionalidad carbonílica de conjugación extendida prescindiendo del esqueleto de dienona permitirá definir los requerimientos estructurales necesarios para el éxito de esta secuencia oxidativa y así evaluar su rango de aplicabilidad. El desarrollo engloba también como tema inherente, la investigación sobre el comportamiento químico de compuestos carbonílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados frente a condiciones de oxidación fotoquímica, progresando a su vez en el conocimiento sobre la relación de equilibrio entre los isómeros de valencia dienonas y 2H-piranos.

Desde un punto de vista integral, el eje básico para el desarrollo de nuevas metodologías sencillas y eficientes que permiten acceder a estructuras complejas lo constituye el estudio del comportamiento químico de arreglos de grupos funcionales. La unión de diferentes tipos de grupos funcionales en una nueva entidad modifica la reactividad básica de cada uno de ellos, estableciendo particularidades que determinan las propiedades específicas de diferentes tipos de familias de compuestos orgánicos, que además, desde un enfoque biológico, definen en gran medida su función.

Entre las numerosas combinaciones posibles, la funcionalidad carbonílica insaturada es una de las más relevantes, presenta un amplio rango de reactividades, siendo sustrato de reacciones fundamentales de gran utilidad y amplia aplicación en síntesis, ocupando un rol central en química biológica y en diversas áreas de interés como la visión, las fragancias y el color. Considerando a los carbonil-polienos como “sustratos privilegiados” en reacciones secuenciales, nuestro objetivo secundario involucrará la extensión de nuestro estudio a sistemas de conjugación extendida como aporte al progreso en el conocimiento sobre la reactividad de estas especies, incorporando enlaces múltiples como nuevas posiciones reactivas.

Resultados y discusión

Capítulo 2

Síntesis dominó fotoquímica de 1,2,4-trioxanos

2.1. *Malaria y agentes antimaláricos*

2.1.1. *Compuestos antimaláricos clásicos*

La mortalidad y la morbilidad asociadas a infecciones parasitarias continúan amenazando a millones de personas alrededor del mundo. Se estima que aproximadamente 300-500 millones de personas se encuentran bajo riesgo de contagio de infecciones tales como malaria, leishmaniasis y tripanosomiasis.²⁰ De éstas la más común en áreas tropicales y subtropicales es la malaria, la cual es considerada como la enfermedad más importante y significativa para la civilización del mundo durante los pasados tres milenios. La enfermedad sigue sin freno en varios países y aún hoy, a pesar de 100 años de investigación continua y una plétora de drogas antimaláricas, continúa siendo un flagelo preocupante que afecta aproximadamente al 40% de la población mundial que vive en áreas donde es endémica. La Organización Mundial de la Salud (WHO) reportó en el 2012 que en el 2010 hubo alrededor de 250 millones de nuevos casos en el mundo y que la enfermedad cobró casi 1 millón de vidas, principalmente niños.^{21a} La malaria endémica se manifiesta en África, India, Asia Sur-Oriental y América del Sur. En Argentina la incidencia es muy baja, registrándose el mayor número de casos en las provincias del centro y noroeste, especialmente en el norte de Salta.^{21b} La malaria en humanos es causada por cuatro especies diferentes de parásitos protozoarios del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*. Las infecciones más serias y fatales son las originadas por *P. falciparum*, particularmente por la aparición de líneas celulares resistentes a las drogas tradicionalmente utilizadas.²²

Los primeros intentos de un tratamiento específico contra la malaria datan de mediados del 1600, y fue basado en el extracto de la corteza de árboles del género *Cinchona* originario de América del Sur, el cual había sido utilizado por los nativos de la zona para el tratamiento de fiebres desde tiempo antes.²³ En 1820, un año antes del aislamiento de la cafeína, la quinina (**72**, Figura 2) fue aislada como el componente activo y sucesivamente fue desplazando a la corteza en el tratamiento de la malaria. Este suceso convierte a esta infección en una de las primeras enfermedades tratadas con un compuesto químico puro.²⁴

Una de las drogas más efectivas para el tratamiento y la prevención de la malaria fue la cloroquina (73, Figura 2). El compuesto 73, una 4-aminoquinolina sintética estructuralmente relacionada a la quinina (72), es de bajo costo de producción, bien tolerado y no-tóxico. Fue utilizado desde el año 1946 y se convirtió en la droga de elección en programas de erradicación de la enfermedad. En un intento de distribución masiva de este fármaco como forma de prevenir la malaria, el mismo fue adicionado a la sal de mesa en determinadas partes de América del Sur, África y Asia. Lamentablemente a fines de los años 50, probablemente debido a este incorrecto sobreuso de la droga, aparecieron las primeras líneas celulares del parásito resistentes a cloroquina. Para los años 70 variantes de *Plasmodium* resistentes a cloroquina, principalmente de *P. falciparum*, ya eran comunes en todas las zonas endémicas del mundo.

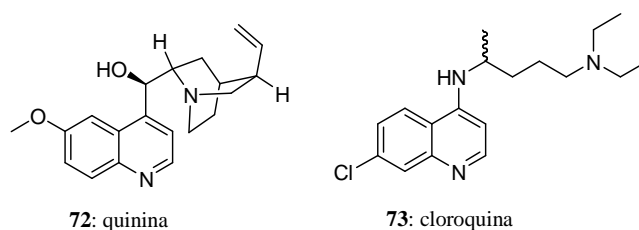


Figura 2

Entre las numerosas drogas desarrolladas y empleadas con estructura de cierta relación a la cloroquina (73) podemos mencionar la pamaquina (74), la amodiaquina (75), que al igual que la cloroquina es una 4-aminoquinolina y la mefloquina (76), que al igual que la quinina es un aril aminoalcohol. (Figura 3) Sin dudas, un gran impulso para el desarrollo de nuevas drogas lo fue el gran número de pérdidas de vidas humanas por malaria resistente a cloroquina durante la guerra de Vietnam.

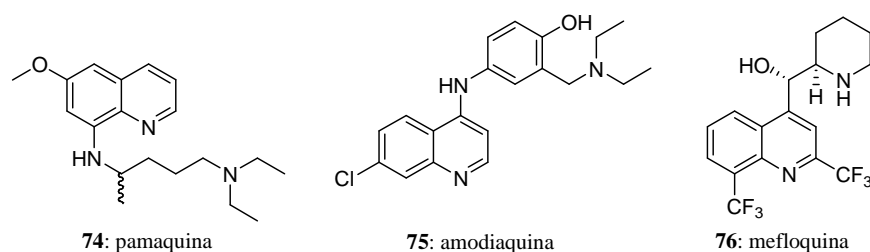


Figura 3

2.1.2. Drogas trioxánicas como agentes terapéuticos

Un grupo completamente diferente de fármacos contra la malaria fue derivado de la medicina tradicional china. La planta *Artemisia annua* ha sido utilizada en China durante más de 2000 años como antipirético y para la cura de hemorroides. En 1972, en el marco de un gran proyecto del gobierno chino que movilizó más de 600 científicos para la búsqueda de nuevos antimaláricos, se produjo el aislamiento del sesquiterpeno artemisinina (**71**, Figura 1, Capítulo 1) como componente activo de la planta que demostró una poderosa actividad antimalárica,²⁵ comenzando así una nueva etapa en el desarrollo de este tipo de agentes terapéuticos.

La artemisinina (**71**), actualmente considerado como compuesto líder en el desarrollo de nuevas drogas antimaláricas,²⁶ presenta una estructura inusual diferente a las drogas clásicas, abriendo una nueva perspectiva para la solución de los problemas suscitados por malaria, principalmente debido a su rápida acción y a su eficacia contra variantes resistentes del parásito. Además, esta estructura es activa contra los estadios sexuales del parásito que son responsables de la infección del mosquito vector *Anopheles* y por lo tanto actúa a nivel de la transmisión de la enfermedad. Su hallazgo ha desencadenado numerosos estudios en áreas interdisciplinarias como síntesis total y parcial, desarrollo de análogos simplificados, síntesis y reactividad química, estudios de relación entre estructura y actividad biológica e investigaciones referentes al mecanismo de acción.

A pesar de su eficiencia, la artemisinina sufre de inconvenientes tales como corta vida media luego de su administración, al ser rápidamente metabolizada principalmente por la enzima CYP2B6 en hígado, y pobre solubilidad tanto en agua como en aceites lo que hace difícil su administración por inyección intravenosa. En una primera etapa, esfuerzos para salvar dichas falencias condujeron al desarrollo de derivados semisintéticos, denominados derivados de primera generación, los cuales se muestran en la Figura 4. De éstos, arteméter (**77**), arteéter (**78**), artesunato (**79**) y dihidroartemisinina (**80**) son comúnmente usados hoy en día.^{21a} Arteméter (**77**) y arteéter (**78**) son drogas solubles en aceite, de buena absorción mediante administración intramuscular, mientras que el artesunato (**79**) es soluble en agua y puede ser administrado de manera oral, rectal o también por ruta intravenosa o intramuscular.¹⁸ Estos derivados poseen una destacable eficiencia, situándose entre las drogas de más

rápida acción, con una actividad antimalárica mayor a la que posee artemisinina. Sin embargo, presentan vida media muy corta y se han reportado problemas de neurotoxicidad encontrados en ciertos experimentos realizados con animales de laboratorio. Estos inconvenientes están relacionados principalmente con la inestabilidad tanto química como metabólica debido a la presencia de la función acetálica en sus estructuras. La principal ruta metabólica de estos análogos involucra la dealquilación oxidativa o la hidrólisis para generar dihidroartemisinina (**80**, Figura 4), que es el metabolito asociado a la neurotoxicidad reportada.

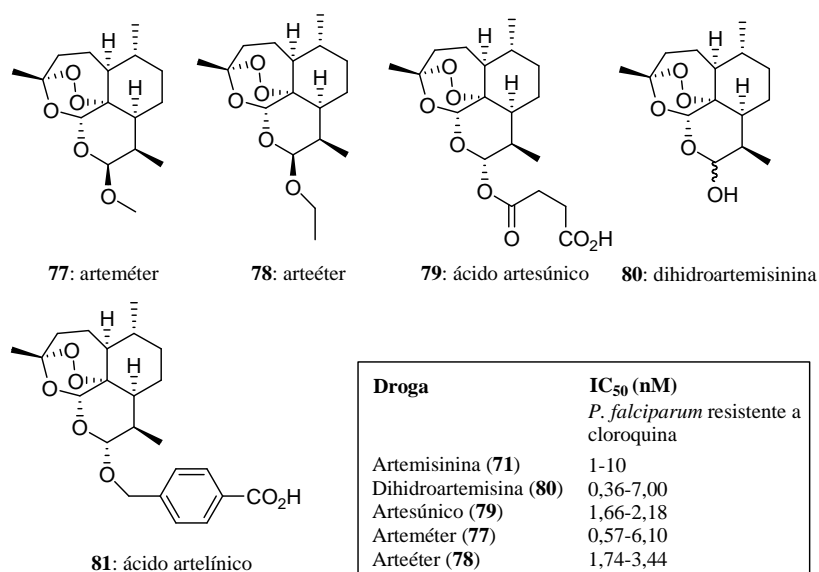


Figura 4

Debido a la inestabilidad propia de los derivados de artemisinina, el empleo de los mismos en monoterapias resulta en la recrudescencia de la enfermedad sobretodo si se usan dosis subcurativas. Por lo tanto, estos suelen suministrarse en combinación con agentes antimaláricos de acción prolongada como por ejemplo amodiaquina (**75**), mefloquina (**76**) o lumefantrina (**82**, Figura 5). Esta estrategia, conocida como terapia combinada basada en artemisinina (ACT, del inglés “*artemisinin-based combination therapy*”), representa el tratamiento más recomendado para esta parasitosis pues se acortan los tiempos de tratamiento y se evita también así el desarrollo de resistencia.²⁷ Los fármacos son combinados de manera tal que aquél de vida media corta remueve la mayor parte de los parásitos, y luego la segunda droga con mayor vida media sólo debe enfrentarse a una pequeña fracción. A modo de ejemplo puede nombrarse la co-

formulación conocida comúnmente como Coartem de arteméter (**77**) con lumefantrina (**82**), un aril aminoalcohol al igual que la quinina.²⁸

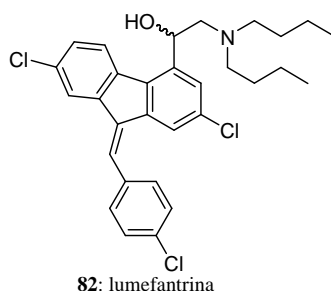


Figura 5

El principal objetivo perseguido en las últimas dos décadas ha sido la generación de derivados de artemisinina más estables tanto química como metabólicamente, que presentaran entonces una vida media más prolongada y por ende, una mayor biodisponibilidad, como así también evitar que fuesen metabolizados en la tóxica dihidroartemisinina (**80**). La concreción de este fin se ha buscado con la introducción de grupos químicos que confieren mayor estabilidad a la función acetal existente o directamente utilizando derivados sin la función acetal en la posición 10, dando así origen a los famosos análogos de segunda generación “10-carba”.^{26,29,30} Algunos compuestos semisintéticos obtenidos como resultado de estos estudios se exponen en la Figura 6, algunos de ellos presentando mayor actividad antimalárica *in vivo* que la encontrada para artemisinina.

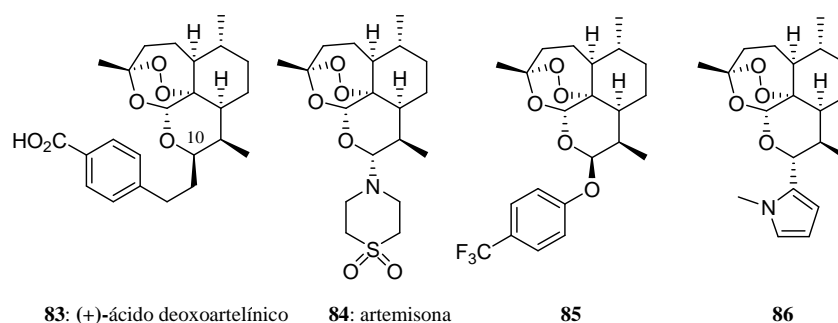


Figura 6

Otra estrategia de obtención de nuevos agentes contra la malaria se centró en la producción de dímeros, trímeros y tetrámeros de artemisinina. Varios dímeros sintetizados además de poseer una excelente actividad antimalárica, exhiben una potente

y originalmente inesperada actividad anticancerígena *in vitro* contra diferentes líneas celulares. Ejemplos de esta clase de compuestos lo son el dímero **87** y el trímero **88** representados en la Figura 7.³¹

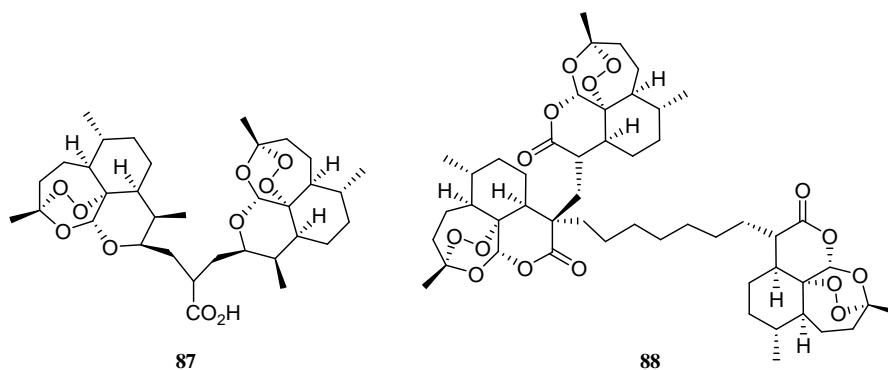


Figura 7

2.1.2.1. Mecanismo de acción

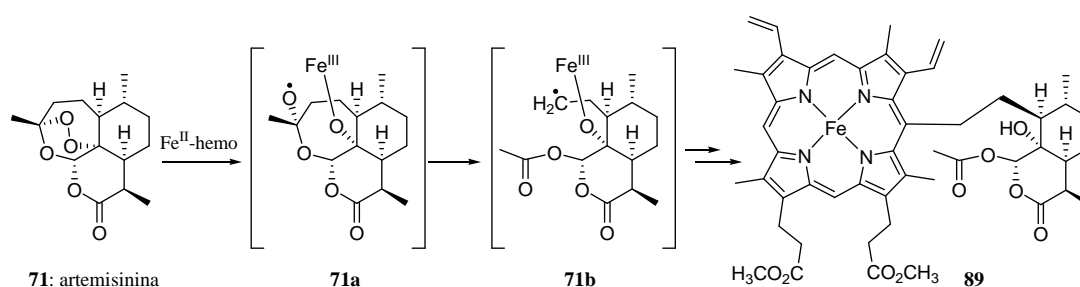
Luego de décadas de intensa investigación, el mecanismo de acción de la artemisinina y sus derivados es aún controversial.³² Se ha propuesto a la unidad de 1,2,4-trioxano como el grupo farmacóforo responsable de la actividad biológica; de hecho, la remoción de uno de los oxígenos del puente peroxídico acarrea la pérdida total de la actividad antimalárica.³³ Por otra parte, hay fuerte evidencia que sugiere a una fuente de hierro como imprescindible activador inicial de la molécula para su accionar farmacológico.

Dentro del parásito de la malaria, 60 a 80% de la hemoglobina del eritrocito hospedador infectado es degradada por una serie de proteasas para liberar péptidos y aminoácidos esenciales requeridos por el parásito para su propio desarrollo. Durante este proceso de digestión de la hemoglobina hay un aumento considerable de la concentración de Fe(II)/Fe(III) en la forma de hemo/hematina, lo cual es potencialmente tóxico para el parásito (generación de radicales hidroxilo con consecuente estrés oxidativo) y por lo tanto son eficientemente biomineralizados por el parásito a la forma cristalina insoluble e inocua hemozoina [Fe(III)], también conocida como pigmento de la malaria. Este proceso de desintoxicación del parásito es el blanco de las 4-aminoquinolinas como la cloroquina que inhiben esta polimerización del hemo. Uno de los primeros estudios completados por el grupo de Meshnick sugirieron que la

bioactivación de los 1,2,4-trioxanos como artemisinina es iniciada por Fe(II) para generar especies reactivas de oxígeno.^{32d} La selectividad de la artemisinina hacia los eritrocitos infectados por el parásito frente a eritrocitos normales podría entonces racionalizarse por esta bioactivación, dependiente de hierro, del puente peroxídico.

A partir de esto se propusieron distintos modelos de fragmentaciones y reordenamientos luego de la apertura del puente peroxídico tanto homolítica como heterolítica por la activación inducida por el hierro. Muchos investigadores concordaron en que una ruptura homolítica conllevaría en definitiva a la formación de radicales oxigenados y posteriormente, por reordenamientos, a radicales centrados en carbono (primarios y/o secundarios) que serían los responsables del daño celular y eventual muerte del parásito por alquilación de indispensables proteínas, lípidos, etc..

Meshnick fue el primero en reportar la alquilación del hemo por estos radicales derivados de artemisinina.^{32d} El grupo de Meunier eventualmente demostró la alquilación del hemo por artemisinina tanto *in vitro* como *in vivo* aislando y caracterizando aductos covalentes.³⁴ (Esquema 14) Posteriormente se observó que la alquilación del hemo por artemisinina inhibe su polimerización a hemozoina por lo que se generaría una acumulación en el parásito del aducto hemo-artemisinina monomérico que si retiene su actividad redox podría activar al oxígeno molecular con la consecuente producción de especies reactivas de oxígeno tóxicas para el parásito.



Esquema 14

A pesar de que se ha demostrado la alquilación de proteínas del *P. falciparum* como por ejemplo la TCTP o “*heme binding malarial translationally controlled tumour protein*”, también existen trabajos que están en contra de la hipótesis de la interacción artemisinina-hemo como responsable única de la actividad antimalárica por generación de radicales centrados en carbono.³⁵ De hecho, es difícil imaginar que luego de activarse

la artemisinina por el hemo y una vez generado el intermediario radical centrado en carbono, este pudiese escapar del hemo, difundir y alquilar algún otro blanco celular. También se han propuesto otras fuentes de Fe(II) como los centros redox Fe-S de proteínas funcionales como blancos.

Las otras hipótesis que se manejan actualmente son: (i) activación de artemisinina por mitocondria del parásito con consecuente formación de radicales que causarían daño celular, (ii) acumulación de artemisinina en lípidos con consecuente daño oxidativo a membranas del parásito y (iii) inhibición de la PfATP6, una ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarco/endoplásmico del *Plasmodium* homóloga a la animal SERCA1a.^{32d} El rol de estas ATPasas es crítico para la supervivencia celular y consiste en reducir la concentración de Ca^{2+} citosólico libre concentrándolo activamente en compartimentos unidos a membrana. *P. falciparum* posee sólo una, la PfATP6asa, la cual demostró ser irreversiblemente inhibida por artemisinina. También se observó el requerimiento de la presencia de hierro para esta inhibición.

Varias de las investigaciones dirigidas a la interpretación del mecanismo de acción de la artemisinina han requerido la síntesis de derivados de artemisinina simplificados (trioxanos más sencillos), variando sustituyentes y tamaño de anillos, la evaluación de la actividad biológica ante diferentes líneas celulares de *Plasmodium*, y la reacción de dichos derivados con modelos del ambiente biológico ([Fe(II)], porfirinas, etc.). Uno de los fines ha sido detectar cuál es la unidad mínima necesaria para obtener actividad antimalárica.³⁶ En la Figura 8 se exhiben algunas estructuras de trioxanos simplificados que se han utilizado en este tipo de análisis. Del global de los trabajos se puede concluir que no es necesaria toda la estructura de artemisinina existiendo trioxanos más sencillos igualmente activos, pero que pequeños cambios alrededor de la función oxigenada repercuten de manera drástica en su potencia contra los parásitos.

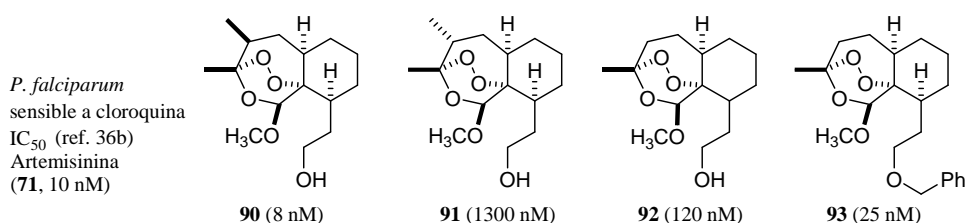


Figura 8

2.1.3. Nuevos peróxidos sintéticos basados en el mecanismo de acción de artemisinina

Los procedimientos de extracción y purificación de artemisinina de su fuente natural *A. annua* son razonablemente directos, existiendo además continuas investigaciones dirigidas hacia su mejora.³⁷ Sin embargo, rendimientos muy bajos son propios de la obtención de dicha droga (0,01 – 1,4 % del peso seco) y por consiguiente, tanto el costo de artemisinina como el de sus derivados semisintéticos es alto, restringiendo su uso en muchas zonas donde son sumamente necesarios. Por otra parte, si bien en las últimas tres décadas se desarrollaron numerosas síntesis totales del producto natural, todas presentan ya sea bajos rendimientos, varios pasos sintéticos o el uso de reactivos o materiales de partida costosos, de modo que no terminan siendo prácticas ni favorables comparado con la obtención de artemisinina de su fuente natural.³⁸

La alta demanda mundial de ACT's ha generado escasez de artemisinina a pesar de haberse incrementado el cultivo de *A. annua*. Dicho escenario ha desembocado inevitablemente en la siguiente pregunta: ¿Es posible que peróxidos sintéticos simples exhiban actividades antiparasitarias semejantes a las expuestas por artemisinina y sus derivados de primera generación? Simultáneamente a las investigaciones relacionadas con artemisinina y derivados, se han logrado importantes progresos alrededor de esta pregunta.³⁹ Se han encontrado compuestos con potente actividad antimalárica pertenecientes a diferentes tipos estructurales de peróxidos tales como 1,2,4-trioxanos, 1,2,4-trioxolanos, 1,2,4,5-tetraoxanos y 1,2-dioxanos, algunos de los cuales se ejemplifican en la Figura 9.⁴⁰ Dentro de las estructuras de 1,2,4-trioxanos encontramos al compuesto candidato fenozan B07 (**94**), trioxanos combinados con adamantano (**95**), o con grupos amino que regulan su solubilidad y controlan su localización celular (**96**). Los 1,2,4-trioxolanos por otra parte han resultado muy promisorios debido a su estabilidad química y prolongada duración en su acción principalmente cuando el anillo peroxídico está fusionado a un sistema de adamantano, encontrándose poco tiempo atrás los ozónidos OZ277 (**97**) y OZ439 (**98**) completando satisfactoriamente las fases III y IIa de ensayos clínicos, respectivamente.⁴¹ El tetraoxano sintético soluble en agua RKA182 (**99**) en particular es digno de mencionar debido a su potente actividad antimalárica y baja toxicidad, al igual que el compuesto antimalárico oxigenado **100** también destacado por su bajo costo de producción.⁴² El potente endoperóxido sintético

arteflene (**102**), así como otros análogos (**103**), están estructuralmente relacionados con el producto natural antimalárico yingzhaosu A (**104**).⁴³ De hecho, la demostración de la potencialidad medicinal de todas estas diversas estructuras peroxídicas ha promovido la revisión de productos naturales que poseen este tipo de grupo funcional.

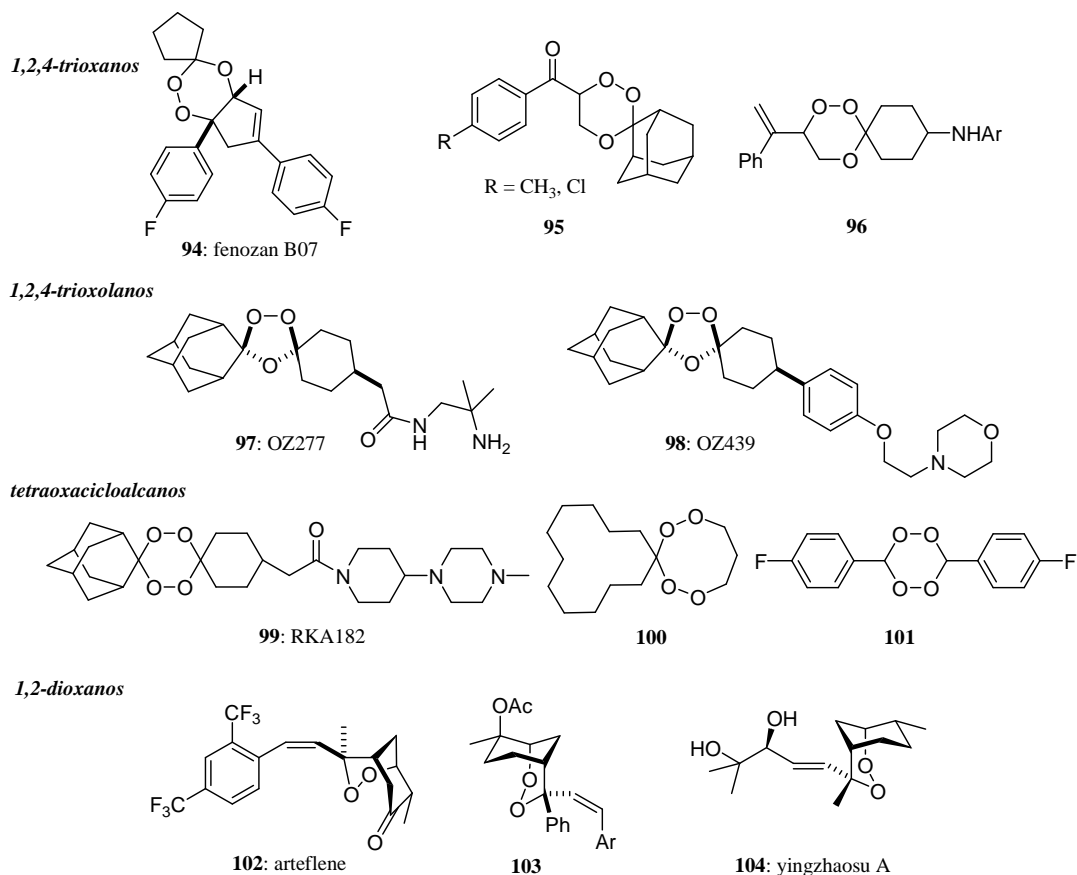


Figura 9

2.1.4. Drogas híbridas

El enfoque de drogas híbridas se basa en la unión covalente de farmacóforos conocidos, cada uno con un modo de acción diferente, bajo la expectativa de lograr un incremento en su eficacia al atacar más de un blanco terapéutico.⁴⁴ Estrategias que persiguen este fin se están volviendo populares para el tratamiento de la malaria y han dado como resultado moléculas compuestas por sistemas peroxídicos y antimaláricos de diferente clase estructural como por ejemplo quinolinas, cumarinas y otros. Ejemplos de candidatos prometedores de esta clase lo son las trioxaquinas como **105**,⁴⁵ que es un aducto entre quinina y artemisinina tres veces más activo que una mezcla de quinina-artemisinina 1:1 y PA1103/SAR116242 (**106**), que es un aducto entre una 4-

aminoquinolina y un simple 1,2,4-trioxano monocíclico.⁴⁶ (Figura 10) Este último fue seleccionado poco tiempo atrás de entre 120 moléculas híbridas relacionadas para el desarrollo de una droga efectiva por vía oral.

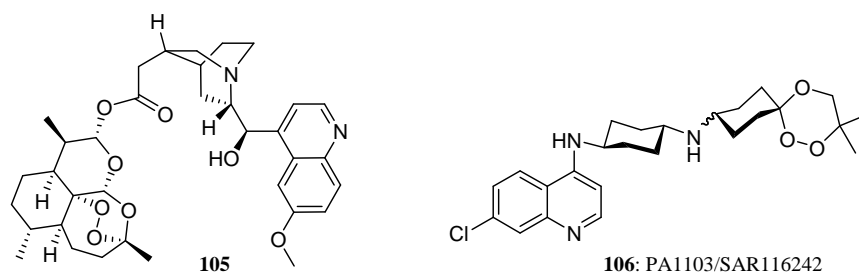


Figura 10

2.1.5. Agentes antimaláricos: Perspectivas futuras

Como hemos mencionado, la malaria es responsable de alrededor de un millón de muertes por año, la mayoría de las cuales competen a niños menores de cinco años. Esta situación se complica más aún debido a los escasos recursos de las zonas afectadas, a las primeras señales de aparición de resistencia a artemisinina en el sudeste asiático y al advenimiento de la combinación infecciosa malaria-HIV.^{47,48} Ante el panorama creado por los estragos y la persistencia de la malaria queda claro que esta devastadora parasitosis continúa siendo una seria amenaza y un gran desafío a resolver. Esta situación ha llevado a la comunidad científica a la constante búsqueda y desarrollo de nuevos y efectivos agentes antimaláricos de bajo costo de producción principalmente de naturaleza peroxídica.

Por otra parte, la probada susceptibilidad de parásitos pertenecientes a géneros tales como *Leishmania*, *Schistosoma* y *Trypanosoma* frente a compuestos derivados de artemisinina, propone un nuevo alcance de dicho tipo de moléculas como agentes antiinfecciosos de amplio espectro.^{26c} Esta versátil capacidad antiparasitaria sumada al hallazgo de su potencial como eficientes agentes anticancerígenos,⁴⁹ antivirales y antifúngicos,⁵⁰ han sin duda promovido un notable incremento del valor de los 1,2,4-trioxanos.

2.2. Química de compuestos trioxánicos

2.2.1. Síntesis de sistemas de 1,2,4-trioxano

La unidad química estructural de 1,2,4-trioxano es un anillo heterocíclico de seis miembros constituido por tres átomos de carbono y tres de oxígeno de los cuales dos forman un enlace peroxídico. Con anterioridad al aislamiento de la artemisinina (**71**, Figura 1), la subunidad de 1,2,4-trioxano era casi desconocida como entidad química.²⁵ Reportes referentes a su síntesis y reactividad eran escasos y consideradas curiosidades químicas, sumado al hecho de que la química de los peróxidos orgánicos en general estaba reducida fundamentalmente a su utilización como iniciadores en reacciones radicalarias. El éxito de la artemisinina y sus análogos como potentes antimaláricos llevó a reconocer al sistema de 1,2,4-trioxano como un importante farmacóforo en química medicinal, impulsando a su vez, estudios complementarios destinados a conocer la química fundamental de estos sistemas. La necesidad de nuevos compuestos con mejores propiedades terapéuticas e incluso para estudios de relación estructura-actividad y la investigación del modo de acción de los 1,2,4-trioxanos dio lugar al desarrollo de una variedad de nuevas metodologías sintéticas.

La síntesis de este tipo de compuestos tiene como etapa clave la construcción del enlace peroxídico. Hasta el momento las estrategias que han sido desarrolladas, independiente de la complejidad que presenten, involucran la inserción del grupo peróxido preformado, utilizando como reactivos oxígeno molecular, ozono o peróxido de hidrógeno. Además dichos sistemas son térmicamente lábiles y susceptibles al ataque de agentes reductores, por lo que el rango de reactivos compatibles con la unidad de peróxido es limitado.

Los métodos más empleados para la síntesis de la subunidad de 1,2,4-trioxano pueden ser agrupados en:

- a) Reacción de peroxiacetalización o ciclocondensación de β -hidroxi-hidroperóxidos con compuestos carbonílicos catalizada por ácidos.
- b) Adición de peróxidos cíclicos (dioxetanos y dioxinas) a compuestos carbonílicos catalizada por ácidos.

- c) Reacción de hidroperoxi-acetales con olefinas y epóxidos.
 d) Fotooxigenación sensibilizada de sistemas piránicos.

Las cuatro estrategias se esquematizan en la Figura 11. En la mayoría de los casos los sustratos o intermediarios peroxídicos requeridos se generan por reacción de fotooxigenación sensibilizada.

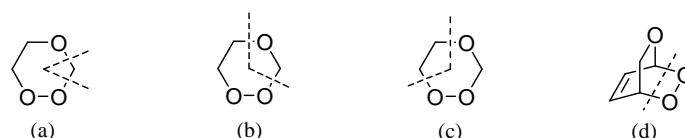
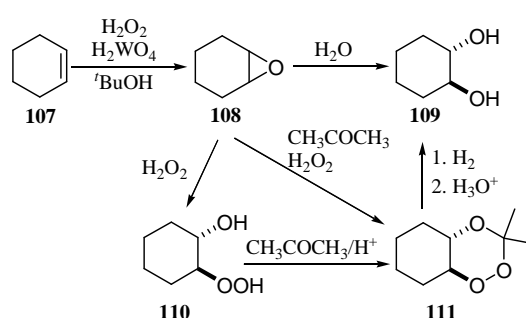


Figura 11

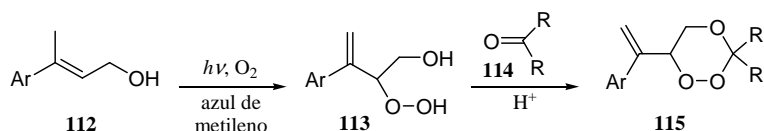
Una búsqueda bibliográfica sitúa el aislamiento del primer trioxano sintético a mediados de la década del 50, en el contexto de un estudio sobre la apertura del óxido de ciclohexeno por alcoholes (**108**, Esquema 15).⁵¹ Cuando se utilizaba alcohol *terc*-butílico, impedido estéricamente para el ataque nucleofílico al epóxido, se obtenía el β -hidroxi-hidroperóxido **110** por apertura del anillo por el peróxido de hidrógeno presente en el medio. Este peróxido se condensaba con acetona a través de una reacción de peroxiacetalización, resultando así el 1,2,4-trioxano **111**. La síntesis de dicho trioxano representa el primer ejemplo de aplicación de la estrategia (a), uno de los métodos más simples y utilizados para la construcción de estos sistemas.



Esquema 15

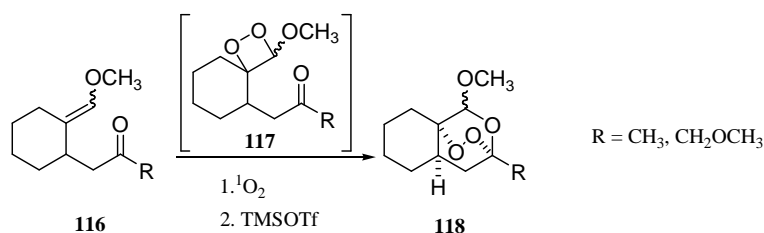
Otro ejemplo de la utilidad de la estrategia (a) se muestra en el Esquema 16. En este caso la secuencia involucra la fotooxigenación de alcoholes alílicos tipo **112** para generar los β -hidroxi-hidroperóxidos **113**. La condensación en medio ácido de estos intermediarios con distintos tipos de cetonas (**114**) produce los sistemas de trioxanos

115.^{36d} Aparte de la reacción “eno” utilizada en este ejemplo,⁵² otras metodologías empleadas para la preparación de los sustratos tipo **113** son la hidroperoxisililación aeróbica de alcoholes alílicos de Mukaiyama catalizada por $\text{Co}(\text{acac})_2$ y la co-oxigenación tiol-olefina de alcoholes alílicos, reacción “TOCO”.^{53,54}



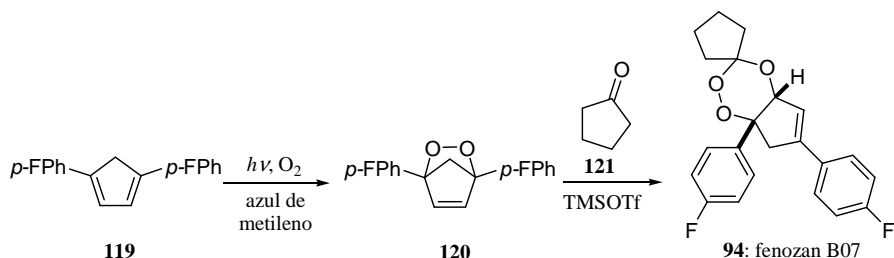
Esquema 16

En el Esquema 17 podemos observar un ejemplo de aplicación de la estrategia (b). La reacción entre oxígeno singlete y sistemas de enol-éteres del tipo **116**, genera un dioxetano intermediario **117** que luego es reordenado en medio ácido de triflato de trimetilsililo (TMSOTf) para generar las estructuras trioxánicas **118** deseadas.^{36c}



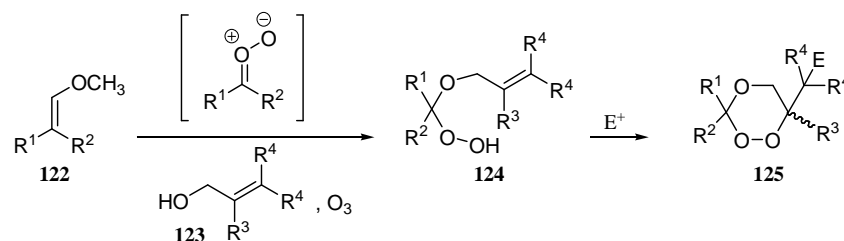
Esquema 17

Otro ejemplo interesante lo constituye la síntesis del antimalárico fenozan B07 (**94**, Figura 9).⁵⁵ En este caso el peróxido **120** empleado como sustrato, generado por oxidación del dieno **119**, se adiciona a la ciclopentanona (**121**) en medio ácido para formar el 1,2,4-trioxano **94**. (Esquema 18)



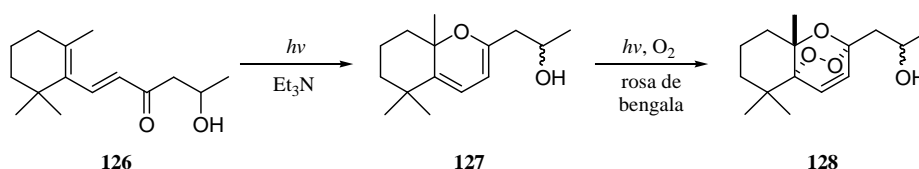
Esquema 18

La estrategia (c) se basa en la reacción de ozonólisis selectiva de vinil-éteres tipo **122** que en presencia de alcoholes alílicos (**123**) genera hidroperoxi-acetales insaturados (**124**). (Esquema 19) Estos intermediarios ciclan por acción de un electrófilo tal como la N-bromosuccinimida (NBS) para formar 1,2,4-trioxanos tipo **125**.⁵⁶



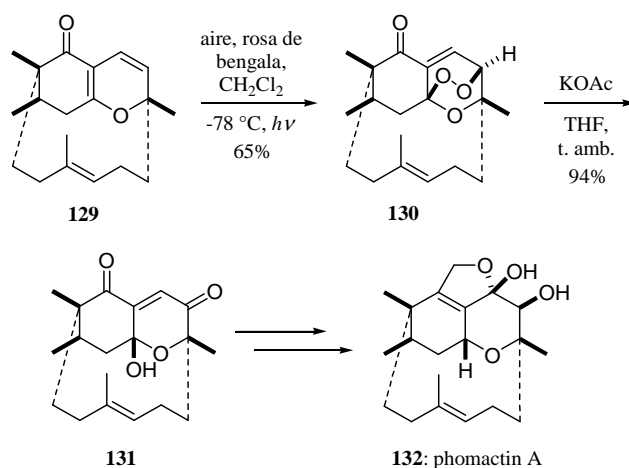
Esquema 19

En último lugar encontramos a la estrategia (d), cuyo origen se remonta a la década del 70,^{16a} aunque fue mayormente desarrollada a partir de finales de los años 80. Esta estrategia se basó en la previamente conocida oxidación de 1,3-dienos en presencia de oxígeno singlete, que permite la construcción de núcleos de 1,2-dioxinas.^{57,58} Al sustituir los dienos por anillos de 2H-piranos, la incorporación de la molécula de oxígeno conduce efectivamente a 1,2,4-trioxanos bicíclicos. Uno de los primeros ejemplos destacados de la aplicación de la estrategia en cuestión fue llevado a cabo por Kepler en 1988 durante su búsqueda de nuevos antimaláricos.⁵⁹ (Esquema 20)



Esquema 20

Por otra parte, recientemente el grupo de Hsung empleó esta oxidación fotosensibilizada de piranos para la obtención del trioxano **130** que le permitió concretar una elegante síntesis del producto natural phomactin A (**132**) y a la vez revalidar estas especies peroxídicas como útiles intermediarios sintéticos.⁶⁰ (Esquema 21)

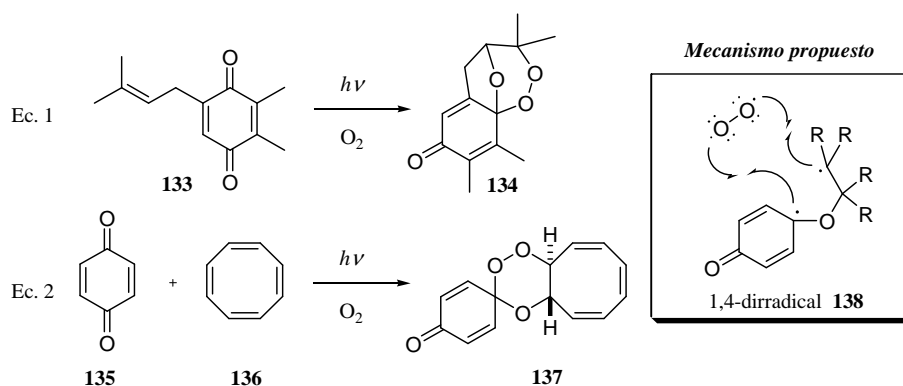


Esquema 21

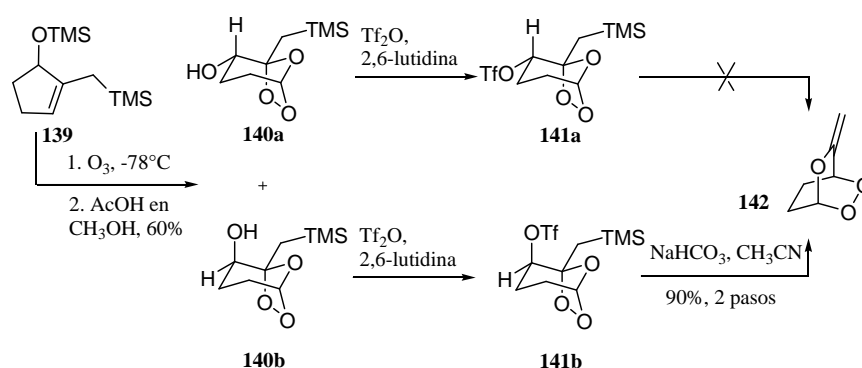
2.2.2. Otros métodos de síntesis de sistemas de 1,2,4-trioxano

Las estrategias expuestas a-d han sido muy empleadas en las últimas décadas para la síntesis de trioxanos en el contexto del descubrimiento de nuevos y efectivos agentes antimaláricos. Sin embargo, existen también otras metodologías tal vez menos generales que han aparecido en la literatura. En 1971 (Esquema 22, Ec. 1) y en 1974 (Esquema 22, Ec. 2), dos publicaciones mostraban la síntesis de esta asombrosa unidad peroxídica por adición oxidativa de benzoquinonas a olefinas.⁶¹ En el segundo de estos trabajos la fuente radiante utilizada fue un láser de argón, aunque aún utilizando un fotorreactor con lámparas UV a 350 nm obtenían el mismo trioxano, sólo que en menor rendimiento. El mecanismo propuesto involucra la formación de un dirradical (Esquema 22, tipo **138**) por adición de la quinona excitada electrónicamente a la olefina y consecuente captura de la especie radicalaria por oxígeno triplete.

En 1991 el grupo de Bunnelle demostró una ruta sintética hacia 1,2,4-trioxanos basada en la expansión de anillo catiónica de ozónidos.⁶² (Esquema 23) La ozonólisis del ciclopent-2-enol bis(sililado) **139** da lugar a la formación, luego de hidrólisis, de una mezcla de los ozónidos **140a** y **140b** que son luego convertidos en sus correspondientes triflatos **141a** y **141b**. El tratamiento del ozónido **141b**, que posee un buen grupo saliente en posición axial, con bicarbonato de sodio en acetonitrilo da lugar a una eficiente expansión de anillo del 1,2,4-trioxolano hacia el 1,2,4-trioxano bicíclico **142**. El ozónido **141a** no sufre esta transformación.

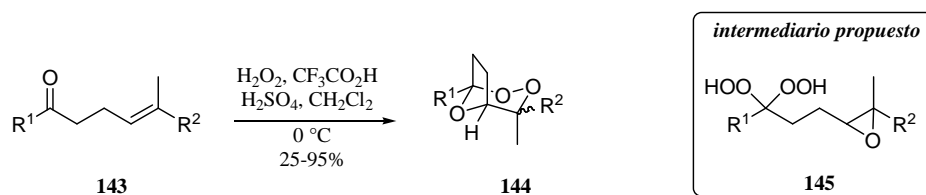


Esquema 22



Esquema 23

Por otra parte, recientemente se demostró que la reacción de las cetonas γ,δ -insaturadas trisustituidas tipo **143** con peróxido de hidrógeno en medio ácido genera eficientemente los 1,2,4-trioxanos bicíclicos **144**.⁶³ (Esquema 24) Se cree que la reacción transcurre por una secuencia de hemiperoxidación, epoxidación y cierre de anillo hacia un intermediario carbocatiónico. Los autores propusieron al epoxicetal **145** como un intermediario clave, el cual fue preparado en dos pasos sintéticos y sometido a las mismas condiciones de reacción que a **143** para encontrar que es transformado en **144** prácticamente con el mismo rendimiento que lo hace **143**.



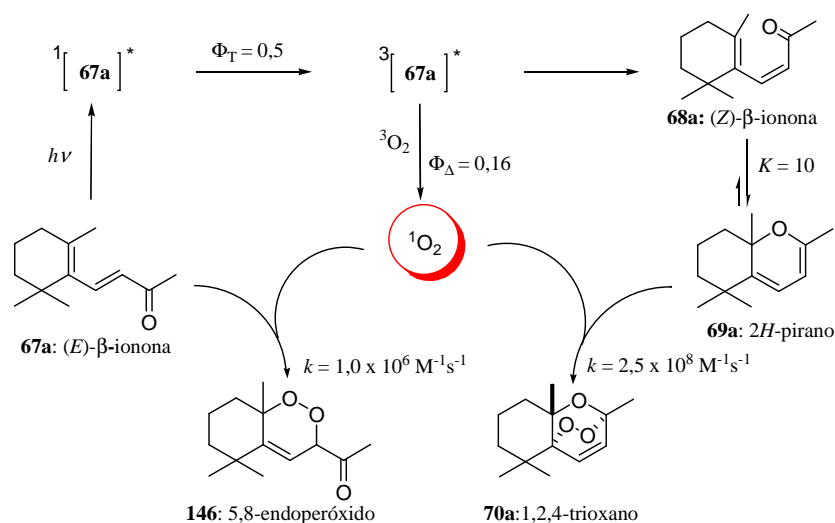
Esquema 24

2.2.3. Fotooxigenación

Como hemos mencionado, una de las reacciones más utilizadas para la incorporación del enlace peróxido es la reacción de fotooxigenación tipo II que involucra la reacción entre oxígeno singlete y sustrato olefínico. Por lo general la producción de oxígeno singlete es lograda por un mecanismo de transferencia de energía luego de la fotoexcitación de una molécula de colorante sensibilizador en presencia de oxígeno en estado electrónico fundamental triplete.⁶⁴ Esta reacción tiene amplia aplicación sintética ya que la especie oxígeno singlete producida es altamente reactiva pero al mismo tiempo actúa como un reactivo selectivo promoviendo resultados con altos porcentajes de quimio- regio- y estereoselectividad. Si bien las características de este proceso lo enmarcan dentro de los considerados ambientalmente benignos, aún persisten aspectos negativos que es necesario mejorar. Entre ellos se pueden destacar el uso de un sensibilizador, que contamina al sustrato y debe ser separado luego de la reacción, y la necesidad de emplear solventes clorados ya que sólo en éstos el oxígeno singlete posee una vida media adecuada para el progreso de las reacciones. Numerosos estudios están dirigidos a mejorar las condiciones generales de estas reacciones, entre ellos podemos mencionar el desarrollo de sensibilizadores unidos a polímeros que actúan sin necesidad de solvente y que además facilitan la purificación del producto.⁶⁵

En este marco, como se mencionó previamente, resultados obtenidos en nuestro laboratorio han permitido establecer una ruta de acceso sencilla a sistemas de 1,2,4-trioxanos tipo **70** gracias a la incorporación de oxígeno al irradiar sistemas de dienonas con estructura de tipo β -ionona (**67**) en ausencia de un sensibilizador de oxígeno singlete. (Ec. 1, Esquema 13, Capítulo 1) En particular, la irradiación a 350 nm de soluciones aireadas de β -ionona en tolueno conduce a la formación del 1,2,4-trioxano **70a** y del endoperóxido **146** en una relación 4:1.^{17,66} (Esquema 25) Experimentos a 355 nm resueltos en el tiempo inducidos por láser como láser flash fotólisis, fotoacústica y detección de la fosforescencia de oxígeno singlete, confirmaron la formación del estado excitado triplete de β -ionona como precursor de la generación de oxígeno singlete y del isómero de valencia 2*H*-pirano **69a**, intermediario que pudo ser detectado por resonancia magnética nuclear. Este último intermediario es formado por reacción oxa- 6π -electrocíclica del intermediario (*Z*)- β -ionona (**68a**) no detectado, formado este último por isomerización a partir del estado excitado triplete de **67a**.^{17,67} Si bien el

sustrato en su estado fundamental reacciona con el oxígeno singlete para formar el endoperóxido **146** a través de una cicloadición de tipo Diels-Alder [4+2], se observó una constante de velocidad 250 veces mayor para la reacción entre el oxígeno singlete generado y el 2*H*-pirano intermediario **69a**, lo cual puede atribuirse a la conformación *cis* fija de este último 1,3-dieno. El potencial de estos sistemas de incorporar oxígeno inducido por la radiación de manera espontánea sin la presencia de un sensibilizador fue demostrado por primera vez durante este desarrollo, estableciendo así un nuevo aspecto en la reactividad fotoquímica de la serie de β -iononas.



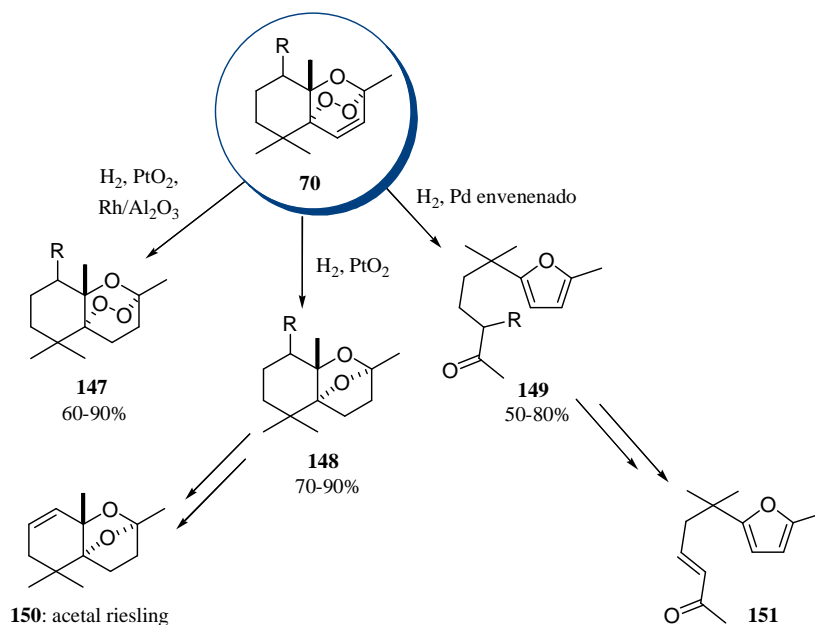
Esquema 25

De esta manera, las características de este proceso, reacciones secuenciales que ocurren en una sola operación y en ausencia de un sensibilizador que facilita la purificación del producto anulando la producción de este desecho, ofrecen ventajas significativas respecto a la metodología convencional, permitiendo el rápido acceso a moléculas de relativa complejidad de manera estereocontrolada a partir de materiales de partida estructuralmente simples.

2.2.4. Reactividad de los compuestos trioxánicos

Mientras que las dioxinas son ampliamente reconocidas como intermediarios que ofrecen alta versatilidad en síntesis orgánica, la utilidad sintética de la unidad de 1,2,4-trioxano ha sido mucho menos investigada. Así como lo demostró el grupo de Hsung (Esquema 21), nuestros estudios relacionados específicamente con la hidrogenación catalítica de los sustratos peróxidicos de estructura **70**, instauran a los

1,2,4-trioxanos como versátiles intermediarios que sufren transformaciones selectivas generando sistemas heterocíclicos de interés como epoxi-piranos (**148**) y furanos 2,5-disustituídos (**149**). (Esquema 26) Estos protocolos fueron de hecho empleados eficientemente para la síntesis de los productos naturales **150** (acetal riesling) y **151**.¹⁹



Esquema 26

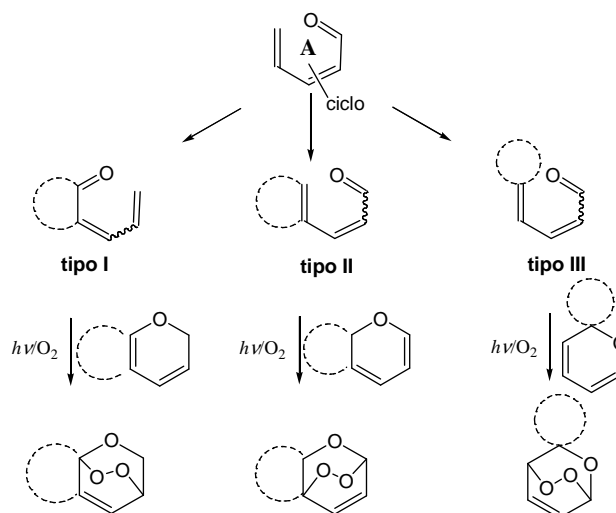
2.3. Objetivos específicos de la síntesis dominó fotoquímica de 1,2,4-trioxanos

Debido a la establecida importancia farmacológica y al demostrado valor sintético de los compuestos peroxídicos de tipo 1,2,4-trioxano, nuestro trabajo se centra en el desarrollo de metodología eficiente y general para su obtención utilizando sustratos de fácil acceso. El principal objetivo consiste en avanzar en el estudio y caracterización del proceso de oxidación fotoinducido desarrollado. Los nuevos *scaffolds* peroxídicos sintetizados, funcionalmente diversos, serían posteriormente evaluados como agentes antiinfecciosos principalmente frente a *Plasmodium falciparum*, parásito responsable de las formas más severas de malaria.

2.3.1. Metodología y Plan de Trabajo

En esta etapa hemos elegido trabajar con sistemas monocíclicos con la perspectiva de comparar con los resultados ya obtenidos. Como se muestra en el Esquema 27, la

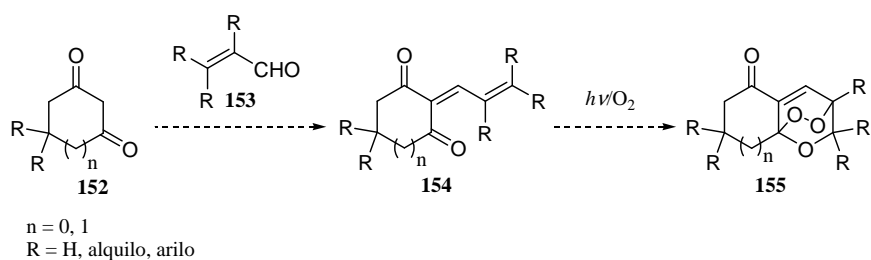
estrategia general proyectada se centra en generar clases diferenciadas de esqueletos insaturados denominados tipo I, II y III, que resultarán de variar la posición del anillo dentro de la unidad de enona conjugada necesaria **A**. Cada una de las preestructuras consideradas generará a su vez, bajo condiciones de irradiación aeróbica, series de sistemas de 1,2,4-trioxanos funcional y estructuralmente diferentes.



Esquema 27

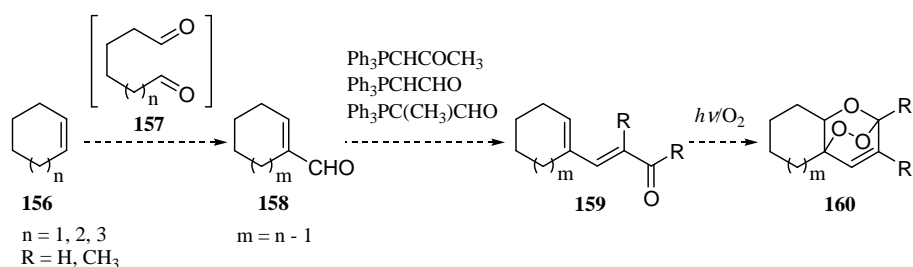
El primer paso para la implementación de esta química consistirá en la preparación de series de sustratos con las estructuras delineadas. Con este objetivo, hemos propuesto rutas sintéticas basadas en reacciones clásicas que presenten flexibilidad para el acceso a series de compuestos representativos y potencial para englobar un gran número de variantes estructurales y cambios en las características electrónicas del sistema.

La secuencia a utilizar para la obtención de los sistemas tipo I se muestra en el Esquema 28. Por tratamiento en medio básico de sustratos 1,3-dicarbonílicos **152** con aldehídos α,β -insaturados tipo **153**, se obtendrán los correspondientes sustratos insaturados **154** productos de condensación tipo Knoevenagel. Estos serán sometidos a irradiación en presencia de oxígeno con el fin de obtener la serie de trioxanos correspondiente tipo **155**.



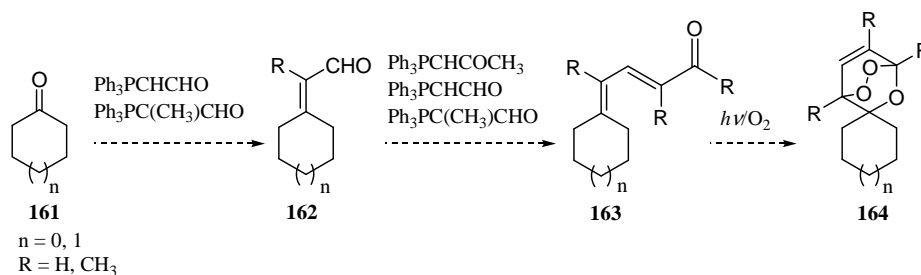
Esquema 28

Continuando con nuestro objetivo, la secuencia destinada a la obtención de los sistemas tipo II se muestra en el Esquema 29. Partiendo de cicloalquenos (**156**) conteniendo anillos de diferentes tamaños y luego de una ruta sintética que incluye dihidroxilación, ruptura oxidativa, seguida de condensación aldólica intramolecular, accederemos a los correspondientes cicloalqueno-carbaldehídos tipo **158**. El siguiente paso consistirá en la incorporación de la porción de enona por reacción de éstos con reactivos tipo Wittig, ejemplificados con iluros de fósforo comerciales. En este caso la etapa de oxidación inducida fotoquímicamente generaría la serie de compuestos **160**, configurando la unidad peroxídica estructuralmente diferenciada respecto de la serie anterior e íntimamente relacionada con la serie de iononas.



Esquema 29

La obtención de los compuestos tipo III se llevará a cabo partiendo de cetonas cíclicas (**161**) con diferentes tamaños de anillo e instalando la cadena lateral necesaria con sucesivas reacciones tipo Wittig. (Esquema 30) De igual manera que en las series anteriores, dienonas y dienales **163** obtenidos serán sometidos a condiciones de fotooxidación con el fin de obtener los espiro-trioxanos **164**.



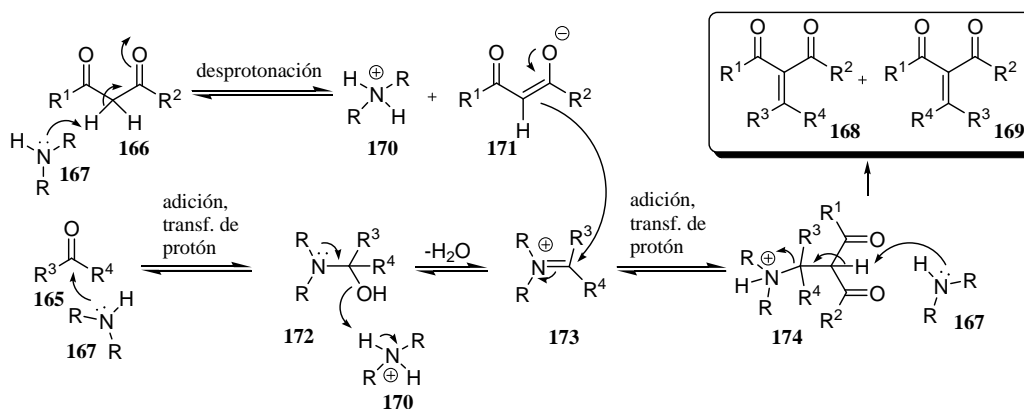
Esquema 30

De esta manera, la línea de trabajo propuesta comprenderá avances en el estudio de diferentes áreas relacionadas a peróxidos cíclicos que integran objetivos enmarcados dentro de la química orgánica, química de síntesis y química medicinal.

2.4. Resultados y discusión

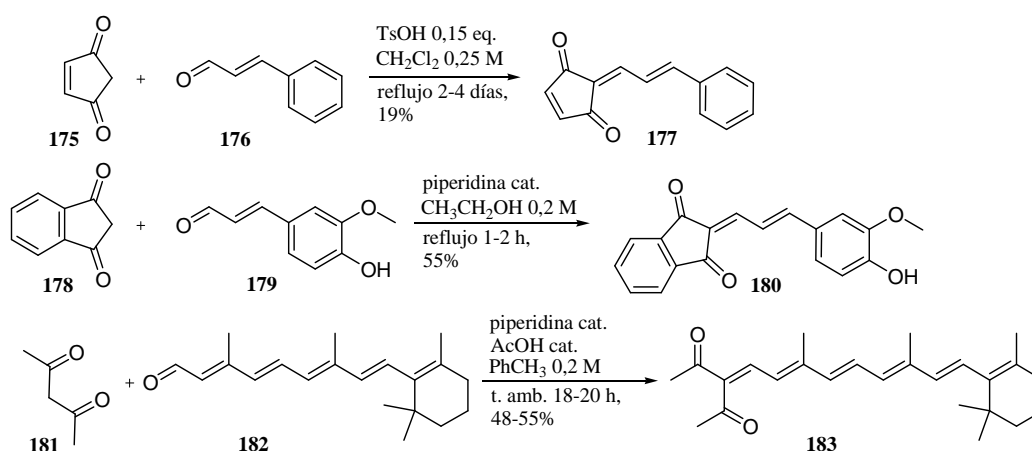
2.4.1. Preparación de dienonas de partida tipo I

Si bien parece trivial comenzar con la preparación de los sustratos carbonílicos poliinsaturados tipo I, esta elección tuvo dos motivos fundamentales. En primer lugar los sustratos requeridos para tal condensación aldólica son comunes y económicos a diferencia de, por ejemplo, los iluros de fósforo requeridos para la síntesis de los sistemas tipo II y III. Por otra parte y en relación a esto, la posibilidad de formar peróxidos con potencial actividad biológica en sólo dos etapas de reacción (condensación/fotooxigenación) resulta sumamente atractiva desde el punta de vista del desarrollo de agentes terapéuticos. Como se mencionó, la preparación de los sustratos tipo **154** requiere de una condensación de Knoevenagel entre compuestos de fácil acceso: derivados 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados. La condensación de Knoevenagel es una reacción de finales del 1800 y consiste en la reacción entre aldehídos o cetonas (**165**) con compuestos presentando metilenos activos (por ej. **166**) en presencia de una base débil (**167**) para formar compuestos dicarbonílicos o relacionados α,β -insaturados (**168/169**).⁶⁸ El mecanismo de la reacción se detalla en el Esquema 31 empleando como catalizador una amina primaria o secundaria (**167**).

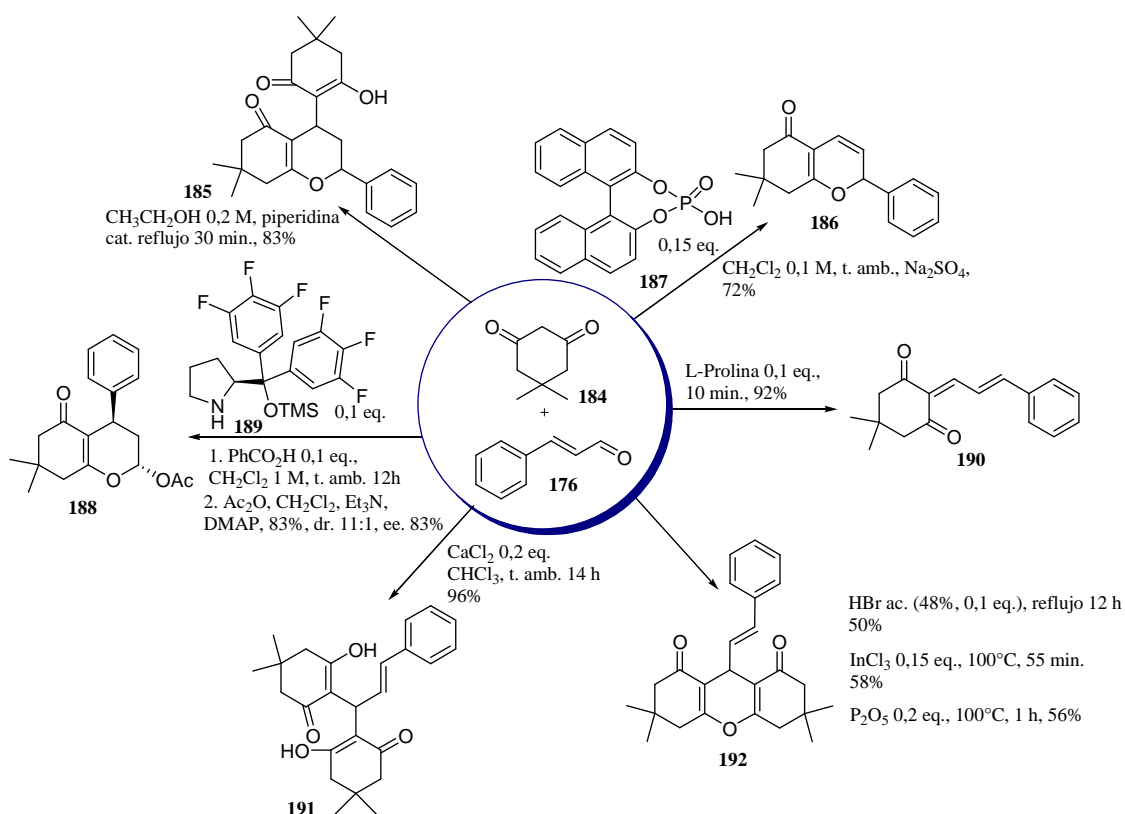


Esquema 31

La amina (**167**) por un lado desprotona al sustrato nucleofílico **166** y a la vez activa el electrófilo **165** por condensación para formar una sal de iminio intermedia (**173**). La adición del enolato **171** al iminio produce un intermediario **174** que por eliminación da lugar a la formación del producto deseado (**168** y/o **169**). Como se muestra en el Esquema 32, en lo que respecta específicamente a sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados, existen antecedentes en la literatura de condensaciones como por ejemplo la síntesis de los compuestos **177**, **180** y retiniliden dicetonas tipo **183**, preparados para la evaluación de su actividad antitumoral.⁶⁹ Estos ejemplos demuestran que tales transformaciones pueden llevarse a cabo con catálisis tanto ácida como básica. Ahora bien, una búsqueda bibliográfica específica sobre la reacción entre dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, **184**) y *trans*-cinamaldehído [(*E*)-3-fenil-propenal, **176**], revela que la naturaleza del producto de condensación entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados es altamente dependiente de las condiciones de reacción. (Esquema 33)



Esquema 32

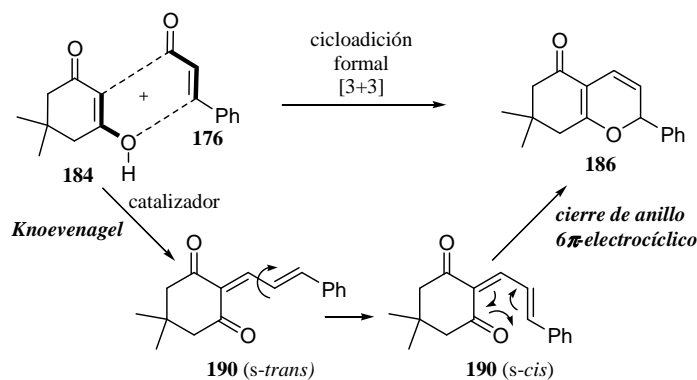


Esquema 33

Los compuestos **185**, **191**, y **192** resultan de la combinación de una molécula de aldehído **176** y dos moléculas de componente dicarbonílico **184** de modo que para la formación de todos ellos se han empleado dos equivalentes de éste último.⁷⁰⁻⁷² Los tres aductos **185**, “bismetona” **191** y 1,8-dioxooctahidroanteno **192**, resultan de una inicial formación del producto de condensación de Knoevenagel **190**. Por otra parte, el empleo de catalizadores del tipo prolinol-éter (**189**) permitieron al grupo del Dr. Jørgensen controlar las condiciones de reacción de modo de favorecer la inicial adición 1,4 (adición de Michael) obteniéndose el producto **188** luego de acetilación.⁷³

Afortunadamente, el grupo de investigación de Goswami reportó en el 2009 un protocolo libre de solvente para la condensación tipo Knoevenagel catalizada por L-prolina permitiendo formar el aducto dienónico deseado **190** con alto rendimiento.⁷⁴ (Esquema 33) En el mismo año el grupo de investigación francés del Dr. Renaud mostró obtener el 2*H*-pirano isomérico **186** al condensar estos mismos sustratos empleando como catalizador el ácido de Brønsted **187**.⁷⁵ El pirano **186** resultaría de una reacción oxa-6π-electrocíclica del aducto **190** inicialmente formado. (Esquema 34) Este tipo de reacción dominó aniónica-pericíclica que combina una inicial condensación de tipo

Knoevenagel y un posterior cierre de anillo electrocíclico se conoce comúnmente como cicloadición formal [3+3] y los primeros reportes datan de mitad del siglo pasado. Desde entonces, numerosos estudios han aparecido sobre condensaciones entre aldehídos insaturados y sustratos 1,3-dicarbonílicos que sufren esta secuencia para dar lugar a la formación de 2*H*-piranos tipo **186**. Se ha demostrado que el proceso es catalizado por ácidos de Brønsted,⁷⁵ ácidos de Lewis,⁷⁶ y organocatalizadores como EDDA⁷⁷ y los aminoácidos.⁷⁸

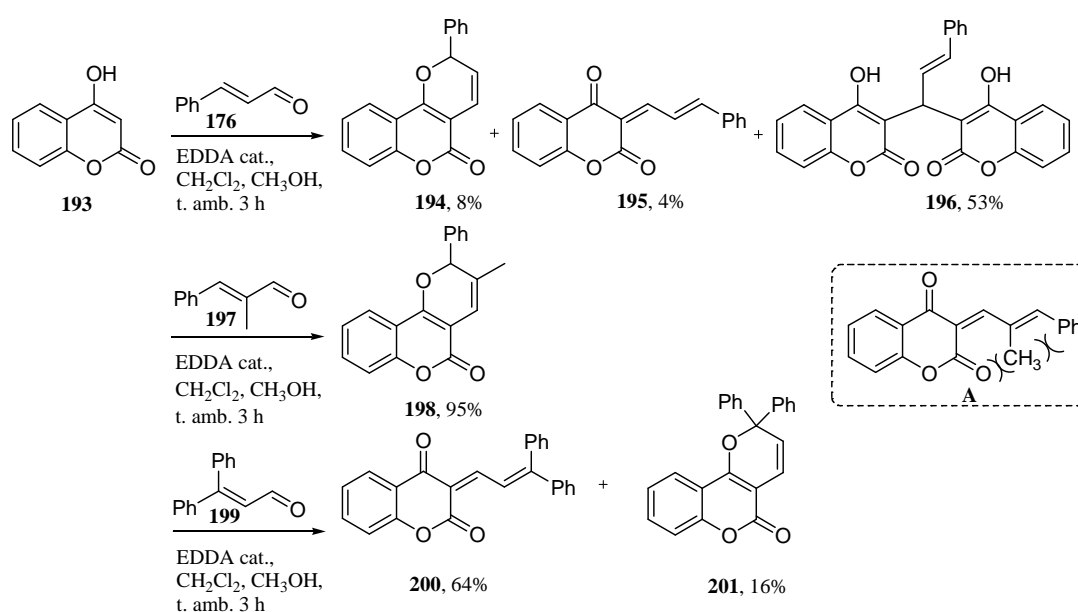


Esquema 34

Sin embargo, para este caso particular no nos parece confiable este último resultado pues los autores no proveen caracterización espectral adecuada de **186** y los espectros de resonancia magnética nuclear provistos en el material suplementario a la publicación corresponden a la dienona no isomerizada **190**.

Paralelamente, otros autores han comprobado la gran influencia de la estructura de los sustratos en la naturaleza de los productos obtenidos en estas condensaciones.⁷⁹ Como se describe en el Esquema 35, la condensación entre **176** y 4-hidroxycumarina (**193**) resulta en una mezcla de productos entre los que predomina el aducto **196** que resultaría, al igual que **191**, de una inicial condensación de Knoevenagel y una posterior, evidentemente fácil, adición de Michael al aducto 1-oxatrieno electrofílico **195** por un segundo equivalente de sustrato dicarbonílico **193**. Asombrosamente, cuando el aldehído empleado es el α -metilcinamaldehído [(*E*)-3-fenil-2-metil-propenal, **197**], el único producto obtenido es el 2*H*-pirano **198** y con excelente rendimiento. Los autores consideran que el metilo introducido en posición α del sustrato aldehído desestabiliza la dienona resultante de la condensación (**A**) por interacción estérica con el sustituyente fenilo de modo de favorecer el cierre de anillo electrocíclico hacia **198**; sin embargo, basado en datos bibliográficos referentes al equilibrio dienona/2*H*-pirano, consideramos

como justificación más probable que por la introducción del metilo lo que se favorecería sería la conformación *s-cis* del fragmento dieno exocíclico requerido para tal ciclización.⁸⁰ Suponemos también que al no encontrarse el sistema en su forma de cadena abierta, tampoco hay lugar a la posibilidad de una adición de Michael para la formación de aductos del tipo bismetona tipo **196**. Por otra parte, cuando el componente electrofílico es el β -fenilcinamaldehído (3,3-difenil-propenal, **199**) se forma de manera mayoritaria el producto clásico de adición 1,2 **200**. Los autores del trabajo especulan que se trataría en este caso de una estabilización del sistema de cadena abierta por efecto mesomérico.

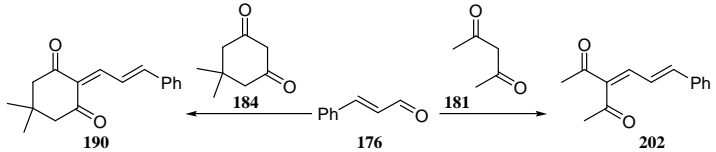


Esquema 35

Inmersos en este espectacular y complicado escenario, decidimos comenzar nuestro estudio empleando las condiciones ambientalmente benignas de Goswami. En nuestras manos esta metodología, si bien permitió la síntesis de algunos sustratos tipo I como **190**, no resultó ser reproducible y versátil al tratar de extenderla a otros sustratos dicarbonílicos y aldehídos insaturados. Si bien no se aislaron productos secundarios en tales ensayos creemos que la ineficiencia del método se deba a la formación de aductos 2:1 tipo **185**, **191** o **192** (dos moléculas de sustrato dicarbonílico y una de aldehído), lo cual creemos estaría favorecido en ausencia de solvente por la alta concentración presente de componente dicarbonílico para la siguiente adición de Michael requerida. A fin de encontrar condiciones óptimas para promover las condensaciones deseadas, decidimos entonces ensayar diversas condiciones de reacción entre **176** y **184** como así

también entre **176** y **181** (acetilacetona). Algunos resultados significativos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Condiciones de reacción ensayadas para la condensación entre *trans*-cinamaldehído (**176**) y las 1,3-dicetonas dimedona (**184**) y acetilacetona (**181**).



diCO	Condiciones	176	Producto (rendimiento)
1	184 CH ₃ OH 0,4 M, TEBAC 0,033 eq., PhCO ₂ Na 0,4 eq., MgSO ₄ , t. amb., 5 días	70%	190 (5%)
2	184 CH ₃ OH 0,4 M, TEBAC 0,033 eq., PhCO ₂ Na 0,4 eq., MgSO ₄ , reflujo, 12 h	50%	190 (10%)
3	184 CH ₃ CH ₂ OH 0,2 M, reflujo, 4 h	15%	190 (60%)
4	184 PhCH ₃ 0,2 M, piperidina 0,33 eq., AcOH 0,47 eq., reflujo, 4 h	5%	190 (80%)
5	184 CH ₂ Cl ₂ 0,2 M, FeCl ₃ 0,5 eq., t. amb., 14 días	70%	-
6	184 CH ₂ Cl ₂ 0,2 M, EDDA 0,2 eq., t. amb., 140 h	10%	190 (55%)
7	184 CH ₂ Cl ₂ 0,2 M, EDDA 0,2 eq., reflujo, 4 h	-	190 (75%)
8	184 CH ₂ Cl ₂ 0,2 M, EDDA 0,3 eq., reflujo, 4 h	-	190 (55%)
9	184 CH ₂ Cl ₂ 0,2 M, EDDA 0,1 eq., reflujo, 4 h	-	190 (40%)
10	181 CH ₃ OH 0,4 M, TEBAC 0,03 eq., PhCO ₂ Na 0,4 eq., MgSO ₄ , t. amb., 25 h	30%	202 (50%)
11	181 CH ₃ CH ₂ OH 0,2 M, reflujo 8 h	80%	-
12	181 PhCH ₃ 0,2 M, piperidina 0,33 eq., AcOH 0,47 eq., reflujo 4 h	5%	202 (60%)
13	181 CH ₂ Cl ₂ 0,2 M, EDDA 0,2 eq., reflujo 3 h	10%	202 (65%)
14	181 CH ₂ Cl ₂ 0,2 M, EDDA 0,1 eq., reflujo 4 h	20%	202 (55%)

Como se observa, los únicos productos que pudieron ser aislados para ambas reacciones son los deseados compuestos carbonílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados **190** y **202**. En las Entradas 1, 2 y 10 se puede apreciar que al emplear el catalizador TEBAC (cloruro de benciltrietilamonio) junto con benzoato de sodio en metanol, condiciones reportadas en la literatura para promover la adición 1,2 en detrimento de la 1,4 de β -cetoésteres a enales,⁸¹ procede la condensación entre **181** y **176**, pero no ocurre lo mismo al emplear **184** como sustrato. Por el contrario, al comparar las Entradas 3 y 11 puede observarse

que si bien basta con refluir en etanol absoluto para que tenga lugar la condensación entre **184** y **176**, estas mismas condiciones no promueven reacción alguna entre **181** y el mismo aldehído. Los mejores resultados para ambos sustratos fueron obtenidos bajo las condiciones clásicas de Knoevenagel (reflujo en tolueno con trampa de Dean Stark, ácido acético y piperidina catalíticos)^{82a} y también al emplear el catalizador EDDA, base de Tietze,^{82b} en diclorometano a reflujo, condiciones desarrolladas por el grupo de Lee para la síntesis de *2H*-piranos.⁷⁷ (Entradas 4 y 7 para **190**, y 12 y 13 para **202**) Ahora bien, dado que el material obtenido bajo las condiciones clásicas de Knoevenagel mostró poseer impurezas coloreadas de dificultosa separación, elegimos finalmente como condiciones óptimas para nuestros estudios: cuatro horas de calentamiento a reflujo de mezclas equimolares de los sustratos en diclorometano (0,2 M) en presencia del catalizador EDDA (0,2 eq.). Cabe destacar que no observamos diferencias entre emplear este último catalizador ya sea preparado por nosotros, obtenido comercialmente, o formado *in situ* empleando ácido acético y etilendiamina. En la Figura 12 se muestran los sustratos elegidos para la preparación de una serie de compuestos tipo I.

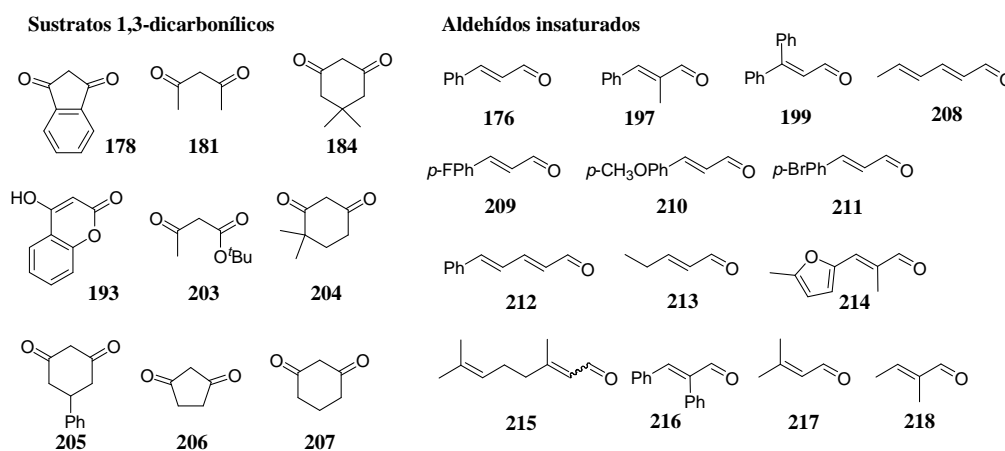


Figura 12

Todos los sustratos 1,3-dicarbonílicos elegidos son comerciales. Los aldehídos insaturados fueron también obtenidos de fuentes comerciales excepto **197**, **209**, **212**, **214**, y **216**, que fueron preparados fácilmente empleando reacciones clásicas a partir de otros aldehídos más sencillos. Las condiciones elegidas eventualmente demostraron ser útiles para condensar todo tipo de sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados. En las Figuras 13, 14 y 15 se muestran los productos obtenidos además de **190** y **202**.

Dienonas

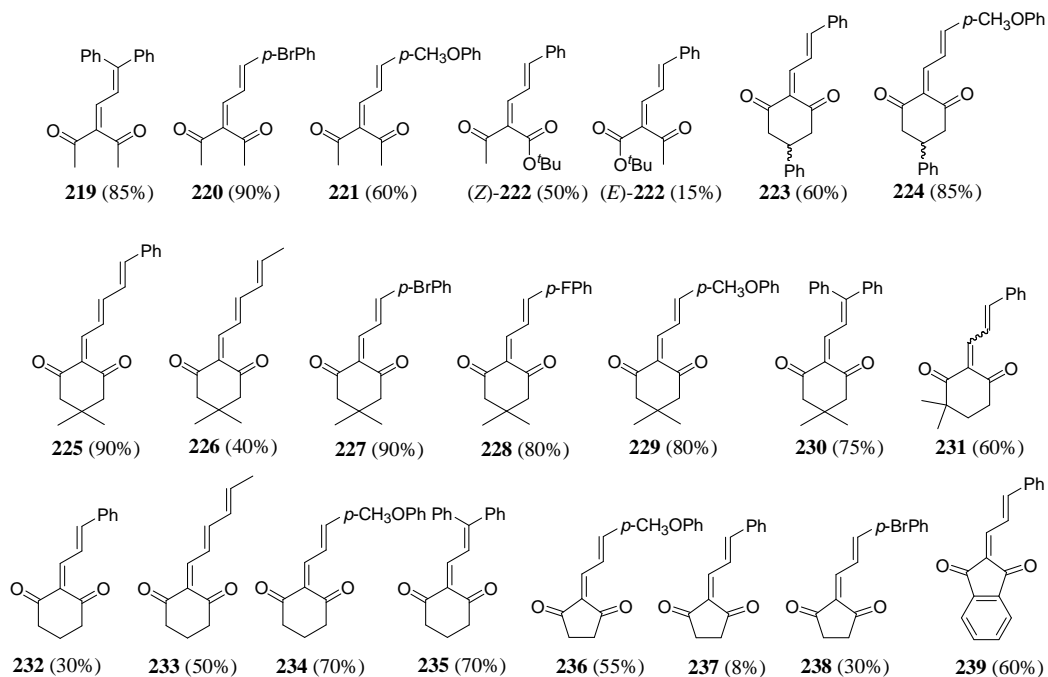


Figura 13

2H-Piranos

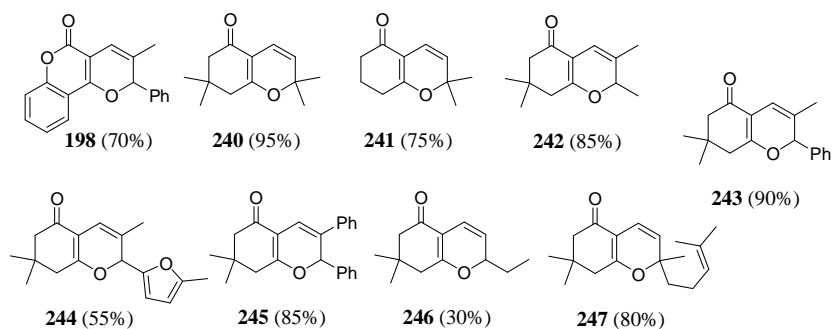


Figura 14

Mezclas de dienonas e isómeros de valencia 2H-piranos

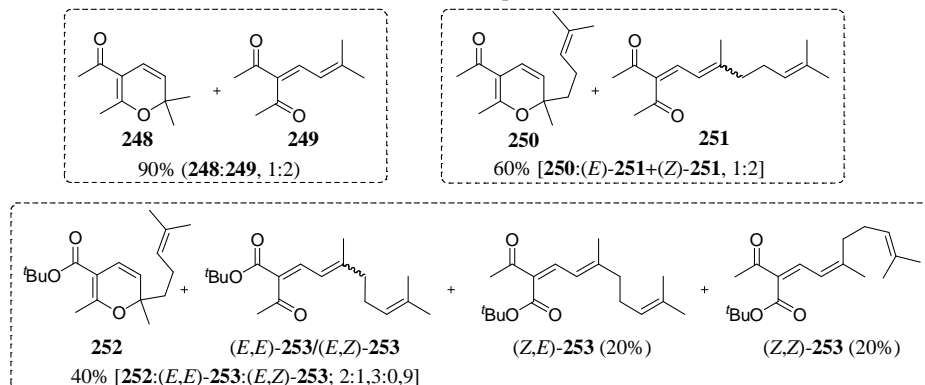


Figura 15

Un análisis preliminar de los resultados obtenidos demuestra que pueden presentarse tres situaciones bien diferenciadas: la formación exclusiva del producto deseado de conjugación extendida cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas (Figura 13), la formación exclusiva del producto de isomerización *2H*-pirano (Figura 14), o bien generación de mezclas inseparables en equilibrio de ambas formas dienona/pirano [Figura 15, (*Z,E*)-**253** y (*Z,Z*)-**253** sí fueron aislables].

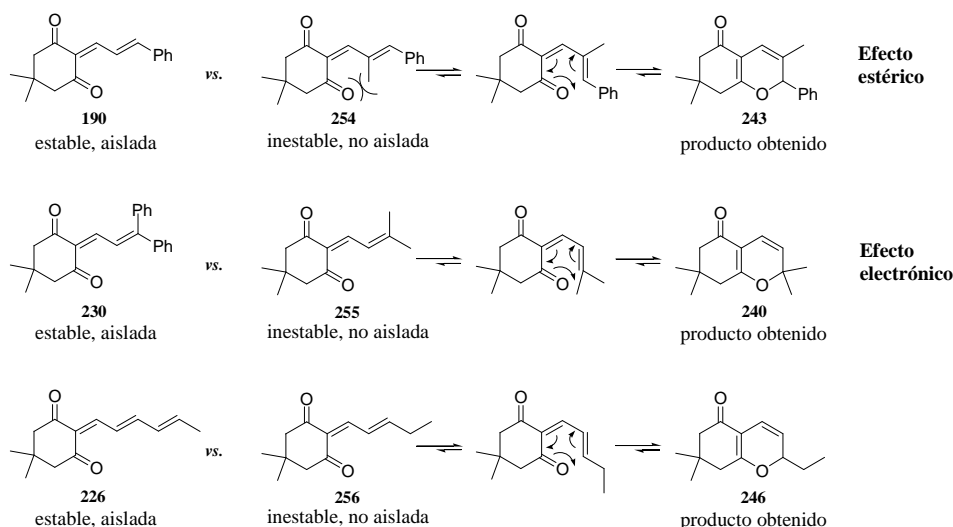
La mayoría de las dienonas obtenidas como único producto son sólidos cristalinos coloreados y muchos demostraron ser muy estables. Las dienonas **190**, **202**, (*Z*)-**222**, **232** y **239** fueron también previamente obtenidas por otros investigadores empleando otras metodologías. El compuesto **239**, por ejemplo, fue preparada por calentamiento a reflujo en etanol en presencia de piperidina como catalizador básico.^{69a} Para la preparación de las trienodionas **226** y **233**, hemos obtenido mejores rendimientos (80 y 65%, respectivamente), empleando en lugar de EDDA, trifluoroacetato de morfolinio (también 0,2 eq.), un catalizador recientemente reportado que ha demostrado ser eficiente en condensaciones aldólicas entre acetona y aldehídos insaturados.⁸³ En particular las reacciones empleando el sustrato dicarbonílico cíclico de cinco miembros **206** resultaron ser ineficientes, un problema que ha sido también comprobado por otros autores.^{69,84} Por ejemplo, reportes bibliográficos detallan que la 1,3-ciclopentanodiona no reacciona con benzaldehído empleando como catalizador un ácido de Lewis (tetraisopropóxido de titanio) que sí promueve otras condensaciones similares.⁸⁵ Desafortunadamente, a pesar de numerosos esfuerzos por encontrar condiciones que mejoraran los rendimientos de obtención de principalmente **237** y **238**, estos fueron infructuosos, como así tampoco fue posible aislar algún otro producto que explicase la reactividad particular de ese sustrato dicarbonílico. Con respecto a la estereoquímica de los productos poliénicos, como era esperado, la estereoquímica de los aldehídos de partida es conservada en los productos y por lo tanto, cuando se emplearon 1,3-dicarbonílicos simétricos, un único estereoisómero fue obtenido. Por el contrario, la condensación de los sustratos no simétricos **203** y **204** con **176** condujo a las mezclas de estereoisómeros **222**, separables, y **231**, inseparables. (Ver parte experimental)

En cuanto a los productos piránicos sintetizados (Figura 14), los compuestos **198**, **240**, **241**, **242** y **247**, ya habían sido preparados por otros investigadores empleando otras condiciones de reacción con rendimientos comparables a los obtenidos.^{75,79} Varios

productos piránicos y mezclas dienona/pirano (Figura 15) demostraron ser muy inestables tanto en solución como en estado puro, comportamiento que ya había sido reportado por otros autores.⁸¹ Experimentalmente hemos comprobado la rápida descomposición del compuesto **246** que va convirtiéndose en material resinoso probablemente debido a procesos de polimerización. La alta reactividad de **246** podría justificar el bajo rendimiento en su obtención considerando que el proceso de purificación podría acelerar su descomposición (contacto con sílica, aire, etc.). Por otra parte, esto también ocurre con las mezclas dienonas/piranos por lo que creemos que en estos casos ocurre la polimerización de los productos piranos y el desplazamiento del equilibrio hacia la formación de éstos a partir de las dienonas correspondientes ya que la reacción oxa- 6π -electrocíclica se demostró es reversible.⁸⁴ Por último, el empleo de hidroquinona (10 mol%) en estas reacciones como posible inhibidor de estas polimerizaciones tuvo un efecto prácticamente nulo.⁸¹

A partir del análisis de los resultados obtenidos concluimos entonces que para la formación exclusiva de los isómeros de conjugación extendida, dicetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas tipo I, los requerimientos estructurales necesarios incluyen la ausencia de sustituyentes en la posición α del aldehído empleado y la presencia de conjugación π extendida del mismo. Estos factores estabilizarían estérica- (el primero) y electrónicamente (el segundo) al sistema de cadena abierta en detrimento del cierre de anillo electrocíclico hacia los sistemas oxacíclicos. (Esquema 36)

Efectos estereoelectrónicos en los equilibrios dienona/pirano

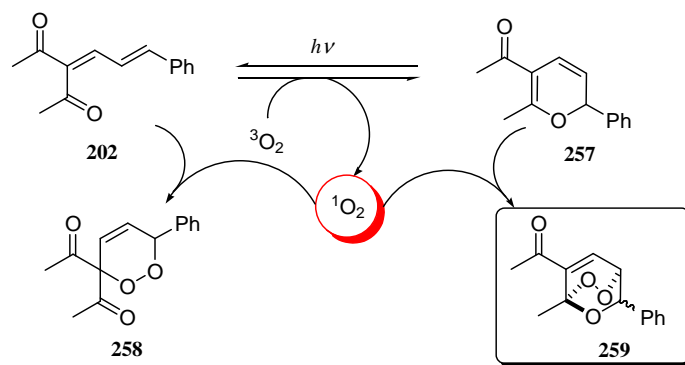


Esquema 36

Estas observaciones las hemos tenido muy en cuenta dado que los productos que buscábamos eran las dienonas tipo I, especies que al excitarse electrónicamente serían las responsables de la formación de oxígeno singlete si la reactividad de éstas fuese análoga a la observada para β -ionona y derivados frente a condiciones de oxidación fotoquímica.

2.4.2. Estudio de la fotooxigenación de los productos de condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados

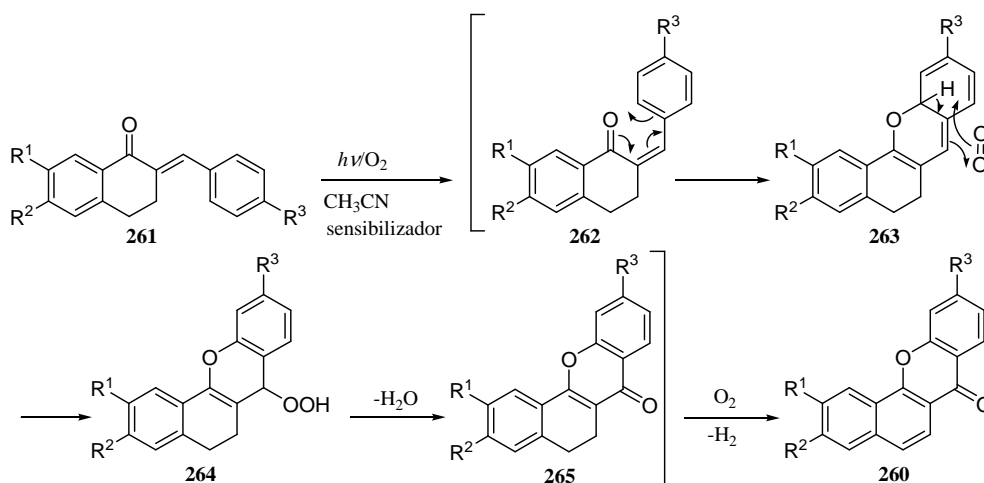
Decidimos comenzar nuestro estudio de fotooxigenación empleando el sustrato acíclico **202**. Teniendo en cuenta los antecedentes del grupo de trabajo en la fotooxigenación de β -ionona que da lugar a la formación de los peróxidos **146** y **70a**, esperábamos en principio un comportamiento similar. La excitación fotoquímica de **202** permitiría por un lado desplazar el equilibrio tautomérico hacia el α -pirano **257**⁷⁹ y por otra parte formar oxígeno singlete a partir de un estado excitado triplete. El oxígeno singlete así formado podría entonces participar luego en una cicloadición [4+2] tanto con **202** como con el intermediario **257** para la formación de los peróxidos correspondientes **258** y **259**, respectivamente. (Esquema 37)



Esquema 37

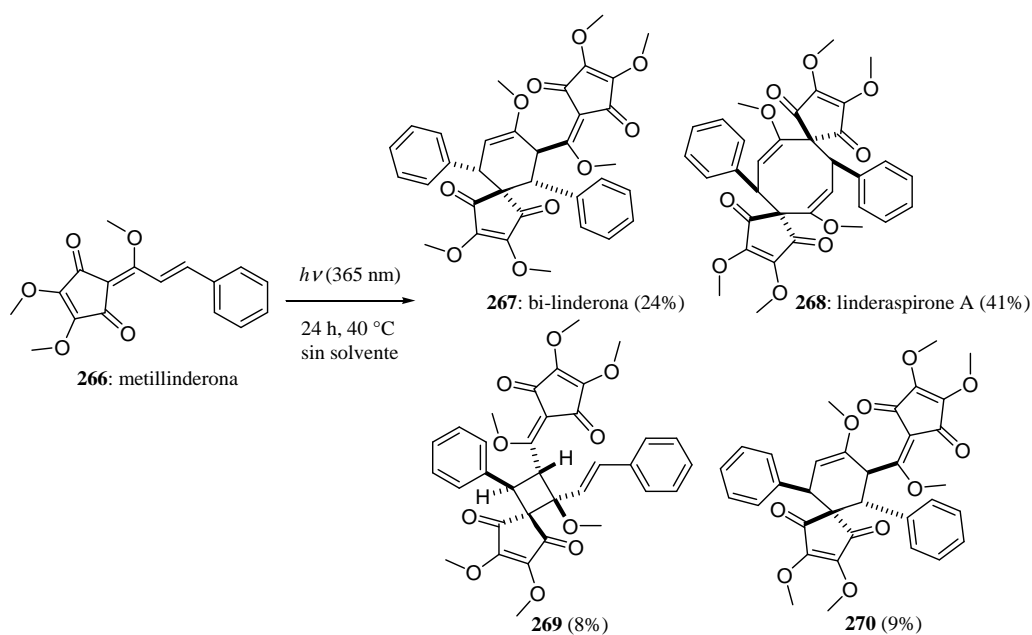
Sin embargo no descartábamos otros procesos fotoquímicos factibles como polimerización,⁸⁶ fotoisomerización *E-Z*,⁸⁷ u otros procesos de *quenching* químico de oxígeno singlete como la reacción “eno” o la cicloadición [2+2] para la formación de dioxetanos.⁸⁸ Por ejemplo, recientemente se reportó la síntesis de benzoxantonas **260** por oxidación fotoquímica de 2-benciliden-1-tetralonas **261**, y que procedería a través

de un intermediario *2H*-pirano **263** que reacciona a través de una reacción “eno” con oxígeno singlete generado en el medio.^{88b} (Esquema 38)



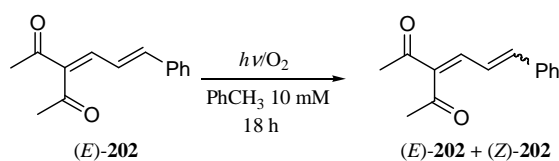
Esquema 38

Por otra parte, el grupo de investigación del Dr. Wang llevó a cabo lo que sería la síntesis biomimética de los productos naturales bi-linderona (**267**) y linderaspirone A (**268**) por dimerización fotoquímica de otro producto natural, metillinderona (**266**).⁸⁹ (Esquema 39) Los autores propusieron al ciclobutano **269**, producto de una cicloadición fotoquímica [2+2] de **266**, como primer intermediario en la síntesis de **267** y **268**. Estas observaciones nos resultaron de suma importancia pues la estructura del material de partida **266** está relacionada a la de nuestros precursores tipo I.



Esquema 39

Comenzamos el estudio de oxidación fotoquímica de **202** utilizando las condiciones optimizadas para la fotooxigenación de la serie de derivados de β -ionona, soluciones 10 mM de los sustratos en tolueno empleando un reactor fotoquímico Rayonet multilámpara (actínicas, máximo de emisión a 350 nm). Como se observa en el Esquema 40, la irradiación por un tiempo prolongado de una solución de **202**, solamente condujo a una mezcla inseparable de los diastereoisómeros *Z* y *E* del mismo. Es decir, solamente había ocurrido el proceso de fotoisomerización.



Esquema 40

Si bien no pudimos aislar el producto isomerizado (*Z*)-**202**, los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C del crudo de reacción evidenciaban una mezcla de (*E*)-**202** y otro compuesto con igual cantidad de señales y desplazamientos químicos muy similares. (Figura 16) Una reactividad similar fue observada para los sustratos **222** que al ser sometidos a las mismas condiciones dieron lugar a mezclas inseparables de los cuatro estereoisómeros posibles.

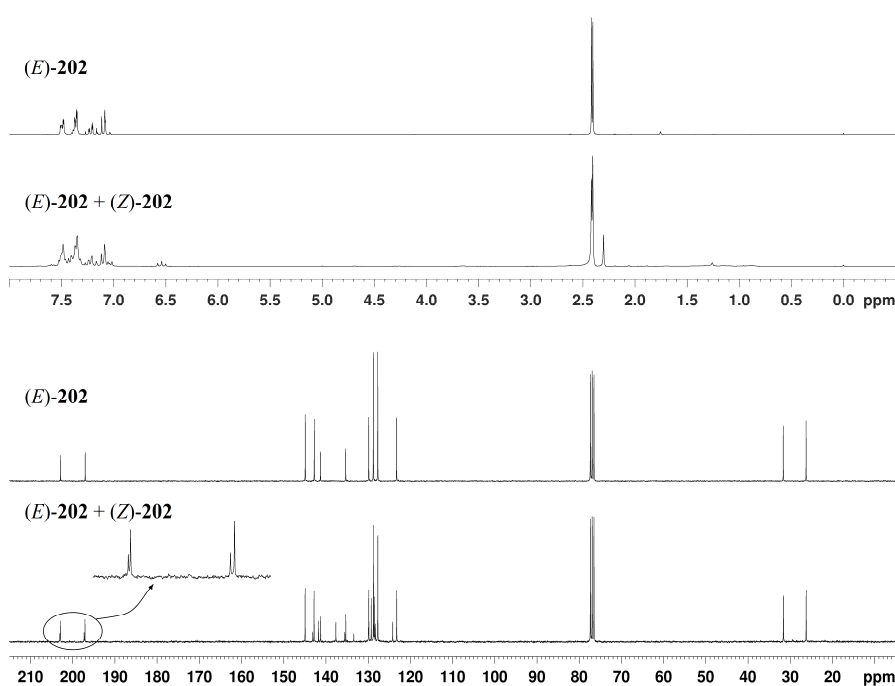
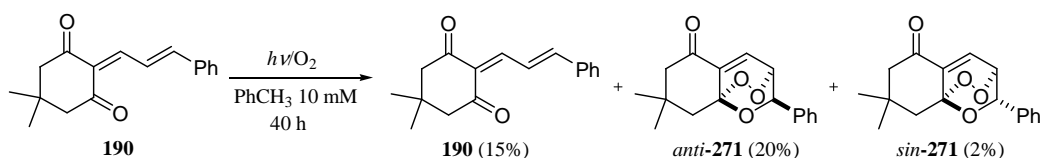


Figura 16

Seguido a esto decidimos ensayar el sustrato cíclico **190**. Afortunadamente en este caso, luego de prolongada irradiación, obtuvimos los trioxanos diastereoisoméricos *anti*-**271** y *sin*-**271** con rendimientos de 20% y 2% respectivamente, recuperándose un 15% de material de partida. (Esquema 41) La determinación de la estructura de los productos **271** fue basada en el análisis de sus correspondientes espectros de IR, EMAR, RMN de ^1H y ^{13}C y experimentos realizados en dos dimensiones.



Esquema 41

El trioxano *anti*-**271** es un sólido cristalino incoloro. En su espectro de masa de alta resolución se observa que la señal más intensa corresponde al ion molecular protonado [m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 287,1278; encontrado 287,1281]. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C están de acuerdo con la estructura asignada. (Figura 17) En su espectro de RMN de ^{13}C se pueden apreciar entre otras, una señal correspondiente a carbonilo conjugado a 193,2 ppm; dos señales de carbonos olefínicos no unidos a hidrógeno, una perteneciente al sistema aromático; cuatro señales de carbonos olefínicos unidos a un hidrógeno, tres correspondientes al sistema aromático; una señal de carbono cuaternario a 98,4 ppm, correspondiente al carbono cetálico y dos señales de metinos unidos a oxígeno a 75,8 y 74,4 ppm. En su espectro de RMN de ^1H se destacan las tres señales correspondientes a los hidrógenos del sistema bicíclico de 2,3,5-trioxabicyclo[2.2.2]oct-7-eno; señal doblete a 7,26 ppm ($J = 5,8$ Hz) acoplada a señal doblete a 4,98 ppm ($J = 5,7$ y 2,2 Hz), acoplada esta última también a otra señal doblete a 5,58 ppm ($J = 2,1$ Hz). El espectro de IR también confirma la presencia de un carbonilo conjugado con alqueno al presentar dos señales intensas a 1692 y 1623 cm^{-1} .

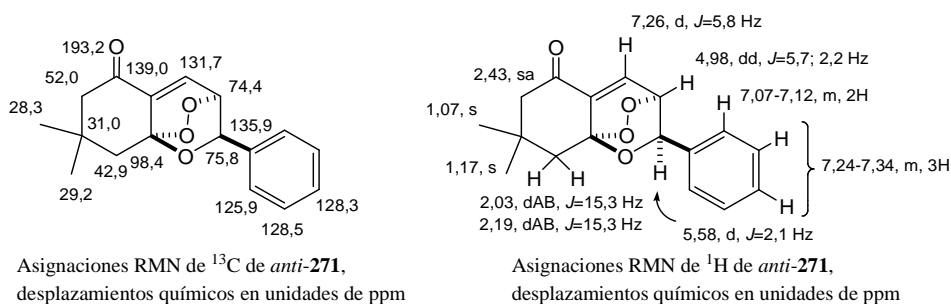


Figura 17

Por otra parte, el trioxano diastereoisomérico minoritario *sin*-**271** también es un sólido incoloro. Las señales correspondientes a *sin*-**271** presentes en el espectro de RMN de ^{13}C no difieren considerablemente de las de su isómero *anti*-**271**; ahora bien, sí presenta diferencias significativas en su espectro de RMN de ^1H . (Figura 18) Los desplazamientos químicos de los protones en posición bencílica y en cabeza de puente son menores que los encontrados para *anti*-**271** y el valor de la constante de acoplamiento entre estos mismos protones también es menor al presente en *anti*-**271**. En principio, el notable desapantallamiento de la señal del protón en posición bencílica en *anti*-**271** podría atribuirse al enlace peroxídico próximo. Si bien no pudieron hacerse asignaciones estereoquímicas a partir de experimentos NOE, las observaciones realizadas sumado a recientes resultados de estudios de fotooxigenación sensibilizada de 2*H*-piranos nos condujeron a asignar al producto mayoritario **271** como diastereoisómero *anti*-**271**, producto de la adición de oxígeno por la cara opuesta a la que se encuentra el sustituyente fenilo, y al minoritario **271** como *sin*-**271**, en el cual el sustituyente fenilo y el puente peroxídico se encuentran del mismo lado de la molécula producto.⁹⁰

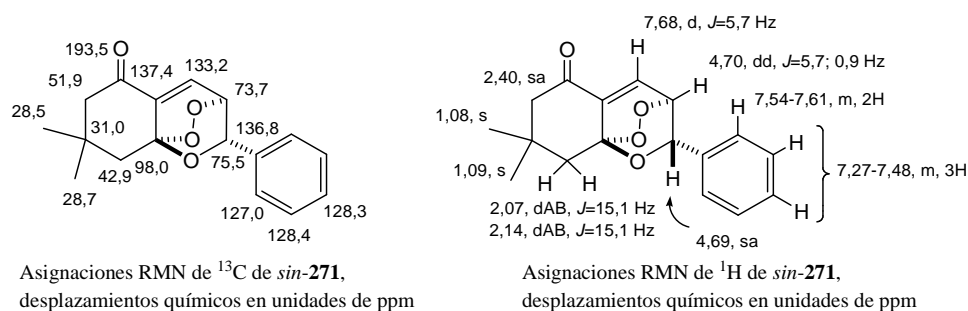
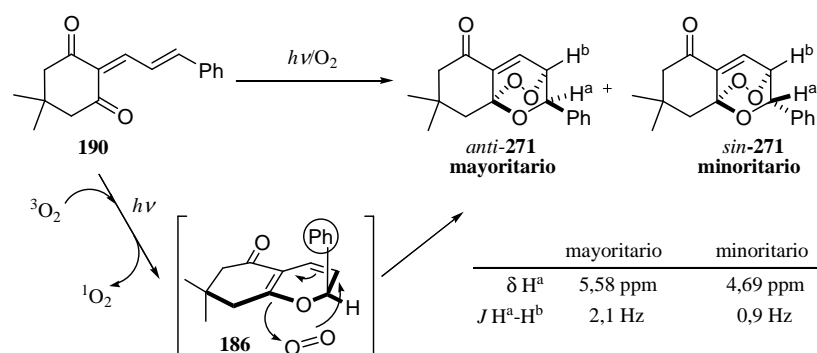


Figura 18

Por otra parte, el mecanismo propuesto para la secuencia oxidativa estaría de acuerdo con estos resultados pues se infiere de éste que la adición de oxígeno ocurriría mayoritariamente por la cara del intermediario pirano **186** menos impedida estéricamente. (Esquema 42)

Ensayos ulteriores fueron realizados con el objetivo de mejorar el rendimiento en la producción de los 1,2,4-trioxanos **271**. Ensayos variando la concentración mostraron afectar el tiempo de reacción pero no influir significativamente sobre su rendimiento obteniéndose mejores resultados empleando soluciones de concentración

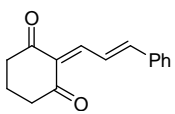
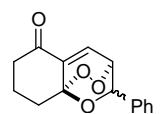
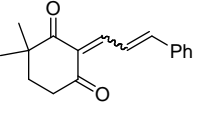
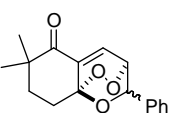
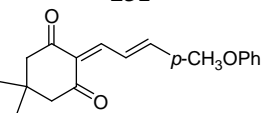
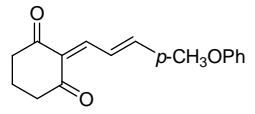
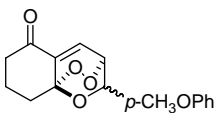
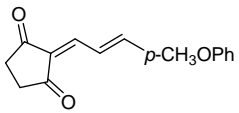
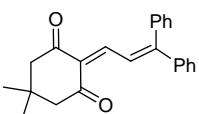
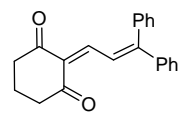
10 mM. Tampoco resultó útil cambiar la fuente de radiación a una lámpara de mercurio de media presión (en reactor de inmersión) por lo que mantuvimos el uso de lámparas actínicas. Nuestra mayor atención estuvo centrada en la elección de otros solventes. Luego de ensayar metanol en el cuál el sustrato **190** permanecía inalterado y diclorometano, en el que se observó mucha descomposición, decidimos utilizar acetonitrilo por su popular uso en fotooxigenaciones. (Tabla 3, Entradas 2-4) De esta manera se mejoró un poco el rendimiento y sobre todo se redujo considerablemente el tiempo de reacción. Esto resultó gratificante pues si bien los peróxidos **271** no mostraron alteración por almacenamiento sí demostraron ser inestables bajo las condiciones de irradiación en las que son sintetizados. Debido a esta última observación también decidimos ensayar el uso de hidroquinona (HQ) como aditivo. (Entrada 5) La situación mejoró aún más y decidimos por lo tanto ensayar en estas condiciones otros sustratos dienónicos. (Entradas 6 a 12)



Esquema 42

Tabla 3. Fotooxigenación de sustratos cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas tipo I.

	Sustrato	Condiciones	t	Sustrato recuperado	Producto (rendimiento)
1		PhCH ₃ 10 mM	40 h	15%	 271 (22%, dr. 10:1)
2	190	CH ₃ OH 10 mM	10 h	80%	-

3	190	CH ₂ Cl ₂ 10 mM	10 h	50%	-
4	190	CH ₃ CN 10 mM	19 h	15%	271 (33%, dr. 10:1)
5	190	CH ₃ CN 10 mM, HQ 7% p/p	19 h	30%	271 (45%, dr. 10:1)
6	 232	CH ₃ CN 10 mM, HQ 5% p/p	13 h	10%	 272 (50%, dr. 10:1) ^b
7	 231	CH ₃ CN 10 mM, HQ 5% p/p	14 h	10%	 273a (19%, dr. 10:1) ^a
8	 229	CH ₃ CN 10 mM, HQ 5% p/p	15 h	95%	-
9	 234	CH ₃ CN 10 mM, HQ 5% p/p	25 h	65%	 274 (25%, dr. 12:1) ^b
10	 236	CH ₃ CN 10 mM, HQ 5% p/p	16 h	95%	-
11	 230	CH ₃ CN 10 mM, HQ 5% p/p	29 h	95%	-
12	 235	CH ₃ CN 10 mM, HQ 5% p/p	24 h	95%	-

^a La mezcla de diastereoisómeros **273b** (regioisómeros correspondientes a **273a**) se obtuvo en un 11% como mezcla junto con *sin*-**273a**, determinado por RMN de ¹H. ^b Diastereoisómero minoritario no aislado; rendimiento componente minoritario calculado por RMN de ¹H.

Como se aprecia en la Tabla 3, aquellos sustratos que presentan grupos donores de electrones en el sustituyente aromático o estabilización π extra del sistema dienónico (por ejemplo dos sustituyentes fenilo), requerimientos estructurales que habíamos visto favorecían el equilibrio tautomérico hacia la forma de conjugación extendida dienónica en detrimento del isómero *2H*-pirano, resultaban ahora ser los menos reactivos frente a la oxidación fotoquímica. Teniendo en cuenta que los rendimientos eran bajos y que muchos sustratos permanecían inalterados en las condiciones de reacción quisimos

seguir explorando alternativas. Intentos de promover la fotooxigenación por un mecanismo de iniciación por transferencia electrónica empleando 9,10-dicianoantraceno como aditivo no tuvieron éxito.^{91a}

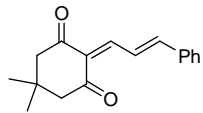
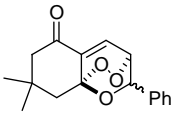
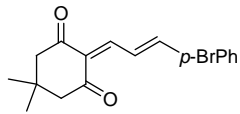
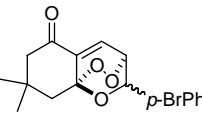
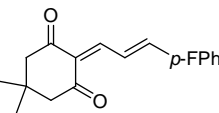
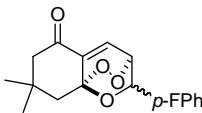
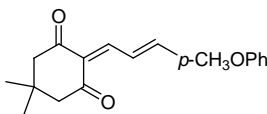
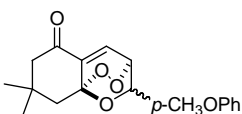
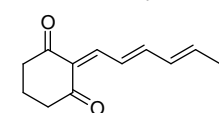
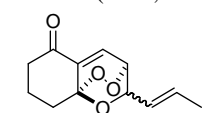
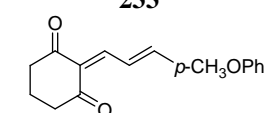
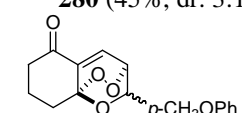
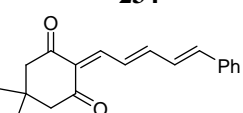
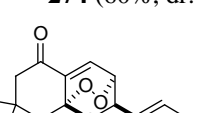
Por otra parte, nos había llamado la atención que los sustratos tipo **190** no reaccionaban en metanol, lo que podía deberse al tiempo de vida media demasiado corto de la especie oxígeno singlete en este solvente; y también que no se detectaba, por ejemplo espectroscópicamente, el intermediario pirano **186**, lo que sí ocurría al fotooxigenar la serie original de derivados de β -ionona. Pensamos que esto último podía deberse a un tiempo extremadamente corto de vida de dicho intermediario y por lo tanto consideramos que era necesario el empleo de un solvente en el cual el oxígeno singlete viviese lo suficiente como para que reaccionase con dicho intermediario de vida corta una vez formado. Uno de los solventes que presenta esta propiedad, aparte del freón-113 y el disulfuro de carbono, es el tetracloruro de carbono (CCl₄).^{91b} Efectivamente su empleo mejoró enormemente la situación y algunos resultados significativos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Fotooxigenación de sustratos cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas Tipo I en CCl₄.

$\xrightarrow[\text{CCl}_4, 10 \text{ mM}]{h\nu, \text{O}_2}$

anti mayoritario + *sin* minoritario

	Sustrato	t	Sustrato recuperado	Producto (rendimiento)
1	 202	22 h	50% ^a	 259 (33%, dr. 3:1)
2	 220	22 h	30% ^a	 275 (40%, dr. 3:1)
3	 226	6 h	10%	 276 (40%, dr. 3:1)

4	 190	8 h ^b	5%	 271 (60%, dr. 10:1)
5	 227	2 h	5%	 277 (73%, dr. 7,4:1) ^c
6	 228	4 h	5%	 278 (45%, dr. 8:1) ^c
7	 229	10 h	15%	 279 (60%, dr. 11:1) ^c
8	 233	5 h	5%	 280 (45%, dr. 3:1)
9	 234	8 h	5%	 274 (60%, dr. 11:1) ^c
10	 225	22 h	25%	 <i>anti</i> - 281 (20%)

^a Recuperados como mezcla de diastereoisómeros posibles. ^b Empleando HQ como aditivo (5% p/p). ^c Diastereoisómero minoritario no aislado, rendimiento componente minoritario calculado por RMN de ¹H.

Los resultados mostrados en la Tabla 4 evidencian que se alteró mucho la reactividad en este solvente. Por ejemplo el sustrato **229** que luego de prolongada irradiación permanecía inalterado en tolueno o acetonitrilo, da lugar en tetracloruro de carbono a los trioxanos diastereoisoméricos **279** con un 60% de rendimiento en diez horas y con un 15% de recuperación del sustrato. (Entrada 7) La dienona **234** muestra una situación similar, en lugar de obtenerse un rendimiento del 25% de **274** luego de veinticinco horas de irradiación en acetonitrilo, se obtiene un 60% en ocho horas en tetracloruro de carbono. (Entrada 9) En el caso de los sustratos acíclicos como **202** y **220**, si bien se volvió a apreciar el proceso de isomerización de sus dobles enlaces

carbono-carbono, en tetracloruro de carbono sí hay formación de los correspondientes trioxanos **259** y **275**. Estos dos sustratos al igual que aquellos cíclicos con sustituyente 2-propenilo en lugar de fenilo o estirilo, **226** y **233**, mostraron una diastereoselectividad menos marcada hacia la formación del isómero *anti* (relación diastereoisomérica 3:1). Esto podría atribuirse a un menor impedimento estérico y a una mayor labilidad conformacional del sistema piránico intermediario para su interacción con el oxígeno singlete.

Para aquellos sustratos que no lograron una conversión mayor al 80%, prolongar los tiempos de reacción sólo demostró acarrear un detrimento en el rendimiento obtenido debido probablemente a la labilidad fotoquímica comprobada de los productos peroxídicos. Por otra parte, aquellos sustratos que exhibieron mayor reactividad fueron los que presentan ausencia de conjugación π extendida (sustituyente propenilo en lugar de fenilo) o que poseen fenilos sustituidos con átomos atractores de electrones. El mejor rendimiento (73%) y menor tiempo de reacción en la generación de trioxanos se observó para el sustrato **227** que presenta un átomo pesado de bromo en el sustituyente fenilo. Este resultado estaría de acuerdo con el requerimiento de un estado fotoexcitado triplete del sustrato dienónico para la sensibilización de oxígeno singlete pues es conocido el efecto de los átomos pesados en asistir al entrecruzamiento entre sistemas electrónicos (asisten al acoplamiento spin-órbita).^{91c}

Es importante aclarar que muchos sustratos permanecen inalterados aún en tetracloruro de carbono luego de prolongada irradiación (mayor a veinte horas), todos ellos presentando un grupo donador de electrones en el sustituyente fenilo, o un anillo de cinco miembros o estabilización π extra (Figura 19). Por otra parte, al irradiar en presencia de oxígeno, las mezclas en equilibrio de dienonas y sus isómeros piránicos (Figura 15), solamente se observó descomposición total de la muestra en poco tiempo sin producción de los trioxanos deseados en todos los solventes ensayados (tolueno, acetonitrilo y tetracloruro de carbono). Esto también se observó para los sustratos **223** y **224** que presentan un sustituyente fenilo en el anillo de ciclohexanodiona. (Figura 19)

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la fotooxidación autosensibilizada de dienonas es factible aún en sistemas bien diferenciados de β -ionona (**67a**). Esqueletos de 1,3-dionas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas presentan capacidad para generar

productos trioxánicos basados en el modelo inicialmente propuesto. Los datos experimentales sugieren además que comparativamente las 1,3-dionas conjugadas poseen menor reactividad que la serie original frente a esta cascada oxidativa, reflejado en la necesidad de ajustar las condiciones de reacción. De esta manera se pudo preparar una nueva serie de 1,2,4-trioxanos insaturados de interés por su potencial tanto sintético como biológico.

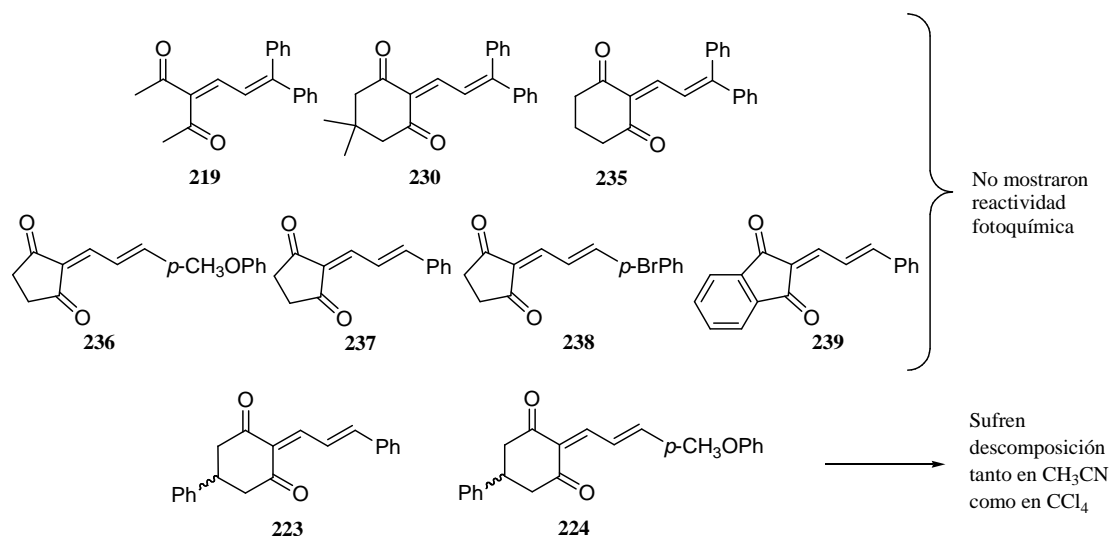


Figura 19

2.4.3. Perfil de actividad biológica de 2-aliliden-1,3-dicetonas y sus derivados 1,2,4-trioxánicos preparados. Descubrimiento de prometedores agentes antileishmánicos⁹²

Debido a la destacable eficiencia de la artemisinina frente a la malaria y teniendo en cuenta los numerosos reportes que presentan a otros compuestos peroxídicos como promisorios agentes antimaláricos o incluso como drogas para otras afecciones no relacionadas, continuando con nuestro plan, el perfil de actividad biológica de algunos compuestos 1,2,4-trioxánicos preparados fue evaluado *in vitro* ante un panel de patógenos bacterianos, fúngicos y protozoarios. Las especies fúngicas ensayadas fueron *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *Aspergillus fumigatus* y *Cryptococcus neoformans*; las bacterianas fueron *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* resistente a meticilina, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium intracellulare*;

y las especies protozoarias fueron *Plasmodium falciparum* (clones tanto resistentes como sensibles a cloroquina, W2 y D6, respectivamente) y *Leishmania donovani* (promastigotes). La actividad antifúngica de los compuestos ensayados fue comparada con la de anfotericina B (**282**, Figura 20) como droga estándar; la actividad antileishmánica, por otra parte, fue comparada con las de **282** y pentamidina (**283**) como drogas control y por último, la actividad antimalárica fue comparada con la de las drogas estándar artemisinina (**71**) y cloroquina (**73**). En la Figura 20 se detallan los datos más relevantes de actividad biológica obtenidos. Desafortunadamente, los resultados de actividad antimalárica revelaron que, a diferencia del potente 1,2,4-trioxano natural artemisinina, estos sistemas no son activos frente al parásito responsable de esta infección (poseen menos de mil veces el poder encontrado para artemisinina). Un perfil similar de actividad había sido observado para la serie original de 1,2,4-trioxanos derivados de β -ionona **70**.⁹³ Solamente algunos de los trioxanos ahora ensayados mostraron baja a moderada actividad frente al protozoo *L. donovani* o los hongos *C. neoformans* y *C. krusei*.

Con estos desalentadores resultados en mano, dirigimos entonces nuestra atención hacia las dienonas precursoras de los peróxidos. Una intensa búsqueda bibliográfica nos permitió conocer que muchos compuestos tanto sintéticos como naturales presentando en su estructura la subunidad de 2-aliliden-ciclopentano-1,3-diona han recibido atención por parte de la comunidad científica por sus destacadas y variadas propiedades biológicas.^{69,85,94} Ejemplos distinguidos de miembros de esta clase incluyen a la ya mencionada metillinderona (**266**, Esquema 39 y Figura 21),⁹⁵ aislada de *Lindera erythrocarpa* y que inhibe a una quimasa humana asociada a enfermedades cardiovasculares y a inflamación crónica seguida a fibrosis; y a coruscanona A (**284**, Figura 21),⁹⁶ aislada recientemente de los extractos etanólicos de la planta peruana *Piper coruscans*, que exhibe una selectiva actividad antifúngica frente a dos importantes parásitos oportunistas, *C. albicans* y *C. neoformans*. Por otro lado, la metillucidona (**285**), que es el mayor componente de los extractos de frutas de *L. erythrocarpa*, inhibe tumores celulares de colon humano induciendo la apoptosis a través de un mecanismo de caspasa-3.⁹⁷

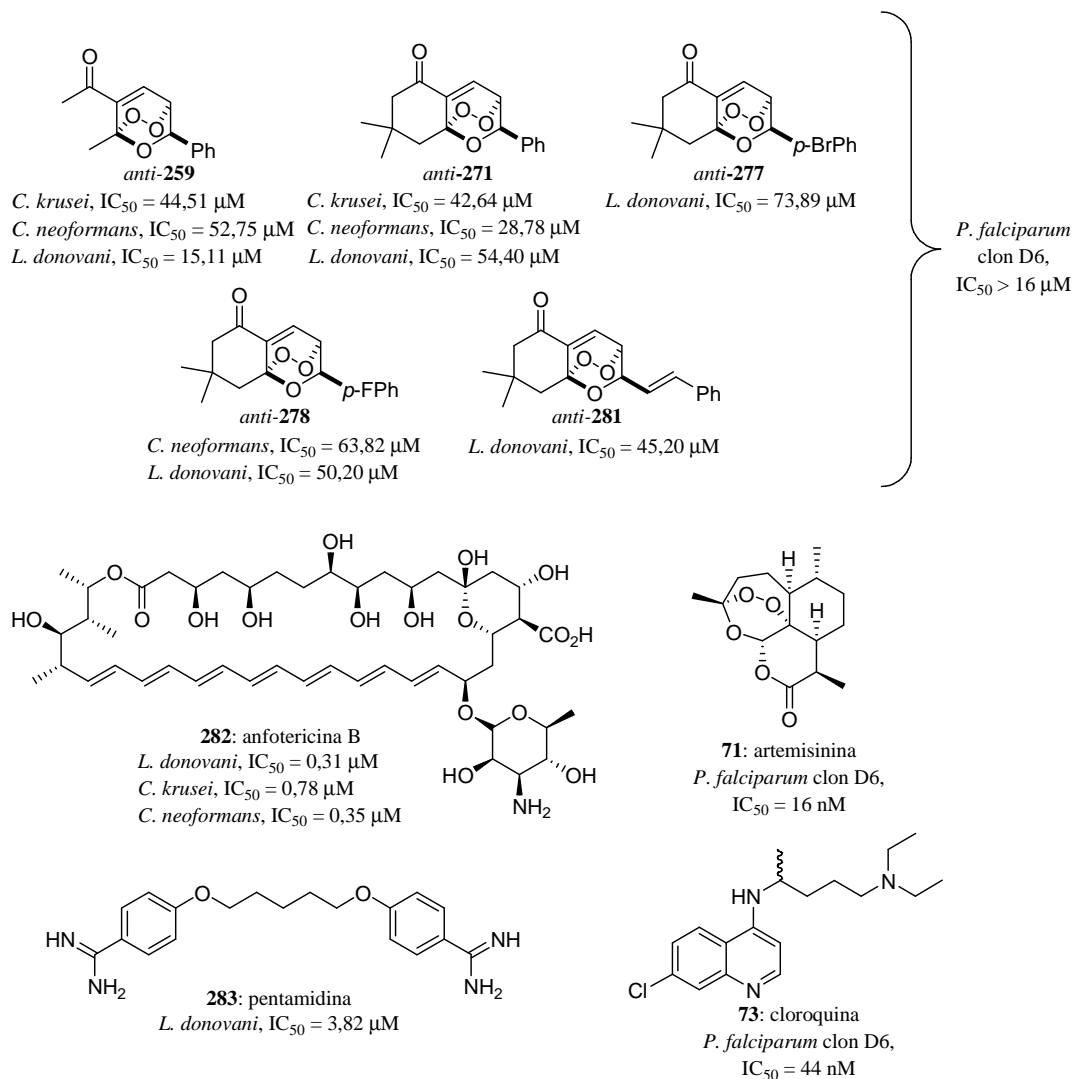


Figura 20

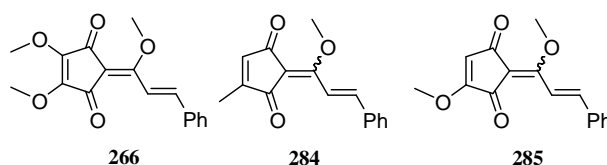


Figura 21

Asimismo, varias 3-aliliden-2,4-pirrolidindionas naturales estructuralmente relacionadas como streptolydigin (**286**) y tirandamycin C (**287**) han sido objetivos de síntesis por sus potentes actividades antibióticas.⁹⁸ (Figura 22)

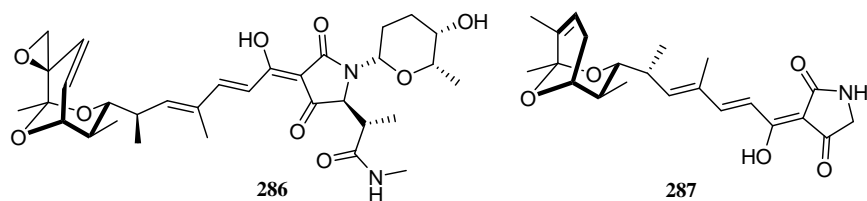
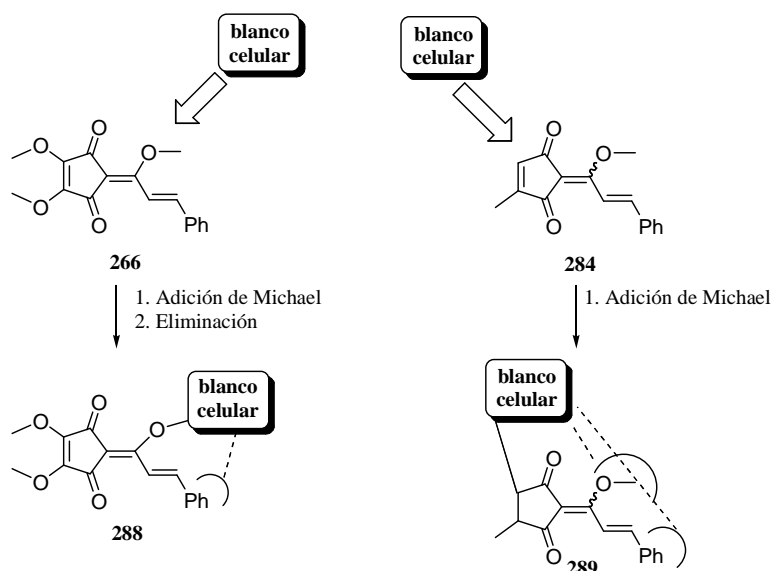


Figura 22

Ha sido sugerido que tanto **266** como **284** ejercen su acción biológica por alquilación de sus respectivos blancos moleculares actuando como aceptores de Michael. Ahora bien, mientras que ha sido postulado que **284** reacciona en el anillo de ciclopentenodiona,⁹⁹ el análisis de cálculos de coeficientes de LUMO y estudios de “*docking*” llevaron a investigadores japoneses a proponer que **266** sufre adición conjugada en la cadena lateral de estirilo.^{95b} (Esquema 43)



Esquema 43

A pesar de que las dienonas precursoras preparadas (Tipo I), análogos simplificados de coruscanona A (**284**), prescinden del anillo de ciclopentenodiona considerado como la “cabeza de guerra” de la molécula para su acción antifúngica,⁹⁹ no dejan de ser potenciales agentes alquilantes de tipo Michael. Si bien los aceptores de Michael están asociados a ciertos niveles de toxicidad hacia células mamíferas, numerosos son los reportes y patentes que describen el gran potencial de estas especies químicas para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos y por lo tanto, en un marco de descubrimiento de nuevos fármacos, decidimos evaluar el perfil de actividad biológica de los compuestos preparados frente al mismo panel de patógenos testado para los 1,2,4-trioxanos ensayados. Una vez más, la actividad antifúngica de los

compuestos fue comparada con la de anfotericina B (**282**) como estándar aunque también con la de coruscanona A (**284**) como estructura análoga patrón. La actividad antileishmánica, por otra parte, fue comparada con la de **282** y **283** como drogas control. La citotoxicidad de los compuestos ensayados fue testada contra células Vero (fibroblastos de riñón del mono verde africano). Los resultados más importantes se muestran en la Tabla 5 y los compuestos testados en la Figura 23.

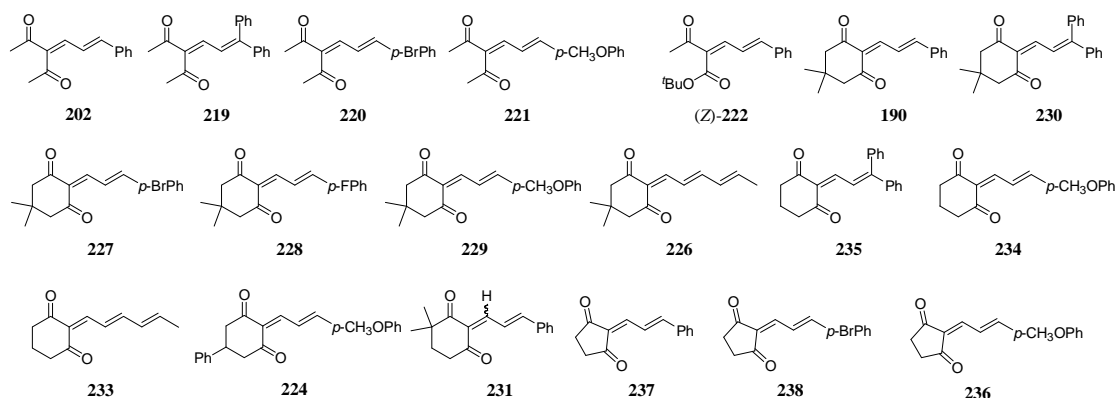


Figura 23

Tabla 5. Actividades *in vitro* antifúngicas y antileishmánicas y citotoxicidad de los compuestos testados tipo I.^a

	CG ^b	CK ^c	CN ^d	LD ^e	LD ^f	CV ^g		CG ^b	CK ^c	CN ^d	LD ^e	LD ^f	CV ^g
202	>60	>60	>60	19,13	52,26	>22,2	235	>60	>60	14,45	10,25	26,12	>15,7
219	>60	>60	35,30	9,29	66,11	>16,4	234	55,95	>60	44,71	19,51	91,69	>18,6
220	>60	>60	11,69	9,55	24,55	>16,2	233	>60	>60	>60	56,78	>100	>25,0
221	>60	>60	>60	38,47	>100	>19,5	224	>60	>60	>60	7,52	14,74	>14,3
222	>60	>60	>60	46,64	99,15	>17,5	231	>60	>60	19,89	11,79	20,05	>18,7
190	35,27	>60	19,03	20,05	27,52	>18,7	237	>60	42,60	11,87	2,16	3,58	>22,4
230	>60	>60	23,60	9,38	26,63	>14,4	238	>60	>60	26,86	8,58	14,08	>16,3
227	>60	>60	24,73	9,60	18,60	>14,3	236	34,99	24,06	13,37	7,01	19,81	>19,6
228	35,55	>60	16,63	10,65	24,97	>17,5	Cor A^h	NT ^k	NT	8,02 ⁹⁹	NT	NT	19,3
229	>60	>60	38,22	30,59	68,93	>16,7	Ambⁱ	0,28	0,78	0,35	0,31	1,09	7,6
226	>60	>60	>60	45,80	>100	>21,8	Pent^j	NT	NT	NT	3,82	12,40	NT

^a Para información acerca de los ensayos biológicos consultar material de libre acceso suplementario a la referencia: Riveira, M. J.; Tekwani, B. L.; Labadie, G. R.; Mischne, M. P., *Med. Chem. Commun.*, **2012**, 3, 1294-1298. ^b *Candida glabrata* ATCC 90030, IC₅₀ (μM). ^c *C. krusei* ATCC 6258, IC₅₀ (μM). ^d *Cryptococcus neoformans* ATCC 90113, IC₅₀ (μM). ^e *L. donovani*, IC₅₀ (μM). ^f *L. donovani*, IC₉₀ (μM). ^g Citotoxicidad Vero, TC₅₀ (μM). ^h Coruscanona A (**284**). ⁱ Anfotericina B (**282**). ^j Pentamidina (**283**). ^k No testado.

Una inspección inicial de la Tabla 5 en lo que respecta a las actividades antifúngicas revela que los compuestos poseen una actividad moderada y selectiva frente a *C. neoformans* (IC_{50} s 11,69->60 μ M), uno de los patógenos oportunistas más importantes asociado a pacientes con SIDA. Ningún compuesto demostró ser activo frente a *C. albicans* o *A. fumigatus* (no se muestra en Tabla 5) y sólo algunos mostraron baja actividad frente a *C. glabrata* y *C. krusei* con valores de IC_{50} alrededor de 20 μ M para el más activo. A pesar de que ninguno de los compuestos ensayados mostró mejor actividad fungicida que la encontrada previamente para el producto natural análogo coruscanona A y sus derivados sintéticos, el hecho que los valores encontrados estén en el mismo orden de magnitud sugiere que, considerando la similitud estructural, éstos actúen por el mismo mecanismo de acción. De ser así entonces la adición de Michael por parte del blanco molecular biológico ocurriría en la cadena lateral de estirilo en lugar del propuesto ataque en el anillo de ciclopentenodiona hasta ahora aceptado. Esta nueva propuesta es consistente con el mecanismo postulado para los inhibidores de quimasa humana metilinderona y derivados como se mencionó. Otra observación interesante que puede hacerse a partir de los datos obtenidos es que no sería ni siquiera necesaria la presencia de un anillo en la estructura para que tenga lugar la actividad antifúngica pues **220** es apenas menos activo que coruscanona A frente a *C. neoformans*. Por otra parte, nuestros resultados están de acuerdo con observaciones previas basadas en estudios de relación estructura-actividad de coruscanona A y derivados que resaltan la importancia de la cadena lateral de estirilo.⁹⁹ Los compuestos **226** y **233** que no presentan en su estructura el núcleo aromático fueron inactivos frente a *C. neoformans* apoyando la idea que la cadena de estirilo podría estar asociada a una mayor afinidad de unión por el blanco celular.

Ha sido establecido que los hongos y algunos kinetoplástidos suelen mostrar una sensibilidad similar a ciertas drogas.¹⁰⁰ Estas similitudes están basadas en algunas compartidas diferencias bioquímicas con los animales huéspedes, lo que ha sido el racional detrás de algunas drogas desarrolladas.¹⁰¹ Siguiendo esta idea, decidimos ensayar los compuestos preparados contra el agente etiológico de la leishmaniasis visceral.¹⁰² Esta enfermedad zoonótica, principalmente causada por *Leishmania donovani*, es la forma más severa de tres existentes, siendo fatal en casi el 100% de los casos de no ser tratada. La Organización Mundial de la Salud identifica a las leishmaniasis como un serio problema para la salud pública en el subcontinente Indio,

África Oriental y América Latina. Las leishmaniasis afectan alrededor de 12 millones de personas en el mundo, con una incidencia anual de aproximadamente 2 millones de casos nuevos por año y 350 millones de personas viviendo con alto riesgo de ser infectadas. En Argentina, los flebótomos vectores de la leishmaniasis visceral son principalmente de la especie *Lutzomyia longipalpis*.^{21b} La transmisión de la leishmaniasis visceral humana y canina se ha registrado hasta el momento en Misiones y Corrientes, mientras que en Santiago del Estero hubo casos de leishmaniasis visceral humana y en Formosa sólo de leishmaniasis visceral canina. Sin embargo, el vector se encuentra en dispersión activa comprobada hasta el sur de la provincia de Corrientes.

Actualmente no hay disponible una vacuna aunque las expectativas para su desarrollo son altas. Por décadas el tratamiento primario estándar para la infección consistió en compuestos de antimonio pentavalente, estibogluconato de sodio (Pentostam) y antimoniato de meglumina (Glucantime). (290 y 291, Figura 24) La alta toxicidad, la eficacia variable, la administración intravenosa en altas dosis y el desarrollo de resistencia son algunas de las desventajas asociadas a estas drogas. Durante las últimas décadas mucho esfuerzo ha sido realizado para desarrollar nuevas drogas para añadir al arsenal de quimioterapéuticos orales contra la leishmaniasis. Anfotericina B y pentamidina fueron algunas de las drogas aprobadas; sin embargo, presentan desventajas como altos precios, efectos adversos o limitada biodisponibilidad.¹⁰³ La miltefosina (292) es otra novedosa droga para el tratamiento de la leishmaniasis visceral que entró en fase IV de ensayos en clínicas públicas y privadas de la India hace unos años y que ha sido recomendada para la enfermedad visceral en India y Etiopía, y para la forma cutánea en Colombia y Bolivia. Por otra parte, la paromomicina (293), que fue aislada originalmente de *Streptomyces krestomuceticus* en los años 50 y estudiada como antibiótico, recientemente pasó a estudios fase III multicentro en India, demostrando poseer alta eficiencia y ser costeable y segura para el tratamiento de la infección. Aún así estas drogas también tienen sus puntos débiles como por ejemplo hepato- y ototoxicidad en el caso de la paromomicina. Por otra parte, algunos estudios recientes demostraron que muchas especies de *Leishmania* incluyendo *L. braziliensis* y *L. mexicana* son insensibles a la miltefosina. A pesar de los éxitos logrados hasta el momento, el escenario actual demuestra que hay aún un largo camino a recorrer en la búsqueda de nuevos y mejores candidatos para la lucha contra esta enfermedad parasitaria desatendida.

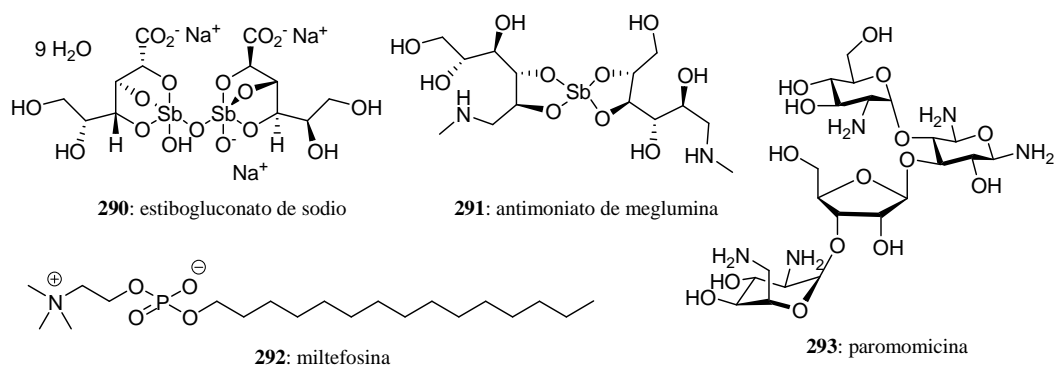


Figura 24

Como se muestra en la Tabla 5, los compuestos de esta serie exhiben una destacada actividad *in vitro* frente a *L. donovani* con valores de IC_{50} desde 100 μM para el menos activo hasta 2,16 μM para **237**, el compuesto más activo. Una vez más observamos que el reemplazo del núcleo aromático de la cadena de estirilo por un resto alilo ejerce un efecto negativo en la actividad, siendo el compuesto **226**, por ejemplo, cuatro veces menos activo que **190**. Si sólo se toman en cuenta los valores de IC_{90} , puede observarse que aquellas dienonas producto de condensación de sustratos 1,3-dicarbonílicos acíclicos fueron las menos activas, lo cual sugiere que la planaridad del sistema carbonílico conjugado sería esencial para el mecanismo de acción de esta familia, lo cual es consistente con la propuesta adición de Michael por un blanco celular.¹⁰⁴ En lo que respecta al tamaño de anillo y efectos de los sustituyentes, un interesante análisis puede hacerse examinando las series seleccionadas de la Tabla 5 ordenadas en la Tabla 6 con el propósito de facilitar la comparación.

Tabla 6.

	Z=H	<i>L. donovani</i>	Z=OCH ₃	<i>L. donovani</i>
	X-Y	IC_{50} μM	X-Y	IC_{50} μM
237	CH ₂ -CH ₂	2,16	236	7,01
231	C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂	11,79	234	19,51
190	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂	20,05	229	30,59
202	-CH ₃ CH ₃ -	19,13	224	7,52
			221	38,47

Los derivados de ciclopentano-1,3-diona fueron considerablemente más activos que su contraparte de ciclohexano-1,3-diona. Entre estos últimos también se observa que la presencia de sustituyentes en el anillo de dicetona imparte un efecto negativo en la actividad biológica con la excepción del análogo **224** que presenta un sustituyente

fenilo y que es tan activo como **236**. El hecho que el sustituyente fenilo convierta a este derivado en el más activo de la serie de ciclohexanodionas podría atribuirse a una estabilización de afinidad por el sitio activo por “ π -stacking” o a un incremento de la lipofilicidad. Por otra parte, los compuestos que poseen un sustituyente dador de electrones en el anillo aromático fueron menos activos probablemente por reducción de la electrofilicidad del farmacóforo (por ejemplo, **237** vs. **236** o **202** vs. **221**). Por último, la evaluación del perfil de actividad de los compuestos frente al agente etiológico de la malaria reveló que ninguno de los compuestos es activo ya sea frente a líneas celulares resistentes o sensibles a cloroquina de *Plasmodium falciparum*, como así tampoco frente a los patógenos bacterianos testeados (no se muestran resultados en Tabla 5).

Este estudio estableció una nueva estructura privilegiada para el desarrollo de agentes antileishmánicos que son fáciles de obtener en un solo paso sintético (condensación de Knoevenagel) a partir de sustratos de fácil acceso como lo son los compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados. El compuesto más activo **237** demostró ser más potente (*in vitro*) que la droga pentamidina y comparable a anfotericina B sin exhibir mayor citotoxicidad contra células animales Vero.

2.4.4. Síntesis “verde” de 2H-piranos catalizada por EDDA en ausencia de solvente

El núcleo heterocíclico de 2H-pirano se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. (Figura 25) Numerosas clases de productos naturales como las piranocumarinas,¹⁰⁵ piranonaftoquinonas,¹⁰⁶ piranochalconas,¹⁰⁷ piranoquinolinonas¹⁰⁸ y cromenos,¹⁰⁹ los cuáles han atraído una gran atención por sus destacadas propiedades biológicas, contienen esta subestructura.

Ejemplos distinguidos de 2H-piranos naturales incluyen al daurichromenic acid (**294**), que es un cromeno aislado de las hojas y los tallos de *Rhododendron dauricum* y que posee potente actividad anti-HIV;¹¹⁰ zanthosimuline (**299**), un alcaloide piranoquinolina monoterpenoide aislado de la corteza del taiwanés *Zanthoxylum simulans* y que es activo frente a células cancerosas KB-VI resistentes;⁷⁷ y dehydro- α -lapachone (**301**), aislada de *Zeyhera tuberculosa* y usada en medicina tradicional china, que muestra actividad antifúngica, antitripanosomal, antimalárica y antitumoral.¹⁰⁶

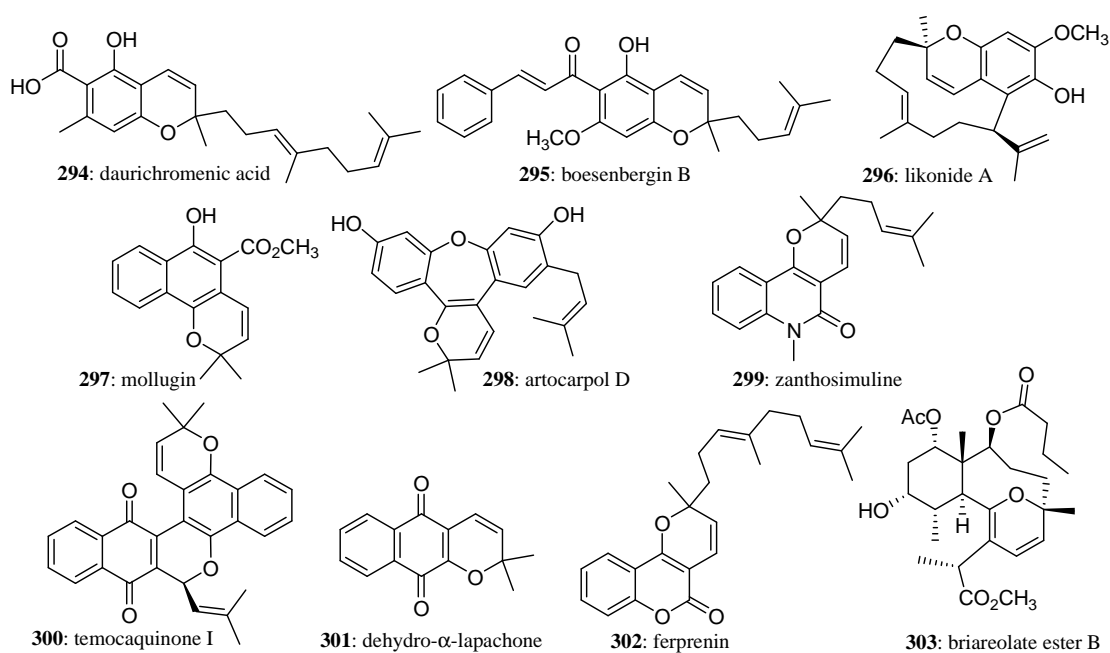
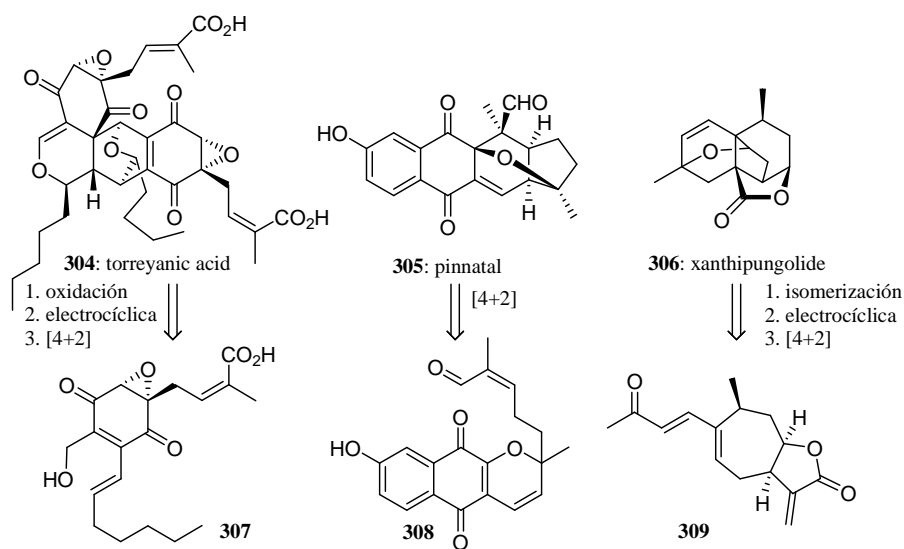


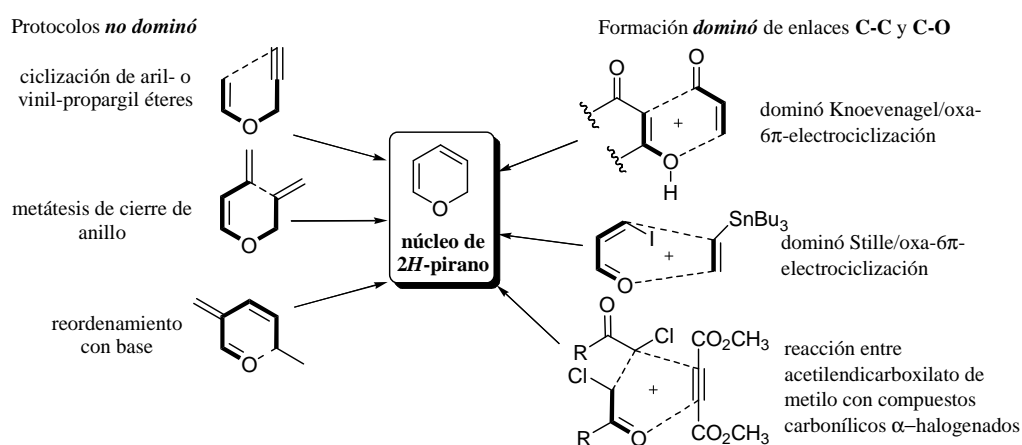
Figura 25

Por otra parte, estos heterociclos oxigenados han demostrado ser versátiles entidades en química orgánica de síntesis.¹¹¹ Por ejemplo, su uso tanto como dienos y dienófilos en cicloadiciones ha dado lugar a las recientes síntesis totales de los productos naturales biológicamente activos torreyanic acid (304), pinnatal (305) y xanthipungolide (306).¹¹² (Esquema 44) En la mayoría de los casos estos heterociclos se comportan como especies intermediarias generadas *in situ* y atrapadas en transformaciones químicas posteriores como así ocurre en la fotooxigenación autosensibilizada de dienonas desarrollada por nuestro grupo de trabajo.



Esquema 44

Debido a su destacada importancia, numerosos estudios para la síntesis de *2H*-piranos han sido llevados a cabo. (Esquema 45) En los protocolos “no dominó”, previo a la etapa de ciclización, se forma primero un precursor adecuado ya sea por formación de enlace C-O inicial como en la ciclización de aril- o vinil-propargil éteres y en la metátesis de cierre de anillo de alil-aril éteres sustituidos;¹¹³⁻¹¹⁵ o a través de la formación inicial de enlace C-C como en el reordenamiento de naftoquinonas preniladas.^{116,117} Entre las estrategias dominó se destacan la Stille-oxa-electrociclización en tándem y la reacción de acetilendicarboxilato de metilo con compuestos carbonílicos α -halogenados catalizada por DABCO.¹¹⁸⁻¹²⁰ Sin embargo, el método dominó más versátil y convencional como se mostró previamente es la condensación entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados seguida del reversible cierre de anillo electrocíclico.¹²¹ Como hemos mencionado, varios grupos de investigación se involucraron con esta química biomimética y demostraron que el proceso es catalizado por ácidos de Lewis como InCl_3 ,^{76a} $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, TiCl_4 , $\text{In}(\text{OTf})_3$ ^{76b} y I_2 ,^{76c} ácidos de Brønsted⁷⁵ como los derivados de ácido fosfórico,⁷⁵ y organocatalizadores como EDDA⁷⁷ y los aminoácidos.⁷⁸ Si bien todos los protocolos tienen sus méritos, todos sufren de al menos dos de las siguientes limitaciones. Involucran ya sea tiempos de reacción prolongados, condiciones drásticas de reacción, calentamiento, exceso de reactivos o solventes tóxicos, bajos rendimientos o tediosos tratamientos finales.

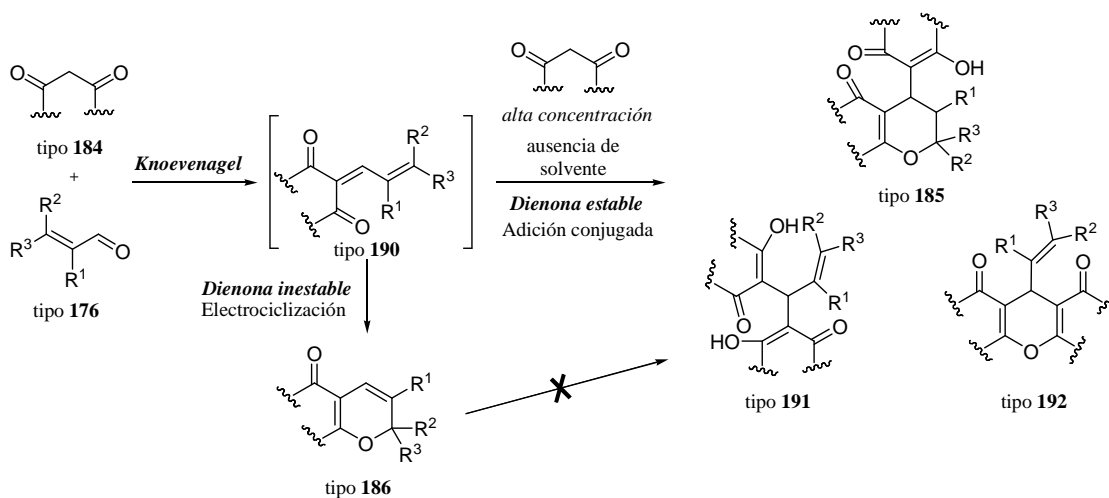


Esquema 45

Si bien nos interesaban originalmente las cetonas poliinsaturadas tipo I, el escenario sugería que un nuevo protocolo para la preparación de *2H*-piranos que cumpliera con los requerimientos de una química sustentable era necesario. En este sentido la química en ausencia de solvente (“*solvent-free*”) ha recibido mucha atención

pues es compatible medioambientalmente y ofrece por lo general varias ventajas como aumento en las velocidades de reacción, aumento de selectividad, facilidad en los tratamientos finales y reducción de la producción de desechos.¹²²

Habiendo comprobado la susceptibilidad de ciertos sistemas de 1-oxatrienos tipo I al cierre electrocíclico y concluido sobre los requerimientos estructurales necesarios para tal evento espontáneo, decidimos evaluar para la síntesis de 2*H*-piranos el protocolo de condensación libre de solvente de Goswami y Das.⁷⁴ Consideramos que emplear esta metodología utilizando sustratos que producen al condensarse sistemas poliinsaturados inestables que se reordenan a sus tautómeros piránicos no se afectaría en ausencia de solvente pues al no tener una vida media considerable los intermediarios dienona tipo I se evita la adición conjugada de otro equivalente de nucleófilo. (Esquema 46) De esta manera nos propusimos desarrollar una metodología en ausencia de solvente, calor y exceso de reactivos, y así establecer un “verdadero protocolo verde” para la preparación de estos derivados de 2*H*-pirano que sea atractivo para la industria farmacéutica.



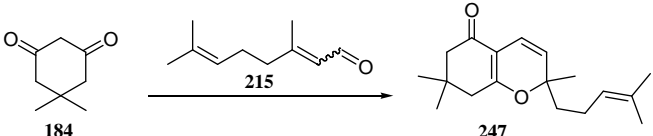
Esquema 46

Para iniciar nuestro estudio, la condensación entre dimedona (**184**) y citral (**215**) fue examinada como reacción modelo. Por mezcla de ambos sustratos en mortero en ausencia de catalizadores la reacción procedió, aunque el rendimiento en la producción del pirano **247** fue bajo aún luego de dos días de reacción (Tabla 7, Entrada 1). Afortunadamente, cuando el aminoácido L-prolina fue empleado como catalizador, el pirano **247** fue obtenido con alto rendimiento y demandando sólo 10 minutos para la finalización de la reacción (Entrada 2). A modo de comparación, resultados de

reacciones en solución bajo condiciones de Knoevenagel estándar y catalizada por ácido se presentan en las Entradas 3 a 5.^{75,123} En estos casos el éxito de la reacción depende de tiempos prolongados de reacción, el uso de calor, de solventes tóxicos o atmósfera seca.

Durante el desarrollo de nuestro trabajo, un nuevo protocolo fue publicado para esta transformación empleando agua como solvente.¹²⁴ Aún así, este método sufre de varios inconvenientes. El protocolo demanda calentamiento a 80 °C por cuatro a seis horas, el empleo de dos equivalentes de los aldehídos de partida y el inevitable requerimiento de extraer los productos con solvente orgánico finalizada la reacción.

Tabla 7. Condensación entre dimedona (**184**) y citral (**215**).



	Condiciones	Rendimiento
1	1,0 eq. citral, sin solvente, t. amb., 48 h.	35%
2	1,0 eq. citral, sin solvente, t. amb., L-Pro 10 mol%, 10 min.	92%
3	1,0 eq. citral, AcOH, piperidina (cat.), PhCH ₃ 0,1 M reflujo, 5 h.	70%
4	1,2 eq. citral, deriv. ácido fosfórico 187 cat. 5 mol%, PhCH ₃ 0,1 M, 60 °C, Na ₂ SO ₄ , atm. argón.	99% ^a
5	1,2 eq. citral, piridina 0,6 M, MgSO ₄ , reflujo, 1 h.	80% ^b

^a Ref. 75. ^b Ref. 123.

Desafortunadamente, cuando tratamos de extender nuestro protocolo para la condensación de otros sustratos dicarbónicos y enales, la L-prolina resultó ser una vez más ineficiente como catalizador. Luego de considerable experimentación, encontramos que el EDDA (10 mol%) cataliza el proceso exitosamente en tiempos de reacción muy cortos, empleando cantidades equimolares de los sustratos a temperatura ambiente sin solvente. En la Figura 26 se muestran algunos sustratos empleados en este estudio que previamente no habíamos utilizado y en la Figura 27 se muestran los compuestos sintetizados por mezcla en mortero junto a los rendimientos obtenidos y tiempos de reacción requeridos. Para los productos **299**, **314** y **315** se detallan además los resultados obtenidos empleando L-prolina (10 mol%) que demuestran la ineficiencia de este otro catalizador en este proceso. A modo de comparación, para aquellos productos

que también fueron obtenidos por el grupo de Lee empleando el protocolo en agua, se detallan los rendimientos y tiempos de reacción reportados.

Entre los compuestos preparados se encuentran tres productos naturales de interés: N-methylflindersine (**319**),⁷⁷ un alcaloide aislado originalmente de las plantas *Fagara heitzii* y *Orixa japonica* que posee propiedades citotóxicas, antimicrobianas y antifúngicas; ferprenin (**302**),¹²⁵ una piranocumarina antitrombínica sesquiterpenoide aislada de *Ferula communis*, y el mencionado terpenoide zanthosimuline (**299**).

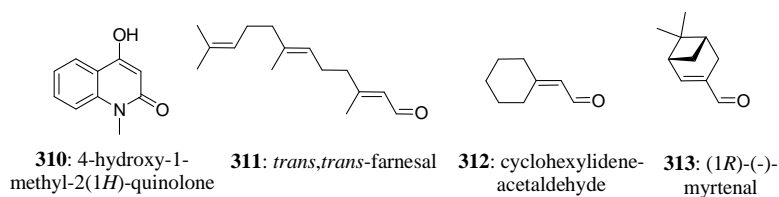


Figura 26

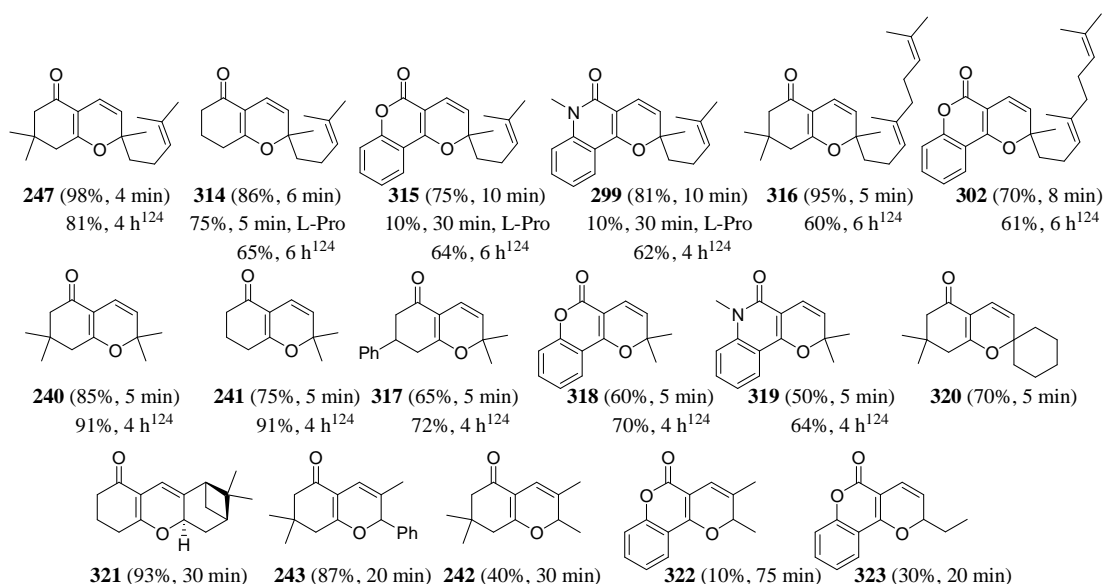


Figura 27

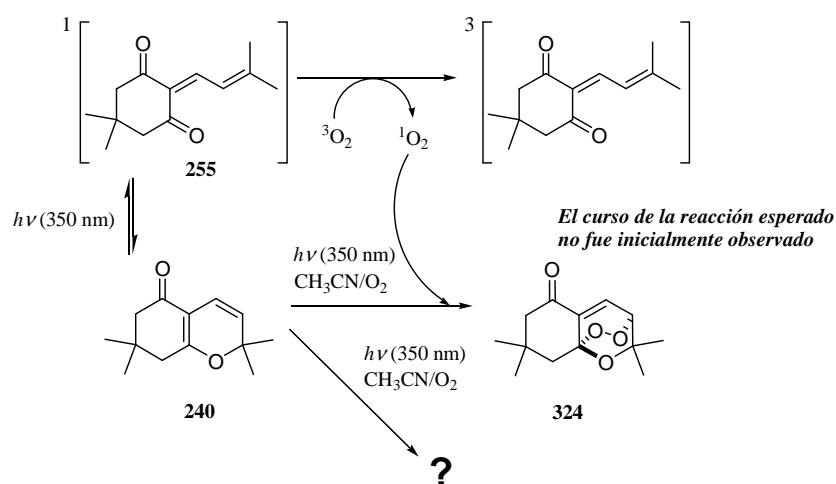
Como se puede apreciar en la Figura 27, aquellas reacciones que involucran el uso de aldehídos α -sustituídos requirieron tiempos de reacción más prolongados mostrando un efecto retardante provisto por el sustituyente probablemente como consecuencia de un impedimento estérico en la etapa de condensación en ausencia de solvente. Esto también podría explicar el bajo rendimiento en la formación de los piranos **242** y **322**, aunque en estos casos sea probablemente la ausencia de sustituyentes voluminosos en la posición β del aldehído que permitiría que otros procesos químicos que compiten tengan lugar en ausencia de solvente como por

ejemplo la adición 1,4 tipo Michael a los intermediarios dienona. Este último efecto podría ser la causa del bajo rendimiento también observado en la obtención de **323**.

Sin lugar a dudas, los altos rendimientos, los tiempos cortos de reacción, la simplicidad experimental y el mínimo impacto ambiental convierten a nuestro protocolo en una atractiva alternativa a los métodos previamente descritos en la literatura para la síntesis de estos oxaciclos.

2.4.5. Fotooxigenación de 2H-piranos¹²⁶

Como se vio anteriormente, la susceptibilidad de algunos sistemas de dienonas conjugadas tipo I al espontáneo cierre de anillo oxa-6 π -electrocíclico restringió en cierta medida la diversidad estructural asequible por fotooxigenación autosensibilizada hacia sistemas de 1,2,4-trioxanos. Habiendo desarrollado un protocolo versátil y eficiente para la preparación de 2H-piranos en tiempos de reacción verdaderamente cortos, decidimos testear si estas especies también sufren el proceso fotooxidativo. Consideramos que bajo irradiación podría desplazarse el equilibrio de la forma cerrada 2H-pirano hacia la forma isomérica abierta tipo I,⁷⁹ la cual podría sensibilizar la formación de oxígeno singlete requerida para la deseada cicloadición [4+2]. (Esquema 47)



Luego de seis horas de someter el sustrato **240** a irradiación con lámparas actínicas en presencia de oxígeno en acetonitrilo, el monitoreo de la reacción por RMN de ¹H indicaba la completa consumición del material de partida y la ausencia de señales

olefínicas, lo cual significaba que el producto deseado 1,2,4-trioxano **324** no se encontraba en la mezcla de reacción. Sin embargo, sí se observaban señales correspondientes a la presencia de un compuesto mayoritario que luego de purificación por cromatografía en columna aislamos como un sólido incoloro.

Luego de analizar los datos espectroscópicos (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , experimentos 2D, IR) propusimos como estructura del producto la dioxina epoxidada **325**. (Figura 28) Sin embargo, el espectro de masa de alta resolución indicó que se trataba de una especie con sólo cuatro átomos de oxígeno en su estructura. Propusimos entonces las estructuras isoméricas **326-330** que en principio también estarían de acuerdo con los datos espectrales. Entre las distintas alternativas, el espirobisepóxido **326** nos parecía más razonable pues podíamos explicar que su formación resultaría de un reordenamiento fotoquímico o térmico de la dioxina **331**, resultante esta última de una cicloadición [4+2] entre oxígeno singlete y la dienona **255**.¹²⁷

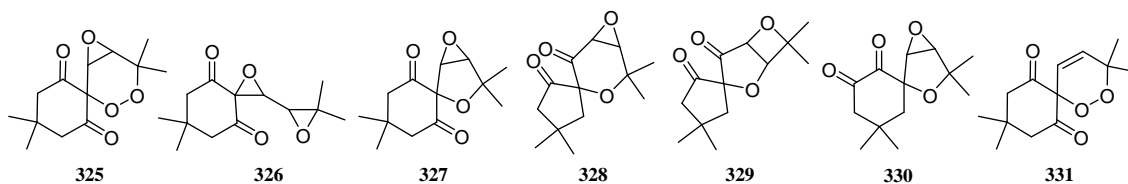
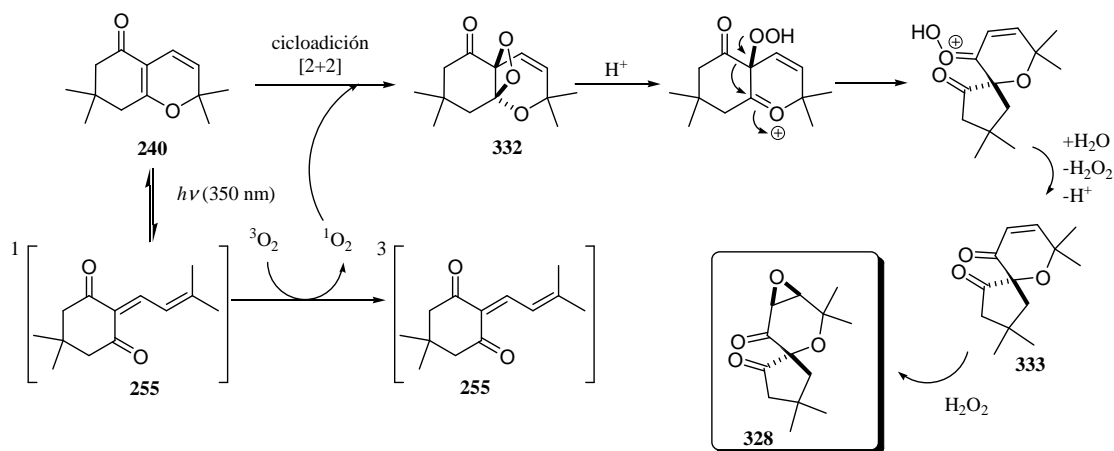


Figura 28

Finalmente a través de experimentos de resonancia magnética nuclear en medios alineados y métodos computacionales de predicción de desplazamientos químicos de ^{13}C se concluiría que el producto de la reacción que se obtiene en un 35-40% de rendimiento sería el compuesto **328**. Por otra parte, la estereoquímica de **328** también fue determinada con estas metodologías.

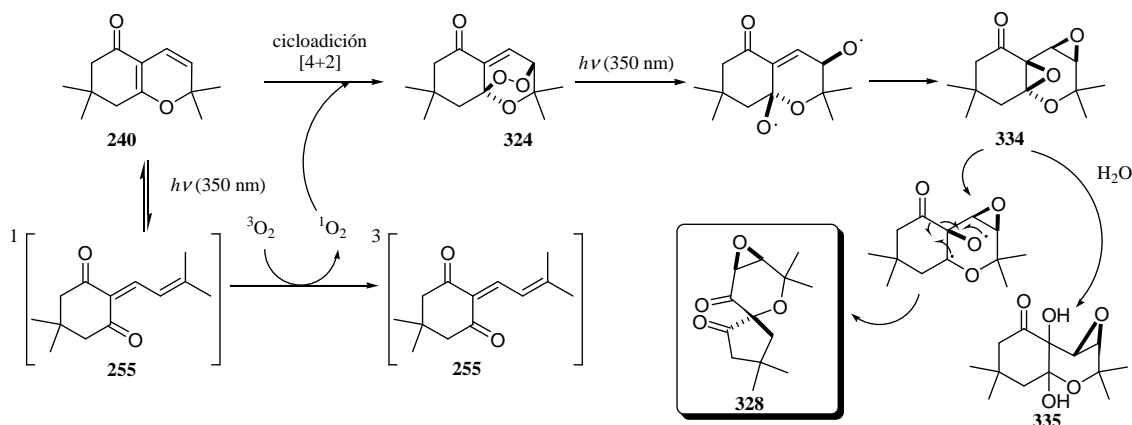
Una vez establecida la estructura del producto obtenido, nuestra atención se focalizó en la elucidación del mecanismo de su formación. Hemos propuesto dos mecanismos que se detallan en los Esquemas 48 y 49. El primer escenario involucra la formación inicial de un dioxetano (**332**) por cicloadición [2+2] entre el alqueno conjugado y oxígeno singlete generado en el medio. (Esquema 48) El dioxetano intermediario podría sufrir un reordenamiento que involucra una contracción de anillo que resultaría en la formación del intermediario enona **333** luego de la liberación de peróxido de hidrógeno. La enona **333** podría eventualmente ser epoxidada

estereoselectivamente por el peróxido de hidrógeno formado dando lugar al producto **328**.¹²⁸



Esquema 48

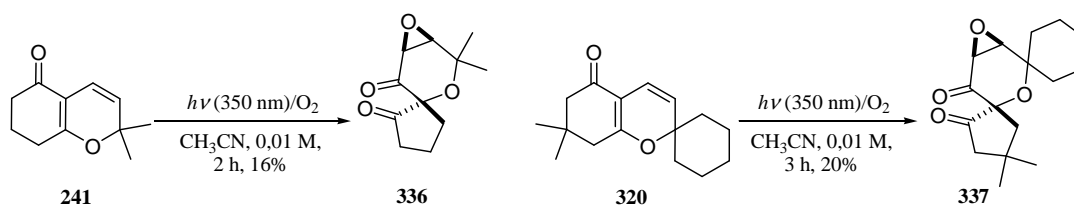
La segunda propuesta mecanística es puramente fotoquímica e involucra la formación inicial del 1,2,4-trioxano **324**. (Esquema 49)



Esquema 49

La ruptura homolítica del puente peroxídico en **324** formaría un dirradical intermediario que podría conducir al bisepóxido **334**, un reordenamiento que es bien conocido para dioxinas pero desconocido para 1,2,4-trioxanos bicíclicos insaturados.¹²⁷ El producto bisepóxido **334** poseería un fragmento de α,β -epoxicetona que es sensible a la irradiación. Las α,β -epoxicetonas se reordenan a sistemas de 1,3-dicarbonílicos bajo irradiación, un proceso conocido por décadas y que es útil para la construcción de unidades de ciclopentilo por contracción de anillo.¹²⁹

Desafortunadamente, al someter a la mayoría de los piranos sintetizados a las mismas condiciones de fotooxigenación observamos en la mayoría de los casos descomposición total de los sustratos al igual que ocurría con las mezclas inseparables dienona/pirano. Sólo la irradiación de los piranos **241** y **320** condujo a la formación de este tipo de compuestos espirocíclicos aunque con aún menor rendimiento con que lo produce **240** (16% y 20%, respectivamente). (Esquema 51)

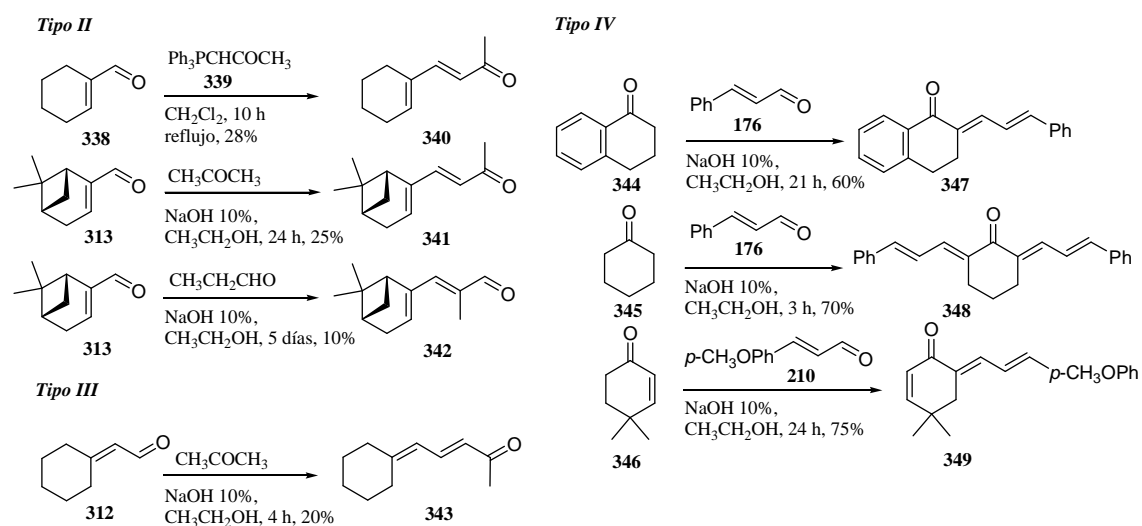


Esquema 51

Si bien el rendimiento en la formación de estos productos es bajo y no pudo mejorarse por variación de las condiciones de reacción, estos atraen nuestra atención porque en principio se trataría de estructuras inesperadas estructuralmente intrincadas que resultarían de procesos que involucran en principio más de dos reacciones en tándem y por otra parte porque representan un ejemplo de quimiodiversidad en la fotooxigenación de piranos sin precedentes.

2.4.6. Preparación y fotooxigenación de sustratos tipo II, III y IV

Como se puede apreciar en el Esquema 52, continuando con nuestro plan, hemos preparado algunos sustratos carbonílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados tipo II y III. De éstos, sólo **340** pudo ser preparado mediante el empleo del iluro de fósforo correspondiente **339** (reacción tipo Wittig) mientras que **341-343** tuvieron que ser preparados por condensación aldólica obteniéndose los productos aún con bajos rendimientos. Por otra parte también se incorporaron los sustratos **347-349** denominados tipo IV, que se obtienen con buen rendimiento por condensación aldólica a partir de reactivos simples fácilmente asequibles.



Esquema 52

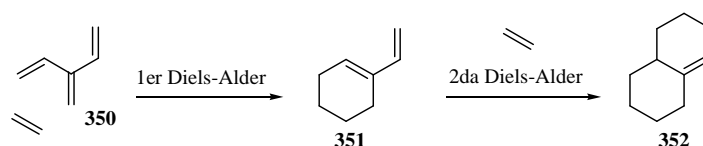
Desafortunadamente, la irradiación de todos estos sustratos en presencia de oxígeno no condujo a la formación de especies peroxídicas estables 1,2,4-trioxánicas a diferencia de los sustratos tipo I. La fotooxigenación de los sustratos tipo II y III sólo promovió su descomposición total. Por otra parte, las dienonas conjugadas tipo IV sólo sufrieron fotoisomerización al ser irradiadas en las condiciones optimizadas establecidas.

Capítulo 3

Síntesis dominó de ciclopenta[b]furanos

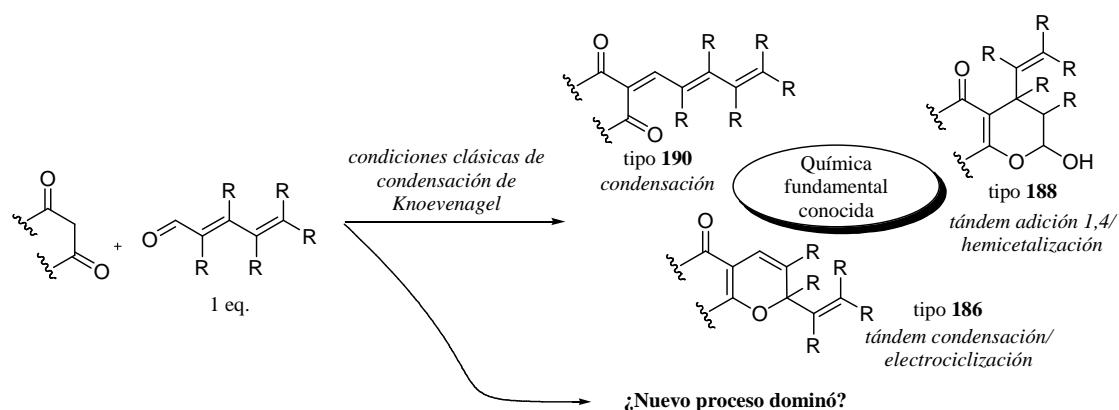
3.1. Introducción

No es difícil imaginarse que un [3]-dendraleno (**350**) puede participar en una reacción dominó. Y esto es así pues es fácil imaginarse que luego de participar en una primera reacción de Diels-Alder con un dienófilo se instala una nueva funcionalidad de dieno capaz de participar en una segunda. (Esquema 53) Esta secuencia es de hecho conocida, ha sido denominada “Diels-Alder transmisiva de dieno” y ha sido incluso utilizada en la síntesis total de productos naturales.¹³³ Como toda reacción secuencial, permite la construcción de moléculas estructuralmente complejas en un solo paso sintético y con gran eficiencia.



Esquema 53

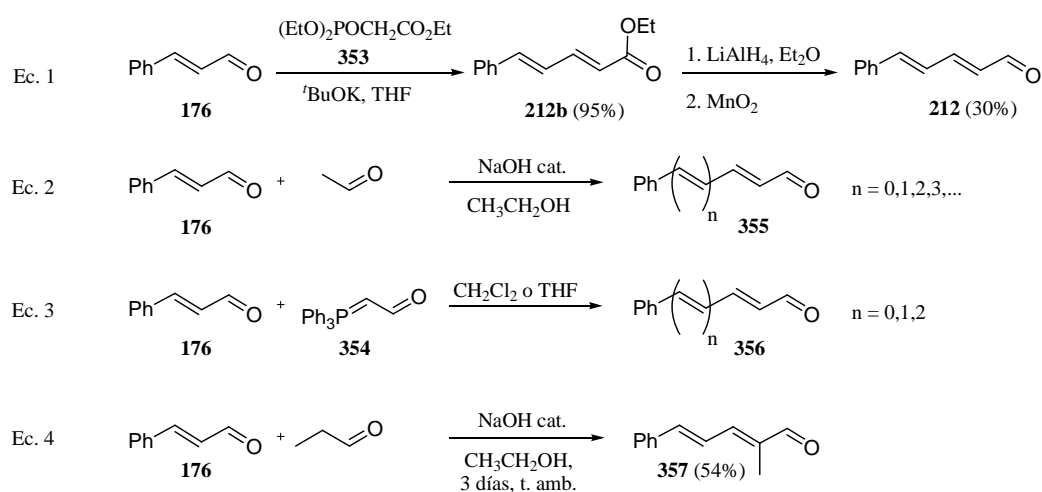
Ahora bien, por lo general las reacciones dominó son primero descubiertas serendipitosamente, por accidente, y es luego que se interpreta su origen, su mecanismo, su naturaleza. Este capítulo trata de una reacción dominó que hemos encontrado por accidente en el intento de sintetizar compuestos carbonílicos poliinsaturados por condensación de tipo Knoevenagel entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados. (Esquema 54) De esta manera hemos desarrollado una metodología simple para la síntesis de heterociclos de interés que expande los horizontes de una de las reacciones más tradicionales y estudiadas como lo es la reacción aldólica.



Esquema 54

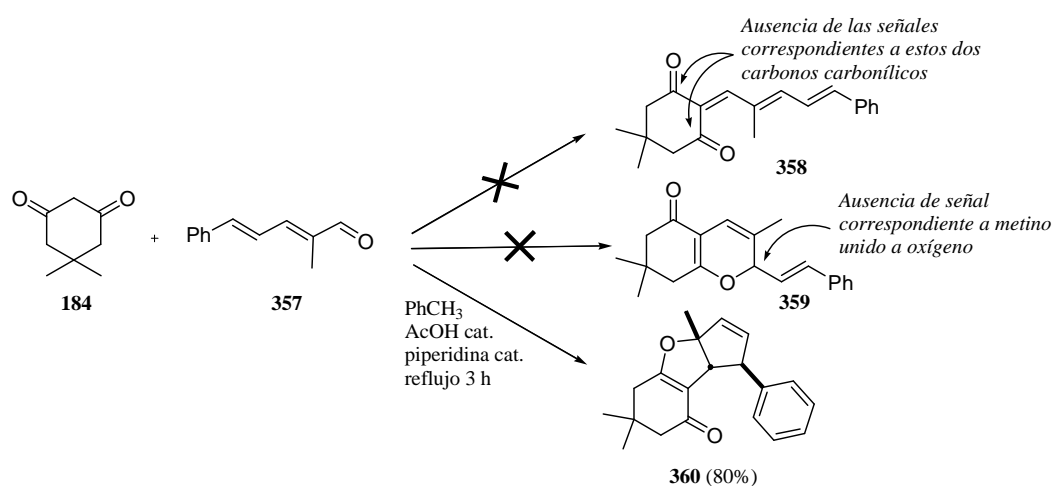
3.2. Condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales

Basados en la experiencia adquirida en la reacción de condensación tipo aldólica entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y enales, decidimos extender el estudio de esta química al uso de aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados. El principal objetivo perseguido al emplear dienales en lugar de enales era producir sustratos de conjugación aún más extendida, trienodionas, y así provocar un desplazamiento batocrómico de los cromóforos para eventualmente emplear fuentes de radiación de menor energía durante la fotooxidación autosensibilizada de estos sustratos. Si bien el aldehído **212** pudo ser finalmente preparado por homologación del *trans*-cinamaldehído (**176**) en tres pasos sintéticos (reacción de Horner–Wadsworth–Emmons con fosonoacetato de trietilo **353** seguida de reducción con hidruro de aluminio y litio, y oxidación alílica con dióxido de manganeso, Esquema 55, Ec. 1), en un principio pretendíamos prepararlo en un único paso por condensación aldólica entre **176** y acetaldehído o por reacción de tipo Wittig entre **176** y el iluro de fósforo (trifenilfosforaniliden)-acetaldehído (**354**). Estos intentos fueron inútiles pues en ambos casos fue imposible controlar la reactividad de modo que no tuviesen lugar sucesivas reacciones (Esquema 55, Ec. 2 y 3, **355** y **356** mezclas inseparables). En su lugar, y en carácter de análogo, sí pudimos sintetizar en un primer momento con moderado rendimiento el aldehído (*2E,4E*)-5-fenil-2-metil-2,4-pentadienal (**357**) por condensación aldólica entre **176** y propionaldehído. (Esquema 55, Ec. 4)



Esquema 55

Al someter este aldehído **357** y dimedona (**184**) a condiciones clásicas de condensación aldólica, apreciamos la formación de un producto mayoritario que, al purificar y caracterizar por espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , concluimos no podía tratarse ni de la dicetona de conjugación extendida deseada **358** (la ausencia de color ya era un indicio) ni del posible isómero de valencia pirano correspondiente **359**. (Esquema 56) Esto es así pues, por ejemplo, no se encontraban dos señales en el espectro de RMN de ^{13}C que indicasen la presencia de dos carbonilos en el caso que se tratase de la trienodiona **358**, ni una señal de metino unido a oxígeno también en el espectro de RMN de ^{13}C en el caso que fuese el pirano **359**. Luego de un cuidadoso análisis espectroscópico concluimos que se trataba del ciclopenta[*b*]dihidrofurano **360**.



El producto **360**, que se obtiene como único diastereoisómero en un 80% de rendimiento, presenta en su espectro de RMN de ^1H dos señales de protones olefínicos a 6,02 y 5,94 ppm acopladas entre sí con una constante de aproximadamente 5,6 Hz, valor normal para hidrógenos olefínicos pertenecientes a un ciclo de cinco miembros. (Figura 29) Estos dos protones se encuentran acoplados a otro protón que aparece como un cuadruplete a 4,04 ppm, que a la vez se encuentra acoplado a otro protón que aparece también como un cuadruplete a 3,15 ppm, acoplado este último a dos protones pertenecientes a un metileno lejano. Con respecto a las señales de RMN de ^{13}C son de destacar, una señal de carbono cuaternario a 104,4 ppm y dos señales de metinos a 56,80 y 56,84 ppm.

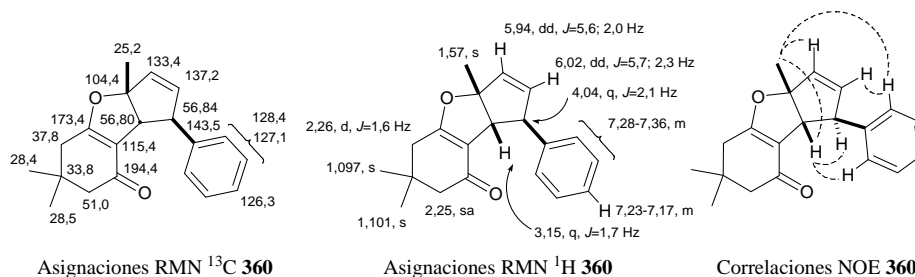
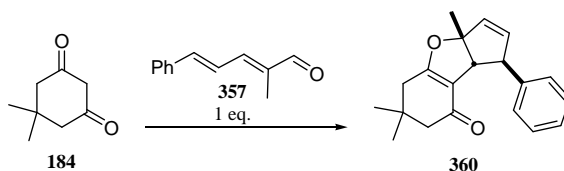


Figura 29

Eventualmente, la constitución y la estereoquímica de **360** fueron a su vez confirmadas por métodos de análisis de reciente desarrollo basados en espectroscopía de resonancia magnética nuclear en medios parcialmente alineados y métodos computacionales de predicción de desplazamientos químicos de ^{13}C .¹²⁶

Debido a que el producto **360** era completamente inesperado, y con el fin de obtener el sistema dicarbonílico insaturado **358**, ensayamos diferentes condiciones de condensación para concluir que este cambio no modifica el proceso obteniéndose el mismo producto **360**. Las condiciones óptimas para su obtención involucran el empleo del catalizador EDDA en diclorometano a reflujo como lo fueron para las condensaciones previamente realizadas. (Capítulo 2) Algunos resultados relevantes se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Condensación entre **184** y **357**.



Condiciones	Rendimiento
1 CH_2Cl_2 0,2 M, FeCl_3 1 eq., t. amb., 6 días	-
2 PhCH_3 0,1 M, AcOH 0,46 eq., piperidina 0,13 eq., t. amb., 20 h	60%
3 PhCH_3 0,1 M, AcOH 0,46 eq., piperidina 0,13 eq., reflujo, 3 h	80%
4 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 0,2 M, reflujo, 6 h	40%
5 CHCl_3 0,2 M, EDDA 0,2 eq., reflujo, 4 h	75%
6 CH_2Cl_2 0,2 M, EDDA 0,2 eq., t. amb., 73 h	55%
7 CH_2Cl_2 0,2 M, EDDA 0,2 eq., reflujo, 5 h	82%

En vista de este resultado fortuito e imprevisto, pero no menos sorprendente, decidimos investigar diferentes aspectos de esta transformación en profundidad, indagando en primer lugar la química de los sistemas de ciclopenta[*b*]dihidrofuranos.

3.2.1. Derivados de ciclopenta[*b*]furanos

El núcleo de ciclopenta[*b*]dihidrofurano forma parte de numerosos productos naturales de interés. (Figura 30) Aplysin (**361**) ha sido uno de los primeros sesquiterpenos halogenados aislados de fuentes marinas.¹³⁴ Tanto **361** como los relacionados **362-365** han sido aislados de algas rojas del género *Laurencia* y de moluscos del género *Aplysia* que se alimentan de esas mismas algas como principal componente dietario. Si bien varios de estos compuestos son empleados por estos moluscos por sus propiedades “antifeedant” que los protege de predadores, se ha encontrado que poseen también propiedades anti-HIV y anticancerígenas. Las flavaglinas (**366-372**), por otra parte, son también un grupo de ciclopenta[*b*]benzofuranos aislados de plantas del género *Aglaia* que atrajeron a la comunidad científica por sus relevantes propiedades biológicas.¹³⁵ Silvestrol (**372**), por ejemplo, se destacó por exhibir una potente actividad citotóxica comparable al Paclitaxel (Taxol) contra células de cáncer de pulmón humano, mientras que aglafolin (**367**) y el antileucémico rocaglamide (**369**) mostraron potente actividad citotóxica contra líneas celulares de cáncer de colon humano. El benzofurano de estructura relacionada suillusin (**373**) fue aislado recientemente de los hongos *Suillus granulatus* así como citridone A (**374**), una fenilfuopiridona producida por especies de *Penicillium* FKI-1938 que demostró potenciar la actividad del miconazol frente a *C. albicans* reduciendo el valor de IC₅₀ de 14,5 nM a 3,5-6,3 nM.^{136,137}

También se han encontrado en la naturaleza ciclopenta[*b*]furanos no fusionados a un núcleo aromático. El complejo isoprenoide nimbolide (**375**) ha sido aislado del árbol originario de la India *Azadirachta indica* y ha mostrado poseer propiedades antimaláricas, antitumorales y antimicrobianas.¹³⁸

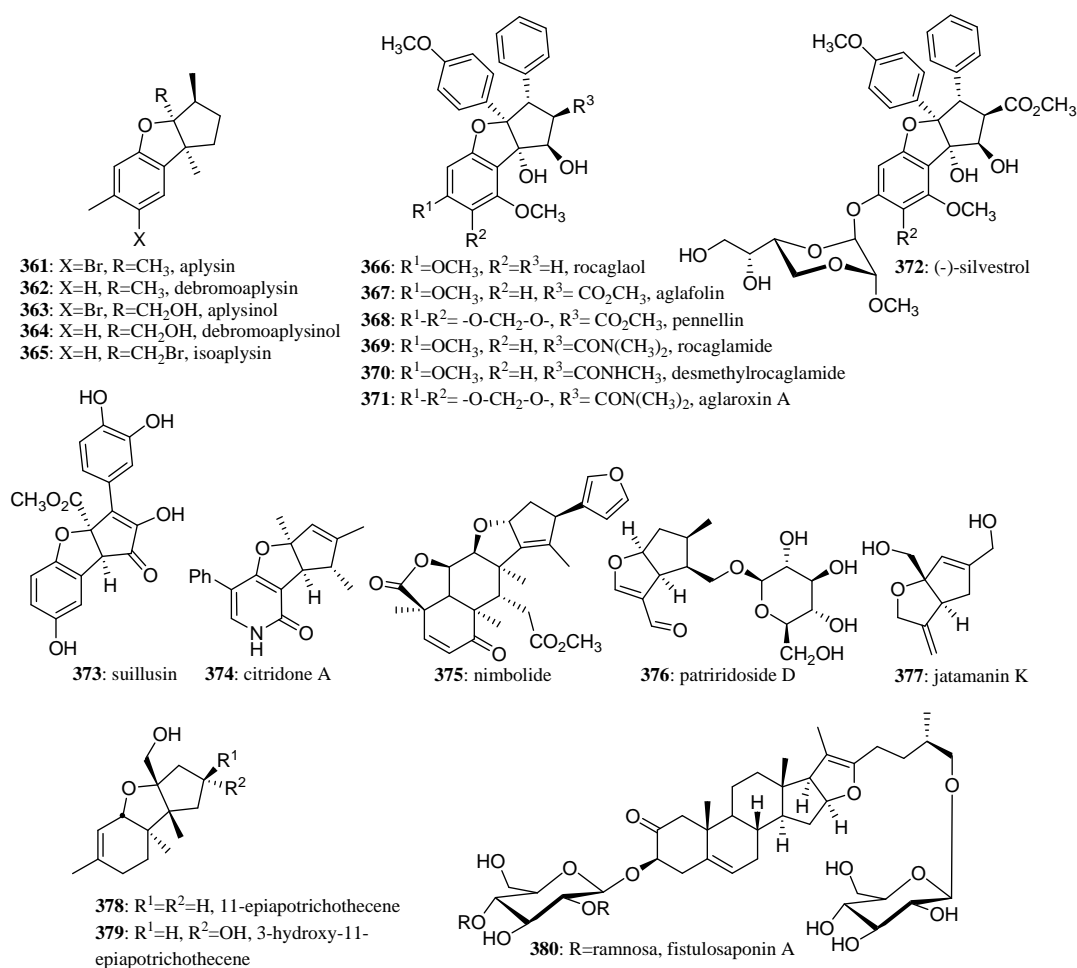


Figura 30

De hierbas de la familia *Valerianaceae* se han encontrado iridoides estructuralmente simples como **376** y **377** que también poseen variadas propiedades biológicas de interés.¹³⁹ Los fitotóxicos apotrichothecenes, por otra parte, como **378** y **379** son metabolitos secundarios de hongos tóxicos del género *Fusarium* que han sido responsables de la leucoencefalomalacia equina, una enfermedad que tuvo brotes en los Estados Unidos en los años 30 y 70.¹⁴⁰ Por último, algunas saponinas esteroideas como **380** han sido aisladas de la cebolla de verdeo (*Allium fistulosum*) y también presentan en su estructura la unidad de ciclopenta[*b*]dihidrofurano.¹⁴¹

En lo que respecta a ciclopenta[*b*]furanos de importancia no naturales se destaca el medicamento Beraprost (**381**).¹⁴² (Figura 31) Esta droga que se administra por vía oral es un análogo de prostaciclina que ha demostrado ser efectivo para la hipertensión arterial pulmonar (HTP), definida como un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a fallo

ventricular derecho y muerte. Por otra parte, un grupo de investigación dirigido por el Dr. A. K. Ghosh desarrolló el compuesto **382**, análogo del inhibidor de proteasa del virus HIV-1 aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con HIV/SIDA darunavir (**383**), que posee impresionante actividad frente a variantes resistentes del virus y que presenta el sistema bicíclico de ciclopentatetrahidrofuranos.¹⁴³

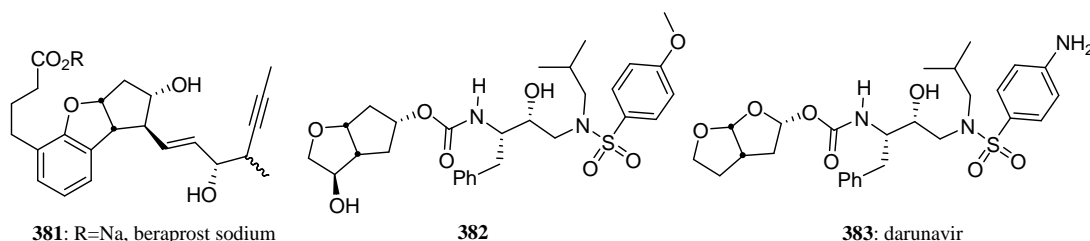
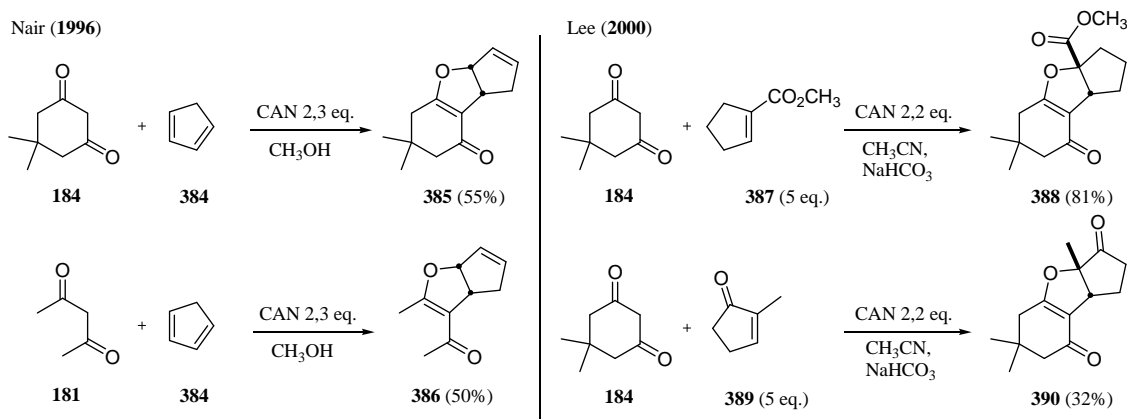


Figura 31

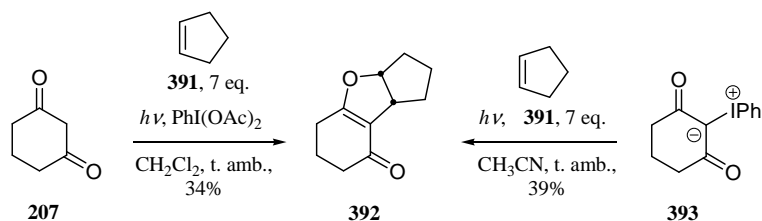
3.2.2. Síntesis de derivados de ciclopenta[*b*]dihidrofuranos

El grupo de investigación de Nair y posteriormente el de Lee estudiaron la adición a olefinas por radicales de compuestos 1,3-dicarbonílicos generados por oxidación con CAN (nitrato amónico cérico).^{144,145} La reacción produce estereoselectivamente ciclopenta[*b*]dihidrofuranos con moderados a buenos rendimientos. (Esquema 57)



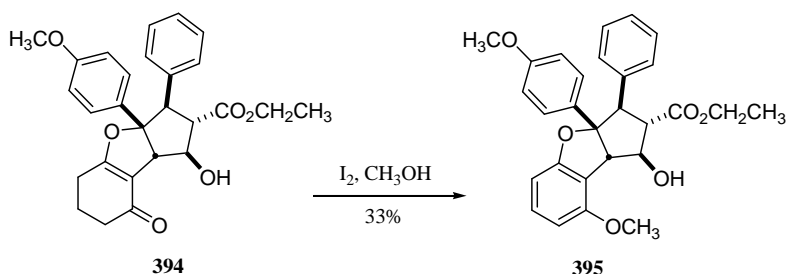
Esquema 57

Iuros de iodonio de sustratos 1,3-dicarbonílicos (**393**) también reaccionan con alquenos cíclicos bajo irradiación para generar estos sistemas como lo demostraron Hadjiarapoglou y colaboradores.¹⁴⁶ (Esquema 58)



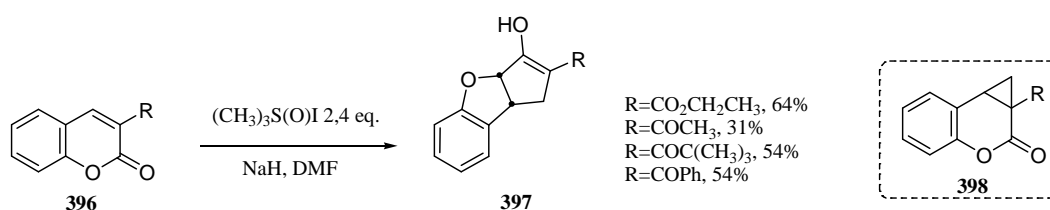
Esquema 58

Cabe destacar que también se ha desarrollado metodología para la oxidación de estos sistemas de ciclopenta[*b*]hidrobenzofuranos a sus correspondientes ciclopenta[*b*]benzofuranos, más comunes de encontrar en la naturaleza, como se aprecia en el Esquema 59 para la aromatización de un análogo de rocaglamide (**369**).¹⁴⁷



Esquema 59

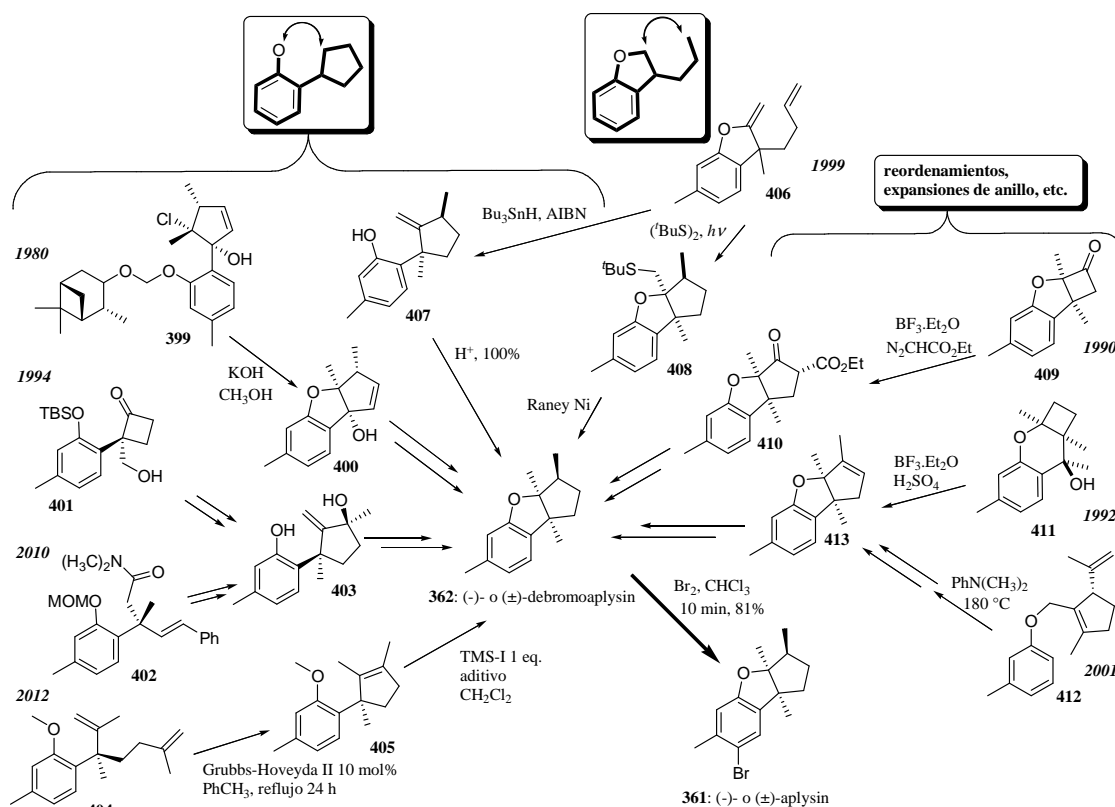
De manera accidental el grupo de Ohta encontró una metodología dominó para la síntesis de ciclopenta[*b*]benzofuranos por reacción entre los derivados de cumarina **396** y dos equivalentes de metiluro de dimetilsulfoxonio. (Esquema 60) Originalmente buscaban ciclopropanar los sustratos **396** para obtener los productos tipo **398** que serían intermediarios de la secuencia que produce los productos **397**.¹⁴⁸



Esquema 60

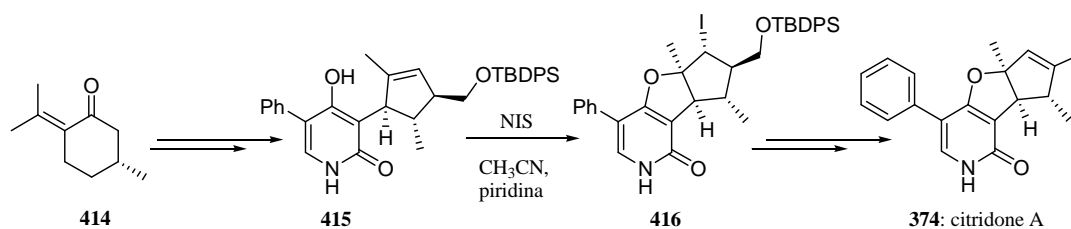
La estructura y las propiedades biológicas de aplysin (**361**) y debromoaplysin (**362**) han atraído la atención de los químicos orgánicos sintéticos que desde los años 80 hasta el presente tratan de desarrollar mejores metodologías para la construcción del

sistema de ciclopenta[*b*]benzofurano como se aprecia en el Esquema 61.^{134a,149} La última de estas síntesis totales fue desarrollada por el grupo de V. K. Aggarwal en el 2012, es concisa y provee el producto deseado con excelente enantioselectividad. La propenilación de un éster borónico terciario quiral produce el compuesto **404** que por una metátesis de cierre de anillo y posterior etapa de desprotección-ciclización electrofílica provee el producto natural (-)-**362**.^{149h}



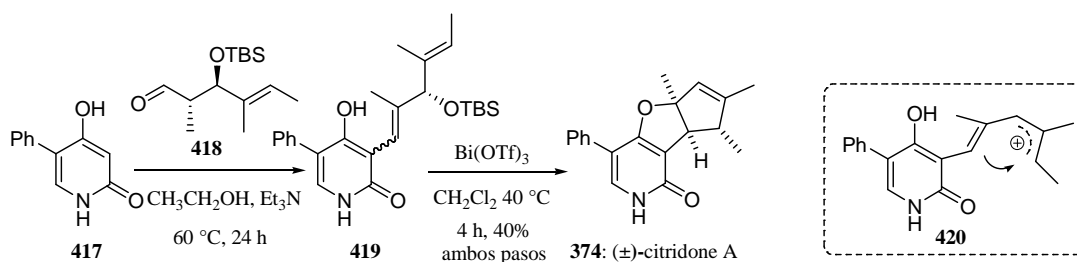
Esquema 61

La formación del sistema bicíclico por adición electrofílica intramolecular también fue empleada recientemente para la primera y única síntesis total asimétrica de citridone A (**374**) que se logró en 24 pasos sintéticos a partir de (+)-pulegone (**414**) con un rendimiento global del 3,2%.¹⁵⁰ (Esquema 62) La iodociclización intramolecular del intermediario **415** genera el sistema tricíclico en **416** para luego de varias transformaciones llegar a la fuopiridona deseada.



Esquema 62

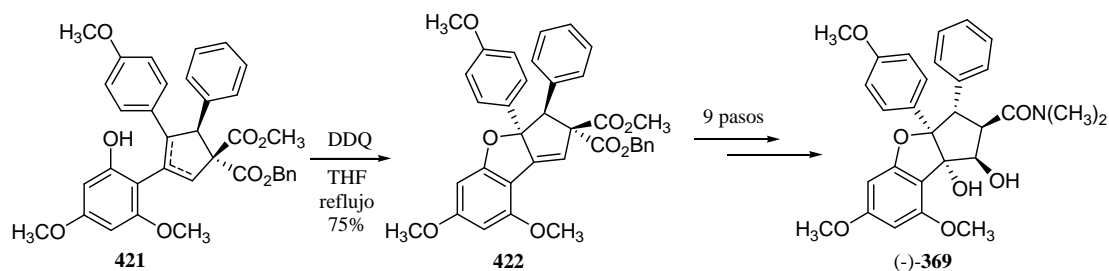
Posteriormente, A. L. Zografos y colaboradores publicaron una atractiva síntesis de citridone A en tan solo dos pasos sintéticos aunque racémica.¹⁵¹ (Esquema 63) La condensación entre la piridona **417** y el aldehído quiral **418** produce una mezcla de estereoisómeros **419** cuyo tratamiento con triflato de bismuto promueve una carbociclización que conlleva a la formación de citridone A. El intermediario clave de tal etapa de formación de ambos anillos sería el catión alílico **420**.



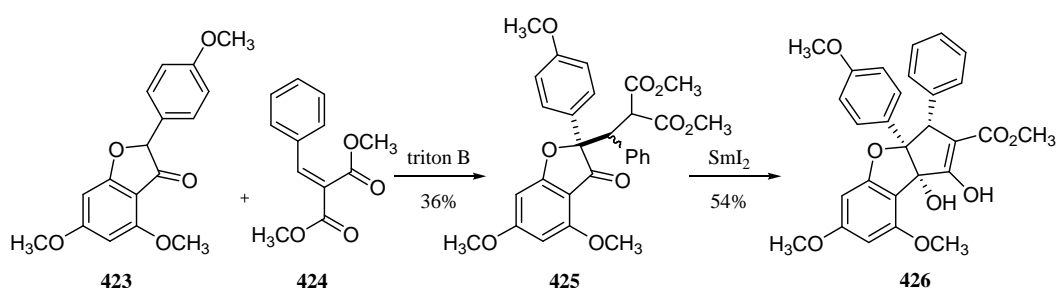
Esquema 63

Probablemente debido al descubrimiento de sus destacadas propiedades citoestáticas y citotóxicas contra varias líneas celulares de cáncer humano, en las últimas dos décadas el mayor interés sintético estuvo centrado en rocaglamide (**369**) y otras flavaglinas relacionadas.¹⁵² La primera síntesis enantioselectiva de (-)-rocaglamide fue llevada a cabo por el grupo de B. Trost en 1990.¹⁵³ Esta vía consiste en diecisiete pasos sintéticos con un rendimiento global menor al 6%. Los autores emplearon una entonces novedosa ciclización oxidativa mediada por DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) para generar el sistema de dihidrobenzofurano. (Esquema 64) En el 2008 el grupo de Qin desarrolló una metodología basada en los trabajos previos de Taylor y Dobler para obtener (±)-rocaglamide en un 40% de rendimiento en pocos pasos sintéticos.¹⁵⁴ (Esquema 65) La adición de Michael de la benzofuranona **423** al cinamato **424** seguida de un acoplamiento ceto-éster intramolecular promovido por

ioduro de samario produce el intermediario β -cetoéster **426** (tautómero enol) que en sólo dos pasos sintéticos genera rocaglamide (**369**) como mezcla racémica.

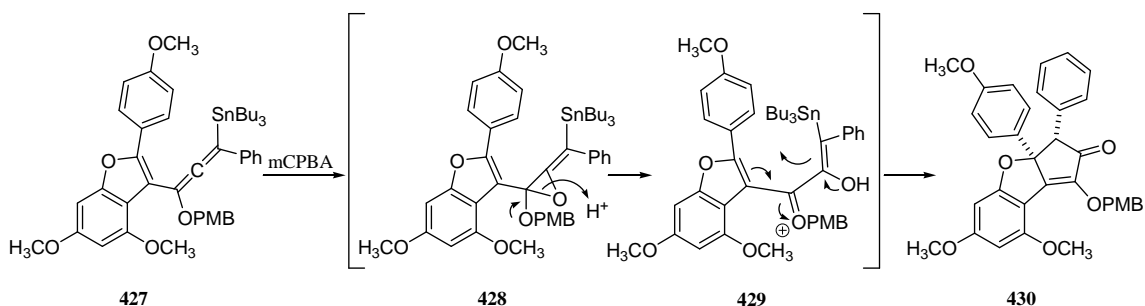


Esquema 64



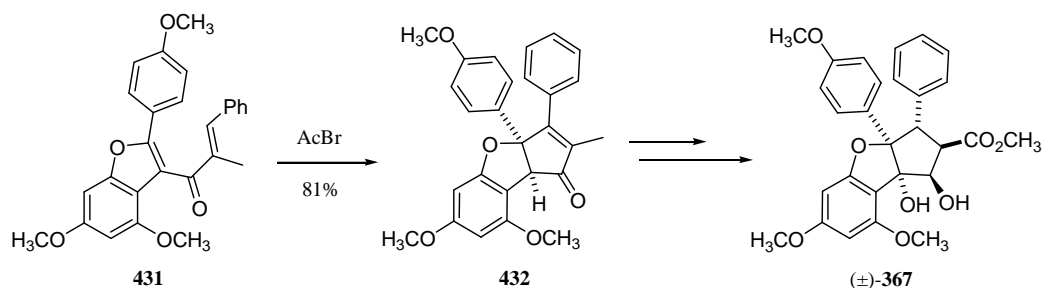
Esquema 65

El grupo de A. Frontier por otra parte hizo uso en el 2009 de una elegante reacción de tipo Nazarov para acceder al sistema tricíclico de las flavaglinas.¹⁵⁵ (Esquema 66) El óxido de alenilo **428**, generado en el medio por tratamiento oxidativo del sustrato **427** con ácido *meta*-cloroperbenzoico (mCPBA), sufriría un reordenamiento de tipo Nazarov con posterior pérdida del grupo tributilestanilo para formar el intermediario tricíclico **430** que posteriormente es convertido en (\pm)-**369** a través de siete pasos sintéticos.



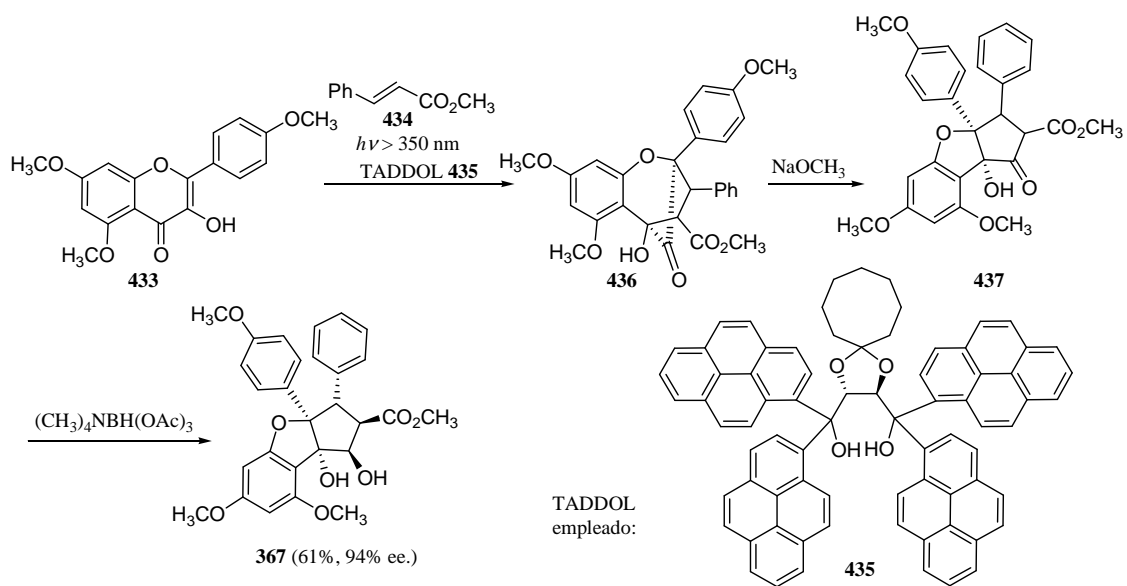
Esquema 66

El grupo de Magnus, recientemente, también se apoyó en la reacción de Nazarov para construir el sistema de ciclopenta[*b*]dihidrofurano.¹⁵⁶ En su síntesis formal de aglafolin (**367**), emplearon una reacción de Nazarov mediada por bromuro de acetilo de la divinilcetona **431**. (Esquema 67)



Esquema 67

En el 2004 el grupo de Porco, Jr. introdujo un espectacular enfoque biomimético para la síntesis de flavaglinas.¹⁵⁷ La fotocicloaddición [3+2] entre hidroxiflavonas como **433** y cinamato de metilo (**434**) conduce a cicloaductos del tipo **436** que a través de un reordenamiento inducido por base permiten construir el sistema tricíclico de los productos deseados. El desarrollo de la versión enantioselectiva de esta transformación mediada por ácidos de Brønsted quirales permitió al grupo sintetizar varias flavaglinas, entre ellas aglafolin (**367**) con un rendimiento global del 61%, un exceso enantiomérico del 94% y en sólo tres pasos sintéticos. (Esquema 68)



Esquema 68

Como se aprecia, las metodologías para la síntesis de derivados de ciclopenta[*b*]dihidrofuranos son numerosas y versátiles. Todas producen diferentes tipos de sistemas heteropolicíclicos con diversos patrones de sustitución y funcionalización.

3.2.3. Estudio de la condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales para la síntesis estereoselectiva de derivados de ciclopenta[*b*]furanos

Con el fin de explorar el alcance y las limitaciones del notable reordenamiento descubierto y entender la naturaleza de esta transformación, ensayamos la condensación entre dimedona (**184**) como sustrato 1,3-dicarbonílico modelo y diversos aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (**440-449**), preparados estos últimos fácilmente empleando reacciones clásicas a partir de aldehídos más sencillos.

Del análisis de los resultados, que se colectan en la Tabla 9, se concluye en primer lugar que la presencia de sustitución en la cadena carbonada del aldehído insaturado juega un rol crítico en la condensación. Mientras que la reacción entre **184** y los aldehídos no ramificados **208** y **212** produce las esperadas trienodionas **226** y **225**, respectivamente, los aldehídos análogos sustituidos **440-449** reaccionan bajo un patrón de reactividad divergente que conlleva a la formación de los ciclopenta[*b*]dihidrofuranos **450-459** obtenidos con rendimientos de moderados a buenos. Bajo las condiciones empleadas, en todos los casos se obtuvieron los productos como un único diastereoisómero y se observó que el nuevo proceso dominó es más eficiente cuando el componente electrofílico presenta un sustituyente en la posición α .

Como puede apreciarse se evaluaron sustituyentes que afectan la naturaleza electrónica del núcleo aromático. Para dienales sustituidos que presentan un fenilo en la posición δ ; si bien tanto grupos donores como atractores de electrones fueron tolerados en el anillo, mientras la fuerza de atracción se incrementa se observó una disminución en el rendimiento (por ejemplo, **451** vs. **452** vs. **453**). Por otro lado, los sustratos aldehídos aún más extendidos (trienales **444** y **446** y tetraenal **445**) no estabilizaron el sistema poliénico carbonílico de conjugación extendida como se esperaría a partir de un incremento del efecto mesomérico ni tampoco dieron lugar a otro tipo de producto,

obteniéndose en todos los casos el mismo sistema heterocíclico con uno o dos dobles enlaces extra (por ejemplo, **450** vs. **454** vs. **455** o **456** vs. **459**).

Tabla 9. Condensación entre dimedona (**184**) y aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados **440-449**.

184 + 438 (1 eq.) → 439

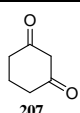
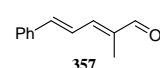
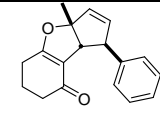
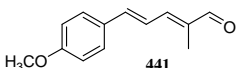
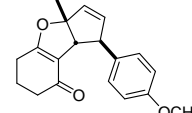
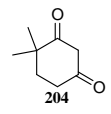
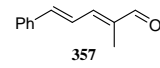
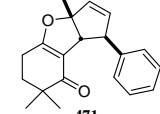
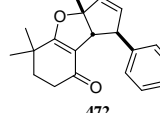
Aldehído	Producto	η^a	Aldehído	Producto	η^a
		70			60
		75			65
		63			65
		40			30 ^b
		60			40

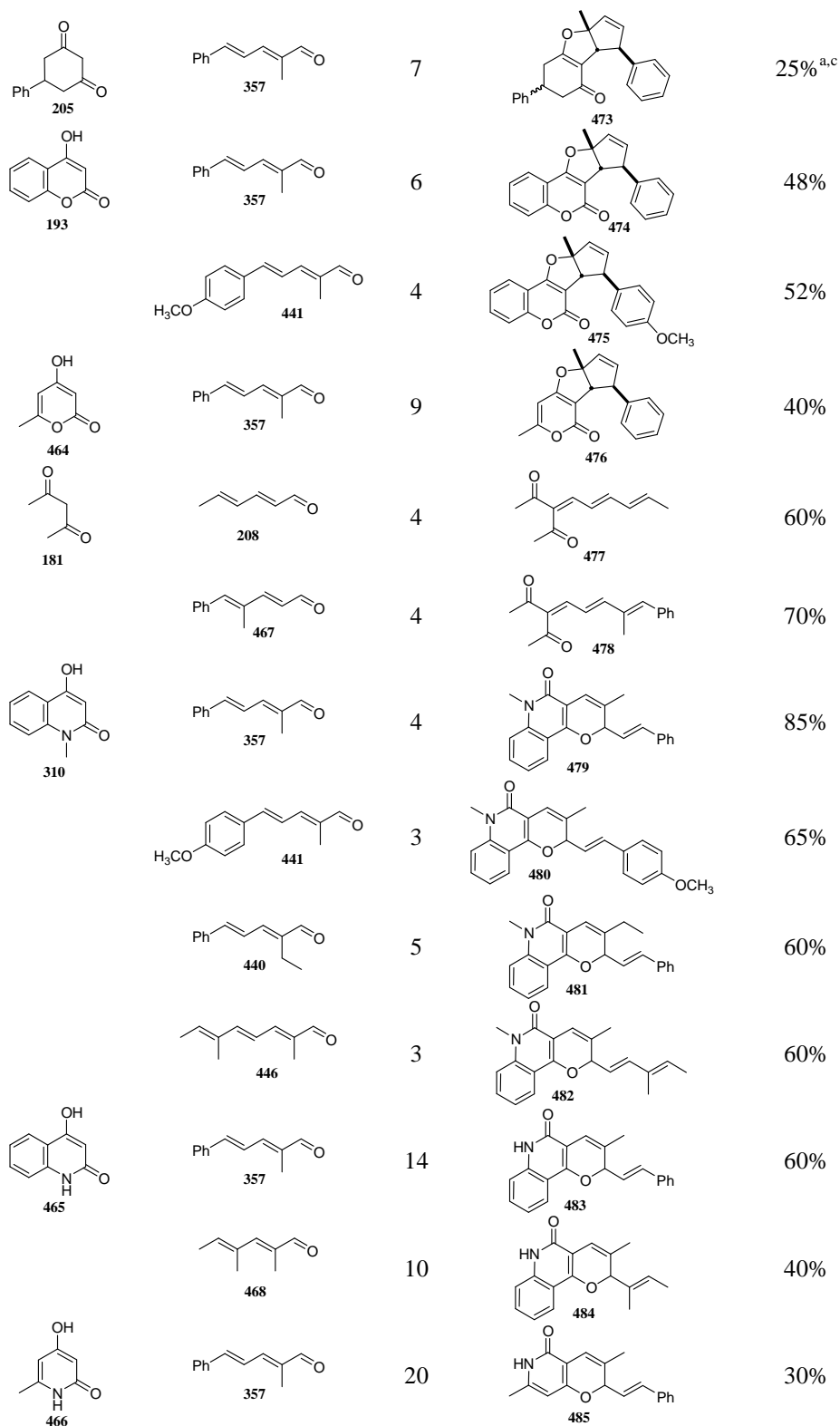
Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando el catalizador EDDA (0,2 eq.) a reflujo en CH_2Cl_2 (0,2 M) por aproximadamente 5 h. ^a Rendimientos porcentuales de productos aislados por cromatografía en columna. ^b Se recuperó 60% de los materiales de partida.

En lo que respecta al componente nucleofílico de la reacción, se ensayaron diversas variantes de estructuras 1,3-dicarbonílicas. Como se observa en la Tabla 10, entre los numerosos caminos de reacción disponibles, sólo se observaron productos clásicos de condensación de tipo Knoevenagel, dicarbonílicos conjugados e isómeros de valencia *2H*-piranos, y productos derivados del nuevo proceso descubierto. Sin embargo, se observó una fuerte influencia en la reactividad provista por el componente 1,3-dicarbonílico. Sustratos diferentes a dimedona pero que mantienen el esqueleto de 1,3-ciclohexanodiona exhibieron una baja reactividad hacia aldehídos α -sustituidos. Los productos heterocíclicos de interés tipo **461** fueron de hecho los únicos aislados aunque con bajos rendimientos debido a una baja conversión (por ej., **469-473**).

Desafortunadamente este problema no pudo ser evitado ya sea empleando exceso de reactivos, catalizador o prolongando el tiempo de reacción. Por el contrario, para los β -cetoésteres 4-hidroxycumarina (**193**) y 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (**464**) encontramos buena reactividad pero también moderados rendimientos en la obtención de los productos policíclicos **474-476**. A pesar de que los rendimientos en estos casos son bajos, el proceso no deja de ser eficiente debido al grado de complejidad estructural que es logrado en un único paso con completa diastereoselectividad a partir de precursores fácilmente asequibles. Inesperadamente, mientras que las reacciones que emplean β -cetoésteres produjeron los ciclopenta[*b*]dihidrofuranos buscados; el uso de análogos nitrogenados, β -cetoamidas, dio lugar a la formación exclusiva de los derivados 2*H*-piránicos **479-485**, formados por cicloadición formal [3+3]. El comportamiento químico de sustratos acíclicos también fue estudiado no pudiendo encontrarse evidencia de la nueva química desarrollada. A pesar de numerosos esfuerzos, no hemos podido encontrar condiciones para promover la condensación entre dicarbonílicos acíclicos como acetilacetona (**181**) o acetoacetato de *terc*-butilo (**203**) y dienales α -sustituídos recuperándose en todos los casos sólo los materiales de partida (no se muestran estos ensayos en la Tabla 10).

Tabla 10. Condensación entre sustratos 1,3-dicarbonílicos diferentes a **184** y aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados tipo **438**.

Sustrato dicarbonílico	Aldehído	<i>t</i> [h]	Producto	Rendimiento
		6		30% ^a
		5		30% ^a
		9		34% ^{a,b}
				

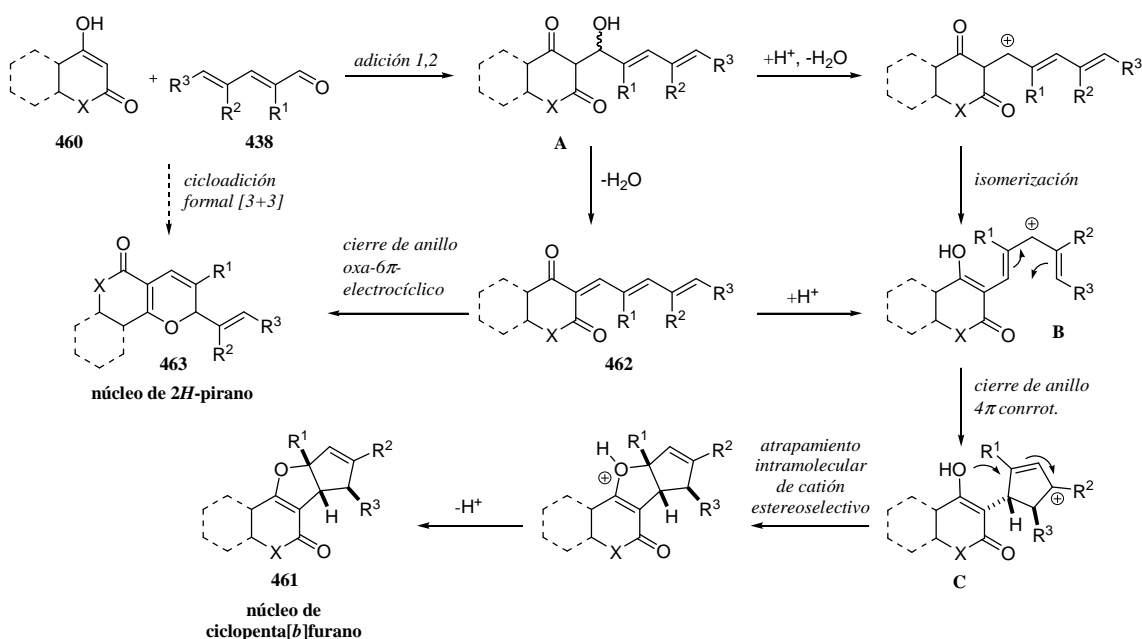


Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando el catalizador EDDA (0,2 eq.) a reflujo en CH_2Cl_2 (0,2 M) y se detallan rendimientos de productos aislados por cromatografía en columna. ^a Se recuperó 60% de los materiales de partida. ^b **471** y **472** se obtuvieron como mezcla 1:1 de regioisómeros separables. ^c Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

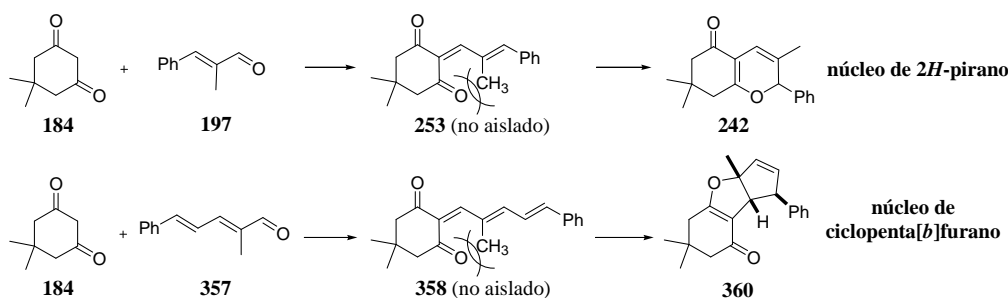
Una vez más, el empleo de un aldehído no ramificado (**208**) condujo a la formación de una trienodiona (**477**), aunque también se obtuvo **478** al emplear el aldehído **467** ramificado en la posición γ . Como se ilustra, los productos aislados dependen de la naturaleza del sistema, demostrando un comportamiento mecanísticamente complejo que demuestra la esencia de la química de Knoevenagel.

Ha sido propuesto que la falta de planaridad promovida por tensión en el sistema carbonado es el origen de la alta reactividad de los sistemas poliénicos que sufren fáciles y rápidas transformaciones.¹⁵⁸ En línea con esto, nuestros resultados también sugieren que efectos estéricos de los sustituyentes desestabilizarían la forma de cadena abierta de la trienodiona esperada por condensación de tipo Knoevenagel para la cual no habría disponible una conformación planar estable, facilitando en este caso el novedoso proceso en tándem que creemos involucra un reordenamiento de catión pentadienilo-ciclopentenilo interrumpido.

La formación selectiva de cada clase de producto puede racionalizarse considerando un intermediario sintético común. (Esquema 69) El aldol **A** que resultaría de una inicial adición 1,2, puede deshidratarse para formar los compuestos carbonílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta,\epsilon,\zeta$ -insaturados tipo **462** que, en caso de ser estables, pueden ser aislados (por ej. **477**). Cuando se emplearon β -cetoamidas como componente dicarbonílico, estos intermediarios **462** no serían estables por desestabilización estérica y entonces sufrirían una electrociclización oxa- 6π para formar los isómeros *2H*-piranos tipo **463** obtenidos. Por otra parte, si la formación del aldol **A** resulta en la generación de un catión pentadienilo **B** por protonación y posterior pérdida de agua, entonces la isomerización y cambios conformacionales hacia la “forma U” del catión prepararían el escenario para que ocurriese una electrociclización 4π . Este último cierre de anillo procedería de manera conrotatoria formando el nuevo catión **C** ciclopentenilo el cual podría ser atrapado por el oxígeno enólico para proveer los derivados ciclopenta[*b*]dihidrofuranos tipo **461** luego de una desprotonación final. Si bien ambos procesos en cascada, secuencia aldol/oxa- 6π -electrociclización y proceso aldol/reordenamiento catión pentadienilo-ciclopentenilo/atrapamiento intramolecular de catión, estarían basados en la desestabilización del sistema π inicialmente generado (Esquema 70), no hemos observado la formación simultánea de ambos tipos de producto en ninguna reacción ensayada.



Esquema 69

Desestabilización del sistema π 

Esquema 70

A partir de los resultados es evidente que para que tenga lugar el proceso dominó Knoevenagel/ciclización catiónica, se requiere un balance sutil de factores estéricos y electrónicos. Debido a una desestabilización de la forma de cadena abierta de las trienodionas concomitante con una estabilización de la carga positiva que se desarrollaría en el intermediario (en principio logrado esto por β -cetoésteres pero no por nucleófilos de tipo β -cetoamidas), una combinación correcta de dienal y sustrato dicarbonílico evoluciona hacia un precursor directo del propuesto catión pentadienilo, el cual es generado en el medio de reacción de manera inusual sin la necesidad de condiciones ácidas drásticas. Estas estructuras específicas podrían ser consideradas

como un nuevo tipo de sistema poliénico capaz de un modo de reactividad previamente desconocido.

3.2.4. Estudio de la condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales. Búsqueda de intermediarios

Realizamos algunos experimentos adicionales para poder conocer y entender con mayor profundidad la reacción desarrollada. El monitoreo por RMN de ^1H y ^{13}C al llevar a cabo la reacción entre **184** y **357** en cloroformo deuterado en un tubo de RMN, muestra efectivamente la formación en baja cantidad y luego depleción al finalizar la reacción de un intermediario. (Figuras 32 y 33, evolución de espectros de RMN de ^1H y ^{13}C respectivamente) Este intermediario presenta señales de protones olefínicos en el espectro de RMN de ^1H y una señal a aproximadamente 80 ppm en el espectro de RMN de ^{13}C , las cuales sugieren podría tratarse del intermediario aldol **A** formado inicialmente luego de la adición 1,2. (Esquema 69)

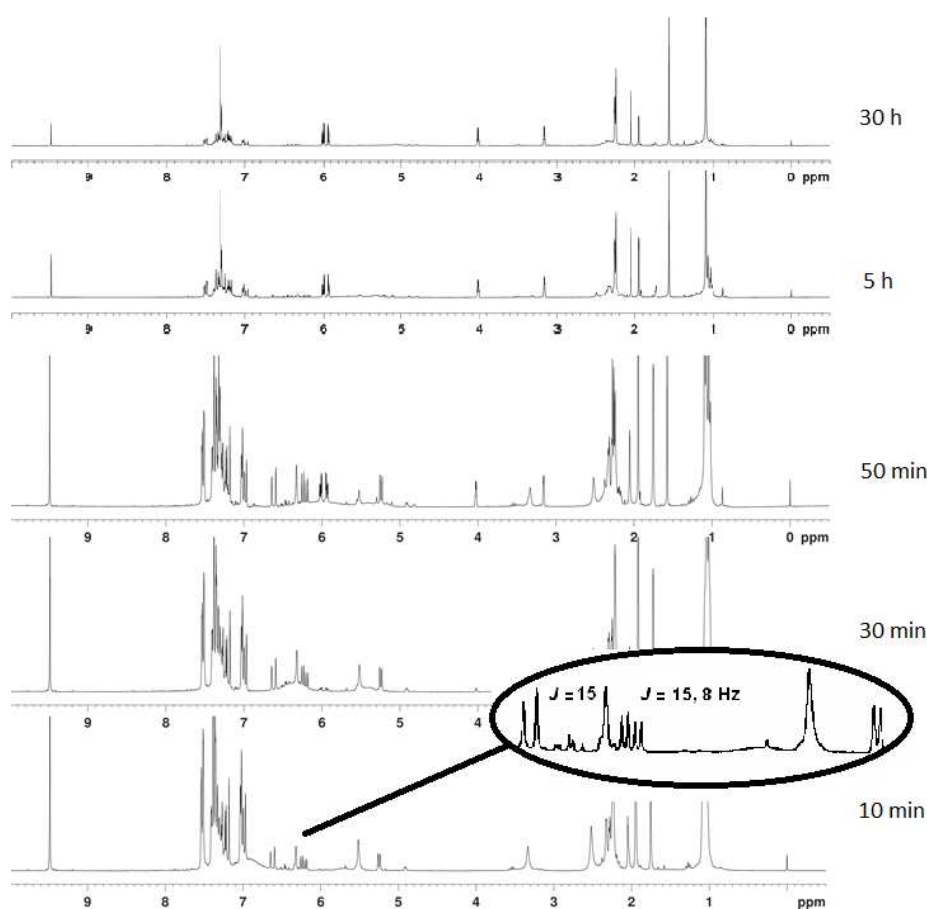


Figura 32

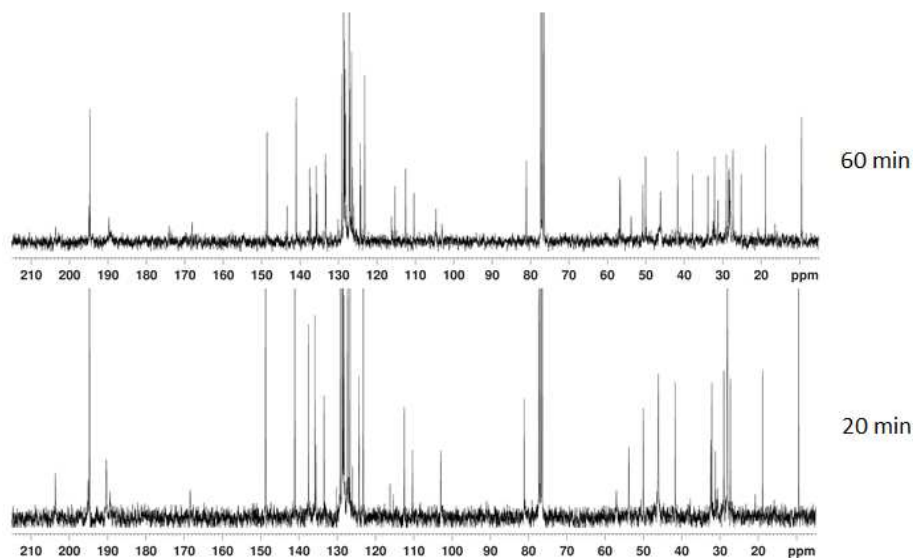
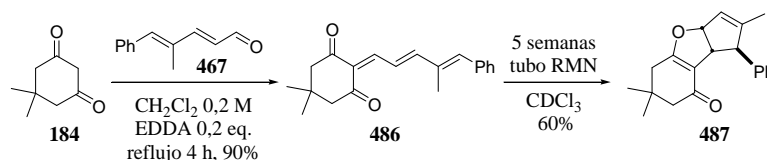


Figura 33

Por otra parte la condensación entre dimedona (**184**) y el aldehído (*2E,4E*)-5-fenil-4-metil-2,4-pentadienal (**467**) fue de particular interés. (Esquema 71) El producto de la reacción es la trienodiona **486**, obtenida con buen rendimiento como un producto estable que pudo ser caracterizado por espectroscopía de RMN. Inesperadamente, al mantenerse el compuesto en cloroformo deuterado, el sistema conjugado no es lo suficientemente estable y se reordena al heterociclo ciclopenta[*b*]dihidrofurano **487**. (Figura 34, evolución de espectro de RMN de ^1H) Este fenómeno sin lugar a dudas valida a las trienodionas tipo **462** como posibles intermediarios hacia los heterociclos **461** y probablemente es inducido por trazas de ácido presentes en el solvente deuterado. Sin embargo esto no ha sido observado para las otras trienodionas previamente sintetizadas como por ejemplo **477** o **478**.



Esquema 71

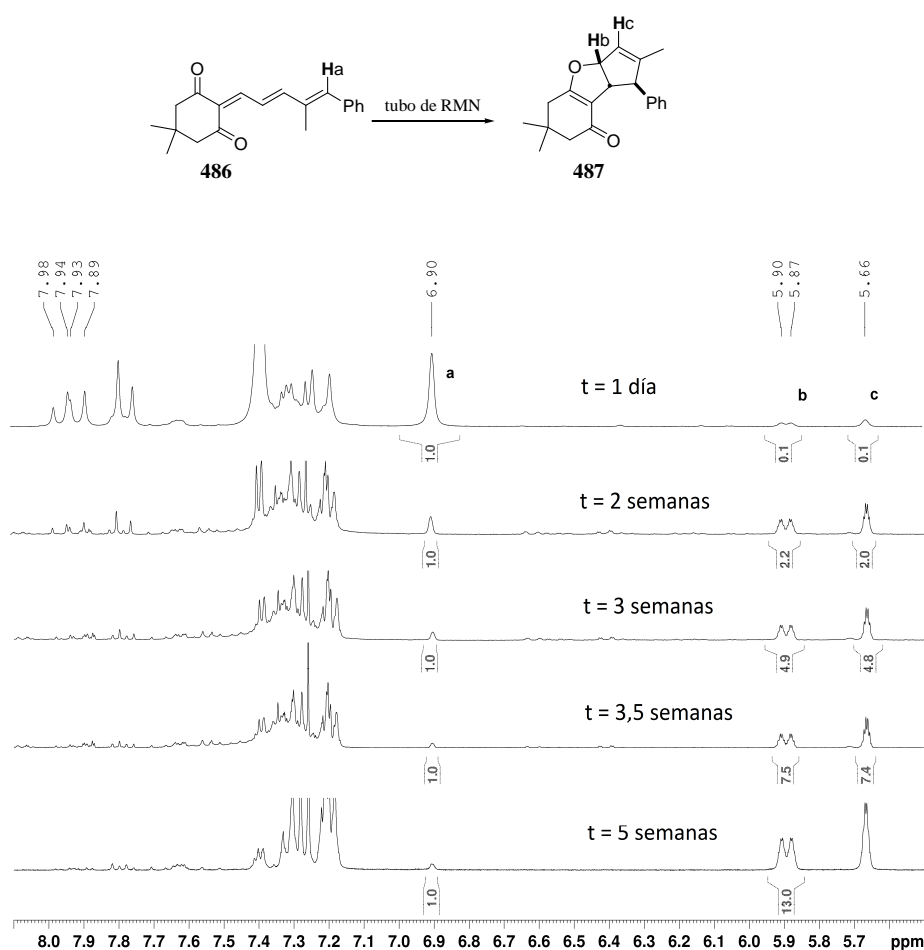
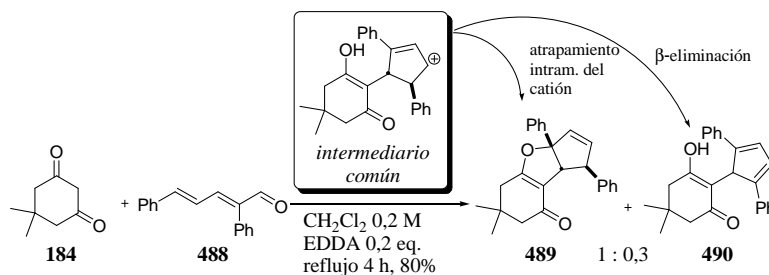


Figura 34

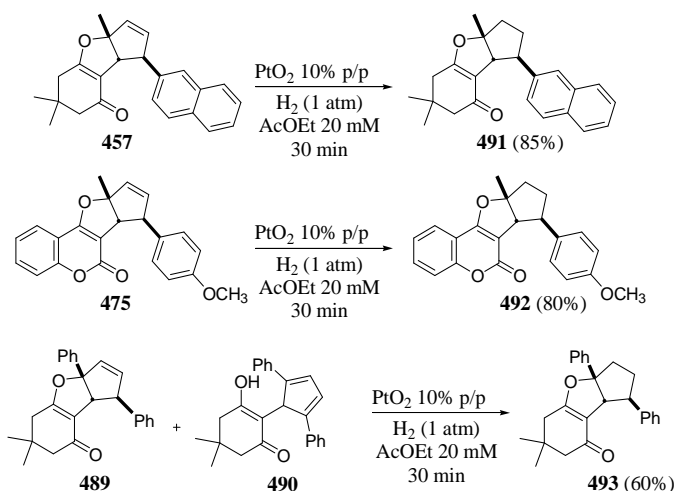
De modo de obtener información adicional que sustentara la participación de un intermediario de carácter catiónico, evaluamos la reactividad del aldehído (*2E,4E*)-2,5-difenil-2,4-pentadienal (**488**) empleando dimedona (**184**) como componente dicarbonílico. (Esquema 72) En un principio consideramos que la formación del producto furano tricíclico esperado se vería beneficiada por una estabilización del intermediario catiónico provista por el sustituyente fenilo en la posición α del aldehído donde la carga se encontraría parcialmente localizada. El producto esperado **489** fue de hecho obtenido pero contaminado con el ciclopentadieno **490**. El compuesto **490** podría ser formado a partir del mismo intermediario que da origen a los productos tipo **489**. Mientras que **489** es producido, como se detalló previamente, a través de un atrapamiento intramolecular del catión ciclopentenilo (intermediario C, Esquema 69), **490** podría resultar de una β -eliminación del mismo intermediario y por lo tanto podría

ser considerado como el producto “normal” de una electrociclización catiónica 4π “no interrumpida”.



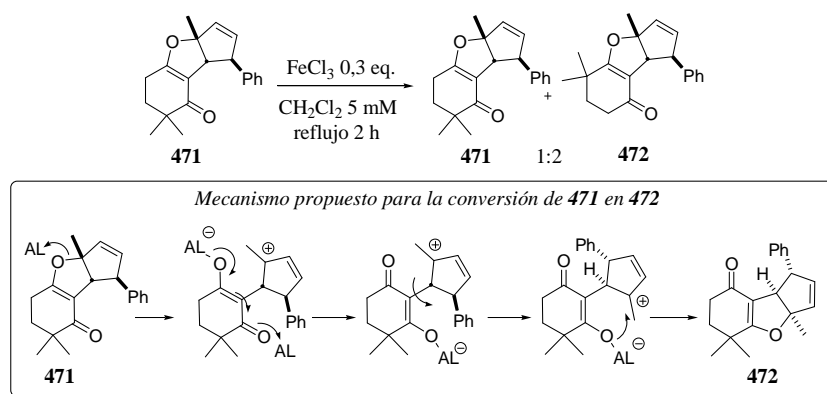
Esquema 72

Si bien por análisis de la información espectral pudimos proponer estructuras para los compuestos **489** y **490** obtenidos como mezcla inseparable decidimos ensayar la hidrogenación de esta mezcla para, en el caso de que sufrieran reducción, se obtuvieran compuestos separables y aislables y así confirmar las estructuras propuestas. Luego de numerosos ensayos encontramos que un 10% en peso del catalizador de Adams (dióxido de platino) en acetato de etilo y una atmósfera de presión de hidrógeno son condiciones óptimas para obtener con buenos rendimientos los análogos reducidos de los ciclopenta[*b*]furanos **457** y **475** observándose en estas condiciones tolerancia de la función de enona hacia la hidrogenación. (Esquema 73) Desafortunadamente al someter a estas condiciones la mezcla inseparable de **489** y **490**, sólo pudo aislarse e identificarse en la mezcla de reacción el análogo reducido de **489**, **493**, y con modesto rendimiento. No pudo encontrarse en la mezcla de reacción ni **490** ni algún producto derivado de su reducción por lo que éste sería descompuesto o isomerizado a **489** bajo las condiciones ensayadas.



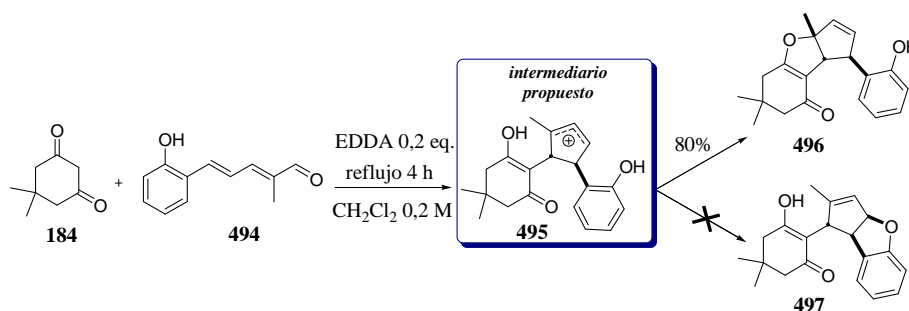
Esquema 73

Otra observación también apoyó la propuesta de un intermediario catiónico. Al someter el compuesto **471** a calentamiento en presencia de cantidades catalíticas del ácido de Lewis FeCl_3 (cloruro férrico) en diclorometano, luego de dos horas se obtuvo una mezcla 1:2 de los isómeros **471** y **472**. (Esquema 74) Esta conversión podría explicarse en principio por la participación del intermediario buscado catión ciclopentenilo, avalando así su existencia.



Esquema 74

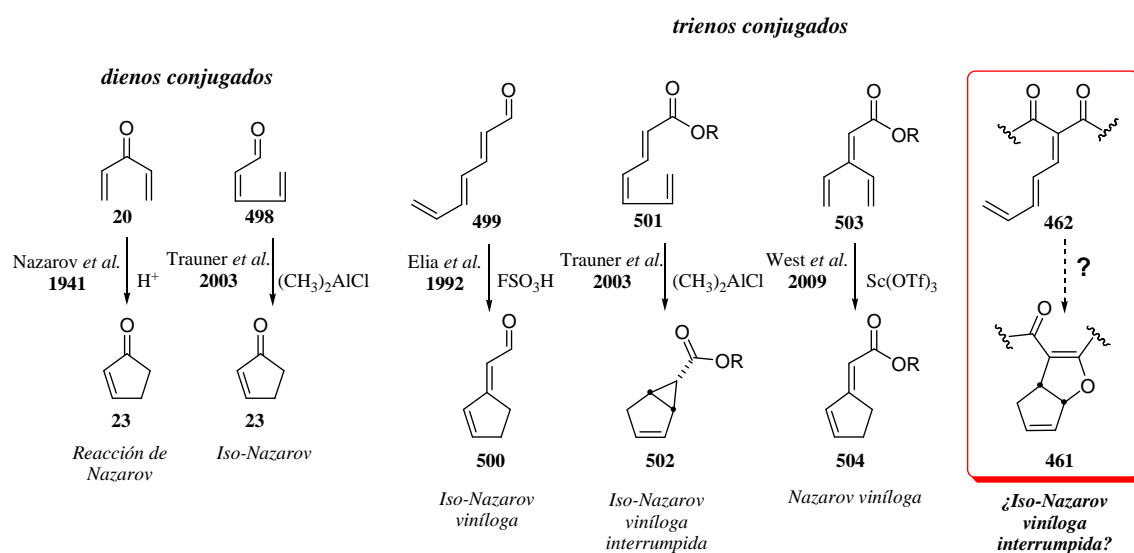
Seguido a esto se intentó atrapar el propuesto catión intermediario empleando en estas reacciones especies nucleofílicas como aditivos.¹⁵⁹ Debido a que estos esfuerzos no fueron exitosos, decidimos entonces preparar el aldehído **494**, análogo de **357** que presenta en el anillo aromático un grupo hidroxilo en posición orto. Consideramos que tal vez este “nucleófilo interno” pudiese competir efectivamente con el hidroxilo enólico en el atrapamiento del catión intermediario **495** que se formaría. Desafortunadamente, la reacción entre dimedona (**184**) y **494** condujo solamente a la formación de **496** con buen rendimiento, no pudiéndose detectar la formación del deseado ciclopenta[*b*]benzofurano **497**.



Esquema 75

3.3. Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas a ciclopenta[*b*]furanos

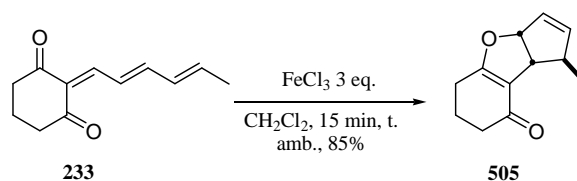
Las reacciones de cicloisomerización han demostrado ser herramientas sintéticas útiles para la construcción de sistemas policíclicos. La investigación en reordenamientos catalizados por metales de transición y/o promovidos por electrófilos de sustratos que contienen un sistema insaturado α,ω como eninos, dienos o combinaciones de enlaces múltiples C-C y funcionalidades aleno, es un área de intenso estudio.¹⁶⁰ En el campo de los sistemas conjugados, química similar ha sido mucho menos desarrollada, aunque existen distinguidos ejemplos de activación por ácidos de Lewis y Brønsted de sistemas carbonílicos π -extendidos.¹⁶¹ (Esquema 76) Estos dieron lugar a nuevas transformaciones en química orgánica que impactaron el área de la síntesis de productos naturales y sus biogénesis. En base a nuestro trabajo en el cual se estableció una nueva relación entre especies catiónicas y la estabilidad/reactividad de sistemas poliénicos, surgió la pregunta de si es posible que sistemas de trienodionas tipo **462** pudiesen ser activadas por un electrófilo y disparar así la cascada de reordenamiento catión pentadienilo/catión ciclopentenilo/atrapamiento intramolecular de catión, como una estrategia viable para la construcción de ciclopenta[*b*]furanos complementaria a la dominó desarrollada.



Esquema 76

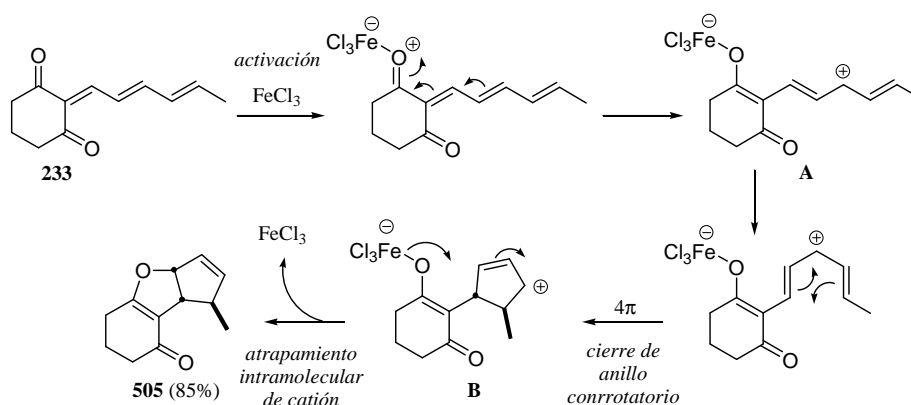
Esta propuesta de activación de los sistemas tipo **462** fue basada principalmente en la observación de la conversión espontánea en cloroformo deuterado del sustrato

486. (Esquema 71) Este sería suficientemente estable como para ser aislado pero suficientemente reactivo como para reordenarse supuestamente activado por trazas de ácido presentes. De esta manera, teniendo en cuenta el potencial de los sistemas carbonílicos de conjugación extendida, el sustrato **233** no ramificado fue elegido como modelo para el estudio del efecto de ácidos. De manera asombrosa, al tratar el sustrato en diclorometano con tres equivalentes de FeCl_3 a temperatura ambiente, se observó en quince minutos una conversión completa al ciclopenta[*b*]dihidrofurano **505**, obtenido como único diastereoisómero con un 85% de rendimiento. (Esquema 77)



Esquema 77

El mecanismo propuesto para la transformación se describe en el Esquema 78 y sin lugar a dudas es análogo al propuesto para la formación de los ciclopenta[*b*]furanos obtenidos por condensación de tipo Knoevenagel entre 1,3-dicarbonílicos y dienales. (Esquema 69) La activación del sistema dicarbonílico conjugado **233** por el ácido de Lewis permite la generación del intermediario catión divinilo **A** el cual, luego de cambios conformacionales hacia la “forma U”, sufre una electrociclización 4π de manera conrotatoria para formar el nuevo catión ciclopentenilo **B** que puede ser atrapado por el oxígeno enólico para proveer el derivado ciclopenta[*b*]furano **505** *cis*-fusionado.



Esquema 78

El paso siguiente consistió en el estudio de optimización de las condiciones de reacción no sólo ensayando diferentes cantidades de catalizador sino también

empleando otros solventes y diversos catalizadores ácidos tanto de Lewis como de Brønsted. En la Tabla 11 se pueden apreciar los resultados más relevantes.

Tabla 11. Optimización de las condiciones de reacción para el reordenamiento de **233**.

	Catalizador	Solvente	<i>t</i> [h]	Conversión [%] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	CSA 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	8	95	30
2	TFA 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	4	100	56
3	BF ₃ .OEt ₂ 2 eq.	CH ₂ Cl ₂ ^c	2	100	80
4	PtCl ₂ 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	6	30	6
5	CuCl ₂ 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	> 6	30	<i>trazas</i>
6	ZnCl ₂ 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	4	100	83
7	AuCl ₃ 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	3	100	65
8	AlCl ₃ 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	1	91	67
9	FeCl ₃ 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	4	100	88
10	FeCl ₃ 0,25 eq.	CH ₂ Cl ₂	6	77	50
11	FeCl ₃ 0,25 eq.	CH ₂ Cl ₂ ^d	6	72	39
12	FeCl ₃ 0,05 eq.	CH ₂ Cl ₂	> 50	82	36
13	FeCl ₃ 0,5 eq.	THF	1	100	60
14	FeCl ₃ 0,5 eq.	PhCH ₃	1	100	73
15	FeCl ₃ .6H ₂ O 0,5 eq.	CH ₂ Cl ₂	6	95	70

^a Conversión calculada según material de partida aislado por purificación cromatográfica.

^b Rendimiento calculado según producto aislado por purificación cromatográfica. ^c Reacción llevada a cabo a temp. amb.. ^d Se empleó CH₂Cl₂ sólo destilado, no anhidro.

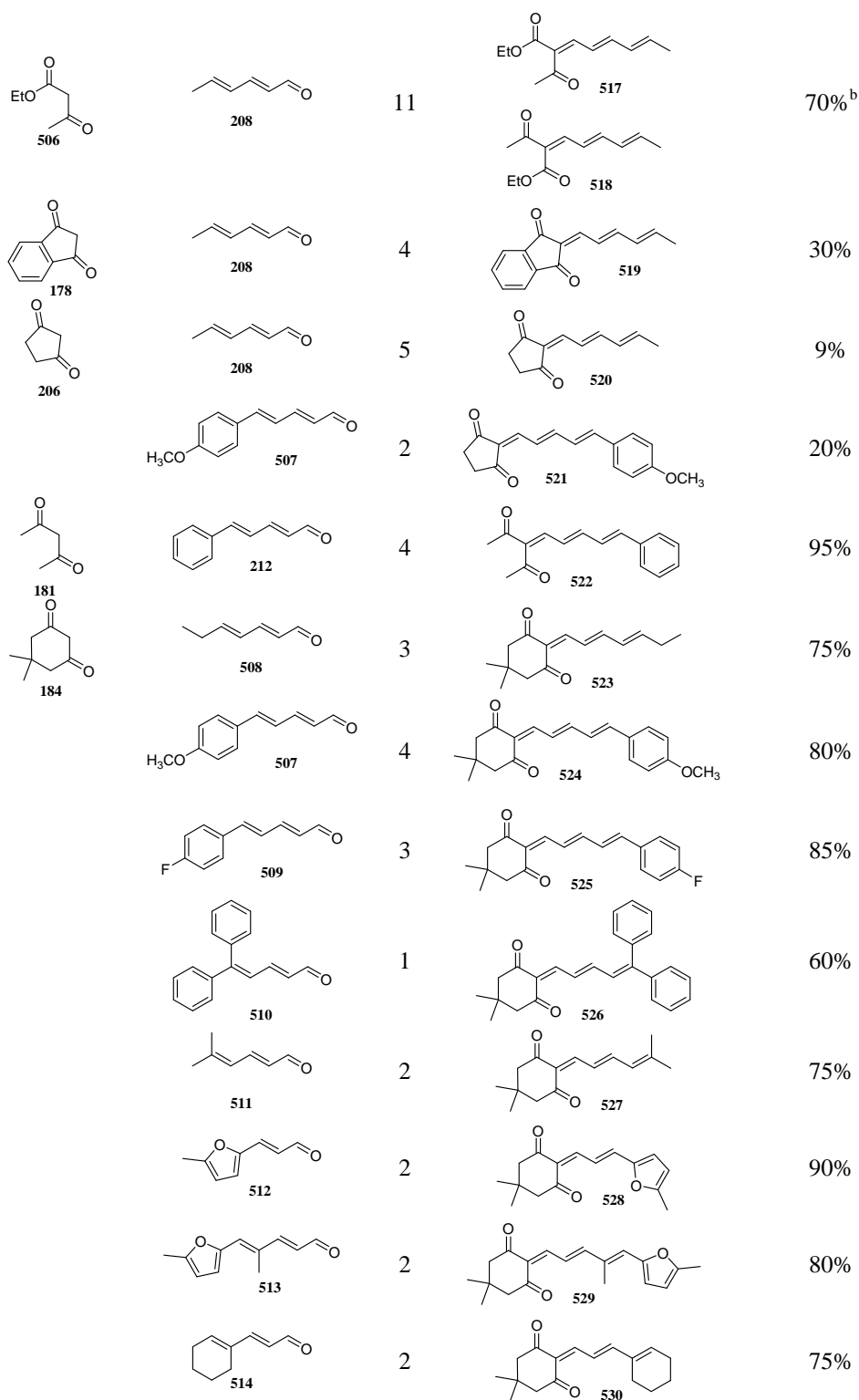
Mientras que empleando ácidos minerales a temperatura ambiente el sustrato sufre descomposición para dar lugar a una mezcla de productos que no pudimos identificar (no se muestran estos ensayos en la Tabla 11), ácidos de Brønsted orgánicos como canforsulfónico (CSA) y trifluoroacético (TFA) promueven el reordenamiento aunque con bajos rendimientos (Entradas 1 y 2). Los ácidos de Lewis metálicos y no metálicos fuertes fueron muy efectivos (AlCl₃, AuCl₃, ZnCl₂, BF₃.OEt₂), mientras que los suaves como CuCl₂ y PtCl₂ mostraron ser ineficientes produciendo baja conversión y prácticamente nula generación de **505** (Entradas 3 a 9). Afortunadamente los mejores resultados se obtuvieron empleando cloruro férrico el cual es económico, estable y ambientalmente compatible.¹⁶² De hecho, el hierro es uno de los metales más abundantes en la naturaleza.

En lo que respecta a la cantidad de catalizador, empleando sólo medio equivalente de cloruro férrico se logró un rendimiento superior al logrado empleando tres equivalentes aunque se requirió calentar a reflujo la mezcla y por cuatro horas. (Entrada 9) Cuando la cantidad de promotor se redujo aún más, se requirieron tiempos más prolongados de reacción y se observaron peores rendimientos y conversiones (Entradas 10 y 12). El uso de otros solventes como tolueno o tetrahidrofurano aumentó la reactividad del sustrato pero los rendimientos fueron menores a los obtenidos en diclorometano (Entradas 13 y 14). Sorprendentemente la presencia de agua no tuvo un impacto drástico en la reacción pues el uso de solvente no anhidro o el uso de cloruro férrico hexahidratado como catalizador aún permitieron la obtención del producto con rendimientos comparables a los obtenidos empleando condiciones anhidras. (Entradas 10 vs. 11 y 9 vs. 15)

Habiendo establecido las condiciones experimentales apropiadas para el reordenamiento de **233**, calentamiento a reflujo en diclorometano (0,1 M) empleando medio equivalente de cloruro férrico, decidimos entonces preparar una pequeña familia de sustratos poliinsaturados aparte de los preparados **225**, **226**, **477**, **478** y **486** para luego estudiar el alcance y las limitaciones del protocolo desarrollado. En la Tabla 12 se detallan las nuevas trienodionas sintetizadas por condensación de tipo Knoevenagel entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y dienales. Los nuevos aldehídos empleados fueron preparados haciendo uso de reacciones clásicas a partir de aldehídos más sencillos excepto **508** que fue obtenido de fuentes comerciales al igual que el dicarbonílico **506**.

Tabla 12. Condensación entre 1,3-dicarbonílicos y aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.

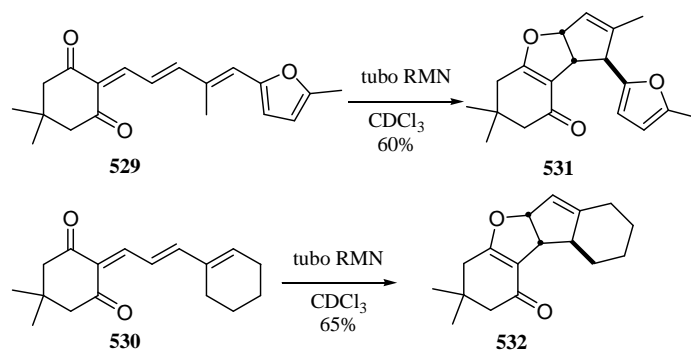
Sustrato dicarbonílico	Aldehído	<i>t</i> [h]	Producto	Rendimiento
		3		75% ^a
		2		50%



Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando el catalizador EDDA (0,2 eq.) a reflujo en CH_2Cl_2 (0,2 M) y se detallan rendimientos de productos aislados por cromatografía en columna.
^a Mezcla inseparable de diastereoisómeros. ^b Mezcla 1:1 de diastereoisómeros separables.

Como se observó previamente para otras condensaciones con dienales, el empleo de aldehídos sin sustituyentes en la posición α conduce en general a la obtención de compuestos carbonílicos poliinsaturados tipo **462**. A su vez, el empleo de 1,3-

dicarbonílicos cíclicos de cinco miembros conduce a los productos deseados con bajo rendimiento. De las trienodionas ramificadas preparadas, **529** y **530** sufrieron al igual que **486** isomerización al permanecer en cloroformo deuterado. (Esquema 79)



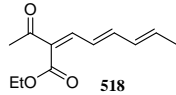
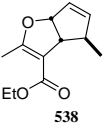
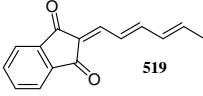
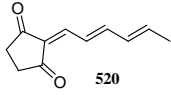
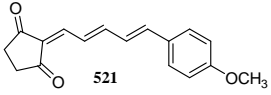
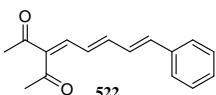
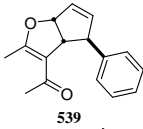
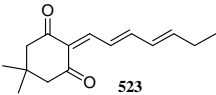
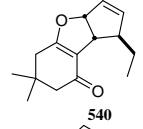
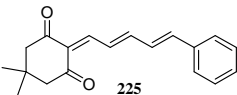
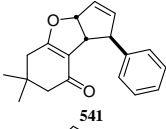
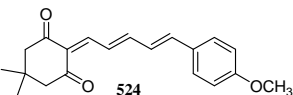
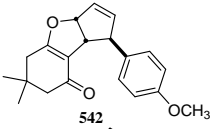
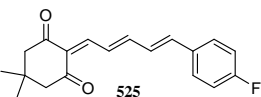
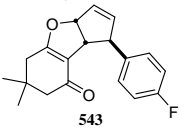
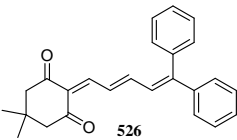
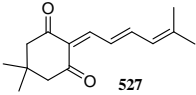
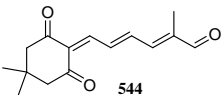
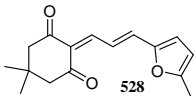
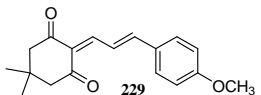
Esquema 79

El resto de las trienodionas preparadas fue sometido al protocolo de ciclización mediado por cloruro férrico para la obtención de los isómeros reordenados, derivados ciclopenta[*b*]dihidrofuranos. En la Tabla 13 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 13. Reordenamiento promovido por FeCl_3 de trienodionas tipo **462**.

Reacción general: FeCl_3 0,5 eq., CH_2Cl_2 0,1 M, reflujo.

Sustrato	<i>t</i> [h]	Producto	Rendimiento
	3		80%
	4		55%
	4		53%
	4		32%
	4		80% ^a
	1		25%

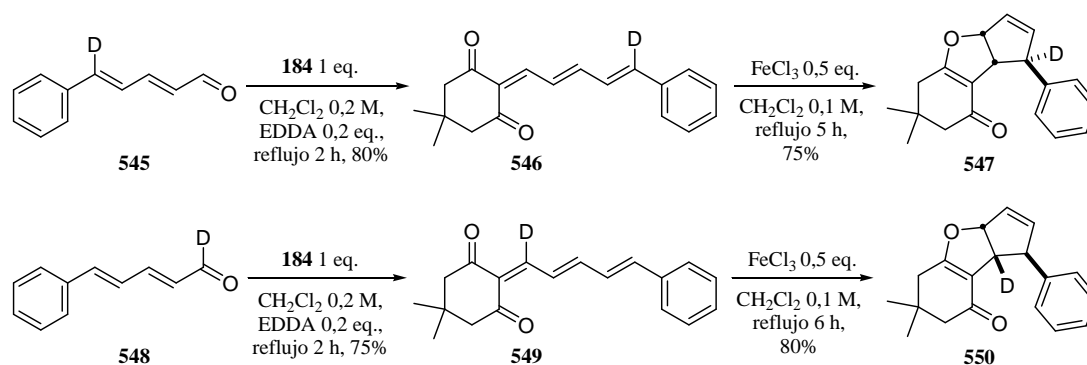
	1		25%
	>5	-	-
	>5	-	-
	>5	-	-
	10		40%
	4		80%
	7		85%
	4		85%
	3		75%
	>5	-	-
	>5		15%
	>5	-	-
	>5	-	-

Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando el catalizador FeCl_3 (0,5 eq.) a reflujo en CH_2Cl_2 (0,1 M) y se detallan rendimientos de productos aislados por cromatografía en columna. ^a Mezcla inseparable de diastereoisómeros.

Afortunadamente, los sustratos 1,3-dicarbonílicos cíclicos de seis miembros que sufrieron reordenamiento promovido por el catalizador ácido dieron lugar a sus isómeros policíclicos con buenos rendimientos (75-85%). Sustituyentes alquilo o arilo

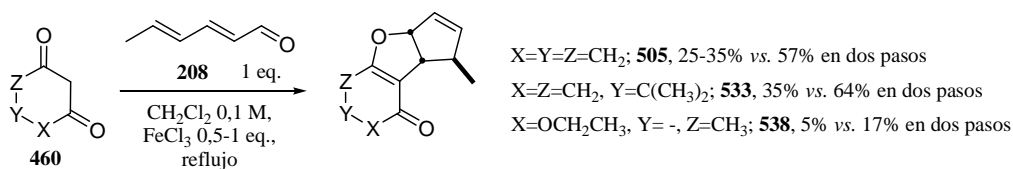
fueron bien tolerados tanto al final de la cadena poliénica como en el anillo de cicloalcanodiona aunque en esta última situación se presenta en algunos casos regio- o estereoselectividad que no puede ser controlada (**535-537**). En el anillo aromático tanto un grupo donador como uno atractor de electrones pudo estar presente sin afectar significativamente la eficiencia de la ciclización (**542** vs. **543**). Tanto β -dicetonas como β -cetoésteres acíclicos participaron en la reacción aunque se obtuvieron en estos casos bajos rendimientos. Para los β -cetoésteres diastereoisoméricos **517** y **518**, se obtuvo el mismo rendimiento en la obtención del producto isomerizado **538**, en ambos casos involucrándose en la ciclización el oxígeno del grupo carbonilo de cetona. Desafortunadamente, los sustratos que presentan anillos de ciclopentanodiona no dieron lugar a la formación de los productos deseados como tampoco lo hicieron aquellos con dos sustituyentes al final de la cadena poliénica. En todos estos casos se observó solamente descomposición parcial o total de los sustratos. En el caso particular del sustrato **527**, se pudo caracterizar y aislar en poca cantidad el aldehído **544**, producto de una inusual oxidación alílica. Por otra parte, los sustratos **229** y **528** que para participar de la reacción deberían emplear uno de los enlaces π involucrados en los sistemas aromáticos, no lo hicieron, permaneciendo inalterados bajo las condiciones de reacción empleadas.

Finalmente, con el propósito de sustentar el mecanismo planteado para la formación de los ciclopenta[*b*]dihidrofuranos tipo **461**, decidimos realizar experimentos de marcado isotópico. (Esquema 80) Consistente con la propuesta mecanística (Esquema 78), los dos análogos deuterados de **225**, **546** y **549** preparados a partir de los correspondientes dienales **545** y **548**, dieron lugar a la formación de los esperados **547** y **550** al ser sometidos al protocolo de ciclización catiónica mediada por hierro.



Esquema 80

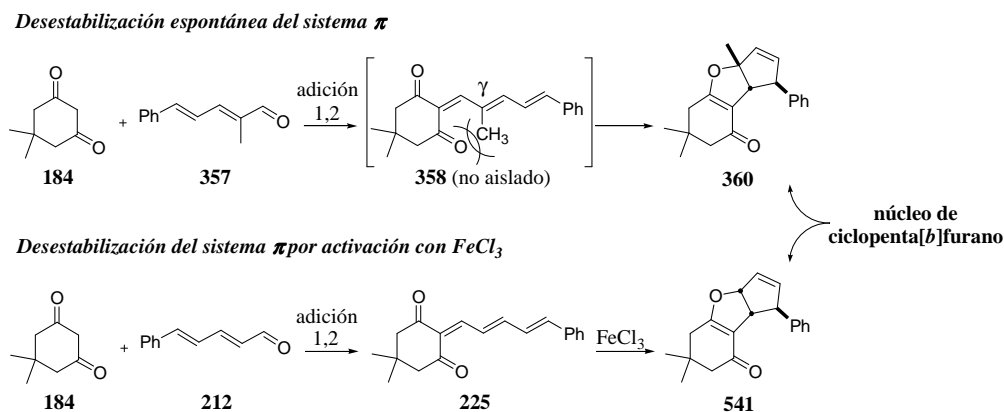
Cabe destacar que también se realizaron algunos intentos de unir las etapas de condensación y de isomerización en un proceso en tándem. Algunos resultados se exhiben en el Esquema 81 y si bien demostramos que esta transformación es posible, resultó ser ineficiente comparado con la versión no secuencial en dos pasos.



Esquema 81

3.3.1. Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas ramificadas a ciclopenta[*b*]furanos

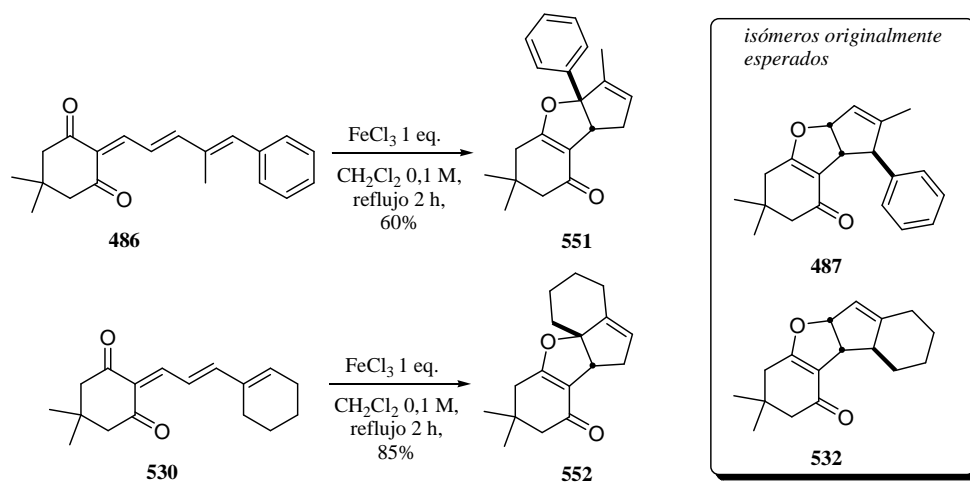
Hasta este punto nuestro estudio estableció la posibilidad de inducir la ciclización intramolecular clave para la síntesis de derivados de ciclopenta[*b*]furanos verificándose diferencias dramáticas en la estabilidad/reactividad entre series poliénicas ramificadas y no ramificadas. (Esquema 82) En principio el factor estérico pareciera ser el que permite racionalizar los resultados obtenidos. Mientras que la deformación impuesta por un sustituyente alquilo o arilo en la posición γ del sistema dicarbonílico conjugado introduce un efecto de desestabilización a través de repulsión estérica que convierte a sistemas del tipo **358** virtualmente inexistentes y permite al mismo tiempo una reacción en cascada que ocurriría por relajación de esa tensión; comparativamente el sistema no sustituido requiere de un promotor externo para lograr tal cicloisomerización.



Esquema 82

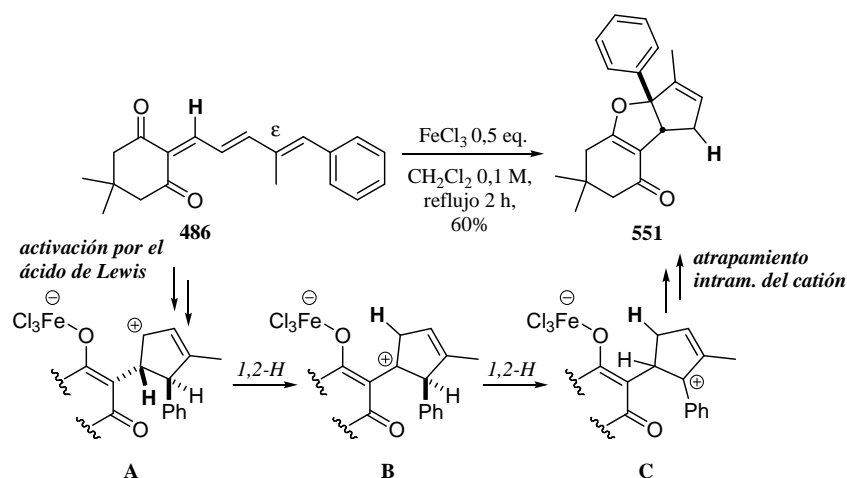
En principio la sustitución en posición γ del sistema π es el factor crucial desde estabilidad a reacción espontánea teniendo una influencia profunda en la estructura electrónica de estas especies que podrían ser consideradas como sistemas del tipo donador/aceptor. Como tales, presentan características estructurales únicas que muestran un comportamiento químico divergente resultando en un extremo en sistemas poliénicos poco o completamente no perturbados (caso de las trienodionas aisladas) a estructuras polarizadas y deslocalizadas en el otro extremo que proveen la supuesta estabilización de un centro catiónico terciario alílico emergente que da lugar a una extremadamente fácil ciclización.

Aunque simplificado, este útil panorama denota un espacio de reactividad entre estos límites en el cual debido a efectos estéricos el balance entre reactividad y estabilidad de sistemas carbonílicos poliénicos puede ser modulado. En particular el sustrato ramificado **486** mostró un comportamiento intermedio entre los límites planteados, siendo suficientemente estable para ser aislado pero suficientemente reactivo para ser activado supuestamente por trazas de ácido. (Esquema 71) De manera inesperada, al someter el sustrato **486** a nuestro protocolo de reordenamiento catiónico mediado por cloruro férrico, en lugar del esperado ciclopenta[*b*]furano **487**, un nuevo producto tricíclico fue obtenido cuya estructura fue elucidada como **551**. (Esquema 83) Este nuevo curso de reacción, que demostró no ser alterado por el cambio del catalizador ácido (por ej. empleando ácido canforsulfónico), también fue observado para el otro sustrato ramificado **530** que dio lugar a la formación de **552**. Hemos observado también que este proceso es más eficiente si se emplea un equivalente del catalizador FeCl_3 .



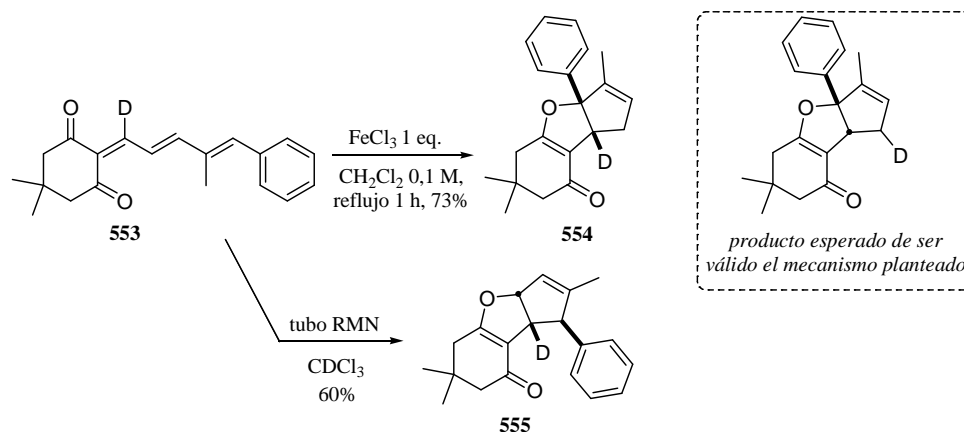
Esquema 83

Un desafío desde el punto de vista mecanístico, la incorporación de un sustituyente alquilo en la posición ϵ del sistema π conjugado promueve la generación de isómeros tricíclicos de los originalmente esperados ciclopenta[*b*]furanos tipo **461**, que poseen una nueva disposición de los sustituyentes, un nuevo patrón de sustitución en el anillo carbocíclico de cinco miembros. En una primera instancia, pensamos que una explicación directa para justificar estos resultados involucraría reordenamientos del tipo Wagner-Meerwein comunes en el contexto de síntesis catiónica de terpenoides. (Esquema 84)



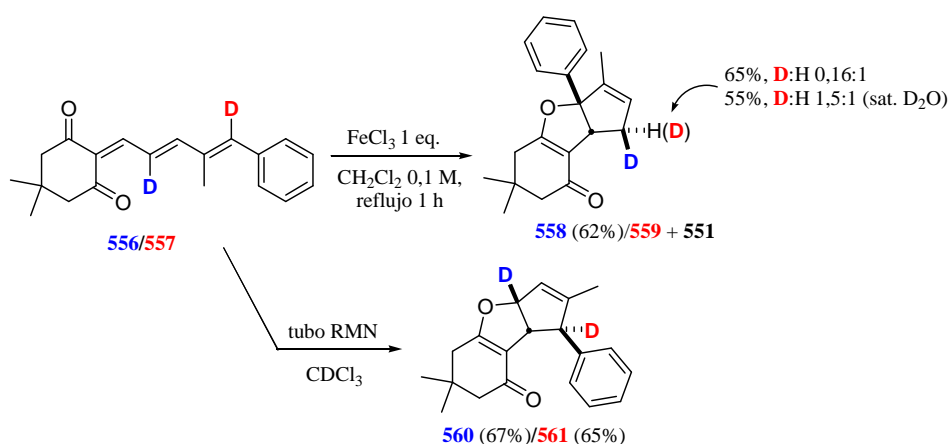
Esquema 84

Una vez formado el intermediario cation ciclopentenilo “A” a partir de la trienodiona **486**, dos migraciones consecutivas de hidruro permitirían formar el nuevo producto **551** luego del atrapamiento intramolecular de cation final. El incremento en la estabilidad de los cationes intermediarios, de secundario alílico (A) a terciario alílico (B) y eventualmente a terciario alílico bencílico (C), conduciría cada uno de estos reordenamientos 1,2. Esta primera hipótesis mecanística fue luego refutada pues el sustrato análogo deuterado de **486**, **553**, dio lugar a la formación de **554** al ser sometido al protocolo de isomerización. (Esquema 85) Una vez más, al permanecer el sustrato **553** en cloroformo deuterado se obtuvo por reordenamiento el ciclopenta[*b*]furano **555** que posee el patrón “normal” de sustitución.



Esquema 85

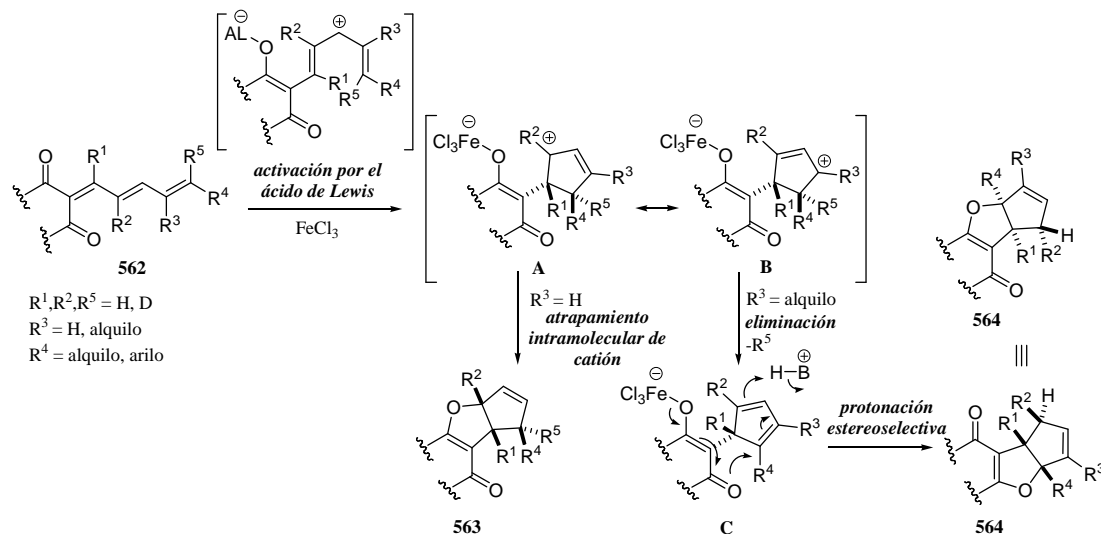
Con el propósito de lograr un mejor entendimiento de los detalles mecanísticos detrás de este proceso de cicloisomerización se examinó el comportamiento de otros dos sustratos deuterados análogos de **486**. (Esquema 86)



Esquema 86

El reordenamiento de los sustratos **556** (marca azul) y **557** (marca roja) en cloroformo deuterado dio lugar a la formación de los esperados **560** (marca azul) y **561** (marca roja). Ahora bien, el tratamiento con cloruro férrico de esos mismos sustratos condujo a la obtención de **558** (marca azul) y **559** (marca roja), este último obtenido como una mezcla con el sustrato no deuterado **551** (**559** a **551** en una relación 0,16:1). Esta pérdida sustancial de la marca isotópica por **557** pudo ser parcialmente evitada cuando la reacción fue llevada a cabo en diclorometano saturado con agua deuterada (D₂O, la relación entre **559** y **551** fue elevada a 1,5:1). El hecho que la marca isotópica sea parcialmente perdida por el sustrato **557** sugeriría un posible intercambio de deuterio con el medio probablemente a través de una etapa de eliminación. En base a estas

observaciones elaboramos una propuesta mecanística unificada para justificar las tendencias observadas y se detalla en el Esquema 87.



Esquema 87

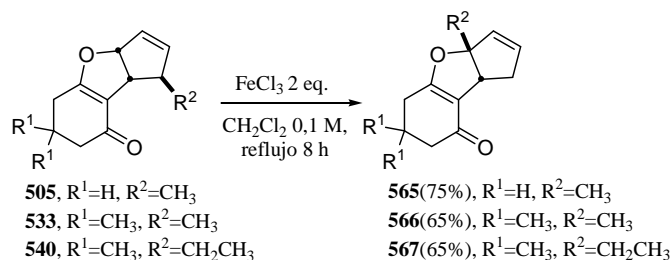
Asumimos que el “camino directo” hacia productos del tipo **563** para los sustratos no ramificados es consistente con la generación de una especie cationica que rápidamente sufre una electrociclización 4π para generar el intermediario cation ciclopentenilo **A**. Este intermediario podría estar estabilizado por una interacción espacial involucrándose el doble enlace enólico dando lugar a un cation alílico con alto grado de localización a pesar de ser secundario.

Para los sustratos ramificados en posición ϵ la divergencia podría justificarse por la habilidad de los sustituyentes incorporados en estabilizar al cation intermediario formado. La introducción de un resto alquilo (R^3) resultaría en una favorecida estructura canónica **B** para el intermediario cationico, el que se comportaría como un clásico ion carbenio trivalente. En este caso se favorece la quimiodivergencia hacia una nueva reactividad en tándem que involucraría la eliminación de un protón para la generación de un ulterior intermediario no aislado de tipo ciclopentadieno (**C**), que es estereoselectivamente protonado de manera 1,4 hacia sistemas de tipo **564**, lo cual fue sugerido por los experimentos con marca isotópica.

La reactividad originalmente esperada para los sustratos ramificados se observa sólo al permanecer éstos en cloroformo deuterado. Esta suave catálisis ácida permitiría una estabilización del sistema cationico π involucrando una estructura geoméricamente pre-organizada para la directa captura del oxígeno enólico. El tratamiento con el ácido

de Lewis fuerte por el contrario desencadenaría una serie de eventos con carácter menos concertado a través de la generación de un clásico carbocatión terciario que fuerza el proceso en otra dirección. Cabe destacar que el tipo de intermediario ciclopentadieno propuesto fue de hecho obtenido como producto en la condensación entre **184** y **488** durante el estudio de la versión dominó de esta reacción. (Esquema 72)

Posteriormente observamos que los productos del tipo **563**, **505**, **533** y **540** son reordenados con buen rendimiento a los correspondientes ciclopenta[*b*]furanos del tipo **564** al ser tratados con cantidades supra-estequiométricas de cloruro férrico. (Esquema 88) Parecería ser entonces que el camino desde el intermediario **A** hacia los sistemas tipo **563** fuese reversible (Esquema 87) y por lo tanto la obtención de productos del tipo **563** y **564** podría asociarse a los conceptos de control cinético y termodinámico.

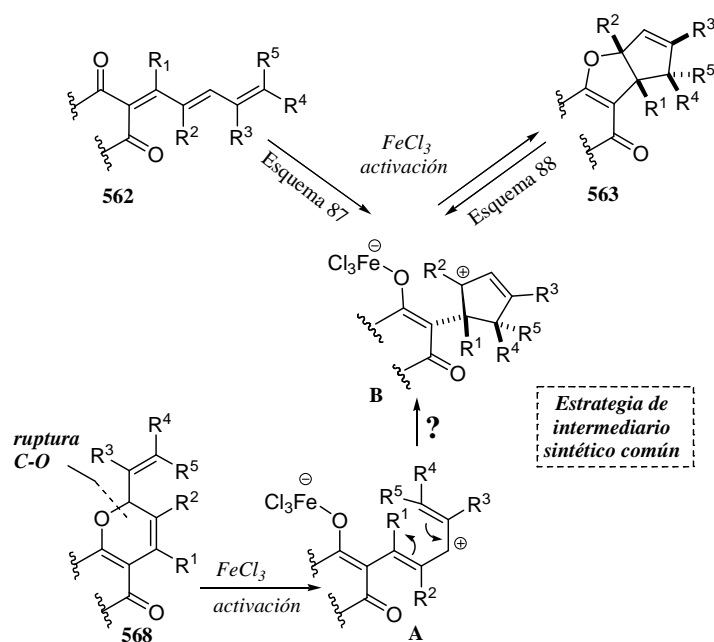


Esquema 88

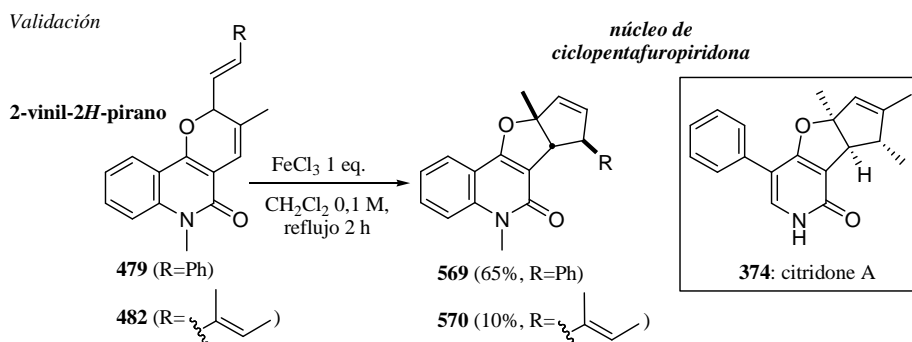
Estos resultados sugieren que el sutil control de la estructura y distribución de carga de los intermediarios catiónicos involucrados favorecen caminos de reacción específicos y por lo tanto distribución de productos, evitando la formación de mezclas complejas y contribuyendo significativamente a la eficiencia del proceso aún en ausencia de un ambiente enzimático.

3.3.2. *Reordenamiento catalizado por ácido de 2-vinil-2H-piranos a ciclopenta[*b*]furanos*

La exquisita química detrás del concepto desarrollado de cationes ciclopentenilos de fácil formación se intentó luego extender a los isómeros de valencia de las trienodionas del tipo **562**, 2-vinil-2*H*-piranos sustituidos tipo **568**. (Esquema 89)



Afortunadamente al intentar aplicar el protocolo de cicloisomerización mediado por cloruro férrico al sustrato **479** obtenido por cicloadición formal [3+3] entre **310** y **357** (Tabla 10), se obtuvo el ciclopentafurano correspondiente **569** en un 65% de rendimiento. (Esquema 90)



La formación de **569** se iniciaría con la ruptura heterolítica del enlace C-O mediada por el catalizador lo cual permitiría la generación del intermediario clave **A** que sufre la secuencia previamente establecida de cierre de anillo conrotatorio 4π -electrocíclico/captura intramolecular de catión ciclopentenilo. Este descubrimiento representa una vía de acceso a sistemas de ciclopentafuropiridona, el cual es un núcleo biológicamente activo encontrado en productos naturales de interés como citridone A

(374). Desafortunadamente los primeros intentos de extender esta transformación a otros piranos relacionados no fueron satisfactorios. Como se observa en el Esquema 90, el sustrato **482** dio lugar al isómero correspondiente **570** en muy bajo rendimiento, mientras que otros como **480** o **481** dieron lugar en las condiciones de reacción utilizadas a la formación de mezclas inseparables en las cuáles se encontrarían los productos del reordenamiento buscado pero aún así en poca cantidad (no se exhiben estos resultados). Sin lugar a dudas debe realizarse un estudio más profundo específico para estos sustratos piránicos evaluándose otros catalizadores ácidos y condiciones de reacción para lograr un eventual protocolo versátil que permita la síntesis del producto natural mencionado.

Capítulo 4

Resumen y conclusiones

La habilidad de crear moléculas complejas de manera eficiente en pocos pasos sintéticos ha sido por mucho tiempo el sueño de numerosos químicos orgánicos. Este modo de pensar no es ilusorio sino que se puede apreciar en la naturaleza en la cual es común observar la formación de estructuras moleculares de alta complejidad preparadas con una aparente facilidad. Las reacciones dominó permiten cumplir esta ambición, al menos parcialmente, pues a través de reacciones consecutivas es factible en una sola operación de laboratorio lograr alta complejidad estructural con alta eficiencia. El uso de este tipo de reacciones tiene dos principales ventajas. La primera aplica a la industria química pues los costos asociados tanto al tratamiento final de residuos como al abastecimiento de recursos y materiales son reducidos. La segunda ventaja es el efecto beneficioso sobre el medio ambiente ya que el empleo de estas reacciones ayuda a preservar los recursos naturales.

Nuestro grupo de trabajo estuvo previamente involucrado en el estudio de un proceso dominó fotoquímico-pericíclico que conduce a la formación estereoselectiva de peróxidos del tipo 1,2,4-trioxano, los cuáles suscitan interés en la comunidad científica por la importancia biológica y sintética de este grupo funcional. El famoso sesquiterpeno natural artemisinina (**71**) y sus derivados semisintéticos poseen este núcleo heterocíclico y son actualmente las drogas de elección para el tratamiento de malaria en humanos. El requerimiento mundial de nuevos peróxidos debido a la reciente aparición de resistencia a la artemisinina, el descubrimiento de la aplicación de esta clase de peróxidos en el tratamiento de otras enfermedades no relacionadas a la malaria, sumado al demostrado valor sintético de los 1,2,4-trioxanos nos obliga a estudiar en mayor profundidad la reacción secuencial descubierta.

El principal objetivo de este trabajo de tesis fue entonces el estudio de la reacción de fotooxigenación autosensibilizada comprobada para el caso específico de derivados de β -ionona (**67a**), de modo de desarrollar una metodología eficiente en tándem para acceder a estos sistemas peroxídicos de interés para su posterior evaluación biológica establecido éste como objetivo secundario. En una etapa inicial se prepararon sustratos carbonílicos insaturados clasificados en cuatro categorías, tipo I, II, III y IV. (Figura 35)

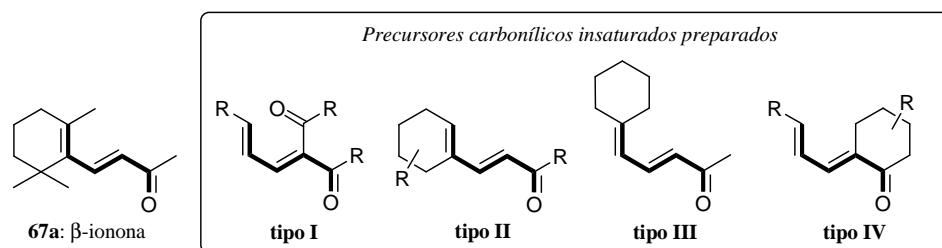
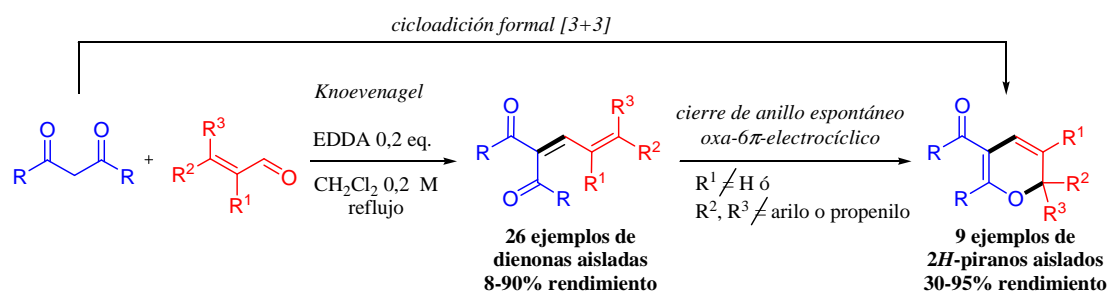


Figura 35

La condensación de tipo Knoevenagel catalizada por EDDA entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos insaturados permitió la generación de una biblioteca de veintiseis sustratos tipo I, obtenidos con rendimientos de bajos a muy buenos. (Esquema 91)

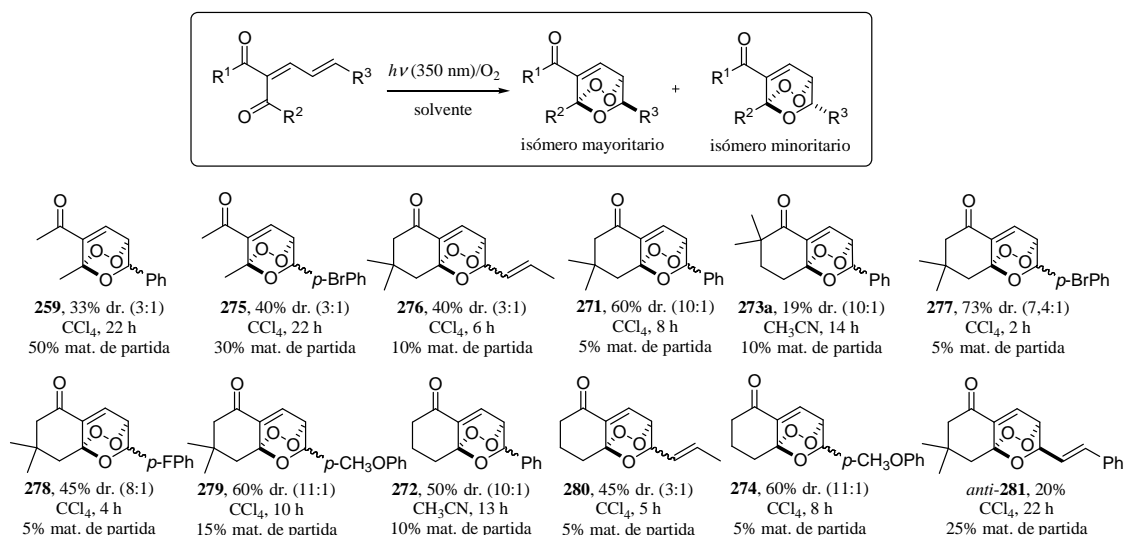


Esquema 91

La diversidad estructural lograda en los sustratos tipo I estuvo limitada por el espontáneo proceso de cierre de anillo electrocíclico sufrido por los aductos de condensación y que se observó cuando los aldehídos α,β -insaturados empleados presentan sustitución en la posición α o ausencia de conjugación extendida. Estos elementos estructurales se traducirían en efectos estéricos y electrónicos que desestabilizarían la forma de cadena abierta de conjugación extendida de las dienas tipo I conduciendo a la obtención de los correspondientes isómeros de valencia 2H-piranos resultando en un neto proceso dominó aniónico-pericíclico. Estos factores no serían determinantes cuando se emplean sustratos dicarbonílicos acíclicos y enales sin conjugación extendida para los que se obtuvieron mezclas inseparables de dienas y los correspondientes isómeros 2H-piranos.

Al ser sometidas a irradiación con lámparas actínicas en presencia de oxígeno, las cinamíden-1,3-dicetonas y las dieníden-1,3-dicetonas fueron los precursores que dieron lugar a la formación de los 1,2,4-trioxanos deseados, comprobándose que sustratos con estructura diferenciada de ionona pueden aún sufrir el proceso de

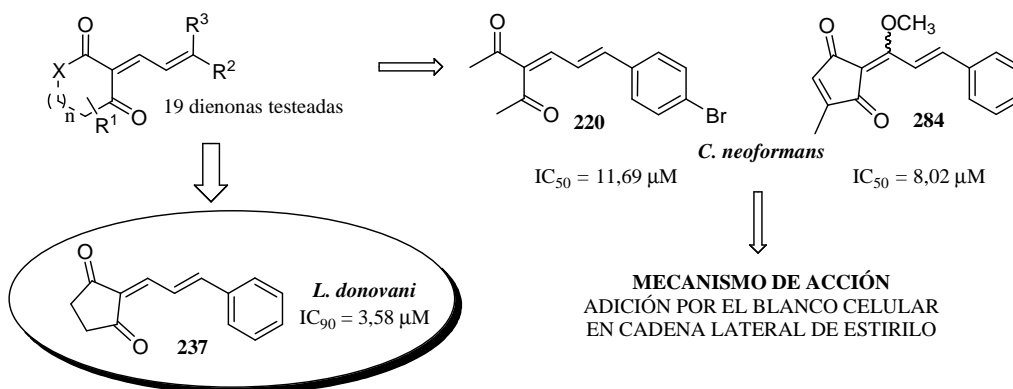
fotooxigenación autosensibilizada. (Esquema 92) Los peróxidos sintetizados fueron obtenidos con rendimientos moderados y con elevada estereoselectividad sólo cuando los sustratos fueron cicloalcanodionas insaturadas presentando un sustituyente fenilo o estirilo en el extremo del sistema dienónico. Los mejores resultados fueron logrados empleando como solvente tetracloruro de carbono probablemente debido al elevado tiempo de vida media en este solvente de la especie oxígeno singlete requerida para la etapa de cicloadición.



Esquema 92

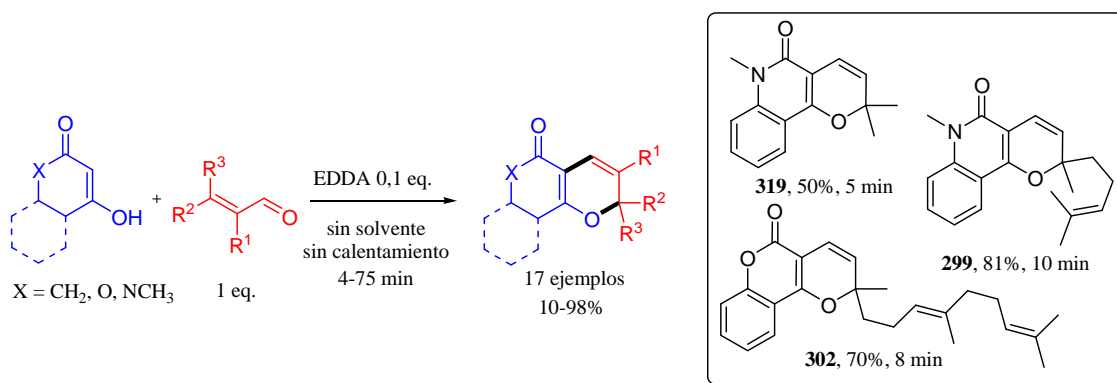
El perfil de actividad biológica de algunos compuestos 1,2,4-trioxánicos preparados fue evaluado luego *in vitro* ante un panel de patógenos bacterianos, fúngicos y protozoarios incluido *P. falciparum*, agente etiológico de la malaria. La principal conclusión a la que se arribó fue que a diferencia del potente 1,2,4-trioxano natural artemisinina, estos sistemas peroxídicos no son activos frente al parásito responsable de las peores formas de malaria. Por otra parte, teniendo en cuenta que los sustratos dienónicos precursores podrían funcionar como potentes y selectivos electrófilos, los consideramos como análogos simplificados de 2-aryliden-ciclopentano-1,3-dionas naturales que exhiben interesantes actividades biológicas y por lo tanto fueron evaluados frente al mismo panel de patógenos. Como resultado de estos estudios, establecimos una nueva clase de promisorios agentes terapéuticos de fácil preparación para el tratamiento de la leishmaniasis visceral, enfermedad parasitaria letal desatendida que se presenta en nuestro país y que es causada por protozoos del género *Leishmania*. (Esquema 93) Las 2-cinamiliden-1,3-ciclopentanodionas fueron las más activas, siendo

el compuesto **237** superior en actividad a la pentamidina (**283**) y comparable a la anfotericina B (**282**). Las dienonas ensayadas exhibieron además una potencia frente al hongo oportunista *Cryptococcus neoformans* similar a la que posee el producto natural coruscanone A (**284**), lo cual nos permitió postular que el modo de acción de esta clase de compuestos involucraría la alquilación del blanco celular por adición tipo Michael de éste sobre la cadena lateral de estirilo en lugar del ataque sobre el anillo de ciclopentenodiona propuesto hasta el momento.



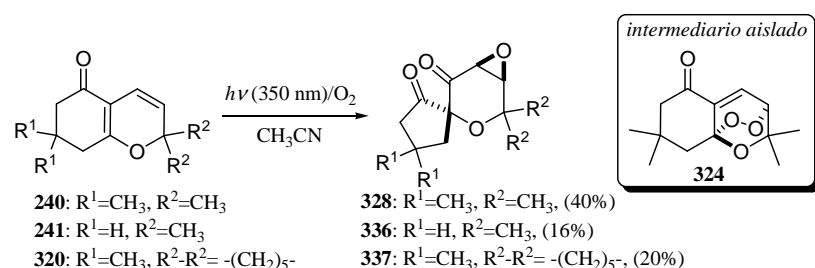
Esquema 93

Teniendo en cuenta los requerimientos estructurales de los sustratos para el éxito del proceso dominó aniónico-pericíclico y gracias a la eficacia del catalizador diacetato de etilendiamonio en condensaciones de Knoevenagel, se logró desarrollar un protocolo ambientalmente compatible que permite la síntesis del importante núcleo heterocíclico de *2H*-pirano en tiempos cortos de reacción, sin emplear exceso de reactivos, sin necesidad de calentamiento y en ausencia de solvente. (Esquema 94) Entre los piranos preparados se encuentran los productos naturales biológicamente activos zanthosimuline (**299**), ferprenin (**302**) y N-methylflindersine (**319**).



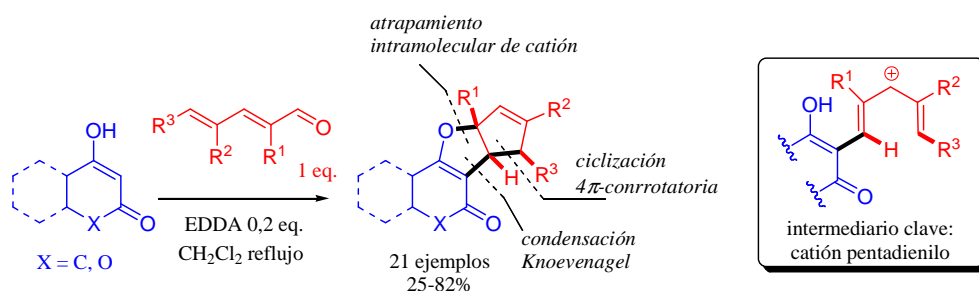
Esquema 94

Estudios referentes al comportamiento fotoquímico de los *2H*-piranos preparados, nos permitieron descubrir un nuevo proceso dominó que podría describirse como fotoquímico-pericíclico-radicalario. Unos pocos sustratos piránicos, **240**, **241** y **320**, bajo condiciones de irradiación en presencia de oxígeno dieron lugar a la formación de los compuestos espirocíclicos completamente inesperados **328**, **336** y **337**, respectivamente. (Esquema 95) Su formación podría explicarse por una inicial etapa de formación de oxígeno singlete (etapa fotoquímica), cicloadición [4+2] entre el oxígeno singlete y el sustrato piránico (etapa pericíclica), y posterior reordenamiento por ruptura homolítica del puente peroxídico (etapa radicalaria). El aislamiento del intermediario del tipo 1,2,4-trioxano **324** sustenta la propuesta mecanística e indica que algunos *2H*-piranos al igual que algunos isómeros dienonas sufrirían el proceso de fotooxidación autosensibilizada para la formación de 1,2,4-trioxanos.



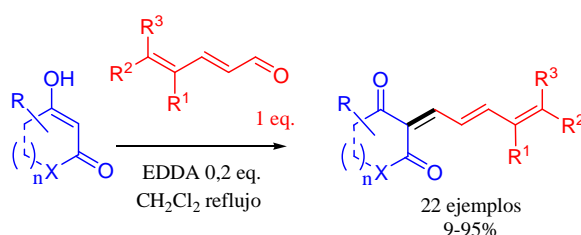
Esquema 95

El estudio de la condensación tipo Knoevenagel entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados α -sustituidos dio lugar al descubrimiento fortuito de un nuevo proceso dominó que permite acceder fácilmente al importante sistema heterobiccíclico de ciclopenta[*b*]dihidrofurano. (Esquema 96) Diversos ensayos y observaciones sustentaron el mecanismo que hemos propuesto que involucra una inicial condensación de tipo Knoevenagel, seguida de una ciclización 4π -conrotatoria del intermediario catión pentadienilo y posterior atrapamiento intramolecular del catión ciclopentenilo resultante.



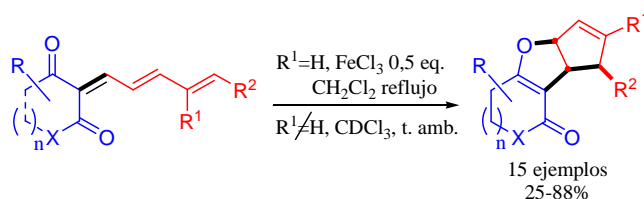
Esquema 96

Para el caso particular de nucleófilos del tipo β -cetoamida sólo se observó el proceso dominó de condensación de Knoevenagel seguido del cierre de anillo oxa- 6π -electrocíclico, cicloadición formal [3+3], obteniéndose los derivados 2-vinil-2*H*-piranos correspondientes. Por otra parte, al emplear dienales no ramificados en la posición α , se obtuvieron como producto las trienodionas derivadas de condensación aldólica. Pareciera ser en estos casos que la ausencia de un sustituyente en posición α del aldehído, proveería al sistema abierto de conjugación extendida un factor de estabilización estérica y un factor de desestabilización electrónica al intermediario catiónico propuesto ciclopentenilo. (Esquema 97)



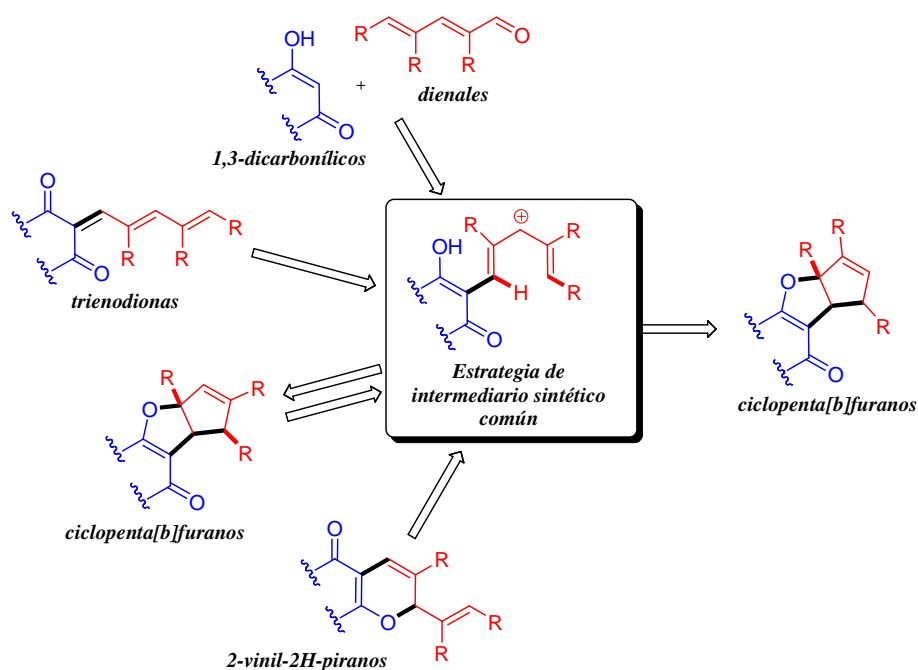
Esquema 97

Continuando con nuestra investigación, hemos logrado avances significativos en el desarrollo de procesos de cicloisomerización de polienos. La mayoría de estos productos trienodiónicos al ser tratados con ácido demostraron sufrir reordenamiento a los correspondientes isómeros constitucionales policíclicos de tipo ciclopenta[*b*]dihidrofurano, y de esta manera hemos establecido una metodología sintética complementaria en dos pasos no secuencial análoga a la dominó previamente desarrollada. Algunas trienodionas ramificadas en posición ϵ del sistema conjugado sufrieron un espontáneo reordenamiento al permanecer en cloroformo deuterado mientras que aquellas no ramificadas fueron isomerizadas empleando cantidades catalíticas del ácido de Lewis cloruro férrico. (Esquema 98)



Esquema 98

Si bien mucho resta por explorar en el estudio de estas policiclizaciones catiónicas, los últimos experimentos nos han demostrado lo versátil y compleja que es la naturaleza de esta estrategia de construcción de ciclopenta[*b*]furanos basada en intermediarios del tipo catión pentadienilo de fácil generación. Hemos observado que algunas trienodionas ramificadas en posición ϵ del sistema conjugado al ser tratadas con cloruro férrico son isomerizadas a ciclopenta[*b*]furanos con un patrón de sustitución diferente al que se obtiene por isomerización de trienodionas no ramificadas o por condensación de sustratos 1,3-dicarbonílicos y dienales α -sustituídos. También hemos comprobado que algunos ciclopenta[*b*]furanos obtenidos por isomerización de trienodionas no ramificadas pueden isomerizarse nuevamente a estos ciclopenta[*b*]furanos isoméricos. Por otra parte, asombrosamente, algunos 2-vinil-2*H*-piranos sustituidos también demostraron ser precursores de estos cationes pentadienilos que dan lugar a productos furánicos. (Esquema 99)



Esquema 99

Como conclusión final podemos decir que en este trabajo de tesis hemos estado involucrados en el estudio y desarrollo de cuatro procesos dominó que permiten acceder fácilmente a sistemas heteropolicíclicos de interés. Fotooxigenación autosensibilizada de dienonas para la síntesis dominó de 1,2,4-trioxanos policíclicos; condensación tipo Knoevenagel entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y enales para la síntesis dominó de 2*H*-

piranos; fotooxigenación autosensibilizada de 2*H*-piranos para la síntesis dominó de spirociclos oxigenados y condensación-policlización catiónica entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados para la síntesis dominó de ciclopenta[*b*]furanos. Estos avances significativos en química orgánica de síntesis confirman la eficiencia de los procesos dominó en la construcción facilitada de sistemas moleculares complejos y por sobre todo de importancia, pues todos los núcleos heterocíclicos mencionados se encuentran presentes en destacados productos naturales y sintéticos y en la mayoría de los casos en gran medida determinan las relevantes actividades biológicas que estos presentan. (Figura 36)

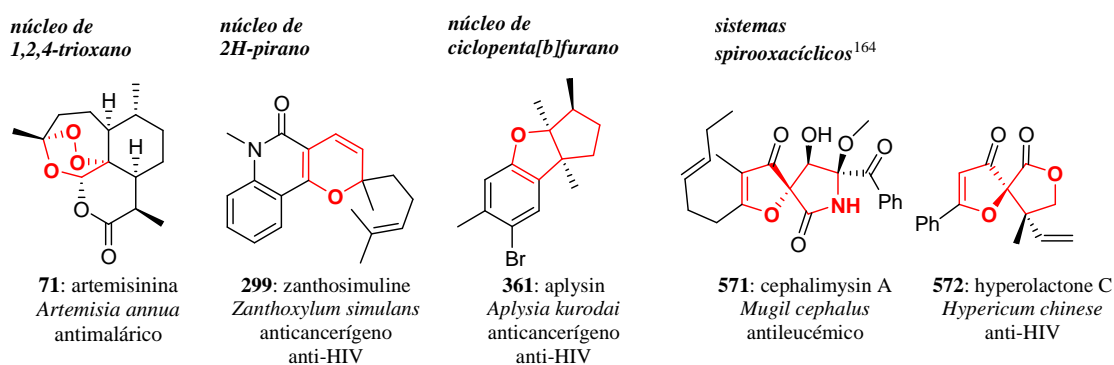


Figura 36

Un aspecto muy importante en el descubrimiento moderno de drogas lo es la preparación de las famosas “bibliotecas de sustancias” de las cuáles pueden ser elegidas estructuras farmacéuticas candidatas para el tratamiento de enfermedades. Las reacciones dominó entran en juego como herramientas sintéticas que hacen posible la construcción eficiente, diversificada y operacionalmente simple de estas bibliotecas. En este sentido creemos haber realizado valiosos aportes y avances.

Capítulo 5

Parte experimental

5.1. Materiales y métodos

Condiciones generales

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco. Los solventes y reactivos se transfirieron con jeringa con presión de nitrógeno seco. El material de vidrio para las reacciones fue secado en horno a 125 °C y enfriado en una atmósfera seca previo a su uso. Las soluciones se evaporaron a presión reducida en evaporador rotatorio y los restos de solventes fueron eliminados mediante una bomba de vacío (5 mm de Hg). Las reacciones realizadas a altas temperaturas y a reflujo se realizaron empleando baños de silicona mediante calentamiento con planchas calefactoras. Las reacciones a reflujo se refrigeraron por circulación de agua. Los criterios de pureza para las muestras fueron:

I- la aparición de una única mancha en CCD al desarrollarlas en diversos sistemas de solventes.

II- el intervalo del punto de fusión en el caso de muestras sólidas.

Datos físicos

Las irradiaciones a $\lambda=350$ nm fueron realizadas en un reactor fotoquímico multilámpara marca Rayonet, modelo RPR-100 con tubos fluorescentes. La fotooxigenación sensibilizada con rosa de bengala fue realizada con una lámpara halógena 1000-W.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión Electrothermal IA9100 y se informan sin corregir.

Los espectros de infrarrojo fueron registrados por transformada de Fourier en un espectrofotómetro marca Shimadzu modelo IRPrestige-21. Las muestras sólidas se midieron como dispersiones en pastillas de bromuro de potasio (KBr), obtenidas por compresión de una mezcla finamente pulverizada cuya composición aproximada fue de 1 mg de muestra y 100 mg de KBr. Los aceites se determinaron puros, formando una película fina (film) soportada entre dos pastillas de cloruro de sodio (NaCl). Se informaron los valores de frecuencia en unidades de cm^{-1} para las bandas más significativas del espectro.

Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro marca Bruker modelo Avance-300 DPX (300 MHz para RMN de ^1H , 75 MHz para RMN de ^{13}C). En los espectros de RMN de ^1H se utilizó la señal del tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia interno [$\delta_{\text{H}}(\text{TMS})$] = 0,00 ppm. En los espectros de RMN de ^{13}C se utilizó la señal del solvente como patrón de referencia interno [$\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$] = 76,9 ppm. Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CDCl_3 a menos que se indique otro solvente. Los espectros de RMN de ^1H se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento (J), la integración de la señal y su asignación en caso de haberse realizado. Los espectros de RMN de ^{13}C se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis, el tipo de carbono [carbonos cuaternarios (C), metínicos (CH), metilénicos (CH_2), metílicos (CH_3)] y su asignación en caso de haberse realizado. Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia correspondiente y las constantes de acoplamiento (J) están informadas en hercios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para indicar las multiplicidades de las señales fueron s: singlete, sa: singlete ancho, d: doblete, da: doblete ancho, dd: doble doblete, ddd: doble doblete, t: triplete, dt: doble triplete, q: cuadruplete, p: quintuplete, h: sextuplete y m: multiplete. Se empleó la abreviatura solap. para indicar que una señal está solapada con otra. Los desplazamientos químicos de protones de sistemas AB fueron calculados usando la fórmula recurrente que tiene en cuenta el promedio en peso de las dos líneas de cada doblete pesado por sus intensidades. Las señales intercambiables se identificaron con los símbolos * o **.

Los espectros de RMN de ^{13}C reportados incluyen: espectros totalmente desacoplados BB (Inglés: *Broad Band*) y, en algunos casos, espectros con intensificación sin distorsión por transferencia de polarizabilidad DEPT (Inglés: *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) que permiten diferenciar carbonos cuaternarios, metínicos, metilénicos y metílicos. En otros casos dicha diferenciación fue realizada a través de espectros 2D: HSQC ed (Inglés: *Heteronuclear Single Quantum Coherence edited*), así como también, para asignaciones completas de señales de RMN de ^1H y ^{13}C , se recurrió a espectros HMBC (Inglés: *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) y experimentos de efecto nuclear Overhauser (Inglés:

Nuclear Overhauser Effect, NOE). En un solo caso se empleó el experimento en dos dimensiones de ^1H resuelto en J (JRES) para confirmar multiplicidad y valores de J .

Los espectros de masa de alta resolución (HRMS, *high resolution mass spectrometry*) por ESI (*Electron Spray Ionization*) fueron realizados en el Servicio de Espectrometría de masas de la Universidad de California Riverside, usando un Espectrómetro Micromass VG7070EHF y en el Laboratorio de Espectrometría de Masas del Centro Científico y Tecnológico Rosario, utilizando un espectrómetro Bruker micrOTOF-Q II.

Cromatografías

Las cromatografías en capa delgada (CCD) se realizaron sobre placas comerciales de aluminio cubiertas con sílica gel marca Merck (60 F₂₅₄) y se desarrollaron con sistemas de solventes adecuados a cada muestra. Las manchas se detectaron con lámpara UV (254 nm) y/o por rociado con solución de *p*-anisaldehído (2,5 mL) en EtOH/AcOH/H₂SO₄ (95:0,25:2,5 mL) con posterior calentamiento.

Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron sobre sílica gel Merck 60H (malla 230-400). Las siembras se realizaron con solución concentrada de las muestras a purificar en diclorometano o éter etílico. Las eluciones se realizaron con cantidades crecientes de acetato de etilo en hexano con ayuda de presión de nitrógeno o aire comprimido.

Gases y solventes

El gas nitrógeno empleado fue secado por pasaje a través de ácido sulfúrico concentrado.

Los solventes utilizados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron purificados por destilación.

Los solventes de reacción fueron de calidad “Pro análisis” y en los casos necesarios se sometieron a ulterior purificación¹⁶⁵ tal como se describe a continuación para los solventes más relevantes.

Diclorometano anhidro: calentado a reflujo sobre pentóxido de fósforo y luego destilado sobre el mismo bajo atmósfera de nitrógeno.

Éter etílico anhidro: destilado sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno utilizando benzofenona como indicador.

Tetrahidrofurano anhidro: destilado sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno utilizando benzofenona como indicador.

Tolueno anhidro: destilado sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno utilizando benzofenona como indicador.

Reactivos

A menos que se indique el procedimiento o preparación, los reactivos utilizados fueron comerciales.

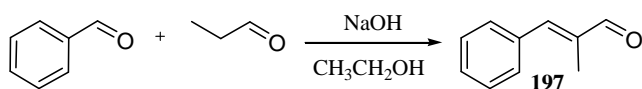
5.2. Síntesis y caracterización

Para compuestos que han sido previamente descritos en la literatura por otros autores, aparte de la caracterización se agrega la referencia correspondiente.

5.2.1. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Preparación de dienonas de partida tipo I” (2.4.1.)

Procedimiento general “A” para la preparación de aldehídos insaturados por condensación aldólica

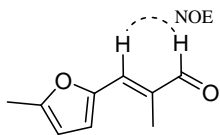
Compuesto 197¹⁶⁶



A una solución de benzaldehído (0,79 ml, 7,8 mmol) y propionaldehído (0,56 ml, 7,8 mmol) en etanol absoluto (7,8 ml) a 0 °C se adicionó NaOH (10% p/v ac., 0,33 ml, 0,8 mmol) con agitación. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se dejó con agitación por 3 días. Luego se agregó HCl (0,6 N, 0,65 ml). El etanol fue evaporado a presión reducida y el crudo resultante se extrajo con AcOEt (2 × 5 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución saturada de NaCl (20 ml), secadas (Na₂SO₄) y concentradas. La purificación por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente permitió obtener el producto deseado **197** (0,63 g, rendimiento 55%). Caracterización:

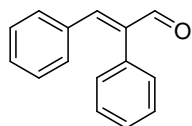
Aceite amarillo. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,27 (sa, 1H), 2,08 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,4 (CH), 149,7 (CH), 138,2 (C), 134,9 (C), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,4 (CH), 128,5 ($2 \times \text{CH}$), 10,7 (CH_3).

Compuesto 214



Mediante el procedimiento general A, utilizando 5-metilfurfural (0,2 ml, 2 mmol) y propionaldehído (0,15 ml, 2 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 día, se obtuvo el compuesto **214** con un rendimiento igual a 60% (180 mg, 1,2 mmol). Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.**: 39,8-40,6 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3120, 2986, 2924, 2822, 2718, 1668, 1626, 1578, 1350, 1165. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 6,94 (sa, 1H), 6,69 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,19 (da, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08 (sa, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,9 (CH), 156,0 (C), 150,0 (C), 135,4 (CH), 133,2 (C), 118,1 (CH), 109,2 (CH), 13,7 (CH_3), 10,3 (CH_3). **EMAR** m/z 173,0569 [$\text{M} + \text{Na}^+$] calc. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NaO}_2$ 173,0573].

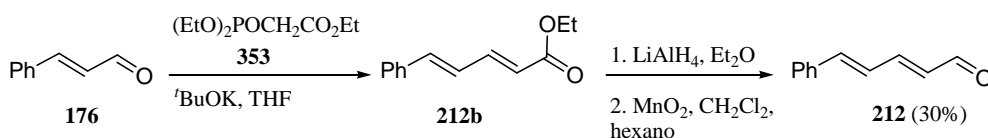
Compuesto 216¹⁶⁷



Mediante el procedimiento general A, utilizando benzaldehído (0,79 ml, 7,8 mmol) y fenilacetaldehído (0,91 ml, 7,8 mmol) con un tiempo de reacción igual a 2 días, se obtuvo el compuesto **216** con un rendimiento igual al 10% (0,162 g). Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.**: 93,5-94,0 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,32-7,17 (m, 7H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,8 (CH), 150,0 (CH), 141,7 (C), 133,9 (C), 133,2 (C), 130,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,1 (CH), 129,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 128,4 ($2 \times \text{CH}$), 128,2 (CH).

Procedimiento general “B” para la preparación de aldehídos insaturados por secuencia de reacciones Horner–Wadsworth–Emmons, reducción y oxidación.

Compuesto 212¹⁶⁸

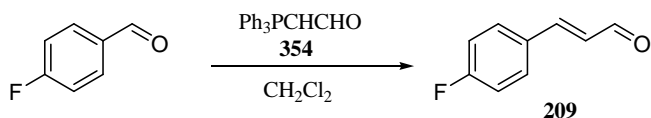


A una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,35 ml, 6,8 mmol) en THF (14,0 ml) a 0 °C se agregó ^tBuOK (0,88 g, 7,8 mmol). La mezcla se agitó por 30 minutos a 0 °C y luego se agregó *trans*-cinamaldehído (**176**, 0,84 ml, 6,7 mmol) en THF (2,0 ml). La mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó agua y se extrajo 3 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos fueron secados (Na₂SO₄) y concentrados a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose el ester deseado **212b** (1,28 g, rendimiento 94%). Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 28,5-29,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3057, 3024, 2994, 2984, 2901, 1699, 1626, 1241, 1134. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,48-7,40 (m, 3H), 7,38-7,26 (m, 3H), 6,92-6,80 (m, 2H), 5,98 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 166,9 (C), 144,4 (CH), 140,2 (CH), 135,9 (C), 128,8 (CH), 128,6 (2 × CH), 127,0 (2 × CH), 126,1 (CH), 121,2 (CH), 60,2 (CH₂), 14,2 (CH₃).

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (0,10 g, 2,63 mmol) en Et₂O (4,5 ml) a 0 °C se agregó gota a gota una solución de **212b** (0,45 g, 2,23 mmol) en Et₂O (2,4 ml). La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y luego fue enfriada a 0 °C. Luego la mezcla se trató gota a gota con una solución acuosa de NaOH (0,45 g NaOH en 0,45 ml de H₂O). Luego de agitarse por 30 minutos, la mezcla se diluyó con Et₂O, se filtró a través de Celite (lavándose con Et₂O) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml) y hexano (4 ml). A esta solución se agregó con agitación MnO₂ activado (1,65 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite (lavados con AcOEt/hexano). Los filtrados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose el aldehído deseado **212** (0,106 g, 0,67 mmol, rendimiento 30% para ambas etapas). Caracterización: Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 15,1 Hz, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Procedimiento general “C” para la preparación de aldehídos insaturados por homologación con fosforanos.

Compuesto 209¹⁶⁹



A una solución de 4-fluorobenzaldehído (0,73 ml, 6,8 mmol) en CH₂Cl₂ (37,0 ml) a 0 °C se agregó (trifenilfosforaniliden)acetaldehído (**354**, 2,13 g, 7,0 mmol). La mezcla se agitó por 3 días a temperatura ambiente y luego el solvente fue evaporado a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose el aldehído deseado **209** (0,31 g, 2,1 mmol, rendimiento 30%). Caracterización: Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,65 (dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,2 (CH), 164,2 (C, d, *J* = 253,1 Hz), 151,1 (CH), 130,3 (2 × CH, d, *J* = 8,7 Hz), 130,1 (C, d, *J* = 3,3 Hz), 128,1 (CH, d, *J* = 2,0 Hz), 116,1 (2 × CH, d, *J* = 22,1 Hz).

Preparación del catalizador diacetato de etilendiamonio (EDDA)

Un balón de 150 ml conteniendo 50 ml de Et₂O seco y 6,67 ml (0,1 mol) de etilendiamina se colocó en un baño de hielo y se agregó con agitación una solución de ácido acético glacial (11,45 ml, 0,2 mol) en 10 ml de Et₂O a tal velocidad de evitar la ebullición del éter. La solución se dejó cristalizar una noche, y luego se filtró a presión reducida. Los cristales se lavaron con Et₂O y se recrystalizaron de aproximadamente 25 ml de CH₃OH. El rendimiento luego de secar en vacío fue de alrededor de 76% (13,75 g) de agujas incoloras. Caracterización: P.f.: 118,0-120,0 °C.

Preparación del catalizador trifluoroacetato de morfolinio (MTFA)⁸³

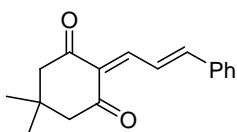
Un balón de 150 ml conteniendo 20 ml de Et₂O seco y 0,87 ml (0,010 mol) de morfolina se colocó en un baño de hielo y se agregó con agitación una solución de ácido trifluoroacético (0,84 ml, 0,011 mol) en 10 ml de Et₂O a 0 °C. Luego de 1 hora, el precipitado incoloro se filtró a presión reducida y se lavó con Et₂O. El rendimiento

luego de secar en vacío fue de alrededor de 50% (1,00 g). Caracterización: **RMN de ^1H** [(CD₃)₂SO, 300 MHz]: δ 9,14 (sa, 2H), 3,77 (ta, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,11 (ta, $J = 4,9$ Hz, 4H).

Procedimiento general para la condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos insaturados en solución.

Una mezcla de sustrato 1,3-dicarbonílico (1 mmol), aldehído insaturado (1 mmol) y EDDA (37,0 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5,0 ml) fue calentada a reflujo por el tiempo indicado en las tablas correspondientes o hasta finalización de la reacción indicado por CCD. Al cabo de dicho tiempo el solvente fue evaporado a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose los productos deseados.

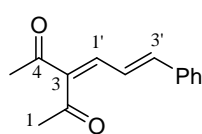
Compuesto **190**⁷⁰



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140,2 mg, 1 mmol) y el aldehído **176** (0,13 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **190** con un rendimiento igual a 75%.

Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.:** 88,0-89,0 °C. **RMN de ^1H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,38 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,41-7,33 (m solap., 4H), 2,56 (sa, 2H), 2,55 (sa, 2H), 1,10 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,9 (C), 197,8 (C), 153,3 (CH), 151,2 (CH), 135,5 (C), 130,8 (CH), 128,9 (2 \times CH), 128,8 (C), 128,6 (2 \times CH), 125,5 (CH), 54,0 (CH₂), 52,3 (CH₂), 30,0 (C), 28,4 (2 \times CH₃).

Compuesto **202**⁷⁴

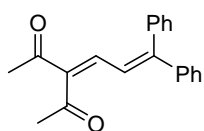


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **176** (0,13 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **202** con un rendimiento igual a 65%. Caracterización:

Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 91,5-92,5 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3058, 3047, 3012, 3001, 2974, 2917, 1689, 1645, 1610, 1582, 1450, 1284, 1235, 1151. **RMN de ^1H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,52-7,46 (m, 2H, Ar-H), 7,39-7,33 (m, 3H, Ar-H), 7,27-7,03 (m, 3H, 1'-H, 2'-H, 3'-H), 2,42 (s, 3H, 5-H*), 2,40 (s, 3H, 1-H*). **RMN de ^{13}C** (CDCl₃, 75

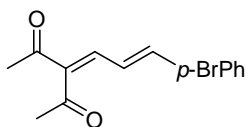
MHz): δ 202,8 (C, C-4*), 197,0 (C, C-2*), 144,9 (CH, C-3'), 142,7 (CH, C-1'), 141,3 (C, C-3), 135,3 (C, Ar), 129,8 (CH, Ar), 128,7 (2 \times CH, Ar), 127,7 (2 \times CH, Ar), 123,2 (CH, C-2'), 31,6 (CH₃, C-5**), 26,2 (CH₃, C-1**).

Compuesto 219



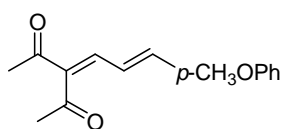
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **199** (208 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **219** con un rendimiento igual a 85%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.:** 101,0-102,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3056, 3029, 3000, 2927, 1689, 1652, 1588, 1444, 1383, 1269, 1167. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,49-7,43 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,15 (dAB, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,03 (dAB, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 203,3 (C), 197,2 (C), 155,3 (C), 141,6 (C), 140,5 (C), 140,0 (CH), 137,9 (C), 130,4 (2 \times CH), 129,3 (CH), 128,8 (CH), 128,4 (2 \times CH), 128,3 (2 \times CH), 128,2 (2 \times CH), 121,9 (CH), 31,7 (CH₃), 26,0 (CH₃). **EMAR** *m/z* 291,1375 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₁₉O₂ 291,1380].

Compuesto 220



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **211** (211 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **220** con un rendimiento igual a 90%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 86,0-87,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3058, 3045, 3015, 2996, 1703, 1645, 1615, 1582, 1406, 1228, 1151, 1070. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,52-7,46 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,22-6,96 (m, 3H), 2,415 (s, 3H), 2,408 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 202,7 (C), 197,0 (C), 143,3 (CH), 142,3 (CH), 141,7 (C), 134,2 (C), 132,0 (2 \times CH), 129,0 (2 \times CH), 124,0 (C), 123,9 (CH), 31,6 (CH₃), 26,3 (CH₃). **EMAR** *m/z* 293,0170 [(M + H⁺) calc. para C₁₄H₁₄BrO₂ 293,0172].

Compuesto 221



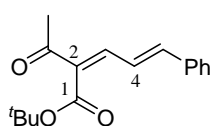
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **210** (162 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **221** con un rendimiento igual

a 60%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.**: 103,0-104,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3063, 3001, 2939, 1699, 1643, 1603, 1578, 1512, 1313, 1257, 1180. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 202,8 (C), 196,9 (C), 160,9 (C), 144,9 (CH), 143,6 (CH), 139,8 (C), 129,3 (2 × CH), 128,0 (C), 120,9 (CH), 114,1 (2 × CH), 55,0 (CH₃), 31,4 (CH₃), 26,0 (CH₃). **EMAR *m/z*** 267,0985 [(M + Na⁺) calc. para C₁₅H₁₆NaO₃ 267,0992].

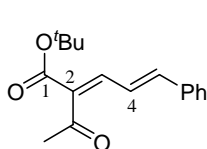
Compuestos (Z)-222⁷⁴ y (E)-222

Nota: La metodología de Goswami⁷⁴ que en nuestras manos no fue eficiente produce, al condensar **176** y **203**, un único producto **222** que con nuestra metodología corresponde al mayoritario obtenido (Z)-222. Originalmente creíamos que este producto mayoritario era el (E)-222. Este error se debió a que como no podíamos obtener información confiable a partir de experimentos de NOE (protones 3-H y 4-H pertenecen a un multiplete solapado con los aromáticos), confiamos en el manuscrito de Goswami que lo describe en el texto como de diastereoisomería *E*. Eventualmente, principalmente gracias a un estudio espectroscópico exhaustivo llevado a cabo por Krasnaya y colaboradores, confirmamos la geometría del producto mayoritario como Z-222 y del minoritario como E-222.^{170a} La clave estaría en los desplazamientos químicos de ¹³C de los grupos carbonilo de cetona que si se encuentran en *cis* con respecto al ¹H en β se encuentran apantallados. Este efecto se puede apreciar también en las dienonas **253** cuya estereoquímica pudo además ser justificada por experimentos NOE. Otros trabajos también sustentan estas conclusiones.^{170b,c}

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **203** (0,33 ml, 2 mmol) y el aldehído **176** (0,26 ml, 2 mmol), se obtuvo el compuesto (Z)-222 con un rendimiento igual a 50% y el compuesto (E)-222 con un rendimiento igual a 15%.

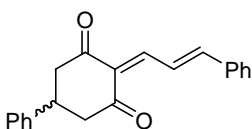


Caracterización (Z)-222: Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,52-7,45 (m, 2H, Ar-H), 7,42-7,24 (m, 5H, Ar-H, 3-H, 4-H), 7,06 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H, 5-H), 2,38 (s, 3H, COCH₃), 1,62 (s, 9H, ^tBuO). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 195,6 (C, C2-CO), 165,6 (C, C-1), 144,8 (CH, C-5), 143,0 (CH, C-3), 135,7 (C, Ar), 133,9 (C, C-2), 129,7 (CH, Ar), 128,8 (2 × CH, Ar), 127,6 (2 × CH, Ar), 123,5 (CH, C-4), 82,4 (C, ^tBuO), 28,1 (3 × CH₃, ^tBuO), 27,8 (CH₃, C2-COCH₃).



Caracterización (E)-222: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 3061, 2980, 2934, 1693, 1614, 1585, 1368, 1290, 1146, 1059. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,52-7,45 (m, 2H, Ar-H), 7,40-7,17 (m solap., 5H, Ar-H, 3-H, 4-H), 7,02 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H, 5-H), 2,43 (s, 3H, 2-COCH₃), 1,54 (s, 9H, ^tBuO). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 200,7 (C, C2-CO), 164,4 (C, C-1), 144,6 (CH, C-5), 143,7 (CH, C-3), 135,6 (C, Ar), 133,7 (C, C-2), 129,5 (CH, Ar), 128,7 (2 \times CH, Ar), 127,6 (2 \times CH, Ar), 123,4 (CH, C-4), 81,8 (C, ^tBuO), 31,0 (CH₃, C2-COCH₃), 28,0 (3 \times CH₃, ^tBuO). **EMAR m/z** 273,1476 [(M + H⁺); calc. para C₁₇H₂₁O₃: 273,1485].

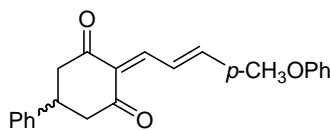
Compuesto 223



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **205** (188 mg, 1 mmol) y el aldehído **176** (0,13 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **223** con un rendimiento igual a 60%.

Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.:** 125,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3061, 3028, 3003, 2951, 2920, 1692, 1653, 1541, 1373, 1142. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 6H), 7,31-7,22 (m, 3H), 3,43 (tt, $J = 11,7$ Hz, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,03-2,78 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,1 (C), 197,0 (C), 154,0 (CH), 152,2 (CH), 141,9 (C), 135,5 (C), 131,0 (CH), 129,2 (C), 128,93 (2 \times CH), 128,87 (2 \times CH), 128,8 (2 \times CH), 127,1 (CH), 126,4 (2 \times CH), 125,5 (CH), 47,6 (CH₂), 45,9 (CH₂), 35,7 (CH).

Compuesto 224

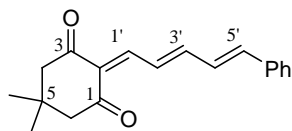


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **205** (188 mg, 1 mmol) y el aldehído **210** (162 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **224** con un

rendimiento igual a 85%. **Caracterización:** Sólido naranja. **P.f.:** 168,0-169,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3064, 3027, 3015, 2941, 2913, 1686, 1645, 1567, 1538, 1377, 1259, 1178. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,33 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,39 (tt, $J = 11,8$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,98-2,74 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,0 (C), 196,9 (C), 162,2 (C), 154,5 (CH), 153,0 (CH), 142,0 (C), 130,8 (2 \times CH), 128,7 (2 \times CH), 128,3 (C), 127,8 (C), 126,9 (CH), 126,5 (CH),

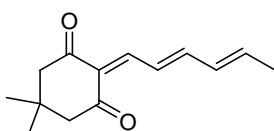
126,3 (2 × CH), 123,4 (CH), 114,4 (2 × CH), 55,3 (CH₃), 47,4 (CH₂), 45,8 (CH₂), 35,7 (CH). **EMAR** m/z 355,1285 [(M + Na⁺); calc. para C₂₂H₂₀O₃Na: 355,1305].

Compuesto 225

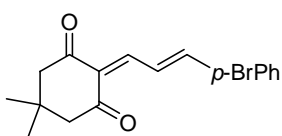


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **212** (158 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **225** con un rendimiento igual a 90%. Caracterización: Sólido naranja a rojo. **P.f.**: 118,0-119,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3055, 3026, 2947, 2922, 1645, 1533, 1379, 1234, 1175, 1005. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,89 (dd, $J = 13,5$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 1H, 2'-H), 7,70 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, 1'-H), 7,50-7,45 (m, 2H, Ar-H), 7,39-7,28 (m, 3H, Ar-H), 7,20-7,01 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 6,92 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, 5'-H), 2,52 (sa, 2H, 4-H*), 2,51 (sa, 2H, 6-H*), 1,07 (s, 6H, 5-CH₃, 5-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,6 (C, C-1*), 197,6 (C, C-3*), 153,4 (CH, C-3'), 150,4 (CH, C-1'), 141,7 (CH, C-5'), 135,8 (C, Ar), 129,7 (CH, C-2'), 129,3 (CH, Ar), 128,7 (2 × CH, Ar), 128,2 (CH, C-4'), 128,0 (C, C-2), 127,3 (2 × CH, Ar), 53,7 (CH₂, C-4**), 52,1 (CH₂, C-6**), 29,8 (C, C-5), 28,3 (2 × CH₃, C5-CH₃, C5-CH₃). **EMAR** m/z 281,1530 [(M + H⁺); calc. para C₁₉H₂₁O₂: 281,1536].

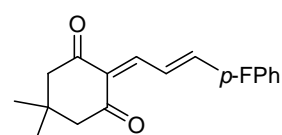
Compuesto 226



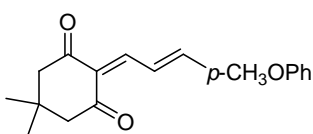
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **226** con un rendimiento igual a 40% empleando el catalizador EDDA (0,2 eq.) y a 80% empleando el catalizador MTFA (0,2 eq.). Caracterización: Sólido amarillo a naranja. **P.f.**: 76,0-77,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2954, 1645, 1575, 1530, 1242. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75-7,62 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 1H), 6,40 (ddq, $J = 15,1$ Hz, $J = 10,5$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,24 (dq, $J = 14,9$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,52 (sa, 4H), 1,91 (dd, $J = 6,7$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,07 (sa, 6H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,6 (C), 197,6 (C), 154,1 (CH), 151,4 (CH), 141,5 (CH), 132,1 (CH), 127,9 (C), 127,4 (CH), 53,8 (CH₂), 52,1 (CH₂), 29,8 (C), 28,3 (2 × CH₃), 18,9 (CH₃). **EMAR** m/z 241,1198 [(M + Na⁺); calc. para C₁₄H₁₈O₂Na: 241,1199].

Compuesto 227

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **211** (211 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **227** con un rendimiento igual a 90%. **Caracterización:** Sólido amarillo. **P.f.:** 138,0-138,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3078, 3030, 2956, 2935, 1695, 1651, 1596, 1538, 1373, 1269, 1172, 1006. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,33 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 4H), 7,26 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,56 (sa, 2H), 2,55 (sa, 2H), 1,09 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C), 197,6 (C), 151,1 (CH), 150,3 (CH), 134,4 (C), 132,1 (2 \times CH), 129,8 (2 \times CH), 129,1 (C), 125,9 (CH), 125,1 (C), 53,9 (CH_2), 52,2 (CH_2), 29,9 (C), 28,4 (2 \times CH_3). **EMAR** m/z 333,0488 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}$ 333,0485].

Compuesto 228

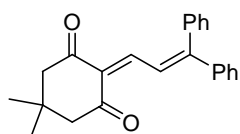
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **209** (0,13 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **228** con un rendimiento igual a 80%. **Caracterización:** Sólido amarillo a naranja. **P.f.:** 111,0-112,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3063, 3050, 3005, 2962, 2931, 1686, 1651, 1596, 1582, 1543, 1366, 1236, 1161. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,29 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 2,56 (sa, 2H), 2,55 (sa, 2H), 1,09 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C), 197,6 (C), 164,1 (C, d, $J = 252,1$ Hz), 151,5 (CH), 150,8 (CH), 131,8 (C, d, $J = 3,0$ Hz), 130,5 (2 \times CH, d, $J = 9,0$ Hz), 128,8 (C), 125,1 (CH, d, $J = 2,2$ Hz), 116,0 (2 \times CH, d, $J = 21,8$ Hz), 53,9 (CH_2), 52,2 (CH_2), 29,9 (C), 28,4 (2 \times CH_3). **EMAR** m/z 273,1284 [(M + H^+); calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FO}_2$: 273,1285].

Compuesto 229

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **210** (162 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **229** con un rendimiento igual a 80%. **Caracterización:** Sólido naranja. **P.f.:** 142,0-143,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2956, 2935, 1684, 1641, 1586, 1526, 1326, 1271, 1168. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300

MHz): δ 8,30 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,54 (sa, 2H), 2,53 (sa, 2H), 1,09 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C), 197,8 (C), 162,1 (C), 153,8 (CH), 152,0 (CH), 130,7 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 (C), 127,5 (C), 123,5 (CH), 114,4 ($2 \times \text{CH}$), 55,3 (CH_3), 53,9 (CH_2), 52,2 (CH_2), 30,0 (C), 28,4 ($2 \times \text{CH}_3$). **EMAR m/z** 307,1290 [(M + Na^+); calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 307,1305].

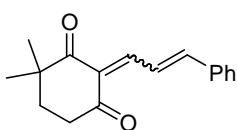
Compuesto 230



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **199** (208 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **230** con un rendimiento igual a 75%.

Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.:** 155,0-156,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3080, 3061, 2959, 2949, 2926, 1690, 1656, 1558, 1367, 1179. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,31 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 8H), 7,24-7,20 (m, 2H), 2,56 (sa, 2H), 2,50 (sa, 2H), 1,08 (sa, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 199,0 (C), 197,8 (C), 163,3 (C), 148,3 (CH), 140,9 (C), 137,7 (C), 130,9 ($2 \times \text{CH}$), 130,0 (CH), 129,4 (C), 129,32 (CH), 129,28 ($2 \times \text{CH}$), 128,3 ($2 \times \text{CH}$), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 124,4 (CH), 54,1 (CH_2), 52,3 (CH_2), 30,0 (C), 28,4 ($2 \times \text{CH}_3$). **EMAR m/z** 369,1248 [(M + K^+) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{K}$ 369,1251].

Compuestos 231

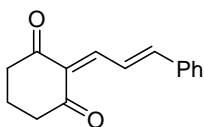


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **204** (140,2 mg, 1 mmol) y el aldehído **176** (0,13 ml, 1 mmol), se obtuvo la mezcla **231** con un rendimiento igual a 60% (debido a

que todas las señales en el espectro de RMN de ^1H se solapan, no hemos podido determinar la relación entre los diastereoisómeros correspondientes). **Caracterización:** Sólido amarillo. **P.f.:** 86,5-87,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3078, 3069, 3059, 2955, 2922, 1684, 1645, 1533, 1447, 1362, 1273, 1171, 1072. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39-8,22 (solap. dd, 2H), 7,82-7,72 (solap. d, 2H), 7,65-7,55 (solap. m, 4H), 7,40-7,34 (solap. m, 6H), 7,30 (solap. d, $J = 15,6$ Hz, 2H), 2,66 (solap. t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 1,87 (solap. t, $J = 6,8$ Hz, 4H), 1,23 (solap. s, 6H), 1,22 (solap. s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,3 (C), 202,0 (C), 199,0 (C), 197,8 (C), 152,3 (CH), 152,2 (CH), 151,8 (CH), 151,6 (CH), 135,4 ($2 \times \text{C}$), 130,5 ($2 \times \text{CH}$), 129,4 ($2 \times \text{C}$), 128,6 ($4 \times \text{CH}$), 128,3

(4 × CH), 125,4 (CH), 125,3 (CH), 42,7 (C), 41,5 (C), 35,9 (CH₂), 34,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 31,5 (CH₂), 24,5 (2 × CH₃), 24,4 (2 × CH₃). **EMAR** m/z 255,1379 [(M + H⁺); calc. para C₁₇H₁₉O₂: 255,1380].

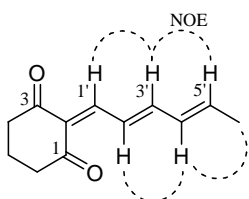
Compuesto 232



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **176** (0,13 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **232** con un rendimiento igual a 30%. Caracterización:

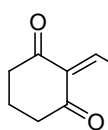
Sólido amarillo. **P.f.:** 110,0-111,0 °C. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,34 (dd, $J = 15,5$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 2,65 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,03 (p, $J = 5,9$ Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,9 (C), 197,9 (C), 153,0 (CH), 151,5 (CH), 135,4 (C), 130,7 (CH), 130,3 (C), 128,7 (2 × CH), 128,5 (2 × CH), 125,4 (CH), 40,1 (CH₂), 38,4 (CH₂), 17,9 (CH₂).

Compuesto 233

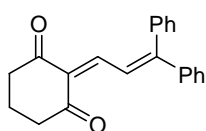


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **233** con un rendimiento igual a 50% empleando el catalizador EDDA (0,2 eq.) y a 65% empleando el catalizador MTFa (0,2 eq.).

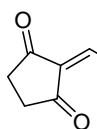
Caracterización: Sólido amarillo a naranja. **P.f.:** 96,0-97,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2988, 2952, 1692, 1652, 1643, 1525, 1372, 1179, 1026. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74-7,59 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 7,07-6,91 (m, 1H, 3'-H), 6,39 (dda, $J = 15,0$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H, 4'-H), 6,24 (dq, $J = 15,0$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H, 5'-H), 2,62 (t solap., $J = 6,4$ Hz, 2H, 4-H*), 2,61 (t solap., $J = 6,4$ Hz, 2H, 6-H*), 2,01 (pa, $J = 6,4$ Hz, 2H, 5-H), 1,91 (da, $J = 6,7$ Hz, 3H, 6'-H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 199,0 (C, C-1*), 198,0 (C, C-3*), 154,2 (CH, C-3'), 152,2 (CH, C-1'), 141,7 (CH, C-5'), 132,2 (CH, C-4'), 129,5 (C, C-2), 127,5 (CH, C-2'), 40,1 (CH₂, C-6**), 38,5 (CH₂, C-4**), 18,9 (CH₃, C-6'), 18,0 (CH₂, C-5). **EMAR** m/z 213,0886 [(M + Na⁺); calc. para C₁₂H₁₄O₂Na: 213,0886].

Compuesto 234

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **210** (162 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **234** con un rendimiento igual a 70%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 108,0-109,0°C. **IR** (film) (cm⁻¹): 2954, 1681, 1644, 1590, 1529, 1367, 1263, 1165. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,27 (dd, *J* = 15,3 Hz, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (t solap., *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,63 (t solap., *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,03 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 199,1 (C), 198,1 (C), 162,1 (C), 153,8 (CH), 152,6 (CH), 130,7 (2 × CH), 129,0 (C), 128,4 (C), 123,5 (CH), 114,4 (2 × CH), 55,3 (CH₃), 40,1 (CH₂), 38,5 (CH₂), 18,1 (CH₂). **EMAR** *m/z* 279,0979 [(M + Na⁺); calc. para C₁₆H₁₆O₃Na: 279,0992].

Compuesto 235

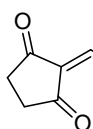
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **199** (208 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **235** con un rendimiento igual a 70%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 125,5-126,0°C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3076, 3062, 2950, 1657, 1645, 1551, 1527, 1364, 1336, 1260, 1177. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,28 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 8H), 7,23-7,18 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,02 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 199,2 (C), 198,0 (C), 163,2 (C), 148,9 (CH), 140,9 (C), 137,7 (C), 130,9 (2 × CH), 130,0 (CH), 129,3 (CH), 129,2 (2 × CH), 128,3 (2 × CH), 128,1 (2 × CH), 124,5 (CH), 40,2 (CH₂), 38,6 (CH₂), 18,0 (CH₂), no se encuentra una señal correspondiente a un C y se debe encontrar solapada. **EMAR** *m/z* 325,1193 [(M + Na⁺); calc. para C₂₁H₁₈O₂Na: 325,1199].

Compuesto 236

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **206** (98 mg, 0,1 mmol) y el aldehído **210** (162 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **236** con un rendimiento igual a 55%. Caracterización: Sólido naranja a rojo. **P.f.**: 150,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2925, 1670, 1562, 1374, 1258, 1169, 1098. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,27 (dd,

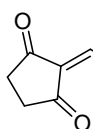
$J = 15,3$ Hz, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,75-2,64 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,7 (C), 203,1 (C), 162,8 (C), 155,5 (CH), 149,1 (CH), 131,3 ($2 \times \text{CH}$), 128,1 (C), 126,2 (C), 121,7 (CH), 114,6 ($2 \times \text{CH}$), 55,4 (CH_3), 34,8 (CH_2), 34,1 (CH_2). **EMAR** m/z 265,0827 [(M + Na^+); calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$: 265,0835].

Compuesto 237



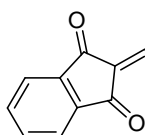
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **206** (98 mg, 0,1 mmol) y el aldehído **176** (0,13 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **237** con un rendimiento igual a 8%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.:** 135,0-136,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3062, 3024, 3000, 2953, 2918, 1672, 1597, 1568, 1371, 1172. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (dd, $J = 15,5$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m solap., 4H), 2,76-2,70 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,5 (C), 202,9 (C), 155,0 (CH), 148,3 (CH), 135,1 (C), 131,6 (CH), 129,1 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 ($2 \times \text{CH}$), 127,3 (C), 123,7 (CH), 34,9 (CH_2), 34,2 (CH_2). **EMAR** m/z 235,0723 [(M + Na^+); calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$: 235,0729].

Compuesto 238



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **206** (98 mg, 0,1 mmol) y el aldehído **211** (211 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **238** con un rendimiento igual a 30%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.:** 230,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3059, 3049, 2926, 2909, 1716, 1666, 1564, 1403, 1367, 1171, 1106. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,35 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,58-7,46 (m solap., 5H), 7,33 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,5 (C), 202,7 (C), 152,9 (CH), 147,6 (CH), 134,0 (C), 132,3 ($2 \times \text{CH}$), 130,2 ($2 \times \text{CH}$), 127,7 (C), 126,0 (C), 124,1 (CH), 34,9 (CH_2), 34,2 (CH_2). **EMAR** m/z 291,0012 [(M + H^+); calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrO}_2$: 291,0015].

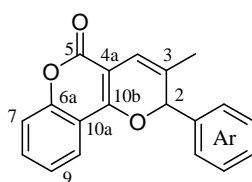
Compuesto 239^{69a}



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **178** (146 mg, 0,1 mmol) y el aldehído **176** (0,13 ml, 1 mmol), se

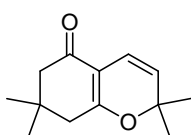
obtuvo el compuesto **239** con un rendimiento igual a 60%. **Caracterización:** Sólido amarillo. **P.f.:** 149,5-150,5 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,44 (dd, $J = 15,5$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,71-7,59 (m solap., 3H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 190,3 (C), 189,9 (C), 151,0 (CH), 144,5 (CH), 142,0 (C), 140,7 (C), 135,4 (C), 135,0 (CH), 134,9 (CH), 130,8 (CH), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 ($2 \times \text{CH}$), 127,8 (C), 123,5 (CH), 123,0 (CH), 122,8 (CH).

Compuesto **198**⁷⁹



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol), y el aldehído **197** (146 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **198** con un rendimiento igual a 70%. **Caracterización:** Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 143,0-144,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3059, 3031, 2912, 1709, 1664, 1613, 1491, 1188. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,64 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, 10-H), 7,47-7,33 (m, 6H, Ar-H, 8-H), 7,24 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 0,7$ Hz, 1H, 7-H), 7,15 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, 9-H), 6,59 (p, $J = 1,5$ Hz, 1H, 4-H), 5,93 (sa, 1H, 2-H), 1,74 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 3H, 3- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,7 (C, C-5), 156,4 (C, C-10b), 152,6 (C, C-6a), 137,6 (C, Ar), 131,5 (CH, C-8), 129,2 (CH, Ar), 128,8 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 127,6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 123,7 (CH, C-9), 122,3 (CH, C-10), 116,3 (CH, C-7), 115,0 (C, C-10a), 113,6 (CH, C-4), 100,7 (C, C-4a), 82,6 (CH, C-2), 19,5 (CH_3 , C3- CH_3). La señal correspondiente a C-3 no se encuentra y estaría solapada con otra en el espectro. A partir de experimento 2D HMBC, la señal de C-3 estaría solapada con señal a 128,8 ppm.

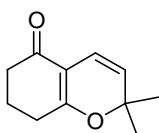
Compuesto **240**^{123,124}



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **240** con un rendimiento igual a 95%. **Caracterización:** Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 49,5-50,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3049, 2976, 2963, 1635, 1585, 1132, 1090. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,40 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,27 (sa solap., 2H), 2,25 (sa solap., 2H), 1,40 (s, 6H), 1,07 (s, 6H).

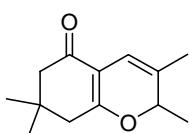
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (C), 169,9 (C), 122,5 (CH), 115,6 (CH), 109,4 (C), 79,6 (C), 50,3 (CH_2), 42,3 (CH_2), 32,1 (C), 28,3 ($2 \times \text{CH}_3$), 28,2 ($2 \times \text{CH}_3$).

Compuesto **241**^{123,124}



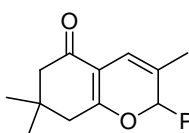
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **241** con un rendimiento igual a 75%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.**: 39,0-40,0 °C. **IR** (film) (cm^{-1}): 2982, 2943, 1637, 1589, 1410, 1094. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,41 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,97 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,402 (s, 3H), 1,396 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C), 171,3 (C), 122,7 (CH), 115,6 (CH), 110,4 (C), 79,5 (C), 36,2 (CH_2), 28,4 (CH_2), 28,2 ($2 \times \text{CH}_3$), 20,4 (CH_2).

Compuesto **242**^{76a}



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **218** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **242** con un rendimiento igual a 85%. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 92,0-93,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2972, 2957, 2918, 1651, 1603, 1398, 1140, 1055. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,18 (da, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,83 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,32-2,18 (m, 4H), 1,73 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,2 (C), 167,5 (C), 126,8 (C), 111,5 (CH), 110,1 (C), 76,9 (CH), 50,2 (CH_2), 41,7 (CH_2), 32,0 (C), 28,7 (CH_3), 27,6 (CH_3), 19,0 (CH_3), 18,5 (CH_3).

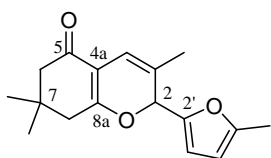
Compuesto **243**



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **197** (146 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **243** con un rendimiento igual a 90%. Caracterización: Aceite incoloro a amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 3063, 3032, 2959, 1651, 1608, 1047. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,34 (sa, 5H), 6,46 (sa, 1H), 5,66 (s, 1H), 2,26-2,23 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 2H), 1,62 (sa, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C), 167,6 (C), 138,4 (C), 128,9 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 127,6 ($2 \times \text{CH}$), 124,6 (C), 112,7 (CH), 109,9 (C), 82,6 (CH), 50,3 (CH_2), 41,8

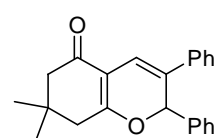
(CH₂), 32,1 (C), 28,8 (CH₃), 27,6 (CH₃), 19,2 (CH₃). **EMAR** *m/z* 269,1529 [(M + H⁺); calc. para C₁₈H₂₁O₂: 269,1536].

Compuesto 244



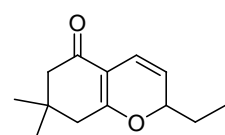
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **214** (150 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **244** con un rendimiento igual a 55%. Caracterización: Aceite amarillo. **IR** (film) (cm⁻¹): 2959, 2928, 1609, 1396, 1140. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,42 (s, 1H, 4-H), 6,20 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, 3'-H), 5,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, 4'-H), 5,64 (s, 1H, 2-H), 2,29 (s, 3H, 5'-CH₃), 2,26-2,20 (m, 4H, 6-H, 8-H), 1,72 (s, 3H, 3-CH₃), 1,03 (s, 6H, 7-CH₃, 7-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,6 (C, C-5), 167,3 (C, C-8a), 153,5 (C, C-5'), 149,1 (C, C-2'), 122,4 (C, C-3), 113,8 (CH, C-4), 110,9 (CH, C-3'), 110,6 (C, C-4a), 106,4 (CH, C-4'), 74,6 (CH, C-2), 50,3 (CH₂, C-6), 41,7 (CH₂, C-8), 32,2 (C, C-7), 29,0 (CH₃, C7-CH₃), 27,4 (CH₃, C7-CH₃), 19,0 (CH₃, C3-CH₃), 13,5 (CH₃, C5'-CH₃). **EMAR** *m/z* 295,1297 [(M + Na⁺); calc. para C₁₇H₂₀NaO₃: 295,1305].

Compuesto 245



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **216** (208 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **245** con un rendimiento igual a 85%. Caracterización: Aceite incoloro a amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 3059, 3030, 2957, 1655, 1397. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,49-7,40 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 6H), 7,26-7,12 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 2,31-2,10 (m solap., 4H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,3 (C), 168,5 (C), 137,6 (C), 136,3 (C), 128,9 (CH), 128,5 (2 × CH), 128,3 (2 × CH), 127,7 (2 × CH), 127,2 (CH), 124,9 (C), 124,8 (2 × CH), 114,0 (CH), 111,7 (C), 79,1 (CH), 50,1 (CH₂), 41,7 (CH₂), 32,1 (C), 28,9 (CH₃), 27,1 (CH₃). **EMAR** *m/z* 661,3290 [(2M + H⁺); calc. para C₄₆H₄₅O₄: 661,3312].

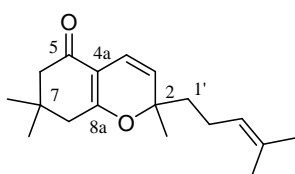
Compuesto 246



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **213** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **246** con un rendimiento igual a 30%. Caracterización:

Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 2961, 2937, 1643, 1597, 1422, 1219, 1138. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,47 (dd, $J = 10,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 10,0$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,86 (tdd, $J = 5,9$ Hz, $J = 3,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,37-2,21 (m solap., 4H), 1,73 (pa, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C), 171,0 (C), 117,5 (CH), 117,1 (CH), 110,2 (C), 78,7 (CH), 50,3 (CH_2), 42,0 (CH_2), 32,1 (C), 28,7 (CH_2), 28,33 (CH_3), 28,28 (CH_3), 8,4 (CH_3). **EMAR** m/z 207,1375 [(M + H^+); calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$: 207,1380].

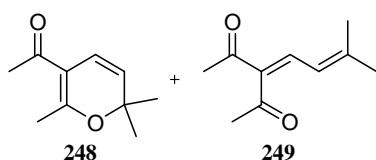
Compuesto 247¹²⁴



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **215** (0,17 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **247** con un rendimiento igual a 80%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film)

(cm^{-1}): 2961, 2926, 1651, 1595, 1069. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,44 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H, 4-H), 5,17 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, 3-H), 5,08 (tm, $J = 7,0$ Hz, 1H, 3'-H), 2,27 (dAB, $J = 17,9$ Hz, 1H, 8-H), 2,26 (dAB, $J = 17,9$ Hz, 1H, 8-H), 2,24 (sa, 2H, 6-H), 2,08-1,98 (m, 2H, 2'-H), 1,76-1,66 (m, 1H, 1'-H), 1,67 (s, 3H, 4'- CH_3), 1,62-1,52 (m, 1H, 1'-H), 1,58 (s, 3H, 4'- CH_3), 1,36 (s, 3H, 2'- CH_3), 1,07 (s, 3H, 7'- CH_3), 1,06 (s, 3H, 7'- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,1 (C, C-5), 170,2 (C, C-8a), 131,7 (C, C-4'), 123,5 (CH, C-3'), 121,2 (CH, C-3), 116,1 (CH, C-4), 108,9 (C, C-4a), 82,2 (C, C-2), 50,2 (CH_2 , C-6), 42,2 (CH_2 , C-8), 41,5 (CH_2 , C-1'), 32,0 (C, C-7), 28,4 (CH_3 , C7- CH_3), 28,0 (CH_3 , C7- CH_3), 27,3 (CH_3 , C2- CH_3), 25,5 (CH_3 , C4'- CH_3), 22,3 (CH_2 , C-2'), 17,4 (CH_3 , C4'- CH_3).

Compuestos 248 y 249^{80c}

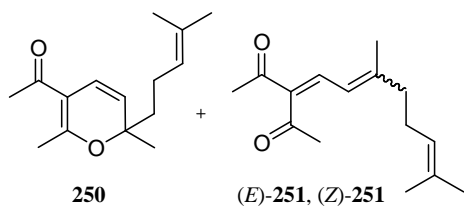


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo la mezcla inseparable de **248** y **249** con un rendimiento igual a 90% (**248:249**,

1:2, determinado por RMN de ^1H integrando señales dobletes a 6,15 ppm de **249** y 5,20 ppm de **248**). Caracterización: Sólido naranja. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz, en negrita componente may. **249**, integración descripta **248:249**, 1:1): δ 7,34 (d, $J = 12,0$ Hz, **1H**), 6,28 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 12,0$ Hz, **1H**), 5,20 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H),

2,364 (sa, **3H**), 2,357 (sa, **3H**), 2,26 (sa, 6H), 1,96 (sa, **3H**), 1,94 (sa, **3H**), 1,37 (sa, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz, en negrita componente may. **249**): δ 203,8 (C), 197,0 (C), 195,8 (C), 165,9 (C), 152,0 (C), 139,6 (C), 137,5 (CH), 121,0 (CH), 120,7 (CH), 120,1 (CH), 111,7 (C), 77,9 (C), 31,6 (CH₃), 28,9 (CH₃), 27,4 (2 \times CH₃), 27,1 (CH₃), 26,0 (CH₃), 20,8 (CH₃), 18,8 (CH₃).

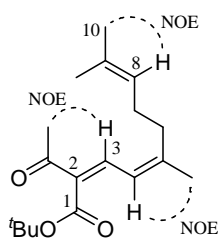
Compuestos **250**, (*Z*)-**251** y (*E*)-**251**



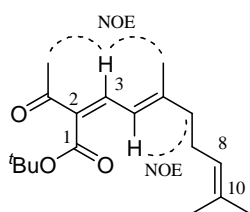
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **215** (0,17 ml, 1 mmol), se obtuvo la mezcla inseparable de **250**+(*Z*)-**251**+(*E*)-**251** con un rendimiento igual a 60% [**250**:(*Z*)-**251**+(*E*)-**251**; 1:2; determinado por RMN de ^1H integrando señales doblete a 6,31 ppm de **250** vs. dobletes solapados a 7,37 y 7,33 ppm de (*Z*)-**251** y (*E*)-**251**]. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,37 (d solap., $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,33 (d solap., $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,17 (d solap., $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,15 (d solap., $J = 11,9$ Hz, 1H), 5,15 (d solap., $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,13-5,01 (m solap., 3H), 2,37-2,33 (solap., 12H, 4 \times CH₃), 2,26 (sa, 3H), 2,24 (sa, 3H), 2,22-1,98 (m solap., 10H), 1,96 (sa, 3H), 1,94 (sa, 3H), 1,75-1,53 (m, 2H), 1,68 (solap. 9H, 3 \times CH₃), 1,62-1,57 (solap. 9H, 3 \times CH₃), 1,33 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,6 (2 \times C), 196,8 (C), 195,6 (2 \times C), 166,0 (C), 155,4 (C), 155,3 (C), 139,8 (C), 139,4 (C), 137,4 (CH), 137,3 (CH), 132,8 (C), 132,2 (C), 131,5 (C), 123,5 (CH), 122,7 (CH), 122,6 (CH), 121,1 (CH), 120,5 (CH), 120,2 (CH), 119,7 (CH), 111,2 (C), 80,3 (C), 40,60 (CH₂), 40,57 (CH₂), 32,7 (CH₂), 31,5 (CH₃), 28,8 (CH₃), 26,5 (CH₂), 26,0 (CH₃), 25,9 (2 \times CH₃), 25,8 (CH₃), 25,4 (CH₃), 25,3 (2 \times CH₃), 24,9 (CH₃), 22,3 (CH₂), 20,7 (CH₃), 17,4 (CH₃), 17,3 (CH₃), 17,2 (CH₃). Faltan dos señales correspondientes a carbonos alifáticos que se encontrarían solapadas.

Compuestos **252**, (*E,E*)-**253**, (*E,Z*)-**253**, (*Z,E*)-**253** y (*Z,Z*)-**253**

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **203** (0,33 ml, 2 mmol) y el aldehído **215** (0,34 ml, 2 mmol), se obtuvo (*Z,Z*)-**253** con un rendimiento igual a 20%, (*Z,E*)-**253** con un rendimiento igual a 20% y la mezcla inseparable de **252**+(*E,E*)-**253**+(*E,Z*)-**253** con un rendimiento igual a 40% [2:1,3:0,9].

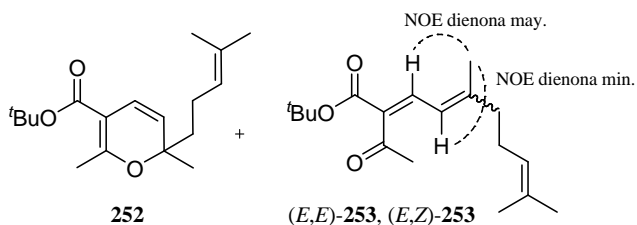


Caracterización (Z,Z)-253: Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,45 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, 3-H), 6,31 (da, $J = 12,4$ Hz, 1H, 4-H), 5,10 (tm, $J = 7,2$ Hz, 1H, 8-H), 2,39-2,32 (m solap., 2H, 6-H), 2,32 (s solap., 3H, 2-COCH₃), 2,25-2,09 (m, 2H, 7-H), 1,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1,67 (sa, 3H, 10-H), 1,60 (sa, 3H, 9-CH₃), 1,57 (s, 9H, ^tBuO). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,5 (C, C2-CO), 166,3 (C, C-1), 155,7 (C, C-5), 137,9 (CH, C-3), 132,9 (C, C-9), 132,2 (C, C-2), 122,8 (CH, C-8), 121,5 (CH, C-4), 82,0 (C, ^tBuO), 32,9 (CH₂, C-6), 28,1 (3 \times CH₃, ^tBuO), 27,5 (CH₃, C2-COCH₃), 26,8 (CH₂, C-7), 25,5 (CH₃, C-10), 25,2 (CH₃, C5-CH₃), 17,6 (CH₃, C9-CH₃).



Caracterización (Z,E)-253: Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 6,32 (da, $J = 12,1$ Hz, 1H), 5,08 (ta, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27-2,11 (m, 4H), 1,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,68 (sa, 3H), 1,60 (sa, 3H), 1,57 (s, 9H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,5 (C), 166,3 (C), 155,6 (C), 138,0 (CH), 132,40 (C), 132,36 (C), 122,9 (CH), 120,5 (CH), 82,0 (C), 40,8 (CH₂), 28,0 (3 \times CH₃), 27,5 (CH₃), 26,0 (CH₂), 25,5 (CH₃), 17,6 (CH₃), 17,5 (CH₃).

Caracterización 252+(E,E)-253+(E,Z)-253 [2:1,3:0,9; determinado por RMN de ^1H



integrando señales dobles a 6,31 ppm de **252**, 7,51 ppm de (E,E)-**253** y 7,48 ppm de (E,Z)-**253**; o integrando señales de metilos a 1,31 ppm de **252**, 1,92 ppm de (E,E)-**253** y 1,90 ppm de (E,Z)-**253**]: Aceite amarillo. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz, integración descripta **252**:(E,E)-**253**:(E,Z)-**253**, 1:1:1): δ 7,51 (d solap., $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,48 (d solap., $J = 12,4$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,23 (da, $J = 12,4$ Hz, 2H), 5,15-5,01 (solap. señales, 3H), 5,07 (d solap., $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,90 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,68 (solap. señales, 9H), 1,60 (solap. señales, 9H), 1,52 (s, 18H), 1,50 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), en zona 2,36-1,53 ppm se encontrarían las señales corresp. a protones metilénicos que no fueron posibles discriminar fácilmente. **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 201,5 (2 \times C), 165,8 (C), 164,7 (C), 164,6 (C), 154,8 (C), 154,7 (2 \times C), 138,7 (CH), 138,5 (CH), 132,6 (C), 132,1 (C), 131,9 (C), 131,6 (C), 131,5 (C), 123,8 (CH), 123,0 (CH), 122,9 (CH), 121,0 (CH), 120,6 (CH), 120,2 (CH), 119,3 (CH), 103,7 (C), 81,4 (C), 81,3 (C),

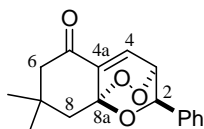
80,1 (C), 79,5 (C), 40,8 (CH₂), 40,6 (CH₂), 32,6 (CH₂), 31,00 (CH₃), 30,97 (CH₃), 28,2 (CH₃ × 3), 27,9 (CH₃ × 3), 26,8 (CH₂), 26,2 (CH₃), 26,1 (CH₂), 25,5 (CH₃ × 3), 24,9 (CH₃), 22,4 (CH₂), 20,0 (CH₃), 17,5 (CH₃), 17,4 (CH₃), 17,2 (CH₃), faltan cuatro señales correspondientes a cuatro grupos CH₃ que estarían solapadas con otras.

5.2.2. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Estudio de la fotooxigenación de los productos de condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos α,β -insaturados” (2.4.2.)

Procedimiento general para la fotooxigenación de los sustratos poliinsaturados.

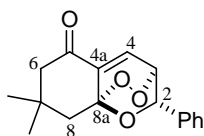
Una solución de sustrato dienónico (1 mmol) en el solvente correspondiente (Tablas 3 y 4, 100 mL, 10 mM) contenida en un reactor de vidrio Pirex fue irradiada ($\lambda = 350$ nm) en presencia de oxígeno durante el tiempo indicado en las Tablas 4 y 5 (o hasta indicación por CCD). Al cabo de dicho tiempo se evaporó el solvente en rotavapor. El crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como solvente de elución una mezcla hexano-AcOEt con polaridad creciente, obteniéndose los productos deseados.

Compuestos *anti*-271 y *sin*-271



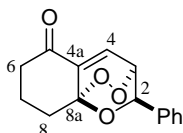
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **190** (254 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**271** con un rendimiento igual a 54% y *sin*-**271** con un rendimiento igual a 6%. Caracterización *anti*-

271: Sólido incoloro. **P.f.:** 96,0-97,0 °C. **IR** (film) (cm⁻¹): 3055, 2959, 1692, 1623, 1267, 1025. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34-7,24 (m, 3H, Ar-H), 7,26 (d solap., $J = 5,8$ Hz, 1H, 4-H), 7,12-7,07 (m, 2H, Ar-H), 5,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 2-H), 4,98 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 3-H), 2,43 (sa, 2H, 6-H), 2,19 (dAB, $J = 15,3$ Hz, 1H, 8-H), 2,03 (dAB, $J = 15,3$ Hz, 1H, 8-H), 1,17 (s, 3H, 7-CH₃), 1,07 (s, 3H, 7-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,2 (C, C-5), 139,0 (C, C-4a), 135,9 (C, Ar), 131,7 (CH, C-4), 128,5 (2 × CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 125,9 (2 × CH, Ar), 98,4 (C, C-8a), 75,8 (CH, C-2), 74,4 (CH, C-3), 52,0 (CH₂, C-6), 42,9 (CH₂, C-8), 31,0 (C, C-7), 29,2 (CH₃, C7-CH₃), 28,3 (CH₃, C7-CH₃). **EMAR** m/z 287,1281 [(M + H⁺); calc. para C₁₇H₁₉O₄: 287,1278].



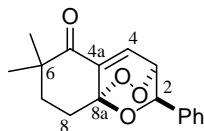
Caracterización *sin-271*: Sólido incoloro. **P.f.:** 134,0-135,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3063, 3034, 2965, 2934, 1692, 1624, 1267, 1053. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H, 4-H), 7,61-7,54 (m, 2H, Ar-H), 7,48-7,27 (m, 3H, Ar-H), 4,70 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, 3-H), 4,69 (sa, 1H, 2-H), 2,40 (sa, 2H, 6-H), 2,14 (dAB, $J = 15,1$ Hz, 1H, 8-H), 2,07 (dAB, $J = 15,1$ Hz, 1H, 8-H), 1,09 (s, 3H, 7- CH_3), 1,08 (s, 3H, 7- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,5 (C, C-5), 137,4 (C, C-4a), 136,8 (C, Ar), 133,2 (CH, C-4), 128,4 ($2 \times$ CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 127,0 ($2 \times$ CH, Ar), 98,0 (C, C-8a), 75,5 (CH, C-2), 73,7 (CH, C-3), 51,9 (CH_2 , C-6), 42,9 (CH_2 , C-8), 31,0 (C, C-7), 28,7 (CH_3 , C7- CH_3), 28,5 (CH_3 , C7- CH_3).

Compuesto *anti-272*



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **232** (226 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti-272* con un rendimiento igual a 45%. **Caracterización:** Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,34-7,26 (m, 3H, Ar-H), 7,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 4-H), 7,12-7,07 (m, 2H, Ar-H), 5,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 2-H), 4,97 (dd, $J = 5,7$, $J = 2,4$ Hz, 1H, 3-H), 2,58-2,51 (m, 2H, 6-H), 2,29-1,94 (m, 4H, 7-H, 8-H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,3 (C, C-5), 140,0 (C, C-4a), 135,8 (C, Ar), 131,8 (CH, C-4), 128,4 ($2 \times$ CH, Ar), 128,3 (CH, Ar), 125,8 ($2 \times$ CH, Ar), 98,6 (C, C-8a), 75,4 (CH, C-2), 74,3 (CH, C-3), 38,3 (CH_2 , C-6), 30,1 (CH_2 , C-8), 18,1 (CH_2 , C-7). **EMAR m/z** 259,0972 [(M + H^+); calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4$: 259,0965].

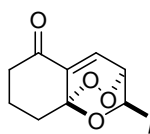
Compuesto *anti-273a*



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **231** (254 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti-273a* con un rendimiento igual a 17%. **Caracterización:** Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,33-7,27 (m, 3H, Ar-H), 7,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 4-H), 7,11-7,07 (m, 2H, Ar-H), 5,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 2-H), 4,97 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 3-H), 2,34 (ddd, $J = 15,1$ Hz, $J = 9,6$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 1H, 8-H), 2,14 (ddd, $J = 15,2$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H, 8-H), 1,92-1,82 (m, 2H, 7-H), 1,28 (s, 3H, 6- CH_3), 1,21 (s, 3H, 6- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 197,9 (C, C-5), 139,4 (C, C-4a), 135,9 (C, Ar), 132,6 (CH, C-4), 128,5 ($2 \times$ CH, Ar), 128,4 (CH, Ar), 125,8 ($2 \times$ CH, Ar), 98,8 (C, C-8a),

75,5 (CH, C-2), 74,5 (CH, C-3), 41,8 (C, C-6), 32,3 (CH₂, C-7), 26,5 (CH₂, C-8), 24,5 (CH₃, C6-CH₃), 24,1 (CH₃, C6-CH₃). **EMAR** m/z 287,1287 [(M + H⁺); calc. para C₁₇H₁₉O₄: 287,1278].

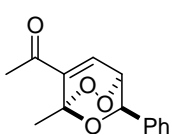
Compuesto *anti*-274



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **234** (256 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**274** con un rendimiento igual a 55%. **Caracterización:** Aceite incoloro. **IR** (film) (cm⁻¹): 2956, 2937, 1694, 1623, 1515, 1252. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,87-6,81 (m, 2H), 5,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,28-1,92 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,4 (C), 159,6 (C), 140,2 (C), 132,1 (CH), 127,8 (C), 127,3 (2 × CH), 113,9 (2 × CH), 98,7 (C), 75,3 (CH), 74,5 (CH), 55,2 (CH₃), 38,4 (CH₂), 30,2 (CH₂), 18,2 (CH₂). **EMAR** m/z 289,1068 [(M + H⁺); calc. para C₁₆H₁₇O₅: 289,1071].

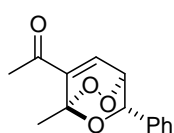
Compuestos *anti*-259 y *sin*-259

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **202** (214 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**259** con un rendimiento igual a 25% y el compuesto *sin*-**259** con un rendimiento igual a 8%. **Caracterización *anti*-259:** Aceite incoloro. **RMN de**



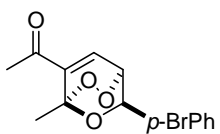
¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,39-7,27 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,92 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,9 (C), 143,8 (C), 136,3 (C), 133,8 (CH), 128,5 (2 × CH), 128,2 (CH), 125,7 (2 × CH), 98,1 (C), 74,4 (CH), 73,7 (CH), 26,6 (CH₃), 19,5 (CH₃).

Caracterización *sin*-259: Sólido incoloro. **P.f.:** 135,0-136,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3010,



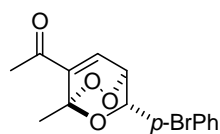
1682, 1496, 1371. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,59-7,55 (m, 2H), 7,53 (d solap., $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 3H), 4,70 (sa, 1H), 4,66 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,8 (C), 142,3 (C), 136,9 (C), 135,9 (CH), 128,4 (2 × CH), 128,3 (CH), 126,9 (2 × CH), 97,8 (C), 74,6 (CH), 72,9 (CH), 26,6 (CH₃), 19,8 (CH₃). **EMAR** m/z 247,0961 [(M + H⁺); calc. para C₁₄H₁₅O₄: 247,0965].

Compuestos *anti-275* y *sin-275*



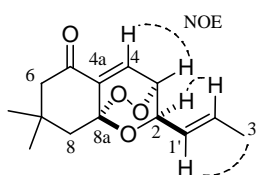
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **220** (293 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti-275* con un rendimiento igual a 30% y el compuesto *sin-275* con un rendimiento igual a 10%.

Caracterización *anti-275*: Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,02-6,98 (m solap., 3H), 5,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,90 (dd, $J = 6,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,8 (C), 143,9 (C), 135,4 (C), 133,3 (CH), 131,6 ($2 \times \text{CH}$), 127,3 ($2 \times \text{CH}$), 122,2 (C), 98,1 (C), 73,8 (CH), 73,3 (CH), 26,6 (CH_3), 19,4 (CH_3).



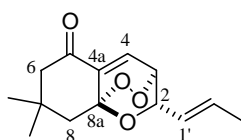
Caracterización *sin-275*: Sólido incoloro. **P.f.:** 111,0-112,0 °C. **IR** (film) (cm^{-1}): 3006, 2917, 1684, 1488, 1368. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,57-7,54 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,65 (sa, 1H), 4,63 (dd, $J = 6,3$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,7 (C), 142,4 (C), 136,0 (C), 135,5 (CH), 131,5 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 122,4 (C), 97,8 (C), 74,2 (CH), 72,7 (CH), 26,6 (CH_3), 19,8 (CH_3). **EMAR m/z** 325,0058 [$(\text{M} + \text{H}^+)$; calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrO}_4$: 325,0070].

Compuestos *anti-276* y *sin-276*



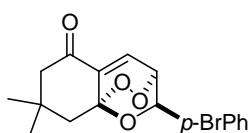
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **226** (218 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti-276* con un rendimiento igual a 30% y el compuesto *sin-276* con un rendimiento igual a 10%. **Caracterización *anti-276*:** Sólido incoloro. **P.f.:** 73,0-74,0 °C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 2963, 2936, 1692, 1624, 1081. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,42 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, 4-H), 5,75 (dq, $J = 15,2$ Hz, $J = 6,7$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, 2'-H), 5,04 (ddq, $J = 15,3$ Hz, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H, 1'-H), 4,89 (dda, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, 2-H), 4,78 (dd, $J = 6,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H, 3-H), 2,36 (sa, 2H, 6-H), 2,03 (dAB, $J = 15,2$ Hz, 1H, 8-H), 1,92 (dAB, $J = 15,2$ Hz, 1H, 8-H), 1,66 (ddd, $J = 6,7$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,7$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1,08 (s, 3H, 7- CH_3), 1,03 (s, 3H, 7- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,4 (C, C-5), 139,0 (C, C-4a), 131,7 (CH, C-4), 131,5 (CH, C-2'), 125,8 (CH, C-1'), 97,7 (C, C-8a), 75,6 (CH, C-2), 73,2 (CH, C-3), 51,9 (CH_2 , C-6), 42,8 (CH_2 , C-8), 30,9 (C, C-7), 28,9 (CH_3 , C7- CH_3), 28,4 (CH_3 , C7- CH_3), 17,6 (CH_3 , C2'- CH_3).



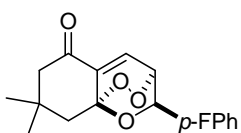
Caracterización *sin*-276: Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 4-H), 5,99-5,82 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4,64 (dd, $J = 6,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, 3-H), 3,96 (da, $J = 6,7$ Hz, 1H, 2-H), 2,34 (sa, 2H, 6-H), 2,01 (dAB, $J = 15,1$ Hz, 1H, 8-H), 1,91 (dAB, $J = 15,3$ Hz, 1H, 8-H), 1,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1,05 (s, 3H, 7- CH_3), 1,03 (s, 3H, 7- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,6 (C, C-5), 137,6 (C, C-4a), 133,0 (CH, C-4), 131,7 (CH, C-2'), 127,2 (CH, C-1'), 97,8 (C, C-8a), 74,5 (CH, C-2), 73,2 (CH, C-3), 51,9 (CH_2 , C-6), 43,0 (CH_2 , C-8), 30,9 (C, C-7), 28,61 (CH_3 , C7- CH_3), 28,58 (CH_3 , C7- CH_3), 17,8 (CH_3 , C2'- CH_3).

Compuesto *anti*-277



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **227** (333 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**277** con un rendimiento igual a 64%. **Caracterización:** Sólido incoloro. **P.f.:** 129,0-130,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3082, 3063, 2961, 1693, 1625, 1488, 1268, 1070. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 5,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 2,42 (sa, 2H), 2,17 (dAB, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,03 (dAB, $J = 15,1$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 192,9 (C), 139,1 (C), 135,0 (C), 131,7 ($2 \times \text{CH}$), 131,3 (CH), 127,5 ($2 \times \text{CH}$), 122,4 (C), 98,4 (C), 75,1 (CH), 74,0 (CH), 51,9 (CH_2), 42,8 (CH_2), 31,0 (C), 29,2 (CH_3), 28,3 (CH_3). **EMAR** m/z 365,0380 [(M + H^+); calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrO}_4$: 365,0383].

Compuesto *anti*-278

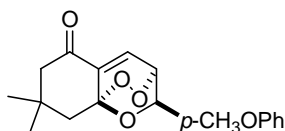


Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **228** (272 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**278** con un rendimiento igual a 40%. **Caracterización:** Sólido incoloro. **P.f.:** 126,5-127,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3085, 2980, 2961, 1692, 1625, 1512, 1268, 1222. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 2H), 5,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 2,42 (sa, 2H), 2,17 (dAB, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,03 (dAB, $J = 15,1$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,1 (C), 162,5 (C, d, $J = 246,8$ Hz), 139,1 (C), 131,8 (C, d, $J = 2,7$ Hz), 131,5 (CH), 127,7 ($2 \times \text{CH}$, d, $J = 8,2$ Hz), 115,5 ($2 \times \text{CH}$, d, $J = 21,7$ Hz), 98,4

(C), 75,2 (CH), 74,2 (CH), 52,0 (CH₂), 42,9 (CH₂), 31,0 (C), 29,2 (CH₃), 28,3 (CH₃).

EMAR m/z 305,1178 [(M + H⁺); calc. para C₁₇H₁₈FO₄: 305,1184].

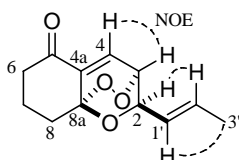
Compuesto *anti*-279



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **229** (284 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**279** con un rendimiento igual a 55%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR**

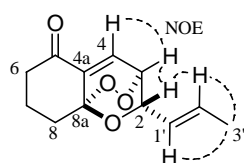
(film) (cm⁻¹): 2961, 1696, 1613, 1515, 1253, 1174, 1028. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,29 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 5,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,42 (sa, 2H), 2,16 (dAB, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,02 (dAB, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,2 (C), 159,6 (C), 139,1 (C), 132,0 (CH), 128,0 (C), 127,3 (2 × CH), 113,9 (2 × CH), 98,4 (C), 75,6 (CH), 74,4 (CH), 55,2 (CH₃), 52,0 (CH₂), 42,9 (CH₂), 31,0 (C), 29,1 (CH₃), 28,3 (CH₃). **EMAR** m/z 317,1385 [(M + H⁺); calc. para C₁₈H₂₁O₅: 317,1384].

Compuestos *anti*-280 y *sin*-280



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **233** (190 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**280** con un rendimiento igual a 34% y el compuesto *sin*-**280** con un

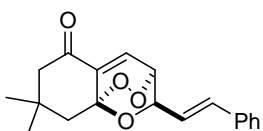
rendimiento igual a 11%. Caracterización *anti*-280: Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 4-H), 5,76 (dq, $J = 15,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, $J = 0,7$ Hz, 1H, 2'-H), 5,06 (ddq, $J = 15,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H, 1'-H), 4,89 (dda, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 2-H), 4,79 (dd, $J = 5,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 3-H), 2,55-2,44 (m, 2H, 6-H), 2,11-2,03 (m, 2H, 8-H), 1,99-1,88 (m, 2H, 7-H), 1,67 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 3H, 2'-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,6 (C, C-5), 140,1 (C, C-4a), 131,8 (CH, C-2'), 131,6 (CH, C-4), 125,6 (CH, C-1'), 98,0 (C, C-8a), 75,4 (CH, C-2), 73,1 (CH, C-3), 38,3 (CH₂, C-6), 30,1 (CH₂, C-8), 18,0 (CH₂, C-7), 17,6 (CH₃, C2'-CH₃).



Caracterización *sin*-280: Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H, 4-H), 5,98-5,85 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4,64 (dd, $J = 6,1$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, 3-H), 3,97 (da, $J = 6,8$ Hz, 1H, 2-H), 2,53-2,41 (m, 2H, 6-H), 2,08-2,04 (m, 2H, 8-H), 1,97-1,89 (m, 2H, 7-H), 1,81

(d, $J = 4,8$ Hz, 3H, 2'-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,9 (C, C-5), 138,8 (C, C-4a), 133,1 (CH, C-4), 131,7 (CH, C-2'), 127,1 (CH, C-1'), 98,1 (C, C-8a), 74,6 (CH, C-2), 73,2 (CH, C-3), 38,3 (CH₂, C-6), 30,4 (CH₂, C-8), 17,9 (CH₂, C-7), 17,8 (CH₃, C2'-CH₃).

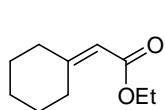
Compuesto *anti*-281



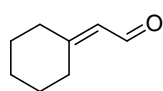
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **225** (280 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto *anti*-**281** con un rendimiento igual a 20%. Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.**: 122,0-123,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3080, 3059, 2965, 2928, 1690, 1618, 1273. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,45 (d, $J = 5,9$ Hz), 7,33-7,25 (m, 5H), 6,58 (dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,12 (ddd, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,90 (dd, $J = 5,9$ Hz, $J = 2,6$ Hz), 2,39 (sa, 2H), 2,11 (dAB, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,96 (dAB, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,3 (C), 139,1 (C), 135,4 (C), 134,3 (CH), 131,5 (CH), 128,5 (2 × CH), 128,3 (CH), 126,6 (2 × CH), 123,3 (CH), 97,8 (C), 75,6 (CH), 73,1 (CH), 52,0 (CH₂), 42,8 (CH₂), 31,0 (C), 29,0 (CH₃), 28,4 (CH₃). **EMAR m/z** 335,1242 [(M + Na⁺); calc. para C₁₉H₂₀NaO₄: 335,1254].

5.2.3. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Síntesis verde de 2H-piranos catalizada por EDDA en ausencia de solvente” (2.4.4.)

Compuesto **312b**¹⁷¹



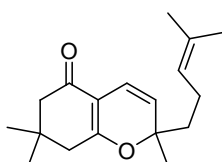
Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, utilizando ciclohexanona (1,04 ml, 10 mmol) y con un tiempo de reacción igual 48 horas, se obtuvo el compuesto **312b** con un rendimiento igual a 78%. Caracterización: Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,60 (p, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 6H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 166,7 (C), 163,4 (C), 112,9 (CH), 59,3 (CH₂), 37,9 (CH₂), 29,7 (CH₂), 28,5 (CH₂), 27,7 (CH₂), 26,1 (CH₂), 14,2 (CH₃).

Compuesto 312¹⁷²

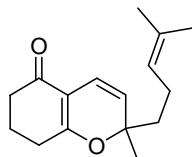
Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **312** a partir de **312b** con un rendimiento igual a 25%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2934, 2856, 2773, 1674, 1625, 1449, 1194, 1141, 1120. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,71 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,69 (m, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 190,6 (CH), 168,1 (C), 125,4 (CH), 38,1 (CH_2), 29,7 (CH_2), 28,5 (CH_2), 28,2 (CH_2), 26,3 (CH_2).

Procedimiento general para la preparación de 2H-piranos por condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos insaturados en ausencia de solvente.

Una mezcla de sustrato 1,3-dicarbonílico (1 mmol), aldehído α,β -insaturado (1 mmol) y EDDA (18,0 mg, 0,1 mmol) se mezcló en mortero. Una vez completada la reacción (indicado por CCD), el crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose los productos deseados.

Compuesto 247¹²⁴

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **215** (0,17 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **247** con un rendimiento igual a 98% en 4 minutos. Los datos espectroscópicos coincidieron con los de **247** obtenido en solución.

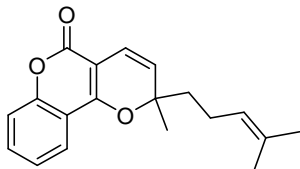
Compuesto 314¹²⁴

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **215** (0,17 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **314** con un rendimiento igual a 86% en 6 minutos.

Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 2966, 2926, 1651, 1589, 1452, 1348, 1070. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,46 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 5,08 (ta, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,40 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,97 (p solap., $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,78-1,52 (m solap., 2H), 1,68 (sa solap., 3H), 1,59 (sa solap., 3H), 1,36 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,5 (C), 171,7 (C), 131,7 (C), 123,5 (CH), 121,5 (CH), 116,3 (CH), 110,1 (C), 82,1 (C),

41,5 (CH₂), 36,3 (CH₂), 28,4 (CH₂), 27,2 (CH₃), 25,5 (CH₃), 22,4 (CH₂), 20,5 (CH₂), 17,4 (CH₃).

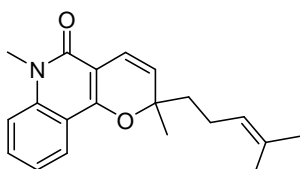
Compuesto 315¹²⁴



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol), y el aldehído **215** (0,17 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **315** con un rendimiento igual a 75% en 10 minutos. Caracterización: Aceite incoloro.

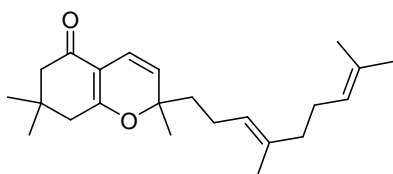
IR (film) (cm⁻¹): 3073, 2970, 2924, 2853, 1716, 1607, 1362, 1036. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,80 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,09 (ta, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,94-1,68 (m, 2H), 1,61 (sa, 3H), 1,55 (sa, 3H), 1,52 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 160,8 (C), 158,9 (C), 153,0 (C), 132,1 (C), 131,9 (CH), 124,9 (CH), 123,8 (CH), 123,2 (CH), 122,5 (CH), 117,1 (CH), 116,6 (CH), 115,3 (C), 99,8 (C), 83,0 (C), 41,6 (CH₂), 27,4 (CH₃), 25,4 (CH₃), 22,4 (CH₂), 17,5 (CH₃).

Compuesto 299 (zanthosimuline)¹²⁴



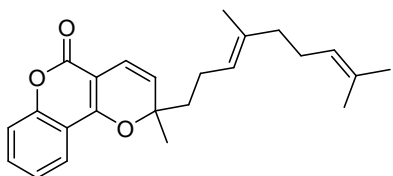
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **310** (175 mg, 1 mmol), y el aldehído **215** (0,17 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **299** con un rendimiento igual a 81% en 10 minutos. Caracterización: Aceite incoloro.

IR (film) (cm⁻¹): 3079, 3058, 2970, 2925, 1656, 1587, 1326, 1121. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,96 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (da, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,9 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,09 (ta, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,63 (sa, 3H), 1,55 (sa, 3H), 1,48 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 160,6 (C), 155,0 (C), 139,0 (C), 131,5 (C), 130,5 (CH), 124,9 (CH), 123,4 (CH), 122,7 (CH), 121,3 (CH), 118,1 (CH), 115,6 (C), 113,6 (CH), 105,2 (C), 80,9 (C), 41,2 (CH₂), 28,9 (CH₃), 26,7 (CH₃), 25,3 (CH₃), 22,2 (CH₂), 17,3 (CH₃).

Compuesto 316¹²⁴

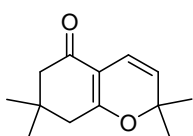
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **311** (0,24 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **316** con un rendimiento igual a 95% en 5 minutos. Caracterización:

Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 2963, 2926, 1643, 1593, 1420, 1065. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,44 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,13-5,04 (m solap., 2H), 2,27 (da, *J* = 1,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,10-1,93 (m, 6H), 1,77-1,52 (m, 2H), 1,68 (sa solap., 3H), 1,60 (sa solap., 3H), 1,58 (sa solap., 3H), 1,37 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,1 (C), 170,2 (C), 135,3 (C), 131,1 (C), 124,0 (CH), 123,3 (CH), 121,2 (CH), 116,1 (CH), 108,9 (C), 82,2 (C), 50,2 (CH₂), 42,2 (CH₂), 41,5 (CH₂), 39,4 (CH₂), 31,9 (C), 28,4 (CH₃), 28,0 (CH₃), 27,2 (CH₃), 26,4 (CH₂), 25,5 (CH₃), 22,2 (CH₂), 17,4 (CH₃), 15,7 (CH₃).

Compuesto 302 (ferprenin)¹²⁴

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol), y el aldehído **311** (0,24 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **302** con un rendimiento igual a 70% en 8 minutos. Caracterización:

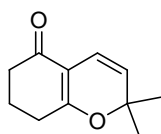
Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 2968, 2922, 1715, 1607, 1362, 1036. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,80 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,11 (ta, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,05 (ta, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,67 (sa, 3H), 1,58 (sa, 3H), 1,56 (sa, 3H), 1,52 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 160,6 (C), 158,8 (C), 152,9 (C), 135,7 (C), 131,8 (CH), 131,1 (C), 124,9 (CH), 123,9 (CH), 123,7 (CH), 122,9 (CH), 122,4 (CH), 117,0 (CH), 116,5 (CH), 115,2 (C), 99,7 (C), 82,9 (C), 41,5 (CH₂), 39,3 (CH₂), 27,2 (CH₃), 26,3 (CH₂), 25,4 (CH₃), 22,2 (CH₂), 17,4 (CH₃), 15,7 (CH₃).

Compuesto 240¹²⁴

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **240** con un rendimiento igual a 85% en 5 minutos. Los

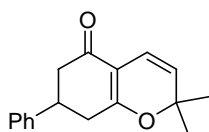
datos espectroscópicos coincidieron con los de **240** obtenido en solución.

Compuesto **241**¹²⁴



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **241** con un rendimiento igual a 75% en 5 minutos. Los datos espectroscópicos coincidieron con los de **241** obtenido en solución.

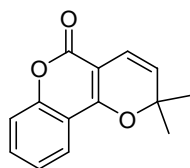
Compuesto **317**¹²⁴



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **205** (188 mg, 1 mmol) y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **317** con un rendimiento igual a 65% en 5 minutos.

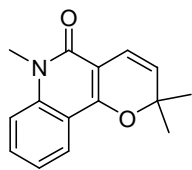
Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 3086, 3061, 3028, 2976, 2934, 1643, 1591, 1412, 1138. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,37-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 6,44 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,40-3,27 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,5 (C), 170,4 (C), 142,5 (C), 128,5 (2 \times CH), 126,8 (CH), 126,4 (2 \times CH), 122,9 (CH), 115,5 (CH), 110,1 (C), 79,9 (C), 43,4 (CH_2), 38,6 (CH), 35,9 (CH_2), 28,5 (CH_3), 28,0 (CH_3).

Compuesto **318**¹²⁴



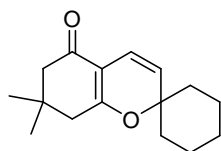
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol), y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **318** con un rendimiento igual a 60% en 5 minutos.

Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.:** 96,0-97,0 °C. **IR** (film) (cm^{-1}): 3077, 3054, 2970, 1709, 1674, 1600, 1361, 1031. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,79 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,8$ Hz, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 1,55 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,5 (C), 158,5 (C), 152,8 (C), 131,8 (CH), 125,9 (CH), 123,7 (CH), 122,4 (CH), 116,4 (CH), 116,3 (CH), 115,2 (C), 99,9 (C), 80,3 (C), 28,2 (2 \times CH_3).

Compuesto 319 (N-methylflindersine)¹²⁴

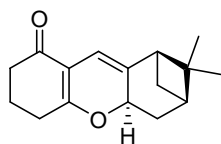
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **310** (175 mg, 1 mmol), y el aldehído **217** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **319** con un rendimiento igual a 50% en 5 minutos.

Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 80,0-81,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3057, 2972, 1641, 1625, 1325, 1122, 1092. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (ta, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,5 (C), 154,7 (C), 138,9 (C), 130,4 (CH), 125,9 (CH), 122,6 (CH), 121,3 (CH), 117,6 (CH), 115,6 (C), 113,6 (CH), 105,4 (C), 78,3 (C), 28,8 (CH_3), 27,8 ($2 \times \text{CH}_3$).

Compuesto 320

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **312** (124 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **320** con un rendimiento igual a 70% en 5 minutos.

Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 69,5-70,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2939, 2909, 1639, 1591, 1420, 1231, 1136. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,41 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,30 (sa, 2H), 2,25 (sa, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,77-1,28 (m, 8H), 1,07 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (C), 170,1 (C), 121,9 (CH), 116,1 (CH), 110,1 (C), 80,5 (C), 50,3 (CH_2), 42,2 (CH_2), 36,2 ($2 \times \text{CH}_2$), 32,1 (C), 28,3 ($2 \times \text{CH}_3$), 24,9 (CH_2), 20,8 ($2 \times \text{CH}_2$). **EMAR** m/z 269,1507 [(M + Na^+); calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$: 269,1512].

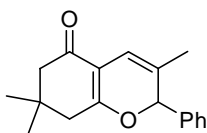
Compuesto 321

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **313** (0,15 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **321** con un rendimiento igual a 93% en 30 minutos (impureza minoritaria inseparable; según refs. 75 y 76b se trataría de diastereoisómero minoritario correspondiente, dr. 9:1).

Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.:** 92,0-93,0 °C. **IR** (film) (cm^{-1}): 2995, 2920, 1659, 1597, 1398, 1157, 1027. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,09 (sa, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 2,62-2,32 (m, 7H), 2,12-1,92 (m, 4H), 1,40-1,25 (m, 1H), 1,28 (s solap., 3H), 0,85 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 ,

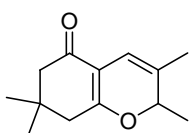
75 MHz): δ 195,3 (C), 171,8 (C), 132,7 (C), 114,2 (C), 110,6 (CH), 71,7 (CH), 48,2 (CH), 41,6 (C), 40,0 (CH), 36,4 (CH₂), 31,6 (CH₂), 27,6 (CH₂), 25,28 (CH₂), 25,27 (CH₃), 21,6 (CH₃), 20,6 (CH₂).

Compuesto 243



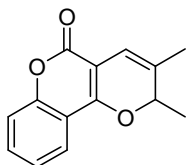
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **197** (146 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **243** con un rendimiento igual a 87% en 20 minutos. Los datos espectroscópicos coincidieron con los de **243** obtenido en solución.

Compuesto 242^{76a}



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **218** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **242** con un rendimiento igual a 40% en 30 minutos. Los datos espectroscópicos coincidieron con los de **242** obtenido en solución.

Compuesto 322^{76a}

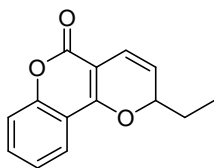


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol), y el aldehído **218** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **322** con un rendimiento igual a 10% en 75 minutos.

Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 62,0-63,0 °C.

IR (KBr) (cm⁻¹): 3061, 3053, 2970, 2936, 2914, 1715, 1614, 1408, 1192. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,76 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,49 (td, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,11 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,86 (sa, 3H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 160,8 (C), 156,6 (C), 152,7 (C), 131,5 (CH), 131,2 (C), 123,8 (CH), 122,3 (CH), 116,5 (CH), 115,3 (C), 112,6 (CH), 101,2 (C), 77,3 (CH), 19,3 (CH₃), 19,1 (CH₃).

Compuesto 323



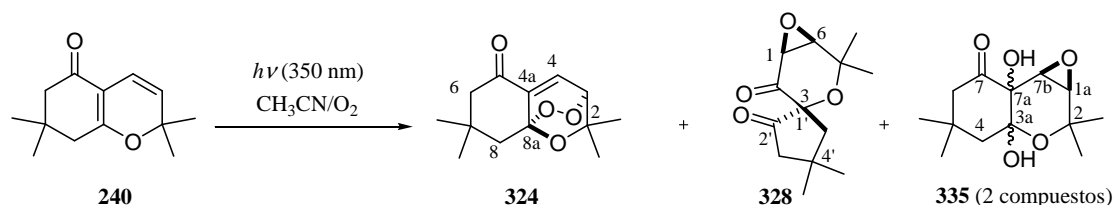
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol), y el aldehído **213** (0,1 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **323** con un rendimiento igual a 30% en 20 minutos.

Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 2970, 2934,

1715, 1628, 1038. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,77 (dm, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,59 (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,6 (C), 159,4 (C), 152,9 (C), 131,9 (CH), 123,8 (CH), 122,4 (CH), 120,9 (CH), 118,2 (CH), 116,5 (CH), 115,0 (C), 100,7 (C), 79,0 (CH), 28,8 (CH_2), 8,4 (CH_3).

5.2.4. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Fotooxigenación de 2H-piranos” (2.4.5.)

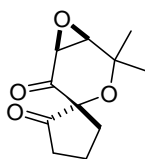
Procedimiento general para la fotooxigenación de los sustratos 2H-piranos.



La irradiación fue llevada a cabo a $\lambda=350$ nm, en un reactor fotoquímico Rayonet RPR 100, en el cual se colocó un reactor transparente de Pyrex conteniendo una solución 0,01 M del 2H-pirano **240** (300 mg, 1,46 mmol) en CH_3CN (146 ml). La solución a temperatura ambiente fue burbujeada con oxígeno por 4 horas. El solvente fue luego evaporado a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose los productos **328** (122 mg, 35% rendimiento), **324** (15 mg, 4% rendimiento) y **335** (mezcla inseparable, dos dioles diastereoisoméricos en relación aprox. 1:0,3, 63 mg, 17% rendimiento, estereoquímica no pudo aún ser determinada). Si la reacción se lleva a cabo por 6 horas se obtienen sólo **328** (139 mg, 40% rendimiento) y **335** (mezcla inseparable dioles en relación 1:0,3, 74 mg, 20% rendimiento). **Caracterización 328**: Sólido incoloro. **P.f.**: 52,0-52,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2987, 2972, 2960, 1755, 1708, 1466, 1368, 1168, 1022. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,47 (dAB, $J = 4,5$ Hz, 1H, 6-H), 3,45 (dAB, $J = 4,5$ Hz, 1H, 1-H), 2,34 (ddAB, $J = 17,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 3'-H), 2,25 (dAB, $J = 17,6$ Hz, 1H, 3'-H), 2,15 (ddAB, $J = 14,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 5'-H), 2,09 (dAB, $J = 14,3$ Hz, 1H, 5'-H), 1,43 (s, 3H, 5- CH_3), 1,40 (s, 3H, 5- CH_3), 1,15 (s, 3H, 4'- CH_3), 1,12 (s, 3H, 4'- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 212,2 (C, C-2'), 204,7 (C, C-2), 87,0 (C, C-1'), 71,4

(C, C-5), 63,3 (CH, C-6), 53,7 (CH, C-1), 53,0 (CH₂, C-3'), 52,3 (CH₂, C-5'), 33,2 (C, C-4'), 29,6 (CH₃, C4'-CH₃), 29,3 (CH₃, C4'-CH₃), 26,9 (CH₃, C5-CH₃), 25,3 (CH₃, C5-CH₃). **EMAR** m/z 239,1277 [(M + H⁺); calc. para C₁₃H₁₉O₄: 239,1278]. Caracterización 324: Sólido incoloro. **P.f.**: 112,0-113,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3003, 2988, 2965, 2938, 1682, 1618, 1261, 1020. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 4-H), 4,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, 3-H), 2,33 (sa, 2H, 6-H), 1,95 (dAB, $J = 15,0$ Hz, 1H, 8-H), 1,88 (dAB, $J = 15,0$ Hz, 1H, 8-H), 1,57 (sa, 3H, 2-CH₃), 1,05 (sa, 3H, 7-CH₃), 1,02 (sa, 6H, 7-CH₃, 2-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,6 (C, C-5), 136,8 (C, C-4a), 133,5 (CH, C-4), 97,9 (C, C-8a), 76,2 (CH, C-3), 74,5 (C, C-2), 51,9 (CH₂, C-6), 43,0 (CH₂, C-8), 30,8 (C, C-7), 28,5 (2 × CH₃, C7-CH₃, C7-CH₃), 25,8 (CH₃, C2-CH₃), 24,9 (CH₃, C2-CH₃). **EMAR** m/z 239,1272 [(M + H⁺); calc. para C₁₃H₁₉O₄: 239,1278]. Caracterización 335: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm⁻¹): 3433, 2959, 2628, 1720, 1049. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz, en negrita diol minoritario): δ 5,01 (sa, 1H, 3a-OH), 4,49 (sa, 1H, **7a-OH**), 3,79 (d solap., $J = 4,7$ Hz, 1H, 7b-H), 3,77 (d solap., $J = 2,9$ Hz, 1H, **3a-OH**), 3,48 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, 1a-H), 3,32 (sa, 1H, 7a-OH), 3,20 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, **7b-H**), 3,14 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, **1a-H**), 3,05 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, 6-H), 2,83 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, **6-H**), 2,41 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H, **4-H**), 2,34 (dd, $J = 12,4$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H, **6-H**), 1,99 (d solap., $J = 14,4$ Hz, 1H, 4-H), 1,97 (dd solap., $J = 12,2$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 6-H), 1,77 (dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H, **4-H**), 1,65 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 4-H), 1,47 (s, 3H, **2-CH₃**), 1,44 (s, 3H, 2-CH₃), 1,42 (s, 3H, **2-CH₃**), 1,29 (s, 3H, 2-CH₃), 1,12 (s, 3H, **5-CH₃**), 1,06 (s, 3H, 5-CH₃), 0,95 (s solap., 3H, 5-CH₃), 0,94 (s solap., 3H, **5-CH₃**). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz, en negrita diol minoritario): δ 209,0 (C, **C-7**), 208,5 (C, C-7), 101,2 (C, C-3a), 98,3 (C, **C-3a**), 75,7 (C, **C-7a**), 72,8 (C, C-7a), 71,8 (C, **C-2**), 71,6 (C, C-2), 62,4 (CH, C-1a), 58,4 (CH, C-7b), 56,7 (CH, **C-1a**), 55,0 (CH, **C-7b**), 50,2 (CH₂, **C-6**), 48,7 (CH₂, C-6), 46,8 (CH₂, **C-4**), 45,0 (CH₂, C-4), 33,2 (CH₃, C5-CH₃), 32,8 (C, C-5), 32,7 (CH₃, **C5-CH₃**), 27,9 (CH₃, **C2-CH₃**), 27,4 (2 × CH₃, C2-CH₃, **C2-CH₃**), 27,0 (2 × CH₃, C2-CH₃, **C5-CH₃**), 26,2 (CH₃, C5-CH₃). **EMAR** m/z 279,1197 [(M + Na⁺); calc. para C₁₃H₂₀NaO₅: 279,1203].

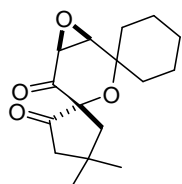
Compuesto 336



Mediante el procedimiento general, utilizando el 2*H*-pirano **241** (178 mg, 1 mmol), en 4 horas, se obtuvo el compuesto **336** con un rendimiento igual a 16%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm⁻¹): 2978, 2932, 1755,

1705. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,48 (dAB, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,47 (dAB, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,38-2,14 (m, 4H), 2,09-1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 212,8 (C), 204,1 (C), 85,8 (C), 71,5 (C), 63,8 (CH), 54,0 (CH), 37,4 (CH_2), 36,1 (CH_2), 26,7 (CH_3), 25,4 (CH_3), 16,9 (CH_2). **EMAR** m/z 233,0780 [(M + Na^+); calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$: 233,0784].

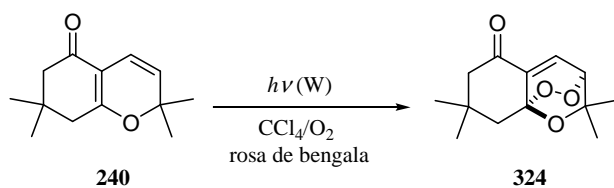
Compuesto 337



Mediante el procedimiento general, utilizando el 2H-pirano **320** (246 mg, 1 mmol), en 3 horas, se obtuvo el compuesto **337** con un rendimiento igual a 20%. **Caracterización:** Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 71,5-72,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2957, 2936, 2860, 1755,

1703, 1080. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,46 (dAB, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,44 (dAB, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,38 (ddAB, $J = 17,9$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,22 (dAB solap., $J = 17,9$ Hz, 1H), 2,18 (ddAB solap., $J = 14,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,06 (dAB, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,69-1,41 (m, 7H), 1,34-1,22 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 212,1 (C), 205,1 (C), 87,0 (C), 72,4 (C), 63,1 (CH), 53,4 (CH_2), 53,2 (CH_2), 52,8 (CH), 35,9 (CH_2), 33,6 (C), 32,3 (CH_2), 29,7 (CH_3), 29,2 (CH_3), 25,3 (CH_2), 21,3 (2 \times CH_2). **EMAR** m/z 317,1146 [(M + K^+); calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{KO}_4$: 317,1150].

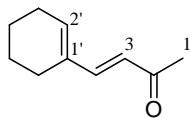
Procedimiento general para la fotooxigenación sensibilizada de los sustratos 2H-piranos.



El compuesto **240** (300 mg, 1,46 mmol) y rosa de bengala (30 mg) fueron disueltos en una mezcla de CCl_4 (150 ml), CH_3OH (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) para ser luego irradiados con una lámpara halógena 1000W con burbujeo de O_2 por 1 hora. El solvente fue luego evaporado a presión reducida obteniéndose un residuo rosa que fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente para dar **324** con un rendimiento del 75% (261 mg, 1,09 mmol). Los datos espectroscópicos coinciden con los de **324** obtenido por fotooxigenación autosensibilizada de **240**.

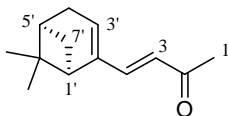
5.2.5. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la "Preparación y fotooxigenación de sustratos tipo II, III y IV" (2.4.6.)

Compuesto 340⁸³



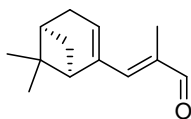
Mediante el procedimiento general C para homologación con fosforanos, utilizando el aldehído **338** (0,53 ml, 4,55 mmol) y el iluro 1-(trifenilfosforaniliden)-2-propanona (**339**, 1,73 g, 5,46 mmol), se obtuvo en 10 horas de reflujo el compuesto **340** con un rendimiento igual a 28% recuperándose 47% del aldehído **338**. Caracterización: Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,12 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, 4-H), 6,22 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H, 2'-H), 6,05 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, 3-H), 2,28 (s, 3H, 1-H), 2,27-2,19 (m, 2H, 3'-H), 2,19-2,10 (m, 2H, 6'-H), 1,76-1,57 (m, 4H, 4'-H, 5'-H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 199,0 (C, C-2), 147,0 (CH, C-4), 139,8 (CH, C-2'), 135,1 (C, C-1'), 124,0 (CH, C-3), 27,0 (CH₃, C-1), 26,5 (CH₂, C-3'), 24,0 (CH₂, C-6'), 21,9 (CH₂, C-4'*), 21,8 (CH₂, C-5'*).

Compuesto 341



Mediante el procedimiento general A de condensación aldólica, utilizando el aldehído **313** (1 ml, 6,44 mmol) y acetona (0,5 ml, 6,80 mmol), se obtuvo en 24 horas el compuesto **341** con un rendimiento igual a 25%. Caracterización: Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,15 (d, *J* = 16,0, 1H, 4-H), 6,09 (sa, 1H, 3'-H), 6,05 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, 3-H), 2,57 (td, *J* = 5,5 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H, 1'-H), 2,53-2,35 (m, 3H, 4'-H, 4'-H, 7'-H), 2,28 (s, 3H, 1-H), 2,20-2,13 (m, 1H, 5'-H), 1,34 (s, 3H, 6'-CH₃), 1,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, 7'-H), 0,77 (s, 3H, 6'-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,9 (C, C-2), 145,8 (C, C-2'), 144,1 (CH, C-4), 135,2 (CH, C-3'), 123,7 (CH, C-3), 41,0 (CH, C-1'), 40,4 (CH, C-5'), 37,6 (C, C-6'), 32,7 (CH₂, C-4'), 31,0 (CH₂, C-7'), 27,2 (CH₃, C-1), 25,9 (CH₃, C6'-CH₃), 20,6 (CH₃, C6'-CH₃).

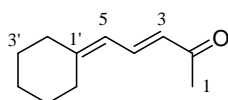
Compuesto 342



Mediante el procedimiento general A de condensación de aldehídos, utilizando el aldehído **313** (1 ml, 6,44 mmol) y propionaldehído (0,49 ml, 6,44 mmol), se obtuvo luego de 5 días el compuesto **342** con un

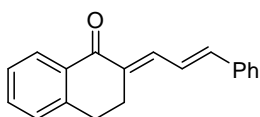
rendimiento igual a 10%. Caracterización: Aceite amarillo. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 6,64 (sa, 1H), 6,07 (sa, 1H), 2,62 (td, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,55-2,42 (m, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 0,88 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,6 (CH), 150,6 (CH), 145,3 (C), 135,4 (C), 132,9 (CH), 45,5 (CH), 40,0 (CH), 37,7 (C), 32,7 (CH_2), 31,4 (CH_2), 26,0 (CH_3), 21,1 (CH_3), 11,0 (CH_3).

Compuesto 343



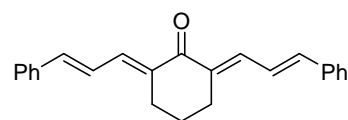
Mediante el procedimiento general A de condensación de aldehídos, utilizando el aldehído **312** (159 mg, 1,28 mmol) y acetona (0,5 ml, 6,8 mmol), se obtuvo en 4 horas el compuesto **343** con un rendimiento igual a 20%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,48 (dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 11,4$ Hz, 1H, 4-H), 6,09 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H, 3-H), 5,95 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, 5-H), 2,47-2,37 (m, 2H, 2'-H*), 2,27 (s solap., 3H, 1-H), 2,26-2,18 (m solap., 2H, 6'-H*), 1,67-1,57 (m, 6H, 3'-H, 4'-H, 5'-H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,7 (C, C-2), 155,6 (C, C-1'), 138,9 (CH, C-4), 128,2 (CH, C-3), 120,8 (CH, C-5), 37,8 (CH_2 , C-2'*), 29,8 (CH_2 , C-6'*), 28,4 (CH_2 , C-3'**), 27,8 (CH_2 , C-5'**), 27,3 (CH_3 , C-1), 26,3 (CH_2 , C-4'**).

Compuesto 347^{80a}



Mediante el procedimiento general A de condensación de aldehídos, utilizando la α -tetralona (**344**, 0,40 ml, 3 mmol) y el aldehído **176** (0,38 ml, 3 mmol), se obtuvo en 21 horas el compuesto **347** con un rendimiento igual a 60%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 136,0-137 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,12 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 7,41-7,26 (m, 5H), 7,22-7,00 (m, 2H), 3,02 (s, 4H).

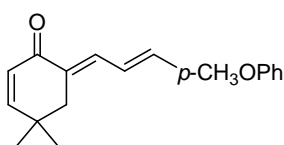
Compuesto 348¹⁷³



Mediante el procedimiento general A de condensación de aldehídos, utilizando ciclohexanona (**345**, 0,42 ml, 4 mmol) y el aldehído **176** (1,02 ml, 8 mmol), se obtuvo en 3 horas el compuesto **348** con un rendimiento igual a 70%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 179,0-180,0 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,52-7,39 (m, 6H),

7,37-7,21 (m, 6H), 7,10-6,87 (m, 4H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 1,84 (p, $J = 5,8$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 188,5 (C), 140,5 ($2 \times \text{CH}$), 136,5 ($2 \times \text{C}$), 136,0 ($2 \times \text{CH}$), 135,1 ($2 \times \text{C}$), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 ($4 \times \text{CH}$), 126,9 ($4 \times \text{CH}$), 123,4 ($2 \times \text{CH}$), 26,4 ($2 \times \text{CH}_2$), 21,8 (CH_2).

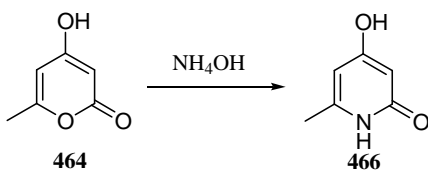
Compuesto 349



Mediante el procedimiento general A de condensación de aldehídos, utilizando la 4,4-dimetil-2-ciclohexenona (**346**, 0,27 ml, 1,95 mmol) y el aldehído **210** (0,324 g, 1,95 mmol), se obtuvo en 24 horas el compuesto **349** con un rendimiento igual a 75%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.:** 104,0-105,0 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,48-7,38 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 6,95-6,82 (m, 4H), 6,72 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 1,17 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 187,9 (C), 160,0 (C), 158,5 (CH), 140,1 (CH), 135,7 (CH), 131,2 (C), 129,3 (C), 128,3 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 (CH), 120,8 (CH), 114,0 ($2 \times \text{CH}$), 55,1 (CH_3), 39,8 (CH_2), 34,2 (C), 28,3 ($2 \times \text{CH}_3$).

5.2.6. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes a la “Condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales” y al “Estudio de la condensación entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y dienales para la síntesis estereoselectiva de derivados de ciclopenta[b]furanos” (3.2. y 3.2.3.)

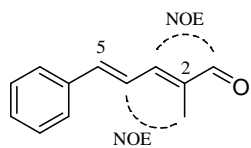
Compuesto 466¹⁷⁴



En un balón de 25 ml se agregaron con agitación 4-hidroxi-6-metilpiran-2-ona (**464**, 1 mmol) e hidróxido de amonio 28% (5 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 6 h. Luego se enfrió en baño de hielo y el sólido incoloro se filtró y se lavó con agua fría para obtenerse así **466** con un 80% de rendimiento. Caracterización: Sólido incoloro. **RMN de ^1H** [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 300 MHz] δ : 10,92 (sa, 1H), 10,31 (sa, 1H), 5,59 (sa, 1H), 5,32 (sa, 1H), 2,07 (sa, 3H).

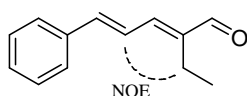
Síntesis de aldehídos insaturados precursores

Compuesto 357



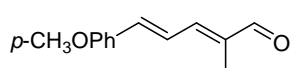
Mediante el procedimiento general A, utilizando *trans*-cinamaldehído (**176**, 1 ml, 7,9 mmol) y propionaldehído (0,56 ml, 7,8 mmol) con un tiempo de reacción igual a 3 días, se obtuvo el compuesto **357** con un rendimiento igual a 54%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.**: 53,5-54,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3060, 3036, 3001, 2982, 2921, 2826, 1667, 1616, 1591. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,44 (s, 1H, 1-H), 7,49-7,45 (m, 2H, Ar-H), 7,36-7,25 (m, 3H, Ar-H), 7,15 (dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 10,6$ Hz, 1H, 4-H), 6,90 (d solap., $J = 15,6$ Hz, 1H, 5-H), 6,89 (d solap., $J = 11,0$ Hz, 1H, 3-H), 1,89 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H, 2- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (CH, C-1), 148,3 (CH, C-3), 140,7 (CH, C-5), 137,2 (C, C-2), 135,6 (C, Ar), 128,9 (CH, Ar), 128,4 (2 \times CH, Ar), 127,0 (2 \times CH, Ar), 122,9 (CH, C-4), 9,1 (CH_3 , C2- CH_3). **EMAR m/z** 195,0774 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ONa}$ 195,0780].

Compuesto 440



Mediante el procedimiento general A, utilizando **176** (1 ml, 7,9 mmol) y butiraldehído (0,7 ml, 7,8 mmol) con un tiempo de reacción igual a 5 días, se obtuvo el compuesto **440** con un rendimiento igual al 60%. Caracterización: Aceite incoloro a amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 2970, 2936, 2836, 1674, 1618. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,21 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,97 (d solap., $J = 15,4$ Hz, 1H), 6,91 (d solap., $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,46 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,1 (CH), 148,1 (CH), 143,6 (C), 141,0 (CH), 135,8 (C), 129,1 (CH), 128,6 (2 \times CH), 127,2 (2 \times CH), 122,9 (CH), 17,5 (CH_2), 13,7 (CH_3). **EMAR m/z** 209,0930 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ONa}$ 209,0937].

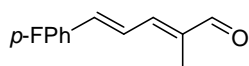
Compuesto 441



Mediante el procedimiento general A, utilizando el aldehído **210** (1,265 g, 7,8 mmol) y propionaldehído (0,56 ml, 7,8 mmol) con un tiempo de reacción igual a 2 días, se obtuvo el compuesto **441** con un rendimiento igual al 50%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 45,0-46,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3011, 2932, 2804, 2708, 1668, 1595, 1256, 1175. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300

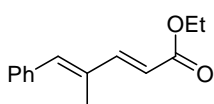
MHz): δ 9,47 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,13-6,89 (m solap., 5H), 3,84 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,5 (CH), 160,6 (C), 149,1 (CH), 140,8 (CH), 136,6 (C), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,7 (C), 121,2 (CH), 114,2 ($2 \times \text{CH}$), 55,2 (CH_3), 9,5 (CH_3). **EMAR** m/z 225,0880 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ 225,0886].

Compuesto 442



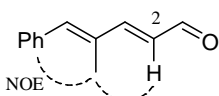
Mediante el procedimiento general A, utilizando el aldehído **209** (1,171 g, 7,8 mmol) y propionaldehído (0,56 ml, 7,8 mmol) con un tiempo de reacción igual a 3 días, se obtuvo el compuesto **442** con un rendimiento igual al 65%. **Caracterización:** Sólido amarillo. **P.f.:** 77,0-77,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3042, 3002, 2989, 2926, 2846, 2740, 1664, 1620, 1595, 1509, 1230, 969. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,18-6,91 (m solap., 5H), 1,94 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (CH), 163,0 (C, d, $J = 248,8$ Hz), 148,2 (CH), 139,5 (CH), 137,6 (C), 132,1 (C, d, $J = 3,3$ Hz), 128,9 ($2 \times \text{CH}$, d, $J = 7,6$ Hz), 123,0 (CH, d, $J = 2,2$ Hz), 115,8 ($2 \times \text{CH}$, d, $J = 21,9$ Hz), 9,4 (CH_3). **EMAR** m/z 191,0868 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FO}$ 191,0867].

Compuesto 467b¹⁷⁵



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, utilizando el aldehído **197** (1,46 g, 10 mmol) y con un tiempo de reacción igual 24 horas, se obtuvo el compuesto **467b** con un rendimiento igual a 70%. **Caracterización:** Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (dd, $J = 15,7$ Hz, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,42-7,24 (m, 5H), 6,85 (sa, 1H), 5,98 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 167,2 (C), 149,6 (CH), 138,7 (CH), 136,6 (C), 134,0 (C), 129,3 ($2 \times \text{CH}$), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 127,6 (CH), 117,4 (CH), 60,2 (CH_2), 14,2 (CH_3), 13,6 (CH_3).

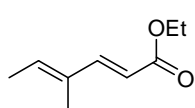
Compuesto 467



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **467** a partir de **467b** con un rendimiento igual a 51%. **Caracterización:** Aceite incoloro a amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 2816, 2731, 1676, 1605, 1130. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,65 (d, $J =$

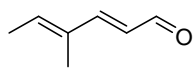
7,8 Hz, 1H, 1-H), 7,45-7,27 (m solap., 6H, Ar-H, 3-H), 6,95 (sa, 1H, 5-H), 6,28 (dd, $J = 15,5$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H, 2-H), 2,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H, 4-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,8 (CH), 157,8 (CH), 140,7 (CH), 136,1 (C), 134,3 (C), 129,4 (2 \times CH), 128,3 (2 \times CH), 128,11 (CH), 128,09 (CH), 13,7 (CH₃). **EMAR m/z** 173,0964 [(M + H⁺) calc. para C₁₂H₁₃O 173,0961].

Compuesto 449b¹⁷⁶



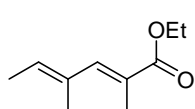
Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, utilizando el aldehído **218** (0,39 ml, 4 mmol) y con un tiempo de reacción igual 30 minutos, se obtuvo el compuesto **449b** con un rendimiento igual a 79%. **Caracterización:** Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,32 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,98 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,77 (sa, 3H), 1,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 167,5 (C), 149,3 (CH), 136,1 (CH), 133,6 (C), 115,1 (CH), 60,0 (CH₂), 14,4 (CH₃), 14,2 (CH₃), 11,6 (CH₃).

Compuesto 449¹⁷⁷



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **449** a partir de **449b** con un rendimiento igual a 60%. **Caracterización:** Aceite incoloro a amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 3060, 2950, 2855, 1670, 1187. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,10-5,96 (m solap., 2H), 1,79 (da, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,74 (sa, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,0 (CH), 157,5 (CH), 138,7 (CH), 134,1 (C), 126,2 (CH), 14,6 (CH₃), 11,6 (CH₃).

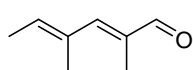
Compuesto 468b¹⁷⁸



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, utilizando el aldehído **218** (0,39 ml, 4 mmol) y el iluro 2-fosfonopropionato de trietilo (0,9 ml, 4,2 mmol) y con un tiempo de reacción igual 60 minutos, se obtuvo el compuesto **468b** con un rendimiento igual a 50%. **Caracterización:** Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,12 (sa, 1H), 5,56 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,69 (t, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,59 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃,

75 MHz): δ 168,9 (C), 142,6 (CH), 132,9 (C), 130,5 (CH), 124,7 (C), 60,2 (CH₂), 15,7 (CH₃), 14,0 (CH₃), 13,7 (2 \times CH₃).

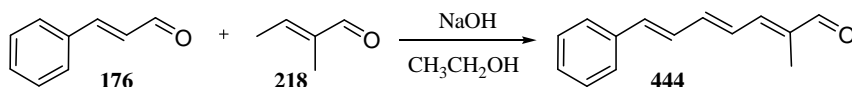
Compuesto 468¹⁷⁸



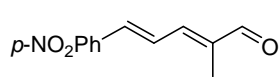
Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **468** a partir de **468b** con un rendimiento igual a 38%. Caracterización: Aceite incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,00 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 196,0 (CH), 154,9 (CH), 135,4 (CH), 134,8 (C), 133,9 (C), 15,4 (CH₃), 14,1 (CH₃), 10,4 (CH₃).

Procedimiento general “D” para la preparación de aldehídos insaturados por condensación aldólica vinílica

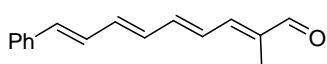
Compuesto 444



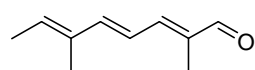
A una solución de *trans*-cinamaldehído (**176**, 0,38 ml, 3,00 mmol) y *trans*-2-metil-2-butenal (**218**, 0,29 ml, 3,00 mmol) en etanol absoluto (3,0 ml) a 0 °C se adicionó NaOH (10% p/v ac., 0,12 ml) con agitación. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se dejó con agitación por 3 días. Luego se agregó HCl (0,6 N, 0,25 ml). El etanol fue evaporado a presión reducida y el crudo resultante se extrajo con AcOEt (2 \times 10 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución saturada de NaCl (20 ml), secadas (Na₂SO₄) y concentradas. La purificación por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente permitió obtener el aldehído deseado **444** (0,35 g, 60% de rendimiento). Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 89,5-90,5 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3080, 3025, 3014, 2921, 2840, 2728, 1679, 1602, 1229, 1186, 1003. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 3H), 6,99-6,70 (m, 5H), 1,89 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (CH), 148,2 (CH), 141,3 (CH), 137,3 (CH), 136,3 (C), 128,6 (2 \times CH), 128,55 (C), 128,48 (CH), 128,0 (CH), 127,4 (CH), 126,8 (2 \times CH), 9,4 (CH₃). **EMAR** m/z 199,1115 [(M + H⁺) calc. para C₁₄H₁₅O 199,1117].

Compuesto 443

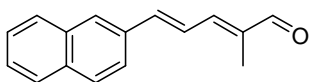
Mediante el procedimiento general D, utilizando 4-nitrobenzaldehído (0,45 g, 3 mmol) y **218** (0,29 ml, 3 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 día, se obtuvo el compuesto **443** con un rendimiento igual al 20%. Caracterización: Sólido naranja oscuro. **P.f.**: 133,0-134,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3063, 3042, 2918, 1670, 1516, 1338. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H) 7,38 (dd, $J = 15,8$ Hz, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,043 (d solap., $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,041 (d solap., $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,00 (sa, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (CH), 147,5 (C), 146,5 (CH), 142,1 (C), 140,0 (C), 137,6 (CH), 127,7 ($2 \times \text{CH}$), 127,3 (CH), 124,0 ($2 \times \text{CH}$), 9,7 (CH_3). **EMAR** m/z 240,0623 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ 240,0631].

Compuesto 445

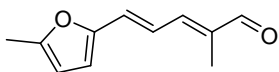
Mediante el procedimiento general D, utilizando **212** (0,16 g, 1 mmol) y **218** (0,10 ml, 1 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 día, se obtuvo el compuesto **445** con un rendimiento igual al 60%. Caracterización: Sólido rojo. **P.f.**: 120,0 °C (desc.). **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 3H), 6,95-6,81 (m solap., 2H), 6,77-6,40 (m solap., 5H), 1,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (CH), 148,2 (CH), 141,2 (CH), 138,0 (CH), 137,2 (C), 136,7 (C), 135,4 (CH), 132,2 (CH), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,3 (CH), 128,1 (CH), 127,3 (CH), 126,6 ($2 \times \text{CH}$), 9,4 (CH_3).

Compuesto 446

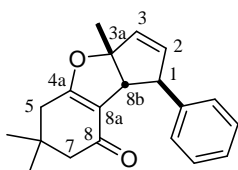
Mediante el procedimiento general D, utilizando solamente **218** (0,29 ml, 3 mmol) con un tiempo de reacción igual a 6 horas, se obtuvo el compuesto **446** con un rendimiento igual al 25%. Caracterización: Aceite naranja oscuro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 6,88 (dq, $J = 10,9$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,86 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,86 (sa, 3H), 1,83-1,78 (m, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (CH), 149,7 (CH), 146,5 (CH), 136,3 (C), 134,9 (C), 133,8 (CH), 120,6 (CH), 14,4 (CH_3), 11,8 (CH_3), 9,4 (CH_3). **EMAR** m/z 301,2162 [(2M + H^+) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2$ 301,2162].

Compuesto 447

Mediante el procedimiento general D, utilizando 2-naftaldehído (0,468 g, 3 mmol) y **218** (0,29 ml, 3 mmol) con un tiempo de reacción igual a 2 días, se obtuvo el compuesto **447** con un rendimiento igual al 55%. Caracterización: Sólido naranja oscuro. **P.f.**: 143,0-144,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3055, 2917, 2828, 2718, 1668, 1659, 1627, 1609, 1195. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,52 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 4H), 7,70 (da, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,12 (d solap., $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,03 (d solap., $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (CH), 148,5 (CH), 141,0 (CH), 137,7 (C), 133,6 (C), 133,4 (C), 133,3 (C), 128,51 (CH), 128,48 (CH), 128,2 (CH), 127,6 (CH), 126,8 (CH), 126,6 (CH), 123,6 (CH), 123,3 (CH), 9,6 (CH_3). **EMAR** m/z 223,1113 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}$ 223,1117].

Compuesto 448

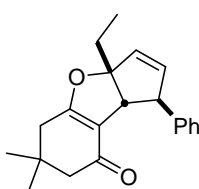
Mediante el procedimiento general D, utilizando 5-metilfurfural (0,3 ml, 3 mmol) y **218** (0,29 ml, 3 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 día, se obtuvo el compuesto **448** con un rendimiento igual al 50%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 68,0-69,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3015, 2920, 2810, 2714, 1663, 1609, 1173, 1026. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 7,07-6,88 (m solap., 2H), 6,67 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,08-6,06 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (CH), 154,6 (C), 150,8 (C), 148,5 (CH), 136,8 (C), 127,3 (CH), 120,1 (CH), 114,3 (CH), 108,7 (CH), 13,7 (CH_3), 9,4 (CH_3). **EMAR** m/z 199,0729 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ 199,0729].

Condensación entre sustratos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos poliinsaturados**Compuesto 360**

Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **360** con un rendimiento igual a 82%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 3059, 3028, 2960, 2928, 1652, 1630, 1028. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,36-7,28 (m, 4H, Ar-H), 7,23-7,17 (m, 1H, Ar-H), 6,02 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, 2-H), 5,94

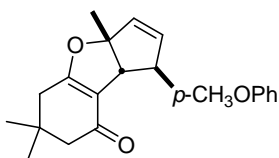
(dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 3-H), 4,04 (q, $J = 2,1$ Hz, 1H, 1-H), 3,15 (q, $J = 1,7$ Hz, 1H, 8b-H), 2,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H, 5-H), 2,25 (s, 2H, 7-H), 1,57 (s, 3H, 3a-CH₃), 1,101 (s, 3H, 6-CH₃), 1,097 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 173,4 (C, C-4a), 143,5 (C, Ar), 137,2 (CH, C-2), 133,4 (CH, C-3), 128,4 (2 \times CH, Ar), 127,1 (2 \times CH, Ar), 126,3 (CH, Ar), 115,4 (C, C-8a), 104,4 (C, C-3a), 56,84 (CH, C-1), 56,80 (CH, C-8b), 51,0 (CH₂, C-7), 37,8 (CH₂, C-5), 33,8 (C, C-6), 28,5 (CH₃, C6-CH₃), 28,4 (CH₃, C6-CH₃), 25,2 (CH₃, C3a-CH₃). **EMAR m/z** 295,1690 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₂₃O₂ 295,1693].

Compuesto 450



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **440** (186 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **450** con un rendimiento igual a 70%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm⁻¹): 3059, 3028, 2963, 2927, 1630, 1401. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,38-7,27 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,07 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,96 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,02 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,20 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,27 (sa, 2H), 2,24 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 1,89 (dq, $J = 14,9$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,76 (dq, $J = 14,5$ Hz, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,3 (C), 173,8 (C), 143,5 (C), 137,7 (CH), 132,4 (CH), 128,2 (2 \times CH), 127,2 (2 \times CH), 126,2 (CH), 115,6 (C), 107,9 (C), 56,8 (CH), 54,1 (CH), 50,9 (CH₂), 37,8 (CH₂), 33,8 (C), 30,8 (CH₂), 28,7 (CH₃), 28,1 (CH₃), 7,9 (CH₃). **EMAR m/z** 309,1848 [(M + H⁺) calc. para C₂₁H₂₅O₂ 309,1849].

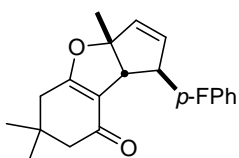
Compuesto 451



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **441** (202 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **451** con un rendimiento igual a 75%. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.:** 99,0-100,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2984, 2953, 1634, 1510, 1402, 1243, 1030. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,27-7,22 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,00 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,98 (q, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,11 (q, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,09 (s, 6H). **RMN de**

^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C), 173,3 (C), 158,1 (C), 137,4 (CH), 135,7 (C), 133,1 (CH), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 115,3 (C), 113,7 ($2 \times \text{CH}$), 104,4 (C), 56,9 (CH), 56,1 (CH), 55,0 (CH_3), 51,0 (CH_2), 37,8 (CH_2), 33,8 (C), 28,5 (CH_3), 28,4 (CH_3), 25,3 (CH_3). **EMAR** m/z 325,1798 [$(\text{M} + \text{H}^+)$ calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3$ 325,1798].

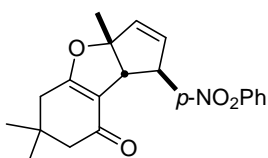
Compuesto 452



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **442** (190 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **452** con un rendimiento igual a 63%.

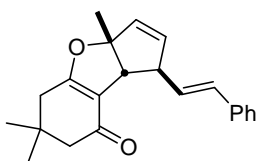
Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 69,0-70,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3069, 2959, 2930, 2921, 1632, 1508, 1402, 1159, 1030. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,00 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,94 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,10 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,10 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C), 173,6 (C), 161,5 (C, d, $J = 242,8$ Hz), 139,2 (C, d, $J = 3,0$ Hz), 137,0 (CH), 133,7 (CH), 128,6 ($2 \times \text{CH}$, d, $J = 8,2$ Hz), 115,3 (C), 115,0 ($2 \times \text{CH}$, d, $J = 20,8$ Hz), 104,3 (C), 56,9 (CH), 56,1 (CH), 51,0 (CH_2), 37,8 (CH_2), 33,9 (C), 28,5 (CH_3), 28,4 (CH_3), 25,3 (CH_3). **EMAR** m/z 313,1607 [$(\text{M} + \text{H}^+)$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FO}_2$ 313,1598].

Compuesto 453

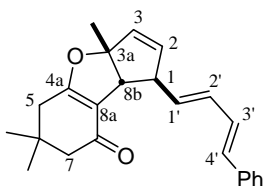


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **443** (217 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **453** con un rendimiento igual a 40%. **Caracterización:** Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 137,0-138,0

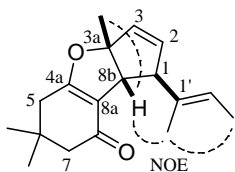
°C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3069, 2965, 2926, 1620, 1512, 1342, 1026. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,20-8,15 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,08-6,02 (m, 2H), 4,12 (sa, 1H), 3,12 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,30 (da, $J = 1,4$ Hz, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,12 (sa, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C), 173,9 (C), 151,1 (C), 146,6 (C), 135,6 (CH), 135,0 (CH), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 123,6 ($2 \times \text{CH}$), 114,8 (C), 104,0 (C), 56,7 (CH), 56,6 (CH), 50,9 (CH_2), 37,8 (CH_2), 33,9 (C), 28,5 (CH_3), 28,4 (CH_3), 25,2 (CH_3). **EMAR** m/z 340,1539 [$(\text{M} + \text{H}^+)$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ 340,1543].

Compuesto 454

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **444** (198 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **454** con un rendimiento igual a 60%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.**: 135,0-136,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3026, 2964, 2926, 1648, 1627, 1401, 1024. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,38-7,34 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,95 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,59 (da, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,16 (da, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,25 (sa, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C), 173,6 (C), 137,2 (CH), 137,1 (C), 132,8 (CH), 131,9 (CH), 129,5 (CH), 128,3 (2 \times CH), 127,0 (CH), 126,1 (2 \times CH), 115,0 (C), 104,1 (C), 54,2 (CH), 53,8 (CH), 51,0 (CH_2), 37,8 (CH_2), 33,9 (C), 28,52 (CH_3), 28,46 (CH_3), 25,2 (CH_3). **EMAR** m/z 343,1659 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ 343,1668].

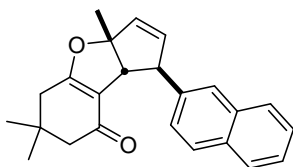
Compuesto 455

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **445** (224 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **455** con un rendimiento igual a 60%. Caracterización: Aceite amarillo inestable. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,40-7,34 (m, 2H, Ar-H), 7,34-7,25 (m, 2H, Ar-H), 7,24-7,15 (m, 1H, Ar-H), 6,75 (dd, $J = 15,7$ Hz, $J = 10,2$ Hz, 1H, 3'-H), 6,50 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, 4'-H), 6,27 (dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 10,3$ Hz, 1H, 2'-H), 5,93-5,82 (m solap., 2H, 2-H, 1'-H), 5,78 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 3-H), 3,52 (da, $J = 7,5$ Hz, 1H, 1-H), 3,11 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H, 8b-H), 2,24 (sa, 2H, 5-H), 2,22 (sa, 2H, 7-H), 1,58 (s, 3H, 3a- CH_3), 1,10 (s, 3H, 6- CH_3), 1,07 (s, 3H, 6- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C, C-8), 173,6 (C, C-4a), 137,4 (C, Ar), 137,2 (CH, C-2), 136,3 (CH, C-1'), 132,7 (CH, C-3), 131,4 (CH, C-4'), 130,2 (CH, C-2'), 128,8 (CH, C-3'), 128,4 (2 \times CH, Ar), 127,2 (CH, Ar), 126,1 (2 \times CH, Ar), 115,0 (C, C-8a), 104,2 (C, C-3a), 54,4 (CH, C-8b), 53,9 (CH, C-1), 51,0 (CH_2 , C-7), 37,9 (CH_2 , C-5), 33,9 (C, C-6), 28,6 (CH_3 , C6- CH_3), 28,5 (CH_3 , C6- CH_3), 25,3 (CH_3 , C3a- CH_3).

Compuesto 456

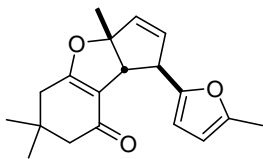
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **446** (150 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **456** con un rendimiento igual a 65%.

Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2959, 2928, 1651, 1628, 1400, 1028. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,79 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 2-H), 5,75 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, 3-H), 5,23 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H, 2'-H), 3,31 (sa, 1H, 1-H), 3,03 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H, 8b-H), 2,24 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H, 5-H), 2,20 (sa, 2H, 7-H), 1,72 (sa, 3H, 1'- CH_3), 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, 3'-H), 1,54 (s, 3H, 3a- CH_3), 1,08 (s, 3H, 6- CH_3), 1,07 (s, 3H, 6- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 173,4 (C, C-4a), 137,8 (CH, C-2), 137,3 (C, C-1'), 132,3 (CH, C-3), 118,7 (CH, C-2'), 115,3 (C, C-8a), 104,4 (C, C-3a), 59,7 (CH, C-1), 53,2 (CH, C-8b), 51,0 (CH_2 , C-7), 37,9 (CH_2 , C-5), 33,7 (C, C-6), 28,5 (CH_3 , C6- CH_3), 28,4 (CH_3 , C6- CH_3), 25,0 (CH_3 , C3a- CH_3), 14,7 (CH_3 , C1'- CH_3), 13,2 (CH_3 , C-3'). **EMAR** m/z 273,1845 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2$ 273,1849].

Compuesto 457

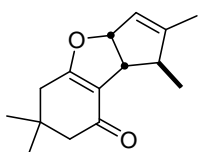
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **447** (222 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **457** con un rendimiento igual a 65%.

Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 115,0-116,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3055, 2970, 2956, 2920, 1649, 1631, 1397, 1349, 1026. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,84-7,70 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,12 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,00 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,21 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,23 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,27 (sa solap., 4H), 1,58 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C), 173,6 (C), 141,2 (C), 137,0 (CH), 133,7 (CH), 133,3 (C), 132,3 (C), 128,1 (CH), 127,6 (CH), 127,4 (CH), 126,5 (CH), 125,7 (CH), 125,2 (CH), 124,7 (CH), 115,3 (C), 104,4 (C), 56,8 (CH), 56,7 (CH), 51,0 (CH_2), 37,9 (CH_2), 33,9 (C), 28,6 (CH_3), 28,5 (CH_3), 25,3 (CH_3). **EMAR** m/z 367,1660 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ 367,1668].

Compuesto 458

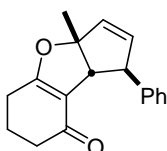
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **448** (176 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **458** con un rendimiento igual a 30%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}):

2959, 2928, 2870, 1651, 1628, 1400, 1028. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,95 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,92 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,85-5,83 (m, 1H), 5,80 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,36 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,25 (da, $J = 1,8$ Hz, 2H), 2,24 (sa, 3H), 2,22 (sa, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C), 173,7 (C), 153,8 (C), 150,9 (C), 135,2 (CH), 132,9 (CH), 114,7 (C), 105,9 (CH), 105,6 (CH), 104,3 (C), 53,5 (CH), 51,0 (CH_2), 49,9 (CH), 37,9 (CH_2), 33,8 (C), 28,6 (CH_3), 28,4 (CH_3), 24,7 (CH_3), 13,4 (CH_3). **EMAR** m/z 321,1458 [(M + Na $^+$) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ 321,1461].

Compuesto 459

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **449** (110 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **459** con un rendimiento igual a 40%. Caracterización:

Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2959, 1649, 1628, 1402, 1215. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,74 (dm, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,40 (sa, 1H), 3,31 (dm, $J = 8,5$, 1H), 2,62 (qa, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,26-2,23 (m, 2H), 2,19 (sa, 2H), 1,74 (sa, 3H), 1,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C), 174,6 (C), 153,5 (C), 121,4 (CH), 115,6 (C), 95,1 (CH), 51,0 (CH_2), 50,1 (CH), 49,2 (CH), 37,8 (CH_2), 33,8 (C), 28,7 (CH_3), 28,3 (CH_3), 20,3 (CH_3), 14,7 (CH_3). **EMAR** m/z 255,1354 [(M + Na $^+$) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ 255,1355].

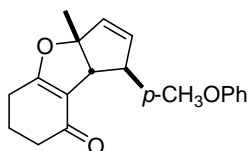
Compuesto 469

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **469** con un rendimiento igual a 30%. Caracterización: Aceite

incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 3059, 3027, 2945, 2926, 1627, 1600. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,51-7,18 (m solap., 5H), 6,02 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,93 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,04 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,15 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,43-2,36

(m, 4H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,57 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,4 (C), 174,7 (C), 143,5 (C), 137,4 (CH), 133,3 (CH), 128,4 ($2 \times \text{CH}$), 127,2 ($2 \times \text{CH}$), 126,4 (CH), 116,9 (C), 104,2 (C), 56,92 (CH), 56,89 (CH), 36,5 (CH_2), 25,2 (CH_3), 24,0 (CH_2), 21,5 (CH_2). **EMAR** m/z 267,1375 [(M + H⁺) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 267,1380].

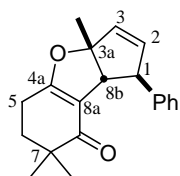
Compuesto 470



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **207** (112 mg, 1 mmol) y el aldehído **441** (202 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **470** con un rendimiento igual a 30%.

Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 92,0-93,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3051, 2968, 2949, 2938, 2924, 1632, 1510, 1248, 1180, 1034. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,28-7,22 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,00 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J = 5,8$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,99 (q, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,10 (q, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,41 (ta solap., $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,36 (t solap., $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,04 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,56 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,2 (C), 174,5 (C), 158,1 (C), 137,6 (CH), 135,8 (C), 133,0 (CH), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 116,9 (C), 113,7 ($2 \times \text{CH}$), 104,2 (C), 57,1 (CH), 56,2 (CH), 55,1 (CH_3), 36,6 (CH_2), 25,3 (CH_3), 24,0 (CH_2), 21,5 (CH_2). **EMAR** m/z 319,1292 [(M + Na⁺) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ 319,1305].

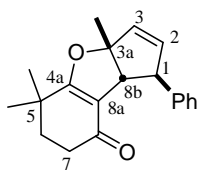
Compuestos 471 y 472



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **204** (140,2 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **471** con un rendimiento igual a 17% y el compuesto **472** con un rendimiento igual a 17%. **Caracterización 471:** Sólido incoloro. **P.f.:**

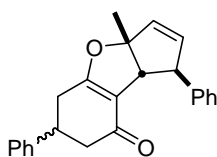
62,0-63,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3057, 3026, 2961, 2924, 1628, 1398. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,38-7,27 (m, 4H, Ar-H), 7,23-7,17 (m, 1H, Ar-H), 6,02 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 2-H), 5,94 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 3-H), 3,99 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H, 1-H), 3,11 (q, $J = 1,7$ Hz, 1H, 8b-H), 2,43 (td, $J = 6,4$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 2H, 5-H), 1,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, 6-H), 1,56 (s, 3H, 3a- CH_3), 1,16 (s, 3H, 7- CH_3), 1,15 (s, 3H, 7- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 200,5 (C, C-8), 172,5 (C, C-4a), 143,6 (C, Ar), 137,2 (CH, C-2), 133,5 (CH, C-3), 128,4 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 127,2 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 126,3 (CH, Ar), 115,0 (C, C-8a), 104,2 (C, C-3a), 57,3 (CH, C-8b), 56,8 (CH, C-1), 40,6 (C,

C-7), 35,6 (CH₂, C-6), 25,3 (CH₃, C3a-CH₃), 24,50 (CH₃, C7-CH₃), 24,46 (CH₃, C7-CH₃), 21,6 (CH₂, C-5). **EMAR** m/z 295,1687 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₂₃O₂ 295,1693].



Caracterización 472: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 74,0-75,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3059, 3027, 2968, 2926, 1648, 1623, 1397, 1086. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,42-7,27 (m, 4H, Ar-H), 7,24-7,17 (m, 1H, Ar-H), 6,00 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H, 2-H), 5,92 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H, 3-H), 4,02 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H, 1-H), 3,12 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, 8b-H), 2,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, 7-H), 1,84 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, 6-H), 1,54 (s, 3H, 3a-CH₃), 1,21 (s, 3H, 5-CH₃), 1,19 (s, 3H, 5-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,9 (C, C-8), 180,3 (C, C-4a), 143,7 (C, Ar), 137,2 (CH, C-2), 133,3 (CH, C-3), 128,4 (2 × CH, Ar), 127,2 (2 × CH, Ar), 126,3 (CH, Ar), 114,6 (C, C-8a), 103,6 (C, C-3a), 57,2 (CH, C-8b), 56,9 (CH, C-1), 36,8 (CH₂, C-6), 34,4 (CH₂, C-7), 32,6 (C, C-5), 25,1 (CH₃, C3a-CH₃), 24,9 (CH₃, C5-CH₃), 24,8 (CH₃, C5-CH₃). **EMAR** m/z 295,1688 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₂₃O₂ 295,1693].

Compuesto 473

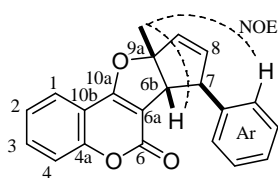


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **205** (188 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **473** como mezcla inseparable de diastereoisómeros con un rendimiento igual a 25% (no se pudo calcular la proporción diastereoisomérica pues todas las señales se encuentran muy solapadas).

Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.:** 129,0-130,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3057, 3022, 2972, 2912, 1632, 1398, 1026. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,39-7,29 (m solap., 12H), 7,27-7,18 (m solap., 8H), 6,06 (dd solap., $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,04 (dd solap., $J = 5,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,97 (dd solap., $J = 5,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,94 (dd solap., $J = 5,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,10-4,06 (m solap., 2H), 3,45 (p solap., $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,44 (p solap., $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,21 (q solap., $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,18 (q solap., $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,68-2,61 (m solap., 8H), 1,61 (s solap., 3H), 1,58 (s solap., 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,8 (C), 193,7 (C), 173,9 (C), 173,8 (C), 143,5 (C), 143,4 (C), 142,7 (2 × C), 137,45 (CH), 137,43 (CH), 133,4 (CH), 133,3 (CH), 128,7 (2 × CH), 128,4 (2 × CH), 127,2 (2 × CH), 126,9 (CH), 126,6 (2 × CH), 126,4 (CH), 116,9 (C), 116,6 (C), 104,9 (C), 104,8 (C), 57,3 (CH), 56,9 (CH), 56,8 (CH), 56,5 (CH), 44,2

(CH₂), 44,0 (CH₂), 40,3 (CH), 40,2 (CH), 31,7 (CH₂), 31,6 (CH₂), 25,3 (CH₃), 25,2 (CH₃). **EMAR** m/z 343,1691 [(M + H⁺) calc. para C₂₄H₂₃O₂ 343,1693].

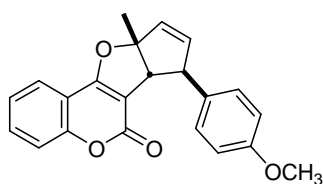
Compuesto 474



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **474** con un rendimiento igual a 48%. Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido.

P.f.: 151,5-152,5 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3056, 2980, 2924, 1713, 1645, 1497, 1406, 1067. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,65 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, 1-H), 7,54 (td, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H, 3-H), 7,39-7,32 (m solap., 5H, 4-H, Ar-H), 7,29-7,22 (m solap., 2H, Ar-H, 2-H), 6,12 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 8-H), 6,07 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 9-H), 4,28 (q, $J = 1,9$ Hz, 1H, 7-H), 3,48 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, 6b-H), 1,74 (s, 3H, 9a-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 163,9 (C, C-10a), 160,4 (C, C-6), 154,8 (C, C-4a), 142,7 (C, Ar), 137,7 (CH, C-8), 133,2 (CH, C-9), 132,1 (CH, C-3), 128,6 (2 × CH, Ar), 127,2 (2 × CH, Ar), 126,7 (CH, Ar), 123,6 (CH, C-2), 122,9 (CH, C-1), 116,8 (CH, C-4), 112,9 (C, C-10b), 106,5 (C, C-9a), 105,6 (C, C-6a), 57,4 (CH, C-6b), 56,6 (CH, C-7), 25,3 (CH₃, C9a-CH₃). **EMAR** m/z 317,1178 [(M + H⁺) calc. para C₂₁H₁₇O₃ 317,1172].

Compuesto 475

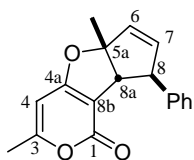


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **193** (162 mg, 1 mmol) y el aldehído **441** (202 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **475** con un rendimiento igual a 52%. Caracterización: Sólido incoloro a

amarillo pálido. **P.f.**: 127,0-128,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3070, 3057, 2990, 2982, 2960, 2932, 2909, 1717, 1641, 1511, 1401, 1247, 1177, 1028. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,66 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,55 (td, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31-7,24 (m solap., 3H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,10 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 1,74 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 163,8 (C), 160,4 (C), 158,3 (C), 154,8 (C), 138,0 (CH), 134,9 (C), 132,8 (CH), 132,0 (CH), 128,1 (2 × CH), 123,6 (CH), 122,8 (CH), 116,7 (CH), 113,9 (2 × CH), 112,8 (C),

106,5 (C), 105,6 (C), 57,6 (CH), 55,9 (CH), 55,1 (CH₃), 25,4 (CH₃). **EMAR** m/z 346,1198 [(M⁺) calc. para C₂₂H₁₈O₄ 346,1200].

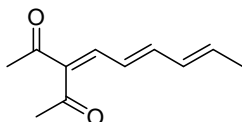
Compuesto 476



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **464** (126 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **476** con un rendimiento igual a 40%. Caracterización:

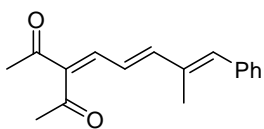
Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 115,0-116,0 °C. **IR** (film) (cm⁻¹): 3026, 2970, 2924, 1719, 1582, 1450, 1057. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35-7,30 (m, 4H, Ar-H), 7,28-7,19 (m, 1H, Ar-H), 6,08 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 7-H), 5,96 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 6-H), 5,86 (sa, 1H, 4-H), 4,19 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H, 8-H), 3,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, 8a-H), 2,24 (s, 3H, 3-CH₃), 1,63 (s, 3H, 5a-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 168,5 (C, C-4a), 164,9 (C, C-3), 161,9 (C, C-1), 142,8 (C, Ar), 137,5 (CH, C-7), 133,1 (CH, C-6), 128,5 (2 × CH, Ar), 127,1 (2 × CH, Ar), 126,6 (CH, Ar), 105,7 (C, C-5a), 103,0 (C, C-8b), 95,8 (CH, C-4), 56,7 (CH, C-8), 56,4 (CH, C-8a), 25,1 (CH₃, C5a-CH₃), 20,2 (CH₃, C3-CH₃). **EMAR** m/z 303,0990 [(M + Na⁺) calc. para C₁₈H₁₆O₂Na 303,0992].

Compuesto 477

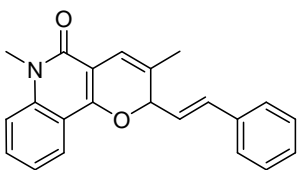


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **477** con un rendimiento igual a 60%.

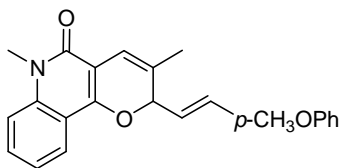
Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 3011, 2999, 2966, 2911, 1697, 1653, 1599, 1253. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,08 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 6,07 (dq, $J = 15,0$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 203,0 (C), 196,9 (C), 145,6 (CH), 143,0 (CH), 140,4 (C), 138,1 (CH), 131,2 (CH), 124,7 (CH), 31,5 (CH₃), 26,1 (CH₃), 18,6 (CH₃). **EMAR** m/z 179,1068 [(M + H⁺) calc. para C₁₁H₁₅O₂ 179,1067].

Compuesto 478

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **467** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **478** con un rendimiento igual a 70%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 61,0-62,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3044, 3024, 2992, 2912, 1695, 1651, 1587, 1232. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,42-7,25 (m, 5H), 7,19 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 6,78 (sa, 1H), 6,67 (dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,40 (sa, 3H), 2,39 (sa, 3H), 2,07 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 202,9 (C), 197,0 (C), 150,7 (CH), 143,3 (CH), 140,5 (C), 138,2 (CH), 136,5 (C), 135,3 (C), 129,3 (2 \times CH), 128,2 (2 \times CH), 127,6 (CH), 122,9 (CH), 31,6 (CH_3), 26,2 (CH_3), 13,8 (CH_3). **EMAR** m/z 277,1191 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ 277,1199].

Compuesto 479

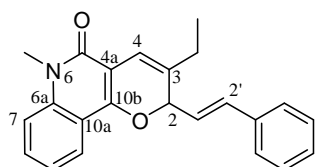
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **310** (175 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **479** con un rendimiento igual a 85%. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 149,0-150,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3060, 3022, 2976, 2910, 1667, 1626, 1590, 1498, 1411, 1183, 1120. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,92 (da, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,27-7,13 (m solap., 5H), 6,69 (sa, 1H), 6,66 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 15,8$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,5 (C), 152,8 (C), 138,6 (C), 135,5 (C), 133,1 (CH), 130,2 (CH), 128,3 (2 \times CH), 128,2 (C), 128,0 (CH), 126,6 (2 \times CH), 124,2 (CH), 122,6 (CH), 121,5 (CH), 115,5 (C), 114,9 (CH), 113,7 (CH), 106,8 (C), 80,1 (CH), 29,0 (CH_3), 19,3 (CH_3). **EMAR** m/z 352,1302 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ 352,1308].

Compuesto 480

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **310** (175 mg, 1 mmol) y el aldehído **441** (202 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **480** con un rendimiento igual a 65%. Caracterización: Sólido

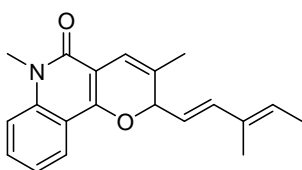
incolore. **P.f.:** 136,0-137,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3032, 3001, 2934, 2911, 1630, 1512, 1252, 1176, 1117, 1034. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31-7,26 (m solap., 3H), 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,68 (sa, 1H), 6,62 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 15,8$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,8 (C), 159,6 (C), 153,0 (C), 138,8 (C), 132,9 (CH), 130,3 (CH), 128,5 (C), 128,4 (C), 128,0 (2 \times CH), 122,8 (CH), 122,0 (CH), 121,6 (CH), 115,7 (C), 114,8 (CH), 113,8 (3 \times CH), 107,0 (C), 80,5 (CH), 55,1 (CH_3), 29,2 (CH_3), 19,4 (CH_3). **EMAR** m/z 382,1414 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ 382,1414].

Compuesto 481



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **310** (175 mg, 1 mmol) y el aldehído **440** (186 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **481** con un rendimiento igual a 60%. **Caracterización:** Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 134,5-135,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3080, 3059, 3028, 2966, 2936, 1634, 1589. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,94 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H, 10-H), 7,50 (ddd, $J = 8,5$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, 8-H), 7,36-7,16 (m solap., 7H, 7-H, 9-H, 2'-ArH), 6,70 (t solap., $J = 1,6$ Hz, 1H, 4-H), 6,67 (d solap., $J = 15,9$ Hz, 1H, 2'-H), 6,30 (dd, $J = 15,9$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1H, 1'-H), 5,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, 2-H), 3,69 (sa, 3H, N- CH_3), 2,32-2,07 (m, 2H, 3- CH_2), 1,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, 3- CH_2CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 160,9 (C, C-5), 153,1 (C, C-10b), 138,8 (C, C-6a), 135,7 (C, C2'-Ar), 134,0 (C, C-3), 133,2 (CH, C-2'), 130,3 (CH, C-8), 128,4 (2 \times CH, C2'-Ar), 128,1 (CH, C2'-Ar), 126,7 (2 \times CH, C2'-Ar), 124,6 (CH, C-1'), 122,8 (CH, C-10), 121,6 (CH, C-9), 115,7 (C, C-10a), 113,8 (CH, C-7), 113,0 (CH, C-4), 107,2 (C, C-4a), 79,5 (CH, C-2), 29,2 (CH_3 , N- CH_3), 25,7 (CH_2 , C3- CH_2CH_3), 11,3 (CH_3 , C3- CH_2CH_3). **EMAR** m/z 366,1454 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ 366,1464].

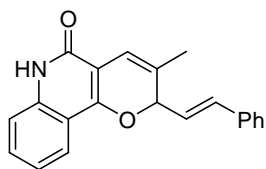
Compuesto 482



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **310** (175 mg, 1 mmol) y el aldehído **446** (150 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **482** con un rendimiento igual a 60%. **Caracterización:** Aceite amarillo. **IR** (film) (cm^{-1}

¹): 2972, 2916, 1636, 1589, 1572, 1402, 1178, 1096. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,92 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,61 (sa, 1H), 6,33 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 15,1 Hz, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,62 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,85 (sa, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (sa, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 160,8 (C), 153,0 (C), 138,7 (C), 138,4 (CH), 133,4 (C), 130,2 (CH), 129,6 (CH), 128,9 (C), 122,8 (CH), 121,5 (CH), 121,0 (CH), 115,8 (C), 114,4 (CH), 113,8 (CH), 106,8 (C), 80,7 (CH), 29,2 (CH₃), 19,4 (CH₃), 13,8 (CH₃), 11,8 (CH₃). **EMAR** *m/z* 308,1635 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₂₂NO₂ 308,1645].

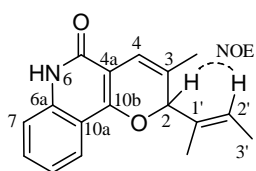
Compuesto 483



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **465** (161 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **483** con un rendimiento igual a 60%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 161,0-162,0 °C. **IR**

(KBr) (cm⁻¹): 2852, 1666, 1645, 1497, 1406, 1173. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,61 (sa, 1H), 7,88 (da, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m solap., 6H), 7,18 (ta, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,74-6,66 (m solap., 2H), 6,33 (dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 162,4 (C), 155,1 (C), 137,4 (C), 135,7 (C), 133,4 (CH), 130,4 (CH), 128,5 (2 × CH), 128,3 (C), 128,2 (CH), 126,8 (2 × CH), 124,3 (CH), 122,2 (CH), 122,1 (CH), 115,8 (CH), 114,9 (C), 114,2 (CH), 106,8 (C), 80,6 (CH), 19,4 (CH₃). **EMAR** *m/z* 338,1149 [(M + Na⁺) calc. para C₂₁H₁₇NNaO₂ 338,1151].

Compuesto 484

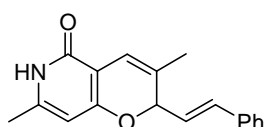


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **465** (161 mg, 1 mmol) y el aldehído **468** (124 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **484** con un rendimiento igual a 40%. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 147,0 °C (desc.). **RMN de**

¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,83 (da, *J* = 8,0 Hz, 1H, 10-H), 7,50-7,35 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, 9-H), 6,69 (sa, 1H, 4-H), 5,64 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, 2'-H), 5,33 (s, 1H, 2-H), 1,77 (s, 3H, 3-CH₃), 1,69 (s, 3H, 1'-CH₃), 1,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, 3'-H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 162,6 (C, C-5), 155,9 (C, C-10b), 137,5 (C, C-6a), 132,8 (C, C-1'), 130,1 (CH, C-8), 127,8 (C, C-3), 124,6 (CH, C-2'), 122,1 (CH, C-10), 121,9 (CH, C-9), 115,9 (CH, C-7), 114,7 (C, C-10a), 114,6 (CH, C-4), 105,8 (C, C-4a), 86,3 (CH, C-2), 19,5 (CH_3 , C3- CH_3), 13,2 (CH_3 , C-3'), 11,5 (CH_3 , C1'- CH_3). **EMAR** m/z 268,1322 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 268,1332].

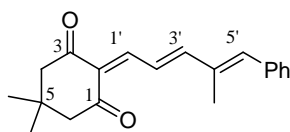
Compuesto 485



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **466** (125 mg, 1 mmol) y el aldehído **357** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **485** con un rendimiento igual a 30%. **Caracterización:** Sólido incoloro a amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,41-7,34 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 3H), 6,63 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,51 (sa, 1H), 6,26 (dd, $J = 15,7$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,76 (sa, 1H), 5,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,82 (sa, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 162,8 (C), 160,9 (C), 144,6 (C), 135,8 (C), 133,1 (CH), 128,5 (2 \times CH), 128,1 (CH), 126,7 (2 \times CH), 126,4 (C), 124,7 (CH), 113,9 (CH), 104,9 (C), 99,4 (CH), 80,3 (CH), 19,3 (CH_3), 19,0 (CH_3).

5.2.7. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Estudio de la condensación entre compuestos 1,3-dicarbónicos y dienales. Búsqueda de intermediarios” (3.2.4.)

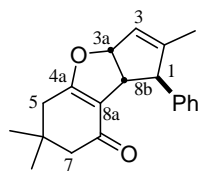
Compuesto 486



Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **467** (172 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **486** con un rendimiento igual a 90%. **Caracterización:** Sólido naranja. **P.f.:** 110,5-111,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3067, 3030, 2924, 1686, 1645, 1531, 1364. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,94 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H, 2'-H), 7,78 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, 1'-H), 7,42-7,18 (m solap., 6H, Ar-H, 3'-H), 6,90 (sa, 1H, 5'-H), 2,54 (sa, 4H, 4-H, 6-H), 2,18 (sa, 3H, 4'- CH_3), 1,09 (sa, 6H, 5- CH_3 , 5- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,9 (C, C-1*), 197,8 (C, C-3*), 159,3 (CH, C-3'), 151,5 (CH, C-1'), 141,0 (CH, C-5'), 136,5 (C, Ar), 136,4 (C, C-4'), 129,6 (2 \times CH, Ar), 128,3 (2 \times CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,0 (C, C-2), 125,5 (CH, C-2'), 53,9 (CH_2 , C-4**), 52,2 (CH_2 , C-6**), 30,0 (C, C-5),

28,4 (2 × CH₃, C5-CH₃, C5-CH₃), 14,0 (CH₃, C4'-CH₃). **EMAR** *m/z* 317,1505 [(M + Na⁺) calc. para C₂₀H₂₂O₂Na 317,1512].

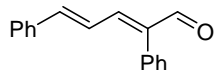
Compuesto 487



Manteniendo el sustrato **486** en CDCl₃ por 5 semanas se obtuvo el compuesto **487** con un rendimiento igual al 60% luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente. Caracterización:

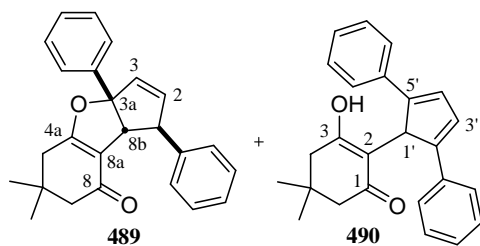
Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 95,0-96,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3026, 2955, 1651, 1630, 1400, 1215. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34-7,27 (m, 2H, Ar-H), 7,23-7,17 (m, 3H, Ar-H), 5,90 (da, *J* = 8,5 Hz, 1H, 3a-H), 5,67 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H, 3-H), 3,83 (sa, 1H, 1-H), 3,58 (da, *J* = 8,3 Hz, 1H, 8b-H), 2,31-2,22 (m, 4H, 5-H, 7-H), 1,65 (sa, 3H, 2-CH₃), 1,11 (s, 3H, 6-CH₃), 1,08 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,4 (C, C-4a), 150,3 (C, C-2), 143,0 (C, Ar), 128,5 (2 × CH, Ar), 127,3 (2 × CH, Ar), 126,4 (CH, Ar), 124,3 (CH, C-3), 115,3 (C, C-8a), 95,1 (CH, C-3a), 60,4 (CH, C-1), 52,0 (CH, C-8b), 51,1 (CH₂, C-7), 37,9 (CH₂, C-5), 33,9 (C, C-6), 28,9 (CH₃, C6-CH₃), 28,2 (CH₃, C6-CH₃), 15,4 (CH₃, C2-CH₃). **EMAR** *m/z* 317,1505 [(M + Na⁺) calc. para C₂₀H₂₂O₂Na 317,1512].

Compuesto 488¹⁷⁹



Mediante el procedimiento general A, utilizando el aldehído **176** (1 ml, 7,9 mmol) y fenilacetaldehído (0,92 ml, 7,9 mmol) con un tiempo de reacción igual a 3 días, se obtuvo el compuesto **488** con un rendimiento igual al 20%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.:** 75,5-76,5 °C. **IR** (film) (cm⁻¹): 3055, 3032, 2853, 2712, 1676, 1612, 1088. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 7,47-7,34 (m solap., 5H), 7,32-7,25 (m solap., 5H), 7,22-7,08 (m solap., 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 192,9 (CH), 149,3 (CH), 142,6 (CH), 141,1 (C), 135,7 (C), 132,5 (C), 129,8 (2 × CH), 129,4 (CH), 128,7 (2 × CH), 128,2 (2 × CH), 128,1 (CH), 127,5 (2 × CH), 124,2 (CH).

Compuestos 489 y 490

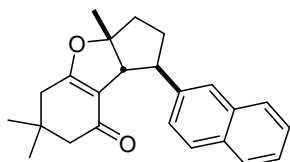


Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **488** (234 mg, 1 mmol), se obtuvo la mezcla inseparable de **489** y **490** con un rendimiento igual a 80%

(**489:490**, 1:0,3; integración de protones se describen 1:1). Caracterización: Aceite amarillo. **IR** (film) (cm^{-1}): 3085, 3060, 3029, 2959, 2929, 2891, 2870, 1651, 1634, 1602, 1398, 1238, 943. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz, en negrita componente min. **490**): δ 7,46-7,12 (m, 10H, Ar-H, **10H**, Ar-H), 7,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H, **3'-H**, **4'-H**), 6,29 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 2-H), 6,16 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 3-H), 5,84 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H, **1'-H**), 5,83 (s, 1H, **OH**), 4,15 (q, $J = 2,2$ Hz, 1H, 1-H), 3,58 (q, $J = 1,7$ Hz, 1H, 8b-H), 2,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H, 5-H), 2,30 (s, 2H, 7-H), 2,24 (s, 2H, **6-H**), 2,00 (s, 2H, **4-H**), 1,16 (s, 3H, 6- CH_3), 1,15 (s, 3H, 6- CH_3), 0,76 (s, 6H, **5-CH₃**, **5-CH₃**). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz, en negrita componente min. **490**): δ 197,1 (C, **C-1**), 194,4 (C, C-8), 173,6 (C, C-4a), 172,2 (C, **C-3**), 150,9 (2 \times C, **C-2'**, **C-5'**), 143,0 (C, Ar), 141,7 (C, Ar), 139,0 (CH, C-2), 134,2 (2 \times C, **Ar**), 132,2 (CH, 3-H), 128,5 (4 \times CH, **Ar**), 128,4 (2 \times CH, Ar), 128,3 (2 \times CH, Ar), 127,8 (CH, Ar), 127,4 (2 \times CH, Ar), 127,3 (4 \times CH, **Ar**, **C-3'**, **C-4'**), 126,4 (CH, Ar), 126,0 (4 \times CH, **Ar**), 124,9 (2 \times CH, Ar), 115,4 (C, C-8a), 111,3 (C, **C-2**), 106,9 (C, C-3a), 58,8 (CH, C-8b), 57,2 (CH, C-1), 51,1 (CH_2 , C-7), 50,1 (CH_2 , **C-6**), 46,0 (CH, **C-1'**), 42,3 (CH_2 , **C-4**), 37,8 (CH_2 , C-5), 33,9 (C, C-6), 31,7 (C, **C-5**), 28,6 (CH_3 , C6- CH_3), 28,4 (CH_3 , C6- CH_3), 27,6 (2 \times CH_3 , **C5-CH₃**, **C5-CH₃**). **EMAR** m/z 357,1848 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2$ 357,1849].

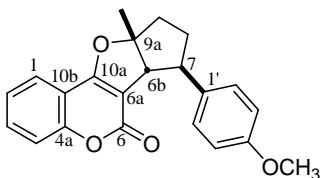
Procedimiento general para la hidrogenación de los sustratos tipo 457

A una solución de **457** (344 mg, 1 mmol) en AcOEt (50 ml, 20 mM), fue agregado óxido de platino (10% p/p, 34,4 mg) y la suspensión resultante fue desgasificada tres veces (tres ciclos de vacío/hidrógeno para remover el aire). La suspensión fue vigorosamente agitada bajo atmósfera de hidrógeno (globo, aprox. 1 atm) a temperatura ambiente por 30 minutos, filtrada a través de celite y concentrada a presión reducida. El crudo fue purificado por cromatografía en columna utilizando hexano/AcOEt como solvente de elución para obtener el deseado producto reducido **491** (294 mg, 85%).



Caracterización 491: Sólido incoloro. **P.f.:** 92,0-93,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3055, 2953, 2936, 1626, 1396. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,84-7,74 (m, 3H), 7,65 (sa, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,40 (sa, 1H), 2,32 (sa, 2H), 2,29-2,20 (sa, 2H), 2,20-1,98 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,6 (C), 175,0 (C), 141,9 (C), 133,2 (C), 131,9 (C), 127,9 (CH), 127,5 (CH), 127,3 (CH), 126,8 (CH), 125,6 (CH), 125,1 (CH), 123,8 (CH), 114,9 (C), 101,5 (C), 56,9 (CH), 50,9 (CH_2), 50,5 (CH), 38,8 (CH_2), 37,8 (CH_2), 34,0 (C), 30,2 (CH_2), 28,8 (CH_3), 28,0 (CH_3), 25,1 (CH_3). **EMAR** m/z 347,1998 [(M + H⁺) calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2$ 347,2006].

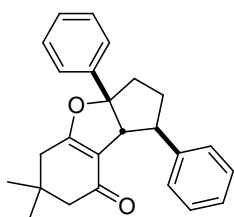
Compuesto 492



Mediante el procedimiento general de hidrogenación, utilizando como sustrato el compuesto **475** (348 mg, 1 mmol) con un tiempo de reacción igual a 30 minutos, se obtuvo el compuesto **492** con un rendimiento igual al 80%.

Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.:** 117,0-118,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3084, 3065, 3007, 2957, 2928, 1715, 1641, 1510, 1252, 1040. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,67 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, 1-H), 7,55 (ddd, $J = 8,6$ Hz, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, 3-H), 7,37 (da, $J = 8,2$ Hz, 1H, 4-H), 7,31-7,23 (m solap., 3H, 2-H, 2'-H), 6,92-6,84 (m, 2H, 3'-H), 3,80 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3,53 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, 6b-H), 3,46-3,38 (m, 1H, 7-H), 2,32-1,91 (m, 4H, 8-H, 9-H), 1,65 (s, 3H, 9a-CH₃). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 165,0 (C, C-10a), 160,5 (C, C-6), 157,8 (C, C-4'), 155,0 (C, C-4a), 135,9 (C, C-1'), 132,0 (CH, C-3), 127,9 (2 × CH, C-2'), 123,6 (CH, C-2), 122,8 (CH, C-1), 116,8 (CH, C-4), 113,7 (2 × CH, C-3'), 112,7 (C, C-10b), 105,3 (C, C-6a), 103,5 (C, C-9a), 58,2 (CH, C-6b), 55,1 (CH₃, Ar-OCH₃), 50,0 (CH, C-7), 39,2 (CH_2 , C-9), 31,1 (CH_2 , C-8), 25,3 (CH₃, C9a-CH₃). **EMAR** m/z 371,1248 [(M + Na⁺) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ 371,1254].

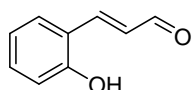
Compuesto 493



Mediante el procedimiento general de hidrogenación, utilizando como sustrato la mezcla de **489** y **490** (356,5 mg, 1 mmol) con un tiempo de reacción igual a 30 minutos, se obtuvo el compuesto

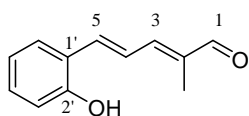
493 con un rendimiento igual al 60%. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 140,0-141,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3082, 3059, 3022, 2951, 2926, 2907, 1637, 1491, 1447, 1398, 1213, 1140. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,36-7,16 (m solap., 10H), 3,78 (sa, 1H), 3,48 (da, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,46-2,39 (m solap., 4H), 2,32-2,05 (m solap., 4H), 1,16 (s, 3H), 1,12 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,2 (C), 174,8 (C), 144,0 (C), 142,5 (C), 128,4 ($2 \times \text{CH}$), 128,3 ($2 \times \text{CH}$), 127,6 (CH), 127,0 ($2 \times \text{CH}$), 125,8 (CH), 124,7 ($2 \times \text{CH}$), 115,1 (C), 103,8 (C), 59,4 (CH), 51,0 (CH_2), 50,4 (CH), 39,9 (CH_2), 37,7 (CH_2), 34,1 (C), 29,8 (CH_2), 29,0 (CH_3), 28,0 (CH_3). **EMAR m/z** 381,1815 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$ 381,1825].

Compuesto **494b**¹⁸⁰



Mediante el procedimiento general C por homologación con fosforanos, utilizando el aldehído salicílico (0,52 ml, 4,7 mmol) y el iluro (trifenilfosforaniliden)acetaldéhído (**354**, 1,54 g, 4,8 mmol) en THF (10 ml) se obtuvo en 3 horas de reflujo el compuesto **494b** con un rendimiento igual a 88%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 130-132 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,98 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 0,7$ Hz, 1H), 6,54 (sa, 1H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,7 (CH), 155,7 (C), 149,7 (CH), 132,6 (CH), 130,0 (CH), 129,1 (CH), 121,2 (C), 120,9 (CH), 116,4 (CH).

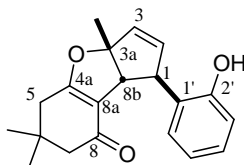
Compuesto **494**



Mediante el procedimiento general C por homologación con fosforanos, utilizando el aldehído **494b** (0,15 g, 1 mmol) y el iluro 2-(trifenilfosforaniliden)propionaldehído (1,27 g, 4 mmol) se obtuvo en 48 horas de reflujo el compuesto **494** con un rendimiento igual a 50%. Caracterización: Sólido amarillo anaranjado. **P.f.**: 149,0-150,0 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H, 1-H), 7,53 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, 6'-H), 7,38-7,28 (m, 2H, 4-H, 5-H), 7,20 (ddd, $J = 8,6$ Hz, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, 4'-H), 7,11-7,03 (m, 1H, 3-H), 6,94 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, 5'-H), 6,82 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H, 3'-H), 6,18 (sa, 1H, OH), 1,95 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, 2- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,2 (CH, C-1), 154,3 (C, C-2'), 150,4 (CH, C-3), 137,0 (C, C-2),

136,5 (CH, C-5), 130,4 (CH, C-4'), 128,0 (CH, C-6'), 124,0 (CH, C-4), 123,3 (C, C-1'), 120,9 (CH, C-5'), 116,1 (CH, C-3'), 9,6 (CH₃, C2-CH₃).

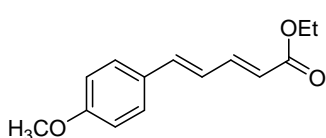
Compuesto 496



Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **494** (188 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **496** con un rendimiento igual a 80%. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 166,0-167,0 °C. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,50 (sa, 1H, OH), 7,14 (td, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, 4'-H), 6,99 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H, 3'-H), 6,84 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, 6'-H), 6,76 (td, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H, 5'-H), 6,02 (dd, *J* = 5,7 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H, 2-H), 5,99 (dd, *J* = 5,7 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, 3-H), 4,14 (sa, 1H, 1-H), 3,07 (sa, 1H, 8b-H), 2,30 (sa, 4H, 5-H, 7-H), 1,52 (sa, 3H, 3a-CH₃), 1,11 (s, 3H, 6-CH₃), 1,10 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 196,8 (C, C-8), 176,0 (C, C-4a), 155,4 (C, C-2'), 135,7 (CH, C-2), 133,9 (CH, C-3), 128,3 (C, C-1'), 128,0 (CH, C-4'), 125,5 (CH, C-6'), 119,2 (CH, C-5'), 117,4 (CH, C-3'), 114,6 (C, C-8a), 105,6 (C, C-3a), 54,3 (CH, C-8b), 49,7 (CH₂, C-7), 49,1 (CH, C-1), 37,7 (CH₂, C-5), 34,2 (C, C-6), 28,45 (CH₃, C6-CH₃), 28,36 (CH₃, C6-CH₃), 25,1 (CH₃, C3a-CH₃).

5.2.8. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al "Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas a ciclopenta[b]furanos" (3.3.)

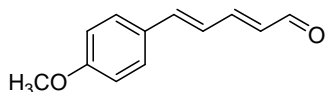
Compuesto 507b¹⁸¹



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, utilizando el aldehído **210** (1,62 g, 10 mmol) y con un tiempo de reacción igual a 1 hora, se obtuvo el compuesto **507b** con un rendimiento igual a 89%. Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.**: 67,0-68,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3092, 3030, 2978, 2909, 2843, 1699, 1624, 1599, 1257. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,49-7,35 (m solap., 3H), 6,91-6,68 (m solap., 4H), 5,93 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 167,1 (C), 160,2 (C), 144,8 (CH), 139,9 (CH), 128,7 (C), 128,5 (2 × CH), 124,0 (CH), 119,9 (CH), 114,1 (2 ×

CH), 60,0 (CH₂), 55,2 (CH₃), 14,2 (CH₃). **EMAR** m/z 255,0992 [(M + Na⁺) calc. para C₁₄H₁₆O₃Na 255,0992].

Compuesto 507¹⁸²

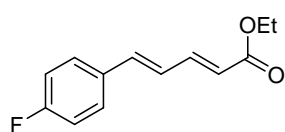


Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **507** a partir de

507b con un rendimiento igual a 46%. Caracterización:

Sólido amarillo a naranja. **P.f.:** 77,0-78,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3032, 2936, 2843, 1663, 1601, 1256, 1153. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 10,2$ Hz, 1H), 6,98-6,77 (m solap., 4H), 6,19 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,2 (CH), 160,6 (C), 152,4 (CH), 142,0 (CH), 130,2 (CH), 128,8 (2 × CH), 128,1 (C), 123,7 (CH), 114,1 (2 × CH), 55,0 (CH₃).

Compuesto 509b

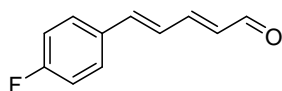


Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído **209** (1,0 g, 6,7 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1

hora, se obtuvo el compuesto **509b** con un rendimiento igual

al 75%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 37,0-38,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2982, 2938, 2905, 1709, 1626, 1597, 1508, 1315, 1240, 1134. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,48-7,34 (m solap., 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,89-6,67 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 166,8 (C), 162,9 (C, d, $J = 249,8$ Hz), 144,1 (CH), 138,8 (CH), 132,1 (C, d, $J = 3,3$ Hz), 128,7 (2 × CH, d, $J = 8,3$ Hz), 125,8 (CH, d, $J = 2,5$ Hz), 121,2 (CH), 115,7 (2 × CH, d, $J = 21,5$ Hz), 60,2 (CH₂), 14,1 (CH₃). **EMAR** m/z 243,0798 [(M + Na⁺) calc. para C₁₃H₁₃FO₂Na 243,0792].

Compuesto 509



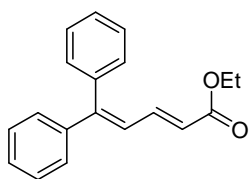
Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **509** a partir de

509b con un rendimiento igual a 25%. Caracterización: Sólido

amarillo pálido. **P.f.:** 84,0-85,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3032, 2845, 2766, 1663, 1616, 1232, 1153, 1016. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,53-

7,45 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 7,02-6,86 (m, 2H), 6,26 (dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,3 (CH), 163,3 (C, d, $J = 250,9$ Hz), 151,6 (CH), 140,8 (CH), 131,7 (C, d, $J = 3,3$ Hz), 131,5 (CH), 129,1 ($2 \times$ CH, d, $J = 8,2$ Hz), 125,8 (CH, d, $J = 2,2$ Hz), 115,9 ($2 \times$ CH, d, $J = 22,0$ Hz). **EMAR** m/z 177,0705 [(M + H⁺) calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FO}$ 177,0710].

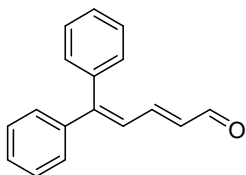
Compuesto 510b



Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído **199** (1,39 g, 6,7 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 hora, se obtuvo el compuesto **510b** con un rendimiento igual al 70%.

Caracterización: Aceite incoloro a amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,47-7,27 (m, 9H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 167,0 (C), 150,7 (C), 142,1 (CH), 141,3 (C), 138,5 (C), 130,3 ($2 \times$ CH), 128,5 (CH), 128,2 ($4 \times$ CH), 128,1 (CH), 128,0 ($2 \times$ CH), 125,2 (CH), 122,2 (CH), 60,1 (CH_2), 14,1 (CH_3).

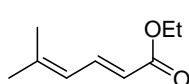
Compuesto 510¹⁸³



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **510** a partir de **510b** con un rendimiento igual a 45%. **Caracterización:** Aceite amarillo pálido.

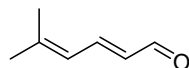
El compuesto no se caracterizó por espectroscopía de RMN y se empleó directamente para la síntesis de **526**.

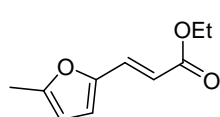
Compuesto 511b



Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído **217** (0,65 ml, 6,7 mmol) con un tiempo de reacción igual a 15 minutos, se obtuvo el compuesto **511b** con un rendimiento igual al 60%. **Caracterización:** Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,56 (dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 11,7$ Hz, 1H), 5,98 (da, $J = 11,8$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

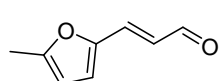
Compuesto 511¹⁸⁴


 Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **511** a partir de **511b** con un rendimiento igual a 25%. Caracterización: Aceite incoloro. El compuesto no se caracterizó por espectroscopía de RMN y se empleó directamente para la síntesis de **527**.

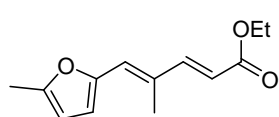
Comopuesto 512b

Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído 5-metilfurfural (0,6 ml, 6 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 hora, se obtuvo el compuesto **512b** con un rendimiento igual al 60%.

Caracterización: Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 167,1 (C), 155,2 (C), 149,4 (C), 130,8 (CH), 116,1 (CH), 113,9 (CH), 108,6 (CH), 60,1 (CH₂), 14,1 (CH₃), 13,7 (CH₃).

Compuesto 512¹⁶⁸

Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **512** a partir de **512b** con un rendimiento igual a 15%. Caracterización: Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,16 (dm, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 192,7 (CH), 156,9 (C), 149,1 (C), 137,8 (CH), 124,2 (CH), 118,5 (CH), 109,5 (CH), 13,8 (CH₃).

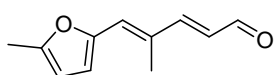
Compuesto 513b

Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído **214**, con un tiempo de reacción igual a 4 horas, se obtuvo el compuesto **513b** con un rendimiento igual a 70%.

Caracterización: Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,41 (dd, *J* = 15,5 Hz, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 3,3 Hz, *J* = 0,6

Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

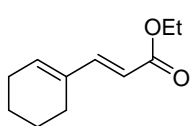
Compuesto 513



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **513** a partir de

513b con un rendimiento igual a 45%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 53,0-54,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3117, 2955, 2922, 2841, 2752, 1628, 1593, 1130. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 6,58 (sa, 1H), 6,50 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 15,4$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 3,3$ Hz, $J = 0,6$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,4 (CH), 157,3 (CH), 154,4 (C), 150,8 (C), 129,9 (C), 127,2 (CH), 127,0 (CH), 115,9 (CH), 108,6 (CH), 13,7 (CH_3), 13,6 (CH_3).

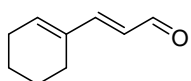
Compuesto 514b



Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído **338** (0,53 ml, 4,55 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 hora, se obtuvo el compuesto **514b** con un rendimiento igual al 90%. Caracterización:

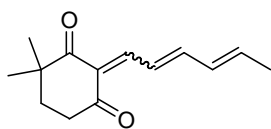
Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,28 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,16 (sa, 1H), 5,76 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,27-2,07 (m, 4H), 1,75-1,55 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 167,4 (C), 147,8 (CH), 138,4 (CH), 134,7 (C), 114,4 (CH), 59,9 (CH_2), 26,2 (CH_2), 23,9 (CH_2), 21,9 (CH_2), 21,8 (CH_2), 14,1 (CH_3).

Compuesto 514¹⁷²

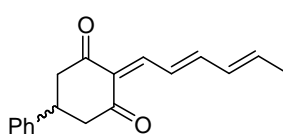


Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos insaturados, se obtuvo el compuesto **514** a partir de **514b** con un

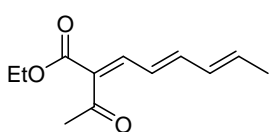
rendimiento igual a 70%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,55 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,31 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J = 15,6$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,78-1,59 (m, 4H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,2 (CH), 156,1 (CH), 141,2 (CH), 135,4 (C), 125,6 (CH), 26,5 (CH_2), 24,1 (CH_2), 21,74 (CH_2), 21,67 (CH_2).

Compuesto 515

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **204** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo la mezcla **515** con un rendimiento igual a 75% (no se pudo calcular la proporción diastereoisomérica pues todas las señales se encuentran solapadas). Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 140,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2963, 2928, 1651, 1537, 1366, 1184, 1005. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,75-7,52 (m solap., 4H), 7,05-6,90 (dd solap., 2H), 6,45-6,30 (m solap., 2H), 6,28-6,15 (m solap., 2H), 2,68-2,61 (t solap., 4H), 1,94-1,83 (m solap., 10H), 1,22-1,20 (s solap., 12H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,2 (C), 202,1 (C), 198,9 (C), 197,9 (C), 153,33 (CH), 153,26 (CH), 152,3 (CH), 152,2 (CH), 141,00 (CH), 140,97 (CH), 131,9 (2 \times CH), 128,6 (C), 128,5 (C), 127,3 (CH), 127,2 (CH), 42,6 (C), 41,4 (C), 35,8 (CH_2), 34,5 (CH_2), 31,6 (CH_2), 31,5 (CH_2), 24,5 (2 \times CH_3), 24,4 (2 \times CH_3), 18,7 (2 \times CH_3). **EMAR** m/z 241,1190 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ 241,1199].

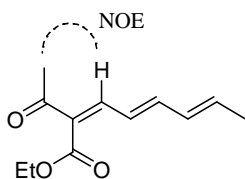
Compuesto 516

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **205** (188 mg, 1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **516** con un rendimiento igual a 50%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 121,5-122,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3061, 3028, 2961, 2905, 1686, 1645, 1570, 1522, 1368, 1238, 1177, 1144, 1026. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,83-7,64 (m, 2H), 7,41-7,18 (m solap., 5H), 7,11-6,95 (m, 1H), 6,41 (dd, $J = 14,9$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,26 (dq, $J = 14,9$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,38 (tt, $J = 11,8$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,00-2,72 (m solap., 4H), 1,91 (da, $J = 6,5$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 197,9 (C), 196,9 (C), 154,9 (CH), 152,6 (CH), 142,2 (CH), 142,0 (C), 132,2 (CH), 128,7 (2 \times CH), 128,3 (C), 127,4 (CH), 126,9 (CH), 126,3 (2 \times CH), 47,4 (CH_2), 45,8 (CH_2), 35,6 (CH), 19,0 (CH_3). **EMAR** m/z 289,1187 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ 289,1199].

Compuestos 517 y 518

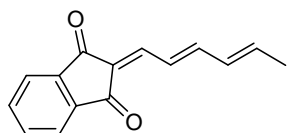
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **506** (0,13 ml, 1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **517** con un rendimiento igual a

35% y el compuesto **518** con un rendimiento igual a 35%. **Caracterización 517**: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 2984, 2937, 2915, 1714, 1594, 1371, 1228. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,31 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6,75-6,56 (m solap., 2H), 6,27-6,15 (m, 1H), 6,05 (dq, $J = 15,1$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,85 (dda, $J = 6,7$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 200,3 (C), 165,3 (C), 146,2 (CH), 145,3 (CH), 137,8 (CH), 131,3 (CH), 130,5 (C), 124,9 (CH), 60,8 (CH_2), 31,0 (CH_3), 18,5 (CH_3), 14,0 (CH_3).



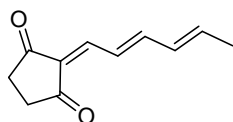
Caracterización 518: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 2984, 2939, 1720, 1688, 1593, 1380, 1220. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,29 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 6,80-6,54 (m solap., 2H), 6,24 (ddq, $J = 15,1$ Hz, $J = 10,3$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,08 (dq, $J = 15,1$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,87 (da, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,3 (C), 166,3 (C), 146,4 (CH), 144,8 (CH), 138,1 (CH), 131,34 (CH), 131,31 (C), 125,0 (CH), 61,0 (CH_2), 27,7 (CH_3), 18,6 (CH_3), 14,0 (CH_3).

Compuesto 519



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **178** (146 mg, 0,1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **519** con un rendimiento igual a 30%. **Caracterización**: Sólido amarillo. **P.f.**: 139,0-140,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3022, 2994, 2960, 2933, 1719, 1683, 1599, 1587, 1366, 1219, 991. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,00-7,87 (m, 2H), 7,84-7,65 (m solap., 3H), 7,46 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,23 (dq, $J = 14,8$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 190,2 (C), 189,8 (C), 151,7 (CH), 144,7 (CH), 141,8 (C), 141,2 (CH), 140,5 (C), 134,7 (CH), 134,5 (CH), 131,9 (CH), 126,8 (C), 125,3 (CH), 122,7 (CH), 122,5 (CH), 18,9 (CH_3). **EMAR** m/z 247,0721 [(M + Na⁺) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ 247,0729].

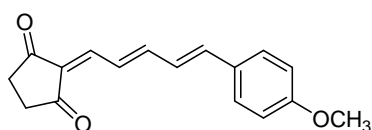
Compuesto 520



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **206** (98 mg, 0,1 mmol) y el aldehído **208** (0,08 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **520** con un rendimiento igual a 9%.

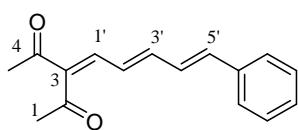
Caracterización: Sólido amarillo a naranja. **P.f.:** 117,0-118,0 °C. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,67 (dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 12,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 6,51-6,27 (m solap., 2H), 2,68 (sa, 4H), 1,94 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,4 (C), 202,9 (C), 155,7 (CH), 148,6 (CH), 143,8 (CH), 132,1 (CH), 126,6 (C), 125,7 (CH), 34,7 (CH_2), 34,1 (CH_2), 19,1 (CH_3).

Compuesto 521

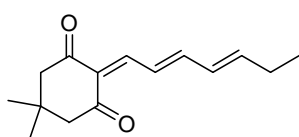


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **206** (98 mg, 0,1 mmol) y el aldehído **507** (188 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **521** con un rendimiento igual a 20%. **Caracterización:** Sólido violeta. **P.f.:** 189,0 °C (desc.). **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3046, 3005, 2966, 2918, 1661, 1539, 1165. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,50-7,40 (m solap., 3H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,08-6,96 (m solap., 2H), 6,95-6,86 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,68 (s, 4H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 203,7 (C), 203,1 (C), 161,3 (C), 156,3 (CH), 148,2 (CH), 144,1 (CH), 129,5 (2 \times CH), 128,6 (C), 127,1 (CH), 126,2 (CH), 126,0 (C), 114,5 (2 \times CH), 55,3 (CH_3), 34,8 (CH_2), 34,1 (CH_2). **EMAR** m/z 269,1163 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$ 269,1172].

Compuesto 522

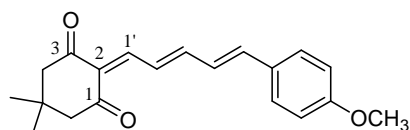


Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **181** (0,10 ml, 1 mmol) y el aldehído **212** (158 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **522** con un rendimiento igual a 95%. **Caracterización:** Sólido amarillo. **P.f.:** 89,5-90,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3065, 3030, 2995, 1699, 1645, 1599, 1587, 1558, 1379, 1248, 1151. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,46-7,40 (m, 2H, Ar-H), 7,38-7,24 (m, 3H, Ar-H), 7,13 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H, 1'-H), 6,96-6,75 (m, 3H, 2'-H, 3'-H, 5'-H), 6,74-6,60 (m, 1H, 4'-H), 2,38 (s, 3H, 1-H*), 2,36 (s, 3H, 5-H*). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 202,8 (C, C-2*), 196,8 (C, C-4*), 145,1 (CH, C-3'), 142,4 (CH, C-1'), 140,6 (C, C-3), 138,9 (CH, C-5'), 135,9 (C, Ar), 128,8 (CH, Ar), 128,6 (2 \times CH, Ar), 127,6 (CH, C-2'), 127,2 (CH, C-4'), 126,9 (2 \times CH, Ar), 31,5 (CH_3 , C-1**), 26,1 (CH_3 , C-5**). **EMAR** m/z 263,1048 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ 263,1042].

Compuesto 523

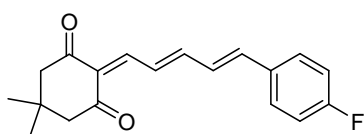
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **508** (0,12 ml, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **523** con un rendimiento

igual a 75%. Caracterización: Sólido amarillo. **P.f.**: 51,0-52,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2961, 2951, 2932, 1642, 1576, 1530, 1375, 1237, 1181, 1029. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,76-7,62 (m solap., 2H), 7,09-6,93 (m, 1H), 6,44-6,22 (m solap., 2H), 2,51 (sa, 4H), 2,25 (pa, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,11-1,03 (solap., 9H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,7 (C), 197,7 (C), 154,4 (CH), 151,4 (CH), 148,3 (CH), 129,7 (CH), 127,9 (C), 127,6 (CH), 53,8 (CH_2), 52,1 (CH_2), 29,9 (C), 28,4 ($2 \times \text{CH}_3$), 26,2 (CH_2), 12,6 (CH_3). **EMAR m/z** 255,1344 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ 255,1355].

Compuesto 524

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **507** (188 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **524**

con un rendimiento igual a 80%. Caracterización: Sólido rojo oscuro. **P.f.**: 165,0-166,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2953, 2934, 1638, 1560, 1522, 1506, 1373, 1240, 1161. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,87 (dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 12,3$ Hz, 1H, 4'-H), 7,71 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, 1'-H), 7,48-7,40 (m, 2H, Ar-H), 7,17 (ddd, $J = 14,2$ Hz, $J = 9,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, 2'-H), 7,01-6,86 (m, 4H, 3'-H, 5'-H, Ar-H), 3,83 (s, 3H, Ar- OCH_3), 2,52 (sa, 2H, 6-H*), 2,51 (sa, 2H, 4-H*), 1,07 (s, 6H, 5- CH_3 , 5- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,7 (C, C-1*), 197,7 (C, C-3*), 160,8 (C, Ar), 154,6 (CH, C-2'), 151,0 (CH, C-1'), 142,0 (CH, C-3'), 129,1 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128,8 (CH, C-4'), 128,7 (C, Ar), 127,3 (C, C-2), 126,3 (CH, C-5'), 114,3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 55,2 (CH_3 , Ar- OCH_3), 53,8 (CH_2 , C-6**), 52,1 (CH_2 , C-4**), 29,9 (C, C-5), 28,4 ($2 \times \text{CH}_3$, C5- CH_3 , C5- CH_3). **EMAR m/z** 311,1638 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 311,1642].

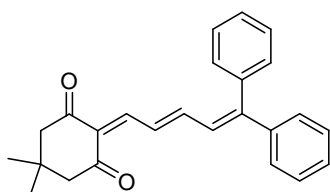
Compuesto 525

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **509** (176 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **525** con un

rendimiento igual a 85%. Caracterización: Sólido rojo. **P.f.**: 140,0-141,0 °C. **IR** (KBr)

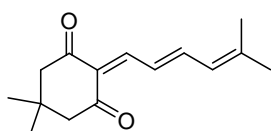
(cm^{-1}): 3049, 2953, 2930, 1684, 1638, 1560, 1516, 1501, 1373, 1225, 1155, 1011. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,89 (dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,21-6,86 (m solap., 5H), 2,55-2,52 (sa, 4H), 1,08 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C), 197,8 (C), 163,3 (C, d, $J = 250,9$ Hz), 153,2 (CH), 150,4 (CH), 140,3 (CH), 132,2 (C, d, $J = 3,3$ Hz), 129,8 (CH), 129,1 (2 \times CH, d, $J = 8,2$ Hz), 128,2 (C), 128,1 (CH, d, $J = 2,2$ Hz), 115,9 (2 \times CH, d, $J = 22,0$ Hz), 53,9 (CH_2), 52,2 (CH_2), 30,0 (C), 28,4 (2 \times CH_3). **EMAR m/z** 321,1246 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FO}_2\text{Na}$ 321,1261].

Compuesto 526



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **510** (234 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **526** con un rendimiento igual a 60%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 140,0 $^\circ\text{C}$ (desc.). **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3074, 3055, 3019, 2949, 1684, 1647, 1560, 1555, 1518, 1354, 1234, 1177. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,96 (dd, $J = 13,3$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 5H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,02 (m solap., 2H), 2,52 (sa, 2H), 2,50 (sa, 2H), 1,07 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C), 197,8 (C), 152,7 (C), 152,1 (CH), 151,0 (CH), 140,8 (C), 138,3 (C), 130,7 (CH), 130,4 (2 \times CH), 129,1 (CH), 128,5 (CH), 128,35 (2 \times CH), 128,29 (2 \times CH), 128,2 (2 \times CH), 127,7 (C), 127,5 (CH), 53,9 (CH_2), 52,2 (CH_2), 30,0 (C), 28,4 (2 \times CH_3). **EMAR m/z** 357,1838 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2$ 357,1849].

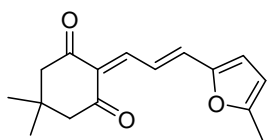
Compuesto 527



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **511** (110 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **527** con un rendimiento igual a 75%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 96,0-97,0 $^\circ\text{C}$. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3057, 2955, 2928, 2903, 1684, 1637, 1570, 1526, 1339, 1238, 1190. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,78-7,63 (m solap., 2H), 7,40-7,22 (m, 1H), 6,23 (da, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,51 (s, 4H), 1,94 (sa, 6H), 1,07 (s, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,6 (C), 197,8 (C), 152,1 (CH), 150,7 (CH), 149,8 (C), 127,3 (CH), 127,2 (C), 126,5 (CH), 53,8 (CH_2),

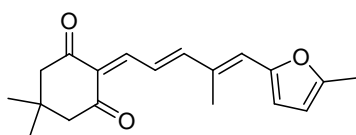
52,1 (CH₂), 29,9 (C), 28,4 (2 × CH₃), 26,9 (CH₃), 19,1 (CH₃). **EMAR** *m/z* 255,1350 [(M + Na⁺) calc. para C₁₅H₂₀O₂Na 255,1355].

Compuesto 528



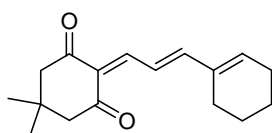
Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **512** (136 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **528** con un rendimiento igual a 90%. Caracterización: Sólido naranja a rojo. **P.f.**: 96,5-97,5 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2953, 2941, 2926, 2868, 1684, 1636, 1607, 1545, 1474, 1354, 1263, 1138, 1020. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,15 (dd, *J* = 15,0 Hz, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,53 (sa, 2H), 2,52 (sa, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,08 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,7 (C), 197,8 (C), 157,6 (C), 151,11 (C), 151,08 (CH), 138,6 (CH), 127,4 (C), 122,3 (CH), 118,9 (CH), 110,0 (CH), 53,9 (CH₂), 52,2 (CH₂), 30,0 (C), 28,4 (2 × CH₃), 14,0 (CH₃). **EMAR** *m/z* 259,1329 [(M + H⁺) calc. para C₁₆H₁₉O₃ 259,1329].

Compuesto 529



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **513** (176 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **529** con un rendimiento igual a 80%. Caracterización: Sólido rojo oscuro. **P.f.**: 121,0-122,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2953, 2922, 1638, 1570, 1520, 1356, 1177. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,95 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,08 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,9 (C), 197,9 (C), 159,6 (CH), 155,0 (C), 151,8 (CH), 151,4 (C), 132,5 (C), 127,9 (CH), 126,9 (C), 124,9 (CH), 116,6 (CH), 109,1 (CH), 53,9 (CH₂), 52,2 (CH₂), 30,0 (C), 28,4 (2 × CH₃), 13,9 (CH₃), 13,8 (CH₃).

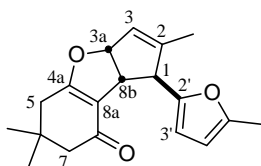
Compuesto 530



Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbónico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **514** (136 mg,

1 mmol), se obtuvo el compuesto **530** con un rendimiento igual a 75%. **Caracterización:** Sólido amarillo. **P.f.:** 96,0-97,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2947, 2926, 2907, 1684, 1653, 1578, 1541, 1366, 1178. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,78-7,64 (m solap., 2H), 7,09-6,95 (m, 1H), 6,29 (ta, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,51 (sa, 4H), 2,36-2,21 (m, 4H), 1,77-1,57 (m, 4H), 1,07 (sa, 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C), 197,9 (C), 157,9 (CH), 152,6 (CH), 142,0 (CH), 137,5 (C), 127,6 (C), 122,8 (CH), 53,8 (CH_2), 52,2 (CH_2), 29,9 (C), 28,4 ($2 \times \text{CH}_3$), 26,9 (CH_2), 24,2 (CH_2), 21,82 (CH_2), 21,76 (CH_2). **EMAR** m/z 281,1508 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ 281,1512].

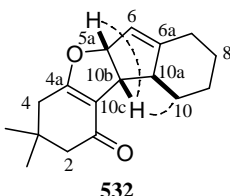
Compuesto 531



Manteniendo el sustrato **529** en CDCl_3 por 2 meses se obtuvo el compuesto **531** con un rendimiento igual al 60% luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad

creciente. **Caracterización:** Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,00 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, 3'-H), 5,89 (dm, $J = 8,2$ Hz, 1H, 3a-H), 5,85 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, 4'-H), 5,58-5,54 (m, 1H, 3-H), 3,84 (sa, 1H, 1-H), 3,78 (da, $J = 8,3$ Hz, 1H, 8b-H), 2,27 (sa, 2H, 5-H), 2,25-2,19 (solap., 5H, 7-H, 5'- CH_3), 1,69 (s, 3H, 2- CH_3), 1,09 (s, 3H, 6- CH_3), 1,07 (s, 3H, 6- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (C, C-8), 174,7 (C, C-4a), 153,3 (C, C-2'), 150,8 (C, C-5'), 148,1 (C, C-2), 123,8 (CH, C-3), 114,7 (C, C-8a), 106,6 (CH, C-3'), 105,9 (CH, C-4'), 95,0 (CH, C-3a), 53,5 (CH, C-1), 51,0 (CH_2 , C-7), 48,7 (CH, C-8b), 37,8 (CH_2 , C-5), 33,8 (C, C-6), 28,9 (CH_3 , C6- CH_3), 28,2 (CH_3 , C6- CH_3), 15,2 (CH_3 , C2- CH_3), 13,5 (CH_3 , C5'- CH_3).

Compuesto 532



Manteniendo el sustrato **530** en CDCl_3 por 2 semanas se obtuvo el compuesto **532** con un rendimiento igual al 65% luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente.

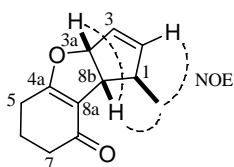
Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 98,0-99,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2922, 2851, 1647, 1624, 1404, 1213, 1032. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,72 (dtd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 0,6$ Hz, 1H, 5a-H), 5,42 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H, 6-H), 3,31 (dq, $J = 8,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 10b-H), 2,50 (dm, $J = 13,2$ Hz, 1H, 7- H_β), 2,42-2,31

(m, 2H, 10a-H, 10-H α), 2,25 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H, 4-H), 2,20 (s, 2H, 2-H), 1,97 (tda, $J = 13,2$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H, 7-H α), 1,90-1,79 (m, 1H, 8-H α), 1,79-1,69 (m, 1H, 9-H β), 1,37 (qt, $J = 13,3$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H, 9-H α), 1,17 (qt, $J = 12,9$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H, 8-H β), 1,08 (s, 3H, 3-CH $_3$), 1,07 (s, 3H, 3-CH $_3$), 0,98 (qd, $J = 13,1$ Hz, $J = 3,4$ Hz, 1H, 10-H β). **RMN de ^{13}C** (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 194,5 (C, C-1), 174,8 (C, C-4a), 156,5 (C, C-6a), 117,4 (CH, C-6), 115,7 (C, C-10c), 95,5 (CH, C-5a), 52,6 (CH, C-10a), 50,9 (CH $_2$, C-2), 48,0 (CH, C-10b), 37,8 (CH $_2$, C-4), 35,7 (CH $_2$, C-10), 33,7 (C, C-3), 29,1 (CH $_2$, C-7), 28,6 (CH $_3$, C3-CH $_3$), 28,4 (CH $_3$, C3-CH $_3$), 27,3 (CH $_2$, C-8), 25,5 (CH $_2$, C-9). **EMAR** m/z 259,1688 [(M + H $^+$) calc. para C $_{17}$ H $_{23}$ O $_2$ 259,1693].

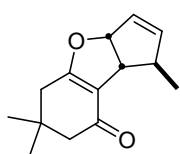
Procedimiento general para el reordenamiento de sustratos 1,3-dicarbonílicos poliinsaturados.

A una solución de sustrato dicarbonílico poliinsaturado (1 mmol) en CH $_2$ Cl $_2$ (10,0 ml, 0,1 M) se agregó FeCl $_3$ (83,5 mg, 0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo hasta que el material de partida fuese completamente consumido (monitoreo por CCD). El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose los productos deseados.

Compuesto 505



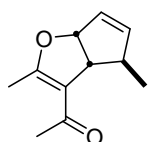
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **233** (190 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **505** con un rendimiento igual a 88%. **Caracterización:** Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.:** 46,5-47,0 °C. **IR** (film) (cm $^{-1}$): 2961, 2941, 2893, 1640, 1622, 1400, 1179. **RMN de ^1H** (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 6,02 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 2-H), 5,82 (dt, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 3a-H), 5,74 (dt, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 3-H), 3,27 (dq, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 8b-H), 2,84 (qp, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H, 1-H), 2,39 (td, $J = 6,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 2H, 5-H), 2,32 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, 7-H), 2,00 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H, 6-H), 1,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, 1-CH $_3$). **RMN de ^{13}C** (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 195,3 (C, C-8), 175,4 (C, C-4a), 143,9 (CH, C-2), 126,1 (CH, C-3), 117,0 (C, C-8a), 95,1 (CH, C-3a), 49,3 (CH, C-8b), 46,5 (CH, C-1), 36,5 (CH $_2$, C-7), 23,8 (CH $_2$, C-5), 21,52 (CH $_3$, C1-CH $_3$), 21,47 (CH $_2$, C-6). **EMAR** m/z 191,1068 [(M + H $^+$) calc. para C $_{12}$ H $_{15}$ O $_2$ 191,1067].

Compuesto 533

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **226** (218 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **533** con un rendimiento igual a 80%.

Caracterización: Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.**: 42,5-43,0 °C.

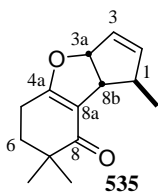
IR (film) (cm^{-1}): 2959, 2910, 2897, 1649, 1634, 1401, 1207, 1037. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,02 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,84 (dt, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,74 (dt, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,29 (dq, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,84 (qp, $J = 7,1$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 2,20 (sa, 2H), 1,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,5 (C), 174,2 (C), 143,8 (CH), 126,2 (CH), 115,4 (C), 95,3 (CH), 50,9 (CH_2), 49,0 (CH), 46,4 (CH), 37,6 (CH_2), 33,7 (C), 28,5 (CH_3), 28,3 (CH_3), 21,5 (CH_3). **EMAR m/z** 241,1198 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ 241,1199].

Compuesto 534

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **477** (178 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **534** con un rendimiento igual a 55%.

Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2957, 2926, 1666,

1614, 1587, 1379, 1205. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,00 (dm, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,73 (dm, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,65 (dm, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,38 (dm, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,74 (qp, $J = 7,1$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,25 (sa, 3H), 2,19 (sa, 3H), 1,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,3 (C), 166,5 (C), 143,0 (CH), 126,9 (CH), 117,3 (C), 91,5 (CH), 53,0 (CH), 48,3 (CH), 29,3 (CH_3), 21,6 (CH_3), 15,2 (CH_3). **EMAR m/z** 201,0883 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ 201,0886].

Compuestos 535 y 536

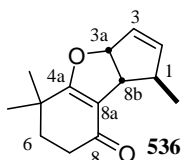
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **505** (218 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **525** con un rendimiento igual a 53% y el

compuesto **536** con un rendimiento igual a 32%. Caracterización **535**:

Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2957, 2926, 1632, 1400, 1192. **RMN**

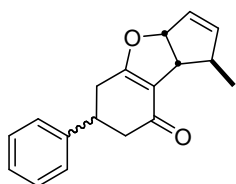
de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,98 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 2-H), 5,79 (dt, $J = 8,7$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 3a-H), 5,71 (dt, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 3-H), 3,21 (dq, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H, 8b-H), 2,75 (qp, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 1-H), 2,38 (tm, $J = 6,4$ Hz, 2H, 5-H), 1,80 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, 6-H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, 1- CH_3), 1,08 (s,

3H, 7-CH₃), 1,06 (s, 3H, 7-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 200,3 (C, C-8), 173,2 (C, C-4a), 144,0 (CH, C-2), 126,2 (CH, C-3), 115,2 (C, C-8a), 95,3 (CH, C-3a), 49,5 (CH, C-8b), 46,7 (CH, C-1), 40,5 (C, C-7), 35,5 (CH₂, C-6), 24,3 (2 × CH₃, C5-CH₃, C5-CH₃), 21,44 (CH₃, C1-CH₃), 21,39 (CH₂, C-5). **EMAR** *m/z* 219,1383 [(M + H⁺) calc. para C₁₄H₁₉O₂ 219,1380].

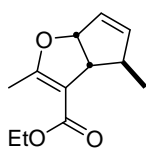


Caracterización 536: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm⁻¹): 2963, 2926, 1651, 1620, 1396, 1159. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,00 (ddm, *J* = 5,6 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H, 2-H), 5,79 (dtd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,1 Hz, 0,7 Hz, 1H, 3a-H), 5,72 (dt, *J* = 5,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, 3-H), 3,25 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H, 8b-H), 2,82 (qp, *J* = 7,0 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, 1-H), 2,37 (ta, *J* = 6,6 Hz, 2H, 7-H), 1,80 (ta, *J* = 6,2 Hz, 2H, 6-H), 1,21 (s, 3H, 5-CH₃), 1,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, 1-CH₃), 1,15 (s, 3H, 5-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,8 (C, C-8), 180,8 (C, C-5), 143,6 (CH, C-2), 126,0 (CH, C-3), 114,6 (C, C-8a), 94,6 (CH, C-3a), 49,4 (CH, C-8b), 46,3 (CH, C-1), 36,7 (CH₂, C-6), 34,3 (CH₂, C-7), 32,4 (C, C-5), 24,8 (CH₃, C5-CH₃), 24,7 (CH₃, C5-CH₃), 21,5 (CH₃, C1-CH₃). **EMAR** *m/z* 219,1374 [(M + H⁺) calc. para C₁₄H₁₉O₂ 219,1380].

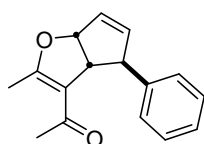
Compuesto 537



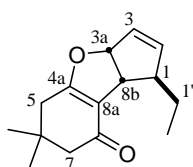
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **516** (266 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **537** con un rendimiento igual a 80% (debido a que todas las señales de RMN de ¹H se superponen no se pudo determinar la proporción diastereoisomérica). **Caracterización:** Sólido incoloro. **P.f.:** 70,0-71,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3059, 3028, 2955, 2922, 1647, 1628, 1400, 1198, 1034. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,37-7,29 (m solap., 4H), 7,28-7,20 (m solap., 6H), 6,08-6,02 (m solap., 2H), 5,92-5,84 (m solap., 2H), 5,80-5,72 (m solap., 2H), 3,47-3,27 (m solap., 4H), 2,95-2,83 (m solap., 2H), 2,67-2,54 (m solap., 8H), 1,23-1,17 (m solap., 6H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,8 (C), 193,7 (C), 174,7 (C), 174,6 (C), 144,0 (CH, CH), 142,6 (C, C), 128,6 (2 × CH, 2 × CH), 126,8 (CH, CH), 126,6 (2 × CH, 2 × CH), 126,2 (CH), 126,0 (CH), 117,1 (C), 116,6 (C), 95,8 (CH), 95,6 (CH), 49,20 (CH), 49,17 (CH), 46,8 (CH), 46,1 (CH), 44,1 (CH₂), 43,7 (CH₂), 40,3 (CH), 40,0 (CH), 31,45 (CH₂), 31,39 (CH₂), 21,6 (CH₃), 21,5 (CH₃). **EMAR** *m/z* 289,1186 [(M + Na⁺) calc. para C₁₈H₁₈O₂Na 289,1199].

Compuesto 538

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **517** o **518** (208 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **538** con un rendimiento igual a 25%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2958, 2927, 1701, 1640, 1381, 1204, 1081. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,00 (ddd, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,3$ Hz, $J = 0,6$ Hz, 1H), 5,73 (dt, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,65 (dtd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,31 (dm, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,80 (qp, $J = 7,1$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,17 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 166,8 (C), 166,3 (C), 143,1 (CH), 127,0 (CH), 106,1 (C), 91,6 (CH), 59,2 (CH_2), 52,4 (CH), 48,3 (CH), 21,4 (CH_3), 14,3 (CH_3), 14,1 (CH_3). **EMAR** m/z 209,1168 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3$ 209,1172].

Compuesto 539

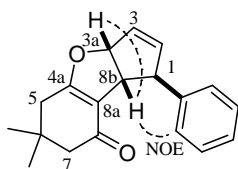
Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **522** (240 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **539** con un rendimiento igual a 40%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,36-7,28 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,06 (dda, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,97 (dt, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,79 (da, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,94 (p, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,74 (da, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,23 (solap., 6H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,2 (C), 166,6 (C), 143,4 (C), 140,0 (CH), 128,8 (CH), 128,5 (2 \times CH), 127,3 (2 \times CH), 126,5 (CH), 117,1 (C), 91,4 (CH), 59,0 (CH), 55,0 (CH), 29,6 (CH_3), 15,3 (CH_3). **EMAR** m/z 263,1051 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ 263,1042].

Compuesto 540

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **523** (232 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **540** con un rendimiento igual a 80%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2960, 2931, 1653, 1632, 1401, 1202, 1039. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,09-6,01 (m, 1H, 2-H), 5,84-5,74 (m, 2H, 3-H, 3a-H), 3,34 (dm, $J = 8,4$ Hz, 1H, 8b-H), 2,81-2,71 (m, 1H, 1-H), 2,24 (sa, 2H, 5-H), 2,19 (sa, 2H, 7-H), 1,67-1,38 (m, 2H, 1'-H), 1,08 (sa, 3H, 6- CH_3), 1,06 (sa, 3H, 6- CH_3), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, 2'-H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,2 (C, C-4a), 141,7 (CH, C-2), 127,0 (CH, C-3), 115,3 (C, C-8a), 95,0 (CH, C-3a), 52,9 (CH, C-1), 51,0 (CH_2 , C-7), 46,9 (CH, C-8b), 37,7

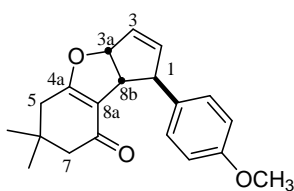
(CH₂, C-5), 33,7 (C, C-6), 28,7 (CH₂, C-1'), 28,6 (CH₃, C6-CH₃), 28,3 (CH₃, C6-CH₃), 11,3 (CH₃, C-2'). **EMAR** *m/z* 255,1353 [(M + Na⁺) calc. para C₁₅H₂₀O₂Na 255,1355].

Compuesto 541

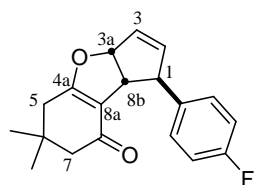


Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **225** (280 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **541** con un rendimiento igual a 85%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 3061, 3028, 2959, 2929, 1630, 1401. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,33-7,28 (m, 4H, Ar-H), 7,25-7,17 (m, 1H, Ar-H), 6,15 (dd, *J* = 5,7 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H, 2-H), 6,02 (dt, *J* = 5,7 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, 3-H), 5,94 (dta, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, 3a-H), 4,09 (p, *J* = 2,1 Hz, 1H, 1-H), 3,58 (dq, *J* = 8,3 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H, 8b-H), 2,29 (sa, 2H, 5-H), 2,25 (sa, 2H, 7-H), 1,11 (s, 3H, 6-CH₃), 1,09 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,3 (C, C-4a), 143,5 (C, Ar), 139,8 (CH, C-2), 129,0 (CH, C-3), 128,4 (2 × CH, Ar), 127,2 (2 × CH, Ar), 126,4 (CH, Ar), 115,2 (C, C-8a), 95,0 (CH, C-3a), 56,7 (CH, C-1), 2 × 51,1 (CH, CH₂, C-8b, C-7), 37,8 (CH₂, C-5), 33,9 (C, C-6), 28,7 (CH₃, C6-CH₃), 28,3 (CH₃, C6-CH₃). **EMAR** *m/z* 303,1354 [(M + Na⁺) calc. para C₁₉H₂₀O₂Na 303,1355].

Compuesto 542

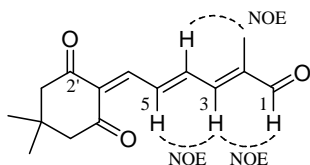


Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **524** (310 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **542** con un rendimiento igual a 85%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.**: 109,5-110,5 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3069, 3003, 2951, 1632, 1508, 1398, 1244, 1030. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,25-7,18 (m, 2H, Ar-H), 6,88-6,81 (m, 2H, Ar-H), 6,13 (ddm, *J* = 5,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H, 2-H), 6,00 (dt, *J* = 5,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, 3-H), 5,92 (dm, *J* = 8,5 Hz, 1H, 3a-H), 4,03 (p, *J* = 2,0 Hz, 1H, 1-H), 3,78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3,52 (dm, *J* = 8,5 Hz, 1H, 8b-H), 2,28 (sa, 2H, 5-H), 2,24 (s, 2H, 7-H), 1,10 (s, 3H, 6-CH₃), 1,09 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,2 (C, C-4a), 158,1 (C, Ar), 140,0 (CH, C-2), 135,6 (C, Ar), 128,6 (CH, C-3), 128,1 (2 × CH, Ar), 115,2 (C, C-8a), 113,7 (2 × CH, Ar), 95,0 (CH, C-3a), 55,9 (CH, C-1), 55,1 (CH₃, Ar-OCH₃), 51,2 (CH, C-8b), 51,0 (CH₂, C-7), 37,7 (CH₂, C-5), 33,8 (C, C-6), 28,6 (CH₃, C6-CH₃), 28,3 (CH₃, C6-CH₃). **EMAR** *m/z* 349,1192 [(M + K⁺) calc. para C₂₀H₂₂O₃K 349,1200].

Compuesto 543

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **515** (298 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **533** con un rendimiento igual a 75%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 2957, 2930, 1632, 1506, 1402, 1221. **RMN de ^1H**

(CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,32-7,23 (m, 2H, Ar-H), 7,03-6,93 (m, 2H, Ar-H), 6,13 (dda, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 2-H), 6,03 (dt, $J = 5,7$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H, 3-H), 5,92 (dm, $J = 8,3$ Hz, 1H, 3a-H), 4,05 (p, $J = 2,0$ Hz, 1H, 1-H), 3,52 (dq, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H, 8b-H), 2,29 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H, 5-H), 2,25 (s, 2H, 7-H), 1,10 (s, 3H, 6- CH_3), 1,09 (s, 3H, 6- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,4 (C, C-4a), 161,5 (C, d, $J = 244,8$ Hz, C-F), 139,6 (CH, C-2), 139,2 (C, d, $J = 2,7$ Hz, Ar), 129,2 (CH, C-3), 128,2 (2 \times CH, d, $J = 7,7$ Hz, Ar), 115,1 (C, C-8a), 115,0 (2 \times CH, d, $J = 20,9$ Hz, Ar), 94,9 (CH, C-3a), 56,0 (CH, C-1), 51,2 (CH, C-8b), 51,0 (CH_2 , C-7), 37,7 (CH_2 , C-5), 33,9 (C, C-6), 28,6 (CH_3 , C6- CH_3), 28,3 (CH_3 , C6- CH_3). **EMAR** m/z 299,1443 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FO}_2$ 299,1442].

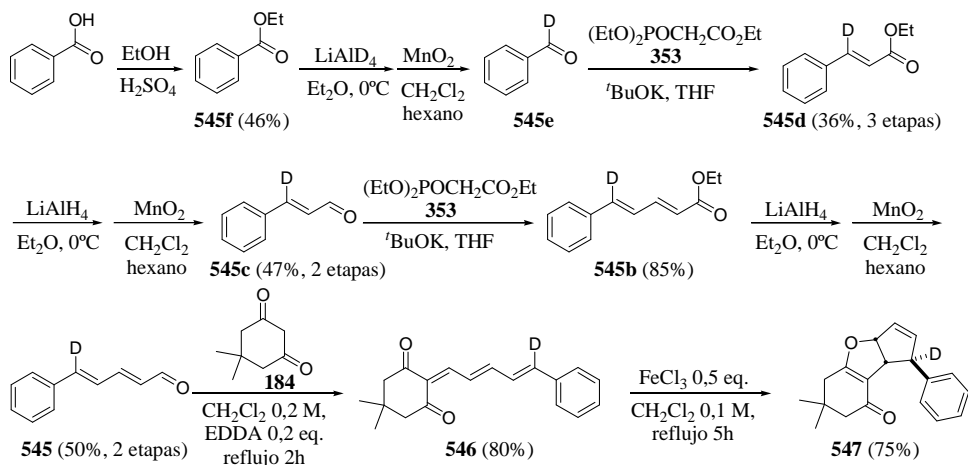
Compuesto 544

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **527** (232 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **544** con un rendimiento igual a 15%. Caracterización: Aceite amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,58 (s, 1H, 1-H), 8,05 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 1H, 5-H), 7,66 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, 6-H), 7,38 (dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 11,8$ Hz, 1H, 4-H), 7,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H, 3-H), 2,59-2,55 (m, 4H, 3'-H, 5'-H), 1,96 (sa, 3H, 2- CH_3), 1,09 (s, 6H, 4'- CH_3 , 4'- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C, C-6'*), 197,5 (C, C-2'*), 194,2 (CH, C-1), 147,6 (CH, C-6), 145,2 (CH, C-3), 144,2 (CH, C-4), 143,4 (C, C-2), 135,8 (CH, C-5), 131,2 (C, C-1'), 54,0 (CH_2 , C-5'**), 52,3 (CH_2 , C-3'**), 29,6 (C, C-4'), 28,4 (2 \times CH_3 , C4'- CH_3 , C4'- CH_3), 10,0 (CH_3 , C2- CH_3). **EMAR** m/z 269,1142 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ 269,1148].

Experimentos de marcado con deuterio

Sustitución en C-5 de dienal no ramificado 212 (545)



Preparación del benzoato de etilo (545f)

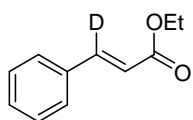
En un balón de 150 ml se adicionó con agitación 73 ml de etanol absoluto (1,25 mol), 15 g de ácido benzoico (0,12 mol) y 1,3 ml de ácido sulfúrico concentrado (0,02 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas y luego se concentró a presión reducida para eliminar el etanol. El líquido se lavó una vez con agua, tres veces con solución de NaHCO₃ sat. y una vez más con agua. El aceite se secó con Na₂SO₄ anhidro y se purificó por destilación a presión reducida (70 °C).¹⁶⁴ De esta manera se obtuvieron 8 ml de benzoato de etilo (0,056 mol, 46% rendimiento). Caracterización: Líquido incoloro. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,08-8,01 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Preparación del benzaldehído-α-d₁ (545e)

A una suspensión de deuteruro de aluminio y litio (98% D, 0,68 g, 16,2 mmol) en Et₂O (41 ml) a 0 °C se agregó gota a gota una solución de **545f** (3,6 g, 24 mmol) en Et₂O (20 ml). La mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y luego fue enfriada a 0 °C. Luego la mezcla se trató gota a gota con una solución acuosa de NaOH (4 g NaOH en 4 ml de H₂O). Luego de agitarse por 30 minutos, la mezcla se diluyó con Et₂O, se filtró a través de Celite (lavándose con Et₂O) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (60 ml) y hexano (60 ml). A esta solución se agregó con agitación MnO₂ activado (17 g, 196 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de sílica gel (lavados con AcOEt/hexano, 2:8). Los filtrados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión

reducida. El crudo obtenido líquido de **545e** (1,03 g) no se caracterizó y fue utilizado sin purificación ulterior.

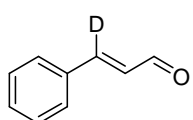
Compuesto 545d



Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído **545e** (992 mg) con un tiempo de reacción igual a 1 hora, se obtuvo el compuesto **545d** con un rendimiento igual al 36% desde **545f** (3 etapas).

Caracterización: Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,57-7,49 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 3H), 6,45-6,41 (m, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

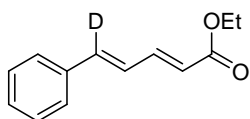
Compuesto 545c¹⁸⁵



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos, utilizando el compuesto **545d** (1,3 g, 7,34 mmol), se obtuvo el compuesto **545c** con un rendimiento igual al 47% (2 etapas).

Caracterización: Aceite amarillo pálido. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,72 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 6,72 (dm, $J = 7,7$ Hz, 1H).

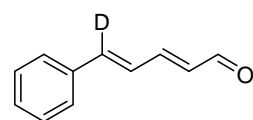
Compuesto 545b



Mediante el procedimiento general B, utilizando el aldehído **545c** (0,4 g, 3,0 mmol) con un tiempo de reacción igual a 1 hora, se obtuvo el compuesto **545b** con un rendimiento igual al 85%.

Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 3057, 3022, 2980, 2227, 1707, 1624, 1258, 1138. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,51-7,24 (señales solap., 6H), 6,87 (da, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 167,0 (C), 144,4 (CH), 135,9 (C), 128,9 (CH), 128,7 (2 \times CH), 127,0 (2 \times CH), 126,0 (CH), 121,2 (CH), 60,2 (CH_2), 14,2 (CH_3), no se encuentra la señal del CD. **EMAR** m/z 226,0956 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{DO}_2\text{Na}$ 226,0949].

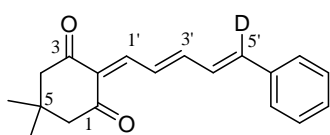
Compuesto 545



Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos, a partir de **545b** (400 mg, 1,97 mmol) se obtuvo el aldehído **545** con un rendimiento igual a 50% (2 etapas). Caracterización:

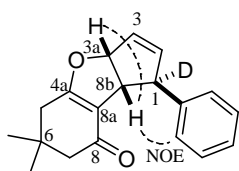
Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 3050, 3028, 2820, 2743, 2232, 1616, 1167, 1119. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,25 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 11,1$ Hz, 1H), 6,98 (da, $J = 11,0$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 7,9$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,3 (CH), 151,8 (CH), 141,9 (CD, t, $J = 23,3$ Hz), 135,3 (C), 131,4 (CH), 129,5 (CH), 128,7 (2 \times CH), 127,3 (2 \times CH), 125,9 (CH). **EMAR** m/z 182,0678 [(M + Na $^+$) calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{DONa}$ 182,0687].

Compuesto 546



Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **545** (159 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **546** con un rendimiento igual a 80% (presenta impurezas, se usó sin ulterior purificación). **Caracterización:** Sólido naranja a rojo. **P.f.:** 116,5-117,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3055, 3026, 2949, 2922, 1686, 1647, 1566, 1528, 1375, 1229. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,90 (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 12,3$ Hz, 1H, 2'-H), 7,70 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, 1'-H), 7,52-7,44 (m, 2H, Ar-H), 7,40-7,25 (m, 3H, Ar-H), 7,23-7,02 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 2,524 (sa, 2H, 4-H*), 2,519 (sa, 2H, 6-H*), 1,07 (s, 6H, 5-CH $_3$, 5-CH $_3$). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,7 (C, C-1*), 197,6 (C, C-3*), 153,4 (CH, C-3'), 150,4 (CH, C-1'), 141,4 (CD, t, $J = 23,5$ Hz, C-5'), 135,8 (C, Ar), 129,7 (CH, C-2'), 129,3 (CH, Ar), 128,7 (2 \times CH, Ar), 128,2 (CH, C-4'), 128,0 (C, C-2), 127,3 (2 \times CH, Ar), 53,8 (CH $_2$, C-4**), 52,1 (CH $_2$, C-6**), 29,9 (C, C-5), 28,3 (2 \times CH $_3$, C5-CH $_3$, C5-CH $_3$). **EMAR** m/z 282,1609 [(M + H $^+$) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{DO}_2$ 282,1599].

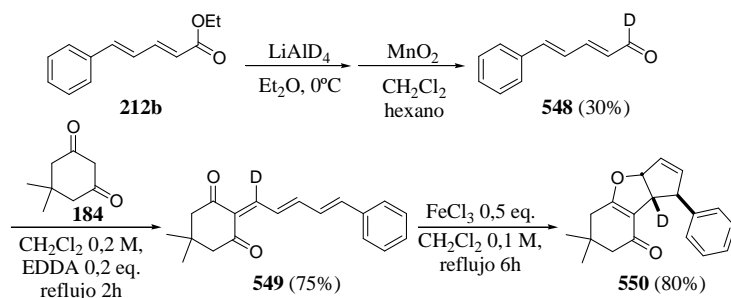
Compuesto 547



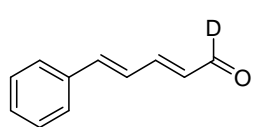
Mediante el procedimiento general de isomerización, utilizando el sustrato **546** (281 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **547** con un rendimiento igual a 75%. **Caracterización:** Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm^{-1}): 3055, 3024, 2957, 1647, 1630, 1398, 1217. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,34-7,26 (m, 4H, Ar-H), 7,25-7,16 (m, 1H, Ar-H), 6,14 (da, $J = 5,7$ Hz, 1H, 2-H), 6,02 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H, 3-H), 5,93 (dm, $J = 8,4$ Hz, 1H, 3a-H), 3,57 (dt, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H, 8b-H), 2,29 (da, $J = 1,4$ Hz, 2H, 5-H), 2,25 (sa, 2H, 7-H), 1,11 (s, 3H, 6-CH $_3$), 1,09 (s, 3H, 6-CH $_3$). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 ,

75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,3 (C, C-4a), 143,4 (C, Ar), 139,8 (CH, C-2), 129,0 (CH, C-3), 128,4 (2 \times CH, Ar), 127,2 (2 \times CH, Ar), 126,4 (CH, Ar), 115,2 (C, C-8a), 95,0 (CH, C-3a), 56,3 (CD, t, $J = 21,0$ Hz, C-1), 51,1 (CH₂, C-7), 51,0 (CH, C-8b), 37,8 (CH₂, C-5), 33,9 (C, C-6), 28,7 (CH₃, 6-CH₃), 28,3 (CH₃, 6-CH₃). **EMAR** m/z 282,1601 [(M + H⁺) calc. para C₁₉H₂₀DO₂ 282,1599].

Sustitución en C-1 de dienal no ramificado 212 (548)

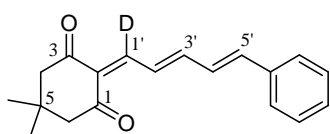


Compuesto 548



Mediante el procedimiento empleando deuterio de aluminio y litio para la preparación de **548e**, se obtuvo, a partir de **212b** (0,45 g, 2,25 mmol), **548** con un rendimiento igual a 30% (0,108 g, 0,68 mmol, 2 etapas) luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente. **Caracterización:** Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 3057, 3028, 2997, 2073, 1670, 1649, 1620, 1151. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,52-7,46 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,24 (ddd, $J = 15,1$ Hz, $J = 7,3$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 6,25 (da, $J = 15,1$ Hz, 1H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,0 (CD, t, $J = 26,3$ Hz), 151,8 (CH), 142,2 (CH), 135,3 (C), 131,3 (CHCD, dt, $J = 3,6$ Hz), 129,4 (CH), 128,7 (2 \times CH), 127,3 (2 \times CH), 126,0 (CH). **EMAR** m/z 160,0864 [(M + H⁺) calc. para C₁₁H₁₀DO 160,0867].

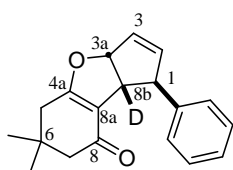
Compuesto 549



Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **548** (159 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **549** con un rendimiento igual a 75%. **Caracterización:** Sólido naranja. **P.f.:** 119,5-120,5 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3055, 3026, 2949, 1686, 1647, 1516, 1234. **RMN de ¹H** (CDCl₃,

300 MHz): δ 7,89 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H, 2'-H), 7,51-7,46 (m, 2H, Ar-H), 7,41-7,29 (m, 3H, Ar-H), 7,23-7,02 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 6,94 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, 5'-H), 2,53 (sa, 2H, 4-H*), 2,52 (sa, 2H, 6-H*), 1,08 (s, 6H, 5-CH₃, 5-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,8 (C, C-1*), 197,7 (C, C-3*), 153,5 (CH, C-3'), 150,1 (CD, t, $J = 23,6$ Hz, C-1'), 141,8 (CH, C-5'), 135,9 (C, Ar), 129,7 (CH, C-2'), 129,4 (CH, Ar), 128,8 (2 \times CH, Ar), 128,3 (CH, C-4'), 128,0 (C, C-2), 127,4 (2 \times CH, Ar), 53,9 (CH₂, C-4**), 52,2 (CH₂, C-6**), 29,9 (C, C-5), 28,4 (2 \times CH₃, C5-CH₃, C5-CH₃). **EMAR m/z** 304,1413 [(M + Na⁺) calc. para C₁₉H₁₉DO₂Na 304,1418].

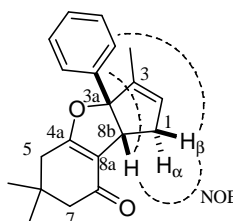
Compuesto 550



Mediante el procedimiento general de isomerización, utilizando el sustrato **549** (281 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **550** con un rendimiento igual a 80%. **Caracterización:** Aceite incoloro a amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 3059, 2957, 1632, 1396, 1221, 1099. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34-7,26 (m, 4H, Ar-H), 7,24-7,16 (m, 1H, Ar-H), 6,14 (dda, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 2-H), 6,01 (dt, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 3-H), 5,94-5,90 (m, 1H, 3a-H), 4,07 (q, $J = 2,1$ Hz, 1H, 1-H), 2,28 (s, 2H, 5-H), 2,24 (sa, 2H, 7-H), 1,10 (s, 3H, 6-CH₃), 1,08 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,3 (C, C-4a), 143,4 (C, Ar), 139,8 (CH, C-2), 128,9 (CH, C-3), 128,3 (2 \times CH, Ar), 127,1 (2 \times CH, Ar), 126,4 (CH, Ar), 115,0 (C, C-8a), 94,9 (CH, C-3a), 56,6 (CH, C-1), 51,0 (CH₂, C-7), 50,7 (CD, t, $J = 21,5$ Hz, C-8b), 37,7 (CH₂, C-5), 33,8 (C, C-6), 28,6 (CH₃, C6-CH₃), 28,3 (CH₃, C6-CH₃). **EMAR m/z** 304,1415 [(M + Na⁺) calc. para C₁₉H₁₉DO₂Na 304,1418].

5.2.9. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Reordenamiento catalizado por ácido de trienodionas ramificadas a ciclopenta[b]furanos” (3.3.1.)

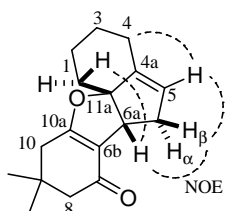
Compuesto 551



Mediante el procedimiento general de isomerización, utilizando el sustrato **486** (294 mg, 1 mmol) y 1 eq. de FeCl₃ (162 mg), se obtuvo el compuesto **551** con un rendimiento igual a 60%. **Caracterización:** Sólido incoloro. **P.f.:** 84,5-85,5 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3057, 3036, 2957, 2926, 1632, 1398, 1236. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,39-

7,32 (m, 2H, Ar-H), 7,30-7,21 (m, 3H, Ar-H), 5,73-5,70 (m, 1H, 2-H), 3,66 (dq, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, 8b-H), 2,86 (ddp, $J = 17,3$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 1-H $_{\beta}$), 2,53 (dh, $J = 17,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, 1-H $_{\alpha}$), 2,40 (sa, 2H, 5-H), 2,24 (dAB, $J = 16,2$ Hz, 1H, 7-H), 2,22 (dAB, $J = 16,2$ Hz, 1H, 7-H), 1,59 (td, $J = 2,0$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 3H, 3-CH $_3$), 1,12 (s, 6H, 6-CH $_3$, 6-CH $_3$). **RMN de ^{13}C** (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 194,8 (C, C-8), 173,9 (C, C-4a), 141,8 (C, Ar), 139,5 (C, C-3), 129,9 (CH, C-2), 128,5 (2 \times CH, Ar), 127,5 (CH, Ar), 124,4 (2 \times CH, Ar), 115,9 (C, C-8a), 107,8 (C, C-3a), 51,2 (CH $_2$, C-7), 50,5 (CH, C-8b), 38,0 (CH $_2$, C-5), 37,0 (CH $_2$, C-1), 34,1 (C, C-6), 28,9 (CH $_3$, C6-CH $_3$), 28,5 (CH $_3$, C6-CH $_3$), 12,0 (CH $_3$, C3-CH $_3$). **EMAR** m/z 317,1504 [(M + Na $^+$) calc. para C $_{20}$ H $_{22}$ O $_2$ Na 317,1512].

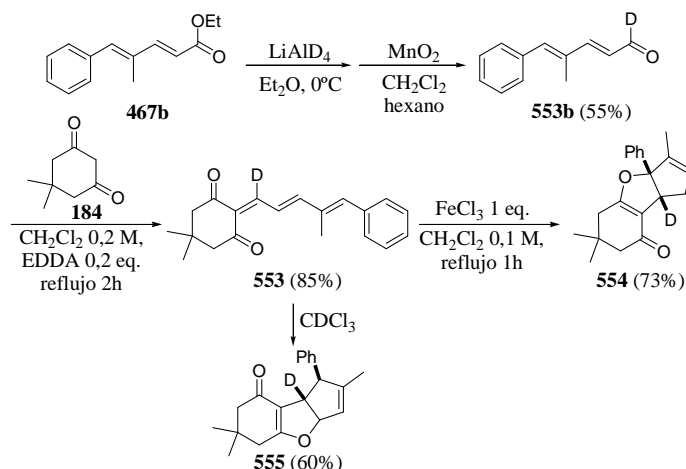
Compuesto 552



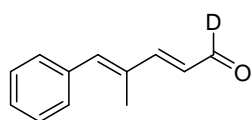
Mediante el procedimiento general de isomerización, utilizando el sustrato **530** (258 mg, 1 mmol) y 1 eq. de FeCl $_3$ (162 mg), se obtuvo el compuesto **552** con un rendimiento igual a 85%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm $^{-1}$): 2934, 2860, 1649, 1624, 1402, 1234, 1140. **RMN de ^1H** (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 5,42 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H, 5-H), 3,32 (dq, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 6a-H), 2,70 (ddt, $J = 17,1$ Hz, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, 6-H $_{\beta}$), 2,48-2,28 (m solap., 2H, 6-H $_{\alpha}$, 4-H), 2,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H, 10-H), 2,24-2,06 (m solap., 2H, 1-H $_{\alpha}$, 4-H), 2,20 (sa, 2H, 8-H), 1,93-1,66 (m solap., 3H, 2-H $_{\alpha}$, 2-H $_{\beta}$, 3-H $_{\alpha}$), 1,51 (td, $J = 13,4$ Hz, $J = 4,6$ Hz, 1H, 1-H $_{\beta}$), 1,29 (qt, $J = 13,1$ Hz, $J = 4,1$ Hz, 1H, 3-H $_{\beta}$), 1,09 (s, 3H, 9-CH $_3$), 1,07 (s, 3H, 9-CH $_3$). **RMN de ^{13}C** (CDCl $_3$, 75 MHz): δ 194,8 (C, C-7), 174,3 (C, C-10a), 141,3 (C, C-4a), 124,8 (CH, C-5), 115,8 (C, C-6b), 104,6 (C, C-11a), 50,8 (CH $_2$, C-8), 45,1 (CH, C-6a), 37,9 (CH $_2$, C-10), 37,3 (CH $_2$, C-6), 36,9 (CH $_2$, C-1), 33,7 (C, C-9), 28,5 (CH $_3$, C9-CH $_3$), 28,4 (CH $_3$, C9-CH $_3$), 26,5 (CH $_2$, C-3), 26,0 (CH $_2$, C-4), 22,1 (CH $_2$, C-2). **EMAR** m/z 259,1688 [(M + H $^+$) calc. para C $_{17}$ H $_{23}$ O $_2$ 259,1693].

Experimentos de marcado con deuterio

Sustitución en C-1 de dienal ramificado 467 (553b)



Compuesto 553b

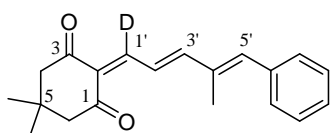


Mediante el procedimiento empleando deuteruro de aluminio y litio para la preparación de **545d**, se obtuvo, a partir de **467b** (1 g, 4,6 mmol), **553b** con un rendimiento igual a 55% (438 mg, 2,53

mmol, 2 etapas) luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente.

Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 39,5-40,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3055, 3022, 2992, 2947, 2918, 2093, 1662, 1605, 1151. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,44-7,25 (m, 6H), 6,94 (sa, 1H), 6,27 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,3 (CD, t, $J = 26,4$ Hz), 157,6 (CH), 140,5 (CH), 136,0 (C), 134,2 (C), 129,4 (2 \times CH), 128,2 (2 \times CH), 128,0 (CH), 127,9 (CHCD, t, $J = 3,8$ Hz), 13,6 (CH_3).

Compuesto 553

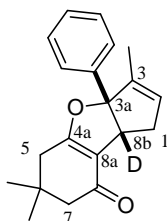


Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **553b** (173 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto

553 con un rendimiento igual a 85%. **Caracterización:** Sólido naranja. **P.f.:** 114,5-115,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 2951, 2924, 1645, 1516, 1331, 1111. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,93 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H, 2'-H), 7,41-7,26 (m, 5H, Ar-H), 7,22 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 0,8$ Hz, 1H, 3'-H), 6,90 (sa, 1H, 5'-H), 2,53 (sa, 4H, 4-H, 6-H), 2,18 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H, 4'- CH_3), 1,08 (s, 6H, 5- CH_3 , 5- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,9

(C, C-1*), 197,8 (C, C-3*), 159,3 (CH, C-3'), 151,1 (CD, t, $J = 23,7$ Hz, C-1'), 141,0 (CH, C-5'), 136,45 (C, Ar), 136,37 (C, C-4'), 129,6 (2 × CH, Ar), 128,3 (2 × CH, Ar), 128,1 (CH, Ar), 127,9 (C, C-2), 125,4 (CH, C-2'), 53,9 (CH₂, C-4**), 52,2 (CH₂, C-6**), 30,0 (C, C-5), 28,4 (2 × CH₃, C5-CH₃, C5-CH₃), 13,9 (CH₃, C4'-CH₃). **EMAR** m/z 296,1760 [(M + Na⁺) calc. para C₂₀H₂₂DO₂Na 296,1755].

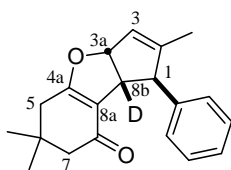
Compuesto 554



Mediante el procedimiento general de isomerización con FeCl₃, utilizando el sustrato **553** (295 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **554** con un rendimiento igual a 73%. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 92,0-93,0 °C. **IR** (film) (cm⁻¹): 3061, 2957, 2924, 2193, 1645, 1628, 1600, 1394, 1219, 1092. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,40-

7,31 (m, 2H, Ar-H), 7,30-7,20 (m, 3H, Ar-H), 5,75-5,68 (m, 1H, 2-H), 2,85 (dp, $J = 17,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 1-H_β), 2,52 (dp, $J = 17,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 1-H_α), 2,41 (sa, 2H, 5-H), 2,23 (dAB, $J = 16,4$ Hz, 1H, 7-H), 2,22 (dAB, $J = 16,4$ Hz, 1H, 7-H), 1,59 (qa, $J = 1,6$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1,12 (s, 6H, 6-CH₃, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,7 (C, C-8), 173,8 (C, C-4a), 141,5 (C, Ar), 139,3 (C, C-3), 129,7 (CH, C-2), 128,4 (2 × CH, Ar), 127,3 (CH, Ar), 124,2 (2 × CH, Ar), 115,7 (C, C-8a), 107,5 (C, C-3a), 51,0 (CH₂, C-7), 50,0 (CD, t, $J = 20,6$ Hz, C-8b), 37,8 (CH₂, C-5), 36,7 (CH₂, C-1), 33,9 (C, C-6), 28,7 (CH₃, C6-CH₃), 28,3 (CH₃, C6-CH₃), 11,9 (CH₃, C3-CH₃). **EMAR** m/z 318,1575 [(M + Na⁺) calc. para C₂₀H₂₁DO₂Na 318,1575].

Compuesto 555



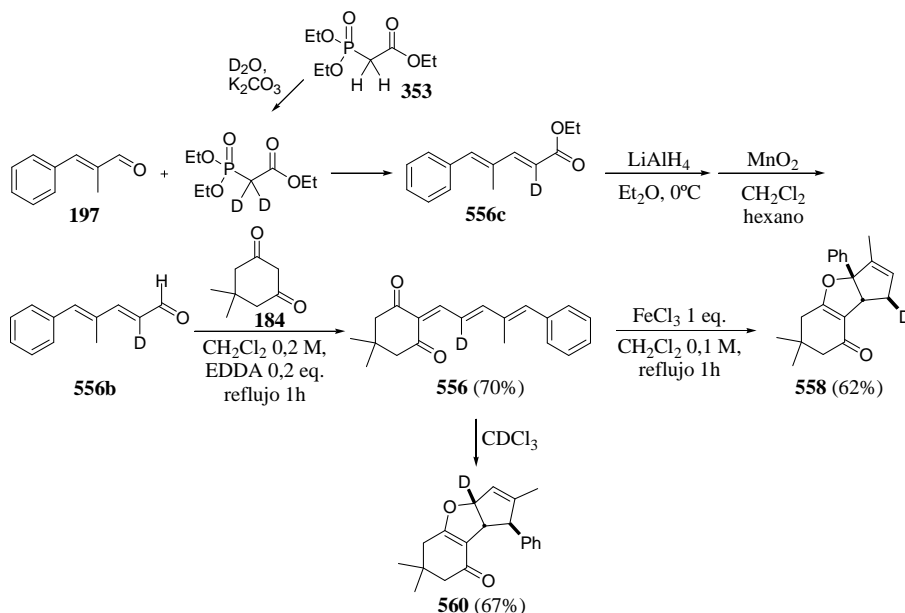
Manteniendo el sustrato **553** en CDCl₃ se obtuvo el compuesto **555** con un rendimiento igual al 60% luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente. Caracterización:

Sólido incoloro a amarillo pálido. **P.f.**: 103,0-104,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3061, 3026, 2957, 2924, 2193, 1645, 1628, 1395, 1219, 1092. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,34-7,24 (m, 2H, Ar-H), 7,23-7,17 (m, 3H, Ar-H), 5,89 (sa, 1H, 3a-H), 5,67 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H, 3-H), 3,83 (sa, 1H, 1-H), 2,30-2,21 (m solap., 4H, 5-H, 7-H), 1,65 (sa, 3H, 2-CH₃), 1,11 (s, 3H, 6-CH₃), 1,07 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,4 (C, C-4a), 150,2 (C, C-2), 142,9 (C, Ar), 128,5 (2 × CH, Ar), 127,3 (2 ×

CH, Ar), 126,4 (CH, Ar), 124,2 (CH, C-3), 115,2 (C, C-8a), 95,0 (CH, C-3a), 60,3 (CH, C-1), 51,6 (CD, t, $J = 21,5$ Hz, C-8b), 51,1 (CH₂, C-7), 37,8 (CH₂, C-5), 33,8 (C, C-6), 28,9 (CH₃, C6-CH₃), 28,2 (CH₃, C6-CH₃), 15,4 (CH₃, C2-CH₃). **EMAR** m/z 296,1750 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₂₂DO₂ 296,1755].

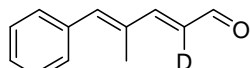
Sustitución en C-2 de dienal ramificado 467 (556b)

Esta secuencia dio productos que presentan impurezas y por lo tanto los rendimientos son aproximados o representativos. El principal problema creemos radica en la preparación de **556c** o sea en la etapa de incorporación de deuterio. La reacción no es completa y el crudo obtenido contiene entre otras impurezas, **197** inseparable del deseado **556c**.



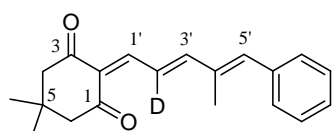
Compuesto 556b (procedimiento basado en ref. 186)

Carbonato de potasio seco (6,5 g, 45 mmol), agua deuterada (99,9 % D, 7 ml, 387 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (**353**, 3,3 g, 15 mmol) se agitaron vigorosamente en un balón por 20 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó **197** (2,19 g 15 mmol) y la agitación se continuó por 24 horas. Se realizaron extracciones (Et₂O, 20 ml × 3) luego del agregado de agua (10 ml). Este éster crudo **556c** fue sometido al procedimiento general de reducción con LiAlH₄ seguido de oxidación con MnO₂ para obtenerse **556b** con un rendimiento igual a 20% (0,52 g, 3 mmol, 3 etapas).

 Caracterización: aceite amarillo pálido **IR** (film) (cm⁻¹): 3059, 3027, 2996, 2981, 2951, 2821, 2728, 1672, 1599, 1584, 1132.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,65 (s, 1H), 7,45-7,23 (m solap., 6H), 6,96 (s, 1H), 2,10 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 193,9 (CH), 157,7 (CH), 140,7 (CH), 136,1 (C), 134,3 (C), 129,5 ($2 \times \text{CH}$), 128,3 ($2 \times \text{CH}$), 128,1 (CH), 13,7 (CH_3), señal CD triplete se superpone con las señales a 128,3 y 128,1 ppm. **EMAR m/z** 196,0843 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{DONa}$ 196,0843].

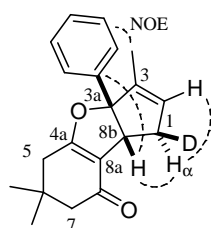
Compuesto 556



Mediante el procedimiento general de condensación, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **556b** (173 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto

556 con un rendimiento igual a 70%. Caracterización: Sólido naranja. **P.f.**: 109,0-110,0 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3065, 3055, 2951, 2866, 1684, 1645, 1526, 1364, 1144. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,77 (sa, 1H, 1'-H), 7,43-7,34 (m, 4H, Ar-H), 7,34-7,24 (m, 1H, Ar-H), 7,21 (sa, 1H, 3'-H), 6,90 (sa, 1H, 5'-H), 2,53 (sa, 4H, 4-H, 6-H), 2,18 (sa, 3H, 4'- CH_3), 1,09 (s, 6H, 5- CH_3 , 5- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 198,8 (C, C-1*), 197,8 (C, C-3*), 159,2 (CH, C-3'), 151,4 (CH, C-1'), 141,0 (CH, C-5'), 136,5 (C, Ar), 136,4 (C, C-4'), 129,6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128,3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128,1 (CH, Ar), 128,0 (C, C-2), 125,3 (CD, t, $J = 24,6$ Hz, C-2'), 53,9 (CH_2 , C-4**), 52,2 (CH_2 , C-6**), 30,0 (C, C-5), 28,4 ($2 \times \text{CH}_3$, C5- CH_3 , C5- CH_3), 13,9 (CH_3 , C4'- CH_3). **EMAR m/z** 318,1568 [(M + Na^+) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{DO}_2\text{Na}$ 318,1575].

Compuesto 558



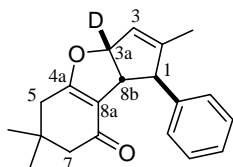
Mediante el procedimiento general de isomerización con FeCl_3 , utilizando el sustrato **556** (295 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto

558 con un rendimiento igual a 62%. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm^{-1}): 3056, 2958, 2927, 2870, 1653, 1635, 1398, 1236. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,40-7,31 (m, 2H, Ar-H), 7,31-7,20 (m, 3H, Ar-H), 5,74-5,69 (m, 1H, 2-H), 3,65 (sa, 1H, 8b-H), 2,51 (sa, 1H, 1- H_α), 2,41 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H, 5-H), 2,29-2,16 (m, 2H, 7-H), 1,61-1,57 (m, 3H, 3- CH_3), 1,12 (s, 6H, 6- CH_3 , 6- CH_3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,7 (C, C-8), 173,8 (C, C-4a), 141,7 (C, Ar), 139,4 (C, C-3), 129,7 (CH, C-2), 128,4 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 127,3 (CH, Ar), 124,3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 115,8 (C, C-8a), 107,7 (C, C-3a), 51,1 (CH_2 , C-7), 50,3 (CH, C-8b), 37,8 (CH_2 , C-5), 34,0 (C, C-6), 28,8 (CH_3 , C6- CH_3), 28,4 (CH_3 , C6- CH_3).

CH₃), 11,9 (CH₃, C3-CH₃), la señal CD no es clara en cuanto a la multiplicidad y se encuentra como se espera entre las señales a 37,8 y 34,0 ppm. **EMAR** *m/z* 318,1575 [(M + Na⁺) calc. para C₂₀H₂₁DO₂Na 318,1575].

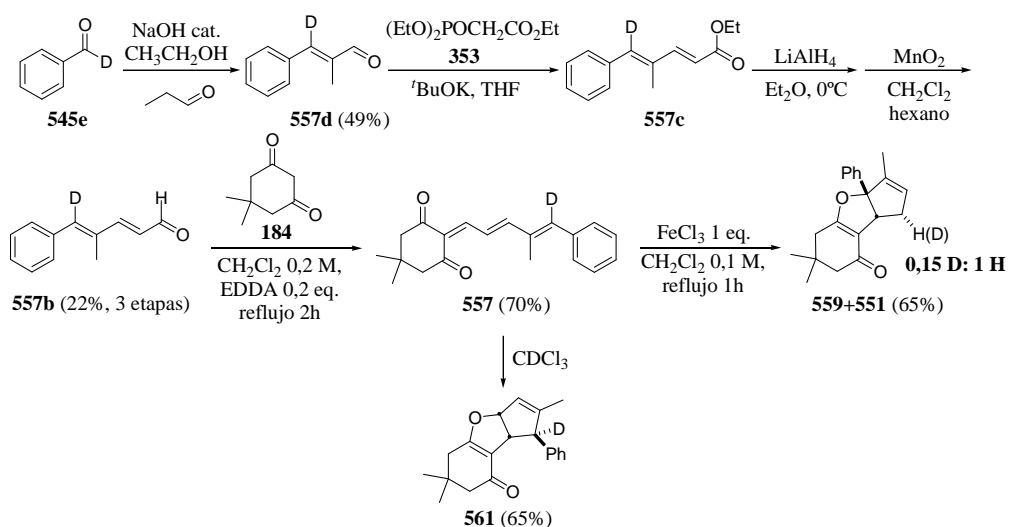
Compuesto 560

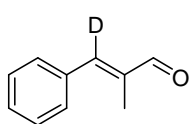


Manteniendo el sustrato **556** en CDCl₃ se obtuvo el compuesto **560** con un rendimiento igual al 67% luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente. Caracterización:

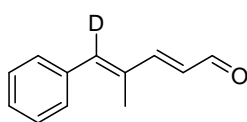
Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 89,0-90,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3061, 2957, 2924, 2203, 1645, 1630, 1394, 1238, 1140. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35-7,26 (m, 2H, Ar-H), 7,25-7,16 (m, 3H, Ar-H), 5,66 (p, *J* = 1,5 Hz, 1H, 3-H), 3,83 (s, 1H, 1-H), 3,57 (s, 1H, 8b-H), 2,32-2,20 (m, 4H, 5-H, 7-H), 1,65 (sa, 3H, 2-CH₃), 1,11 (s, 3H, 6-CH₃), 1,08 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,4 (C, C-4a), 150,3 (C, C-2), 143,0 (C, Ar), 128,5 (2 × CH, Ar), 127,3 (2 × CH, Ar), 126,4 (CH, Ar), 124,2 (CH, C-3), 115,3 (C, C-8a), 60,4 (CH, C-1), 51,9 (CH, C-8b), 51,1 (CH₂, C-7), 37,9 (CH₂, C-5), 33,8 (C, C-6), 28,9 (CH₃, C6-CH₃), 28,2 (CH₃, C6-CH₃), 15,4 (CH₃, C2-CH₃), la señal CD no se encuentra. **EMAR** *m/z* 296,1761 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₂₂DO₂ 296,1755].

Sustitución en C-5 de dienal ramificado 467 (557b)

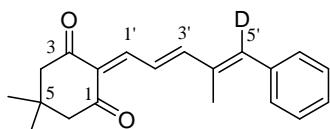


Compuesto 557d¹⁸⁷

Mediante el procedimiento general A de síntesis de aldehídos insaturados, utilizando benzaldehído- α -d₁ (**545e**, 0,84 g, 7,8 mmol) y propionaldehído (0,56 ml, 7,8 mmol) con un tiempo de reacción igual a 3 días, se obtuvo el aldehído **557d** con un rendimiento igual al 49%. Caracterización: Aceite amarillo pálido. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,49-7,32 (m, 3H), 2,08 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 195,4 (CH), 149,6 (C, t, $J = 23,1$ Hz, CD), 138,1 (C), 134,9 (C), 129,9 (2 \times CH), 129,4 (CH), 128,6 (2 \times CH), 10,7 (CH₃).

Compuesto 557b

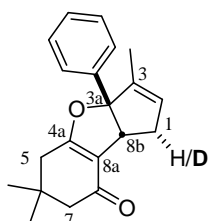
Mediante el procedimiento general B para la síntesis de aldehídos sin purificación del éster **557c** intermedio (tándem síntesis de éster, reducción, oxidación), a partir de **557d** (564 mg, 3,84 mmol) se obtuvo el aldehído **557b** con un rendimiento igual a 22% (3 etapas). Caracterización: Aceite amarillo pálido. **IR** (film) (cm⁻¹): 3053, 2916, 2812, 2731, 1666, 1607, 1304, 1130. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45-7,25 (solapamiento de señales, m, 5H; d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 15,5$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 193,8 (CH), 157,7 (CH), 140,2 (CD, t, $J = 23,4$ Hz), 136,0 (C), 134,1 (C), 129,4 (2 \times CH), 128,3 (2 \times CH), 128,11 (CH), 128,07 (CH), 13,7 (CH₃). **EMAR** m/z 174,1018 [(M + H⁺) calc. para C₁₂H₁₂DO 174,1024].

Compuesto 557

Mediante el procedimiento general, utilizando el 1,3-dicarbonílico **184** (140 mg, 1 mmol) y el aldehído **557b** (173 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **557** con un rendimiento igual a 70%. Caracterización: Sólido amarillo a naranja. **P.f.:** 108,0-109,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2952, 2945, 2925, 2866, 1688, 1646, 1568, 1531, 1366, 1174, 1146. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,94 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 1H, 2'-H), 7,77 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, 1'-H), 7,42-7,25 (m, 5H, Ar-H), 7,21 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H, 3'-H), 2,53 (sa, 4H, 4-H, 6-H), 2,18 (s, 3H, 4'-CH₃), 1,08 (s, 6H, 5-CH₃, 5-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 198,8 (C, C-1*), 197,7 (C, C-3*), 159,3 (CH, C-3'), 151,5

(CH, C-1'), 140,6 (CD, t, $J = 23,3$ Hz, C-5'), 136,3 (C, Ar), 136,2 (C, C-4'), 129,6 ($2 \times$ CH, Ar), 128,3 ($2 \times$ CH, Ar), 128,05 (CH, Ar), 127,98 (C, C-2), 125,5 (CH, C-2'), 53,9 (CH₂, C-4**), 52,2 (CH₂, C-6**), 29,9 (C, C-5), 28,4 ($2 \times$ CH₃, C5-CH₃, C5-CH₃), 13,9 (CH₃, C4'-CH₃). **EMAR** m/z 318,1576 [(M + Na⁺) calc. para C₂₀H₂₁DO₂Na 318,1575].

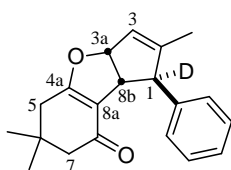
Compuestos 551 y 559



0,15 D:1 H

Mediante el procedimiento general de isomerización con FeCl₃, utilizando el sustrato **557** (295 mg, 1 mmol), se obtuvieron los compuestos inseparables **551** y **559** con un rendimiento igual a 65% (**551:559**, 1:0,15). Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm⁻¹): 3059, 3028, 2958, 2927, 1633, 1399, 1236. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz, integración descrita: ¹H de **551** = 1; en espectro integración: ¹H de **551** + **559** = 1, en negrita componente min. **559**): δ 7,39-7,32 (solap. de m, 2H, **0,3H**), 7,30-7,21 (solap. de m, 3H, **0,45H**), 5,73-5,70 (solap. de m, 1H, **0,15H**), 3,66 (solap. de dq, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H, **0,15H**), 2,86 (solap. de ddp, $J = 17,3$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, **0,15H**), 2,53 (dh, $J = 17,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,40 (solap. de d, $J = 1,6$ Hz, 2H, **0,3H**), 2,23 (solap. de dAB, $J = 16,1$ Hz, 1H, **0,15H**), 2,22 (solap. de dAB, $J = 16,1$ Hz, 1H, **0,15H**), 1,61-1,57 (solap. de señales, 3H, **0,45H**), 1,12 (solap. de s, 6H, **0,9H**). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,6 (C, C), 173,8 (C, C), 141,6 (C, C), 139,4 (C), 139,3 (C), 129,8 (CH), 129,7 (CH), 128,4 ($2 \times$ CH, $2 \times$ CH), 127,3 (CH, CH), 124,3 ($2 \times$ CH, $2 \times$ CH), 115,7 (C, C), 107,6 (C, C), 51,0 (CH₂, CH₂), 50,4 (CH), 50,3 (CH), 37,8 (CH₂, CH₂), 36,8 (CH₂), 33,9 (C, C), 28,7 (CH₃, CH₃), 28,3 (CH₃, CH₃), 11,9 (CH₃, CH₃), señal CD no se encuentra, se logra ver en el producto de la reacción sat. con D₂O. **EMAR** m/z 296,1739 [(M + H⁺) calc. para C₂₀H₂₂DO₂ 296,1755].

Mediante el procedimiento general de isomerización con FeCl₃, utilizando el sustrato **557** (295 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ saturado con D₂O, se obtuvieron los compuestos inseparables **551** y **559** con un rendimiento igual a 55% (1:1,5). El solvente saturado con D₂O fue obtenido por agitación vigorosa (5 minutos) del volumen requerido de éste para la reacción con la misma cantidad en volumen de agua deuterada (99,9 % D) y posterior separación por decantación.

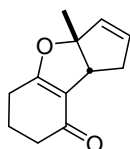
Compuesto 561

Manteniendo el sustrato **557** en CDCl_3 se obtuvo el compuesto **561** con un rendimiento igual al 65% luego de purificación cromatográfica en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente. Caracterización:

Sólido amarillo pálido. **P.f.:** 94,5-95,5 °C. **IR** (KBr) (cm^{-1}): 3062, 2958, 2925, 1646, 1630, 1396, 1213. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,36-7,24 (m, 2H, Ar-H), 7,24-7,16 (m, 3H, Ar-H), 5,89 (da, $J = 8,3$ Hz, 1H, 3a-H), 5,67 (sa, 1H, 3-H), 3,57 (da, $J = 8,4$ Hz, 1H, 8b-H), 2,36-2,14 (m, 4H, 5-H, 7-H), 1,65 (sa, 3H, 2- CH_3), 1,11 (s, 3H, 6- CH_3), 1,07 (s, 3H, 6- CH_3). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 194,4 (C, C-8), 174,4 (C, C-4a), 150,2 (C, C-2), 142,9 (C, Ar), 128,5 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 127,2 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 126,4 (CH, Ar), 124,3 (CH, 3-H), 115,2 (C, C-8a), 95,1 (CH, C-3a), 60,0 (CD, t, $J = 20,1$ Hz, C-1), 51,9 (CH, C-8b), 51,1 (CH_2 , C-7), 37,8 (CH_2 , C-5), 33,8 (C, C-6), 28,9 (CH_3 , C6- CH_3), 28,2 (CH_3 , C6- CH_3), 15,4 (CH_3 , C2- CH_3). **EMAR** m/z 296,1746 [(M + H^+) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{DO}_2$ 296,1755].

Procedimiento general para el reordenamiento de sustratos ciclopenta[b]furano

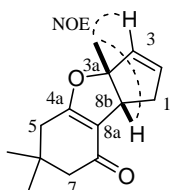
A una solución de sustrato ciclopenta[b]furano (1 mmol) en CH_2Cl_2 (10,0 ml, 0,1 M) se agregó FeCl_3 (334 mg, 2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo hasta que el material de partida fuese completamente consumido (monitoreo por CCD). El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose los productos deseados.

Compuesto 565

Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **505** (190 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **565** con un rendimiento igual a 75% luego de 8 horas. Caracterización: Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5,94 (dt, $J = 5,6$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,68 (dt, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,35 (dq, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,78 (ddt, $J = 17,8$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,48 (dq, $J = 17,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,38 (ta, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,32 (ta, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,01 (pa, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,56 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 195,5 (C), 175,0 (C), 135,0 (CH), 131,7 (CH), 117,1 (C), 104,5 (C), 46,5 (CH), 38,2 (CH_2),

36,4 (CH₂), 24,4 (CH₃), 24,0 (CH₂), 21,5 (CH₂). **EMAR** m/z 213,0882 [(M + Na⁺) calc. para C₁₂H₁₄O₂Na 213,0886].

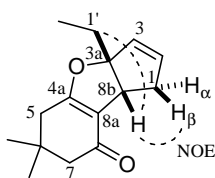
Compuesto 566



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **533** (218 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **566** con un rendimiento igual a 65% luego de 8 horas. Caracterización: Sólido incoloro. **P.f.**: 50,5-51,0 °C. **IR** (KBr) (cm⁻¹): 2962, 2927, 1647, 1626, 1402, 1243, 1135, 1029.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,94 (dt, $J = 5,5$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H, 2-H), 5,68 (dt, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, 3-H), 3,35 (dq, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H, 8b-H), 2,78 (ddt, $J = 17,8$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 1-H_β), 2,48 (dq, $J = 17,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H, 1-H_α), 2,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H, 5-H), 2,20 (sa, 2H, 7-H), 1,56 (s, 3H, 3a-CH₃), 1,09 (s, 3H, 6-CH₃), 1,06 (s, 3H, 6-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,8 (C, C-8), 174,0 (C, C-4a), 135,0 (CH, C-2), 131,8 (CH, C-3), 115,7 (C, C-8a), 104,9 (C, C-3a), 50,9 (CH₂, C-7), 46,4 (CH, C-8b), 38,2 (CH₂, C-1), 37,9 (CH₂, C-5), 33,8 (C, C-6), 28,52 (CH₃, C6-CH₃), 28,47 (CH₃, C6-CH₃), 24,5 (CH₃, C3a-CH₃). **EMAR** m/z 241,1199 [(M + Na⁺) calc. para C₁₄H₁₈O₂Na 241,1199].

Compuesto 567



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **540** (232 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **567** con un rendimiento igual a 65% luego de 8 horas. Caracterización: Aceite incoloro. **IR** (film) (cm⁻¹): 2961, 2928, 1651, 1630, 1402, 1232. **RMN de ¹H** (CDCl₃,

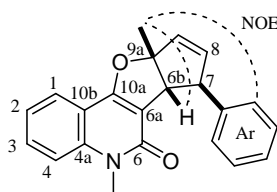
300 MHz): δ 5,99 (dt, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, 2-H), 5,67 (dt, $J = 5,7$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 3-H), 3,43 (dm, $J = 7,6$ Hz, 1H, 8b-H), 2,72 (ddt, $J = 17,7$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 1-H_β), 2,48 (dq, $J = 17,8$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H, 1-H_α), 2,25 (sa, 2H, 5-H), 2,20 (sa, 2H, 7-H), 1,96-1,74 (m, 2H, 1'-H), 1,08 (s, 3H, 6-CH₃), 1,07 (s, 3H, 6-CH₃), 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, 2'-H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 194,7 (C, C-8), 174,3 (C, C-4a), 135,7 (CH, C-2), 130,6 (CH, C-3), 115,8 (C, C-8a), 108,5 (C, C-3a), 50,9 (CH₂, C-7), 43,6 (CH, C-8b), 38,3 (CH₂, C-1), 37,8 (CH₂, C-5), 33,9 (C, C-6), 30,2 (CH₂, C-1'), 28,7 (CH₃, C6-CH₃), 28,3 (CH₃, C6-CH₃), 7,7 (CH₃, C-2').

5.2.10. Síntesis y caracterización de los compuestos correspondientes al “Reordenamiento catalizado por ácido de 2-vinil-2H-piranos a ciclopenta[b]furanos” (3.3.2.)

Procedimiento general para el reordenamiento de sustratos 2-vinil-2H-piranos

A una solución de sustrato (1 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml, 0,1 M) se agregó FeCl₃ (167 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo hasta que el material de partida fuese completamente consumido (monitoreo por CCD). El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando como solvente de elución hexano-AcOEt con polaridad creciente obteniéndose los productos deseados.

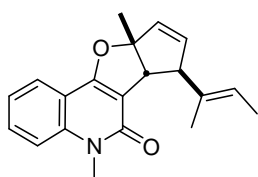
Compuesto 569



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **479** (329 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **569** con un rendimiento igual a 65%. Caracterización: Sólido amarillo pálido. **P.f.**: 119,0-120,0 °C. **IR** (film) (cm⁻¹): 3057, 3026, 2970,

2924, 1655, 1636, 1595, 1354, 1094. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,78 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H, 1-H), 7,57 (ddd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, 3-H), 7,50-7,43 (m, 2H, Ar-H), 7,41-7,31 (m solap., 3H, 4-H, Ar-H), 7,28-7,18 (m solap., 2H, 2-H, Ar-H), 6,11-6,04 (m, 2H, 8-H, 9-H), 4,33 (sa, 1H, 7-H), 3,73 (s, 3H, N-CH₃), 3,55 (da, *J* = 1,7 Hz, 1H, 6b-H), 1,71 (s, 3H, 9a-CH₃). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz): δ 161,3 (C, C-6), 160,0 (C, C-10a), 143,6 (C, Ar), 140,6 (C, C-4a), 137,1 (CH, C-8), 133,8 (CH, C-9), 130,8 (CH, C-3), 128,5 (2 × CH, Ar), 127,3 (2 × CH, Ar), 126,5 (CH, Ar), 123,4 (CH, C-1), 121,4 (CH, C-2), 114,3 (CH, C-4), 112,9 (C, C-10b), 111,4 (C, C-6a), 104,3 (C, C-9a), 58,8 (CH, C-6b), 56,5 (CH, C-7), 28,8 (CH₃, N-CH₃), 25,5 (CH₃, C9a-CH₃). **EMAR** *m/z* 330,1479 [(M + H⁺) calc. para C₂₂H₂₀NO₂ 330,1489].

Compuesto 570



Mediante el procedimiento general, utilizando el sustrato **482** (307 mg, 1 mmol), se obtuvo el compuesto **570** con un rendimiento igual a 10%. Caracterización: Aceite incoloro. **RMN**

de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20

(ta, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,90-5,83 (m, 2H), 5,33 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (sa, 1H), 3,42 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 161,3 (C), 160,0 (C), 140,5 (C), 137,8 (CH), 137,5 (C), 132,7 (CH), 130,6 (CH), 123,3 (CH), 121,3 (CH), 118,9 (CH), 114,2 (CH), 113,0 (C), 111,5 (C), 104,3 (C), 59,3 (CH), 55,2 (CH), 28,7 (CH_3), 25,4 (CH_3), 15,0 (CH_3), 13,4 (CH_3).

5.3. Material suplementario al “Perfil de actividad biológica de 2-aliliden-1,3-dicetonas y sus derivados 1,2,4-trioxánicos preparados. Descubrimiento de prometedores agentes antileishmánicos” (2.4.3.)

En la página 229 se encuentra la Tabla 14 que incluye el perfil completo de actividad biológica de los compuestos testeados.

Reeferencias para la Tabla 14:

^a *Candida albicans* ATCC 90028, IC_{50} (μM). ^b *C. glabrata* ATCC 90030, IC_{50} (μM). ^c *C. krusei* ATCC 6258, IC_{50} (μM). ^d *Aspergillus fumigatus* ATCC 90906, IC_{50} (μM). ^e *Cryptococcus neoformans* ATCC 90113, IC_{50} (μM). ^f *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, IC_{50} (μM). ^g *S. aureus* resistente a meticilina ATCC 33591, IC_{50} (μM). ^h *Escherichia coli* ATCC 35218, IC_{50} (μM). ⁱ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, IC_{50} (μM). ^j *Mycobacterium intracellulare* ATCC 23068, IC_{50} (μM). ^k *L. Donovanii*, IC_{50} (μM). ^l *L. Donovanii*, IC_{90} (μM). ^m *Plasmodium falciparum* (Clon D6), IC_{50} (μM). ⁿ *P. falciparum* (Clon W2), IC_{50} (μM). ^o Citotoxicidad Vero (Fibroblasto de riñón de mono verde africano), TC_{50} (μM). ^p Coruscanona A. ^q No testado. ^r Ref. 99. ^s Anfotericina B. ^t Pentamidina. ^u Ciprofloxacina. ^v Cloroquina. ^w Artemisinina.

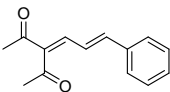
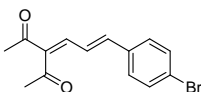
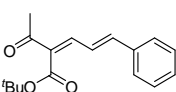
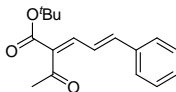
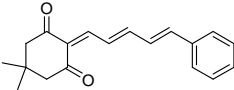
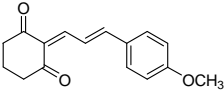
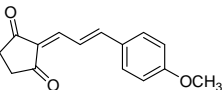
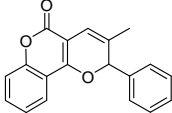
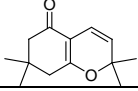
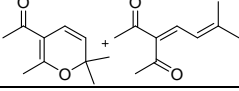
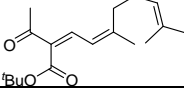
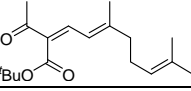
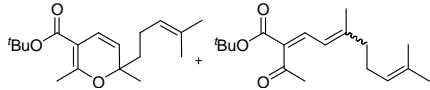
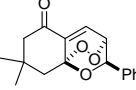
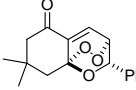
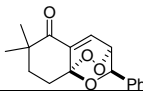
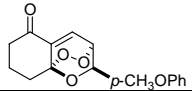
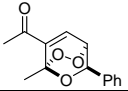
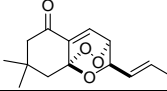
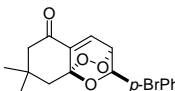
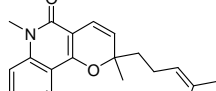
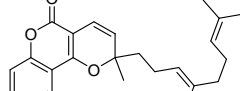
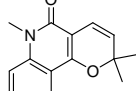
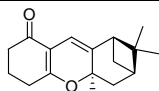
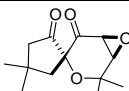
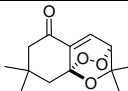
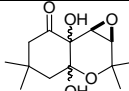
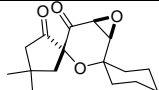
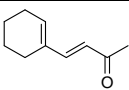
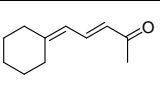
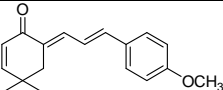
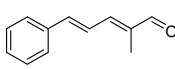
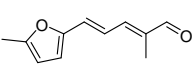
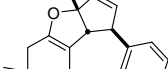
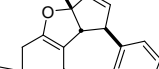
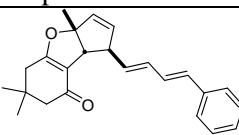
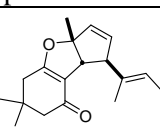
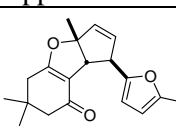
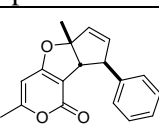
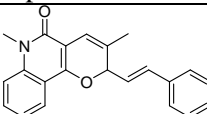
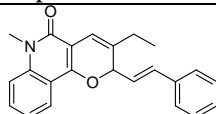
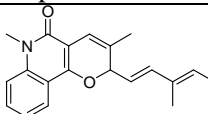
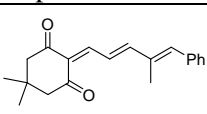
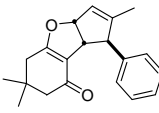
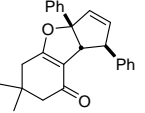
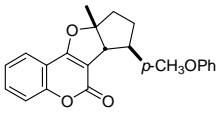
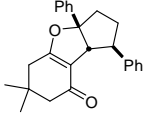
Tabla 14. Perfil completo de actividad biológica de los compuestos testeados.

	CA ^a	CG ^b	CK ^c	AF ^d	CN ^e	SA ^f	MRS ^g	EC ^h	PA ⁱ	MI ^j	LD ^k	LD ^l	PF ^m	PF2 ⁿ	CV ^o
202	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	19,13	52,26	>16	>16	>22,2
219	>60	>60	>60	>60	35,30	>60	>60	>60	>60	>60	9,29	66,11	>16	>16	>16,4
220	>60	>60	>60	>60	11,69	>60	>60	>60	>60	>60	9,55	24,55	>16	>16	>16,2
221	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	38,47	>100	>16	>16	>19,5
(Z).222	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	46,64	99,15	>16	>16	>17,5
190	>60	35,27	>60	>60	19,03	>60	>60	>60	>60	>60	20,05	27,52	>16	>16	>18,7
230	>60	>60	>60	>60	23,60	>60	>60	>60	>60	>60	9,38	26,63	>16	>16	>14,4
227	>60	>60	>60	>60	24,73	>60	>60	>60	>60	>60	9,60	18,60	>16	>16	>14,3
228	>60	35,55	>60	>60	16,63	>60	>60	>60	>60	>60	10,65	24,97	>16	>16	>17,5
229	>60	>60	>60	>60	38,22	>60	>60	>60	>60	>60	30,59	68,93	>16	>16	>16,7
226	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	45,80	>100	>16	>16	>21,8
235	>60	>60	>60	>60	14,45	>60	>60	>60	>60	>60	10,25	26,12	>16	>16	>15,7
234	>60	55,95	>60	>60	44,71	>60	>60	>60	>60	>60	19,51	91,69	>16	>16	>18,6
233	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	56,78	>100	>16	>16	>25,0
224	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	7,52	14,74	>16	>16	>14,3
231	>60	>60	>60	>60	19,89	>60	>60	>60	>60	>60	11,79	20,05	>16	>16	>18,7
237	>60	>60	42,60	>60	11,87	53,01	44,90	>60	>60	>60	2,16	3,58	>16	>16	>22,4
238	>60	>60	>60	>60	26,86	>60	>60	>60	>60	>60	8,58	14,08	>16	>16	>16,3
236	33,64	34,99	24,06	>60	13,37	54,90	33,68	>60	>60	>60	7,01	19,81	14,45	15,27	>19,6
<i>anti-259</i>	>60	>60	44,51	>60	52,75	>60	>60	>60	>60	>60	15,11	38,54	>16	>16	>19,3
<i>anti-271</i>	>60	>60	42,64	>60	28,78	>60	>60	>60	>60	>60	54,40	>100	>16	>16	>16,6
<i>anti-277</i>	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	73,89	>100	>16	>16	>13,0
<i>anti-278</i>	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	50,20	>100	>16	>16	>15,6
<i>anti-281</i>	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	>60	45,20	94,10	>16	>16	>15,2
CorA^p	NT ^q	NT	NT	NT	8,02 ^r	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	19,3 ^r
Amb^s	0,63	0,28	0,78	1,12	0,35	NT	NT	NT	NT	NT	0,31	1,09	NT	NT	7,6
Pent^t	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	3,82	12,40	NT	NT	NT
Cip^u	NT	NT	NT	NT	NT	0,36	0,30	0,015	0,29	0,75	NT	NT	NT	NT	NT
CQ^v	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0,044	0,47	NT
ART^w	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0,016	0,019	NT

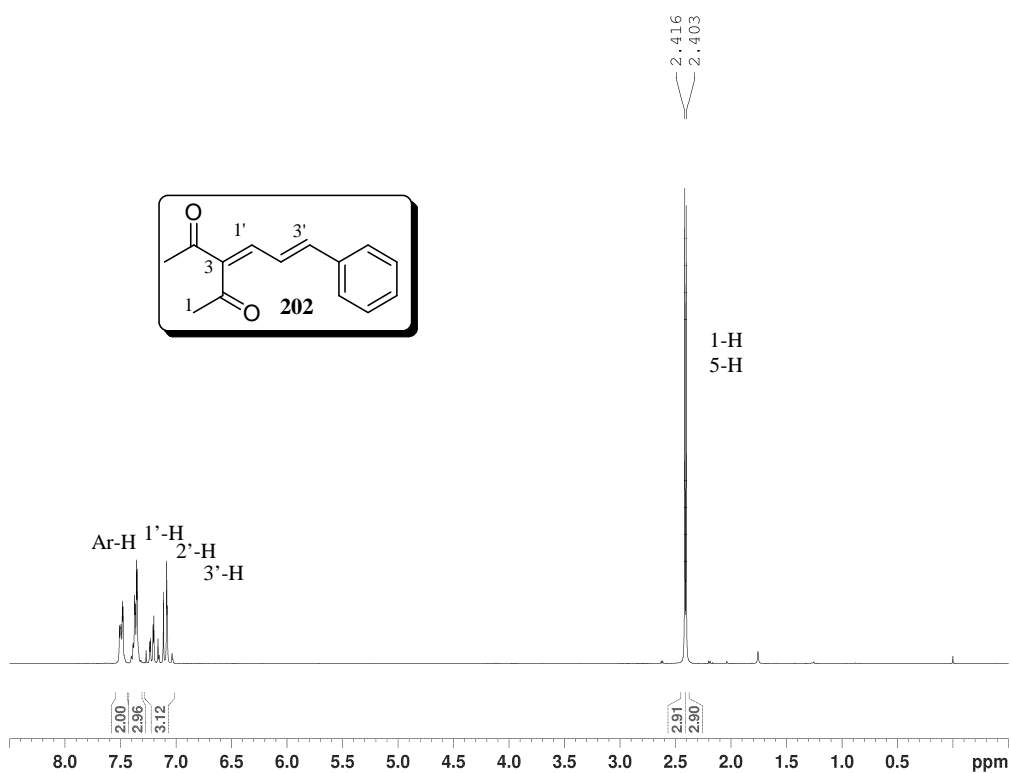
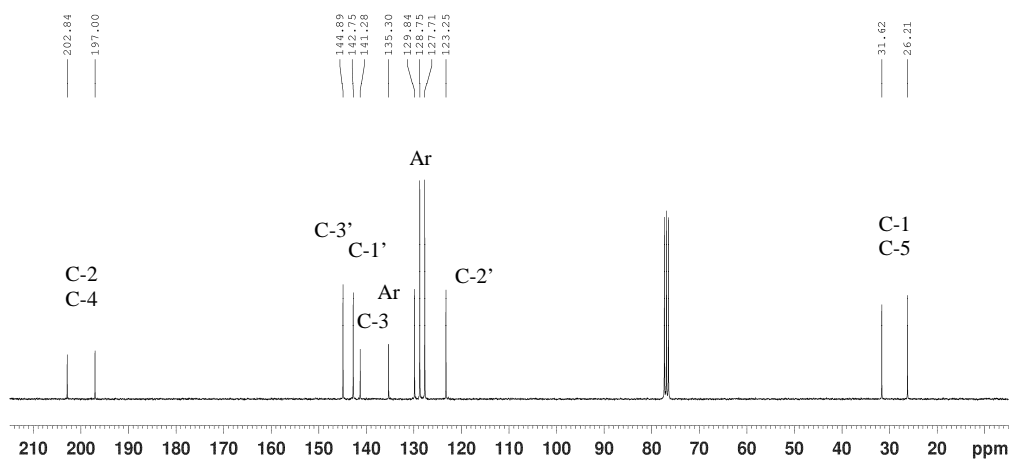
Capítulo 6

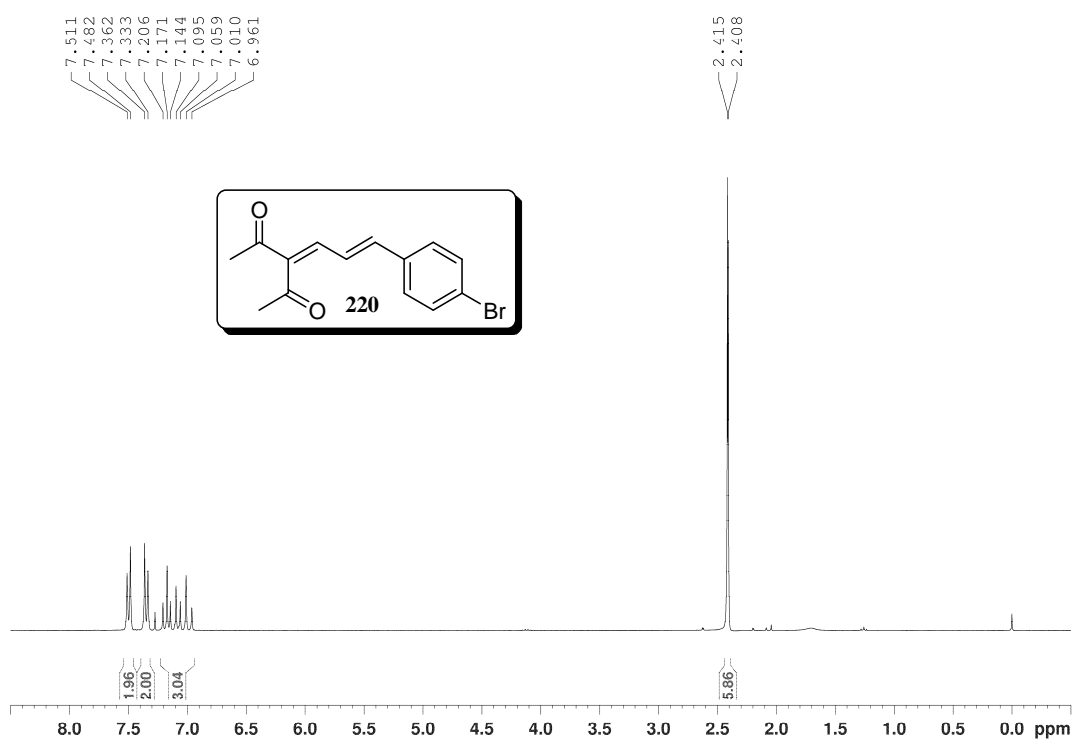
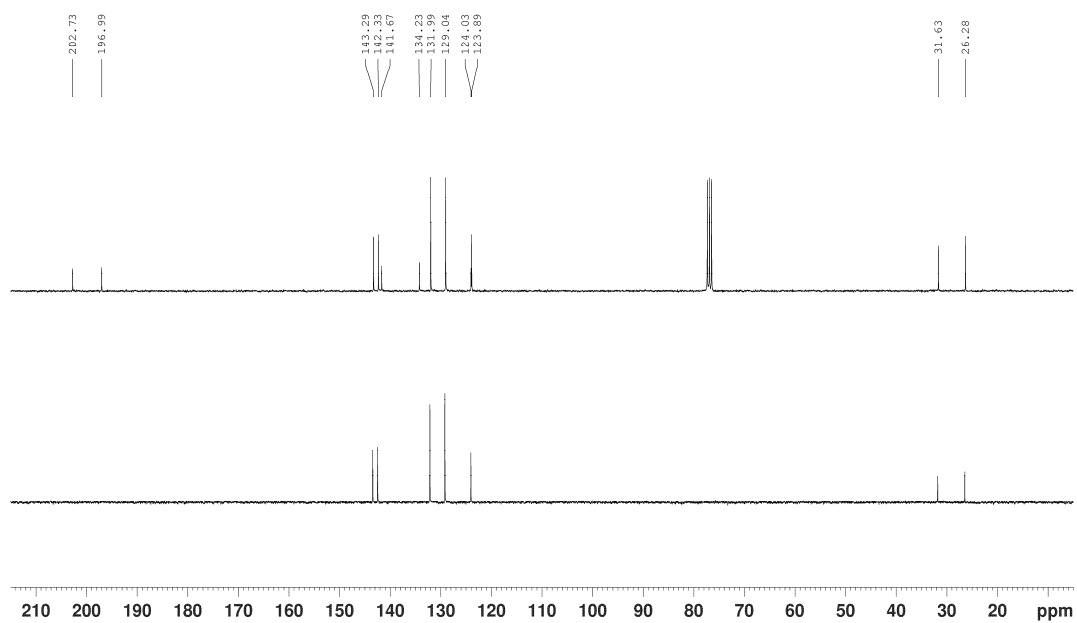
Espectros seleccionados

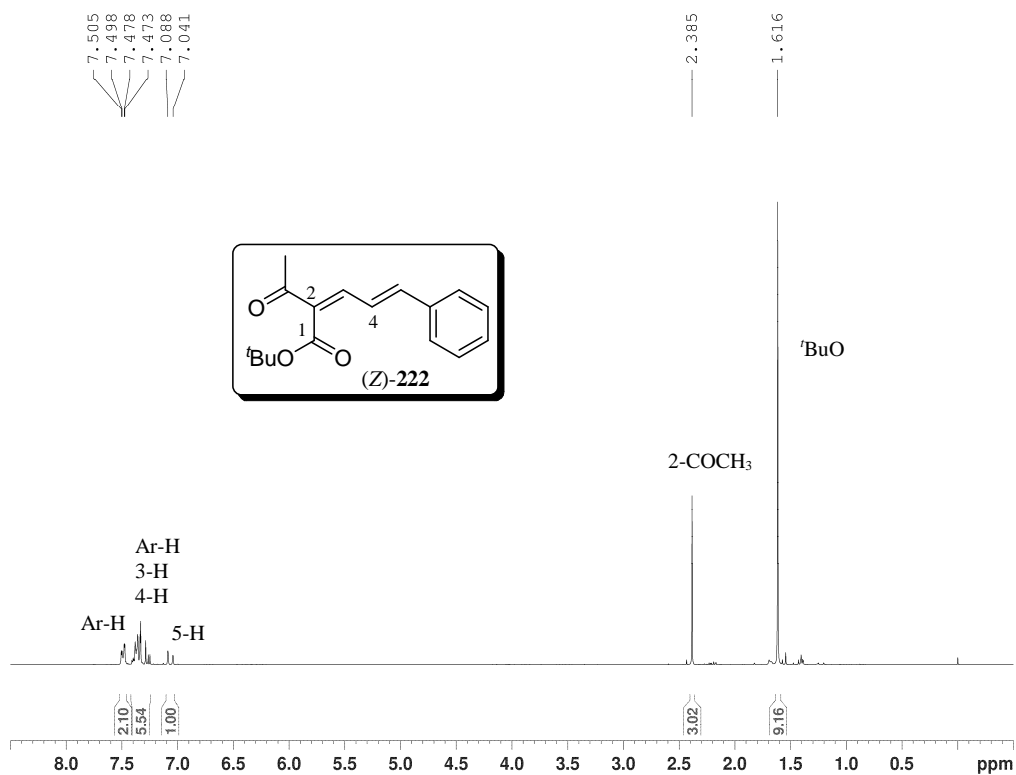
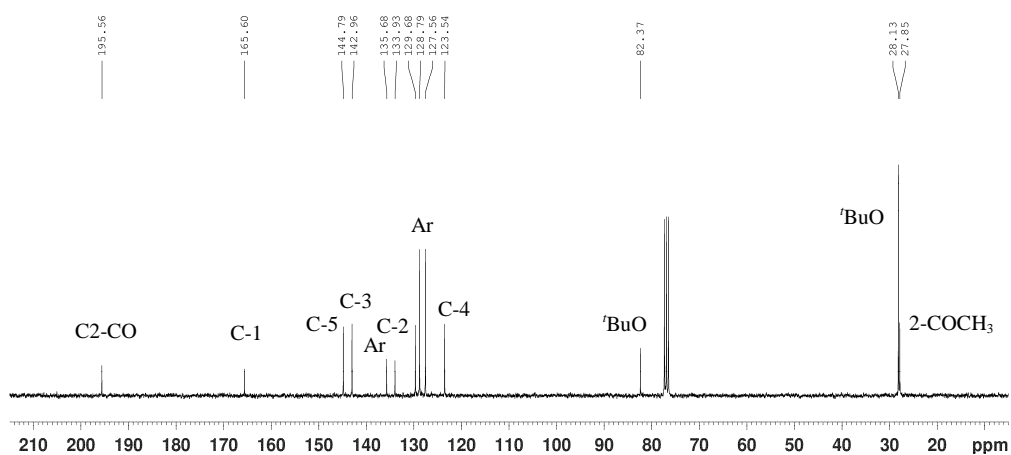
INDICE

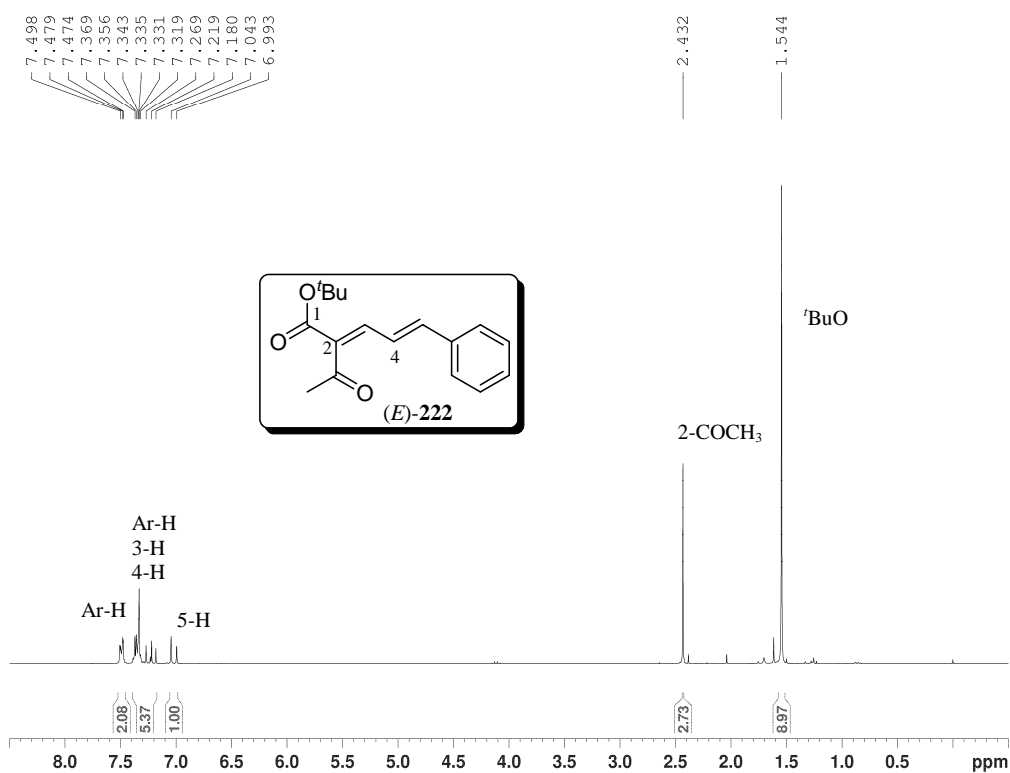
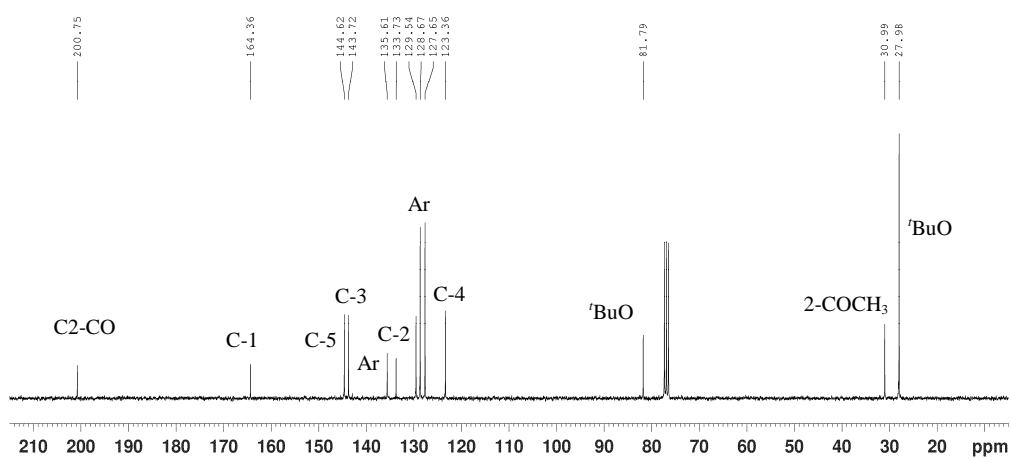
			
202: p. 233	220: p. 234	(Z)-222: p. 235	(E)-222: p. 236
			
225: p. 237	234: p. 238	236: p. 239	198: p. 240
			
240: p. 241	248 + 249: p. 242	(Z,Z)-253: p. 243	(Z,E)-253: p. 244
			
252 + (E,E)-253 + (E,Z)-253: p. 245	anti-271: pp. 246-247	sin-271: pp. 248-249	
			
anti-273a: p. 250	anti-274: p. 251	anti-259: p. 252	anti-276: p. 253
			
anti-277: p. 254	299: p. 255	302: p. 256	319: p. 257
			
321: p. 258	328: pp. 259-260	324: p. 261	335: pp. 262-263
			
337: p. 264	340: p. 265	343: p. 266	349: p. 267
			
357: p. 268	448: p. 269	360: pp. 270-272	450: p. 273
			
455: p. 274	456: p. 275	458: p. 276	476: p. 277
			
479: p. 278	481: p. 279	482: p. 280	486: p. 281
			
487: p. 282	489+490: pp. 283-284	492: p. 285	493: p. 286

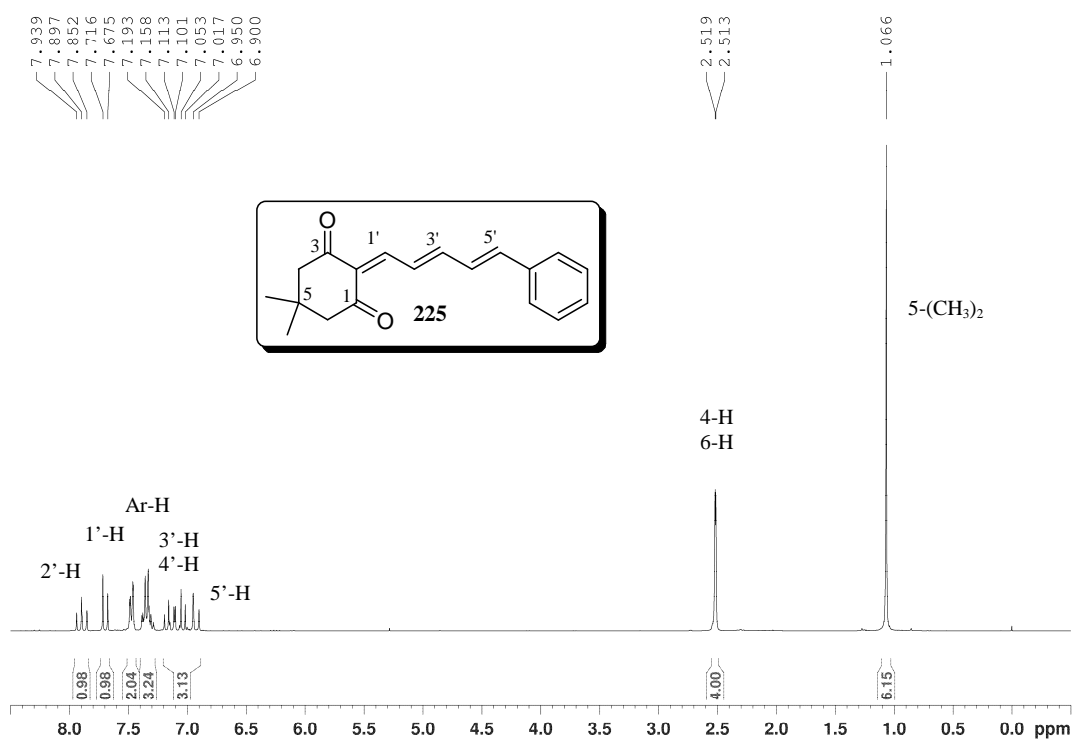
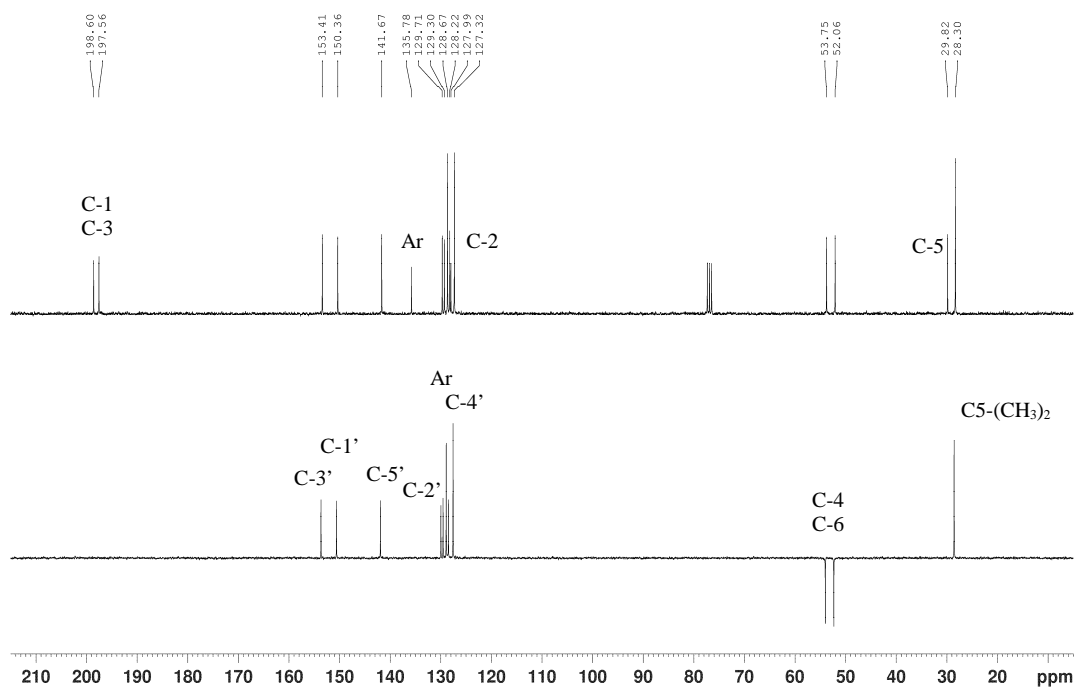
496: p. 287	509: p. 288	513: p. 289	515: p. 290
521: p. 291	522: p. 292	525: p. 293	527: p. 294
528: p. 295	529: p. 296	530: p. 297	531: p. 298
532: p. 299	505: pp. 300-302	535: p. 303	536: p. 304
537: p. 305	538: p. 306	539: p. 307	540: p. 308
541: p. 309	543: p. 310	545d y 545c: p. 311	545b: p. 312
545: p. 313	546: p. 314	547: p. 315	548: p. 316
549: p. 317	550: p. 318	551: pp. 319-321	552: p. 322
553b: p. 323	553: p. 324	554: p. 325	555: p. 326
556b: p. 327	556: p. 328	558: p. 329	560: p. 330
557b: p. 331	557: p. 332	559 + 551: p. 333	561: p. 334
Comparación 486-553-556-557: p. 335	Comparación 551 y deuterados: p. 336	567: pp. 337-339	569: p. 340

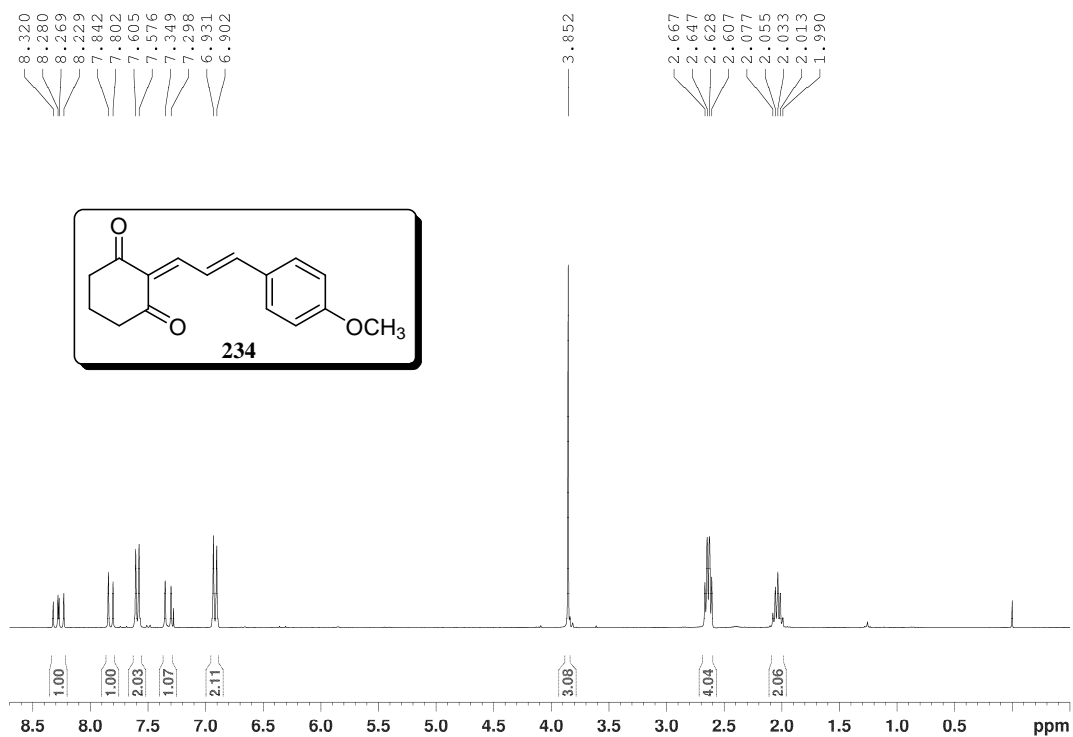
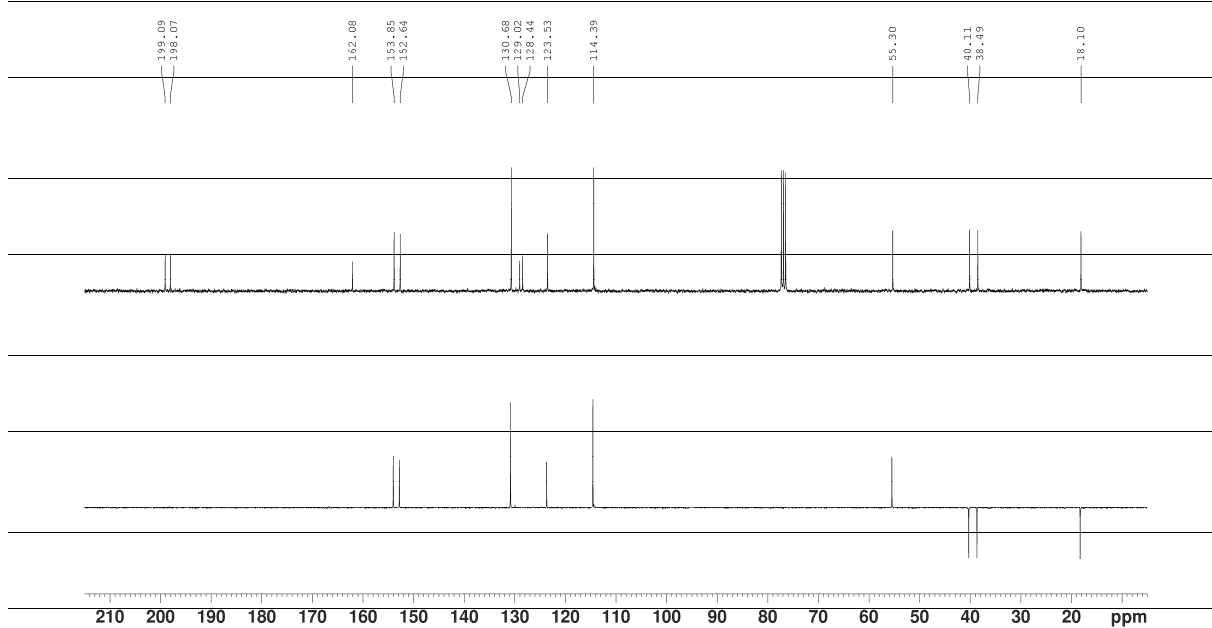
Espectro de RMN de ^1H de **202** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **202** (CDCl₃, 75 MHz)

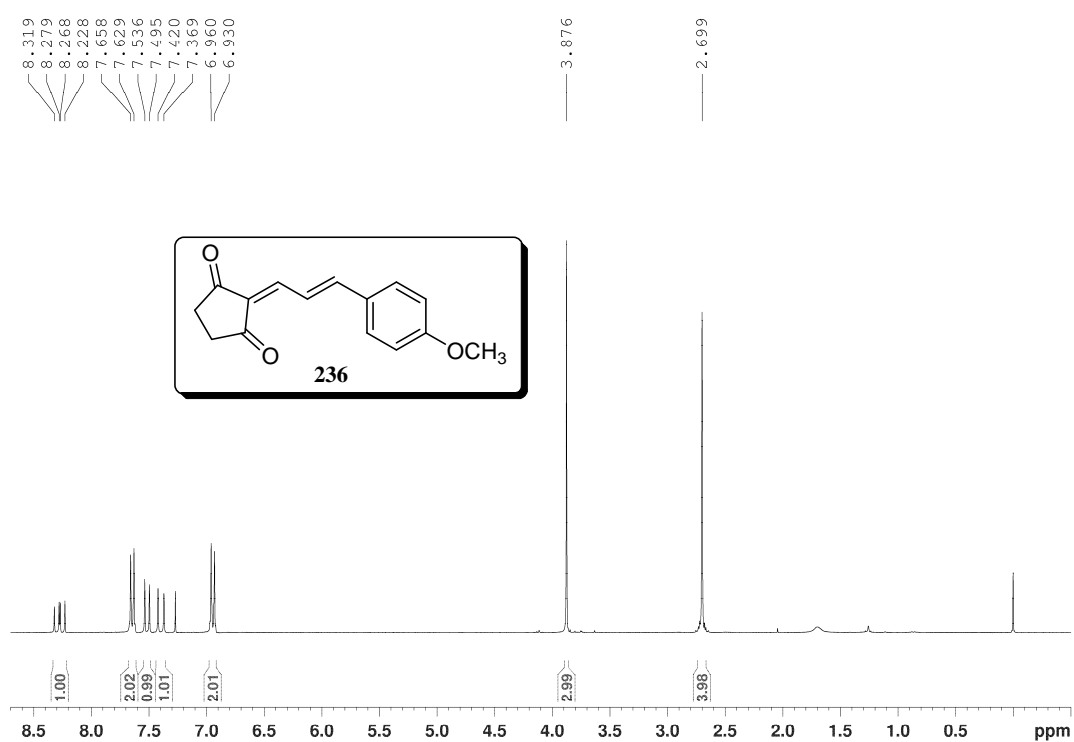
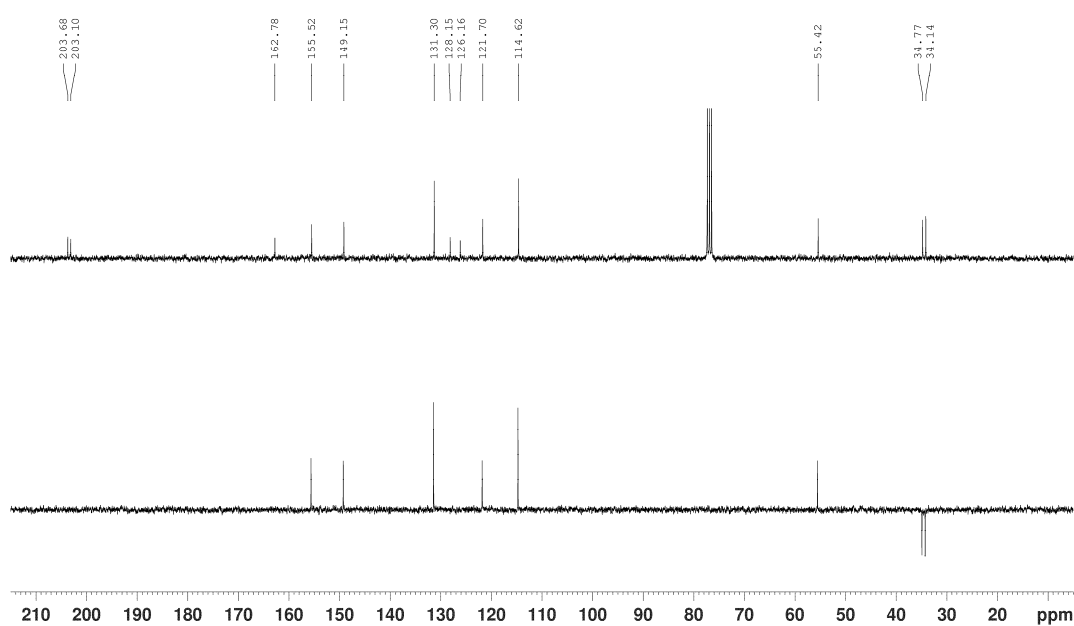
Espectro de RMN de ^1H de **220** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **220** (CDCl₃, 75 MHz)

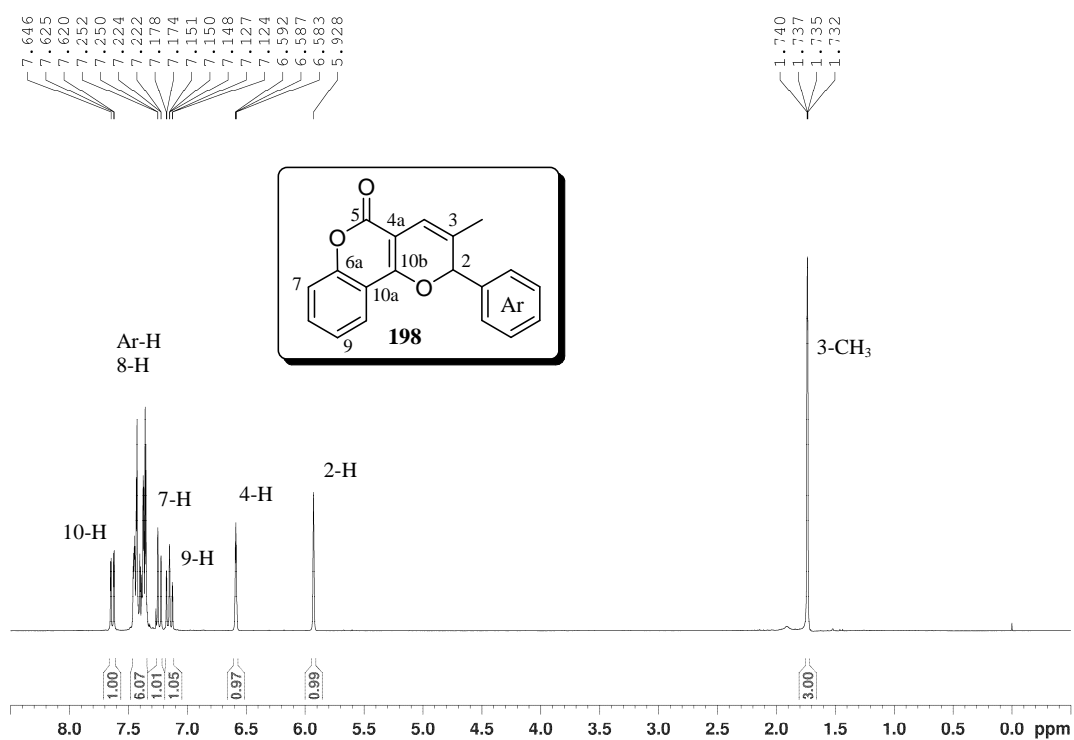
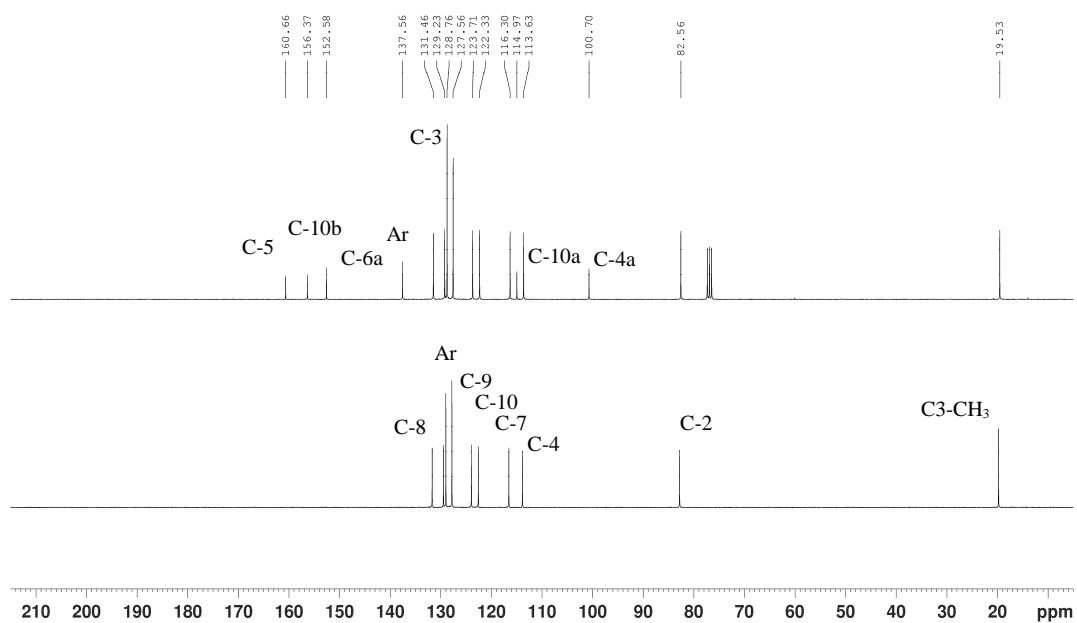
Espectro de RMN de ¹H de (Z)-222 (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de (Z)-222 (CDCl₃, 75 MHz)

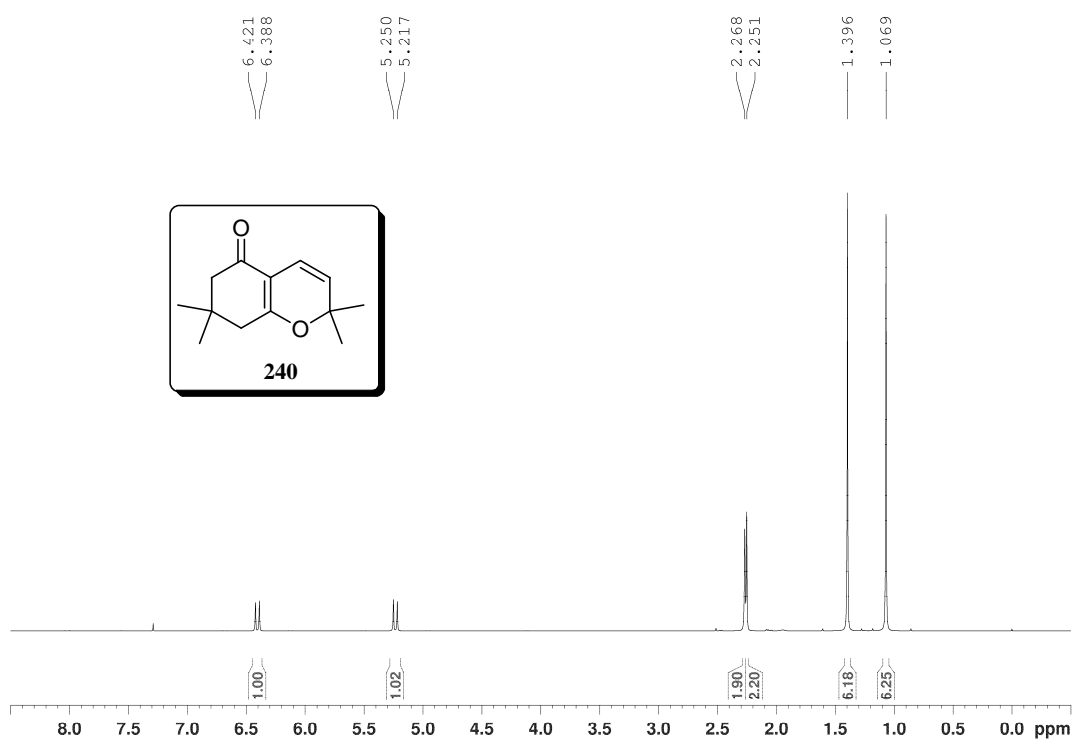
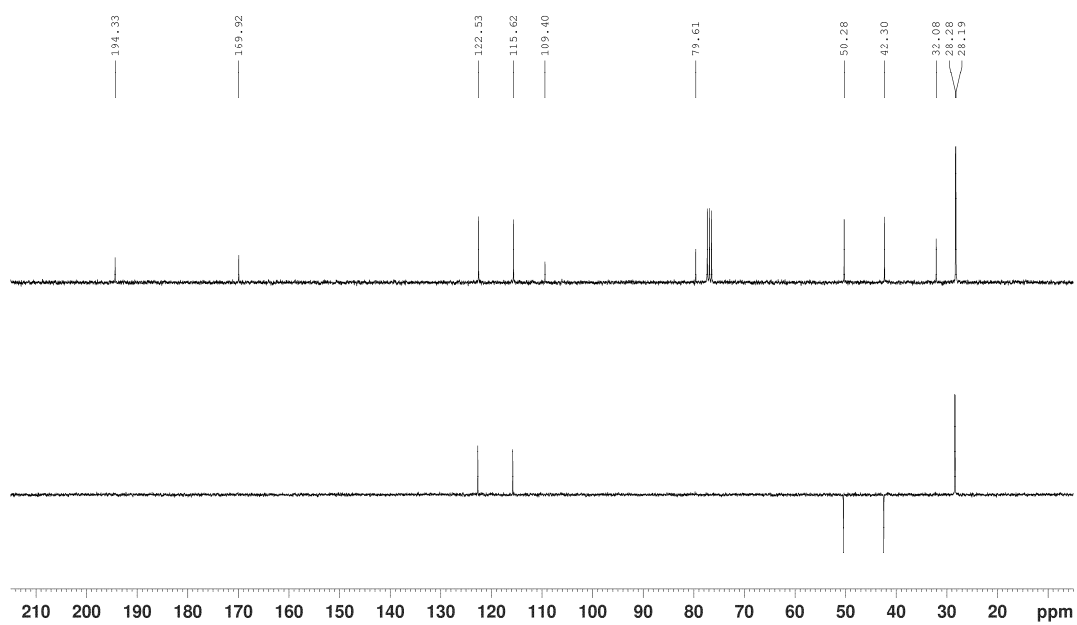
Espectro de RMN de ¹H de (*E*)-**222** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de (*E*)-**222** (CDCl₃, 75 MHz)

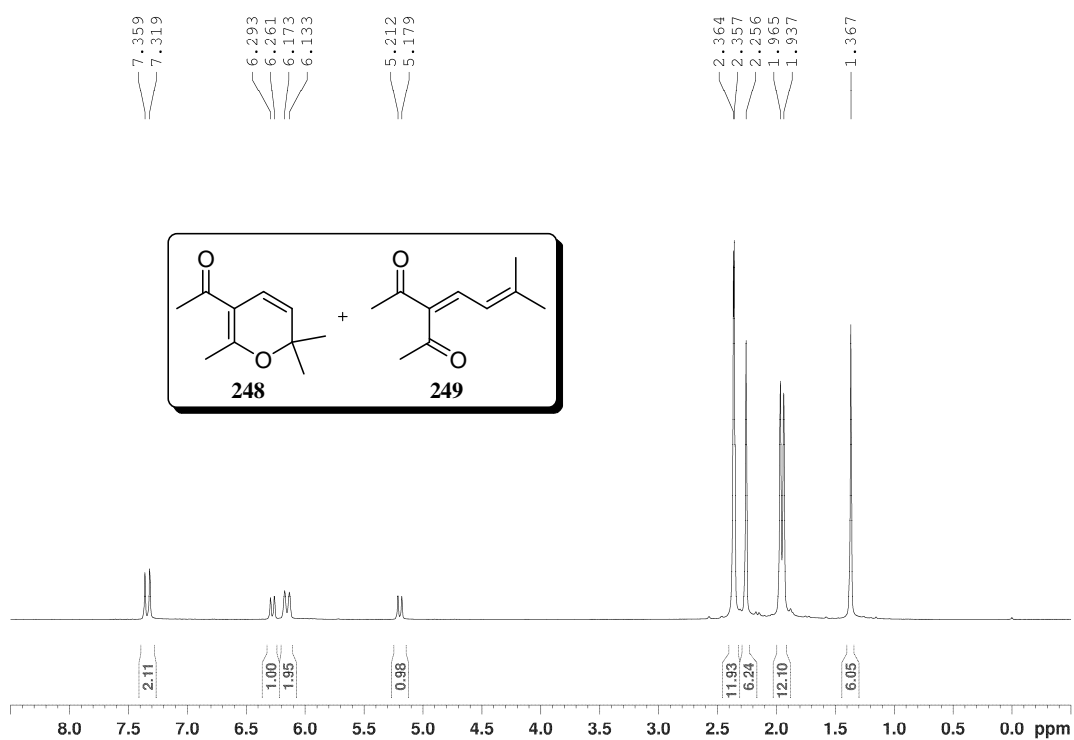
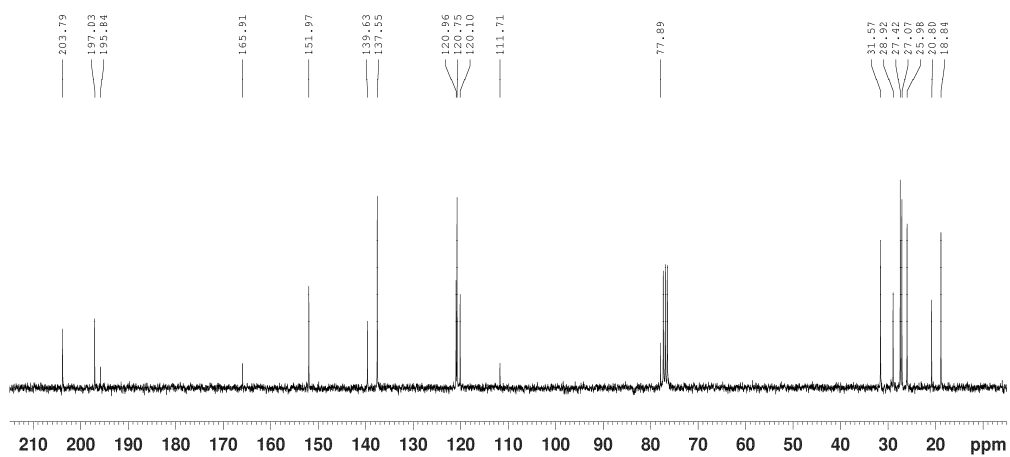
Espectro de RMN de ¹H de **225** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **225** (CDCl₃, 75 MHz)

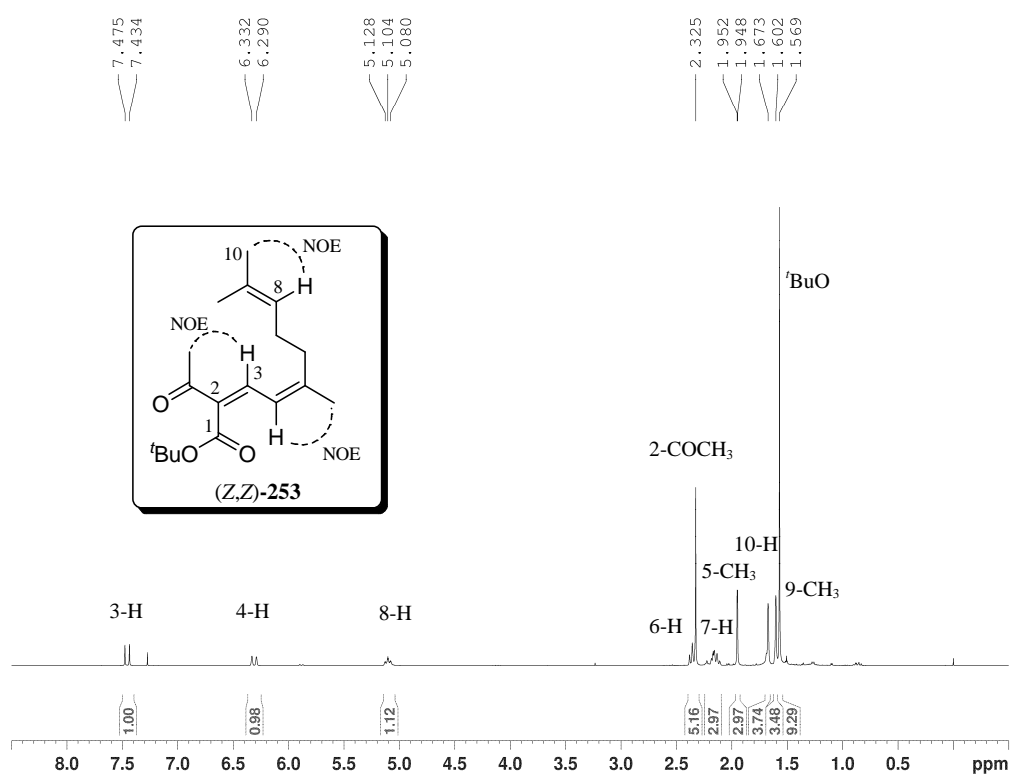
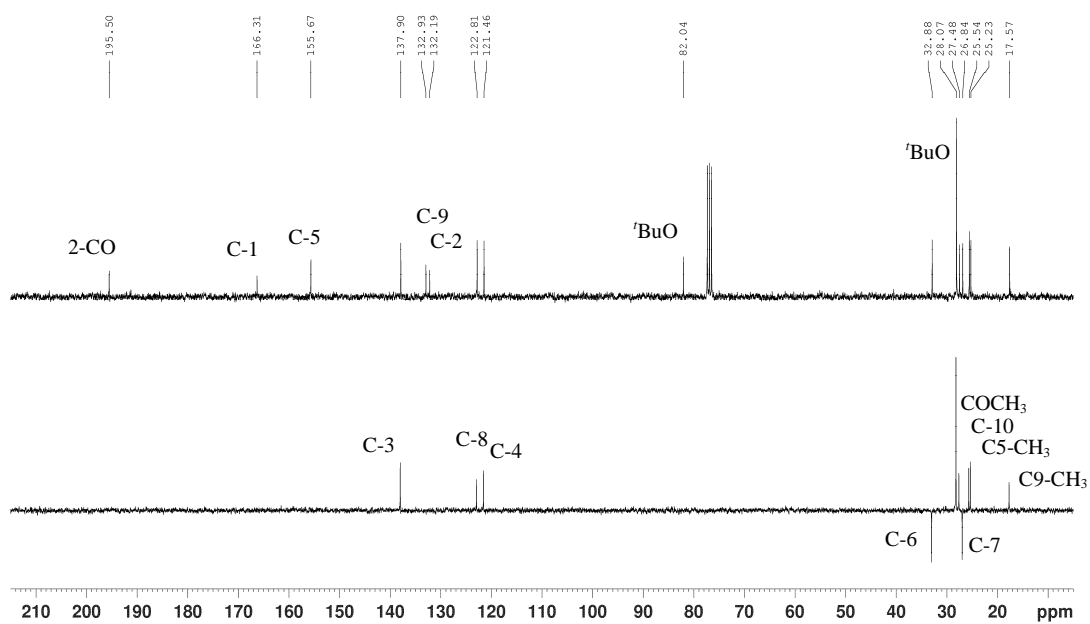
Espectro de RMN de ^1H de **234** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **234** (CDCl₃, 75 MHz)

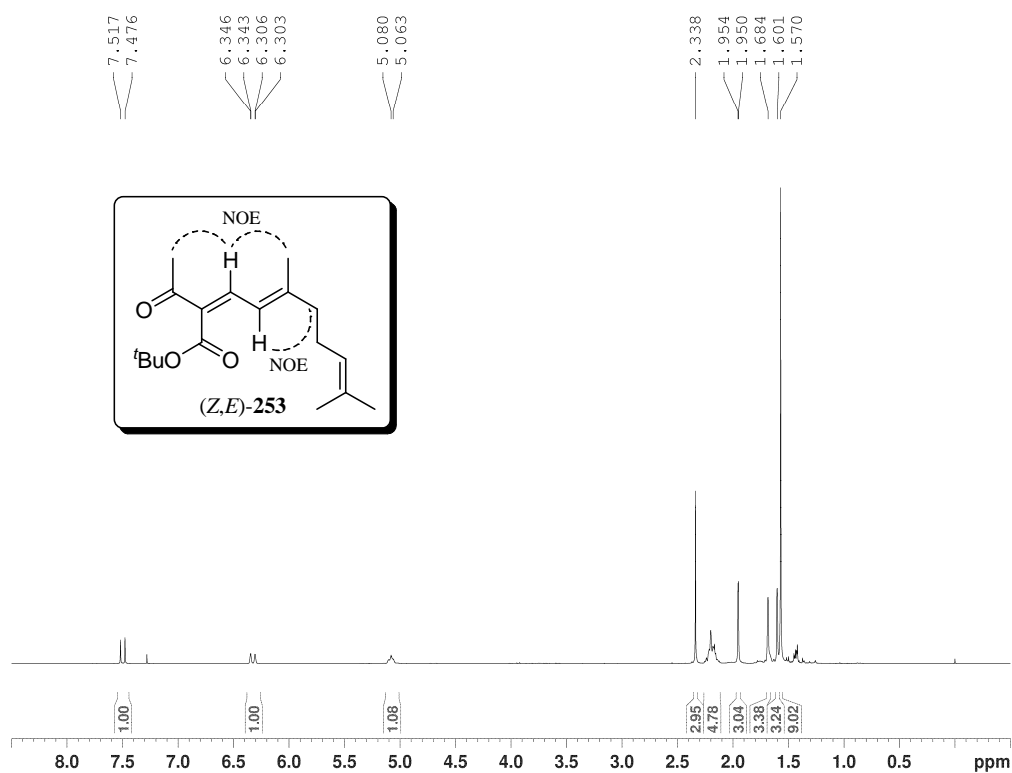
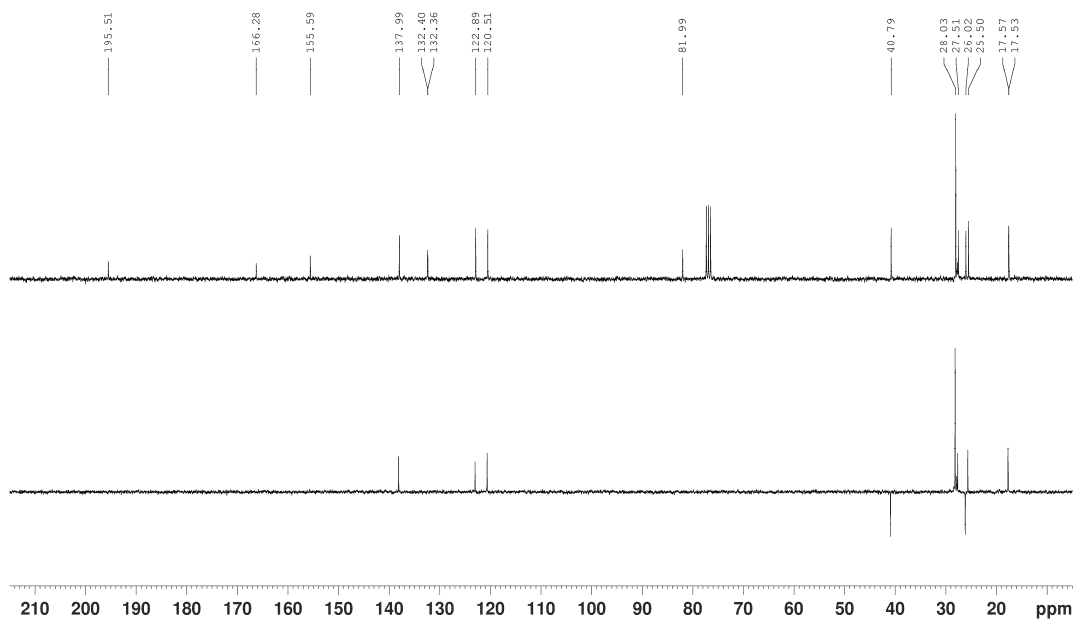
Espectro de RMN de ^1H de **236** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **236** (CDCl₃, 75 MHz)

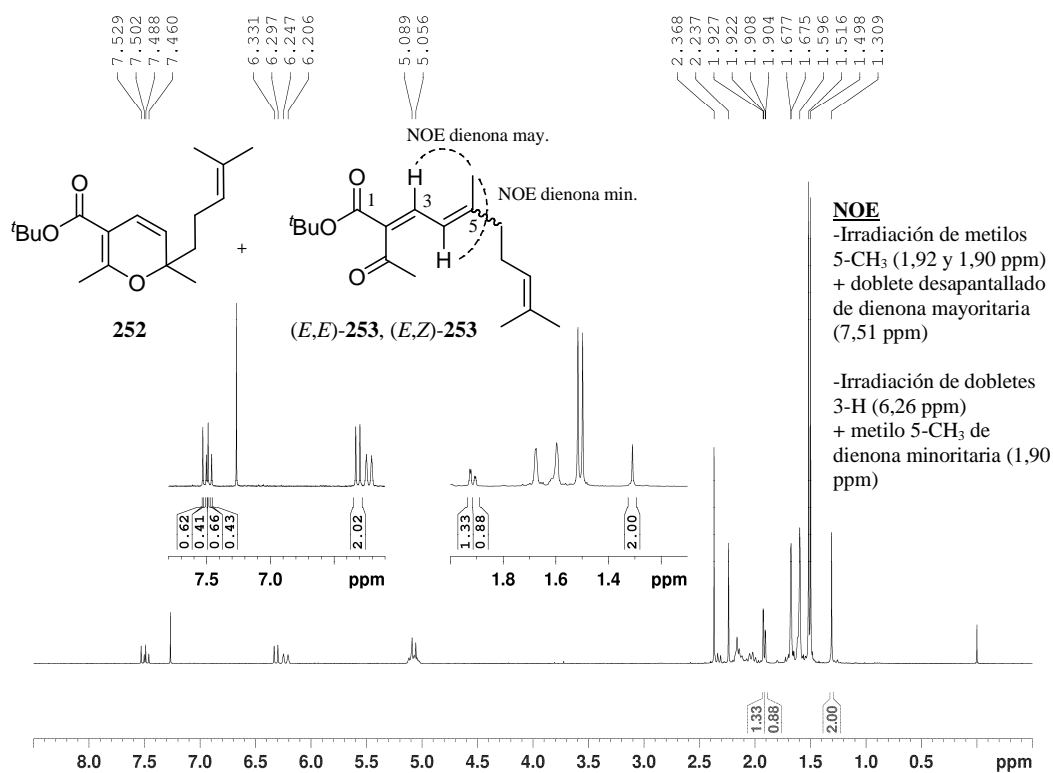
Espectro de RMN de ^1H de **198** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **198** (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **240** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **240** (CDCl₃, 75 MHz)

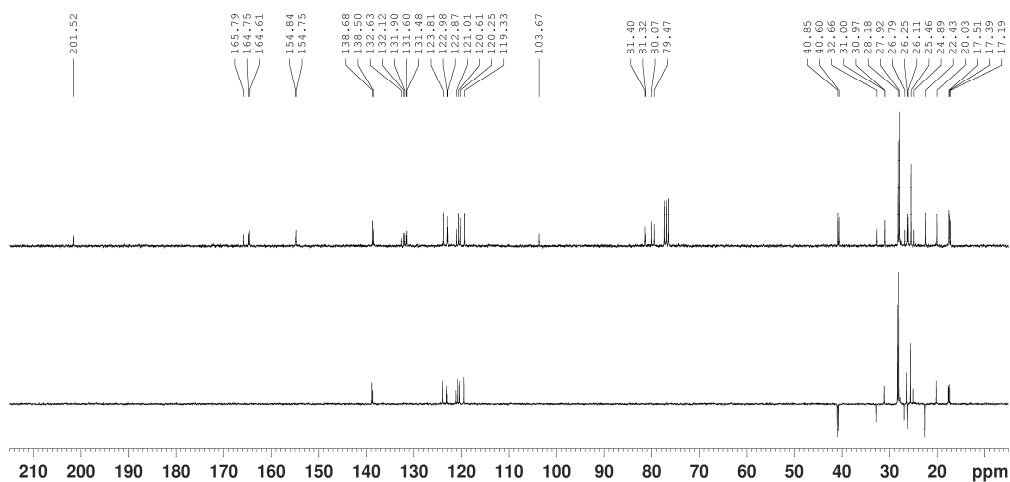
Espectro de RMN de ^1H de **248** + **249** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **248** + **249** (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de RMN de ¹H de (Z,Z)-253 (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de (Z,Z)-253 (CDCl₃, 75 MHz)

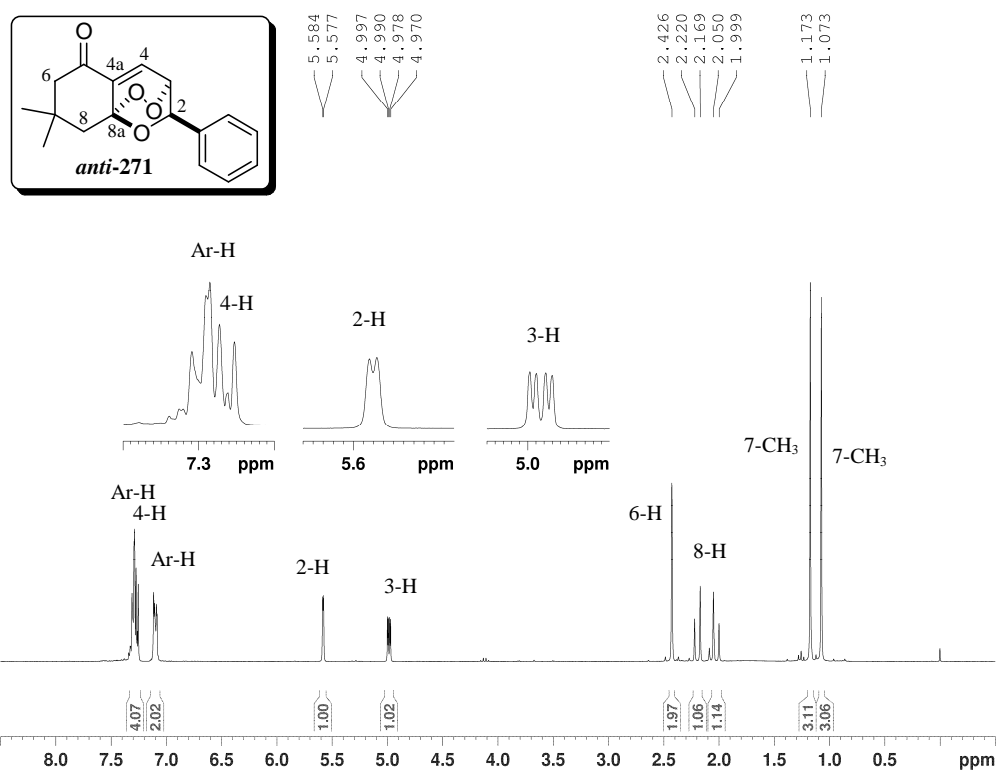
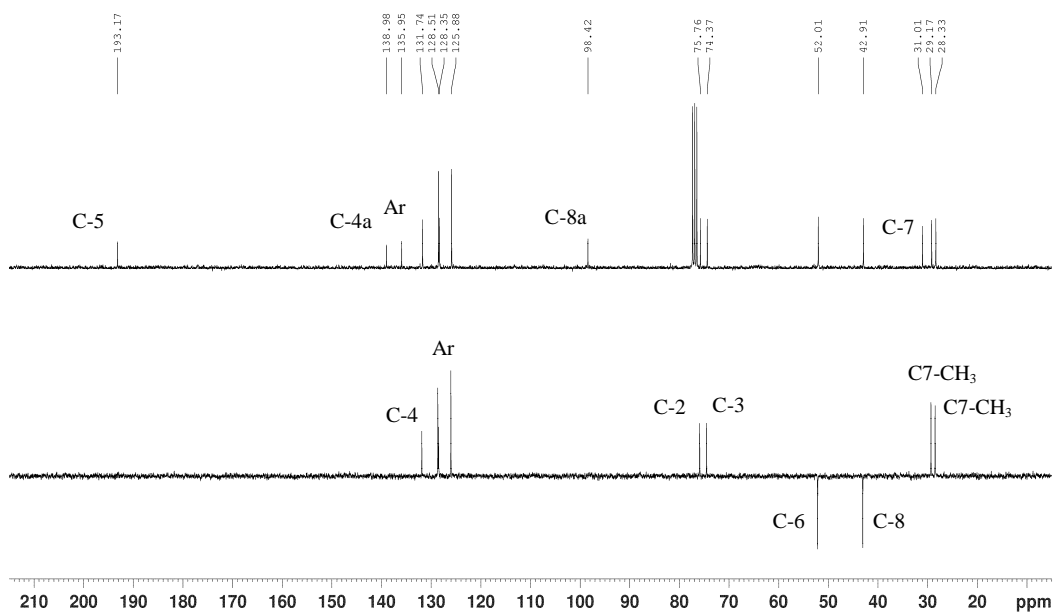
Espectro de RMN de ¹H de (Z,E)-253 (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de (Z,E)-253 (CDCl₃, 75 MHz)

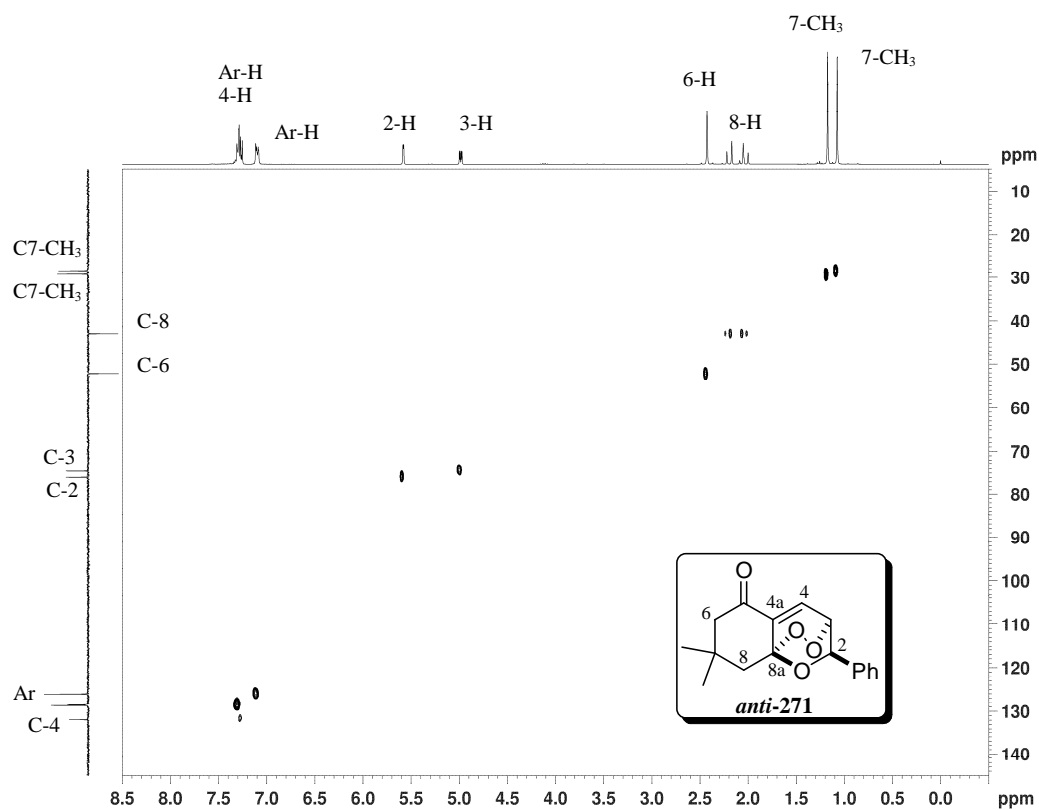
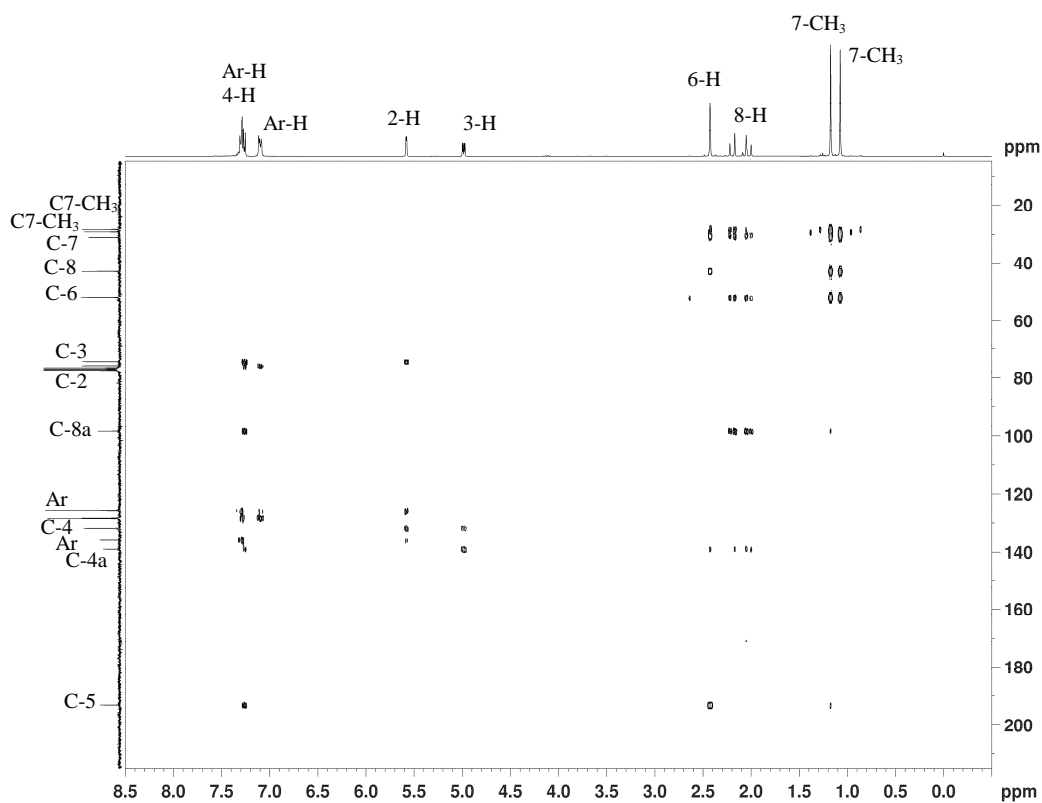


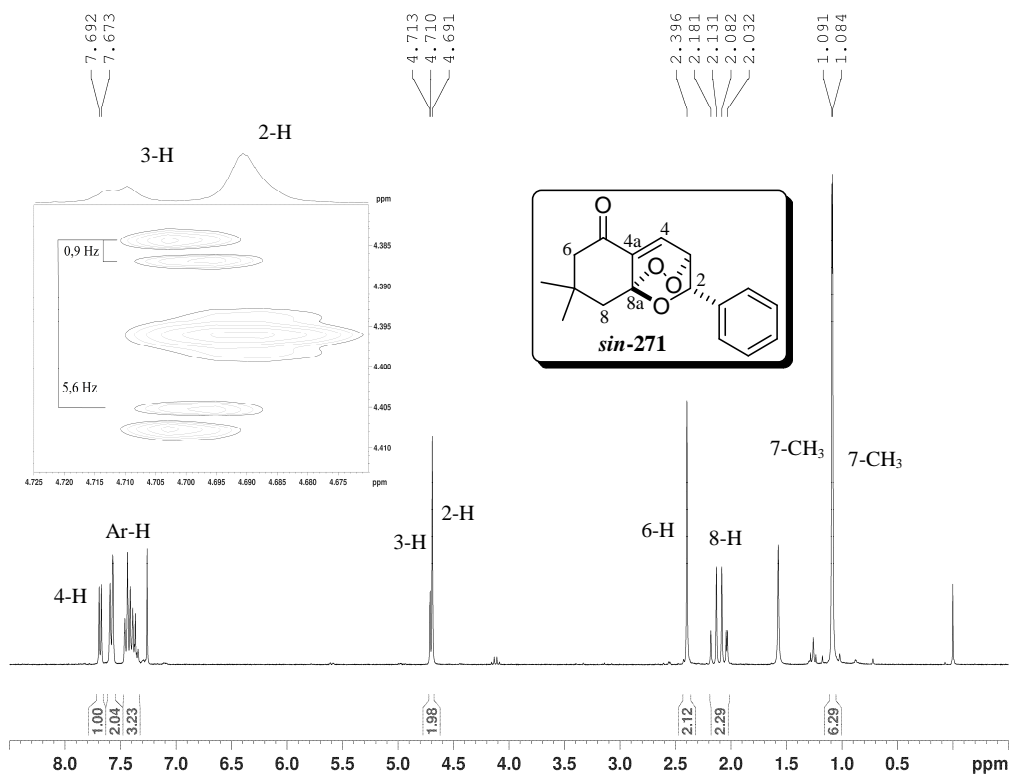
Espectro de RMN de ^1H de **252** + **(E,E)-253** + **(E,Z)-253** (CDCl_3 , 300 MHz)



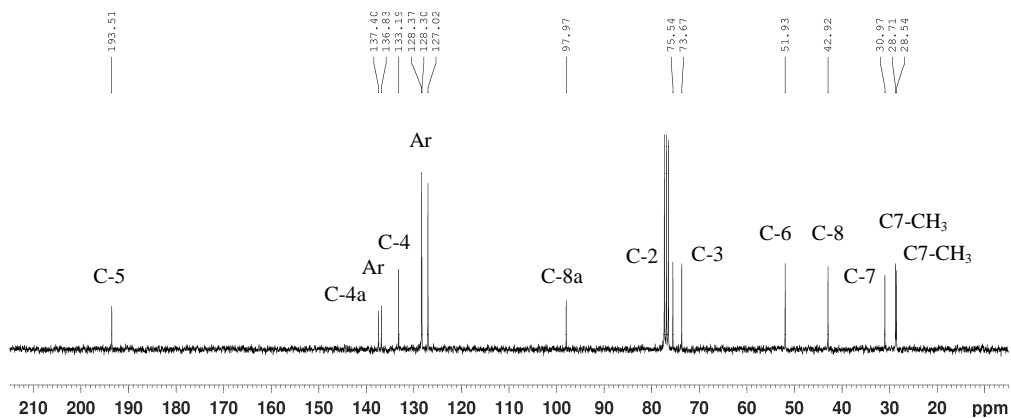
Espectro de RMN de ^{13}C de **252** + **(E,E)-253** + **(E,Z)-253** (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de RMN de ¹H de *anti-271* (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de *anti-271* (CDCl₃, 75 MHz)

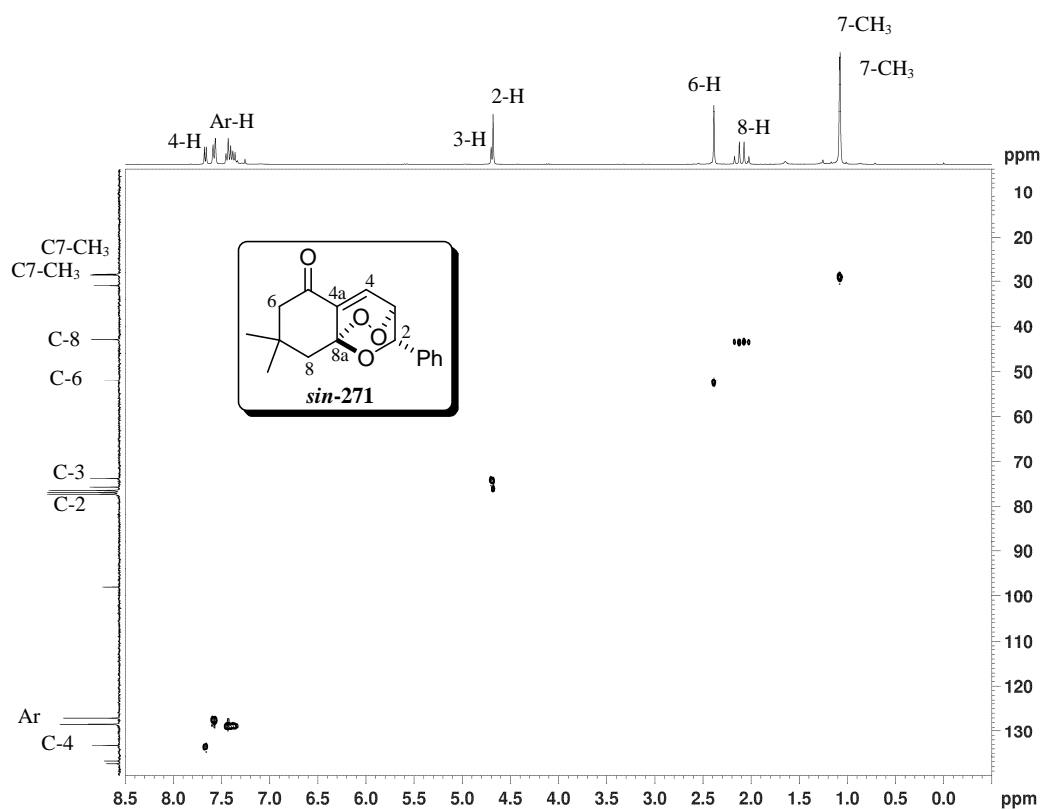
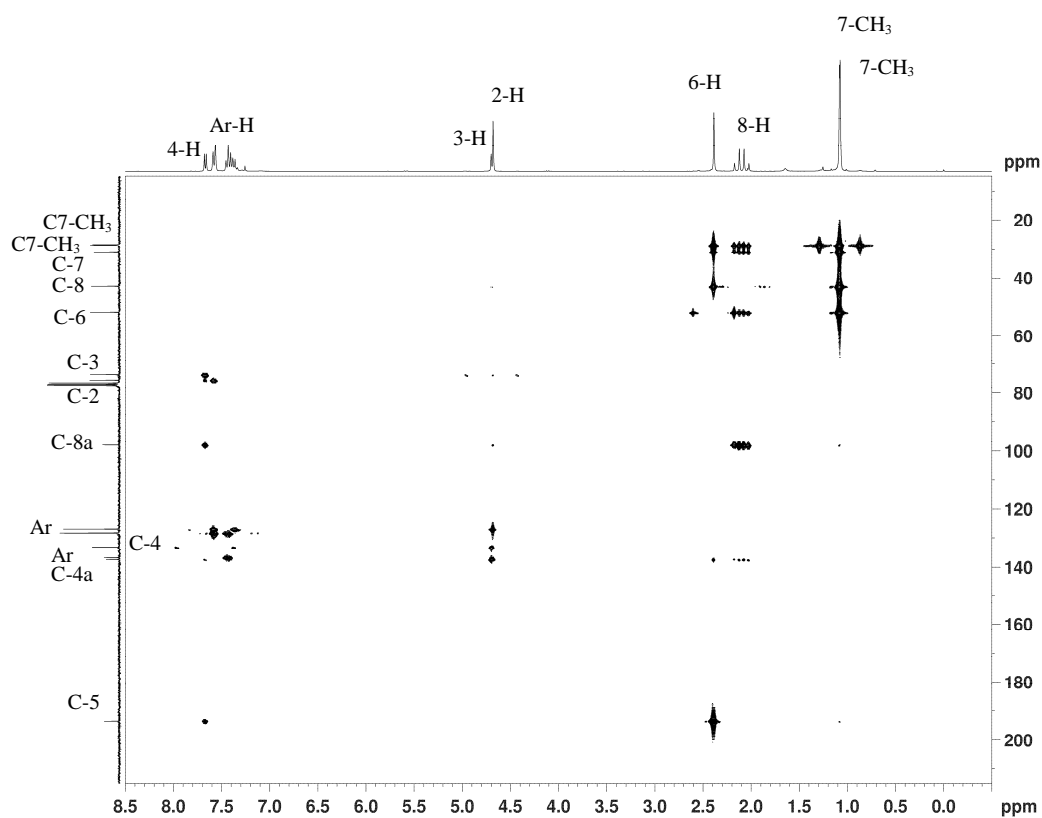
Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de *anti*-271 (CDCl_3)Espectro ^1H - ^{13}C HMBC de *anti*-271 (CDCl_3)

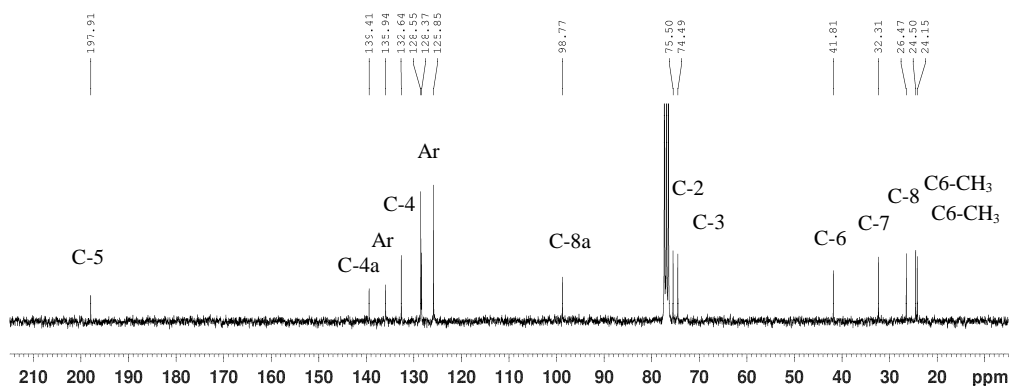
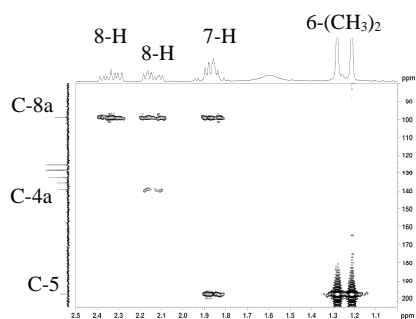
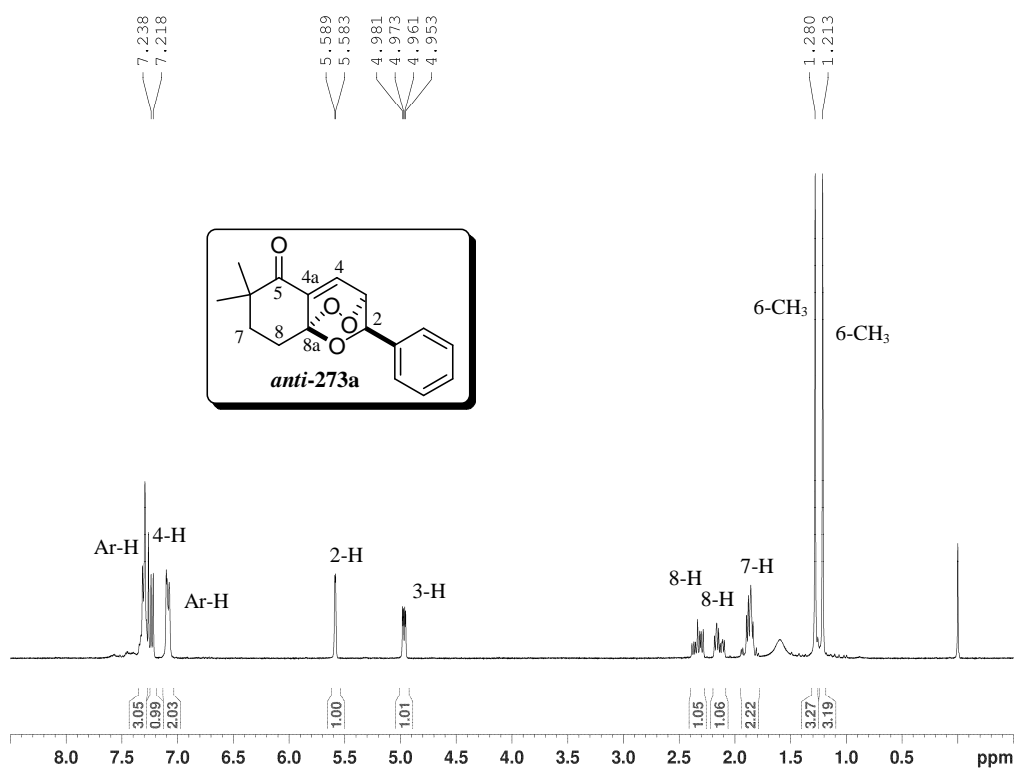


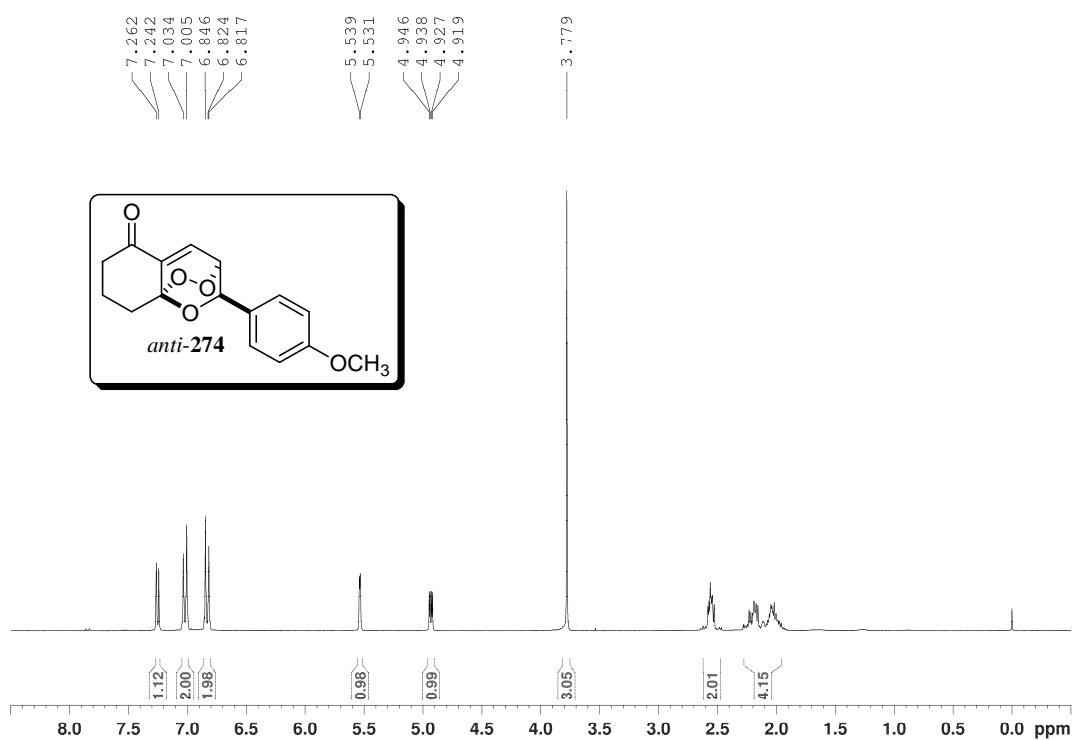
Espectro de RMN de ¹H y 2D de ¹H resuelto en *J* (JRES) de *sin-271* (CDCl₃, 300 MHz)



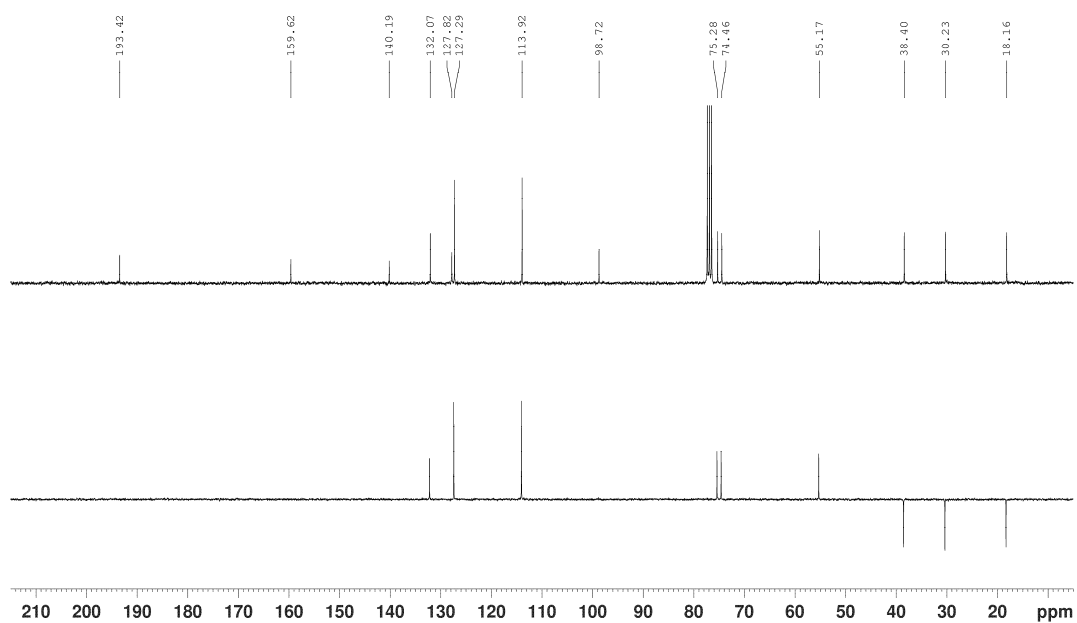
Espectro de RMN de ¹³C de *sin-271* (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de *sin-271* (CDCl_3)Espectro ^1H - ^{13}C HMBC de *sin-271* (CDCl_3)

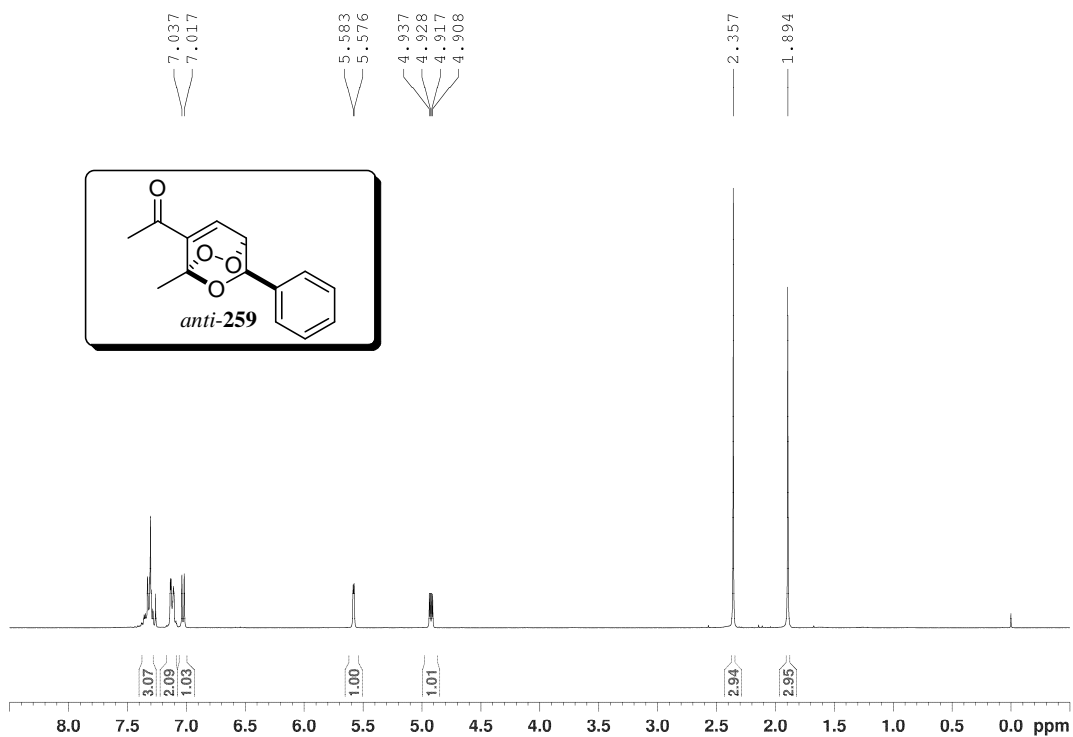




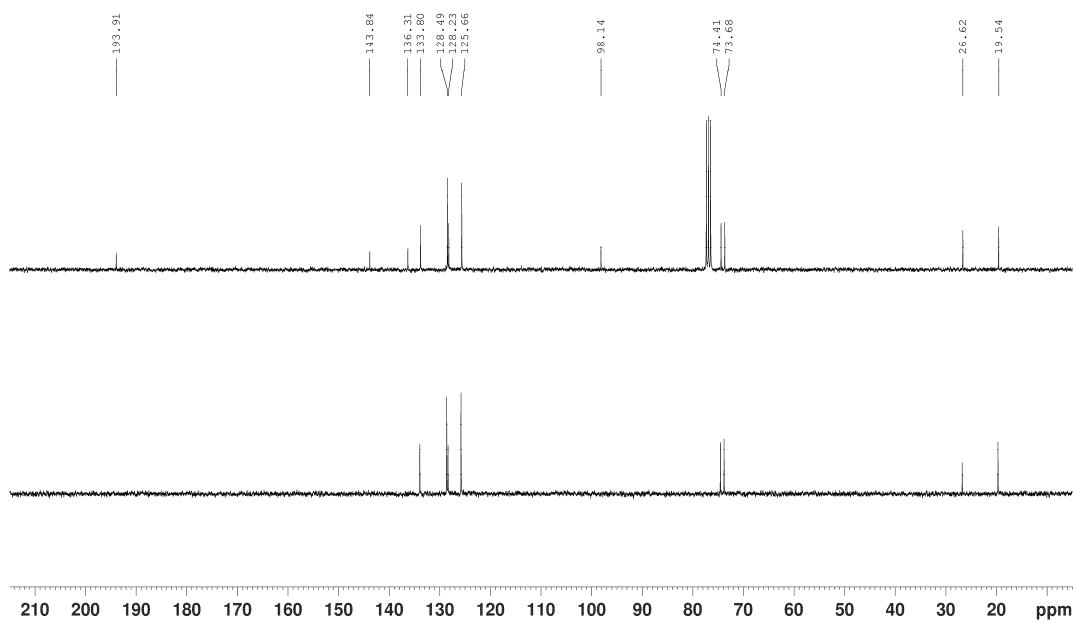
Espectro de RMN de ^1H de *anti*-274 (CDCl₃, 300 MHz)



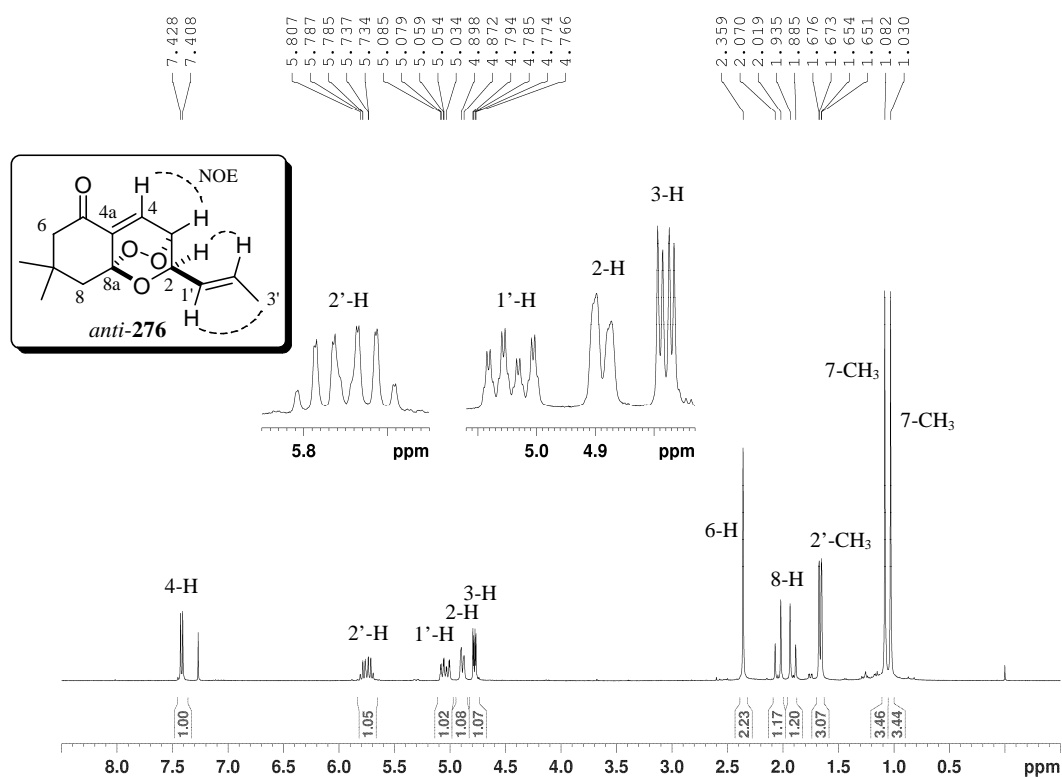
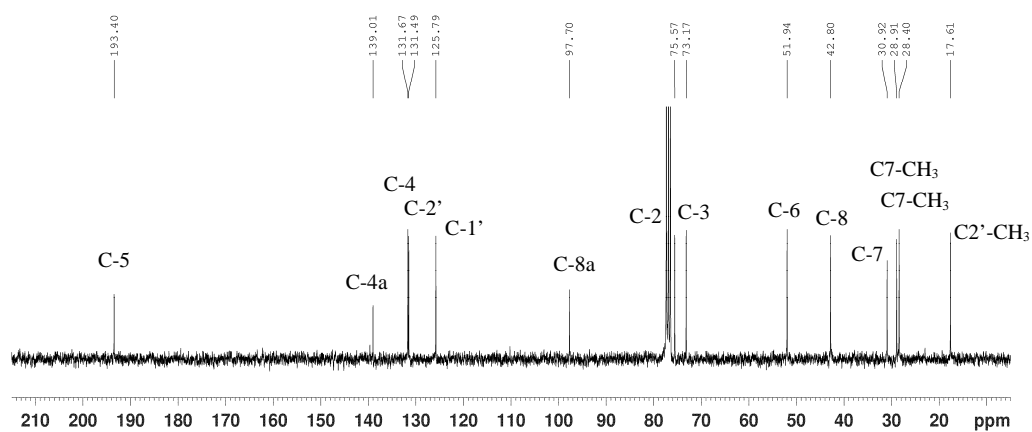
Espectro de RMN de ^{13}C de *anti*-274 (CDCl₃, 75 MHz)

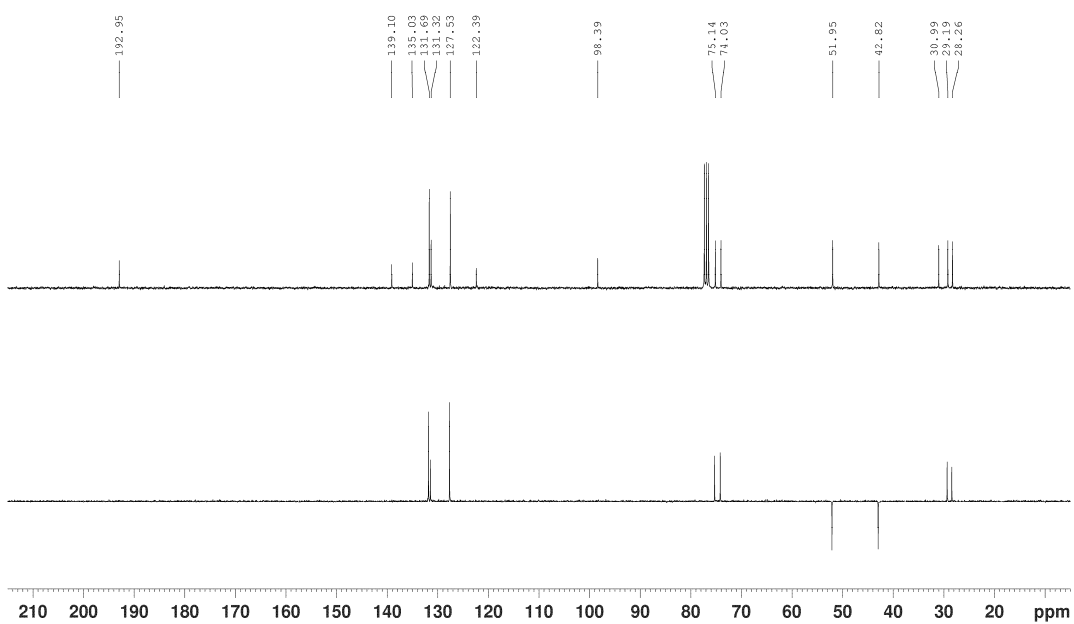
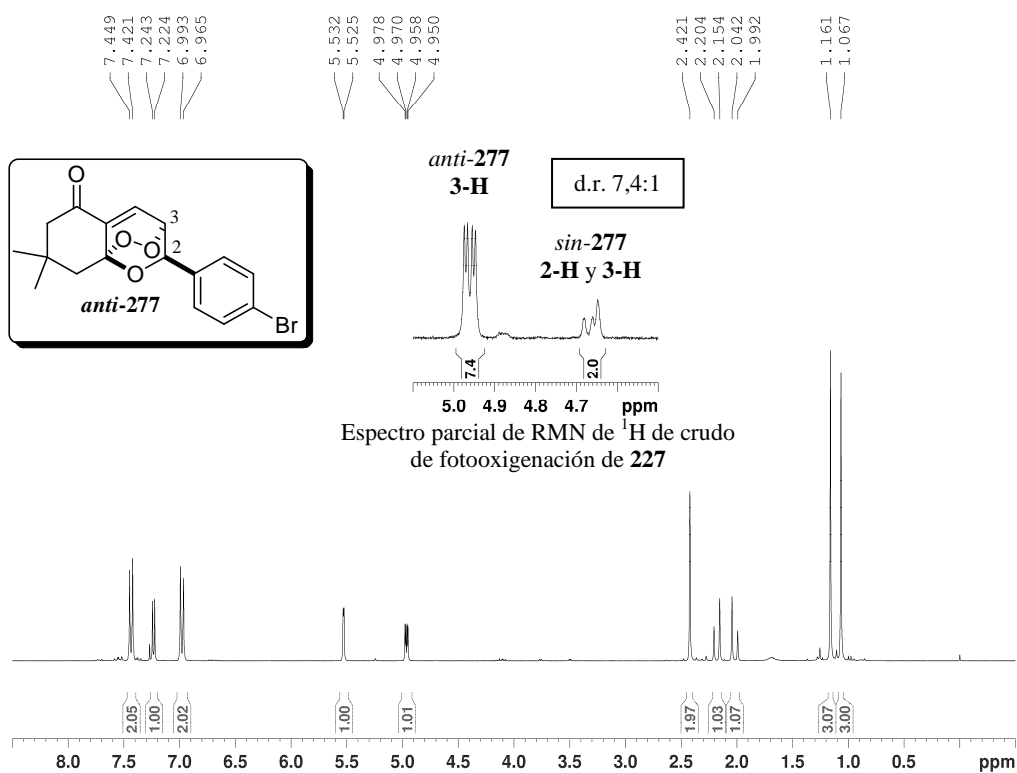


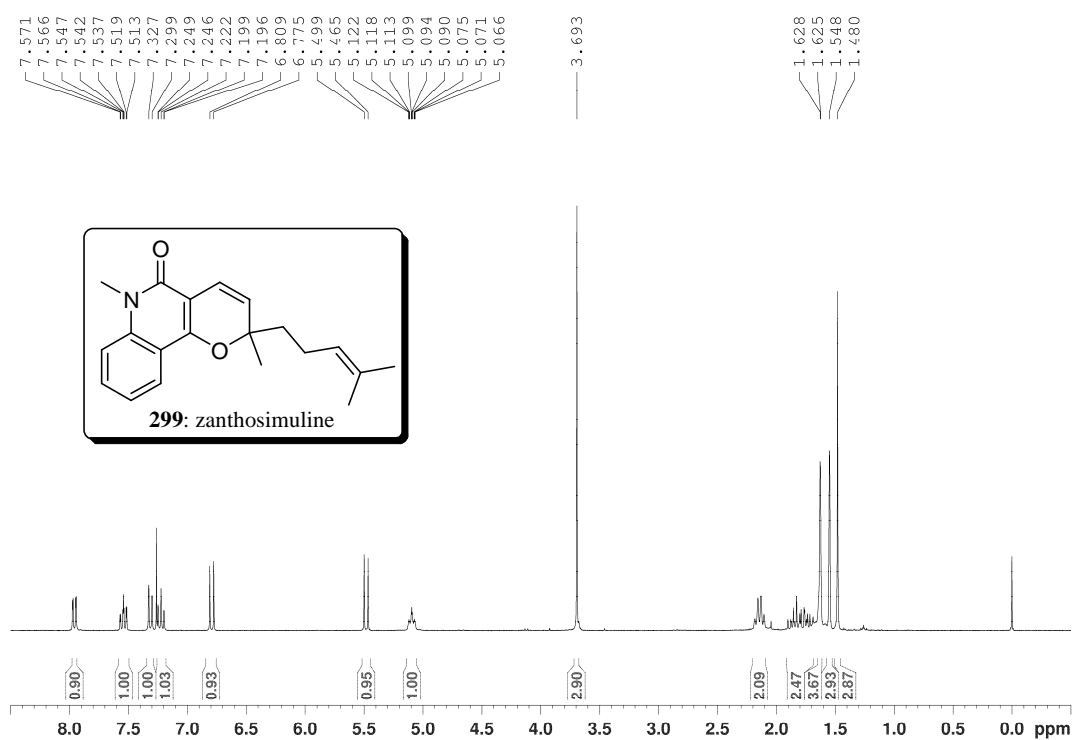
Espectro de RMN de ^1H de *anti-259* (CDCl₃, 300 MHz)



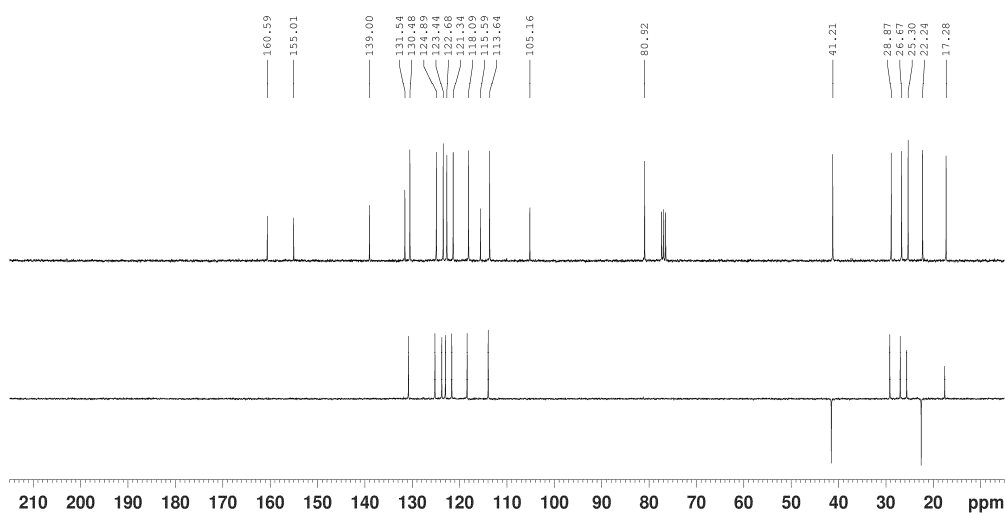
Espectro de RMN de ^{13}C de *anti-259* (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de *anti-276* (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de *anti-276* (CDCl_3 , 75 MHz)

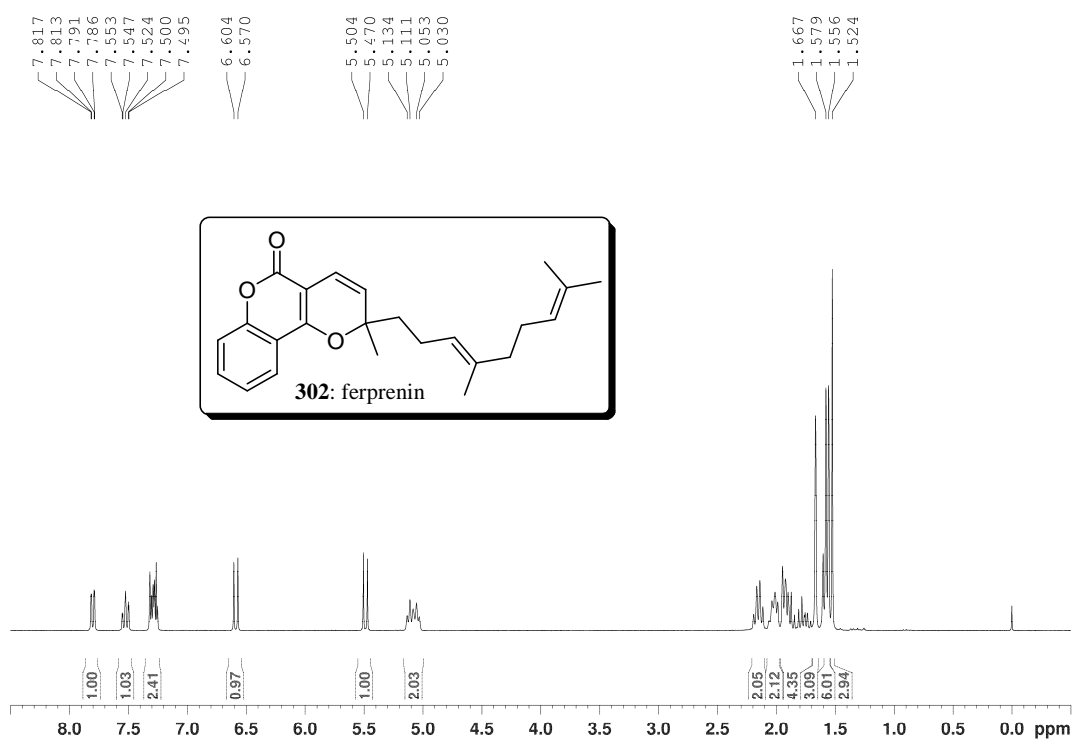




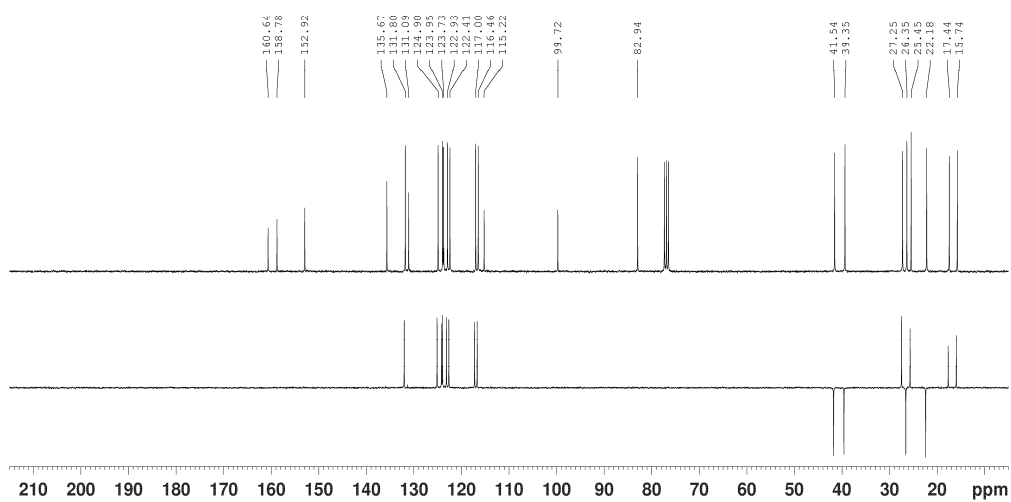
Espectro de RMN de ^1H de **299** (CDCl₃, 300 MHz)



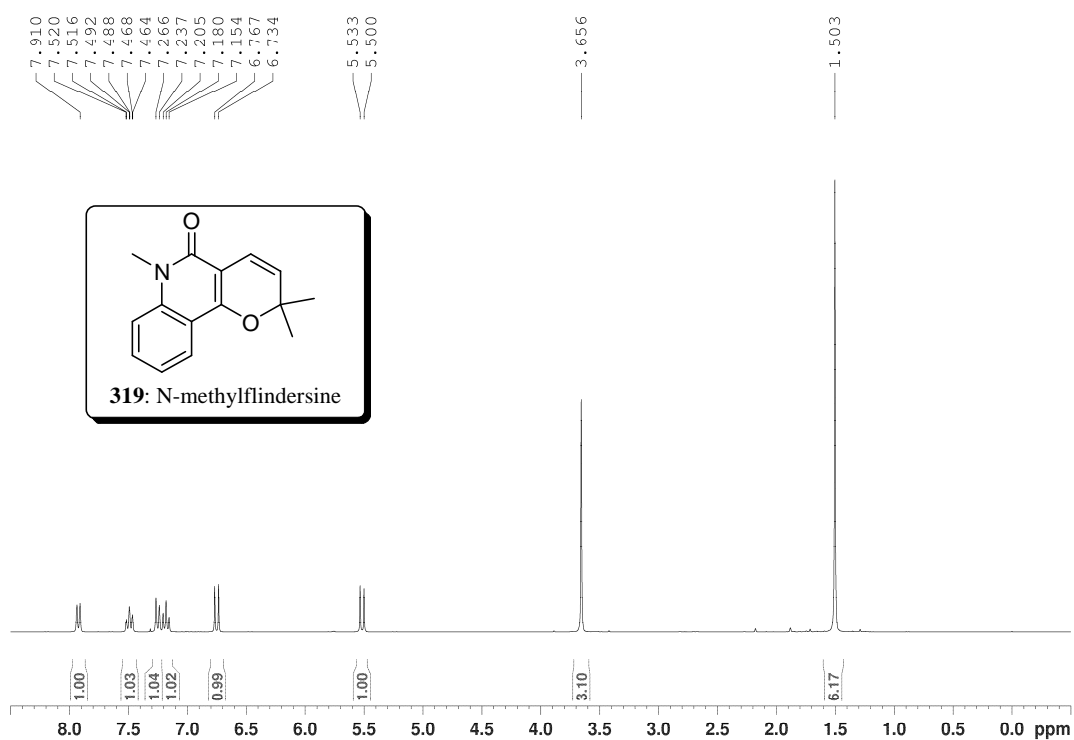
Espectro de RMN de ^{13}C de **299** (CDCl₃, 75 MHz)



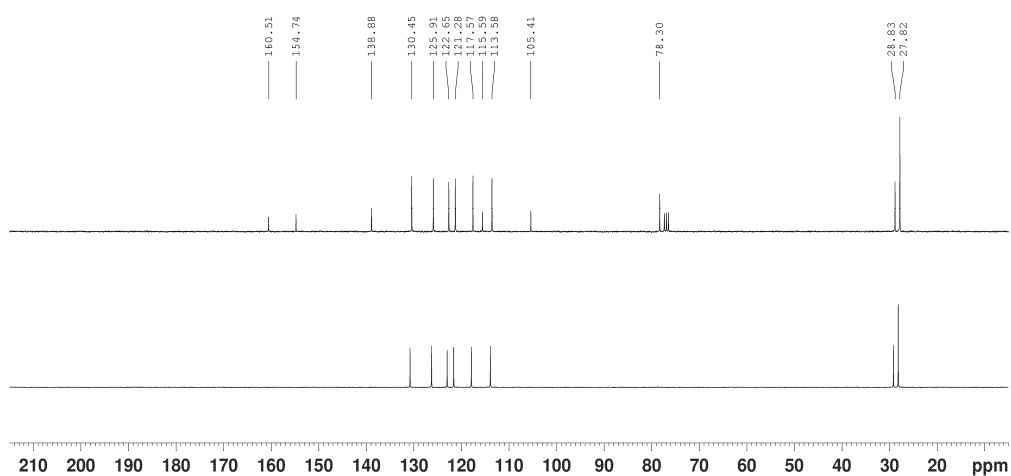
Espectro de RMN de ^1H de **302** (CDCl_3 , 300 MHz)



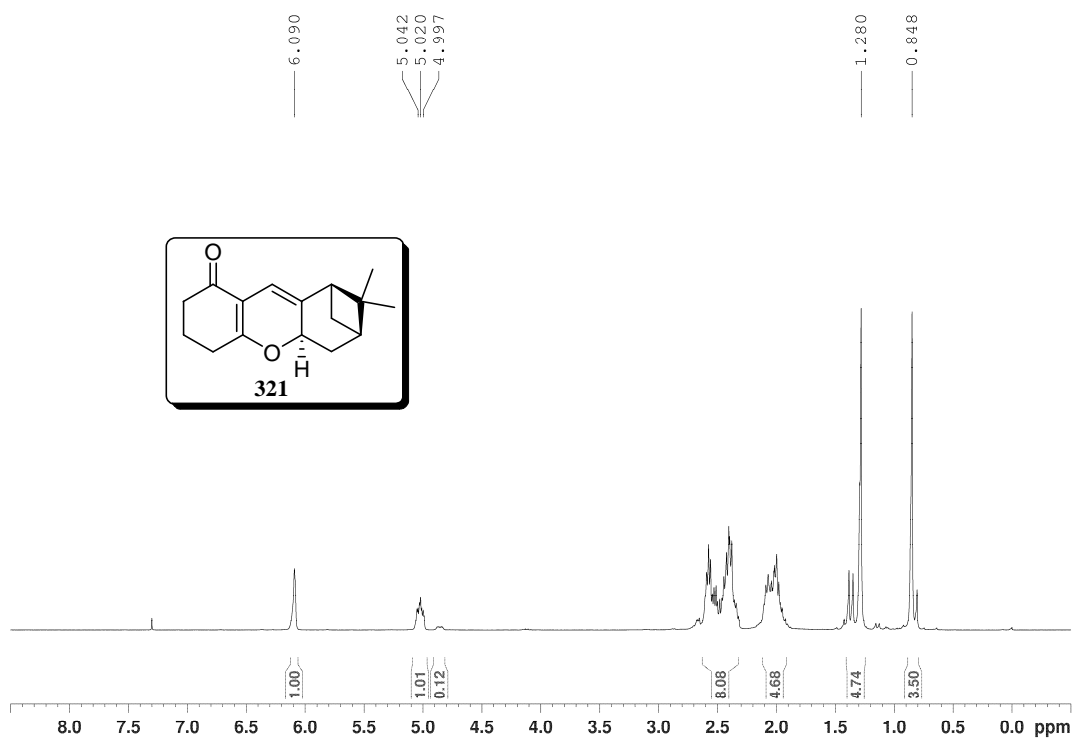
Espectro de RMN de ^{13}C de **302** (CDCl_3 , 75 MHz)



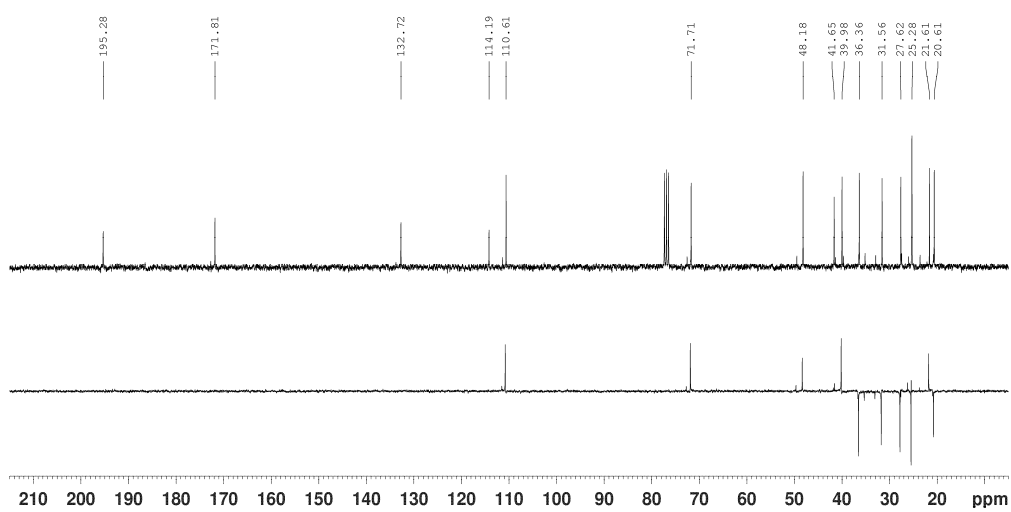
Espectro de RMN de ^1H de **319** (CDCl_3 , 300 MHz)



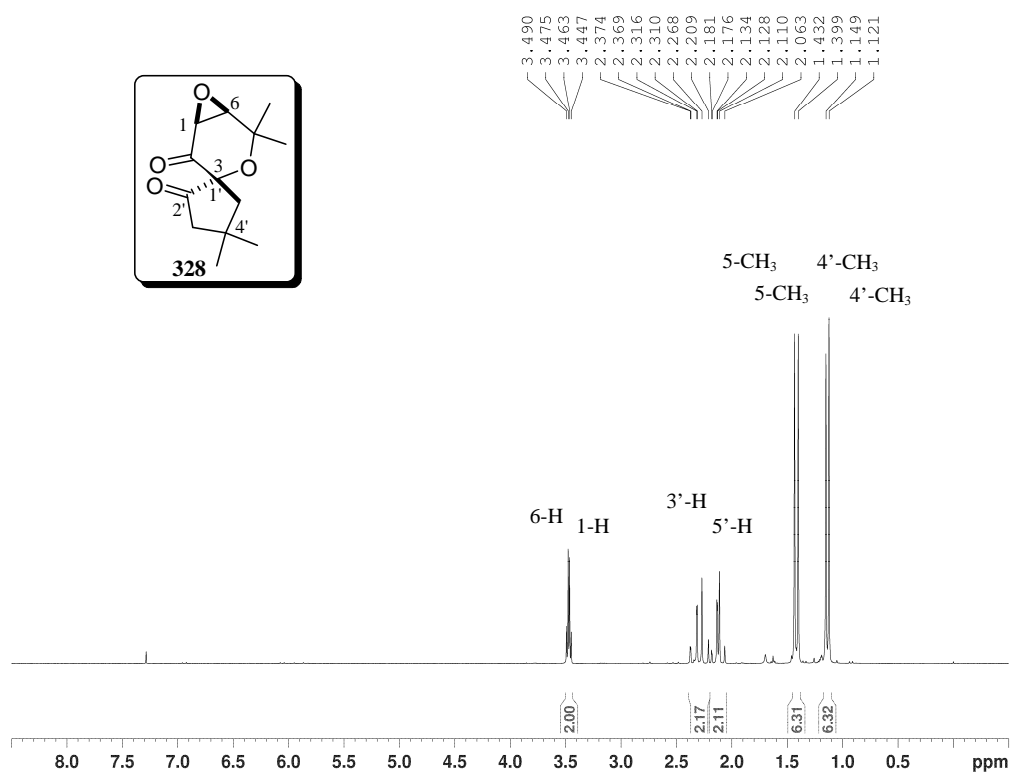
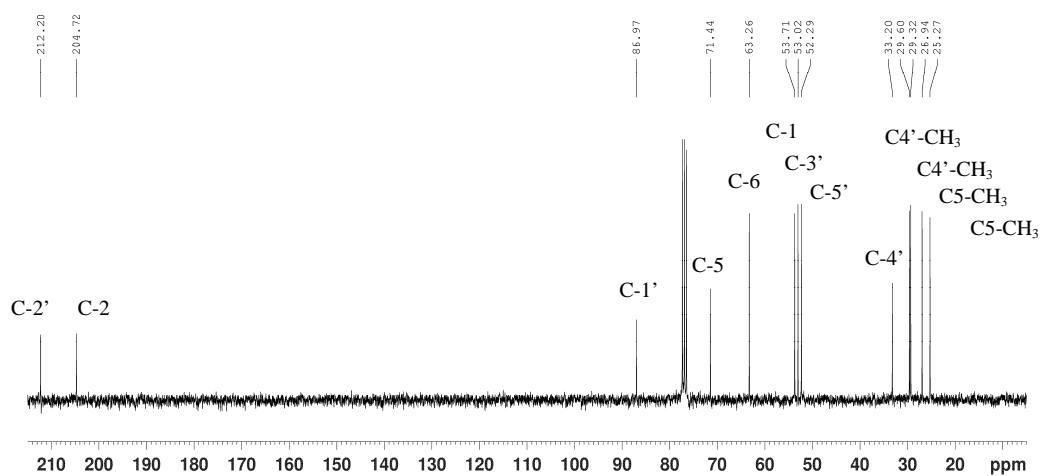
Espectro de RMN de ^{13}C de **319** (CDCl_3 , 75 MHz)

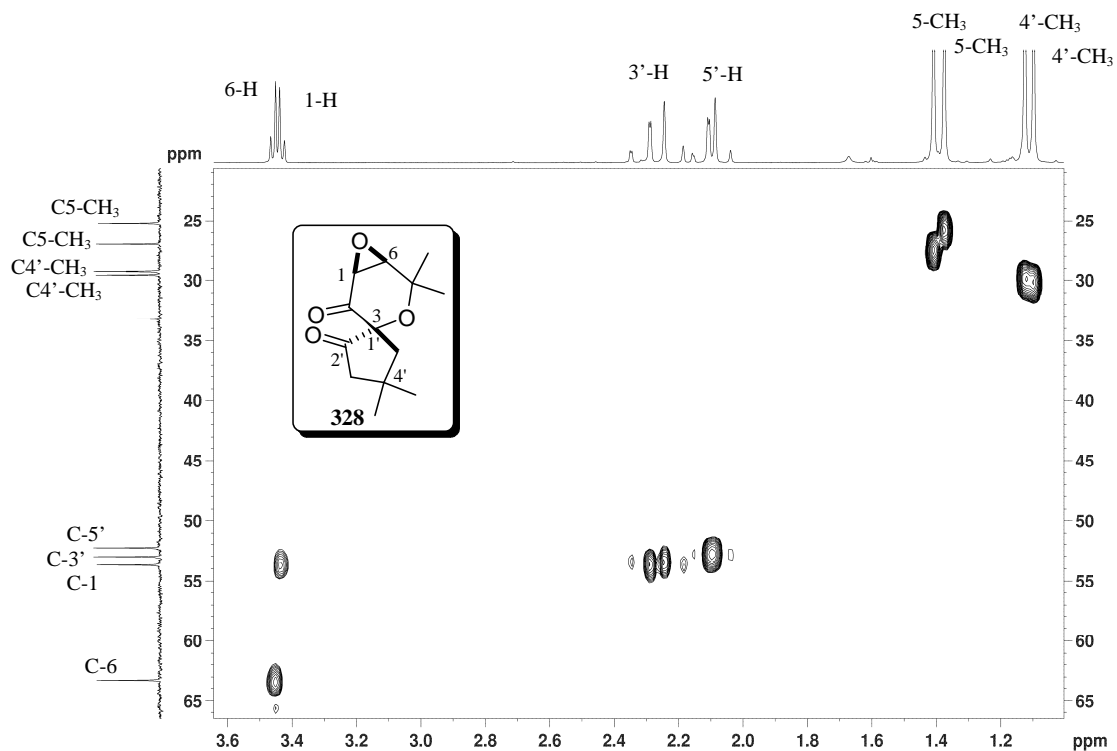
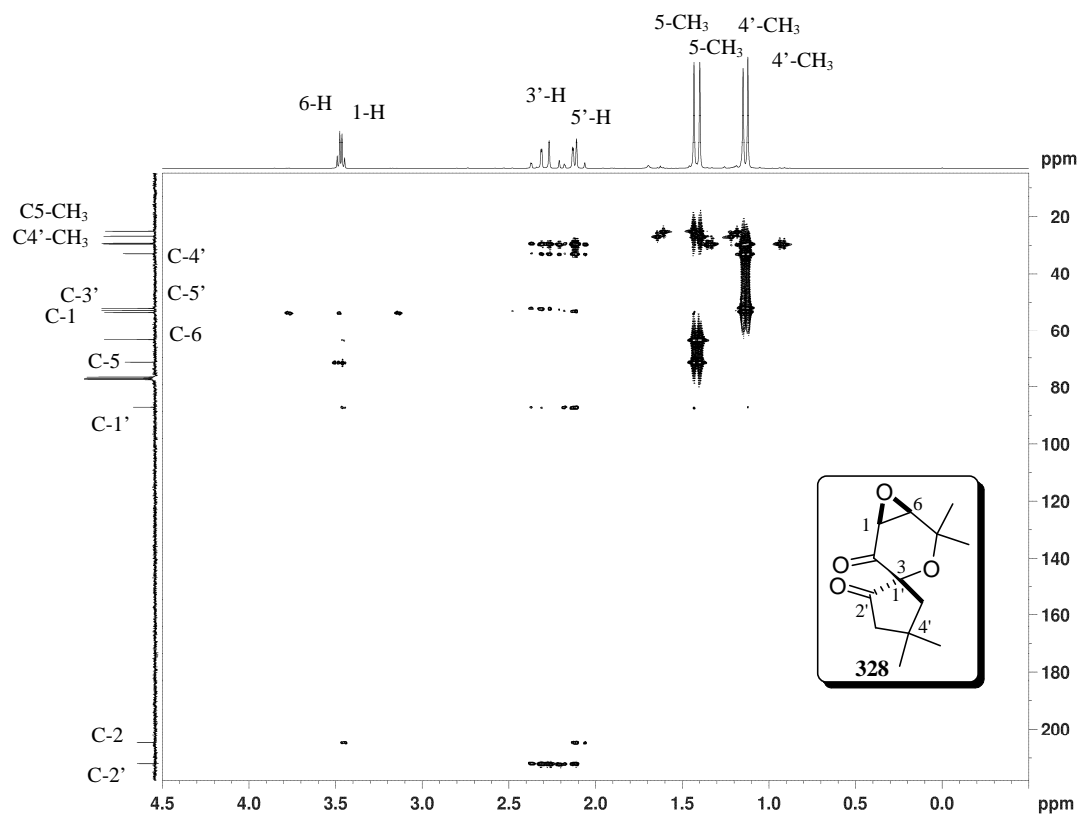


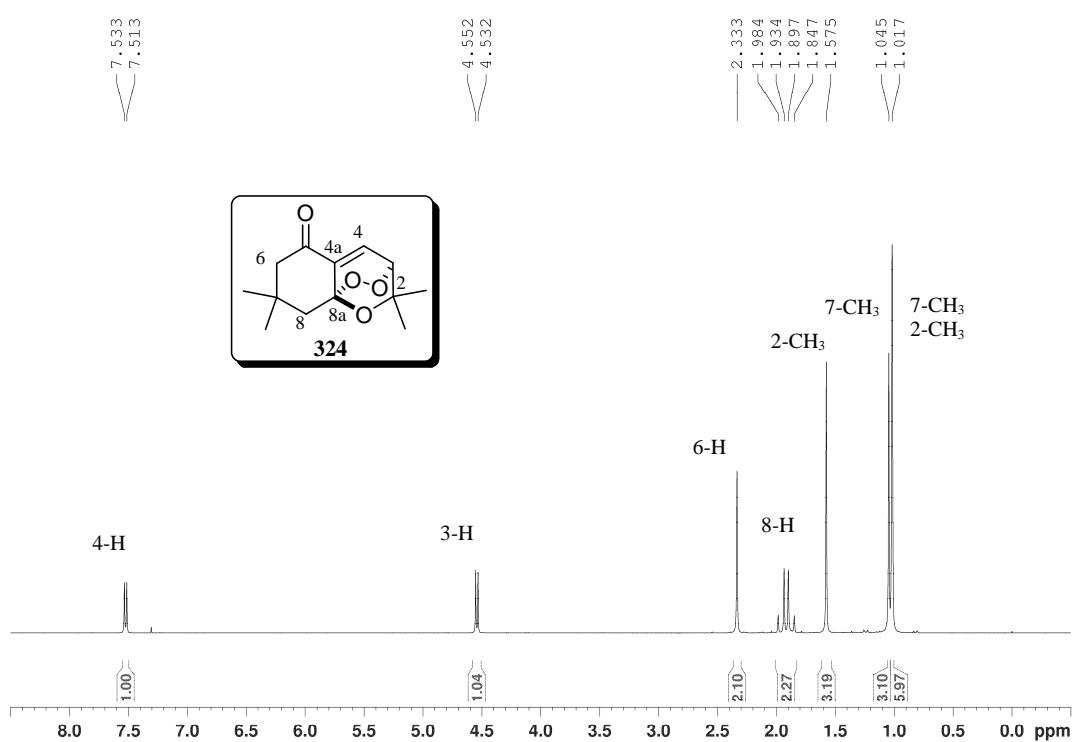
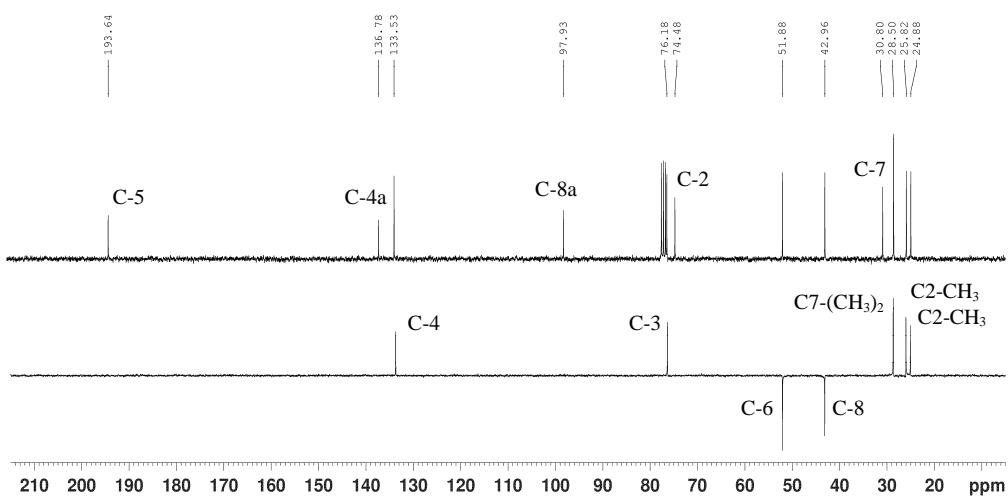
Espectro de RMN de ^1H de **321** (CDCl₃, 300 MHz)

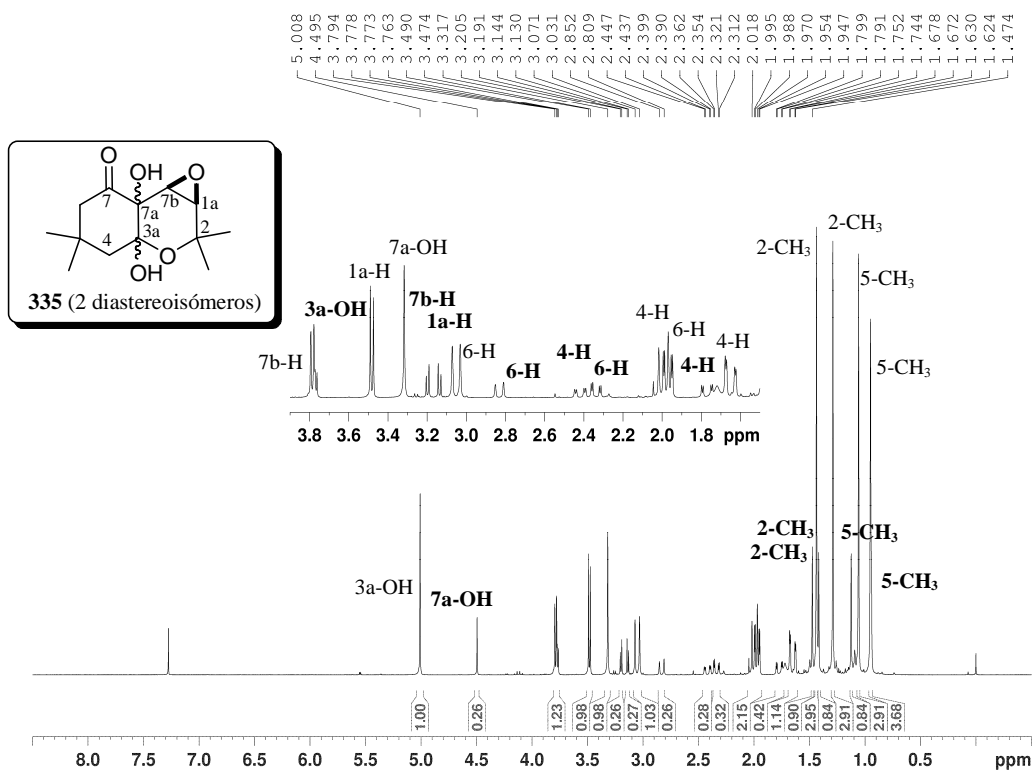
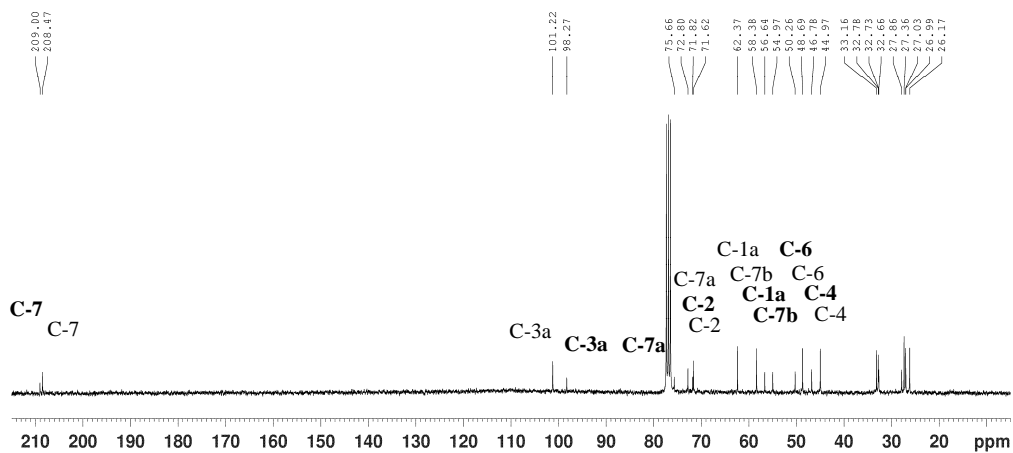


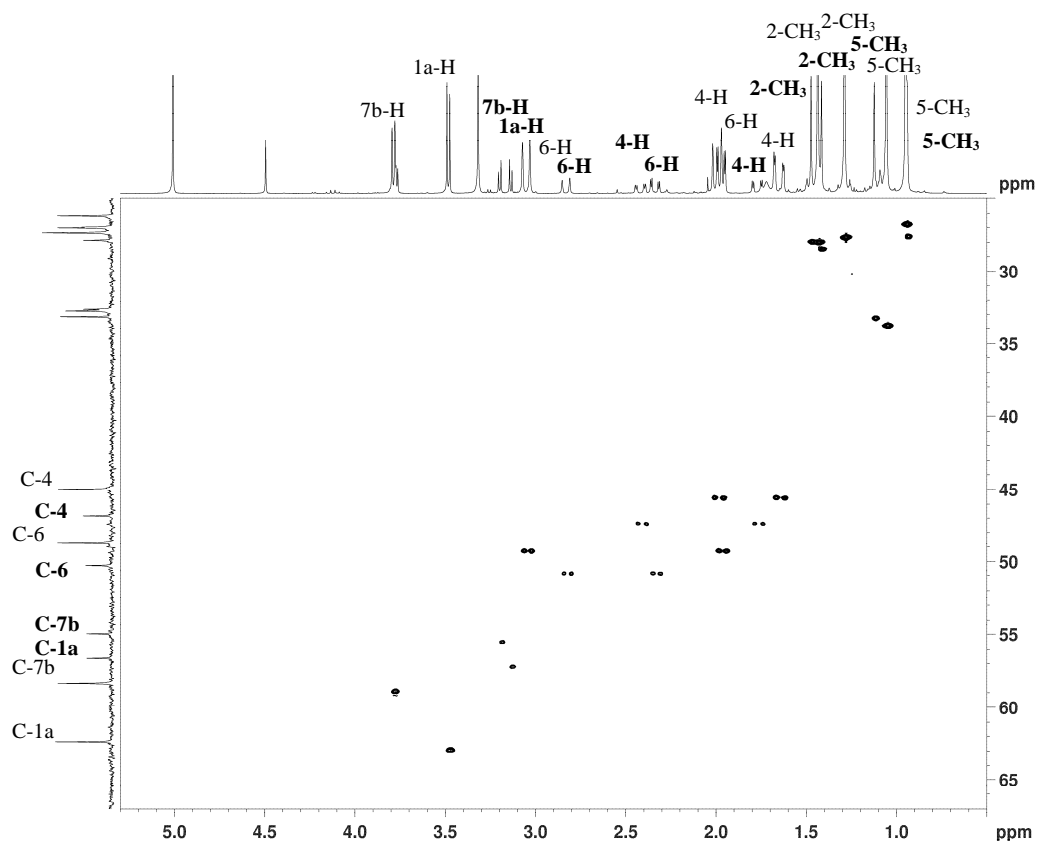
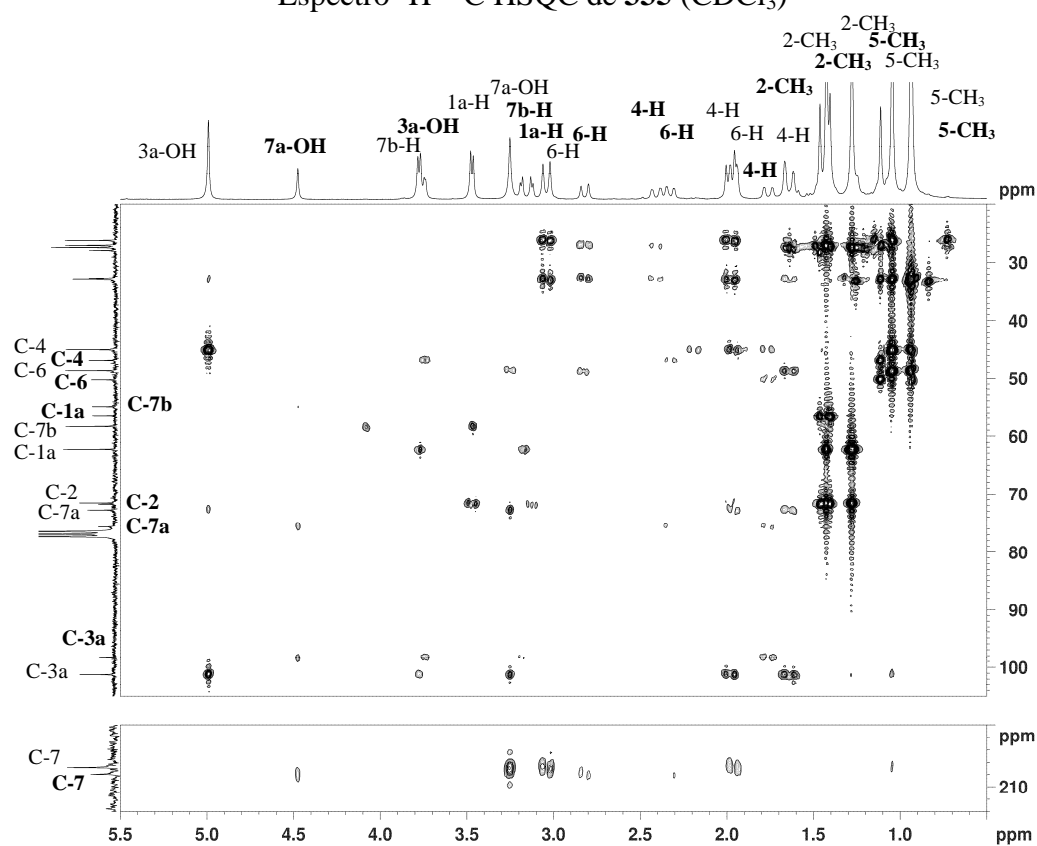
Espectro de RMN de ^{13}C de **321** (CDCl₃, 75 MHz)

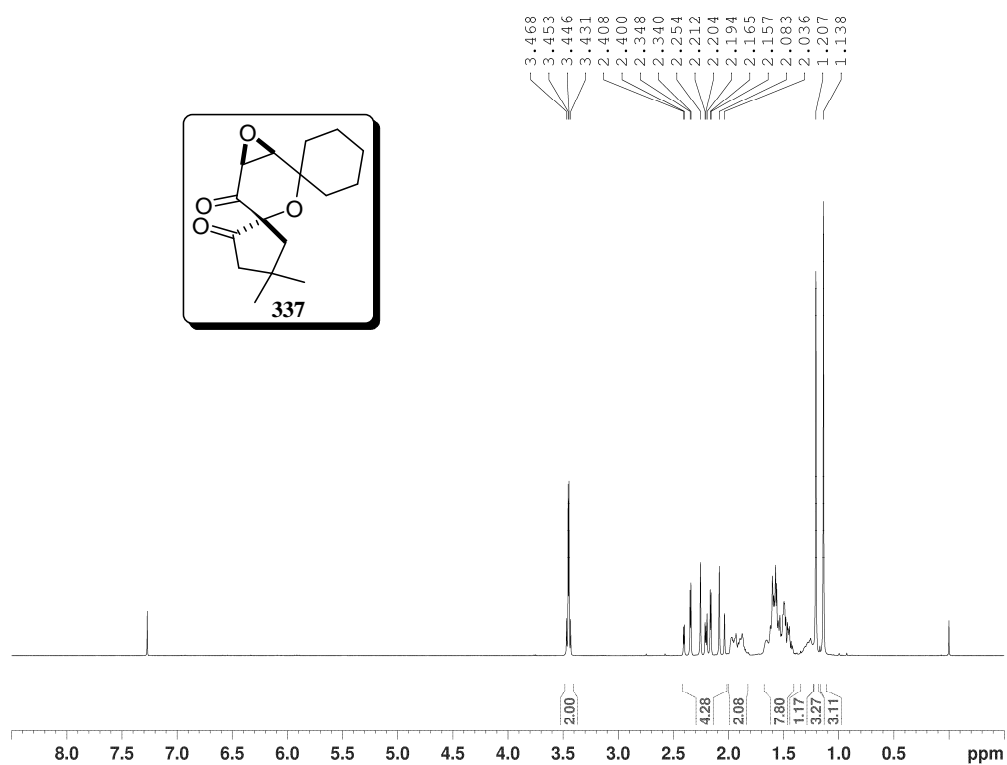
Espectro de RMN de ¹H de **328** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **328** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro ¹H-¹³C HSQC de **328** (CDCl₃)Espectro ¹H-¹³C HMBC de **328** (CDCl₃)

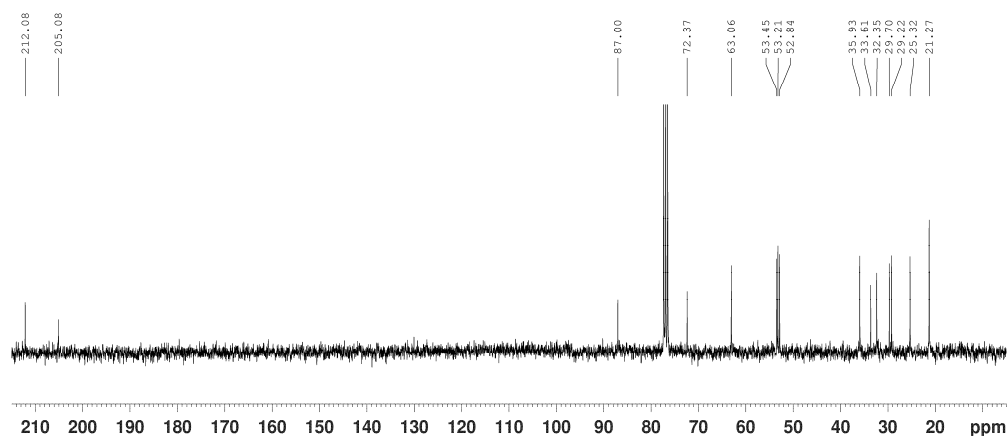
Espectro de RMN de ¹H de **324** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **324** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **335** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **335** (CDCl_3 , 75 MHz)

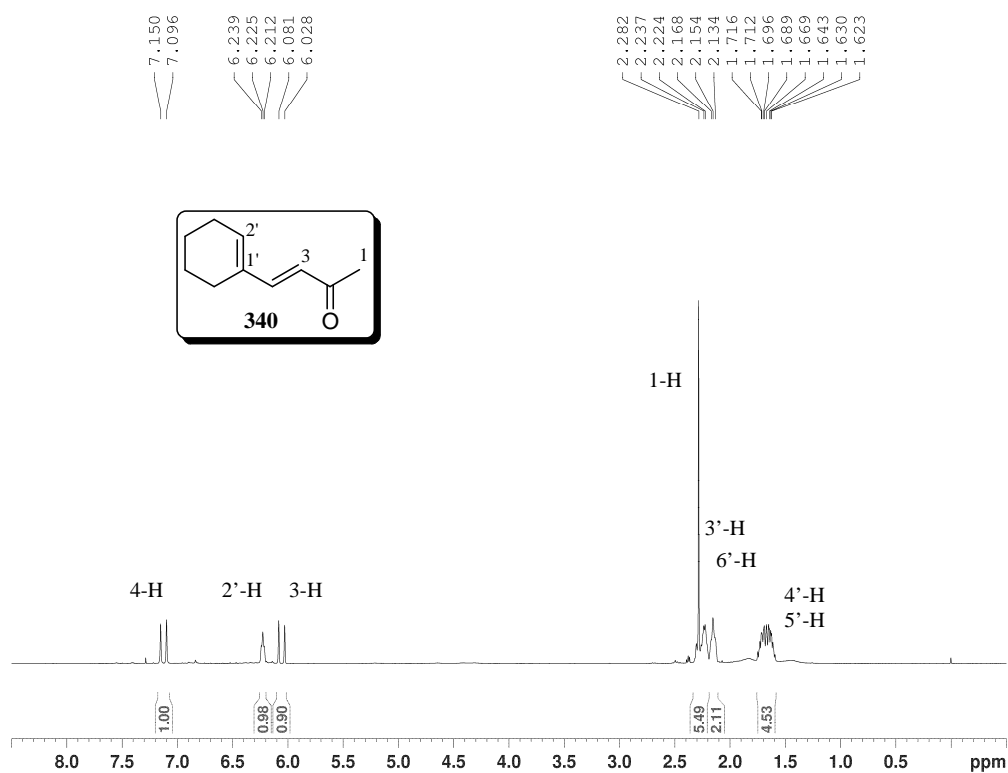
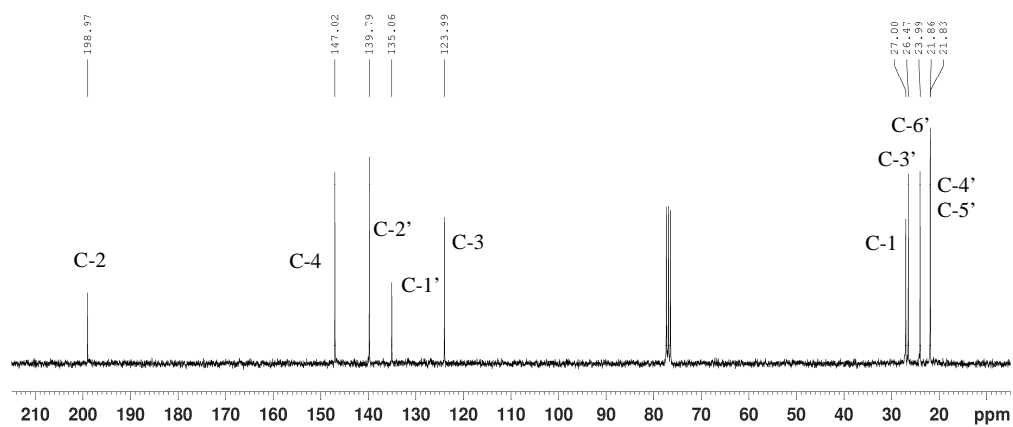
Espectro ^1H - ^{13}C HSQC de **335** (CDCl_3)Espectro ^1H - ^{13}C HMBC de **335** (CDCl_3)

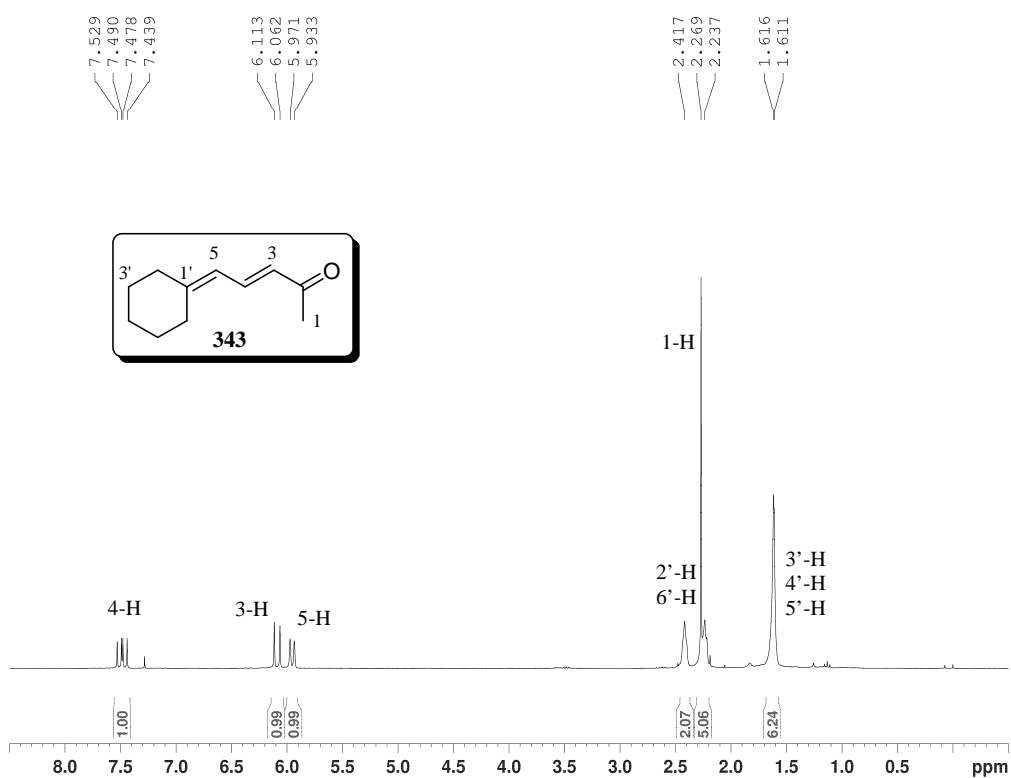
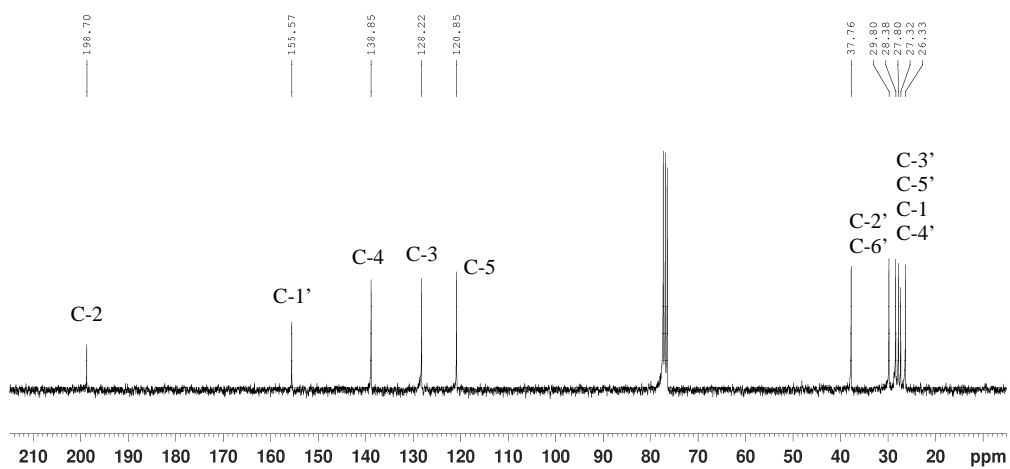


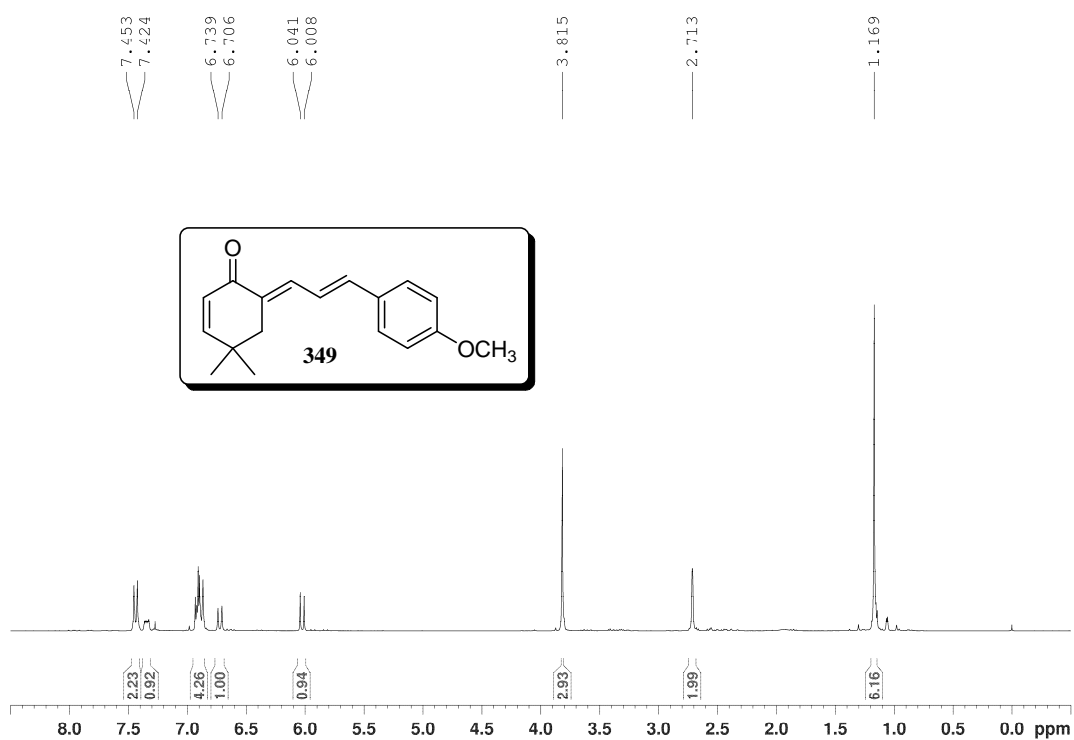
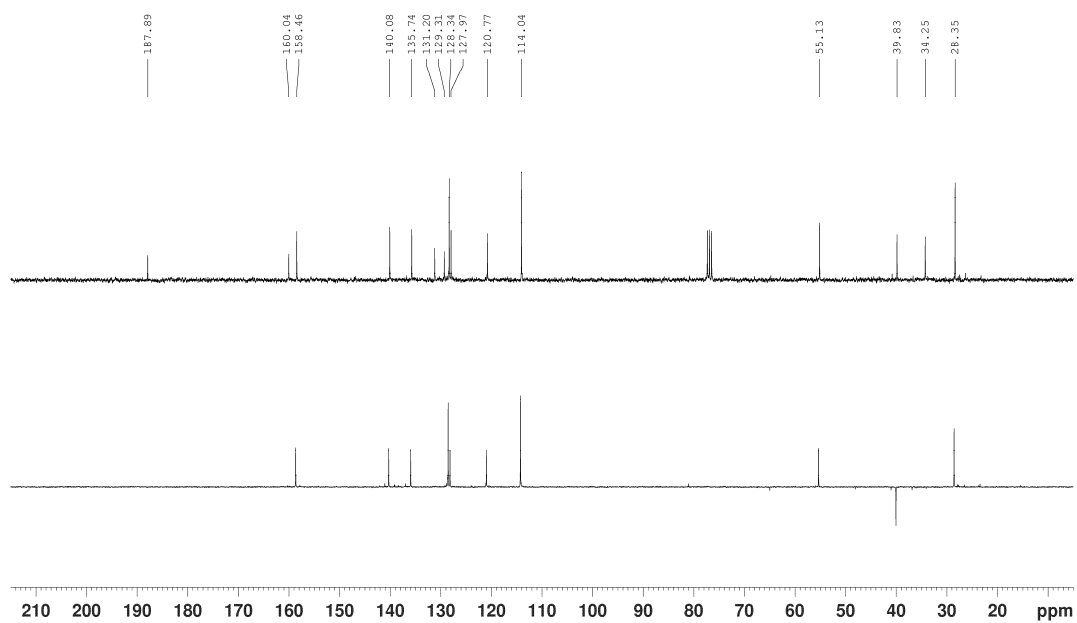
Espectro de RMN de ^1H de **337** (CDCl₃, 300 MHz)

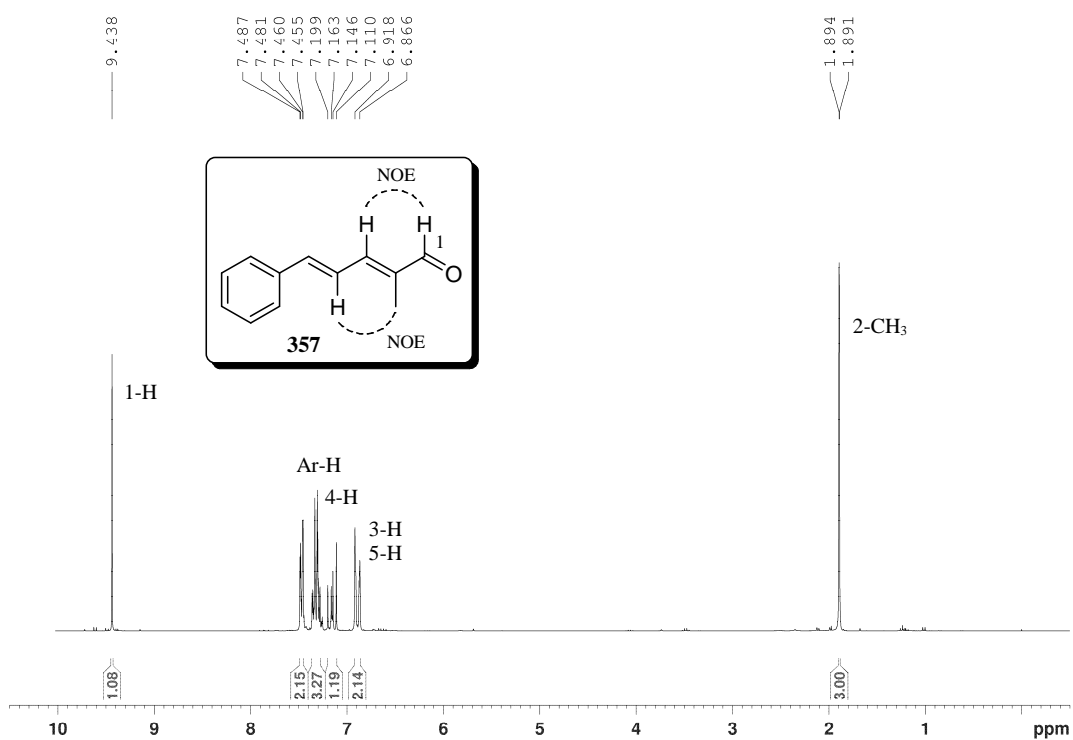
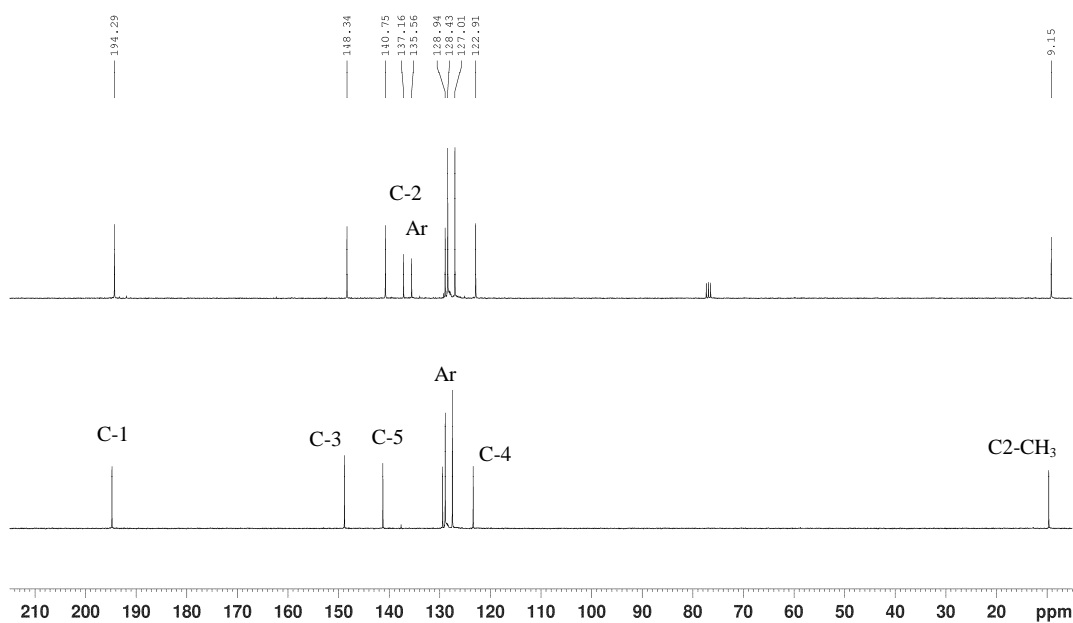


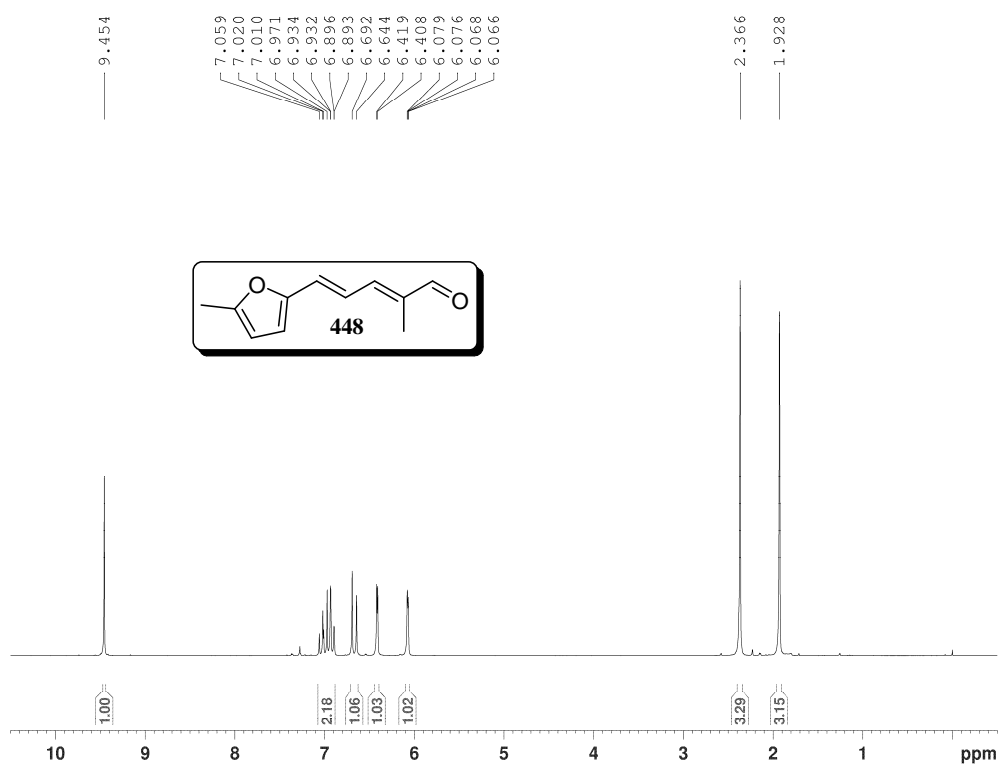
Espectro de RMN de ^{13}C de **337** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **340** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **340** (CDCl₃, 75 MHz)

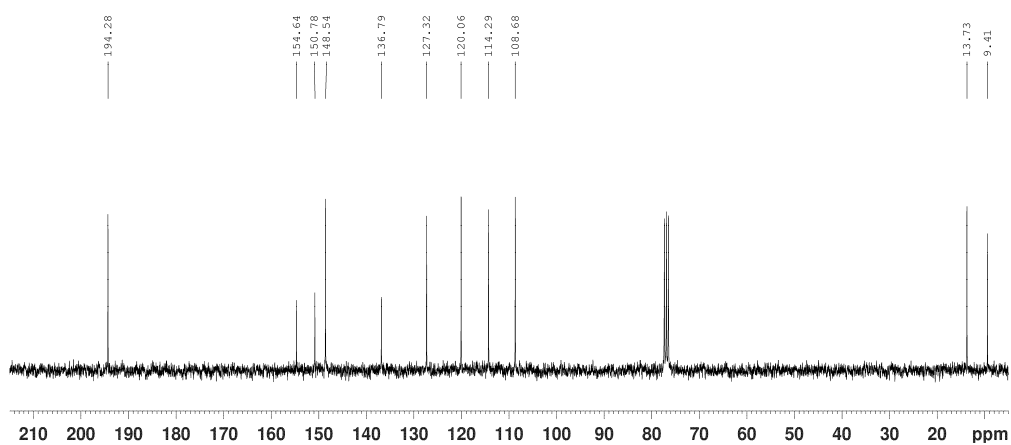
Espectro de RMN de ^1H de **343** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **343** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **349** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **349** (CDCl₃, 75 MHz)

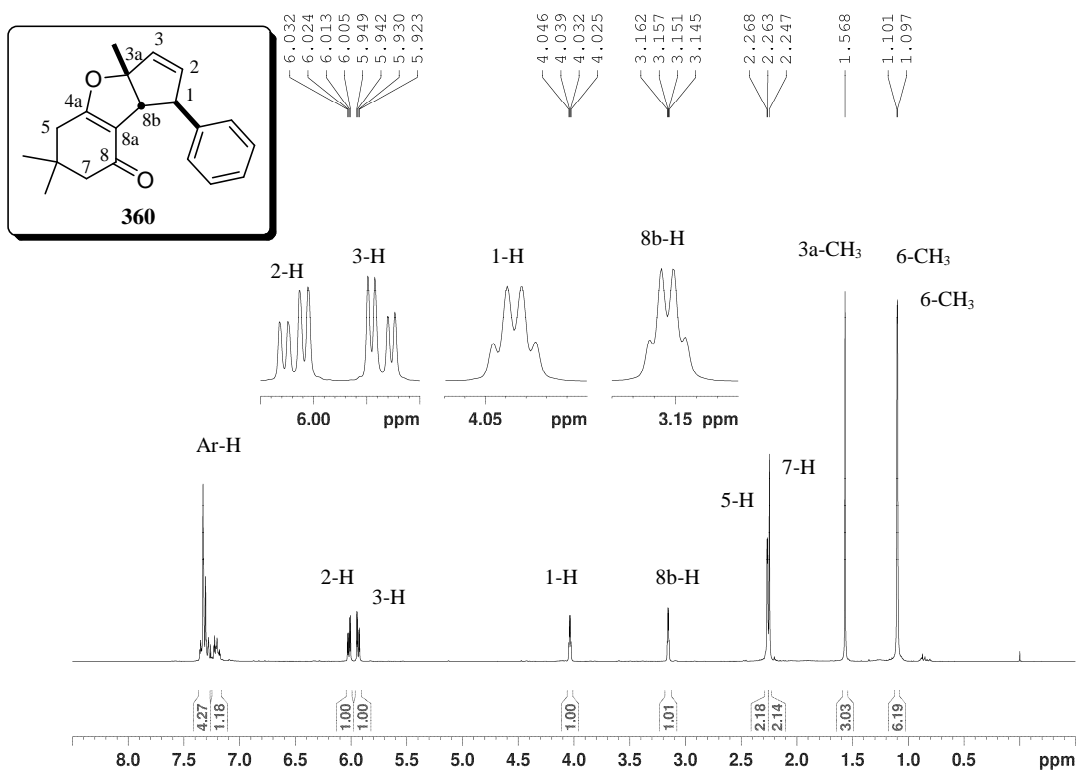
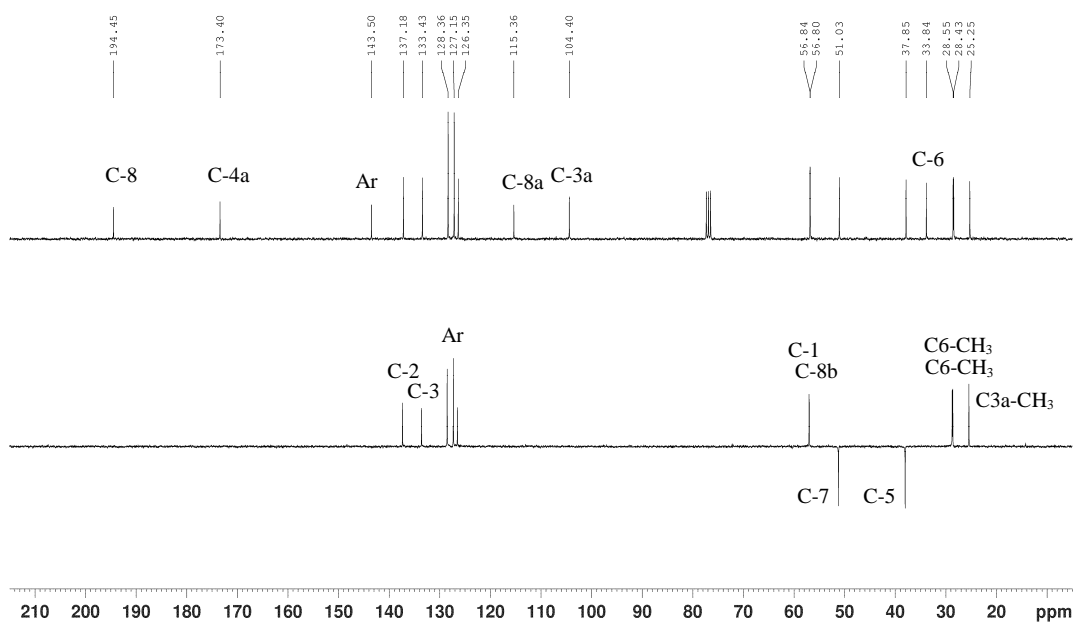
Espectro de RMN de ^1H de **357** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **357** (CDCl_3 , 75 MHz)

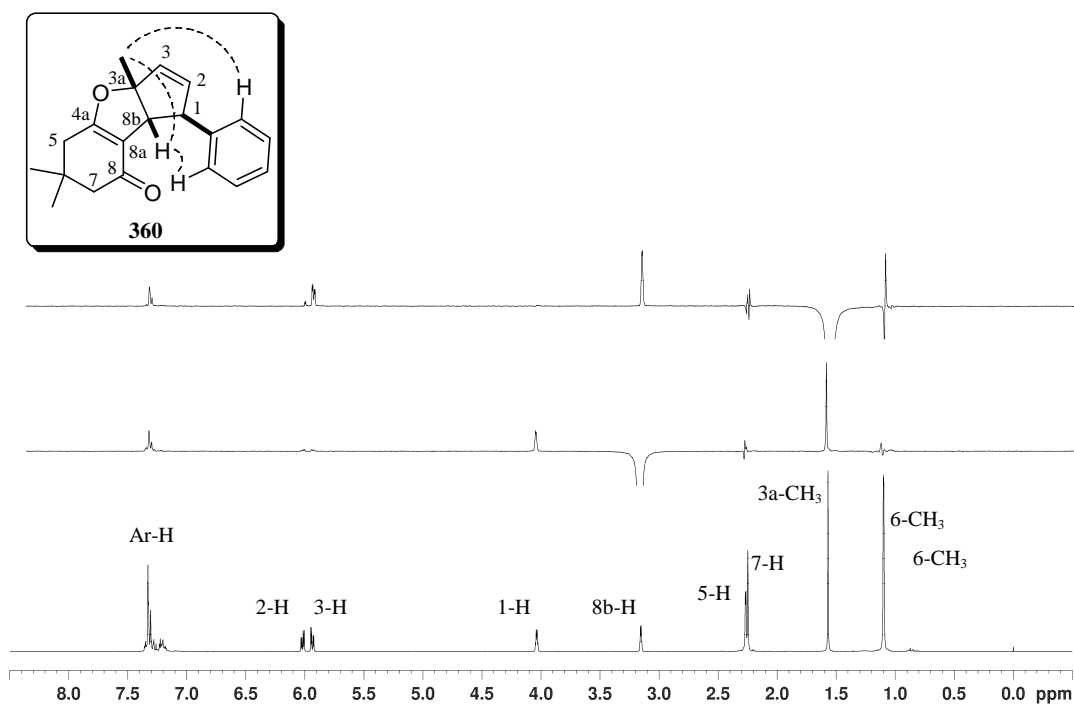
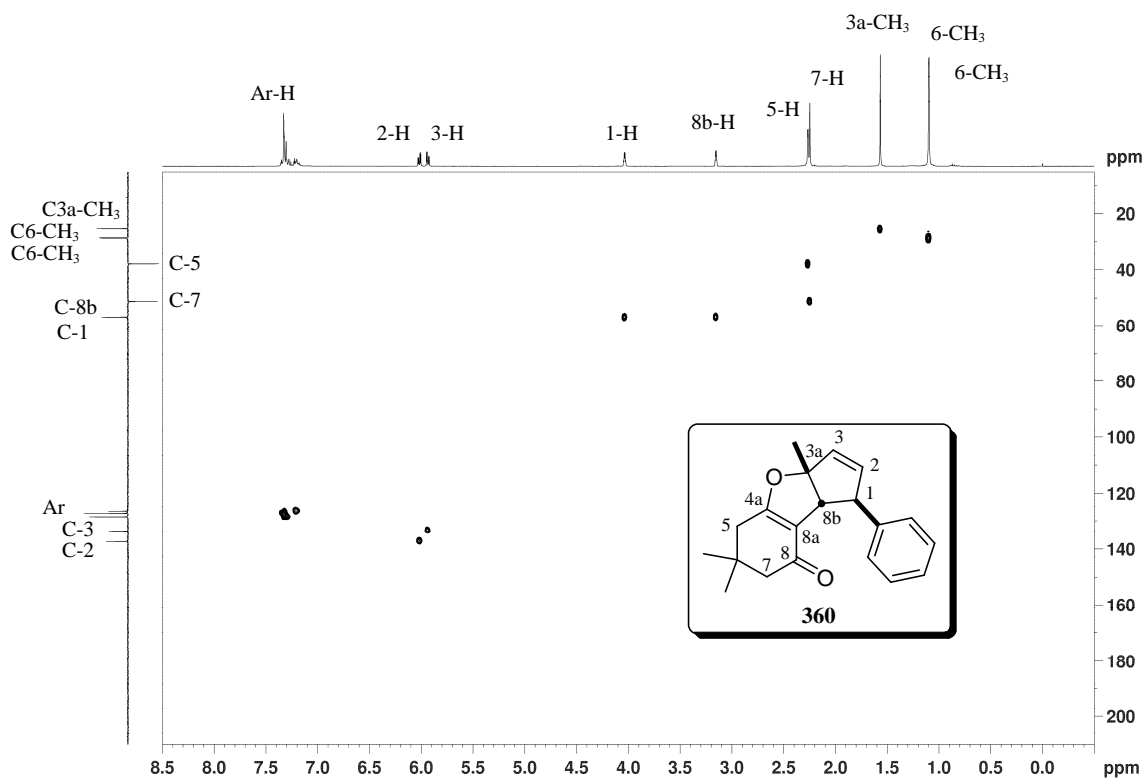


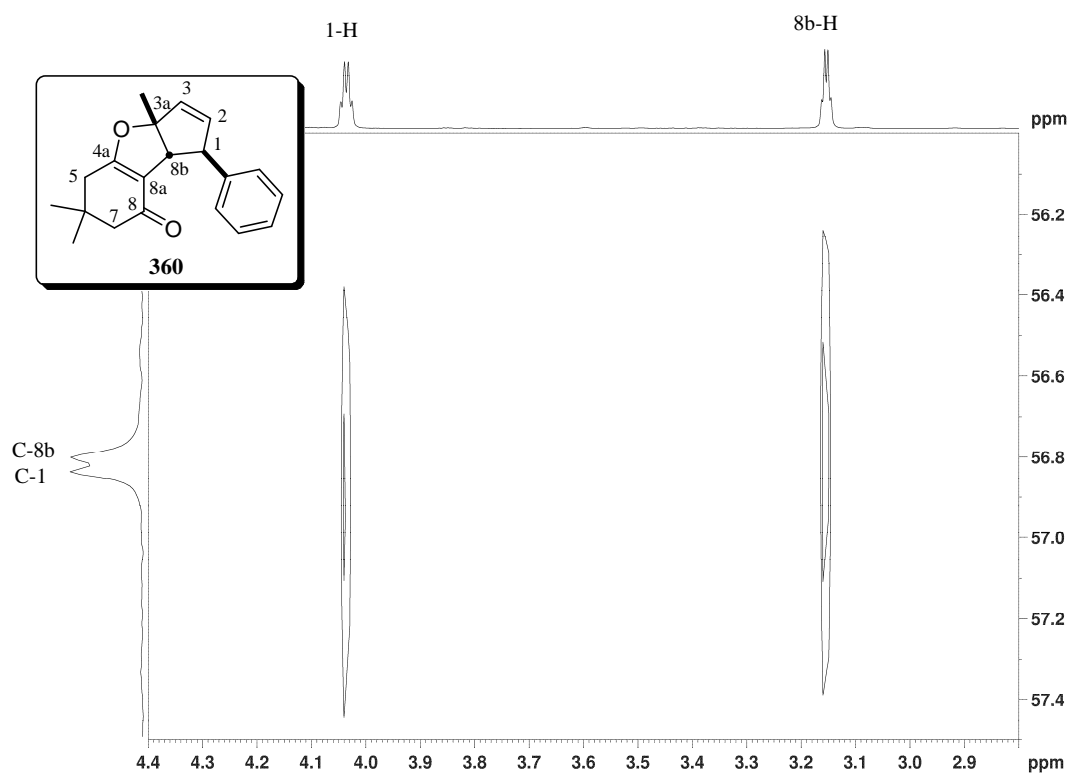
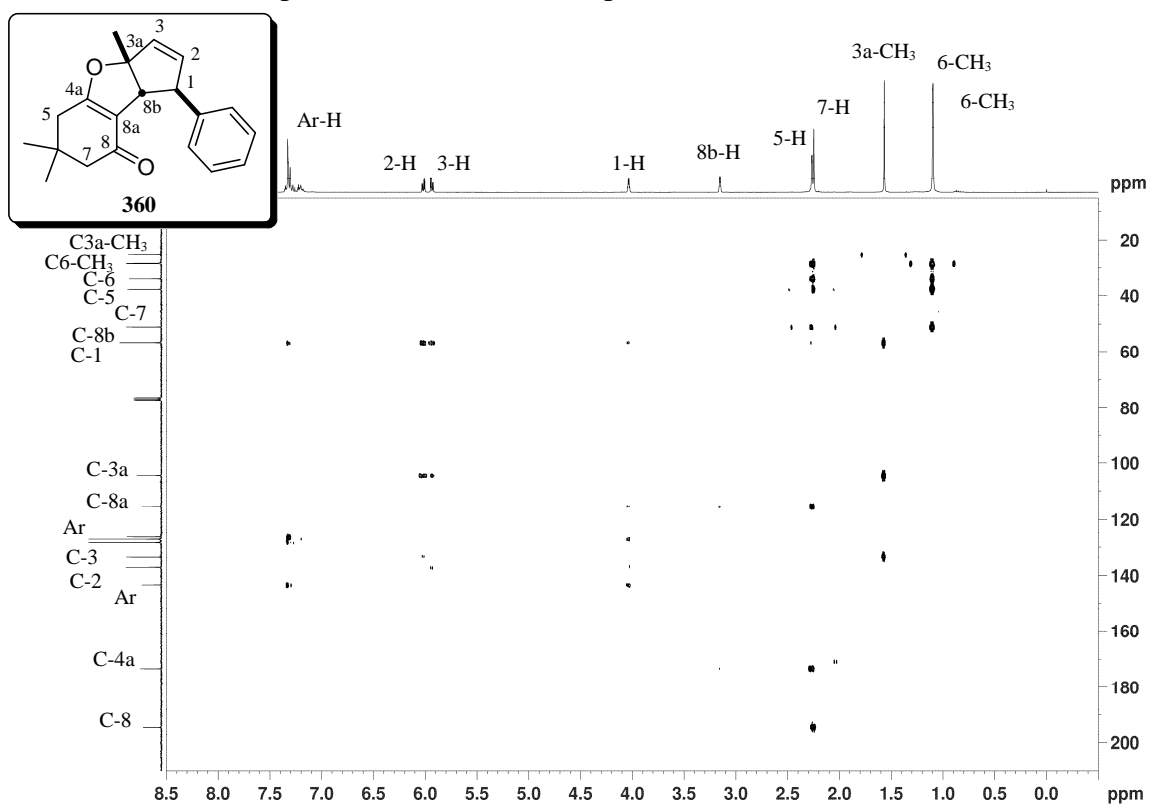
Espectro de RMN de ^1H de **448** (CDCl₃, 300 MHz)

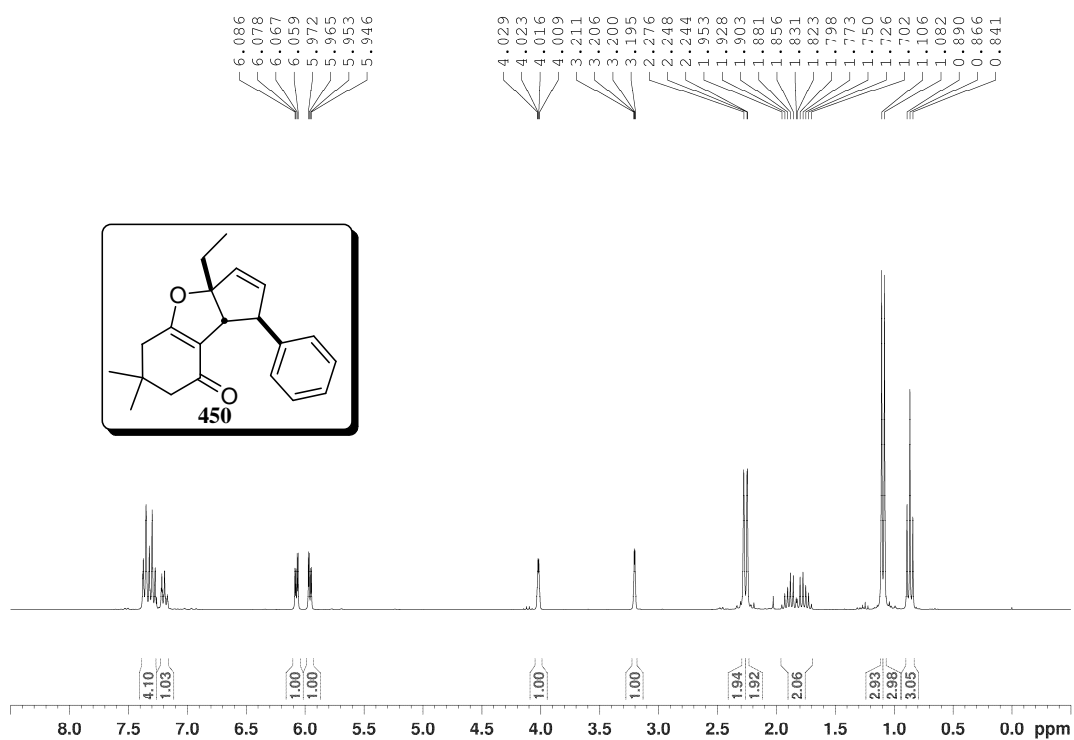


Espectro de RMN de ^{13}C de **448** (CDCl₃, 75 MHz)

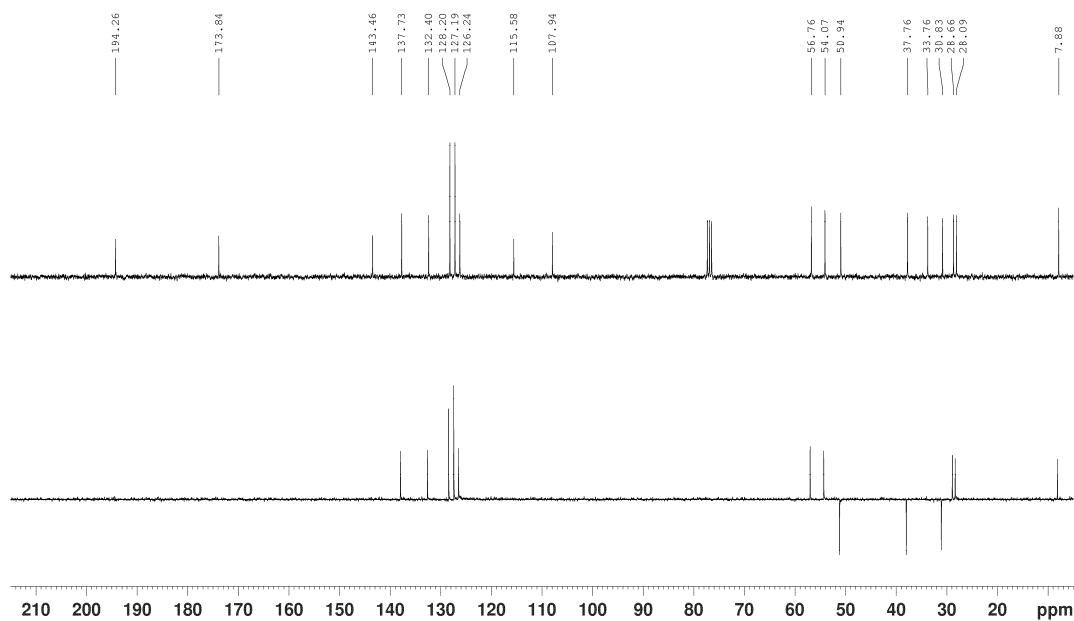
Espectro de RMN de ¹H de **360** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **360** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectros NOE *difference* de **360** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro 2D ¹H-¹³C HSQC de **360** (CDCl₃)

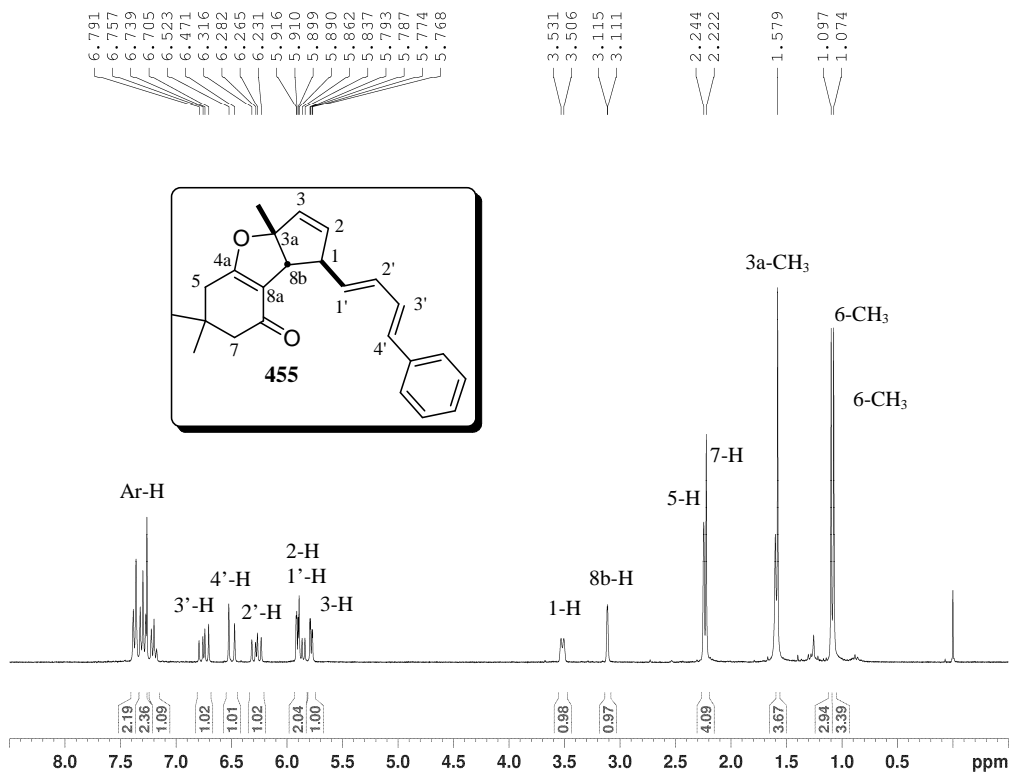
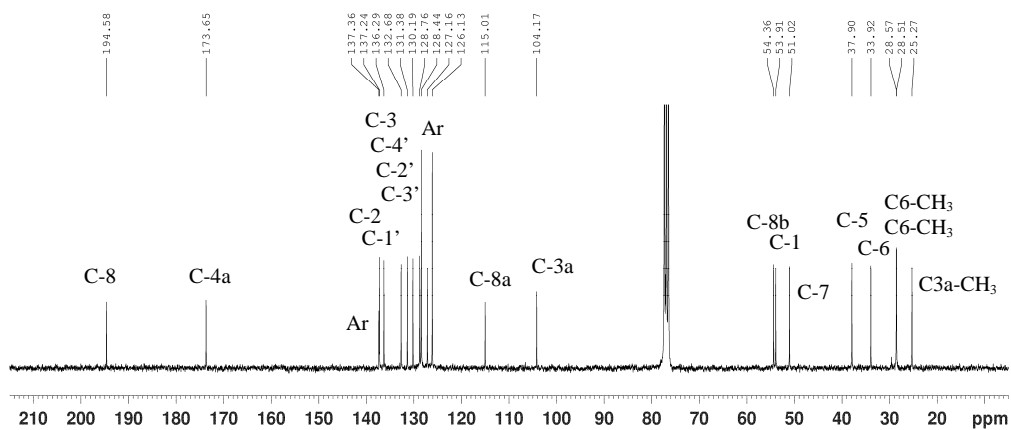
Espectro 2D ^1H - ^{13}C HSQC parcial de **360** (CDCl_3)Espectro 2D ^1H - ^{13}C HMBC de **360** (CDCl_3)

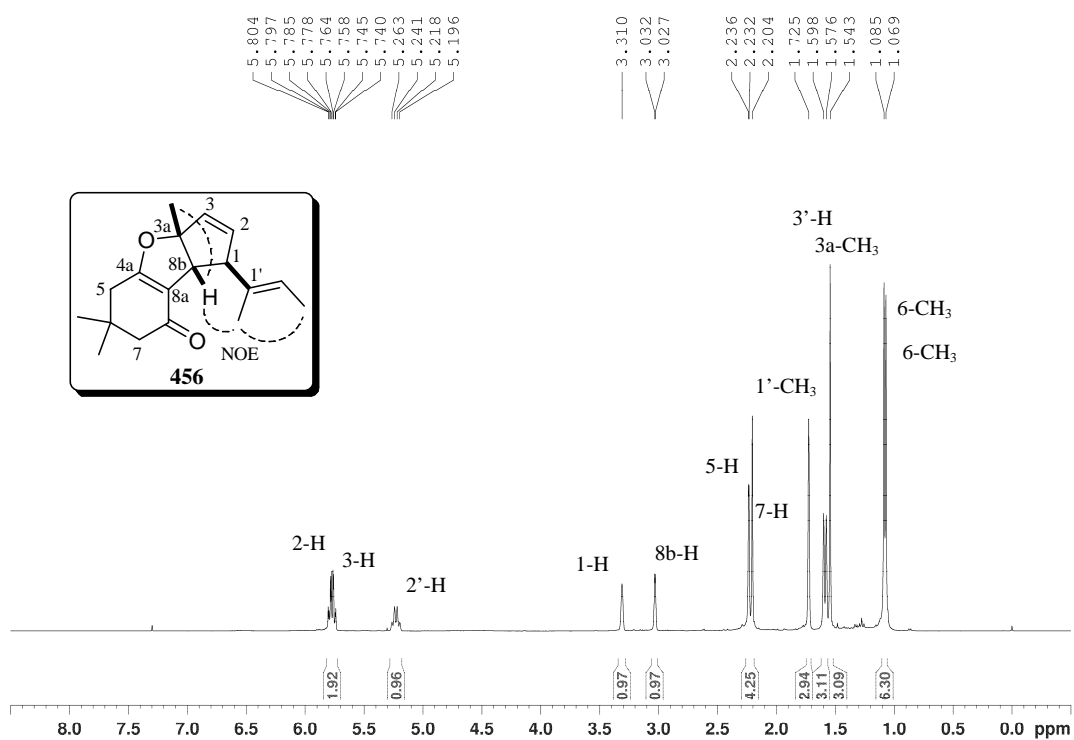


Espectro de RMN de ^1H de **450** (CDCl₃, 300 MHz)

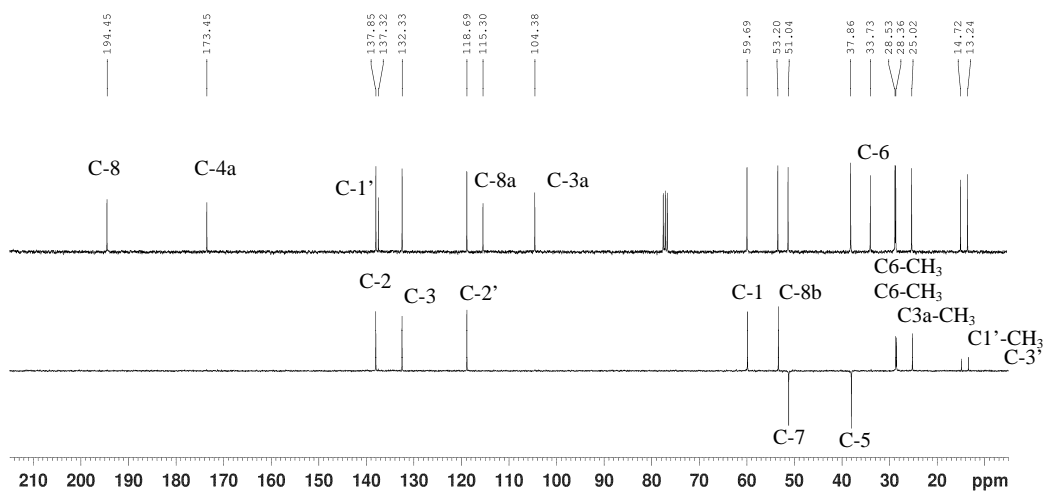


Espectro de RMN de ^{13}C de **450** (CDCl₃, 75 MHz)

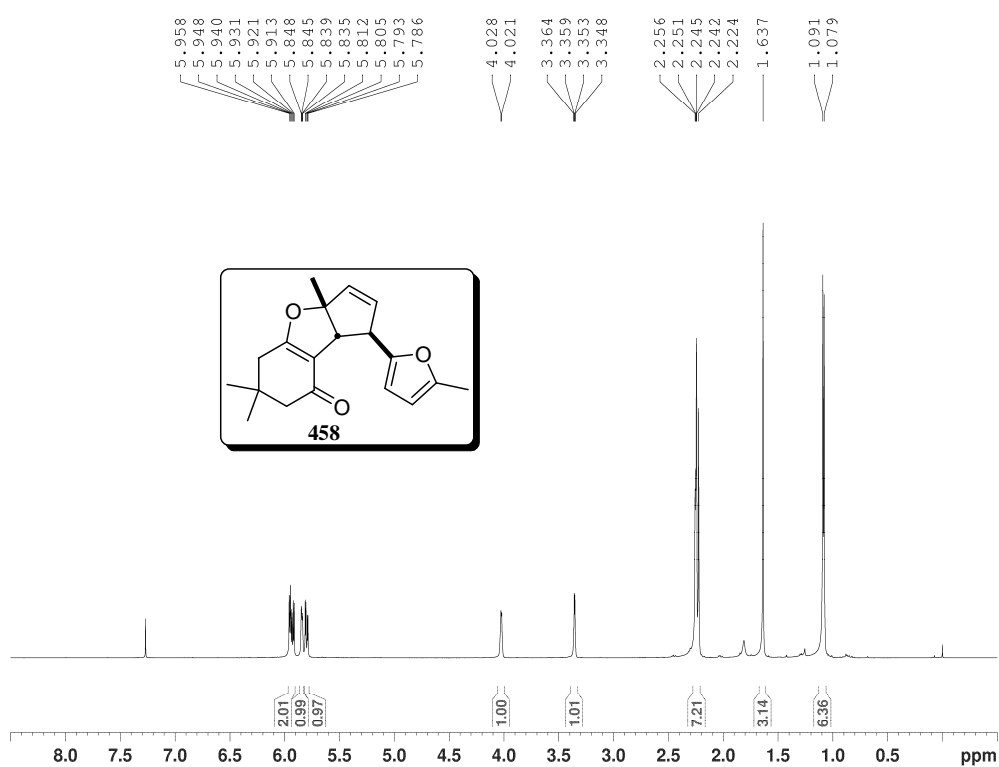
Espectro de RMN de ¹H de **455** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **455** (CDCl₃, 75 MHz)



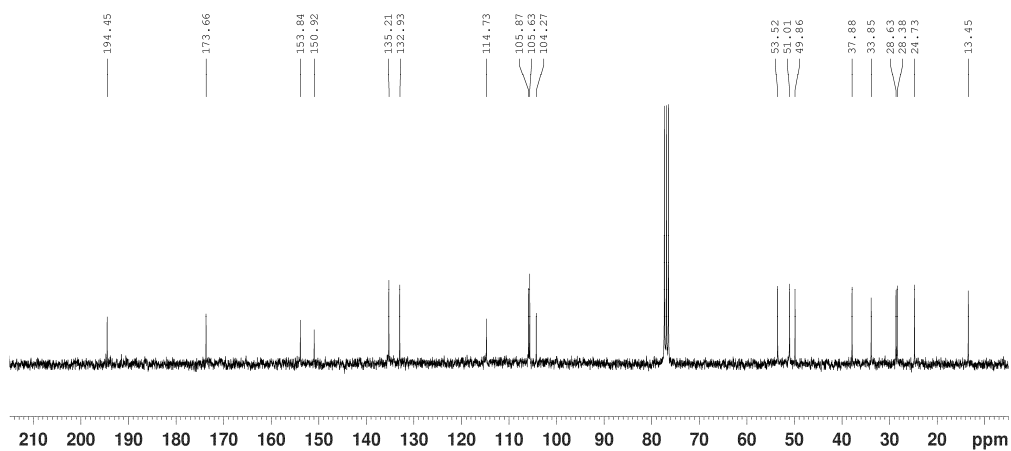
Espectro de RMN de ^1H de **456** (CDCl_3 , 300 MHz)



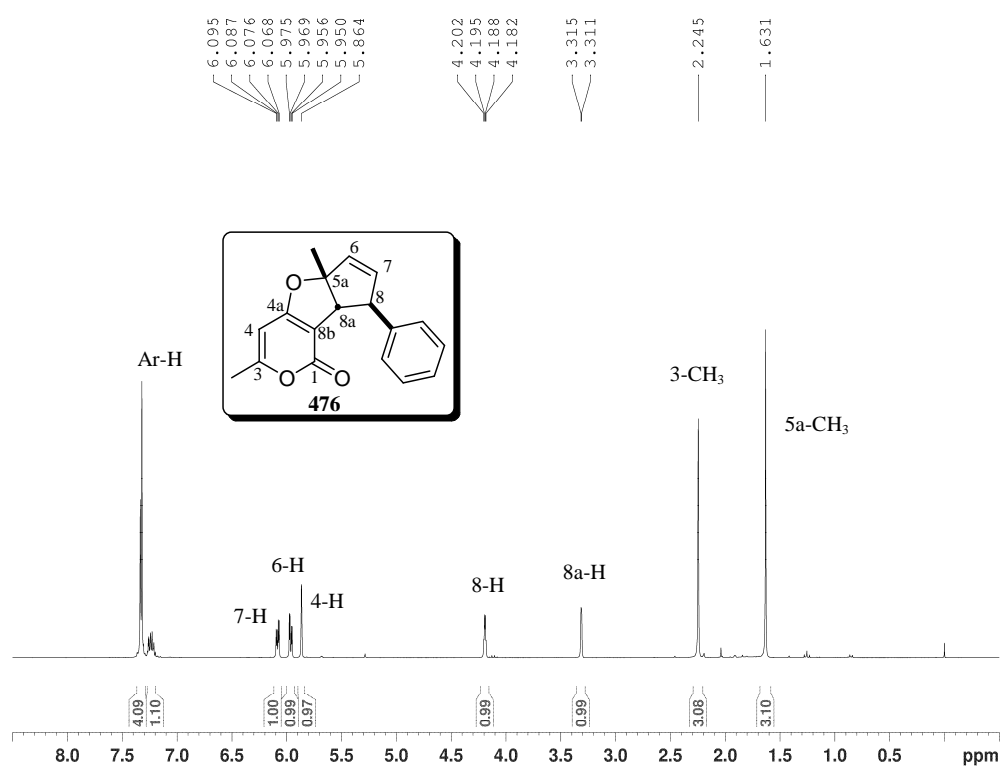
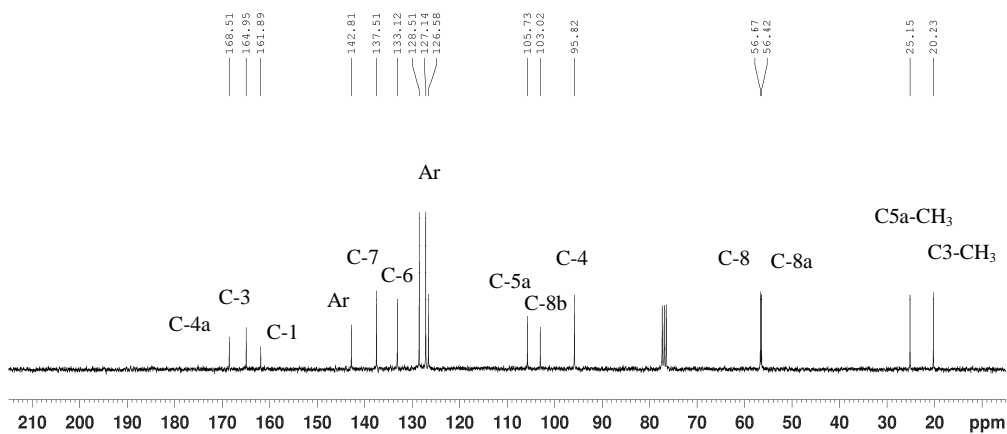
Espectro de RMN de ^{13}C de **456** (CDCl_3 , 75 MHz)

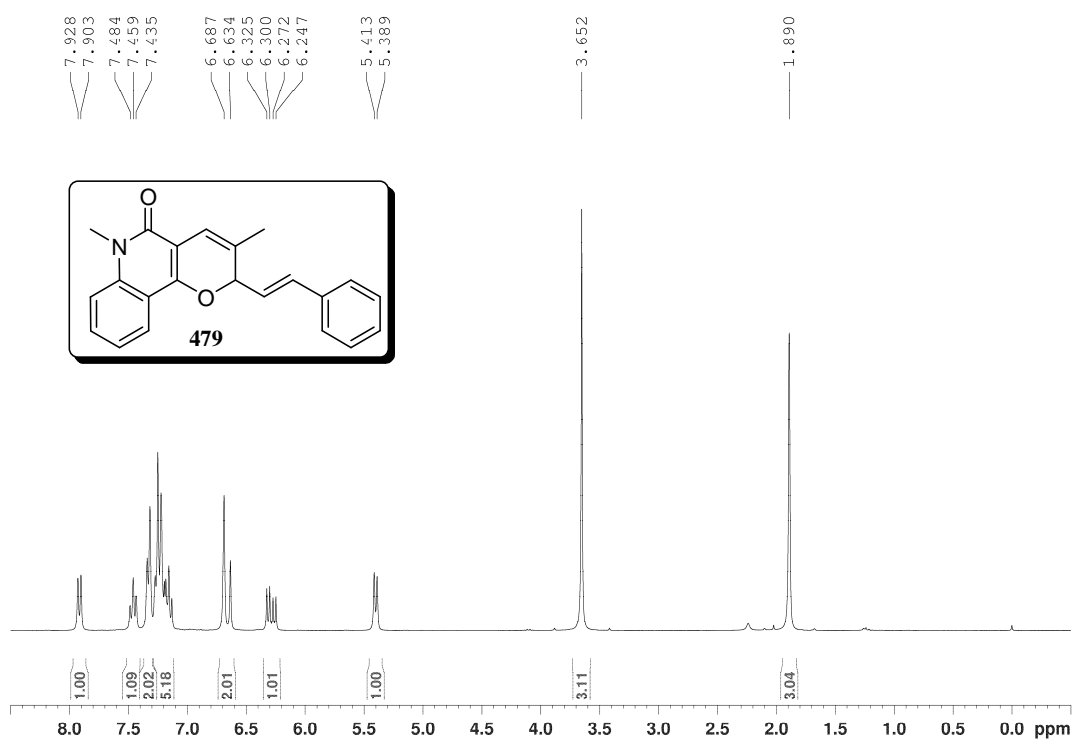
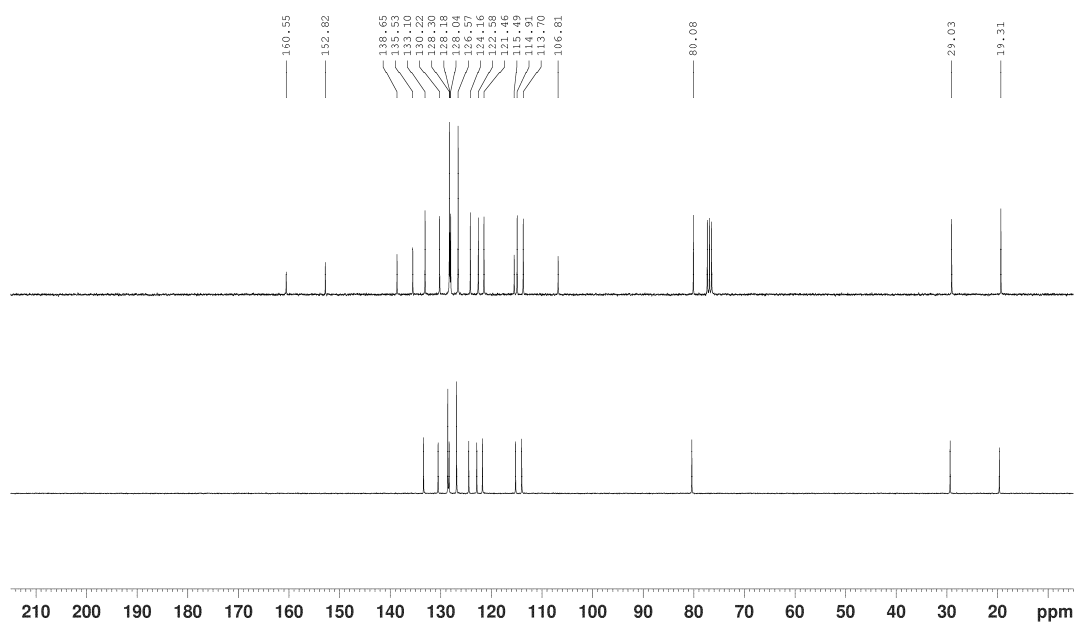


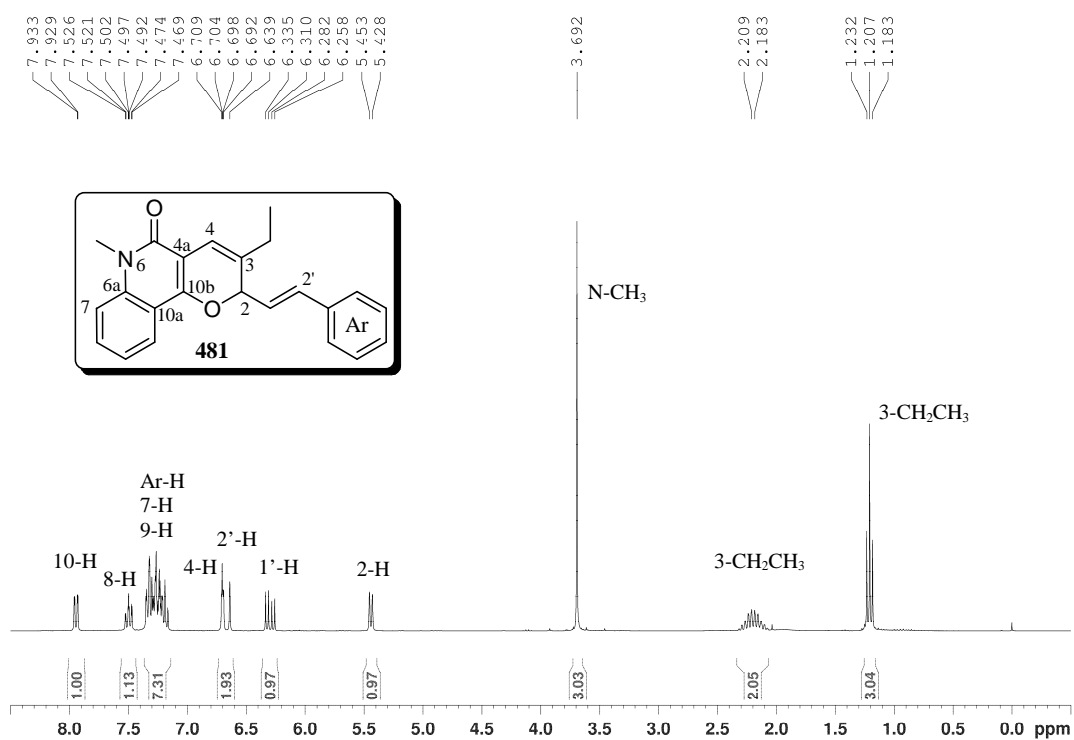
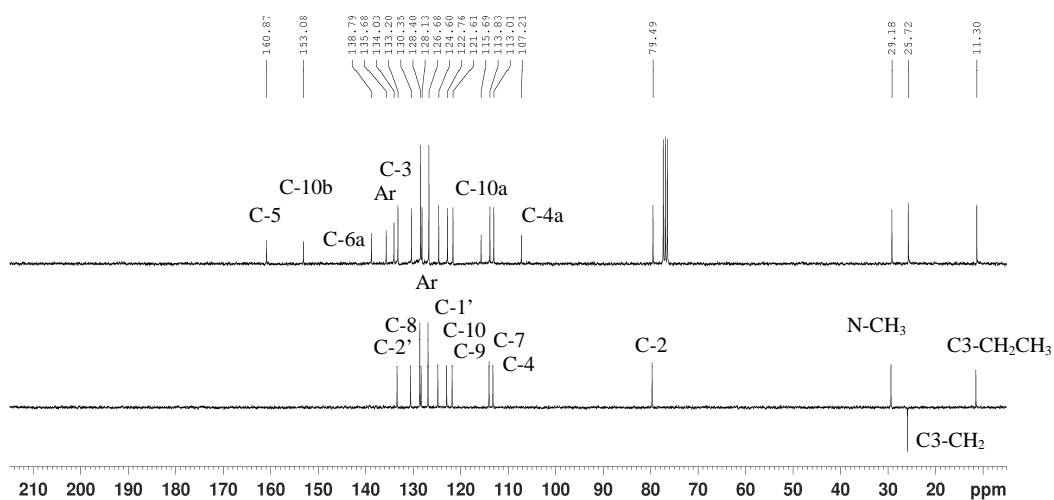
Espectro de RMN de ^1H de **458** (CDCl_3 , 300 MHz)

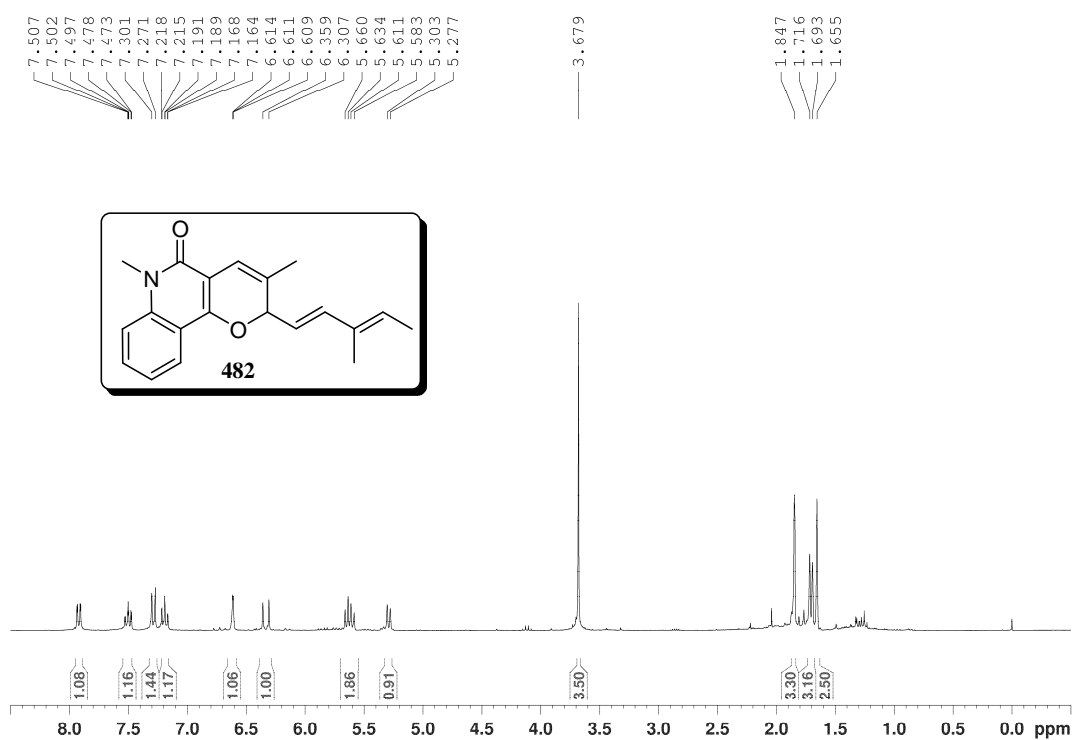


Espectro de RMN de ^{13}C de **458** (CDCl_3 , 75 MHz)

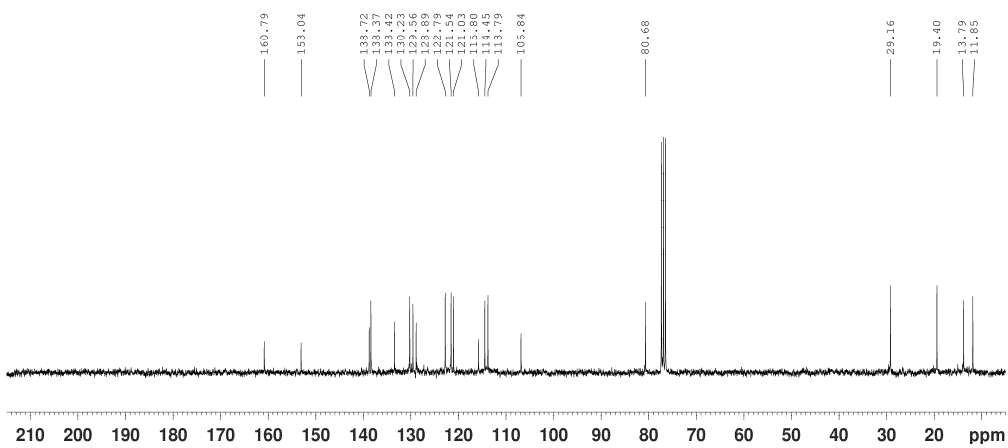
Espectro de RMN de ¹H de **476** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **476** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **479** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **479** (CDCl₃, 75 MHz)

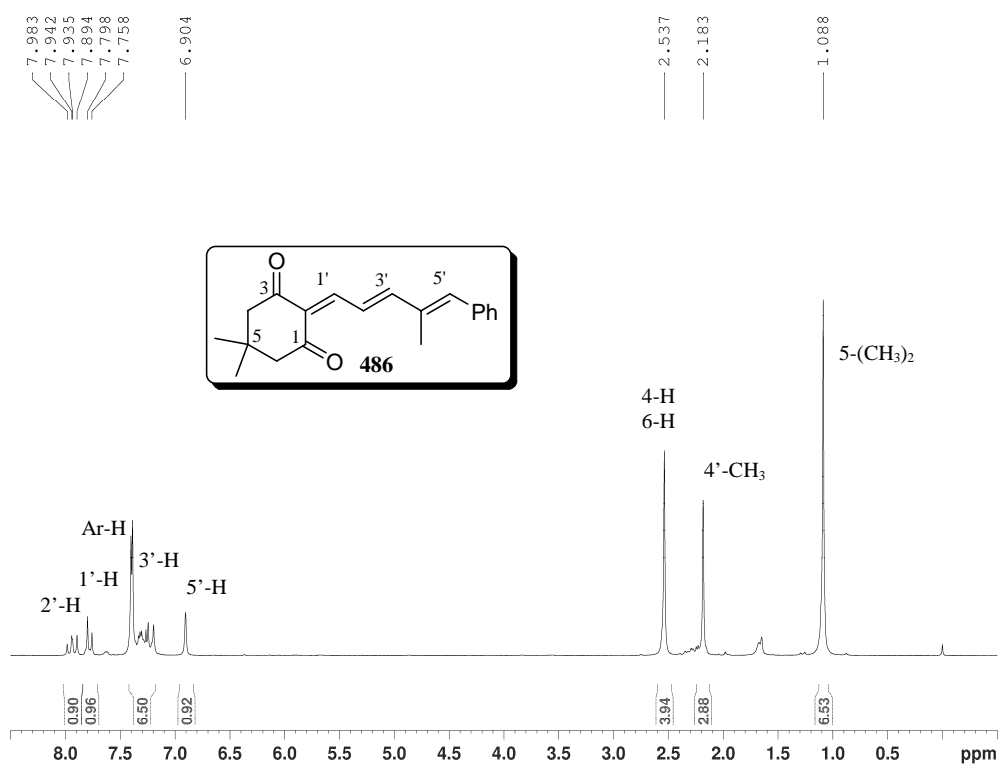
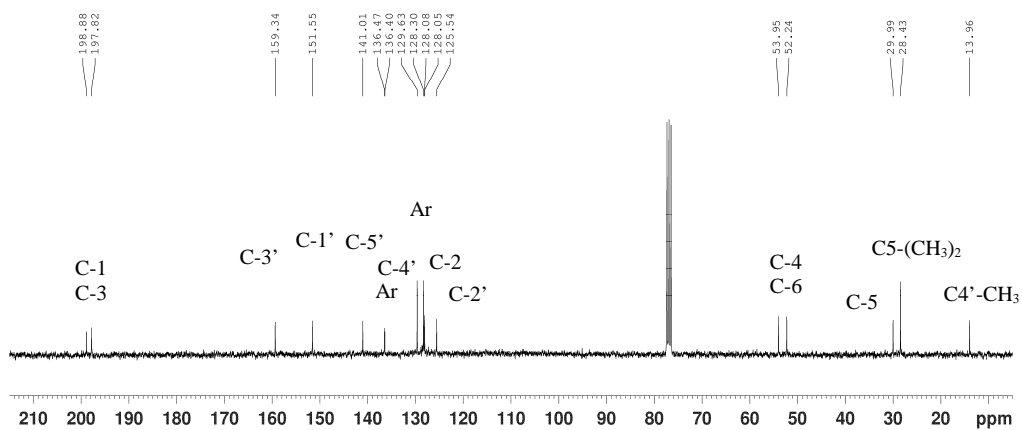
Espectro de RMN de ¹H de **481** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **481** (CDCl₃, 75 MHz)

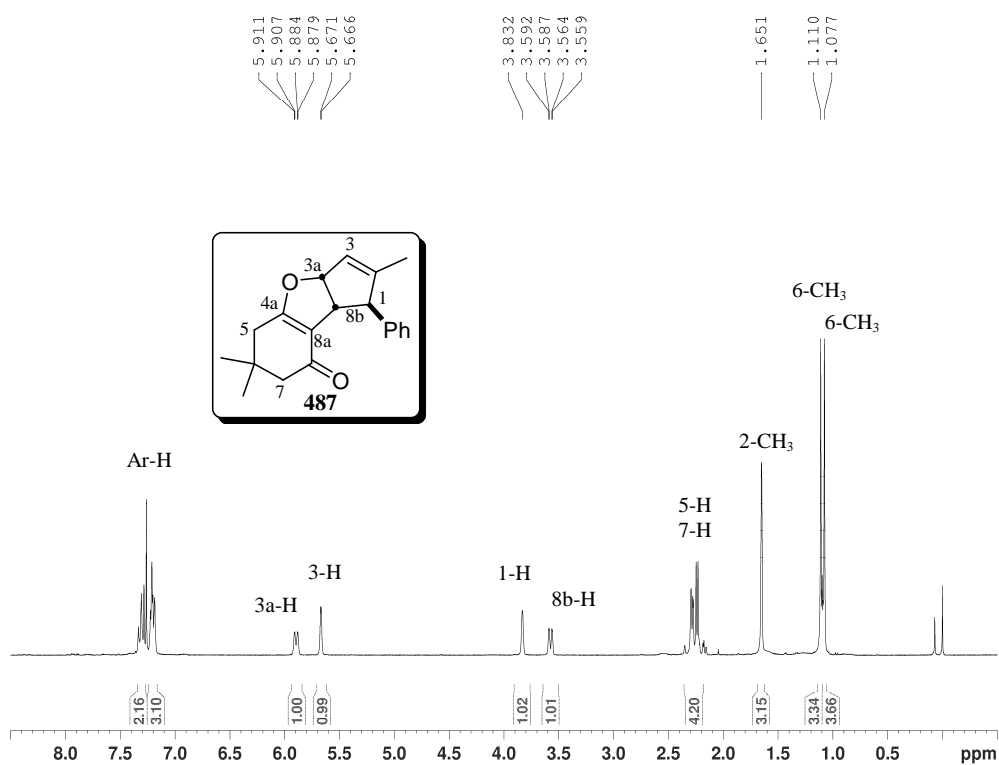
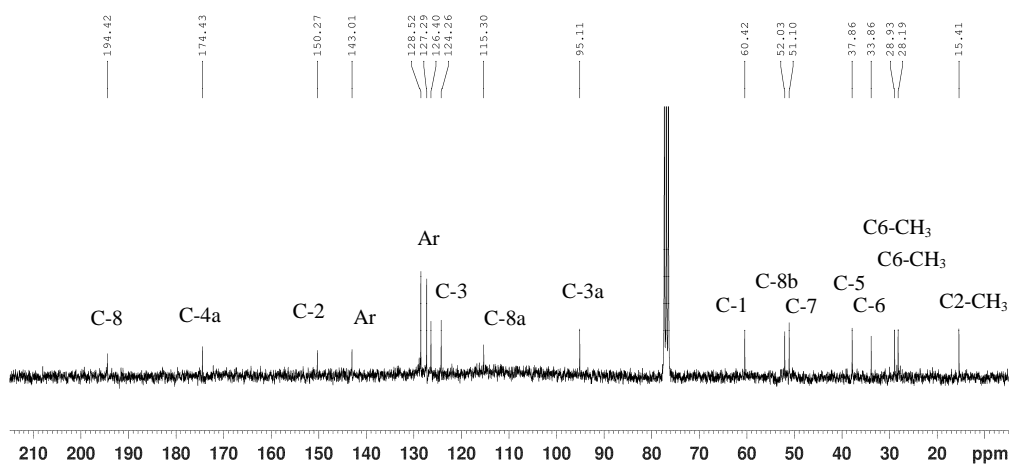


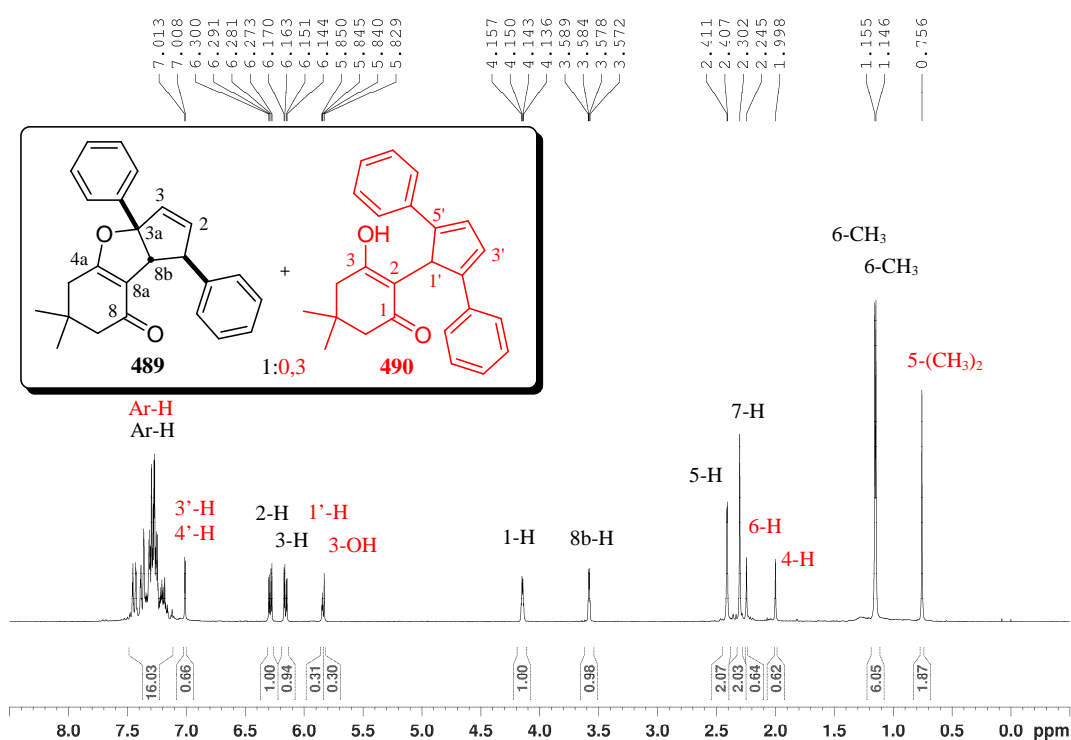
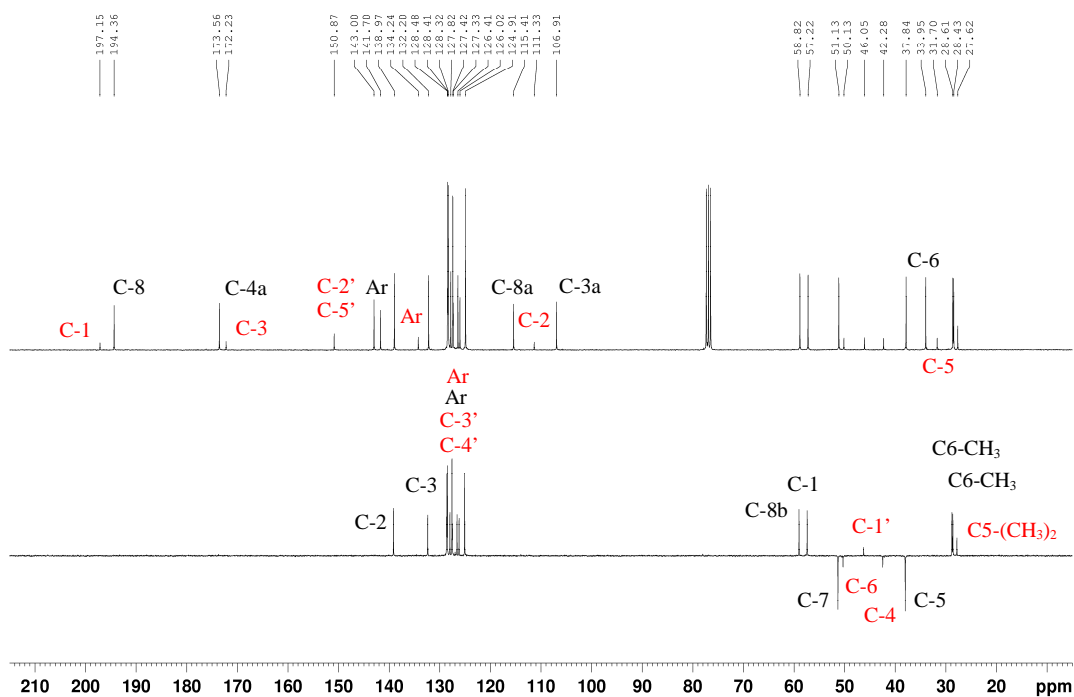
Espectro de RMN de ^1H de **482** (CDCl_3 , 300 MHz)

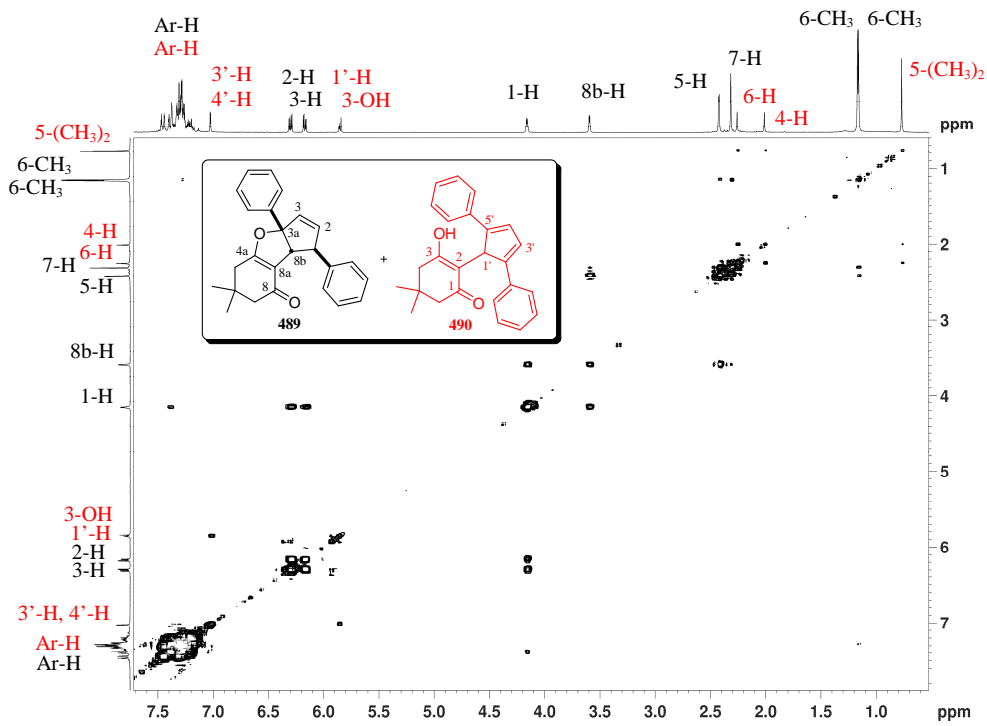
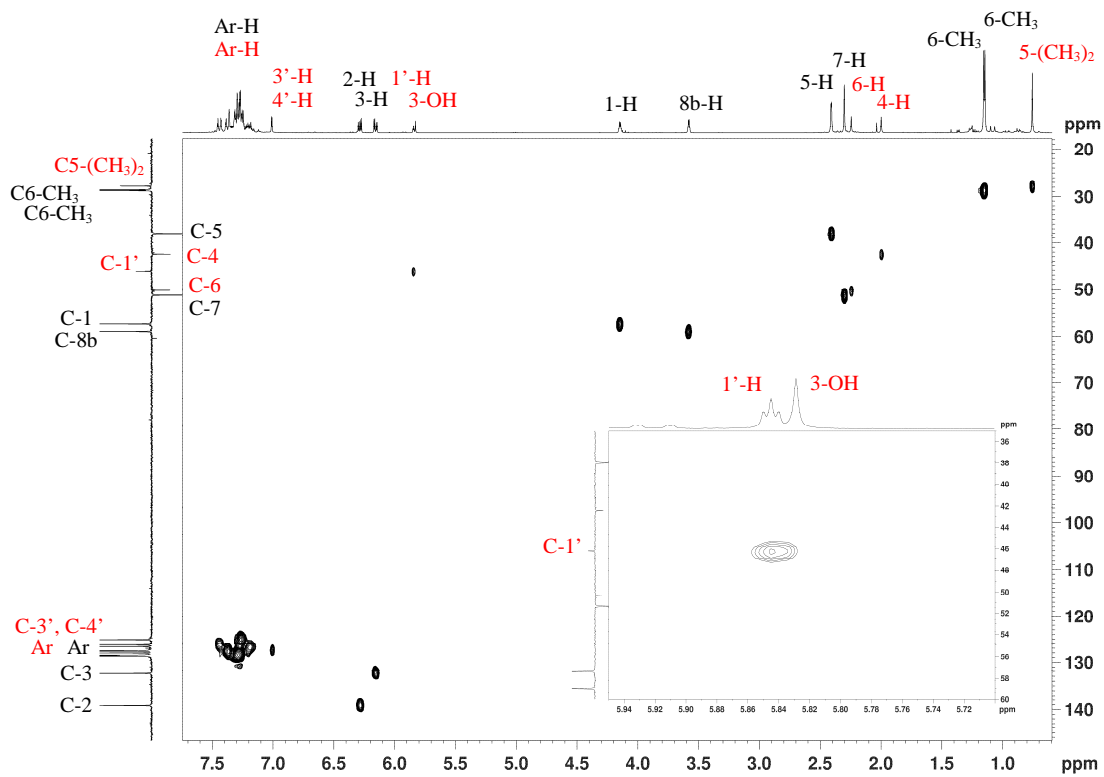


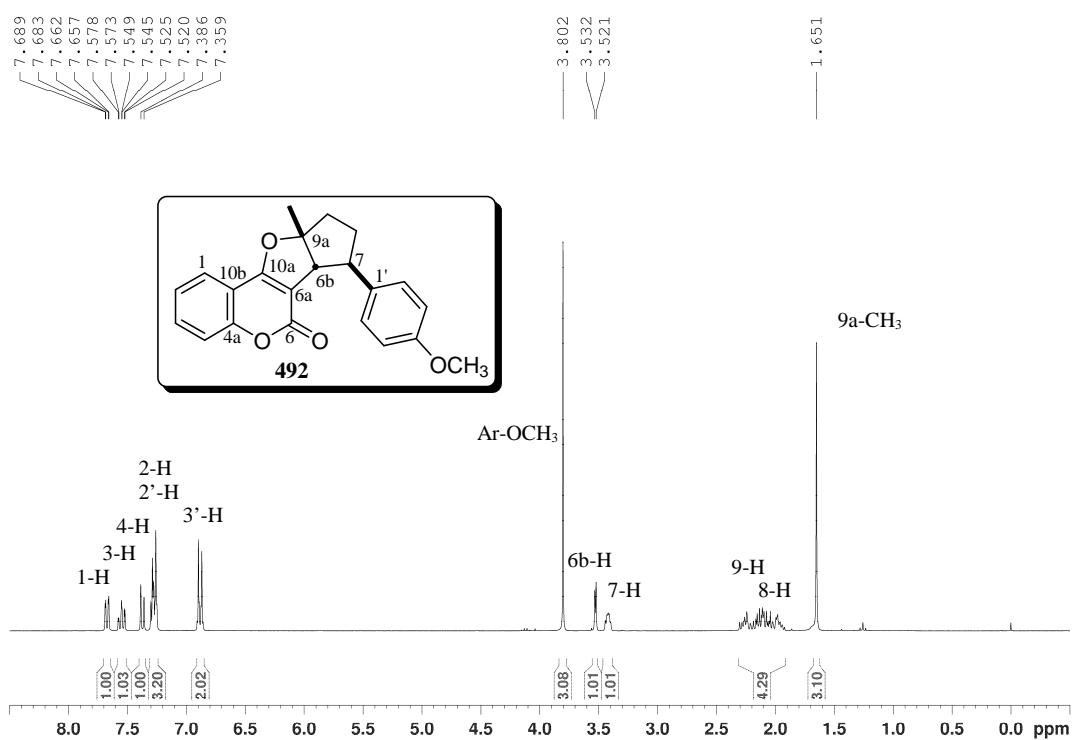
Espectro de RMN de ^{13}C de **482** (CDCl_3 , 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **486** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **486** (CDCl_3 , 75 MHz)

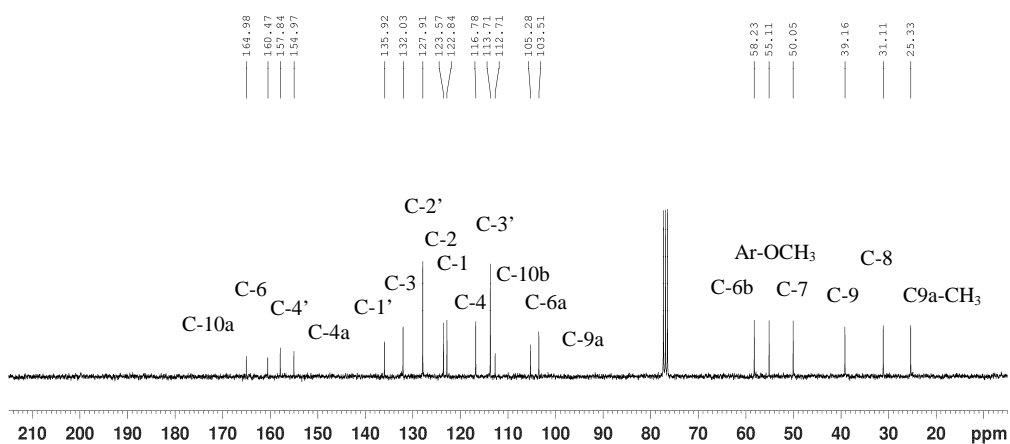
Espectro de RMN de ¹H de **487** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **487** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **489** + **490** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **489** + **490** (CDCl_3 , 75 MHz)

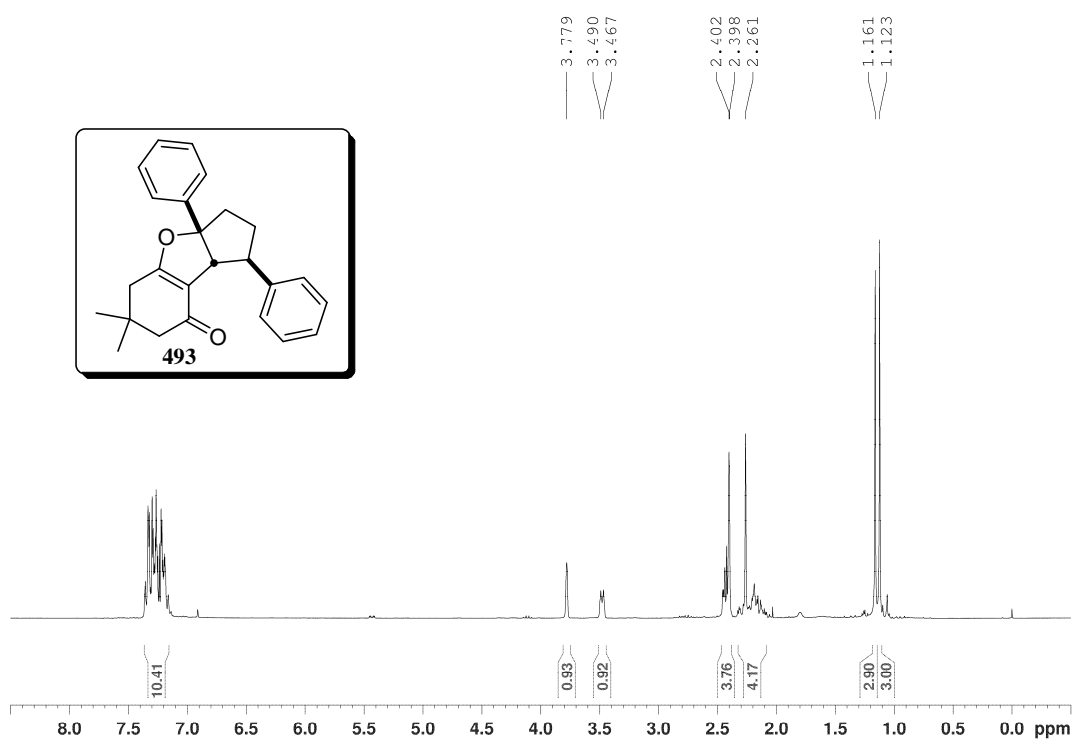
Espectro 2D ^1H - ^1H COSY de **489** + **490** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro 2D ^1H - ^{13}C HSQC de **489** + **490** (CDCl_3)



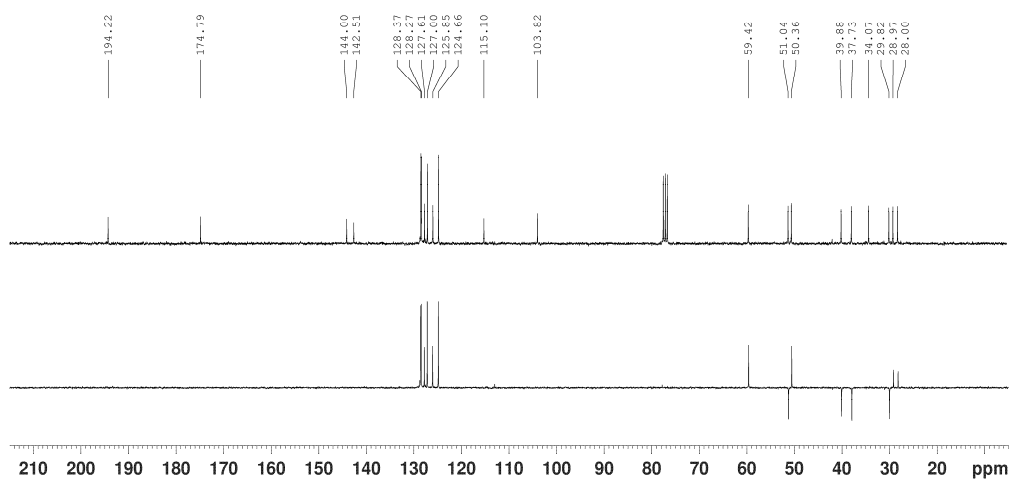
Espectro de RMN de ^1H de **492** (CDCl₃, 300 MHz)



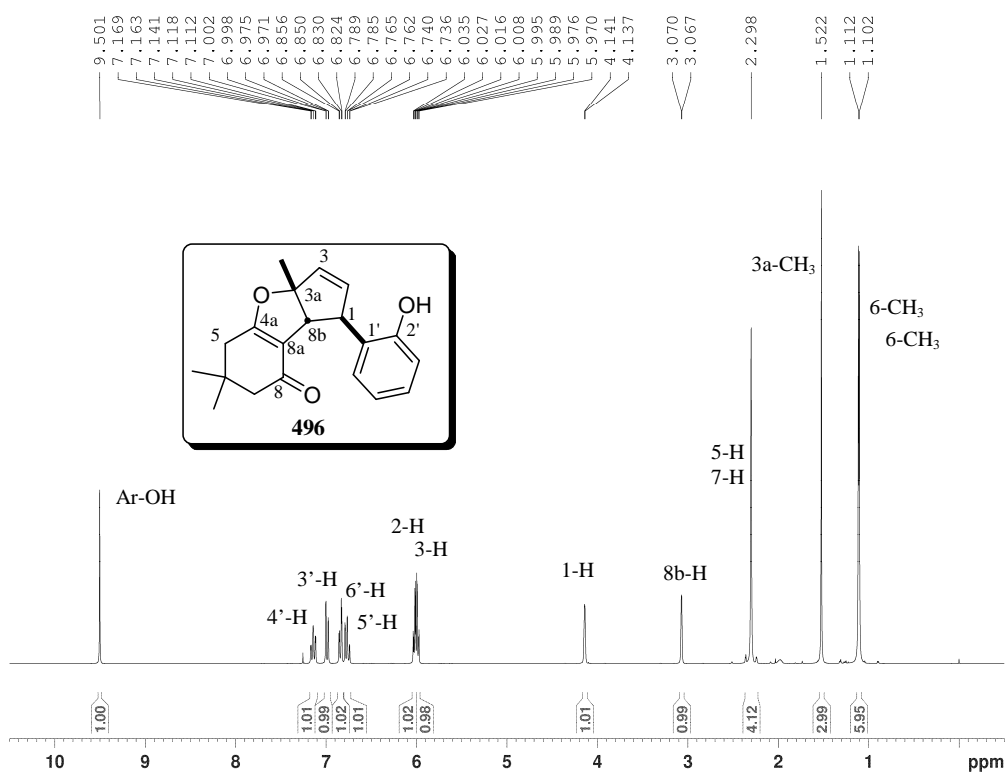
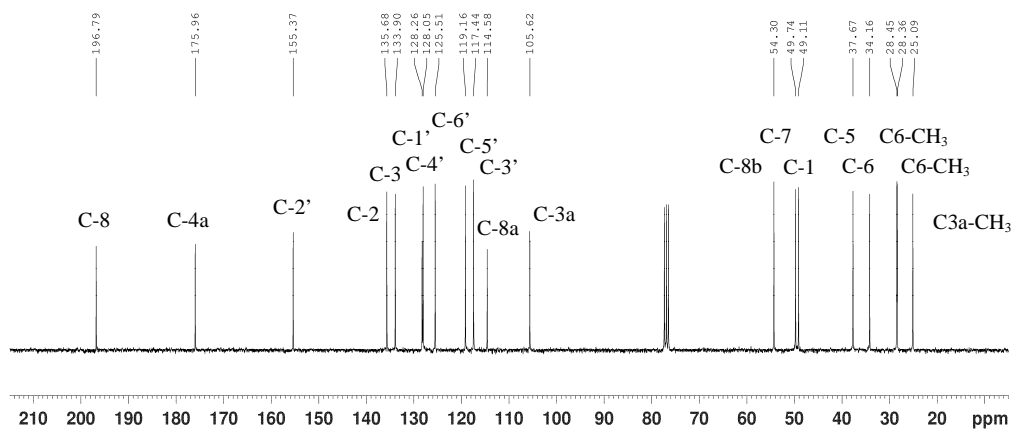
Espectro de RMN de ^{13}C de **492** (CDCl₃, 75 MHz)

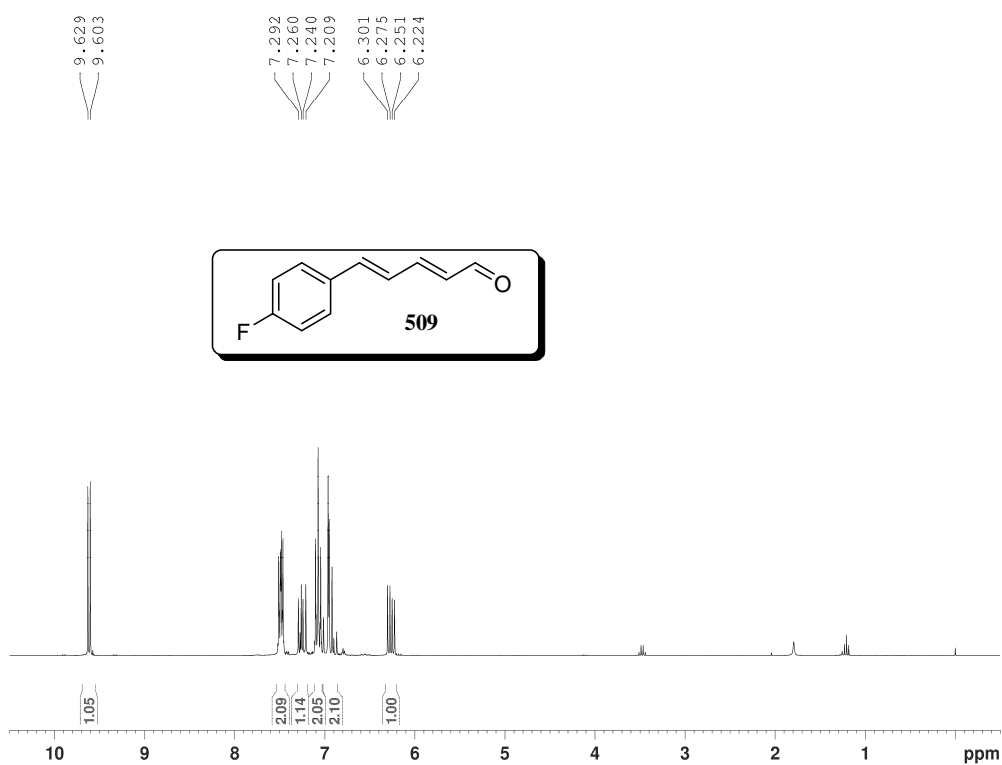
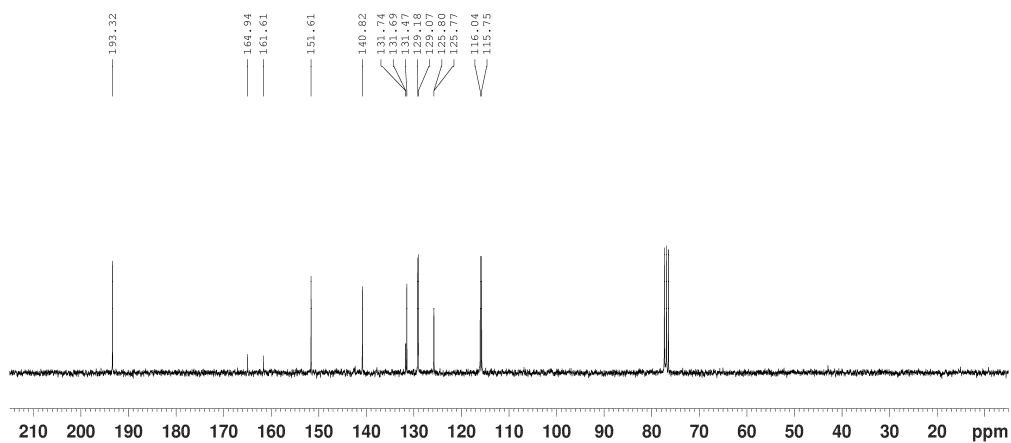


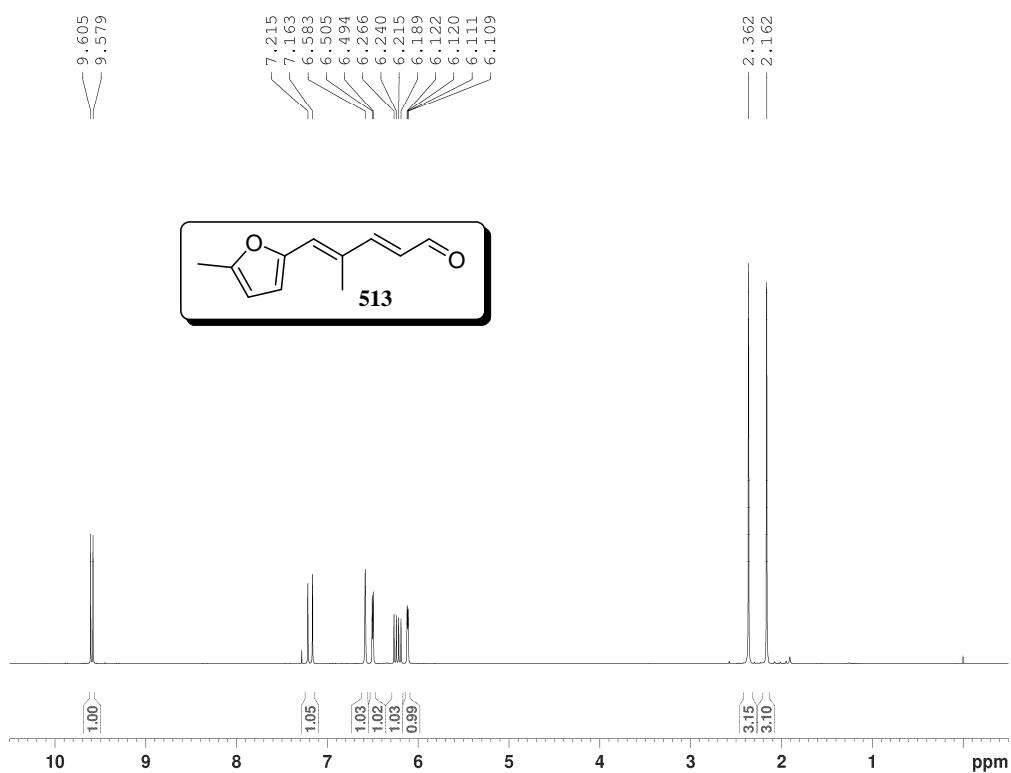
Espectro de RMN de ^1H de **493** (CDCl₃, 300 MHz)



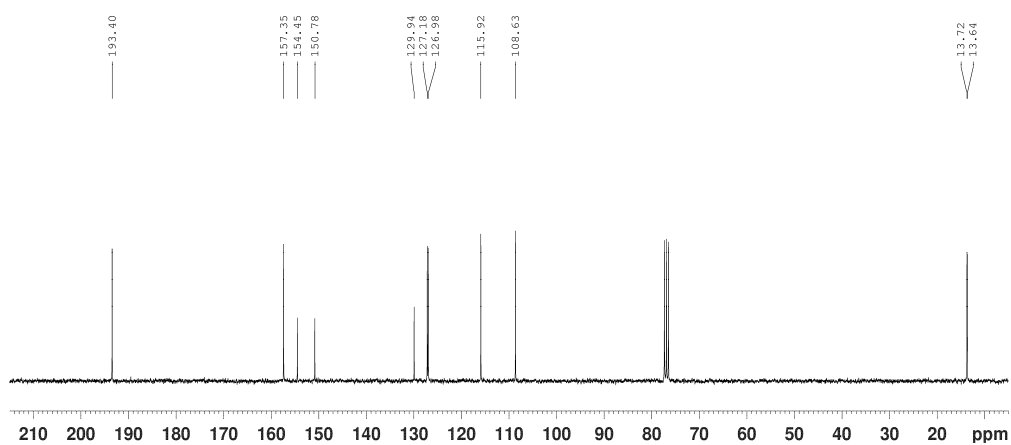
Espectro de RMN de ^{13}C de **493** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ¹H de **496** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **496** (CDCl₃, 75 MHz)

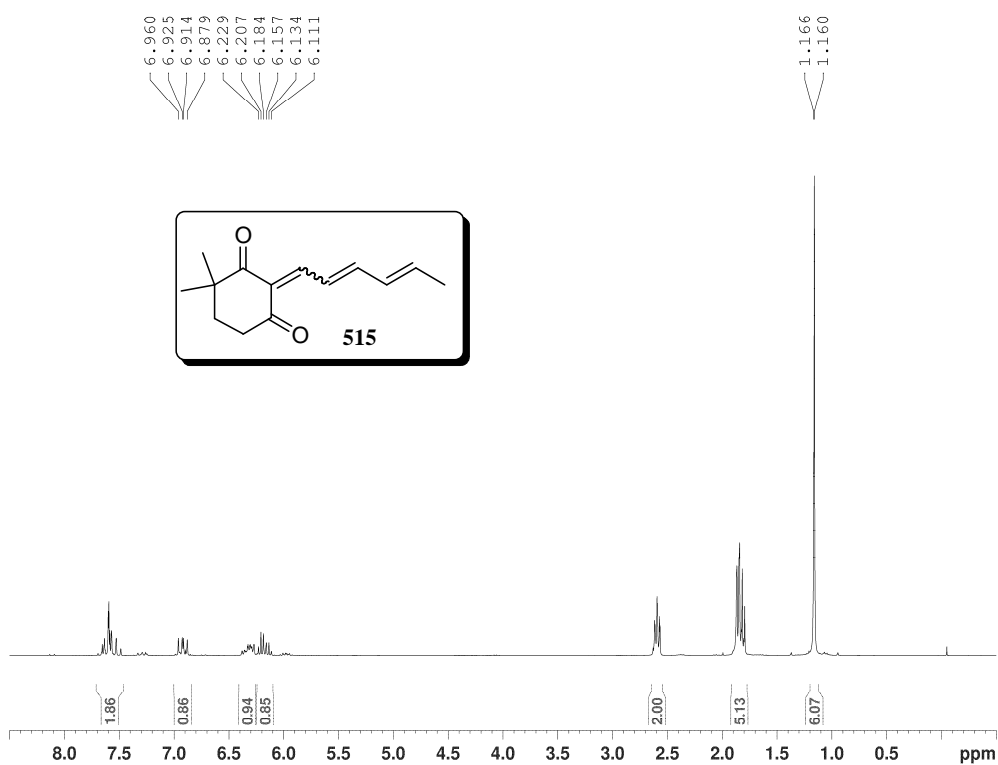
Espectro de RMN de ^1H de **509** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **509** (CDCl₃, 75 MHz)



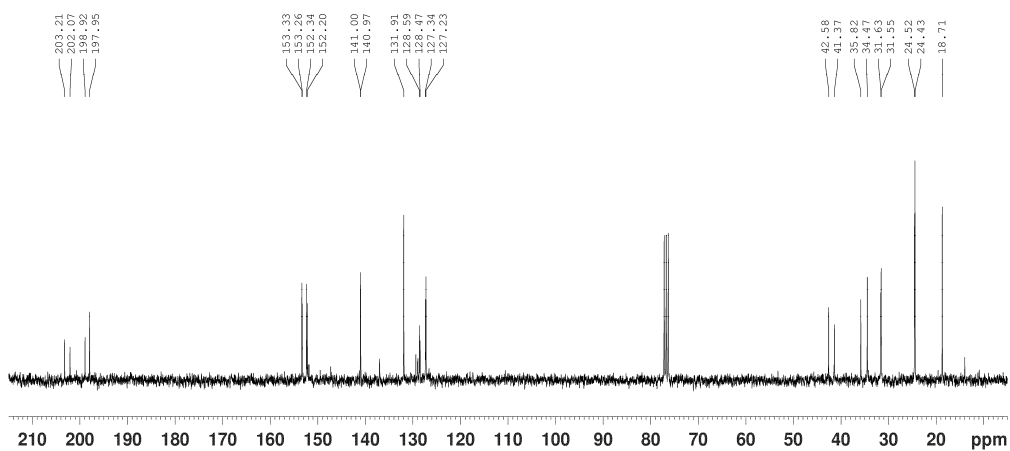
Espectro de RMN de ^1H de **513** (CDCl₃, 300 MHz)



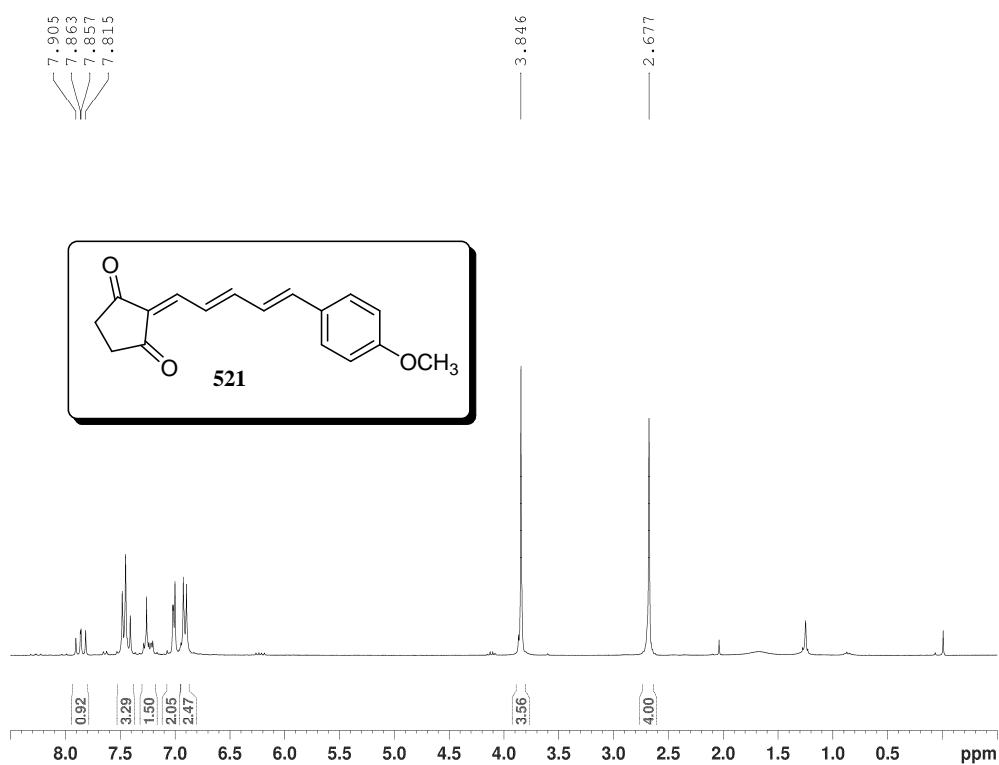
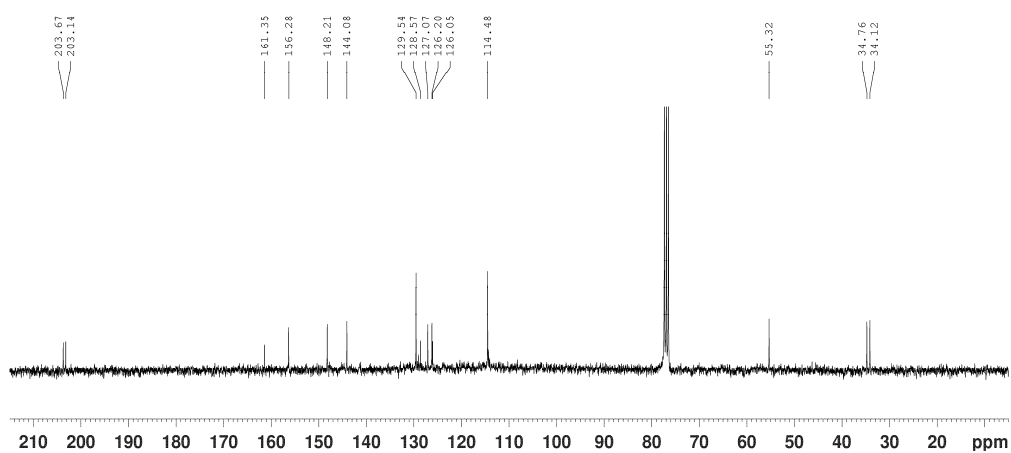
Espectro de RMN de ^{13}C de **513** (CDCl₃, 75 MHz)

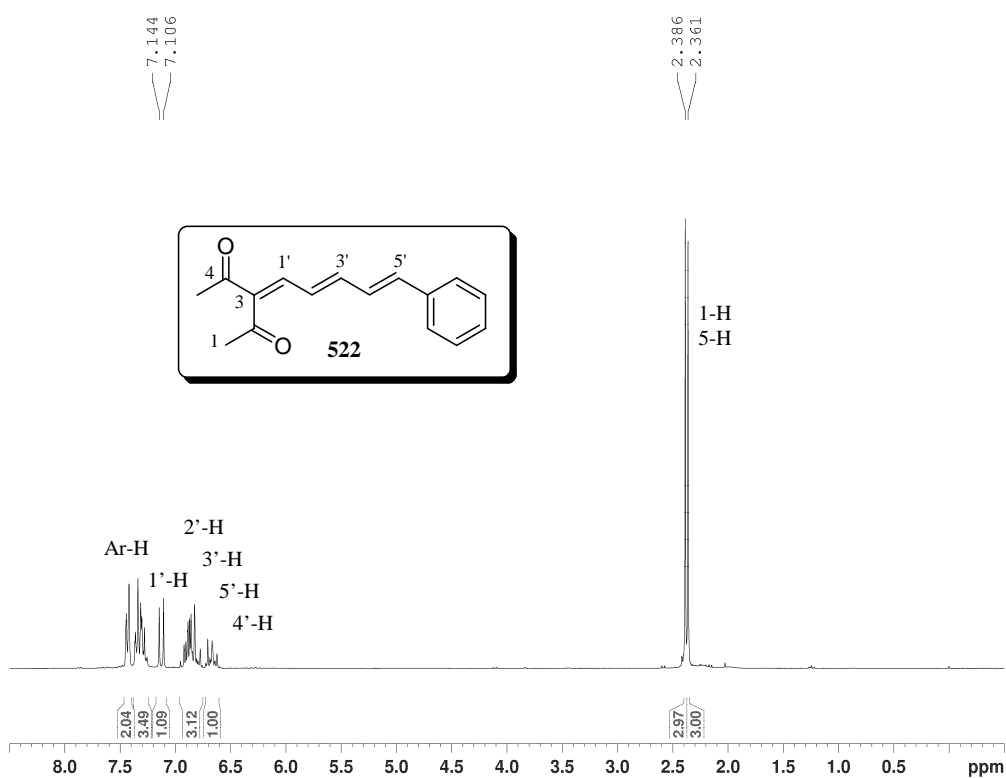
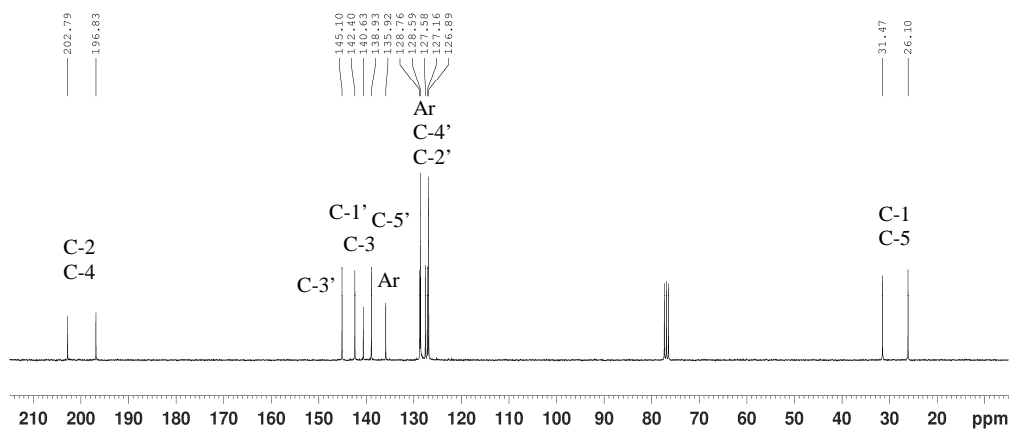


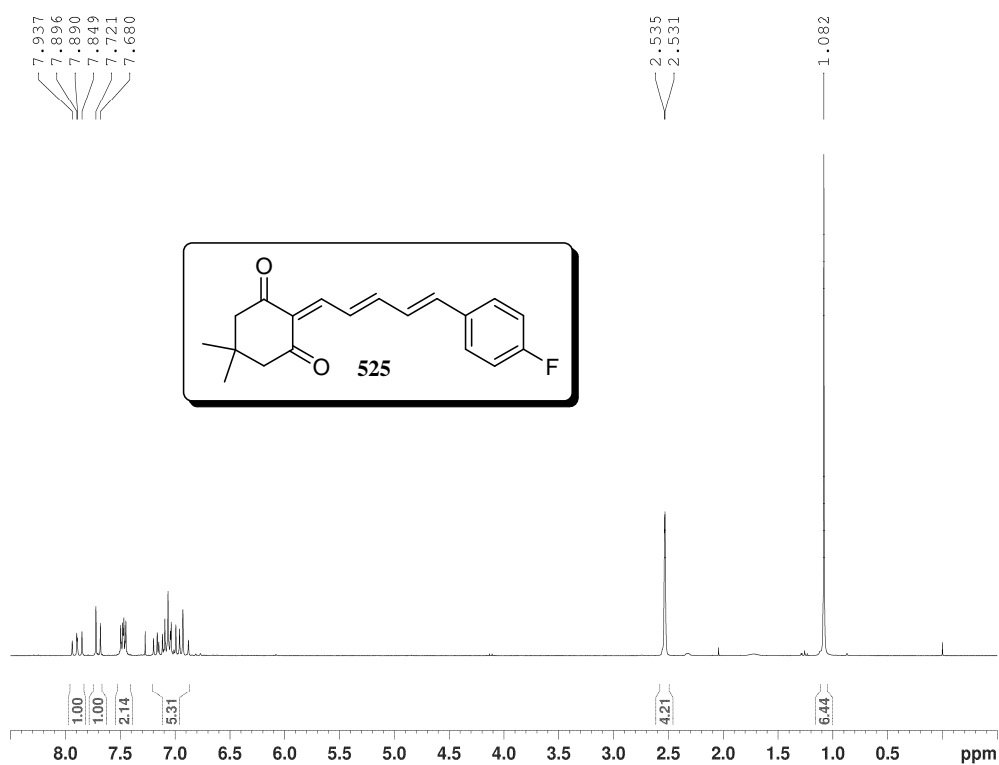
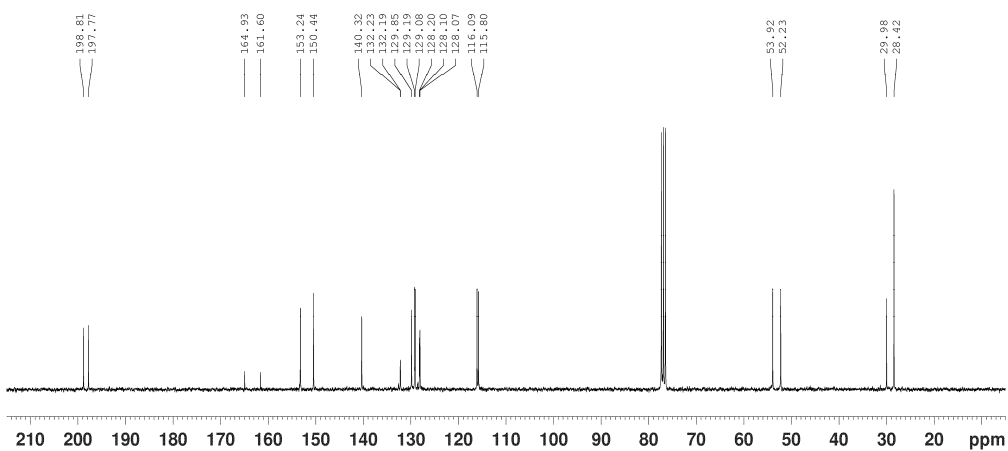
Espectro de RMN de ¹H de **515** (CDCl₃, 300 MHz)

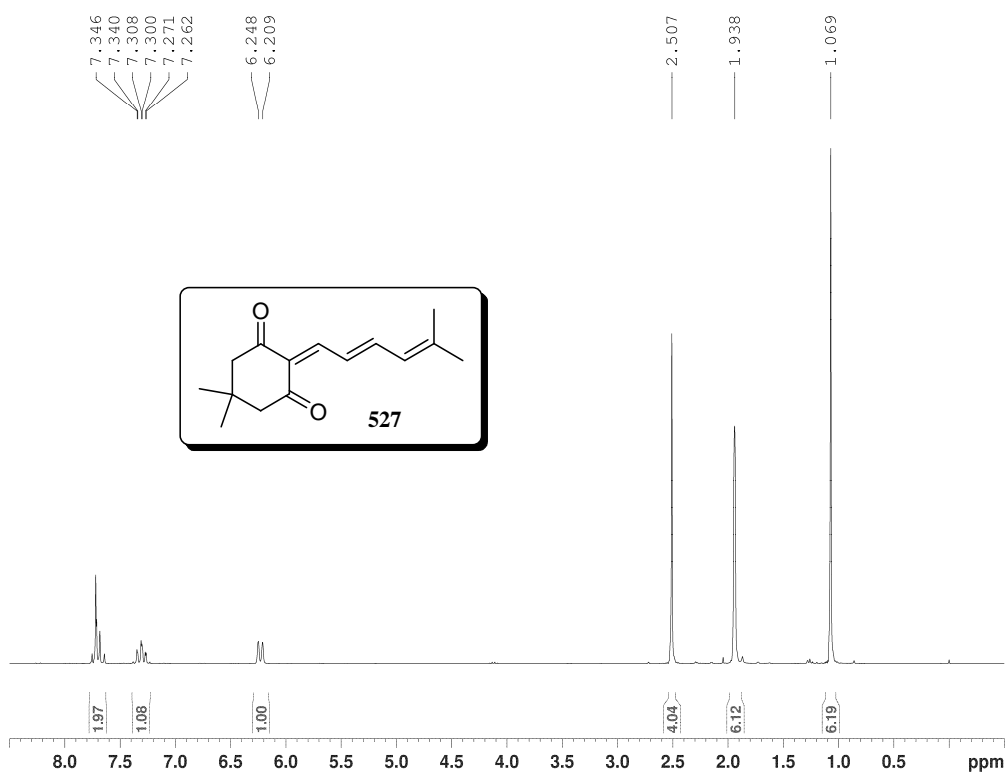
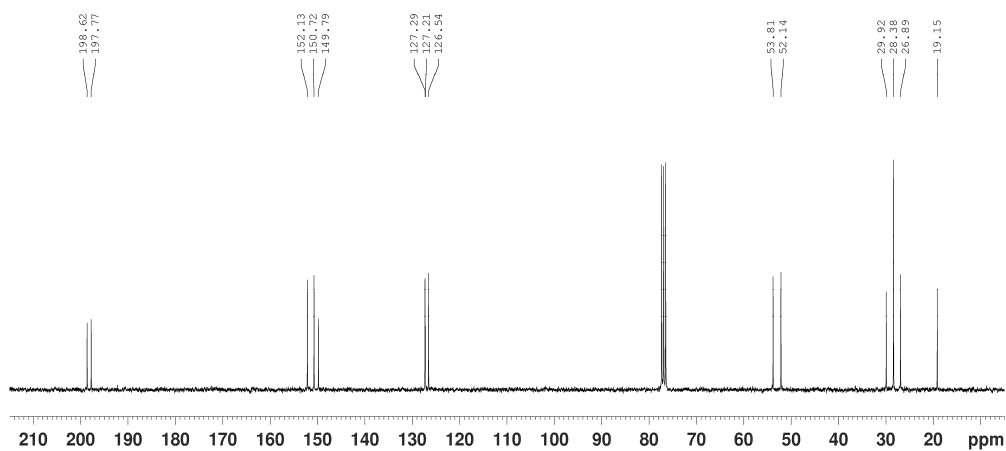


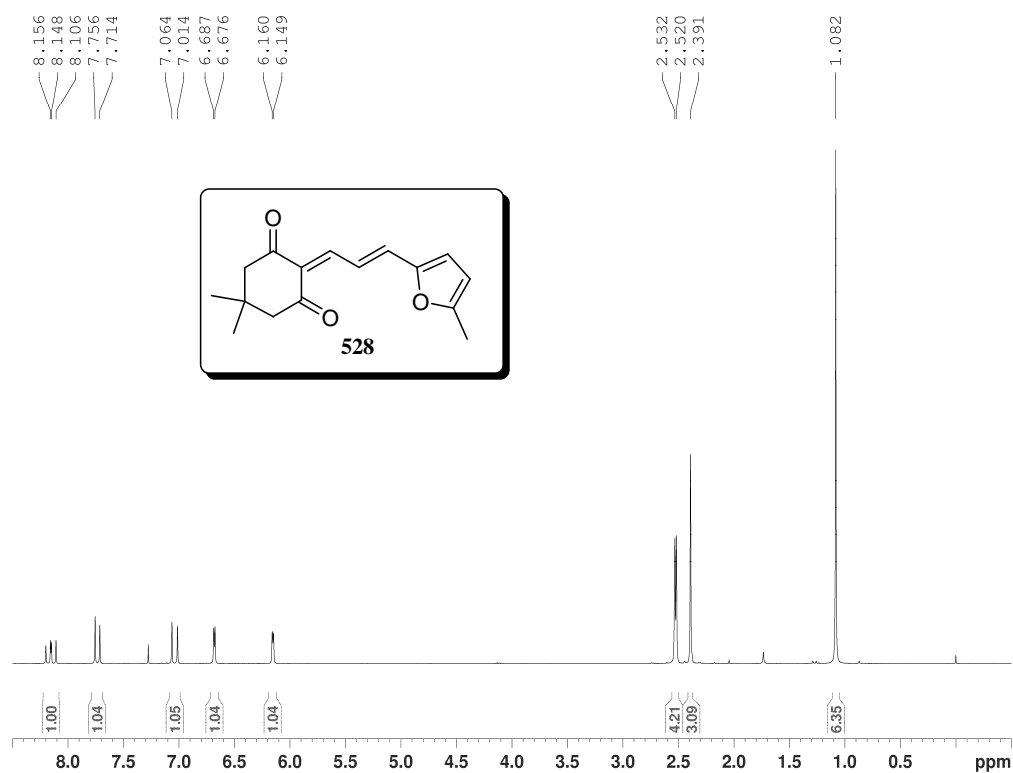
Espectro de RMN de ¹³C de **515** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **521** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **521** (CDCl₃, 75 MHz)

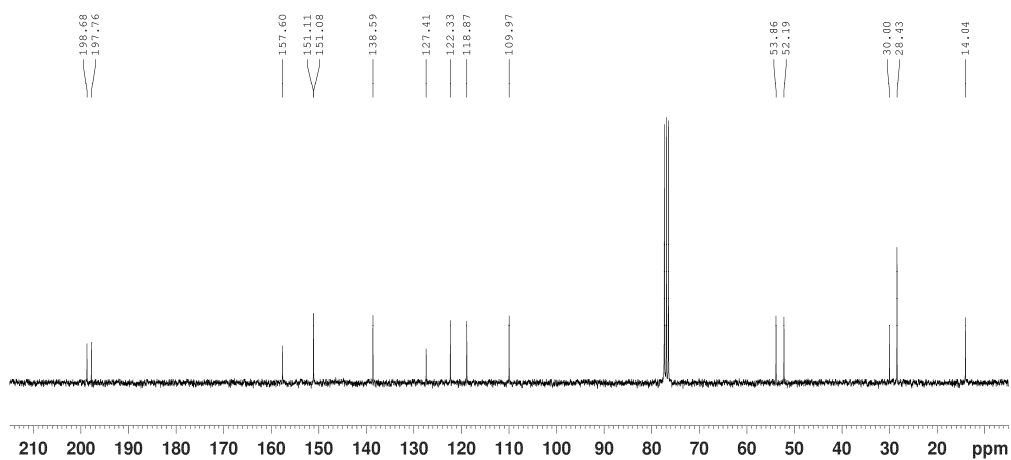
Espectro de RMN de ^1H de **522** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **522** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **525** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **525** (CDCl₃, 75 MHz)

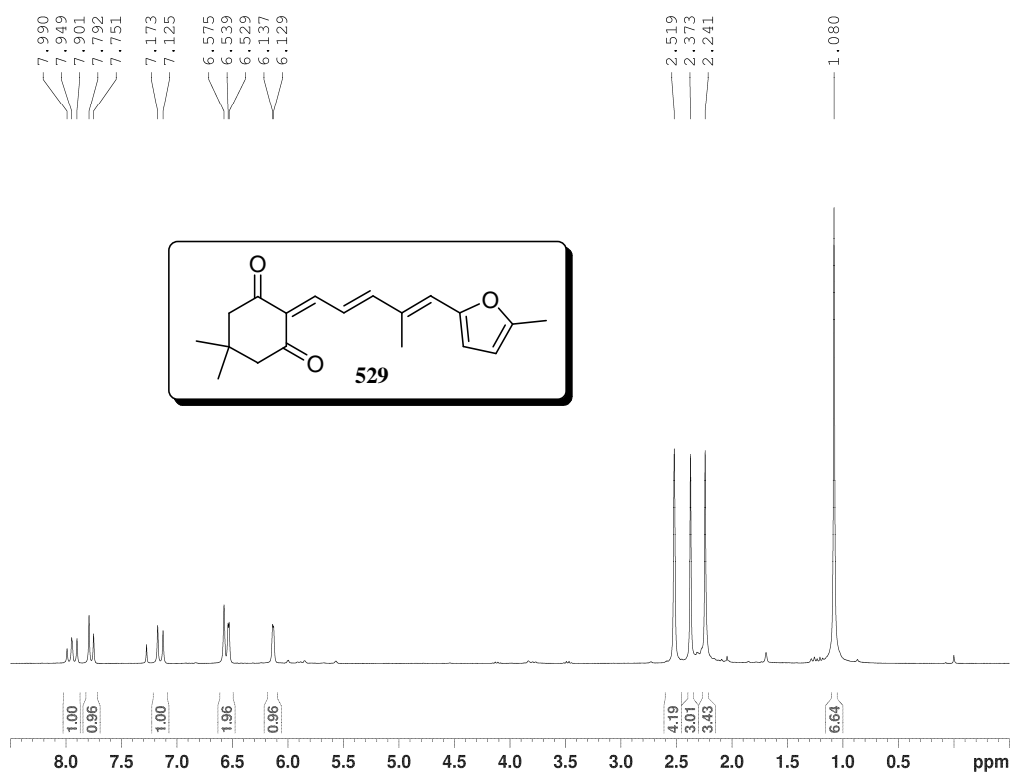
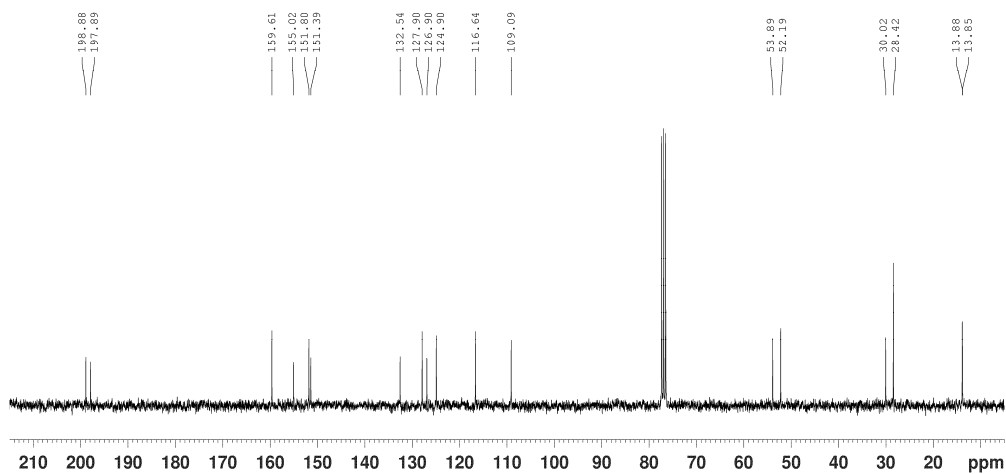
Espectro de RMN de ^1H de **527** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **527** (CDCl₃, 75 MHz)

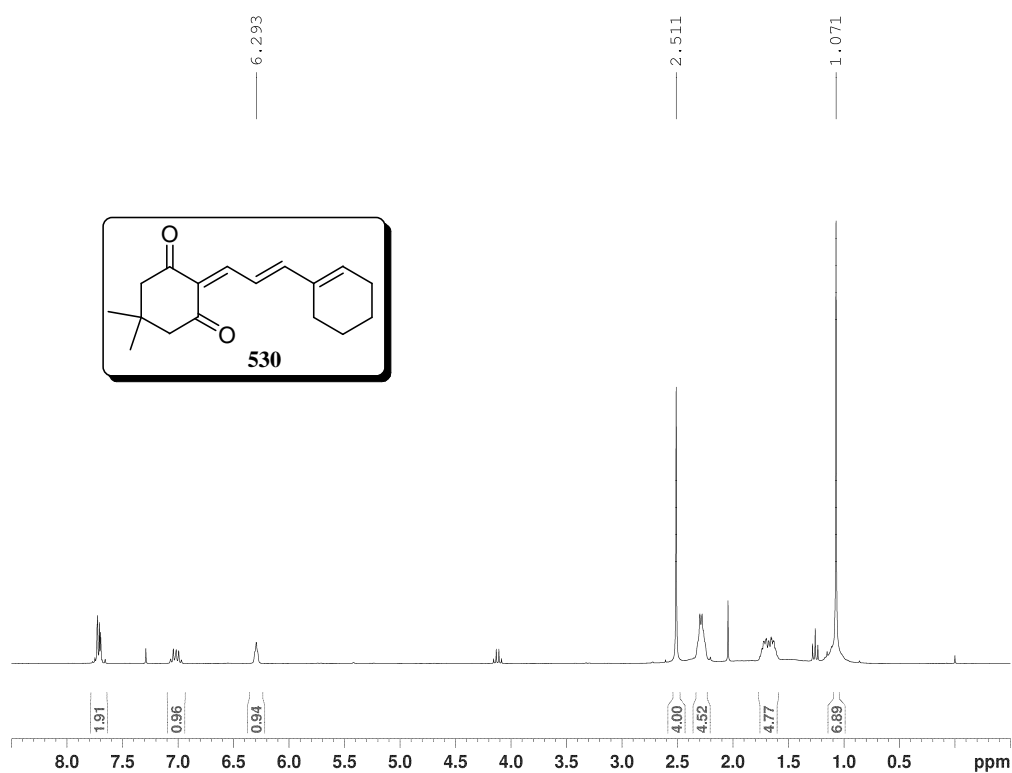


Espectro de RMN de ^1H de **528** (CDCl₃, 300 MHz)

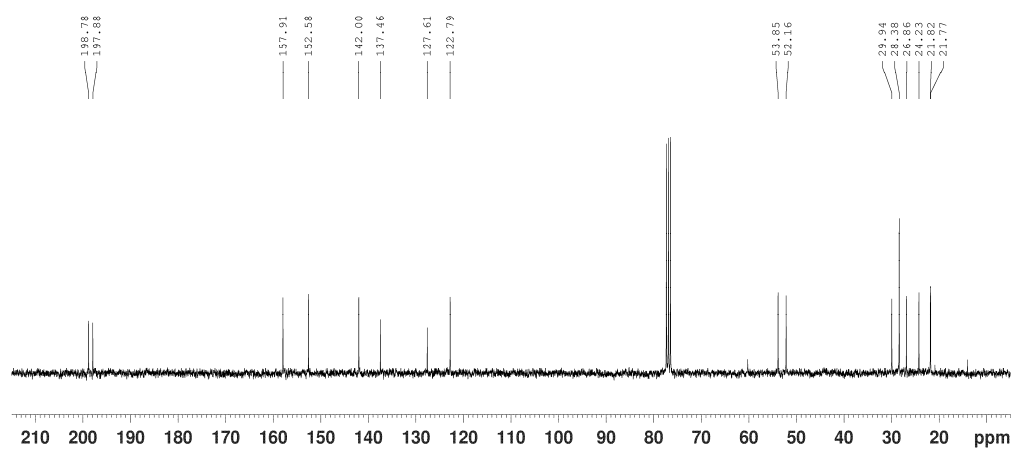


Espectro de RMN de ^{13}C de **528** (CDCl₃, 75 MHz)

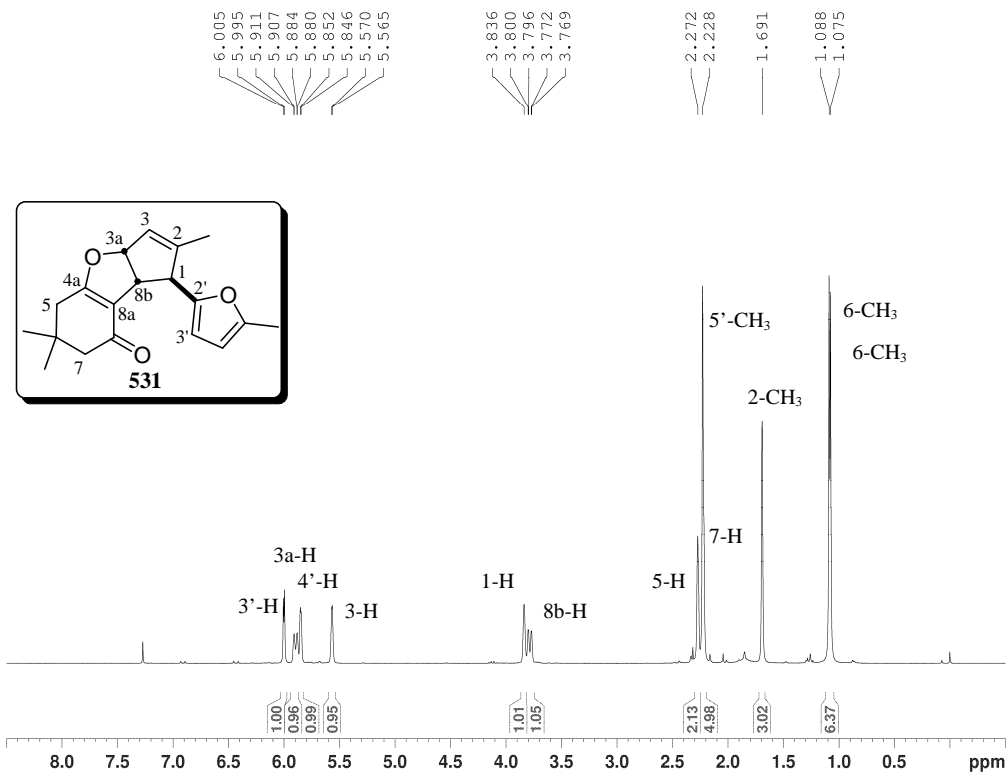
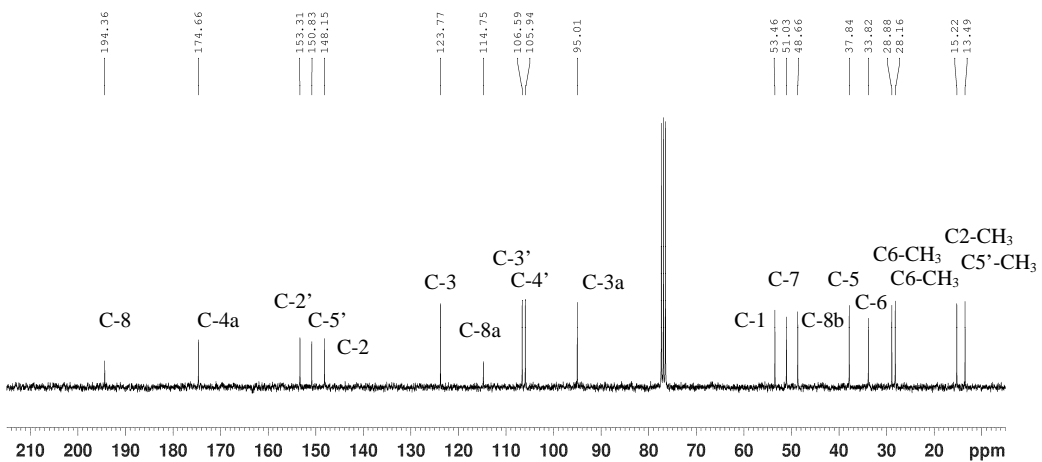
Espectro de RMN de ¹H de **529** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **529** (CDCl₃, 75 MHz)

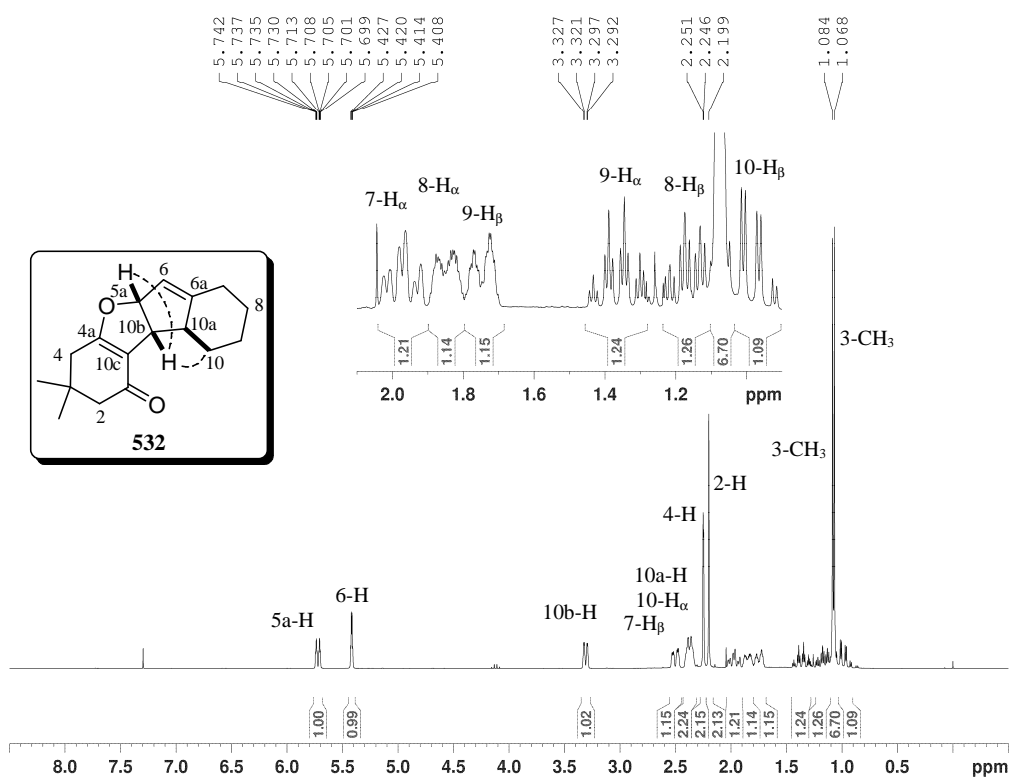
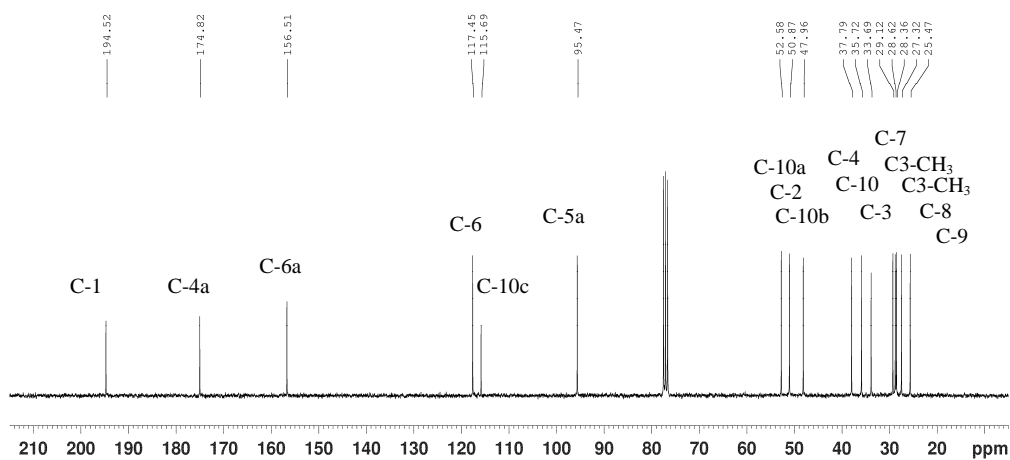


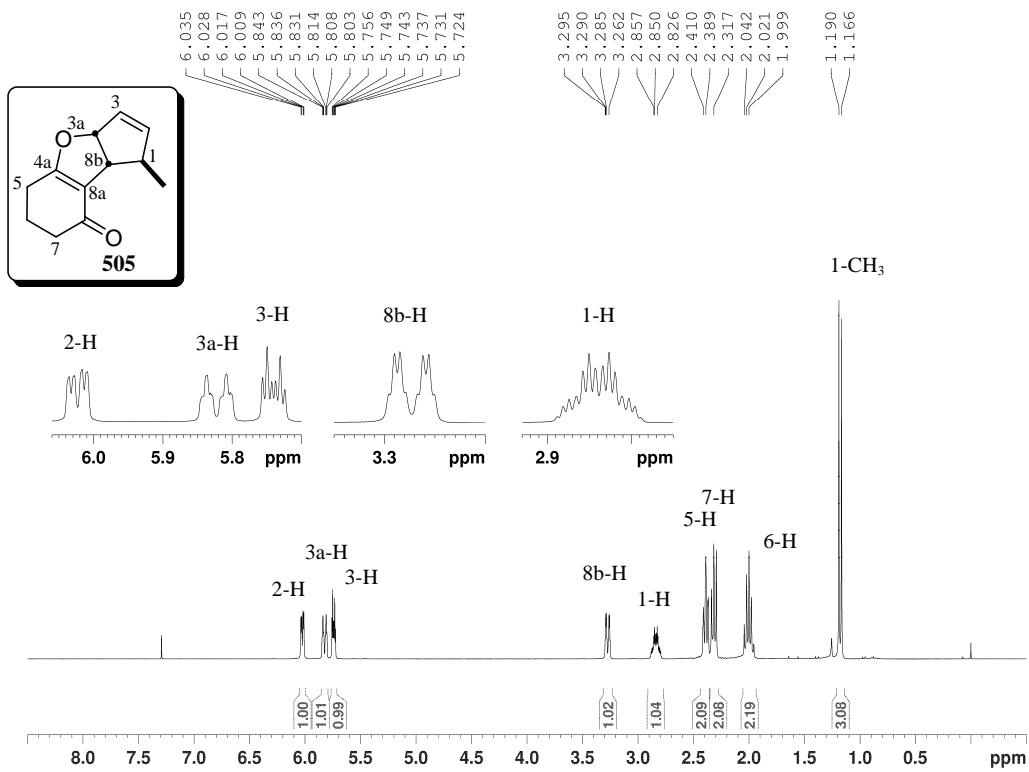
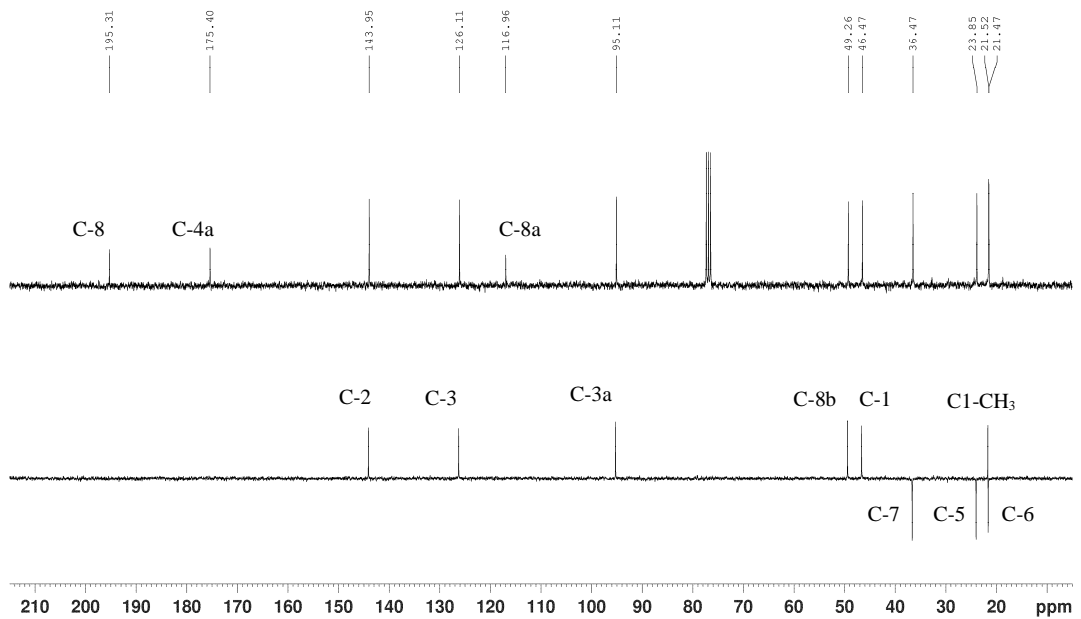
Espectro de RMN de ^1H de **530** (CDCl₃, 300 MHz)

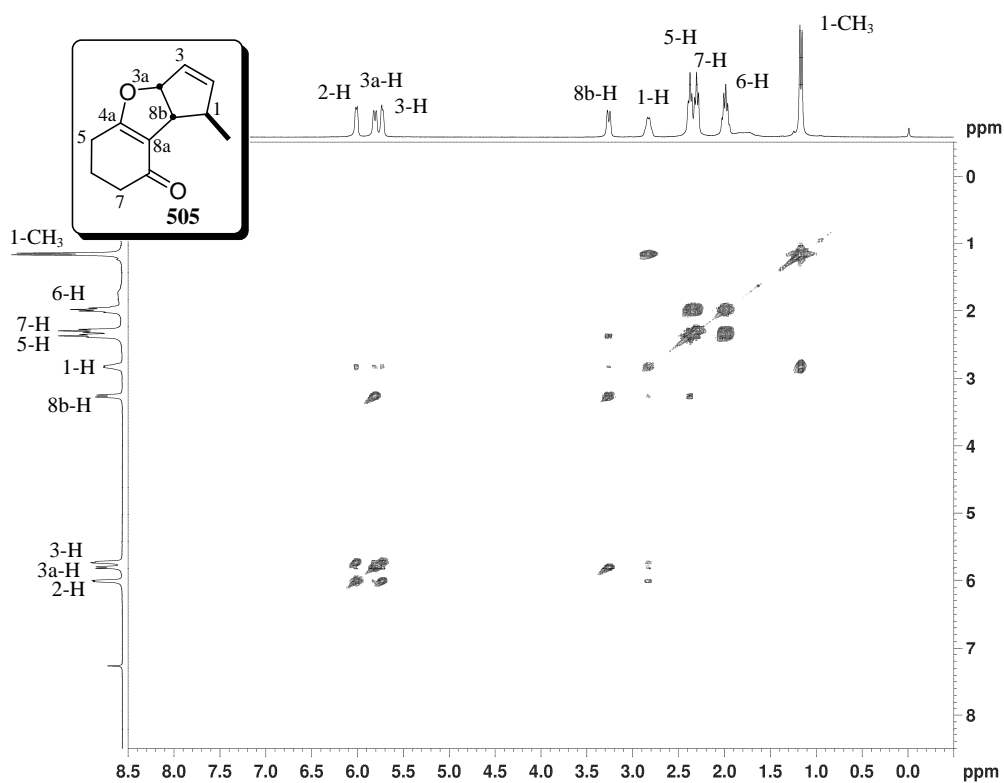
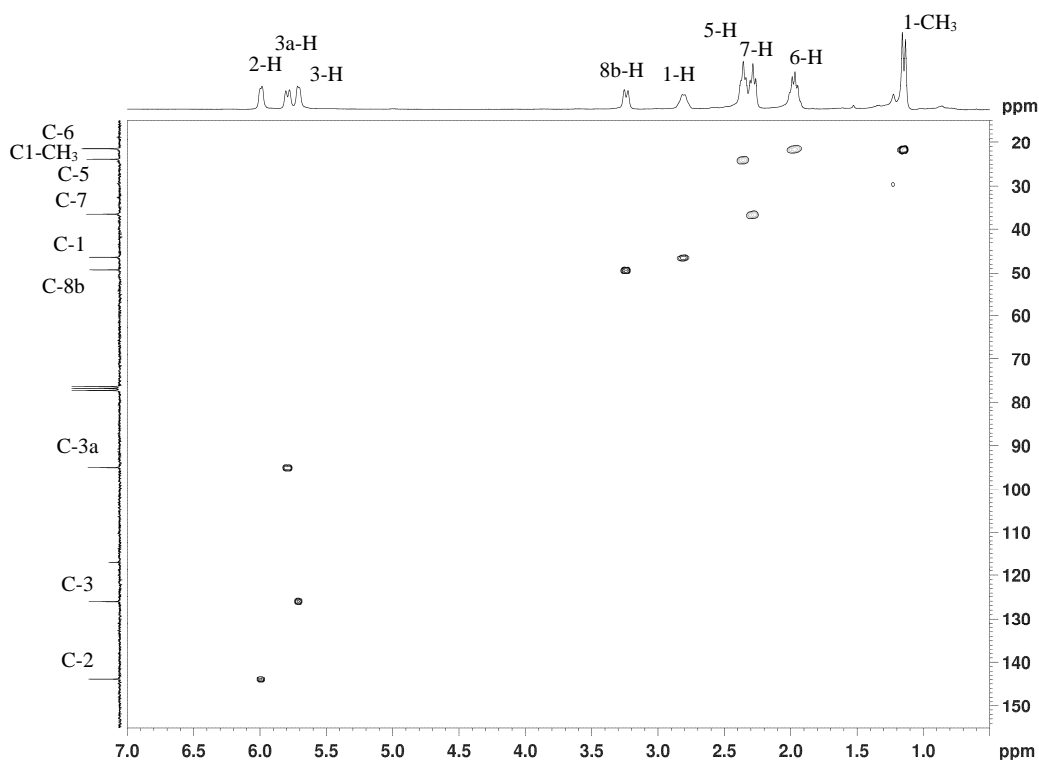


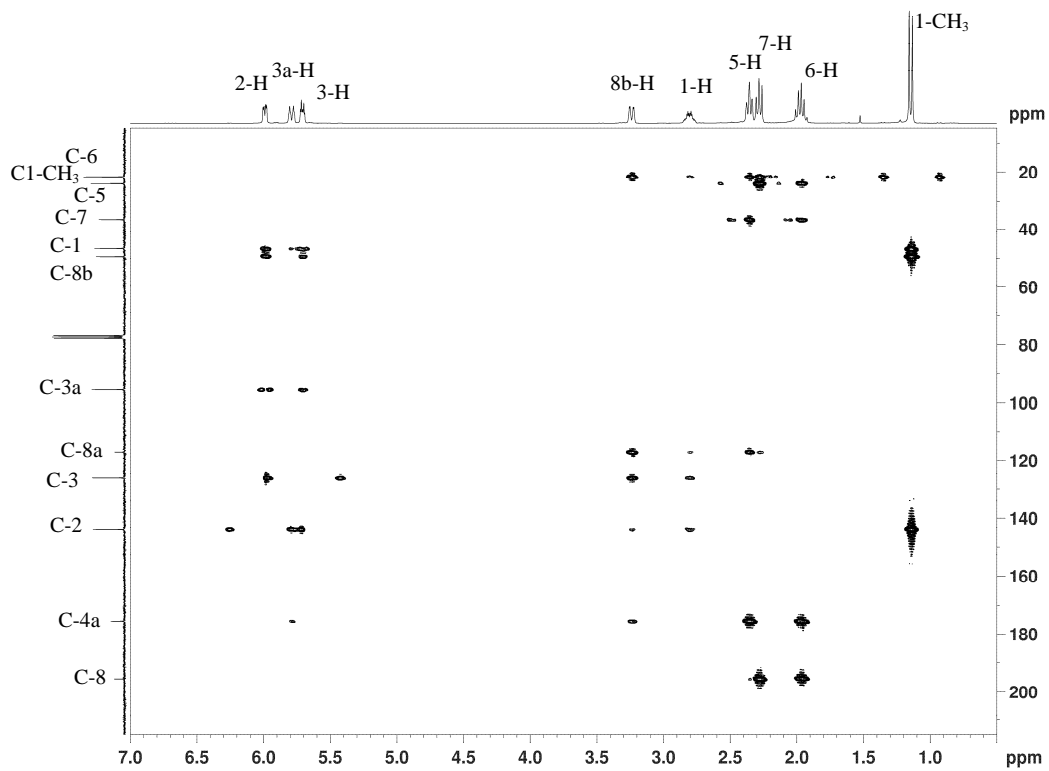
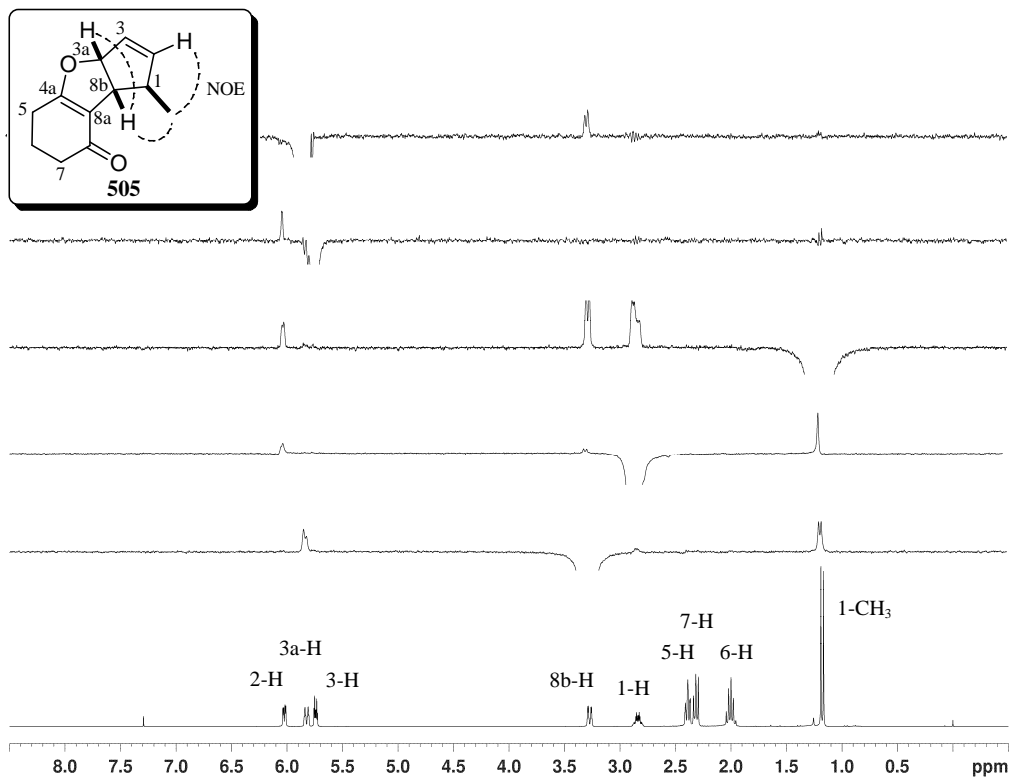
Espectro de RMN de ^{13}C de **530** (CDCl₃, 75 MHz)

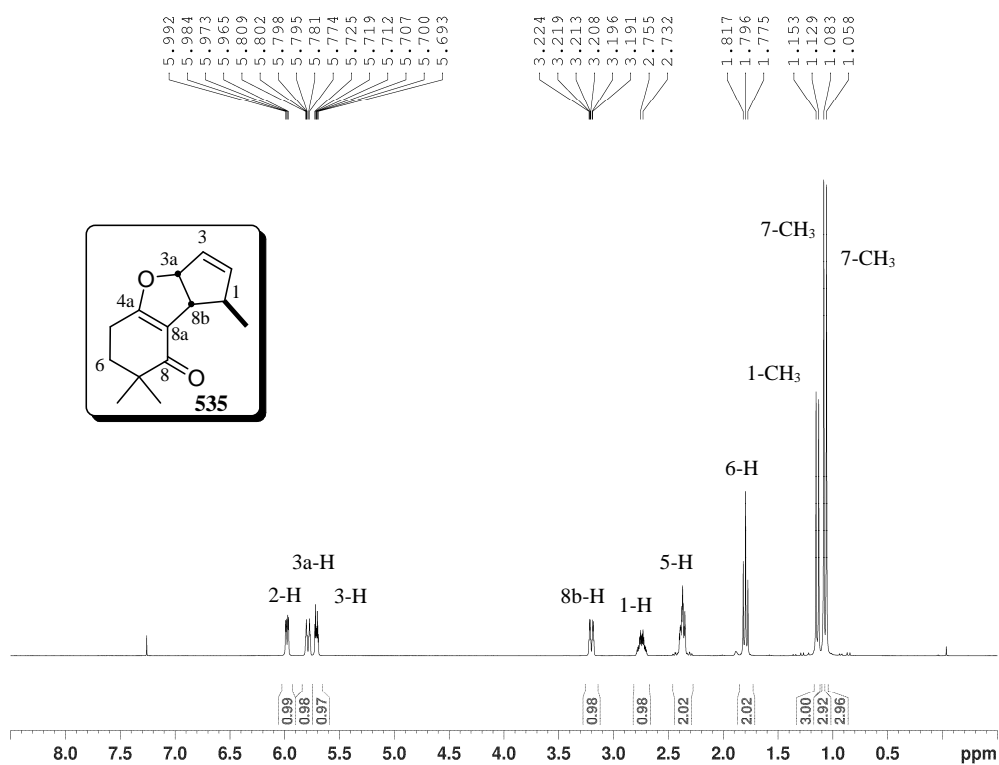
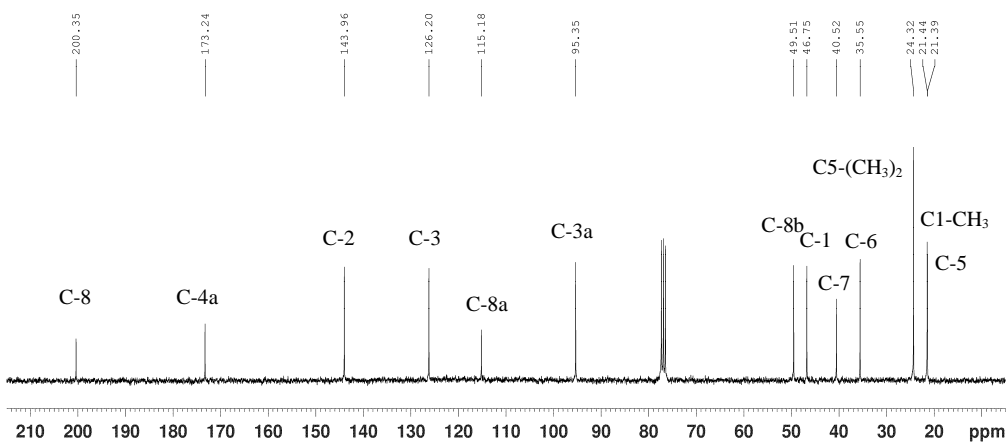
Espectro de RMN de ¹H de **531** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **531** (CDCl₃, 75 MHz)

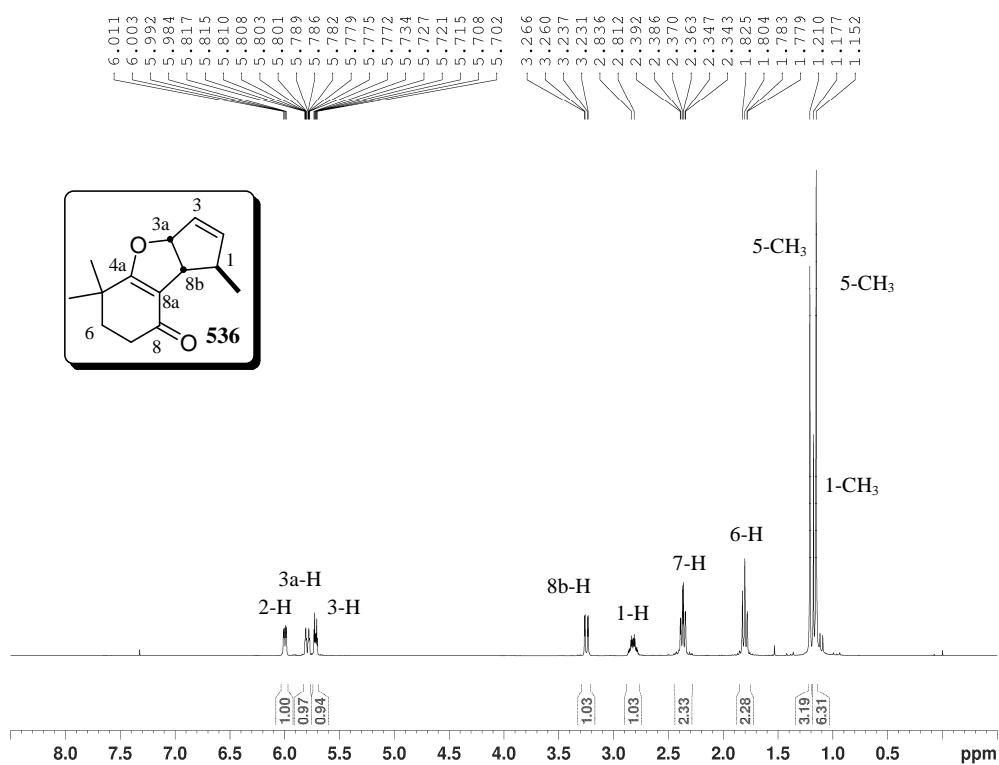
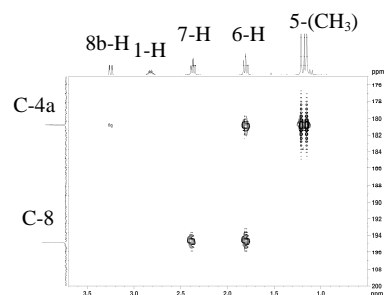
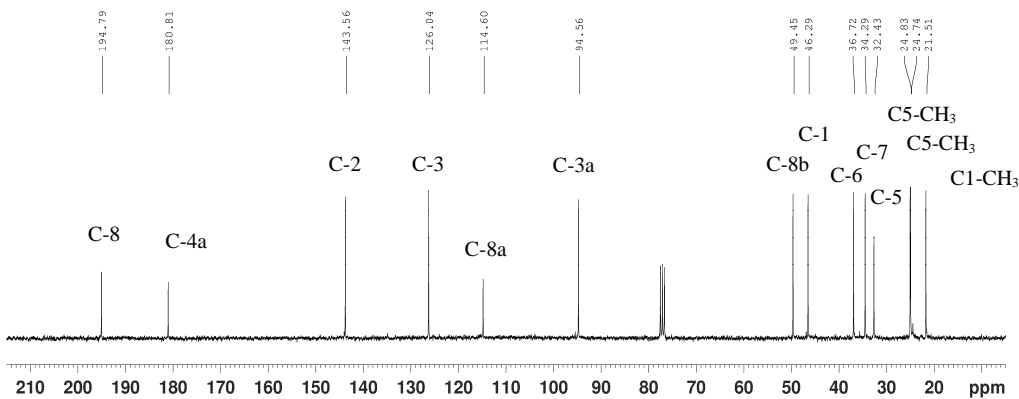
Espectro de RMN de ¹H de **532** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **532** (CDCl₃, 75 MHz)

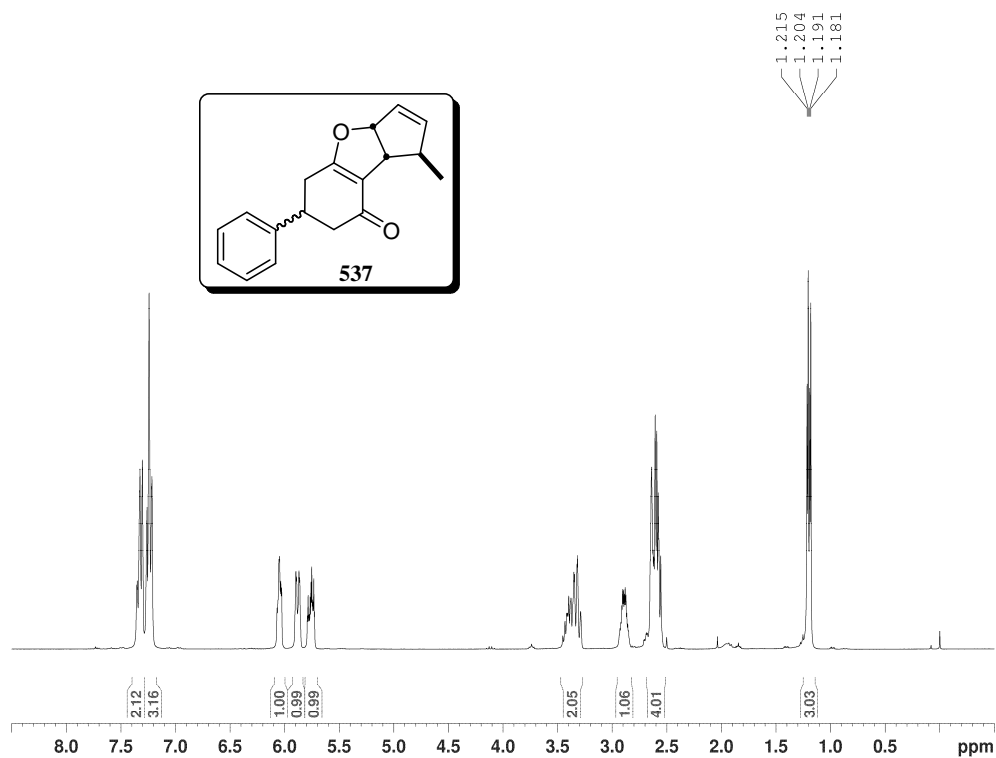
Espectro de RMN de ^1H de **505** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **505** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro 2D ^1H - ^1H COSY de **505** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro 2D ^1H - ^{13}C HSQC de **505** (CDCl_3)

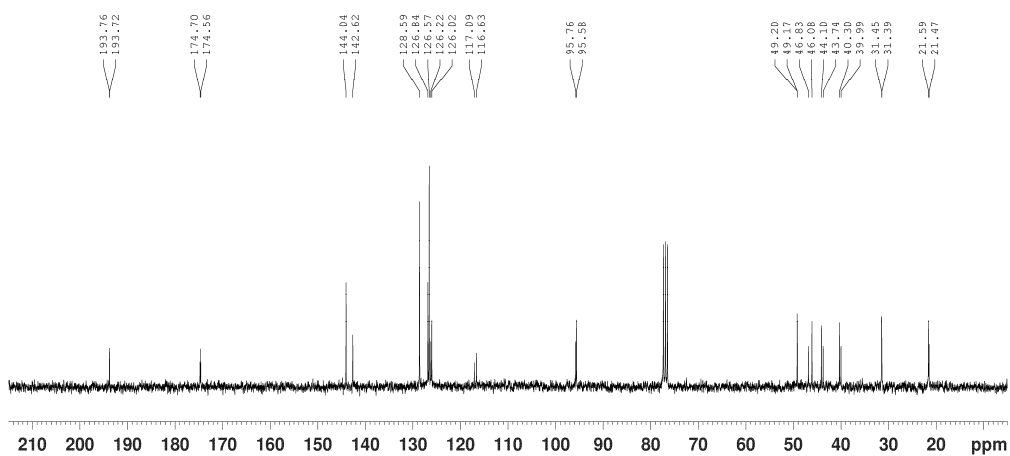
Espectro 2D ^1H - ^{13}C HMBC de **505** (CDCl_3)Espectros NOE *difference* de **505** (CDCl_3 , 300 MHz)

Espectro de RMN de ¹H de **535** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **535** (CDCl₃, 75 MHz)

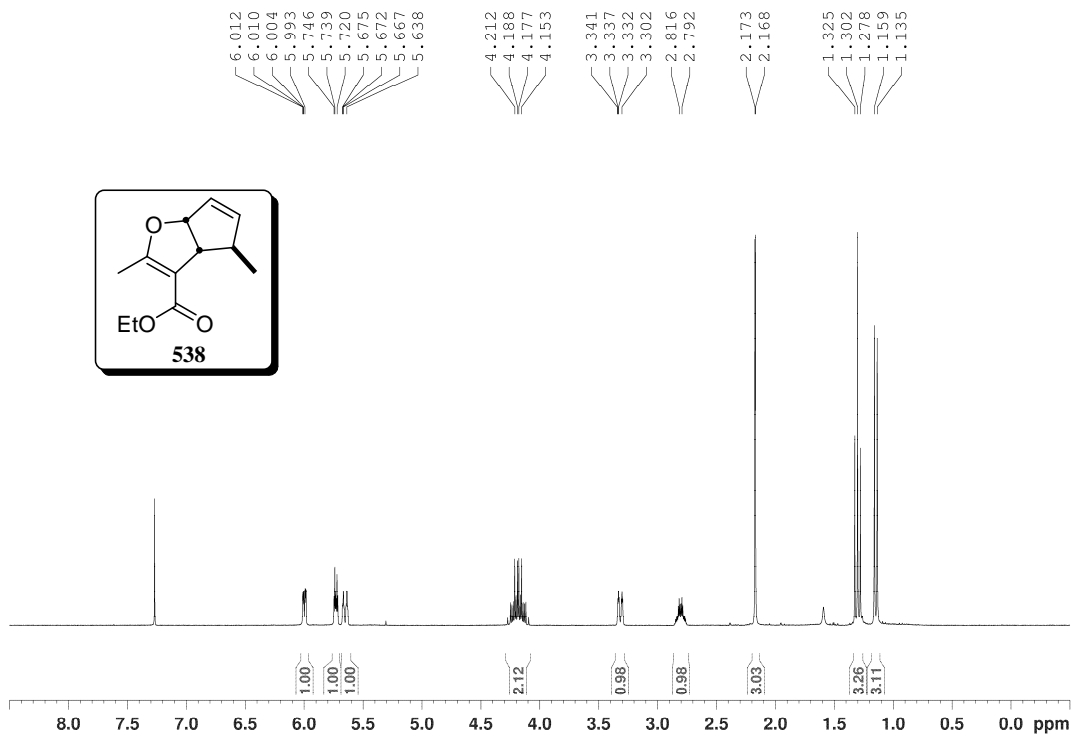
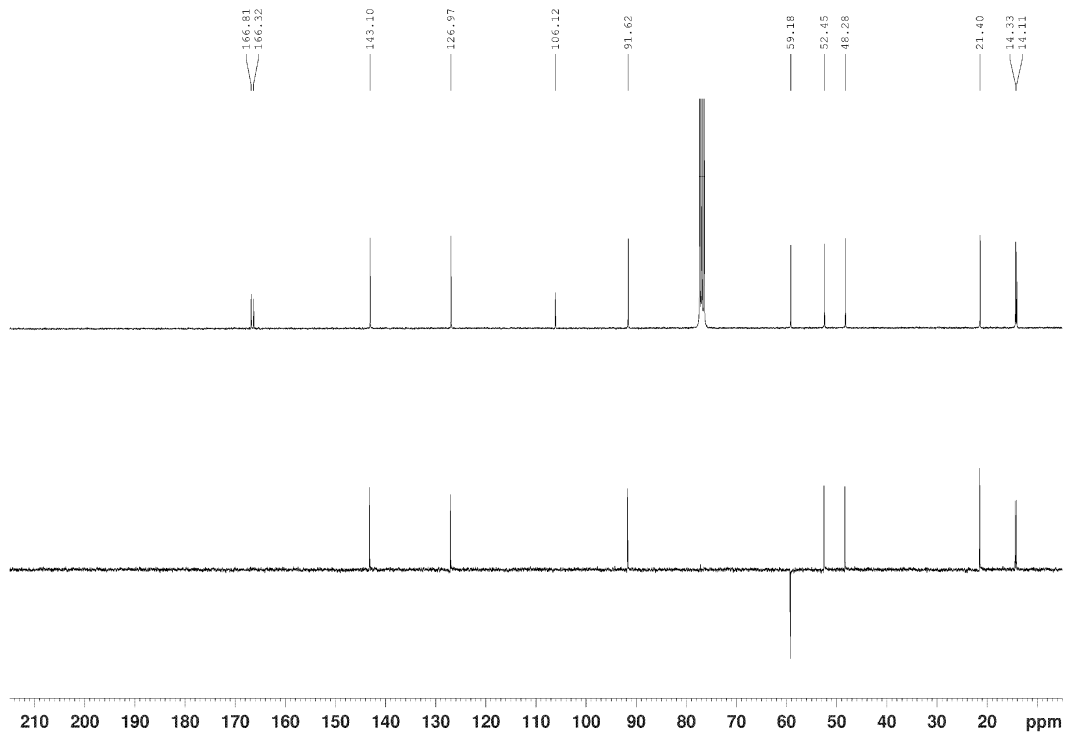
Espectro de RMN de ¹H de **536** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro ¹H-¹³C HMBC parcial de **536** (CDCl₃)Espectro de RMN de ¹³C de **536** (CDCl₃, 75 MHz)

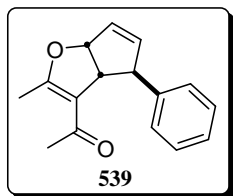
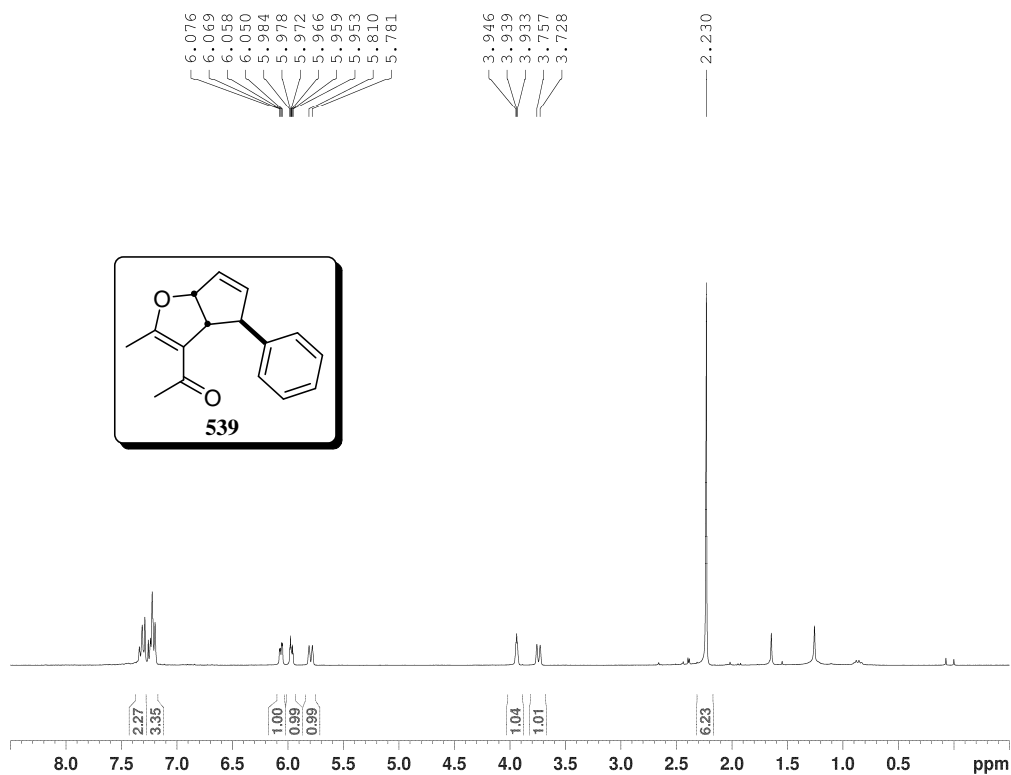


Espectro de RMN de ^1H de **537** (CDCl₃, 300 MHz)

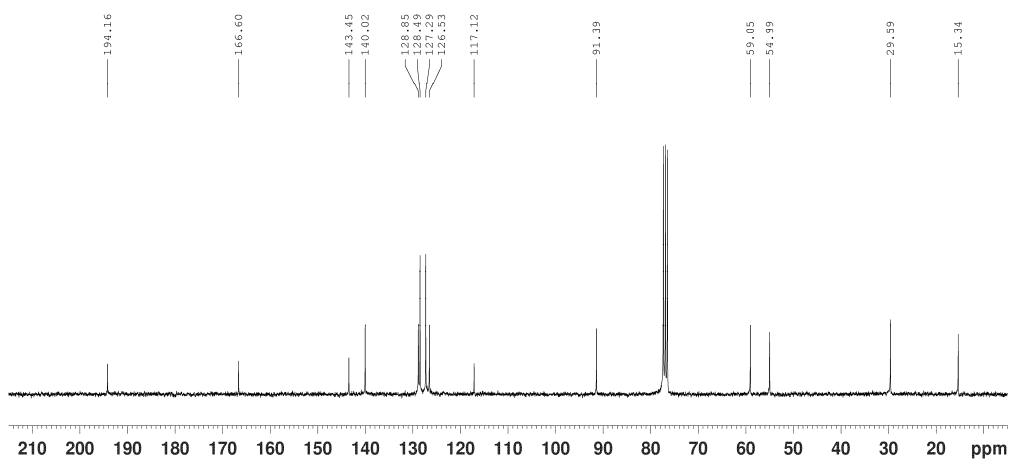


Espectro de RMN de ^{13}C de **537** (CDCl₃, 75 MHz)

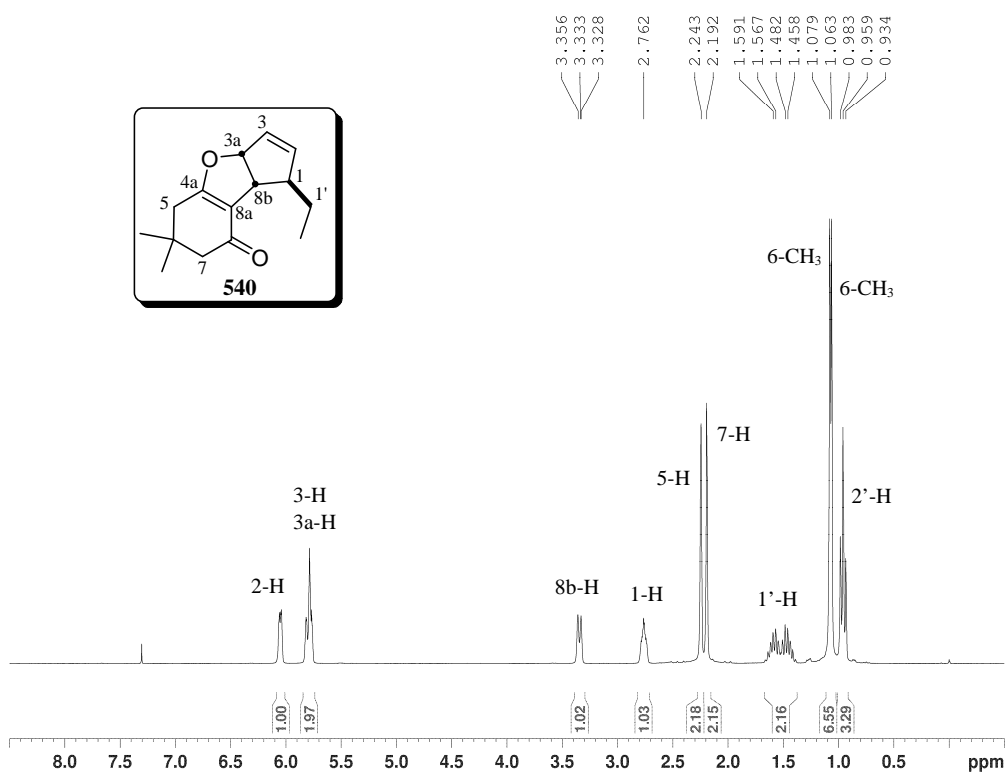
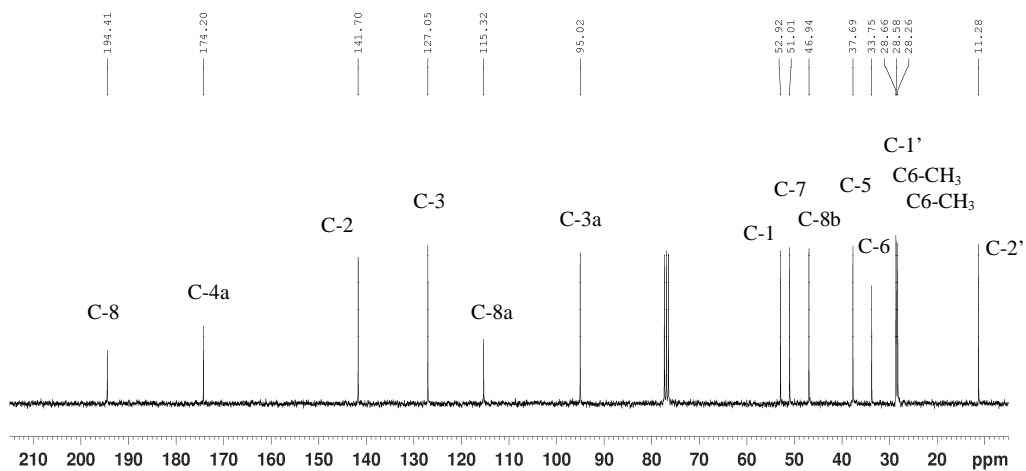
Espectro de RMN de ^1H de **538** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **538** (CDCl₃, 75 MHz)

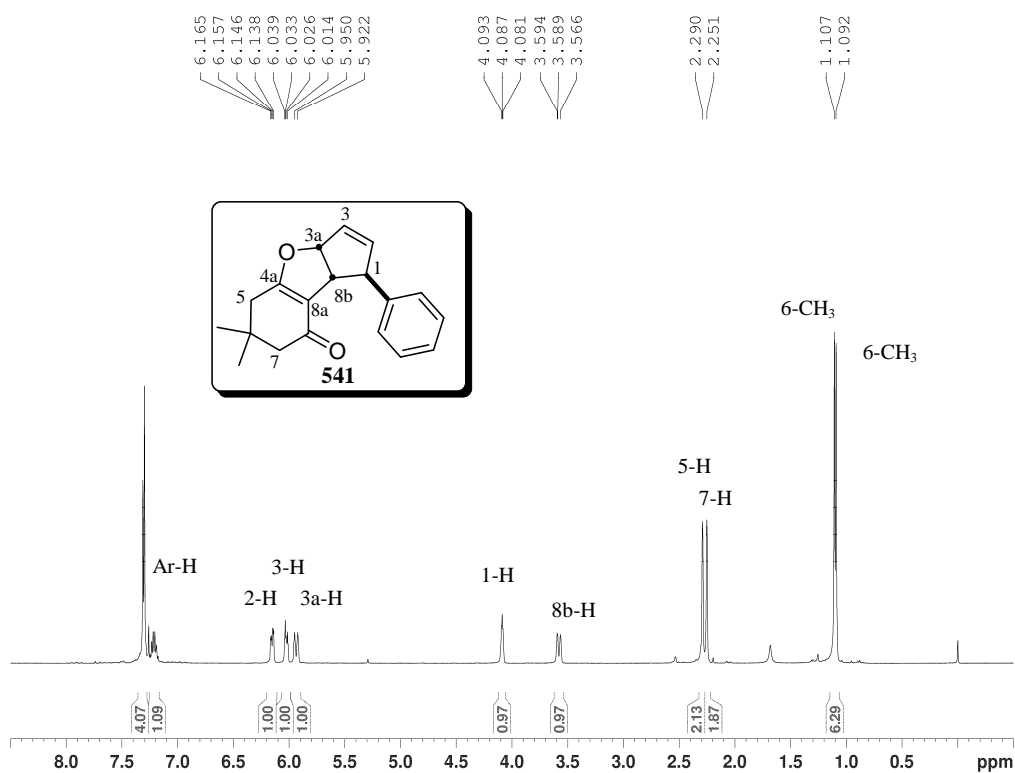
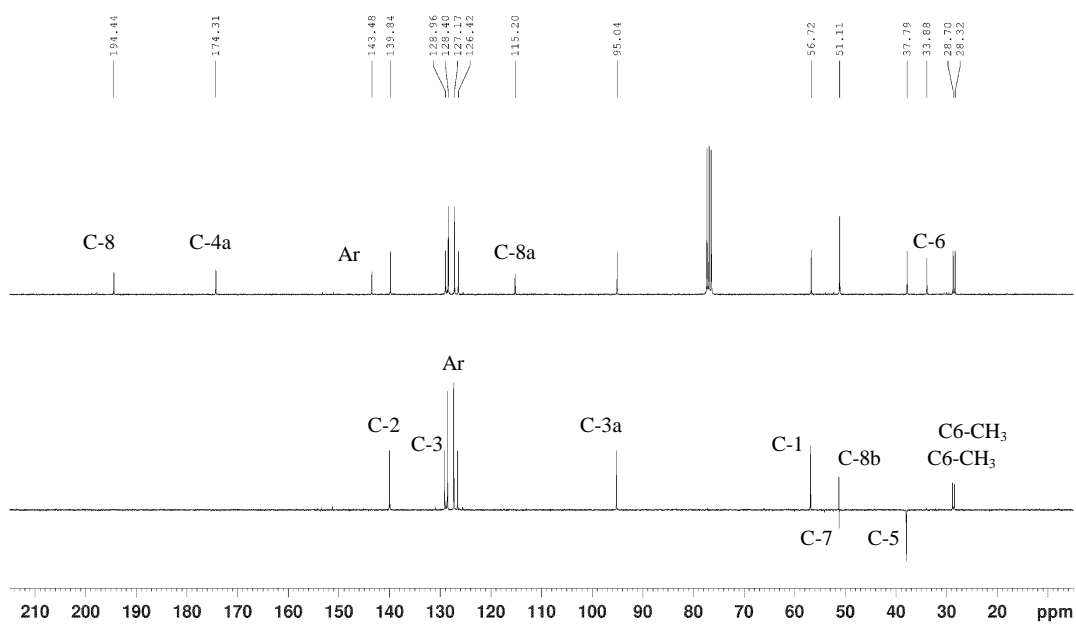


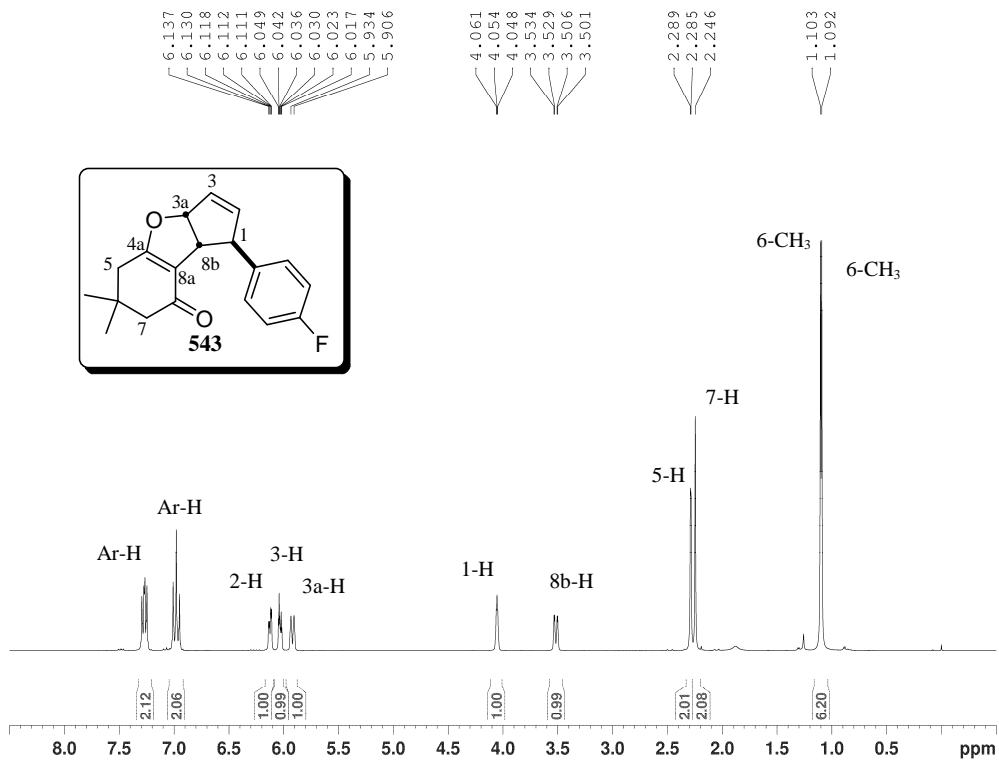
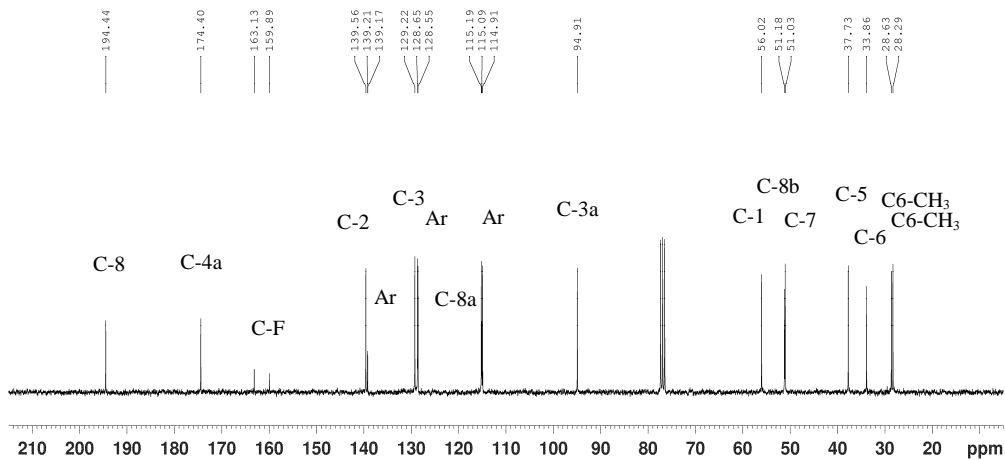
Espectro de RMN de ^1H de **539** (CDCl_3 , 300 MHz)

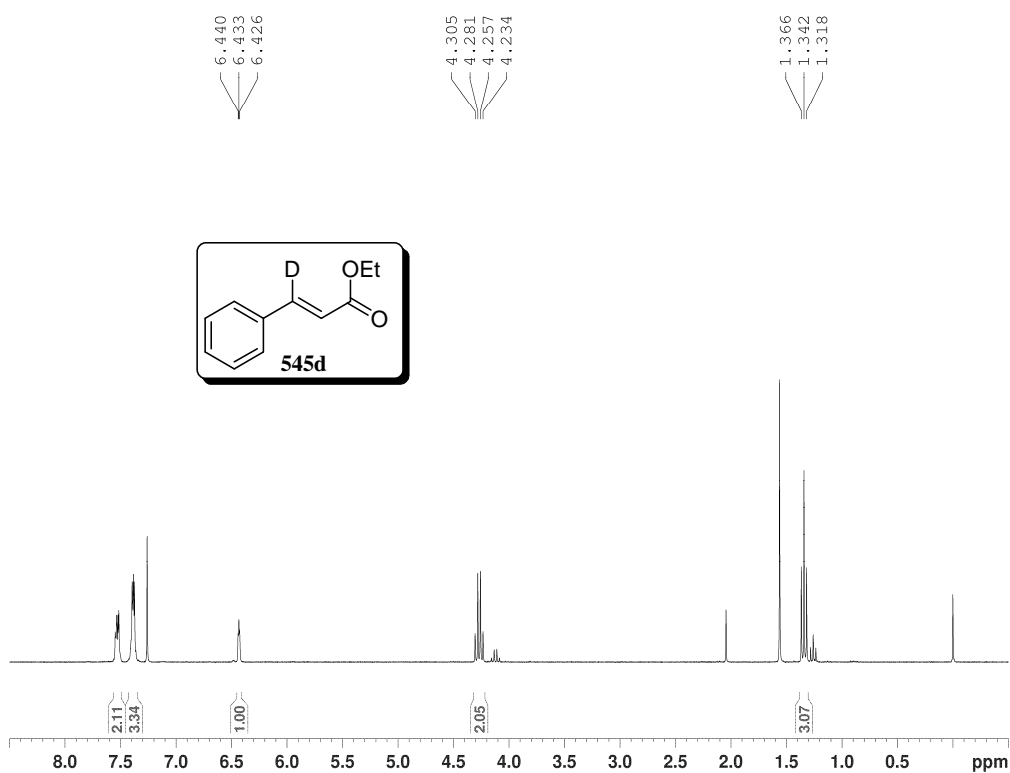
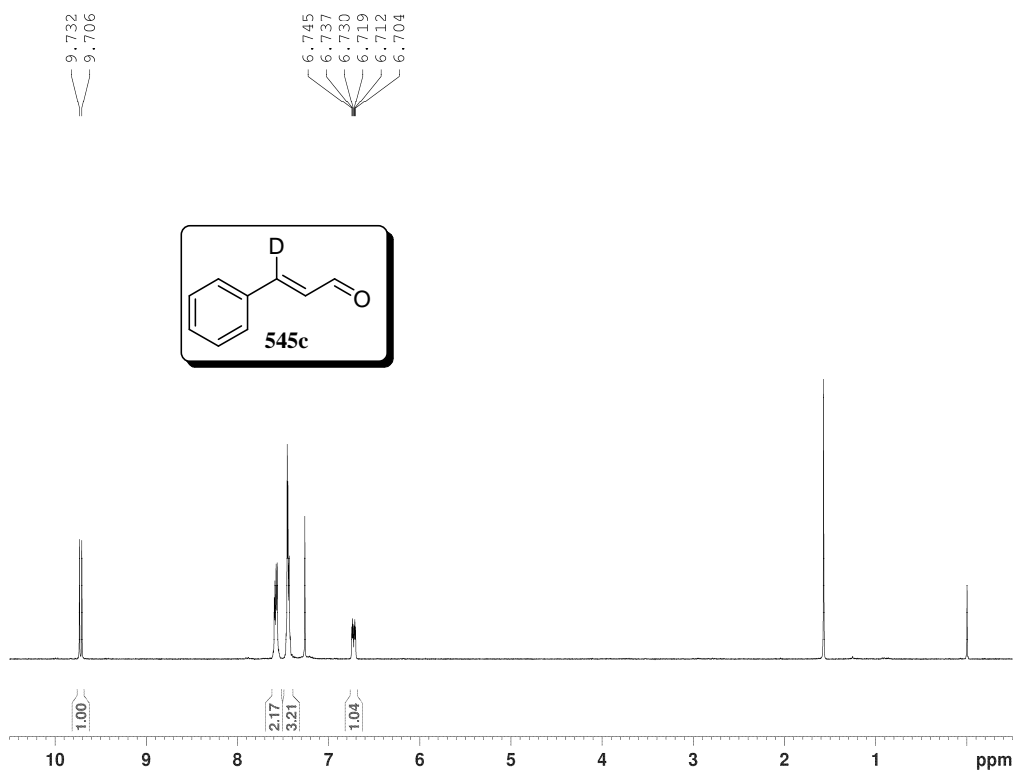


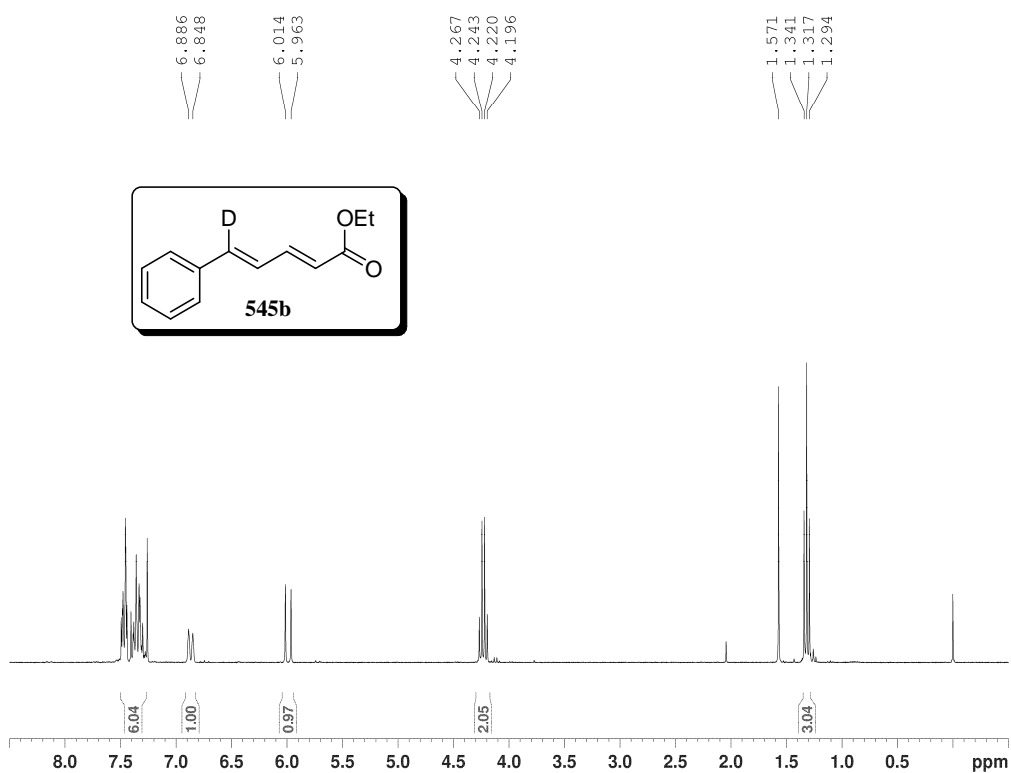
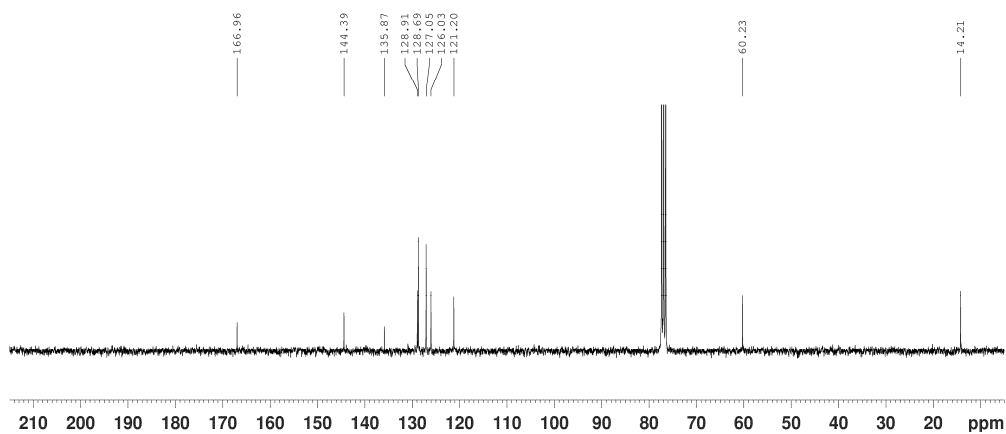
Espectro de RMN de ^{13}C de **539** (CDCl_3 , 75 MHz)

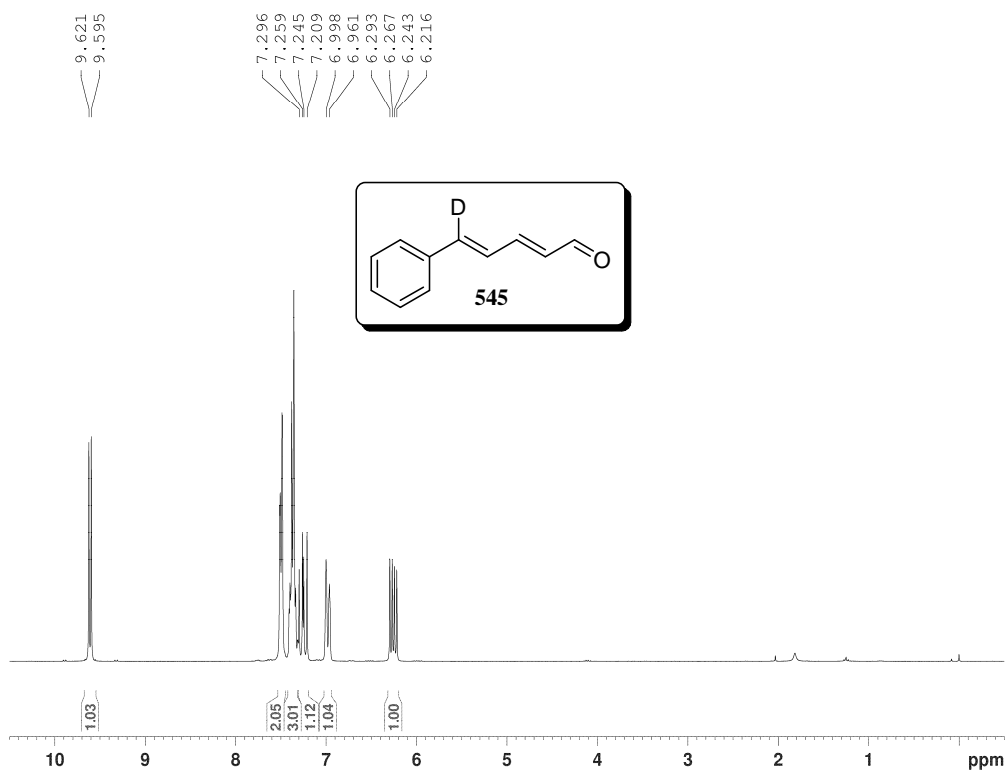
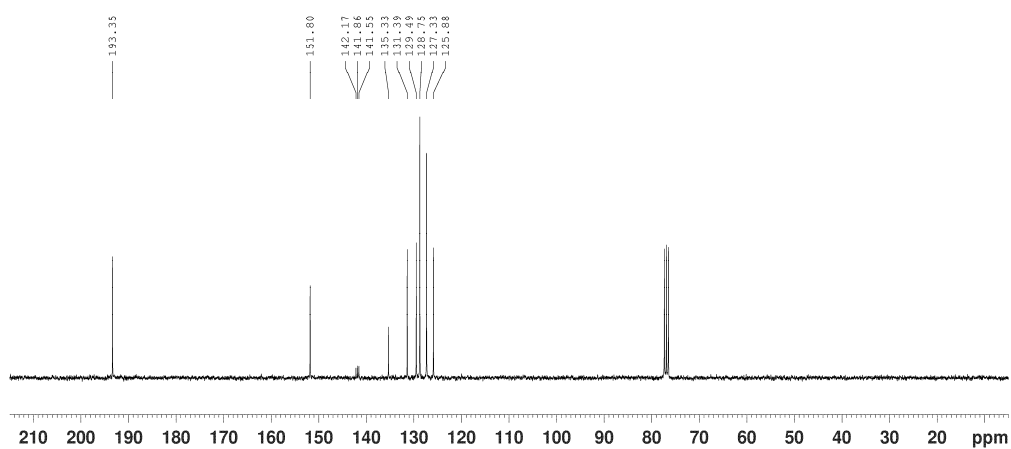
Espectro de RMN de ^1H de **540** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **540** (CDCl₃, 75 MHz)

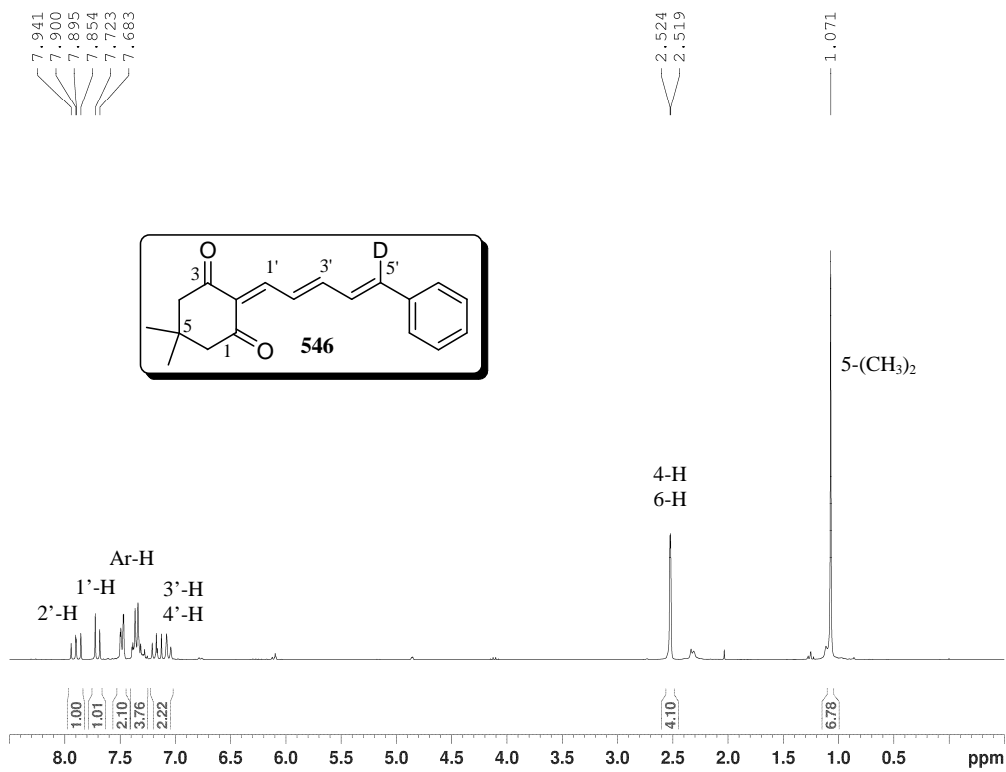
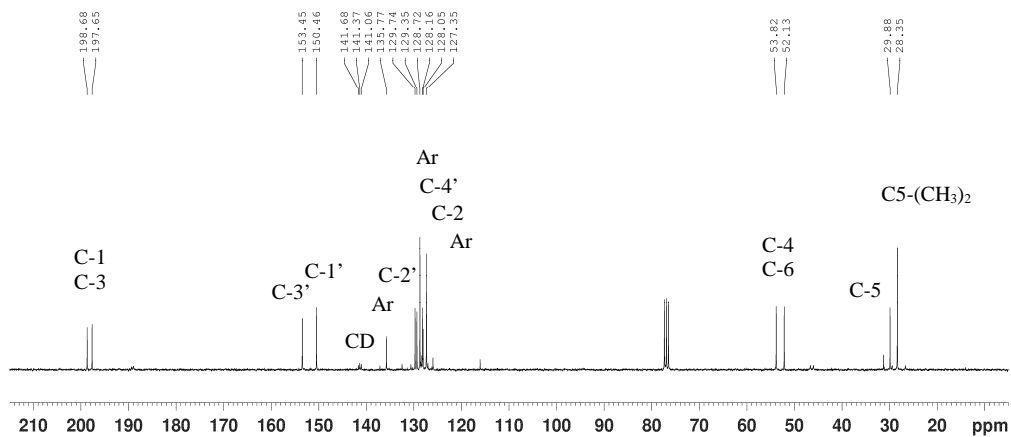
Espectro de RMN de ¹H de **541** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **541** (CDCl₃, 75 MHz)

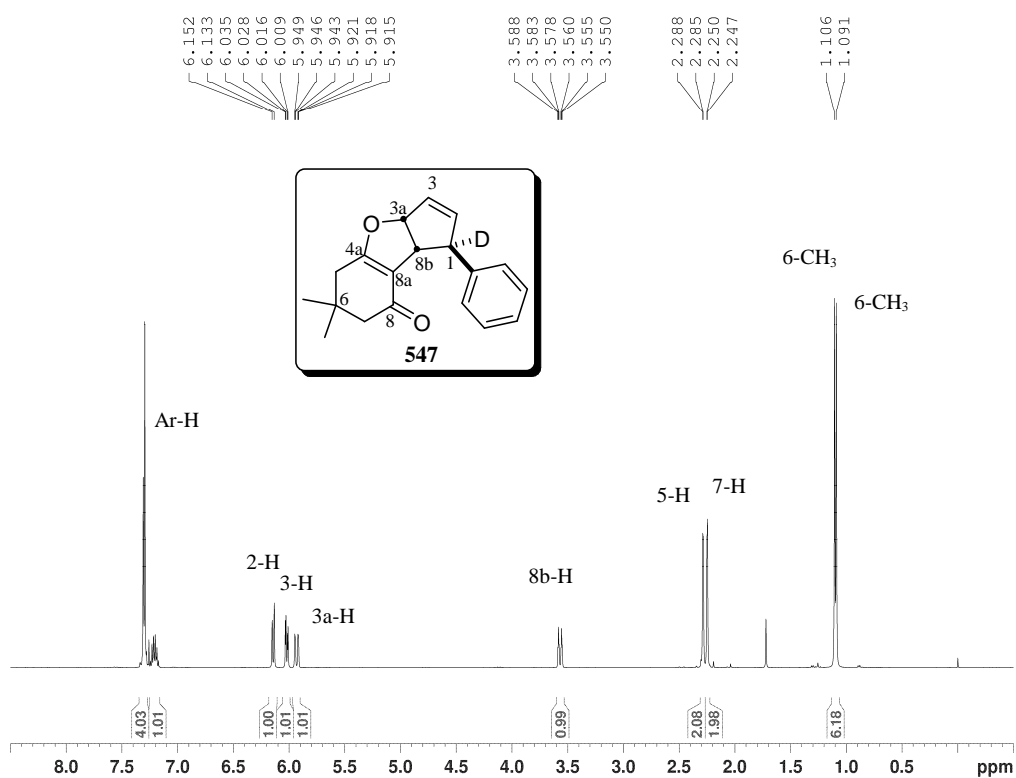
Espectro de RMN de ¹H de **543** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **543** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **545d** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^1H de **545c** (CDCl_3 , 300 MHz)

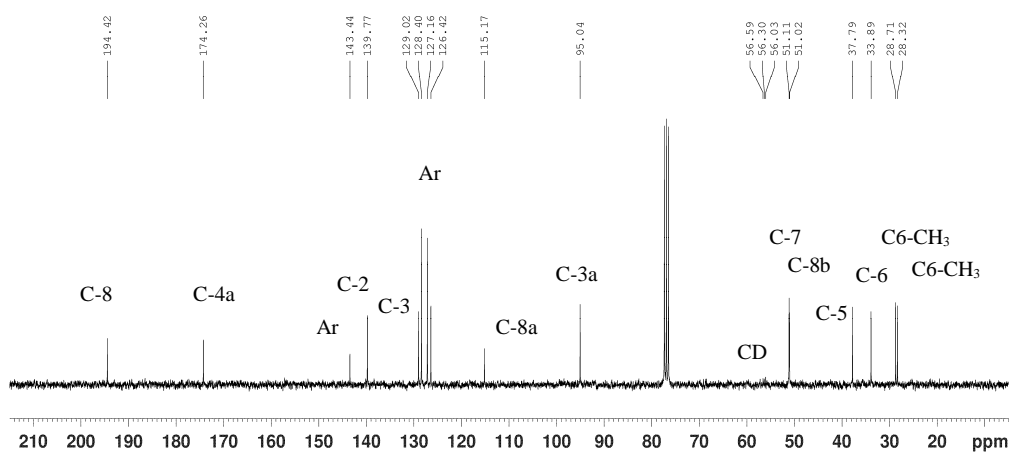
Espectro de RMN de ^1H de **545b** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **545b** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **545** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **545** (CDCl_3 , 75 MHz)

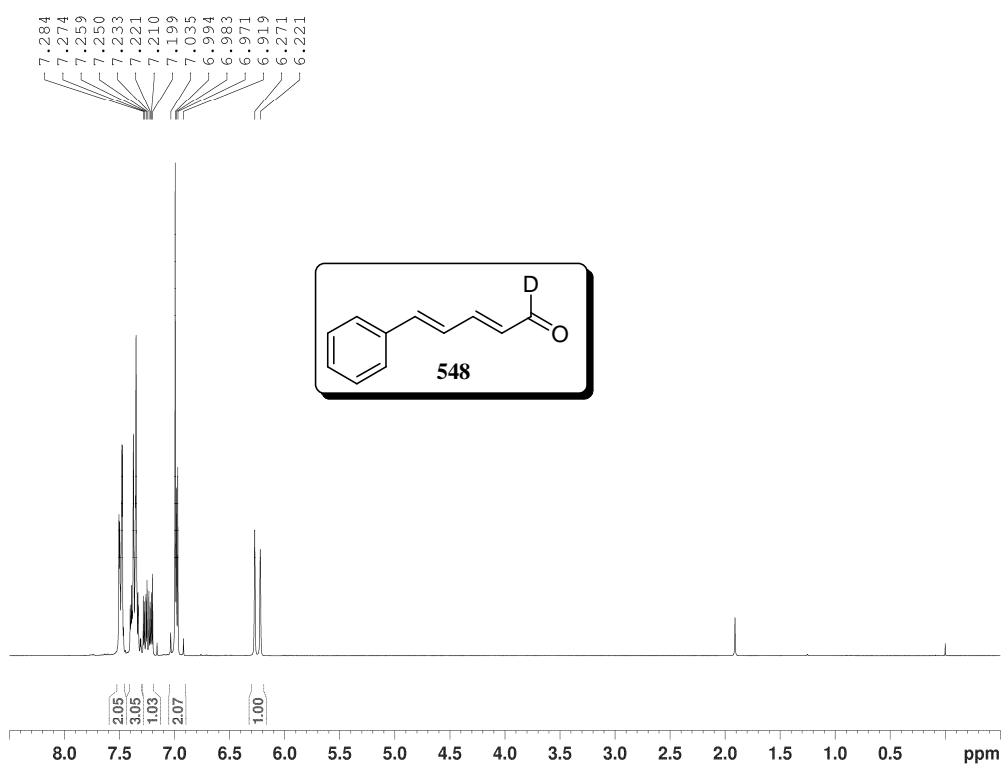
Espectro de RMN de ^1H de **546** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **546** (CDCl₃, 75 MHz)



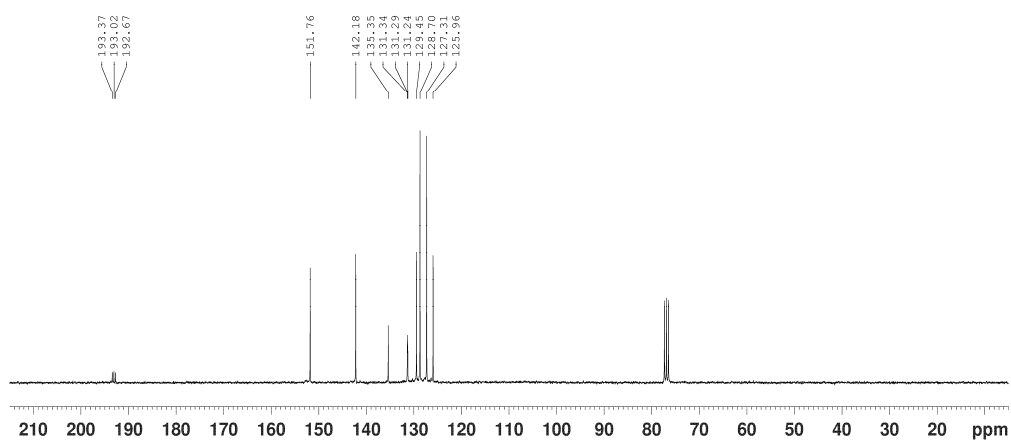
Espectro de RMN de ^1H de **547** (CDCl_3 , 300 MHz)



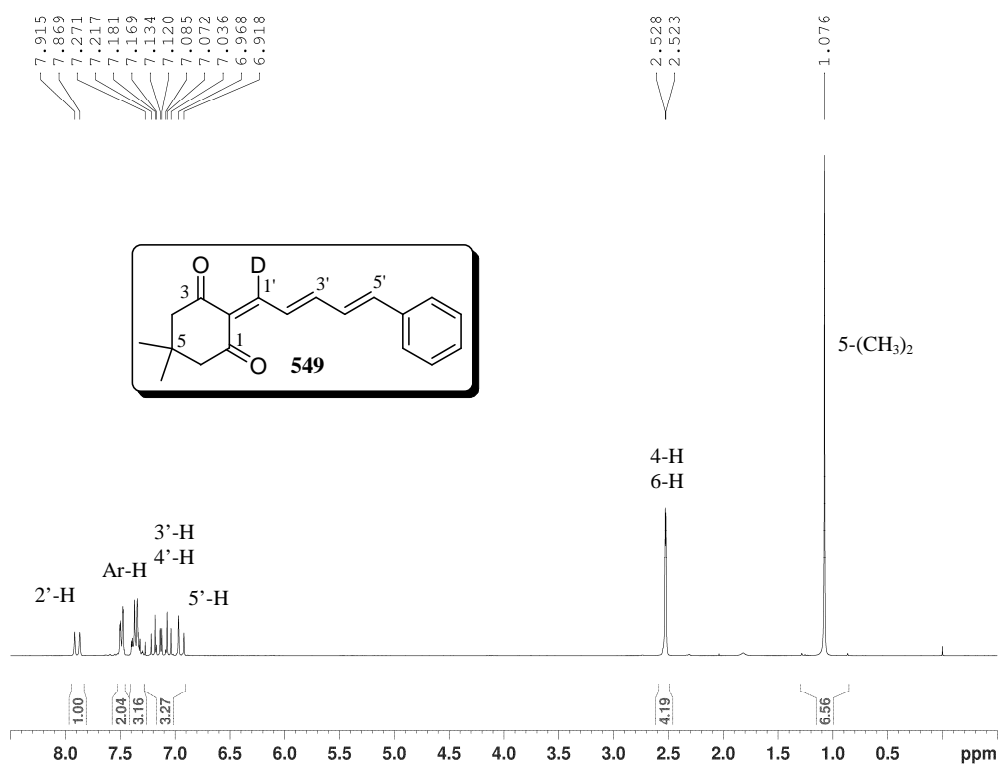
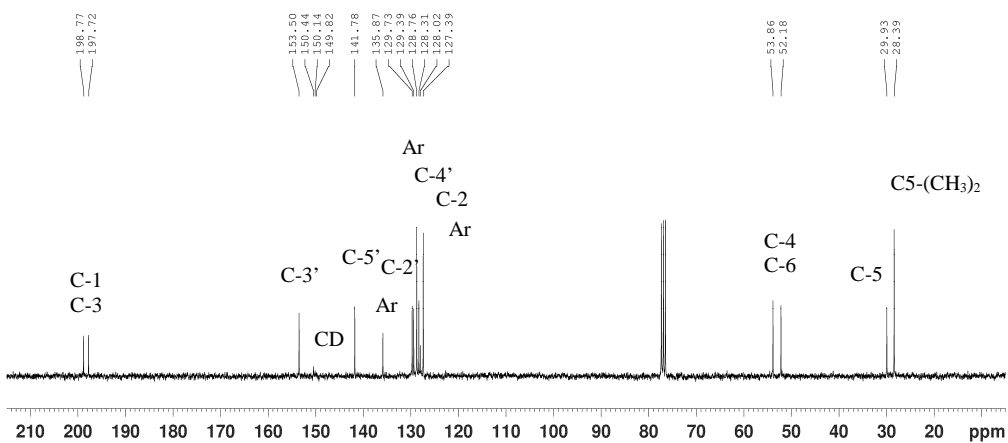
Espectro de RMN de ^{13}C de **547** (CDCl_3 , 75 MHz)

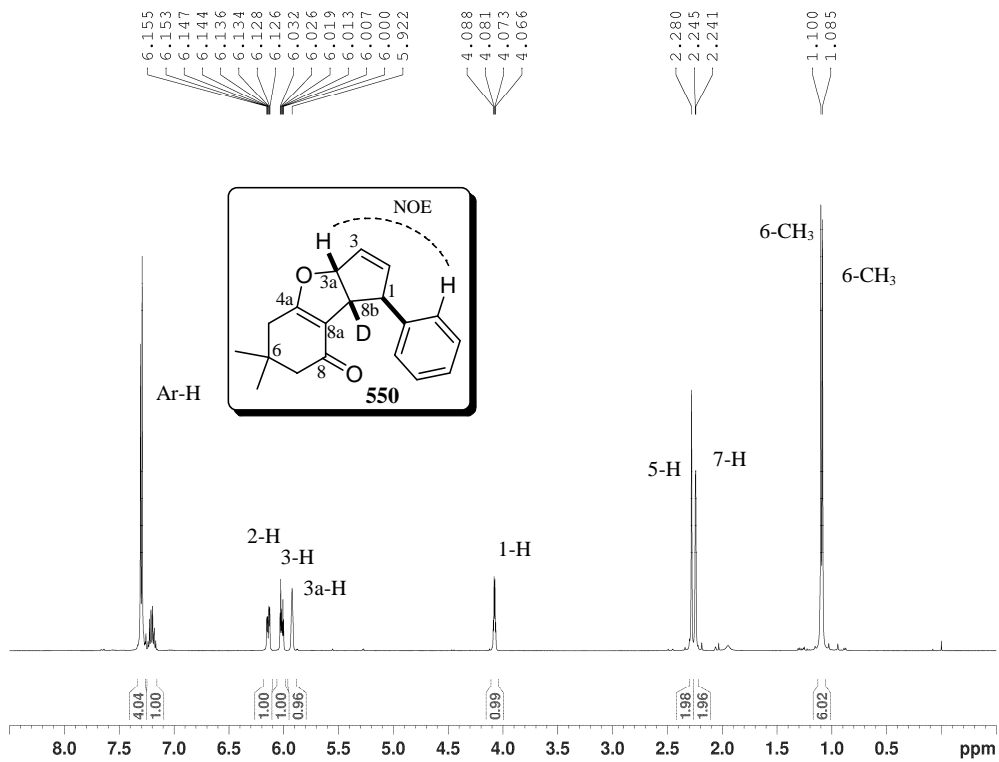
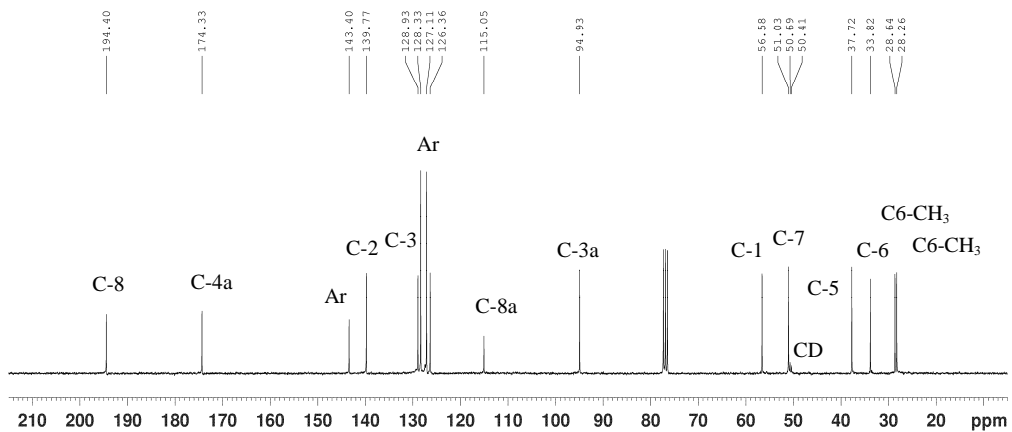


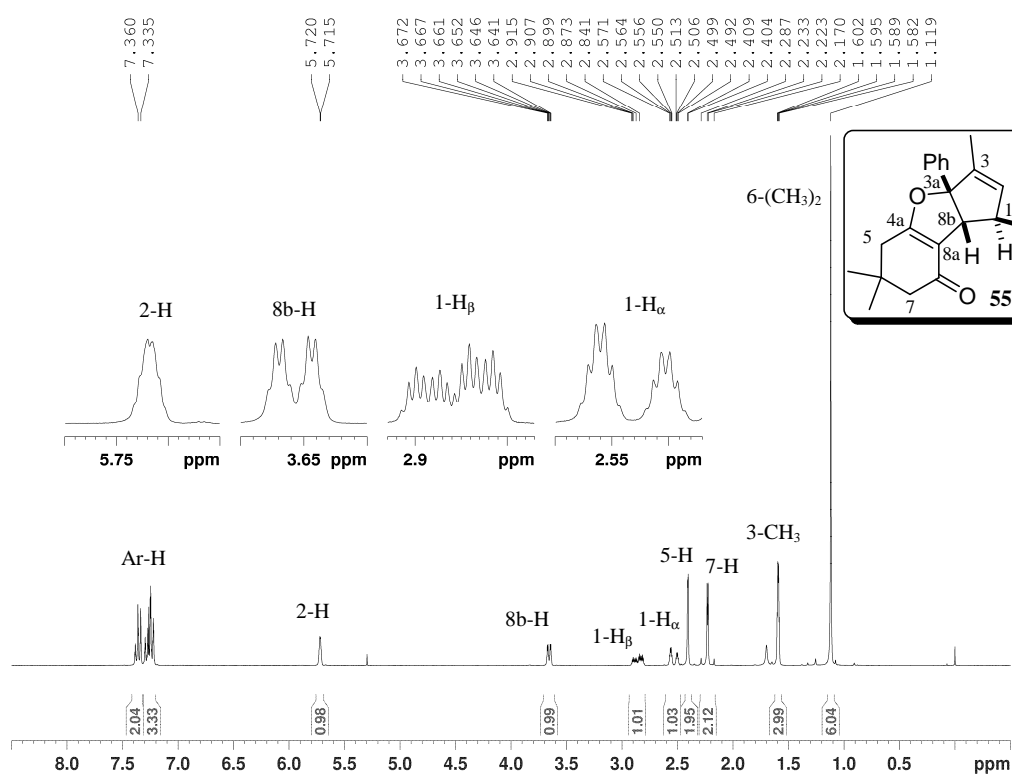
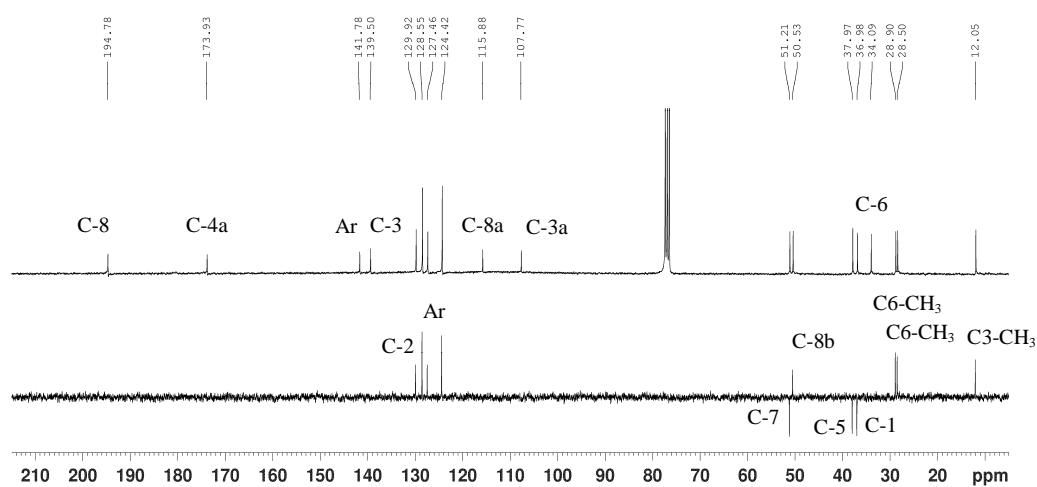
Espectro de RMN de ¹H de **548** (CDCl₃, 300 MHz)

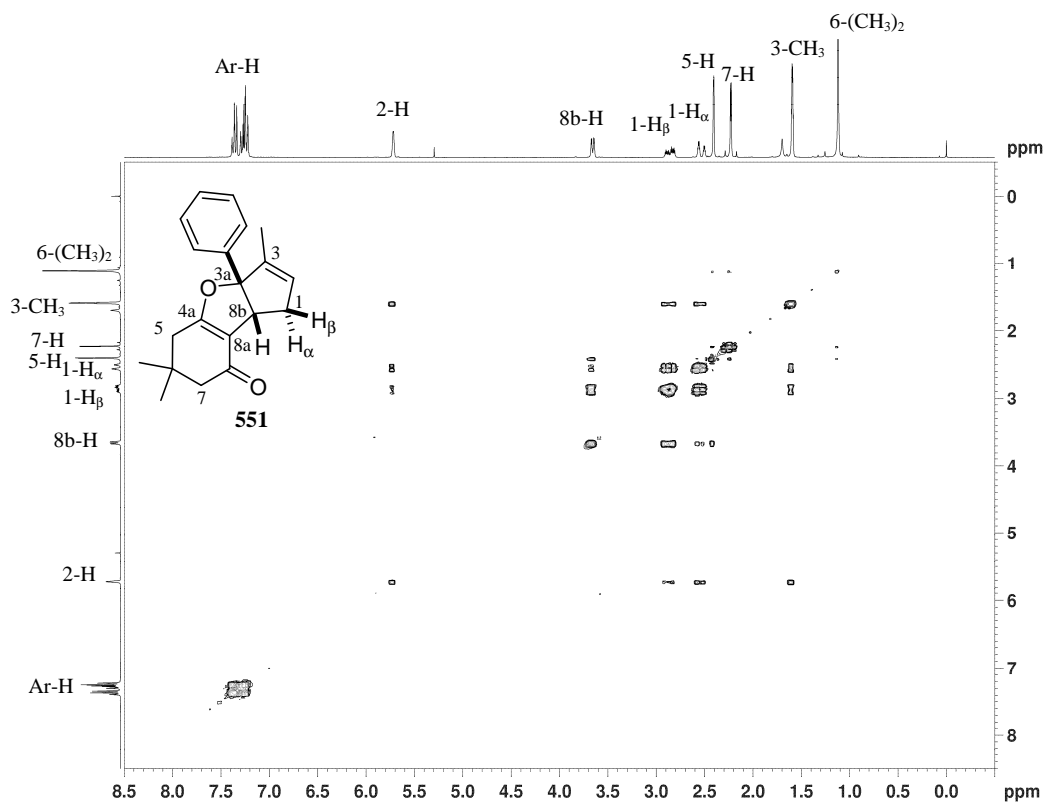


Espectro de RMN de ¹³C de **548** (CDCl₃, 75 MHz)

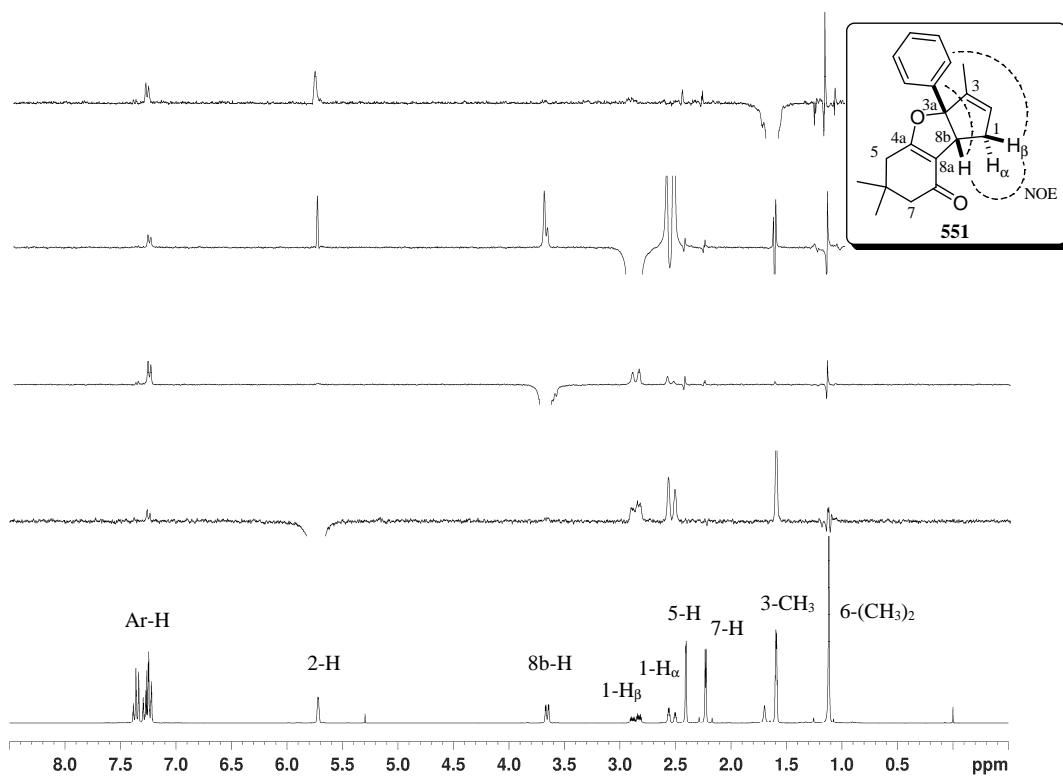
Espectro de RMN de ¹H de **549** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **549** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **550** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **550** (CDCl_3 , 75 MHz)

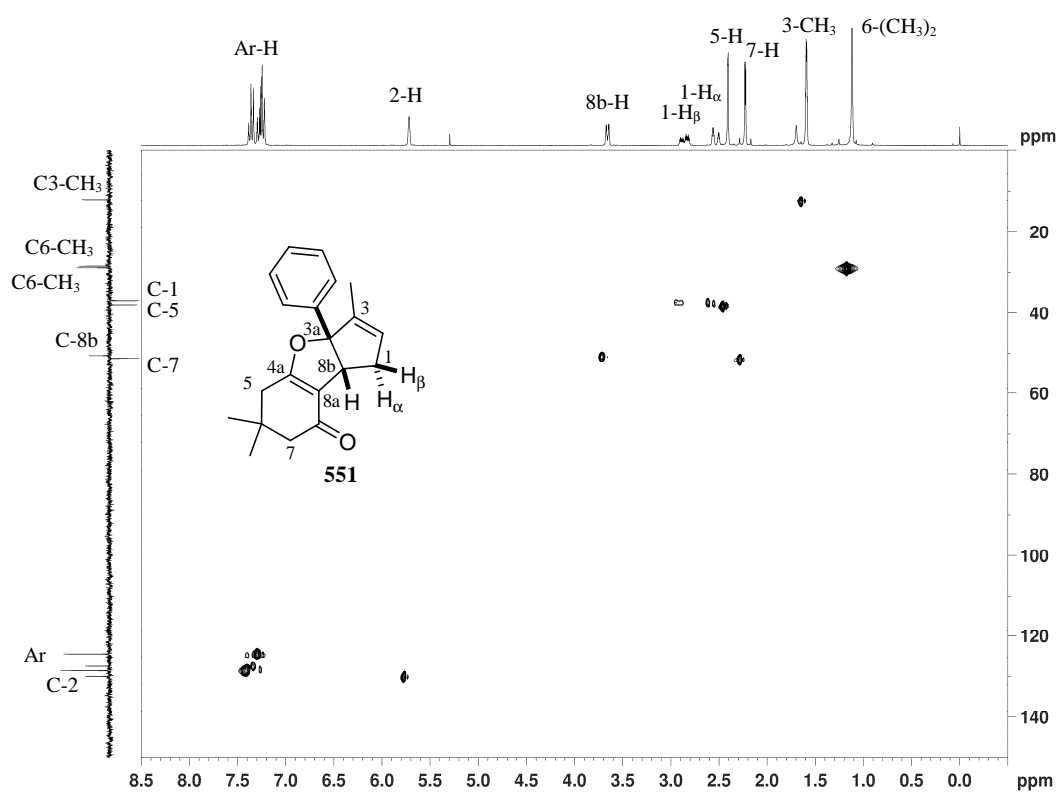
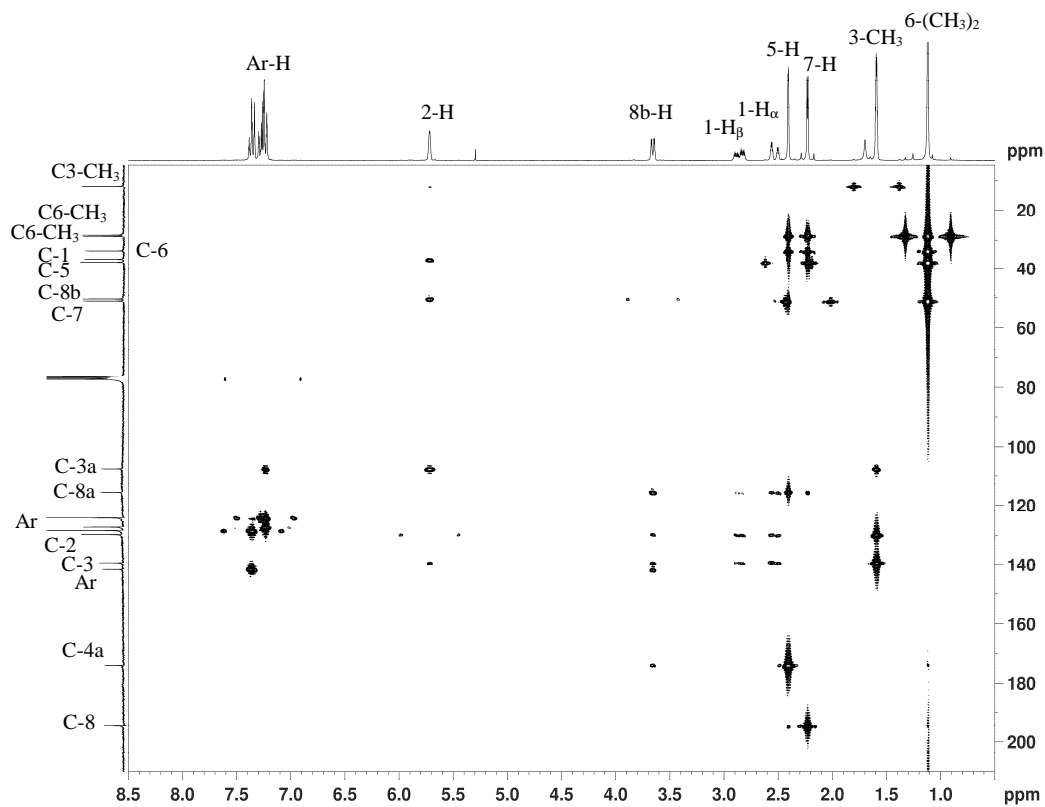
Espectro de RMN de ^1H de **551** (CDCl $_3$, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **551** (CDCl $_3$, 75 MHz)

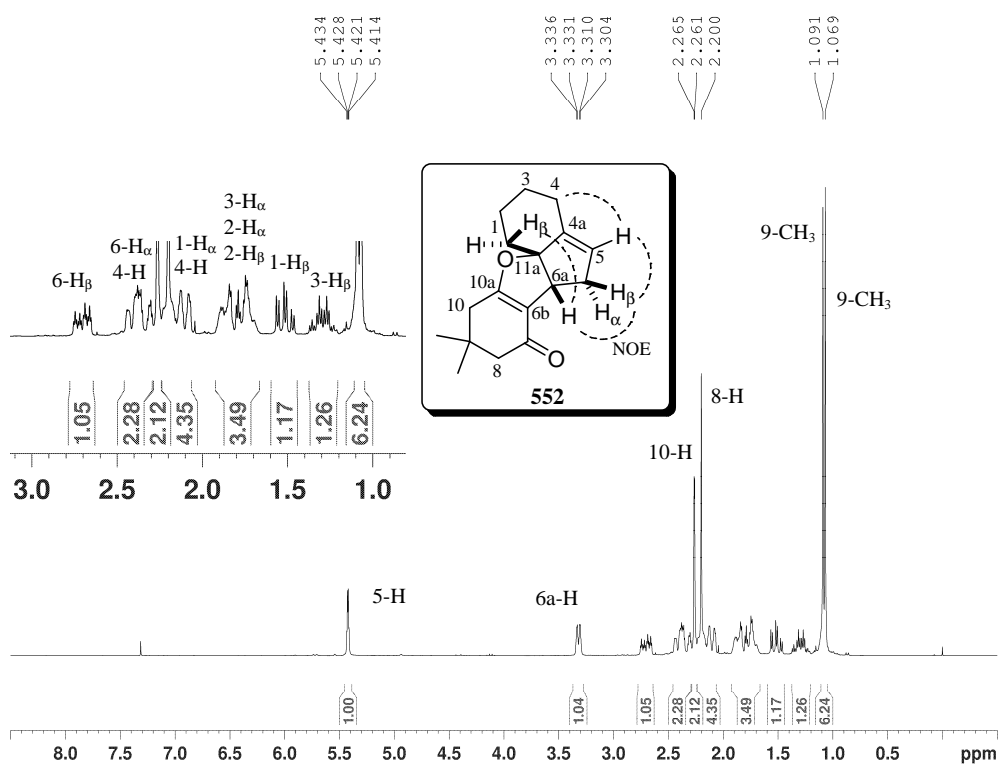


Espectro 2D ^1H - ^1H COSY de **551** (CDCl_3 , 300 MHz)

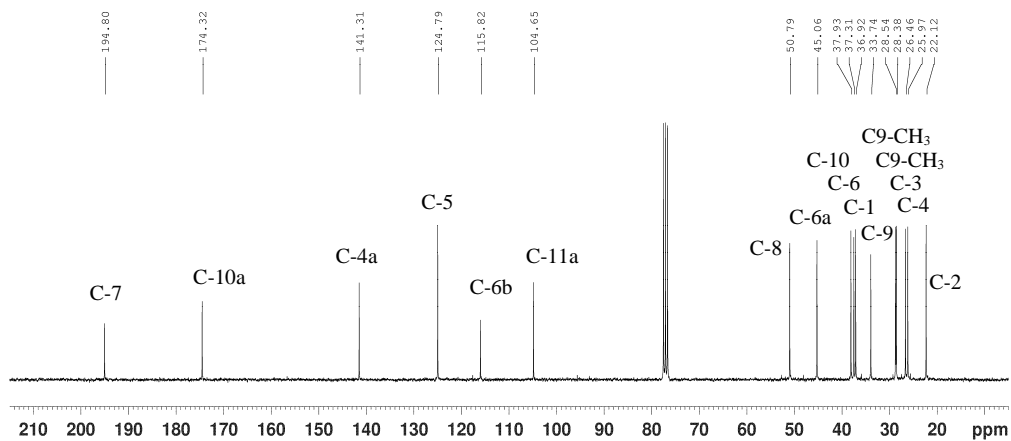


Espectros NOE *difference* de **551** (CDCl_3 , 300 MHz)

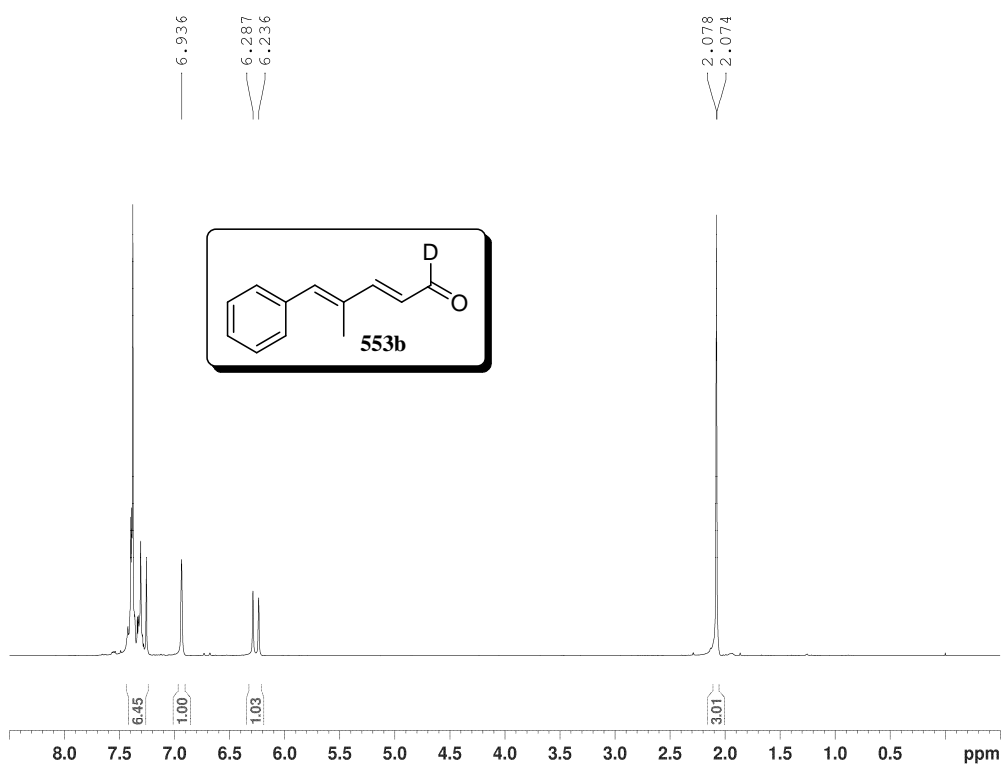
Espectro 2D ^1H - ^{13}C HSQC de **551** (CDCl_3)Espectro 2D ^1H - ^{13}C HMBC de **551** (CDCl_3)



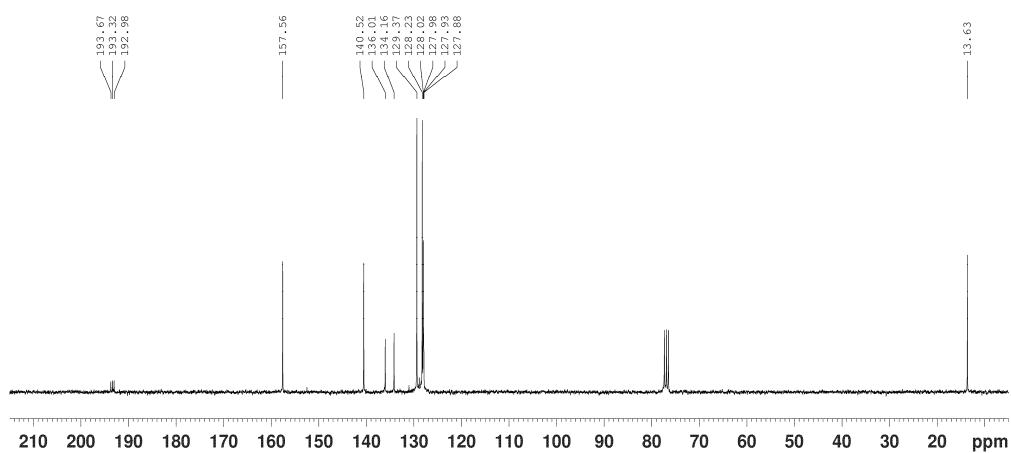
Espectro de RMN de ^1H de **552** (CDCl₃, 300 MHz)



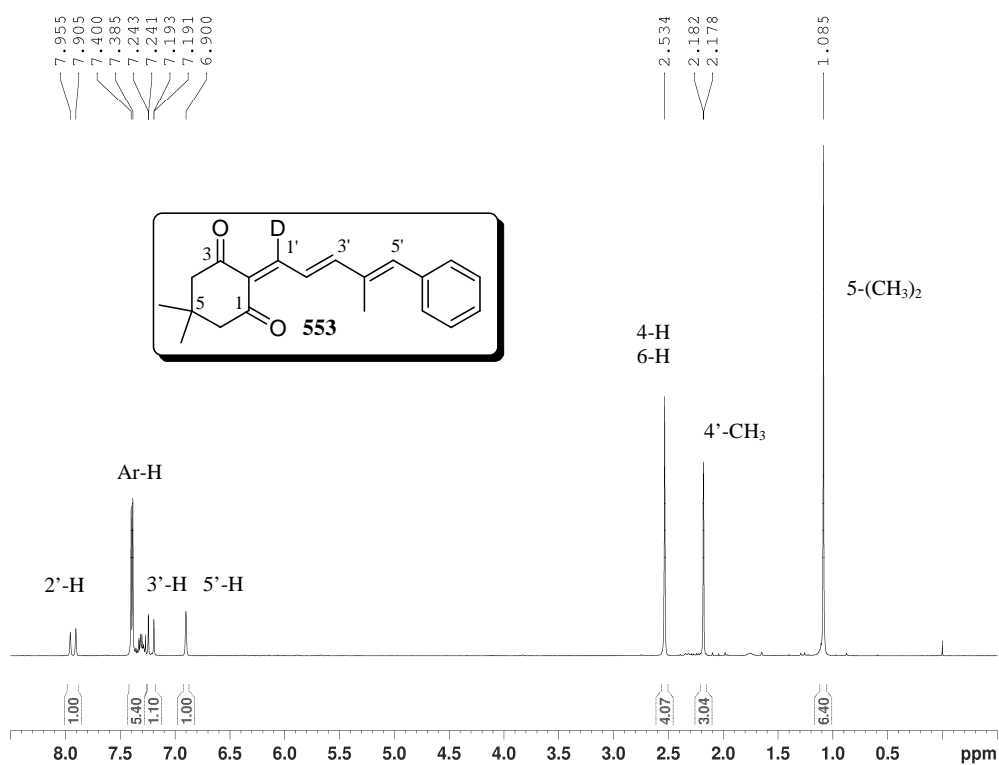
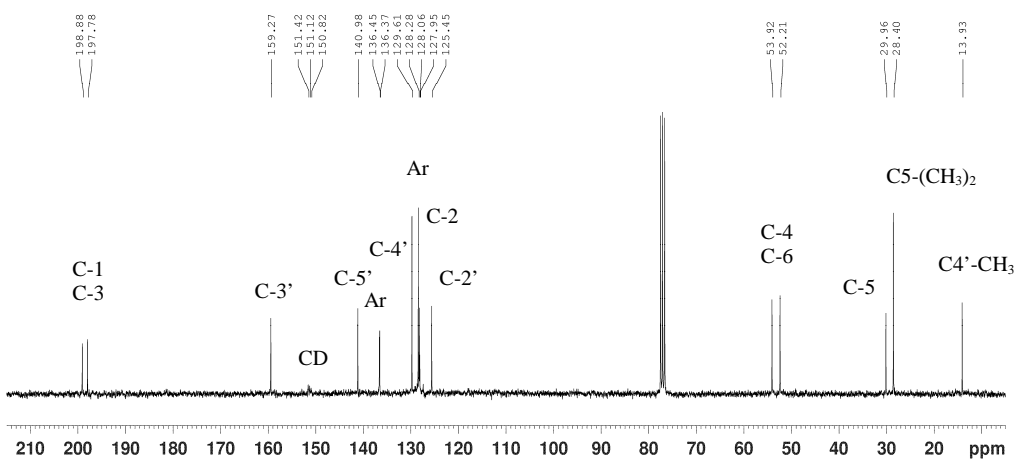
Espectro de RMN de ^{13}C de **552** (CDCl₃, 75 MHz)

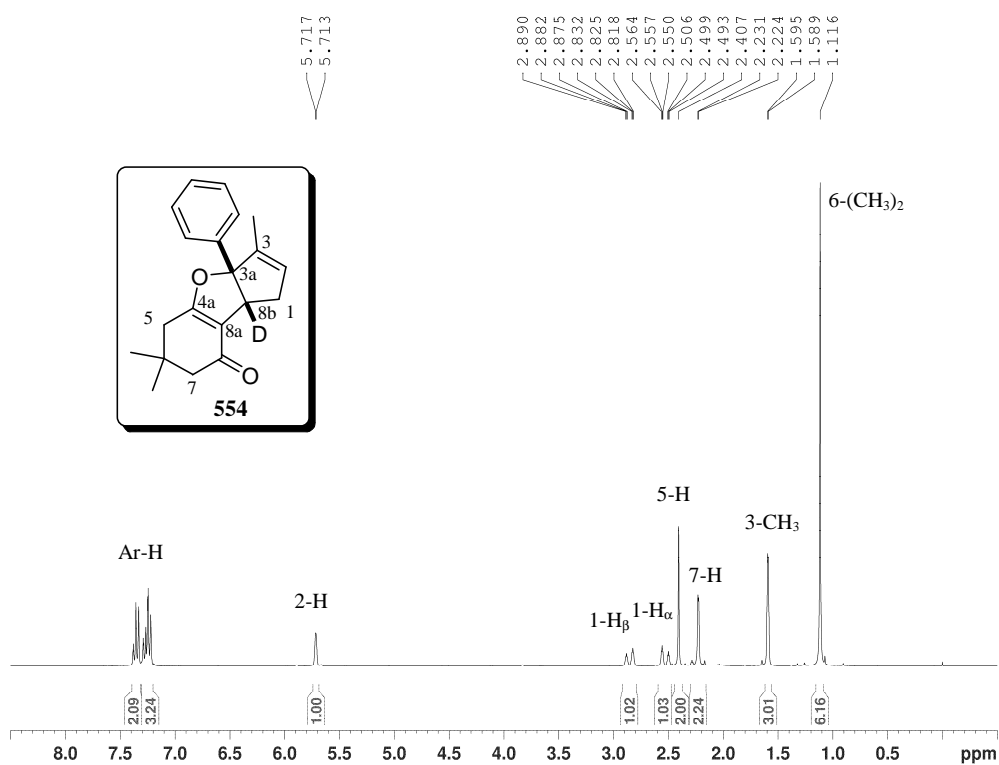
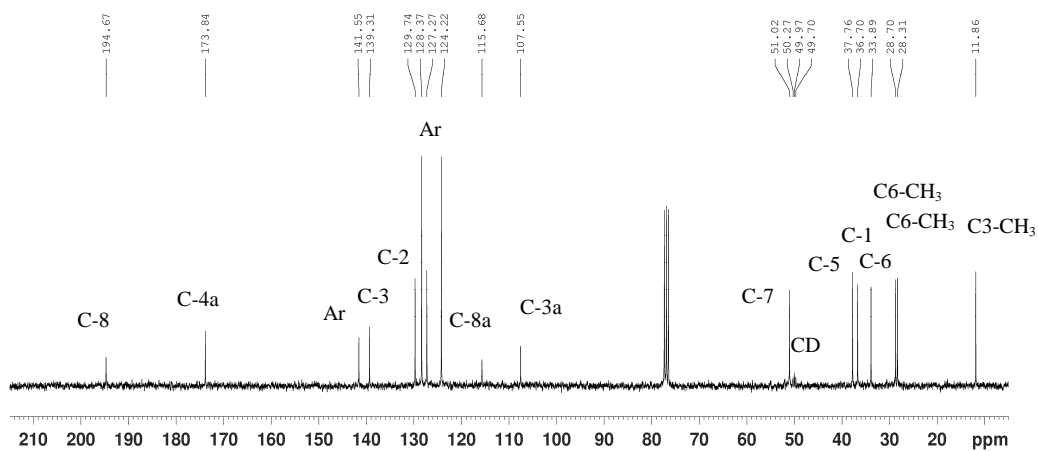


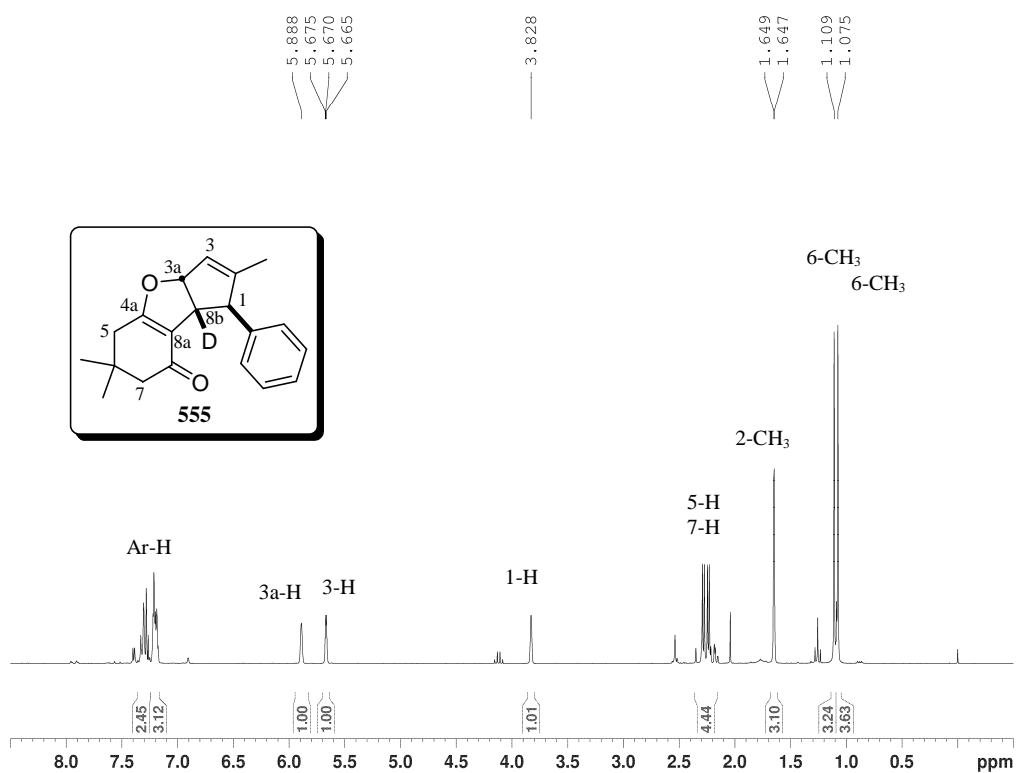
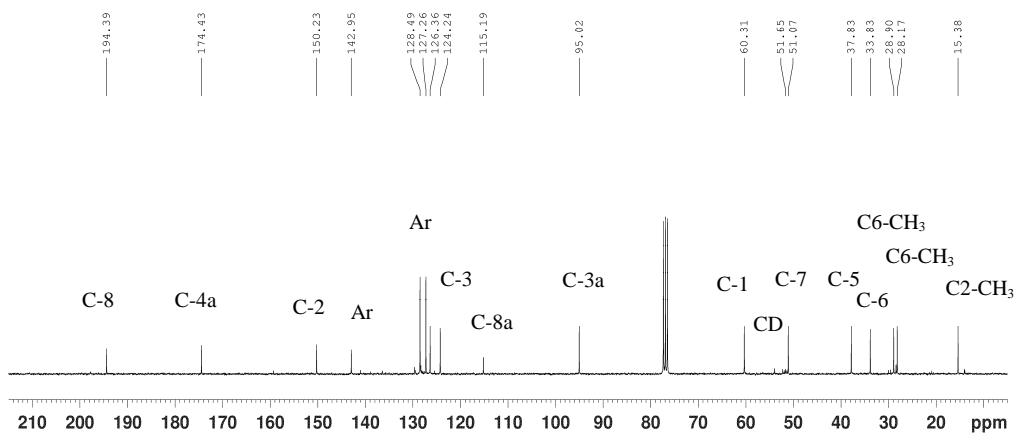
Espectro de RMN de ^1H de **553b** (CDCl_3 , 300 MHz)

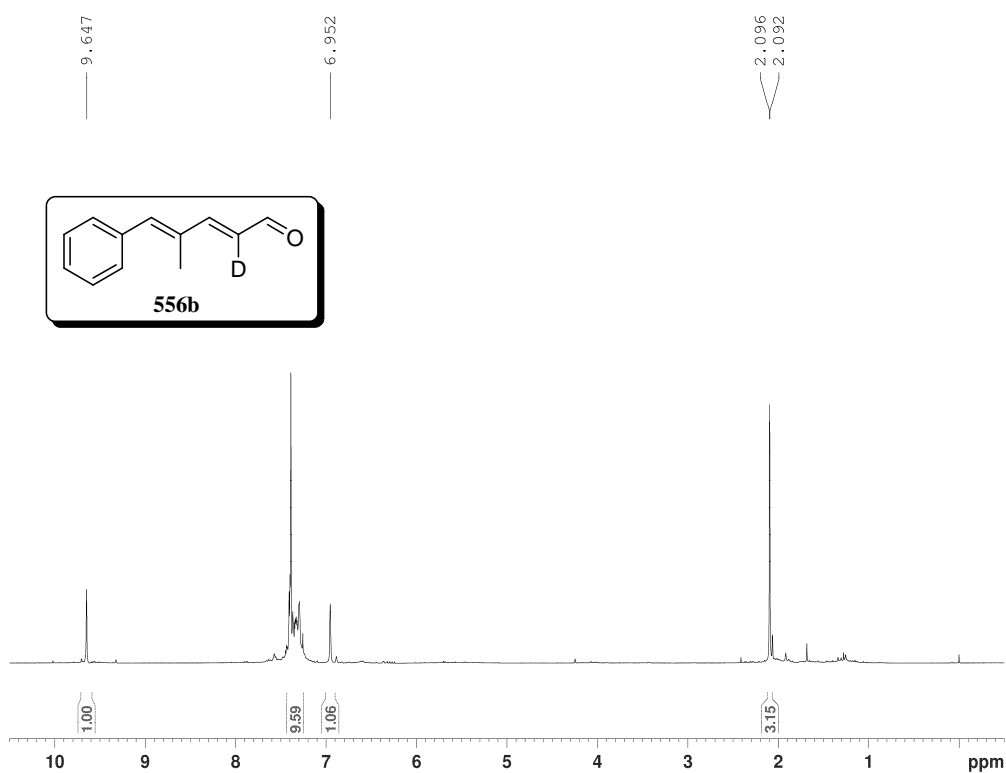
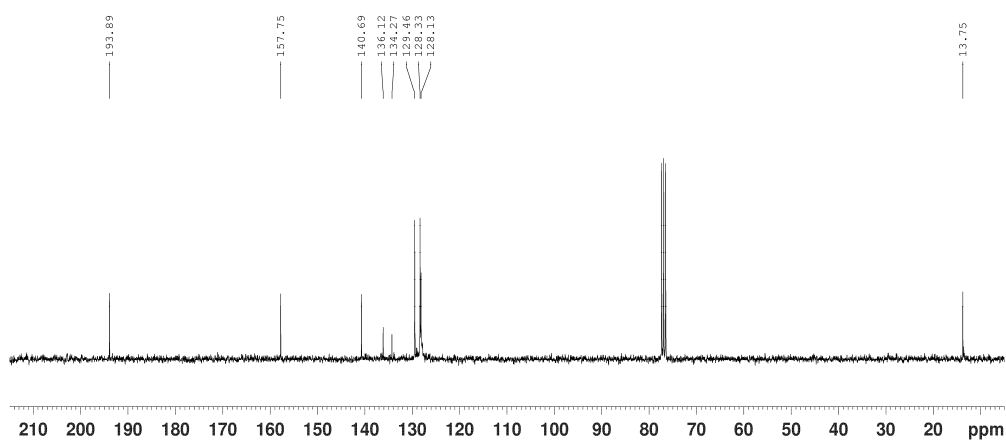


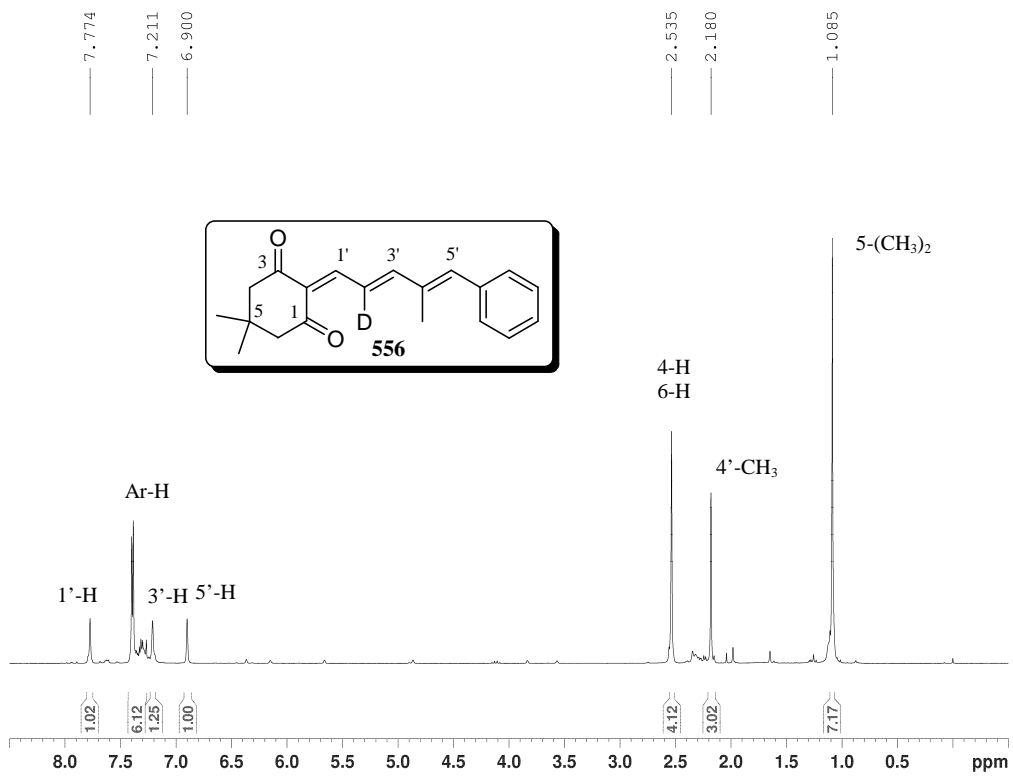
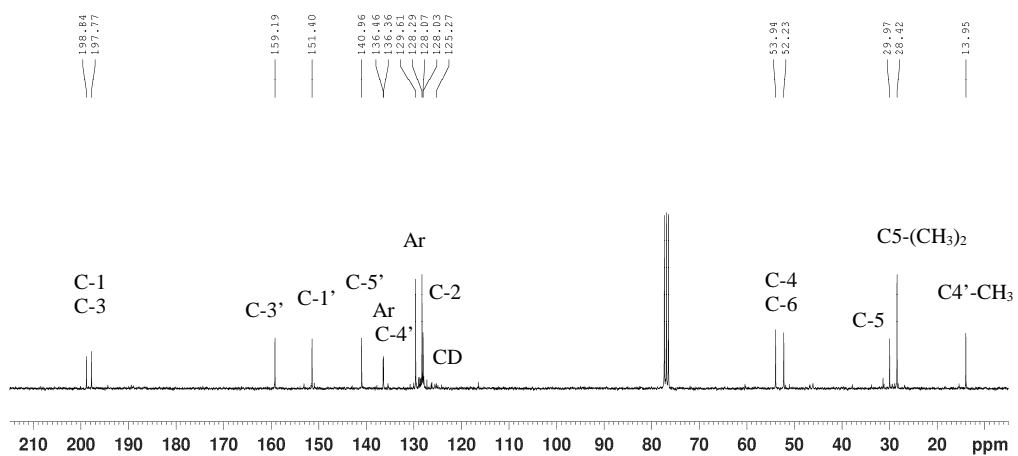
Espectro de RMN de ^{13}C de **553b** (CDCl_3 , 75 MHz)

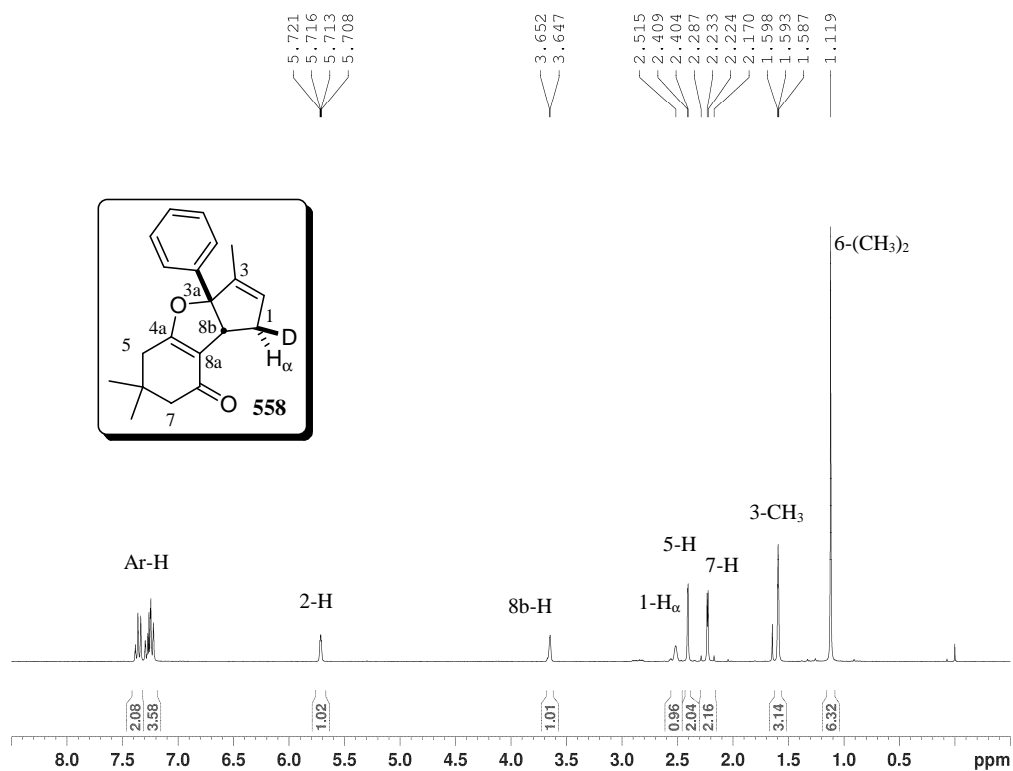
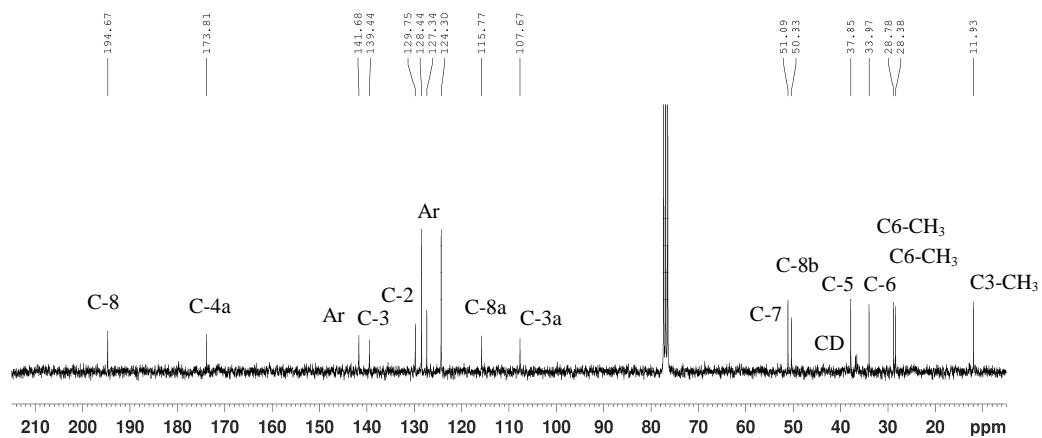
Espectro de RMN de ^1H de **553** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **553** (CDCl_3 , 75 MHz)

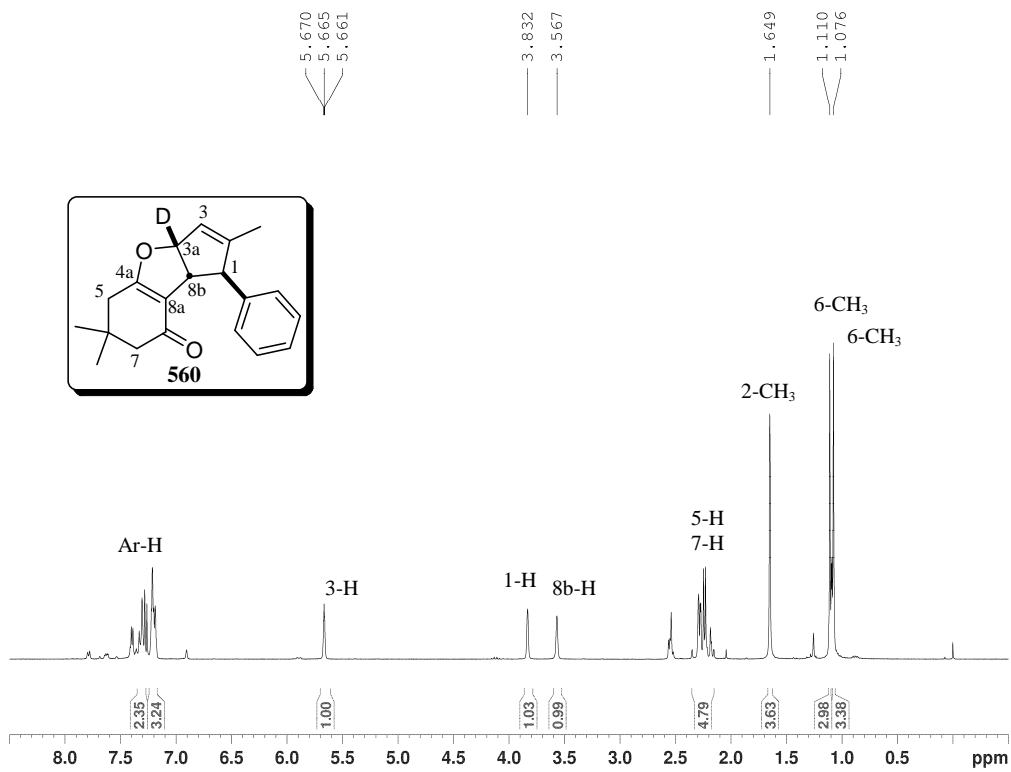
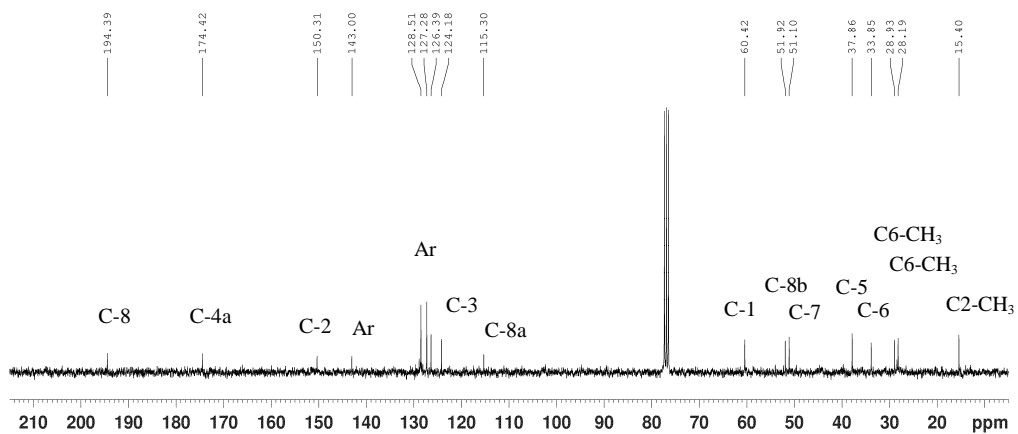
Espectro de RMN de ¹H de **554** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **554** (CDCl₃, 75 MHz)

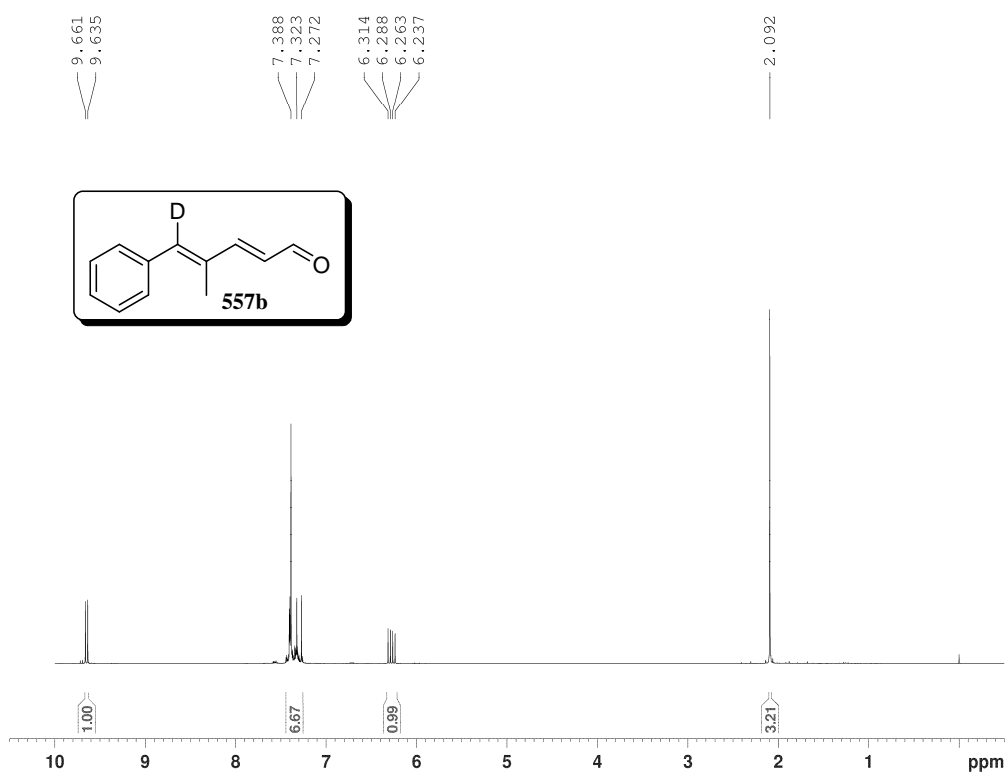
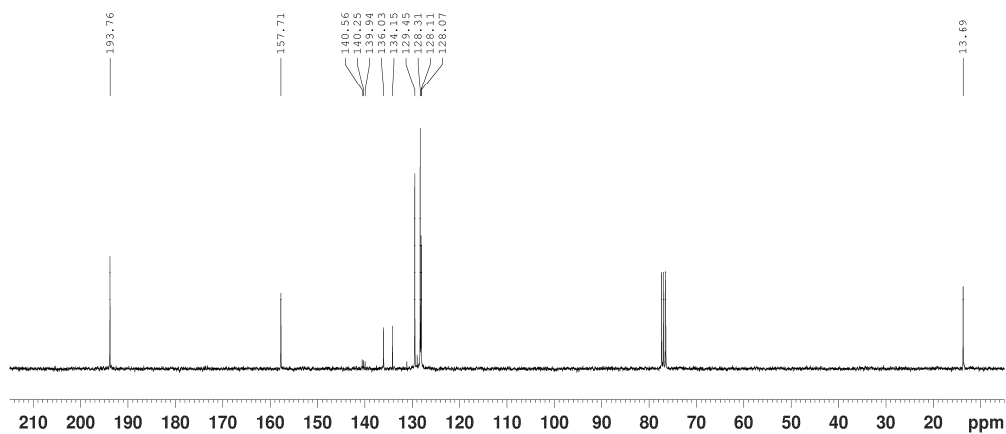
Espectro de RMN de ^1H de **555** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **555** (CDCl_3 , 75 MHz)

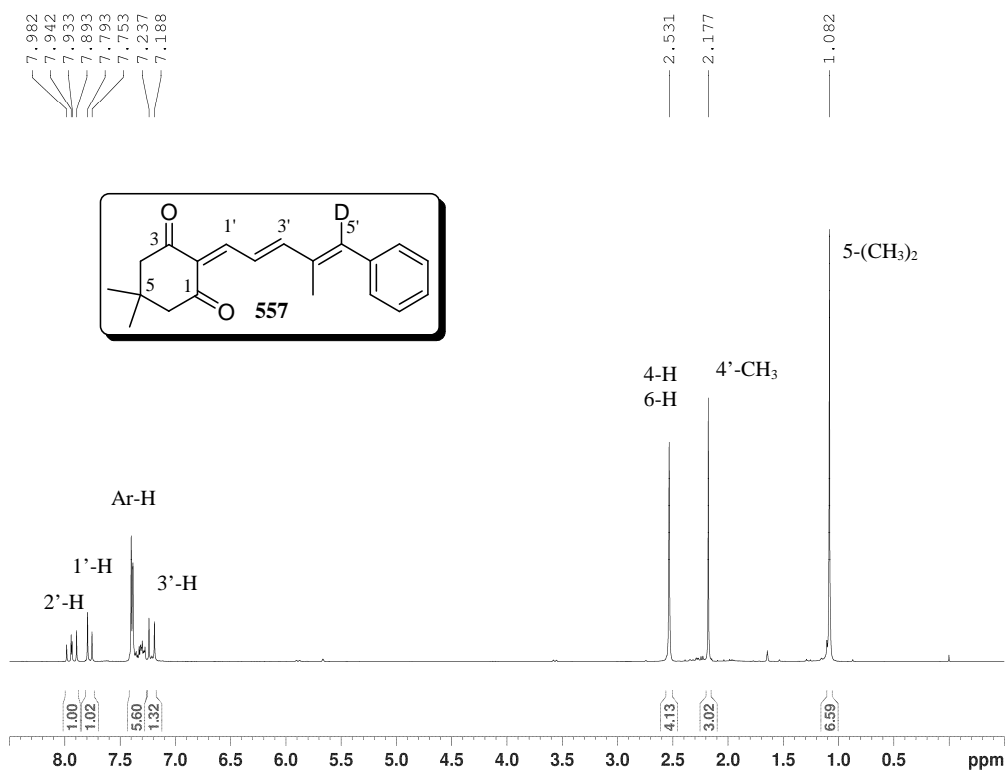
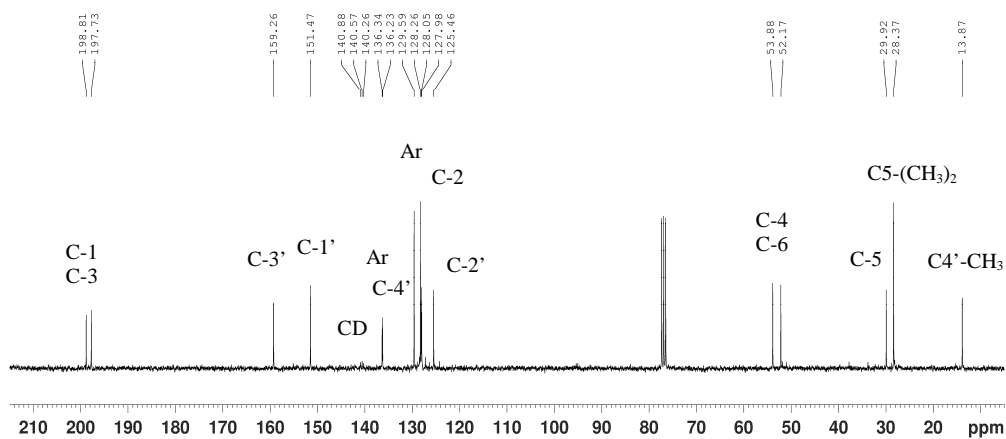
Espectro de RMN de ^1H de **556b** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **556b** (CDCl₃, 75 MHz)

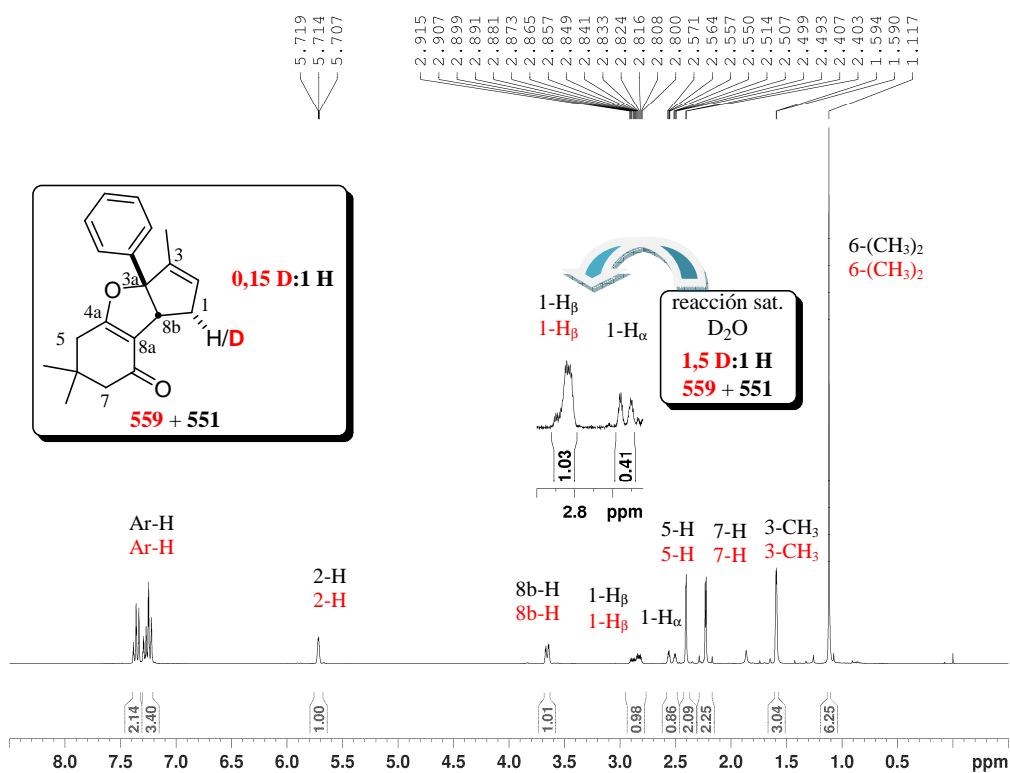
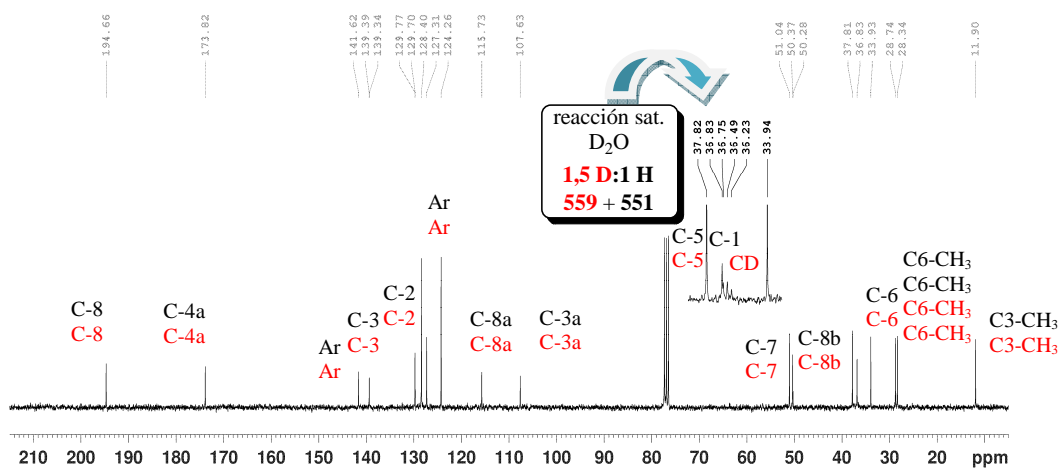
Espectro de RMN de ¹H de **556** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **556** (CDCl₃, 75 MHz)

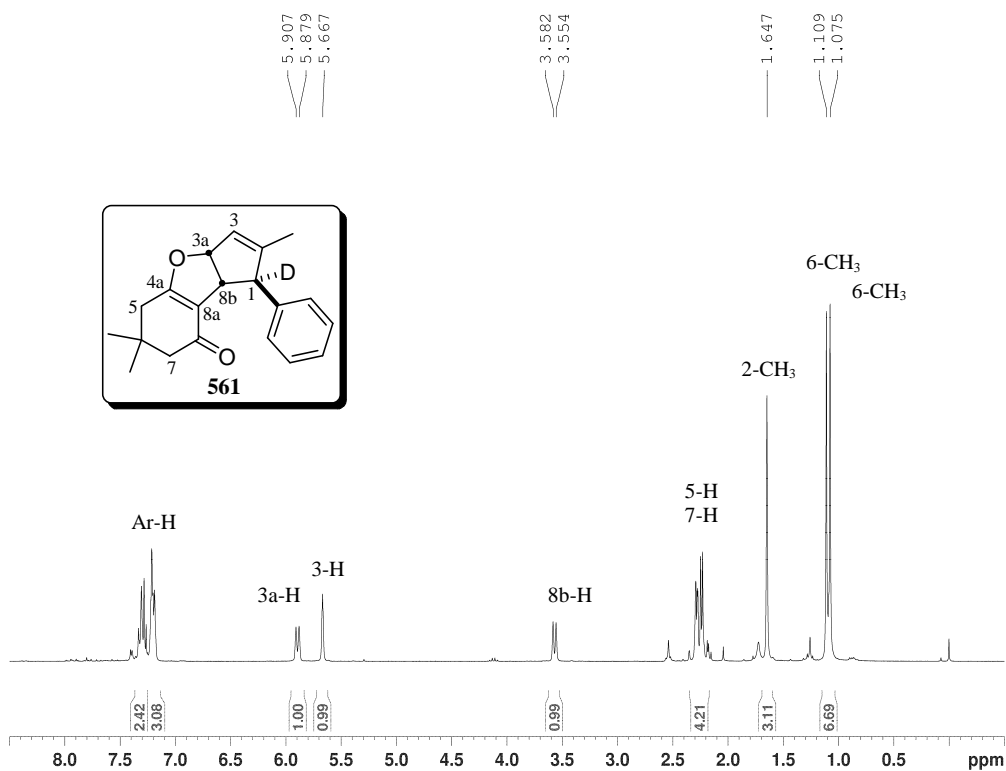
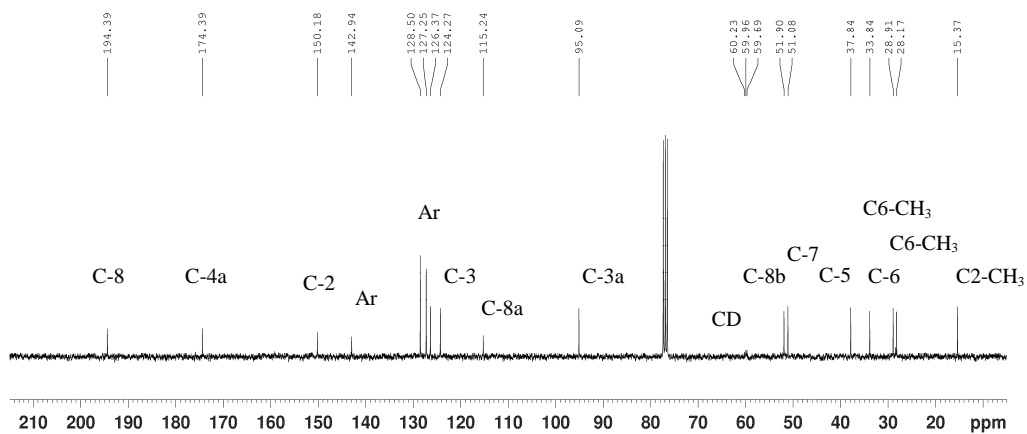
Espectro de RMN de ^1H de **558** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **558** (CDCl_3 , 75 MHz)

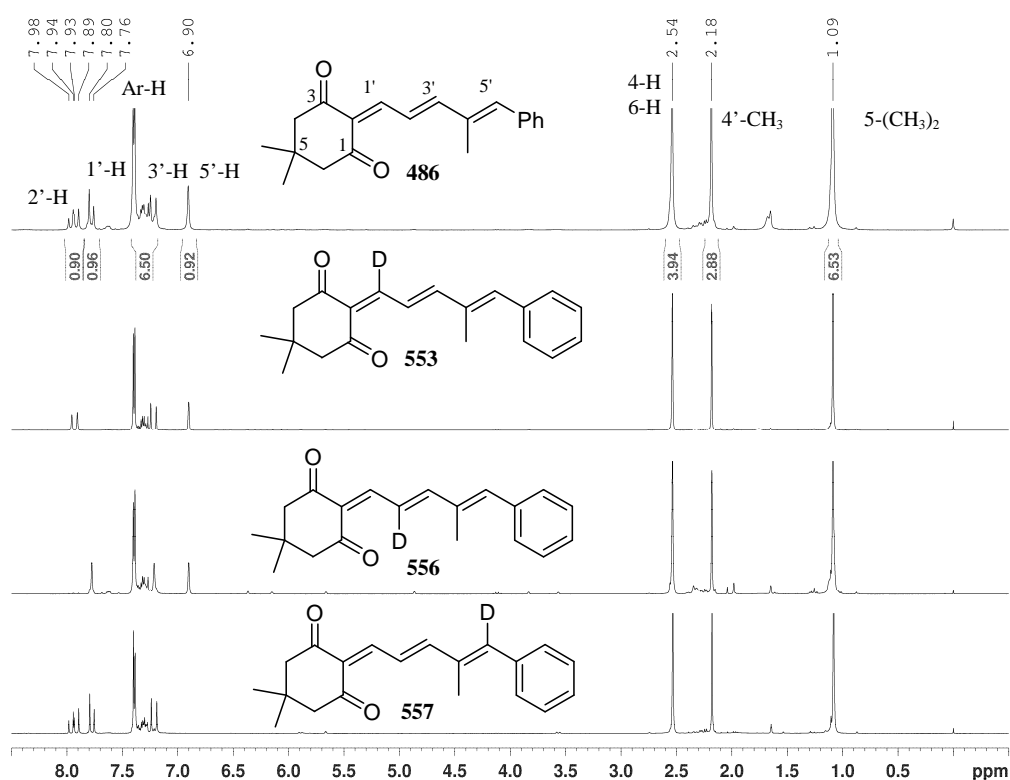
Espectro de RMN de ¹H de **560** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **560** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de **557b** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **557b** (CDCl₃, 75 MHz)

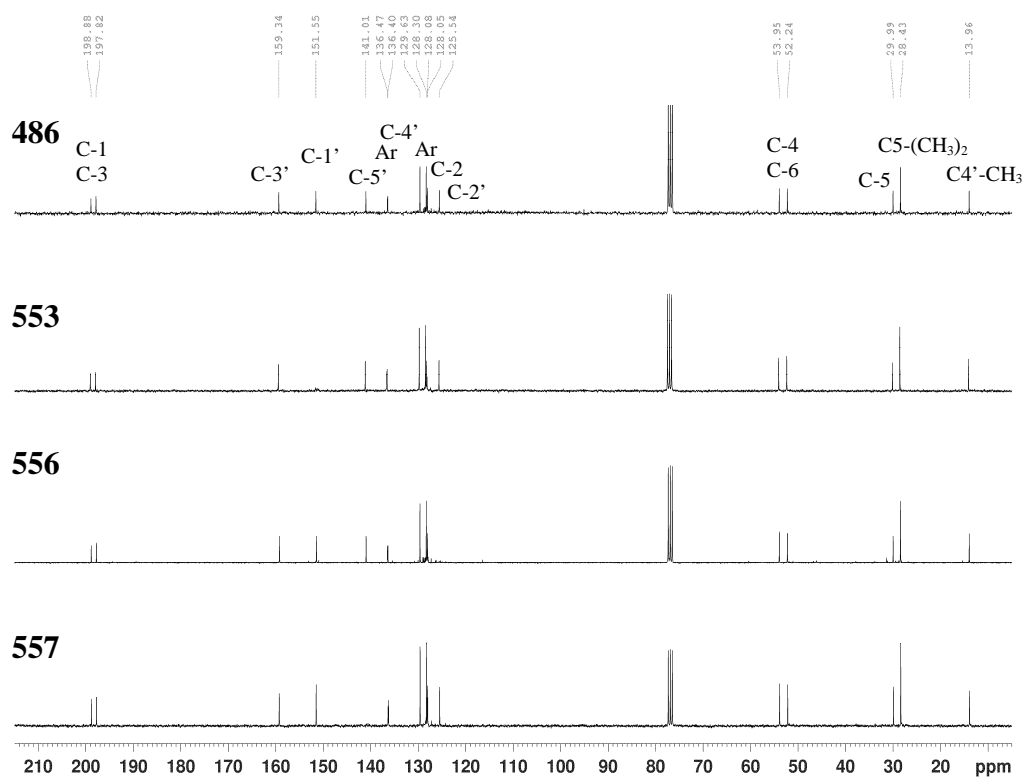
Espectro de RMN de ¹H de **557** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **557** (CDCl₃, 75 MHz)

Espectro de RMN de ^1H de 559 + 551 (CDCl $_3$, 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de 559 + 551 (CDCl $_3$, 75 MHz)

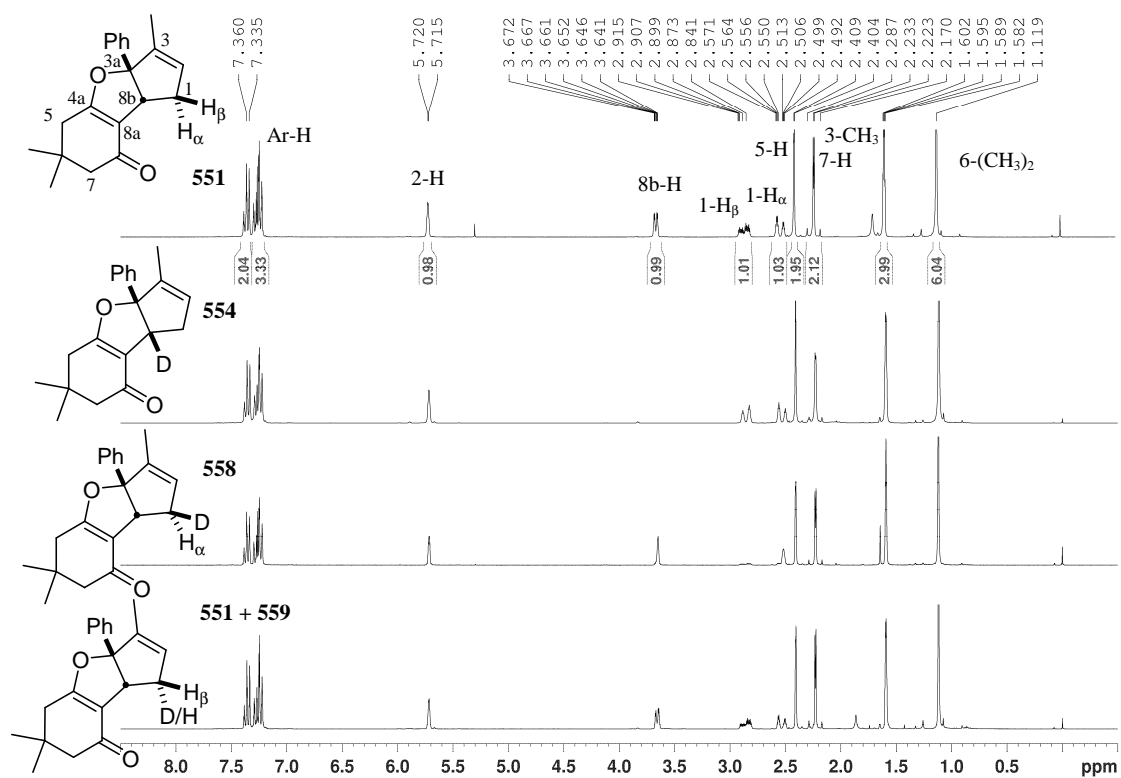
Espectro de RMN de ¹H de **561** (CDCl₃, 300 MHz)Espectro de RMN de ¹³C de **561** (CDCl₃, 75 MHz)



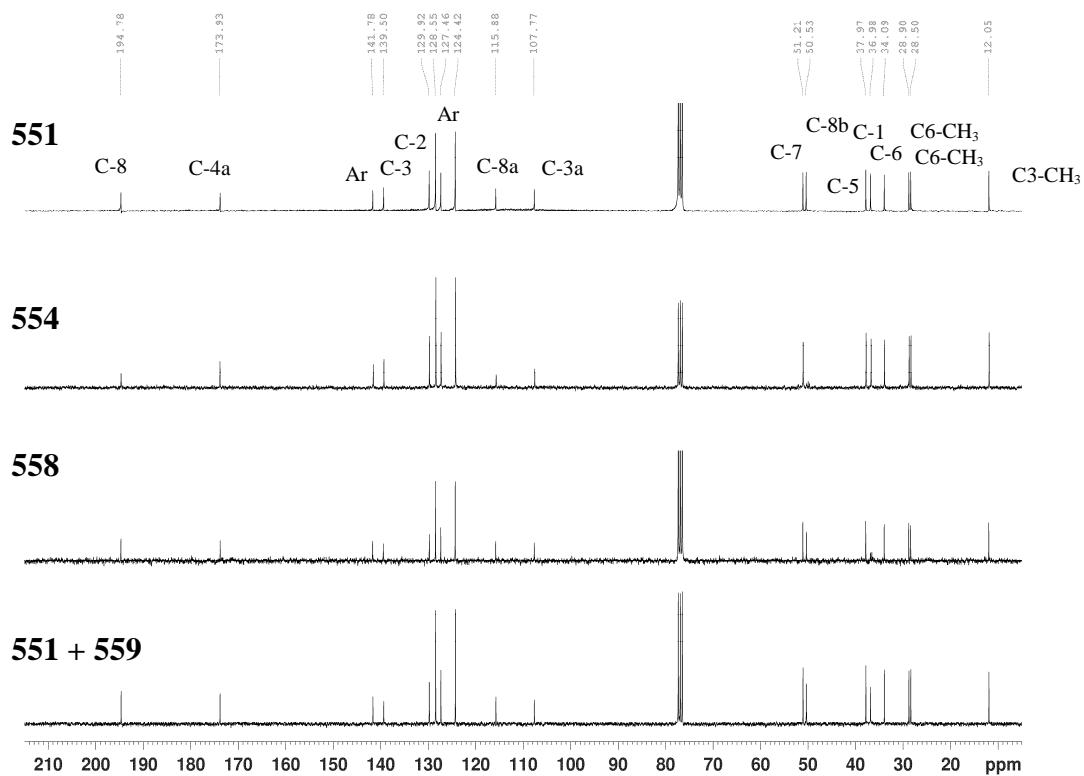
Espectros de RMN de ^1H de **486** y análogos deuterados (CDCl_3 , 300 MHz)



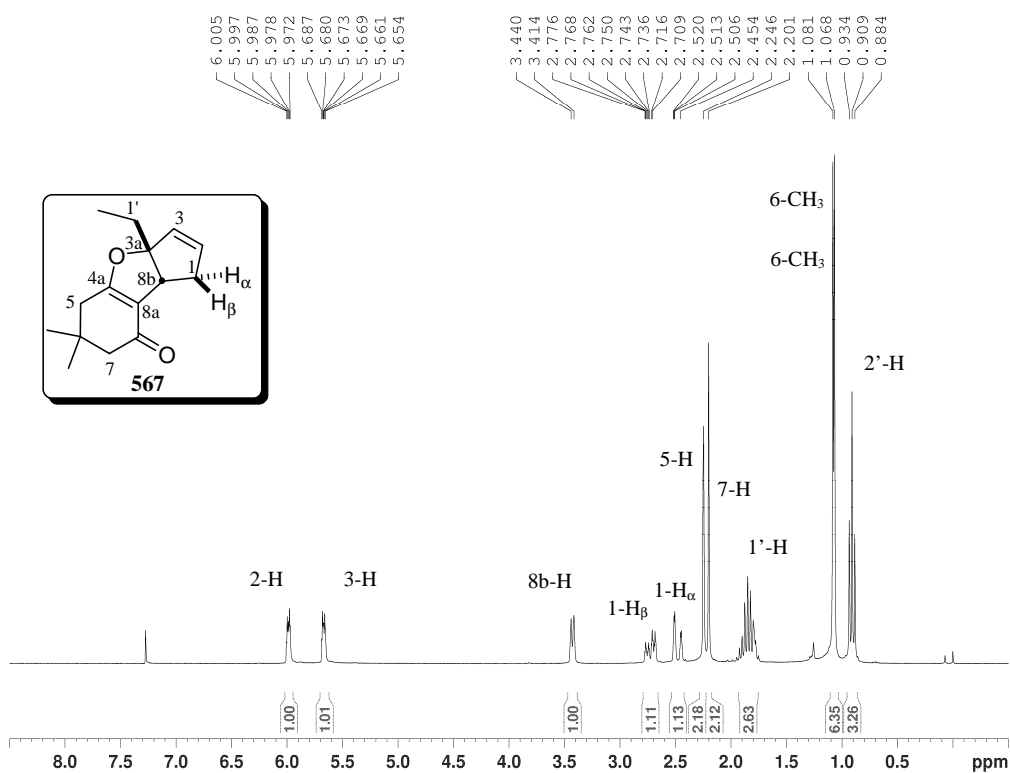
Espectros de RMN de ^{13}C de **486** y análogos deuterados (CDCl_3 , 75 MHz)



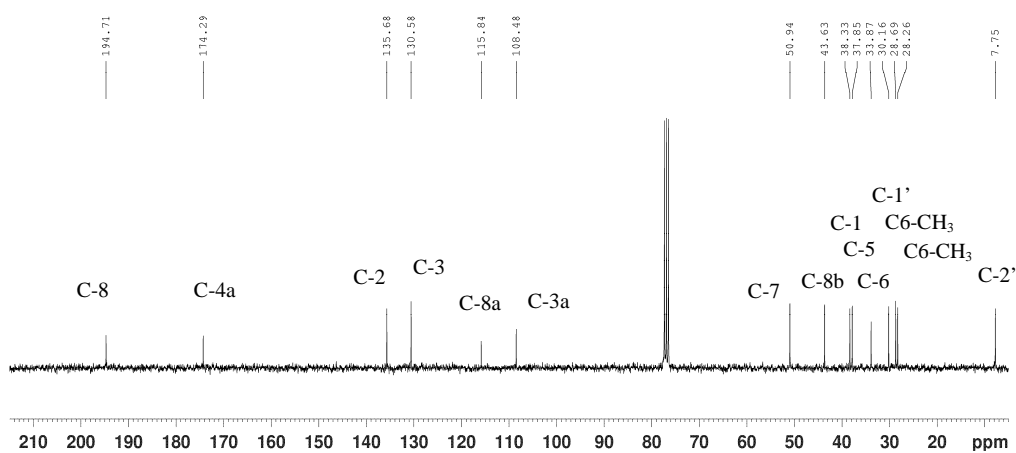
Espectros de RMN de ^1H de reordenamiento por FeCl_3 de **486** y deuteroanálogos



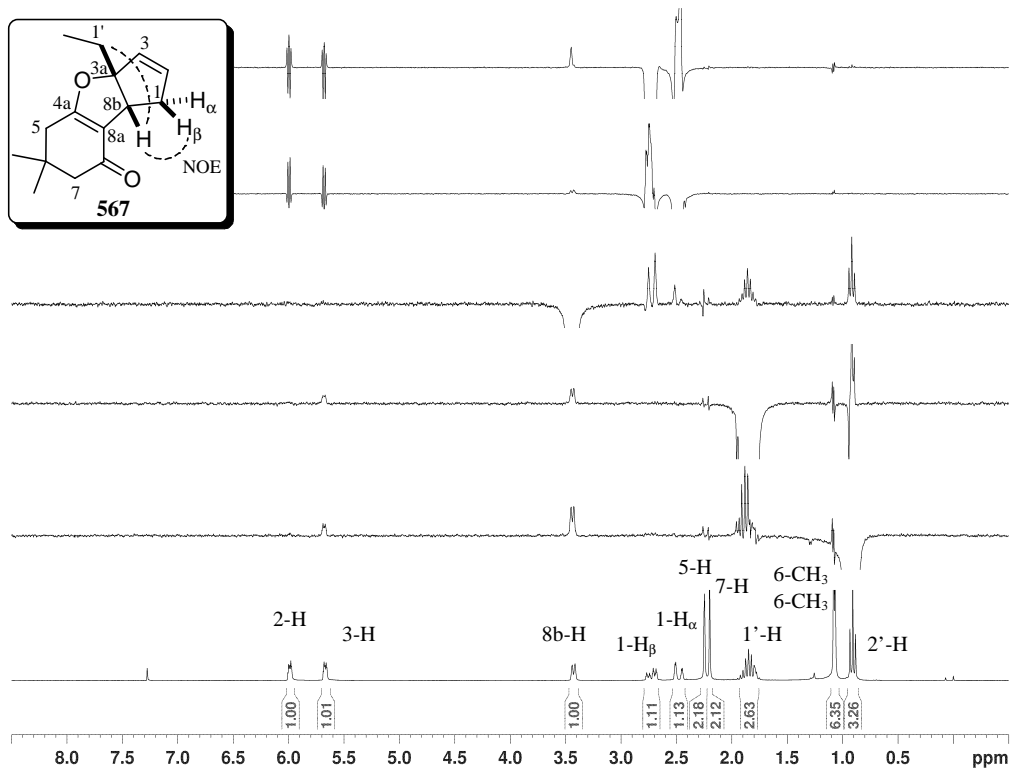
Espectros de RMN de ^{13}C de reordenamiento por FeCl_3 de **486** y deuteroanálogos



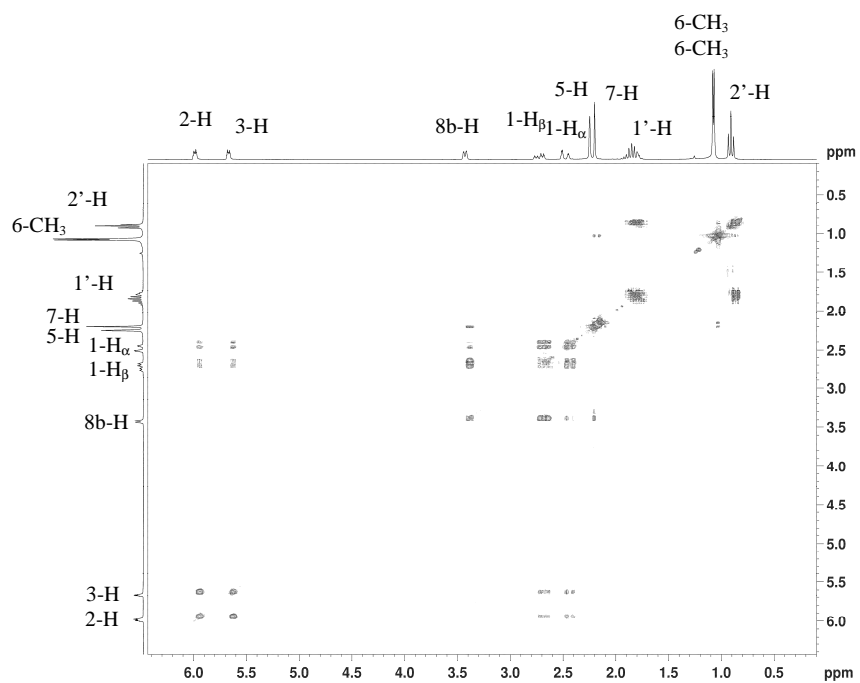
Espectro de RMN de ^1H de **567** (CDCl_3 , 300 MHz)



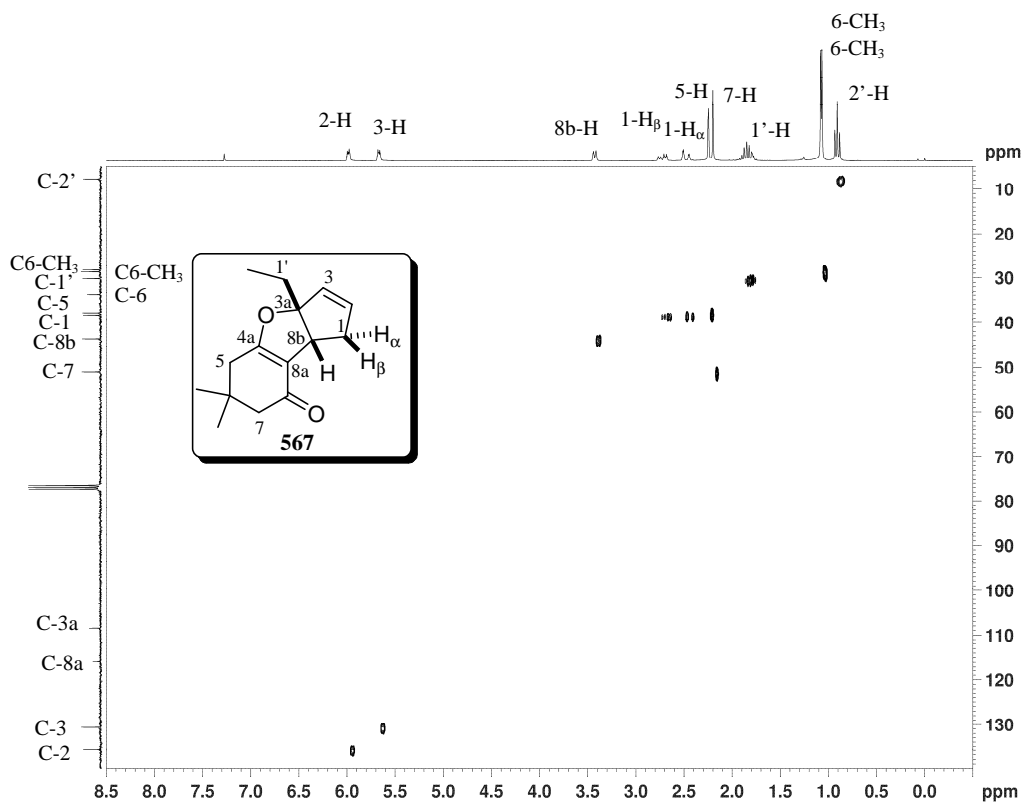
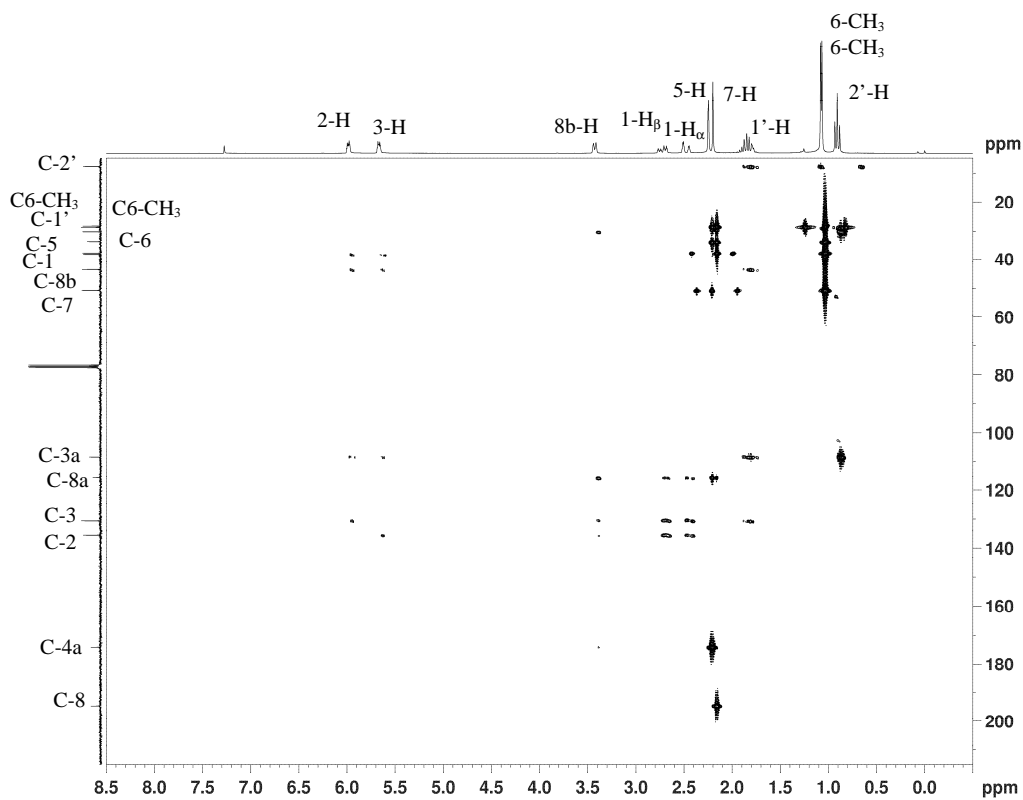
Espectro de RMN de ^{13}C de **567** (CDCl_3 , 75 MHz)

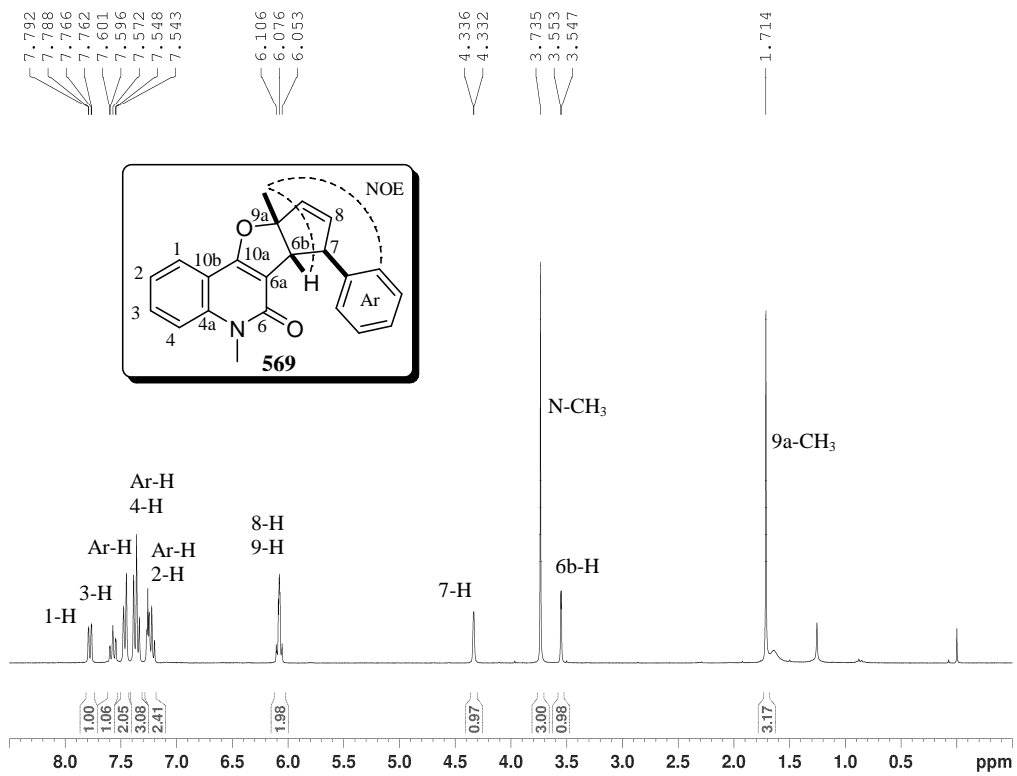
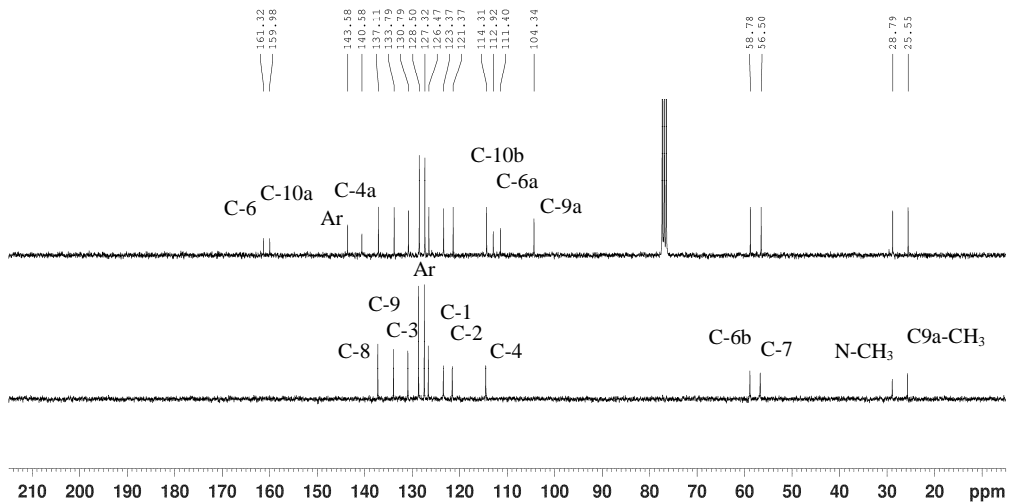


Espectros NOE *difference* de **567** (CDCl₃, 300 MHz)



Espectro 2D ¹H-¹H COSY de **567** (CDCl₃, 300 MHz)

Espectro 2D ^1H - ^{13}C HSQC de **567** (CDCl_3)Espectro 2D ^1H - ^{13}C HMBC de **567** (CDCl_3)

Espectro de RMN de ^1H de **569** (CDCl_3 , 300 MHz)Espectro de RMN de ^{13}C de **569** (CDCl_3 , 75 MHz)

Capítulo 7

Referencias bibliográficas

- 1- Suh, E. M.; Kishi, Y., "Synthesis of palytoxin from palytoxin carboxylic acid", *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11205-11206.
- 2- (a) Waldmann, H., "Domino reactions". En: Waldmann, H. (Editor), "Organic synthesis highlights II", VCH, **1995**, 193-202, Weinheim, Alemania; (b) Tietze, L. F., "Domino reactions in organic synthesis", *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 115-136; (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M., "Domino reactions in organic synthesis", Wiley-VCH, **2006**, Weinheim, Alemania; (d) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G., "Cascade reactions in total synthesis", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7134-7186; (e) Padwa, A.; Bur, S. K., "The domino way to heterocycles", *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5341-5378; (f) Pellissier, H., "Stereocontrolled domino reactions", *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 442-524.
- 3- Lynen, F., "Biosynthetic pathways from acetate to natural products", *Pure. Appl. Chem.*, **1967**, *14*, 137-167.
- 4- Corey, E. J.; Russey, W. E.; Ortiz de Montellano, P. R., "2,3-Oxidosqualene, an intermediate in the biological synthesis of sterols from squalene", *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4750-4751.
- 5- Johnson, W. S., "Biomimetic polyene cyclizations", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1976**, *15*, 9-17.
- 6- Robinson, R., "A synthesis of tropinone", *J. Chem. Soc., Trans.*, **1917**, *111*, 762-768.
- 7- Bender, J. A.; Arif, A. M.; West, F. G., "Nazarov-initiated diastereoselective cascade polycyclization of aryltrienones", *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7443-7444.
- 8- Wang, Y.; Arif, A. M.; West, F. G., "A novel cycloisomerization of tetraenones: 4+3 trapping of the Nazarov oxyallyl intermediate", *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 876-877.
- 9- Stark, L. M.; Pekari, K.; Sorensen, E. J., "A nucleophile-catalyzed cycloisomerization permits a concise synthesis of (+)-harziphilone", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 12064-12066.

- 10- Tietze, L. F.; Zhou, Y., "Highly efficient, enantioselective total synthesis of the active anti-influenza A virus indole alkaloid hirsutine and related compounds by domino reactions", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2045-2047.
- 11- Parker, K. A.; Fokas, D., "Enantioselective synthesis of (–)-dihydrocodeinone: a short formal synthesis of (–)-morphine", *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 449-455.
- 12- Maddaford, S. P.; Andersen, N. G.; Cristofoli, W. A.; Keay, B. A., "Total synthesis of (+)-xestoquinone using an asymmetric palladium-catalyzed polyene cyclization", *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10766-10773.
- 13- Mayer, S. F.; Kroutil, W.; Faber, K., "Enzyme-initiated domino (cascade) reactions", *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 332-339.
- 14- Scott, A. I., "Towards a total, genetically engineered synthesis of vitamin B₁₂", *Synlett*, **1994**, 871-883.
- 15- (a) Li, C.; Lobkovsky, E.; Porco, Jr., J. A., "Total synthesis of (±)-torreyanic acid", *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10484-10485; (b) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y., "Total synthesis of (+)-epoxyquinols A and B", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3192-3194; (c) Li, C.; Bardhan, S.; Pace, E. A.; Liang, M.-C.; Gilmore, T. D.; Porco, Jr., J. A., "Angiogenesis inhibitor epoxyquinol A: total synthesis and inhibition of transcription factor NF-κB", *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3267-3270; (d) Shoji, M.; Kishida, S.; Kodera, Y.; Shiina, I.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y., "Reaction modes of oxidative dimerization of epoxy cyclohexenols", *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7205-7207.
- 16- (a) Etoh, H.; Ina, K.; Iguchi, M., "Photosensitized oxygenation of α-pyran derived from β-ionone", *Agr. Biol. Chem.*, **1973**, *37*, 2241-2244; (b) Huber, S. N.; Mischne, M. P., "A simple and efficient approach for the synthesis of a 1,2,4-trioxane related to artemisinin", *Nat. Prod. Lett.*, **1995**, *7*, 43-46; (c) Mischne, M. P.; Huber, S. N.; Zinzuk, J., "Photochemical reaction of β-ionone derivatives in the presence of oxygen. A convenient synthesis of substituted 1,2,4-trioxanes", *Can. J. Chem.*, **1999**, *77*, 237-242; (d) Riveira, M. J., "Estudio de aplicaciones sintéticas de heterociclos peroxídicos", **2009**, Tesina de grado, Licenciatura en

Química. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

- 17- Borsarelli, C. D.; Mischne, M.; La Venia, A.; Morán Vieyra, F. E., “UVA self-photosensitized oxygenation of β -ionone”, *Photochem. Photobiol.*, **2007**, *83*, 1313-1318.
- 18- Balint, G. A., “Artemisinin and its derivatives. An important new class of antimalarial agents”, *Pharmacol. Therapeut.*, **2001**, *90*, 261-265.
- 19- (a) Mischne, M., “Chemistry of 1,2,4-trioxanes: metal-induced deoxygenation and rearrangement of the 1,2,4-trioxane obtained by photooxidation of β -ionone”, *Synthesis*, **2002**, 1711-1715; (b) Mischne, M., “1,2,4-Trioxane in organic synthesis. Unusual entry to diverse carbocyclic frameworks derived from β -ionone”, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5823-5826; (c) Riveira, M. J.; La-Venia, A.; Mischne, M. P., “New strategy for the construction of epoxy-bridged tetrahydropyran frameworks from trioxane precursors: application to a concise synthesis of a riesling acetal”, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8678-8681; (d) Riveira, M. J.; La-Venia, A.; Mischne, M. P., “Advances in bridged 1,2,4-trioxane-based chemistry. A divergent approach to oxa-heterocycles based on ambident reactivity”, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 804-807.
- 20- Renslo, A. R.; McKerrow, J. H., “Drug discovery and development for neglected parasitic diseases”, *Nat. Chem. Biol.*, **2006**, *2*, 701-710.
- 21- (a) WHO’s World Malaria Report 2012, (<http://www.who.org>); (b) Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación Argentina, (<http://www.msal.gov.ar>).
- 22- Para mayor información consultar el sitio web “*Medicines for Malaria Venture*” (<http://www.mmv.org>).
- 23- Rosenthal, P. J., “Antimalarial chemotherapy, mechanisms of action, resistance, and new directions in drug discovery”, Humana Press Inc., **2001**, New Jersey, USA.
- 24- Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M., “New antimalarial drugs”, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5274-5293.

- 25- Klayman, D. L., "Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China", *Science*, **1985**, 228, 1049-1055.
- 26- (a) Ploypradith, P., "Development of artemisinin and its structurally simplified trioxane derivatives as antimalarial drugs", *Acta Trop.*, **2004**, 89, 329-342; (b) Posner, G. H.; O'Neill P. M., "Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome P450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides", *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 397-404; (c) Muraleedharan, K. M.; Avery, M. A., "Progress in the development of peroxide-based anti-parasitic agents", *Drug Discov. Today*, **2009**, 14, 793-803.
- 27- (a) Bukirwa, H.; Yeka, A.; Kanya, M. R.; Talisuna, A.; Banek, K.; Bakyaite, N.; Rwakimari, J. B.; Rosenthal, P. J.; Wabwire-Mangen, F.; Dorsey, G.; Staedke, S. G., "Artemisinin combination therapies for treatment of uncomplicated malaria in Uganda.", *PLoS Clin. Trials*, **2006**, 1, e7; (b) Maude, R. J.; Pontavornpinyo, W.; Saralamba, S.; Aguas, R.; Yeung, S.; Dondorp, A. M.; Day, N. P. J.; White, N. J.; White, L. J., "The last man standing is the most resistant: eliminating artemisinin-resistant malaria in Cambodia", *Malaria Journal*, **2009**, 8:31.
- 28- Denis, M. B.; Tsuyuoka, R.; Lim, P.; Lindegardh, N.; Yi, P.; Top, S. N.; Socheat, D.; Fandeur, T.; Annerberg, A.; Christophel, E. M.; Ringwald, P., "Efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in northwest Cambodia", *Trop. Med. Int. Health*, **2006**, 11, 1800-1807.
- 29- (a) Posner, G. H.; Parker, M. H.; Northrop, J.; Elias, J. S.; Ploypradith, P.; Xie, S.; Shapiro, T. A., "Orally active, hydrolytically stable, semisynthetic, antimalarial trioxanes in the artemisinin family", *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 300-304; (b) Laurent, S. A.-L.; Robert, A.; Meunier, B., "C10-Modified artemisinin derivatives: efficient heme-alkylating agents", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 2060-2063; (c) Singh, C.; Chaudhary, S.; Kanchan, R.; Puri, S. K., "Conversion of antimalarial drug artemisinin to a new series of tricyclic 1,2,4-trioxanes", *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4327-4329.

- 30- Haynes, R. K.; Fugmann, B.; Stetter, J.; Rieckmann, K.; Heilmann, H.-D.; Chan, H.-W.; Cheung, M.-K.; Lam, W.-L.; Wong, H.-N.; Croft, S. L.; Vivas, L.; Rattray, L.; Stewart, L.; Peters, W.; Robinson, B. L.; Edstein, M. D.; Kotecka, B.; Kyle, D. E.; Beckermann, B.; Gerisch, M.; Radtke, M.; Schmuck, G.; Steinke, W.; Wollborn, U.; Schmeer, K.; Römer, A., "Artemisone-a highly active antimalarial drug of the artemisinin class", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2082-2088.
- 31- (a) Ekthawatchai, S.; Kamchonwongpaisan, S.; Kongsaree, P.; Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, Y.; Yuthavong, Y., "C-16 Artemisinin derivatives and their antimalarial and cytotoxic activities: syntheses of artemisinin monomers, dimers, trimers, and tetramers by nucleophilic additions to artemisitene", *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4688-4695; (b) Posner, G. H.; McRiner, A. J.; Paik, I.-H.; Sur, S.; Borstnik, K.; Xie, S.; Shapiro, T. A.; Alagbala, A.; Foster, B., "Anticancer and antimalarial efficacy and safety of artemisinin-derived trioxane dimers in rodents", *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1299-1301.
- 32- (a) Posner, G. H.; Park, S. B.; González, L.; Wang, D.; Cumming, J. N.; Klinedinst, D.; Shapiro, T. A.; Bachi, M. D., "Evidence for the importance of high-valent Fe=O and of a diketone in the molecular mechanism of action of antimalarial trioxane analogs of artemisinin", *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3537-3538; (b) Olliaro, P. L.; Haynes, R. K.; Meunier, B.; Yuthavong, Y., "Possible modes of action of the artemisinin-type compounds", *Trends Parasitol.*, **2001**, *17*, 122-126; (c) Robert, A.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; Meunier, B., "From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs", *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 167-174; (d) O'Neill, P. M.; Barton, V. E.; Ward, S. A., "The molecular mechanism of action of artemisinin - the debate continues", *Molecules*, **2010**, *15*, 1705-1721; (e) Li, J.; Zhou, B., "Biological actions of artemisinin: insights from medicinal chemistry studies", *Molecules*, **2010**, *15*, 1378-1397.
- 33- O'Neill, P. M.; Posner G. H., "A medicinal chemistry perspective on artemisinin and related endoperoxides", *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2945-2964.
- 34- (a) Robert, A.; Cazelles, J.; Meunier, B., "Characterization of the alkylation product of heme by the antimalarial drug artemisinin", *Angew. Chem., Int. Ed.*,

- 2001**, *40*, 1954-1957; (b) Meunier, B.; Robert, A., "Heme as trigger and target for trioxane-containing antimalarial drugs", *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 1444-1451.
- 35- Haynes, R. K.; Chan, W. C.; Lung, C.-M.; Uhlemann, A.-C.; Eckstein, U.; Taramelli, D.; Parapini, S.; Monti, D.; Krishna, S., "The Fe²⁺-mediated decomposition, PfATP6 binding, and antimalarial activities of artemisone and other artemisinins: the unlikelihood of C-centered radicals as bioactive intermediates", *ChemMedChem*, **2007**, *2*, 1480-1497.
- 36- (a) Posner, G. H.; Cumming, J. N.; Woo, S.-H.; Ploypradith, P.; Xie, S.; Shapiro, T. A., "Orally active antimalarial 3-substituted trioxanes: new synthetic methodology and biological evaluation", *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 940-951; (b) Cumming, J. N.; Wang, D.; Park, S. B.; Shapiro, T. A.; Posner, G. H., "Design, synthesis, derivatization, and structure-activity relationships of simplified, tricyclic, 1,2,4-trioxane alcohol analogues of the antimalarial artemisinin.", *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 952-964; (c) Cazelles, J.; Camuzat-Dedenis, B.; Provot, O.; Robert, A.; Mayrargue, J.; Meunier, B., "Alkylating properties of synthetic trioxanes related to artemisinin", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1265-1270; (d) Singh, C.; Malik, H.; Puri, S. K., "Orally active amino functionalized antimalarial 1,2,4-trioxanes", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 459-462.
- 37- (a) Kumar, S.; Srivastava, S., "Establishment of artemisinin combination therapy as first line treatment for combating malaria: *Artemisia annua* cultivation in India needed for providing sustainable supply chain of artemisinin", *Curr. Science*, **2005**, *89*, 1097-1102; (b) Lapkin, A. A.; Plucinski, P. K.; Cutler, M., "Comparative assessment of technologies for extraction of artemisinin", *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1653-1664; (c) Covello, P. S., "Making artemisinin", *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 2881-2885; (d) Qu, H.; Christensen, K. B.; Fretté, X. C.; Tian, F.; Rantanen, J.; Christensen, L. P., "A novel hybrid chromatography-crystallization process for the isolation and purification of a natural pharmaceutical ingredient from a medicinal herb", *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, 585-591.
- 38- (a) Schmid, G.; Hofheinz, W., "Total synthesis of qinghaosu", *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 624-625; (b) Xu, X.-X.; Zhu, J.; Huang, D.-Z.; Zhou, W.-S., "Total

- synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin”, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 819-828;
- (c) Avery, M. A.; Jennings-White, C.; Chong, W. K. M., “The total synthesis of (+)-artemisinin and (+)-9-desmethylartemisinin”, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4629-4632; (d) Ravindranathan, T.; Kumar, M. A.; Menon, R. B.; Hiremath, S. V., “Stereoselective synthesis of artemisinin”, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 755-758; (e) Avery, M. A.; Chong, W. K. M.; Jennings-White, C., “Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial constituent of *Artemisia annua* L.”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 974-979; (f) Liu, H.-J.; Yeh, W.-L.; Chew, S. Y., “A total synthesis of the antimalarial natural product (+)-qinghaosu”, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4435-4438; (g) Constantino, M. G.; Beltrame Jr., M.; José da Silva, G. V., “A novel asymmetric total synthesis of (+)-artemisinin”, *Synthetic Commun.*, **1996**, *26*, 321-329; (h) Yadav, J. S.; Satheesh Babu, R.; Sabitha, G., “Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin”, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 387-389; (i) Yadav, J. S.; Thirupathiah, B.; Srihari, P., “A concise stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin”, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2005-2009; (j) Hao, H.-D.; Li, Y.; Han, W.-B.; Wu, Y., “A hydrogen peroxide based access to qinghaosu (artemisinin)”, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4212-4215; (k) Zhu, C.; Cook, S. P., “A concise synthesis of (+)-artemisinin”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13577-13579.
- 39- (a) McCullough, K. J.; Nojima M., “Recent advances in the chemistry of cyclic peroxides”, *Curr. Org. Chem.*, **2001**, *5*, 601-636; (b) Jefford, C. W., “New developments in synthetic peroxidic drugs as artemisinin mimics”, *Drug Discov. Today*, **2007**, *12*, 487-495; (c) Kumar, V.; Mahajan, A.; Chibale, K., “Synthetic medicinal chemistry of selected antimalarial natural products”, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 2236-2275.
- 40- (a) Jefford, C. W., “Why artemisinin and certain synthetic peroxides are potent antimalarials. Implications for the mode of action”, *Curr. Med. Chem.*, **2001**, *8*, 1803-1826; (b) Tang, Y.; Dong, Y.; Wang, X.; Sriraghavan, K.; Wood, J. K.; Vennerstrom, J. L., “Dispiro-1,2,4-trioxane analogues of a prototype dispiro-1,2,4-trioxolane: mechanistic comparators for artemisinin in the context of reaction pathways with iron(II)”, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5103-5110.

- 41- (a) Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Dong, Y.; Dorn, A.; Hunziker, D.; Matile, H.; McIntosh, K.; Padmanilayam, M.; Santo Tomas, J.; Scheurer, C.; Scorneaux, B.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wittlin, S.; Charman, W. N., "Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate", *Nature*, **2004**, *430*, 900-904; (b) Charman, S. A.; Arbe-Barnes S.; Bathurst, I. C.; Brun, R.; Campbell, M.; Charman, W. N.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Craft, J. C.; Creek, D. J.; Dong, Y.; Matile, H.; Maurer, M.; Morizzi, J.; Nguyen, T.; Papastogiannidis, P.; Scheurer, C.; Shackelford, D. M.; Sriraghavan, K.; Stingelin, L.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wang, X.; White, K. L.; Wittlin, S.; Zhou, L.; Vennerstrom, J. L., "Synthetic ozonide drug candidate OZ439 offers new hope for a single-dose cure of uncomplicated malaria", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2011**, *108*, 4400-4405.
- 42- (a) Kim, H.-S.; Nagai, Y.; Ono, K.; Begum, K.; Wataya, Y.; Hamada, Y.; Tsuchiya, K.; Masuyama, A.; Nojima, M.; McCullough, K. J., "Synthesis and antimalarial activity of novel medium-sized 1,2,4,5-tetraoxacycloalkanes", *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2357-2361; (b) O'Neill, P. M.; Amewu, R. K.; Nixon, G. L.; ElGarah, F. B.; Mungthin, M.; Chadwick, J.; Shone, A. E.; Vivas, L.; Lander, H.; Barton, V.; Muangnoicharoen, S.; Bray, P. G.; Davies, J.; Park, B. K.; Wittlin, S.; Brun, R.; Preschel, M.; Zhang, K.; Ward, S. A., "Identification of a 1,2,4,5-tetraoxane antimalarial drug-development candidate (RKA 182) with superior properties to the semisynthetic artemisinin", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5693-5697.
- 43- O'Neill, P. M.; Stocks, P. A.; Pugh, M. D.; Araujo, N. C.; Korshin, E. E.; Bickley, J. F.; Ward, S. A.; Bray, P. G.; Pasini, E.; Davies, J.; Verissimo, E.; Bachi, M. D., "Design and synthesis of endoperoxide antimalarial prodrug models", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4193-4197.
- 44- (a) Bellot, F.; Coslédan, F.; Vendier, L.; Brocard, J.; Meunier, B.; Robert, A., "Trioxaferroquines as new hybrid antimalarial drugs", *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 4103-4109; (b) Muregi, F. W.; Ishih, A., "Next-generation antimalarial drugs: hybrid molecules as a new strategy in drug design", *Drug Dev. Res.*, **2010**, *71*, 20-32; (c) Sashidhara, K. V.; Kumar, A.; Dodda, R. P.; Krishna, N. N.; Agarwal, P.;

- Srivastava, K.; Puri, S. K., "Coumarin-trioxane hybrids: synthesis and evaluation as a new class of antimalarial scaffolds", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 3926-3930.
- 45- Walsh, J. J.; Coughlan, D.; Heneghan, N.; Gaynor, C.; Bell, A., "A novel artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3599-3602.
- 46- Coslédan, F.; Fraisse, L.; Pellet, A.; Guillou, F.; Mordmüller, B.; Kremsner, P. G.; Moreno, A.; Mazier, D.; Maffrand, J.-P.; Meunier, B., "Selection of a trioxaquine as an antimalarial drug candidate", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2008**, *105*, 17579-17584.
- 47- Enserink, M., "Malaria's drug miracle in danger", *Science*, **2010**, *328*, 844-846.
- 48- Abu-Raddad, L. J.; Patnaik, P.; Kublin, J. G., "Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa", *Science*, **2006**, *314*, 1603-1606.
- 49- (a) Liu, Y.; Wong, V. K.-W.; Ko, B. C.-B.; Wong, M.-K.; Che, C.-M., "Synthesis and cytotoxicity studies of artemisinin derivatives containing lipophilic alkyl carbon chains", *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1561-1564; (b) Posner, G. H.; D'Angelo, J.; O'Neill, P. M.; Mercer, A., "Anticancer activity of artemisinin-derived trioxanes", *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2006**, *16*, 1665-1672; (c) Lai, H.; Singh, N. P., "Oral artemisinin prevents and delays the development of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced breast cancer in the rat", *Cancer Lett.*, **2006**, *231*, 43-48; (d) Liu, Y.; Lok, C.-N.; Ko, B. C.-B.; Shum, T. Y.-T.; Wong, M.-K.; Che, C.-M., "Subcellular localization of a fluorescent artemisinin derivative to endoplasmic reticulum", *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1420-1423.
- 50- Galal, A. M.; Ross, S. A.; Jacob, M.; ElSohly, M. A., "Antifungal activity of artemisinin derivatives", *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1274-1276.
- 51- Payne, G. B.; Smith, C. W., "Reactions of hydrogen peroxide. III. Tungstic acid catalyzed hydroxylation of cyclohexene in nonaqueous media", *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1682-1685.

- 52- Griesbeck, A. G.; El-Idreesy, T. T.; Fiege, M.; Brun, R., "Synthesis of antimalarial 1,2,4-trioxanes via photooxygenation of a chiral allylic alcohol", *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4193-4195.
- 53- O'Neill, P. M.; Pugh, M.; Davies, J.; Ward, S. A.; Park, B. K., "Regioselective Mukaiyama hydroperoxysilylation of 2-alkyl- or 2-aryl-prop-2-en-1-ols: application to a new synthesis of 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4569-4571.
- 54- O'Neill, P. M.; Mukhtar, A.; Ward, S. A.; Bickley, J. F.; Davies, J.; Bachi, M. D.; Stocks, P. A., "Application of thiol-olefin co-oxygenation methodology to a new synthesis of the 1,2,4-trioxane pharmacophore", *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3035-3038.
- 55- O'Neill, P. M.; Chadwick, J.; Rawe, S. L., "Biomimetic Fe(II) chemistry and synthetic studies on antimalarial and antitumour endoperoxides". En: Rappoport, Z. (Editor), "The chemistry of peroxides", John Wiley & Sons, Ltd., **2006**, Vol. 2, Part 2, 1279-1346, Chichester, Inglaterra.
- 56- (a) Ushigoe, Y.; Kano, Y.; Nojima, M., "Synthesis of 1,2,4-trioxanes and 1,2,4-trioxepanes by N-halogenosuccinimide-mediated cyclisations of unsaturated hydroperoxyacetals", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 5-10; (b) Ushigoe, Y.; Torao, Y.; Masuyama, A.; Nojima, M., "Synthesis of hydroxy (or hydroperoxy)-substituted 1,2,4-trioxacycloalkanes by the ozonolysis of unsaturated hydroperoxy acetals", *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4949-4954; (c) Ushigoe, Y.; Masuyama, A.; Nojima, M.; McCullough, K. J., "New methods for the synthesis of oxy-functionalized 1,2,4-trioxanes and 1,2,4-trioxepanes from unsaturated hydroperoxy acetals", *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8753-8756.
- 57- Clennan, E. L.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E., "Mechanism of endoperoxide formation. 3. Utilization of the Young and Carlsson kinetic techniques", *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7112-7118.
- 58- Clennan, E. L., "Synthetic and mechanistic aspects of 1,3-diene photooxidation", *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1343-1382.

- 59- Kepler, J. A.; Philip, A.; Lee, Y. W.; Morey, M. C.; Carroll, F. I., "1,2,4-Trioxanes as potential antimalarial agents", *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 713-716.
- 60- Tang, Y.; Cole, K. P.; Buchanan, G. S.; Li, G.; Hsung, R. P., "Total synthesis of phomactin A", *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1591-1594.
- 61- (a) Creed, D.; Werbin, H.; Strom, T., "Photochemistry of electron-transport quinones. II. Model studies with plastoquinone-1 [2,3-dimethyl-5-(3-methylbut-2-enyl)-1,4-benzoquinone]", *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 502-511; (b) Wilson, R. M.; Gardner, E. J.; Elder, R. C.; Squire, R. H.; Florian, L. R., "The laser initiated oxidative photoaddition of *p*-benzoquinone to cyclooctatetraene", *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2955-2963.
- 62- Bunnelle, W. H.; Isbell, T. A.; Barnes, C. L.; Qualls, S., "Cationic ring expansion of an ozonide to a 1,2,4-trioxane", *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8168-8169.
- 63- Ramirez, A. P.; Thomas, A. M.; Woerpel, K. A., "Preparation of bicyclic 1,2,4-trioxanes from γ,δ -unsaturated ketones", *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 507-510.
- 64- (a) Neumann, R.; Khenkin, A. M., "Oxidation of dienes and polyenes". En: Rappoport, Z. (Editor), "The chemistry of dienes and polyenes", John Wiley & Sons, Ltd., **1997**, Vol. 1., 889-926, Chichester, Inglaterra; (b) Adam, W.; Bosio, S.; Bartoschek, A.; Griesbeck, A. G., "Photooxygenation of 1,3-dienes". En: Horspool, W.; Lenci, F. (Editores), "CRC Handbook of organic photochemistry and photobiology", CRC Press LLC, **2004**, Vol. 2, 1-19, New York, USA; (c) Clennan, E. L.; Pace, A., "Advances in singlet oxygen chemistry", *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6665-6691.
- 65- Fuchter, M. J.; Hoffman, B. M.; Barrett, A. G. M., "Ring-opening metathesis polymer sphere-supported *seco*-porphyrazines: efficient and recyclable photooxygenation catalysts", *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 724-729.
- 66- Mousseron-Canet, M.; Mani, J.-C.; Dalle, J.-P., "Photooxydation sensibilisée dans la série de la β -ionone", *Bull. Soc. Chim.*, **1967**, *2*, 608-612.
- 67- (a) Marvell, E. N.; Caple, G.; Gosink, T. A.; Zimmer, G., "Valence isomerization of a cis-dienone to an α -pyran", *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 619-620; (b) van

- Wageningen, A.; Cerfontain, H.; Geenevasen, J. A. J., "Photochemistry of non-conjugated dienones. Part V. Photolysis of (*E*)- β -ionone and its isomeric α -pyran", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1283-1286.
- 68- (a) Knoevenagel, E., "Ueber eine darstellungsweise der glutarsäure", *Chem. Ber.*, **1894**, 27, 2345-2646; (b) Knoevenagel, E., "Condensation von malonsäure mit aromatischen aldehyden durch ammoniak und amine", *Chem. Ber.*, **1898**, 31, 2596- 2619.
- 69- (a) Inayama, S.; Mamoto, K.; Shibata, T.; Hirose, T., "Structure and antitumor activity relationship of 2-arylidene-4-cyclopentene-1,3-diones and 2-arylideneindan-1,3-diones", *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 433-436; (b) Acton, N.; Brossi, A., "Potential prophylactic antitumor activity of retinylidene 1,3-diketones", *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 805-809.
- 70- Cremlyn, R. J.; Osborne, A. G.; Watton, D., "NMR spectral studies of dimedone-aldehyde adducts. Part 3. A re-investigation of the reaction with cinnamaldehyde, ^1H and ^{13}C NMR studies of the products", *J. Chem. Res.*, **2006**, 209-214.
- 71- Ilangovan, A.; Muralidharan, S.; Sakthivel, P.; Malayappasamy, S.; Karuppusamy, S.; Kaushik, M. P., "Simple and cost effective acid catalysts for efficient synthesis of 9-aryl-1,8-dioxooctahydroxanthene", *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 491-494.
- 72- Verma, G. K.; Raghuvanshi, K.; Verma, R. K.; Dwivedi, P.; Singh, M. S., "An efficient one-pot solvent-free synthesis and photophysical properties of 9-aryl/alkyl-octahydroxanthene-1,8-diones", *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3698-3704.
- 73- (a) Franke, P. T.; Richter, B.; Jørgensen, K. A., "Organocatalytic asymmetric synthesis of functionalized 3,4-dihydropyran derivatives", *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6317-6321; (b) Yu, C.; Zheng, F.; Ye, H.; Zhong, W., "Enantioselective synthesis of functionalized 3,4-dihydropyran derivatives organocatalyzed by a novel fluorinated-diphenylproline ether", *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10016-10021.
- 74- Goswami, P.; Das, B., "Efficient organocatalyzed solvent-free selective synthesis of conjugated enones", *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 897-900.

- 75- Moreau, J.; Hubert, C.; Batany, J.; Toupet, L.; Roisnel, T.; Hurvois, J.-P.; Renaud, J.-L., "Metal-free Brønsted acid catalyzed formal [3 + 3] annulation. Straightforward synthesis of dihydro-2*H*-chromenones, pyranones, and tetrahydroquinolinones", *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8963-8973.
- 76- (a) Lee, Y. R.; Kim, D. H.; Shim, J.-J.; Kim, S. K.; Park, J. H.; Cha, J. S.; Lee, C.-S., "One-pot synthesis of 2*H*-pyrans by indium(III) chloride-catalyzed reactions. Efficient synthesis of pyranocoumarins, pyranophenalenones, and pyranoquinolinones", *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *23*, 998-1002; (b) Kurdyumov, A. V.; Lin, N.; Hsung, R. P.; Gullickson, G. C.; Cole, K. P.; Sydorenko, N.; Swidorski, J. J., "A Lewis acid-catalyzed formal [3 + 3] cycloaddition of α,β -unsaturated aldehydes with 4-hydroxy-2-pyrone, diketones, and vinylogous esters", *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 191-193; (c) Jung, E. J.; Lee, Y. R.; Lee, H.-J., "Iodine-catalyzed one-pot synthesis of 2*H*-pyrans by domino Knoevenagel/6 π -electrocyclization", *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2009**, *30*, 2833-2836.
- 77- Wang, X.; Lee, Y. R., "Efficient synthesis of substituted pyranoquinolinones from 2,4-dihydroxyquinoline: total synthesis of zanthosimuline, *cis*-3',4'-dihydroxy-3',4'-dihydroflindersine, and orixalone D", *Synthesis*, **2007**, 3044-3050.
- 78- (a) Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H.-S.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Ladesich, J. B.; Freeman, J. A.; Perchellet, J.-P.; Chiang, P. K., "A one-pot condensation of pyrones and enals. Synthesis of 1*H*,7*H*-5a,6,8,9-tetrahydro-1-oxopyrano[4,3-*b*][1]benzopyrans", *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6888-6896; (b) Leutbecher, H.; Williams, L. A. D.; Rösner, H.; Beifuss, U., "Efficient synthesis of substituted 7-methyl-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-ones and evaluation of their in vitro antiproliferative/cytotoxic activities", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 978-982.
- 79- Huang, C.-N.; Kuo, P.-Y.; Lin, C.-H.; Yang, D.-Y., "Synthesis and characterization of 2*H*-pyrano[3,2-*c*]coumarin derivatives and their photochromic and redox properties", *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10025-10033.
- 80- (a) Kluge, A. F.; Lillya, C. P., "Molecular spectra and conformations of conjugated dienones", *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1977-1988; (b) Kluge, A. F.;

- Lillya, C. P., "Photoisomerization products of conjugated dienones", *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1988-1995; (c) Krasnaya, Z. A., "Dienone-2*H*-pyran valence isomerization. (Review)", *Chem. Heterocycl. Comp.*, **1999**, *35*, 1255-1271.
- 81- Moorhoff, C. M., "Synthesis of substituted alkyl 2*H*-pyran-5-carboxylates", *Synthesis*, **1997**, 685-690.
- 82- (a) Swenson, R. E.; Sowin, T. J.; Zhang, H. Q., "Synthesis of substituted quinolines using the dianion addition of *N*-Boc-anilines and α -Tolylsulfonyl- α,β -unsaturated ketones", *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9182-9185; (b) Tietze, L.-F.; Kiedrowski, G.; Berger, B., "A new method of aromatization of cyclohexenone derivatives; synthesis of cannabichromene", *Synthesis*, **1982**, 683-684.
- 83- Zumbansen, K.; Döhning, A.; List, B., "Morpholinium trifluoroacetate-catalyzed aldol condensation of acetone with both aromatic and aliphatic aldehydes", *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1135-1138.
- 84- Shen, H. C.; Wang, J.; Cole, K. P.; McLaughlin, M. J.; Morgan, C. D.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P.; Coverdale, H. A.; Gerasyuto, A. I.; Hahn, J. M.; Liu, J.; Sklenicka, H. M.; Wei, L.-L.; Zehnder, L. R.; Zifcick, C. A., "A formal [3 + 3] cycloaddition reaction. Improved reactivity using α,β -unsaturated iminium salts and evidence for reversibility of 6π -electron electrocyclic ring closure of 1-oxatrienes", *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1729-1735.
- 85- Tichotová, L.; Matoušová, E.; Špulák, M.; Kuneš, J.; Votruba, I.; Buchta, V.; Pour, M., "Synthesis and biological activity of desmethoxy analogues of coruscanone A", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 6062-6066.
- 86- Büchi, G.; Yang, N. C., "Light-catalyzed organic reactions. VI. The isomerization of some dienones", *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2318-2323.
- 87- (a) Kluge, A. F.; Lillya, C. P., "The mechanism of photoisomerization of 3,5-heptadienone", *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4458-4463; (b) Gaudiana, R. A.; Graf, J. F.; Lillya, C. P., "Conformational effects and regioselectivity in conjugated dienone photoisomerization", *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 646-648.

- 88- (a) Frimer, A. A., "The reaction of singlet oxygen with olefins: the question of mechanism", *Chem. Rev.*, **1979**, 79, 359-387; (b) Xu, W.-Z.; Huang, Z.-T.; Zheng, Q.-Y., "Synthesis of benzo[c]xanthenes from 2-benzylidene-1-tetralones by the ultraviolet radiation-mediated tandem reaction", *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5606-5608.
- 89- (a) Wang, F.; Gao, Y.; Zhang, L.; Liu, J.-K., "Bi-linderone, a highly modified methyl-linderone dimer from *Lindera aggregata* with activity toward improvement of insulin sensitivity in vitro", *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2354-2357; (b) Tan, H.; Zheng, C.; Liu, Z.; Wang, D. Z., "Biomimetic total syntheses of linderaspirone A and bi-linderone and revisions of their biosynthetic pathways", *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2192-2195.
- 90- Peng, W.; Hirabaru, T.; Kawafuchi, H.; Inokuchi, T., "Substituent-controlled electrocyclization of 2,4-dienones: synthesis of 2,3,6-trisubstituted 2*H*-pyran-5-carboxylates and their transformations", *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5469-5474.
- 91- (a) Lykakis, I. N.; Lestakis, S.; Orfanopoulos, M., "9,10-Dicyanoanthracene photosensitized oxidation of aryl alkanols: evidence for an electron transfer mechanism", *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6247-6251; (b) Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T., "Handbook of Photochemistry", 3^o ed., CRC Press., **2006**, 542-548, Boca Raton, USA; (c) Shah, B. K.; Neckers, D. C., "Laser flash photolysis of *tert*-butyl aroylperbenzoates: kinetics of the singlet and triplet states and the aroylphenyl radicals", *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 1830-1835.
- 92- Trabajo en colaboración con el Dr. Guillermo R. Labadie. Ensayos biológicos realizados en el *National Center for Natural Products Research - Department of Pharmacology, School of Pharmacy* – Universidad de Mississippi, USA. Grupo del Dr. Babu Tekwani.
- 93- La Venia, A.; Riveira, M. J.; Mata, E.; Mischne, M.; Labadie, G.; Tekwani, B., "Síntesis y evaluación de actividad antiparasitaria de compuestos 1,2,4-trioxánicos. Potenciales agentes terapéuticos contra leishmaniasis", 3^o Workshop Argentino de Química Medicinal, **2008**, Los Cocos, Argentina.

- 94- (a) Hori, H.; Nagasawa, H.; Ishibashi, M.; Uto, Y.; Hirata, A.; Saijo, K.; Ohkura, K.; Kirk, K. L.; Uehara, Y., "TX-1123: An antitumor 2-hydroxyarylidene-4-cyclopentene-1,3-dione as a protein tyrosine kinase inhibitor having low mitochondrial toxicity", *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 3257-3265; (b) Zora, M.; Kokturk, M.; Eralp, T., "Synthesis of 2-ferrocenylidene-4-cyclopentene-1,3-diones", *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10344-10351.
- 95- (a) Kiang, A. K.; Lee, H. H.; Sim, K. Y., "The structure of linderone and methyl-linderone", *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4338-4345; (b) Aoyama, Y.; Konoike, T.; Kanda, A.; Naya, N.; Nakajima, M., "Total synthesis of human chymase inhibitor methyl-linderone and structure-activity relationships of its derivatives", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1695-1697.
- 96- Li, X.-C.; Ferreira, D.; Jacob, M. R.; Zhang, Q.; Khan, S. I.; ElSohly, H. N.; Nagle, D. G.; Smillie, T. J.; Khan, I. A.; Walker, L. A.; Clark, A. M., "Antifungal cyclopentenediones from *Piper coruscans*", *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6872-6873.
- 97- (a) Lee, H. H., "The structure of lucidone and methyl-lucidone", *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *9*, 4243-4246; (b) Oh, H.-M.; Choi, S.-K.; Lee, J. M.; Lee, S.-K.; Kim, H.-Y.; Han, D. C.; Kim, H.-M.; Son, K.-H.; Kwon, B.-M., "Cyclopentenediones, inhibitors of farnesyl protein transferase and anti-tumor compounds, isolated from the fruit of *Lindera erythrocarpa* Makino", *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 6182-6187.
- 98- (a) Carlson, J. C.; Li, S.; Burr, D. A.; Sherman, D. H., "Isolation and characterization of tirandamycins from a marine-derived *Streptomyces* sp.", *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 2076-2079; (b) Pronin, S. V.; Kozmin, S. A., "Synthesis of streptolydigin, a potent bacterial RNA polymerase inhibitor", *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14394-14396.
- 99- Babu, K. S.; Li, X.-C.; Jacob, M. R.; Zhang, Q.; Khan, S. I.; Ferreira, D.; Clark, A. M., "Synthesis, antifungal activity, and structure-activity relationships of coruscanone A analogues", *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7877-7886.

- 100- (a) Roberts, C. W.; McLeod, R.; Rice, D. W.; Ginger, M.; Chance, M. L.; Goad, L. J., "Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexan and trypanosomatid parasitic protozoa", *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2003**, *126*, 129-142; (b) de Souza, W.; Rodrigues, J. C. F., "Sterol biosynthesis pathway as target for anti-trypanosomatid drugs", *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.*, **2009**, *2009*, Article ID 642502. doi:10.1155/2009/642502.
- 101- (a) Lepesheva, G. I.; Ott, R. D.; Hargrove, T. Y.; Kleshchenko, Y. Y.; Schuster, I.; Nes, W. D.; Hill, G. C.; Villalta, F.; Waterman, M. R., "Sterol 14 α -demethylase as a potential target for antitrypanosomal therapy: enzyme inhibition and parasite cell growth", *Chem. Biol.*, **2007**, *14*, 1283-1293; (b) Toraskar, M. P.; Prasad, K. K.; Kadam, V. J., "N-myristoyltransferase: a novel target", *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2008**, *8*, 142-149; (c) Brand, S.; Cleghorn, L. A. T.; McElroy, S. P.; Robinson, D. A.; Smith, V. C.; Hallyburton, I.; Harrison, J. R.; Norcross, N. R.; Spinks, D.; Bayliss, T.; Norval, S.; Stojanovski, L.; Torrie, L. S.; Frearson, J. A.; Brenk, R.; Fairlamb, A. H.; Ferguson, M. A. J.; Read, K. D.; Wyatt, P. G.; Gilbert, I. H., "Discovery of a novel class of orally active trypanocidal N-myristoyltransferase inhibitors", *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 140-152.
- 102- Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, A.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R. W.; Alvar, J.; Boelaert, M., "Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control?", *Nat. Rev. Microbiol.*, **2007**, *5*, 873-882.
- 103- (a) Croft, S. L.; Olliaro, P., "Leishmaniasis chemotherapy—challenges and opportunities", *Clin. Microbiol. Infect.*, **2011**, *17*, 1478-1483; (b) Matlashewski, G.; Arana, B.; Kroeger, A.; Battacharya, S.; Sundar, S.; Das, P.; Sinha, P. K.; Rijal, S.; Mondal, D.; Zilberstein, D.; Alvar, J., "Visceral leishmaniasis: elimination with existing interventions", *Lancet Infect. Dis.*, **2011**, *11*, 322-325.
- 104- Bernasconi, C. F.; Kanavarioti, A., "Nucleophilic additions to olefins. 19. Abnormally high intrinsic barrier in the reaction of piperidine and morpholine with benzylideneacetylacetone", *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7744-7751.
- 105- Lee, Y. R.; Lee, W. K.; Noh, S. K.; Lyoo, W. S., "A concise route for the synthesis of biologically interesting pyranocoumarins - seselin, (\pm)-cis-

- khellactone, (\pm)-quianhucomarin D, and the (\pm)-5-deoxy-protobruceol-I regioisomer”, *Synthesis*, **2006**, 853–859.
- 106- Lee, Y. R.; Choi, J. H.; Trinh, D. T. L.; Kim, N. W., “A concise route for the synthesis of pyranonaphthoquinone derivatives”, *Synthesis*, **2005**, 3026–3034.
- 107- Lee, Y. R.; Xia, L., “Concise total synthesis of biologically interesting pyranochalcone natural products: citrunobin, boesenbergin A, boesenbergin B, xanthohumol C, and glabrachromene”, *Synthesis*, **2007**, 3240–3246.
- 108- McLaughlin, M. J.; Hsung, R. P., “Total synthesis of pyranoquinoline alkaloids: simulenoline, huajiaosimuline, and (\pm)-7-demethoxyzanthodioline”, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1049–1053.
- 109- (a) Cao, S.; Rossant, C.; Ng, S.; Buss, A. D.; Butler, M. S., “Phenolic derivatives from *Wigandia urens* with weak activity against the chemokine receptor CCR5”, *Phytochemistry*, **2003**, *64*, 987–990; (b) Lee, Y. R.; Choi, J. H.; Yoon, S. H., “Efficient and general method for the synthesis of benzopyrans by ethylenediamine diacetate-catalyzed reactions of resorcinols with α,β -unsaturated aldehydes. One-step synthesis of biologically active (\pm)-confluentin and (\pm)-daurichromenic acid”, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7539–7543; (c) Lee, Y. R.; Wang, X.; Kim, Y. M.; Shim, J. J.; Kim, B. N.; Han, D. H., “Concise synthesis of biologically interesting mollugin and its analogues”, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2007**, *28*, 1735–1738.
- 110- Kurdyumov, A. V.; Hsung, R. P.; Ihlen, K.; Wang, J., “Formal [3 + 3] cycloaddition approach to chromenes and chromanes. Concise total syntheses of (\pm)-rhododaurichromanic acids A and B and methyl (\pm)-daurichromenic ester”, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3935–3938.
- 111- (a) Dai, M.; Wang, Z.; Danishefsky, S. J., “A novel α,β -unsaturated nitron-aryne [3 + 2] cycloaddition and its application in the synthesis of the cortistatin core”, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6613–6616; (b) Yamashita, S.; Iso, K.; Hiramata, M., “A concise synthesis of the pentacyclic framework of cortistatins”, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3413–3415.

- 112- Beaudry, C. M.; Malerich, J. P.; Trauner, D., "Biosynthetic and biomimetic electrocyclizations", *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4757-4778.
- 113- (a) Menz, H.; Kirsch, S. F., "Synthesis of stable 2*H*-pyran-5-carboxylates via a catalyzed propargyl-Claisen rearrangement/oxa-6 π electrocyclization strategy", *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4795-4797; (b) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G., "Synthesis of organochalcogen propargyl aryl ethers and their application in the electrophilic cyclization reaction: an efficient preparation of 3-halo-4-chalcogen-2*H*-benzopyrans", *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3469-3477.
- 114- (a) Kenny, R. S.; Mashelkar, U. C.; Rane, D. M.; Bezawada, D. K., "Intramolecular electrophilic hydroarylation via Claisen rearrangement: synthesis of chromenes, heterothiochromenes and heterodihydrothiochromenes", *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9280-9288; (b) Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C., "Synthesis of 3,4-disubstituted 2*H*-benzopyrans through C-C bond formation via electrophilic cyclization", *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1347-1353.
- 115- van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; de Koning, C. B., "Ring-closing metathesis for the synthesis of 2*H*- and 4*H*-chromenes", *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9996-10006.
- 116- Cruz-Almanza, R.; Pérez-Flores, F.; Lemini, C., "Synthesis of 2*H*-1-benzopyrans from aryllithium and α,β -unsaturated aldehydes", *Heterocycles*, **1994**, *37*, 759-774.
- 117- Lumb, J.-P.; Trauner, D., "Pericyclic reactions of prenylated naphthoquinones: biomimetic syntheses of mollugin and microphyllaquinone", *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5865-5868.
- 118- (a) Bolshakov, A. V.; Ganina, O. G.; Shavirin, A. S.; Kurskii, Y. A.; Finet, J.-P.; Fedorov, A. Y., "Three-step one-pot organobismuth-mediated synthesis of benzo[*b*]pyran compounds", *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8245-8248; (b) Zhao, W.; Carreira, E. M., "Facile one-pot synthesis of photochromic pyrans", *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4153-4154; (c) Liu, F.; Evans, T.; Das, B. C., "Synthesis of 2-

- substituted 2*H*-chromenes using potassium vinyltrifluoroborates”, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1578–1581.
- 119- Tambar, U. K.; Kano, T.; Stoltz, B. M., “Progress toward the total synthesis of saudin: development of a tandem Stille–oxa-electrocyclization reaction”, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2413–2416.
- 120- Fan, M.; Yan, Z.; Liu, W.; Liang, Y., “DABCO-catalyzed reaction of α -halo carbonyl compounds with dimethyl acetylenedicarboxylate: a novel method for the preparation of polysubstituted furans and highly functionalized 2*H*-pyrans”, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8204–8207.
- 121- Hsung, R. P.; Kurdyumov, A. V.; Sydorenko, N., “A formal [3 + 3] cycloaddition approach to natural-product synthesis”, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 23–44.
- 122- (a) Tanaka, K.; Toda, F., “Solvent-free organic synthesis”, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1025–1074; (b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P., “Solvent-free heterocyclic synthesis”, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4140–4182.
- 123- de Groot, Ae.; Jansen, B. J. M., “A simple synthesis of 2*H*-pyrans; a one-step synthesis of flindersine”, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 3407–3410.
- 124- Jung, E. J.; Park, B. H.; Lee, Y. R., “Environmentally benign, one-pot synthesis of pyrans by domino Knoevenagel/ 6π -electrocyclization in water and application to natural products”, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2003–2011.
- 125- Appendino, G.; Tagliapietra, S.; Nano, G. M.; Picci, V., “Ferprenin, a prenylated coumarin from *Ferula communis*”, *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 944–946.
- 126- Trabajo en colaboración con el Dr. Roberto R. Gil (Department of Chemistry, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, USA) y el Dr. Armando Navarro-Vázquez (Departamento de Química Orgánica, Universidade de Vigo, Vigo, España).
- 127- Maheshwari, K. K.; de Mayo, P.; Wiegand, D., “Photochemical rearrangement of diene endoperoxides”, *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 3265–3268.

- 128- Mecanismo propuesto por cortesía del Dr. Peter Wipf. *Department of Chemistry, Chevron Science Center. Pittsburgh, USA.*
- 129- (a) Jeger, O.; Schaffner, K.; Wehrli, H., "Photochemical transformation of α,β -epoxyketones and related carbonyl systems", *Pure Appl. Chem.*, **1964**, 9, 555-565; (b) Murai, A.; Iwasa, N.; Masamune, T., "12,13-Epoxy-C-nor-D-homosteroids. VIII. Transformation of 12 α ,13 α -epoxyetiojerv-5-ene-3,17-dione 3,3-ethylene acetal into testosterone", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 259-262; (c) Silva, Jr., L. F., "Construction of cyclopentyl units by ring contraction reactions", *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9137-9161.
- 130- Nozaki, K.; Bartlett, P. D., "The kinetics of decomposition of benzoyl peroxide in solvents. I", *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1686-1692.
- 131- (a) Singh, V.; Porinchu, M., "Sigmatropic 1,3-acyl shift in excited state: a novel, stereoselective route to protoilludanoids", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 134-136; (b) Singh, V.; Thomas, B.; Sharma, U., "Photodecarbonylation: a novel photoreaction of rigid β,γ -enones", *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3421-3424; (c) Singh, V.; Porinchu, M., "Sigmatropic 1,2- and 1,3-acyl shifts in excited states: a novel, general protocol for the synthesis of tricyclopentanoids and protoilludanes", *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7087-7126.
- 132- Buchanan, G. S.; Cole, K. P.; Tang, Y.; Hsung, R. P., "Total synthesis of (\pm)-phomactin A. Lessons learned from respecting a challenging structural topology", *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7027-7039.
- 133- Hopf, H.; Sherburn, M. S., "Dendralenes branch out: cross-conjugated oligoenes allow the rapid generation of molecular complexity", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 2298-2338.
- 134- (a) Ronald, R. C.; Gewali, M. B.; Ronald, B. P., "Total synthesis of (-)-aplysin and (-)-debromoaplysin", *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2224-2229; (b) Pawlik, J. R., "Marine invertebrate chemical defenses", *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1911-1922.
- 135- (a) Proksch, P.; Edrada, R.; Ebel, R.; Bohnenstengel, F. I.; Nugroho, B. W., "Chemistry and biological activity of rocaglamide derivatives and related compounds in *Aglaia* species (Meliaceae)", *Curr. Org. Chem.*, **2001**, 5, 923-938;

- (b) Haussot, B.; Greger, H.; Marian, B., “Flavaglines: a group of efficient growth inhibitors block cell cycle progression and induce apoptosis in colorectal cancer cells”, *Int. J. Cancer*, **2004**, *109*, 933-940; (c) Gerard, B.; Cencic, R.; Pelletier, J.; Porco, Jr., J. A., “Enantioselective synthesis of the complex rocaglate (-)-silvestrol”, *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 7977-7980.
- 136- Yun, B.-S.; Kang, H.-C.; Koshino, H.; Yu, S.-H.; Yoo, I.-D., “Suillusin, a unique benzofuran from the mushroom *Suillus granulatus*”, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 1230-1231.
- 137- (a) Fukuda, T.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Tomoda, H.; Ōmura, S., “Citridones, new potentiators of antifungal miconazole activity, produced by *Penicillium* sp. FKI-1938”, *J. Antibiot.*, **2005**, *58*, 309-314; (b) Fukuda, T.; Tomoda, H.; Ōmura, S., “Citridones, new potentiators of antifungal miconazole activity, produced by *Penicillium* sp. FKI-1938”, *J. Antibiot.*, **2005**, *58*, 315-321.
- 138- (a) Kigodi, P. G. K.; Blaskó, G.; Thebtaranonth, Y.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A., “Spectroscopic and biological investigation of nimbolide and 28-deoxonimbolide from *Azadirachta indica*”, *J. Nat. Prod.*, **1989**, *52*, 1246-1251; (b) Kumbar, S. B.; Jadaramkunti, U. C.; Aladakatti, R. H., “*In-vitro* effect of nimbolide, an isoprenoid of neem leaf, on antioxidant system of rat cauda epididymal spermatozoa: a dose dependent study”, *J. App. Pharm. Sci.*, **2012**, *2*, 84-93.
- 139- (a) Lin, S.; Chen, T.; Liu, X.-H.; Shen, Y.-H.; Li, H.-L.; Shan, L.; Liu, R.-H.; Xu, X.-K.; Zhang, W.-D.; Wang, H., “Iridoids and lignans from *Valeriana jatamansi*”, *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 632-638; (b) Li, N.; Di, L.; Gao, W.-C.; Wang, K.-J.; Zu, L.-B., “Cytotoxic iridoids from the roots of *Patrinia scabra*”, *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, 1723-1728.
- 140- (a) Greenhalgh, R.; Fielder, D. A.; Morrison, L. A.; Charland, J.-P.; Blackwell, B. A.; Savard, M. E.; ApSimon, J. W., “Secondary metabolites of *Fusarium* species: apotrichothecene derivatives”, *J. Agric. Food Chem.*, **1989**, *37*, 699-705; (b) ApSimon, J. W.; Blackwell, B. A.; Blais, L.; Fielder, D. A.; Greenhalgh, R.;

- Kasitu, G.; Miller, J. D.; Savard, M., "Mycotoxins from *Fusarium* species: detection, determination and variety", *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1339-1346.
- 141- Lai, W.; Wu, Z.; Lin, H.; Li, T.; Sun, L.; Chai, Y.; Chen, W., "Anti-ischemia steroidal saponins from the seeds of *Allium fistulosum*", *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 1053-1057.
- 142- Reddy, N. K.; Vijaykumar, B. V. D.; Chandrasekhar, S., "Formal synthesis of antiplatelet drug, beraprost", *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 299-301.
- 143- Ghosh, A. K.; Chapsal, B. D.; Parham, G. L.; Steffey, M.; Agniswamy, J.; Wang, Y.-F.; Amano, M.; Weber, I. T.; Mitsuya, H., "Design of HIV-1 protease inhibitors with C3-substituted hexahydrocyclopentafuranyl urethanes as P2-ligands: synthesis, biological evaluation, and protein-ligand X-ray crystal structure", *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 5890-5901.
- 144- Nair, V.; Mathew, J.; Nair, L. G., "Cerium (IV) ammonium nitrate mediated addition of 1,3-dicarbonyl compounds to dienes", *Synthetic Commun.*, **1996**, *26*, 4531-4538.
- 145- Lee, Y. R.; Kim, B. S.; Kim, D. H., "Ceric ammonium nitrate (CAN)-mediated oxidative cycloaddition of 1,3-dicarbonyls to conjugated compounds. Efficient synthesis of dihydrofurans, dihydrofurocoumarins, dihydrofuroquinolinones, dihydrofurophenalenones, and furonaphthoquinone natural products", *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8845-8853.
- 146- Kalpogiannaki, D.; Martini, C.-I.; Nikopoulou, A.; Nyxas, J. A.; Pantazi, V.; Hadjiarapoglou, L. P., "Fused dihydrofurans from the one pot, three component reaction of 1,3-cyclohexanedione, iodobenzene diacetate and alkenes", *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1566-1575.
- 147- Mphahlele, M. J., "Molecular iodine-an expedient reagent for oxidative aromatization reactions of α,β -unsaturated cyclic compounds", *Molecules*, **2009**, *14*, 5308-5322.

- 148- Yamashita, M.; Okuyama, K.; Kawasaki, I.; Ohta, S., "One-step synthesis of 2-substituted cyclopenta[*b*]benzofuran-3-ol derivatives from 3-substituted coumarins", *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5603-5606.
- 149- (a) Biswas, S.; Ghosh, A.; Venkateswaran, R. V., "Stereocontrolled synthesis of (±)-debromoaplysin, (±)-aplysin, (±)-debromoaplysinol, (±)-aplysinol, and (±)-isoplysin", *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3498-3502; (b) Nath, A.; Ghosh, A.; Venkateswaran, R. V., "Rapid, high-yield synthesis of the marine sesquiterpenes debromoaplysin and aplysin via the acid-catalyzed rearrangement of a cyclobutachromanol", *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1467-1472; (c) Nemoto, H.; Nagamochi, M.; Ishibashi, H.; Fukumoto, K., "A remarkable substituent effect on the enantioselectivity of tandem asymmetric epoxidation and enantiospecific ring expansion of cyclopropylidene alcohols: a new enantiocontrolled synthesis of (-)-debromoaplysin and (-)-aplysin", *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 74-79; (d) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D., "A diastereoselective radical to polar crossover sequence for the synthesis of the isolaurinterols and aplysin", *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8271-8272; (e) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D., "Total synthesis of aplysin and debromoaplysin using a diastereoselective, sulfur mediated radical cyclisation strategy", *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4443-4444; (f) Srikrishna, A.; Babu, N. C., "An enantiospecific formal total synthesis of (-)-aplysin and (-)-debromoaplysin", *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4913-4914; (g) Yoshida, M.; Shoji, Y.; Shishido, K., "Enantioselective formal total synthesis of aplysin utilizing a palladium-catalyzed addition of an arylboronic acid to an allenic alcohol-Eschenmoser/Claisen rearrangement", *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5053-5058; (h) Fletcher, C. J.; Blair, D. J.; Wheelhouse, K. M. P.; Aggarwal, V. K., "The total synthesis of (-)-aplysin via a lithiation-borylation-propenylation sequence", *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7598-7604.
- 150- Miyagawa, T.; Nagai, K.; Yamada, A.; Sugihara, Y.; Fukuda, T.; Fukuda, T.; Uchida, R.; Tomoda, H.; Ōmura, S.; Nagamitsu, T., "Total synthesis of citridone A", *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1158-1161.

- 151- Fotiadou, A. D.; Zografos, A. L., "Accessing the structural diversity of pyridone alkaloids: concise total synthesis of *rac*-citridone A", *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4592-4595.
- 152- Ribeiro, N.; Thuaud, F.; Nebigil, C.; Désaubry, L., "Recent advances in the biology and chemistry of the flavaglines", *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 1857-1864.
- 153- Trost, B. M.; Greenspan, P. D.; Yang, B. V.; Saulnier, M. G., "An unusual oxidative cyclization. A synthesis and absolute stereochemical assignment of (-)-rocaglamide", *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9022-9024.
- 154- (a) Dobler, M. R.; Bruce, I.; Cederbaum, F.; Cooke, N. G.; Diorazio, L. J.; Hall, R. G.; Irving, E., "Total synthesis of (\pm)-rocaglamide and some aryl analogues", *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8281-8284; (b) Li, H.; Fu, B.; Wang, M. A.; Li, N.; Liu, W. J.; Xie, Z. Q.; Ma, Y. Q.; Qin, Z., "Total synthesis and biological activity of (\pm)-rocaglamide and its 2,3-di-epi analogue", *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1753-1758.
- 155- Malona, J. A.; Cariou, K.; Frontier, A. J., "Nazarov cyclization initiated by peracid oxidation: the total synthesis of (\pm)-rocaglamide", *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7560-7561.
- 156- Magnus, P.; Freund, W. A.; Moorhead, E. J.; Rainey, T., "Formal synthesis of (\pm)-methyl rocaglate using an unprecedented acetyl bromide mediated Nazarov reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6140-6142.
- 157- (a) Gerard, B.; Jones, II, G.; Porco, Jr., J. A., "A biomimetic approach to the rocaglamides employing photogeneration of oxidopyryliums derived from 3-hydroxyflavones", *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13620-13621; (b) Gerard, B.; Sangji, S.; O'Leary, D. J.; Porco, Jr., J. A., "Enantioselective photocycloaddition mediated by chiral Brønsted acids: asymmetric synthesis of the rocaglamides", *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7754-7755; (c) Roche, S. P.; Cencic, R.; Pelletier, J.; Porco, Jr., J. A., "Biomimetic photocycloaddition of 3-hydroxyflavones: synthesis and evaluation of rocaglate derivatives as inhibitors of eukaryotic translation", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6533-6538.

- 158- (a) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Cowley, A. R.; Marquez, R., “Thermally induced cascade pericyclic reaction pathways from tetraene esters”, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6625-6627; (b) Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Eade, S. J.; Walter, M. W.; Baldwin, J. E.; Moses, J. E., “Total synthesis of cyercene A and the biomimetic synthesis of (\pm)-9,10-deoxytridachione and (\pm)-ocellapyrone A”, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4500-4509.
- 159- Lin, C.-C.; Teng, T.-M.; Odedra, A.; Liu, R. S., “Gold-catalyzed deoxygenated cyclization of *cis*-2,4-dien-1-als with regioselective addition of two nucleophiles. One-pot synthesis of highly functionalized cyclopentene framework”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3798-3799.
- 160- (a) Eschenmoser, A.; Arigoni, D., “Revisited after 50 years: the stereochemical interpretation of the biogenetic isoprene rule for the triterpenes”, *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 3011-3050; (b) Yoder, R. A.; Johnston, J. N., “A case study in biomimetic total synthesis: polyolefin carbocyclizations to terpenes and steroids”, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4730-4756; (c) Yamamoto, Y., “Transition-metal-catalyzed cycloisomerizations of α,ω -dienes”, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 4736-4769.
- 161- (a) Elia, G. R.; Childs, R. F.; Shaw, G. S., “Thermal cyclizations of protonated poly-unsaturated aldehydes”, *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 2065-2069; (b) Miller, A. K.; Trauner, D., “Total synthesis of (\pm)-photodeoxytridachione through a Lewis acid catalyzed cyclization”, *Angew. Chem.*, **2003**, *115*, 567-570; (c) Rieder, C. J.; Winberg, K. J.; West, F. G., “Cyclization of cross-conjugated trienes: the vinylogous Nazarov reaction”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7504-7505; (d) Spencer III, W. T.; Vaidya, T.; Frontier, A. J., “Beyond the divinyl ketone: innovations in the generation and Nazarov cyclization of pentadienyl cation intermediates”, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3621-3633.
- 162- Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L., “Iron-catalyzed reactions in organic synthesis”, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6217-6254.
- 163- Faza, O. N.; López, C. S.; Álvarez, R.; de Lera, Á. R., “Theoretical study of the electrocyclic ring closure of hydroxypentadienyl cations”, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4324-4333.

- 164- (a) Yamada, T.; Kitada, H.; Kajimoto, T.; Numata, A.; Tanaka, R., "The relationship between the CD Cotton effect and the absolute configuration of FD-838 and its seven stereoisomers", *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4146-4153; (b) Hodgson, D. M.; Man, S., "Synthesis of the anti-HIV agent (-)-hyperolactone C by using oxonium ylide formation-rearrangement", *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 9731-9737.
- 165- Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., "Purification of Laboratory Chemicals", 6^o Edición, Elsevier, **2009**, Burlington, USA.
- 166- Kiyooka, S.; Fujimoto, H.; Mishima, M.; Kobayashi, S.; Uddin, K. M.; Fujio, M., "Diphenylboron perchlorate as an efficient catalyst for self- and cross-condensation reactions of aldehydes having α -active hydrogens", *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 927-930.
- 167- Chuang, T.-H.; Chang, W.-Y., Li, C.-F., Wen, Y.-C.; Tsai, C.-C., "Substituent effects on the iodine-catalyzed thermal cyclization of 3,4-diphenylbuta-1,3-dienyl isocyanates: mechanistic studies", *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9678-9686.
- 168- Mahata, P. K.; Barun, O.; Ila, H.; Junjappa, H., "Formation of acetaldehyde enolate from vinyl acetate and its reaction with aromatic and heterocyclic aldehydes: an efficient synthesis of enals and polyenals", *Synlett*, **2000**, 1345-1347.
- 169- Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G., "An efficient palladium-catalyzed synthesis of cinnamaldehydes from acrolein diethyl acetal and aryl iodides and bromides", *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 777-780.
- 170- (a) Bogdanov, V. S.; Krasnaya, Z. A.; Stytsenko, T. S., "Stereochemical dependence of chemical shifts of ^{13}C carbonyl carbon atoms in conjugated ω -amino-, alkoxy-, alkyl-, dialkyl-, phenyl- α -carbonyl-, and α,α' -dicarbonyl-containing compounds", *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **1990**, *39*, 1172-1180; (b) Inokuchi, T.; Kawafuchi, H., "*E*- or *Z*-Selective Knoevenagel condensation of acetoacetic derivatives: effect of acylated substituent, that is, TEMPO and amines, as an auxiliary, and new accesses to trisubstituted *E*- and *Z*-2-alkenals and furans", *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 947-953;

- (c) Barluenga, J.; Riesgo, L.; Vicente, R.; López, L. A., Tomás, M., “Rearrangement of propargylic esters: metal-based stereospecific synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Knoevenagel derivatives”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7772-7773.
- 171- Sampath Kumar, H. M.; Shesha Rao, M.; Joyasawal, S.; Yadav, J. S., “Condensation of orthoacetates with aldehydes: a new strategy for the preparation of α,β -unsaturated esters”, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4287-4289.
- 172- Valenta, P.; Drucker, N. A.; Bode, J. W.; Walsh, P. J., “Simple one-pot conversion of aldehydes and ketones to enals”, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2117-2119.
- 173- Hazarkhani, H.; Kumar, P.; Kondiram, K. S.; Gadwal, I. M. S., “Highly selective Claisen–Schmidt condensation catalyzed by silica chloride under solvent-free reaction conditions”, *Synthetic Commun.*, **2010**, *40*, 2887-2896.
- 174- Demuner, A. J.; Moreira Valente, V. M.; Almeida Barbosa, L. C.; Rathi, A. H.; Donohoe, T. J.; Thompson, A. L., “Synthesis and phytotoxic activity of new pyridones derived from 4-hydroxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-one”, *Molecules*, **2009**, *14*, 4973-4986.
- 175- Cao, X.-P., “Stereoselective synthesis of substituted all-*trans* 1,3,5,7-octatetraenes by a modified Ramberg–Bäcklund reaction”, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1301-1307.
- 176- Nicolaou, K. C.; Zipkin, R. E.; Dolle, R. E.; Harris, B. D., “A general and stereocontrolled total synthesis of leukotriene B₄ and analogs”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3548-3551.
- 177- Jia, Z.-J.; Zhou, Q.; Zhou, Q.-Q.; Chen, P.-Q.; Chen, Y.-C., “*exo*-Selective asymmetric Diels–Alder reaction of 2,4-dienals and nitroalkenes by trienamine catalysis”, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8638-8641.
- 178- Bartelt, R. J.; Weisleder, D.; Plattner, R. D., “Synthesis of nitidulid beetle pheromones: alkyl-branched tetraene hydrocarbons”, *J. Agric. Food Chem.*, **1990**, *38*, 2192-2196.
- 179- Michels, T. D.; Rhee, J. U.; Vanderwal, C. D., “Synthesis of δ -tributylstannyl- $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated aldehydes from pyridines”, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4787-4790.

- 180- Sinu, C. R.; Padmaja, D. V. M.; Ranjini, U. P.; Seetha Lakshmi, K. C.; Suresh, E.; Nair, V., "A cascade reaction actuated by nucleophilic heterocyclic carbene catalyzed intramolecular addition of enals via homoenolate to α,β -unsaturated esters: efficient synthesis of coumarin derivatives", *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 68-71.
- 181- Dockendorff, C.; Sahli, S.; Olsen, M.; Milhau, L.; Lautens, M., "Synthesis of dihydronaphthalenes via aryne Diels–Alder reactions: scope and diastereoselectivity", *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15028-15029.
- 182- Chandrasekhar, S.; Venkat Reddy, M.; Srinivasa Reddy, K.; Ramarao, C., "Addition of carbon nucleophiles to aldehyde tosylhydrazones of aromatic and heteroaromatic-compounds: total synthesis of piperine and its analogs", *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2667-2670.
- 183- Bharathi, P.; Periasamy, M., "Metalation of iminium ions formed in the reaction of tertiary amines with TiCl_4 ", *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 857-859.
- 184- Patel, B. A.; Kim, J.-I. I.; Bender, D. D.; Kao, L.-C.; Heck, R. F., "Palladium-catalyzed three carbon chain extension reactions with acrolein acetals. A convenient synthesis of conjugated dienals", *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1061-1067.
- 185- Larpent, C.; Meignan, G.; Patin, H., "Organic chemistry in water (part V). Nucleophilic addition of water-soluble phosphines on activated alkynes: an efficient synthesis of new vinylphosphonium salts and of specifically deuterated olefins", *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6381-6398.
- 186- Segueineau, P.; Villieras, J., "The Wittig-Horner reaction in heterogeneous media - X: synthesis of α -deuterated functional olefins using potassium carbonate with deuterium oxide", *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 477-480.
- 187- Jobashi, T.; Kawai, A.; Kawai, S.; Maeyama, K.; Oike, H.; Yoshida, Y.; Yonezawa, N., "Intramolecular electrophilic aromatic substitution of α -alkylcinnamaldehydes affording 1-alkoxy-2-alkylindenes", *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5117, 5724.