



FACULTAD DE FARMACIA

ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

LABORATORIO DE SÍNTESIS Y PRODUCTOS NATURALES

NUEVOS DERIVADOS DE AZA-ANGUCICLINONAS

A PARTIR DE (-)-ÁCIDO SHIKÍMICO

MANUEL ARROYO TAPIA

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

Director de Tesis: Dr. Mauricio Cuellar Fritis

Co-director de Tesis: Dra. Natalia Quiñones Sobarzo

2016

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVOS	15
4. MATERIALES Y MÉTODOS	17
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
5.1. Síntesis de 36 a partir de (-)-ácido shikímico (28)	24
5.2. Síntesis de 37 a partir de 36	25
5.3. Síntesis de 38 A a partir de 37	26
5.4. Síntesis de 39 A a partir de 38	27
5.5. Síntesis de 40 a partir de 39	28
5.6. Acoplamiento del aza-dieno 40 con 7-bromoquinolin-5,8-diona (41)	29
5.7. Síntesis de 44 a partir de 37	32
5.8. Síntesis de 45 a partir de 44	33
5.9. Síntesis de 46 a partir de 45	34
5.10. Síntesis de 32 a partir de 46	35
5.11. Acoplamiento del aza-dieno 32 con 7-bromoquinolin-5,8-diona (41)	36
6. CONCLUSIONES	38
7. BIBLIOGRAFÍA	40
8. GLOSARIO	43
9. ANEXOS	46

RESUMEN

Las anguciclinas y sus agliconas, las anguciclinonas son metabolitos secundarios encontrados principalmente en bacterias *Actinomycetes* formadoras de esporas, las cuales contienen en su estructura un núcleo benz[a]antraquinona.

Existe una gran variedad de anguciclinonas naturales con variaciones estructurales, aisladas de distintos microorganismos y que presentan una amplia gama de actividades biológicas, dentro de las que destacan la actividad citotóxica y antimicrobiana. Debido a las interesantes propiedades biológicas que presentan estos productos naturales, se han desarrollado rutas sintéticas para obtener estos compuestos y nuevos derivados. Dentro de los métodos reportados para la síntesis de anguciclinonas, la estrategia más utilizada es la reacción de cicloadición Diels-Alder.

Desde el fruto anís estrellado (*Illicium rerum*) es posible extraer (-)-ácido shikímico, compuesto interesante desde el punto de vista sintético, debido a la presencia de tres centros estereogénicos, el cual es útil como sustrato de partida para la síntesis de aza-dienos que pueden ser acoplados con quinonas para la obtención de nuevos derivados anguciclinónicos.

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de dos aza-dienos a partir de (-)-ácido shikímico, el aza-dieno **32** se obtuvo en una secuencia de seis pasos con un 78% de rendimiento global y el aza-dieno **40** en una secuencia de cinco pasos con un 37% de rendimiento global. Posteriormente se realizó el acoplamiento con 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**) vía reacción Diels-Alder, obteniéndose tres derivados de anguciclinonas.

SUMMARY

Angucyclines and their aglycones, the angucyclinones are secondary metabolites found mainly in *Actinomyces* spore-forming bacteria, which contain in their structure a benz[a]anthraquinone nucleus.

There is a great variety of natural angucyclinones with structural variations, isolated from different microorganisms and presenting a wide range of biological activities, including cytotoxic and antimicrobial activity. Due to the interesting biological properties of these natural products, synthetic routes have been developed to obtain these compounds and new derivatives. Among the methods reported for the synthesis of angucyclinones, the most commonly used strategy is the Diels-Alder cycloaddition reaction.

From the fruit star anise (*Illicium rerum*) it is possible to extract (-)-shikimic acid, interesting compound from the synthetic point of view, due to the presence of three stereogenic centers, which is useful as starting substrate for aza-diene synthesis which can be coupled with quinones to obtain new angucyclinonic derivatives.

In this work the synthesis of two aza-dienes from (-)-shikimic acid was carried out, aza-diene **32** was obtained in a six-step sequence with 78% overall yield and aza-diene **40** in a five-step sequence with 37% overall performance. The coupling with 7-bromoquinoline-5,8-dione (**41**) was then carried out Diels-Alder reaction, obtaining three derivatives of angucyclinones.

1. INTRODUCCIÓN

Las anguciclinas son un grupo de productos naturales aromáticos policíclicos, que contienen dentro de su estructura un fragmento benz[a]antraquinona¹ (**1**), estos compuestos presentan importantes actividades biológicas, dentro de las que destacan principalmente su acción anticáncer y antibacteriana.

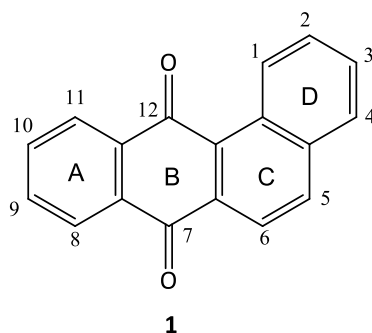


Figura 1: Estructura y enumeración del esqueleto benz[a]antraquinona.

Las anguciclinas y sus agliconas (anguciclinonas)², son metabolitos secundarios de microorganismos pertenecientes al grupo de bacterias *Actinomyces* formadoras de esporas.³

Las urdamicinas son estructuras representativas del grupo de las anguciclinas, en los años 60' fue reportada tetrangomicina (**2**) (esqueleto benz[a]antraquinona), la primera anguciclinona aislada desde una fuente microbiana, *Streptomyces rimosus*.⁴⁻⁵

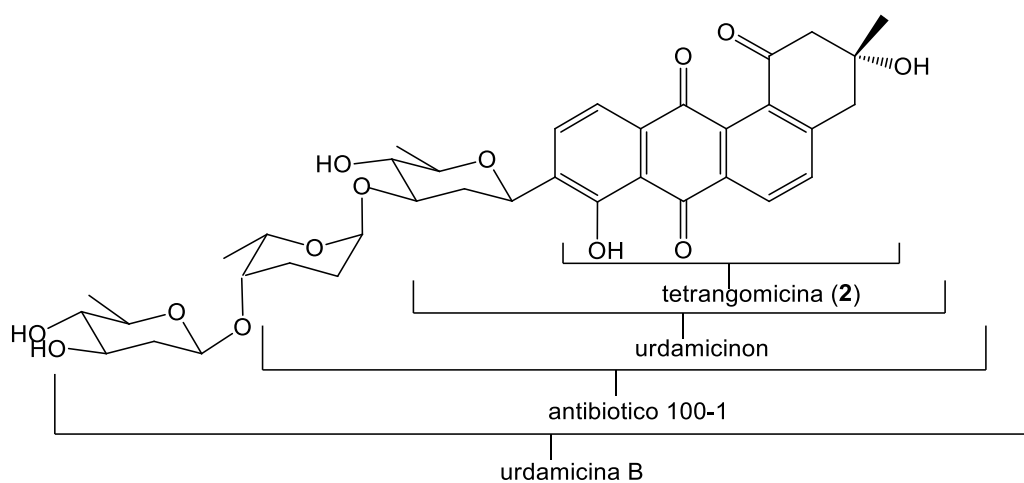


Figura 2: Estructura de compuestos pertenecientes a la familia de las urdamicinas.

Las anguciclinonas presentan características estructurales comunes como lo son la función oxigenada en C-1 y la quiralidad de C-3, además de la presencia de sustituyentes oxigenados en C-8. Estas características se observan en ocromicinona (**3**), YM-181741 (**4**), rubiginona B1 (**5**) y rubiginona B2 (**6**), anguciclinonas naturales aisladas por primera vez por Bowie, Taniguchi y Oka respectivamente (Figura 3).⁶⁻⁸

Estas anguciclinonas presentan importantes actividades biológicas: ocromicinona (**3**) e YM-181741 (**4**) muestran actividad antibiótica selectiva contra *Helicobacter pylori*, siendo **3** dos veces más activa que **4** sin perder su selectividad.⁹ Rubiginona B1 (**5**) y rubiginona B2 (**6**) potencian significativamente la citotoxicidad de vincristina contra células de leucemia P388 resistentes a vincristina.¹⁰⁻¹¹

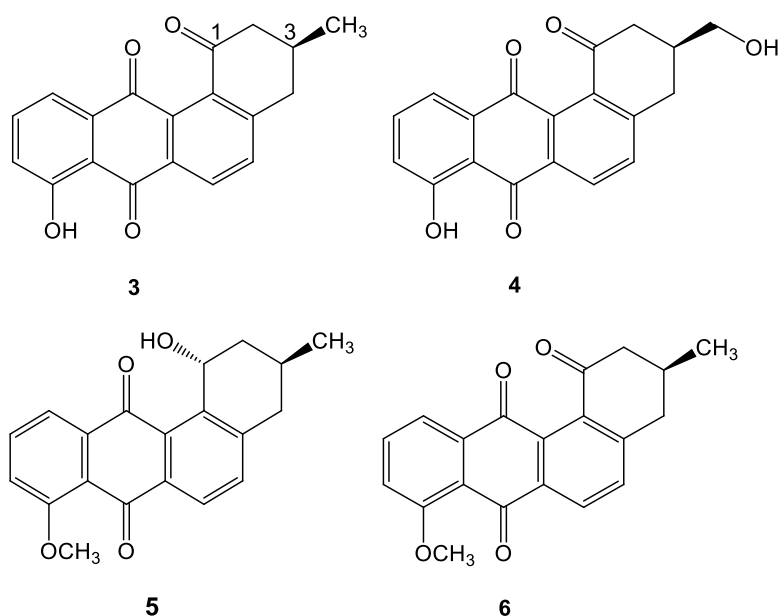


Figura 3: Estructuras de ocromicinona (**3**), YM-181741 (**4**), rubiginona B1 (**5**), rubiginona B2 (**6**).

Por otro lado, a pesar de sus características estructurales comunes, estos compuestos presentan una amplia variedad estructural, tal es el caso de gephyromicina (**7**), la que presenta un puente éter intramolecular y tres grupos hidroxilos en los carbonos 4a, 6a y 12b, y se ha descrito que posee actividad glutaminérgica en células neuronales ¹².

Las recientemente descubiertas angumicinonas A y B (**8a** y **8b** respectivamente), presentan una insaturación en el anillo D (posición 2-3) y un grupo epóxido entre los anillos B y C, estos compuestos tienen actividad antimicrobiana de particular interés contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).¹³

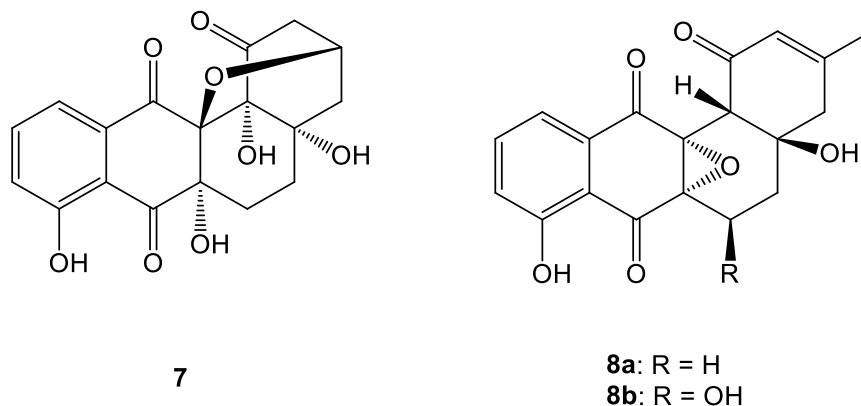


Figura 4: Estructuras de gephyromicina (**7**) y angumicinonas (**8a** y **8b**).

Rabelomicina (**9**) y fenatroviridona (**10**) fueron aislados del microorganismo *marino* *Microsmonospora rosaria*, ambas presentan actividad contra *S. aureus*. Fenatroviridona (**10**) destaca, dentro de sus características estructurales, por la presencia de un nitrógeno en el anillo C.

14-15

Hatomarubigina B y Hatomarubigina C (**11** y **12** respectivamente), destacan por la presencia de un grupo hidroxilo en posición 11 y difieren, entre ellas, en el nivel de oxidación de la función oxigenada en posición 1. Estas han demostrado aumentar la citotoxicidad de colchicina contra células tumorales multiresistentes a fármacos.¹⁶

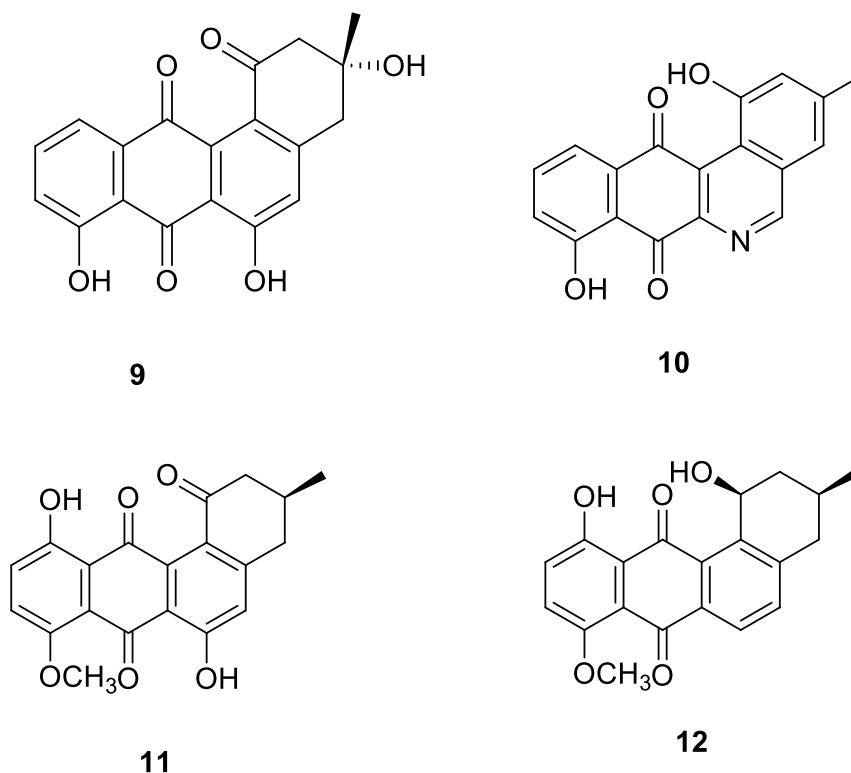
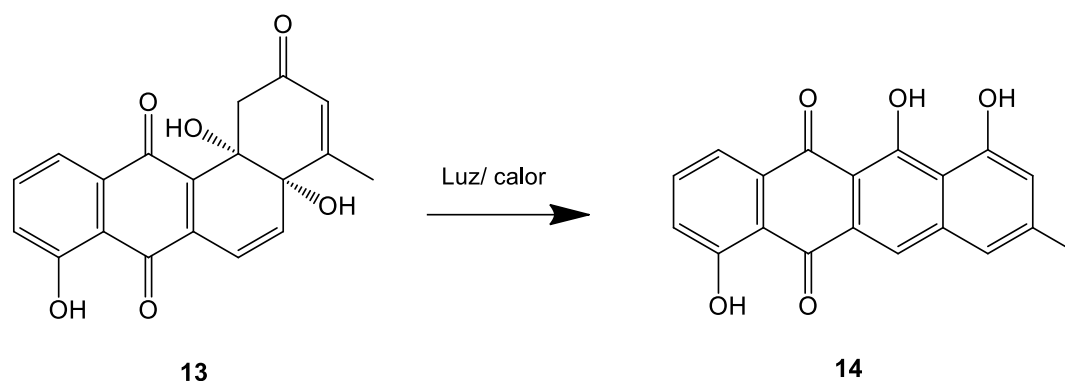


Figura 5: Estructuras de rabelomicina (**9**), fenatroviridina (**10**), hatomarubigina B (**11**) y hatomarubigina C (**12**).

Estructuralmente es importante mencionar que la conformación angular del núcleo benz[a]antraquinona es esencial en la actividad de estos compuestos, Cheng describió una importante disminución de actividad inhibitoria gram positivo y antitumoral al compararla con análogos con una conformación lineal, en este caso el antibiótico amarillo SS-228Y (**13**) en presencia de luz o calor forma la tetraquinona SS-228R (**14**), la cual disminuyó su actividad antibacteriana y antitumoral; lo que concuerda con lo propuesto por Huang en ensayos de actividad antitumoral con compuestos anguciclínicos¹⁷⁻¹⁹.

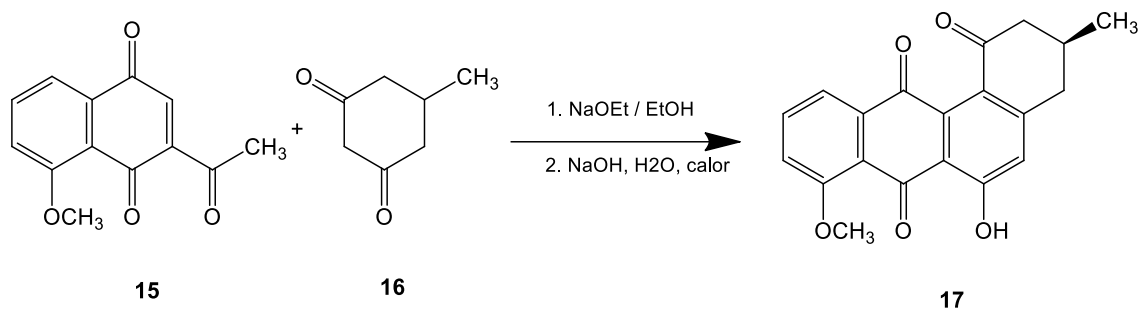


Esquema 1: Transformación desde antibiótico amarillo SS-228Y (**13**) a tetraquinona roja SS-228R (**14**).

Debido a las interesantes propiedades biológicas que presentan las anguciclinonas, en los últimos años se ha enfocado la atención en la síntesis de estos metabolitos bioactivos y en desarrollar series análogas de estos mismos, con el fin de poder evaluar su actividad, establecer una relación estructura-actividad y optar a la obtención de nuevos compuestos de interés farmacológico.

Las estrategias que se han utilizado para la síntesis de anguciclinonas son: adición nucleofílica²⁰, adición electrofílica²¹, cicloadiciones Diels-Alder²², acoplamiento catalizado por metales de transición y reacciones de ciclación intramolecular.²³

Varias anguciclinonas se han sintetizado bajo dichas estrategias, por ejemplo hatomarubigina A (**17**) se sintetizó mediante adición nucleofílica de Michael entre acyl-naftoquinonas (**15**) y 5-metilciclohexan-1,3-diona (**16**) con posterior condensación aldólica intramolecular. Hatomarubigina A (**17**) se modificó estructuralmente para obtener una serie de otros análogos anguciclinónicos, muchos de ellos naturales como: ocromicinona (**3**), rubiginona B2 (**6**), antibiótico X-1488E (**18a**), 6-hidroxitetragulol (**18b**), y tetragulol (**18c**).²⁴



Esquema 2: Síntesis de hatomarubigina A (**17**).

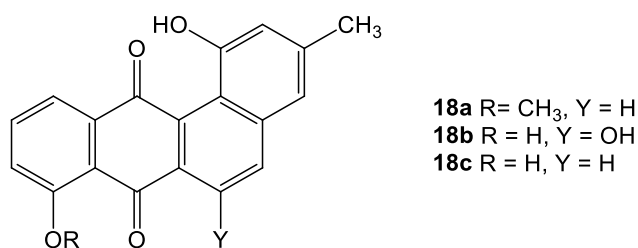
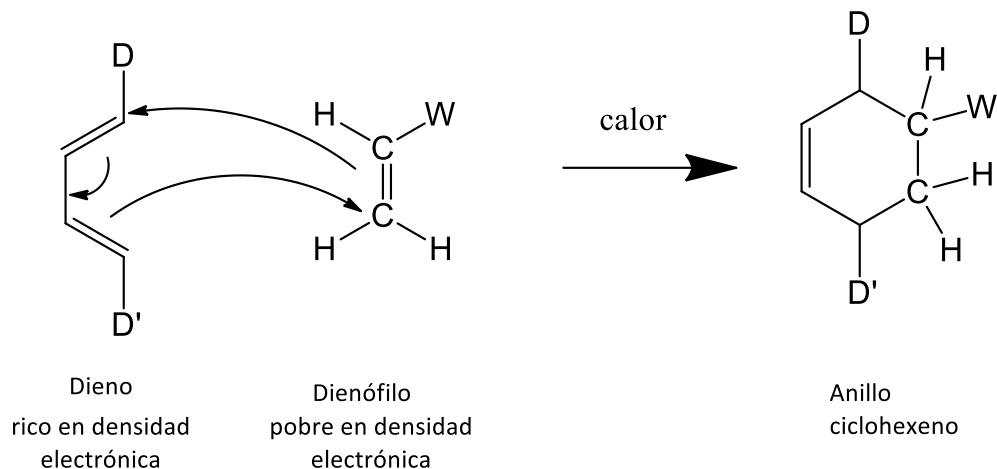


Figura 6: Análogos de anguciclinonas derivados de hatomarubigina A.

Sin embargo, la cicloadición de Diels-Alder es la estrategia sintética utilizada por excelencia para la construcción de anguciclinonas, con ella se han reportado las síntesis de tetrangomicina (**2**), ocromicinona (**3**), rubiginona B1 (**5**) y rabelomicina (**9**).^{16,25-28}

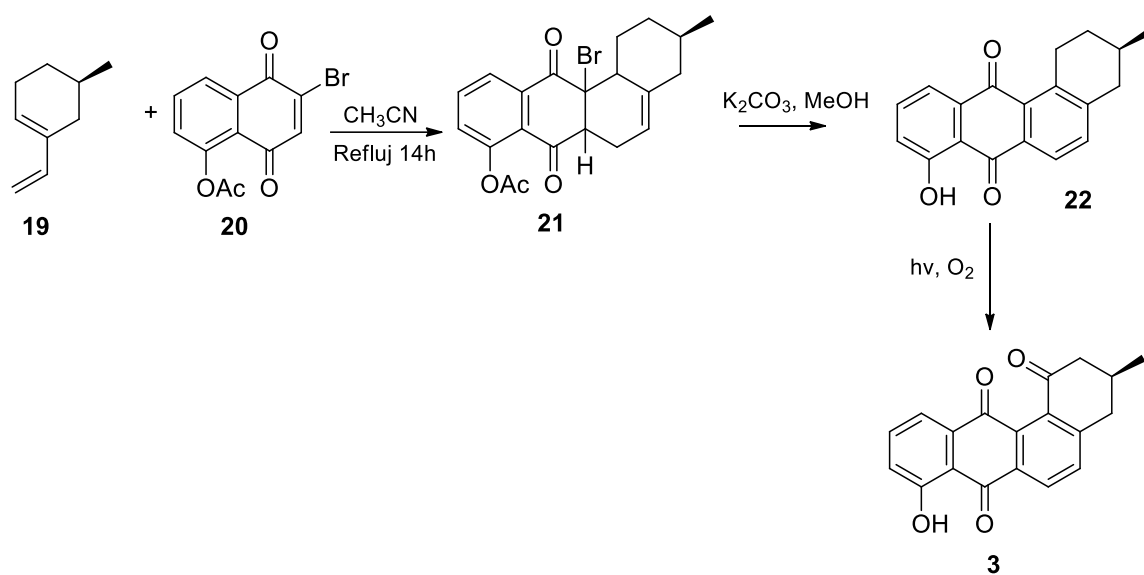
La reacción de Diels-Alder, en honor a los químicos alemanes Otto Diels y Kurt Alder, ha sido una herramienta de síntesis útil que proporciona una de las mejores maneras de preparar anillos con seis miembros con funcionalidad diversa y estereoquímica controlada. Consiste en una cicloadición concertada 4+2 en donde reacciona un dieno con alta densidad electrónica con cuatro electrones π , con un dienófilo como un alqueno o alquino con dos electrones π y una pobre densidad electrónica.²⁹

La presencia de grupos donores de densidad electrónica (-D), como los grupo alquinos o alcoxi, pueden aumentar más la reactividad del dieno; mientras que grupos atractores de densidad electrónicas (-W) vecinos al dienófilo favorecen su reactividad, alquenos y alquinos sencillos como eteno y etino son dienófilos malos para esta reacción.



Esquema 3: Representación de la reacción de Diels-Alder.

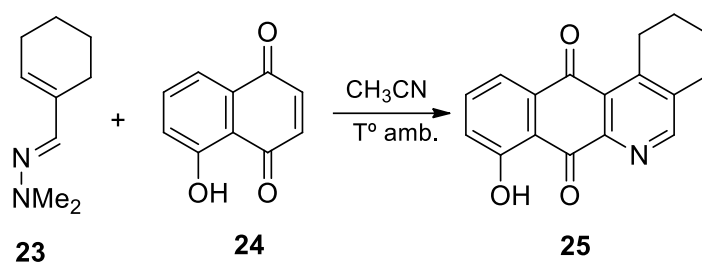
En la síntesis total de ocromicinona (**3**)¹⁷, una anguciclinona con potente actividad biológica, el paso clave es la ciclación entre vinilciclohexeno (**19**) y naftoquinona (**20**), utilizando el método Diels-Alder. Donde se obtiene el aducto **21**, el cual por eliminación de HBr y posterior oxidación del producto **22** forman finalmente la ocromicinona (**3**) (Esquema 4).



Esquema 4: Síntesis de ochromicinona (**3**) a través de la cicloadición Diels-Alder.

Es interesante el uso de aza-dienos en las reacciones de Diels-Alder para la formación de anguciclinonas, ya que los nitrógenos altos en densidad electrónica por sus pares de electrones libres favorecen la reactividad, lo que se traduce en una alta regioselectividad e incremento en los porcentajes de rendimiento, debido a sus características de dieno push-pull (dieno polarizado), en reacciones de demanda normal.

Con esta estrategia, Valderrama y colaboradores realizaron la síntesis regioselectiva de compuestos con esqueleto benz[*b*]fenantridina, la síntesis se planteó como se muestra en el esquema 5, en el cual el aza-dieno **23** se hizo reaccionar con juglona (**24**) para la obtención del compuesto **25**, el cual presenta un átomo de Nitrógeno en posición 6 como heteroátomo en el anillo C.³⁰



Esquema 5: Reacción Diels-Alder entre aza-dieno **23** y juglona (**24**).

Estos mismos autores han trabajado en distintos análogos de anguciclinonas, entre ellos destacan distintos aza-derivados (**26a-d**) los cuales poseen un nitrógeno como heteroátomo en los ciclos C y D, los cuales demostraron actividad contra células de adenocarcinoma gástrico, mostrando mayor potencia citotóxica que una anguciclinona usada como estándar³¹. El compuesto **27**, el único que presenta un Nitrógeno dentro del ciclo A, el cual demostró la mayor actividad antitumoral frente a todas las líneas celulares, por lo que se indicó que la incorporación del nitrógeno en posición 8 incrementa dramáticamente la actividad antitumoral.³²

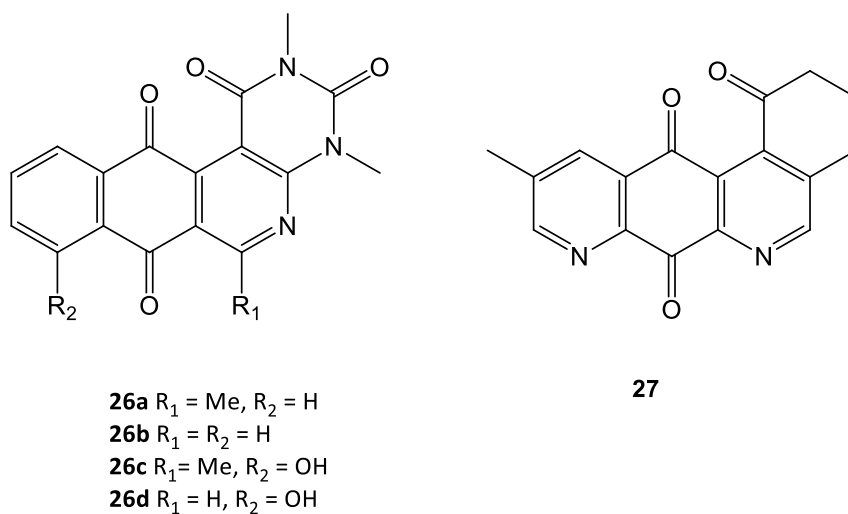


Figura 7: Estructura de derivados poli-nitrogenados de anguciclinonas.

Por otro lado Cuellar y colaboradores, utilizando la reacción de Diels-Alder, han logrado sintetizar una serie de nuevos derivados de aza-anguciclinonas. La síntesis utiliza como compuesto de partida el (-)-ácido shikímico (**28**), lo que permite obtener derivados con su anillo D polioxygenado, los cuales presentan potentes actividades con valores de IC₅₀ alrededor de 5 μM³³.

(-)-Ácido shikímico puede encontrarse en diversas plantas y órganos de plantas³⁴⁻³⁶. La fuente natural más segura para la aislación de este producto natural es el fruto anís estrellado (*Illicium verum Hook. f.*). Este es un compuesto interesante, debido a sus características estructurales, es un anillo de seis miembros que contiene una porción de ácido carboxílico α,β-insaturado y tres centros estereogénicos oxigenados dentro de su estructura, por estas razones se ha tornado un compuesto de gran interés en la síntesis de diversas moléculas de implicancia terapéutica como análogos de vitamina D3 (**29**), esqueleto 14-epi-hidrofenantreno (**30**) de los alcaloides tipo morfina, y para la síntesis de oseltamivir (**31**)³⁷⁻⁴¹.

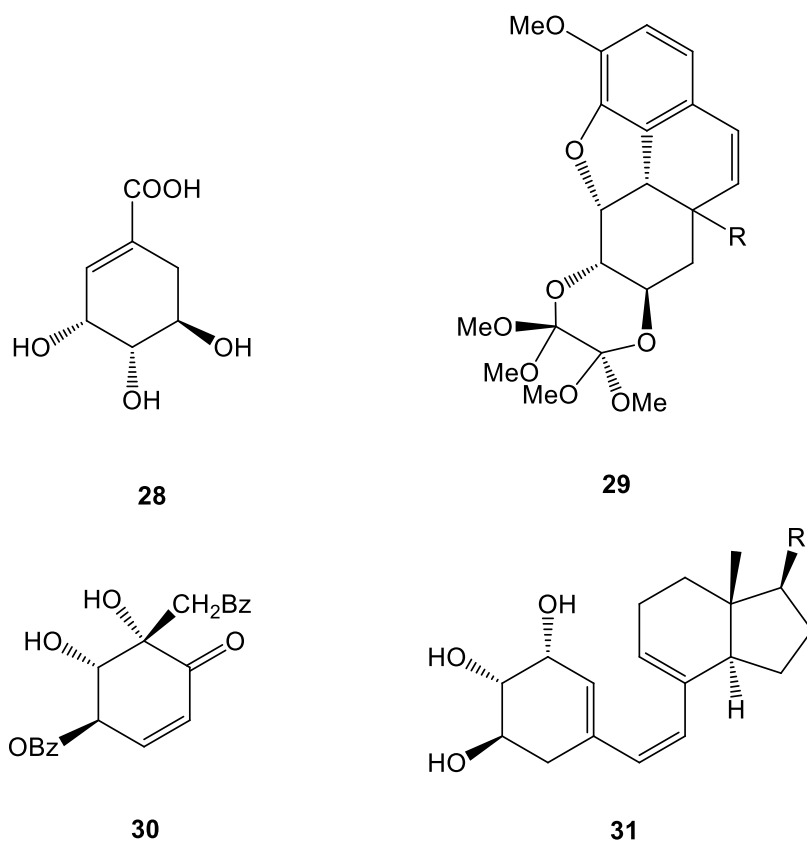
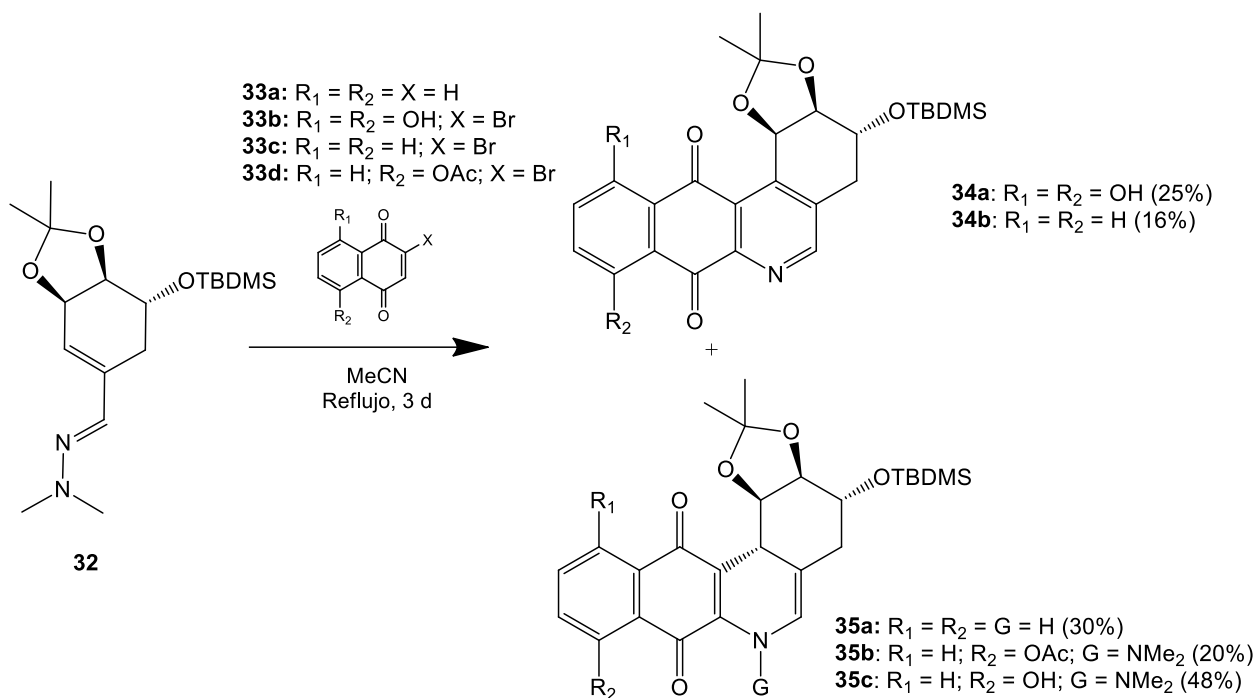


Figura 8: Estructuras de (-)-ácido shikímico (**28**), análogos de vitamina D (**29**), esqueleto 14-epi-hidrofenantreno (**30**), y de oseltamivir (**31**).

La secuencia sintética realizada por Cuellar y colaboradores se basa en la síntesis del aza-dieno **32** el cual posee tres grupos hidroxilos protegidos, dos de ellos como cetal y uno sililado. El producto de ciclación entre este aza-dieno y diferentes quinonas (**33a-d**) ha llevado a la obtención de cinco nuevos derivados (**34a-b** y **35a-c**), los que se muestran en el esquema 6.



Esquema 6: Síntesis de derivados de aza-anguciclinonas a partir del aza-dieno **32**.

2. HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta que (-)-ácido shikímico ha sido utilizado como material de partida para la síntesis de aza-anguciclinonas, la hipótesis de este trabajo es:

Aza-dienos sintetizados desde (-)-ácido shikímico, reacciona regioselectivamente con quinolin-dionas para la obtención de nuevas anguciclinonas que presenten átomos de nitrógeno en sus anillos A y C.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Sintetizar nuevos derivados de anguciclinonas que contengan átomos de nitrógeno en sus anillos A y C.

Objetivos específicos

- Sintetizar los aza-dienos **32** y **40**.
- Realizar la cicloadición Diels-Alder entre los aza-dienos **32**, **40** y quinolin-diona **41**.
- Determinar estructuras de los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

(-)-Ácido shikímico (**28**) para síntesis Merck®

Reactivos químicos Sigma-Aldrich®

Cromatoplasmas de sílice gel Merck® 60 F 254

Sílice gel Merck® 60 G de 0,032 - 0,063nm

Papel filtro

Material de vidrio

Solventes orgánicos grado p.a.

Equipos

Balanza analítica RADWAG® AS220/C/2

Rotavapor Buchi® R210

Lámpara UV (254nm y 365nm) Viber Loumat®

Espectrómetro (RMN) Bruker Spectrometer® model AVANCE 400

Placa calefactora (agitador magnético) Fargo® HMS-102 Thermolyne (50-350°C)

Parte experimental

Reacciones

Las reacciones fueron realizadas según los procedimientos correspondientes a cada una, siendo monitorizadas por cromatografía capa fina (CCF) según fuera necesario, separadas por cromatografía en columna hasta obtener los compuestos puros, y registrados sus espectros de RMN para la determinación estructural.

Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizaron en cromatofolios de aluminio con gel de sílice Merck® 60 F 254. La cromatografía se desarrolló con mezclas de AcOEt/hexano y AcOEt/CH₂Cl₂, en las proporciones adecuadas para cada caso. Los cromatogramas se revelaron con luz ultravioleta (254 nm) y/o con Hanessian, calentando posteriormente a 120°C.

Cromatografía en columna

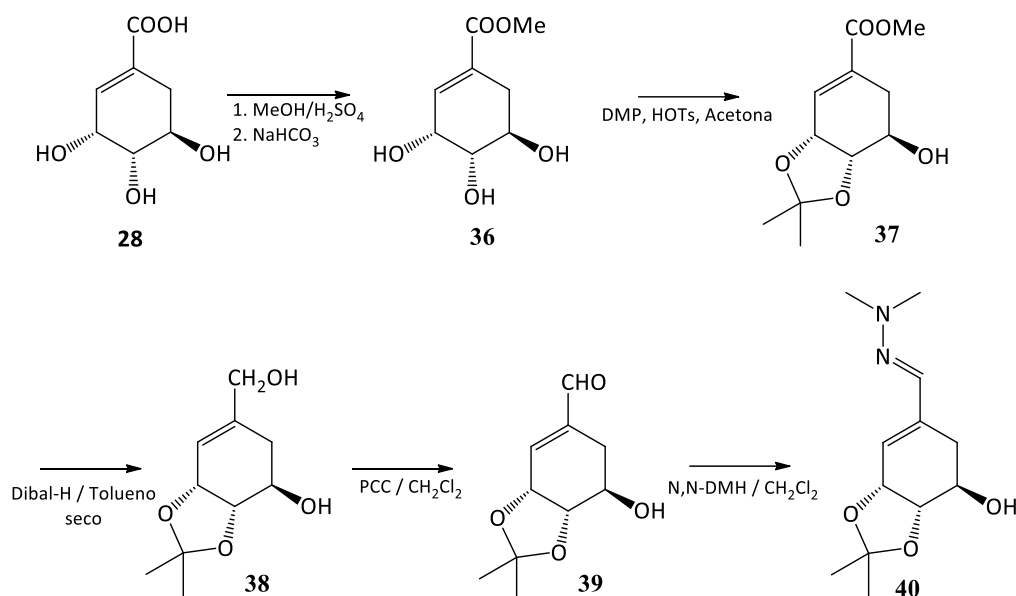
Se realizó en gel de sílice Merck® 60 G de 0,032 - 0,063 mm, eluidas con mezclas de AcOEt/ Hexano, AcOEt/CH₂Cl₂ y AcOEt /MeOH en polaridad creciente.

Espectros de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C-RMN, Dept-135, HMBC y HSQC), se registraron en un Espectrómetro Bruker Spectrometer® model AVANCE 400; ¹H a 400 MHz y ¹³C a 100,623 MHz. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl₃). Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos se expresan en escala de ppm (partes por millón) y las constantes de acoplamiento *J*, en Hz.

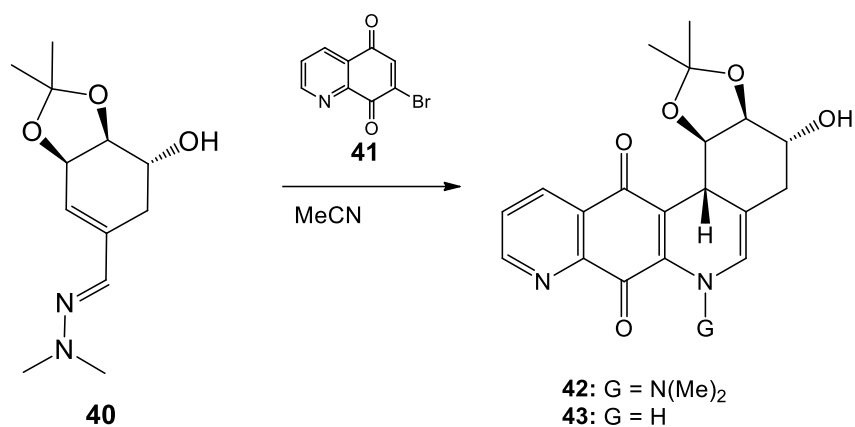
Procedimientos

Con el fin de obtener el aza-dieno **40**, el cual posee un hidroxilo libre en C-3, se planteó la ruta sintética que se muestra en el esquema 7. Esta ruta difiere de la reportada por Cuellar y colaboradores³³, en la cual se realizó la protección de los hidroxilos *cis* como cetal (**37**). Posteriormente la reducción con DIBAL-H para generar el alcohol **38**, luego se realizó la oxidación con PCC del compuesto **38**, produce la oxidación selectiva del alcohol primario, obteniendo el aldehído **39**. Finalmente el aza-dieno **40** se forma por adición de N,N-dimetilhidrazina sobre el aldehído **39**.



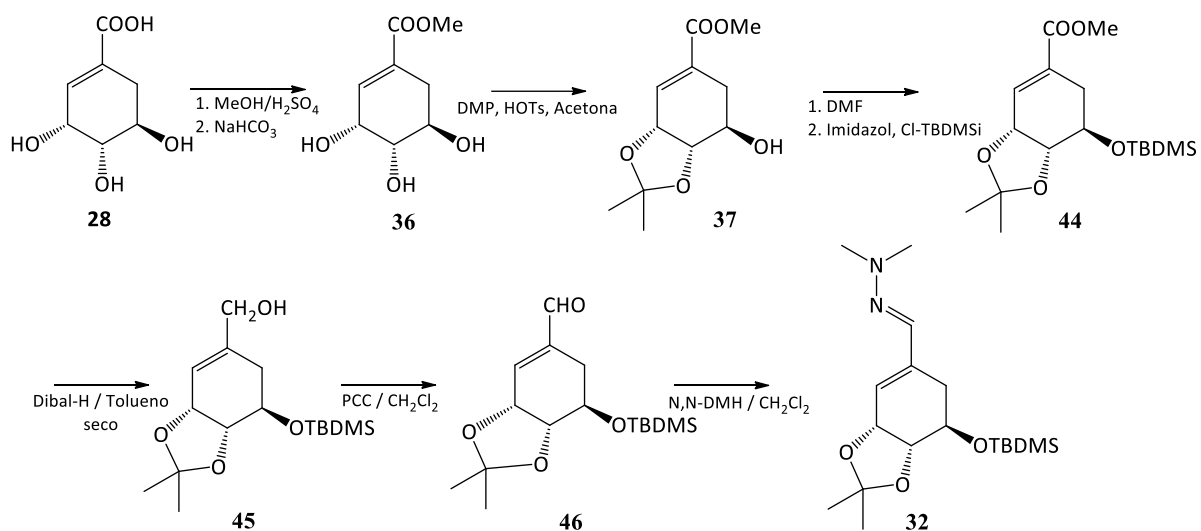
Esquema 7: Síntesis del aza-dieno **40**.

Posteriormente el aza-dieno **40** es acoplado con 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**) mediante reacción de Diels-Alder, utilizando acetonitrilo como solvente a temperatura ambiente hasta obtener los nuevos derivados de aza-anguciclinonas **42** y **43**.



Esquema 8: Acoplamiento entre aza-dieno **40** y 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**).

La obtención del aza-dieno **32** se llevó a cabo según el protocolo de Cuellar y colaboradores³³ como se muestra en el esquema 9.

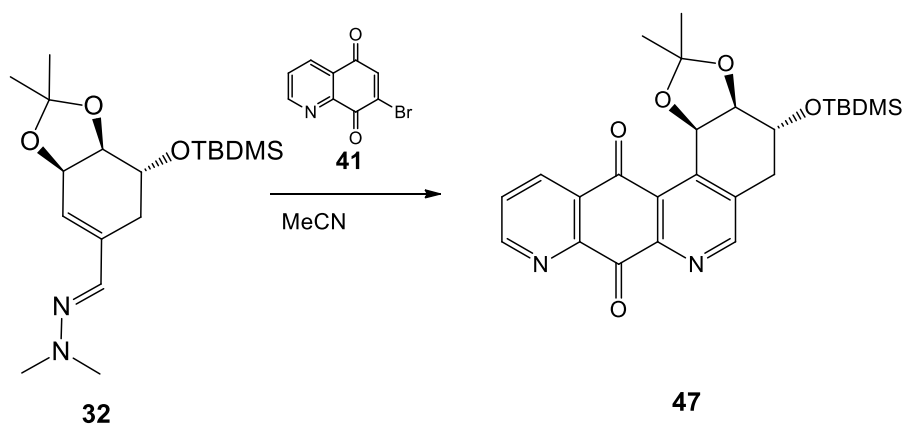


Esquema 9: Síntesis desde (-)-ácido shikímico (**28**) hasta aza-dieno **32**.

La ruta sintética comienza con una esterificación de Fisher de (-)-ácido shikímico (**28**), obteniendo el metiléster **36**. La protección de los alcoholes presentes en **36** se llevó a cabo con 2,2-dimetoxipropano (protección del glicol *cis*) y luego con cloruro de *tert*-butildimetilsilano (Cl-TBDMS), obteniendo el producto sililado **44**. La posterior reducción de **44** con DIBAL-H, permite obtener el alcohol **45**, el cual al ser oxidado con PCC genera el aldehído α,β -insaturado **46**.

La síntesis del aza-dieno **32** se logra por adición de N,N-dimetilhidrazina sobre el aldehído α,β -insaturado **46**.

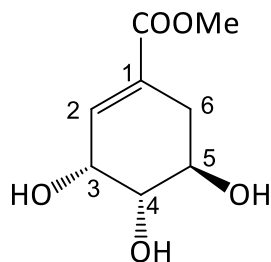
Posteriormente el aza-dieno **32** es acoplado a 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**) via reacción de Diels-Alder, a temperatura ambiente utilizando acetonitrilo como solvente, obteniéndose la anguciclinona **47**.



Esquema 10: Acoplamiento de aza-dieno **32** y 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Síntesis de **36** a partir de (-)-ácido shikímico (**28**)



36

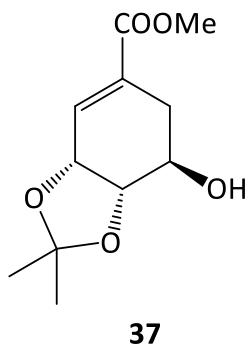
1,0 g (5,8 mmol) de (-)-ácido shikímico (**28**) son agregados en 30 mL de MeOH, se agregaron 5 gotas de H₂SO₄ concentrado. La solución resultante se agitó a reflujo por 24 horas. Transcurrido este tiempo se agregó 1,0 g de NaHCO₃ (11,9 mmol) para neutralizar, y luego se agitó por otros 30 minutos. La suspensión se filtró y luego se concentró por rotavapor.

Se obtuvo 1,1 g de producto **36** (rendimiento cuantitativo) Se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,78 (1H, dt, *J*= 1,7; 3,2 Hz; H-2); 4,37-4,35 (1H, m, H-3); 3,98 (1H, dt, *J*= 5,2; 7,2 Hz; H-5); 3,73 (3H, s, O-CH₃); 3,68 (1H, dd, *J*= 4,2; 7,2 Hz; H-4); 2,68 (1H, ddt, *J*= 1,7; 5,2; 18,2 Hz; H-6); 2,19 (1H, ddt, *J*= 1,7; 5,2; 18,2 Hz; H-6).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 168,7 (C=O); 139,1 (C-2); 130,2 (C-1); 72,6 (C-4); 68,4 (C-3); 67,2 (C-5); 52,3 (O-CH₃); 31,4 (C-6). Los datos espectrofotométricos de este compuesto concuerdan con los presentados en referencia bibliográfica.⁴²

5.2. Síntesis de 37 a partir de 36



2,0 g de **36** (10,6 mmol) fueron agregados lentamente a 20 mL de acetona, con agitación de esta suspensión. Luego se agregó 2,2-dimetoxipropano (1,86 mL; 14,6 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0,6 g; 2,6 mmol). La suspensión se agitó por 24 horas a temperatura ambiente, finalizado este tiempo el solvente se filtró y evaporó hasta sequedad. Se separó el crudo por columna cromatográfica.

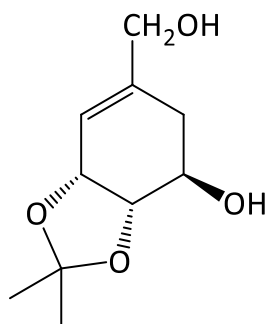
Se obtuvo 2,42 g final (10,6 mmol) (99% rendimiento).

Se obtuvo un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,85 (1H, d, $J= 0,8$ Hz; H-2); 4,70 (1H, dd, $J= 4,3; 4,8$ Hz; H-3); 4,05 (1H, dd, $J= 6,8; 8,0$ Hz; H-4); 3,87-3,82 (1H, m, H-5); 3,71 (3H, s, O- CH_3); 2,71 (1H, dd, $J= 17,6; 4,4$ Hz; H-6); 2,20 (1H, dd, $J= 16,0; 4,1$ Hz; H-6); 1,38 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2^*$); 1,34 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2^*$). (*) Señales intercambiables.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 166,6 (C=O); 133,9 (C-2); 130,3 (C-1); 109,6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 77,7 (C-4); 72,1 (C-3); 68,5 (C-5); 52,1 (O- CH_3); 29,2 (C-6); 27,8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2^*$); 25,6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2^*$). (*) Señales intercambiables.

5.3. Síntesis de **38** A partir de **37**



38

DIBAL-H (10,8 mL 1M en tolueno; 10,8 mmol) fue agregado gota a gota a una solución de **37** (1,22 g; 5,36 mmol) en 30 mL de tolueno seco, a -20 °C. Luego la solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Al terminar la reacción se agregó agua y solución de NaOH y MgSO₄. Luego se agitó por 30 minutos, posterior filtración, el crudo fue separado por cromatografía en columna.

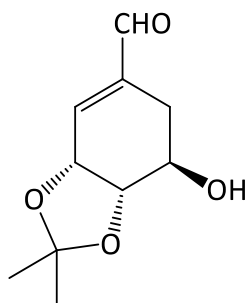
Se obtuvo 675,8 mg (3,38 mmol) de **38** Final (62,97% rendimiento). El producto resultó ser un Aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,82 (1H, s, H-2); 4,65 (1H, d, J=8,0 Hz; H-3); 4,05 (2H, s, O-CH₂); 3,99 (1H, t, J=4, Hz; H-4); 3,82 (1H, dt, J= 4,0; 8,0 Hz; H-5); 2,48 (2H, sa, O-H); 2,33 (1H, dd, J= 16,0; 4,0 Hz; H-6); 2,15 (1H, dd, J= 16,0; 8,0 Hz; H-6); 1,45 (3H, s, C(CH₃)₂)*; 1,38 (3H, s, C(CH₃)₂)*. (*) Señales intercambiables.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 140,84 (C-1); 118,18 (C-2); 109,26 (C(CH₃)₂); 79,05 (C-4); 72,64 (C-3); 69,24 (C-5); 65,50 (CH₂-OH); 31,15 (C-6); 28,23 (C(CH₃)₂)*; 25,83 (C(CH₃)₂)*. (*) Señales intercambiables.

La determinación estructural del compuesto **38** se confirmó por espectroscopía de RMN en donde el espectro ¹H-RMN se observa una señal singlete a δ: 4,05 ppm la cual se asignó a los protones carbinólicos del alcohol primario y una señal singlete ancho a δ: 2,48 ppm la cual corresponde a los grupos hidroxilos.

5.4. Síntesis de 39 A partir de 38



39

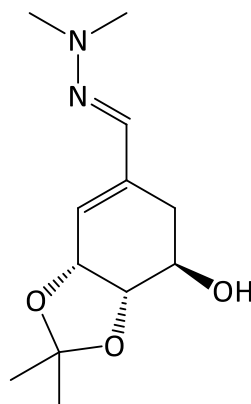
A una solución de 1,39 g (6,93 mmol) de **38** en 20 mL de CH_2Cl_2 se agregaron 2,25 g (10,46 mmol) de PCC, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El crudo fue filtrado por sílica gel y separado por cromatografía en columna.

Se obtuvo 1,00 g (5,05 mmol) de **39** (72,80% rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,54 (1H, s, CHO); 6,73 (1H, d, $J= 1,56$ Hz; H-2); 4,86 (1H, m, H-3); 4,19 (1H, t, $J=6,6$, Hz; H-4); 3,94 (1H, dt, $J= 4,5; 7,5$ Hz; H-5); 2,69 (1H, da, $J= 17,4$; H-6); 2,18 (1H, dd, $J= 17,5; 7,5$ Hz; H-6); 1,43 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)*; 1,41 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)*. (*) Señales intercambiables.

La estructura de este compuesto se evidencia en su espectro de $^1\text{H-RMN}$ en donde se observa una señal singlete a δ : 9,45 ppm correspondiente al grupo aldehído.

5.5. Síntesis de 40 a partir de 39



40

N,N-dimetilhidrazina (0,6 mL; 8,1 mmol) se agregó gota a gota a una solución de **39** (1,0 g; 5,05 mmol) en 30 mL de CH₂Cl₂ con MgSO₄ (0,25 g; 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 12 horas a temperatura ambiente, finalmente el crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica.

Se obtuvo 1,18 g (4,91 mmol) del aza-dieno **40** (82,32% rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,92 (1H, s, HC=N); 5,79-5,78 (1H, m, H-2); 4,77 (1H, t, J= 5,1 Hz; H-5); 4,04 (1H, dd, J= 6,4; 8,1 Hz; H-4); 3,87-3,81 (1H, m, H-3); 2,98 (1H, dd, J= 4,8; 16,9 Hz; H-6); 2,87 (6H, s, N(CH₃)₂); 2,28 (1H, sa, C3-OH); 2,13 (1H, dd, J= 9,7; 16,9 Hz; H-6); 1,47 (3H, s, C(CH₃)₂)#; 1,40 (3H, s, C(CH₃)₂)#. (#) Señales intercambiables.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 138,5 (C-1); 133,4 (C=N); 121,5 (C-2); 109,2 (C(CH₃)₂); 79,5 (C-4); 73,1 (C-3); 69,6 (C-5); 42,6 (N(CH₃)₂); 29,2 (C-6); 28,3 (C(CH₃)₂); 25,9 (C(CH₃)₂).

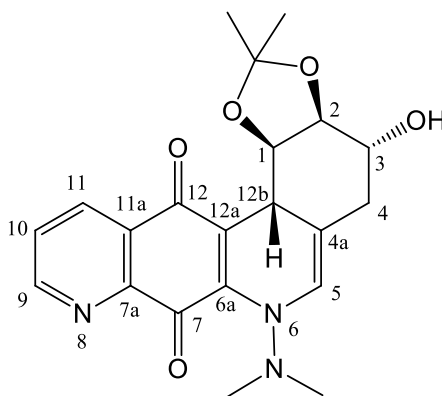
La estructura de este compuesto se evidencia en su espectro de ¹H-RMN en donde se observa una señal singlete a δ: 2,81 ppm que integra para 6 H correspondiente al grupo N(CH₃)₂.

Esta ruta sintética de cinco pasos permite obtener el aza-dieno **40** con un rendimiento total de 37% desde (-)-ácido shikímico (**28**).

5.6 Acoplamiento del aza-dieno **40** con 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**)

A una solución del aza-dieno **40** (308,2 mg, 1,28 mmol), en 10 mL de MeCN, se agregaron 457,9 mg (1,92 mmol) de 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**), a la mezcla de reacción se le agregó 50 mg de NaHCO₃ (0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente y se monitorizó por CCF. Al finalizar la reacción el crudo se evaporó a presión reducida y se separó por cromatografía en columna, obteniéndose dos compuestos mayoritarios (**42** y **43**).

Compuesto 42, como un aceite amarillo. Se obtuvo 40,0 mg (0,10 mmol), con un 7% de rendimiento.

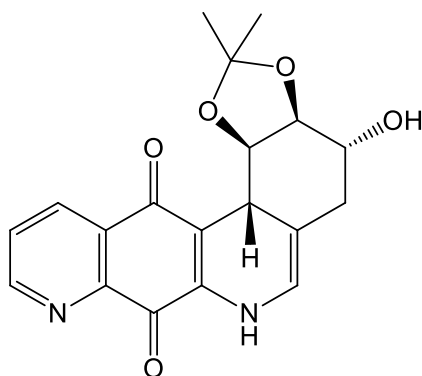


42

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,88 (1H, dd, *J* = 1,5; 4,6 Hz; H-9); 8,37 (1H, dd, *J* = 1,4; 7,8 Hz; H-11); 7,58 (1H, dd, *J* = 4,6; 7,8 Hz; H-10); 5,31 (1H, d, *J* = 3,0 Hz; H-5); 4,18 - 4,03 (3H, m, H-1 + H-2 + H-3); 3,68 (1H, d, *J* = 8,2 Hz; H-12b); 2,79 (3H, s, N(CH₃)₂[^]); 2,61 (3H, s, N(CH₃)₂[^]); 2,28 (1H, m; H-4); 2,07 (1H, m; H-4); 1,55 (3H, s, C(CH₃)₂^{*}); 1,39 (3H, s, C(CH₃)₂^{*}). (^) (*) Señales intercambiables.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 180.5 (C-12); 179.7 (C-7); 153.3 (C-9); 149.1 (C-7a); 148.5 (C-6a); 133.8 (C-11); 128.9 (C-11a); 127.2 (C-10 + C12a); 117.0 (C-4a); 108.2 (C(CH₃)₂); 83.4 (C-5); 76.3 (C-1); 75.0 (C-2); 74.5 (C-3); 45.4 (N(CH₃)₂^{*}); 44.0 (N(CH₃)₂^{*}); 30.0 (C-12b); 27.0 (C-4); 26.8 (C(CH₃)₂^{*}); 24.0 (C(CH₃)₂^{*}). (*) Señales intercambiables.

Compuesto **43**, como un aceite naranja. Se obtuvo 120,1 mg (0,34 mmol), con un 26% de rendimiento.



43

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,88 (1H, dd, $J= 1,2; 4,6$ Hz; H-9); 8,44 (1H, dd, $J= 1,2; 7,8$ Hz; H-11); 7,63 (1H, dd, $J= 4,6; 7,8$ Hz; H-10); 6,80 (1H, sa, NH); 5,26 (1H, sa, H-5); 4,19 - 4,06 (3H, m, H-1 + H-2 + H-3); 3,71 (1H, d, $J= 8,0$ Hz; H-12b); 2,08 (1H, m; H-4); 2,07 (1H, m; H-4); 1,53 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)*; 1,28 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)*. (*) Señales intercambiables.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 180.3 (C-12); 170.9 (C-7); 153.1 (C-9); 146.5 (C-7a); 141.8 (C-6a); 134.4 (C-11); 130.4 (C-11a); 128.2 (C-10 + C12a); 113.5 (C-4a); 108.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 82.5 (C-5); 76.6 (C-1); 74.9 (C-2); 74.8 (C-3); 29.8 (C-12b); 27.4 (C-4); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)*; 24.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)*. (*) Señales intercambiables.

Se producen mayoritariamente los aza-análogos **42** y **43**, con un porcentaje de rendimiento de 7% y 26% respectivamente.

El compuesto mayoritario (**43**) fue asignado mediante espectroscopía mono y bidimensional (RMN). En el espectro HMBC se observa acoplamiento J^3 entre la señal H-11 (δ : 8.44 ppm) y el carbono carbonílico C-12 (δ : 180.4 ppm) de la quinona. Por otra parte el hidrogeno H-12b (δ : 3.71 ppm) muestra acoplamiento J^3 con el mismo carbono carbonílico (C-12), lo cual confirma la regioquímica de la reacción de cicloadición Diels-Alder en la estructura propuesta. Esto concuerda con lo postulado por Fillion la cual propone que la parte nucleofílica del aza-dieno se enlaza a la porción de la quinona que no presenta el átomo de halógeno⁴¹. Finalmente el compuesto **43** se genera mediante la eliminación espontánea del grupo N,N-dimetilamino de **42**.

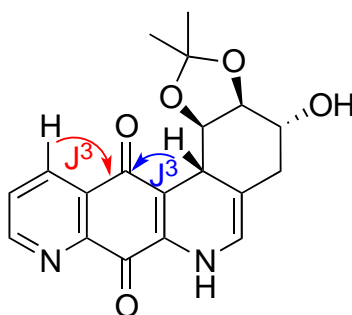
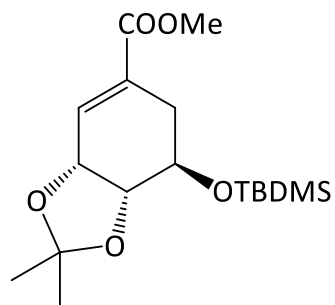


Figura 9: Correlación J^3 compuesto **43**.

5.7. Síntesis de 44 a partir de 37



44

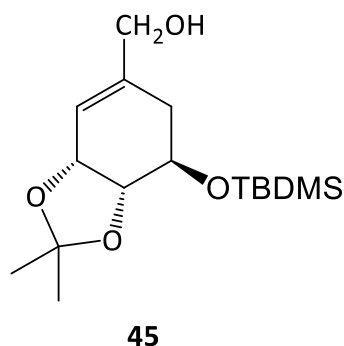
A una solución de **37** (1,23 g; 5,38 mmol) en 5 mL de DMF, se le agregó imidazol (1,6 g; 25,0 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsilano (1,64 g; 10,60 mmol), la mezcla de reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente hasta la desaparición de **37**. Luego el solvente se evaporó a sequedad y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

Se obtuvo 1,84 g (5,37 mmol) de **44** (99% rendimiento). Se obtuvo un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,83 (1H, sa, H-2); 4,69 (1H, sa, H-3); 4,06-4,05 (2H, m, H-4 + H-5); 3,75 (3H, s, O-CH₃); 2,55 (1H, d, J= 16,4 Hz; H-6); 2,30 (1H, d, J= 16,8 Hz; H-6); 1,37 (6H, s, C(CH₃)₂); 0,85 (9H, s, C(CH₃)₃); 0,08 (3H, s, Si-CH₃)*; 0,06 (3H, s, Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ : 166,8 (C=O); 134,4 (C-2); 129,0 (C-1); 109,2 (C(CH₃)₂); 76,7 (C-4); 72,2 (C-3); 68,5 (C-5); 51,7 (O-CH₃); 29,3 (C-6); 27,8 (C(CH₃)₂); 25,9 (C(CH₃)₂); 25,6 (C(CH₃)₃); 17,8 (C(CH₃)₃)-4,9 (Si-CH₃)*; -5,0 (Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

5.8 Síntesis de 45 a partir de 44



DIBAL-H (11,0 mL 1M en tolueno; 11 mmol) fue agregado gota a gota a una solución de **44** (1,51 g; 4,40 mmol) en 30 mL de tolueno seco, a -20 °C. Luego la solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Al terminar la reacción se agregó agua y solución de NaOH, luego agitación por 30 minutos, posterior filtración, el crudo fue separado por cromatografía en columna.

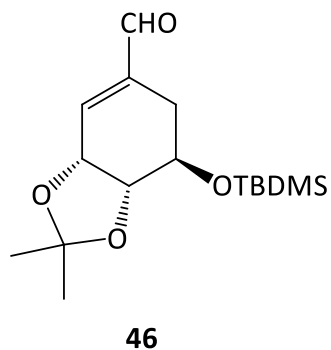
Se obtuvo 1,38 g de **45** (4,38 mmol) (99% rendimiento).

Se obtiene como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,80 (1H, sa, H-2); 4,65 (1H, sa, H-3); 4,05 (2H, d, J= 3,9 Hz, CH₂-OH); 3,99 (1H, t, J= 6,8 Hz, H-5); 3,91-3,87 (1H, m, H-4); 2,24 (1H, d, J= 4,0; 16,4 Hz; H-6); 2,02 (1H, d, J= 8,0; 16,8 Hz; H-6); 1,60 (1H, sa, CH₂-OH); 1,45 (3H, s, C(CH₃)₂); 1,38 (3H, s, C(CH₃)₂); 0,88 (9H, s, C(CH₃)₃); 0,09 (3H, s, Si-CH₃)*; 0,07 (3H, s, Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 140,1 (C-2); 118,7 (C-1); 108,9 (C(CH₃)₂); 78,7 (C-4); 72,9 (C-3); 69,9 (C-5); 66,2 (CH₂OH); 30,3 (C-6); 28,3 (C(CH₃)₃); 26,2 (C(CH₃)₂); 25,9 (C(CH₃)₂); 18,2 (C(CH₃)₃); -4,3 (Si-CH₃)*; -4,6(Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

5.9. Síntesis de 46 a partir de 45



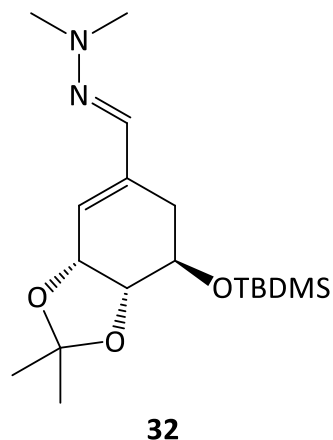
A una solución de 1,43 g (4,55 mmol) de **45** en 20 mL de CH₂Cl₂ se agregaron 1,43 g (6,63 mmol) de PCC, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El crudo fue filtrado por sílica gel y separado por cromatografía en columna.

Se obtuvo 1,28 g (4,10 mmol) de **46** final. (90,0% rendimiento). El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,45 (1H, s, HCO); 6,56 (1H, sa, H-2); 4,65 (1H, sa, H-3); 3,99 (1H, t, J= 6,7 Hz; H-4); 3,92-3,85 (1H, m, H-5); 2,15 (1H, d, J= 3,8; 16,4 Hz; H-6); 2,04 (1H, d, J= 7,5; 16,8 Hz; H-6); 1,36 (3H, s, C(CH₃)₂); 1,27 (3H, s, C(CH₃)₂); 0,75 (9H, s, C(CH₃)₃); 0,04 (3H, s, Si-CH₃)*; 0,02 (3H, s, Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 193,8 (HCO); 144,4 (C-2); 118,5 (C-1); 110,2 (C(CH₃)₂); 72,6 (C-4); 72,4 (C-3); 68,3 (C-5); 28,3 (C(CH₃)₃); 27,9 (C(CH₃)₂); 26,1 (C(CH₃)₂); 25,7 (C-6); 18,3 (C(CH₃)₃); -4,4 (Si-CH₃)*; -4,5 (Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

5.10. Síntesis de **32** partir de **46**



N,N-dimetilhidrazina (0,2 mL; 2,7 mmol) se agregó gota a gota a una solución de **46** (1,29 g; 4,13 mmol) en 30 mL de CH₂Cl₂ con sulfato de magnesio (0,25 g; 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 12 horas a temperatura ambiente, finalmente el crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica.

Se obtuvo 1,32 g (3,72 mmol) de **32** (90,01% rendimiento). Se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,93 (1H, s, HC=N); 5,75 (1H, d, J= 2,6 Hz; H-2); 4,75 (1H, t, J= 4,6 Hz; H-3); 4,04 (1H, t, J= 6,6 Hz; H-4); 3,93-3,88 (1H, m, H-25); 2,86 (6H, s, (CH₃)₂N); 2,71 (1H, dd, J= 4,4; 17,2 Hz; H-6); 2,21 (1H, dd, J= 7,9; 17,2 Hz; H-6); 1,44 (3H, s, C(CH₃)₂); 1,39 (3H, s, C(CH₃)₂); 0,88 (9H, s, C(CH₃)₃); 0,09 (3H, s, Si-CH₃)*; 0,07 (3H, s, Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

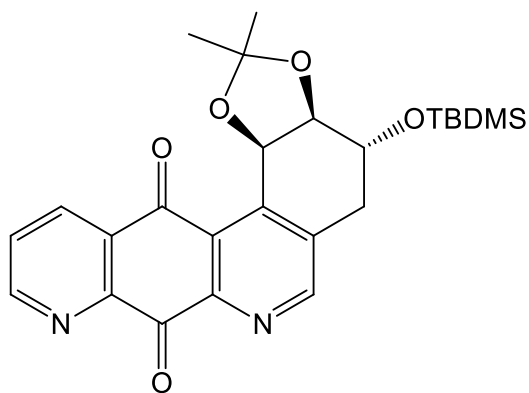
¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 137,5 (C-1); 134,6 (C=N); 122,6 (C-2); 108,8 (C(CH₃)₂); 78,8 (C-4); 73,3 (C-3); 69,8 (C-5); 42,7 (N(CH₃)₂); 29,8 (C-6); 28,2 (C(CH₃)₂); 26,1 (C(CH₃)₂); 25,8 (C(CH₃)₃); 18,4 (C(CH₃)₃); -4,6 (Si-CH₃)*; -4,7 (Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

Se obtuvo el aza-dieno **32** con un 78% de rendimiento total desde (-)-ácido shikímico (**28**). Cabe destacar que las señales espectroscópicas de los compuestos sintetizados coinciden con las reportadas en bibliografía³³.

5.11. Acoplamiento del aza-dieno **32** con 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**)

A una solución del aza-dieno **32** (310,1 mg, 0,87 mmol), en 10 mL de MeCN, se agregaron 312,8 mg (1,31 mmol) de 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**), a la mezcla de reacción se le agregó 50 mg de NaHCO₃ (0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 48 horas a temperatura ambiente y se monitorizó por CCF. Al finalizar la reacción el crudo se evaporó a presión reducida y se separó por cromatografía en columna, obteniéndose mayoritariamente el compuesto **47**.

Compuesto 47, como un sólido cristalino café claro. Se obtuvo 77,3 mg (0,16 mmol), con un 19% de rendimiento.



47

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (1H, dd, *J*= 1,7; 4,6 Hz, H-9); 8,88 (1H, s, H-5); 8,66 (1H, dd, *J*= 1,7; 7,9 Hz, H-11); 7,77 (1H, dd, *J*= 4,6; 7,9 Hz, H-10); 6,44 (1H, d, *J*= 5,8, H-1); 4,42 (2H, m, H-2 + H,3); 3,27 (1H, dd, *J*= 2,1; 16,8 Hz; H-4); 2,89 (1H, m, H-4); 1,54 (3H, s, C(CH₃)₂)*; 1,25 (3H, s, C(CH₃)₂)*; 0,72 (9H, s, C(CH₃)₃); 0,08 (3H, s, Si-CH₃)#; 0,04 (3H, s, Si-CH₃)# (*, #) Señales intercambiables.

¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 183.8 (C-12); 180.2 (C-7); 155.9 (C-9); 155.3 (C-5); 148.8 (C-6a); 147.8 (C-7a) ; 145.0 (C-12b); 136.9 (C-4a); 135.9 (C-11); 131.1 (C-11a); 128.2 (C-10); 127.3 (C-12a); 109.3 (C(CH₃)₂); 76.4 (C-2); 70.6 (C-1); 67.9 (C-3); 31.4 (C-4); 27.1 (C(CH₃)₂)*; 25.5 (C(CH₃)₃); 25.0 (C(CH₃)₂)*; 17.8 (C(CH₃)₃); -4.8 (Si-CH₃)*; -4.9 (Si-CH₃)*. (*) Señales intercambiables.

Cabe mencionar que el producto obtenido en esta reacción corresponde al compuesto aromático, el cual es evidenciado, en el espectro de $^1\text{H-RMN}$, por la presencia de una señal simplete a δ : 8.88 ppm correspondiente al hidrógeno H-5.

6. CONCLUSIONES

- Se logró llevar a cabo la síntesis de dos aza-dienos **40**, **32** con los porcentajes de rendimientos totales desde (-)-ácido shikímico de 37% y 78% respectivamente.
- La reacción de cicloadición entre el aza-dieno **40** y 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**) ocurre regioselectivamente para dar los compuestos **42** y **43** los cuales muestran la misma orientación de los átomos de nitrógeno en los anillos A y C.
- La reacción de cicloadición entre el aza-dieno **32** y 7-bromoquinolin-5,8-diona (**41**) ocurre regioselectivamente para el compuesto aromatzado **47**, el que presenta la misma regioquímica de los compuestos anteriores.
- Los porcentajes de rendimientos de la reacción de cicloadición fueron bajos, no obstante están dentro de los valores de rendimiento reportado por otros autores.
- Mediante esta estrategia de síntesis se logró obtener tres nuevas aza-anguciclinonas **42**, **43** y **47** con potencial actividad biológica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Karsten, K.; Attils, A.; Christiane, B. *Jornal of Carbohydrate Chemistry* 2003, 22(7), 579-592.
2. Quang Vu, N.; Dujardin, G.; Collet, S.; Raiben, E.; Guingant, A.; Evan, M. *Tetrahedron Letters* 2005, 46, 7669-7673.
3. Valderrama, J. A. ; Colonelli, P. ; Vasquez, D.; Gonzalez, M. F.; Rodriguez, J. A.; Theoduloz, C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 10172-10181
4. Rohr, J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* 1987, 40, 459-467
5. Kunstmann, M.P.; Mitscher, L.A.. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 2920-2925.
6. Bowie, J. H.; Johnson, A. W. *Tetrahedron Lett.* 1967, 1449.
7. Tanaguchi, M.; Nagai, K.; Watanabe, M.; Nimura, N.; Suzuki, K. I.; Tanaka, A. *J. Antibiot.* 2002, 55, 30-35.
8. Oka, M.; Karei, H.; Hamagishi, Y.; Tomita, K.; Mayahi, T.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* 1990, 43(8), 967-976.
9. Krohn, K.; Sohrab, H.; Flörke, U. *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 713-718.
10. Oka, M.; Karei, H.; Hamagishi, Y.; Tomita, K.; Mayahi, T.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* 1990, 43(8), 967-976
11. Hayakawa, Y.; Ha, S; Kim, Y. J.; Furihata, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* 1991, 44, 1179-1186.
12. Bringmann G, Lang G, Maksimenka K, Hamm A, Gulder T.A.M, Dieter A, Bull A, Stach J, Kocher N, Müller W, Fiedler H. *Phytochemistry* 66 (2005) 1366–1373
13. Park H, Kyun Lee J, Ro Lee K, Kwon H. *Tetrahedron Letters* 55 (2014) 63–66
14. Wenjun Z, Zhong L, Sumei L, *et al. J Nat Prod*, 2012, 75(11): 1937-1943.
15. Habbu P, Warad V, Shastri R. Madagundi S, Kulkarni V. *Chinese Journal of Natural Medicines* 2016, 14(2): 101-116
16. Larsen, D. L.; O'Shea, M. O. *Tetrahedron* 1993, 34, 3769.
17. N. Imamura, K. Kakinuma, N. Ikekawa, H. Tanaka and S. amura, *J. Antibiot.*, 35 (1982) 602
18. C. Cheng. *Progress in Medicinal Chemistry. Volume 25*, 1988, Pages 35–83
19. Huang, H. Yang, T; Ren, X; Liu, J; Song Y. Sun, A; Ma, J; Wang, B; Zhang, Y; Huang, C; Zhang, C. Ju, J. *Nat. Prod.* 2012, 75, 202-208.
20. Mal, D.; Dey, S. *Tetrahedron.* 2006, 62, 9589-9602.

21. Devulapally, R. ; Hon, Y. *Tetrahedron Letters* 2011, 52, 3183-3185.
22. Guingant, A.; Barreto, M. M. *Tetrahedron* 1987, 28, 3107-3110.
23. Kharel, M.; Pahari, P.; Shepherd, M.; Tibrewal, N.; Nybo, S.; Shaaban, K.; Rohr, J. *Nat. Prod. Rep.* 2012, 29, 264- 325.
24. Parker, K.; Ding, Q. *Tetrahedron* 56, (2000), 10249-10254
25. Guingant, A.; Barreto, M. M. *Tetrahedron* 1987, 28, 3107-3110.
26. Krohn, K.; Khanbabaee, K.; Flörke, U.; Jones, P. G.; Chrapkowski, A. *Liebings Ann. Chem.* 1994, 471-472.
27. Krohn, K.; Khanbabaee, K. *Liebings Ann. Chem.* 1994, 1109-1112.
28. Larsen D.; O'Shea M. *Tetrahedron Letters*, Vol. 34. No. 8. pp. 1373-1376.1993
29. Wade L.G. Jr. *Química Orgánica, Volumen 2. Séptima edición.* Pearson Educación, México. 2011. pp 682
30. Valderrama, J. A.; González, M. F.; Valderrama, C. *Tetrahedron* 1999, 55, 6039-6050.
31. Valderrama J. Gonzalez F. Colonelli P. Vasquez D. *SYNLETT* 2006, No. 17, pp 2777–2780
32. Valderrama J, Colonelli P. Gonzalez M. Rodriguez J. Theoduloz C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16 (2008) 10172–10181
33. Cuellar M, Quiñones N, Vera. V, Salas C. O, Estevez J. C, Estevez R. J. *Synlett* 2015, 26, A–E
34. Eijman, J. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1885, 4, 32-35.
35. Enrich, L.; Scheuermann, M.; Mohadjer, A.; Matthias, K.; Eller, C.; Newman, M.; Fujinaka, M.; Poon, T. *Tetrahedron Letters*, 2008, 49, 2503-2505.
36. Bohm, B. A. *Chem. Rev.* 1965, 65, 435-466.
37. Karpf, M.; Trussardi, R. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2044-2051.
38. Karpf, M.; Trussardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5760-5762.
39. Nie, L.; Shi, X.; Ko, K.; Lu, W. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3970-3973.
40. Kim, C. U. ; Lew, W. ; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 681.
41. Cherkaoui O.; Nebois P.; Pautet F.; Fillion H. *Tetrahedron* 1996, 52, 9499-9508
42. Liu S. ; Shi X. ; Xu Y. ; Xu W. ; Dong J. *Tetrahedron Assymetry* 2009, 20, 78-83.

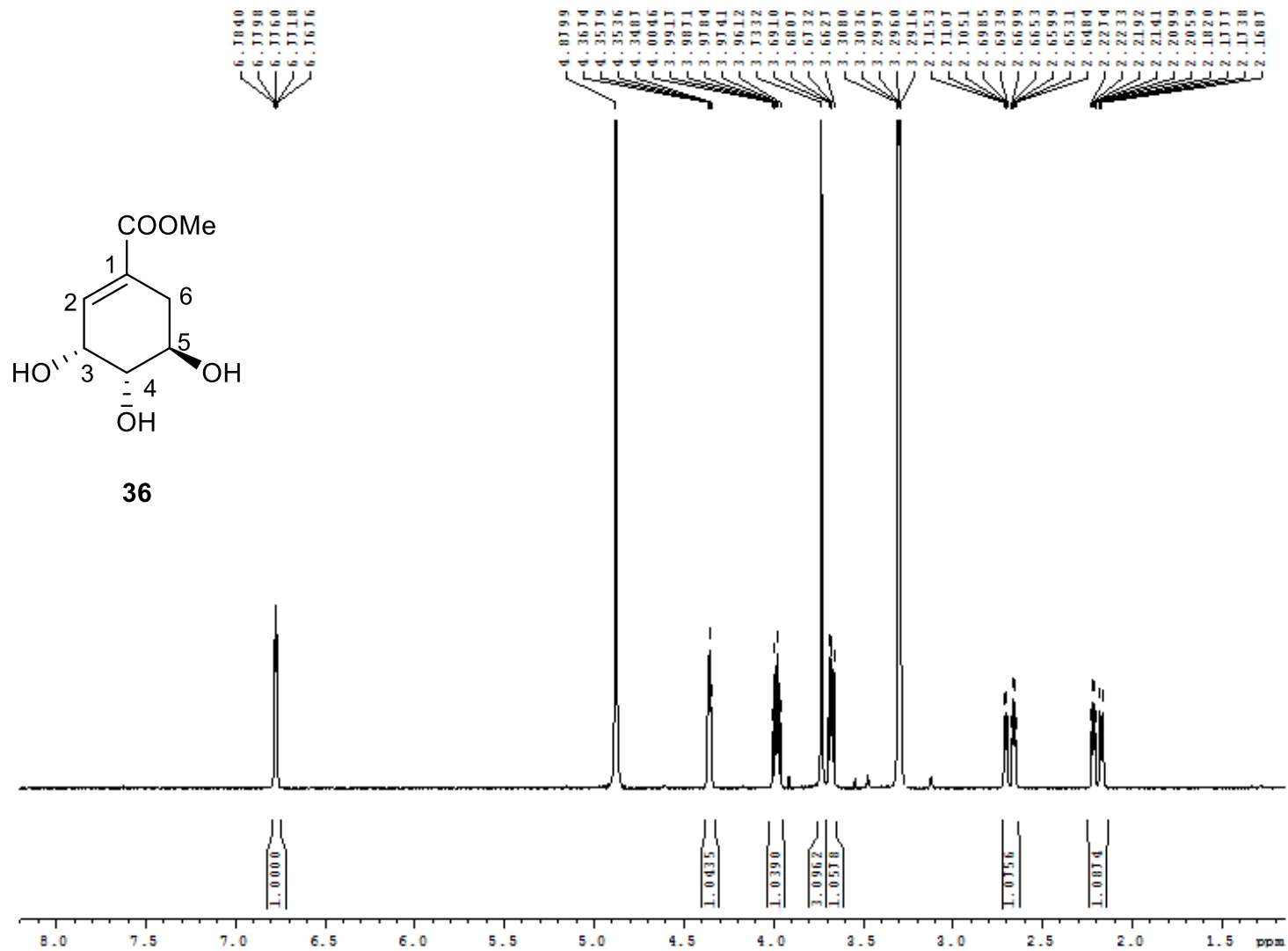
Abreviaturas

AcOet	: Acetato de etilo
CDCl ₃	: Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	: Diclorometano
Cl-TBDMS	: Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsilano
Dibal-H	: Di-iso-butilhidruroaluminio
DMF	: dimetilformamida
DMP	: 2,2-dimetoxipropano
EtOH	: Etanol
H ₂ O	: Agua
H ₂ SO ₄	: Ácido sulfúrico
HBr	: Ácido bromhídrico
Hots	: Ácido p-toluensulfónico
IC ₅₀	: Concentración inhibitoria 50
Me	: Metil
MeCN	: Acetonitrilo
MeOH	: Metanol
MgSO ₄	: Sulfato de magnesio
N,N-DMH	: N,N-dimetilhidrazina
NaHCO ₃	: Bicarbonato de sodio
NaOH	: Hidróxido de sodio

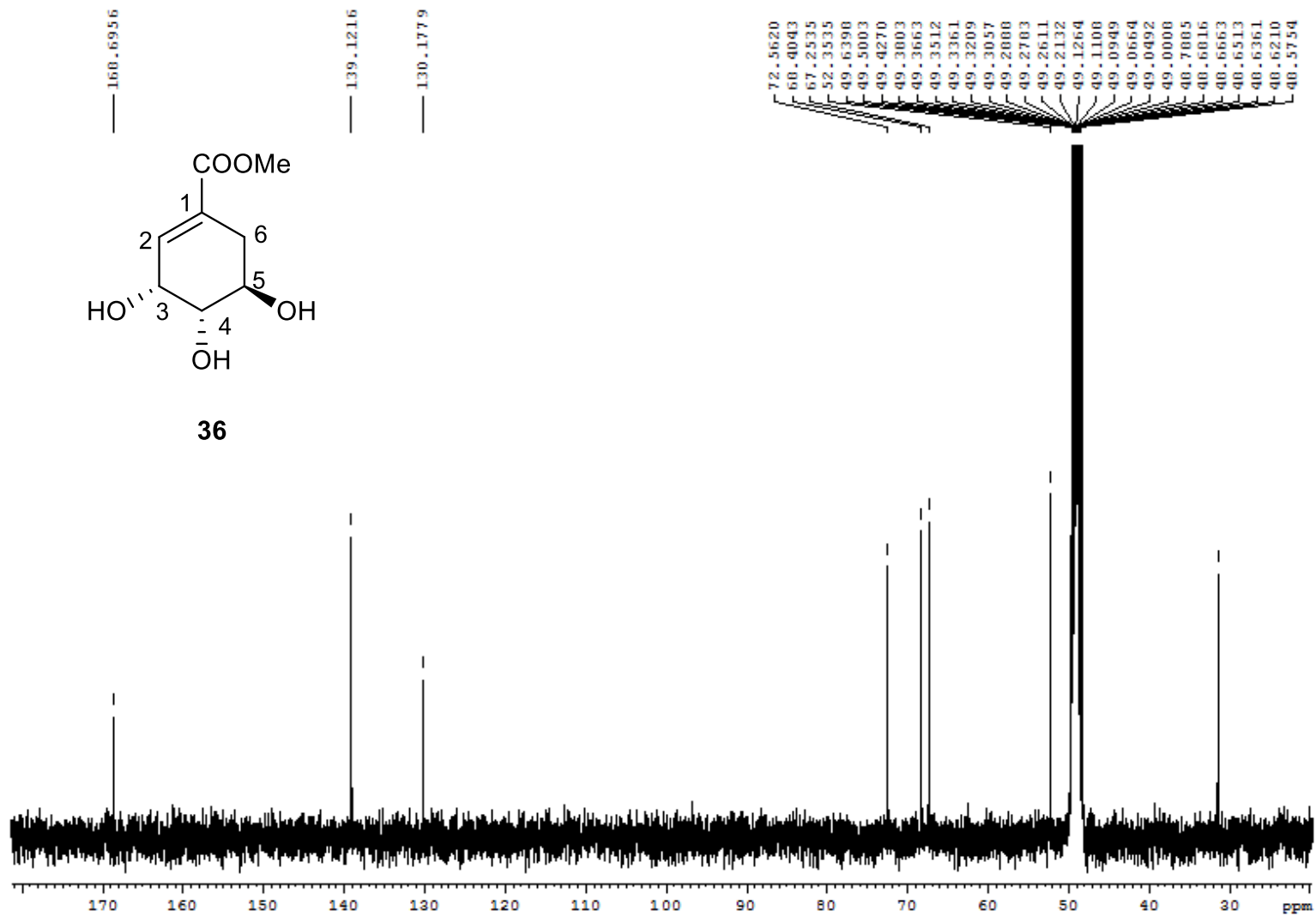
PCC	: Clorocromato de piridinio
TBAF	: Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	: <i>terc</i> -butildimetilsilil
THF	: Tetrahidrofurano
TMS	: Tetrametilsilano

Abreviaturas utilizadas en RMN

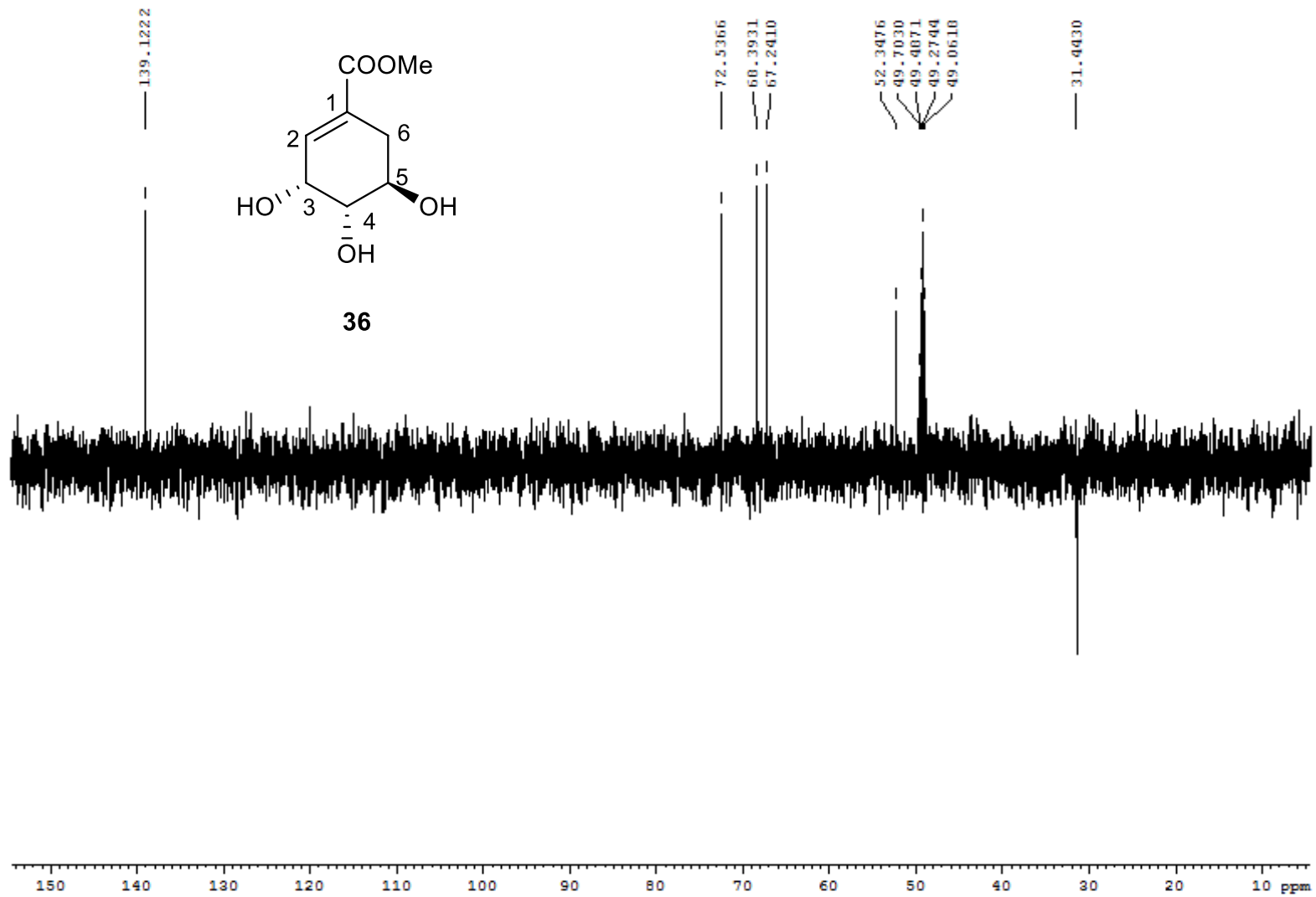
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlación de enlaces múltiples heteronucleares)
HSQC	: Heteronuclear single quantum coherence (Coherencia cuántica heteronuclear única)
s	: singlete
sa	: singlete ancho
d	: doblete
da	: doblete ancho
dd	: doble doblete
ddd	: doble doble doblete
ddt	: doble doble triplete
dt	: doble triplete
m	: multiplete
t	: triplete
<i>J</i>	: constante de acoplamiento (Hz)



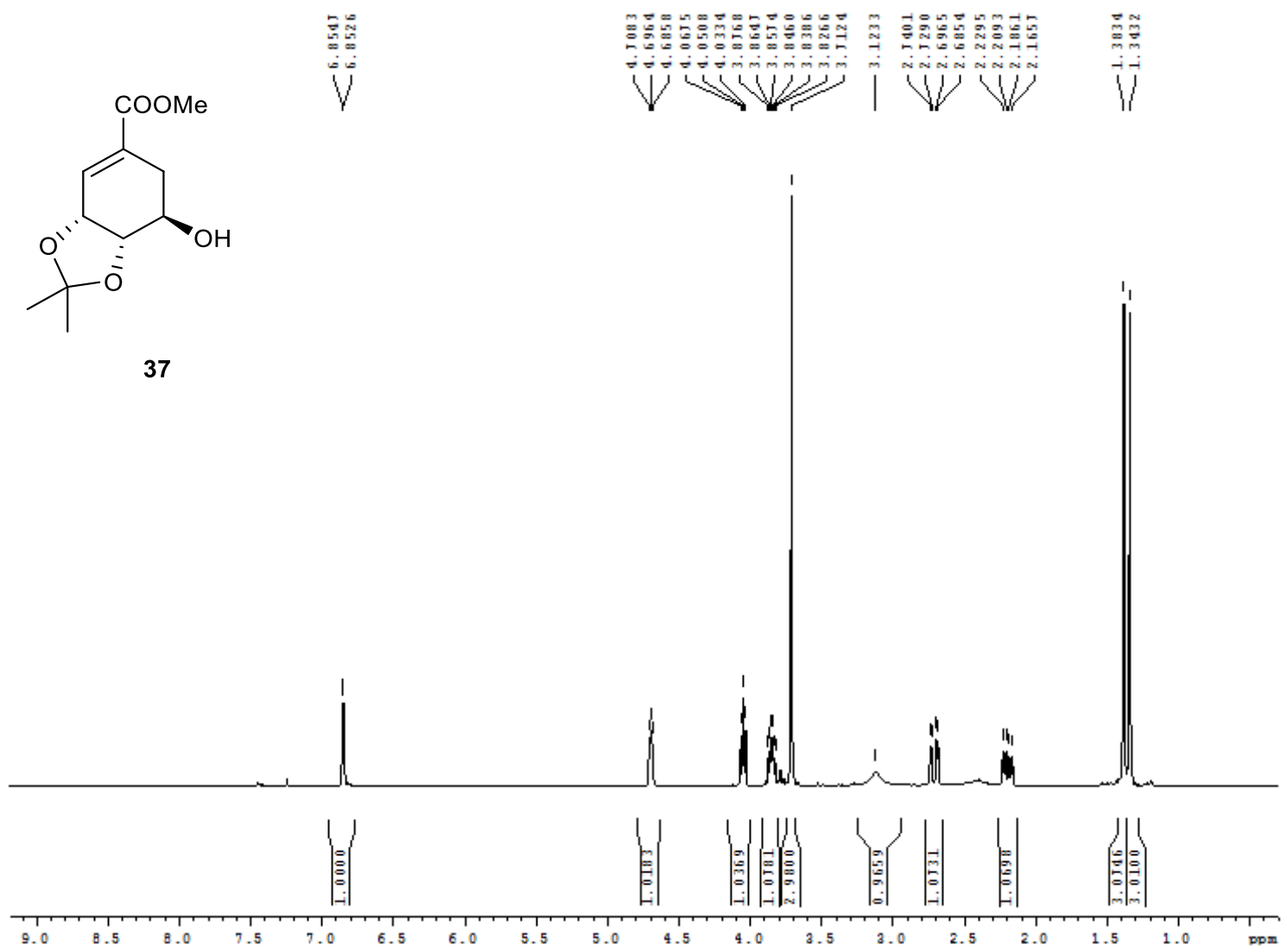
Espectro ¹H-RMN compuesto 36.



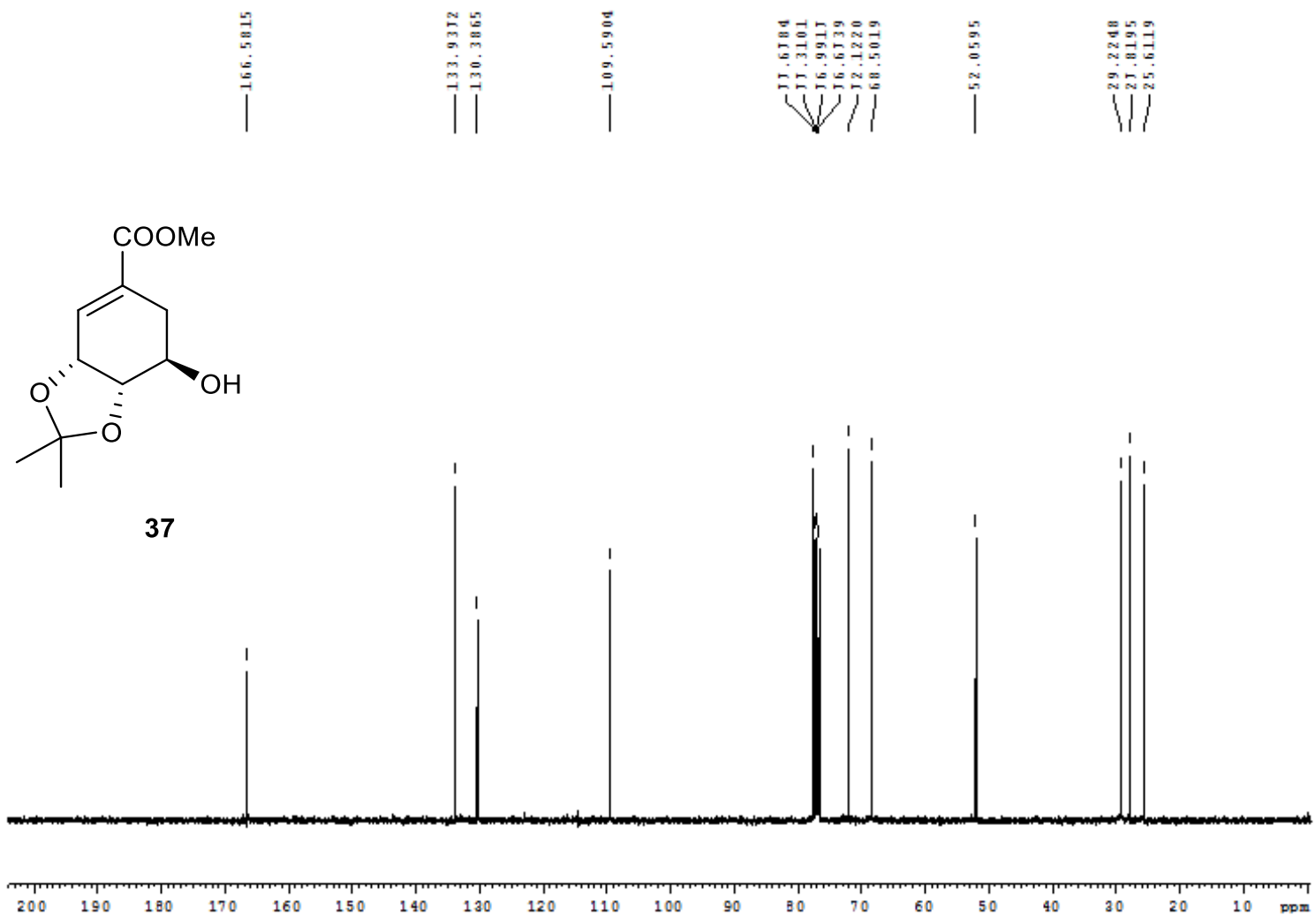
Espectro ¹³C-RMN compuesto **36**.



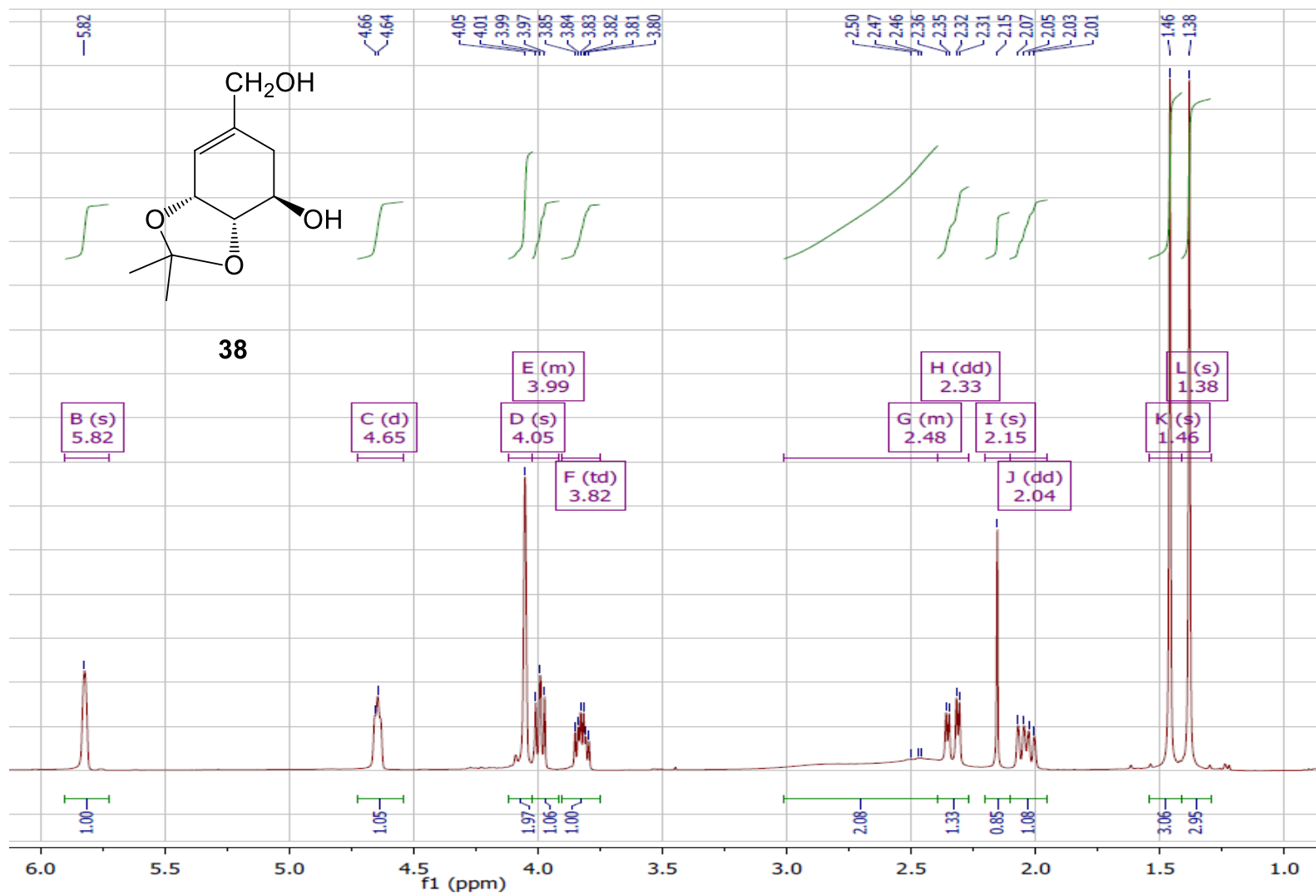
Espectro DEPT-135 compuesto **36**.



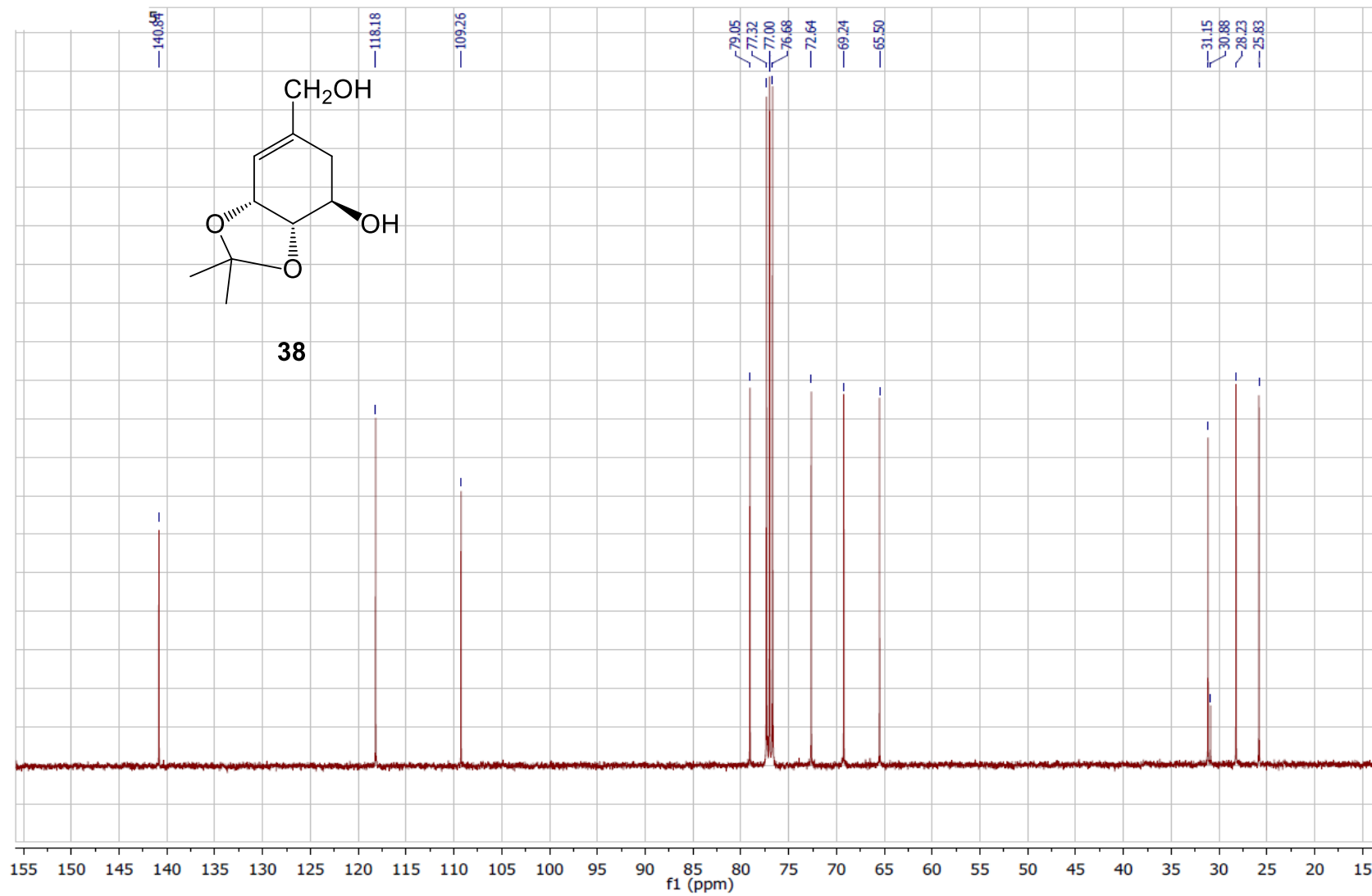
Espectro ¹H-RMN compuesto **37**.



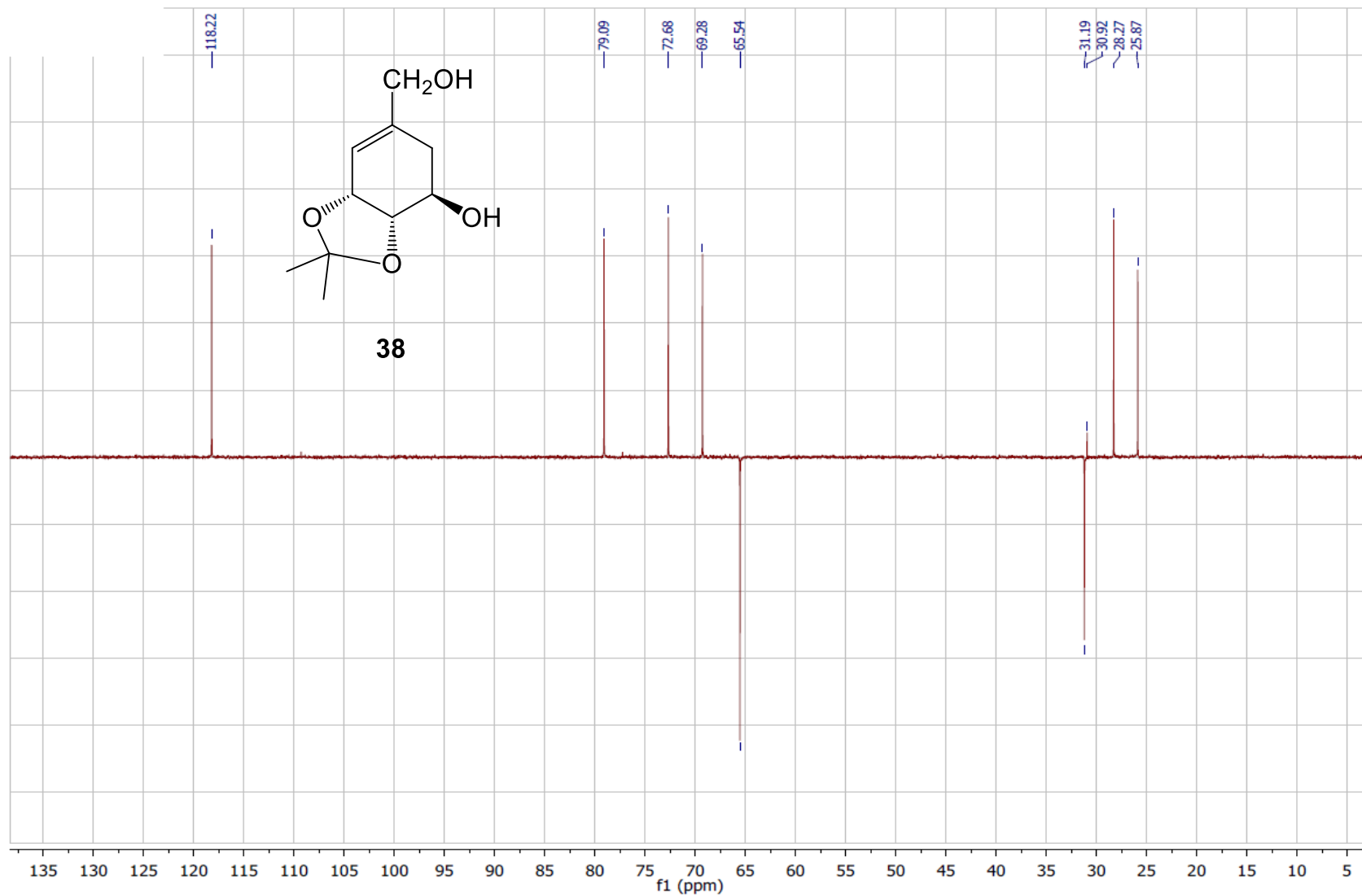
Espectro ¹³C-RMN compuesto 37.



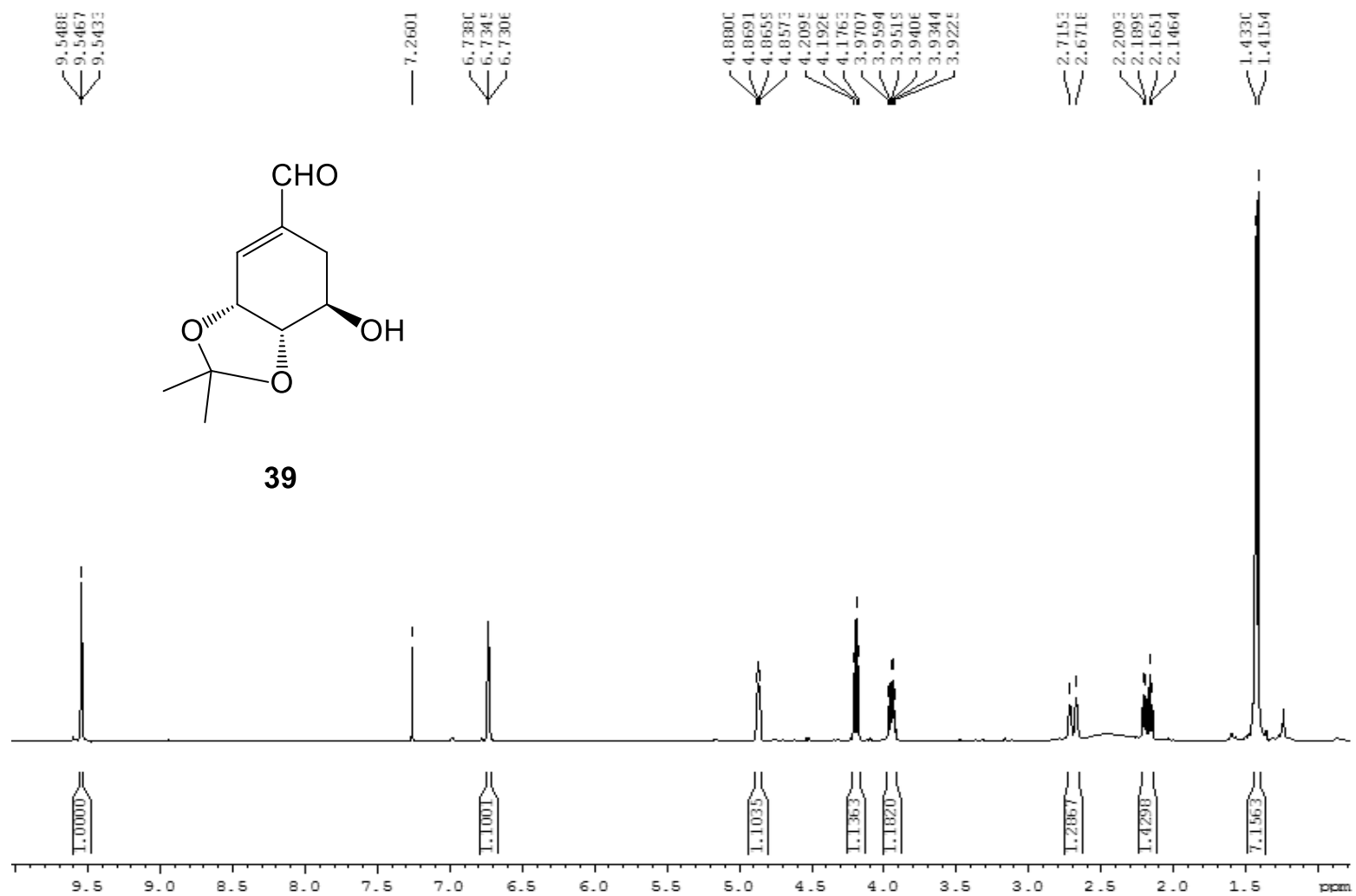
Espectros ^1H -RMN compuesto **38**.



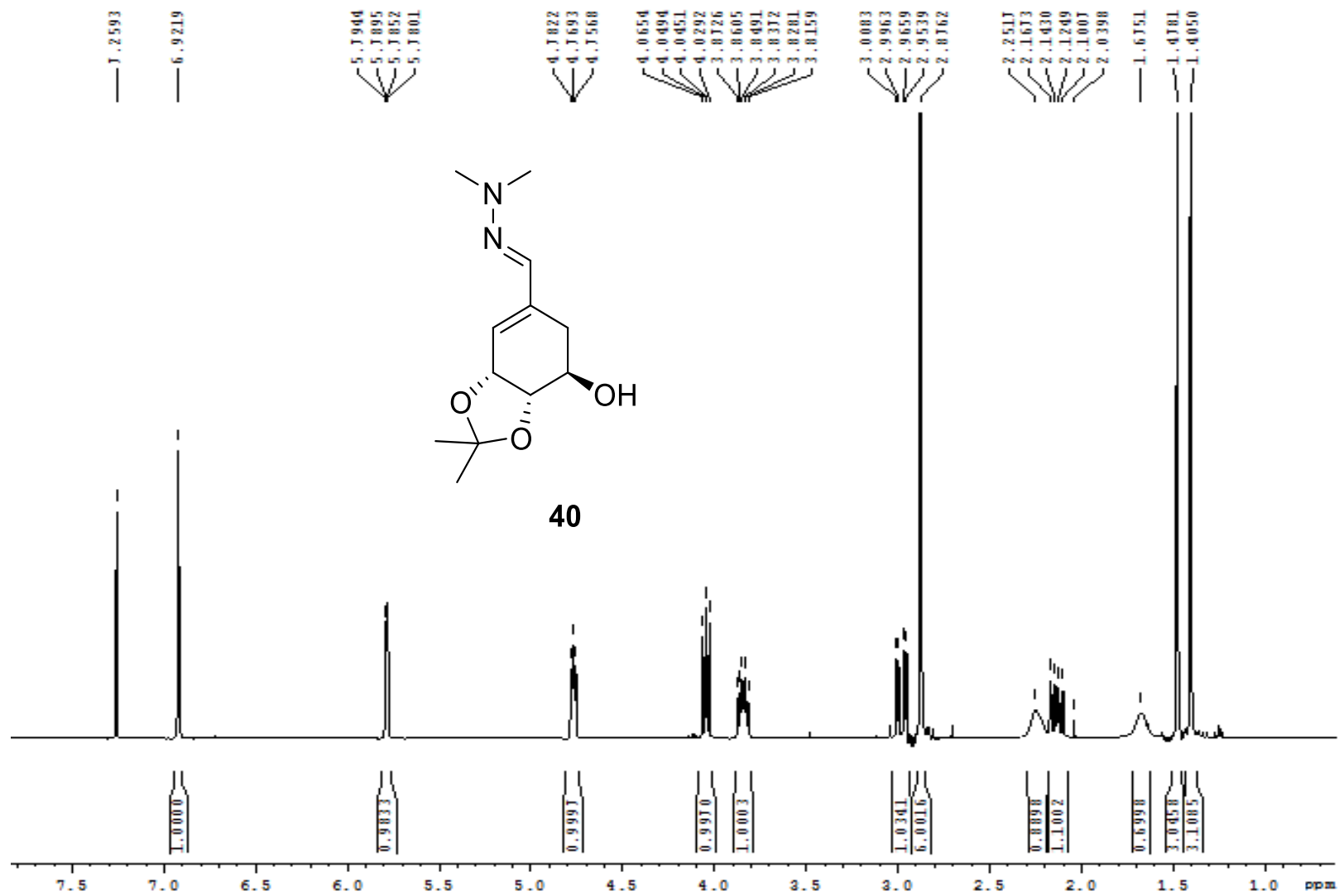
Espectro ^{13}C -RMN compuesto **38**.



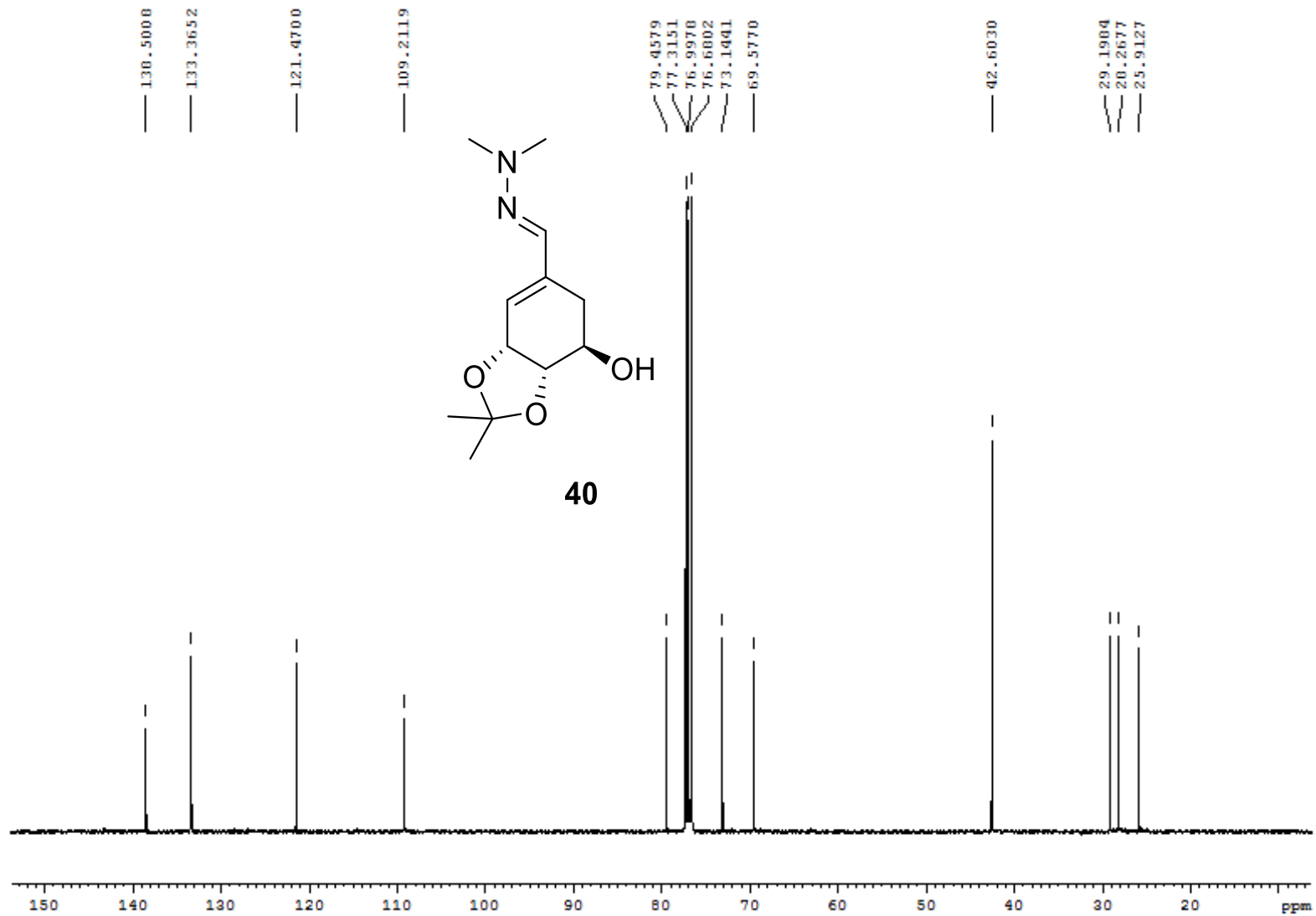
Espectro DEPT-135 compuesto **38**.



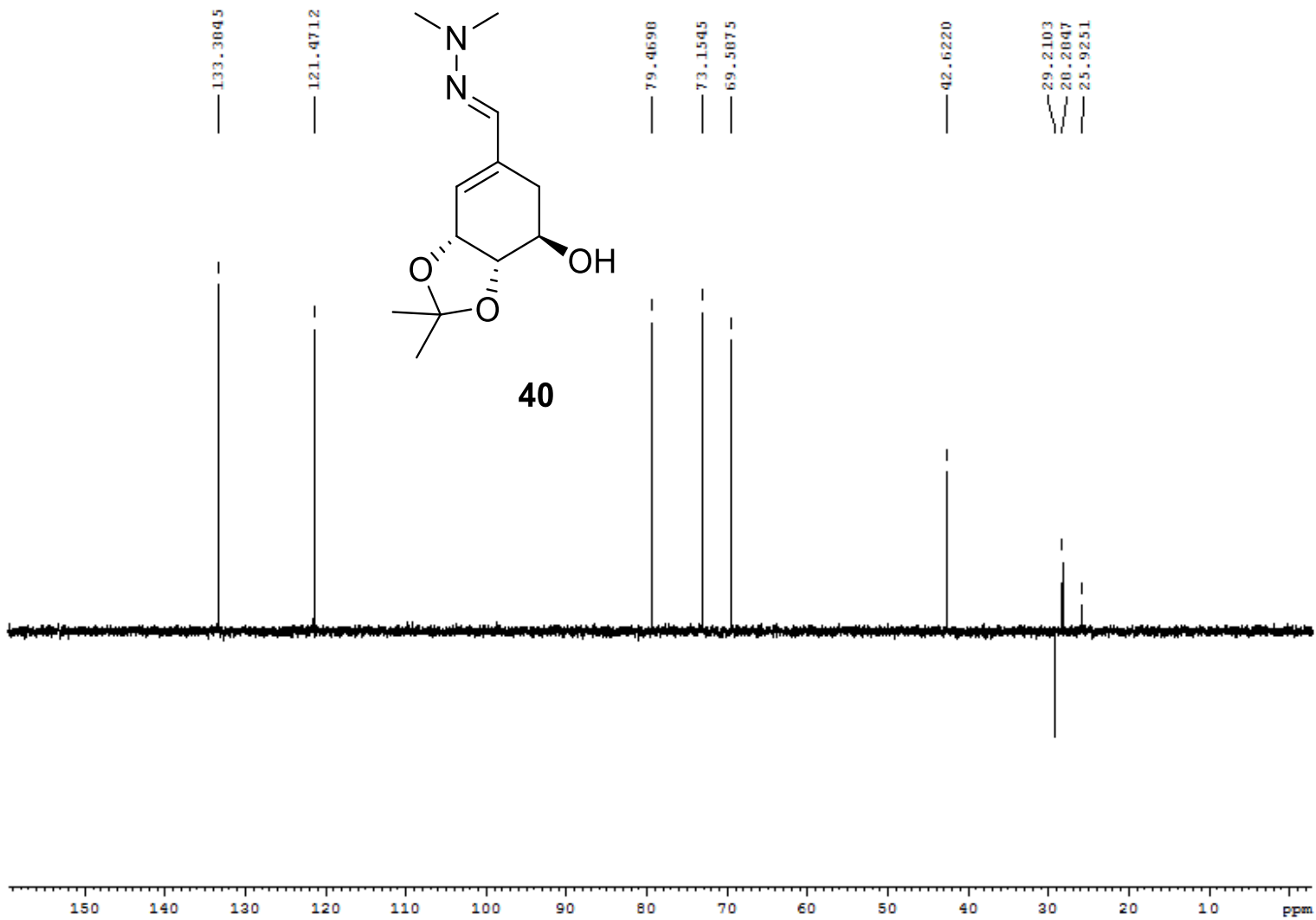
Espectro ¹H-RMN compuesto 39.



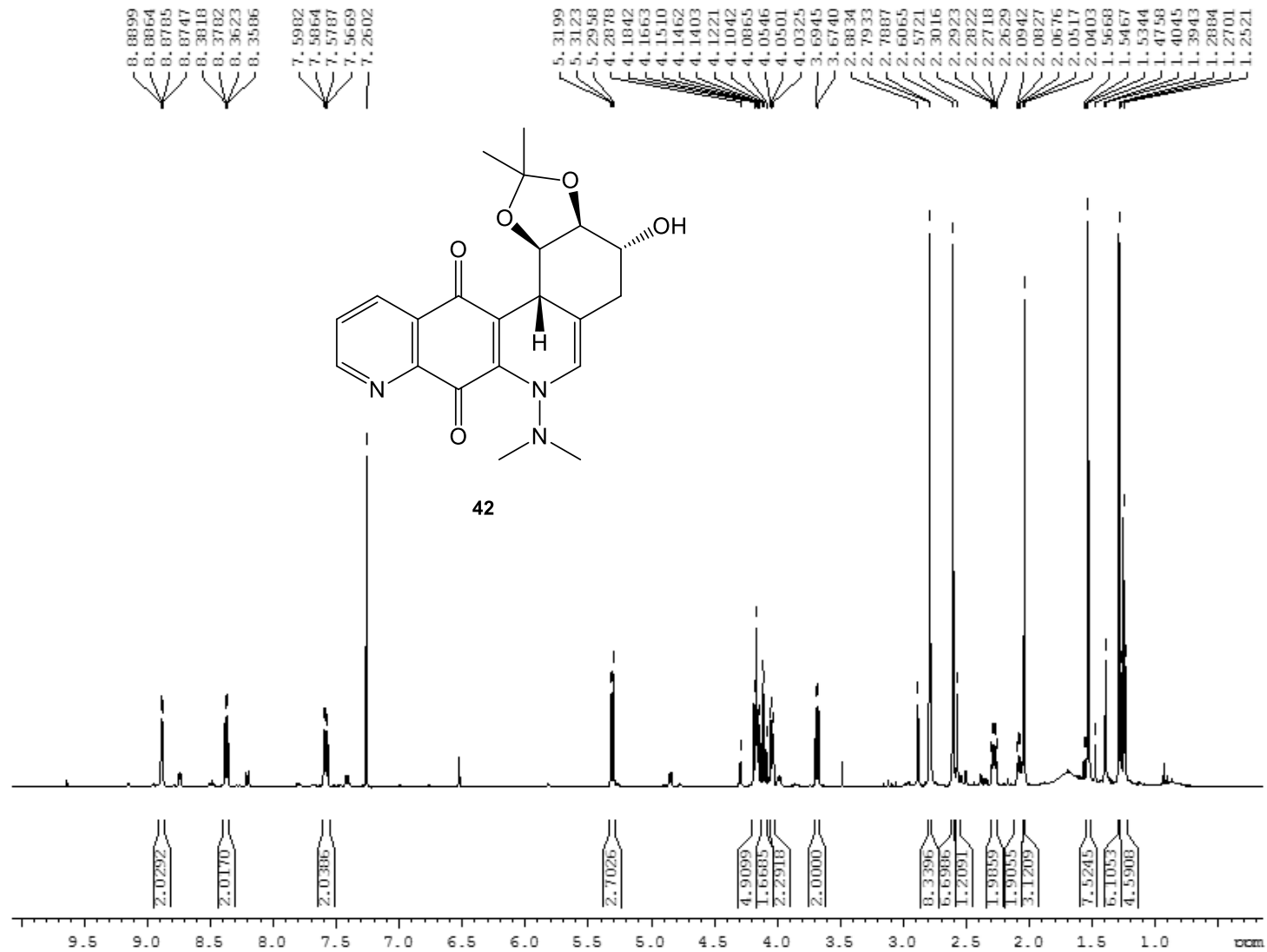
Espectro ¹H-RMN compuesto 40.



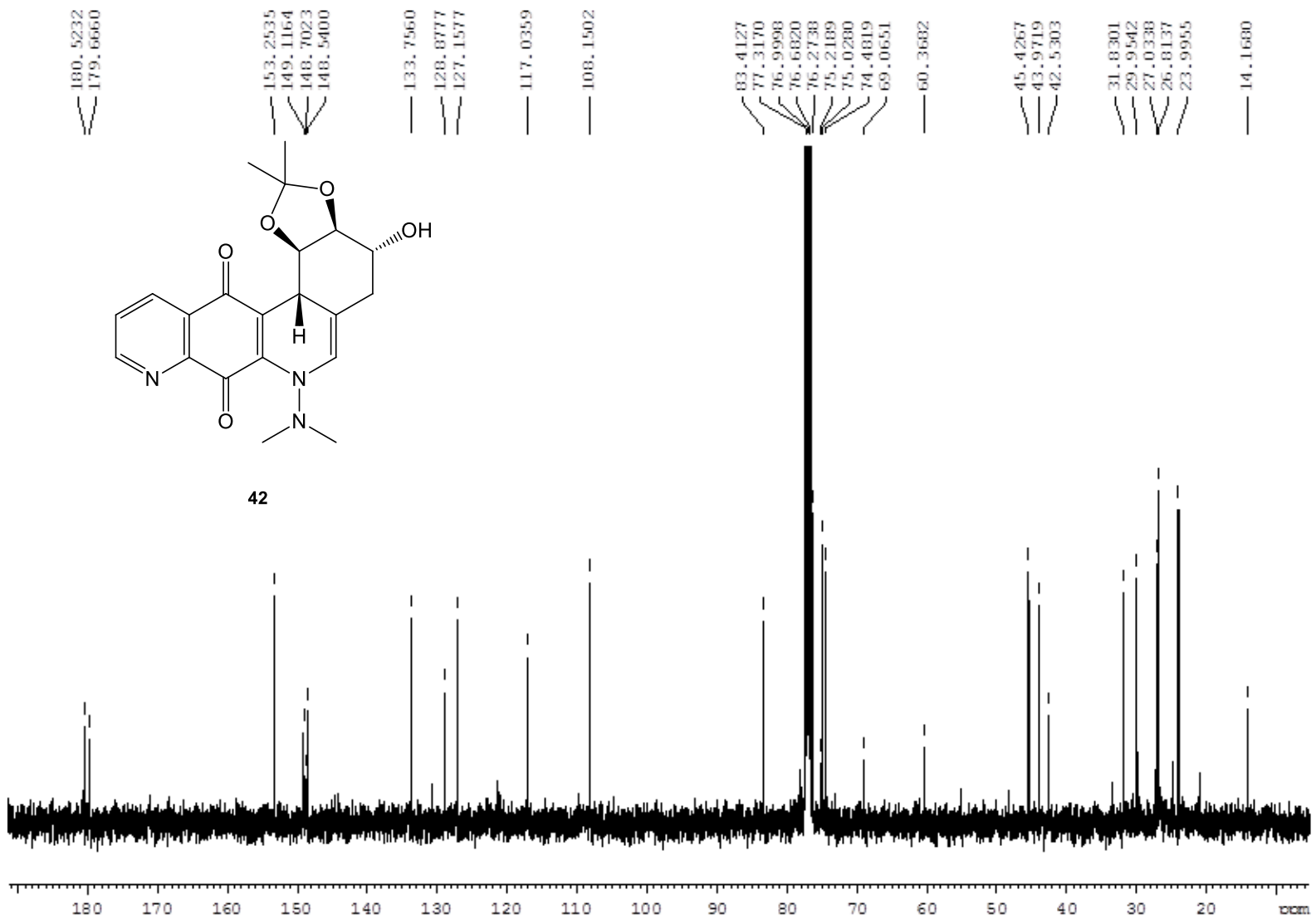
Espectro ^{13}C -RMN compuesto **40**.



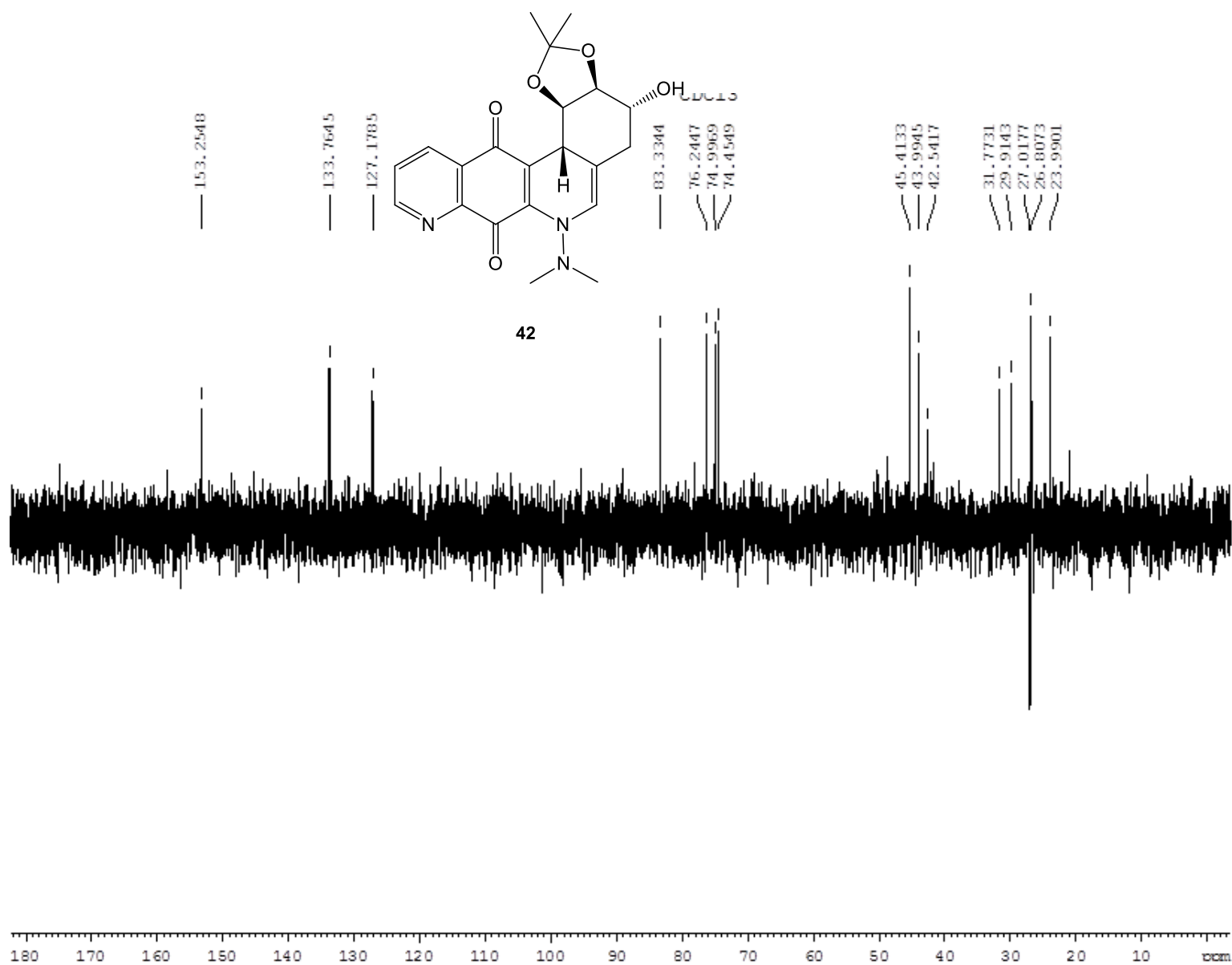
Espectro DEPT-135 compuesto **40**.



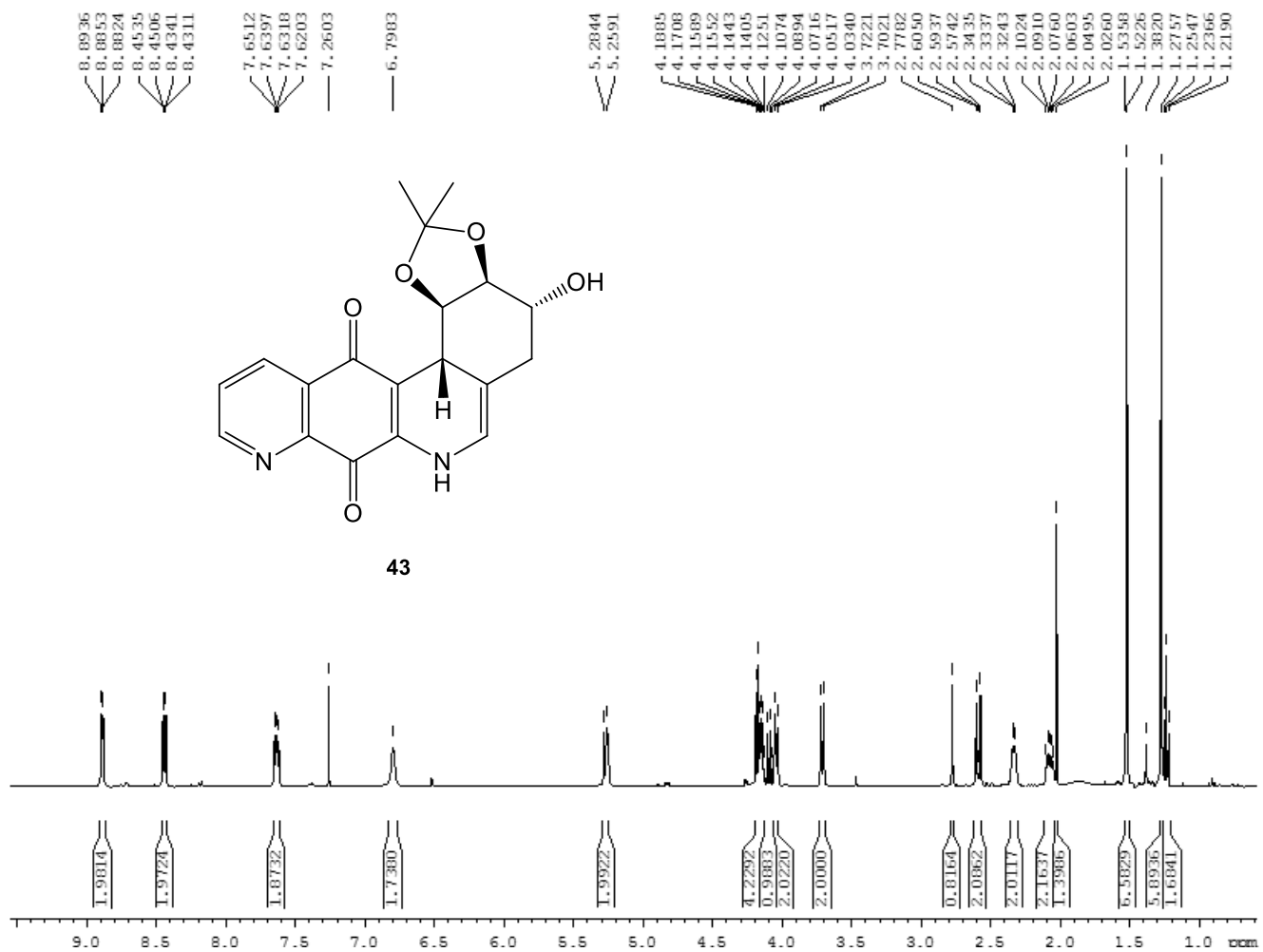
Espectro ^1H -RMN compuesto 42.



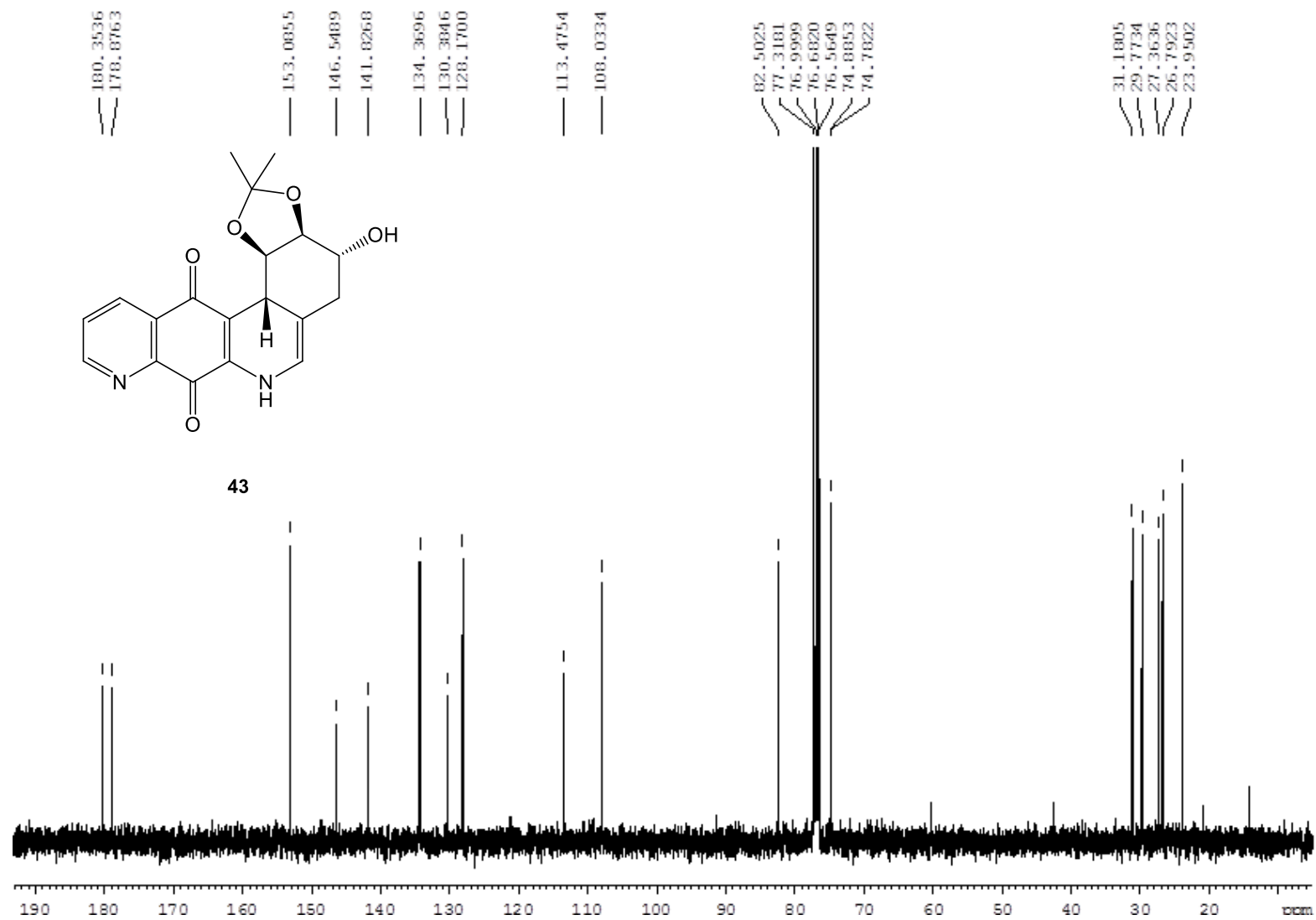
Espectro ¹³C-RMN compuesto 42.



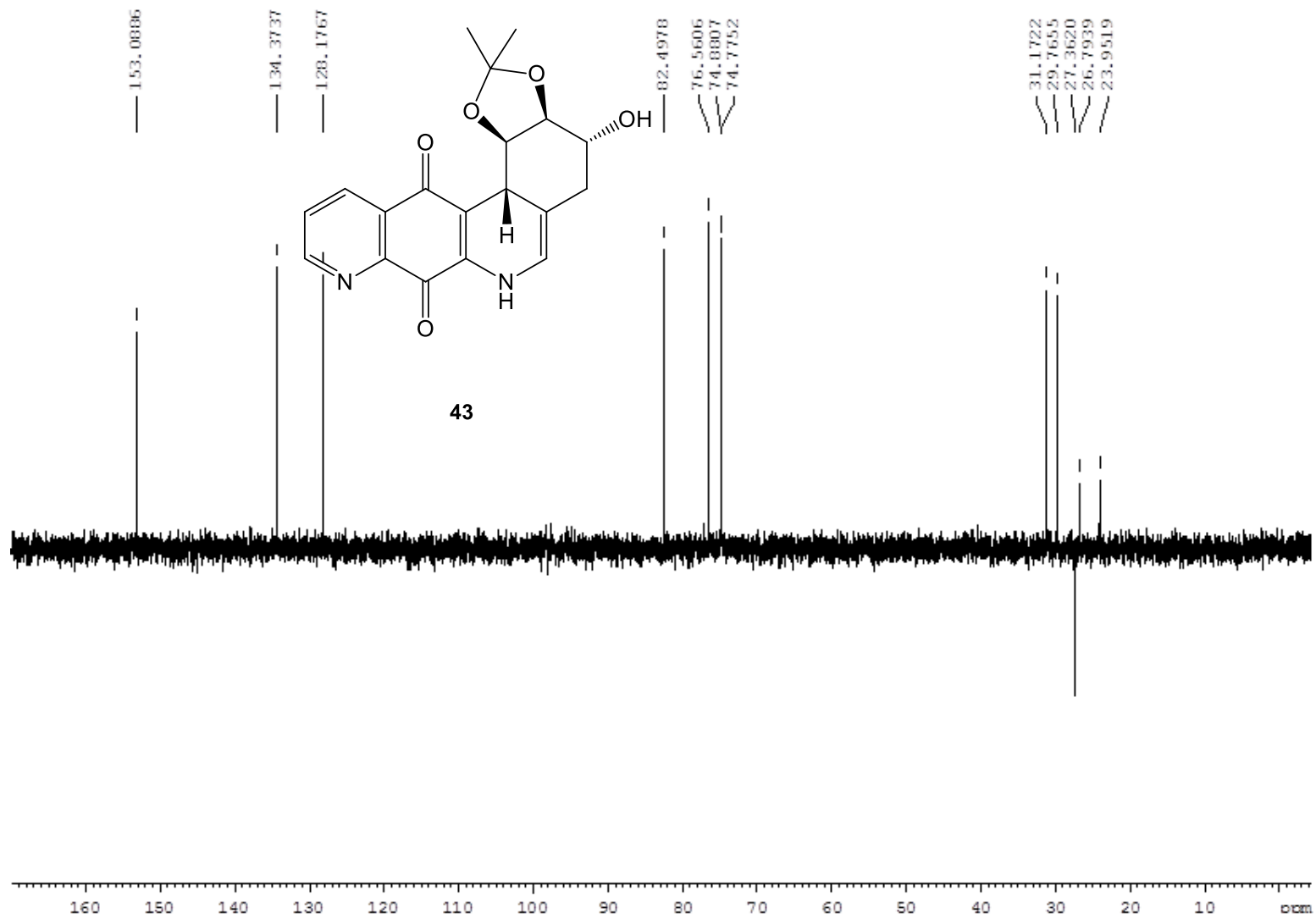
Espectro DEPT-135 compuesto 42.



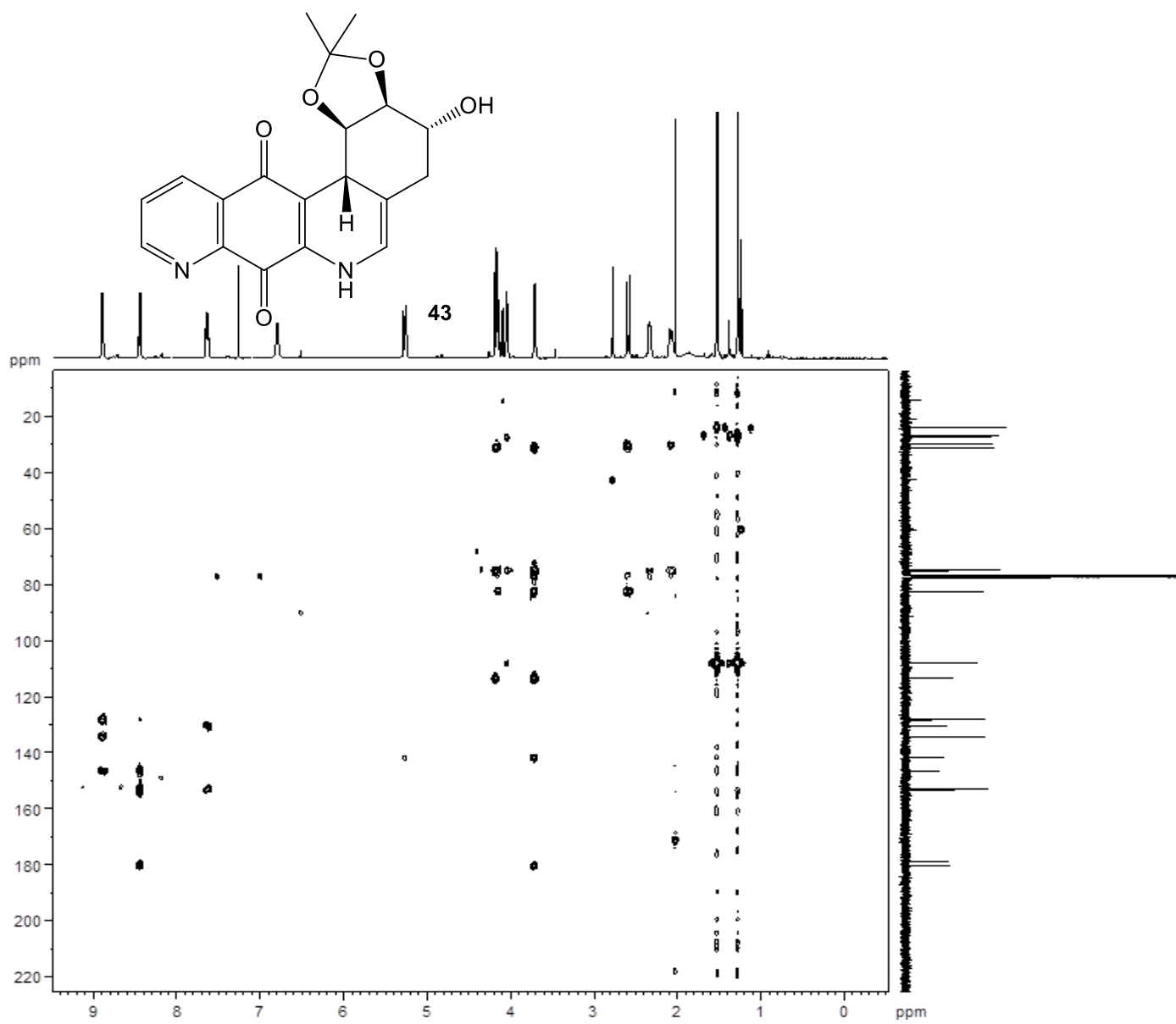
Espectro ^1H -RMN compuesto 43.



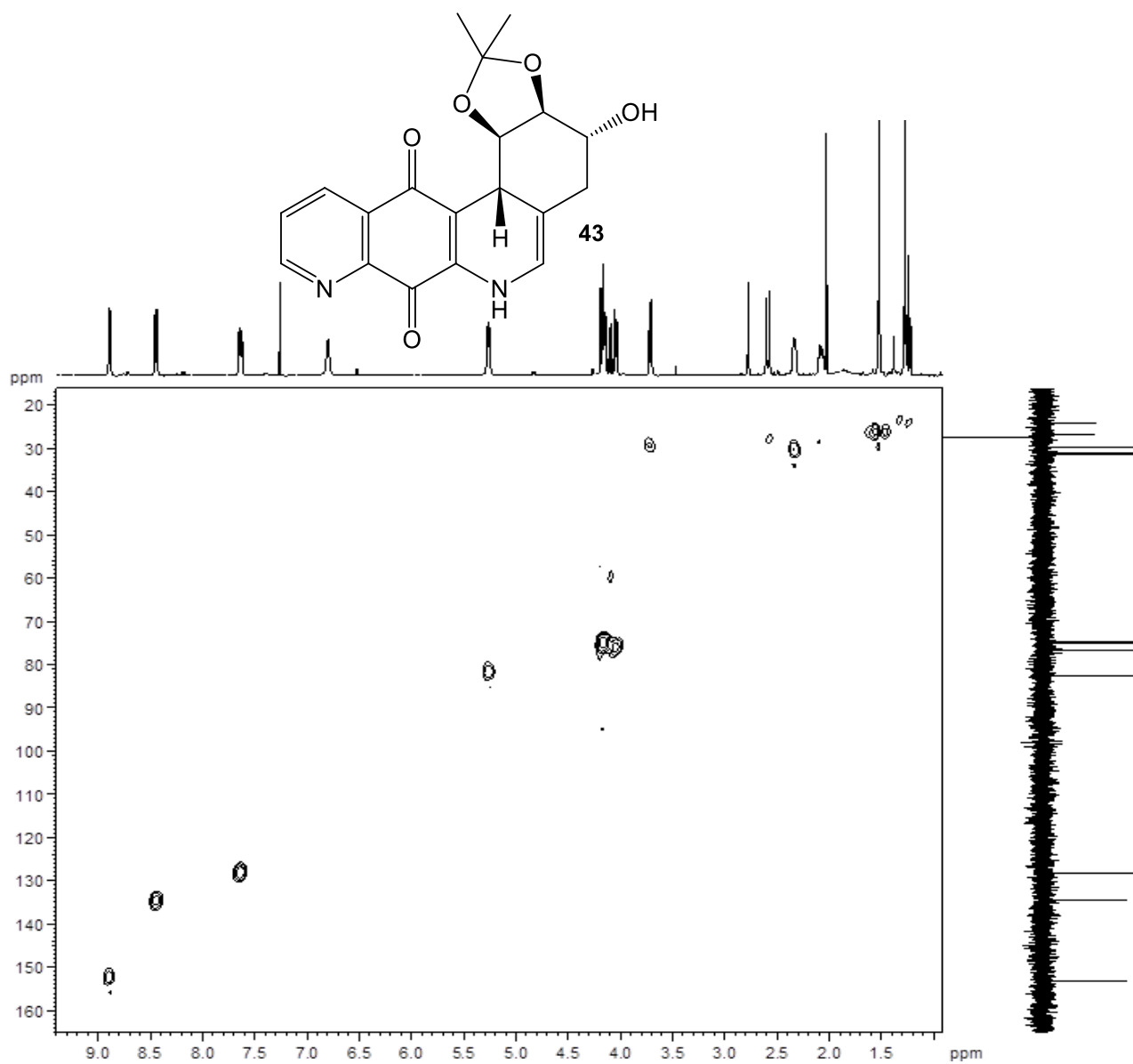
Espectro ^{13}C -RMN compuesto **43**.



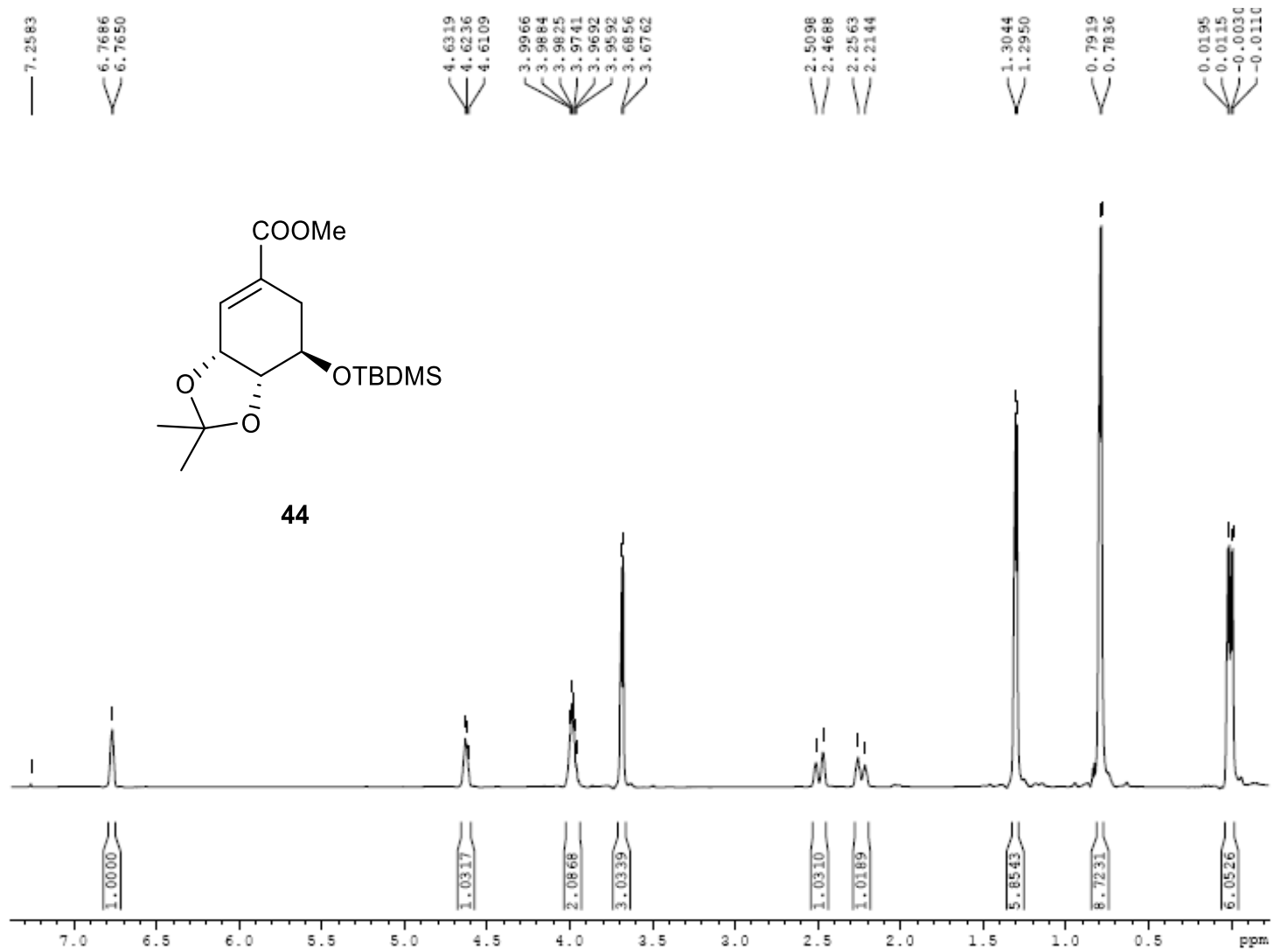
Espectro DEPT-135 compuesto 43.



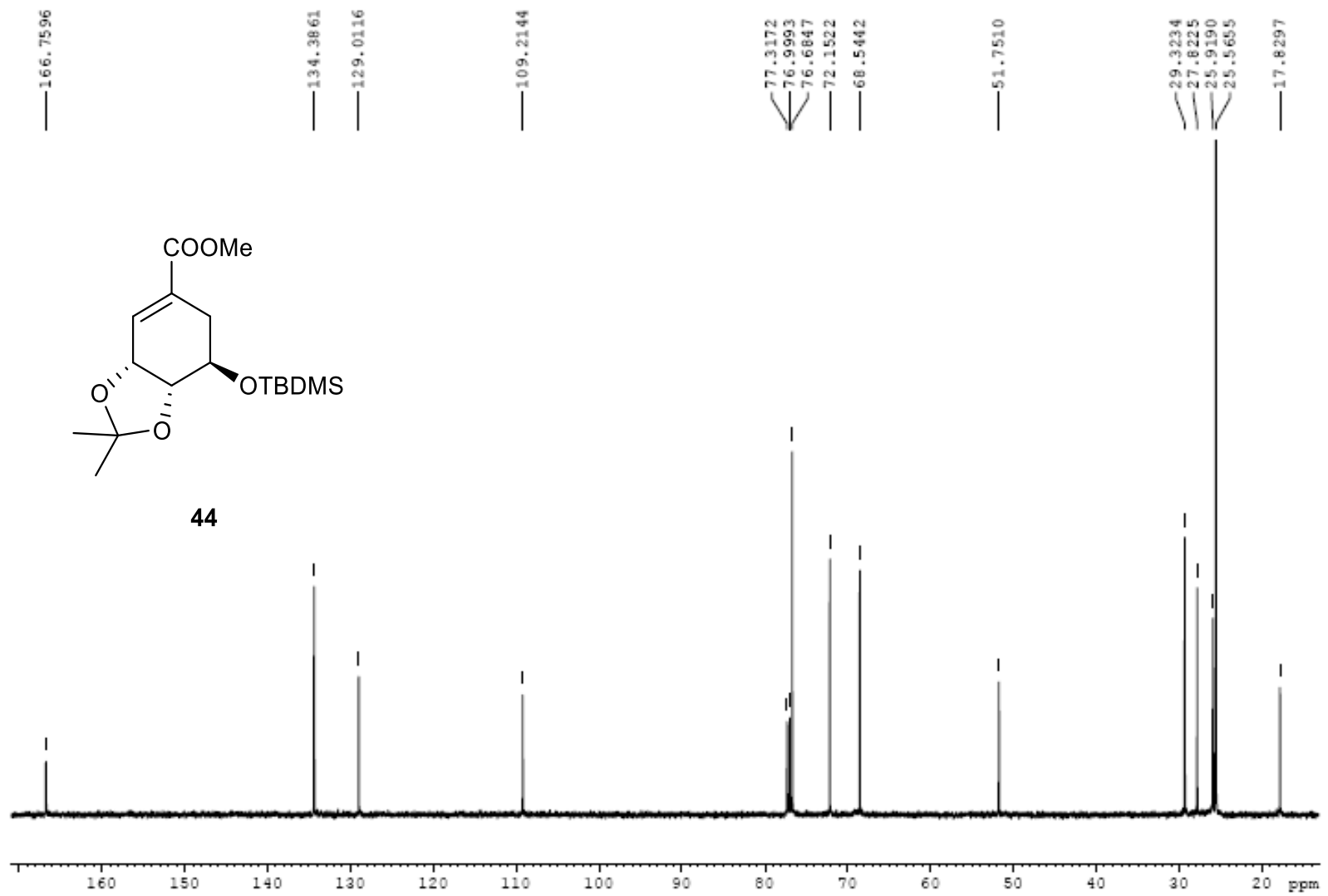
Espectro HMBC compuesto 43.



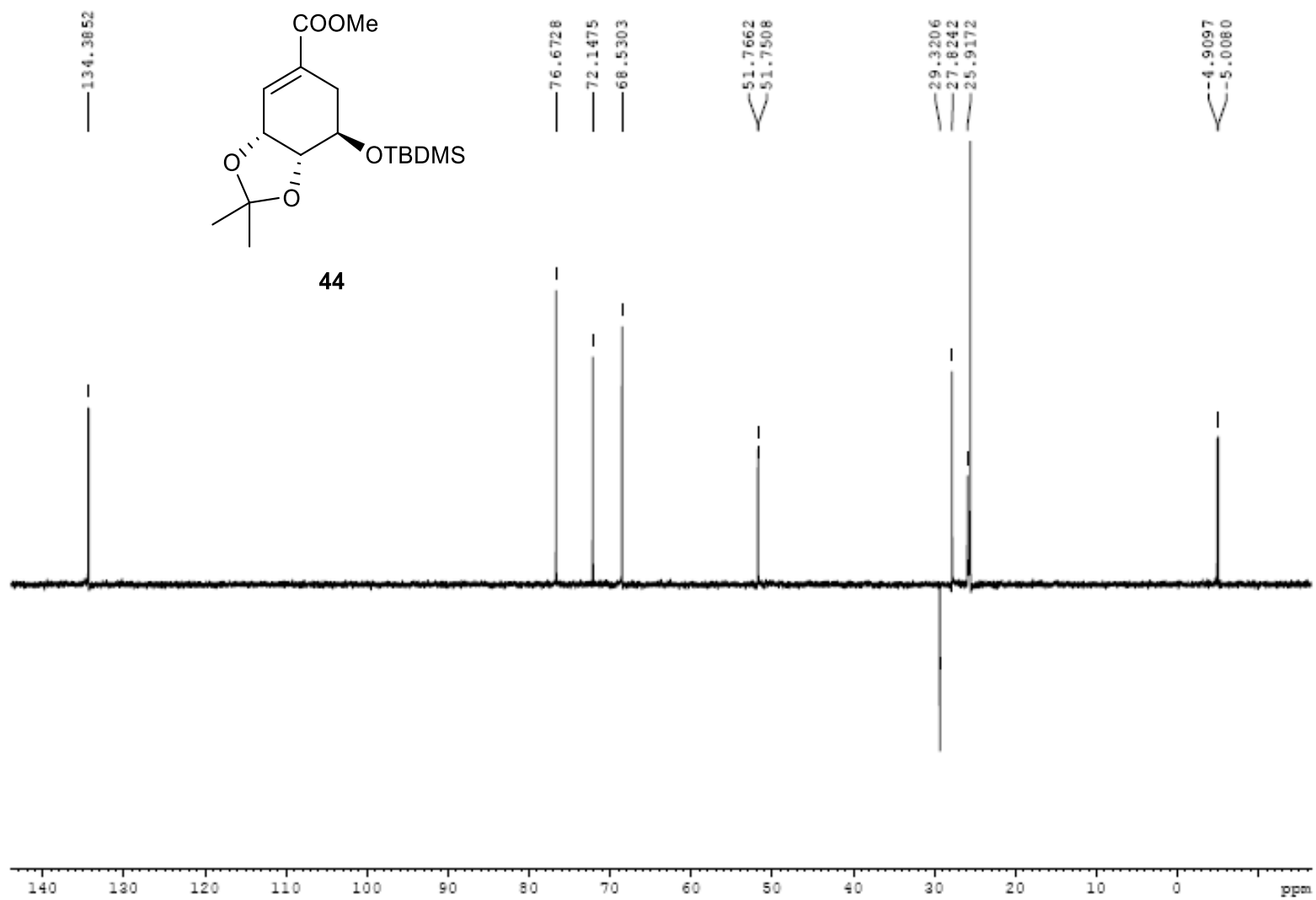
Espectro HSQC compuesto 43.



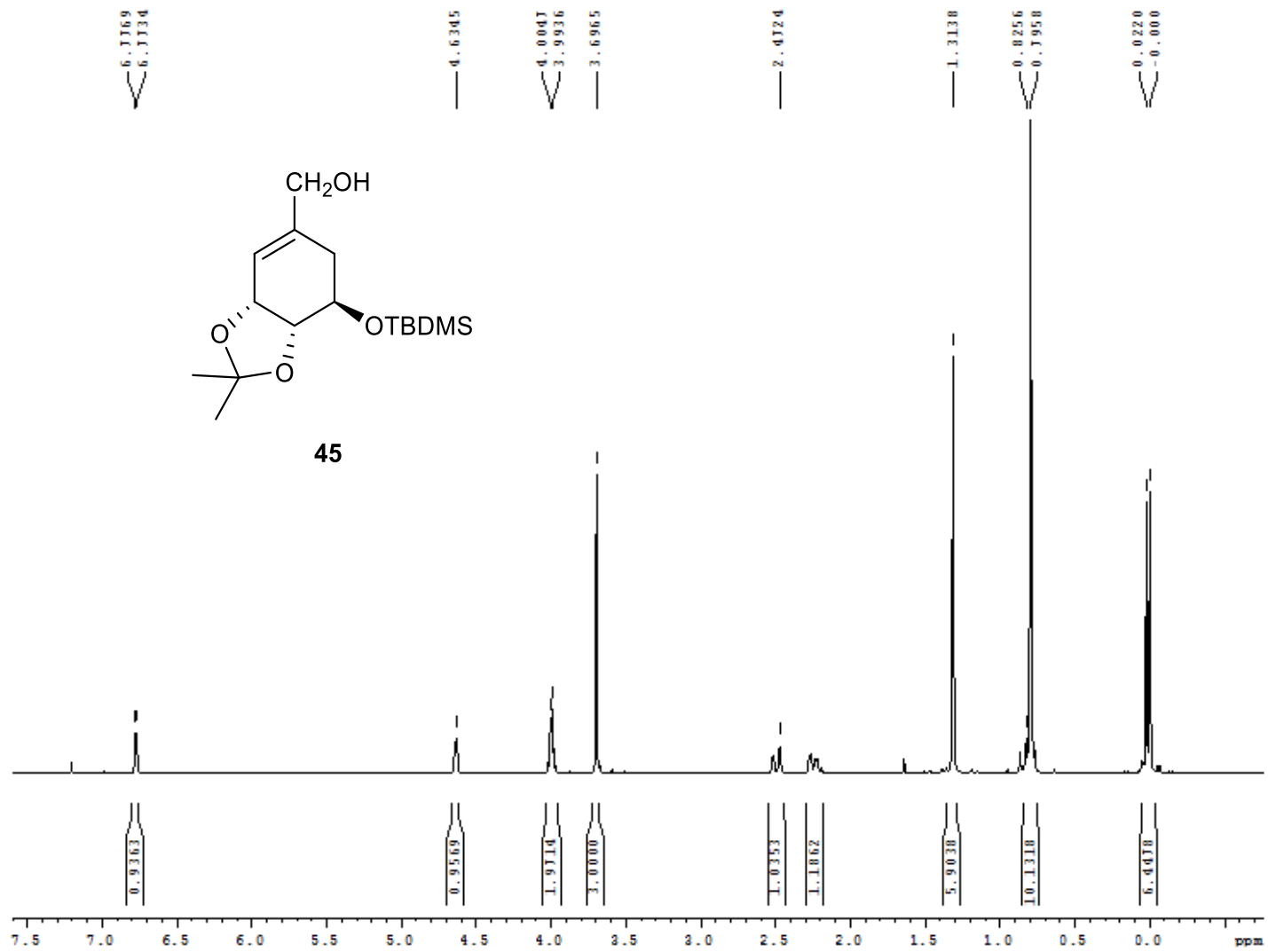
Espectro ¹H-RMN compuesto **44**.



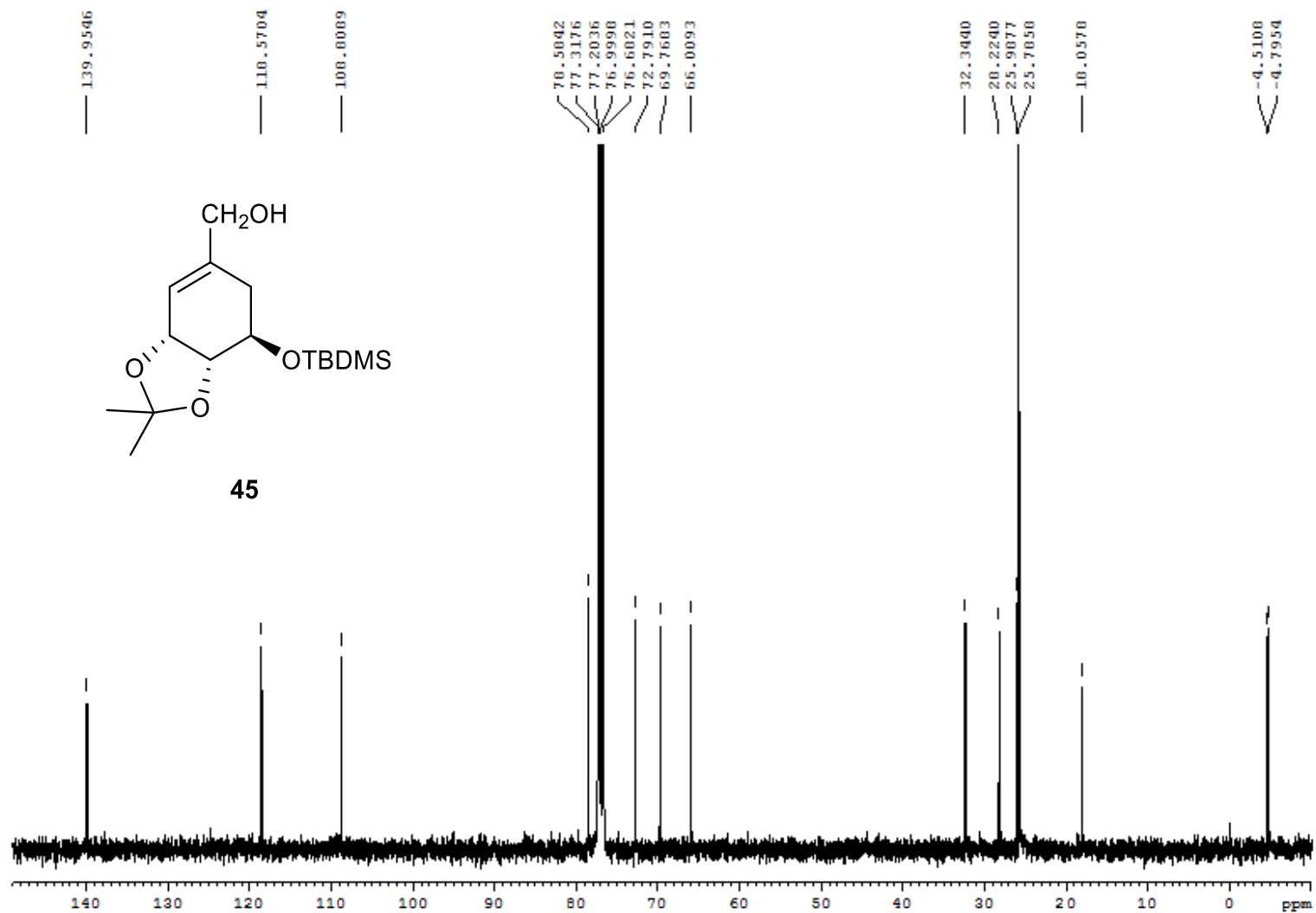
Espectro ^{13}C -RMN compuesto **44**.



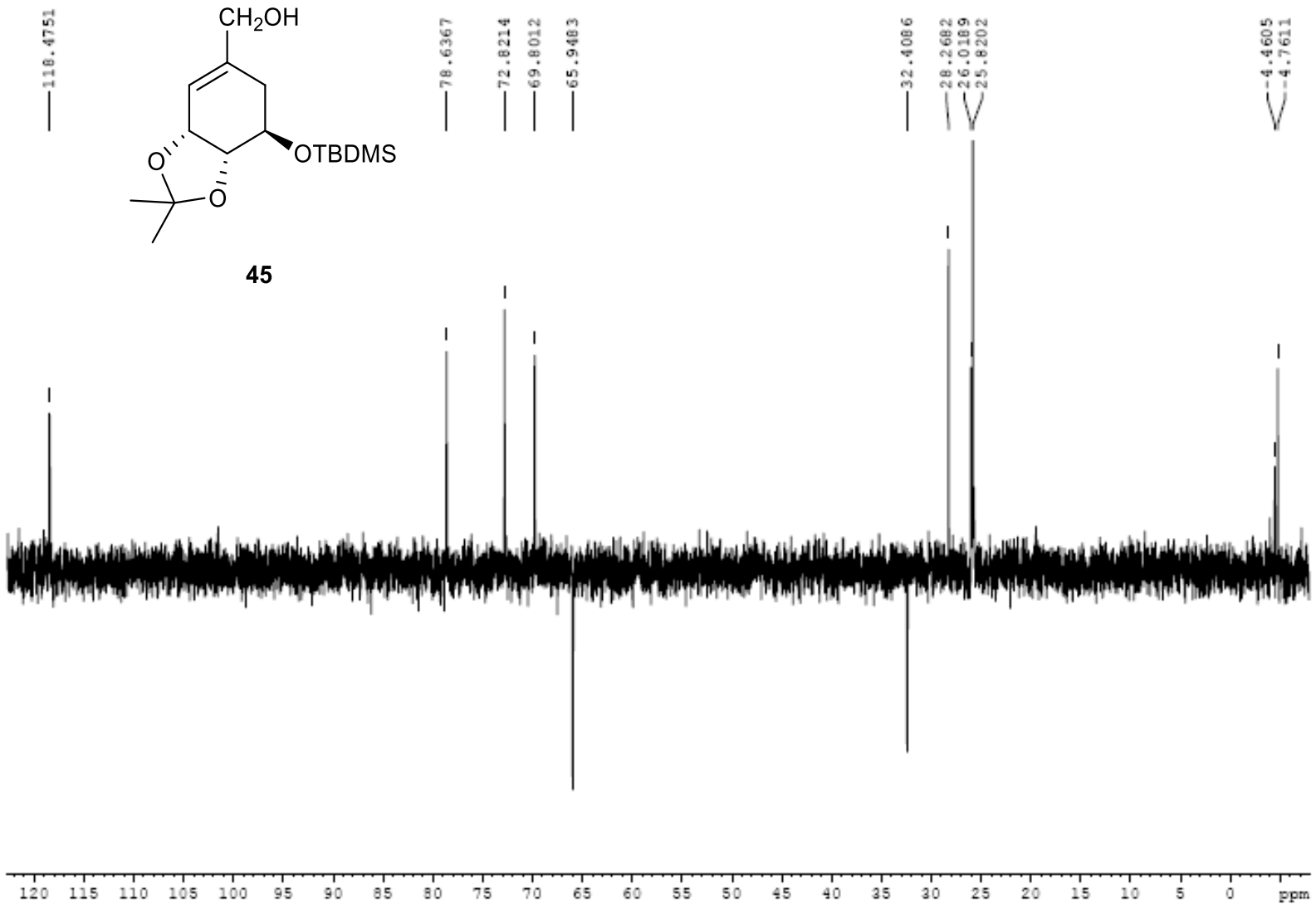
Espectro DEPT-135 compuesto **44**.



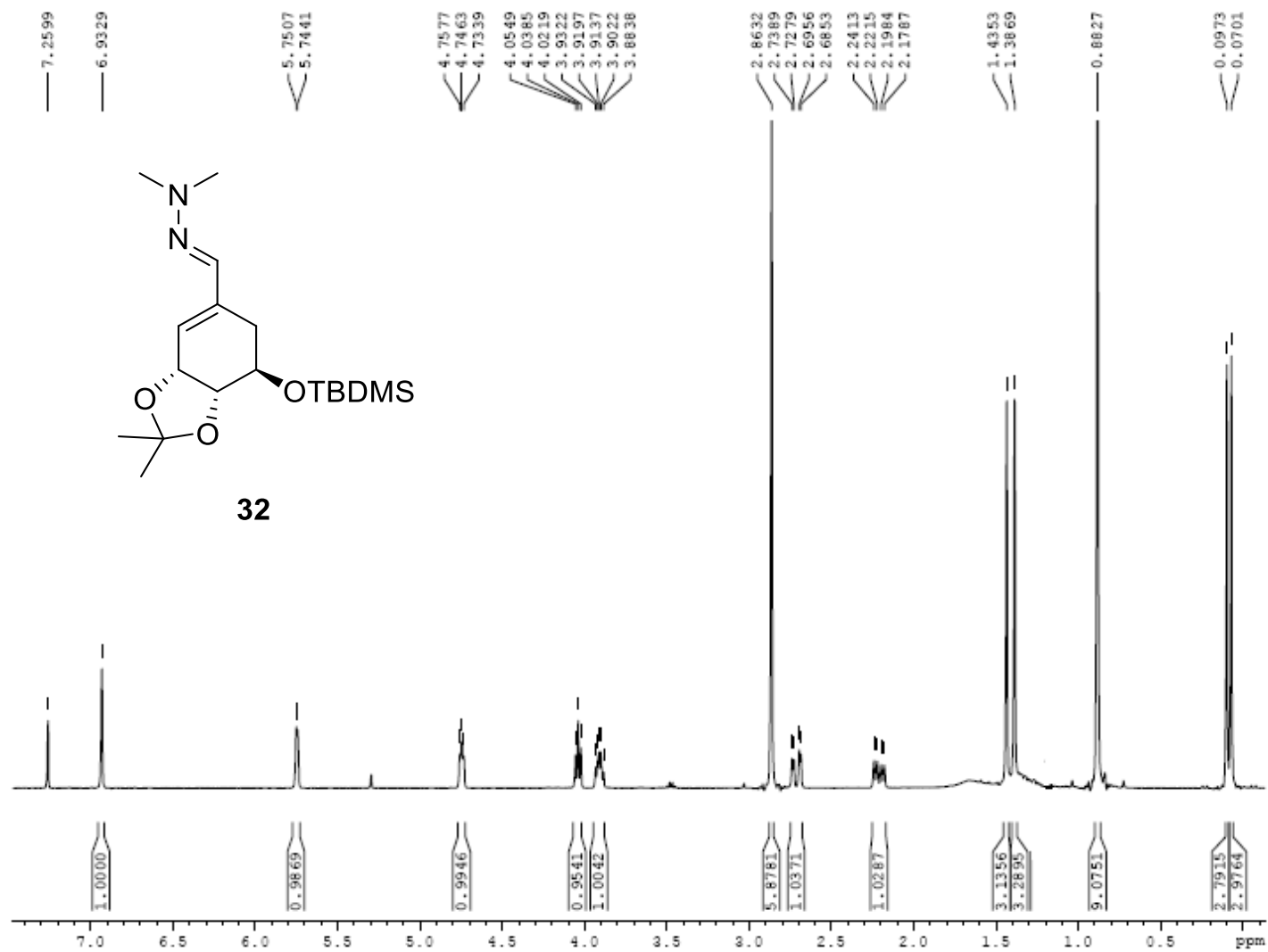
Espectro ¹H-RMN compuesto 45.



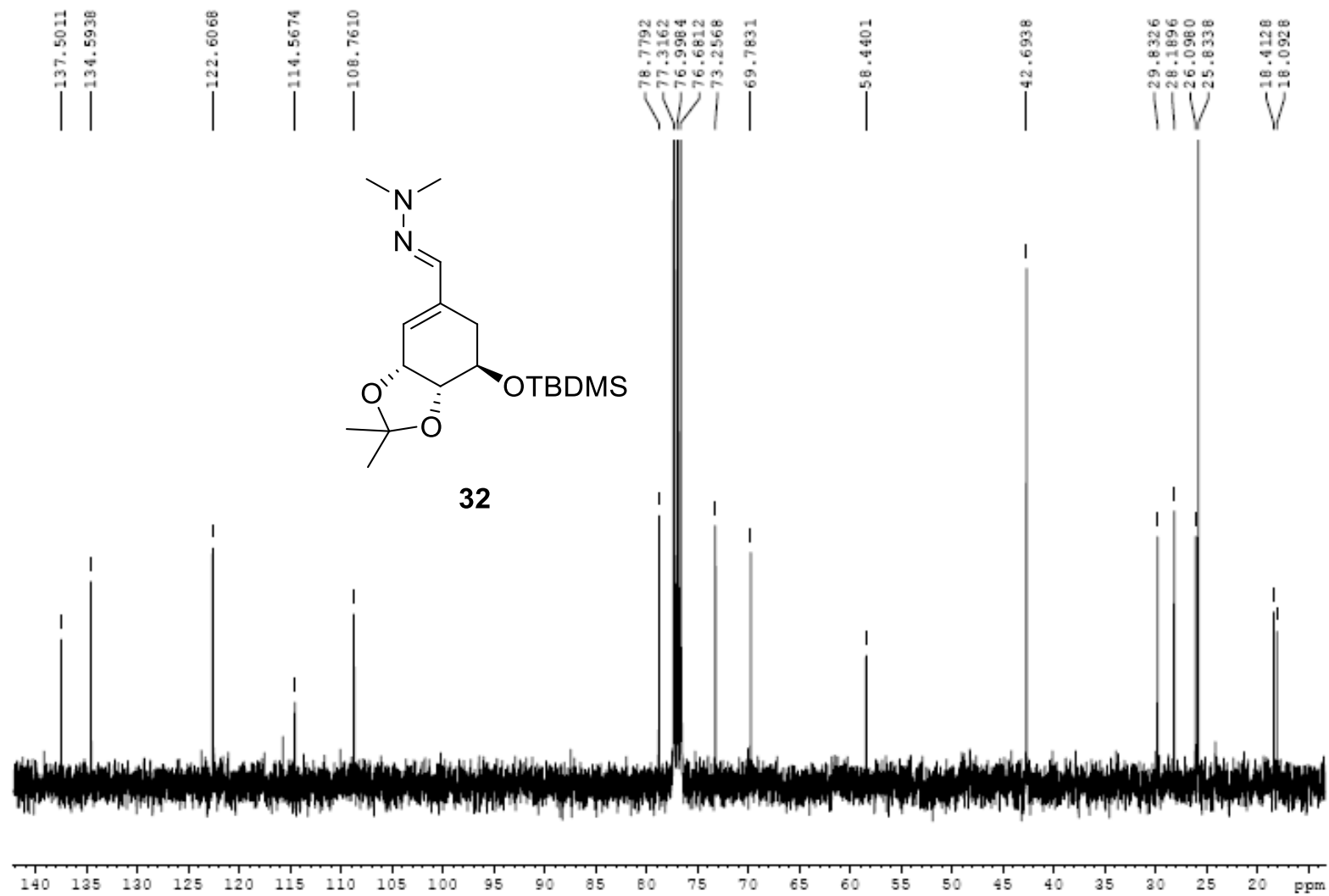
Espectro ¹³C-RMN compuesto 45.



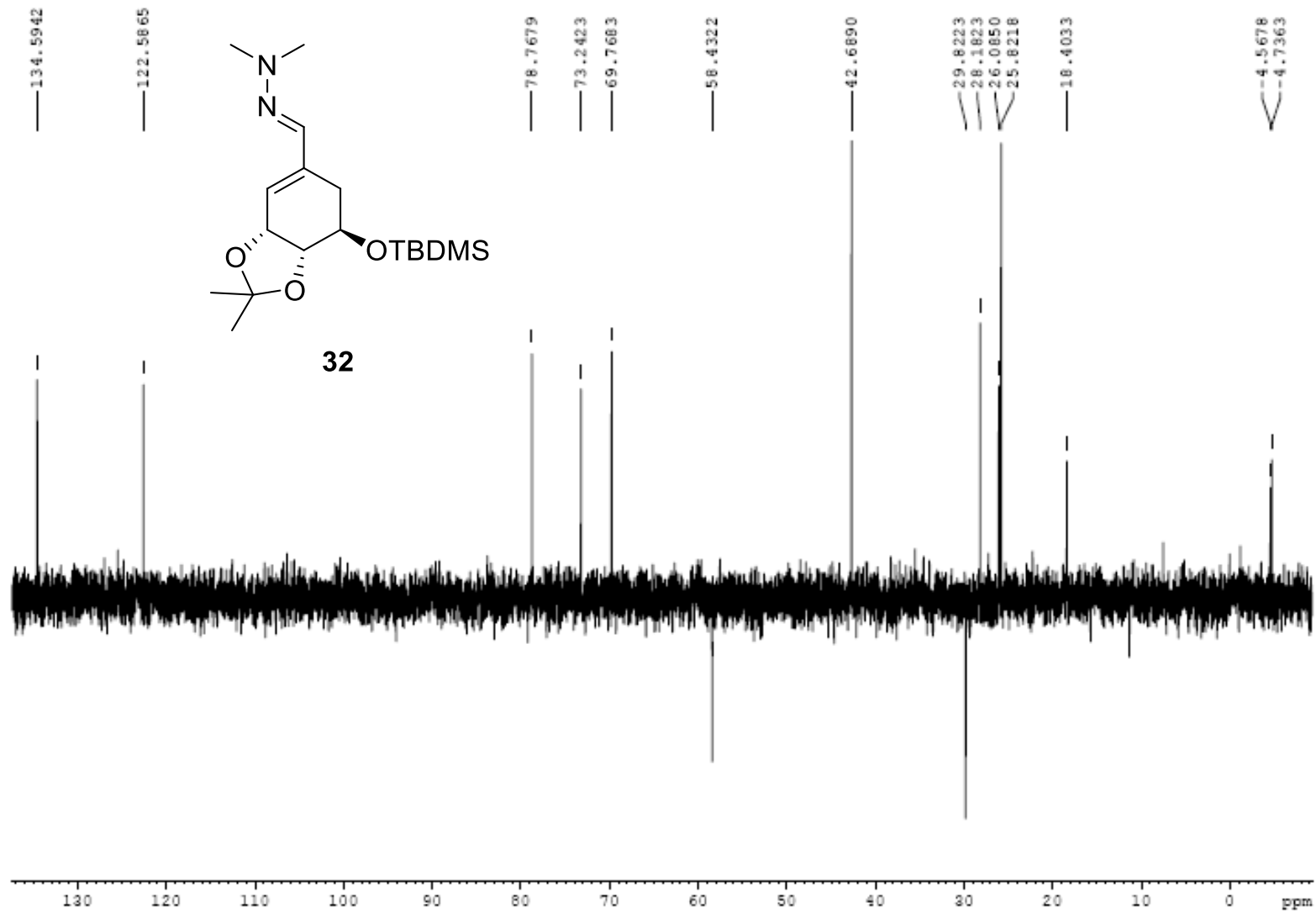
Espectro DEPT-135 compuesto 45.



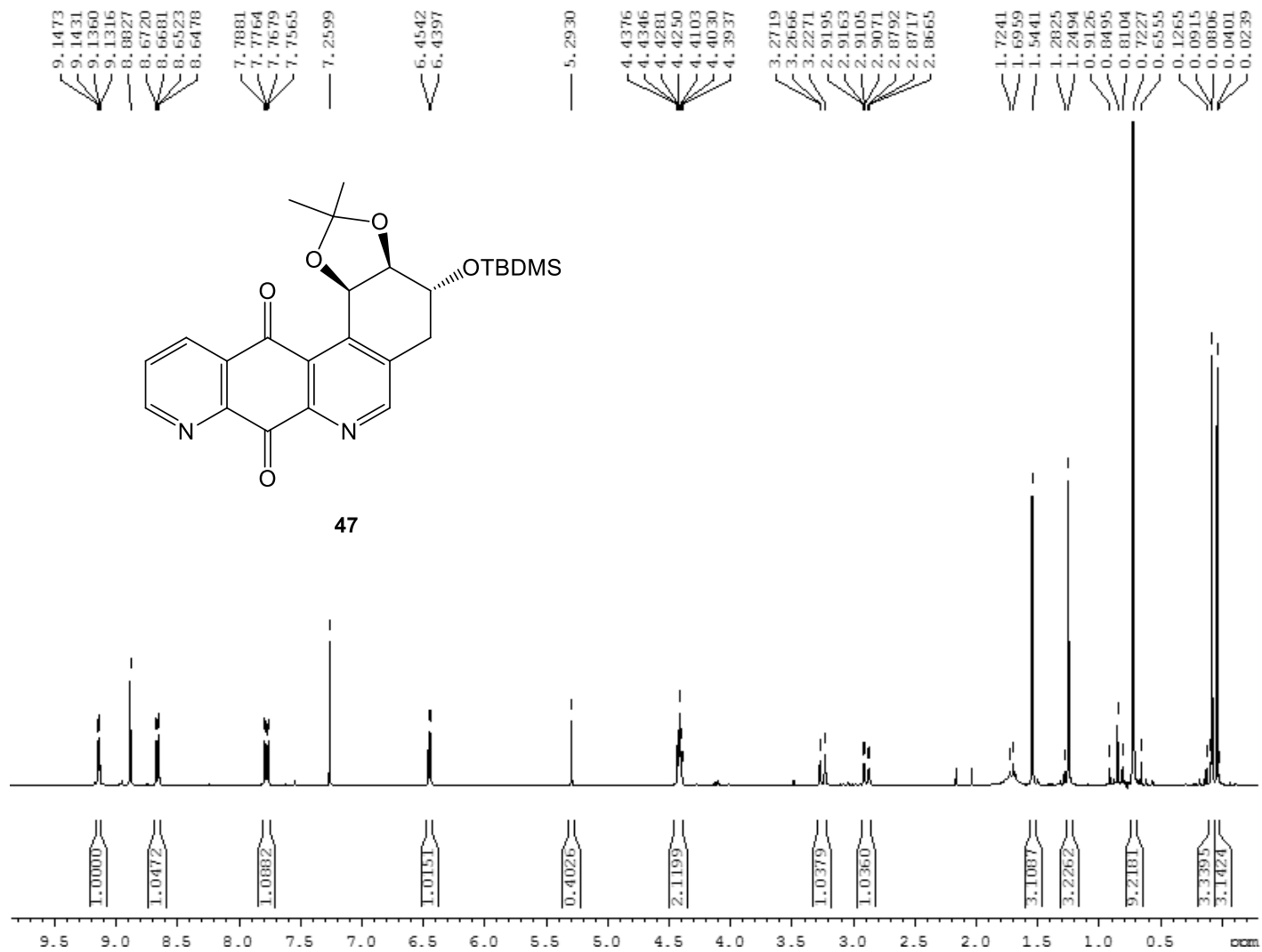
Espectro ¹H-RMN Compuesto **32**.



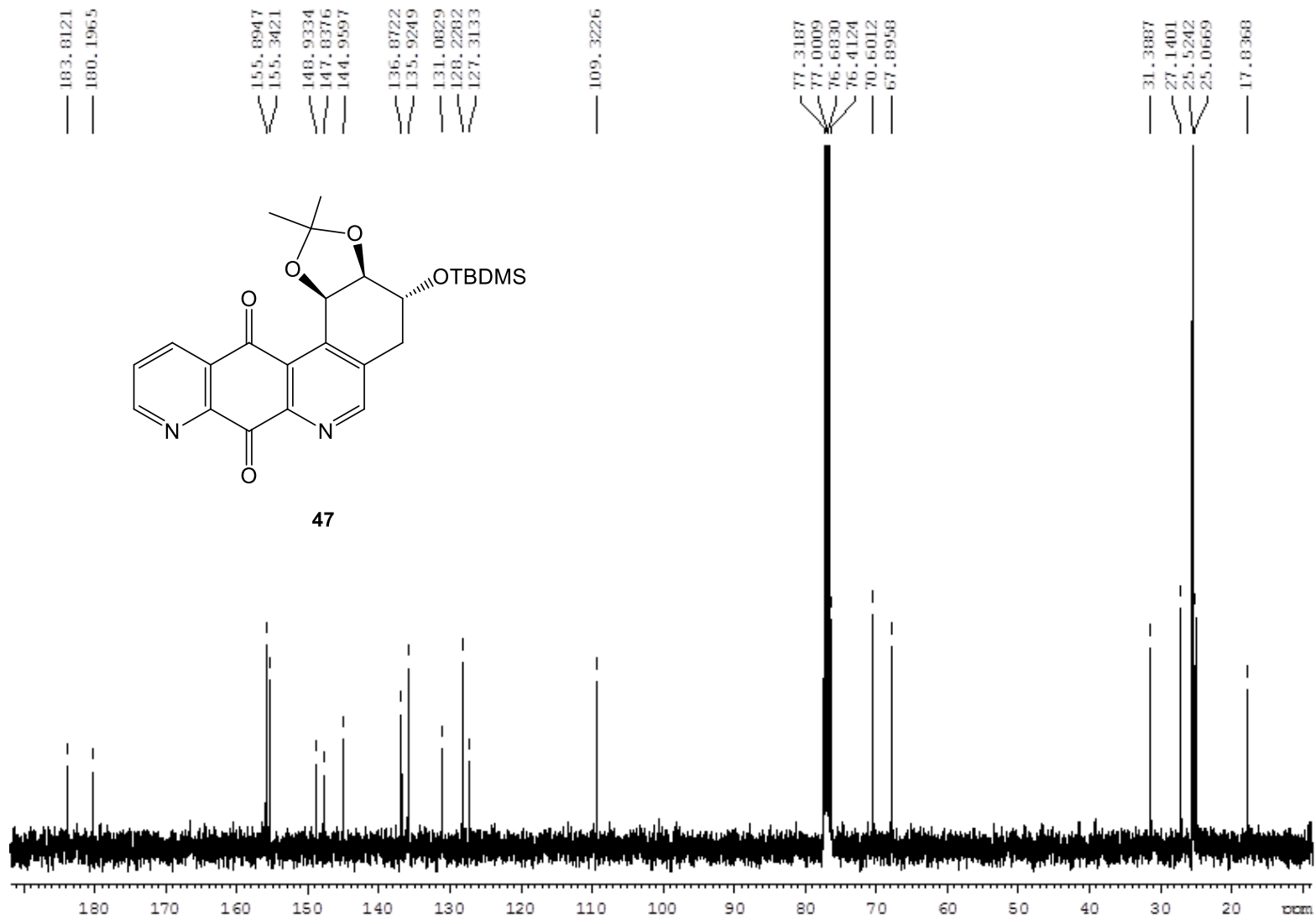
Espectro ^{13}C -RMN compuesto **32**.



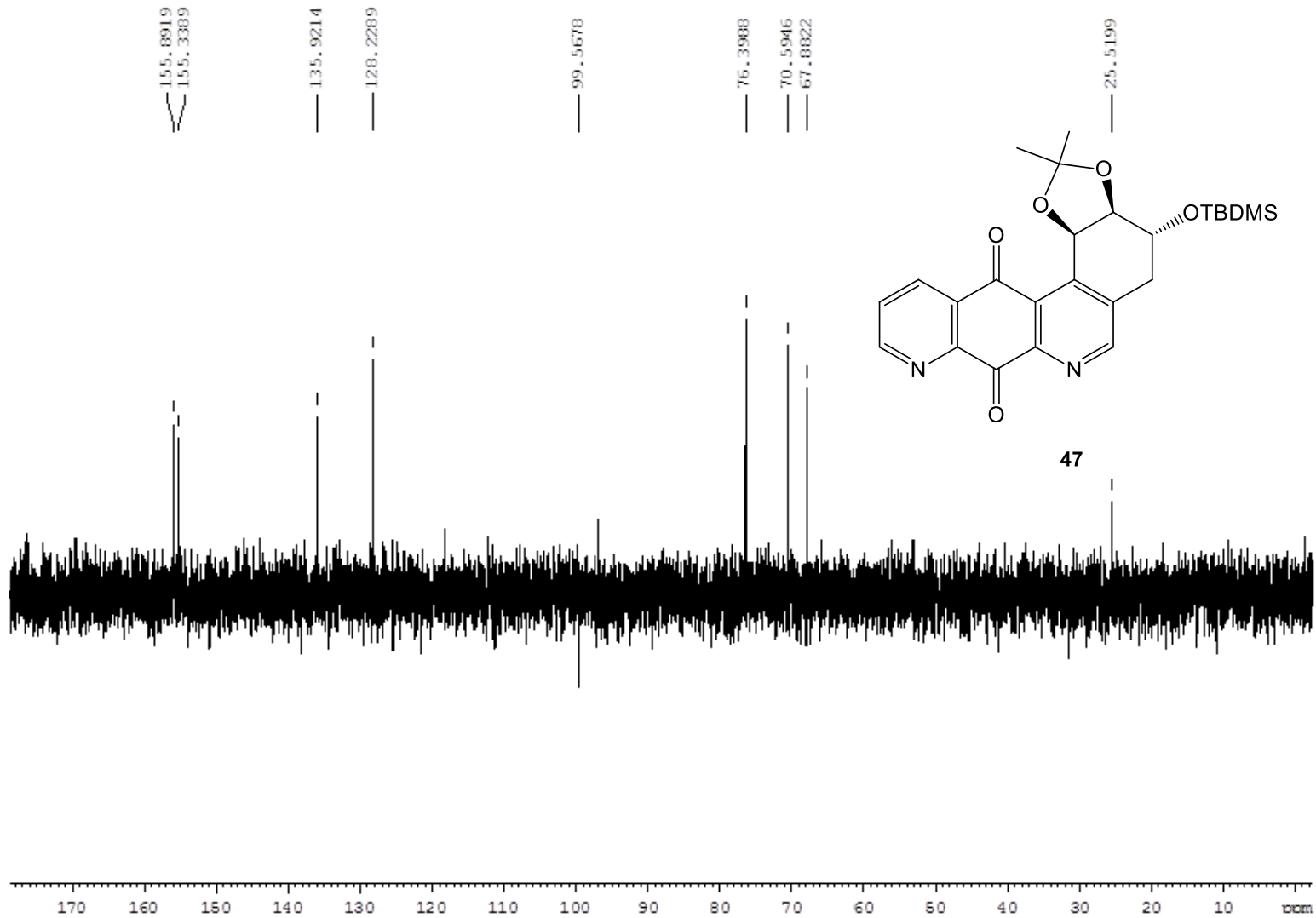
Espectro DEPT-135 compuesto **32**.



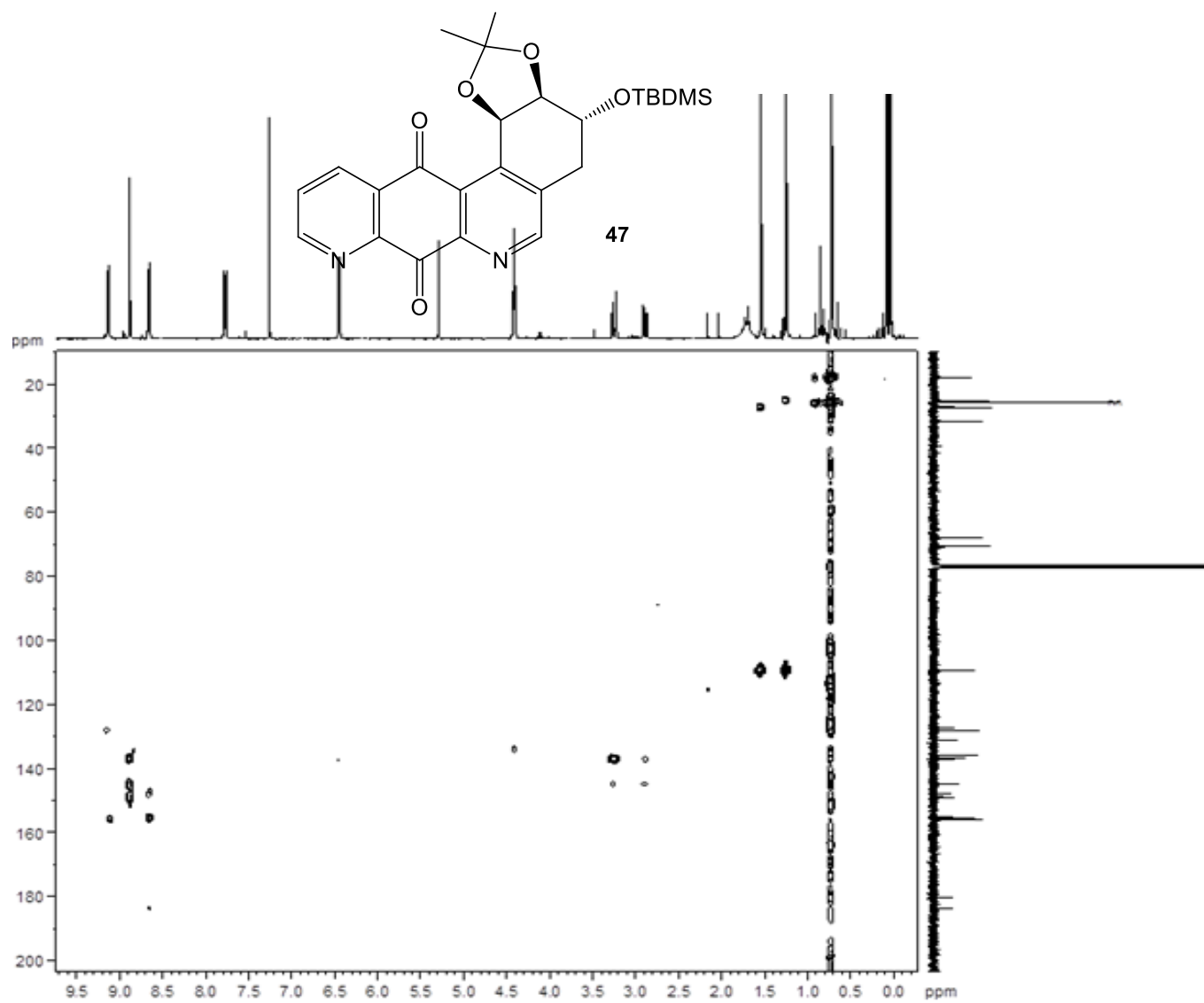
Espectro ^1H -RMN compuesto 47.



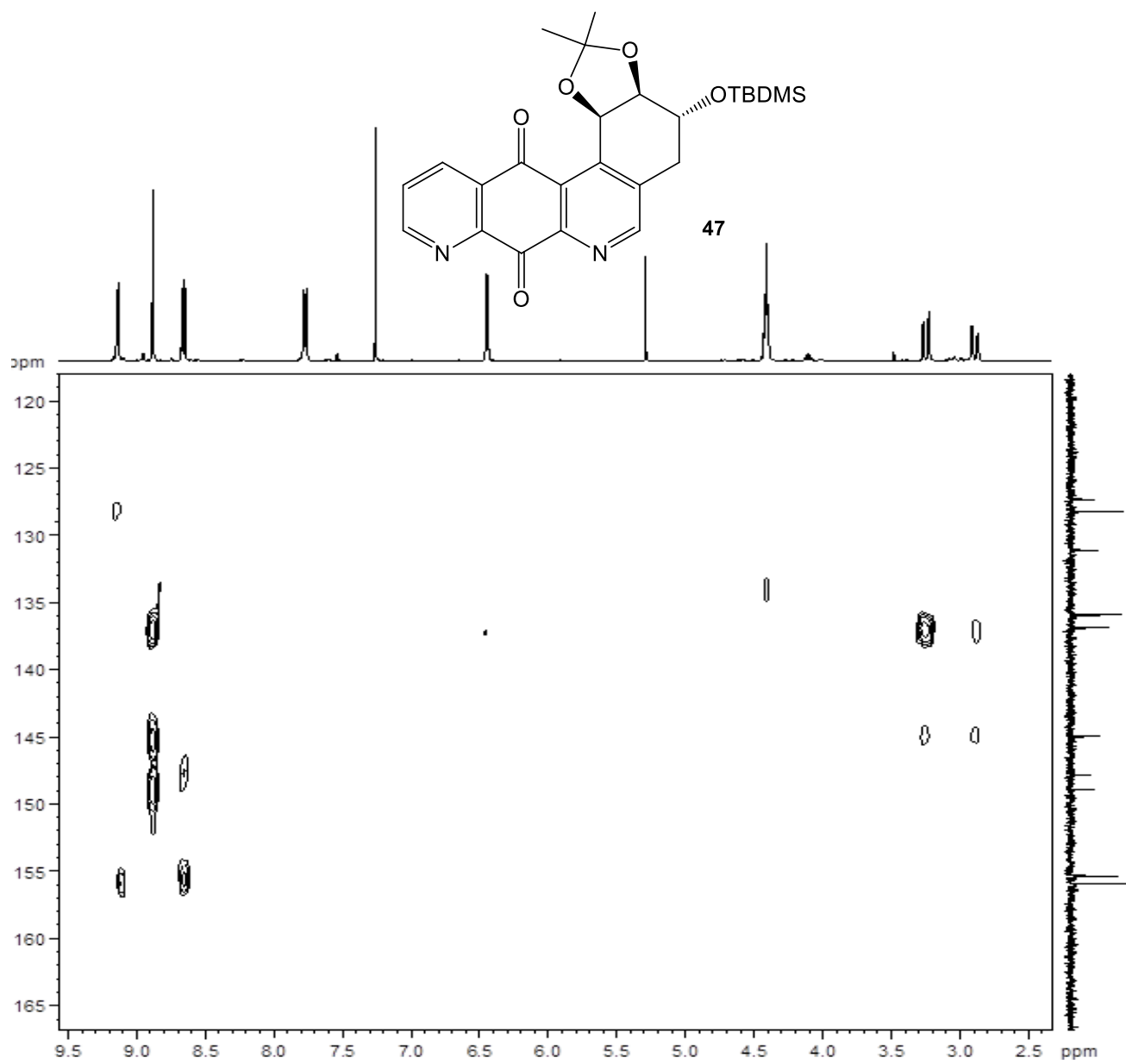
Espectro ^{13}C -RMN compuesto 47.



Espectro DEPT-135 compuesto **47**.



Espectro HMBC compuesto 47.



Espectro HSQC compuesto **47**.