



UNIVERSITAT JAUME I

Escola Superior de Tecnologia i Ciències Experimentals
Departament de Química Inorgànica i Orgànica

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVAS DE
COMPUESTOS LACTÓNICOS Y
ESPIROACETÁLICOS DE ORIGEN NATURAL**

Tesis Doctoral
Paula Álvarez Bercedo
Castellón 2008

D. Miguel Carda Usó, Catedrático de Química Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón y Dña. Eva Falomir Ventura, profesora titular de la Universitat Jaume I, certifican que:

Dña. Paula Álvarez Bercedo ha realizado bajo su dirección el trabajo que se recoge en esta memoria para optar al grado de Doctor.

Asimismo, autorizan la presentación del trabajo ante la Universitat Jaume I de Castelló para que se cumplan los trámites correspondientes.

Y para que así conste a los efectos legales, presentamos dicha Tesis y firmamos este certificado en Castellón, a 21 de octubre de dos mil ocho.

Miguel Carda Usó

Eva Falomir Ventura

A G R A D E C I M I E N T O S

Este trabajo ha sido realizado en el Departament de Química Inorgànica i Orgànica de l'Escola Superior de Tecnologia i Ciències Experimentals de la Universitat Jaume I de Castelló, bajo la direcció del Dr. D. Miguel Carda Usó y la Dra. Dña. Eva Falomir Ventura, a quienes quiero manifestar mi agradecimiento por sus enseñanzas, apoyo y ayuda prestados en todo momento. Hago extensivo este agradecimiento al Dr. D. Juan Alberto Marco Ventura por su colaboración y ayuda prestada durante el desarrollo del presente trabajo.

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento:

Al Ministerio de Ciencia y Tecnología por la beca pre-doctoral del programa FPI asociada al proyecto BQU2002-00468, que me ha permitido llevar a cabo esta Tesis. A la Fundació Caixa-Castelló-Universitat Jaume I (proyecto P1-1B2002-06) y a la AVCiT de la Generalitat Valenciana (proyecto Grupos 03/180) por el apoyo financiero.

Al Dr. D. Juan Murga Clausell por su ayuda.

A mis compañeros de grupo Puri, Jorge, Santi, Celia, Pla, Ramón, Pilar, Luis, César y Julián por su ayuda, paciencia, comprensión y sobre todo por el buen ambiente de trabajo.

Al resto de personal del departamento, en especial aquellos que hoy ya son amigos, Bea, Ira, Elena, Rosa, Mónica, Javi, Álex, Raquel, Héctor, José, Jorge y todos los demás por los momentos divertidos que hemos pasado juntos.

Al resto de personal de la Universidad que he tenido la suerte de conocer y que hacen que el trabajo sea posible día a día.

Al profesor Lutz Ackermann y a mis compañeros de Alemania, Robi, Andy y Ludwig por su acogida y su ayuda durante mi estancia en Munich.

Y por supuesto, a mi familia, por su apoyo y porque son mi mayor orgullo.

A mis padres y hermanos

ABREVIATURAS

Ac = acetato	LiHMDS = hexametildisililamiduro de litio
ac. = acuoso	2,6-lutidina = 2,6-dimetilpiridina
alil= 2-propenil	m = multiplete
atm = atmósferas	MeCN = acetonitrilo
br = banda ancha	MEM = metoxietoximetilo
Bn = bencilo	MOM = metoximetilo
9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonano	Ms = mesilo (metil sulfonilo)
binap = 2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolilfosfino)-1,1'- -binaftilo	n.O.e. = nuclear Overhauser effect
BOM = benciloximetilo	NaHMDS = hexametildisililamiduro de sodio
<i>t</i> -Bu = <i>tert</i> -butilo	OTf = trifluorometanosulfonilo
Bz = benzoílo	p.p = producto de partida
c = cuadruplete	PCC = clorocromato de piridinio
cat. = catalítico	Ph = fenilo
CSA = ácido canforsulfónico	PIFA = bis(trifluoroacetato) de fenilyodonio
conc. = concentrado	PPTS = <i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
d = doblete	Pr = propilo
DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano- 1,4-benzoquinona	Py = piridina
d.e. = exceso diastereoisomérico	quint = quintuplete
DEAD = dietilazodicarboxilato	RMN = resonancia magnética nuclear
DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio	s = singulete
DIP-Cl = cloruro de diisopinocanfeilborano	sext = sextuplete
DIPEA = <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	t = triplete
DMAP = 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina	temp. amb. = temperatura ambiente
DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida	TABH = triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio
DMP = peryodinano de Dess-Martin	TASF = difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
DMS = dimetilsulfuro	TBAF = fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
DMSO = dimetilsulfóxido	TBAI = yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
d.r. = relación de diastereoisómeros	TBDMS = TBS = <i>t</i> -butildimetilsililo
e.e. = exceso enantiomérico	TES = trietilsililo
e.r. = relación de enantiómeros	TFA = ácido trifluoroacético
eq = equivalente	THF = tetrahidrofurano
hept = heptuplete	TLC = cromatografía en capa fina
HMPA = hexametilfosforamida	TMEDA = <i>N,N,N',N'</i> - tetrametiletilediamina
IBX = ácido 2-yodoxibenzoico	TMS = trimetilsililo
lpc = isopinocanfeilo (B-isopinocanfeil- 9-borabicyclo[3.3.1]nonano	TBDPS = TPS = <i>t</i> -butildifenilsililo
KHMDS = hexametildisililamiduro de potasio	Tr = trifenilmetilo (tritilo)
LDA = diisopilamiduro de litio	Ts = <i>p</i> -toluensulfonilo (tosilo)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	15
3. FEIGRISÓLIDO A.....	21
3.1 INTRODUCCIÓN.....	21
3.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
3.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	51
3.3.1 TÉCNICAS GENERALES.....	51
3.3.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	53
4. ACULEATINAS A, B, D Y 6-epi-ACULEATINA D.....	65
4.1 INTRODUCCIÓN.....	65
4.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	73
4.2.1 SÍNTESIS DE ACULEATINAS A Y B.....	75
4.2.2 SÍNTESIS DE ACULEATINAS D Y 6-EPI-ACULEATINA D.....	88
4.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	97
4.3.1 TÉCNICAS GENERALES.....	97
4.3.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	99
5. DODONEÍNA.....	119
5.1 INTRODUCCIÓN.....	119
5.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	123
5.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	127
5.3.1 TÉCNICAS GENERALES.....	127
5.3.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	129
6 PANDANGÓLIDO 1.....	139
6.1 INTRODUCCIÓN.....	139
6.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	146
6.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	173
6.3.1 TÉCNICAS GENERALES.....	173
6.3.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.....	175
7. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	203
8. ESPECTROS SELECCIONADOS.....	207

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Se puede considerar la síntesis de la urea a partir de cianato amónico, conseguida por Friedrich Wöhler en 1828, como el logro científico que provocó el nacimiento de la síntesis orgánica.¹ El desconocimiento de los conceptos más elementales relacionados con la estructura molecular y, en consecuencia, la falta de métodos analíticos *ad hoc* en los albores de la síntesis orgánica a mediados del siglo XIX impedía el rápido progreso de esta rama de la química. Sin embargo, algunos químicos orgánicos como el alemán August Wilhelm von Hofmann (1818-1892) y su discípulo, el inglés William Henry Perkin (1838-1907) consiguieron importantísimos logros científicos, máxime teniendo en cuenta la escasez de conocimientos teóricos propios de esta época. De hecho, Hofmann especuló por aquel entonces con la posibilidad de sintetizar el valioso producto antimalárico quinina a partir de la anilina. Si hubiese conocido la estructura de la molécula de quinina, se habría dado cuenta de que su tarea era imposible para las técnicas de mediados del siglo XIX. De hecho, Perkin fracasó en su intento de síntesis de quinina a partir de anilina pero consiguió algo quizá más importante. Durante las vacaciones de Pascua de 1856, Perkin había tratado la anilina con dicromato potásico y estaba a punto de desechar la mezcla resultante, cuando sus ojos percibieron un reflejo púrpura en ella. Añadió alcohol y éste adquirió un hermoso color púrpura. Perkin sospechó que tenía ante sí un colorante. Al cabo de unos meses obtenía lo que llamó «púrpura de anilina». Los tintoreros franceses aclamaron el nuevo tinte y denominaron al color «malva». Tan popular llegó a hacerse dicho color que este período de la historia se conoce como «la década malva». Habiendo fundado la vasta industria de los colorantes sintéticos, Perkin pudo retirarse en plena opulencia a la edad de treinta y cinco años.

¹ Wöhler F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253-256.

No mucho después del hallazgo de Perkin, la proposición por parte de Kekulé de sus fórmulas estructurales proporcionó a los químicos orgánicos una base sobre la cual se hizo posible sintetizar nuevas sustancias orgánicas, no ya por accidente, como en el caso de Perkin, sino de manera deliberada. En aquella época, las reacciones nuevas recibían con frecuencia el nombre de su descubridor. A título de ejemplo, un nuevo método, descubierto por Perkin, para añadir dos átomos de carbono a una molécula se denominó reacción de Perkin. Otro método para romper anillos conteniendo un átomo de nitrógeno, descubierto por el maestro de Perkin, se conoce por ello como degradación de Hofmann. Hofmann regresó a Alemania en 1864 y contribuyó a fundar la industria de tintes naturales, que fue casi un monopolio de la industria química alemana hasta los inicios de la Primera Guerra Mundial.

La pujanza de la investigación en las industrias y universidades alemanas, alcanzada en la centuria que va desde la segunda mitad del siglo XIX a la primera del siglo XX, explica los logros conseguidos por los químicos alemanes de dicha época. Por ejemplo, el químico alemán Richard Willstätter (1872-1942) estableció la estructura de la clorofila, el catalizador vegetal que absorbe la luz y hace posible la utilización de la energía solar. Otros reputados químicos alemanes, Heinrich Otto Wieland (1877-1957) y Adolf Windaus (1876-1959) determinaron la estructura de los esteroides y compuestos derivados. Otto Wallach (1847-1931) inició sus estudios estructurales sobre los terpenos y Hans Fischer (1881-1945) determinó la estructura de la hemina, la materia causante del color rojo de la sangre.

En los años treinta del siglo XX, el químico suizo Paul Karrer (1889-1971) estableció la estructura de los pigmentos vegetales denominados carotenoides. Por otra parte, el químico inglés Robert Robinson (1886-1975) fue el descubridor de la estructura de la morfina en 1925 y la de la estircnina en 1946.

El avance espectacular de la química orgánica, producido en el campo del aislamiento y la determinación estructural de productos naturales, se hizo

extensivo también al área de la síntesis. La preparación de la urea por Wöhler fue seguida por otros logros no menos importantes. Destacan entre ellos la síntesis del ácido acético, llevada a cabo por Kolbe en 1845, la síntesis de la glucosa, conseguida por E. Fischer en 1890,² la del alcanfor, por Komppa en 1903,³ la del α -terpineol llevada a cabo por Perkin en 1904,⁴ la de la tropinona, por Robinson en 1917,⁵ la de la hemina, por H. Fischer en 1929,⁶ la de la equilenina por Bachmann en 1939⁷ o la del clorhidrato de piridoxina, conseguida por Folkers en 1939⁸ (véanse las estructuras en la Figura 1.1).

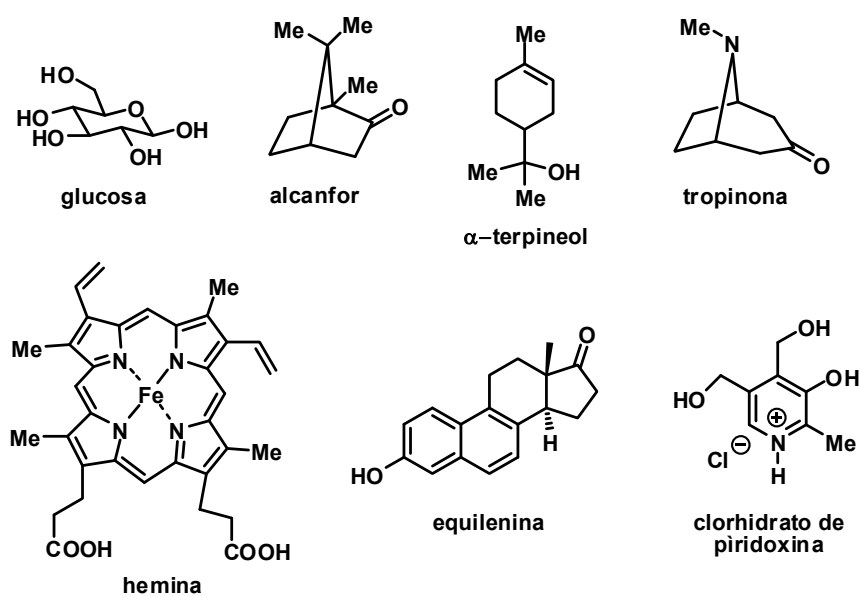


Figura 1.1

² Fischer, E.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799-805.

³ S. F. Thomas en *The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 2.* (Ed. J. Apsimon), Wiley, New York, **1973**, pp. 149-154.

⁴ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 654-671.

⁵ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

⁶ Fischer, H.; K. Zeile, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468, 98-116.

⁷ Bachmann, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 974-975.

⁸ Harris, S. A.; K. Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 3307-3310.

La síntesis de productos naturales alcanzó un punto de máximo apogeo con la contribución que a este campo hizo el químico norteamericano Robert Burns Woodward. A la mente privilegiada de este investigador se deben un importante número de síntesis totales de productos naturales, cuya complejidad y genialidad continúan siendo hoy en día motivo de admiración para los practicantes del arte de la síntesis orgánica. Entre las estructuras sintetizadas por Woodward y su grupo destacan la estricnina,⁹ la colchicina,¹⁰ la cefalosporina C,¹¹ la clorofila a,¹² la reserpina,¹³ la eritromicina A,¹⁴ y la vitamina B₁₂.¹⁵ La última de estas síntesis fue llevada a cabo en colaboración con el químico suizo Albert Eschenmoser (véanse las estructuras en la Figura 1.2).

⁹ (a) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751. (b) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247-288.

¹⁰ R. B. Woodward, *The Harvey Lectures, Vol. 31*, Academic Press, New York, **1965**.

¹¹ (a) Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbruggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852-853. (b) Woodward, R. B. *Science* **1966**, *153*, 487-493.

¹² (a) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1961**, *2*, 383-404. (b) Woodward, R. B.; Ayer, W. A.; Beaton, J. M.; Bickelhaupt, F.; Bonnett, R.; Buchschacher, P.; Closs, G. L.; Dutler, H.; Hannah, J.; Hauck, F. P.; Ito, S.; Langermann, A.; Le Goff, E.; Leimgruber, W.; Lwowski, W.; Sauer, J.; Valenta, Z.; Volz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800-3802.

¹³ Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023-2055. (b) Woodward, R. B., Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657-2857. (c) Woodward, R. B., Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1-57.

¹⁴ (a) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213. (b) Woodward, R. B.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Ward, D. E.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213-3215. (c) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215-3217.

¹⁵ (a) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519-547. (b) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 283-304. (c) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145-177. (d) A. Eschenmoser, A.; Wintner, C. E. *Science* **1977**, *196*, 1410-1420. (e) Woodward R. B. en *Vitamin B₁₂, Proceed. 3rd European Symposium on Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor*, Eds.: B. Zagalak, W. Friedrich, de Gruyter, Berlin, **1979**, p. 37. (f) Eschenmoser, A. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 297-316. (g) Eschenmoser, A. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *15*, 69-106 (Special Lectures XXIII IUPAC Int. Congress, Boston). (h) Eschenmoser, A. *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513-525.

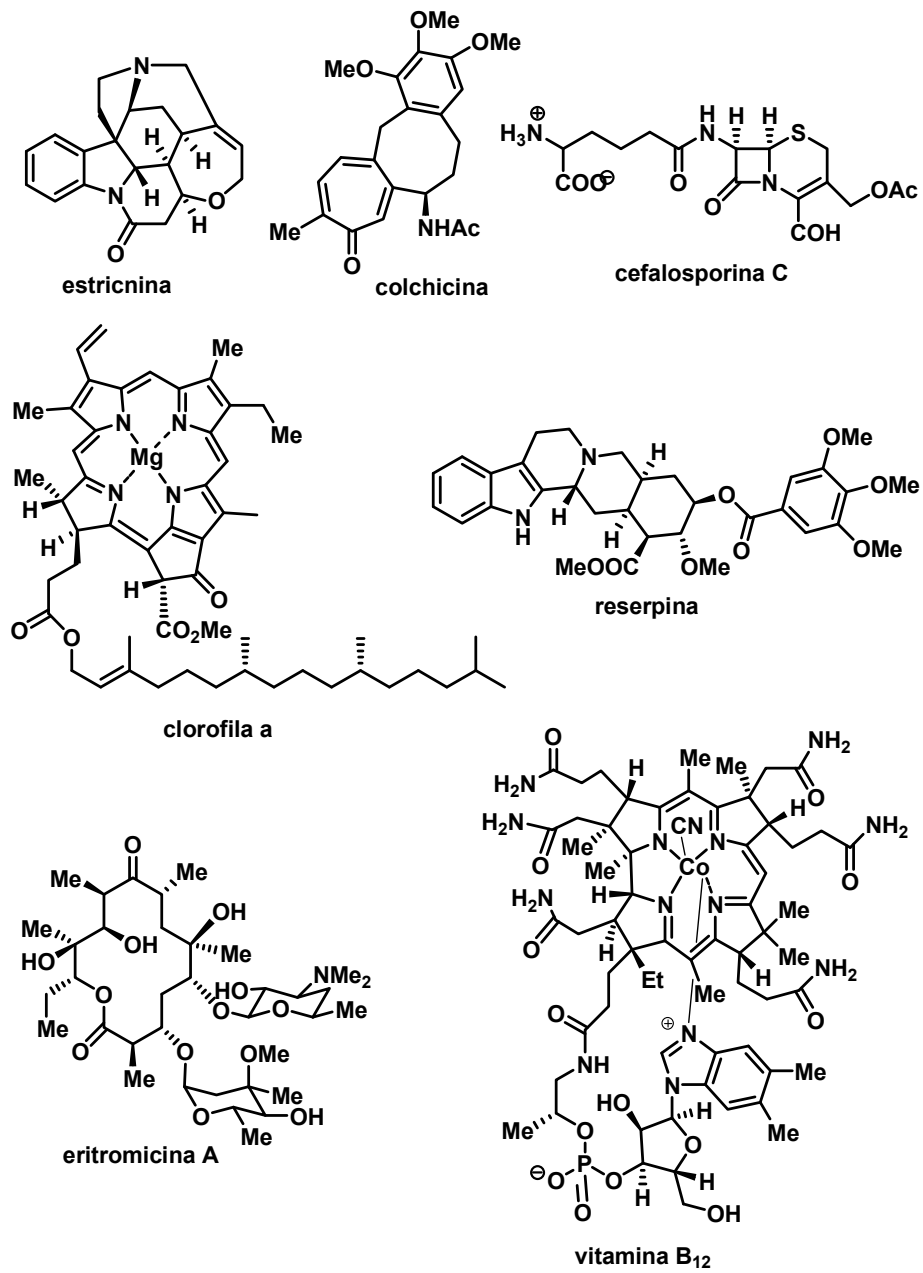


Figura 1.2

La importancia de la síntesis orgánica ha sido reconocida con la concesión de varios premios Nobel a destacados científicos de este campo de la química. Así por ejemplo, Emil Fischer recibió el premio Nobel de Química por su trabajo sobre azúcares y sus síntesis de purinas. Hans Fischer fue galardonado en 1930 por sus investigaciones sobre la constitución de la hemina y de la clorofila, y en particular por su síntesis de la hemina. Robert Robinson recibió el premio Nobel en 1947 por sus trabajos sobre alcaloides, y Robert B. Woodward lo fue en 1965 por sus extraordinarios logros en el arte de la síntesis orgánica. En años recientes la síntesis orgánica ha sido reconocida por el comité Nobel con la concesión del premio en 1990 a Elias J. Corey por el desarrollo de nueva metodología sintética y por la racionalización de la síntesis orgánica mediante la introducción del concepto de análisis retrosintético.¹⁶ Al grupo de Corey se debe un buen número de síntesis de productos naturales de notable complejidad estructural y funcional tales como la de la vermiculina,¹⁷ la perhidrohistronicotoxina,¹⁸ la brefeldina,¹⁹ el ácido giberélico,²⁰ la picrotoxina,²¹ la apidicolina,²² el ginkgólido,²³ la paeoniflorina,²⁴ la glicinioeclepinina A,²⁵ la salinosporamina A,²⁶ o el coraxeniólido²⁷ (véanse las estructuras en la Figura 1.3).

¹⁶ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. en *The logic of Chemical Synthesis*, Wiley; New York, **1989**.

¹⁷ Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2287-2288.

¹⁸ (a) Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430-431. (b) Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4343-4346. (c) Corey, E. J.; Petrzilka, M.; Ueda, Y. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2294-2302. (d) Corey, E. J.; Crouse, D. N.; Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2140-2141.

¹⁹ (a) Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4705-4708. (b) Corey, E. J.; Carpino, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7555-7558.

²⁰ (a) Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S.; Keck, G. E.; Gopalan, B.; Larsen, S. D.; Siret, P.; Gras, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8034-8036. (b) Corey, E. J.; Gorzynski Smith, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1038-1039.

²¹ Corey, E. J.; Pearce, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5841-5843.

²² Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742-1744.

²³ Corey, E. J.; Kang, M. C.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 649-651.

²⁴ Corey, E. J.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8871-8872.

²⁵ Corey, E. J.; Houpis, I. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8997-8998.

²⁶ Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231.

²⁷ Larionov, C. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2954-2955.

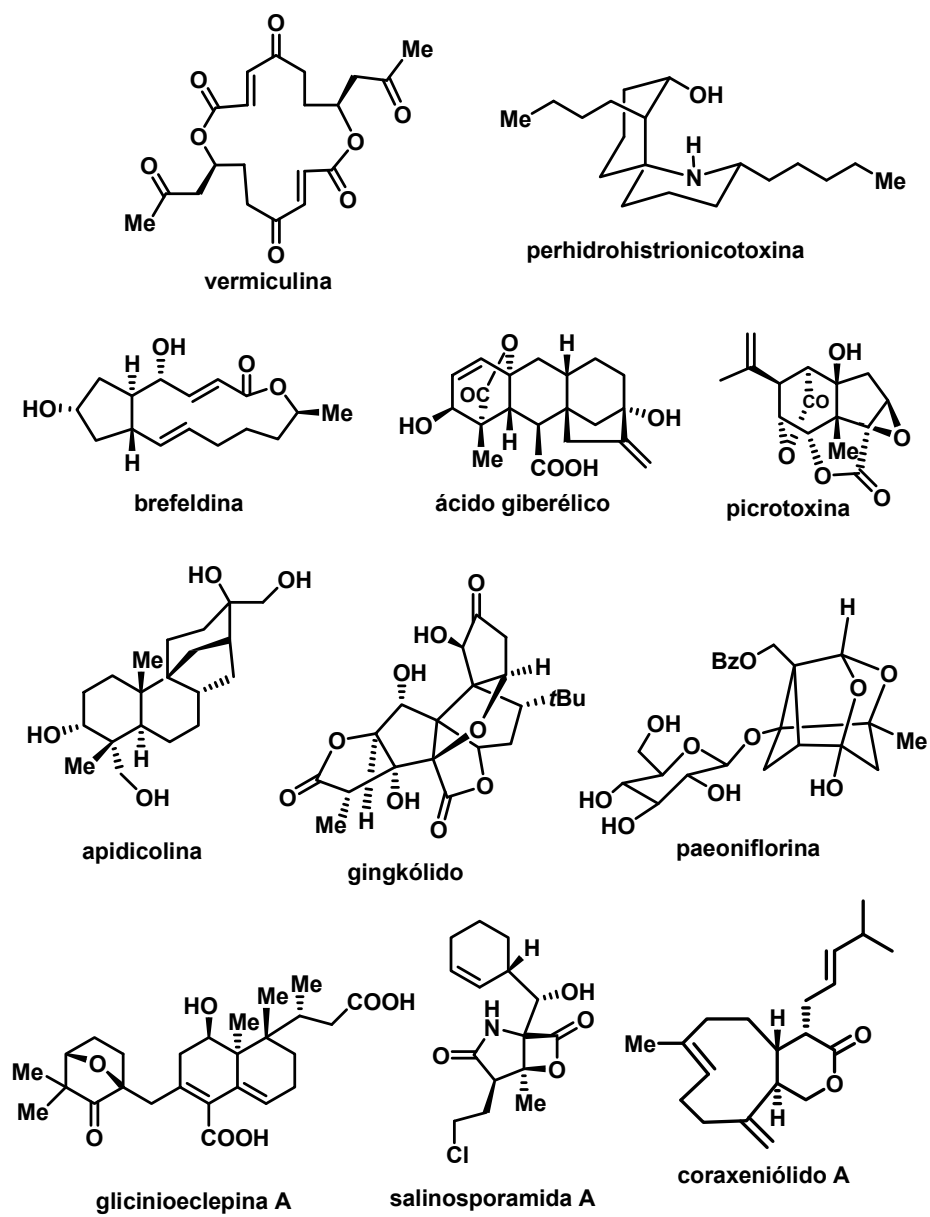


Figura 1.3

Otros grupos continúan en la actualidad centrando su investigación en el campo de la síntesis de productos naturales. Muy probablemente sea el

liderado por el profesor K. C. Nicolaou el representante más paradigmático de los dedicados hoy en día a este particular campo de la síntesis orgánica. A la actividad de K. C. Nicolaou y su grupo se debe la mayoría de las síntesis de productos naturales más espectaculares publicadas en los últimos veinte años, tales como las de la azaspiracida,²⁸ el taxol,²⁹ el ácido zaragócico A,³⁰ la calicheamicina γ ³¹ o el swinhólido A³² (véanse las estructuras en la Figura 1.4).³³

²⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Uesaka, N.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Ling, T.; Govindasamy, M.; Qian, W.; Bernal, F.; Chen, D.Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3643-3648. (b) Nicolaou, K.C.; Chen, D. Y.-K.; Li, Y.; Qian, W.; Ling, T.; Vyskocil, S.; Koftis, T. V.; Govindasamy, M.; Uesaka, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3649-3653.

²⁹ (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J. B.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630-634. (b) Nicolaou, K. C.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079-2090. (c) Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-634. (d) Nicolaou, K. C.; Liu, J.-J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Clairbone, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C.-K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634-644. (e) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J.-J.; Nantermet, P. G.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Guy, R. K.; Shibayama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645-653. (f) Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J.-J.; Nantermet, P. G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653-659.

³⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; De Riccardis, F.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2184-2187. (b) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Tsuru, T.; Yue, E. W.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2187-2190. (c) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; Yue, E. W.; La Greca, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2190-2191. (d) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; La Greca, S.; Nadin, A.; Yang, Z.; Leresche, J. E.; Tsuru, T.; Naniwa, Y.; De Riccardis, F. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467-494.

³¹ (a) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Pitsinos, E. N.; Nakada, M.; Smith, A. L.; Shibayama, K.; Saimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082-10084. (b) Groneberg, R. D.; Miyazaki, T.; Stylianides, N. A.; Schulze, T. J.; Stahl, W.; Schreiner, E. P.; Suzuki, T.; Iwabuchi, Y.; Smith, A. L.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593-7611. (c) Smith, A. L.; Pitsinos, E. N.; Hwang, C.-K.; Mizuno, Y.; Saimoto, H.; Scarlato, G. R.; Suzuki, T.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7612-7624. (d) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Nakada, M.; Shibayama, K.; Pitsinos, E. N.; Saimoto, H.; Mizuno, Y.; Baldenius, K.-U.; Smith, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625-7635. (e) Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1377-1385.

³² Nicolaou, K. C.; Ajito, K.; Patron, A. P.; Khatuya, H.; Richter, P. K.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059-3060.

³³ Para excelentes revisiones y monografías sobre síntesis de productos naturales complejos publicadas por el grupo de K. C. Nicolaou, véase: (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Winssinger, N. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1225-1258. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122. (c) Nicolaou, K. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7007-7027. (d) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. en *Classics in Total Synthesis* VCH, **1989**. (e) Nicolaou, K. C.; Snyder, B. en *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, **2003**.

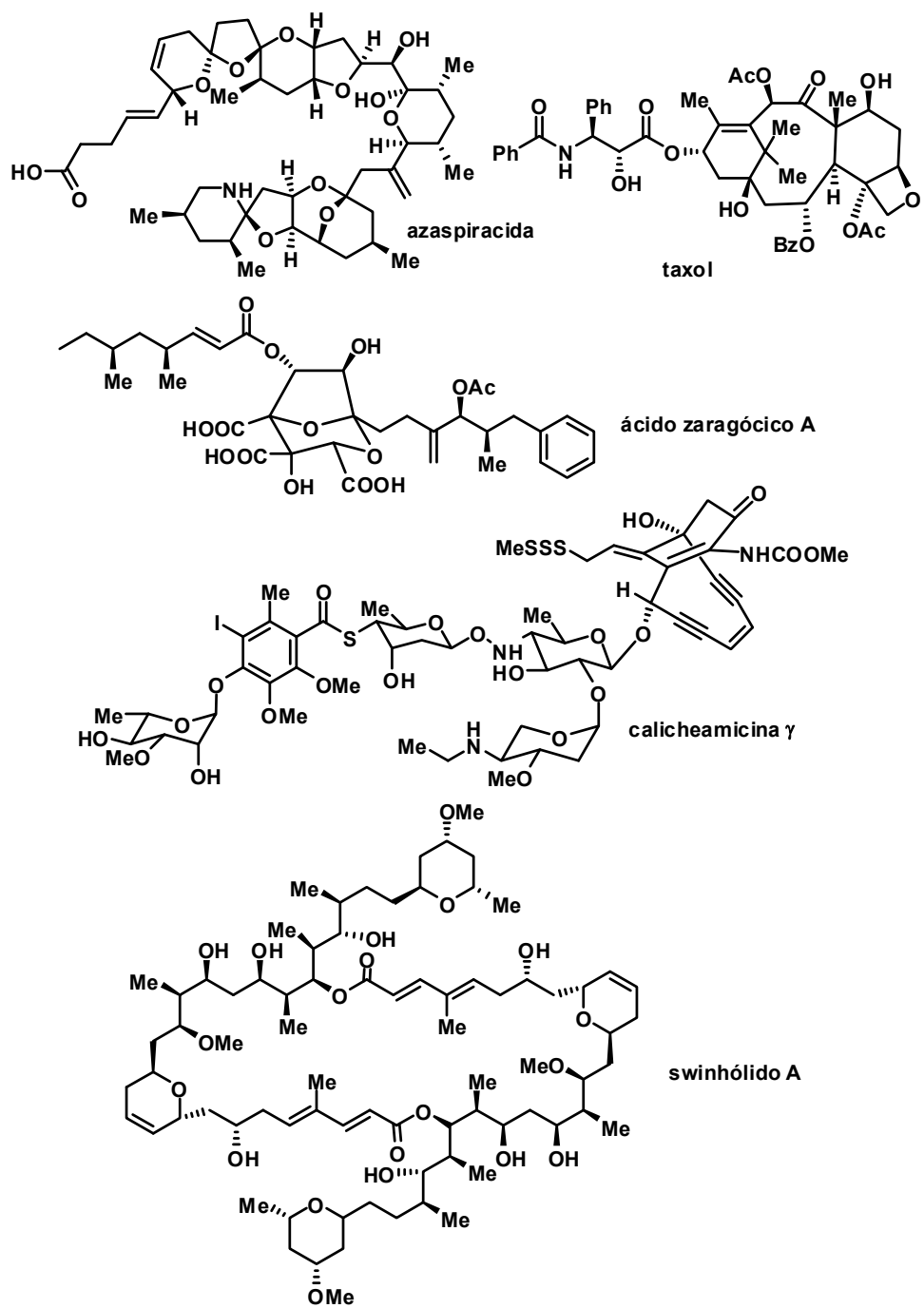


Figura 1.4

La síntesis total de productos naturales es un excelente campo de pruebas para la nueva metodología sintética, que tiene que demostrar elevados grados de quimioselectividad en presencia de compuestos altamente funcionalizados.

En este sentido, las reacciones de creación de enlaces carbono-carbono mediante el empleo de complejos de metales de transición constituyen un pilar básico sobre el que se asienta la síntesis orgánica moderna. Además de las ya clásicas reacciones de Heck, Stille, Suzuki, Sonogashira y sus variantes,³⁴ merece la pena destacar aquí la reacción de metátesis de olefinas, que ha tenido un enorme impacto en la concepción y el desarrollo de las rutas sintéticas publicadas en los últimos años. Este gran avance en el campo de la metodología sintética se debe fundamentalmente a los grupos liderados por R. H. Grubbs y por R. R. Schrock. Estos dos investigadores, junto con el químico francés Y. Chauvin, han sido galardonados con el premio Nobel de Química del año 2005 por el desarrollo de catalizadores para metátesis de olefinas y los estudios mecanísticos de este tipo de reacciones.³⁵

Hay muchas y buenas razones para llevar a cabo la síntesis total de un producto natural. Una puede ser el deseo de probar una nueva metodología sintética en el complejo escenario que presentan muchos de los intermedios sintéticos en ruta hacia el producto natural. Otra, la necesidad de conseguir por vía química un compuesto que se obtiene en minúsculas cantidades de la naturaleza y que se necesita para ensayos biológicos o medicinales. Muy a menudo la síntesis del metabolito abre una vía para la obtención de análogos

³⁴ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, Ed. Wiley, New York, **1996**.

³⁵ Para revisiones sobre las reacciones de metátesis véase: (a) Grubbs, R. H.; S. J. Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. (b) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4458. (c) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037-2055. (d) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1998**, 371-388. (e) Maier, M. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073-2077. (f) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3008. (g) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29. (h) Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826-2830. (i) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

sintéticos que pueden superar la actividad farmacológica del propio producto natural.

Además de las razones anteriores, hay otra más que está en la base de cualquier ruta sintética enfocada a la preparación de un producto natural: la síntesis química constituye una prueba que confirma la estructura asignada al metabolito.

Hay numerosos ejemplos en la bibliografía en los que la síntesis química de la estructura propuesta para un producto natural ha demostrado que ésta era incorrecta. En muchos de estos casos se ha podido llegar a establecer la estructura correcta de dichos compuestos únicamente mediante una síntesis total.³⁶ En la Figura 1.5 se indican, en la columna de la izquierda, las estructuras de tres productos naturales, originalmente asignadas en base a sus propiedades físicas y espectroscópicas. En la columna de la derecha se indican las estructuras corregidas a raíz de la síntesis total llevada a cabo con la estructura propuesta como objetivo inicial.³⁷

³⁶ Para numerosos ejemplos de dicha situación, véase: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.

³⁷ Todos estos ejemplos han sido tomados de la referencia 36.

Amfidinólido A: (a) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Hirota, H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1435-1439. Para la publicación original del aislamiento, véase: (b) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5755-5758. Para síntesis de la estructura originalmente propuesta, véase: (c) Lam, H. W.; Pattenden, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 508-511. (d) Maleczka, R. E.; Terrell, L. R.; Geng, F.; Ward, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841-2844. (e) Trost, B. M.; Chisholm, J. D.; Wroblewski, S. T.; Jung, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420-12421. Para los estudios sintéticos y la corrección de la estructura original, véase: (f) Trost, B. M.; Harrington, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028-5029.

Didemniserinolípido B: Para aislamiento y proposición estructural, véase: González, N.; Rodríguez, J.; Jiménez, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5705-5707. Para los estudios sintéticos y la corrección de la estructura original, véase: Kiyota, H.; Dixon, D. J.; Luscombe, C. K.; Hettstedt, S.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3223-3226.

Apliroserol-14: Para aislamiento y proposición estructural, véase: Taylor, W. C.; Toth, S. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 895-902. Para los estudios sintéticos y la corrección de la estructura original, véase: Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1242-1251.

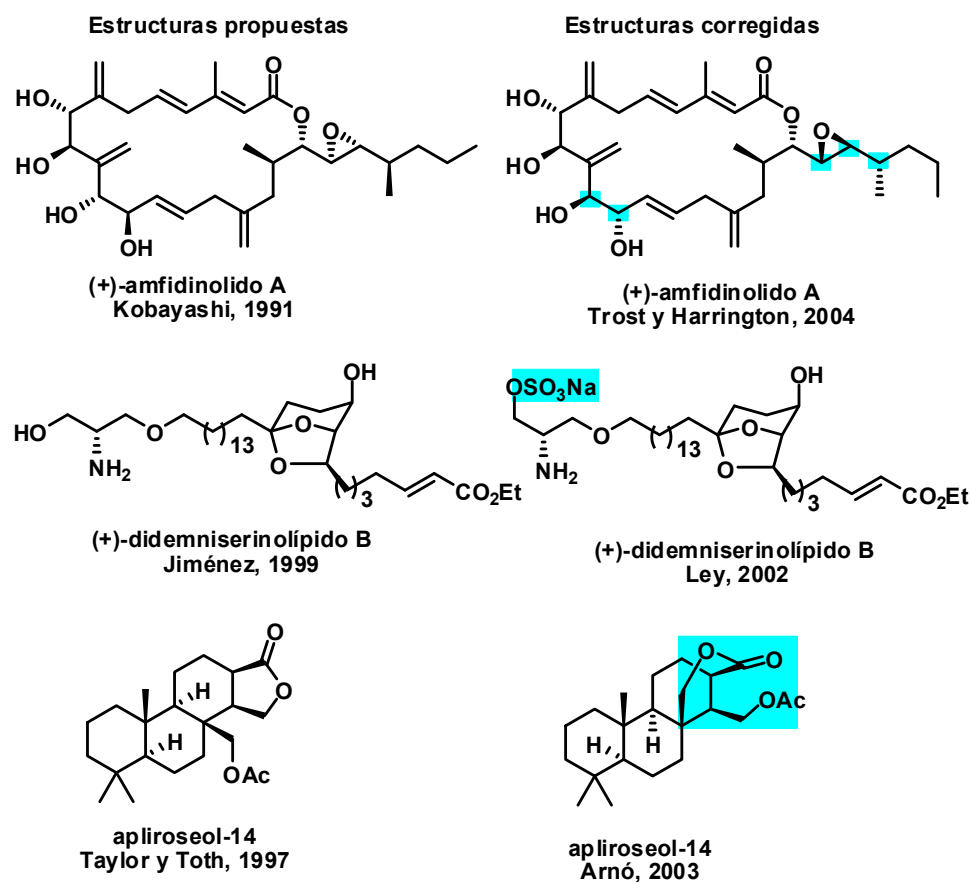


Figura 1.5

Conviene comentar aquí la experiencia particular adquirida por nuestro grupo en el campo de las correcciones estructurales. Un ejemplo fue la síntesis de la lactona denominada passifloricina A, aislada de la resina de la planta *Passiflora foetida* var. *hispida*.³⁸

En nuestro grupo se consiguió inicialmente la síntesis total de la estructura indicada en la Figura 1.6. Sin embargo, las constantes físicas y espectroscópicas del compuesto resultaron no coincidir con las del producto

³⁸ Echeverri, F.; Arango, V.; Quiñones, W.; Torres, F.; Escobar, G.; Rosero, Y.; Archbold, R. *Phytochemistry* **2001**, 56, 881-885.

natural. Además de este compuesto se sintetizaron otras tres lactonas diastereoisoméricas, cuyas estructuras se indican en la Figura 1.6. Sin embargo, ninguna de estas lactonas resultó tampoco coincidente en sus características físicas y espectroscópicas con el producto natural.³⁹

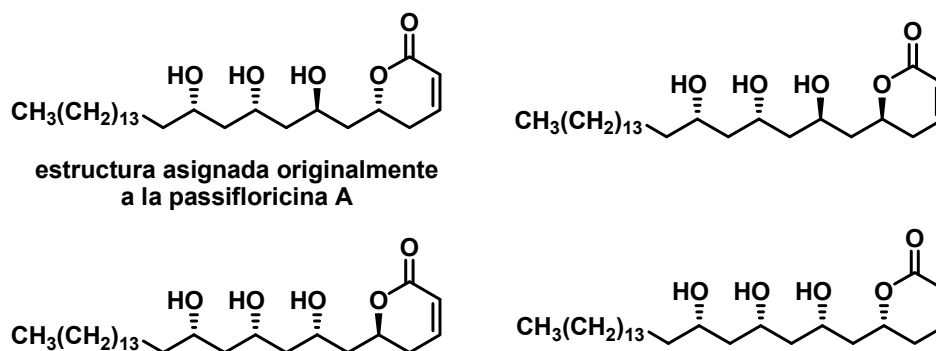


Figura 1.6

La síntesis de estas cuatro lactonas permitió comprobar una serie de similitudes entre sus datos espectroscópicos, en particular en sus espectros de RMN de ^{13}C y de masas, que claramente divergían de los datos publicados para el producto natural. La combinación de estos datos llevó a proponer una estructura alternativa para la passifloricina A, de la cual se sintetizaron los estereoisómeros indicados en la Figura 1.7. De las cuatro lactonas, la numerada como **1.1** presentó finalmente datos espectroscópicos totalmente coincidentes con los de la lactona natural.⁴⁰

Con este trabajo se pudo demostrar mediante síntesis total que la estructura asignada originalmente para la passifloricina A era incorrecta. Se

³⁹ Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1447-1449.

⁴⁰ (a) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7909-7912. (b) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7277-7283.

propuso además una estructura alternativa, que fue obtenida mediante síntesis total y que demostró ser la estructura correcta para el compuesto natural.

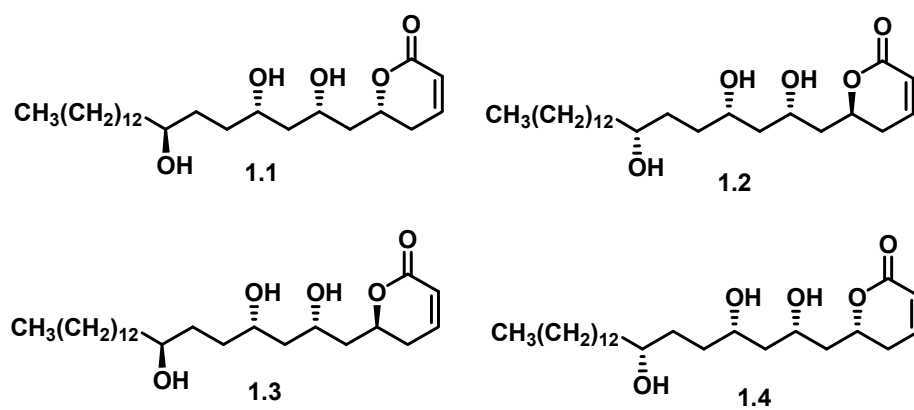


Figura 1.7

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

a) Nuestro grupo de investigación se ha interesado en los últimos años en la síntesis de productos naturales farmacológicamente activos que presentan un anillo lactónico, tal como el que contienen las estructuras de la microcarpalida,⁴¹ la letaloxina⁴² y el macrólido FD-891⁴³ (véase Figura 2.1).

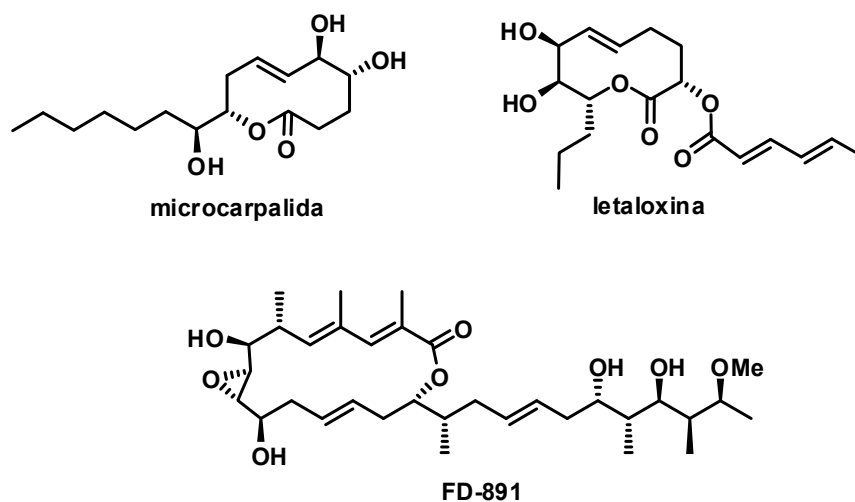


Figura 2.1

Dentro de esta particular línea de investigación, uno de los primeros objetivos que enfocó esta Tesis fue la síntesis de la lactona denominada

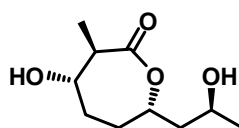
⁴¹ Murga, J.; Falomir, E.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3447-3449.

⁴² García-Fortanet, J.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9822-9827.

⁴³ (a) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7499-7501. (b) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Synlett* **2004**, 2830-2832. (c) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2695-2698. (d) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A.; Matesanz, R.; Díaz, J. F.; Barasoain, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5060-5074.

feigrisólido A (véase Figura 2.2). Este compuesto fue aislado en el año 2000 por Thiericke y colaboradores del caldo de cultivo de la cepa GT 051022 de la actinobacteria *Streptomyces griseus*.⁴⁴ Los metabolitos aislados de esta bacteria han demostrado tener actividad antibacteriana, antiviral, citotóxica y de inhibición enzimática.

Al feigrisólido A se le asignó la estructura representada en la Figura 2.2, en base a análisis espectroscópicos y transformaciones químicas del producto natural.



Feigrisólido A

Figura 2.2

b) Un segundo objetivo de esta Tesis se ha enfocado a la síntesis de productos naturales con fragmentos espiroacetálicos, de entre los cuales cabe destacar las denominadas aculeatinas A, B y C, cuyas estructuras (ya corregidas, como se comentará más adelante) se indican en la Figura 2.3. Estos metabolitos fueron aislados por Heilmann y colaboradores de la especie vegetal *Amomum aculeatum* Roxb. (familia Zingiberaceae).⁴⁵ Algo más adelante, estos mismos autores aislaron, de la misma planta, la aculeatina D (Figura 2.3).⁴⁶ Las aculeatinas presentan actividad antiprotozoica contra algunas especies de *Plasmodium* y *Trypanosoma* y han mostrado también actividad antibacteriana y actividad citotóxica contra la línea celular KB. De hecho, las plantas de las cuales se han aislado las aculeatinas han sido

⁴⁴ Tang, Y.-Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley, S.; Feng, X.-Z. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 934-943.

⁴⁵ Heilmann, J.; Mayr, S.; Brun, R.; Rali, T.; Sticher, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2939-2945.

⁴⁶ Heilmann, J.; Brun, R.; Mayr, S.; Rali, T.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2001**, 57, 1281-1285.

empleadas tradicionalmente por los indígenas de Papua-Nueva Guinea como remedios medicinales contra la fiebre y la malaria.⁴⁷

La configuración absoluta de las aculeatinas A, B y D no era conocida cuando se inició esta Tesis. Por tanto, otro objetivo adicional fue la determinación de dicha configuración absoluta mediante la síntesis química de dichos metabolitos.

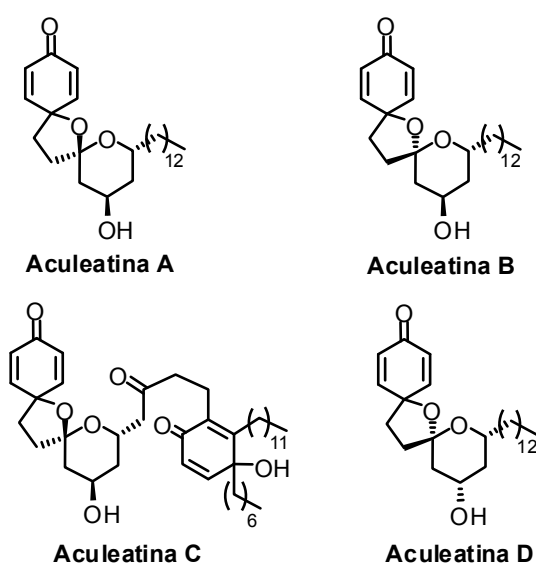


Figura 2.3

c) Nuestro grupo de investigación se ha interesado también recientemente en la síntesis de productos naturales farmacológicamente activos que presentan un anillo de 5,6-dihidropiran-2-ona.⁴⁸ Ello es debido a que dicha agrupación funcional puede actuar como aceptor de tipo Michael, lo que causa

⁴⁷ Holdsworth, D. K.; Mahana, P. *Int. J. Crude Drugs Res.* **1983**, *21*, 121-133.

⁴⁸ (a) Negishi, E.; Kitora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707-6738. (b) Collins, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 1377-1395. (c) Carter, N. B.; Nadany, A. E.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2324-2342. (d) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-110.

a menudo que las moléculas que la contienen exhiban propiedades farmacológicas muy variadas.⁴⁹

Entre las lactonas insaturadas recientemente sintetizadas en nuestro grupo cabe destacar el boronólido, el espicigerólido, el hiptólido, la anamarina, y la passifloricina, cuyas estructuras se indican en la Figura 2.4.⁵⁰

⁴⁹ Las siguientes propiedades farmacológicas, además de otras muchas, han sido observadas en lactonas con estructuras variadas: (a) efectos vasodilatadores y antiarrítmicos: Leite, L.; Jansone, D.; Veveris, M.; Cirule, H.; Popelis, Y.; Melikyan, G.; Avetisyan, A.; Lukevics, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 859-865. (b) inhibición de la transcripción del factor NF-KB: Heinrich, M. *Phytother. Res.* **2000**, *14*, 479-488; Heinrich, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 141-154. (c) reacciones alérgicas eczematosas: Reider, N.; Komericki, P.; Hausen, B. M.; Fritsch, P.; Aberer, W. *Contact Dermatitis* **2001**, *45*, 269-272; Schempp, C. M.; Schopf, E.; Simon, J. C. *Hautarzt* **2002**, *53*, 93-97. (d) inhibición ribonucleótica de la reductasa: Hakimelahi, G. H.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Sambaiah, T.; Zhu, J. L.; Ethiraj, K. S.; Pasdar, M.; Hakimelahi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 207-217. (e) efectos anti-inflamatorios: Siedle, B.; Cisielski, S.; Murillo, R.; Loser, B.; Castro, V.; Klaas, C. A.; Hucke, O.; Labahn, A.; Melzig, M. F.; Merfort, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2855-2861. (f) citotoxicidad: (i) Lee, K. H.; Huang, B. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 333-338; (ii) Hilmi, F.; Gertsch, J.; Bremner, P.; Valovic, S.; Heinrich, M.; Sticher, O.; Heilmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3659-3663. (g) En muchos casos se ha demostrado que la presencia de un doble enlace conjugado es esencial para la actividad biológica de la lactona debido a que ésta se comporta como un aceptor de tipo Michael, véase: Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C.-M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694-15695.

⁵⁰ (a) *Boronólido*: (i) Carda, M.; Rodríguez, R.; Segovia, B.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6560-6563; (ii) Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Assymetry* **2002**, *13*, 2317-2327. (b) *espicigerólido*: (i) Falomir, E.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 539-541; (ii) Falomir, E.; Murga, J.; Ruiz, P.; Carda, M.; Marco, J. A.; Pereda-Miranda, R.; Fragosó-Serrano, M.; Cerda-García-Rojas, C. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5672-5676. (c) *hiptólido*: (i) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1737-1739; (ii) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12261-12267. (d) *anamarina*: Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2979-2985. (e) *passifloricina A*: (i) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1447-1449; (ii) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7909-7912; (iii) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7277-7283; (iv) Cardona, W.; Quiñones, W.; Robledo, S.; Vélez, I. D.; Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Cardona, D.; Echeverri, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4086-4092.

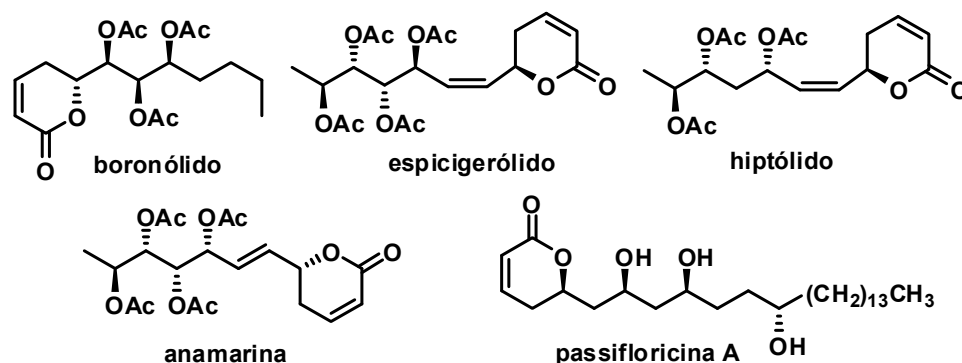


Figura 2.4

La dodoneína, una lactona de origen natural que exhibe una subunidad estructural de 5,6-dihidropiran-2-ona y cuya estructura se indica en la Figura 2.5, fue aislada en el año 2007 por el grupo del profesor Jean-Marie Coustard del extracto de la planta hemiparásita *Tapinanthus dodoneifolius* (DC) Dancer (Loranthaceae). Los ensayos de actividad biológica de la dodoneína demostraron su capacidad para provocar un efecto relajante de anillos aislados de aorta torácica de ratón cuando sufren contracciones por efecto de la norepinefrina.⁵¹

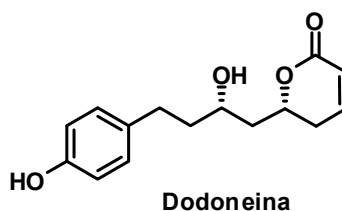


Figura 2.5

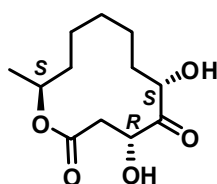
El tercer objetivo en esta Tesis fue conseguir la primera síntesis total enantioselectiva de la lactona dodoneína.

⁵¹ Ouedraogo, M.; Carreyre, H.; Vandebrouck, C.; Bescond, J.; Raymond, G.; Guissou, I. P.; Cognard, C.; Becq, F.; Potreau, D.; Cousson, A.; Marrot, J.; Coustard, J. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2006-2009.

d) Por último y también en relación con sustancias de naturaleza lactónica, se propuso como cuarto objetivo de esta Tesis, la síntesis del macrólido pandangólido 1 (véase Figura 2.6).

El pandangólido 1 es un macrólido de tipo undecanólido, con una agrupación de cetona y dos grupos hidroxilo situados en el perímetro del anillo lactónico.

Este compuesto fue aislado en el año 2000⁵² por fermentación de las cepas de ciertos hongos marinos encontrados en una muestra de tejido de una esponja sin identificar recolectada en Indonesia. Sin embargo, no fue hasta el año 2005 cuando el grupo del profesor Carmeli asignó su configuración relativa y absoluta al aislarlo, esta vez del cultivo de la familia de hongos *Cladosporium* sp., que habían sido encontrados en la esponja *Niphates rowi*, del Mar Rojo.⁵³



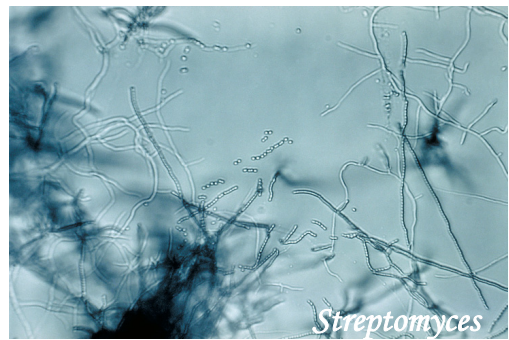
Pandangólido 1

Figura 2.6

A pesar de que el pandangólido 1 ha mostrado solamente una actividad moderada frente a un variado panel de bacterias, su síntesis total nos pareció interesante porque este metabolito no ha sido aún objeto de síntesis y por lo tanto sus configuraciones relativa y absoluta no han sido definitivamente establecidas.

⁵² Smith, C. J.; Abbanat, D.; Bernan, V. S.; Maiese, W. M.; Greenstein, M.; Jompa, J.; Tahir, A.; Ireland, C. M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 142-145.

⁵³ Gesner, S.; Cohen, N.; Ilan, M.; Yarden, O.; Carmeli, S. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1350-1353.



3. FEIGRISÓLIDO A

3 SÍNTESIS DE FEIGRISÓLIDO A

3.1 INTRODUCCIÓN

Los microorganismos terrestres y marinos son una fuente importante y productiva de nuevos productos naturales. En las últimas décadas, la actividad antibiótica y citotóxica asociada a la estructura de numerosos productos naturales de dicho origen ha provocado la atención de muchos investigadores, que han centrado sus estudios en el aislamiento, elucidación estructural y síntesis de nuevos metabolitos obtenidos a partir de diversos tipos de microorganismos. Entre éstos merecen particular mención las actinobacterias, que destacan por su gran capacidad para biosintetizar metabolitos de estructuras y actividades biológicas muy variadas.⁵⁴

En 1940, el bioquímico americano Selman A. Waksman aisló a partir de bacterias del género *Streptomyces* el antibiótico actinomicina.⁵⁵ Este y otros descubrimientos le valieron el premio Nobel de medicina del año 1952. Desde entonces, muchos microorganismos, muy particularmente los del género *Streptomyces*, han sido la fuente de centenares de antibióticos. Así, en el año 2000, Thiericke y colaboradores aislaron del caldo de cultivo de la cepa GT 051022 de la actinobacteria *Str. griseus* cuatro nuevos compuestos lactónicos a los que se denominó feigrisólidos A, B, C y D (véase Figura 3.1).⁵⁶ Estos metabolitos mostraron distintos grados de actividad antibacteriana, antiviral y citotóxica, así como de inhibición enzimática. Sus estructuras se asignaron en base a análisis espectroscópicos y transformaciones químicas. En el caso de

⁵⁴ Jensen, P. R.; Fenical, W. en *Drugs From the Sea*; Fusetani, N., Ed.; Karger; Basel, **2000**; pp 6-29.

⁵⁵ Waksman, S.A., Woodruff, B. *J. Bacteriol.* **1940**, *4*, 581-600.

⁵⁶ Tang, Y.-Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley, S.; Feng, X.-Z. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 934-943.

los feigrisólidos A y B, la configuración relativa de los tres estereocentros del anillo se estableció mediante medidas n.O.e ayudadas de cálculos de mecánica molecular. La configuración absoluta en el carbono C-8 se estableció como *S* en la lactona **3.1** y *R* en la lactona **3.2** mediante aplicación del método de Helmchen.⁵⁷

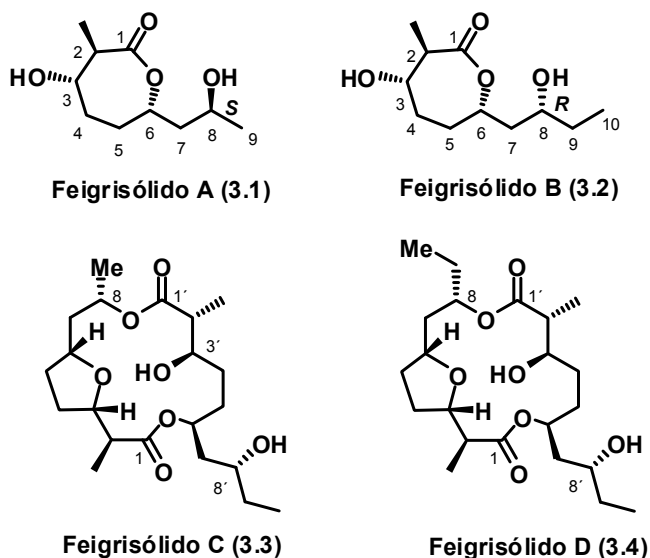


Figura 3.1

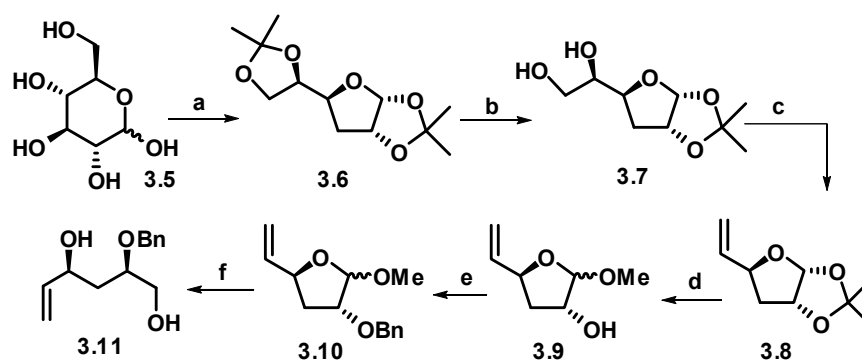
Por su parte, las estructuras de los feigrisólidos C y D se determinaron mediante comparación de sus datos espectroscópicos con los de los compuestos **3.1** y **3.2**, asumiendo que éstos últimos eran sus precursores biogénicos.

En el año 2004 Sobolevskaya y colaboradores aislaron cuatro macrólidos con capacidad antibiótica del medio de cultivo de la cepa marina *Streptomyces*

⁵⁷ Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *16*, 1527-1530.

sp. 6167.⁵⁸ Los análisis, basados en la espectroscopía de RMN mono y bidimensional y en la espectroscopía de masas de electrospray, determinaron que las estructuras de estos compuestos se correspondían con las de los feigrisólidos A, B y D y con la de la dinactina.

En el año 2004, G. V. Sharma y K. Kumar publicaron la síntesis del compuesto de estructura **3.2**, supuestamente feigrisólido B, síntesis que se llevó a cabo empleando D-glucosa como compuesto de partida. De este carbohidrato se aprovecharon todos los átomos de carbono así como dos de sus centros estereogénicos, que pasaron a constituir los estereocentros en C-6 y C-8 del compuesto **3.2** (numeración del feigrisólido B, véase Figura 3.1).⁵⁹ Así, la D-glucosa **3.5** se convirtió por cetalización y desoxigenación en el diacetónido **3.6**, el cual, por hidrólisis selectiva, proporcionó el diol **3.7** (véase Esquema 3.1).



Esquema 3.1

Reactivos y condiciones: (a) 1) H₃PO₄ en acetona 85%, ZnCl₂, temp. amb., 18 h, 91%; 2) NaH, THF, 0 °C, 30 min, CS₂, temp. amb., 30 min, MeI, temp. amb., 30 min, 98%; 3) *n*-Bu₃SnH, tolueno, Δ, 8 h, 87%. (b) H₂SO₄, MeOH, Δ, 12 h, 79%. (c) PPh₃, imidazol, tolueno, 60 °C, luego I₂, Δ, 4 h, 80%. (d) H₂SO₄, MeOH, Δ, 12 h, 79% (e) NaH, BnBr, THF, temp. amb., 6 h, 75%. (f) 1) H₂SO₄ (cat.), AcOH ac. 60%, 60 °C, 12 h, 90%; 2) NaBH₄, MeOH, temp. amb., 1 h, 90%.

⁵⁸ Sobolevskaya, M. P.; Fotso, S.; Havash, U.; Denisenko, V. A.; Helmke, E.; Prokofeva, N. G.; Kuznetsova, T. A.; Laatsch, H.; Elyakov, G. B. *Chem. Nat. Comp.* **2004**, *40*, 282-285.

⁵⁹ Sharma, G. V. M.; Kumar, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2323-2326.

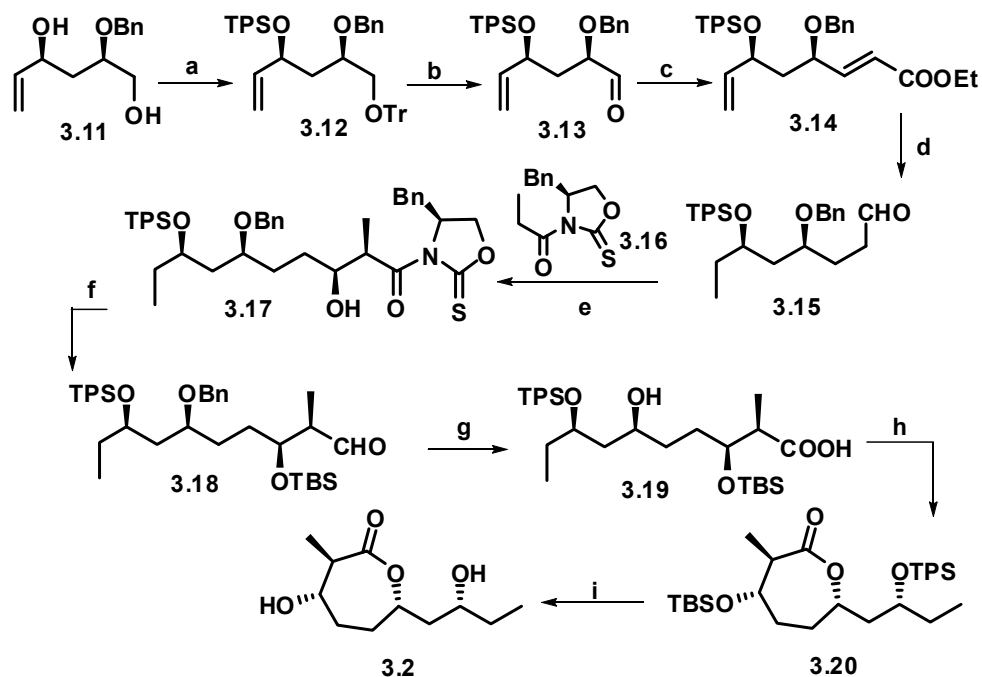
El compuesto **3.7** se transformó en la olefina **3.8**,⁶⁰ que condujo al metilglicósido **3.9** mediante metanolisis ácida. La O-bencilación, seguida de hidrólisis, proporcionó el diol **3.11**. Este compuesto **3.11**, mediante tritilación selectiva y silylación, condujo al triol totalmente protegido **3.12**. La destritilación seguida de oxidación llevó al aldehído **3.13**, el cual, mediante olefinación de Wittig, se convirtió en el éster conjugado **3.14**. Este compuesto se transformó en el aldehído **3.15** mediante hidrogenación, reducción a alcohol con LiAlH₄ y oxidación de éste con IBX. El compuesto **3.15** constituye el fragmento C3-C10 del feigrisólido B, y contiene dos de los cuatros estereocentros del producto natural. Los dos estereocentros restantes se instalaron mediante el empleo de la modificación de Crimmins⁶¹ de la metodología de adición aldólica de Evans.⁶² Así, la adición del Z-enolato de titanio derivado de la oxazolidintona **3.16** al aldehído **3.15** condujo al compuesto **3.17**, que se transformó en el aldehído **3.18** mediante silylación y eliminación reductora del auxiliar quiral. La oxidación de **3.18**, seguida de desbencilación, proporcionó el hidroxiácido **3.19**, que se transformó en la lactona **3.20** mediante esterificación de Yamaguchi.⁶³ El compuesto **3.2** se obtuvo por desilylación de la lactona **3.20** con el complejo HF·piridina. Al final, sin embargo, se encontró que los datos espectroscópicos y la rotación óptica del compuesto sintético **3.2** diferían de los del feigrisólido B (véase Esquema 3.2).

⁶⁰ Mereyala, H. B.; Goud, P.M.; Gadikota, R. R.; Reddy, K. R. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 1211-1222.

⁶¹ Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884.

⁶² Evans D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23-32.

⁶³ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.



Reactivos y condiciones: (a) 1) TrCl, Et₃N, CH₂Cl₂, temp. amb., 4 h, 78%; 2) TPSCl, imidazol, CH₂Cl₂, temp. amb., 4 h, 70%. (b) 1) TfOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 74%; 2) IBX, DMSO, temp. amb. 6 h, 91%. (c) Ph₃P=CHCOOEt, benceno, 80 °C, 1 h, 79%. (d) 1) PtO₂, EtOAc, H₂, temp. amb. 12 h, 90%; 2) LiAlH₄, THF, temp. amb., 1 h, 88%; 3) IBX, DMSO, temp. amb., 6 h, 90%. (e) **3.16**, TiCl₄, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, luego aldehído **3.15**, -78 °C 30 min, 61%. (f) 1) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, temp. amb. 30 min, 78%; 2) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 15 min, 80%. (g) 1) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno, tBuOH, temp. amb., 3 h, 92%; 2) DDQ, ac. CH₂Cl₂ (19:1), 40 °C, 5 h, 69%. (h) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, THF, Et₃N, DMAP, tolueno, 90 °C, 14 h, 89%. (i) HF·piridina, piridina, THF, 48 h, 72%.

La falta de coincidencia entre la estructura **3.2** y el feigrisólido B llevó a G. V. Sharma y K. Kumar a abordar la síntesis del estereoisómero **3.21**, con las configuraciones de los estereocentros C-2, C-3 y C-6 opuestas a las del compuesto **3.2** (véase Figura 3.2).

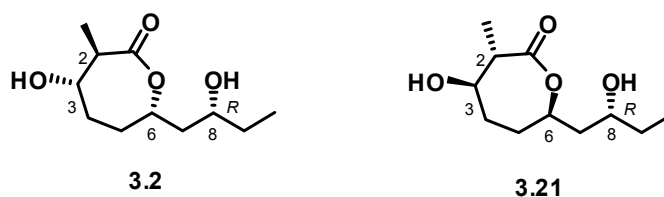
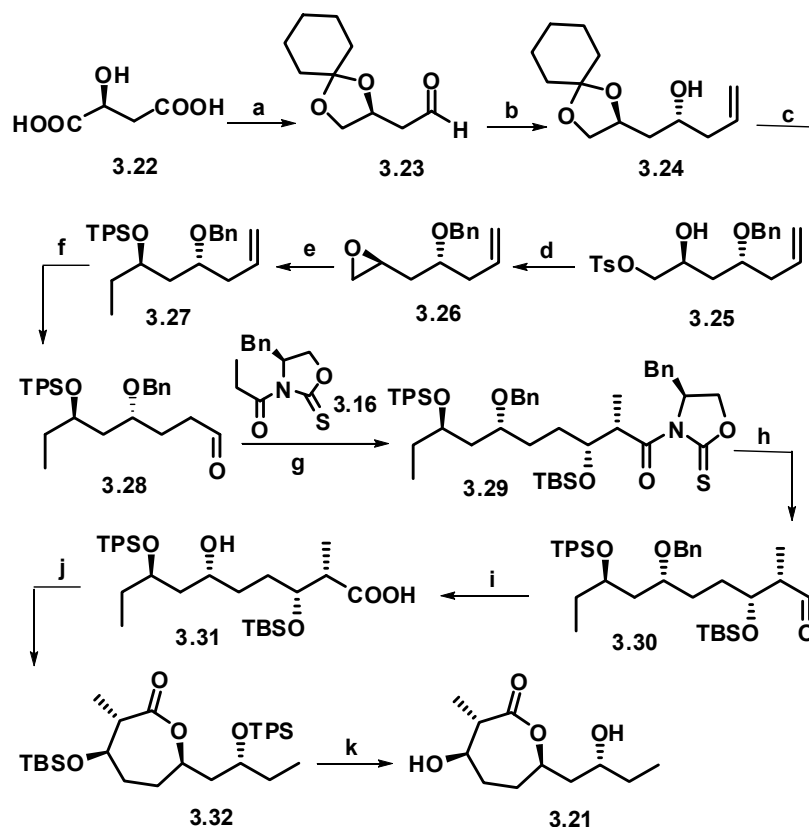


Figura 3.2

Para la síntesis de la estructura **3.21** se eligió como material quiral de partida el ácido L-málico, cuyo centro estereogénico pasó a constituir el estereocentro C-8 de la estructura **3.21** (Esquema 3.3). Así, la reducción del ácido L-málico **3.22**, seguida de cetalización y oxidación condujo al aldehído **3.23**, que se sometió a un proceso de alilación en condiciones de Barbier por reacción con bromuro de alilo en presencia de zinc, en una mezcla THF-NH₄Cl acuoso. La reacción no fue estereoselectiva y proporcionó una mezcla de diastereoisómeros, formada por el alcohol homoalílico **3.24** y su epímero en C-6 en relación aproximada 1:1. La separación cromatográfica de la mezcla de alcoholes diastereoisoméricos permitió la obtención del compuesto **3.24** puro, el cual, por bencilación, hidrólisis y tosilación, proporcionó el compuesto **3.25**. El tratamiento básico del tosilato condujo al oxirano **3.26**, que se transformó en el compuesto **3.27** mediante apertura nucleofílica con trimetilaluminio, seguida de sililación. La hidratación anti-Markovnikov del doble enlace seguida de oxidación llevó al aldehído **3.28**, que experimentó la adición aldólica del Z-enolato de titanio derivado de la oxazolidintona **3.16** para dar lugar, después de la sililación, al compuesto **3.29**. La eliminación reductora del auxiliar quiral condujo al aldehído **3.30**, el cual se convirtió en el hidroxiácido **3.31** por oxidación y desbencilación. Finalmente, la lactonización de Yamaguchi seguida de desililación proporcionó el compuesto **3.21**.

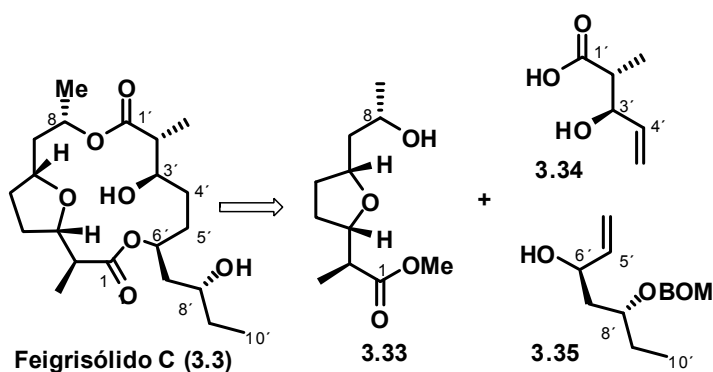


Esquema 3.3

Reactivos y condiciones: (a) 1) $\text{BH}_3\text{-DMS}$, $\text{B}(\text{OMe})_3$, THF, de 0 °C a temp. amb., 12 h, cuantitativo; 2) ciclohexanona, ácido *p*-toluensulfónico, temp. amb., 12 h, 85%; 3) IBX, DMSO, temp. amb. 6 h, 76%. (b) $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, zinc activado, THF- NH_4Cl ac. de 0 °C a temp. amb. 4 h, 34%. (c) 1) NaH, BnBr, THF, temp. amb., 6 h, 83%; 2) CSA, MeOH- H_2O , temp. amb. 12 h, 85%; 3) TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , temp. amb., 16 h, 66%. (d) K_2CO_3 , MeOH, temp. amb., 1 h, 81%. (e) 1) Me_3Al , *n*-BuLi, tolueno, de -20 °C a temp. amb., 12 h, 87%; 2) TPSOTf, imidazol, CH_2Cl_2 , temp. amb. 4 h, 91%. (f) 1) $\text{BH}_3\text{-DMS}$, THF, MeOH, ac. NaOH, H_2O_2 , temp. amb., 12 h, 61%; 2) IBX, DMSO, temp. amb., 6 h, 98%. (g) 1) **3.16**, TiCl_4 , TMEDA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 30 min., luego aldehído **3.28**, -78 °C, 30 min., 54%; 2) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , temp. amb., 30 min., 80%. (h) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C, 15 min., 83%. (i) 1) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-metil-2-buteno, *t*-BuOH, temp. amb., 3 h, 92%; 2) DDQ, CH_2Cl_2 , 40 °C, 5 h, 65%. (j) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, THF, Et_3N , DMAP, tolueno, 90 °C, 14 h, 83%. (k) HF-piridina, piridina, THF, 48 h, 75%.

Sin embargo, los datos espectroscópicos y el valor de poder rotatorio del compuesto sintético **3.21** tampoco coincidieron con los del feigrisólido B. En conclusión, la estructura originalmente propuesta para el feigrisólido B era incorrecta, aunque no había datos que indicasen la naturaleza del error. Tampoco cabía descartar que la verdadera estructura del producto natural se correspondiese con algún otro de los estereoisómeros no sintetizados en el trabajo de G. V. Sharma y K. Kumar.

En año 2005, Lee y colaboradores publicaron la síntesis de la estructura propuesta para el feigrisólido C, **3.3**, así como la de su epímero en el carbono C-3', **3.53** (véase Esquema 3.9).⁶⁴ La síntesis se llevó a cabo de forma convergente, por unión de los fragmentos **3.33**, **3.34** y **3.35** (Esquema 3.4).

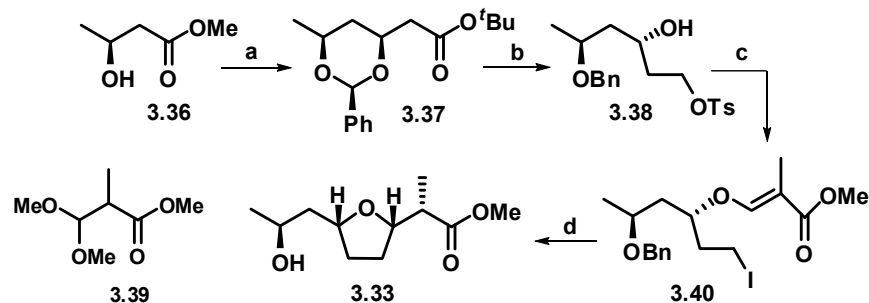


Esquema 3.4

Para la síntesis del fragmento **3.33** se eligió como compuesto de partida el (S)-(+)-3-hidroxi-butarato de metilo **3.36**, comercialmente accesible (Esquema 3.5). La adición Claisen del enolato de litio derivado del acetato de *t*-butilo proporcionó el β-cetoéster, que se convirtió en el bencilidenacetil **3.37** por reducción estereoselectiva seguida de acetalización. El tratamiento de **3.37**

⁶⁴ Kim, W. H.; Jung, J. H.; Sung, L. T.; Lim, S. M.; Lee, E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1085-1087.

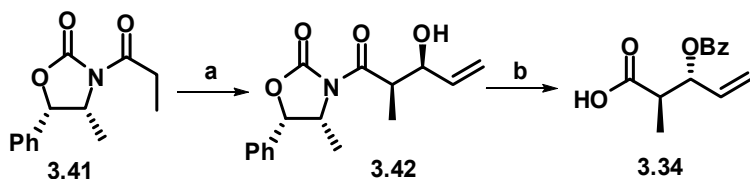
con LiAlH_4 y AlCl_3 provocó la reducción de la agrupación éster y la apertura reductora regioselectiva del anillo de bencilidenacetal para dar un diol, que por tosilación se convirtió en el tosilalcohol **3.38**. La reacción del alcohol con un exceso de 3,3-dimetoxi-2-metilpropionato de metilo **3.39**, en condiciones ácidas, seguida de la sustitución del grupo tosilo por yodo, condujo al compuesto **3.40**. Este compuesto se sometió a un proceso de adición radicalaria que proporcionó de manera estereoselectiva un compuesto tetrahidrofuránico que, tras desbencilación hidrogenolítica, dio lugar al compuesto **3.33** (fragmento C1-C8).



Esquema 3.5

Reactivos y condiciones: (a) 1) LDA, $t\text{BuOAc}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min., luego **3.36**, $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 87%; 2) Et_2BOMe , THF-MeOH (4:1), $-70\text{ }^\circ\text{C}$, 35 min, luego NaBH_4 , $-70\text{ }^\circ\text{C}$, 22 h, 85%; 3) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, ácido canforsulfónico (cat.), CH_2Cl_2 , temp. amb., 6 h, 94%. (b) 1) LiAlH_4 , AlCl_3 , CH_2Cl_2 - Et_2O (1:1), luego **3.37** en CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 80%; 2) Et_3N , cloruro de *p*-toluensulfonilo, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 8 h, 95%. (c) 1) **3.39**, PPTS, benceno, Δ , 4 h, 74%; 2) NaI , acetona, temp. amb., luego 3 h, Δ , 85%. (d) 1) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, tolueno, Et_3B , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, luego 1 h en atmósfera de O_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 92%; 2) H_2 , Pd/C 10%, MeOH, 30 min, 86%.

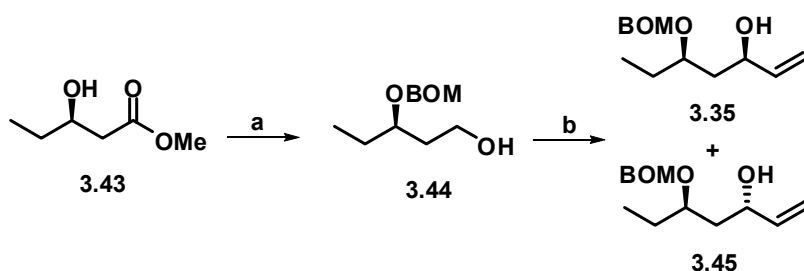
Para la síntesis del fragmento **3.34** se aplicó la metodología de adición aldólica desarrollada por D. A. Evans. Así, la adición del *Z*-enolato de boro derivado de la oxazolidinona **3.41** al aldehído acrílico proporcionó el aldol *syn* **3.42** (véase Esquema 3.6). Este compuesto, mediante inversión de Mitsunobu y eliminación básica del auxiliar quiral condujo al ácido **3.34** (fragmento C1'-C4').



Esquema 3.6

Reactivos y condiciones: (a) $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, DIPEA, de $-15\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, luego $-78\text{ }^\circ\text{C}$, acroleína, 1 h, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 77%. b) 1) PhCO_2H , DEAD, Ph_3P , benceno, temp. amb., 12 h, 96%; 2) H_2O_2 al 30%, LiOH, THF- H_2O (4:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 64%.

Para la síntesis del fragmento 3.35 (C5'-C10') se eligió como material de partida el (*R*)-3-hidroxipentanoato de metilo 3.43, comercialmente accesible (véase Esquema 3.7). Así, el hidroxiéster 3.43, mediante protección (BOM) seguida de reducción se transformó en el alcohol 3.44. La oxidación a aldehído, seguida de adición de bromuro de vinilmagnesio, proporcionó una mezcla de los diastereoisómeros 3.35 y 3.45.

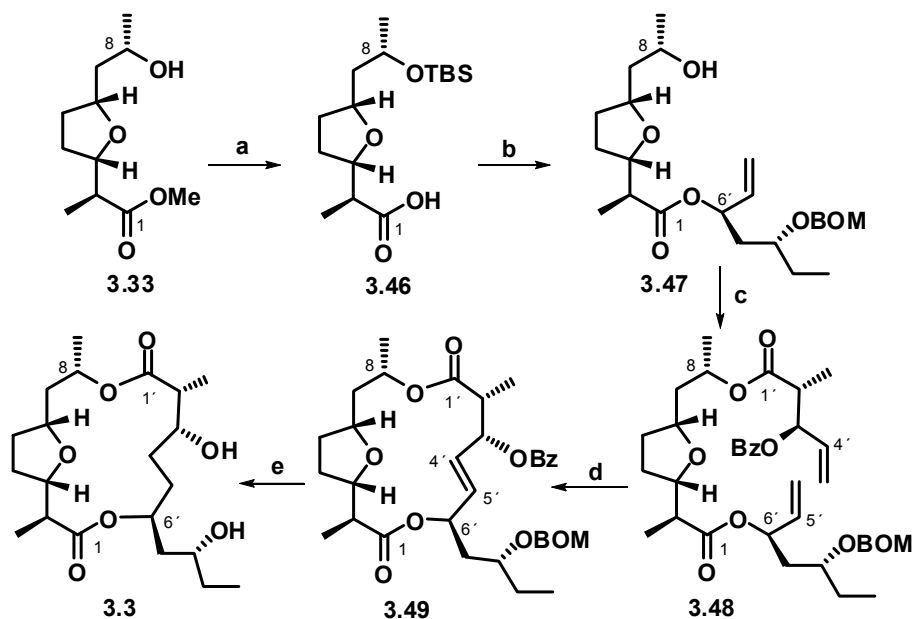


Esquema 3.7

Reactivos y condiciones: (a) 1) BOMCl, DIPEA, TBAI, CH_2Cl_2 , temp. amb., 18 h, 92%; 2) LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 78%. b) 1) $\text{SO}_3\cdot\text{py}$, Et_3N , DMSO- CH_2Cl_2 (1:1), de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a temp. amb., 30 min, 91%; 2) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 94% (mezcla 1:1 de diastereoisómeros).

La síntesis del feigrisólido C comenzó con la unión de los fragmentos C1-C8 y C5'-C10'. Para ello, el fragmento tetrahidrofuránico **3.33**, mediante siliación y saponificación, se convirtió en el ácido **3.46**, el cual mediante esterificación Yamaguchi⁶⁵ con el alcohol **3.35** proporcionó, después de la desiliación, el hidroxíster **3.47** (véase Esquema 3.8). Una nueva esterificación Yamaguchi, esta vez entre el hidroxíster **3.47** y el ácido **3.34** proporcionó el diéster **3.48**, el cual se sometió a la reacción de metátesis ciclante intramolecular mediante reacción con el catalizador de Grubbs de segunda generación, dando lugar a la dilactona **3.49**. La saponificación de ésta, seguida de hidrogenación para provocar la saturación del doble enlace y la eliminación hidrogenolítica del grupo BOM, condujo al compuesto **3.3**.

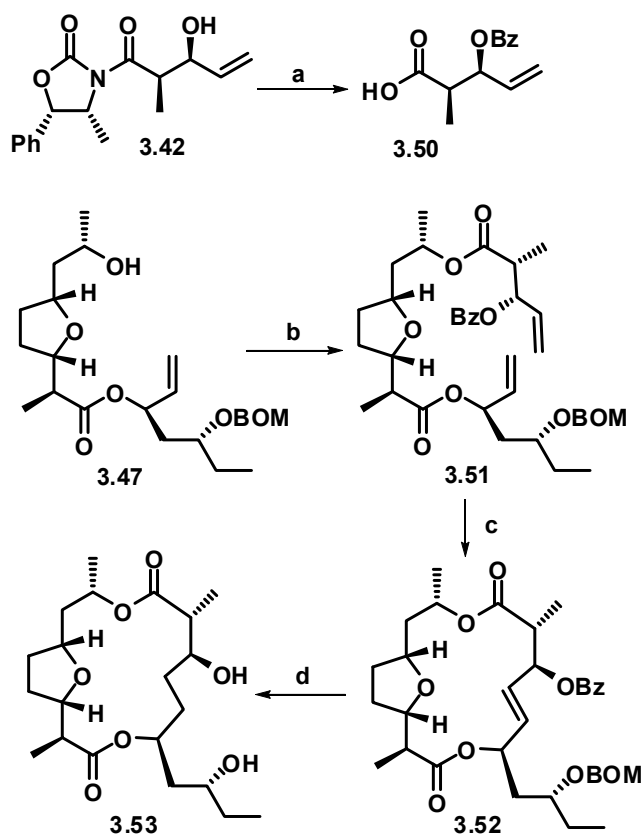
⁶⁵ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.



Esquema 3.8

Reactivos y condiciones: (a) 1) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , temp. amb. 6 h, 98%; 2) LiOH, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, temp. amb., 5 h, 98%. (b) 1) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et_3N , THF, temp. amb., 2 h, luego filtración y evaporación de THF, benceno, DMAP, **3.35**, temp. amb., 2 h, 98%; 2) HCl conc., MeOH, temp. amb., 1 h, 92%. (c) **3.34**, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et_3N , THF, temp. amb., 2 h, evaporar THF, benceno, DMAP, **3.47**, temp. amb., 5 h, 96%. (d) 15 mol % cat. de Grubbs de 2^a generación, CH_2Cl_2 , Δ , 12 h, 80%. (e) 1) K_2CO_3 , MeOH, temp. amb., 5 h, 82%; 2) H_2 , Pd/C 10%, MeOH, 2 h, 86%.

Al comparar los datos físicos y espectroscópicos del compuesto **3.3** con los del feigrisólido C natural, el grupo de Lee constató su falta de coincidencia. Ante la posibilidad de que el producto natural fuese el epímero en C3', Lee y col. sintetizaron el compuesto epimérico **3.53**, mediante la aplicación de una secuencia sintética similar a la del Esquema 3.8, y en la que se empleó el compuesto **3.50** como fragmento C1'-C4' (véase Esquema 3.9).



Esquema 3.9

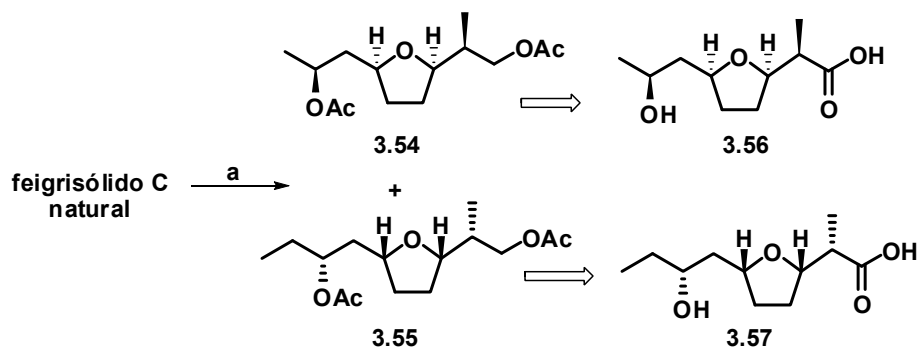
Reactivos y condiciones: (a) 1) BzCl, piridina, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 12 h, 91%; 2) H₂O₂ al 30%, LiOH, THF-H₂O (4:1), 0 °C, 1 h, 68%. (b) **3.50**, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, THF, temp. amb., 2 h, luego filtrac. y evap. THF, benceno, DMAP, **3.47**, temp. amb., 5 h, 92%. (c) 15 mol % cat. de Grubbs de 2^a generación, CH₂Cl₂, Δ, 12 h, 48% (p.p. recuperado 51%). (d) 1) K₂CO₃, MeOH, temp. amb., 5 h, 80%; 2) H₂, Pd/C 10%, MeOH, 2 h, 82%.

Los datos físicos y espectroscópicos del compuesto **3.53** tampoco coincidían con los del feigrisólido C natural.

El grupo de Lee llevó a cabo estudios de degradación del feigrisólido C,⁶⁶ que se basaron en una reducción exhaustiva del producto natural con LiBH₄

⁶⁶ Kim, W. H.; Jung, J. H.; Lee, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8190-8192.

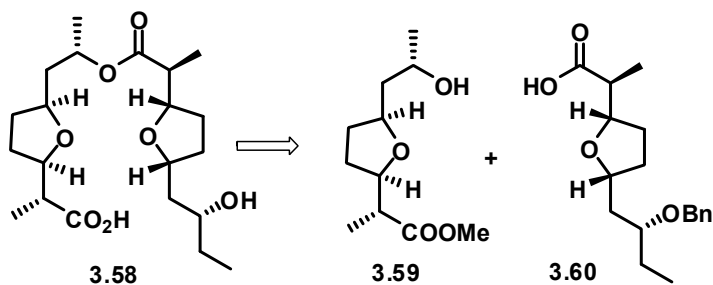
seguida de acetilación de los fragmentos generados en el proceso de reducción. Con este procedimiento lograron aislar los compuestos **3.54** y **3.55**, que aparecen en el Esquema 3.10. Lee y col. dedujeron que estos dos compuestos derivaban del ácido *treo*-(-)-nonáctico **3.56** y del ácido *treo*-(+)-homononáctico **3.57**, respectivamente.



Esquema 3.10

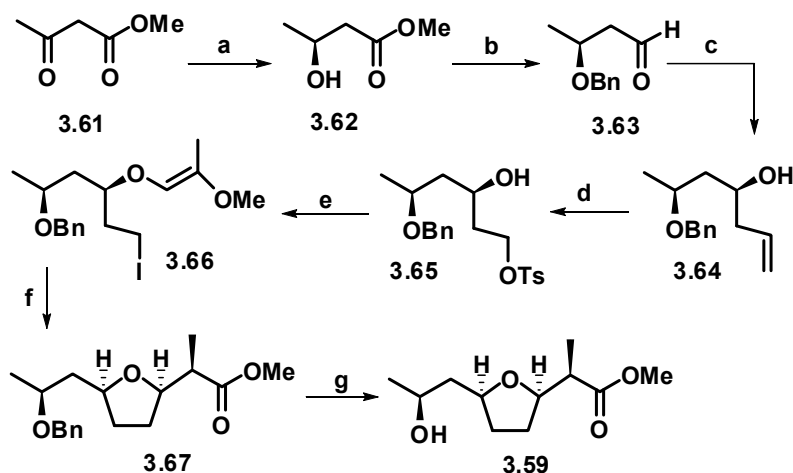
Reactivos y condiciones: (a) 1) LiBH₄, Et₂O, de 0 °C a temp. amb., 1 h; 2) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, temp. amb., 1 h.

Lee y col. decidieron sintetizar el compuesto **3.58** mediante la unión del *treo*-nonactato de metilo **3.59** con el ácido *treo*-homononáctico O-bencilado **3.60** (véase Esquema 3.11).



Esquema 3.11

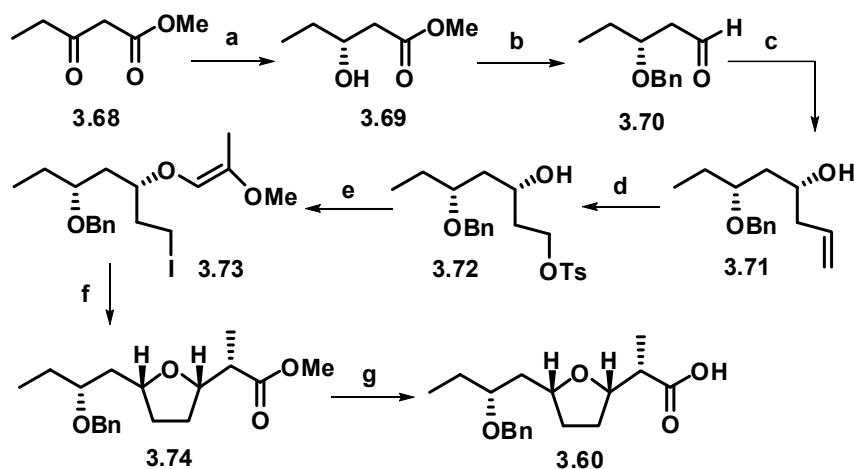
Para ello, y a partir del 3-oxobutirato de metilo **3.61**, prepararon el *treo*-nonactato de metilo **3.59** mediante la secuencia que se indica en el Esquema 3.12.



Esquema 3.12

Reactivos y condiciones: (a) $\text{RuBr}_2[(S)\text{-binap}]$, H_2 , 98 atm, MeOH, 25 °C, 52 h, 99%. (b) 1) $\text{PhCH}_2\text{OC(=NH)CCl}_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, ciclohexano- CH_2Cl_2 (2:1), temp. amb., 30 min, 63%; 2) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C, 4 h. (c) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, TiCl_4 , THF, -78 °C, 2 h, 85%. (d) 1) O_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C, 10 min, luego Me_2S , de -78 °C a 0 °C, 1 h; 2) NaBH_4 , MeOH, temp. amb., 2 h; 3) TsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , temp. amb., 5 h, 56%. (e) 1) 3,3-dimetoxi-2-metilpropanoato, PPTS, benceno, Δ (-MeOH), 3 h, 69%; 2) NaI , acetona, Δ , 2 h, 67%. (f) $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, Et_3B , tolueno, -20 °C, 30 min, 90%. (g) H_2 , $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, MeOH, temp. amb., cuantitativo.

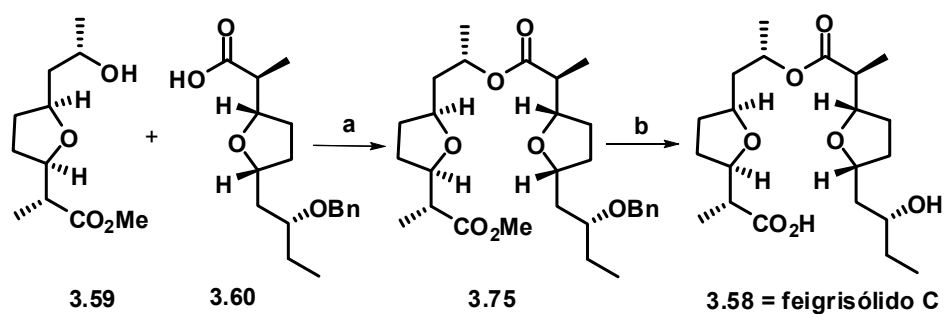
El ácido *treo*-(+)-homononáctico *O*-bencilado **3.60** se preparó a partir del 3-oxopentanoato de metilo **3.68** mediante la secuencia sintética que se indica en el Esquema 3.13, similar a la anterior.



Esquema 3.13

Reactivos y condiciones: (a) $\text{RuBr}_2[(R)\text{-binap}]$, H_2 98 atm., MeOH, 25 °C, 52 h, 99%. (b) 1) $\text{PhCH}_2\text{OC(=NH)CCl}_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, ciclohexano- CH_2Cl_2 (2:1), temp. amb., 30 min., 63%; 2) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78 °C, 4 h. (c) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, TiCl_4 , THF, -78 °C, 2 h, 85%. (d) 1) O_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C, 10 min, luego Me_2S , de -78 °C a 0 °C, 2 h; 2) NaBH_4 , MeOH, de 0 °C a temp. amb., 1 h, 78%; 3) TsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 8 h, 90%. (e) 1) 3,3-dimetoxi-2-metilpropanoato, PPTS, benceno, Δ (-MeOH), 4 h, 69%; 2) NaI , acetona, Δ , 3 h, 67%. (f) $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, Et_3B , tolueno, -20 °C, 1 h en atmósfera de O_2 , 94%. (g) LiOH en H_2O , MeOH, temp. amb., 5 h, 91%.

La unión entre los fragmentos **3.59** y **3.60** se llevó a cabo mediante una esterificación de tipo Yamaguchi. El éster resultante **3.75**, mediante desbencilación hidrogenolítica seguida de saponificación, se convirtió en el compuesto **3.58** (véase Esquema 3.14).



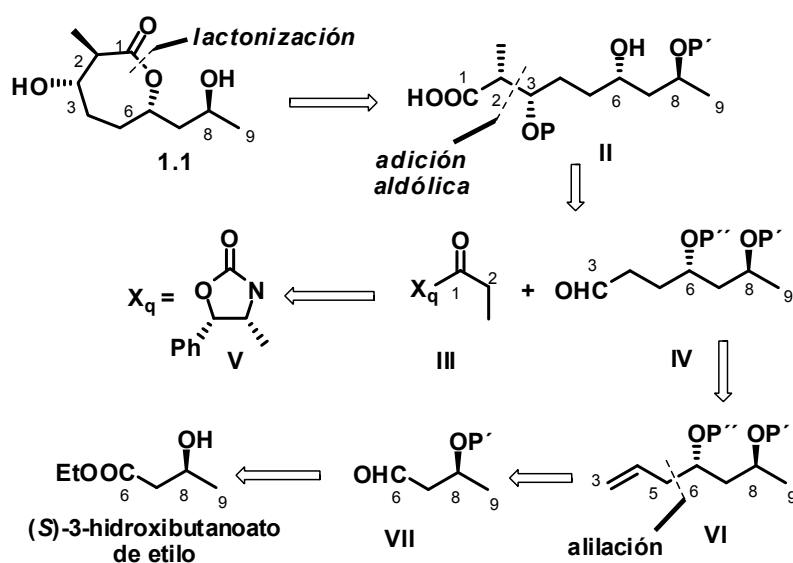
Esquema 3.14

Reactivos y condiciones: (a) **3.60**, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, THF, temp. amb., 2 h, luego filtración y evaporación de THF, benceno, DMAP, **3.59**, temp. amb., 2 h, 94%. (b) 1) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, 30 min., 91%; 2) *n*-PrSLi, HMPA, temp. amb., 2 h, 76%.

Las constantes físicas y espectroscópicas de este compuesto resultaron ser totalmente coincidentes con las del feigrisólido C.

3.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis retrosintético que aplicamos a la síntesis de la estructura propuesta para el feigrisólido A se indica en el Esquema 3.15, y se inicia con la desconexión del enlace lactónico. Esta operación genera el hidroxiácido **II**, que se desconecta en el enlace C2-C3 para generar el compuesto carbonílico **III** y el aldehído **IV**.



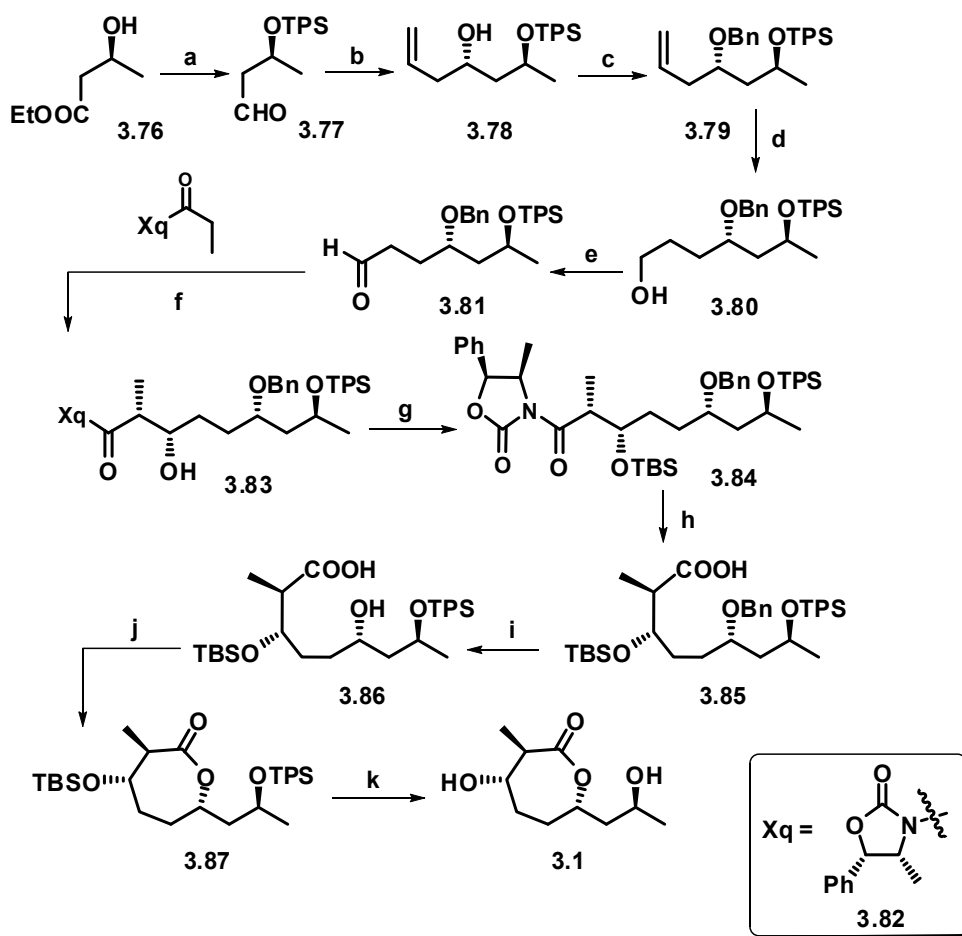
Esquema 3.15

En el sentido sintético la unión entre el compuesto carbonílico **III** y el aldehído **IV** dará dar lugar al enlace C2-C3, y al mismo tiempo instalará los centros estereogénicos en estos carbonos. Para llevar a cabo este proceso se pensó en recurrir a la metodología de adición aldólica desarrollada por D. A. Evans y col., que utiliza como auxiliares quirales oxazolidinonas preparadas a partir de aminoácidos o aminoalcoholes naturales. En nuestro caso, y a fin de

conseguir el ataque a la cara *Re* del aldehído, deberíamos utilizar la oxazolidinona **V** que deriva de norefedrina. Por otro lado, el aldehído **IV**, que contiene dos centros estereogénicos, se podría sintetizar de la olefina **VI** mediante hidratación-oxidación, la cual, por escisión del enlace C5-C6 conduce al β -alcoialdehído **VII**. En el sentido sintético, el compuesto **VI** se podría sintetizar mediante un proceso de alilación estereocontrolada sobre el β -alcoialdehído **VII**, que debería ser fácilmente obtenible a partir del (*S*)-3-hidroxi-butanoato de etilo, accesible comercialmente.

Basándonos en el análisis retrosintético anterior iniciamos la preparación del feigrisólido A con la reacción de protección de la agrupación hidroxílica del (*S*)-3-hidroxi-butanoato de etilo **3.76**, para lo cual utilizamos el grupo *t*-butildifenilsililo como protector. Esta elección se basó fundamentalmente en tres motivos: la relativa estabilidad de este protector a un buen número de condiciones de reacción, su elevado peso molecular, que debería disminuir las pérdidas por volatilidad de los intermedios sintéticos, y la presencia en su estructura de las agrupaciones fenilo, cuya absorción en el rango ultravioleta le hace ser más fácilmente detectable en placas de cromatografía de capa fina. Así, el hidroxiéster **3.76** se sililó por reacción con *t*-butildifenilclorosilano en DMF en presencia de imidazol, y el producto resultante se transformó en el aldehído **3.77** por reducción con DIBAL en hexano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁶⁷ (véase Esquema 3.16).

⁶⁷ Claffey, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7646-7647.



Esquema 3.16

Reactivos y condiciones: (a) 1) TPSCI, imidazol, DMF, temp. amb., 12 h, 90%; 2) DIBAL, hexano, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 75%. (b) alilIpc_2 [a partir de $(-)\text{-Ipc}_2\text{BCl}$ y bromuro de alilmagnesio], Et_2O , $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h (mezcla de diastereoisómeros 89:11), 70%. (c) $\text{PhCH}_2\text{OC(=NH)CCl}_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, CH_2Cl_2 , temp. amb., 3 h, 83%. (d) 1) 9-BBN, THF, temp. amb., 18 h; 2) MeOH , NaOH , H_2O_2 al 30%, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 77%. (e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, luego Et_3N , temp. amb., 1 h. (f) **3.82**, Bu_2BOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de adición del aldehído **3.81** de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h, 70% (global, 2 pasos). (g) TBSOTf , 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , temp. amb., 1 h, 85%. (h) LiOH , H_2O_2 , THF acuoso, temp. amb., 24 h, 76%. (i) Pd/C , H_2 , EtOAc , temp. amb., 2 h, 84%. (j) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, DIPEA, DMAP, THF, temp. amb., 1 h, 87%. (k) HF -piridina, THF, $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h, 70%.

La alilación asimétrica del aldehído **3.77** para dar el alcohol homoalílico **3.78** se llevó a cabo con la metodología de Brown.⁶⁸ Así, la reacción del aldehído **3.77** con el alil-borano quiral generado *in situ* por reacción de (-)-DIPCl con bromuro de alilmagnesio proporcionó el alcohol **3.78**, junto con el correspondiente diastereoisómero, en relación 89:11. Esta relación se midió mediante integración de varias señales en el espectro de ¹³C-RMN. El diastereoisómero mayoritario **3.78** se obtuvo en forma pura mediante cromatografía flash sobre gel de sílice empleando como eluyente hexano y aumentando gradualmente la polaridad hasta la mezcla hexano-Et₂O en relación 98:2.

La agrupación hidroxílica del alcohol **3.78** debía protegerse con un grupo ortogonal al TPS, para lo cual decidimos emplear el grupo bencilo (Bn). Para la bencilación del alcohol **3.78** empleamos tricloroacetimidato de bencilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido trifílico,⁶⁹ lo que proporcionó el compuesto **3.79** con un 83% de rendimiento. La hidratación anti-Markovnikov del doble enlace se consiguió mediante hidroboración con 9-BBN. El alcohol obtenido **3.80** se convirtió en el aldehído **3.81** mediante oxidación Swern.⁷⁰

Como se ha comentado en la parte de análisis retrosintético, la creación del enlace C2-C3, y los respectivos estereocentros asociados a estos dos carbonos, se llevó a cabo mediante una reacción de adición aldólica de tipo Evans.⁷¹ Así, la oxazolidinona **3.82** (4 equiv.) se convirtió en el Z-enolato de

⁶⁸ (a) Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2417-2420. (b) Para revisiones recientes sobre alilaciones asimétricas, véase: i) Duthaler R. O.; Hafner, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 43-45; ii) Ramachandran, P. V. *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23-35; iii) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793; iv) Hall, D. G. *Synlett* **2007**, 1644-1655.

⁶⁹ Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250.

⁷⁰ (a) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482. (b) Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, *3*, 165-185. La oxidación con PCC daba rendimientos inferiores.

⁷¹ (a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23-32. (b) Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Winterfeldt, E., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1993**; Vol. 2, pp 239-276. Véase también: Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1-200.

boro correspondiente por reacción con Bu₂BOTf y Et₃N en CH₂Cl₂ a -78 °C. Después de 15 minutos a -78 °C se calentó hasta 0 °C y se agitó 1 hora a esa temperatura. Luego se enfrió nuevamente a -78 °C y se adicionó el aldehído **3.81** (1 equiv.), agitando durante 18 horas a 0 °C. El alcoxiborano generado en este proceso se oxidó por adición de un tampón a pH 7 constituido por MeOH y H₂O₂ al 30%. En estas condiciones se obtuvo el compuesto **3.83**, con un rendimiento del 70% global desde el alcohol **3.80**, y como único diastereoisómero detectable en RMN.⁷²

Hay que señalar que en las condiciones descritas originalmente por D. A. Evans, que emplean una relación equimolecular de oxazolidinona, agente de enolización, base y aldehído la reacción no tenía lugar.⁷³ Después de una considerable cantidad de ensayos se consiguió optimizar el proceso de adición aldólica, obteniéndose los mejores resultados cuando se emplearon 4 equivalentes de oxazolidinona, agente de enolización y base por cada equivalente de aldehído (véase Parte Experimental).

La protección del aldol **3.83** (Xq = **3.82**) en forma de *t*-butildimetilsilileter (TBS)⁷⁴ condujo al compuesto **3.84**, el cual, por reacción con hidroperóxido de litio, se transformó en el ácido **3.85**.

Mientras se trabajaba en la optimización de la adición aldólica de Evans se ensayó también la reacción de adición aldólica con la *N*-propanoilsultama de Oppolzer (Xq = **3.88**) (véase Figura 3.3).⁷⁵ Con este auxiliar quiral, la adición proporcionó el aldol **3.83** (Xq = **3.88**) con rendimientos similares a los obtenidos con el auxiliar quiral de Evans. Sin embargo, la subsiguiente

⁷² En una primera instancia, el alcohol **3.78** se protegió en forma de MEM éter: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. en *Protective Groups in Organic Synthesis* (3. Ed.), John Wiley and Sons, N. York, **1999**, pp. 127-141. Sin embargo, la eliminación de este grupo en los pasos finales del proceso sintético provocaba la descomposición del material de partida.

⁷³ (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129. (b) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77-91.

⁷⁴ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

⁷⁵ Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767-2772.

hidrólisis de la sultama funcionó con muy bajos rendimientos, por lo que se optó por la metodología de Evans (Esquema 3.16).

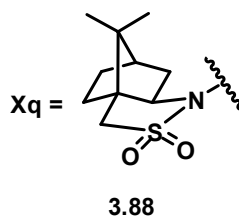


Figura 3.3

La eliminación hidrogenolítica del grupo bencilo en el ácido **3.85** condujo al hidroxiácido **3.86**, que se sometió a un proceso de lactonización en las condiciones de Yamaguchi por reacción con el cloruro del ácido 2,4,6-triclorobenzoilo.⁷⁶ Este proceso proporcionó la lactona cristalina **3.87**, cuya estructura se confirmó mediante difracción de rayos X (véase Figura 3.4).

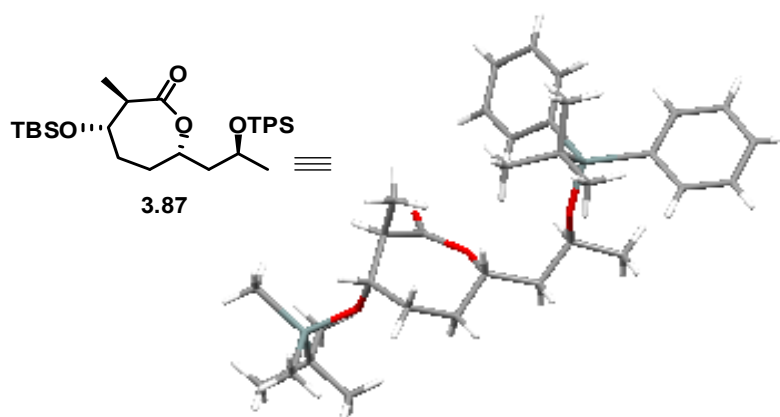


Figura 3.4

⁷⁶ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

Para completar la síntesis del compuesto **3.1** sólo restaba la eliminación de las agrupaciones sililo en la lactona **3.87**. Cuando se intentó el proceso de desprotección con el complejo ácido fluorhídrico-piridina en acetonitrilo,⁷⁷ se produjo la apertura del anillo lactónico, por lo que se decidió emplear el mismo dador de fluoruro pero en un medio tamponado con piridina.⁷⁸ Después de 3 días de reacción a temperatura ambiente todavía se apreciaba por cromatografía de capa fina la presencia de productos monosililados, por lo que se optó por llevar a cabo la reacción a 55 °C. En estas condiciones se consiguió la desprotección total y la obtención de la dihidroxilactona **3.1**.

Cuando se compararon las propiedades físicas y espectroscópicas del compuesto sintético **3.1** se comprobó que no coincidían con las descritas para el feigrisólido A. Por ejemplo, los poderes rotatorios del producto sintético y del natural, que se indican en la Tabla 3.1, son apreciablemente distintos.

Tabla 3.1. Poderes rotatorios de la lactona **3.1** y del feigrisólido A.

Compuesto	$[\alpha]_D$
Lactona 3.1	+47.4 (c 1.2; CHCl ₃)
Feigrisólido A	+3.4 (c 0.3; CH ₃ OH) ⁷⁹

Además de esto, los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C tampoco eran coincidentes (véase Tabla 3.2).

⁷⁷ Nicolaou, K. C.; Patron, A. P.; Ajito, K.; Richter, P. K.; Khatuya, H.; Bertinato, P.; Miller, R. A.; Tomaszewski, M. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847-868.

⁷⁸ Paterson, I.; Tudge, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833-6849.

⁷⁹ Tang, Y.-Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley, S.; Feng, X.-Z. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 934-943.

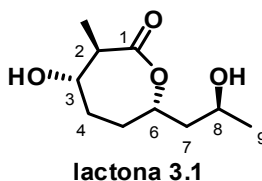


Tabla 3.2. Comparación de los datos de RMN ^1H (500 MHz) y RMN ^{13}C (125 MHz) de la lactona sintética **3.1** y del feigrisólido A natural.

Posición	Lactona 3.1		Feigrisólido A natural	
	H, δ ppm, mult. (J in Hz)	C, δ ppm	H, δ ppm, mult. (J in Hz)	C, δ ppm
1	–	175.0	–	177.5
2	3.20 dq (6, 7.5)	50.4	2.50 dq (8.3, 7.2)	45.3
3	3.90 ddd (6, 5, 2.5)	69.9	3.98 q (8.3)	81.1
4	1.70 dt (15, 5) 2.00-1.90 m	29.1	1.67 m 2.03 m	29.1
5	2.15-2.00 br m	30.0	1.66 m 2.01 m	39.5 ⁸⁰
6	4.75 br t (10)	75.7	4.19 m	77.1
7	1.80 ddd(14.5,10,2.2) 1.53 ddd(14.5,10,2.5)	45.3	1.68 m (2H)	42.9
8	4.11 m	64.0	4.08 m	65.2
9	1.21 d (6.2)	24.3	1.21 d (6.3)	23.1
Me-C ₂	1.39 d (7.5)	13.4	1.16 d (7.2)	13.7

⁸⁰ Los valores de desplazamiento químico del carbono C-5 en el feigrisólido A y B deben ser parecidos y en torno a 30 ppm, según un programa de predicción de desplazamientos químicos en RMN. Sin embargo, Thiericke y colaboradores asignaron un valor de 39.5 ppm en lo que parece ser un error tipográfico en el artículo original.

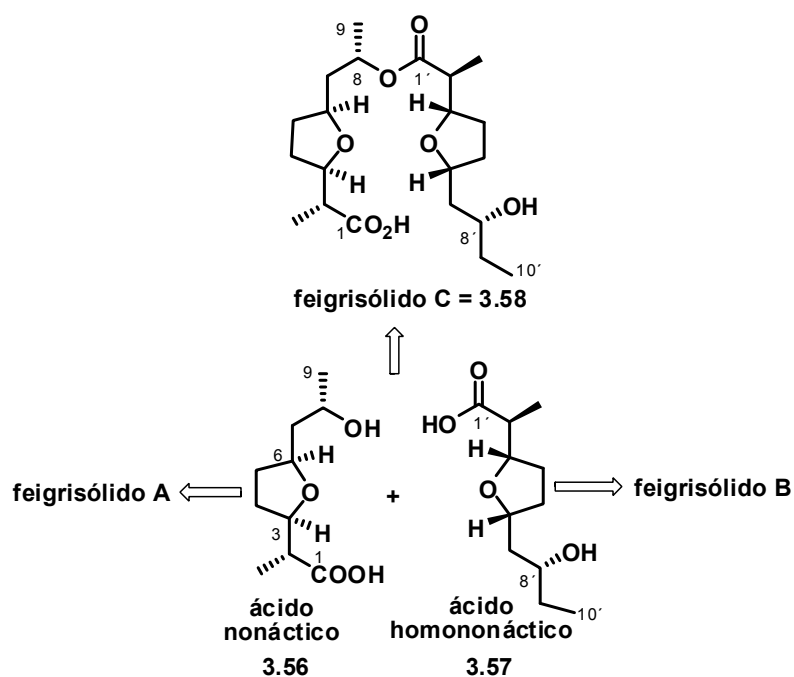
Otro dato revelador de la incorrecta asignación estructural del feigrisólido A por parte de Thiericke y col. lo proporcionó el hecho de que, al acetilar el compuesto **3.1** con anhídrido acético en piridina, se obtuvo el correspondiente compuesto diacetilado. En las mismas condiciones de acetilación, el grupo de Thiericke había descrito la obtención de un compuesto monoacetilado a partir del feigrisólido A natural.⁸¹ En este momento en que se completó la presente síntesis, ya se conocía la incorrecta asignación estructural del feigrisólido B⁸² y del feigrisólido C (véase Introducción del capítulo).⁸³

La propuesta estructural efectuada por el grupo de Lee para este último compuesto, con los ácidos (-)-nonáctico y (+)-homononáctico como probables precursores biogénicos para el feigrisólido C, dio la clave para proponer una estructura alternativa para el feigrisólido A. Nosotros pensamos que estos dos ácidos podrían estar estrechamente relacionados con las estructuras del feigrisólido A y del feigrisólido B (Esquema 3.17). Más aún, la estructura del feigrisólido A podría corresponder a la del propio ácido nonáctico y la del feigrisólido B a la del ácido homononáctico. De hecho, el feigrisólido A y el ácido nonáctico **3.56** tienen el mismo peso y fórmula moleculares ($C_{10}H_{18}O_4$, $M = 202$) y la misma conectividad de átomos C e H. Además, si la estructura del feigrisólido A fuese la del ácido (-)-nonáctico se debería medir un efecto n.O.e entre los protones H-3 y H-6, tal y como fue descrito por Thiericke y colaboradores en el producto natural. Este efecto n.O.e. no lo observamos nosotros en el producto sintético **3.1** preparado en esta Tesis.

⁸¹ Tang, Y.-Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley, S.; Feng, X.-Z. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 934-943.

⁸² Sharma, G. V. M.; Kumar, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2323-2326.

⁸³ (a) Kim, W. H.; Jung, J. H.; Sung, L. T.; Lim, S. M.; Lee, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1085-1087. (b) Kim, W. H.; Jung, J. H.; Lee, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8190-8192. Véase también: Lee, E.; Sung, L. T.; Hong, S. K. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1189-1190.



Esquema 3.17

A la vista de los hechos y conclusiones antes mencionados, nos pusimos en contacto con el profesor E. Lee, quien nos envió los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C de RMN de alta resolución de los ácidos (-)-nonáctico y (+)-homononáctico. Estos datos, que no estaban disponibles en la literatura,⁸⁴ nos permitieron establecer definitivamente que el feigrisólido A es en realidad el ácido (-)-nonáctico, y que la estructura **3.1** por nosotros sintetizada no se corresponde, por lo tanto, con ningún producto natural descrito hasta la fecha (véase Tabla 3.3).

⁸⁴ Únicamente los datos de RMN de ^1H del ácido (+)-nonáctico han sido descritos en la bibliografía: Fraser, B.; Perlmutter, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2896-2899.

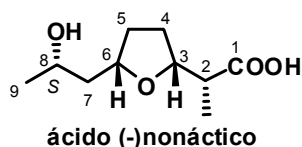


Tabla 3.3. Comparación de los datos de RMN ^1H (500 MHz) y RMN ^{13}C (125 MHz) del ácido (-)-nonáctico y del feigrisólido A natural.

posición	Ácido (-)-nonáctico		Feigrisólido A natural	
	H, δ ppm, mult. (J en Hz)	C, δ ppm	H, δ ppm, mult. (J en Hz)	C, δ ppm
1	–	177.9	–	177.5
2	2.51 quint (7.5)	45.3	2.50 dq (8.3, 7.2)	45.3
3	4.10-3.95 m	81.0	3.98 q (8.3)	81.1
4	1.75-1.60 m	29.0	1.67 m 2.03 m	29.1
5	2.10-1.90 m	30.5	1.66 m 2.01 m	39.5*
6	4.19 m	77.2	4.19 m	77.1
7	1.75-1.60 m	42.8	1.68 m (2H)	42.9
8	4.10-3.95 m	65.2	4.08 m	65.2
9	1.21 d (6.3)	23.1	1.21 d (6.3)	23.1
Me-C ₂	1.16 d (7)	13.6	1.16 d (7.2)	13.7

* Probable error tipográfico.

Siguiendo el mismo razonamiento, el feigrisólido B se correspondería con la mitad derecha de la estructura corregida del feigrisólido C, y por lo tanto su estructura debería ser la del ácido (+)-homononáctico.

En la Tabla 3.4 se comparan los datos espectroscópicos del feigrisólido B con los del ácido homononáctico.

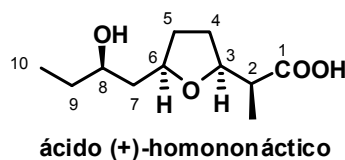


Tabla 3.4. Comparación de los datos de RMN ^1H (500 MHz) y RMN ^{13}C (125 MHz) del ácido (+)-homononáctico y del feigrisólido B natural.

posición	Ácido (+)-homononáctico		Feigrisólido B natural	
	H, δ ppm, mult. (J en Hz)	C, δ ppm	H, δ ppm, mult. (J en Hz)	C, δ ppm
1	–	178.0	–	177.6
2	2.51 quint (7.5)	45.3	2.50 dq (8.3, 7)	45.3
3	3.99 m	81.0	3.98 br q (8.3)	81.0
4	1.75-1.40 br m	29.0	1.68 m 2.03 m	29.1
5	2.05-2.00 m	30.7	1.65 m 2.01 m	30.6
6	4.20 m	77.3	4.21 m	77.3
7	1.75-1.40 br m	40.8	1.70 m (2H)	40.7
8	3.77 m	70.4	3.78 m	70.4
9	1.75-1.40 br m	29.9	1.51 m (2H)	29.9
10	0.92 t (7.5)	10.0	0.92 t (7.5)	10.0
Me-C ₂	1.15 d (7)	13.6	1.16 d (7)	13.7

En conclusión, la síntesis de la lactona **3.1** nos ha permitido demostrar que la estructura originalmente asignada al feigrisólido A era incorrecta. Por otro lado, la comparación de los datos espectroscópicos del ácido nonáctico con los del feigrisólido A natural nos ha permitido demostrar que la estructura del producto natural se corresponde con la del ácido (-)-nonáctico.⁸⁵

De igual modo, los estudios llevados a cabo en esta Tesis nos han permitido extraer también como conclusión lateral que la estructura del feigrisólido B natural ha de ser asimismo corregida, puesto que la comparación de los datos espectroscópicos de dicho compuesto con los del ácido (+)-homononáctico demuestran que ambos compuestos son el mismo.⁸⁵

⁸⁵ Álvarez-Bercedo, P.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5766-5769.

3.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

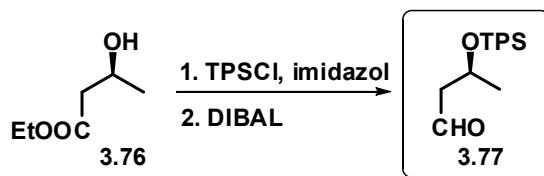
3.3.1 TÉCNICAS GENERALES

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch), utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro del sodio. Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 mL en el disolvente correspondiente. Los espectros de IR se obtuvieron mediante el uso de pastillas de NaCl en un espectrómetro Perkin Elmer modelo 2000 FT-IR, abarcando la región 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro de masas VG AutoSpec por los modos de impacto electrónico (EIMS, 70 eV) o bombardeo con átomos rápidos (FABMS). Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 500 (frecuencias aproximadas de operación, 500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C). La naturaleza de las señales de carbono (C, CH, CH_2 , CH_3) se determinó utilizando las técnicas APT o DEPT. Las asignaciones de las señales se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (HMQC/HMBC). Salvo indicación en contra, los espectros se midieron en disolución de CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) están indicados en ppm usando como referencia las señales residuales del disolvente (δ 7.25 ppm para el ^1H y 77.0 ppm para el ^{13}C del CDCl_3). En el caso de las multiplicidades en el ^1H -RMN se han usado *s* cuando se trata de un singulete, *d* para doblete, *t* para triplete, *c* para cuadruplete, *quint* para quintuplete, *sext* para sextuplete, *hept* para heptuplete, *m* para múltiplete, *br* cuando se trata de una señal ancha y *app* cuando se trate de una señal con una multiplicidad aparente. Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554. Los disolventes se destilaron y secaron antes de su uso según las técnicas habituales. El diclorometano se destiló sobre pentóxido de fósforo

y se guardó sobre tamiz molecular de 4Å. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) se destilaron sobre sodio metálico antes de su uso (usando benzofenona como indicador). La trietilamina se destiló sobre hidróxido potásico. La acetona, DMF y DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å. Los reactivos disponibles comercialmente se utilizaron sin tratamiento previo, directamente de Aldrich, Fluka o Acros. Los reactivos sensibles al aire se utilizaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno, evitando en todo momento el contacto con el aire y humedad.

3.3.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

1. Síntesis del aldehído 3.77



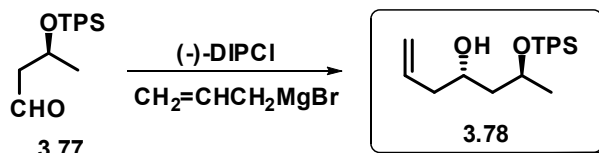
A una disolución de (*S*)-3-hidroxibutanoato de etilo **3.76** (1.6 mL, 12.0 mmol, 1 eq) en DMF (40 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂, TPSCl (3.5 mL, 13.2 mmol, 1.1 eq) e imidazol (1.25 g, 18 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 12 horas. Luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-Et₂O (95:5), obteniéndose 4.0 g (90%) del hidroxiéster sililado en forma de aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.80 (m, 4H), 7.44 (m, 6H), 4.45 (dt, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) 1.15 (s, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 170.9, 134.1, 133.7, 19.0 (C), 135.7 (x 2), 135.6 (x 2), 129.5, 129.4, 127.4 (x 2), 127.3 (x 2), 66.8 (CH), 59.9, 44.5 (CH₂), 26.8 (x 3), 23.4, 14.0 (CH₃).

A una disolución del éster sililado (4.0 g, 10.8 mmol, 1 eq) en hexano seco (120 mL) se le añadió gota a gota, a -78 °C y bajo atmósfera de N₂, una disolución de DIBAL en hexano (11.3 mL, 1M en hexano, 11.3 mmol, 1.05 eq). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se detuvo mediante adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). Luego, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y la mezcla se filtró sobre celite, lavando a fondo el residuo sólido con hexano. Después de evaporar el disolvente a vacío el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 2.6 g (75%) del aldehído **3.77**.

2. Síntesis del alcohol homoalílico 3.78



A una disolución de (-)-DIPCl (3.8 g, 12.0 mmol, 1.5 eq) en Et₂O (50 mL) se le añadió, a -78 °C y bajo atmósfera de N₂, alilMgBr (1M en Et₂O, 10.0 mL, 10.0 mmol, 1.25 eq). La reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos y luego 1 hora a 0 °C. A continuación, las sales de magnesio se eliminaron mediante filtración bajo atmósfera inerte y la disolución resultante se enfrió a -78 °C. Seguidamente se añadió, a esa temperatura, el aldehído **3.77** (2.6 g, 8.0 mmol, 1.0 eq) disuelto en Et₂O (25 mL), y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora. La reacción se detuvo por adición secuencial de una disolución tampón (pH = 7) (48.0 mL), MeOH (48.0 mL) y H₂O₂ (24.0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano y hexano-Et₂O 98:2, obteniéndose 2.06 g (70%) del alcohol **3.78** puro como aceite incoloro.

[α]_D -0.4 (c 1.2, CHCl₃)

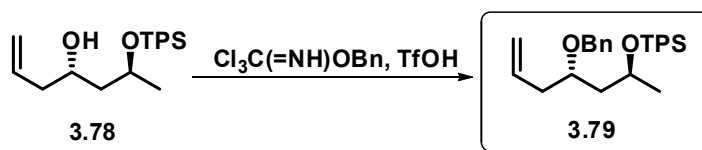
IR ν_{máx.} 3500 (br, OH), 3072 (C=C-H) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (m, 4H), 5.82 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H, OH), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.69 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.55 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 134.0, 133.5, 19.1 (C), 135.9, 135.8, 135.0, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 68.7, 67.7 (CH), 117.2, 44.0, 42.2 (CH₂), 27.0 (x 3), 22.7 (CH₃).

HR FAB MS *m/z* 369.2247 (M+H⁺). Calcd. para C₂₃H₃₃O₂Si, M = 369.2250.

3. Síntesis del compuesto bencilado 3.79



A una disolución del alcohol **3.78** (2.06 g, 5.6 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 seco (14 mL) se le añadió sucesivamente, bajo atmósfera de N_2 , tricloroacetimidato de bencilo (1.6 mL, 8.4 mmol, 1.5 eq) y $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (25 μL , 0.28 mmol, 0.05 eq). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- Et_2O 99:1, obteniéndose 2.13 g (83%) de la olefina **3.79** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D +9.0$ (c 1.05, CHCl_3).

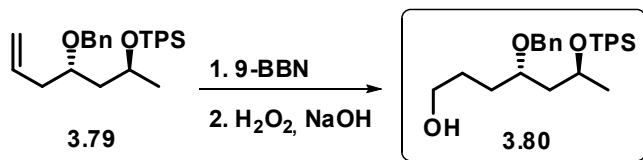
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3071 (C=C-H) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.80-7.75 (m, 4H), 7.50-7.25 (br, m, 11H), 5.86 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 4.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H); 4.20 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.80 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.70 (ddd, $J = 14.2$ Hz, $J = 8.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.9, 134.9, 134.4, 19.3 (C), 135.9 (x 2), 135.8 (x 2), 134.7, 129.5, 129.4, 128.2, 127.6 (x 2), 127.5 (x 2), 127.4 (x 2), 127.3, 76.0, 67.2 (CH), 117.1, 70.9, 45.0, 38.5 (CH_2), 27.1 (x 3), 24.5 (CH_3).

HR FAB MS m/z 459.2792 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{Si}$, $M = 459.2719$.

4. Síntesis del alcohol 3.80



A una disolución de la olefina **3.79** (2.10 g, 4.6 mmol, 1.0 eq) en THF seco (20 mL) se le añadió bajo atmósfera de N_2 , 9-BBN (0.5 M en THF, 18.4 mL, 9.2 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió secuencialmente MeOH (8.5 mL), NaOH (6M en agua, 3 mL) y 30 % H_2O_2 (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 50 °C. Seguidamente se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc 4:1, obteniéndose 1.07 g (77%) del alcohol **3.80** como aceite incoloro.

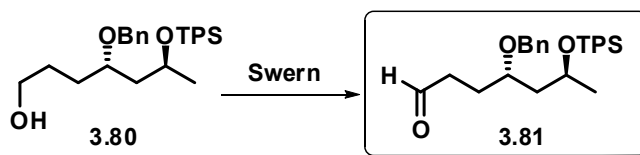
$[\alpha]_D -4.8$ (c 0.65, $CHCl_3$).

IR $\nu_{m\acute{a}x}$. 3400 (br, OH) cm^{-1}

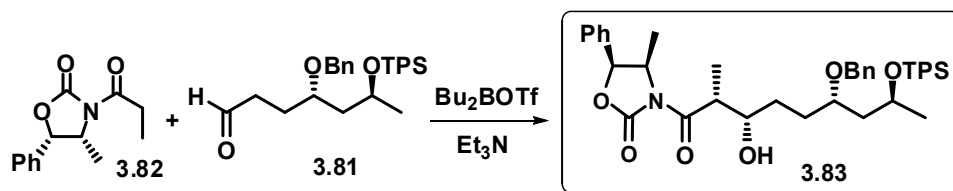
RMN 1H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (m, 4H), 7.50-7.25 (br, m, 11H), 4.44 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (br m, 3H), 1.90 (br s, 1H, OH), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.7, 134.8, 134.3, 19.3 (C), 135.9 (x 3), 135.8 (x 3), 129.5, 129.4, 128.2 (x 2), 127.6, 127.5 (x 2), 127.4 (x 2), 76.2, 67.3 (CH), 70.8, 63.0, 44.8, 30.4, 28.0 (CH_2), 27.1 (x 3), 24.4 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.) 419.2092 ($M^+ - tBu$, 1). 311 (55), 209 (84), 199 (60), 91 (100).
Calcd. para $C_{30}H_{40}O_3Si - tBu$, 419.2042.

5. Síntesis del aldehído 3.81

A una disolución de DMSO (0.6 mL, 8.4 mmol, 2.4 eq) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añadió, bajo atmósfera de N₂ y a -78 °C, (COCl)₂ (0.36 mL, 4.2 mmol, 1.2 eq) y se agitó bajo estas condiciones durante 5 minutos. Seguidamente se añadió, a -78 °C, el alcohol **3.80** (1.06 g, 3.5 mmol, 1 eq) disuelto en CH₂Cl₂ (9 mL). La mezcla de reacción se agitó, a -78 °C, durante 15 minutos y, a continuación, se añadió Et₃N (2.6 mL, 17.5 mmol, 5 eq). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos y luego 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa aturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se empleó directamente en la siguiente reacción.

6. Síntesis del aldol **3.83**

A una disolución de la oxazolidinona **3.82** (3.26 g, 14.0 mmol, 4 eq) en CH_2Cl_2 seco (25 mL) se le adicionó, bajo atmósfera de N_2 y a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, Bu_2BOTf en CH_2Cl_2 (1M, 15.4 mL, 15.4 mmol, 4.4 eq) y Et_3N (2.55 mL, 18.2 mmol, 5.2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Seguidamente se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó lentamente una disolución del aldehído crudo **3.81** en CH_2Cl_2 (17 mL). La reacción se agitó durante 18 horas a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación se adicionaron secuencialmente 21 mL de tampón pH 7 (21 mL de MeOH y 10.5 mL de H_2O_2 al 30%). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose el aldol **3.83** (1.71 g, 69% global desde el alcohol **3.80**) en forma de aceite incoloro y como único diastereoisómero detectable por RMN.

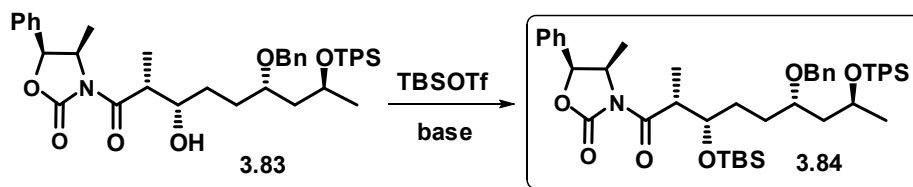
$[\alpha]_D +3.4$ (c 2.0, CHCl_3)

IR $\nu_{\text{máx}}$. 3500 (br, OH), 1783 (C=O), 1699 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (m, 4H), 7.50-7.20 (br, m, 16H), 5.76 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (quint, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H), 4.25 (c, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (dc, $J = 6.8\text{ Hz}$, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 1.73 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H) 1.08 (br s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 177.1, 152.5, 138.8, 134.8, 134.3, 133.1, 19.2 (C), 135.9 (x 4), 129.5, 129.4, 128.8, 128.7 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.5 (x 2), 127.4 (x 2), 127.3, 125.6 (x 2), 78.9, 76.0, 71.7, 67.3, 54.7, 42.4 (CH), 70.6, 44.8, 30.1, 29.1 (CH_2), 27.0 (x 3), 24.4, 14.3, 10.5 (CH_3).

HR FAB MS m/z 708.3755 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calcd. para $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{NO}_6\text{Si}$, $M = 708.3720$.

7. Síntesis del aldol **3.84**

A una disolución del aldol **3.83** (1.06 g, 1.5 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió, bajo atmósfera de N_2 y a 0°C , 2,6-lutidina (890 μL , 7.5 mmol, 5 eq) y TBSOTf (1.4 mL, 6.0 mmol, 4 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano- Et_2O (95:5), obteniéndose 1.05 g (85%) del aldol **3.84** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +6.8$ (c 1.5, CHCl_3).

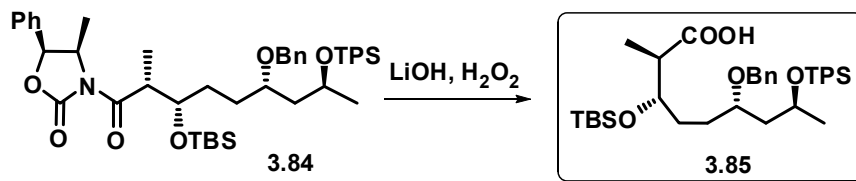
IR $\nu_{\text{máx}}$. 1783 (C=O), 1705 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (m, 4H), 7.50-7.25 (br m, 11H), 5.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.62 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.16 (c, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 1.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.62 (dt, $J = 13.0$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 4H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.08 (br s, 9H), 0.94 (br s, 9H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 175.0, 152.6, 138.9, 134.8, 134.2, 133.2, 19.3, 18.1 (C), 135.8 (x 2), 135.8 (x 2), 129.5, 129.4, 128.6, 128.5 (x 2), 128.1 (x 2), 127.6 (x 2), 127.5 (x 2), 127.3 (x 2), 127.2, 125.5 (x 2), 78.8, 76.5, 73.3, 67.3, 55.3, 42.9 (CH), 70.8, 45.2, 30.9, 29.3 (CH_2), 27.1 (x 3), 25.9 (x 3), 24.4, 14.2, 12.1, -4.0 , -4.7 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.) 764.3784 ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$, 1), 656 (2), 199 (56), 91 (100). Calcd. para $\text{C}_{49}\text{H}_{67}\text{NO}_6\text{Si}_2 - t\text{Bu}$, $M = 764.3803$.

8. Síntesis del ácido 3.85



A una disolución del aldol **3.84** (985 mg, 1.2 mmol, 1 eq) en una mezcla THF-H₂O 2:1 (18 mL) se le añadió, a 0 °C, LiOH·H₂O (100 mg, 2.4 mmol, 2 eq) y H₂O₂ al 30% (734 μL, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se adicionó una disolución acuosa 1.6 M de Na₂SO₃ (5 mL), se vertió sobre salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 604 mg (76%) del ácido **3.85** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D -3.0$ (c 2.0, CHCl₃).

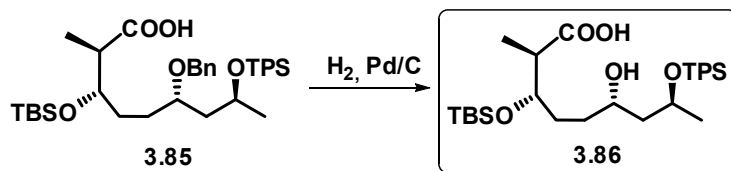
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3500-3200 (br, COOH), 1708 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.70-7.65 (m, 4H), 7.45-7.15 (br, m, 11H), 4.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.12 (sext, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.00 (c, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.60 (quint, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.58 (dq, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.07 (br s, 9H), 0.91 (br s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 178.7, 138.8, 134.9, 134.3, 19.3, 18.0 (C), 135.9 (x 4), 129.6, 129.4, 128.2 (x 2), 127.6 (x 4), 127.4 (x 3), 76.2, 73.7, 67.3, 44.3 (CH), 70.8, 45.1, 29.8, 29.5 (CH₂), 27.1 (x 3), 25.8 (x 3), 24.5, 10.9, -4.3, -4.8 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel): 605.3142 (M⁺-*t*Bu, 1), 497 (8), 199 (46), 91 (100). Calcd. para C₃₉H₅₈O₅Si₂-*t*Bu, M = 605.3119.

9. Síntesis del hidroxiácido 3.86



A una suspensión de Pd/C 10% (300 mg) en EtOAc (6 mL) se le añadió una disolución del ácido **3.85** (596 mg, 0.9 mmol, 1 eq) en EtOAc (8 mL). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente la mezcla se filtró sobre celite, se lavó el sólido a fondo con EtOAc y el líquido filtrado se eliminó a vacío. El residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 432 mg (84%) del hidroxiácido **3.86** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D -11.5$ (c 1.45, CHCl₃).

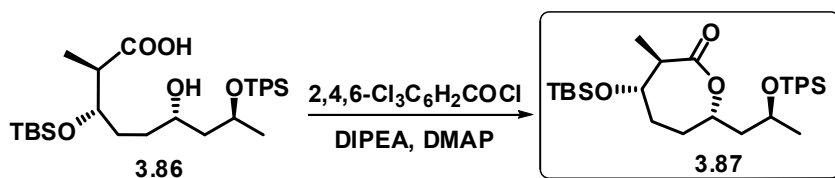
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3500-2500 (br, COOH), 1709 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.71 (m, 4H), 7.50-7.35 (br m, 6H), 4.18 (c, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.61 (quint, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.14 (m, 6H), 1.08 (br s, 9H), 0.91 (br s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 178.6, 133.8, 133.4, 19.1, 18.0 (C), 135.9 (x 2), 135.8 (x 2), 129.9, 129.8, 127.7 (x 2), 127.6 (x 2), 73.5, 68.7, 68.1, 44.4 (CH), 44.2, 33.2, 30.0 (CH₂), 27.0 (x 3), 25.8 (x 3), 22.5, 11.1, -4.3, -4.8 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 515.2635 (M⁺-tBu, 1), 497 (8), 305 (22), 199 (100), 75 (50).
Calcd. para C₃₂H₅₂O₅Si₂-tBu, M = 515.2649.

10. Síntesis de la lactona 3.87



A una disolución del hidroxiácido **3.86** (429 mg, 0.75 mmol) en THF (4 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂, DIPEA (168 µL, 0.98 mmol), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (121 µL, 0.75 mmol) y DMAP (ca 5 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 369 mg (87%) de la lactona **3.87**.

Sólido (cristalizado de pentano). Punto de fusión: 77-78 °C.

[α]_D +82.1 (c 0.65, CHCl₃).

IR ν_{máx.} 1726 (C=O) cm⁻¹

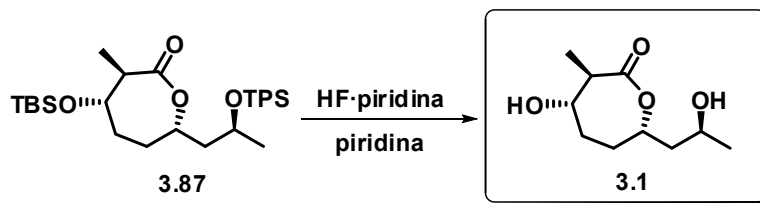
RMN ¹H (500 MHz) δ 7.68 (m, 4H), 7.50-7.35 (br, m, 6H), 4.64 (dt, *J* = 9.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.77 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.12 (dq, *J* = 7.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.05 (br s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (br s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 174.4, 134.5, 19.3, 18.0 (C), 135.8 (x 2), 135.7 (x 2), 129.6 (x 2), 127.6, 127.5, 75.8, 70.1, 66.8, 50.5 (CH), 47.6, 30.4, 29.3 (CH₂), 27.0 (x 3), 25.7 (x 3), 24.3, 12.6, -5.0, -5.1 (CH₃).

HR EIMS *m/z* (% int. rel.) 497.2564 (M⁺-*t*Bu, 1), 453 (20), 419 (44), 283 (34), 199 (60).

Calcd. para C₃₂H₅₀O₄Si₂-*t*Bu, M = 497.2543. Anal. Calcd. para C₃₂H₅₀O₄Si₂: C, 69.26; H, 9.08. Encontrado: C, 69.37; H, 9.00.

11. Síntesis de la lactona 3.1



A una disolución de la lactona **3.87** (283 mg, 0.5 mmol) en una mezcla de THF (5 mL) y piridina (480 μ L) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 , una disolución formada por THF (9.7 mL), piridina (817 μ L) y HF-piridina (1.05 mL). La disolución resultante se agitó a 55 $^{\circ}C$ durante 24 horas. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con EtOAc, obteniéndose 71 mg (70%) de la lactona **3.1**.

$[\alpha]_D +47.4$ (c 1.2, $CHCl_3$).

IR $\nu_{m\acute{a}x}$. 3400 (br, OH), 1700 (C=O) cm^{-1}

RMN 1H (500 MHz) δ 4.75 (br t, $J = 10$ Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.90 (dq, $J = 7.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.20 (dq, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.15-2.00 (br m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.70 (dt, $J = 14.8$ Hz, $J \sim 4.8$ Hz, 1H), 1.53 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 175.0 (C), 75.7, 69.9, 64.0, 50.4 (CH), 45.3, 30.0, 29.1 (CH_2), 24.3, 13.4 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 203.1287 ($M+H^+$, 5), 185 (6), 169 (20), 143 (30) 140 (100), 125 (50), 114 (58). Calcd. para $C_{10}H_{19}O_4$, $M = 203.1283$.



4. ACULEATINAS A, B, D Y 6-EPI-D

4. SÍNTESIS DE ACULEATINAS A, B, D Y 6-EPI-D

4.1 INTRODUCCIÓN

Los sistemas espiroacetálicos se encuentran presentes en un gran número de sustancias naturales con actividad farmacológica, tales como macrólidos y antibióticos de tipo poliéter. Muchos productos naturales con funciones espiroacetálicas como las que se indican en la Figura 4.1, se han aislado de fuentes de naturaleza muy diversa como insectos, microbios, plantas, hongos y organismos marinos.⁸⁶

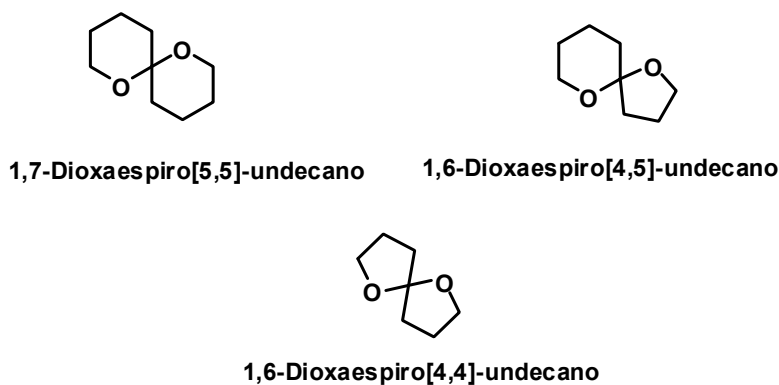


Figura 4.1

Durante la búsqueda de nuevos compuestos antiprotozoicos y citotóxicos derivados de plantas, Heilmann y colaboradores aislaron las aculeatinas A, B y C de la planta terrestre *Amomum aculeatum* Roxb. (familia Zingiberáceas).⁸⁷

⁸⁶ (a) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661. (b) Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114. (c) Brimble, M. A.; Farès, F. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7661-7706. (d) Thirsk, C.; Whiting, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 999-1023. (e) Yeung, K.-S.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4632-4653. (f) Suenaga, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 443-451.

⁸⁷ Heilmann, J.; Mayr, S.; Brun, R.; Rali, T.; Sticher, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2939-2945.

Posteriormente estos mismos autores aislaron de la misma planta la aculeatina D. Las estructuras y configuraciones relativas que estos autores propusieron para dichos compuestos son las representadas en la Figura 4.2.⁸⁸

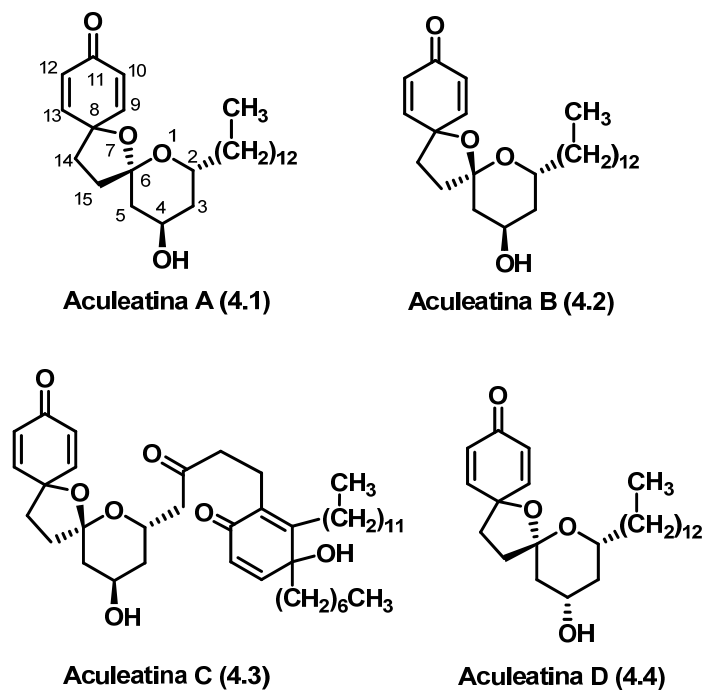


Figura 4.2

Las aculeatinas presentan actividad antiprotozoica contra algunas especies de *Plasmodium* y *Trypanosoma* y han demostrado tener también acción antibacteriana y actividad citotóxica contra la línea celular KB. De hecho, las plantas de las cuales se han aislado las aculeatinas han sido empleadas tradicionalmente por los indígenas de Papua Nueva Guinea como remedios medicinales contra la fiebre y la malaria.⁸⁹

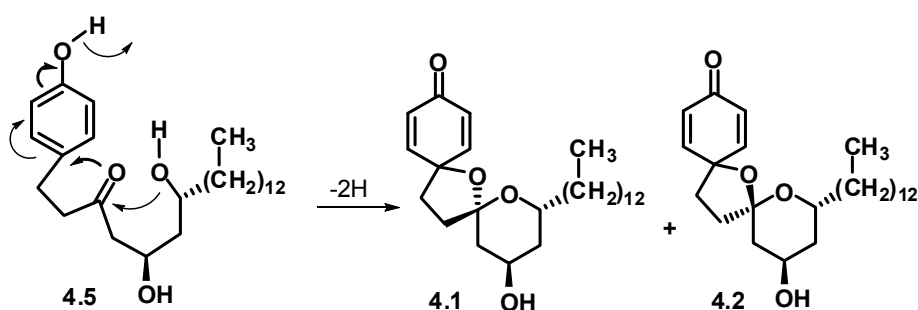
⁸⁸ Heilmann, J.; Brun, R.; Mayr, S.; Rali, T.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 1281-1285.

⁸⁹ Holdsworth, D. K.; Mahana, P. *Int.J. Crude Drugs Res.* **1983**, *21*, 121-133.

Las aculeatinas A-D representan un nuevo tipo de compuestos naturales que contienen un sistema 1,7-dioxaspiro[5.1.5.2]pentadecano desconocido hasta la fecha en productos naturales. Es posible que la actividad biológica de estos compuestos tenga su origen en su capacidad para actuar como aceptores de tipo Michael en los centros activos de los enzimas.⁹⁰

Las cuatro aculeatinas aisladas por Heilmann y colaboradores son ópticamente activas. No obstante, la determinación estructural llevada a cabo por el grupo de Heilmann para estos metabolitos no llevó al establecimiento de la configuración absoluta de los mismos.

En el año 2002 Wong consiguió la primera síntesis de las aculeatinas A y B, si bien todavía en forma racémica.⁹⁰ La concepción sintética que permitió a Wong abordar la síntesis de estos metabolitos se basaba en consideraciones de tipo biogénico. Al observar la naturaleza epimérica de las aculeatinas A y B, Wong supuso que la formación de ambas tendría lugar mediante la intervención de dos ciclaciones intramoleculares consecutivas, iniciadas por oxidación fenólica del posible precursor biogénico de cadena abierta **4.5** (véase Esquema 4.1).



Esquema 4.1

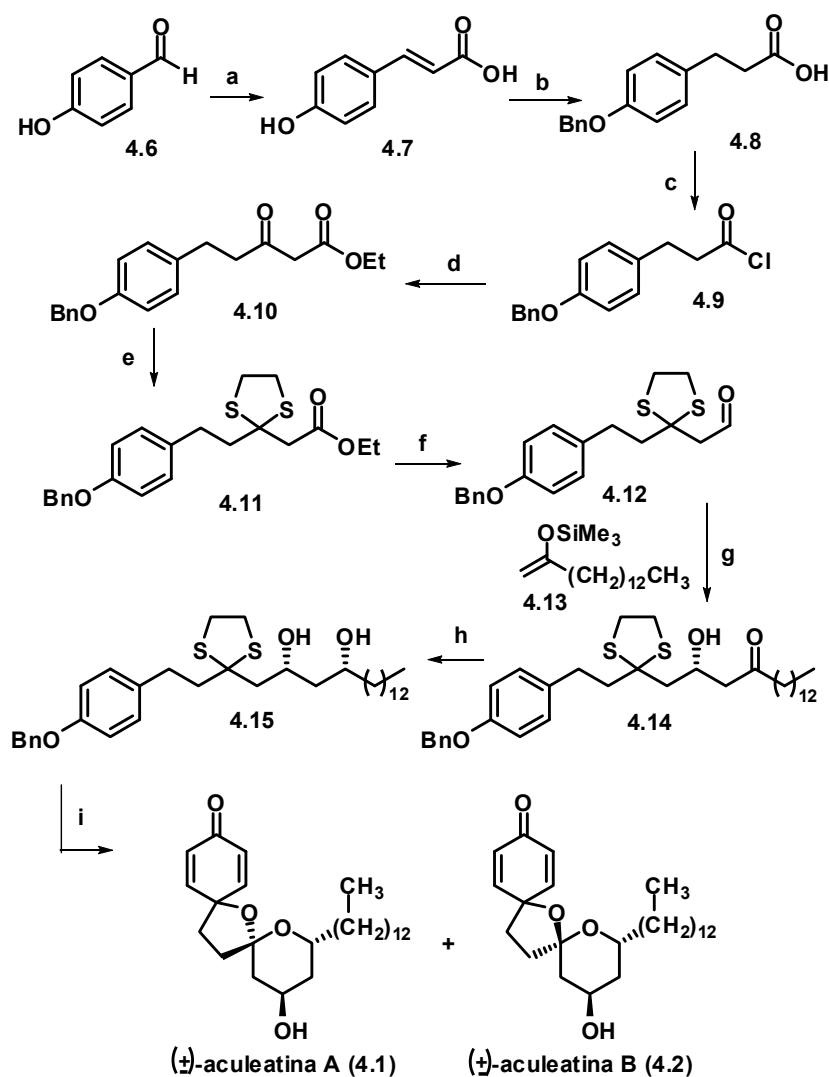
⁹⁰ Wong, Y.-S. *Chem. Comm.* **2002**, 686-687.

Para la síntesis del precursor **4.5**, Wong partió de 4-hidroxibenzaldehído, **4.6** (véase Esquema 4.2). Este compuesto se transformó mediante condensación de Perkin en el ácido (*E*)-4-hidroxifenilprop-2-enoico **4.7** (ácido cinámico). La hidrogenación del doble enlace, seguida de *O*-bencilación del hidroxilo fenólico y reacción con PCl_5 , llevaron al cloruro de ácido **4.9**, que se transformó en el β -oxoéster **4.10** por reacción con 3-oxobutanoato de etilo en presencia de etóxido de magnesio.

La tioacetalización del cetoéster **4.10** proporcionó el ditioacetal **4.11**, que se convirtió en el aldehído **4.12** mediante reducción con DIBAL. La adición aldólica de Mukayama del trimetilsilil enoléter **4.13** al aldehído **4.12** se efectuó en presencia de cantidades catalíticas de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y proporcionó el cetol **4.14** como mezcla racémica.⁹¹ La adición aldólica permitió la instalación de todo el sistema hidrocarbonado necesario para la síntesis de las aculeatinas A y B. A continuación, la reducción estereoselectiva del cetol **4.14** con el sistema $\text{NaBH}_4\text{-Et}_3\text{B}$ proporcionó el *sin*-1,3-diol **4.15**, que fue el inmediato precursor de las aculeatinas A y B. Así, la reacción de **4.15** con bis(trifluoroacetato) de fenilyodonio (PIFA) en acetonitrilo acuoso provocó en un solo paso la desprotección oxidante del ditiano,⁹² la oxidación fenólica y las subsiguientes reacciones de ciclación intramolecular, dando lugar a una mezcla de aculeatinas A y B racémicas.

⁹¹ En el Esquema 4.2 se dibuja arbitrariamente uno de los dos enantiómeros.

⁹² Uenishi, J.; Kawachi, Y.; Wakabayashi, S. *Chem. Comm.* **1990**, 1033-1034.



Esquema 4.2

Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , AcONa , Δ , 3 h. (b) 1) H_2 , Pd/C ; 2) NaOH , EtOH , BnBr durante 2 h, temp. amb., 12 h, 88% (global, 2 pasos). (c) PCl_5 , tolueno, temp. amb., 4 h, 95%. (d) Mg , EtOH , CCl_4 , Et_2O , temp. amb., 4 h, luego 3-oxobutanoato de etilo, Et_2O , 0°C , 1 h, luego **4.9**, de -5°C a temp. amb., 12 h, 85%. (e) propano-1,3-ditioil, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 25°C , 88%. (f) DIBAL, tolueno, -80°C , 63%. (g) **4.13**, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 25°C , 68%. (h) Et_3B , NaBH_4 , THF-MeOH (4:1), -80°C , 63%. (i) PIFA, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (6:1), 0°C , 5 min, 44% de **4.1** y 15% de **4.2**.

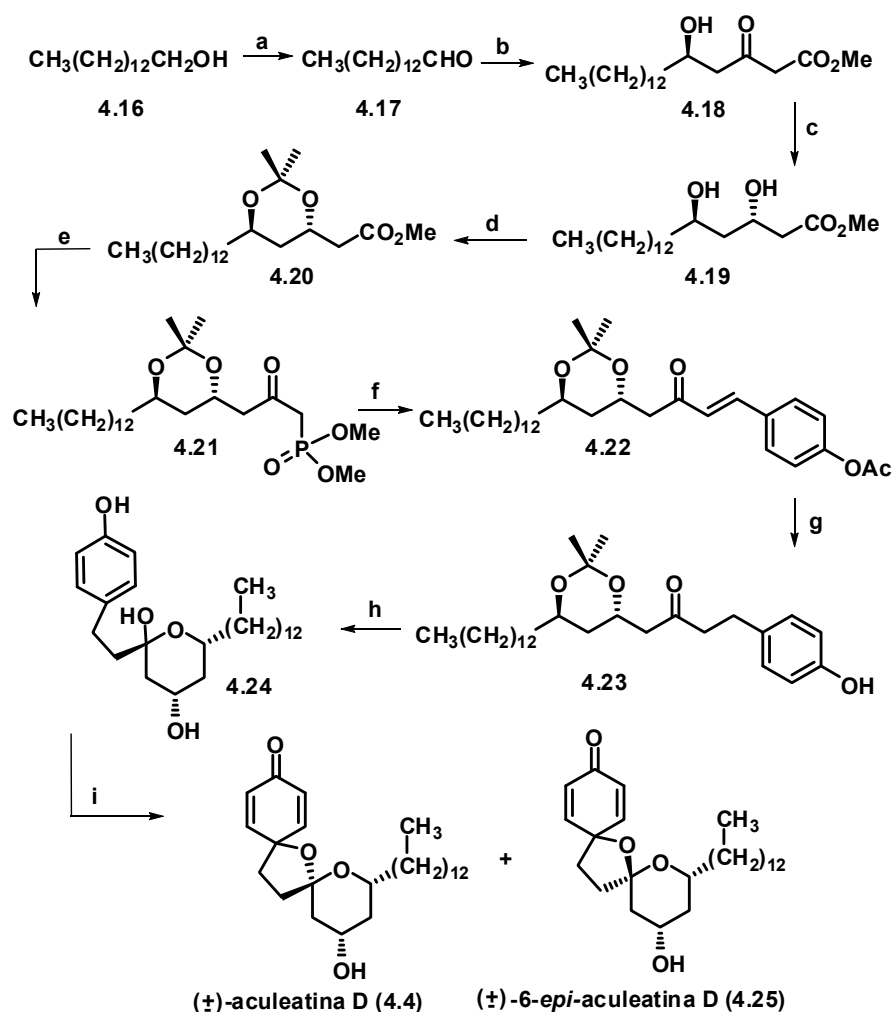
La coincidencia de los datos espectroscópicos de las aculeatinas A y B sintéticas con los de las naturales confirmó la estructura y configuración relativa de dichos compuestos como la originalmente asignada por el grupo de Heilmann.

En el año 2005 J. Baldwin y colaboradores publicaron la síntesis racémica de la aculeatina D y de su epímero no natural en el carbono C-6.⁹³ Para esta síntesis usaron como producto de partida tetradecanal **4.17**, obtenido mediante oxidación del alcohol primario correspondiente **4.16**, comercialmente accesible (véase Esquema 4.3). La reacción de **4.17** con el dianión derivado del 3-oxobutanoato de metilo dio lugar al hidroxicetoéster racémico **4.18**.⁹⁴ La reducción quimio y estereoselectiva del carbonilo cetónico de éste por reacción con triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio en CH₃CN/AcOH⁹⁵ proporcionó el *anti*-1,3-diol **4.19**, que se convirtió en el acetónido **4.20** por reacción con 2,2-dimetoxipropano bajo catálisis ácida. La reacción de la agrupación éster de **4.20** con el anión lítico derivado del dimetil metilfosfonato proporcionó el fosfonato **4.21**, que se convirtió en la olefina **4.22** por reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con 4-acetoxibenzaldehído. La hidrogenación del doble enlace, seguida de saponificación del acetato, proporcionó el compuesto **4.23**, que se convirtió en el hemiacetal **4.24** mediante hidrólisis ácida. Finalmente, la reacción de **4.24** con PIFA en acetona acuosa permitió la obtención de una mezcla de aculeatina D racémica **4.4** y su epímero **4.25**, asimismo racémico.

⁹³ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Sham, V. W.-W.; Márquez, R.; Bulger, P. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353-2363.

⁹⁴ En el Esquema 4.3 se dibuja arbitrariamente uno de los dos enantiómeros.

⁹⁵ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.



Esquema 4.3

Reactivos y condiciones: (a) PCC, CH_2Cl_2 , temp. amb. 2 h, 85%. (b) 3-oxobutanoato de metilo, NaH, THF, 0 °C, 10 min, luego *n*-BuLi, 0 °C, 10 min, seguido de adición de **4.17**, 20 min, 84%. (c) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, MeCN-AcOH (1:1), -25 °C, 2 h, luego 0 °C, 3 h, 89%. (d) 2,2-dimetoxipropano, CSA, 0 °C, 3 h, 98%. (e) Dimetil metilfosfonato, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 30 min, luego **4.20** -78 °C, 20 min, 65%. (f) NaH, THF, de 0 °C a temp. amb., 40 min, luego 4-acetoxibenzaldehído, temp. amb., 24 h, 82%. (g) 1) H_2 , 1 atm., Pd/C catalítico, EtOAc, temp. amb. 16 h, 76%; 2) K_2CO_3 , MeOH, temp. amb., 45 min, 89%. (h) 0.5 M HCl en H_2O , THF, de 0 °C a temp. amb., 1 h, 83%. (i) PIFA, acetona- H_2O (9:1), temp. amb., 20 min, 19% de **4.4** y 43% de **4.25**.

En el año 2007, Kinghorn y colaboradores aislaron, junto con las aculeatinas A y B, cinco nuevos productos estructuralmente relacionados con aquéllas.⁹⁶ Los estudios de actividad anticáncer publicados en el trabajo de Kinghorn demostraron que la mayor actividad farmacológica de todos estos metabolitos era la de la aculeatina A.

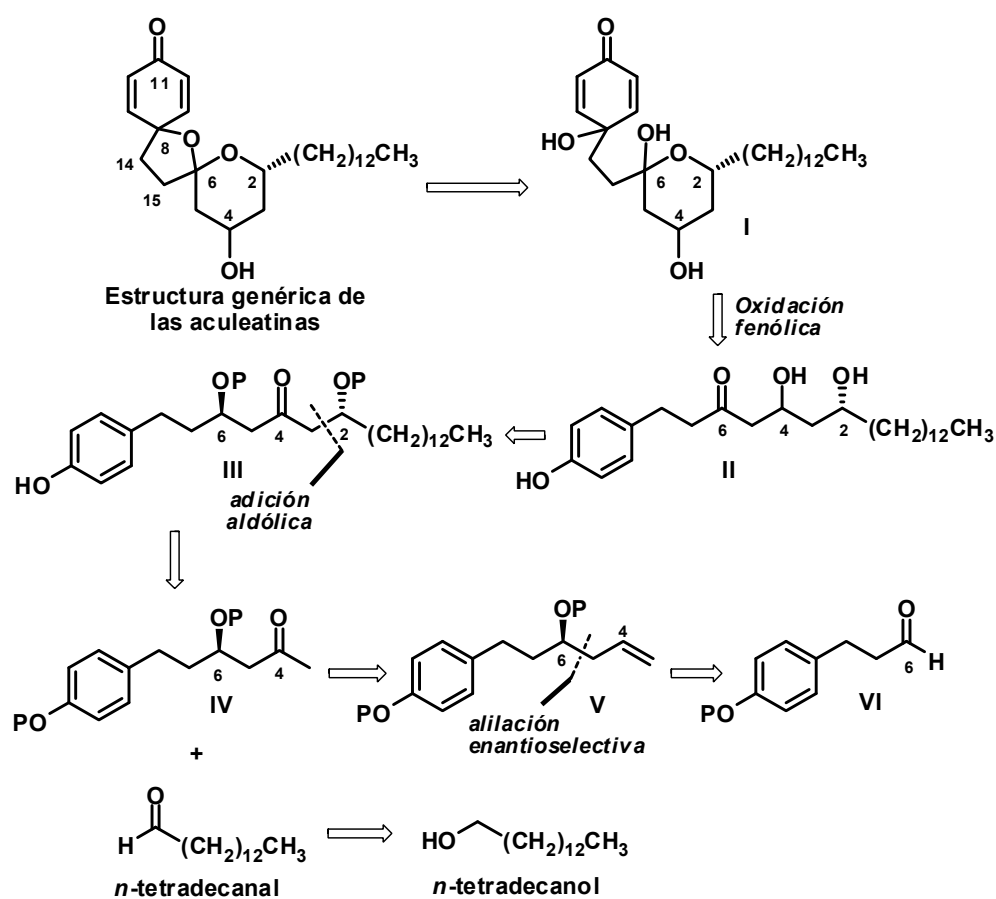
Muy recientemente, el grupo de Kinghorn ha aislado de los extractos de las hojas de *Amomum aculeatum* otros nuevos metabolitos, estructuralmente relacionados con las aculeatinas, que también mostraron actividad citotóxica frente a varias líneas celulares.⁹⁷

⁹⁶ Salim, A. A.; Su, B.-N.; Chai, H.-B.; Riswan, S.; Kardono, L. B. S.; Ruskandi, A.; Farnsworth, N. R.; Swanson, S. M.; Kinghorn, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1849-1853.

⁹⁷ Chin, Y.-W.; Salim, A. A.; Su, B.-N.; Mi, Q.; Chai, H.-B.; Riswan, S.; Kardono, L. B. S.; Ruskandi, A.; Farnsworth, N. R.; Swanson, S. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 390-395.

4.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se describen las síntesis enantioselectivas de las aculeatinas A, B, D y de la 6-*epi*-aculeatina D. La configuración del estereocentro C-2 es común en las aculeatinas de origen natural A, B y D, mientras que el estereocentro C-4 tiene idéntica configuración en las aculeatinas A y B y es opuesto en la aculeatina D. El análisis retrosintético que aplicamos a la estructura de estos metabolitos se indica en el Esquema 4.4.

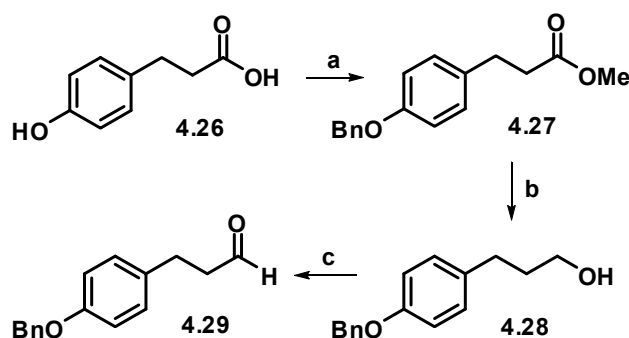


Esquema 4.4

El análisis retrosintético se inicia con la desconexión del enlace C8-O, operación que genera el intermedio carbocatiónico **I**. En el sentido sintético pensamos crear este enlace, al igual que los grupos de Wong y Baldwin, mediante un proceso de oxidación fenólica. La desconexión de la agrupación hemiacetálica en el intermedio **I** conduce a la dihidroxicetona **II**. El paso clave de la estrategia retrosintética es la desconexión del enlace C2-C3 en **III**, que se pensó construir mediante la adición aldólica estereocontrolada de un enolato derivado de la β -alcoxicetona quiral **IV** al *n*-tetradecanal. El precursor del compuesto **IV** podría ser el alcohol homoalílico **V**, que se obtendría del aldehído **VI** mediante un proceso de alilación enantioselectiva.

4.2.1 SÍNTESIS DE ACULEATINAS A Y B

De acuerdo con el esquema retrosintético anterior iniciamos la síntesis enantioselectiva de las aculeatinas A y B con la preparación del aldehído **4.29**, el equivalente sintético del aldehído **VI** expuesto en el análisis retrosintético. El material de partida para la preparación del aldehído **4.29** fue el ácido *p*-hidroxifenilpropiónico **4.26**, comercialmente accesible (véase Esquema 4.5).



Esquema 4.5

Reactivos y condiciones: (a) 1) H₂SO₄, MeOH, Δ, 12 h; 2) NaH, THF, de 0 °C a temp. amb., 30 min, luego BnBr, TBAI, temp. amb., 12 h, 91% (global, 2 pasos). (b) DIBAL, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 80%. (c) PCC, CH₂Cl₂, temp. amb., 2 h, 83%.

La primera etapa del esquema sintético fue la protección del hidroxilo fenólico en el ácido **4.26**, para lo cual se eligió el grupo bencilo (Bn) por su relativa facilidad de instalación, su robustez a un buen número de condiciones de reacción y porque su eliminación se puede conseguir en las condiciones relativamente suaves de una hidrogenólisis. En primer lugar intentamos la bencilación directa del ácido *p*-hidroxifenilpropiónico con bromuro de bencilo en presencia de bases como KOH o K₂CO₃. Sin embargo, aunque la reacción proporcionó el producto bencilado deseado, el rendimiento fue bajo. El mejor resultado se obtuvo cuando el ácido **4.26** se hizo reaccionar con 10

equivalentes de BnBn y 10 equivalentes de K₂CO₃ en acetona, a temperatura ambiente durante 48 horas. En estas condiciones se obtuvo el *p*-benciloxifenilpropionato de bencilo con un 56% de rendimiento.

A fin de aumentar el rendimiento del proceso de protección del hidroxilo fenólico, se efectuó éste sobre el *p*-hidroxifenilpropionato de metilo **4.27**, que se obtuvo por esterificación de Fischer del ácido **4.26**. La bencilación del éster metílico con bromuro de bencilo y NaH en THF y en presencia de TBAI proporcionó el compuesto *O*-bencilado **4.27** con un 91% de rendimiento global desde el ácido *p*-hidroxifenilpropiónico **4.26**.

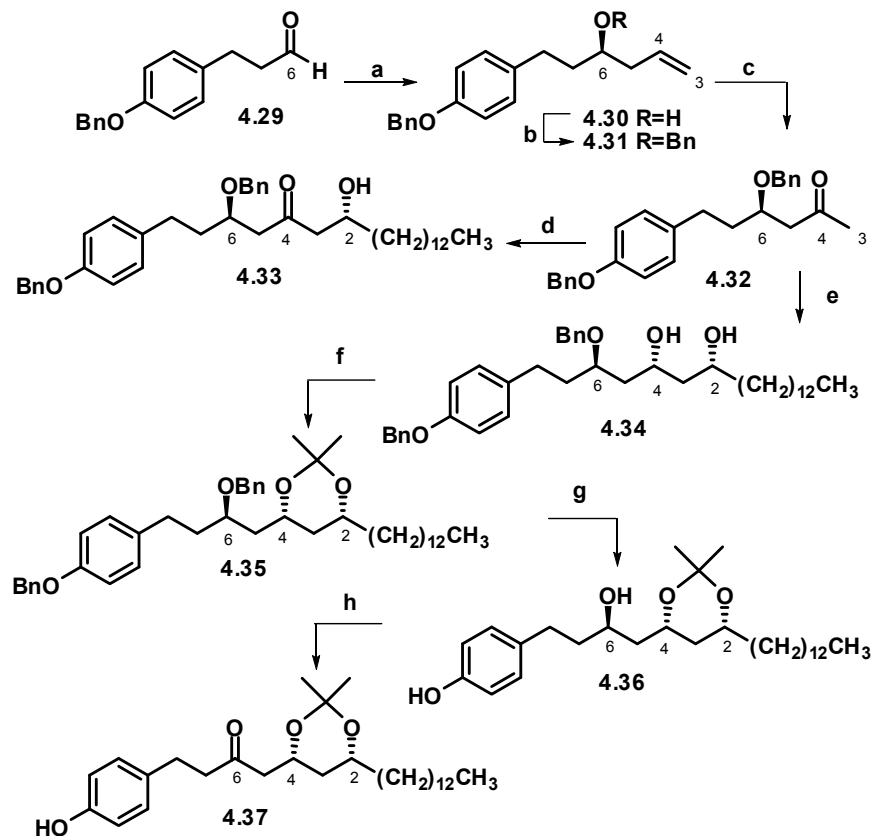
El aldehído **4.29** se consiguió en dos pasos a partir del éster **4.27**, por reducción con DIBAL al alcohol **4.28** y oxidación de éste con clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano.

Para la construcción enantioselectiva del centro estereogénico en C-6 se hizo uso del proceso de alilación desarrollado por H. C. Brown⁹⁸ (véase Esquema 4.6). Así, el aldehído **4.29** se hizo reaccionar a baja temperatura con el agente de alilación generado *in situ* mezclando (-)-diisopinocanfeilcloroborano y bromuro de alilmagnesio. En estas condiciones se obtuvo el alcohol homoalílico **4.30** con un exceso enantiomérico superior al 96%. La pureza óptica de este alcohol se determinó mediante análisis por RMN del éster de Mosher obtenido por reacción del alcohol **4.30** con el ácido (*R*)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético.⁹⁹ En este punto conviene indicar que la elección de (-)-diisopinocanfeilcloroborano como inductor quiral del proceso de alilación fue completamente arbitraria, puesto que la configuración absoluta de las aculeatinas era desconocida en el momento en que se abordó la síntesis de estos compuestos. De hecho, se eligió (-)-diisopinocanfeilcloroborano porque

⁹⁸ Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2417-2420. Para una revisión sobre alilboraciones asimétricas, ver: Ramachandran, P. V. *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23-35.

⁹⁹ Uray, G. en *Houben-Weyl's Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis* (G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Eds.), Vol. 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**, pp. 253-292.

su inducción asimétrica daría lugar en última instancia a las estructuras de las aculeatinas tal como las dibujó Heilmann en su trabajo de aislamiento.¹⁰⁰



Esquema 4.6

Reactivos y condiciones: (a) alilBIPC_2 de $(-)\text{-IPC}_2\text{BCl}$ y bromuro de alilmagnesio, Et_2O , 3 h, -90°C . (b) NaH , THF, luego BnBr , temp. amb., 18 h, 85% (global, 2 pasos). (c) PdCl_2 , CuCl_2 , DMF ac., O_2 , 2 días, 75%. (d) Bu_2BOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, luego adición de *n*-tetradecanal, 3 h, -78°C , 70%. (e) Bu_2BOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, adición de *n*-tetradecanal, 3 h, -78°C , luego LiBH_4 , 2 h, -78°C , 65% global. (f) 2,2-dimetoxipropano, CSA (cat.), acetona, temp. amb. 1 día, 72%. (g) H_2 1 atm, Pd/C 10%, EtOAc , temp. amb., 6 h, 70%. (h) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , luego Et_3N , de -78°C a 0°C , 87%.

¹⁰⁰ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Sham, V. W.-W.; Márquez, R.; Bulger, P. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353-2363.

Después de conseguir la preparación homoquiral, no racémica, del alcohol **4.30**, el siguiente objetivo de la secuencia sintética era la obtención de una metilcetona por oxidación regioselectiva del doble enlace. Antes de efectuar este proceso, se protegió la agrupación hidroxilo del alcohol homoalílico **4.30**, para lo cual se convirtió en el bencil éter **4.31** por reacción con bromuro de bencilo e hidruro sódico. A continuación, una oxidación de Wacker¹⁰¹ de **4.31** proporcionó la metilcetona **4.32**. Conviene comentar que la bencilación de la agrupación hidroxilo implicaba algo más que un simple proceso de protección. De hecho, y como se verá luego, la adecuada elección del grupo protector era la clave para conseguir un buen nivel de estereocontrol en el subsiguiente proceso de adición aldólica de la metilcetona **4.32** al *n*-tetradecanal.¹⁰² Esta reacción se llevó a cabo mediante enolización de la cetona **4.32** con la combinación Bu₂BOTf/EtNiPr₂ en diclorometano a -78 °C, seguida de adición del *n*-tetradecanal a la mezcla de reacción. En estas condiciones se generó un alcoxiborano intermedio que se convirtió en la 1,5-*anti*-dihidroxicetona **4.33** mediante procesamiento oxidante (véase Parte Experimental).¹⁰³

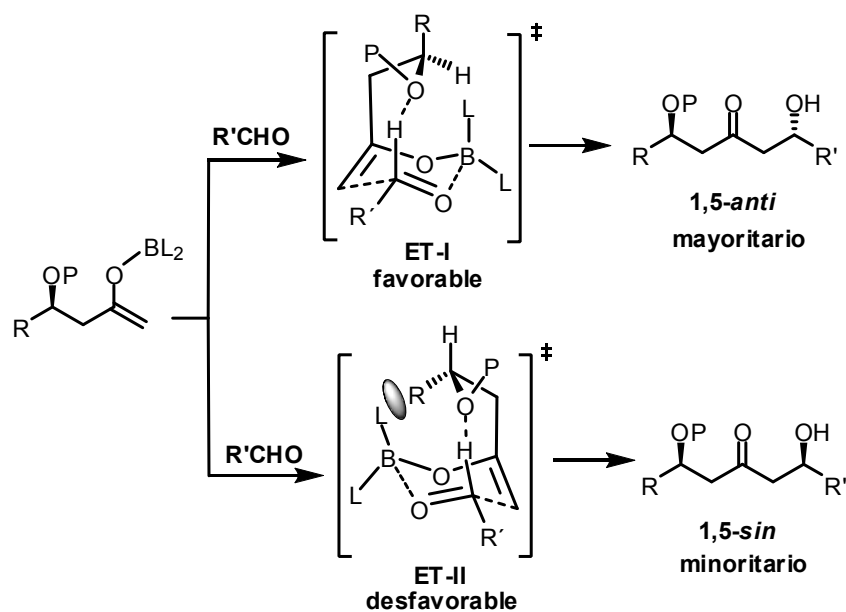
La inducción 1,5-*anti* conseguida en estas reacciones ha sido ampliamente demostrada experimentalmente pero no explicada hasta época reciente. El estereocontrol depende del grupo protector de la β-hidroxicetona, siendo muy elevado cuando éste es de naturaleza quelante (PMB, Bn, etc) y mucho menor cuando el grupo protector es de tipo no quelante, tal como un silil éter. Goodman y Paton, basándose en cálculos computacionales, han

¹⁰¹ Tsuji, J. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Winterfeldt, E., Eds.; Pergamon: Oxford, **1993**; Vol. 7, pp 449-468. El procedimiento experimental se basó en Tsuji, J.; Nagashima, H.; Nemoto, H. *Organic Synthesis Collective Volume VII*; Wiley: New York, NY, **1990**; pp 137-139.

¹⁰² El tetradecanal se obtuvo por oxidación del *n*-tetradecanol con PCC (véase parte experimental).

¹⁰³ (a) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585-8588. (b) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788-789. (c) Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10893-10898.

propuesto una explicación para este proceso de inducción asimétrica 1,5.¹⁰⁴ Estos estudios teóricos llevaron a la conclusión de que la inducción 1,5-*anti* se debe a la participación de estados de transición estabilizados por formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo alcoxi de la cetona y el átomo de hidrógeno aldehídico (véase Esquema 4.7).



Esquema 4.7

El estado de transición **ET-I** se encuentra estabilizado frente al estado de transición alternativo **ET-II** por presentar éste una interacción estérica desestabilizante entre uno de los ligandos L del boro y la cadena lateral R de la parte del enolato.¹⁰⁵

¹⁰⁴ (a) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299-4302. (b) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253-1263.

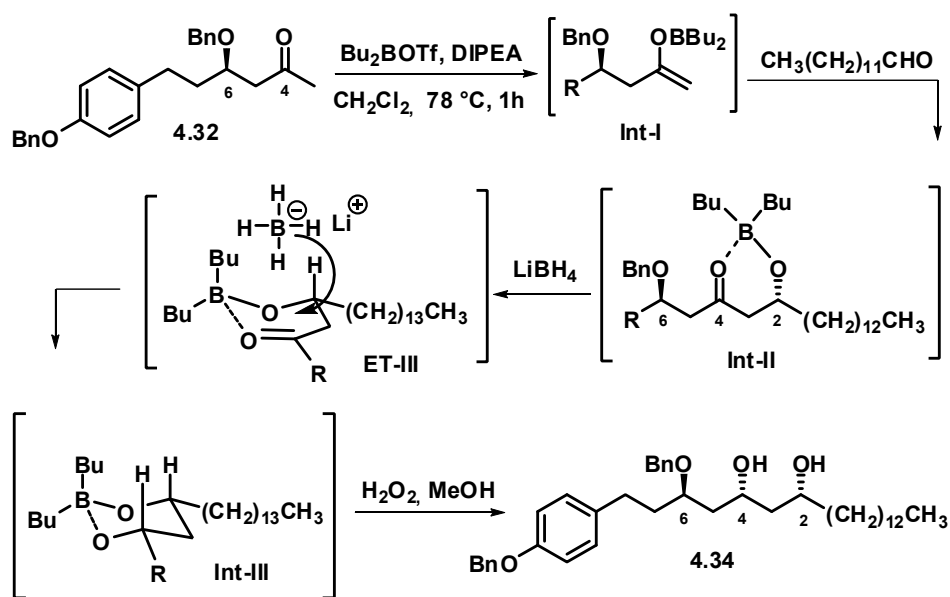
¹⁰⁵ Para aplicaciones de adiciones aldólicas 1,5 en la síntesis de productos naturales, véase: (a) Kozmin, S. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 755-758. (b) Schneider, C.; Tolksdorf, F.; Rehfeuter, M. *Synlett* **2002**, 2098-2100. (c) Días, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325-4327. (d) Paterson, I.; Di Francesco, M. E.; Kühn T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 599-602.

La adición aldólica de **4.32** al *n*-tetradecanal creó un centro estereogénico en C-2 de configuración *R*. Para la síntesis de las aculeatinas A y B se requería, a continuación, la instalación esterocontrolada de un nuevo centro estereogénico en el carbono C-4, que debería ser también de configuración *R*. En este punto de la ruta sintética, se aprovechó el intermedio alcoxiborano que se genera en el proceso de adición aldólica al *n*-tetradecanal para reducir estereoselectivamente la agrupación carbonílica en C-4. Así, la adición de LiBH₄ a la mezcla de aldolización proporcionó, tras el procesamiento oxidante, el *sin* 1,3-diol **4.34** con excelente grado de estereocontrol (d.r. > 95:5) y con un 65% de rendimiento global.¹⁰⁶

En el Esquema 4.8 se propone un modelo estereoquímico que explica la formación del *sin* 1,3-diol **4.34**. Así, la adición del enolato de boro **Int-I** al *n*-tetradecanal genera el cetoalcoxiborano cíclico **Int-II**. A continuación, la adición de LiBH₄ como se indica en **ET-III**, provoca la adición axial de hidruro con formación del dialcoxiborano **Int-III**. Finalmente, este intermedio se transforma en el *sin* 1,3-diol **4.34** tras el procesamiento oxidante.

(e) Keck, G. E.; McLaws, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4911-4914. (f) Denmark, S. E.; Fujimori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8971-8973. (g) Jiang, X.; García-Fortanet, J.; de Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11254-11255. (h) Dias, L. C.; Salles, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2213-2216. (i) Backes, J. R.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2777-2785. (j) Lister, T.; Perkins, M. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2560-2564. (k) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506-7525.

¹⁰⁶ Paterson, I.; Channon, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797-800.



Esquema 4.8

La síntesis de las aculeatinas A y B requería la protección del sistema de *sin* 1,3-diol, lo que se consiguió mediante reacción de **4.34** con 2,2-dimetoxipropano y acetona en presencia de cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico, proporcionando el acetónido **4.35** (véase Esquema 4.6). La obtención del acetónido permitió confirmar la estereoquímica relativa *sin* del sistema de 1,3-diol mediante medida, en RMN de ^{13}C , de las posiciones de los grupos metilo y del carbono cuaternario del anillo acetálico. Según este método empírico, descrito originalmente por S. D. Rychnovsky,¹⁰⁷ los *sin* 1,3-dioles generan un acetónido que presenta un carbono cuaternario entre 98-100 ppm mientras que las señales del sistema *gem*-dimetílico aparecen claramente separadas y resuenan entre 18-20 ppm y 29-30 ppm. Por el contrario, los acetónidos derivados de *anti* 1,3-dioles presentan el carbono

¹⁰⁷ Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.

cuaternario por encima de 100 ppm y los metilos del acetónido aparecen agrupados alrededor de 25 ppm.

En el presente caso, el carbono acetálico cuaternario del compuesto **4.35** aparecía a 98.4 ppm, mientras que las señales debidas a los metilos acetálicos lo hacían a 29.4 y 20.0 ppm, confirmándose así la estereoquímica relativa *sin* de los hidroxilos en C-2 y C-4 (véase Figura 4.3).

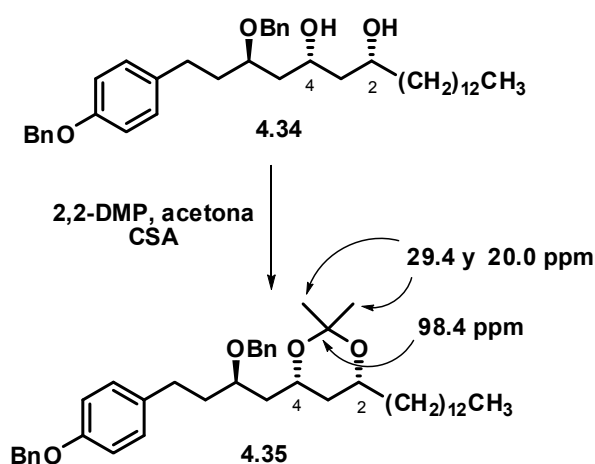
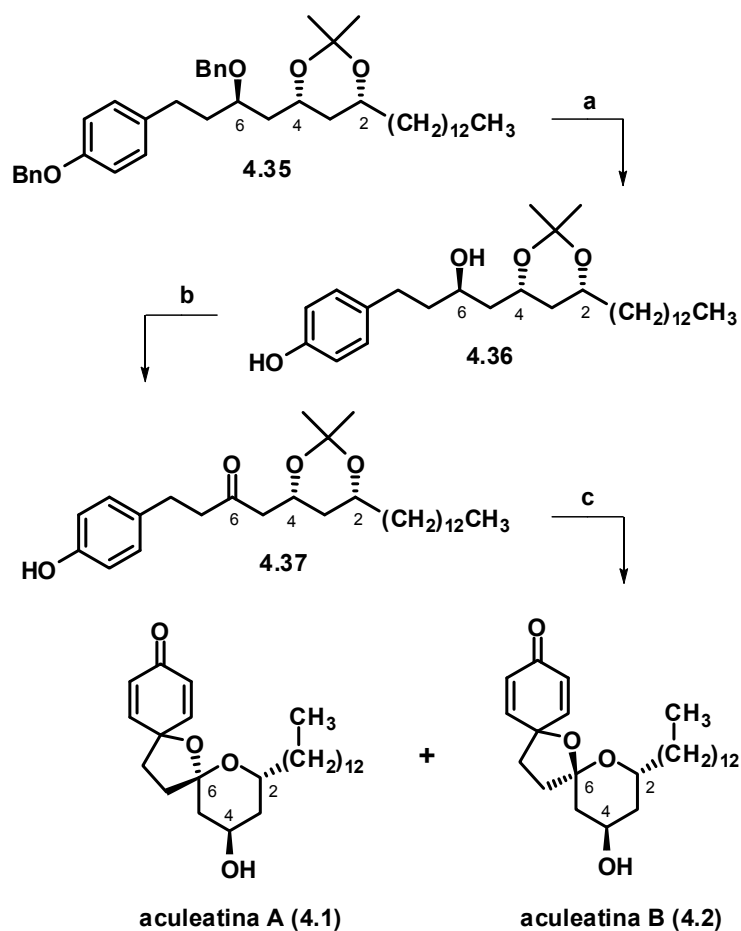


Figura 4.3

En el Esquema 4.9 se indican los últimos pasos en la síntesis de las aculeatinas A y B. En primer lugar, se procedió a la desprotección del hidroxilo en C-6 por escisión hidrogenolítica de la agrupación bencilo. Este proceso se consiguió mediante hidrogenación de **4.35** en acetato de etilo en presencia de Pd/C al 10%. El alcohol resultante **4.36** se convirtió en la cetona **4.37** mediante oxidación con el método de Swern. Asimismo, se intentó desproteger la agrupación acetálica de la cetona **4.37** antes de la etapa de oxidación fenólica. Sin embargo, los ensayos de hidrólisis ácida con HCl o HClO_4 dieron lugar a mezclas complejas de productos de reacción.



Esquema 4.9

Reactivos y condiciones: (a) H₂, 1 atm., Pd/C 10%, EtOAc, temp. amb., 6 h, 70%. (b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, luego Et₃N, 15 min, luego temp. amb., 1 h, 87%. (c) PhI(OOCCF₃)₂, Me₂CO-H₂O (9:1), temp. amb., 12 h, 65% (global, 2 pasos).

En vista de los insatisfactorios resultados obtenidos en los procesos de hidrólisis ácida, se llevó a cabo directamente la oxidación fenólica del compuesto **4.37** utilizando como agente oxidante el antes mencionado bis(trifluoroacetato) de fenilyodonio (PIFA). Este reactivo libera ácido trifluoroacético al medio de reacción lo que podría provocar la eliminación de

la función acetónido y su oxidación *in situ*.¹⁰⁸ En efecto, cuando el acetónido **4.37** se trató con PIFA en una mezcla acetona-agua en relación 9:1 a temperatura ambiente durante 12 horas, se obtuvo una mezcla de dos productos, en relación 5.5:1. La separación cromatográfica de la mezcla de reacción permitió obtener dos compuestos con propiedades espectroscópicas en RMN de ¹H y ¹³C idénticas a las descritas para las aculeatinas A y B.

Cuando Heilmann y colaboradores publicaron la determinación estructural de las aculeatinas asignaron la configuración relativa (2*R*,4*R*,6*S*)-4-hidroxi-2-tridecil-1,7-dioxadiespiro[5.1.5.2]pentadeca-9,12-dien-11-ona a la aculeatina A, mientras que a la aculeatina B se le asignó la configuración relativa (2*R*,4*R*,6*R*)-4-hidroxi-2-tridecil-1,7-dioxadiespiro[5.1.5.2]pentadeca-9,12-dien-11-ona, tal como muestra la Figura 4.4.¹⁰⁹

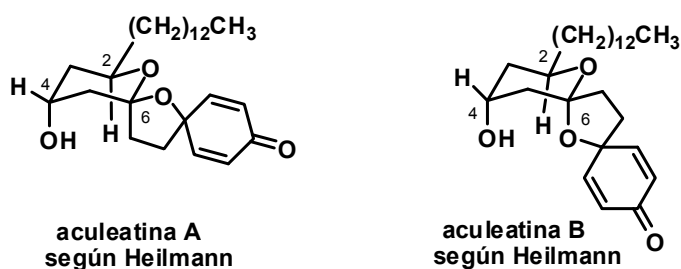


Figura 4.4

Heilmann y colaboradores concluyeron que la aculeatina B se obtenía en menor cantidad debido a que se isomerizaba a la aculeatina A, más estable.

¹⁰⁸ Para revisiones sobre compuestos de yodo hipervalente, ver: (i) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584. (ii) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893-2903. (iii) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665. Para oxidaciones de compuestos fenólicos con reactivos de yodo hipervalente, véase: Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Org. React.* **2001**, *57*, 327-415. Para reactivos de espiroacetalización oxidante de arenos, incluyendo compuestos de yodo hipervalente, véase: Rodríguez, S.; Wipf, P. *Synthesis* **2004**, 2767-2783.

¹⁰⁹ Heilmann, J.; Mayr, S.; Brun, R.; Rali, T.; Sticher, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2939-2945.

Estos autores comprobaron que, en medio ácido, se producía la apertura temporal del anillo espiroacetálico en C-6, explicándose así la conversión de la aculeatina B en la A. Sin embargo, este comportamiento no es el que cabría esperar para la aculeatina B, pues según la asignación de Heilmann y col. este compuesto debería exhibir un efecto anomérico estabilizante debido al solapamiento del par electrónico libre del oxígeno del anillo tetrahidropiránico con el orbital antienlazante del enlace C-O axial¹¹⁰ (véase Figura 4.5).

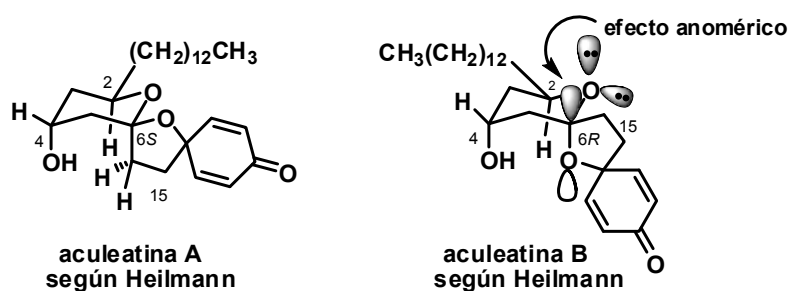


Figura 4.5

Aparte de ello, Heilmann y col. comprobaron la presencia de un efecto n.O.e entre H-2 y uno de los protones H-15 en la aculeatina B, lo cual no es posible a la vista de la estructura dibujada en la Figura 4.5 para este compuesto.

Estas observaciones experimentales (efecto n.O.e entre H-2 y H-15 y ausencia de efecto anomérico) tienen en cambio sentido en una estructura como la de la aculeatina A, lo cual nos llevó a pensar que Heilmann y col. habían intercambiado erróneamente las configuraciones relativas de estos dos productos naturales. De ello se llegó a la conclusión de que la estructura de la aculeatina A se corresponde con la de configuración relativa (2*R*,4*R*,6*R*)-4-

¹¹⁰ a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. en *Organic Chemistry*, Oxford University Press **2001**, pp. 1128-1133. b) Para una revisión sobre la influencia del efecto anomérico en espiroacetales, ver: Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406-4440.

hidroxi-2-tridecil-1,7-dioxadiespiro[5.1.5.2]pentadeca-9,12-dien-11-ona y la de la aculeatina B con la de configuración relativa (2*R*,4*R*,6*S*)-4-hidroxi-2-tridecil-1,7-dioxadiespiro[5.1.5.2]pentadeca-9,12-dien-11-ona, tal y como se indica en la Figura 4.6.

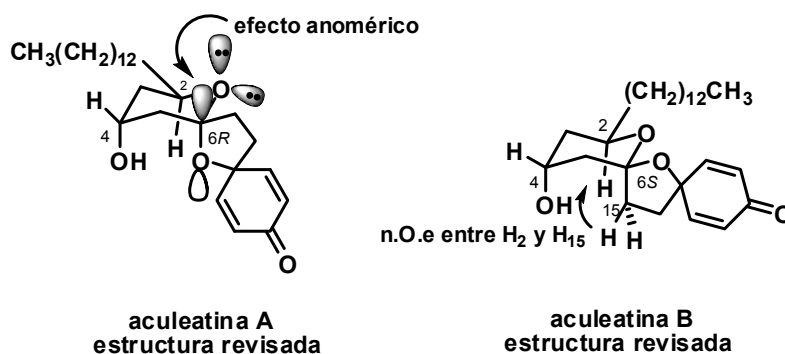


Figura 4.6

Una vez purificadas las dos aculeatinas, se midieron sus poderes rotatorios y se compararon con los descritos en la literatura. Estos datos se indican en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1

	Aculeatina A sintética	Aculeatina A natural ¹¹¹
$[\alpha]_D$	-5.2 (c 0.9; CHCl ₃)	-5.3 (c 0.2; CHCl ₃);
	Aculeatina B sintética	Aculeatina B natural ¹¹²
$[\alpha]_D$	+53.2 (c 0.4; CHCl ₃)	+50 (c 0.8; CHCl ₃)

¹¹¹ Heilmann, J.; Mayr, S.; Brun, R.; Rali, T.; Sticher, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2939-2945.

Las comparaciones de las rotaciones ópticas de las aculeatinas A y B sintéticas con las aculeatinas naturales nos permite concluir que las configuraciones absolutas de los productos naturales son $2R,4R,6R$ para la aculeatina A y $2R,4R,6S$ para la aculeatina B y las estructuras correctas para estos dos metabolitos son las que se indican en la Figura 4.7.¹¹²

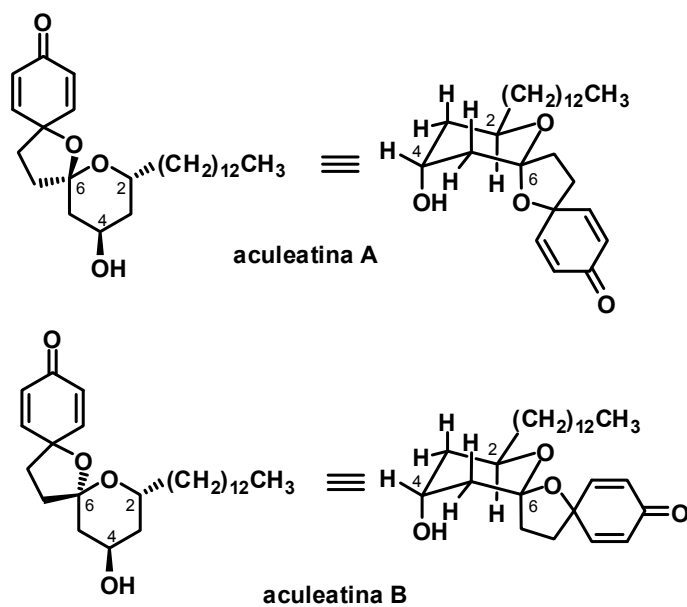


Figura 4.7

¹¹² a) Falomir, E.; Álvarez-Bercedo, P.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8407-8410; b) Álvarez-Bercedo, P.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9641-9649.

4.2.2 SÍNTESIS DE ACULEATINA D Y 6-*epi*-ACULEATINA D

La aculeatina D **4.4** y su epímero no natural 6-*epi*-aculeatina D **4.25** se diferencian de las aculeatinas A y B en la configuración del estereocentro en C-4 (véase Figura 4.8).

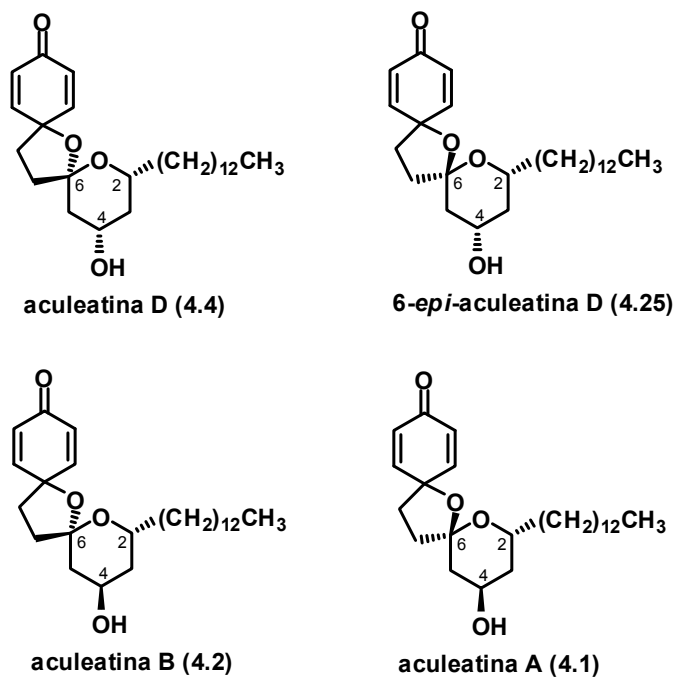
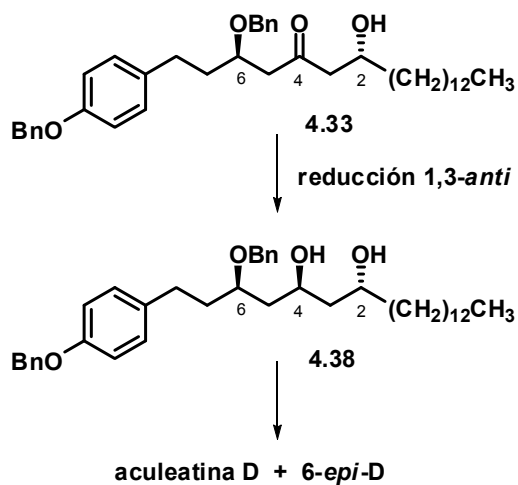


Figura 4.8

La etapa clave en nuestro plan de síntesis para la aculeatina D y 6-*epi*-aculeatina D era la instalación de la configuración *S* en el carbono C-4 mediante reducción estereocontrolada del cetol **4.33** (véase Esquema 4.10).

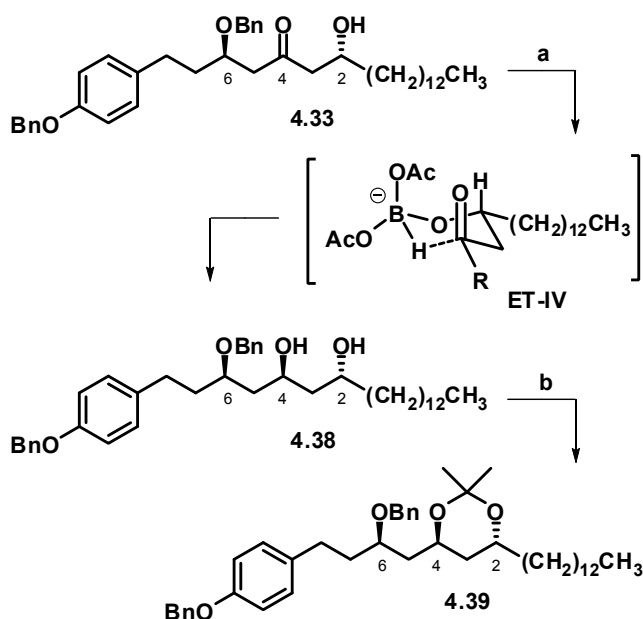


Esquema 4.10

De acuerdo con el plan sintético del esquema anterior, el cetol **4.33**, obtenido según se indicaba en el Esquema 4.6, se sometió a reducción por reacción con triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (TABH) en una mezcla de ácido acético y acetonitrilo a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas.¹¹³ El proceso reductor proporcionó el *anti* 1,3-diol **4.38** con un 86% de rendimiento y con completo estereocontrol (véase Esquema 4.11).

La protección del sistema de 1,3-diol se efectuó, al igual que en la síntesis de las aculeatinas A y B, por reacción con 2,2-dimetoxipropano y acetona en presencia de cantidades catalíticas de ácido canfosulfónico, lo que condujo al acetónido **4.39** (véase Esquema 4.11).

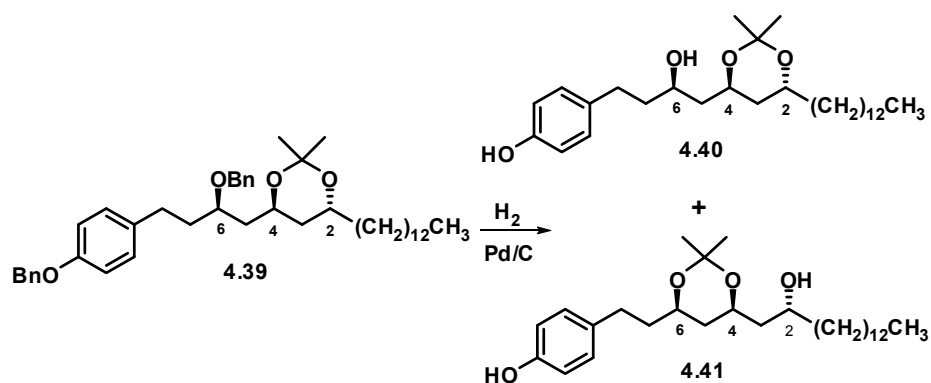
¹¹³ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.



Esquema 4.11

Reactivos y condiciones: (a) TABH, AcOH-MeCN, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h, luego $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 86%. (b) 2,2-dimetoxipropano, ácido canfosulfónico (cat.), acetona, tamices 3 \AA , temp. amb., 12 h, 89%.

En este punto de la síntesis nuestro plan era similar al seguido en la preparación de las aculeatinas A y B. Por ello, procedimos a efectuar la eliminación de los grupos bencilo de **4.39** mediante hidrogenólisis en presencia de Pd/C. Sin embargo, esta reacción proporcionó una mezcla constituida por el diol deseado **4.40** y el producto de transposición del anillo acetálico **4.41** (véase Esquema 4.12). El proceso de transacetalización pudo haber sido inducido por algún tipo de impureza ácida, quizá derivada del propio catalizador.



Esquema 4.12

En la Figura 4.9 se representan las conformaciones de mínima energía de los acetónidos **4.40** y **4.41**, en las que se puede apreciar que el anillo de 1,3-dioxolano *trans*-4,6-disustituido del compuesto **4.40** coloca la cadena lateral hidrocarbonada en posición axial, mientras que en el compuesto **4.41** las dos cadenas laterales ocupan posiciones ecuatoriales.¹¹⁴ Esta última situación presenta menores interacciones estéricas 1,3-diaxiales que la primera por lo que cabe deducir que el acetónido **4.41** será más estable que **4.40**, lo cual explica la transacetalización observada en la etapa de hidrogenólisis.

¹¹⁴ Estructuras optimizadas a nivel semiempírico (AM1) mediante el programa *ChemOffice 2002*.

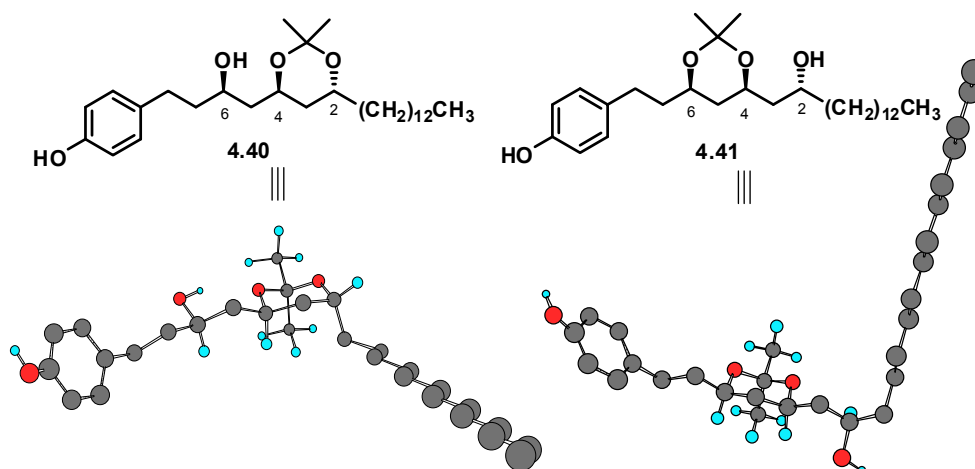
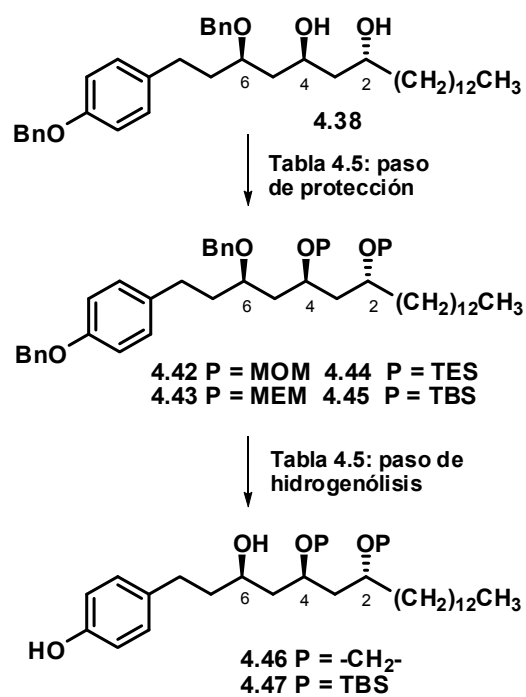


Figura 4.9

La inesperada transposición del acetónido **4.40** nos llevó a buscar otras alternativas para la protección de los grupos hidroxilo en el compuesto **4.38**. En el Esquema 4.13 se indican los derivados protegidos preparados a partir del diol **4.38** y los productos obtenidos en la subsiguiente reacción de hidrogenólisis. En la Tabla 4.2 se reúnen los métodos de protección aplicados así como los resultados obtenidos en la reacción de hidrogenólisis de los productos protegidos. En este sentido conviene comentar que la protección de los grupos hidroxilo en forma de metoximetil éter (MOM) o metoxietoximetil éter (MEM) transcurrió con bajos rendimientos (entradas 1 y 2 de la Tabla 4.2). Además, la reacción de hidrogenólisis de **4.42** daba lugar a la formación del metilendioxidoderivado **4.46**.

La protección como TES éter proporcionó el compuesto **4.44** con un 86% de rendimiento. Sin embargo, la reacción de desbencilación posterior dio lugar a una mezcla de productos monosililados y otros subproductos. La solución se encontró en la protección con TBSOTf, lo que proporcionó el bis-sililéter **4.45** que condujo, después de la reacción de hidrogenólisis, al diol **4.47** con un 67% de rendimiento global de los dos pasos.



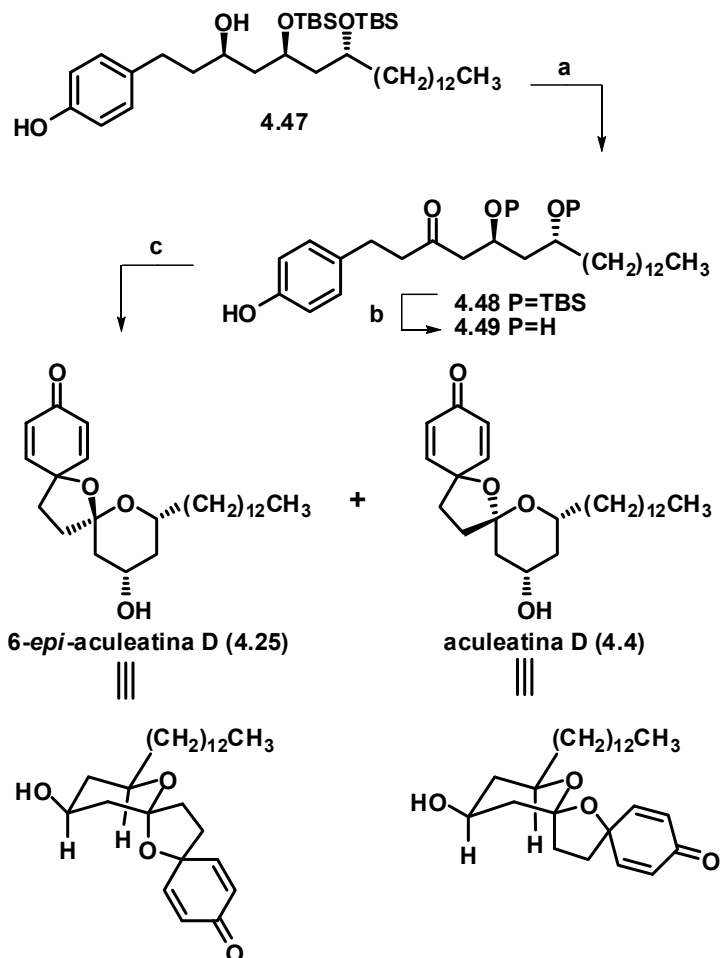
Esquema 4.13

Tabla 4.2

Entr.	P	Protección	Rto (%)	Hidrogenólisis	Result.
1	MOM	MOMCl, DIPEA	50	H ₂ , Pd/C, 2 h	^a
2	MEM	MEMCl, DIPEA	15	H ₂ , Pd/C, 20 h	^b
3	TES	TESOTf, lutidina	86	H ₂ , Pd/C, 2 h	^c
4	TBS	TBSOTf, lutidina	91	H ₂ , Pd/C, 15 min	4.47 (74%)

^a Formación de **4.46**; ^b formación de mezclas de productos; ^c eliminación parcial de los siliéteres.

En el Esquema 4.14 se indican los últimos pasos en la síntesis de la aculeatina D **4.4** y su epímero 6-*epi*-aculeatina D **4.25**.



Esquema 4.14

Reactivos y condiciones: (a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, luego Et_3N , 15 min, luego temp. amb., 1 h, 81%. (b) TASF, DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, luego temp. amb. 4 h. (c) $\text{PhI}(\text{OOC}\text{CF}_3)_2$, acetona- H_2O (9:1) temp. amb., 25 min, 77% (global, dos pasos).

El compuesto **4.47** se oxidó con la variante del método de Swern que emplea dimetilsulfóxido, dicloruro de oxalilo y trietilamina.¹¹⁵ Otras variantes como la que utiliza dimetilsulfóxido, anhídrido trifluoroacético y trietilamina¹¹⁶ provocaron la descomposición de la mezcla de reacción, al igual que los ensayos de oxidación con el peryodinano de Dess-Martin,¹¹⁷ el clorocromato de piridinio¹¹⁸ o el método de oxidación de Parikh-Doering.¹¹⁹

El producto de oxidación crudo **4.48** se sometió a desililación. En primer lugar se ensayó el complejo HF-piridina en acetonitrilo, condiciones que sólo provocaron la descomposición de la mezcla de reacción. La desprotección se consiguió finalmente cuando el *bis*-sililéter **4.48** se agitó en presencia de difluorotrimetilsiliconato de tris(dimetilamino)sulfonio (TASF) en DMF, primero a 0 °C durante 1.5 h y luego 4 h a temperatura ambiente. Estas condiciones experimentales proporcionaron el compuesto **4.49**, que se disolvió en una mezcla acetona-agua 9:1 y se trató con bis(trifluoroacetato) de fenilyodonio (PIFA), a temperatura ambiente, hasta la desaparición del producto de partida, lo cual se completó en unos 25 minutos. En estas condiciones se obtuvo una mezcla de dos productos en relación 2.7:1, que presentaban propiedades espectrales idénticas a las descritas para la aculeatina D (compuesto minoritario) y 6-*epi*-aculeatina D (compuesto mayoritario).

¹¹⁵ Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.

¹¹⁶ Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957-962.

¹¹⁷ (a) Dess, D.B.; Martin J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Dess, D.B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.

¹¹⁸ Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.

¹¹⁹ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

El poder rotatorio de la aculeatina D sintética era coincidente en signo y similar en valor absoluto al poder rotatorio de la aculeatina D natural.

Tabla 4.3. Poderes rotatorios de la aculeatina D sintética **4.4** y natural

	Aculeatina D sintética ¹²⁰	Aculeatina D natural ¹²¹
$[\alpha]_D$	+43.5 (c 0.2; CHCl ₃)	+46.5 (c 1; CHCl ₃);

Por lo tanto podemos afirmar que la estructura y configuración absoluta de la aculeatina D es (2*R*,4*S*,6*S*)-4-hidroxi-2-tridecil-1,7-dioxadiespiro[5.1.5.2]pentadeca-9,12-di-en-11-ona, tal y como se representa en el Esquema 4.14.¹¹⁹

¹²⁰ Álvarez-Bercedo, P.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9641-9649.

¹²¹ Heilmann, J.; Brun, R.; Mayr, S.; Rali, T.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2001**, 57, 1281-1285.

4.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

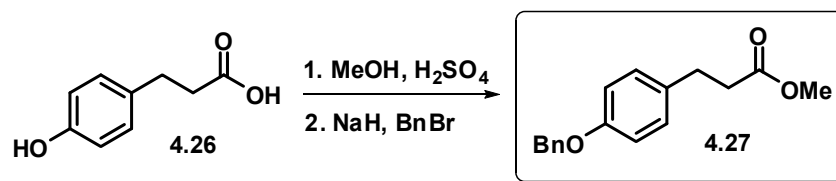
4.3.1 TÉCNICAS GENERALES

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch), utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro del sodio. Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 mL en el disolvente correspondiente. Los espectros de IR se obtuvieron mediante el uso de pastillas de NaCl en un espectrómetro Perkin Elmer modelo 2000 FT-IR, abarcando la región 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro de masas VG AutoSpec por los modos de impacto electrónico (EIMS, 70 eV) o bombardeo con átomos rápidos (FABMS). Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 500 (frecuencias aproximadas de operación, 500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C). La naturaleza de las señales de carbono (C, CH, CH_2 , CH_3) se determinó utilizando las técnicas APT o DEPT. Las asignaciones de las señales se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (HMQC/HMBC). Salvo indicación en contra, los espectros se midieron en disolución de CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) están indicados en ppm usando como referencia las señales residuales del disolvente (δ 7.27 ppm para el ^1H y 77.0 ppm para el ^{13}C del CDCl_3). En el caso de las multiplicidades en el ^1H -RMN se han usado *s* cuando se trata de un singulete, *d* para doblete, *t* para triplete, *c* para cuadruplete, *quint* para quintuplete, *sext* para sextuplete, *hept* para heptuplete, *m* para multiplete, *br* cuando se trata de una señal ancha y *app* cuando se trate de una señal con una multiplicidad aparente. Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554. Los disolventes se destilaron y secaron antes de su uso según las técnicas habituales. El diclorometano se destiló sobre pentóxido de fósforo

y se guardó sobre tamiz molecular de 4Å. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) se destilaron sobre sodio metálico antes de su uso (usando benzofenona como indicador). La trietilamina se destiló sobre hidróxido potásico. La acetona, DMF y DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å. Los reactivos disponibles comercialmente se utilizaron sin tratamiento previo, directamente de Aldrich, Fluka o Acros. Los reactivos sensibles al aire se utilizaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno, evitando en todo momento el contacto con el aire y humedad.

4.3.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

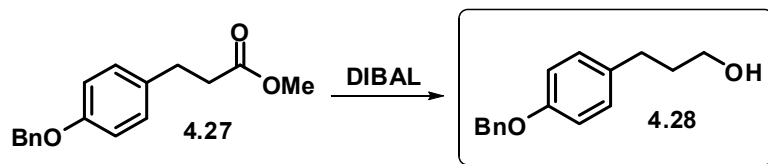
1. Síntesis del éster 4.27



A una disolución del ácido 3-(*p*-hidroxifenil)propiónico comercial (0.50 g, 3.0 mmol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, H₂SO₄ concentrado (0.5 mL, 0.003 eq). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 12 horas. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se disolvió en THF anhidro (6 mL) y se añadió, bajo atmósfera de N₂ y a 0 °C, a un matraz que contenía una suspensión de NaH (91 mg de NaH al 95%, 3.6 mmol, 1.2 eq) en THF (12 mL). La reacción se dejó agitando a 0 °C durante 30 minutos, a continuación, se añadió TBAI (111 mg, 0.3 mmol, 0.1 eq) y BnBr (430 µL, 3.5 mmol, 1.2 eq) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se detuvo añadiendo una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). Luego se acidificó con una disolución acuosa de H₂SO₄ 2 M hasta pH = 3-4 y, a continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con Et₂O (3x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (4:1), obteniéndose 0.74 g (91% global) del éster **4.27** como un sólido blanco.¹²²

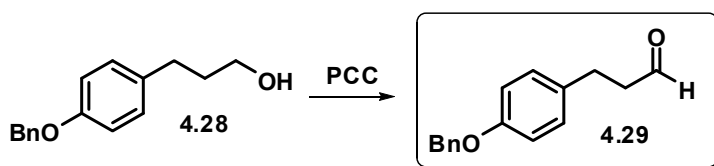
¹²² Las propiedades físicas y espectroscópicas de este compuesto se encuentran descritas en: Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W.; Carroll, F. I. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7144-7152.

2. Síntesis del alcohol 4.28



A una disolución del éster **4.27** (0.65 g, 2.4 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (15 mL) se le añadió, a 0 °C y bajo atmósfera de N_2 , DIBAL (5.3 mL, 1M en CH_2Cl_2 , 5.3 mmol, 2.2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se detuvo la reacción mediante adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3 mL). A continuación, la mezcla resultante se filtró sobre celite, el filtro se lavó a fondo con CH_2Cl_2 y el líquido filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), lo que condujo a la obtención de 0.47 g (80%) del alcohol **4.28** como un sólido blanco.¹²³

3. Síntesis del aldehído 4.29

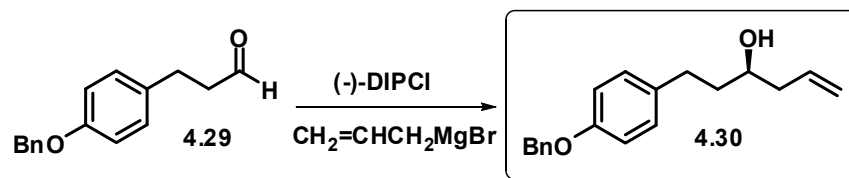


A una disolución del alcohol **4.28** (0.48 g, 2.0 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (5mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 , PCC (0.65 g, 3.0 mmol, 1.5 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se filtró sobre celite y el filtro se lavó a fondo con CH_2Cl_2 . El líquido filtrado se concentró a vacío, y el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (4:1), lo que proporcionó 0.40 g (83%) del aldehído **4.29** como aceite incoloro.¹²⁴

¹²³ Las propiedades físicas y espectroscópicas de este compuesto se encuentran descritas en Ronald, R. C.; Wheeler, C. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1658-1660.

¹²⁴ Las propiedades físicas y espectroscópicas de este compuesto se encuentran descritas en: Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W.; Carroll, F. I. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7144-7152.

4. Síntesis del alcohol homoalílico 4.30



A una disolución de (-)-DIPCl (0.82 g, 2.55mmol, 1.5 eq) en Et₂O (12 mL) se le añadió, a -78 °C y bajo atmósfera de N₂, alilMgBr (2.1 mL de una disolución 1M en Et₂O, 2.1 mmol, 1.25 eq). La reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos y 1 hora a temperatura ambiente. Luego, las sales de magnesio se eliminaron mediante filtración bajo atmósfera inerte y el filtrado se enfrió a -90 °C. Después se añadió a -90 °C el aldehído **4.29** (0.40 g, 1.7 mmol, 1 eq) disuelto en Et₂O (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -90°C durante 3 horas. La reacción se detuvo por la adición secuencial de una disolución tampón (pH = 7) (10.2 mL), MeOH (10.2 mL) y H₂O₂ al 30% (5.1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se empleó directamente en la siguiente reacción. Una fracción del residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-Et₂O (de 95:5 a 9:1) lo que proporcionó el alcohol **4.30** puro en forma de sólido blanco.

Sólido (cristalizado de hexano-Et₂O). Punto de fusión: 61-63 °C.

$[\alpha]_D^{25} +12.7$ (c 1.2, CHCl₃).

IR ν_{\max} 3370 (br, OH), 3076 (C=C-H) cm⁻¹.

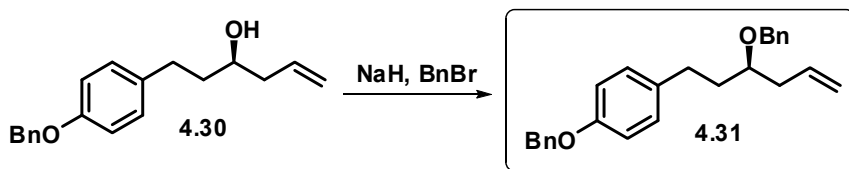
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H) (protón hidroxílico no detectado).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 157.1, 137.2, 134.4 (C), 134.6, 129.3 (x 2), 128.5 (x 2), 127.8, 127.4 (x 2), 114.8 (x 2), 69.9 (CH), 118.2, 70.1, 42.0, 38.6, 31.1 (CH₂).

HR EIMS m/z (rel.int.) 282.1619 (M^+ , 20), 197 (10), 91 (100). Calcd. para $C_{19}H_{22}O_2$, $M = 282.1620$. Anal. Calcd. para $C_{19}H_{22}O_2$: C, 80.82; H, 7.85. Encontrado, C, 80.89; H, 7.83.

La reacción del alcohol **4.30** con el reactivo quiral de Mosher, ácido (*R*)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético,¹²⁵ proporcionó el correspondiente éster que se analizó mediante RMN de ^{13}C , lo que permitió determinar que el éster contenía un exceso diastereoisomérico superior al 96% (d.r. > 98:2).

5. Síntesis del compuesto dibencilado **4.31**



A una suspensión de NaH al 95% (0.15 g, 5.95 mmol, 3.5 eq) en THF (6 mL), se le añadió, a 0 °C y bajo atmósfera de N_2 , el alcohol **4.30** (crudo) (0.40 g, 1.7 mmol, 1 eq) disuelto en THF (6 mL). La reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió TBAI en cantidades catalíticas y BnBr (0.72 mL, 5.95 mmol, 3.5 eq) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con Et_2O (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano, seguido de hexano- Et_2O (99:1), obteniéndose 0.54 g (rendimiento global del 85% desde el aldehído **4.29**) del compuesto **4.31** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D +21.7$ (c 2.2, $CHCl_3$).

IR ν_{max} 3065 (C=C-H) cm^{-1} .

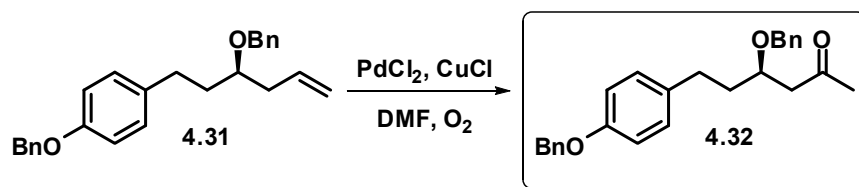
¹²⁵ Uray, G. en *Houben-Weyl's Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis* (G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Eds.), Vol. 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996, pp. 253-292.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.90 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 157.0, 138.8, 137.3, 134.7 (C), 134.8, 129.3 (x 2), 128.5 (x 2), 128.3 (x 2), 127.8, 127.7 (x 2), 127.5, 127.4 (x 2), 114.8 (x 2), 77.7 (CH), 117.1, 70.9, 70.1, 38.2, 35.9, 30.8 (CH₂).

HR EIMS *m/z* (rel. int.) 372.2101 (M⁺, 10), 287 (13), 119 (37), 91 (100). Calcd. para C₂₆H₂₈O₂, M = 372.2089.

6. Síntesis de la cetona 4.32



El producto dibencilado **4.31** (0.54 g, 1.45 mmol, 1 eq) se disolvió en DMF que contenía un 10% de agua (35 mL) y luego se añadió PdCl₂ (0.10 g, 0.58 mmol, 0.4 eq) y CuCl (0.72 g, 7.25 mmol, 5 eq) y la mezcla se agitó, a temperatura ambiente bajo atmósfera de O₂, durante dos días. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1) obteniéndose 0.42 g (75%) de la metilcetona **4.32** en forma de aceite incoloro.

[α]_D +3.5 (c 1.8, CHCl₃).

IR ν_{max} 1714 (C=O) cm⁻¹.

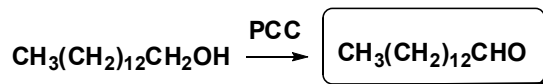
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.00 (br quint, *J* ~ 6.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* =

15.5 Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.59 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 207.3, 157.0, 138.4, 137.2, 134.1 (C), 129.2 (x 2), 128.5 (x 2), 128.3 (x 2), 127.8, 127.7 (x 2), 127.5, 127.4 (x 2), 114.8 (x 2), 74.9 (CH), 71.5, 70.0, 48.4, 36.3, 30.5 (CH_2), 31.0 (CH_3).

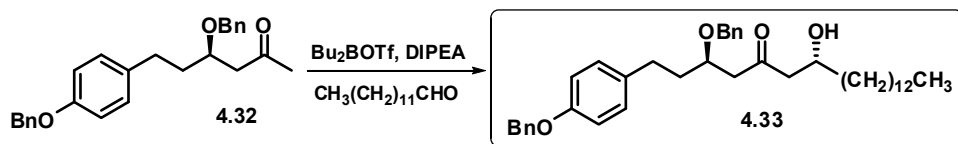
HR FABMS m/z 388.2037 (M^+). Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3$, $M = 388.2038$.

7. Síntesis del tetradecanal



A una disolución de tetradecanol (0.32 g, 1.5 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 y bajo atmósfera de N_2 (5 mL) se le añadió Celite (0.45 g) y PCC (0.65 g, 3 mmol, 2 eq), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se filtró sobre celite, se lavó el filtro a fondo con CH_2Cl_2 y el líquido filtrado se concentró en el rotavapor. El residuo generado se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1) obteniéndose 0.26 g (80%) del tetradecanal.

8. Síntesis del cetol 4.33



A una disolución de la cetona **4.32** (0.42 g, 1.1 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le adicionó, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de N_2 y gota a gota, DIPEA (0.21 mL, 1.21 mmol, 1.1 eq). La disolución resultante se enfrió a -78 °C y se le adicionó Bu_2BOTf 1 M en CH_2Cl_2 (1.21 mL, 1.21 mmol, 1.1 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. Luego se añadió, gota a gota, una disolución del tetradecanal

(0.47 g, 2.2 mmol, 2.0 eq) en CH₂Cl₂ (22 mL) (20 minutos de adición) y se agitó a -78 °C durante 3 horas. La reacción se detuvo por adición secuencial de una disolución tampón (pH = 7) (6.6 mL), MeOH (6.6 mL) y H₂O₂ al 30% (3.3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se vertió sobre una disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1) obteniéndose 0.46 g (70%) del cetol **4.33** como un sólido blanco.

Sólido (cristalizado de hexano-EtOAc). Punto de fusión: 60-62 °C.

$[\alpha]_D -9.6$ (c 1.6, CHCl₃).

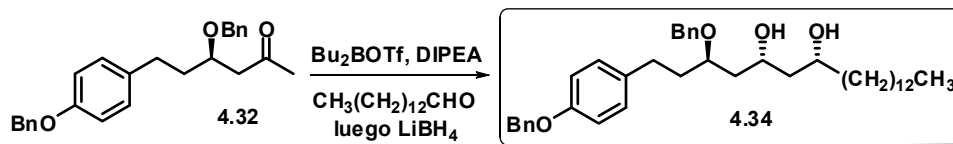
IR ν_{\max} 3470 (br, OH), 1708 (C=O), 1511, 1545, 1240, 736 cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 15.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 2.70-2.50 (br m, 5H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.50-1.25 (br m, 24H), 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H) (protón hidroxílico no detectado).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 210.7, 157.1, 138.3, 137.2, 134.0 (C), 129.2 (x 2), 128.5 (x 2), 128.4 (x 2), 127.8, 127.7 (x 2), 127.6, 127.4 (x 2), 114.9 (x 2), 75.0, 67.6 (CH), 71.6, 70.0, 50.5, 48.3, 36.4, 36.2, 31.9, 30.5, 29.6 (señales solapadas), 29.5 (señales solapadas), 25.4, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HR FABMS m/z 601.4258 (M+H⁺). Calcd. para C₄₀H₅₇O₄, M = 601.4257. Anal. Calcd. para C₄₀H₅₆O₄: C, 79.96; H, 9.39. Encontrado: C, 80.09; H, 9.33.

9. Síntesis del 1,3-diol 4.34



A una disolución de la cetona **4.32** (0.42 g, 1.1 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (10 mL) y bajo atmósfera de N_2 se le adicionó, a temperatura ambiente y gota a gota, DIPEA (0.21 mL, 1.21 mmol, 1.1 eq). La disolución resultante se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y luego se adicionó Bu_2BOTf 1 M en CH_2Cl_2 (1.21 mL, 1.21 mmol, 1.1 eq) y se dejó reaccionar durante 1 hora a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Pasado este tiempo se goteó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos una disolución de tetradecanal (0.26 g, 1.21 mmol, 1.1 eq) en CH_2Cl_2 (12 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Luego se añadió una disolución 2M de LiBH_4 en THF (1.1 mL, 2.2 mmol, 2.0 eq) y se continuó la agitación durante 2 horas más a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se detuvo por adición secuencial de una disolución tampón (pH = 7) (6.6 mL), MeOH (6.6 mL) y H_2O_2 al 30% (3.3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 0.43 g (65%) del 1,3-diol **4.34** como un sólido amorfo.

$[\alpha]_{\text{D}} -10.2$ (c 0.75, CHCl_3).

IR ν_{max} 3420 (br, OH) cm^{-1} .

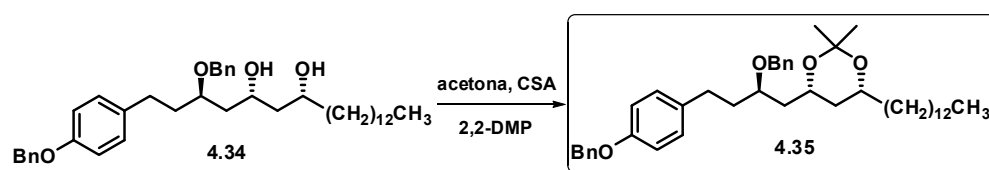
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.65 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.40-1.25 (br m, 24H), 0.90 (t, $J = 7$ Hz, 3H) (protones hidroxílicos no detectados).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 157.2, 138.1, 137.2, 134.2 (C), 129.3 (x 2), 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.1 (x 2), 127.9 (x 2), 127.4 (x 2), 114.9 (x 2), 76.3, 72.7 (CH), 70.7 (CH+CH₂),

71.3, 43.4, 40.5, 38.0, 35.5, 31.9, 30.8, 29.6 (señales solapadas), 29.5 (señales solapadas), 29.4, 25.4, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HR FABMS m/z 603.4363 (M+H⁺). Calcd. para C₄₀H₅₉O₄, M = 603.4413.

10. Síntesis del acetónido 4.35



A una disolución de **4.34** (0.43 g, 0.7 mmol, 1 eq) en una mezcla de acetona-2,2-dimetoxipropano 4:1 (15 mL) se le añadió ácido canfosulfónico (17 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq) y tamices moleculares de 3Å (0.42 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂ durante 24 h. Luego se filtró sobre celite y el sólido se lavó con CH₂Cl₂. El líquido filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-Et₂O (99:1), obteniéndose 0.32 g (72%) de **4.35** como un sólido amorfo.

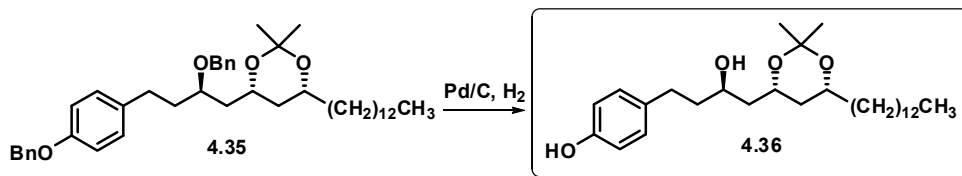
$[\alpha]_D -12.7$ (c 1.6, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.40-1.25 (br m, 24H), 1.16 (quint, $J = 11.5$ Hz, 1H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 157.0, 138.9, 137.3, 134.8, 98.4 (C), 129.3 (x 2), 128.6 (x 2), 128.4 (x 2), 127.9 (x 2), 127.8, 127.5, 127.4 (x 2), 114.8 (x 2), 74.7, 69.1, 65.8 (CH), 71.6, 70.1, 42.1, 37.7, 36.6, 36.5, 31.9, 30.3, 29.6 (señales solapadas), 29.5 (señales solapadas), 29.4, 25.0, 22.7 (CH₂), 30.4, 20.0, 14.1 (CH₃).

HR EIMS m/z (rel. int.) 642.4664 (M⁺, 1), 627 (14), 584 (5), 476 (59), 197 (33), 91 (100). Calcd. para C₄₃H₆₂O₄, M = 642.4648.

11. Síntesis del diol 4.36



Una suspensión de Pd/C al 10% (53 mg, 0,05 mmol, 0.1 eq) en EtOAc (4 mL) se agitó, a temperatura ambiente y bajo presión de 1 atmósfera de H₂, durante 15 minutos. Luego se añadió, bajo H₂ y gota a gota, una disolución de **4.35** (0.32 g, 0.5 mmol, 1 eq) en EtOAc (6 mL) y la mezcla se agitó, bajo una presión de 1 atmósfera de H₂, durante 6 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró sobre celite y el filtro se lavó a fondo con EtOAc. El líquido filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (4:1), obteniéndose 0.16 g (70%) del producto **4.36** como un sólido blanco.

Sólido (cristalizado de hexano-EtOAc). Punto de fusión: 80-82 °C.

$[\alpha]_D -1.9$ (c 0.9, CHCl₃).

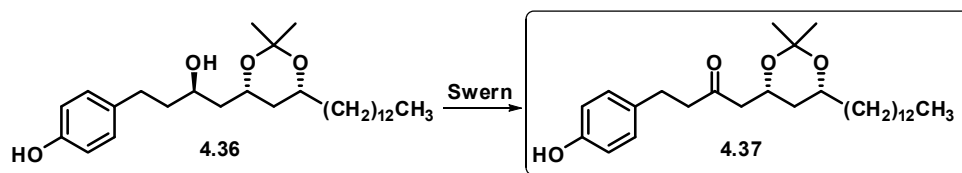
IR ν_{\max} 3370 (br, OH) cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.40 (br s, OH, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.10 (br s, OH, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.80-1.50 (br m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.40-1.25 (br m, 24H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 153.9, 134.2, 98.7 (C), 129.5 (x 2), 115.3 (x 2), 69.2, 68.3, 67.5 (CH), 41.9, 39.3, 36.4, 36.3, 31.9, 31.2, 29.6 (señales solapadas), 29.5 (señales solapadas), 29.4, 25.0, 22.7 (CH₂), 30.3, 19.7, 14.1 (CH₃).

HR EIMS m/z (rel. int.) 462.3732 (M⁺, 1), 447 (14), 386 (16), 107 (100). Calcd. para C₂₉H₅₀O₄, M = 462.3709. Anal. Calcd. para C₂₉H₅₀O₄: C, 75.28; H, 10.89. Encontrado: C, 75.22; H, 10.84.

12. Síntesis de la cetona 4.37



A una disolución de dimetilsulfóxido seco (0.06 mL, 0.84 mmol, 2.4 eq) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le añadió, a -78°C y bajo atmósfera de N_2 , dicloruro de oxalilo (0.035 mL, 0.42 mmol, 1.2 eq) y la disolución resultante se agitó durante 5 minutos a -78°C . Luego, se adicionó, gota a gota, una disolución del alcohol **4.36** (0.16 g, 0.35 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (1 mL) y la reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C . Seguidamente, se adicionó trietilamina (0.11 mL, 0.75 mmol, 5 eq) y la mezcla se agitó durante 15 minutos más a -78°C . Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora más. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidrido. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 0.14 g (87%) de **4.37** como un sólido blanco.

Sólido (cristalizado de hexano-EtOAc). Punto de fusión: $53\text{-}55^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} -4.2$ (c 2.8, CHCl_3).

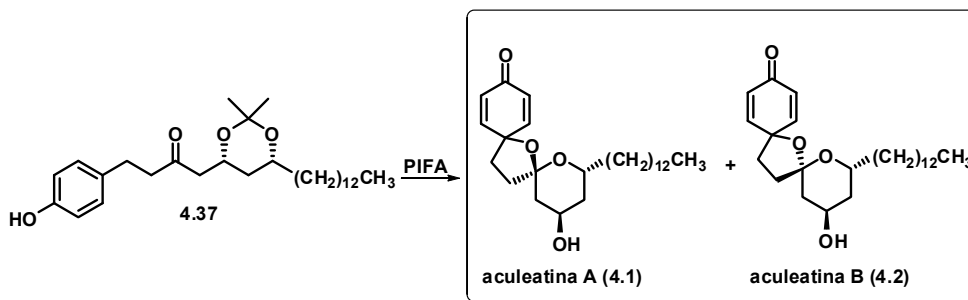
IR ν_{max} 3390 (br, OH), 1712 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.90 (br s, OH, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.85-2.70 (br m, 4H), 2.67 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.40-1.25 (br m, 24H), 1.11 (quint, $J = 11.5$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 209.0, 154.2, 132.7, 98.8 (C), 129.3 (x 2), 115.4 (x 2), 69.0, 65.9 (CH), 36.8, 36.3, 31.9, 29.6 (señales solapadas), 29.5 (señales solapadas), 29.3, 24.9, 22.7 (CH_2), 30.1, 19.7, 14.1 (CH_3).

HR EIMS m/z (rel. int.) 460.3568 (M^+ , 1), 445 (8), 402 (18), 107 (100). Calcd. para $C_{29}H_{48}O_4$, $M = 460.3552$. Anal. Calcd. para $C_{29}H_{48}O_4$: C, 75.61; H, 10.50. Encontrado: C, 75.69; H, 10.63.

13. Síntesis de las aculeatinas A y B



A una disolución de la cetona **4.37** (0.14 g, 0.3 mmol, 1 eq) en una mezcla acetona/ H_2O 9:1 (25 mL), contenida en un matraz preservado de la luz, se le añadió en cuatro porciones $PhI(O_2CCF_3)$ (0.77 g, 1.8 mmol, 6 eq), añadiéndose cada porción en intervalos de una hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo, la reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron en el rotavapor y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla hexano-EtOAc (6:4), lo que proporcionó la aculeatina A (69 mg) y la aculeatina B (12.5 mg), ambas como aceites incoloros.

Aculeatina A:

$[\alpha]_D -5.2$ (c 0.9; $CHCl_3$), lit.¹²⁶ $[\alpha]_D -5.3$ (c 0.2; $CHCl_3$).

IR ν_{max} 3550 (br, OH), 1673 (C=O) cm^{-1} .

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.35 (br d, $J = 10.0$ Hz, OH, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.24 (m,

¹²⁶ Heilmann, J.; Mayr, S.; Brun, R.; Rali, T.; Sticher, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2939-2945.

1H), 2.05-2.00 (m, 3H), 1.93 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.79 (br dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.60-1.40 (br m, 5H), 1.40-1.20 (br m, 20 H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 185.3, 109.2, 79.8 (C), 150.9, 148.7, 127.4, 127.2, 65.4, 64.9 (CH), 39.2, 38.0, 36.0, 34.2, 32.0, 29.7 (señales solapadas), 29.4, 25.7, 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).

HR EIMS m/z (rel. int.) 418.3117 (M^+ , 2), 400 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 6), 310 (6), 236 (25), 165 (100), 107 (73). Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$, $M = 418.3083$.

Aculeatina B:

$[\alpha]_{\text{D}} +53.2$ (c 0.4; CHCl_3), lit.¹²⁷ $[\alpha]_{\text{D}} +50$ (c 0.8; CHCl_3).

IR ν_{max} 3460 (br, OH), 1670 (C=O) cm^{-1} .

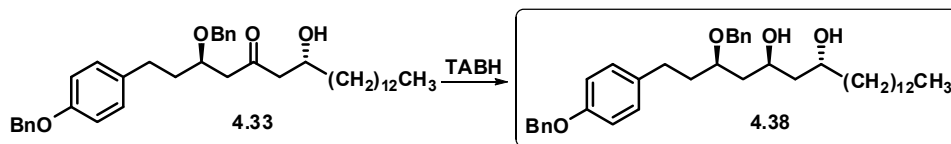
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.36 (quint app, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.68 (br dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.30 (td, $J = 12.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.60-1.40 (br m, 8H), 1.40-1.20 (br m, 19 H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 185.7, 108.6, 77.6 (C), 152.2, 149.2, 127.2, 127.1, 69.5, 65.2 (CH), 40.7, 38.0, 35.8, 35.4, 35.3, 31.9, 29.7 (señales solapadas), 29.4, 29.3, 25.9, 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).

HR EIMS m/z (rel. int.) 418.3108 (M^+ , 9), 400 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 24), 310 (16), 235 (85), 165 (100), 107 (23). Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$, $M = 418.3083$.

¹²⁷ Heilmann, J.; Mayr, S.; Brun, R.; Rali, T.; Sticher, O. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2939-2945.

14. Síntesis del diol 4.38



Una disolución de triacetoxiborohidruro de tetra-*n*-butilamonio (TABH) (1.6 g, 6.2 mmol, 8 eq) en una mezcla AcOH/acetonitrilo (1:1) (7 mL) se agitó, bajo atmósfera de N₂ durante 1 hora a temperatura ambiente. Seguidamente, se enfrió a –30 °C y se añadió gota a gota, una disolución de **4.33** (0.46g, 0.77 mmol, 1 eq) en acetonitrilo seco (3.5 mL). La reacción se agitó a –30 °C durante 12 horas y 2 horas más a 0 °C. Pasado este tiempo, la reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa de tartrato sódico-potásico 1M (1.7 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (4:1), lo que proporcionó 0.4 g (86%) del diol **4.38** como un sólido blanco.

Sólido (cristalizado de hexano-EtOAc). Punto de fusión: 57-59 °C.

$[\alpha]_D -19.6$ (c 1.38, CHCl₃).

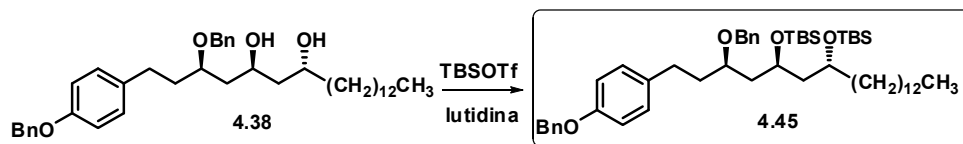
IR ν_{\max} 3420 (br, OH) cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 3.00 (br s, OH, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.25 (br m, 24H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 157.1, 137.8, 137.2, 134.2 (C), 129.3 (x 2), 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.1 (x 2), 127.9 (x 2), 127.4 (x 2), 114.9 (x 2), 79.2, 69.4, 68.8 (CH), 70.6, 70.1, 43.0, 40.7, 37.6, 35.3, 31.9, 30.0, 29.7 (señales solapadas), 29.6 (señales solapadas), 29.3, 25.7, 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HR FABMS *m/z* 603.4401 (M+H⁺). Calcd. para C₄₀H₅₉O₄, M = 603.4413. Anal. Calcd. para C₄₀H₅₈O₄: C, 79.69; H, 9.70. Encontrado: C, 79.82; H, 9.82.

15. Síntesis del compuesto 4.45



A una disolución del diol **4.38** (0.4 g, 0.66 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (15 mL) se le añadió, bajo atmósfera de N_2 y a $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2,6-lutidina (0.77 mL, 6.6 mmol, 10 eq) y TBSOTf (1.2 mL, 5.3 mmol, 8 eq). La mezcla se calentó a reflujo en CH_2Cl_2 durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- Et_2O (95:5), obteniéndose 0.5 g (91%) del producto **4.45** como un aceite incoloro.

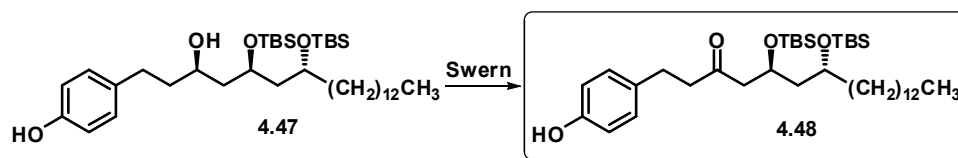
$[\alpha]_{\text{D}} +13.6$ (c 1.6, CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.84 (br quint, $J \sim 6$ Hz, 1H), 3.72 (br quint, $J \sim 5.5$ Hz, 1H), 3.57 (br quint, $J \sim 5.5$ Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.90-1.75 (br m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.40-1.25 (br m, 24H), 0.86 (br s, 21H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 6H), 0.00 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 157.1, 139.0, 137.3, 134.8, 18.1, 18.0 (C), 129.3 (x 2), 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.1 (x 2), 127.9 (x 2), 127.4 (x 2), 114.8 (x 2), 75.7, 70.0, 67.7 (CH), 70.8, 70.1, 46.2, 42.7, 37.8, 36.3, 31.9, 30.7, 29.7 (señales solapadas), 29.6 (señales solapadas), 25.0, 22.7 (CH_2), 26.0 (x 6), 14.1, -3.9 (x 2), -4.0 (x 2) (CH_3).

HR EIMS m/z (rel. int.) 773.5371 ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$, 1), 641 (4), 549 (6), 327 (58), 91 (100). Calcd. para $\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{O}_4\text{Si}_2 - t\text{Bu}$, $M = 773.5360$.

17. Síntesis de la cetona 4.48



A una disolución de dimetilsulfóxido seco (0.08 mL, 1.1 mmol, 2.4 eq) en CH_2Cl_2 (3 mL), se le añadió, a -78°C y bajo atmósfera de N_2 , dicloruro de oxalilo (0.045 mL, 0.53 mmol, 1.2 eq) y la disolución resultante se agitó durante 8 minutos. Luego, se adicionó, gota a gota y a -78°C , el alcohol **4.47** (0.29 g, 0.44 mmol, 1 eq) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 8 minutos más. Seguidamente se adicionó Et_3N (0.31 mL, 2.2 mmol, 5 eq) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a -78°C . La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 5mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3) obteniéndose 0.23 g (81%) de la cetona **4.48** como un aceite.

$[\alpha]_D +10.6$ (c 1.5, CHCl_3).

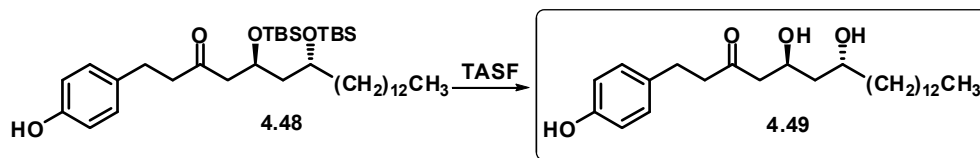
IR ν_{max} 3400 (br, OH), 1704 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.50 (br s, OH, 1H), 4.21 (br q, $J \sim 6.0$ Hz, 1H), 3.69 (br q, $J \sim 6.0$ Hz, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.40-1.25 (br m, 22H), 0.89 (br s solapado con metilo triplete, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.03 (s, 3H).

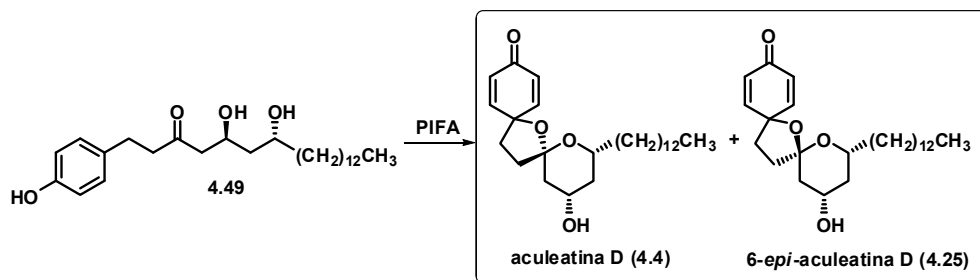
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 209.3, 154.0, 133.0, 18.1, 18.0 (C), 129.4 (x 2), 115.4 (x 2), 70.1, 67.5 (CH), 51.3, 46.4, 45.8, 37.7, 31.9, 30.8, 29.7 (señales solapadas), 29.6 (señales solapadas), 29.4, 25.0, 22.7 (CH_2), 26.0 (x 3), 25.9 (x 3), 14.1, -4.1 , -4.2 (x 2), -4.4 (CH_3).

HR FABMS m/z 649.5052 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calcd. para $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{O}_4\text{Si}_2$, $M = 649.5047$.

18. Síntesis de la trihidroxiketona 4.49



La cetona **4.48** (0.23 g, 0.36 mmol, 1 eq) se disolvió en DMF seca (6 mL) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Sobre esta disolución enfriada se añadió difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (TASF, 0.5 g, 1.8 mmol, 5 eq) y se dejó reaccionar durante 1.5 horas. Pasado este tiempo se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas más. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y tras filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se utilizó directamente en la siguiente reacción.

19. Síntesis de aculeatina D y 6-*epi*-aculeatina D

La cetona **4.49** cruda obtenida en la reacción anterior se disolvió en una mezcla acetona/H₂O 9:1 (35 mL). El matraz de reacción se preservó de la luz y se añadió a temperatura ambiente PhI(O₂CCF₃) (0.77 g, 1.8 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, controlando la evolución del proceso por cromatografía de capa fina. Cuando el material de partida hubo desaparecido (unos 25 minutos), la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). El disolvente se evaporó a vacío y el crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla hexano-EtOAc (7:3), lo que condujo

al aislamiento de 6-*epi*-aculeatina D (84.7 mg) y de aculeatina D (31.7 mg), ambas en forma de aceites incoloros. El rendimiento global de los dos últimos pasos es del 77%.

Aculeatina D: $[\alpha]_D +43.5$ (c 0.2; CHCl₃), lit.¹²⁸ $[\alpha]_D +46.5$ (c 1; CHCl₃).

IR ν_{\max} 3430 (br, OH), 1670 (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 6.89 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.50-1.20 (br m, 26H), 1.14 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ 185.0, 109.6, 78.5 (C), 152.0, 149.0, 127.5, 127.3, 71.8, 66.9 (CH), 44.2, 41.5, 36.5, 35.4, 33.2, 32.5, 30.5 (br, señales solapadas), 26.5, 23.5 (CH₂), 14.8 (CH₃).

HR EIMS m/z (rel. int.) 418.3117 (M⁺, 2), 400 (M⁺-H₂O, 6), 310 (6), 236 (25), 165 (100), 107 (73). Calc. para C₂₆H₄₂O₄, M = 418.3083.

6-*epi*-aculeatina D: $[\alpha]_D +5.7$ (c 0.3; CHCl₃).

IR ν_{\max} 3430 (br, OH), 1671 (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ 6.68 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.15-6.10 (m, 2H), 6.01 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.50-1.20 (br m, 27H), 1.07 (quint, $J = 12.0$ Hz, 1H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆) δ 185.2, 109.6, 79.7 (C), 151.4, 149.3, 127.5, 127.2, 69.7, 65.7 (CH), 44.3, 41.8, 39.4, 37.0, 35.5, 32.9, 30.5 (br, señales solapadas), 26.6, 23.5 (CH₂), 14.8 (CH₃).

HR EIMS m/z (rel. int.) 418.3108 (M⁺, 9), 400 (M⁺-H₂O, 24), 310 (16), 235 (85), 165 (100), 107 (23). Calc. para C₂₆H₄₂O₄, M = 418.3083.

¹²⁸ Heilmann, J.; Brun, R.; Mayr, S.; Rali, T.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2001**, 57, 1281-1285.



5. DODONEÍNA

5. SÍNTESIS DE DODONEÍNA

5.1. INTRODUCCIÓN

Los anillos lactónicos como unidades subestructurales se encuentran presentes en un gran número de productos naturales.¹²⁹ La mayoría de estos productos naturales presentan actividades farmacológicas muy diversas entre las cuales cabe destacar la actividad antiinflamatoria, vasodilatadora, inhibición de factores de transcripción, inhibición de enzimas, citotoxicidad, etc.

Un subgrupo importante de los anillos lactónicos presentes en la naturaleza son los anillos de 5,6-dihidropiran-2-ona (véase Figura 5.1).

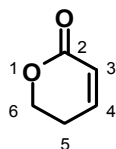


Figura 5.1

Las unidades de 5,6-dihidropiran-2-ona están presentes en compuestos farmacológicamente activos de origen natural y no natural que presentan, entre otras, actividad citotóxica¹³⁰, antileucémica¹³¹ y capacidad inhibidora de la proteasa del HIV.¹³²

¹²⁹ (a) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-110; (b) Negishi, E.; Kitora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707-6738; (c) Collins, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1377-1395; (d) Carter, N. B.; Nadany, A. E.; Sweeney, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2324-2342.

¹³⁰ (a) Blázquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, C.; Cortes, D. *Phytochem. Anal.* **1999**, *10*, 161-170. (b) López-Lázaro, M.; Martín-Cordero, C.; Bermejo, A.; Cortés, D.; Ayuso, M. *J. Anticancer Res.* **2001**, *21*, 3493-3497. (c) Mereyala, H. B.; Joe, M. *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents* **2001**, *1*, 293-300. (d) Kalesse, M.; Christmann, M. *Synthesis* **2002**, 981-1003. (e) Inayat-

La actividad de este tipo de compuestos se debe, al menos en parte, a la presencia de la subunidad 5,6-dihidropiran-2-ona, cuyo doble enlace conjugado con la agrupación carbonílica actúa como aceptor de tipo Michael frente a nucleófilos en los centros activos de los enzimas.

Nuestro grupo inició hace unos años una línea de investigación enfocada a la síntesis de productos naturales y análogos biológicamente activos que tuvieran como rasgo estructural común la presencia en su estructura de un anillo de 5,6-dihidropiran-2-ona. En la Figura 5.2 se dibujan estructuras de productos naturales que contienen la subunidad 5,6-dihidro-piran-2-ona que han sido recientemente sintetizados en nuestro grupo de investigación.¹³³

Hussain, S. H.; Thomas, N. F. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14*, 819-835. (f) Zhou, F. S.; Tang, W. D.; Mu, Q.; Yang, G. X.; Wang, Y.; Liang, G. L.; Lou, L. G. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1387-1391. (g) Tian, Z.; Chen, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L.; Huang, F.; Fong, C.; Yang, M.; Xiao, P. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 181-186.

¹³¹ Kikuchi, H.; Sasaki, K.; Sekiya, J.; Maeda, Y.; Amagai, A.; Kubohara, Y.; Ohsima, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3203-3214.

¹³² (a) Romines, K. R.; Chrusciel, R. A. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 825-838. (b) Aristoff, P. A. *Drugs Future* **1998**, *23*, 995-999. (c) Hagen, S. E.; Vara-Prasad, J. V. N.; Tait, B. D. *Adv. Med. Chem.* **2000**, *5*, 159-195. (d) Hagen, S. E.; Domagala, J. M.; Gajda, C.; Lovdahl, M.; Tait, B. D.; Wise, E.; Holler, T.; Hupe, D.; Nouhan, C.; Urumov, A.; Zeikus, G.; Zeikus, E.; Lunney, E. A.; Pavlovsky, A.; Gracheck, S. J.; Saunders, J. M.; VanderRoest, S.; Brodfuehrer, J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2319-2332. (e) Chrusciel, R. A.; Strohbach, J. W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1097-1114. (f) Agrawal, V. K.; Singh, J.; Mishra, K. C.; Khadikar, P. V.; Jaliwala, Y. A. *Arkivoc* **2006**, 162-177.

¹³³ (a) *Boronólido*: (i) Carda, M.; Rodríguez, R.; Segovia, B.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6560-6563; (ii) Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2317-2327. (b) *espigigerólido*: (i) Falomir, E.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 539-541; (ii) Falomir, E.; Murga, J.; Ruiz, P.; Carda, M.; Marco, J. A.; Pereda-Miranda, R.; Fragosó-Serrano, M.; Cerda-García-Rojas, C. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5672-5676. (c) *hiptólido*: (i) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1737-1739; (ii) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12261-12267. (d) *anamarina*: Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2979-2985. (e) *passifloricina A*: (i) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1447-1449; (ii) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7909-7912; (iii) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7277-7283; (iv) Cardona, W.; Quiñones, W.; Robledo, S.; Vélez, I. D.; Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Cardona, D.; Echeverri, F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4086-4092. Para una revisión completa sobre síntesis estereoselectivas de 5,6-dihidropiranas naturales, ver: Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Falomir, E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2929-2958.

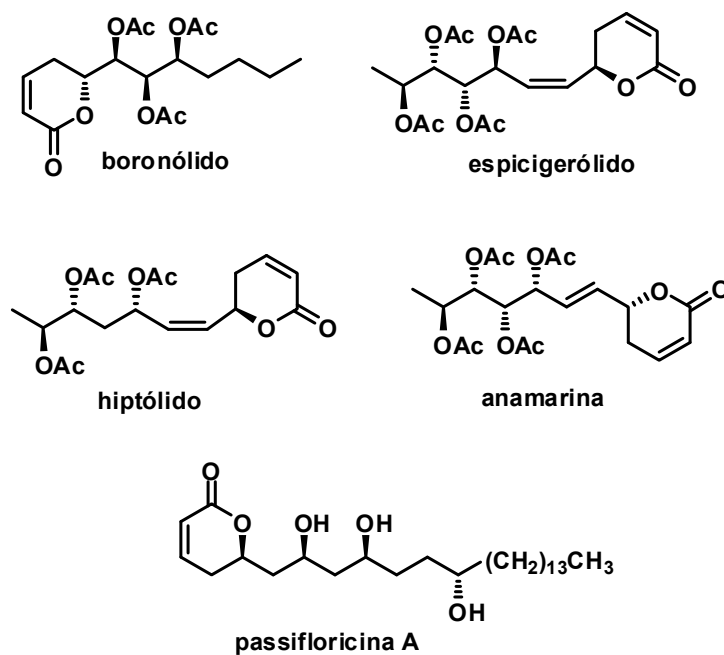


Figura 5.2

En relación con la síntesis de 5,6-dihidropiran-2-onas obtenidas de fuentes naturales, nos llamó la atención el aislamiento, efectuado en el año 2007 por el grupo de J.M. Coustard,¹³⁴ de un nuevo compuesto denominado dodoneina **5.1**, cuya estructura se indica en la Figura 5.3.

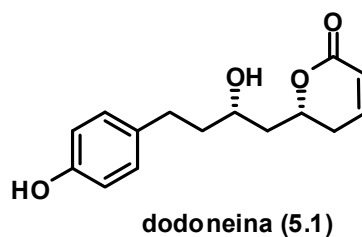


Figura 5.3

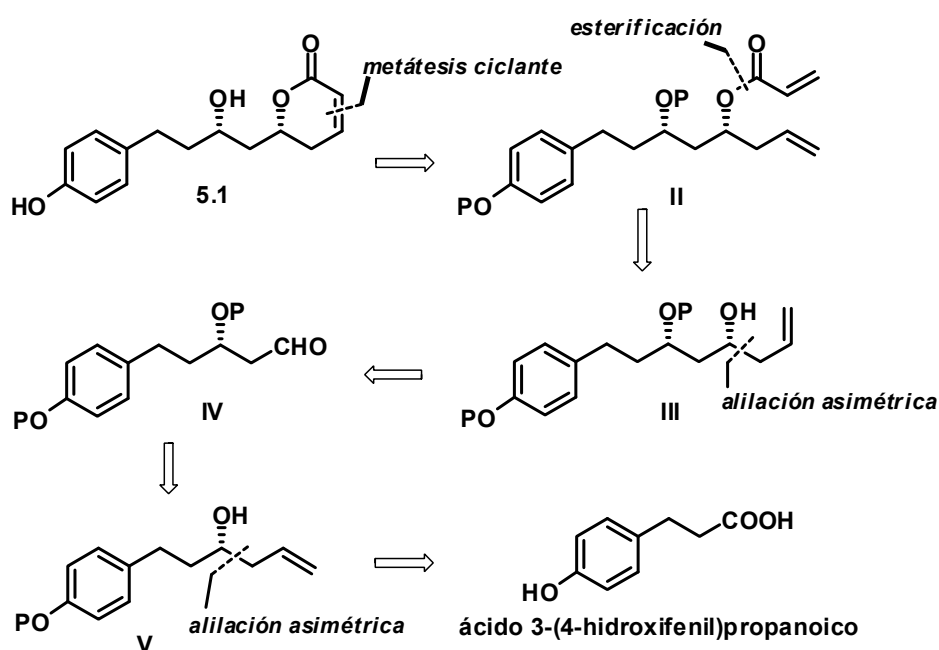
¹³⁴ Ouedraogo, M.; Carreyre, H.; Vandebrouck, C.; Bescond, J.; Raymond, G.; Guissou, I. P.; Cognard, C.; Becq, F.; Potreau, D.; Cousson, A.; Marrot, J.; Coustard, J. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2006-2009.

La dodoneína, cuya estructura se determinó mediante análisis espectroscópicos y de difracción de rayos X de un derivado cristalino, se ha obtenido del extracto de la planta hemiparásita *Tapinanthus dodoneifolius* (DC) Dancer (Loranthaceae), comúnmente llamada muérdago africano. Esta planta se encuentra en la zona del Sahel, al sur del desierto del Sáhara, donde ha sido empleada como remedio para tratar heridas, dolor de estómago, diarrea, cólera, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, etc.

Los ensayos de actividad biológica de la dodoneína demostraron su capacidad para provocar un efecto relajante de anillos aislados de aorta torácica de ratón cuando aquéllos sufren contracciones por efecto de la norepinefrina.

5.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis retrosintético efectuado sobre la estructura de la dodoneina, que guarda cierta similitud en sus primeros pasos con el propuesto para las aculeatinas (p. 73), se indica en el Esquema 5.1 y se inicia con la desconexión del doble enlace del anillo dihidropirónico. Esta operación, que se basa en una reacción de metátesis ciclante, genera el intermedio diolefinico **II**.



Esquema 5.1

La desconexión de la función éster en el intermedio **II** conduce al alcohol homoalílico **III**, que se podría sintetizar a partir del aldehído **IV** mediante una reacción de alilación estereoselectiva. A su vez, el aldehído **IV** se podría obtener del alcohol homoalílico **V**, el cual se podría obtener mediante una

reacción de alilación asimétrica sobre el correspondiente aldehído derivado del ácido 3-(4-hidroxifenilpropiónico), comercialmente accesible.

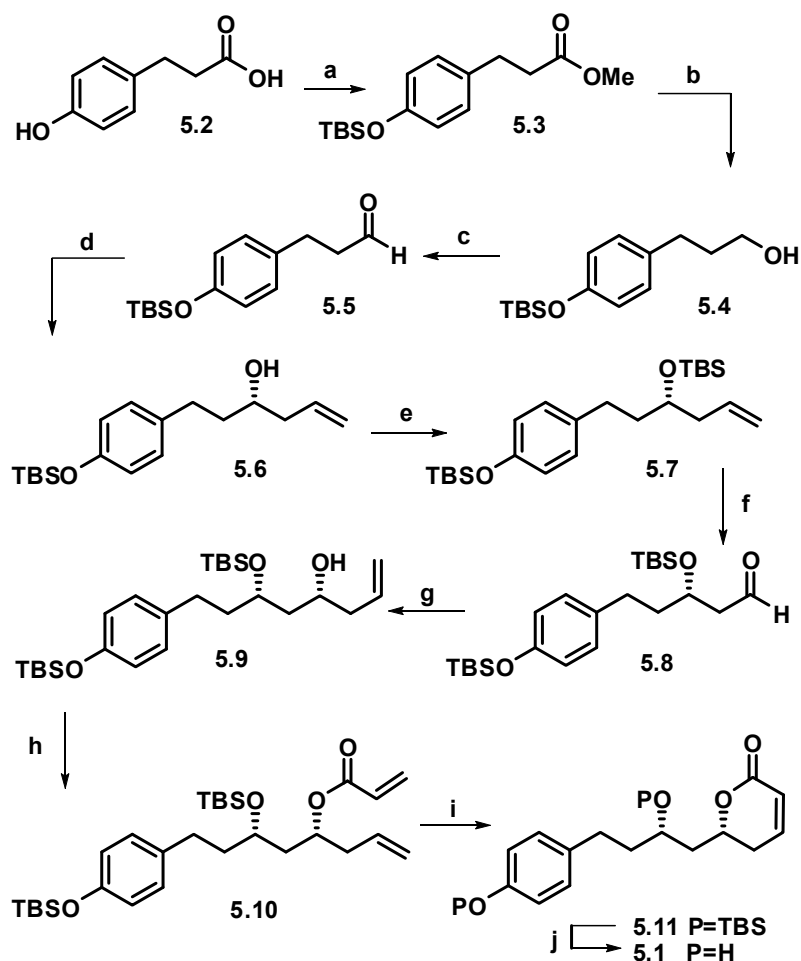
De acuerdo con el análisis retrosintético anterior iniciamos la síntesis de la dodoneina con la esterificación de Fischer del mencionado ácido 3-(4-hidroxifenil)propanoico **5.2** (véase Esquema 5.2). El correspondiente éster metílico, mediante silylación con *t*-butildimetilclorosilano e imidazol,¹³⁵ se convirtió en el silyléster **5.3**, el cual, por reducción de la agrupación éster con DIBAL en diclorometano a 0 °C, condujo al alcohol **5.4**. Este compuesto se transformó en el aldehído **5.5** mediante oxidación de Swern.¹³⁶ La reacción de alilación asimétrica de Brown¹³⁷ con el reactivo alilante quiral generado a partir del (+)-DIPCI y bromuro de alilmagnesio proporcionó el alcohol homoalílico **5.6** con un exceso enantiomérico del 90%, determinado mediante HPLC en columna quiral.¹³⁸ A continuación, la reacción del alcohol **5.6** con TBSOTf y 2.6-lutidina llevó a la obtención del derivado disilylado **5.7**, que se transformó en el aldehído **5.8** mediante ozonólisis del doble enlace. Una nueva reacción de alilación asimétrica de Brown, mediante reacción del aldehído **5.8** con el agente alilante generado *in situ* con (+)-DIPCI y bromuro de alilmagnesio, permitió la construcción estereocontrolada del segundo centro estereogénico necesario para la síntesis de la dodoneina.

¹³⁵ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* (3. Ed.), John Wiley and Sons, N. York, **1999**, pp. 127-141.

¹³⁶ Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482. La conversión del ácido **5.2** en el aldehído silylado **5.5** ha sido publicada previamente pero sin datos experimentales: (a) Jones, G. B.; Heaton, S. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 261-272. (b) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Bats, J. W. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 40-51. (c) Limura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8723-8725. (d) Boschi, D.; Tron, G. C.; Lazzarato, L.; Chegaev, K.; Cena, C.; Di Stilo, A.; Giorgis, M.; Bertinaria, M.; Fruttero, R.; Gasco, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2886-2897. (e) Smith III, A. B.; Sperry, J. B.; Han, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6891-6900.

¹³⁷ (a) Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2417-2420. (b) Para revisiones sobre reacciones de alilación asimétrica, véase: (i) Duthaler, R. O.; Hafner, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 43-45. (ii) Ramachandran, P. V. *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23-35. (iii) Denmark, S. E., Fu, J. *Chem.Rev.* **2003**, *103*, 2763-2793. (iv) Hall, D. G. *Synlett* **2007**, 1644-1655.

¹³⁸ Columna quiral analítica empleada: Chiralcel OD-R, eluyente hexano: *i*-PrOH (95:5), tiempos de retención, 11.53 y 14.23 min.



Esquema 5.2

Reactivos y condiciones: (a) 1) H₂SO₄, MeOH, Δ, 12 h; 2) TBSCl, imidazol, DMF, temp. amb., 12 h, 78% (global, 2 pasos). (b) DIBAL, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 95%. (c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, luego Et₃N, 15 min, luego 0 °C, 1 h. (d) alilBIPC₂ generado a partir de (+)-Ipc₂BCl y bromuro de alilmagnesio, Et₂O, -90 °C, 2 h, (mezcla de diastereoisómeros 95:5), 73% (global, 2 pasos). (e) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, temp. amb., 2 h, 84%. (f) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, luego Ph₃P, temp. amb., 2 h. (g) alilBIPC₂ generado a partir de (+)-Ipc₂BCl y bromuro de alilmagnesio, Et₂O, -90 °C, 2 h, 65% (global, 2 pasos). (h) cloruro de acrililoilo, DIPEA, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 62%. (i) PhCH=RuCl₂(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, 55 °C, 4 h, 84%. (j) 48% HF ac., CH₃CN, temp. amb., 4 h, 89%.

Una simple separación mediante cromatografía en columna de la mezcla de alilación nos proporcionó el alcohol homoalílico **5.9** puro, completamente libre de otros estereoisómeros.

La esterificación del alcohol **5.9** con un exceso de cloruro de acrilóilo y DIPEA, en diclorometano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ condujo al acrilato **5.10**. Éste se sometió a la reacción de metátesis ciclante con el catalizador de Grubbs de 1^a generación, en diclorometano a reflujo y en condiciones de alta dilución,¹³⁹ lo que proporcionó con un rendimiento del 84% la lactona **5.11**. Por último, la dodoneína sintética se obtuvo mediante reacción del compuesto **5.11** con ácido fluorhídrico acuoso en acetonitrilo.¹⁴⁰ El compuesto sintético presentó propiedades físicas y espectroscópicas idénticas a las del producto natural, como se muestra en la Tabla 5.1.¹⁴¹

Tabla 5.1. Poderes rotatorios de la dodoneína sintética **5.1** y la natural.

	Dodoneína sintética 5.1	Dodoneína natural
$[\alpha]_D$	+40.2 (c 0.35; CHCl_3)	+40.2 (c 0.4; CHCl_3);

¹³⁹ Du, Y.; Chen, Q.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8446-8451.

¹⁴⁰ La desililación con ácido fluorhídrico tamponado con piridina en piridina resultó muy lenta, al igual que la desililación con *p*-toluensulfonato de piridinio en MeOH en presencia de cantidades catalíticas de agua.

¹⁴¹ Álvarez-Bercedo, P.; Falomir, E.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4015-4018.

5.3 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

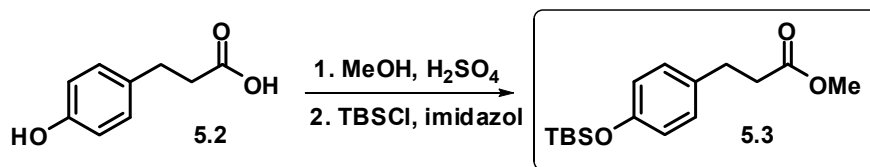
5.3.1 TÉCNICAS GENERALES

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch), utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro del sodio. Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 mL en el disolvente correspondiente. Los espectros de IR se obtuvieron mediante el uso de pastillas de NaCl en un espectrómetro Perkin Elmer modelo 2000 FT-IR, abarcando la región 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro de masas VG AutoSpec por los modos de impacto electrónico (EIMS, 70 eV) o bombardeo con átomos rápidos (FABMS). Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 500 (frecuencias aproximadas de operación, 500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C). La naturaleza de las señales de carbono (C, CH, CH_2 , CH_3) se determinó utilizando las técnicas APT o DEPT. Las asignaciones de las señales se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (HMQC/HMBC). Salvo indicación en contra, los espectros se midieron en disolución de CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) están indicados en ppm usando como referencia las señales residuales del disolvente (δ 7.27 ppm para el ^1H y 77.0 ppm para el ^{13}C del CDCl_3). En el caso de las multiplicidades en el ^1H -RMN se han usado *s* cuando se trata de un singulete, *d* para doblete, *t* para triplete, *c* para cuadruplete, *quint* para quintuplete, *sext* para sextuplete, *hept* para heptuplete, *m* para multiplete, *br* cuando se trata de una señal ancha y *app* cuando se trate de una señal con una multiplicidad aparente. Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554. Los disolventes se destilaron y secaron antes de su uso según las técnicas habituales. El diclorometano se destiló sobre pentóxido de fósforo

y se guardó sobre tamiz molecular de 4Å. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) se destilaron sobre sodio metálico antes de su uso (usando benzofenona como indicador). La trietilamina se destiló sobre hidróxido potásico. La acetona, DMF y DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å. Los reactivos disponibles comercialmente se utilizaron sin tratamiento previo, directamente de Aldrich, Fluka o Acros. Los reactivos sensibles al aire se utilizaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno, evitando en todo momento el contacto con el aire y humedad.

5.3.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

1. Síntesis del éster 5.3



A una disolución del ácido 3-(*p*-hidroxifenil)propiónico **5.2** (3.0 g, 18.1 mmol, 1 eq) en MeOH (25 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, H₂SO₄ concentrado (3.0 mL, 18 M, 0.003 eq). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 12 horas. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un residuo que se disolvió en DMF (60 mL) y, a continuación, se añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂, imidazol (7.33 g, 20.6 mmol, 2.5 eq) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (3.26 g, 21.7 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y de evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 4.2 g (78% de rendimiento global desde el ácido **5.2**) del éster **5.3** como un aceite incoloro. Sus propiedades espectroscópicas resultaron coincidentes con las descritas.¹⁴²

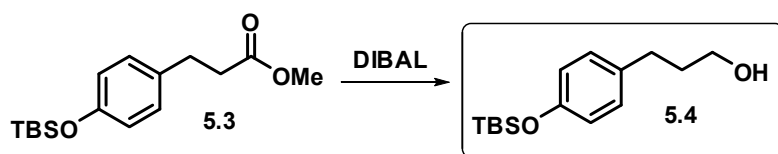
IR $\nu_{\text{máx}}$ 1741 (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.05 (app d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (app d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (app t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.21 (s, 3H).

¹⁴² Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Bats, J. W. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 40-51.

RMN ¹³C (125 MHz) δ 173.0, 153.8, 133.0, 18.0 (C), 129.0 (x 2), 119.8 (x 2) (CH), 35.7, 30.0 (CH₂), 51.1, 25.5 (x 3), -4.6 (x 2) (CH₃).

2. Síntesis del alcohol 5.4



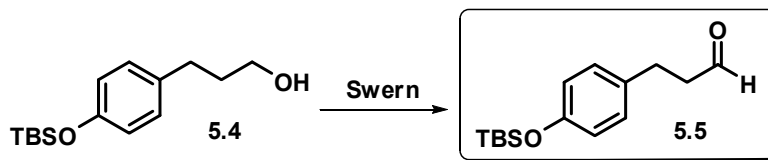
A una disolución del éster **5.3** (3.83 g, 13 mmol, 1 eq) en hexano seco (50 mL) se le añadió, gota a gota y bajo atmósfera de N₂, DIBAL (30 mL, 1M en hexano, 30 mmol, 2.3 eq). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C. Transcurrido este tiempo, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (16 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se filtró a través de celite, se lavó el filtro a fondo con CH₂Cl₂ y el líquido filtrado se concentró mediante evaporación a vacío. El residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 3.29 g (95%) del alcohol **5.4** en forma de aceite incoloro.

IR ν_{máx} 3340 (br, OH) cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

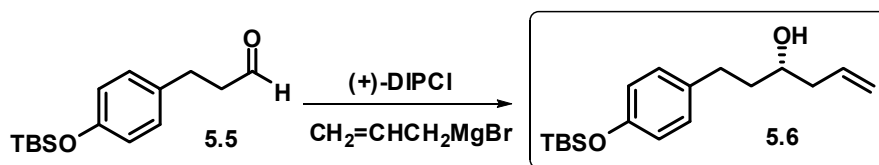
RMN ¹³C (125 MHz) δ 153.9, 134.6, 18.4 (C), 129.4 (x 2), 120.1 (x 2) (CH), 62.4, 34.6, 31.4 (CH₂), 25.9 (x 3), -4.2 (x 2) (CH₃).

3. Síntesis del aldehído 5.5



A una disolución de dimetilsulfóxido seco (2.1 mL, 29 mmol, 2.4 eq) en CH_2Cl_2 seco (30 mL) se le añadió, a -78°C y bajo atmósfera de N_2 , dicloruro de oxalilo (1.33 mL, 14.4 mmol, 1.2 eq). La disolución resultante se agitó durante 5 minutos a -78°C . Luego se adicionó gota a gota una disolución del alcohol **5.4** (3.2 g, 12 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) y la reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C . Seguidamente, se adicionó Et_3N (8.5 mL, 60 mmol, 5 eq) y la mezcla se agitó durante 15 minutos más a -78°C , tras los cuales se calentó a 0°C y se agitó 1 hora más. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidrido. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se empleó directamente en la siguiente reacción.

4. Síntesis del alcohol 5.6



A una disolución de (+)-DIP-Cl (5.78 g, 18 mmol, 1.5 eq) en Et_2O (80 mL), se le añadió, a -78°C y bajo atmósfera de N_2 , allylMgBr (15 mL de una disolución 1 M en Et_2O , 15 mmol, 1.25 eq). La reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos y luego 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, las sales de magnesio se eliminaron mediante filtración bajo atmósfera inerte y el filtrado se enfrió a -90°C . A esa temperatura se añadió el aldehído **5.5** disuelto en Et_2O seco (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a -90°C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió,

secuencialmente, una disolución tampón (pH = 7) (80 mL), MeOH (80 mL) y H₂O₂ al 30% (40 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano y hexano-EtOAc (de 95:5 a 9:1), lo que permitió la obtención de 2.7 g (73 % global desde **5.4**) del alcohol **5.6** puro en forma de aceite incoloro.

Una fracción del alcohol **5.6** se analizó mediante HPLC en columna quiral (columna quiral analítica: *Chiralcel OD-R*; eluyente: hexano: *i*-PrOH (95:5); tiempos de retención (11.53, 14.23) encontrándose un exceso enantiomérico del 90% (e.r. 95:5). Los datos físicos y espectroscópicos de este compuesto coinciden con los descritos previamente para este compuesto.¹⁴³

$[\alpha]_D -11.0$ (c 1.73, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ 3360 (br, OH) cm⁻¹.

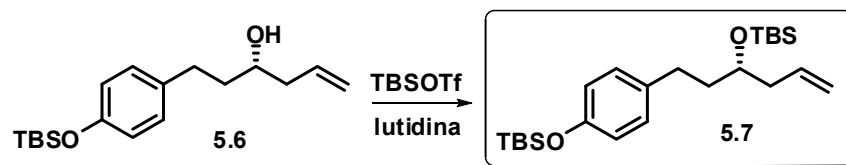
RMN ¹H (500 MHz) δ 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 5.14 (app dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 153.6, 134.7, 18.1 (C), 134.6, 129.2 (x 2), 119.9 (x 2), 70.0 (CH), 118.1, 42.0, 38.5, 31.2 (CH₂), 25.7 (x 3), -4.5 (x 2) (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel): 306.2025 (M⁺). Calc. para C₁₈H₃₀O₂Si, M = 306.2015.

¹⁴³ Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3883-3885.

5. Síntesis del compuesto 5.7



A una disolución del alcohol **5.6** (612 mg, 2 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se le añadió, bajo atmósfera de N_2 y secuencialmente, 2,6-lutidina (350 μL , 3 mmol, 1.5 eq) y TBSOTf (550 μL , ca. 2.4 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 0.71 g (84%) del compuesto **5.7** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -2.1$ (c 1.4, CHCl_3).

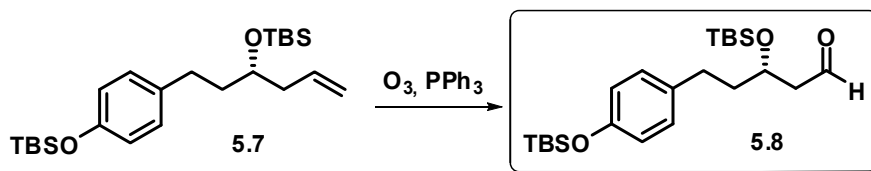
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3077 (C=C-H) cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.05 (app d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.78 (app d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.77 (quint, $J \sim 6.0$ Hz, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), 0.07 (s, 6H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 153.6, 135.3, 18.3, 18.2 (C), 135.2, 129.2 (x 2), 119.9 (x 2), 71.6 (CH), 116.8, 41.9, 38.8, 31.0 (CH_2), 26.0 (x 3), 25.8 (x 3), -4.4 (x 4) (CH_3).

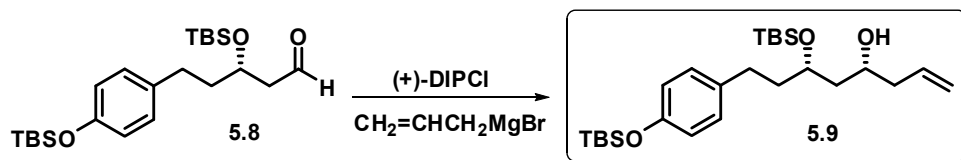
HR EIMS m/z (% int. rel): 420.2880 (M^+ , 1), 363 ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$, 11), 221 (100). Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Si}_2$, $M = 420.2880$.

6. Síntesis del aldehído 5.8



Una disolución de la olefina **5.7** (706 mg, 1.7 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 (30 mL), se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y, a continuación, se burbujeó a su través una corriente de ozono/oxígeno hasta que se observó la desaparición del producto de partida mediante cromatografía de capa fina. Luego, la mezcla de ozonólisis se purgó con N_2 a temperatura ambiente, se añadió PPh_3 (892 mg, 3.4 mmol, 2 eq) y se agitó durante dos horas a esa temperatura. A continuación, el disolvente se evaporó a vacío, y al residuo obtenido se le añadió pentano frío y el precipitado generado se eliminó mediante filtración. El líquido filtrado se concentró a vacío, lo que proporcionó el aldehído **5.8**, en forma de aceite que se empleó directamente en la siguiente reacción.

7. Síntesis del alcohol homoalílico 5.9



A una disolución de $(+)\text{-DIP-Cl}$ (822 mg, 2.55 mmol, 1.5 eq) en Et_2O (5 mL) se le añadió, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de N_2 , $AlEtMgBr$ (2.1 mL de una disolución 1 M en Et_2O , 2.1 mmol, 1.25 eq). La reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos y 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Luego, las sales de magnesio se eliminaron mediante filtración bajo atmósfera inerte y el filtrado se enfrió a $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Después se añadió, a $-90\text{ }^\circ\text{C}$, el aldehído **5.8** disuelto en Et_2O seco (4 mL). La mezcla resultante se agitó a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se añadió, secuencialmente, una disolución tampón ($pH = 7$) (10 mL), MeOH (10 mL) y H_2O_2 al 30% (5 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de

NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano y hexano-EtOAc (de 95:5 a 9:1), lo que condujo a la obtención de 513 mg (65 % global desde **5.7**) del alcohol **5.9** puro en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D +19.4$ (c 1.4, CHCl₃).

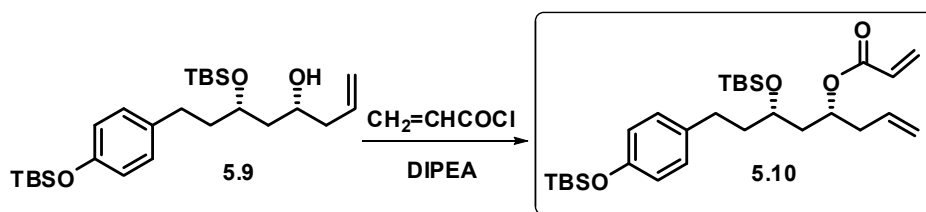
IR $\nu_{\text{máx}}$ 3450 (br, OH), 3028 (C=C-H) cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.04 (app d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.77 (app d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H, OH), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.25 (t, $J \sim 6.5$ Hz, 2H), 1.90-1.60 (br m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), 0.10 (s, 6H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 153.7, 134.7, 18.2, 18.0 (C), 134.9, 129.1 (x 2), 120.0 (x 2), 72.2, 70.0 (CH), 117.6, 42.4, 42.2, 39.8, 30.3 (CH₂), 25.9 (x 3), 25.7 (x 3), -4.1, -4.4 (x 2), -4.6 (CH₃).

HR FAB MS m/z 465.3236 (M+H⁺). Calc. para C₂₆H₄₉O₃Si₂, M = 465.3220.

8. Síntesis del acriloléster **5.10**



A una disolución del alcohol **5.9** (513 mg, 1.1 mmol, 1 eq), en CH₂Cl₂ seco (30 mL), se le añadió, a -78 °C y bajo atmósfera de N₂, *N,N*-di-*isopropil*etilamina (2.82 mL, 16.5 mmol, 15 eq) y cloruro de acrilóilo (1.11 mL, 11 mmol, 10 eq). La evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina. Cuando se hubo observado la desaparición del producto de partida se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro.

Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 355 mg (62%) del éster **5.10** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D -44.6$ (c 1.1, CHCl_3).

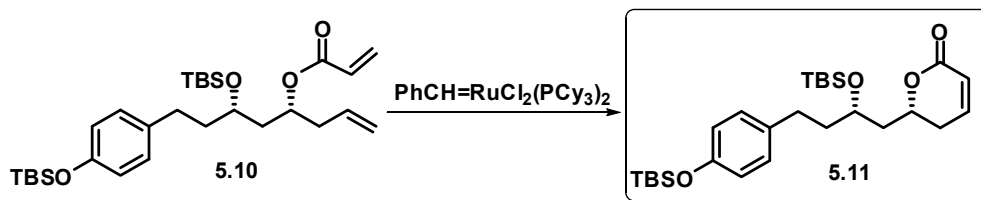
IR $\nu_{\text{máx}}$ 1726 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.02 (app d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.74 (app d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.80-5.70 (br m, 1H), 5.15-5.00 (br m, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.65-2.50 (br m, 2H), 2.45-2.30 (br m, 2H), 1.90-1.65 (br, m, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.18 (s, 6H), 0.07 (s, 6H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 165.6, 153.6, 134.9, 18.2, 18.1 (C), 133.4, 130.4, 129.2, (x 2), 119.9 (x 2), 71.0, 68.9 (CH), 118.0, 117.3, 41.1, 39.0, 38.7, 30.7 (CH_2), 25.9 (x 3), 25.8 (x 3), -4.4 (x 4) (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 518.3252 (M^+ , 1), 461 ($\text{M}^+ - t\text{Bu}$, 5), 315 (100), 221 (76), 129 (38). Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2$, $M = 518.3247$.

9. Síntesis de la lactona **5.11**



A una disolución del éster **5.10** (259 mg, 0.5 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 seco y desgasificado por ultrasonidos (50 mL), se le añadió el catalizador de Grubbs $\text{PhCH}=\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ (40 mg). La mezcla se agitó a reflujo, bajo atmósfera de N_2 , durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se eliminó el disolvente a vacío y el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 206 mg (84%) de la lactona **5.11** en forma de aceite.

$[\alpha]_D +38.2$ (c 2.3, CHCl_3).

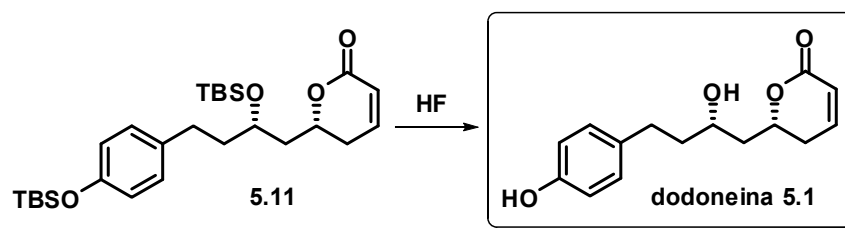
IR ν_{max} 1732 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.04 (app d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.75 (app d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.03 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.96 (app quint, $J \sim 6.0$ Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.90-1.70 (br m, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.18 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 164.3, 153.7, 134.7, 18.2, 18.0 (C), 144.8, 129.1 (x 2), 121.5, 120.0 (x 2), 75.2, 68.2 (CH), 41.9, 38.6, 30.7, 29.9 (CH_2), 25.9 (x 3), 25.7 (x 3), -4.5 (x 4) (CH_3).

HR FAB MS m/z 491.3025 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}_2$, $M = 491.3013$.

10. Síntesis de dodoneína



A una disolución de la lactona **5.11** (98 mg, 0.2 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 , HF (250 μL , 48% en agua, 30 eq). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se concentró la reacción mediante evaporación a vacío, y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1) y EtOAc, lo que proporcionó 46 mg (89%) de la dodoneina **5.1** en forma de sólido amorfo.

$[\alpha]_D +40.2$ (c 0.35, CHCl_3), lit¹⁴⁴ $[\alpha]_D +40.2$ (c 0.4, CHCl_3).

¹⁴⁴ Ouedraogo, M.; Carreyre, H.; Vandebrouck, C.; Bescond, J.; Raymond, G.; Guissou, I. P.; Cognard, C.; Becq, F.; Potreau, D.; Cousson, A.; Marrot, J.; Coustard, J. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2006-2009.

IR $\nu_{\text{máx}}$. 3350 (br, OH), 1698 (C=O), 1515 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.07 (app d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (dt, $J = 9.7$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.76 (app d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.02 (dt, $J = 9.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H) 4.65 (cd, $J = 7.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.89 (tt, $J = 7.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (br m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.02 (dt, $J = 14.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.85-1.75 (br m, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 164.2, 154.1, 133.7 (C), 145.4, 129.6 (x 2), 121.4, 115.5 (x 2), 77.1, 68.8 (CH), 42.2, 39.5, 31.0, 29.7 (CH_2).

HR EIMS m/z (% int. rel): 262.1206 (M^+ , 11) 244 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$, 6), 159 (40), 107 (100).
Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$, $M = 262.1205$.



6. PANDANGÓLIDO 1

6. SÍNTESIS DE PANDANGÓLIDO 1

6.1. INTRODUCCIÓN

Los hongos de origen marino son una fuente cada vez más atractiva de metabolitos secundarios con propiedades farmacológicas.¹⁴⁵ Así, hongos de los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Cladosporium*, usualmente encontrados en el suelo, se están aislando también de algas, esponjas e invertebrados marinos. Algunos de estos hongos producen metabolitos que contienen anillos de lactona de 12 miembros (undecanólidos), tales como los cladospólidos A, B, C y D, aislados de *Cladosporium cladosporioides* y *Cladosporium tenuissimum*, el recifeiólido, aislado del hongo *Cephalosporium recifei* o los esporiólidos A y B, que se han obtenido de especies del género *Cladosporium* (véase figura 6.1).

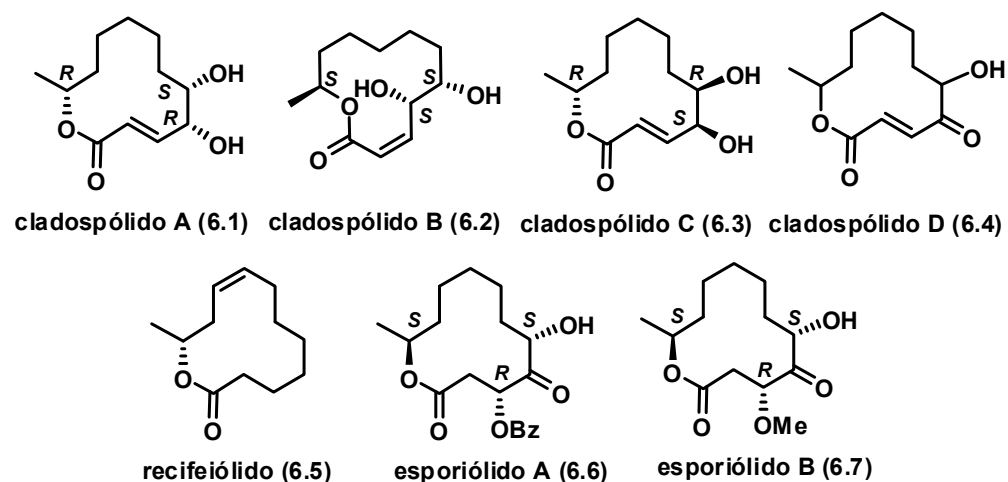


Figura 6.1

¹⁴⁵ Jensen, P. R.; Fenical, W. en *Fungi in Marine Environments: Secondary Metabolites from Marine Fungi*; Hyde, K. D., Ed.; Fungal Diversity Press: Hong Kong, 2002; Fungal Diversity Research Series 9, pp 293-315.

El pandangólido 1 es un undecanólido con una agrupación de cetona y dos grupos hidroxilo situados en el perímetro del anillo lactónico. Este compuesto fue aislado en el año 2000 por fermentación de cepas de hongos marinos encontrados en una muestra de tejido de una esponja sin identificar recolectada en Indonesia.¹⁴⁶ En el trabajo de aislamiento del producto natural no se asignó la configuración de los centros estereogénicos del pandangólido 1. La determinación de la configuración relativa y absoluta la consiguió el grupo de S. Carmeli, que en el año 2005 obtuvo el metabolito de un cultivo de especies de hongos del género *Cladosporium* aislados de la esponja *Niphates rowi*, encontrada en el Mar Rojo.¹⁴⁷ Junto al pandangólido 1, se aisló también el pandangólido 1a, diastereoisómero del anterior (véase figura 6.2).

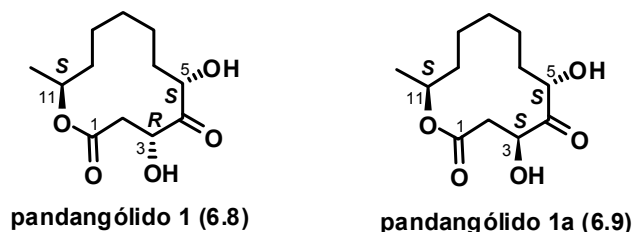


Figura 6.2

La actividad del pandangólido 1 se ensayó frente a un panel de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y levadura, pero no se observó actividad reseñable alguna en dichos ensayos. Esta falta de actividad biológica debe estar relacionada probablemente con la ausencia de un sistema aceptor de tipo Michael, presente en el caso de los cladospóridos que sí que exhiben una potente actividad citotóxica.

¹⁴⁶ Smith, C. J.; Abbanat, D.; Bernan, V. S.; Maiese, W. M.; Greenstein, M.; Jompa, J.; Tahir, A.; Ireland, C. M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 142-145.

¹⁴⁷ Gesner, S.; Cohen, N.; Ilan, M.; Yarden, O.; Carmeli, S. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1350-1353.

El pandangólido 1 y el pandangólido 1a no han sido sintetizados hasta la fecha, ni en su forma racémica ni en su forma enantiopura, por lo que su estructura y estereoquímica no han podido ser confirmadas definitivamente por síntesis total. Por el contrario, los cladospólidos A, B y C **6.1-6.3** sí han sido el objetivo de varios trabajos sintéticos.^{148,149,150}

Los esporiólidos A (**6.6**) y B (**6.7**) son estructuralmente similares al pandangólido 1,¹⁵¹ diferenciándose de éste por la presencia de las agrupaciones benzoílo o metilo en el hidroxilo de C-3. La asignación estructural de los esporiólidos A (**6.6**) y B (**6.7**) se ha confirmado mediante síntesis total.¹⁵²

La primera síntesis total del esporiólido A fue llevada a cabo por Du y col. en el año 2006. El material de partida fue el D-glucal **6.10**, el cual, mediante una secuencia de protección-desprotección de los grupos hidroxilo, se convirtió en el derivado **6.13**, transformado luego en el compuesto **6.14** mediante oxidación seguida de olefinación de Wittig (véase esquema 6.1).

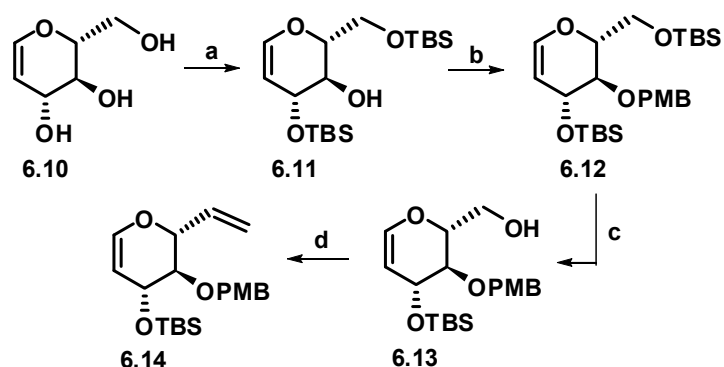
¹⁴⁸ Para el cladospólido A, véase: i) Solladié, G.; Almario, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 559-576; ii) Banwell, M. G.; Jolliffe, K. A.; Loong, D. T. J.; McRae, K. J.; Vounatsos, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 22-25; iii) Banwell, M. G.; Loong, D. T. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2050-2060.

¹⁴⁹ Para el cladospólido B, véase: i) Austin, K. A. B.; Banwell, M. G.; Loong, D. T. J.; Rae, A. D.; Willis, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1081-1088; ii) Pandey, S. K.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6625-6627; iii) Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; Reddy, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6537-6540; iv) Wang, W.-K.; Zhang, J.-Y.; He, J.-M.; Tang, S.-B.; Wang, X.-L.; She, X.-G.; Pan, X.-F. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1109-1113.

¹⁵⁰ Para el cladospólido C, véase: i) Banwell, M. G.; Loong, D. T. J.; Willis, A. C. *Aust. J. Chem.*, **2005**, *58*, 511-516; ii) Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Reddy, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6531-6535; iii) Chou, C.-Y.; Hou, D.-R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9887-9890.

¹⁵¹ i) Hirota, H.; Hirota, A.; Sakai, H.; Isogai, A.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2147-2148; ii) Shigemori, H.; Kasai, Y.; Komatsu, K.; Tsuda, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *Marine Drugs* **2004**, *2*, 164-169.

¹⁵² Para el esporiólido A, véase: Du, Y.; Chen, Q.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8446-8451. Para el esporiólido B, véase: i) Chen, Q.; Du, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8489-8492. ii) Chen, Q.; Du, Y. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1405-1411.



Esquema 6.1

Reactivos y condiciones: (a) TBSCl, piridina, DMF, temp. amb., 68%. (b) NaH, DMF a 0 °C, luego PMBCl, temp. amb., 2 h, 83%. (c) HF-piridina, THF, de 0 °C a temp. amb., 2 h, 78%. (d) 1) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, de -78 °C a temp. amb., 2 h; 2) BuLi, Ph₃P⁺CH₃ Br⁻, THF, de -50 °C a temp. amb., 1 h, luego aldehído, de -50 °C a temp. amb., 2 h, 75% (global de los dos pasos).

La síntesis del esporiólido A se continuó con la transformación del compuesto **6.14** en la lactona **6.15**, lo cual se consiguió por oxidación con PCC a 45 °C¹⁵³ (véase esquema 6.2). La metanólisis básica de la lactona **6.15**, seguida de sililación, condujo al éster **6.16**, el cual, por saponificación y esterificación con (*S*)-6-hepten-2-ol proporcionó la diolefina **6.17**.¹⁵⁴ La desililación de este compuesto, seguida de benzoilación, originó el éster **6.18**, sometido luego a tratamiento con DDQ en diclorometano acuoso.¹⁵⁵ Estas últimas condiciones causaron la eliminación del grupo PMB, y el alcohol resultante se convirtió en el cetoéster **6.19** mediante oxidación con el peryodinano de Dess-Martin.¹⁵⁶

¹⁵³ (a) Rollin, P.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1981**, *98*, 139-142. (b) Roth, B. D.; Roark, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1255-1258. (c) Baba, T.; Huang, G.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6851-6872. (d) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3483-3484.

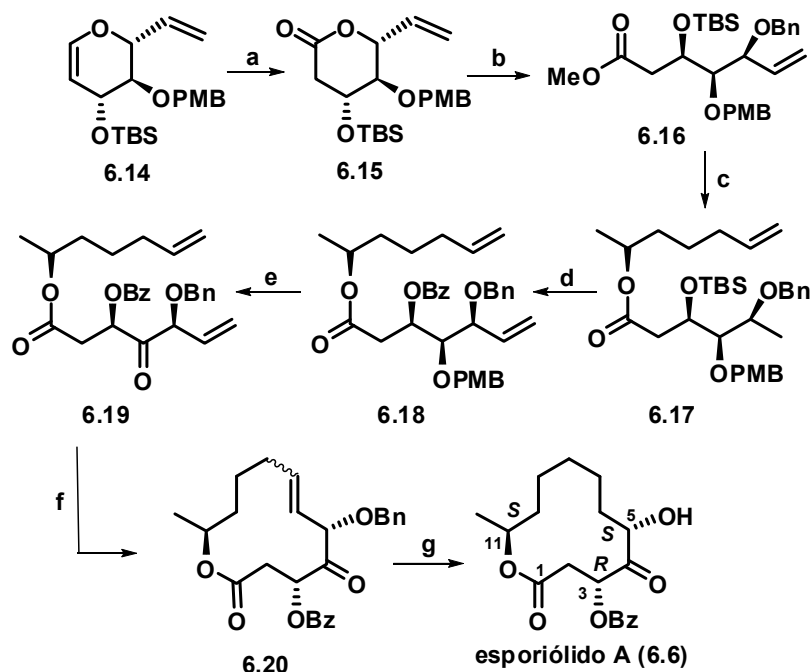
¹⁵⁴ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

¹⁵⁵ (a) Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5397-5400.

(b) Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3651-3654.

¹⁵⁶ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

Cuando el compuesto **6.19** se sometió a la reacción de metátesis, con el catalizador de Grubbs de primera generación,¹⁵⁷ se obtuvo una mezcla de las olefinas *E:Z* **6.20**, en relación 2:1. El cladospólido A se obtuvo mediante saturación del doble enlace y desbencilación hidrogenolítica paralela mediante hidrogenación de la mezcla de olefinas **6.20** en metanol en presencia de Pd/C.



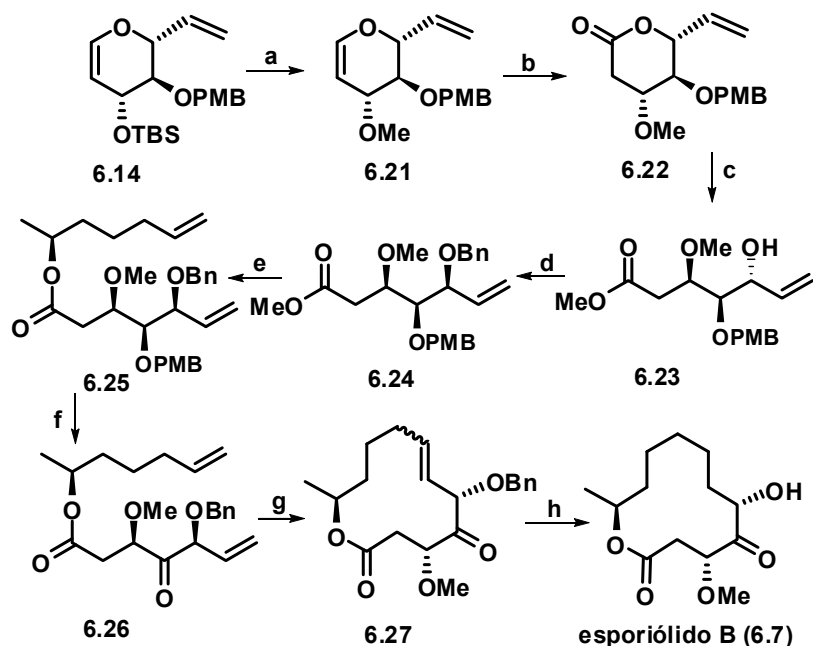
Esquema 6.2

Reactivos y condiciones: (a) PCC, silica gel, CH₂Cl₂, 45 °C, 6 h, 74%. (b) 1) NaOMe, MeOH, temp. amb., 3 h, 83%; 2) BnOC(NH)CCl₃, TMSOTf, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 75%. (c) 1) LiOH, THF/MeOH/H₂O, de 0 °C a temp. amb., 12 h; 2) (*S*)-6-hepten-2-ol, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, DMAP, THF, temp. amb., 18 h, 79% (global, 2 pasos). (d) 1) TBAF, THF, 0 °C, 30 min, luego temp. amb., 4 h, 83%; 2) BzCl, piridina, DMAP, de 0 °C a temp. amb., 4 h, 95%. (e) 1) DDQ, CH₂Cl₂-H₂O (10:1), de 0 °C a temp. amb., 2 h, 90%; 2) Peryodinano Dess-Martin, CH₂Cl₂, temp. amb., 3 h, 82%. (f) 30% PhCH=RuCl₂(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, Δ, 24 h, 72%. (g) H₂, Pd/C, MeOH, temp. amb., 24 h, 91%.

¹⁵⁷ Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.

Para la síntesis del esporiólido B se eligió como compuesto de partida el derivado de glucal **6.14** (véase esquema 6.3). La desililación de este compuesto seguida de O-metilación condujo al producto **6.21**, el cual se convirtió en la lactona **6.22** mediante oxidación con PCC en presencia de gel de sílice. La metanolisis básica de la lactona proporcionó el metil éster **6.23**, cuya configuración en el hidroxilo libre era opuesta a la que se necesitaba para la síntesis del producto natural. La necesaria inversión de configuración se llevó a cabo mediante reacción de Mitsunobu¹⁵⁸ con PhCOOH, DEAD y Ph₃P. El éster de ácido benzoico generado en este proceso se convirtió en el derivado **6.24** mediante metanolisis básica de la función benzoato, seguida de O-bencilación. La saponificación de la agrupación de éster metílico, seguida de esterificación de Yamaguchi con el (S)-6-hepten-2-ol condujo al éster diolefínico **6.25**. Este compuesto se transformó en el cetoéster **6.26** mediante escisión de la agrupación PMB éter con DDQ acuoso, seguida de oxidación con el peryodinano de Dess-Martin. Cuando el éster **6.26** se sometió a la reacción de metátesis en presencia del catalizador de Grubbs de primera generación, se obtuvo la lactona **6.27** como mezcla de isómeros *E/Z* en relación 2:1. La hidrogenación de esta mezcla con H₂ y Pd/C provocó la saturación del doble enlace y la eliminación hidrogenolítica de la función bencil éter, con la formación subsiguiente del esporiólido B (véase esquema 6.3).

¹⁵⁸ (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28; (b) Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751-1753.

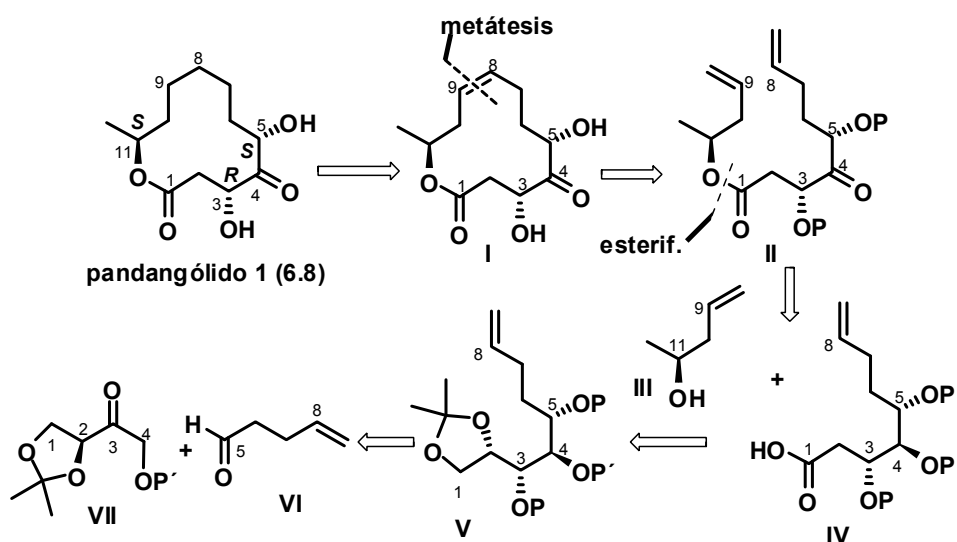


Esquema 6.3

Reactivos y condiciones: (a) 1) TBAF, THF, 0 °C, 30 min., luego temp. amb., 2 h, 95%; 2) NaH, DMF, 0 °C, 30 min, luego MeI, temp. amb., 2 h, 95%. (b) PCC, silica gel, CH₂Cl₂, 45 °C, 6 h, 70%. (c) NaOMe, MeOH, temp. amb., 3 h, 83%. (d) 1) Ph₃P, DEAD, PhCOOH, THF, de 0 °C a temp. amb., 2 h; 2) NaOMe, MeOH, temp. amb., 3 h, 81%(global, 2 pasos); 3) BnOC(=NH)CCl₃, TMSOTf, CH₂Cl₂, -25 °C, 3 h, 75%. (e) 1) LiOH, THF-H₂O (4:1), de 0 °C a temp. amb., 12 h; 2) (S)-6-hepten-2-ol, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo, Et₃N, DMAP, THF, temp. amb., 18 h, 78% (global, 2 pasos). (f) 1) DDQ, CH₂Cl₂-H₂O (10:1), de 0 °C a temp. amb. 2 h, 93%; 2) Peryodinano Dess-Martin, CH₂Cl₂, temp. amb., 3 h, 83%. (g) 30% PhCH=RuCl₂(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, Δ, 24 h, 70%. (h) H₂, Pd/C, MeOH, temp. amb., 12 h, 81%.

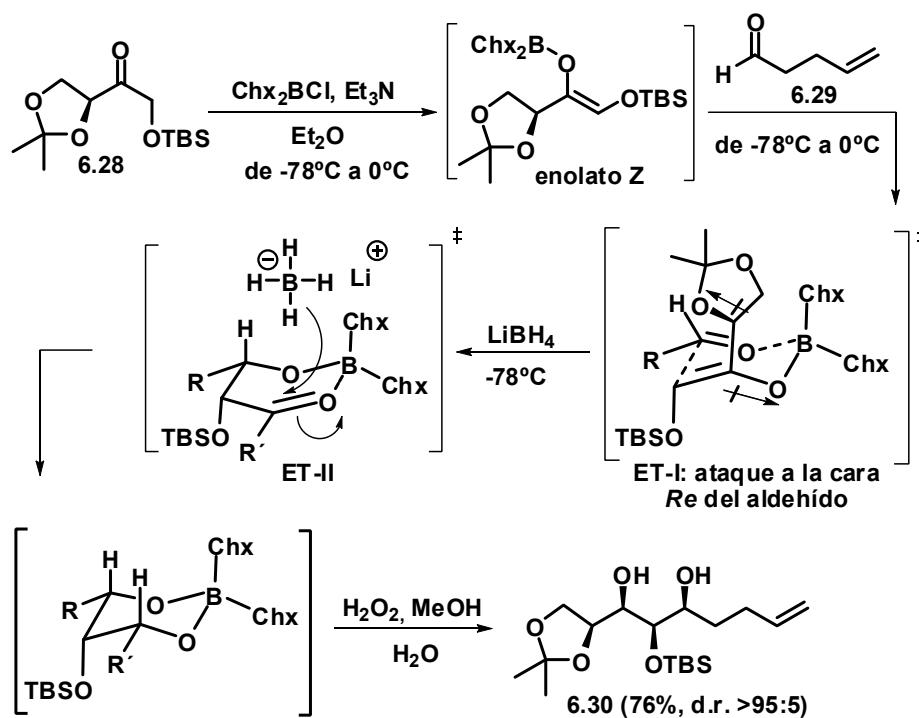
6.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se describen los intentos de síntesis estereoselectiva del pandangólido 1. El análisis retrosintético de este compuesto se inició con una operación de adición de grupo funcional (véase Esquema 6.4). Así, la adición de un doble enlace entre los carbonos C8-C9 genera el intermedio olefínico **I**, que se transforma en el cetoéster diolefínico **II** mediante desconexión del doble enlace. La escisión de la función éster conduce al alcohol quiral **III** y al trihidroxiácido protegido **IV**. Este último deriva del intermedio **V**, que se podría sintetizar en un proceso de adición aldólica-reducción entre el aldehído insaturado **VI** y el derivado de eritrosa **VII**.



Esquema 6.4

Basándonos en este esquema retrosintético iniciamos la síntesis del pandangólido 1 con la adición aldólica entre el enolato de boro derivado de la cetona **6.28**¹⁵⁹ y 4-pentenal **6.29**. Este proceso se llevó a cabo mediante reacción de la cetona con diciclohexilcloroborano y trietilamina, seguido de la adición del aldehído a la mezcla de enolización. En esta reacción se aprovechó la formación del aldolato intermedio para conseguir la reducción estereocontrolada *in situ* del grupo carbonilo cetónico, lo que se llevó a cabo por adición de LiBH_4 a la mezcla de aldolización. Después del proceso de procesado oxidante obtuvimos el diol **6.30** con un 76% de rendimiento y con una diastereoselectividad >95:5. En el esquema 6.5 se indican los intermedios implicados en este proceso de adición aldólica-reducción.

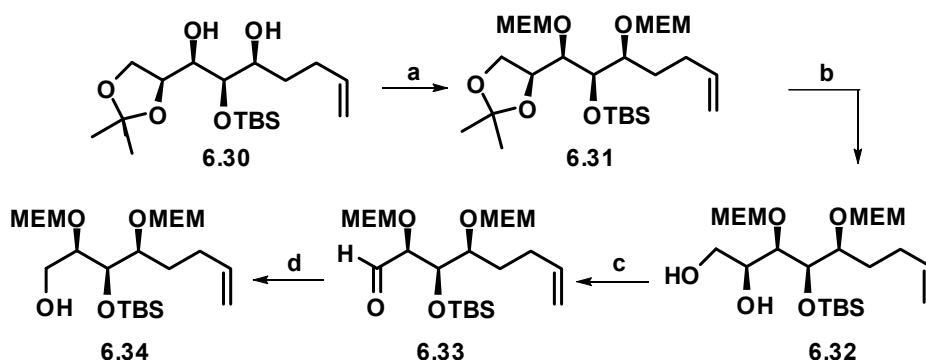


Esquema 6.5

¹⁵⁹ Marco, J. A.; Carda, M.; González, F.; Rodríguez, S.; Murga J. *Liebigs Ann.* **1996**, 1801-1810.

La enolización de **6.28** con la combinación $\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$ genera el enolato de boro de configuración *Z* (véase esquema anterior). El enolato de boro se adiciona a la cara *Re* del aldehído mediante la participación de un estado de transición en conformación de silla, que es capaz de disminuir al mismo tiempo las interacciones electrónicas y estéricas (**ET-I**, del esquema 6.5). La adición de LiBH_4 a la mezcla de reacción que contiene el aldolato de boro permite la reducción estereocontrolada del carbonilo cetónico del mismo, según se indica en el **ET-II**. El dialcoxiborano que resulta del proceso de reducción se transforma en el *todo-sin* diol **6.30** en el procesado oxidante.

Después de la obtención del diol **6.30** procedimos a la protección de los grupos hidroxilo, lo que se llevó a cabo mediante reacción del diol con cloruro de metoxietoximetilo (MEMCl) en diclorometano a 55 °C en presencia de DIPEA y DMAP. Operando en estas condiciones se obtuvo el pentaol totalmente protegido **6.31** (véase esquema 6.6).



Esquema 6.6

Reactivos y condiciones: (a) MEMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 55 °C, 24 h, 80%. (b) CH_3COOH ac. 80%, 7 h, 82% (respecto a prod. de partida recuperado). (c) NaIO_4 1M en H_2O , MeOH, 1 h. (d) DIBAL, hexano, -78 °C, 2 h, 63% (global, 2 pasos)

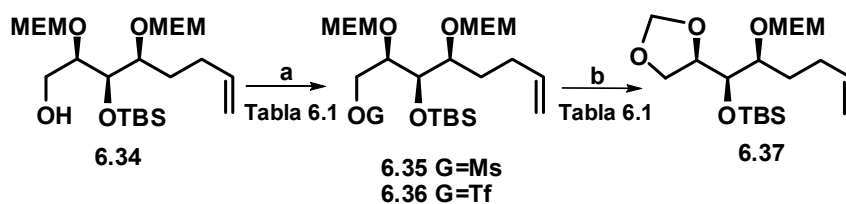
La transformación directa del compuesto **6.31** en el aldehído **6.33** se intentó en primer lugar mediante reacción con ácido periódico H_5IO_6 .¹⁶⁰ Sin embargo, este procedimiento proporcionó el aldehído **6.33** con muy bajos rendimientos por lo que optamos por efectuar la transformación mediante una secuencia de dos pasos. Así, la hidrólisis selectiva del acetónido en el compuesto **6.31** se consiguió mediante tratamiento con ácido acético acuoso del 80%, y proporcionó el diol **6.32** con un 82% de rendimiento con respecto a producto de partida recuperado. Las condiciones de esta reacción tuvieron que ser ajustadas, ya que a tiempos elevados de reacción (12 horas), se producía la acetilación del diol, mientras que un pequeño porcentaje del diol experimentaba un proceso de eliminación de una de las agrupaciones OMEM. Con 7 horas de reacción la hidrólisis del acetónido no era completa, pero se evitaba la formación de subproductos, y el producto de partida recuperado se podía reciclar en una nueva reacción de hidrólisis.

A continuación, la reacción del diol **6.32** con peryodato sódico proporcionó el aldehído **6.33**, el cual se transformó en el alcohol **6.34** por reducción con DIBAL, o bien con NaBH_4 en MeOH. Para conseguir la homologación del alcohol anterior pensamos transformar éste en un cianuro de alquilo. En primer lugar convertimos el alcohol **6.34** en el mesilato **6.35** y en el triflato **6.36**. Sin embargo, la reacción de estos derivados con cianuro sódico, o con yoduro sódico, con la intención de llevar a cabo una segunda sustitución del yodo por cianuro, condujo en todos los casos al metilidenacetal **6.37** (véase esquema 6.7 y tabla 6.1).

También intentamos la cianación directa del alcohol **6.35** en condiciones de Mitsunobu,¹⁶¹ mediante reacción con $n\text{-Bu}_4\text{NCN}$ como dador de cianuro. En este caso se obtuvo de nuevo el producto de ciclación intramolecular **6.37** (tabla 6.1).

¹⁶⁰ Wu, W.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3586-3588.

¹⁶¹ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2562-2564.



Esquema 6.7

Tabla 6.1

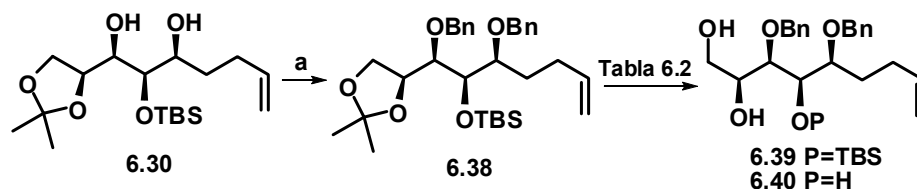
Producto partida	Condiciones	Prod. final	Condiciones (S _N 2)	Prod. final.
6.34	(a) MsCl, Et ₃ N, DMAP CH ₂ Cl ₂ , de 0 °C a temp. amb.	6.35	KCN, DMSO, 60 °C	6.37
6.34	(a) MsCl, Et ₃ N, DMAP CH ₂ Cl ₂ , de 0 °C a temp. amb.	6.35	KCN, DMSO	6.37
6.34	(a) Tf ₂ O, piridina, CH ₂ Cl ₂ , -15 °C	6.36	KCN, DMF, 18-corona-6 ¹⁶²	6.37
6.35	(b) NaI, acetona	6.37		
6.34	(a,b) DDQ, PPh ₃ , n-Bu ₄ NCN, CH ₃ CN ¹⁶³	6.37		

Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, salvo en los casos donde se indica lo contrario.

¹⁶² Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Philippo, C. M. G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3367-3374.

¹⁶³ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2562-2564.

La formación del metilendioxid derivado **6.37** nos obligó a replantearnos la protección de los grupos hidroxilo en el diol **6.30**, para lo cual optamos por la conversión de éstos en agrupaciones bencil éter. La dibencilación del diol **6.30** se consiguió mediante ionización del alcohol con KH en THF, seguida de tratamiento con BnBr. Este procedimiento condujo al dibencil derivado **6.38** con un 80% de rendimiento (véase Esquema 6.8). La etapa subsiguiente de hidrólisis de la función acetónido resultó problemática. Así, con ácido acético acuoso al 80% la hidrólisis era muy lenta, y con tiempos de reacción prolongados se obtenía el triol **6.40**, resultante de la eliminación hidrólítica de la función acetónido y desililación paralela (véase Esquema 6.8). Con tiempos de reacción cortos se evitaba la formación del triol, si bien se recuperaba mucho producto de partida, formándose el compuesto **6.39** con un 58% de rendimiento, basado en producto de partida recuperado. A fin de aumentar el rendimiento de este paso se llevaron a cabo distintos ensayos de hidrólisis del acetónido. Sin embargo, en ningún caso se consiguió mejorar el resultado obtenido en la reacción con ácido acético acuoso al 80% (véase Esquema 6.8 y Tabla 6.2).



Esquema 6.8

Reactivos y condiciones: (a) BnBr, KH, TBAI, THF, de 0 °C a temp. amb., 12 h, 80%.

Tabla 6.2

Entrada	Hidrólisis de 6.38	Resultado
1	CH ₃ COOH ac. al 80%, 36 h	6.39 (46%) + 6.40 (10%)
2	CH ₃ COOH ac. al 80%, 12 h	6.39 (58%)
3	CH ₃ COOH al 80% en MeOH, H ₂ O catalítica	6.39 (50%)
4	ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 4 h ¹⁶⁴	6.39 (55%)
5	PPTS cat., MeOH, H ₂ O cat., 18 h ¹⁶⁵	6.39 (58%)
6	(CH ₂ SH) ₂ , BF ₃ ·Et ₂ O cat., CH ₂ Cl ₂ , 0 °C ¹⁶⁶	6.40 + productos de descomposición
7	CuCl ₂ ·2H ₂ O, MeOH, 70 °C ¹⁶⁷	6.39 (mezcla de dd)
8	FeCl ₃ ·6H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , temp. amb.	6.39 (41%)
9	FeCl ₃ ·6H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -15 °C	6.39 (39%) + 6.40
10	FeCl ₃ ·SiO ₂ , CHCl ₃ ¹⁶⁸	6.39 + 6.40
11	Me ₂ AlCl, hexano-CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, luego 0 °C ¹⁶⁹	6.40 (12%)+producto de ataque del organometálico al acetónido (33%)

Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente salvo en los casos donde se indica lo contrario.

¹⁶⁴ Ribes, C.; Falomir, E.; Murga, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1239-1244.

¹⁶⁵ Prakas, C.; Saleh, S.; Blair, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 19-22.

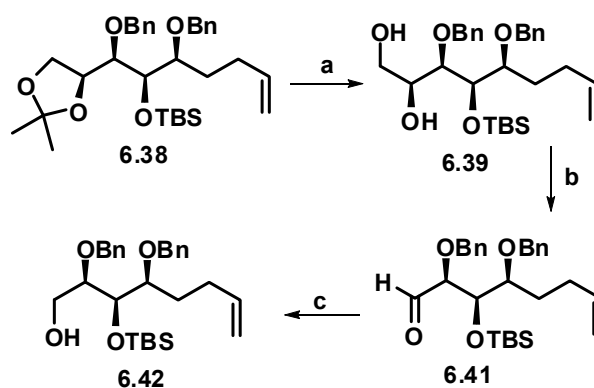
¹⁶⁶ Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 377-386.

¹⁶⁷ Kende, A. S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258-8270.

¹⁶⁸ Kim, K. S.; Song, Y. H.; Lee, B. H.; Hahn, C. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404-407.

¹⁶⁹ Wovkulich, P. M.; Shankaran, K.; Kiegiel, J.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 832-839.

A pesar de que no se pudo mejorar el paso de hidrólisis, decidimos proseguir la síntesis por la vía de la secuencia bencilación-hidrólisis. Para conseguir la ruptura oxidante del diol **6.39** se probaron los oxidantes $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, NaIO_4 1M en H_2O y NaIO_4 soportado sobre SiO_2 ,¹⁷⁰ resultando todos ellos eficaces a temperatura ambiente y tiempos inferiores a 1 hora (véase Esquema 6.9). El aldehído **6.41** también se pudo obtener directamente por reacción del acetónido **6.39** con el ácido periódico H_5IO_6 ¹⁷¹ (obteniéndose un rendimiento similar al de la transformación en dos pasos).



Esquema 6.9

Reactivos y condiciones: (a) CH_3COOH ac. al 80%, 7 h, 58% (respecto a prod. de partida recuperado). (b) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , temp. amb., 20 minutos. (c) DIBAL 1M en hexano, hexano, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 63-76% (global, 2 pasos).

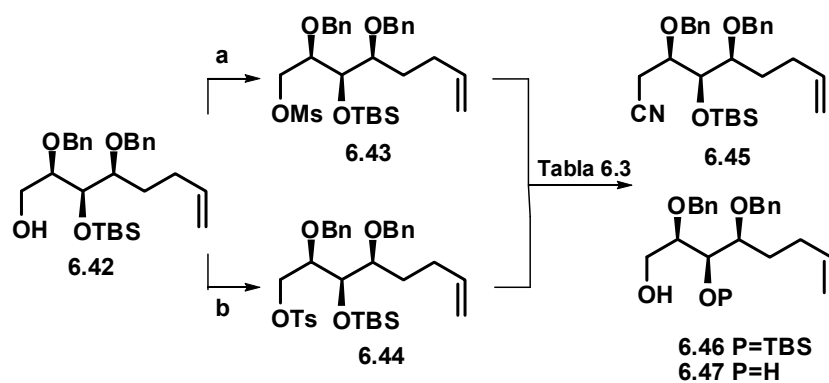
El aldehído **6.41** se convirtió en el alcohol **6.42** mediante reducción con DIBAL en hexano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (rendimiento global desde **6.39** entre 63 y 76%). La reducción también funcionó con NaBH_4 en MeOH a $0\text{ }^\circ\text{C}$, pero con este reactivo se recuperaba mucho aldehído de partida.

¹⁷⁰ Zhong, Y.-L.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622-2624.

¹⁷¹ Wu, W.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3586-3588.

Conseguido el alcohol **6.42**, nos dispusimos a abordar el proceso de homologación de la cadena hidrocarbonada. Para ello, el alcohol **6.42** se convirtió en el mesilato **6.43** y en el tosilato **6.44**, y sobre estos dos compuestos se ensayaron las reacciones de desplazamiento S_N2 con anión cianuro. Sin embargo, la sustitución nucleofílica proporcionó los correspondientes nitrilos con rendimientos bajos (véase esquema 6.10 y tabla 6.3, entradas 1-5).

Por otro lado, y a fin de conseguir la conversión directa del alcohol en el nitrilo ensayamos la metodología basada en la reacción de Mitsunobu (tabla 6.3, entradas 6 y 7).



Esquema 6.10

Reactivos y condiciones: (a) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, de 0 °C a temp. amb., 1 h, 63%. (b) TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, de 0 °C a temp. amb., 1 h, 64%.

Tabla 6.3

Entrada	Producto de partida	Condiciones	Resultado
1	6.43	KCN, DMSO, temp. amb., 5 h	producto partida
2	6.43	KCN (1.2 ó 3 ó 5 eq) DMSO, 85 °C, 1 h	6.45 (58%, 2 pasos)+ 6.47 (20%)
3	6.43	KCN, <i>n</i> -Bu ₄ NCN, benceno, H ₂ O, 65 °C	6.43 (min.) + 6.47 (may.)
4	6.44	KCN, DMSO, 85 °C, 30 min, tamices moleculares	6.45 (40%) + 6.47 (40%)
5	6.43	KCN, DMF, 18-corona-6 ¹⁷²	6.47 (90%)
6	6.43	DDQ, PPh ₃ , <i>n</i> -Bu ₄ NCN, CH ₃ CN ¹⁷³	producto partida
7	6.43	(CH ₃) ₂ C(OH)CN, PPh ₃ , DIAD, Et ₂ O, de 0 °C a temp. amb., 20 h ¹⁷⁴	producto partida

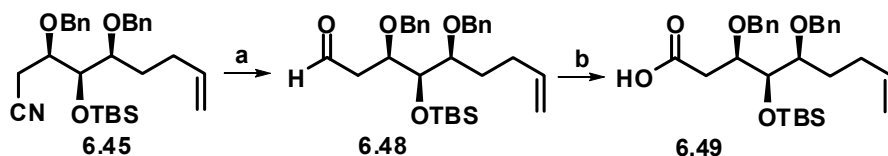
A pesar de que el rendimiento en la obtención del nitrilo **6.45** (tabla 6.3, entrada 2) era bajo decidimos continuar la síntesis con la finalidad de comprobar la viabilidad de nuestro diseño sintético, lo que exigía la conversión de la agrupación nitrilo en ácido carboxílico.

¹⁷² (a) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Philippo, C. M. G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3367–3374; (b) Wittig, G.; Schlosser, M. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1373-1383; (c) Wittig, G.; Boll, W.; Kruck, K.-H. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2514-2525.

¹⁷³ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2562-2564.

¹⁷⁴ (a) Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311-5313. (b) Andrus, M. B.; Meredith, E. L.; Hicken, E. J.; Simmons, B. L.; Glancey, R. R.; Ma, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8162-8169.

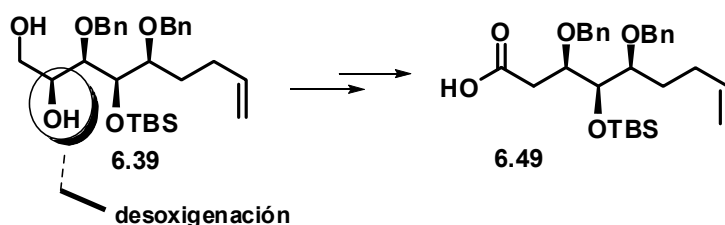
Con este propósito, el nitrilo **6.45** se convirtió en el aldehído **6.48** mediante reacción con DIBAL en hexano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, la oxidación de Lindgren¹⁷⁵ del aldehído condujo al ácido carboxílico **6.49**. Sin embargo, el rendimiento global en la formación del ácido fue de tan sólo el 28% (véase esquema 6.11).



Esquema 6.11

Reactivos y condiciones: (a) DIBAL, hexano, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h. (b) 2-metil-2-buteno, NaClO_2 , NaHPO_4 , H_2O , *t*-BuOH, temp. amb., 2 h, 28% desde **6.45**.

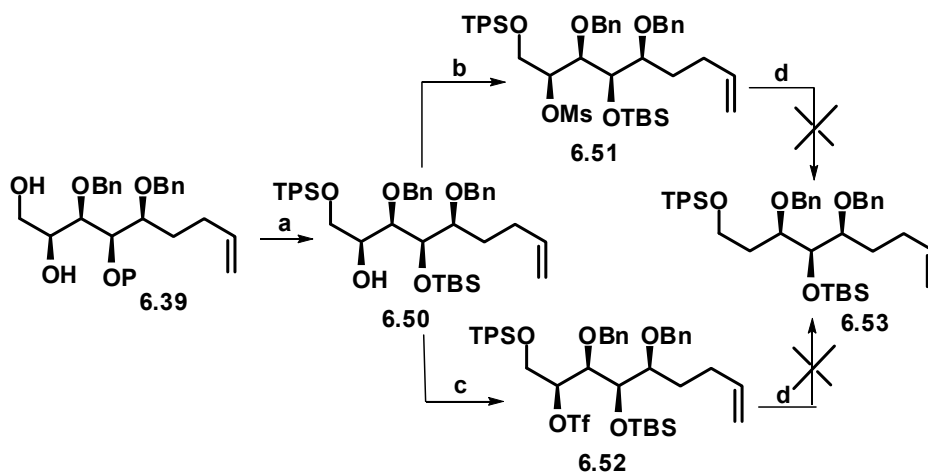
A la vista de los resultados obtenidos pensamos modificar el diseño sintético. De hecho, el diol **6.39** contiene todos los átomos de carbono necesarios para la síntesis del ácido carboxílico **6.49**. Para efectuar esta transformación era necesario conseguir la desoxigenación del átomo de carbono en C-2 (véase esquema 6.12).



Esquema 6.12

¹⁷⁵ Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888-890.

El intento de desoxigenación selectiva de C-2 se inició con la protección del hidroxilo primario en el diol **6.39**, lo que se consiguió mediante reacción con TPSCI en DMF (véase esquema 6.13).

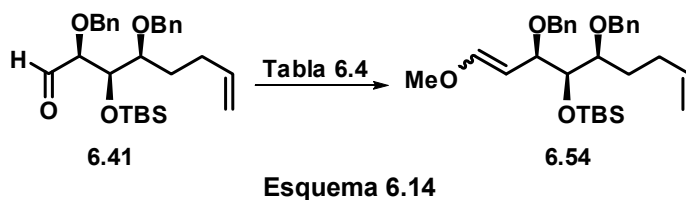


Esquema 6.13

Reactivos y condiciones: (a) TPSCI, imidazol, DMF, temp. amb., 24 h, 95%. (b) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, de 0 °C a temp. amb., 2 h. (c) Tf₂O, piridina, CH₂Cl₂, de -40 °C a temp. amb., 2 h. (d) LiAlH₄, Et₂O, de 0 °C a temp. amb.

El producto **6.50** se transformó en el mesilato **6.51** y en el triflato **6.52**. Sin embargo, la reacción de estos dos derivados con LiAlH₄ no produjo en ningún caso el producto deseado, recuperándose el producto de partida prácticamente inalterado (véase Esquema 6.13).

Los intentos fallidos en la desoxigenación de C-2 nos llevaron a intentar de nuevo la síntesis del ácido **6.49** mediante una estrategia de homologación. Así, el aldehído **6.41** se sometió a la reacción de Wittig con el fosforano generado a partir de la sal de fosfonio Ph₃P⁺CH₂OMe Cl⁻. En la Tabla 6.4 se indican los ensayos de reacción Wittig llevados a cabo sobre el aldehído **6.41**.

**Tabla 6.4**

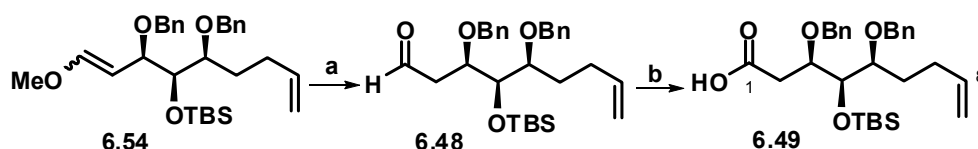
Entrada	Condiciones de reacción	Resultado (rendimiento global desde 6.40)
1	Ph ₃ P ⁺ CH ₂ OMe Cl ⁻ (1.2 eq), KHMDS (1.2 eq), THF, de -78 °C a temp. amb. ¹⁷⁶	6.54 (42%)
2	Ph ₃ P ⁺ CH ₂ OMe Cl ⁻ (3 eq), <i>t</i> BuONa (2 eq), THF, 0 °C	6.54 (25%)
3	Ph ₃ P ⁺ CH ₂ OMe Cl ⁻ (3 eq), <i>t</i> BuONa (2 eq), THF, 0 °C, luego temp. amb.	6.54 (27%)
4	Ph ₃ P ⁺ CH ₂ OMe Cl ⁻ (3 eq), <i>t</i> BuOK (2 eq), THF, 0 °C, luego 50 °C	6.54 (36%)
5	Ph ₃ P ⁺ CH ₂ OMe Cl ⁻ (7 eq), <i>t</i> BuOK (6 eq), THF, 0 °C	6.54 (68%)
6	Ph ₃ P ⁺ CH ₂ OMe Cl ⁻ (7 eq), <i>t</i> BuOK (6 eq), THF, temp. amb. ¹⁷⁷	6.54 (81%)

El mejor rendimiento en la reacción Wittig se obtuvo cuando se hizo reaccionar el aldehído **6.41** con un exceso del fosforano Ph₃P=CHOMe, generado por reacción de la sal de fosfonio (Ph₃PCH₂OMe)Cl con la base *t*BuOK, en THF a temperatura ambiente (Tabla 6.4, entrada 6).

¹⁷⁶ Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Filippo, C. M. G.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *118*, 3367-3374.

¹⁷⁷ Crimmins, M. T.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5473-5476.

La reacción del metil enol éter **6.54** (véase Esquema 6.15) con un exceso de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ en una mezcla THF- H_2O (10:1) proporcionó el aldehído **6.48**,¹⁷⁶ el cual se oxidó al ácido **6.49** por el método de Lindgren.¹⁷⁸ El rendimiento global en la conversión del metil enol éter **6.54** en el ácido **6.49** fue del 76%.



Esquema 6.15

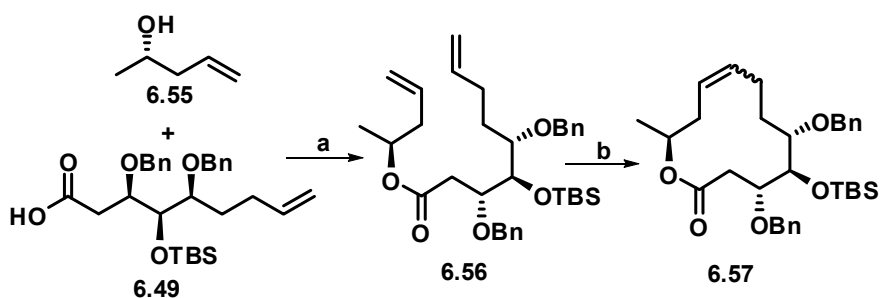
Reactivos y condiciones: (a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, THF- H_2O (10:1), temp. amb., 30 min. (b) 2-metil-2-buteno, NaClO_2 , NaH_2PO_4 , H_2O , *t*-BuOH, temp. amb., 2 h, 76% (global, 2 pasos).

Una vez conseguida la síntesis del ácido **6.49**, que constituye el fragmento C1-C8 del pandangólido 1, procedimos a efectuar la esterificación con el alcohol (*S*)-pent-4-en-2-ol **6.55**, comercialmente accesible. En primer lugar intentamos la esterificación por reacción entre el ácido **6.49** y el alcohol **6.55** en THF en presencia de DCC.¹⁷⁹ Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C o temperatura ambiente se recuperaron los productos de partida. A continuación probamos la reacción de esterificación con el método de Yamaguchi. Así, el ácido **6.49** se trató con Et_3N (2.5 eq.) y con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (2 eq.) durante dos horas a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó lentamente una mezcla formada por el alcohol **6.55** (1.2 eq.) y la DMAP (2.5 eq.) en THF. Después de 6 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo la diolefina **6.56** con un rendimiento del 60% (véase Esquema 6.16). Tiempos mayores de reacción no mejoraron el rendimiento, ni tampoco mejoró éste cuando se empleó un exceso de alcohol

¹⁷⁸ Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890.

¹⁷⁹ Doyle, M., P.; Dow, R. L.; Bagheri, V.; Patrie, W. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 476-480.

(1.5 eq.). Por otro lado, una disminución en las cantidades de Et₃N (1.2 eq.) y de DMAP (1.2 eq.) provocaron una disminución del rendimiento, que pasó a ser del 52%. Cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno a 60 °C¹⁸⁰ se obtuvo el éster **6.56** con un rendimiento de tan solo el 40%.



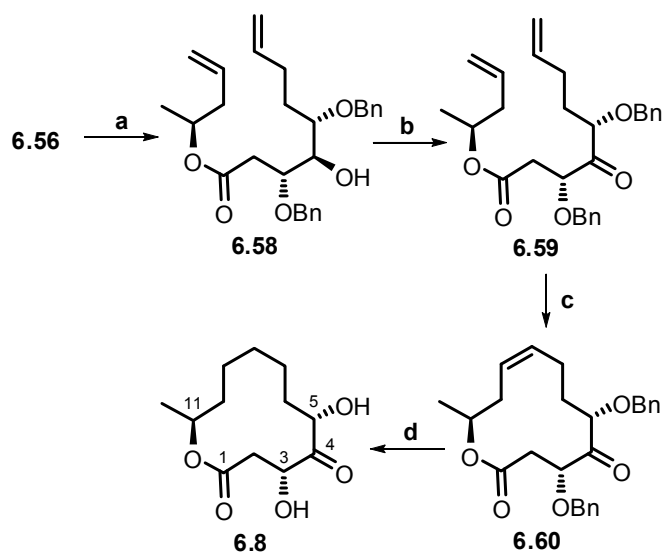
Esquema 6.16

Reactivos y condiciones: (a) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, THF, temp. amb., 2 h, luego **6.55**, DMAP, THF, temp. amb., 6 h, 60%. (b) PhCH=RuCl₂(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, 55 °C, 24 h, 88%.

Obtenido el éster **6.56**, procedimos a efectuar el cierre del anillo mediante reacción de metátesis. Con este propósito, una disolución del éster **6.56** se calentó a reflujo de diclorometano en presencia del catalizador de Grubbs de primera generación.¹⁸¹ Tras 24 horas de reacción se obtuvo la lactona **6.57** como mezcla de olefinas *E:Z* en relación 1:2 (véase Esquema 6.16). A fin de postergar la formación de la mezcla de olefinas *E:Z* decidimos llevar a cabo el proceso de metátesis en los últimos pasos de la secuencia sintética. Así, el éster diolefínico **6.56** se convirtió en el alcohol **6.58** mediante desililación con el complejo HF·piridina (Esquema 6.17).

¹⁸⁰ Oikawa, M.; Ueno, T.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068.

¹⁸¹ Du, Y.; Chen, Q.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8446-8451.



Esquema 6.17

Reactivos y condiciones: (a) HF-piridina en piridina, THF, de 0 °C a temp. amb., 2 d, 85%. (b) Peryodinato Dess-Martin, NaHCO₃, CH₂Cl₂, de 0 °C a temp. amb., 1.5 h, 75%. (c) PhCH=RuCl₂(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, 55 °C, 24 h, 83%. (d) H₂, 1 atm., Pd/C catalítico, EtOAc, temp. amb., 6 h, 74%.

La oxidación de **6.58** con el reactivo de Dess-Martin¹⁸² condujo a la cetona **6.59**, que se sometió al proceso de metátesis ciclante con el catalizador de Grubbs de 1^a generación, a reflujo de diclorometano. Este proceso proporcionó la lactona **6.60** de configuración Z como único producto. Finalmente, la reacción de **6.60** con hidrógeno molecular en presencia de Pd/C provocó la saturación del doble enlace y la escisión hidrogenolítica de los grupos bencil éter, dando lugar a la obtención del compuesto **6.8** con un rendimiento del 74%.

Cuando comparamos los datos espectroscópicos de nuestro compuesto sintético con los del producto natural observamos diferencias significativas, en particular en los valores de desplazamiento químico en RMN de ¹³C. Así, los

¹⁸² Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

los carbonos en C-3 y C-5 en el producto natural aparecen a 66.85 y 77.40 ppm, respectivamente, mientras que en nuestro producto sintético las señales de estos dos carbonos resuenan a 70.32 ppm y a 82.27 ppm.

Por otro lado, la multiplicidad de las señales de los protones de los carbonos oxigenados (asignados por HSQC), no era la esperada a la vista de la estructura **6.8**. El protón H-3, que debería ser un triplete o bien un doble doblete por su acoplamiento con los protones en C-2, aparecía sin embargo como un doble doblete de dobletes a 4.26 ppm. Además, la multiplicidad del hidrógeno H-5, que debería ser también un triplete o un doble doblete, era de doblete.

El espectro de correlación bidimensional ^1H - ^1H (COSY) mostró que los protones que daban las anteriores señales, supuestamente H-3 y H-5, se encontraban en realidad en carbonos contiguos. El espectro de correlación ^1H - ^{13}C a dos y tres enlaces (HMBC) mostró que el hidrógeno H-5 interactuaba con el carbono C-2, es decir, se encontraban separados por dos o tres enlaces, y no podían por tanto estar a cuatro enlaces como se muestra en la estructura **6.8**.

También llevamos a cabo un experimento de espectroscopía de correlación total (TOCSY), que correlaciona todos los protones que se encuentran en un mismo sistema de spin. La estructura **6.8** contiene dos sistemas de spin: uno, el de los protones de C-2 y C-3, y otro, el que va desde C-5 a C-12. El experimento TOCSY nos permitiría saber si los protones H-3 y H-5 se encontraban por tanto en el mismo sistema de spin, o en distintos sistemas separados por el carbonilo C-4. Al irradiar los protones en C-12 (metilo externo de la lactona, sistema de spin de C-5 a C-12) se observó que únicamente el protón en C-11 se encontraba en el sistema de spin irradiado, quedando por tanto los protones H-3 y H-5 fuera de este sistema. De hecho, al llevar a cabo el experimento TOCSY irradiando los protones de C-2, se comprobó que los otros dos protones sobre carbonos oxigenados

(teóricamente C-3 y C-5) se encontraban en el mismo sistema de spin. Todos estos resultados encajarían en un compuesto con la estructura **6.61**, que se dibuja en la Figura 6.3.

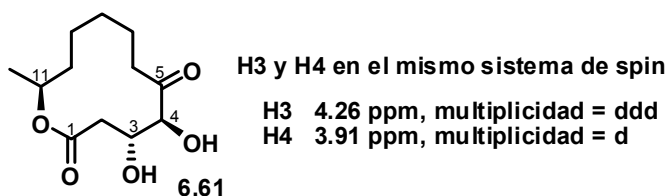


Figura 6.3

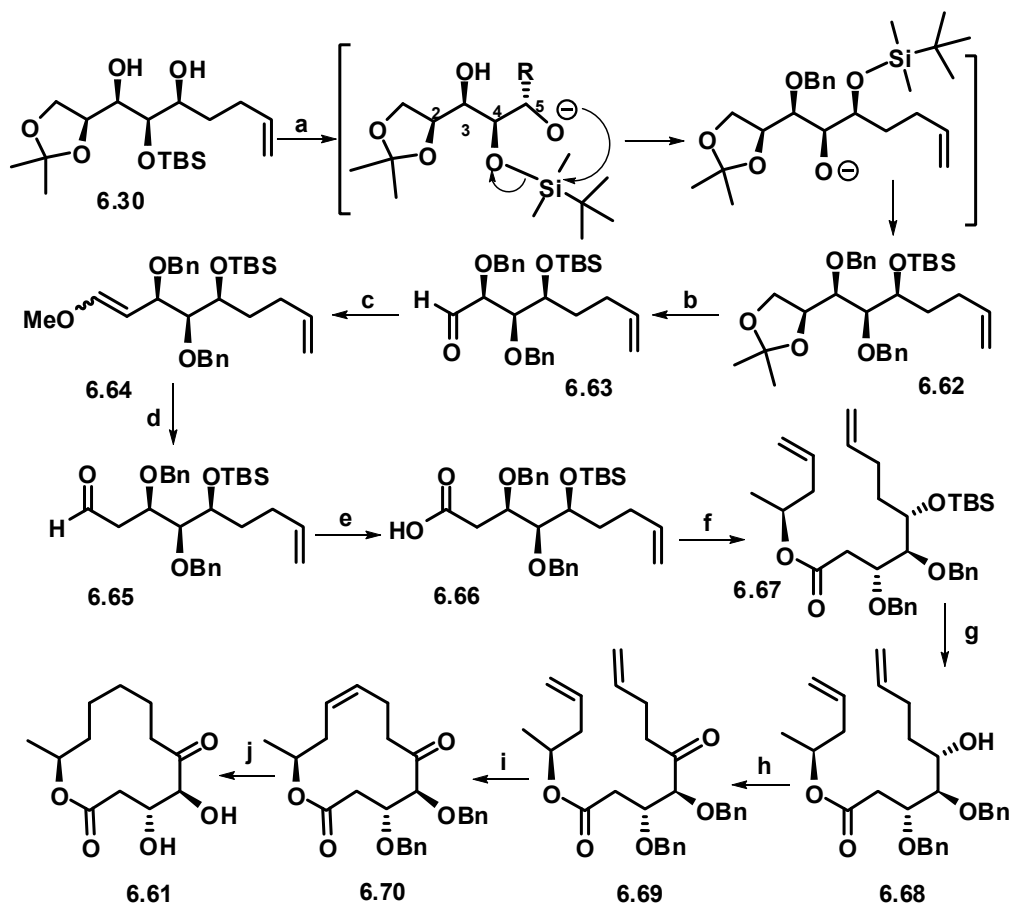
En la tabla 6.5 se indican, a modo de comparación, los desplazamientos químicos más representativos en RMN de ^1H y ^{13}C (en CD_3OD) del compuesto **6.61** y del pandangólido 1.

Tabla 6.5

^1H	6.61	Pandang. 1 ¹⁸³	^{13}C	6.61	Pandang. 1
H-2	2.70 (d)	3.15 (dd)	1	172.0	175.3
H-2'	2.72 (d)	3.30 (dd)	2	42.5	43.8
H-3	4.26 (ddd)	4.42 (dd)	3	70.3	66.9
H-5	3.91 (d)	4.10 (dd)	4	214.5	213.1
H-11	5.02 (m)	4.85 (m)	5	82.3	77.4
Me-C11	1.23 (d)	1.20 (d)	6	34.2	31.6
			7	22.3	21.6
			8	25.8	28.2
			9	22.6	23.5
			10	37.4	34.6
			11	72.1	74.6
			Me-C11	20.9	20.6

¹⁸³ Gesner, S.; Cohen, N.; Ilan, M.; Yarden, O.; Carmeli, S. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1350-1353.

La formación del compuesto **6.61** se explicaría mediante un proceso de migración regioselectiva del grupo protector TBS desde C-4 a C-5 en la etapa de bencilación. El esquema 6.18 muestra la secuencia real de reacciones.



Esquema 6.18

Reactivos y condiciones: (a) BnBr, KH, TBAI, THF, de 0 °C a temp. amb., 12 h, 80%. (b) H₅IO₆, EtOAc, 20 minutos. (c) Ph₃P⁺CH₂OMe Cl⁻, *t*-BuOK, THF, de 0 °C a temp. amb., 20 min. luego **6.63**, 2 h, 81% (global, 2 pasos). (d) Hg(OAc)₂, THF-H₂O (10:1), temp. amb., 30 min. (e) 2-metil-2-buteno, NaClO₂, NaH₂PO₄, H₂O, *t*-BuOH, temp. amb., 2 h, 76% (global, 2 pasos). (f) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, THF, temp. amb., 2 h. luego **6.55**, DMAP, THF, temp. amb., 6 h, 60%. (g) HF-piridina en piridina, THF, de 0 °C a temp. amb., 2 días, 85%. (h) Dess-Martin peryodinano, NaHCO₃, CH₂Cl₂, de 0 °C a temp. amb., 1.5 h, 75%. (i) PhCH=RuCl₂(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, 55 °C, 24 h, 83% (j) H₂, 1 atm, Pd/C catalítico, EtOAc, temp. amb. 6 h, 74%.

La migración del grupo silylo conduce al compuesto **6.62**, el cual es transformado en el compuesto final **6.61** mediante la secuencia de reacciones que se indica en el esquema anterior.

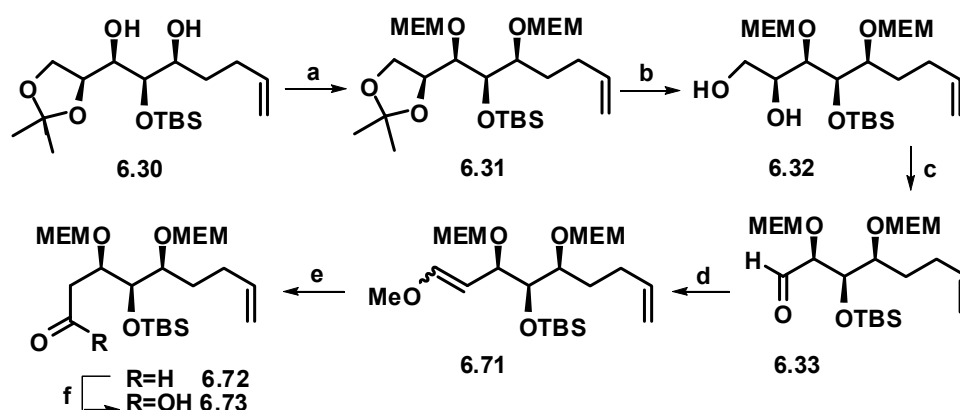
Los intentos de bencilación del diol **6.31**, empleando otras metodologías que no implicasen ionización de los grupos hidroxilo, como $\text{Ag}_2\text{O}/\text{BnBr}$, $\text{MgO}/\text{triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio}$ ¹⁸⁴ a reflujo, o tricloroacetimidato de bencilo dieron lugar a monobencilaciones o bien al producto final pero con muy bajo rendimiento.

Un grupo protector de hidroxilos alternativo al grupo Bn (PhCH_2) es el BOM (benciloximetilo, $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2$), que se puede introducir en condiciones suaves y que puede ser eliminado, al igual que el grupo Bn, mediante un proceso hidrogenolítico. Sin embargo, el tratamiento del diol **6.31** con BOMCl y DIPEA en presencia de cantidades catalíticas de DMAP condujo a la formación del derivado diprotegido con un rendimiento de tan sólo el 55%. Además, el siguiente paso de hidrólisis ácida de la función acetónido provocaba también eliminación del grupo TBS.

En este momento decidimos recurrir de nuevo al grupo protector MEM, que ya había sido instalado eficientemente en el diol **6.31** (véase Esquema 6.6). Como se mencionó antes, los intentos de proseguir la síntesis con los compuestos MEM protegidos habían sido abandonados ante el fallo en el proceso de homologación. Sin embargo, esta transformación había sido optimizada sobre el sustrato dibencilado **6.62** mediante la reacción de Wittig con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHOMe}$, por lo que pensamos que podría ser también aplicable, con buenos rendimientos, sobre un derivado con el protector MEM. Así, el diol **6.30** se convirtió en el producto protegido **6.31**, el cual, mediante hidrólisis de la función acetónido, proporcionó el diol **6.32**. La ruptura oxidante condujo al aldehído **6.33**, que se transformó en el metil enol éter **6.71** mediante reacción

¹⁸⁴ Poon, K. W. C.; House, S. E.; Dudley, G. B. *Synlett* **2005**, 3142-3144.

de Wittig con el fosforano generado por ionización de $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OMe Cl}^-$ con *t*-BuOK (véase Esquema 6.19). Cuando el compuesto **6.71** se sometió a la reacción de hidrólisis con acetato de mercurio en tetrahidrofurano acuoso, se obtuvo el aldehído **6.72**, que se oxidó al ácido carboxílico **6.73** mediante el método de Lindgren. El rendimiento global en la formación del ácido **6.73** desde el metil enol éter **6.71** fue del 60%.

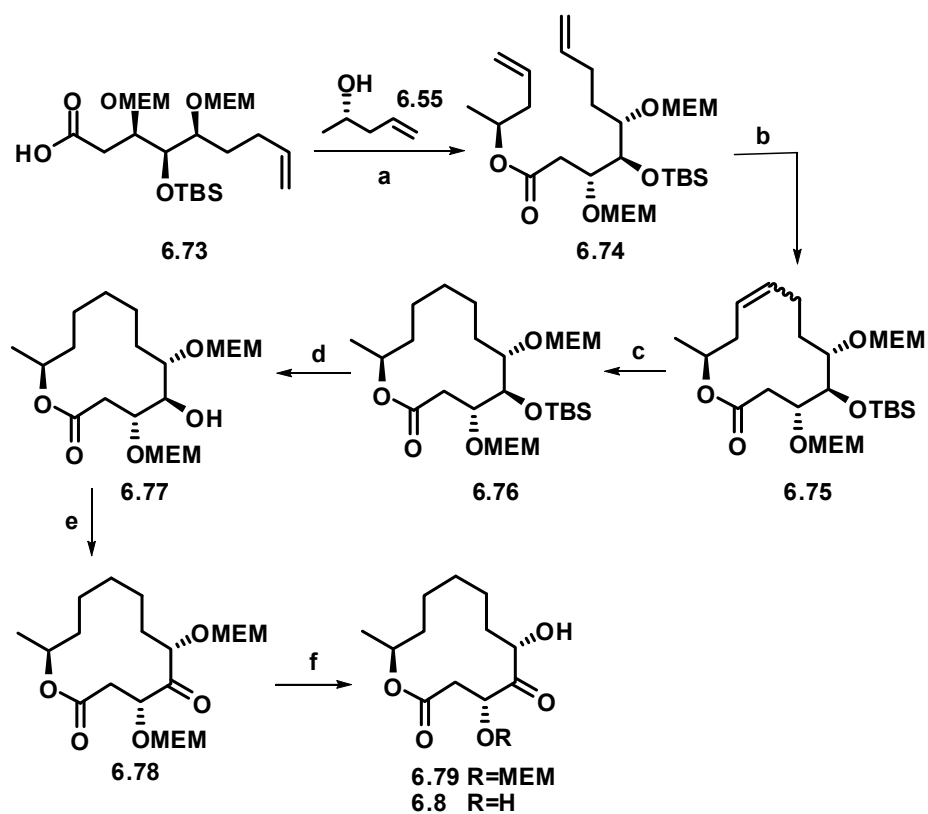


Esquema 6.19

Reactivos y condiciones: (a) MEMCl, DIPEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 55 °C, 24 h, 80%. (b) CH_3COOH ac. 80%, 7 h, 82% (respecto a prod. de partida recuperado). (c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , temp. amb., 1 h. (d) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OMe Cl}^-$, *t*-BuOK, THF, de 0 °C a temp. amb., 20 min. luego **6.33**, 2 h, 80% (global, 2 pasos). (e) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, THF- H_2O (10:1), temp. amb., 30 min. (f) 2-metil-2-buteno, NaClO_2 , NaH_2PO_4 , H_2O , *t*-BuOH, temp. amb., 2 h, 60% (global, 2 pasos).

El ácido carboxílico **6.73** se esterificó con el alcohol **6.55** en las condiciones de Yamaguchi, proporcionando el éster diolefínico **6.74** (véase Esquema 6.20). Cuando este compuesto se sometió a la reacción de metátesis ciclante con el catalizador de Grubbs de 1ª generación, se obtuvo la mezcla de lactonas *E/Z* **6.75** en relación 3:7. La hidrogenación de esta mezcla en presencia de Pd/C proporcionó la lactona **6.76** saturada. La eliminación del

grupo TBS se consiguió tratando la lactona **6.76** con TBAF en THF durante 6 días a temperatura ambiente. En estas condiciones se obtuvo el alcohol **6.77**, el cual se transformó en la cetolactona **6.78** por oxidación con el reactivo de Dess-Martin.



Esquema 6.20

Reactivos y condiciones: (a) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, THF, temp. amb., 2 h. luego **6.55**, DMAP, THF, temp. amb., 6 h, 61%. (b) PhCH=RuCl₂(PCy₃)₂, CH₂Cl₂, 55 °C, 24 h, 79%. (c) H₂, 1 atm., Pd/C catalítico, EtOAc, temp. amb., 6 h, 75%. (d) TBAF, THF, temp. amb., 6 d, 77%. (e) Dess-Martin periyodinano, NaHCO₃, CH₂Cl₂, de 0 °C a temp. amb., 1.5 h, 75%. (f) *método a*: TiCl₄, CH₂Cl₂, 0 °C, 45 min., 63% de compuesto **6.79**; *método b*: TFA:CH₂Cl₂ (1:1), 0 °C, 5 h, 52% de **6.8**.

La escisión de las agrupaciones MEM éter se intentó en primer lugar con la combinación $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{SMe}_2$ en sulfuro de dimetilo a baja temperatura,¹⁸⁵ pero en estas condiciones se provocó la descomposición de la mezcla de reacción. Cuando la cetolactona diprotegida **6.78** se hizo reaccionar con 3 equivalentes de TiCl_4 , en diclorometano a 0 °C,¹⁸⁶ se obtuvo después de 45 minutos de reacción el compuesto **6.79**, que todavía conservaba uno de los grupos MEM en su estructura.¹⁸⁷ Aunque este compuesto se sometió de nuevo a la reacción con TiCl_4 , no se pudo conseguir la eliminación del grupo MEM, incluso empleando un gran exceso del ácido de Lewis (hasta 10 equivalentes) y tiempos prolongados de reacción (5 horas). Finalmente, el compuesto **6.8** se obtuvo con un 52% de rendimiento al tratar la cetolactona **6.78** con ácido trifluoroacético en diclorometano¹⁸⁸ a temperatura ambiente durante 7 horas (véase Esquema 6.20).

En la tabla 6.6 se comparan los desplazamientos químicos más representativos de RMN de ^1H y ^{13}C (en CD_3OD) del compuesto sintético **6.8** con los del producto natural. A la vista de las multiplicidades que presentan los hidrógenos H-2, H-2', H-3 y H-5 en el compuesto **6.8**, se puede afirmar que la conectividad de estos hidrógenos está de acuerdo con esta estructura y, por tanto, en la secuencia sintética llevada a cabo sobre los compuestos MEM-diprotegidos no ha tenido lugar ninguna migración de los grupos protectores. Por otro lado, la configuración del estereocentro en C-11 proviene del alcohol comercial (*S*)-4-penten-2-ol, que fue asegurada mediante la medida del poder

¹⁸⁵ Naito, H.; Kawahara, E.; Maruta, K.; Maeda, M.; Sasaki, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4419-4427. Véase también: Fuji, K.; Kawabata, T.; Fuita, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3662-3664.

¹⁸⁶ Kiguchi, T.; Shirakawa, M.; Honda, R.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15589-15606.

¹⁸⁷ Hay que indicar que el seguimiento de la reacción de desprotección no es concluyente en cromatografía de capa fina, puesto que el producto de partida y los productos de desprotección exhiben la misma movilidad cromatográfica.

¹⁸⁸ Sunazuka, T.; Hirose, T.; Harigaya, Y.; Takamatsu, S.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Omura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10247-10248.

rotatorio del compuesto comercial empleado en la síntesis.¹⁸⁹ Sin embargo, los desplazamientos químicos de los protones señalados en la tabla 6.6 divergen considerablemente de los desplazamientos descritos para el producto natural. Por otro lado, la comparación de los desplazamientos químicos de los carbonos del producto natural y sintético también muestra diferencias significativas (compárense los desplazamientos de los carbonos C-1, C-2, C-3 y C-5).

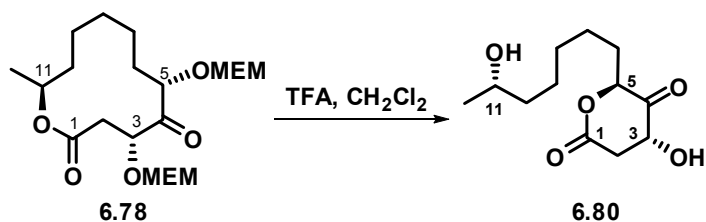
Tabla 6.6

¹ H	6.8	Pand. 1 ¹⁹⁰	¹³ C	6.8	Pand. 1 ¹⁸⁹
H2	2.86 (dd)	3.15 (dd)	1	171.7	175.3
H2'	2.76 (dd)	3.30 (dd)	2	39.7	43.8
H3	4.89 (dd)	4.42 (dd)	3	70.3	66.9
H5	4.79 (dd)	4.10 (dd)	4	211.4	213.1
H11	4.97 (m)	4.85 (m)	5	74.8	77.4
Me-C11	1.22 (d)	1.20 (d)	6	31.8	31.6
			7	21.0	21.6
			8	28.0	28.2
			9	21.9	23.5
			10	33.6	34.6
			11	73.5	74.6
			Me-C11	19.9	20.6

¹⁸⁹ El (S)-4-penten-2-ol comprado en Aldrich tiene un valor nominal de la rotación óptica de $\alpha_D = +5$ (c 1.0, CHCl₃). Valor medido en esta Tesis: $\alpha_D = +4$ (c 0.44, CHCl₃).

¹⁹⁰ Gesner, S.; Cohen, N.; Ilan, M.; Yarden, O.; Carmeli, S. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1350-1353.

Una posibilidad que cabe considerar es la de que se haya producido un proceso de translactonización en la reacción de eliminación de los grupos MEM, y que el compuesto sintético tenga la estructura **6.80** que se indica en el Esquema 6.21.



Esquema 6.21

Sin embargo, la posibilidad de que se haya formado el compuesto **6.80** en la reacción de desprotección parece muy improbable a la vista de los desplazamientos químicos que se observan para C-11 y H-11 en el compuesto sintético, que son respectivamente 73.5 y 4.97 ppm, respectivamente. Si la estructura del compuesto sintético fuese **6.80** tanto C-11 como, sobre todo, H-11 resonarían a campo mucho más alto (δ inferior).

Las diferencias entre los desplazamientos químicos en ^1H y ^{13}C entre el producto natural y el sintético nos llevan a concluir que la estructura del compuesto **6.8** no se corresponde con la del pandangólido 1, lo cual implica que la estructura propuesta para el producto natural debe ser revisada.

En la figura 6.4 se indican las estructuras **6.80** y **6.81**, o bien sus enantiómeros, como estructuras alternativas propuestas provisionalmente para el pandangólido 1.

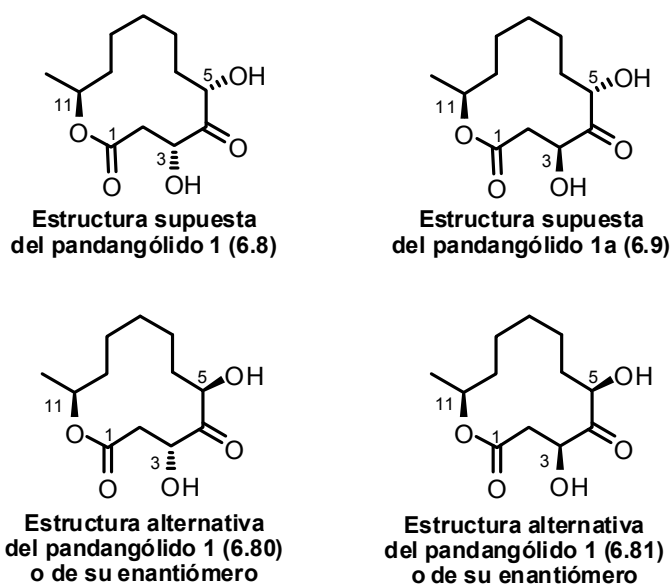


Figura 6.4

La estructura enantiomérica de **6.81** sería fácilmente accesible mediante la metodología desarrollada en esta Tesis, para lo cual bastaría emplear el alcohol (*R*)-4-penten-2-ol en el proceso de esterificación. Se tiene previsto llevar a cabo esta síntesis, fuera ya del contexto general de esta Tesis doctoral, en un futuro próximo.

6.3. PARTE EXPERIMENTAL

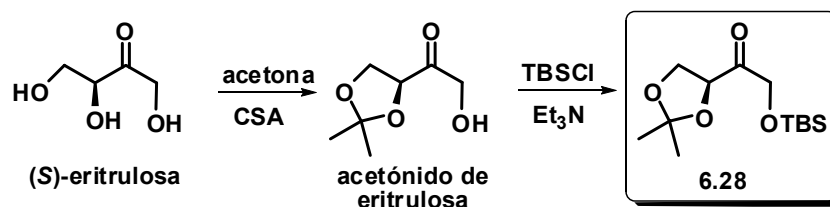
6.3.1. TÉCNICAS GENERALES

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch), utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro del sodio. Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 mL en el disolvente correspondiente. Los espectros de IR se obtuvieron mediante el uso de pastillas de NaCl en un espectrómetro Perkin Elmer modelo 2000 FT-IR, abarcando la región 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro de masas VG AutoSpec por los modos de impacto electrónico (EIMS, 70 eV) o bombardeo con átomos rápidos (FABMS). Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 500 (frecuencias aproximadas de operación, 500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C). La naturaleza de las señales de carbono (C, CH, CH_2 , CH_3) se determinó utilizando las técnicas APT o DEPT. Las asignaciones de las señales se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (HMQC/HMBC). Salvo indicación en contra, los espectros se midieron en disolución de CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) están indicados en ppm usando como referencia las señales residuales del disolvente (δ 7.27 ppm para el ^1H y 77.0 ppm para el ^{13}C del CDCl_3). En el caso de las multiplicidades en el ^1H -RMN se han usado *s* cuando se trata de un singulete, *d* para doblete, *t* para triplete, *c* para cuadruplete, *quint* para quintuplete, *sext* para sextuplete, *hept* para heptuplete, *m* para multiplete, *br* cuando se trata de una señal ancha y *app* cuando se trate de una señal con una multiplicidad aparente. Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554. Los disolventes se destilaron y secaron antes de su uso según

las técnicas habituales. El diclorometano se destiló sobre pentóxido de fósforo y se guardó sobre tamiz molecular de 4Å. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) se destilaron sobre sodio metálico antes de su uso (usando benzofenona como indicador). La trietilamina se destiló sobre hidróxido potásico. La acetona, DMF y DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å. Los reactivos disponibles comercialmente se utilizaron sin tratamiento previo, directamente de Aldrich, Fluka o Acros. Los reactivos sensibles al aire se utilizaron bajo atmósferas inertes de nitrógeno, evitando en todo momento el contacto con el aire y humedad.

6.3.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

1. Obtención del derivado de eritrosulosa 6.28



- 1) *Secado de la eritrosulosa*: la eritrosulosa se almacena como solución muy concentrada en agua (hidrato). Para la eliminación de la misma se empleó el protocolo siguiente: se disolvió hidrato de eritrosulosa (15 g) en una mezcla de tolueno-metanol (4:1) (50 mL) y se concentró en el rotavapor. El aceite residual se disolvió en tolueno (60 mL) y se concentró de nuevo en el rotavapor. Finalmente el residuo aceitoso se secó en una bomba de vacío durante 4 horas, dando un peso final de 12 g.
- 2) *Acetalización de la eritrosulosa*: la eritrosulosa seca anterior se disolvió en acetona seca (200 mL) y se le añadieron tamices moleculares de 3Å (6 g) y ácido canfosulfónico (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se filtró sobre celite y se concentró. El residuo obtenido se cromatografió con hexano-EtOAc (7:3) obteniéndose el acetónido de eritrosulosa (10 g, 52% de rendimiento neto). La elución con CH₂Cl₂-*t*BuOH (1:1) permitió recuperar 6.3 g de eritrosulosa sin reaccionar.
- 3) *Sililación del acetónido de eritrosulosa*: a una disolución del acetónido de eritrosulosa (3.2 g, 20 mmol, 1eq) en CH₂Cl₂ seco (60 mL) bajo atmósfera de N₂, se le añadió Et₃N (5.5 mL, 39.6 mmol, 1.98 eq), DMAP (50 mg) y TBSCl (3.3 g, 22 mmol, 1.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación se realizó el procesado (extracciones con CH₂Cl₂), se evaporó el disolvente y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1) para dar el derivado de eritrosulosa **6.28** como un aceite incoloro (3.84 g, 70%).

$[\alpha]_D -32.1$ (c 2.9; CHCl_3).

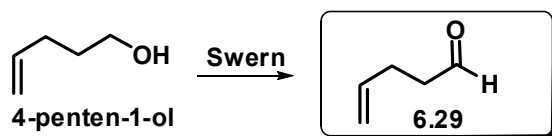
RMN ^1H (400 MHz) δ 4.66 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.24 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz) δ 208.0, 110.9, 18.4 (C), 78.9 (CH), 67.6, 66.4 (CH_2), 25.9 (x 3), 25.7, 25.0, -5.5, -5.6 (CH_3).

Preparación de dicitclohexilcloroborano (Ch_2BCl):

La preparación del organoborano se llevó a cabo en un matraz de dos bocas (250 mL) seco, bien sellado y purgado con N_2 . En este matraz se disolvió ciclohexeno seco (16 mL, 158 mmol) en Et_2O seco (50 mL), adicionando a continuación gota a gota $\text{BH}_2\text{Cl}\cdot\text{SMe}_2$ (7.8 mL, 75 mmol), enfriando con un baño de agua para evitar un aumento de la temperatura. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas y, posteriormente, se eliminó el disolvente a vacío (manteniendo el sistema en todo momento bajo presión de N_2). Finalmente, el residuo blanco se destiló a presión reducida obteniéndose el organoborano como un aceite incoloro.

2. Síntesis del aldehído 6.29



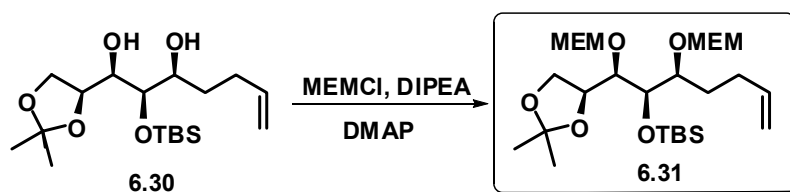
A una disolución de DMSO seco (2.73 mL, 38.4 mmol, 2.4 eq) en CH_2Cl_2 seco (80 mL) se le añadió, a -78 °C y bajo atmósfera de N_2 , dicloruro de oxalilo (1.63 mL, 19.2 mmol, 1.2 eq) y la disolución resultante se agitó durante 5 minutos a -78 °C. Luego, se adicionó, gota a gota, una disolución del alcohol comercial 4-penten-1-ol (1.6 mL, 16 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 seco (25 mL) y la reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C. Seguidamente, se adicionó Et_3N (11.2 mL, 80 mmol, 5 eq) y la mezcla se agitó

6.8 Hz, 1H), 3.87 (app dd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.46 (d, $J = 5.9$ Hz, OH), 2.26 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 8.1$ Hz, OH), 2.14 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 109.2, 18.2 (C), 138.2, 76.1, 75.5, 72.6, 69.7 (CH), 114.9, 66.4, 33.9, 30.2 (CH₂), 26.6, 26.0 (x 3), 25.4, -4.1, -4.5 (CH₃).

HR FAB MS m/z 361.2405 (M+H⁺). Calcd. para C₁₈H₃₇O₅Si, M = 361.2410.

4. Síntesis del compuesto 6.31



A una disolución del diol **6.30** (0.91 g, 2.5 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (20 mL) y bajo atmósfera de N₂ se añadieron N,N-diisopropiletilamina (10.3 mL, 60 mmol, 24 eq), DMAP (cantidades catalíticas) y MEMCl (5.7 mL, 50 mmol, 20 eq). La mezcla se agitó a reflujo durante 24 horas. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), se lavó con salmuera y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el residuo generado se cromatografió sobre sílicagel con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 1.07 g (80%) de la olefina **6.31** como un aceite.

$[\alpha]_D -3.7$ (c 1.8, CHCl₃).

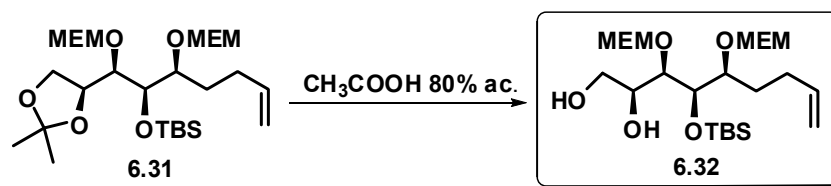
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3076 (C=C-H) cm⁻¹

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.79 (app td, $J \sim 16.9$ Hz, $J \sim 6.5$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J \sim 17.1$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.80 (m, 3H), 4.70 (app d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.31 (c, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.86 (dd, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.83-3.63 (br m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.37 (s, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 108.6, 17.9 (C), 138.4, 79.2, 78.6, 75.9, 73.3 (CH), 114.7, 96.6, 96.0, 71.7 (x 2), 67.4, 67.3, 66.1, 30.1, 29.7 (CH_2), 58.9 (x 2), 26.5, 25.9 (x 3), 25.7, -4.6, -4.9 (CH_3).

HR FAB MS m/z 521.3147 ($\text{M}^+ - \text{Me}$). Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_9\text{Si} - \text{Me}$, $M = 521.3146$.

5. Síntesis del diol 6.32



La olefina **6.31** (1.07 g, 2.0 mmol) se disolvió en ácido acético acuoso al 80% (20 mL) y se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición cuidadosa de K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL), se lavó con salmuera y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente y el residuo generado se cromatografió sobre silicagel con hexano-EtOAc (7:3, luego 1:1), obteniéndose 0.81 g (82%) del diol **6.32** como un aceite.

$[\alpha]_D +51.8$ (c 1.3, CHCl_3).

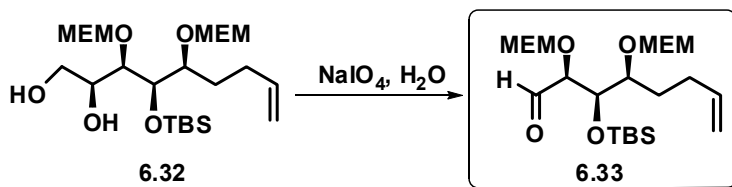
IR $\nu_{\text{máx.}}$ 3470 (br, OH), 3076 (C=C-H) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.73 (app td, $J \sim 17.1$ Hz, $J \sim 7.1$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J \sim 17.0$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.05 (c, $J = 8.1$ Hz, $J = 3.9$, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.67 (app d, $J = 8.1$, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.60-3.48 (br m, 7H), 3.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 6H), 3.15 (br s, OH), 3.00 (d, $J = 6.2$ Hz, OH), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 17.7 (C) 138.0, 80.5, 78.6, 73.2, 69.9 (CH) 115.0, 97.7, 96.4, 71.7, 71.5, 67.7, 67.3, 62.7, 30.5, 28.5 (CH_2) 58.8 (x 2), 25.7 (x 3), -4.7, -5.0 (CH_3).

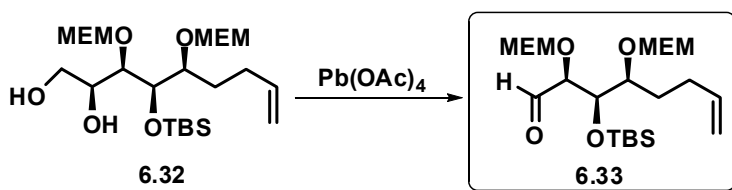
HR FAB MS m/z 497.3141 ($\text{M} + \text{H}^+$). Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{49}\text{O}_9\text{Si}$, $M = 497.3146$.

6. Síntesis del aldehído 6.33 (método a)



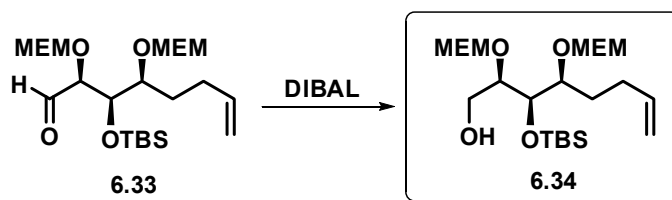
A una disolución del diol **6.32** (0.81 g, 1.64 mmol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se adicionó gota a gota una disolución acuosa 1M de NaIO_4 (2 mL, 1.2 eq). La reacción se agitó durante 1 hora, tras la cual se concentró el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disolvió en salmuera y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción.

7. Síntesis del aldehído 6.33 (método b)



A una disolución del diol **6.32** (0.81 g, 1.64 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (18 mL) y bajo atmósfera inerte se le adicionó $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.3 g, 4.92 mmol, 3 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la mezcla de reacción se filtró a través de celite lavando con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en Et_2O , se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se trató con K_2CO_3 (2.3 g, 16.4 mmol, 10 eq) durante 30 minutos. Pasado este tiempo la mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción.

8. Síntesis del alcohol 6.34



A una disolución del aldehído **6.33** (0.76 g, 1.64 mmol, 1 eq) en hexano seco (50 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de N_2 se le añadió, gota a gota DIBAL (1M en hexano, 2 mL, 2 mmol, 1.2 eq). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurrido este tiempo se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se filtró a través de celite, se lavó el filtro a fondo con CH_2Cl_2 y el líquido filtrado se concentró mediante evaporación a vacío. El residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 0.48 g (63% de dos pasos) del alcohol **6.34** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +43.1$ (c 3.2, CHCl_3).

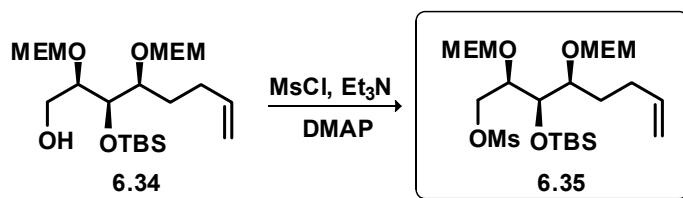
IR $\nu_{\text{máx}}$ 3480 (br, OH), 3076 (C=C-H) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.78 (app td, $J \sim 17.2$ Hz, $J \sim 10.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J \sim 17.2$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.76 (app d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (quint, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.86 (s, OH), 1.82 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 17.9 (C), 138.2, 83.1, 79.9, 73.4 (CH), 114.9, 97.0, 96.2, 71.7, 71.6, 67.4 (x 2), 62.8, 30.4, 28.9 (CH_2), 58.9 (x 2), 25.8 (x 3), -4.6, -4.8 (CH_3).

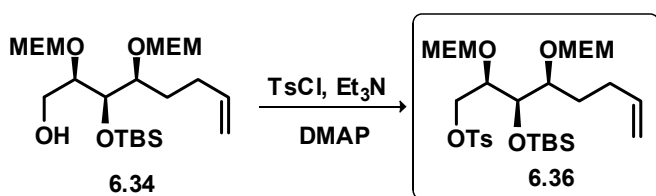
HR FAB MS m/z 467.3026 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{47}\text{O}_8\text{Si}$, $M = 467.3040$.

9. Síntesis del alcohol mesilado 6.35



Una disolución del compuesto **6.34** (0.48 g, 1.033 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (10 mL) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de N₂ y se trató secuencialmente con DMAP (5 mg), Et₃N (0.22 mL, 1.55 mmol, 1.5 eq) y MsCl (97 µL, 1.24 mmol, 1.2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2, luego 7:3), obteniéndose 0.35 g del compuesto **6.35** (63%) en forma de aceite incoloro. Este compuesto se empleó directamente en la siguiente reacción.

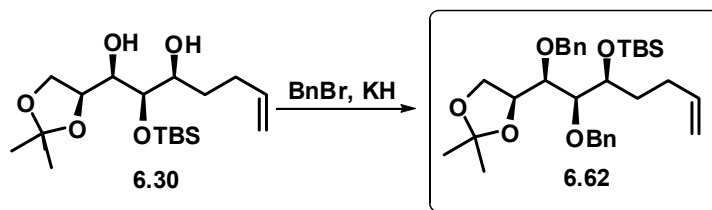
10. Síntesis del alcohol tosilado 6.36



Una disolución del compuesto **6.34** (0.48 g, 1.033 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (10 mL) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de N₂ y se trató secuencialmente con DMAP (5 mg), Et₃N (0.22 mL, 1.55 mmol, 1.5 eq) y cloruro de tosilato (236 mg, 1.24 mmol, 1.2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 0.41 g del

compuesto **6.36** (64%) en forma de aceite incoloro. Este compuesto se empleó directamente en la siguiente reacción.

11. Síntesis del compuesto dibencilado **6.62**



A una suspensión de KH al 30% (1.34 g, 10 mmol, 4 eq) en THF (8.5 mL), se le añadió, a 0 °C, el alcohol **6.30** (0.91 g, 2.5 mmol, 1 eq) disuelto en THF (10 mL) y bajo atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Pasado este tiempo se añadió TBAI (77 mg, 0.21 mmol, 0.083 eq) y BnBr (2.4 mL, 20 mmol, 8.0 eq) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano, seguido de hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 1.08 g (80%) del compuesto **6.62** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D -22.9$ (c 2.0, CHCl₃).

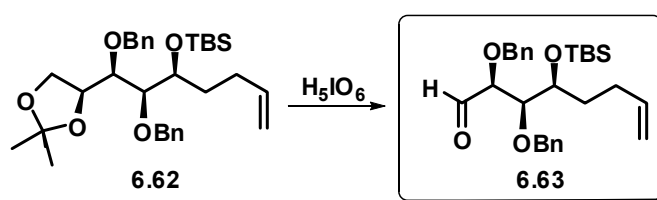
IR $\nu_{\text{máx}}$ 3066 (C=C-H) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.36 (m, 10H), 5.79 (td, $J \sim 16.9$ Hz, $J \sim 7$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.64$ Hz, 1H), 4.97 (app d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.78 (c, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.67 (c, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.38 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.62 (app d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.15-2.0 (br m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.4 (x 2), 108.9, 18.1 (C), 138.6, 128.3 (x 4), 128.2 (x 2), 128.1 (x 2), 127.7, 127.4, 79.6, 78.2, 77.0, 71.7 (CH), 114.4, 73.9, 73.5, 65.9, 32.2, 29.7 (CH₂), 26.6, 26.0 (x 3), 25.6, -4.1, -4.5 (CH₃).

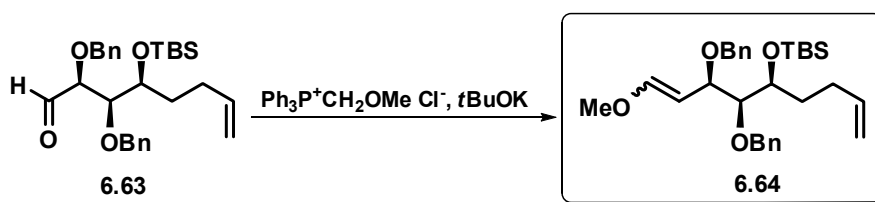
HR EIMS m/z (% int. rel): 525.3031 (M⁺-Me, 1) 199 (58), 181 (24), 91 (100). Calcd. para C₃₂H₄₈O₅Si-Me, M = 525.3036.

12. Síntesis del aldehído 6.63



La olefina **6.62** (1.07 g, 2.0 mmol) se disolvió en acetato de etilo (34 mL) y se trató con H₅IO₆ (3.2 g, 14 mmol, 7 eq) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de N₂ y preservado de la luz. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se extrajo con Na₂S₂O₃·5H₂O (1 x 20 mL) y Et₂O (3 x 20 mL), se lavó con salmuera y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción.

13. Síntesis del enol éter 6.64



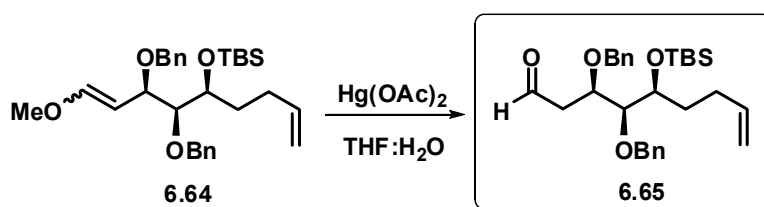
Una suspensión de la sal de fosfonio Ph₃P⁺CH₂OMe Cl⁻ (4.95 g, 14 mmol, 7 eq) en THF (12 mL) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de N₂ y se trató con tBuOK (1.35 g, 12

mmol, 6 eq) en THF (12 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y luego 5 minutos más a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añadió gota a gota una disolución del aldehído **6.63** (0.94 g, 2 mmol, 1 eq) en THF (10 mL), agitando durante 2 horas más. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 0.81 g (81% desde **6.62**) de las olefinas **6.64** (mezcla *E/Z*) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.42-7.25 (m, 10H), 6.50 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.80 (m, 2H), 5.00 (app dd, *J* ~ 3.9 Hz, *J* ~ 1.5 Hz, 1H), 4.78 (app c, *J* = 11.2 Hz, 4H), 4.0 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.91 (app c, *J* ~ 6.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.2-2.0 (br m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 0.9 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 138.8, 138.6, 18.1 (C), 150.6, 139.1, 128.1 (x 8), 127.4, 127.3, 100.5, 83.9, 76.9, 72.4, 55.8 (CH) 114.3, 74.2, 69.4, 32.2, 29.8 (CH₂), 26.0 (x 3), -4.2, -4.3 (CH₃).

14. Síntesis del aldehído 6.65



La mezcla de olefinas **6.64** (0.81 g, 1.64 mmol, 1 eq) se disolvió en THF/H₂O 10:1 (50 mL) y se trató con Hg(OAc)₂ (1.60 g, 4.92 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de KI y se extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción.

$[\alpha]_D +0.6$ (c 1.8, CHCl_3)

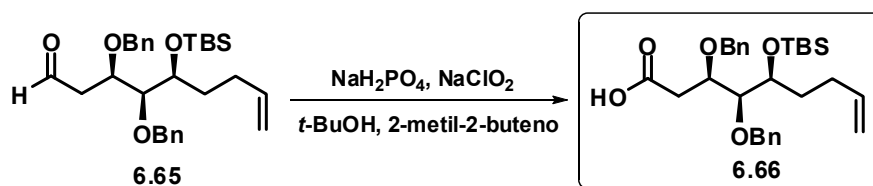
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3066 (C=C-H), 1716 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 9.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (m, 10H), 5.80 (td, $J \sim 17.0$ Hz, $J \sim 7.0$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J \sim 17.3$ Hz, $J \sim 1.5$ Hz, 1H), 4.97 (app d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 4H), 4.19 (c, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.85 (quint, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 201.0, 138.4 (x 2), 18.0 (C), 138.2, 128.3 (x 4), 128.2 (x 2), 128.1 (x 2), 127.8, 127.7, 82.9, 74.4, 71.9 (CH), 114.6, 73.9, 73.5, 46.2, 31.6, 30.0 (CH_2), 25.9 (x 3), -4.1, -4.7 (CH_3).

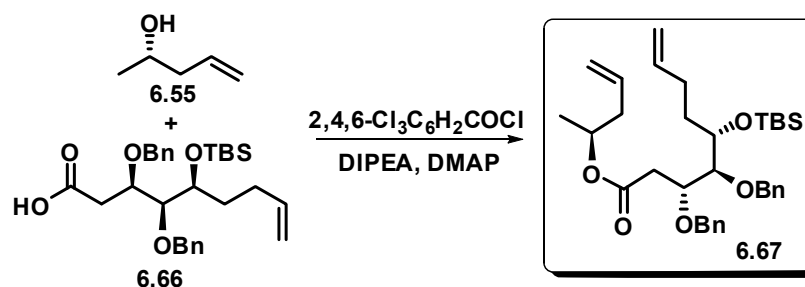
HR FAB MS m/z 482.2854 (M^+). Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 482.2852$.

15. Síntesis del ácido 6.66



El aldehído **6.65** (0.79 g, 1.64 mmol, 1 eq) se disolvió en *t*BuOH (75.4 mL), se goteó 2-metil-2-buteno (7.54 mL) y la mezcla de sales NaH_2PO_4 (2.28 g, 14.64 mmol, 8.93 eq) y NaClO_2 (1.64 g, 18.15 mmol, 11.07 eq) en H_2O (29.3 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 . Pasadas 2 horas, la reacción se detuvo por adición de H_2O (10 mL) y la mezcla se acidificó hasta pH 3 con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido, se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 0.62 g del compuesto **6.66** (76% desde **6.64**) como un aceite incoloro.

16. Síntesis de la diolefina 6.67



Sobre una disolución del ácido **6.66** (0.62 g, 1.25 mmol, 1 eq) en THF (20 mL) se añadió bajo N_2 gota a gota Et_3N (0.44 mL, 3.13 mmol, 2.5 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0.39 mL, 2.5 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante dos horas más y a continuación se añadió gota a gota una disolución del alcohol comercial **6.55** (154 μL , 1.5 mmol, 1.2 eq) y DMAP (0.38 g, 3.13 mmol, 2.5 eq) en THF (10 mL). La reacción se agitó durante 6 horas más, se detuvo por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se

extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-Et₂O (95:5), obteniéndose 0.43 g de la diolefina **6.67** (60%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -1.00$ (c 2.5, CHCl₃)

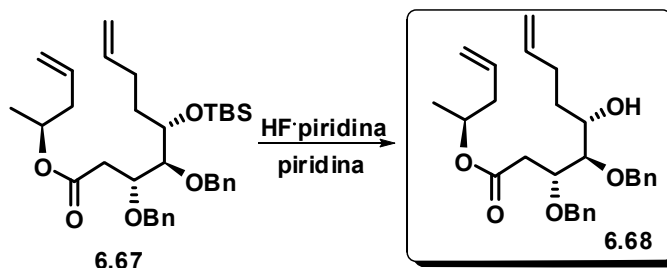
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3066 (C=C-H), 1716 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.42-7.25 (m, 10H), 5.80 (m, 2H), 5.07 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 4.69 (m, 4H), 4.17 (td, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.84 (app t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J \sim 6.5$ Hz, $J \sim 4.7$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J \sim 4.7$ Hz, 1H), 2.9 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) 0.91 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 171.4, 138.6 (x 2), 18.0 (C), 138.6, 133.6, 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 128.1 (x 2), 128.0 (x 2), 127.6, 127.4, 83.1, 76.6, 72.0, 70.2 (CH), 117.7, 114.5, 74.1, 73.9, 40.2, 37.8, 31.6, 29.9 (CH₂), 25.9 (x 3), 19.4, -4.1, -4.7 (CH₃).

HR FAB MS m/z 509.2728 (M⁺-*t*Bu). Calcd. para C₃₄H₅₀O₅Si-*t*Bu, M = 509.2723.

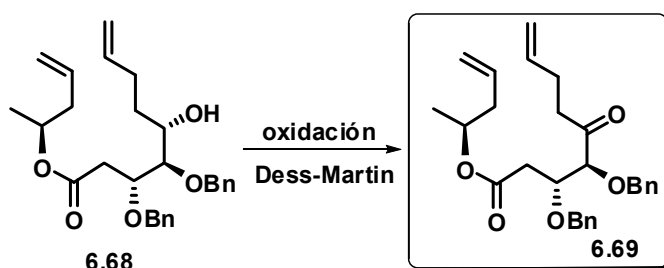
17. Síntesis del alcohol 6.68



La diolefina **6.67** (0.425 g, 0.75 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) bajo atmósfera de N₂ se enfrió a 0 °C, se trató con piridina (2.84 mL) y luego con una mezcla del complejo HF-piridina (6.15 mL) y piridina (4.76 mL) en THF (56 mL). La reacción se agitó luego dos días más a temperatura ambiente, tras los cuales se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de CuSO₄, extrayendo luego con Et₂O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄

anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 0.3 g del alcohol **6.68** (85%) como un aceite incoloro. Este producto se usó directamente en la siguiente reacción.

18. Síntesis de la cetona **6.69**



El periodinano de Dess-Martin (0.56 g, 1.28 mmol, 2 eq) se disolvió en CH_2Cl_2 (12 mL) bajo atmósfera de N_2 y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Sobre esta mezcla se vertió NaHCO_3 (0.11 g, 1.28 mmol, 2 eq) y el alcohol **6.68** (0.3 g, 0.64 mmol, 1 eq) disuelto en CH_2Cl_2 (12 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Pasado este tiempo, la reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con Et_2O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 0.22 g de la cetona **6.69** (75%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -25.8$ (c 1.3, CHCl_3)

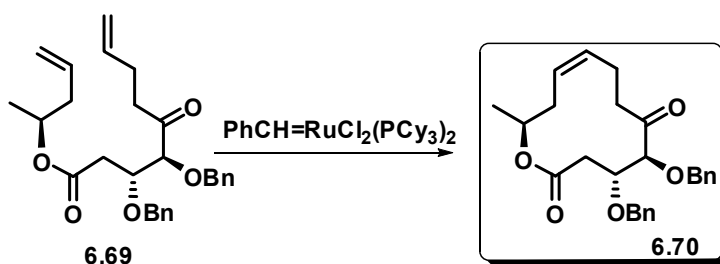
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3067 (C=C-H), 1728 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.70-7.40 (m, 10H), 5.80 (m, 2H), 5.35-5.15 (m, 5H), 4.90 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.69 (m, 3H), 4.51 (c, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.00-2.75 (m, 3H), 2.60-2.45 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 210.5, 170.6, 137.6, 137.1 (C), 137.2, 133.5, 128.5 (x 2), 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 128.1, 128.0 (x 2), 127.8, 85.3, 70.5 (x 2) (CH), 117.9, 115.2, 73.7, 73.0, 40.2, 39.3, 36.0, 27.0 (CH₂), 19.4 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel): 450.2417 (M⁺, 1) 204 (52), 181 (54), 91 (100). Calcd. para C₂₈H₃₄O₅, M = 450.2406.

19. Síntesis de la olefina 6.70

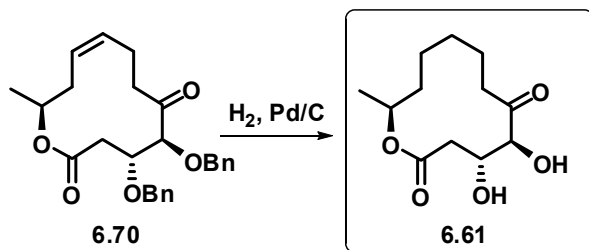


La diolefina **6.69** (0.22 g, 0.48 mmol, 1 eq) se disolvió bajo N₂ en CH₂Cl₂ (20 mL) previamente desgasificado en un baño de ultrasonidos, y se añadió luego gota a gota durante 1 hora sobre una disolución de catalizador de Grubbs de primera generación (140 mg, 0.17 mmol, 0.35 eq) en CH₂Cl₂ (1000 mL), asimismo desgasificado. La reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. Pasado este tiempo, se concentró el disolvente a vacío en el rotavapor y el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 0.18 g de la olefina de configuración Z **6.70** (83%) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 7.50-7.25 (m, 10H), 5.09 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.13 (dt, *J* ~ 9.6 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.04 (app c, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.77 (app c, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 207.1, 169.4, 137.4, 137.2 (C), 134.1 (x 2), 129.2, 128.7, 128.4 (x 2), 128.3 (x 2), 128.0 (x 4), 81.8, 70.8, 69.3 (CH), 74.1, 73.0, 40.5, 39.9, 36.0, 27.1 (CH₂), 20.4 (CH₃).

20. Síntesis del macrólido 6.61



Una suspensión de Pd/C al 10% (0.52 g) en EtOAc (20 mL) se agitó a temperatura ambiente y bajo presión de 1 atmósfera de H₂ durante 15 minutos. Luego se añadió, bajo H₂ y gota a gota, una disolución de **6.70** (0.18 g, 0.41 mmol, 1 eq) en EtOAc (20 mL), agitando la mezcla bajo presión de 1 atmósfera de H₂ durante 6 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró sobre celite y el filtro se lavó a fondo con EtOAc. El líquido filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1, luego 3:7), obteniéndose 74 mg (74%) del producto **6.61** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +39.2$ (c 0.5, CH₃OH)

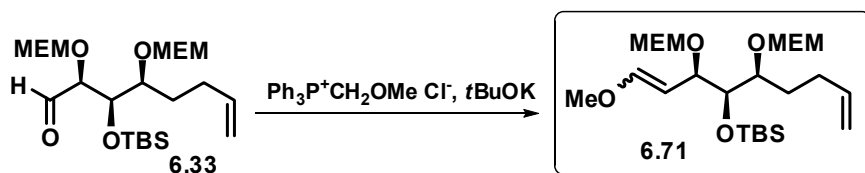
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3470 (br, OH), 1723 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 4.97 (m, 1H), 4.81 (s, OH), 4.77 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.64 (s, OH), 2.40 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.70-1.45 (br m, 4H), 1.34 (m, 3H), 1.20 (m, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 214.5, 172.0 (C), 82.3, 72.1, 70.3 (CH), 42.5, 37.4, 34.2, 25.8, 22.6, 22.3 (CH₂), 20.9 (CH₃).

HR FAB MS m/z 245.1397 (M+H⁺). Calcd. para C₁₂H₂₁O₅, M = 245.1389.

21. Síntesis del enol éter 6.71

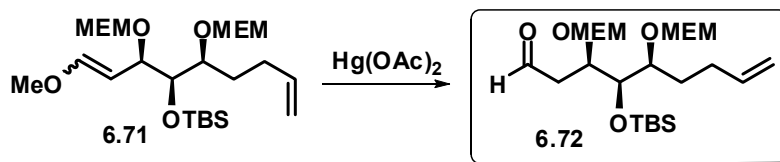


Una suspensión de la sal de fosfonio $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OMe Cl}^-$ (4.06 g, 11.48 mmol, 7 eq) en THF (12 mL) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de N_2 y se trató con $t\text{BuOK}$ (1.10 g, 9.84 mmol, 6 eq) en THF (12 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y 5 minutos más a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añadió gota a gota una disolución del aldehído **6.33** (0.76 g, 1.64 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) a temperatura ambiente, agitando durante 2 horas más. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con Et_2O (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 0.65 g de **6.71** (mezcla *E/Z*, 80% desde **6.32**) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (500 MHz) δ 6.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.01 (app d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.94 (app d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.71 (d, $J \sim 7.0$ Hz, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.80-3.65 (br m, 3H), 3.65-3.50 (br m, 10H), 3.37 (s, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.9 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 18.1 (C), 151.3, 138.6, 99.5, 79.6, 76.1, 75.2 (CH), 114.5, 96.4, 96.3, 71.8, 71.4, 67.2, 66.4, 30.1, 29.7 (CH_2), 59.0, 58.9, 56.0, 26.0 (x 3), -4.3, -4.6 (CH_3).

22. Síntesis del aldehído 6.72

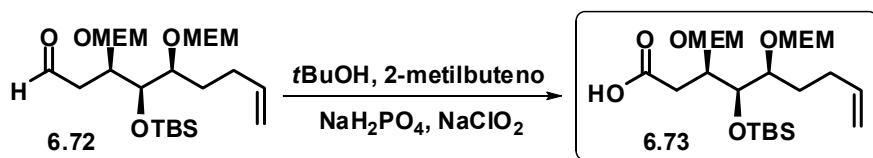


La mezcla de olefinas **6.71** (0.65 g, 1.31 mmol, 1 eq) se disolvió en una mezcla THF:H₂O 10:1 (22 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N₂. Sobre esta disolución se adicionó Hg(OAc)₂ (2.56 g, 7.86 mmol, 6 eq) en varias porciones. Tras agitar 30 minutos a esa temperatura, la reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de KI y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción.

RMN ¹H (500 MHz) δ 9.80 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.98 (app d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.71 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (td, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (br m, 4H), 3.55 (m, 5H), 3.38 (s, 6H), 2.89 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.1 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 18.1 (C), 151.3, 138.6, 99.5, 79.6, 76.1, 75.2 (CH), 114.5, 96.4, 96.3, 71.8, 71.4, 67.2, 66.4, 30.1, 29.7 (CH₂), 59.0, 58.9, 56.0, 26.0 (x 3), -4.3, -4.6 (CH₃).

23. Síntesis del ácido 6.73



El aldehído **6.72** (0.63 g, 1.31 mmol, 1 eq) se disolvió en *t*BuOH (60 mL), se añadió gota a gota 2-metil-2-buteno (6 mL) y la mezcla de sales NaH_2PO_4 (1.83 g, 11.7 mmol, 8.93 eq) y NaClO_2 (1.31 g, 14.5 mmol, 11.07 eq) en H_2O (24 mL) a temperatura ambiente. Pasadas 2 horas, la reacción se detuvo por adición de H_2O (14 mL) y la mezcla se acidificó hasta pH 3 con HCl acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 35 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1, luego EtOAc), obteniéndose 0.39 g del ácido **6.73** (60% desde **6.71**) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +10.3$ (*c* 2.7, CHCl_3)

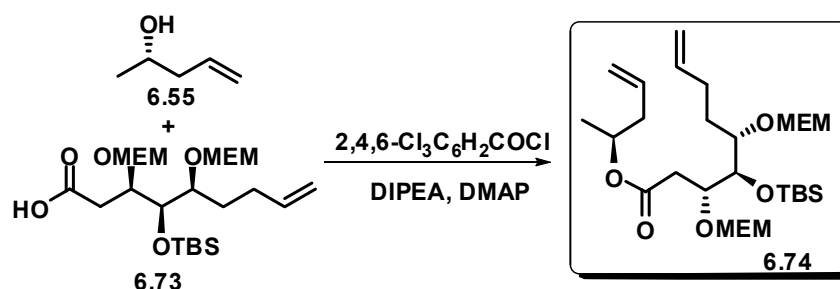
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3500-3200 (br, COOH), 1735 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.80 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.72 (hept, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H), 2.93 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J \sim 8.5$ Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.28 (s, OH), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 175.9, 17.9 (C), 138.3, 79.0, 76.7, 74.0 (CH), 114.9, 96.7, 96.0, 71.9, 71.8, 67.4, 67.3, 37.0, 30.3, 29.3 (CH_2), 59.0 (x 2), 25.8 (x 3), -4.6 (x 2) (CH_3).

HR FAB MS m/z 495.2997 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{O}_9\text{Si}$, $M = 495.2989$.

24. Síntesis de la diolefina 6.74



Sobre una disolución del ácido **6.73** (0.39 g, 0.79 mmol, 1 eq) en THF (16 mL) se goteó Et₃N (0.28 mL, 1.98 mmol, 2.5 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0.25 mL, 1.58 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante dos horas más y a continuación se añadió gota a gota una disolución del alcohol comercial **6.55** (98 µL, 0.95 mmol, 1.2 eq) y DMAP (0.24 g, 1.98 mmol, 2.5 eq) en THF (10 mL). La reacción se agitó durante 6 horas más, se detuvo por adición de disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 0.27 g de la diolefina **6.74** (61%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -12.5$ (c 2.2, CHCl₃)

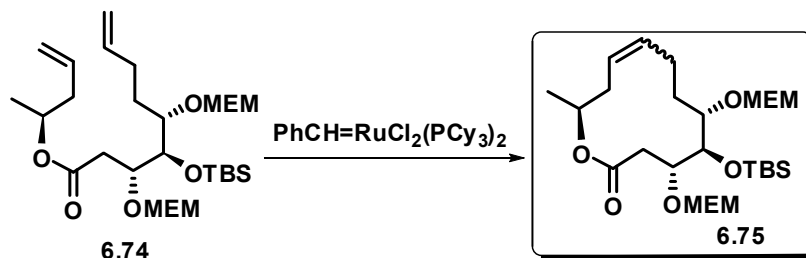
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3078 (C=C-H), 1733 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 5.78 (m, 2H), 5.05 (m, 3H), 4.96 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 171.4, 18.0 (C), 138.5, 133.6, 78.8, 76.6, 73.8, 70.1 (CH), 117.7, 114.8, 96.5, 96.0, 71.8, 71.7, 67.4, 67.3, 40.3, 36.6, 30.1, 29.8 (CH₂), 59.0 (x 2), 25.9 (x 3), 19.4, -4.7 (x 2) (CH₃).

HR FAB MS m/z 563.3604 (M+H⁺). Calcd. para C₂₈H₅₅O₉Si, M = 563.3615.

25. Síntesis de la olefina 6.75



La diolefina **6.74** (0.27 g, 0.48 mmol, 1 eq) se disolvió bajo N_2 en CH_2Cl_2 (20 mL) previamente desgasificado en un baño de ultrasonidos, y se añadió gota a gota durante 1 hora sobre una suspensión a reflujo de catalizador de Grubbs (137 mg, 0.17 mmol, 0.35 eq) en CH_2Cl_2 (1000 mL), asimismo desgasificado. La reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. Pasado este tiempo, se concentró el disolvente a vacío en el rotavapor y el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 0.20 g de **6.75** (79%, mezcla *E/Z* 3:7) como un aceite incoloro.

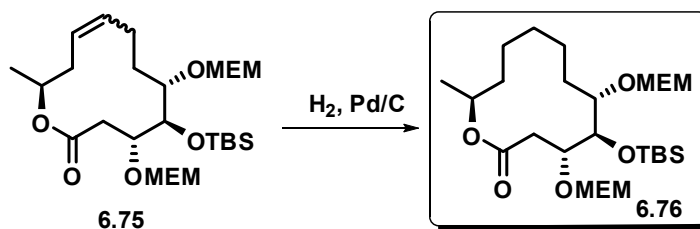
IR $\nu_{\text{máx}}$. 1732 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.34 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J \sim 3.2$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 169.8, 18.9 (C), 134.5, 126.8, 78.7, 76.7, 71.9, 68.5 (CH), 96.1, 95.5, 71.7 (x 2), 67.4 (x 2), 41.0, 35.9, 27.5, 26.9 (CH_2), 59.0 (x 2), 26.6 (x 3), 20.4, -3.8, -4.0 (CH_3).

HR FAB MS m/z 557.3117 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_9\text{NaSi}$, $M = 557.3122$.

26. Síntesis del compuesto 6.76



Una suspensión de Pd/C al 10% (0.11 g) en EtOAc (10 mL) se agitó a temperatura ambiente y bajo presión de 1 atmósfera de H₂ durante 15 minutos. Luego se añadió, bajo H₂ y gota a gota, una disolución de **6.75** (0.20 g, 0.38 mmol, 1 eq) en EtOAc (10 mL), agitando la mezcla bajo presión de 1 atmósfera de H₂ durante 6 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró sobre celite y el filtro se lavó a fondo con EtOAc. El líquido filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 153 mg (75%) del producto **6.76** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +9.7$ (c 1.2, CHCl₃)

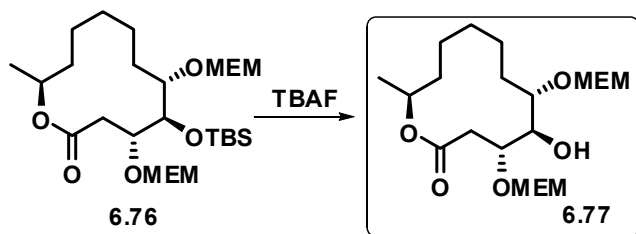
IR $\nu_{\text{máx}}$. 1732 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 5.14 (m, 1H), 4.87 (app d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.73 (app d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.58 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.40 (dd, $J = 3.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 6H), 2.85 (app dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.77 (app dd, $J = 14.3$ Hz, $J \sim 2.8$ Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.66-1.45 (m, 3H), 1.45-1.25 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 169.9, 20.3 (C), 76.9, 76.0, 73.0, 70.8 (CH), 96.3, 94.9, 71.8 (x 2), 67.3 (x 2), 37.7, 30.7, 27.3, 25.2, 20.9, 18.6 (CH₂), 59.0 (x 2), 26.3 (x 3), 18.1, -3.9, -4.1 (CH₃).

HR FAB MS m/z 559.3308 (M+Na⁺). Calcd. para C₂₆H₅₂O₉NaSi, M = 559.3278.

27. Síntesis del alcohol 6.77



Sobre una disolución del compuesto **6.76** (0.15 g, 0.28 mmol, 1 eq) en THF (12 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N₂ se adicionó TBAF (1M en THF, 840 µL, 0.84 mmol, 3 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado este tiempo, la reacción se detuvo por adición de H₂O (2 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con EtOAc, obteniéndose 93 mg del alcohol **6.77** (77%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +13.3$ (c 0.3, CHCl₃)

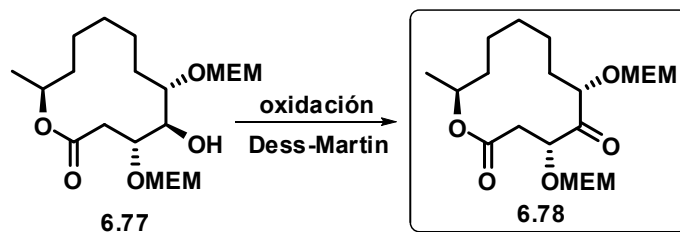
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3430 (br, OH), 1729 (C=O) cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz) δ 5.07 (m, 1H), 4.78 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.56 (app dt, $J = 9.3$ Hz, $J \sim 4.7$ Hz, 4H), 3.36 (m, 6H), 2.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.57-1.40 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 169.6, (C), 75.5, 74.8, 71.1, 70.7 (CH), 95.0, 94.3, 71.7 (x 2), 67.4 (x 2), 37.2, 30.9, 26.6, 25.3, 20.8, 20.1 (CH₂), 59.0 (x 2), 18.3 (CH₃).

HR FAB MS m/z 445.2435 (M+Na⁺). Calcd. para C₂₀H₃₈O₉Na, M = 445.2413.

28. Síntesis de la cetona 6.78



El periodinano de Dess-Martin (192 mg, 0.44 mmol, 2 eq) se disolvió en THF (6 mL) bajo atmósfera de N_2 y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Sobre esta mezcla se vertió NaHCO_3 (37 mg, 0.44 mmol, 2 eq) y el alcohol **6.77** (93 mg, 0.22 mmol, 1 eq) disuelto en CH_2Cl_2 seco (8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Pasado este tiempo, la reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con Et_2O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con EtOAc , obteniéndose 69 mg de la cetona **6.78** (75%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +40.9$ (c 1.0, CHCl_3)

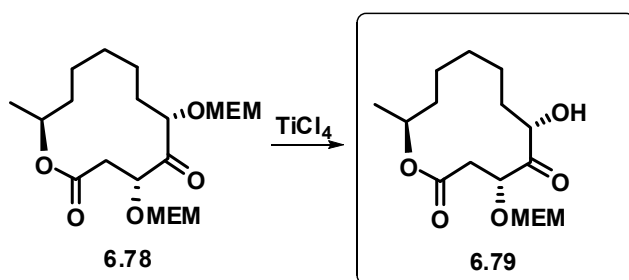
IR $\nu_{\text{máx}}$. 1738 (C=O) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.99 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.75 (app d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 8H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 204.3, 168.6 (C), 78.0, 74.1, 71.6 (CH), 95.8, 94.4, 71.7, 71.6, 67.9, 67.2, 35.3, 31.6, 29.7, 28.1, 26.2, 19.6 (CH_2), 59.0 (x 2), 18.9 (CH_3).

HR FAB MS m/z 443.2265 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{Na}$, $M = 443.2257$.

29. Síntesis de la lactona 6.79

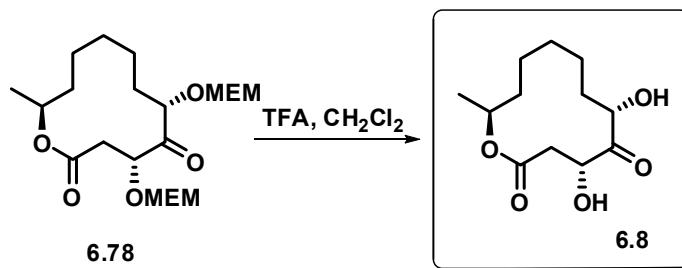


Sobre una disolución de la lactona **6.78** (20 mg, 0.048 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N_2 se goteó una disolución de TiCl_4 (1M en CH_2Cl_2 , 0.144 mL, 0.144 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó durante 45 minutos a esta temperatura, se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 10 mg de la cetona **6.79** (63%) como un sólido blanco amorfo.

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.99 (m, 1H), 4.92 (dd, $J \sim 6.2$ Hz, $J \sim 3.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J \sim 9.9$ Hz, $J \sim 4.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). (protón hidroxílico no detectado).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 209.8, 171.8 (C), 79.3, 73.6, 70.9 (CH), 96.4, 73.8, 69.2, 39.5, 33.6, 29.9, 28.1, 21.7, 21.3 (CH_2), 59.9, 19.9 (CH_3).

30. Síntesis del compuesto 6.8



Sobre una disolución de la lactona **6.78** (20 mg, 0.048 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (2.6 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 se goteó ácido trifluoroacético (2.5 mL). La mezcla se agitó durante 7 horas a esta temperatura, se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 6 mg de la cetona **6.8** (52%) como un sólido blanco amorfo.

RMN ^1H (500 MHz) δ 4.97 (m, 1H), 4.89 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.79 (app dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.60-1.30 (m, 8H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) (protones hidroxílicos no detectados).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 211.4, 171.7 (C), 74.8, 73.5, 70.3 (CH), 39.7, 33.6, 31.8, 28.0, 21.9, 21.0 (CH_2), 19.9 (CH_3).

7. RESUMEN Y CONCLUSIONES

2. Se han sintetizado de forma enantioselectiva los compuestos espiroacetálicos aculeatina A, B, D y el epímero de la aculeatina D en el carbono 6 (véase Figura 7.2).

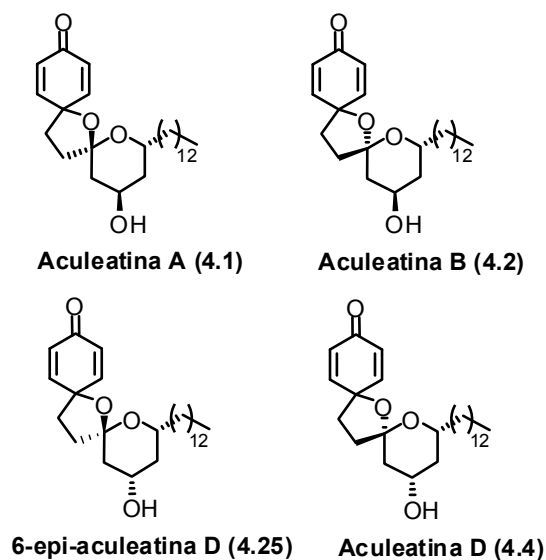


Figura 7.2

En esta Tesis se ha llevado a cabo la síntesis total estereoselectiva de estos metabolitos, lo que ha permitido confirmar la estructura y la estereoquímica de los mismos. Además, a la vista de las estructuras asignadas inicialmente, la capacidad de estos metabolitos para isomerizar y las propiedades de cada isómero, comprobamos que los autores de su aislamiento habían intercambiado entre sí por error las estructuras de las aculeatinas A y B. Estos resultados han dado origen a la publicación de los siguientes artículos:

“Enantioselective synthesis and absolute configurations of aculeatins A and B”

Eva Falomir, Paula Álvarez-Bercedo, Miguel Carda y J. Alberto Marco
Tetrahedron Letters **2005**, 46, 8407-8410.

“Enantioselective synthesis and absolute configurations of aculeatins A, B, D y 6-epi-aculeatin D”

Paula Álvarez-Bercedo, Eva Falomir, Miguel Carda y J. Alberto Marco
Tetrahedron **2006**, 62, 9641-9649.

3. Se ha sintetizado la estructura propuesta para la lactona natural dodoneína **5.1** (véase Figura 7.3):

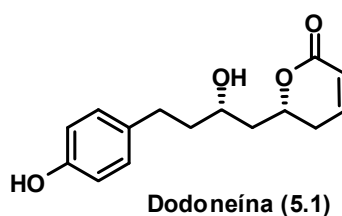


Figura 7.3

En esta Tesis se ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de la lactona α,β -insaturada dodoneína, lo que ha permitido demostrar que la estructura asignada a la misma era correcta, como también su configuración absoluta. Este resultado ha originado el siguiente artículo:

“Stereoselective Synthesis of the Naturally Occurring 2-Pyranone Dodoneine”

Paula Álvarez-Bercedo, Eva Falomir, Juan Murga, Miguel Carda y J. Alberto Marco
European Journal of Organic Chemistry **2008**, 4015-4018.

4. Se ha sintetizado la estructura propuesta para el pandangólido 1 (**6.8**) (véase Figura 7.4):

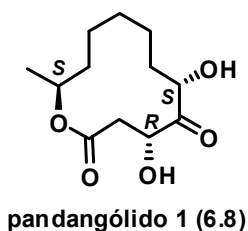
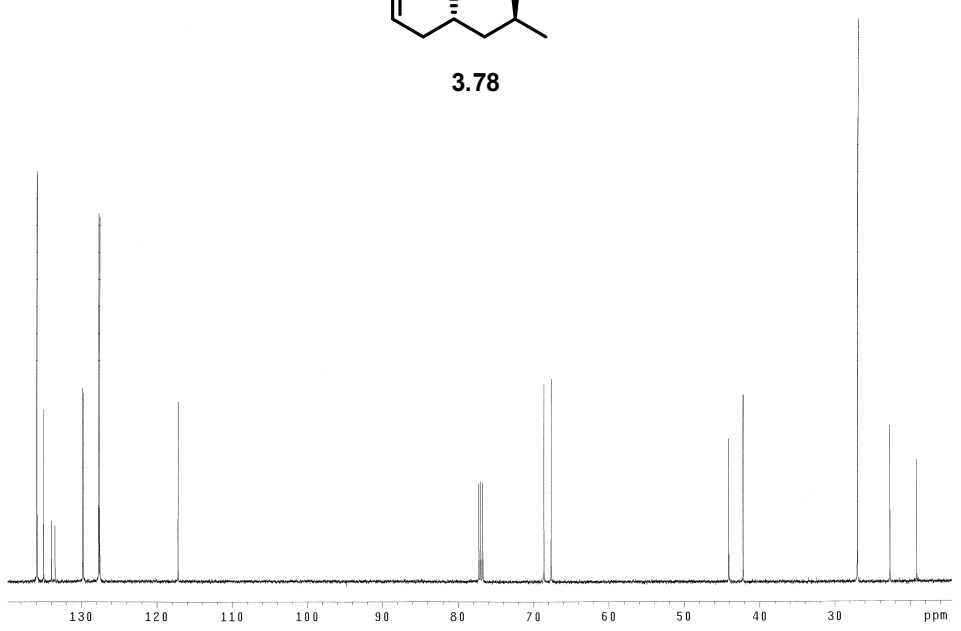
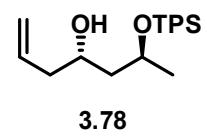
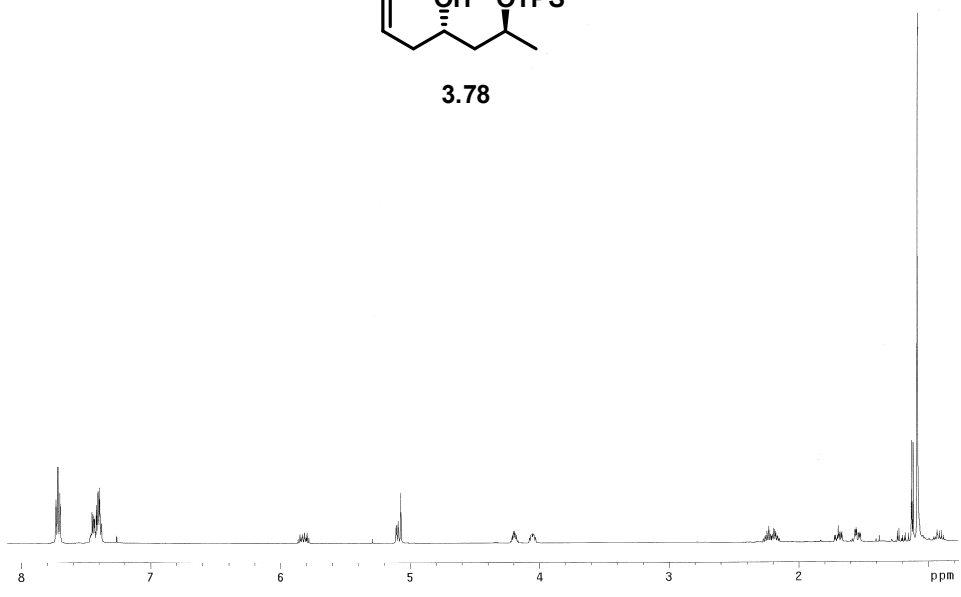
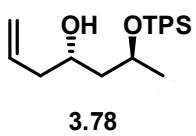
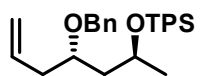


Figura 7.4

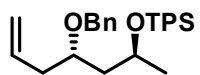
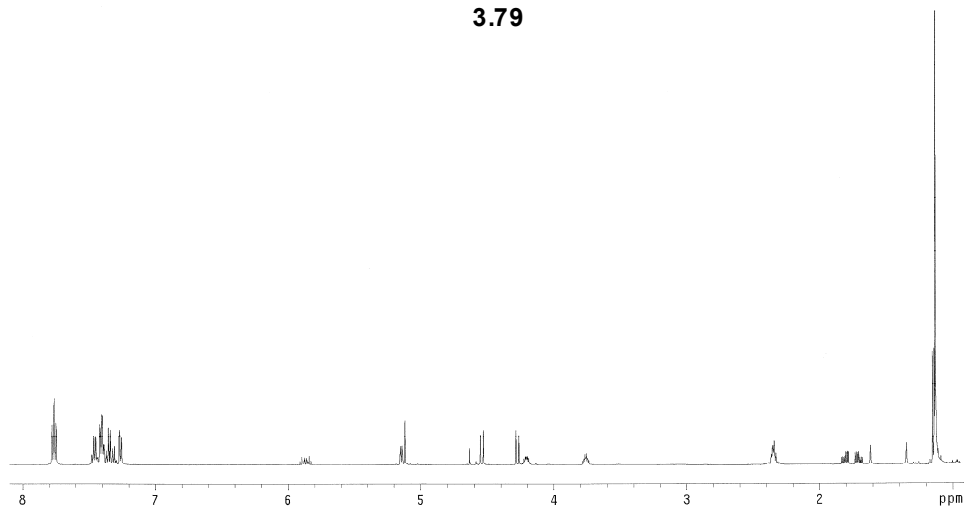
En esta Tesis se ha llevado a cabo la síntesis estereoselectiva de la estructura asignada al pandangólido 1. Los datos espectroscópicos del producto sintético y natural, sin embargo, no coinciden lo que hace necesario llevar a cabo una revisión de las configuraciones absoluta y relativa de este metabolito.

8. *ESPECTROS SELECCIONADOS*

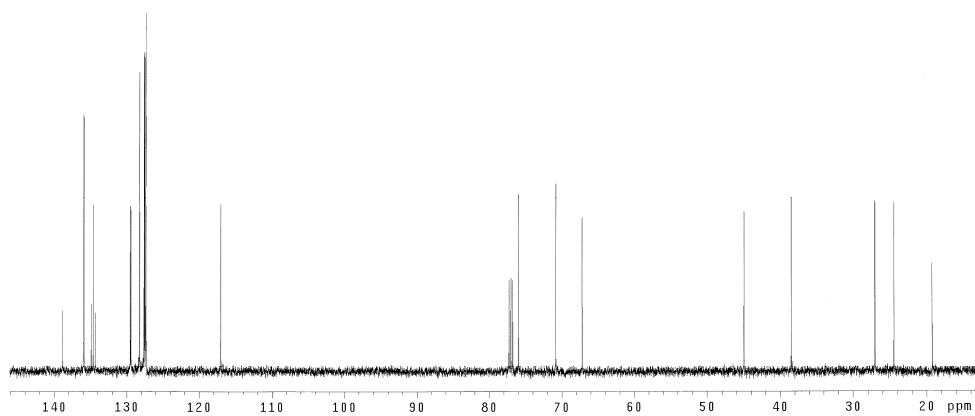


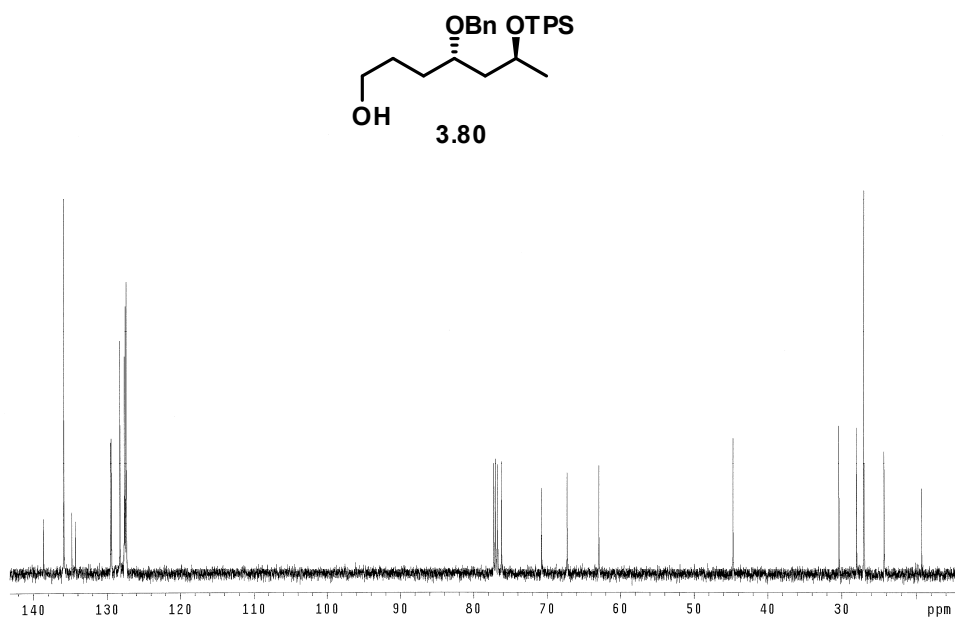
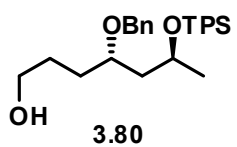
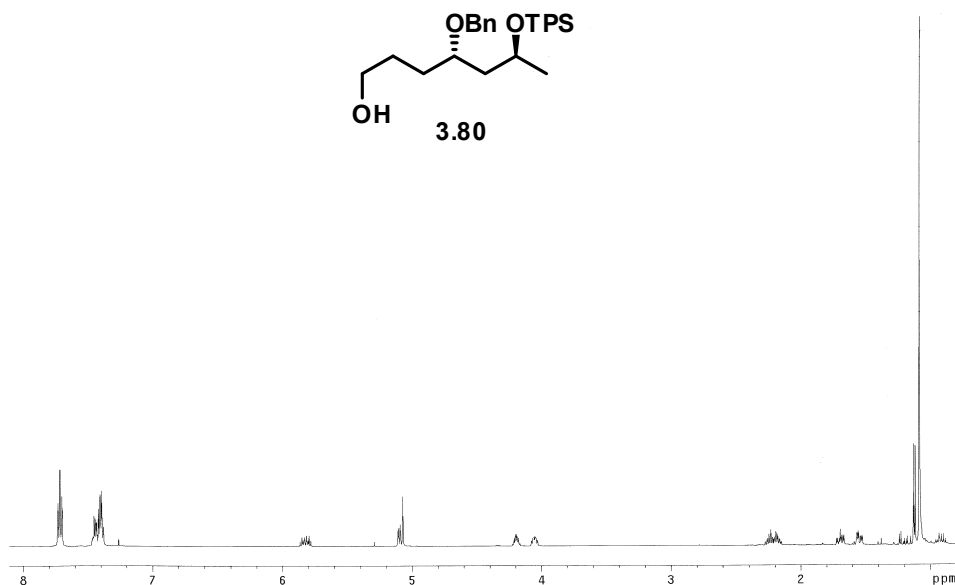
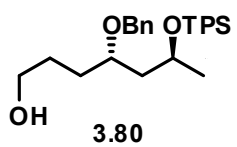


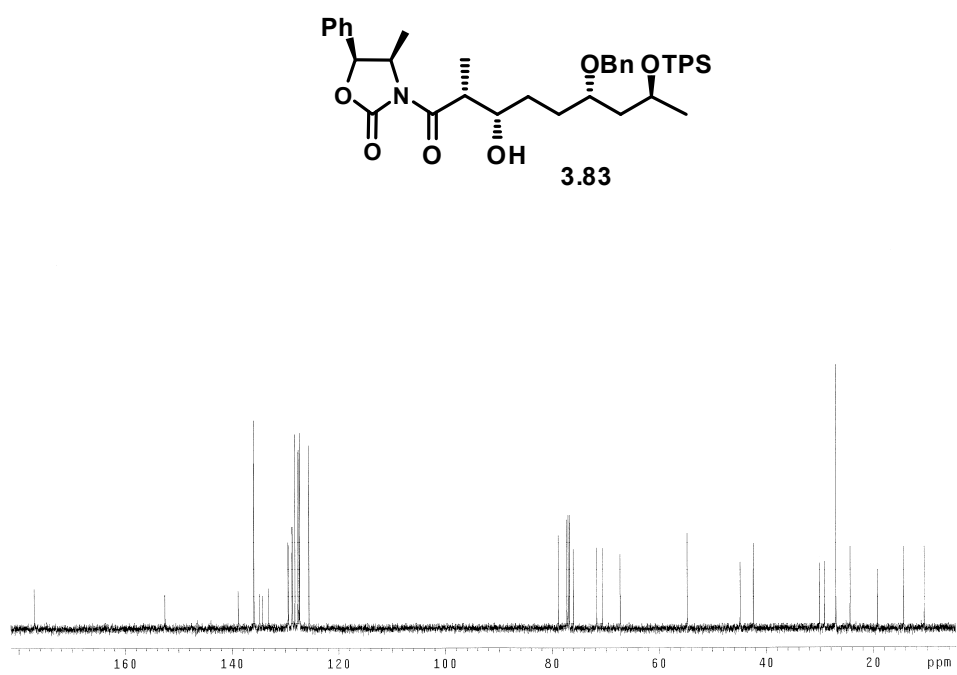
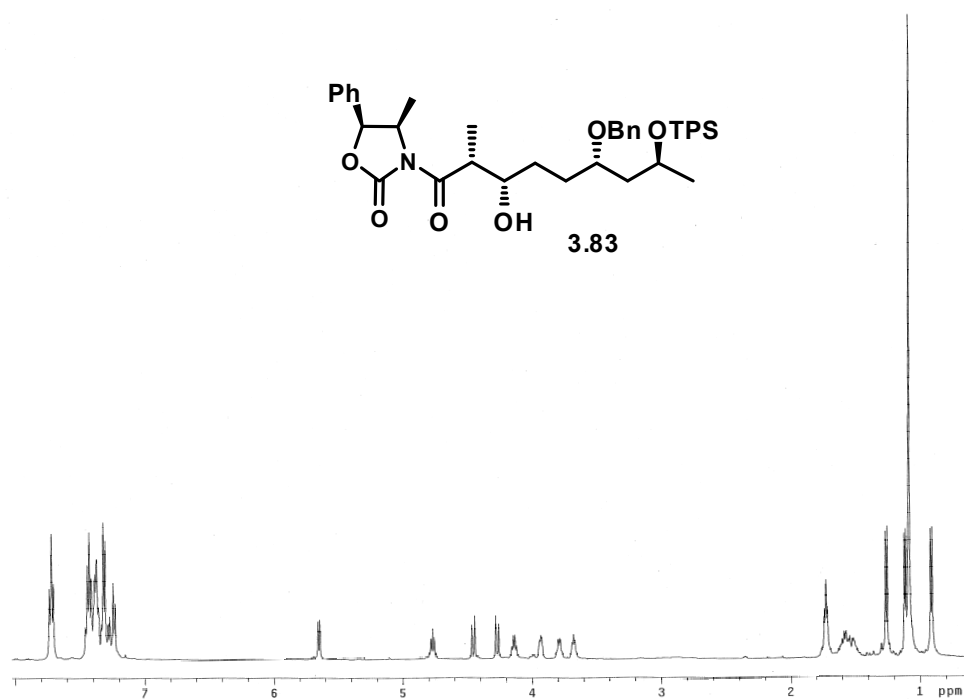
3.79

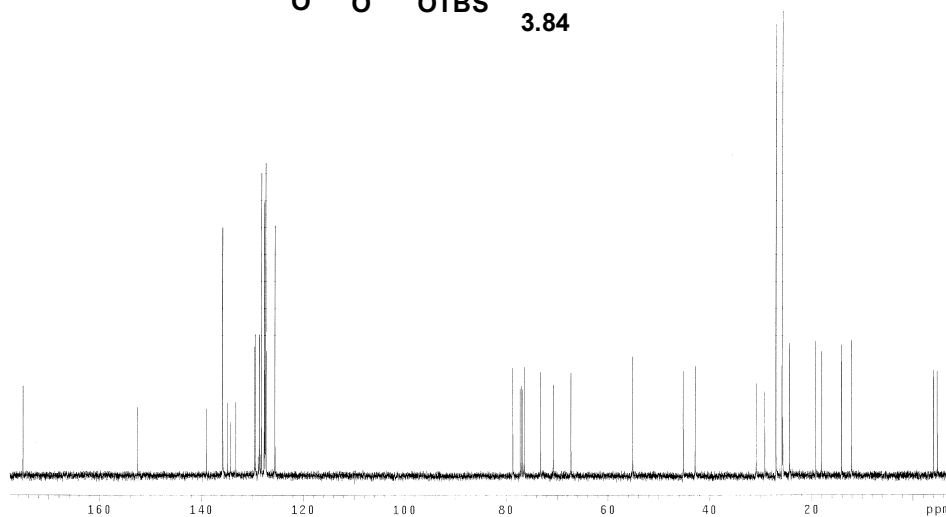
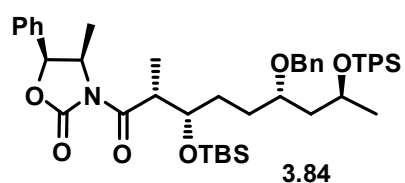
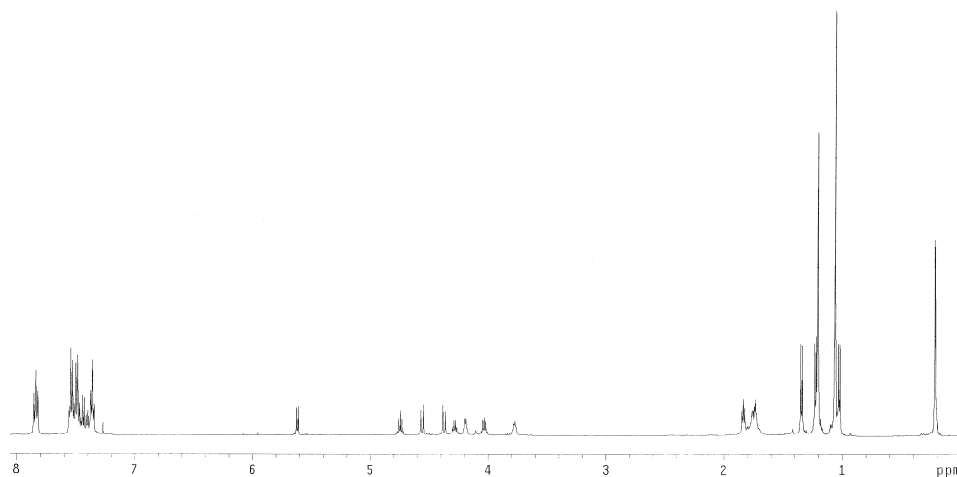
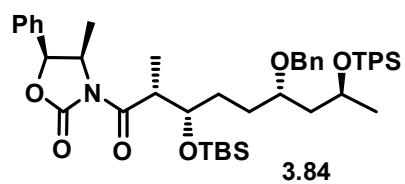


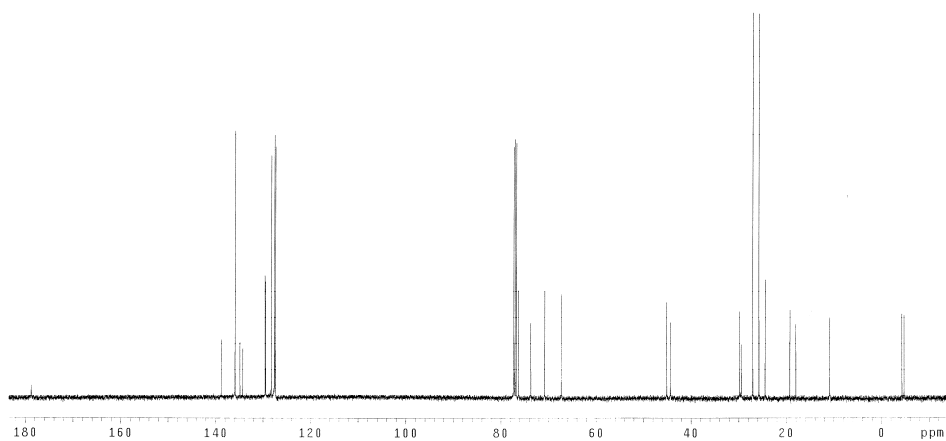
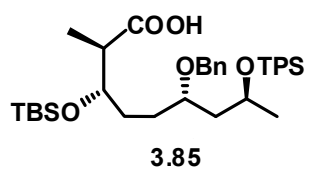
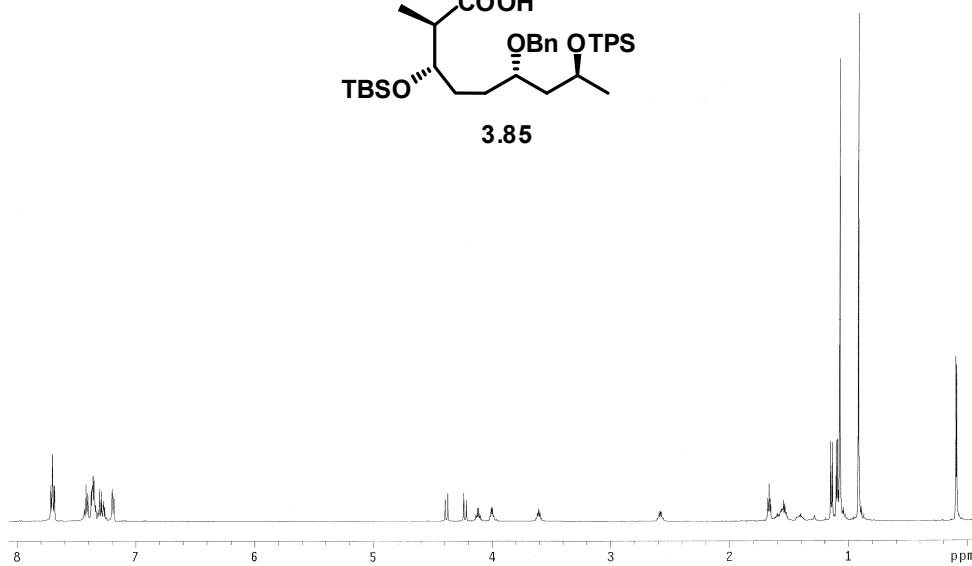
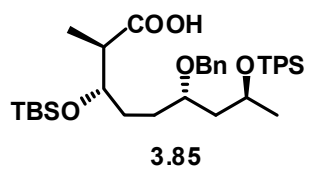
3.79

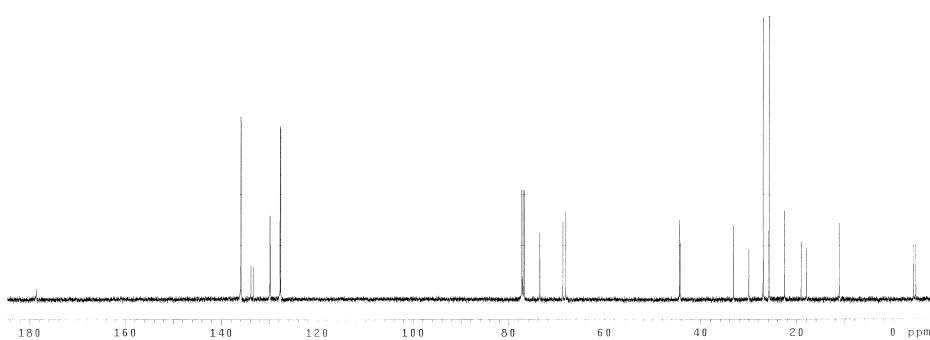
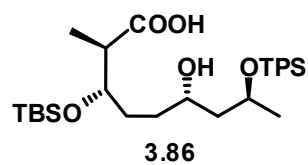
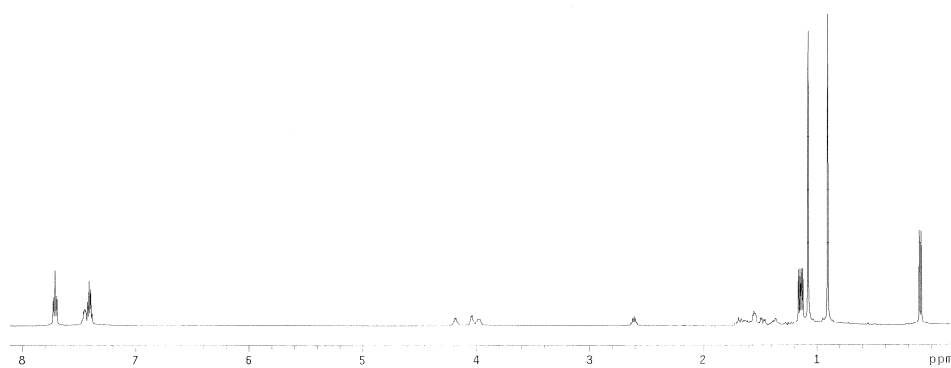
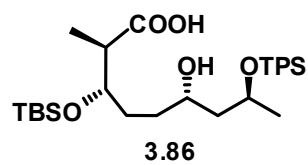


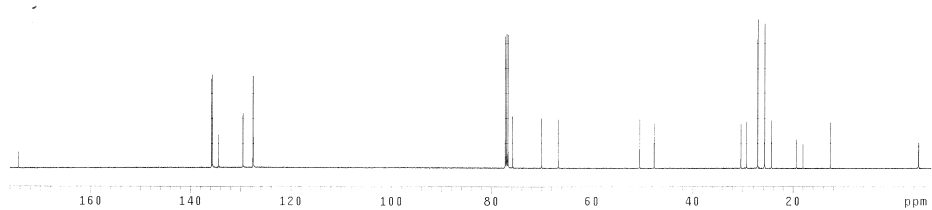
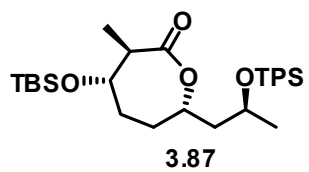
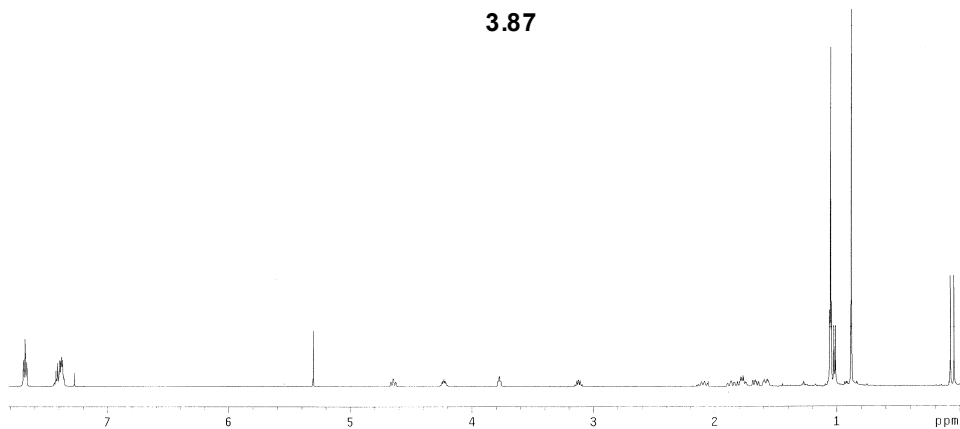
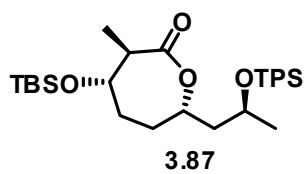


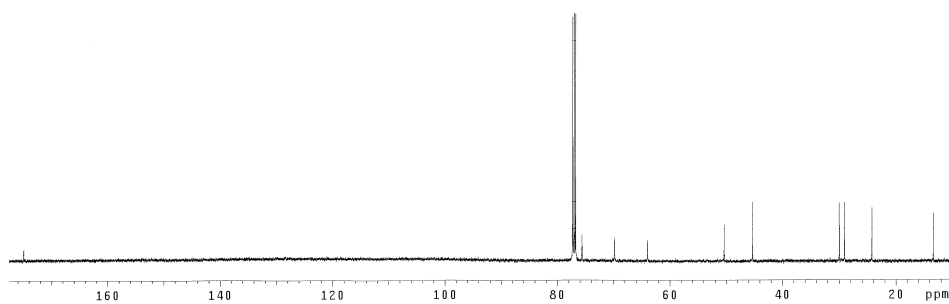
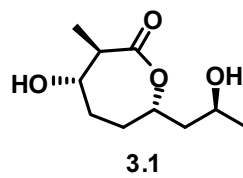
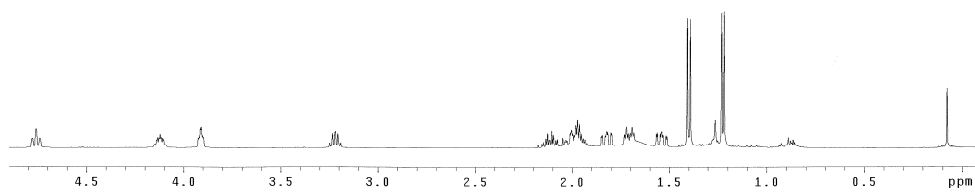
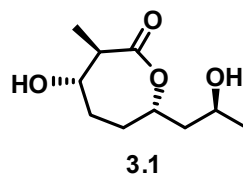


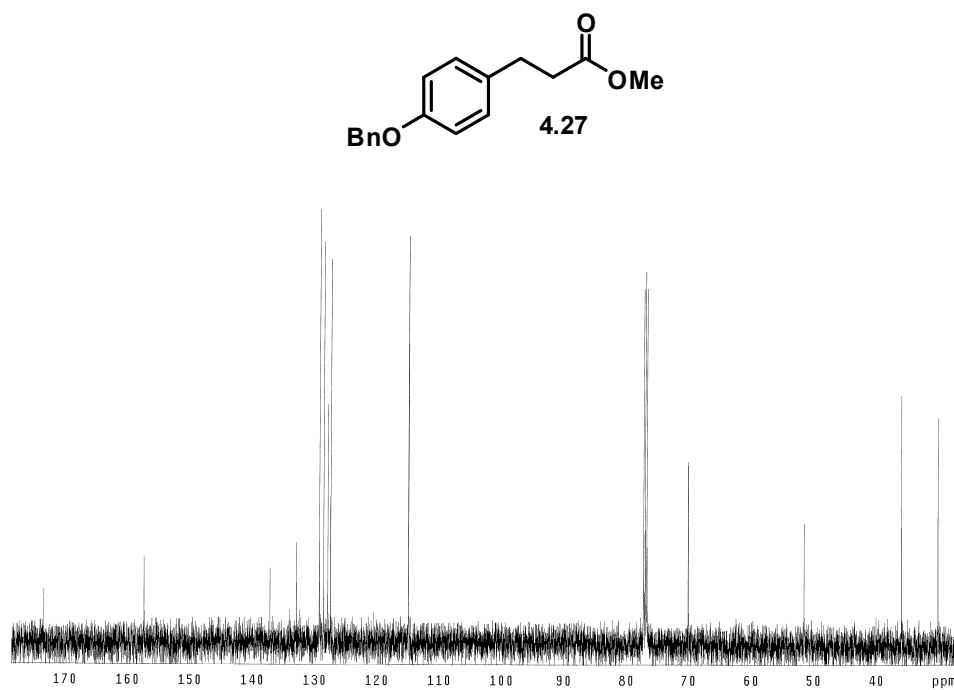
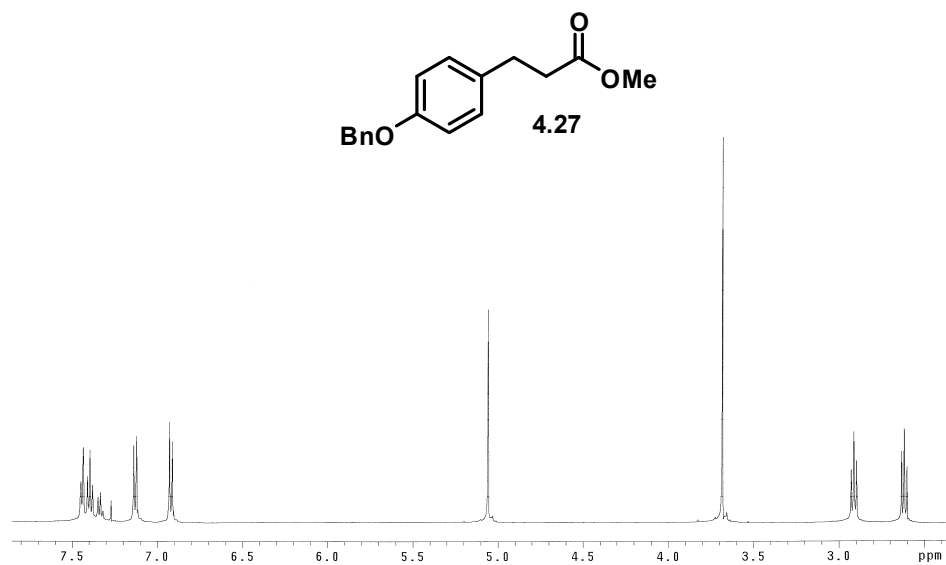


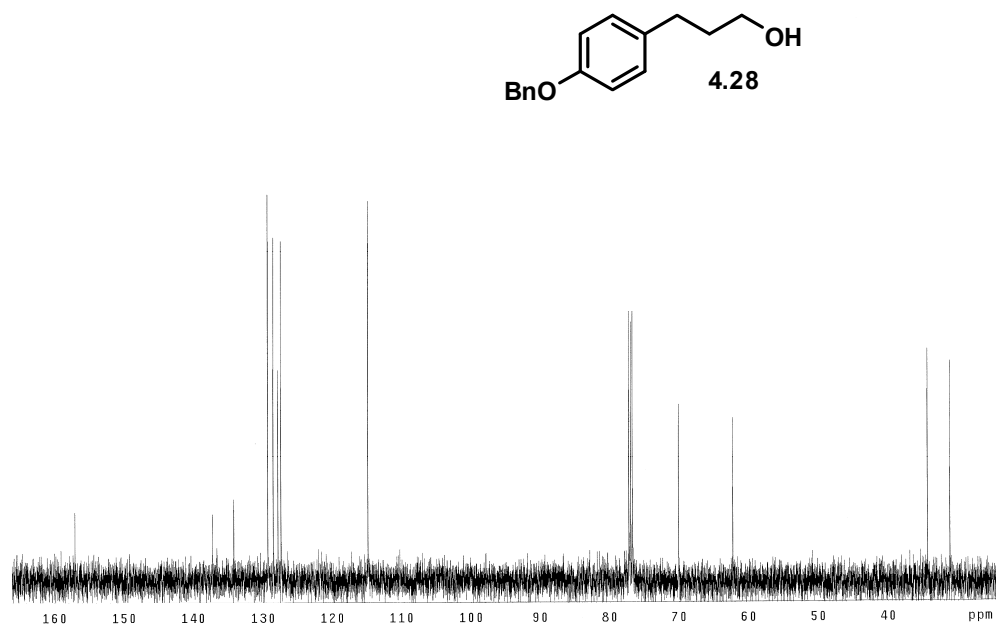
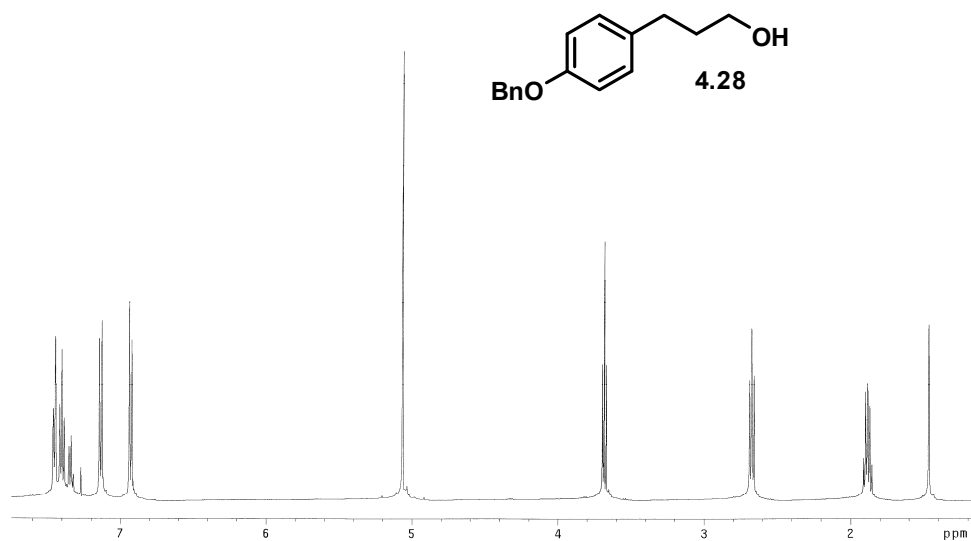


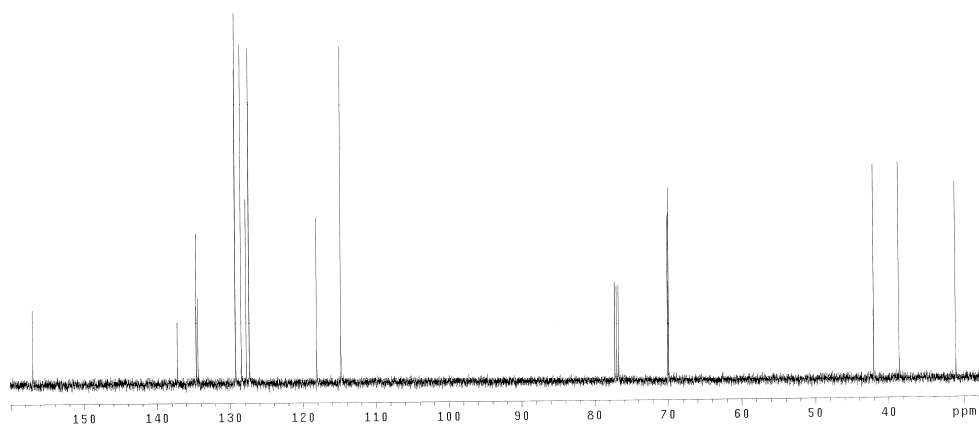
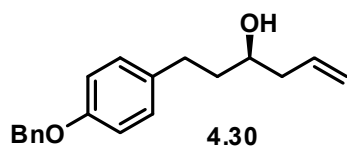
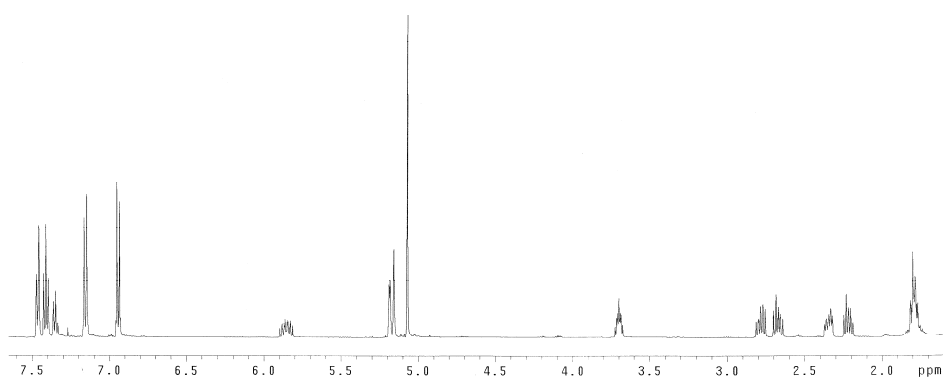
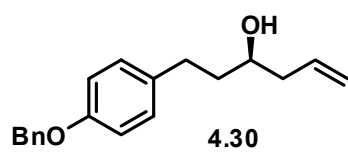


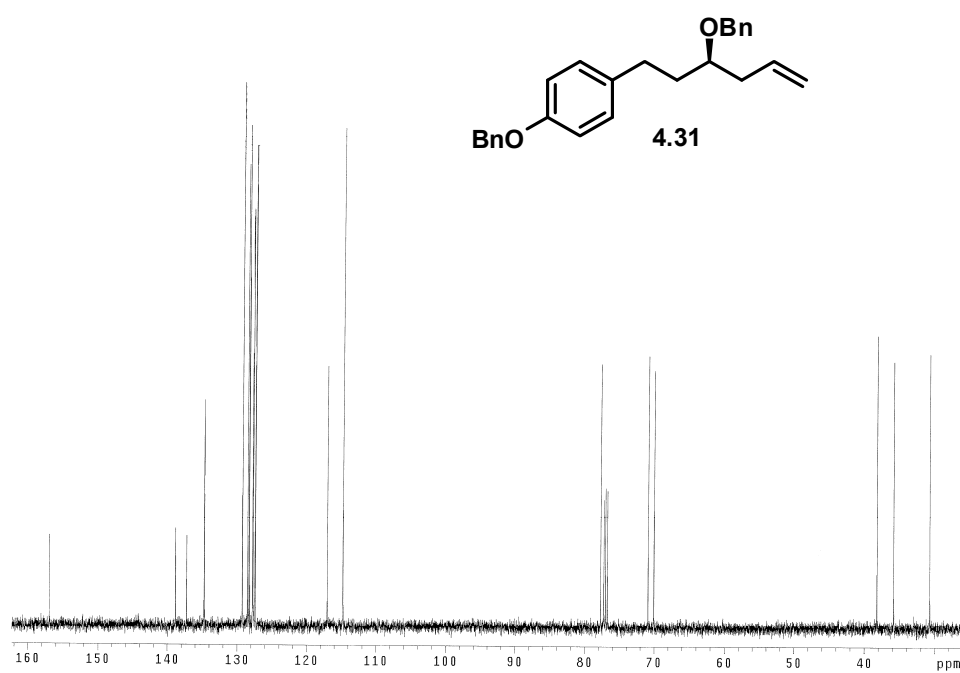
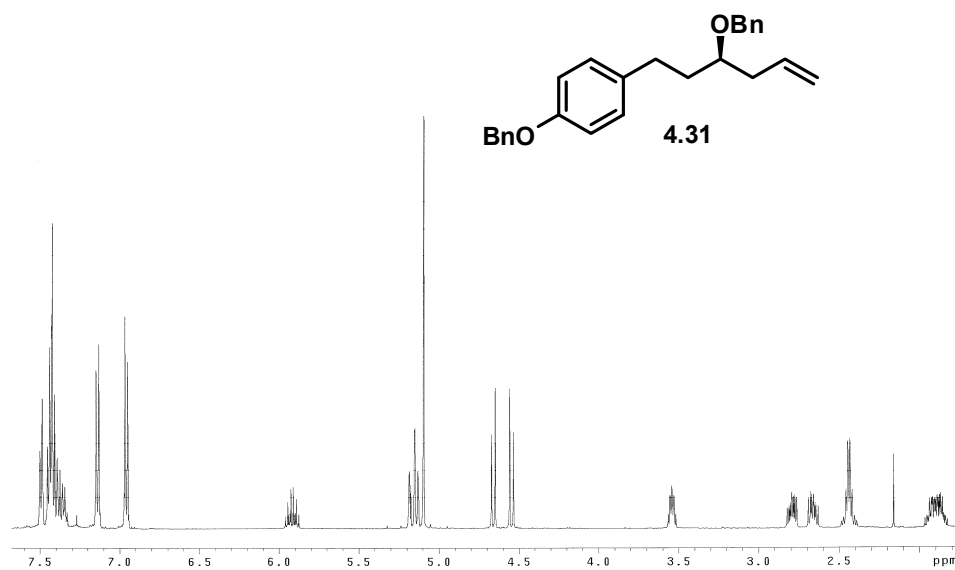


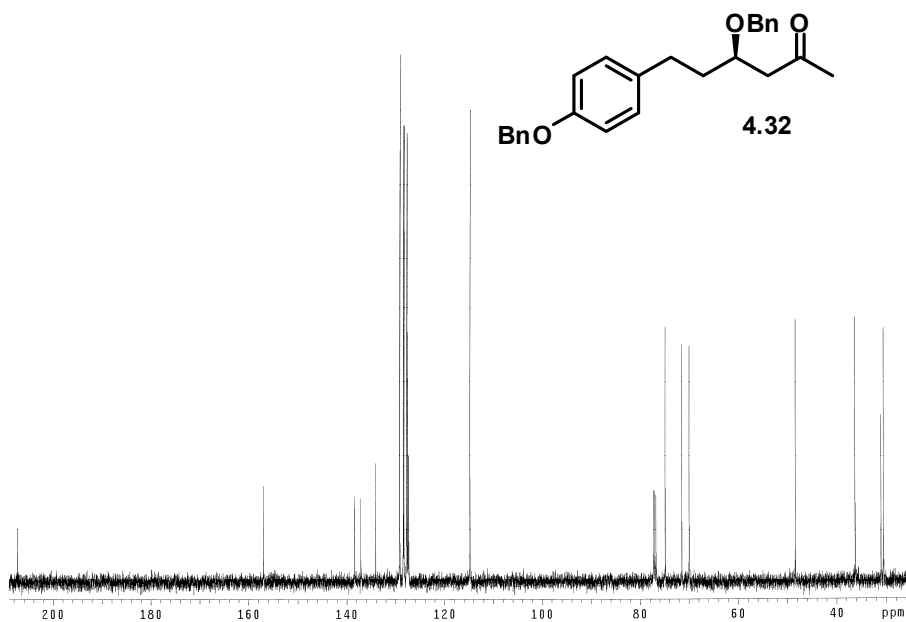
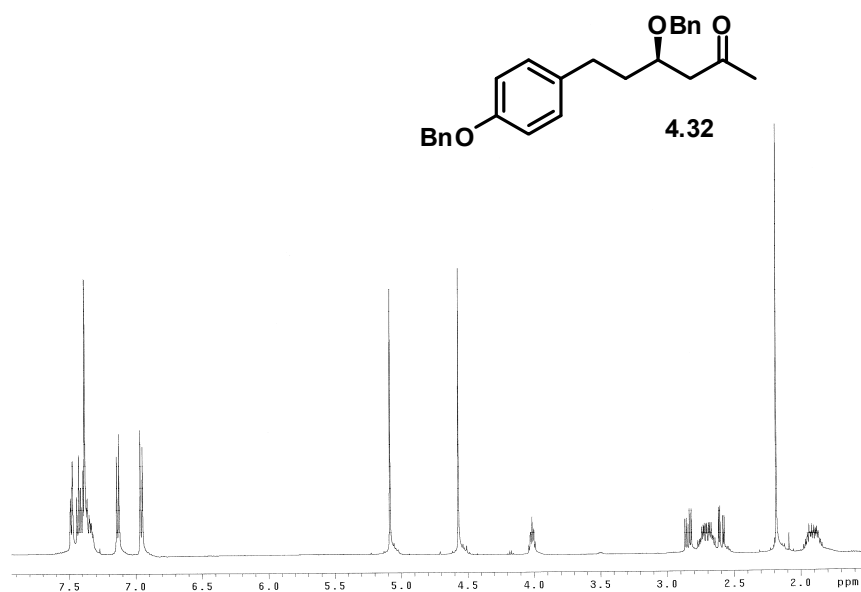


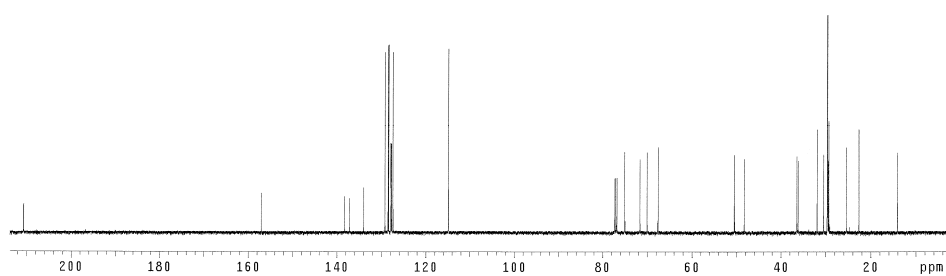
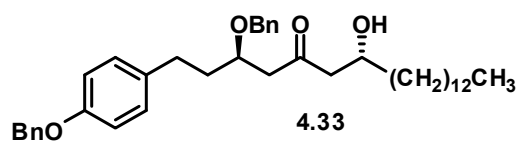
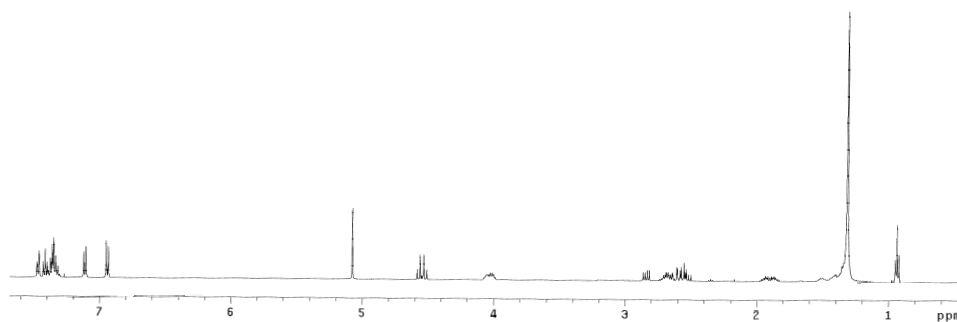
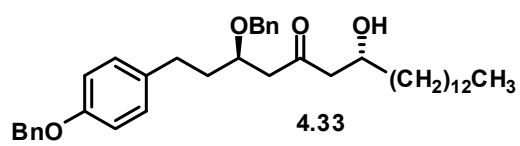


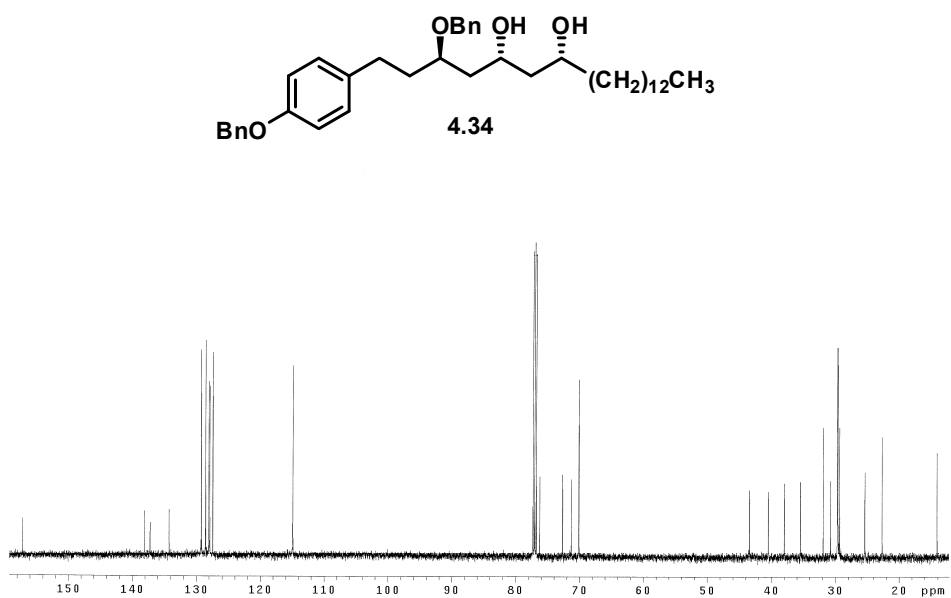
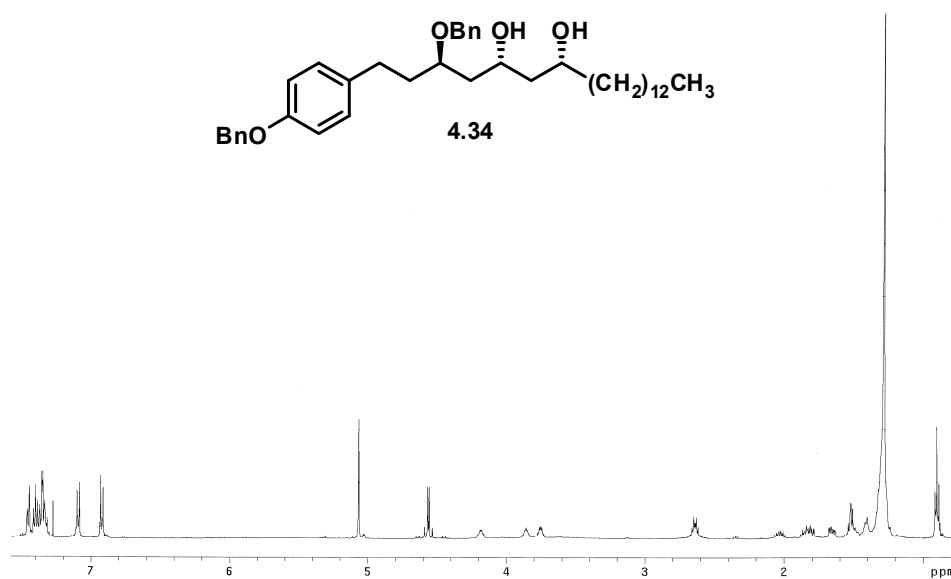


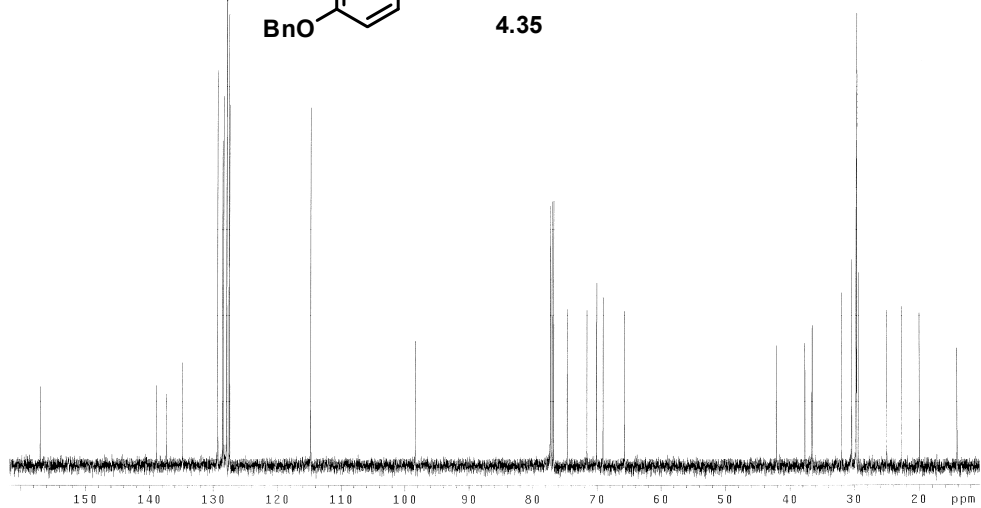
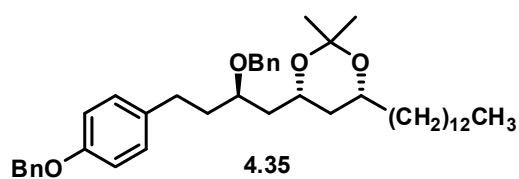
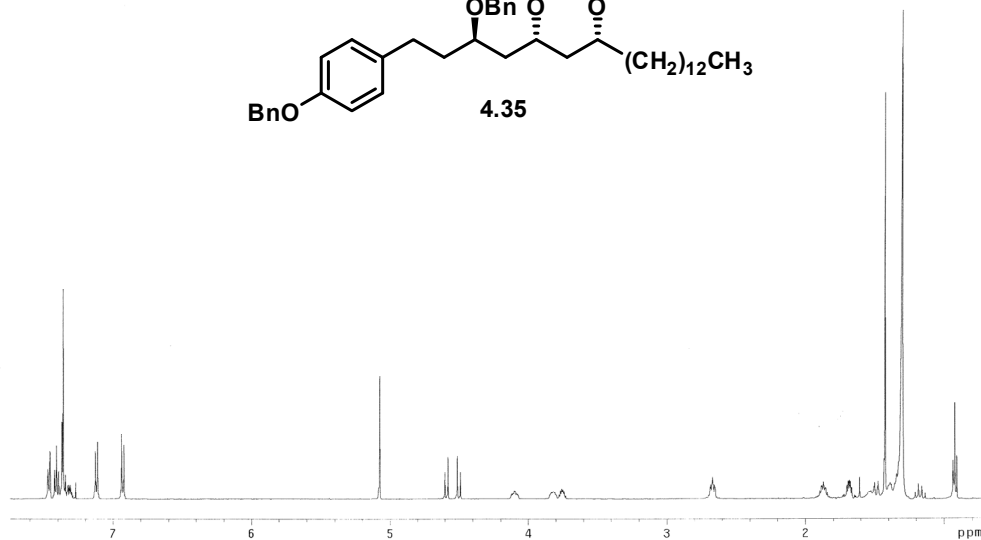
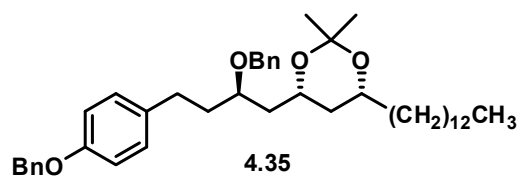


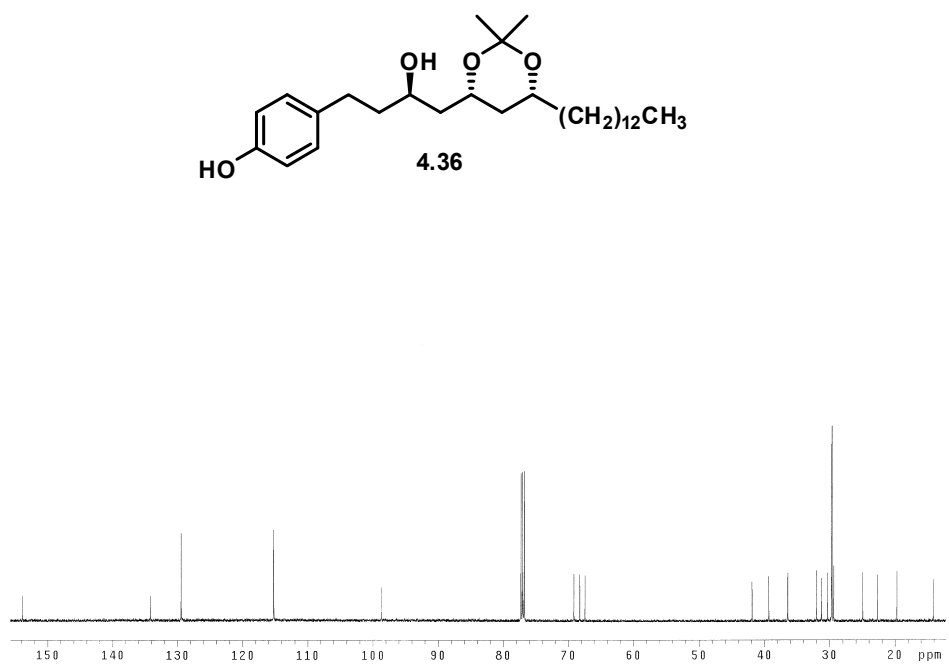
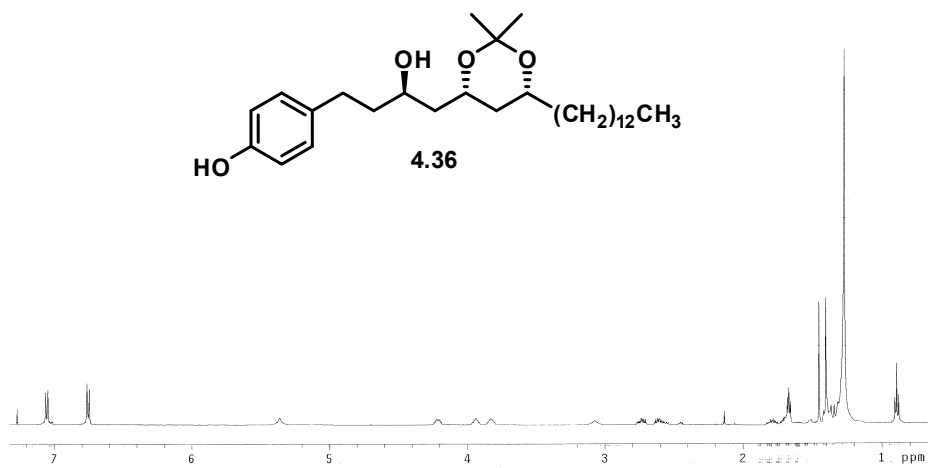


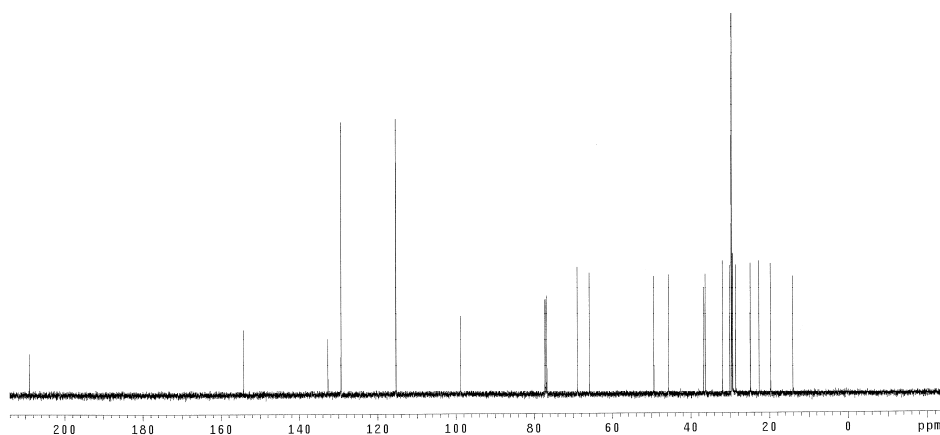
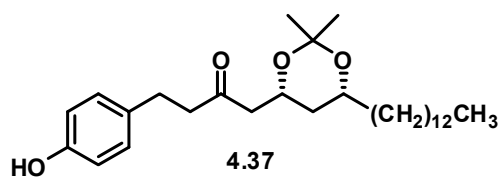
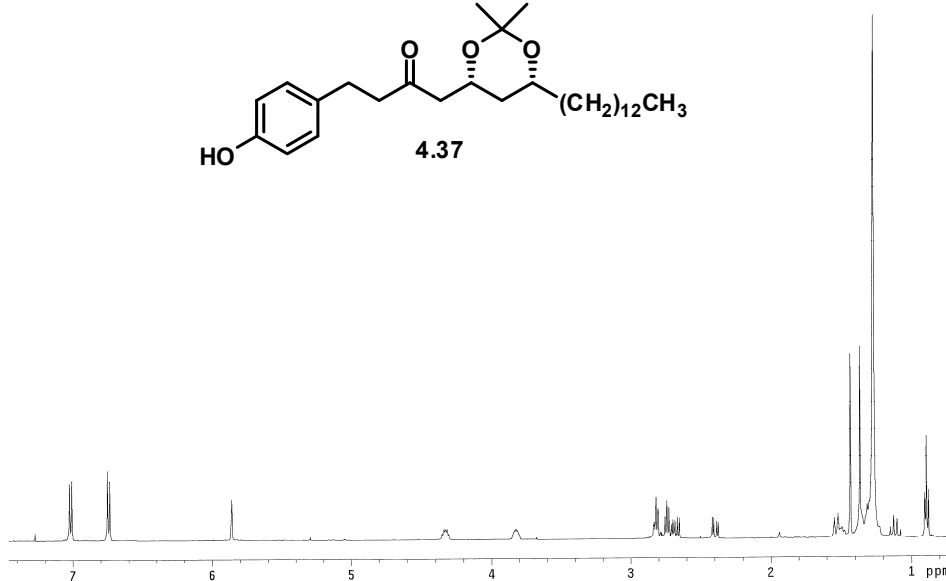
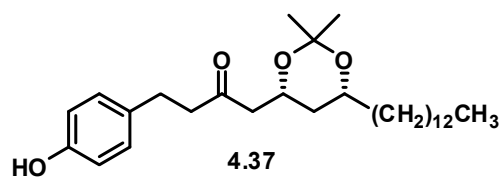


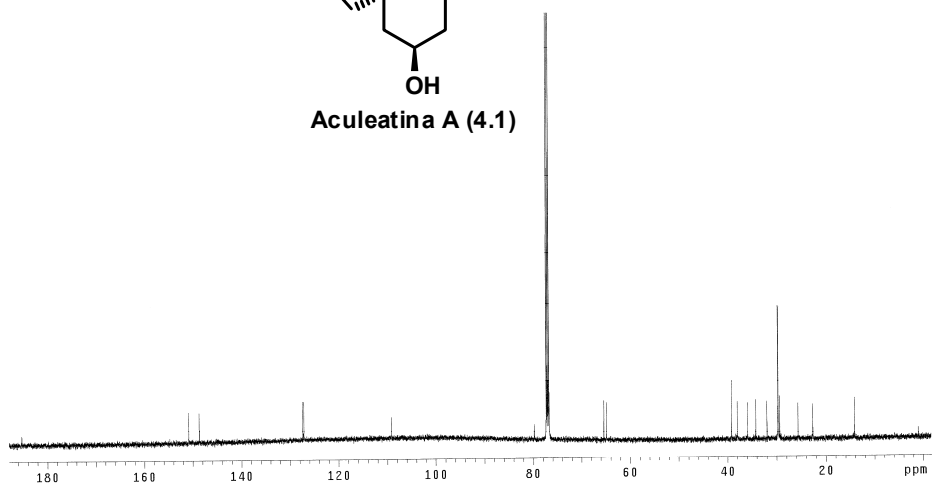
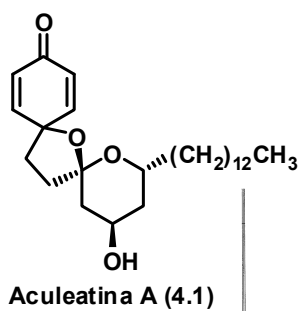
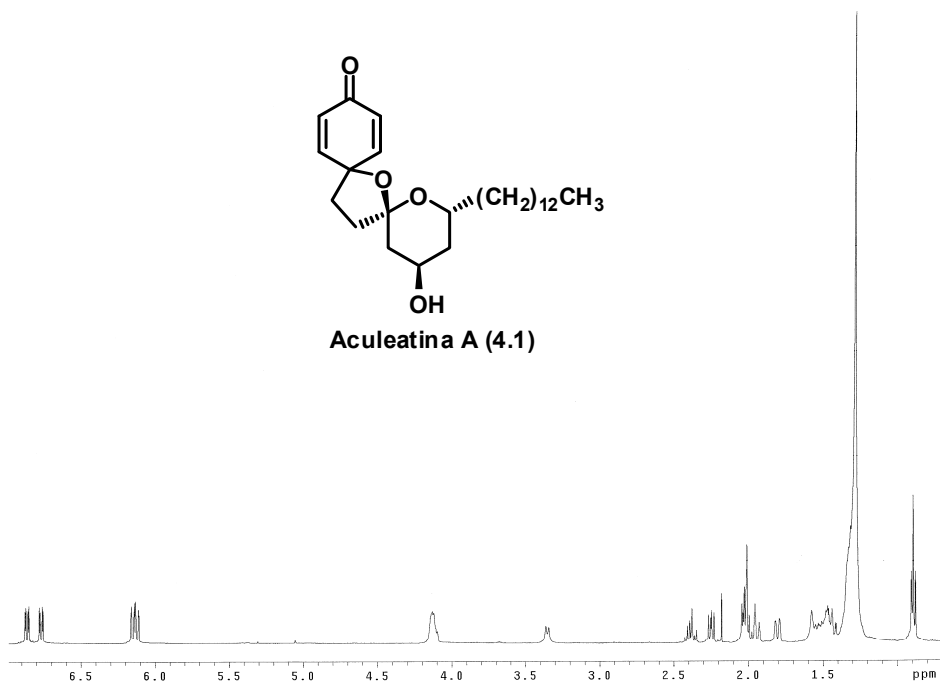
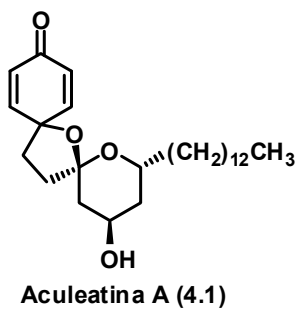


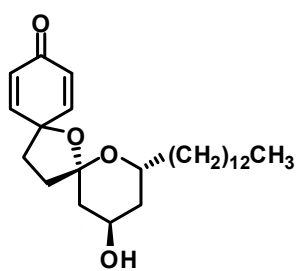




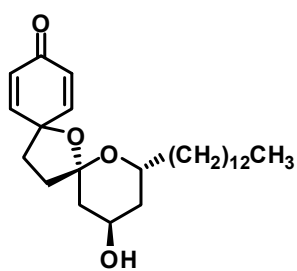
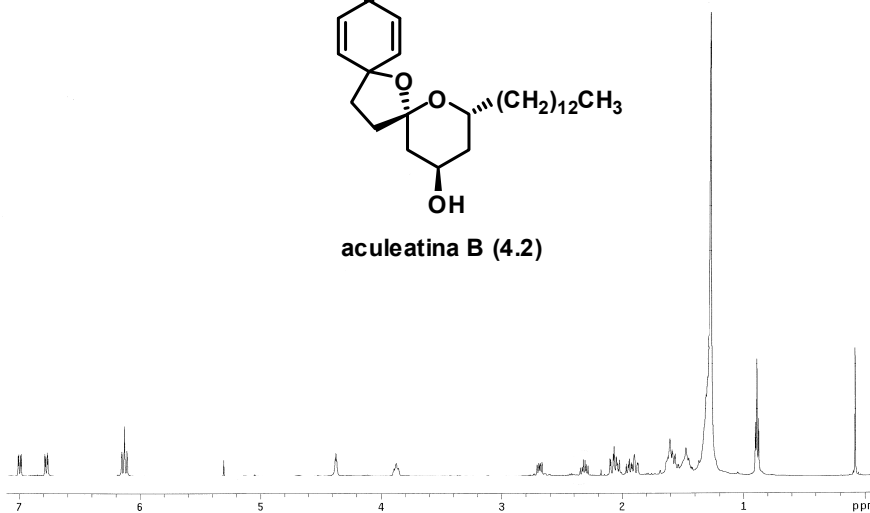




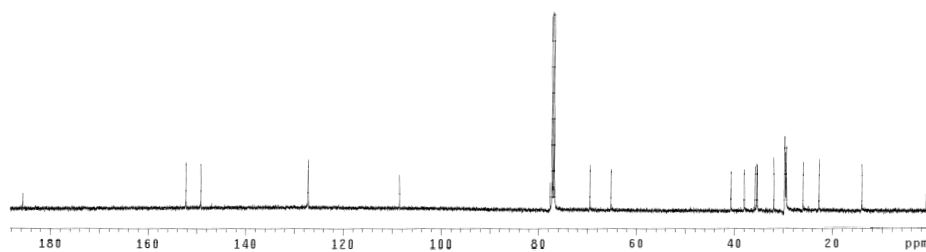


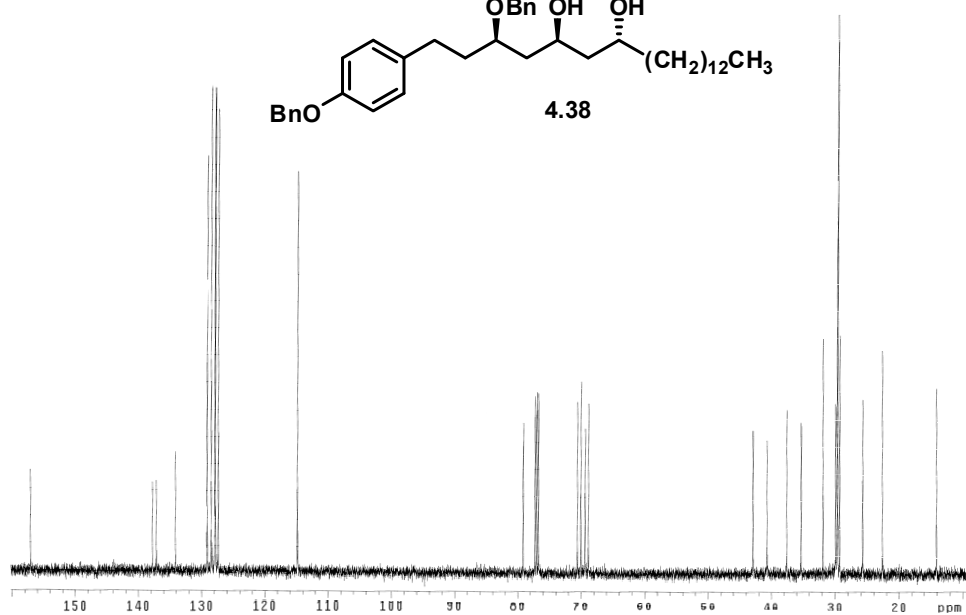
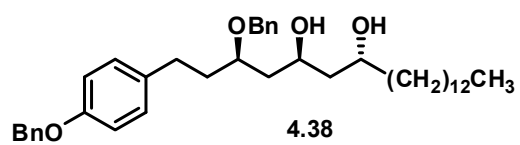
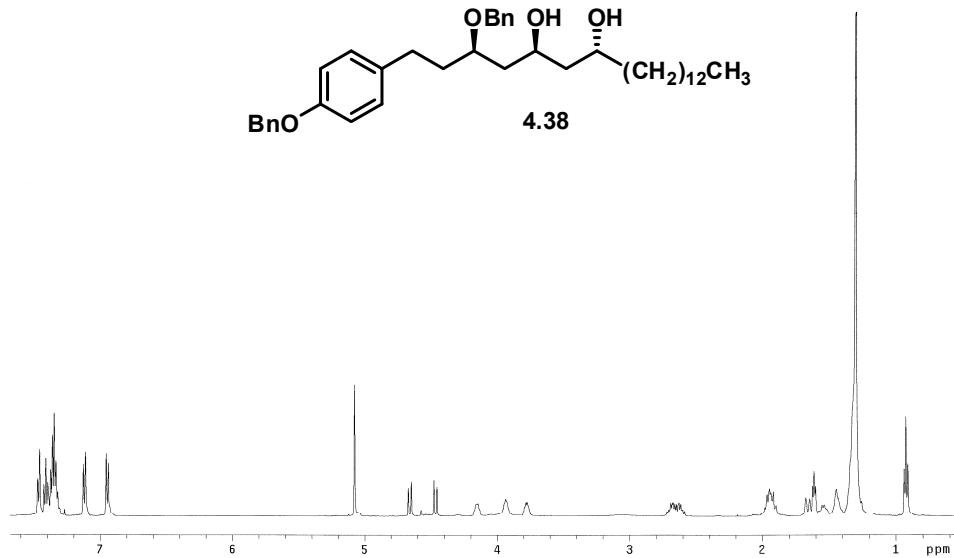
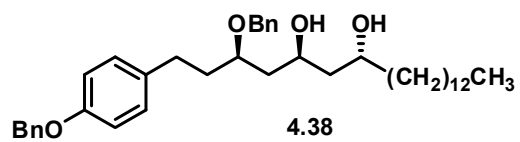


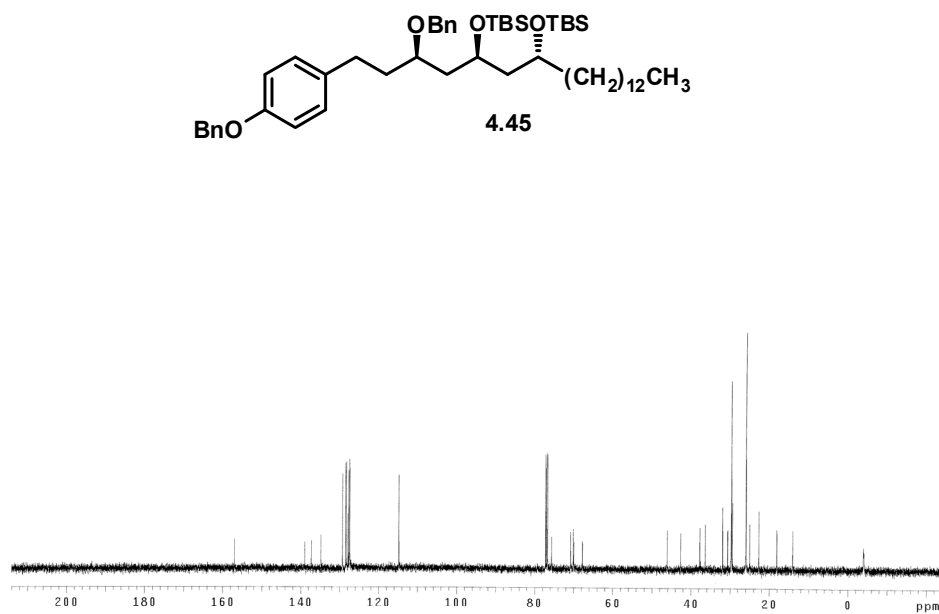
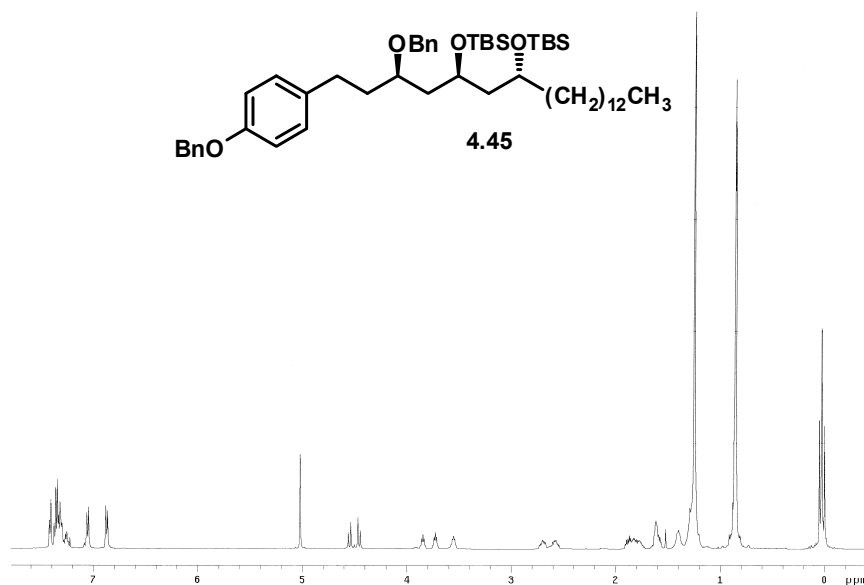
aculeatina B (4.2)

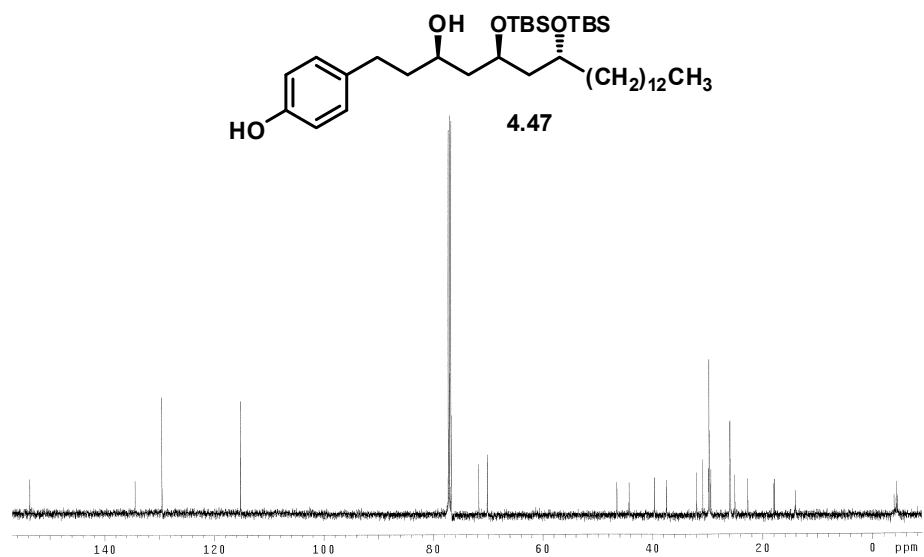
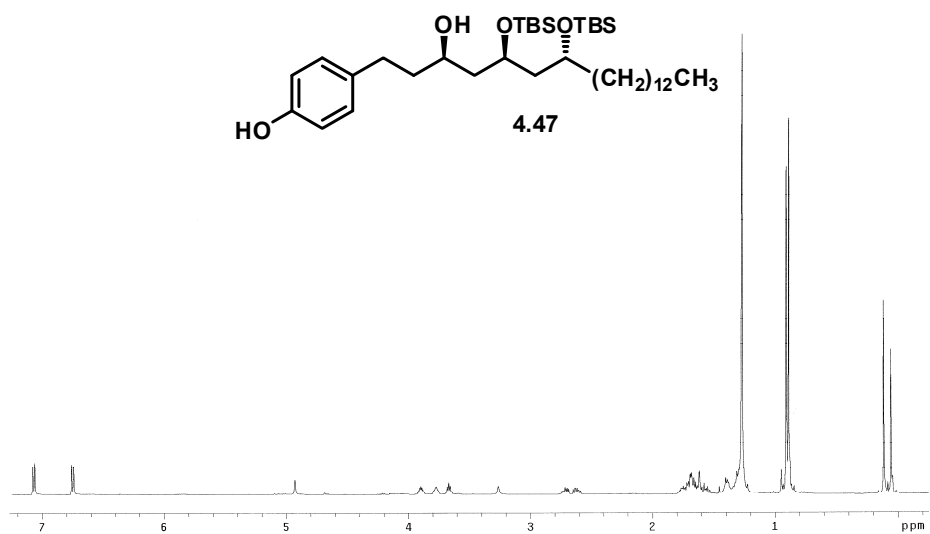


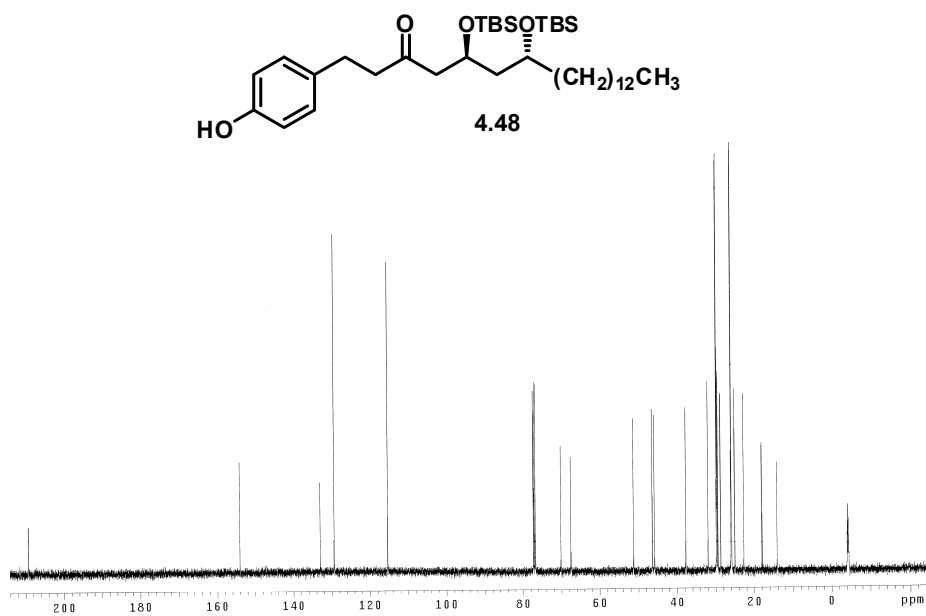
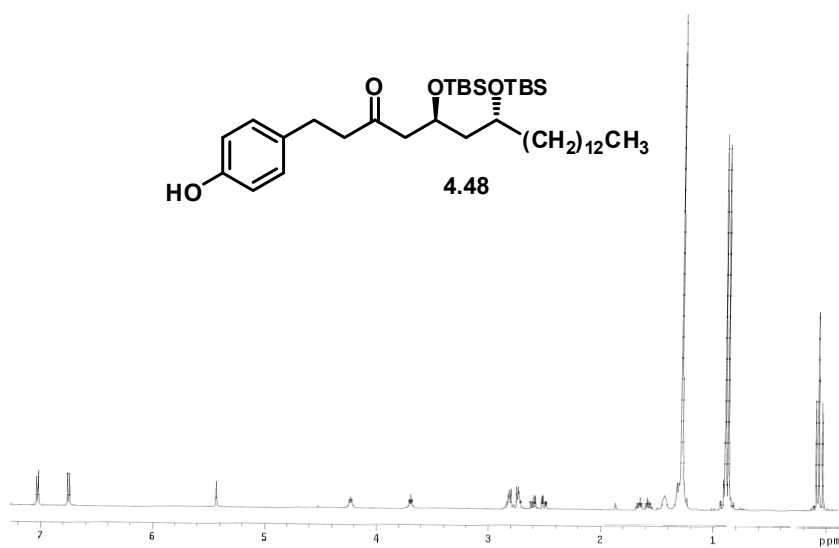
aculeatina B (4.2)

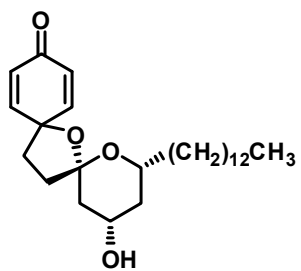




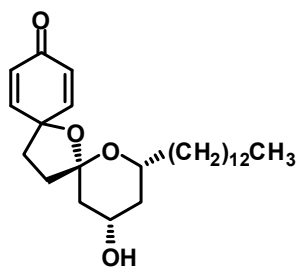
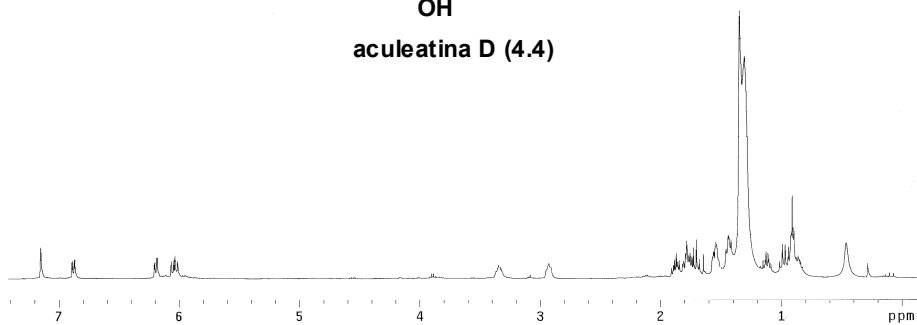




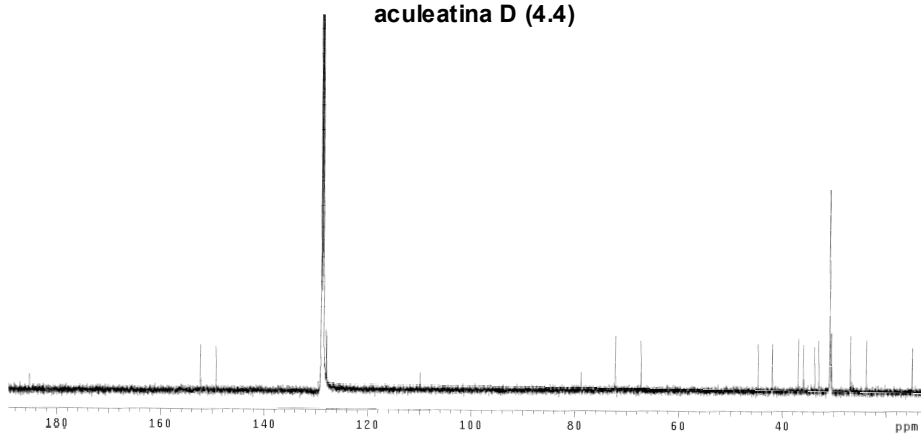


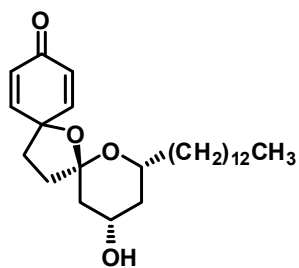
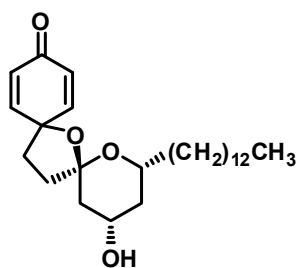
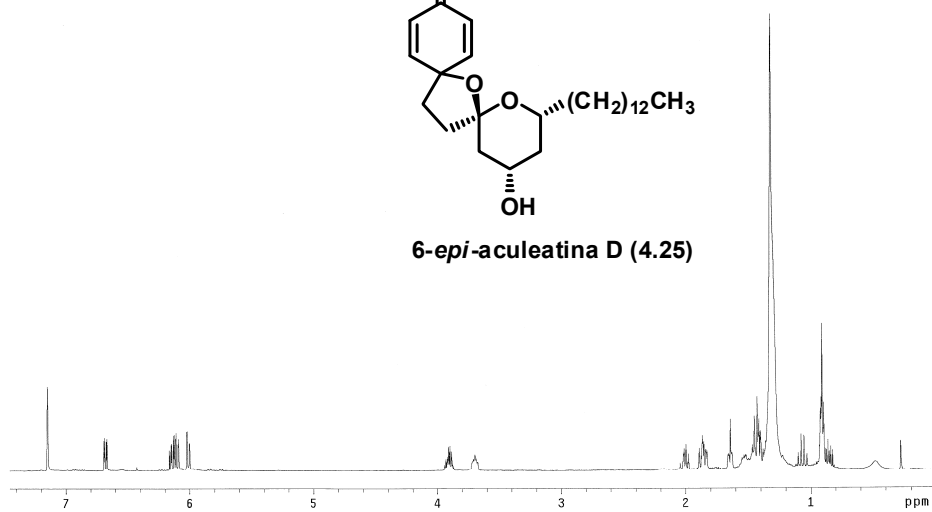
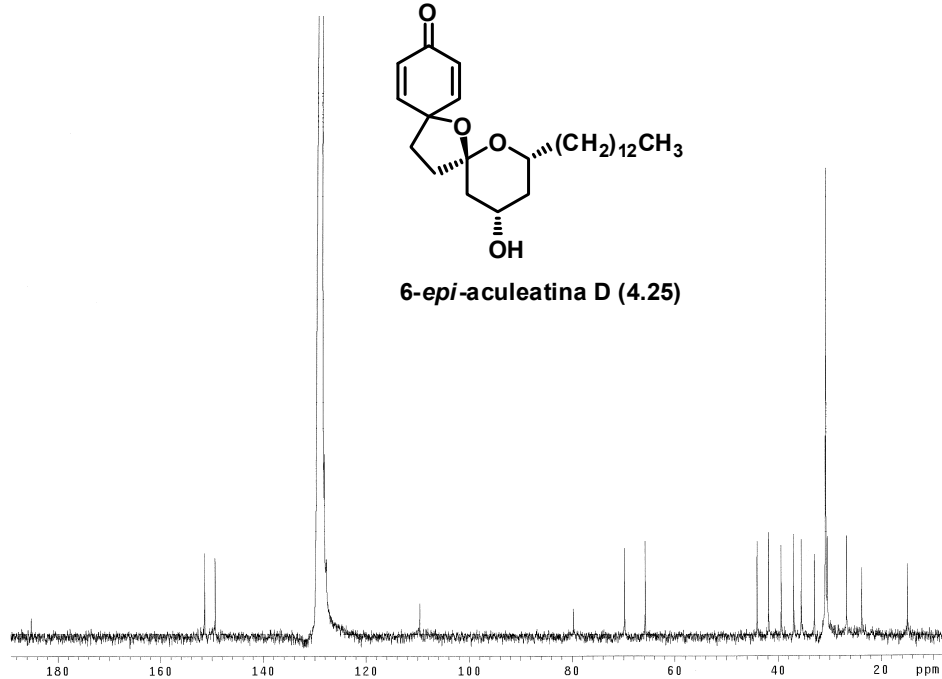


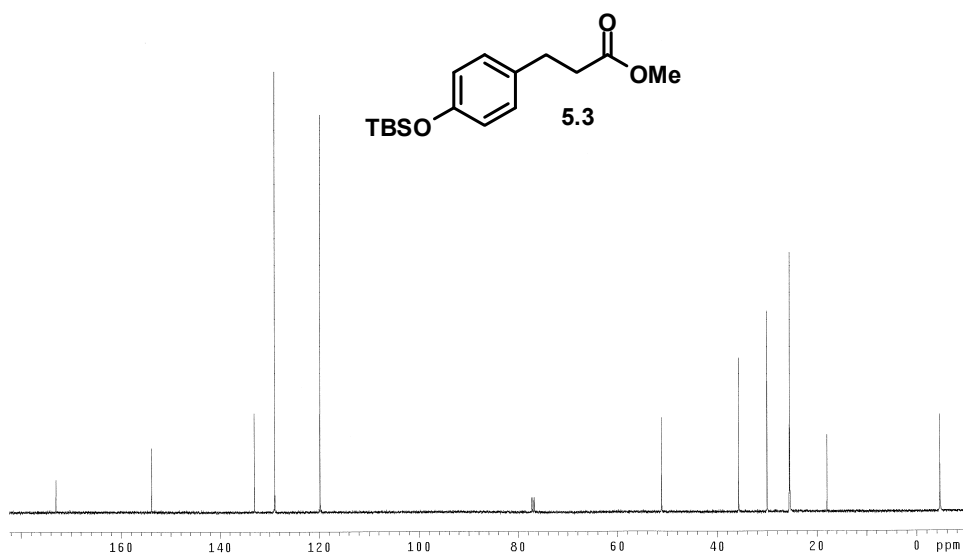
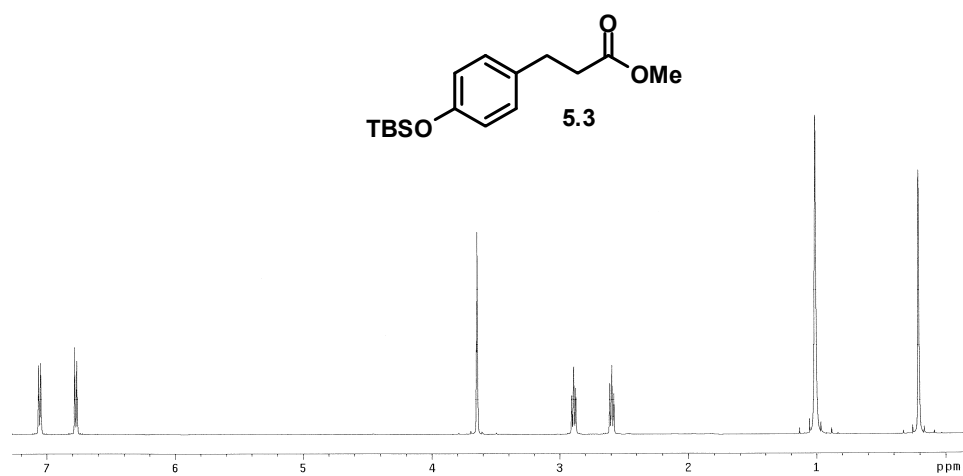
aculeatina D (4.4)

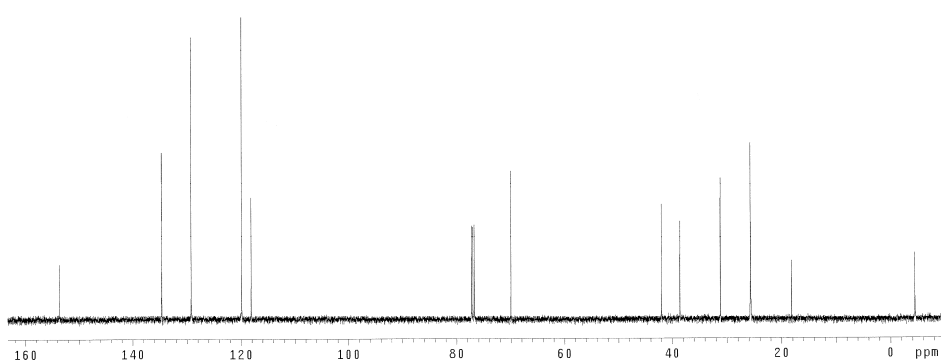
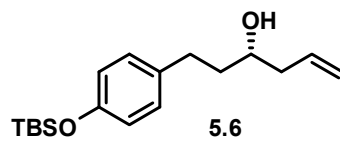
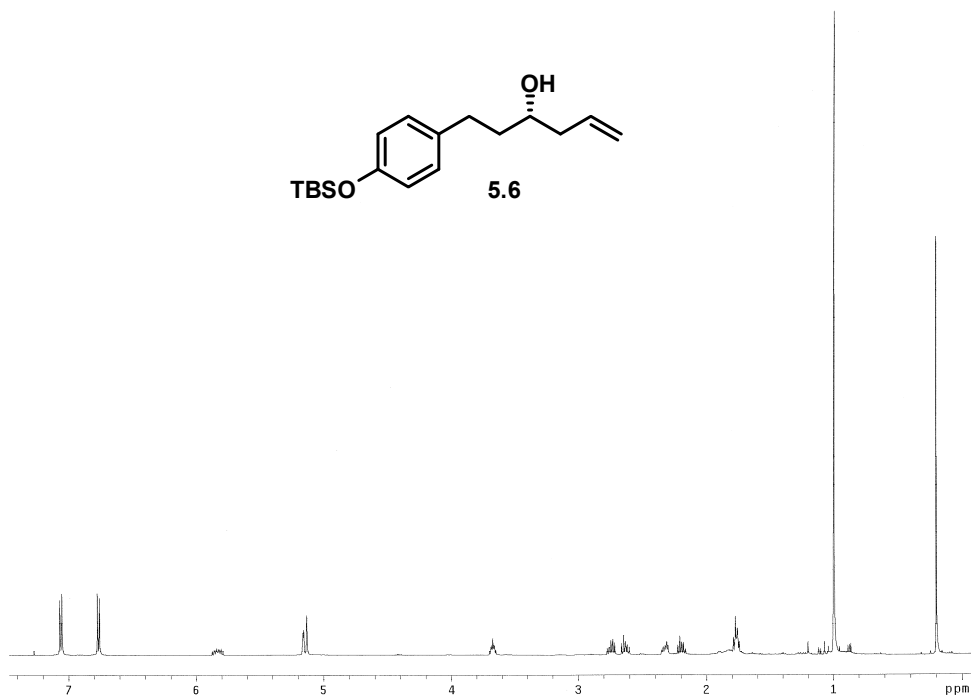
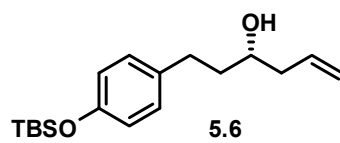


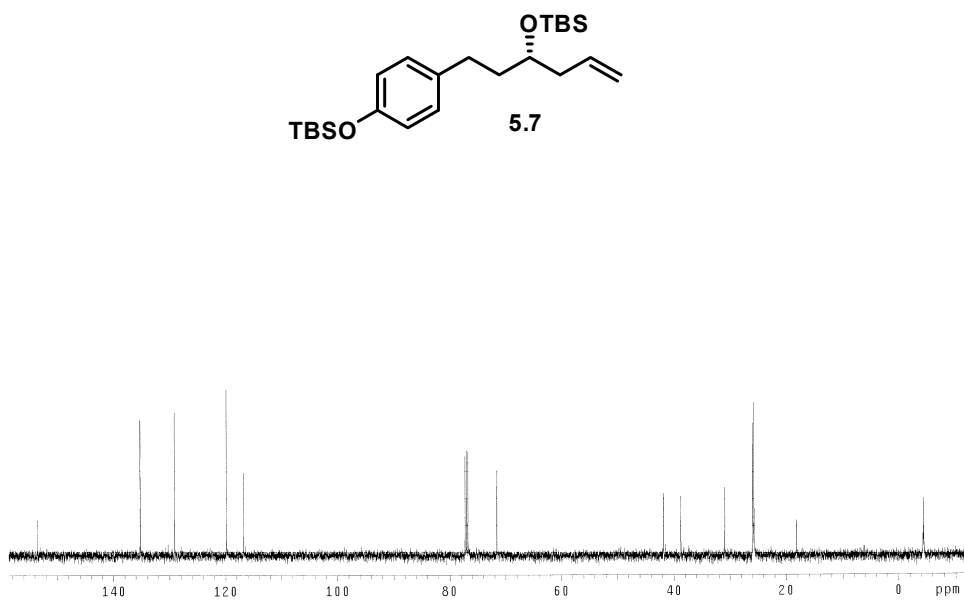
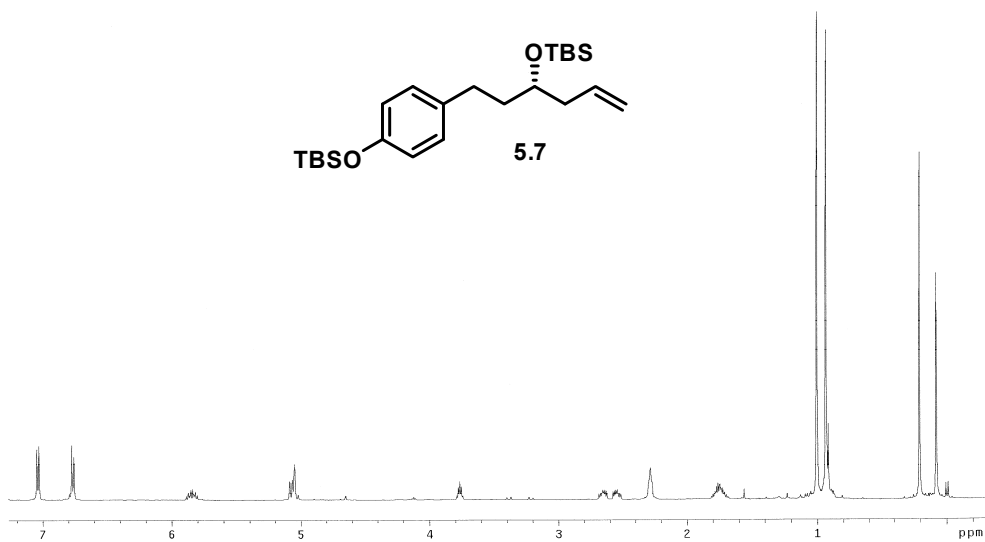
aculeatina D (4.4)

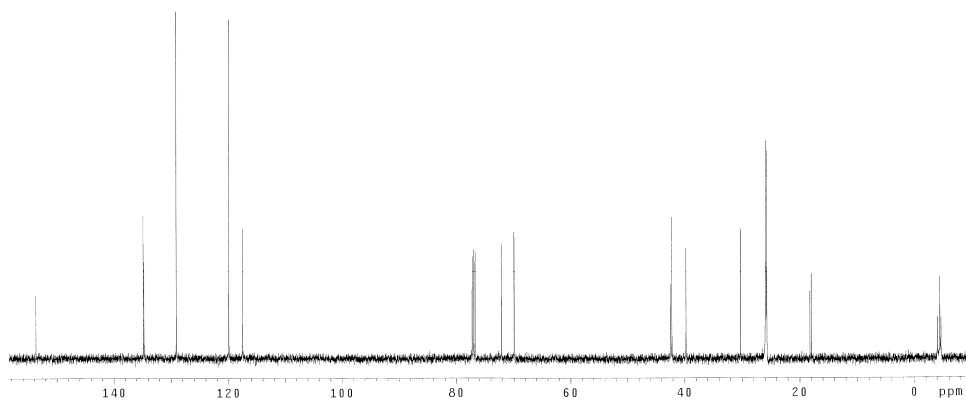
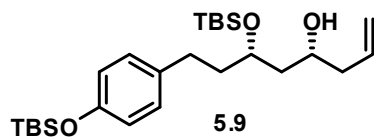
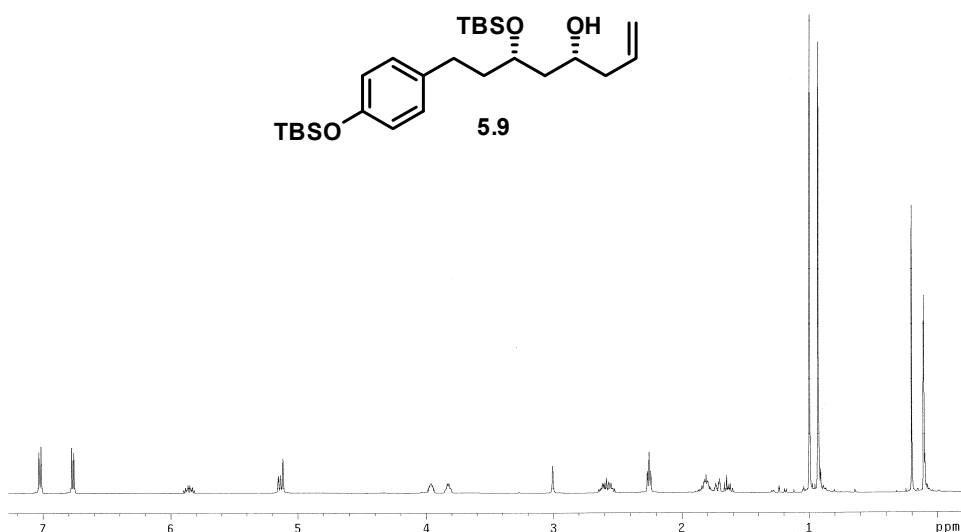
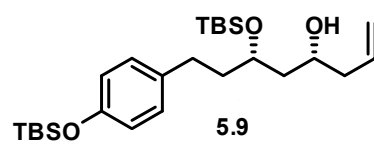


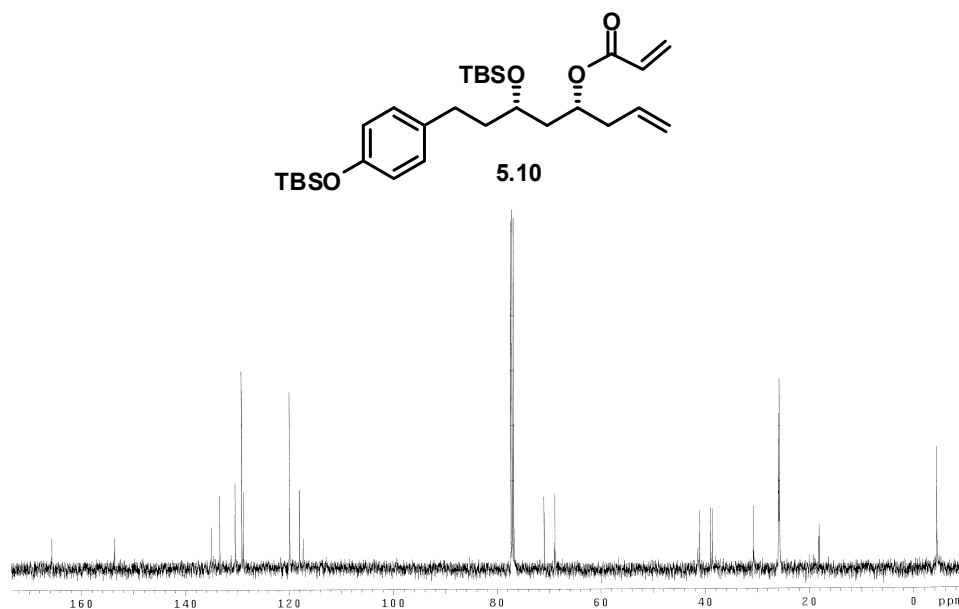
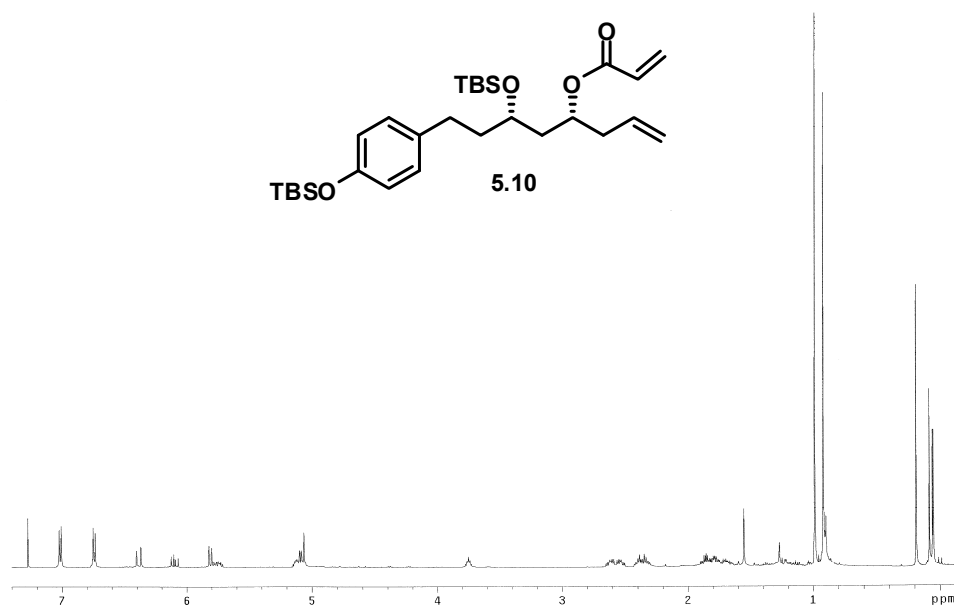
**6-epi-aculeatina D (4.25)****6-epi-aculeatina D (4.25)**

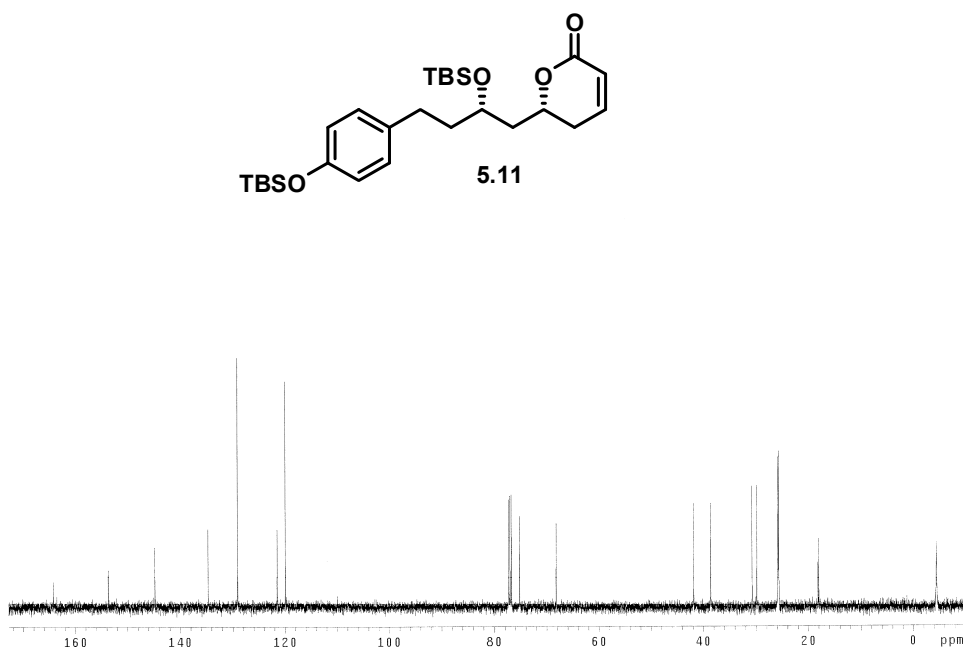
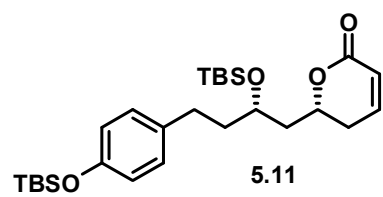
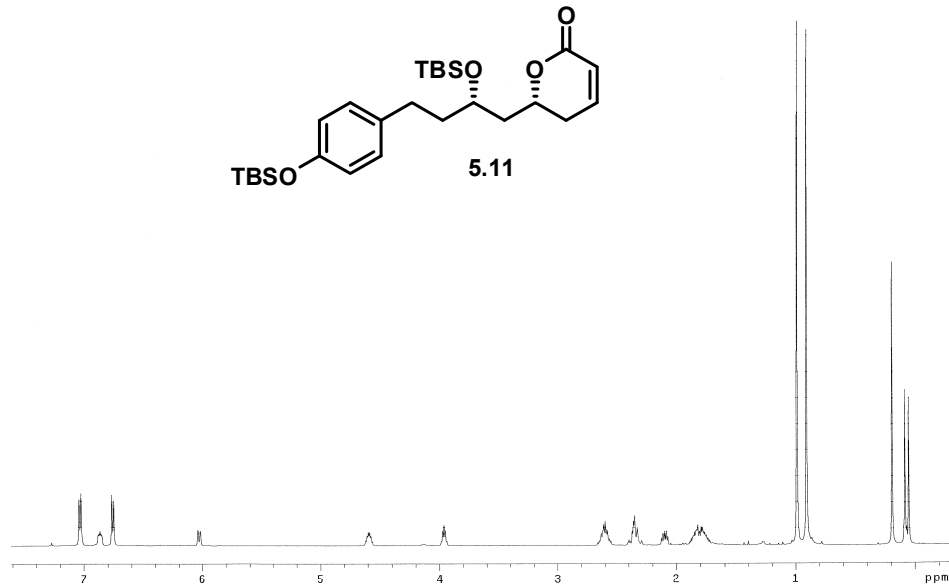
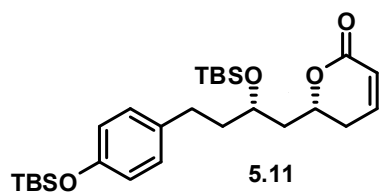


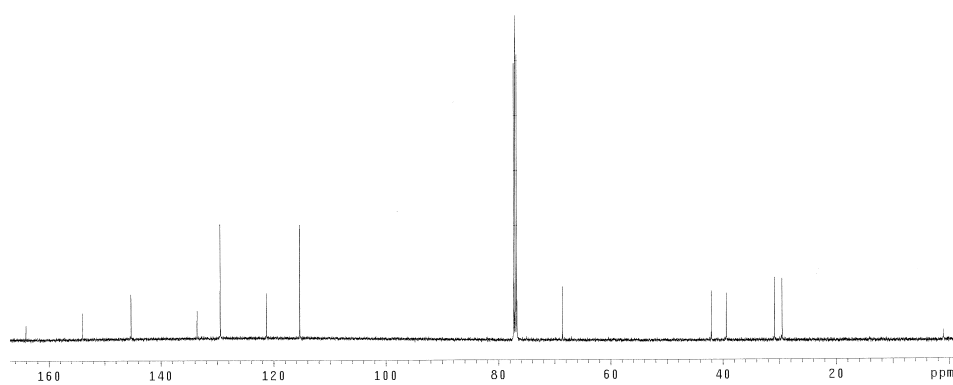
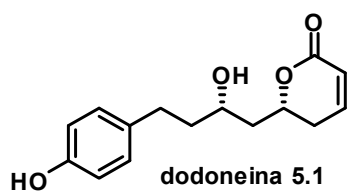
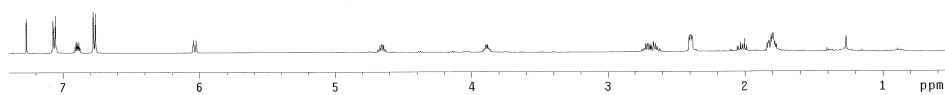
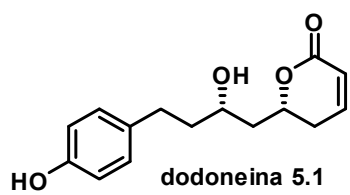


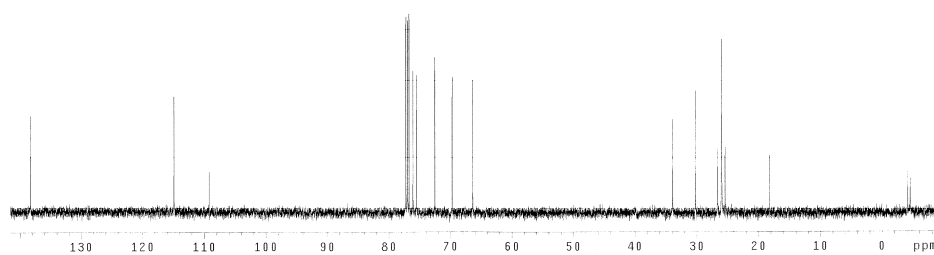
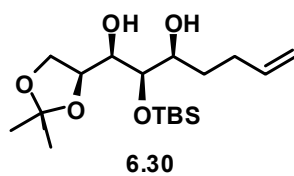
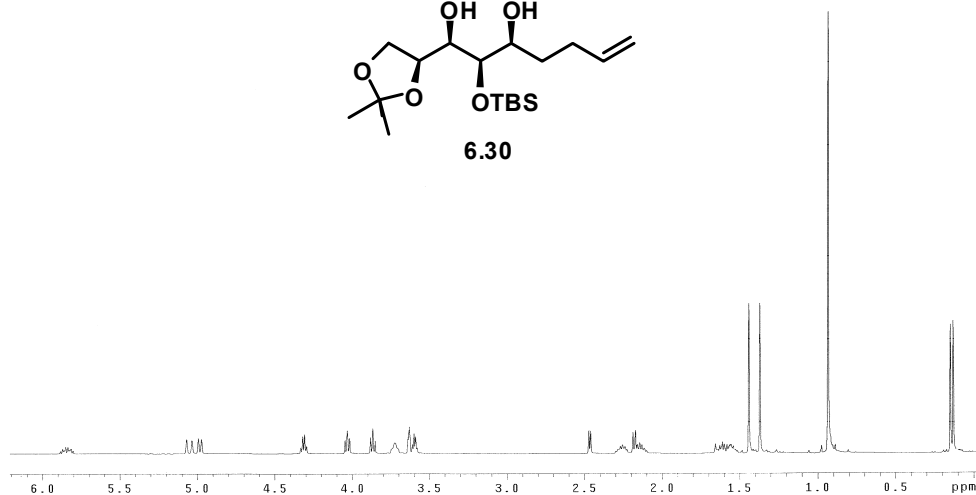
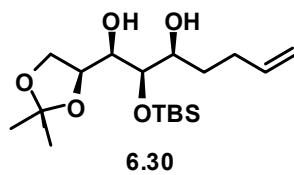


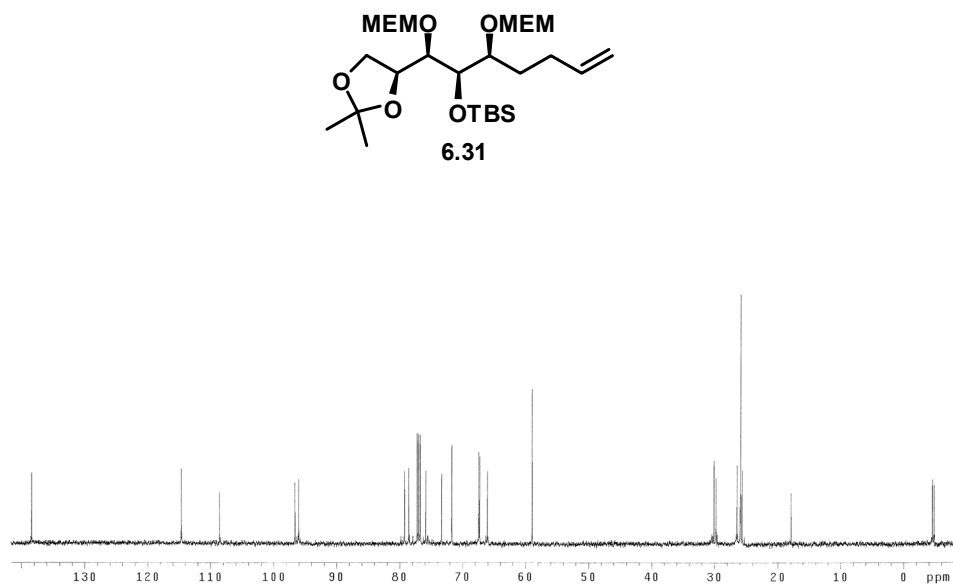
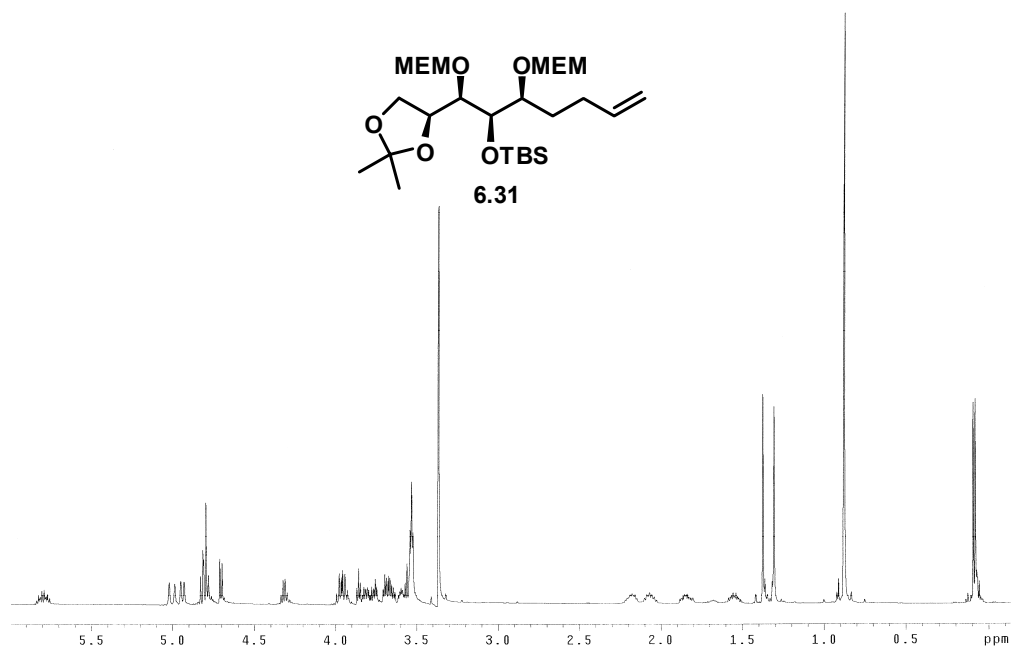


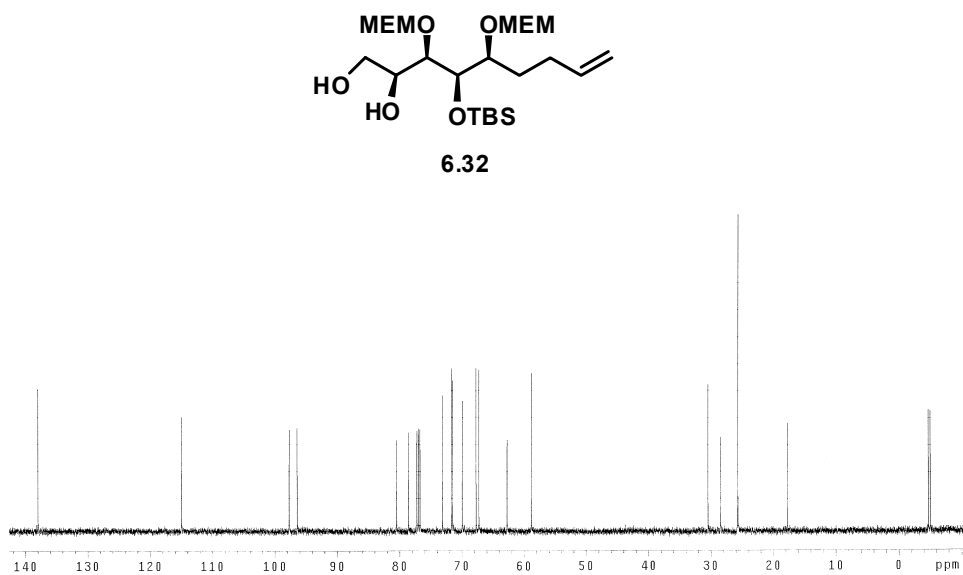
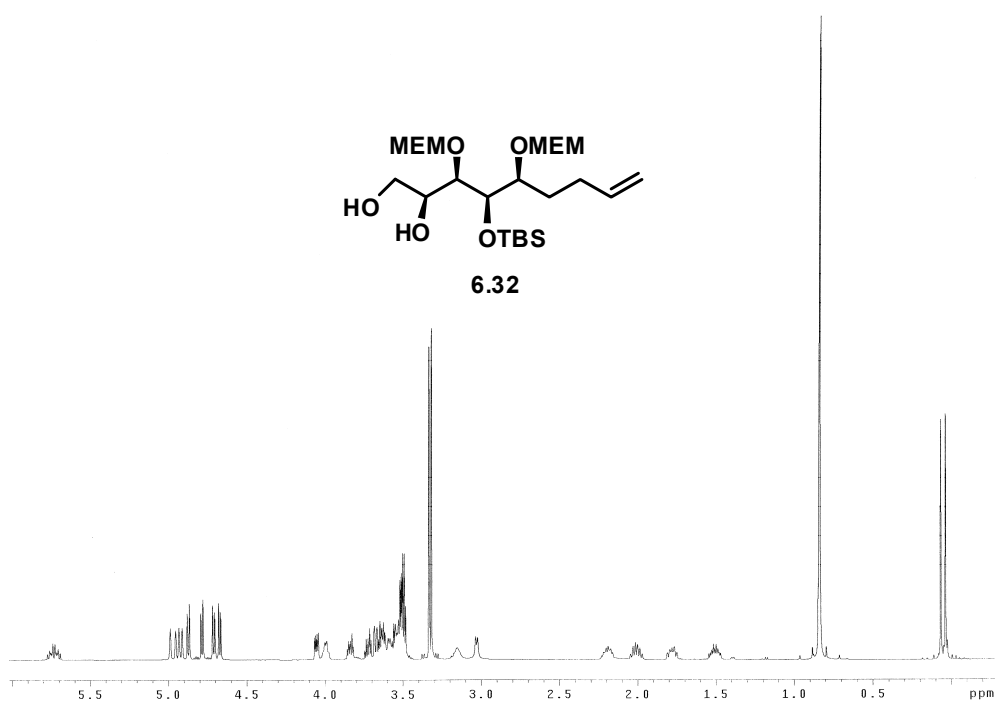


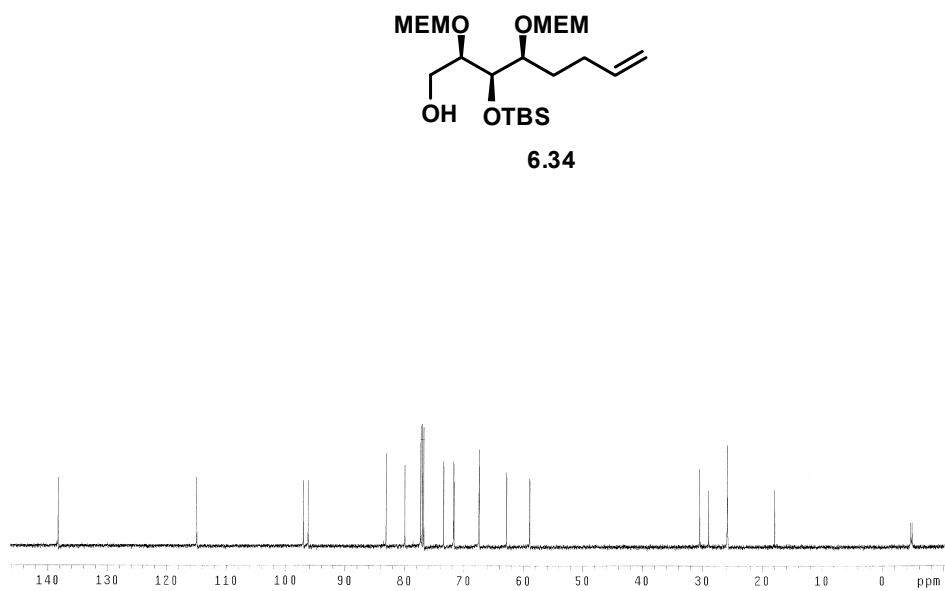
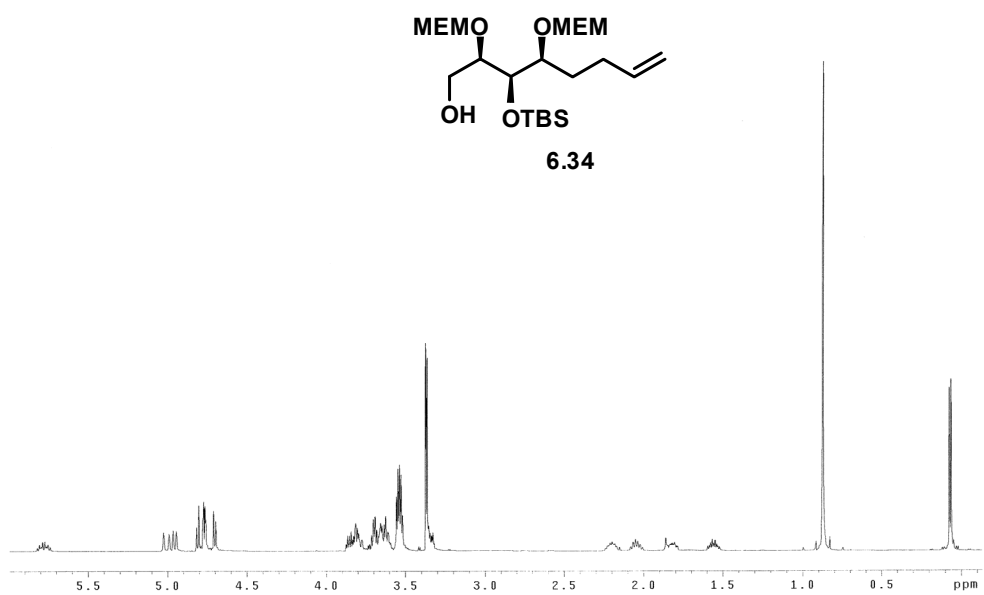


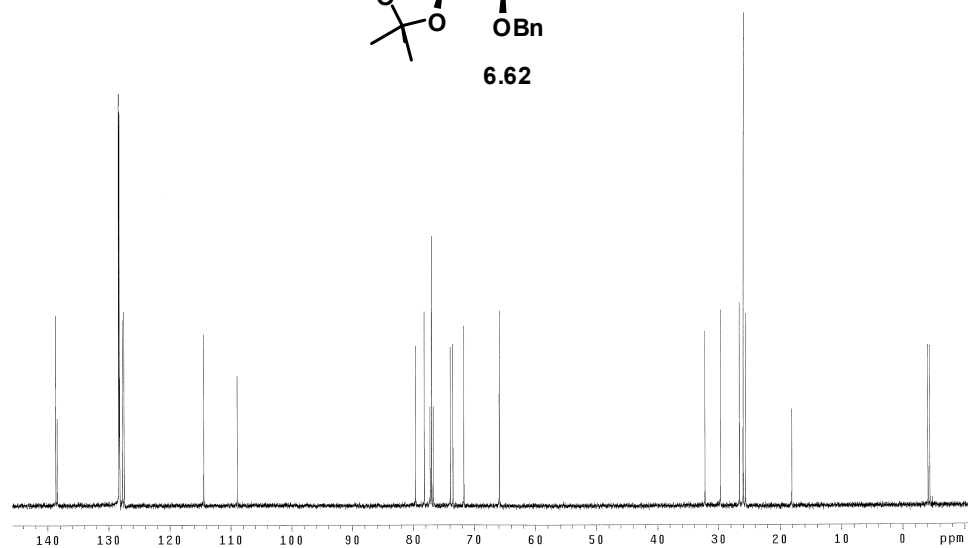
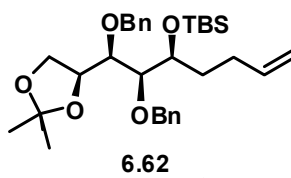
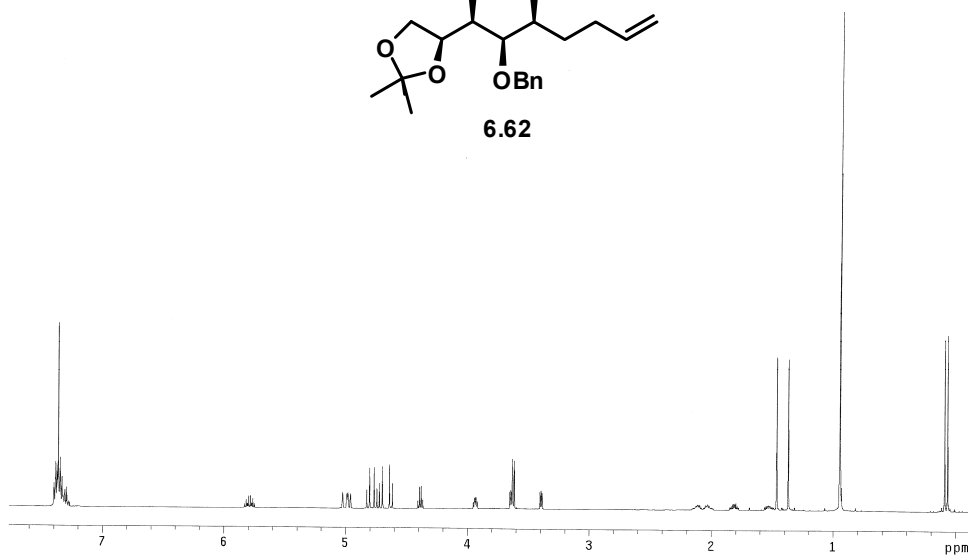
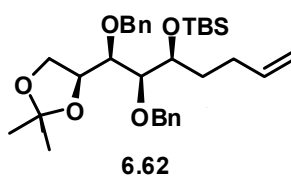


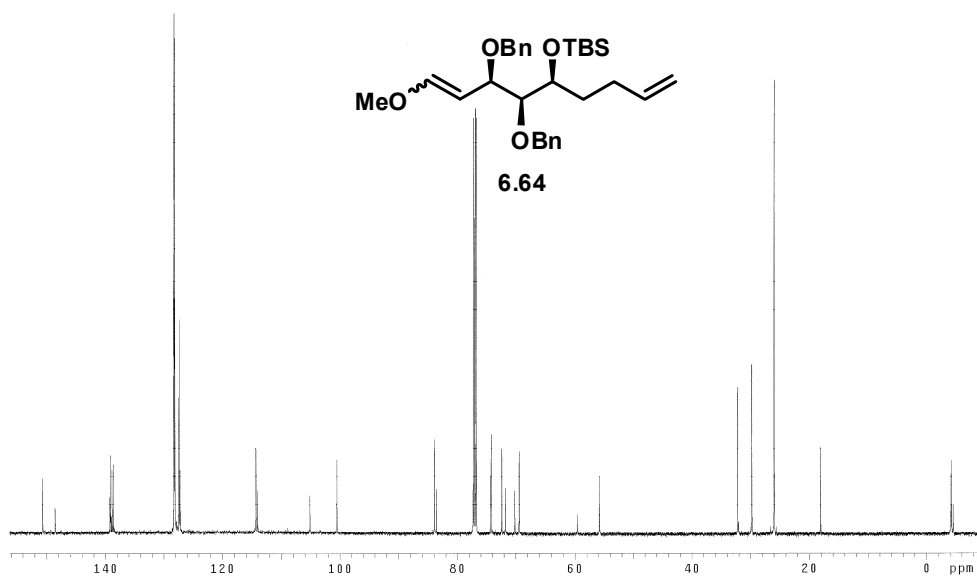
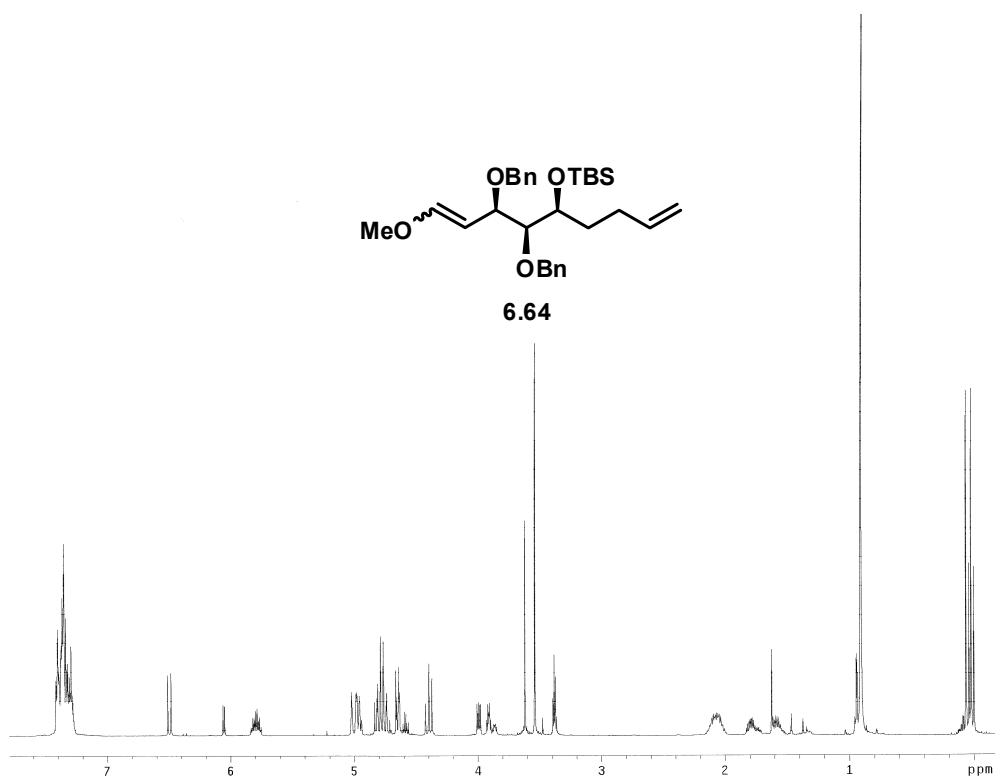


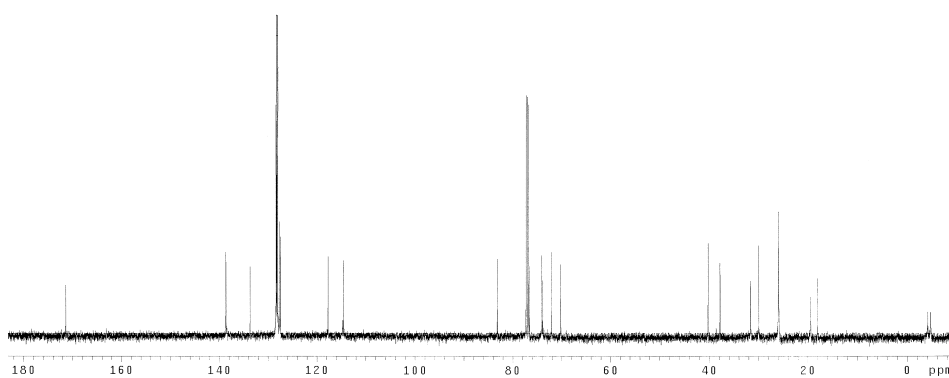
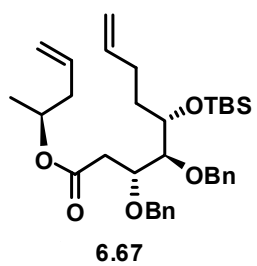
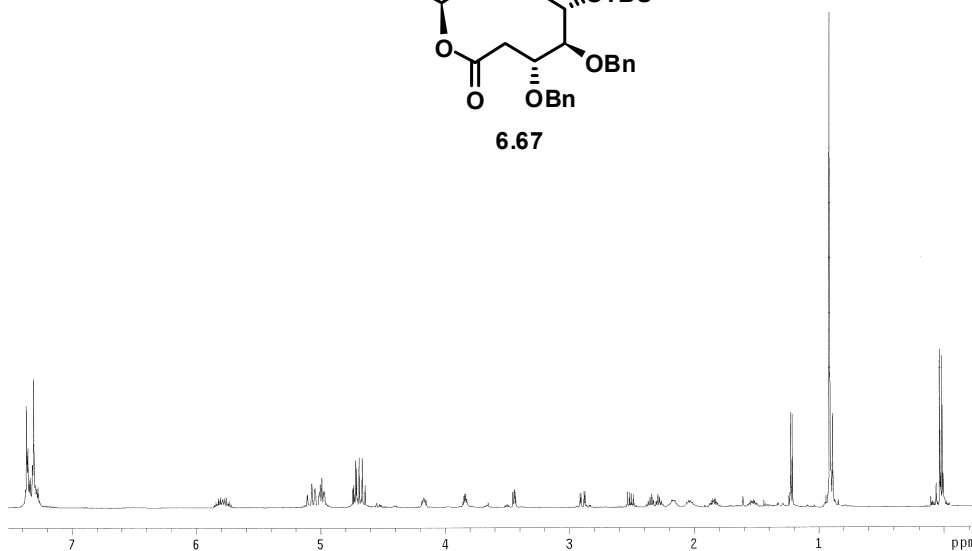
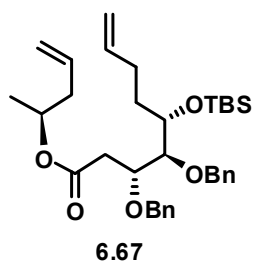


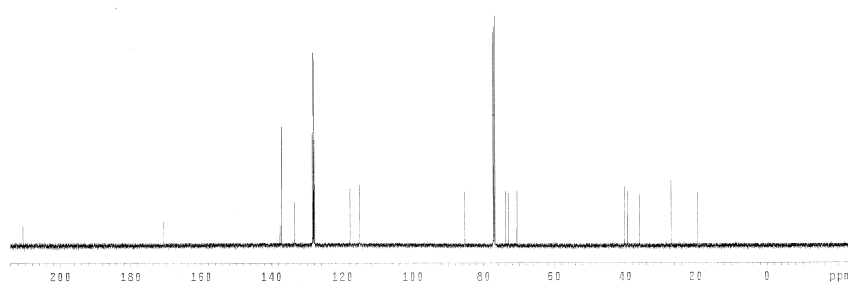
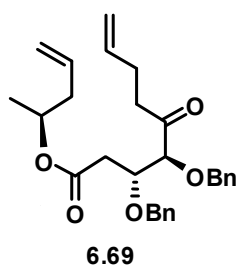
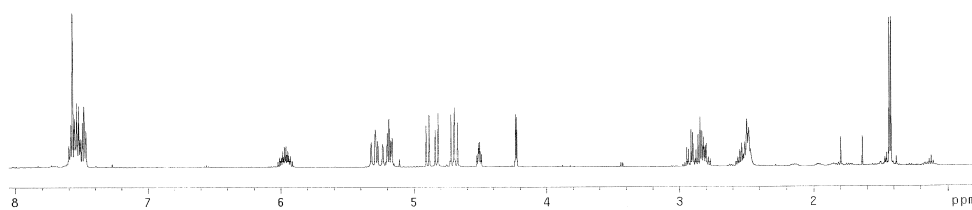
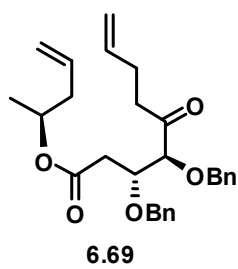


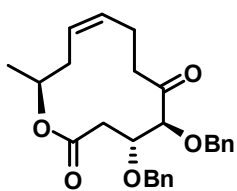




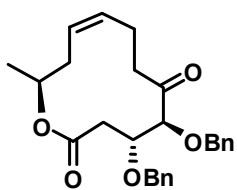
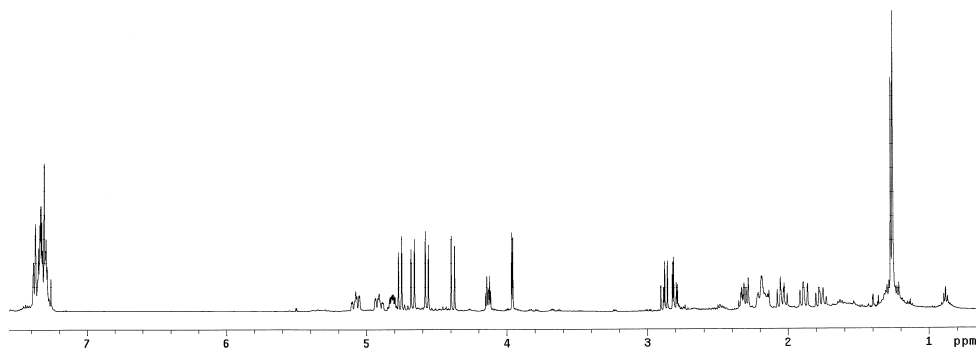








6.70



6.70

