# Aproximación a la Síntesis Enantioselectiva de la cadena polihidroxílica común a los Productos Marinos Oscillariolida y Formidolidas

Janire Lamariano Merketegi

**ADVERTIMENT**. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA**. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING**. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Memoria presentada por

Janire Lamariano Merketegi

Para optar el Grado de Doctor por la Universidad de Barcelona

Programa de Química Orgánica

# Aproximación a la Síntesis Enantioselectiva de la cadena polihidroxílica común a los Productos Marinos Oscillariolida y Formidolidas

Dirigida por:

Dra. Mercedes Álvarez Domingo
(Universitat de Barcelona)

Dr. Fernando Albericio Palomera
(Universitat de Barcelona)

**Barcelona, 2015**

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

FACULTAT DE QUÍMICA

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

# Aproximación a la Síntesis Enantioselectiva de la cadena polihidroxílica común a los Productos Marinos Oscillariolida y Formidolidas

**Janire Lamariano Merketegi**

**2015**

INSTITUTE FOR RESEARCH IN BIOMEDICINE
IRB BARCELONA

Universitat de Barcelona

Parc Científic de Barcelona

Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Investigación en Biomedicina en Barcelona (IRB Barcelona) situado en el Parque Científico de Barcelona (PCB).

Este proyecto ha sido posible gracias a la ayuda del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2009-07758), Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ-2012-30930), Generalitat de Catalunya (2009SGR 1024), Centro de Investigación Biomédica en Red, de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN 0074) y al Instituto de Investigación en Biomedicina (IRB Barcelona).

Janire Lamariano Merketegi, agradezco al Ministerio de Ciencia e Innovación por la beca FPI.

*Si es bueno vivir, todavía es mejor soñar,*

*y lo mejor de todo, despertar.*

Antonio Machado

**AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo ha sido uno de los retos más importantes de mi vida y me siento satisfecha conmigo misma por superar esta prueba de resistencia. Además de la ciencia, de la vida y de las personas en todo este tiempo he aprendido a no tener miedo a enfrentarme a situaciones adversas, a creer en mí y a quererme como soy por encima de todo. Estoy realmente agradecida a todas las personas que han contribuido en este trabajo, especialmente a las personas que ayudan altruistamente, a los que intentan arrimar el hombro cuando más falta hace y a los que intentan que la vida y el trabajo sean más agradables.

Agradezco especialmente a mi familia por hacerme sentir afortunada de tenerlos a mí alrededor ayudándome y animándome incondicionalmente. Nunca sentiré que me falta nada porque sé que os tengo a vosotros. Agradezco especialmente a la mejor madre del mundo, mi madre. Todos vosotros habéis tenido un papel importante en este trabajo; si no fuera por vosotros no lo habría conseguido. *Mila esker bihotz-bihotzez! Asko maite zaituztet!*

Agradezco a mi familia de Barcelona, los granjeros, por ser amigos y compañeros de piso. Ha sido imprescindible el apoyo que he recibo por vuestra parte, las cervezas, los abrazos, los besos, las fiestas y los bailes...os agradezco por haber sido parte de esta aventura, no os olvidaré.

Agradezco mis amigos de aquí y de allí por el calor, el amor y la fuerza que siempre me habéis dado.

Raúl, gracias por ser como eres, por hacerme sentir viva y afortunada hasta en los peores momentos.

La ayuda económica ha venido desde el Ministerio, por lo tanto, es dinero público y por eso os quiero agradecer a todos. Espero poder tener la oportunidad de devolverle a la sociedad lo que ha invertido en mí. Aprovecho para remarcar la importancia de la educación pública y de calidad para que la gente como yo pueda desarrollarse como persona y como profesional. Gracias a los que luchasteis para que nosotros tengamos este derecho y a los que luchan ahora para que no se convierta en un privilegio.

# ÍNDICE GENERAL

Índice de abreviaturas……iii
Índice de compuestos……v

## *Capítulo 1: Introducción y Objetivos*

1.1. **INTRODUCCIÓN** ..... 3
1.2. PRODUCTOS MARINOS ..... 6
1.3. NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA SÍNTESIS DE POLICÉTIDOS COMPLEJOS ..... 16
1.4. OBJETIVO SINTÉTICO ..... 18
1.5. **OBJETIVOS** ..... 23

## *Capítulo 2: Síntesis del fragmento C23-C27*

2.1. INTRODUCCIÓN ..... 27
2.2. PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA ..... 28
2.3. ADICIONES ALDÓLICAS ..... 33
2.4. RESULTADOS EXPERIMENTALES DEL ESTUDIO DE LAS ADICIONES ALDÓLICAS ..... 37
2.5. SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO **4** ..... 44
2.6. CONCLUSIONES ..... 47
2.7. EXPERIMENTAL ..... 48

## *Capítulo 3: Síntesis del fragmento C19-C27*

3.1. INTRODUCCIÓN ..... 63
3.2. PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA ..... 64
3.3. ADICIONES ALDÓLICAS TIPO ACETATO ..... 66
3.4. REDUCCIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE **10a(23*R*)** Y **11(21*S*)** ..... 80
3.5. CONCLUCIONES ..... 86
3.6. EXPERIMENTAL ..... 87

## *Capítulo 4: Elongación de la cadena*

4.1. INTRODUCCIÓN ..... 101
4.2. SÍNTESIS DEL COMPUESTO **15** ..... 102
4.3. FORMACIÓN DEL ENLACE C27-C28 ..... 103
4.4. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO C16-C27 POR LA FORMACIÓN DEL ENLACE C18-C19 110
4.5 CONCLUSIONES..... 116
4.6 EXPERIMENTAL ..... 116

## *Capítulo 5: Estudio de la formación del enlace entre el macrociclo y el poliol*

5.1. INTRODUCCIÓN ..... 129
5.2. PREPERACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA **24a**, **24b** Y **25** ..... 130
5.3. ADICIÓN DE VINILORGANOMETÁLICOS POR CONTROL DE QUELACIÓN ..... 136
5.4. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE **33** ..... 140
5.5. ADICIÓN DE VINILORGANOMETÁLICOS POR CARBOALUMINACIÓN ..... 142
5.6. REACCIÓN DE NOZAKI-HIYAMA-KISHI ..... 145
5.7. CONCLUSIONES..... 148
5.8. EXPERIMENTAL ..... 149

## *Conclusiones*

6. CONCLUSIONES..... 167

## *Anexo*

ESPECTROS DE RMN Y ARTÍCULOS PUBLICADOS .....CD

## ÍNDICE DE ABREVITURAS

$[\alpha]_D$ rotación específica

A-549 línea celular del cáncer de pulmón

ACP proteína transportadora de acilo

AT aciltransferasa

Bn bencilo

CAN nitrato de cerio y amonio

cat. catalítico

CCF cromatografía en capa fina

COSY esperimentos de correlación $^1$H-$^1$H

Cp ciclopentadienilo

Cy ciclohexilo

d doblete

dd doble doblete

DDC *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

ddd doble doble doblete

DDQ 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DH deshidratasa

DIBAL hidruro de diisobutilaluminio

DIPC *N,N'*-diisopropilcarbodiimida

DIPCl bis(isopinocanfenil)cloroborano

DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina

DMAP 4-dimetilaminopiridina

DMP Dess-Martin-periodinato, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona

DMSO dimetilsulfóxido

dq doble cuadruplete

dt doble triplete

EDC 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

eq. equivalente

ER enolreductasa

ESI ionización por electroespray

ET estado de transición

$GI_{50}$ concentración inhibitoria del crecimiento del 50%

HaI cur A halogenasa

HCT-116 carcinoma de colon humano

HeLa línea celular del cáncer cervical

Hep62 carcinoma hepatocelular humano

HPLC cromatografía liquida de alta resolución

HRMS masas de alta resolución

HSQC correlación $^1$H-$^{13}$C-RMN

HT-29 línea celular del cáncer de colon

HTS bioanálisis de alto rendimiento

$IC_{50}$ concentración inhibitoria del 50%

$^i$Pr isopropilo

IR infrarrojo

*J* constante de acoplamiento

K562 linea celular de leucemia humana

KB linea celular del carcinoma espinocelular humana

KR β-cetoreductasa

KS cetosintasa

L1210 línea celular de leucemia en ratas

LDA diisopropilamiduro de litio

LHDMS bis(trimetilsilil)amiduro de litio

m multiplete

MDA-MB-231 línea celular de cáncer de mama

MOM metoximetil

MPA 2-fenil-2-metoxifenilacético

NHK Nozaki-Hiyama-Kishi

NME *N*-metilefedrina

NOE efecto nuclear Overhauser

OMS organización mundial de la salud

P338 línea celular de la leucemia

$P_f$ punto de fusión

Ph fenilo

PKS policétidosintasa

PMB *p*-metoxibencilo

PMP *p*-metoxifenilo

ppm partes por millón

q cuadruplete

*r.d.* relación diastereomérica

RMN resonancia magnético nuclear

ROESY *rotating-frame Overhauser effect spectroscopy*

s singulete

sa señal amplia

SAM *S*-adenosilmetionina halogenasa

SGC7901 carcinoma gástrico humano

SW480 adenocarcinoma de colon humano

t triplete

t.a. temperatura ambiente

TBAF fluoruro de tetrabutilamonio

TBAI ioduro de tetrabutilamonio

TBDPS *terc*-butildifenilsililo

TBS *terc*-butildimetilsililo

$^t$Bu *terc*-butilo

TES trietilsililo

Tf trifluorometanosulfonilo

THF tetrahidrofurano

TIPS triisopropilsililo

TMEDA *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametilen-1,2-diamina

TMS trimetilsililo

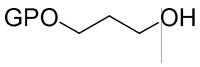
Ts *p*-toluensulfonilo

UV ultravioleta

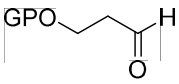
δ desplazamiento químico

## ÍNDICE DE COMPUESTOS

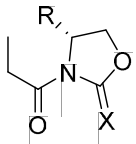
### CAPÍTULO 2



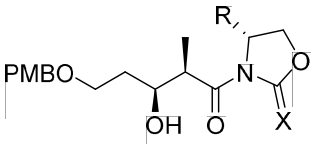
**S1** GP: PMB
**S2** GP: TIPS



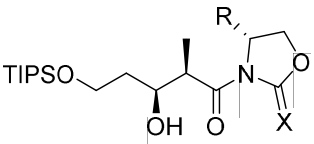
**1a** GP = PMB
**1b** GP = TIPS



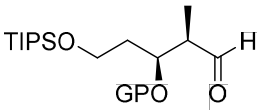
**2a** X = O, R = $^{i}$Pr
**2b** X = O, R = Bn
**2c** X = O, R = $^{t}$Bu
**2d** X = O, R = Ph
**2e** X = S, R = Ph



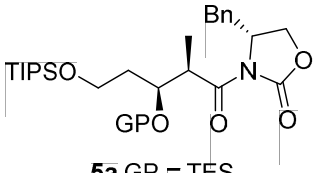
**3a** X = O, R = $^{i}$Pr
**3b** X = O, R = Bn
**3c** X = O, R = $^{t}$Bu
**3d** X = O, R = Ph
**3e** X = S, R = Ph



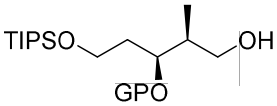
**3f** X = O, R = $^{i}$Pr
**3g** X = O, R = Bn
**3h** X = O, R = $^{t}$Bu
**3i** X = O, R = Ph
**3j** X = S, R = Ph



**4a** GP = TES
**4b** GP = PMB

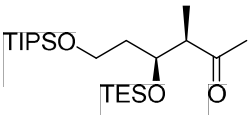


**5a** GP = TES
**5b** GP = PMB

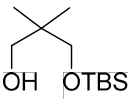


**6a** GP = TES
**6b** GP = PMB

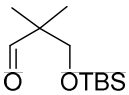
### CAPÍTULO 3



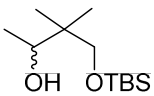
**7**



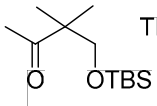
**S3**



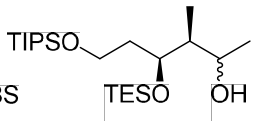
**8**



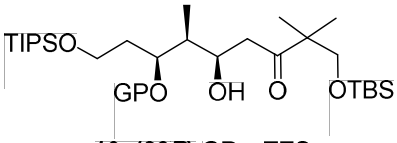
**S4**



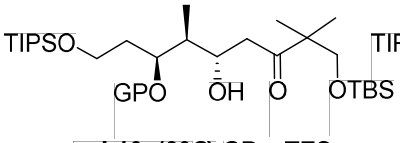
**9**



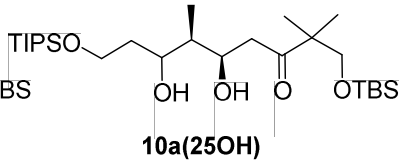
**S5**



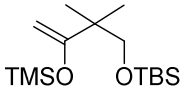
**10a(23*R*)** GP = TES
**10b(23*R*)** GP = PMB



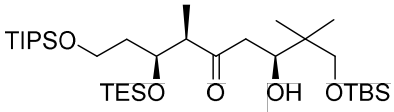
**epi-10a(23*S*)** GP = TES
**epi-10b(23*S*)** GP = PMB



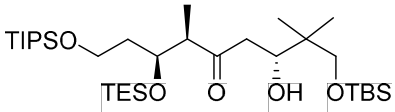
**10a(25OH)**



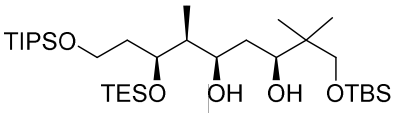

**12**



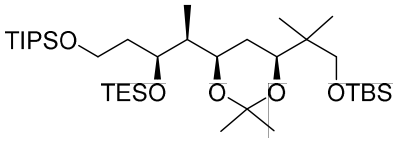

**11(21*S*)**



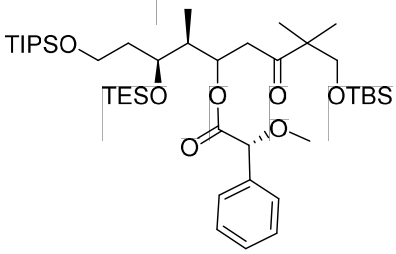

**epi-11(21*R*)**



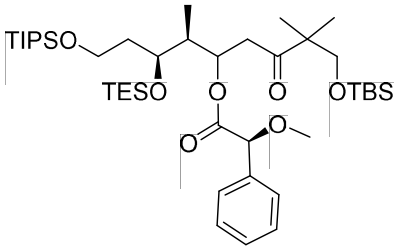

**13**




**14**

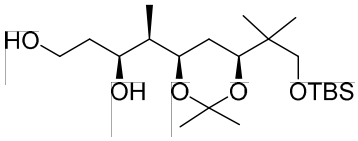



***R*-epi-10aMPA**

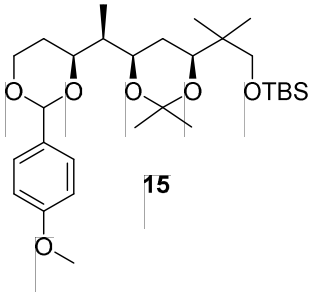



***S*-epi-10aMPA**

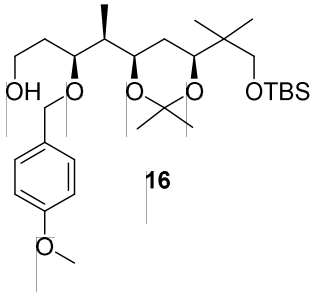
**CAPÍTULO 4**



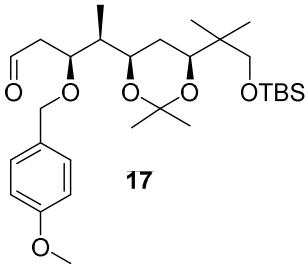

**S6**



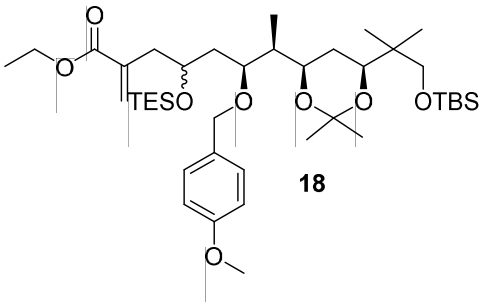

**15**



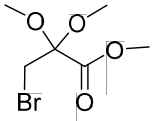

**16**



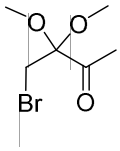

**17**



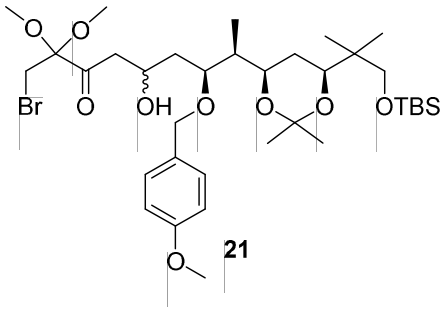

**18**



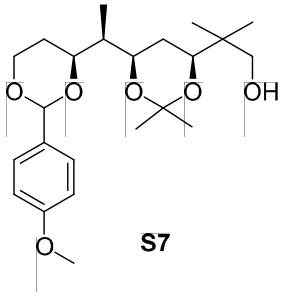

**19**



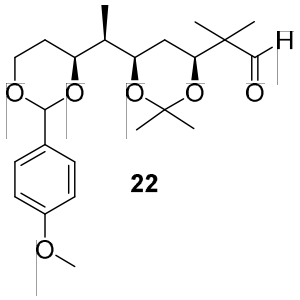

**20**



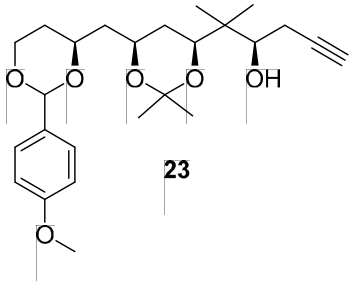

**21**



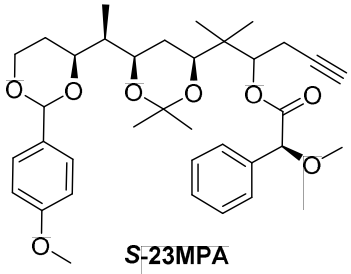

**S7**



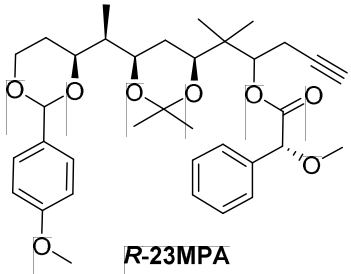
**22**



**23**

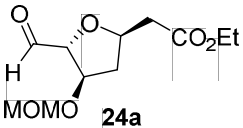


***S*-23MPA**

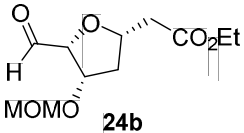


***R*-23MPA**

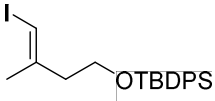
**CAPÍTULO 5**



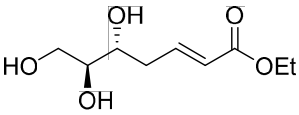
**24a**



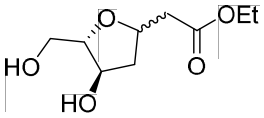
**24b**



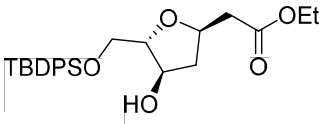
**25**



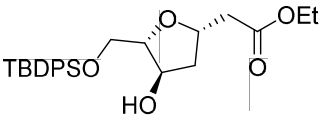
**26**



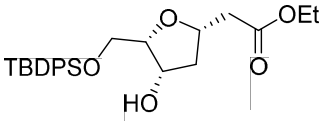
**27**



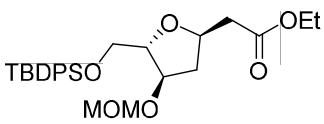
**28a**



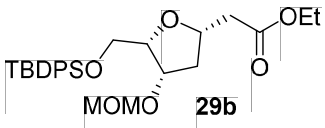
**28b**



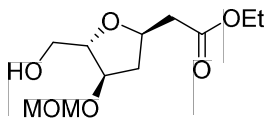
**28c**



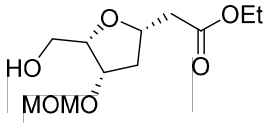
**29a**



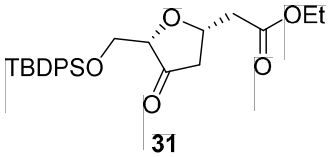
**29b**



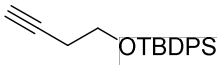

**30a**



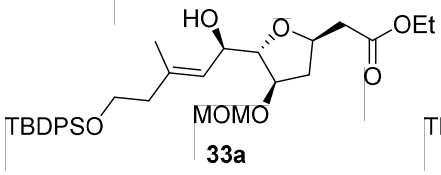

**30b**



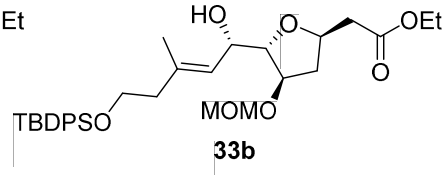

**31**



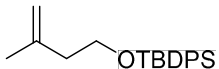

**32**



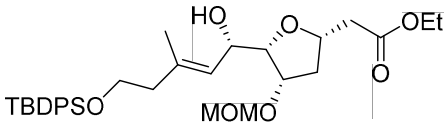

**33a**



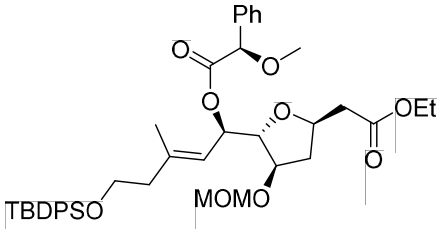

**33b**



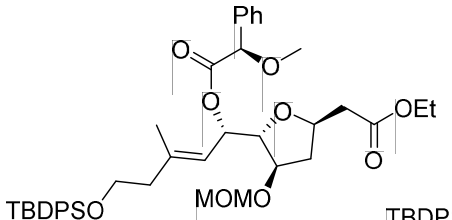

**34**



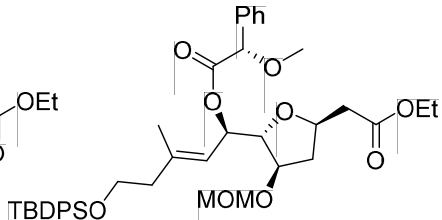

**33c**



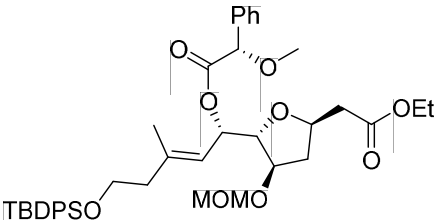

***R*-33aMPA**



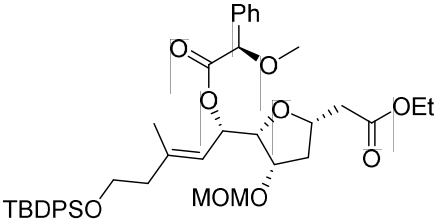

***R*-33bMPA**



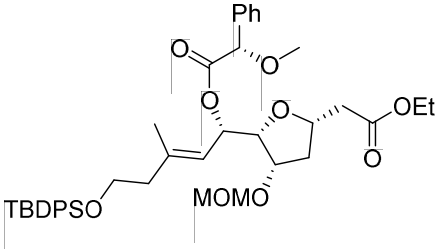

***S*-33aMPA**




***S*-33bMPA**




***R*-33cMPA**




***S*-33cMPA**

# CAPÍTULO 1:

*Introducción y Objetivos*

## 1.1. INTRODUCCIÓN

Desde sus orígenes el ser humano y la naturaleza han estado estrechamente unidos y desde sus inicios el hombre ha recurrido a los productos naturales para cubrir sus necesidades. La fuente de los productos naturales son las plantas, los animales, los microorganismos y las algas y en este conjunto son de especial interés las moléculas que se nombran como bioactivas ya que son las responsables de provocar una respuesta fisiológica en el organismo y por ello, algunas de ellas se utilizan como fármacos. En general, las moléculas bioactivas de origen natural son moléculas pequeñas (peso molecular < 1500 Da) y proceden del metabolismo secundario del organismo, lo cual quiere decir que no son estrictamente imprescindibles para la vida del mismo.[1]

El uso de las plantas medicinales se remonta a civilizaciones tan antiguas como el de los sumerios o al Imperio Acadio, 3000 años a.C. Uno de los primeros autores en describir la medicina natural fue el médico griego Hipócrates de Cos (460-377 a.C.) que clasificó alrededor de 400 productos naturales de origen vegetal y animal para su uso terapéutico. Las culturas chinas, indias y egipcias son conocidas por el uso de los productos naturales y de la medicina tradicional y en Europa más de 100 millones de ciudadanos recurren a la medicina tradicional o la utilizan como terapia complementaria según la Organización Mundial de la Salud (OMS),[2] por ello, la demanda para introducir los productos naturales en el sistema de salud va en aumento. En el caso de los países menos desarrollados la utilización de la medicina tradicional se extiende al 80%. La tradición, el aislamiento geográfico o/e imposibilidad económica para el acceso a la medicina moderna son motivos adicionales para el uso masivo de los productos naturales.

Históricamente la gran revolución de en los productos naturales vino de la mano de Friedrich Sertüner[3] cuando aisló la morfina de un extracto de opio, *Papaver somniferum*, momento en que se originó la idea de que los productos naturales se podían aislar, purificar, estudiar y comercializar; la morfina fue comercializada por Merck en 1827. Otro ejemplo relevante es la aspirina; el médico griego Hipócrates de Cos había descrito el uso de la corteza del sauce blanco, *Salix alba*, como remedio contra la fiebre en el siglo V a.C. pero no fue hasta 1899 cuando Bayer comercializó la aspirina. No obstante, puede que la contribución más

[1] S. D. Sarker, L. Nahar, *Chemistry for Pharmacy Students* (John Wiley & Sons Ltd, England), **2007**, 284–288.
[2] (a) N. R. Farnsworth, O. Akerele, A. S. Bingel, D. D. Soejarto and Z. Guo, *Bull. WHO*, 1985, **63**, 965–981; (b) WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023.
[3] F. W. Serturner, *Trommsdorff s J. Pharm. F. Ärzte. Apoth. Chem.* **1805**, *13*, 234–236.

importante en la percepción del poder de los productos naturales viniera con el aislamiento de la penicilina del cultivo bacteriano de *Penicillium notatum* en 1928 por Fleming.[4] La penicilina fue el primer antibiótico conocido proveniente de microorganismos por lo que Fleming, Florey y Chain recibieron el Premio Novel en 1945. Empezó aquí el periodo denominado como la "Edad Dorada" de los antibióticos, entre 1940 y 1962, donde se realizó un estudio intensivo de los microorganismos.[5]

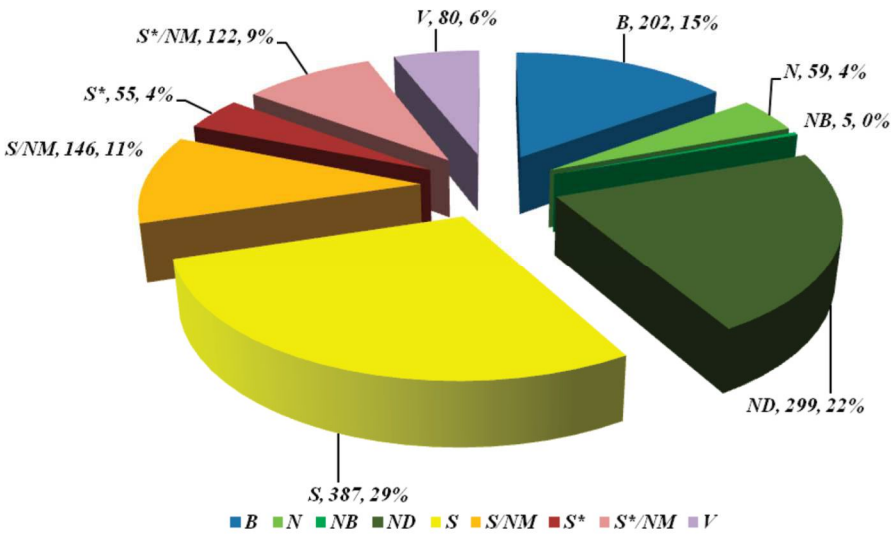
Desde esta época hasta aproximadamente 1990 los estudios y la comercialización de los productos naturales creció exponencialmente; el 78% de los antibióticos y el 74% de los anticancerígenos provenían de productos naturales o análogos. En el año 2001, 8 de los 30 fármacos más vendidos tenían este origen (simvastatina, pravastatina, amoxicilina, ácido clavulánico, claritromicina, azitromicina, ceftriaxona, ciclosporina y paclitaxel) y esto supuso un ingreso de $16 billones en EE.UU.[6]

La manera tradicional de buscar nuevos compuestos bioactivos de origen natural se basa en la extracción, aislamiento, purificación, determinación estructural de la molécula activa y por último, realización de ensayos biológicos; en general un proceso largo, laborioso y caro. Alrededor de 1990 las compañías farmacéuticas perdieron interés en el método tradicional al desarrollarse nuevas técnicas como el bioanálisis de alto rendimiento (HTS) que permiten ensayar quimiotecas de gran variedad estructural en diferentes dianas terapéuticas de manera eficaz y rápida.[7] Además, el desarrollo de la biología molecular y la genética permiten la identificación de nuevas dianas terapéuticas y este conocimiento junto con la química combinatoria y el avance en las técnicas espectroscópicas facilita el descubrimiento de nuevos medicamentos. Con la experiencia se ha demostrado que lo más eficaz para encontrar nuevas entidades bioactivas es la combinación de los productos naturales y la tecnología moderna.[7,8]

En la actualidad sigue habiendo un gran interés en el desarrollo de productos naturales como fármacos,[8a,9] no obstante, en realidad sólo se ha explorado el 10% de la biodiversidad terrestre. La naturaleza, además de ofrecer moléculas bioactivas, también sirve como inspiración para los químicos en el momento de definir nuevos proyectos o plantearse nuevos retos sintéticos. La relevancia de los productos naturales se refleja en un estudio realizado entre

[4] A. Fleming, *J. Exp. Path.,* **1929**, *10*, 226–236.
[5] S. B. Singh, J. F. Barrett, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1006–1015.
[6] S. D, Sarker, Z. Latif, A. Gray, *Natural Product Isolation* (Humana Press, USA), **2005**, 1–25.
[7] F. C. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 206–220.
[8] (a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Rep.* **2003**, *66*, 1022–1037; (b) R. Macarron, *Drug Discovery* Today **2006**, *11*, 277–279.
[9] (a) G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997,** *60,* 52–60; (b) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234; (c) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477; (d) *J. Nat. Prod.* **2012**, *750*, 311–335.

el 1/1/1981 al 31/12/2010 donde se clasifican las drogas aprobadas según su procedencia (Figura 1.1).[9d]




**B**: Biológicos, normalmente péptidos largos (>45 aa) o proteínas aisladas de un organismo/línea celular o producidos por biotecnología en un organismo huésped

**N**: Producto natural

**NB**: Producto natural de origen botánico

**ND**: Derivado de un producto natural (normalmente modificación semisintética)

**S**: Síntesis total (normalmente encontrado por *screening* o modificado de un agente existente)

**S***: Síntesis total donde el farmacóforo proviene de un producto natural

**V**: Vacuna

**/NM** Sufijo: mimético de un producto natural

**Figura 1.1.** Drogas aprobadas entre 1/1/1981 y 31/12/2010 (N= 1335).

Diversos investigadores han estudiado las diferencias moleculares de los productos naturales frente a los puramente sintéticos y las características generales de los productos naturales se pueden resumir en: [10]

[10] (a) T. Henkel, R. M. Brunne, H. Müller, F. Reichel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 643–647; (b) F. L. Stahura, J. W. Godden, L. Xue, J. Bajorath, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40,* 1245–1252; (c) M.–L. Lee, G. Schneider, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 284–289; (d) M. Feher, J. M. Schimidt, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218–227.

Elevada diversidad química (grupos funcionales)

Estructuras químicas complejas

Mayor número de estereocentros

Mayor número de átomos de oxígeno y en general, de heteroátomos

Mayor relación de anillos aromáticos frente a átomos pesados

Mayor número de átomos donadores y aceptores de electrones para formar puentes de hidrógeno

Mayor rigidez molecular

## 1.2. PRODUCTOS MARINOS

La profundidad de los océanos ha albergado un hábitat desconocido hasta los años 50, década en que se consiguió el desarrollo tecnológico necesario para acceder a la profundidad necesaria para poder iniciar el aislamiento, desarrollo y síntesis de productos naturales de origen marino.[11] Se calcula que el 70% de la superficie de la tierra es agua y se estima que en los océanos puede haber una biodiversidad de entre 3 y 500 millones de especies diferentes, más de la mitad de la biodiversidad global.[12] Los primeros productos marinos con actividad citotóxica fueron dos nucleósidos aislados de una esponja, *Cryptotethia cripta,* en el 1951 por W. Bergmann.[13]

Uno de los aspectos más interesantes de los productos naturales son las moléculas bioactivas que provienen del metabolismo secundario del organismo vivo.[14] El metabolismo secundario es una maquinaria biológica que se ha desarrollado a través de la evolución dando lugar a la creación de moléculas bioactivas para ayudar al organismo en la supervivencia. Las condiciones ambientales han hecho que en el mar se haya desarrollado más este metabolismo, como consecuencia, los microorganismos marinos disponen de rutas metabólicas muy sofisticadas y proporcionan moléculas de gran complejidad estructural. Todo ello hace que el interés por los productos naturales de origen marino haya aumentado exponencialmente.

[11] (a) T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2009**, *8*, 69–85; (b) K. B. Glaser, A. M. S. Mayer, *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 440–448; (c) I. Bhatnagar, S.–K. Kim, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2702–2720; (d) J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzer, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 160–258.
[12] (a) D. J de Vries, P. M Beart, *Trends. Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 275–279; (b) J. S. Gray, *Biodivers. Conserv.* **1997**, *6*, 153–175.
[13] W. Bergmann, R. J. Feeney, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981–987.
[14] C. C. Hughes, W. Fenical, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12512–12525.

Sin embargo, la investigación en este campo se encuentra con dificultades añadidas. En primer lugar está el acceso a los organismos de interés; muchos de ellos se encuentran en profundidades donde la presión condiciona los equipos y la maquinaria. En segundo lugar se encuentra el problema de la reproducibilidad de los medios de cultivo; por ejemplo, en el caso de algunas esponjas es necesario recoger su fauna microbiana para que su metabolismo reproduzca las condiciones naturales de forma que se puedan aislar los compuestos de interés. Por otro lado, existen las limitaciones propias de los productos naturales; se necesita gran cantidad de muestra inicial para conseguir material suficiente para estudiar los extractos. La síntesis total de las moléculas con actividad podría solventar el problema de la accesibilidad pero en muchos casos la complejidad estructural hace que la síntesis sea un reto. Por último, la actividad humana y la explotación de los océanos pueden llegar a comprometer el acceso a estos organismos marinos.

En la actualidad existen fármacos derivados de organismos marinos en el mercado lo que demuestra el progreso y el avance en las limitaciones previamente enumeradas.[15] Además, en un futuro próximo se espera que la cantidad fármacos se incremente ya que el número de compuestos de origen marino en fases preclínica y clínica ha aumentado considerablemente.[16]

### 1.2.1. Policétidos

En la década de los 50 Arthur Birch[17] comenzó con el estudio de la biosíntesis de los metabolitos denominados como policétidos que se caracterizan por su diversidad estructural y bioactividad.[18] El gran avance de la tecnología relacionada con encimas y genes de la década de los 80 ayudó a completar el conocimiento en este campo y en la actualidad se conoce que la biosíntesis de estos compuestos se debe al complejo multienzimático policétidosintasa (PKS).[18,19] La PKS está compuesta por un conjunto enzimático de cetosintasa (KS), aciltransferasa (AT) y proteína transportadora de acilo (ACP). Estas enzimas son las responsables de la condensación descarboxilativa, de la elongación de las unidades y de la retención del crecimiento del policétido, respectivamente. Además la PKS puede contener otros tres

[15] (a) A. M. S. Mayer, K. B. Glaser, C. Cuevas, R. S. Jacobs, W. Kem, R. D. Little, J. M. McIntosh, D. J. Newman, B. C. Potts, D. E. Shuster, *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 255–265; (b) C. Nastrucci, A. Cesario, P. Russo, *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* **2012**, *7*, 218–232.
[16] (a) K. Petit, J.–F. Biard, *Anticancer Agents Med. Chem.* **2013**, *13*, 603–631; (b) G. Gragg, P G. Grothaus, D. J. Newman, *J. Nat. Prod*. **2014**, *77*, 703−723; (c) D. J. Newman, G. M. Cragg, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 255–78.
[17] A. Birch, P. A. Massy–Westropp, C. Moye, *J. Aust. J. Chem.* **1955**, *8*, 539–544.
[18] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products; A Biosynthetic Approach* (John Willey, New York), **2001**.
[19] K. Arakawa, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 604–605.

elementos reductores: β-cetoreductasa (KR), deshidratasa (DH) y enolreductasa (ER). La biosíntesis comienza con la condensación de las unidades de acetilo y/o propionilo proporcionando intermedios con metilos e hidroxilos quirales. La encima KR ha sido muy estudiada y se cree que es la responsable de que los policétidos aparezcan en diferentes estados de oxidación[20] y origina que tengan una gran complejidad estructural que dificulta tanto su determinación estructural como su síntesis.[21] Además, algunos policétidos de origen marino presentan halógenos en sus estructuras,[22] por ejemplo, en el caso de la curacina A[23] se ha descubierto una enzima, la Cur A halogenasa (Hal), responsable de catalizar la cloración y es la *S*-adenosilmetionina halogenasa (SAM) en el caso de la salinosporamide A,[24] por otro lado, las halogenasas flavinodependientes incorporan el bromuro en el compuesto jamaicamida A.[25]

Nuestro interés reside en moléculas activas de origen marino, concretamente, en los policétidos pero cabe mencionar que tradicionalmente se han aislado de hongos, plantas y mixobacterias.[26] Los policétidos presentan un gran abanico de estructuras, actividades y procedencia como muestran los siguientes policétidos marinos de reciente descubrimiento (Figura 1.2).

De las diferentes especies de la bacteria *Streptomyces sp.* se descubrió la familia de las reveromicinas, policétidos espirocetales. Además de mostrar actividad antifúngica en *Candida albicans* muestra actividad citotóxica del orden µM en la línea celular humana del carcinoma espinocelular (KB) y leucemia (K562).[27] Del hongo *Penicillium chrysogenum* se aislaron las penicitidas A y B y como actividad biológica se puede destacar la inhibición del crecimiento en el patógeno *Alternaria brassicae*.[28] La malingamida 2 se aisló de la familia de cianobacterias *Lyngbya sordida*. Entre sus actividades destaca la antiinflamatoria y una modesta citotoxicidad en algunas líneas celulares.[29] Las simplextonas A y B se aislaron de la esponja *Plakortis simplex* y presentan citotoxicidad del orden µM en las líneas celulares del carcinoma de colón humano

[20] A. T. Keatinge–Clay, R. M. Stroud, *Structure* **2006**, *14*, 737–748.
[21] S. Essig, D. Menche, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1103–1120.
[22] C. S. Neumann, D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 99–109.
[23] D. Khare, B. Wang, L. Gu, J. Razelun, D. H. Sherman, W. H. Gerwick, K. Håkansson, J. L. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 14099–14104.
[24] A. S. Eustáquio, F. Pojer, J. P. Noel, B. S. Moore, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 69–74.
[25] D. J. Edwards, B. L. Marquez, L. M. Nogle, K. McPhail, D. E. Goeger, M. A. Roberts, W. H. Gerwick, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 817–833.
[26] (a) C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716; (b) D. Boettger, C. Hertweck, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 28–42.
[27] L. Fremlin, M. Farrugia, A. M. Piggott, Z. Khalil, E. Lacey, R. J. Capon, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1201–1211.
[28] S.–S. Gao, X.–M. Li, F.–Y. Du, C.–S. Li, P. Proksch, B.–G. Wang, *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 59–70.
[29] K. L. Malloy, F. A. Villa, N. Engene, T. Matainaho, L. Gerwick, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 95–98.

(HCT-116), carcinoma gástrico humano (SGC7901), en el cáncer cervical (HeLa) y en el adenocarcinoma de colon humano (SW480).[30]

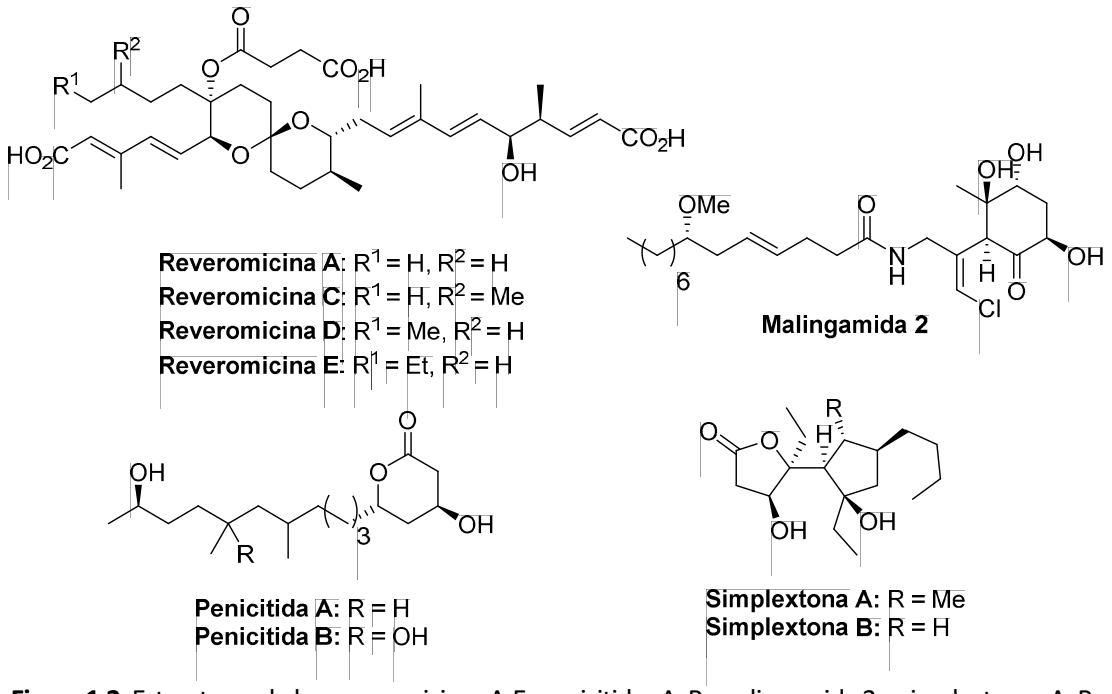



**Figura 1.2**. Estructuras de las reveromicinas A-E, penicitidas A, B, malingamida 2 y simplextonas A, B.

Macrólidos con anillo de tetrahidrofurano

Dentro de la diversidad estructural de los policétidos nuestro interés está centrado en los macrólidos con un anillo de tetrahidrofurano (THF).[31] Estos macrólidos están formados por un anillo macrocíclico de lactona y con un anillo de THF que puede aparecer fusionado o con puente. En el caso de estar fusionado el THF comparte dos carbonos con el macrociclo, en cambio, en el caso de estar con puente el THF comparte tres o cuatro átomos.

A continuación, se muestran macrólidos con anillos de THF que poseen actividad biológica y de reciente descubrimiento.

[30] X.–F. Liu, Y.–L. Song, H.–J. Zhang, F. Yang, H.–B. Yu, W.–H. Jiao, S.–J. Piao, W.–S. Chen, H.–W. Lin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3154–3157.
[31] A. Lorente, J. Lamariano–Merketegi, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567–4610.

*Oscillariolida*[32]

Durante un programa de *screening* se observó que la cianobacteria *Oscillatoria sp.* mostraba actividad inhibitoria del crecimiento celular en los huevos de asteroidea o estrella del mar. Con el objetivo de aislar y caracterizar la molécula activa se procedió al cultivo de esta alga, esto permitió aislar e identificar la oscillariolida como molécula activa para proceder a su determinación estructural utilizando técnicas espectroscópicas como la resonancia magnética nuclear (RMN) (Figura 1.3). En cuanto a su estructura los experimentos de correlación $^{1}H$-$^{1}H$ (COSY) mostraron que los hidroxilos de la cadena polihidroxilada estaban en la configuración *sin* relativa.

*Formidolida A*[33]

De la cianobacteria *Phormidium sp*. se aisló la formidolida A compuesto que posee una toxicidad elevada en el crustáceo artemia. La comparación de los espectros de la oscillariolida y formidolida A mostró que las dos contenían la misma cadena polihidroxílica (Figura 1.3). La configuración relativa de 11 de los estereocentros se estableció utilizando la información que ofrecen las constantes de acoplamiento (*J*) en diversos experimentos de RMN y la configuración absoluta se determinó utilizando la metodología desarrollada por Mosher.[34]

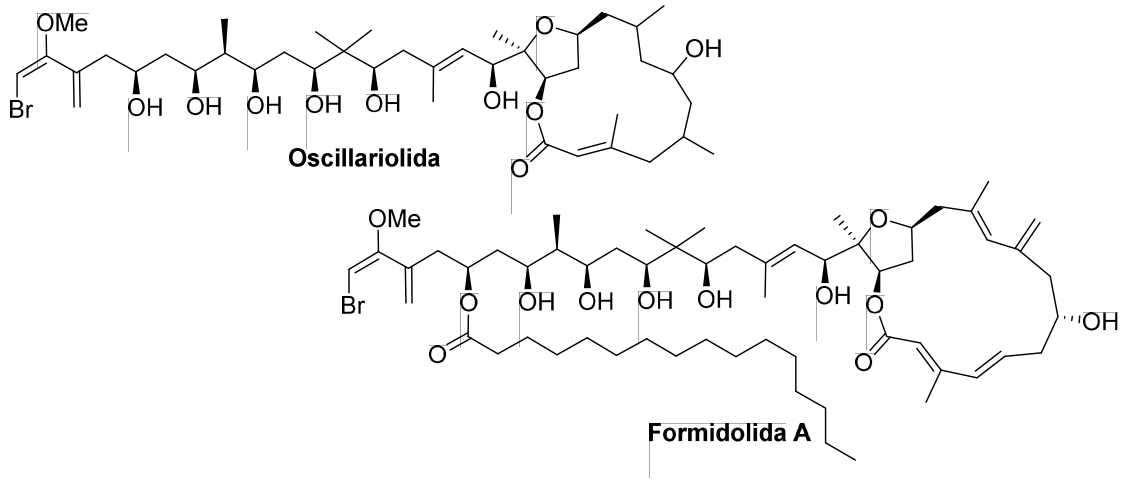



**Figura 1.3.** Estructura de oscillariolida y formidolida A.

[32] M. Murakami, H. Matsuda, K. Makabe, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2391–2392.
[33] (a) R. T. Williamson, B. L. Márquez, W. H. Gerwick, K. E. Kövér, *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 265–273; (b) R. T. Williamson, A. Boulanger, A. Vulpanovici, M. A. Roberts, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7927–7936; (c) *J. Org. Chem.* **2003**, *67*, 2060–2060.
[34] (a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519; (b) B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370–2374; (c) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104,*17–117.

*Caribenolida I*[35]

Cambiando las condiciones de cultivo de *Amphidinium sp.* (agua de mar enriquecida e iluminación fluorescente) se aisló el metabolito caribenolida I (Figura 1.4). Presenta una citotoxicidad importante, concentración inhibitoria del 50% ($IC_{50}$) 1,6 nM en HCT-116.

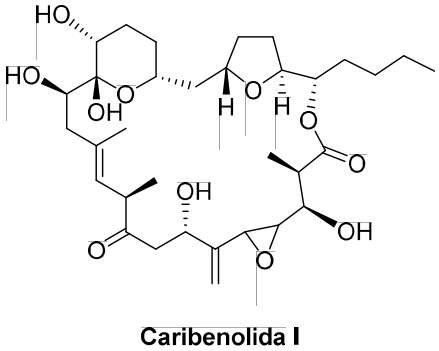



**Figura 1.4.** Estructura de caribenolida I.

*Anfidinolidas*[36]

Las anfidinolidas son metabolitos aislados del dinoflagelado *Amphidinium sp.* generados por la simbiosis con el platelminto *Amphiscolops sp.* Se conocen cuarenta anfidinolidas y quince de ellas contienen un anillo de THF fusionado o en puente (Figura 1.5). Entre sus actividades cabe destacar la actividad citotóxica de la anfidinolida C en una concentración nM para la línea celular de leucemia en ratas (L1210) y para KB.[36a] En la actualidad existen muchos grupos de investigación trabajando en la síntesis total de las anfidinolidas, en algunos casos con el objetivo añadido de confirmar la estructura y la configuración absoluta de los estereocentros.[31,36p]

[35] I. Bauer, L. Maranda, K. A. Young, Y. Shimizu, C. Fairchild, L. Cornell, J. Macbeth, S. Huang, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1084–1086.

[36] (a) J. Kobayashi, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, Y. Ohizumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 490–494; (b) J. Kobayashi, M. Ishibashi, T. Murayama, M. Takamatsu, M. Iwamura, Y. Ohizumi, T. Sasali, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3421–3423; (c) J. Kobayashi, M. Tsuda, M. Ishibashi, H. Shigemori, T. Yamasu, H. Hirota, T. Sasaki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1259-1261; (d) M. Ishibashi, M. Sato, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6928–6929; (e) J. Kobayashi, N. Yamaguchi, M. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4698–4700; (f) T. Kubota, T. Endo, M. Shiro, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *57*, 14565–14570; (g) M. Tsuda, T. Endo, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2000**, *16*, 1349–1352; (h) T. Kubota, T. Endo, M. Shiro, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6175–6179; (i) J. Kobayashi, T. Kubota, T. Endo, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **2001**, *3*, 134–142; (j) T. Kubota, M. Tsuda, J. Kobayashi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1363-1366; (k) T. Kubota, M. Tsuda, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1651–1656; (l) M. Tsuda, N. Izui, K. Shimbo, M. Sato, E. Fukushi, J. Kawabata, K. Katsumata, T. Horiguchi, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5339–5345; (m) M. Tsuda, N. Izui, K. Shimbo, E. Fukushi, J. Kawabata, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9109–9112; (n) T. Kubota, Y. Sakuma, M. Tsuda, J. Kobayashi, *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 83–87; (o) T. Kubota, A. Suzuki, M. Yamada, S. Baba, J. Kobayashi, *Heterocycles* **2010**, *82*, 333–338; (p) Y. Takahashi, T. Kubota, M. Imachi, M. R. Wälchli, J. Kobayashi, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 277–279.

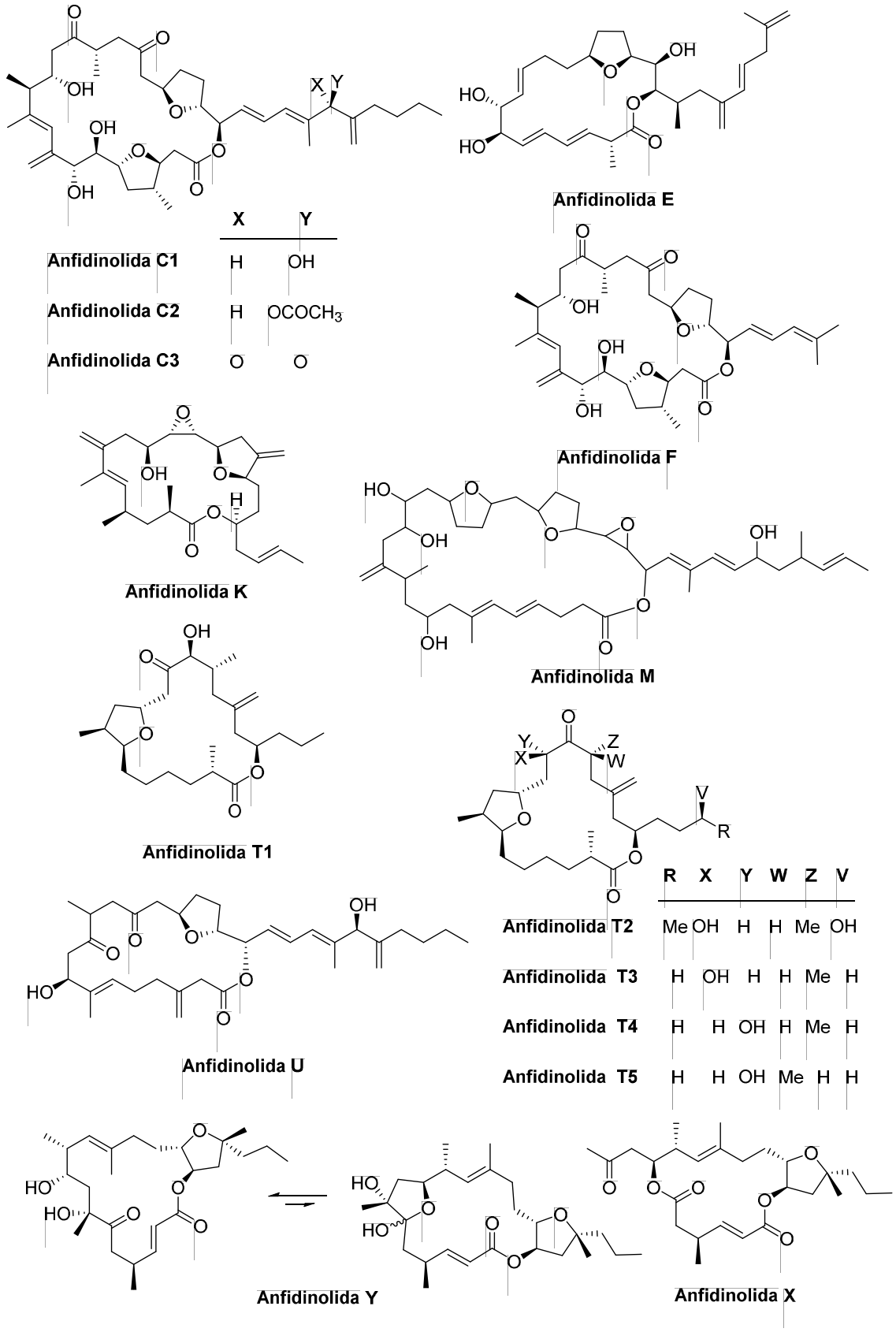
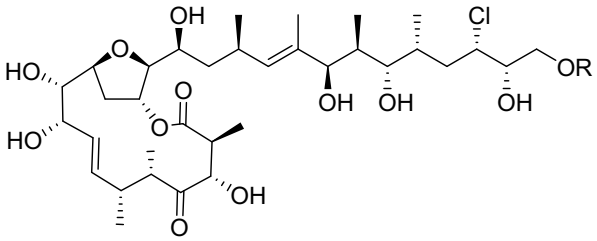



**Figura 1.5.** Estructuras de las anfidinolidas.

*Litofilipinas*[37]

Los macrólidos halogenados litofilipinas A, B y C fueron aislados del hidroide *Lytocarpus philippinus* y todos ellos ofrecen resultados positivos en la inhibición de tumores de cuello además de presentar toxicidad en las artemias y una modesta actividad antibacteriana (Figura 1.6). En la actualidad se sigue trabajando en la elucidación estructural de la litofilipina A ya que la estructura del producto obtenido por síntesis total y la del producto natural no corresponde.[38]




**Litofilipina A** R = H
**Litofilipina B** R = $COC_{14}H_{29}$
**Litofilipina C** R = 9-en-$COC_{17}H_{33}$

**Figura 1.6.** Estructuras propuestas para las litofilipinas.

*Leiodelidas A y B*[39]

Las leiodelidas A y B, también conocidas como leiodolidas A y B, fueron aisladas de la esponja marina *Leidermatium* recogida a 220 m de profundidad. La característica estructural de la leiodelida B es el anillo de THF pentasustituido con cuatro estereocentros, sin embargo, se necesita trabajar más en la síntesis para confirmar su estructura y esclarecer su estereoquímica (Figura 1.7).[40] La leiodelida B presenta actividad citotóxica para el cáncer de colon HCT-116.

[37] T. Řezanka, L. O. Hanuš, V. M. Dembitsky, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12191–12199.
[38] K. P. Jang, S. Y. Choi, Y. K. Chung, E. Lee, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2476–2479.
[39] (a) J. S. Sandler, P. L. Colin, M. Kelly, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7245–7251; (b) *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8684–8684.
[40] A. Larivée, J. B. Unger, M. Thomas, C. Wirtz, C. Dubost, S. Handa, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 304–309.

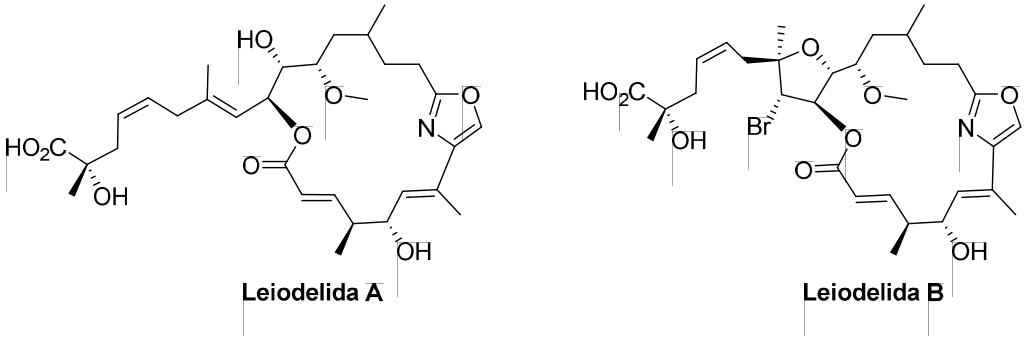
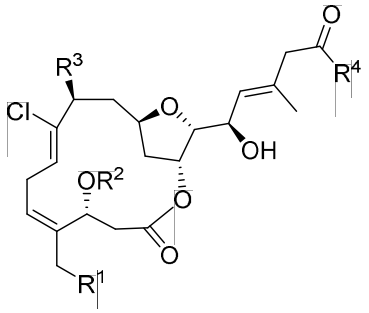



**Figura 1.7.** Estructuras propuestas para las leiodelidas A y B.

*Haterumalidas, oocidina A y biselidas*

La familia de las haterumalidas fue aislada de las esponjas *Ircinia* y de *Lissoclinum sp.* y entre las actividades biológicas destaca la haterumalida NA que presenta actividad citotóxica del orden µM en la línea celular de la leucemia (P338) (Figura 1.8).[41] La estructura inicial propuesta para la haterumalida NA fue corregida después de la síntesis total de la misma.[42] La occidina A y las biselidas presentan similitudes estructurales con las haterumalidas; la occidin A[43] es el diastereómero de la haterumalida NA y fue aislada de la planta *Serratia marcescens* mientras que las biselidas, análogos oxigenados de las haterumalidas, fueron aisladas del tunicado *Didemnidae sp.*[44]

[41] (a) K. Ueda, Y. Hu, *Tetrahedron* **1999**, *40*, 6305–6308; (b) N. Takada, H. Sato, K. Suenaga, H. Arimoto, K. Yamada, K. Ueda, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6309–6312.
[42] H. Kigoshi, M. Kita, S. Ogawa, M. Itoh, D. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 957–960.
[43] G. Strobel, J. –Y. Li, F. Sugawara, H. Koshino, J. Harper, W. M. Hess, *Microbiology* **1999**, *145*, 3557–3564.
[44] (a) T. Teruya, H. Shimogawa, K. Suenaga, H. Kigoshi, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1184-1185; (b) T. Teruya, K. Suenaga, S. Maruyama, M. Kurotaki, H. Kigoshi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6561–6567.



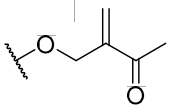
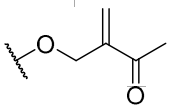
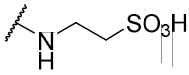

| | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ |
|---|---|---|---|---|
| **Haterumalida NA** | H | Ac | H | OH |
| **Haterumalida NB** | H | Ac | H | OBu |
| **Haterumalida NC** | H | Ac | OH | OBu |
| **Haterumalida ND** | H | Ac | OH | OH |
| **Haterumalida NE** | H | H | H | OH |
| **Haterumalida B** | H | Ac | H |  |
| **Biselida A** | OAc | Ac | H | OH |
| **Biselida B** | OAc | Ac | H |  |
| **Biselida C** | OH | Ac | H | OH |
| **Biselida D** | H | Ac | H |  |

**Figura 1.8.** Estructuras de haterumalidas y biselidas.

### 1.2.2. Cadenas polihidroxiladas

En algunos casos estos macrólidos aparecen con una cadena polihidroxílica lineal como en la oscillariolida y formidolida A. Recientemente se han encontrado compuestos polihidroxílicos aislados de organismos marinos con estructuras y actividades muy interesantes.

Por ejemplo el prorocentrol[45] (citotóxico), lingshuiol[46] A y B (citotóxicos) luteofanol[47] A, B y C y bahamaolidas[48] A (actividad antifúngica e inhibición de *Candida albicans*) y B (Figura 1.9).

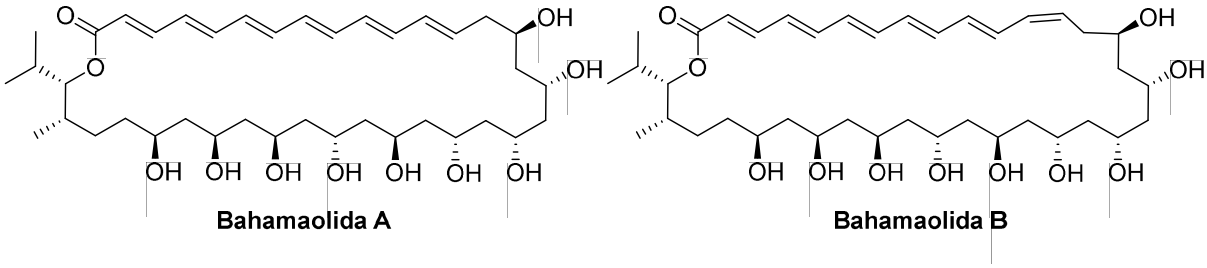



**Figura 1.9.** Estructuras de las bahamaolidas A y B.

## 1.3. NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA SÍNTESIS DE POLICÉTIDOS COMPLEJOS

En las últimas décadas ha aumentado notablemente el conocimiento de la ruta biosintética de los policétidos y la función de las enzimas implicadas en la misma,[49] como consecuencia, se han abierto nuevas vías para conseguir librerías de policétidos complejos sin recurrir a la síntesis. Se pueden definir tres nuevas tecnologías basadas en la manipulación genética con el objetivo de tener un acceso más fácil y barato a nuevos compuestos para su posterior estudio (Tabla 1.1).[50]

La ingeniería genética de los policétidos en su organismo natural es una manera segura y fácil de conseguir modificaciones, aunque permite pequeños cambios estructurales, se utilizó esta técnica para la síntesis de análogos de rapamicina.[51] En el caso de la expresión heterogénea

[45] K. Sugahara, Y. Kitamura, M. Murata, M. Satake, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3131–3138.
[46] (a) X.–C. Huang, D. Zhao, Y.–W. Guo, H.–M. Wu, E. Trivellone, G. Cimino, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5501–5504; (b) X.–C. Huang, D. Zhao, Y.–W. Guo, H.–M. Wu, L.–P. Lin, Z.–H. Wang, J. Ding, Y.–S. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3117–3120; (c) X.–M. Qi, B. Yu, X.–C. Huang, Y.–W. Guo, Q. Zhai, R. Jin, *Toxicon,* **2007**, *50*, 278–282.
[47] (a) Y. Doi, M. Ishibashi, H. Nakamichi, T. Kosaka, T. Ishikawa, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3820–3823; (b) T. Kubota, M. Tsuda, Y. Doi, A. Takahashi, H. Nakamichi, M. Ishibashi, E. Fukushi, J. Kawabata, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14455–14464.
[48] (a) D.–G. Kim, K. Moon, S.–H. Kim, S.–H. Park, S. Park, S. K. Lee, K.–B. Oh, J. Shin, D.–C. Oh, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 959–967; (b) S.–H. Lee, K. Moon, H. Kim, J. Shin, D.–C. Oh, K.–B. Oh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4291–4293.
[49] (a) K. J. Weissman, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A.* **2004**, *362*, 2671–2690; (b) M. A Fischbach, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468–3496; (c) G. D. Amoutzias, Y. Van de Peer, D. Mossialos, *Future Microbiol.* **2008**, *3*, 361–370.
[50] S. Peirú, H. C. Gramajo, H. G. Menzella, *Drug Discov. Today* **2010**, *7*, 95–146.
[51] M. A. Gregory, H. Petkovic, R. E. Lill, S. J. Moss, B. Wilkinson, S. Gaisser, P. F. Leadlay, R. M. Sheridan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4757–4760.

se utiliza un organismo huésped con una maquinaria biosintética más ágil, por lo tanto, permite prescindir del organismo de origen y utilizar un huésped para obtener nuevas estructuras de policétidos.[52] El rediseño de genes que codifican las PKS y la optimización del código genético en *E. Coli* es la tecnología más avanzada para la síntesis de nuevas moléculas, no obstante, se necesita más investigación para superar sus limitaciones.[53]

**Tabla 1.1**. Resumen de nuevas tecnologías en la biosíntesis combinatoria.

| | ***Ingeniería genética de los policétidos en su organismo natural*** | ***Expresión heterogénea de PKS*** | ***Rediseño de genes del PKS y optimización del código genético en E. Coli.*** |
|---|---|---|---|
| Ventajas | Es un método robusto.<br><br>Los precursores que dirigen la biosíntesis son capaces de introducir grupos funcionales nuevos. | Se utilizan organismos huésped de fácil crecimiento/manejo para avanzar más rápidamente.<br><br>Se pueden expresar PKSs de organismos no cultivables.<br><br>El ensamblaje genético *in vitro* permite agilizar la ingeniería genética. | El código genético se adapta al huésped.<br><br>No hace falta que el huésped tenga la maquinaria del PKS. |
| Desventajas | Pequeñas modificaciones estructurales<br><br>Muchas veces la ingeniería genética requiere tiempos largos de trabajo. | El organismo huésped tiene que tener el metabolismo precursor de PKS. | Bajos rendimientos.<br><br>Anclaje del nuevo código genético en lugares indeseados.<br><br>Falta de conocimiento en este campo. |

[52] H. G. Menzella, T.–T. Tran, J. R. Carney, J. Lau–Wee, J. Galazzo, C. D. Reeves, C. Carreras, S. Mukadam, S. Eng, Z. Zhong, P. B. M. W. M. Timmermans, S. Murli, G. W. Ashley, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1518–1521.
[53] (a) R. McDaniel, A. Thamchaipenet, C. Gustafsson, H. Fu, M. Betlach, M. Betlach, G. Ashey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 1846–1851; (b) A. Ranganathan, M. Timoney, M. Bycroft, J. Cortés, I. P. Thomas, B. Wilkinson, L. Kellenberger, U. Hanefeld, I. S. Galloway, J. Staunton, P. F. Leadly, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 731–741.

Cada vez hay más convicción que en el futuro se utilizarán estrategias que combinan la química y la biología para obtener y estudiar nuevas entidades moleculares para su aplicación como fármacos. En el campo de la determinación estructural se han empezado a combinar técnicas espectroscópicas conocidas como el RMN, la bioinformática y técnicas computacionales,[54] por lo tanto, la combinación de diferentes campos de la ciencia puede ser el futuro del avance en el descubrimiento de nuevos fármacos.

## 1.4. OBJETIVO SINTÉTICO

### 1.4.1. Estructuras de las formidolidas B-D

La presente Tesis Doctoral se enmarca dentro de un proyecto más amplio cuyo objetivo es la síntesis total y confirmación de la estructura de las formidolidas B, C y D. Estos compuestos están relacionados estructuralmente con la oscillariolida y la formidolida A (Figura 1.10). Además de poseer un macrólido con anillo THF las técnicas espectroscópicas y la comparación de espectros han demostrado que todos ellos poseen la misma cadena polihidroxílica.[33]

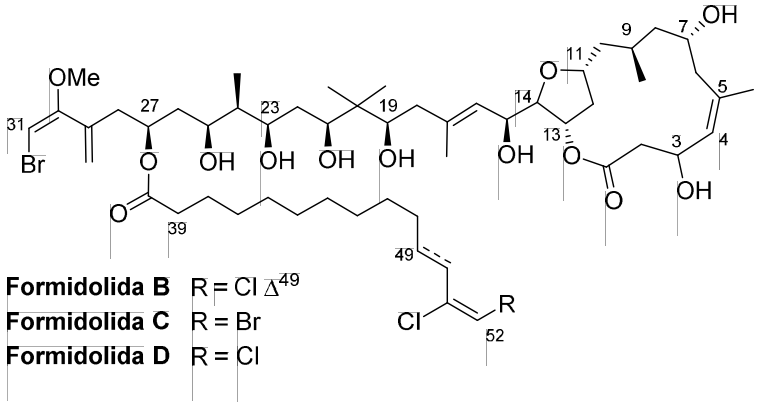



**Figura 1.10**. Estructuras de formidolidas B-D.

Las formidolidas B, C y D se aislaron en una esponja marina, familia *Petrosiidae*, al observar que el extracto mostraba actividad citotóxica. Investigadores del grupo de R&D de PharmaMar S.A. aislaron y determinaron la actividad de las formidolidas B, C y D, son citotóxicas a concentración µM en líneas celulares de cáncer de pulmón, colon y mama humanos (Tabla 1.2).

[54] S. Essig, D. Menche, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1103-1120.

**Tabla 1.2.** Valores de la concentración inhibitoria del crecimiento del 50% de las células ($GI_{50}$) para formidolidas B-D.

| Compuesto | A-549 | HT-29 | MDA-MB-231 |
|---|---|---|---|
| Formidolida B | 1,4 µM | 1,3 µM | 1,0 µM |
| Formidolida C | 1,3 µM | 0,8 µM | 0,5 µM |
| Formidolida D | 1,2 µM | 0,3 µM | 1,4 µM |

Líneas celulares: Pulmón (A-549), colon (HT-29) y mama (MDA-MB-231)

La estructura de las formidolidas B-D se determinó en base a sus datos espectroscópicos, fundamentalmente por sus espectros mono y bidimensionales de $^{1}H$ y $^{13}C$-RMN junto con masas de alta resolución (HRMS). En la estructura de las formidolidas se pueden distinguir tres grandes fragmentos: el macrociclo, la cadena polihidroxílica y el ácido graso.

El macrociclo: La característica principal de este macrólido es el anillo de THF, además, la macrolactona posee dos hidroxilos libres, un metilo ramificado y un doble enlace endocíclico trisustituido. El número total de estereocentros de este macrociclo es de seis más el doble enlace con la configuración *Z*. La configuración relativa de los estereocentros se elucidó utilizando experimentos *rotating-frame Overhauser effect spectroscopy* (ROESY) y con los análisis basados en las *J*. Sin embargo, no se pudo determinar la configuración relativa del C3

Cadena polihidroxílica: Está constituida por una cadena lineal de diecisiete carbonos sustituida por 5 hidroxilos libres, uno de ellos en forma de éster que une el poliol al ácido graso. Contiene además tres metilos, dos de ellos sobre el mismo carbono y un metóxido que forma parte de un éter de enol que se halla sustituido por un bromo en su carbono terminal. Por último posee un metilideno conjugado con el anterior bromoéter de enol. La comparación de espectros de las formidolidas B-D con la formidolida A mostraron que los polioles son idénticos[33]

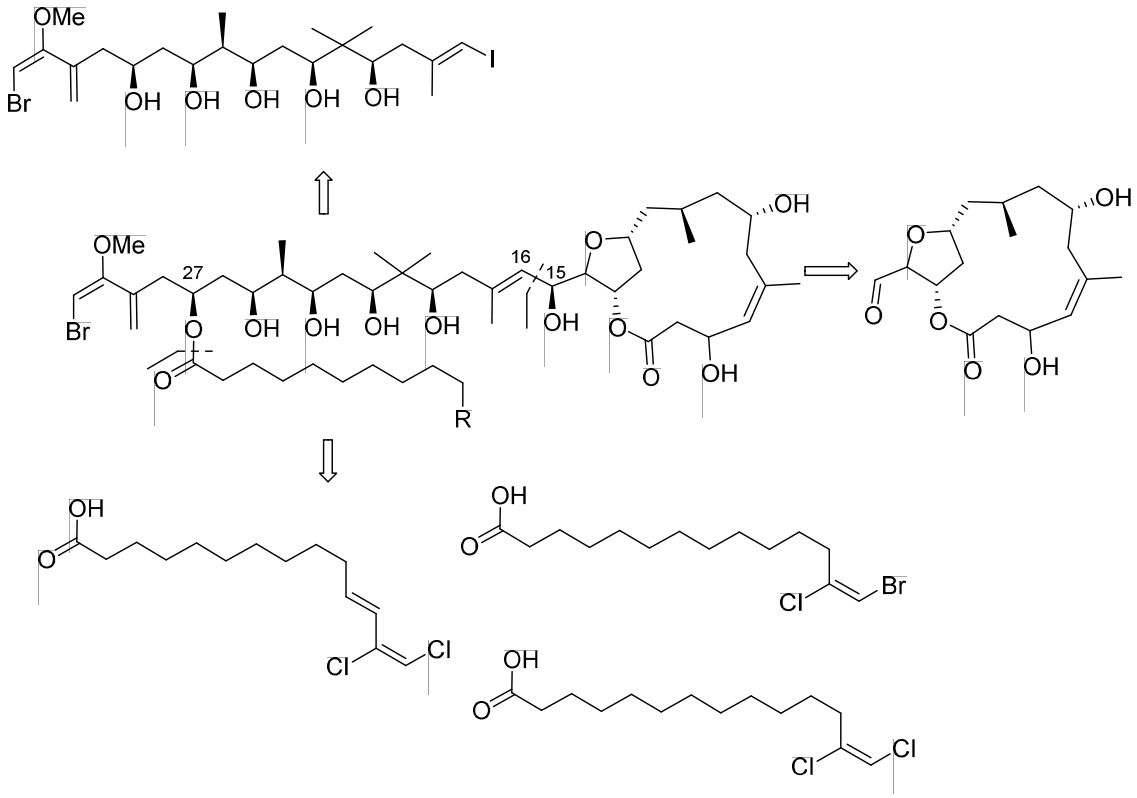
Ácido graso: Los ácidos grasos son diferentes para cada formidolida. Las diferencias residen en el número de insaturaciones; la formidolida B tiene dos dobles enlaces y las formidolidas C y D uno. La última diferencia entre las formidolidas radica en la naturaleza de los halógenos que sustituyen el alqueno terminal; las formidolidas B y D poseen dos átomos de cloro mientras que la formidolida C posee un sustituyente bromo en C52 y uno cloro en C51. La elucidación estructural determinó la configuración *E-E* para la formidolida B. Aunque las

formidolidas B-C fueron aisladas de una esponja marina, en la mayoría de los casos, las estructuras halogenadas se asocian a las cianobacterias[55]

La estructura y estereoquímica de las formidolidas queda pendiente de confirmación mediante la síntesis total de estas moléculas.

### 1.4.2. Análisis retrosintético

El análisis retrosintético común para las tres formidolidas B-D se basa en la división de las moléculas en tres fragmentos mediante la desconexión entre los enlaces C15-C16 y del éster entre el hidroxilo en C27 y el ácido graso (Esquema 1.1). La aproximación sintética se basa en la formación del éster entre la cadena polihidroxílica y el ácido graso y la formación del enlace entre C15-C16 mediante la adición de un derivado vinilorganometálico de la cadena polihidroxilada al aldehído del macrociclo.




**Esquema 1.1.** Análisis retrosintético de las formidolidas B-D.

[55] (a) G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1441–1449; (b) A. C. Jones, E. A. Monroe, E. B. Eisman, L. Gerwick, D. H. Sherman, W. H. Gerwick, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1048–1065.

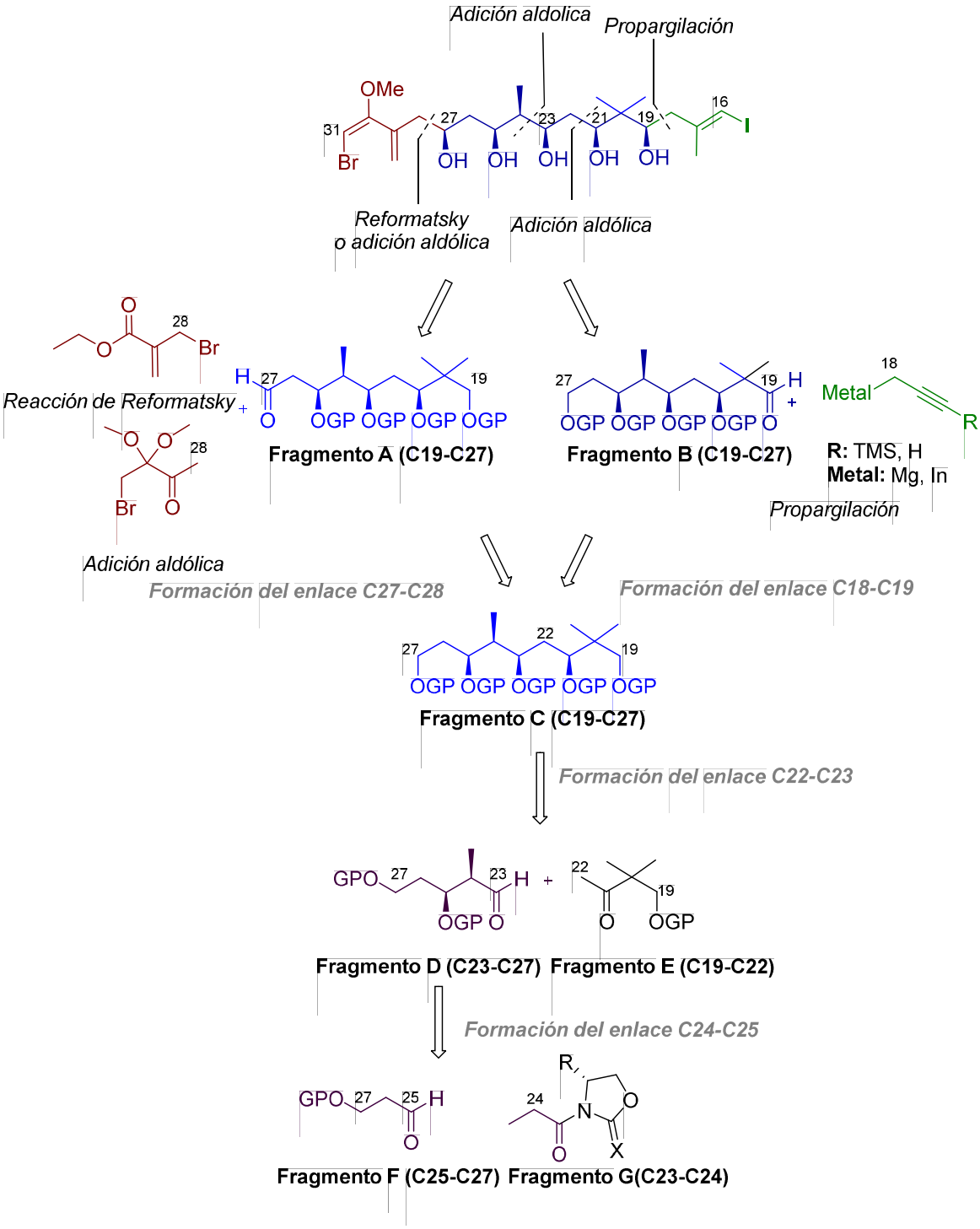
El objetivo de la presente Tesis Doctoral es la síntesis estereoselectiva de la cadena polihidroxílica y para este objetivo se propone el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 1.2.

En enlace C27-C28 se formará mediante una reacción tipo Reformatsky entre el bromoacrilato de etilo comercial y el carbonilo en C27 del **fragmento A** o bien por la reacción aldólica con la 4-bromo-3,3-dimetoxibutan-2-ona. En el caso de la reacción de Reformatsky se necesitará una etapa adicional para convertir el residuo acrilato al bromo derivado mediante la adición de un organolítico.

Se estudiará la propargilación entre un organomagnesiano y de un organoíndico sobre el C19 del **fragmento B** para formar el enlace C18-C19 con la estereoquímica (*R*)-$C^{19}$. La transformación del alquino terminal en el yodoalqueno entre el C16-C17 de la cadena polihidroxilada con la estereoquímica del doble enlace *E* se conseguirá mediante la carboaluminación y adición de yodo.

Para abordar los estudios de la formación de los enlaces C27-C28 y C18-C19 se partirá del **fragmento C** que se preparará mediante la adición aldólica por la formación del enlace C22-C23 entre el aldehído del **fragmento D** y la cetona del **fragmento E**. Cabe mencionar que aunque los **fragmentos A**, **B** y **C** corresponden a la fracción C19-C27 se diferencian en los grupos protectores de los hidroxilos y en los estados de oxidación de algunos grupos funcionales.

La síntesis del **fragmento D** comenzará con la adición aldólica entre los derivados acilados de oxazolidinonas y oxazolintionas comerciales (**fragmento G**) y aldehído que corresponde al **fragmento F** por la formación del enlace C24-C25.




**Esquema 1.2.** Análisis retrosintético de la cadena polihidroxílica de las formidolidas.

## 1.5. OBJETIVOS

El objetivo de la presente Tesis Doctoral es la síntesis estereoselectiva de la cadena polihidroxílica y el estudio de las condiciones experimentales para la unión entre el poliol y el macrociclo. Para este objetivo se necesitan utilizar estrategias basadas en la síntesis asimétrica. Las reacciones más destacadas son las adiciones aldólicas, reducciones diastereoselectivas y adiciones de organometálicos. Por otro lado, la estrategia sintética tiene que considerar la ortogonalidad de los grupos protectores. Además, al crear nuevos centros estereogénicos se necesita determinar la configuración relativa y absoluta de los mismos.

**Síntesis del fragmento C23-C27.** Para la construcción de este fragmento se estudiarán adiciones aldólicas con auxiliares quirales para dirigir la diastereoselectividad y formar el enlace C24-C25 con la estereoquímica (*S*)-$C^{25}$ y (*R*)-$C^{24}$. Con el objetivo de conseguir las condiciones óptimas, se utilizarán varias oxazolidinonas en combinación con diferentes ácidos de Lewis como los derivados del B y Ti, además se estudiará la influencia del grupo protector en C27 del aldehído, representado como el **fragmento F**.

**Síntesis del fragmento C19-C27.** La etapa clave para la obtención de este fragmento es la adición aldólica entre el aldehído correspondiente al **fragmento D** y la metilcetona representada como **fragmento E** para formar el enlace C22-C23. Se investigará ésta reacción en presencia de varios ácidos de Lewis y ligandos quirales y se comparará la diastereoselectividad que ofrece cada una de las condiciones. Finalmente se investigará la reducción enantioselectiva del carbonilo de la β-hidroxicetona al intermedio dihidroxílico.

**Elongación de la cadena.** La ortogonalidad de los grupos protectores será uno de los aspectos más importantes en la elongación de la cadena polihidroxílica. Se llevarán a cabo estrategias de protección y desprotección para llegar a intermedios sintéticamente avanzados. Se estudiarán también la formación de los enlaces C18-C19y C27-C28. El primero, por la reacción de propargilación entre el **fragmento B** y un derivado organometálico. El enlace C27-C28 se formará bien por la reacción de Reformatsky o por adición aldólica sobre el **fragmento A**. En ambos casos las reacciones deben ser diastereoselectivas ya que se busca la estereoquímica (*R*)-$C^{19}$ y (*S*)-$C^{27}$ respectivamente.

**Estudio de la formación del enlace entre el macrociclo y el poliol.** Con el objetivo de buscar condiciones óptimas para la unión del poliol y el macrociclo de las formidolidas B-D, se sintetizarán moléculas que mimeticen cada uno de los fragmentos. La formación del enlace entre estos fragmentos se estudiará utilizando tres metodologías diferentes con el objetivo de identificar las mejores condiciones de reacción que den buenos rendimientos y excesos diastereoméricos. Se ensayarán reacciones como la formación de organometálicos, la carboaluminación o la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (NKH) en presencia o no de distintos ácidos de Lewis. Después de analizar los resultados se elegirán las mejores condiciones para su posterior aplicación en la formación del enlace C15-C16 entre la cadena polihidroxílica y el macrociclo y la formación del nuevo estereocentro (*S*)-$C^{15}$.

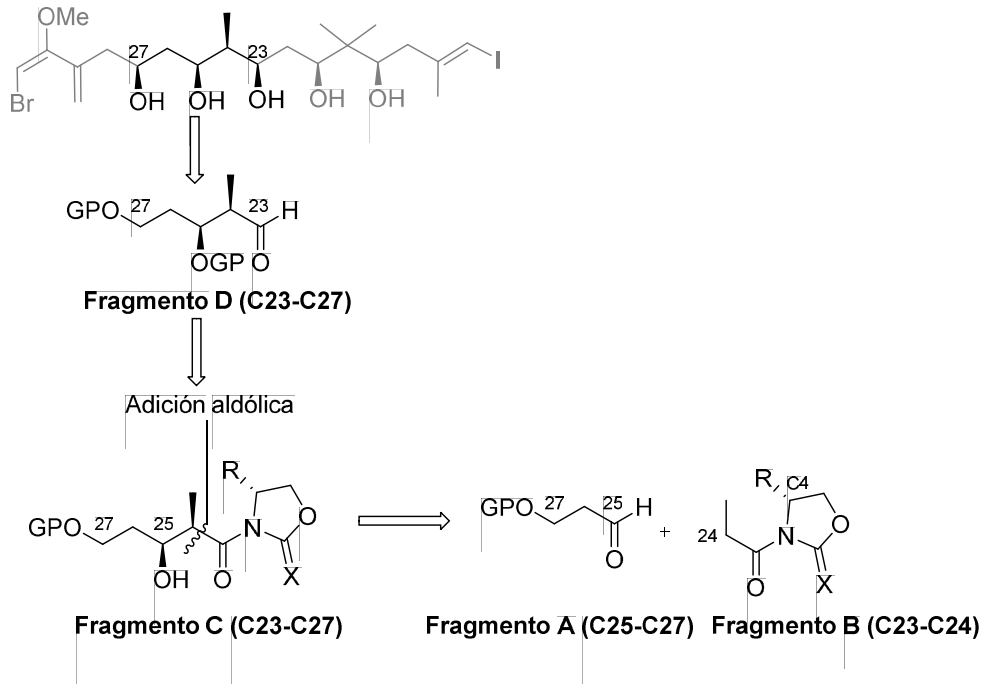
# CAPÍTULO 2:

*Síntesis del fragmento C23-C27*

## 2.1. INTRODUCCIÓN

En este Capítulo se describen los ensayos realizados para la síntesis del fragmento central del poliol C23-C27. Para alcanzar este objetivo la reacción más relevante será la adición aldólica de propionato con oxazolidinonas y oxazolidintionas quirales sobre aldehídos aquirales y obtener el aldol con dos nuevos estereocentros simultáneamente, (*S*)-$C^{25}$ y (*R*)-$C^{24}$.

Para abordar este reto se parte del alcohol comercial 1,3-propanodiol para preparar el aldehído que corresponde al fragmento C25-C27 (**fragmento A**) en dos etapas; monoprotección de un hidroxilo y oxidación al aldehído. Por otro lado, el fragmento C23-C24 de la cadena polihidroxílica se introduce utilizando oxazolidinonas y oxazolidintionas quirales comerciales aciladas (**fragmento B**). La unión entre los dos **fragmentos A** y **B** se realizará mediante la adición del enol del **fragmento B** sobre los aldehídos del **fragmento A** y para ello se ensayarán varios ácidos de Lewis (Esquema 2.1). Para la formación del fragmento C23-C27 (**fragmento D**) se protege el hidroxilo en C25 del **fragmento C**, se reduce el carbamato al hidroxilo y con la posterior oxidación rinde el aldehído que responde al **fragmento D**.




**Esquema 2.1.** Análisis retrosintético del fragmento C23-C27.

La reacción más relevante en este Capítulo es la adición aldólica entre el **fragmento A** y **B** para dar el aldol que corresponde al **fragmento C** con rendimientos y excesos

diastereoméricos elevados. Las características principales a tener en cuenta en esta adición aldólica se pueden resumir en las siguientes particularidades:

El aldehído, el **fragmento A**, no contiene ningún centro estereogénico. Adicionalmente, se estudia la influencia del grupo protector del hidroxilo en C27

El **fragmento B**, posee un inductor. Se utilizan varias oxazolidinonas y oxazolidintionas, conocidas como auxiliares de Evans y se estudia la influencia que pueden tener los sustituyentes en la posición C4 del anillo heterocíclico

La adición se estudiará utilizando los ácidos de Lewis $(Bu)_2BOTf$ y $TiCl_4$

En la formación del enlace C23-C24 se crean dos nuevos estereocentros simultáneamente, (*S*)-$C^{25}$ y (*R*)-$C^{24}$

A continuación se exponen los resultados obtenidos en la síntesis del fragmento C23-C27 de la cadena del poliol con especial énfasis en los aspectos teóricos y experimentales de las reacciones aldólicas tipo propionato.

## 2.2. PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

En el estudio de las adiciones aldólicas se investiga la influencia del grupo protector del hidroxilo en la posición C27 del aldehído, para ello se preparan los aldehídos **1a** y **1b** que corresponden al **fragmento A** (Figura 2.1). La síntesis de **1a** y **1b** comienza con la monoprotección del 1,3-propanodiol comercial con el cloruro de *p*-metoxibencilo (PMB) o cloruro de triisopropilsililo (TIPS) para después oxidarlos y llegar a los aldehídos **1a** y **1b**, respectivamente. La naturaleza electrónica y estérica de estos grupos protectores es diferente y se estudia la posible influencia en el rendimiento y exceso estereoquímico.

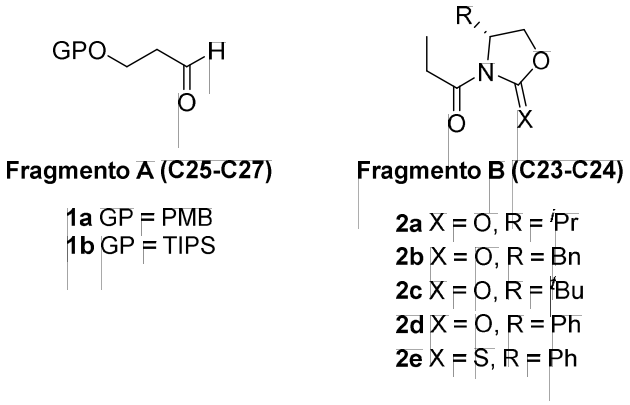



**Figura 2.1**. Los materiales de partida **1a-b** y **2a-e**.

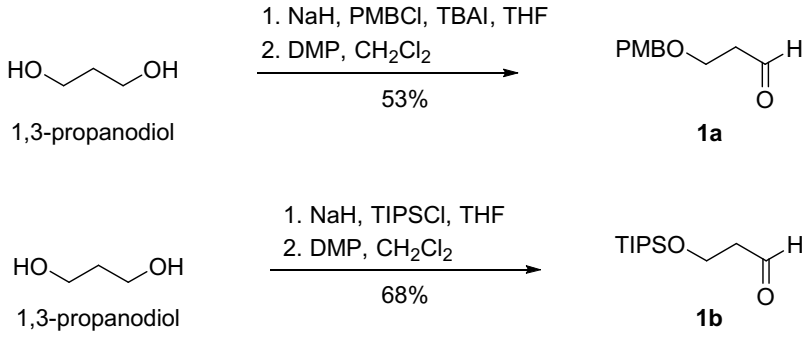
Los sustituyentes de los auxiliares de Evans pueden influir en el rendimiento y en el exceso diastereomérico de las adiciones, por ello, se parte de oxazolidinonas y oxazolidintionas comerciales enantioméricamente puras con diferentes sustituyentes en la posición C4. A continuación se acilan para llegar al intermedio **2** que representa al **fragmento B** (Figura 2.1).

El estudio de las adiciones aldólicas nos dará la mejor combinación de aldehído, oxazolidinona u oxazolidintiona y ácido de Lewis para conseguir el aldol **3**, **fragmento C**, con buen rendimiento y exceso estereoquímico.

### 2.2.1. Síntesis de los aldehídos 1a y 1b

Para sintetizar los aldehídos **1a** y **1b** se parte del 1,3-propanodiol comercial y se realiza la monoprotección por formación del anión con NaH en THF, después se añade el correspondiente halogenuro.[1] La monoprotección con PMBCl[2] se favorece al añadir ioduro de tetrabutilamonio (TBAI) en cantidades catalíticas para aumentar solubilidad de los reactivos. Los alcoholes monoprotegidos se oxidan a aldehído utilizando Dess-Martin periodinato (DMP, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona) obteniendo los aldehídos **1a** y **1b** con rendimientos satisfactorios después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 2.2).

[1] A. B. Smith III, J. A. Jurica, S. P. Walsh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5625–5628.
[2] F. Coelho, G. Diaz, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1647–1656.




**Esquema 2.2.** Preparación de los aldehídos **1a** y **1b**.

### 2.2.2. Acilación de los auxiliares de Evans

Las oxazolidinonas y oxazolidintionas, popularmente conocidas como auxiliares de Evans, se utilizan para la inducción asimétrica de la adición aldólica. Un auxiliar quiral interno es un compuesto ópticamente activo que se incorpora temporalmente en un compuesto orgánico para inducir quiralidad en una determinada reacción y conseguir nuevos centros quirales con una estereoquímica predeterminada.[3]

Los auxiliares quirales internos se utilizan en cantidades estequiométricas, aunque no sea lo óptimo desde el punto de vista de la economía de átomos, la fiabilidad de sus resultados ha extendido su uso al escalado sintético.[4] A partir de un compuesto comercial la introducción de un auxiliar quiral, normalmente, es sencilla y los compuestos son fáciles de purificar. Si se compara con la preparación de catalizadores quirales éstos resultan mucho más complejos y susceptibles a la forma estructural de cada molécula, por eso, es recurrente el uso estequiométrico de los auxiliares quirales internos.

Los auxiliares de Evans fueron descritos como tales en 1981[5] y a partir de estos compuestos se han descrito una gran variedad de análogos (Figura 2.2)[3] y su aplicación se ha extendido a otros procesos diastereoselectivos como cicloadiciones, adiciones de Michael y Diels-Alder, entre otros.[6] Existen otros compuestos que se utilizan como auxiliares quirales en

[3] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1149–1188.
[4] V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734–2793.
[5] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
[6] (a) J. Montgomery, G. M. Wieber, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6255–6263; (b) T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093–2126; (c) C. L. Gibson, K. Gillon, S. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6733–6736; (d) C. Gaul, K. Schärer, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3059–3073; (e) S. D. Bull, S. G. Davies, M.–S. Key, R. L. Nicholson, E. D. Savory, *Chem. Commun.* **2000**, 1721–30

adiciones aldólicas, por ejemplo, las *N,N*-dialquilhidrazonas[7] o las canforsultamas de Oppolzer,[8] sin embargo, los auxiliares de Evans han sido los más utilizados.

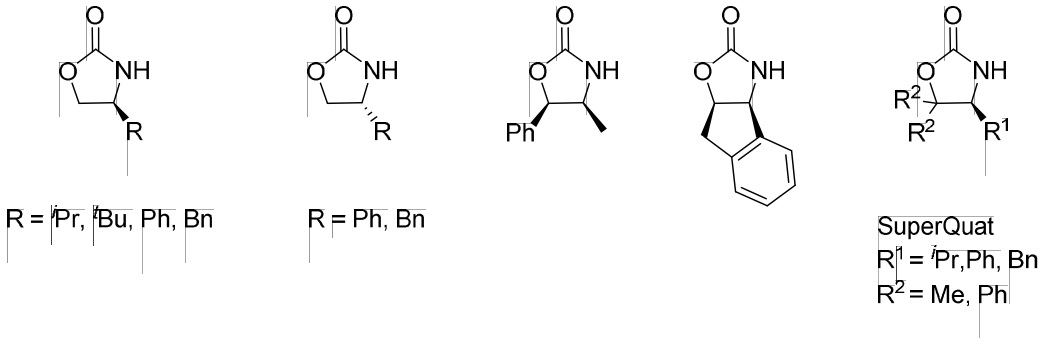



**Figura 2.2.** Estructura de los auxiliares de Evans más comunes.

Existe una nomenclatura particular para nombrar los diferentes diastereómeros procedentes de las adiciones aldólicas con auxiliares de Evans (Figura 2.3):[9]

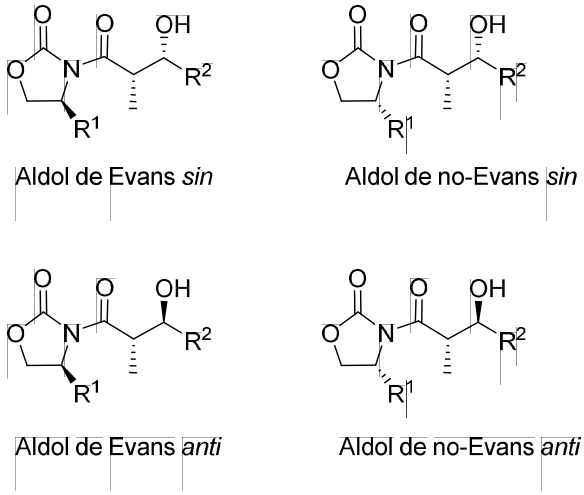



**Figura 2.3.** Nomenclatura para aldoles con auxiliares de Evans.

1722; (f) K. Alexander, S. Cook, C. L. Gibson, A. R. Kennedy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1538–1549; (g) C. Anaya de Parrodi, A. Clara–Sosa, L. Pérez, L. Quintero, V. Marañón, R. A. Toscano, J. A. Aviña, S. Rojas–Lima, E. Juaristi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 69–79.

[7] R. Lazny, A. Nodzewska, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386–1434.

[8] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1061–1090.

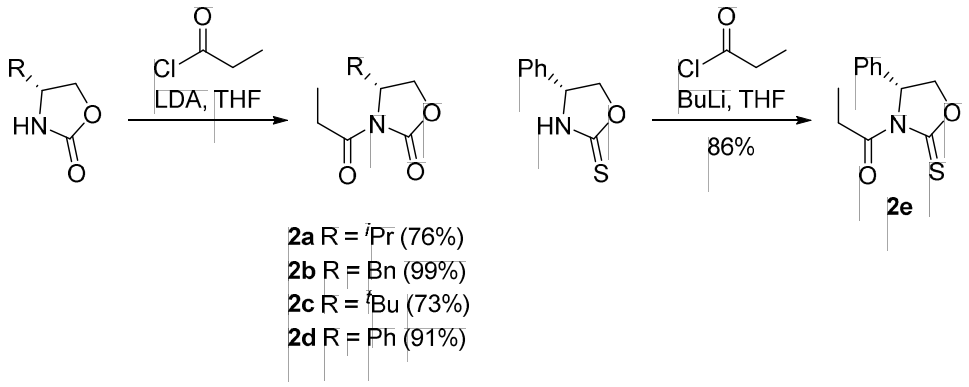
[9] C. B. Shinisha, R. B. Sunoj, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12319–12330.

La nomenclatura *sin*/*anti* representa la orientación relativa del metilo y del hidroxilo

En el caso de que la orientación relativa del metilo y el hidroxilo sea *sin* y el sustituyente en C4 del auxiliar este al lado opuesto se llamaran aldol de Evans *sin*. Al contrario, si están al mismo lado, aldol de no-Evans *sin*

En el caso de que la orientación relativa del metilo y el hidroxilo sea *anti* y el sustituyente en C4 del auxiliar este al lado opuesto del hidroxilo se llamaran aldol de no-Evans *anti*. Al contrario, si están al mismo lado aldol de Evans *anti*

Se han elegido oxazolidinonas comerciales enantioméricamente puras con diferentes sustituyentes en la posición C4, isopropilo ($^{i}$Pr), bencilo (Bn), *terc*-butilo ($^{t}$Bu) y fenilo (Ph) para estudiar la influencia de los sustituyentes en las adiciones aldólicas. La acilación de las oxazolidinonas se realiza con cloruro de propanoilo y diisopropilamiduro de litio (LDA) como base disuelta en THF para dar las correspondientes oxazolidinonas aciladas **2a-d** con buenos rendimientos.[10] Adicionalmente, se estudia la reacción con (*R*)-4-fenil-oxazolidin-2-tiona[11] y se utiliza BuLi como base para la acilación y llegar al **2e** (Esquema 2.3). En todos los casos la acilación de los auxiliares de Evans se obtiene con buenos rendimientos después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice.




**Esquema 2.3.** Síntesis de los auxiliares de Evans **2a-e**.

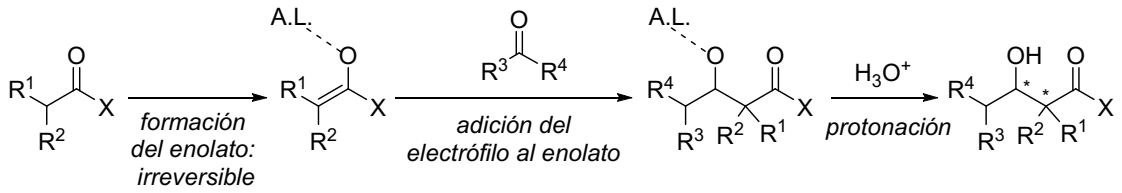
[10] D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154–1156.
[11] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902.

## 2.3. ADICIONES ALDÓLICAS

La adición aldólica tipo propionato con control cinético es la metodología sintética utilizada para formar el enlace C24-C25 entre los auxiliares de Evans acilados **2a-e** y los aldehídos **1a-b.** De esta forma se obtiene de forma estereoselectiva un compuesto con dos estereocentros; el hidroxilo (*S*)-OHC[25] y el metilo (*R*)-MeC[24].

La reacción aldólica es una adición de un compuesto carbonílico enolizable sobre un aldehído o cetona para dar un compuesto -hidroxicarbonílico denominado aldol.[12]

Las adiciones aldólicas que se estudian a lo largo de este trabajo se realizan bajo control cinético y como procedimiento general, se añade un ácido de Lewis para coordinar con el carbonilo enolizable seguido de una base a baja temperatura para formar el enolato bajo control cinético y equilibrio irreversible. Se añade el electrófilo sobre el enolato y después de protonar el aldolato se obtiene el aldol con dos nuevos centros estereogénicos (Esquema 2.4).




A.L.: Ácido de Lewis
$R^1$, $R^2$: H, alquilo, alilo, OR, $NR_2$
$R^3$, $R^4$: H, alquilo
X: H, alquilo, alilo, OR, $NR_2$, OM

**Esquema 2.4.** Esquema general para las reacciones aldólicas con control cinético.

La selectividad de las reacciones aldólicas está sujeta a varios factores como la naturaleza del metal (Li, Mg, etc.) o ácido de Lewis (derivados de B, Al, Ti, Sn, etc.), la presencia de centros estereogénicos en los sustratos y la naturaleza de los sustituyentes.

[12] M. Braun, *Modern Aldol Reactions Vol.1* (Wiley-VCH, Weinheim), **2004**, 1–53.

Si bien cada compuesto requiere de una estrategia sintética diferente que facilite el control de la estereoquímica, las diferentes opciones para inducir quiralidad en la reacción aldólica en particular son:[13]

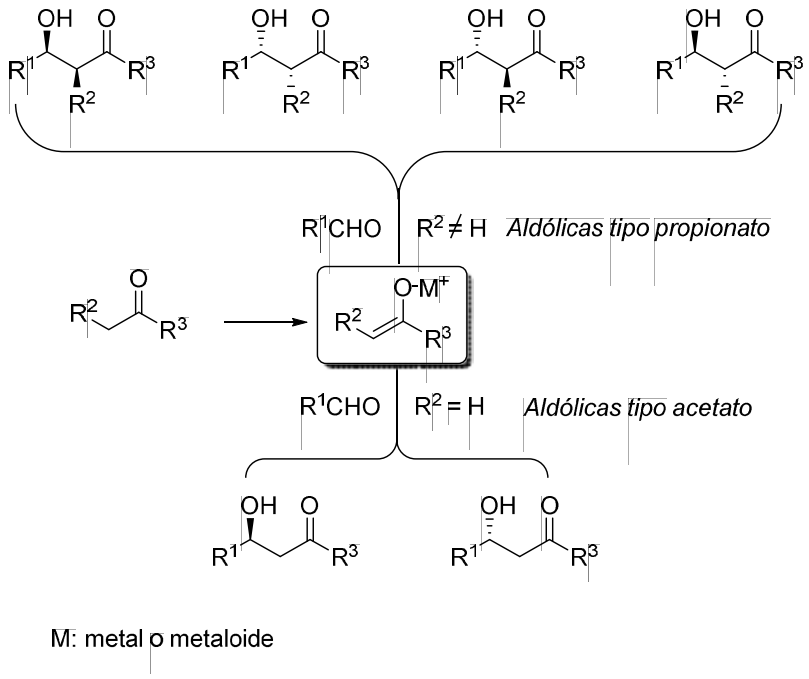
Uso de auxiliares quirales internos

Uso de auxiliares quirales externos a nivel estequiométrico o a nivel catalítico

Control de la estereoquímica por sustrato

### 2.3.1. Reacciones aldólicas tipo propionato y acetato

Los sustituyentes del carbono enolizable pueden originar dos tipos de adiciones aldólicas; reacciones aldólicas tipo propionato cuando el $R^2 \neq H$ y aldólicas tipo acetato en caso de que $R^2 = H$. En el primer caso, se pueden obtener cuatro diastereómeros y en las aldólicas tipo acetato dos enantiómeros ($R^3$ sin estereocentros) (Esquema 2.5).[12,14]




**Esquema 2.5.** Esquema para aldólicas tipo propionato y acetato.

[13] (a) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36–44; (b) *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.

[14] N. Khiar, I. Fernández, A. Alcudia, M. V. García, R. Recio, *Carbohydrates-Tools for Stereoselective Syntheis*, (Wiley-VCH), **2013**, 47–63.

### 2.3.2. Análisis de los estados de transición[15]

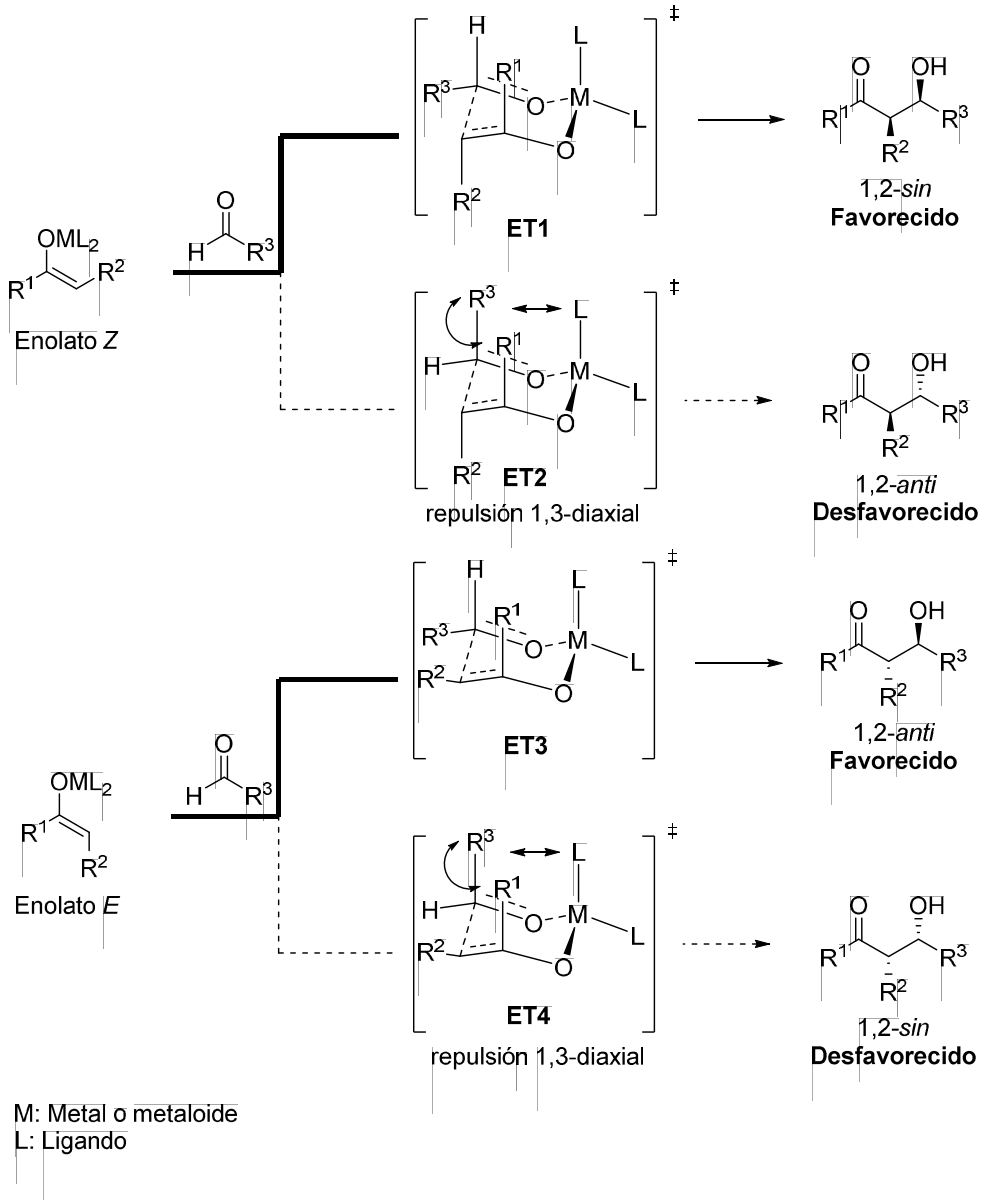
La ventaja de las reacciones aldólicas tipo propionato radica en la posibilidad de deducir la diastereoselectividad del aldol resultante del proceso utilizando el modelo de los estados de transición elaborado por Zimmerman y Traxler[16] (Esquema 2.6). Puesto que la estereoquímica del enolato puede ser *E* o *Z* y la reacción transcurre por un estado de transición de seis miembros tipo silla se deduce que los enolatos *Z* producen 1,2-*sin* aldoles, mientras que los enolatos *E* rinden 1,2-*anti* aldoles. Si analizamos los estados de transición (**ET**), se puede observar que el **ET2** es menos estable que el **ET1** ya que existe una interacción 1,3 diaxial entre los sustituyentes $R^1$, $R^3$ y con el ligando del metal. Debido a esto, el estado de transición **ET1** está favorecido energéticamente y los enolatos *Z* ofrecen 1,2-*sin* aldoles. Ocurre exactamente lo mismo para los enolatos *E*: el estado de transición **ET3** está favorecido frente al **ET4**, por ello, los enolatos *E* ofrecen 1,2-*anti* aldoles.

El modelo Zimmerman y Traxler se ha modificado para adaptarlo a diferentes reacciones y sustratos para entender y racionalizar adecuadamente los resultados experimentales. Estas variaciones residen en la geometría del estado de transición y en algunos casos se utiliza la química computacional para su justificación.[17]

Para las reacciones aldólicas de acetato[18] son posibles otros estados de transición además de los propuestos por Zimmerman y Traxler y se deben considerar otras geometrías. Como los elementos estructurales que controlan la diastereoselectividad facial del enolato no siempre conducen al mismo diastereómero, se obtienen mezclas de diastereómeros en la mayoría de los casos.

[15] (a) L. C. Dias, E. C. Polo, E. C. de Lucca, M. A, B. Ferreira, *Modern Methods in Stereoseletive Aldol Reactions,* (Wiley-VCH), **2013**, 293–375; (b) D. E, Ward, *Modern Methods in Stereoseletive Aldol Reactions,* (Wiley-VCH), **2013**, 377–429.
[16] H. E. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
[17] (a) C. Gennari, R. Todeschini, M. G. Beretta, G. Favini, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 612–616; (b) R. W. Hoffmann, *Pure. Appl. Chem.* **1988**, *60*, 123–130; (c) A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613–2636.
[18] (a) X. Ariza, J. Garcia, P. Romea, F. Urpí, *Synthesis* **2011**, 2175–2191; (b) P. Romea, F. Urpí, *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions,* (Wiley-VCH), **2013**, pp. 1–81.

Además, en los casos particulares de adiciones de sililéteres de enol a aldehídos en presencia de un ácido de Lewis (reacción de Mukaiyama[19]) se prescinde del modelo "cerrado" tipo silla propuesto por Zimmerman y Traxler por otro modelo "abierto".[20]




**Esquema 2.6.** Modelo propuesto por Zimmerman y Traxler.

[19] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.
[20] (a) S. E. Denmark, W. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 707–709; (b) C. T. Wong, M. W. Wong, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1425–1430.

### 2.3.3. Control diastereomérico

Se pueden diferenciar dos tipos de control de diastereoselectividad, una es la simple y la otra es la inducida. En términos generales se habla de diastereoselectividad simple en las reacciones aldólicas tipo propionato ya que depende de la conformación del enolato y el estado de transición y se puede utilizar el modelo de Zimmerman y Traxler para deducir la diastereoselectividad (véanse apartados 2.3.1 y 2.3.2). En cambio, en las aldólicas tipo acetato no existen modelos tan robustos como el de Zimmerman y Traxler, por eso, la diastereoselectividad de la reacción suele ser más impredecible. Por ello, en la mayoría de los casos se utilizan diferentes combinaciones de reactivos para la inducción de la diastereoselectividad:[12]

Reacción entre un enolato quiral con un aldehído quiral o aquiral

Reacción de un enolato aquiral con un aldehído quiral

Reacción entre un enolato aquiral y un aldehído aquiral en presencia de un catalizador quiral (incluyendo enzimas o anticuerpos), ligando quiral o disolvente quiral

## 2.4. RESULTADOS EXPERIMENTALES DEL ESTUDIO DE LAS ADICIONES ALDÓLICAS

En este apartado se describen los ensayos realizados para obtener el aldol de Evans *sin* **3**, previamente denominado como **fragmento C**, con rendimientos y excesos diastereoméricos altos y para ello se realiza un estudio donde se analizan la influencia del volumen de los sustituyente en la posición C4 del auxiliar de Evans **2**, la influencia del grupo protector del hidroxilo en la posición C27 del aldehído **1** y el ácido de Lewis.

La adición aldólica objeto del presente estudio es una adición aldólica tipo propionato ya que los auxiliares de Evans rinden un enolato sustituido, por lo tanto, la diastereoselectivadad de la reacción se puede racionalizar utilizando los modelos de transición propuestos por Zimmerman-Traxler. Para obtener el aldol de Evans *sin* se necesita la formación del enolato *Z* y tanto los estudios teóricos como los resultados experimentales existentes en la literatura muestran que los derivados del boro y titanio son los más ácidos de Lewis más apropiados para dar los enolatos *Z*.[12]

### 2.4.1. $(Bu)_2BOTf$ como ácido de Lewis

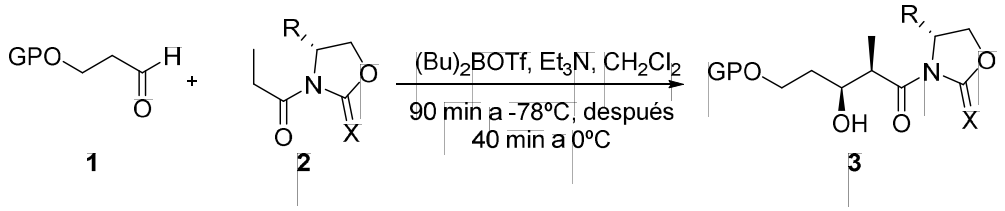
En este apartado se resumen los resultados obtenidos en la adición aldólica entre los derivados del auxiliar de Evans **2a-e** y los aldehídos **1a-b** utilizando $(Bu)_2BOTf$ como ácido de Lewis para dar aldoles de Evans *sin* **3a-j**. El objetivo es estudiar el efecto del grupo protector en C27, TIPS o PMB, del aldehído y los sustituyentes en C4 de los auxiliares de Evans con los enoles de boro.

El procedimiento experimental[21] consiste en la formación del enol por adición de trietilamina, $Et_3N$, sobre una solución de los derivados de Evans **2a-e** en $CH_2Cl_2$ y el derivado del trifluorometansulfonato de boro (TfO). La formación de los enoles se reconoce porque la solución toma un color característico rojo intenso. Después se añade una disolución del aldehído **1a-b** a baja temperatura, transcurrido el tiempo de reacción se añade una mezcla de $H_2O_2$ 30% wt. en $H_2O$ y MeOH para deshacer el complejo borónico. En todos los casos se consiguen rendimientos moderados pero un excelente exceso diastereomérico que se determina después de purificar los crudos de reacción por cromatografía en gel de sílice (*r.d.* >99:1 por RMN) (Tabla 2.1).

Los mejores rendimientos se obtienen con la combinación del aldehído **1a** y el auxiliar de Evans acilado **2a**. Se consiguen rendimientos ligeramente mejores con PMB como grupo protector del hidroxilo en C27 del aldehído que con TIPS. Los sustituyente poco voluminosos en los auxiliares de Evans dan mejores rendimientos y no se observa una diferencia significativa con la combinación de la oxazolidintiona **2e** y el aldehído **1a**. En cambio, no se observa producto con la combinación de la oxazolidintiona **2e** y el aldehído **1b**.

[21] T. Anderl, L. Nicolas, J. Münkemer, A. Baro, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Jansen, G. Höfle, R. E. Taylor, S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 942–945.

**Tabla 2.1.** Resultados obtenidos en la adición aldólica con $(Bu)_2BOTf$ como ácido de Lewis.




| *Aldehído* | *Auxiliar de Evans acilado* | | | *Aldol* | *Rendimiento (%)* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **R** | **X** | | |
| | **2a** | $^{i}$Pr | O | **3a** | 44 |
| **1a** | **2b** | Bn | O | **3b** | 36 |
| (GP = PMB) | **2c** | $^{t}$Bu | O | **3c** | 25 |
| | **2e** | Ph | S | **3e** | 28 |
| | **2a** | $^{i}$Pr | O | **3f** | 37 |
| **1b** | **2b** | Bn | O | **3g** | 28 |
| (GP = TIPS) | **2c** | $^{t}$Bu | O | **3h** | 14 |
| | **2e** | Ph | S | **3j** | - |

Para verificar la configuración (*S*)-C[25] y (*R*)-C[24] de los aldoles, se compara la rotación óptica del enantiómero del aldol **3g** descrito en la literatura.[22]

En todos los casos se consigue una excelente diastereoselectividad y la formación del aldol de Evans *sin* lo que refleja la eficacia del boro a formar enoles *Z*.

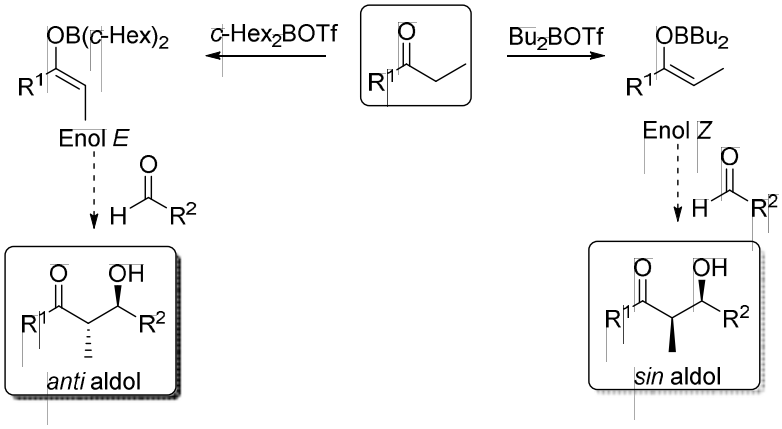
La utilización de los enoles de boro en las adiciones aldólicas se inició en el año 1976 por Mukaiyama y utilizó triflato de dibutilboro para la formación de los enoles, siendo éste el primer ejemplo de la utilización de estos triflatos en la síntesis orgánica.[23] El triflato, además es un buen grupo saliente, aumenta el carácter de ácido de Lewis del boro y esto mejora la coordinación

[22] M. Bauer, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2205–2208.
[23] T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, *2*, 559-562.

entre el boro y el par de electrones del oxígeno del aldehído o la cetona. Así, una base débil como la trietilamina es suficiente para formar el enol.

La configuración *E* o *Z* del enol es el paso determinante para conseguir *sin* o *anti* aldoles y esta disposición está directamente relacionada con el volumen de los ligandos del boro. En el caso de tener ligandos poco voluminosos (**$Bu_2$**BOTf) se forma el enolato *Z*, en cambio, se forma el enolato *E* con ligandos voluminosos (**c-$Hex_2$**BOTf) para evitar el impedimento estérico con el sustituyente de la cetona (Esquema 2.7).[24]

Se puede afirmar que se ha escogido adecuadamente el ácido de Lewis ($Bu_2$BOTf) con un ligando poco voluminosos como el butilo para la formación del enol *Z* ya que en todos los casos se han obtenido aldoles de Evans *sin*.




**Esquema 2.7.** Enoles de boro *E* y *Z*.

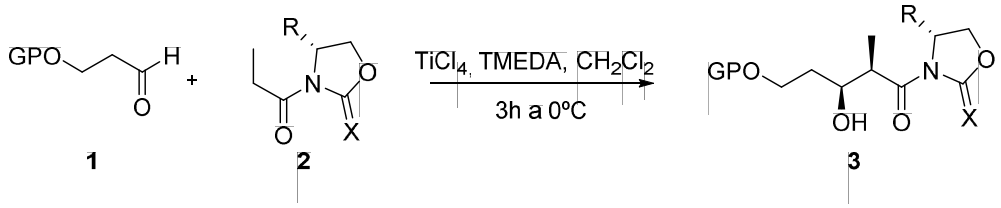
### 2.4.2. $TiCl_4$ como ácido de Lewis

En este apartado se estudia la influencia de los sustituyentes de los auxiliares de Evans en C4 y la influencia del grupo protector del hidroxilo en C27 en el aldehído **1** en las adiciones aldólicas con enolatos de titanio. El objetivo sigue siendo el mismo, identificar la mejor combinación de reactivos para llegar al aldol de Evans *sin* **3** con excesos diastereoméricos y rendimientos satisfactorios.

[24] (a) A. Abiko, J.–F. Liu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590–2591; (b) D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120–6123; (c) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099–3111.

El procedimiento experimental[25] consiste en añadir $TiCl_4$ a una disolución del auxiliar de Evans **2** en $CH_2Cl_2$ y se observa la formación de precipitados amarillos. A continuación, se adiciona la base para formar el enolato y se observa un cambio de color en la mezcla de reacción de amarillo a rojo muy oscuro, color característico de los enolatos. Una vez formado el enolato, se añade una disolución del aldehído en $CH_2Cl_2$ y transcurrido el tiempo de reacción se añade $NH_4Cl$. Después de la purificación de los crudos de reacción se obtienen los aldoles **3a-j**. Los resultados del estudio de la reacción demuestran una diastereoselectividad excelente (*r.d.* >99:1 por RMN) y rendimientos moderados determinados tras la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Resultados obtenidos en la adición aldólica con $TiCl_4$ como ácido de Lewis.




| *Aldehído* | *Auxiliar de Evans acilado* | | | *Aldol* | *Rendimiento (%)* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **R** | **X** | | |
| **1a** (GP = PMB) | **2a** | $^{i}$Pr | O | **3a** | 42 |
| | **2b** | Bn | O | **3b** | 43 |
| | **2c** | $^{t}$Bu | O | **3c** | 49 |
| | **2d** | Ph | O | **3d** | 50 |
| **1b** (GP = TIPS) | **2a** | $^{i}$Pr | O | **3f** | 52 |
| | **2b** | Bn | O | **3g** | 62 |
| | **2c** | $^{t}$Bu | O | **3h** | 27 |
| | **2d** | Ph | O | **3i** | 23 |
| | **2e** | Ph | S | **3j** | 27 |

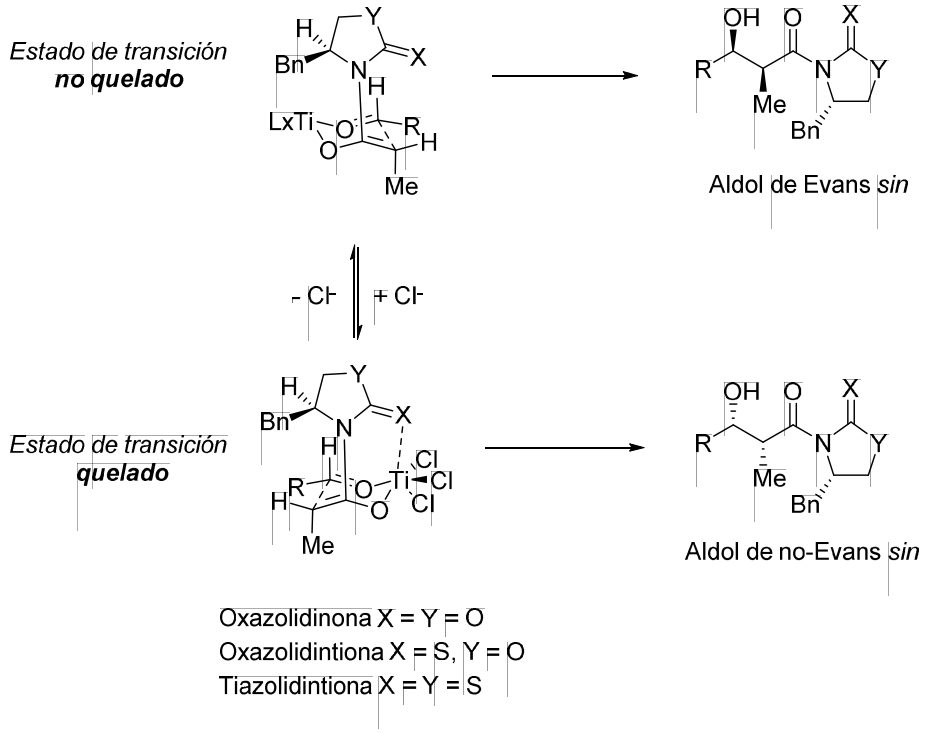
[25] M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883–7884.

El mejor resultado se obtiene combinando el aldehído **1b** y la oxazolidinona **2b**. El tamaño de los sustituyentes en el auxiliar de Evans no influye en el rendimiento de la reacción entre los derivados **2a-d** y el aldehído **1a**. En cambio, con el aldehído **1b** se obtienen rendimientos más bajos cuando el auxiliar de Evans contiene $^{t}$Bu o Ph como sustituyentes. Los enolatos de titanio con auxiliares derivados de oxazolidintiona y su homólogo oxazolidinona dan resultados similares.

En cuanto al ácido de Lewis, se observa la eficacia del $TiCl_4$ para formar los enolatos *Z* y obtener aldoles de Evans *sin* tal y como sugieren los estudios de los estados de transición (véanse apartados 2.3.1 y 2.3.2). La utilización de enolatos de titanio en las adiciones aldólicas comenzó en el 1980[26] y desde entonces se conoce su tendencia a formar 1,2-*sin* aldoles. El estudio llevado a cabo por Evans[27] muestra que la diastereoselectividad que se produce con derivados de titanio es comparable a la del boro y que el tamaño de la base puede influir en el exceso diastereomérico ya que pueden formarse agregados entre el enolato y la amina. Los datos experimentales sugieren que las bases más voluminosas ayudan a mejorar la *r.d.*

A diferencia de los enoles de boro hay que considerar los equivalentes de ácido de Lewis en las adiciones aldólicas con los enolatos de titanio y auxiliares de Evans. Esta afirmación surge del estudio de los estados de transición[9,11,13,27,28] de los auxiliares de Evans donde se sugieren dos modelos: quelado y no quelado (Esquema 2.8). En el estado de transición no quelado el metal se coordina con el oxígeno del enolato y con la del aldehído y se obtiene el aldol de Evans *sin*. En el caso del $TiCl_4$ la pérdida de otro cloruro posibilita una tercera coordinación con el carbonilo o tiocarbonilo del auxiliar de Evans, así, se consigue un estado de transición más ordenado y por tanto la formación del aldol de no-Evans *sin*.

[26] R. Verhé, N. De Kimpe, L. De Buyck, R. Thierie, N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1980**, *89*, 563–564.
[27] D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpí, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047–1049.
[28] T. Yan, C-W. Tan, H-C. Lee, H-C. Lo, T. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2613–2621.




**Esquema 2.8.** Estados de transición quelado y no quelado.

La naturaleza del boro no permite ampliar la esfera de coordinación siendo el estado de transición no quelado la geometría más probable, por ello, en la mayoría de los casos se obtiene el aldol de Evans *sin.*

La diastereoselectividad de los enolatos de titanio puede ser menor que la de los enoles de boro por la competencia entre los estados de transición quelado y no quelado. El estado de transición quelado puede favorecerse mediante el uso de oxazolidintionas ya que la afinidad del azufre y el titanio es mayor.[11] Adicionalmente, las bases voluminosas como *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametilen-1,2-diamina (TMEDA) mejoran la diastereoselectivad para obtener el aldol de Evans *sin* frente a bases menos voluminosas como *N*,*N*-diisopropiletilamina (DIPEA).[11,25,27] Por otra parte, los equivalentes de $TiCl_4$ pueden ser determinantes ya que un único equivalente favorece el estado de transición no quelado pero el segundo equivalente puede quelarse con el oxígeno del aldehído y favorecer la pérdida del cloruro, por lo tanto, el estado de transición quelado.[25]

En nuestro caso particular se puede afirmar que se han escogido adecuadamente las condiciones de reacción ya que únicamente se consiguen aldoles de Evans *sin*. Para ello, se ha utilizado un único equivalente de $TiCl_4$ acompañado de una base voluminosa como TMEDA.

### 2.4.3. Análisis del estudio de las adiciones aldólicas

Los resultados anteriores indican que la mejor combinación de reactivos para formar el enlace C24-C25 de la cadena polihidroxílica de las formidolidas son las de la obtención del aldol **3g**, es decir, la combinación del aldehído **1b**, la oxazolidinona acilada **2b** y $TiCl_4$ como ácido de Lewis.

El grupo protector en el aldehído no influye en el rendimiento de la adición aldólica, por tanto, para seguir la síntesis del poliol se elige el aldehído **1b** puesto que su preparación da mejores rendimientos.

Los derivados de Evans que dan mejor rendimiento son el **2a** y **2b**, no obstante, con **2b** se obtiene el aldol con el mejor rendimiento. Una razón añadida para escoger **2b** es que la oxazolidinona de partida es la más económica de todas.

Los derivados de boro y de titanio rinden excelentes excesos diastereoméricos y el aldol de Evans *sin* que se esperaba. Se selecciona $TiCl_4$ porque ofrece los mejores rendimientos y porque su manipulación resulta más sencilla en el laboratorio.

El aldol con el que continuamos la síntesis de la cadena polihidroxilada presente en las formidolidas B-C es la **3g**.

## 2.5. SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO 4

Para la siguiente etapa de la síntesis del poliol, se prepara el aldehído **4** para su posterior estudio de adiciones aldólicas tipo acetato en el Capítulo 3. La transformación del aldol **3g** en el aldehído **4** supone la protección del hidroxilo y la eliminación del inductor quiral. En la investigación que se realizará en el Capítulo 3 estudiaremos la influencia del grupo protector del hidroxilo en C25, para ello se prepararán el aldehído **4a** con el grupo protector del hidroxilo en C25 en forma de trietilsililo (TES) y el aldehído **4b** con el grupo protector PMB (Figura 2.4). Estos dos grupos protectores tienen un efecto inductivo y volumen estérico diferente y eso puede llegar a ser importante en las adiciones aldólicas.[29]

[29] (a) D. J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443–3446; (b) W. R. Roush, G. C. Lane, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 95–98; (c) W. R. Roush, G. J. Dilley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4955–44

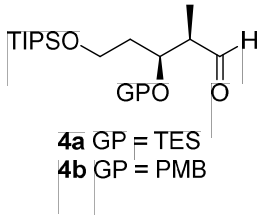



**Figura 2.4.** Aldehídos **4a** y **4b**.

### 2.5.1. Síntesis del aldehído 4a

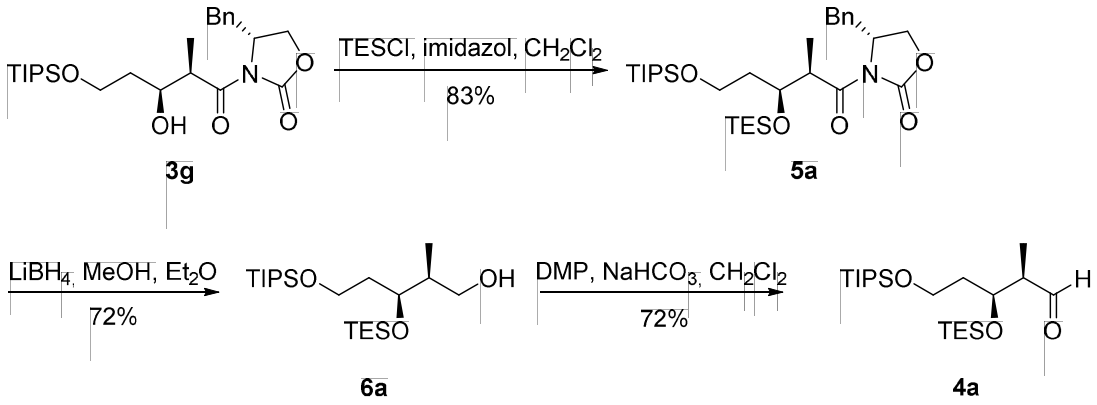
Los grupos protectores de silicio han sido ampliamente utilizados en la síntesis orgánica para la protección de grupos hidroxilo. Su labilidad está sujeta al volumen de los sustituyentes del silicio:[30] TMS < TES < TIPS < TBS < TBDPS siendo trimetilsililo (TMS) el más lábil y *terc*-butildifenilsililo (TBDPS) el más estable. El TES ofrece la estabilidad necesaria para seguir con la síntesis además de ser ortogonal con el protector TIPS; la desprotección de estos grupos se realiza en medio ácido o con fluoruros, entre otros procedimientos. Dependiendo de las condiciones experimentales es posible desproteger el TES sin desproteger el TIPS.

La protección del aldol **3g** se realiza en una disolución de $CH_2Cl_2$ con imidazol y cloruro de TES y se obtiene el aldol protegido **5a** con un buen rendimiento. El procedimiento habitual para eliminar el auxiliar de Evans se basa en la reducción del acil carbamato al correspondiente aldehído o alcohol mediante una fuente de hidruros.[31] Con hidruro de diisobutilaluminio[31a,e] (DIBAL) es posible que la reducción conduzca directamente al aldehído. En nuestras manos no se consiguieron rendimientos satisfactorios con DIBAL en distintas condiciones experimentales y decidimos preparar el aldehído en dos etapas. La primera etapa consiste en la reducción de **3g** al alcohol **6a** con $LiBH_4$ en una solución de MeOH y dietil éter[21,31b] y después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice, el hidroxilo se oxida con DMP en presencia de $NaHCO_3$ en $CH_2Cl_2$ para dar el aldehído **4a** con buen rendimiento (Esquema 2.9).

4959; (d) W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, J. A. Jablonowski, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275–4283.

[30] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene´s Protecting groups in Organic Synthesis*, (John Wiley & Sons Ltd, New York), **1991**.

[31] (a) D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033–10046; (b) L. C. Dias, D. Ribeiro dos Santos, L. J. Steil, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861–6866; (c) K. Kinoshita, C. Khosla, D. E. Cane, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3889–3907; (d) G.–B. Ren, Y. Wu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5638–5641; (e) M. T. Crimmins, M. Shamszad, A. E. Mattson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2614–2617.

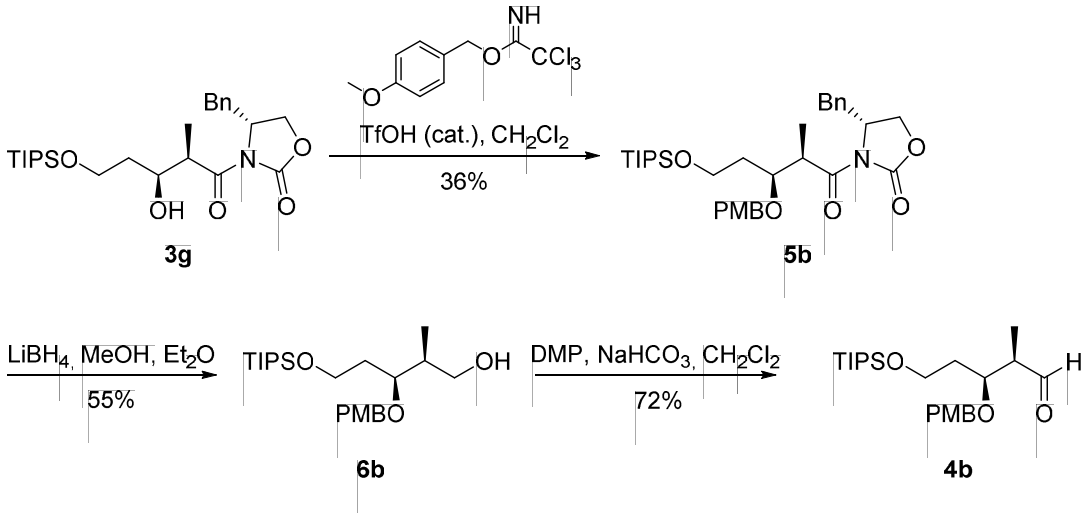



**Esquema 2.9**. Síntesis del aldehído **4a.**

### 2.5.2. Síntesis del aldehído 4b

Se prepara el aldehído **4b** con el propósito de estudiar la influencia del grupo protector en la posición C25 en el estudio de las aldólicas tipo acetato que se realizará en el Capítulo 3. La protección del alcohol secundario en C25 del aldol **3g** como éter de PMB implica que su desprotección se realizará por hidrogenólisis, mediante hidrogenación catalítica o bien por un proceso oxidativo utilizando el 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y/o el nitrato de cerio de amonio (CAN) por lo que también es ortogonal con el grupo protector TIPS del alcohol primario.[32] Los mejores resultados para introducir el grupo PMB se obtienen mediante la adición de 2,2,2-tricloro-4-metoxibenciloxiacetimidato comercial en presencia de una cantidad catalítica (cat.) de TfOH para dar el aldol protegido **5b** con un rendimiento moderado.[32] La eliminación del auxiliar de Evans de la misma forma que en el apartado anterior conduce al alcohol **6b** y su posterior oxidación al aldehído **4b** con buen rendimiento después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 2.10).

[32] R. Xuan, H.–S. Oh, Y. Lee, H.–Y. Kang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1456–1461.




**Esquema 2.10.** Síntesis del aldehído **4b**.

## 2.6. CONCLUSIONES

Se han investigado diferentes combinaciones de aldehídos, auxiliares de Evans y ácidos de Lewis para optimizar las condiciones de las adiciones aldólicas y se ha encontrado la combinación adecuada para obtener el aldol de Evans *sin* con buenos rendimientos y excelentes excesos diastereoméricos. El producto de esta combinación de reactivos es el aldol **3g**. La estereoquímica de los dos estereocentros generados en este proceso se ha confirmado por comparación de la rotación específica de **3g** y su enantiómero.

Los aldehídos **4a** y **4b** se han preparado con rendimientos satisfactorios a partir del aldol **3g** mediante un proceso en tres etapas que consiste en: la protección del hidroxilo, eliminación del auxiliar de Evans y oxidación al aldehído.

En este Capítulo se ha demostrado la eficacia de los auxiliares de Evans en la formación de nuevos enlaces C-C con excelente control diastereomérico. Además, el análisis previo de los estados de transición y su racionalización coinciden con los datos experimentales obtenidos. Por ello, se puede concluir que la estrategia sintética escogida para la síntesis del fragmento C23-C27 es adecuada y satisfactoria.

## 2.7. EXPERIMENTAL

### 2.7.1. General

Los disolventes y las bases utilizadas en las reacciones aldólicas se han destilado y secado inmediatamente antes de utilizar. Se ha utilizado $CaH_2$ para destilar $CH_2Cl_2$ y las bases TMEDA y $Et_3N$. Los aldehídos se secan en un desecador a vacío y con $P_2O_5$ como agente desecante durante 16 h antes de utilizar en las adiciones aldólicas.

Las cromatografías en capa fina (CCF) se han llevado a cabo utilizando placas analíticas de gel de sílice, 60 F254 (0,2 mm grosor, 20x20 cm) bajo luz ultravioleta (UV) 254 nm. Como reveladores se han utilizado disoluciones ácidas de *p*-anisaldehído y ácido fosfomolíbdico en etanol.

Las cromatografías en columna se han realizado utilizando la técnica de media presión (flash), con gel de sílice SDS de tamaño de partícula de 60A 35-70 µm como fase estacionaria.

Los puntos de fusión ($P_f$) se han determinado con un Buchi Melting Point B540.

Los espectros de RMN de $^1$H (400 MHz) y de $^{13}$C (101 MHz) se han registrado en un aparato Varian Mercury 400MHz. Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz, los desplazamientos en partes por millón (ppm). Se ha utilizado el $CDCl_3$ como disolvente y como referencia interna ($^1$H-RMN = 7,26 ppm y $^{13}$C-RMN = 77,16). La multiplicidad de los carbonos se asigna utilizando experimentos de correlación $^1$H-$^{13}$C-RMN (HSQC) y se indican con las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete). Los sistemas más complejos se describen como una combinación de las abreviaturas indicadas: dd (doble doblete), dt (doble triplete), ddd (doble doble doblete), dq (doble cuadruplete) y sa (señal amplia).

Los espectros de infrarrojo (IR) se han registrado en un aparato Thermo Nicolet FT-IR Nexus. Las muestras se han analizado en forma de pastilla de KBr. En la caracterización de compuestos sólo se indican las absorciones en $cm^{-1}$ más significativas.

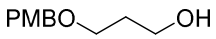
Las rotaciones especificas ($[\alpha]_D$) se han determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 241 or JascoP-2000 con lámpara de Na.

Los espectros de HRMS se han realizado en un aparato Agilent LC/MSD-TOF (Agilent) y por la técnica ESI-MS.

### 2.7.2. Procedimientos experimentales

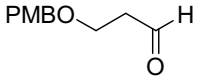
*Síntesis de los aldehídos **1a** y **1b***

**3-(4-Metoxibenciloxi)propan-1-ol (S1)**[2]



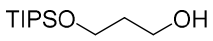

Una disolución de 1,3-propanodiol anhidro (6,5 mL, 23,8 mmol) y TBAI (1,7 g, 4,8 mmol) en THF (25 mL) se añaden sobre una suspensión de NaH al 60% (950 mg, 23,8 mmol) en THF anhidro (200 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la suspensión se agita a 0°C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se adiciona PMBCl (2,9 mL, 23,8 mmol) y la mezcla se agita 16 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 1:1 como eluyente y se aísla el correspondiente alcohol protegido **S1** (2,8 g, 67%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,82-1,87 (m, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

**3-(4-Metoxibenciloxi)propanal (1a)**[33]




DMP (1,9 g, 4,6 mmol) se añade sobre una solución del alcohol **S1** (750 mg, 3,8 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (40 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 3 h. Después se añaden una disolución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (20 mL) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo, la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el aldehído **1a** (588 mg, 79%) en forma de aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,68 (dt, *J* = 6,1, 1,7 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 9,79 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H).

**3-(Triisopropilsililoxi)propan-1-ol (S2)**[34]

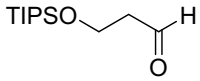



Una disolución de 1,3-propanodiol 1,6 M en THF anhidro (5,8 mL, 9,3 mmol) se añade sobre una suspensión de NaH al 60% (373 mg, 9,3 mmol) en THF anhidro (90 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la suspensión se agita a 0°C durante 30 min.

[33] C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129–8135.
[34] L. C. Dias, L. G. de Oliveira, J. D. Vilcachagua, F. Nigsch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225–2234.

Transcurrido este tiempo, se adiciona TIPSCl (2 mL, 9,3 mmol) y la mezcla se agita 16 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 1:1 como eluyente y se aísla el correspondiente alcohol protegido **S2** (1,85 g, 85%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,04 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,75-1,81 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

**3-(Triisopropilsililoxi)propanal (1b)**[35]



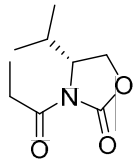

DMP (365 mg, 0,86 mmol) se añade sobre una solución del alcohol **S2** (154 mg, 0,66 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (7 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se añaden una disolución saturada de $NaHCO_3$ (3 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (3 mL) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el aldehído **1b** (120 mg, 80%) en forma de aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,04 (sa, 3H), 1,05 (sa, 18H), 2,61 (dt, *J* = 6,1, 2,2 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 9,84 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H).

*Procedimiento general para la acilación de oxazolidinonas*

Una solución de LDA 2,0 M en THF:heptano:etilbenceno (1,5 eq.) se añade sobre una solución de oxazolidinona (1 eq.) en THF anhidro (30 mL) a -78°C bajo atmósfera de $N_2$. Después de 10 min, se añade cloruro de propanoilo (1,4 eq.) a -78°C y la mezcla se agita durante 3 h a -78°C. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla la correspondiente oxazolidinona acilada en forma de sólido blanco.

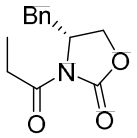
[35] P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346–15347.

**(*R*)-4-Isopropil-3-(propanoil)oxazolidin-2-ona (2a)**[5]



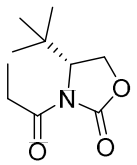
(*R*)-4-Isopropil-2-oxazolidinona (500 mg, 3,8 mmol) proporciona **2a** (550 mg, 76%). $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,86-3,03 (m, 2H), 4,18-4,30 (m, 2H), 4,39-4,47 (m, 1H).

**(*R*)-4-Bencil-3-(propanoil)oxazolidin-2-ona (2b)**[36]



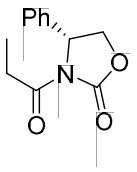
(*R*)-4-Bencil-2-oxazolodinona (500 mg, 2,8 mmol) proporciona **2b** (660 mg, 99%). $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,77 (dd, *J* = 13,4, 9,6 Hz, 1H), 2,96-2,98 (m, 2H), 3,31 (dd, *J* = 13,4, 3,3 Hz, 1H), 4,16-4,20 (m, 2H), 4,68 (ddt, *J* = 9,6, 7,4, 3,3 Hz, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H).

**(*R*)-4-*terc*-Butil-3-(propanoil)oxazolidin-2-ona (2c)**



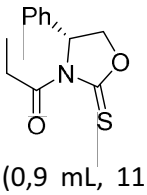
(*R*)-4-*terc*-Butil-2-oxazolidinona (500 mg, 3,49 mmol) proporciona **2c** (507 mg, 73%). $P_f$ ($CH_2Cl_2$) 87-89 °C. $[\alpha]_D$ = -33,5 (c 0,2, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2942, 2866, 1782, 1186 cm$^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,93 (s, 9H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,87-3,03 (m, 2H), 4,21 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): 8,9 (q), 17,8 (q), 25,8 (t), 35,9 (s), 61,0 (d), 65,5 (t).

**(*R*)-4-Fenil-3-(propanoil)oxazolidin-2-ona (2d)**[37]



(*R*)-4-Fenil-2-oxazolidinona (5 g, 30 mmol) proporciona **2d** (6,1 g, 91%). $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 4,29 (dd, *J* = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 8,8, 1H), 5,43 (dd, *J* = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 7,28-7,42 (m, 5H).

**(*R*)-4-Fenil-3-(propanoil)oxazolidin-2-tiona (2e)**[38]



Una solución de BuLi 1,6 M en hexano (5,7 mL, 9,1 mmol) se añade sobre una solución de (*R*)-4-fenil-2-oxazolidintiona (1,6 g, 9,1 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -78°C bajo atmósfera de $N_2$. Después de 30 min, se añade cloruro de propionilo (0,9 mL, 11 mmol) a -78°C y la mezcla se agita durante 45 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución de $K_2CO_3$ al 10% y la mezcla se extrae con

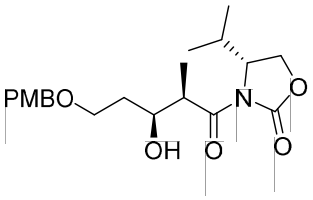
[36] (a) D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure & Apll. Chem.* **1981**, *53*, 1109–1127; (b) A. D. Fotiadou, A. L. Zografos, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592–4595.
[37] V. Mataoušek, A. Togni, V. Bizet, D. Cahard, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762–5765.
[38] M. P. Perry, J. V. Trinidad, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 472–475.

$CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla la correspondiente oxazolidintiona acilada **2e** (1,8 g, 86%) como sólido blanco. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,3 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,31 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,45 (dd, *J* = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 4,79 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,28-7,42 (m, 5H).

*Procedimiento general para la reacción aldólica con $(Bu)_2BOTf$*

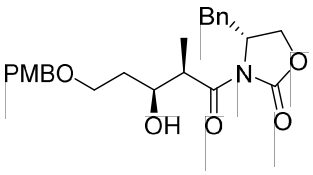
$(Bu)_2BOTf$ 1,0 M en $CH_2Cl_2$ (1,2 eq.) se añade sobre una disolución de oxazolidinona o oxazolidintiona (1 eq.) en $CH_2Cl_2$ (2 mL) a 0°C bajo atmósfera de $N_2$. Después, se añade trietilamina (1,2 eq.) a 0°C, la mezcla se agita a 0°C durante 1 h. A continuación, se añade una disolución de aldehído (1,1 eq.) en $CH_2Cl_2$ (0,6 mL) y la mezcla se agita a -78°C durante 90 min y después 40 min a 0°C. Transcurrido este tiempo, se le añade una mezcla de tampón de pH 7 (1 mL) y MeOH (3 mL) y la mezcla se agita a 0°C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se adiciona $H_2O_2$ 30% wt. en $H_2O$ (1,5 mL) y MeOH (1,5 mL) y la mezcla se agita 1 h a 0°C. Tras este tiempo, el disolvente se evapora a vacío y la mezcla se extra con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el correspondiente aldol como un aceite incoloro.

**(*R*)-4-Isopropil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-5-(4-metoxibenciloxi)pentanoil]oxazolidin-2-ona (3a)**



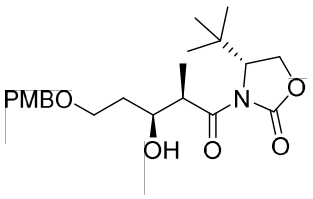

La oxazolidinona **2a** (159 mg, 0,86 mmol) y el aldehído **1a** (182 mg, 0,94 mmol) proporcionan el aldol **3a** (142 mg, 44%). $[\alpha]_D$ = -54,2 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3514 (sa), 2873, 1777, 1692, 989 cm$^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,77-3,83 (m, 4H), 4,13 (dt, *J* = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 4,40-4,47 (m, 3H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 11,6 (q), 14,9 (q), 18,1 (q), 28,5 (d), 33,9 (t), 42,6 (d), 55,4 (q), 58,5 (d), 63,4 (t), 68,1 (t), 70,2 (d), 73,0 (t), 113,9 (d), 129,5 (d), 159,4 (s), 177,2 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{20}H_{29}NNaO_6$ $[M+Na]^+$ 402,1887, encontrada 402,188.

**(*R*)-4-Bencil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-5-(4-metoxibenciloxi)pentanoil]oxazolidin-2-ona (3b)**[39]



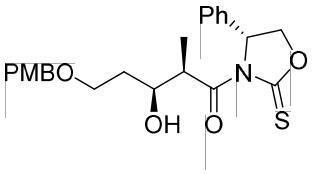

La oxazolidinona **2b** (233 mg, 1 mmol) y el aldehído **1a** (213 mg, 1,1 mmol) proporcionan el aldol **3b** (158 mg, 36%). $^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 13,3, 9,5 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 3H), 4,08-4,23 (m, 3H), 4,44 (s, 2H), 4,66-4,71 (m, 1H), 6,83-6,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,16-7,36 (m, 8H).

**(*R*)-4-*terc*-Butil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-5-(4-metoxibenciloxi)pentanoil]oxazolidin-2-ona (3c)**




La oxazolidinona **2c** (70 mg, 0,35 mmol) y el aldehído **1a** (74 mg, 0,38 mmol) proporcionan el aldol **3c** (33 mg, 25%). $[\alpha]_D$ = -17,1 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3512, 2962, 1778, 1725, 1611, 1247 $cm^{-1}$. $^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 2H), 3,77-3,83 (m, 4H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 4,42-4,48 (m, 3H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 12,2 (q), 25,8 (q), 33,8 (t), 36,0 (s), 42,6 (d), 55,4 (q), 60,8 (d), 65,4 (t), 67,9 (t), 69,8 (d), 73,0 (t), 113,9 (d), 129,5 (d), 177,4 (s).

**(*R*)-4-Fenil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-5-(4-metoxibenciloxi)pentanoil]oxazolidin-2-tiona (3e)**

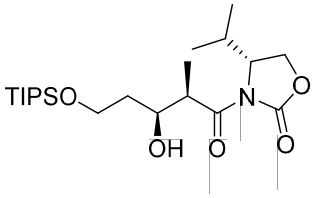



La oxazolidintiona **2e** (253 mg, 1 mmol) y el aldehído **1a** (213 mg, 1,1 mmol) proporcionan el aldol **3e** (121 mg, 28%). $[\alpha]_D$ = -60,2 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3469 (sa), 2943, 1787, 1611, 1513 $cm^{-1}$. $^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,10 (ddd, *J* = 11,9, 7,7, 4,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,64-4,70 (m, 3H), 5,59 (dd, *J* = 8,6, 3,4 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 3H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 11,0 (q), 33,9 (t), 42,8 (d), 55,4 (q), 62,4 (d),

[39] P. Phukan, S. Sasmal, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1733–1740.

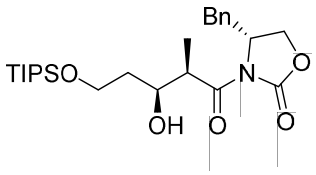
68,2 (t), 70,7 (d), 73,0 (t), 73,9 (t), 113,9 (d), 125,9 (d), 129,0 (d), 129,4 (d), 129,5 (d), 130,2 (d), 138,7 (s), 159,3 (s), 177,1 (s), 185,4 (s).

**(*R*)-4-Isopropil-3-[(2*R*,3*S*)-3-Hidroxi-2-metil-5-triisopropilsililoxipentanoil]oxazolidin-2-ona (3f)**



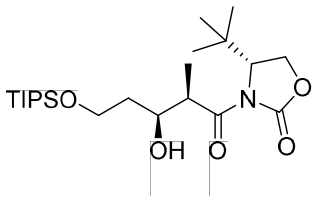

La oxazolidinona **2a** (148 mg, 0,8 mnmol) y el aldehído **1b** (207 mg, 0,9 mmol) proporcionan el aldol **3f** (148 mg, 37%). $[\alpha]_D$ = -18,5 (c 0,25, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3524 (sa), 2943, 1787, 1764, 1709, 1344 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (sa, 3H), 1,08 (sa, 18H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,64-1,66 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 3,80-3,99 (m, 3H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,43-4,48 (m, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 12,0 (q), 12,1 (q), 14,8 (q), 18,1 (q), 18,1 (d), 28,5 (d), 36,3 (t), 43,0 (d), 58,6 (d), 62,4 (t), 63,4 (t), 71,2 (d), 153,8 (s), 176,8 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{21}H_{42}NO_5Si$ $[M+H]^+$ 416,2827, encontrada 416,2827.

**(*R*)-4-Bencil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-5-triisopropilsililoxi-2-metilpentanoil]oxazolidin-2-ona (3g)**[30]




La oxazolidinona **2b** (186 mg, 0,8 mnmol) y el aldehído **1b** (207 mg, 0,9 mmol) proporcionan el aldol **3g** (100 mg, 28%). $[\alpha]_D$ = -51,0 (c 2,1, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3501, 2942, 2865, 1782, 1708, 1382, 1210, 1103 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,05 (sa, 3H), 1,08 (sa, 18H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,75-1,80 (m 1H), 2,77 (dd, *J* = 13,3, 9,6 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 13,3, 3,3 Hz, 1H), 3,79-4,00 (m, 3H), 4,13-4,24 (m, 3H), 4,65-4,75 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 5H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 11,5 (d), 11,9 (q), 18,1 (q), 36,2 (t), 37,9 (t), 43,1 (d), 55,5 (d), 62,7 (t), 66,2 (t), 71,8 (d), 127,4 (d), 127,5 (d), 129,0 (d), 129,6 (d), 129,6 (d), 135,5 (s), 153,3 (s), 176,4 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{25}H_{42}NO_5Si$ $[M+H]^+$ 464,2827, encontrada 464,282.

**(*R*)-4-*terc*-Butil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-5-triisopropilsililoxi-2-metilpentanoil]oxazolidin-2-ona (3h)**




La oxazolidinona **2c** (160 mg, 0,8 mmol) y el aldehído **1b** (202 mg, 0,88 mmol) proporcionan el aldol **3h** (46 mg, 14%). $[\alpha]_D$ = -28,0 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3498 (sa), 2943, 2866, 1783, 1703, 1388, 1185 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92 (s, 9H), 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,64 (ddd, *J* = 6,3, 4,6, 2,5 Hz, 1H), 1,76 (dddd, *J* = 14,2, 9,4, 7,5, 4,6 Hz, 1H), 3,81-3,85 (m, 3H), 4,15 (dt, *J* = 9,4, 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,20-4,32 (m, 2H), 4,46 (dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 11,9 (d), 12,7 (q), 18,1 (q), 25,8 (q), 35,9 (t), 36,2 (s), 42,9 (d), 60,9 (d), 62,3 (t), 65,3 (t), 70,8 (d), 154,3 (s), 177,0 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{22}H_{44}NO_5Si$ $[M+H]^+$ 430,2983, encontrada 430,2976.

*Procedimiento general para la reacción aldólicas con $TiCl_4$*

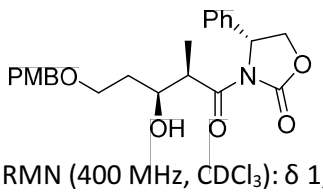
Una disolución de $TiCl_4$ 1,0 M en $CH_2Cl_2$ (1 eq.) se añade sobre una disolución de oxazolidinona o oxazolidintiona (1 eq.) en $CH_2Cl_2$ (4 mL) a 0°C y bajo de atmósfera de $N_2$. Después de 10 min, se añade TMEDA (2 eq.) y la mezcla se agita 20 min a 0°C. A continuación se añade una disolución de aldehído (1,1 eq.) en $CH_2Cl_2$ (1 mL) y la mezcla se agita 3 h a 0°C. Una vez transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el correspondiente aldol como un aceite incoloro.

La oxazolidinona **2a** (185 mg, 1 mmol) y el aldehído **1a** (213 mg, 1,1 mmol) proporcionan el aldol **3a** (153 mg, 42%).

La oxazolidinona **2b** (233 mg, 1 mmol) y el aldehído **1a** (213 mg, 1,1 mmol) proporcionan el aldol **3b** (180 mg, 43%).

La oxazolidinona **2c** (199 mg, 1 mmol) y el aldehído **1a** (213 mg, 1,1 mmol) proporcionan el aldol **3c** (189 mg, 49%).

**(*R*)-4-Fenil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-5-(4-metoxibenciloxi)pentanoil]oxazolidin-2-ona (3d)**



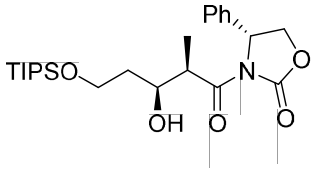

La oxazolidinona **2d** (219 mg, 1 mmol) y el aldehído **1a** (213 mg, 1 mmol) proporcionan el aldol **3d** (206 mg, 50%). $[\alpha]_D$ = -60,2 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3472 (sa), 2954, 1767, 1611, 1503 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (dq, *J* = 10,2, 3,7 Hz, 1H), 4,06-4,16 (m 1H), 4,24 (dd, *J* = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,67 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,33-7,42 (m, 3H). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{20}H_{27}NNaO_6$ $[M+Na]^+$ 436,1731, encontrada 436,1717.

La oxazolidinona **2a** (148 mg, 0,8 mmol) y el aldehído **1b** (202 mg, 0,88 mmol) proporcionan el aldol **3f** (165 mg, 52%).

La oxazolidinona **2b** (186 mg, 0,8 mmol) y el aldehído **1b** (202 mg, 0,88 mmol) proporcionan el aldol **3g** (221mg, 62%).

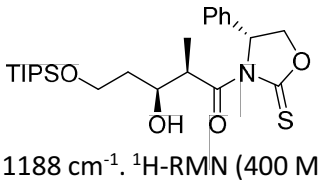
La oxazolidinona **2c** (160 mg, 0,8 mmol) y el aldehído **1b** (202 mg, 0,88 mmol) proporcionan el aldol **3h** (89 mg, 27%).

**(*R*)-4-Fenil-3- [(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-5-triisopropilsililoxi-2-metilpentanoil]oxazolidin-2-ona (3i)**




La oxazolidinona **2d** (175 mg, 0,8 mmol) y el aldehído **1b** (202 mg, 0,88 mmol) proporcionan el aldol **3i** (82 mg, 23%). $[\alpha]_D$ = -64,8 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2934, 28866, 1784, 1708, 1382, 1198 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H), 3,81-4,00 (m, 3H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 4,69 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 11,6 (q), 11,9 (d), 18,1 (q), 36,2 (t), 43,1 (d), 57,8 (d), 62,5 (t), 69,9 (t), 71,3 (d), 125,8 (d), 128,9 (d), 129,4 (d), 139,2 (s), 153,5 (s), 176,0 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada $C_{24}H_{40}NO_5Si$ $[M+H]^+$ 450,267, encontrada 450,2668.

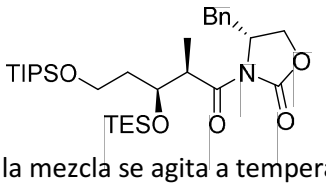
**(*R*)-4-Fenil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-metil-5-(4-metoxibenciloxi)pentanoil]oxazolidin-2-tiona (3j)**




La oxazolidintiona **2e** (188 mg, 0,8 mmol) y el aldehído **1b** (202 mg, 0,88 mmol) proporcionan el aldol **3j** (87 mg, 27%). $[\alpha]_D$ = -39,3 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3477 (sa), 2943, 2866, 1709, 1461, 1337, 1188 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,08 (sa, 3H), 1,09 (sa, 18H), 1,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,70 (ddd, *J* = 14,2, 9,5, 6,5 Hz, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 3,88-4,01 (m, 2H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,45 (dd, *J* = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 4,74-4,85 (m, 2H), 5,72 (dd, *J* = 8,5, 3,4 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 11,3 (q), 11,9 (d), 18,1 (q), 36,1 (t), 43,2 (d) 62,5 (t), 62,8 (d), 71,9 (d), 73,9 (t), 125,9 (d), 129,0 (d), 129,4 (d), 138,8 (s), 176,8 (s), 185,5 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{24}H_{40}NO_4SSi$ $[M+H]^+$466,2442, encontrada 466,245.

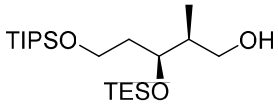
## *Síntesis del aldehído **4a***

**(*R*)-4-Bencil-3-[(2*R*,3*S*)-3-trietilsililoxi-5-triisopropilsililoxi-2-metilpentanoil]oxazolidin-2-ona (5a)**



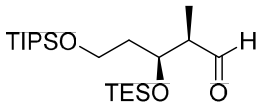

TESCl (1,4 mL, 8,4 mmol) y imidazol (1,1 g, 16,8 mmol) se añaden sobre una disolución del aldol **3g** (1,9 g, 4,2 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (100 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 98:2 como eluyente y se aísla el aldol protegido **5a** (2,03 g, 83%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -57,97 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2944, 2867, 1783, 1698, 1455, 1382, 1348, 1208, 1106 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,60 (q, *J* = 8,2 Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 8,2 Hz, 9H), 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,78-1,83 (m, 2H), 2,76 (dd, *J* = 13,3, 9,7 Hz, 1H), 3,29 (dd, *J* = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,93 (dq, *J* = 7,0, 5,2 Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 3H), 4,58-4,63 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 5,2 (t), 7,2 (q), 12,2 (d), 12,7 (q), 18,2 (q), 39,7 (t), 38,7 (t), 43,5 (d), 55,9 (d), 59,9 (t), 66,1 (t), 70,9 (d), 129,1 (d), 129,7 (d), 127,5 (d), 135,6 (s), 153,2 (s), 175,5 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{31}H_{56}NO_5Si_2$ $[M+H]^+$ 578,3691, encontrada 578,3692.

**(2*S*,3*S*)-3-Trietilsililoxi-5-triisopropilsililoxi-2-metilpentan-1-ol (6a)**




MeOH (0,24 mL, 8,05 mmol) y una solución de $LiBH_4$ 2,0 M en THF (4 mL, 8,05 mmol) se añade a una disolución del aldol protegido **5a** (1,9 g, 3,35 mmol) en dietil éter (17 mL) a -10°C y la mezcla se agita a 0°C durante 5 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución acuosa de NaOH 1 M (20 mL) y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 aislando correspondiente alcohol **6a** (983 mg, 72%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -32,37 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3430 (sa), 2955, 2868, 1462, 1415, 1382, 1239, 1100, 1013 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,64 (q, *J* = 8,1 Hz, 6H), 0,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 8,1 Hz, 9H), 1,05-1,06 (m, 21H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 3,55 (dd, *J* = 10,7, 4,9 Hz, 1H), 3,69-3,82 (m, 3H), 4,03 (ddd, *J* = 7,4, 4,9, 3,3 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 5,2 (t), 7,1 (q), 12,2 (d), 12,6 (q), 18,2 (q), 35,6 (t), 40,0 (d), 60,4 (t), 66,3 (t), 73,3 (d). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{21}H_{49}O_3Si_2$ $[M+H]^+$ 405,3217, encontrada 405,3215.

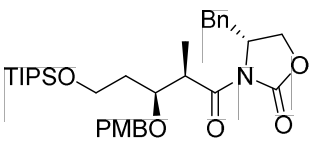
**(2*R*,3*S*)-3-Trietilsililoxi-5-triisopropiloxi-2-metilpetan-1-al (4a)**




$NaHCO_3$ (279 mg, 3,33 mmol) y DMP (940 mg, 2,2 mmol) se añaden sobre una solución del alcohol **6a** (752 mg, 1,85 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (20 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 90 min a 0°C. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (10 mL) y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 98:2 como eluyente y se aísla el aldehído **4a** (983 mg, 72%) en forma de aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -28,41 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3429, 2944, 2867, 2725, 1726, 1462, 1241, 1101, 1012 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,6 (q, *J* = 7,8 Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 9H), 1,04-1,08 (m, 24H), 1,68-1,77 (m 2H), 2,54 (qd, *J* = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,38 (td, *J* = 6,5, 3.5 Hz, 1H), 9,80 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 5,3 (t), 7,1 (q), 8,0 (q), 12,2 (d), 18,2(q), 37,8 (t), 51,8 (d), 60,1 (t), 69,5 (d), 205,5 (s).

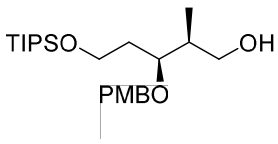
## *Síntesis del aldehído **4b***

**(*R*)-4-Bencil-3-[(2*R*,3*S*)-5-triisopropilsililoxi-2-metil-3-(4-metoxibenciloxi)pentanoil]oxazolidin-2-ona (5b)**




2,2,2-tricloro-4-metoxibencilacetimidato (0,27 mL, 1,29 mmol) y TfOH (4 µL, 0,05 mmol) se añaden sobre una solución del aldol **3g** (240 mg, 0,5 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (5 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita 30 min a 0°. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 9:1 como eluyente y se aísla el correspondiente aldol protegido **5b** (109 mg, 36%) como un aceite amarillo. $[\alpha]_D$ = -13,3 (c 0,14, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3337, 2941, 1778, 1709, 1582. 1246 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,06 (sa, 3H), 1,07 (sa, 18H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,71-1,79 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 13,3, 9,7 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 3,74-3,79 (m, 5H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,21 (qd, *J* = 6,9, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 7,19-7,32 (m, 7H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 12,2 (d), 12,9 (q), 18,2 (q), 35,5 (t), 37,9 (t), 40,9 (d), 55,4 (q), 55,9 (d), 60,0 (t), 66,1 (t), 72,4 (t), 77,2 (d), 113,8 (d), 127,5 (d), 129,1 (d), 129,6 (d), 129,9 (d), 153,3 (s), 159,4 (s), 175,3 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{25}H_{50}NO_5Si$ $[M+H]^+$462,267, encontrada 462,2659.

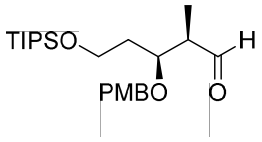
**(2*S*,3*S*)-5-Triisopropilsiloloxi-2-metil-3-(4-metoxibenciloxi)pentan-1-ol (6b)**




MeOH (0,1 mL, 3,6 mmol) y una solución de $LiBH_4$ 2,0 M en THF (0,9 mL, 1,8 mmol) se añaden a una disolución del aldol protegido **5b** (56 mg, 0,09 mmol) en dietil éter (9 mL) a -10°C y la mezcla se agita a 0°C durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución acuosa de NaOH 1N (10 mL) y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla correspondiente alcohol **6b** (75 mg, 55%) como un aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,68-1,83 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,75-

3,78 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,55 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 12,2 (d), 12,5 (q), 18,3 (q), 33,4 (t), 36,9 (d), 55,5 (q), 60,4 (t), 66,3 (t), 71,8 (t), 79,3 (d), 114,0 (d), 129,7 (d), 130,7 (d), 159,5 (s).

**(2*S*,3*S*)-5-Triisopropilsiloloxi- 2-metil-3-(4-metoxibenciloxi)pentan-1-al (4b)**



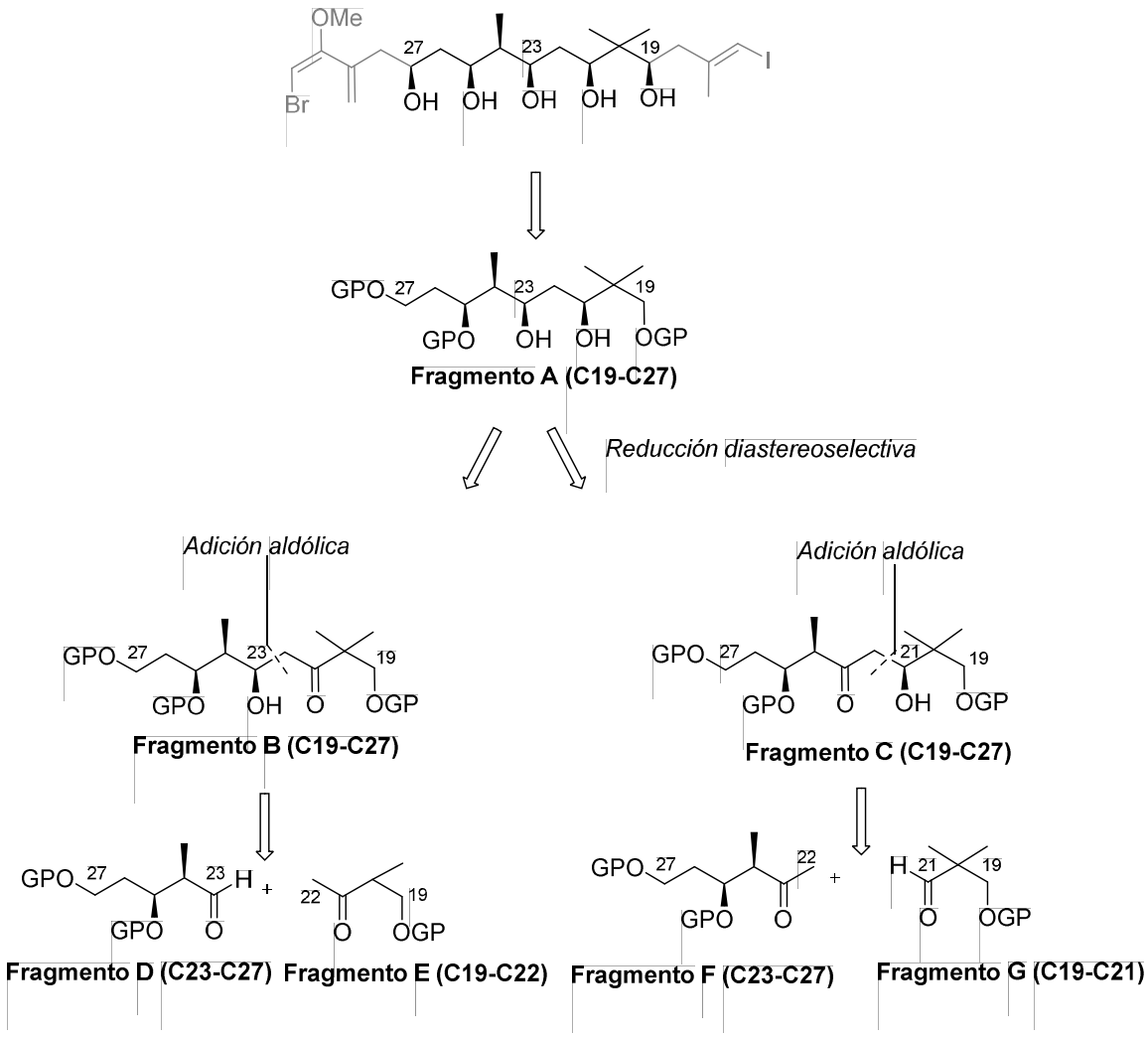

$NaHCO_3$ (27 mg, 0,32 mmol) y DMP (106 mg, 0,25 mmol) se añaden a una solución del alcohol **6b** (75 mg, 0,18 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (3 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añaden una disolución saturada de $NaHCO_3$ (1,5 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (1,5 mL) y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el aldehído **4b** (46 mg, 72%) en forma de aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,70-1,89 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 5H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 9,76 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H).

# CAPÍTULO 3:

*Síntesis del fragmento C19-C27*

## 3.1. INTRODUCCIÓN

En este Capítulo se describen los ensayos realizados para la síntesis del fragmento C19-C27 de la cadena polihidroxilada. La síntesis del fragmento C19-C27 (**fragmento A**) se proyecta mediante la reducción diastereoselectiva de las β-hidroxicetonas (**fragmento B**) o (**fragmento C**); en ambos casos la reducción estereoselectiva del carbonilo en la posición C21 o C23, respectivamente, converge el mismo diol, **fragmento A**. Tal como se muestra en el análisis retrosintético del Esquema 3.1 el **fragmento B** procede de la desconexión del enlace C22-C23, mientras que el **fragmento C** de la desconexión del enlace C21-C22.




**Esquema 3.1.** Análisis retrosintético del fragmento C19-C27 de la cadena polihidroxilada.

Las adiciones aldólicas tipo acetato son un reto sintético ya que a diferencia de las aldólicas tipo propionato la diastereoselectividad de la reacción resulta más impredecible. La complejidad de estas reacciones nos ha llevado a investigar diferentes escenarios sintéticos para

conseguir las condiciones óptimas para obtener los aldoles que responden al fragmento C19-C27, **fragmento B** o **fragmento C**, teniendo en cuenta el rendimiento y el exceso diastereomérico.

Se estudiarán las adiciones aldólicas de los enolatos de litio y titanio de la cetona del **fragmento E** y el aldehído del **fragmento D** para dar el aldol que denominamos como **fragmento B**. Adicionalmente se ensayarán los sililéteres de enol (condiciones de tipo Mukaiyama) y la adición aldólica con un ácido de Lewis quiral bis(isopinocanfenil)cloroborano (DIPCl o $Ipc_2BCl$) (+)-DIPCl

Se ensayará la combinación inversa; las adiciones aldólicas de enolatos de titanio de la cetona del **fragmento F** sobre el aldehído del **fragmento G** para dar la β-hidroxicetona que corresponde al **fragmento C** y la adición con los ácidos de Lewis quirales (+)-DIPCl y (-)-DIPCl

## 3.2. PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

El estudio de las adiciones aldólicas y su optimización para obtener la β-hidroxicetona del **fragmento B** y/o **fragmento C** debe iniciarse con la síntesis de los productos de partida que responden a los **fragmentos D, E, F** y **G**. Denominares como intermedios **4a** y **4b** a los aldehídos sintetizados en el Capítulo anterior que responden al **fragmento D** que difieren en el grupo protector del hidroxilo en la posición C25, e intermedio **7** a su homólogo cetónico representado como **fragmento F**. El **fragmento G** y **E** serán representados por los compuestos **8** y **9** respectivamente. (Figura 3.1).

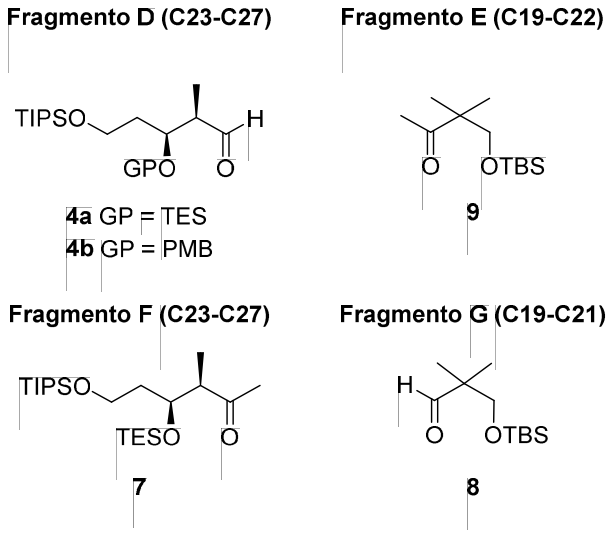
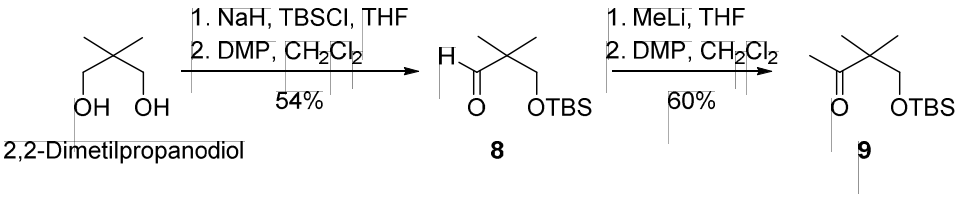



**Figura 3.1.** Estructura de los materiales de partida **4a**, **4b**, **7**, **8** y **9**.

### 3.2.1. Síntesis del aldehído 8 y la cetona 9

El producto de partida para la preparación del aldehído **8** y de la cetona **9** es el 2,2-dimetil-1,3-propanodiol comercial. La monoprotección del dimetilpropanodiol en forma de *terc*-butildimetilsilil (TBS) éter se realiza por formación del monoanión y la reacción del mismo con TBSCl. La posterior oxidación del hidroxilo libre con DMP proporciona el aldehído **8** con buen rendimiento.[1] Se escoge TBS como grupo protector del hidroxilo porque mantiene la ortogonalidad con los grupos protectores que tendrán los aldoles correspondientes que son el TES, PMB y TIPS.[2] La adición del MeLi al aldehído **8** seguida de oxidación del alcohol secundario resultante con DMP proporciona la cetona **9** con buenos rendimientos (Esquema 3.2).

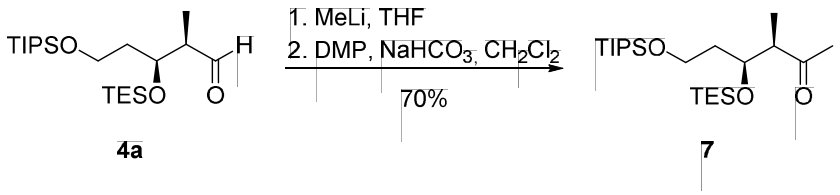



**Esquema 3.2.** Síntesis del aldehído **8** y la cetona **9**.

### 3.2.2. Síntesis de la cetona 7

La cetona **7** se sintetiza a partir del aldehído **4a** (véase apartado 2.5.1). La transformación del aldehído **4a** en metilcetona **7** se ha realizado en dos etapas de forma análoga a la descrita para la síntesis de **9**; la adición nucleófila de MeLi sobre el aldehído **4a** seguida de la oxidación del alcohol resultante con DMP en condiciones básicas para evitar la desprotección del grupo TES,[3] proporciona la cetona **7** con buen rendimiento después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 3.3).

[1] A. B. Smith III, J. A. Jurica, S. P. Walsh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5625–5628.
[2] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene´s Protecting groups in Organic Synthesis*, (John Wiley & Sons Ltd, New York), **1991**.
[3] G. Deng, B. Xu, C. Liu, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5818–5821.




**Esquema 3.3.** Síntesis de la cetona **7**.

## 3.3. ADICIONES ALDÓLICAS TIPO ACETATO

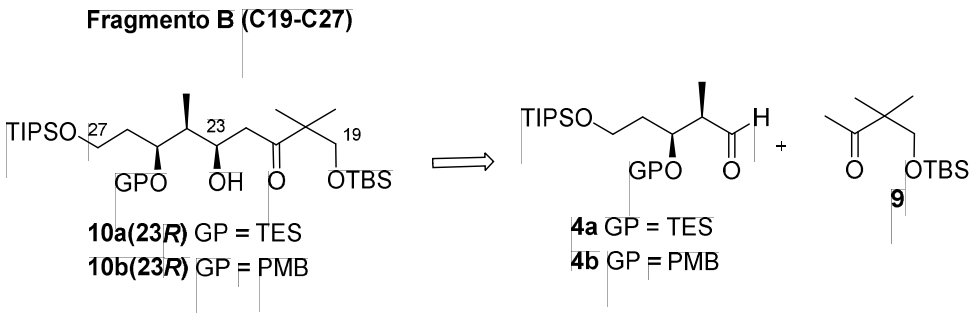
En el Capítulo anterior se han clasificado las adiciones aldólicas tipo propionato o acetato dependiendo de los sustituyentes del enol o enolato. Las características principales que diferencian las adiciones aldólicas tipo propionato y acetato residen en el número de estereocentros que se genera simultáneamente, en la cantidad de diastereómeros posibles y en los estados transición, siendo esta última la diferencia más relevante (véase apartado 2.3.1). La geometría silla propuesta por Zimmerman y Traxler[4] es un buen modelo para entender y predecir la diastereoselectividad de la reacción en las adiciones aldólicas tipo propionato, sin embargo, en las aldólicas tipo acetato se pueden adoptar varias geometrías energéticamente similares y como consecuencia, la predicción y la racionalización de la diastereoselectividad es más compleja.

Las aldólicas tipo acetato se pueden clasificar en dos grupos diferentes: las adiciones aldólicas de acetato con enoles o enolatos de metal y las adiciones aldólicas de acetato con enoles tipo Mukaiyama. En el caso de las adiciones aldólicas de acetato tipo Mukaiyama existe un conocimiento más amplio sobre las geometrías que adoptan las aproximaciones de los sustratos y/o los estados de transición y éstos resultan de gran ayuda para predecir y racionalizar la inducción asimétrica.[5] Sin embargo, la característica principal de las adiciones aldólicas con enoles y enolatos de metal es la falta de modelos de predicción que se puedan aplicar de manera generalizada y esto hace que el pronóstico de la inducción asimétrica sea especialmente difícil.[5d]

[4] H. E. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
[5] (a) M. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 24–37; (b) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357–389; (c) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120; (d) P. Romea, U. Felix, *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions,* (Wiley-VCH), **2013**, pp. 1–81.

### 3.3.1. Adiciones aldólicas tipo de acetato con enolatos de litio para la formación del enlace C22-C23

El objetivo de este apartado es encontrar la mejor vía sintética, rendimientos y excesos diastereoméricos elevados para la obtención de los intermedios que corresponden al **fragmento B** por formación del enlace C22-C23 entre el aldehído **4a** o **4b** y la cetona **9**. Los productos de adición son las β-hidroxicetonas **10a(23*R*)** o **10b(23*R*)** (Esquema 3.4).



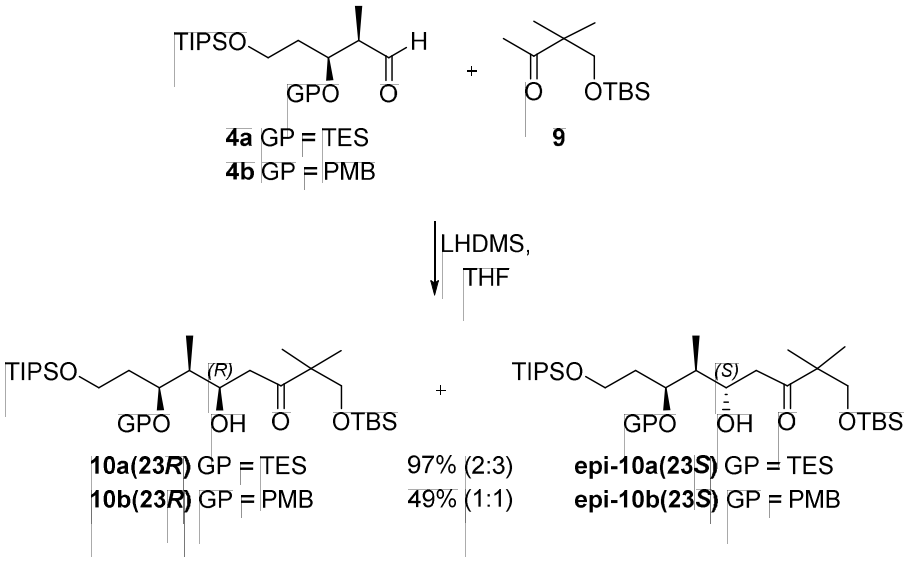

**Esquema 3.4.** Retrosíntesis de las hidroxicetones **10a** y **10b**.

La predicción de la diastereoselectividad de aldehídos con sustituyentes quirales en combinación con enolatos resulta complicada, no obstante, en la literatura se han conseguido excesos diastereoméricos excelentes utilizando enolatos litio y de titanio con sustratos similares.[6] Los estudios realizados por Roush[6a,d] muestran que los elementos estéricos e electroestáticos del grupo protector del hidroxilo en la posición β del aldehído son un factor determinante en la diastereoselectiviad especialmente con los enolatos de litio. Estos precedentes nos indujeron a probar la misma reacción con los aldehídos **4a** y **4b** que difieren en el grupo protector en la posición C25, TES y PMB respectivamente.

Para estudiar el efecto del grupo protector del hidroxilo de la posición -carbonílica en la adición aldólica se ensayan las adiciones del enolato de la cetona **9** con los aldehídos **4a** y **4b**. El estudio se inicia utilizando bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LHDMS) como base para generar el enolato de litio de la cetona **9** que reaccionará con el aldehído **4a** para obtener el aldol

[6] (a) D. J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443–3446; (b) W. R. Roush, G. C. Lane, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 95–98; (c) W. R. Roush, G. J. Dilley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4955–4959; (d) W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, J. A. Jablonowski, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275–4283; (e) W. R. Roush, J. S. Newcom, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4739–4742.

**10a(23*R*)** o con aldehído **4b** para llegar al aldol **10b(23*R*)** por formación en ambos casos del enlace C22-C23 (Esquema 3.5).



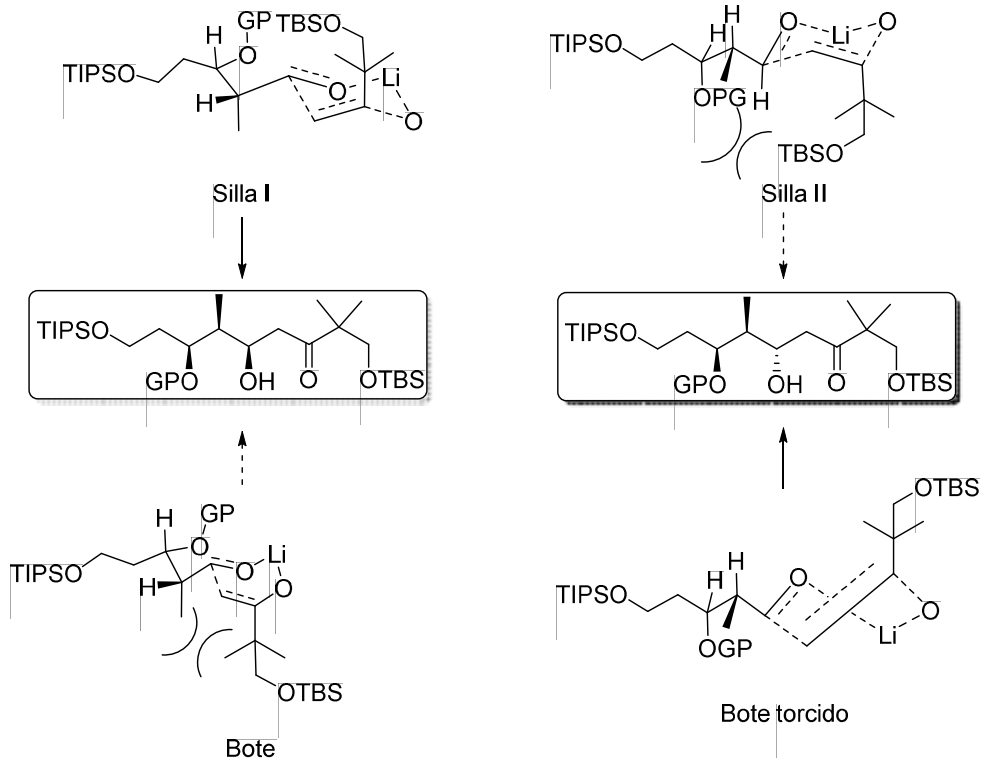

**Esquema 3.5.** Adición del enolato de litio de la metilcetona **9** y sobre los aldehídos **4a** y **4b**.

La generación del enolato y la adición sobre el aldehído se realiza en THF a baja temperatura y la purificación del producto de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice. En ambas reacciones se ha obtenido una mezcla epimérica de **10(23*R*)** y **epi-10(23*S*)** y la proporción de los dos epímeros se ha determinado por $^{1}$H-RMN. La reacción con el aldehído **4a** ofrece un rendimiento elevado pero el exceso diastereomérico es bajo y además el aldol **epi-10a(23*S*)**, de configuración no adecuada para nuestros intereses sintéticos, resulta el diastereómero mayoritario. La reacción con el aldehído **4b** da peores rendimientos y no hay ninguna estereoselectividad.

La baja diastereoselectividad de la reacción puede justificarse analizando los posibles estados de transición de seis miembros de forma análoga a la descrita por Roush[6a,d] y teniendo en cuenta los estudios computacionales de estabilidad de los estados de transición de aldólicas con metilcetonas.[7] En nuestro caso los modelos de Roush podrían justificar los resultados obtenidos ya que muestran interacciones importantes y del mismo tipo en las dos formas de silla I y II, en cambio estas interacciones se minimizan en la forma de bote torcido que

[7] (a) Y. Li, N. Paddon–Row, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481–493; (b) F. Bernardi, M. A. Robb, G. Suzzi–Valli, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani–Ronchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6472–6475.

favorecería la formación del diastereómero **epi-10a(23*S*)** en el caso del grupo protector más voluminoso (Esquema 3.6).



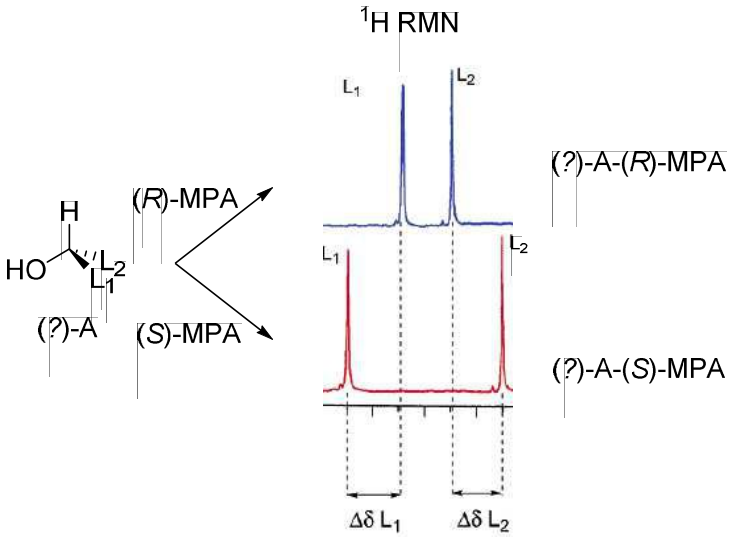

**Esquema 3.6.** Geometrías de los estados de transición para la formación del enlace C22-C23.

Los resultados anteriores indican que los excesos diastereoméricos de la reacción no son satisfactorios con el aldehído **4a** (GP = TES) y tampoco se ha observado un cambio importante al utilizar el aldehído **4b** (GP = PMB), por lo tanto, el estudio se sigue con el aldehído **4a** ya que **4b** da peores rendimientos tanto en su preparación como en su posterior reacción de adición aldólica (véase apartado 2.5.2).

## *Determinación de la configuración absoluta del estereocentro $C^{23}$*

La configuración absoluta del nuevo centro estereogénico generado por la adición aldólica se realiza mediante el método de Mosher que se basa en la derivatización del hidroxilo con la configuración desconocida con un agente quiral, en nuestro caso el (*R*)-2-fenil-2-

metoxifenilacético (MPA) y (*S*)-MPA.[8] Para aplicar esta metodología se esterifica el hidroxilo del diastereómero ópticamente puro con los ácidos (*R*)-MPA y el (*S*)-MPA, de esta forma se obtienen dos ésteres epímeros. Se realiza un espectro de $^1$H-RMN para cada éster derivado y se observan las diferencias en el desplazamiento químico (δ) en el los átomos contiguos al éster ($L_1$ y $L_2$) (Esquema 3.7).




**Esquema 3.7**. Esquema del desplazamiento químico de los átomos contiguos al éster ($L_1$ y $L_2$).

Para aplicar esta metodología es necesario que los agentes de derivatización quiral, (*R*)-MPA y (*S*)-MPA, tengan las siguientes características:

Un grupo polar o voluminoso para estabilizar una conformación, el grupo OMe en el caso del MPA

Un grupo funcional, como el ácido carboxílico, para la formación de un enlace covalente con el sustrato

Un grupo funcional que pueda generar un efecto anisotrópico selectivo para cada sustituyente de la molécula ($L_1$ y $L_2$), como puede ser el anillo aromático. El apantallamiento/desapantallamiento que genera este efecto es la base del método de Mosher para la determinación de la configuración absoluta de los estereocentros

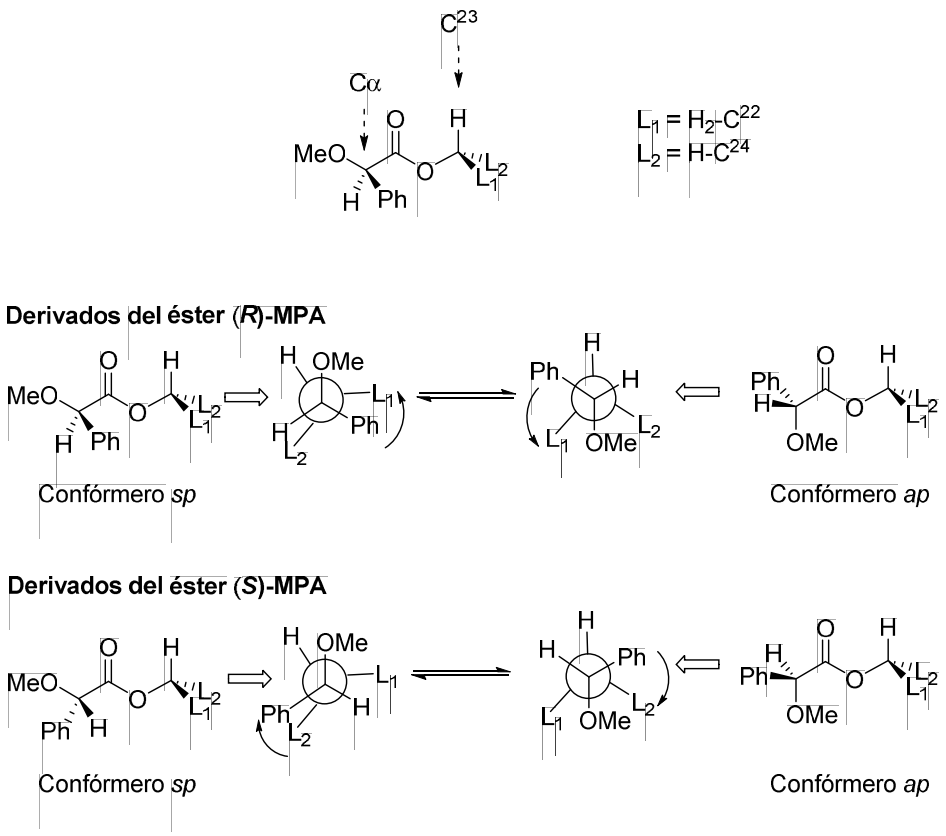
[8] (a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519; (b) B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370–2374; (c) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104,*17–117.

Esta metodología se basa en realizar experimentos de RMN de los ésteres derivados para evaluar la diferencia en el desplazamiento químico de los sustituyentes $L_1$ y $L_2$ ($\Delta\delta^{RS}$). El desplazamiento químico de dichas señales proporciona suficiente información para la determinación de su configuración ya que indican la posición relativa del anillo aromático del MPA respecto a $L_1/L_2$. Para entender el fundamento de este método hay que considerar las posibles conformaciones que pueden adoptar los ésteres derivados cuando están en disolución. Los cambios conformacionales pueden tener influencia en el efecto de apantallamiento/desapantallamiento del anillo aromático sobre $L_1$ y $L_2$ y por ello, es necesario que los dos ésteres derivados tengan la misma conformación. El valor del desplazamiento químico en RMN es el resultado del balance entre la población relativa de cada confórmero y de la intensidad del efecto que genera el anillo aromático sobre los sustituyentes.

En el caso de los ésteres derivados del MPA de los alcoholes secundarios se encontraron dos posibles conformaciones;[9] en la conformación más estable, *sp*, el metóxido, el carbonilo y el $C^{23}$ se sitúan en el mismo plano, por lo tanto, se consigue mejor transmisión del desapantallemiento sobre $L_1$ ($H_2$-$C^{22}$) y $L_2$ (H-$C^{24}$) (Esquema 3.8). En el otro confórmero energéticamente estable, *ap*, el metóxido y el carbonilo se encuentran en una disposición antiperiplanar, pero el fenilo de Cα esta rotado por lo que la transmisión del efecto del desapantallamiento no es tan efectiva como en la conformación *sp*.

Si se analiza el caso del éster derivado (*R*)-MPA de la conformación *sp*, se observa que el sustituyente $L_1$ padece el desapantallamiento del grupo fenilo, mientras que el sustituyente $L_2$ no se ve afectado. Ocurre lo contrario en la conformación *ap*; el desapantallamiento afecta al sustituyente $L_2$ y no afecta al $L_1$. En el caso del éster derivado (*S*)-MPA en la conformación *sp* el sustituyente $L_2$ se ve afectado por el efecto del anillo aromático mientras que en la conformación *ap* es el sustituyente $L_1$ el afectado.

[9] (a) S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504–515; (b) J. M. Seco, S. K. Latypovt, E. Quiñoá, R. Riguera, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8541–8564.




**Esquema 3.8.** Efecto anisotrópico de los ésteres derivados de (*R*)-MPA y (*S*)-MPA.

Los desplazamientos químicos de RMN son el balance entre la población relativa de cada confórmero y de la intensidad del efecto que genera el anillo aromático sobre los sustituyentes, como el confórmero mayoritario es el *sp* se espera un valor negativo indicativo del desapantallamiento para el $L_1$ en el caso de los ésteres derivados del (*R*)-MPA y un valor positivo para $L_2$. Lo contrario para los ésteres derivados del (*S*)-MPA. En los confórmeros *ap* el efecto es el inverso; valor positivo para el $L_1$ en el caso de los ésteres derivados del (*R*)-MPA y positivo para $L_2$, lo contrario para (*S*)-MPA. En el modelo de Mosher se considera el efecto del confórmero mayoritario pero se tiene en cuenta la contribución del confórmero minoritario, de esta manera se confirma que el modelo descrito por Mosher se adecua a los ésteres derivados de MPA (Figura 3.2).[8]

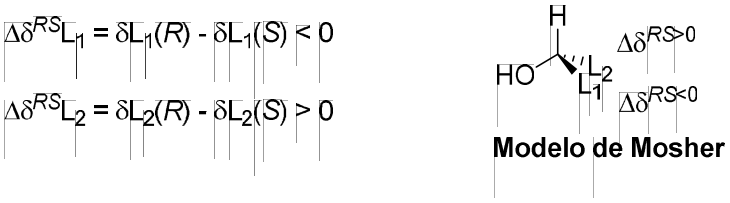
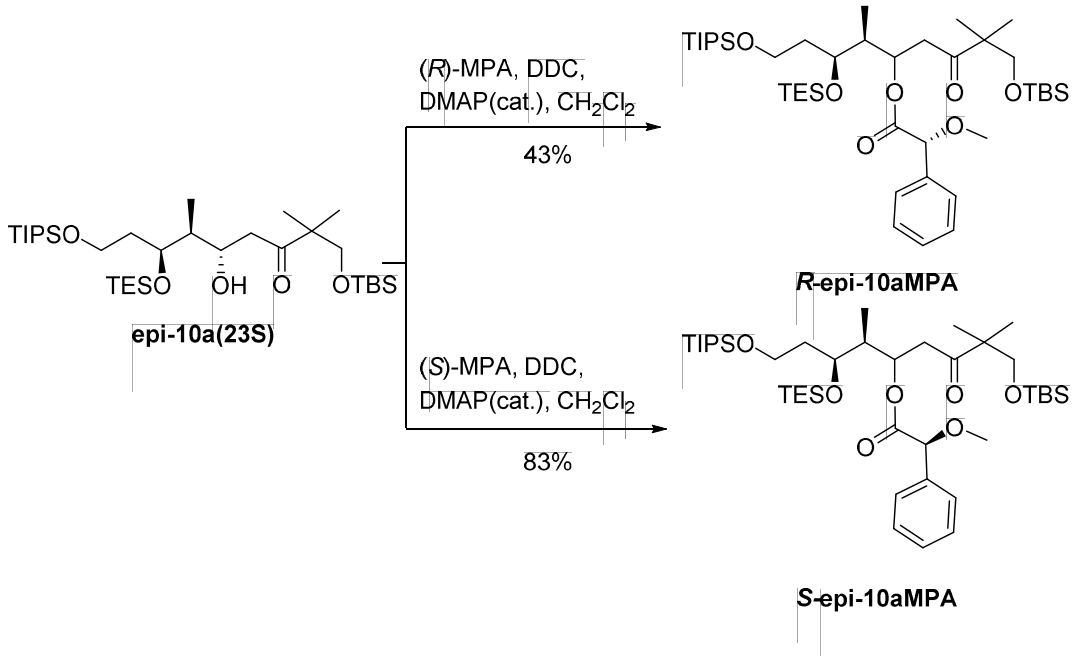



**Figura 3.2.** Modelo de Mosher para al agente de derivatización quiral MPA.

Aplicamos esta metodología para la determinación de la configuración absoluta del $C^{23}$ del diastereómero **epi-10a(23*S*)** y para ello se añade un ácido de MPA ópticamente puro, el agente de acoplamiento *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DDC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en cantidades catalíticas sobre una solución del alcohol **epi-10a(23*S*)** en $CH_2Cl_2$. La esterificación de la β-hidroxicetona **epi-10a(23*S*)** con los ácidos (*R*)-MPA y (*S*)-MPA dan los compuestos ***R*-epi-10aMPA** y ***S*-epi-10aMPA** respectivamente y se realiza el espectro de $^1$H-RMN sin necesidad de purificar los crudos de reacción (Esquema 3.9).




**Esquema 3.9.** Síntesis de los ésteres derivados ***R*-epi-10aMPA** y ***S*-epi-10aMPA**.

Los desplazamientos químicos del H-$C^{24}$ y $H_2$-$C^{22}$ del espectro $^1$H-RMN se verán afectados por la anisotropía de los fenilos de los agentes de derivatización quiral. La diferencia entre el desplazamiento químico en partes por millón (ppm) del H-$C^{24}$ de ***R*-epi-10aMPA** con el de ***S*-epi-10aMPA** da un valor positivo, por lo tanto, H-$C^{24}$ se posiciona en lugar de $L_2$ en el modelo de Mosher. Se repite la misma operación con $H_2$-$C^{22}$ y se deduce que la configuración absoluta del $C^{23}$ del diastereómero **epi-10a(23*S*)** es el *S* (Figura 3.3).

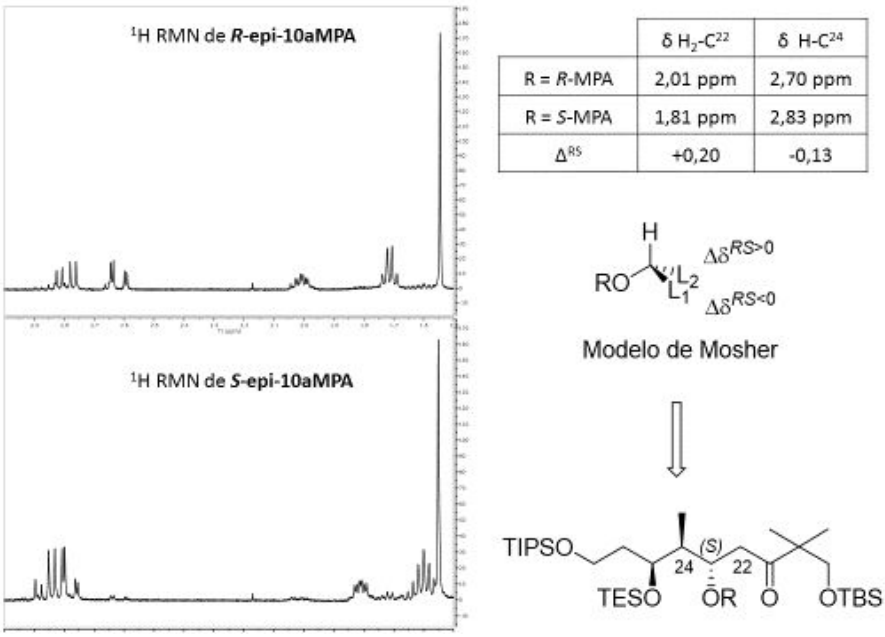



**Figura 3.3.** Determinación de la configuración absoluta del $C^{23}$ para **epi-10a(23*S*)**.

### 3.3.2 Adiciones aldólicas tipo de acetato con enolatos de titanio para la formación de los enlaces C22-C23 y C21-C22

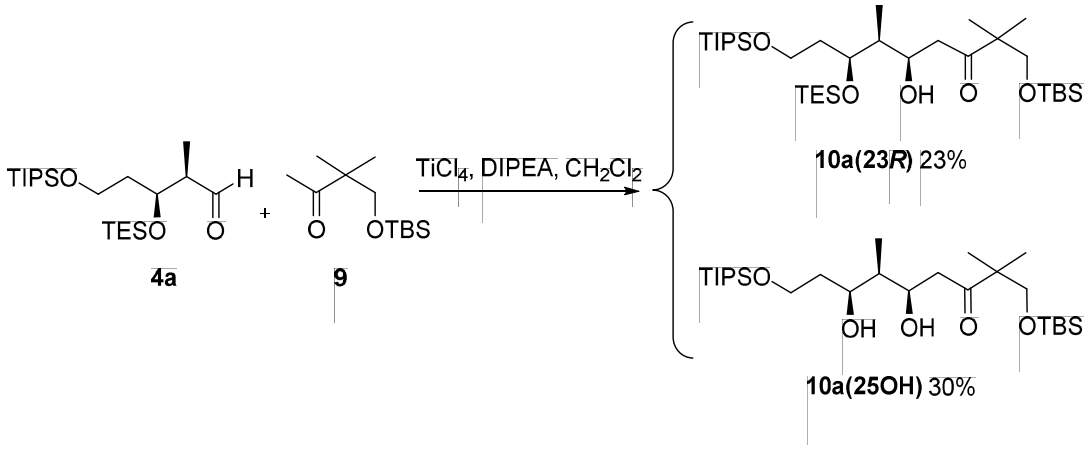
En este apartado se pretende mejorar el procedimiento para la obtención de la -hidroxicetona **10a(23*R*)** por formación del enlace C22-C23 o la -hidroxicetona **11(21*S*)** por formación del enlace C21-C22.

En este apartado se forma el enolato de titanio de la cetona **9**, por lo tanto, seguimos con las aldólicas tipo acetato y por ello será imprescindible que un estado de transición y/o geometría del enolato esté energéticamente favorecido para obtener una buena diastereoselectividad.[5d,10]

El procedimiento experimental[6d] consiste en añadir $TiCl_4$ sobre la disolución de la metilcetona **9** en $CH_2Cl_2$ seguido de la adición de la base a baja temperatura para formar el correspondiente enolato. Después, se adiciona el aldehído **4a** y se obtiene el aldol **10a(23*R*)** como único diastereómero pero con bajo rendimiento que no es sintéticamente aceptable. Además, en estas condiciones se aísla el compuesto procedente de la desprotección del hidroxilo del C25 en un porcentaje del orden del 30%, esto indica que el TES no es un protector

[10] X. Ariza, J. Garcia, P. Romea, F. Urpí, *Synthesis.* **2011**, *2011*, 2175–2191.

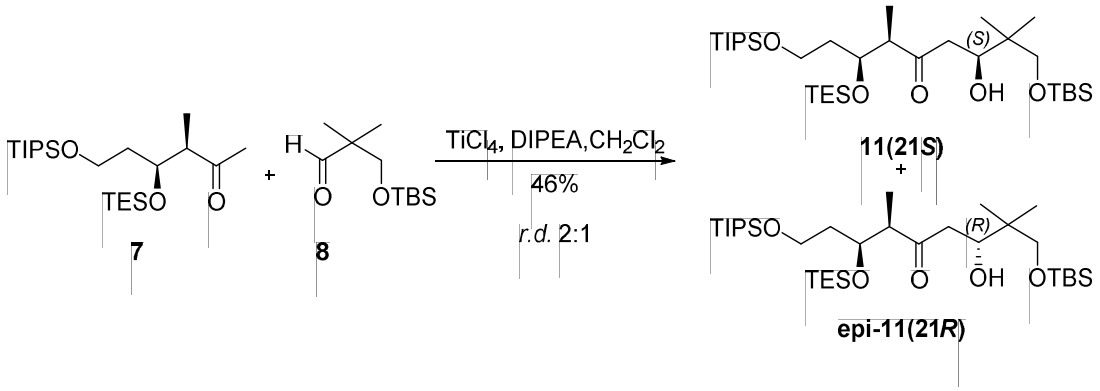
adecuado para estas condiciones experimentales. Se ha ensayado el grupo protector TIPS para el hidroxilo en la posición C25 del aldol **3g** pero tanto su introducción como la transformación del carbamato al correspondiente aldehído **4** no dieron los resultados esperados. El exceso diastereomérico se determina mediante $^1$H-RMN y la estereoquímica del aldol se deduce comparando los espectros de $^1$H-RMN de los aldoles aislados y caracterizados en experimentos anteriores (Esquema 3.10).




**Esquema 3.10**. Adición aldólica de la metilcetona **9** sobre el aldehído **4a** con $TiCl_4$.

Si utilizamos el mismo razonamiento aplicado para explicar los resultados con los enolatos de litio propuesto por Roush,[6a,d] en este caso se puede observar que los estados de transición silla I o bote responsables de dar el aldol **10a(23*R*)** son energéticamente las más estables (Esquema 3.6). Los enlaces de titanio-oxígeno son más cortos (1,62-1,73 Å) que litio-oxígeno (1,92-2,00 Å) y esto ayuda diferenciar y favorecer energéticamente los estados de transición silla I o bote. Estudios realizados en el campo de la geometría de los estados de transición de los enolatos de titanio sugieren que la forma geométrica más estable es la silla I.[6d]

Para incrementar el rendimiento se ha ensayado la utilización de los enolatos de titanio con la combinación del aldehído **8** y la cetona **7**. En este caso estamos ante la inducción asimétrica dirigida por la β-alcoxi-α-metil metilcetona **7** con el objetivo de conseguir el aldol **11(21*S*)** por la formación del enlace C21-C22 (Esquema 3.11). En estas condiciones de reacción se genera el enolato de $TiCl_4$ de la metilcetona **7** y para ello, se adiciona $TiCl_4$ sobre una disolución de la metilcetona **7** en $CH_2Cl_2$ seguido de la adición de la base a baja temperatura y la subsiguiente adición del aldehído **8** da una mezcla de epímeros en el C21 acompañada de un subproducto de desprotección del hidroxilo en C25. La *r.d.* se determina por $^1$H-RMN y los dos diastereómeros se separan por columna cromatográfica en gel de sílice.




**Esquema 3.11**. Adición aldólica del enolato de titanio de la metilcetona **7** sobre el aldehído **8**.

Las anteriores condiciones proporcionaron rendimientos moderados, excesos diastereoméricos bajos y parcial eliminación de uno de los grupos protectores. Este resultado indica que la estabilidad de los posibles estados de transición es semejante y por ello se obtiene una mezcla de los epímeros **11(21*S*)** y **epi-11(21*R*)** en proporción 2:1. (Esquema 3.6) La inducción asimétrica de la β-alcoxi-α-metil metilcetona **7** con los enolatos de titanio no ha resultado tan eficiente como la inducción de su homólogo β-alcoxi-α-metil aldehído **4a**.

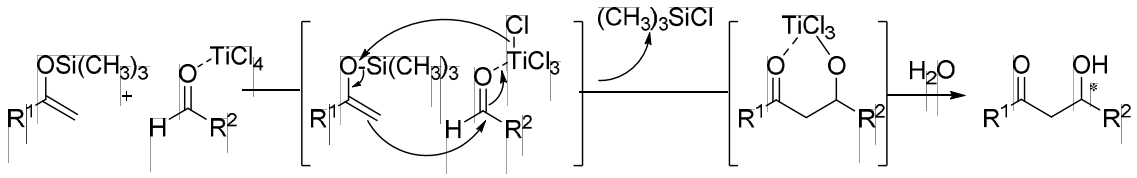
### 3.3.3. Adiciones aldólicas tipo Mukaiyama para la formación del enlace C22-C23

En este apartado se exponen los resultados experimentales obtenidos en la síntesis del aldol **10a(23*R*)** por la formación del enlace C22-C23 utilizando la variación de las aldólicas tipo acetato conocido como reacción de Mukaiyama.

Mukaiyama[11] introdujo algunas variaciones a las aldólicas de acetato con enoles o enolatos de metal con la intención de aportar una vía sintética más robusta y predecible. En los estudios realizados por Mukaiyama se añade un ácido de Lewis sobre el aldehído y éste se quela con el oxígeno del carbonilo aumentando el carácter electrófilo del mismo. Por otro lado, la cetona se transforma a su derivado del silil éter de enol, se adiciona sobre el electrófilo y se consigue el aldol de forma diastereoselectiva. En los primeros estudios realizados por Mukaiyama se prueban diferentes ácidos de Lewis siendo el $TiCl_4$ el que ofrece los mejores

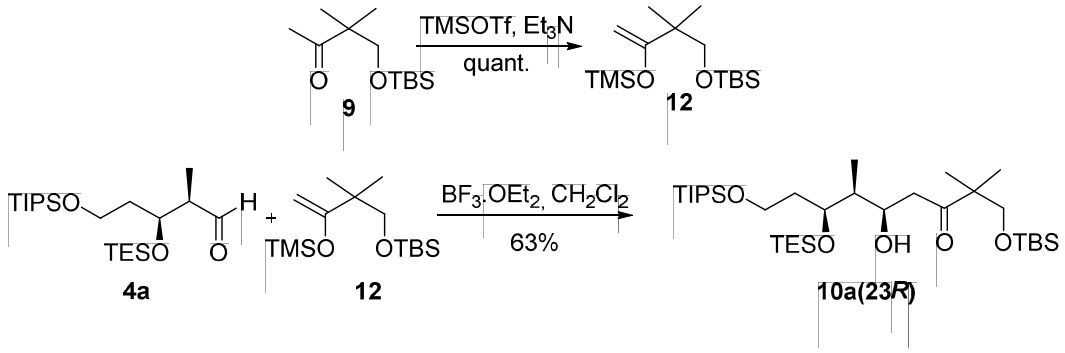
[11] (a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011-1014; (b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503–7509.

rendimientos y excesos diastereoméricos. Mukaiyama postula un intermedio altamente ordenado como consecuencia de la pérdida del cloruro de trimetilsilil éter para dar el aldol (Esquema 3.12).[11b]




**Esquema 3.11.** Mecanismo de reacción propuesto por Mukaiyama.

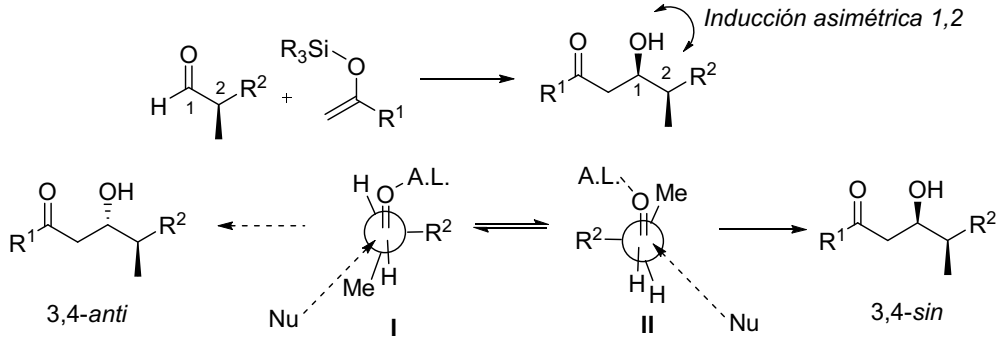
Se ha ensayado la reacción de Mukaiyama en la adición del derivado cetónico **9** sobre el aldehído **4a** para dar el aldol **10a(23*R*)** por la formación del enlace C22-C23. Para ello, la cetona **9** se transforma cuantitativamente en su derivado de trimetilsilil éter de enol **12** utilizando el TMSOTf y trietilamina.[12] Por otro lado, se añade el $BF_3.OEt_2$ como ácido de Lewis para la coordinación con el aldehído **4a** y la posterior adición del éter de enol **12** produce el aldol **10a(23*R*)** con excelente diastereoselectividad y rendimiento máximo del 63%, es importante destacar que los rendimientos han sido poco reproducibles. Además, igual que con los enolatos de titanio, se observa el producto de desprotección del TES **10a(25OH)** y ocasionalmente se ha identificado el producto de deshidratación (Esquema 3.13).




**Esquema 3.13.** Reacción aldólica tipo Mukaiyama entre el sililéter de enol **12** y el aldehído **4a**.

[12] (a) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343; (b) X. Huang, N. Shao, R. Huryk, A. Palani, R. Aslanian, C. Seidel–Dugan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 867–870.

La elevada estereoselectividad de la adición aldólica tipo Mukaiyama puede justificarse por una inducción asimétrica ya que el aldehído posee estereocentros en la posición α y β. Para entender la inducción 1,2 que ejerce el estereocentro en la posición α del aldehído se aplica con el modelo Felkin-Ahn. En este modelo el metilo será el sustituyente con el tamaño "medio" de los tres sustituyentes del estereocentro (Esquema 3.14).[13]




**Esquema 3.14.** Modelo de Felkin-Ahn para reacciones tipo Mukaiyama con un estereocentro en la posición α.

Si proseguimos con el análisis de la diastereoselectivad, se estudia la inducción asimétrica 1,3 que desempeña el heteroátomo en la posición β. Evans propone dos modelos para explicar la inducción asimétrica 1,3.[12a,14]La naturaleza del grupo protector del β-OH es muy importante ya que está directamente relacionado con la capacidad quelante de dicho oxígeno.

Sin embargo, en esta reacción nos encontramos problemas relacionados con la variabilidad de rendimientos y aunque se invirtió mucho esfuerzo en identificar el posible problema, esta limitación nos hizo abandonar la vía de las reacciones de Mukaiyama y seguir en la búsqueda de otras condiciones de reacción.

[13] (a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 18, 2199–2204; (b) Y.–D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908–910; (c) A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191–1223.
[14] (a) M. T. Reetz, A. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833–4835; (b) D. A. Evans, V. J. Cee, S. J. Siska, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433–9441.

### 3.3.4. Adiciones aldólicas tipo de acetato con ácidos de Lewis quirales para la formación de los enlaces C22-C23 y C21-C22

Además de la inducción asimétrica propia de los sustratos con los enoles o enolatos o la variación de Mukaiyama se puede recurrir a la adición de un ácido de Lewis quiral para facilitar la discriminación entre las dos caras del carbonilo del aldehído. Desde el punto de vista de la economía de átomos, está vía resulta más eficiente que la introducción de un auxiliar quiral interno pero es menos eficiente la catálisis quiral. Los derivados quirales de boro[15] han sido los ácidos de Lewis más utilizados aunque se pueden encontrar ejemplos de otros ácidos de Lewis como derivados de aluminio[16] y titanio.[17] Entre los derivados de boro el más utilizado es el DIPCl o $Ipc_2BCl$ puesto que proporciona mejores excesos diastereoméricos en una gran variedad de adiciones aldólicas (Figura 3.4).[5b,c]

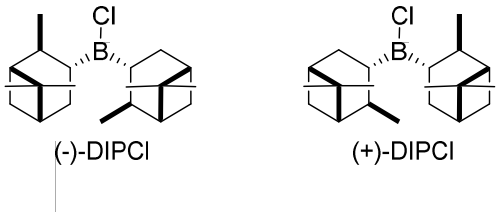
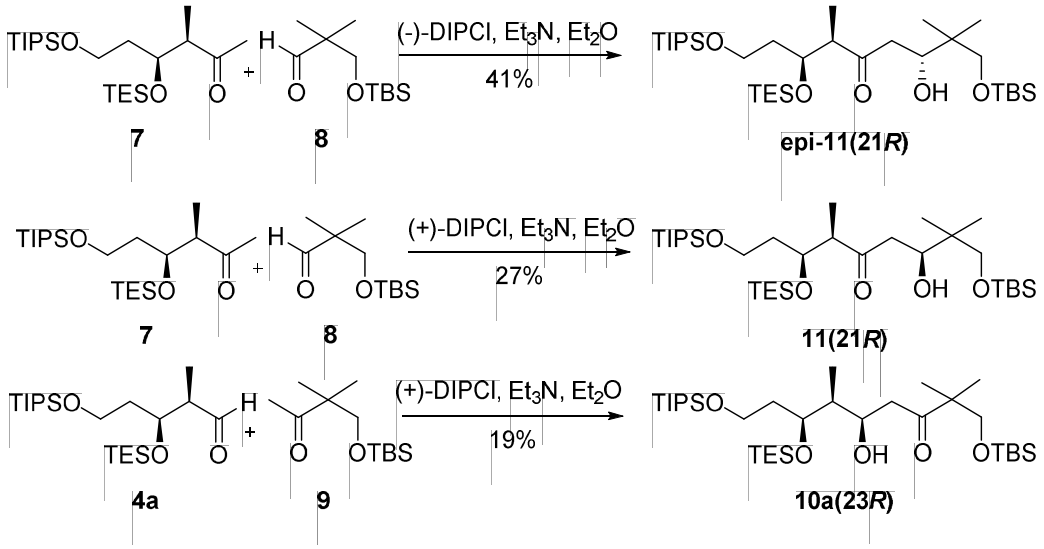



**Figura 3.4.** Estructruras del (-)-DIPCl y (+)-DIPCl.

Con el objetivo de aumentar la diastereoselectividad de la reacción aldólica tipo acetato se ensayan los ácidos de Lewis quirales (-)-DIPCl y (+)-DIPCl en la adición de la cetona **7** sobre el aldehído **8** para la formación del enlace C21-C22. Además se repetirán las condiciones de reacción para la adición aldólica entre la cetona **9**, aldehído **4a** y (+)-DIPCl para la formación del enlace C22-C23. Para ello, se prepara una disolución de metilcetona y trietilamina en dietil éter y se añade sobre una disolución de DIPCl. Después se adiciona una disolución del aldehído en dietil éter y se consiguen los correspondientes aldoles (Esquema 3.15).

[15] (a) S. Masamune, T. Sato, B. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8279–8281; (b) I. Paterson, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 997–1000; (c) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663–4684; (d) P. V Ramachandran, W–c. Xu, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4911–4914.
[16] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493–5495.
[17] R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 495–497.

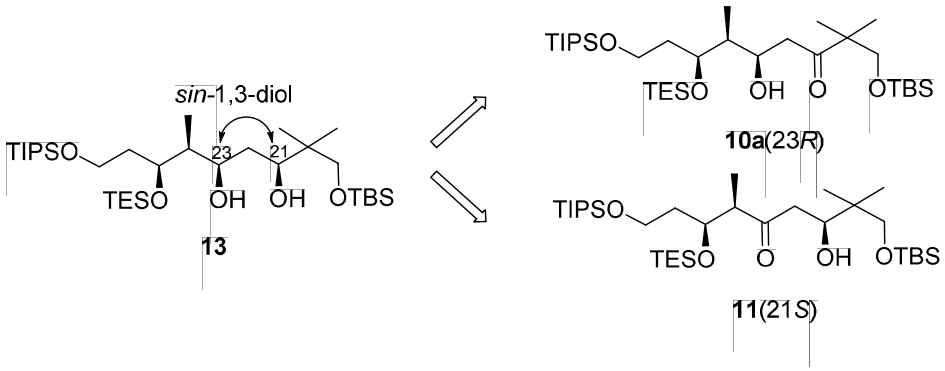



**Esquema 3.15.** Formación de los enlaces C21-C22 y C22-C23 con ácido de Lewis quiral.

En todos los casos se ha utilizado $^{1}$H-RMN para determinar la *r.d.* y se observa que se obtiene un único diastereómero por lo que queda probada la eficiencia del DIP para discriminar las dos caras del carbonilo del aldehído e inducir la diastereoselectividad aunque los rendimientos sean moderados. Adicionalmente, no se han observado productos de desprotección ni tampoco problemas de reproducibilidad. Los aldoles se han caracterizado después de la purificación de los crudos de reacción y por comparación de $^{1}$H-RMN de los aldoles previamente caracterizados.

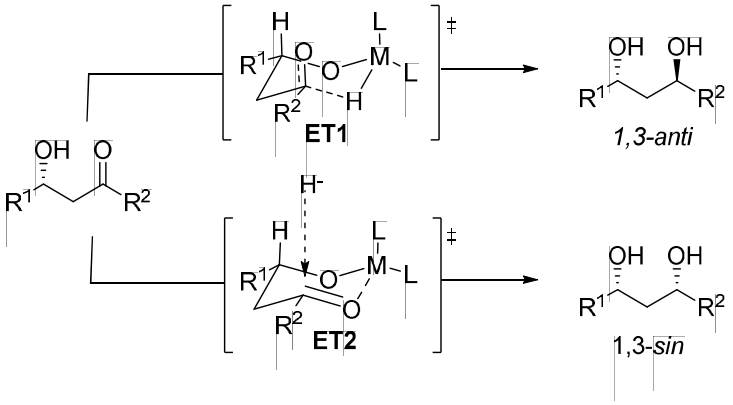
## 3.4. REDUCCIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE 10a(23*R*) Y 11(21*S*)

La siguiente etapa para la síntesis de la cadena polihidroxílica consiste en la reducción estereoselectiva de la β-hidroxicetona **10a(23*R*)** o **11(21*S*)** para dar el fragmento pentahidroxílico C19-C27 con tres de dichos hidroxilos protegidos de forma ortogonal. Se pretende comparar el efecto de la sustitución en la posición  al carbonilo tanto en el rendimiento de la reacción como en la estereoselectividad del proceso. La reducción en ambos casos debe ser 1,3-*sin* diastereoselectiva ya que el compuesto **13** objetivo de este apartado posee las configuraciones adecuadas para la síntesis total de las formidolidas (Esquema 3.16).




**Esquema 3.16.** Retrosíntesis del intermedio dihidroxílico **13**.

Dependiendo de la naturaleza del agente reductor se pueden diferenciar dos situaciones. Puede ocurrir una transferencia intramolecular de hidruro desde el agente reductor al carbonilo a través de un estado de transición (**ET**) de seis miembros tipo silla como se muestra en **ET 1** (Esquema 3.17). En estos casos, la adición del hidruro ocurre por el lado más impedido y se favorece la formación de compuestos con la estereoquímica 1,3-*anti*. En cambio, puede haber una coordinación del agente reductor con el carbonilo de la cetona para dar un estado de transición tipo silla como se muestra en **ET2**. Esta coordinación es la responsable de que la adición del hidruro se produzca por la cara menos impedida y de que se obtengan intermedios *sin*-1,3-dihidroxílicos. El tipo de reductor utilizado, es decir, naturaleza de la fuente de hidruros es la determinante para que la reducción se produzca de una forma u otra.[18]




**Esquema 3.17.** Estados de transición para la adición de hidruros sobre β-hidroxicetonas.

[18] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5190–5192.

Los hidruros como $LiBH_4$, $NaBH_4$ y $Me_4NHB(OAc)_3$ no pueden coordinarse con el carbonilo por lo que se consideran agentes reductores para dar *anti*-1,3-dioles.[19] El proceso puede llevar a *sin*-1,3-dioles al añadir ácidos de Lewis como $Et_3B$ porque se puede coordinar simultáneamente con el hidroxilo y el carbonilo de la cetona para la posterior adición del hidruro por la cara menos impedida y conseguir compuestos *sin*-1,3-dihidroxílicos.[20]

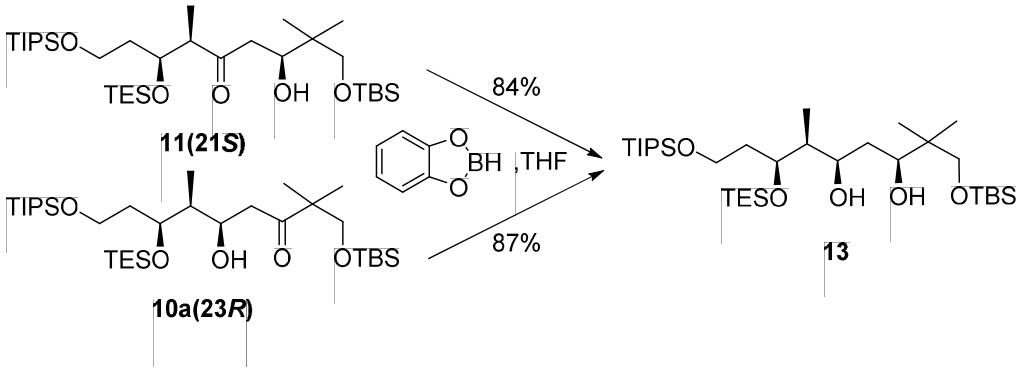
Aunque los reductores más habituales sean el $LiBH_4$, $NaBH_4$ o el DIBAL, se encuentran descritos otros agentes reductores menos utilizados como el $Bu_4SnH$,[21] hidruros derivados del cinc[22]y $KBH_4$.[23]

El uso de organoboranos para la reducción diastereoselectiva del grupo carbonilo es habitual, especialmente la del catecolborano.[24] A diferencia de los reductores como el $LiBH_4$ o el $NaBH_4$ el catecolborano es conocido por dar el diastereómero *sin*-1,3-dihidroxilo ya que actúa como fuente de hidruro a la vez que se coordina con el carbonilo de la cetona.

En la primera aproximación se intentó realizar la reducción diastereoselectiva *in situ* de la β-hidroxicetona **10a(23*R*)** con $LiBH_4$[25] pero no se puedo aislar el diol **13** del crudo de reacción, lo que nos indujo a dejar esta vía y probar la reducción con el catecolborano. El catecolborano ha sido ampliamente utilizado en reducciones de compuestos con la agrupación -hidroxicarbonilo a *sin*-1,3-dihidroxílicos con rendimientos y excesos diastereoméricos excelentes.[26] Se adiciona un exceso de catecolborano sobre la disolución de **10a(23*R*)** o **11(21*S*)** en THF y a baja temperatura y tras purificación se obtiene un único diastereómero determinado

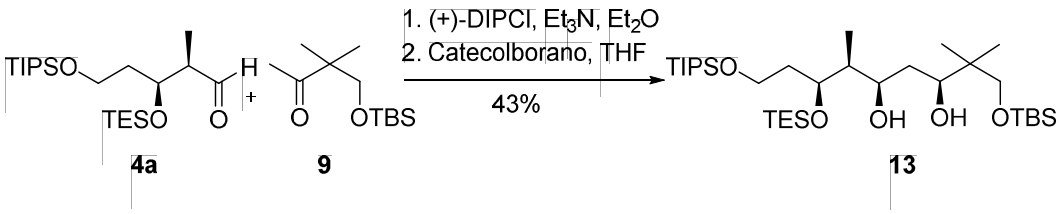
[19] (a) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *10*, 3560–3578; (b) S. Anwar, A. P. Davis, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3761–3770; (c) S. C. Gatling, J. E. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8655–8656.
[20] (a) M. Ahmar, I. Romain, R. Bloch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2953–2957; (b) G. Bartoli, M. C. Bellucci, M. Bosco, R. Dalpozzo, E. Marcantoni, L. Sambri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2845–2848.
[21] T. Kawakami, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 82–87.
[22] (a) C. Alvarez–Ibarra, A. G. Csákÿ, M. L. Quiroga, D. Ramirez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2189–2198; (b) M. Uchiyama, S. Furumoto, M. Saito, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11425–11433.
[23] M. Franck–Neumann, P. Geoffroy, F. Gumery, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4219–4222.
[24] C. F. Lane, G. W. Kabalka, Tetrahedron, **1976**, *32*, 981–990; (b) J. V. B. Kanth, M. Periasamy, H. C. Brown, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 550–553.
[25] (a) I. Paterson, M. V. Perkins, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811–1834. (b) M. Galobardes, M. Mena, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6145–6148; (c) J. Esteve, S. Matas, M. Pellicena, J. Velasco, P. Romea, F. Urpí, M. Font–Bardia, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3146–3151; (d) M. Pellicena, K. Krämer, P. Romea, F. Urpí, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5350–5353; (e) M. Dieckmann, D. Menche, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 228–231.
[26] (a) I. Paterson, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, K.–S. Yeung, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9437–9466; (b) I. Paterson, C. Watson, K.–S. Yeung, P. A. Wallace, R. A. Ward, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 452–453; (c) I. Paterson, K.–S. Yeung, C. Watson, R. A. Ward, P. A. Wallace, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935–11954; (d) R. Nakamura, K. Tanino, M. Miyashita, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2929–2932; (e) K. Prantz, J. Mulzer, *Chem. Eur. J* **2010**, *16*, 485–506.

por $^{1}$H-RMN. Ambas β-hidroxicetonas, **10a(23*R*)** y **11(21*S*)** rinden el compuesto **13** con rendimientos excelentes y total estereoselectividad (Esquema 3.18).



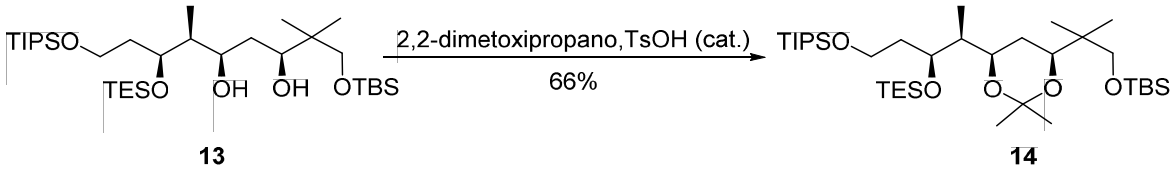

**Esquema 3.18.** Reducción diastereoselectiva de las β-hidroxicetonas **10a(23*R*)** y **11(21*S*)**

Cabe destacar que el rendimiento global de obtención del compuesto **13** con estas dos etapas de adición aldólica/reducción mejora cuando el crudo de la adición se filtra por sílice únicamente para eliminar el exceso del DIP y a continuación se reduce con el catecolborano. Se obtiene el diol **13** con un rendimiento de 43% para dos etapas con un exceso diastereomérico excelente (Esquema 3.19).




**Esquema 3.19.** Síntesis del poliol **13** a partir del aldehído **4a** y la metilcetona **9**.

Para determinar y verificar que el producto de la reducción de la β-hidroxicetona, el compuesto **13**, tiene la estereoquímica *sin*-1,3-diol se forma el acetónido **14**. La reacción entre el poliol **13** y 2,2-dimetoxipropano catalizado por el ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) da el acetónido **24** con buen rendimiento (Esquema 3.20).




**Esquema 3.20.** Formación del acetónido **14**.

La determinación de la configuración relativa 1,3-*sin* se comprueba por $^{13}$C-RMN del acetónido. Está ampliamente estudiado que dependiendo de la relación estereoquímica *sin* o *anti* del acetónido el ciclo de seis miembros adopta diferentes geometrías.[27] El acetónido de *sin*-1,3-diol adopta la conformación silla, en cambio, el acetónido *anti*-1,3-diol adopta la forma del bote torcido a causa de los impedimentos estéricos entre los sustituyentes y los metilos del acetónido (Figura 3.5).

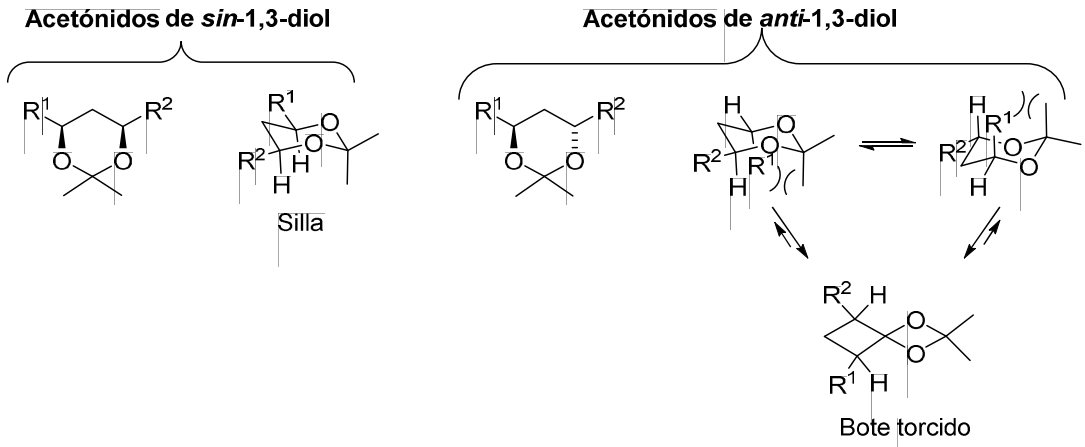



**Figura 3.5.** Geometría de los acetónidos de *sin*-1,3-diol y *anti*-1,3-diol.

En la forma de silla los dos metilos del acetónido tienen desplazamientos químicos distintos. Esto es debido a que no existe equilibrio conformacional ya que los sustituyentes $R^1$ y $R^2$ en disposición ecuatorial congelan dicha conformación. Por ello, los dos metilos no se equilibran; uno adopta una disposición axial y el otro ecuatorial. El metilo en axial se encuentra en una disposición antiperiplanar y los pares de electrones en disposición axial de los oxígenos,

[27] (a) S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945–948; (b) D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099–7100; (c) S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511–3515.

en consecuencia, está apantallado y su desplazamiento químico en $^{13}$C-RMN aparece en un campo más alto que el metilo en ecuatorial. En cambio, en el bote torcido el efecto del par de electrones de los oxígenos afecta por igual a los dos metilos, por tanto, aparecen en desplazamientos químicos similares (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Desplazamientos químicos de $^{13}$C-RMN característicos de acetónidos de *sin*- y *anti*-1,3-dioles.

| | *Sin*-1,3-acetónido | *Anti*-1,3-acetónido |
|---|---|---|
| Geometría del ciclo de seis miembros | Silla | Bote torcido |
| Desplazamiento químico Me en axial | 19 ppm | ≈25 ppm |
| Desplazamiento químico Me en ecuatorial | 30 ppm | ≈25 ppm |
| Diferencia de desplazamientos químicos de los dos metilos | Δ > 9 ppm | Δ < 9 ppm |
| Desplazamiento químico carbono cuaternario | 98,5 ppm | 100,4 ppm |

Estos desplazamientos descritos concuerdan con los desplezamientos observados para el $^{13}$C-RMN del acetónido **14** (Figura 3.6).

Con ello se puede confirmar la estereoquímica relativa *sin*-1,3-diol para el compuesto **13** procedente de la reducción estereoselectiva de las -hidroxicetonas **10a(23*R*)** y **11(21*S*).**

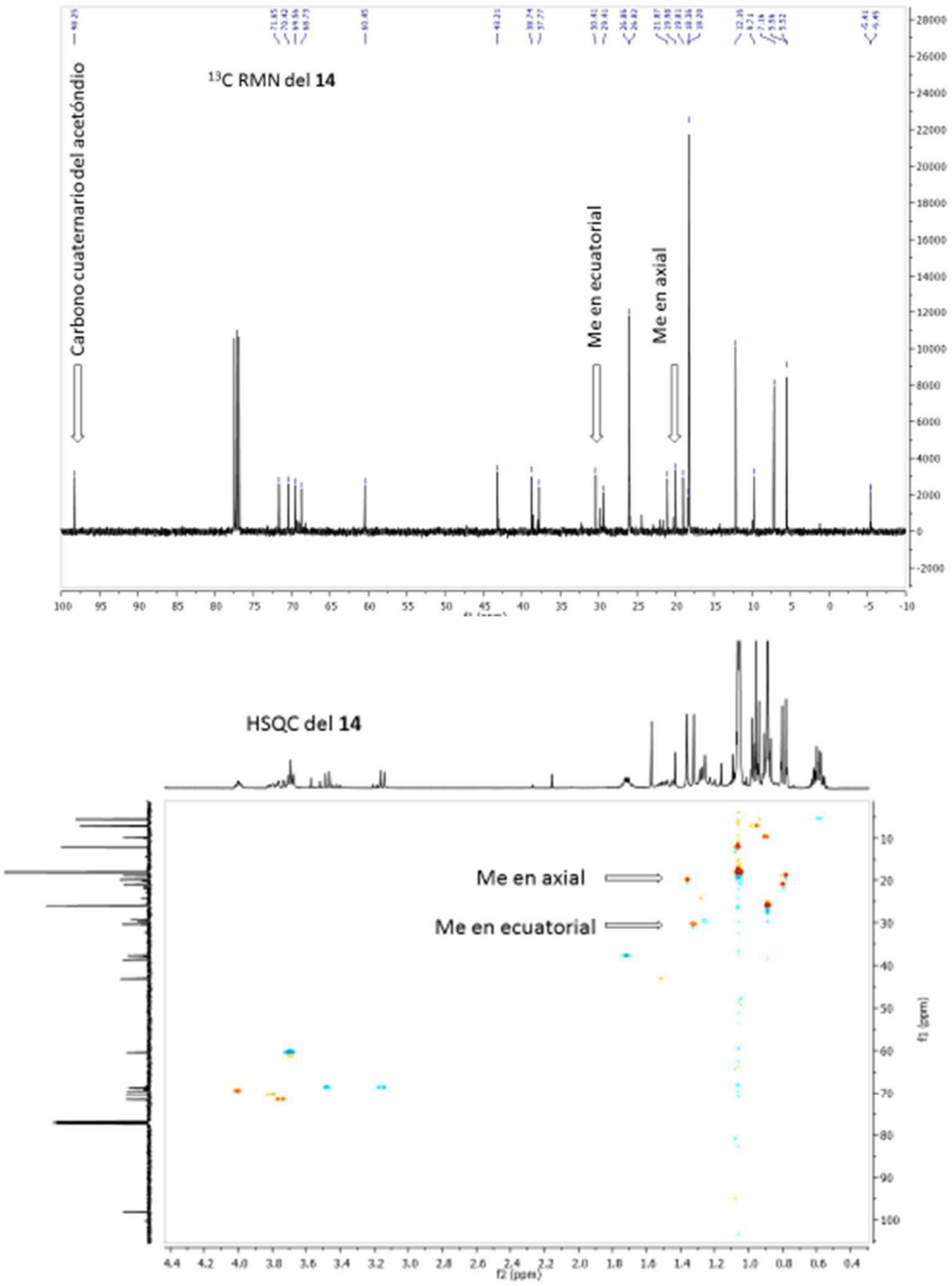



**Figura 3.6.** Espectro de $^{13}$C-RMN y de HSQC del acetónido **14**.

## 3.5. CONCLUCIONES

Se ha alcanzado la síntesis del fragmento C19-C27 del poliol con rendimientos moderados pero excelentes excesos diastereoméricos. Los cinco grupos hidroxilo de la cadena están convenientemente protegidos para seguir la síntesis.

La mejor estrategia para la adición aldólica tipo acetato se ha conseguido con la combinación del aldehído **4a**, la cetona **9** y (+)-DIPCl. Se han conseguido superar las limitaciones sintéticas de las adiciones aldólicas tipo acetato y se han obtenido condiciones adecuadas para alcanzar rendimientos que permitan seguir adelante con la síntesis de la cadena polihidroxilada.

## 3.6. EXPERIMENTAL

### 3.6.1. General

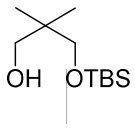
Los disolventes y las bases utilizadas en las reacciones aldólicas se han destilado y secado inmediatamente antes de utilizar. Se ha utilizado $CaH_2$ para destilar $CH_2Cl_2$ y las bases DIPEA y trietilamina. Se ha utilizado Na para destilar los disolventes THF y $Et_2O$. Los aldehídos y las cetonas se secan en un desecador a vacío y con $P_2O_5$ como agente desecante durante 16 h antes de utilizar en las adiciones aldólicas.

Para más información sobre aspectos generales véase apartado 2.7.1.

### 3.6.2. Procedimientos experimentales

*Síntesis del aldehído **8** y la cetona **9***

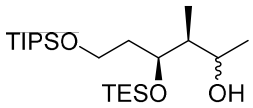
**3-*terc*-Butildimetilsililoxi-2,2-dimetilpropan-1-ol (S3)**[28]




2,2-Dimetilpropanodiol (2 g, 19,2 mmol) se añade sobre una suspensión de NaH al 60% (768 mg, 19,2 mmol) en THF anhidro (120 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la suspensión se agita a 0°C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se adiciona TBSCl (2,9 g, 19,2 mmol) y la mezcla se agita 16 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 1:1 como eluyente y se aísla el correspondiente alcohol protegido **S3** (3,5 g, 83%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,06 (s, 6H), 0,88 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 3,46 (s, 4H).

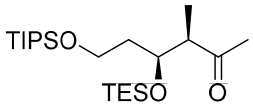
[28] S. Brandau, D. Hoppe, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12244–12255.

**(3*S*,4*S*)-4-Trietilsililoxi-6-triisopropilsililoxi-3-metilhexan-2-ol (S5)**




Una solución de MeLi 1,6 M en dietil éter (2,2 mL, 3,6 mmol) se añade sobre una solución del aldehído **4a** (288 mg, 0,71 mmol) en THF anhidro (7 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 1 h a -78°C. Transcurrido este tiempo, se adiciona una solución saturada de $NH_4Cl$ (7 mL) y se retira el baño refrigerante. Cuando la mezcla está a temperatura ambiente se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el alcohol **S5** (276 mg, 86%) en forma de aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +1,2 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3452, 2956, 2867, 1462, 1414, 1382, 1241, 1099, 1057 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,64 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 4,02 (qd, *J* = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 4,16 (td, *J* = 7,0, 2,5 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 5,0 (q), 5,5 (q), 7,0 (t), 12,1 (d), 18,1 (q), 21,4 (q), 37,8 (t), 41,3 (d), 60,3 (t), 71,6 (d), 75,5 (d). HRMS (+ESI): *m/z* calculado para $C_{22}H_{51}O_3Si_2$ $[M+H]^+$ 419,3372, encontrada 419,3372.

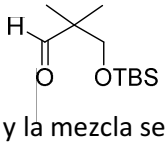
**(3*S*,4*S*)-4-Trietilsililoxi-6-triisopropilsililoxi-3-metilhexan-2-ona (7)**




$NaHCO_3$ (174 mg, 2,07 mmol) y DMP (1,4 mmol, 174 mg) se añaden sobre una solución del alcohol **S5** (466 mg, 1,15 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (12 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a 0°C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añaden una disolución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (20 mL) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla la metilcetona **7** (396 mg, 82%) en forma de aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -41,56 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2955, 2868, 1714, 1462, 1415, 1381, 1353, 1240, 1178 $cm^{-1}$.$^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,62 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,96 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,04-1,08 (m, 24H), 1,52-1,56 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,72 (qd, *J* = 7,1, 4,2 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 5,2 (t), 7,1 (q), 11,5 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 30,3 (t), 37,7 (q), 52,5 (d), 59,9

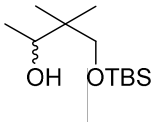
(t), 70,7 (d), 211,5 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculado para $C_{22}H_{49}O_3Si_2$ $[M+H]^+$ 417,3220, encontrada 417,3216.

**3-*terc*-Butildimetilsililoxi-2,2-dimetilpropanal (8)**[28]



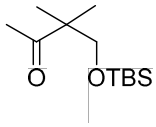
DMP (3,5 g, 8,2 mmol) se añade sobre una solución del alcohol **S3** (1,5 g, 6,9 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (70 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL), una de $Na_2S_2O_3$ (30 mL) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el aldehído **8** (980 mg, 65%) en forma de aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,03(s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,04 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 9,57 (s, 1H).

**4-*terc*-Butildimetilsililoxi-3,3-dimetilbutan-2-ol (S4)**[29]



Una disolución de MeLi 1,6 M en dietil éter (5,2 mL, 8,3 mmol) se añade sobre una disolución del aldehído **8** (1,2 g, 5,5 mmol) en THF anhidro (60 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$, la mezcla se agita 30 min a -78°C y 2 h a 0°C. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:$CH_2Cl_2$ 1:1 como eluyente y se aísla el correspondiente alcohol protegido **S4** (1,3 g, 99%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,07 (s, 6H), 0,80 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 3,46 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,70 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H).

**4-*terc*-Butildimetilsililoxi-3,3-dimetilbutan-2-ona (9)**[30]



DMP (2,8 g, 6,7 mmol) se añade sobre una solución del alcohol **S4** (1,3 g, 5,5 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (50 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$

[29] P. G. Cozzi, P. Kotrusz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4940–4941.
[30] B. M. Trost, H. Yang, O. R. Thiel, A. J. Frontier, C. S. Brindle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206–2207.

y la mezcla se agita durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), una de $Na_2S_2O_3$ (20 mL) y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo, la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:$CH_2Cl_2$ 1:1 como eluyente y se aísla la metil cetona **10** (720 mg, 60%) en forma de aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,03 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,09 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

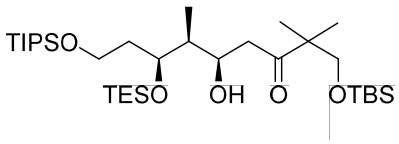
*Procedimiento general para la adición aldólica con enolatos de litio*

Una disolución de LHDMS 1,0 M en THF (1,2 eq.) se añade sobre una disolución de la metil cetona **9** (1,2 eq.) en THF (2,5 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a -78°C durante 1 h. A continuación, se añade una disolución del aldehído **4a** o **4b** (1 eq.) en THF (0,5 mL) y la mezcla se agita a -78°C durante 7 min. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con dietil éter. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla la correspondiente mezcla de aldoles como un aceite incoloro.

El aldehído **4a** (254 mg, 0,63 mmol) proporciona una mezcla de los aldoles **10a**(23*R*) y **epi-10a**(23*S*) (383 mg, 97%) con un *r.d.* de 2:3 respectivamente. Esta mezcla de diastereómeros se separa utilizando cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de hexano:AcOEt 99:1 a 98:2.

El aldehido **4b** (46 mg, 0,11 mmol) proporciona una mezcla de los aldoles **10b**(23*R*) y **epi-10b**(23*S*) (63 mg, 49%) con un *r.d.* de 1:1 respectivamente. Este mezcla de diastereómeros se separa por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando hexano:$Et_2O$ 7:3 como eluyente.

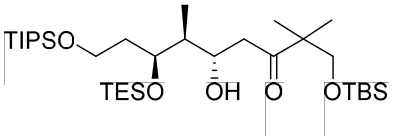
**(5*R*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetilnon-3-ona (10a(23*R*))**




$[\alpha]_D$ = -34,5 (c 0,5, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2955, 2928, 2866, 1462, 1257, 1110 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,02 (s, 6H), 0,61 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,93 (d, *J* = 8,2 Hz,

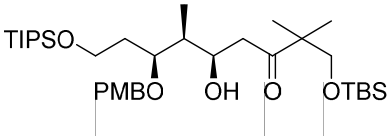
3H), 0,96 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,05 (sa, 3H), 1,08 (sa, 18H), 1,09 (s, 3H), 1,59-1,62 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* = 17,9, 8,5 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 17,9, 3,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 4,21 (td, *J* = 6,4, 3,7 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 5,5 (t), 7,1 (q), 9,1 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 21,5 (q), 26,0 (q), 29,9 (s), 37,3 (t), 42,1 (d), 43,6 (t), 49,9 (s), 60,3 (t), 69,3 (d), 70,1 (t), 73,2 (d), 215,9 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculado para $C_{33}H_{73}O_5Si_3$+ $[M+H]^+$ 633,4760, encontrada 633,4755.

**(5*S*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetilnon-3-ona (epi-10a(23*S*))**



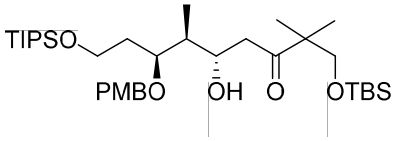

$[\alpha]_D$ = +3,8 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2955, 2866, 1462, 1257, 1101 cm$^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,02 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,62 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,77 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,04 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,09 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,66-1,68 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 2H), 2,65 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,66-3,79 (m, 2H), 4,09 (dt, *J* = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 4,18 (td, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 5,3 (t), 7,1 (q), 11,7 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 21,5 (q), 25,9 (q), 36,9 (t), 43,0 (d), 43,9 (t), 49,9 (s), 60,4 (t), 69,6 (d), 70,2 (t), 71,4 (d), 215,5 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{33}H_{73}O_5Si_3$ $[M+H]^+$ 633,4760, encontrada 633,4756.

**(5*R*,6S,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-5-hidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetil-7-(4-metoxibenciloxi)non-3-ona (10b(23*R*))**




$[\alpha]_D$ = -11,3 (c 0,5, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2941, 2865, 1737, 1513, 1248, 1101 cm$^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,02 (s, 6H), 0,86-0,87 (m, 12H), 1,04 (sa, 3H), 1,05 (sa, 18H), 1,08 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* = 17,5, 8,5 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J*= 17,5, 2,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 9,4, 2,8 Hz, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,5, 7,4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 11,3 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 18,3 (s), 21,5 (q), 25,9 (q), 35,0 (t), 41,1 (d), 43,2 (t), 49,9 (s), 55,4 (q), 60,5 (t), 69,9 (d), 70,2 (t), 72,0 (t), 77,0 (d), 113,8 (d), 113,9 (d), 129,5 (d), 131,1 (d), 159,2 (s), 215,9 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{35}H_{66}NaO_6Si_2$ $[M+Na]^+$661,429, encontrada 661,4303.

**(5*S*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-5-hidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetil-7-(4-metoxibenciloxi)non-3-ona (epi-10b(23*S*))**

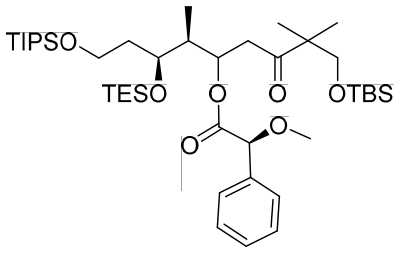



$[\alpha]_D$ = +5,8 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2941, 2865, 1737, 1513, 1248, 1101 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,01 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,26 (s, 6H), 1,70-1,72 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,74-3,77 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,42 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,5 (q), 8,9 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 18,8 (s), 21,5 (q), 25,9 (q), 34,8 (t), 40,5 (d), 43,2 (t), 49,9 (s), 55,4 (q), 60,4 (t), 69,7 (d), 70,2 (t), 71,5 (t), 79,5 (d), 113,9 (d), 129,5 (d), 130,9 (d), 159,3 (s), 215,8 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{35}H_{66}NaO_6Si_2$ $[M+Na]^+$661,429, encontrada 661,4303.

*Procedimiento general para la síntesis de los ésteres con ácidos (R) y (S)-MPA*

DMAP (0,01 eq.), DDC (11 eq.) y MPA (11 eq.) se añaden sobre una solución del aldol (1 eq.) en $CH_2Cl_2$ anhidro (1 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita 2 h. La mezcla de reacción se filtra sobre celite®545 utilizando $CH_2Cl_2$ como disolvente y después HCl 1N. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo no necesita más tratamientos de purificación.

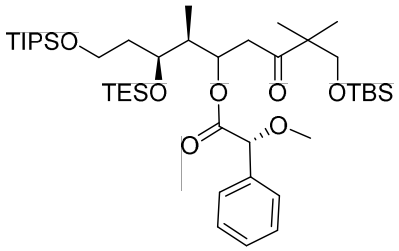
**(S)-2-Metoxi-2-fenilacetato de (6*S*,7*S*)-1-*terc*-butilidifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetil-3-oxonon-5-ilo (*S*-epi-10aMPA)**




La combinación del aldol **epi-10a(23*S*)** (39 mg, 0,06 mmol) y (*S*)-MPA (111 mg, 0,67 mmol) proporcionan ***S*-epi-10aMPA** (39 mg, 83%) $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,03 (s, 6H), 0,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 6H), 0,65 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,86-0,90 (m, 18H), 1,04-1,06 (m, 27H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 1H), 2,79 (dd, *J* = 17,6, 3,4 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 17,6, 8,3 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 5H), 4,63 (s, 1H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 5,3 (t), 7,1 (q), 9,3 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 21,5 (q), 25,9 (q), 38,5 (t), 39,9 (t), 41,1 (d), 49,7

(s), 57,6 (q), 60,2 (t), 70,0 (t), 70,3 (d), 73,2 (d), 82,6 (d), 127,3 (d), 128,6 (d), 134,1 (s), 155,6 (s), 169,8 (s). HRMS (ESI+) calculada para $C_{42}H_{80}NaO_7Si_3$ $[M+Na]^+$ 803,5104, encontrada 803,5103.

**(*R*)-2-Metoxi-2-fenilacetato de (6*S*,7*S*)-1-*terc*-butilidifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetil-3-oxonon-5-ilo (*R*-epi-10aMPA)**




La combinación del aldol **epi-10a**(23*S*) (31 mg, 0,05 mmol) y (*R*)-MPA (87 mg, 0,53 mmol) proporcionan ***R*-epi-10aMPA** (16 mg, 43%). $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,01 (s, 6H), 0,57 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,06 (sa, 3H), 1,07 (sa, 18H), 1,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,73 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,62 (dd, *J* = 18,3, 3,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 18,3, 7,6 Hz, 1H), 3,35-3,37 (m, 5H), 3,64-3,71 (m, 2H), 3.90 (td, *J* = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$: δ -5,4 (q), 5,5 (t), 7,2 (q), 9,7 (q), 12,2 (d), 18,3 (q), 21,5 (q), 26,0 (q), 38,7 (t), 39,4 (t), 40,9 (d), 49,4 (s), 57,5 (q), 60,3 (t), 69,7 (t), 70,2 (d), 73,2 (d), 82,7 (d), 127,6 (d), 128,6 (d).

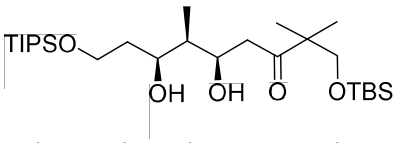
*Procedimiento general para la adición aldólica con enolatos de titanio*

**(5*R*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,3-trimetilnon-3-ona (10a(23*R*))** y **(5*R*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-5,7-dihidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetilnon-3-ona (10a(25OH))**

Una solución de $TiCl_4$ 1,0 M en $CH_2Cl_2$ (0,36 mL, 0,36 mmol) y DIPEA (0,06 mL, 0,38 mmol) se añaden sobre una solución de metil cetona **9** (87 mg, 0,38 mmol) en $CH_2Cl_2$ (1,5 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a -78°C durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se añade una solución del aldehído **4a** (153 mg, 0,38 mmol) en $CH_2Cl_2$ (0,4 mL) y la mezcla se agita durante 30 min a -78°C. Transcurrido este tiempo, se añade un tampón de pH 7 (2 mL) y se retira del baño refrigerante. Cuando la mezcla está a temperatura ambiente se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el aldol **10a**(23*R*) (55 mg, 23%) como único diastereómero y el diol **10a**(25OH) como subproducto (57 mg, 29%). Los datos espectroscópicos del compuesto **10a**(23*R*) son

idénticos a los descritos anteriormente para el compuesto obtenido en la adición aldólica con enolato de litio.

Caracterización del compuesto **10a(25OH)**

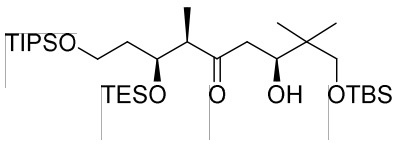



$^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ0,03 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,07 (sa, 18H), 1,09 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,51-1,57 (m 2H), 1,79-1,88 (m 1H), 2,64-2,70 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,84-3,98 (m, 2H), 4,12 (dt, *J* = 5,9, 2,5 Hz, 1H), 4,30 (ddd, *J* = 7,4, 4,7, 2,5 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): -5,5 (q), 5,9 (q), 11,9 (d), 18,1 (q), 21,5 (q), 25,9 (q), 36,9 (t), 41,8 (t), 42,7 (d), 49,9 (s), 63,3 (t), 70,3 (t), 71,8 (d), 75,6 (d), 216.3 (s).

**(3*S*,6*R*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropiloxi-2,2,6-trimetilnon-5-ona (11(21*S*)) y (3*R*,6*R*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-7-triisopropiloxi-2,2,6-trimetilnon-5-ona (epi-11(21*R*))**

Una solución de $TiCl_4$ 1,0 M en $CH_2Cl_2$ (0,34 mL, 0,34 mmol) y de DIPEA (64 µL, 0,38 mmol) se añaden sobre una solución de metil cetona **7** (142 mg, 0,34 mmol) en $CH_2Cl_2$ (1,5 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a -78°C durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añade una solución del aldehído **8** (110 mg, 0,51 mmol) en $CH_2Cl_2$ (0,2 mL) y la mezcla se agita durante 30 min a -78°C. Tras este tiempo, se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ (2 mL) y se retira del baño refrigerante. Cuando la mezcla está a temperatura ambiente se extra con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla una mezcla de aldoles **11(21*S*)** y **epi-11(21*R*)** (99 mg, 46%) con un *r.d.* 2:1 respectivamente. Este mezcla de diastereómeros se separa por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 98:2 como eluyente.

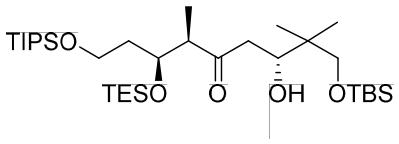
Caracterización del compuesto **11(21*S*)**




$[\alpha]_D$ = -44,6 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2955, 2867, 1462, 1257, 1097 cm$^{-1}$. $^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ0,01 (s, 6H), 0,59 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,76 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,84 (s, 9H),

0,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 0,99-1,01 (m, 24H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 2,53 (dd, *J* = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 17,0, 2,2 Hz, 1H), 2,76 (qd, *J* = 6,9 Hz, 4,1 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 4,14 (dt, *J* = 7,9, 4,1 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 5,2 (q), 7,1 (t), 11,6 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 18,3 (s), 19,1 (q), 21,9 (q), 26,0 (q), 37,5 (t), 38,5 (s), 45,5 (t), 53,0 (d), 56,9 (t), 70,9 (d), 71,6 (t), 73,4 (d), 213,8 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{27}H_{72}NaO_5Si_3$ $[M+Na]^+$ 655,458, encontrada 655,4565.

Caracterización del compuesto **epi-11(21*R*)**




$[\alpha]_D$ = -16,2 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3514, 2957, 2867,1708, 1462, 1097 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ0,05 (s, 6H), 0,62 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,81 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 9H), 0,99-1,01 (m, 24H), 1,51-1,54 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 17,0, 2,4 Hz, 1H), 2,78 (qd, *J* = 7,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,70-3,74 (m, 2H), 4,00 (dd, *J* = 10,1, 2,4 Hz, 1H), 4,17 (dt, *J* = 7,2, 4,2 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 5,2 (q), 7,1 (t), 11,7 (q), 12,1 (d), 18,2 (q), 18,3 (s), 19.4 (q), 21,7 (q), 26,0 (q), 37,6 (t), 38,6 (s), 45,2 (t), 52,4 (d), 59,9 (t), 70,9 (d), 71,2 (t), 72,9 (d), 214,3 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{27}H_{72}NaO_5Si_3$ $[M+Na]^+$ 655,458, encontrada 655,4559.

## *Procedimiento general para la adición aldólica tipo Mukaiyama*

**(5*R*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetilnon-3-ona (10a(23*R*))**

$Et_3N$ (1,9 mL, 14 mmol) se añade sobre una solución de la metil cetona **9** (824 mg, 3,6 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (35 mL) a 0°C, bajo atm(PPM)sfera de $N_2$. A continuación se añade TMSOTf (1,2 mL, 7,1 mmol) a 0°C y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Trascurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El correspondiente sililéter de enol **12**[31] (812 mg, 2,66 mmol) se disuelve en $CH_2Cl_2$ anhidro (14 mL)

[31] K. K. Pulukuri, T. K. Chakraborty, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2284–2287.

y la solución se agita a -78°C bajo atmósfera de $N_2$. A esta temperatura se adiciona una solución del aldehído **4a** (537 mg, 1,33 mmol) y $BF_3.OEt_2$ (0,16 mL, 1,33 mmol) y la mezcla se agita a -78°C durante 90 min. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 y se aísla el aldol **10a**(23*R*) (532 mg, 63%).

*Procedimiento general para aldólicas utilizando el ácido de Lewis quiral DIPCl.*

Una disolución de la metil cetona (1 eq.) en dietil éter anhidro (1 mL) y $Et_3N$ (1,2 eq.) se añaden sobre una disolución de DIPCl (1,3 eq.) en dietil éter anhidro (2 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita 30 min a 0°C. Transcurrido este tiempo, se adiciona una disolución del aldehído (1,5 eq.) disuelto en dietil éter anhidro (1 mL) a -78°C y la mezcla se agita durante 1 h y 16 h a -20°C. Tras este tiempo, se añaden $H_2O_2$ (0,5 mL), un tampón de pH 7 (1 mL) y MeOH (1,5 mL) y después se retira del baño refrigerante. Cuando la mezcla está a temperatura ambiente se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el correspondiente aldol como único diastereómero.

**(3*S*,6*R*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropiloxi-2,2,6-trimetilnon-5-ona (11(21*S*))** y **(3*R*,6*R*,7*S*)-(1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-7-triisopropiloxi-2,2,6-trimetil)non-5-ona (epi-11(21*R*))**

(-)-DIPCl, la metil cetona **7** (183 mg, 0,44 mmol), y el aldehído **8** (145 mg, 0,67 mmol) proporcionan el aldol **epi-11**(21*R*) (115 mg, 41%) como único diastereómero.

**(3*S*,6*R*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropiloxi-2,2,6-trimetilnon-5-ona (11(21*S*))**

(+)-DIPCl, la metil cetona **7** (320 mg, 0,76 mmol) y el aldehído **8** (229mg, 1,05 mmol) proporcionan el aldol **11**(21*S*) (129 mg, 27%) como único diastereómero.

**(5*R*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-3-hidroxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetilnon-3-ona (10a(23*R*))**

(+)-DIPCl, la metil cetona **9** (168 mg, 0,72 mmol) y el aldehído **4a** (196 mg, 0,48 mmol) proporcionan el aldol **10a(23*R*)** (58 mg, 19%) como único diastereómero.

*Procedimiento general para la reducción de β-hidroxicetonas al intermedio **13** utilizando el catecolborano.*

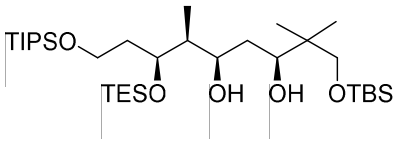
**(3*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-1-*terc*-Butildifenilsililoxi-7-trietilsililoxi-9-triisopropilsililoxi-2,2,6-trimetilnonil-3,5-diol (13)**

Una disolución del catecolborano en 1,0 M en THF (2,5 eq.) se añade sobre una disolución del aldol (1 eq.) disuelto en THF anhidro (30 mL) a -78°C bajo atmósfera de $N_2$ y se mantiene que esta mezcla a -20°C durante 4h y después, se agita 16 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de tartrato de NaK y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h y después se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se obtiene el diol **13**.

El aldol **10a(23*R*)** (418 mg, 0,66 mmol) proporciona el diol **13** (365 mg, 87%) como único diastereómero y en forma de aceite incoloro.

El aldol **11**(21*S*) (194 mg, 0,30 mmol) proporciona el diol **13** (161 mg, 84%) como único diastereómero y en forma de aceite incoloro.

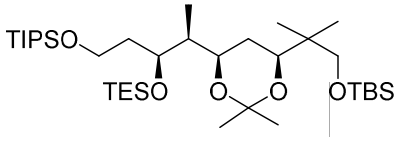
Caracterización del compuesto **13**




$[\alpha]_D$ = -41,0 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3454 (sa), 2969, 2867, 1737, 1461, 1365, 1092 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,07 (s, 6H), 0,61 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,84 (s, 3H), 0,87(s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,93-0,98 (m, 12H), 1,05 (sa, 3H), 1,06 (sa, 18H), 1,49-1,62 (m, 3H), 1,74-1,82 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 3,98-4,07 (m, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,5 (q), 5,5 (t), 7,1 (q), 8,4 (q), 12,1 (d),

18,2 (s), 19,5 (q), 22,1 (q), 25,9 (q), 36,2 (t), 37,4 (t), 38,6 (s), 42,6 (d), 60,4 (t), 72,4 (t), 73,6 (d), 74,7 (d), 79,9 (d). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{33}H_{76}O_5Si_3$ $[M+2H]^+$635,4916, encontrada 635,49304.

**5,7-Acetónido de (3*S*,4*R*,5*R*,7*S*)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-trietilsililoxi-1-triisopropilsililoxi-4,8,8-trimetilnonano-5,7-diol (14)**




TsOH (6 mg, 0,03 mmol) se añade sobre una solución del diol **13** (215 mg, 0,34 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (0,44 mL) a temperatura ambiente y se agita 1 h. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con dietil éter. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:$Et_2O$ 9:1 como eluyente y se aísla el acetal **14** (152 mg, 66%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -6,6 (c, 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2957, 2867, 1462, 1255, 1098 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,01 (s, 6H), 0,55-0,61 (m, 6H), 0,78 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 0,81 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 0,87-0,90 (m, 12H), 0,94-0,98 (m, 9H), 1,05 (sa, 3H), 1,07 (sa, 18H), 1,44-1,45 (m, 1H), 1,47-1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,69-1,75 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 11,6, 1,9 Hz, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 4,00 (dt, *J* = 6,3, 2,8 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 5,6 (t), 7,2 (q), 9,7 (q), 12,2 (d), 18,2 (q), 18,4 (s), 19,9 (q), 21,1 (q), 26,1 (q), 29,4 (t), 30,4 (q), 37,7 (t), 37,8 (s), 43,2 (d), 60,4 (t), 68,7 (t), 69,6 (d), 70,4 (d), 71,6 (d), 98,2 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{36}H_{79}O_5Si_3$ $[M+H]^+$ 675,520, encontrada 675,5246.

# CAPÍTULO 4:

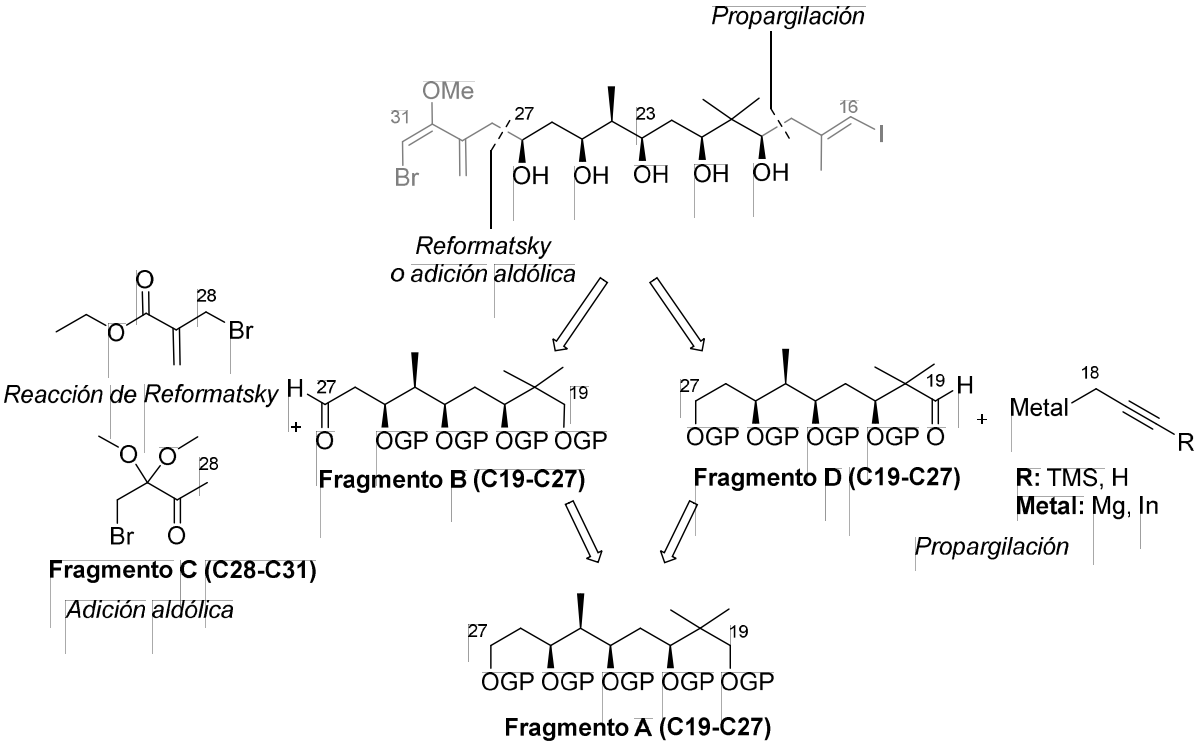
*Elongación de la cadena*

## 4.1. INTRODUCCIÓN

En este Capítulo se describen los ensayos realizados para la formación de los enlaces C18-C19 y C27-C28 a partir del **fragmento A** que contiene los nueve carbonos lineales C19-C27 con los sustituyentes y las configuraciones adecuadas para generar la parte central del poliol.

La formación del enlace C27-C28 se ensayará por dos rutas sintéticas diferentes a partir en ambos casos del aldehído (**fragmento B**) que se preparará mediante la desprotección regioselectiva del **fragmento A** seguida de la oxidación del alcohol resultante. En la primera aproximación el aldehído del **fragmento B** reaccionará con el bromoacrilato de etilo comercial mediante la reacción de Reformatsky. La segunda alternativa consistirá en la reacción aldólica entre la metilcetona (**fragmento C**) y el aldehído **fragmento B**.

Por otro lado, para la formación del enlace C18-C19 se ensayará la adición de un organomagnesiano y de un organoíndico propargílico sobre el aldehído del **fragmento D** (Esquema 4.1).




**Esquema 4.1.** Análisis retrosintético para la formación de los enlaces C18-C19 y C27-C28.

En este Capítulo se han agrupado los estudios para la elongación de la cadena carbonada por los dos extremos del **fragmento A** puesto que en ambos casos se ensayarán reacciones basadas en adiciones de organometálicos sobre aldehídos. La formación de estos enlaces debe ser diastereoselectiva ya que en las formidolidas los dos estereocentros generados en dichos procesos tienen una configuración conocida, (*S*)-$C^{27}$ y (*R*)-$C^{19}$, respectivamente.

El Capítulo está dividido en dos partes; uno resume los resultados de la formación del enlace C27-C28 y la otra parte está centrada en resumir los resultados para formar el enlace C18-C19. El compuesto de partida de ambos estudios es el intermedio **fragmento A**, por lo tanto, se comienza con la síntesis del compuesto **15**, intermedio que representa al **fragmento A**.

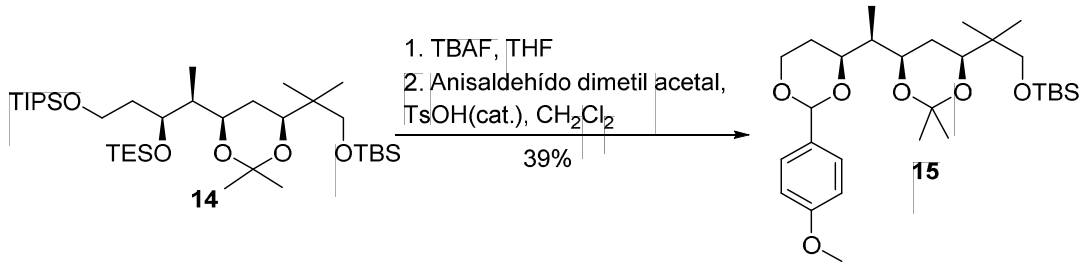
## 4.2. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 15

El compuesto **15** se sintetiza a partir del compuesto **14** preparado en el Capítulo 3 (véase apartado 3.4). La transformación de **14** en **15** consiste en un intercambio de grupos protectores mediante una secuencia de dos etapas; desprotección quimioselectiva del TIPSO-$C^{27}$ y del TESO-$C^{25}$ y la protección simultánea de ambos grupos en forma de acetal de *p*-metoxifenilo (PMP).

La desprotección de los dos hidroxilos del compuesto **14** debe ser ortogonal con el acetal que protege los hidroxilos en C21 y C23 para ello se elige el fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y se evita el medio ácido. Los dos hidroxilos sobre carbonos primarios del compuesto **14** tienen como grupos protectores TBS y TIPS. Por tanto, la desprotección del grupo TBS debería preceder a la desprotección del grupo TIPS. No obstante, debido a los factores estéricos que ejercen los grupos metilo en C20 sobre el TBS hacen más favorable la desprotección del TIPS que la del TBS.[1]

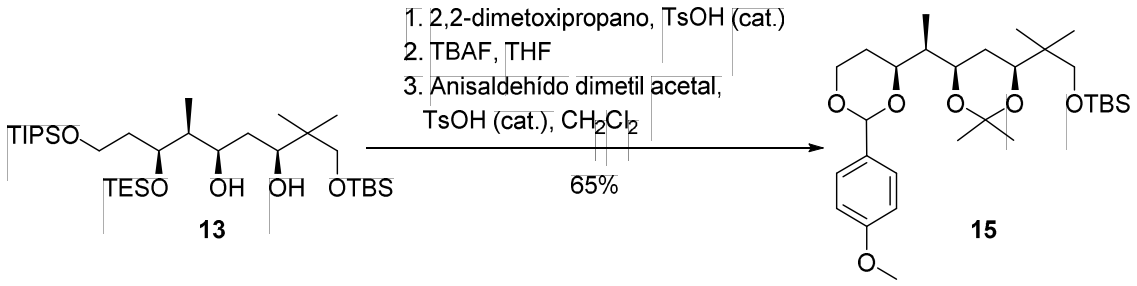
La desprotección simultánea del grupo TES y TIPS del compuesto **14** para obtener el intermedio dihidroxílico se realiza con dos equivalentes de TBAF en THF y después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice se protege el compuesto dihidroxílico con el anisaldehído dimetil acetal en $CH_2Cl_2$ con catálisis ácida y se obtiene el diacetal **15** (Esquema 4.2).

[1] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene´s Protecting groups in Organic Synthesis*, (John Wiley & Sons Ltd, New York), **1991**.




**Esquema 4.2**. Síntesis del compuesto **15**.

Cabe destacar el incremento del rendimiento global del proceso de transformación del diol **13**, precursor del acetal **14**, al diacetal **15** evitando purificaciones por cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 4.3).




**Esquema 4.3.** Síntesis del compuesto **15** a partir del diol **13**.

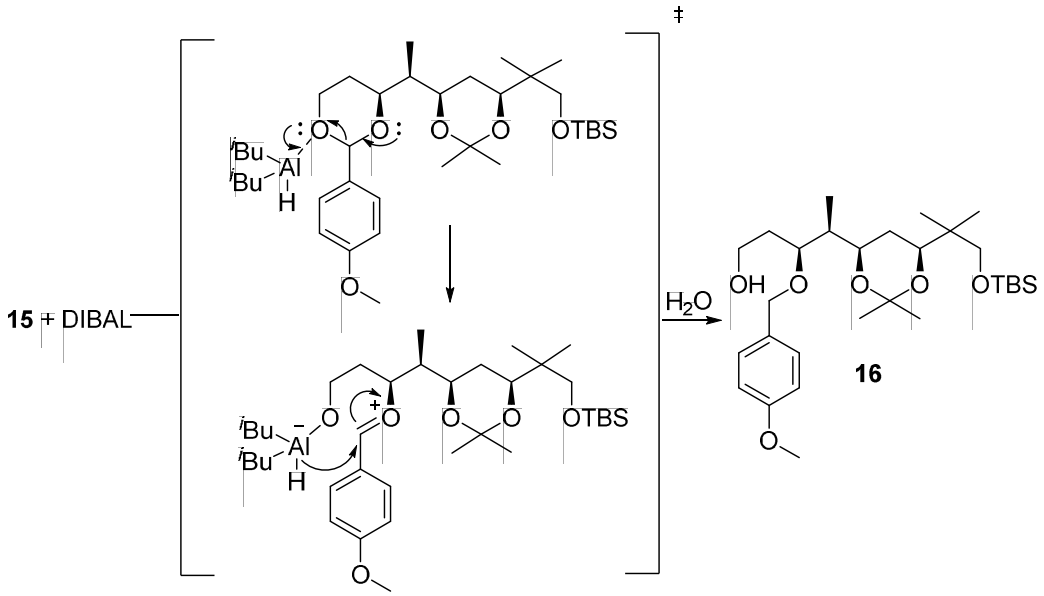
El intermedio **15** es el compuesto de partida para los estudios de la formación de los enlaces C27-C28 y C18-C19 (Esquema 4.1). En primer lugar, se exponen los resultados obtenidos para la formación del enlace C27-C28 por la reacción de Reformatsky y a continuación, se resumen los resultados obtenidos por la adición aldólica.

## 4.3. FORMACIÓN DEL ENLACE C27-C28

La preparación de la agrupación bromoéter de enol con el doble enlace conjugado y con un metilideno exocíclico presente entre C28 y C30 de la cadena carbonada es otro de los retos importantes de la síntesis de oscillariolida y las formidolidas puesto que no existen precedentes sintéticos de para este tipo de funcionalización.

El aldehído, que responde al **fragmento B** del análisis retrosintético (Esquema 4.1), se sintetiza mediante la reducción regioselectiva del acetal PMP del intermedio **15** utilizando una disolución DIBAL en heptano y la posterior oxidación con DMP del alcohol primario generado.

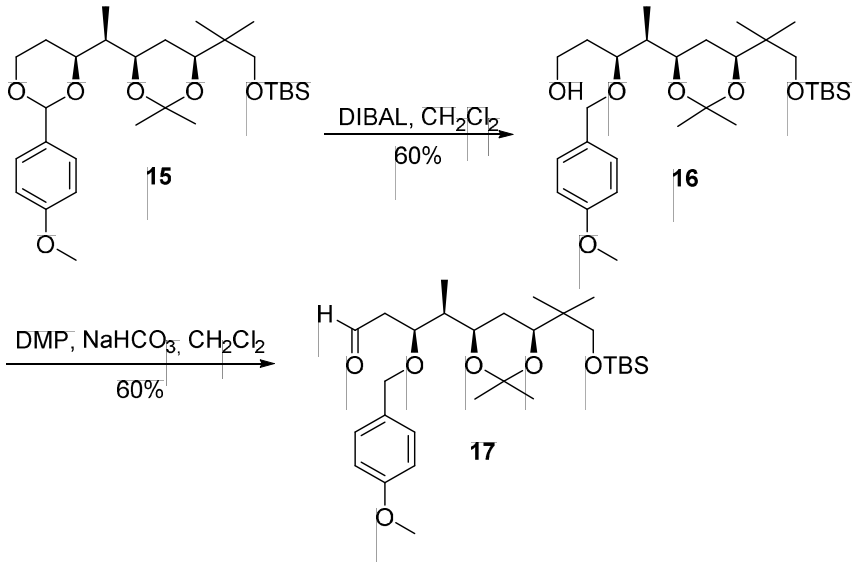
El DIBAL es una fuente de hidruros que permite la reducción regioselectiva del acetal PMP para obtener el hidroxilo libre en la posición menos impedida, mientras que el otro hidroxilo queda protegido en forma de éter de PMB.[2] Takano[3] explica la regioselectividad del DIBAL postulando la quelación del oxígeno menos impedido del acetal PMP con el organoaluminio. Esta quelación se convierte en un enlace covalente que evoluciona por apertura del acetal para generar una sal de bencilidenoxonio que se reduce por transferencia de hidruro para dar el compuesto **16** (Esquema 4.4). Además de DIBAL, existen otros ejemplos de reducciones regioselectivas del acetal PMP con $NaCNBH_3$[4], $Bu_3SnH$ y $MgBr_2.OEt_2$[5]




**Esquema 4.4.** Mecanismo de reacción para la reducción regioselectiva del acetal PMP **15**.

[2] (a) R. Barth, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5791–5794; (b) A. Larivée, J. B. Unger, M. Thomas, C. Wirtz, C. Dubost, S. Handa, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 304–309.
[3] S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1593–1596.
[4] (a) T. K. Chakraborty, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3387–3390; (b) T. Gustafsson, M. Schou, F. Almqvist, J. Kihlberg, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8694–8701.
[5] B.–Z. Zheng, M. Yamauchi, H. Dei, S.–i. Kusaka, K. Matsui, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6441–6445.

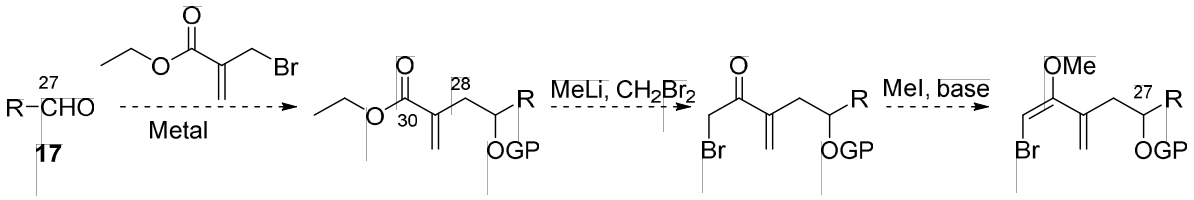
La reducción del diacetal **15** con DIBAL en $CH_2Cl_2$ anhidro seguido de la oxidación con DMP del hidroxilo libre proporciona el aldehído **17** con un rendimiento del 60% (Esquema 4.5).




**Esquema 4.5.** Síntesis del aldehído **17**.

### 4.3.1. Reacción de Reformatsky para la formación del enlace C27-C28

La primera aproximación sintética para la elongación del poliol **17** con incorporación de la funcionalidad terminal presente en las formidolidas se basa en una reacción de Reformatsky con introducción de los carbonos C28-C30 y el metilideno seguida de la reacción del éster formado con bromometillitio para generar una bromometilcetona que finalmente se transformará en el éter de enol (Esquema 4.6). En este proceso se genera un nuevo estereocentro en C27 y un doble enlace entre C30-C31 que deben formarse de forma estereoselectiva con las configuraciones adecuadas.



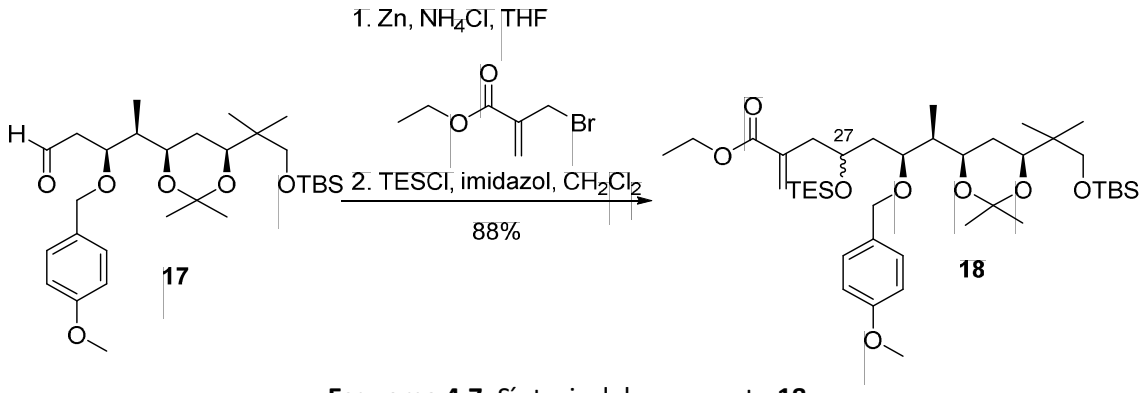

**Esquema 4.6.** Propuesta de introducción del fragmento C28-C31

La reacción de Barbier[6] consiste en la adición de un reactivo organometálico generado con metales como aluminio, cinc, magnesio, indio, etc. a un carbonilo para dar alcoholes, por lo tanto, la reacción de Reformatsky se puede considerar como un caso particular de la reacción de Barbier. La diferencia entre las reacciones tipo Barbier y Grignard radica en que en el caso de las reacciones de Barbier no se forma previamente el organometálico sino que todo el proceso se realiza en una etapa (*one pot*).[7] Además, a diferencia de los organomagnesionos o líticos, diversos organometálicos de Barbier como los complejos de estaño, cinc o indio son estables en medio acuoso y no necesitan atmósfera inerte.[7b,8]

Las condiciones de reacción que aplicaremos con nuestros sustratos se asemejan a la reacción de Reformatsky,[9] que se describe como la reacción entre un α-bromoéster, cinc metal y una cetona o aldehído para formar β-hidroxiésteres. Dada a la relevancia sintética de la reacción de Reformatsky su utilización se extendió rápidamente a otro tipo de reacciones y en la actualidad se ha estudiado la forma que adopta el organometálico de cinc,[10] su aplicación en la síntesis asimétrica[11] y su aplicación en la catálisis.

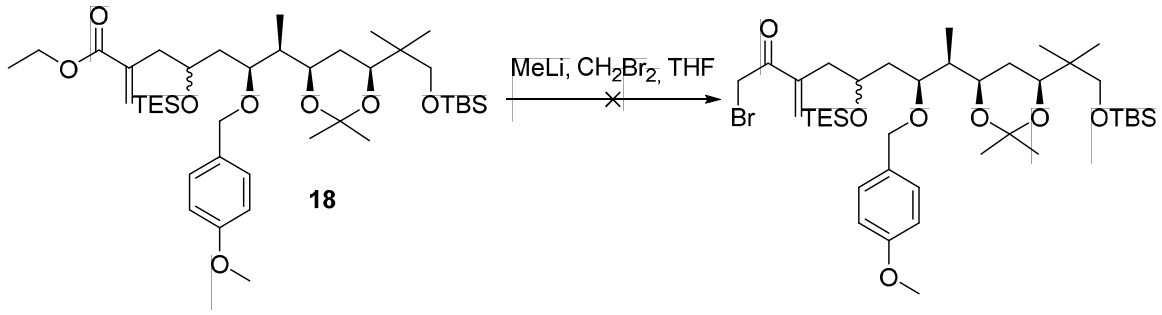
En la primera aproximación ensayada se forma el derivado organocínquico para adicionarlo sobre el aldehído **17**.[12] El tratamiento del crudo de reacción en presencia de imidazol y TESCl disueltos en $CH_2Cl_2$ proporciona el alcohol protegido **18** con un rendimiento de 88% para dos etapas y con una relación diastereomérica del 1:1 determinada por $^1$H-RMN después de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna en gel de sílice (Esquema 4.7).

[6] P. Barbier, *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 100–111.
[7] (a) G. Molle, P. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3481–3487; (b) C.–J. Li, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643–5668.
[8] C.–J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023–2035.
[9] S. Reformatsky, *Ver. Dtsh. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210–1211.
[10] J. Deeker, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*., **1983**, 553–555; (b) J. Dekker, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *Organometallics* **1984**, *3*, 1403–1407.
[11] S. Choppin, L. Ferreiro–Medeiros, M. Barbarotto, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 937–949.
[12] F. Richter, M. Bauer, C. Perez, C. Maichle–Mössmer, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2474–2480.




**Esquema 4.7.** Síntesis del compuesto **18**.

La transformación del etil éster a su correspondiente bromometilcetona se realiza mediante la adición nucleófila del organolítico siguiendo el procedimiento descrito por Barluenga.[13] Esta reacción consiste en añadir una disolución de MeLi 1,6 M en dietil éter sobre una disolución del éster derivado **18** en THF y dibromometano. Se realizaron diversos ensayos aislándose únicamente el material de partida y/o el alcohol resultante de la dialquilación y en ningún caso se detectó el intermedio de interés (Esquema 4.8).




**Esquema 4.8.** Aproximación sintética al derivado de bromometilcetona.

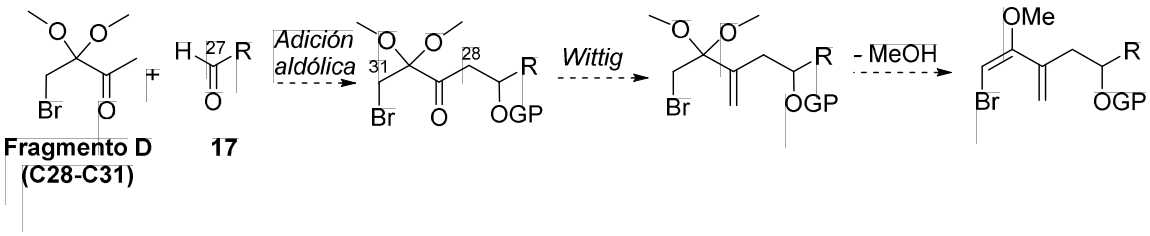
La imposibilidad de conseguir la transformación del éster al derivado de bromometilcetona nos hizo abandonar esta ruta sintética y empezar a investigar la adición aldólica para formar el enlace C27-C28. Cabe mencionar que en esta estrategia sintética se

[13] (a) J. Barluenga, L. Llanova, J. M. Concellón, M. Yus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, *1*, 297–300; (b) J. Barluenga, B. Baragaña, J. M. Concellón, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6696–6699; (c) A. Lorente, D. Pla, L. M. Cañedo, F. Albericio, M. Álvarez, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8508–8515.

identificó como paso determinante la transformación del éster a la bromometilcetona, por lo tanto, en las primeras aproximaciones no sé estudio la reacción de Reformatsky diastereoselectiva para formar el enlace C27-C28.

### 4.3.2. Formación del enlace C27-C28 mediante una adición aldólica

La introducción del fragmento C28-C31 puede realizarse con una adición aldólica de la metilcetona, representada como **fragmento D** en el análisis retrosintético (Esquema 4.1), sobre el aldehído **17** seguida de formación del metilideno por una reacción de Wittig y eliminación de metanol para dar el éter de enol derivado (Esquema 4.9).

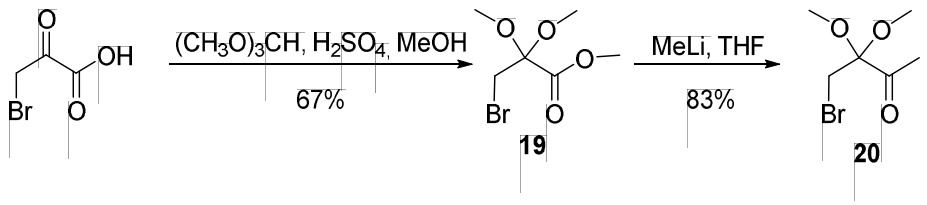



**Esquema 4.9.** Propuesta de introducción del fragmento C28-C31 por adición aldólica y transformaciones funcionales.

Para empezar esta ruta sintética basada en adiciones aldólicas es necesario preparar la metilcetona denominada como **fragmento D**.

La cetona se prepara a partir del ácido bromopirúvico comercial por formación del acetal **19**[14] con ortoformiato de trimetilo y ácido sulfúrico en metanol. La transformación del éster en la metilcetona **20** se realiza mediante la adición del MeLi sobre una solución del éster **19** en THF a baja temperatura (Esquema 4.10).

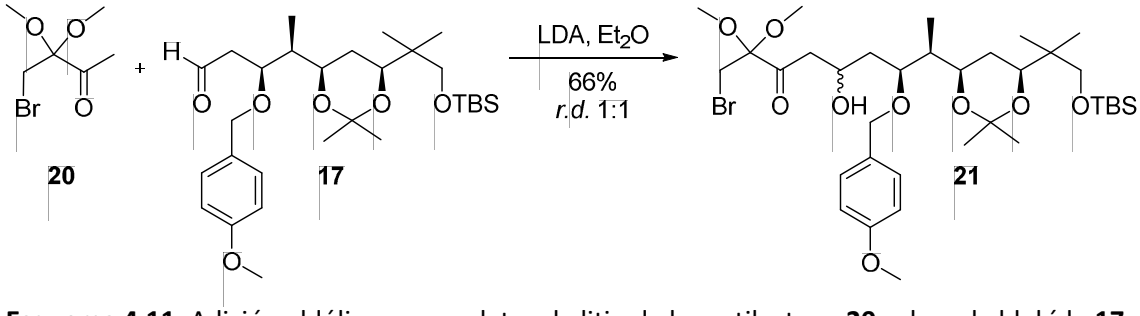
[14] R. V. J. Chari, J. W. Kozarich, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2355–2358.




**Esquema 4.10.** Síntesis de la metilcetona **20**.

A continuación, se describen los ensayos realizados en la adición aldólica tipo acetato entre la metilcetona **20** y el aldehído **17** utilizando estrategias basadas en los enolatos de litio y titanio.

En la primera aproximación se forma el enolato de litio de la metilcetona **20** y para ello se adiciona una disolución de LDA sobre la cetona **20** en dietil éter. A continuación, se añade una disolución del aldehído **17** en dietil éter sobre la mezcla de reacción a baja temperatura para dar el aldol **21** (Esquema 4.11).



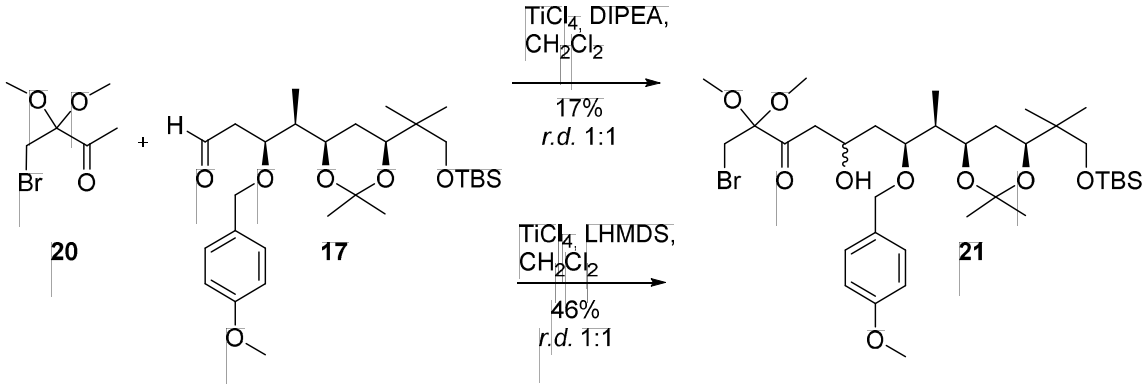

**Esquema 4.11.** Adición aldólica con enolatos de litio de la metilcetona **20** sobre el aldehído **17**.

El rendimiento y el exceso diastereomérico fueron determinados por $^{1}$H-RMN después de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice. El rendimiento fue satisfactorio, sin embargo, no se observa diastereoselectivadad debido, probablemente, a que la geometría de los estados de transición precursores de ambos aldoles, *sin* y *anti*, son energéticamente similares tal y como sugieren los estudios realizado Roush[15] para adiciones aldólicas similares (véase apartado 3.3.1).

Con el objetivo de mejorar la diasteroselectividad, se prueba la adición del enolato de titanio de la metilcetona **20** sobre el aldehído **17** utilizando dos bases diferentes ya que la

[15] (a) D. J. Gustin, M. S. VanNieuwenhze, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443–3446; (b) W. R. Roush, T. D. Bannister, M. D. Wendt, J. A. Jablonowski, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275–4283.

naturaleza de la base puede influir en la estabilidad del enolato.[16] En ambos casos, se adiciona $TiCl_4$ seguido de la base sobre una disolución de la cetona **20** en $CH_2Cl_2$. Tras formar el enolato de titanio, se adiciona una disolución del aldehído **17** en $CH_2Cl_2$ a baja temperatura (Esquema 4.12).




**Esquema 4.12.** Adición aldólica del enolato de titanio de la metilcetona **20** sobre el aldehído **17**.

La adición del enolato de titanio de **20** sobre el aldehído **17** en presencia de DIPEA da rendimientos y excesos diastereoméricos pobres tal y como muestra el $^1$H-RMN realizado después de purificar el crudo por cromatografía en columna de gel de sílice. Con LHDMS como base en lugar de DIPEA se mejoran los rendimientos de reacción aunque no se consiga mejorar los excesos diastereoméricos. La carencia de la diastereoselectividad se puede justificar utilizando el mismo razonamiento seguido por Roush.[15]

En la actualidad se sigue investigando en la adición aldólica entre la cetona **20** y aldehído **17** para formar el enlace C27-C28 con mejores rendimientos y excesos diastereoméricos.

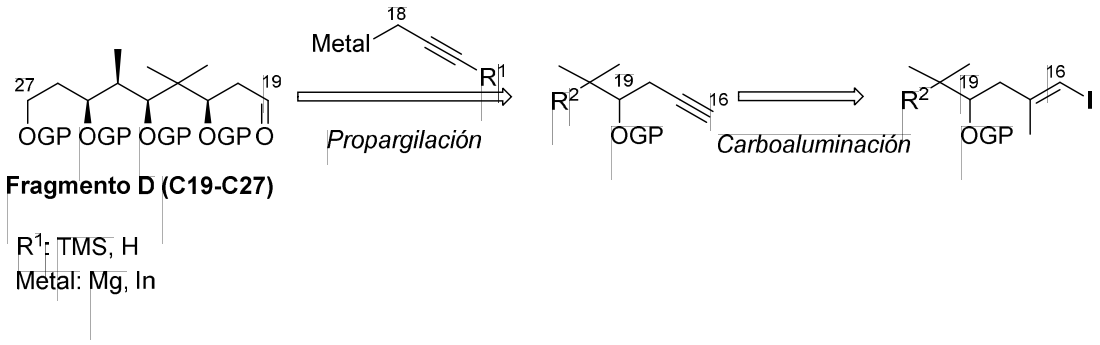
## 4.4. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO C16-C27 POR LA FORMACIÓN DEL ENLACE C18-C19

Para la síntesis de la cadena polihidroxílica es necesaria la introducción del fragmento C16-C18 con la estereoquímica adecuada en el doble enlace. Cabe resaltar la importancia del

[16] (a) P. Romea, U. Felix, *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions* (Wiley-VCH), **2013**, pp. 1–81; (b) A. K. Ghosh, M. Shevlin, *Modern Aldol Reactions Vol.1* (Wiley-VCH, Weinheim), **2004**, pp. 63–125.

grupo funcional en C16 ya que se utilizará para enlazar con el macrociclo presente en las formidolidas (Capítulo 5).

Para la síntesis de la cadena polihidroxílica se preparará el intermedio con el alquino terminal entre C16-C17 ya que el alquino es un buen precursor para preparar el yodoalqueno con la estereoquímica del doble enlace *E* utilizando la carboaluminación como estrategia sintética.[17] La síntesis del intermedio con el triple enlace se realizará mediante la adición del correspondiente organometálico sobre el aldehído que representa el **fragmento D** (Esquema 4.13).



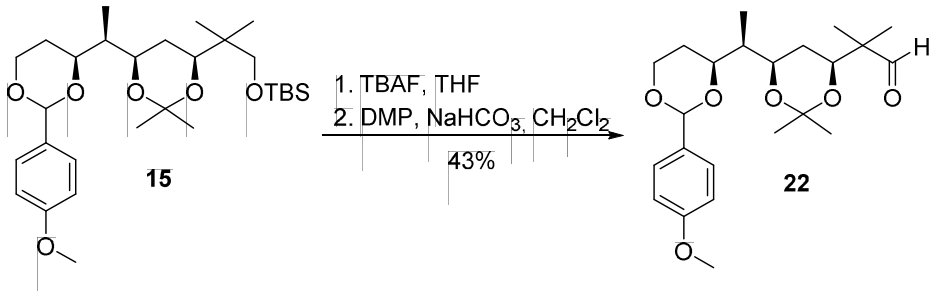

**Esquema 4.13.** Análisis retrosintético para la formación del fragmento C16-C27.

En la primera aproximación se ensaya la adición del organomagnesiano derivado de 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino sobre el aldehído (**fragmento D**) para formar el fragmento C16-C27. Además, se ensaya la propargilación tipo Barbier utilizando un organoíndico para llegar al alcohol propargílico por la formación del enlace C18-C19. Después, una reacción de carboaluminación[17] proporcionará el yodoalqueno con la estereoquímica *E* en el doble enlace entre C16-C17.

Para comenzar el estudio de la formación del enlace C18-C19 es necesario la síntesis del aldehído que representa al **fragmento D**, para ello se parte del intermedio **15** y se sigue una secuencia de dos etapas: desprotección selectiva del grupo TBS seguida de la oxidación del alcohol resultante. La desprotección del hidroxilo de C19 se realiza adicionando TBAF sobre una disolución de **15** en THF que rinde el correspondiente alcohol primario que a su vez se oxida con

[17] (a) J. F. Normat, A. Alexis, *Synthesis* **1981**, 841–870; (b) E. Negishi *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 65–72; (c) E. Negishi, T. Takahashi *Synthesis* **1988**, 1–19; (d) P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1068–1071.

DMP en presencia de $NaHCO_3$ al aldehído **22**, el rendimiento de las dos etapas es del 43% (Esquema 4.14).




**Esquema 4.14.** Síntesis del aldehído **22**.

Una vez sintetizado el aldehído **22** se puede emprender el estudio de la formación del enlace C18-C19.

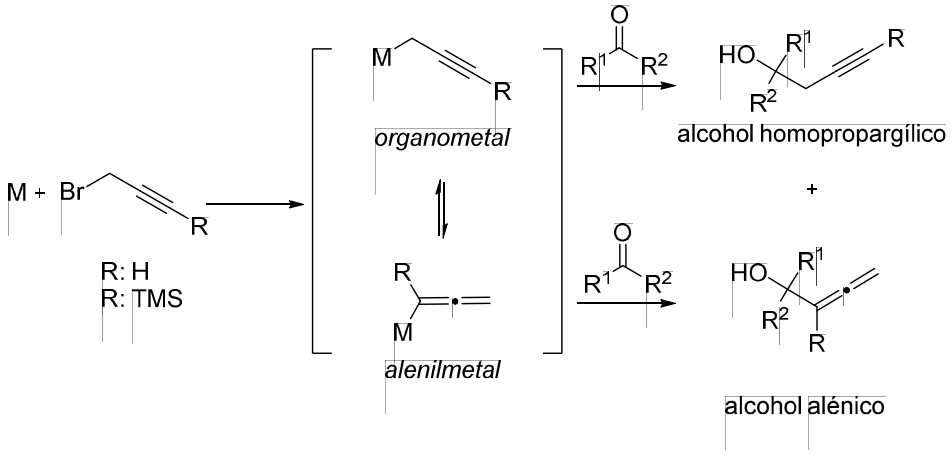
### 4.4.1. Reacción de organometálicos derivados de bromuro de propargilo con el aldehído 22

Grignard describió la reactividad de los organomagnesianos frente a compuestos carboxílicos para llegar a alcoholes secundarios o terciarios y desde entonces se ha extrapolado la utilización de los reactivos de Grignard a otros compuestos organometálicos en la síntesis orgánica. Tradicionalmente los organometálicos más utilizados han sido los magnesianos, líticos y derivados de cinc y se han preparado a partir del correspondiente haluro y utilizando los metales Mg, Li y Zn respectivamente. En la actualidad se ha extendido su aplicación a metales como Sm, Sn, Pd, etc.[18]

Para preparar compuestos organometálicos el procedimiento habitual es la reacción del metal con el correspondiente haluro para producir el intercambio halógeno-metal. En términos generales, se conoce la tendencia de los derivados organometálicos de propargilo a la transposición, en consecuencia, el intermedio organometálico se equilibra con el alenilmetal (Esquema 4.15). Cabe mencionar la importancia de estabilizar el intermedio que interesa, el organometal o el alenilmetal, ya que cada adición rinde un producto diferente. Se obtiene el alcohol homopropargílico cuando el equilibrio favorece al organometal y al alcohol alénico en el

[18] J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163–3185.

caso de que el alenilmetal sea el intermedio mayoritario. El balance de dichos productos puede variar cambiando condiciones de reacción como la naturaleza del metal, disolvente o sustituyente en el haluro de propargilo.[19]

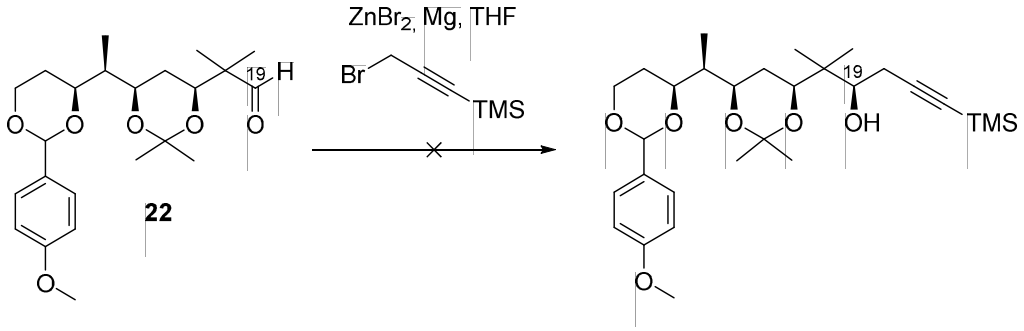



**Esquema 4.15.** Transposición del propargilorganometálico.

### 4.4.2. Adición del organomagnesiano propargílico sobre el aldehído 22

El primer ensayo para formar el enlace C18-C19 se realizó mediante la adición al aldehído **22** del organomagnesiano generado a partir de 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino comercial y siguiendo el protocolo descrito por Kobayashi.[20] En este procedimiento se utiliza $ZnBr_2$ como catalizador en la formación de los derivados propargílicos de Grignard para su posterior adición a aldehídos. El $ZnBr_2$ es una sal higroscópica, por lo tanto, es imprescindible la eliminación del agua calentado a temperaturas superiores de 100°C. Una vez eliminado el agua la sal se disuelve en THF y se adiciona sobre una solución de Mg y 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino en THF para formar el organomagnesiano y adicionarlo sobre una disolución del aldehído **22** en THF (Esquema 4.16).

[19] (a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (Jon Wiley & Sons, Inc. New York, 6th ed), **2006**, pp 752−852; (b) T. D. Haddad, L. C. Hirayama, J. J. Buckley, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 889–898.
[20] H. P. Acharya, K. Miyoshi, Y. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3535–3538.




**Esquema 4.16.** Aproximación sintética para la preparación del alcohol homopropargílico.

La adición del organomagnesiano al aldehído se realizó a baja temperatura y después se ensayaron diversas condiciones de reacción: la mezcla de reacción se agitó a -20°C, a temperatura ambiente y a 90 °C pero en todos los casos se aisló únicamente el material de partida **22**. Estos resultados nos indujeron a probar otras vías alternativas.

### 4.4.3. Adición del derivado propargilíndico sobre el aldehído 22

En este apartado se exponen los resultados obtenidos en la formación del enlace C18-C19 mediante la adición del organoíndico al aldehído **22** para la síntesis estereoselectiva del fragmento C16-C27 de la cadena polihidroxilada con la configuración (*R*)-C[19].

En la literatura se pueden encontrar varios ejemplos donde se adicionan derivados organoíndicos,[21] entre ellos son interesantes las alilaciones diastereoselectivas utilizando diversos inductores quirales como los derivados de cinchona,[21b] de BINOL[21c] y derivados quirales de urea[21e] y también ejemplos en los que reaccionan derivados organoíndicos de propargilo con aldehídos y se consiguen alcoholes propargílicos con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos.[22]

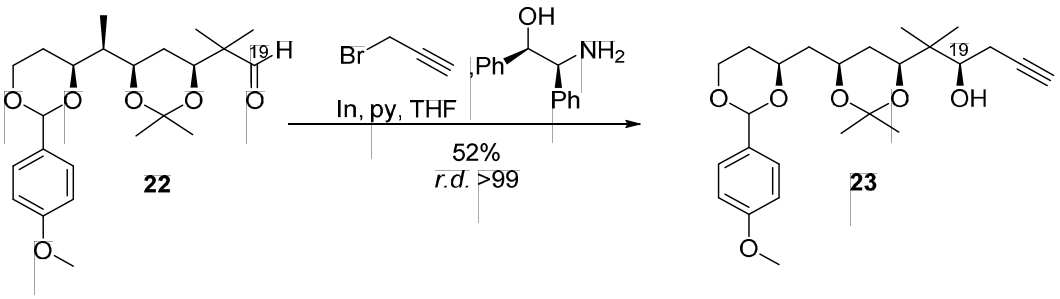
A diferencia de otros metales como pueden ser los organomagnesianos, los organoíndicos tienen mayor tendencia a la transposición, por ello, en el caso de los

[21] (a) T.–P. Loh, J.–R. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9115–9118; (b) T.–P. Loh, J.–R. Zhou, Z. Yin, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1855–1857; (c) G. R. Cook, R. Kargbo, B. Maity, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2767–2770; (d) V. Thornqvist, S. Manner, T. Frejd, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 410–415; (e) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 1315–1317; (f) D. Samanta, R. B. Kargbo, G. R. Cook, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7183–7186.

[22] (a) T.–P. Loh, M.–J. Lin, K.–L. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 507–509; (b) L. C. Hirayama, K. K. Dunham, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5173–5176.

organoíndicos se parte de 3-bromo-1-propino en lugar de 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino como precursor del organoíndico ya que en el caso del indio las sustituciones en C1 del propino favorecen la formación del intermedio alenilmetal, por lo tanto, el producto alénico en lugar del alcohol homopropargílico que nos interesa.[23]

Aplicamos las condiciones descritas por Singaram[19b] para la reacción entre el aldehído **22** y el organoíndico para dar el alcohol homopropargílico **23** con la configuración del nuevo centro quiral (*R*)-C[19]. Para conseguir la formación diastereoselectiva del enlace se adiciona el inductor quiral (1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol a la mezcla de reacción que contiene 3-bromo-1-propino, piridina[24] y $In^0$ a temperatura ambiente en THF. Después, se añade sobre una disolución del aldehído **22** en THF a baja temperatura y se aísla el producto **23**. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice y por $^1$H-RMN se determina la formación de un único diastereómero con buenos rendimientos (Esquema 4.17).




**Esquema 4.17.** Síntesis del compuesto **23**.

Los resultados obtenidos confirman la eficacia del organoíndico en la formación del enlace C18-C19, adicionalmente, la eficacia del inductor quiral ya que únicamente se aísla un diastereómero.[25] El control de la diastereoselectividad es debido a los efectos estéricos que provocan los grupos fenilo del inductor en el complejo que forma con el organoíndico, siendo este impedimento estérico el factor que rige la adición sobre la cara *re* o *si* del carbonilo.[25c] Los

[23] (a) W. Miao, W. Lu, T. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2412–2413; (b) M.–J. Lin, T.–P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13042–13043; (c) W. Miao, L. W. Chung, Y.–D. Wu, T. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13326–13334.
[24] M. Yasuda, M. Haga, Y. Nagaoka, A. Baba, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5359–5363.
[25] (a) L. C. Hirayama, S. Gamsey, D. Knueppel, D. Steiner, K. DeLaTorre, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2315–2318; (b) T. D. Haddad, L. C. Hirayama, P. Taynton, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 508–511; (c) T. D. Haddad, L. C. Hirayama, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 642–649.

estudios mecanísticos[26] sugieren que el In (I) y In (III), ambos, participan en el mecanismo de reacción y que la piridina[24] ayuda a activar los intermedios precursores del alcohol homopropargílico frente al alcohol alénico.

Se utiliza el método de Mosher[27] (véase apartado 3.3) para determinar la configuración absoluta del estereocentro generado por la formación del enlace C18-C19 y se deduce que el compuesto **23** tiene la configuración (*R*)-C[19] (véase parte experimental).

## 4.5. CONCLUSIONES

Se han ensayado dos procedimientos alternativos para la introducción del fragmento C28-C31 sobre el aldehído **17**. Después de varios ensayos no se ha finalizado el estudio para la introducción del fragmento C28-C31 con la funcionalización presente en las formidolidas y oscillariolida. La imposibilidad de transformar el residuo acrilato al derivado bromocetónico nos hizo abandonar esta ruta y en la actualidad se sigue trabajando en el estudio de las adiciones aldólicas entre la cetona **20** y el aldehído **17**.

La formación del enlace C18-C19 mediante la propargilación tipo Barbier con organoíndicos proporciona el compuesto **23** con rendimientos y excesos diastereoméricos satisfactorios. Además, la configuración del nuevo estereocentro en C19 coincide con la de los productos naturales oscillariolida y formidolidas, (*R*)-C[19].

## 4.6. EXPERIMENTAL

### 4.6.1. General

Los disolventes y las bases utilizadas en las reacciones aldólicas se han destilado y secado inmediatamente antes de utilizar. Se ha utilizado $CaH_2$ para destilar $CH_2Cl_2$, $CH_2Br_2$ y las bases

[26] (a) B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7265–7267; (b) B. Xu, G. B. Hammond, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10029–10035; (c) K. Koszinowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6032–6040.

[27] (a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519; (b) B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370–2374; (c) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104,* 17–117.

DIPEA y $Et_3N$. Se ha utilizado Na para destilar los disolventes THF y $Et_2O$. Los aldehídos y las cetonas se secan en un desecador a vacío y con $P_2O_5$ como agente desecante durante 16 h antes de utilizar en las adiciones aldólicas.

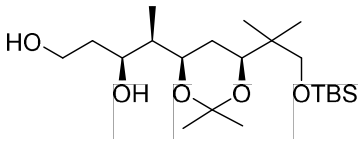
El compuesto **19** se ha purificado mediante destilación con la bomba de vacío Vacuubrand RZ 6.

Para más información sobre aspectos generales véase apartado 2.7.1.

### 4.6.2. Procedimientos experimentales

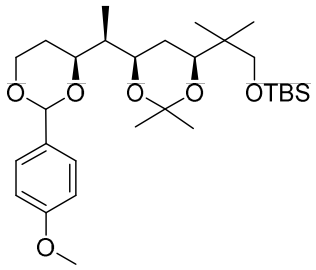
*Síntesis del intermedio **15***

**5,7-Acetónido de (3*S*,4*R*,5*R*,7*S*)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,8,8-trimetilnonano-1,3,5,7-tetraol (S6)**




Una solución de TBAF 1,0 M en THF (0,19 mL, 0,19 mmol) se añade sobre una solución del acetal **14** (64 mg, 0,09 mmol) en THF (4,5 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y se agita 1 h. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de NaCl y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el diol **S6** (21 mg, 58%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -1,8 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3280, 2960, 2874, 1467, 1062 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,02 (s, 6H), 0,80 (s, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (dt, *J* = 12,5, 2,2 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,45-1,53 (m, 3H), 1,85-1,94 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,76-3,87 (m, 3H), 3,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,3 (q), 18,5 (s), 19,5 (q), 20,2 (q), 20,9 (q), 26,1 (q), 28,2 (t), 30,3 (q), 36,8 (t), 38,7 (s), 42,2 (d), 62,5 (t), 68,8 (t), 72,0 (d), 75,3 (d), 76,7 (d), 98,7 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{21}H_{45}O_5Si$ $[M+H]^+$ 405,30308, encontrada 405,3026.

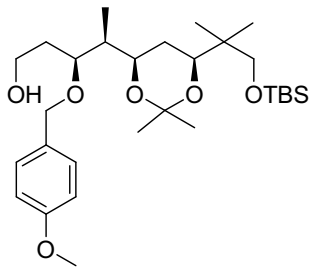
**5,7-Acetónido, 1,3-(*p*-metoxibenciliden)acetal de (3*S*,4*R*,5*R*,7*S*)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,8,8-trimetilnonano-1,3,5,7-tetraol (15)**



El anisaldehído dimetil acetal (28 µL, 0,16 mmol) y TsOH (2 mg, 0,01 mmol) se añaden sobre una disolución del diol **S6** (43 mg, 0,1 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (1 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y se agita 30 min. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el diacetal **15** (35 mg, 67%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +6,9 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2955, 2861, 1737, 1377, 1249, 1101 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,07 (s, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,26-1,29 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,56-1,60 (m, 1H), 1,93 (qd, *J* = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,86-3,98 (m, 3H), 4,27 (dd, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q) 10,3 (q) 18,4 (s), 19,5 (q), 19,9 (q), 20,8 (q), 25,0 (q), 28,2 (t), 28,8 (t), 30,4 (q), 36,7 (s), 43,1 (d), 55,4 (q), 67,4 (t), 68,8 (t), 72,0 (d), 78,0 (d), 98,2 (s), 101,1 (d), 113,6 (d), 127,4 (d), 131,8 (d), 159,9 (s), 190,9 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{29}H_{50}NaO_6Si$ $[M+Na]^+$ 545,3269, encontrada 545,3253.

## *Síntesis del aldehído **17***

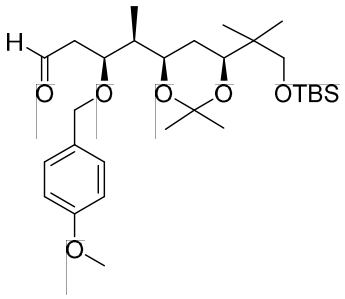
**5,7-Acetónido de (3*S*,4*R*,5*R*,7*S*)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)-4,8,8-trimetilnonano-1,3,5,7-tetraol (16)**



Una disolución de DIBAL 1,0 M en heptano (0,46 mL, 0,46 mmol) se añade sobre una disolución del diacetal **15** (122 mg, 0,23 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2,5 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de tartrato de NaK (2,5 mL) y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla

el alcohol **16** (72 mg, 60%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -6,0 (c 0,5, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3501, 2955, 2857, 1737, 1513, 1377, 1249, 1092 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,02 (s, 6H), 0,78 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,97 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,24-1,26 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,32-1,34 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,79-1,84 (m, 3H), 3,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,60 (dt, *J* = 7,1, 4,9 Hz, 1H), 3,71-3,74 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,47 (q, *J* = 11,1, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 10,9 (q), 18,4 (q), 19,5 (q), 19,9 (s), 20,9 (q), 26,1 (q), 28,9 (t), 30,3 (q), 33,3 (t), 38,7 (s), 40,7 (d), 55,4 (q), 61,4 (t), 68,8 (t), 69,4 (d), 71,4 (t), 71,9 (d), 80,7 (d), 98,2 (s), 114,0 (d), 129,5 (d), 130,7 (d), 159,4 (s). HRMS (+ESI): *m/z* calculada para $C_{29}H_{53}O_6Si$ $[M+H]^+$ 525,3606, encontrada 525,3617.

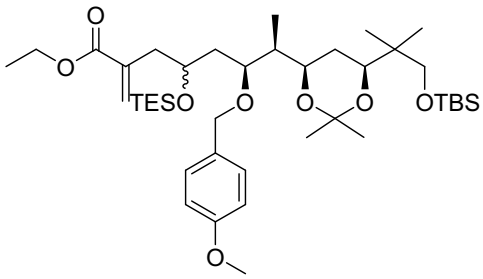
**5,7-Acetónido de (3*S*,4*S*,5*R*,7*S*)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,7-dihidroxi-3-(4-metoxibenciloxi)-4,8,8-trimetilnonanal (17)**




$NaHCO_3$ (12 mg, 1,4 mmol) y DMP (50 mg, 0,11 mmol) se añaden sobre una solución del alcohol **16** (51 mg, 0,097 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (2 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 45 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añaden una de disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (1 mL) y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla el aldehído **17** (30 mg, 60%) en forma de aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -6,0 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2957, 2859, 1725, 1513, 1249, 1090 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,02 (s, 6H), 0,78 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,33-1,34 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,71-1,80 (m, 1H), 2,59-2,74 (m, 2H), 3,17 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,96-3,98 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 9,46 (t, *J*= 6,3 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 (q), 10,6 (q), 18,4 (s), 19,4 (q), 19,9 (q), 20,9 (q), 26,0 (q), 28,6 (t), 30,3 (q), 38,7 (s), 41,2 (d), 46,1 (t), 55,4 (q), 68,7 (t), 68,8 (d), 71,4 (t), 71,9 (d), 76,2 (d), 98,2 (s), 114,1 (d), 129,4 (d), 130,6 (d), 159,4 (s), 202,5 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{29}H_{51}O_6Si$ $[M+H]^+$ 522,3407, encontrada 522,3412.

## *Síntesis del intermedio **18***

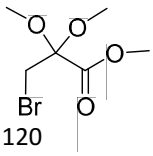
**5,7-Acetónido del (6*S*,7*S*,8*R*,10*S*)-12-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8,10-dihidroxi-4-(trietilsililoxi)-7,11,11-trimetil-2-metiliden-6-(4-metoxibenciloxi)dodecanoato de etilo (18)**




Una solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ (2 mL), Zn previamente activado (59 mg, 0,9 mmol) y 2-bromometilacrilato de etilo (0,07 mL, 0,55 mmol) se añaden sobre una solución del aldehído **17** (97 mg, 0,18 mmol) en THF (0,4 mL) a 0°C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. Imidazol (47 mg, 0,69 mmol) y TESCl (0,076 mL, 0,46 mmol) se añaden sobre el crudo disuelto en $CH_2Cl_2$ anhidro (2,5 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 95:5 como eluyente y se aísla **18** (119 mg, 88%) como aceite incoloro. IR (KBr film) 2955, 2876, 1720, 1513, 1248, 1092 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,01 (s, 6H), 0,59 (q, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,74-0,76 (m, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,90-0,98 (m, 12H), 1,23-1,38 (m, 11H), 1,58-1,76 (m, 3H), 2,41-2,56 (m, 2H), 3,15 (dd, *J* = 9,1, 7,6 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 9,1, 7,6 Hz, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,91-4,05 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 4,33-4,52 (m, 2H), 5,59 (dd, *J* = 9,0, 7,2 Hz, 1H), 6,20 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,6, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ-5,4 (q), 5,3 (t), 7,1 (q), 10,3 (q), 14,4 (q), 19,2 (q), 19,9 (q), 20,9 (q), 26,0 (q), 29,2 (t), 30,4 (s), 36,2 (t), 38,7 (d), 40,8 (t), 41,0 (t), 41,2 (s), 55,4 (q), 60,7 (t), 68,6 (t), 68,9 (d), 69,5 (d), 71,6 (d), 71,7 (t), 77,7 (d), 98,1 (s), 113,8 (d), 113,8 (d), 125,4 (d), 127,7 (d), 129,0 (d), 129,2 (d), 137,8 (s), 159,1 (s), 167,1 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{41}H_{74}NaO_8Si_2$ $[M+Na]^+$ 773,4814, encontrada 773,4813.

## *Síntesis de la metilcetona **20***

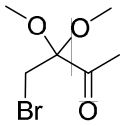
**3-Bromo-2,2-dimetoxipropanoato de metilo (19)**[14]




Trimetilortoformiato (12mL, 112 mmol) y ácido sulfúrico (1,2 mL, 22,5 mmol) se añaden sobre una disolución del ácido bromopirúvico (3,4 g, 20,5 mmol) en

metanol (41 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agita a 75°C durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ (60 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por destilación a 3,7 mbar a 82°C y se aísla el compuesto **19** (3 g, 67%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,32 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

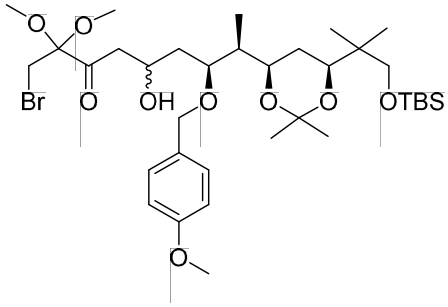
**4-bromo-3,3-dimetoxibutan-2-ona (20)**[28]




Una solución de MeLi 1,6 M en dietil éter (9 mL, 14,5 mmol) se añade sobre una solución del **19** (2,2 g, 9,6 mmol) en THF anhidro (60 mL) a -100°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 45 min a -100°C, después, la mezcla se agita 45 min a -78°C y 40 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adiciona una solución saturada de $NH_4Cl$ (60 mL) y se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío y se aísla la metilcetona **20** (1,7 g, 83%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,34 (s, 3H), 3,29 (s, 6H), 3,50 (s, 2H).

## *Síntesis del aldol **21***

**9,11-Acetónido de (7*S*,8*S*,9*R*,11*S*)-1-bromo-13-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,9,11-trihidroxi-8,12,12-trimetil-2,2-dimetoxi-7-(4-metoxibenciloxi)tridecan-3-ona (21)**




Una solución de LDA 2,0 M en THF:heptano:etilbenceno (0,11 mL, 0,23 mmol) se añade sobre la cetona **20** (48 mg, 0,23 mmol) en dietil éter (5 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$ y después de 5 min se adiciona sobre el aldehído **17** (40 mg, 0,075 mmol) en dietil éter (0,5 mL) a -78°C y la mezcla se agita durante 90 min. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NH_4Cl$ (5 mL) y la mezcla se extrae con dietil éter. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando

[28] A. Salgado, Y. Dejaegher, G. Verniest, M. Boeykens, C. Gauthier, C. Lopin, K. A. Tehrani, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2231–2239.

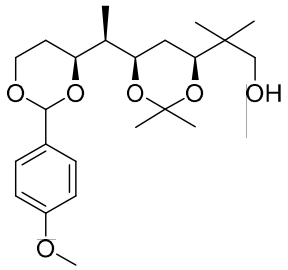
hexano:AcOEt 9:1 como eluyente y se aísla el aldol **21** (37 mg, 66%) como mezcla de diastereomeros (*r.d.* 1:1) y como aceite incoloro. $^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,01 (s, $6H_{A+B}$), 0,76, 0,78 y 0,79 (3s, $6H_{A+B}$), 0,89 (s, $9H_{A+B}$), 0,94 (d, *J* = 7,1 Hz, $3H_A$), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, $3H_B$), 1,30, 1,36 y 1,37 (3s, $6H_{A+B}$), 1,25-1,28 y 1,33-1,34 (m, $2H_{A+B}$), 1,64-1,70 (m, $2H_{A+B}$), 1,76-1,85 (m, $1H_{A+B}$), 2,78-3,00 (m, $2H_{A+B}$), 3,14-3,20 (m, $1H_{A+B}$), 3,25, 3,26, 3,27 y 3,28 (4s, $6H_{A+B}$), 3,41 (d, *J* = 1,7 Hz, $1H_A$), 3,43 (d, *J* = 1,7 Hz, $1H_B$), 3,47-3,50 (m, $2H_{A+B}$), 3,66 (s, $1H_A$),3,65-3,75 (m, $1H_A$+$1H_B$), 3,78 y 3,79 (2s, $3H_{A+B}$), 3,86-3,95 (m, $1H_B$), 4,28-4,34 (m, $1H_A$), 4,43-4,46 (m, $1H_B$), 4,49 (s, $2H_{A+B}$), 6,85-6,88 (m, $2H_{A+B}$), 7,23-7,28 (m, $2H_{A+B}$). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ -5,4 ($q_A$), -5,3 ($q_B$), 10,71 ($q_A$), 10,74 ($q_B$), 18,4 ($q_A$), 19,3 ($q_A$), 19,4 ($q_B$), 19,9 ($q_B$), 20,8 ($s_A$), 20,9 ($s_B$), 26,0 ($q_{A+B}$), 29,0 ($t_A$), 29,1 ($t_B$), 29,5 ($t_A$), 29,6 ($t_B$), 30,4 ($q_{A+B}$), 37,4 ($t_A$), 37,8 ($t_B$), 38,6 ($d_{A+B}$), 40,5 ($s_A$), 41,1 ($s_B$), 48,3 ($t_A$), 41,1 ($t_B$), 49,9 ($q_{A+B}$), 50,4 ($q_{A+B}$), 55,4 ($d_A$), 64,7 ($d_B$), 65,9 ($d_A$), 66,5 ($d_B$), 68,8 ($t_A$), 69,2 ($t_B$), 70,9 ($d_A$), 71,5 ($d_B$), 71,8 ($t_A$), 71,9 ($t_B$), 78,5 ($d_A$), 80,4 ($d_B$), 98,1 ($s_{A+B}$), 101,4 ($s_{A+B}$), 113,9 ($d_{A+B}$), 129,5 ($d_{A+B}$), 129,6 ($d_{A+B}$), 130,6 ($s_A$), 130,9 ($s_B$), 159,3 ($s_{A+B}$), 208,1 ($s_A$), 208,9 ($s_B$). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{70}H_{122}O_{18}Br_2NaSi_2$ $[2M+Na]^+$ 1487,6429, encontrada 1487,6481.

Una solución de $TiCl_4$ 1,0 M en $CH_2Cl_2$ (0,23 mL, 0,23 mmol) se añade sobre una solución de la cetona **20** (48 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (40 µL, 0,23 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$ y después 30 min se adiciona sobre el aldehído **17** (40 mg, 0,075 mmol) en $CH_2Cl_2$ (0,5 mL) a -78°C y la mezcla se agita durante 90 min. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NH_4Cl$ (5 mL) y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el aldol **21** (8 mg, 17%) como mezcla de diastereomeros (*r.d.* 1:1) y como aceite incoloro.

Una solución de $TiCl_4$ 1,0 M en $CH_2Cl_2$ (0,17 mL, 0,17 mmol) y de LHDMS 1,0 en THF (0,17 mL, 0,17 mmol) se añaden sobre la cetona **20** (36 mg, 0,17 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3 mL) a -78°C, bajo atmósfera de $N_2$ y después 1 h se adiciona sobre el aldehído **17** (30 mg, 0,057 mmol) en $CH_2Cl_2$ (0,5 mL) a -78°C y la mezcla se agita a durante 1 h y después se retira el baño refrigerante y se agita 1 h a -35°C. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NH_4Cl$ (5 mL) y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el aldol **21** (19 mg, 46%) como mezcla de diastereomeros (*r.d.* 1:1) y como aceite incoloro.

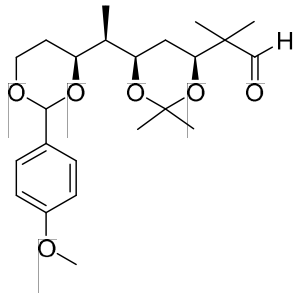
## *Síntesis del aldehído **22***

**5,7-acetónido, 1,3-(*p*-metoxibenciliden)acetal de (3*S*,4*R*,5*R*,7*S*)-4,8,8-trimetilnonano-1,3,5,7,9-pentaol (S7)**



Una solución de TBAF en 1,0 M THF (5 mL, 4,9 mmol) se añade sobre una solución del diacetal **15** (650 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (60 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de NaCl y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el alcohol **S7** (215 mg, 44%). $[\alpha]_D$ = +15,3 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3491 (sa), 2963 (sa), 1737, 1613, 1517, 1378, 1249 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,87 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,52 (ddd, *J* = 17,7, 8,9, 2,6 Hz, 2H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 2H), 4,24-4,30 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 10,2 (q), 19,6 (q), 19,8 (q), 22,4 (q), 28,6 (q), 30,4 (t), 37,8 (s), 42,9 (d), 55,5 (q), 67,4 (t), 69,4 (t), 71,9 (t), 77,9 (d), 78,0 (d), 98,7 (s), 101,2 (d), 113,7 (d), 127,5 (d), 131,8 (s), 160,0 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada $C_{23}H_{37}O_6$ $[M+H]^+$ 409,2585, encontrada 409,2573.

**3,5-Acetónido, 7,9-(*p*-metoxibenciliden)acetal de (3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-3,5,7,9-tetrahidroxi-2,2,6-trimetilnonanal (22)**

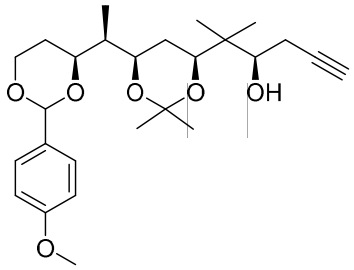


$NaHCO_3$ (16 mg, 0,19 mmol) y DMP (73 mg, 0,17 mmol) se añaden sobre una solución del alcohol **S7** (60 mg, 0,14 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (2 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añaden una disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (1 mL) y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío y se aísla **22** (56 mg, 99%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +6,3 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2968, 2853, 1726, 1379, 1249 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,02-1,05 (m, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,36-1,46

(m, 5H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,82-4,08 (m, 4H), 4,27 (dd, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 9,57 (s, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 10,2 (q), 16,7 (q), 18,9 (q), 19,7 (q), 28,3 (t), 28,5 (t), 30,0 (q), 42,9 (d), 49,1 (s), 55,4 (q), 67,3 (t), 69,1 (d), 73,6 (d), 77,9 (d), 98,6 (s), 101,2 (d), 113,7 (d), 127,4 (d), 131,7 (s), 159,9 (s), 206,5 (d). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{23}H_{35}O_6$ $[M+H]^+$ 407,2428, encontrada 407,2424.

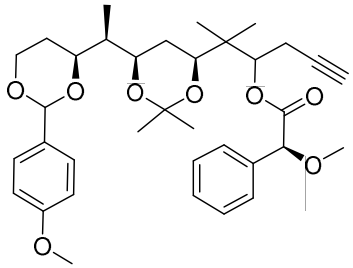
*Síntesis del alcohol homopropargílico **23***

**1,3-Acetónido, 5,7-(*p*-metoxibenciliden)acetal (3*S*,4*R*,5*R*,7*S*,9*R*)-4,8,8-trimetildodec-11-ino-1,3,5,7,9-pentaol (23)**



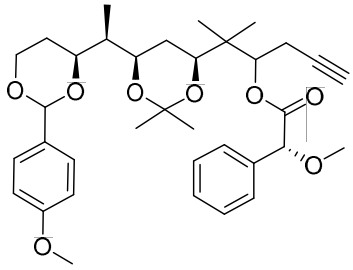

Piridina (120 µL, 1,5 mmol) y bromuro de propino (220 µL, 1,5 mmol) se añaden sobre una solución de indio (170 mg, 1,5 mmol) y (1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol (320 mg, 1,5 mmol) en THF anhidro (3 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Después se añade sobre una disolución del aldehído **22** (30 mg, 0,074 mmol) en THF anhidro (0,5 mL) a -78°C y la mezcla se agita 1 h a -78°C y 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NH_4Cl$ (4 mL) y la mezcla se extrae con dietil éter. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 8:2 como eluyente y se aísla el compuesto **23** (17 mg, 52%) como único diastereomero y como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,78 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,25-1,27 (m, 1H),1,34-1,36 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,47-1,49 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,05 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 2,32 (ddd, *J* = 16,6, 9,5, 2,6 Hz, 1H), 2,44 (dt, *J* = 16,6, 3,5 Hz, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,78-3,81 (m, 4H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,92-4,21 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,87-6,89 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 10,2 (q), 15,3 (q), 19,9 (q), 20,8 (q), 22,5 (t), 28,2 (t), 28,6 (t), 30,2 (q), 40,4 (d), 42,9 (s), 55,4 (q), 67,3 (t), 69,3 (d), 69,8 (d), 77,1 (d), 77,2 (d), 78,0 (s), 82,8 (s), 98,6 (s), 101,2 (d), 113,7 (d), 127,4 (d), 131,7 (d), 159,9 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{26}H_{39}O_6$ $[M+H]^+$ 447,2741, encontrada 447,27455.

**(2*S*)-2-Metoxi-2-fenilacetato de 6,8-acetónido, 10,12-(*p*-metoxibeciliden)acetal de (6*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-6,8,10,12-tetrahidroxi-5,5,9-trimetildodec-1-in-4-ilo (*S*-23MPA)**



DMAP (1 mg, 0,009 mmol) y hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (7 mg, 0,032 mmol) y (*S*)-MPA (6 mg, 0,032 mmol) se añaden sobre una solución del **23** (8 mg, 0,018 mmol) en THF anhidro (1 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NH_4Cl$ (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se extrae AcOEt. Se separa la fase orgánica, se añade una solución saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 7:3 como eluyente y se aísla el compuesto ***S*-23MPA** (6 mg, 10%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,80 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,70-1,75 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,91-3,97 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 11,2, 3,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,16 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 4H). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{35}H_{47}O_8$ $[M+H]^+$ 595,3265, encontrada 595,32724.

**(2*R*)-2-Metoxi-2-fenilacetato de 6,8-acetónido, 10,12-(*p*-metoxibeciliden)acetal de (6*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-6,8,10,12-tetrahidroxi-5,5,9-trimetildodec-1-in-4-ilo (*R*-23MPA)**

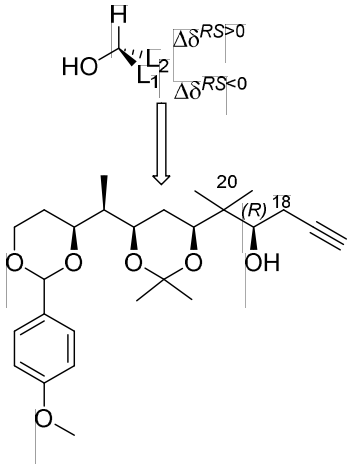


DMAP (14 mg, 0,12 mmol), EDC·HCl (46 mg, 0,24 mmol) y (*R*)-MPA (40 mg 0,24 mmol,) se añaden sobre una solución del **23** (14 mg, 0,03 mmol) en dioxano anhidro (1 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añade una solución saturada de $NH_4Cl$ a temperatura ambiente, y la mezcla se extrae AcOEt. Se separa la fase orgánica, se añade una solución saturada de $NaHCO_3$ se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 7:3 como eluyente y se aísla el compuesto ***R*-23MPA** (14 mg, 55%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ0,62 (sa, 6H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,23-1,24 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,38-1,41 (m,

1H), 1,44-1,48 (m, 1H), 1,50-1,55 (m, 1H),1,83-1,84 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 3,19-3,23 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,94 (dt, *J* = 12,2, 2,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 4H). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{35}H_{47}O_8$ $[M+H]^+$ 595,3265, encontrada 595,32711.

***<u>Determinación de la configuración absoluta del estereocentro $C^{19}$ del compuesto **23**</u>***

| | $\delta H_3C\text{-}C^{20}(1)$ | $\delta H_3C\text{-}C^{20}(2)$ | $\delta H_2\text{-}C^{18}$ |
|---|---|---|---|
| R = *R*-MPA | 0,62 ppm | 0,62 ppm | 2,51 ppm |
| R = *S*-MPA | 0,80 ppm | 0,83 ppm | 2,37 ppm |
| $\Delta^{RS}$ | -0,18 | -0,21 | +0,14 |

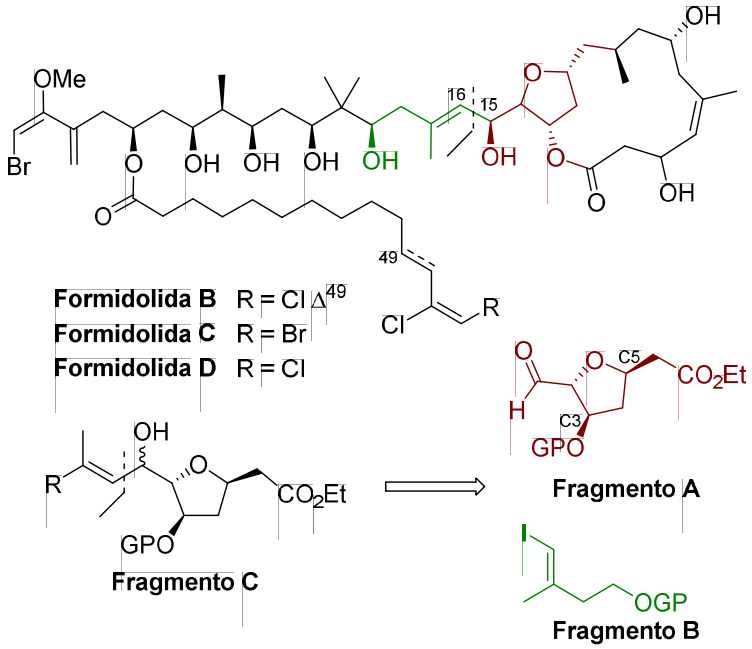


# CAPÍTULO 5:

*Estudio de la formación del enlace entre el macrociclo y el poliol*

## 5.1. INTRODUCCIÓN

En este Capítulo se estudiará la formación del enlace C15-C16 de las formidolidas utilizando moléculas modelo que mimeticen la cadena polihidroxílica y el macrociclo. El formil-tetrahidrofurano (**fragmento A**) contiene tres de los esterocentros que tiene el macrociclo de la formidolida, además de un grupo funcional éster que mimetiza la lactona del macrociclo, aunque, la característica más significativa es el anillo de THF unido al aldehído. El yodoalqueno (**fragmento B**) reproduce el grupo funcional de la cadena polihidroxílica y se estudiarán las condiciones de reacción adecuadas entre el aldehído del **fragmento A** y el yodoalqueno del **fragmento B** para dar el alcohol alílico (**fragmento C**) con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos. El hidroxilo del **fragmento C** mimetiza al hidroxilo en C15 de las formidolidas (Esquema 5.1).




**Esquema 5.1**. Formación del enlace C15-C16 de las formidolidas, moléculas modelo.

Nos proponemos ensayar tres alternativas sintéticas para la formación del enlace entre el aldehído del **fragmento A** y el **fragmento B** para dar el **fragmento C** ópticamente puro. En la primera aproximación se adicionará un derivado organometálico del **fragmento B** sobre el aldehído del **fragmento A** y se probarán varios ácidos de Lewis para realizar la adición bajo

diferentes condiciones de quelación para comparar rendimientos y excesos diastereoméricos. En la segunda aproximación se recurrirá a la carboaluminación y por último se probará la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK).

Para comenzar este estudio en primer lugar se prepararán los materiales de partida formil-THF **24** y yodoalqueno **25** que representan los **fragmentos A** y **B** respectivamente (Figura 5.1). Además, se sintetizarán dos diastereómeros del aldehído **24** (**24a** y **24b**) que difieren en la configuración de los estereocentros en las posiciones C3 y C5 del anillo THF con el propósito de estudiar la influencia de la estereoquímica presente en el formil-THF en la diastereoselectividad de la reacción (Figura 5.1).

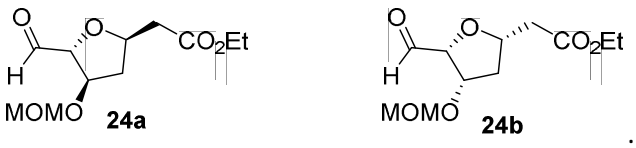


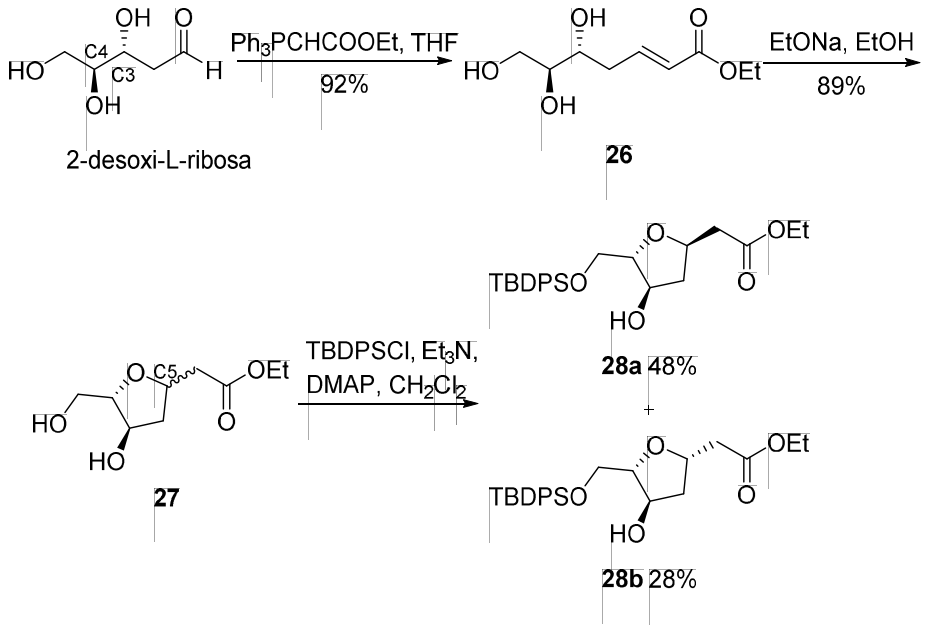

**Figura 5.1.** Los aldehídos **24a** y **24b**.

## 5.2. PREPERACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA 24a, 24b Y 25

La síntesis del aldehído **24a** parte de la 2-desoxi-L-ribosa porque contiene la estereoquímica adecuada en sus C3 y C4 para preparar el aldehído **24a**. Se sigue el protocolo descrito por Rokach[1] basado en elongar la cadena del azúcar con el correspondiente iluro, reacción de Wittig, para dar el éster α,β-insaturado **26**. Una reacción de oxi-Michael de **26** con etóxido de sodio a temperatura ambiente rinde el THF **27** en forma de mezcla epimérica en la posición C5 del anillo THF en una proporción (6:4). Esta mezcla no pudo separarse por métodos convencionales y no fue hasta después de la monoprotección que pudo resolverse. La elección de los grupos protectores de los hidroxilos presentes en **27** fue importante ya que el grupo protector del hidroxilo en la posición C3 del anillo THF debía mantenerse durante todo el estudio y además tenía que ser ortogonal con el protector introducido sobre el alcohol primario. La

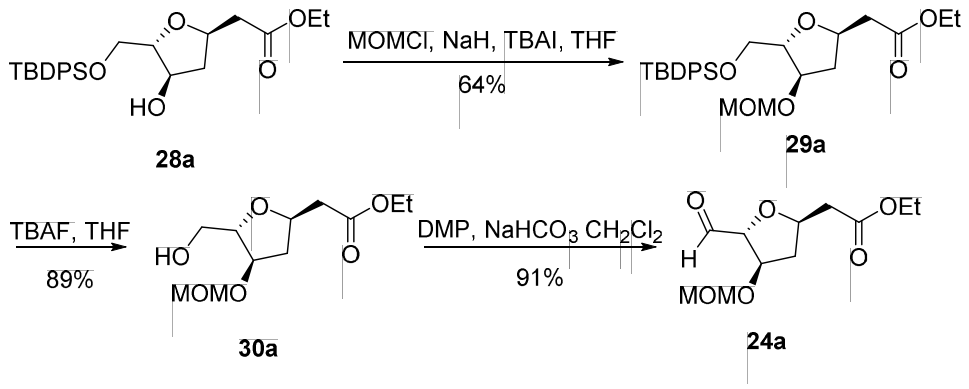
[1] J. Rokach, R. Zamboni, C.–K. Lau, Y. Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2759–2762.

protección selectiva del alcohol primario en forma de sililéter rinde los epímeros **28a** y **28b** con buen rendimiento y se separan por cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 5.2).




**Esquema 5.2.** Síntesis de los intermedios **28a** y **28b**.

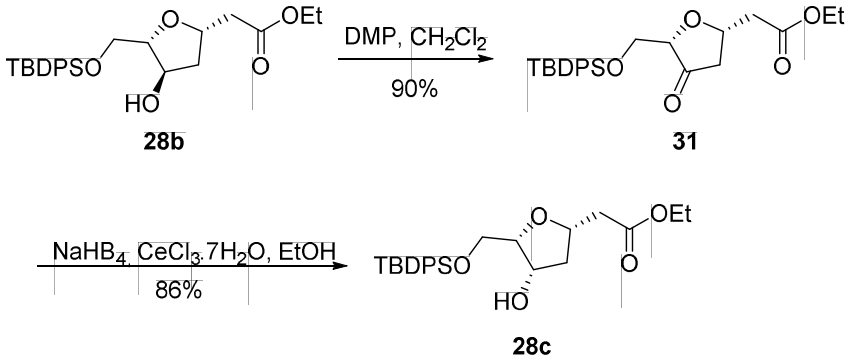
La protección el hidroxilo libre de **28a** en forma de metoximetil (MOM) éter rinde el THF **29a** totalmente protegido. La desprotección selectiva del alcohol primario con TBAF y la siguiente oxidación del hidroxilo libre del compuesto **30a** con DMP en presencia de $NaHCO_3$ proporciona el aldehído **24a** con excelente rendimiento (Esquema 5.3).




**Esquema 5.3.** Síntesis del aldehído **24a**.

Con el objetivo de analizar la posible influencia de la quiralidad presente en el aldehído en la diastereoselectividad de la reacción de acoplamiento se sintetiza el aldehído **24b** que difiere en la configuración de los centros C3 y C5 del anillo THF respecto al aldehído **24a**.

Para la síntesis del aldehído **24b** se parte del intermedio **28b** obtenido al resolver la mezcla epimérica aislada en la formación del anillo de THF (Esquema 5.2). Para obtener la estereoquímica *S*-C3 del anillo THF se realiza la inversión de la configuración de dicha posición en el intermedio **28b** mediante un proceso en dos etapas basado en la oxidación del alcohol seguida de reducción estereoselectiva. Para ello, el compuesto **28b** se disuelve en $CH_2Cl_2$ y se oxida con DMP para dar el intermedio cetónico **31** con buenos rendimientos, la posterior reducción diastereoselectiva se realiza con $NaBH_4$ y $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ por un proceso de inducción asimétrica. La reducción de **31** en estas condiciones proporciona el intermedio **28c** con buenos rendimientos y con un *r.d.* (93:7) (Esquema 5.4).




**Esquema 5.4.** Síntesis del intermedio **28c**.

La configuración del estereocentro formado en el compuesto **28c** se asigna utilizando experimientos basados en el efecto nuclear Overhauser (NOE) monodimensional irradiando cada uno de los protones diastereotópicos en la posición C4 del anillo de THF.[2] Al irradiar cada uno de estos protones se observa un cambio de intensidad de las señales debido a un efecto de acoplamiento que se produce a lo largo del espacio, así, el experimento de NOE proporciona información acerca de la proximidad espacial entre dos núcleos de la molécula (Figura 5.2).

[2] A. Lorente, A. Gil, R. Fernández, C. Cuevas, F. Albericio, M. Álvarez, *Chemistry* **2015**, *21*, 150–156.

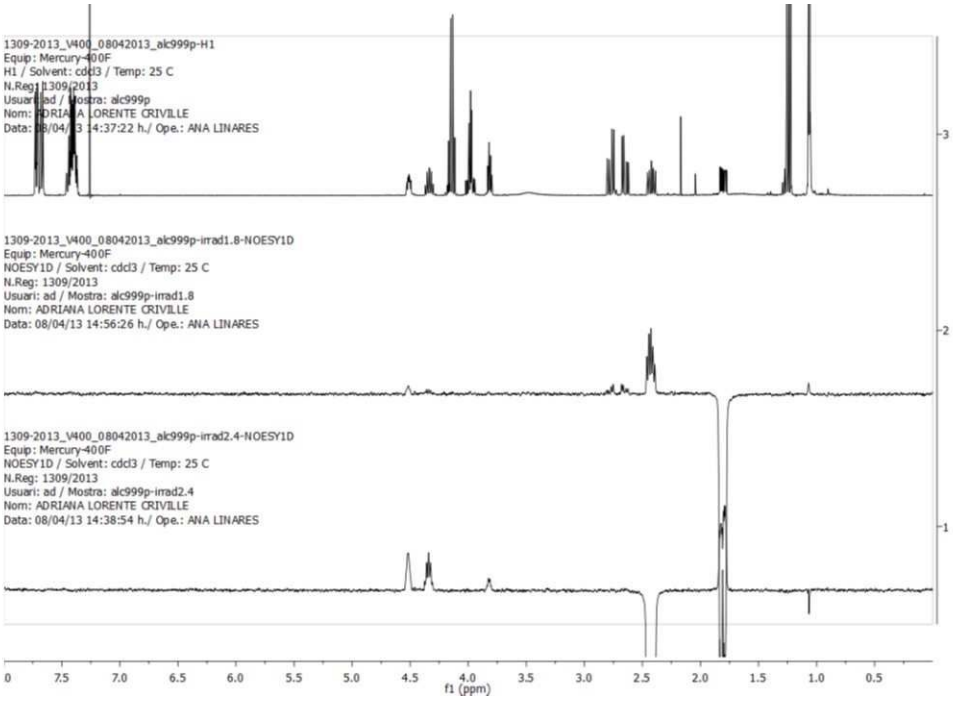
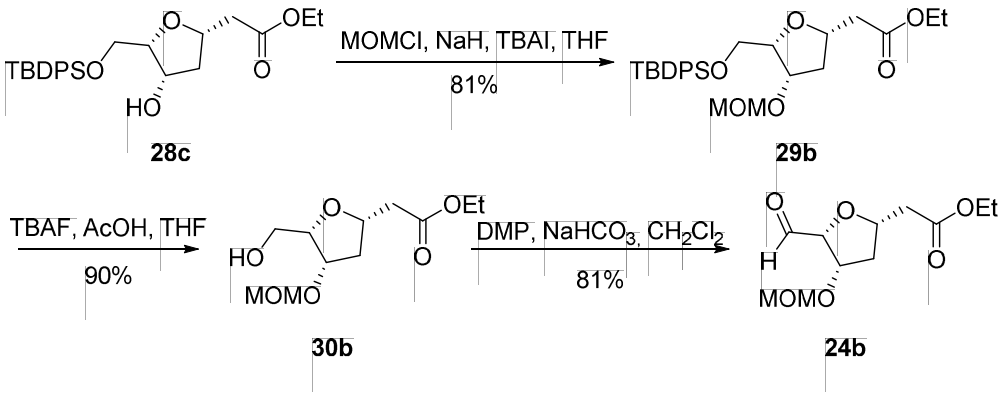



**Figura 5.2.** Experimento NOE del intermedio **28c**.

El aldehído **24b** se prepara utilizando el mismo procedimiento que en la síntesis del aldehído **24a**; protección del hidroxilo libre de **28c** con MOM al intermedio **29b**, desprotección del alcohol primario con TBAF para dar **30b** y la oxidación con DMP del hidroxilo al aldehído **24b** con excelentes rendimientos (Esquema 5.5).




**Esquema 5.5.** Síntesis del aldehído **24b**.

El yoduro de vinilo **25**[3] es otro producto de partida en el estudio de la adición de vinilorganometálicos a formil-THF. En primer lugar se realiza la protección del hidroxilo del 3-butil-1-ol comercial seguido de la formación del *E* yodoalqueno **25** a partir del alquino terminal utilizando la reacción de carboaluminación[4] como estrategia sintética.

La carboaluminación es una reacción conocida por dar olefinas con la configuración *E* a partir de alquinos terminales.[4] La pobre reactividad de $AlMe_3$ se compensa con la adición del complejo de circonio ya que es éste el metal que se coordina con el alquino del sustrato y no el aluminio.[4c] En la primera etapa el $AlMe_3$ se une al circonio mediante un equilibrio rápido para formar el intermedio Zr/Al heterobimetálico.[5] El circonio de este intermedio se coordina con el alquino terminal para dar la el intermedio vinil circonio que evoluciona al organoaluminio mediante el intercambio del aluminio por el circonio.[6] Adicionalmente, los estudios sugieren que de los posibles isómeros del intermedio organoalumínico **I**, **II** y **III**, el intermedio **I** es más estable energeticamente[4a] por lo que se justifican los alquenos con la configuración *E* que se obtienen después de añadir el electrófilo (Figura 5.3).

[3] J. A. Marshall, P. Eidam, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 445–448.
[4] (a) J. F. Normat, A. Alexis, *Synthesis* **1981**, 841–870; (b) E. Negishi *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 65–72; (c) E. Negishi, T. Takahashi *Synthesis* **1988**, 1–19; (d) P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1068–1071.
[5] M. Bochmann, S. J. Lancaster, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, *33*, 1634–1637; (b) R. A. Petros, J. R. Norton, *Organometallics* **2004**, *23*, 5105–5107; (c) J. M. Camara, R. A. Petros, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5263–5273.
[6] (a) D. E. von Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252–2254.

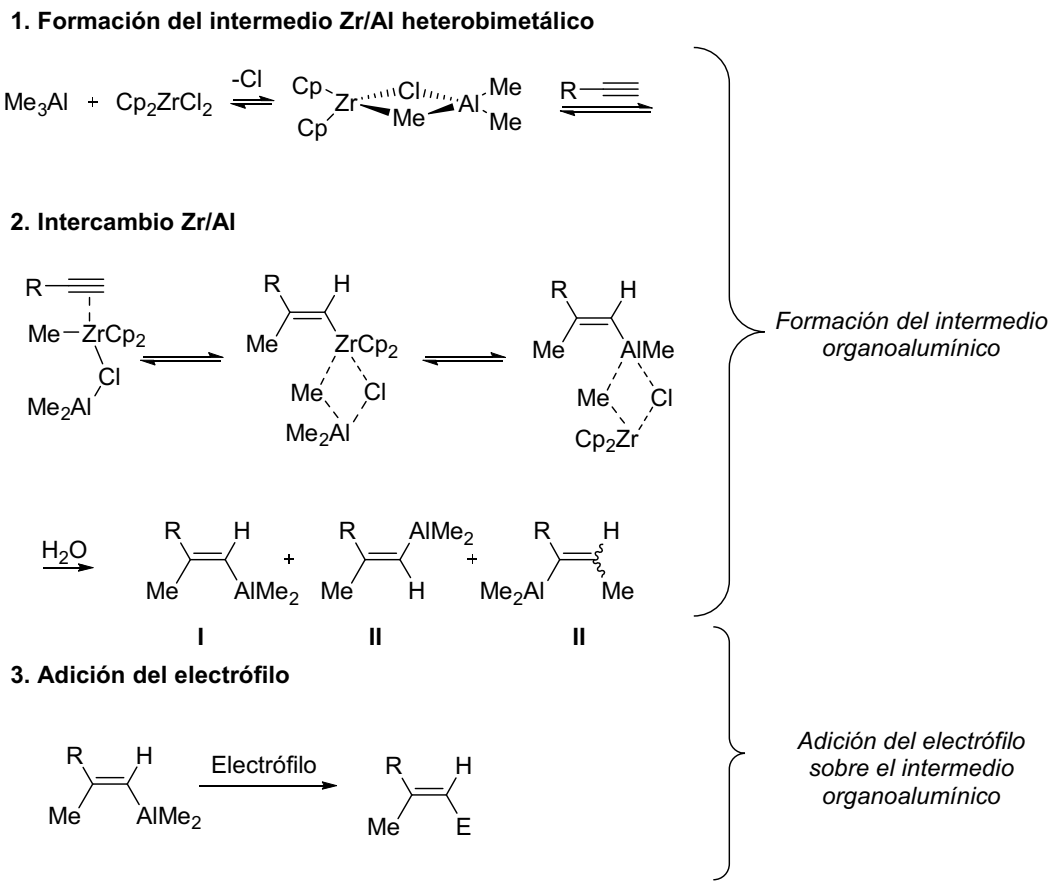
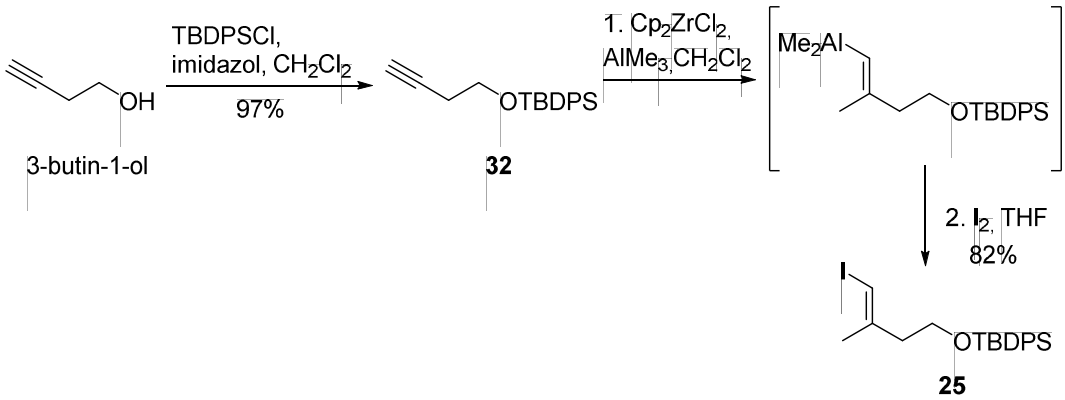



**Figura 5.3.** Análisis de los intermedios de reacción de la carboaluminación.

El yodoalqueno **25** se prepara siguiendo el protocolo descrito por Marshall[3] y se añade imidazol y cloruro de TBDPS a una disolución de 3-butin-1-ol comercial en $CH_2Cl_2$ para dar el compuesto **32** (Esquema 5.6). A continuación se aplican las condiciones de carboaluminación[4] para transformar el alquino terminal **32** al *E* yodoalqueno **25**. Para realizar dicha transformación se añade el intermedio **32** sobre una disolución de $AlMe_3$ y cloruro de ciclopentadienil (Cp) circonio, $Cp_2ZrCl_2$, para formar un intermedio organoalumínico. La formación dicho intermedio se define como la primera etapa de la reacción de carboaluminación y continua con la adición del electrófilo que corresponde a la segunda etapa. En esta reacción el electrófilo es el yodo y se disuelve en THF para la posterior adición al organoaluminio y dar el yodoalqueno **25** con buenos rendimientos. La configuración[7] del doble enlace se deduce mediante la comparación del espectro del mismo compuesto descrito en la literatura.[3]

[7] (a) R. B. Bates, D. M. Gale, B. J. Gruner, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1086–1089; (b) J. W. K. Burrel, R. F. Garwood, L. M. Jackman, E. Oskay, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1966**, 2144–2154; (c) E. Negishi, D. E. van Horn, A. O. King, N. Okukado, *Synthesis* **1979**, 501–502.




**Esquema 5.6.** Síntesis del yodoalqueno **25**.

El estudio de la adición de vinilorganometálicos sobre formil-THF para dar el alcohol alílico **33** está dividido en tres partes: inducción asimétrica por quelación de organometálicos, carboaluminación y reacción de NHK.

## 5.3. ADICIÓN DE VINILORGANOMETÁLICOS POR CONTROL DE QUELACIÓN

En este apartado se muestran los resultados obtenidos en la formación del alcohol alílico **33** mediante la adición de vinilorganometálicos sobre el aldehído **24a**. Se ensayan diferentes ácidos de Lewis con el objetivo de incrementar la *r.d*. en la formación del alcohol alílico.

Esta estrategia ha sido extensamente utilizada en la síntesis de productos naturales y se pueden encontrar ejemplos de adiciones de organometálicos sobre aldehídos para dar alcoholes alílicos con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos. Por ejemplo, se utiliza la adición del alquenilcinc en la síntesis total de las anfidinolidas X y[8] Y en la síntesis de la calipeltosidas A, B y C.[9] En el caso de alquenilcinc, estudios realizados por Marshall[3] demuestran la mejoría de la diastereoselectividad mediante la adición del ligando quiral *N*-metilefedrina (NME) al medio de reacción. Adicionalmente, en la literatura se pueden encontrar ejemplos donde se adiciona un alquenillitio como en la síntesis de la dolabelida C,[10] el ácido de Lewis $ZnMe_2$ en el caso de (+)-

[8] C. Rodríguez-Escrich, A. Olivella, F. Urpí, J. Villarrasa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 989–992.
[9] (a) J. A. Marshall, P. M. Eidan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 93–96; (b) J. R. Frost, C. M. Pearson, T. N. Snaddon, R. A. Booth, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9366–9371.
[10] A. Whitehead, J. D. Waetzig, C. D. Thomas, P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1421–1424.

sorangicina,[11] $AlMe_3$ en la síntesis de (+)-eupococcinina y (+)-adalina,[12] $TiCl_2(^iPrO)_2$ en el caso de pestalotiopsina A,[13] $Yb(OTf)_3$ para la síntesis de formactinas[14] y $MgBr_2{\cdot}(OEt)_2$ en la síntesis de salvinorina A.[15]

Todos estos ejemplos muestran la eficacia de estos ácidos de Lewis en la inducción asimétrica por quelación en la síntesis de alcoholes alílicos con el hidroxilo ópticamente puro tras la formación del enlace entre vinilorganometálicos y aldehídos. Con estos precedentes decidimos probar el $ZnBr_2$, $MgBr_2{\cdot}(OEt)_2$, $Yb(OTf)_3$, $AlMe_3$ y $ZnMe_2$ con nuestros sustratos.

Para ello se produce el intercambio halógeno-metal con BuLi y ácido de Lewis a baja temperatura seguido de la adición sobre una disolución del aldehído **24a** en THF o éter. Los tiempos de reacción y los disolventes se han adecuado a los ejemplos encontrados en la literatura. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 5.1.

En la primera aproximación se prescinde de aditivos; se añade una disolución de BuLi sobre el yoduro de vinilo **25** para dar el vinillitio mediante el intercambio halógeno-metal para después adicionarlo sobre el aldehído **24a**, en este caso se aísla únicamente el alqueno **34**. La formación del alqueno **34** muestra que se ha producido el intercambio entre el BuLi y el yodo para dar el vinillitio. En los siguientes ensayos se adicionan diferentes ácidos de Lewis para aumentar la reactividad del electrófilo, el aldehído **24a.**

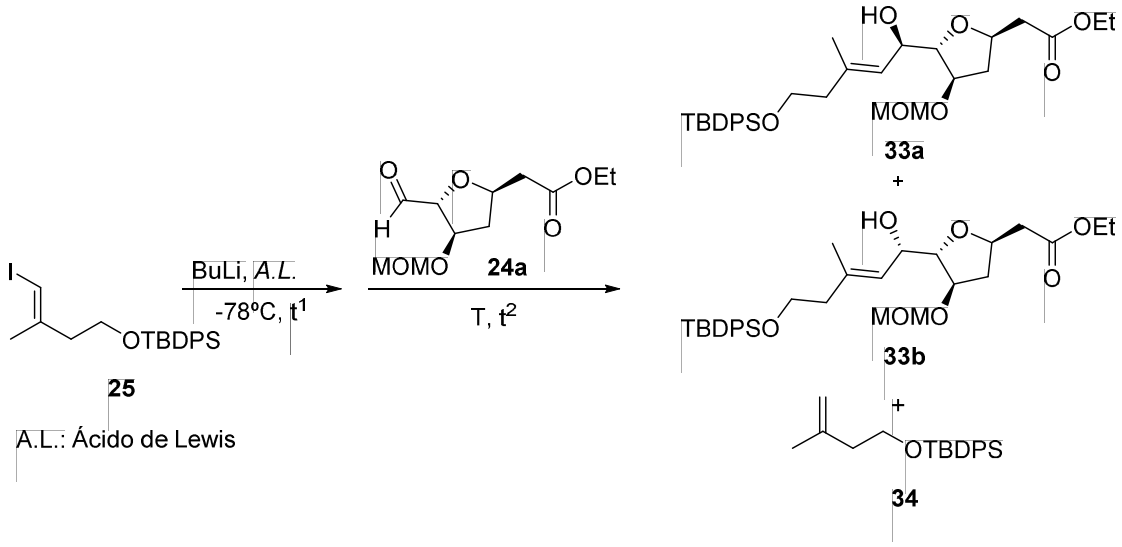
En los experimentos con los ácidos de Lewis $MgBr_2{\cdot}(OEt)_2$ y $Yb(OTf)_3$ no se observa la formación del alcohol **33**. En el caso del ácido de Lewis $MgBr_2{\cdot}(OEt)_2$ se ha seguido el protocolo descrito por Hanson[11] y en el caso de $Yb(OTf)_3$ el protocolo propuesto por Molander[16], pero ninguna de las reacciones proporciona el alcohol alílico **33** y únicamente se aíslan el aldehído de partida y el alqueno **34** (Tabla 5.1, Entrada 1, 2).

Los ensayos con el ácido de Lewis $AlMe_3$ se realizan siguiendo el procedimiento descrito por Spino[17] y en este caso se ensaya la reacción utilizando diferentes equivalentes (eq.) del ácido de Lewis ya que Spino indica un incremento de los rendimientos de reacción y de diastereoselectividades aumentando los eq. de $AlMe_3$. Se observa un aumento en la

[11] M. T. Crimmins, M. W. Haley, E. A. O´Bryan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4712–4715.
[12] M. Arbour, S. Roy, C. Godbout, C. Spino, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3806–3814.
[13] K. Takao, H. Saegusa, T. Tsujita, T. Washizawa, K. Tadano, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5815–5818.
[14] T. J. Blackburn, M. Helliwell, M. J. Kilner, A. T. L. Lee, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3550–3554.
[15] J. R. Scheerer, J. F. Lawrence, G. C. Wang, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8969–8969.
[16] G. A. Molander, E. R. Burkhardt, P. Weinig, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4990–4991.
[17] C. Spino, M. Granger, M. Tremblay, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4735–4737.

diastereoselectividad de la reacción doblando los eq. de $AlMe_3$ (Tabla 5.1, Entrada 3 vs 4), no obstante, el aumento de eq. de $AlMe_3$ tiene un efecto negativo en el rendimiento de reacción (Tabla 5.1, Entrada 4). La buena *r.d.* que se obtiene con 5 eq. de $AlMe_3$ se compromete con el mal rendimiento y en el caso del ensayo realizado con 2,5 eq. ni el rendimiento ni la *r.d.* resultan aceptables, por lo tanto, se descarta el $AlMe_3$ como ácido de Lewis en la síntesis del alcohol **33**.

**Tabla 5.1.** Adición de vinilorganometálicos sobre el aldehído **24a** con control por quelación.




| Ent. | BuLi (eq) | A. L. | Disol. | $t^1$ [a] | T (°C)[b] | $t^2$[c] | Rend. (%) | **33a:33b**[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,7 | $MgBr_2{\cdot}(OEt)_2$ (2 eq) | $Et_2O$ | 15 min | 0 | 3 h | - | - |
| 2 | 1,1 | $Yb(OTf)_3$ (1,1 eq) | THF | 30 min | -78 | 4 h | - | - |
| 3 | 1,2 | $AlMe_3$ (2,5 eq) | $Et_2O$ | 1 h | -78 | 1 h | 19 [e] | 46:54 |
| 4 | 1,2 | $AlMe_3$ (5 eq) | $Et_2O$ | 1 h | t.a. | 1 h | 6 [d] | 22:78 |
| 5 | 5 | $ZnBr_2$ (2,6 eq) | $Et_2O$ | 15 min | 0 | 1 h | 21[d] | 21:79 |
| 6 | 2,4 | $ZnMe_2$ (1,2 eq) | THF | 15 min | -78 | 30 min | 23 [d] | 35:65 |

[a] tiempo de reacción para el intercambio halógeno-metal; [b] temperatura de reacción después de adicionar el aldehído **24a**; [c] tiempo de reacción después de adicionar el aldehído **24a;** [d] determinado por HPLC; [e] determinado por cromatografía en columna en gel de sílice.

Los anteriores experimentos con $AlMe_3$ han permitido asilar los compuestos **33a**, **33b** y **34** y se utilizan para preparar las curvas de calibrado para cada alcohol alílico y utilizar la cromatografía liquida de alta resolución (HPLC) para determinar el rendimiento de la adición con los crudos de reacción.

Para poder utilizar los crudos de reacción en la determinación del rendimiento por HPLC,[18] es necesario elaborar una curva de calibrado para cada epímero puro y preparar disoluciones con concentraciones conocidas para cada alcohol alílico **33a** y **33b** (ver parte experimental). La separación y determinación de la configuración del nuevo estereocentro de los epímeros **33a** y **33b** se detalla en el apartado 5.4. Además, los tiempos de retención de los epímeros **33a** y **33b** son diferentes en las condiciones de HPLC que se han seleccionado; 6,8 min y 7,4 min respectivamente (Figura 5.4), por lo tanto, se utilizan los crudos de reacción de los experimentos realizados para determinar el rendimiento y *r.d.*

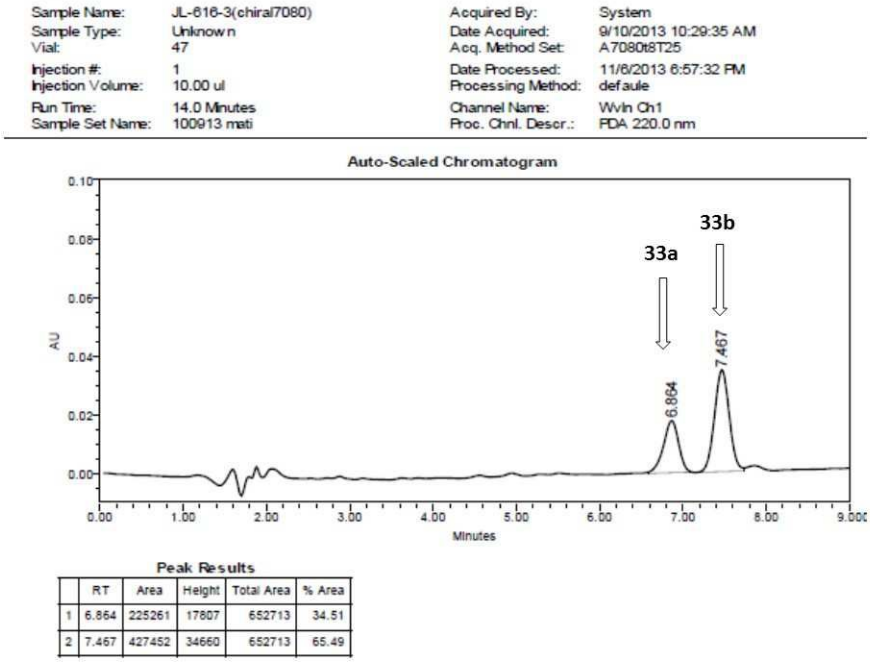



**Figura 5.4.** Cromatograma HPLC de la mezcla de epímeros **33a** y **33b**.

[18] Columna de HPLC: Phenomenex Lux 5u cellulose-2 150x4,60 mm columna. Gradiente MeCN:$H_2O$ (de 70:30 a 80:20) en 8 min; Flujo 1mL/min; $t_R$(**33a**)=6,8 min, $t_R$(**33b**)=7,4 min.

En el siguiente experimento se adiciona el ácido de Lewis $ZnBr_2$ previamente secado calentando a temperaturas superiores de 100°C ya que es una sal higroscópica. Se añade una solución de $ZnBr_2$ en dietil éter sobre una disolución de BuLi y yoduro de vinilo **25** en dietil éter a baja temperatura. El producto mayoritario de la reacción es el alqueno **34** y el rendimiento determinado con el crudo de reacción utilizando HPLC muestra un modesto rendimiento, en cambio, la *r.d.* es buena (Tabla 5.1, Entrada 5).

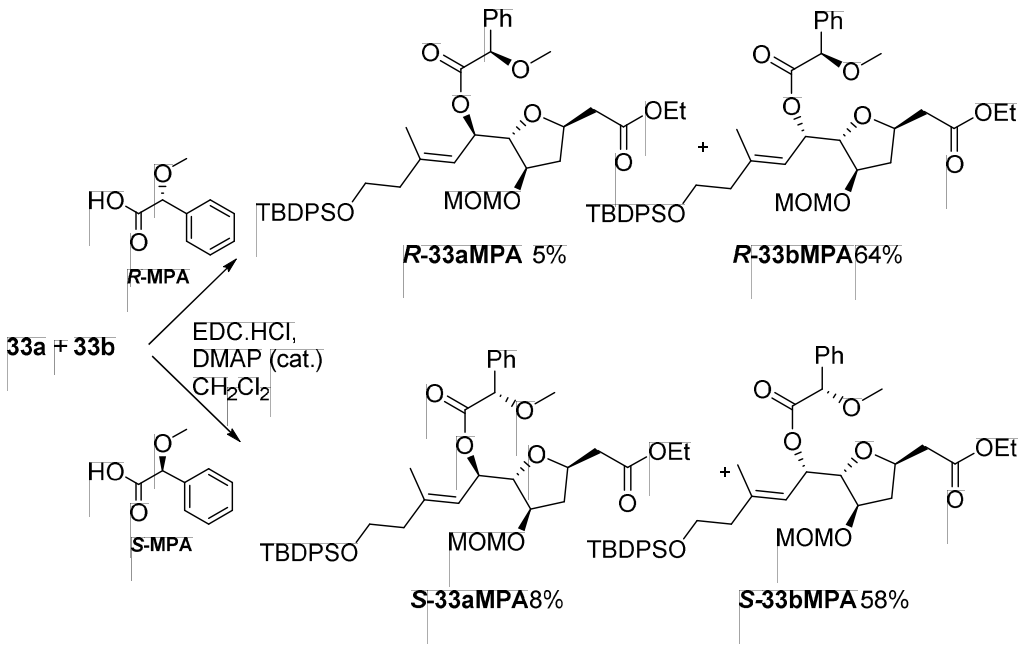
En la siguiente aproximación se utiliza $ZnMe_2$ siguiendo el protocolo descrito por Yang[19] donde se adiciona una disolución de ácido de Lewis en THF sobre una disolución de BuLi y yodoalqueno **25** en THF a baja temperatura. El HPLC del crudo de reacción muestra un rendimiento moderado y una modesta diastereoselectividad (Tabla 5.1, Entrada 6).

En resumen, en todos los casos el producto mayoritario es el alqueno **34** y el mejor rendimiento de la mezcla epimérica **33a**:**33b** ha sido del 23% obtenido con el ácido de Lewis $ZnMe_2$. En cuanto a la diastereoselectividad, se han obtenido resultados satisfactorios en el caso de $ZnBr_2$ (Tabla 5.1, Entrada 5) y $AlMe_3$ (Tabla 5.1, Entrada 4).

## 5.4. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE 33

En los procesos descritos anteriormente se observa una mezcla de epímeros tanto por $^1$H-RMN como por HPLC[18] pero resultó imposible la separación de los mismos por métodos convencionales. Para solventar el problema y además determinar la configuración absoluta de los estereocentros, la mezcla de alcoholes alílicos **33a** y **33b** se derivatiza con ácido (*S*)-MPA para dar los ésteres ***S*-33aMPA** y ***S*-33bMPA**. Estos diastereómeros se pueden separar por cromatografía en columna en gel de sílice (Esquema 5.7). Se repite la misma operación con el (*R*)-MPA y se llega a los diastereómeros ***R*-33aMPA** y ***R*-33bMPA**.

[19] H. Xue, P. Gopal, J. Yang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8933–8945.

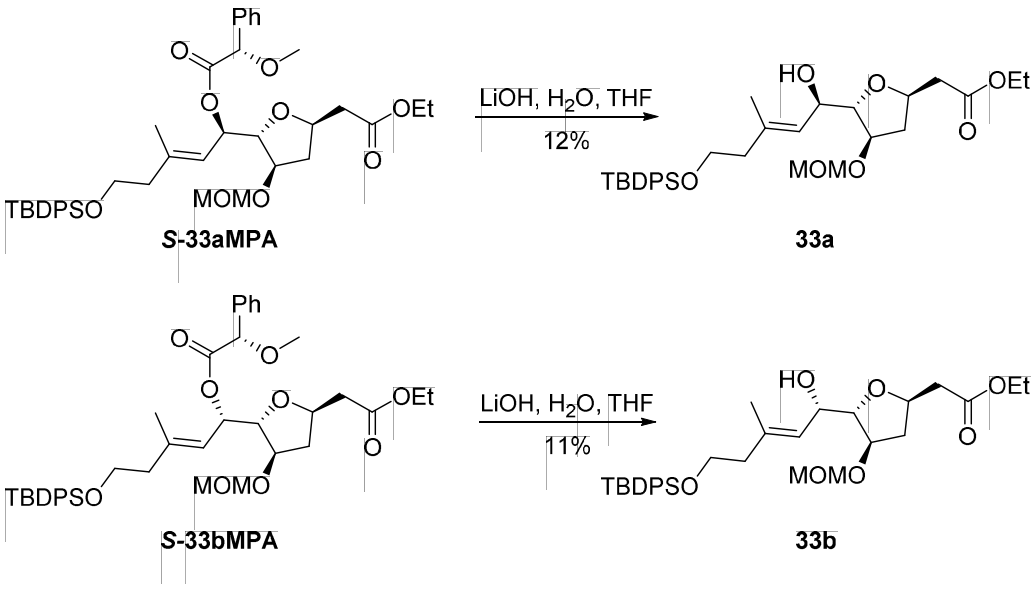



**Esquema 5.7.** Síntesis de los ésteres ***S*-33aMPA**, ***S*-33bMPA, *R*-33aMPA** y ***R*-33bMPA**.

Para determinar la configuración absoluta del estereocentro de los alcoholes alílicos **33** se utilizan los ésteres del diastereómero mayoritario ***S*-33bMPA** y ***R*-33bMPA**, se aplica el modelo de Mosher[20] (véase apartado 3.3.1) y se concluye que el nuevo estereocentro de **33b** tiene la configuración (*S*), por lo tanto, el alcohol **33a** tiene la configuración (*R*) (véase parte experimental).

Para aislar y caracterizar el alcohol **33a** se saponifica el éster ***S*-33aMPA** con LiOH 1N para llegar al alcohol **33a** que se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice. Se repite el mismo procedimiento con el ***S*-33bMPA** para llegar al alcohol **33b** ópticamente puro con rendimientos bajos (Esquema 5.8).

[20] (a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519; (b) B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370–2374; (c) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104,*17–117.




**Esquema 5.8.** Aislamiento de los alcoholes alílicos **33a** y **33b**.

Las curvas de calibrado, el aislamiento y la caracterización de los alcoholes alílicos **33a** y **33b** nos serán de utilidad en los siguientes apartados del estudio de la adición de vinilorganometálicos sobre formil-THF.

## 5.5. ADICIÓN DE VINILORGANOMETÁLICOS POR CARBOALUMINACIÓN

En este apartado se exponen los resultados obtenidos en el estudio de la adición del vinilaluminio sobre los aldehídos **24a** y **24b**. En la literatura no se encuentran ejemplos sobre adiciones de derivados vinilalumínicos sobre formil-THF pero esta metodología se ha aplicado en la adición de otros electrófilos como en la síntesis de los intermedios de lofotoxina[21] y productos naturales con núcleos de 1,2-dioxalano.[22]

Una de las diferencias respecto al estudio análogo del control por quelación o la reacción de NHK es el material de partida; en la carboaluminación se parte del intermedio **32** en lugar del yodoalqueno **25** y se sigue el mismo procedimiento aplicado en la preparación del yoduro de vinilo **25**. La reacción de la carboaluminación consta de diferentes etapas (Figura 5.3). La primera etapa está destinada a la formación del organoaluminio y la segunda a la adición del electrófilo.

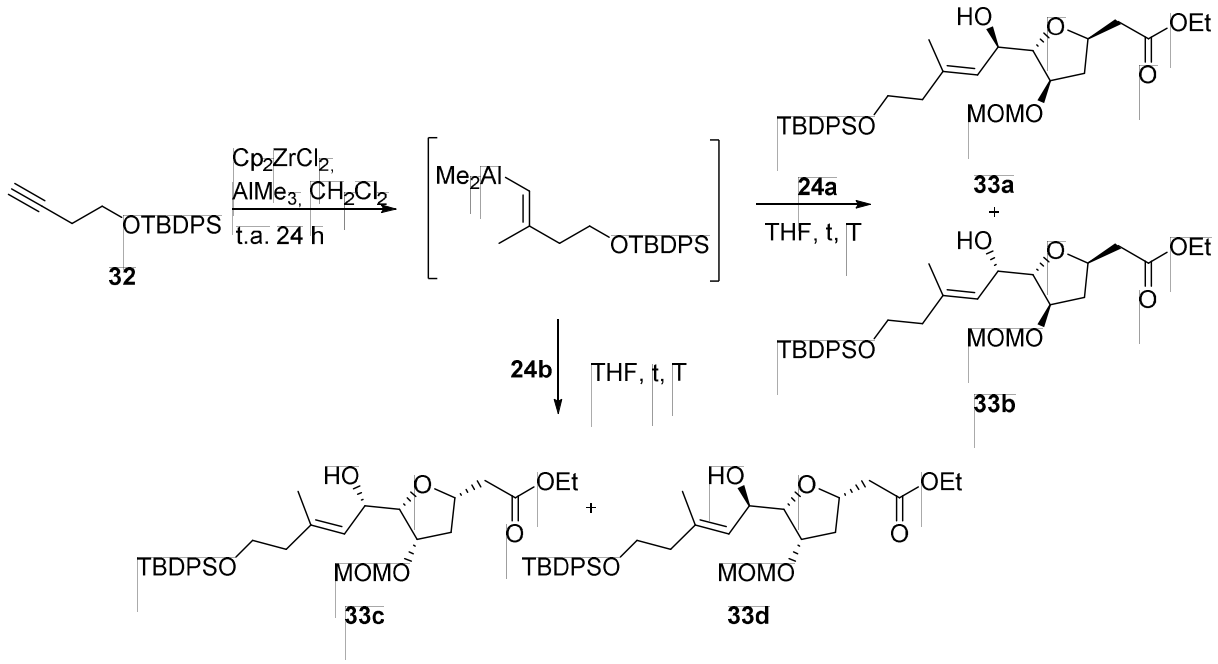
[21] I. Paterson, M. Gardner, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5283–5292.
[22] P. H. Dussault, X. Liu, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1391–1393.

En la exploración de la reacción de la carboaluminación se estudia la influencia de la estereoquímica del formil-THF y para alcanzar este propósito se adiciona el vinilaluminio sobre los aldehídos **24a** y **24b**. En primer lugar, se realiza la reacción entre el vinilaluminio y el aldehído **24a** a distintas temperaturas y tiempos de reacción. Después de identificar las mejores condiciones, se aplican éstas en la adición sobre el aldehído **24b**.

Para ello, se adicionan el $AlMe_3$ y $Cp_2ZrCl_2$ sobre una disolución del intermedio **32** en $CH_2Cl_2$ y la mezcla se agita 24 h a temperatura ambiente. En la segunda etapa se adiciona el vinilaluminio sobre el aldehído **24a** o **24b** y se llega a la mezcla de epímeros **33a**:**33b** y **33c**:**33d** respectivamente (Tabla 5.2). Los resultados resumidos en la Tabla 5.2 hacen referencia a las condiciones de reacción de la segunda etapa, la adición del aldehído, igual que las menciones a las condiciones de reacción que se realizan a lo largo de este apartado.

En la primera aproximación, la mezcla de reacción que contiene el organoaluminio y el aldehído **24a** se agita durante 16 h a temperatura ambiente (t.a.) y se obtienen los alcoholes alílicos con rendimientos moderados y buenos excesos diastereoméricos (Tabla 5.2, Entrada 1). El rendimiento se mejora aumentando la temperatura de reacción a 40°C (Tabla 5.2, Entradas 2-4) pero al alargar los tiempos de reacción se observa la tendencia a perder la diastereoselectividad (Tabla 5.2, Entrada 4). Por lo tanto, los mejores resultados se consiguen calentando el medio de reacción a 40°C durante 16 h después de añadir el aldehído **24a** (Tabla 5.2, Entrada 2) ya que se consigue la mezcla de epímeros **33a:33b** con rendimientos y excesos diastereoméricos satisfactorios.

**Tabla 5.2.** Carboluminación de **32** y adición sobre los aldehídos **24a** y **24b**.




| Entrada | Aldehído | t[a] | T (°C)[b] | Rendimiento(%)[c] | **33a:33b**[c] | **33c:33d**[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **24a** | 16 h | t.a. | 24 | 25:75 | - |
| 2 | **24a** | 16 h | 40 | 60 (29[d]) | 29:71 | - |
| 3 | **24a** | 24 h | 40 | 40 | 37:63 | - |
| 4 | **24a** | 72 h | 40 | 33 | 42:48 | - |
| 5 | **24a** | 16 h | 40 | 32[e] | 31:69[f] | |
| 6 | **24b** | 16 h | 40 | 30[d] | - | 72:28 |

[a] tiempo de reacción; [b] temperatura de reacción; [c] determinado por HPLC; [d] rendimiento de los productos aislados; [e] rendimiento para dos etapas (reacción de carboaluminación+ *O*-TES protección); [f] diastereoselectividad determinada por RMN después de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice.

Sin embargo, se encuentra una diferencia significativa entre los rendimientos determinados por HPLC utilizando el crudo de reacción y las curvas de calibrado previamente elaboradas (véase apartado 5.3) y los rendimientos determinados después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice; el rendimiento disminuye del 60% al 29% (Tabla 5.2, Entrada 2). Para mejorar el rendimiento del proceso y evitar un posible problema de estabilidad de los alcoholes alílicos se protege la mezcla de alcoholes **33** en forma de TES-

derivado siguiendo el procedimiento habitual. El crudo de esta reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice y se aísla la mezcla de epímeros protegidos con TES con un rendimiento de 32% para dos etapas y con una diastereoselectividad del mismo orden (*r.d.* 31:69) determinado por RMN (Tabla 5.2, Entrada 5). Por lo tanto, no se observa ningún cambio significativo en el rendimiento de la reacción con la protección del alcohol alílico con el grupo TES. Este resultado parece indicar que la cromatografía no es el mejor método de purificación de estos compuestos.

Para estudiar la influencia de la estereoquímica del formil-THF se repiten las condiciones de reacción que mejor resultado dan con el aldehído **24b**. Para ello, se adiciona el aldehído **24b** sobre la mezcla de reacción que contiene el organoaluminio previamente formado y se agita a 40°C durante 16 h. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice y se aísla la mezcla de epímeros **33c**:**33d** con un rendimiento del 30% y una relación de 72:28 (Tabla 5.2, Entrada 6). La configuración absoluta de los estereocentros se ha determinado utilizado el mismo procedimiento que con los epímeros **33a** y **33b**; formación del éster derivado de MPA del diastereómero mayoritario, **33c**, y el análisis del mismo utilizando el modelo de Mosher (ver parte experimental).

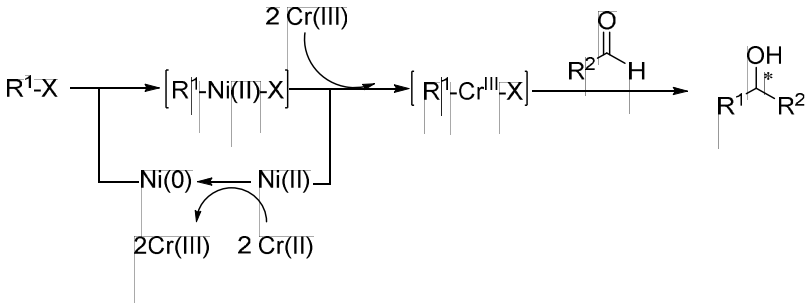
Se puede concluir afirmando que la carboaluminación del alquino y adición sobre los aldehídos **24** da excesos diastereoméricos satisfactorios con rendimientos moderados y que la estereoquímica del formil-THF no influye en el proceso ya que los excesos diastereoméricos y los rendimientos son del mismo orden para la adición con el aldehído **24a** y **24b**.

## 5.6. REACCIÓN DE NOZAKI-HIYAMA-KISHI

Para finalizar el estudio de la formación del enlace entre vinilorganometálicos y formil-THF queda por explorar la reacción de Nozaki-Himaya-Kishi (NHK).[23] En este caso el yoduro de vinilo **25** se adiciona sobre el $CrCl_2$ y $NiCl_2$ (cantidades catalíticas) en dimetilsulfóxido (DMSO) para formar el correspondiente organocrómico que posteriormente se adiciona sobre una disolución del aldehído.

[23] (a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284; (b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646; (c) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048–6050.

El mecanismo[23c] de reacción se divide en varias fases y comienza con la reacción de redox entre el Ni(II) y el Cr(II) para llegar a la especie de Cr(III) y Ni(0). A continuación se añade un halogenuro de vinilo para dar una adición oxidativa sobre el Ni(0) generando un organometálico capaz de producir la transmetalación entre el niquel (II) y el cromo (III) para llegar al intermedio de organocromo y por último, la adición nucleófila sobre el electrófilo da al alcohol como producto con un nuevo centro quiral (Esquema 5.9).




**Esquema 5.9.** Mecanismo de reacción de NHK.

Entre los ejemplos más relevantes de la reacción de NHK se encuentran la síntesis total de moléculas complejas como las haterumalidas B, NA y NC[24] donde el electrófilo es un formil-THF y la síntesis total de la pestalotiopsina A donde se describe la reacción de NHK intramolecular.[25] Los Buenos excesos diastereoméricos de estos ejemplos nos indujeron a probar estas condiciones de reacción con nuestros sustratos.

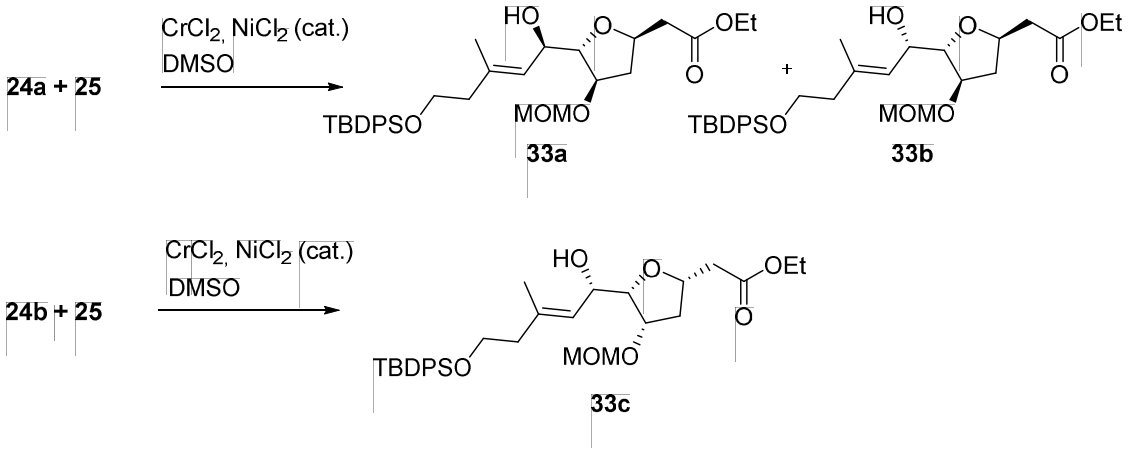
En el estudio de la reacción de NHK se pretende explorar la influencia de la estereoquímica del formil-THF y para ello la reacción de adición se prueba con los aldehídos **24a** y **24b**. Cabe destacar las exigencias experimentales de esta reacción ya que tanto el $CrCl_2$ y $NiCl_2$ son sales higroscópicas muy sensibles al aire y a la humedad, por ello, es necesario desgasar el DMSO y utilizar la caja seca para la preparación de esta reacción.

Con el objetivo de encontrar las mejores condiciones de reacción para llegar al alcohol alílico **33** se modificaron los tiempos de reacción, temperaturas y eq. de $CrCl_2$ (Tabla 5.3). La

[24] (a) M. Ueda, M. Yamaura, Y. Ikeda, Y. Suzuki, K. Yoshizato, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3370–3377; (b) T. R. Hoye, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6950-6951; (c) I. Hayakawa, M. Ueda, M. Yamaura, Y. Ikeda, Y. Suzuki, K. Yoshizato, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1859–1862.
[25] K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, U. Morita, S. Kawasaki, K. Tadano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3426–3429.

exploración comienza con el aldehído **24a** y después de identificar las mejores condiciones de reacción, se repiten las condiciones de adición con el aldehído **24b** para analizar la influencia de la estereoquímica del formil-THF en la *r.d.* de la reacción.

**Tabla 5.3.** Resultados obtenidos en los procesos de adición a los aldehídos **24** en las condiciones de Nozaki-Hiyama-Kishi.




| Entrada | Aldehído | $CrCl_2$ (eq.) | t[a] | T[b] (°C) | Rendimiento(%)[c] | **33a:33b**[c] | **33c**[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **24a** | 5 | 16 h | t.a. | 28 | 41:59 | - |
| 2 | **24a** | 5 | 16 h | 90 | 15 | 29:71 | - |
| 3 | **24a** | 5 | 3 d. | t.a. | 45 | 30:70 | - |
| 4 | **24a** | 10 | 5 d. | t.a. | 54 | 35:65 | - |
| 5 | **24a** | 10 | 10 d. | t.a. | 76 (36[d]) | 25:75 | - |
| 6 | **24b** | 10 | 10 d. | t.a. | 24[d] | - | >99 |

[a] tiempo de reacción; [b] temperatura de reacción; [c] determinado por HPLC; [d] rendimiento después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice.

Los resultados muestran el incremento de la *r.d.* cuando la temperatura de reacción es de 90°C en lugar de t.a. (Tabla 5.3, Entrada 1 vs 2), sin embargo, el rendimiento determinado con el crudo de reacción utilizando el HPLC muestra un descenso significativo. Se consigue

mejorar el rendimiento aumentando el tiempo de reacción de 16 h a 3 días (Tabla 5.3, Entrada 3) y se observa que el aumento de los eq. de $CrCl_2$ y los tiempos de reacción incrementan los rendimientos sin comprometer la *r.d.* (Tabla 5.3, Entrada 4 y 5). Las mejores condiciones se obtienen utilizando 10 eq. de $CrCl_2$ y agitando la mezcla de reacción a t.a. durante 10 días para dar una mezcla de epímeros **33a**:**33b**, *r.d.* 25:75, respectivamente con un rendimiento del 76% determinado con el crudo de reacción y por HPLC (Tabla 5.3, Entrada 5). No obstante, al purificar este crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice el rendimiento desciende de 76% al 36%. Se repite la reacción para purificar el crudo de reacción por HPLC semipreparativa[26] y evitar la cromatografía por columna en gel de sílice con el objetivo de identificar el posible problema con el método de purificación, sin embargo, se consiguen rendimientos del mismo orden. Los bajos rendimientos se pueden justificar por la posible inestabilidad de los formil-THF[27] ya que en ningún caso se recupera el aldehído de partida y además, tanto con nuestros sustratos como en los ejemplos encontrados en la literatura de la reacción de NHK sobre formil-THF[24] se consiguen rendimientos del orden de 40%.

Se aplican las mejores condiciones de reacción con el aldehído **24b** (10 eq. de $CrCl_2$, 10 días a t.a.) para analizar la influencia de la estereoquímica del formil-THF y en esta caso el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice para dar un único diastereómero con un rendimiento del 24% (Tabla 5.3, Entrada 6). Con este resultado se puede concluir que en el caso de la adición utilizando la reacción de NHK la estereoquímica del formil-THF influye en la *r.d.* de la reacción.

## 5.7. CONCLUSIONES

La adición de vinilorganometálicos sobre el aldehído **24a** con control por quelación no ha proporcionado resultados satisfactorios, aunque los derivados de cinc dan buenos excesos diastereoméricos los rendimientos son moderados. La naturaleza del enlace organometálico puede ser relevante ya que enlaces más covalentes como el vinilcínquico dan mejores resultados que los enlaces más iónicos como los vinillíticos.

[26] Las características de la columna son: RF-HPLC Lux cellulose-2, 150x21,20 mm.
[27] C. S. Theile, L. W. McLaughlin, *RSC Advances*, **2012**, *2*, 11678–11680.

La influencia de la estereoquímica del formil-THF ha sido notoria en el caso de NHK ya que el aldehído **24b** da un único diastereómero, no obstante, en la carboaluminación no se ha visto relevancia alguna por lo que queda reflejada la importancia de la naturaleza del enlace del intermedio organometálico en la inducción asimétrica. Además, puede que la disposición espacial del aldehído **24b** ofrezca menos impedimentos estéricos y ayude a mejorar los excesos diastereoméricos.

La reacción de NHK entre el yodoalqueno **25** y los formil-THF **24a** y **24b** dan los correspondientes alcoholes alílicos **33** con rendimientos y excesos diastereoméricos similares a los descritos en la literatura.[24] Además, la reacción de carboaluminación rinde resultados similares y se considera una alternativa sintética a la NHK en la adición de vinilorganometálicos sobre formil-THF, por lo tanto, es un resultado nuevo e importante ya que en la literatura no existen ejemplos similares. Adicionalmente, la carboaluminación no requiere un control tan grande de las condiciones experimentales como la NHK (desgasar el disolvente y la utilización de la caja seca para la preparación de la reacción) y los tiempos de reacción son considerablemente más cortos (2 días en vez de 10 días).

## 5.8. EXPERIMENTAL

### 5.8.1. General

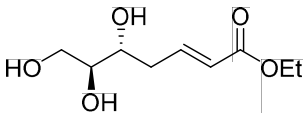
Se ha utilizado Na para destilar los disolventes THF y $Et_2O$. Se utilizan ciclos de congelación-vacío-descongelación para desgasar el DMSO. El $ZnBr_2$ se seca previamente antes de utilizar en la estufa de vacío BINDER VD (acoplada a la bomba VACUUBRAND MD 4C) a 150°C durante dos días para después disolverlo en dietil éter anhidro y sonicarlo para llegar a una disolución de 0,6 M de $ZnBr_2$ en dietil éter.

Para más información sobre aspectos generales véase apartado 2.7.1.

### 5.8.2. Procedimientos experimentales

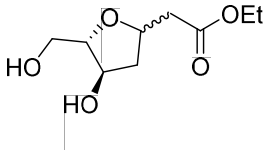
*Síntesis de los intermedios **28a**, **28b** y **28c***

**(5*R*,6*S*,*E*)-5,6,7-Trihidroxihept-2-enoato de etilo (26)**[1]




Trifenilfosforanilideno de acetato de etilo (1,79 g, 5,14 mmol) se adiciona sobre una disolución de 2-desoxi-L-ribosa (627 mg, 4,67 mmol) en THF (40 mL) y la mezla se agita a 70°C durante 5 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina bajo vacio y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando $CH_2Cl_2$:MeOH de 95:5 a 90:10 como eluyente y se aísla el compuesto **26** (875 mg, 92%) como aceite incoloro. $^1$H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,33-2,52 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,93-4,13 (m, 3H), 4,15 (q, *J* = 7,1, 2H), 5,91 (d, *J* = 15,7, 1H), 6,98 (dt, *J* = 15,7, 7,5 Hz, 1H).

**2-[(4*R*,5*S*)-4-Hidroxi-5-hidroximetiltetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (27)**

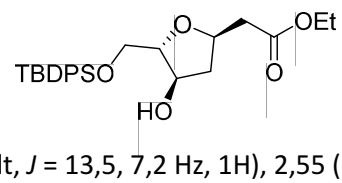



Etóxido de sodio (40 mg, 0,6 mmol) se añade sobre una disolución de **26** (280 mg, 2,8 mmol) en EtOH (15 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evapora a vacío y el crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando $CH_2Cl_2$:MeOH 95:5 como eluyente y se aísla **27** (517 mg, 89%) como mezcla epimérica (60:40). IR (KBr film): 3340 (sa), 2980, 2935, 1730, 1304, 1094 cm-1. $^1$H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, $3H_{A+B}$), 1,80 y 1,92 (ddd, *J* = 13,1, 6,5, 5,4 Hz y ddd, *J* = 13,1, 9,4, 6,4 Hz, $1H_{A+B}$), 2,04 y 2,44 (ddd, *J* = 13,1, 5,8, 2,6 Hz y dt, *J* = 13,1, 7,1 Hz, $1H_{B+A}$), 2,59-2,66 y 2,71-2,78 (2m, $2H_{A+B}$), 3,58-3,67 (m, $2H_{A+B}$), 3,85-3,96 (m, $1H_{A+B}$), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, $2H_{A+B}$), 4,31-4,40 (m, $1H_{A+B}$), 4,45-4,57 (m, $1H_{A+B}$). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, CDCl3) δ 14,2 ($q_A$+$q_B$), 40,0 ($t_B$), 40,2 ($t_A$), 40,7 ($t_B$), 40,9 ($t_A$), 60,8 ($t_A$+$t_B$), 62,4 ($t_A$), 63,0 ($t_B$), 72,7 ($d_A$), 73,2 ($d_B$), 74,5 ($d_A$), 74,6 ($d_B$), 85,5 ($d_A$), 87,2 ($d_B$), 171,4 ($s_B$), 171,7 ($s_A$). HRMS (ESI+): m/z calculada para $C_9H_{17}O_5$ $[M+H]^+$ 205,1076, encontrada 205,1065.

*Procedimiento general para la protección de **28** con TBDPS:*

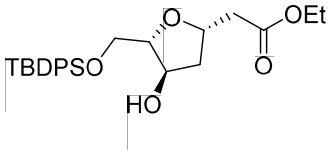
TBDPSCl (0,62 mL, 2,4 mmol) se añade sobre una disolución del diol **27** (516 mg, 2,5 mmol), $Et_3N$ (0,7 mL, 5,1 mmol) y DMAP (20 mg, 0,17 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (15 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de $N_2$ y se agita durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución acuosa 1 M HCl y se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:$CH_2Cl_2$:$Et_2O$ 50:30:20 como eluyente y se aíslan los compuestos **28a** (538 mg, 48%) y **28b** (309 mg, 28%) como aceites incoloros.

**2-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoximetil)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (28a)**




$[\alpha]_D$ = -15,1 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3454 (sa), 2931, 1731, 1471, 1381, 1111 $cm^{-1}$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,06 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,80 (ddd, *J* = 13,5, 6,2, 4,7 Hz, 1H), 2,48 (dt, *J* = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 10,5, 4,1 Hz, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,45-4,52 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,64-7,66 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ14,3 (q), 19,3 (s), 27,0 (q), 40,0 (t), 41,0 (t), 60,7 (t), 65,0 (t), 74,8 (d), 75,1 (d), 85,9 (d), 127,9 (d), 127,9 (d), 129,9 (d), 129,9 (d), 133,2 (s), 133,2 (s), 135,7 (d), 135,7 (d), 171,6 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{25}H_{38}NO_5Si$ $[M+NH_4]^+$ 460,2514 encontrada 460,2511.

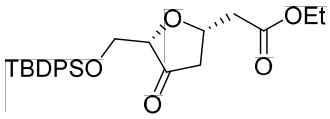
**2-[(2*S*,4*R*,5*S*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoximetil)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (28b)**




$[\alpha]_D$ = -11,2 (c 1,0, $CHCl_3$). IR (KBr film) 3449 (sa), 2931, 2857, 1736, 1428, 1113 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,84 (ddd, *J* = 13,1, 9,6, 6,2 Hz, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 13,1, 5,8, 2,3 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 15,4, 7,1 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,6, 6,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,43-4,47 (m, 1H), 4,55 (ddt, *J* = 9,6, 7,1, 5,8 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,63-7,69 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 14,2 (q), 19,2 (s), 26,8 (q), 40,6 (t), 40,6 (t), 60,5 (t), 64,6 (t), 74,3 (d),

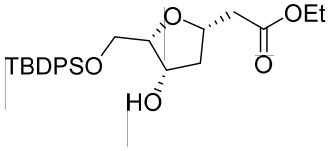
74,6 (d), 86,9 (d), 127,7 (d), 129,7 (d), 133,1 (s), 133,2 (s), 135,5 (d), 135,6 (d), 171,0 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{25}H_{34}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$ 465,2073, encontrada 465,2067.

**2-[(2*S*,5*S*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoximetil)-4-oxotetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (31)**




DMP (10,4 g, 24,5 mmol) se añade sobre una disolución del alcohol **28b** (8,35 g, 18,8 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (100 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 mL) y una de $NaHCO_3$ (50 mL) y la mezcla se extrae con dietil éter. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 80:20 como eluyente y se aísla el compuesto **31** (7,45 g, 90%) como aceite incolor. $[\alpha]_D$ = -94,4 (c 1,0, $CHCl_3$). IR (KBr film) 2931, 2858, 1762, 1737, 1472, 1428, 1194, 1113 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,32 (dd, *J* = 17,7, 10,3 Hz, 1H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,94 (dd, *J* = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,21 (qd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 2H), 4,65 (dtd, *J* = 10,3, 6,7, 5,8 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,65-7,74 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 14,2 (q), 19,2 (s), 26,7 (q), 40.9 (t), 43.5 (t), 60,8 (t), 63,0 (t), 72,2 (d), 82,2 (d), 127,7 (d), 129,7 (d), 132,7 (s), 132,9 (s), 135,6 (d), 170,3 (s), 213,7 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{25}H_{32}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$ 463,1911, encontrada 463,1910.

**2-[(2*S*,4*S*,5*S*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoximetil)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (28c)**

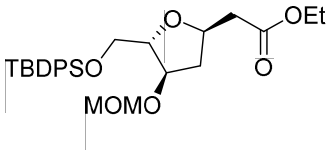



$NaBH_4$ (953 mg, 25,2 mmol) se añade sobre una disolución de la cetona **31** (5,56 g, 12,6 mmol) y $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (5,16 g, 13,9 mmol) en EtOH anhidro (200 mL) a -20 °C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 min. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NH_4Cl$ (100 mL) y la mezcla se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 80:20 y se aísla **28c** (4,8 g, 86%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = - 5,0 (c 1,0, $CHCl_3$). IR (KBr film) 3469, 2932, 2858, 1735, 1472, 1428, 1112 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (s, 9H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,80 (ddd,

*J* = 13,4, 6,0, 3,1 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,4, 7,9, 6,2 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 16,0, 6,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 16,0, 6,9 Hz, 1H), 3,81 (dt, *J* = 5,7, 4,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 10,9, 5,7 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,34 (ddt, *J* = 7,9, 6,9, 6,0 Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,65-7,73 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 14,2 (q), 19,1 (s), 26,8 (q), 40,5 (t), 40,8 (t), 60,5 (t), 63,1 (t), 73,6 (d), 74,0 (d), 81,5 (d), 127,8 (d), 129,9 (d), 133,5 (s), 133,8 (s), 135,5 (d), 135,6 (d), 171,4 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{25}H_{35}O_5Si$ $[M+H]^+$ 443,2248, encontrada 443,2251.

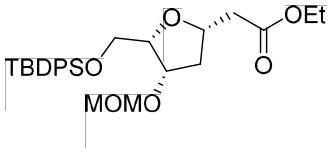
## *Síntesis de los aldehídos **24a** y **24b***

**2-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoximetil)-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (29a).**



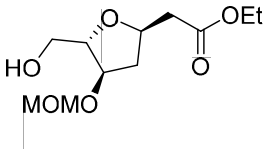

TBAI (660 mg, 1,79 mmol) se añade sobre una suspensión de NaH al 60% (1 g, 25 mmol) en THF anhidro (180 mL) a 0°C y bajo atmósfera de $N_2$ y después de 10 min, se añaden una disolución del alcohol **28a** (7,9 g, 17,9 mmol) en THF anhidro (30 mL) y MOMCl (13,5 mL, 18 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución satura de $NH_4Cl$ (150 mL) a 0°C y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt de 95:5 a 9:1 como eluyente y se aísla **29a** (5,58 g, 64%) como aceite incoloro. Se recupera el 20% del material de partida **28a**. $[\alpha]_D$ = -20,6 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2931, 2857, 1737, 1472, 1428, 1389, 1307, 1112 cm$^{-1}$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,06 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,81 (ddd, *J* = 13,5, 5,5, 3,8 Hz, 1H), 2,39 (dt, *J* = 13,5, 7,1 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 15,3, 6,5 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 15,3, 7,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,62 (dd, *J* = 10,8, 5,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 4,10 (dt, *J* = 5,4, 3,8 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,39 (dt, *J* = 7,1, 3,8 Hz, 1H), 4,54 (tdd, *J* = 7,1, 6,5, 5,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 7,36-7,43 (m, 6H), 7,5-7,72 (m, 4H). $^{13}$C-NMR (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ14,3 (q), 19,3 (s), 26,9 (q), 26,7 (q), 38,1 (t), 41,5 (t), 55,6 (q), 60,6 (t), 64,5 (t), 75,6 (d), 78,8 (d) 84,6 (d), 95,9 (t), 127,8 (d), 127,8 (d), 127,8 (d), 129,8 (d), 129,8 (d), 129,8 (d), 133,4 (s), 133,5 (s), 134,9 (d), 135,7 (d), 135,8 (d), 171,4 (s); HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{28}H_{42}NO_6Si$ $[M+NH_4]^+$ 504,2776, encontrada 504,2779.

**2-[(2*S*,4*S*,5*S*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoximetil)-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (29b)**




TBAI (76 mg, 0,95 mmol) se añade sobre una suspensión de NaH al 60% (114 mg, 2,87 mmol) en THF anhidro (40 mL) a 0°C y bajo atmósfera de $N_2$ y después de 10 min, se añaden una disolución del alcohol **28c** (849 mg, 1,9 mmol) en THF anhidro (2 mL) y MOMCl (3,3 mL, 9,5 mmol) y la mezcla se agita a 70°C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución satura de $NH_4Cl$ (20 mL) a 0°C y la mezcla se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt de 95:5 a 9:1 como eluyente y se aísla **29b** (753 mg, 81%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +20,5 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3071, 2931, 1726, 1589, 1468, 1427 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05 (s, 9H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,83 (ddd, *J* = 13,7, 5,3, 2,7 Hz, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 13,7, 8,0, 6,1 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 15,5, 6,9 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 15,5, 6,9 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,32 (ddd, *J* = 6,1, 3,7, 2,7 Hz, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 6H), 7,65-7,71 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 14,3 (q), 19,4 (s), 27,0 (q), 38,2 (t), 41,7 (t), 55,7 (q), 60,5 (t), 62,4 (t), 74,3 (d), 77,0 (d), 82,8 (d), 96,2 (t), 127,8 (d), 127,8 (d), 129,7 (d), 129,8 (d), 133,6 (s), 133,8 (s), 135,7 (d), 135,8 (d), 171,47(s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{27}H_{38}NaO_6Si$ $[M+Na]^+$ 509,233, encontrada 509,2332.

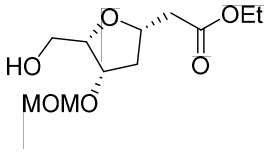
**2-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-Hidroximetil-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (30a)**




Se añade una solución de TBAF en 1,0 M THF (0,53 mL, 0,53 mmol) sobre una disolución de **29a** (258 mg, 0,53 mmol) en THF anhidro (53 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a 0°C durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de NaCl (20 mL) y se extrae con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt de 7:3 a 6:4 como eluyente y se aísla **30a** (118 mg, 89%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -57,4 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3464 (sa), 2938, 1730, 1445 $cm^{-1}$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,81 (ddd, *J* = 13,5, 6,1, 5,2, 1H), 2,39 (dt, *J* = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,60 (dd, *J* = 11,8, 4,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 11,8, 3,8 Hz, 1H), 4,02 (td, *J* = 4,9, 3,8 Hz, 1H), 4,13-4,20 (m, 3H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,64 (d, *J* =

6,9 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ14,3 (q), 38,6 (t), 41,0 (t), 55,7 (q), 60,7 (t), 62,9 (t), 75,1 (d), 78,5 (d), 83,8 (d), 96,3 (t), 171,3 (s). HRMS (ESI+) *m/z* calculada para $C_{11}H_{21}O_6$ $[M+H]^+$ 249,1333, encontrada 249,1334.

**2-[(2*S*,4*S*,5*S*)-5-Hidroximetil-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (30b)**




Se añade una disolución tampón de TBAF 1,0 M en THF (800 µL, 0,8 mmol) en AcOH 1:100 en THF (4,3 mL 0,8 mmol) con una jeringa temporizada durante 15 min sobre una solución de **29b** (356 mg, 0,73 mmol) en THF (40 mL) a 0°C bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de NaCl (20 mL) y se extra con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 1:1 como eluyente y se aísla **30b** (159 mg, 90%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +54,5 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3467 (sa), 2940, 1731, 1033, 918 cm$^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,78 (ddd, *J* = 13,4, 7,1, 4,4 Hz, 1H), 2,41 (ddd, *J* = 13,4, 7,1, 6,5 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 15,5, 6,8 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 15,5, 6,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,95 (q, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,15 (qd, *J* = 7,2, 0,7 Hz, 2H), 4,32-4,33 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,63 (d, *J* =6,7 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 14,3 (q), 38,5 (t), 41,2 (t), 55,9 (q), 60,7 (t), 61,9 (t), 74,1 (d), 78,4 (d), 81,3 (d), 96,2 (t), 171,2 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{11}H_{20}NaO_6$ $[M+Na]^+$ 271,1152, encontrada 271,1157.

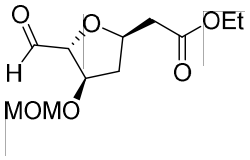
*<u>Procedimiento general para la síntesis de los aldehídos **24a** y **24b**</u>*

$NaHCO_3$ (1,4 eq.) y DMP (1,2 eq.) se añaden sobre una solución del alcohol **30a** o **30b** (1 eq.) en $CH_2Cl_2$ anhidro (10 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Transcurrido este tiempo, se añaden una disolucion saturada de $NaHCO_3$ ( 5 mL) y una de $Na_2S_2O_3$ (5 mL) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez transcurrido este periodo la mezla se extra con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío.

El crudo de reacción se filtra sobre celite®545 utilizando hexano:$Et_2O$:$CH_2Cl_2$ 6:3:1 como eluyente y después de eliminar el disolvente bajo vació y se aísla el aldehído **24a**.

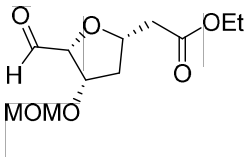
El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 1:1 como eluyente y se aísla el aldehído **24b**.

**2-[(2*R*,4*R*,5*R*)-5-Formil-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (24a)**




El alcohol **30a** (883 mg, 3,5 mmol) rinde el aldehído **24a** (3,19 mmol, 91%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +8,9 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3440, 2938, 1731, 1371, 741 $cm^{-1}$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ1,27 (t, *J* = 7,1 Hz , 3H), 1,85-1,91 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,61 (dd, *J* = 15,6, 6,3 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 15,6, 6,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,41-4,44 (m, 2H), 4,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 9,69 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 14,3 (q), 38,0 (t), 40,9 (t), 55,9 (q), 60,9 (t), 76,5 (d), 78,2 (d), 88,4 (d), 96,2 (t), 170,9 (s), 201,3 (d). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{11}H_{19}O_6$ $[M+H]^+$ 247,1175, encontrada 247,1176.

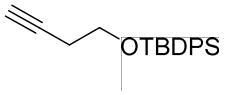
**2-[(2*S*,4*S*,5*S*)-5-Formil-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (24b)**




El alcohol **30b** (150 mg, 0,60 mmol) rinde el aldehído **24b** (120 mg, 81%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = +6,3 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3450, 2942, 1731, 1034, 916 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,92 (ddd, *J* = 13,7, 5,3, 3,1 Hz, 1H), 2,37 (ddd, *J* = 13,7, 7,7, 5,6 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 15,7, 6,5 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 15,7, 7,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,24 (dd, *J* = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 4,53-4,60 (m, 3H), 4,64 (td, *J* = 5,6, 3,1 Hz, 1H), 9,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 14,3 (q), 37,9 (t), 41,2 (t), 55,9 (q), 60,8 (t), 76,3 (d), 79,1 (d), 86,0 (d), 95,6 (t), 171,0 (s), 201,2 (d). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{11}H_{18}NaO_6$ $[M+Na]^+$ 269,0996, encontrada 269,0999.

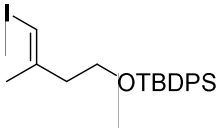
## *Síntesis de **32** y **25***

**1-*terc*-Butildifenilsililoxi-3-butino (32)**[28]




TBDPSCl (5,6 mL, 21,4 mmol) y imidazol (2.9 g, 42,8 mmol) se añaden sobre una solución de 3-butin-1-ol (1,5 g, 21,4 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (45 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 40 min. Transcurrido este tiempo, se añade agua (20 mL) y se extrae con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 5:95 como eluyente y se aísla **32** (6,41 g, 97%) como aceite incoloro. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,06 (s, 9H), 1,84 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,45 (td, *J* = 6,1, 1,7 Hz, 2H), 3,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,38-7,43 (m, 6H), 7,67-7,69 (m, 4H).

**(*E*)-1-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-2-metil-1-yodo-1-buteno (25)**[3]




Una disolución de $AlMe_3$ 2,0 M en tolueno (13,5 mL, 27 mmol) y $Cp_2ZrCl_2$ (3,9 g, 13,5 mmol) se añaden sobre una solución **32** (3,9 g, 13,5 mmol) en $CH_2Cl_2$ anhidro (67 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Después se añade una solución $I_2$ (5,1 g, 20,2 mmol) en THF anhidro (135 mL) a 0°C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se añade agua (10 mL) y se extrae con $Et_2O$, se separa la fase orgánica y se añade $Na_2S_2O_3$ (100 mL). Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 5:95 como eluyente y se aísla el **25** (5,0 g, 82%) como aceite amarillo. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,04 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,43 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 6H), 7,63-7,68 (m, 4H).

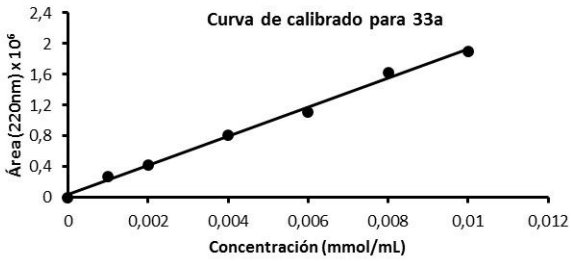
## *Curvas de calibrado para **33a** y **33b***

Con los epímeros puros **33a** y **33b** las curvas de calibrado se realizan representando el área proporcionado por el HPLC con concentraciones conocidas de **33a** y **33b**. Estas concentración deben ser representativos del rango de trabajo experimental, las condiciones de

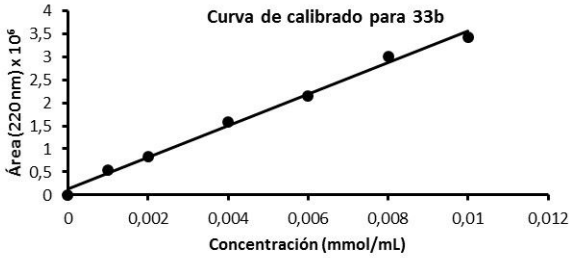
[28] T. K. Chakraborty, S. Purkait, S. Das, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9127–9135.

HPLC son las sigueintes: Columna de HPLC: Phenomenex Lux 5u cellulose-2 150x4,60 mm columna. Gradiente MeCN:$H_2O$ (de 70:30 a 80:20) en 8 min; Flujo 1mL/min; $t_R$(**33a**)=6,8 min, $t_R$(**33b**)=7,4 min. El área se determina a 220 nm.

| Conc. (mmol/mL) | **33a** Area x $10^6$ |
|---|---|
| 0,01 | 18,9 |
| 0,008 | 16,2 |
| 0,006 | 11,1 |
| 0,004 | 8,1 |
| 0,002 | 4,2 |
| 0,001 | 2,7 |
| 0 | 0 |




| Conc. (mmol/mL) | **33b** Area x $10^6$ |
|---|---|
| 0,01 | 34,1 |
| 0,008 | 30,0 |
| 0,006 | 21,5 |
| 0,004 | 15,9 |
| 0,002 | 8,3 |
| 0,001 | 5,4 |
| 0 | 0 |




*<u>Procedimiento general para la adición del vinilorganometálicos a formil-THF por control de quelación (Tabla 5.1)</u>*

Una solución de BuLi 1,6 M en hexano se añade sobre una solución de **25** (215 mg, 0,48 mmol) en $Et_2O$ o THF (4 mL) a -78°C y la mezcla se agita durante 10 min. Transcurrido este tiempo, se añade el ácido de Lewis y una solución del aldehído **24a** (100 mg, 0,4 mmol, 1eq.) y la mezcla se agita durante la temperatura y el tiempo que se indica en la Tabla 5.1. Una vez transcurrido el periodo indicado en la Tabla 5.1, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con $Et_2O$ o EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 3:7 como eluyente y se aísla una mezcla de epímeros **33a**:**33b**. Los rendimientos y los excesos diastereoméricos se determinan utilizando el HPLC.[18]

*<u>Procedimiento general para la adición del vinilorganometálicos a formil-THF por carboaluminación (Tabla 5.2)</u>*

Una solución de $AlMe_3$ 2,0 M en tolueno (2 eq.) se añade sobre una disolución de $Cp_2ZrCl_2$ (1 eq.) en $CH_2Cl_2$ (2 mL) a 0°C, bajo atmósfera de $N_2$, y despúes de 5 min se añade el alquino **32** (1 eq.) y la mezcla se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución del aldehído **24** (1,5 eq.) en THF anhidro (6 mL) a 0°C y la mezcla se agita a 40°C durante 16h. Una vez transcurrido este periodo, se añade $H_2O$ a 0°C y la mezcla se extra con AcOEt. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 3:7 como eluyente y se aísla una mezcla de diastereómeros **33**.

El aldehído **24a** (232 mg, 0,94 mmol) rinde la mezcla de epímeros **33a**:**33b** (104 mg, 29%, *r.d.* 29:71) y como aceite incoloro.

El aldehído **24b** (208 mg, 0,84 mmol) rinde la mezcla de epímeros **33c**:**33d** (98 mg, 30%, *r.d.* 72:28) y como aceite incoloro.

*Procedimiento general para la adición del vinilorganometálicos a formil-THF por Nozaki-Hiyama-Kishi (Tabla 5.3)*

$CrCl_2$ (10 eq.) y $NiCl_2$ (1% w/w) se añaden en la caja seca sobre una disolución de aldehído **24** (1 eq.) y yodoalqueno **25** (2 eq.) en DMSO ([**24**] = 0,05M) anhidro previamente desgasado a temperatura ambiente, bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 10 días. Transcurrido este tiempo, se añade $H_2O$ y la mezcla se extrae con $Et_2O$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt 3:7 como eluyente y se aísla una mezcla de diastereómeros **33**.

El aldehído **24a** (140 mg, 0,57 mmol) rinde la mezcla de diastereómeros **33a**:**33b** (117 mg, 36%, *r.d.* 25:75) como aceite incoloro.

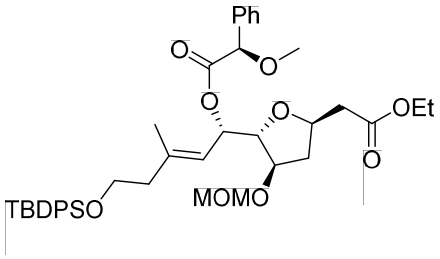
El aldehído **24b** (50 mg, 0,20 mmol) rinde **33c** (27 mg, 24%) como único diastereómero.

*Separación y caracterización de los diastereómeros **33a, 33b** y **33c***

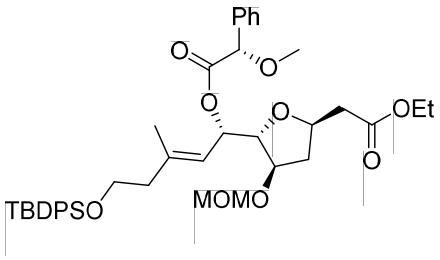
**2-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-((*R*,*E*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-1-hidroxi-3-metilpent-2-en-1-il)-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (33a)** y **2-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-((*S*,*E*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-1-hidroxi-3-metilpent-2-en-1-il)-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (33b).**

Se añaden ácido (*R*)-MPA (43 mg, 0,26 mmol), EDC·HCl (40 mg, 0,26 mmol) y DMAP (0,5 mg, 0,005 mmol) sobre una disolución de la mezcla de epímeros **33a** y **33b** (33 mg, 0,05 mmol, *r.d.* 25:75) en $CH_2Cl_2$ anhidro (2,5 mL), bajo atmósfera de $N_2$, a temperatura ambiente y la mezcla se

agita durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 mL) y la mezcla se extrae $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt de 9:1 a 3:7 como eluyente y se aísla ***R*-33aMPA** (2 mg, 5%) y el diastereómero mayoritario ***R*-33bMPA** (23 mg, 64%) como aceites incoloros.




***R*-33bMPA**: $[\alpha]_D$ = -31,06 (c 0,5, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2932, 2891, 1731, 1427, 1255, 1100 $cm^{-1}$.$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,02 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,74 (ddd, *J* = 13,3, 5,4, 3,9 Hz, 1H), 2,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,25 (dd, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,50 (dd, *J* =15,4, 7,1 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 15,4, 6,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,60-3,63 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,12-4,15 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,98 (dq, *J* = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 9,4, 3,8 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 8H), 7,62-7,64 (m, 5H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 14,4 (q), 17,4 (q), 19,3 (s), 26,9 (q), 38,2 (t), 41,0 (t), 42,8 (t), 55,6 (q), 57,5 (q), 60,6 (t), 62,9 (t), 72,3 (d), 75,9 (d), 77,9 (d), 82,7 (d), 85,1 (d), 95,6 (t), 119,9 (d), 125,1 (d), 127,9 (d), 128,6 (d), 128,6 (d), 128,7 (d), 129,8(d), 133,9 (s), 135,7 (d), 135,8 (d), 136,3 (s), 141,5 (s), 169,9 (s), 169,9 (s), 171,1 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{41}H_{54}O_9NaSi$ $[M+Na]^+$ 741,3429, encontrada 741,3413.



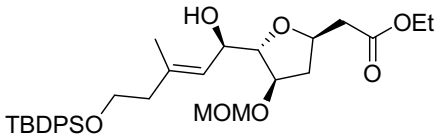

Siguiendo el mismo procedimiento, la mezcla de diastereómeros **33a** y **33b** (102 mg, 0,16 mmo, *r.d.* 25:75) y el ácido (*S*)-MPA (133 mg, 0,80 mmol) rinden el diastereómero minoritaro ***S*-33aMPA** (10 mg, 8%) y el diastereómero mayoritario ***S*-33bMPA** (67 mg, 58%) como aceites incoloros. ***S*-33bMPA**: $[\alpha]_D$ = +5,6 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2931, 2857, 1736, 1469, 1259, 1173 $cm^{-1}$.$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,04 (s, 9H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,83-1,85 (m, 1H), 2,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (dd, *J* = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 15,3, 6,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,02 (dt, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 5,16 (dd, *J* = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,4, 3,4 Hz, 1H), 7,28-7,46 (m, 12H), 7,63-7,67 (m, 3H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): 14,4 (q), 17,4 (q), 19,3 (s), 26,9 (q), 37,8 (t), 40,9 (t), 42,8 (t), 55,6 (q), 57,3 (q), 60,5 (t), 62,5 (t), 72,1 (d), 75,7 (d), 77,8 (d), 82,6 (d), 85,2 (d), 95,6 (t), 120,3 (d), 127,6 (d), 127,8 (d), 127,8 (d), 128,8 (d), 128,9

(d), 129,8 (d), 133,9 (s), 135,7 (d), 135,7 (d), 136,5 (s), 141,2 (s), 169,8 (s), 171,1 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{41}H_{54}O_9NaSi$ $[M+Na]^+$ 741,3429, encontrada 741,3474.

## *Procedimiento general para la hidrolisis de **S-33MPA***

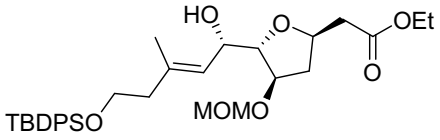
Una disolución de LiOH 1N en agua (0,1 mL, 1,1 eq.) se añade sobre una solución de ***S*-33MPA** (1 eq.) en THF (5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añade AcOEt, se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt de 9:1 a 3:7 y se aísla el correspondiente diastereómero.

**2-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-((*R*,*E*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-1-hidroxi-3-metilpent-2-en-1-il)-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (33a)**




El ***S*-33aMPA** (10 mg, 0,014 mmol) rinde **33a** (1 mg, 12%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -4,6 (c 0,1, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3465, 2931, 1731, 1589, 1427 $cm^{-1}$.$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,04 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,79 (ddd, *J* = 13,2, 6,0, 4,1 Hz, 1H), 2,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,33-2,37 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 15,5, 7,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,74 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J* = 6,5, 3,3 Hz, 1H), 4,04-4,06 (m, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,21-4,23 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 3H), 5,21 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 6H), 7,64-7,67 (m, 4H). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{32}H_{50}NO_7Si$ $[M+NH_4]^+$ 588,3351, encontrada 588,3355.

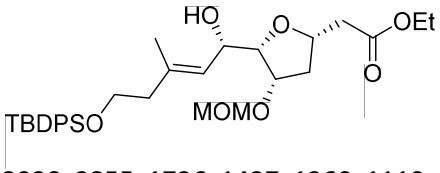
**2-[(2*R*,4*R*,5*S*)-5-((*S*,*E*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-1-hidroxi-3-metilpent-2-en-1-il)-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (33b)**




El ***S*-33bMPA** (67 mg, 0,093 mmol) rinde **33b** (6 mg, 11%) como aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = -9,4 (c 0,5, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 3465, 2931, 1731, 1589, 1427 $cm^{-1}$. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,04 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,80 (ddd, *J* = 13,3, 5,0, 3,8 Hz, 1H), 2,26-2,33 (m, 3H), 2,53 (dd, *J* = 15,5, 7,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 15,5, 7,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,74 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,93 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (dt, *J* = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 4,52-4,56 (m, 3H), 5,20 (dq, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 6H), 7,64-7,67 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 14,4 (q), 17,4 (q), 19,3 (s), 27,0 (q), 38,7 (t), 40,9 (t), 42,8 (t), 55,6 (q), 60,1 (t), 62,9 (t), 69,0 (d), 75,9 (d), 77,1 (d), 86,7 (d),

95,7 (t), 124,4 (d), 127,8 (d), 129,7 (d), 134,0 (s), 135,7 (d), 138,5 (s), 171,4 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{32}H_{50}NO_7Si$ $[M+NH_4]^+$ 588,3351, encontrada 588,3355.

**2-[(2*S*,4*S*,5*S*)-5-((*R*,*E*)-5-(*terc*-Butildifenilsililoxi)-1-hidroxi-3-metilpent-2-en-1-il)-4-metoximetoxitetrahidrofuran-2-il]acetato de etilo (33c).**

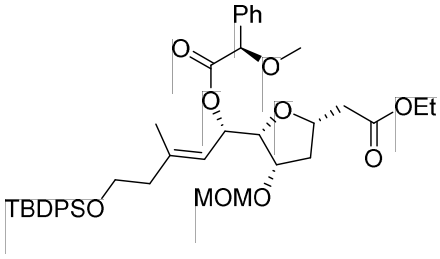



Siguiendo el procedimieto de NHK el aldehído **24b** (50 mg, 0,20 mmol) rinde **33c** (27 mg, 24%) como único diastereómero. $[\alpha]_D$ = +14,6 (c 1,0, $CH_2Cl_2$). IR (KBr film) 2928, 2855, 1736, 1427, 1260, 1110 $cm^{-1}$. $^1$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (s, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,84 (ddd, *J* = 13,7, 5,4, 2,8 Hz, 1H), 2,33-2,37 (m, 3H), 2,54 (dd, *J* = 15,5, 7,4 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 15,5, 6,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,63 (dd, *J* = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,61 (dd, *J* = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 5,27 (dq, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,34- 7,44 (m, 6H), 7,64-7,68 (m, 4H). $^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 14,4 (q), 17,4 (q), 19,4 (s), 27,0 (q), 38,1 (t), 41,5 (t), 42,9 (t), 56,3 (q), 60,6 (t), 62,9 (t), 67,6 (d), 74,4 (d), 78,9 (d), 84,3 (d), 96,3 (t), 126,5 (d), 127,7 (d), 129,7 (d), 134,1 (s), 135,7 (d), 137,5 (s), 171,3 (s). HRMS (ESI+): *m/z* calculado para $C_{32}H_{50}NO_7Si$ $[M+NH_4]^+$ 588,3351, encontrada 588,3355.

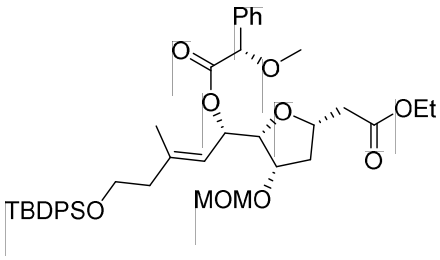
## *Determinación de la configuración absoluta del estereocentro en **33b** y **33c***

### *Procedimiento general para la síntesis de los ésteres **R-33cMPA** y **S-33cMPA***

Se añade una solución de MPA (6 eq.) en $CH_2Cl_2$ anhidro (1 mL) a una solución de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIPC) (3 eq.) en $CH_2Cl_2$ anhidro (1 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de $N_2$ y la mezcla se agita durante 5 min. Transcurrido este tiempo, se añade una solución de **33c** (1 eq.) y DMAP (0,1 eq.) en $CH_2Cl_2$ anhidro (2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añade una disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) y la mezcla se extra con $CH_2Cl_2$. Se separa la fase orgánica, se seca sobre $Na_2SO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo vacío. El crudo se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt de 9:1 a 3:7 como eluyente y se aísla el correspondiente éster **33c-MPA**.

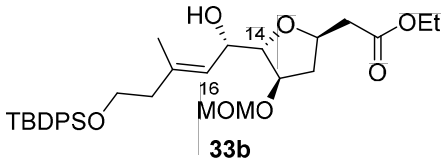



El alcohol **33c** (13 mg, 0,02 mmol) y el ácido (*R*)-MPA (20 mg, 0,12 mmol) rinden ***R*-33cMPA** (2 mg, 13%) como aceite incoloro. IR (KBr film) 2932, 2928, 1708, 1366, 1172 $cm^{-1}$.$^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (s, 9H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,81-1,84 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 3H), 2,49 (dd, *J* = 15,4, 7,5 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 15,4, 6,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,86 (dd, *J* = 7,7, 4,3 Hz, 1H), 4,02-4,05 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,30-4,33 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 5,00 (dq, *J* = 9,4, 1,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 9,4, 7,7 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,33-7,44 (m, 9H), 7,65 (m, 4H).$^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$): δ 14,4 (q), 17,2 (q), 26,6 (q), 37,7 (t), 41,1 (t), 55,4 (q), 57,1 (q), 60,3 (t), 62,6 (t), 70,1 (d), 74,3 (d), 77,8 (d), 82,3 (d), 82,7 (d), 96,6 (t), 121,6 (d), 126,7 (d), 127,1 (d), 127,7 (d), 128,5 (d),129,6 (d), 135,5 (d). HRMS (ESI+): *m/z* calculada para $C_{41}H_{54}O_9NaSi$ $[M+Na]^+$ 741,3429, encontrada 741,3450.

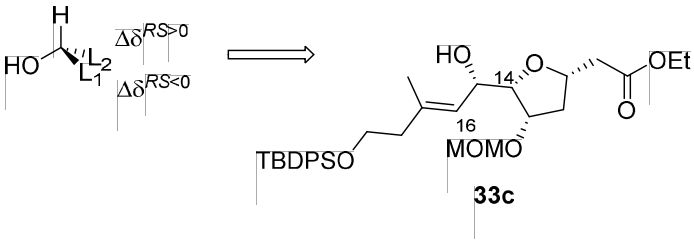



El alcohol **33c** (13,8 mg, 0,024 mmol) y el ácido (*S*)-MPA (20 mg, 0,12 mmol) rinden ***S*-33cMPA** (5 mg, 30%) como aceite incoloro. IR (KBr film) 2930, 2927, 1705, 1360, 1170 $cm^{-1}$. $^{1}$H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04 (s, 9H), 1,17-1,26 (m, 3H), 1,72 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,77 (ddd, *J* = 13,7, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 13,7, 8,1, 5,4 Hz, 1H), 2,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,43 (dd, *J* = 15,4, 7,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 15,4, 6,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,72-3,76 (m, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 5,18 (dq, *J* = 9,6, 1,3 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J* = 9,6, 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 11H), 7,62-7,70 (m, 4H).$^{13}$C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ 14,3 (s), 17,6 (q), 19,3 (q), 27,0 (q), 38,3 (t), 41,5 (t), 43,0 (t), 55,8 (q), 57,3 (q), 60,5 (t), 62,8 (t), 70,1 (d), 74,7 (d), 78,6 (d), 82,5 (d), 82,8 (d), 97,2 (t), 122,4 (d), 127,4 (d), 127,8 (d), 128,8 (d), 128,9 (d), 129,7 (d), 134,1 (s), 136,2 (d), 140,4 (s), 169,0 (s), 171,3 (s).

| | δH-$C^{16}$ (ppm) | δH-$C^{14}$ (ppm) |
|---|---|---|
| ***R*-33bMPA** | 4,98 | 4,01 |
| ***S*-33bMPA** | 5,16 | 3,88 |
| Δ(δ*R*-δ*S*)**33b** | -0,18 | +0,13 |
| ***R*-33cMPA** | 5,0 | 3,86 |
| ***S*-33cMPA** | 5,18 | 3,74 |
| Δ(δ*R*-δ*S*)**33c** | -0,18 | +0,12 |




**33b**

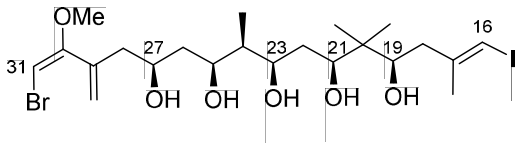



**33c**

# *Conclusiones*

## 6. CONCLUSIONES

En esta tesis se ha trabajado en la síntesis enantioselectiva de la cadena polihidroxilada presente en las formidolidas A-D y en la oscillariolida. La cadena está constituida por dieciséis carbonos lineales sustituida por cuatro metilos, cinco hidroxilos, un metoxilo y un bromo. Además, contiene seis estereocentros y un dieno conjugado.




Para alcanzar el objetivo de la síntesis enantioselectiva del poliol se han estudiado adiciones aldólicas, reducciones diastereoselectivas y la adición de organometálicos.

Del trabajo realizado durante esta Tesis Doctoral se pueden sacar las siguientes conclusiones:

La formación del enlace C24-C25 de la cadena polihidroxilada supone generar simultáneamente dos estereocentros de la formidolida el (*S*)-$C^{24}$ y el (*S*)-$C^{25}$. Para ello se han ensayado distintas condiciones para las adiciones aldólicas y se ha identificado la mejor combinación de sustratos para llegar al aldol con rendimientos y excesos diasteroméricos sintéticamente satisfactorios. Las mejores condiciones experimentales para formar el enlace C24-C25 se han obtenido al utilizar el aldehído **1a**, el inductor quiral acilado **2b**, $TiCl_4$ como ácido de Lewis y TMEDA como base para dar el aldol **3g** con buenos rendimientos y excelentes excesos diastereoméricos

Se ha ensayado la formación del enlace C21-C22 o alternativamente el enlace C22-C23 con reacciones aldólicas de tipo acetato para identificar la mejor estrategia sintética. Este estudio permite concluir que los ácidos de Lewis quirales son la mejor alternativa ya que ofrecen gran selectividad diastereomérica, el proceso es reproducible y se mantienen inalterado el grupo protector TES. Con esta reacción se consigue la síntesis del fragmento C19-C27 del poliol enantioméricamente puro con tres estereocentros: (*S*)-$C^{24}$, el (*R*)-$C^{23}$ y (*S*)-$C^{25}$

Se ha demostrado la eficacia del catecolborano en la reducción de los compuestos **10a(23*R*)** y **11(21*S*)** tanto desde el punto de vista de estereoselectividad como de altos rendimientos. De esta manera se ha podido generar un nuevo estereocentro, (*S*)-$C^{21}$ del poliol

La formación del enlace C18-C19 genera un nuevo estereocentro, (*R*)-$C^{19}$. Se estudió la propargilación utilizando reactivos de Grignard y organoíndicos. Se ha verificado la validez del organoíndico para formar el enlace C18-C19 con la configuración adecuada (*R*)-$C^{19}$ y con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos

La formación del enlace C15-C16 se ha ensayado con sustratos modelo utilizando dos vías alternativas: la reacción de NHK entre el yodoalqueno **25** y los aldehídos **24a** y **24b** y la carboaluminación entre el alquino **32** y los aldehídos **24a** y **24b**. La extrapolación de los resultados sintéticos al poliol y al macrociclo de las formidolidas posiblemente permitirá llegar al (*S*)-$C^{15}$ de los productos naturales

Tanto la trasformación del alquino **32** al yodoalqueno **25** como la adición de los aldehídos **24** al alquino **32** dan alquenos con la configuración *E*. Por ello, queda demostrada la eficacia de la reacción de carboaluminación para la síntesis de alquenos *E* a partir de alquinos con excesos diastereoméricos y excelentes rendimientos

Los grupos protectores han sido convenientemente seleccionados para mantener la ortogonalidad entre ellos. Así, la protección con TES del compuesto **3g** y las siguientes transformaciones han permitido la posterior condensación aldólica entre **4a** y **9**. Este aldol evoluciona al diol **13** que se protege en forma de acetal **14** y permite la transformación en el compuesto **16** que posee cuatro grupos hidroxilo protegidos en forma de dos acetales; un acetónido y un acetal derivado del PMP. Se ha demostrado la ortogonalidad de esta protección ya que el acetal de PMP se puede desproteger regioselectivamente con DIBAL para dar el hidroxilo libre en la posición menos impedida, mientras que el hidroxilo más impedido, que protegido en forma de éter PMB y el acetónido permanece inalterado

La configuración absoluta de los estereocentros generados en cada etapa de síntesis se ha determinado utilizando diferentes estrategias como el método de Mosher o los desplazamientos químicos por RMN de los acetónidos adecuados. Se ha comprobado que la estereoquímica relativa de todos los estereocentros es idéntica a la del residuo polihidroxílico de los productos naturales

Se ha sintetizado el fragmento C16-C27 de la cadena polihidroxilada con rendimientos moderados pero excesos diastereoméricos excelentes. Esto demuestra la validez de la estrategia sintética diseñada para la síntesis enantioselectiva de la cadena polihidroxílica presente en la formidolidas A-D y oscillariolida