



Universitat Autònoma de Barcelona

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE GABOSINAS.
ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL DE LA GABOSINA J

Tesis doctoral

Miguel Ángel Fresneda Quesada

2013

Dirigida por:

Marta Figueredo i Galimany

Pau Bayón Rueda

Programa de Doctorado en Química

Departamento de Química

Facultad de Ciencias

Memoria presentada para aspirar al grado de
Doctor por Miguel Ángel Fresneda Quesada

Miguel Ángel Fresneda Quesada

Con el visto bueno de los directores,

Dra. Marta Figueredo Galimany

Dr. Pau Bayón Rueda

Bellaterra, Abril de 2013

Índice

1. ABREVIATURAS.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	7
2.1. Ciclohexanos biológicamente activos.....	7
2.2. Gabosinas.....	13
2.2.1 Origen.....	13
2.2.2. Actividad biológica.....	15
2.2.3. Estudios biosintéticos.....	16
2.2.4. Estrategias sintéticas.....	17
2.2.4.1. Síntesis de anhidrogabosinas.....	18
2.2.4.1.1. Aproximación biomimética hacia la (±)-filostina y la (±)-epoxidona.....	19
2.2.4.1.2. Estrategias basadas en reacciones de Diels-Alder.....	19
2.2.4.1.3. Estrategias basadas en derivados del benceno.....	23
2.2.4.1.4. Estrategias partiendo del ácido quínico.....	24
2.2.4.1.5. Estrategias desde monoacetales de ciclohexan-1,4-dionas.....	25
2.2.4.2. Síntesis de gabosinas.....	26
2.2.4.2.1. Estrategias basadas en reacciones de Diels-Alder.....	27
2.2.4.2.2. Estrategias basadas en derivados del benceno.....	29
2.2.4.2.3. Estrategias basadas en carbohidratos.....	29
2.2.4.2.4. Estrategias partiendo de otros materiales del <i>quiral pool</i>	34
2.2.4.2.5. Estrategias desde monoacetales de ciclohexan-1,4-dionas.....	36
2.3. Precedentes y estrategia sintética.....	38
2.3.1. Elección del material de partida.....	38
2.3.2. Diferencias estructurales entre gabosinas.....	39
2.3.3. Estrategia.....	40
2.4 Objetivos.....	41
2.4.1. Primer objetivo.....	43
2.4.2. Segundo objetivo.....	44
2.4.3. Tercer objetivo.....	44
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN I.....	49
3.1. Síntesis de la enona 95	49
3.2. Síntesis estereocontrolada de la enona 97	54
3.2.1. Síntesis y resolución cinética enzimática del alcohol (±)- 119	54

3.3. Hidroximetilación de 97	59
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN II.....	67
4.1. Síntesis de la gabosina C y su epímero en C ₄	67
4.1.1. Obtención de los dioles (+)- 127 y (+)- 128	68
4.1.2. Eliminación de tiofenol.....	74
4.1.3. Hidrólisis del éter silílico	79
4.2. Síntesis de la gabosina J y su epímero en C ₄	81
4.2.1. Primera aproximación.....	81
4.2.2. Segunda aproximación.....	88
4.2.3. Síntesis de la (+)-gabosina J y la (+)-4-epigabosina J.....	96
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN III.....	101
5.1. Preparación de 154	103
6. RESUMEN.....	113
7. EXPERIMENTAL SECTION.....	119
7.1. Materials.....	119
7.1.2. Chromatography	119
7.1.3. Spectroscopy	119
7.1.4. Mass spectrometry	120
7.1.5. Optical rotation	120
7.1.6. Melting Point.....	120
7.2. Enantioselective synthesis of funcionalized cyclohexenes (+)- and (-)- 124	121
7.2.1. Synthesis of ketal 115	121
7.2.2. Synthesis of enone 95	122
7.2.3. Synthesis of racemic alcohol (±)- 119	123
7.2.4. Enzymatic acetylation of alcohol (-)- 119	124
7.2.5. Methanolysis of (-)- 120	125
7.2.6. Synthesis of silylether (-)- 121	125
7.2.7. Synthesis of enone 97	127
7.2.8. Synthesis of alcohol (-)- 124	128
7.3. Synthesis of gabosine C and its C ₄ epimer.....	132

7.3.1. Synthesis of triols (+)- 127 and (+)- 128	132
7.3.2. Synthesis of enone (+)- 129	134
7.3.3. Synthesis of enones (+)- 130 and (+)- 131	135
7.3.4. Synthesis of (+)-gabosine C.....	136
7.3.5. Synthesis of (+)-4-epigabosine C.....	137
7.4. Synthesis of gabosine J and its C ₄ epimer.....	138
7.4.1. Synthesis of diol (-)- 135	138
7.4.2. Synthesis of acetonide (-)- 136	139
7.4.3. Synthesis of alcohol (-)- 137	141
7.4.4. Synthesis of enone (-)- 138	142
7.4.5. Synthesis of diols (+)- 141 and (+)- 142	143
7.4.6. Synthesis of bisacetonides (+)- 143 and (+)- 144	145
7.4.7. Synthesis of alcohols (-)- 145 and (+)- 146	147
7.4.8. Synthesis of ketones (+)- 147 and (+)- 148	149
7.4.9. Synthesis of enones (+)- 149 and (+)- 151	151
7.4.10. Synthesis of (+)-4-epigabosine J and (+)-gabosine J.....	154
7.5. Approach to (-)-gabosine D and E, (-)-epiepoxydon and (+)-phyllostine.....	155
7.5.1. Synthesis of esther (+)- 159	155
7.5.2. Epoxidation of (+)- 159 with ^t BuOOH as an oxidant.....	156
7.5.3. Epoxidation of (+)- 159 with H ₂ O ₂ as an oxidant.....	158
7.5.4. Synthesis of enone (-)- 154	159
8. NMR ESPECTRA.....	163

1. Abreviaturas

AIBN	azobis(isobutironitrilo)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bt-CH ₂ OH	benzotriazol-1-metanol
Bz	bencilo
CALB	Lipasa B de la <i>Candida Antarctica</i>
CSA	ácido canforsulfónico
COTC	crótil éster de la gabosina C
CTAP	permanganato de cetiltrimetilamonio
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMP	periodinano de Dess-Martin
Ft-CH ₂ OH	<i>N</i> -hidroximetilftalimida
GSH	glutati6n
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
IBDA	diacetato de yodobeneno
LDA	diisopropilamiduro de litio
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Ms	metansulfonilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -6xido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
PCC	clorocromato de piridinio
PDC	dicromato de piridinio
PIFA	[bis(trifluoroacetoxil)yodo]benceno
Piv	pivaloilo
PPTS	ácido <i>p</i> -toluensulf6nico
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulf6nico
QNO	<i>N</i> -6xido de la quinuclidina
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	^t butildimetilsililo

1. ABREVIATURAS

TBDPS	‘butildifenilsililo
TBHP	hidroperóxido de ‘butilo
TBS	‘butildimetilsililo
TEA	trietilamina
Tf	trifluorometansulfonato
TFA	ácido trifluoroacético
THP	tetrahidropirano
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
Tr	tritulo
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo

2. Introducción y objetivos

2.1. Ciclohexanos biológicamente activos

En la naturaleza encontramos una gran variedad de moléculas que contienen un anillo ciclohexánico muy funcionalizado, con uno o más centros estereogénicos y que poseen una amplia gama de actividades biológicas. Un primer ejemplo es la familia de los conduritoles (Figura 1), que fueron aislados por primera vez en 1908 de la corteza de la enredadera *Marsdenia Condurango*.¹ Se trata de un conjunto de 5-ciclohexen-1,2,3,4-tetroles formado por 10 estereoisómeros (dos *meso* y cuatro parejas de enantiómeros) nombrados de la A a la F. Relacionados con estos compuestos, encontramos también las conduraminas y los inositoles, que presentan actividad inhibitoria contra las D-glucosidasas² y además son intermedios de síntesis con elevado interés, ya que permiten el acceso a los aminoinositoles. El ácido quínico y el ácido shikímico se encuentran muy extendidos en el reino vegetal, formando parte de intermedios clave en la conocida ruta del ácido shikímico,³ que origina una gran variedad de productos naturales aromáticos, como los aminoácidos tirosina y fenilalanina.

¹ Kubler, K. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1908**, *246*, 620-660.

² (a) Legler, G.; Bause, E. *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 45-52. (b) Legler, G.; Lotz, W. *Z. Physiol. Chem.* **1973**, *354*, 243-254. (c) Umezawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *30*, 111-182. (d) Atsumi, S.; Umezawa, K.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49-53. (e) Mahapatra, T.; Nanda, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2199-2205.

³ Mann, J. *Secondary Metabolism*, Oxford University Press, Oxford **1987**.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

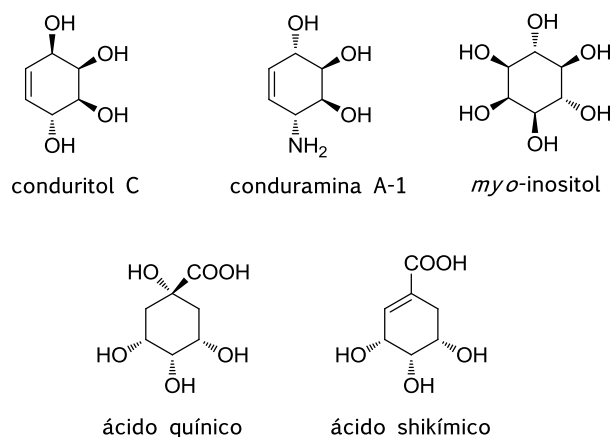


Figura 1. Ejemplo de ciclohexanos naturales

Las gabosinas (Figura 2) son una familia de carba-azúcares estructuralmente muy relacionados entre sí que han sido aislados de diversos cultivos de *Streptomyces*.⁴ Algunas actividades biológicas descritas para estos compuestos son: efecto regulador del crecimiento de las plantas,⁵ propiedades de anclaje al ADN,^{4b} actividad antibacteriana, inhibición de glicosidasas y glioalasa-l,⁶ y, por lo tanto, una potencial acción anticancerosa selectiva frente a determinados tumores.

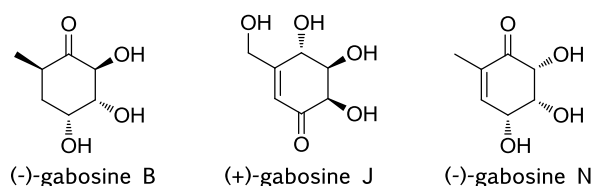


Figura 2. Ejemplos de gabosinas

Existen también un gran número de productos naturales que tienen en común una unidad central de ciclohexenona monoepoxidada. Algunos ejemplos de éstos son:

⁴ (a) Bach, G.; Breiding-Mack, S.; Grabley, S.; Hammann, P.; Huetter, K.; Thiericke, R.; Uhr, H.; Wink, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 241-250 (gabosinas A-K). (b) Tang, Y-Q.; Maul, C.; Höfs, R.; Sattler, I.; Grabley, S.; Feng, X-Z.; Zeeck, A.; Thiericke, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 149-153 (gabosinas L, N y O).

⁵ Banwell, M. G.; Bray, A. M.; Wong, D. J. *New J. Chem.* **2001**, 25, 1351-1354.

⁶ Chimura, H.; Nakamura, H.; Takita, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Kato, K.; Saito, S.; Tomisawa, T.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1975**, 28, 743-748.

la filostina, la epoxidona, la epiepoxidona, la epoformina, la epiepoformina, el teobróxido y la isoeiepoformina (Figura 3). Los metabolitos filostina⁷ y epoxidona⁸ fueron aislados de caldos de cultivo de especies de *Phyllosticta sp.*, sin embargo, la epiepoxidona y la epiepoformina⁹ fueron aisladas de un hongo no identificado proveniente de las hojas de la planta *Lagerstroemia indica L.* Todos ellos presentan actividad fitotóxica, mientras que la epoformina,¹⁰ aislada del *Penicillium claviforme*, demostró ser un antibiótico además de una sustancia citotóxica. Otro antibiótico, la isoeiepoformina,¹¹ se identificó, mientras se realizaba un estudio de aislamiento de una micotoxina para el tratamiento del cáncer, en las condiciones de cultivo sacarosa/glicerol del hongo *Myrothecium roridum*. El teobróxido,¹² compuesto que facilita el crecimiento de la patata, fue aislado del hongo *Lasiodiplodia theobromae*.

Estructuralmente muy relacionado con estos compuestos también encontramos el inhibidor de los receptores de la apoptosis celular RKTS-33,¹³ el cuál es de origen sintético y se caracteriza por no presentar una estructura peptídica; la bromoxona¹⁴ y su acetato, aislados en 1987 del gusano *Ptychodera* encontrado en las profundidades marinas de la isla de Maui; y el antibiótico LL-C10037 α ,¹⁵ aislado en 1984 de diversas especies de *Streptomyces*.

⁷ (a) Sakamura, S.; Ito, J.; Sakai, R. *Agric. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 153-155; (b) Sakamura, S.; Ito, J.; Sakai, R. *Agric. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 105-110.

⁸ (a) Closse, A.; Mauli, R.; Sigg, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *49*, 204-213. (b) Sakamura, S.; Niki, H.; Obata, Y.; Sakai, R.; Matsumoto, T. *Agric. Biol. Chem.* **1969**, *33*, 698-703.

⁹ (a) Nagasawa, H.; Suzuki, A.; Tamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 1303-1304. (b) Chou, D.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7987-7988.

¹⁰ (a) Yamamoto, I.; Mizuta, E.; Henmi, T.; Yamano, T.; Yamatodani, S. *Takeda Kenkyusho Ho* **1973**, *32*, 532-538. *Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 106812. (b) Venkatasubbaiah, P.; Tisserat, N. A.; Chilton, W. S. *Mycopathologia* **1994**, *128*, 155-159.

¹¹ Jarvis, B. B.; Yatawara, C. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2006-2010.

¹² (a) Nakamori, K.; Matsuura, H.; Yoshihara, T.; Ichihara, A.; Koda, Y. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 835-839. (b) Yoshihara, T.; Ohmori, F.; Nakamori, K.; Amanuma, M.; Tsutsumi, T.; Matsuura, H. *J. Plant Growth Reg.* **2000**, *19*, 457-461.

¹³ Kakeya, H.; Miyake, Y.; Shoji, M.; Kishida, S.; Hayashi, Y.; Kataoka, T.; Osada, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3743-3746.

¹⁴ Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheuer, P. J.; He, C. H.; Changfu, X.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1063-1970.

¹⁵ Lee, M. D.; Fantini, A. A.; Morton, G. O.; James, J. C.; Borders, D. B.; Testa, R. T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1149-1152.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

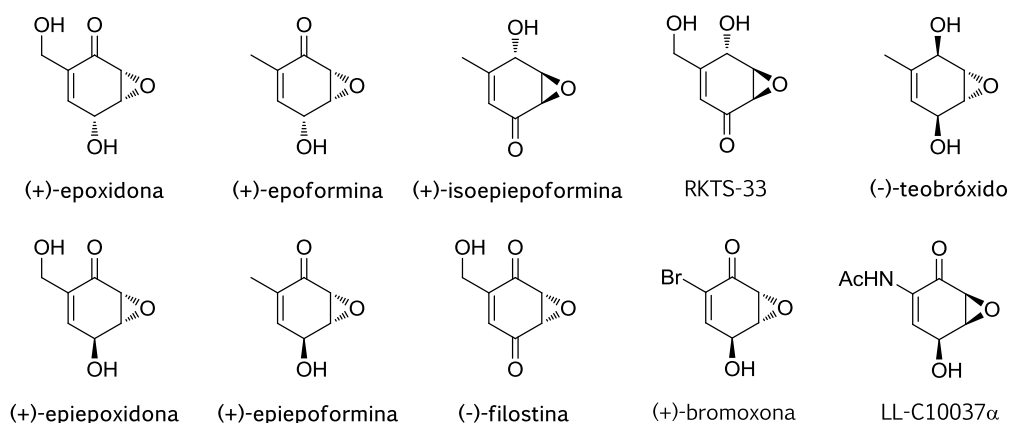


Figura 3. Ejemplos de epoxiciclohexenonas y epoxiciclohexenoles naturales

Otras sustancias como la asperpentina, la harveinona, la tricolomenina A y la familia de los eutipóxidos (Figura 4), incorporan una cadena lateral hidrocarbonada al anillo epoxi-ciclohexánico.

El antifúngico asperpentina fue aislado por primera vez el año 1988 del hongo *Aspergillus duricaulis*.¹⁶ La (-)-harveinona, que presenta una estructura muy similar al anterior compuesto, fue aislada de la planta *Curvularia harvey*¹⁷ y demostró tener propiedades anticancerosas, mientras que su enantiómero, la (+)-harveinona, fue aislado de los hongos del te gris *Pestalotiopsis theae* i resultó ser una fitotoxina.¹⁸ La tricolomenina A, fue aislada de la seta *Tricholoma acerbum* y mostró actividad antimicótica.¹⁹ La familia de metabolitos secundarios eutipóxido A-D, fueron aislados del hongo *Eutypa lata*,²⁰ el cuál es el causante de la eutipiosis, enfermedad que ataca a las vides, aunque en la actualidad todavía no se ha demostrado que estos compuestos sean los causantes de esta enfermedad que causa la muerte de dichas plantas.

¹⁶ Mühlenfeld, A.; Achenbach, H. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3853-3855.

¹⁷ Kawazu, K.; Kobayashi, A.; Oe, K. JP 1991, 0341075 (*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 181517k).

¹⁸ Nagata, T.; Ando, Y.; Hirrota, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 810-811.

¹⁹ Garlaschelli, L.; Magistrali, E.; Vidari, G.; Zuffardi, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5633-5636.

²⁰ (a) Renaud, J.; Tsoupras, G.; Stoeckli-Evans, H.; Tabacchi, R. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1262-1267. (b) Defrancq, E.; Gordon, J.; Brodard, A.; Tabacchi, R. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 276-281.

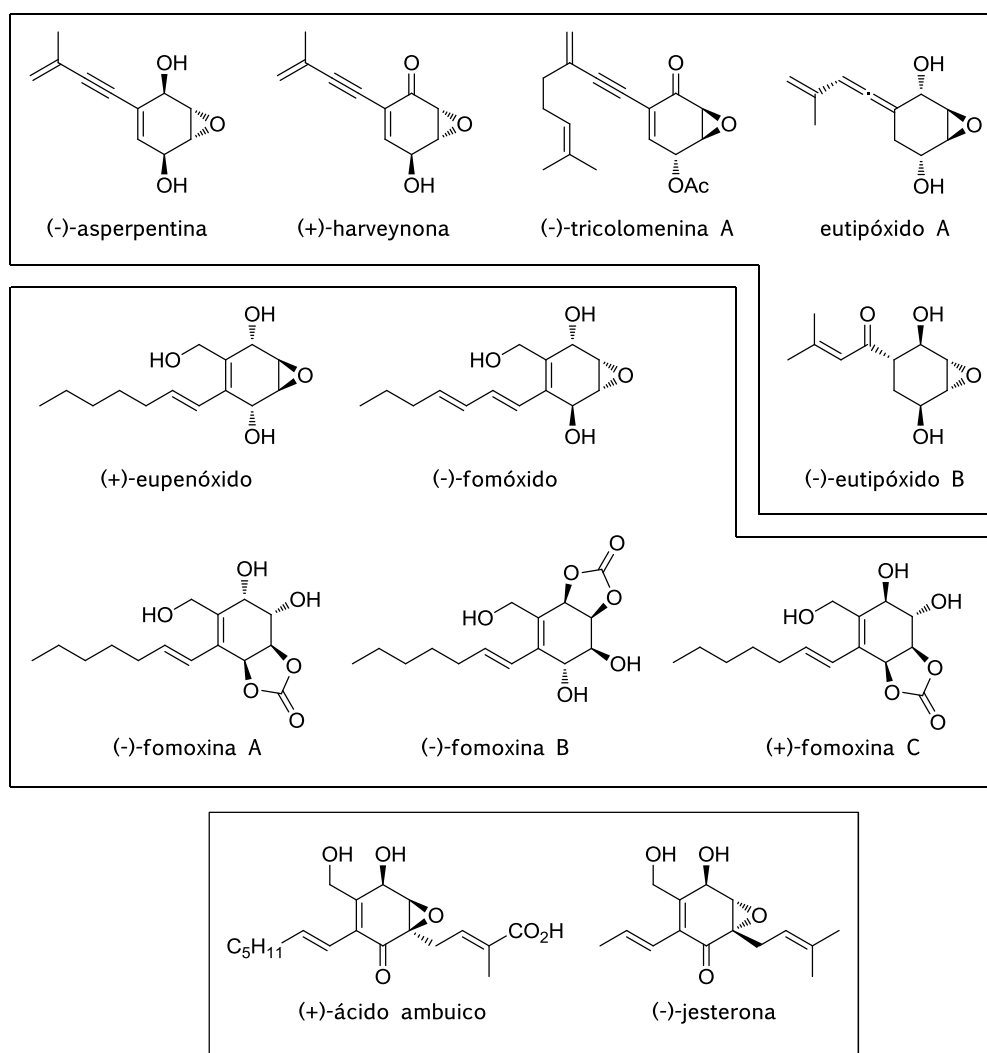


Figura 4. Ejemplo de epoxyciclohexanos con cadenas laterales

Otros productos naturales, además de una cadena de varios átomos de carbono, incorporan también un grupo hidroximetilo en su estructura, es el caso del eupenóxido, el fomóxido y la familia de las fomoxinas.

El antibiótico eupenóxido es un agente antifúngico producido por un hongo asignado al género *Eupenicillium*.²¹ También fue aislado, junto al fomóxido y la fomoxina A, de otro hongo del género *Phoma*,²² sin embargo no se describieron actividades biológicas para estos dos nuevos metabolitos. De igual forma, las

²¹ Rujee, K. D.; Rodney W. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1898-1904.

²² Liu, Z.; Jensen, P.; Fenical, W. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 571-574.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

fomoxinas B y C, tampoco resultaron tener ninguna actividad biológica interesante, éstas fueron aisladas de otro hongo de la especie *Eupenicillium*.²³

Además, el ácido ambuico²⁴ y la jesterona²⁵ presentan características estructurales similares a los anteriores, aunque poseen una cadena hidrocarbonada adicional. Ambos compuestos mostraron notable actividad antifúngica. El primero fue aislado de diversos hongos de los géneros *Pestalotiopsis* y *Monochaetia*, muy relacionados entre sí. Mientras que la jesterona fue aislada del hongo *Pestalotiopsis jesteri* junto con su hidroxido-derivado, el cuál no presentó esa actividad.

Recientemente han sido identificadas dos nuevas familias de compuestos estructuralmente muy relacionados con las gabosinas, las pericosinas y las ampelominas (Figura 5).

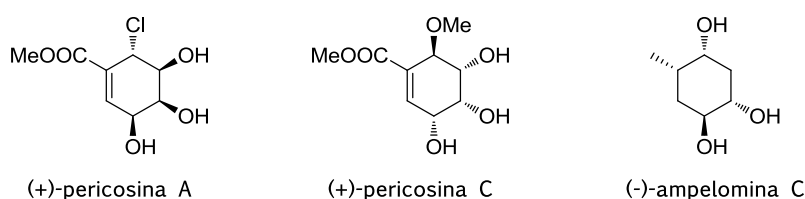


Figura 5. Ejemplos de pericosinas y ampelominas

Las pericosinas A-E, son una familia de metabolitos aislados del hongo marino *Periconia byssoides*.²⁶ Han resultado ser eficientes agentes antitumorales, mostrando, la pericosina A, una significativa actividad *in vivo*. Mientras que las ampelominas A-G han sido aisladas del hongo *Ampelomyces*²⁷ y exhiben actividades inhibitoras de las α -glucosidasas, además de antibióticas.

²³ Davis, R.; Andjic, V.; Kotiw, M.; Shivas, R. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2771-2775.

²⁴ Li, J.; Harper, J.; Grant, D.; Tombe, B.; Bashyal, B.; Hess, W.; Strobel, G. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 463-468.

²⁵ Li, J.; Strobel, G. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 261-265.

²⁶ (a) Numata, A.; Iritani, M.; Yamada, T.; Minoura, K.; Matsumara, E.; Yamori, T.; Tsuruo, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8215-8218. (b) Yamada, T.; Iritani, M.; Ohishi, H.; Tanaka, K.; Minoura, K.; Doi, M.; Numata, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3979-3986.

²⁷ Zhang, H.; Xue, J.; Wu, P.; Xu, L.; Xie, H.; Wei, X. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 265-269.

2.2. Gabosinas

2.2.1. Origen

En 1993, Zeck y colaboradores aislaron de diversas cepas de *Streptomyces* once compuestos que llamaron gabosinas A-K (Figura 6) y las clasificaron en cuatro grupos según su estructura.^{4b} Más tarde, en el año 2000, los mismos autores descubrieron tres nuevos miembros de esta familia, las gabosinas L, N y O.^{4c} Todos estos compuestos se caracterizan por presentar una estructura de metilciclohexano como esqueleto común y diversos átomos de oxígeno como sustituyentes. Su diversidad estructural se debe a variaciones en la sustitución, el grado de insaturación y/o la configuración relativa y absoluta de sus centros estereogénicos.

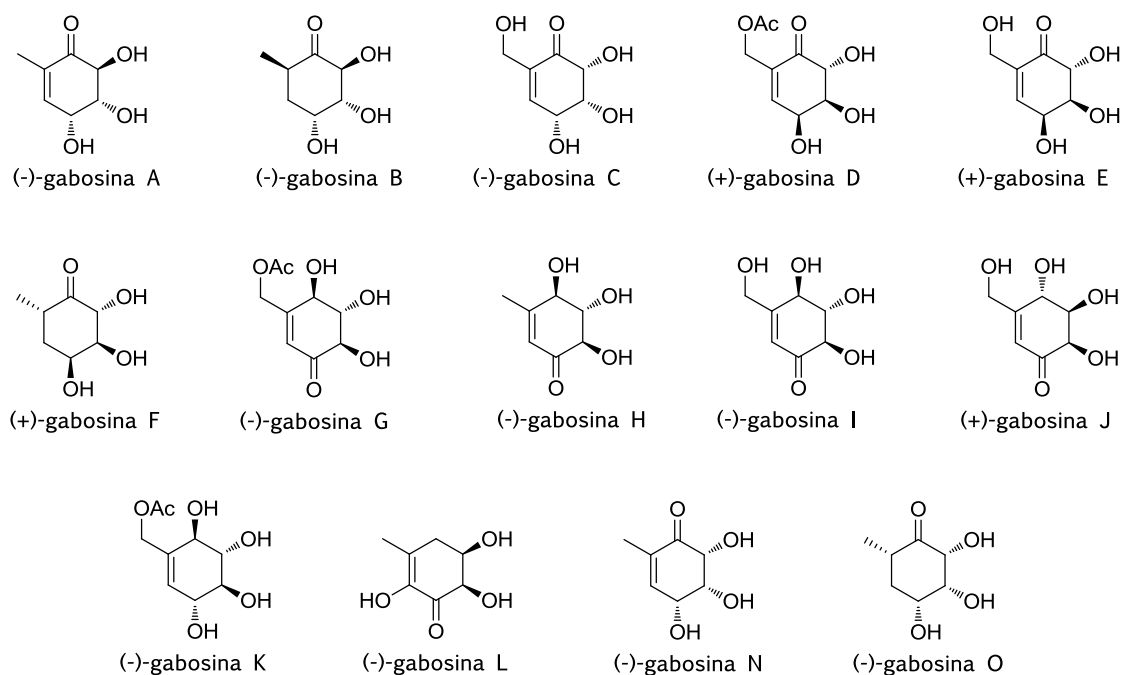


Figura 6. Familia de gabosinas

Algunos de estos compuestos ya habían sido aislados y caracterizados antes de ser llamados gabosinas. Es el caso de la gabosina B, que fue aislada de un cultivo

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

del género de bacterias *Actinomycetes*,²⁸ la gabosina C, que es idéntica al previamente conocido antibiótico KD16-U1,²⁹ y su éster crotónico, llamado COTC, que es un reconocido agente antitumoral.^{6,10,30}

Para algunas gabosinas se ha podido elucidar la configuración absoluta mediante métodos directos o indirectos. La configuración absoluta de la gabosina B, el enantiómero de la gabosina F, fue establecida por degradación al ácido (+)-(*R*)-metilsuccínico²⁸ y más tarde confirmada por correlación química con la gabosina A.^{4a} La configuración absoluta de la gabosina C fue también determinada por correlación con la gabosina A, además la estructura de su éster crotónico, COTC, fue establecida por análisis de rayos X gracias a la adición de *p*-bromotiofenol.^{6,30a} Las configuraciones absolutas de las gabosinas naturales A, D, E, F, L y N fueron determinadas por el método de Helmchen,³¹ y en el caso de la gabosina N fue confirmada por su análisis de rayos X.^{4b}

Estudios sintéticos indicaron que la estructura de la gabosina K necesitaba ser revisada³² y, recientemente, su configuración absoluta ha sido establecida mediante síntesis total,³³ al igual que también lo han sido las de las gabosinas I,³⁴ O,³⁵ G³⁶ y H.³⁷

Por último, la configuración relativa de la gabosina J, inicialmente mal asignada,^{4a} ha sido determinada en la presente Tesis Doctoral gracias también a su síntesis total.³⁸

²⁸ Müller, A.; Keller-Scierlein, W.; Bielecki, J.; Rak, G.; Stuempfel, J.; Zöhner, J. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1829-1832.

²⁹ Tatsuta, K.; Tsuchiya, T.; Mikami, N.; Umezawa, S.; Umezawa, H.; Naganawa, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 579-586.

³⁰ (a) Takeuchi, T.; Chimura, H.; Hamada, M.; Umezawa, H.; Yoshioka, O. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 737-742. (b) Sugimoto, Y.; Suzuki, H.; Yamaki, H.; Nishimura, T.; Tanaka, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1222-1230. (c) Huntley, C. F. M.; Hamilton, D. S.; Creighton, D. J.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3143-3144. (d) Kamiya, D.; Uchihata, Y.; Ichikawa, E.; Kato, K.; Umezawa, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1111-1114.

³¹ Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1527-1530.

³² Metha, G.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3509-3512.

³³ Shing, T. K. M.; Cheng, H. M. *Synlett* **2010**, *1*, 142-144.

³⁴ Lubineau, A.; Billault, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5668-5671.

³⁵ Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Marjanet, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1617-1620.

³⁶ Shing, T. K. M.; Gheng, H. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6610-6613.

³⁷ Prasad, K. R.; Kumar, S. M. *Synlett* **2011**, *11*, 1602-1604.

³⁸ Fresneda, M. A.; Alibés, R.; Font, J.; Bayón, P.; Figueredo, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5030-5035.

2.2.2. Actividad biológica

Las gabosinas A-K no demostraron tener una actividad significativa en análisis antibacterianos, antifúngicos, antivirales e insecticidas, pero sí han mostrado cierta actividad antiprotozoaria. La gabosina E exhibió un débil efecto inhibitorio de la síntesis del colesterol en pruebas realizadas sobre las células vivas HEP-G2.^{4a} Las gabosinas A, B, F, N y O presentan propiedades de anclaje al ADN.^{4b,39} Como ya se ha mencionado, la gabosina C es el conocido antibiótico KD16-U1²⁹ y su éster crotonico, COTC, es un importante agente antitumoral.^{30a} Durante un largo periodo de tiempo se ha supuesto que la actividad del COTC era resultado de la inhibición de la glicoxalasa I. Además, debido a su supuesta interacción con los grupos sulfidrilos de varias enzimas, éste también es capaz de inhibir la biosíntesis de macromoléculas tales como el ADN y el ARN, así como el proceso de mitosis y de formación de membranas celulares.³⁰ Una hipótesis más reciente propone que el COTC es un activador enzimático, donde el grupo éster hace la función de grupo saliente durante un proceso llevado a cabo por la glutatiónil transferasa, la cuál produce un estado transitorio muy electrofílico (Figura 7) capaz de modificar covalentemente proteínas y ácidos nucleicos.⁴⁰

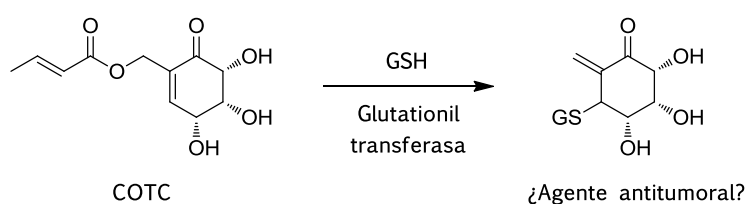


Figura 7. Activación del COTC

Más recientemente, se ha publicado un estudio basado en la inhibición de las proteínas glutatión S-transferasas, encargadas de la eliminación de sustancias nocivas,

³⁹ Maier, A.; Maul, C.; Zerlin, M.; Grabley, S.; Thiericke, R. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 952-959.

⁴⁰ Hamilton, D. S.; Ding, Z.; Ganem, B.; Creighton, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1209-1212.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

entre ellas los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer. Resulta que estas proteínas se encuentran sobreexpresadas en los cánceres de pulmón, colon, ovario, testículos, vejiga, bucal y riñón. Por tanto, el uso de inhibidores específicos de la enzima podría potenciar la eficacia de la quimioterapia sobre tumores resistentes a estos medicamentos. En este estudio se han probado las gabosinas D y G, así como una serie de derivados suyos, como inhibidores de estas proteínas, resultando uno de ellos (Figura 8) tener una actividad comparable al inhibidor, que hasta la fecha, ha resultado ser el más efectivo, el ácido etacrínico.⁴¹

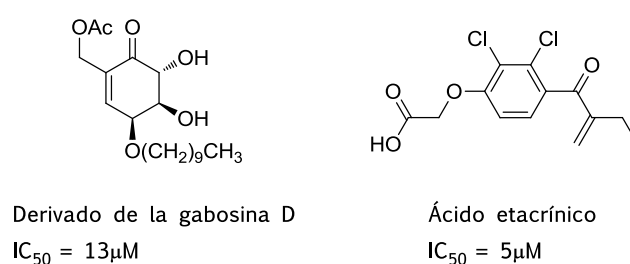


Figura 8. Inhibidores de las GST

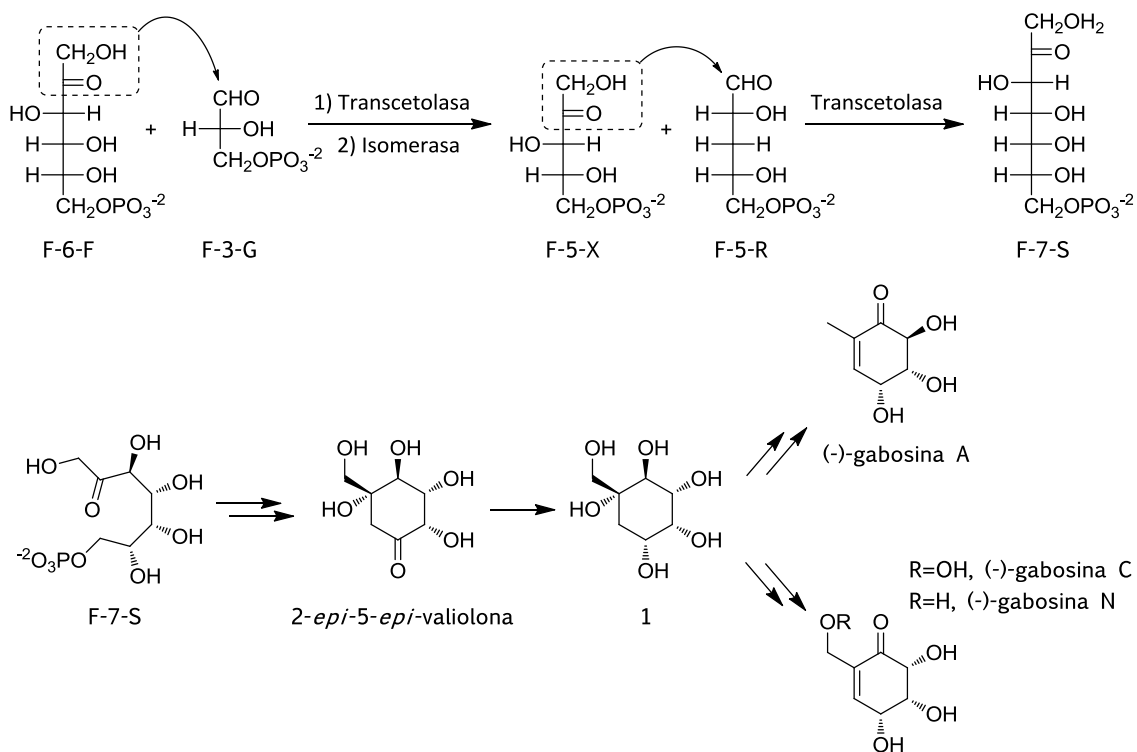
2.2.3. Estudios biosintéticos

Estudios biosintéticos sobre las gabosinas A, B y C realizados mediante marcaje isotópico con ¹³C han demostrado que, aunque estos carba-azucares tienen una estructura molecular parecida al ácido shikímico, sus orígenes son diferentes (Esquema 1).⁴² El marcaje isotópico indica que su biosíntesis se lleva a cabo a través de una secuencia donde el fosfato de 7-seudoheptulosa (**F-7-S**) es un intermedio clave. **F-7-S** se origina por transferencia de un fragmento C2 del fosfato de 6-fructosa (**F-6-F**) al fosfato de 3-gliceraldehído (**F-3-G**) mediante una transcetolasa. El fosfato de 5-xilulosa resultante (**F-5-X**) isomeriza a fosfato de 5-ribosa (**F-5-R**). En la siguiente etapa, se vuelve a transferir un segundo fragmento C2 desde **F-5-X** a **F-5-R** obteniéndose así **F-7-S**, el cuál cicla mediante una reacción de tipo aldólica entre las

⁴¹ Wang, C.-H.; Wu, H. T.; Cheng, H. M.; Yen, T.-J.; Lu, I.-H.; Chang, H. C.; Jao, S.-C.; Shing, T. K.; Li, W.-S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8574-8581.

⁴² Höfs, R.; Schoppe, S.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1883-1887.

posiciones C₂ y C₇. Los autores propusieron que después de la ciclación de **F-7-S** se obtendría la *2-epi-5-epi-valiolona*, la cual, mediante la reducción del grupo carbonilo, daría lugar al poliol **1**, que sería el intermedio clave en la biosíntesis de gabosinas.



Esquema 1. Biosíntesis de las gabosinas

2.2.4. Estrategias sintéticas

Un análisis de los trabajos publicados dirigidos hacia la síntesis de gabosinas y anhidrogabosinas, revela una serie de estrategias comunes usadas por diferentes grupos de investigación. Asimismo, muchas de ellas tienden a transformarse en dos o más vías paralelas, a veces también alternativas, dirigiéndose hacia diferentes moléculas objetivo. También se ha observado que algunas secuencias han sido modificadas más tarde, ya sea para mejorar rendimientos así como selectividad o incluso para desarrollar una versión enantioselectiva. En los siguientes apartados se resumirá el conjunto de síntesis descritas, enfatizando la estrategia en lugar del objetivo específico o el orden cronológico. En general, sólo se ilustrarán con un esquema algunos ejemplos representativos.

2.2.4.1. Síntesis de anhidrogabosinas

Usamos el término anhidrogabosina para englobar a aquellas sustancias que contienen un esqueleto de epoxiquinona como núcleo estructural. Estos compuestos también han despertado el interés sintético debido a sus propiedades biológicas, así como por ser buenos precursores de otros compuestos naturales. El Gráfico 1 resume el total de síntesis publicadas hasta la fecha.^{9b,13,43}

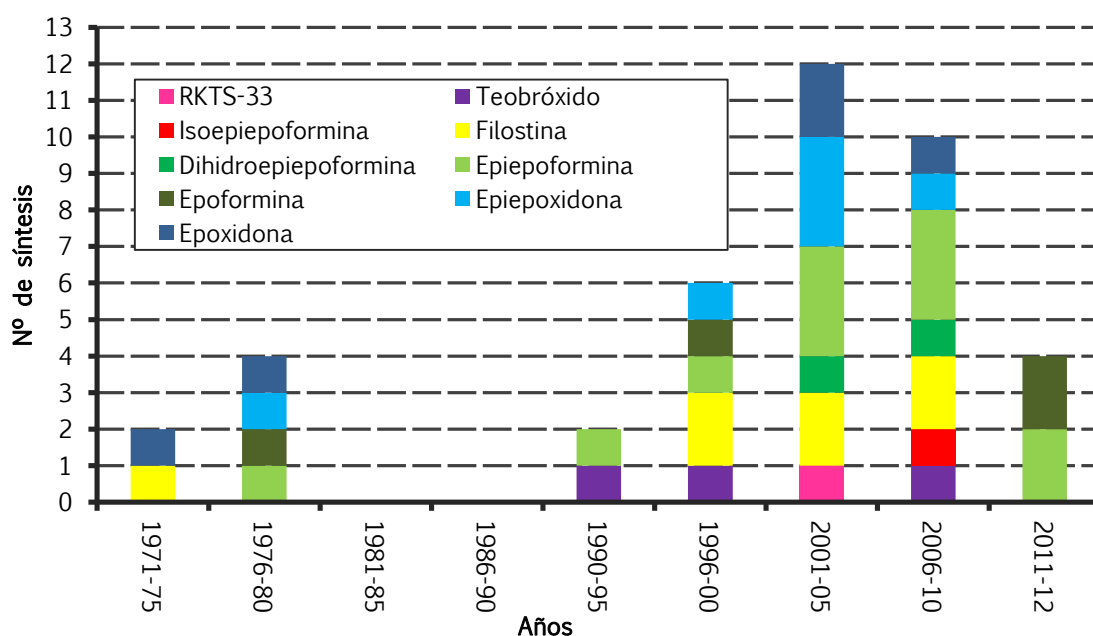
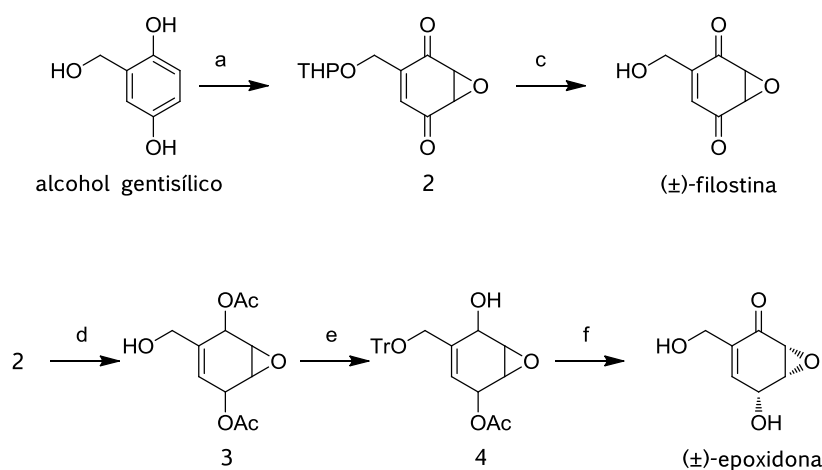


Gráfico 1. Síntesis de anhidrogabosinas

⁴³ (a) Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Agr. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 445-446. (b) Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Agr. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 163-169. (c) Ichihara, A.; Kimura, R.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4741-4744. (d) Ichihara, A.; Moriyasu, K.; Sakamura, S. *Agr. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 2421-2422. (e) Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1685-1688. (f) Kamikubo, T.; Hiroya, K.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 499-502. (g) Yoshida, N.; Konno, H.; Kamikubo, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3849-3857. (h) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3233-3244. (i) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3991-3996. (j) Shimizu, H.; Okamura, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8649-8651. (k) Genski, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3573-3576. (l) Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1773-1780. (m) Okamura, H.; Shimizu, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10159-10164. (n) Mehta, G.; Islam, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7683-7687. (o) Carreño, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Org. Lett.* **2005**, 1419-1422. (p) Mehta, G.; Pujar, S. R.; Ramesh, S. S.; Islam, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3373-3376. (q) Carreño, M. C.; Merino, E.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 1064-1077. (r) Pinkerton, D. M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4290-4293. (s) Saitoh, T.; Suzuki, E.; Takasugi, A.; Obata, R.; Ishikawa, Y.; Umezawa, K.; Nishiyama, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5383-5386. (t) Jin, M. Y.; Hwang, G.-S.; Chae, H. I.; Jung, S. H.; Ryu, D. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 727-730. (u) Chae, H. I.; Hwang, G.-S.; Jin, M. Y.; Ryu, D. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1047-1050. (v) White, L.; Dietinger, C.; Pinkerton, D.; Willis, A.; Banwell, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4365-4367. (w) Labora, M.; Schapiro, V.; Pandolfi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 1705-1707. (x) Toribio, G.; Marjanet, G.; Alibés, R.; de March, P.; Font, J.; Bayón, P.; Figueredo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1534-1543.

2.2.4.1.1. Aproximación biomimética hacia la (±)-filostina y la (±)-epoxidona

Ichihara y colaboradores fueron pioneros en las síntesis de estos compuestos y basaron su primera estrategia en una síntesis biomimética (Esquema 2).^{43a,b} En esta aproximación, el alcohol gentisílico fue transformado en el intermedio **2**, que, por una parte, les permitió el acceso a la filostina mediante hidrólisis del acetal, y, por otra, les sirvió para sintetizar la epoxidona, que se obtuvo como único diastereoisómero.



Condiciones: (a) i) PbAcO_4 ; ii) THP, PTSA; iii) NaBO_3 , AcOH, EtOH/ H_2O (pH=8); (c) PTSA; (d) i) NaBH_4 ; ii) Ac_2O , Pyr; iii) PTSA; (e) i) KHCO_3 ; ii) TrCl, Pir; (f) i) MnO_2 ; ii) PTSA.

Esquema 2. Síntesis de (±)-filostina y (±)-epoxidona de Ichihara *et al.*^{43a,b}

2.2.4.1.2. Estrategias basadas en reacciones de Diels-Alder

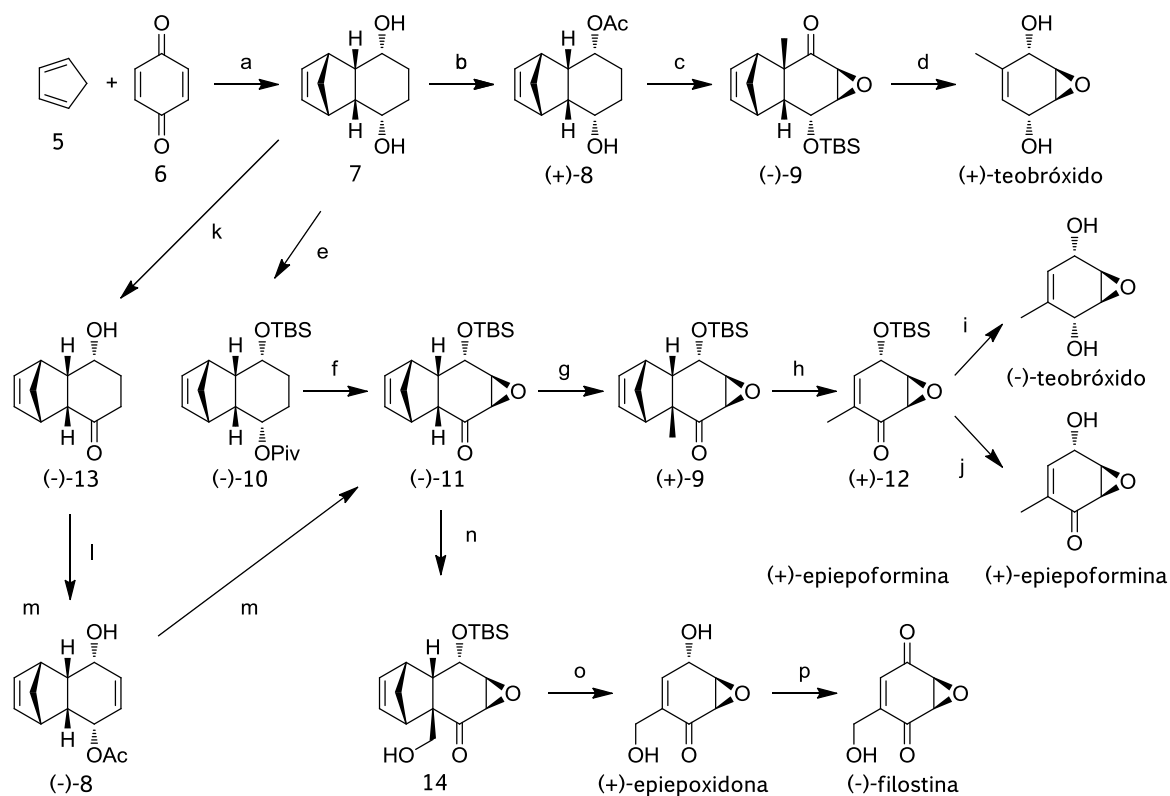
El uso de metodologías basadas en la reacción de Diels-Alder comprende un amplio número de ejemplos de síntesis de estos compuestos. En algunos casos, la cicloadición se utiliza como medio de protección de uno de los dobles enlaces de un derivado de la *p*-benzoquinona y, después de elaborar el aducto, mediante un proceso de retro-Diels-Alder, se recupera el doble enlace enmascarado. Mientras que, en otros casos, la cicloadición se realiza para formar el anillo de ciclohexeno, de manera que tanto el dieno como el dienófilo se incorporan al compuesto final.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Ichihara y colaboradores fueron los primeros en publicar una estrategia basada en el proceso Diels-Alder/retro-Diels-Alder para sintetizar las anhidrogabosinas (±)-filostina, (±)-epoxidona, (±)-epiepodona, (±)-epoformina y (±)-epiepoformina.^{43c-d}

Unos años más tarde, Ogasawa y colaboradores desarrollaron una versión enantioselectiva de la estrategia de Ichihara y consiguieron sintetizar el (+)- y el (-)-teobróxido, la (+)-epiepoformina, la (+)-epiepodona y la (-)-filostina (Esquema 3). La síntesis parte del aducto de Diels-Alder entre el ciclopentadieno, **5**, y la *p*-benzoquinona, **6**, seguido de la reducción de los grupos carbonilo en condiciones de Luche. En una primera publicación,^{43e} la enantioselectividad se originaba mediante el uso de una lipasa para monoacetilar el diol **7** obteniendo el acetato enantiopuro (+)-**8**, el cual se transformó en el (+)-teobróxido a través del cetoderivado (-)-**9**. Diversas modificaciones convenientes en las protecciones hidroxílicas condujeron al intermedio enantiopuro (+)-**9**, que sirvió como precursor para la preparación del (-)-teobróxido y la (+)-epiepoformina. En una segunda aproximación,^{43f} la resolución del *meso* 1,4-endiol **7** se llevó a cabo por tratamiento de un derivado *bis*-silílico con el catalizador Rh^I-(S)-BINAP. Así se obtuvo primero el intermedio (-)-**13** y después (-)-**8**, que se convirtió en la (+)-epiepodona y, en última instancia, en la (-)-filostina.

Estos mismos autores, en 1999, publicaron una nueva síntesis de la (-)-filostina pero esta vez el aducto de Diels-Alder provenía de la reacción entre el ciclopentadieno y la 2-carbometoxi-1,4-benzoquinona.^{43g}



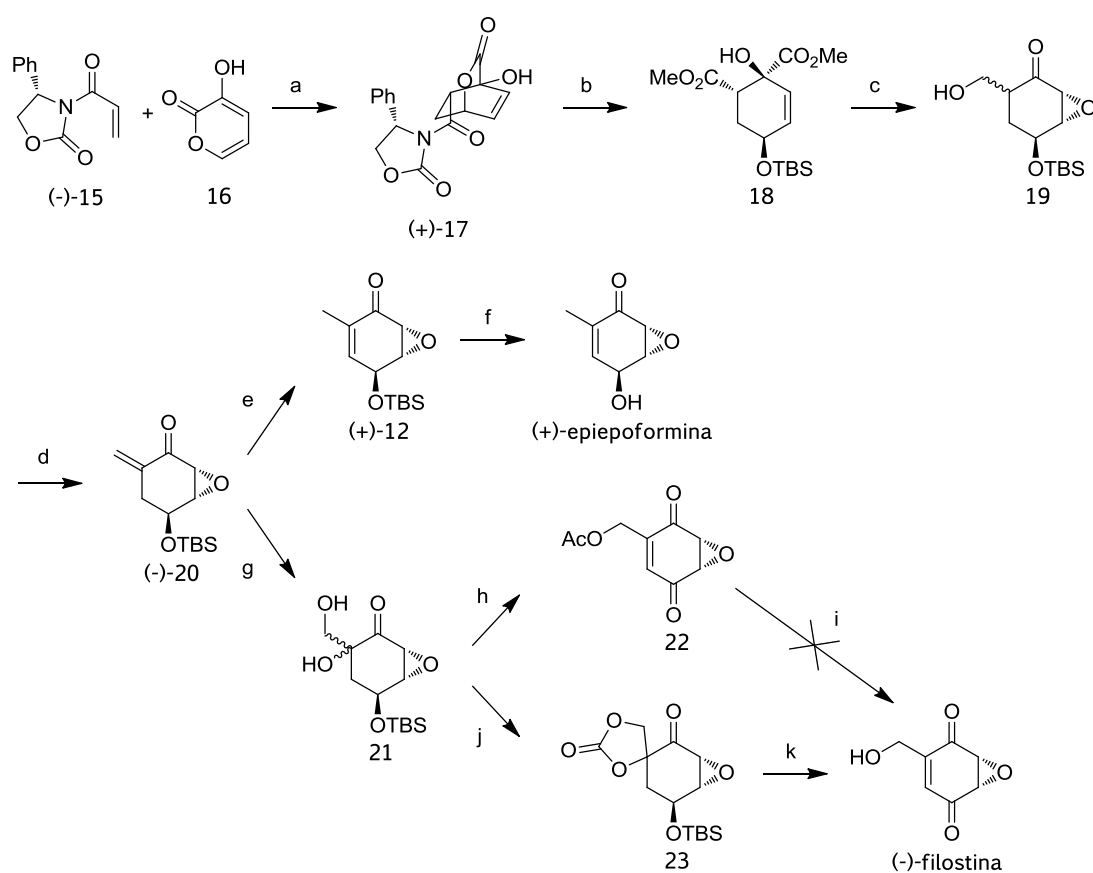
Condiciones: (a) i) -70°C a 25°C ; ii) NaBH_4 , CeCl_3 , 0°C ; (b) Lipasa; (c) i) TBSCl , imidazol; ii) K_2CO_3 ; iii) PDC ; iv) Triton B, 30% H_2O_2 ; v) KH , CH_3I ; (d) i) Ph_2O , reflujo; ii) NaBH_4 , CeCl_3 ; iii) HF ; (e) i) Piv_2O , TEA, DMAP; ii) K_2CO_3 ; iii) TBSOTf , TEA; (f) i) CH_3Li , ii) PDC ; iii) Triton B, 30% H_2O_2 ; (g) KH , CH_3I ; (h) Ph_2O , Δ ; (i) NaBH_4 , CeCl_3 ; (j) HF ; (k) i) TMSCl , TEA; ii) $\text{Rh}^{\text{I}}\text{-}(S)\text{-BINAP}$; iii) TBAF ; (l) i) NBS , ii) TMSOTf , DIPEA, iii) Ac_2O , Pd ; iv) NaBH_4 , CeCl_3 ; v) Ac_2O , TEA, DMAP, vi) Zn , AcOH ; (m) i) TBSCl , imidazol; ii) K_2CO_3 ; iii) Triton B, 30% H_2O_2 ; (n) H_2CO , DBU; (o) Ph_2O , Δ ; (p) PDC .

Esquema 3. Síntesis de (+)- y (-)-teobroxido, (+)-epiepoformina, (+)-epiepoxidona y (-)-filostina de Ogasawa *et al.*^{43e,f}

El compuesto (+)-**12**, último precursor en la síntesis del (-)-teobroxido y la (+)-epiepoformina de Ogasawara, fue preparado más tarde por Okamura y colaboradores mediante una metodología diferente (Esquema 4).^{43j,m} En este caso se usó una reacción de Diels-Alder catalizada por base entre el acrilato ópticamente activo (-)-**15** y la 3-hidroxi-2-pirona **16**, que tuvo lugar cuantitativamente y con excelente diastereoselectividad. Uno de los inconvenientes de esta síntesis fue que la isomerización de la olefina exocíclica (-)-**20** tuvo que ser llevada a cabo con Pd/C preactivado bajo atmósfera de hidrógeno y, aun así, los rendimientos no fueron reproducibles, oscilando entre 31-71%. Otro inconveniente fue que, habiendo llegado al

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

acetato de filostina **22**, los intentos de hidrolizarlo tanto en medio ácido como básico no dieron los resultados esperados.



Esquema 4. Síntesis de (+)-epiepoformina y (-)-filostina de Okamura *et al.*^{43j,m}

En 2002, el grupo de Taylor describió una nueva síntesis de la epoxidona racémica basada también en la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la *p*-benzoquinona, pero introduciendo el grupo hidroximetilo mediante una reacción de Baylis-Hillman.^{43k}

Con el mismo aducto de Diels-Alder, y basándose en una estrategia muy similar a la usada por Ogasawara, con la diferencia que primero introducen la función epóxido y después llevan a cabo la reacción enzimática, Mehta y colaboradores sintetizaron los productos naturales (+)-epiepoformina, (+)-epoxidona, (-)-filostina y el

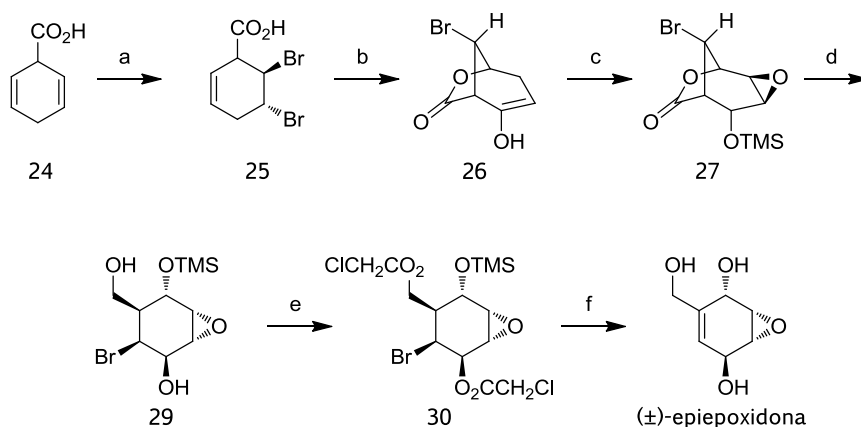
inhibidor RKTS-33. También rectificaron la estructura asignada como parasitenona,⁴⁴ que resultó ser la epoxidona.^{43n,p}

Recientemente, Hwang, Ryu y colaboradores han descrito las síntesis de la (+)-epiepodona, (+)-epiepoformina y (-)-filostina a través de una reacción de Diels-Alder asimétrica, esta vez utilizando un derivado del monoacetal etilénico de la *p*-benzoquinona como dienófilo.^{43t,u}

2.2.4.1.3. Estrategias basadas en derivados del benceno

En algunas de las aproximaciones usadas, el núcleo ciclohexánico del compuesto objetivo proviene de un derivado bencénico que ha sido sometido a una oxidación asimétrica.

La primera síntesis de la (±)-epiepodona forma parte de este grupo. Ésta se consiguió en 1980 por Ganem y Chou como parte de un estudio dedicado a la biosíntesis de la patulina (Esquema 5).^{9b}



Condiciones: (a) Br₂; (b) i) NaHCO₃ aq; ii) NBS; iii) AcONa; iv) 10% H₂SO₄; (c) i) CF₃COOOH; ii) TMSCl, TEA; (d) LiBH₄; (e) (ClCH₂CO)₂O, Pir; (f) i) CrO₃; ii) NaHCO₃.

Esquema 5. Síntesis de (±)-epiepodona de Ganem *et al.*^{9b}

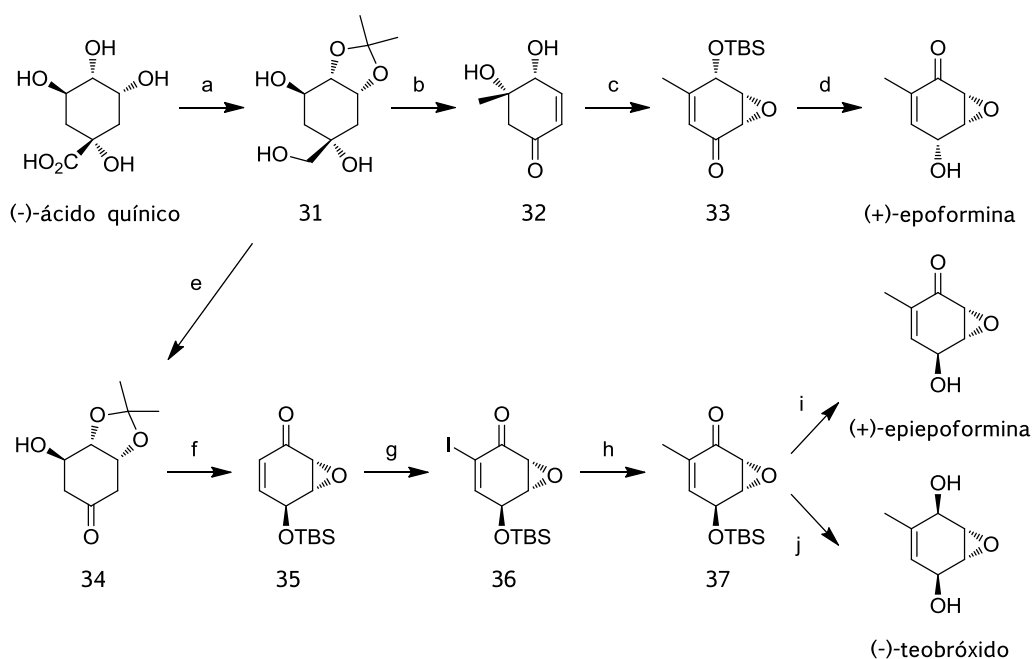
⁴⁴ Son, B. W.; Choi, J. S.; Kim, J. C.; Nam, K. W.; Kim, D.-S.; Chung, H. Y.; Kang, J. S.; Choi, H. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 794-795.

Durante los años 2009-2010, Banwell y colaboradores, partiendo de un dihidrocatecol que habían usado anteriormente en la síntesis de la gabosina A,⁵ llevaron a cabo la síntesis de la (-)-epiepoformina^{43r} y la (+)-isoepiepoformina,^{43v} confirmando así la estructura asignada para este producto natural.¹¹

En 2011, con la misma estrategia general que Banwell pero usando un dihidrocatecol diferente como material de partida, el grupo de Pandolfi consiguió sintetizar la (-)-epiepoformina y la (-)-epoformina, además de la gabosina A.^{43w}

2.2.4.1.4. Estrategias partiendo del ácido quínico

El uso de sustancias con una estereoquímica determinada como materiales de partida, *chiral pool*, ha demostrado ser una herramienta eficaz en la síntesis de gabosinas, como se verá más adelante con el uso de los carbohidratos. Sin embargo, en la síntesis de anhidrogabosinas solamente el grupo de Maycok y Barros utilizaron un material de este tipo, el (-)-ácido quínico, para sintetizar, en una primera publicación, la (+)-epoformina y algunos análogos del teobróxido, y, en una segunda, la (+)-epiepoformina y el (-)-teobróxido utilizando un acoplamiento de Stille como etapa clave (Esquema 6).^{43h,i}



Condiciones: (a) i) Acetona, HCl; ii) Ac₂O, Pir.; iii) LiAlH₄; (b) i) BzCl, Pir.; ii) DMP, Pir.; iii) MeCeCl₂, -78 °C; iv) NaIO₄; v) NaOH; (c) i) TBSCl, imidazol; ii) Triton B, H₂O₂; iii) Tf₂O, DIPEA, DMAP; (d) i) L-selectride; ii) Ac₂O, DIPEA, DMAP; iii) Bu₄NF; iv) DMP, Pir.; v) KOH; (e) NaIO₄; (f) i) TBSCl, imidazol; ii) NaOH, 0 °C; iii) Triton B, H₂O₂; iv) Ac₂O, DIPEA, DMAP; (g) I₂, DMAP; (h) Me₄Sn, AsPh₃, Pd₂(dba)₃, CuI; (i) HF; (j) i) NaBH₄, CeCl₃, -78 °C ii) HF.

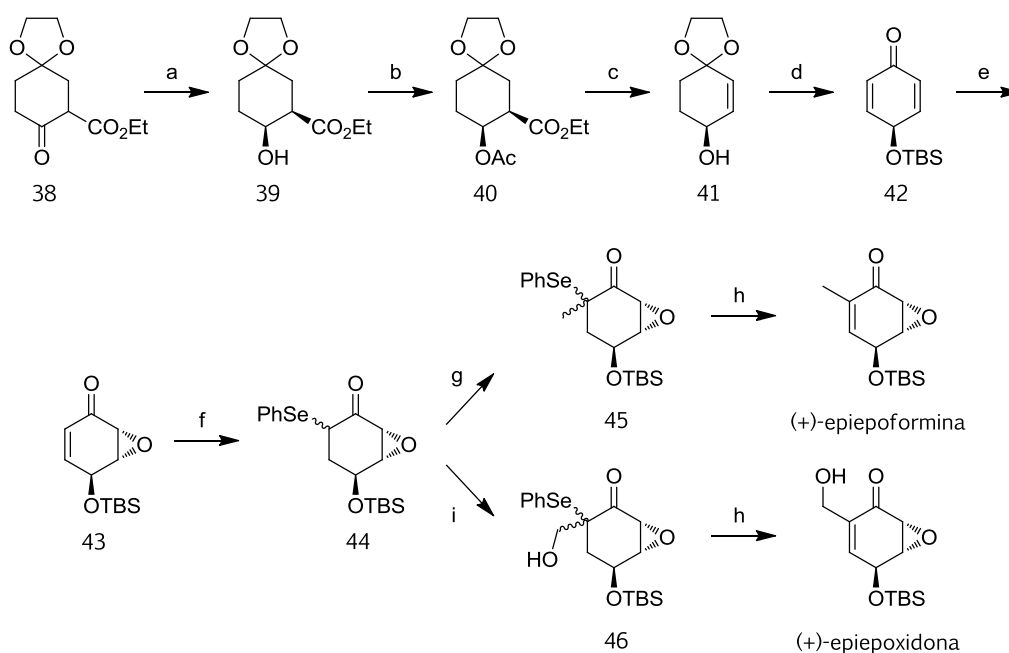
Esquema 6. Síntesis de (+)-epoformina, (+)-epiepoformina y (-)-teobroxido de Barros *et al.*^{43h,i}

2.2.4.1.5. Estrategias desde monoacetales de ciclohexan-1,4-dionas

A priori, la ciclohexan-1,4-diona parece un excelente *building block* para la síntesis de estos productos naturales. El principal inconveniente es su elevada simetría, por lo que debe transformarse en derivados desimetrizados.

En el año 2003, Tachihara y Kitahara publicaron la síntesis de la (+)-epiepoformina y la (+)-epiepoxidona (Esquema 7)^{43l} utilizando el monoacetal **39**, sintetizado anteriormente por ellos y que ya había sido utilizado para sintetizar otros productos naturales.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS



Condiciones: (a) Levadura; (b) i) LiOH; ii) Ac₂O, Pir.; (c) i) IBDA, I₂, hv; ii) DBU; iii) K₂CO₃; (d) i) TBSCl, imidazol; ii) PPTS; (e) Triton B, H₂O₂; (f) i) LiHMDS, TMSCl; ii) PhSeCl; (g) NaH, CH₃I; (h) i) 35% H₂O₂, NaHCO₃; ii) HF; (i) DBU, HCHO.

Esquema 7. Síntesis de (+)-epiepoformina y (+)-epiepoxidona de Tachihara *et al.*^{43l}

En 2005, Carreño y colaboradores, usando una síntesis asimétrica basada en sulfóxidos enantiopuros, consiguieron la síntesis de la (+)- y la (-)-dihidroepiepoformina, así como la de la (+)-epiepoformina.^{43o} Dos años más tarde, esta misma metodología les permitió preparar además la (+)-epoformina y el (-)-teobróxido, junto con algunas gabosinas.^{43q}

2.2.4.2. Síntesis de gabosinas

La peculiar estructura de las gabosinas, así como sus prometedoras actividades biológicas, han incentivado un gran número de estudios sintéticos hacia estos productos naturales. En el Gráfico 2 se puede observar el total de síntesis de gabosinas publicadas hasta la fecha.^{5,32-38,41,43q,w,x,45}

⁴⁵ (a) Mirza, S.; Molleyres, L.-P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 988-996. (b) Lygo, B.; Swiatyj, M.; Trabsa, H.; Voyle, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4197-4200. (c) Tatsuta, K.; Yasuda, S.; Araki, N.; Takahashi

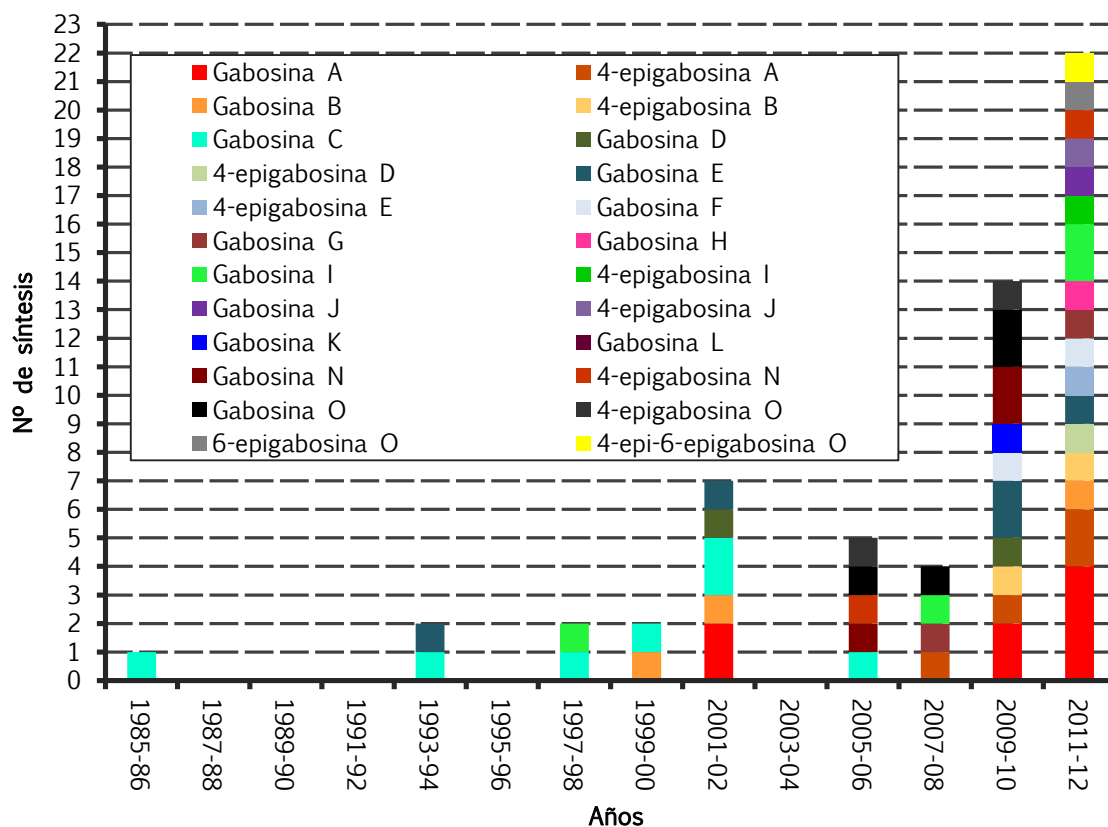


Gráfico 2. Síntesis de gabosinas

2.2.4.2.1. Estrategias basadas en reacciones de Diels-Alder

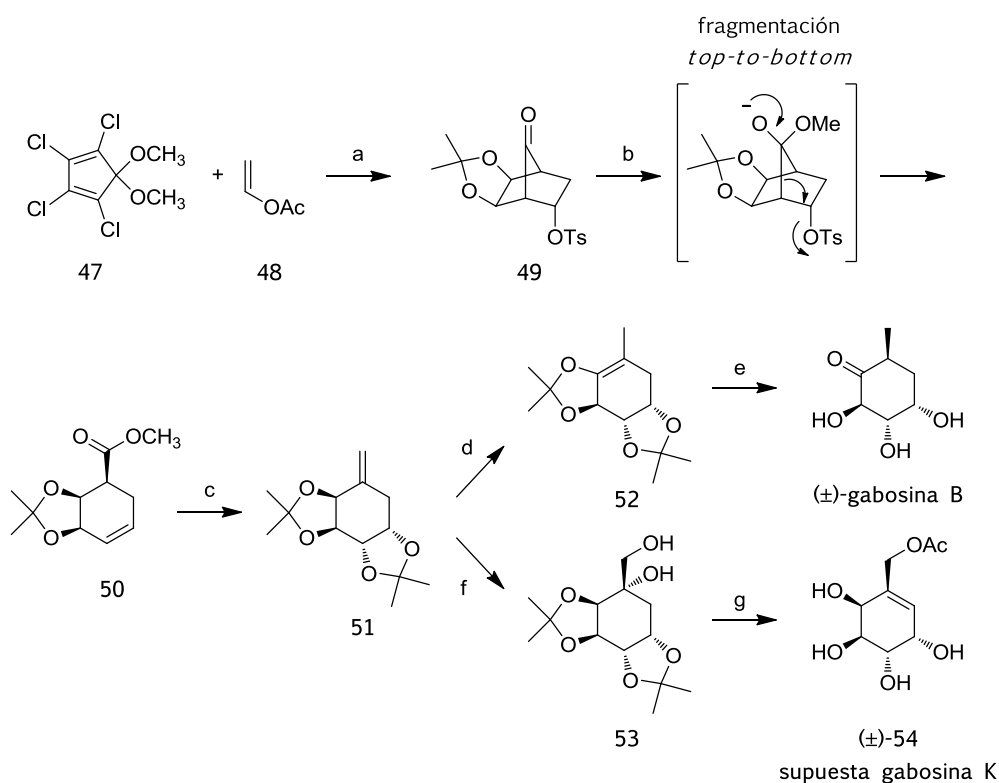
En el año 2000, Mehta y Lakshminath describieron un tipo de fragmentación *top-to-bottom* de sistemas norbornánicos.⁴⁶ Ese mismo año, aplicando esta estrategia,

M.; Kamiya, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 401-402. (d) Huntley, C. F. M.; Wood, H. B.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2031-2034. (e) Song, C.; Jiang, S.; Singh, G. *Synlett* **2001**, 1983-1985. (f) Takashi, T.; Yamakoshi, Y.; Okayama, K.; Yamada, J.; Ge, W.-Y.; Koizumi, T. *Heterocycles*, **2002**, *56*, 209-220. (g) Shinada, T.; Fuji, T.; Ohtami, Y.; Yoshida, Y.; Ohfume, Y. *Synlett* **2002**, 1341-1343. (h) Ramana, G. V.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 3049-3051. (i) Shing, T. K. M.; So, K. H.; Kwok, W. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5070-5073. (j) Shing, T. K. M.; Cheng, H. M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5098-5102. (k) Mac, D. H.; Samineni, R.; Petriguet, J.; Srihari, P.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Comm.* **2009**, 4717-4719. (l) Stathakis, C. I.; Athanatou, M. N.; Gallos, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6916-6918. (m) Monrad, R. N.; Fanefjord, M.; Hansen, F. G.; Jensen, N. M. E.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 396-402. (n) Rao, J. P.; Rao, B. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 930-935. (o) Shing, T. K. M.; Chen, Y.; Ng, W.-L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6001-6005. (p) Kumar, V.; Das, P.; Ghosal, P.; Shaw, A. K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4539-4546. (q) Mac, D. H.; Samineni, R.; Sattar, A.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9305-9310. (r) Krishna, P. R.; Kadiyala, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 744-747.

⁴⁶ Mehta, G.; Mohal, N.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3505-3508.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

publicaron la primera síntesis de la gabosina B racémica partiendo del aducto de Diels-Alder del ciclopentadieno **47** y el acetato de vinilo. Además estos autores sintetizaron también un compuesto con la estructura previamente asignada como gabosina K, **54**, pero sus datos espectroscópicos no coincidieron con los del producto natural, demostrando de esa manera que la asignación de su estructura no era la correcta (Esquema 8).³²



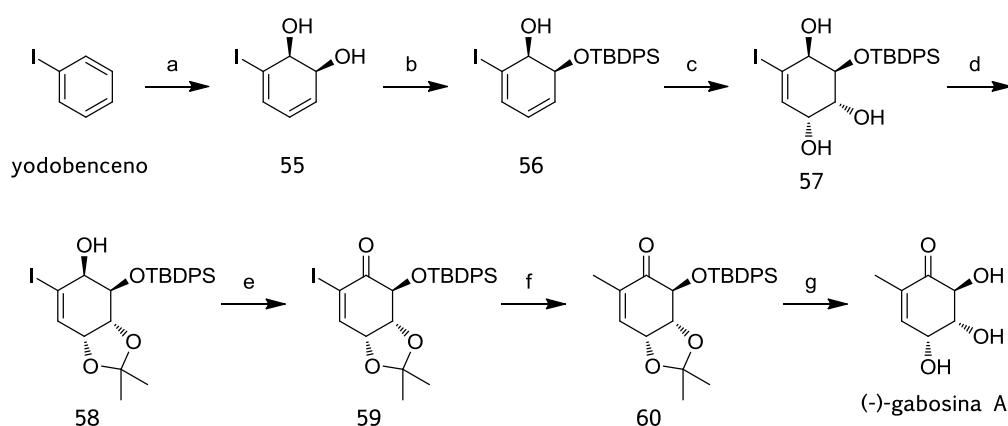
Condiciones: (a) i) Δ ; ii) H_2SO_4 ; iii) Na, NH_3 ; iv) TsCl, Pir., DMAP; v) OsO_4 , NMO; vi) Amberlyst-15, Me_2CO ; (b) MeONa; (c) i) OsO_4 , NMO; ii) Amberlyst-15, Me_2CO ; iii) LiAlH_4 ; iv) TsCl, Pyr., DMAP; v) NaI; vi) $t\text{BuOK}$, $t\text{BuOH}$; (d) RhCl_3 , NaHCO_3 , EtOH; (e) 5% HCl; (f) OsO_4 , NMO; (g) i) Ac_2O , DMAP; ii) SOCl_2 , Pyr.; iii) Amberlyst-15

Esquema 8. Síntesis de (±)-gabosina B y de (±)-54 de Mehta *et al.*³²

Dos años más tarde, y como parte de sus investigaciones dirigidas hacia el estudio de una reacción de Diels-Alder asimétrica con derivados de sulfonilacrilato a elevadas presiones, Takashi y colaboradores obtuvieron un aducto cuya estereoquímica fue confirmada por la síntesis posterior de la (-)-gabosina C.^{45f}

2.2.4.2.2. Estrategias basadas en derivados del benceno

En el año 2001, Banwell y colaboradores llevaron a cabo la primera síntesis de la (-)-gabosina A (Esquema 9) mediante una secuencia muy corta y eficiente a partir del dihidrocatecol **55**, fácilmente accesible de forma enantiopura por dihidroxilación enzimática del yodobenceno.⁵



Condiciones: (a) Dioxigenasa de tolueno; (b) Imidazol, TBDPS-Cl; (c) OsO₄, NMO, (d) 2,2-dimetoxipropano, PTSA, Et₃N; (e) (COCl)₂, DMSO, Et₃N; (f) MeMgCl, FeCl₃, NMP; (g) i) HCl, ii) ((Me)₂N)₃S⁺FSiMe₃⁻

Esquema 9. Síntesis de (-)-gabosina A de Banwell *et al.*⁵

En 2011, y como se comentó en el apartado anterior, el grupo de Pandolfi, mediante una metodología muy similar pero partiendo de tolueno, consiguió sintetizar de nuevo la (-)-gabosina A, además de la (-)-epiepoformina y la (-)-epoformina.^{43w}

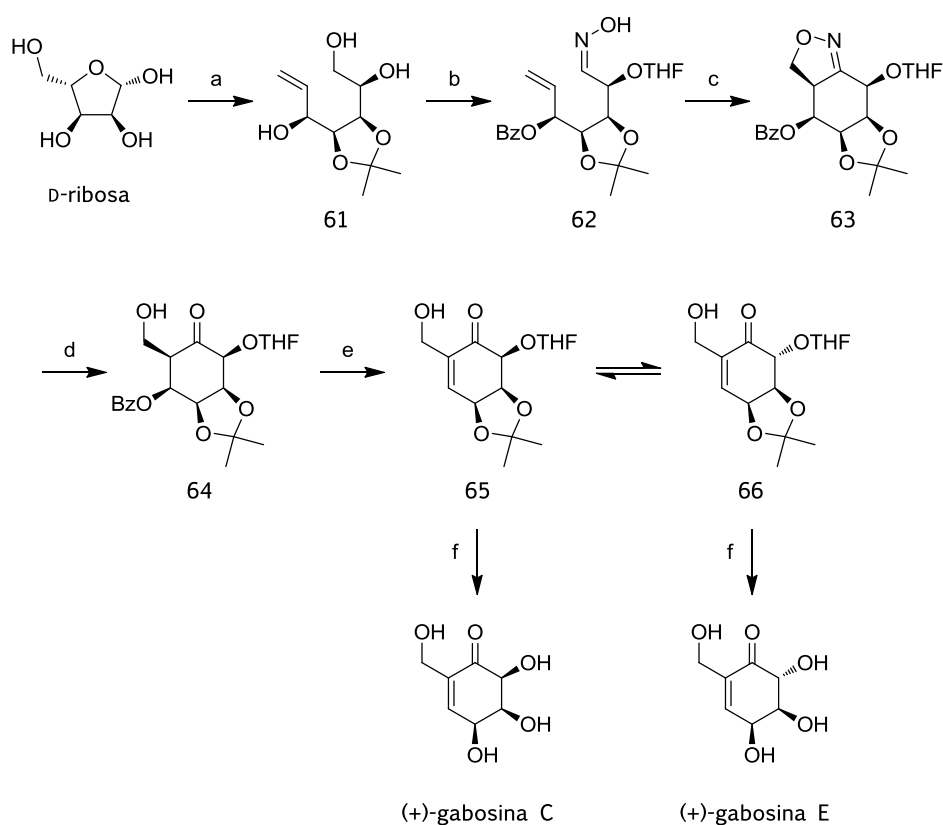
2.2.4.2.3. Estrategias basadas en carbohidratos

Como ya se comentó anteriormente, la mayoría de las síntesis de gabosinas publicadas han sido llevadas a cabo utilizando carbohidratos, o derivados de éstos, como materiales de partida. Los pioneros de esta estrategia fueron Vasella y

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

colaboradores, quienes sintetizaron la (-)-gabosina C y su éster crotónico, el fármaco (-)-COTC, a partir del α -metil-D-manosido en el año 1985.^{45a}

En 1994, Lygo y colaboradores describieron la síntesis del enantiómero no natural (+)-gabosina C, además de su epímero en C₂, la (+)-gabosina E, partiendo de la D-ribosa, formando el esqueleto carbocíclico mediante una reacción de ciclación [3+2] intramolecular de óxido de nitrilo (INOC) de **62**, (Esquema 10).^{45b}



Condiciones: (a) i) 2,2-dimetoxipropano, CSA; ii) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$; (b) i) TBSCl, Pir. DMAP; ii) BzCl , Pir.; iii) 2,3-DHF, PPTS; iv) Bu_4NF ; v) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N ; vi) $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NOH}$, Pir.; (c) NaClO , Et_3N ; (d) H_2 , Ni-Raney; (e) DABCO; (f) TFA.

Esquema 10. Síntesis de (+)-gabosina C y (+)-gabosina E de Lygo *et al.*^{45b}

Cuatro años más tarde, Lubineau y Billault publicaron la primera síntesis de la (-)-gabosina I partiendo de un tetrabenciléter de la D-glucosa y usando una reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular como etapa clave. Con esta síntesis se desveló

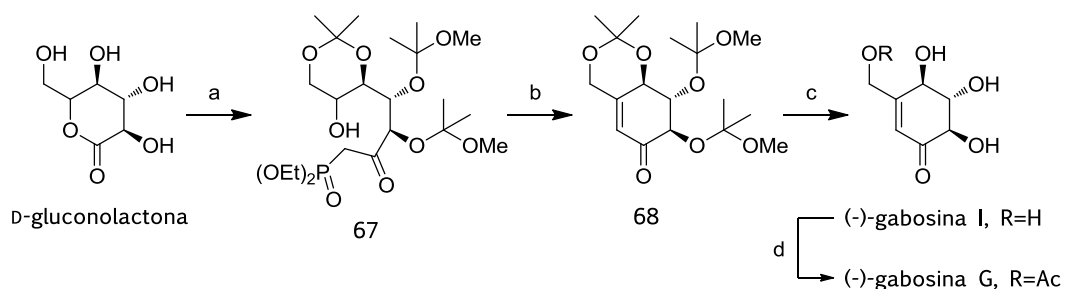
la configuración absoluta de esta gabosina que resultó correlacionar con la de la D-glucosa.³⁴

Ese mismo año, Tatsuta y colaboradores publicaron nuevas síntesis de la (-)-gabosina C y su éster crotónico, (-)-COTC, utilizando un derivado de la D-ribosa.^{45c}

También partiendo de un derivado de la D-ribosa, Rao y colaboradores sintetizaron la (-)-gabosina C en 2005, utilizando una reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi seguida de una metátesis de cierre de anillo como etapas clave.^{45h}

Corsaro y colaboradores describieron en 2006 una aproximación sintética hacia gabosinas partiendo de la D-galactosa.⁴⁷ Dicha aproximación consistía en una ciclopropanación de Simmons-Smith estereoselectiva y posterior apertura del ciclopropano promovida por trifluoroacetato de mercurio como etapas cruciales. Obtuvieron un diastereoisómero de las gabosinas naturales B, F y O.

Desde 2007 en adelante, Shing y colaboradores han publicado una serie de artículos relacionados con la síntesis de algunos miembros de la familia de las gabosinas. En la primera de esas publicaciones, describieron una nueva síntesis de la (-)-gabosina I partiendo de la D-gluconolactona y usando una olefinación Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular. Además, gracias a la acilación regioselectiva del alcohol primario de dicha gabosina, consiguieron sintetizar por primera vez la (-)-gabosina G (Esquema 11).³⁶



Condiciones: (a) i) 2-metoxipropeno, (±)-CSA; ii) LDA, MePO(OEt)₂;
(b) TPAP, NMO, tamices moleculares 3Å, K₂CO₃; (c) TFA; (d) AcCl, colidina.

Esquema 11. Síntesis de (-)-gabosina I y (-)-gabosina G de Shing *et al.*³⁶

⁴⁷ Corsaro, A.; Pistarà, V.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; Adamo, R.; Chiacchio, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6591-6594.

En 2009, los mismos autores publicaron tres artículos relacionados con la síntesis de estos productos naturales. En el primero, describieron la primera síntesis total de la (+)-gabosina F mediante el uso de una reacción INOC como etapa crucial y partiendo de la L-arabinosa. Y también las síntesis de la (-)-gabosina O y su epímero en C₄ partiendo de la D-manosa.⁴⁵ⁱ En el segundo, a partir de la D-glucosa, describieron las síntesis de las gabosinas naturales D y E, además del enantiómero de la gabosina A, las cuales comparten el mismo esqueleto de trihidroxiciclohexenona.^{45j} Y en el último, publicaron un interesante trabajo sobre la gabosina K, cuya estructura, como se ha mencionado anteriormente, necesitaba ser revisada.³² A partir de la D-glucosa, prepararon el (-)-7-O-acetilestreptol y el (-)-7-O-acetil-1-epiestreptol (Figura 9) y compararon sus datos espectroscópicos con los de la gabosina K que coincidieron con los de éste último.³³ Sin embargo, la rotación específica del producto natural no se había descrito, por ese motivo, la configuración absoluta de la gabosina K es todavía desconocida.

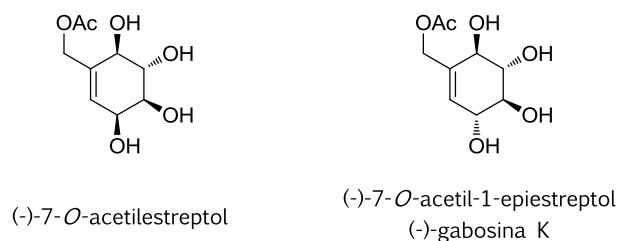
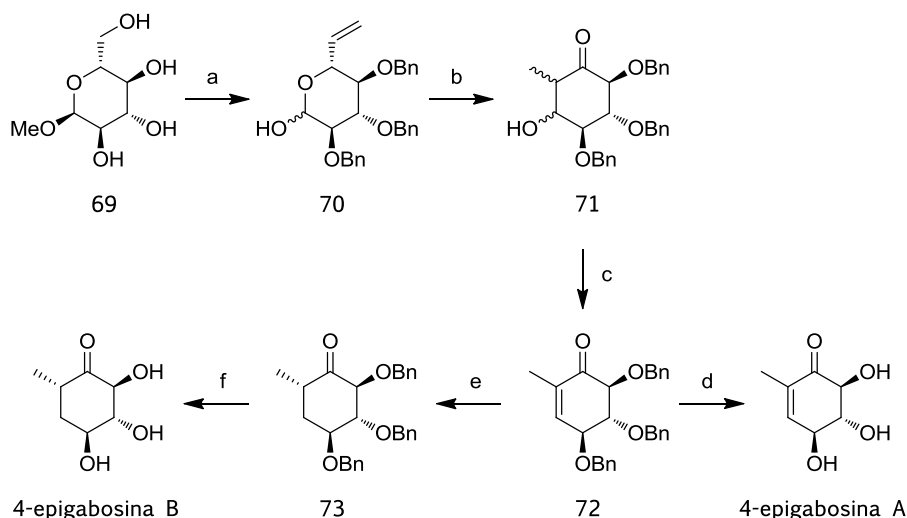


Figura 9. Acetilestreptoles sintetizados por Shing *et al.*³³

Este mismo año 2009, otros grupos de investigación publicaron tres trabajos más relacionados con la síntesis de gabosinas. El primero de ellos fue el llevado a cabo por Grée y colaboradores. En él conseguían obtener los epímeros en C₄ de las gabosinas A y B (Esquema 12), partiendo del β-metil piranósido de la D-glucosa, **69**, y mediante un protocolo complementario a una carbociclación de Ferrier como etapa clave del proceso.^{45k}



Condiciones: (a) i) BnBr, NaH; ii) TMSOTf, Ac₂O; iii) NaOMe; iv) PCC, tamices moleculares 4Å; v) BuLi, Ph₃PCH₃Br; vi) TfOH, AcOH; (b) Fe(CO)₅, hv; (c) MsCl, Et₃N; (d) FeCl₃; (e) H₂, Pd/C, 3h; (f) H₂, Pd/C, 3 días.

Esquema 12. Síntesis de las 4-epigabosinas A y B de Grée *et al.*^{45k}

En otro de estos trabajos Gallos *et al.* describieron la síntesis de la (-)-gabosina E utilizando una estrategia similar a la de Shing y colaboradores, realizando una reacción INOC sobre un metilglicosido de la D-manosa.^{45l}

Finalmente, Madsen y colaboradores describieron las síntesis de las (-)-gabosinas A y N, partiendo en ambos casos de la D-ribosa y formando el esqueleto ciclohexénico mediante una reacción de metátesis de cierre de anillo.^{45m}

En 2010, Rao y colaboradores publicaron las síntesis de las (+)-gabosinas N y O también a partir de la D-ribosa, utilizando una estrategia similar a la que usaron en 2005 para la (-)-gabosina C.⁴⁵ⁿ

En el año 2011, Shing y colaboradores publicaron dos trabajos adicionales relacionados con las gabosinas. En el primero el objetivo fue encontrar un método más eficaz para la síntesis de la gabosina I, utilizando grupos protectores más robustos, pero sin modificar la estrategia.^{45o} El segundo fue un trabajo relacionado con la actividad biológica de las gabosinas E y D, así como algunos derivados suyos, entre los cuales la 4-epigabosina D, sintetizada a partir de la D-glucosa.⁴¹

Este mismo año, el grupo de Shaw describió la obtención de la (-)-gabosina A y la (+)-4-epigabosina A partiendo de un derivado de la α -D-glucosa y mediante el uso de un acoplamiento de Stille como etapa clave. Por otra parte, también sintetizó la (-)-gabosina E y la (+)-4-epigabosina E a partir de un derivado de la α -D-manosa y utilizando una reacción de Morita-Bayllis-Hillman como etapa determinante.^{45p}

También en 2011, Grée y colaboradores, utilizando la metodología desarrollada anteriormente para las 4-epigabosinas A y B, consiguieron preparar los productos (-)-gabosina A, (-)-6-epigabosina B, 4-epigabosina N, (-)-6-epigabosina O y 4-*epi*-6-epigabosina O.^{45q}

2.2.4.2.4. Estrategias partiendo de otros materiales del *chiral pool*

Complementariamente a los carbohidratos, existen otros compuestos de origen natural asequibles y con una estructura y estereoquímica adecuadas para ser precursores sintéticos de gabosinas. Entre ellos destaca el ácido quínico y, más recientemente, se ha utilizado también el ácido tartárico.

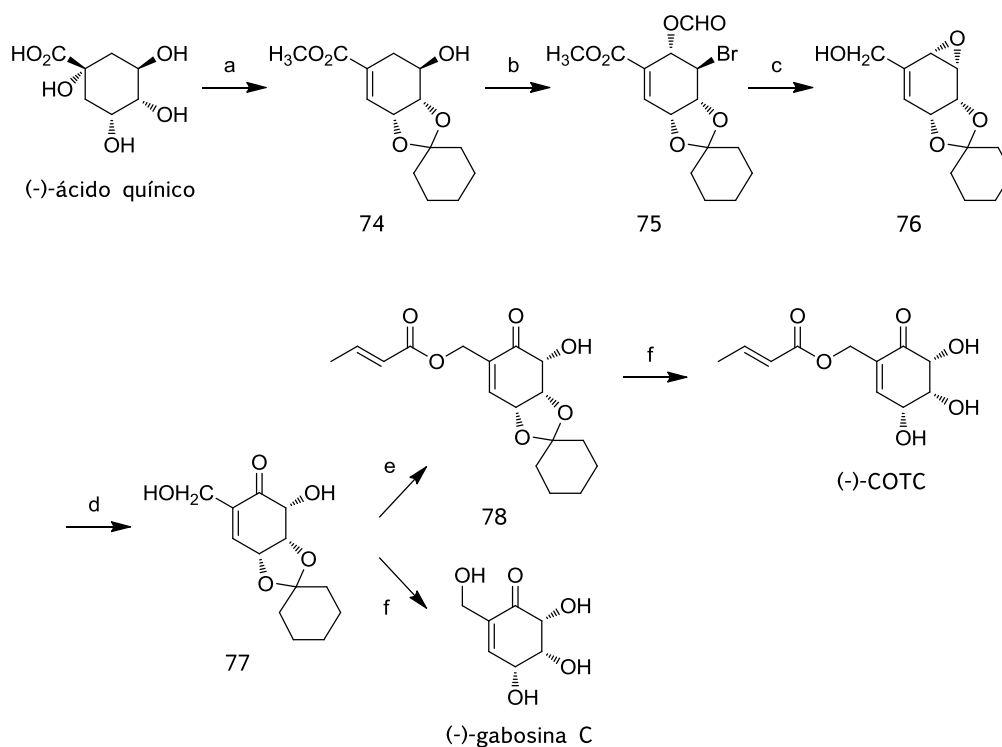
En 2000, Ganem y colaboradores fueron los primeros en llevar a cabo la síntesis de una gabosina, la (-)-C, así como la de su éster crotónico (-)-COTC, partiendo del ácido quínico y a través de una apertura regioselectiva de un epóxido en condiciones oxidativas (Esquema 13).^{45e}

Un año más tarde, el grupo de investigación de Singh desarrollo una nueva síntesis de la (-)-gabosina C y otros carba-azúcares pero esta vez partiendo del ácido shikímico y utilizando una dihidroxilación con OsO₄ catalítico como etapa determinante.^{45e}

En 2002, Shinada, Ohfune y colaboradores publicaron las síntesis de los enantiómeros de las gabosinas D y E, así como las gabosinas A y B.^{45g} En esta síntesis se partió de un sulfuro alílico derivado del ácido quínico, el cual había sido preparado por ellos anteriormente.⁴⁸ La etapa clave del proceso fue la conversión de

⁴⁸ Shinada, T.; Yoshida, Y.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6027-6028.

dicho sulfuro en la ciclohexenona correspondiente incluyendo una transposición sulfóxido alílico-sulfenato.



Condiciones: (a) i) Ciclohexanona, PPTS; ii) NaOMe; iii) Ac₂O, Pir.; iv) POCl₃, Pir.; v) K₂CO₃, MeOH; (b) i) Tf₂O, Pir.; ii) CsOAc; iii) NBS-H₂O; (c) i) DIBAL-H, ii) LiN(TMS)₂, -78 °C; (d) i) BF₃·OEt₂, DMSO; ii) (Bu₃Sn)₂O, Br₂; (e) (CH₃CH=CHCO)₂O, DCC, DMAP; (f) TFA.

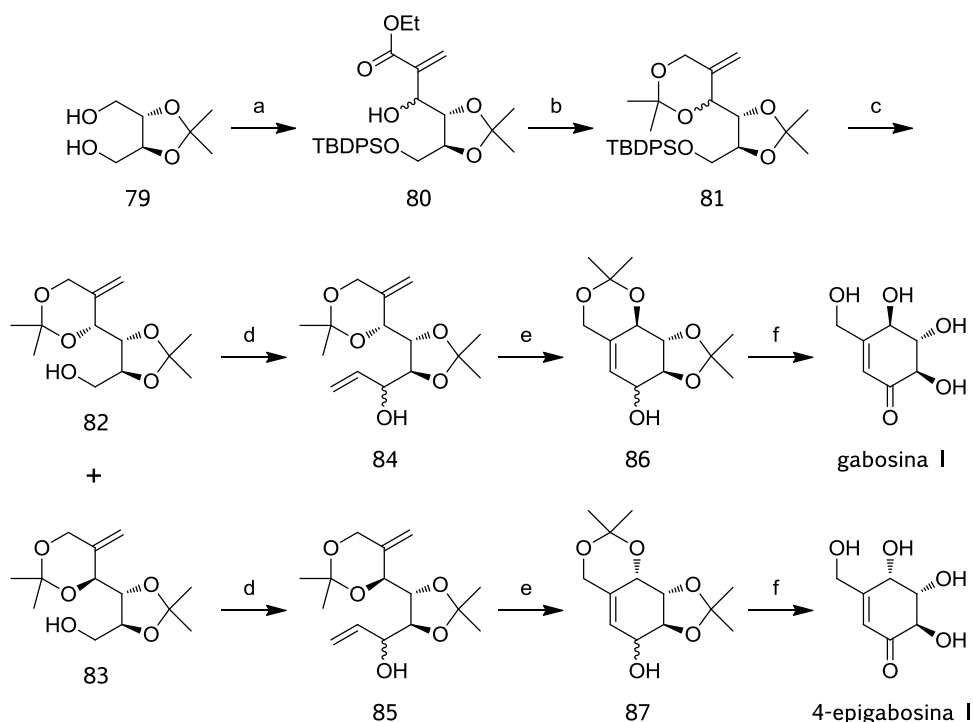
Esquema 13. Síntesis de la (-)-gabosinas C y del (-)-COTC de Ganem *et al.*^{45e}

La asignación de la configuración absoluta de la gabosina H fue llevada a cabo por Prasad y Kumar en 2011 gracias a su síntesis total. Para ello los autores utilizaron la bisdimetilamida del ácido tartárico como material de partida, la cual se desimetrizó, a través de la adición nucleofílica de dos magnesianos diferentes y posteriormente se llevó a cabo una metátesis de cierre de anillo para generar el ciclohexeno.³⁷

Recientemente, Krishna y Kadiyala han publicado la síntesis de la gabosina I y su epímero en C₄ y la síntesis formal de la gabosina G, a partir de un derivado del

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

ácido tartárico, donde la reacción de Baylis-Hillman juega un papel importante aportando flexibilidad a la estrategia usada (Esquema 14).^{45r}

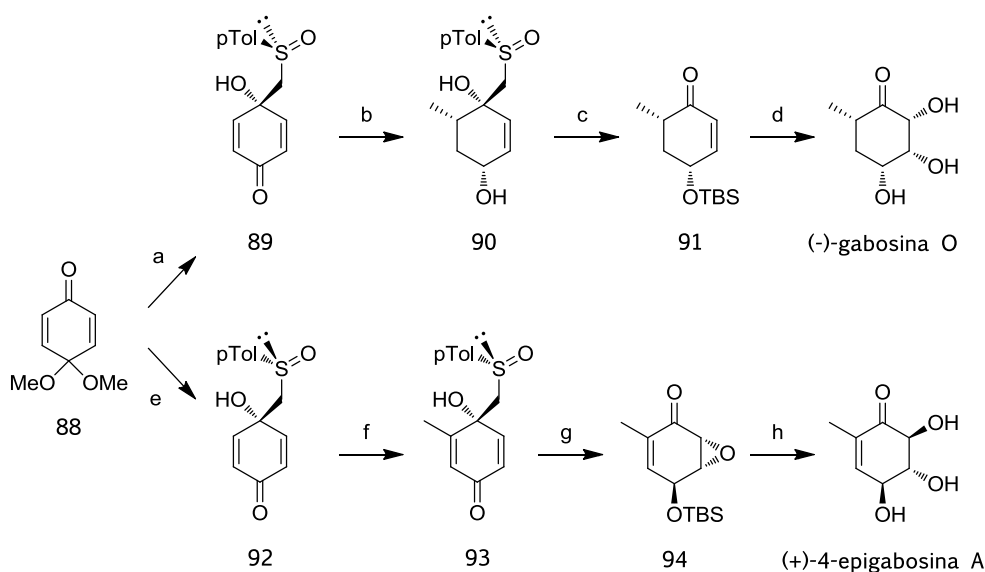


Condiciones: (a) i) TBDPS-Cl, imidazol; ii) (COCl)₂, DMSO, Et₃N; iii) CH₂=CHCO₂CH₂CH₃, DABCO; (b) i) DIBAL-H; ii) 2,2-dimetoxipropano, PTSA; (c) TBAF; (d) i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N; ii) CH₂=CHMgBr; (e) Grubbs-II; (f) i) DMP; ii) TFA.

Esquema 14. Síntesis de las gabosinas I, su epímero en C₄ y G de Krishna y Kadiyala^{45r}

2.2.4.2.5. Estrategias desde monoacetales de ciclohexan-1,4-dionas

Como ya se comentó anteriormente, Carreño y colaboradores desarrollaron una estrategia basada en el uso de (*p*-tolilsulfinil)metil-*p*-quinoles enantiopuros como materiales de partida. Con ella consiguieron sintetizar algunas anhidrogabosinas además de la (-)-gabosina O y la (+)-4-epigabosina A (Esquema 15).^{43q}



Condiciones: (a) i) (*S_S*)-*p*-TolSOMe, LDA; ii) (COOH)₂; (b) i) AlMe₃; ii) *m*-CPBA; iii) DIBALH; (c) i) TBSOTf, 2,6-lutidina; ii) Cs₂CO₃; (d) i) TBAF; ii) OsO₄, TMEDA; (e) i) (*S_R*)-*p*-TolSOMe, LDA; ii) (COOH)₂; (f) i) AlMe₃; ii) NBS; iii) Li₂CO₃, LiBr; (g) i) *m*-CPBA; ii) TBHP, Triton B; iii) DIBALH; (h) i) TBAF; ii) AcONa.

Esquema 15. Síntesis de la (-)-gabosina O y la (+)-4-epigabosina A de Carreño *et al.*^{43q}

En resumen, un gran número de síntesis de gabosinas y anhidrogabosinas se han llevado a cabo hasta la fecha. Como se ha podido constatar, en general, los esfuerzos se han focalizado en la obtención de alguno de estos compuestos de forma independiente. Además, no encontramos ninguna aproximación que nos permita prepararlos desde un intermedio común y en cualquiera de sus formas enantiopuras.

Estos precedentes fueron los que nos animaron a diseñar una aproximación de carácter general y flexible para la síntesis de esta familia de compuestos. Pretendíamos además, que nuestra aproximación permitiera acceder a cualquiera de los enantiómeros del compuesto objetivo.

2.3. Precedentes y estrategia sintética

2.3.1. Elección del material de partida

Una posibilidad interesante para la preparación de esta familia de compuestos es el uso de ciclohexanonas α,β -insaturadas como materiales de partida. La *p*-benzoquinona, *a priori*, podría ser un buen precursor, pero la equivalencia de los dos grupos carbonilo y de las dos olefinas presentes en su estructura hace que su funcionalización requiera el desarrollo de una estrategia basada en transformaciones selectivas.

Unos años atrás, en nuestro grupo de investigación se prepararon una serie de derivados quirales de *p*-benzoquinona, donde se habían diferenciado al menos una de cada pareja de grupos funcionales equivalentes (Figura 10).

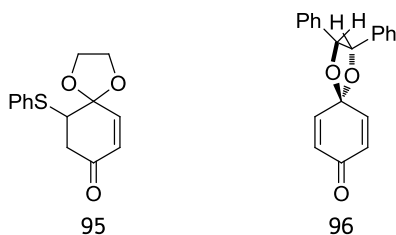


Figura 10. Derivados quirales de la *p*-benzoquinona

En el compuesto **95** se ha eliminado la simetría de la *p*-benzoquinona protegiendo uno de los dos grupos carbonilo en forma del acetal del etilenglicol y enmascarando uno de los dos dobles enlaces carbono-carbono mediante la adición conjugada de tiofenol.⁴⁹ Mientras que en el compuesto **96** uno de los dos grupos carbonilo se ha protegido como acetal con un diol con simetría C_2 .⁵⁰ En este segundo compuesto se utiliza la (*R,R*)-hidrobenzoína como fuente de quiralidad, no sólo con el propósito de enmascarar uno de los grupos carbonilo, sino también para inducir

⁴⁹ (a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8665-8668. (b) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *An. Quim. In. Ed.* **1997**, *93*, 81-87.

⁵⁰ de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895-3897.

estereoselectividad en las transformaciones a realizar en los centros proquirales de la molécula. En cambio, el compuesto **95**, en el que están diferenciadas ambas parejas de grupos funcionales equivalentes, se obtiene de forma racémica, siendo necesaria una posterior transformación enantioselectiva.

La preparación de estos monoacetales enantiopuros abrió un amplio abanico de posibilidades en nuestra investigación. Así, el monoacetal **96**, además de ser utilizado en diversos procesos estereocontrolados,⁵¹ ha sido sustrato de partida para la preparación de una amplia serie de sintones enantiopuros con estructura ciclohexánica,⁵² que a su vez nos han permitido sintetizar algunos productos naturales como la (+)-rengiolona, la (+)- y (-)-menisdaurilida,⁵³ la alosecurinina⁵⁴ y una serie de nucleósidos ciclohexénicos con actividad antiviral.⁵⁵

2.3.2. Diferencias estructurales entre gabosinas

Aunque todas las gabosinas presentan una serie de características estructurales comunes, se pueden apreciar ciertas diferencias significativas entre ellas (Figura 11). En general:

- El sustituyente metilo presenta en algunos casos un grupo hidroxilo primario libre o esterificado (A).
- El glicol de la posición α,β -carbonílica que carece de grupo metilo puede estar en configuración relativa *cis* o *trans* (B).
- La existencia, o no, de una insaturación en el anillo (C).

⁵¹ (a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7781-7787. (b) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3603-3609.

⁵² Busqué, F.; de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3077-3080.

⁵³ (a) Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 455-459. (b) Félix, B.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.

⁵⁴ Bardají, G. G.; Cantó, M.; Alibés, R.; Bayón, P.; Félix, B.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7657-7662.

⁵⁵ Ferrer, E.; Alibés, R.; Félix, B.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2425-2432.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

- La posición relativa entre los grupos hidroxilo y carbonilo de las posiciones 1 y 4 (D).

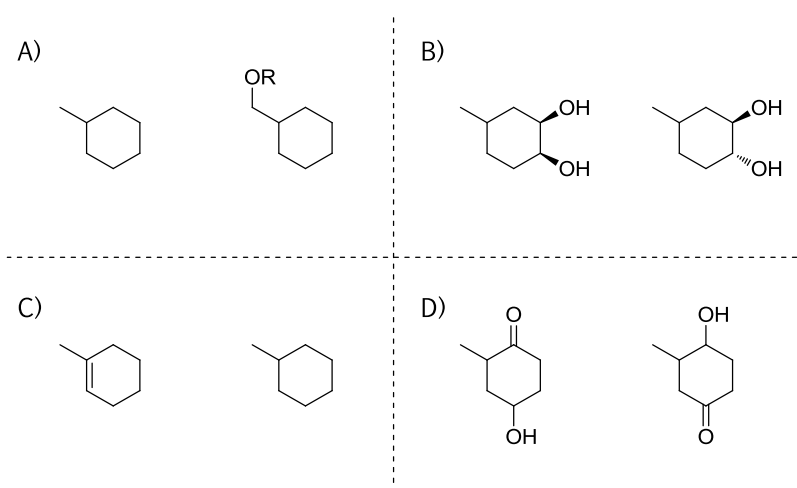
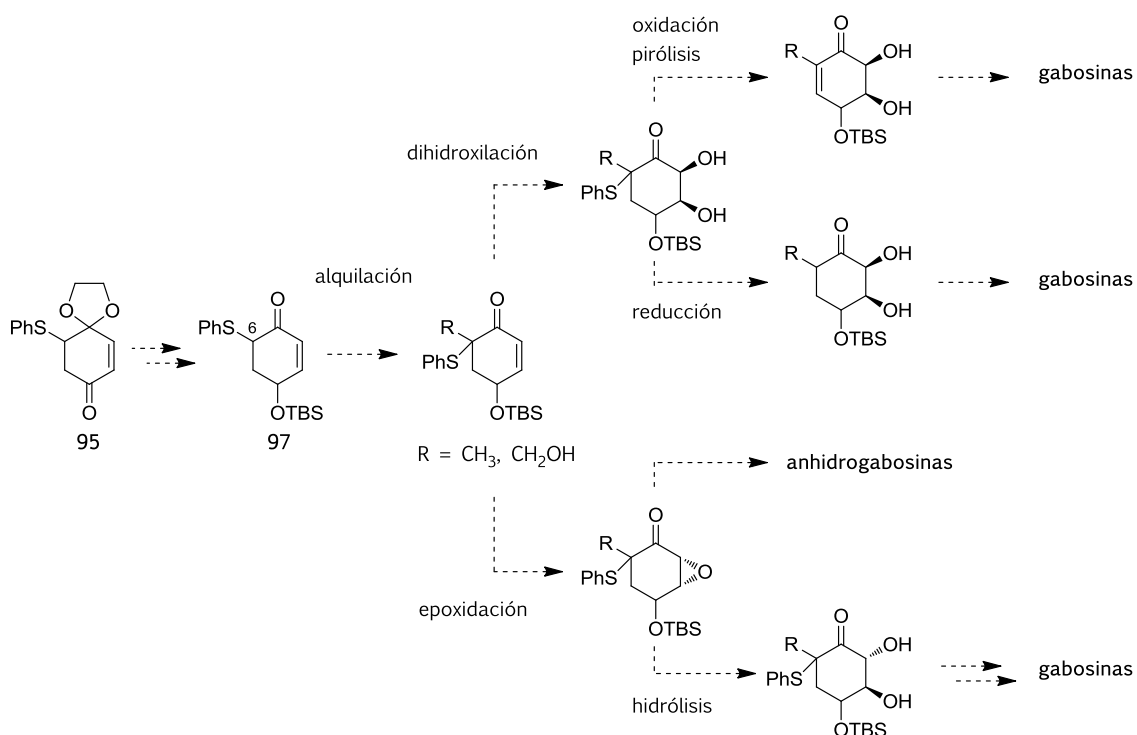


Figura 11. Diferencias generales entre las gabosinas

2.3.3. Estrategia

Teniendo en cuenta estos factores, se eligió el compuesto **97** como precursor para llevar a cabo la síntesis de gabosinas y anhidrogabosinas a través de la estrategia estereodivergente que se muestra en el Esquema 16. Este diseño nos permitiría acceder, de forma sistemática, al mayor número posible de gabosinas y anhidrogabosinas realizando las siguientes transformaciones:

- Alquilación de la posición doblemente activada C_6 de **97** para introducir el grupo metilo o hidroximetilo.
- Dihidroxilación del doble enlace para generar la unidad de *cis* α,β -carbonil glicol o epoxidación del mismo para eventualmente acceder al *trans* glicol.
- Oxidación del grupo tioéter a sulfóxido, seguido de β -eliminación térmica para regenerar la insaturación o reducción del enlace C_6-S para obtener una ciclohexanona.

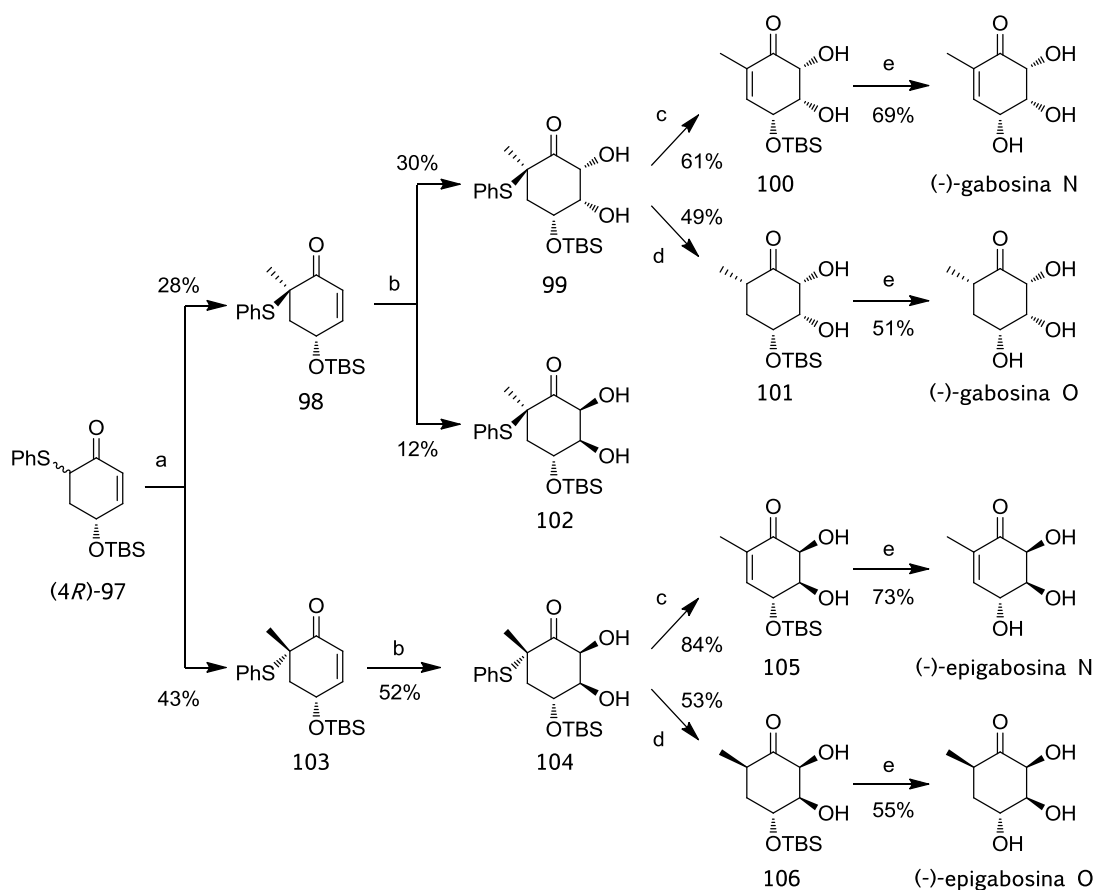


Esquema 16. Estrategia estereodivergente para la síntesis de gabosinas y anhidrogabosinas

La enona **97** se preparará a partir del equivalente sintético de la *p*-benzoquinona **95**. Durante el transcurso de ese proceso, se llevará a cabo una resolución enzimática que nos permitirá la separación de ambos enantiómeros. De esa manera, y en contraste con otras síntesis enantioselectivas, esta aproximación estereodivergente nos permitirá acceder a las distintas gabosinas y anhidrogabosinas para ambas series enantioméricas.

2.4. Objetivos

Con anterioridad a esta Tesis Doctoral y gracias a la aplicación de nuestra estrategia, se llevó a cabo la síntesis de varios de los objetivos marcados. Así, en una primera aplicación, se consiguió la síntesis de las gabosinas (+)- y (-)-N, (+)- y (-)-O, y de sus epímeros en C_4 , (+)- y (-)-epigabosinas N, y O (Esquema 17).³⁵

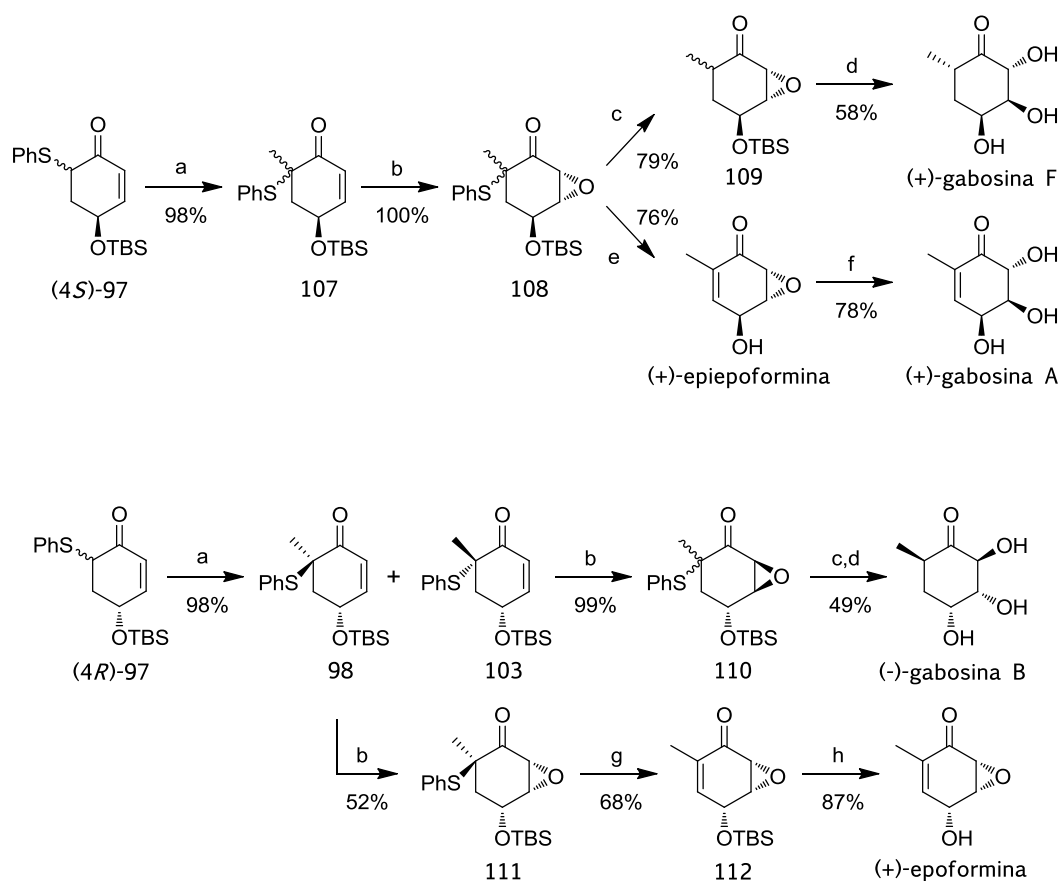


Condiciones: (a) NaH, MeI; (b) OsO₄, NMO; (c) i) *m*-CPBA; ii) Δ; (d) Bu₃Sn, AIBN; (e) TBAF.

Esquema 17. Síntesis de las (-)-gabosinas N y O y sus epímeros en C₄

Particularmente, este trabajo, permitió asignar la configuración absoluta de la gabosina O que hasta la fecha era desconocida y que fue establecida como 2*R*,3*R*,4*R*,6*S*.

En una segunda aplicación se llevó a cabo la síntesis de las gabosinas (+)-A, (-)-B y (+)-F, además de las anhidrogabosinas (+)-epiepoformina y (+)-epoformina (Esquema 18).^{43x}



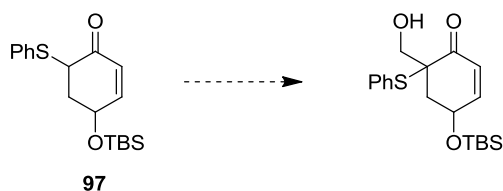
Condiciones: (a) NaH o ^tBuOK, MeI; (b) ^tBuOOH o H₂O₂, Triton B; (c) Bu₃SnH, AIBN;
 (d) i) Et₃N·HF ii) Ac₂O, DMAP; iii) BF₃·Et₂O; iv) MeONa; (e) i) *m*-CPBA; ii) Δ; iii) Et₃N·HF
 (f) i) Ac₂O, DMAP; ii) BF₃·Et₂O; iii) MeONa; (g) i) *m*-CPBA; ii) Δ; (h) Et₃N·HF.

Esquema 18. Síntesis de (+)-epiepoformina, (+)-epoformina y gabosinas (+)-A, (-)-B y (+)-F

Como se puede observar, los compuestos que se sintetizaron en nuestro grupo de investigación provienen de la alquilación en la que se introduce un grupo metilo en la posición α-carbonílica C₆.

2.4.1. Primer objetivo

El primer objetivo de la presente Tesis es el estudio de la reacción de hidroximetilación en C₆ de **97** y la preparación del derivado hidroximetilado a escala multigramo (Esquema 19).



Esquema 19. Hidroximetilación de la posición α -carbonílica C₆ de **97**

2.4.2. Segundo objetivo

Como segundo objetivo, se planteó sintetizar las gabosinas que provinieran de la dihidroxilación del compuesto hidroximetilado (Figura 12). Éstas serían la gabosina C, que se obtendría mediante la adaptación de las etapas usadas anteriormente para la síntesis de las gabosinas N y O, y la gabosina J, siendo su primera síntesis total e introduciendo una modificación táctica que nos permitiera intercambiar los grupos carbonilo e hidroxilo presentes en las posiciones relativas 1 y 4.

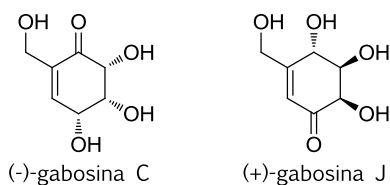


Figura 12. Compuestos diana derivados de la hidroximetilación y la dihidroxilación

Tercer objetivo

Por último, y para completar nuestro esquema general, también se planeó sintetizar anhidrogabosinas naturales resultantes de la epoxidación del compuesto hidroximetilado, así como las gabosinas que se pudieran obtener por apertura de dichos epóxidos (Figura 13). *A priori*, estos compuestos serían la epoxidona, la epiepidona, la filostina, el inhibidor RKTS-33 y las gabosinas D y E.

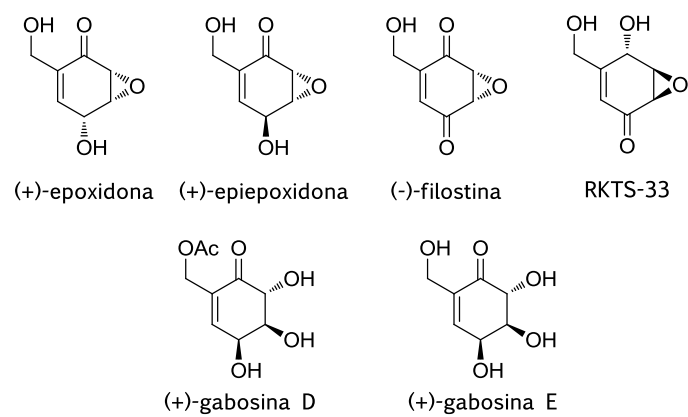


Figura 13. Compuestos diana derivados de la hidroximetilación y la epoxidación

3. Resultados y discusión I

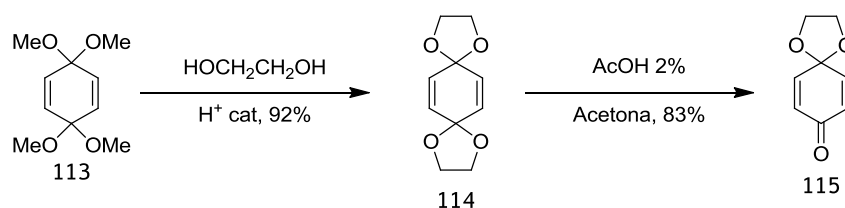
En trabajos preliminares de nuestro grupo se había desarrollado una ruta sintética para obtener el hidroximetilderivado de **97**. Esta ruta presentó ciertos inconvenientes que podían ser superados.

3.1. Síntesis de la enona **95**

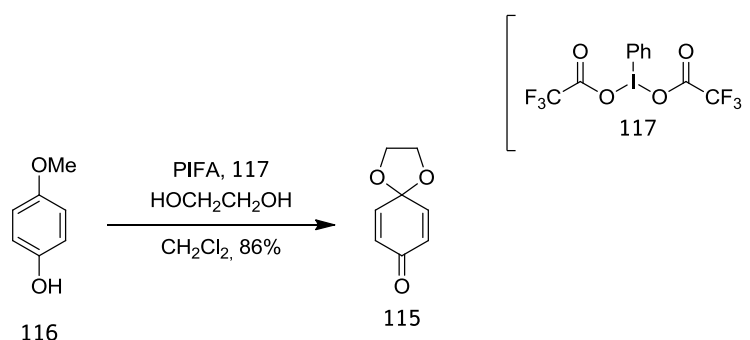
La enona **95** (Esquema 16, pág. 41) se prepara por adición conjugada de tiofenol al monoacetal etilénico de la *p*-benzoquinona, **115**. La ruta inicial para la obtención de **115** (Esquema 20) consistía en dos pasos a partir de 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexenodieno, **113**, con un rendimiento global del 76%.⁵⁶ El bisacetal **114** se preparaba por transacetilación de **113**, comercialmente asequible, con etilenglicol anhidro y ácido acético como catalizador.⁵⁶ La hidrólisis de **114**, según el método descrito por Heller, conducía a **115**.⁵⁷

⁵⁶ Caparelli, M. P.; Swento, J. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5360-5364.

⁵⁷ Heller, J. E.; Dreiding, A. S.; O'Connor, B. R.; Simmons, H. E.; Buchanan, G. L.; Raphael, R. A.; Taylor, R. A.; Taylor, R. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 272-280.

Esquema 20. Obtención del monoacetal de la *p*-benzoquinona **115**

El hecho de que el bisacetal **113** dejara de ser comercial condujo al grupo a utilizar una ruta alternativa. Así, se decidió utilizar una metodología descrita por Wong y colaboradores que consistía en la oxidación de *p*-metoxifenol, **116**, comercialmente asequible, mediante el reactivo [bis(trifluoroacetoxil)yodo]benzeno (PIFA, **117**)⁵⁸ en el seno de etilenglicol para obtener de forma directa el monoacetal de la *p*-benzoquinona **115** (Esquema 21).⁵⁹

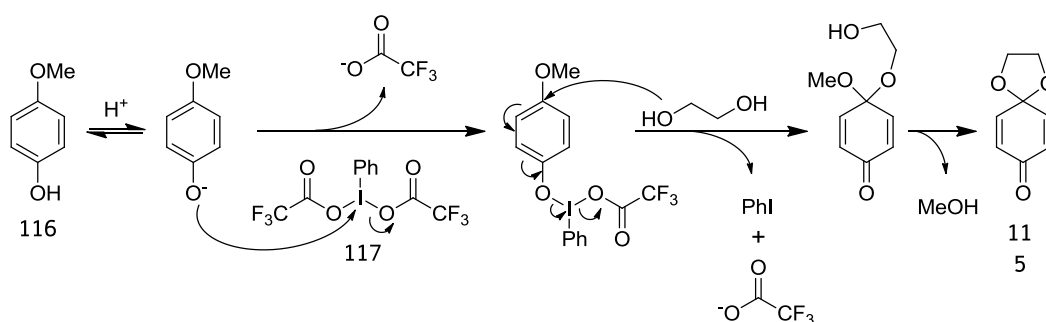
Esquema 21. Síntesis alternativa de **115**

El mecanismo de acción del reactivo PIFA no se conoce todavía con exactitud. En el año 2005 Westwell y colaboradores estudiaron el uso de compuestos hipervalentes de yodo para la oxidación de isoflavonas y estilbenos hidroxilados. Estos autores propusieron dos mecanismos alternativos para este proceso, uno vía ataque

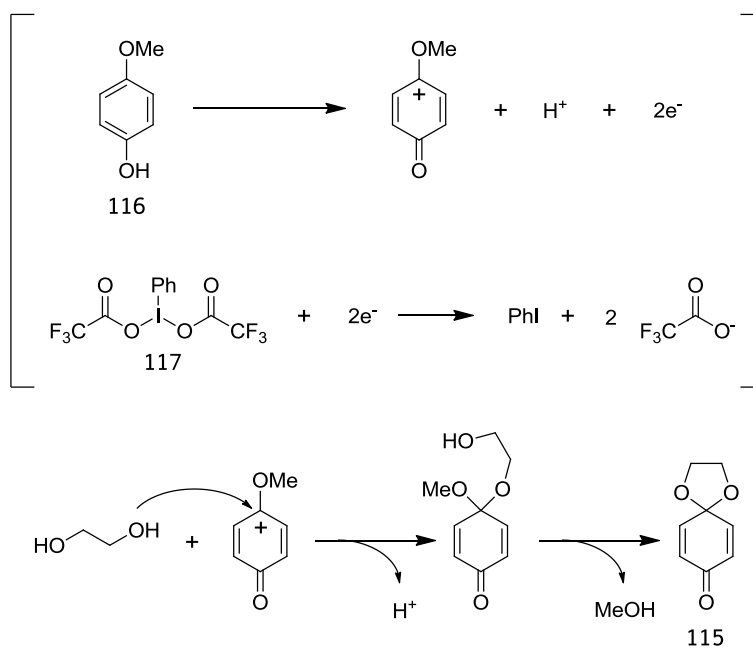
⁵⁸ Polhnert, G. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 731-734.

⁵⁹ Tr n-Huu-Déu, M-E.; Wartchow, R.; Winterfeldt, E.; Wong, Y-S. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2349-2369.

nucleofílico y otro vía redox.⁶⁰ Los Esquemas 22 y 23 ilustran ambos mecanismos aplicados a nuestro sustrato inicial, **116**.



Esquema 22. Posible mecanismo vía ataque nucleofílico



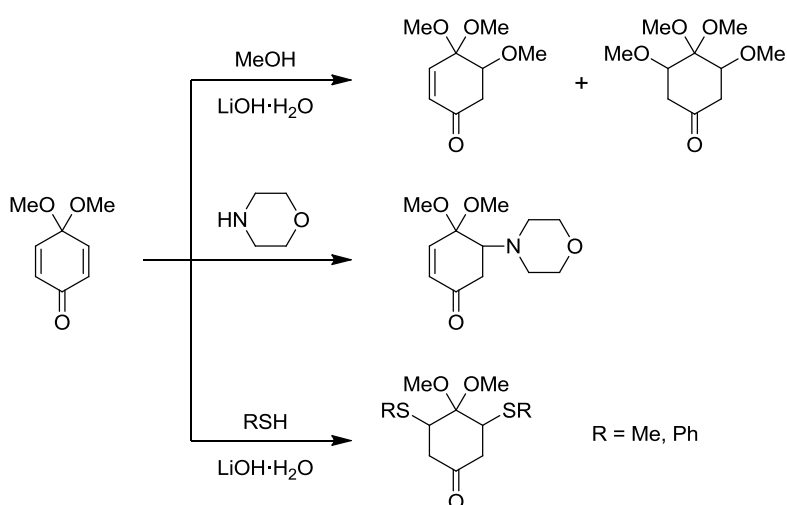
Esquema 23. Posible mecanismo vía redox

⁶⁰ Lion, C. J.; Vasselin, D. A.; Schwalbe, C. H.; Matthews, C. S.; Stevens, M. F.; Westwell, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3996-4001.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN I

Mediante el uso de esta nueva metodología se consiguió reducir la síntesis de **115** a una única etapa de reacción, incrementando el rendimiento de un 76% a un 86% y disminuyendo el tiempo de reacción de 2 días a 45 minutos. Teniendo en cuenta nuestro interés en producir la enona **95** en cantidades de varios gramos, las mejoras más significativas son que este proceso se puede escalar fácilmente y que el producto se puede purificar simplemente filtrando el crudo de reacción a través de una pequeña cantidad de gel de sílice.

La adición conjugada a quinonas y sus derivados es una reacción ampliamente utilizada. En 1978, Foster y colaboradores publicaron un trabajo en el cual realizaron diferentes adiciones conjugadas de heteronucleófilos al dimetoxiacetal de la *p*-benzoquinona (Esquema 24).⁶¹ Como se puede apreciar, con los nucleófilos de oxígeno y de azufre se utilizaba LiOH·H₂O como catalizador básico. Además, la reacción se llevaba a cabo con un elevado exceso de nucleófilo, hecho que implica obtener mayoritariamente productos de diadición.

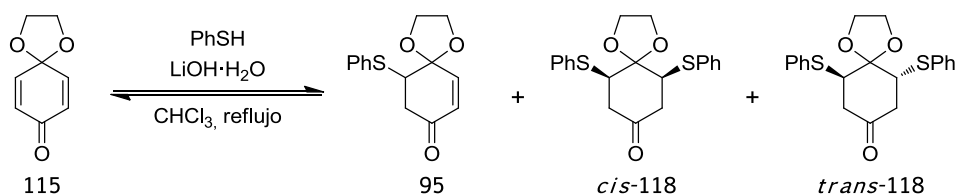


Esquema 24. Adición de heteronucleófilos al dimetoxiacetal de la *p*-benzoquinona

En nuestros laboratorios, para la adición conjugada de tiofenol al monoacetal **115**, (Esquema 25) se utiliza una relación molar de éste respecto al tiofenol de 1.8:1

⁶¹ Foster, C.H.; Payne, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2834-2837.

para favorecer, de esta manera, el producto de mono adición. En estas condiciones recuperamos parte del sustrato inalterado y formamos una pequeña cantidad de productos de doble adición **118**.



Esquema 25. Adición conjugada de tiofenol a **115**

En trabajos anteriores, el aislamiento del compuesto **95** se llevaba a cabo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice. Este hecho representaba un gran inconveniente en la ruta sintética, ya que el método no proporcionaba una buena separación de productos, requería de mucho tiempo de trabajo y de grandes volúmenes de disolvente. Posteriormente, el método de purificación fue mejorado cambiando la cromatografía en columna por una cristalización fraccionada. Para ello, se realizó un estudio detallado y se observó que el isopropanol era el disolvente más adecuado para separar la mezcla de productos.⁶²

Así pues, se disuelve el crudo de reacción en isopropanol caliente, se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar a 4 °C durante 3-7 días. Mediante este procedimiento se obtiene un sólido enriquecido en el producto de mono adición **95**, junto con pequeñas cantidades de monoacetal **115**. Después son necesarias de 2 a 3 recrystalizaciones más para obtener el producto deseado totalmente puro con un rendimiento final del 64%.

Como la adición conjugada de tiofenol al monoacetal **115** es un proceso reversible, los residuos resultantes de la cristalización pueden ser reutilizados como materiales de partida.

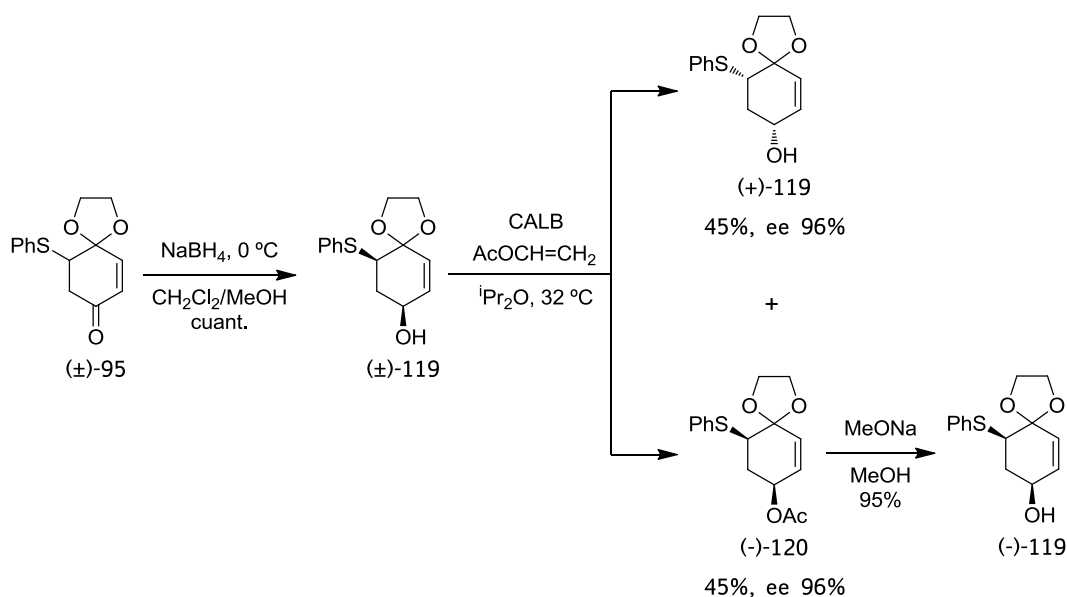
⁶² Bayón, P.; Marjanet, G.; Toribio, G.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3486-3491.

3.2. Síntesis estereocontrolada de la enona **97**

Anteriormente, los enantiómeros de la enona (\pm)-**95** se separaban mediante una cromatografía líquida de media presión sobre triacetato de celulosa.⁴⁹ Esta técnica, aunque con buenos resultados, resultaba ineficaz debido a la escala de trabajo que sólo permitía separar lotes de 200 mg. Posteriormente se ensayó, sin éxito, reducir esta enona de forma enantioselectiva utilizando borano en presencia de diferentes oxazaborolidinas quirales.⁶³ Finalmente se desarrolló un protocolo para la síntesis estereocontrolada de **97** basado en una acetalización enzimática.⁶²

3.2.1. Síntesis y resolución cinética enzimática del alcohol (\pm)-**119**

La reducción de la cetona (\pm)-**95** con NaBH_4 conduce de forma totalmente estereoselectiva al alcohol *cis* (\pm)-**119**, con un rendimiento cuantitativo (Esquema 26), de forma que la adición del hidruro sobre el grupo carbonilo tiene lugar por la cara opuesta a la ocupada por el grupo fenilsulfuro.



Esquema 26. Obtención y resolución de (\pm)-**119** a partir de (\pm)-**95**

⁶³ (a) Corey, E. J.; Kigoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5025-5028. (b) Mori, K.; Amaike, M.; Itou, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1871-1878.

A continuación se lleva a cabo la esterificación de (\pm)-**119** con acetato de vinilo en presencia de la lipasa B de la *Candida Antarctica* (CALB). Los estudios llevados a cabo para este proceso permitieron mejorar las condiciones descritas en la literatura para reacciones análogas.⁶⁴ En particular, se consiguieron tiempos de reacción más cortos debido a la elevada eficiencia de la enzima. Durante la optimización y posterior escalado, se ensayaron diferentes relaciones de peso alcohol:enzima, siendo 1:0.06 la que mostró mejores resultados. Al mismo tiempo, se encontró que las concentraciones que mostraron mejor eficacia fueron 72 mM para el alcohol (\pm)-**119** y 1 mg/ml para la CALB. Por otra parte, se buscó la manera de obtener el mayor exceso enantiomérico posible, sobre todo teniendo en cuenta que en el medio de reacción también se produce la acetilación del otro enantiómero, aunque a velocidad muy inferior. Para ello se realizó un exhaustivo estudio monitorizando la reacción mediante CHPLC Y GC.

CHPLC es una técnica muy efectiva para determinar ee's pero no es lo suficientemente rápida para hacerlo a un tiempo tal que permita detener la reacción en el momento óptimo. El análisis de diversas muestras por GC y H¹-RMN, determinaron que el momento idóneo para interrumpir la reacción correspondía a aquel en el que los picos del alcohol **119** y el acetato **120** (8.9 min y 10.0 min, respectivamente, por GC) mostraban una relación de área relativa de 1:1.1.

Con estos parámetros, fue posible aumentar la escala de trabajo a 10 g de material de partida, tomando alícuotas cada 20 minutos y analizándolas por GC. La reacción se dio por finalizada a las 3.5 h, obteniéndose (+)-**119** (96% ee) y (-)-**120** (96% ee) (Figura 14) con un 45% de rendimiento para cada uno de ellos.

⁶⁴ (a) Morgan, B. S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 2807-2809. (b) Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, I. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3117-3122.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN I

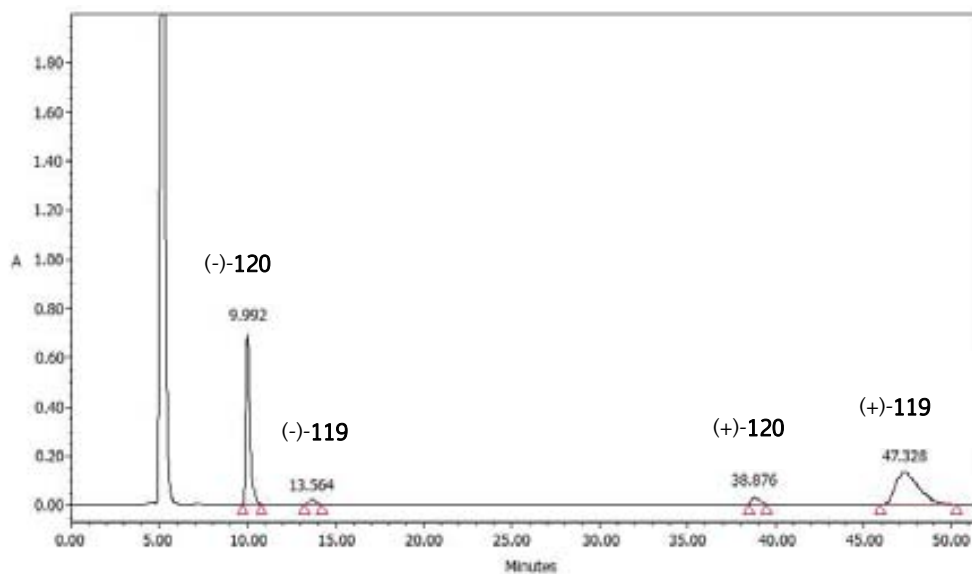
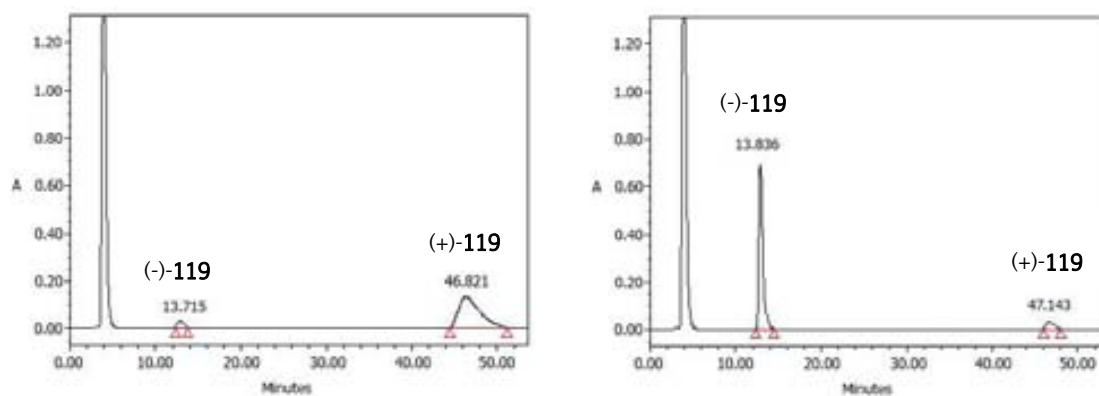


Figura 14. CHPLC de los productos de la resolución cinética enzimática

Para recuperar el otro enantiómero del alcohol, (-)-119, se llevó a cabo la hidrólisis del acetato (-)-120 en medio básico.

La pureza óptica de los alcoholes (+)- y (-)-119 se determinó por CHPLC (Figura 15).

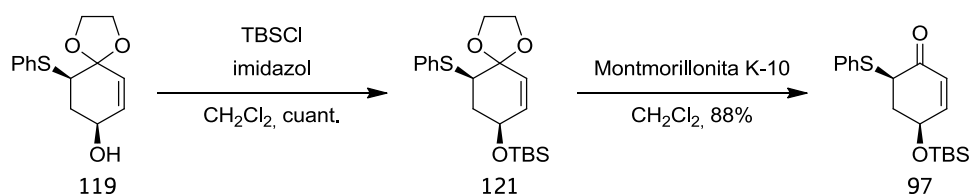


Producto	t_r (min)	%Área
(-)-119	13.7	2
(+)-119	46.8	98

Producto	t_r (min)	%Área
(-)-119	13.8	98
(+)-119	47.1	2

Figura 15. CHPLC de (+)-119 y (-)-119, productos de la resolución enzimática

El intermedio clave **97** se había sintetizado en trabajos previos del grupo mediante una secuencia de protección-desprotección desde el alcohol **119** (Esquema 27). La protección del alcohol en forma de éter silílico **121**, por tratamiento con TBSCl e imidazol, en CH₂Cl₂ y a temperatura ambiente (Tabla 1, entrada 1) requería de elevados tiempos de reacción para obtener buenos rendimientos, por lo que se decidió probar nuevas condiciones basándonos en trabajos similares realizados en nuestro grupo y otros descritos en la bibliografía.⁶⁵ Aumentando la temperatura de reacción se consiguió mejorar el rendimiento a una transformación cuantitativa (entrada 2), pero concentrando la solución (entrada 3) se consiguió además una disminución del tiempo, lo que supuso una mejora de los resultados obtenidos anteriormente.



Esquema 27. Síntesis de **97** desde **119**

Tabla 1. Resultados obtenidos en la sililación de **119** con TBSCl¹/imidazol² en CH₂Cl₂

Entrada	Temperatura	Tiempo	[119]	Rendimiento
1	25 °C	5 días	0,1 M	83%
2	40 °C	20 h	0,1 M	Cuant.
3	25 °C	2 h	0,7 M	Cuant.

¹1.3 equivalentes; ²1.5 equivalentes

⁶⁵ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*, 3^a ed. Nueva York: Wiley-Interscience, 1999; pp 127-141.

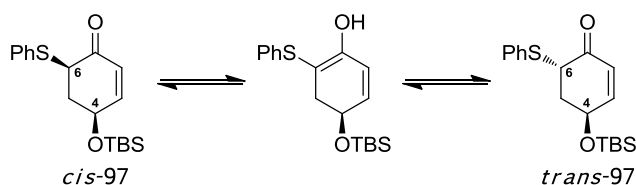
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN I

A continuación, se ensayó la hidrólisis del acetal **121** siguiendo la metodología ya descrita y basada en una publicación de Taylor y colaboradores.⁶⁶ Se trata de mezclar, en el seno de diclorometano, el acetal con la arcilla Montmorillonita K-10, que al ser ligeramente ácida lo hidroliza sin afectar la protección silílica. Una vez acabada la reacción sólo hay que filtrar la arcilla, realizar varios lavados con acetato de etilo para favorecer la extracción del producto y evaporar el disolvente.

Aunque se ensayó una hidrólisis alternativa basada en el uso catalítico de triflato de indio,⁶⁷ no se consiguió mejorar el rendimiento del 88% obtenido con el método anterior.

La configuración relativa *cis* entre el grupo feniltioéter y el éter silílico fue confirmada por experimentos NOE irradiando en las frecuencias de los protones H₄ y H₆.⁶⁸

Debido al equilibrio ceto-enólico de la enona **97** (Esquema 28) se observó, por resonancia magnética nuclear de protón, una lenta epimerización del centro estereogénico α -carbonílico C₆. Esta epimerización carece de importancia a efectos de la síntesis, ya que en la siguiente etapa de alquilación se genera el enolato con el consiguiente cambio de hibridación de C₆ a sp².

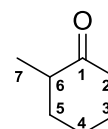


Esquema 28. Epimerización de **97**

⁶⁶ Gautier, E. C.; Graham, A. E.; McKillop, A.; Standen, S. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1881-1884.

⁶⁷ Gregg, B. T.; Golden, K. C.; Quinn, J. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5890-5893.

⁶⁸ A modo de facilitar la lectura de la presente Tesis Doctoral, se decidió hacer uso de la siguiente numeración en todos los compuestos con estructura metil o hidroximetilciclohexánica, sin tener en cuenta la normativa IUPAC.



3.3. Hidroximetilación de **97**

Debido a que las gabosinas presentan un grupo metilo o hidroximetilo en la posición α -carbonílica de la enona (Figura 11, A, pág. 40), se decidió bifurcar la secuencia a partir de **97**, abriendo dos vías paralelas, una de ellas para la preparación de compuestos metilados y la otra de compuestos hidroximetilados. Esta última es la vía a seguir en el presente trabajo. La siguiente etapa sintética es, por lo tanto, la introducción de un grupo hidroximetilo en la posición activa 6 de la enona **97**.

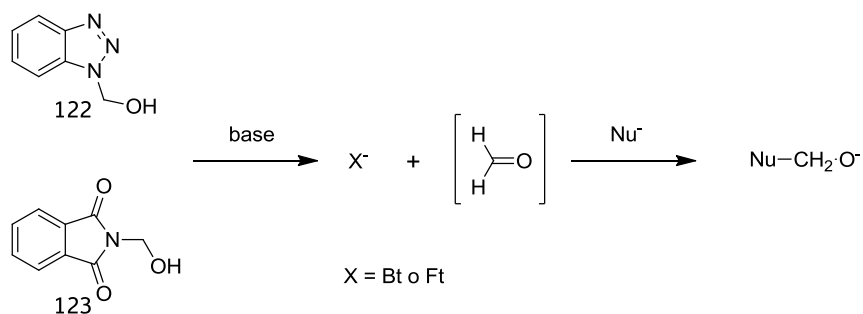
Además de varias gabosinas, existen otros productos en la naturaleza que presentan un grupo hidroximetilo como sustituyente del anillo ciclohexánico, como ya se ha visto en la Introducción. Esta estrategia es también interesante sintéticamente, ya que permite la posibilidad de alargar la cadena lateral para obtener otros productos relacionados, por lo que esta reacción resulta particularmente destacable.

En trabajos preliminares ya se había ensayado en nuestro grupo la hidroximetilación de **97** utilizando paraformaldehído como fuente de formaldehído. Esto requería trabajar a 200 °C para favorecer la termólisis del paraformaldehído y conducir el formaldehído gas formado a través de un tubo de teflón hasta la disolución que contenía el sustrato. El mejor rendimiento obtenido mediante este procedimiento fue del 66%.

Bischoff y colaboradores describieron una manera de generar formaldehído *in situ* a partir de los compuestos comerciales benzotriazol-1-metanol (Bt-CH₂OH), **122**, o *N*-hidroximetilftalimida (Ft-CH₂OH), **123**, en medio alcalino (Esquema 29).⁶⁹

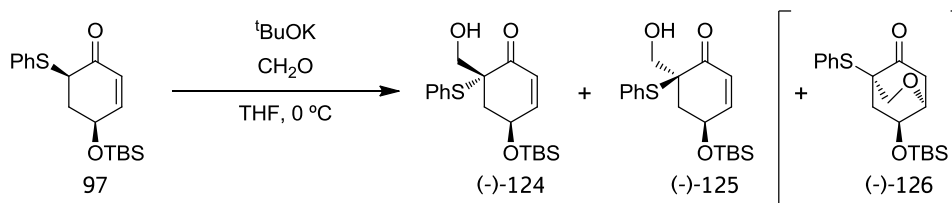
⁶⁹ Deguest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165-1167.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN I



Esquema 29. Reacción de hidroximetilación generando formaldehído *in situ*

Basándonos en estos precedentes decidimos ensayar esta metodología con nuestro sustrato de partida **97** (Esquema 30). La reacción se probó en varias condiciones, recogidas en la Tabla 2.



Esquema 30. Hidroximetilación de **97**

Tabla 2. Resultados de la reacción de hidroximetilación de **97** con Bt-CH₂OH en THF

Entrada	[97]	[^t BuOK] ¹	[122] ²	Productos (rendimiento)		
1	0,1 M	0,1 M	- ³	(-)- 124 (54%)	(-)- 125 (12%)	--
2	0,1 M	0,1 M	0,1 M	(-)- 124 (53%)	(-)- 125 (7%)	(-)- 126 (15%)
3	0,1 M	0,1 M ⁴	0,1 M	(-)- 124 (51%)	(-)- 125 (7%)	(-)- 126 (30%)
4	0,1 M	0,1 M	0,1 M	(-)- 124 (42%)	(-)- 125 (34%)	--
5	0,8 M	0,5 M	0,2 M	(-)- 124 (83%)	(-)- 125 (4%)	--

¹tres equivalentes; ²dos equivalentes; ³paraformaldehído como fuente de formaldehído; ⁴[LDA]

Inicialmente se ensayaron condiciones análogas a las utilizadas en la anterior reacción de hidroximetilación en las que el *p*-formaldehído era la fuente de formaldehído (entrada 1), para ello se usó ^tBuOK como base y se sustituyó el *p*-formaldehído por **122** (entrada 2). Tras el tratamiento acuoso de la mezcla de reacción, además de los alcoholes esperados (-)-**124** y (-)-**125**, apareció un producto inesperado identificado como (-)-**126**, que no se había detectado por capa fina durante la reacción. Éste se produce por una adición conjugada intramolecular del alcohol sobre el doble enlace. Para evitar la formación de (-)-**126**, se ensayaron algunas modificaciones de las condiciones de reacción. Usando LDA como base y un *work up* que incluye un lavado con NaOH 6 M (entrada 3), se observó incluso mayor proporción de (-)-**126**, lo que nos llevó a pensar que la reacción colateral podía ocurrir durante el *work up*. Por ese motivo, se decidió volver al uso de ^tBuOK y hacer sólo una filtración del crudo de reacción a través de gel de sílice, con la posterior evaporación del disolvente, obteniéndose mejor rendimiento (entrada 4) con una metodología más sencilla. Al escalar la reacción (entrada 5) se decidió concentrar cada una de las disoluciones, mejorándose la diastereoselectividad (**124:125** aprox. 20:1) y el rendimiento hasta un 87% global.

La elucidación estructural de (-)-**126** ha sido realizada en base a sus espectros de RMN, incluyendo experimentos bidimensionales de correlación protón-protón y protón-carbono. Un experimento NOESY nos ha proporcionado la información necesaria para asignar la configuración del carbono que sostiene el grupo *terc*-butildimetilsililoxi, dado que el protón H_{8a} está cerca en el espacio de H₇ y de H_{3a} (Figura 16).

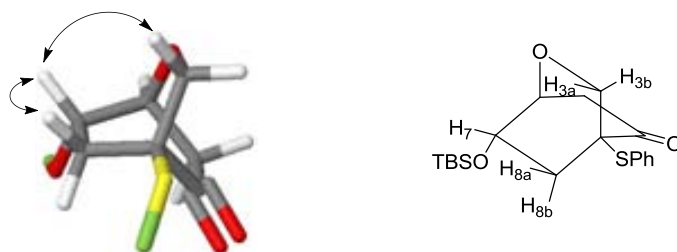


Figura 16

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN I

El compuesto (-)-**126** proviene de la ciclación de (-)-**125**, lo cual explica porque en las entradas 2 y 3 este diastereoisómero es tan minoritario. Aparentemente, su isómero (-)-**124** no cicla. Con el uso de modelos moleculares se ha visto que en este último caso podría existir cierta repulsión estérica que lo impediría.

Lamentablemente, el procedimiento de la entrada 5 que había proporcionado excelente rendimiento y diastereoselectividad no resultó muy reproducible, hecho que nos llevó a buscar otras condiciones. Por este motivo, se decidió probar la formalina, solución acuosa al 37% de formaldehído estabilizado con metanol, como fuente de formaldehído (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de la reacción de hidroximetilación de **97** (0.2M) con formalina en THF en función de la base utilizada

Entrada	Base ¹	Productos (rendimiento)
1	^t BuOK	(-)- 124 (88%) --
2	DBU	(-)- 124 (57%) (-)- 125 (21%)
3	NaH	(-)- 124 (83%) --

¹Concentración 0,2 M

Inicialmente se decidió probar ^tBuOK como base (entrada 1), añadiéndose un equivalente de éste a una solución 0.2 M de la enona **97**, que contenía también un equivalente de formalina a 0 °C. En este caso se procedió con un *work up* acuoso ligeramente ácido para eliminar los restos de base obteniéndose exclusivamente el isómero hidroximetilado (-)-**124** con un 88% de rendimiento. Se ensayaron otras bases pero no mejoraron los resultados. Cuando se usó DBU (entrada 2) se obtuvo una mezcla de (-)-**124** y (-)-**125**. Y al utilizar NaH (entrada 3), se obtuvo únicamente (-)-**124** pero con un rendimiento algo menor que utilizando ^tBuOK.

Debido a que la configuración del nuevo centro estereogénico *a priori* no es importante para la síntesis de los compuestos diana, ya que éstos presentan un doble

enlace en la posición 5-6, no era necesario disponer de ambos diastereoisómeros (-)-**124** y (-)-**125**. Así, se decidió escalar la reacción según las condiciones de la entrada 1 de la Tabla 3, llegando a trabajar a una escala de 5g con rendimientos reproducibles.

El espectro de ^1H -RMN de (-)-**124** muestra las señales correspondientes al grupo hidroximetilo como dos dobletes a 3.91 y 3.53 ppm (Figura 17). El valor de las constantes de acoplamiento entre los protones H_5 (2.51 y 2.24 ppm) y H_4 (4.96 ppm) permiten determinar su conformación preferida (Figura 18). En efecto, uno de los protones H_5 presenta una constante de acoplamiento de 13.9 Hz con H_4 que corresponde a una disposición relativa *trans*-diaxial, lo que implica que el grupo feniltioéter se encuentra en disposición pseudoaxial y el grupo *tert*-butilsililoxi en pseudoecuatorial.

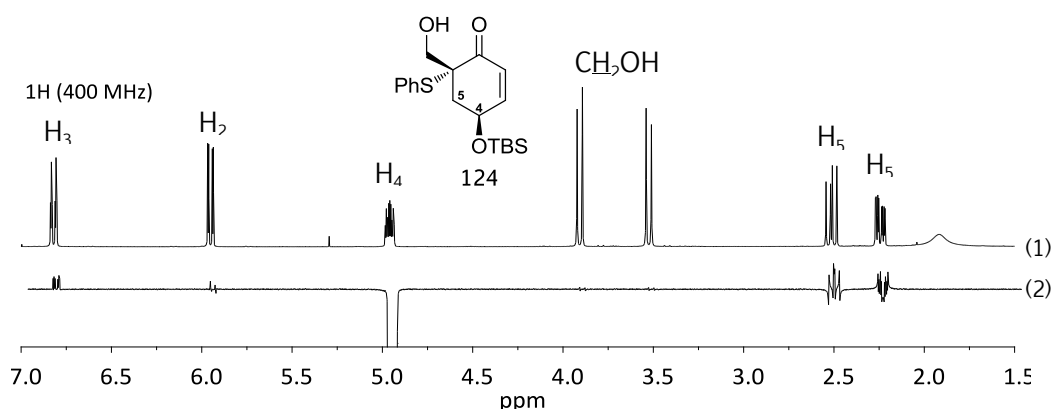


Figura 17. (1) Fragmento del espectro de ^1H -RMN de (-)-**124** en CDCl_3 ; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H_4

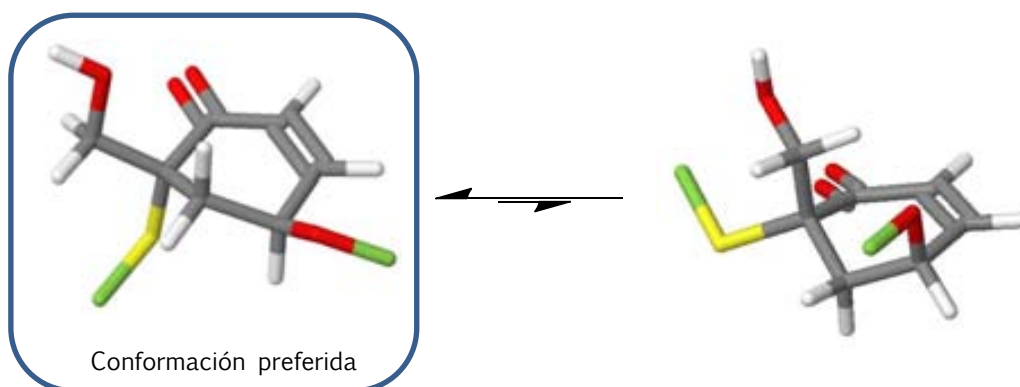


Figura 18. Equilibrio conformacional de (-)-**124**

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN I

Para el diastereoisómero (-)-**125**, las señales de los protones del grupo hidroximetilo aparecen de igual forma como dos dobletes a 3.74 y 3.59 ppm (Figura 19). En este caso no se observó ninguna constante de acoplamiento que pudiera corresponder a una disposición *trans*-diaxial entre H₅ y H₄. Parece pues que la conformación preferida de (-)-**125** es aquella en la que los grupos feniltioéter y *tert*-butildimetilsililoxi se encuentran ambos en posición pseudo-axial (Figura 20).

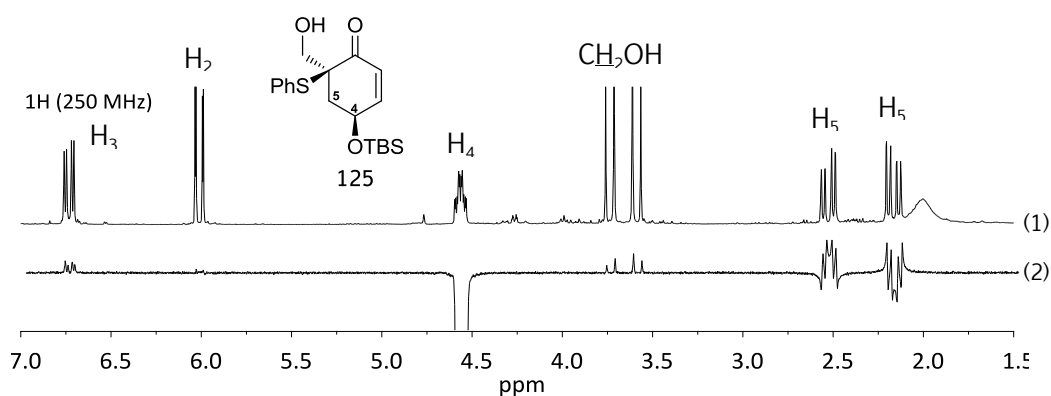


Figura 19. (1) Fragmento del espectro de ¹H-RMN de (-)-**125** en CDCl₃; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H₄

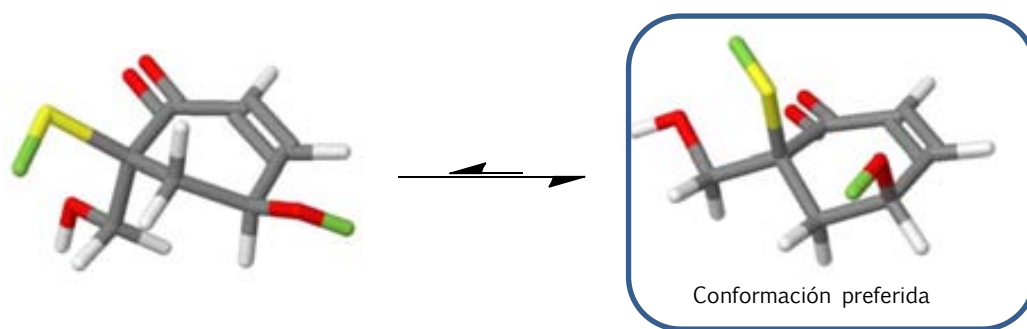
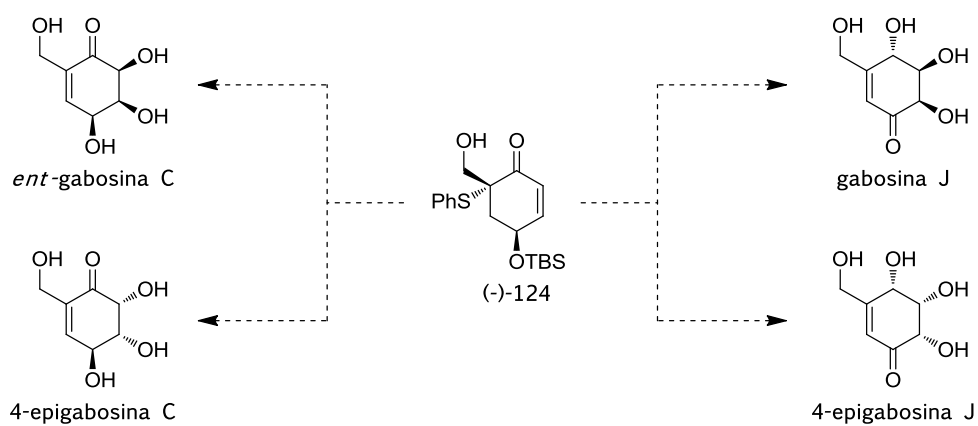


Figura 20. Equilibrio conformacional de (-)-**125**

Experimentos NOE efectuados con ambos isómeros confirman la asignación estereoquímica (Figuras 17 y 19). La irradiación del protón alílico H₄ produce efecto NOE en ambos protones del grupo hidroximetilo en el isómero (-)-**125** y no lo produce en el isómero (-)-**124**.

4. Resultados y discusión II

En el siguiente capítulo se procederá a describir la síntesis de aquellos productos derivados de (-)-124 que presentan en su estructura un glicol en configuración *cis* (Esquema 31).



Esquema 31

4.1. Síntesis de la gabosina C y su epímero en C₄

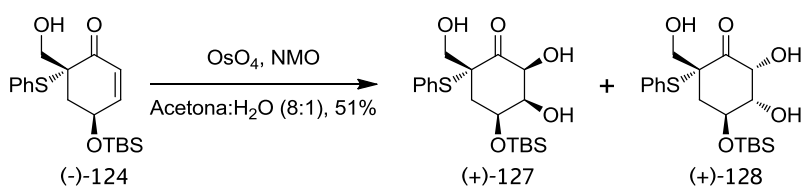
La gabosina C fue el primer compuesto de esta familia en ser aislado de una cepa de *Streptomyces*. Inicialmente, y debido a sus propiedades, fue conocida como el antibiótico KD16-U1.²⁹ Además el crotonato de esta sustancia, COTC, resultó ser un importante agente antitumoral.^{30,40}

La gabosina C también fue la primera en ser sintetizada, incluso antes de ser clasificada en el grupo de las gabosinas,^{45a} después de ello, se llevaron a cabo diversas síntesis más. Conjuntamente, se efectuó la síntesis del COTC mediante la esterificación del alcohol primario de la gabosina C.^{45c}

Según nuestra aproximación, para sintetizar esta sustancia deberíamos efectuar la misma secuencia desarrollada para la síntesis de la gabosina N (Esquema 17, pág. 42), pero en este caso partiendo del compuesto hidroximetilado (-)-124.

4.1.1. Obtención de los dioles (+)-127 y (+)-128

La reacción de dihidroxilación de (-)-124 fue estudiada inicialmente por la Dra. Georgina Marjanet en su Tesis Doctoral (Esquema 32).⁷⁰ Las mejores condiciones obtenidas fueron aquellas en las que se usó el sistema OsO₄/NMO como oxidante, en el seno de una mezcla homogénea de acetona/H₂O (Tabla 4, entrada 1), condiciones de Upjohn.⁷¹ Se comprobó que el rendimiento moderado obtenido (51%) no se debía a la pérdida de materia en el proceso de aislamiento sino a la propia reacción de dihidroxilación. Por eso se decidió llevar a cabo un estudio ensayando otros oxidantes. La oxidación con OsO₄ en proporción estequiométrica (entrada 2) condujo a una mezcla de productos que no pudieron identificarse. Utilizando KMnO₄/Bu₄NBr en fase heterogénea (entrada 3) se recuperó el material de partida inalterado.



Esquema 32. Dihidroxilación de (-)-124

⁷⁰ Marjanet, G. *Tesis Doctoral, UAB, 2006.*

⁷¹ Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.

Tabla 4. Resultados de la dihidroxilación de (-)-124¹

Entrada	Oxidantes	Disolventes	Productos (rendimiento)
1 ²	OsO ₄ , NMO	Acetona/H ₂ O (8:1)	(+)-127 (29%) (+)-128 (22%)
2 ²	OsO ₄ estequiométrico	Diclorometano	Productos de descomposición
3 ²	KMnO ₄ /Bu ₄ NBr	Diclorometano	³
4	OsO ₄ , K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃	^t BuOH/H ₂ O (1:1)	³
5	AD-mix α	^t BuOH/H ₂ O (1:1)	³
6	AD-mix β	^t BuOH/H ₂ O (1:1)	³
7	OsO ₄ , K ₃ Fe(CN) ₆ , K ₂ CO ₃	Acetona/H ₂ O (8:1)	³
8	OsO ₄ , QNO	Diclorometano	Productos de descomposición
9	CTAP	Diclorometano	³
10	RuCl ₃ ·H ₂ O, CeCl ₃ ·7H ₂ O, NaIO ₄	EtOAc/CH ₃ CN/H ₂ O (3:3:1)	Productos de descomposición
11	Mn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O, Pyr-2-COOH, H ₂ O ₂ , NaOAc	Acetona	³
12	Peróxido de ciclopropil malonoil	Cloroformo	Productos de descomposición

¹reacciones realizadas a temperatura ambiente; ²experimentos realizados por la Dra. Georgina Marjanet durante su Tesis Doctoral; ³se recuperó material de partida

A continuación, se ensayaron diversas metodologías en las que se usó el OsO₄ junto con otros co-oxidantes (entradas 4-8). Primero se sustituyó el NMO por el K₃Fe(CN)₆, pero no se produjo reacción recuperándose el material de partida. Después se ensayaron los catalizadores AD-mix α y β de Sharpless y tampoco se observó reacción alguna. Pensando que el problema podría ser la mezcla de disolventes, se decidió repetir las condiciones de la entrada 4 pero con la mezcla de disolventes

acetona/H₂O (entrada 7), pero los reactivos fueron poco solubles y tampoco se observó reacción. Por último, ensayamos el uso del QNO como sustituto del NMO, dado que Donohoe *et al.* habían descrito⁷² que en la dihidroxilación de tricloroacetamidas alílicas se obtenían mejores resultados comparados con las condiciones de Upjohn. En nuestro caso únicamente se obtuvieron productos de descomposición.

Al comprobar que el uso de otros co-oxidantes no mejoraba el comportamiento de la reacción, se pasó a sustituir el conjunto de reactivos. En primer lugar se utilizó el permanganato de cetiltrimetilamonio, CTAP,⁷³ (entrada 9) que había sido usado por Vimala *et al.* para dihidroxilar diversos dobles enlaces endocíclicos, tanto en condiciones libres de disolventes como en diclorometano. En nuestro caso, y utilizando diclorometano como disolvente, no se obtuvo reactividad alguna y se acabó recuperando el material de partida inalterado. En 2005, Plietker y Niggemann describieron un método de dihidroxilación de alquenos basado en un sistema bimetalico de Ru (III) y Ce (III). De esta manera, la reacción procede de forma suave y eficiente, a diferencia de otros en los que sólo se utiliza Ru (III).⁷⁴ Mediante este procedimiento, estos autores consiguieron dihidroxilar varios alquenos electrónicamente pobres, entre los cuales la ciclohexenona, con rendimientos moderados. Así que decidimos probar esta metodología con la enona (-)-**124** (entrada 10) obteniendo exclusivamente productos de descomposición. Más recientemente, Browne *et al.* describieron otro método de dihidroxilación de dobles enlaces electrónicamente pobres mediante el uso de un catalizador de Mn (II).⁷⁵ Al ensayar estas condiciones (entrada 11) no se observó reactividad. Por último, decidimos probar como reactivo el peróxido del ácido ciclopropilmalónico.⁷⁶ Este compuesto se adiciona a dobles enlaces y, después de la hidrólisis del intermedio formado, se consigue obtener dioles con configuración *cis*. De nuevo, al probar este reactivo (entrada 12), se obtuvieron productos de descomposición.

⁷² Blades, K.; Donohoe, T. J.; Winter, J. J. G.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4701-4704.

⁷³ Vimala, B. C.; Nagendrappa, G. *J. Saudi Chem. Soc.* **2009**, *13*, 169-175.

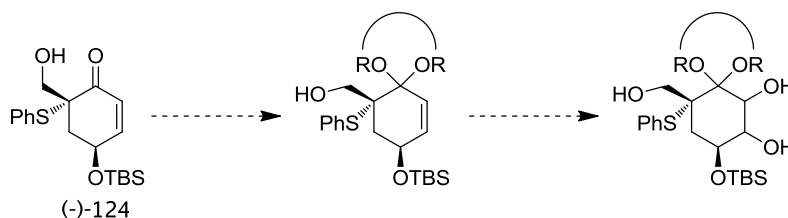
⁷⁴ Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402-2405.

⁷⁵ Saisaha, P.; Pijper, D.; van Summeren, R. P.; Hoen, R.; Smit, C.; de Boer, J. W.; Hage, R.; Alsters, P. L.; Feringa, B. L.; Browne, W. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4444-4450.

⁷⁶ Griffith, J. C.; Jones, K. M.; Picon, S.; Rawling, M. J.; Kariuki, B. M.; Campbell, M.; Tomkinson, N. C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14409-14411.

Por último, pensando que el problema podría venir de tener el alcohol primario de (-)-**124** libre, se decidió proteger éste en forma de éter silícico y ensayar la dihidroxilación del producto resultante. Sobre el compuesto protegido se ensayaron varias metodologías de oxidación pero no se obtuvieron mejores resultados.

Considerando que la dihidroxilación es un proceso de adición electrofílica, se pensó en proteger el grupo carbonilo de (-)-**124** en forma de acetal como etapa previa (Esquema 33). Se ensayó la formación del acetal utilizando diversas condiciones, pero en todos los casos se recuperó la enona de partida inalterada.



Esquema 33. Intento de protección del grupo carbonilo y dihidroxilación del acetal resultante

La escasa reactividad de (-)-**124** frente a las condiciones de acetalización podría explicarse por la elevada estabilidad del sistema enona, especialmente en este caso donde además puede existir un enlace de hidrógeno intramolecular dando lugar a un anillo de seis eslabones.

Finalmente, se decidió continuar la síntesis con los productos obtenidos en la reacción de dihidroxilación en las condiciones iniciales de Upjohn, en las que se conseguía un rendimiento global del 51% con una relación entre (+)-**127** y (+)-**128** de 1.3:1, respectivamente. Esta ligera diastereoselectividad podría ser debida a una posible coordinación del OsO_4 por parte del alcohol libre presente en (-)-**124**, favoreciendo la adición del diol en *syn* con respecto del grupo hidroximetilo. Los dioles diastereoisoméricos (+)-**127** y (+)-**128** pudieron ser aislados y separados mediante cromatografía en columna en gel de sílice.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de (+)-**127** (Figura 21) han desaparecido las señales correspondientes a los protones olefínicos y aparecen en su lugar las nuevas

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN II

señales pertenecientes a los protones α -hidroxílicos a δ 5.24 y 4.33 ppm. Además, el valor de 11.4 Hz de la constante de acoplamiento entre uno de los protones H_5 y el protón H_4 es indicativo de una disposición relativa preferentemente en *trans*-diaxial, hecho que nos permitió determinar que su conformación preferida es aquella con el grupo feniltioéter en axial (Figura 22).

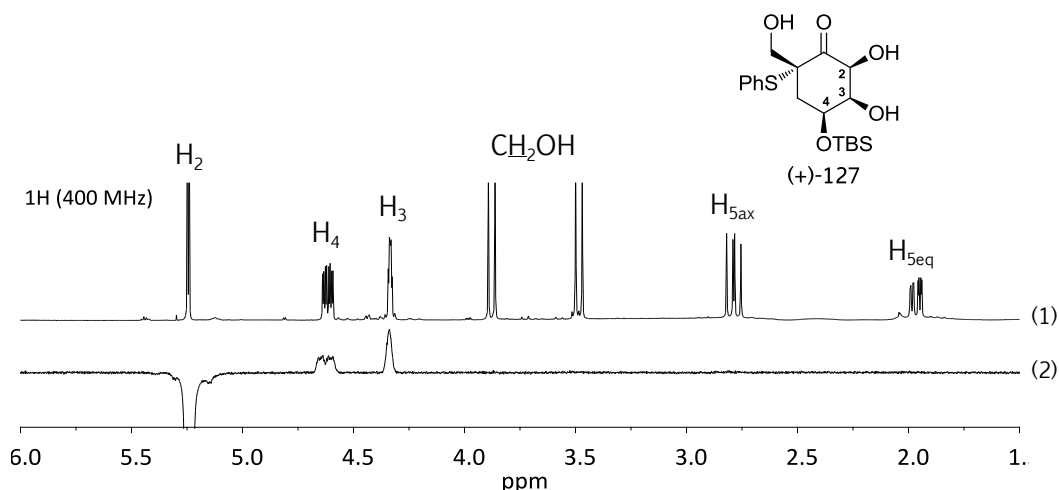


Figura 21. (1) Fragmento del espectro de ^1H -RMN de (+)-127 en CDCl_3 ; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H_2

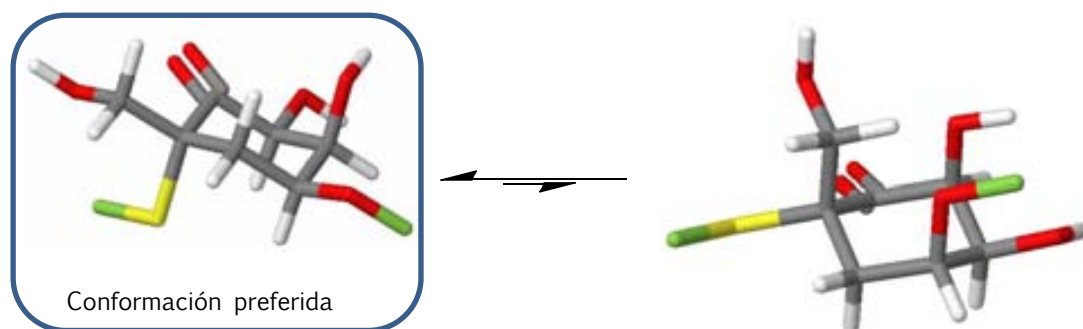


Figura 22. Equilibrio conformacional de (+)-127

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto (+)-128 las nuevas señales de los protones α -hidroxílicos aparecen a δ 4.81 y 4.21 (Figura 23). En este caso no se observa ninguna constante de acoplamiento *trans*-diaxial entre ninguno de los protones H_5 y H_4 , lo que indica que la conformación preferida de (+)-128 es aquella con el grupo feniltioéter en posición ecuatorial (Figura 24).

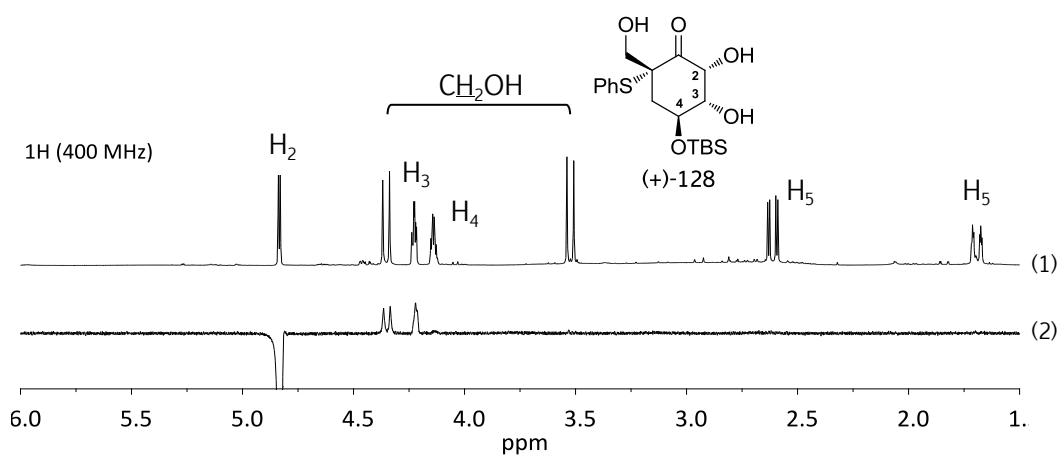


Figura 23. (1) Fragmento del espectro de ^1H -RMN de (+)-128 en CDCl_3 ; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H_2

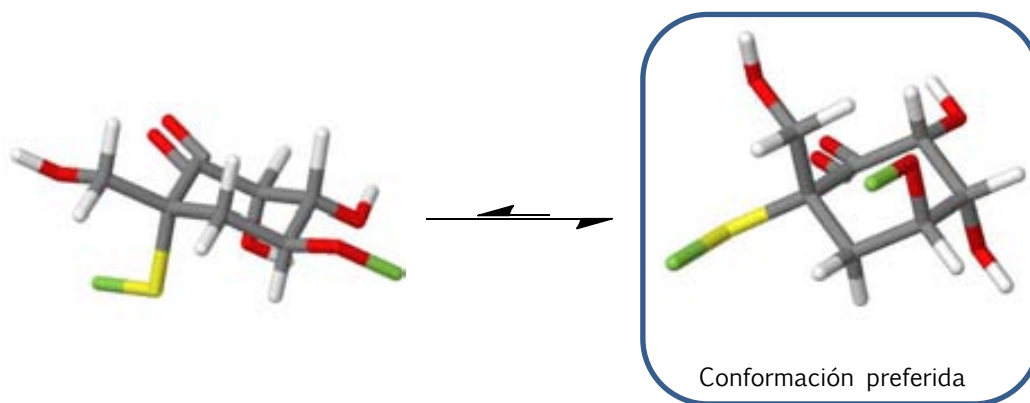
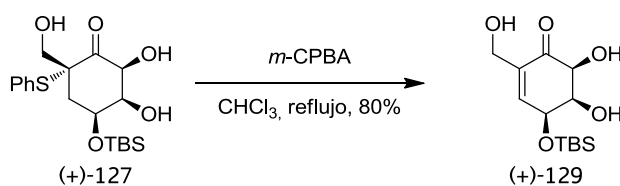


Figura 24. Equilibrio conformacional de (+)-128

La configuración relativa de cada uno de los diastereoisómeros se determinó en base a experimentos NOE irradiando ambos compuestos sobre el protón H_2 . En el caso de (+)-127 se observó NOE en H_4 confirmando así la relación *cis* entre el diol y el alcohol protegido en forma de éter silílico. En el caso de (+)-128 al irradiar H_2 se observó NOE en uno de los protones del grupo hidroximetilo y en H_3 , pero no en H_4 de acuerdo con la relación *trans* entre el diol y el alcohol protegido en forma de éter silílico.

4.1.2. Eliminación de tiofenol

Como se explicó anteriormente, el hecho de incorporar un tioéter en el sustrato fue para su posterior oxidación a sulfóxido y β -eliminación. Así, llevaríamos enmascarada la insaturación presente en los compuestos diana. En ensayos preliminares, se intentó la oxidación adicionando lentamente el ácido *m*-cloroperbenzoico a 0 °C para evitar la posible sobreoxidación a sulfona, con la idea de, en una segunda etapa, calentar la disolución del sulfóxido a reflujo de cloroformo para llevar a cabo la β -eliminación. Sin embargo, la oxidación en estas condiciones no tenía lugar, recuperándose el material de partida inalterado. Por ello se decidió ensayar las dos etapas simultáneamente. Es decir, se procedió a adicionar lentamente el ácido *m*-cloroperbenzoico sobre una disolución del diol en cuestión, en el seno de cloroformo, a su temperatura de reflujo. En estas condiciones, a partir de (+)-**127**, se obtuvo de forma exclusiva la enona (+)-**129** con un rendimiento global del 80% (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de la enona (+)-**129**

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de (+)-**129** (Figura 25) ya no se observan señales aromáticas y aparece un nuevo protón olefínico H_5 a 6.54 ppm. Además ahora, los dos protones diastereotópicos del grupo hidroximetilo son prácticamente isócronos, mostrando un sistema AB a 4.35 ppm.

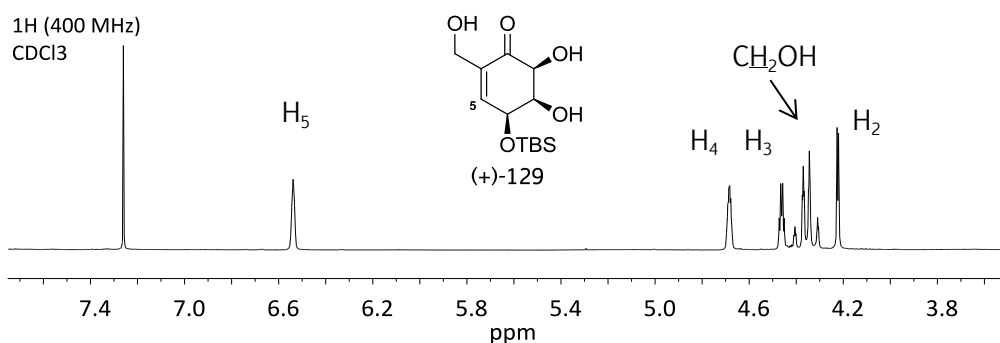
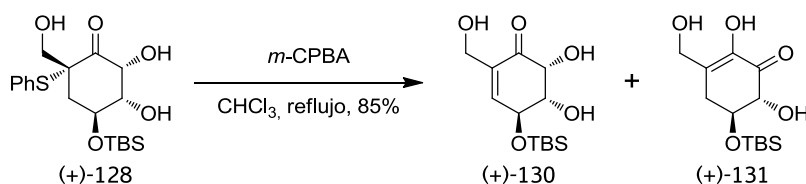


Figura 25. Fragmento del espectro de ¹H-RMN de (+)-129

Al ensayar idénticas condiciones de oxidación-eliminación sobre el diastereómero (+)-128 se obtuvo una mezcla de dos productos identificados como las enonas (+)-130 y (+)-131, en una proporción 1:4, respectivamente, y un rendimiento global del 85% (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis de las enonas (+)-130 y (+)-131

El espectro de ¹H-RMN de (+)-130 carece de señales aromáticas y muestra el nuevo protón olefínico H₅ a 6.68 ppm, como era de esperar (Figura 26).

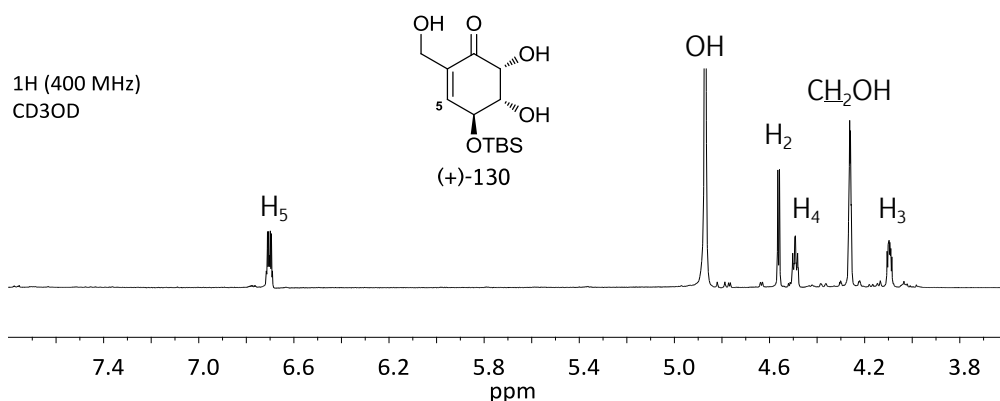


Figura 26. Fragmento del espectro de ¹H-RMN de (+)-130

La formación del producto (+)-131 fue totalmente inesperada. En trabajos precedentes a éste, se había observado la aparición de olefinas exocíclicas por la eliminación junto a uno de los protones correspondientes al grupo metilo.^{43x} Inicialmente pensamos que se trataba de la misma situación, pero el espectro de ¹H-RMN (Figura 27) mostraba dos grupos de señales pertenecientes a dos pares de protones diastereotópicos, uno a 4.45 y 4.38 ppm y el otro a 2.68 y 2.48 ppm, que corresponderían a las parejas de protones H₇ y H₅, respectivamente. Además, el espectro de ¹³C-RMN y, en particular, el experimento DEPT confirmaron la presencia de dos grupos metileno a 60.7 ppm y 33.5 ppm (Figura 28) y pusieron de manifiesto que los átomos de carbono olefínicos no presentaban ningún enlace C-H. El espectro de masas de alta resolución confirmó la masa molecular esperada para (+)-131.

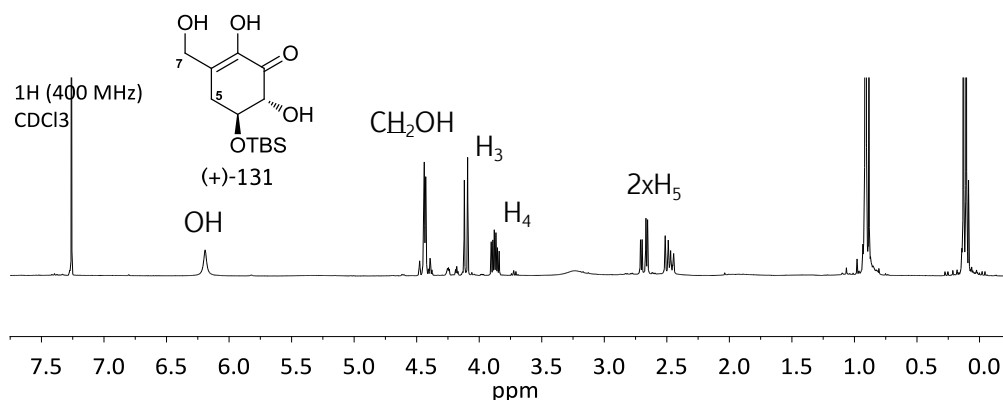


Figura 27. Espectro de ¹H-RMN de (+)-131

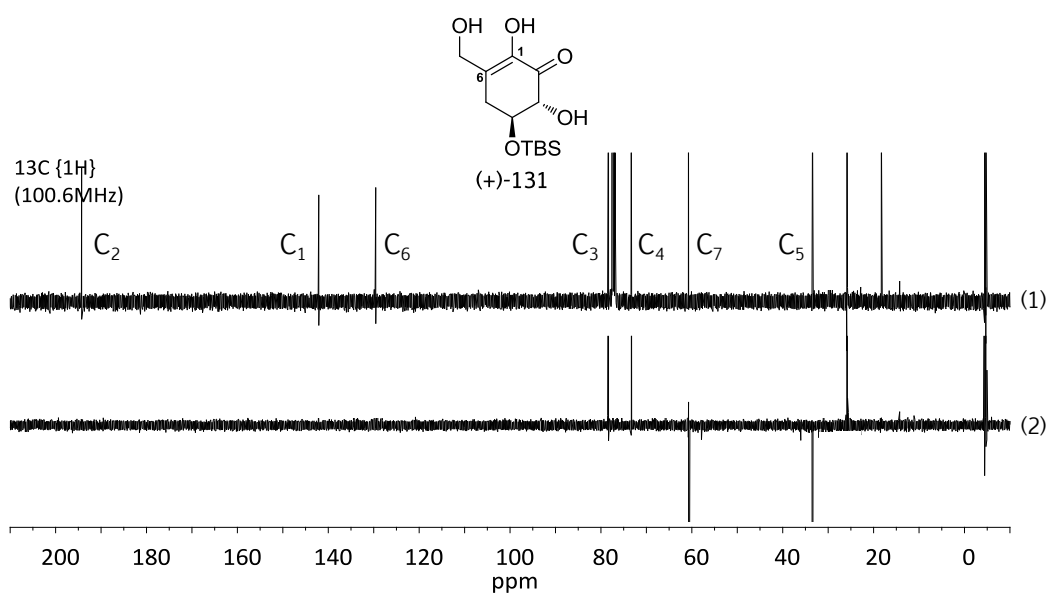
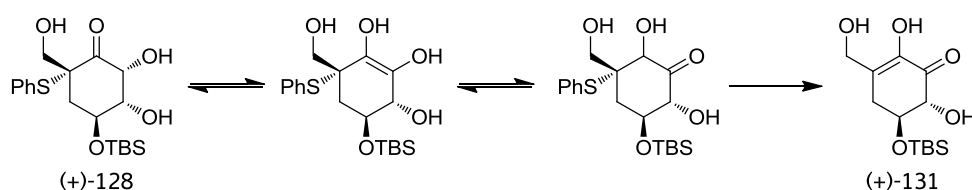


Figura 28. (1) Espectro de ^{13}C -RMN de (+)-**131**; (2) Espectro DEPT de (+)-**131**

La formación del producto (+)-**131** puede explicarse gracias a la migración del grupo carbonilo de la posición 1 a la 2 a través de un equilibrio ceto-enólico, seguida de la secuencia de oxidación y posterior β -eliminación del grupo feniltioéter (Esquema 36). El hecho de calentar antes de añadir el oxidante y que éste sea un perácido puede favorecer que se establezca el equilibrio ceto-enólico que hace migrar el grupo carbonilo.



Esquema 36. Posible mecanismo para la formación de (+)-**131**

El compuesto (+)-**131** presenta una estructura similar a la de la gabosina L (Figura 29). La isomerización observada nos ha hecho plantear si la gabosina L presenta algún tipo de conexión con las gabosinas A, N y/o H, a través de equilibrios

similares. Como podemos observar en el Esquema 37, si aplicáramos una serie de equilibrios ceto-enólicos a estas gabosinas seguidos de una etapa final de isomerización del doble enlace para conjugarse con el grupo cetona, tanto la gabosina A como la N podrían dar lugar a la L. Sin embargo en el caso de la gabosina H se perdería la información estereoquímica de los carbonos 2 y 3.

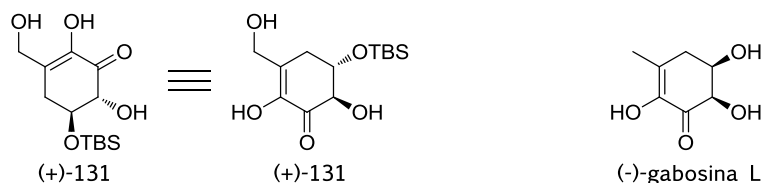
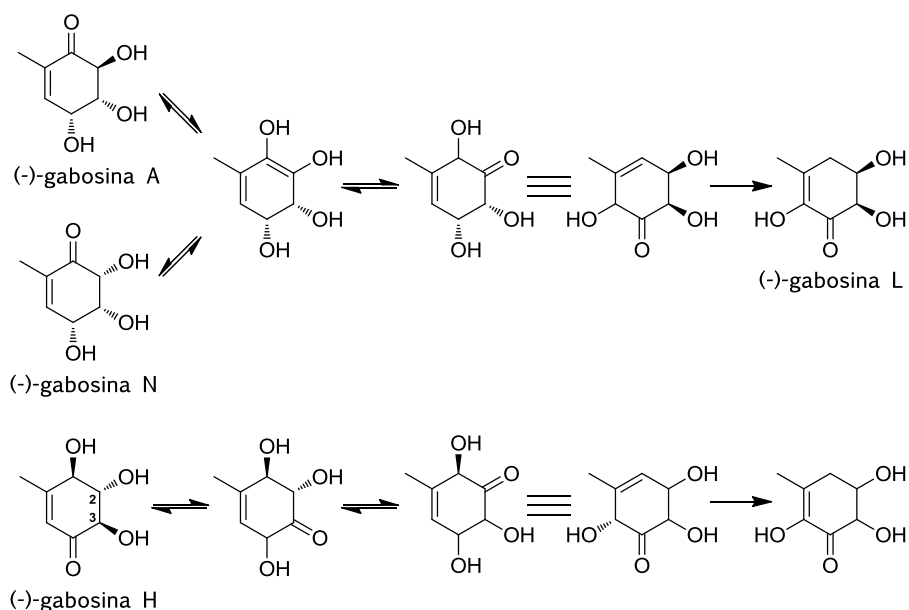


Figura 29. Estructuras de (+)-131 y (-)-gabosina L



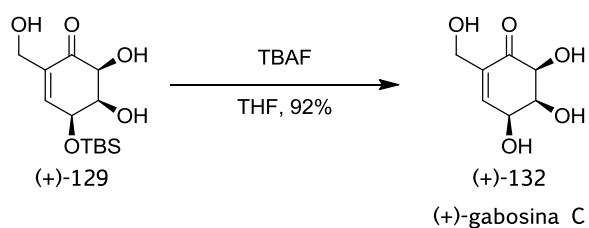
Esquema 37. Interconexión entre las (-)-gabosinas A, N y H y la (-)-gabosina L

Según la hipótesis biosintética inicial,⁴² y tal y como se comentó en la Introducción, el intermedio clave **1** en la biosíntesis de las gabosinas (Esquema 1, pág. 17) provendría de la reducción de la 2-*epi*-5-*epi*-valiolona. Sin embargo, la posible interconexión entre gabosinas mediante equilibrios ceto-enólicos, sugiere que la

reducción de la 2-*epi*-5-*epi*-valiolona tal vez no sea una de las etapas de la ruta biogénica, ya que, mediante equilibrios similares, podrían formarse intermedios capaces de evolucionar hacia las gabosinas sin que se produzca un cambio en el estado de oxidación global. De acuerdo con esta nueva hipótesis, no sería necesaria una posterior oxidación para recuperar el grupo carbonilo presente en la mayoría de gabosinas y, además, la transición por las formas ceto justificaría la variedad de estereoquímicas relativas encontradas en la familia de las gabosinas, inducidas por las enzimas presentes en los organismos que biosintetizan estos metabolitos.

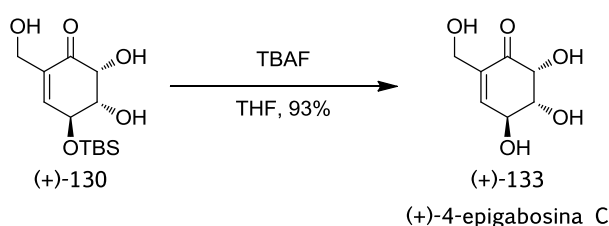
4.1.3. Hidrólisis del éter silílico

En trabajos anteriores a éste, se llevó a cabo la hidrólisis del éter silílico de sustratos similares mediante el uso del fluoruro de tetrabutilamonio en el seno de THF. Debido a los buenos resultados obtenidos se dispuso a proceder de igual manera. Partiendo del triol (+)-**129** se obtuvo el enantiómero gabosina C natural, (+)-**132**, con un 92% de rendimiento (Esquema 38). Los datos espectroscópicos de (+)-**132** encajan con los descritos en la bibliografía.^{4a} El valor de la rotación óptica específica fue $[\alpha]_D^{20} = +167.0$ (c 0.63, H₂O), mientras que el descrito en el aislamiento del compuesto natural corresponde a $[\alpha]_D^{20} = -168.0$ (c 1.00, H₂O).^{4a} En la bibliografía existe una única síntesis de la (+)-gabosina C (Esquema 10, pág. 30), en ella se obtiene con un 5% de rendimiento global, partiendo de la D-ribosa y formando el esqueleto carbocíclico mediante una reacción INOC. Mediante nuestra metodología, se obtiene con un rendimiento global del 8% en 11 etapas partiendo del *p*-metoxifenol, **116**.



Esquema 38. Última etapa en la preparación de la (+)-gabosina C

Procediendo de igual forma que anteriormente pero utilizando (+)-**130** como material de partida, se obtuvo el epímero en C₄ de la gabosina C, (+)-**133**, con un rendimiento del 93% (Esquema 39). Este compuesto no había sido descrito anteriormente. Como se puede observar en la Figura 30, su espectro ¹H-RMN presenta algunas diferencias respecto al de la gabosina C. El valor de su rotación óptica específica es de $[\alpha]_D^{20} = +170.1$ (*c* 0.77, MeOH) y ha sido sintetizado partiendo del *p*-metoxifenol, **116**, en 11 etapas, con un rendimiento global del 1%



Esquema 39. Obtención de la (+)-4-epigabosina C

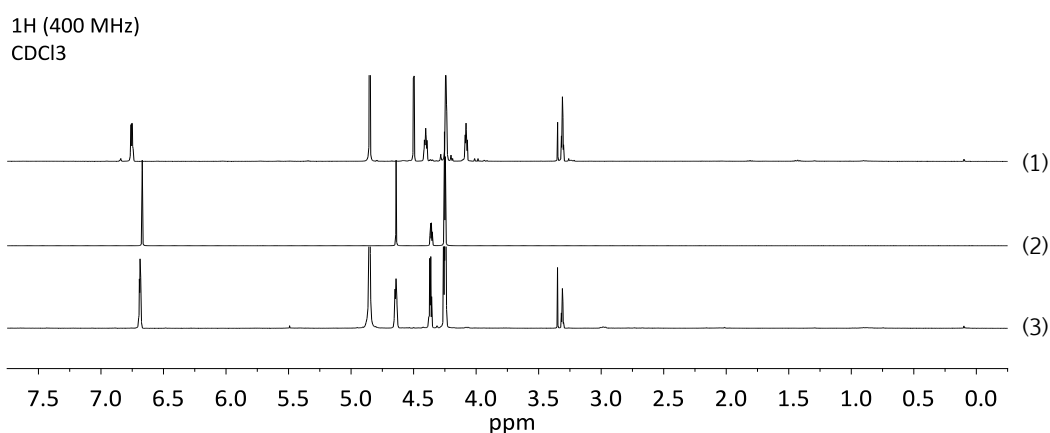
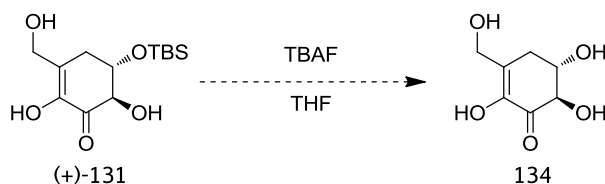


Figura 30. (1) Espectro de ¹H-RMN de (+)-**133**; (2) Espectro de ¹H-RMN de la gabosina C natural; (3) Espectro de ¹H-RMN de (+)-**132**

Se ensayó también la desprotección del alcohol de (+)-**131** utilizando la misma metodología (Esquema 40). Durante el seguimiento por cromatografía en capa fina se observó una nueva mancha, posiblemente la correspondiente al producto esperado **134**. Como la conversión era muy lenta se decidió aumentar la temperatura hasta 40 °C. Una vez consumido todo el material de partida se procedió al

tratamiento de la mezcla de reacción de igual forma que anteriormente pero no se pudo aislar ningún producto con estructura tipo gabosina.



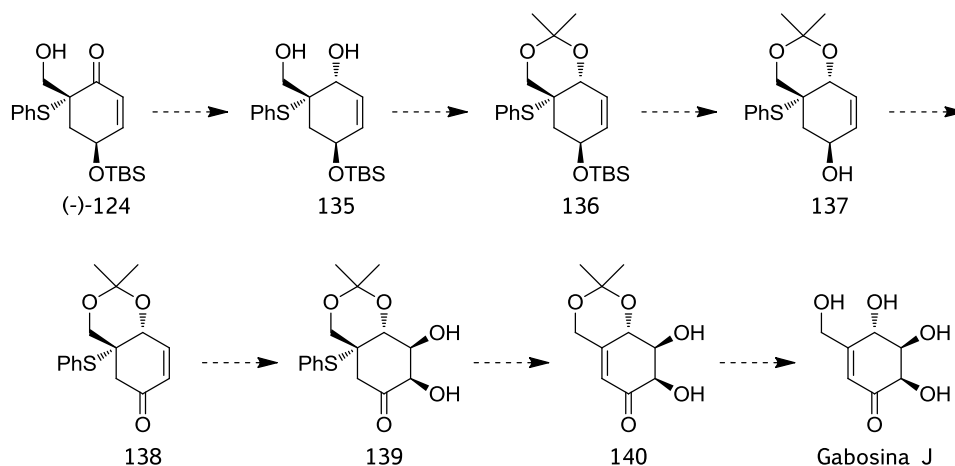
Esquema 40. Intento de desprotección de (+)-131

4.2. Síntesis de la gabosina J y su epímero en C₄

Hasta la fecha, la única gabosina que todavía no se había conseguido sintetizar era la gabosina J. Por tanto, se planteó como uno de los objetivos a lograr en este trabajo. Para ello, era necesario intercambiar las posiciones entre el grupo carbonilo y el grupo hidroxilo de la posición relativa γ (Esquema 31, pág. 67).

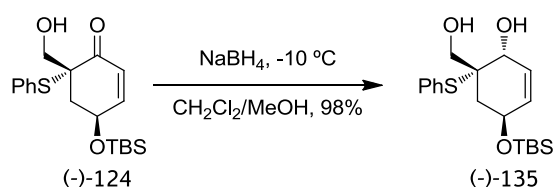
4.2.1. Primera aproximación

Considerando las secuencias desarrolladas anteriormente para otras gabosinas, el planteamiento original para la síntesis de la gabosina J fue el que se muestra en el Esquema 41, que parte de la enona (-)-124 sobre la cual se realizarían en primer lugar las transformaciones necesarias para intercambiar los grados de oxidación de las posiciones 1 y 4. A continuación se procedería a la *cis*-dihidroxiación de la enona 138, de forma similar a las anteriores síntesis de gabosinas desarrolladas en el grupo,³⁵ y después se regeneraría el doble enlace carbono-carbono mediante oxidación-eliminación del grupo tioéter. Obviamente, se requerirán algunas protecciones de los grupos hidroxilo.



Esquema 41. Primera aproximación hacia la síntesis de la gabosina J

Inicialmente se ensayó la reducción del grupo carbonilo con borohidruro sódico en el seno de una disolución mixta de diclorometano/metanol a 0 °C. Sin embargo, fue necesaria la disminución de la temperatura de la reacción hasta -10 °C para evitar la formación de subproductos y conseguir un rendimiento del 98% (Esquema 42).



Esquema 42. Reducción de (-)-124

En esta reacción se obtuvo un único diol, el cual procede de la adición del hidruro por la cara más accesible del grupo carbonilo, la opuesta al residuo tioéter, según la conformación más favorecida propuesta para el compuesto (-)-124 (Figura 31). También es posible que el OH del grupo hidroximetilo se coordine con el reactivo de boro orientando la entrada del hidruro por su misma cara

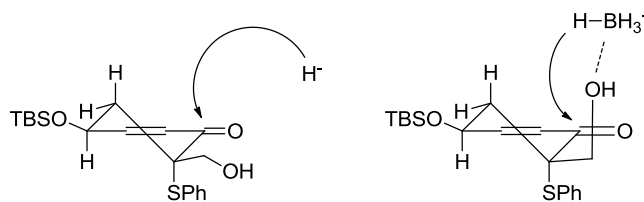


Figura 31. Adición de hidruro a (-)-124

La asignación de la configuración del nuevo centro estereogénico se determinó mediante experimentos de ^1H -RMN, incluyendo NOE. Como se puede observar en su espectro de ^1H -RMN (Figura 32), aparece una señal a 4.23 ppm correspondiente al nuevo hidrógeno α -hidroxílico, H_1 . La irradiación de H_1 mostró NOE sobre los protones H_7 , lo cual confirma la disposición relativa *cis* entre H_1 y el grupo hidroximetilo.

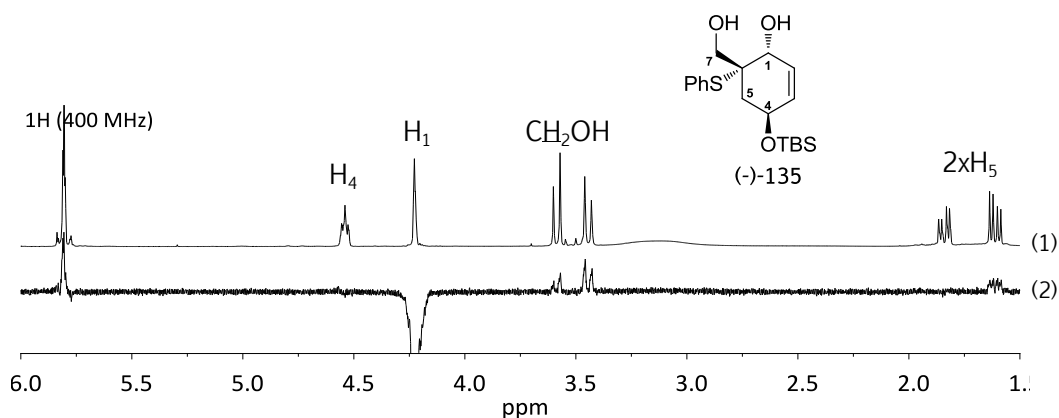


Figura 32. (1) Fragmento del espectro de ^1H -RMN de (-)-135 en CDCl_3 ; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H_1

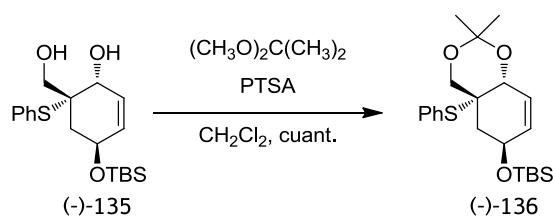
A continuación, se pasó a proteger el 1,3-diol como acetal, protección ortogonal al grupo sililéter (Esquema 43). Para encontrar las mejores condiciones se realizaron una serie de ensayos cuyos resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacción de protección del diol (-)-135¹

Entrada	Reactivos	Disolvente	Rendimiento
1	PTSA	Acetona	36% ²
2	CuSO ₄	Acetona	0% ²
3	CH ₂ (OCH ₃) ₂ , PTSA, MgSO ₄	Cloroformo	0% ³
4	CH ₂ (OCH ₃) ₂ , P ₂ O ₅	Cloroformo	0% ³
5	KOH, CH ₂ Br ₂	DMF	24%
6	NaH, CH ₂ Br ₂	DMF	0% ³
7	PhCH(OCH ₃) ₂ , PTSA	Diclorometano	43%
8	(CH ₃) ₂ C(OCH ₃) ₂ , PTSA	Diclorometano	Cuant.

¹reacciones realizadas a temperatura ambiente; ²se recuperó material de partida;

³se obtuvieron productos de descomposición



Esquema 43. Formación del acetal (-)-136

Inicialmente se utilizó una metodología estándar adicionando una cantidad catalítica de PTSA sobre una disolución de (-)-135 en el seno de acetona a temperatura ambiente (entrada 1). En estas condiciones se obtuvo el producto esperado (-)-136 con un 36% de rendimiento, pero también se recuperó una cantidad importante del material de partida. Se decidió cambiar de ácido, utilizando esta vez CuSO₄ (entrada 2), pero, transcurridas varias horas, no se observó ningún cambio en la reacción mediante el análisis de cromatografía en capa fina. Se recuperó todo el substrato inicial.

En los dos siguientes intentos decidimos cambiar la acetona, como agente de la formación del acetal y disolvente, por el dimetoximetano en cloroformo. Además del PTSA se adicionó también MgSO_4 para eliminar el agua que se forma (entrada 3) y también se probó a cambiar estos reactivos por el P_2O_5 (entrada 4). En ambos casos se obtuvieron productos de descomposición.

Se procedió a ensayar una metodología en medio básico, utilizando KOH y CH_2Br_2 en el seno de DMF (entrada 5) aislándose el acetal (-)-**136** con un 24% de rendimiento. Se cambió de base por NaH para intentar mejorar el rendimiento (entrada 6) pero no se consiguió, obteniéndose de nuevo productos de descomposición.

Finalmente, se ensayó el tratamiento de (-)-**135** con una cantidad catalítica de PTSA y dimetoximetilbenceno en el seno de diclorometano (entrada 7). Aunque con este reactivo podíamos obtener una mezcla de dos diastereoisómeros al generar un nuevo centro estereogénico, sólo se obtuvo uno de ellos pero con un rendimiento moderado del 43%. Siendo el mejor resultado hasta el momento, decidimos mantener las mismas condiciones pero cambiando el reactivo por dimetoxipropano (entrada 8). En este último caso se obtuvo (-)-**136** de forma cuantitativa.

Por resonancia magnética nuclear de protón se observa que el acetónido (-)-**136** presenta las señales de los grupo metilo a 1.59 y 1.49 ppm en forma de singulete. Considerando la configuración del diol precursor (-)-**135**, el producto formado presentaría una estructura rígida de tipo *trans*-decalina. Este hecho se puso de manifiesto mediante un experimento NOE, en el que irradiando a la frecuencia de la señal correspondiente a H_1 se observó efecto sobre los protones $\text{H}_{7\text{ax}}$ y $\text{H}_{5\text{ax}}$ (Figura 33).

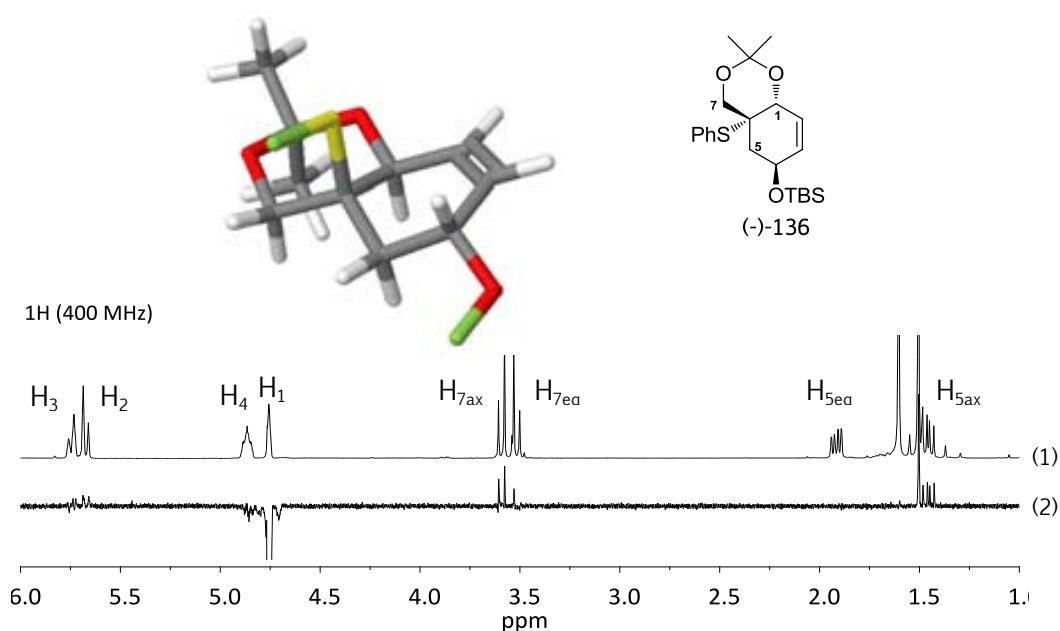
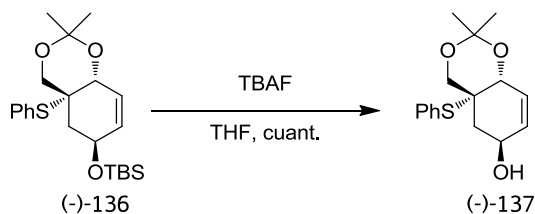


Figura 33. (1) Fragmento del espectro de ^1H -RMN de (-)-**136** en CDCl_3 ; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H_1

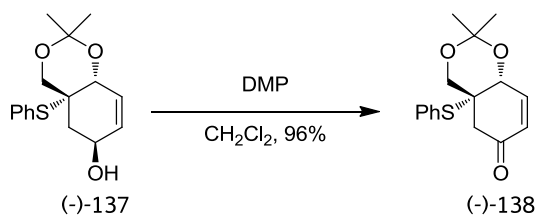
La desililación del acetal (-)-**136** se llevó a cabo con la misma metodología que anteriormente, utilizando TBAF como reactivo en el seno de THF a temperatura ambiente, obteniéndose el alcohol libre de forma cuantitativa (Esquema 44).



Esquema 44. Obtención del alcohol (-)-**137**

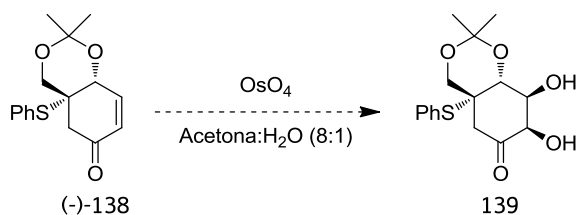
Para llevar a cabo la oxidación del alcohol (-)-**137** decidimos utilizar la reacción de Dess-Martin por su simplicidad y por la suavidad de las condiciones en las que teníamos que trabajar (Esquema 45). De esta manera conseguimos sintetizar la

enona (-)-**138**, que se caracterizó por sus datos espectroscópicos, con un rendimiento del 96%. En particular, el espectro de ^{13}C -RMN de (-)-**138** revela la presencia del grupo carbonilo con una señal a 194.7 ppm. Gracias a esta serie de transformaciones, se consiguió intercambiar los grupos carbonilo e hidroxilo presentes en las posiciones 1 y 4, con un rendimiento global del 94% para el conjunto de las cuatro etapas.



Esquema 45. Síntesis de la enona (-)-**138**

Llegados a este punto se intentó la dihidroxilación de la enona (-)-**138** en condiciones de Upjohn (Esquema 46), que habían dado excelentes resultados en las secuencias desarrolladas para las síntesis de las gabosinas N y O³⁵ y eran también las que mejor resultado ofrecieron en la síntesis de la gabosina C.

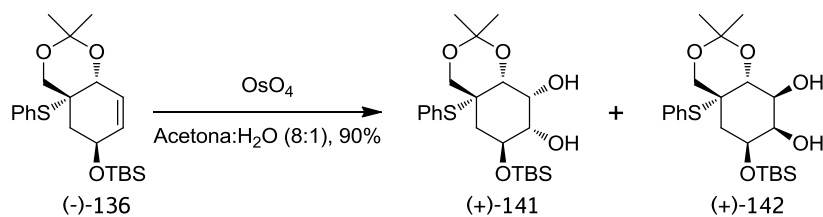


Esquema 46. Intento de dihidroxilación de (-)-**138**

Lamentablemente, en este caso los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción no mostraron señales acordes a ninguna estructura que pudiera corresponder a alguno de los productos de dihidroxilación. Por este motivo, se decidió abandonar esta vía y se replanteó el orden de las etapas. En concreto, se decidió ensayar la dihidroxilación previamente a la formación de la enona.

4.2.2. Segunda aproximación

A diferencia de (-)-**138**, el ciclohexeno (-)-**136** no se trata de una olefina electrónicamente pobre, al no estar conjugada con un grupo carbonilo, lo que la hace más susceptible de ser oxidada. El hecho de decantarnos inicialmente por la anterior vía, aun sabiendo que *a priori* la dihidroxilación de (-)-**136** parecía más factible, fue para aplicar la misma estrategia que en nuestras síntesis anteriores de gabosinas y de esta manera ahorrarnos una etapa de protección. Sin embargo, dado que la dihidroxilación de (-)-**138** no produjo buenos resultados se decidió ensayar esta reacción sobre (-)-**136**. Cuando se aplicaron las condiciones de dihidroxilación de Upjohn a esta olefina, se obtuvieron los dioles (+)-**141** y (+)-**142** con un rendimiento global del 90% y una proporción 1.6:1, respectivamente (Esquema 47).

Esquema 47. Dihidroxilación de (-)-**136**

Ambos dioles presentan constantes de acoplamiento entre el protón H₄ y uno de los protones H₅ con valores entre 9 y 10 Hz de acuerdo con la disposición *trans*-diaxial que corresponde a estos protones en el sistema bicíclico rígido (Figura 34). Además, el diastereoisómero (+)-**141** también presenta una constante de acoplamiento *trans*-diaxial entre H₄ y H₃ de 9.2 Hz, hecho que encaja mejor con una posición relativa *trans* del diol con respecto éter silílico. Esta configuración se corroboró mediante experimentos NOE (Figura 35). Inicialmente se irradió sobre la frecuencia de H₄ observándose NOE sobre los grupos hidroxilo, H₃ y uno de los protones H₅, el que correspondería a la posición relativa *cis*. Y posteriormente se irradió sobre la frecuencia de H₁ observándose NOE en H₂, H₇ y el otro protón H₅, que es el que presenta la constante *trans*-diaxial con H₄.

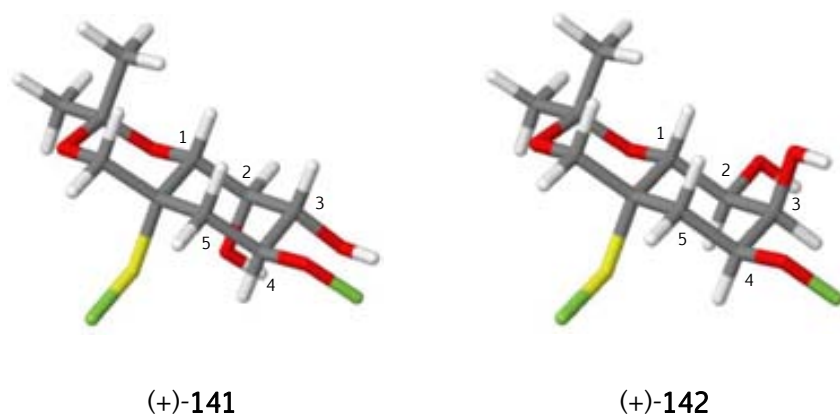


Figura 34. Conformaciones de (+)-141 y (+)-142

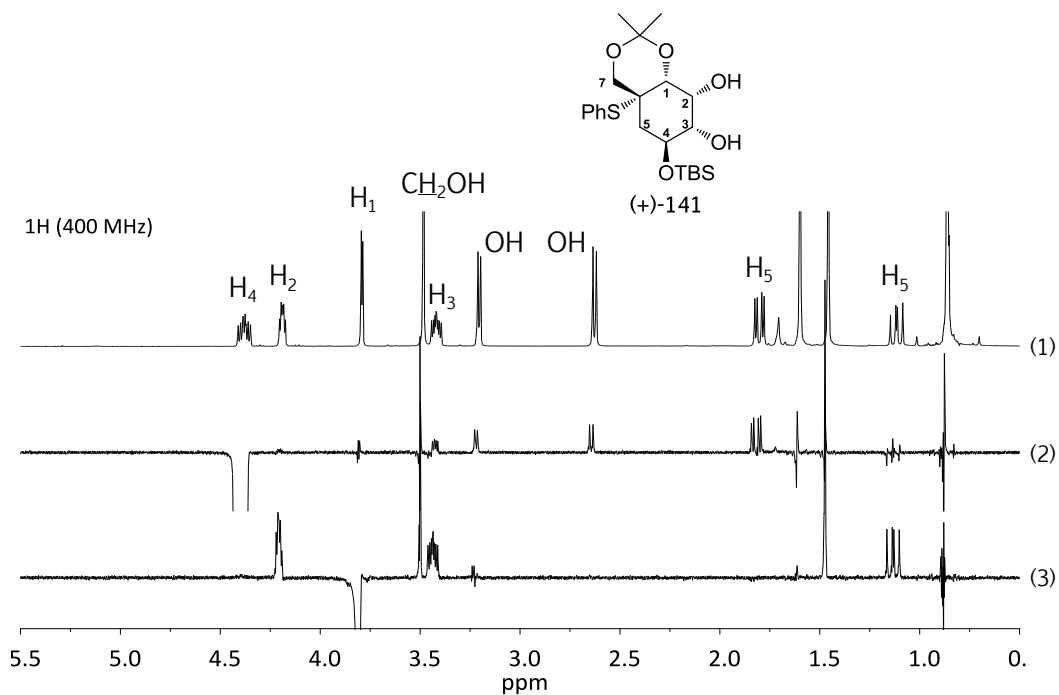


Figura 35. (1) Fragmento del espectro de ^1H -RMN de (+)-141 en CDCl_3 ; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H_4 ; (3) Espectro NOEDIFF con irradiación de H_1

El diastereómero (+)-142, por su parte, presenta una constante de acoplamiento entre H_4 y H_3 de 3.1 Hz indicativa de una disposición relativa *cis*. Además, el espectro de NOE realizado irradiando sobre la frecuencia de H_4 reveló claramente su proximidad en el espacio con los protones H_2 y H_3 (Figura 36).

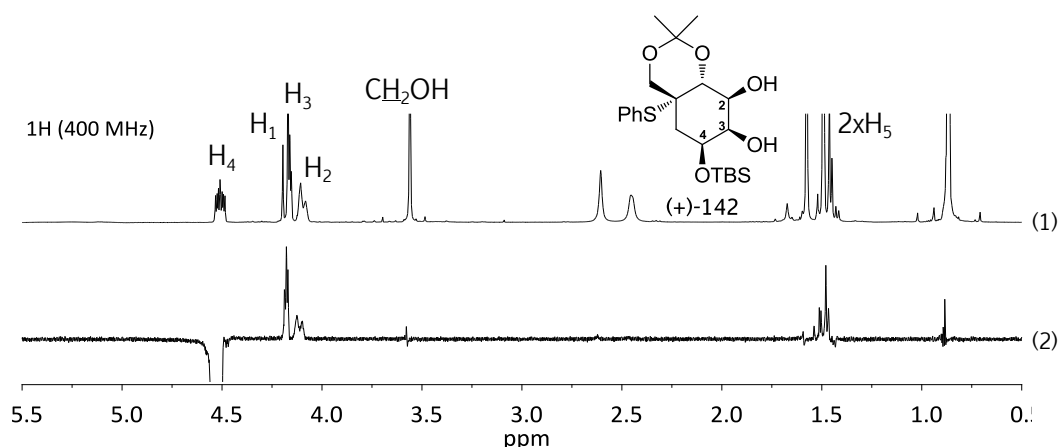
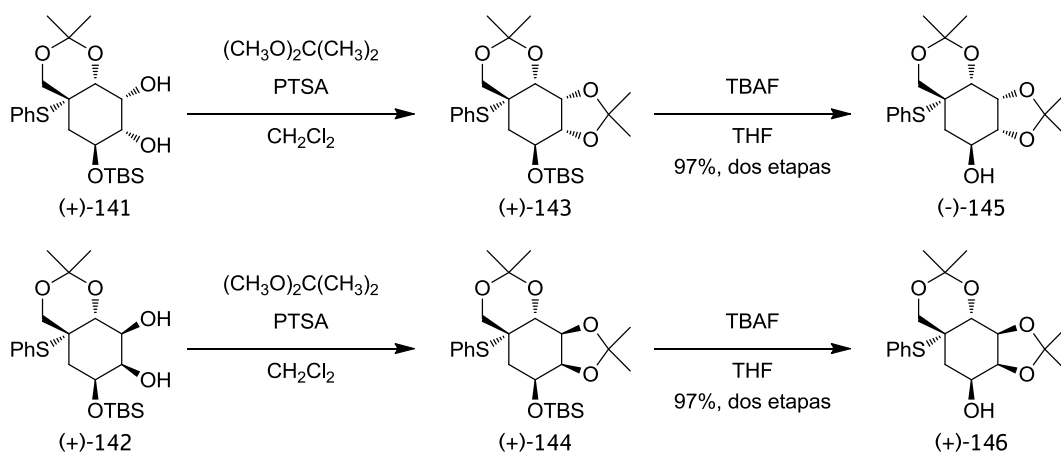


Figura 36. (1) Fragmento espectro de ¹H-RMN de (+)-142 en CDCl₃; (2) Espectro NOEDIFF con irradiación de H₄

Una vez separados los dioles, para proseguir la síntesis de la gabosina J se requería transformar el grupo hidroxilo de la posición 4, protegido como éter silílico, en carbonilo. Para ello, previamente se debía proteger la nueva función diol.

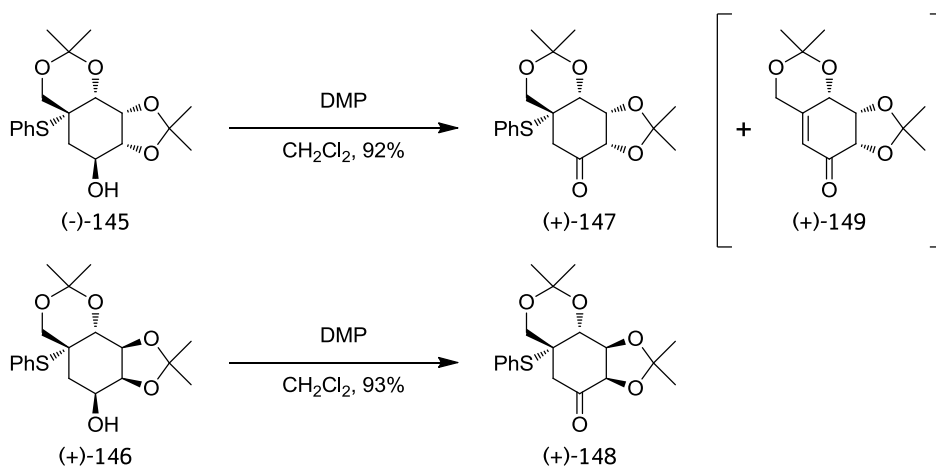
En principio, el diastereoisómero (+)-141 sería el que conduciría a la gabosina J de acuerdo con la estructura propuesta en el momento de su aislamiento,^{4a} mientras que (+)-142 llevaría a un epímero de dicha gabosina. Por ese motivo, nos dispusimos a trabajar en paralelo con ambos compuestos.

Al tener ya un diol protegido en forma de acetónido se decidió optar por el mismo tipo de protección para los nuevos dioles (+)-141 y (+)-142, de esta manera se podría liberar el tetrol en una única etapa. Llevamos a cabo la protección en las condiciones que anteriormente nos habían dado tan buenos resultados, utilizando PTSA de forma catalítica y dimetoxipropano en el seno de diclorometano (Esquema 48). Se obtuvieron los bisacetales (+)-143 y (+)-144, de forma cuantitativa en ambos casos, que se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación cromatográfica. Seguidamente, los bisacetónidos (+)-143 y (+)-144 se trataron con TBAF en el seno de THF a 60 °C, produciendo los correspondientes alcoholes (+)-145 y (+)-146 con idénticos rendimientos globales, 97% para el conjunto de las dos etapas.



Esquema 48. Secuencia de protección/desprotección de (+)-141 y (+)-142 a (-)-145 y (+)-146

A continuación, los alcoholes (-)-145 y (+)-146 se oxidaron a las correspondientes cetonas usando de nuevo el reactivo de Dess-Martin (Esquema 49).



Esquema 49. Oxidación de los alcoholes (-)-145 y (+)-146

En este caso se observó una ligera disminución en el rendimiento en comparación con la oxidación de (-)-138. Un análisis más exhaustivo del espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción reveló que en algunos casos se apreciaba una señal olefínica, lo que nos hizo sospechar que durante el *work up* de la reacción de oxidación se había producido la eliminación de tiofenol en cierta extensión (Figura 37).

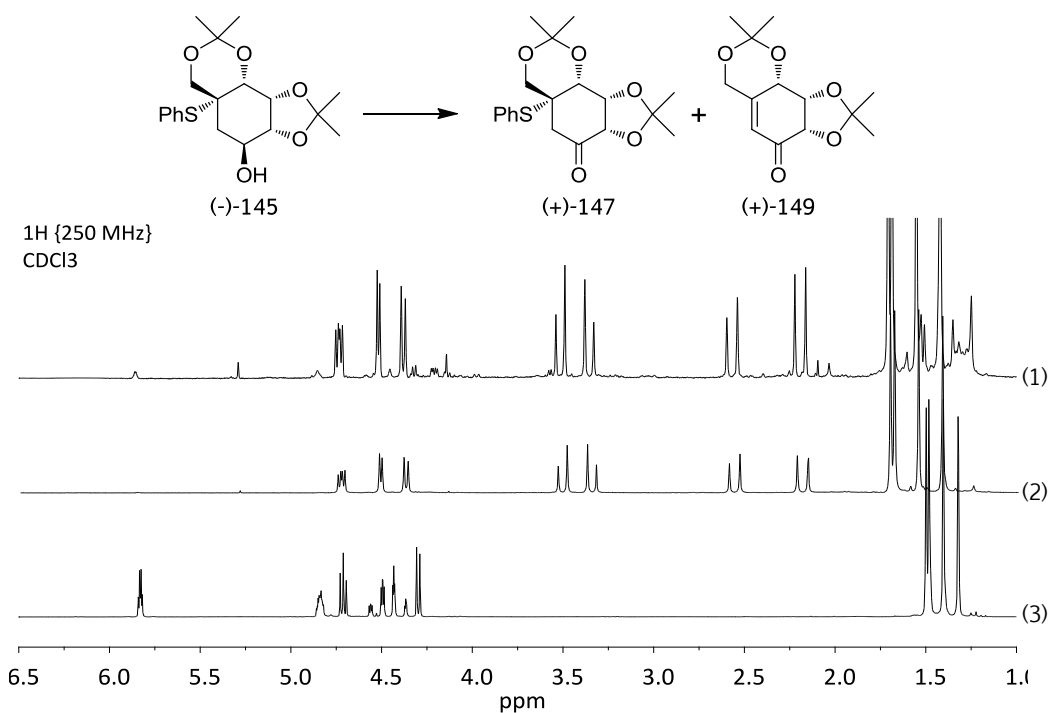
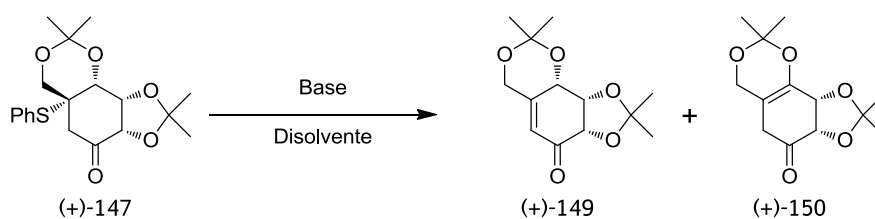


Figura 37. (1) Fragmento del espectro de ¹H-RMN del crudo de la oxidación de (-)-**145**; (2) Fragmento del espectro de ¹H-RMN de (+)-**147**; (3) Fragmento del espectro de ¹H-RMN de (+)-**149**

El tratamiento de la reacción se llevaba a cabo con una solución acuosa saturada en NaHCO₃ y Na₂S₂O₃·5H₂O; parece ser que este medio es lo suficientemente básico para arrancar el protón α-hidroxiílico, facilitando así la eliminación de tiofenol. Por ello, decidimos llevar a cabo la regeneración del doble enlace utilizando una base en lugar del anterior proceso en tándem de oxidación/β-eliminación. Con este propósito se realizaron una serie de ensayos sobre el compuesto (+)-**147** (Esquema 50, Tabla 6).



Esquema 50. Eliminación de tiofenol en (+)-**147**

Tabla 6. Eliminación de tiofenol en (+)-147¹

Entrada	Base	Disolventes	Productos (Rendimiento)	
1	DBU	Diclorometano	(+)-149 (80%)	(+)-150 (15%)
2	Cs ₂ CO ₃	Diclorometano	(+)-149 (29%)	(+)-150 (58%)
3	Al ₂ O ₃	Diclorometano	---	(+)-150 (70%) ²
4	DBU	Diclorometano	---	(+)-150 (91%)
5	NaHCO ₃ , Na ₂ S ₂ O ₃ ·5H ₂ O	Diclorometano/H ₂ O	--- ²	--- ²
6	DBU	Diclorometano/H ₂ O	(+)-149 (92%)	---

¹Reacciones realizadas a temperatura ambiente; ²se recuperó material de partida;

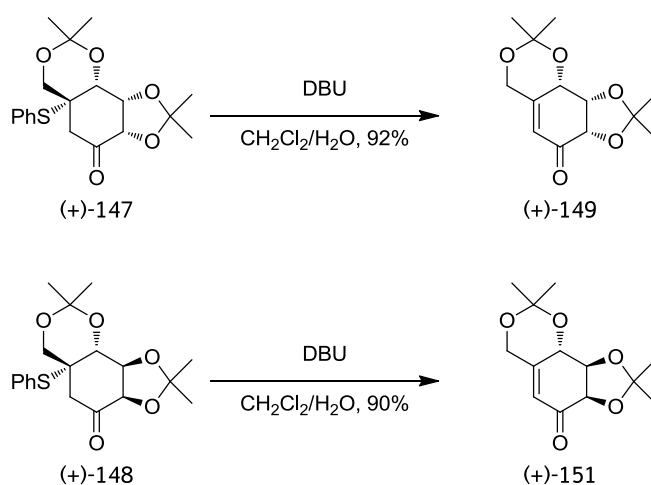
Inicialmente se decidió ensayar el uso de DBU como base en el seno de diclorometano (entrada 1). Sorprendentemente se obtuvo una mezcla de dos productos, la enona esperada (+)-149, que provendría de la eliminación del protón α -carbonílico, y el regioisómero (+)-150 que, *a priori*, provendría de la eliminación del protón γ -carbonílico. Pensando que la DBU era demasiado básica y presentaba poca quimioselectividad se optó por cambiar de base y se eligió el Cs₂CO₃ que presenta una solubilidad moderada en diclorometano (entrada 2). La velocidad de la reacción se vio disminuida considerablemente y, curiosamente, la proporción de (+)-150 aumentó, siendo ahora el producto mayoritario. Se probó también el uso de alúmina para conseguir un medio menos básico (entrada 3). En este caso, y después de varias horas, se recuperó parte del material de partida y solamente se aisló el isómero (+)-150.

Estos resultados parecían indicar que un aumento del tiempo de reacción incrementaba la proporción de la enona no conjugada. Este hecho quedó corroborado al realizar un ensayo con DBU y manteniendo la reacción durante 24h (entrada 4), experimento del que se aisló exclusivamente (+)-150 con elevado rendimiento. Este experimento nos llevó a concluir que la enona de control cinético, (+)-149, evoluciona

en el medio de reacción hacia la enona más estable, (+)-150, por isomeración del doble enlace carbono-carbono. La observación de modelos moleculares de ambos compuestos permite comprobar que la tensión soportada por la olefina en el isómero (+)-150 es menor que la soportada en (+)-149.

Para evitar la formación de la enona no conjugada, se ensayó la eliminación de tiofenol adicionando a una solución del sustrato (+)-147 en diclorometano, la misma solución acuosa usada en el tratamiento de la reacción de Dess-Martin (entrada 5), ya que no se había observado la formación de esta enona en los espectros de los crudos de dicha reacción y, además, se podría realizar la oxidación/eliminación *one pot* sobre los intermedios (-)-145 y (+)-146. Si embargo, no se observó ningún tipo de reactividad. Finalmente se ensayó el uso de un sistema bifásico diclorometano/agua con DBU como base (entrada 6). De esta forma la DBU se encontraría mayoritariamente en la fase acuosa y quizás se podría evitar la isomerización de (+)-149, una vez formado. Fue necesaria la adición de varios equivalentes de DBU durante el transcurso de la reacción, pero finalmente se consiguió obtener únicamente el producto deseado con un 92% de rendimiento (Esquema 51).

La reacción del bisacetónido diastereoisomérico (+)-148 con DBU en fase homogénea de diclorometano también produjo la enona no conjugada (-)-150, enantiómero del anterior. Pero en las condiciones optimizadas en fase heterogénea se obtuvo regioselectivamente la enona conjugada (+)-151 con un rendimiento del 90%.



Esquema 51. Síntesis de las enonas (+)-149 y (+)-151

La determinación estructural de la enona no conjugada (+)-150 se realizó en base a experimentos de RMN. En su espectro de protón (Figura 38) se observan, a δ 4.82 y 4.56, dos dobletes acoplados entre sí correspondientes a los protones H₃ y H₂, respectivamente. También se observa un sistema tipo AB para los protones H₇, que aparece a δ 4.11 y 4.04, y la señal de los protones H₅, que en este caso son prácticamente isócronos, a δ 2.91. La presencia de estos dos grupos CH₂ quedó confirmada por su espectro DEPT (Figura 39), además este experimento también reveló que los carbonos del doble enlace, C₁ y C₆ a 140.5 y 112.1 ppm, respectivamente, no se encuentran enlazados a ningún protón, como era de esperar.

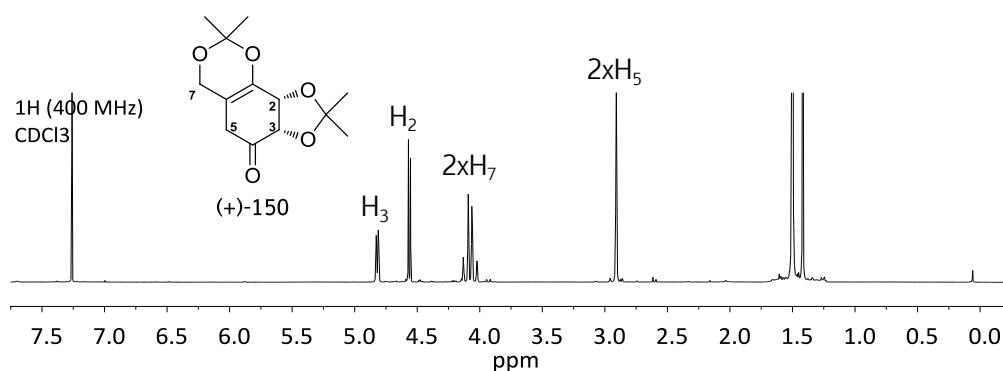


Figura 38. Espectro de ¹H-RMN de (+)-150

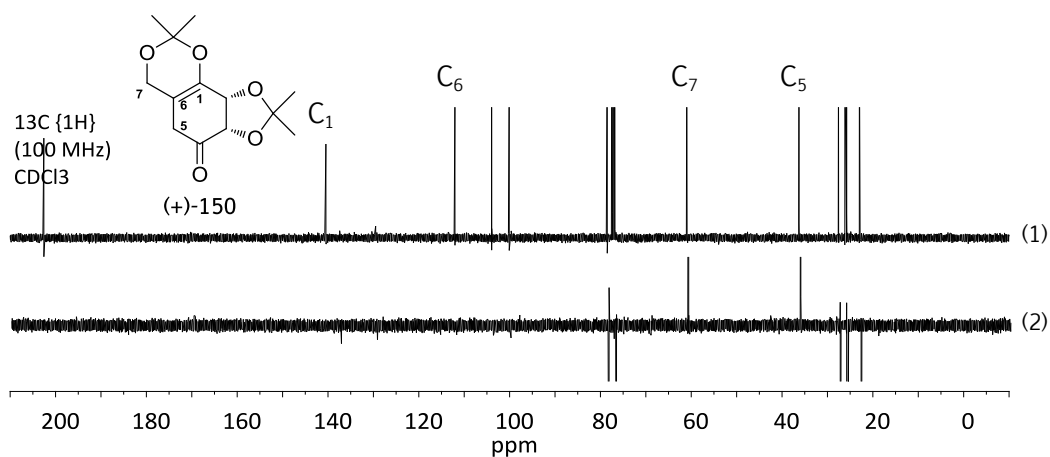


Figura 39. (1) Espectro de ¹³C-RMN de (+)-150; (2) Espectro DEPT de (+)-150

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN II

En el caso de las enonas conjugadas (+)-**149** y (+)-**151** se observan claramente las señales correspondientes a los protones olefínicos H₅ a 5.83 y 5.88 ppm, respectivamente, en sus espectros de ¹H-RMN (Figura 40).

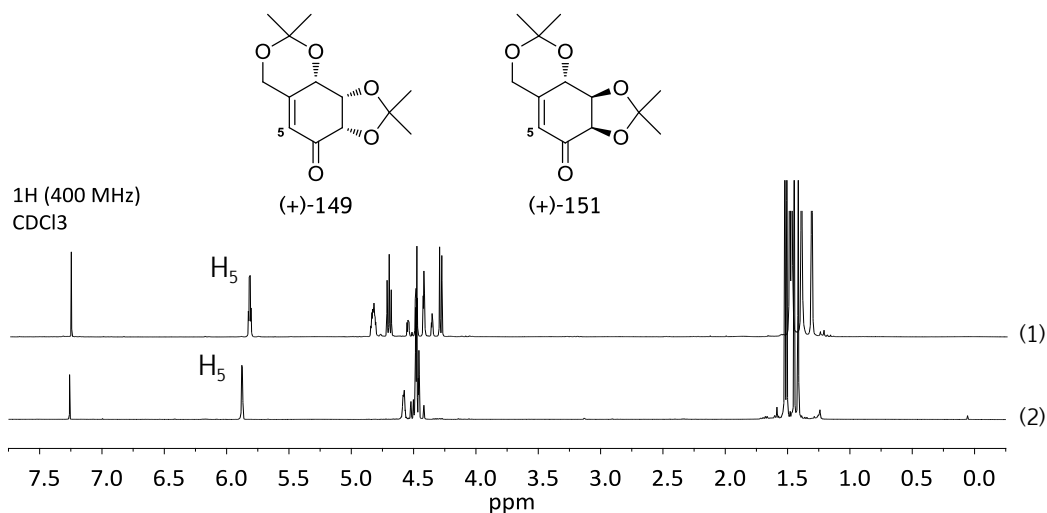
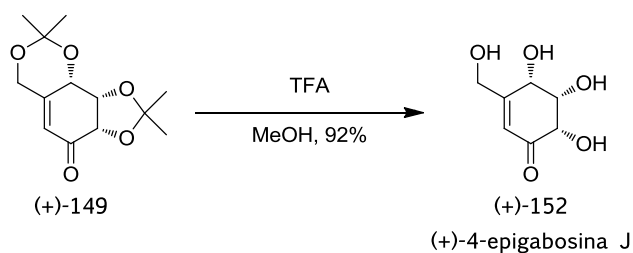


Figura 40. (1) Espectro de ¹H-RMN de (+)-**149**; (2) Espectro de ¹H-RMN de (+)-**151**

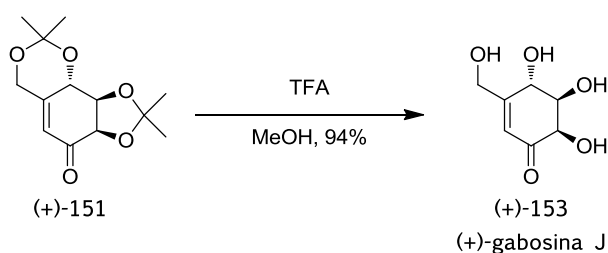
4.2.3. Síntesis de la (+)-gabosina J y la (+)-4-epigabosina J

Como se ha comentado anteriormente, según la configuración relativa asignada a la gabosina J en el artículo donde se describe el aislamiento de las gabosinas,^{4a} la hidrólisis del bisacetónido (+)-**149** debería conducir a la obtención de este compuesto. Esta transformación se ensayó utilizando una metodología estándar, por tratamiento con ácido trifluoroacético en el seno de metanol (Esquema 52). Se obtuvo el tetrol (+)-**152** con un rendimiento del 92%, pero los sus datos espectroscópicos no encajaban con los descritos para la supuesta gabosina J (Figura 41).



Esquema 52. Hidrólisis de (+)-**149**

Cuando la reacción de hidrólisis se aplicó al bisacetónido (+)-**151** en las mismas condiciones de reacción (Esquema 53) se obtuvo un tetrol, (+)-**153**, cuyos datos espectroscópicos sí encajaban con los descritos para la gabosina J aislada de fuentes naturales.^{4a}



Esquema 53. Hidrólisis de (+)-**151**

En las Figuras 41 y 42 se muestran los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de los epímeros (+)-**152**, (+)-**153** y el de la gabosina J natural. Se puede observar claramente, en el espectro de ^{13}C -RMN, como (+)-**153** equivale a la (+)-gabosina J. El compuesto (+)-**152** es el epímero en C_4 del enantiómero de dicha gabosina.

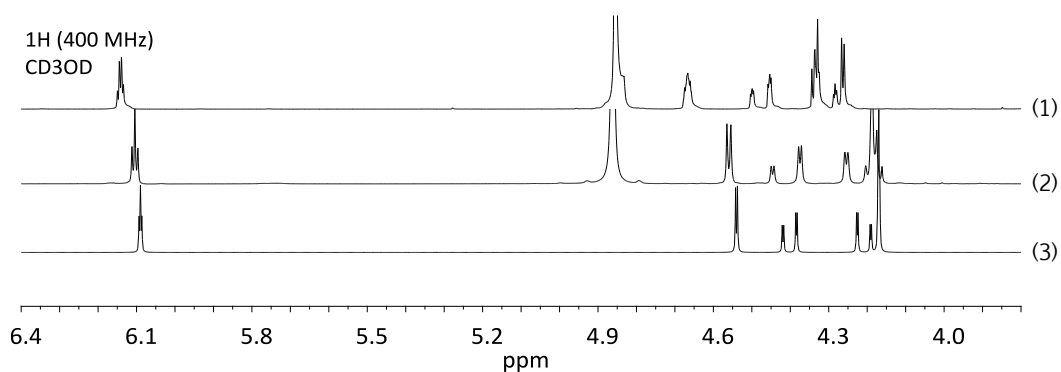


Figura 41. (1) Espectro de ^1H -RMN de (+)-**152**; (2) Espectro de ^1H -RMN de (+)-**153**; (3) Espectro de ^1H -RMN de la gabosina J

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN II

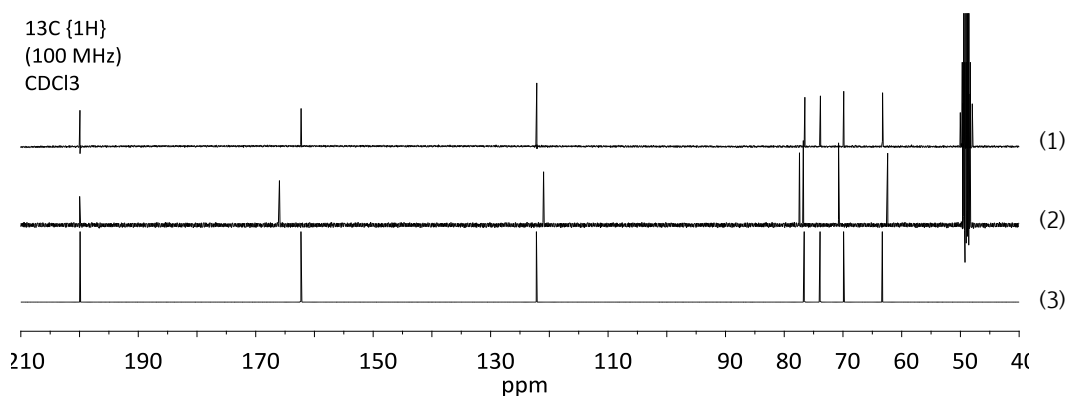
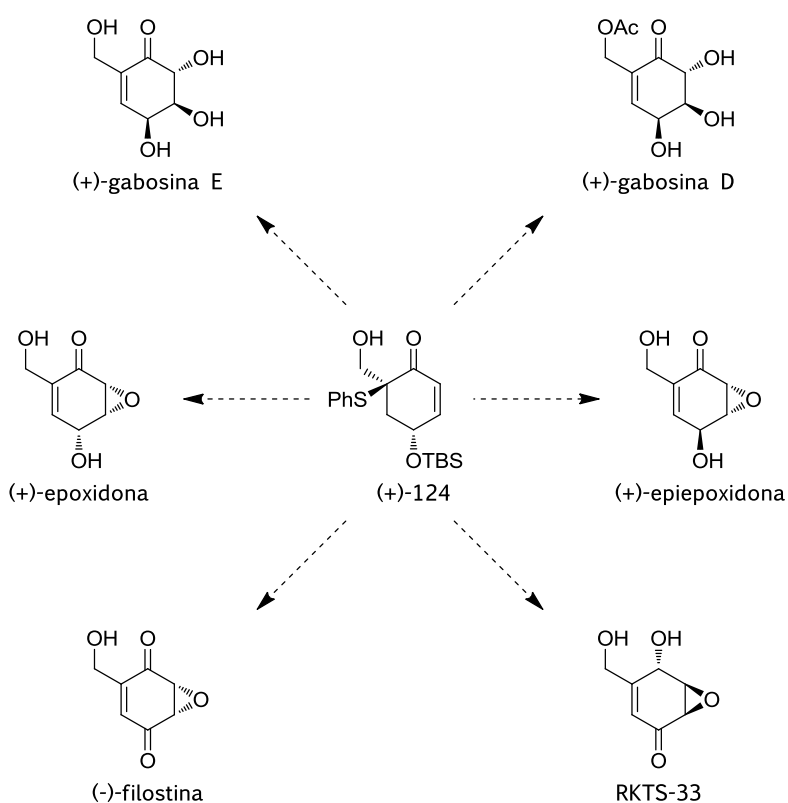


Figura 42. (1) Espectro de ^{13}C -RMN de (+)-**152**; (2) Espectro de ^{13}C -RMN de (+)-**153**; (3) Espectro de ^{13}C -RMN de la gabosina J

Gracias a estas síntesis se ha conseguido corregir la configuración relativa de este producto natural. El valor de rotación específica de la (4*R*,5*R*,6*R*)-gabosina J es $[\alpha]_D^{20} = +61.7$ (*c* 1.50, MeOH) y ha sido sintetizada partiendo del *p*-metoxifenol, **116**, con un total de 16 etapas y un rendimiento global del 9%. Dado que no se ha descrito ningún valor de poder rotatorio para el producto aislado de fuentes naturales, la configuración absoluta del mismo continúa pendiente de asignación. Además, también se ha sintetizado la (+)-4-epigabosina J, partiendo de **116**, con un total de 16 etapas y un rendimiento global del 15%. El valor de rotación específica de este nuevo producto es $[\alpha]_D^{20} = +82$ (*c* 0.76, MeOH).

5. Resultados y discusión III

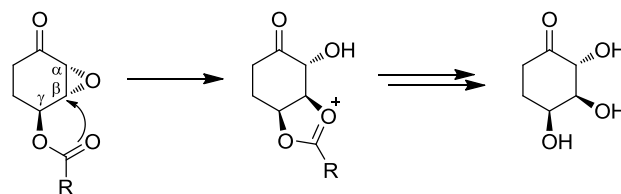
En este capítulo se expone el trabajo realizado en relación a la epoxidación del compuesto hidroximetilado (+)-**124** a fin de llevar a cabo la síntesis, tanto de productos epoxiciclohexénicos, como de los resultantes de su hidrólisis (Esquema 54).



Esquema 54

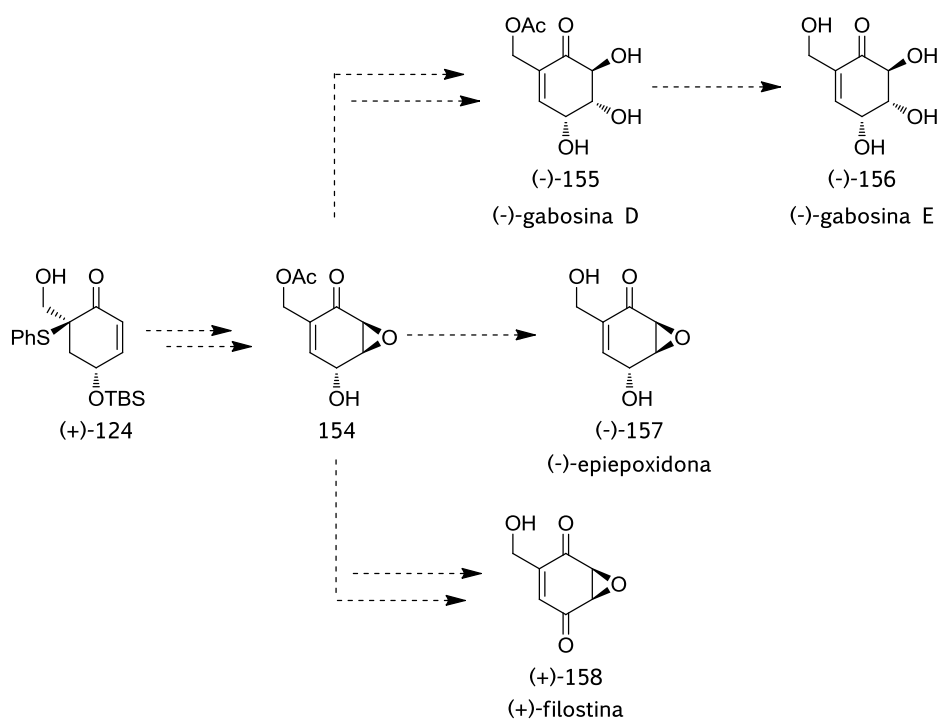
Aunque existen otras gabosinas con el glicol α,β -carbonílico en configuración *trans* (gabosinas G e I, Figura 6, pág. 13), las mostradas en el Esquema 54 son las

que, *a priori*, se podrían obtener mediante apertura del epóxido α,β -carbonílico, ya que para ello se requiere la asistencia anquimérica de un éster en la posición γ (Esquema 55).⁷⁵ Esta metodología fue usada por Mehta *et al.* en la síntesis del enantiómero del inhibidor RKTS-33^{43p} y por nuestro grupo para llevar a cabo la síntesis de las gabosinas A, B y F.^{43x}



Esquema 55. Mecanismo de apertura del epóxido con asistencia anquimérica de un grupo éster

Debido a que los productos naturales gabosinas E y D, epiepoxidona y filostina podrían ser sintetizados a partir de un intermedio común, **154**, nos planteamos la preparación de éste como objetivo principal (Esquema 56).



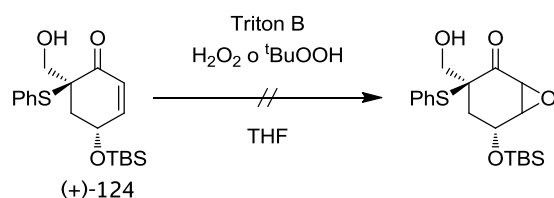
Esquema 56. Posibles objetivos sintéticos a partir del intermedio común **154**

⁷⁵ (a) Prystas, M.; Gustafsson, H.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1971**, *36*, 1487-95 (b) Hozumi, M.; Hiroya, K.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1985-1986.

Preparación de 154

Una de las metodologías más comunes para formar epóxidos consiste en la oxidación de olefinas mediante el uso de perácidos, esta reacción implica la adición electrofílica de oxígeno al doble enlace. Pero cuando se trata de una olefina electrónicamente pobre, como es el caso de **124**, se requiere una adición nucleofílica de anión peróxido. Para ello, es obligatorio el uso de una base, la cual se encargará de generar dicho anión a partir del peróxido utilizado.

En Tesis anteriores a ésta, se habían ensayado diversas condiciones. Las que mejor rendimiento habían proporcionado implicaban el uso catalítico de Triton-B como base y de peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de *tert*-butilo como reactivos oxidantes. Estos dos reactivos, en sustratos relacionados, habían mostrado diastereoselectividades faciales complementarias.⁷⁶ Sin embargo, en estas condiciones la enona (+)-**124** permaneció inalterada (Esquema 57).



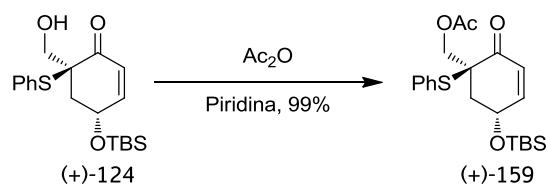
Esquema 57. Intento de epoxidación de (+)-**124**

Pensando que la falta de reactividad de (+)-**124** frente a la epoxidación podía estar relacionada con la acidez del protón hidroxílico, se decidió proteger este alcohol con una funcionalidad ortogonal a la protección silílica, ya que posteriormente se necesitaría desproteger uno de los alcoholes con respecto del otro. Por este motivo, y considerando que algunos de los compuestos diana son derivados acetilados en esta posición, se llevó a cabo la acetilación por tratamiento con anhídrido acético en el

⁷⁶ (a) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3984-3988. (b) Barros, M. T.; Matias, P. M.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4321-4323.

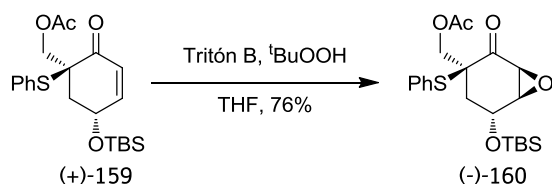
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN III

seno de piridina, obteniéndose el acetato (+)-**159** con un 99% de rendimiento (Esquema 58).



Esquema 58. Esterificación de (+)-**124**

Al ensayar las condiciones anteriores de epoxidación sobre (+)-**159**, usando hidroperóxido de *tert*-butilo y Tritón B de forma catalítica, se obtuvo una conversión parcial del material de partida a un único diastereoisómero (Esquema 59). Basándonos en los resultados obtenidos, se decidió usar la base de forma estequiométrica obteniéndose una conversión total y dando lugar al epóxido (-)-**160** con un rendimiento del 76%.



Esquema 59. Epoxidación de (+)-**159** utilizando Tritón B y ^tBuOOH

En el espectro de ¹H-RMN de (-)-**160** (Figura 43) se puede observar como la señal del protón H₄ (4.54 ppm) presenta idénticas constantes de acoplamiento con los dos protones H₅ (2.33 y 2.01 ppm). Esta situación sólo es posible si H₄ se encuentra en una posición *pseudo*-ecuatorial y los sustituyentes acetoximetilo y sililoxi en *pseudo*-axial (Figura 44).

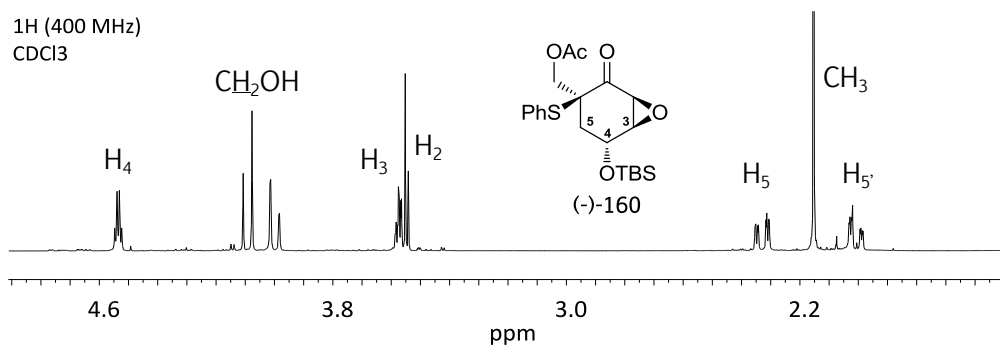


Figura 43. Fragmento del espectro de ^1H -RMN de (-)-160

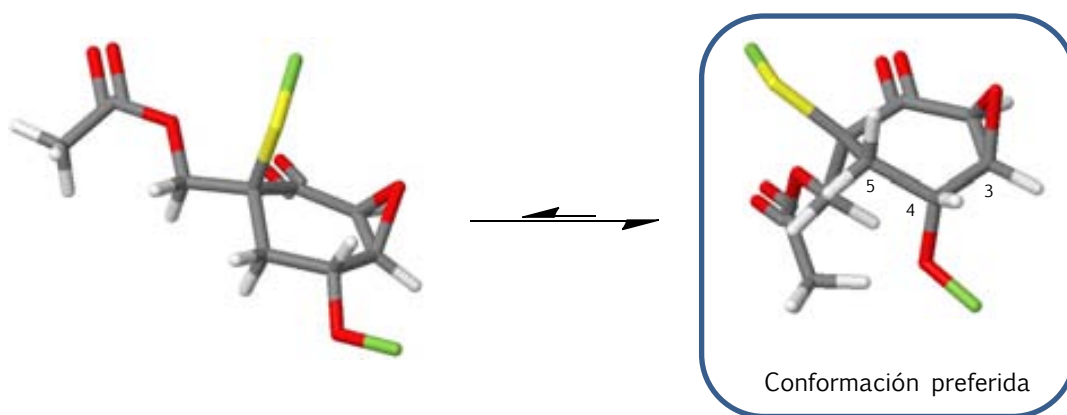
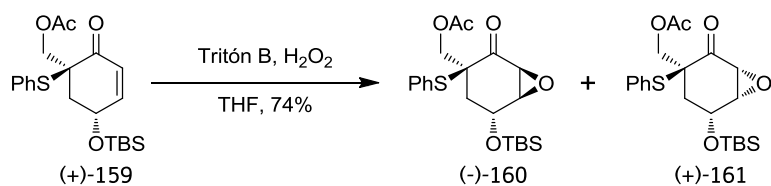


Figura 44. Equilibrio conformacional de (-)-160

La posición *trans* del epóxido con respecto al sustituyente siloxi se confirma por la presencia de una constante de acoplamiento de larga distancia entre el protón H_3 (3.58 ppm) y uno de los protones H_5 , $J_{3,5} = 1.0$ Hz, por hecho de estar ambos protones en el mismo plano y formando una “W”.

A continuación se ensayó la epoxidación en las mismas condiciones pero utilizando peróxido de hidrogeno como reactivo. Se obtuvo una mezcla de los dos diastereoisómeros (-)-160 y (+)-161 con una relación de 1:5, respectivamente, y un rendimiento global del 74% (Esquema 60). Así pues, también en este caso, modificando el oxidante se observa un cambio de diastereoselectividad en la epoxidación.

Esquema 60. Epoxidación de (+)-159 utilizando Tritón B y H₂O₂

A diferencia de (-)-160, el espectro de ¹H-RMN de (+)-161 (Figura 45) muestra constantes de acoplamiento de diferente valor entre H₄ (4.66 ppm) y cada uno de los protones H₅ (2.40 y 1.83 ppm), hecho que se correspondería con una situación en la que H₄ se encontrase en una posición *pseudo-axial* (Figura 46).

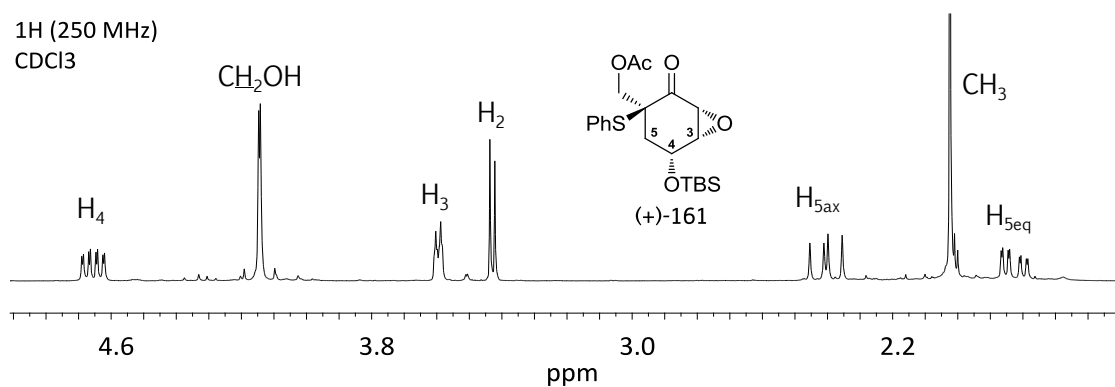
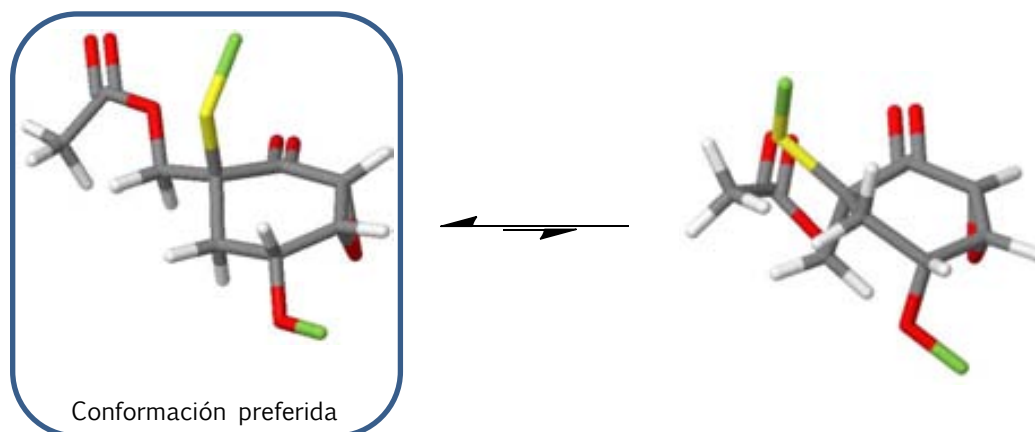
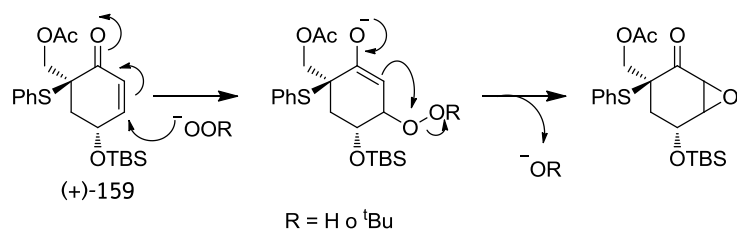
Figura 45. Fragmento del espectro de ¹H-RMN de (+)-161

Figura 46. Equilibrio conformacional de (+)-161

Igual que en el caso de (-)-**160**, la posición *cis* del epóxido con respecto al sustituyente sililoxi también se confirma por la presencia de una constante de acoplamiento de larga distancia entre el protón H₃ (3.60 ppm) y el protón H₅ situado en posición *pseudo*-ecuatorial, $J_{3,5eq} = 1.1$ Hz.

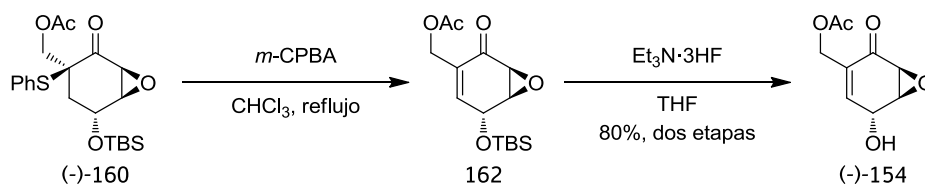
El mecanismo aceptado para esta reacción implica la adición del anión peróxido a la olefina, dando lugar al anión enolato y posterior reversión de éste para generar el epóxido (Esquema 61). Teniendo en cuenta este mecanismo, la estereoselectividad vendrá dada por la adición del anión peróxido a la olefina. En tal caso, en la formación de (-)-**160**, el voluminoso anión del hidropéroxido de *tert*-butilo se añadiría por la cara menos impedida, que es la opuesta al grupo sililoxi. Sin embargo, en la formación de (+)-**161**, la adición del anión hidropéroxido ocurre de forma mayoritaria por la misma del grupo sililoxi, este hecho se podría explicar por el posible enlace de hidrógeno que se formaría entre el protón de H-O-O⁻ y el oxígeno del grupo OTBS, dirigiendo así la adición. Aún así, la adición también ocurre en cierta extensión por la cara menos impedida. En el caso del hidropéroxido de *tert*-butilo, su anión no presenta ningún protón capaz de formar puentes de hidrógeno y por este motivo la reacción sería totalmente estereoselectiva.



Esquema 61. Mecanismo de epoxidación de (+)-**159**

En principio, el intermedio **154** provendría de la eliminación de tiofenol en el epóxido (-)-**160** y la posterior hidrólisis del éter silílico, así que se continuó la síntesis con este epóxido.

De igual forma que se hizo en la secuencia de la síntesis de la gabosina C, se pasó a adicionar en caliente el ácido *m*-cloroperbenzoico sobre (-)-**160** para oxidar el tioéter a sulfóxido y promover la eliminación consiguiente (Esquema 62).



Esquema 62. Preparación de (-)-**154**

En los primeros ensayos, se intentó separar la enona **162** del resto del crudo de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice, pero, en los disolventes ensayados habituales, su R_f resultó ser el mismo que el del ácido bencensulfénico. Debido a esto se procedió con la siguiente etapa, en la que se llevó a cabo la hidrólisis del éter silílico obteniéndose el alcohol libre, que sí pudo ser separado del resto de subproductos.

Para llevar a cabo la hidrólisis se probaron las condiciones estándar anteriormente utilizadas tanto en la síntesis de la gabosina C, como en la de la gabosina J, que consistían en el tratamiento con TBAF como agente desililante en el seno de THF. Sin embargo, estas condiciones no condujeron al alcohol esperado sino que se obtuvieron crudos de reacción en los que únicamente se observaban productos de descomposición. Por este motivo se cambió el agente desililante por un complejo de trietilamina y ácido fluorhídrico, consiguiéndose (-)-**154** con un rendimiento del 80% para las dos etapas, que presentó una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -177$ (c 0.86, CHCl_3). En el espectro de resonancia de (-)-**154** (Figura 47) se puede observar la desaparición de las señales aromáticas correspondientes al grupo feniltioéter.

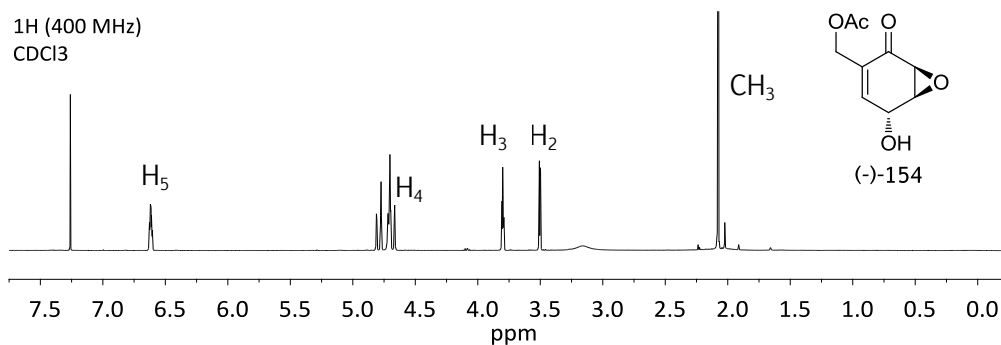
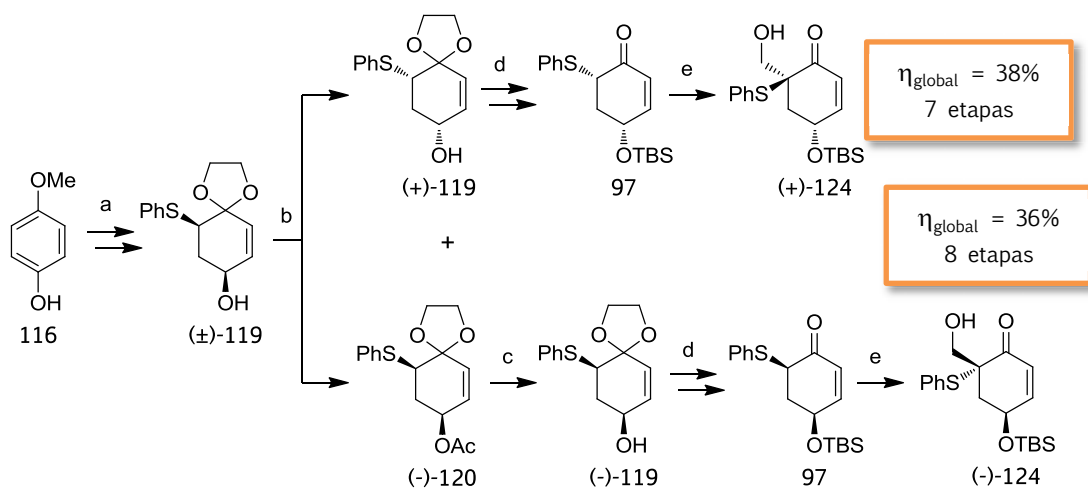


Figura 47. Espectro de ^1H -RMN de (-)-154

Llegados a este punto y debido a la falta de tiempo para continuar, se decidió posponer el trabajo experimental para llevar a cabo la escritura de esta Tesis Doctoral. Como ya se ha comentado (-)-154 sería el intermedio de partida para la síntesis de las (-)-gabosinas D y/o E, así como de las anhidrogabosinas (-)-epiepidona y (+)-filostina (Esquema 56, pág. 102).

6. Resumen

En la presente Tesis Doctoral se ha afrontado, en primer lugar, la síntesis de ambos enantiómeros de **124** (Esquema 63). Durante este proceso, primero, se ha intentado mejorar el procedimiento descrito con anterioridad en nuestro grupo de investigación, optimizándose en algunos aspectos y, segundo, se ha puesto a punto la reacción de hidroximetilación de **97** a escala multigramo con resultados satisfactorios.

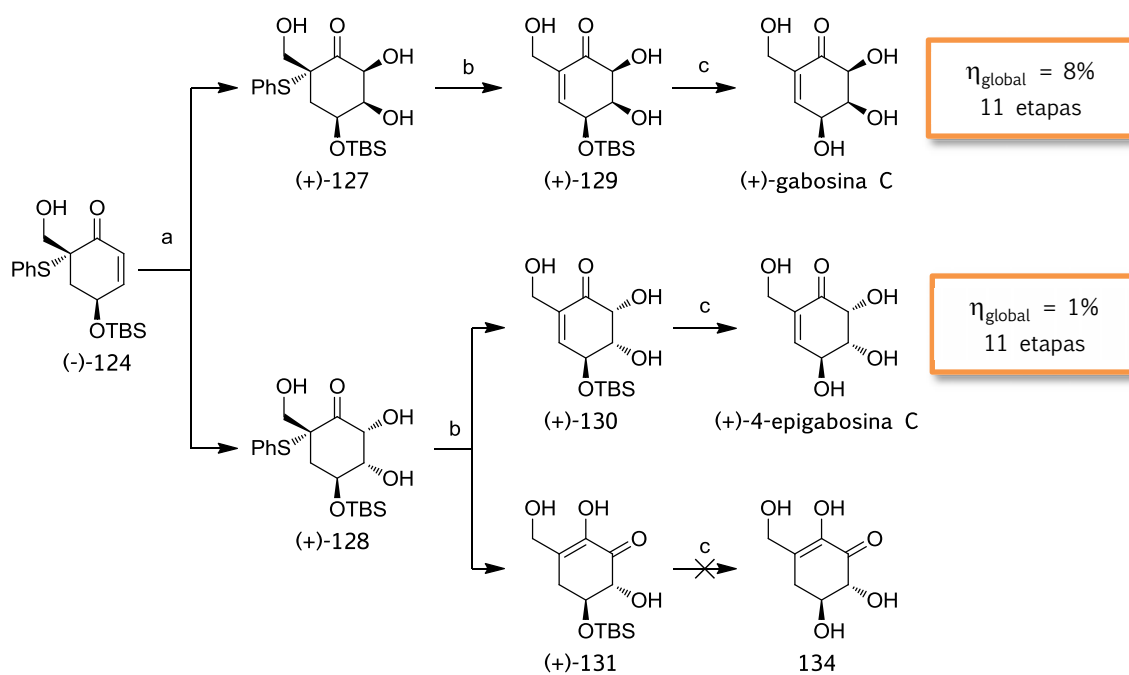


Condiciones: (a) i) PIFA, CH_2Cl_2 ; ii) PhSH, $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, CHCl_3 ; iii) NaBH_4 , CH_2Cl_2 :MeOH (1:1);
 (b) CALB, $\text{AcOCH}=\text{CH}_2$, $^i\text{Pr}_2\text{O}$; (c) MeONa, MeOH; (d) i) TBSCl, imidazol, CH_2Cl_2 ;
 ii) Montmorillonita K-10, CH_2Cl_2 ; (e) CH_2O , $^t\text{BuOK}$, THF.

Esquema 63. Síntesis de los intermedios (+)- y (-)-124

En segundo lugar, se ha utilizado **124** como precursor sintético en la síntesis de gabosinas. De esta forma, se completaría el diseño general planteado en nuestro grupo de investigación (Esquema 16, pág. 41), que consistía en el uso de la enona **97** como precursora de una estrategia estereodivergente dirigida hacia la síntesis de estos productos naturales.

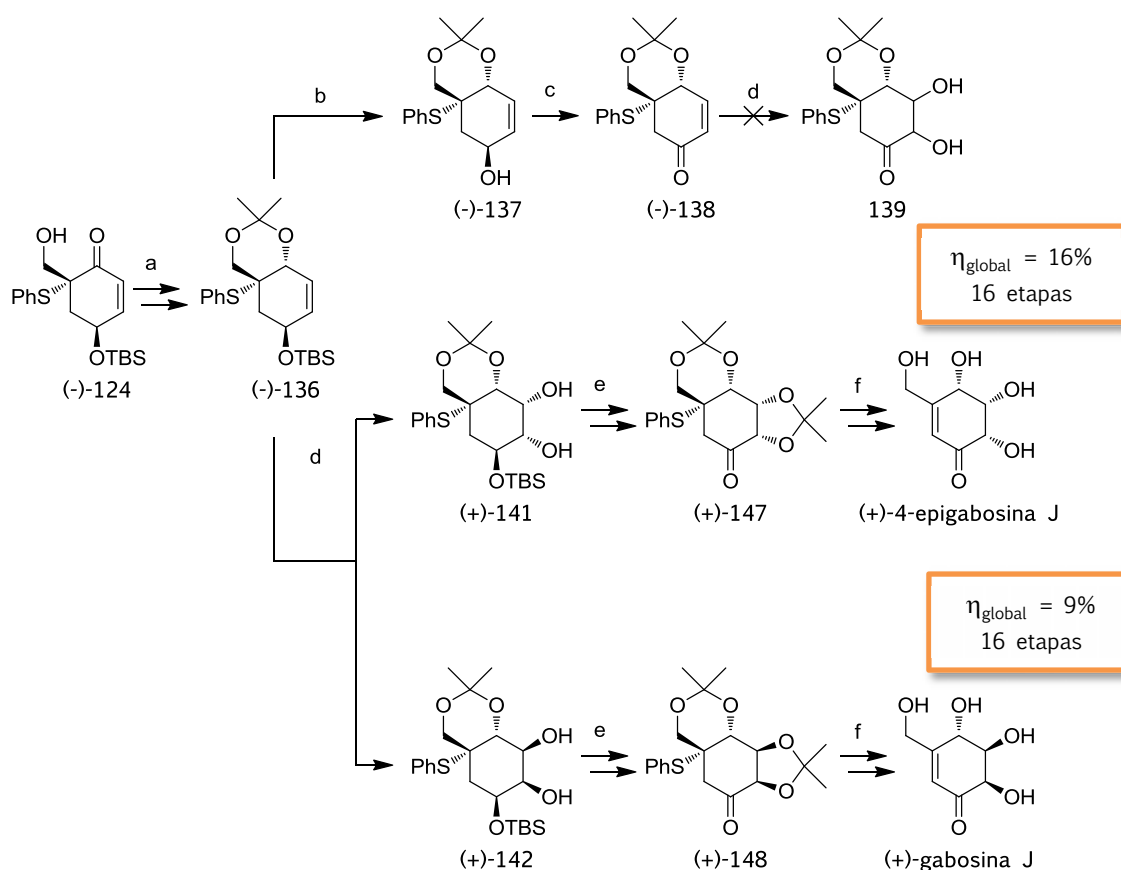
Mediante la adaptación de una secuencia utilizada anteriormente en la síntesis de las gabosinas N y O,³⁵ se ha sintetizado la (+)-gabosina C con un rendimiento global del 8% en 11 etapas, mejorando los resultados descritos en la bibliografía en los que se obtenía este mismo compuesto con un rendimiento global del 5% (Esquema 64). Además, también se ha sintetizado la (+)-4-epigabosina C con un rendimiento global del 1% en 11 etapas.



Condiciones: (a) OsO_4 , NMO, Acetona: H_2O (8:1); (b) *m*-CPBA, CHCl_3 ; (c) TBAF, THF.

Esquema 64. Síntesis de la (+)-gabosina C y la (+)-4-epigabosina C

Se ha abordado la síntesis de la gabosina J (Esquema 65). En una primera aproximación, se llevó a cabo un intercambio entre los grupos carbonilo e hidroxilo situados en las posiciones relativas 1-4 de (-)-124 para dar lugar a (-)-138. La dihidroxilación de este intermedio no produjo resultados satisfactorios, por lo que tuvimos que modificar la secuencia. Consecuentemente, en una segunda aproximación, se llevó a cabo la dihidroxilación de (-)-136, que, al tratarse de una olefina no conjugada con un grupo carbonilo, sí pudo ser oxidada, dando lugar a los dioles (+)-141 y (+)-142. A partir de estos dioles, tras protección y posterior aplicación de transformaciones análogas a las anteriores, se sintetizaron los intermedios (+)-147 y (+)-148. Finalmente, se realizó la β -eliminación de tiofenol y la hidrólisis de los bisacetónidos correspondientes para dar lugar a la (+)-gabosina J y la (+)-4-epigabosina J con un total de 16 etapas desde el *p*-metoxifenol y unos rendimientos globales del 9% y 16%, respectivamente.³⁸ De esta forma se completó, la primera síntesis total de ambos compuestos y, gracias a ello, se pudo corregir la configuración relativa asignada erróneamente al compuesto aislado de fuentes naturales y nombrado como gabosina J.^{4a}



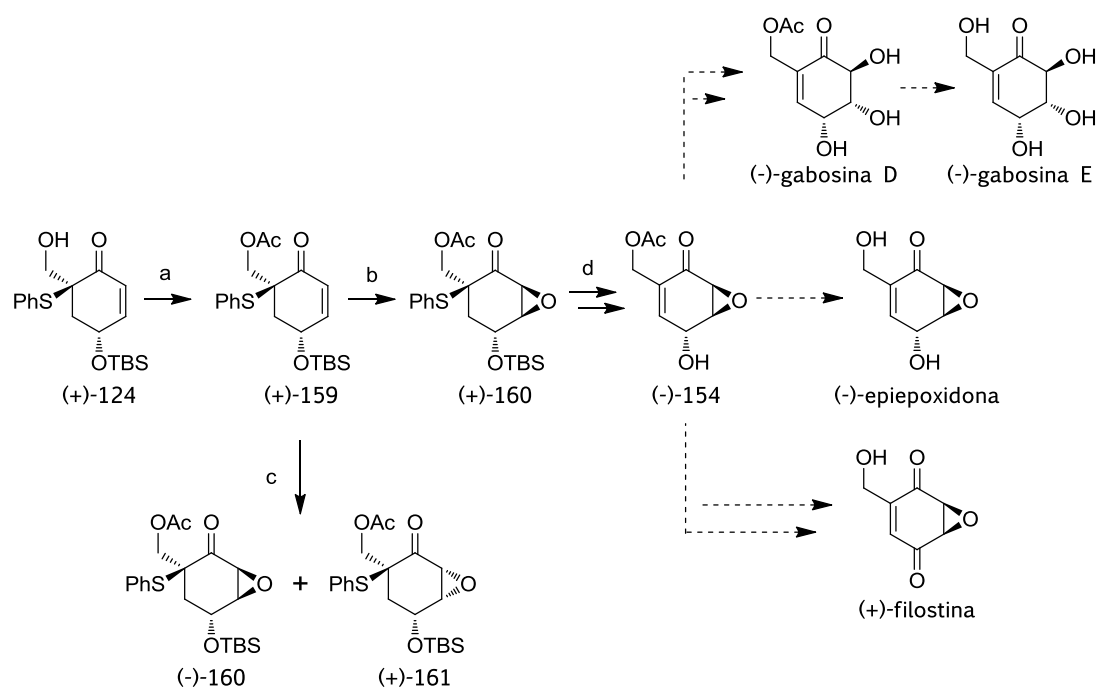
Condiciones: (a) i) NaBH_4 , $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1); ii) $(\text{CH}_3)_2\text{O}(\text{OCH}_3)_2$, PTSA, CH_2Cl_2 ; (b) TBAF, THF; (c) DMP, CH_2Cl_2 ; (d) OsO_4 , NMO, $\text{Acetona}:\text{H}_2\text{O}$ (8:1); (e) ii) $(\text{CH}_3)_2\text{O}(\text{OCH}_3)_2$, PTSA, CH_2Cl_2 ; ii) TBAF, THF; iii) DMP, CH_2Cl_2 ; (f) i) DBU, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (1:1); ii) TFA, MeOH.

Esquema 65. Síntesis de la (+)-gabosina J y la (+)-4-epigabosina J

Finalmente, partiendo de la enona (+)-124, se puso a punto la preparación del epoxialcohol (-)-154, que se visualizó como un precursor de los productos (-)-epiepidona y (+)-filostina, como de las (-)-gabosinas D y E. Para ello, primero fue necesaria la protección del grupo hidroxilo en forma de acetato. Después se ensayó la epoxidación con dos peróxidos diferentes, siendo el de *t*-butilo el más eficaz para nuestro propósito. Posteriormente se oxidó el grupo tioéter a sulfóxido para promover su posterior eliminación y, finalmente, se hidrolizó el éter silílico para dar lugar al epóxido (-)-154.

Actualmente, se están continuando los trabajos para convertir este intermedio en los compuestos diana.

6. RESUMEN



Condiciones: (a) Ac_2O , Piridina; (b) Tritón B, tBuOOH , THF; (c) Tritón B, H_2O_2 , THF; (d) i) *m*-CPBA, CHCl_3 ; ii) $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, THF.

7. Experimental procedure

7.1. Materials

All commercially available reagents and solvents were used as received. Reactions were performed in dried glassware under ambient conditions. Organic solutions were concentrated under reduced pressure on a Büchi rotary evaporator using a water bath.

7.1.2. Chromatography

Thin-layer chromatography (TLC) was performed on 0.20 mm thin plates Alugram® Sil G/UV₂₅₄. Visualization of the developed TLC was performed by UV light or by anisaldehyde stain.

Chromatographic purification of products was accomplished by flash chromatography using 230-400 mesh silica gel.

Gas chromatography (GC) analyses were performed using a Agilent Technologies 6850 GC coupled to a Agilent Technologies 7683B Series Injector using a capillary column coated with a cross linked dimethyl silicon phase (12 m x 0.2 mm x 0.22 μ m). The parameter set used was: T_{injector} : 240 °C; T_{detector} : 300 °C; T_1 : 200 °C; t_1 : 1 minutes; rate: 6 °C/minutes; T_2 : 260 °C.

Chiral HPLC analyses were performed using a Watters 2690 coupled to a UV Watters 2487 detector and with a Daicel Chiracel OD 4.6 x 250 mm column (detector at 210 nm) (pressure between 270-295 psi and flow of 0.7 ml/minutes).

7.1.3. Spectroscopy

¹HNMR spectra were recorded on Bruker DPX250 (250 MHz), Bruker DPX360 (360 MHz) and Bruker ARX400 (400 MHz) spectrometers. Proton chemical shifts are reported in ppm (CDCl₃, δ 7.26 ppm; CD₃OD, 3.31 ppm). ¹³CNMR spectra were recorded on Bruker DPX250 (63 MHz), Bruker DPX360 (90 MHz) and Bruker ARX400 (100 MHz) spectrometers. Carbon chemical shifts are reported in ppm (CDCl₃, δ 77.16 ppm;

7. EXPERIMENTAL SECTION

CD₃OD, 49.00 ppm). NMR signals were assigned with the help of COSY, NOESY and HMQC experiments. All spectra have been registered at 298K. The abbreviation used to describe signals multiplicities are: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (double doublet), ddd (double double doublet), dt (double triplet), dqn (double quintet), dtt (double triple triplet), m (multiplet) and J to indicate the coupling constants.

Infrared spectra were recorded on a Sapphire-ATR spectrophotometer. Peaks are reported in cm⁻¹.

7.1.4. Mass spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded in a Bruker micrOTOF-Q spectrometer using ESI-MS (Q-TOF).

7.1.5. Optical rotation

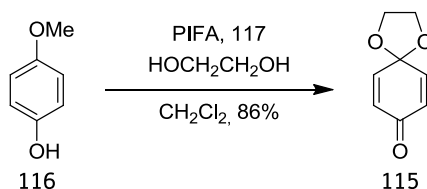
Specific optical rotatory power were measured on Propol Automatisches Dr. Kermchen polarimeter at 20 ± 2 °C and through a 0.05 dm optical path length or by a J-715 (Jasco) polarimeter with temperature regulator, using a 0.1 dm long ray.

7.1.6. Melting point

Melting points were determined on a REICHERT Koffler hot stage melting point apparatus, and are uncorrected.

7.2. Enantioselective synthesis of functionalized cyclohexenes (+)- and (-)-124

7.2.1. Synthesis of ketal **115**



Ethylene glycol (3.4 mL, 60.98 mmol) was added to a solution of 4-methoxyphenol, **116**, (5.02 g, 40.42 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) placed in a 100 mL schlenk flask under nitrogen. The resulting solution was added dropwise to a solution of PIFA, **117**, (22.74 g, 52.87 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (120 mL), placed in a 500 mL three necked flask under nitrogen at 0 °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature and so left for 45 minutes. Then, it was neutralized by addition of saturated aq. Na_2CO_3 , the organic layer was separated and the aqueous one was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 60 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to furnish a yellow oily residue (5.73 g). Purification of this material by a quick filtration through a short pad of silica gel (hexanes/EtOAc, from 9:1 to 3:1) gave **115** (5.32 g, 34.97 mmol, 86% yield) as a yellow solid.

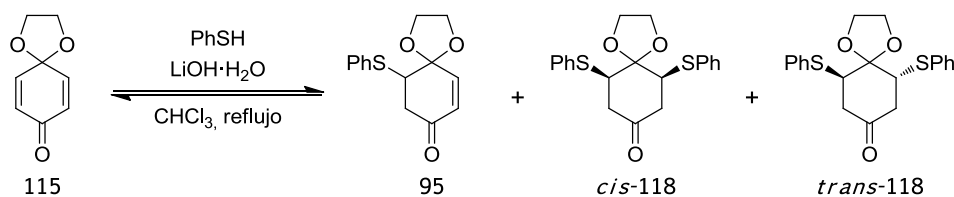
Physical and spectroscopic data of **115**:

IUPAC name: 1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-one

R_f = 0,47 (Hexano:EtOAc, 1:2)

m. p. 49-50 °C (hexanes/EtOAc)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.62 (d, $J_{7,6}=10.2$ Hz, 1H: H_7), 6.15 (d, $J_{6,7}=10.2$ Hz, 1H: H_6), 4.14 (s, 2H: OCH_2)

7.2.2. Synthesis of enone **95**

Thiophenol (4.4 mL, 42.70 mmol) and LiOH·H₂O (724 mg, 17.30 mmol) were added to a solution of monoketal **115** (11.67 g, 76.70 mmol) in CHCl₃ (125 mL) and the mixture was stirred at reflux temperature for 4.5 h. Then, it was neutralized with 2% AcOH, the organic layer was separated, washed with H₂O and dried over anhydrous MgSO₄. Removal of the solvent furnished a brownish residue (16.84 g). This residue was filtered through a short pad of silica gel with hexanes/Et₂O (1:1). Evaporation of the solvent under vacuum gave an oily material (15.96 g), which was crystallized from 2-propanol obtaining **95** as the major product (80% respect to PhSH), together with some monoketal, **115**, and a little amount of diaddition products, **118**. Three consecutive recrystallizations from the same solvent delivered pure **95** (7.18 g, 27.37 mmol, 64%).

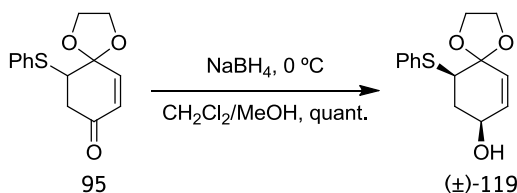
Physical and spectroscopic data of **95**:

IUPAC name: 10-(phenylthio)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-one

R_f = 0.32 (toluene/Et₂O, 9:1)

m. p. 48-51 °C (propan-2-ol)

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.46 (m, 2H: H_{A'}), 7.34-7.24 (m, 3H: H_{A'}), 6.67 (d, J_{6,7} = 10.1 Hz, 1H: H₆), 6.03 (d, J_{7,6} = 10.1 Hz, 1H: H₇), 4.27 (m, 2H: OCH₂CH₂O), 4.14 (m, 2H: OCH₂CH₂O), 3.81 (dd, J_{10,9} = 9.6 Hz, J_{10,9} = 6.5 Hz, 1H: H₁₀), 2.88 (d, J_{9,10} = 6.5 Hz, 1H: H₉), 2.87 (d, J_{9,10} = 9.6 Hz, 1H: H₉)

7.2.3. Synthesis of racemic alcohol (\pm)-119

To a solution of enone **95** (11.54 g, 43.99 mmol) in a mixture of CH₃OH (150 mL) and CH₂Cl₂ (150 mL) at 0 °C, NaBH₄ (495 mg, 13.10 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then at room temperature until TLC control showed complete conversion (CH₂Cl₂/Et₂O, 9:1). The solvent was removed under reduced pressure, water (100 mL) was added, and then it was acidified with 4% HCl. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), the combined organic extracts were dried over MgSO₄, and solvent was evaporated under vacuum to yield a white oily residue (12.98 g). This liquid was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O, 9:1) to yield (\pm)-**119** (11.60 g, 43.88 mmol, quant. yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (\pm)-119:

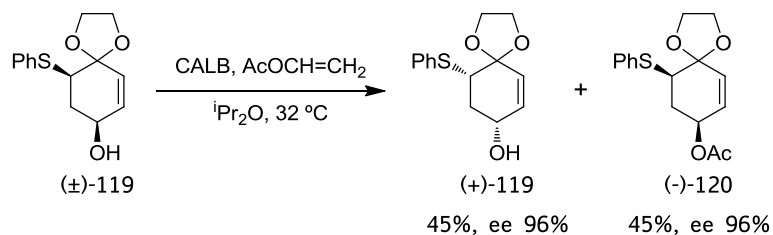
IUPAC name: (\pm)-*cis*-10-(phenylthio)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol

R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/Et₂O, 9:1)

m. p. = 62-64 °C (CH₂Cl₂/pentane)

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.47 (m, 2H: H_{Ar}), 7.32-7.19 (m, 3H: H_{Ar}), 5.91 (ddd, $J_{7,6}$ = 10.1 Hz, $J_{7,8}$ = 2.2 Hz, $J_{7,9_{\text{eq}}}$ = 1.6 Hz, 1H: H₇), 5.66 (dd, $J_{6,7}$ = 10.1 Hz, $J_{6,8}$ = 1.9 Hz, 1H: H₆), 4.22 (m, 3H: OCH₂CH₂O, H₈), 4.06 (m, 2H: OCH₂CH₂O), 3.45 (dd, $J_{10,9_{\text{ax}}}$ = 12.8 Hz, $J_{10,9_{\text{eq}}}$ = 3.2 Hz, 1H: H₁₀), 2.46 (dddd, $J_{9_{\text{eq}},9_{\text{ax}}}$ = 12.8 Hz, $J_{9_{\text{eq}},8}$ = 5.6 Hz, $J_{9_{\text{eq}},10}$ = 3.2 Hz, $J_{9_{\text{eq}},7}$ = 1.6 Hz, 1H: H_{9_{\text{eq}}}}), 2.01 (dt, $J_{9_{\text{ax}},9_{\text{eq}}}$ = $J_{9_{\text{ax}},10}$ = 12.8 Hz, $J_{9_{\text{ax}},8}$ = 9.3 Hz, 1H: H_{9_{\text{ax}}}})

7.2.4. Enzymatic acetylation of alcohol (-)-119



Alcohol (\pm)-**119** (11.60 g, 43.88 mmol) was placed in a 1 L reactor provided with mechanical stirrer and dissolved in $i\text{Pr}_2\text{O}$ (640 mL). The resulting clear solution was warmed up to 32 °C. Then, lipase acrylic resin from *C. Antarctica* (640 mg) and vinyl acetate (24.5 mL, 265.80 mmol) were added. The reaction was monitored by TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 9:1) and GC analyses. Once the alcohol/acetate ($R_t = 8.9$ minutes)/($R_t = 10.0$ minutes) ratio reached 1:1.1, the reaction was quenched by simple filtration recovering CALB. The solvent was then evaporated under vacuum. The purification of the residue by flash chromatography (CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 9:1) furnished (+)-**119** (5.23 g, 19.78 mmol, 45% yield, 96% ee) (CHPLC, hexanes/2-propanol, 80:20) and (-)-**120** (6.06 g, 19.77 mmol, 46% yield, 96% ee). (CHPLC, hexanes/2-propanol, 80:20).

Physical data of (+)-119:

IUPAC name: (8*R*,10*S*)-10-(phenylthio)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol

m. p. 77-78 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pentane}$)

$[\alpha]_D^{20} = +14$ (c 0.86, CHCl_3) (lit.³⁵ for the enantiomer $[\alpha]_D^{20} = -15$ (c 0.95, CHCl_3))

Physical and spectroscopic data of (-)-120:

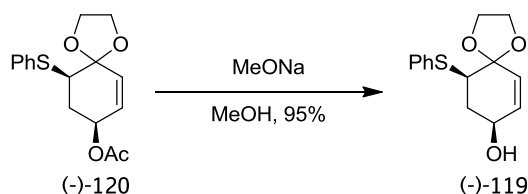
IUPAC name: (8*S*,10*R*)-10-(phenylthio)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-yl acetate

$R_f = 0.72$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.45 (m, 2H: H_{Ar}), 7.31-7.20 (m, 3H: H_{Ar}), 5.80 (dt, $J_{7,6} = 10.2$ Hz, $J_{7,8} \approx J_{7,9_{\text{eq}}} \approx 1.7$ Hz, 1H: H_7), 5.74 (dd, $J_{6,7} = 10.2$ Hz, $J_{6,8} = 1.7$ Hz, 1H: H_6), 5.33 (ddt, $J_{8,9_{\text{ax}}} = 10.0$ Hz, $J_{8,9_{\text{eq}}} = 5.9$ Hz, $J_{8,7} \approx J_{8,6} \approx 1.7$ Hz, 1H: H_8), 4.14 (m, 4H: $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.47 (dd, $J_{10,9_{\text{ax}}} = 13.8$ Hz, $J_{10,9_{\text{eq}}} = 3.3$ Hz, 1H: H_{10}), 2.48 (dddd, $J_{9_{\text{eq}},9_{\text{ax}}} = 12.6$ Hz, $J_{9_{\text{eq}},8} = 5.9$ Hz, $J_{9_{\text{eq}},10} = 3.2$ Hz, $J_{9_{\text{eq}},7} = 1.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{9_{\text{eq}}}$), 2.12 (ddd, $J_{9_{\text{ax}},10} = 13.8$ Hz, $J_{9_{\text{ax}},9_{\text{eq}}} = 12.6$ Hz, $J_{9_{\text{ax}},8} = 10.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{9_{\text{ax}}}$), 2.03 (s, 3H: OCOCH_3)

$[\alpha]_D^{20} = -7.7$ (c 1.3, CHCl_3) (lit.³⁵ $[\alpha]_D^{20} = -7.7$ (c 1.0, CHCl_3))

7.2.5. Methanolysis of (-)-120



To a solution of acetate (-)-**120** (6.06 g, 19.77 mmol) in MeOH (100 mL), NaMeO (1.10 g, 20.41 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with water and slightly acidified with 2% HCl. The aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL), the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was evaporated under vacuum. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 9:1) furnished alcohol (-)-**119** (4.97 g, 18.80 mmol, 95% yield, 95% ee) as a white solid.

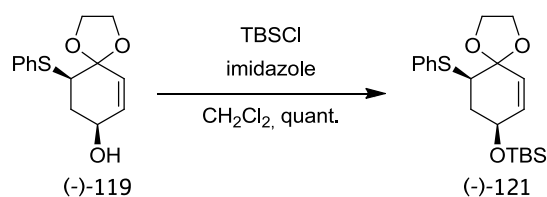
Physical data of (-)-119:

IUPAC name: (8*S*,10*R*)-10-(phenylthio)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol

m. p. 79-80 °C (CH_2Cl_2 /pentane)

$[\alpha]_D^{20} = -15$ (c 0.95, CHCl_3) (lit.³⁵ $[\alpha]_D^{20} = -15$ (c 0.95, CHCl_3))

7.2.6. Synthesis of silylether (-)-121



To a solution of alcohol (-)-**119** (2.49 g, 9.42 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL), imidazole (962 mg, 14.10 mmol) was added and stirred until total dissolution. Then, a solution of

7. EXPERIMENTAL SECTION

TBSCl (1.85 g, 12.30 mmol) in CH₂Cl₂ (6.5 mL), was added dropwise over the previous solution and the resulting reaction mixture was stirred for 2 h. After that time, water (6 mL) was added and the resulting suspension was acidified with 4% HCl. The organic layer was separated, the aqueous one extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (Hexanes/EtOAc, 5:1) to provide silylether (-)-**121** (3.56 g, 9.40 mmol, quant. yield) as a white solid.

The same reaction starting from (+)-**119** (4.04 g, 15.28 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), imidazole (1.56 g, 22.91 mmol) and TBSCl (3.0 g, 19.90 mmol) in CH₂Cl₂ (11.8 mL) furnished (+)-**121** (5.78 g, 15.27 mmol, quant. yield).

Physical data of (-)-**121**:

IUPAC name: *tert*-butyl(dimethyl){[(8*S*,10*R*)-10-(phenylthio)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-yl]oxy}silane

m.p. 49-51 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = -57$ (*c* 0.86, CHCl₃) (lit.³⁵ $[\alpha]_D^{20} = -56$ (*c* 0.85, CHCl₃)). ee 100% (CHPLC, hexanes/2-propanol, 90:10)

$R_f = 0.54$ (hexanes/EtOAc, 5:1)

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.46 (m, 2H: 2H-ar), 7.32-7.18 (m, 3H: 3H-ar), 5.79 (dt, $J_{7,6} = 10.1$ Hz, $J_{7,8} \approx J_{7,9} \approx 1.9$ Hz, 1H: H₇), 5.60 (dd, $J_{6,7} = 10.1$ Hz, $J_{6,8} = 1.9$ Hz, 1H: H₆), 4.26 (ddt, $J_{8,9ax} = 9.8$ Hz, $J_{8,9eq} = 5.7$ Hz, $J_{8,7} \approx J_{8,6} \approx 1.9$ Hz 1H: H₈), 4.12 (m, 4H: OCH₂CH₂O), 3.42 (dd, $J_{10,9ax} = 14.0$ Hz, $J_{10,9eq} = 3.1$, 1H: H₁₀), 2.31 (dddd, $J_{9eq,9ax} = 12.7$ Hz, $J_{9eq,8} = 5.7$ Hz, $J_{9eq,10} = 3.1$ Hz, $J_{9eq,7} = 1.8$ Hz, 1H: H_{9eq}), 2.07 (ddd, $J_{9ax,10} = 14.0$ Hz, $J_{9ax,9eq} = 12.7$ Hz, $J_{9ax,8} = 9.8$ Hz, 1H: H_{9ax}), 0.86 (s, 9H: ^tBu), 0.04 (s, 3H: SiCH₃), 0.03 (s, 3H: SiCH₃)

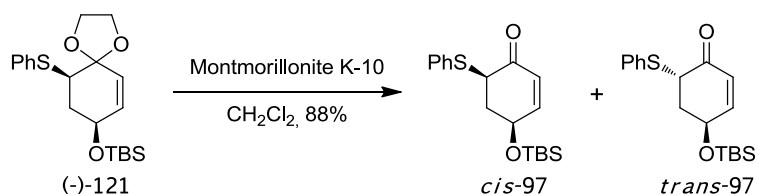
Physical data of (+)-**121**:

IUPAC name: *tert*-butyl(dimethyl){[(8*R*,10*S*)-10-(phenylthio)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-yl]oxy}silane

m. p. 50-52 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = +55$ (c 0.90, CHCl_3). ee 99.9% (CHPLC, hexanes/2-propanol, 90:10)

7.2.7. Synthesis of enone 97



Montmorillonite K-10 (15.8 g) was added to a solution of ketal (-)-**121** (4.5 g, 11.9 mmol) in CH_2Cl_2 (120 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. Then, montmorillonite was filtered and washed with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and EtOAc (20 mL) and the solvent was removed under reduced pressure to furnish an oily residue, which was purified by flash chromatography (hexanes/ Et_2O , 10:1) to provide by elution order:

- (**4S,6R**)-**97** (2.8 g, 8.32 mmol) as an oil.
- a mixture of (**4S,6R**)/(**4S,6S**)-**97** (0.7 g, 2.15 mmol) as an oil.

The overall yield was 88%, (**4S,6R**)-**97** slowly epimerized to the *trans* isomer, (**4S,6S**)-**97**, due to H_6 's acidity. Pure diastereomer could not be isolated, therefore specific rotation was not determined.

The same reaction starting from (+)-**121** (4.2 g, 11.06 mmol) in CH_2Cl_2 (110 mL) and montmorillonite K-10 (14.6 g) furnished (**4R,6S**)-**97**. This product slowly epimerized to (**4R,6R**)-**97** (3.3 g, 9.73 mmol, 88%).

Physical and spectroscopic data of (**4S,6R**)-**97**:

IUPAC name: (4S,6R)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one

$R_f = 0.13$ (hexanes/EtOAc, 10:1)

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.38 (m, 2H: 2H-ar), 7.27-7.19 (m, 3H: 3H-ar), 6.75 (dt, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} \approx J_{3,5\text{eq}} \approx 2.0$ Hz, 1H: H_3), 5.97 (dd, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{2,4} = 2.0$ Hz, 1H: H_2), 4.51 (ddt, $J_{4,5\text{ax}} = 9.5$ Hz, $J_{4,5\text{eq}} = 4.6$ Hz, $J_{4,3} \approx J_{4,2} \approx 2.0$ Hz, 1H: H_4), 3.78 (dd, $J_{6,5\text{ax}} = 13.1$

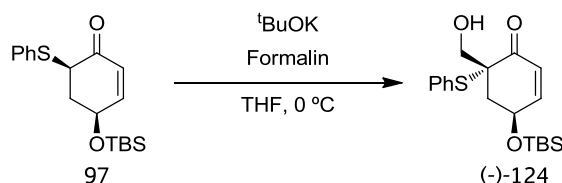
7. EXPERIMENTAL SECTION

Hz, $J_{6,5eq} = 4.6$ Hz, 1H: H_6), 2.41 (dtd, $J_{5eq,5ax} = 13.1$ Hz, $J_{5eq,4} \approx J_{5eq,6} \approx 4.6$ Hz, $J_{5eq,3} = 2.0$ Hz, 1H: H_{5eq}), 2.03 (td, $J_{5ax,5eq} \approx J_{5ax,6} = 13.1$ Hz, $J_{5ax,4} = 9.5$ Hz, 1H: H_{5ax}), 0.84 (s, 9H: t Bu), 0.02 (s, 3H: $SiCH_3$), 0.00 (s, 3H: $SiCH_3$)

Physical and spectroscopic data of **(4*R*,6*S*)-97**:

IUPAC name: (4*R*,6*S*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one

7.2.8. Synthesis of alcohol (-)-124



A solution of t BuOK (2.2 g, 19.4 mmol) in THF (5 mL) was slowly added to a solution of enone **(4*S*,6*R*)-97** (5.9 g, 17.6 mmol) and formaldehyde (commercial 37% aqueous solution with 10–15% MeOH, 1.5 mL, 20.1 mmol) in THF (45 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 45 min at 0 °C. Water (20 mL) was added to the mixture, and it was slightly acidified with 4% HCl. Organics were extracted from the mixture with CH_2Cl_2 (4 × 20 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) affording **(-)-124** (5.6 g, 88%) as a yellow solid.

The same reaction starting from **(4*R*,6*S*)-97** (4.3 g, 12.8 mmol) and formaldehyde (1.1 mL, 14.6 mmol) in THF (33 mL), and t BuOK (1.6 g, 14.1 mmol) in THF (3.6 mL) furnished **(+)-124** (4.1 g, 88%).

Physical and spectroscopic data of **(-)-124**:

IUPAC name: (4*S*,6*R*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(hydroxymethyl)-6-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 95–97 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = -122$ (c 1.07, $CHCl_3$)

R_f = 0.22 (Hexanes/EtOAc, 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.36 (m, 3H: H_{Ar}), 7.34-7.28 (m, 2H: H_{Ar}), 6.82 (dt, $J_{3,2}$ = 10.3Hz, $J_{3,4}$ = 2.0Hz, $J_{3,5eq}$ = 2.0Hz, 1H: H_3), 5.95 (dd, $J_{2,3}$ = 10.3Hz, $J_{2,4}$ = 2.3Hz, 1H: H_2), 4.96 (dddd, $J_{4,5ax}$ = 10.0Hz, $J_{4,5eq}$ = 5.4Hz, $J_{4,2}$ = 2.3Hz, $J_{4,3}$ = 2.0Hz, 1H: H_4), 3.91 (d, $J_{7,7'}$ = 11.7Hz, 1H: H_7), 3.53 (d, $J_{7,7'}$ = 11.7Hz, 1H: $\text{H}_{7'}$), 2.51 (dd, $J_{5ax,5eq}$ = 13.9Hz, $J_{5ax,4}$ = 10.0Hz, 1H: H_{5ax}), 2.24 (ddd, $J_{5eq,5ax}$ = 13.9Hz, $J_{5eq,4}$ = 5.4Hz, $J_{5eq,3}$ = 2.0Hz, 1H: H_{5eq}), 1.92 (s, 1H:OH), 0.93 (s, 9H: Si^tBu), 0.16 (s, 3H: SiCH_3), 0.13 (s, 3H: SiCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 195.0 (C_1), 153.3 (C_3), 137.5 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.1 (C_2), 65.9 (C_4), 65.7 (C_7), 58.0 (C_6), 40.5 (C_5), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3)

IR (ATR): 3462, 2951, 2928, 2856, 1672, 1253, 1067, 1007, 864, 837, 777, 692 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SSi}+\text{Na}^+]$: 387.1421

Found ($\text{M}+\text{Na}^+$): 387.1418

Physical and spectroscopic data of (+)-124:

IUPAC name: (4*R*,6*S*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(hydroxymethyl)-6-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 93-95 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20}$ = +123 (c 1.09, CHCl_3)

Experimental Procedure for Entry 3 in Table 2. Triisopropylamine (87 μL , 0.62 mmol) was added dropwise to a stirred solution of *n*-BuLi (390 μL , 0.62 mmol) in THF (6 mL) at -10 °C. The solution was stirred at 0 °C for 30 min and then cooled to -78 °C. Next, a solution of enone (**4*S*,6*R***-**97**) (69 mg, 0.21 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred for additional 30 min. Then, 1*H*-benzotriazole-1-methanol (62 mg, 0.42 mmol) in THF (4 mL) was slowly added over a 10 min period and kept 2 h at the same temperature. Quenching with water (10 mL) was followed by extractions with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic extracts were washed with 4M NaOH, then dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The

7. EXPERIMENTAL SECTION

resulting oil was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 9:1) affording (–)-**124** (39 mg, 51%), (–)-**125** (5.3 mg, 7%), and (–)-**126** (23 mg, 30%).

The same reaction starting from Triisopropylamine (66 μ L, 0.47 mmol) and *n*-BuLi (390 μ L, 0.62 mmol) in THF (4.5 mL); (**4*R*,6*S***)-**97** (52 mg, 0.16 mmol) in THF (1.5 mL) and 1*H*-benzotriazole-1-methanol (48 mg, 0.32 mmol) in THF (3 mL), afforded (+)-**124** (29 mg, 51%), (+)-**125** (4.0 mg, 7%), and (+)-**126** (17 mg, 30%).

Physical and spectroscopic data of (–)-**125**:

IUPAC name: (4*S*,6*S*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(hydroxymethyl)-6-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one

$[\alpha]_D^{20} = -20$ (*c* 1.01, CHCl₃)

$R_f = 0.12$ (Hexanes/EtOAc, 5:1)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.41 (m, 2H:H_{Ar}), 7.39-7.30 (m, 3H:H_{Ar}), 6.73 (dd, $J_{3,2} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, 1H:H₃), 6.01 (dd, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{2,4} = 1.4$ Hz, 1H:H₂), 4.56 (dddd, $J_{4,5} = 5.8$ Hz, $J_{4,5} = 5.3$ Hz, $J_{4,3} = 3.4$ Hz, $J_{4,2} = 1.4$ Hz, 1H:H₄), 3.74 (d, $J_{7,7} = 11.6$ Hz, 1H:H₇), 3.59 (d, $J_{7,7} = 11.6$ Hz, 1H:H₇), 2.53 (ddd, $J_{5,5} = 14.2$ Hz, $J_{5,4} = 5.3$ Hz, $J_{5,3} = 0.6$ Hz, 1H:H₅), 2.17 (ddd, $J_{5,5} = 14.2$ Hz, $J_{5,4} = 5.8$ Hz, $J_{5,3} = 0.6$ Hz, 1H:H₅), 2.01 (s, 1H:OH), 0.91 (s, 9H:Si^{*t*}Bu), 0.11 (s, 3H:SiCH₃), 0.10 (s, 3H:SiCH₃)

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 196.0 (C₁), 149.5 (C₃), 137.5 (C_{Ar}), 129.77 (C_{Ar}), 129.73 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 127.6 (C₂), 65.2 (C₇), 64.2 (C₄), 58.4 (C₆), 39.9 (C₅), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), -4.51 (SiCH₃), -4.52 (SiCH₃)

IR (ATR): 3421, 2953, 2928, 2856, 1672, 1472, 1254, 1101, 866, 837, 633 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₁₉H₂₈O₃SSi + Na⁺]: 387.1421

Found (M+Na⁺): 387.1422

Physical and spectroscopic data of (+)-**125**:

IUPAC name: (4*R*,6*R*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(hydroxymethyl)-6-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-one

$[\alpha]_D^{20} = +21$ (*c* 1.01, CHCl₃)

Physical and spectroscopic data of (-)-126:

IUPAC name: (1*S*,4*S*,7*S*)-7-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-(phenylthio)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-one

m. p. 53-56 °C (hexanes/EtOAc).

$[\alpha]_D^{20} = -10$ (*c* 1.31, CHCl₃).

$R_f = 0.60$ (Hexanes/EtOAc, 5:1)

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (m, 2H:H_{Ar}), 7.34 (m, 3H:H_{Ar}), 7.34 (m, 3H:H₃), 4.18 (m, 1H:H₄), 4.00 (td, $J_{3,4} = J_{3,2} = 3.1$ Hz, $J_{3,2} = 1.1$ Hz, 1H:H₃), 3.91 (dd, $J_{7,7} = 9.4$ Hz, $J_{7,5eq} = 2.6$ Hz, 1H:H₇), 3.74 (d, $J_{7,7} = 9.4$ Hz, 1H:H₇), 2.93 (dd, $J_{2,2} = 18.9$ Hz, $J_{2,3} = 1.1$ Hz, 1H:H₂), 2.68 (dd, $J_{2,2} = 18.9$ Hz, $J_{2,3} = 3.1$ Hz, 1H:H₂), 2.38 (dd, $J_{5ax,5eq} = 13.9$ Hz, $J_{5ax,4} = 9.0$ Hz, 1H:H_{5ax}), 1.84 (dt, $J_{5eq,5ax} = 13.9$ Hz, $J_{5eq,7} = J_{5eq,4} = 2.6$ Hz, 1H:H_{5eq}), 0.84 (s, 9H:Si^tBu), 0.02 (s, 3H:SiCH₃), 0.01 (s, 3H:SiCH₃)

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 206.6 (C₁), 137.7 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 72.0 (C₃), 69.3 (C₇), 66.1 (C₄), 56.6 (C₆), 41.0 (C₅), 40.2 (C₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), -4.6 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃)

IR (ATR): 2953, 2928, 2856, 1472, 1252, 1119, 1101, 1065, 1003 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₁₉H₂₈O₃SSi+Na⁺]: 387.1426

Found (M+Na⁺): 387.1418

Physical and spectroscopic data of (+)-126:

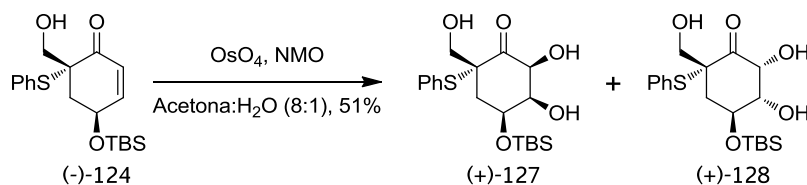
IUPAC name: (1*R*,4*R*,7*R*)-7-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-(phenylthio)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-one

m. p. 57-59 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = +9$ (*c* 1.31, CHCl₃)

7.3. Synthesis of gabosine C and its C₄ epimer

7.3.1. Synthesis of triols (+)-127 and (+)-128



NMO (351 mg, 3.00 mmol) was added to a solution of compound (-)-124 (310.3 mg, 0.85 mmol) in acetone (7.2 mL) and water (0.9 mL) at room temperature. After total dissolving, OsO₄ (2.5% in *t*BuOH, 530 μ l, 0.042 mmol) was added to the reaction flask and the reaction was monitored by TLC (hexanes/EtOAc, 2:1) until consumption of all the starting material (72 h). Then, aq. Na₂S₂O₃ (10%, 2 mL) was added to the reaction mixture. After 30 min stirring, the mixture was slightly acidified by addition of 4% HCl and extracted with CH₂Cl₂ (4 x 5mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude material by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) furnished (+)-127 (93 mg, 0.23 mmol, 29%) and (+)-128 (72 mg, 0.18 mmol 22%).

Physical and spectroscopic data of (+)-127:

IUPAC name: (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5,6-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-(phenylthio)cyclohexanone

$[\alpha]_D^{20} = +81$ (*c* 1.25, CHCl₃)

$R_f = 0.22$ (Hexanes/EtOAc, 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.29 (m, 5H:H_{Ar}), 5.24 (d, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 1H:H₂), 4.62 (ddd, $J_{4,5} = 11.3$ Hz, $J_{4,5'} = 5.1$ Hz, $J_{4,3} = 2.2$ Hz, 1H:H₄), 4.33 (m, 1H:H₃), 3.88 (d, $J_{7,7'} = 11.9$ Hz, 1H:H₇), 3.48 (d, $J_{7,7'} = 11.9$ Hz, 1H:H_{7'}), 2.79 (dd, $J_{5,5'} = 14.4$ Hz, $J_{5,4} = 11.3$ Hz, 1H:H₅), 1.97 (ddd, $J_{5',5} = 14.4$ Hz, $J_{5',4} = 5.1$ Hz, $J_{5',3} = 1.6$ Hz, 1H:H_{5'}), 0.93 (s, 9H:Si*t*Bu), 0.17 (s, 3H:SiCH₃), 0.16 (s, 3H:SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 207.5 (C₁), 136.4 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 77.6 (C₃), 73.0 (C₂), 67.0 (C₄), 64.9 (C₇), 57.6 (C₆), 36.1 (C₅), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃)

IR (ATR): 3439, 2953, 2928, 2856, 1715, 1472, 1439, 1256, 1080, 837 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SSi}+\text{Na}^+]$: 421.1475

Found (M+Na+): 421.1484

Physical and spectroscopic data of (+)-128:

IUPAC name: (2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy]-5,6-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-(phenylthio)cyclohexanone

m. p. 123-125 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26$ (c 0.98, CHCl_3)

$R_f = 0.32$ (Hexanes/EtOAc, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.50 (m, 2H: H_{Ar}), 7.42-7.33 (m, 3H: H_{Ar}), 4.81 (d, $J_{2,3} = 3.5\text{Hz}$, 1H: H_2), 4.33 (d, $J_{7,7'} = 12.2\text{Hz}$, 1H: H_7), 4.21 (td, $J_{3,2} = J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1.6\text{Hz}$, 1H: H_3), 4.12 (td, $J_{4,5} = J_{4,3} = 3.5\text{Hz}$, $J_{4,5'} = 2.4\text{Hz}$, 1H: H_4), 3.50 (d, $J_{7,7'} = 12.2\text{Hz}$, 1H: $\text{H}_{7'}$), 2.59 (dd, $J_{5,5'} = 14.7\text{Hz}$, $J_{5,4} = 3.5\text{Hz}$, 1H: H_5), 1.67 (ddd, $J_{5',5} = 14.7\text{Hz}$, $J_{5',4} = 2.4\text{Hz}$, $J_{5',3} = 1.6\text{Hz}$, 1H: $\text{H}_{5'}$), 0.86 (s, 9H: Si^tBu), 0.08 (s, 3H: SiCH_3), 0.02 (s, 3H: SiCH_3)

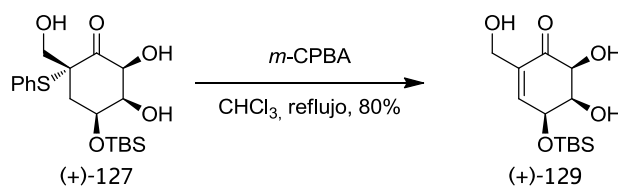
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 208.3 (C_1), 137.7 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 76.8 (C_3), 73.8 (C_2), 69.1 (C_4), 66.6 (C_7), 65.5 (C_6), 39.9 (C_5), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.95 (SiCH_3), -4.99 (SiCH_3)

IR (ATR): 3433, 2953, 2928, 2856, 1722, 1256, 1080, 1049, 835, 779, 752, 694 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SSi}+\text{Na}^+]$: 421.1475

Found (M+Na+): 421.1485

7.3.2. Synthesis of enone (+)-129



To a stirred solution of diol (+)-127 (93 mg, 0.23 mmol) in CHCl_3 (2 mL) at reflux temperature, a solution of *m*-CPBA (previously extracted with water) (53.7 mg, 0.26 mmol) was added dropwise. After addition, it was stirred for 1h, then water (2 mL) was added and the mixture was neutralized by Na_2CO_3 saturated solution. The organic layer was separated and the aqueous one was extracted with CHCl_3 (3 x 2 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and concentrated. The oily residue obtained was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) affording (+)-129 (54.8 mg, 0.19 mmol, 80%) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (+)-129:

IUPAC name: (4*S*,5*R*,6*S*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5,6-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 122-125 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = +114$ (*c* 1.44, CHCl_3)

$R_f = 0.42$ (Hexanes/EtOAc, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.54 (m, 1H:H₅), 4.68 (td, $J_{4,3} = J_{4,5} = 3.4\text{Hz}$, $J_{4,\text{OH}} = 1.7$, 1H:H₄), 4.46 (dt, $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$, $J_{3,2} = J_{3,5} = 2.5\text{Hz}$, 1H:H₃), 4.39 (dt, $J_{7,7'} = 14.2\text{Hz}$, $J_{7,5} = J_{7,\text{OH}} = 1.7\text{Hz}$, 1H:H₇), 4.32 (dt, $J_{7,7'} = 14.2\text{Hz}$, $J_{7,5} = J_{7,\text{OH}} = 1.4\text{Hz}$, 1H:H₇), 4.22 (d, $J_{2,3} = 2.5\text{Hz}$, 1H:H₂), 0.94 (s, 9H:Si^tBu), 0.19 (s, 3H:SiCH₃), 0.18 (s, 3H:SiCH₃).

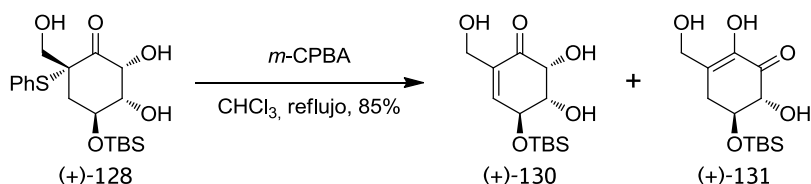
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 198.0 (C₁), 144.1 (C₅), 136.1 (C₆), 76.0 (C₃), 75.3 (C₂), 69.0 (C₄), 60.2 (C₇), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.59 (SiCH₃), -4.63 (SiCH₃)

IR (ATR): 3269, 2930, 2856, 1682, 1258, 1138, 1094, 1074, 1009, 903, 835, 779, 762 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[C_{19}H_{30}O_5SSi+Na^+]$: 311.1285

Found (M+Na+): 311.1290

7.3.3. Synthesis of enones (+)-130 and (+)-131



The same reaction starting from (+)-**128** (72 mg, 0.18 mmol) in CHCl_3 (2 mL) and a solution of *m*-CPBA (43.2 mg, 0.21 mmol) in CHCl_3 (2 mL) afforded (+)-**130** (8.8 mg, 0.03 mmol, 17%) and (+)-**131** (35.3 mg, 0.12 mmol, 68%) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (+)-130:

IUPAC name: (4*S*,5*S*,6*R*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-5,6-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 90-92 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = +71$ (*c* 1.03, CH_3OH)

$R_f = 0.33$ (Hexanes/EtOAc, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 6.68 (dq, $J_{5,4} = 4.7\text{Hz}$, $J_{5,7} = J_{5,7} = J_{5,3} = 1.7\text{Hz}$, 1H:H₅), 4.54 (d, $J_{2,3} = 2.8$, 1H:H₂), 4.47 (ddt, $J_{4,5} = 4.7\text{Hz}$, $J_{4,3} = 3.4\text{Hz}$, $J_{4,\text{OH}} = J_{4,\text{OH}} = 1.1\text{Hz}$, 1H:H₄), 4.24 (m, 2H:H₇), 4.08 (ddd, $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$, $J_{3,2} = 2.8\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1.7\text{Hz}$, 1H:H₃), 0.94 (s, 9H:Si^{*t*}Bu), 0.19 (s, 3H:SiCH₃), 0.18 (s, 3H:SiCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 199.5 (C₁), 140.1 (C₅), 139.0 (C₆), 76.8 (C₃), 74.3 (C₂), 70.5 (C₄), 59.4 (C₇), 25.3 (SiC(CH₃)₃), 19.0 (SiC(CH₃)₃), -4.6 (SiCH₃), -4.9 (SiCH₃).

IR (ATR): 3373, 2951, 2928, 2856, 1688, 1472, 1464, 1256, 1076, 839, 779 cm^{-1} .

7. EXPERIMENTAL SECTION

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₁₉H₃₀O₅Si+Na⁺]: 311.1285

Found (M+Na⁺): 311.1287

Physical and spectroscopic data of (+)-131:

Name: (5*S*,6*R*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,6-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 81-83 °C

[α]_D²⁰ = +38° (c 1.26, CHCl₃)

R_f = 0.46 (hexane/EtOAc, 1:1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.19 (s, 1H:H_{C=COH}), 4.45 (d, J_{7,7}= 13.4Hz, 1H:H₇), 4.38 (d, J_{7,7}= 13.4Hz, 1H:H₇), 4.07 (d, J_{3,4}= 10.1Hz, 1H:H₃), 3.84 (td, J_{4,5}= J_{4,3}= 10.1Hz, J_{4,5}= 5.3Hz, 1H:H₄), 3.23 (s, 1H:H_{OH}), 2.68 (dd, J_{5,5}= 17.4Hz, J_{5,4}= 5.3Hz, 1H:H₅), 2.48 (dd, J_{5,5}= 17.4Hz, J_{5,4}= 10.1Hz, 1H:H₅), 0.91 (s, 9H:Si^tBu), 0.13 (s, 3H:SiCH₃), 0.11 (s, 3H:SiCH₃)

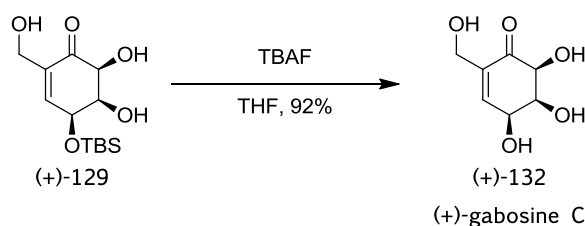
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 194.3 (C₂), 142.1 (C₁), 129.6 (C₆), 78.3 (C₃), 73.3 (C₄), 60.7 (C₇), 33.5 (C₅), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.4 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃)

IR (ATR): 3429, 2953, 2930, 2856, 1680, 1649, 1115, 893, 835 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₁₃H₂₄O₅Si+Na⁺]: 311.1285

Found (M+Na⁺): 311.1283

7.3.4. Synthesis of (+)-gabosine C



TBAF (115 μ L, 1M, 0.12 mmol) was added to a stirred solution of enone (+)-129 (30.3 mg, 0.11 mmol) in THF (2 mL). When all the starting material was consumed

(monitored by TLC, CHCl₃/MeOH, 9:1), the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography (CHCl₃/MeOH, 19:1 to 9:1) affording (+)-gabosine C (18.6 mg, 0.11 mmol, 92%), (+)-**132**, as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (+)-**132**:

IUPAC name: (4*S*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 115-117°C (CHCl₃/MeOH)

$[\alpha]_D^{20} = +167$ (*c* 0.63, H₂O)

$R_f = 0.10$ (CHCl₃/MeOH, 9:1)

¹H-NMR (400 MHz, MeOH): δ 6.69 (m, 1H:H₅), 4.64 (m, 1H:H₄), 4.37 (dt, *J*_{3,5} = 3.3Hz, *J*_{3,4} = *J*_{3,2} = 2.4Hz, 1H:H₃), 4.27-4.23 (m, 3H:H₂,2H₇)

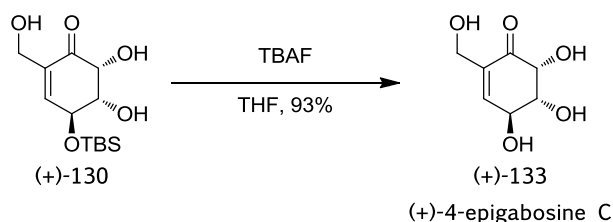
¹³C-NMR (100 MHz, MeOH): δ 199.3 (C₁), 145.0 (C₅), 137.8 (C₆), 77.7 (C₃), 76.9 (C₂), 69.4 (C₄), 59.4 (C₇)

IR (ATR): 3430, 2930, 2880, 2840, 1685 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₇H₁₀O₅+Na⁺]: 197.0421

Found (M+Na⁺): 197.0419

7.3.5. Synthesis of (+)-4-epigabosine C



The same reaction starting from (+)-**130** (20.4 mg, 0.07 mmol) in THF (1.5 mL) and 1M solution of TBAF (80 μL, 0.08 mmol) afforded (+)-**133** (11.3 mg, 0.06 mmol, 93%).

7. EXPERIMENTAL SECTION

Physical and spectroscopic data of (+)-**133**:

IUPAC name: (4*S*,5*R*,6*R*)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one

$[\alpha]_D^{20} = +170.1$ (*c* 0.77, MeOH)

$R_f = 0.09$ (CHCl₃/MeOH, 9:1)

¹H-NMR (400 MHz, MeOH): δ 6.75 (dq, $J_{5,4} = 4.8\text{Hz}$, $J_{5,7} = J_{5,7} = J_{5,3} = 1.6\text{Hz}$, 1H:H₅), 4.50 (d, $J_{2,3} = 2.8\text{Hz}$, 1H:H₂), 4.40 (m, 1H:H₄), 4.26-4.22 (m, 2H:2H₇), 4.08 (ddd, $J_{3,4} = 3.8\text{Hz}$, $J_{3,2} = 2.8\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1.6\text{Hz}$, 1H:H₃)

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH): δ 199.6 (C₁), 140.9 (C₅), 139.1 (C₆), 76.5 (C₃), 74.4 (C₂), 69.3 (C₄), 59.5 (C₇)

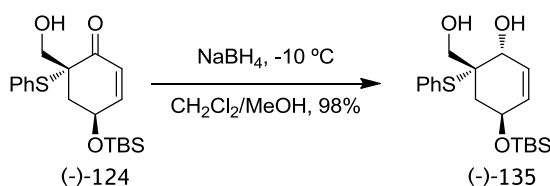
IR (ATR): 3296, 2926, 2880, 1688, 1452, 1408, 1136, 1076, 1042, 1009 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₇H₁₀O₅+Na⁺]: 197.0421

Found (M+Na⁺): 197.0420

7.4. Synthesis of gabosine J and its C₄ epimer

7.4.1. Synthesis of diol (-)-**135**



NaBH₄ (51 mg, 1.35 mmol) was added in portions to a stirred solution of enone (-)-**124** (500 mg, 1.37 mmol) in MeOH (7 mL) and CH₂Cl₂ (7 mL) at -10 °C. After 3h, water (5 mL) was added to the reaction mixture and then it was slightly acidified by addition of 4% HCl. The organic layer was separated and the aqueous one was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to furnish diol (-)-**135** as a white solid (501 mg), which was used without further purification.

Physical and spectroscopic data of (-)-**135**:

IUPAC name: (1*R*,4*S*,6*R*)-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-(hydroxymethyl)-6-(phenylthio)cyclohex-2-en-1-ol

m. p. 133-136 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = -28$ (*c* 1.09, CHCl₃)

$R_f = 0.36$ (hexanes/EtOAc, 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 7.60-7.56 (m, 2H:H_{Ar}), 7.41-7.33 (m, 3H:H_{Ar}), 5.81 (s, 2H:H_{3,2}), 4.54 (m, 1H:H₄), 4.23 (s, 1H:H₁), 3.59 (d, $J_{7,7} = 12.0$ Hz, 1H:H₇), 3.44 (d, $J_{7,7} = 12.0$ Hz, 1H:H₇), 3.37-2.90 (s, 2H:2OH), 1.84 (dd, $J_{5eq,5ax} = 14.0$ Hz, $J_{5eq,4} = 5.6$ Hz, 1H:H_{5eq}), 1.61 (dd, $J_{5ax,5eq} = 14.0$ Hz, $J_{5ax,4} = 6.2$ Hz, 1H:H_{5ax}), 0.87 (s, 9H:Si^tBu), 0.07 (s, 3H:SiCH₃), 0.04 (s, 3H:SiCH₃)

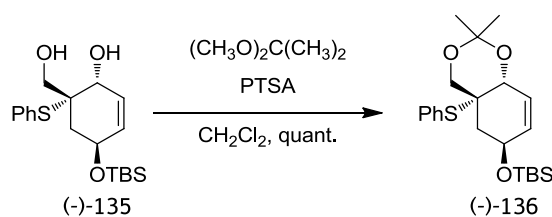
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 137.2 (C_{Ar}), 131.4 (C₃), 129.55 (2C:C_{Ar,2}), 129.27 (C_{Ar}), 129.25 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 70.0 (C₁), 67.1 (C₇), 65.5 (C₄), 60.4 (C₆), 35.4 (C₅), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃)

IR (ATR): 3228.49, 2954.63, 2929.56, 2889.06, 2856.27, 1251.67, 1074.24, 1045.31, 989.38, 869.8, 837.02, 773.37, 748.3 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): Calcd. for [C₁₉H₃₀O₃SSi+Na⁺]: 389.1577

Found (M+Na⁺): 389.1585

7.4.2. Synthesis of acetonide (-)-**136**



A 50 mL round-bottomed flask equipped with a stir bar was charged with (-)-**135** (501 mg, 1.37 mmol), 2,2-dimethoxypropane (3.4 mL, 27.6 mmol) and CH₂Cl₂ (14

7. EXPERIMENTAL SECTION

mL). The mixture was stirred and *p*-TsOH (3.1 mg, 0.016 mmol) was immediately added. The reaction was monitored by TLC (hexane/EtOAc, 2:1), and water (6 mL) was added after all the starting material was consumed. The organic layer was separated and the aqueous one was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 4 mL). The combined organics extracts were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 5:1), affording (-)-**136** (540 mg, 97% from (-)-**124**) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (-)-**136**:

IUPAC name: *tert*-butyl{[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2,2-dimethyl-4*a*-(phenylthio)-4*a*,5,6,8*a*-tetrahydro-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl]oxy}dimethylsilane

m. p. 113-116 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = -101$ (*c* 1.03, CHCl₃)

R_f = 0.70 (hexanes/EtOAc, 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 7.63-7.59 (m, 2H:H_{Ar}), 7.37-7.31 (m, 3H:H_{Ar}), 5.73 (d, *J*_{3,2} = 10.3Hz, 1H:H₃), 5.65 (d, *J*_{2,3} = 10.3Hz, 1H:H₂), 4.85 (m, 1H:H₄), 4.74 (m, 1H:H₁), 3.57 (d, *J*_{7,7} = 12.0Hz, 1H:H₇), 3.50 (d, *J*_{7,7} = 12.0Hz, 1H:H₇), 1.90 (ddd, *J*_{5eq,5ax} = 13.5Hz, *J*_{5eq,4} = 6.6Hz, *J*_{5eq,3} = 1.2Hz, 1H:H_{5eq}), 1.59 (s, 3H:CH₃), 1.49 (s, 3H:CH₃), 1.44 (dd, *J*_{5ax,5eq} = 13.5Hz, *J*_{5ax,4} = 8.8Hz, 1H:H_{5ax}), 0.88 (s, 9H:Si^tBu), 0.07 (s, 3H:SiCH₃), 0.04 (s, 3H:SiCH₃)

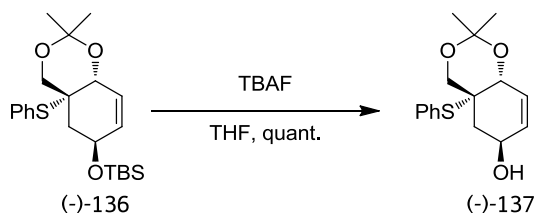
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 137.5 (C_{Ar}), 132.2 (C₃), 131.6 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.2 (C₂), 100.5 (C(CH₃)₂), 73.1 (C₁), 67.0 (2C:C_{7,4}), 55.3 (C₆), 37.1 (C₅), 29.7 (CH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 19.6 (CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.47 (SiCH₃), -4.51 (SiCH₃)

IR (ATR): 2951, 2930, 2854, 1472, 1379, 1252, 1196, 1130, 1095, 1061, 1032, 874, 836, 775, 750, 631 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₂₂H₃₄O₃SSi+Na⁺]: 429.1890

Found (M+Na⁺): 429.1894

7.4.3. Synthesis of alcohol (-)-137



To a solution of compound (+)-**136** (72 mg, 0.18 mmol) in THF (4 mL), TBAF (1M in THF, 200 μ l, 0.20 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under vacuum and the product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 2:1) to provide alcohol (-)-**137** (49.7 mg, 0.17 mmol, 94%) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (-)-137:

IUPAC name: (4a*R*,6*S*,8a*R*)-2,2-dimethyl-4a-(phenylthio)-4a,5,6,8a-tetrahydro-4*H*-1,3-benzodioxin-6-ol

m. p. 85-88 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = -171$ (c 0.78, CHCl_3)

$R_f = 0.40$ (hexanes/EtOAc, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.59 (m, 2H: H_{Ar}), 7.39-7.31 (m, 3H: H_{Ar}), 5.84 (dtd, $J_{3,2} = 10.1\text{Hz}$, $J_{3,4} = J_{3,1} = 2.8\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1.3\text{Hz}$, 1H: H_3), 5.71 (dt, $J_{2,3} = 10.1\text{Hz}$, $J_{2,4} = J_{2,1} = 1.5\text{Hz}$, 1H: H_2), 4.93 (m, 1H: H_4), 4.70 (td, $J_{1,4} = J_{1,3} = 2.8\text{Hz}$, $J_{1,2} = 1.5\text{Hz}$, 1H: H_1), 3.54 (d, $J_{7,7} = 12.0\text{Hz}$, 1H: H_7), 3.43 (d, $J_{7,7} = 12.0\text{Hz}$, 1H: H_7), 2.08 (ddd, $J_{5,5} = 13.4\text{Hz}$, $J_{5,4} = 6.6\text{Hz}$, $J_{5,3} = 1.3\text{Hz}$, 1H: H_5), 1.59 (s, 3H: CH_3), 1.49 (s, 3H: CH_3), 1.15 (dd, $J_{5,5} = 13.4\text{Hz}$, $J_{5,4} = 9.0\text{Hz}$, 1H: H_5)

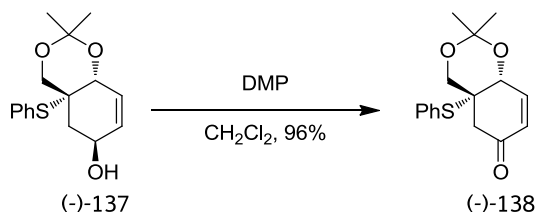
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 137.8 (2C: C_{Ar}), 131.5 (C_3), 131.0 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (2C: C_{Ar}), 129.0 (C_2), 100.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 73.0 (C_1), 66.7 (C_4), 66.5 (C_7), 55.1 (C_6), 37.0 (C_5), 29.7 (CH_3), 19.6 (CH_3)

IR (ATR): 3385, 2989, 2924, 2853, 1472, 1439, 1381, 1256, 1196, 1128, 1101, 1024, 864, 849 cm^{-1}

HRMS (ESI⁺): Calcd. for [C₁₆H₂₀O₃S+Na⁺]: 315.1025

Found (M+Na⁺): 315.1027

7.4.4. Synthesis of enone (-)-138



Dess-Martin periodinane (15 % in CH₂Cl₂, 0.5 mL, 0.24 mmol) was added dropwise to a solution of alcohol (-)-137 (43 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. A mixture of saturated NaHCO₃ and 0.1M Na₂S₂O₃ (1 mL) was added and, after stirring for 1h, the organic layer was separated and the aqueous one was extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 4:1) provided (-)-138 (38 mg, 0.13 mmol, 87%).

Physical and spectroscopic data of (-)-138:

IUPAC name: (4*aR*,8*aR*)-2,2-dimethyl-4*a*-(phenylthio)-4*a*,8*a*-dihydro-4*H*-1,3-benzodioxin-6(5*H*)-one

$[\alpha]_D^{20} = -192$ (*c* 0.80, CHCl₃)

$R_f = 0.62$ (hexanes/EtOAc, 1:1)

¹H-NMR (250MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.51 (m, 2H:H_{Ar}), 7.41-7.32 (m, 3H:H_{Ar}), 6.76 (dd, $J_{2,3} = 10.7\text{Hz}$, $J_{2,1} = 1.7\text{Hz}$, 1H:H₂), 6.12 (ddd, $J_{3,2} = 10.7\text{Hz}$, $J_{3,1} = 2.7\text{Hz}$, $J_{3,5} = 1.3\text{Hz}$, 1H:H₂), 4.98 (dd, $J_{1,3} = 2.7\text{Hz}$, $J_{1,2} = 1.7\text{Hz}$, 1H:H₁), 3.69 (d, $J_{7,7'} = 12.2\text{Hz}$, 1H:H₇), 3.50 (d, $J_{7,7'} = 12.2\text{Hz}$, 1H:H₇), 2.51 (dd, $J_{5,5'} = 16.7\text{Hz}$, $J_{5,3} = 1.3\text{Hz}$, 1H:H₅), 2.22 (d, $J_{5,5'} = 16.7\text{Hz}$, 1H:H₅), 1.63 (s, 3H:CH₃), 1.56 (s, 3H:CH₃)

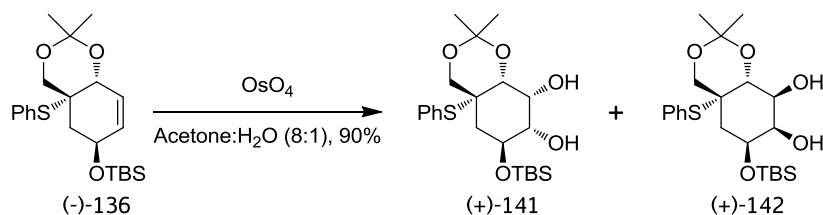
$^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3): δ 194.7 (C_4), 147.6 (C_2), 138.6 (2 $\text{C}:\text{C}_{\text{Ar}}$), 130.7 (C_{Ar}), 129.74 (C_{Ar}), 129.69 (C_3), 129.2 (2 $\text{C}:\text{C}_{\text{Ar}}$), 101.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 73.0 (C_1), 66.1 (C_7), 55.4 (C_6), 44.0 (C_5), 29.6 (CH_3), 19.4(CH_3)

IR (ATR): 2989, 2957, 2922, 2851, 1672, 1474, 1439, 1375, 1252, 1196, 1068, 1047, 1024 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}+\text{Na}^+]$: 313.1023

Found ($\text{M}+\text{Na}^+$): 313.1022

7.4.5. Synthesis of diols (+)-141 and (+)-142



NMO (340 mg, 2.90 mmol) was added to a solution of compound (-)-**136** (464 mg, 1.14 mmol) in acetone (9.8 mL) and water (1.2 mL) at room temperature. After reagents were completely dissolved, OsO_4 (2.5% in $t\text{BuOH}$, 720 μL , 0.057 mmol) was added to the reaction flask and the resulting mixture was stirred for 6 h. Then, aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 5 mL) was added to the reaction mixture. After 30 min stirring, the mixture was slightly acidified by addition of 4% HCl and extracted with CH_2Cl_2 (4 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crude material by flash chromatography (hexanes/ EtOAc , 9:1) furnished (+)-**141** (279 mg, 55%) and (+)-**142** (174 mg, 35%).

Physical and spectroscopic data of (+)-**141**:

IUPAC name: (4a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,8a*R*)-6-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy]-2,2-dimethyl-4a-(phenylthio)hexahydro-4*H*-1,3-benzodioxine-7,8-diol

7. EXPERIMENTAL SECTION

$[\alpha]_D^{20} = +9$ (c 1.07, CHCl_3)

$R_f = 0.30$ (hexanes/EtOAc, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): δ 7.63-7.60 (m, 2H: H_{Ar}), 7.40-7.31 (m, 3H: H_{Ar}), 4.38 (ddd, $J_{4,5ax} = 10.8\text{Hz}$, $J_{4,3} = 9.2\text{Hz}$, $J_{4,5eq} = 4.8\text{Hz}$, 1H: H_4), 4.19 (ddd, $J_{2,OH} = 5.3\text{Hz}$, $J_{2,3} = 3.4\text{Hz}$, $J_{2,1} = 2.8\text{Hz}$, 1H: H_2), 3.79 (d, $J_{1,2} = 2.8\text{Hz}$, 1H: H_1), 3.48 (s, 2H: H_7), 3.42 (ddd, $J_{3,4} = 9.2\text{Hz}$, $J_{3,OH} = 6.8\text{Hz}$, $J_{3,2} = 3.4\text{Hz}$, 1H: H_3), 3.20 (d, $J_{OH,2} = 5.3\text{Hz}$, 1H:OH), 2.63 (d, $J_{OH,3} = 6.8\text{Hz}$, 1H:OH), 1.80 (dd, $J_{5eq,5ax} = 13.9\text{Hz}$, $J_{5eq,4} = 4.8\text{Hz}$, 1H: H_{5eq}), 1.60 (s, 3H: CH_3), 1.46 (s, 3H: CH_3), 1.12 (dd, $J_{5ax,5ax} = 13.9\text{Hz}$, $J_{5ax,4} = 10.8\text{Hz}$, 1H: H_{5ax}), 0.86 (s, 9H: Si^iBu), 0.15 (s, 3H: SiCH_3), 0.06 (s, 3H: SiCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): δ 137.6 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 100.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 76.0 (C_3), 74.7 (C_1), 72.5 (C_2), 69.5 (C_4), 68.9 (C_7), 52.2 (C_6), 36.9 (C_5), 29.6 (CH_3), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.5 (CH_3), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.17 (SiCH_3), -4.24 (SiCH_3)

IR (ATR): 3446, 2928, 2854, 1381, 1248, 1119, 1065, 878, 835, 777 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SSi} + \text{Na}^+]$: 463.1945

Found ($\text{M} + \text{Na}^+$): 463.1957

Physical and spectroscopic data of (+)-**142**:

IUPAC name: (4a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*R*)-6-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,2-dimethyl-4a-(phenylthio)hexahydro-4*H*-1,3-benzodioxine-7,8-diol

$[\alpha]_D^{20} = +10$ (c 1.15, CHCl_3)

$R_f = 0.22$ (hexanes/EtOAc, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): δ 7.58-7.55 (m, 2H: H_{Ar}), 7.39-7.30 (m, 3H: H_{Ar}), 4.51 (ddd, $J_{4,5ax} = 9.9\text{Hz}$, $J_{4,5eq} = 5.8\text{Hz}$, $J_{4,3} = 3.1\text{Hz}$, 1H: H_4), 4.21-4.15 (m, 2H: H_1 , H_3), 4.10 (d, $J_{2,1} = 9.8\text{Hz}$, 1H: H_2), 3.56 (s, 2H: H_7), 2.61 (s, 1H:OH), 2.45 (s, 1H:OH), 1.58 (s, 3H: CH_3), 1.50-1.44 (m, 5H: H_{5ax} , H_{5eq} , CH_3), 0.87 (s, 9H: Si^iBu), 0.10 (s, 3H: SiCH_3), 0.01 (s, 3H: SiCH_3)

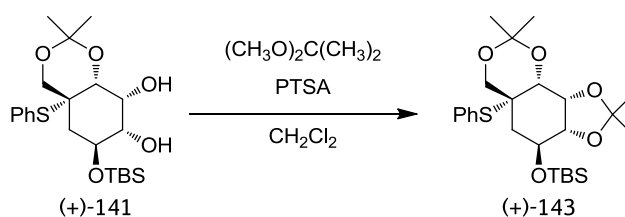
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): δ 137.6 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 100.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 73.8 (C_3), 73.5 (C_2), 69.3 (C_1), 68.0 (C_4), 67.9 (C_7), 51.4 (C_6), 32.6 (C_5), 29.7 (CH_3), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 (SiCH_3), -4.5 (SiCH_3)

IR (ATR): 3475, 2928, 2856, 1381, 1252, 1196, 1119, 1063, 920, 872, 837, 777 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SSi} + \text{Na}^+]$: 463.1945

Found (M+Na⁺): 463.1956

7.4.6. Synthesis of bisacetonides (+)-143 and (+)-144



A 25 mL round-bottomed flask was charged with diol (+)-**141** (259 mg, 0.59 mmol), 2,2-dimethoxypropane (1.4 mL, 11.39 mmol) and CH_2Cl_2 (6 mL). The mixture was stirred and *p*-TsOH (2.0 mg, 0.011 mmol) was immediately added. The reaction was monitored by TLC (hexane/EtOAc, 2:1), and water (3 mL) was added after all the starting material was consumed. The organic layer was separated and the aqueous one was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). The combined organics extracts were dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum affording (+)-**143** (285 mg) as a white solid, which was used without further purification.

The same procedure starting from diol (+)-**142** (163 mg, 0.37 mmol) yielded (+)-**144** (181 mg) as a white solid, which was also used without further purification.

Physical and spectroscopic data of (+)-143:

IUPAC name: *tert*-butyl(dimethyl)[[(3*a*S,4*S*,5*a*R,9*a*R,9*b*R)-2,2,8,8-tetramethyl-5*a*-(phenylthio)hexahydro-3*a*H-[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4-yl]oxy]silane

m. p. 147-150 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = +9$ (*c* 1.72, CHCl_3)

$R_f = 0.64$ (hexanes/EtOAc, 2:1)

7. EXPERIMENTAL SECTION

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 7.65-7.61 (m, 2H:H_{Ar}), 7.38-7.29 (m, 3H:H_{Ar}), 4.68 (ddd, J_{4,5ax} = 11.2Hz, J_{4,3} = 6.7Hz, J_{4,5eq} = 5.3Hz, 1H:H₄), 4.36 (dd, J_{2,3} = 5.3Hz, J_{2,1} = 3.4Hz, 1H:H₂), 4.06 (d, J_{1,2} = 3.39Hz, 1H:H₁), 4.00 (dd, J_{3,4} = 6.7Hz, J_{3,2} = 5.4Hz, 1H:H₃), 3.37 (d, J_{7,7'} = 12.2Hz, 1H:H₇), 3.30 (d, J_{7,7'} = 12.2Hz, 1H:H₇), 1.84 (dd, J_{5eq,5ax} = 13.9Hz, J_{5eq,4} = 5.3Hz, 1H:H_{5eq}), 1.71 (s, 3H:CH₃), 1.67 (s, 3H:CH₃), 1.46 (s, 3H:CH₃), 1.39 (s, 3H:CH₃), 1.15 (dd, J_{5ax,5eq} = 13.9Hz, J_{5ax,4} = 11.2Hz, 1H:H_{5ax}), 0.91 (s, 9H:Si^tBu), 0.19 (s, 3H:SiCH₃), 0.17 (s, 3H:SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 137.9 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 111.8 (C(CH₃)₂), 100.9 (C(CH₃)₂), 82.8 (C₃), 75.7 (C₂), 73.7 (C₁), 71.0 (C₇), 67.7 (C₄), 50.4 (C₆), 37.7 (C₅), 29.9 (CH₃), 28.4 (CH₃), 26.8 (CH₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 19.3 (CH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.0 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃)

IR (ATR): 2987, 2930, 2854, 1381, 1367, 1252, 1219, 1196, 1165, 1107, 1068, 1055, 1024, 897, 835, 775, 731 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): Calcd. for [C₂₅H₄₀O₅SSi+Na⁺]: 503.2258

Found (M+Na⁺): 503.2257

Physical and spectroscopic data of (+)-144:

IUPAC name: *tert*-butyl(dimethyl)[[(3*aR*,4*S*,5*aR*,9*aR*,9*bS*)-2,2,8,8-tetramethyl-5*a*-(phenylthio)hexahydro-3*aH*[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4-yl]oxy]silane

m. p. 140-107 °C (hexanes/EtOAc)

[α]_D²⁰ = +16 (*c* 1.75, CHCl₃)

R_f = 0.70 (hexanes/EtOAc, 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 7.58-7.53 (m, 2H:H_{Ar}), 7.39-7.30 (m, 3H:H_{Ar}), 4.70 (ddd, J_{4,5ax} = 9.8Hz, J_{4,5eq} = 5.4Hz, J_{4,3} = 4.6Hz, 1H:H₄), 4.41 (t, J_{3,4} = 4.6Hz, J_{3,2} = 4.6Hz, 1H:H₃), 4.30 (dd, J_{2,1} = 8.5Hz, J_{2,3} = 4.6Hz, 1H:H₂), 4.11 (d, J_{1,2} = 8.50Hz, 1H:H₁), 3.62 (d, J_{7,7'} = 12.2Hz, 1H:H₇), 3.56 (d, J_{7,7'} = 12.2Hz, 1H:H₇), 1.60-1.49 (m, 8H:H_{5ax}, H_{5eq}, 2CH₃), 1.47 (s, 3H:CH₃), 1.38 (s, 3H:CH₃), 0.89 (s, 9H:Si^tBu), 0.11 (s, 3H:SiCH₃), 0.06 (s, 3H:SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 137.1 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 109.0 (C(CH₃)₂), 100.2 (C(CH₃)₂), 77.0 (C₃), 75.9 (C₂), 75.2 (C₁), 67.7 (C₄), 66.4 (C₇), 50.9 (C₆),

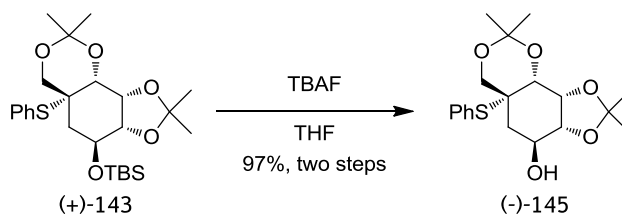
33.7 (C₅), 29.3 (CH₃), 28.4 (CH₃), 25.8 (CH₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.9 (CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), -4.6 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃)

IR (ATR): 2897, 2930, 2856, 1381, 1250, 1219, 1124, 1047, 696, 631 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): Calcd. for [C₂₅H₄₀O₅SSi+Na⁺]: 503.2258

Found (M+Na⁺): 503.2251

7.4.7. Synthesis of alcohols (-)-145 and (+)-146



To a solution of compound (+)-**143** (285 mg, 0.59 mmol) in THF (6 mL), TBAF (1M in THF, 650 μ l, 0.65 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 60 °C until total conversion of the starting material (monitored by TLC, hexanes/EtOAc, 1:1). The solvent was removed under vacuum and the product was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 2:1) to provide alcohol (-)-**145** (211 mg, 97% from (+)-**141**).

The same procedure starting from bis-acetonide (+)-**144** (181 mg, 0.38 mmol) furnished (+)-**146** (133 mg, 97% from (+)-**142**).

Physical and spectroscopic data of (-)-145:

IUPAC name: (3a*R*,4*S*,5a*R*,9a*R*,9b*R*)-2,2,8,8-tetramethyl-5a-(phenylthio)hexahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4-ol

m. p. 178-180 °C (hexanes/EtOAc)

[α]_D²⁰ = -19 (*c* 1.12, CHCl₃)

7. EXPERIMENTAL SECTION

$R_f = 0.14$ (hexanes/EtOAc, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): δ 7.66-7.60 (m, 2H: H_{Ar}), 7.40-7.27 (m, 3H: H_{Ar}), 4.81 (ddd, $J_{4,5ax} = 11.9\text{Hz}$, $J_{4,3} = 7.3\text{Hz}$, $J_{4,5eq} = 5.0\text{Hz}$, 1H: H_4), 4.39 (dd, $J_{2,3} = 5.2\text{Hz}$, $J_{2,1} = 3.5\text{Hz}$, 1H: H_2), 4.05 (d, $J_{1,2} = 3.5\text{Hz}$, 1H: H_1), 4.02 (dd, $J_{3,4} = 7.3\text{Hz}$, $J_{3,2} = 5.2\text{Hz}$, 1H: H_3), 3.39 (d, $J_{7,7'} = 12.2\text{Hz}$, 1H: H_7), 3.31 (d, $J_{7,7'} = 12.2\text{Hz}$, 1H: $\text{H}_{7'}$), 2.76 (s, 1H:OH), 1.91 (dd, $J_{5eq,5ax} = 13.7\text{Hz}$, $J_{5eq,4} = 5.0\text{Hz}$, 1H: H_{5eq}), 1.72 (s, 3H: CH_3), 1.67 (s, 3H: CH_3), 1.47 (s, 3H: CH_3), 1.41 (s, 3H: CH_3), 1.12 (dd, $J_{5ax,5eq} = 13.7\text{Hz}$, $J_{5ax,4} = 11.9\text{Hz}$, 1H: H_{5ax})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): δ 138.0 (C_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 112.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 100.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 82.5 (C_3), 75.6 (C_2), 73.8 (C_1), 70.3 (C_4), 67.6 (C_7), 50.8 (C_6), 35.7 (C_5), 29.8 (CH_3), 28.4 (CH_3), 26.7 (CH_3), 19.3 (CH_3)

IR (ATR): 3435, 2987, 2937, 2854, 1383, 1367, 1219, 1196, 1163, 1113, 1097, 1049, 1014, 1001, 910, 885, 727, 646 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S} + \text{Na}^+]$: 389.1393

Found (M+ Na^+): 389.1403

Physical and spectroscopic data of (+)-146:

IUPAC name: (3a*S*,4*S*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-2,2,8,8-tetramethyl-5a-(phenylthio)hexahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4-ol

m. p. 98-100 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = +3$ (c 1.23, CHCl_3)

$R_f = 0.32$ (hexanes/EtOAc, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): δ 7.59-7.55 (m, 2H: H_{Ar}), 7.40-7.31 (m, 3H: H_{Ar}), 4.66-4.58 (m, 2H: H_3 , H_4), 4.37 (dd, $J_{2,1} = 8.3\text{Hz}$, $J_{2,3} = 5.5\text{Hz}$, 1H: H_2), 4.14 (d, $J_{1,2} = 8.3\text{Hz}$, 1H: H_1), 3.58 (d, $J_{7,7'} = 12.3\text{Hz}$, 1H: H_7), 3.54 (d, $J_{7,7'} = 12.3\text{Hz}$, 1H: $\text{H}_{7'}$), 2.23 (s, 1H: H_{OH}), 1.76 (dd, $J_{5eq,5ax} = 14.3\text{Hz}$, $J_{5eq,4} = 6.0\text{Hz}$, 1H: H_{5eq}), 1.56 (s, 6H:2 CH_3), 1.49 (s, 3H: CH_3), 1.42 (s, 3H: CH_3), 1.38 (dd, $J_{5ax,5eq} = 14.3\text{Hz}$, $J_{5ax,4} = 8.2\text{Hz}$, 1H: H_{5ax})

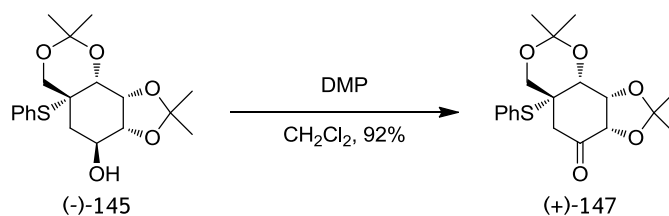
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): δ 137.8 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 109.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 100.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 76.3 (C_3), 76.2 (C_2), 75.5 (C_1), 67.5 (C_7), 65.9 (C_4), 50.7 (C_6), 33.8 (C_5), 29.6 (CH_3), 28.3 (CH_3), 25.9 (CH_3), 19.3 (CH_3)

IR (ATR): 3460, 2987, 2937, 1381, 1219, 1196, 1111, 1063, 1036, 731, 631 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S} + \text{Na}^+]$: 389.1393

Found ($\text{M} + \text{Na}^+$): 389.1402

7.4.8. Synthesis of ketones (+)-147 and (+)-148



Dess-Martin periodinane (15 % in CH_2Cl_2 , 1.5 mL, 0.72 mmol) was added dropwise to a solution of alcohol (-)-145 (180 mg, 0.49 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. A mixture of saturated NaHCO_3 and 0.1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 mL) was added and, after stirring for 1h, the organic layer was separated and the aqueous one was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 1:1) provided (+)-147 (167 mg, 93%) as a white solid.

The same procedure starting from alcohol (+)-146 (117 mg, 0.32 mmol) yielded ketone (+)-148 (108 mg, 92%).

Physical and spectroscopic data of (+)-147:

IUPAC name: (3a*S*,5a*R*,9a*R*,9b*R*)-2,2,8,8-tetramethyl-5a-(phenylthio)tetrahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4(5*H*)-one

m. p. 161-163 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43$ (c 1.22, CHCl_3)

7. EXPERIMENTAL SECTION

$R_f = 0.22$ (hexanes/EtOAc, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CHCl_3): δ 7.67-7.61 (m, 2H: H_{Ar}), 7.38-7.29 (m, 3H: H_{Ar}), 4.73 (dd, $J_{2,3} = 5.7\text{Hz}$, $J_{2,1} = 3.5\text{Hz}$, 1H: H_2), 4.52 (d, $J_{1,2} = 3.5\text{Hz}$, 1H: H_1), 4.38 (d, $J_{3,2} = 5.7\text{Hz}$, 1H: H_3), 3.51 (d, $J_{7,7} = 12.3\text{Hz}$, 1H: H_7), 3.35 (d, $J_{7,7} = 12.3\text{Hz}$, 1H: H_7), 2.57 (d, $J_{5,5} = 14.6\text{Hz}$, 1H: H_5), 2.19 (d, $J_{5,5} = 14.6\text{Hz}$, 1H: H_5), 1.71 (s, 3H: CH_3), 1.69 (s, 3H: CH_3), 1.55 (s, 3H: CH_3), 1.42 (s, 3H: CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CHCl_3): δ 203.0 (C_4), 138.7 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 113.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 101.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.7 (C_3), 77.7 (C_2), 72.9 (C_1), 66.2 (C_7), 50.7 (C_6), 44.5 (C_5), 29.8 (CH_3), 27.3 (CH_3), 26.4 (CH_3), 19.2 (CH_3)

IR (ATR): 2987, 2935, 2883, 1728, 1383, 1254, 1223, 1196, 1157, 1111, 1067, 1024, 991, 885, 752, 735, 696 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S} + \text{Na}^+]$: 387.1237

Found ($\text{M} + \text{Na}^+$): 387.1235

Physical and spectroscopic data of (+)-148:

IUPAC name: (3a*R*,5a*R*,9a*R*,9b*S*)-2,2,8,8-tetramethyl-5a-(phenylthio)tetrahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4(5*H*)-one

m. p. 123-125 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95$ (c 1.22, CHCl_3)

$R_f = 0.60$ (hexanes/EtOAc, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CHCl_3): δ 7.55-7.50 (m, 2H: H_{Ar}), 7.42-7.32 (m, 3H: H_{Ar}), 4.88 (d, $J_{3,2} = 7.5\text{Hz}$, 1H: H_3), 4.73 (t, $J_{2,3} = 7.5\text{Hz}$, $J_{2,1} = 7.5\text{Hz}$, 1H: H_2), 4.14 (d, $J_{1,2} = 7.5\text{Hz}$, 1H: H_1), 3.61 (d, $J_{7,7} = 12.6\text{Hz}$, 1H: H_7), 3.54 (d, $J_{7,7} = 12.6\text{Hz}$, 1H: H_7), 2.44 (d, $J_{5,5} = 17.7\text{Hz}$, 1H: H_5), 2.22 (d, $J_{5,5} = 17.7\text{Hz}$, 1H: H_5), 1.61 (s, 3H: CH_3), 1.54 (s, 6H:2 CH_3), 1.42 (s, 3H: CH_3)

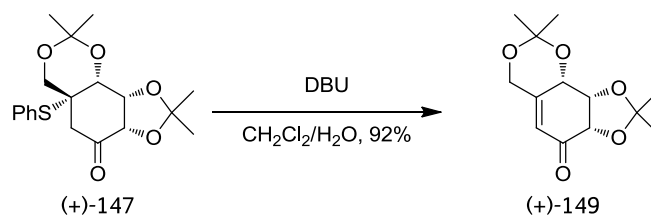
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CHCl_3): δ 202.3 (C_4), 138.3 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 111.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 100.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 78.2 (C_2), 78.0 (C_3), 76.8 (C_1), 65.7 (C_7), 49.4 (C_6), 43.3 (C_5), 29.5 (CH_3), 27.5 (CH_3), 25.3 (CH_3), 19.2 (CH_3)

IR (ATR): 2987, 2937, 1728, 1682, 1373, 1217, 1196, 1159, 1105, 1061, 1011, 852, 754, 696 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S} + \text{Na}^+]$: 387.1237

Found (M+Na⁺): 387.1232

7.4.9. Synthesis of enones (+)-149 and (+)-151



Ketone (+)-**147** (122 mg, 0.33 mmol) was treated with DBU (10% in CH_2Cl_2 , 0.5 mL, 0.33 mmol) in a biphasic system CH_2Cl_2 (7 mL)/water (7 mL) at room temperature. Then, DBU was added (1 equiv. every 2h) until total consumption of the starting material (monitored by TLC). After 9 h of reaction, the mixture was slightly acidified with 4% HCl, the organic layer was separated and the aqueous one was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexanes/ Et_2O , 1:1) affording enone (+)-**149** (78 mg, 92%) as a white solid.

The same procedure starting from ketone (+)-**148** (91 mg, 0.25 mmol) yielded ketone (+)-**151** (59 mg, 90%) as a single compound.

Physical and spectroscopic data of (+)-**149**:

IUPAC name: (3*a*,5,9*a*,9*b*,*S*)-2,2,8,8-tetramethyl-9*a*,9*b*-dihydro-3*a*[[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4(6*H*)-one

m. p. 102-105 °C (hexanes/ Et_2O)

$[\alpha]_D^{20} = +129$ (*c* 1.73, CHCl_3)

$R_f = 0.38$ (hexanes/ Et_2O , 1:9)

7. EXPERIMENTAL SECTION

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 5.83 (td, $J_{5,1}$ = 1.9Hz, $J_{5,7}$ = 1.9Hz, $J_{5,7}$ = 1.3Hz, 1H:H₅), 4.84 (dddd, $J_{1,2}$ = 4.3Hz, $J_{1,7}$ = 2.4Hz, $J_{1,5}$ = 1.9Hz, $J_{1,7}$ = 1.3Hz, 1H:H₁), 4.71 (t, $J_{2,1}$ = 4.3Hz, $J_{2,3}$ = 4.3Hz, 1H:H₂), 4.53 (ddd, $J_{7,7}$ = 16.6Hz, $J_{7,1}$ = 2.4Hz, $J_{7,5}$ = 1.9Hz, 1H:H₇), 4.40 (dt, $J_{7,7}$ = 16.6Hz, $J_{7,1}$ = 1.3Hz, $J_{7,5}$ = 1.3Hz, 1H:H₇), 4.30 (d, $J_{3,2}$ = 4.3Hz, 1H:H₃), 1.50 (s, 3H:CH₃), 1.48 (s, 3H:CH₃), 1.40 (s, 3H:CH₃), 1.32 (s, 3H:CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 194.5 (C₄), 159.9 (C₆), 119.8 (C₅), 111.6 (C(CH₃)₂), 101.6 (C(CH₃)₂), 76.3 (C₃), 75.0 (C₂), 65.6 (C₁), 61.7 (C₇), 27.6 (CH₃), 26.3 (CH₃), 24.9 (CH₃), 23.2 (CH₃)

IR (ATR): 2987, 2937, 2897, 1680, 1381, 1219, 1173, 1157, 1090, 1063, 1030, 978, 895, 870, 854, 756, 627 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₁₃H₁₈O₅+Na⁺]: 277.1046

Found (M+Na⁺): 277.1046

Physical and spectroscopic data of (+)-151:

IUPAC name: (3*aR*,9*aS*,9*bR*)-2,2,8,8-tetramethyl-9*a*,9*b*-dihydro-3*aH*[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4(6*H*)-one

$[\alpha]_D^{20}$ = +131 (*c* 1.48, CHCl₃)

R_f = 0.36 (hexanes/EtOAc, 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 5.88 (q, $J_{5,1}$ = 1.5Hz, $J_{5,7}$ = 1.5Hz, $J_{5,7}$ = 1.5Hz, 1H:H₅), 4.58 (m, 1H:H₁), 4.51 (dt, $J_{7,7}$ = 16.1Hz, $J_{7,1}$ = 1.5Hz, $J_{7,5}$ = 1.5Hz, 1H:H₇), 4.50-4.47 (m, 2H:H_{2,3}), 4.44 (ddd, $J_{7,7}$ = 16.1Hz, $J_{7,1}$ = 1.9Hz, $J_{7,5}$ = 1.5Hz, 1H:H₇), 1.52 (s, 3H:CH₃), 1.51 (s, 3H:CH₃), 1.45 (s, 3H:CH₃), 1.42 (s, 3H:CH₃)

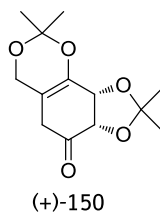
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 191.8 (C₄), 157.7 (C₆), 120.9 (C₅), 110.9 (C(CH₃)₂), 101.0 (C(CH₃)₂), 77.8 (C₃), 75.0 (C₂), 69.5 (C₁), 62.0 (C₇), 27.4 (CH₃), 26.0 (CH₃), 25.5 (CH₃), 22.1 (CH₃)

IR (ATR): 2989, 2939, 1684, 1383, 1219, 1163, 1086, 1072, 852, 781, 631 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₁₃H₁₈O₅+Na⁺]: 277.1046

Found (M+Na⁺): 277.1045

Analytical samples for the characterization of enone (+)-**150** were isolated through the study of this reaction.



Physical and spectroscopic data of (+)-**150**:

IUPAC name: (3*a,S*,9*b,R*)-2,2,8,8-tetramethyl-6,9*b*-dihydro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*][1,3]benzodioxin-4(5*H*)-one

$[\alpha]_D^{20} = +34$ (*c* 1.48, CHCl₃)

$R_f = 0.28$ (hexanes/EtOAc, 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 4.82 (d, $J_{3,2} = 6.5$ Hz, 1H:H₃), 4.56 (d, $J_{2,3} = 6.5$ Hz, 1H:H₂), 4.11 (d, $J_{7,7'} = 15.8$ Hz, 1H:H₇), 4.04 (d, $J_{7,7'} = 15.8$ Hz, 1H:H_{7'}), 2.91 (s, 2H:H_{5,5'}), 1.52-1.49 (s, 9H:3CH₃), 1.42 (s, 3H:CH₃).

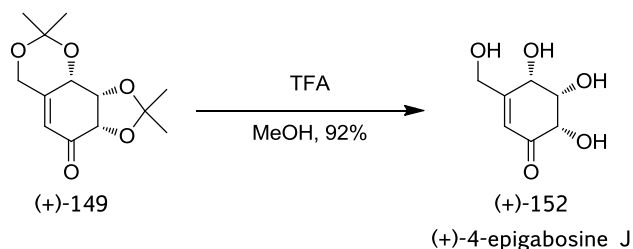
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 202.6 (C₄), 140.5 (C₁), 112.1 (C₆), 104.0 (C(CH₃)₂), 100.1 (C(CH₃)₂), 78.5 (C₂), 76.9 (C₃), 61.0 (C₇), 36.3 (C₅), 27.6 (CH₃), 26.2 (CH₃), 25.8 (CH₃), 23.0 (CH₃)

IR (ATR): 2991, 2939, 1738, 1373, 1238, 1159, 1119, 1082, 1016, 881, 785, 631 cm⁻¹

HRMS (ESI⁺): Calcd. for [C₁₃H₁₈O₅+Na⁺]: 309.1309

Found (M+Na⁺): 309.1312

7.4.10. Synthesis of (+)-4-epigabosine J and (+)-gabosine J



To a stirred solution of compound (+)-**149** (50 mg, 0.20 mmol) in MeOH (2 mL), TFA (53 μL , 0.69 mmol) and a drop of water were successively added. After stirring for 3 h, the solvent was removed under reduced pressure. The oily residue was purified by flash chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1) to furnish (+)-4-*epi*-Gabosine J, (+)-**152**, (31.5 mg, 92%) as a white crystalline solid.

The same procedure starting from enone (+)-**151** (30 mg, 0.12 mmol) yielded Gabosine J, (+)-**153**, (19 mg, 94%).

Physical and spectroscopic data of (+)-**152**:

IUPAC name: (4*S*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 166-169 $^{\circ}\text{C}$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +82$ (c 0.76, MeOH)

$R_f = 0.09$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH): δ 6.14 (q, $J_{5,1} = 2.0\text{Hz}$, $J_{5,7} = 2.0\text{Hz}$, $J_{5,7} = 2.0\text{Hz}$, 1H:H₅), 4.67 (dtd, $J_{1,2} = 3.1\text{Hz}$, $J_{1,5} = 2.0\text{Hz}$, $J_{1,7} = 2.0\text{Hz}$, $J_{1,7} = 1.2\text{Hz}$, 1H:H₁), 4.48 (ddd, $J_{7,7} = 18.2\text{Hz}$, $J_{7,5} = 2.0\text{Hz}$, $J_{7,1} = 1.2\text{Hz}$, 1H:H₇), 4.34 (dd, $J_{2,1} = 3.1\text{Hz}$, $J_{2,3} = 2.6\text{Hz}$, 1H:H₂), 4.28 (dt, $J_{7,7} = 18.2\text{Hz}$, $J_{7,5} = 2.0\text{Hz}$, $J_{7,1} = 2.0\text{Hz}$, 1H:H₇), 4.26 (d, $J_{3,2} = 2.6\text{Hz}$, 1H:H₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH): δ 200.0 (C₄), 166.0 (C₆), 121.0 (C₅), 77.4 (C₂), 76.8 (C₃), 70.8 (C₁), 62.4 (C₇)

IR (ATR): 3273, 2916, 2850, 1680, 1479, 1439, 1410, 1342, 1222, 1209, 1157, 1117, 1047, 993, 960, 893, 852, 708 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₇H₁₀O₅+Na⁺]: 197.0420

Found (M+Na⁺): 197.0420

Physical and spectroscopic data of (+)-153:

IUPAC name: (4*S*,5*R*,6*R*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one

m. p. 113-115 °C (CHCl₃/MeOH)

[α]_D²⁰ = +62 (*c* 0.76, MeOH)

R_f = 0.08 (CHCl₃/MeOH, 9:1)

¹H-NMR (400 MHz, MeOH): δ 6.10 (t, *J*_{5,1} = 1.9Hz, *J*_{5,7} = 1.9Hz, *J*_{5,7} = 1.9Hz, 1H:H₅), 4.56 (d, *J*_{1,2} = 2.5Hz, 1H:H₁), 4.41 (dd, *J*_{7,7} = 17.8Hz, *J*_{7,5} = 1.9Hz, 1H:H₇), 4.22 (dd, *J*_{7,7} = 17.8Hz, *J*_{7,5} = 1.9Hz, 1H:H₇), 4.21-4.16 (m, 2H:H_{2,3})

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH): δ 199.9 (C₄), 162.3 (C₆), 122.1 (C₅), 76.5 (C₂), 73.8 (C₃), 69.9 (C₁), 63.3 (C₇)

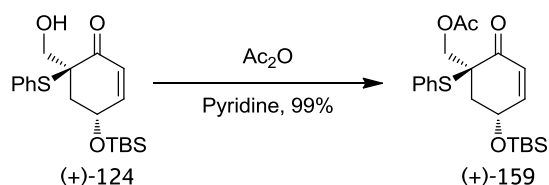
IR (ATR): 3294, 2914, 1676, 1437, 1205, 1117, 1088, 1041 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₇H₁₀O₅+Na⁺]: 197.0420

Found (M+Na⁺): 197.0421

7.5. Approach to (-)-gabosine D and E, (-)-epiepoxydon and (+)-phyllostine

7.5.1. Synthesis of ester (+)-159



To a stirred solution of alcohol (+)-**124** (1.93 g, 5.28 mmol) in pyridine (50 mL), Ac₂O (750 μL, 7.93 mmol) was added. The mixture was stirred overnight and then

7. EXPERIMENTAL SECTION

the solvent was removed affording the ester (+)-**159** (2.13 g, 5.23 mmol, 99%) as a liquid.

Physical and spectroscopic data of (+)-**159**:

IUPAC name: [(1*S*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-oxo-1-(phenylthio)cyclohex-3-en-1-yl]methyl acetate

$[\alpha]_D^{20} = +46$ (c 1.05, CHCl_3)

$R_f = 0.42$ (hexane/EtOAc, 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CHCl_3): δ 7.43-7.30 (m, 5H: H_{Ar}), 6.81 (dt, $J_{3,2} = 10.3\text{Hz}$, $J_{3,4} = J_{3,5\text{eq}} = 2.0\text{Hz}$, 1H: H_3), 5.96 (dd, $J_{2,3} = 10.3\text{Hz}$, $J_{2,4} = 2.1\text{Hz}$, 1H: H_2), 4.98 (ddt, $J_{4,5\text{ax}} = 10.0\text{Hz}$, $J_{4,5\text{eq}} = 5.4\text{Hz}$, $J_{4,2} = J_{4,3} = 2.1\text{Hz}$, 1H: H_4), 4.35 (d, $J_{7,7'} = 11.0\text{Hz}$, 1H: H_7), 4.18 (d, $J_{7,7'} = 11.0\text{Hz}$, 1H: H_7), 2.42 (dd, $J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 13.8\text{Hz}$, $J_{5\text{ax},4} = 10.0\text{Hz}$, 1H: $\text{H}_{5\text{ax}}$), 2.24 (ddd, $J_{5\text{eq},5\text{ax}} = 13.8\text{Hz}$, $J_{5\text{eq},4} = 5.4\text{Hz}$, $J_{5\text{eq},3} = 2.0\text{Hz}$, 1H: H_5), 2.01 (s, 3H: COCH_3), 0.93 (s, 9H: Si^tBu), 0.17 (s, 3H: SiCH_3), 0.14 (s, 3H: SiCH_3)

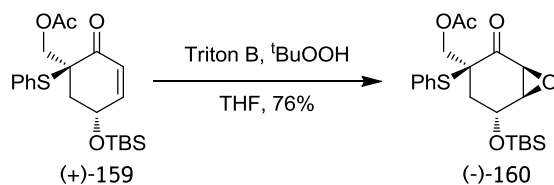
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CHCl_3): δ 191.4 (C_1), 170.6 (COCH_3), 152.7 (C_3), 137.6 (2C: C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.2 (2C: C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 126.9 (C_2), 66.2 (C_7), 65.5 (C_4), 55.4 (C_6), 40.3 (C_5), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (COCH_3), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3)

IR (ATR): 2953, 2930, 2856, 1743, 1680, 1377, 1225, 1068, 864, 837, 777 cm^{-1}

HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SSi} + \text{Na}^+]$: 429.1526

Found ($\text{M} + \text{Na}^+$): 429.1529

7.5.2. Epoxidation of (+)-**159** with $^t\text{BuOOH}$ as an oxidant



To an ice-cooled solution of enone (+)-**159** (605 mg, 1.69 mmol) and *t*BuOOH (70% in water, 360 μ L, 2.52 mmol) in THF (20 ml), Triton B (40% in MeOH, 840 μ L, 1.85 mmol) was dropwise added. After 30 minutes stirring, the reaction was quenched with water (10 mL) and the organics were extracted with CH₂Cl₂ (4 x 5 mL). The combined organics extracts were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexanes/EtOAc, 10:1 to 5:1) to furnish a white solid identified as a epoxide (-)-**160** (475 mg, 1.12 mmol, 76%).

Physical and spectroscopic data of (-)-**160**:

IUPAC name: [(1*S*,3*S*,5*R*,6*R*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-oxo-3-(phenylthio)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-yl]methyl acetate

m. p. 99-101 °C (hexanes/EtOAc)

$[\alpha]_D^{20} = -86$ (*c* 1.13, CHCl₃)

$R_f = 0.74$ (hexane/CH₂Cl₂, 1:9)

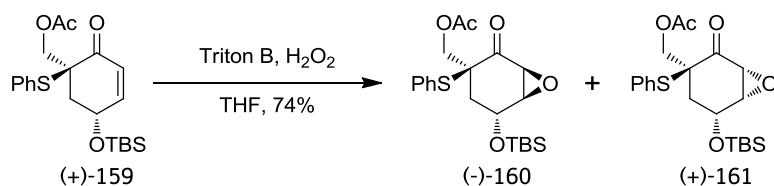
¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 7.42-7.37 (m, 3H:H_{Ar}), 7.35-7.29 (m, 2H:H_{Ar}), 4.54 (q, $J_{4,5} = J_{4,3} = 3.1$ Hz, 1H:H₄), 4.07 (d, $J_{7,7} = 12.1$ Hz, 1H:H₇), 4.00 (dd, $J_{7,7} = 12.1$ Hz, $J_{7,5} = 1.0$ Hz, 1H:H₇), 3.58 (ddd, $J_{3,2} = 4.2$ Hz, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, $J_{3,5} = 1.0$ Hz, 1H:H₃), 3.55 (d, $J_{2,3} = 4.2$ Hz, 1H:H₂), 2.33 (ddd, $J_{5,5} = 15.0$ Hz, $J_{5,4} = 3.1$ Hz, $J_{5,3} = 1.0$ Hz, 1H:H₅), 2.15 (s, 3H:COCH₃), 2.01 (ddd, $J_{5,5} = 15.0$ Hz, $J_{5,4} = 3.1$ Hz, $J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1H:H₅), 0.84 (s, 9H:Si^{*t*}Bu), 0.09 (s, 3H:SiCH₃), 0.06 (s, 3H:SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 198.5 (C₁), 170.5 (COCH₃), 137.8 (2C:C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.1 (2C:C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 66.8 (C₄), 65.3 (C₇), 59.4 (C₃), 55.2 (C₂), 53.0 (C₆), 34.3 (C₅), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 21.1 (COCH₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.75 (SiCH₃), -4.78 (SiCH₃)

IR (ATR): 2953, 2930, 2856, 1743, 1699, 1227, 1097, 1053, 1007, 827, 779 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for [C₂₁H₃₀O₅SSi +Na⁺]: 445.1535

Found (M+Na⁺): 445.1534

7.5.3. Epoxidation of (+)-159 with H₂O₂ as an oxidant

The same procedure starting from enone (+)-**159** (154 mg, 0.38 mmol), Triton B (40% in MeOH, 190 μL , 0.42 mmol) and H₂O₂ (30% in water, 59 μL , 0.57 mmol) as an oxidizing agent in THF (5 ml), yielded a mixture of epoxides (-)-**160** (21 mg, 0.05 mmol, 13%) and (+)-**161** (97 mg, 0.23 mmol, 61%).

Physical and spectroscopic data of (+)-**161**:

IUPAC name: [(1*R*,3*S*,5*R*,6*S*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-oxo-3-(phenylthio)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-yl]methyl acetate

m. p. 75-78 °C (hexane/CHCl₃)

[α]_D²⁰ = +11 (*c* 1.42, CHCl₃)

R_f = 0.44 (hexane/CHCl₃, 1:9)

¹H-NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 7.47-7.31 (m, 5H:H_{Ar}), 4.66 (ddd, $J_{4,5ax}=10.8\text{Hz}$, $J_{4,5eq}=5.3\text{Hz}$, $J_{4,3}=1.1\text{Hz}$, 1H:H₄), 4.17 (d, $J_{7,7'}=11.1\text{Hz}$, 1H:H₇), 4.12 (d, $J_{7,7'}=11.1\text{Hz}$, 1H:H_{7'}), 3.60 (dt, $J_{3,2}=3.7\text{Hz}$, $J_{3,4}=J_{3,5eq}=1.1\text{Hz}$, 1H:H₃), 3.43 (d, $J_{2,3}=3.7\text{Hz}$, 1H:H₂), 2.40 (dd, $J_{5ax,5eq}=13.9\text{Hz}$, $J_{5ax,4}=10.8\text{Hz}$, 1H:H_{5ax}), 2.02 (s, 3H:COCH₃), 1.83 (ddd, $J_{5eq,5ax}=13.9\text{Hz}$, $J_{5eq,4}=5.3\text{Hz}$, $J_{5eq,3}=1.1\text{Hz}$, 1H:H_{5eq}), 0.95 (s, 9H:Si^tBu), 0.18 (s, 3H:SiCH₃), 0.15 (s, 3H:SiCH₃)

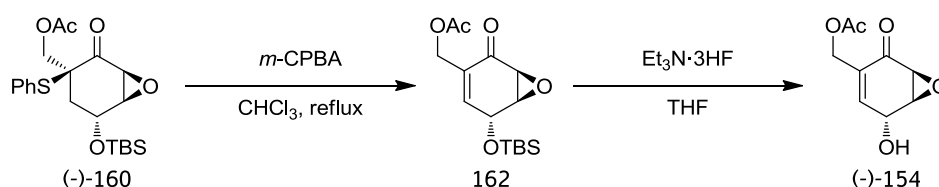
¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 193.5 (C₁), 170.6 (C=O), 137.9 (2C:C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 129.4 (2C:C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 65.6 (C₇), 64.9 (C₄), 57.6 (C₃), 55.8 (C₆), 53.9 (C₂), 31.7 (C₅), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 20.9 (COCH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.45 (SiCH₃), -4.51 (SiCH₃)

IR (ATR): 2953, 2928, 2856, 1744, 1713, 1472, 1439, 1377, 1225, 1101, 1070, 1032, 860, 837 cm⁻¹

HRMS (ESI+): Calcd. for $[C_{21}H_{30}O_5SSi + Na^+]$: 445.1535

Found $(M+Na^+)$: 445.1537

7.5.4. Synthesis of enone (-)-154



A solution of *m*-CPBA (previously extracted with water) (132 mg, 0.65 mmol) in CHCl_3 (4 ml) was dropwise added to a stirred solution of **(-)-160** (230 mg, 0.54 mmol) in CHCl_3 (6 ml) at reflux temperature. After stirring for 1h, the solvent was removed under reduced pressure obtaining a white solid, which was dissolved in THF (10 ml). $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (100 μl , 0.61 mmol) was added into the previous solution, and the mixture was stirred overnight. Then, water was added (4 ml) and it was neutralized by Na_2CO_3 saturated solution. The organics were extracted with CH_2Cl_2 (4 x 5 mL). The combined organics extracts were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (hexanes/ EtOAc , 1:1) furnishing alcohol **(-)-154** as an oil (103.0 mg, 0.52 mmol, 80%).

Physical and spectroscopic data of (-)-154:

IUPAC name: [(1*S*,5*R*,6*S*)-5-hydroxy-2-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl]methyl acetate

$[\alpha]_D^{20} = -177$ (*c* 0.86, CHCl_3)

$R_f = 0.18$ (hexane/ EtOAc , 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHCl_3): δ 6.62 (ddt, $J_{5,4} = 4.8\text{Hz}$, $J_{5,3} = 2.6\text{Hz}$, $J_{5,7} = J_{5,7} = 1.4\text{Hz}$, 1H:H₅), 4.79 (dd, $J_{7,7} = 13.6\text{Hz}$, $J_{7,5} = 1.4\text{Hz}$, 1H:H₇), 4.73-4.66 (m, 2H:H_{4,7}), 3.80 (ddd, $J_{3,2} = 3.7\text{Hz}$, $J_{3,5} = 2.6\text{Hz}$, $J_{3,4} = 1.2\text{Hz}$, 1H:H₃), 3.50 (dd, $J_{2,3} = 3.7\text{Hz}$, $J_{2,4} = 1.2\text{Hz}$, 1H:H₂), 3.16 (s, 1H:OH), 2.08 (s, 3H:COCH₃)

7. EXPERIMENTAL SECTION

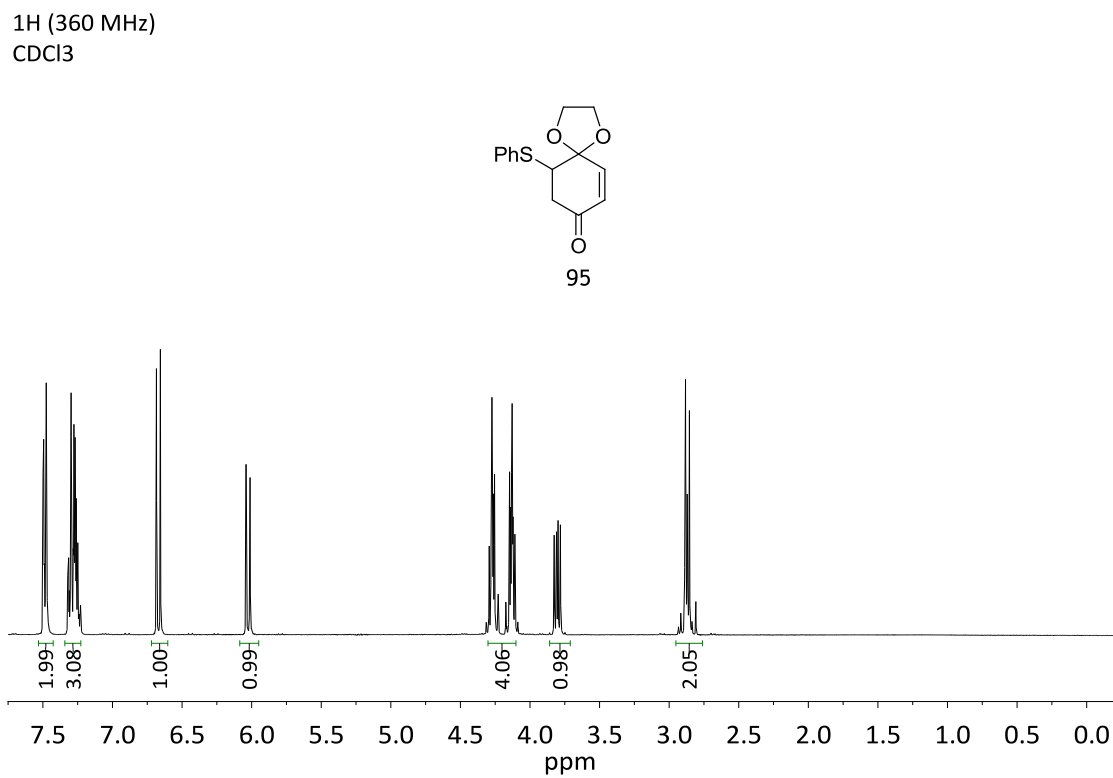
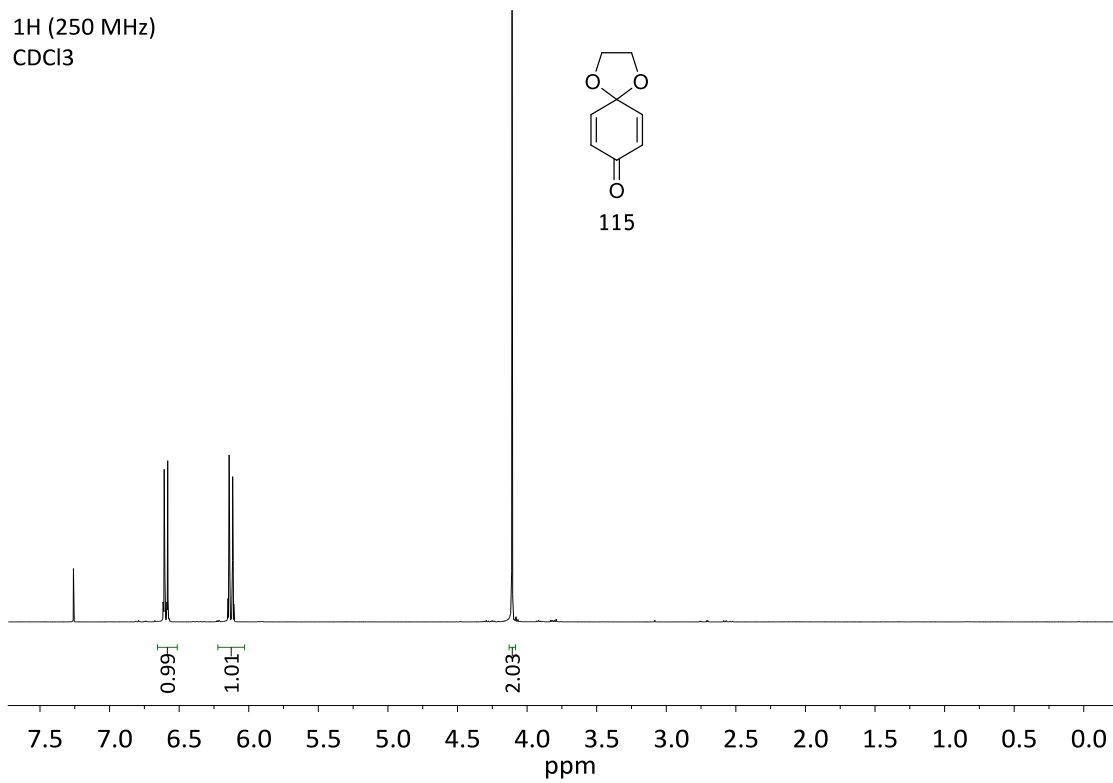
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CHCl_3): δ 192.7 (C_1), 171.0 (COCH_3), 140.3 (C_5), 132.5 (C_6), 63.0 (C_4), 60.6 (C_7), 57.8 (C_3), 53.4 (C_2), 20.9 (COCH_3)

IR (ATR): 3435, 2955, 2924, 2852, 1740, 1684, 1439, 1373, 1231, 1032, 777 cm^{-1}

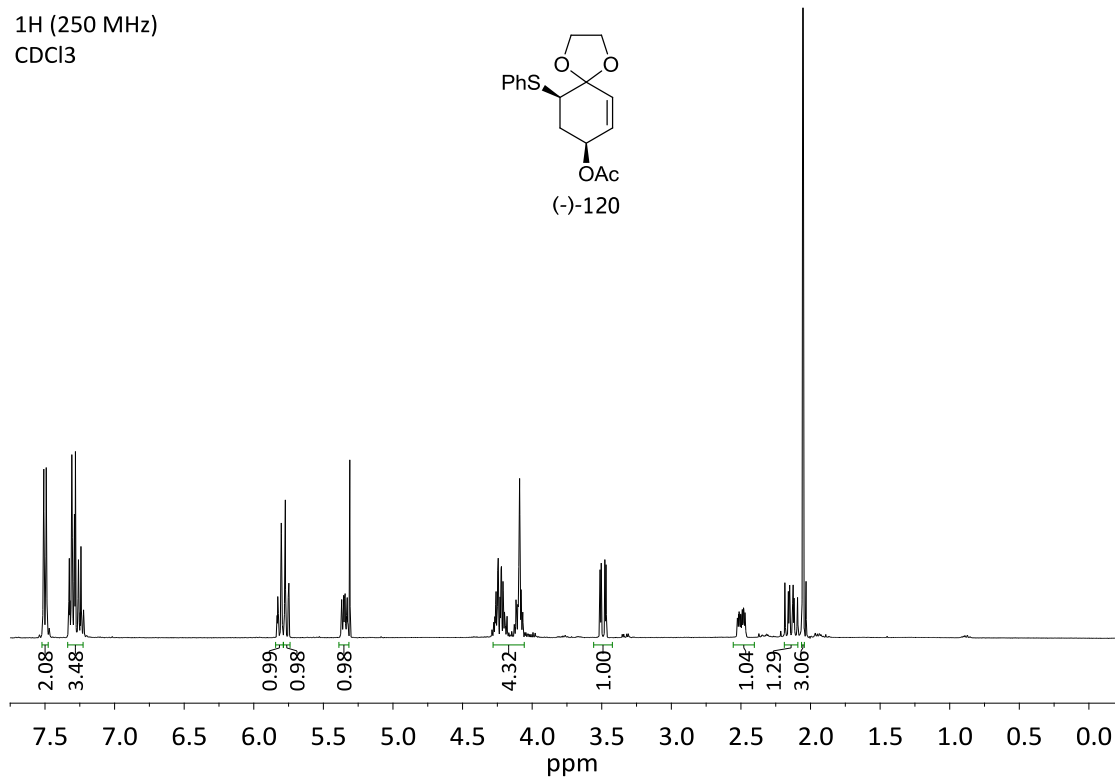
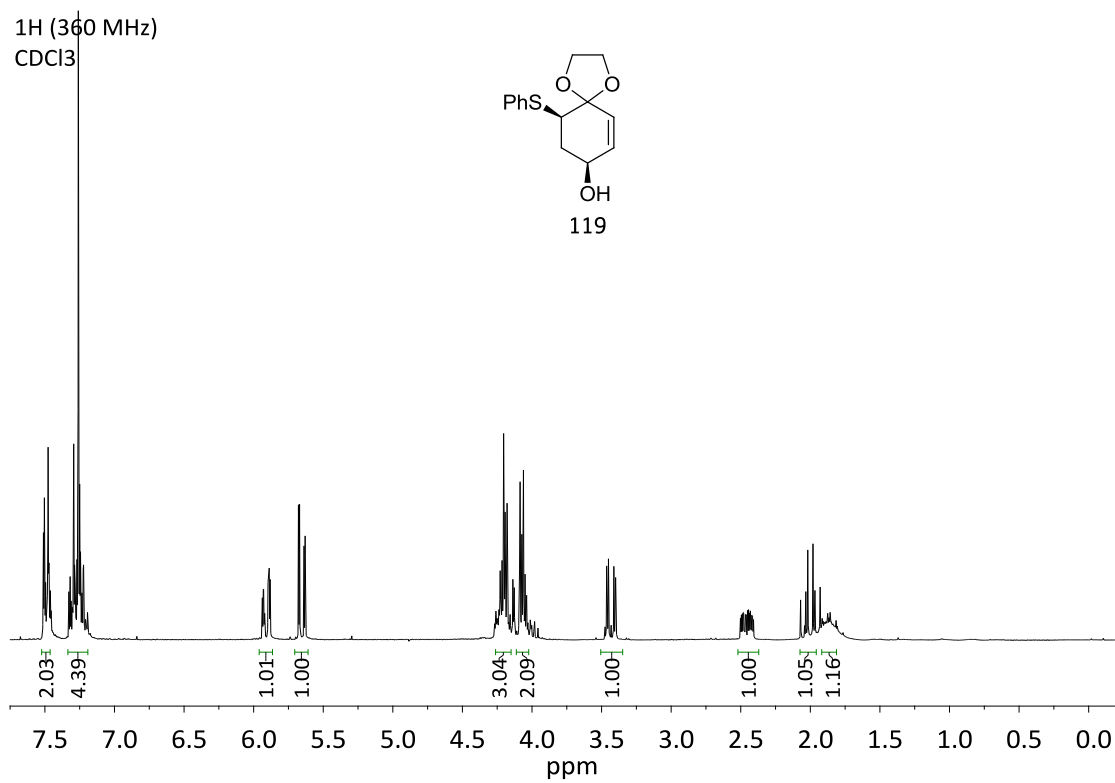
HRMS (ESI+): Calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5 + \text{Na}^+]$: 221.0420

Found ($\text{M} + \text{Na}^+$): 221.0417

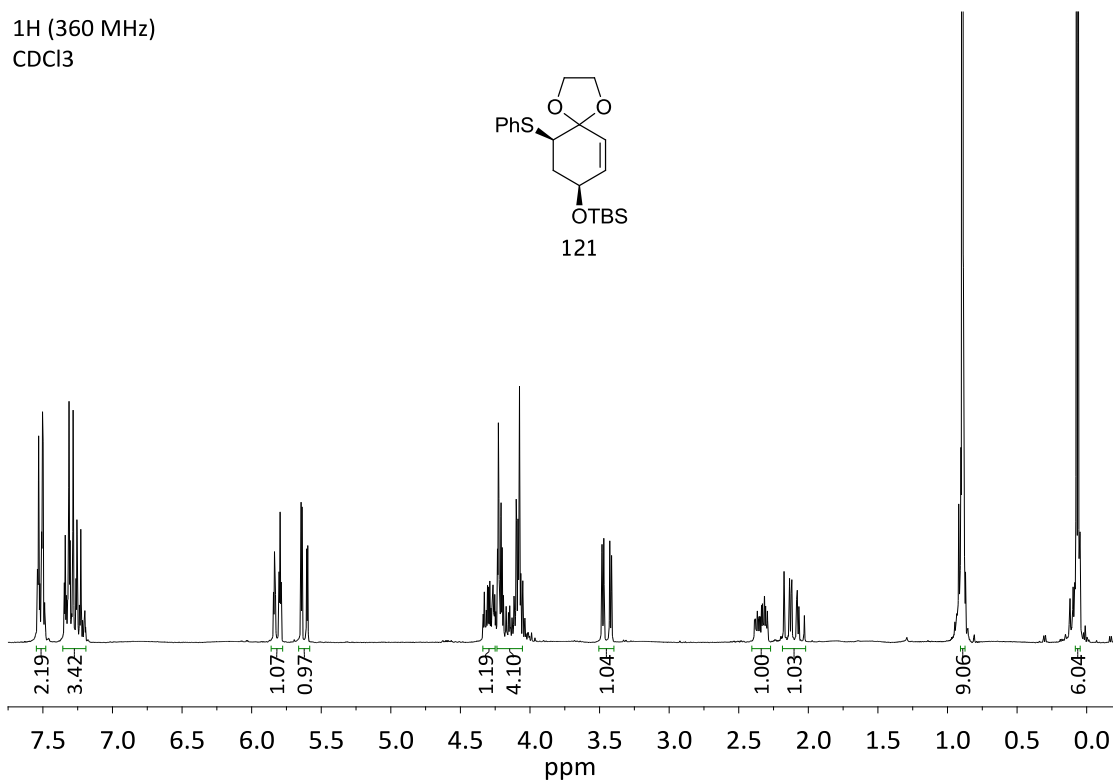
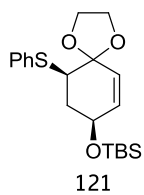
8. NMR spectra



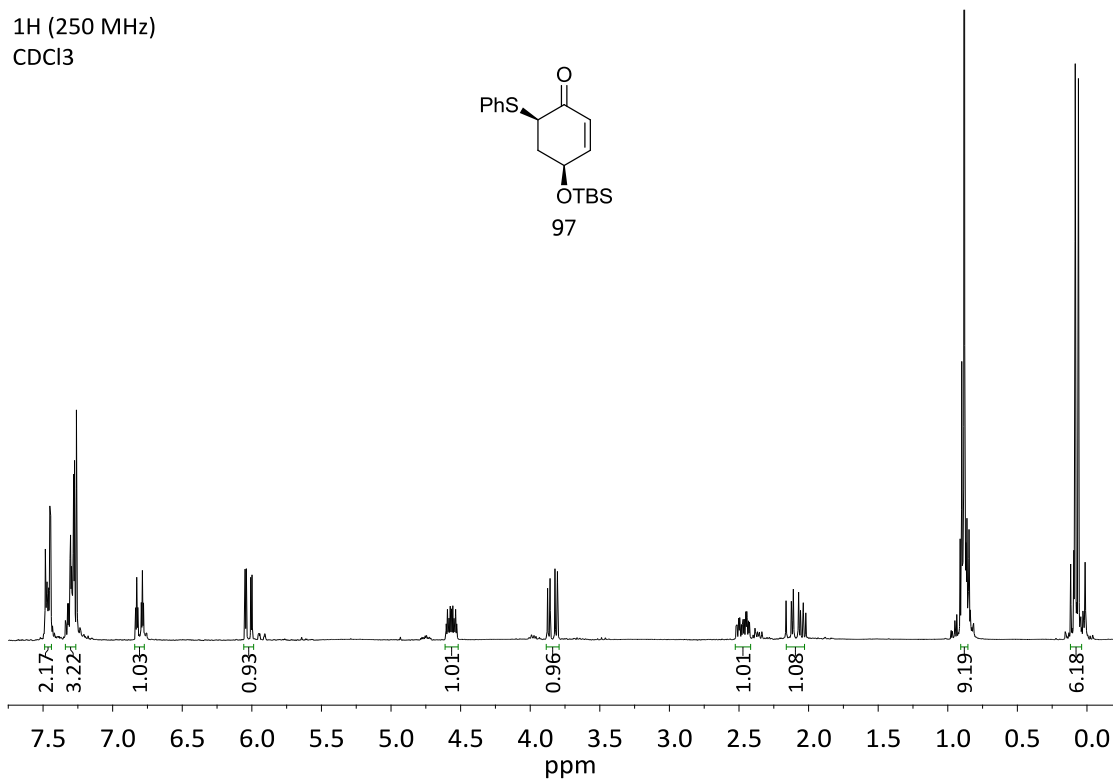
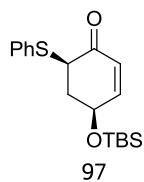
8. NMR ESPECTRA



¹H (360 MHz)
CDCl₃

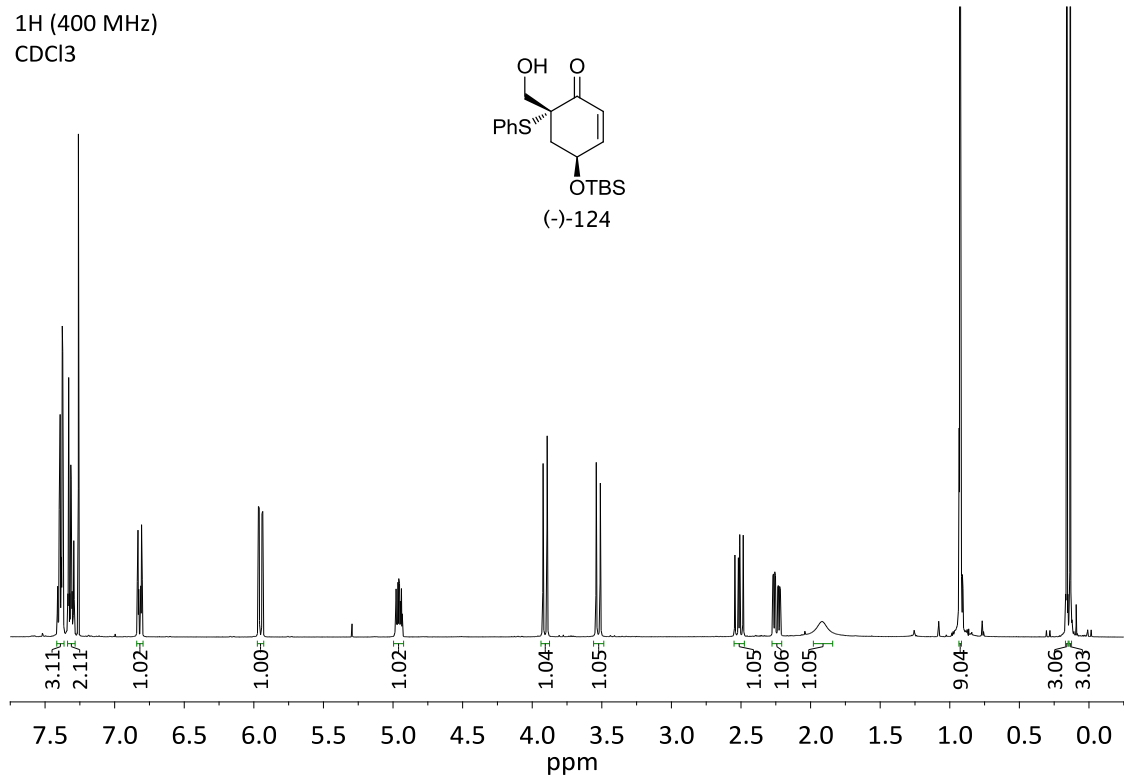
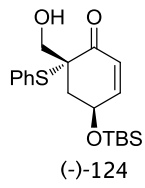


¹H (250 MHz)
CDCl₃

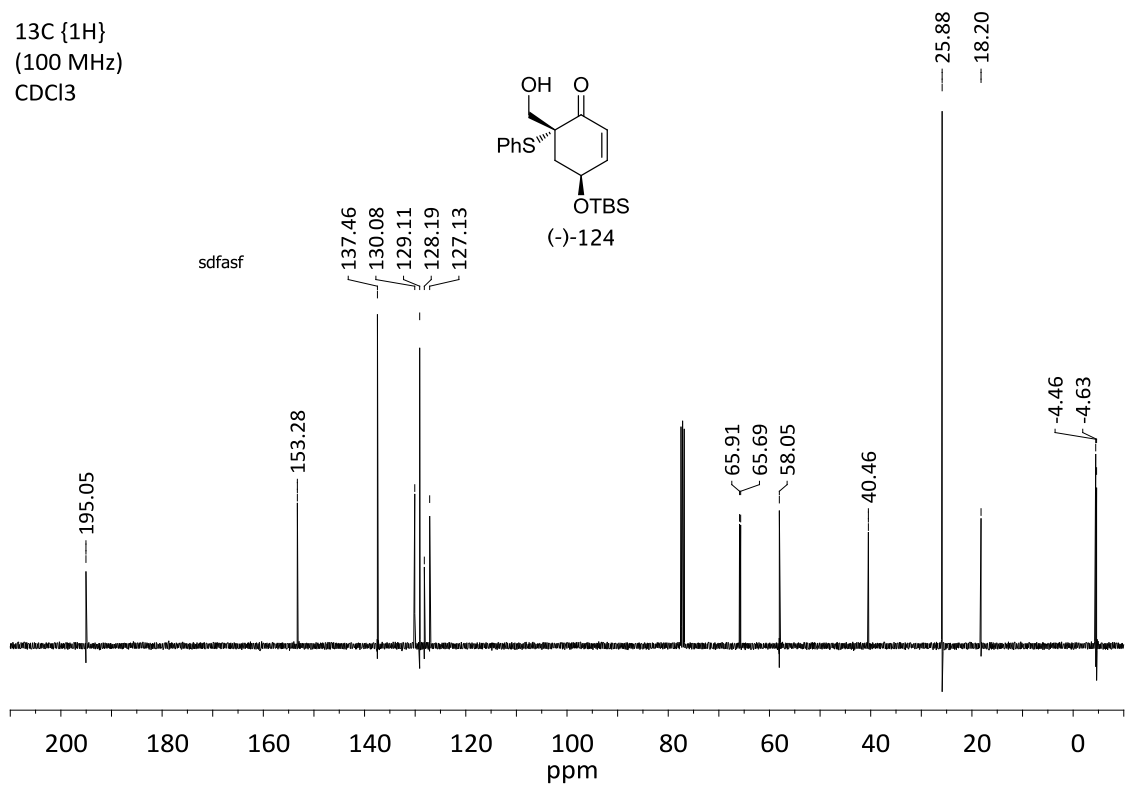
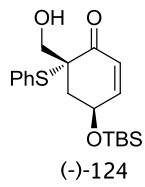


8. NMR ESPECTRA

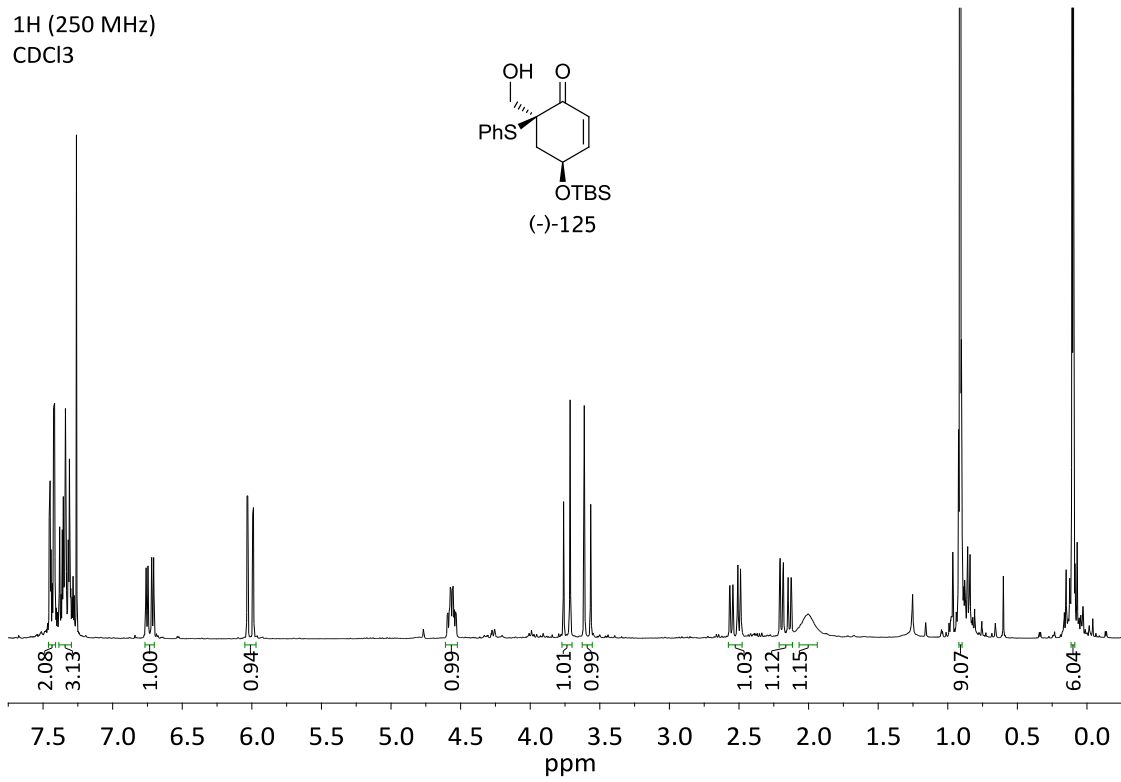
¹H (400 MHz)
CDCl₃



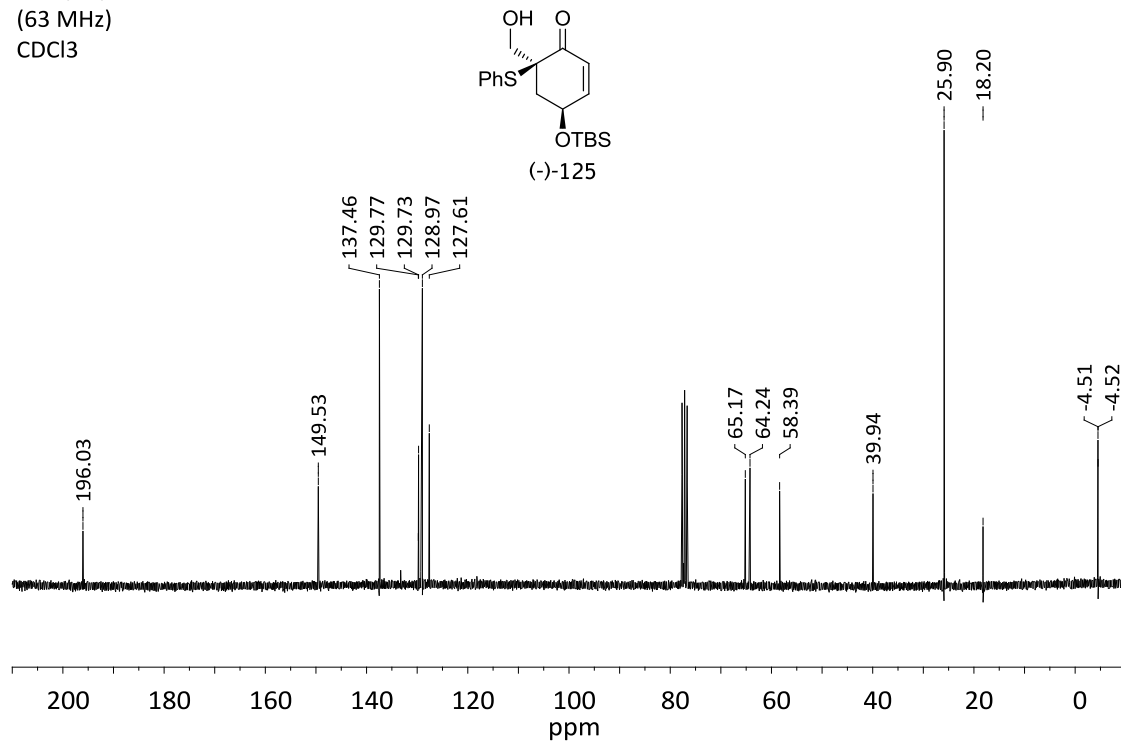
¹³C {¹H}
(100 MHz)
CDCl₃



^1H (250 MHz)
 CDCl_3

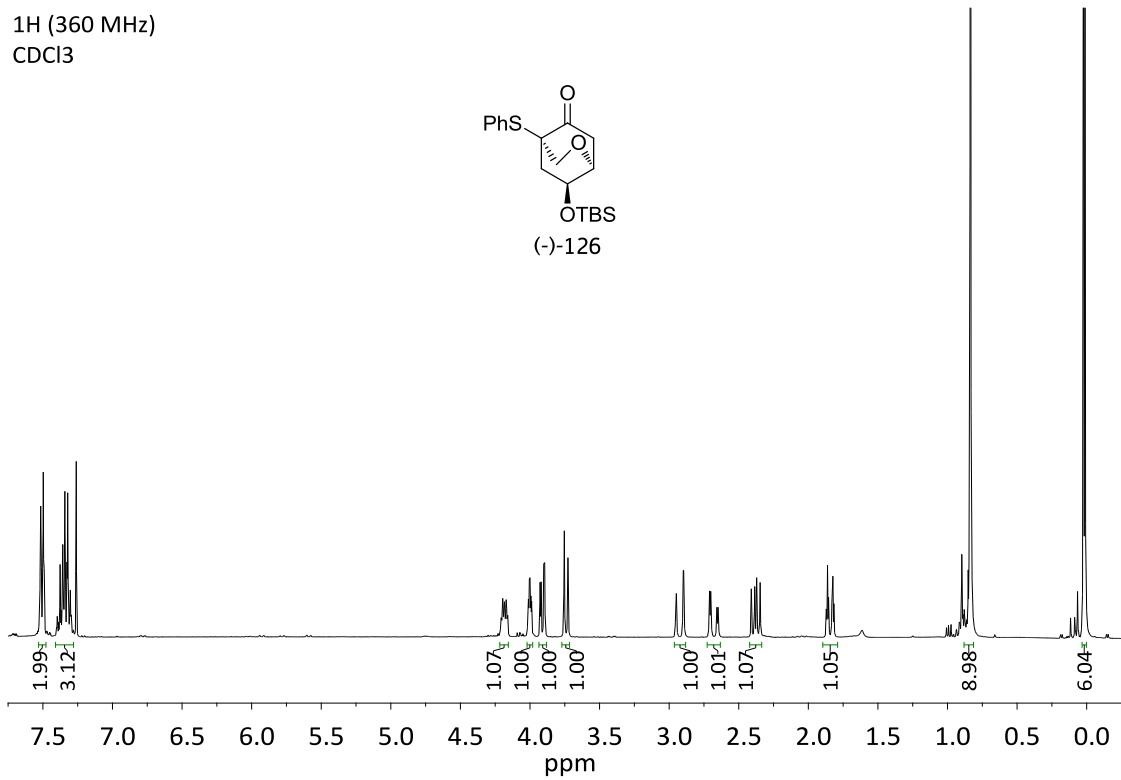


^{13}C { ^1H }
(63 MHz)
 CDCl_3

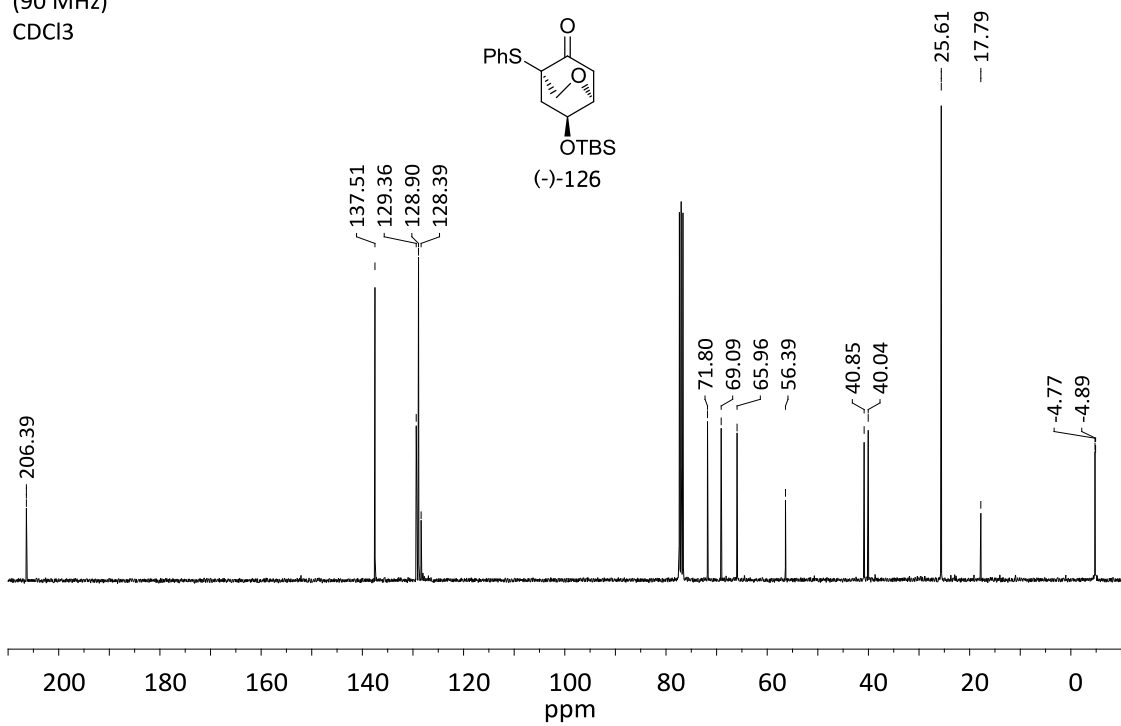


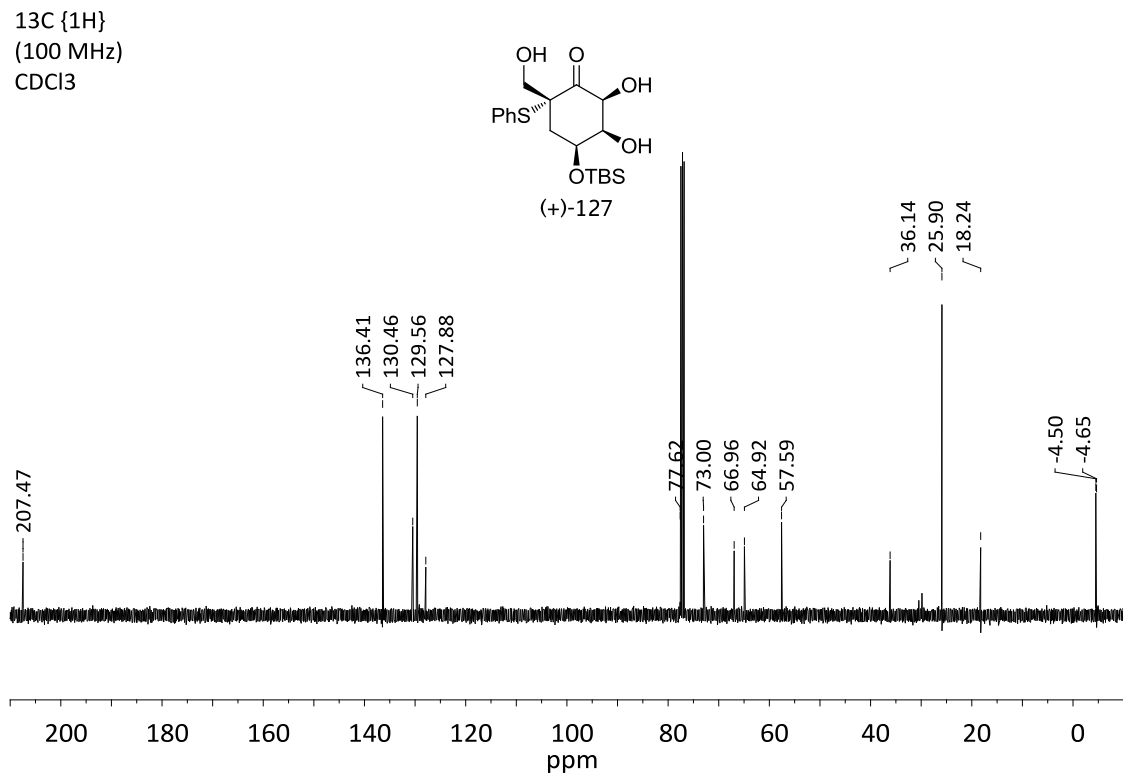
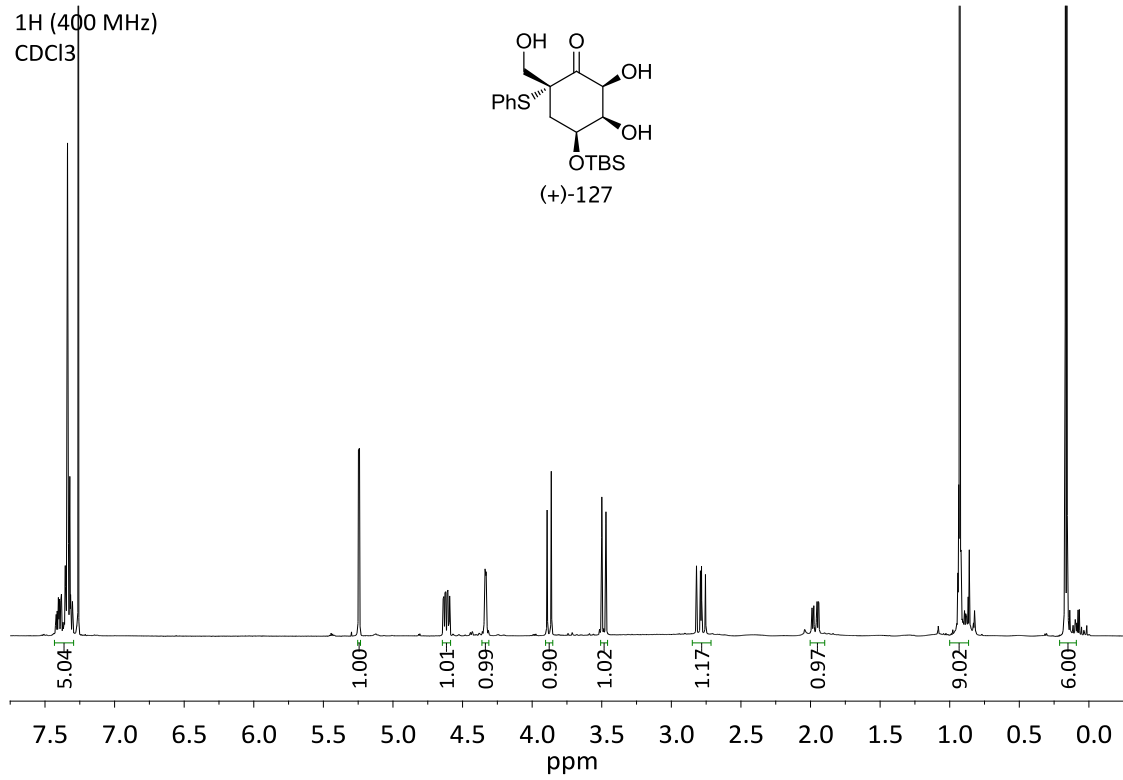
8. NMR ESPECTRA

^1H (360 MHz)
 CDCl_3

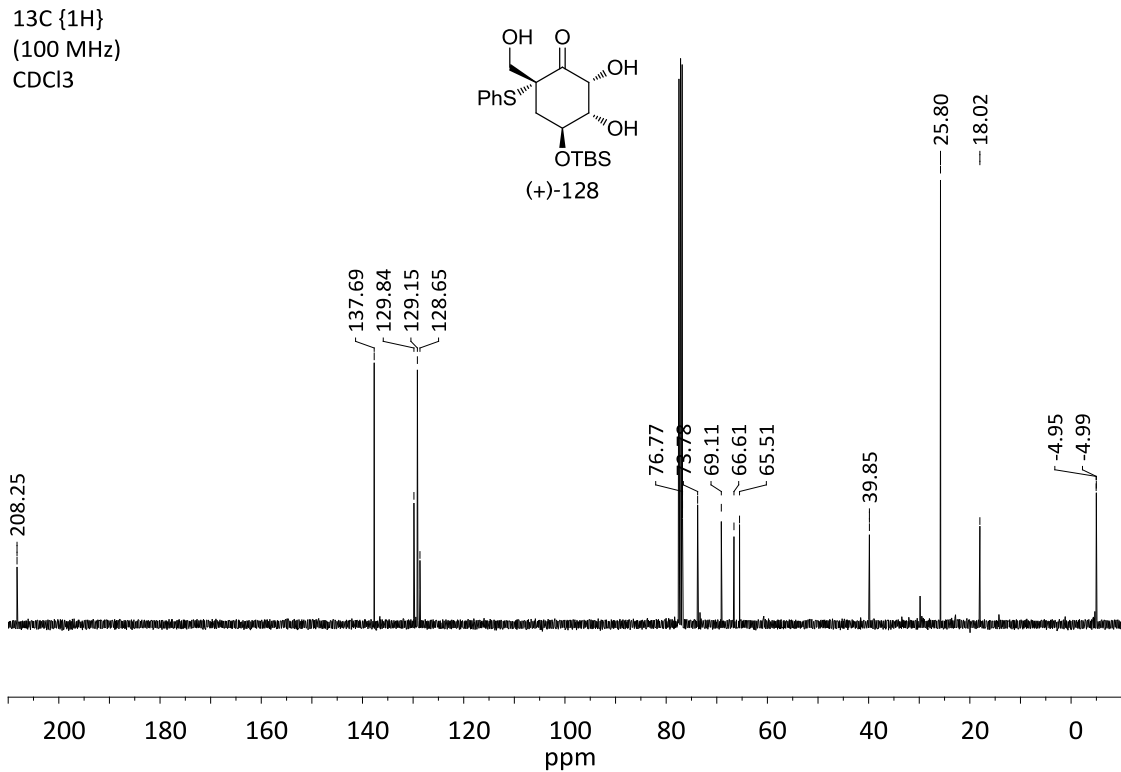
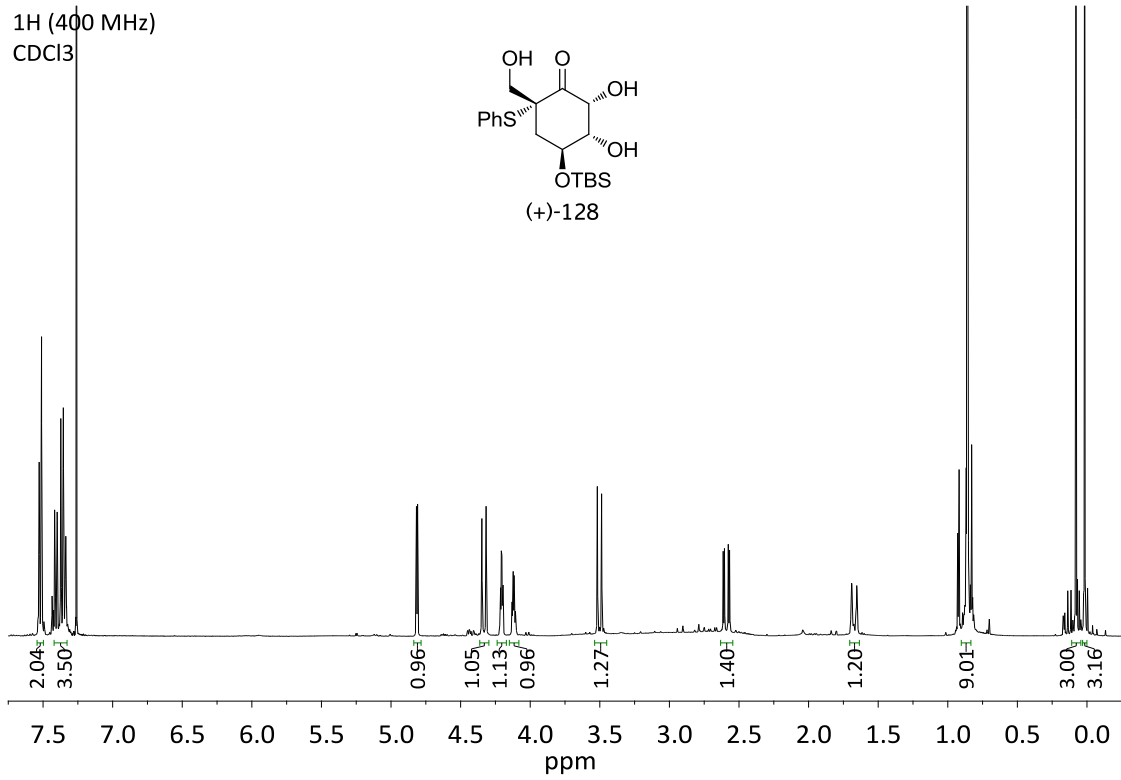


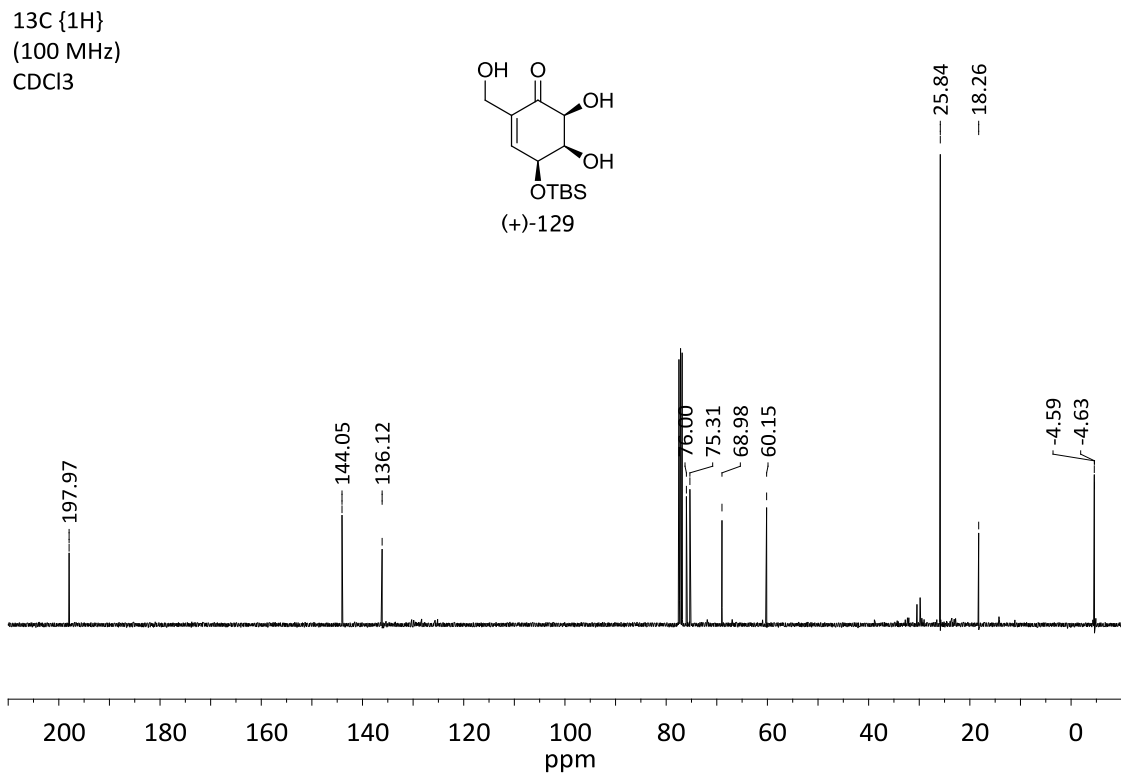
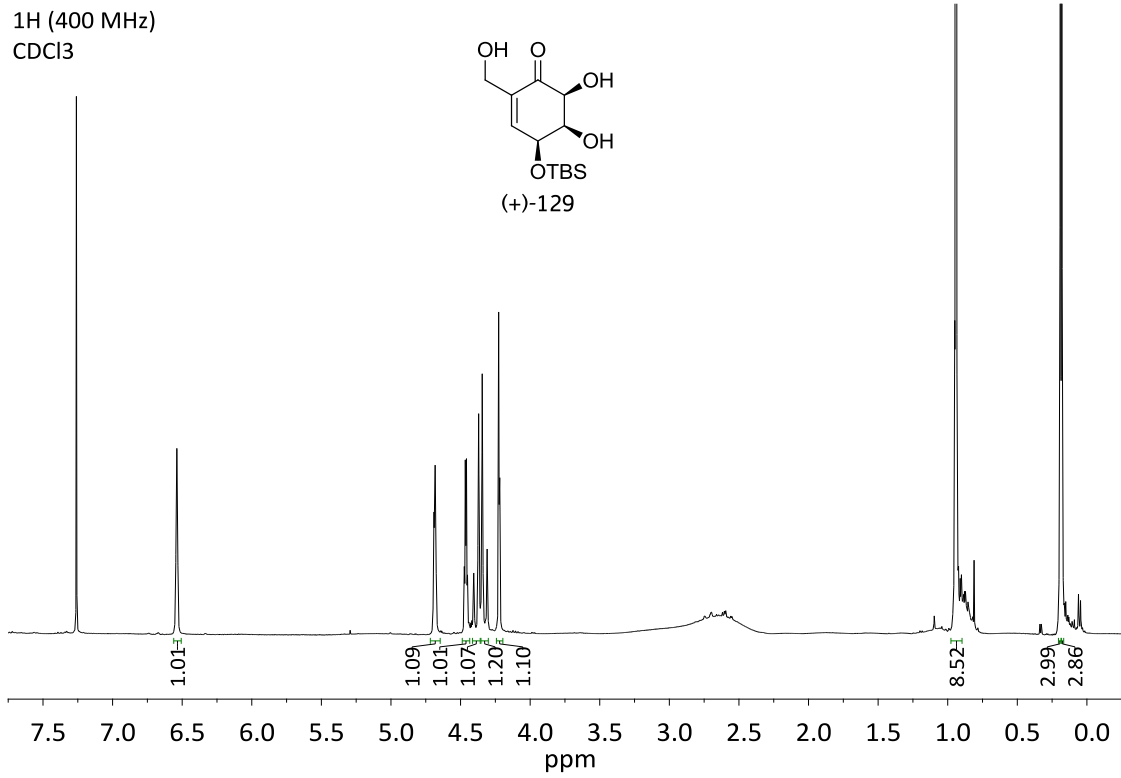
^{13}C { ^1H }
(90 MHz)
 CDCl_3





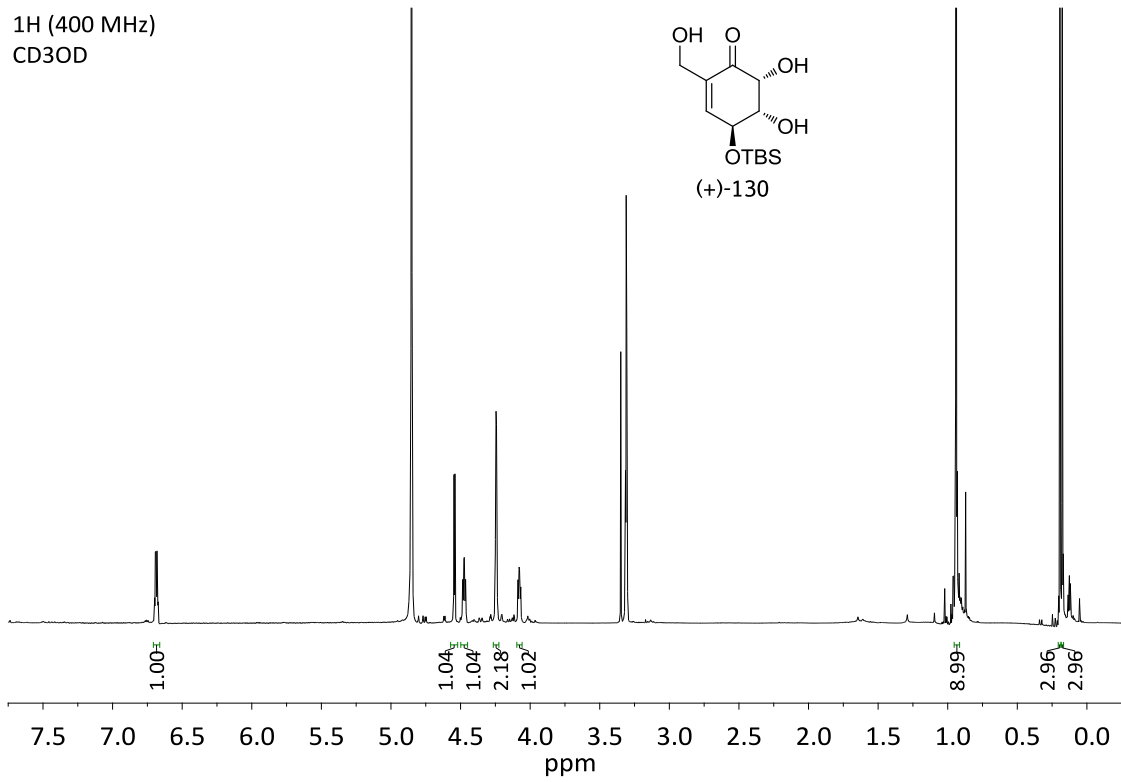
8. NMR ESPECTRA



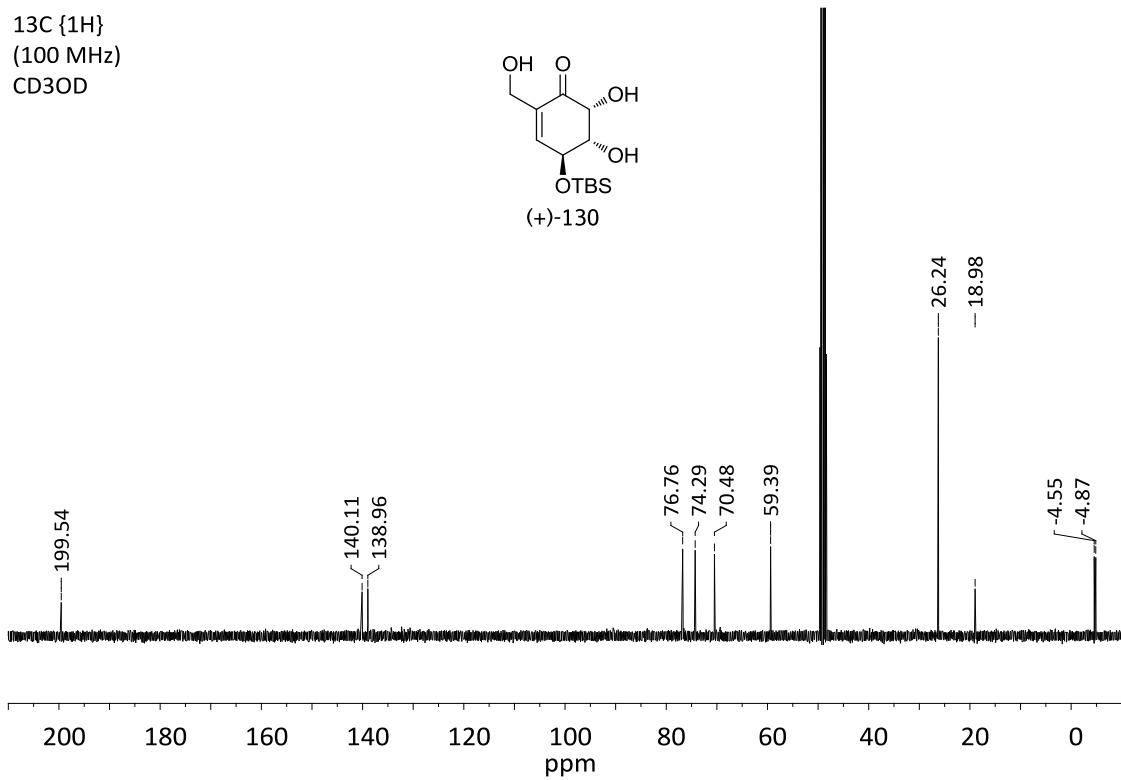


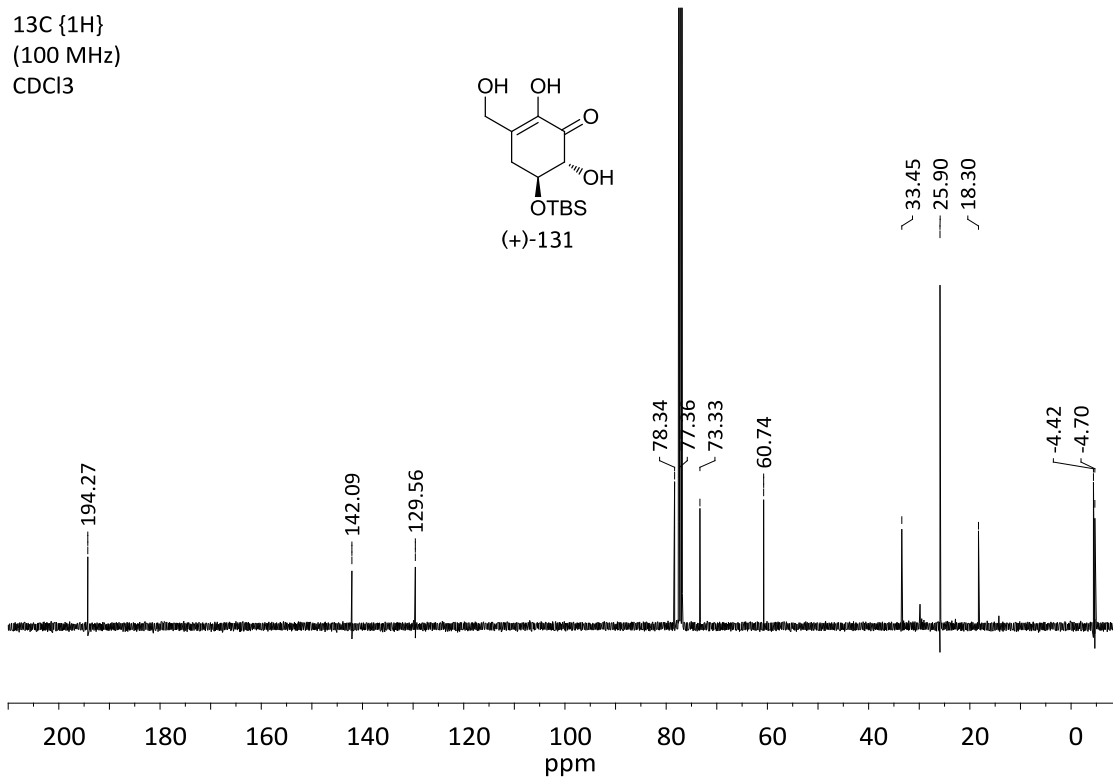
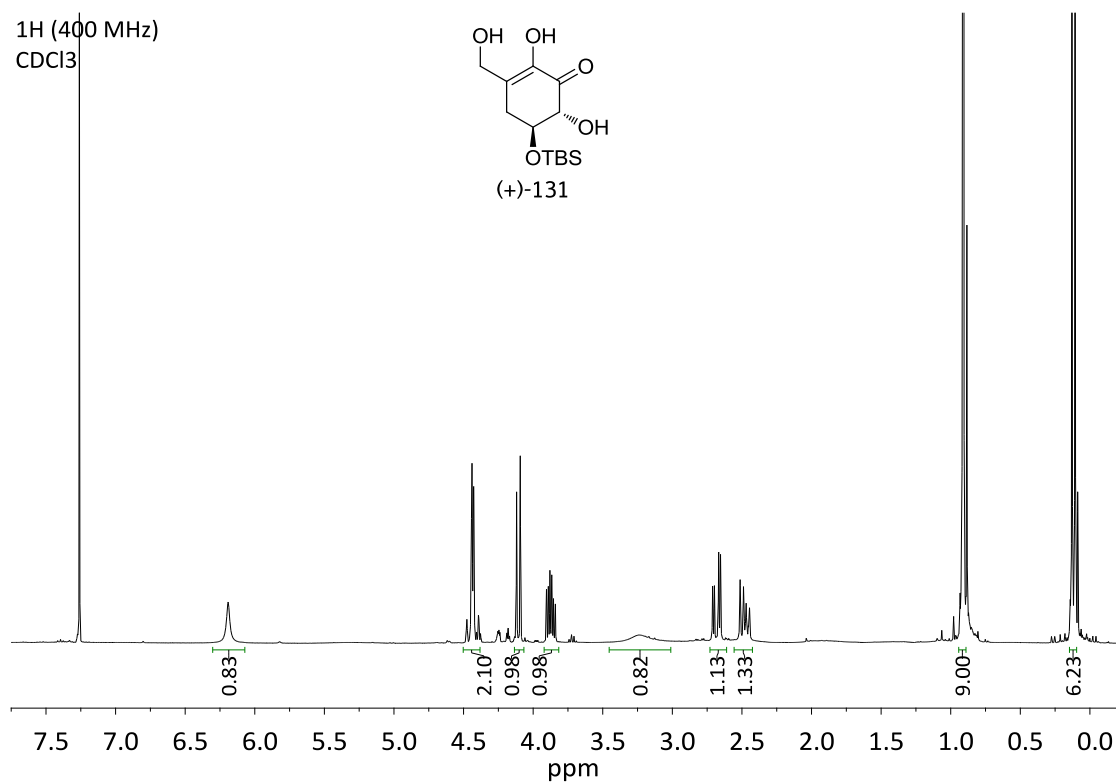
8. NMR SPECTRA

¹H (400 MHz)
CD₃OD



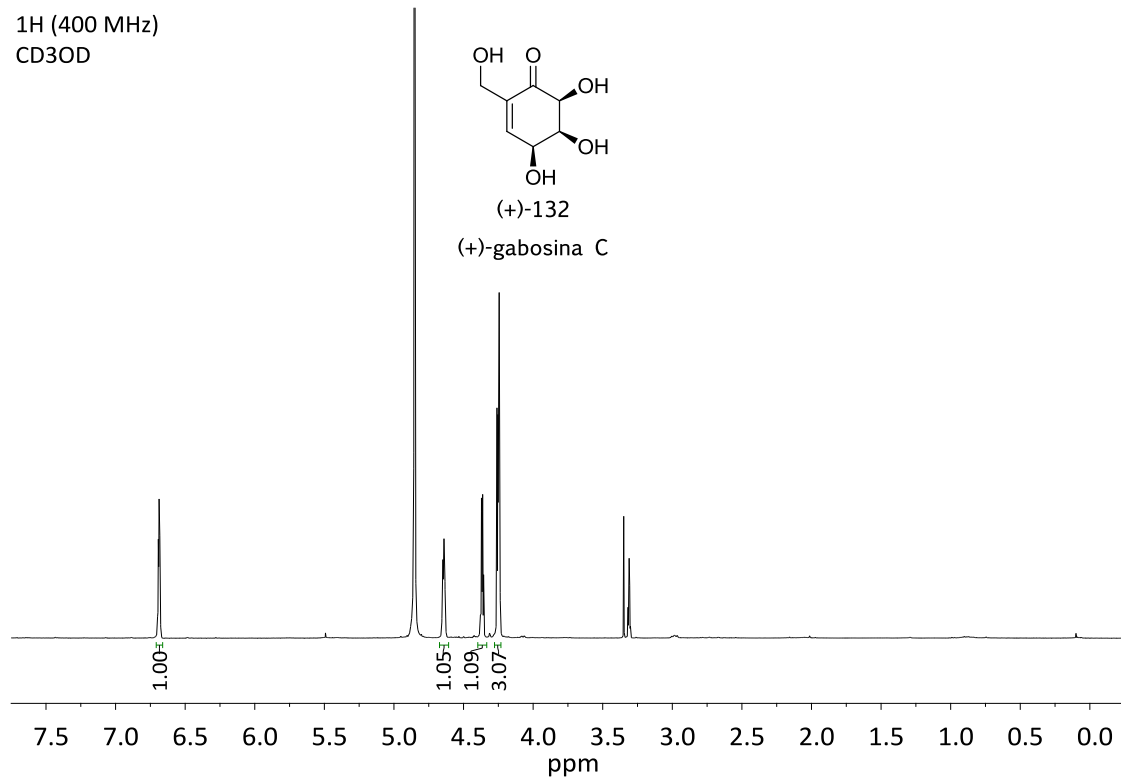
¹³C {¹H}
(100 MHz)
CD₃OD



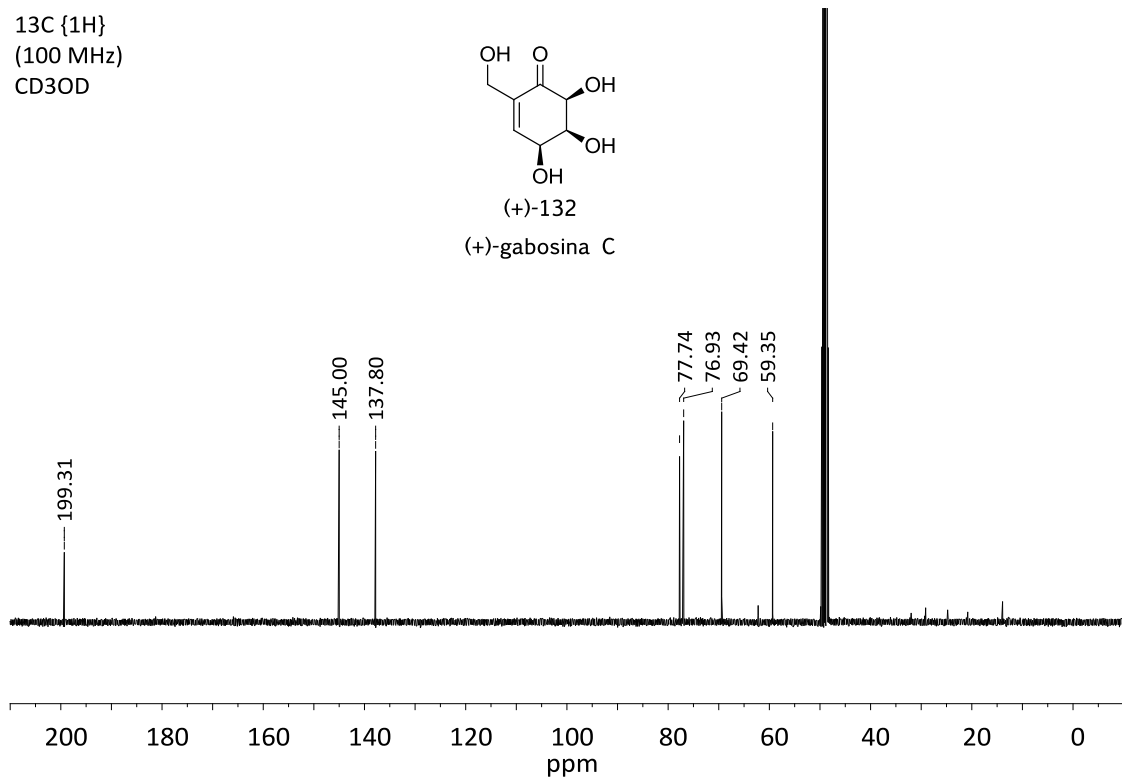


8. NMR ESPECTRA

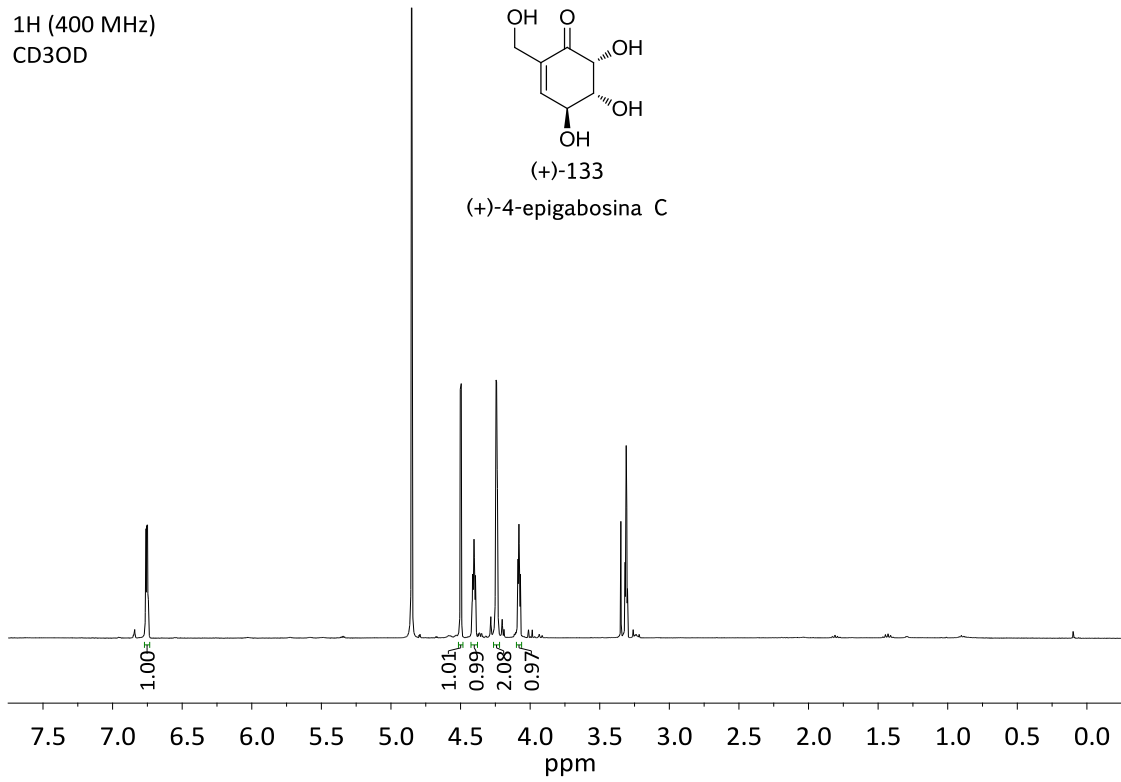
¹H (400 MHz)
CD₃OD



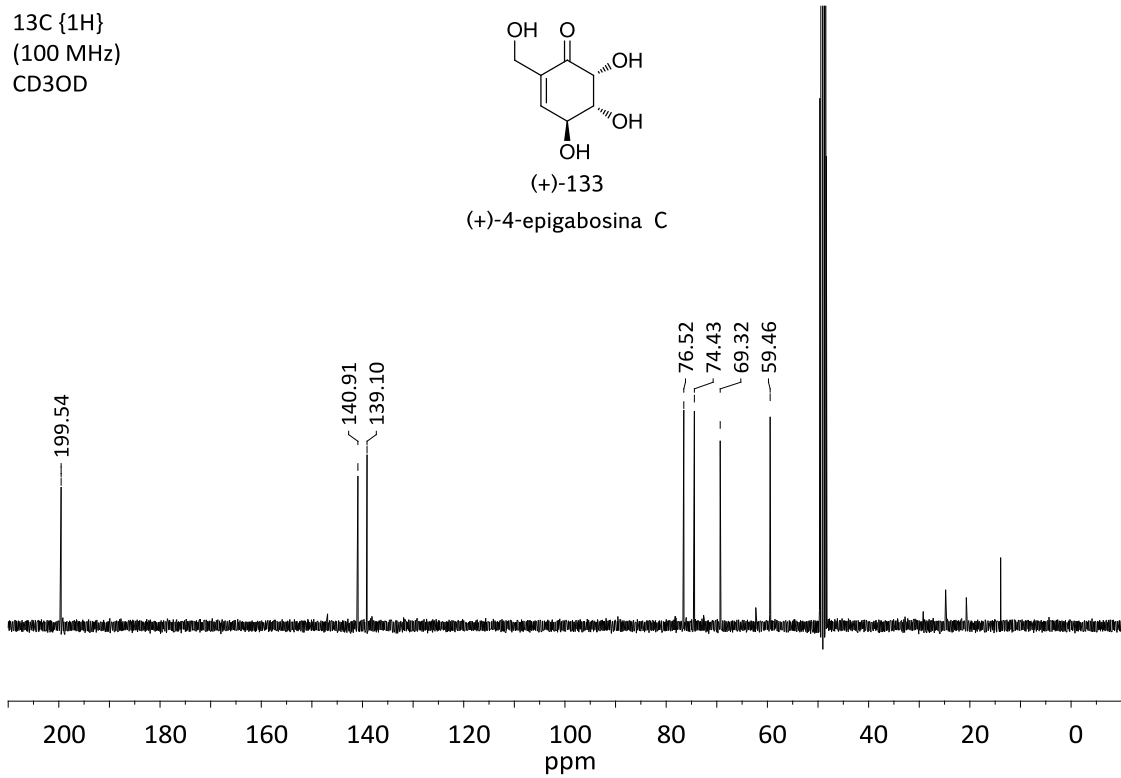
¹³C {¹H}
(100 MHz)
CD₃OD



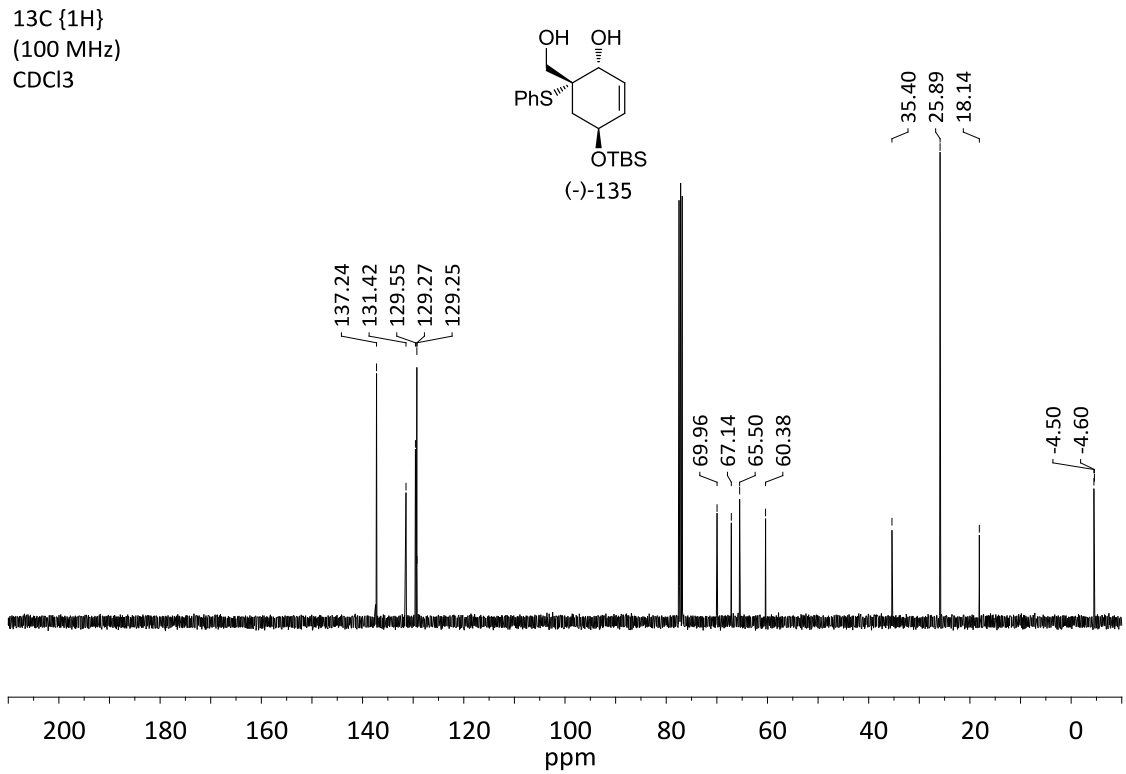
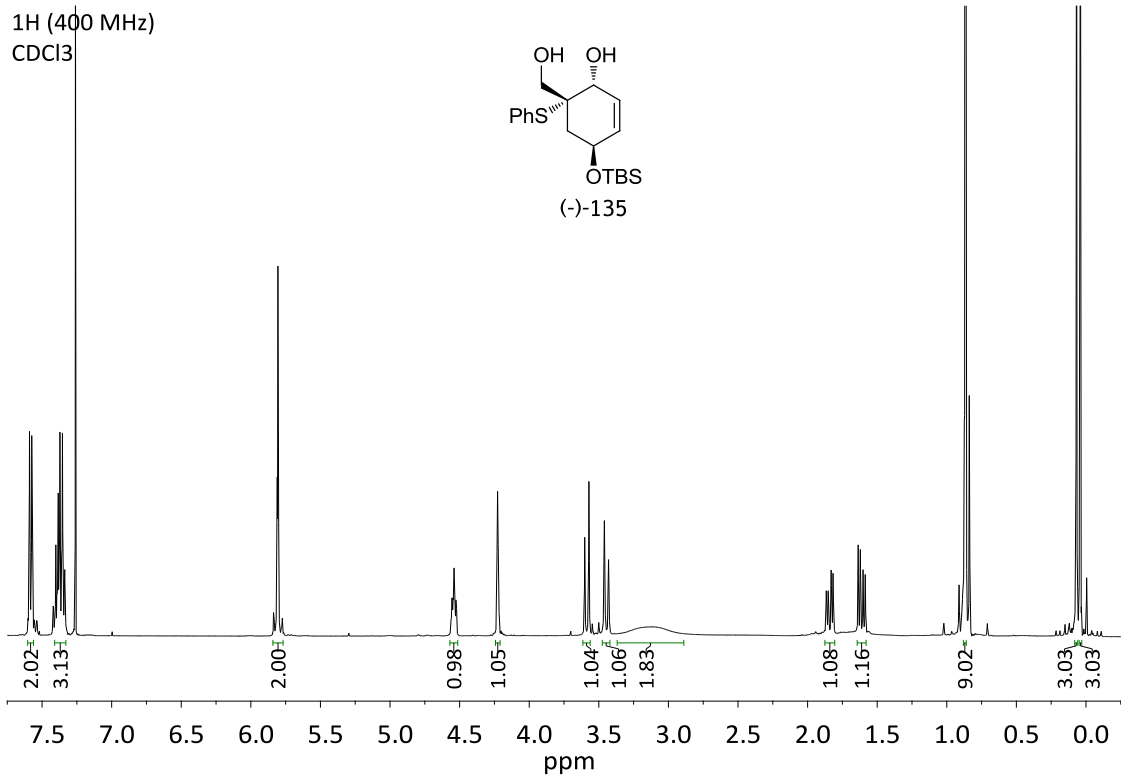
¹H (400 MHz)
CD₃OD



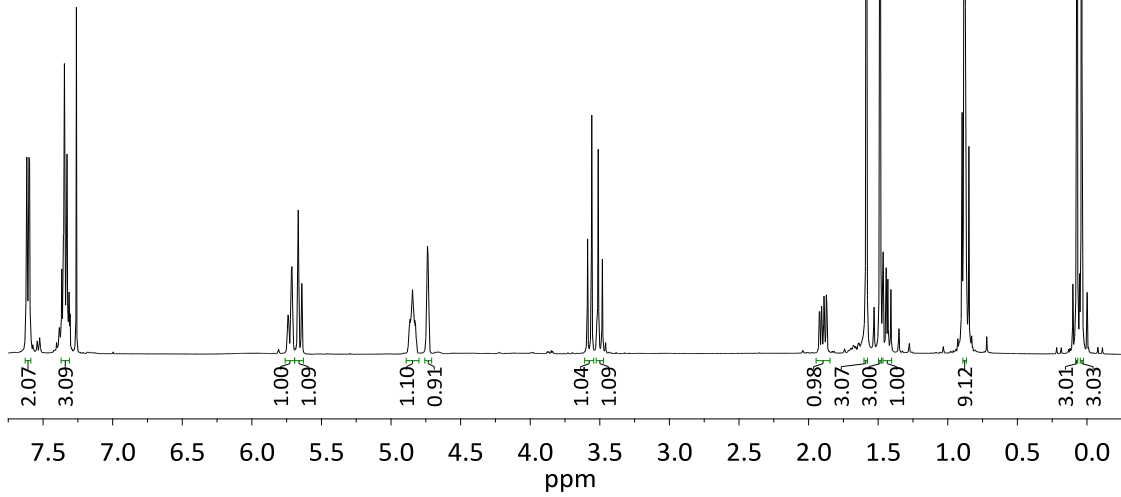
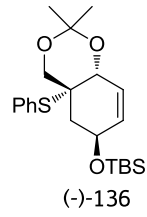
¹³C {¹H}
(100 MHz)
CD₃OD



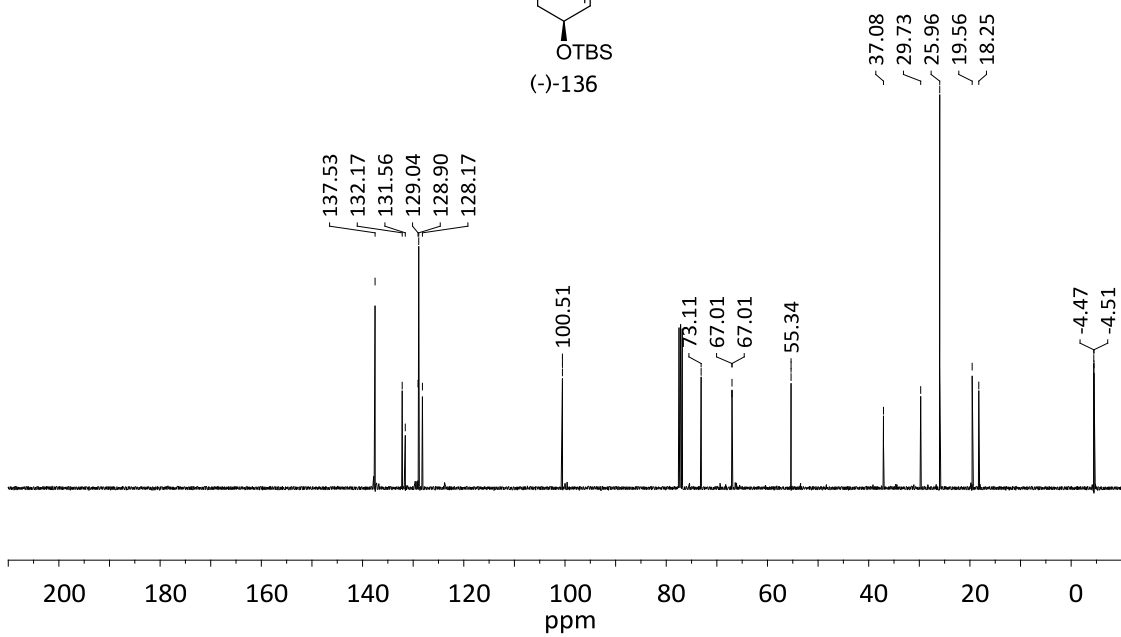
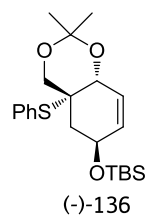
8. NMR ESPECTRA



^1H (400 MHz)
 CDCl_3

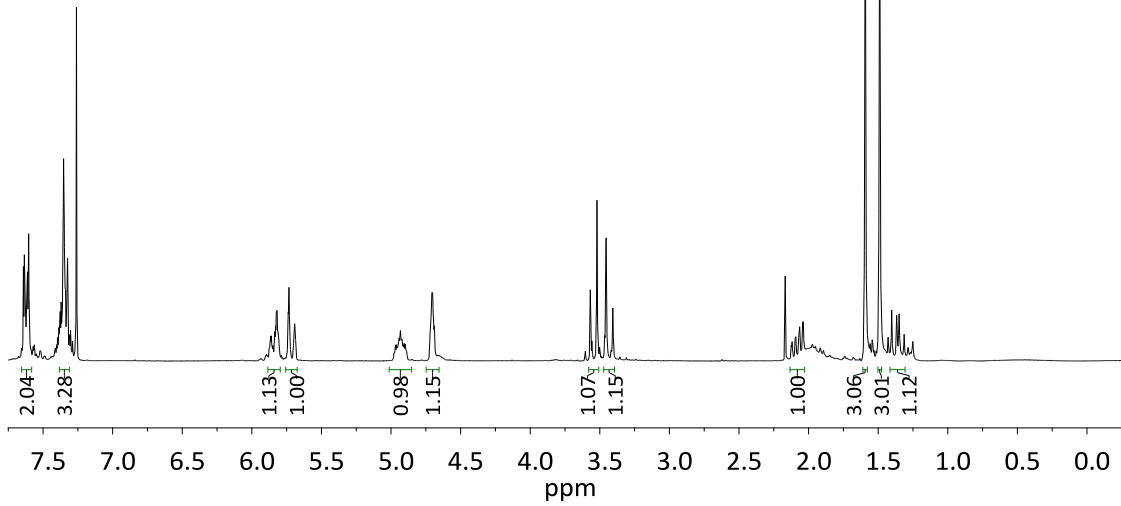
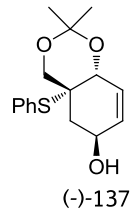


^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
 CDCl_3

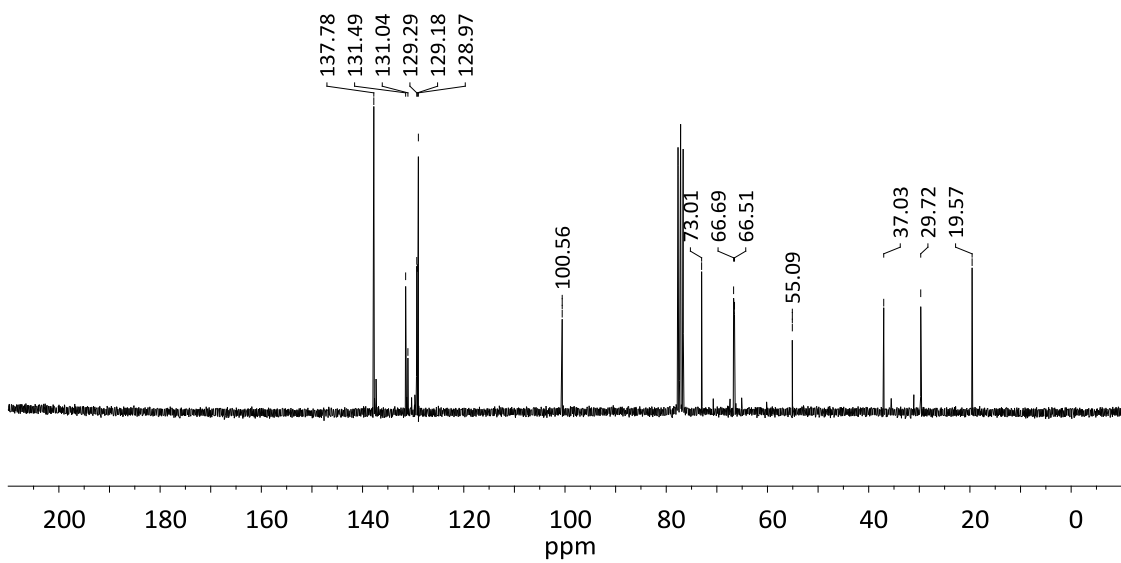
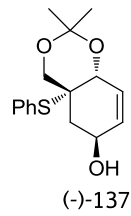


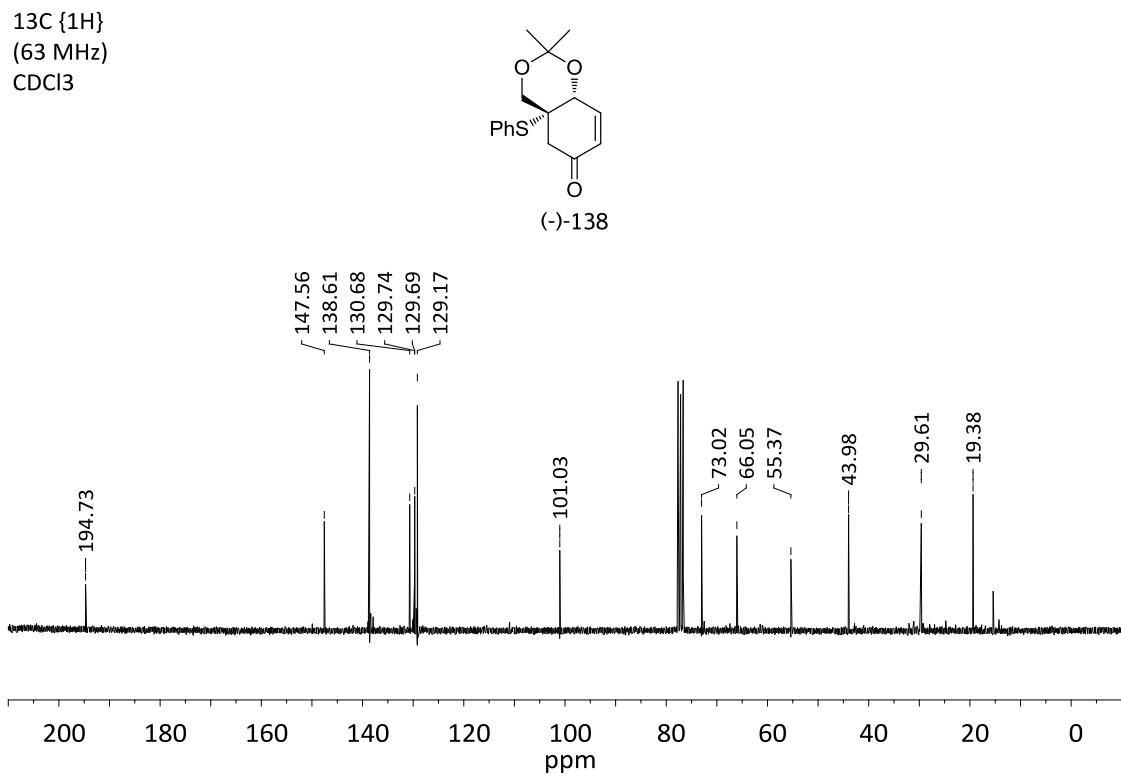
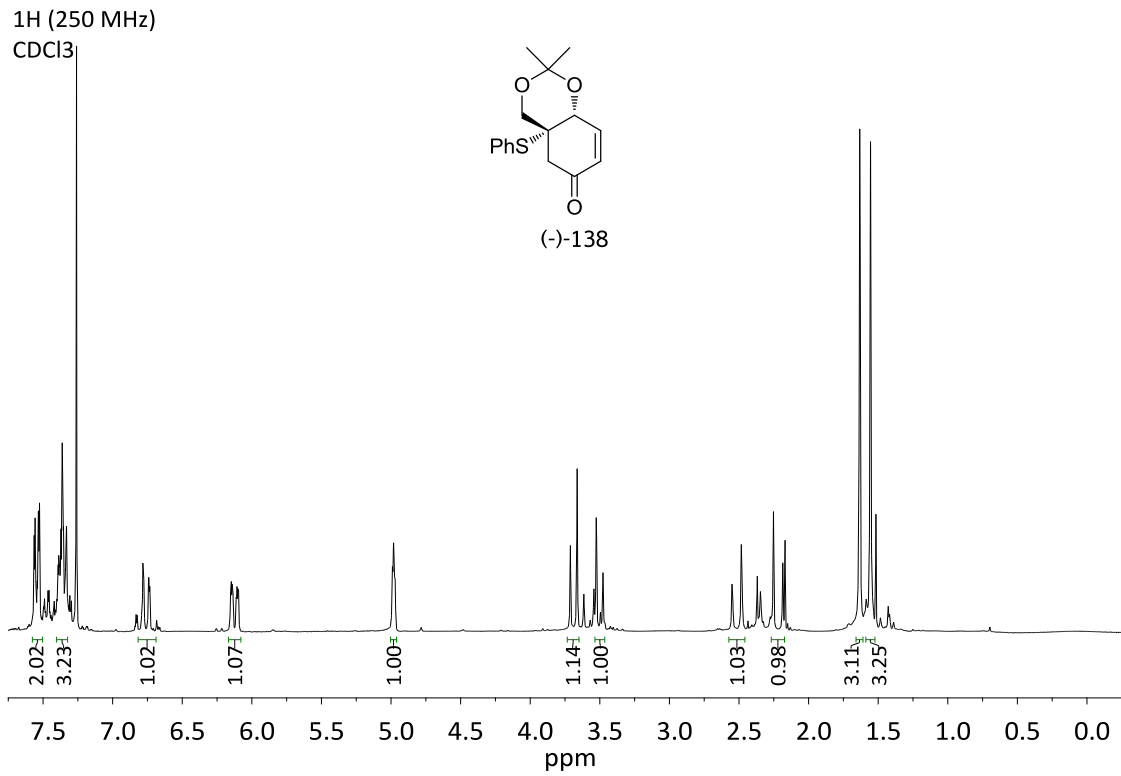
8. NMR ESPECTRA

^1H (250 MHz)
 CDCl_3



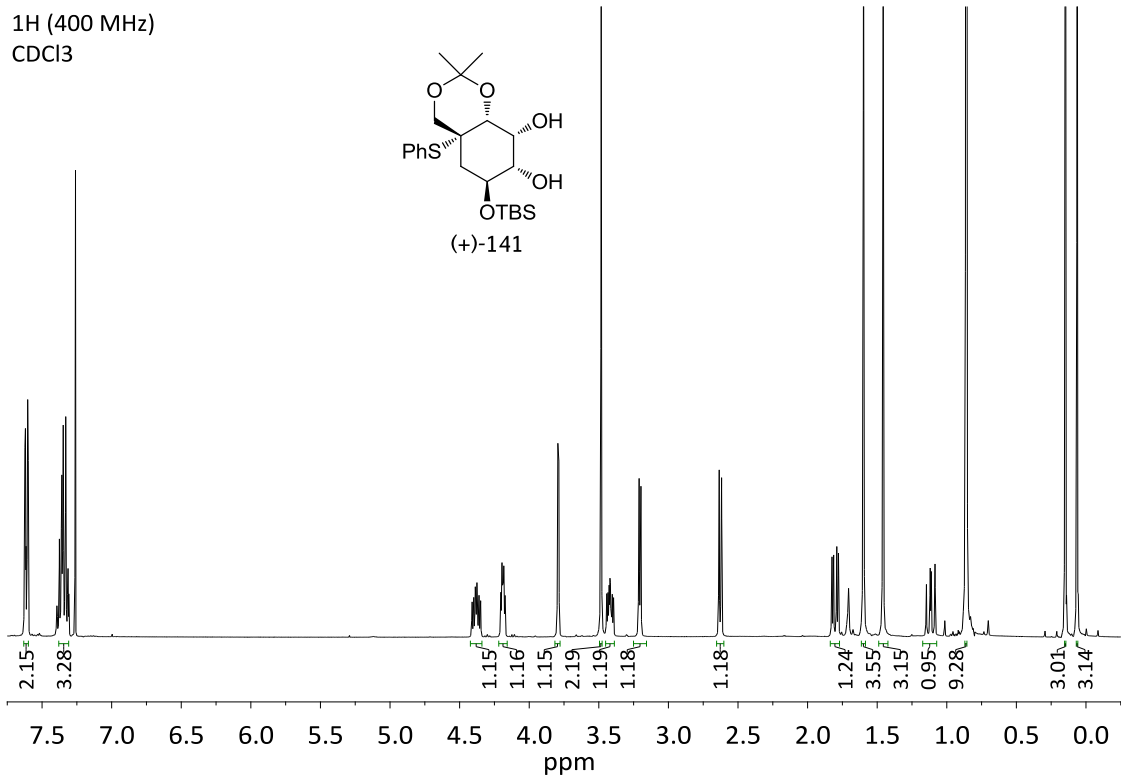
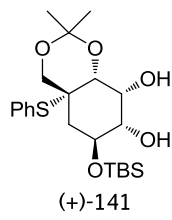
^{13}C { ^1H }
(63 MHz)
 CDCl_3



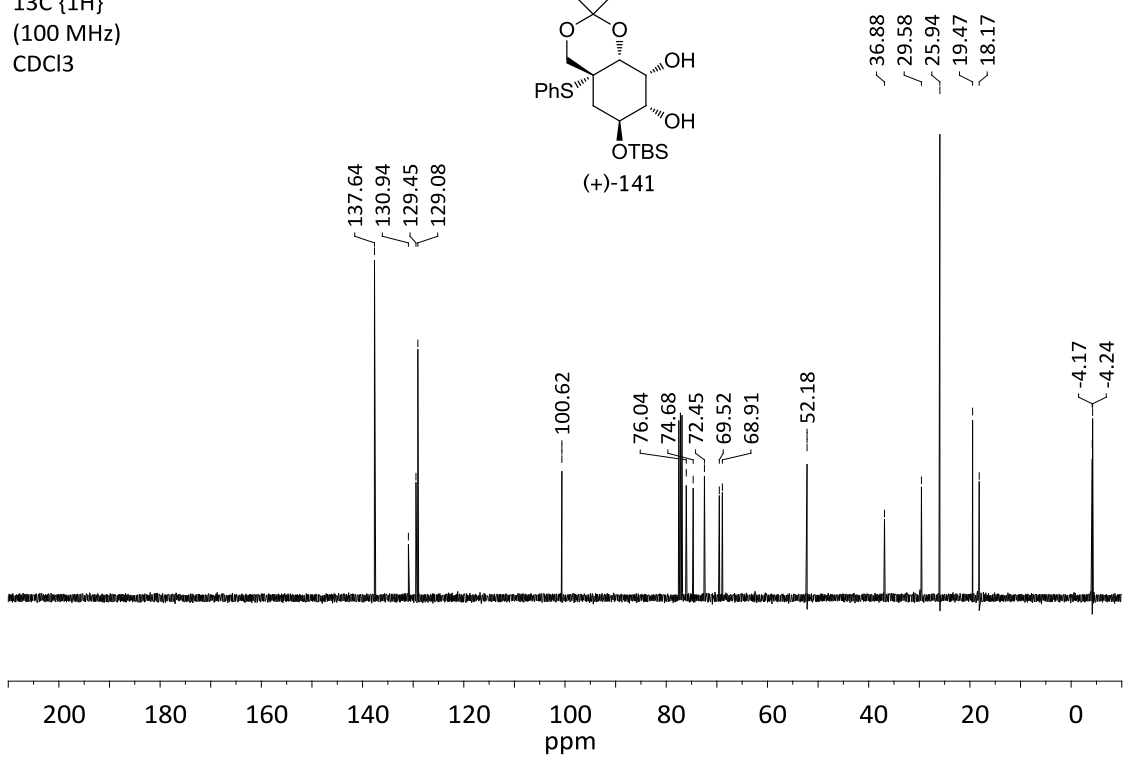
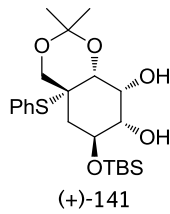


8. NMR ESPECTRA

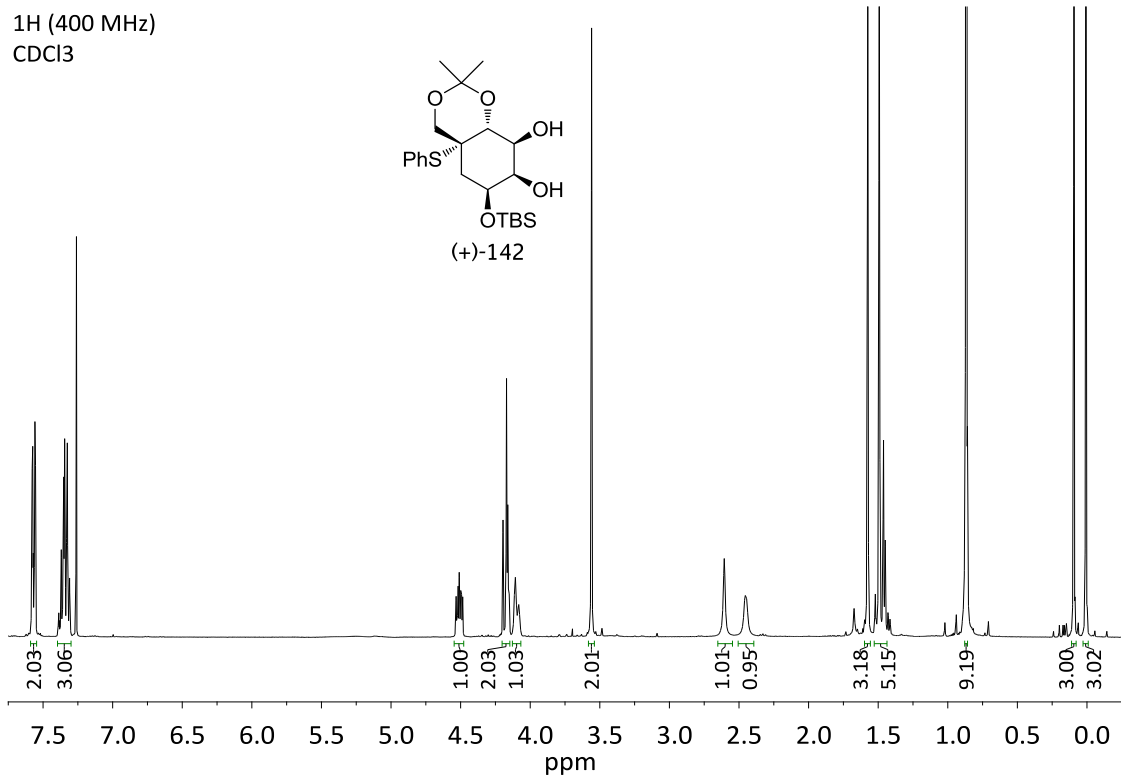
¹H (400 MHz)
CDCl₃



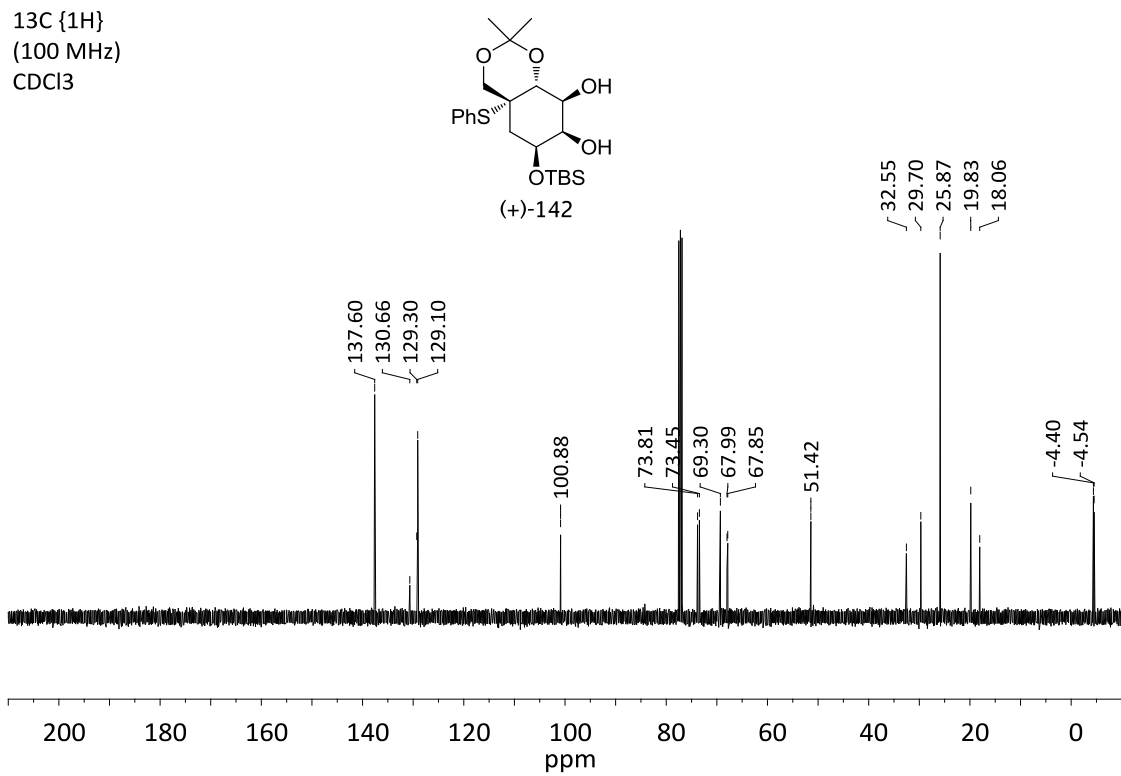
¹³C {¹H}
(100 MHz)
CDCl₃



^1H (400 MHz)
 CDCl_3

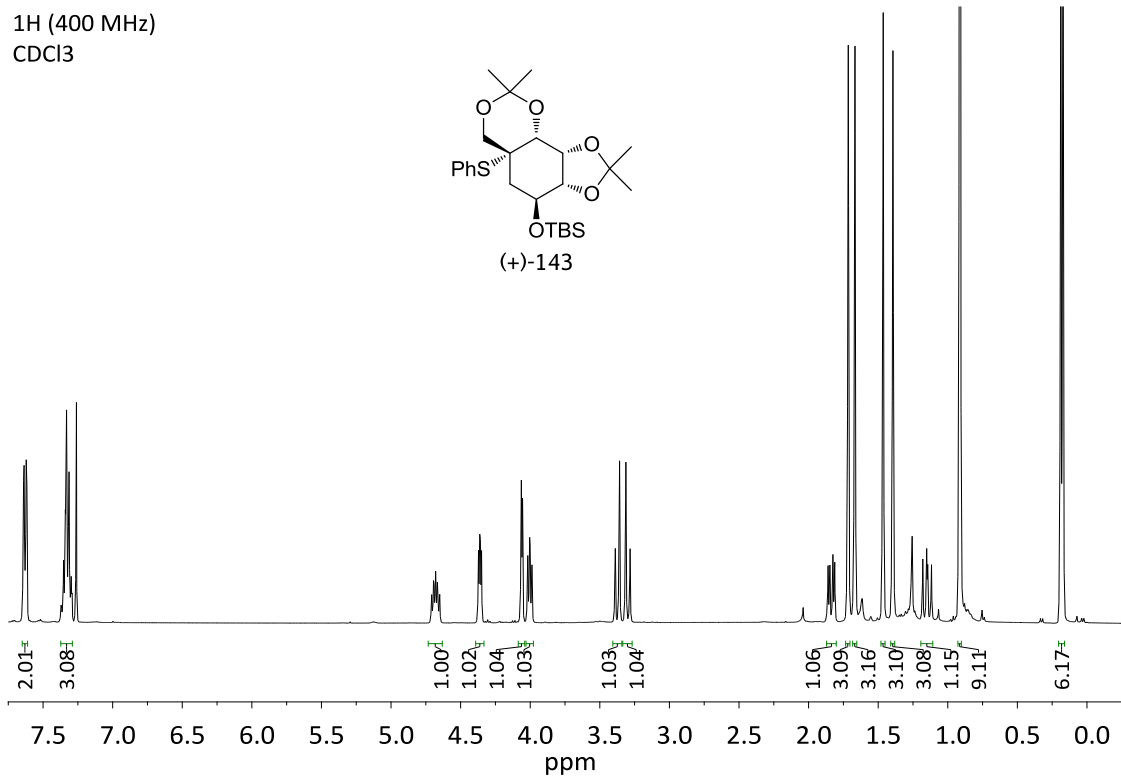
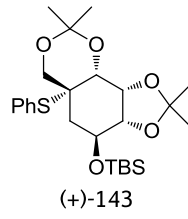


^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
 CDCl_3

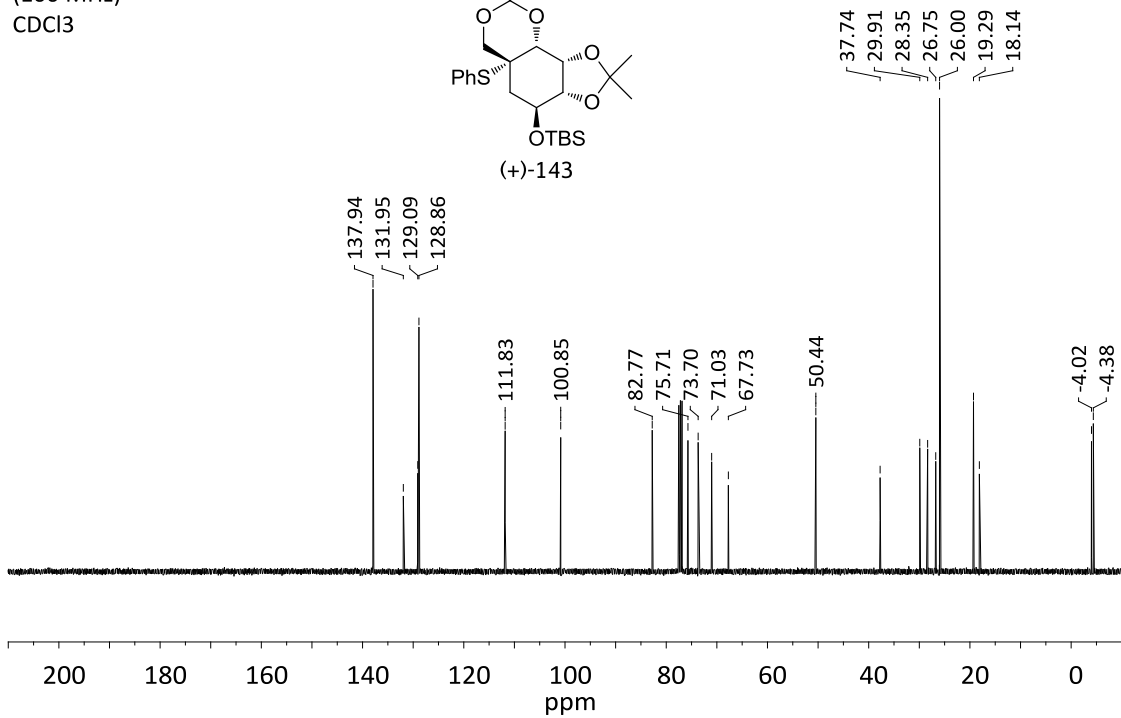
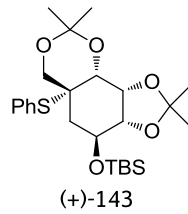


8. NMR ESPECTRA

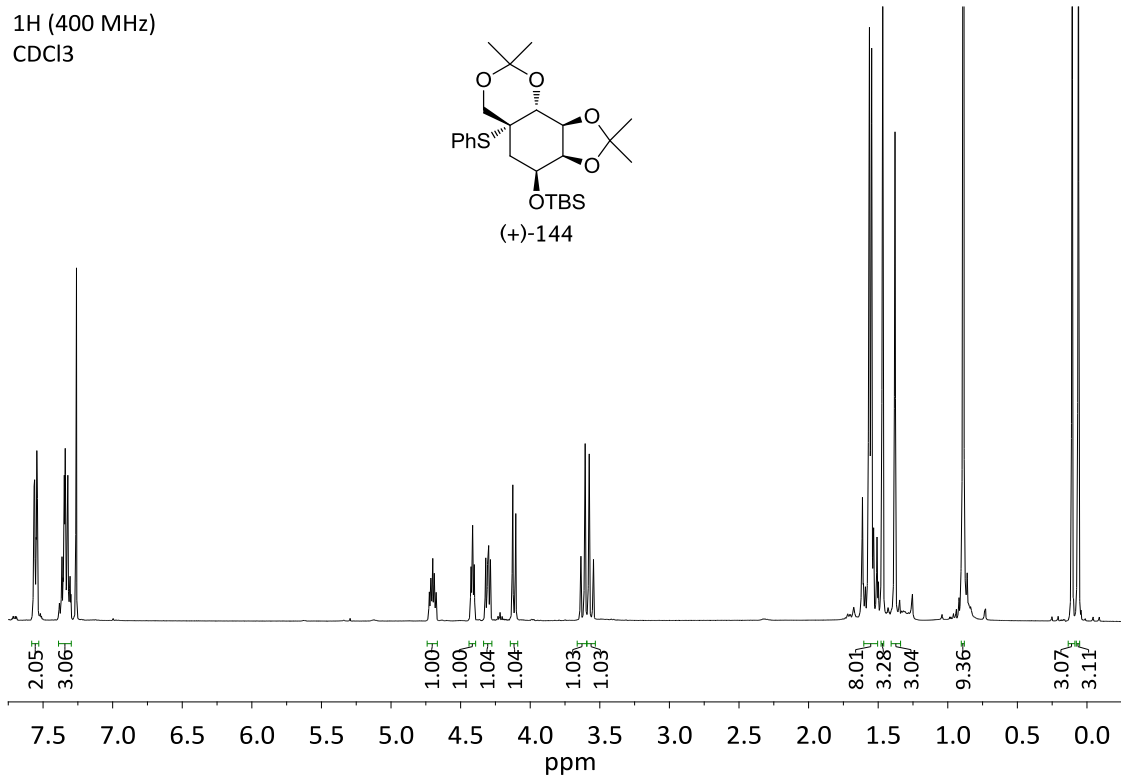
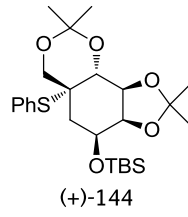
¹H (400 MHz)
CDCl₃



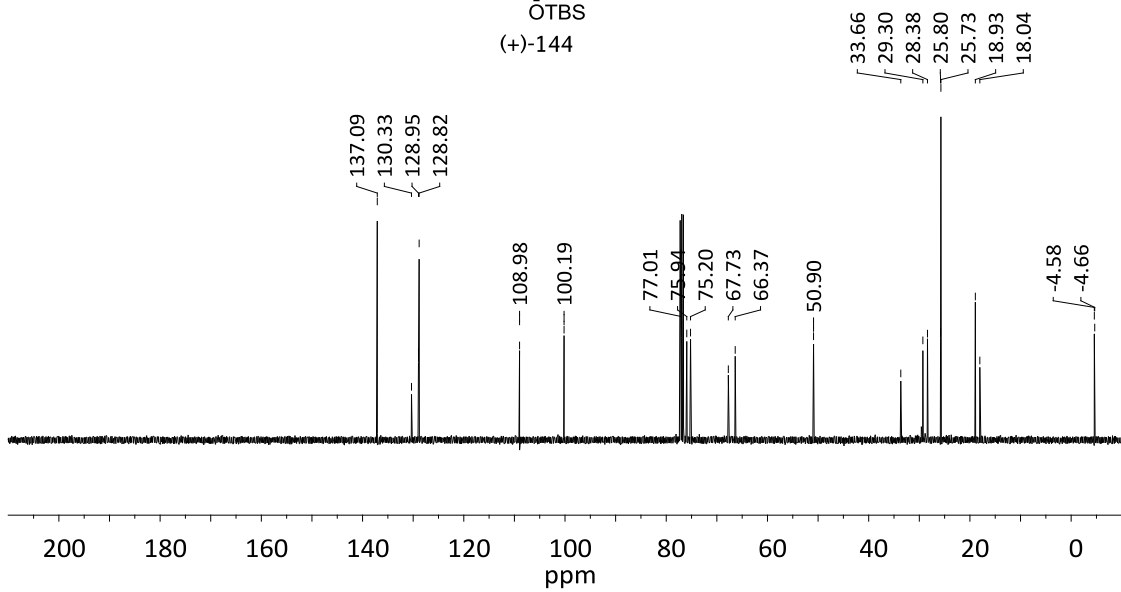
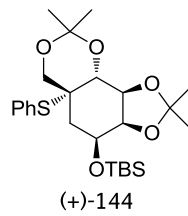
¹³C {¹H}
(100 MHz)
CDCl₃



^1H (400 MHz)
 CDCl_3

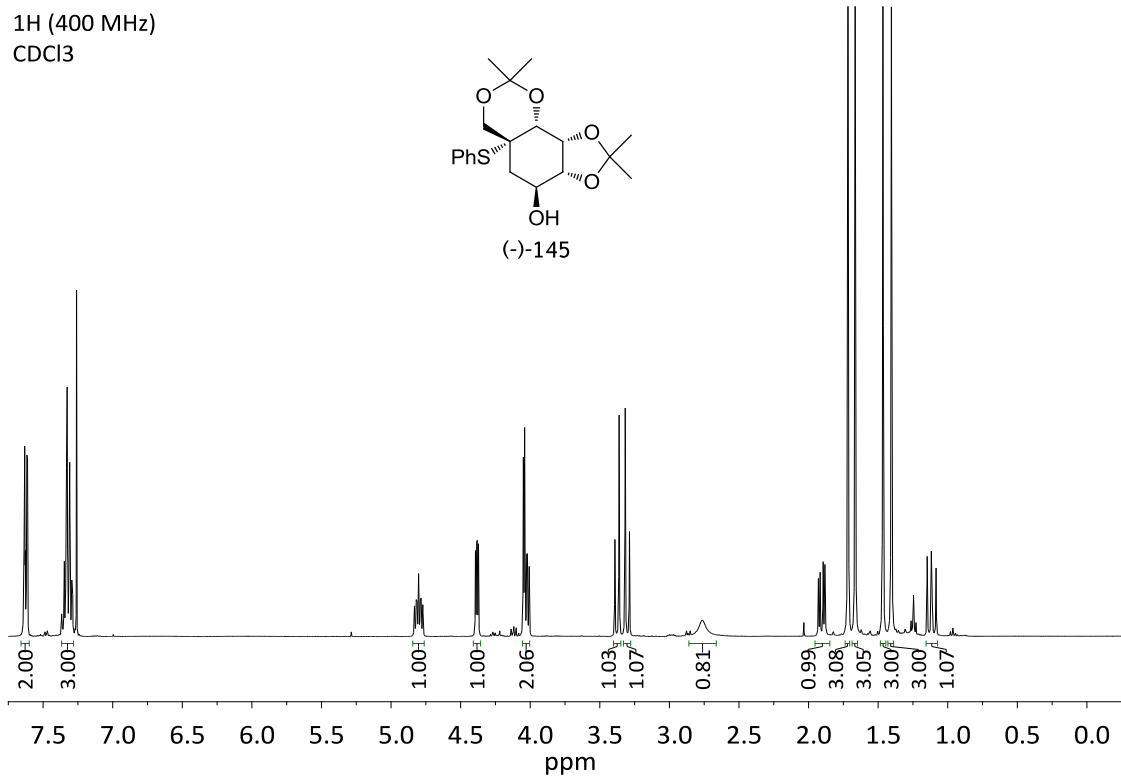
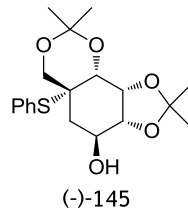


^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
 CDCl_3

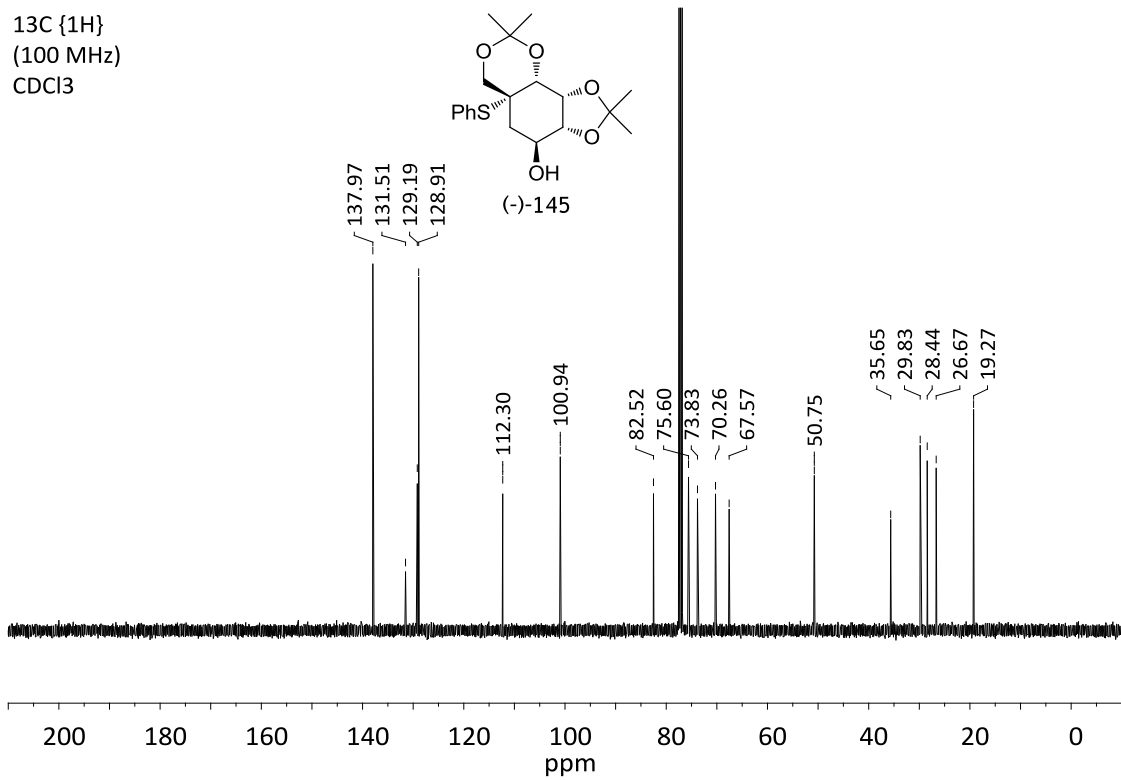
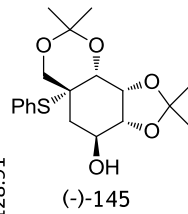


8. NMR ESPECTRA

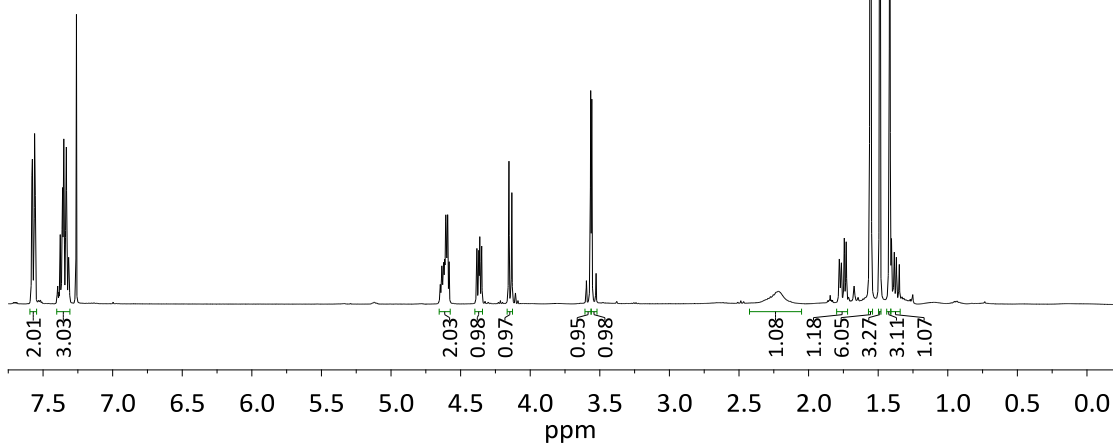
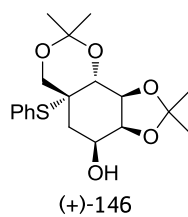
¹H (400 MHz)
CDCl₃



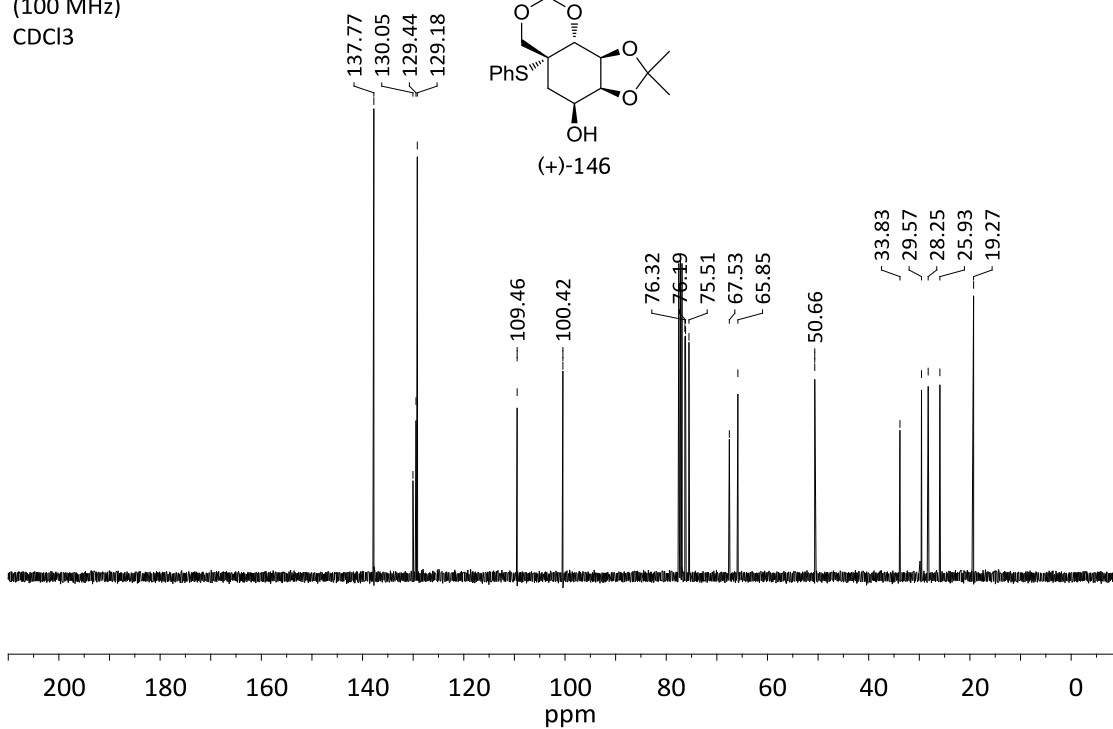
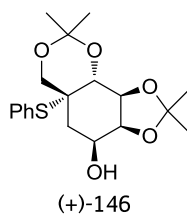
¹³C {¹H}
(100 MHz)
CDCl₃



^1H (400 MHz)
 CDCl_3

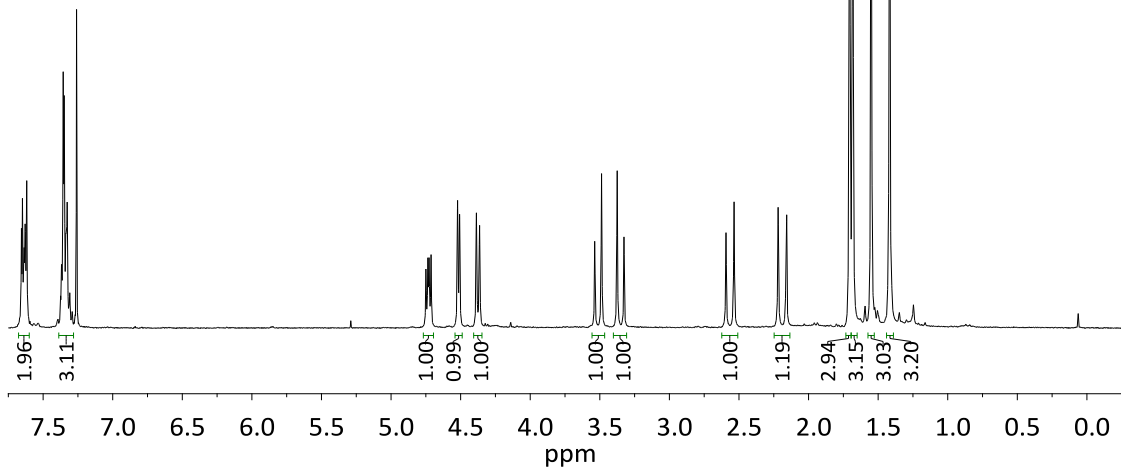
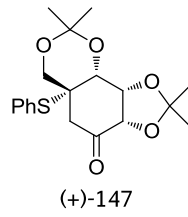


^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
 CDCl_3

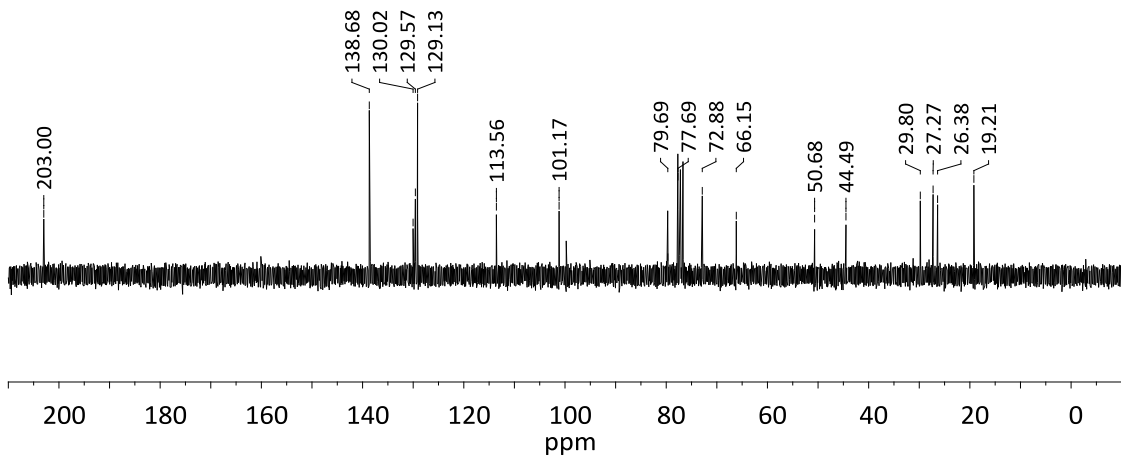
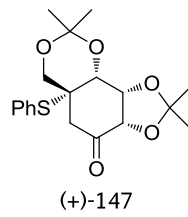


8. NMR ESPECTRA

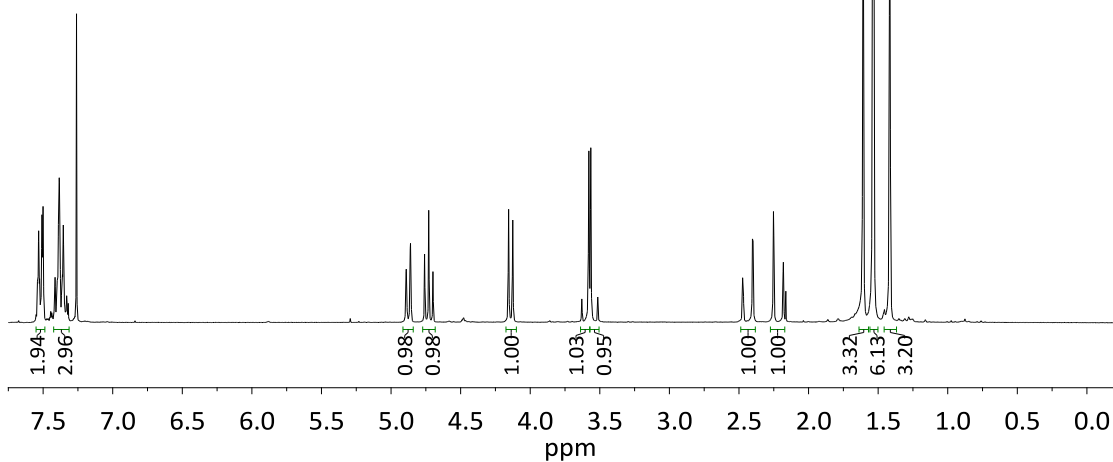
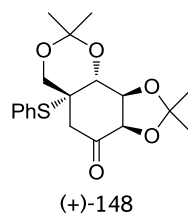
¹H (250 MHz)
CDCl₃



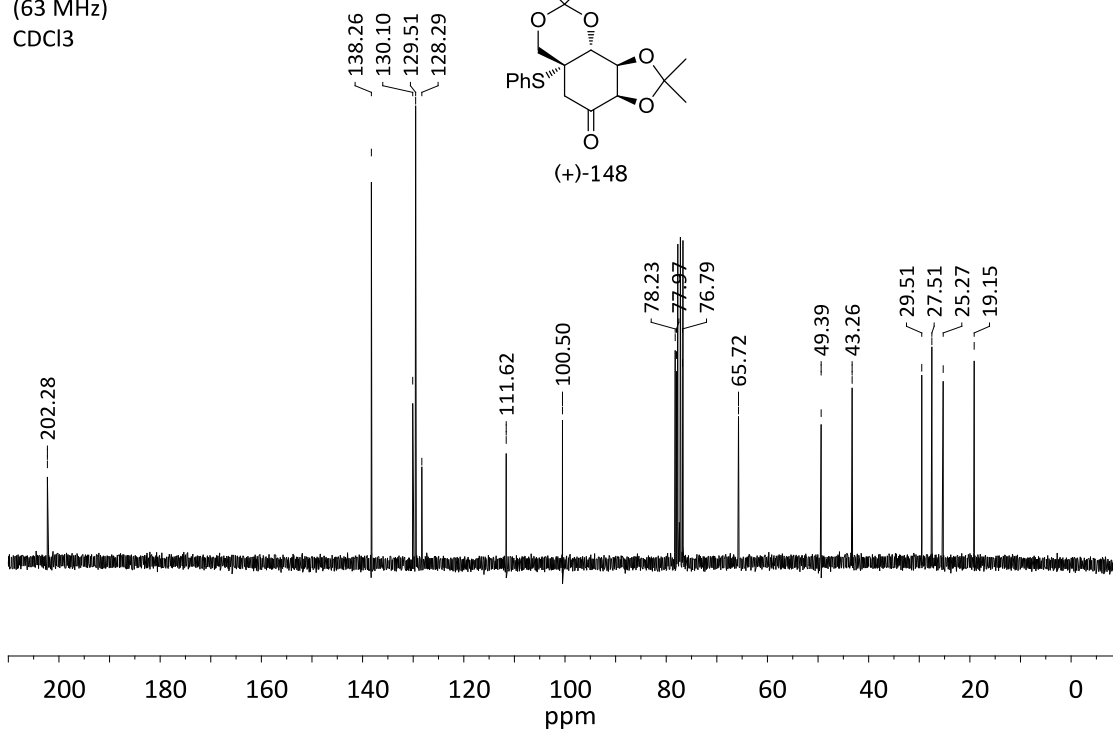
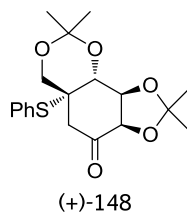
¹³C {¹H}
(63 MHz)
CDCl₃



^1H (250 MHz)
 CDCl_3

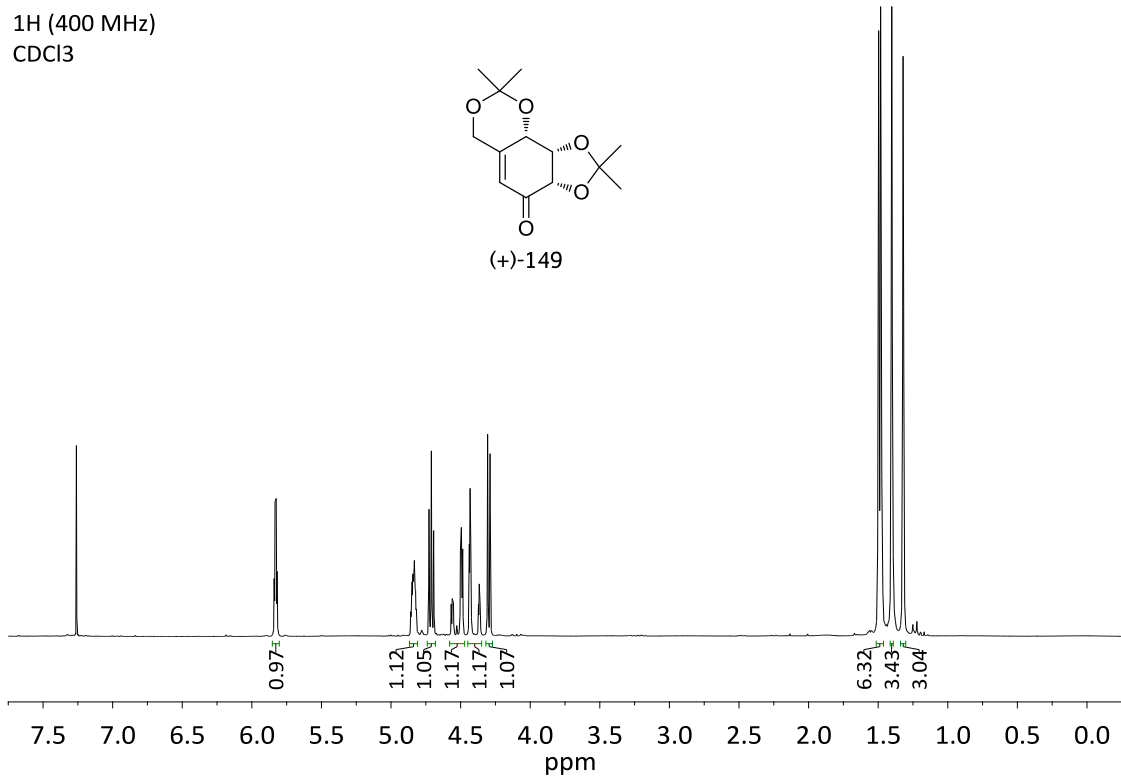
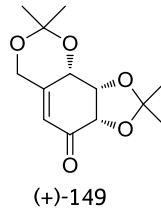


^{13}C { ^1H }
(63 MHz)
 CDCl_3

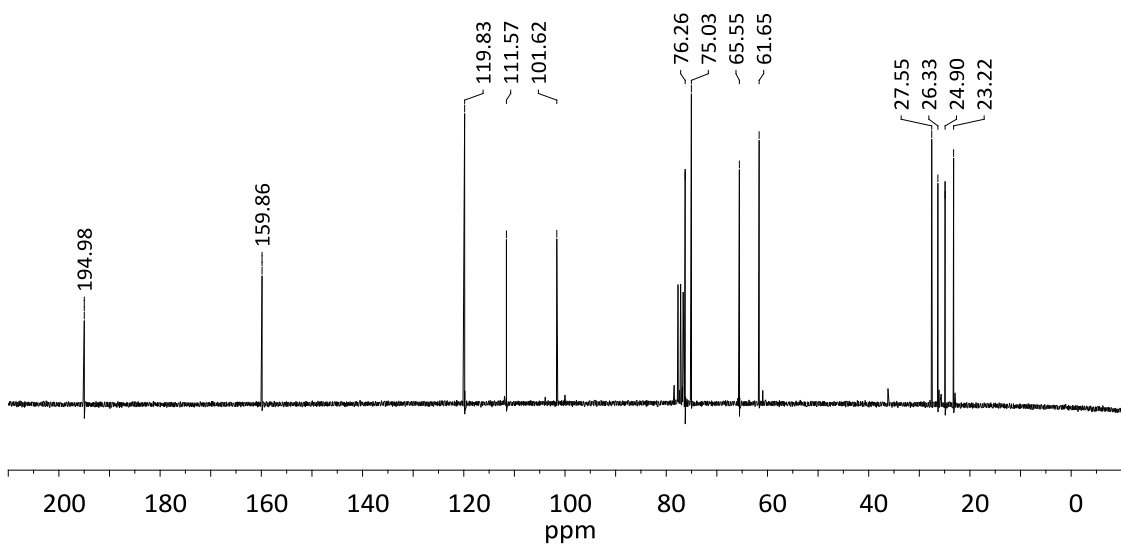
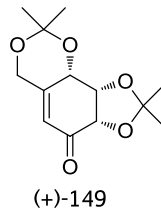


8. NMR ESPECTRA

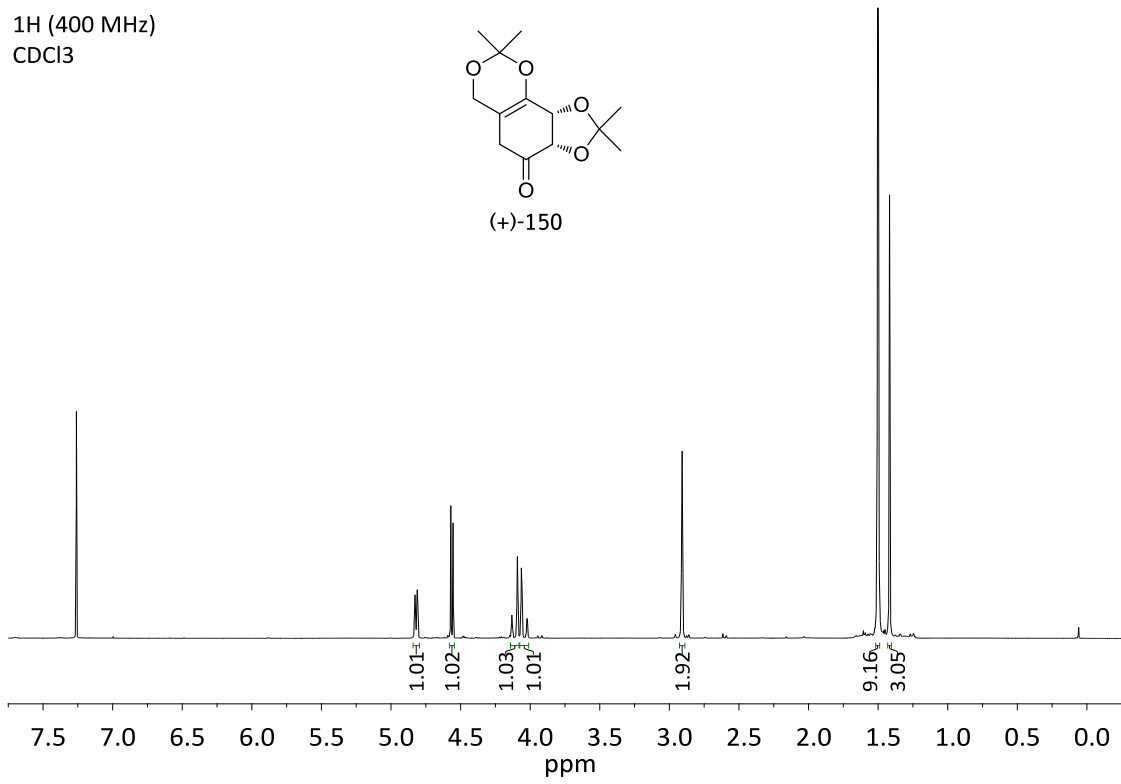
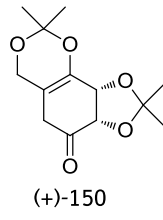
^1H (400 MHz)
CDCl₃



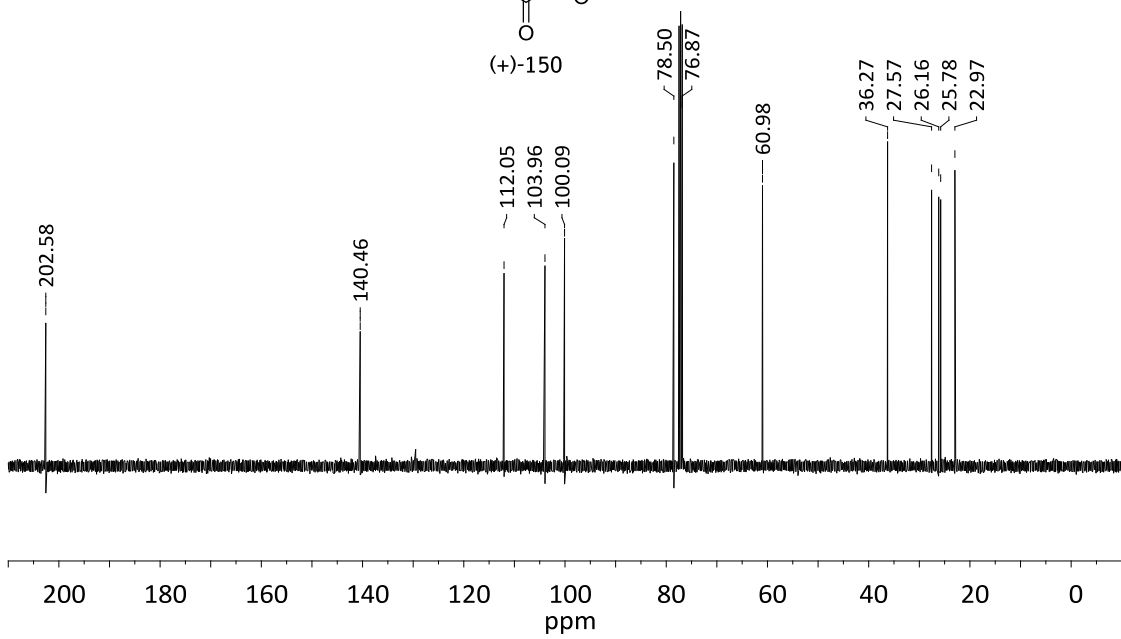
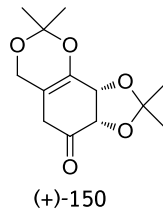
^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
CDCl₃



^1H (400 MHz)
 CDCl_3

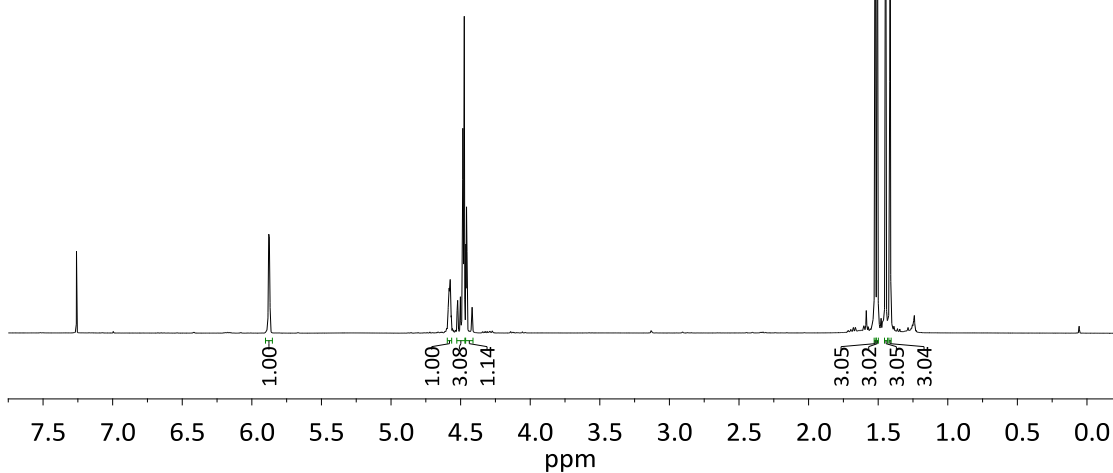
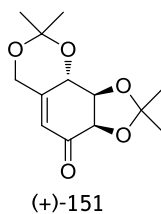


^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
 CDCl_3

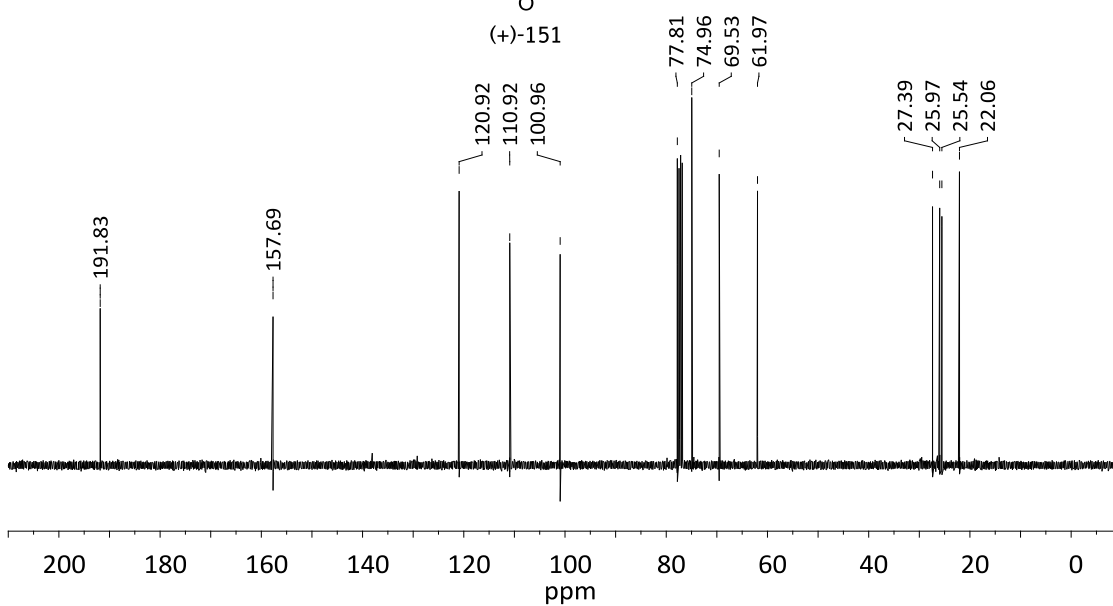
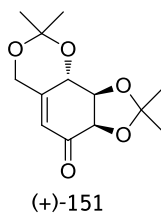


8. NMR ESPECTRA

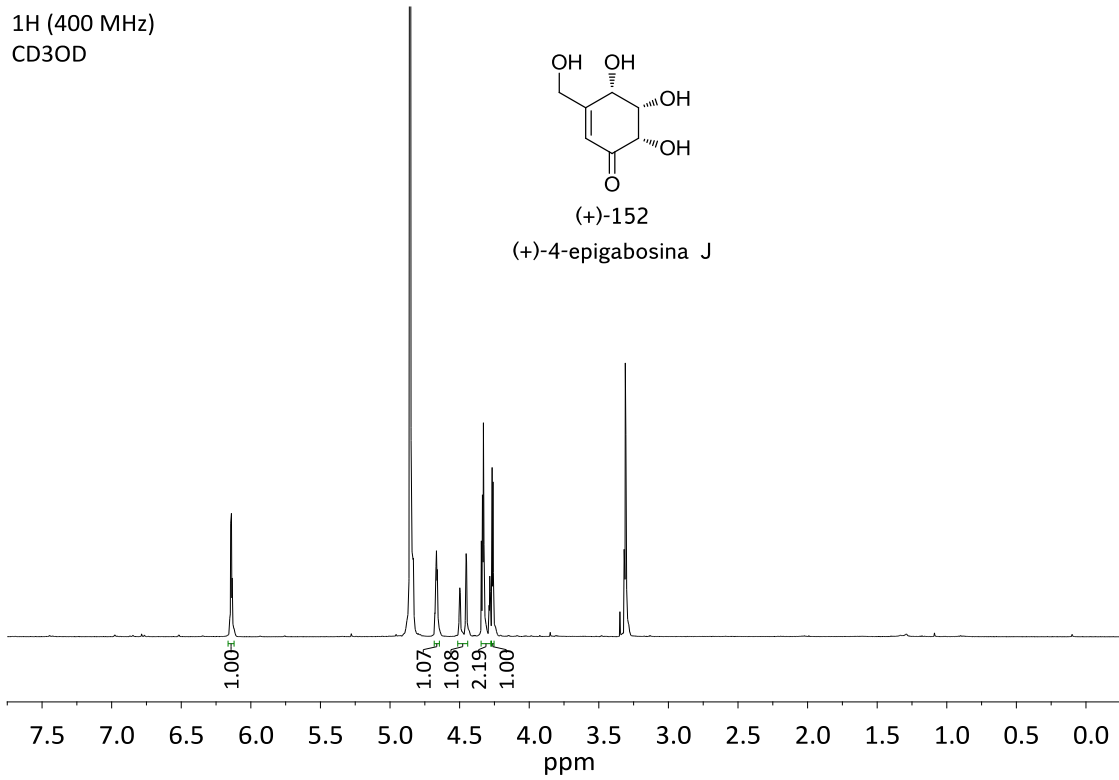
^1H (400 MHz)
 CDCl_3



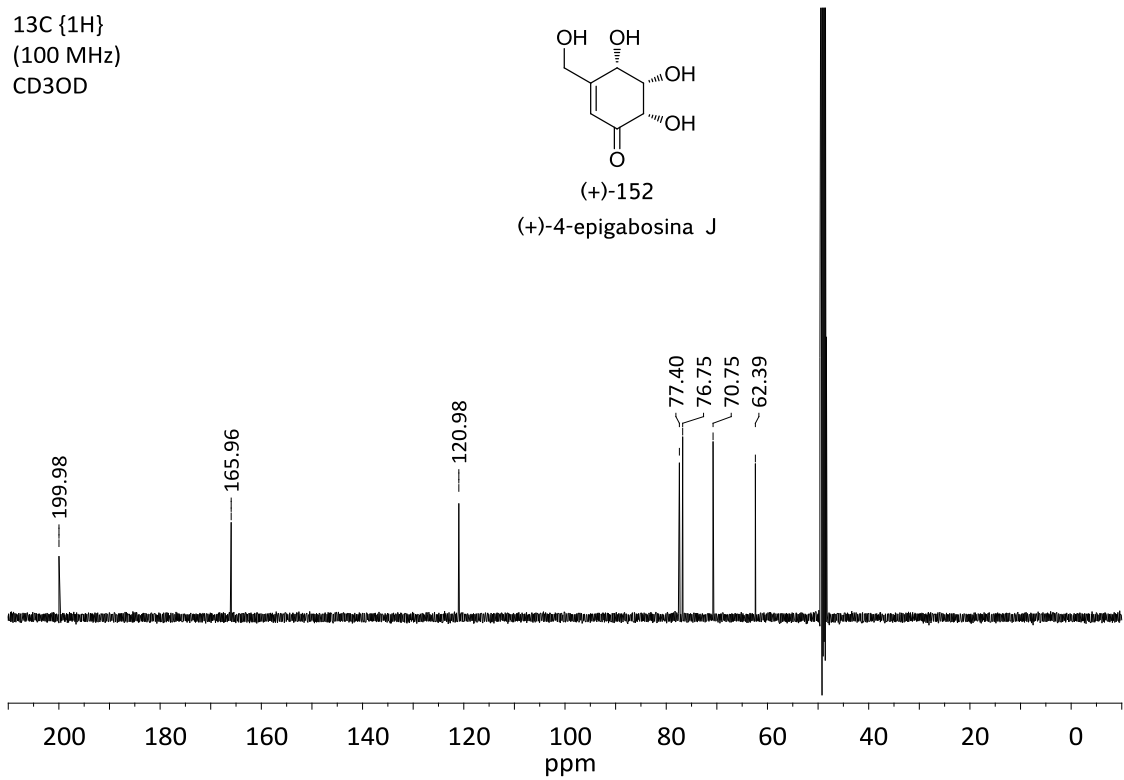
^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
 CDCl_3



^1H (400 MHz)
CD₃OD

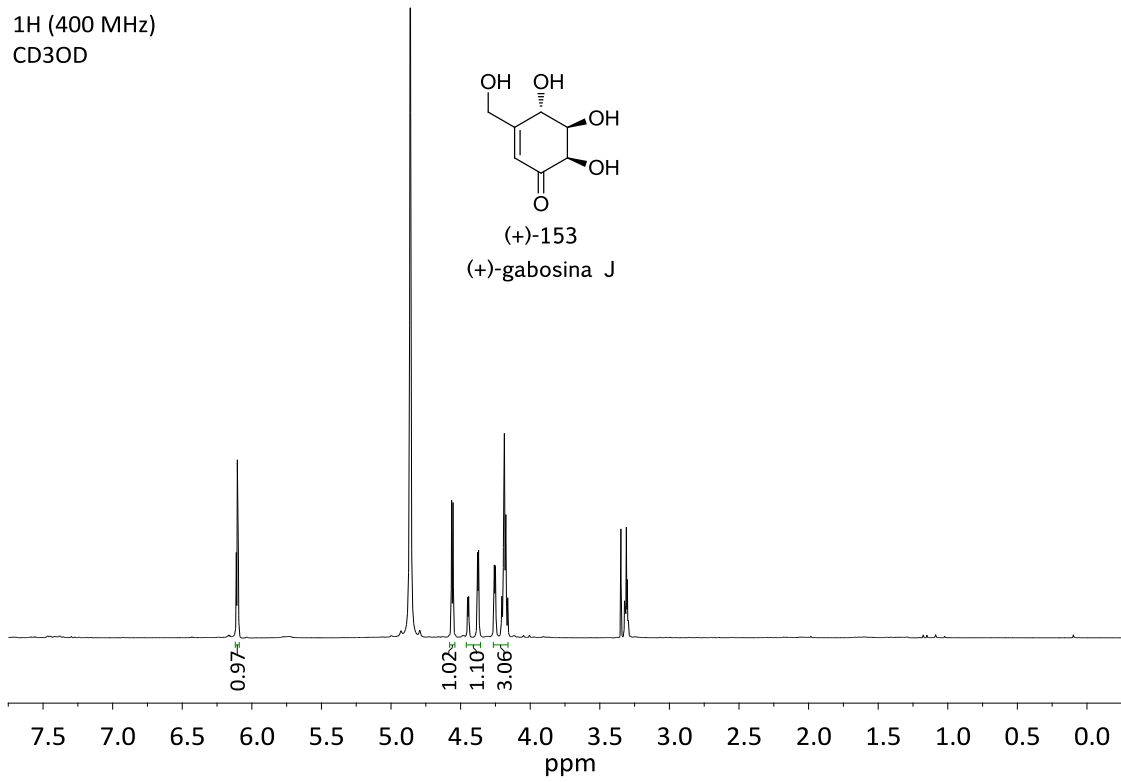


^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
CD₃OD

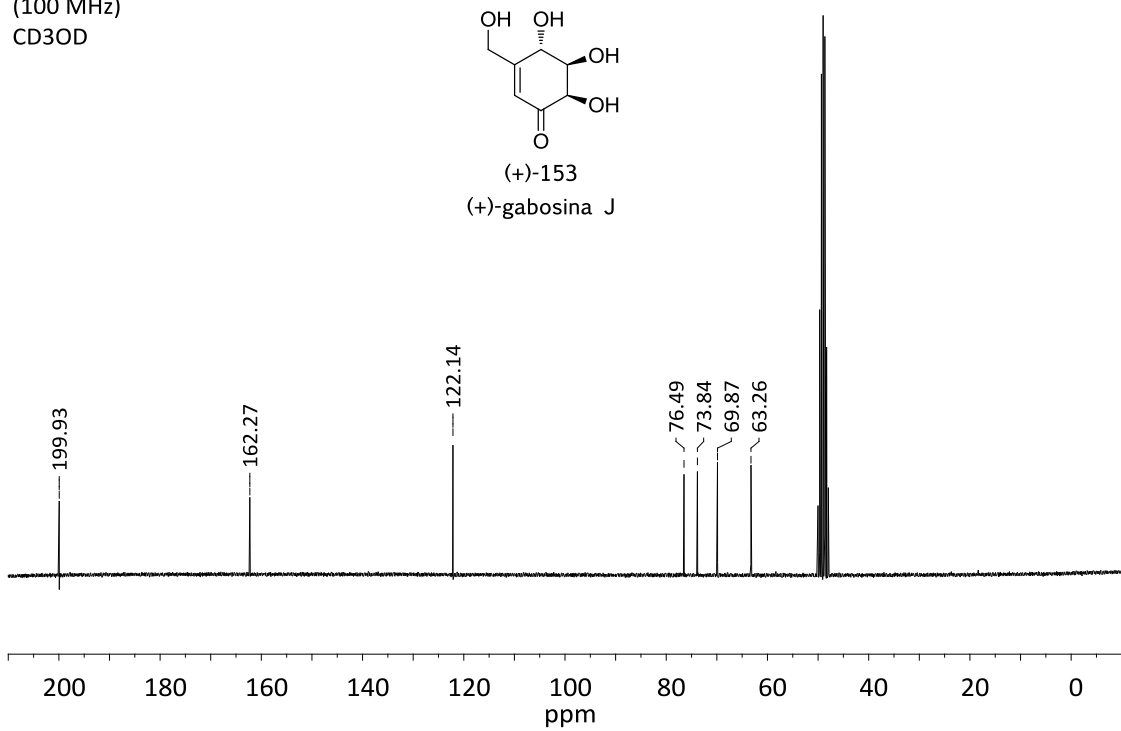


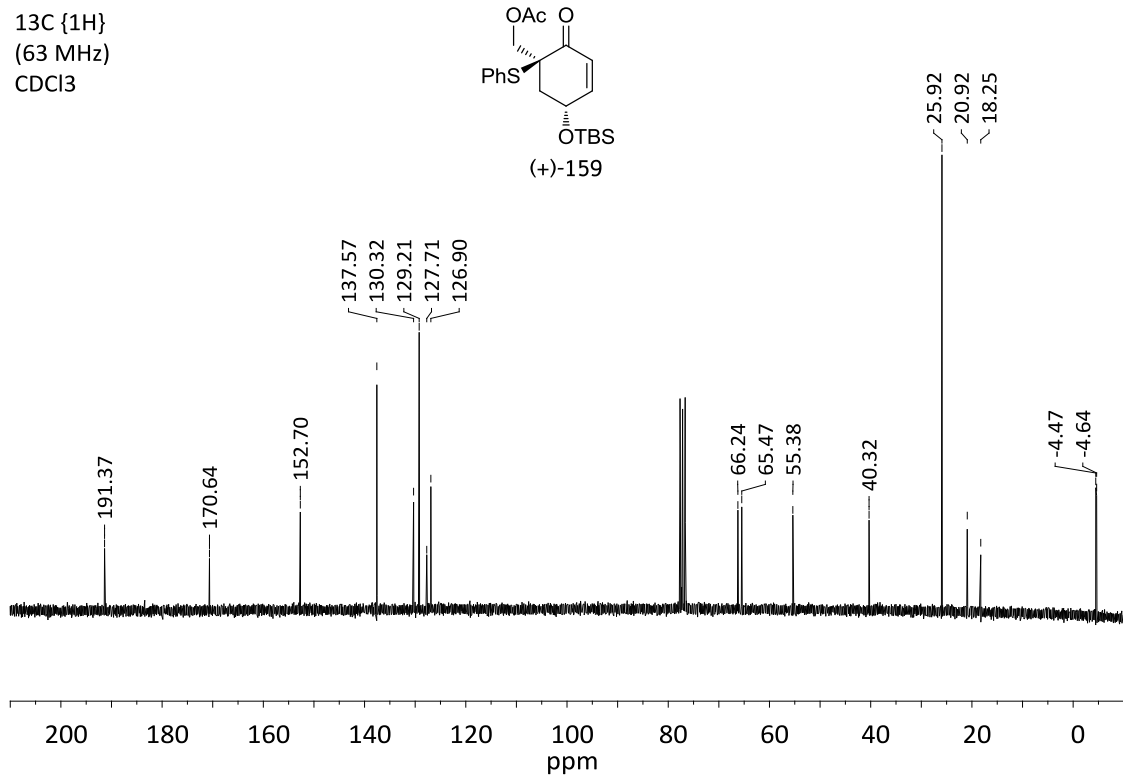
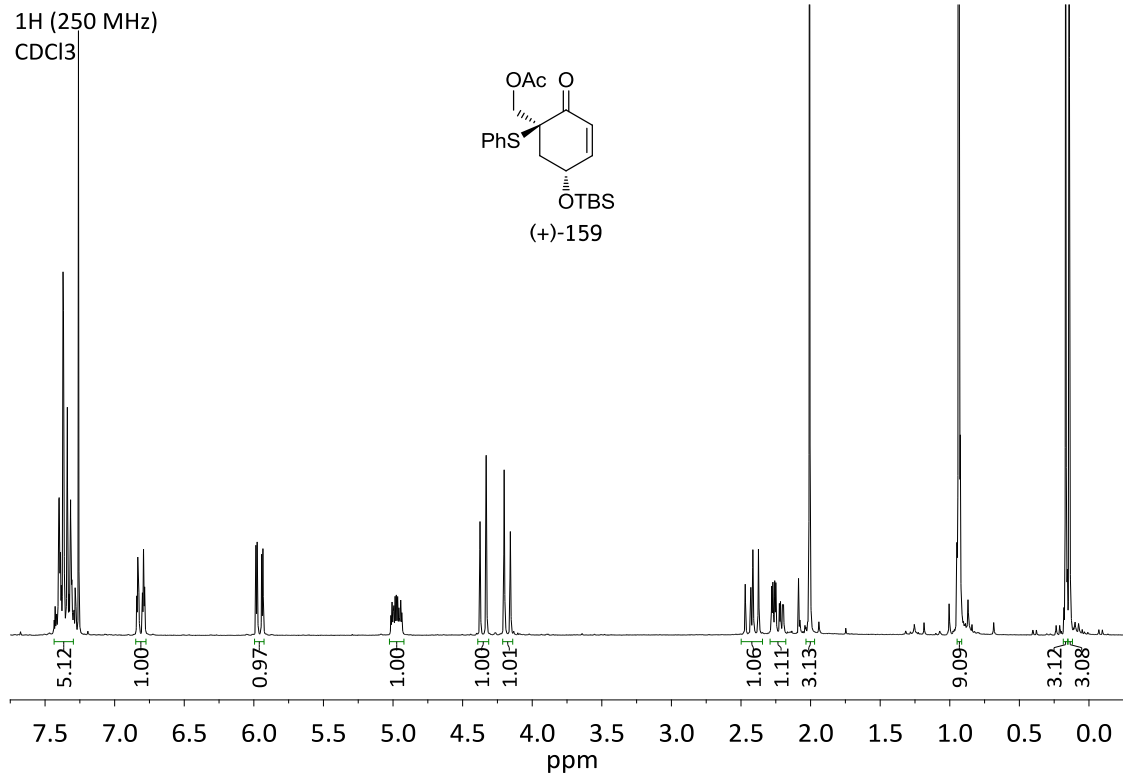
8. NMR ESPECTRA

^1H (400 MHz)
CD₃OD



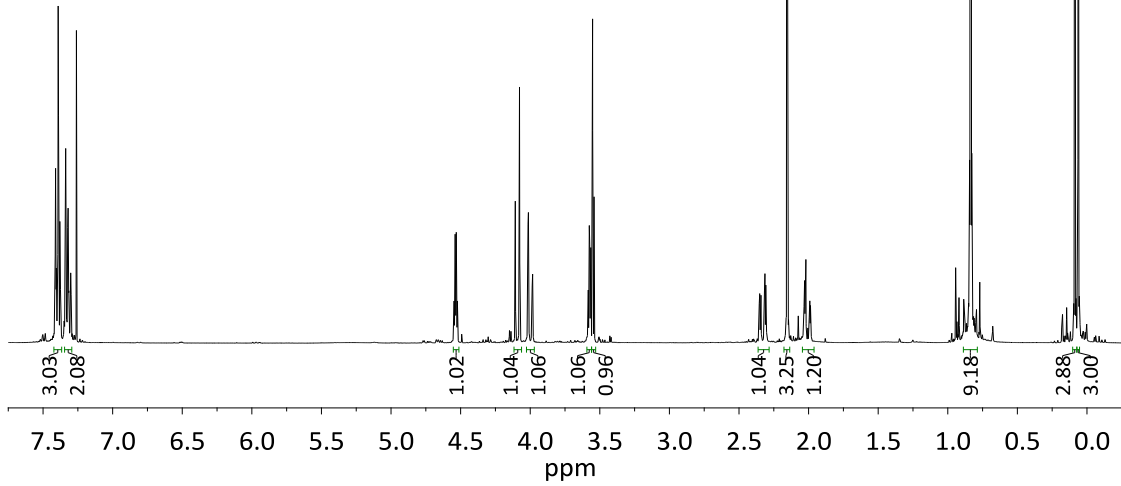
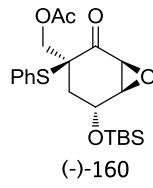
^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
CD₃OD



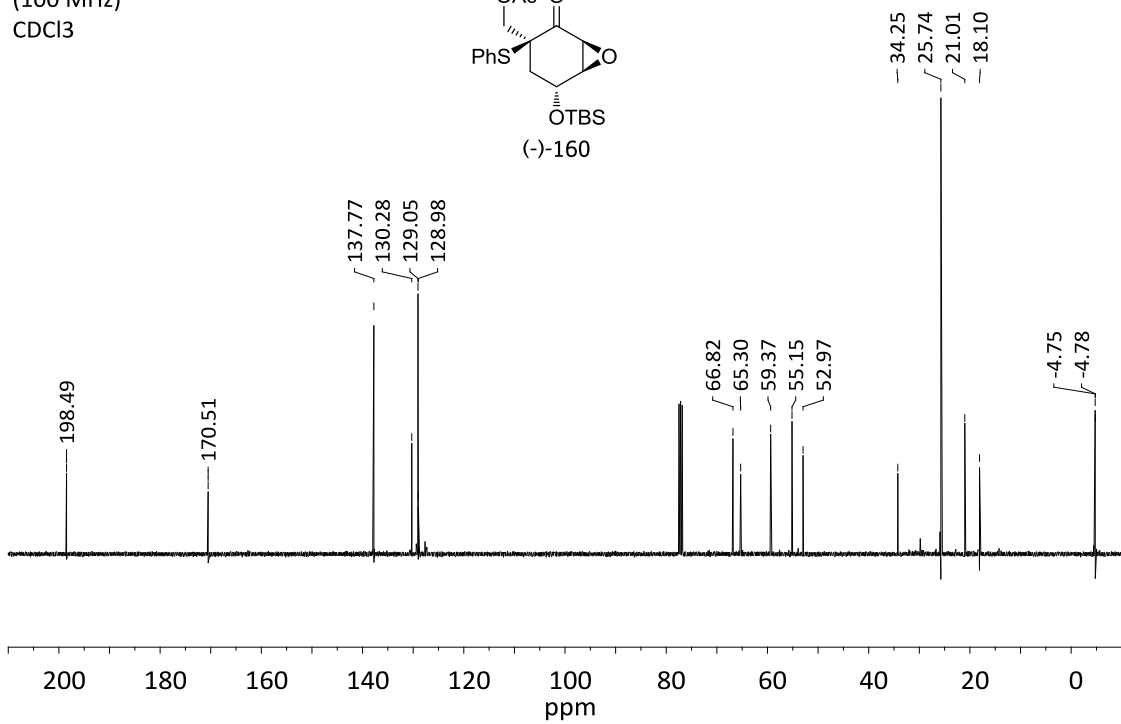
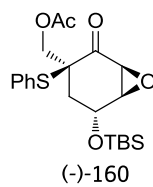


8. NMR SPECTRA

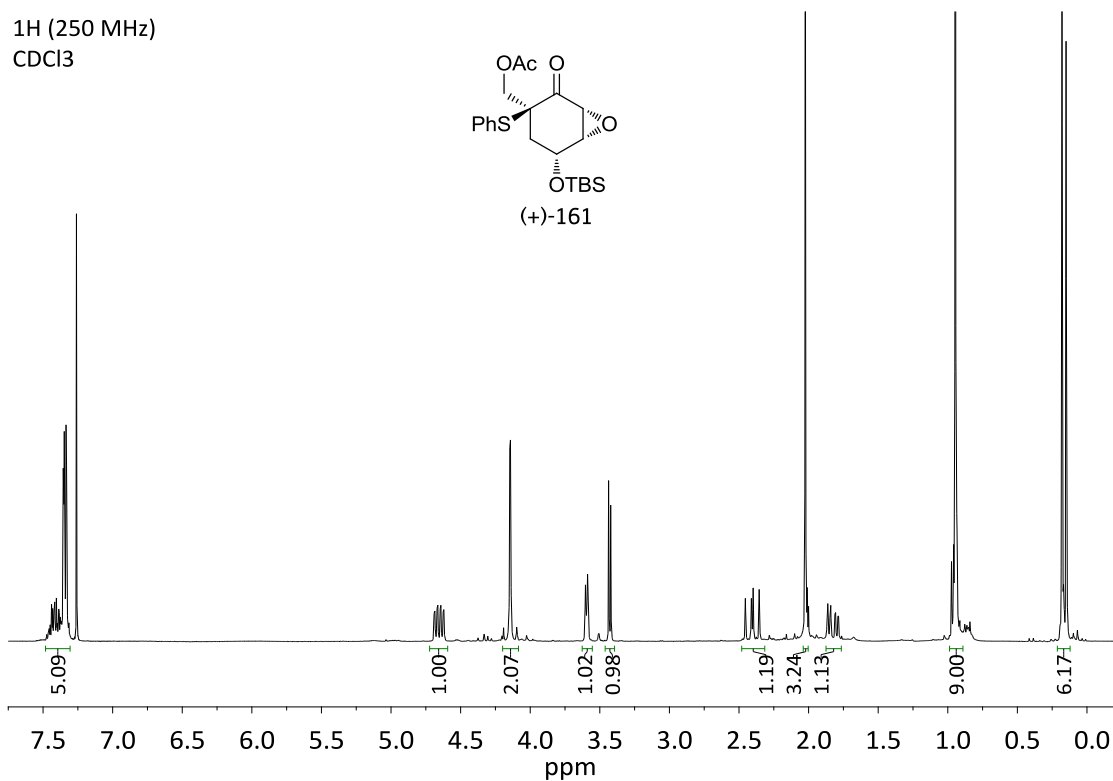
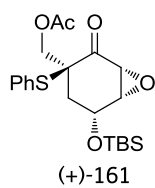
^1H (400 MHz)
CDCl₃



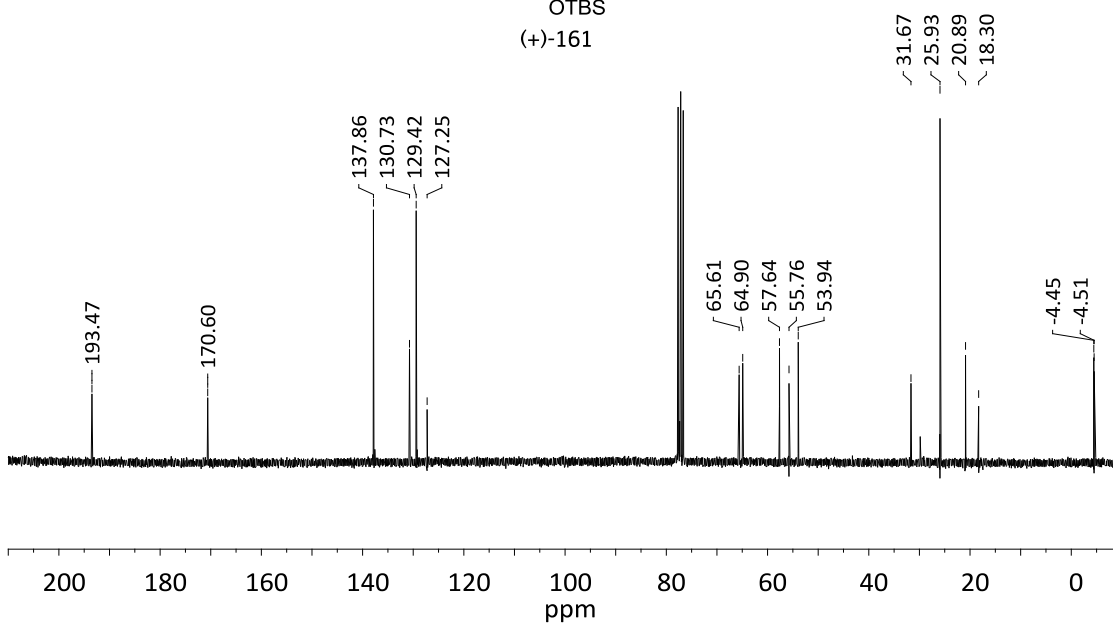
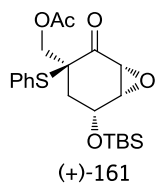
^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
CDCl₃



^1H (250 MHz)
 CDCl_3

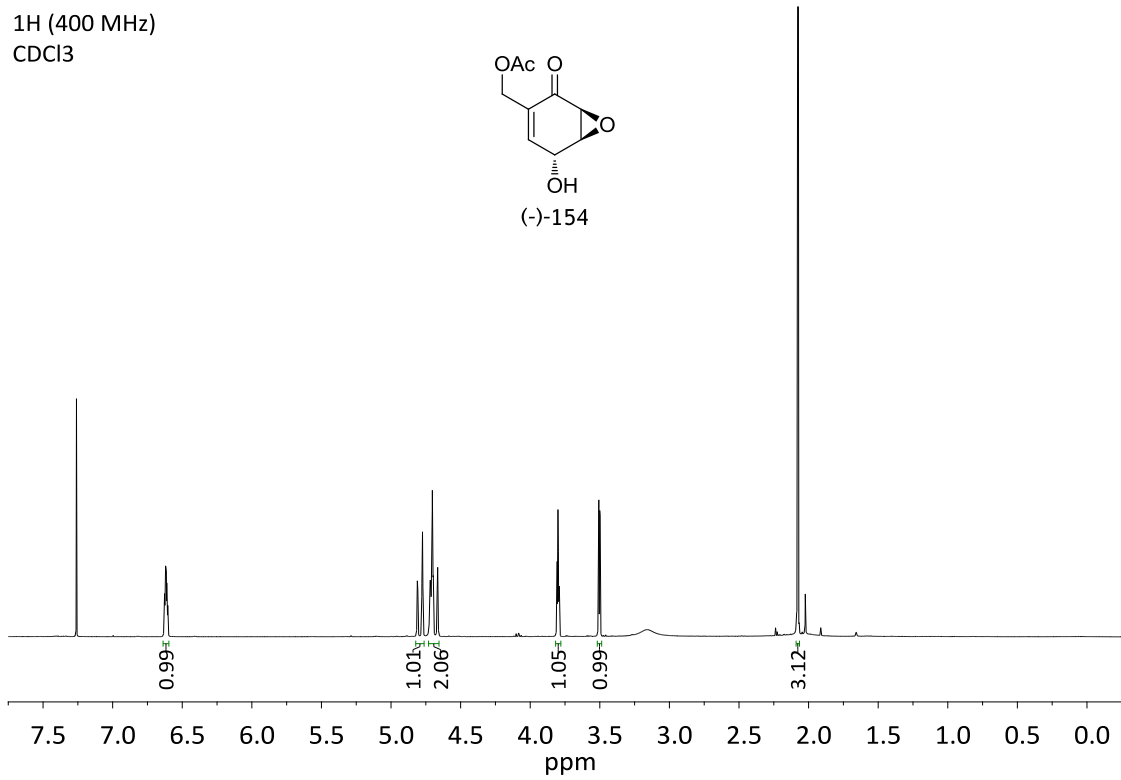
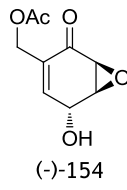


^{13}C { ^1H }
(63 MHz)
 CDCl_3



8. NMR ESPECTRA

^1H (400 MHz)
 CDCl_3



^{13}C { ^1H }
(100 MHz)
 CDCl_3

