



UNIVERSITAT JAUME I

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

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVAS DE LACTONAS
DE ORIGEN NATURAL Y ESTUDIO DE ACTIVIDAD
BIOLÓGICA**

Tesis Doctoral

César Augusto Angulo Pachón

Castellón de la Plana, 2011

D. Juan Alberto Marco Ventura, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y D. Santiago Díaz Oltra, Personal Investigador Contratado Doctor de la Universitat Jaume I, certifi can que:

D. César Augusto Angulo Pachón ha realizado bajo su dirección el trabajo que se recoge en esta memoria para optar al grado de Doctor.

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

Y para que así conste a los efectos legales presentamos dicha Tesis y firmamos este certificado en Castellón de la Plana a 1 de junio de dos mil once.

J. Alberto Marco Ventura

Santiago Díaz Oltra

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Escuela Superior de Tecnología y Ciencias Experimentales de la Universitat Jaume I de Castellón de la Plana, bajo la dirección del Dr. D. Juan Alberto Marco y el Dr. D. Santiago Díaz Oltra.

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento a:

UBE Chemical Europe SA y a la Fundació Caixa Castelló-Universitat Jaume I (proyecto P1-1B2008-14) por el apoyo financiero recibido durante la realización de mi investigación.

También quiero agradecer a todas las personas con las que he compartido durante estos tres años y medio lejos de mi tierra:

Al profesor Miguel Carda por ayudarme a realizar mi sueño y ser sin duda alguna el mejor jefe que he tenido.

Dr. J. Alberto Marco, sinónimo de la perfección, lo que me ayudó a ser un mejor profesional.

A los profesores Juan Murga y Eva Falomir que aparte de su experiencia profesional, la cual me sirvió para sacar adelante este trabajo, su don de gentes y amistad me ayudaron a entender un poquito la idiosincrasia castellanera.

Santi, el mejor maestro y amigo que uno se pueda imaginar. No hay un adjetivo para describir una persona tan especial, sólo puedo decir que es el más grande entre los grandes. Mi gratitud y amistad siempre estarán a su disposición.

Juli parece que me conocieras de toda la vida, gracias por ofrecerme tu amistad. Jorge, parcero contigo me dí cuenta de yo no era un bicho raro por eso gracias parce. Conxín eres una persona muy agradable, tierna y sincera y personas con tales virtudes se pueden contar con los dedos. Sandrita gracias

a ti recordé de donde vengo, siempre es bueno tener a alguien de la tierrita pa' echar carreta.

A los compañeros más recientes, pero aún así me han tenido que soportar: Carne, Ana, María S., María M., Raúl.

A los otros compañeros que tuve el privilegio de conocer pero ya han tenido que volar a otras tierras: Alex, André, Puri, Celia, Paula, e Ira.

Y a toda la gente de QIO y de la UJI que me ayudaron durante esta bonita experiencia e hicieron más fácil mi adaptación a esta tierra que se ha convertido en mi segunda patria. Mil gracias.

A mi familia, especialmente a mi hermana y mi madre que siempre me han apoyado y han sido mi fuente de fortaleza en los momentos malos.

Abreviaturas

Ac = acetato	LAH = hidruro de litio y aluminio
ac. = acuoso	LiHMDS = hexametildisililamiduro de litio
AIBN = azobis(<i>isobutironitrilo</i>)	m = multiplete
BAIB = bis(acetoxi)iodobenceno	<i>m</i> -CPBA = ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
BINOL = 2,2'-bis(difenilfosfino)- 1,1'-binaftilo	MeCN = acetonitrilo
Bn = bencilo	MEM= metoxietoximetilo
bmpr = Basado en el material de partida recuperado	MOM = metoximetilo
br = banda o señal ancha	Ms = mesilo (metansulfonilo)
Bu = butilo	N.O.E. = nuclear Overhauser effect
Bz = benzoílo	NaHMDS = hexametildisililamiduro de sódico
CSA = ácido canforsulfónico	NMO = <i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
d = doblete	PCC = clorocromato de piridinio
DIBAL= hidruro de di <i>isobutil</i> aluminio	PDC = dicromato de piridinio
DCC = dicitclohexil carbodiimida	Ph = fenilo
DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano- 1,4-benzoquinona	Piv-Cl = cloruro de pivaloilo
d.e. = exceso diastereoisomérico	PMB = <i>p</i> -metoxibencilo
DEAD = azodicarboxilato de dietilo	PNB = <i>p</i> -nitrobenzilo
DET = tartrato de dietilo	PT-SH = (1-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)metanotiol
DIAD = azocarboxilato de di <i>isopropilo</i>	PPTS = <i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
DIP-Cl = di <i>isopinocanfeil</i> cloroborano	q = cuadruplete
DIPEA = <i>N,N</i> -di <i>isopropil</i> etilamina	quint = quintuplete
DIPO-Me = di <i>isopinocanfeil</i> metoxi- borano	s = singulete
DMAP = 4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina	sext = sextuplete
DME = 1,2-dimetoxietano	(sia) ₂ BH = Di- <i>sec</i> -isoamilborano
DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida	t = triplete
DMP = periodinano de Dess-Martin	T = temperatura
DMSO = dimetilsulfóxido	t. a. = temperatura ambiente
d.r. = relación de diastereoisómeros	TBAF = fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
e.e. = exceso enantiomérico	TBAI = yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
EOM = etoximetilo	TBS = <i>t</i> -butildimetilsililo
hept = heptuplete	TEMPO = (2,2,6,6-tetrametilpiperidina -1-il)oxidanilo
HMPA = hexametilfosforamida	TES = trietilsililo
IBX = ácido 2-iodoxibenzoico	Tf = triflato
lpc = <i>isopinocanfeílo</i>	THF = tetrahidrofurano
KHMDS = hexametildisililamiduro de potasio	TLC = cromatografía en capa fina
	TMS = trimetilsililo
	Ts = tosilo (<i>p</i> -toluen sulfonilo)
	TPS = <i>t</i> -butildifenilsililo
	Tr = trifenilmetilo (tritilo)

A MI MADRE

“sin tu apoyo incondicional, esto no hubiera sido posible”

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Introducción histórica.....	1
1.2. Compuestos lactónicos de origen natural.....	21
2. Objetivos.....	33
2.1. Síntesis de aspergillidas A y B.....	36
2.2. Estudios de la actividad citotóxica de las aspergillidas A, B y análogos.....	37
2.3. Síntesis de estagonólido G.....	38
3. Síntesis de aspergillida B.....	41
3.1. Introducción.....	41
3.2. Antecedentes sintéticos de la aspergillida B.....	44
3.3. Síntesis de aspergillida B.....	48
3.3.1. Análisis retrosintético de la aspergillida B.....	48
3.3.2. Resultados y discusión.....	49
3.4. Otras síntesis de aspergillida B.....	62
3.5. Sección experimental.....	75
3.5.1. Técnicas generales.....	75
3.5.2. Procedimientos experimentales.....	77
4. Aproximación sintética a la aspergillida A.....	99
4.1. Introducción.....	99
4.1.1. Primera aproximación sintética a la lactona 4.1	101
4.1.2. Segunda aproximación sintética a la lactona 4.1	105

4.2. Sección experimental.....	113
4.2.1. Técnicas generales.....	113
4.2.2. Procedimientos experimentales.....	113
5. Síntesis de aspergillida A.....	135
5.1. Antecedentes sintéticos de aspergillida A.....	135
5.2. Síntesis de la aspergillida A.....	135
5.2.1. Análisis retrosintético de la aspergillida A.....	135
5.2.2. Resultados y discusión.....	136
5.3 Otras síntesis de aspergillida A.....	148
5.4. Sección experimental.....	155
5.4.1. Técnicas experimentales.....	155
5.4.2. Procedimientos experimentales.....	155
6. Estudio de la actividad citotóxica de aspergillidas A, B y análogos.....	167
6.1. Introducción: fármacos anticancerígenos.....	167
6.2. Estudios de actividad citotóxica.....	180
6.2.1. Evaluación del perfil de citotoxicidad.....	180
6.2.2. Resultados y discusión.....	187
6.2.3. Gráficas de citotoxicidad (dosis vs respuesta).....	189
6.2.4. Multirresistencia a fármacos (MDR).....	193
6.2.4.1. Pruebas de MDR en aspergillidas A, B y análogos.....	194
6.3. Conclusiones.....	198
6.4. Sección experimental.....	199
6.4.1. Técnicas experimentales para la síntesis del compuesto 6.1	199
6.4.2. Procedimientos experimentales.....	199
6.4.3. Materiales y métodos de los ensayos biológicos.....	200

6.4.3.1. Materiales.....	200
6.4.3.2. Cultivos celulares.....	200
6.4.3.3. Ensayos de citotoxicidad.....	201
7. Síntesis del estagonólido G.....	203
7.1. Introducción.....	203
7.2. Antecedentes sintéticos del estagonólido G.....	208
7.3. Síntesis del estagonólido G.....	212
7.3.1. Análisis retrosintético del estagonólido G.....	212
7.3.2. Resultados y discusión.....	212
7.4. Conclusiones.....	225
7.5. Sección experimental.....	229
7.5.1. Técnicas generales.....	229
7.5.2. Procedimientos experimentales.....	229
8. Resumen y conclusiones.....	245
9. Espectros seleccionados.....	247

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

A finales del siglo XVIII y principios del XIX la filosofía científica imperante era conocida como *vitalismo*. Esta teoría propugnaba la existencia de una *fuera vital* que, actuando sobre la materia organizada, daría por resultado la vida. Una consecuencia de esta teoría era la imposibilidad de obtener a partir de la materia inerte los compuestos orgánicos formados en los procesos vitales.¹ No fue hasta 1828 cuando el químico alemán Friedrich Wöhler (1800-1882) sorprendió a la comunidad científica sintetizando la urea a partir del cianato de amonio.² Es común atribuir a este acontecimiento la desaparición del pensamiento vitalista en la química orgánica. Ello es cierto sólo en parte, pues el cianato de amonio utilizado era indirectamente de origen animal, y la intención de Wöhler no era derrumbar el vitalismo sino demostrar la existencia del fenómeno de la isomería.

Como evidencia contra el vitalismo, fue más decisiva aún la síntesis del ácido acético conseguida en 1845 por otro químico alemán, Adolph Kolbe,³ a partir de disulfuro de carbono. Kolbe fue autor de numerosos logros científicos entre los cuales cabe destacar la síntesis del ácido salicílico a partir de fenol y dióxido de carbono, conocida como reacción de Kolbe-Schmidt.

Otras grandes consecuciones en el campo de la química orgánica del siglo XIX fueron también debidas a químicos alemanes. En 1880, Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer, ganador del premio Nobel de Química en 1905, consiguió la síntesis del índigo mientras que Felix Hoffmann fue el primero en sintetizar el ácido acetilsalicílico en 1897.³ Emil Fischer consiguió en 1890 la síntesis de la D-glucosa⁴ y en 1899 la síntesis de la cafeína.⁵ A Emil Fischer, que recibió el premio Nobel de Química de 1902 por sus trabajos sobre la

¹ Bichat, X., *Traité des membranes* 1800.

² Wöhler, F., *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.

³ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T., *Molecules that changed the world*. WILEY-VCH, Weinheim, **2008**.

⁴ Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799.

⁵ Fischer, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2550.

síntesis de azúcares y purinas, se le debe el concepto de las denominadas *proyecciones de Fischer*,⁶ que se siguen utilizando aún hoy en día para la representación de moléculas orgánicas.

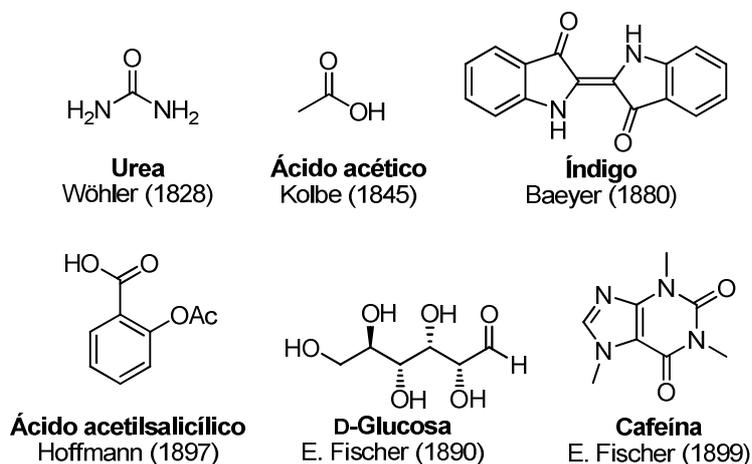


Figura 1.1. Algunas de las moléculas orgánicas sintetizadas en el siglo XIX.

Los inicios del siglo XX depararon avances espectaculares en el campo de la Química Orgánica en general y en el de la síntesis en particular. Así, el químico francés August Victor Grignard, que sería galardonado con el premio Nobel de Química en 1912, inauguró en 1901 el campo de la química organometálica con la publicación de su tesis doctoral sobre los reactivos organomagnesianos.³

En 1903, Gustaf Komppa comercializó la síntesis industrial del alcanfor a partir de pineno,⁷ y en 1904 William H. Perkin, Jr. logró la síntesis de terpineol y del limoneno⁸ usando los entonces recién descritos reactivos de Grignard.

La primera síntesis de la tropinona fue realizada por Richard Willstätter en 1901, si bien requería de muchos pasos de síntesis y el rendimiento global era

⁶ McMurry, J., *Organic Chemistry* (7th ed.). Brooks/Cole Pub Co, California, **2008**.

⁷ Heikura, P., *Kemia-Kemi* **2004**, 31, 8.

⁸ Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 654.

sólo de 0.75%.⁹ La síntesis de la tropinona lograda por el químico inglés Robert Robinson en 1917 es considerada como un verdadero gran avance en la síntesis total debido a su mayor simplicidad y a su concepto biomimético.¹⁰ Robinson consiguió en el año 1947 el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre productos naturales, especialmente alcaloides.

En 1929 Hans Fischer, galardonado con el premio Nobel de Química en 1930, consiguió la síntesis de la hemina, el pigmento rojo de la sangre.¹¹ El año 1939 fue testigo de la síntesis de la equilenina, conseguida por el químico americano W. E. Bachmann,¹² y de la síntesis del clorhidrato de piridoxina, realizada por K. A. Folkers.¹³

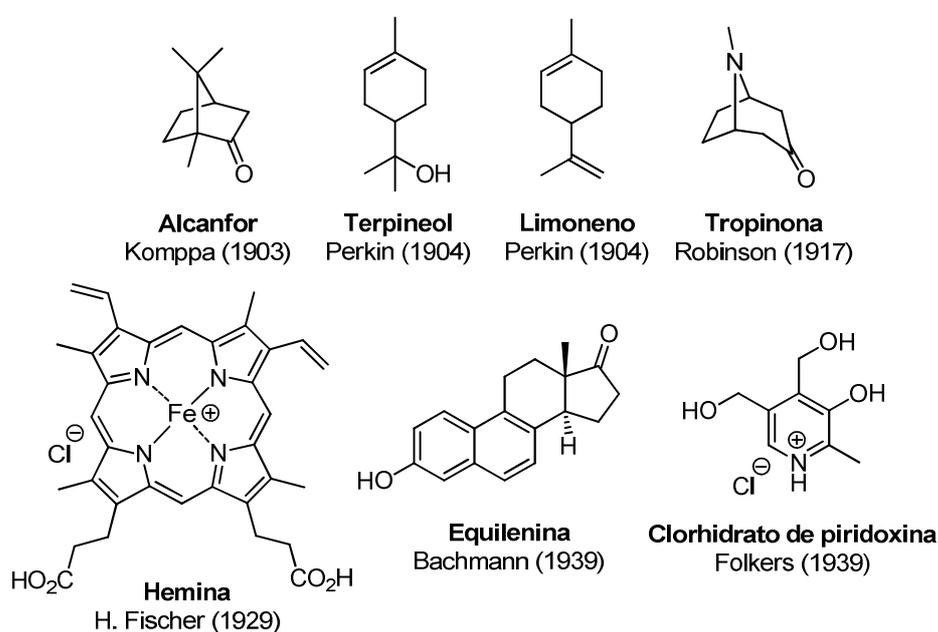


Figura 1.2. Algunas moléculas orgánicas sintetizadas en la primera mitad del siglo XX.

⁹ Willstätter, R., *Annalen* **1903**, 317, 204.

¹⁰ Robinson, R., *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.

¹¹ Fischer, H.; Zeile, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468, 98.

¹² Bachmann, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 974.

¹³ Harris, S. A.; Folkers, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 3307.

La segunda mitad del siglo XX fue una época de enormes progresos en la síntesis total de productos naturales. De entre los químicos más destacados de este periodo cabe mencionar a Robert Burns Woodward, considerado por muchos como el químico orgánico más genial del siglo XX.¹⁴ La contribución de Woodward al desarrollo de la síntesis total de productos naturales es impresionante.¹⁵ En 1937, y a la edad de 20 años, Woodward se convirtió en profesor asistente del Departamento de Química de la universidad de Harvard, donde desarrolló toda su carrera investigadora. En 1944 publicó, junto con su estudiante postdoctoral William von Eggers Doering, la síntesis formal de la quinina,¹⁶ alcaloide utilizado durante siglos para tratar la malaria.

De entre las moléculas naturales sintetizadas por el grupo de Woodward en las décadas de los años 40 y 50 del pasado siglo destacan la patulina,¹⁷ el colesterol, la cortisona,¹⁸ el lanosterol,¹⁹ el ácido lisérgico,²⁰ la estricnina²¹ y la reserpina.²²

¹⁴ Blout, E., *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences* **2001**, 80.

¹⁵ Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D; Winssinger, N.; Baran, P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.

¹⁶ Woodward, R. B.; Doering, W. von E., *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.

¹⁷ Woodward, R. B.; Singh, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 142.

¹⁸ Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 422.

¹⁹ Woodward, R. B.; Patchett, A. A.; Barton, D. H. R.; Ives, D. A. H.; Kelly, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 285.

²⁰ Kornfield, E. C.; Fornfeldt, E. J.; Kline, G. B.; Mann, M. H.; Jones, R. G.; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 525.

²¹ (a) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749. (b) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K., *Tetrahedron* **1963**, 19, 247.

²² (a) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2023. (b) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2657. (c) Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W., *Tetrahedron* **1958**, 2, 1.

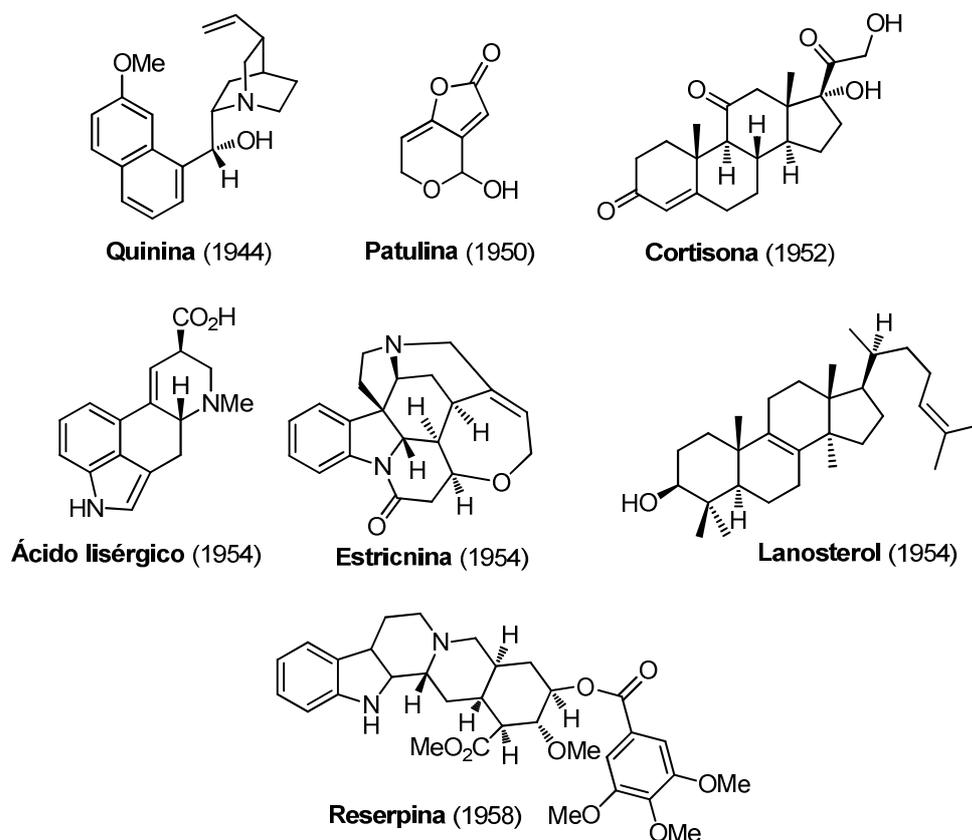


Figura 1.3. Algunas moléculas orgánicas sintetizadas por el grupo de Woodward en las décadas de los años 40 y 50 del pasado siglo.

La década de los años 60 del siglo XX fue testigo de la publicación por Woodward y su grupo de la síntesis de la clorofila A,²³ la colchicina²⁴ y la cefalosporina C,²⁵ entre otras moléculas relevantes.

²³ (a) Woodward, R. B.; Ayer, W. A.; Beaton, J. M.; Bickelhaupt, F.; Bonnett, R.; Buchschacher, P.; Closs, G. L.; Dutler, H.; Hannah, J.; Hauck, F. P.; Itô, S.; Langemann, A.; Le Goff, E.; Leimgruber, W.; Lwowski, W.; Sauer, J.; Valenta, Z.; Volz, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800. (b) Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.* **1961**, *2*, 383.

²⁴ Woodward, R. B., *The Harvey Lectures*, Vol. 31, Academic Press, New York, **1965**.

²⁵ (a) Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbruggen, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852. (b) Woodward, R. B., *Science* **1966**, *153*, 487.

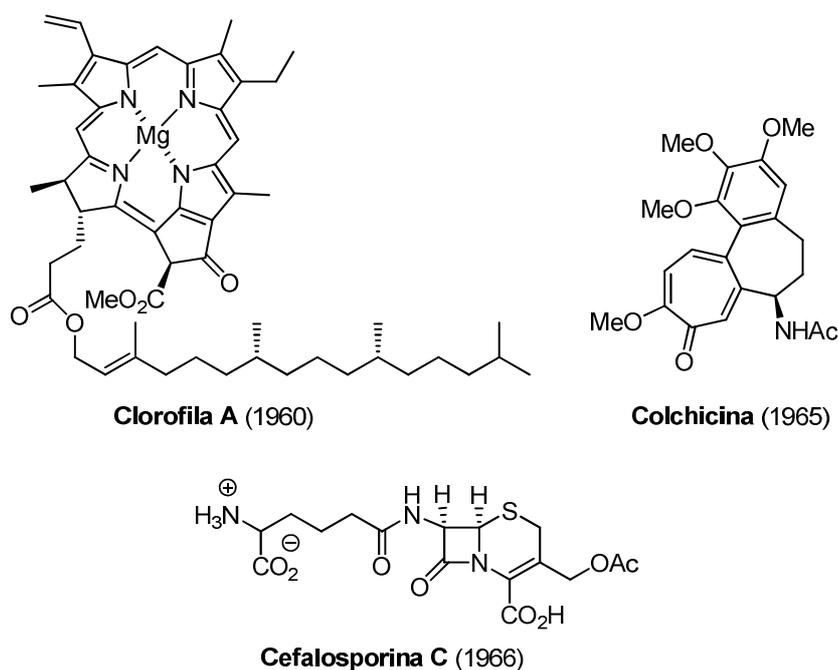


Figura 1.4. Algunas moléculas orgánicas sintetizadas por el grupo de Woodward en la década de los años 60 del pasado siglo.

Los espectaculares logros conseguidos en el campo de la síntesis orgánica por R. B. Woodward continuaron en la década de los años 70 del siglo XX. De este periodo cabe destacar la síntesis de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ²⁶ y de la eritromicina A, publicada por el grupo de Woodward en 1981 tras la muerte de éste en julio de 1979.²⁷

La síntesis de la vitamina B₁₂,²⁸ conseguida en colaboración con el químico suizo Albert Eschenmoser²⁹ y un equipo de casi un centenar de estudiantes e

²⁶ Woodward, R. B.; Gosteli, J.; Ernest, I.; Friary, R. J.; Nestler, G.; Raman, H.; Sitrin, R.; Suter, C.; Whitesell, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 685.

²⁷ (a) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balam, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210. (b) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balam, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213. (c) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balam, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215.

²⁸ (a) Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519. (b) Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 283. (c) Woodward, R. B., *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145. (d) Eschenmoser,

investigadores postdoctorales, es considerada como otro de los grandes hitos en la historia de la síntesis total de productos naturales.

La contribución de R. B. Woodward al desarrollo de la síntesis orgánica fue debidamente recompensada con el premio Nobel de Química en el año 1965.

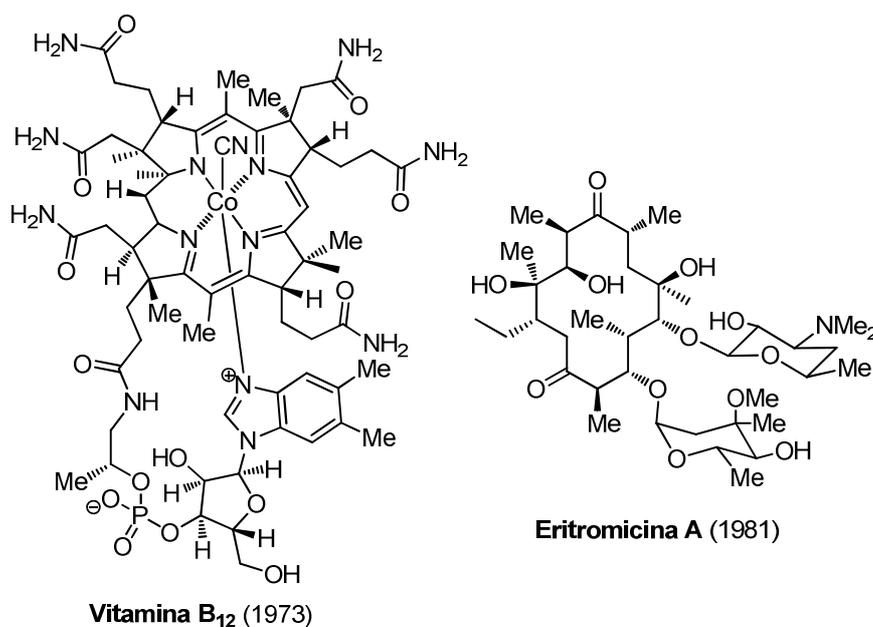


Figura 1.5. Algunas de las moléculas orgánicas sintetizadas por Woodward y su grupo en las décadas de los años 70 y 80 del siglo XX.

El trabajo de Woodward no se limitó al campo de la síntesis orgánica experimental. En colaboración con el químico teórico Roald Hoffmann enunció una serie de reglas, basadas en la simetría de los orbitales, destinadas a predecir la estereoquímica de los productos formados en las reacciones

A.; Wintner, C. E., *Science* **1977**, *196*, 1410. (e) Woodward, R. B., en *Vitamin B₁₂*, *Proceed. 3rd European Symposium on Vitamin B₁₂ and Intrinsic Factor*, Eds.: Zagalak, B.; Friedrich, W. **1979**, Berlin.

²⁹ (a) Eschenmoser, A., *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 297. (b) Eschenmoser, A., *Pure Appl. Chem.* **1971**, *15*, 69. (Special Lectures XXIII IUPAC Int. Congress, Boston). (c) Eschenmoser, A., *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513.

pericíclicas.³⁰ Estas reglas teóricas, conocidas desde entonces como reglas de Woodward-Hoffmann, han sido confirmadas desde entonces por infinidad de resultados experimentales.

R. Hoffmann compartió más adelante el premio Nobel de Química del año 1981 con el químico japonés K. Fukui, quien había llegado a las mismas conclusiones que las enunciadas en las reglas de Woodward-Hoffmann, si bien mediante una aproximación teórica diferente. No es improbable que, de haber vivido R. B. Woodward más años, hubiera compartido también el premio Nobel de Química del año 1981 con Hoffmann y Fukui.

Junto con R. B. Woodward, el también químico americano Elias J. Corey es otro de los químicos que más han contribuido al desarrollo de la síntesis orgánica. A partir del año 1950, Corey y su grupo han sintetizado más de 250 moléculas, entre las que destacan el longifoleno,³¹ los ginkgólidos A y B,³² la aplasmomicina,³³ la lactacistina,³⁴ el miroestrol,³⁵ la salinosporamida A³⁶ y la ecteinascidina 743.³⁷ Esta última molécula, conocida también como ET-743 ó trabectedina, es actualmente comercializada con el nombre de Yondelis® y empleada en tratamientos de quimioterapia contra el cáncer de ovario y en estadios avanzados del sarcoma de tejidos blandos (STT).³⁸

A Corey se le debe también la racionalización en el diseño de la síntesis orgánica con su introducción del concepto de análisis retrosintético.³⁹

³⁰ Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**; *87*, 395.

³¹ (a) Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 478. (b) Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251. (c) Corey, E. J.; Ohno, M.; Vatakencherry, P. A.; Mitra, R. B., *J. Org. Chem.* **1963**, *86*, 478.

³² (a) Corey, E. J.; Ghosh, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3205. (b) Corey, E. J.; Kang, M.; Desai, M. C.; Ghosh, A. K.; Houpis, I. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 649.

³³ Corey, E. J.; Hua, D. H.; Pan, B. C.; Seitz, S. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818.

³⁴ Corey, E. J.; Reichard, G. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677.

³⁵ Corey, E. J.; Wu, L. I., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9327.

³⁶ Rajender, R. L.; Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *120*, 6230.

³⁷ Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202.

³⁸ Paladio N., *Trabectedina (Yondelis®) en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos*. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas. Servicio Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; **2009**.

³⁹ (a) Corey, E. J., *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111. (b) Corey, E. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455. (c) Corey, E. J.; Cheng, X. M., *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley, New York, **1989**.

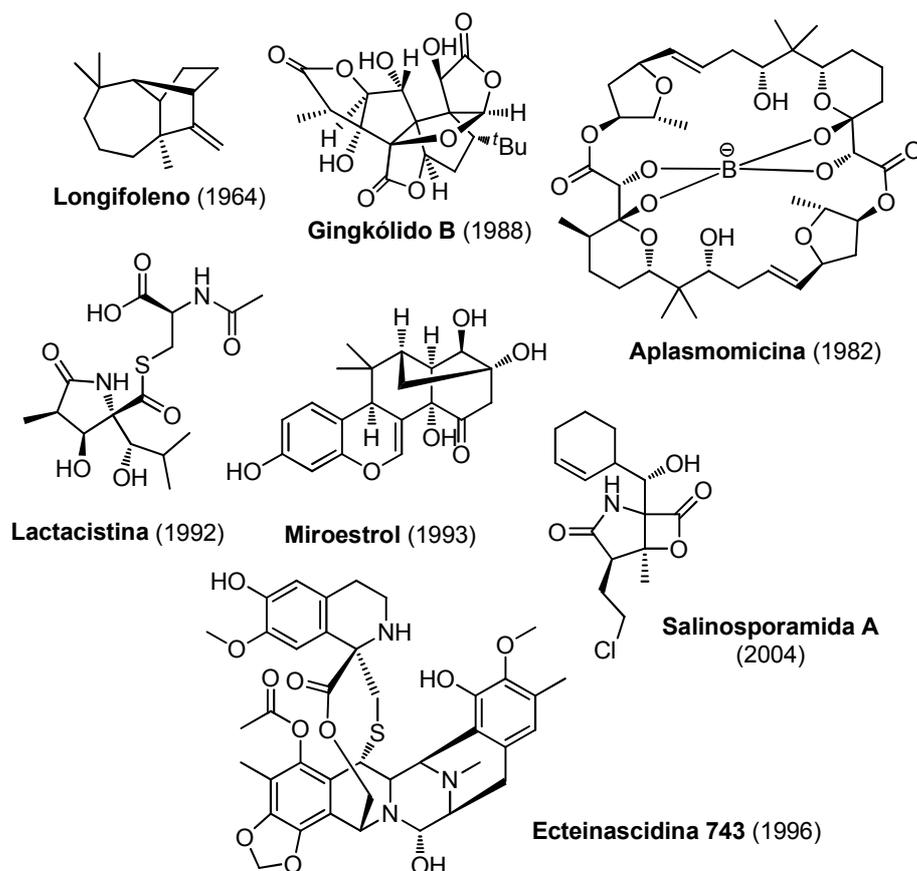


Figura 1.6. Algunas de las moléculas orgánicas sintetizadas por Corey y su grupo.

Corey ha destacado también en el desarrollo de la metodología sintética. A él se deben, a título de ejemplo:

a) el desarrollo de reactivos como el cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBSCl), el cloruro de triisopropilsililo (TIPSCl) y el cloruro de metoxietoximetilo (MEMCl), muy empleados hoy en día para la protección de grupos hidroxilo.⁴⁰

b) la invención de algunos de los más populares reactivos de oxidación de alcoholes, tales como el clorocromato de piridinio (PCC, conocido también como reactivo de Corey-Suggs), y el dicromato de piridinio (PDC).⁴¹

⁴⁰ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

c) la invención de catalizadores para la síntesis asimétrica, tales como el denominado catalizador de Corey-Bakshi-Shibata (CBS),⁴² barato y de fácil preparación, utilizado en la reducción asimétrica de cetonas⁴³ y en reacciones de Diels-Alder asimétricas.⁴⁴

d) el desarrollo de otros muchos métodos de síntesis de uso muy común en la química orgánica moderna.⁴⁵ Varias de las reacciones creadas en el grupo de Corey llevan su nombre,⁴⁶ tales como la reacción de Corey-Fuchs, la oxidación de Corey-Kim, la síntesis de olefinas de Corey-Winter, la reacción de Corey-House-Posner-Whitesides, la reacción de Johnson-Corey-Chaykovsky o la reacción de Corey-Seebach.

Corey es coautor de más de un millar de publicaciones y fue reconocido en el año 2002 por la American Chemical Society (ACS) como el autor más citado en Química.⁴⁵ Como cabía esperar, sus importantes aportaciones al campo de la síntesis orgánica fueron reconocidas con la concesión del premio Nobel de Química en el año 1990.

Todos los grandes avances en la síntesis total conseguidos durante la segunda mitad del siglo XX no hubieran sido posibles sin las contribuciones de destacados investigadores en el desarrollo de metodología, sobre todo en el campo de la catálisis y de la química organometálica. De entre ellos cabe destacar a Herbert Charles Brown, premio Nobel de Química del año 1979 por sus trabajos con reactivos de boro,⁴⁷ los norteamericanos John K. Stille y Richard F. Heck y los japoneses Akira Suzuki y Ei-ichi Negishi, estos tres últimos laureados con el premio Nobel de Química del año 2010 por sus investigaciones sobre las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.⁴⁸ También es obligado mencionar a Robert H. Grubbs, premio Nobel

⁴¹ Corey, E. J.; Suggs, W., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 2647.

⁴² Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861.

⁴³ Corey, E. J.; Helal, C. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1987.

⁴⁴ Corey, E. J.; Loh, T-P.; Roper, T. D.; Azimioara, M. D.; Noe, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8290.

⁴⁵ Kurti, L.; Svenda, J., *Compiled Works of Elias J. Corey* (ejcorey.com). **2008**. Retrieved **2010**.

⁴⁶ <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/>

⁴⁷ (a) Brown, H. C.; Desai, M. C.; Jadhav, P. K., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5065. (b) Brown, H. C.; Singaram, B., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 945. (c) Brown, H. C.; Jadhav, P. K., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1215. (d) Srebnik, M.; Ramachandran, P. V., *Aldrichimica Acta* **1987**, 20, 9. (e) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V., *J. Organometallic Chem.* **1995**, 500, 1.

⁴⁸ (a) Heck, R. F.; Nolley, Jr. J. P., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Commun.* **1979**,

de Química del año 2005 por el desarrollo de los catalizadores de rutenio para la metátesis de olefinas.⁴⁹

Dentro del campo de la síntesis total de productos naturales es imprescindible resaltar la enorme contribución al mismo del químico estadounidense de origen chipriota Kyriacos C. Nicolaou. El grupo de trabajo dirigido por este investigador ha conseguido la síntesis de moléculas de enorme complejidad estructural y funcional, entre cuyos primeros ejemplos cabe destacar las de los ácidos endiátricos A-D⁵⁰ y la de la amfotericina B,⁵¹ publicadas en la década de los años 80 del pasado siglo (figura 1.7).

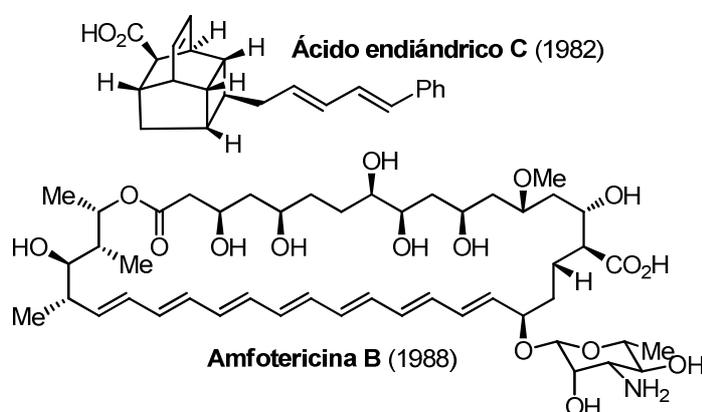


Figura 1.7. Algunas de las moléculas orgánicas sintetizadas por Nicolaou y su grupo en la década de los años 80 del siglo XX.

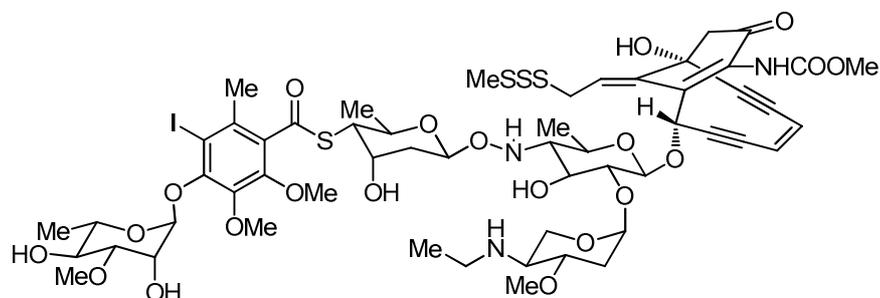
866. (d) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683. (e) Heck, R. F., *Org. React.* **1982**, 27, 345. (f) Suzuki, A., *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 419. (g) Suzuki, A., *J. Organometallic Chem.* **1999**, 576, 147. (h) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009. (i) Royal Society of Chemistry. "Professor Ei-ichi Negishi". *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, xi. (DOI: 10.1039/b009326m).

⁴⁹ (a) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, 1, 953. (c) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H., *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18. (d) Grubbs, R. H., *Handbook of Metathesis*. Wiley-VCH, **2003**, Germany. (e) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H., *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1746.

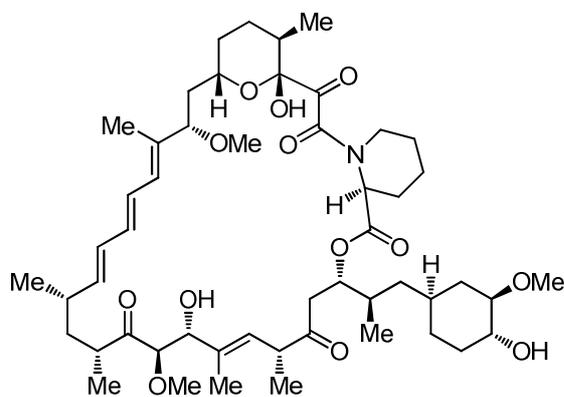
⁵⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E.; Uenishi, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5555. (b) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5560.

⁵¹ Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K.; Ogawa, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4685.

De entre las moléculas sintetizadas por el grupo de Nicolaou en la última década del siglo XX hay que resaltar la calicheamicina γ_1 ⁵² y la rapamicina⁵³ (véase la figura 1.8).



Calicheamicina γ_1 (1992)



Rapamicina (1993)

Figura 1.8. Algunas de las moléculas orgánicas sintetizadas por Nicolaou y su grupo en la década de los años 90 del siglo XX.

⁵² (a) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Pitsinos, E. N.; Nakada, M.; Smith, A. L.; Shibayama, K.; Saimoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082. (b) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Nakada, M.; Shibayama, K.; Pitsinos, E. N.; Saimoto, H.; Mizuno, Y.; Baldenius, K. U.; Smith, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7625. (d) Nicolaou, K. C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1377.

⁵³ (a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419. (b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., *Classics in Total Synthesis*. Wiley-VCH, **1996**, Weinheim.

Otros espectaculares logros del grupo de K. C. Nicolaou en los años 1990 han sido las síntesis del taxol,⁵⁴ el ácido zaragóxico A,⁵⁵ la brevetoxina B⁵⁶ y la vancomicina⁵⁷ (véanse las figuras 1.9 y 1.10).

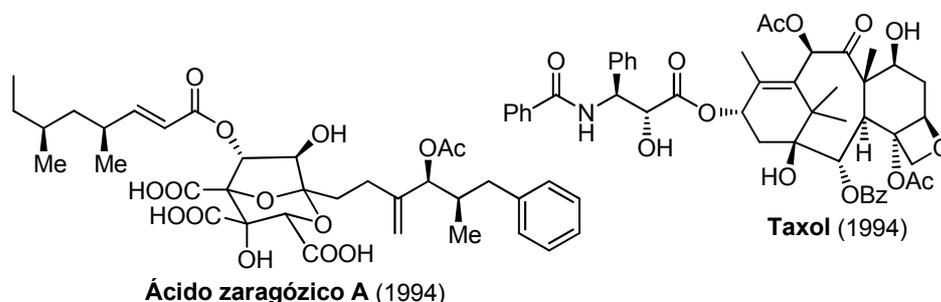


Figura 1.9. Estructuras del taxol y el ácido zaragóxico A.

⁵⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J., *Nature* **1994**, *367*, 630. (b) Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624. (c) Nicolaou, K. C.; Liu, J. J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C. K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634. (d) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Nantermet, P. G.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Guy, R. K.; Shibayama, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645. (e) Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J. J.; Nantermet, P. G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653.

⁵⁵ (a) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; Dericcardis, F.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; Lagreca, S.; Yang, Z., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2184. (b) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; Yue, E. W.; Lagreca, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2190. (c) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Lagreca, S.; Nadin, A.; Yang, Z.; Leresche, J. E.; Tsurii, T.; Naniwa, Y.; Dericcardis, F., *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467. (d) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W., *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 413.

⁵⁶ (a) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C-K.; Somers, P. K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *19*, 1359. (b) Nicolaou, K. C.; Hwang, C-K.; Nugiel, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136. (c) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C-K., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676. (d) Nicolaou, K. C.; Hwang, C-K.; Duggan, M. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682. (e) Nicolaou, K. C.; Hwang, C-K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Bal Reddy, K.; DeFrees, S. A.; Reddy, D. R.; Awartani, R. A.; Conley, S. R.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227. (f) Nicolaou, K. C.; Theodorakis, E. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Sta, M.; Tiebes, J.; Xiao, X-Y.; Hwang, C-K.; Duggan, M. E.; Yang, Z.; Couladouros, E. A.; Sato, F.; Shin, J.; He, H-M.; Bleckman, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10239.

⁵⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, C. N. C.; Takayanagi, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708. (b) Nicolaou, K. C.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Hughes, R.; Solomon, M. E.; Li, H.; Ramanjulu, J. M.; Takayanagi, M.; Koumbis, A. E.; Bando, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714. (c) Nicolaou, K. C.; Takayanagi, M.; Jain, N. F.; Natarajan, S.; Koumbis, A. E.; Bando, T.; Ramanjulu, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717. (d) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; Jain, N. F.; Winssinger, N.; Hughes, R.; Bando, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240.

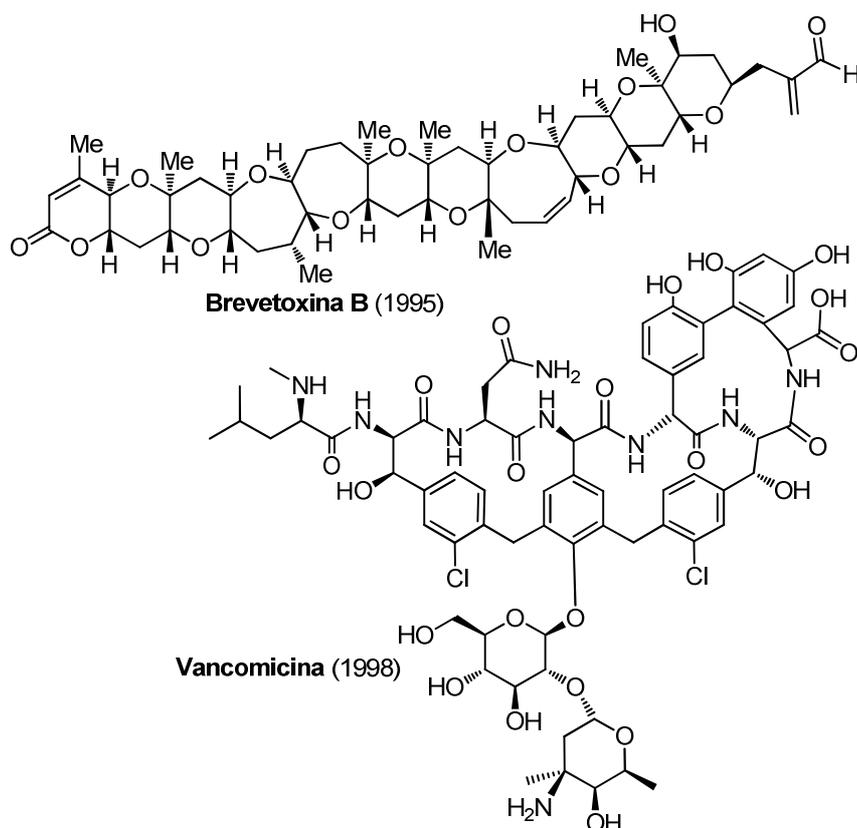


Figura 1.10. Estructuras de las brevetoxina B y la vancomicina.

De entre las moléculas sintetizadas por Nicolaou y su grupo en el presente siglo cabe destacar la colombiasina,⁵⁸ la diazonamida⁵⁹ y la azaspiracida 1.^{60,61}

⁵⁸ Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Magerlein, W.; Kranich, R., *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359.

⁵⁹ (a) Nicolaou, K. C.; Bella, M.; Chen, D. Y. K.; Huang, X. H.; Ling, T. T.; Snyder, S., A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495. (b) Nicolaou, K. C.; Rao, P. B.; Hao, J. L.; Reddy, M. V.; Rassias, G.; Huang, X. H.; Chen, D. Y. K.; Snyder, S. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753.

⁶⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Chen, D. Y. K.; Li, Y. W.; Uesaka, N.; Petrovic, G.; Koftis, T. V.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Govindasamy, M.; Ling, T. T.; Pihko, P. M.; Tang, W. J.; Vyskocil, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2258. (b) Nicolaou, K. C.; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W. Y.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E.; Petrovic, G.; Rodriguez, M.; Sarlah, D.; Zou, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2244. (c) Nicolaou, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Tang, W. J.; Frederick, M. O.; Chen, D. Y. K.; Li, Y. W.; Ling, T. T.; Yamada, Y. M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2859.

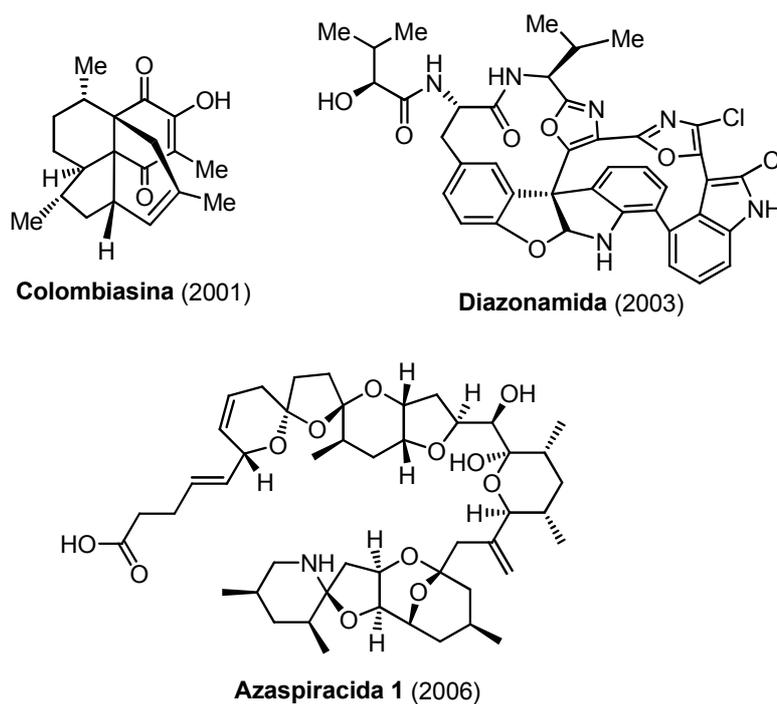


Figura 1.11. Algunas de las moléculas orgánicas sintetizadas por Nicolaou y su grupo en el siglo XXI.

Actualmente, la disciplina de síntesis de productos naturales, ya sea en su forma de síntesis total o parcial (semisíntesis), es un importante campo de investigación en el que se desarrollan nuevas estrategias y métodos sintéticos y se aplican los nuevos conocimientos científicos investigados en áreas como la química organometálica, la catálisis o la síntesis asimétrica.⁶²

⁶¹ Para revisiones y monografías sobre síntesis totales publicadas por Nicolaou y su grupo véase: (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., *Classics in Total Synthesis*. Wiley-VCH, **1989**, Weinheim. (b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Winssinger, N., *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1225. (c) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44. (d) Nicolaou, K. C.; Snyder, B., *Classics in Total Synthesis II*. Wiley-VCH, **2003**, Weinheim. (e) Nicolaou, K. C., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7007. (f) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490. (g) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S.; Dalby, S. M., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2290.

⁶² Nicolaou, K. C., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 11928.

La síntesis total sigue siendo una herramienta clave en la verificación de la estructura de un producto natural.⁶³ La estructura del amfidinólido A es un llamativo ejemplo de corrección estructural mediante síntesis orgánica. La estructura originalmente propuesta por el grupo de J. Kobayashi⁶⁴ (figura 1.12) fue corregida posteriormente por Trost y Harrington, quienes demostraron mediante síntesis total que la estructura real era la que se describe en la parte derecha de la figura 1.12.⁶⁵

Otro ejemplo de corrección estructural mediante síntesis es la del didemniserinolípido B, cuya estructura fue asignada inicialmente por González y col. como la representada en la mitad izquierda de la figura 1.12.⁶⁶ El grupo de S. V. Ley demostró posteriormente mediante síntesis total que la estructura de este producto natural se correspondía en realidad con la del derivado sulfonado indicado en la mitad derecha de la figura 1.12.⁶⁷

El aplisoreol-14 es otro ejemplo de asignación estructural incorrecta. La estructura originalmente propuesta por Taylor y Toth fue corregida por el grupo de M. Arnó mediante síntesis total (figura 1.12).⁶⁸

⁶³ Para más información y ejemplos sobre este tema, véase: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012.

⁶⁴ (a) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Hirota, H., *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1435. Para la publicación original del aislamiento, véase: (b) Kobayashi, J.; Ishibashi, M.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Yamasu, T.; Sasaki, T.; Hirata, Y., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5755.

⁶⁵ Para síntesis de la estructura originalmente propuesta, véase: (a) Lam, H. W.; Pattenden, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 508. (b) Maleczka, R. E.; Terrell, L. R.; Geng, F.; Ward, J. S., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841. (c) Trost, B. M.; Chisholm, J. D.; Wroblewski, S. T.; Jung, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420. Para los estudios sintéticos y la corrección de la estructura original, véase: Trost, B. M.; Harrington, P. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5028.

⁶⁶ González, N.; Rodríguez, J.; Jiménez, C., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5705.

⁶⁷ Kiyota, H.; Dixon, D. J.; Luscombe, C. K.; Hettstedt, S.; Ley, S. V., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3223.

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

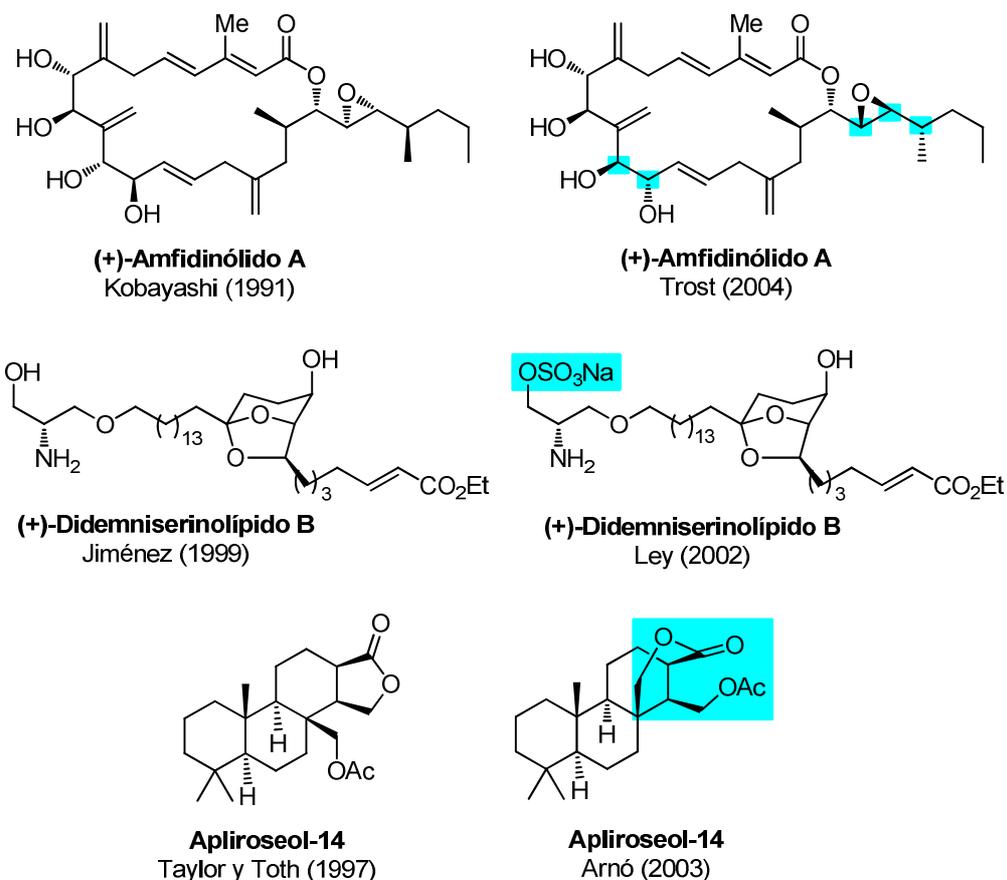


Figura 1.12. Estructuras de algunos productos naturales erróneas (columna izquierda) y sus correcciones (columna derecha), efectuadas mediante síntesis total.

En nuestro grupo de investigación se han corregido también las estructuras de algunos productos naturales como consecuencia de su síntesis total. Un ejemplo es el feigrisólido, aislado por el grupo de R. Thiericke, el cual le asignó la estructura indicada en el esquema 1.13.⁶⁹ Nuestro grupo demostró que esta estructura era errónea, y que la estructura del producto natural se correspondía en realidad con la del ácido nonáctico,⁷⁰ otro producto natural ya descrito con anterioridad.

⁶⁹ Tang, Y. Q.; Sattler, I.; Thiericke, R.; Grabley S.; Feng, X. Z., *J. Antibiot.* **2000**, 53, 934.

⁷⁰ Álvarez-Bercedo, P.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5766.

La estructura de la passifloricina A fue también corregida en nuestro grupo de investigación mediante síntesis total. Este producto natural había sido aislado por el grupo de F. Echeverri, que le asignó la estructura que se indica en la figura 1.13.⁷¹ Nuestro grupo sintetizó la estructura propuesta por dichos investigadores y encontró que los datos espectroscópicos del producto natural no coincidían con los del producto de síntesis.⁷² Mediante síntesis total se demostró finalmente que la estructura correcta de la passifloricina A era la que se indica en el esquema 1.13.⁷³

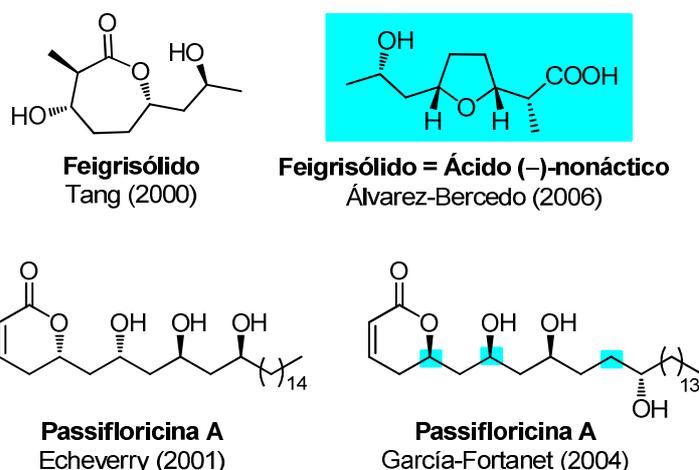


Figura 1.13. Estructuras de algunos productos naturales erróneas (izquierda) y sus correcciones (derecha), efectuadas en nuestro grupo de investigación.

Otra reasignación estructural efectuada en nuestro grupo mediante síntesis total es la que corresponde a la de los productos naturales denominados aculeatinas A y B, dos compuestos de tipo espiroacetálico aislados por Heilmann y colaboradores, quienes les asignaron las estructuras y configuraciones que se indican en la figura 1.14.⁷⁴ Nuestro grupo demostró

⁷¹ Echeverri, F.; Arango, V.; Quinones, W.; Torres, F.; Escobar, G.; Rosero, Y.; Archbold, R., *Phytochemistry* **2001**, 56, 881.

⁷² Garcia-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1447.

⁷³ (a) Murga, J.; Garcia-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7909.

(b) Murga, J.; Garcia-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7277.

⁷⁴ Heilmann, J.; Mayr, S.; Brun, R.; Rali, T.; Sticher, O., *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2939.

mediante síntesis total que las configuraciones asignadas por dichos autores a las aculeatinas A y B eran erróneas en la configuración del esteroacetálico y habían de ser intercambiadas, tal como se muestra en la figura 1.14.⁷⁵

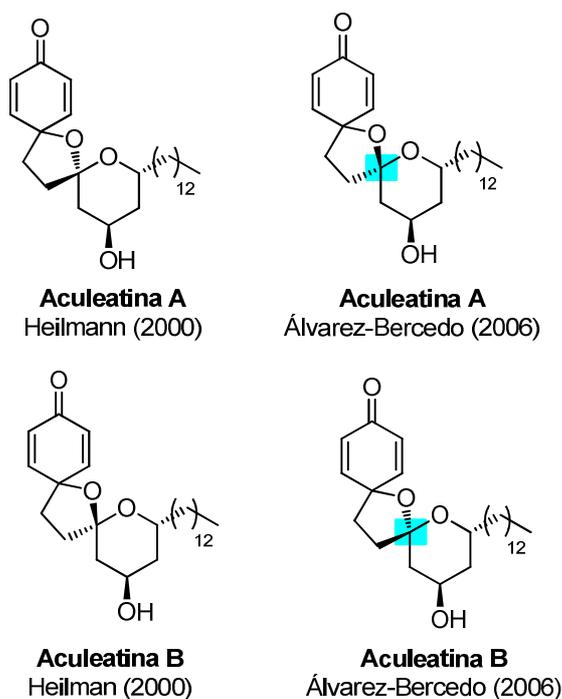


Figura 1.14. Estructuras originalmente propuestas para las aculeatinas A y B (izquierda), y correcciones estructurales efectuadas en nuestro grupo de investigación (derecha).

En 1975, Hendrickson definió como la “*síntesis ideal*” aquella que crea una molécula compleja en una secuencia de pasos de reacción en la que sólo se construyan enlaces carbono-carbono y que permita obtener directamente la molécula final con la funcionalidad correcta en todos sus carbonos.⁷⁶ Dentro de esta línea conceptual, Phil S. Baran es uno de los químicos sintéticos que

⁷⁵ Álvarez-Bercedo, P.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron* **2006**, 62, 9641.

⁷⁶ Hendrickson, J. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784.

más destaca en la actualidad por el desarrollo y aplicación de nuevas metodologías enfocadas a la consecución eficiente de una *síntesis ideal* según el concepto acuñado por Hendrickson. Baran ha profundizado en el concepto de síntesis ideal con el desarrollo y aplicación práctica de aspectos tales como economía atómica, economía redox y economía en pasos de síntesis, haciendo un particular énfasis en la minimización del uso de grupos protectores.^{77,78}

La síntesis total de productos naturales es una rama de la química orgánica que pone a prueba la capacidad de trabajo, la inventiva y el afán de superación de los investigadores a ella dedicados. Muy a menudo, el esquema sintético originalmente diseñado para la consecución de una síntesis debe replantearse y modificarse a fin de superar los problemas encontrados cuando aquél es llevado a la práctica en el laboratorio.⁷⁹

⁷⁷ Para profundizar en el concepto de síntesis ideal, véanse las citas siguientes: (a) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M., *Nature* **2007**, *446*, 404. (b) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W., *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010. (c) Gaich, T.; Baran, P. S., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.

⁷⁸ <http://www.scripps.edu/chem/baran/>

⁷⁹ Para más información y ejemplos a este respecto, véase: (a) Sierra, M. A.; de la Torre, M. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1538. (b) Sierra, M. A.; de la Torre, M. C., *Dead Ends and Detours: Direct Ways to Successful Total Synthesis*; Wiley-VCH. **2004**, Weinheim.

1.2. COMPUESTOS LACTÓNICOS DE ORIGEN NATURAL

La síntesis orgánica no sólo permite poner a prueba el poder de las nuevas reacciones y metodologías y comprobar la validez de las estructuras de los productos naturales, sino que muy a menudo es la única vía que posibilita la preparación de compuestos de alto interés biológico que no pueden ser obtenidos de fuentes naturales en las cantidades que requiere la investigación farmacológica.⁸⁰

Muchos productos naturales se caracterizan por poseer en su estructura una o más funciones de tipo lactónico. Este tipo de compuestos presentan un amplio espectro de propiedades biológicas, habiéndose encontrado en muchos de ellos actividad antibiótica, antiangiogénica, citotóxica, etc.⁸¹

El tamaño del anillo lactónico puede servir como un posible criterio para clasificar a las lactonas de origen natural. Se encuentran en fuentes naturales lactonas de tamaños muy diversos, desde las de anillo pequeño (4-6 eslabones) hasta las que tienen anillos de varias docenas de átomos. Aparte de ello, el carbonilo lactónico puede estar aislado o conjugado con uno o varios enlaces C=C exo o endocíclicos. La figura 1.15 muestra algunos tipos estructurales de lactonas de tamaño pequeño aisladas de fuentes naturales.⁸²

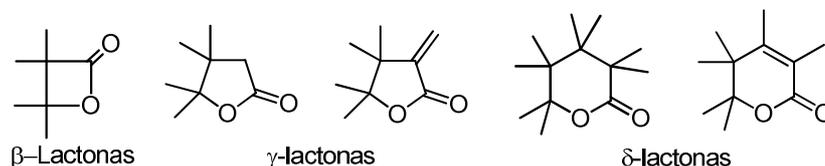


Figura 1.15. Estructuras generales para lactonas con anillo de pequeño tamaño.

⁸⁰ Croteau, R.; Kutchan, T. N.; Lewis, N. G., *Natural Products*, **2000**, American Society of Plant Physiologists Ed.

⁸¹ (a) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94; (b) Negishi, E.; Kotora, M., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707. (c) Collins, I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 1377. (d) Carter, N. B.; Nadany, A. E.; Sweeney, J. B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2324. (e) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.

⁸² (a) Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1989**, *55*, 1. (b) Dickinson, J. M., *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 71. (c) Collett, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1998**, *75*, 181. (d) Marco, J. A.; Carda, M.; Murga, J.; Falomir, E., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2929. (e) Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N., *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 668.

Muchos productos naturales que contienen anillos lactónicos de 4-6 eslabones exhiben un amplio abanico de propiedades farmacológicas, tales como inhibidores de la proteasa del VIH,⁸³ inductores de apoptosis⁸⁴ o antileucémicos,⁸⁵ y muchas otras propiedades farmacológicas interesantes.⁸⁶ Las características estructurales de esta clase de lactonas son muy variadas. En la figura 1.16 se indican a modo de ejemplo las estructuras de algunas lactonas de origen natural con tamaños de anillo lactónico de 4 a 6 eslabones.⁸⁷

⁸³ (a) Hagen, S. E.; Domagala, J. M.; Gajda, C.; Lovdahl, M.; Tait, B. D.; Wise, E.; Holler, T.; Hupe, D.; Nouhan, C.; Urumov, A.; Zeikus, G.; Zeikus, E.; Lunney, E. A.; Pavlovsky, A.; Gracheck, S. J.; Saunders, J. M.; Vander-Roest, S.; Brodfuehrer, J., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2319. (b) Chrusciel, R. A.; Strohbach, J. W., *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1097. (c) Agrawal, V. K.; Singh, J.; Mishra, K. C.; Khadikar, P. V.; Jaliwala, Y. A., *Arkivoc* **2006**, 162.

⁸⁴ (a) Inayat-Hussain, S. H.; Annuar, B. O.; Din, L. B.; Taniguchi, N., *Toxicol Lett.* **2002**, *131*, 153. (b) Inayat-Hussain, S. H.; Annuar, B. O.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Ross, D., *Toxicol in Vitro* **2003**, *17*, 433. (c) Chan, K. M.; Rajab, N. F.; Ishak, M. H. A.; Ali, A. M.; Yusoff, K.; Din, L. B.; Inayat-Hussain, S. H., *Chem.-Biol. Interact.* **2006**, *159*, 129.

⁸⁵ Kikuchi, H.; Sasaki, K.; Sekiya, J.; Maeda, Y.; Amagai, A.; Kubohara, Y.; Ohsima, Y., *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3203.

⁸⁶ (a) Stampwala, S. S.; Bunge, R. H.; Hurley, T. R.; Willmer, N. E.; Brankiewicz, A. J.; Steinman, C. E.; Smitka, T. A.; French, J. C., *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601. (b) Davis, R. M.; Richard, J. L., *Dev. Food Sci.* **1984**, *8*, 315. (c) Nagashima, H.; Nakamura, K.; Goto, T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *287*, 829. (d) Raelison, G. E.; Terreaux, C.; Queiroz, E. F.; Zsila, F.; Simonyi, M.; Antus, S.; Randriantsoa, A.; Hostettmann, K., *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3470. (e) Lewy, D. S.; Gauss, C.-M.; Soenen, D. R.; Boger, D. L., *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2005. (f) Larsen, A. K.; Escargueil, A. E.; Skladanowski, A., *Pharmacol. Ther.* **2003**, *99*, 167. (g) Richetti, A.; Cavallaro, A.; Ainis, T.; Fimiani, V., *Immunopharmacol. Immunotoxicol* **2003**, *25*, 441. (h) Koizumi, F.; Ishiguro, H.; Ando, K.; Kondo, H.; Yoshida, M.; Matsuda, Y.; Nakanishi, S., *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 603.

⁸⁷ Lipstatina: Weibel, E. K.; Hadvary, P.; Hochuli, E.; Kupfer, E.; Lengsfeld, H., *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1081. Partenólido: Govindachari, T. R.; Joshi, B. S.; Kamat, V. N., *Tetrahedron* **1965**, *21*, 1509. Kalanchósido: Rasoanaivo, P.; Galeffi, G.; Multari, M.; Nicoletti, M.; Capolongo, L., *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 539. Escabrólido E: Atallah, F.; Ahmed, A. F.; Su, J.-H.; Kuo, H.-K.; Sheu, J. H., *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 2079. Ratjadona: Schummer, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H., *Liebigs Annalen* **1995**, 685.

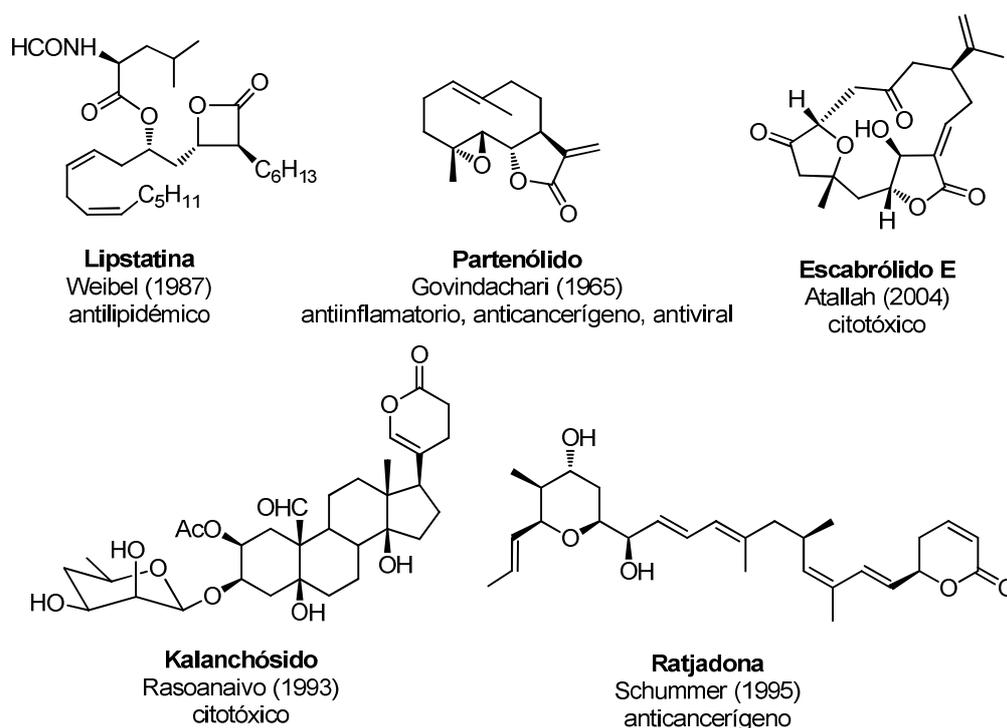


Figura 1.16. Algunos ejemplos de productos naturales con anillos lactónicos de 4 a 6 eslabones

En la literatura se ha descrito una amplia serie de metodologías para la síntesis de este tipo de compuestos, así como un elevado número de síntesis totales de productos naturales con importantes actividades biológicas que poseen en su estructura anillos lactónicos de tamaño pequeño.^{82d,88}

Los productos naturales que contienen anillos lactónicos de tamaño medio (8-11 eslabones) no son demasiado frecuentes.⁸⁹ El cefalosporólido D⁹⁰ y la

⁸⁸ Para más información véase: (a) McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S., *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 369. (b) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J. M., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225. (c) Kitson, R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9426. (d) Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N., *Drug Discovery Today* **2010**, 15, 668.

⁸⁹ Shiina, I., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 239.

⁹⁰ (a) Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Ratcliffe, A. H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 843. (b) Shiina, I.; Fukuda, Y.; Ishii, T.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **1998**, 831. (c) Reddy, G.; Kumar, R. S. C.; Sreedhar, E.; Babu, K. S.; Rao, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1723.

octalactina A⁹¹ son ejemplos de productos naturales con anillos lactónicos de tamaño medio. Por su parte, la halicholactona,⁹² y los antibióticos antimicina A₃⁹³ y griseoviridina⁹⁴ son ejemplos de productos naturales que contienen anillos lactónicos de 9 eslabones (véase la figura 1.17)⁹⁵ (véase la figura 1.17).

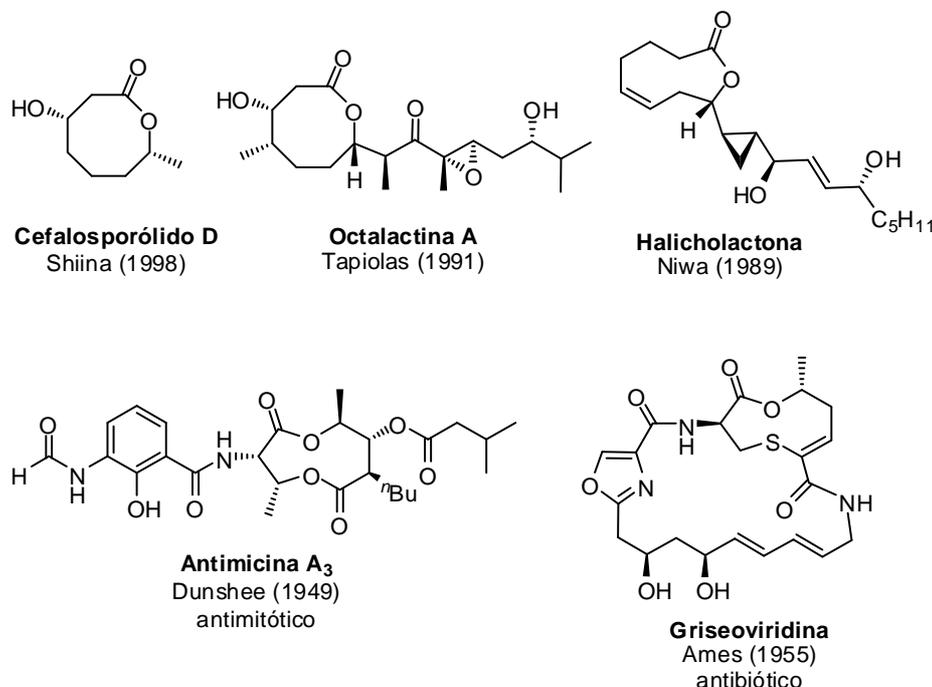


Figura 1.17. Algunos ejemplos de productos naturales con anillos de 8 ó 9 eslabones.

⁹¹ Tapiolas, D. M.; Roman, M.; Fenical, W.; Stout, T. J.; Clardy, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4682.

⁹² Niwa, H.; Wakamatsu, K.; Yamada, K., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4543.

⁹³ (a) Dunshee, B. R.; Leben, C.; Keitt, G. W.; Strong, F. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2436. (b) Nakayama, K.; Okamoto, F.; Harada, Y., *J. Antibiot. Ser. A.* **1956**, *9*, 63. (c) Watanabe, K.; Tanaka, T.; Fukuhara, K.; Miyairi, N.; Yonehara, H.; Umezawa, H., *J. Antibiot. Ser. A.* **1957**, *10*, 39. (d) Tener, G. M.; Bumpus, F. M.; Dunshee, B. R.; Strong, F. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1100. (e) van Tamelen, E. E.; Dickie, J. P.; Loomans, M. E.; Dewey, R. S.; Strong, F. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1639. (f) Nishii, T.; Suzuki, S.; Yoshida, K.; Kozue, A.; Tsunoda, T., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7829.

⁹⁴ (a) Birnbaum, G. I.; Hall, S. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1926. (b) Bycroft, B. W.; King, T. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 1996. (c) Meyers, A. I.; Lawson, J.; Amos, R. A., *Pur. Applied Chem.* **1982**, *54*, 2537. (d) Asano, T.; Adachi, Y., *J. Veter. Med. Science* **2006**, *68*, 555.

⁹⁵ Para más ejemplos, propiedades biológicas, aislamiento y síntesis de lactonas de 8 y 9 miembros véanse las siguientes revisiones: (a) Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911. (b) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Sano, M. K.; Longo, L. S. Jr., *Quim. Nova* **2008**, *31*, 885.

Muchas lactonas con anillos de 10 miembros han sido aisladas como metabolitos secundarios tanto de organismos terrestres como marinos (bacterias, hongos y plantas). Muchas lactonas de este tipo poseen interesantes actividades biológicas, lo que explica la abundancia de estudios sintéticos y farmacológicos.⁹⁶ La primera lactona de 10 miembros en ser aislada fue una cetolactona obtenida en 1942 del aceite esencial de la planta aromática *Jasminum grandiflorum* (jazmín).⁹⁷ Su estructura y su configuración absoluta fueron determinadas por Kitahara y colaboradores⁹⁸ en 1999 (véase la figura 1.18).

El diplodiárido A se aisló en 1975 y fue la primera lactona de 10 miembros para la que se describieron propiedades biológicas⁹⁹ (véase la figura 1.18).



Figura 1.18

El aspinolido C,¹⁰⁰ la mueggelona,¹⁰¹ la microcarpalida¹⁰² y el Sch 642305,¹⁰³ constituyen otros ejemplos de compuestos de origen natural con anillos lactónicos de 10 eslabones (véase la figura 1.19).

⁹⁶ Ishigami, K., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, *73*, 971. Para revisiones sobre aspectos sintéticos, biosintéticos o farmacológicos de lactonas de 10 eslabones, véase: (a) Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M., *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 365. (b) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Longo, L. S. Jr., *Synthesis* **2007**, 3261. (c) Ghosh, S.; Vengal, R., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6937.

⁹⁷ Naves, Y. R.; Grampoloff, A. V., *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1500.

⁹⁸ Inoue, M.; Nishi, T.; Kitahara, T., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1122.

⁹⁹ Ishida, T.; Wada, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 209.

¹⁰⁰ Fuchser, J.; Zeeck, A., *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 87.

¹⁰¹ Papendorf, O.; König, G. M.; Wright, A. D.; Chorus, M.; Oberemm, A., *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1298.

¹⁰² Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y.; Mooberry, S. L.; Hemscheidt, T., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3479.

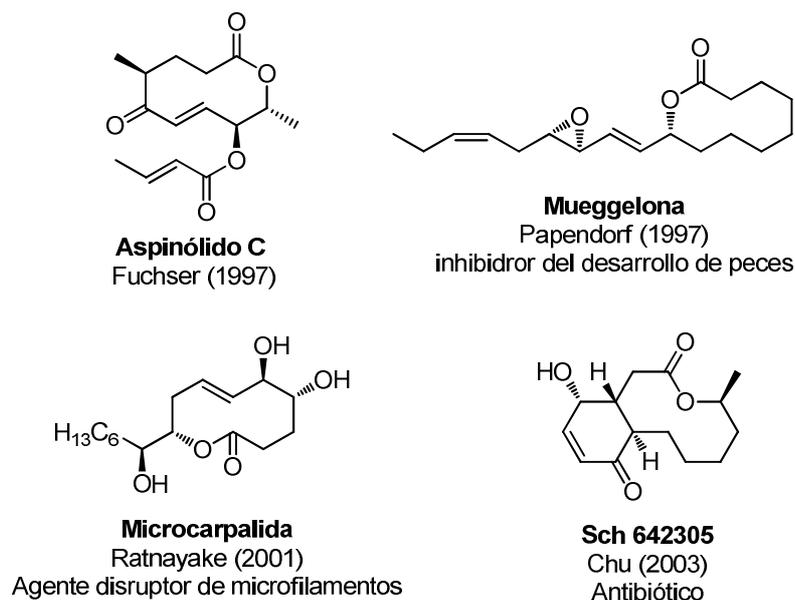


Figura 1.19

De entre las lactonas de origen natural con tamaños lactónicos de 11 eslabones cabe mencionar el suspensólido, una feromona de los machos de la mosca *Anastrepha suspensa*,¹⁰⁴ la monocrotalina, dilactona hepatotóxica aislada de diversas especies de *Crotalaria*¹⁰⁵ (es además el alcaloide más abundante en este género de plantas), y la asperciclida A,¹⁰⁶ metabolito de origen fúngico (figura 1.20).

¹⁰³ Chu, M.; Mierzwa, R.; Xu, L., He, L.; Terracciano, J.; Patel, M.; Gullo, V.; Black, T.; Zhao, W.; Chan, T.-M.; McPhail, A. T. J. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1527.

¹⁰⁴ Chuman, T.; Sivinski, J.; Heath, R. R., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6565.

¹⁰⁵ Jones, A. J.; Culvenor, C. C. J.; Smith, L. W., *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1173.

¹⁰⁶ Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Polishook, J. D.; Dombrowski, A. W.; Zweerink, H., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7605.

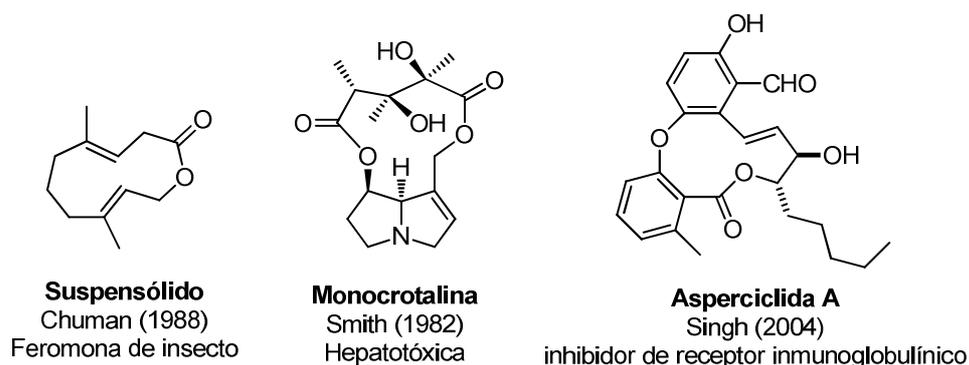


Figura 1.20. Algunos ejemplos de productos naturales con anillos de 11 eslabones.

En cuanto a lactonas de 12 eslabones se puede citar la espinocina A, compuesto de propiedades insecticidas cuya estructura se representa en la figura 1.21.¹⁰⁷

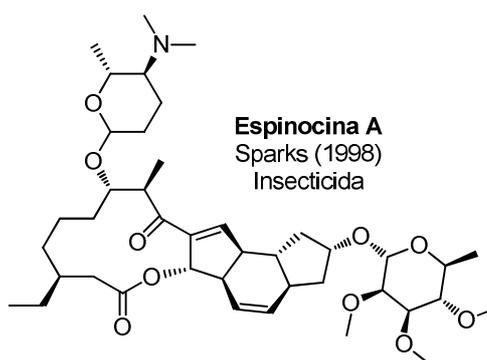


Figura 1.21

Otro compuesto de origen natural que contiene un anillo lactónico de 12 eslabones es la micolactona F,¹⁰⁸ cuya estructura se dibuja en la figura 1.22.

¹⁰⁷ Sparks, T. C.; Thompson, G. D.; Kirst, H. A.; Hertlein, M. B.; Larson, L. L.; Worden, T. V.; Thibault, S. T., *J. Econ. Entomol.* **1998**, *91*, 1277.

¹⁰⁸ Ranger, B. S.; Mahrous, E. A.; Mosi, L.; Adusumilli, S.; Lee, R. E.; Colorni, A.; Rhodes, M.; Small, P. L. C., *Infect. Immun.* **2006**, *74*, 6037.

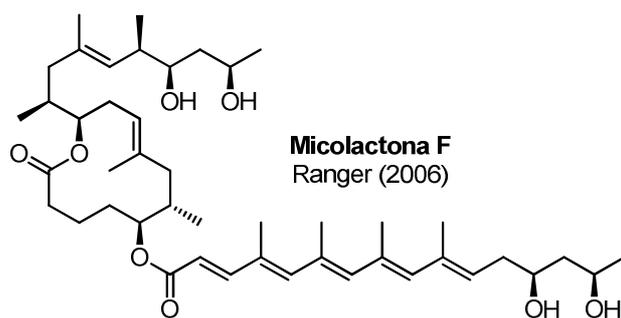


Figura 1.22

El aislamiento y las propiedades biológicas, así como la síntesis total de lactonas naturales con anillos de 11 y 12 eslabones han sido revisados en diferentes publicaciones.^{96,109}

Los compuestos que contienen anillos lactónicos con más de 12 eslabones se agrupan genéricamente bajo el nombre de macrólidos. Este término se asoció originalmente a los antibióticos macrolactónicos glicosídicos tales como la eritromicina¹¹⁰ y la tilosina¹¹¹ (véase la figura 1.23), aislados de diversas especies de bacterias u hongos.

¹⁰⁹ Pospíšil, J.; Müller, C.; Fürstner, A., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5956.

¹¹⁰ (a) McGuire, J. M.; Bunch, R. L.; Anderson, R. C.; Boaz, H. E.; Flynn, E. H.; Powell, H. M.; Smith, J. W., *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 28. (b) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. -W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.

¹¹¹ Knothe, H., *Infection* **1977**, *5*, 183.

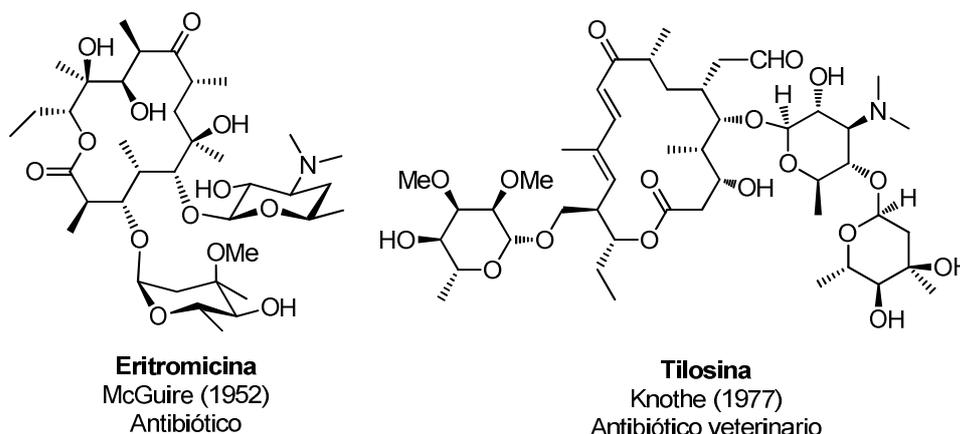


Figura 1.23. Macrólidos con propiedades antibióticas.

Muchos macrólidos han llamado la atención por sus importantes actividades biológicas, sobre todo antibióticas¹¹² y anticancerígenas.¹¹³

De entre los macrólidos biológicamente activos cabe mencionar la rapamicina^{53a,114} y las espongistatinas,¹¹⁵ sustancias que actúan sobre la

¹¹² Para revisiones sobre actividad antibiótica de macrólidos, véase: (a) Henninger, T. C., *Exp. Opin. Therap. Patents* **2003**, *13*, 787. (b) Labro, M. T., *Exp. Opin. Pharmacother.* **2004**, *5*, 541. (c) Bermudez, L. E.; Yamazaki, Y., *Curr. Pharmaceutical Design* **2004**, *10*, 3221. (d) Shinkai, M.; Henke, M. O.; Rubin, B. K., *Pharmacol. Therapeu.* **2008**, *117*, 393. (e) Lopez-Boado, Y. S.; Rubin, B. K., *Curr. Opin. Pharmacol.* **2008**, *8*, 286. (f) Manki, A. S., *Curr. Opin. Microbiol.* **2008**, *11*, 414. (g) Maimon, N.; Lipton, J. H.; Chan, C. K. N., *Bone Marrow Transplant* **2009**, *44*, 69. (h) Murphy, D. M.; Forrest, I. A.; Curran, D., *Exp. Opin. Investig. Drugs* **2010**, *19*, 401. (i) Ma, C.; Ma, S., *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 272. Para reviews sobre la actividad anticancerígena de los macrólidos, ver: (j) Monks, N. R.; Lerner, C.; Henriques, A. T., *J. Experim. Marine Biol. Ecol.* **2002**, *281*, 1. (k) Yang, Z. Q.; Geng, X. D.; Solit, D., *J. Ame. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881. (l) El-Sayed, K. A.; Youssef, D. T. A.; Marchetti, D., *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 219. (m) Cribiu, R.; Jager, C.; Nevado, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8780. (n) Altmann, K. H.; Cachoux, F.; Feyen, F., *Chimie* **2010**, *64*, 8. (o) Munic, V.; Kelneric, Z.; Mikac, L., *Eur. J. Pharm. Sci.* **2010**, *41*, 86.

¹¹³ (a) Doggrell, S. A., *Expert Opin. Pharmacother.* **2006**, *7*, 225. (b) Buhaescu, I.; Izzedine, H.; Covic, A., *Therapeutic Drug Monitoring* **2006**, *28*, 577. (c) Vivarelli, M.; Vetrone, G.; Zanello, M., *Transplant Int.* **2006**, *19*, 1022. (d) Augustine, J. J.; Bodziak, K. A.; Hricik, D. E., *Drugs* **2007**, *67*, 369. (e) Hartford, C. M.; Ratain, M. J., *Clin. Pharm. & Ther.* **2007**, *82*, 381. (f) Harrison D. E.; Strong, R.; Sharp, Z. D., *Nature* **2009**, *460*, 392.

¹¹⁴ Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N., *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721.

¹¹⁵ (a) Jacobs, M. F.; Kitching, W., *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 395. (b) Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P. C. R., *Chimie* **2008**, *11*, 1382.

proteína tubulina, lo que las convierte en sustancias con potencial actividad anticancerígena (véase la figura 1.24).

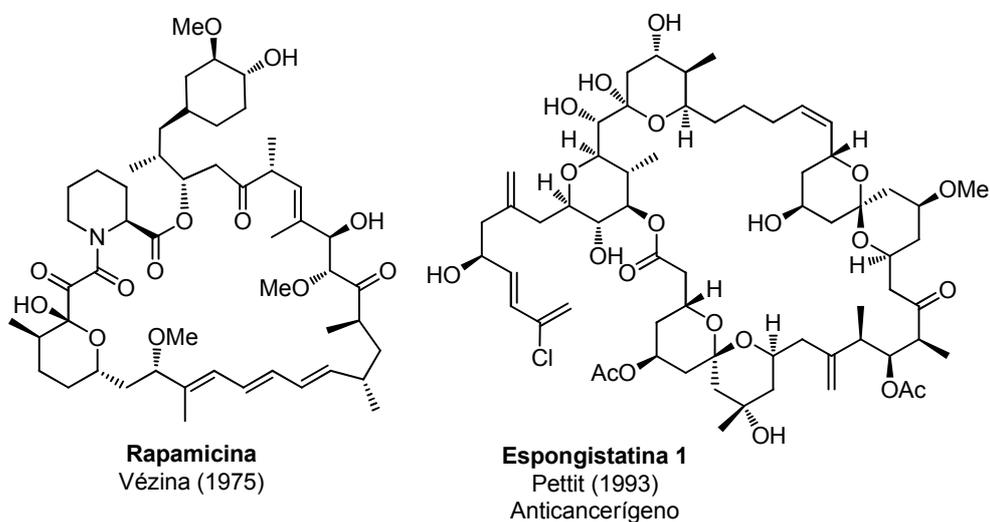


Figura 1.24. Estructuras de la rapamicina y de la espongistatina 1.¹¹⁶

Las quinolidomicinas son macrólidos de origen natural con un anillo lactónico de 60 eslabones, el tamaño más grande descrito hasta la fecha para un producto natural. Sus estereoquímicas relativas y absolutas no han sido aún aclaradas. La estructura parcial de uno de ellos, la quinolidomicina A₁, se indica en la figura 1.25.^{117,118}

¹¹⁶ Pettit, R. G.; Cichacz, Z. A.; Gaol, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooperl, J. N. A., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302.

¹¹⁷ (a) Hayakawa, Y.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Seto, H., *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1563. (b) Hayakawa, Y.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Seto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3014.

¹¹⁸ Para revisiones sobre síntesis de macrólidos, véase: (a) Nicolaou, K. C., *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683. (b) Yamaguchi, M., *J. Syn. Org. Chem. Jap.* **1980**, *22*. (c) Meng, Q. C.; Hesse, M., *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 107. (d) Norcross, R. D.; Paterson, I., *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041. (e) Fürstner, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 943. (f) Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B., *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1339. (g) Tatsuta, K., *Proc. Jap. Acad. Ser. B-Phys. Biol. Sci.* **2008**, *84*, 87. (h) Gerber-Lemaire, S.; Vogel, P., *Compt. Rend. Chim.* **2008**, *11*, 1382. (i) La Clair, J., *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 969. (j) Jarikote, D. V.; Murphy, P. V., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4959.

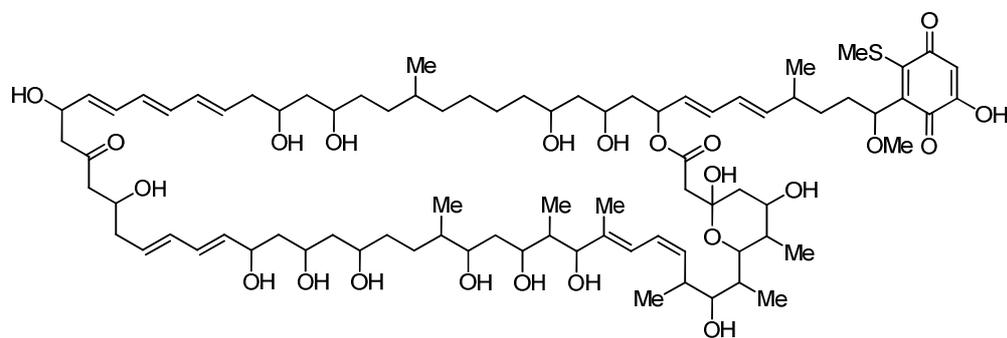


Figura 1.25. Estructura parcial de la quinolidomicina A₁.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Como se ha descrito en el capítulo anterior, los compuestos lactónicos de origen natural presentan un amplio espectro de propiedades biológicas,¹¹⁹ lo que convierte a este tipo de compuestos en moléculas objetivo de muchos grupos dedicados a la síntesis orgánica. En nuestro grupo se viene desarrollando desde hace varios años una línea de investigación enfocada a la síntesis de lactonas de origen natural con diversos tamaños de anillo. Así por ejemplo, la muricatacina,¹²⁰ la goniofufurona y el cardiobutanólido¹²¹ son γ -lactonas recientemente sintetizadas en nuestro grupo (véase la figura 2.1).

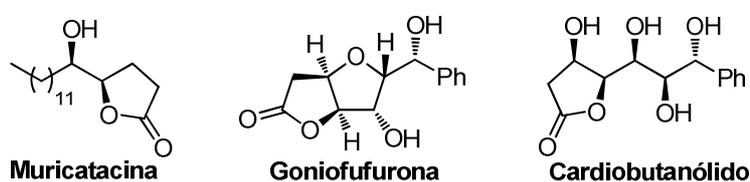


Figura 2.1. γ -lactonas sintetizadas en nuestro grupo.

¹¹⁹ Las siguientes propiedades farmacológicas han sido observadas, entre otras adicionales, en lactonas de diversos tipos estructurales: (a) efectos vasodilatadores y antiarrítmicos: (Leite, L.; Jansone, D.; Veveris, M.; Cirule, H.; Popelis, Y.; Melikyan, G.; Avetisyan, A.; Lukevics, E., *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 859). (b) inhibición de la transcripción del factor NF-KB: (Heinrich, M., *Phytother. Res.* **2000**, *14*, 479; Heinrich, M., *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 141). (c) reacciones alérgicas eczematosas: (Reider, N.; Komericki, P.; Hausen, B. M.; Fritsch, P.; Aeerer, W., *Contact Dermatitis* **2001**, *45*, 269; Schempp, C. M.; Schopf, E.; Simon, J. C., *Hautarzt* **2002**, *53*, 93). (d) inhibición ribonucleotica de la reductasa: (Hakimelahi, G. H.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Sambaiah, T.; Zhu, J. L.; Ethiraj, K. S.; Pasdar, M.; Hakimelahi, S., *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 207). (e) efectos anti-inflamatorios (Siedle, B.; Cisielski, S.; Murillo, R.; Loser, B.; Castro, V.; Klaas, C. A.; Hucke, O.; Labahn, A.; Melzig, M. F.; Merfort, I., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2855). (f) citotoxicidad: (Lee, K. H.; Huang, B. R., *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 333; Hilmi, F.; Gertsch, J.; Bremner, P.; Valovic, S.; Heinrich, M.; Sticher, O.; Heilmann, J., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3659). (g) Otras propiedades: (Ishigami, K., *Biosci. Biotech. Biochem.* **2009**, *73*, 971; Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N.; Darwiche, N., *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 668).

¹²⁰ Carda, M.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Villanueva, A.; Marco, J. A., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2649.

¹²¹ Ruiz, P.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713.

Ejemplos de lactonas con anillo hexagonal (piranonas) sintetizadas en nuestro grupo son malingólido,¹²² tanikólido,¹²³ boronólido,¹²⁴ espicigerólido,¹²⁵ hiptólido,¹²⁶ anamarina,¹²⁷ passifloricina^{73,128} y dodoneina,¹²⁹ cuyas estructuras se indican en la figura 2.2.

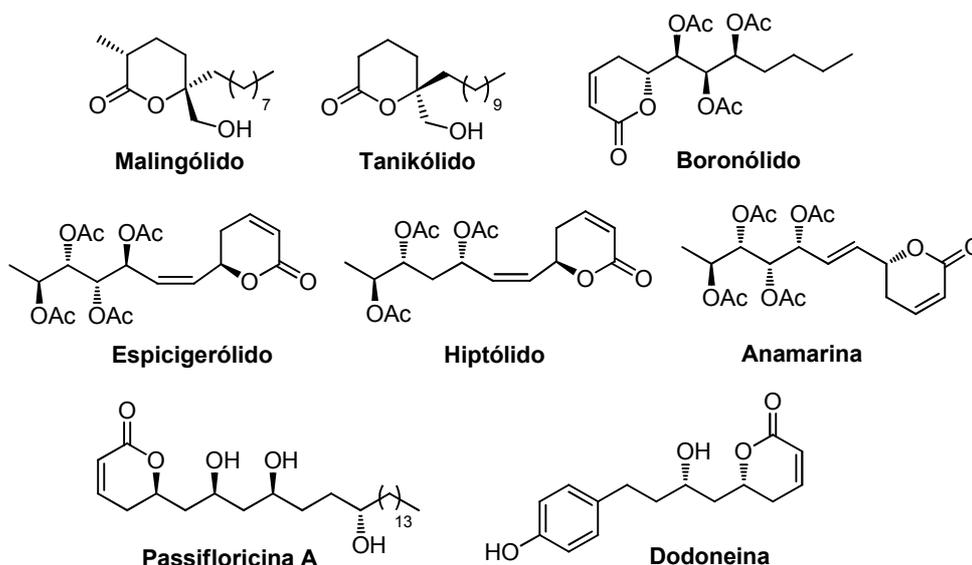


Figura 2.2. δ -Lactonas sintetizadas en nuestro grupo.

Nuestro grupo ha conseguido también síntesis de productos naturales con anillos lactónicos de 10 eslabones, tales como microcarpalida,¹³⁰ lethaloxina¹³¹ y el compuesto denominado Sch 642305¹³² (véase la figura 2.3).

¹²² Carda, M.; Castillo, E.; Rodríguez, S.; Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5511.

¹²³ Carda, M.; Rodríguez, S.; Castillo, E.; Bellido, A.; Díaz-Oltra, S.; Marco, J. A., *Tetrahedron* **2003**, 59, 857.

¹²⁴ Carda, M.; Rodríguez, S.; Segovia, S.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6560.

¹²⁵ Falomir, E.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 539.

¹²⁶ Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1737.

¹²⁷ Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron* **2004**, 60, 2979.

¹²⁸ Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7277.

¹²⁹ Álvarez-Bercedo, P.; Falomir, E.; Murga, J.; Marco, J. A., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4015.

¹³⁰ Murga, J.; Falomir, F.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Org. Lett.* **2002**, 4, 3447.

¹³¹ García-Fortanet, J.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9822.

¹³² García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron* **2007**, 63, 12131.

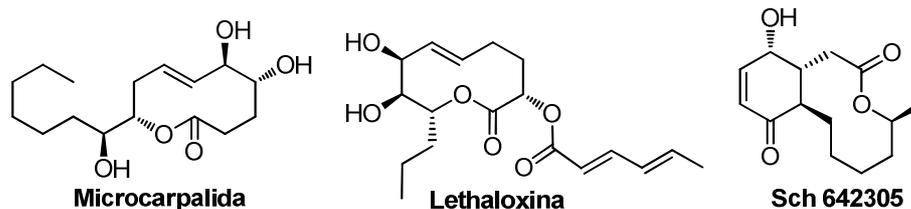


Figura 2.3. Decanólidos sintetizados en nuestro grupo.

En el campo de los macrólidos, nuestro grupo ha publicado recientemente la síntesis del compuesto denominado FD-891¹³³ (véase la figura 2.3), que contiene un anillo lactónico de 16 eslabones.

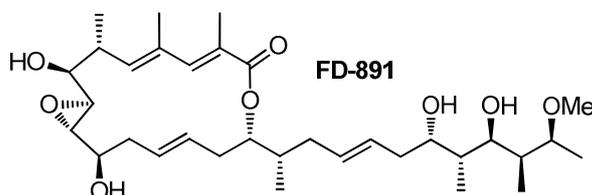


Figura 2.4. Macrolactona sintetizada en nuestro grupo.

Se han preparado asimismo análogos no naturales de algunas de las lactonas naturales anteriores, con el objetivo de relacionar las actividades biológicas del producto natural con las de sus análogos sintéticos. Este fue el caso del espicigerólido, del cual se sintetizaron en nuestro grupo tres análogos. Las actividades citotóxicas de los cuatro compuestos se estudiaron en colaboración con el grupo del profesor R. Pereda-Miranda, del departamento de Farmacia de la Universidad Nacional Autónoma de México.¹³⁴

En el caso de la passifloricina, se prepararon análogos simplificados que luego fueron investigados en relación con su actividad antimalárica y anti-

¹³³ (a) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; J. A. Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7499. (b) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; J. A. Marco, J. A., *Synlett* **2004**, 2830. (c) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2695.

¹³⁴ Falomir, E.; Murga, J.; Ruiz, P.; Carda, M.; Marco, J. A.; Pereda-Miranda, M.; Fragoso-Serrano, R.; Cerda-García-Rojas, C. M., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5672.

Leishmania por el grupo del profesor F. Echeverri, en el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia).¹³⁵

En el curso de la síntesis del FD-891 se obtuvo también el isómero Z en uno de los enlaces olefínicos del anillo. Se investigaron las actividades citotóxicas del FD-891 y de su isómero Z en colaboración con el grupo del profesor F. Díaz, del Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC, Madrid).¹³⁶

2.1. Síntesis de aspergillidas A y B

En el año 2008, Kusumi y colaboradores publicaron las estructuras de las aspergillidas A, B y C, metabolitos aislados de cepas del hongo de origen marino *Aspergillus ostianus*, cultivadas en un medio químicamente modificado.¹³⁷ Las estructuras de estos nuevos compuestos, que mostraron ser citotóxicos contra células de leucemia linfocítica en ratones, se establecieron originalmente como se indican en la figura 2.5,



Figura 2.5. Estructuras de las aspergillidas A, B y C según Kusumi y colaboradores.

Las estructuras de estos nuevos metabolitos presentan algunos rasgos poco usuales, tales como la presencia de un anillo lactónico de 14 eslabones que lleva insertado un anillo tetrahidropiránico que no forma parte de una función hemiacetálica o acetálica. Esta particularidad estructural sólo la

¹³⁵ Cardona, W.; Quiñones, W.; Robledo, S.; Vélez, I. D.; Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Cardona, D.; Echeverri, F., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4086.

¹³⁶ García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A.; Matesanz, R.; Díaz, J. F.; Barasoain, I., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5060.

¹³⁷ Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, S.; Namikoshi, M.; Ooi, T.; Kusumi, T., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 225.

exhiben otros dos productos naturales descritos hasta la fecha: el neopeltólido¹³⁸ y la pochonina J¹³⁹ (véase la figura 2.6).

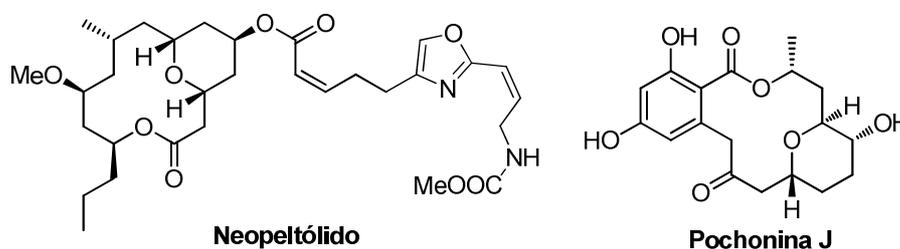


Figura 2.6

En el momento de iniciar esta Tesis Doctoral no se había publicado aún ninguna síntesis de aspergillidas. Este hecho, unido a lo inusual de sus estructuras y a sus interesantes propiedades biológicas, explica el que la síntesis total de las aspergillidas A y B constituyera el primer objetivo para esta Tesis.

2.2. Estudios de la actividad citotóxica de las aspergillidas A, B y análogos

Con el fin de caracterizar mejor el perfil biológico de estos dos macrólidos naturales y otros análogos obtenidos en su síntesis, nos propusimos como segundo objetivo llevar a cabo estudios citotóxicos de las macrolactonas tanto naturales como sintéticas obtenidas a fin de establecer relaciones entre las estructuras y sus actividades biológicas.

¹³⁸ Wright, J. A. E.; Botelho, C.; Guzman, E.; Harmody, D.; Linley, P.; McCarthy, P. J.; Pitts, T. P.; Pomponi, A.; Reed, J. K., *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 412. La estructura publicada en este trabajo ha sido corregida mediante síntesis: Gallon, J.; Reymond, S.; Cossy, J. C., *R. Chim.* **2008**, *11*, 1463. Para síntesis recientes de neopeltólido véase: (a) Custar, D. W.; Zabawa, T. P.; Hines, J.; Crews, C. M.; Scheidt, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12406. (b) Guinchard, X.; Roulland, E., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4700. (c) Fuwa, H.; Saito, A.; Sasaki, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3041.

¹³⁹ Shinonaga, H.; Kawamura, Y.; Ikeda, A.; Aoki, M.; Sakai, N.; Fujimoto, N.; Kawashima, A., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 108.

2.3. Síntesis de estagonólido G

En el año 2007, Yuzikhin y colaboradores aislaron del hongo patógeno *Stagonospora cirsi* Davis un metabolito lactónico de 10 eslabones al que denominaron estagonólido A.¹⁴⁰ Poco tiempo después, en el año 2008, Evidente y colaboradores publicaron en dos trabajos sucesivos las estructuras de los estagonólidos A-F¹⁴¹ y de los estagonólidos G-I,¹⁴² aislados también del hongo *S. cirsi* (figura 2.7).

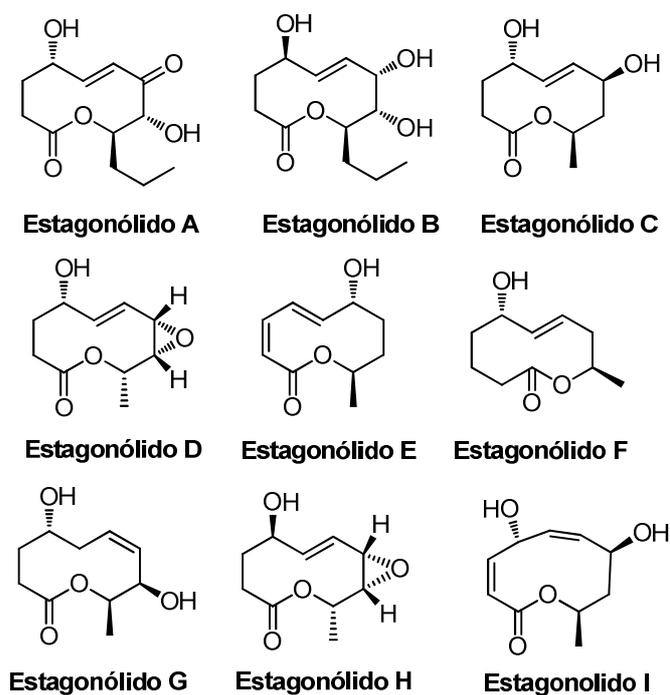


Figura 2.7

¹⁴⁰ Yuzikhin, O.; Mitina, G.; Berestetskiy, A., *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7707.

¹⁴¹ Evidente, A.; Cimmino, A.; Berestetskiy, A.; Mitina, G.; Andolfi, A.; Motta, A., *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 31.

¹⁴² Evidente, A.; Cimmino, A.; Berestetskiy, A.; Andolfi, A.; Motta, A., *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1897.

El grupo de Evidente demostró que el estagonólido A mostraba alta fitotoxicidad contra *Cirsium arvense* y contra *Sonchus arvensis*, así como fitotoxicidad débil contra *Colpoda steinii*, al igual que el estagonólido C. Los estagonólidos B, D, E y F no mostraron fitotoxicidad. Del resto de compuestos, el estagonólido H es el más fitotóxico contra *C. arvense*, mientras que el estagonólido I es moderadamente tóxico y el G no muestra fitotoxicidad.

Como continuación a la línea de investigación orientada a la síntesis de lactonas, y en particular de aquellas con anillo de 10 eslabones, se eligió como tercer objetivo para esta Tesis la síntesis del estagonólido G.

3. SÍNTESIS DE ASPERGILLIDA B

3. SÍNTESIS DE ASPERGILLIDA B

3.1. INTRODUCCIÓN

Los microorganismos marinos son una reconocida fuente de productos naturales que presentan una amplia gama de actividades farmacológicas.¹⁴³ En concreto, los hongos filamentosos de origen marino han generado interés debido a su producción de metabolitos secundarios activos.¹⁴⁴ De entre estos organismos cabe destacar a los aislados del género *Aspergillus*, del cual se conocen más de 200 especies.¹⁴⁵ En 2003, H. Kobayashi y colaboradores aislaron del hongo marino *Aspergillus ostianus*, encontrado en una especie no identificada de esponja marina, los cuatro metabolitos bactericidas cuyas estructuras se indican en la figura 3.1.¹⁴⁶

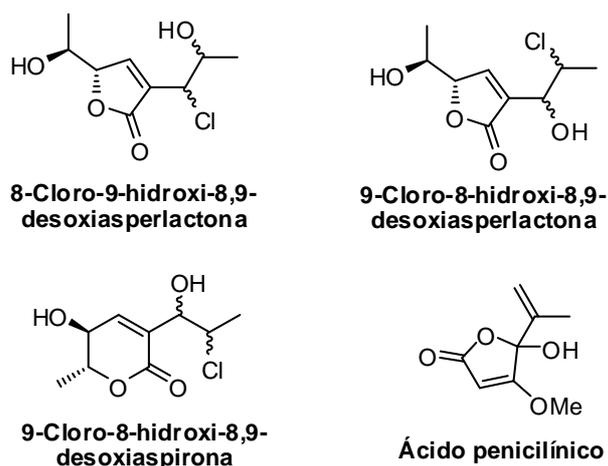


Figura 3.1. Primeros metabolitos aislados del hongo *Aspergillus ostianus*.

¹⁴³ Bugni, T. S.; Ireland, C. M., *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 143.

¹⁴⁴ (a) Davidson, B. S., *Curr. Opin. Biotechnol.* **1995**, 6, 284. (b) Liberra, K., *Pharmazie* **1995**, 50, 583. (c) Pietra, F., *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 453. (d) Kelecom, A., *Ann. Brazil Acad.* **2002**, 74, 151. (e) Proksh, P.; Edrada, R. A.; Ebel, R., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 59, 125.

¹⁴⁵ www.aspergillus.org.uk

¹⁴⁶ Namikoshi, M.; Negishi, R.; Nagai, H.; Dmitrenok, A.; Kobayashi, H., *J. Antibiot.* **2003**, 56, 755.

De los cuatro compuestos aislados, tres contienen un átomo de cloro en su estructura, el cual podría quizás tener su origen en la apertura de un anillo de epóxido por los iones cloruro presentes en el agua de mar. Para comprobar esta deducción, y obtener a su vez metabolitos bromados, Kusumi y colaboradores cultivaron una cepa de *Aspergillus ostianus* en un medio que contenía bromuro de sodio. Al aislar los metabolitos, no se encontraron compuestos bromados, sino que se aislaron tres nuevos compuestos diferentes de los aislados inicialmente.¹³⁷ Estos tres nuevos compuestos fueron nombrados como aspergillidas A, B y C por Kusumi y colaboradores, quienes asignaron estructuras a estos compuestos mediante la aplicación de técnicas espectroscópicas de RMN 1D/2D y de espectrometría de masas. Según su propuesta estructural (figura 3.2), las aspergillidas A y B son epímeros en el carbono C13, mientras que la aspergillida C es casi idéntica a la aspergillida A, salvo por la presencia de un enlace olefínico extra (C5=C6) en el anillo tetrahidropiránico.



Figura 3.2. Estructuras de las aspergillidas A, B y C según Kusumi y colaboradores.

Antes de que estos autores publicaran las estructuras de las aspergillidas, se podían encontrar en la literatura científica variados ejemplos de macrólidos de 14 miembros, tales como las cineromicinas,¹⁴⁷ las albociclinas¹⁴⁸ y las pikromicinas.¹⁴⁹ Sin embargo, las aspergillidas A, B y C pertenecen a un tipo

¹⁴⁷ (a) Miyairi, N.; Takashima, M.; Shimizu, K.; Sakai, H., *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, *19*, 562. (b) Schiewe, H.-J.; Zeeck, A., *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 635.

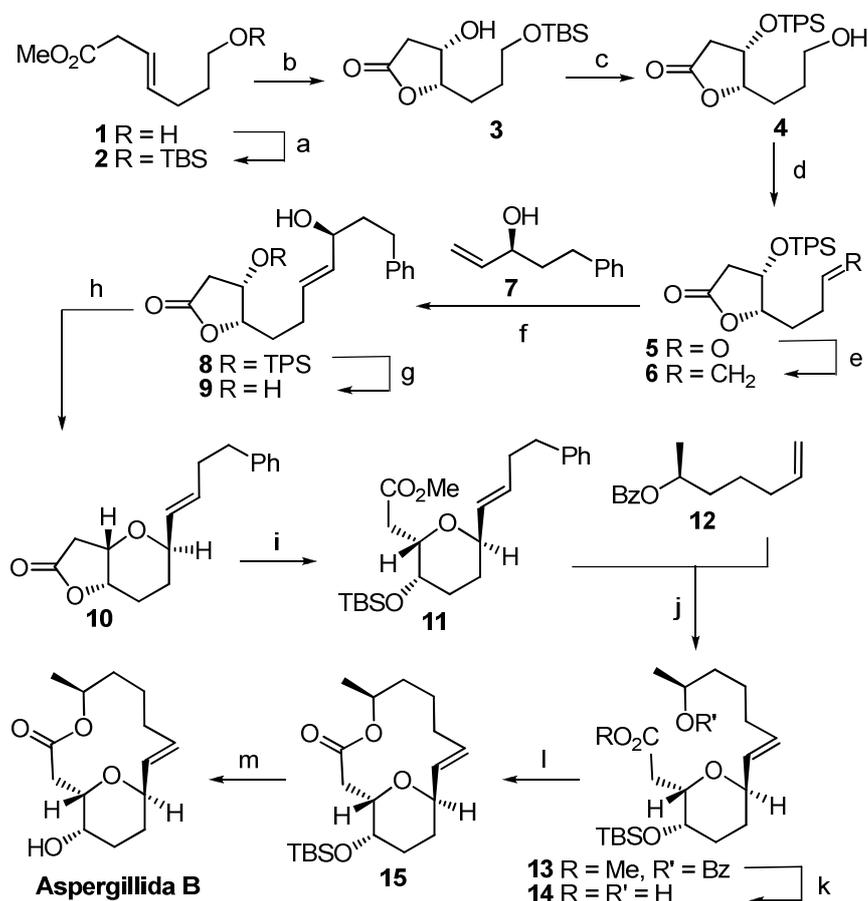
¹⁴⁸ (a) Nagahama, N.; Suzuki, M.; Awataguchi, S.; Okuda, T., *J. Antibiot. Ser. A* **1967**, *20*, 261. (b) Harada, K.; Nishida, F.; Takagi, H.; Suzuki, M., *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1187.

¹⁴⁹ (a) Muxfeldt, H.; Shrader, S.; Hansen, P.; Brockmann, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4748. (b) Majer, J.; McAlpine, J. B.; Egan, R. S.; Corcoran, J. W., *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 769. (c) Lee, S.

comparativamente poco frecuente de macrólido que contiene un anillo tetrahidropiránico insertado en el ciclo lactónico de 14 eslabones, pero sin que dicho anillo fuera generado a través de una acetalización intramolecular. Esta particular característica estructural sólo la muestran otros dos macrólidos de los descritos hasta la fecha, el neopeltólido,¹³⁸ y la pochonina J¹³⁹ (véase la figura 2.6).

Las pruebas de citotoxicidad de las aspergillidas A, B y C contra leucemia linfocítica en células de ratón (L1210) mostraron un valor de DL₅₀ de 2.1, 71.0 y 2.0 µg/mL, respectivamente.

Para la síntesis de lo que resultó ser finalmente la aspergillida B, Uenishi y Hande emplearon como compuesto de partida el (*E*)-7-hidroxihept-3-enoato de metilo **1**.



Esquema 3.1. Síntesis de Uenishi y Hande de aspergillida B.

Reactivos y condiciones: (a) TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, t.a., 3 h (100%); (b) AD-mix- α , CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH:H₂O (1:1), 0°C, 20 h (89%); (c) TPSCl, imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, t.a., 36 h, luego al crudo BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -10°C, 1.5 h (91%); (d) oxidación de Swern (98%); (e) Ph₃PCH₂, tolueno, -40 a 0°C, 30 min. (57%); (f) Grubbs-II (cat.), CHCl₃, 40°C, 2 h (63%); (g) TBAF, THF, -10°C, 15 min. (74%); (h) PdCl₂(CH₃CN)₂ (cat.), THF, 0°C, 45 min. (76%); (i) MeONa, MeOH, 0°C, 30 min., luego al crudo TBSOTf, 2,6-lutidina, CH₃CN, -20°C, 20 min. (60%); (j) Grubbs II (cat.), CH₂Cl₂, reflujo, 2.5 h (73%); (k) NaOH ac., MeOH, t.a., 24 h (91%); (l) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, THF, t.a., 1.5 h, luego **14**, DMAP, tolueno, adición lenta, 50°C (86%); (m) TBAF, THF, t.a., 3 h (96%).

El éster **1** fue primero sililado y luego convertido directamente en la β -hidroxi- γ -lactona **3** en las condiciones de dihidroxilación asimétrica de Sharpless (esquema 3.1).¹⁵¹ Tras la sililación del hidroxilo secundario, desililación selectiva del hidroxilo primario y oxidación, se obtuvo la lactona **5**, que se transformó luego en la lactona olefínica **6** mediante metilación de Wittig. La metátesis cruzada de **6** con el alcohol insaturado **7**¹⁵² proporcionó estereoselectivamente el *E*-alqueno **8**, que por desililación se convirtió en la dihidroxilactona insaturada **9**.

El paso clave de la síntesis fue la construcción del anillo tetrahidropiránico mediante ciclación de tipo S_N2' en el compuesto **9**. Esta transformación se llevó a cabo mediante catálisis con PdCl₂(MeCN)₂ y proporcionó el compuesto tetrahidropiránico **10**¹⁵³ con buenos rendimientos y excelente proporción diastereomérica.

La metanólisis del anillo lactónico, seguida de sililación, condujo al éster **11**, que se sometió a una nueva reacción de metátesis cruzada con el benzoato de (*S*)-6-hepten-2-ilo (**12**), utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación (**Grubbs-II**, para la estructura de este catalizador véase la Tabla 3.1). Esta reacción proporcionó el *E*-diéster **13**, que se hidrolizó al secoácido **14**. La macrolactonización de éste último, seguida de desililación, proporcionó la aspergillida B.

Para la síntesis del compuesto epimérico en C13, que supuestamente debería haber correspondido a la aspergillida B, el grupo de Uenishi aplicó la misma ruta sintética de antes pero empleando el benzoato de (*R*)-6-hepten-2-ilo en la reacción de metátesis cruzada. Las propiedades de este compuesto tampoco se correspondieron con las de la aspergillida A ni con las de ningún otro compuesto natural descrito hasta ese momento.

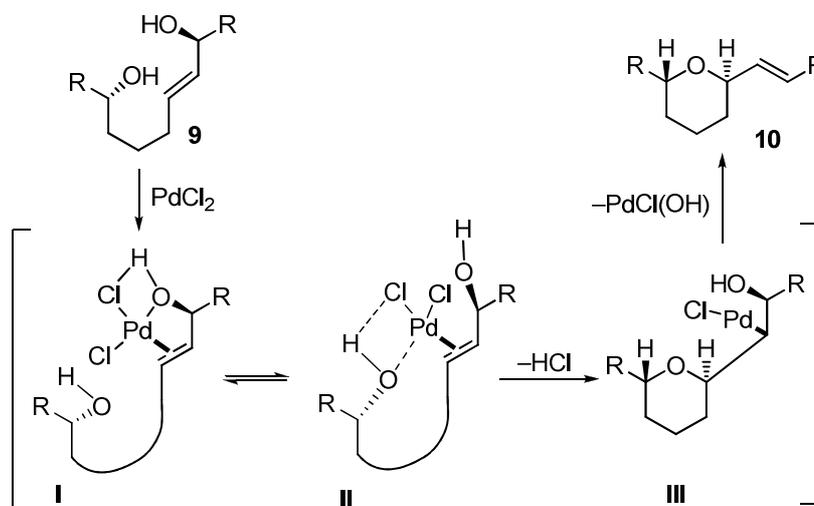
El método empleado para la formación del anillo tetrahidropiránico, la ciclación del dialcohol olefínico **9** catalizada por un complejo de Pd(II), merece

¹⁵¹ Para la síntesis de esta lactona véase: Pak, C. S.; Lee, E.; Lee, G. H., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1523.

¹⁵² Para la síntesis de este compuesto véase: (a) Bartels, B.; Garcia-Yebra, C.; Rominger, F.; Helmchen, G., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569. (b) Sato, I.; Asakura, N.; Iwashita, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2638.

¹⁵³ La estereoquímica del anillo del *trans*-tetrahidropirano así como su diastereoisómero *cis* fueron confirmadas mediante experimentos NOESY. Véase la referencia 146.

comentario. Para dicha reacción, Uenishi y colaboradores propusieron el mecanismo representado en el esquema 3.2.¹⁵⁴ Así, el hidroxilo alílico secundario es el que controla la formación inicial del complejo de Pd(II) desde la cara β (véase el intermedio I en el esquema 3.2). Este complejo entra en equilibrio con el complejo II, que se convierte en el complejo tetrahidropiránico III mediante oxipaladación estereoselectiva del doble enlace. Finalmente, la β -eliminación *sin* del hidroxilo en el complejo III forma el (*E*)-*trans*-2,6-tetrahidropirano **10**.



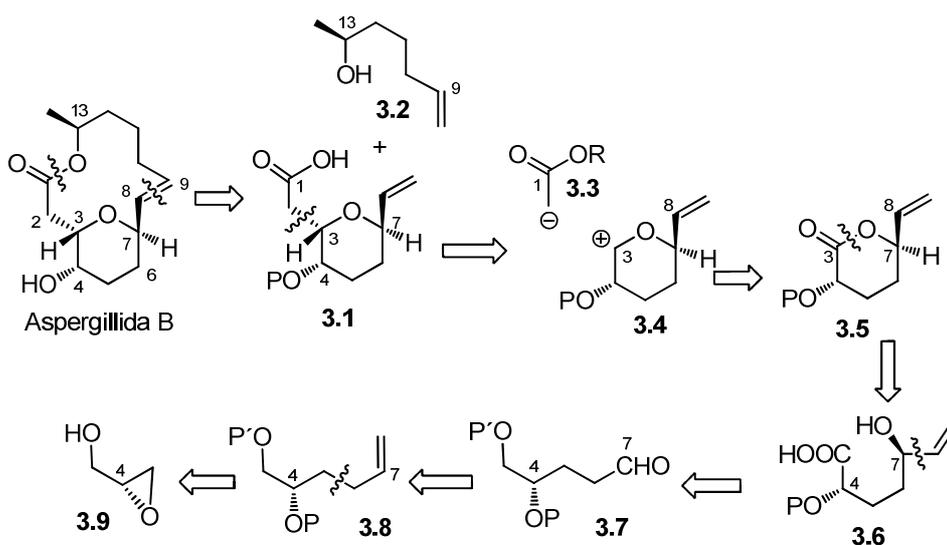
Esquema 3.2. Mecanismo propuesto por Uenishi y Hande para la ciclación de tipo S_N2' catalizada por paladio(II).

¹⁵⁴ Uenishi, J.; Ohmi, M.; Ueda, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1299.

3.3. SÍNTESIS DE ASPERGILLIDA B

3.3.1. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DE LA ASPERGILLIDA B

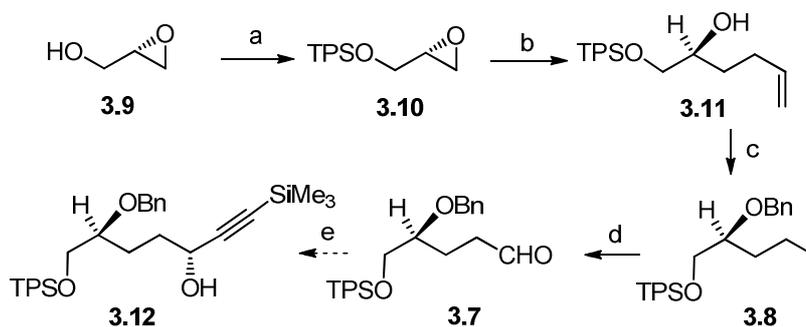
El análisis retrosintético planteado para la aspergillida B se indica en el esquema 3.3 y comienza con la escisión del enlace C–O de la función éster y del doble enlace C8=C9, que se desconecta mediante una operación basada en una reacción de metátesis cruzada. Esta doble desconexión da lugar al ácido **3.1** y al alcohol insaturado **3.2**. La siguiente desconexión escinde el fragmento de acetato y genera el sintón aniónico **3.3** y el sintón catiónico **3.4** que procederá de la lactona **3.5**. La desconexión del enlace C–O lactónico conduce al hidroxiaácido **3.6**, cuyo sistema de alcohol alílico procederá de la adición de un resto vinílico al aldehído **3.7**. Este compuesto derivará del alqueno **3.8**, que se obtendrá por adición de un resto alílico al epóxido quiral **3.9**.



Esquema 3.3. Análisis retrosintético para la aspergillida B.

3.3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En consonancia con el esquema retrosintético propuesto, se consideró que el alquino **3.12** podía ser un posible precursor del alcohol alílico **3.6**. Se utilizó como material de partida (*S*)-glicidol **3.9**, epóxido quiral comercialmente accesible. La sililación de **3.9**,¹⁵⁵ seguida de apertura del anillo oxiránico con bromuro de alilmagnesio catalizada por yoduro cuproso,¹⁵⁶ proporcionó el alcohol homoalílico **3.11** (esquema 3.4).



Esquema 3.4. Intento de síntesis del compuesto **3.12**

Reactivos y condiciones: (a) TPSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, t.a., 16 h (98%); (b) bromuro de alilmagnesio, CuI anhidro (cat), THF, -30°C, 3 h (98%); (c) BnBr, Ag₂O, Et₂O, t.a, 3 días (83%); (d) O₃, CH₂Cl₂, -80°C, 30 min., luego Ph₃P, t.a., 2 h (78%); (e) etiniltrimetilsilano, (+)-*N*-metilefedrina, Zn(OTf)₂, Et₃N, t.a., 4 d., no hay reacción.

Para la protección del hidroxilo secundario se empleó el grupo bencilo. Cuando dicha protección se llevó a cabo en condiciones básicas, con NaH y bromuro de bencilo, o bien en condiciones ácidas con el reactivo de Iversen,¹⁵⁷ se observó únicamente descomposición del material de partida. La bencilación se consiguió finalmente mediante tratamiento del alcohol **3.11** con bromuro de

¹⁵⁵ Murakami, N.; Wang, W.; Maoki, M.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2349.

¹⁵⁶ (a) Juliawaty, L. D.; Watanabe, Y.; Kitajima, M.; Achmad, S. A.; Takayama, A.; Aimi, N., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8657. (b) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Lopardo, M. T.; Pullez, M.; Colobert, F.; Solladie, G., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2695.

¹⁵⁷ Wessel, H-P.; Iversen, Y.; Bundle, D. R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2247.

bencilo en éter en presencia de Ag_2O recién preparado.¹⁵⁸ La ozonólisis del doble enlace en el compuesto **3.8** dio lugar al aldehído **3.7**.

Para la introducción estereocontrolada del resto de alquínilo, precursor del requerido resto vinílico de **3.6**, se intentó utilizar una secuencia de etinilación asimétrica del aldehído **3.7**. Se empleó a tal fin el método de Carreira,¹⁵⁹ pero después de cuatro días de agitación del aldehído **3.7** con etiniltrimetilsilano en presencia (+)-*N*-metilefedrina, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ y Et_3N se recuperó únicamente el material de partida inalterado.

Ante el fallo de la reacción de etinilación, se llevó a cabo la construcción del sistema de alcohol alílico mediante una estrategia de alilación asimétrica seguida de isomerización del doble enlace. Para la alilación asimétrica se empleó el método de Brown,¹⁶⁰ dada la experiencia y los buenos resultados obtenidos en nuestro grupo con esta metodología.^{72,73} Así, el aldehído **3.7** se trató con el agente alilante quiral generado *in situ* mediante tratamiento de bromuro de alilmagnesio con (–)-DIPCl en éter a -90°C . En estas condiciones se obtuvo el alcohol homoalílico **3.13** con una relación diastereoisomérica superior a 95:5 (no se detectaron por RMN señales del diastereoisómero minoritario, esquema 3.5).

Para la isomerización del doble enlace en el alcohol homoalílico **3.13** se utilizó una metodología que emplea complejos de tipo rutenio-carbeno.¹⁶¹ Cuando la isomerización se llevó a cabo sobre el alcohol homoalílico en tolueno a reflujo, en presencia de DIPEA, *N*-tritol alilamina y el ya mencionado catalizador Grubbs-II, se observó únicamente la descomposición del material de partida. Cuando la reacción se probó en diclorometano a reflujo se obtuvo, con un 36% de rendimiento la cetona **3.15**, formada con toda probabilidad por

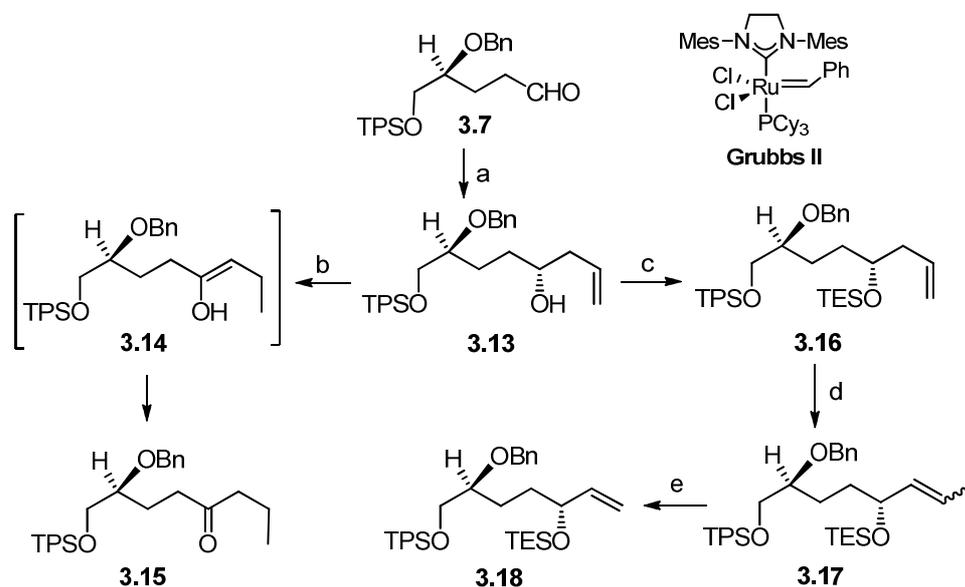
¹⁵⁸ (a) Mislow, K.; O'Brien, R. E.; Schaefer, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1940. (b) Takai, K.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3247. (c) Marshall, J. A.; Seletsky, B. M.; Luke, G. P., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3413. (d) Chen, M.-D.; He, M.-Z.; Zhou, X.; Huang, L.-Q.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1335. (e) Yokokawa, F.; Inaizumia, A.; Shioiri, T., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1459.

¹⁵⁹ Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806.

¹⁶⁰ (a) Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2417. (b) Ramachandran, P. V., *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23.

¹⁶¹ Para una revisión sobre procesos de isomerización de olefinas terminales, véase: Donohoe, T. J.; O'Riordan, T. J. C.; Rosa, C. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1014.

isomerización del doble enlace hasta la posición enólica, seguida de equilibrio cetoenólico (véase la estructura **3.14** del esquema 3.5).



Esquema 3.5

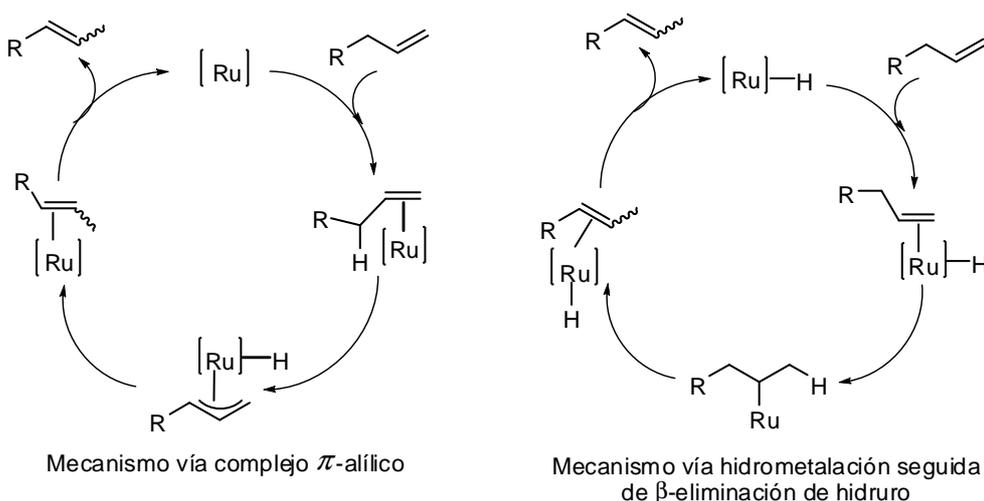
Reactivos y condiciones: (a) Ipc_2Balil generado con (-)-DIPCl y bromuro de alilmagnesio, en Et_2O , -90°C , 2 h (r.d. > 95:5); (b) Grubbs-II, (5% molar), *N*-tritol allilamina, DIPEA, CH_2Cl_2 , reflujo, 16 h (36%); (c) TESOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , -80°C , 2 h (77% desde **3.7**); (d) Grubbs-II (5% molar), *N*-tritol allilamina, DIPEA, CH_2Cl_2 , reflujo, 16 h (96%, *E/Z* 9:1); (e) etileno gas, Grubbs-II (55%).

La deseada isomerización del doble enlace terminal a la posición vinílica se consiguió finalmente previa protección del grupo hidroxilo en el alcohol homoalílico **3.13**. Así, el alcohol alílico **3.13** se convirtió en el triol totalmente protegido **3.16**, que se sometió a isomerización mediante calentamiento a reflujo de diclorometano en presencia de DIPEA y de *N*-tritol allilamina y del catalizador Grubbs-II.¹⁶² El resultado de este proceso fue la obtención del

¹⁶² (a) Hu, Y.-J.; Dominique, R.; Das, S.; Roy, R., *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 838. (b) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14848. (c) Sieng, B.; Ventura, O. L.; Bellosta, V.; Cossy, J., *Synlett* **2008**, 1216.

alqueno **3.17** con un rendimiento químico del 96% en forma de mezcla de isómeros geométricos *E/Z* en relación 9:1 (esquema 3.5).

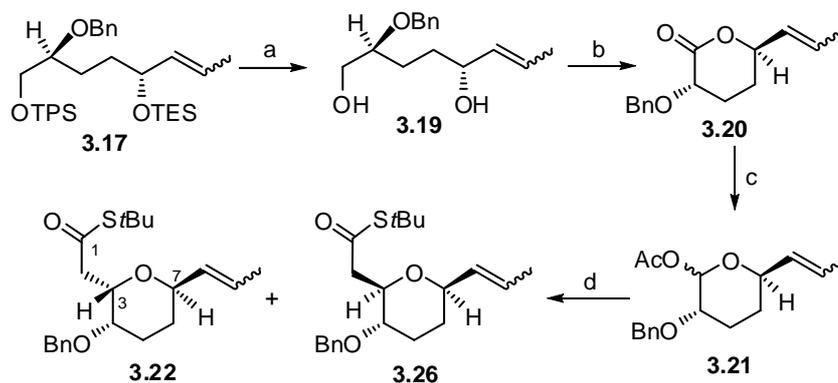
En el esquema 3.6 se indican los dos mecanismos de reacción propuestos para explicar la isomerización del doble enlace vía hidruros de rutenio.¹⁶³



Esquema 3.6. Mecanismos alternativos propuestos para la isomerización del doble enlace catalizada por complejos de rutenio

Con el fin de evitar trabajar con mezclas isoméricas, y debido también a la gran dificultad de separación de los isómeros **3.17** mediante cromatografía de columna, llevamos a cabo una metátesis cruzada de este compuesto en atmósfera de etileno,^{162b} a fin de obtener el correspondiente derivado vinílico. En el mejor de los casos obtuvimos un rendimiento del 55% del compuesto vinílico **3.18** (esquema 3.5) pero este bajo rendimiento, unido a la dificultad de reproducción del proceso a mayor escala, nos llevó a decidir continuar la síntesis utilizando la mezcla de isómeros *E/Z*. Hay que tener en cuenta que los dos isómeros son sintéticamente útiles, dado que el segmento de etilideno, que es el que da lugar a la isomería *E/Z*, tiene que ser eliminado en una posterior reacción de metátesis.

¹⁶³ Schmidt, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865. Ver también ref. 175.



Esquema 3.7

Reactivos y condiciones: (a) TBAF, THF, t.a., 16 h (98%); (b) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO (cat.), 0°C , 16 h (84%); (c) DIBAL, CH_2Cl_2 , -80°C , 2 h, luego adición de Ac_2O , piridina, DMAP, 14 h (93%); (d) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{StBu}$, 4 Å MS, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf, MeCN, 16 h, -18°C , sep.cromat. (55% de **3.22**, 21% de **3.26**).

La síntesis de la aspergillida B se continuó con la desililación del compuesto **3.17**. Esta reacción proporcionó el diol **3.19**, que se transformó directamente en la lactona **3.20** mediante oxidación con $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$.¹⁶⁴

La reducción de la lactona con DIBAL, seguida de acetilación, proporcionó una mezcla de lactoles diastereoisoméricos **3.21**. La instalación de la parte de acetato se consiguió mediante reacción de los lactoles con el compuesto $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{StBu}$ (trimetilsilil enoléter del acetato de *t*-butilo)¹⁶⁵ en presencia de la mezcla de ácidos de Lewis $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{TMSOTf}$ en acetonitrilo a -18°C .¹⁶⁶ En estas condiciones de reacción se obtuvo una mezcla de tetrahidropiranos diastereoisoméricos que, tras separación por cromatografía de columna,

¹⁶⁴ (a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974. (b) Paterson, I.; Tudge, M., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833. (c) Larrosa, I.; Da Silva, M. I.; Gómez, P. M.; Hannen, P.; Ko, E.; Lenger, S. R.; Linke, S. R.; White, A. J. P.; Wilton, D.; Barrett, A. G. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.

¹⁶⁵ (a) Simchen, G.; West, W., *Synthesis* **1977**, 247. (b) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480.

¹⁶⁶ (a) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976. (b) Paterson, I.; Luckhurst, C. A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3749.

proporcionó el tioletéster *trans*-3,7-disustituido **3.22**¹⁶⁷ con un rendimiento de 55%, acompañado de 21% del epímero en C-3. Las configuraciones relativas se establecieron con ayuda de los efectos NOE (figura 3.4).

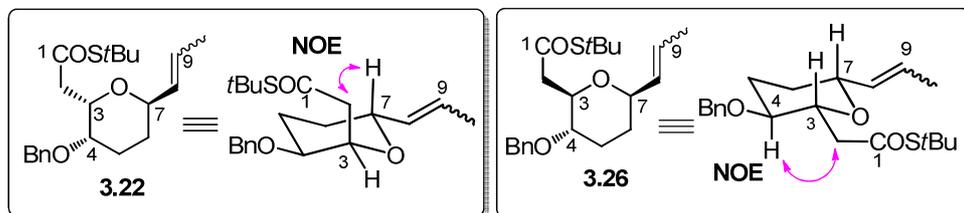


Figura 3.4. NOEs de los compuestos **3.22** y **3.26** que confirman la configuración relativa entre C3 y C7.

Una explicación para la formación estereoselectiva del tioletéster **3.22** en la reacción de alquilación anomérica es la siguiente. Las reacciones de alquilación anomérica son exergónicas y se cree que transcurren mediante estados de transición comparativamente tempranos,¹⁶⁸ parecidos a los reactivos. El catión oxocarbenio^{169,170} generado a partir de los lactoles acetilados puede adoptar las dos conformaciones **3-A** y **3-B** que se indican en el esquema 3.8. De las dos conformaciones, la de semisilla **3-A** es la más favorable porque en ella los grupos benciloxi y propenilo se colocan en posición pseudoecuatorial. Además, la conformación **3-A** también está favorecida por la posición del hidrógeno pseudoaxial de C-2, ya que en esta posición el enlace σ_{C-H} , que es mejor dador por hiperconjugación que el enlace σ_{C-O} , puede estabilizar la carga positiva del catión oxonio.^{168a}

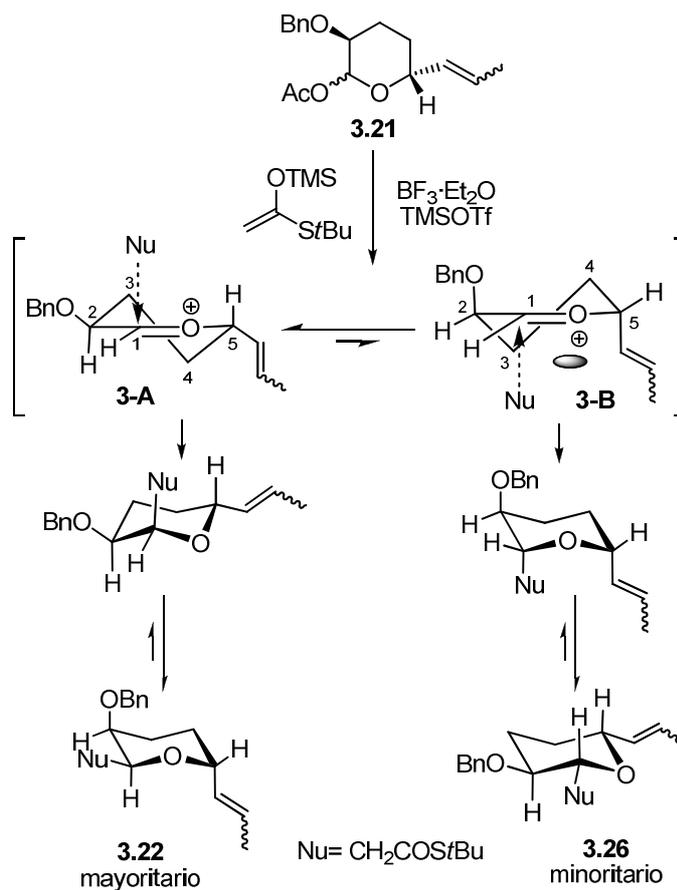
¹⁶⁷ Se ha encontrado un precedente de este método de C-glicosidación tipo Mukaiyama utilizando una cetena O,S-acetal: Vitale, J. P.; Wolkenhauer, S. A.; Do, N. M.; Rychnovský, S. D., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3255.

¹⁶⁸ (a) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521. (b) S. Chamberland, J. W. Ziller, K. A. Woerpel., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322; (c) Lucero, C. G.; Woerpel, K. A., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2641. (d) Smith, D. M.; Woerpel, K. A., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1195. (e) Krumper, J. R.; Salamant, W. A.; Woerpel, K. A., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4907. (f) Yang, M. T.; Woerpel, K. A., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 545. (g) Krumper, J. R.; Salamant, W. A.; Woerpel, K. A., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8039. (h) Beaver, M. G.; Woerpel, K. A., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107. (i) Woerpel, K. A., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1107.

¹⁶⁹ Deslongchamps, P., *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1983**, Chapter 6.

¹⁷⁰ El mismo tipo de consideraciones mecanísticas se han propuesto para explicar los ataques nucleofílicos en cationes iminio cíclicos: Stevens, R. V., *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 289.

El ataque nucleofílico tiene lugar bajo control cinético desde una dirección axial, y se produce muy preferentemente sobre la conformación **3-A**, lo que explica la formación mayoritaria del tioletéster **3.22**. El ataque axial en la conformación **3-B** encuentra además dificultades estéricas por la presencia del resto propenilo axial.

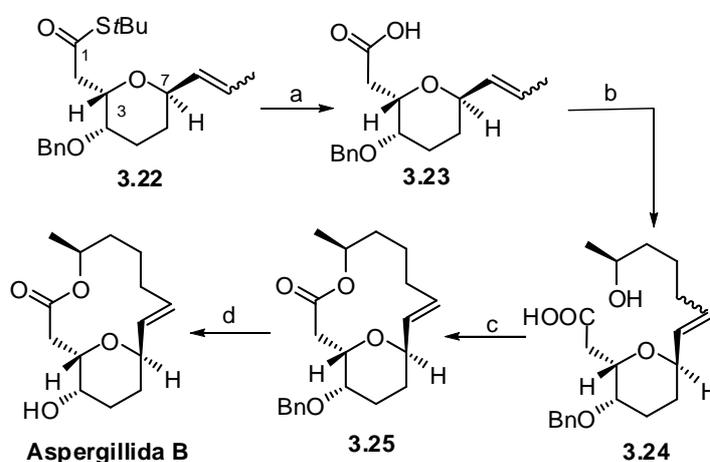


Esquema 3.8

Pasos finales

1) Síntesis de aspergillida B mediante metátesis cruzada-lactonización

En el esquema 3.8 se indican los pasos finales en la síntesis de aspergillida B. Así, la hidrólisis alcalina del tioléster **3.22** condujo al ácido **3.23** (esquema 3.8), que se sometió a la reacción de metátesis cruzada con (S)-hept-6-en-2-ol **3.2**, compuesto preparado a partir de (S)-óxido de propileno por reacción con bromuro de butenilmagnesio catalizada por yoduro cuproso. El calentamiento a reflujo de diclorometano del ácido **3.23** con el (S)-hept-6-en-2-ol en presencia del catalizador Grubbs-II,¹⁷¹ proporcionó el secoácido **3.24** como mezcla de isómeros *E/Z* en proporción relativa 7:3.



Esquema 3.8

Reactivos y condiciones: (a) NaOH ac., MeOH, t.a., 16 h (94%); (b) **3.2**, Grubbs-II (20% molar), CH_2Cl_2 , reflujo, 6 h (89%, *E/Z* 7:3); (c) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, Et_3N , THF, t.a., 1.5 h, luego DMAP, tolueno, 50°C, 6 h, sep. cromat. (57% de **3.25**); (d) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 10:1, t.a., 20 h (51%).

¹⁷¹ (a) Trnka, T.; Grubbs, R. H., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (b) Connon, S. J.; Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. (c) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360. (d) Vernall, A. J.; Abell, A. D., *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93. (e) Schrodli, Y.; Pederson, R. L., *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45.

La mezcla isomérica de secoácidos **3.24** no se pudo separar por cromatografía de columna por lo que se continuó la síntesis con la mezcla. Así, los secoácidos **3.24** se sometieron a la reacción de macrolactonización según la metodología de Yamaguchi,¹⁷² lo que permitió la obtención de una mezcla de macrolactonas separables mediante cromatografía de columna. La (*E*)-macrolactona **3.25** se convirtió en aspergillida B por escisión del grupo benciléter con DDQ en diclorometano acuoso.¹⁷³ La aspergillida B sintética mostró propiedades físicas y espectroscópicas idénticas a las publicadas para la aspergillida B.¹⁷⁴

2) Síntesis de aspergillida B mediante esterificación-metátesis ciclante

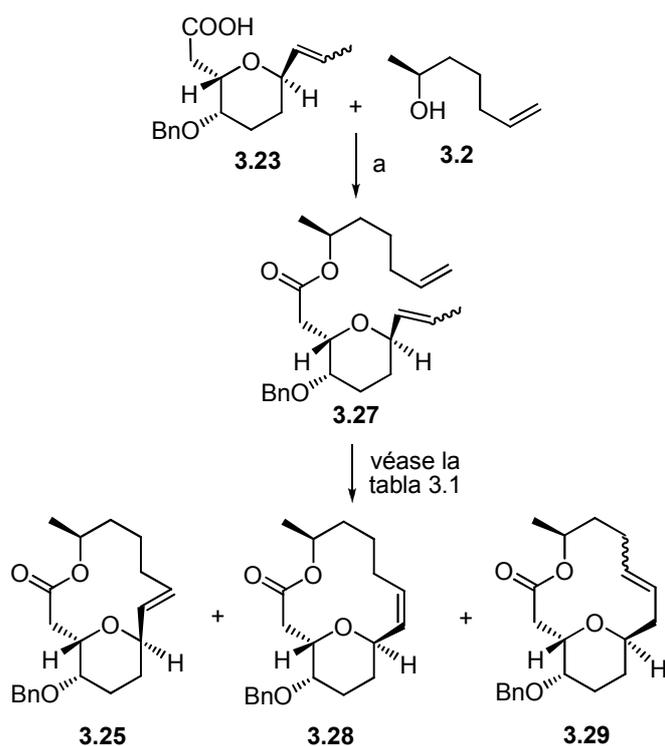
A pesar de que el rendimiento químico de la reacción de metátesis cruzada entre el ácido **3.23** y el alcohol (*S*)-hept-6-en-2-ol **3.2** fue bueno (89%), la estereoselectividad *E/Z* (relación 7:3) en la formación del doble enlace, y el rendimiento químico de la etapa de macrolactonización (57%), no fueron todo lo satisfactorios que cabría desear. Por este motivo, se investigó si el cambio en el orden de estas dos etapas podría dar lugar a mayores rendimientos en la obtención de lactona **3.25**.

Para comprobar esta hipótesis se llevó a cabo en primer lugar la reacción de esterificación entre el ácido **3.23** y (*S*)-hept-6-en-2-ol **3.2**. Esta reacción se consiguió nuevamente en las condiciones de Yamaguchi¹⁷² y proporcionó el éster **3.27** con un 75% de rendimiento (esquema 3.9).

¹⁷² Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

¹⁷³ (a) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524. (b) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2029. Los intentos de desprotección del benciléter con BCl₃ provocaron la descomposición del producto de partida.

¹⁷⁴ Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Kneeteman, M. N.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3783.



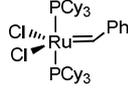
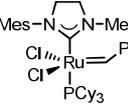
Esquema 3.9

Reactivos y Condiciones: (a) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, THF, t.a., 2 h, luego DMAP, THF, t.a., 16 h (75%).

Una vez obtenido el éster **3.27** se ensayó sobre este sustrato la reacción de metátesis ciclante. En la tabla 3.1 se resumen los resultados obtenidos. Así, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia del catalizador Grubbs-I (Tabla 3.1), se obtuvo una mezcla de las lactonas **3.25/3.28** en relación 41:59. Cuando la metátesis se ensayó con el catalizador Grubbs-II, se obtuvo tras 3 horas a reflujo en diclorometano una mezcla de las lactonas **3.28/3.29** en proporción 71:29 (entrada 2 de la tabla 3.1), siendo el compuesto **3.29** el resultado de una migración del doble enlace. Al aumentar el tiempo de reacción a 8 h, se aumentó la proporción del compuesto **3.29** (entrada 3 de la tabla 3.1), que se convirtió en el producto claramente mayoritario de la reacción al alargar el tiempo de reacción hasta 16 horas (entrada 4 de la tabla

3.1). La lactona **3.29** se obtuvo siempre como una mezcla de estereoisómeros *E/Z*, siendo el primero de ellos el mayoritario (~ 85:15).

Tabla 3.1

Ent.	Catalizador	Tiempo reac.*	Rto (%)	3.25:3.28:3.29
1	 Grubbs-I	2 h	81	41:59:0
2	 Grubbs II	3 h	68	0:71:29
3	Grubbs-II	8 h	54	0:45:55
4	Grubbs-II	16 h	51	0:21:79

* Todas las reacciones se llevaron a cabo a reflujo de CH₂Cl₂

Hemos llevado a cabo una optimización de las estructuras de las lactonas **3.25**, **3.28** y (*E*)-**3.29** mediante mecánica molecular. Sobre estas estructuras optimizadas hemos realizado cálculos *ab initio* usando los métodos HF/6-31G** y B3LYP/6-31G*. Estos cálculos demuestran que la estructura (*E*)-**3.29** es la más estable desde el punto de vista termodinámico y que la lactona **3.28**, de configuración *Z* en el doble enlace, es la menos estable de las tres (véase la tabla 3.2).

Tabla 3.2. Cálculos de energía para las estructuras **3.25**, **3.28** y (*E*)-**3.29**

	3.28	3.25	(<i>E</i>)- 3.29
HF/6-31G** (hartrees)	-1110.96490721	-1110.97714775	-1110.99147740
B3LYP/6-31G* (hartress)	-1117.97329668	-1117.98447091	-1117.99778189
Diferencia de energía entre HF/6-31G**/B3LYP/6-31G** (kcal/mol)	16.7/15.3	9.0/8.3	0/0

En la figura 3.4 se muestran las conformaciones optimizadas para las estructuras de las lactonas **3.25**, **3.28** y (*E*)-**3.29**.

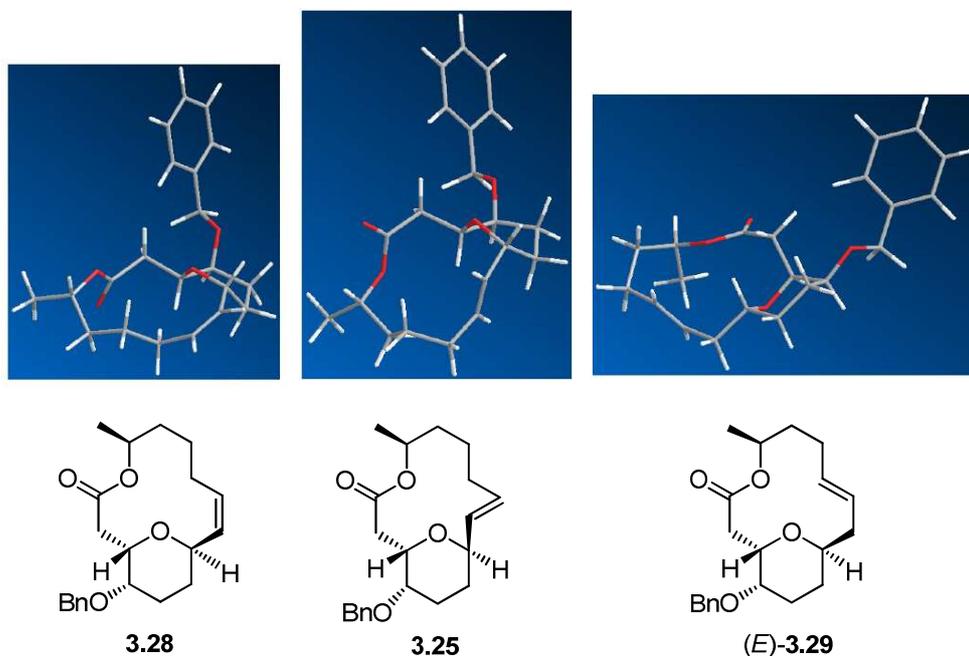


Figura 3.4. Conformaciones optimizadas para las lactonas **3.28**, **3.25** y (*E*)-**3.29**.

Cuando se emplea el catalizador Grubbs-I se forma preferente la lactona **3.28** lo que, dado el comportamiento más frecuentemente observado con este catalizador, indica que dicha lactona debe ser con toda probabilidad el producto de control cinético (Tabla 3.2).

Cuando se emplea el catalizador Grubbs-II, los productos mayoritarios son las lactonas (*E+Z*)-**3.29**, resultantes de la isomerización del doble enlace, sobre todo cuando la reacción se lleva a cabo con largos tiempos de reacción. Este resultado está de acuerdo con el comportamiento usual del catalizador Grubbs-II, que tiende a favorecer la formación de los productos más estables termodinámicamente.

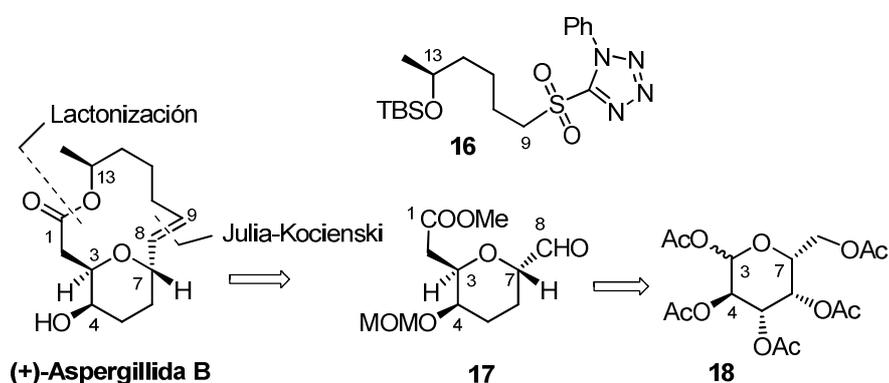
Las migraciones de enlaces dobles en las reacciones de metátesis catalizadas por carbenos de rutenio se han atribuido a la formación *in situ* de hidruros de rutenio (ver la figura 3.6), siendo esto más frecuente con el catalizador Grubbs-II.¹⁷⁵ De hecho, esta particularidad reactiva ya se había aprovechado en nuestra síntesis de aspergillida B para conseguir la isomerización de un doble enlace desde la posición homoalílica a la posición alílica (esquema 3.5).

¹⁷⁵ (a) Trost, M. B.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. (b) Schmidt, B., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4996. (c) Alcaide, B.; Almendros, P., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258. (d) Schmidt, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865. (e) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A., *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 238.

3.4. OTRAS SÍNTESIS DE ASPERGILLIDA B

Después de la publicación de nuestra síntesis de aspergillida B,¹⁷⁰ y hasta la fecha de redacción de esta Tesis se han descrito cinco síntesis más de aspergillida B, debidas a los grupos de X. She,¹⁷⁶ S. Kuwahara,¹⁷⁷ M. P. Jennings,¹⁷⁸ H. Fuwa¹⁷⁹ y K. Shishido.¹⁸⁰ A continuación se comentan brevemente estas síntesis.

She y colaboradores sintetizaron (+)-aspergillida B, el enantiómero del producto natural.



Esquema 3.10

Para la síntesis de (+)-aspergillida B, el grupo de She utilizó como pasos clave la construcción estereoselectiva del doble enlace *E*-(C8=C9) mediante una olefinación de Julia-Kocienski entre el derivado tetrahidropiránico **17** y la sulfona **16**, obtenido aquél del pentaacetato de D-galactosa **18** (véase el esquema 3.10).

¹⁷⁶ Liu, J.; Xu, K.; He, J. M.; Zhang, L.; Pan, X.; She, X., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5063.

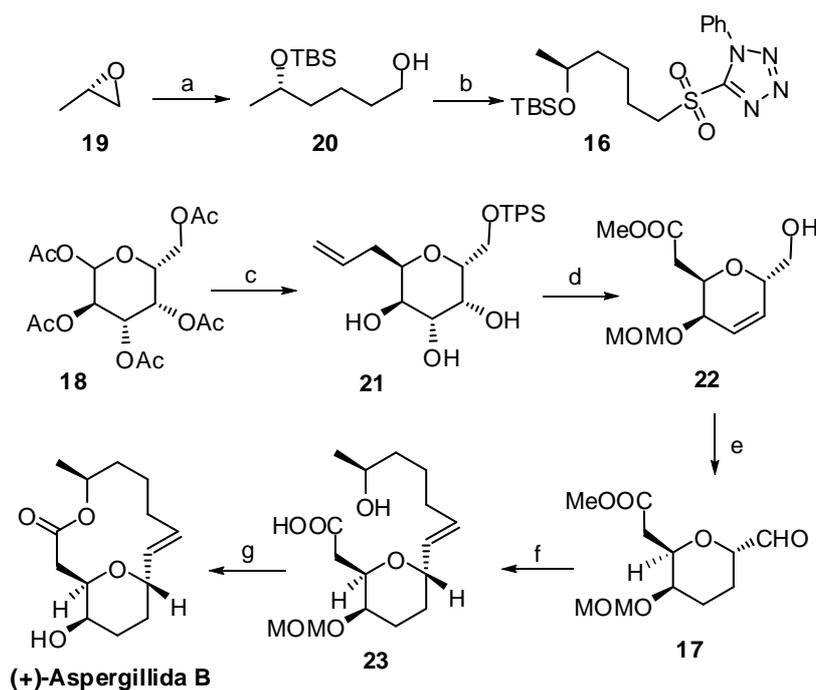
¹⁷⁷ Nagasawa, T.; Kuwahara, S., *Biosci. Biotech. Biochem.* **2009**, *73*, 1893.

¹⁷⁸ Hendrix, A. J. M.; Jennings, M. P., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4260.

¹⁷⁹ (a) Fuwa, H.; Yamaguchi, H.; Sasaki, M., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1848. (b) Fuwa, H.; Yamaguchi, H.; Sasaki, M., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7492.

¹⁸⁰ Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2618.

En el esquema 3.11 se indican los pasos sintéticos que llevó a cabo el grupo de She y colaboradores en su síntesis de (+)-aspergillida B. Para la construcción del fragmento C9-C13 partieron de (S)-óxido de propileno **19**. El anillo tetrahidropiránico se obtuvo a partir del pentacetato de D-galactosa **18**, que ya contiene los estereocentros en C4 y C7 (numeración de aspergillida, figura 3.2) con la configuración requerida para la síntesis de la (+)-aspergillida B.



Esquema 3.11

Reactivos y condiciones. (a) (I) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$, CuI , THF, -40°C ; (II) TBSCl , imidazol; (III) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, luego H_2O_2 , NaOH (68%, 3 pasos); (b) (I) PT-SH , DIAD , PPh_3 , THF; (II) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2O_2 , EtOH (82%, 2 pasos); (c) (I) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 5°C ; (II) NaOMe , MeOH , 0°C ; (III) TPSCl , imidazol, DMF (59%, 3 pasos); (d) (I) HC(OMe)_3 , CSA ; (II) MOMCl , NaI , DIPEA ; (III) O_3 , NaOH , MeOH , CH_2Cl_2 , -78°C ; (IV) Ac_2O , 120°C (41%, 4 pasos); (e) (I) $\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$; (II) H_2 , Pd/C , AcOEt ; (III) IBX , AcOEt , reflujo (85%, 3 pasos); (f) (I) **16**, LiHMDS , HMPA , THF, -78°C ; (II) $\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$; (III) LiOH , H_2O , THF, luego H^+ (54%, 3 pasos); (g) (I) DIAD , Ph_3P , benceno; (II) LiBF_4 , CH_3CN , H_2O (50%, 2 pasos).

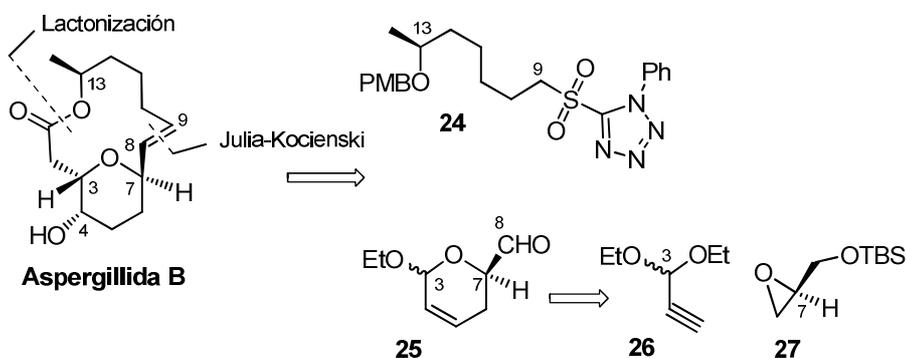
La parte de acetato y el estereocentro asociado en C3 se instalaron mediante una reacción de alilación anomérica estereoselectiva.

Los estereocentros oxigenados en C5 y C6 que contiene el derivado tetrahidropiránico **21** se eliminaron mediante conversión en el derivado olefínico **22**, seguida de hidrogenación.

Para la instalación del fragmento C9-C13 y la formación estereocontrolada del doble enlace asociado C8-C9, se recurrió a una olefinación de Julia-Kocienski entre el anión lítico derivado de la sulfona **16** y el aldehído **17**. Tras muchos ensayos, She y colaboradores pudieron obtener el compuesto **23** con un 57% de rendimiento, junto con un 5% del isómero Z, llevando a cabo la olefinación con LiHMDS en una mezcla HMPA/THF a -78°C .

La (+)-aspergillida B se obtuvo mediante lactonización de Mitsunobu del hidroxiácido **23** seguida de eliminación del grupo MOM.

Kuwahara y colaboradores también recurrieron a la olefinación de Julia-Kocienski para la construcción estereocontrolada del doble enlace C8-C9, en este caso entre la reacción entre la sulfona **24** y el aldehído tetrahidropiránico **25**, obtenido a partir del alquino **26** y del (*R*)-glicidol sililado **27** (esquema 3.12).



Esquema 3.12

La sulfona **24**, que contiene el fragmento C9-C13 de la aspergillida B, fue obtenida a partir del éster quiral **28** (esquema 3.13).

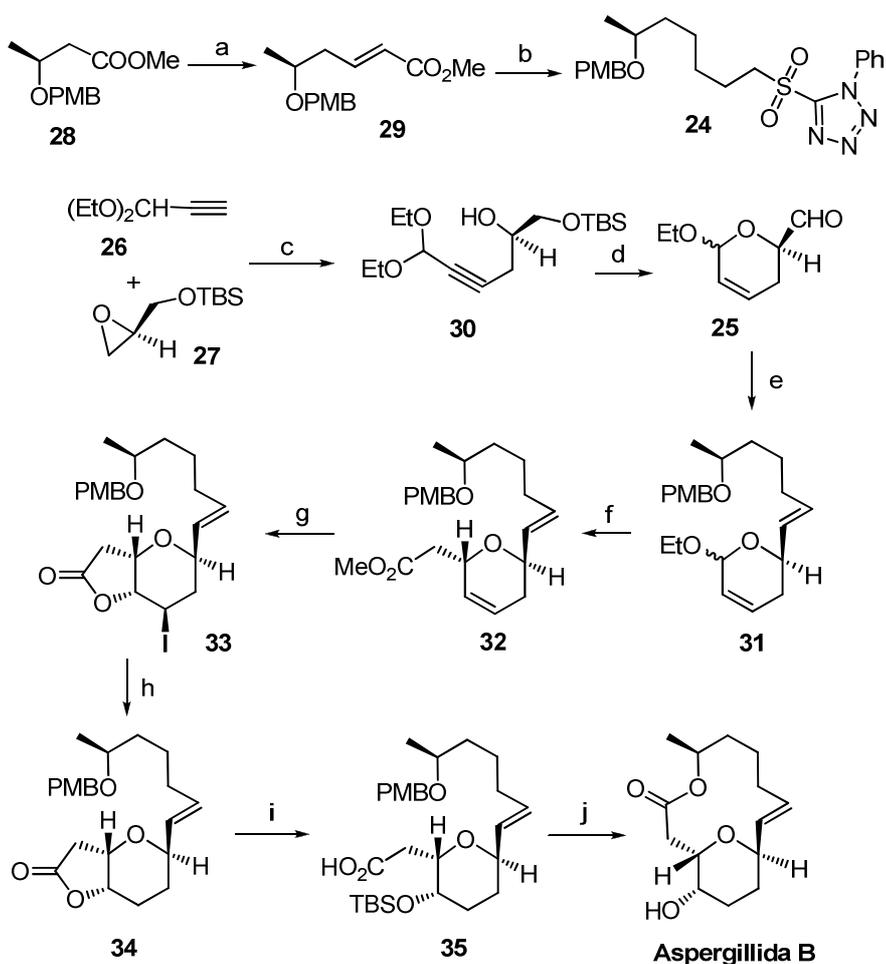
El anillo tetrahidropiránico se obtuvo a partir del (*R*)-glicidol sililado **27** por apertura del anillo oxiránico con el alquinuro lítico derivado del dietilacetal **26**, seguida de semihidrogenación de Lindlar y acetalización intramolecular.

La olefinación de Julia-Kocienski se llevó a cabo mediante ionización de la sulfona **24** con KHMDS en DME, seguida de tratamiento con el aldehído **25** a -78°C . Estas condiciones de reacción proporcionaron el compuesto **31** con un 69% de rendimiento y como mezcla 10:1 de isómeros *E/Z*.

Para la instalación del fragmento de acetato y del centro estereogénico asociado en C3, se recurrió a una reacción de C-glicosidación (alquilación anomérica). Así, el tratamiento de **31** con $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTBS})\text{OMe}$ en acetonitrilo a -30°C , en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, condujo a una mezcla constituida por el éster **32** y su epímero en C3, en relación 72:28, de la que se obtuvo puro el compuesto **32** por cromatografía.

La instalación del estereocentro en C4 se consiguió mediante una reacción de yodolactonización intramolecular en el ácido carboxílico obtenido mediante saponificación del éster **32**, dándose lugar a la formación estereoselectiva del yoduro secundario **33**.

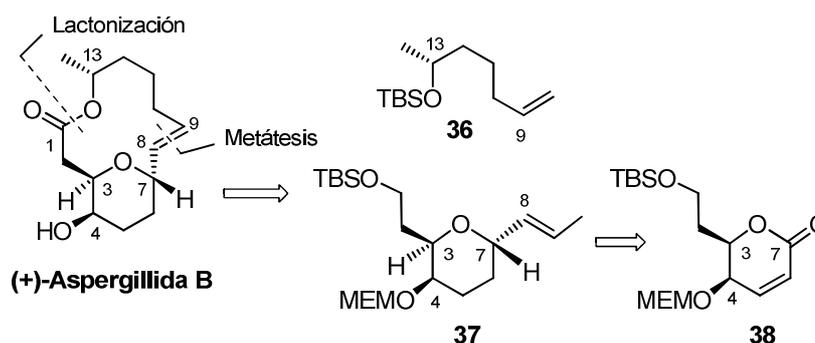
La aspergillida B se obtuvo mediante desyodación radicalaria reductora de **33**, seguida de saponificación del anillo lactónico pentagonal, sililación, lactonización de Yamaguchi y desililación.



Esquema 3.13

Reactivos y condiciones: (a) (I) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C , 4 h; (II) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, THF, 2 h, 65°C ; luego t.a., 16 h (91% desde 2 pasos); (b) (I) NiCl_2 , NaBH_4 , MeOH, 0°C , 3 h; (II) LiAlH_4 , THF, 0°C a t.a., 6 h (97%, 2 pasos); (III) PTSH, Ph_3P , DEAD, CH_2Cl_2 , 0°C , 3,5 h; (IV) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C a t.a., 16 h (96%, 2 pasos); (c) *n*-BuLi, -78°C ; luego $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, THF, -30°C , 1 h (91%); (d) (I) Pd/BaSO_4 (cat.), quinolina, H_2 , EtOH, t.a., 20 min.; luego N_2 , CSA, t.a., 2,5 h (79%, 2 pasos); (II) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 a -30°C , 3 h; (e) KHMDS, DME, -78 a -10°C , 16 h (69%); (f) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OMe})\text{OTBS}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, MeCN, -30°C , 25 min. (65% de **32**, 25% epímero en C3); (g) NaOH, THF: H_2O , 40°C , 5 h; luego I_2 , KI, H_2O , t.a., 16 h en la oscuridad; (h) Bu_3SnH , Et_3B , O_2 , tolueno (90%); (i) (I) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, THF: H_2O , t.a., 2 h; (II) TBSOTf, Imidazol, DMAP, DMF luego H_2O (80%, 2 pasos); (j) (I) DDQ, tampón pH 7, CH_2Cl_2 , 0°C a t.a., 19 h; (II) $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, Et_3N , DMAP, tolueno, 0 a 100°C , 13 h; (III) TBAF, HF 40% ac., THF, t.a., 16 h (62%, 3 pasos).

La síntesis de Jennings y colaboradores de (+)-aspergillida B (enantiómero no natural) es, en ciertos aspectos, conceptualmente similar a nuestra síntesis, ya que confía la construcción del doble enlace C8-C9 a una reacción de metátesis, en su caso entre el silioxialqueno **36** y el tetrahidropirano **37**, sintetizable a partir de la lactona **38** (esquema 3.14).



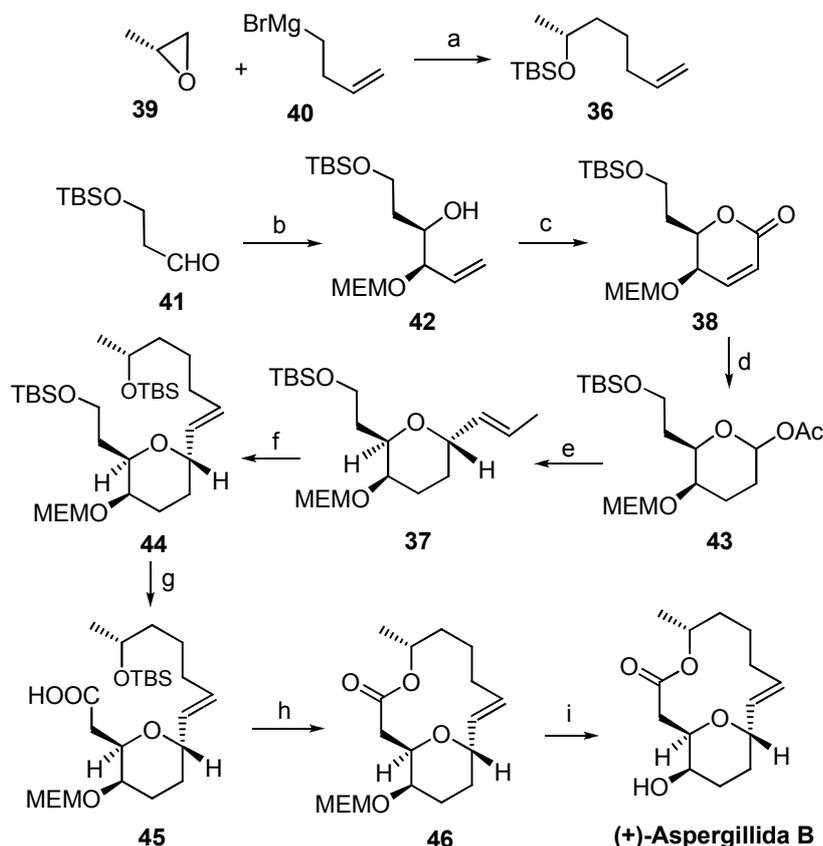
Esquema 3.14

En el esquema 3.15 se indica la síntesis de Jennings y colaboradores de la (+)-aspergillida B. El silioxialqueno **36**, que contiene el fragmento C9-C13, se preparó por reacción entre (*R*)-óxido de etileno **39** y el bromuro de 3-butenilmagnesio **40**, seguida de sililación.

Uno de los pasos clave de esta síntesis fue la preparación enantioselectiva de la lactona **38**, lo cual se consiguió mediante reacción de γ -alcoxilación del silioxialdehído **41** con (*Z*)-(-)- $\text{Ipc}_2\text{BCH}_2\text{CH}=\text{CHOMEM}$, en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, seguida de acrililación del alcohol **42** y metátesis ciclante.

La reacción de γ -alcoxilación instaló de forma enantio- y estereoselectiva la configuración de los carbonos C3 y C4 (numeración de aspergillida). Para la instalación de la parte de propenilo, con la correspondiente generación del centro estereogénico en C7, se recurrió a una reacción de alquilación anomérica. Esta transformación se consiguió mediante alilación del catión oxocarbenio generado a partir del acetato anomérico **43**. Este proceso transcurrió de forma altamente estereoselectiva (relación 20:1 de epímeros en C7).

El producto de alilación anomérica experimentó migración del doble enlace olefínico por calentamiento en metanol en presencia del catalizador Grubbs-II. Esta reacción proporcionó el compuesto **37**, junto con el isómero *Z*, en relación 8:1.



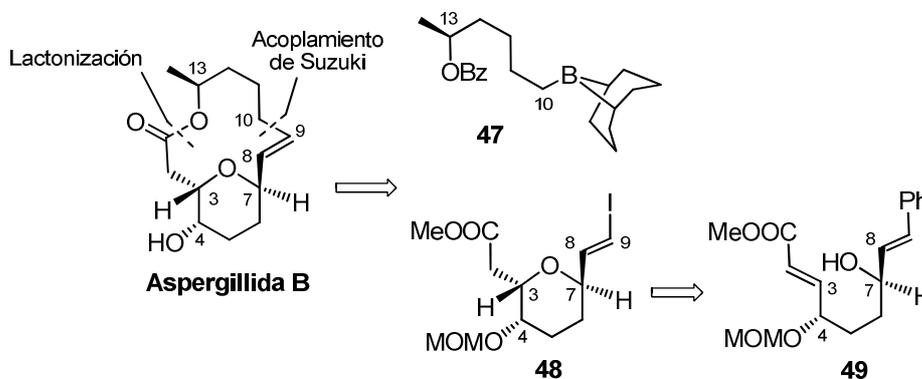
Esquema 3.15

Reactivos y condiciones: (a) (I) CuCN, THF, -78°C , 12 h; (II) TBSCl, imidazol, DMF (83%, 2 pasos); (b) (I) (*Z*)-(-)-Ipc₂BCH₂CH=CHOMEM, BF₃·OEt₂, THF, -78°C , 3 h (75%); (c) (II) cloruro de acrililoilo, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; (III) Grubbs-II, tolueno, 80°C (81%, 2 pasos); (d) (I) H₂, Pd/C (10%), EtOH, rt, 1.5 h; (II) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C , 4 h, 99%; (III) Ac₂O, piridina, DMAP, CH₂Cl₂, 12 h (78%, 3 pasos); (e) (I) CH₂=CHCH₂SiMe₃, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, -78°C , 1 h; (II), Grubbs-II, MeOH, 60°C , 6 h (55%, 2 pasos); (f) **36**, Grubbs-II, CH₂Cl₂, 45°C , 8 h (67%); (g) (I) TBAF, THF, 0°C , 3 h; (II) TEMPO, PhI(OAc)₂CH₂Cl₂, 12 h; (III) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno, *t*-BuOH/H₂O (3:1) (43%, 3 pasos); (h) (I) HF·Et₃N, CH₃CN, 45°C , 6 h, (II) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, DMAP, tolueno, 100°C , 22 h (47%, 2 pasos); (i) LiBF₄, CH₃CN, H₂O, 72°C , 5h (85%).

La metátesis cruzada entre **37** y la sililoxiolefina **36** se llevó a cabo a reflujo de diclorometano en presencia del catalizador Grubbs-II, y condujo al compuesto **44** con 67% de rendimiento y una relación *E/Z* de 20:1.

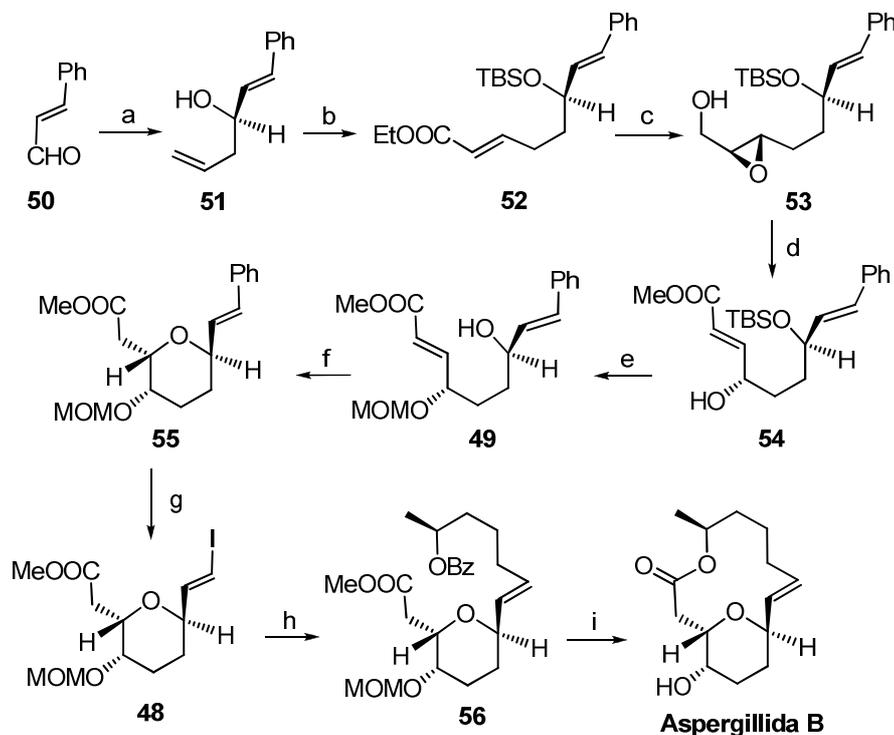
El compuesto **44** se desililó selectivamente en el hidroxilo primario y se oxidó, vía el correspondiente aldehído, al ácido carboxílico **45**. La desililación de este compuesto seguida de esterificación de Yamaguchi proporcionó la lactona **46**. La (+)-aspergillida B se obtuvo finalmente mediante eliminación del grupo protector MEM en el compuesto **46**.

La síntesis de Fuwa y colaboradores es conceptualmente diferente a las anteriores síntesis de aspergillida B, puesto que el doble enlace C8-C9 no se forma durante la secuencia sintética, sino que viene instalado en uno de los productos de partida. El anillo macrolactónico se construyó mediante reacción de acoplamiento de Suzuki entre el borano **47** y el yoduro de alqueno **48**, seguida de lactonización de Yamaguchi (esquema 3.16). Otro de los rasgos diferenciales de la síntesis del grupo de Fuwa es la construcción del anillo tetrahidropiránico mediante una reacción de tipo oxi-Michael intramolecular en el hidroxiéster acíclico **49**.



Esquema 3.16

Fuwa y colaboradores usaron como compuesto de partida para la síntesis de la aspergillida B cinamaldehído **50**, cuyo doble enlace sirvió de base para la formación posterior del doble enlace C8-C9 del producto natural. El centro estereogénico en C7 se instaló mediante alilación enantioselectiva de **50**¹⁸¹ (esquema 3.17).



Esquema 3.17

Reactivos y condiciones: (a) véase la ref. 174; (b) (I) TBSCl, imidazol, DMF, 1.5 h (100%); (II) (sia)₂BH, THF, 0°C, 1 h luego H₂O₂ y NaHCO₃ ac., 1h; (III) TEMPO, PhI(OAc)₂, CH₂Cl₂, luego Ph₃P=CHCOOEt, 15 h (84%, 3 pasos); (c) (I) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 1h; (II) Ti(OⁱPr)₄, (+)-DET, *t*BuO₂H, tamices 4Å, CH₂Cl₂, -25°C, 24 h (89%, 2 pasos); (d) (I) I₂, PPh₃, imidazol, THF, 20 min.; (II) Zn, AcOH, EtOH, 30 min.; (III) CH₂=CHCOOEt, Grubbs-II, tolueno, 2 h (90%, 3 pasos); (e) (I) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 50°C, 7 h; (II) TBAF, AcOH, THF, 18 h (80%, 2 pasos); (f) KO^tBu, THF, -50°C, 0.5 h (96%); (g) (I) O₃, CH₂Cl₂, -78°C luego PPh₃, 2 h; (II) CrCl₂, CHI₃, THF/dioxano, 2.5 h (65%, 2 pasos, *E/Z* 3:1); (h) **47**, PdCl₂(dppf)₂, AsPh₃, Cs₂CO₃ ac., DMF, 18 h (73%); (i) (I) NaOH ac., MeOH, 19 h; (II) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, THF, luego DMAP, tolueno, 80°C, 18 h; (IV) LiBF₄, CH₃CN ac., 73°C, 7 h (60%, 3 pasos).

¹⁸¹ Hanawa, H.; Uruguchi, D.; Konishi, S.; Hashimoto, T.; Maruoka, K., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4405.

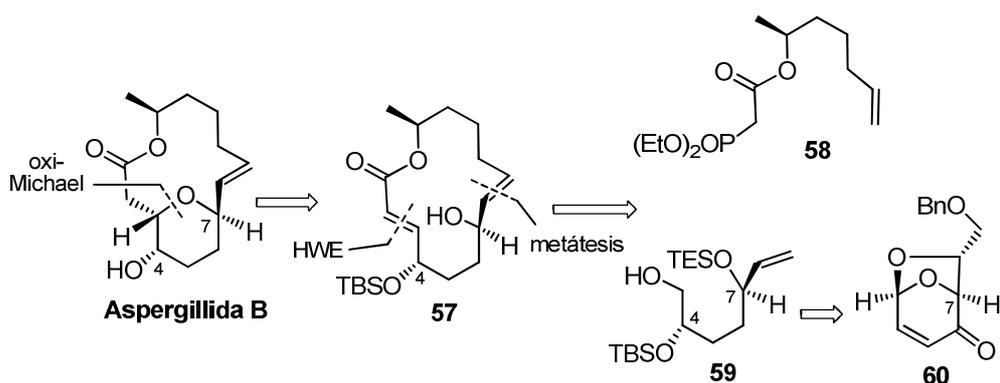
El alcohol homoalílico **51** se convirtió en el éster conjugado **52**, el cual por reducción y epoxidación asimétrica de Sharpless condujo al epoxialcohol **53**. Éste se transformó en el correspondiente yodoepóxido que, mediante apertura reductora con Zn, generó un alcohol alílico, sometido luego a metátesis cruzada con acrilato de metilo. El resultado de esta secuencia de reacciones fue la formación del hidroxieéster insaturado **54**, que ya contiene la configuración correcta en los centros estereogénicos en C4 y C7 (numeración de aspergillida).

La protección como derivado MOM y desililación de **54** proporcionó el hidroxieéster **49**. Al tratar éste con KO^tBu en THF a -50°C , se obtuvo el éster tetrahidropiránico **56** con 96% de rendimiento químico y una relación diastereoisomérica en C3 (numeración de aspergillida) de 17:1 a favor del compuesto **55**.

El yoduro de alqueno **48** se preparó mediante yodoolefinación de Takai en el aldehído generado mediante ozonólisis del éster tetrahidropiránico **55**. La olefinación proporcionó una mezcla de yoduros de alqueno isoméricos *E/Z* en relación 3:1, de los que se aisló el isómero mayoritario *E* puro mediante cromatografía.

El borano **47**, necesario para el proyectado acoplamiento de Suzuki, se obtuvo mediante hidroboración con 9-BBN del benzoato de (*S*)-4-penten-2-ilo. El acoplamiento de Suzuki entre **47** y el yoduro de alqueno **48** proporcionó el compuesto **56**. Finalmente, la saponificación de las funciones éster en **56**, seguida de macrolactonización de Yamaguchi y desprotección, dio lugar a la aspergillida B.

La síntesis de aspergillida B de K. Shishido y colaboradores basó también la construcción del anillo tetrahidropiránico en una reacción de tipo oxi-Michael intramolecular, pero en este caso en la macrolactona hidroxilada **57** (esquema 3.18). Este compuesto se sintetizó mediante metátesis cruzada entre el cetofosfonato insaturado **58** y la hidroxiolefina **59**, seguida de oxidación y olefinación intramolecular de Horner-Wadsworth-Emmons. El compuesto **59**, que ya contiene los centros estereogénicos en C4 y C7, se obtuvo a partir de la piranona **60**, preparada a su vez a partir de furfural.



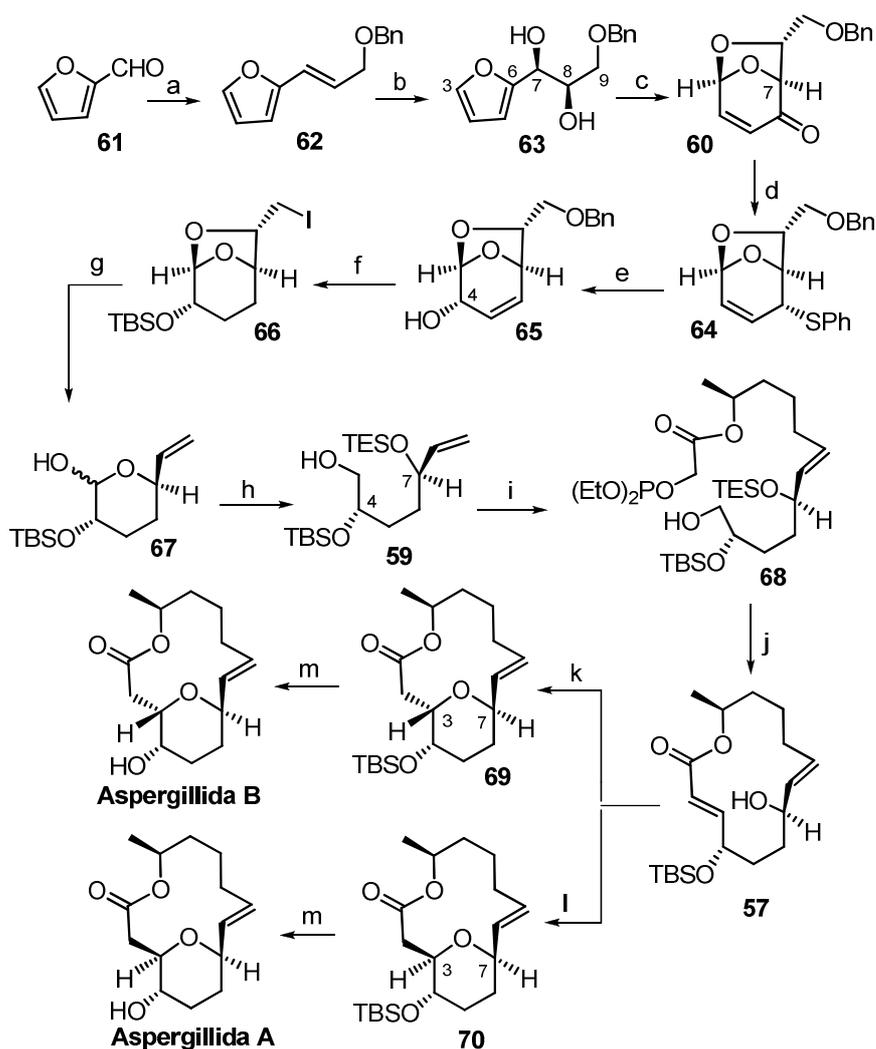
Esquema 3.18

En el esquema 3.19 se indica la secuencia de síntesis que permitió al grupo de Shishido la síntesis tanto de aspergillida B como de aspergillida A. El compuesto de partida en la síntesis de Shishido y colaboradores fue el furfural **61**, que se convirtió en varios pasos en el derivado **62**, sobre el cual se aplicó una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Ello condujo al furanodiol **63**, que contiene el fragmento C3-C9 de la estructura de las aspergillidas, así como la configuración correcta en el que está destinado a ser el átomo C7 de dichos productos naturales.

La reacción de Achmatowicz sobre el furanodiol **63** proporcionó, tras la acetalización, la piranona **60**.¹⁸² Este compuesto se convirtió en el feniltioéter **64** por reducción estereoselectiva del carbonilo cetónico, seguida de sustitución del grupo hidroxilo por el resto feniltio mediante tratamiento con difenildisulfuro y tributilfosfina.

El sulfóxido derivado del feniltioéter **64** se convirtió en el alcohol alílico **65** mediante transposición de Evans. El alcohol alílico **65**, con la configuración correcta en los centros estereogénicos en C4 y C7, se convirtió en el yoduro **66**, que por eliminación reductora con zinc, se transformó en el hemiacetal **67**.

¹⁸² Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara K., *Synthesis* **1999**, 341.



Esquema 3.19

Reactivos y condiciones: (a) (I) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$; (II) DIBAL-H, (II) NaH, BnBr, THF (94%, 3 pasos); (b) AD-mix- β , MeSO_2NH_2 , $t\text{BuOH ac.}$, 0°C , 12 h (74%); (c) (I) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 3 h (II) TsOH, benceno, reflujo, 10 h (68%); (d) (I) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 1 h, 98%; (II) PhSSPh, *n*Bu₃P, piridina, 60°C , 16 h (84%, 2 pasos); (e) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , -78°C , 1.5 h, luego $(\text{MeO})_3\text{P}$, EtOH, reflujo, 6 h (71%); (f) (I) TBSCl, imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , 1 h, 94%; (II) H_2 , Pd(OH)₂/C, THF, 60°C , 8 h, 99%; (III) MsCl, Et₃N, CH_2Cl_2 , 1 h; (IV) LiI, THF, reflujo, 8 h (87%, 4 pasos); (g) Zn, EtOH, reflujo, 3 h (94%); (h) (I) LiBH_4 , THF, 0°C , 2 h; (II) PivCl, Et₃N luego TESCI, DMAP, CH_2Cl_2 , 1 h; (III) LiBH_4 , THF, 0°C , 3 h (96%, 4 pasos); (i) **58**, Grubbs-II, CH_2Cl_2 , reflujo, 9h (96%); (j) (I) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , reflujo, 2 h; (II) DBU, LiCl, CH_3CN , 1.5 h; (III) PPTS, MeOH/THF, 1 h (64%, 3 pasos); (k) KH, 18-c-6, THF, 0°C , 0.5 h (96%); (l) DBU, LiCl, CH_3CN , 1.5 h (100%); (m) HCl ac., THF, 3 h (100% en ambas reacciones).

La reducción de **67**, seguida de una serie de pasos de protección y desprotección, llevó a la hidroxiolefina **59**, que se sometió a metátesis cruzada con el cetofosfonato insaturado **58**. Esta reacción proporcionó el compuesto **68** con 98% de rendimiento y con una relación *E/Z* de >20:1.

La oxidación de **68** con el peryodinano de Dess-Martin, seguida de olefinación, condujo a la macrolactona **57**, sobre la cual se ensayó la reacción de oxi-Michael intramolecular. Cuando este proceso se llevó a cabo con KH en THF a 0°C durante 0.5 horas y en presencia de 18-corona-6, se obtuvo como único estereoisómero el compuesto **69** con un rendimiento de 96%. Por el contrario, el tratamiento de la macrolactona **57** con DBU y LiCl, en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 0.5 horas, proporcionó con rendimiento cuantitativo el compuesto **70** como único estereoisómero. La desililación de **69** y de **70** condujo a la aspergillida B y a la aspergillida A, respectivamente.

Shishido y colaboradores han demostrado también que el compuesto **69** es el producto de control termodinámico de estas reacciones oxi-Michael. Así, la reacción de **70** con KH en THF, a 0°C durante 0.5 horas y en presencia de 18-corona-6, convierte a este compuesto en su epímero **69** con un rendimiento de 94%. Por el contrario, el tratamiento de **69** con DBU y LiCl en acetonitrilo a reflujo durante 12 horas resulta en la recuperación del material de partida inalterado.

3.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.5.1. TÉCNICAS GENERALES

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch), utilizando la luz de longitud de onda 589 nm, correspondiente a la línea D del espectro del sodio.

Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 mL en el disolvente correspondiente.

Los espectros de IR se obtuvieron mediante el uso de pastillas de KBr en un espectrómetro Jasco FT/IR-6200, abarcando la región 4000-600 cm^{-1} .

Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro de masas Q-TOF (Waters, Manchester, UK) con fuente de ionización combinada de tipo electrospray y APCI con diseño Z-spray; la tensión capilar de 3,5 KV se utilizó en el sentido positivo y la tensión de cono se estableció en 20 V.

Los espectros de RMN fueron registrados en espectrómetros Varian Unity de 300 y 500 (frecuencias aproximadas de operación, 300 y 500 MHz para ^1H ; 125 y 75 MHz para ^{13}C). La naturaleza de las señales de carbono (C, CH, CH_2 , CH_3) se determinó utilizando las técnicas APT o DEPT. Las asignaciones de las señales se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (COSY y HMQC/HMBC). Salvo indicación en contra, los espectros se midieron en disolución de CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) están indicados en ppm usando como referencia las señales residuales del disolvente (δ 7.27 ppm para el ^1H y 77.0 ppm para el ^{13}C). En el caso de las multiplicidades en el ^1H -RMN se han usado s cuando se trata de un singulete, d para doblete, t para triplete, q para cuadruplete, quint para quintuplete, sext para sextuplete, hept para heptuplete, m para multiplete, br cuando se trata de una señal ancha y app cuando se trate de una señal con una multiplicidad aparente.

Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554.

Los disolventes tetrahidrofurano, diclorometano, éter, acetonitrilo y tolueno se secaron antes de su uso por medio de un sistema de purificación de solventes MBRAUN modelo MB-SPS-800 series. La trietilamina se destiló sobre hidróxido potásico. La DMF y DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å.

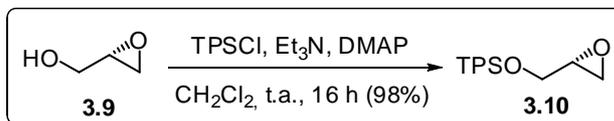
Los reactivos disponibles comercialmente se utilizaron sin tratamiento previo, directamente de Aldrich, Fluka o Acros.

Los reactivos sensibles al aire se utilizaron bajo atmósfera de nitrógeno evitando en todo momento el contacto con el aire y humedad.

El hidruro sódico se utilizó como una suspensión al 60% en parafina (1 g de suspensión equivale aproximadamente a 14.4 mmol de NaH).

3.5.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Síntesis del glicerol sililado **3.10**



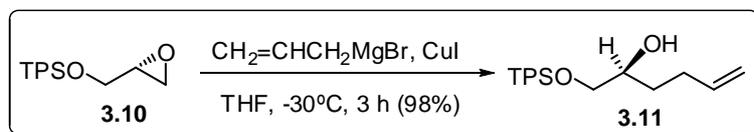
A una disolución de (*R*)-glicidol **3.9** (4.6 g, 62.7 mmol) en CH₂Cl₂ seco (200 mL) se le añadió secuencialmente Et₃N (14 mL, 100 mmol, 1.6 eq), TBDPSCI (18.3 mL, 69 mmol) y DMAP (460 mg, 3.8 mmol, 6% mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, y bajo atmósfera de nitrógeno, durante 16 horas. Al cabo de ese tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa 1.5 M de HCl y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, se cromatógrafió el crudo resultante sobre gel de sílice con hexano-Et₂O (95:5 → 9:1), obteniéndose 19.9 g (98%) del compuesto **3.10** como aceite incoloro.¹⁸³

RMN ¹H (500 MHz) δ = 7.72-7.67 (4H, m), 7.44-7.32 (11H, br m), 5.85 (1H, ddt, J = 17.2, 10.3, 6.5 Hz), 5.07-4.97 (2H, m), 4.77 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.57 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 10.5, 5.5 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 10.5, 5.5 Hz), 3.61 (1H, m), 2.30-2.10 (2H, br m), 1.75-1.65 (2H, br m), 1.14 (9H, s).

RMN ¹³C (125 MHz) δ = 135.7, 135.6 (CH), 133.3 (C), 129.8, 127.8, 127.7 (CH), 64.3(CH₂), 52.3 (CH), 44.5 (CH₂), 26.8 (C), 19.3 (CH₃).

¹⁸³ Este compuesto había sido preparado previamente: Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Reynolds, D. L., *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1621. Los datos espectroscópicos coinciden plenamente con los publicados en esta referencia.

Síntesis del alcohol 3.11

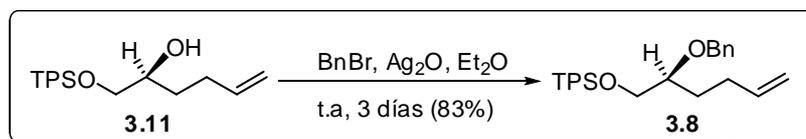


Se calentó suavemente en un matraz bajo vacío CuI (1.76 g, 9.6 mmol, 15% mol) hasta que el sólido tomó un color amarillento. A continuación, el matraz se llenó con nitrógeno y luego se añadió THF seco (50 mL). La mezcla resultante se enfrió a -30°C y se le añadió una disolución 1M en THF de bromuro de alilmagnesio (160 mL, 160 mmol, 2.5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió una disolución del sililoxiepóxido **3.10** (19.9 g, 64 mmol) en THF (450 mL). La mezcla resultante se agitando a -30°C durante 3 horas. Seguidamente se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 23 g (98%) del alcohol **3.11** como aceite incoloro.¹⁸³

RMN ^1H (500 MHz) δ = 7.73-7.71 (4H, m), 7.47-7.41 (6H, m), 5.89-5.78 (1H, m), 5.06-4.97 (2H, m), 3.82-3.75(1H, m), 3.72 (1H, dd, J = 10.1, 3.4 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 10.1, 7.3 Hz), 2.57 (1H, d, J = 3.7 Hz, OH), 2.27-2.09 (2H, m), 1.64-1.47 (2H, m), 1.13 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 138.3, 135.6 (CH), 133.2 (C), 129.9 (CH), 127.8 (CH), 114.8 (CH_2), 71.4 (CH), 68.0, 32.0, 29.8 (CH_2), 26.9 (C), 19.3 (CH_3).

Síntesis del compuesto 3.8



A una disolución del alcohol **3.11** (23.04 g, 65 mmol) en Et₂O seco (250 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, bromuro de bencilo (35.7 mL, 300 mmol, 4.5 eq) y Ag₂O (45 g, 195 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente protegida de la luz. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-tolueno (7:3), obteniéndose 24.0 g (83%) del compuesto bencilado **3.8** como un aceite incoloro.

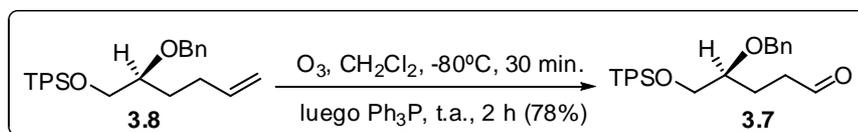
$[\alpha]_D = -20.6$ ($c = 0.86$, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) $\delta = 7.70$ - 7.65 (4H, m), 7.45 - 7.30 (11H, br m), 5.83 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.5$ Hz), 5.05 - 4.95 (2H, m), 4.70 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz), 3.58 (1H, m), 2.30 - 2.10 (2H, br m), 1.75 - 1.65 (2H, br m), 1.11 (9H, s).

RMN ¹³C (125 MHz) $\delta = 139.0, 133.6$ (x 2), 19.2 (C), $138.7, 135.6$ (x 4), 129.7 (x 2), 128.3 (x 2), 127.8 (x 2), 127.7 (x 4), $127.5, 79.2$ (CH), $114.6, 72.2, 66.2, 31.0, 29.7$ (CH₂), 26.9 (x 3) (CH₃).

HR FABMS m/z : calcd. para C₂₉H₃₆O₂Si, 444.2484; encontrado, 444.2465 [M⁺].

Síntesis del aldehído 3.7



A una disolución de **3.8** (22.23 g, 50 mmol) en CH_2Cl_2 (500 mL), enfiada a -80°C , se le burbujó una corriente de ozono hasta el consumo completo del material de partida (aproximadamente 30 minutos, seguimiento por TLC). Los restos de ozono fueron se eliminaron mediante burbujeo de una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añadió PPh_3 (26.23 g, 100 mmol, 2.0 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Acabado este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y al residuo crudo se le añadió pentano (300 mL) y se agitó durante 15 minutos. Después se filtró el óxido de trifenilfosfina. Esta operación se repitió otras dos veces más. El filtrado reunido se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con pentano- Et_2O (9:1), obteniéndose 17.42 g (78%) del aldehído **3.7** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -26.3$ ($c = 0.86$, CHCl_3).

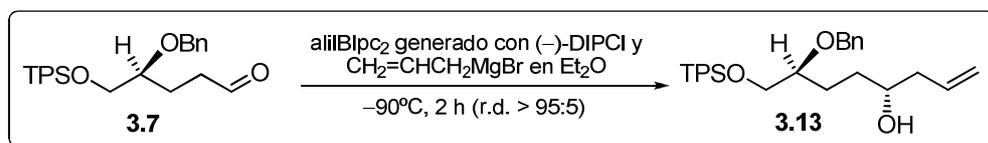
RMN ^1H (500 MHz) δ 9.70 (1H, br s), 7.70-7.65 (4H, m), 7.45-7.30 (11H, br m), 4.65 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz), 3.55 (1H, m), 2.49 (2H, br t, $J = 7.3$ Hz), 2.05-1.95 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 1.11 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 138.4, 133.3, 133.2, 19.2 (C), 202.2, 135.6 (x 4), 129.7 (x 2), 128.3 (x 2), 127.8 (x 2), 127.7 (x 4), 127.5, 78.5 (CH), 72.0, 65.7, 39.8, 24.3 (CH_2), 26.8 (x 3) (CH_3).

IR ν_{max} 1710 cm^{-1} (C=O).

HR FABMS m/z . calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$, 446.2277; encontrado, 446.2299 [M^+].

Síntesis del alcohol homoalílico 3.13



A una disolución de $(-)\text{-Ipc}_2\text{BCl}$ (14.4 g, 45 mmol) en Et_2O anhidro (250 mL), enfriada a -85°C , se le añadió una disolución de bromuro de alilmagnesio (37.5 mL, 37.5 mmol, 1M en Et_2O anhidro), gota a gota u bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se dejó reposar para provocar la precipitación del cloruro de magnesio. La disolución sobrenadante fue cuidadosamente transferida a otro recipiente a través de una cánula. Seguidamente la disolución se enfrió a -90°C y se le añadió una disolución del aldehído **3.7** (13.4 g, 30 mmol) en Et_2O anhidro (60 mL) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 2 h a -90°C . Luego se añadió una disolución tampón pH 7 (200 mL), MeOH (200 mL) y H_2O_2 al 30% (100 mL). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo a fondo con EtOAc. Tras secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose el alcohol **3.13** ligeramente contaminado con subproductos de boro. Este producto se utilizó como tal en la siguiente reacción. Una alícuota de este producto se purificó cuidadosamente a fin de medir sus propiedades físicas y efectuar los correspondientes análisis espectroscópicos.

$[\alpha]_{\text{D}} = -16.7$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

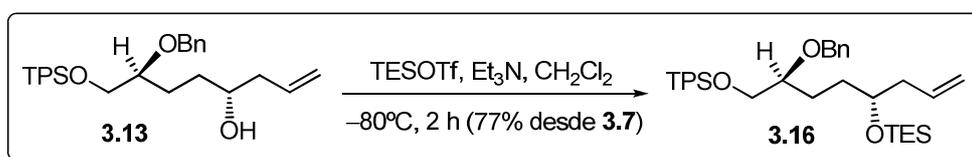
RMN ^1H (500 MHz) $\delta = 7.75\text{-}7.70$ (4H, m), 7.45-7.30 (11H, br m), 5.83 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 7$ Hz), 5.15-5.10 (2H, m), 4.69 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10.5, 5.6$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 10.5, 5$ Hz), 3.65-3.60 (1H, m), 3.60-3.55 (1H, m), 2.30-2.25 (1H, m), 2.20-2.15 (1H, m), 2.00 (1H, br s, OH), 1.80-1.75 (1H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.50-1.45 (1H, m), 1.10 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 138.7, 133.5 (x 2), 19.2 (C), 135.6 (x 4), 135.0, 129.6 (x 2), 128.3 (x 2), 127.8 (x 2), 127.7 (x 4), 127.5, 79.8, 70.8 (CH), 117.8, 72.1, 66.1, 41.9, 32.6, 27.8 (CH₂), 26.9 (x 3) (CH₃).

IR ν_{max} 3420 cm⁻¹ (br, OH).

HR FABMS m/z : calcd. para C₃₁H₄₀O₃Si, 488.2746; encontrado, 488.2730 [M⁺].

Sililación del alcohol homoalílico: síntesis de **3.16**



Una disolución del alcohol **3.13** obtenido en la reacción anterior, en CH₂Cl₂ anhidro (400 mL) se enfrió a -80°C y se le añadió gota a gota Et₃N (12.5 mL, 90 mmol) y TESOTf (17 mL, 75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -80°C y luego de 2 horas a temperatura ambiente. Acabado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-Et₂O (8:2), obteniéndose **3.16** (13.93 g, 77% desde **3.7**) como aceite incoloro.

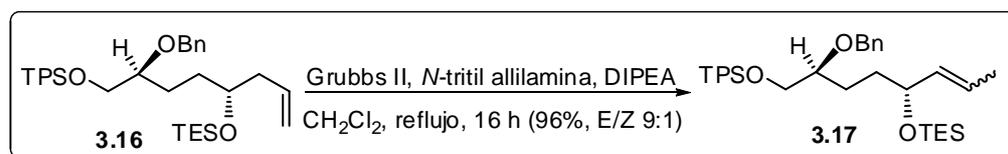
$[\alpha]_{\text{D}} = -9$ (c = 1.65, CHCl₃).

RMN ^1H (500 MHz) δ = 7.75-7.70 (4H, m), 7.45-7.30 (11H, br m), 5.82 (1H, ddt, J = 17.2, 10.3, 7 Hz), 5.10-5.00 (2H, m), 4.67 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 10.7, 5.4 Hz), 3.72 (1H, br quint, J ~6 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 10.7, 4.7 Hz), 3.50 (1H, m), 2.24 (2H, dd, J = 7, 6 Hz), 1.80-1.70 (1H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.60-1.50 (1H, m), 1.45-1.35 (1H, m), 1.10 (9H, s), 0.97 (9H, t, J = 7.7 Hz), 0.62 (6H, q, J = 7.7 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 139.0, 133.6 (x 2), 19.2 (C), 135.6 (x 4), 135.2, 129.6 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 4), 127.3, 80.1, 72.2 (CH), 116.8, 72.0, 66.2, 42.2, 32.7, 27.7, 5.1 (x 3) (CH_2), 26.9 (x 3), 7.0 (x 3) (CH_3).

HR FABMS m/z . calcd. para $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{O}_3\text{Si}_2$, 601.3533; encontrado, 601.3520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Isomerización del doble enlace: síntesis de 3.17



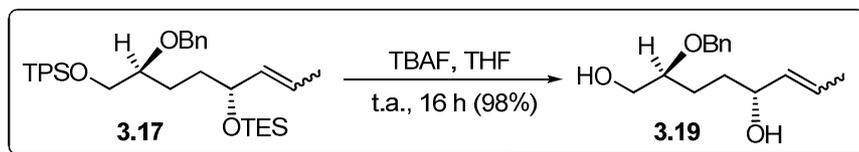
A una disolución de *N*-tritol alilamina (12 g, 40 mmol) y del catalizador Ru-II (850 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado (50 mL) se le añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución del compuesto **3.16** (12.06 g, 20 mmol) y DIPEA (3.5 mL, 20 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado (350 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Después se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- Et_2O (8:2), obteniéndose **3.17** (11.58 g, 96%) como mezcla *E/Z* en relación 9:1.

RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.75-7.70 (4H, m), 7.45-7.30 (11H, br m), 5.60-5.50 (1H, m), 5.50-5.40 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.56 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.04 (1H, m), 3.79 (1H, br dd, J = 10.8, 5.5 Hz), 3.70 (1H, br dd, J = 10.8, 4.8 Hz), 3.54 (1H, br m), 1.70 (3H, br d, J ~ 6.3 Hz), 1.70-1.55 (4H, br m), 1.11 (9H, s), 0.97 (9H, t, J = 7.7 Hz), 0.62 (6H, q, J = 7.7 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 139.0, 133.6 (x 2), 19.2 (C), 135.6 (x 4), 134.8, 129.6 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 4), 127.3, 125.2, 80.1, 73.9 (CH), 72.0, 66.2, 34.2, 27.7, 5.1 (x 3) (CH_2), 26.8 (x 3), 17.5, 6.9 (x 3) (CH_3).

HR FABMS m/z . calcd. para $C_{37}H_{53}O_3Si_2$, 601.3533; encontrado, 601.3544, $[M+H]^+$.

Síntesis del diol 3.19



A una disolución del compuesto **3.17** (10.8 g, ca. 18 mmol) en THF (180 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, TBAF trihidrato (12.6 g, 40 mmol, 2.2 eq) Seguidamente, la disolución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose **3.19** (4.41 g, 98%, *E/Z* aprox. 9:1) como aceite incoloro).

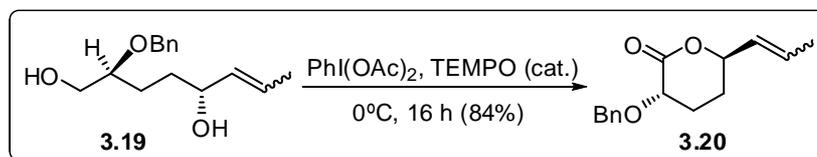
RMN 1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.30-7.20 (5H, br m), 5.60-5.50 (1H, m), 5.40-5.35 (1H, m), 4.50 (2H, sistema AB, J = 11.7 Hz), 3.92 (1H, m), 3.59 (1H, br dd, J = 11.3, 2 HzH), 3.50-3.40 (2H, br m), 2.70 (1H, br s, OH), 2.50 (1H, br s, OH), 1.62 (3H, br d, J ~ 6.3 Hz), 1.60-1.45 (4H, br m).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 138.3 (C), 133.9, 128.3 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6, 126.6, 79.6, 72.7 (CH), 71.5, 63.8, 32.8, 26.7 (CH₂), 17.6 (CH₃).

IR ν_{max} 3400 (br, OH) cm^{-1} .

HR FABMS m/z . calcd. para $C_{15}H_{22}O_3Na$, 273.1467; encontrado, 273.1466 $[M+Na]^+$.

Síntesis de la lactona 3.20



A una disolución del diol **3.19** (3.75 g, 15 mmol) en CH_2Cl_2 seco (150 mL) se le añadió secuencialmente, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEMPO (470 mg, 3 mmol, 20% mol) y luego $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (10.6 g, 33 mmol, 2.2 eq) disuelto en CH_2Cl_2 seco (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) y la mezcla se extrajo a fondo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y, tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, se cromatógrafió el residuo obtenido sobre gel de sílice con pentano- Et_2O (9:1), obteniéndose 3.1 g de la lactona **3.20** (84%, mezcla *E/Z* 9:1) como aceite incoloro.

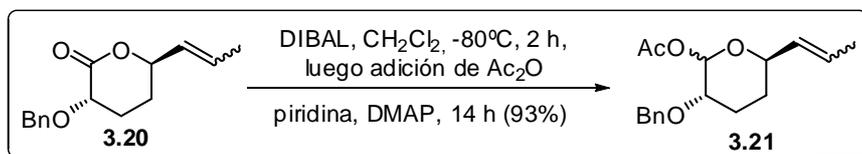
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.40-7.25 (5H, br m), 5.77 (1H, dqd, J = 15.6, 6.5, 1 Hz), 5.49 (1H, ddq, J = 15.6, 6.7, 1.5 Hz), 4.94 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.66 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 7.5, 6 Hz), 2.20-1.95 (3H, br m), 1.72 (3H, ddd, J = 6.5, 1.5, 1 Hz), 1.70 (1H, m).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 170.7, 137.4 (C), 129.7, 128.9, 128.4 (x 2), 128.0 (x 2), 127.8, 80.3, 73.6 (CH), 72.6, 27.4, 26.3 (CH₂), 17.6 (CH₃).

IR ν_{max} 1744 (C=O) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$, 247.1334; encontrado, 247.1324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

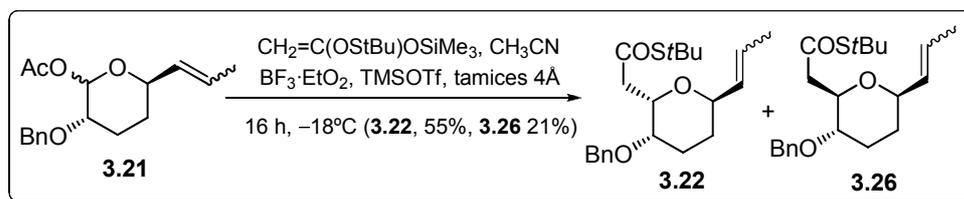
Reducción de la lactona: síntesis de los acetatos epiméricos 3.21



A una disolución de la lactona **3.20** (2.46 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 mL), enfriada a -80°C, se le añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una solución 1M de DIBAL en CH₂Cl₂ (13 mL, 13 mmol, 1.3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -80°C. Luego se añadió lentamente una disolución de DMAP (7.33 g, 60 mmol, 6.0 eq) y piridina (9.1 mL, 112.5 mmol, 11.3 eq.) en CH₂Cl₂ seco (60 mL) seguida de adición de Ac₂O (8.5 mL, 90 mmol, 9.0 eq). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a -80°C. Al cabo de este tiempo se añadió una disolución acuosa de NH₄Cl (100 mL) y luego una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (65 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se extrajo a fondo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y, tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, se cromatógrafió el residuo obtenido sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose el acetato **3.21** (2.70 g, 93%) como aceite incoloro, como mezcla anomérica 2:1 y mezcla *E/Z* 9:1.

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.35-7.25 (5H, br m), 6.38 (1 H, d, *J* = 3.1 Hz, anómero minoritario, isómero *E*) / 6.33 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, anómero minoritario, isómero *Z*), 5.64 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, anómero mayoritario, isómero *E*) / 5.59 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, anómero mayoritario, isómero *Z*), 5.75-5.65 (1H, br m), 5.50-5.40 (1H, br m), 4.64 (2H, s, anómero mayoritario) / 4.63, 4.53 (2H, sistema AB, *J* = 11.7 Hz, anómero minoritario), 4.24 (1H, m, anómero minoritario) / 4.04 (1H, m, anómero mayoritario), 3.57 (1H, m, anómero minoritario) / 3.38 (1H, m, anómero mayoritario), 2.20 (1H, m, anómero mayoritario), 2.15 (3H, s, anómero minoritario), 2.10 (3H, s, anómero mayoritario), 1.92 (1H, m, anómero minoritario), 1.68 (3H, br d, *J* ~6.4 Hz), 1.80-1.45 (3H, br m).

IR ν_{\max} 1752 (C=O) cm⁻¹.

Alquilación anómerica: síntesis de **3.22** y **3.26**

A una disolución de **3.21** (1.16 g, 4 mmol) y $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{OSiMe}_3$ ¹⁸⁴ (2.04 g, 10 mmol, 2.5 eq) en acetonitrilo seco (20 mL) se le añadieron tamices moleculares de 4Å en polvo, enfriando la mezcla resultante a -30°C . A continuación se agregó gota a gota una disolución de TMSOTf (145 mL, 0.8 mmol, 20% mol) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ recién destilado (1 mL, 8 mmol, 2.0 eq) en acetonitrilo seco (3 mL), agitando luego durante 16 h a -18°C . Después, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo a fondo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y, tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, se cromatografió el residuo obtenido sobre gel de sílice con hexano- Et_2O (8:2 \rightarrow 7:3), obteniéndose primero 305 mg de **3.26** (305 mg, 21%) y luego 798 mg de **3.22** (55%), en forma de aceites incoloros y como mezclas de isómeros *E/Z* en relación aproximada 9:1.

Datos espectroscópicos de **3.22**:

RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.75-5.60 (1H, m), 5.50-5.40 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.50-4.40 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.53 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 15.2, 8.4 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 15.2, 5.3 Hz), 1.95-1.70 (3H, br m), 1.69 (3H, br d, J ~ 6.4 Hz), 1.45 (9H, s), 1.45-1.40 (1H, m).

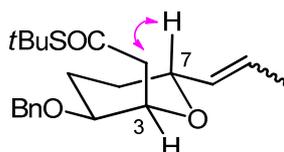
RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 198.1, 138.3, 48.0 (C), 130.6, 128.3 (x 2), 127.7, 127.6 (x 2), 127.5, 73.5, 70.8, 70.7 (CH), 70.6, 43.4, 27.3, 23.5 (CH_2), 29.8 (x 3), 17.8 (CH_3).

IR ν_{max} 1682 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

¹⁸⁴ Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura: (a) Simchen, G.; West, W., *Synthesis* **1977**, 247; (b) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4480.

HR FABMS m/z : calcd. para $C_{21}H_{30}O_3SNa$, 385.1813; encontrado, 385.1808 $[M+Na]^+$.

El NOE entre H7 (numeración de aspergillidas) y el metileno de la cadena lateral de tioacetato permite establecer la configuración relativa de los estereocentros C3 y /C7:



NOE del compuesto 3.22

Datos espectroscópicos de 3.26:

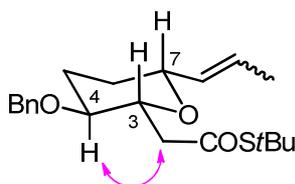
RMN 1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.70 (1H, dqd, J = 15.7, 6.4, 1.5 Hz), 5.47 (1H, ddq, J = 15.7, 5.8, 1.5 Hz), 4.64 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.46 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.82 (2H, m), 3.16 (1H, td, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 15.2, 4 Hz), 2.62 (1H, dd, J = 15.2, 8.3 Hz), 2.28 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.69 (3H, br d, J ~ 6.4 Hz), 1.47 (9H, s), 1.55-1.35 (2H, br m).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 197.6, 138.2, 47.7 (C), 131.2, 128.3 (x 2), 127.6 (x 2), 127.5, 126.5, 77.4, 77.2, 76.6 (CH), 70.5, 47.7, 30.8, 29.0 (CH_2), 29.7 (x 3), 17.7 (CH_3).

IR ν_{max} 1684 (C=O) cm^{-1} .

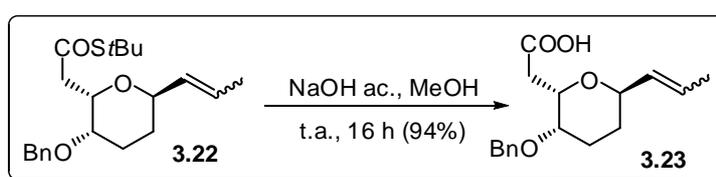
HR FABMS m/z : calcd. para $C_{21}H_{30}O_3SNa$, 385.1813; encontrado, 385.1811 $[M+Na]^+$.

Debido a la superposición de las señales de H3 y H7 a δ 3.80, no fue posible medir NOE entre estos dos protones. Sin embargo, si que se pudo determinar la existencia de NOE entre H4 y el metileno de la cadena lateral de tioacetato, lo que establece la orientación relativa *trans* del grupo benciloxi y la cadena de tioacetato.



NOE del compuesto 3.26

Síntesis del ácido 3.23



A una disolución del tioletéster **3.22** (362 mg, 1 mmol) en metanol (200 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, una disolución de NaOH (8 g, 200 mmol, 200 eq) en agua (50 mL). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida. El crudo resultante se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua. La fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo a fondo con EtOAc. Después de secar con Na_2SO_4 , filtrar y evaporar a presión reducida, se obtuvieron 273 mg del ácido **3.23** (94%, mezcla de isómeros *E/Z*, 9:1) como aceite incoloro. El ácido carboxílico crudo se empleó directamente en la siguiente reacción.

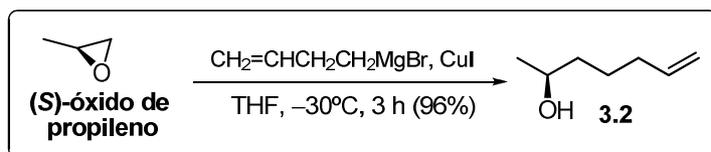
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 11.00 (1H, br s, OH), 7.45-7.35 (5H, br m), 5.80 (1H, m), 5.60 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.60-4.50 (1H, m), 4.32 (1H, br s), 3.67 (1H, dt, J = 7.8, 3.8 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 15.7, 8.8 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 15.7, 5.4 Hz), 2.10-1.80 (3H, br m), 1.80 (3H, d, J ~ 6.5 Hz), 1.55 (1H, m).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 177.2, 138.0 (C), 130.3, 128.2 (x 2), 127.8, 127.5 (x 2), 127.4, 73.1, 71.0, 70.2 (CH), 70.6, 33.7, 26.9, 23.1 (CH_2), 17.7 (CH_3).

IR ν_{\max} 3500-2500 (br, COOH), 1714 (C=O) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, 313.1416; encontrado, 313.1419 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Síntesis del alcohol 3.2



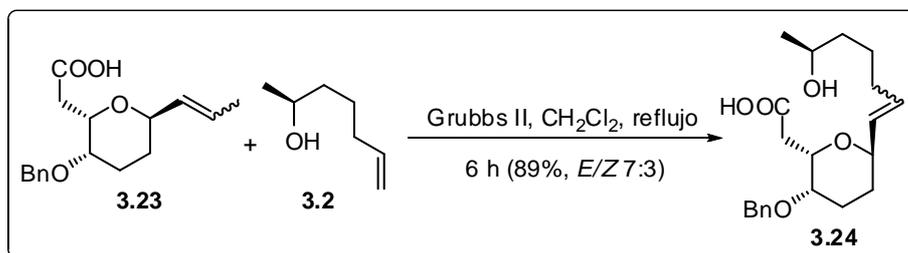
Se calentó suavemente en un matraz bajo vacío CuI (2.5 g, 12.9 mmol, 15% mol) hasta que el sólido tomó un color amarillento. A continuación, el matraz se llenó con nitrógeno y se añadió THF seco (50 mL). Tras enfriar la suspensión resultante a -30°C , se añadió una disolución 0.5 M en THF de bromuro de 3-butenilmagnesio (258 mL, 129 mmol, 1.5 eq), agitando la reacción durante 15 minutos. Luego se añadió una disolución de (S)-óxido de propileno (4.85 g, 83.5 mmol) en Et_2O (250 mL), continuando la agitación a -30°C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 9.1 g (96%) del alcohol **3.2** como aceite incoloro.¹⁸⁵

RMN ^1H (500 MHz) δ = 5.83-5.72 (1H, m), 4.98 (1H, d, J = 18.1 Hz), 4.92 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.78-3.74 (1H, m), 2.07-2.03 (2H, m), 1.80 (1H, br s, OH), 1.51-1.38 (4H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.2 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 138.7 (CH), 114.5 (CH_2), 67.9 (CH), 38.7, 33.6, 25.0 (CH_2), 21.1 (CH_3).

¹⁸⁵ Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura: Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 2385. Los datos espectroscópicos coinciden con los publicados en esta referencia.

Síntesis del hidroxíéster 3.24



Una disolución del alcohol **3.2** (342 mg, 3 mmol, 5 eq) y del catalizador Grubbs-II (100 mg, 0.12 mmol, 20% mol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (20 mL) fue calentada bajo atmósfera de nitrógeno hasta el punto de reflujo. Luego se añadió, gota a gota, una disolución del ácido **3.23** (175 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (5 mL). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 6 horas. Tras dicho tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió DMSO (0.4 mL, 6 mmol, 50 eq, con respecto a Ru-II).¹⁸⁶ A continuación, la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 /metanol (19:1), obteniéndose 193 mg del hidroxíácido **3.24** (89% como mezcla de isómeros *E/Z* en relación 7:3). Una alícuota del compuesto fue recromatografiada para realizar los análisis espectroscópicos, obteniéndose el compuesto **3.24** enriquecido en el isómero *E*.

RMN ^1H (500 MHz): δ = 7.35-7.25 (5H, m), 5.75-5.65 (1H, m), 5.55-5.45 (1H, m), 4.80-4.65 (2H, br s, OH), 4.62 (1H, d, J = 12 Hz), 4.48 (1H, d, J = 12 Hz), 4.35 (1H, dt, J = 8.5, 4 Hz), 4.30 (1H, br q, J ~ 5 Hz), 3.80 (1H, m), 3.52 (1H, br q, J ~ 4.5 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.7, 9.2 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 15.7, 4.5 Hz), 2.15-2.00 (3H, br m), 1.82 (2H, m), 1.55-1.40 (5H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.5 Hz).

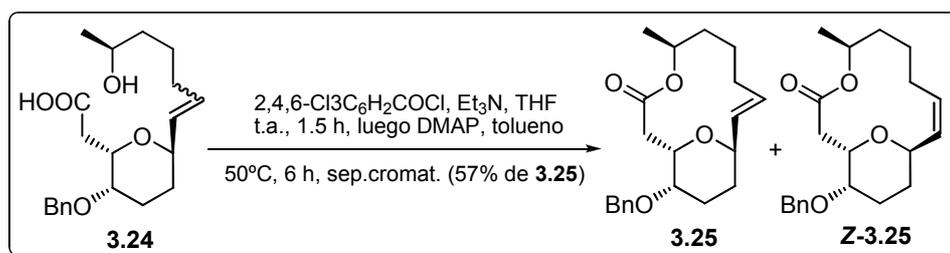
RMN ^{13}C (125 MHz): δ = 175.3, 138.2 (C), 133.5, 129.1, 128.4 (x 2), 127.8 (x 2), 127.7, 73.2, 71.6, 70.2, 68.1 (CH), 70.8, 38.4, 34.7, 32.2, 26.1, 25.0, 23.0 (CH_2), 23.3 (CH_3).

IR ν_{max} 3400-2500 (br, COOH), 1722 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

¹⁸⁶ Anh, Y. M.; Yang, K.; Georg, G. I., *Org. Lett.* **2001**, 3, 1411.

HR FABMS m/z calcd. para $C_{21}H_{30}O_5Na$, 385.1991; encontrado, 385.1989 $[M+Na]^+$.

Reacción de macrolactonización



A una disolución del hidroxiaácido **3.24** (181 mg, 0.5 mmol, mezcla *E/Z* 7:3) en THF seco (4 mL) se le añadió gota a gota, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, Et_3N (700 μ L, 5 mmol, 10 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (470 μ L, 3 mmol, 6.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Luego se diluyó mediante adición de tolueno seco (100 mL) y la mezcla de reacción se añadió, durante 6 horas, sobre una disolución de DMAP (733 mg, 6 mmol, 12 eq) en tolueno seco (250 mL) mantenida a 50°C. Acabado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1 \rightarrow 9:1), obteniéndose primero 29 mg (17%) del compuesto **Z-3.25** y luego 69 mg (40%) del compuesto **3.25** como aceite incoloro.

Datos físicos y espectrocópicos de **3.25**:

$[\alpha]_D = -56.3$ ($c = 1.5$, $CHCl_3$).

RMN 1H (500 MHz): $\delta = 7.35$ -7.25 (5H, br m), 6.19 (1H, dddd, $J = 15.5, 10.8, 4.8, 1.8$ Hz), 5.64 (1H, br dd, $J = 15.5, 4$ Hz), 5.06 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.49 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.18 (1H, br d, $J = 11$ Hz), 3.32 (1H, br s), 2.64 (1H, dd, $J = 14, 11$ Hz), 2.25-2.15 (2H, m), 2.10 (1H, dd, J

= 14, 1.7 Hz), 2.05-1.90 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.70-1.55 (2H, br m), 1.45-1.30 (2H, br m), 1.17 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz): $\delta = 170.6, 138.6$ (C), 137.7, 128.8 (CH), 128.3, 127.9, 127.6, 73.1, 71.2 (CH), 70.5 (CH_2), 69.9, 69.0 (CH), 39.9, 31.7, 30.6, 24.8, 23.0, 22.9 (CH_2), 19.1 (CH_3).

IR ν_{max} 1732 (C=O de lactona) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$, 367.1885; encontrado, 367.1887 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Datos físicos y espectrocópicos de **(Z)-3.25**:

$[\alpha]_{\text{D}} = -24.8$ ($c = 0.5, \text{CHCl}_3$).

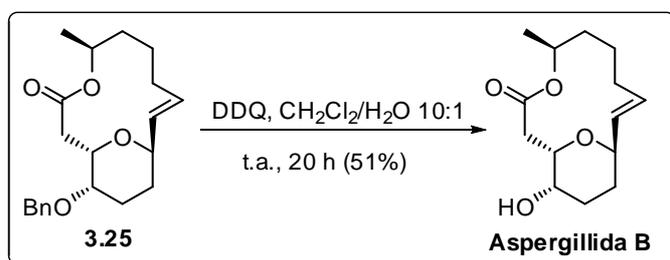
RMN ^1H (500 MHz): $\delta = 7.35\text{-}7.25$ (5H, br m), 5.69 (1H, br tt, $J \sim 10.2, 2.5$ Hz), 5.46 (1H, br d, $J = 10.5$ Hz), 4.88 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.63 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.16 (1H, dt, $J = 11.8, 2.2$ Hz), 3.30 (1H, br s), 2.86 (1H, dd, $J = 15.2, 11.8$ Hz), 2.76 (1H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.00 (1H, dq, $J = 14, 3.5$ Hz), 1.90 (1H, br d, $J \sim 15$ Hz), 1.80-1.50 (5H, br m), 1.34 (1H, br dq, $J \sim 13, 2.5$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz): $\delta = 170.6, 138.5$ (x 2), 128.3, 128.2 (CH), 127.8, 127.6, 72.5, 72.1 (CH), 70.5 (CH_2), 69.4, 69.3 (CH), 38.4, 32.8, 27.2, 24.7, 24.6, 22.1 (CH_2), 21.7 (CH_3).

IR ν_{max} 1729 (C=O de lactona) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$, 367.1885; encontrado, 367.1883 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Síntesis de aspergillida B



A una disolución de la lactona **3.25** (62 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂/H₂O 10:1 (15 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, DDQ (1.22 g, 5.4 mmol, 30 eq). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas temperatura ambiente. Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 24 mg (51%) de aspergillida B como aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -88.2$ ($c = 0.26$, MeOH).

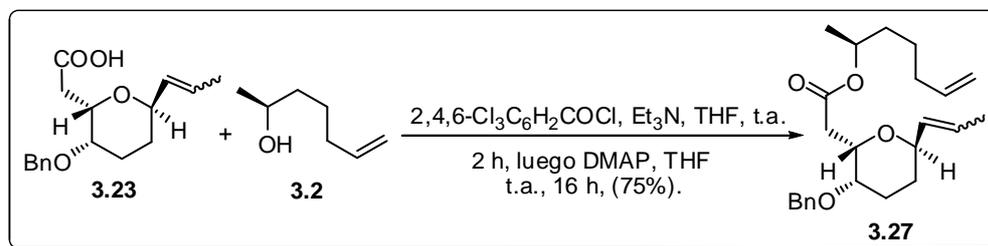
RMN ¹H (500 MHz en C₆D₆): $\delta = 6.19$ (1H, dddd, $J = 15.5, 10.8, 4.8, 1.8$ Hz), 5.64 (1H, br dd, $J = 15.5, 4$ Hz), 5.09 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.08 (1H, br d, $J = 11.4$ Hz), 3.22 (1H, br s), 2.71 (1H, dd, $J = 13.8, 11.6$ Hz), 2.12 (1H, dd, $J = 14, 1.7$ Hz), 2.04 (1H, dddd, $J = 13.5, 10.5, 4.8, 2.2$ Hz), 1.85-1.75 (2H, br m), 1.65-1.50 (3H, br m), 1.45-1.30 (3H, br m), 1.07 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.00 (1H, dddd, $J = 14, 4.5, 2.5, 1.3$ Hz).

RMN ¹³C (125 MHz en C₆D₆): $\delta = 169.9$ (C=O), 138.2, 129.1, 71.6, 69.9, 69.7, 67.3 (CH), 39.9, 32.1, 30.7), 27.8, 25.3, 22.6 (CH₂), 19.2 (CH₃).

IR ν_{\max} 3400 (br, OH), 1732 (C=O de lactona) cm⁻¹.

HR FABMS m/z : calcd. para C₁₄H₂₂O₄Na, 277.1416; encontrado, 277.1420 [M+Na]⁺.

Síntesis del éster 3.27



A una disolución del ácido **3.23** (174 mg, 0.6 mmol) en THF seco (15 mL) se le añadió secuencialmente, a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, Et₃N (210 μL, 1.5 mmol, 2.5 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (188 μL, 1.2 mmol, 2 eq). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se añadió lentamente una disolución del alcohol **3.2** (82 mg, 0.72 mmol, 1.2 eq) y DMAP (183 mg, 1.5 mmol, 2.5 eq) en THF seco (9 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1), obteniéndose 174 mg del éster **3.27** (75%, de mezcla *E/Z*, 9:1) como aceite incoloro.

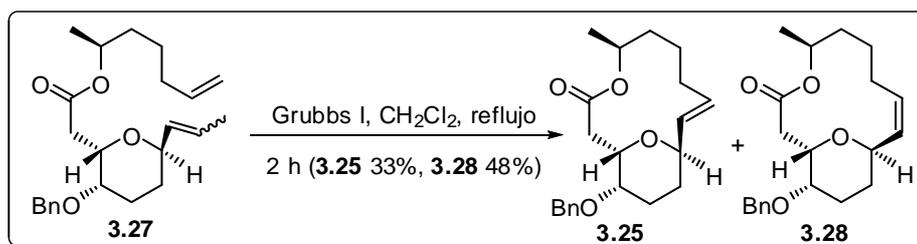
RMN ¹H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, m), 5.85-5.60 (2H, m), 5.50-5.40 (1H, m), 5.05-4.90 (3H, m), 4.60 (1H, d, *J* = 12 Hz), 4.55-4.40 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.58 (1H, m), 2.76 (1H, dd, *J* = 15.2, 9 Hz), 2.60 (1H, dd, *J* = 15.2, 5 Hz), 2.05 (2H, m), 1.95-1.60 (3H, br m), 1.69 (3H, br d, *J* ~ 6.2 Hz), 1.60-1.30 (5H, br m), 1.29 (3H, d, *J* = 6.3 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 171.5, 138.4 (C), 138.5, 130.8, 128.3 (x 2), 127.6 (x 2), 127.5, 127.4, 73.7, 70.9 (x 2), 70.6 (CH), 114.7, 70.7, 35.4, 34.1, 33.5, 27.7, 24.6, 23.6 (CH₂), 20.0, 17.8 (CH₃).

IR ν_{max} 1730 (C=O) cm⁻¹.

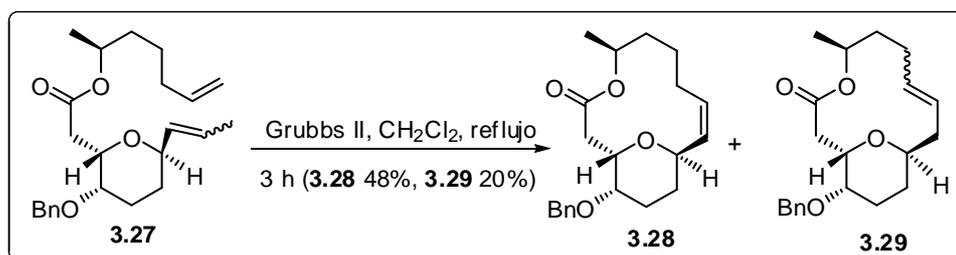
HR FABMS m/z . calcd. para $C_{24}H_{34}O_4Na$, 409.2355; encontrado, 409.2357 $[M+Na]^+$.

Reacción de metátesis ciclante de **3.27** con el catalizador Grubbs-I



A una disolución del catalizador Grubbs-I (16.5 mg, 0.02 mmol, 20% mol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (90 mL) calentada a reflujo, se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno y durante 1 hora, una disolución del éster **3.27** (39 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a reflujo y, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió DMSO (75 μ L, 1 mmol, 50 eq con respecto a Ru-I).¹⁸⁶ La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1→9:1), obteniéndose primero 16.5 mg de la lactona **3.28** (48%) y luego 11 mg (33%) de la lactona **3.25**.

Reacción de metátesis ciclante de **3.27** con el catalizador Grubbs-II



(a) A una disolución del catalizador Grubbs-II (17 mg, 0.02 mmol, 20% mol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (90 mL) calentada a reflujo, se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno y durante 1 hora, una disolución del éster **3.27** (39 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (10 mL). La mezcla resultante se calentó durante 3 horas a reflujo y, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió DMSO (75 μL , 1 mmol, 50 eq con respecto a Ru-I).¹⁸⁶ La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1→9:1), obteniéndose primero 16.5 mg del compuesto **3.28** (48%) y luego 7 mg (20%) del compuesto **3.29** (aceite incoloro).

(b) Cuando el tiempo de reacción fue de 8 horas se obtuvieron 10 mg del compuesto **3.28** (29%) y 12 mg (35%) de compuesto **3.29**.

(c) Cuando el tiempo de reacción fue de 16 horas se obtuvieron 3.4 mg del compuesto **3.28** (11%) y 14 mg (40%) de compuesto **3.29**.

Datos espectroscópicos de **3.29**:

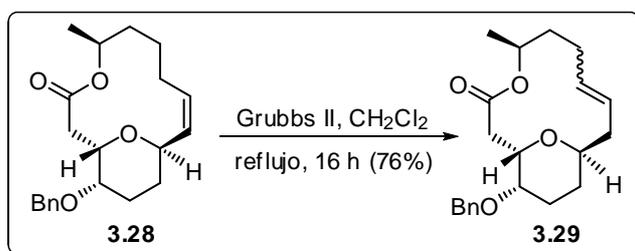
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, m), 5.45-5.30 (2H, m*), 4.87 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 12 Hz), 4.38 (1H, d, J = 12 Hz), 4.03 (1H, br dt, J ~ 13, 4.5 Hz), 3.97 (1H, br d, J ~ 11.5 Hz), 3.28 (1H, br s), 2.77 (1H, dd, J = 14, 12 Hz), 2.68 (1H, br q, J ~ 12 Hz), 2.30 (1H, m), 2.20-1.90 (5H, br m), 1.80-1.60 (4H, br m), 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz) (*las señales de cada uno de los dos protones olefínicos se puede interpretar como dobles dobletes, cada pico se subdivide en muchas constantes de acoplamiento de menos de 2 Hz, lo que hace que el cálculo de los valores individuales J sea difícil).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 170.6, 138.5 (C), 133.3, 128.3 (x 2), 127.9 (x 2), 127.6, 125.0, 73.3, 72.3, 70.0, 67.3 (CH), 70.5, 39.3, 35.0, 34.0, 31.6, 22.1, 21.5 (CH_2), 21.2 (CH_3).

IR ν_{max} 1728 (C=O) cm^{-1} .

HR FABMS *m/z*. calcd. para $C_{21}H_{28}O_4Na$, 367.1885; encontrado, 367.1886 $[M+Na]^+$.

Conversión de 3.28 en 3.29



A una disolución del catalizador Grubbs-II (17 mg, 0.02 mmol, 20% mol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (90 mL) calentada a reflujo, se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno y durante 1 hora, una disolución del éster **3.28** (39 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 seco y desoxigenado (10 mL). La mezcla resultante se calentó durante 16 horas a reflujo y, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió DMSO (75 μ L, 1 mmol, 50 eq con respecto a Ru-I).¹⁸⁶ La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 26 mg (76%) del compuesto **3.29**.

4. APROXIMACIÓN SINTÉTICA A LA ASPERGILLIDA A

4. APROXIMACIÓN SINTÉTICA A LA ASPERGILLIDA A

4.1. INTRODUCCIÓN

Ya se ha mencionado en el capítulo anterior que, cuando en el marco de la presente Tesis, se decidió abordar la síntesis de las aspergillidas A y B, todavía no se había publicado ninguna síntesis para estos dos metabolitos. Cuando esta parte de la Tesis estaba en su fase de finalización, el grupo de Uenishi¹⁵⁰ publicó su síntesis de aspergillida B y demostró que la estructura propuesta por Kusumi y colaboradores¹³⁷ para la aspergillida A era incorrecta.

Tras publicar la síntesis de aspergillida B que se ha discutido en el capítulo 3,¹⁷⁴ se iniciaron estudios sintéticos encaminados a la obtención de la aspergillida A. Dado que previamente era necesario asumir una posible estructura para este compuesto, se empezó por comparar los espectros de RMN publicados por Kusumi para la aspergillida A natural con los de la aspergillida B sintética obtenida en esta Tesis.

Se observó que el espectro de RMN de protón de la aspergillida A presentaba la señal de H4 como un singulete ensanchado, la misma multiplicidad que presentaba la señal de H4 de la aspergillida B. Sin embargo, las señales debidas a los protones olefínicos (H8/H9) mostraban diferencias marcadas entre ambas aspergillidas (véase la figura 4.1).

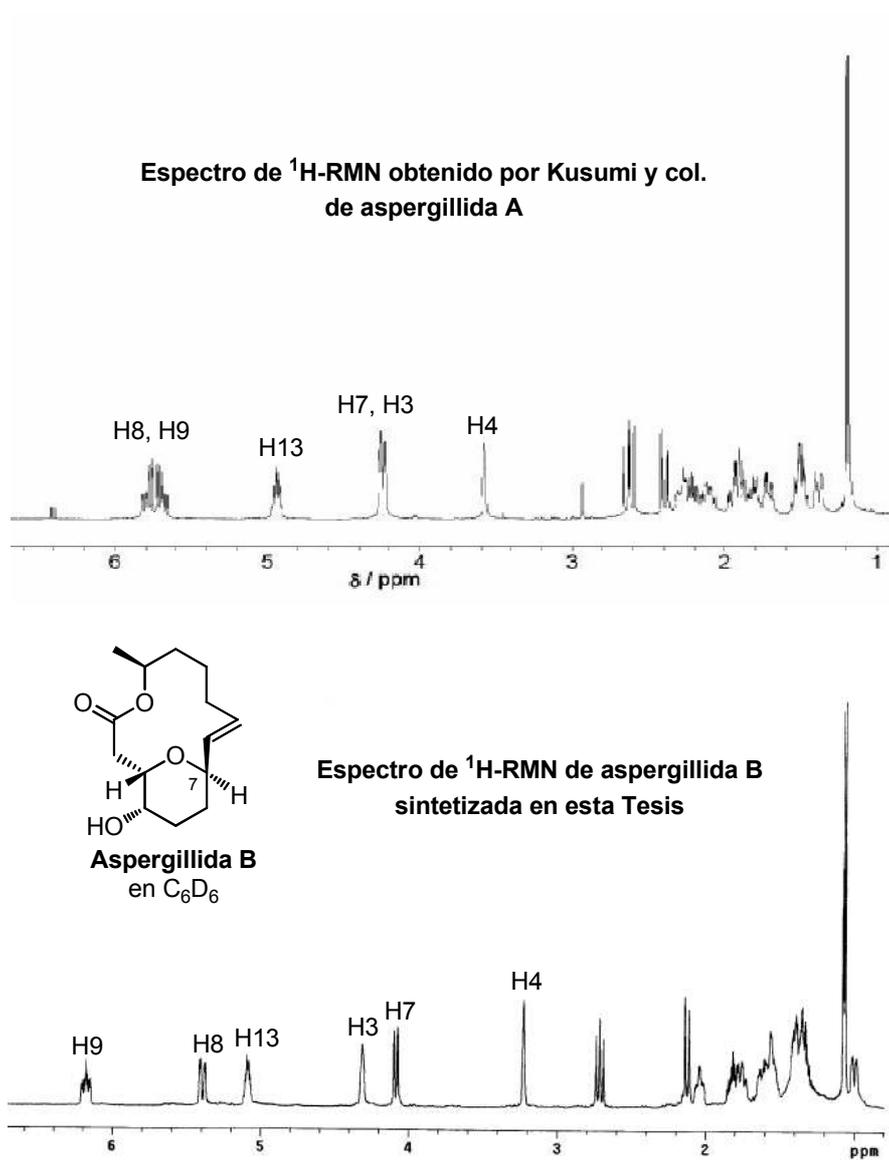


Figura 4.1. Espectros de ^1H -RMN de las aspergillidas A (natural) y B (sintética).

Se pensó que la estructura de la aspergillida A podría ser epimérica en C7 de la aspergillida B (véase la estructura **4.1** en la figura 4.2), por lo que ya en el año 2008, antes de que el grupo de Kusumi estableciera la estructura

correcta de la aspergillida A,¹⁸⁷ se decidió abordar la síntesis del compuesto de estructura **4.1**, a fin de comprobar si la anterior hipótesis era correcta.

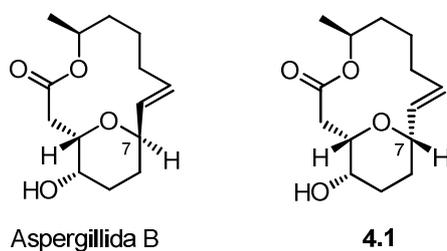
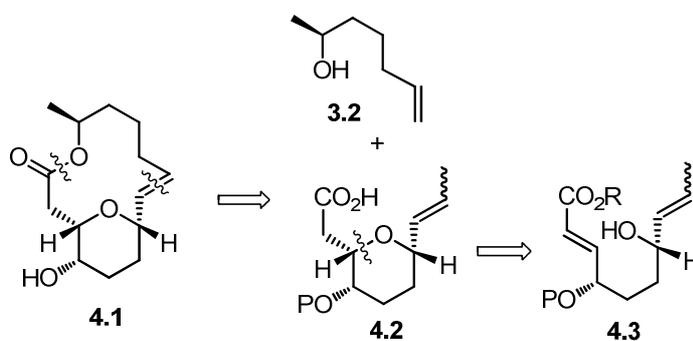


Figura 4.2

4.1.1. PRIMERA APROXIMACIÓN SINTÉTICA A LA LACTONA 4.1

En el esquema 4.1 se indica un breve análisis retrosintético de la lactona **4.1**. Este análisis se basa en la construcción del anillo tetrahidropiránico mediante un proceso de adición de Michael intramolecular en el hidroxíéster insaturado **4.3**. La hipótesis de partida era que el control termodinámico en la reacción de Michael debería proporcionar el compuesto tetrahidropiránico con las cadenas de C3 y C7 en posición ecuatorial y, por lo tanto, en posición relativa *cis*.

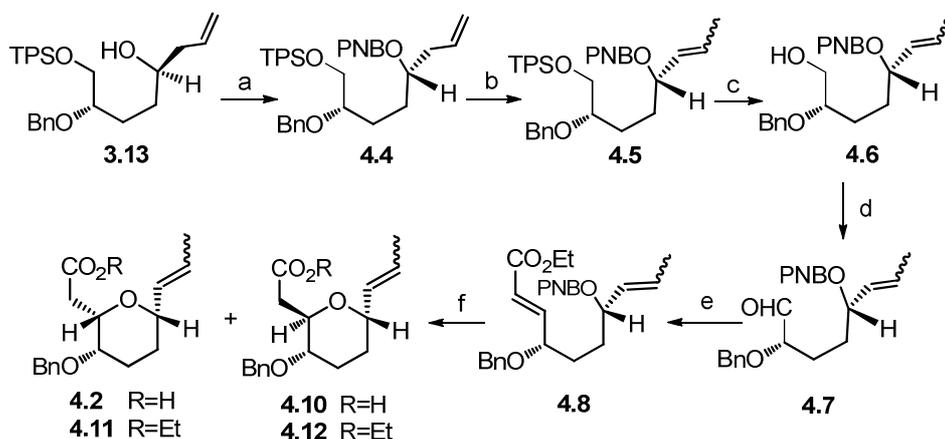


Esquema 4.1

¹⁸⁷ Ookura, R.; Kito, K.; Saito, Y.; Kusumi, T.; Ooi, T., *Chem. Lett.* **2009**, 38, 384.

La lactona **4.1** tiene configuración *S* en el centro estereogénico C7 así que, como ya se había finalizado la síntesis de la aspergillida B y se disponía de una cierta cantidad del alcohol homoalílico **3.13**, se decidió utilizar este compuesto como material de partida para la síntesis de la lactona **4.1**.

La secuencia sintética se inició llevando a cabo una reacción de inversión de tipo Mitsunobu¹⁸⁸ en el alcohol homoalílico **3.13** con ácido *p*-nitrobenzoico en presencia de DIAD y Ph₃P (esquema 4.2). Esta reacción proporcionó el *p*-nitrobenzoato **4.4**, que se sometió al ya mencionado proceso catalítico de isomerización del doble enlace (pág. 49). Esta reacción se llevó a cabo aplicando las mismas condiciones experimentales puestas a punto en la síntesis de aspergillida B, y proporcionó el compuesto **4.5** como mezcla de isómeros *E/Z*.



Esquema 4.2

Reactivos y condiciones: (a) ácido *p*-nitrobenzoico, DIAD, Ph₃P, THF, t.a., 2 h (69%); (b) Grubbs-II (20% molar), *N*-tritol alilamina, DIPEA, CH₂Cl₂, reflujo, 16 h; (c) TBAF, THF, t.a., 16 h (76% desde **4.4**); (d) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, (e) (EtO)₂POCH₂CO₂Et, LiCl, DIPEA, acetonitrilo, t.a., 1.5 h (51% desde **4.6**); (f) NaOEt, EtOH, -40°C, 2 h (95%, **4.11/4.12**, 3:7).

¹⁸⁸ Mitsunobu, O., *Synthesis* **1981**, 1.

El compuesto de isomerización **4.5** se convirtió en el alcohol **4.6** mediante desililación. La oxidación de Swern¹⁸⁹ del alcohol **4.6** proporcionó el aldehído **4.7**, que se sometió a una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons con el fosfonato (EtO)₂POCH₂CO₂Et en presencia de DIPEA y LiCl.¹⁹⁰ Esta reacción condujo al éster conjugado **4.8**, sobre el cual se ensayó la secuencia de saponificación/adición de Michael intramolecular.¹⁹¹ En la tabla 4.1 se reúnen los resultados obtenidos en esta reacción.

Tabla 4.1. Resultados de la saponificación/adición de Michael en el éster 4.8

Entrada	Base	Temperatura	Tiempo	(<i>cis/trans</i>)	Producto
1	NaOEt	Ambiente	19 h	(3:7)	R=H
2	NaOEt	Ambiente	20 min.	(3:7)	R=Et
3	NaOEt	-40°C	2 h	(3:7)	R=Et

Cuando la secuencia de saponificación/adición de Michael intramolecular se probó con NaOEt en etanol a temperatura ambiente durante 19 horas, se obtuvo una mezcla de ácidos tetrahidropiránicos **4.2/4.10**¹⁹² con rendimiento prácticamente cuantitativo y en proporción relativa 3:7. Si el tiempo de reacción se reducía a 20 minutos se obtenían los ésteres tetrahidropiránicos **4.11/4.12** en relación isomérica 3:7. A fin de aumentar la proporción del isómero *cis* se llevó a cabo la reacción a -40°C. Después de 2 horas de reacción se obtenían los ésteres tetrahidropiránicos **4.11/4.12**, pero también en relación 3:7.

En un nuevo intento por aumentar la proporción del isómero *cis*, el éster **4.8** se trató con NaOH en etanol acuoso a temperatura ambiente durante 1 hora. En estas condiciones se provocó la saponificación de las funciones éster y se obtuvo el hidroxiaácido **4.13**, pero sin formación del producto de ciclación

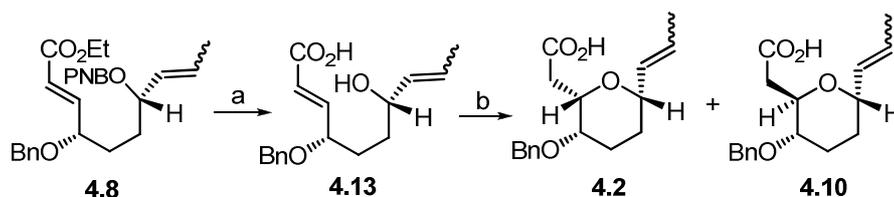
¹⁸⁹ Omura, K.; Swern, D., *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.

¹⁹⁰ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.

¹⁹¹ Tokoroyama, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009.

¹⁹² La saponificación de la función de éster etílico en el compuesto **4.8** se debe muy probablemente al prolongado tiempo de reacción que favoreció la entrada inadvertida de humedad en el matraz.

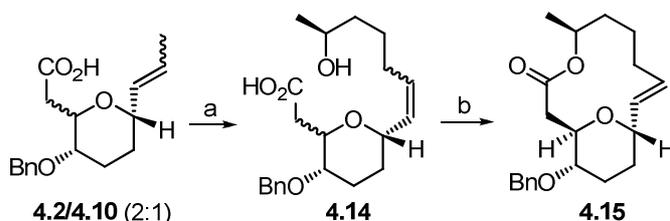
(véase el esquema 4.3). A fin de forzar la reacción de adición de Michael, el hidroxíácido **4.13** se calentó a reflujo de THF durante 4 horas en presencia de NaH. Estas condiciones de reacción proporcionaron la mezcla de ácidos tetrahidropiránicos **4.2/4.10** en relación 2:1, con un rendimiento de 45% desde el éster **4.8** (esquema 4.3).



Esquema 4.3

Reactivos y condiciones: (a) NaOH, EtOH:H₂O (3:1), t.a., 1 h; (b) NaH, THF, reflujo, 4 h (45%, **4.2/4.10**, desde **4.8**, relación 2:1).

La mezcla de isómeros **4.2/4.10** era de difícil separación cromatográfica,¹⁹³ por lo que se decidió usar la mezcla en la reacción de metátesis cruzada con el alcohol **3.2** (esquemas 4.1 y 4.4). Esta reacción proporcionó la mezcla de hidroxíácidos **4.14**, que fue sometida al proceso de macrolactonización de Yamaguchi. Tras la separación cromatográfica, se obtuvo la lactona **4.15** con tan sólo 6% de rendimiento.



Esquema 4.4

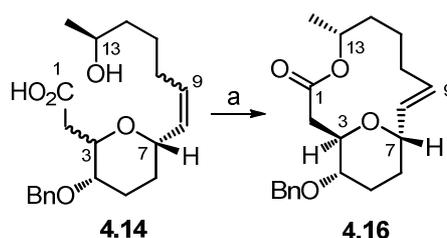
Reactivos y condiciones: (a) Grubbs-II (20% molar), CH₂Cl₂, reflujo, 6 h; (b) Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, THF, de 0°C a t.a., 5 h, luego DMAP, tolueno, 100°C, 7 h, (6% desde **4.2/4.10**).

¹⁹³ Se separó una alícuota para intentar purificar los ácidos **4.2** y **4.10**, pero sólo se consiguió obtener de forma pura el ácido **4.2** (véase sección experimental, pág. 113).

En este proceso de lactonización, las otras lactonas isoméricas se formaron incluso en menor cantidad que **4.15** y cuando se intentó su purificación, sólo se obtuvieron productos de descomposición.

En este punto de la Tesis, se decidió aprovechar la formación del hidroxiácido **4.14** y preparar lactonas isoméricas de **4.15** en el carbono C13. El objetivo era cubrir un mayor espacio químico y comparar los datos espectroscópicos de las lactonas sintéticas con los de la aspergillida A. En consecuencia, el hidroxiácido **4.14** se sometió a macrolactonización de Mitsunobu por reacción con DIAD y Ph₃P (esquema 4.5). Ello condujo a la lactona **4.16** con un 13% de rendimiento.

En este proceso de lactonización las lactonas isoméricas de **4.16** se formaron igualmente en menor cantidad debido muy probablemente a las interacciones estéricas desestabilizantes que se generan en el proceso de lactonización, y también se descompusieron en el proceso de purificación cromatográfica.

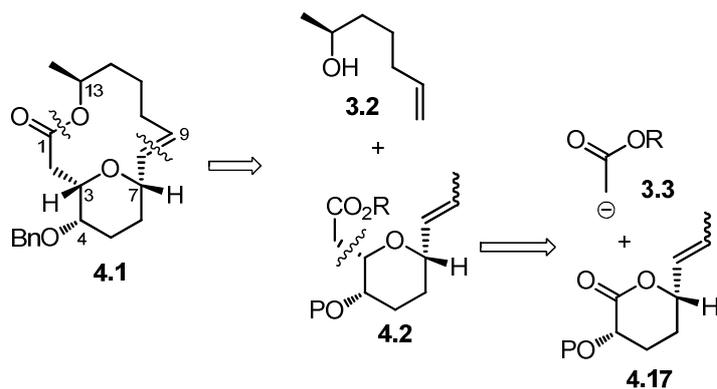


Esquema 4.5

Reactivos y condiciones: (a) DIAD, Ph₃P, THF, de 0°C a t.a., 5 h (13% desde **4.2/4.10**).

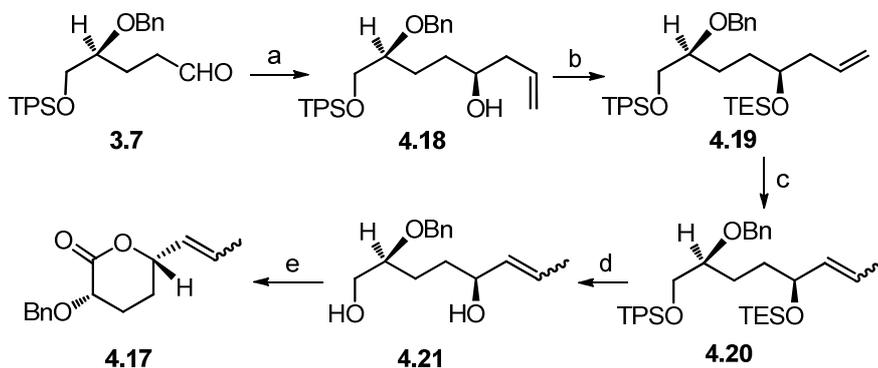
4.1.2. SEGUNDA APROXIMACIÓN SINTÉTICA A LA LACTONA 4.1

La baja proporción del isómero *cis*-C3/C7 obtenido en las reacciones de adición de Michael y de los bajos rendimientos observados en las reacciones de macrolactonización, obligó a plantear una nueva estrategia sintética para la síntesis de la lactona **4.1**. Esta nueva estrategia se basaba en la preparación del derivado tetrahidropiránico **4.2** mediante adición del anión enolato de acetato a la lactona **4.17** (esquema 4.6).



Esquema 4.6

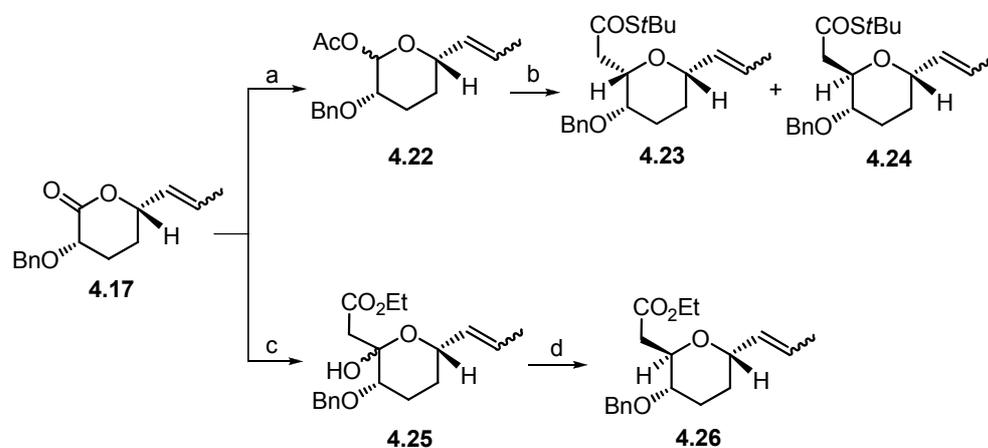
La lactona **4.17** se obtuvo mediante una secuencia similar a la que había permitido la preparación de la lactona epimérica en C7 (numeración de aspergillida). La única diferencia fue el empleo de (+)-DIPCI en la reacción de alilación del aldehído **3.7** (véase el esquema 4.7).



Esquema 4.7

Reactivos y condiciones: (a) alilBIPC_2 generado con (+)-DIPCI y bromuro de alilmagnesio, Et_2O , -90°C , 2 h (r.d. > 95:5); (b) TESOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , -80°C , 2 h (69% desde **3.7**); (c) Grubbs-II (5% molar), *N*-tritol allilamina, DIPEA, CH_2Cl_2 , reflujo, 16 h (88%, *E/Z* 9:1); (d) TBAF, THF, t.a., 16 h (91%); (e) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO (cat.), 0°C , 16 h (84%).

Sobre la lactona **4.17** se abordó la instalación de la cadena de acetato mediante alquilación estereoselectiva del correspondiente catión oxonio. Para ello, la lactona **4.17** se convirtió en la mezcla de acetatos diastereoisoméricos **4.22** mediante reducción con DIBAL seguida de acetilación. El proceso de alquilación anomérica de la mezcla de acetatos **4.22** se llevó a cabo igual que en el caso anterior (pág. 53). Así, los acetatos **4.22** se trataron con $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{StBu}$ en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{TMSOTf}$ y tamices moleculares de 4 Å a -18°C en acetonitrilo (véase el esquema 4.8).^{165,166} En estas condiciones se obtuvo una mezcla de tioletésteres tetrahidropiránicos **4.23/4.24** en relación 1:2.



Esquema 4.8

Reactivos y condiciones: (a) DIBAL, CH_2Cl_2 , -80°C , 2 h, luego adición de Ac_2O , piridina, DMAP, 14 h (93%); (b) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{StBu}$, 4 Å MS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf, MeCN, 16 h, -18°C (70%, **4.23/4.24** en relación 1:2); (c) EtOAc, LiHMDS, THF, -80°C , 15 min.; (d) Et_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 16 h, -80°C (91% desde **4.17**).

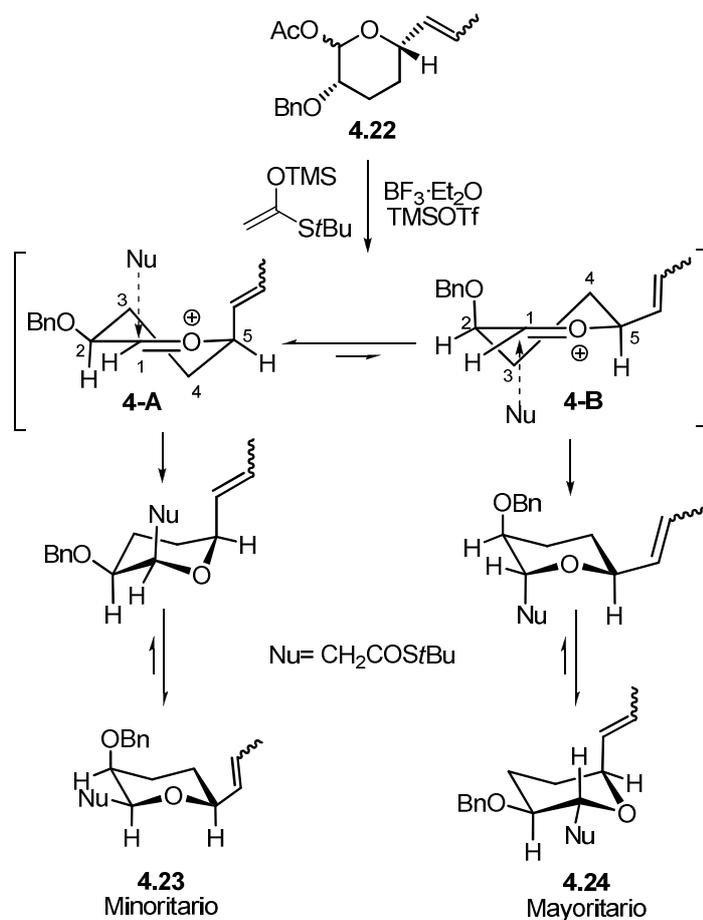
Se intentó entonces mejorar la proporción del compuesto tetrahidropiránico *cis*-C3/C7 cambiando la estrategia de alquilación del centro anomérico, creando primero el enlace C–C y luego el enlace C–H. Así, la lactona **4.17** se convirtió en la mezcla de hidroxíesteres diastereoisoméricos **4.25** por reacción con el anión lítico derivado del acetato de etilo (esquema 4.8). Cuando la mezcla de hidroxíesteres **4.25** se trató con Et_3SiH en CH_2Cl_2 a -80°C en

presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, se obtuvo con 93% de rendimiento el éster **4.26** como único diastereoisómero.^{168a,b}

Ya se había comentado antes durante la síntesis de la aspergillida B (pag. 52) que una posible explicación para el transcurso estereoquímico en las alquilaciones anoméricas con enolsilil éteres, entidades bastante nucleofílicas, era que se trata de reacciones exergónicas que transcurren a través de estados de transición parecidos a los reactivos.¹⁶⁸ En el caso que aquí se discute, el catión oxocarbenio generado a partir de los lactoles acetilados puede adoptar las dos conformaciones **4-A** y **4-B** (esquema 4.9). Ambas conformaciones presentan un sustituyente en posición axial y otro en posición ecuatorial.^{169,170}

La conformación **4-A** debería ser energéticamente más favorable debido a la presencia del átomo de hidrógeno axial en C2, ya que en esta posición el enlace $\sigma_{\text{C-H}}$, mejor donador por hiperconjugación que el enlace $\sigma_{\text{C-O}}$, puede estabilizar la carga positiva del catión oxonio.^{168a} Sin embargo, la conformación **4-A** debe ser aquí menos reactiva en el proceso de alquilación debido al desarrollo de una interacción 1,3-diaxial desestabilizante entre el grupo propenilo y el nucleófilo entrante.

Por otro lado, la conformación **4-B**, aunque de mayor contenido en energía que **4-A**, debe ser sin embargo más reactiva, ya que en la trayectoria de aproximación del nucleófilo no se producen interacciones estéricas relevantes de tipo 1,3-diaxial. Estos dos factores, la mayor abundancia de la conformación **4-A** por una parte y la mayor reactividad de la conformación **4-B** por otra, se compensan mutuamente dando como resultado un bajo estereocontrol de la reacción, en la que se obtiene una mezcla **4.23/4.24** en relación aproximada 1:2.

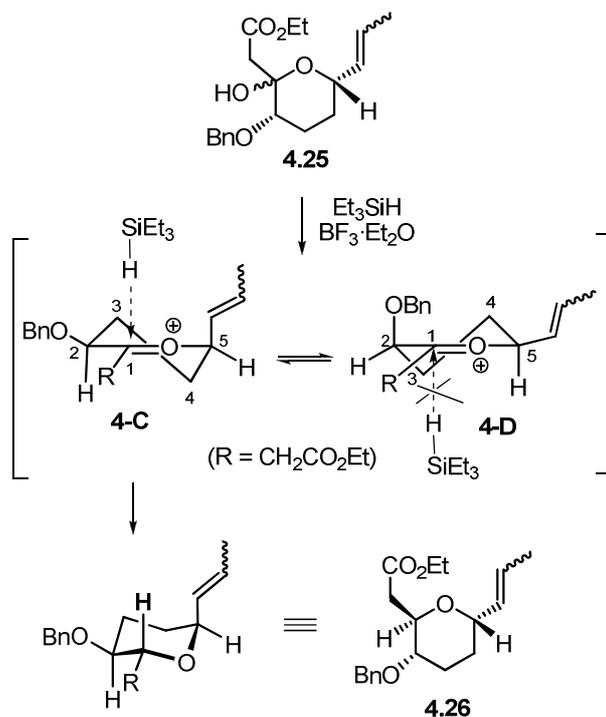


Esquema 4.9

En la reducción del hidroxiéster **4.25** con Et_3SiH y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ únicamente se forma el diastereoisómero **4.26**. Por las mismas razones acabadas de explicar, la conformación **4-C** debería ser más abundante, pero también menos reactiva que la **4-D**. La formación del éster **4.26** se explica mediante el ataque axial, altamente estereoselectivo, de Et_3SiH a la conformación **4-C** (esquema 4.10).

No es fácil imaginar una explicación razonable para este alto grado de selectividad, que lleva además al isómero 2,6-*anti*, que no es el esperado en estos casos. Es posible que las diferencias entre las temperaturas (-18°C frente a -80°C) y los distintos disolventes empleados (CH_3CN y CH_2Cl_2) en las

reacciones de alquilación y reducción podrían tener una influencia no despreciable en la estereoselectividad de estas reacciones,^{194,195} favoreciendo, en el caso de la reducción con Et_3SiH a -80°C , una elevada discriminación en favor del isómero **4.26**.



La publicación en 2009 de la estructura correcta de la aspergillida A,¹⁹⁶ en la que se demostraba que este compuesto tenía la configuración *R* en el estereocentro C7 y no la configuración *S*, provocó el abandono de la línea de

¹⁹⁴ Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 675.

¹⁹⁵ Para un ejemplo de la influencia del disolvente en la estereoselectividad de las reacciones de C-glicosidación véase: Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Hirano, N.; Ishikawa, T., *Chem. Lett.* **1996**, 629.

¹⁹⁶ Ookura, R.; Kito, K.; Saito, Y.; Kusumi, T.; Ooi, T., *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 384.

investigación tendente a la síntesis de la lactona **4.1** y el inicio de una nueva ruta de síntesis que se explicará en detalle en el siguiente capítulo.

La publicación en 2009 de la estructura correcta de la Aspergillida A,¹⁹⁷ en la que se demostraba que este compuesto tenía configuración *R* en el estereocentro C7, y no configuración *S* (ver figura 4.3), provocó el abandono de la línea de investigación tendente a la síntesis de la lactona **4.1** y el inicio de una nueva ruta de síntesis que se explicará en detalle en el siguiente capítulo.

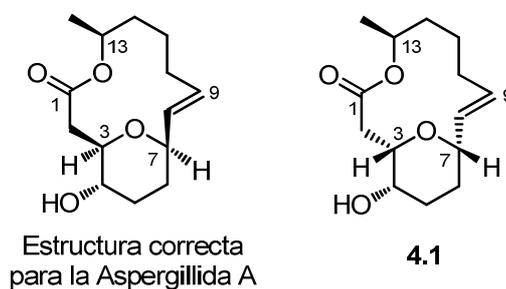


Figura 4.3

¹⁹⁷ Ookura, R.; Kito, K.; Saito, Y.; Kusumi, T.; Ooi, T., *Chem. Lett.* **2009**, 38, 384.

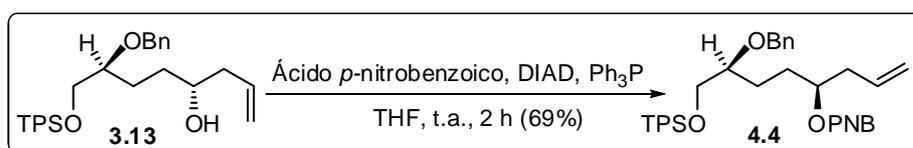
4.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.2.1. TÉCNICAS GENERALES

Véase la sección 3.5.1 en página 75.

4.2.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Síntesis del *p*-nitrobenzoato 4.4

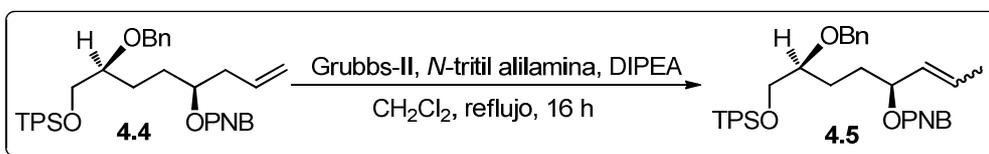


A una disolución del alcohol **3.13** (14.6 g, 30 mmol) en THF seco (400 mL), se le añadió secuencialmente Ph_3P (47.2 g, 180 mmol, 6.0 eq), ácido *p*-nitrobenzoico (30 g, 180 mmol, 6.0 eq) y DIAD (35.4 mL, 180 mmol, 6.0 eq) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y, después de filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo resultante se cromatógrafió gel de sílice con hexano-EtOAc (49:1 \rightarrow 9:1), obteniéndose 13.2 g (69%) del compuesto **4.4** como aceite amarillento.

RMN ^1H (500 MHz) δ = 8.24 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (4H, d, J = 7.34), 7.44-7.26 (11H, br m), 5.82-5.72 (1H, m), 5.13-5.21 (1H, m), 5.80 (2H, app t, J ~ 14.2 Hz), 4.70-4.60 (2H, sistema AB, J = 11.7 Hz), 3.75 (1H, dd, J = 10.76, 5.38 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.76, 5.38 Hz), 3.58-3.48 (1H, m), 2.43 (2H, app t, J ~ 6.1), 1.90-1.80 (1H, m), 1.77-1.60 (3H, br m), 1.03 (9H, s).

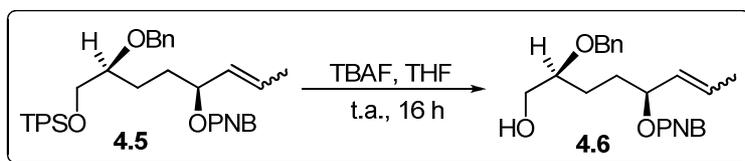
RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 164.3 (C=O), 150.5, 138.7, 135.9, 135.6 (x 2), 19.1 (C), 133.4, 133.4, 133.1, 130.6 (x 4), 129.7 (x 2), 128.3 (x 2), 127.7 (x 3), 127.5 (x 2), 123.5 (x 4), 78.8, 75.0 (CH), 118.2, 72.0, 65.7, 38.7, 29.2, 27.3 (CH_2), 26.8 (x 3), (CH_3).

Isomerización del doble enlace: síntesis de 4.5



A una disolución de *N*-tritil alilamina (12.6 g, 42 mmol, 2.0 eq), en CH₂Cl₂ anhidro y desoxigenado (270 mL), se le añadió el catalizador Grubbs-II (3.6 g, 4.2 mmol, 20% molar). A continuación se añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución formada por el compuesto **4.4** (13.2 g, 21 mmol) y DIPEA (3.7 mL, 21 mmol, 1.0 eq) en CH₂Cl₂ anhidro y desoxigenado (330 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Tras filtrar y concentrar a presión reducida, se obtuvo el compuesto **4.5**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis del alcohol 4.6



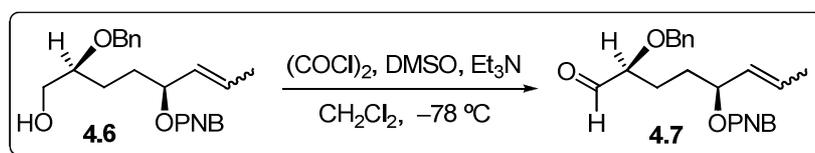
A una disolución del compuesto **4.5** (21 mmol aprox.) en THF (210 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, TBAF trihidrato (7.96 g, 25.2 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Acabado este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2 → 1:1), obteniéndose 6.4 g (76% desde **4.4**) del alcohol **4.6** como un aceite amarillento.

RMN ¹H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 8.27 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8.19 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7.37-7.26 (5H, m), 5.83 (1H, dq, *J* = 11.5, 4.5 Hz), 5.55-5.42 (3H, m), 4.59 (2H, s), 3.76-3.69 (1H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 2.82-

1.94 (1H, br s, OH), 1.94-1.85 (2H, m), 1.74 (2H, d, $J = 8$ Hz), 1.67-1.57 (2H, m).

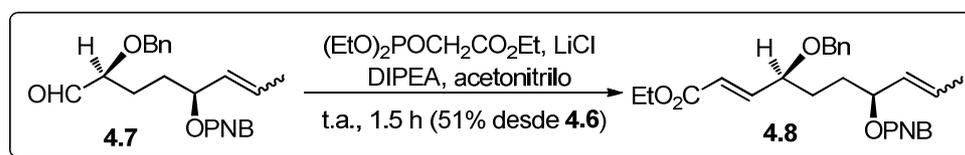
RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): $\delta = 163.9$ (C=O), 150.4, 138.2, 136.0 (C), 130.6 (x 4), 128.6, 128.4 (x 2), 127.8, 127.7, 123.4 (x 2), 79.0, 76.6 (CH), 71.6, 63.8, 30.1, 26.5 (CH₂), 17.7 (CH₃).

Síntesis del aldehído 4.7



A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (1.8 mL, 20 mmol, 1.25 eq) en CH_2Cl_2 seco (40 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno y a -78°C , DMSO (2.8 mL, 40 mmol, 2.5 eq). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se añadió una disolución del alcohol **4.6** (16 mmol aprox., 1 eq) en CH_2Cl_2 seco (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos y, a continuación, se añadió Et_3N (11 mL, 80 mmol, 5 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0°C . A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Tras filtrar y concentrar a presión reducida, se obtuvo el aldehído **4.7**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis del éster 4.8

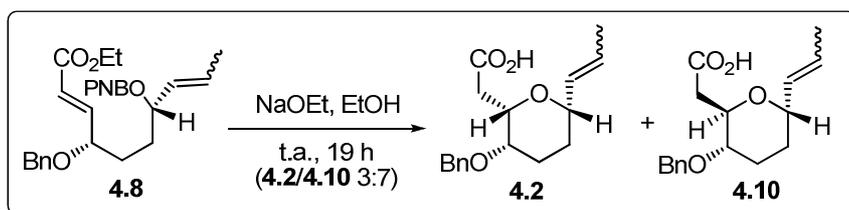


A una suspensión de LiCl (1.48 g, 35.2 mmol, 2.2 eq) en acetonitrilo seco (130 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, DIPEA (4.2 mL, 24 mmol, 1.5 eq) y (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et (6.5 mL, 32 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió aldehído crudo **4.7** disuelto en acetonitrilo seco (130 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, extrayendo luego con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 3.8 g (51% desde el compuesto **4.6**) del éster **4.8** como aceite amarillento.

RMN ¹H (300 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 8.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.20-7.3 (5H, m), 6.84 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.2 Hz), 6.03 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 5.64-5.90 (1H, m), 5.53-5.36 (2H, m), 4.64-4.28 (2H, sistema AB, *J* = 12.6 Hz), 4.21 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.06-3.64 (1H, m), 2.00–1.53 (6H, br m, solapamiento con doblete del metilo, *J* = 6.3 Hz), 1.35-1.14 (4H, m, solapamiento con triplete del metilo, *J* = 6.9 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 166.0, 163.9 (C=O), 150.4, 137.9, 136.0 (C), 147.5, 130.6 (x 3), 128.6, 128.4 (x 2), 127.8, 127.7 (x 2), 123.4 (x 2), 122.6, 77.4, 76.3 (CH), 71.0, 60.5, 30.4, 30.0 (CH₂), 17.7, 14.2 (CH₃).

Síntesis de los ácidos tetrahidropiránicos **4.2** y **4.10**



Se disolvió sodio metálico (86 mg, 3.7 mmol, 1.75 eq), a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, en etanol anhidro (4.0 mL), añadiendo a continuación el éster **4.8** (1.0 g, 2.1 mmol) disuelto en etanol anhidro (18 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Acabado este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y, tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo la mezcla de ácidos **4.2/4.10**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

Se tomó una alícuota de la mezcla y se cromatografió sobre gel de sílice con CH₂Cl₂-MeOH (99:1 → 19:1), obteniéndose primero **4.2** de forma pura en forma de aceite incoloro y como mezcla de isómeros *E/Z* en relación aproximada 9:1. El ácido **4.10** no se logró purificar plenamente.

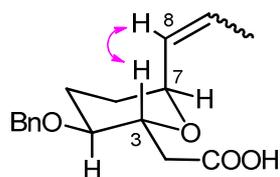
Se realizó otra prueba similar reduciendo el tiempo de reacción a 20 minutos obteniéndose el mismo resultado.

Datos espectroscópicos de **4.2**:

RMN ¹H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.24 (5H, br m), 5.69 (1H, dq, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 5.52 (1H, ddt, *J* = 15.7, 6.4, 1.8 Hz), 4.68-4.38 (2H, sistema AB, *J* = 12.2 Hz), 3.91-3.83 (2H, br m, solapamiento con triplete de C3, *J* = 6.6 Hz), 3.40 (1H, s), 2.75 (1H, dd, *J* = 16.1, 6.6 Hz), 2.63 (1H, ddd, *J* = 16.1, 5.9, 2.0 Hz), 2.17 (1H, dq, *J* = 13.9, 2.9 Hz), 1.76 (1H, ddd, *J* = 24.5, 13.9, 3.4 Hz), 1.67 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.60-1.52 (1H, m), 1.45 (1H, m) (no se detectó la señal del protón del COOH).

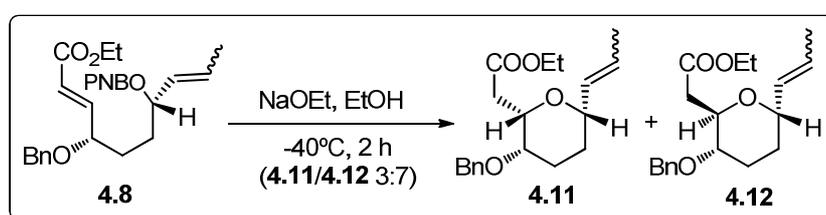
RMN ¹³C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 176.0 (C=O), 138.0, (C), 131.5, 128.3, (x 2), 128.0, 127.7, (x 2), 127.3, 78.7, 75.5, 71.0 (CH), 70.7, 36.9, 25.8 (x 2) (CH₂), 17.7 (CH₃).

Las señales de H3 y H7 del compuesto **4.2** se solapan entre si, por lo que no fue posible realizar NOE. Sin embargo, se pudo medir en el compuesto **4.10** el NOE entre H3 y el hidrógeno olefínico H8 de la cadena lateral, lo que permitió establecer la orientación relativa *trans* de los sustituyentes de C3 y C7.



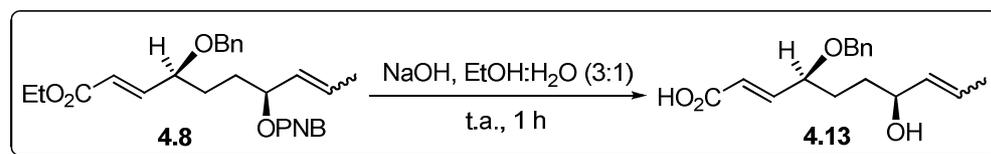
NOE del compuesto 4.10

Síntesis de los ésteres 4.11 y 4.12



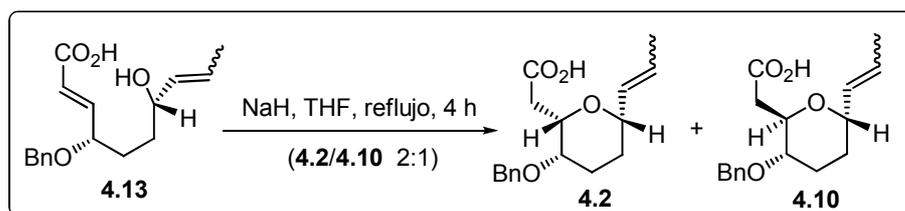
Se disolvió sodio metálico (86 mg, 3.7 mmol, 1.75 eq), a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, en etanol anhidro (4.0 mL) y, a continuación, la mezcla se enfrió a -40°C y se añadió gota a gota el éster **4.8** (1.0 g, 2.1 mmol) disuelto en etanol anhidro (18 mL). La mezcla de reacción se agitó a esa misma temperatura durante 2 horas. Acabado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄; tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo la mezcla de ésteres **4.11/4.12**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis del hidroxiácido 4.13



A una disolución de **4.8** (800 mg, 1.7 mmol) en etanol/agua 3:1 (40 mL) se le añadió a temperatura ambiente NaOH (160 mg, 40 mmol, 23.6 eq). La mezcla resultante se agitó a durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se vertió la mezcla de reacción sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo a fondo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, tras filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo el hidroxiácido **4.13** como mezcla aproximada *E/Z* 9:1, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

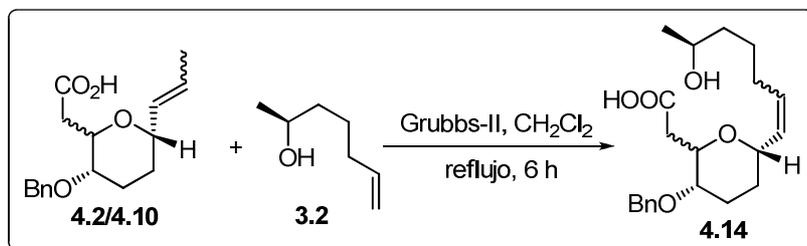
Síntesis de los ácidos 4.2/4.10 a partir del hidroxiácido 4.13



A una suspensión de NaH (91 mg, 3.8 mmol, 2.4 eq) en THF seco (5 mL) se le añadió, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, el hidroxiácido **4.13** (459 mg, 1.58 mmol) disuelto en THF anhidro (1 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua helada (5 mL). Seguidamente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl y se extrajo a fondo con EtOAc. Tras secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar a presión reducida, se obtuvieron 206 mg (45%) de los ácidos **4.2/4.10** en relación 2:1 (mezclas *E/Z* 9:1).

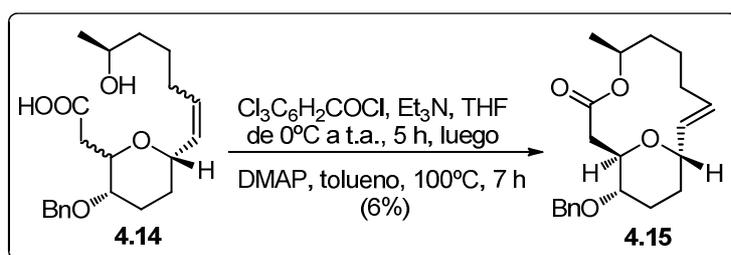
La descripción espectroscópica de **4.2** se muestra en la página 117.

Síntesis del hidroxiaácido **4.14**



Una disolución del alcohol **3.2** (405 mg, 3.55 mmol, 5 eq) y del catalizador Grubbs-II (121 mg, 0.14 mmol, 20% mol) en CH₂Cl₂ seco y desoxigenado (35 mL) se calentó a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió, gota a gota, una disolución de la mezcla de ácidos **4.2/4.10** (206 mg, 0.71 mmol) en CH₂Cl₂ seco y desoxigenado (10 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. Al cabo de ese tiempo, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió DMSO (0.5 mL, 7 mmol, 50 eq con respecto a Grubbs-II).¹⁸⁶ A continuación, la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras filtrar y concentrar a presión reducida, se obtuvo el hidroxiaácido **4.14**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis de la lactona **4.15**



A una disolución del hidroxiaácido **4.14** (96.5 mg, 0.27 mmol) en THF seco (4 mL) se le añadió, gota a gota, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, Et₃N (378 µL, 2.7 mmol, 10 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (253 µL, 1.62 mmol, 6.0 eq). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas dejando que la temperatura subiera de 0°C a temperatura ambiente. Luego se diluyó la mezcla de reacción mediante adición de tolueno seco (54 mL) y se añadió, durante 7 horas, sobre una disolución de DMAP (89 mg, 7.2 mmol, 26.5 eq) en tolueno seco (400 mL) mantenida a 100°C. Acabado este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre salmuera. Después de extraer a fondo con EtOAc, los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1 → 9:1), obteniéndose 5.6 mg del compuesto **4.15** como aceite incoloro (6% desde la mezcla **4.2/4.10**).

$[\alpha]_D = +185.5$ (c = 0.1, CHCl₃).

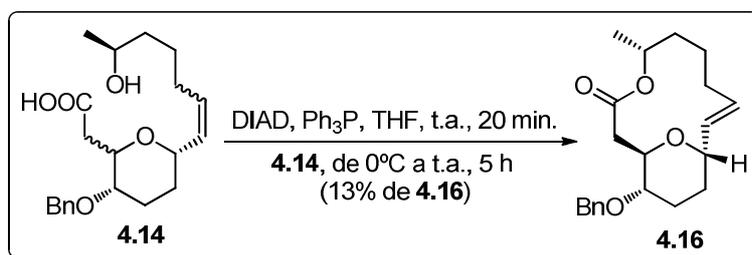
RMN ¹H (500 MHz): δ = 7.38-7.26 (5H, br m), 6.41 (1H, ddd, J = 15.2, 10.3, 4.4 Hz), 5.64 (1H, br dd, J = 15.2, 4.9 Hz), 4.67-4.42 (4H, br m), 3.93 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.20-3.13 (1H, br m), 2.88 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 16.6, 8.8 Hz), 2.20-2.09 (3H, m), 1.98-1.52 (7H, br m), 1.27 (3H, d, J = 7.3 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz): δ = 172.4 (C=O), 138.1 (C), 138.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 127.7 (x 2), 76.5, 73.3, 71.4, 69.7 (CH), 70.7, 38.0, 33.4, 32.2, 28.0, 26.0, 25.3 (CH₂), 20.1 (CH₃).

IR ν_{\max} 1725 (C=O de lactona) cm⁻¹.

HR FABMS m/z : calcd. para C₂₁H₂₈O₄Na, 367.1885; encontrado, 367.1891 [M+Na⁺].

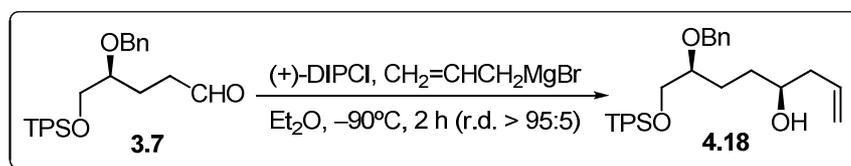
Síntesis de la lactona 4.16



A una disolución de Ph_3P (849 mg, 3.24 mmol, 12 eq) en THF seco (65 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, DIAD (628 μL , 3.24 mmol, 12 eq). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos temperatura ambiente, enfriando luego a 0°C y añadiendo durante 2 horas una disolución de **4.14** (96.5 mg, 0.27 mmol) en THF (35 mL). Acabada la adición, la reacción se agitó durante 3 horas más, dejando que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- Et_2O (49:1 \rightarrow 9:1) obteniéndose 12 mg (13%) de la lactona **4.16**.

RMN ^1H (500 MHz): δ = 7.38-7.2 (5H, br m), 6.1 (1H, ddd, J = 17.5, 15.5, 5.0 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 15.5, 4.7 Hz), 5.10-5.02 (1H, m), 4.66-4.42 (2H, sistema AB, J = 11.6 Hz), 4.4 (1H, br s), 4.06 (1H, t, J = 9.9 Hz), 3.21 (1H, dt, J = 9.9, 4.7 Hz), 2.95 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.22-2.06 (2H, m), 2.00-1.87 (2H, m), 1.83-1.70 (4H, m), 1.66-1.50 (3H, m), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz).

Síntesis del alcohol homoalílico 4.18



A una disolución de (+)-Ipc₂BCl (18.1 g, 56.7 mmol) en Et₂O anhidro (300 mL), enfriada a -85°C, se le añadió una disolución de bromuro de alilmagnesio (47.3 mL, 47.3 mmol, 1M en Et₂O anhidro), gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se dejó reposar para provocar la precipitación del cloruro de magnesio. La disolución sobrenadante fue cuidadosamente transferida a otro recipiente a través de una cánula. Seguidamente la disolución se enfrió a -90°C y se le añadió, gota a gota, una disolución del aldehído **3.7** (16.9 g, 37.8 mmol) en Et₂O anhidro (60 mL). La disolución resultante se agitó durante 2 h a -90°C. Luego se añadió una disolución tampón pH 7 (226 mL), MeOH (226 mL) y H₂O₂ al 30% (113 mL). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo a fondo con EtOAc. Tras secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose el alcohol **4.18** ligeramente contaminado con subproductos de boro. Este producto se utilizó como tal en la siguiente reacción. Una alícuota de este producto se purificó cuidadosamente a fin de medir sus propiedades físicas y efectuar los correspondientes análisis espectroscópicos.

$[\alpha]_D = -20.9$ ($c = 2$, CHCl₃).

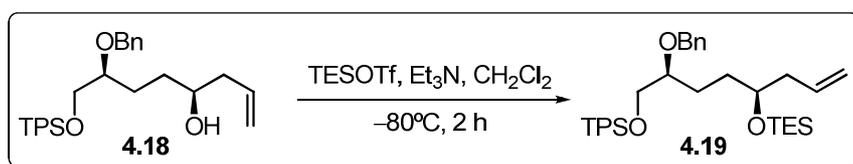
RMN ¹H (500 MHz) $\delta = 7.75-7.70$ (4H, m), 7.50-7.30 (11H, br m), 5.85 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 7$ Hz), 5.20-5.10 (2H, m), 4.72 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 10.6, 5.5$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 10.6, 5$ Hz), 3.65-3.55 (2H, m), 2.30-2.25 (1H, m), 2.20-2.15 (1H, m), 2.00 (1H, br s, OH), 1.80-1.70 (2H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.14 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 138.7, 133.5 (x 2), 19.2 (C), 135.6 (x 4), 134.9, 129.6 (x 2), 128.3 (x 2), 127.8 (x 2), 127.7 (x 4), 127.5, 79.5, 70.6 (CH), 117.8, 72.0, 66.1, 41.9, 32.4, 27.7 (CH₂), 26.9 (x 3) (CH₃).

IR ν_{max} 3415 cm⁻¹ (br, OH).

HR FABMS m/z : calcd. para C₃₁H₄₀O₃SiNa, 511.2644; encontrado, 511.2645 [M+Na⁺].

Síntesis de 4.19



Una disolución del alcohol **4.18** en CH₂Cl₂ anhidro (400 mL), se enfrió a -80°C, añadiendo luego, gota a gota, Et₃N (12.5 mL, 90 mmol) y TESOTf (17 mL, 75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -80°C y luego durante 3 horas más a temperatura ambiente. Acabado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-Et₂O (49:1), obteniéndose **4.19** (15.71 g, 69% desde **3.7**) como aceite incoloro.

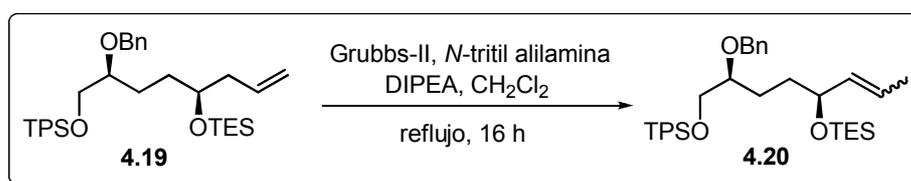
$[\alpha]_{\text{D}} = -10.9$ (c = 2.4, CHCl₃).

RMN ^1H (500 MHz) δ = 7.75-7.70 (4H, m), 7.45-7.30 (11H, br m), 5.82 (1H, ddt, J = 17.2, 10.3, 7 Hz), 5.10-5.00 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.54 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 10.6, 5.5 Hz), 3.75-3.65 (2H, m), 3.53 (1H, m), 2.25-2.20 (2H, m), 1.65-1.45 (4H, m), 1.10 (9H, s), 0.98 (9H, t, J = 8 Hz), 0.62 (6H, q, J = 8 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 139.1, 133.6 (x 2), 19.2 (C), 135.6 (x 4), 135.2, 129.6 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 4), 127.4, 80.0, 72.0 (CH), 116.7, 71.9, 66.3, 41.9, 32.5, 27.3, 5.1 (x 3) (CH_2), 26.9 (x 3), 7.0 (x 3) (CH_3).

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$, 625.3509; encontrado, 625.3510 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

Isomerización del doble enlace: síntesis de 4.20

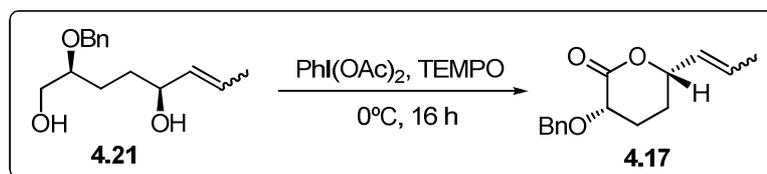


A una disolución de *N*-tritol alilamina (15.6 g, 52.2 mmol) y del catalizador Grubbs-II (1.1 g, 1.3 mmol), en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado (100 mL), se le añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución del compuesto **4.19** (15.71 g, 26.1 mmol) y DIPEA (4.5 mL, 26.1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado (400 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Después se concentró a presión reducida y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- Et_2O (49:1), obteniéndose **4.20** (13.83 g, 88%) como mezcla *E/Z* en relación 9:1.

RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.75-7.70 (4H, m), 7.50-7.30 (11H, br m), 5.55-5.45 (1H, m), 5.40-5.30 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.50 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.00 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J = 10.6, 3.5 Hz), 3.64 (1H, dd, J = 10.6, 4.4 Hz), 3.50 (1H, m), 1.65 (3H, br d, J ~ 6.3 Hz), 1.65-1.40 (4H, br m), 1.05 (9H, s), 0.92 (9H, t, J = 7.7 Hz), 0.57 (6H, q, J = 7.7 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 139.1, 133.6 (x 2), 19.2 (C), 135.6 (x 4), 134.7, 129.6 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 4), 127.4, 125.3, 80.0, 73.6 (CH), 72.0, 66.3, 34.1, 27.3, 5.0 (x 3) (CH_2), 26.8 (x 3), 17.5, 6.9 (x 3) (CH_3).

Síntesis de la lactona 4.17



A una disolución del diol **4.21** (5.2 g, 20.9 mmol) en CH₂Cl₂ seco (200 mL) se le añadió secuencialmente, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEMPO (656 mg, 4.2 mmol, 20% mol) y luego PhI(OAc)₂ (14.8 g, 46 mmol, 2.2 eq) disuelto en CH₂Cl₂ seco (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (20 mL) y la mezcla se extrajo a fondo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con pentano-Et₂O (9:1), obteniéndose 4.3 g de la lactona **4.17** (84%, mezcla *E/Z* 9:1) como aceite incoloro.

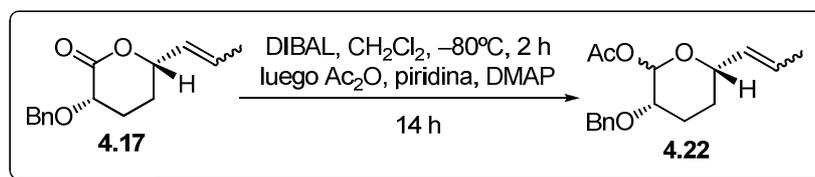
RMN ¹H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.45-7.30 (5H, br m), 5.79 (1H, br dq, *J* = 15.5, 6.8 Hz), 5.49 (1H, ddq, *J* = 15.5, 6.5, 1.5 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.72 (1H, m), 4.65 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.05 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 2.25-2.20 (1H, m), 2.00-1.85 (3H, br m), 1.73 (3H, br d, *J* = 7 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 171.5, 137.5 (C), 130.0, 128.6, 128.4 (x 2), 128.0 (x 2), 127.8, 78.7, 71.5 (CH), 72.4, 26.6, 25.1 (CH₂), 17.6 (CH₃).

IR ν_{max} 1745 (C=O) cm⁻¹.

HR FABMS *m/z*: calcd. para C₁₅H₁₈O₃Na, 269.1154; encontrado, 269.1154 [*M*+Na⁺].

Síntesis de los acetatos anoméricos 4.22

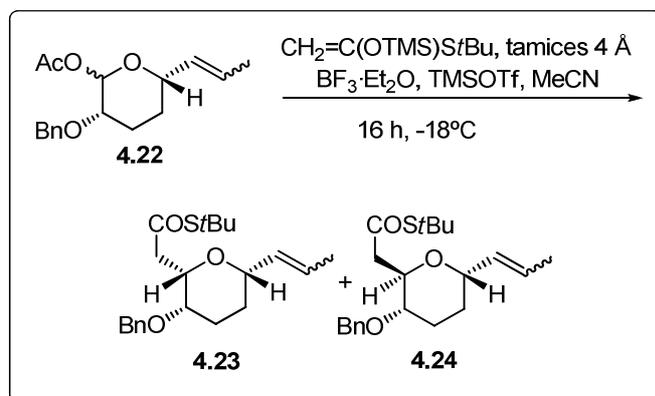


A una disolución de la lactona **4.17** (2.16 g, 8.8 mmol) en CH₂Cl₂ seco (88 mL), se le añadió, a -80°C, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución 1M de DIBAL en CH₂Cl₂ (11.4 mL, 11.4 mmol, 1.3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -80°C y luego se añadió lentamente una disolución de DMAP (6.45 g, 52.8 mmol, 6.0 eq) en CH₂Cl₂ seco (53 mL) seguida de adición de Ac₂O (7.5 mL, 79 mmol, 9.0 eq). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a -80°C. Al cabo de este tiempo se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (8.8 mL) y luego una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (57 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se extrajo a fondo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1), obteniéndose el acetato **4.22** (2.37 g, 93%) en forma de aceite incoloro, como mezcla anomérica 2:1 y mezcla *E/Z* 9:1.

RMN ¹H (500 MHz) δ = 7.35-7.20 (5H, br m), 5.75-5.50 (3H br m, protones olefinicos y anoméricos), 4.64 (2H, br s), 4.05 (1H, ddd, *J* = 10, 6.5, 2.5 Hz), 3.52 (1H, br s), 2.10-2.00 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.85-1.75 (1H, m), 1.65 (3H, br d, *J* ~ 6 Hz), 1.65-1.55 (1H, m), 1.50-1.40 (1H, m).

IR ν_{max} 1750 (C=O) cm⁻¹.

Síntesis de los tioletéres 4.23 y 4.24



A una disolución **4.22** (2.37 g, 8.17 mmol) y $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OSfBu})\text{OSiMe}_3$ ¹⁸⁴ (4.17 g, 20.4 mmol, 2.5 eq) en acetonitrilo seco (93 mL) se le agregaron tamices moleculares de 4 Å en polvo (4 g, 0.5 g/mmol de producto, aprox.). La mezcla resultante se enfrió a -30°C y se añadió, gota a gota, una disolución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ recién destilado (2.07 mL, 16.3 mmol, 2.0 eq) y TMSOTf (296 μL , 1.63 mmol, 20% mol) en acetonitrilo seco (7 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a -18°C . Después, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo a fondo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 . Tras filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- Et_2O (49:1 \rightarrow 19:1), obteniéndose primero 710 mg de **4.23** (24%) y luego 1.36 g del **4.24** (46%), en forma de aceites incoloros y como mezclas de isómeros *E/Z* en relación 9:1.

Datos espectroscópicos de 4.23:

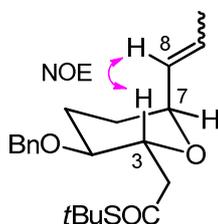
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.20 (5H, m), 5.75-5.65 (1H, br m), 5.55-5.50 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 12 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12 Hz), 4.30 (1H, br s), 4.15 (1H, td, J = 7.7, 4.5 Hz), 3.20 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 14.7, 4.4 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 14.7, 8.3 Hz), 1.95 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.75-1.60 (2H, br m), 1.71 (3H, br d, J ~ 6.5 Hz), 1.44 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 197.5, 138.2, 47.8 (C), 130.1, 128.2 (x 2), 127.8, 127.5 (x 2), 127.4, 75.8, 71.6, 71.0 (CH), 70.3, 47.1, 26.9, 24.2 (CH_2), 29.6 (x 3), 17.8 (CH_3).

IR ν_{max} 1683 (C=O) cm^{-1} .

HR FABMS m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{S}$, 363.1994; encontrado, 363.1999 [$M+\text{H}^+$].

El NOE entre H3 (numeración de aspergillidas) y el hidrógeno olefínico H8 de la cadena lateral del tioacetato confirma la configuración relativa de los estereocentros C3/C7 de **4.23**:



NOE del compuesto 4.23

Datos espectroscópicos de 4.24:

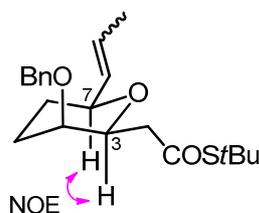
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.30-7.15 (5H, m), 5.60 (1H, br dq, J = 15.2, 6.5 Hz), 5.42 (1H, ddq, J = 15.2, 6.5, 1 Hz), 4.54 (1H, d, J = 12 Hz), 4.35 (1H, d, J = 12 Hz), 3.81 (1H, br t, J ~ 6.5 Hz), 3.76 (1H, br dd, J = 10.8, 6 Hz), 3.30 (1H, br s), 2.80-2.70 (2H, m), 2.05 (1H, br d, J ~ 15 Hz), 1.65 (1H, br q, J ~ 13.5 Hz), 1.58 (3H, br d, J ~ 6.5 Hz), 1.50-1.30 (2H, m), 1.35 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 198.2, 138.4, 47.8 (C), 131.9, 128.2 (x 2), 128.0 (x 2), 127.5, 126.8, 78.5, 76.0, 71.2 (CH), 70.9, 46.5, 26.0, 25.8 (CH_2), 29.7 (x 3), 17.7 (CH_3).

IR ν_{max} 1679 (C=O) cm^{-1} .

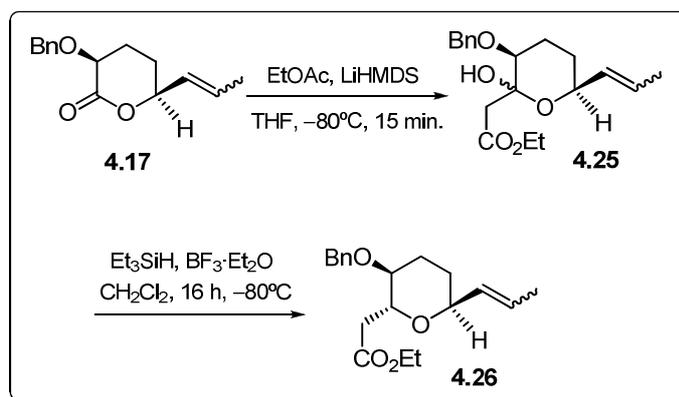
HR FABMS *m/z*. calcd. para $C_{21}H_{30}O_3Na$, 385.1813; encontrado, 385.1800 [$M+Na^+$].

El NOE entre H7 (numeración de aspergillidas) y H3 confirma la configuración relativa de los estereocentros C3/C7 de **4.24**:



NOE del compuesto **4.24**

Síntesis de **4.26**



Una disolución de EtOAc (0.1 mL, ~ 1.0 mmol, 10 eq) en THF seco (3 mL) se enfrió a -80°C y luego se añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución 1M de hexametildisilazida de litio en hexano (0.7 mL, 0.7 mmol, 1.4 eq). La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -80°C y luego se añadió, gota a gota, una disolución de la lactona **4.17** (25 mg, 0.1 mmol) en THF seco (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15

minutos a -80°C . Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El lactol **4.25** crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

A una disolución del lactol **4.25** crudo en CH_2Cl_2 seco (2 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, trietilsilano (160 μL , 1 mmol, 10 eq). Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió a -80°C y se adicionó, gota a gota, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ recién destilado (62 μL , 0.5 mmol, 5 eq). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a -80°C . Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 29 mg de **4.26** como mezcla de isómeros *E/Z* en relación 9:1 (91% desde **4.17**).

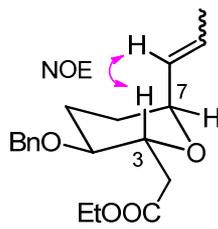
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.75-5.65 (1H, m), 5.57 (1H, ddq, J = 15.5, 3, 1.7 Hz), 4.62 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.30 (1H, m), 4.15-4.05 (3H, m), 3.22 (1H, td, J = 8, 4 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.3, 4 Hz), 2.44 (1H, dd, J = 15.3, 9 Hz), 2.02 (1H, m), 1.85-1.65 (3H, br m), 1.72 (3H, br d, J ~ 6.5 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.3 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 171.5, 138.3 (C), 130.0, 128.3 (x 2), 128.1, 127.7 (x 2), 127.6, 76.5, 72.0, 70.7 (CH), 70.5, 60.3, 38.0, 27.2, 24.4 (CH_2), 18.0, 14.2 (CH_3).

IR ν_{max} 1735 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$, 341.1729; encontrado, 341.1728 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

El NOE entre H7 (numeración de aspergillidas) y el metileno de la cadena lateral del tioacetato confirma la configuración relativa de los estereocentros C3/C7 de **4.26**:



NOE del compuesto 4.26

5. SÍNTESIS DE ASPERGILLIDA A

5. ASPERGILLIDA A

5.1. ANTECEDENTES SINTÉTICOS DE ASPERGILLIDA A

Como ya se ha mencionado anteriormente, la estructura de la aspergillida B fue corregida en el año 2009 por Uenishi y colaboradores,¹⁵⁰ quienes también demostraron que la estructura propuesta para la aspergillida A era incorrecta.

En ese mismo año 2009, Kusumi y colaboradores consiguieron preparar un derivado cristalino de la aspergillida A mediante formación del éster *m*-bromobenzoato. El análisis mediante difracción de rayos X permitió determinar la estructura de este compuesto y, por tanto, la de la propia aspergillida A. En la figura 3.5 se representa la estructura cristalina del *m*-bromobenzoato derivado de la aspergillida A y la estructura de la propia aspergillida A.¹⁹⁶

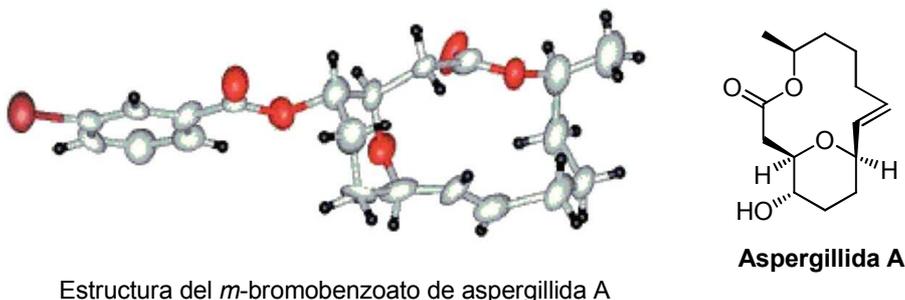


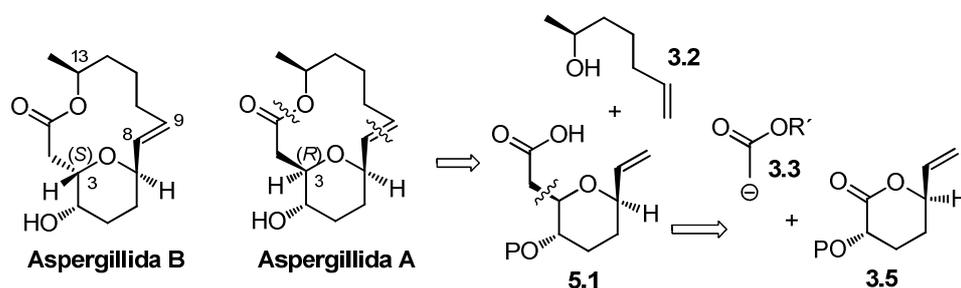
Figura 5.1. Estructura del derivado cristalino de aspergillida A y de la aspergillida A.

5.2. SÍNTESIS DE LA ASPERGILLIDA A

5.2.1. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DE LA ASPERGILLIDA A

La única diferencia entre la estructura de la aspergillida A y la de la aspergillida B es la configuración del carbono C3, que en aquella es *R* mientras que en ésta última es *S*. En consecuencia, el análisis retrosintético

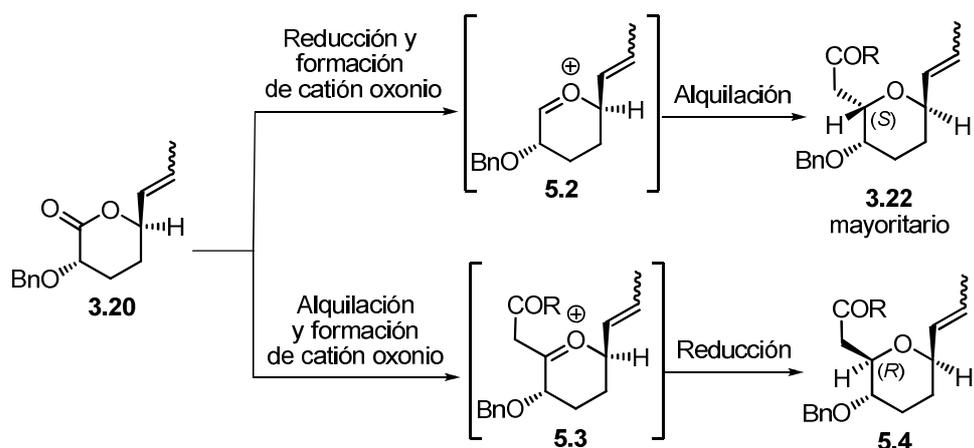
para la aspergillida A debe ser muy similar al de la aspergillida B (esquema 5.1). Así, la escisión del enlace C–O de la función éster y del doble enlace C8=C9 genera el ácido **5.1** y el alcohol insaturado **3.2**, ya descrito en un capítulo anterior (véase el esquema 3.3). La siguiente desconexión escinde el fragmento de acetato y genera el sintón aniónico **3.3** y la lactona **3.5**. En este punto del análisis retrosintético se deja por ahora sin más comentario el establecimiento de la estrategia sintética que debería aplicarse para conseguir la instalación de la cadena de acetato con configuración *R* en C3.



Esquema 5.1. Análisis retrosintético para la aspergillida A.

5.2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El compuesto de partida para la síntesis de la aspergillida A fue la lactona **3.20**, que ya había sido preparada previamente en la síntesis de la aspergillida B. En dicha síntesis (página 51), la instalación estereocontrolada de la cadena de acetato con configuración *S* en el centro estereogénico en C3 se había conseguido mediante una secuencia que implicaba la reducción de la lactona al lactol, conversión de éste en el correspondiente catión oxonio **5.2** y alquilación estereoselectiva de esta especie intermedia (véase el esquema 5.2).

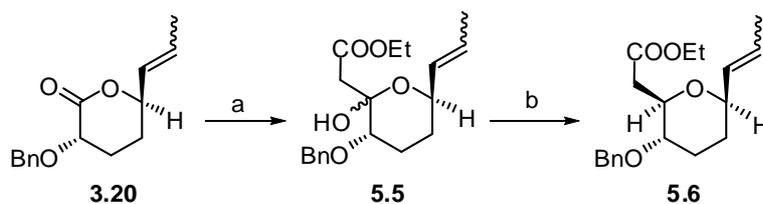


Esquema 5.2

Para la síntesis de la aspergillida A se requería la instalación de la cadena de acetato con la configuración *R* en el centro estereogénico de C3. Para conseguir este objetivo se invirtió la secuencia de acontecimientos del mismo modo que se vio en el capítulo 4 (esquema 4.8), llevando a cabo en primer lugar la instalación de la cadena de acetato, generando a continuación el correspondiente catión oxonio **5.3** y, por último, reduciendo este último de manera estereocontrolada (esquema 5.2).

La idea anterior se llevó a la práctica del modo que se indica en el esquema 5.3. Así, la lactona **3.20** se hizo reaccionar con el enolato lítico derivado del acetato de etilo, lo que proporcionó una mezcla de los lactoles diastereoisoméricos **5.5**. El tratamiento de esta mezcla con Et_3SiH en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^{166a,198} proporcionó el compuesto **5.6** como único diastereoisómero detectable por RMN.

¹⁹⁸ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.



Esquema 5.3

Reactivos y Condiciones: (a) CH_3COOEt , LiHMDS, THF, -80°C ; (b) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -80°C (88% global).

La configuración relativa del compuesto **5.6** se determinó como *cis*-C3/C7 mediante la observación de los NOEs que se indican en la figura 5.2. Dicho transcurso estereoquímico es el más usual en este tipo de reacciones.¹⁹⁹

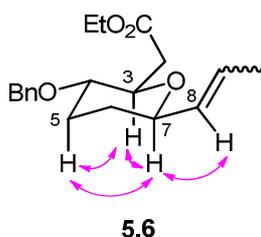
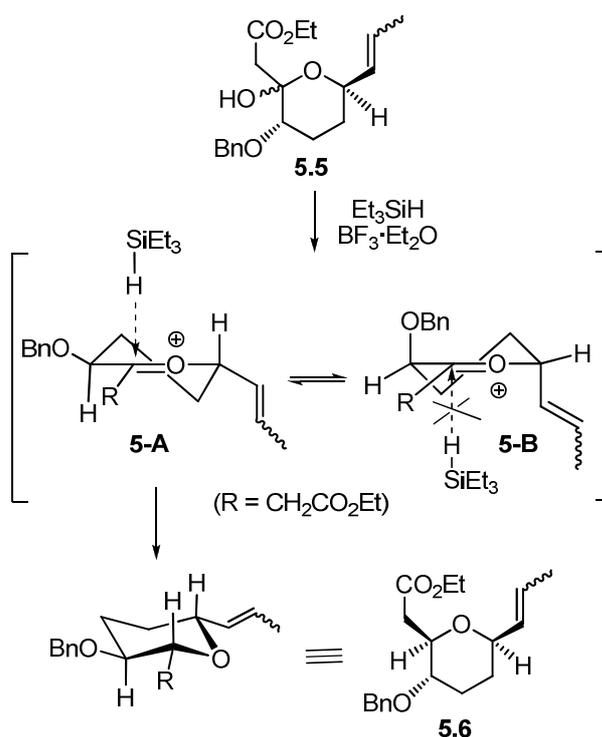


Figura 5.2. NOEs del compuesto **5.6**

Basándose en los comentarios previos (páginas 52 del capítulo III y 106 del capítulo IV), la elevada estereoselectividad del paso de reducción se explicaría del siguiente modo.¹⁹⁹ La reducción de lactoles con Et_3SiH en presencia de ácidos de Lewis tiene lugar sobre un catión oxonio intermedio bajo condiciones de control cinético.^{169,170} Estas reacciones son marcadamente exergónicas por lo que cabe asumir que el estado de transición es relativamente temprano y su estructura consiguientemente parecida a la de los productos de partida, en este caso el propio catión oxonio.¹⁶⁸ El lactol **5.5** se transforma en los correspondientes cationes oxonio con las conformaciones

¹⁹⁹ M. D. Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.

de semisilla **5-A** y **5-B** indicadas en el esquema 5.4. La conformación más favorable es la **5-A**, porque en ella los grupos propenilo y benciloxi ocupan posiciones pseudo-ecuatoriales, energéticamente favorables. La conformación **5-A** también está favorecida por la presencia del átomo de hidrógeno pseudoaxial, dado que el enlace sigma C–H es mejor dador hiperconjugativo de carga al enlace oxonio (C=O⁺) que el enlace sigma C–O del grupo benciloxi (C–O–Bn).^{168a}



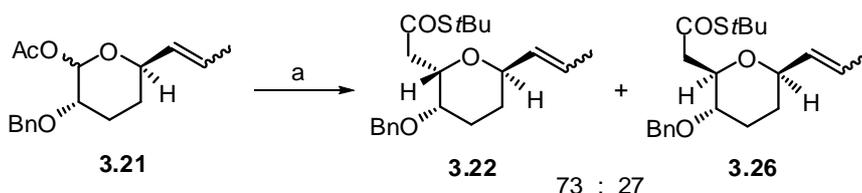
Esquema 5.4

Cabe predecir que el ataque del nucleófilo ocurrirá preferentemente desde la dirección axial en cualquiera de las dos conformaciones nombradas anteriormente. El ataque axial en la conformación energéticamente más favorable **5-A** se produce *sin* con respecto al grupo benciloxi, lo que podría dar lugar a una interacción de tipo *gauche* entre éste y el nucleófilo. Sin embargo,

esta interacción no se considera cuantitativamente importante en el caso de un grupo benciloxi.¹⁶⁸

No sólo el estado fundamental (catión oxonio **5-A**) es clave para explicar la reducción estereoselectiva del lactol **5.5**. Los efectos del estado de transición (cinética de Curtin-Hammett) también favorecen el ataque al catión oxonio **5-A**, porque el ataque axial a la conformación alternativa **5-B** implica una interacción 1,3-diaxial desfavorable entre el nucleófilo entrante y el grupo propenilo.

En este punto de la discusión es interesante comparar la reacción altamente estereoselectiva conseguida en la reducción del lactol **5.5** con $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, con el comparativamente bajo stereocontrol de la reacción de alquilación anomérica del lactol acetilado **3.21** que, como se ha dicho anteriormente (página 53), daba lugar a una mezcla de diastereoisómeros en proporción relativa 73:27 (esquema 5.5).



Esquema 5.5

Reactivos y condiciones: (a) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{StBu}$, 4Å MS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf, MeCN, -18°C , 16 h (55% de **3.22**, 21% de **3.26**).

La baja diastereoselectividad del proceso de C-glicosidación indicado en el esquema anterior puede deberse a la competencia entre mecanismos $\text{S}_{\text{N}}1$ y $\text{S}_{\text{N}}2$ y a la formación de pares iónicos.²⁰⁰ Tampoco puede descartarse en principio la posibilidad de ataques no-axiales al catión oxonio.^{168e,g}

²⁰⁰ Para la importancia de la formación del par iónico en el proceso de glicosidación véase: Crich, D., *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.

Las apreciables diferencias tanto electrónicas como estéricas entre el silileno éter (un nucleófilo fuerte de tipo π)^{168g,201} y el trietilsilano (nucleófilo débil) también pueden jugar un papel importante en el control estereoquímico de la reacción.

Otro factor que vale la pena considerar es la temperatura, ya que la C-glicosidación se llevó a cabo a -18°C , mientras que la reducción del lactol se realizó a -80°C .¹⁹⁴ Por otra parte, las diferencias en la polaridad de los disolventes (acetonitrilo usado en la C-glicosidación frente al diclorometano usado en la reducción del lactol) también podrían desempeñar algún papel, como ya se ha observado en casos anteriores.¹⁹⁵

Pasos finales

1) Aproximación a la síntesis de aspergillida A mediante la secuencia metátesis cruzada-lactonización

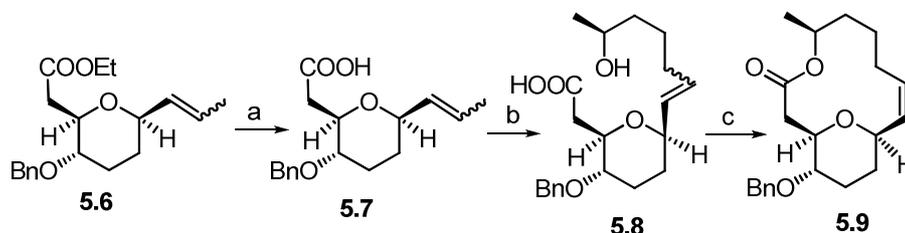
Para finalizar la síntesis de la aspergillida A se decidió llevar a cabo una secuencia de metátesis cruzada-lactonización, que había demostrado ser productiva en la síntesis de la aspergillida B. Así, el ácido **5.7**, obtenido del éster **5.6** mediante saponificación, se sometió a la reacción de metátesis cruzada con (S)-6-hepten-2-ol **3.2** en presencia del catalizador Grubbs-II (esquema 5.6). Esta reacción proporcionó con un 41% de rendimiento la mezcla de hidroxiácidos isoméricos *E/Z* **5.8** en proporción relativa 7/3. A pesar del bajo rendimiento de la reacción de metátesis, se decidió probar la reacción de lactonización sobre dicha mezcla de isómeros *E/Z*. Para ello se empleó el método de Yamaguchi,¹⁷² que proporcionó la lactona **5.9**, de configuración *Z* en el doble enlace, con un rendimiento de 28%. Al parecer, el hidroxiácido (*E*)-**5.8** es incapaz de lactonizarse en las condiciones de la reacción de Yamaguchi y se descompone.

Con el objetivo de mejorar el resultado del proceso de macrolactonización, se intentó la ciclación de **5.8** (mezcla *E/Z*) con otros métodos alternativos tales como los de Shiina,²⁰² Trost²⁰³ y Keck.²⁰⁴ Sin embargo, todas estas pruebas de

²⁰¹ Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R., *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66.

²⁰² Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1822. Para ejemplo en síntesis ver: Wu, Y.-K.; Yang, Y.-Q., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4296.

macrolactonización fueron infructuosas, obteniéndose en todos los ensayos mezclas complejas de reacción, juntamente con productos de descomposición.



Esquema 5.6

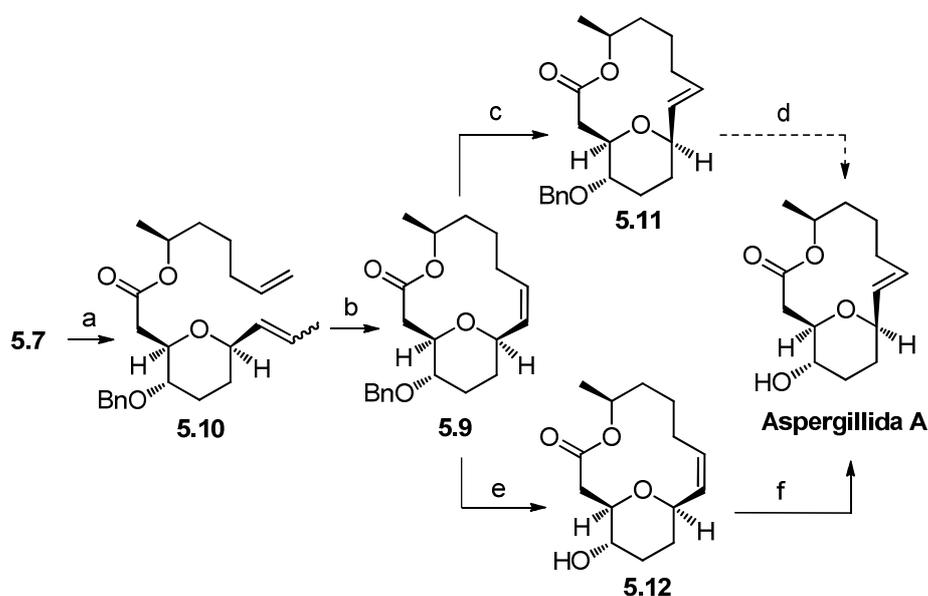
Reactivos y condiciones: (a) NaOH, MeOH:H₂O, t.a., 16 h (99%); (b) (S)-6-hepten-2-ol **3.2**, Grubbs-II (cat.) CH₂Cl₂, reflujo, 2 h (41%, mezcla E/Z en relación 7/3); (c) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, THF, t.a., 16 h (28%).

2) Síntesis de aspergillida A mediante la secuencia esterificación-metátesis ciclante

Ante el fracaso de la reacción de macrolactonización, se decidió cambiar el orden de los acontecimientos e intentar acceder a la estructura de la aspergillida A mediante una secuencia de esterificación seguida de metátesis ciclante. Para ello, el ácido **5.7** se esterificó en las condiciones de Yamaguchi con el (S)-6-hepten-2-ol **3.2** (esquema 5.7). Esta reacción proporcionó el éster **5.10** con un 93% de rendimiento. Cuando dicho éster se sometió a metátesis ciclante con el catalizador Grubbs-I se obtuvo, con un rendimiento prácticamente cuantitativo, la lactona **5.9**, de configuración Z en el doble enlace. Cuando la metátesis se probó con el catalizador Grubbs-II también se obtuvo únicamente la lactona **5.9**, aunque con un rendimiento de sólo 67%.

²⁰³ Trost, B. M.; Chisholm, J. D., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3743. Para ejemplo en síntesis ver: Kim, C. H.; An, H. J.; Shin, W. K.; Yu, W.; Woo, S. K.; Jung, S. K.; Lee, E., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8019.

²⁰⁴ Boden, E. P.; Keck, G. E., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394. Para en ejemplo síntesis ver: Hanessian, S.; Ma, J.-G.; Wang, W.-G., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10200.



Esquema 5.7

Reactivos y condiciones: (a) $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, Et_3N , THF, t.a., 1.5 h luego DMAP, tolueno, 50°C , luego (S)-6-hepten-2-ol **3.2**, 6 h (93%); (b) Grubbs-I (cat), CH_2Cl_2 , reflujo, 2 h (99%); (c) $h\nu$, tolueno, t.a., 6 h, (24%, bmpr); (d) véase texto; (e) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$, t.a. (87%); (f) $h\nu$, tolueno, t.a., 6 h, (56%, bmpr).

Ante la formación exclusiva de la lactona **5.9** en el proceso de metátesis ciclante, se decidió continuar con la síntesis de la aspergillida A intentando la isomerización del doble enlace *Z* a la configuración *E*. En primer lugar se ensayó la isomerización de la lactona **5.9** con $\text{I}_2/h\nu$,²⁰⁵ pero la reacción no funcionó. La reacción del compuesto **5.9** con tiofenol en presencia de AIBN a reflujo de benceno,²⁰⁶ tampoco provocó el esperado proceso de isomerización. Finalmente, la irradiación de **5.9** con luz UV durante 6 horas en una disolución en tolueno anhidro y desoxigenado²⁰⁷ condujo a un equilibrio fotoestacionario en el cual el 30% de la lactona **5.9** se había convertido en la lactona **5.11**. De

²⁰⁵ Nazare, M.; Waldmann, H., *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3363.

²⁰⁶ Paquette, L. A.; Chang, S.-K., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3111.

²⁰⁷ (a) Inoue, Y.; Yamasaki, N.; Tai, A.; Daino, Y.; Yamada, T.; Hakushi, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1990**, 1389. (b) Mori, T.; Inoue, Y., *In CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*; Horspool, W., Lenci, F., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, **2004**; Chapter 16.

la mezcla de reacción se aisló esta lactona con un 24% de rendimiento basado en material de partida recuperado.

Obtenida la lactona **5.11**, sólo restaba la escisión del grupo benciléter para conseguir la síntesis de la aspergillida A. Desafortunadamente, el intento de desprotección del bencil éter en presencia de DDQ no funcionó, observándose únicamente descomposición.²⁰⁸

Ante este resultado, se decidió invertir de nuevo el orden de la secuencia sintética. Así, la lactona **5.9** se sometió en primer lugar a la reacción de desbencilación. Este proceso se consiguió mediante reacción de **5.9** con DDQ en CH₂Cl₂ acuoso. La hidroxilactona **5.12**, resultante del proceso de desbencilación, se sometió al proceso de isomerización fotoquímica. Después de 6 horas de irradiación se alcanzó el equilibrio fotoestacionario, del cual se aisló la aspergillida A con un 56% de rendimiento basado en material de partida recuperado. La aspergillida A sintética mostró propiedades físicas y espectroscópicas idénticas a las descritas para la aspergillida A natural.²⁰⁹

En este apartado de la tesis se llevaron también optimizaciones, mediante mecánica molecular, de las estructuras de las tres lactonas que se indican en la figura 5.3. Sobre las estructuras optimizadas realizamos cálculos *ab initio* usando los métodos HF/6-31G** y B3LYP/6-31G* para intentar explicar la formación exclusiva de la lactona **5.9** en el proceso de metátesis ciclante.

La lactona **5.9** es la que se obtiene de forma exclusiva en la reacción de metátesis ciclante del éster **5.10**. La lactona **5.3** no se forma en la reacción de metátesis ciclante y sólo se obtiene mediante isomerización fotoquímica de la lactona **5.9**. La lactona **5.14** tampoco se forma en el proceso de metátesis ciclante, ni se ha llegado a preparar en el marco de esta Tesis pero, a fines de

²⁰⁸ Para desprotecciones de *p*-metoxibencil éteres, ver: Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021. Para desprotecciones de bencil éteres, ver: (a) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9657. (b) Paterson, I.; Smith, J. D.; Ward, R. A., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9413. (c) Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. D., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5449. Para libros, ver: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, **2007**.

²⁰⁹ Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1775.

comparación, se llevó también a cabo el cálculo de su estabilidad termodinámica. Conviene recordar a este respecto que la lactona epimérica de **5.14** en el estereocentro C3 era la que mostraba más estabilidad conformacional en la serie de lactonas con anillo de tetrahidropirano *trans*-3,7-disustituido (véase la tabla 5.1 y la figura 5.4).

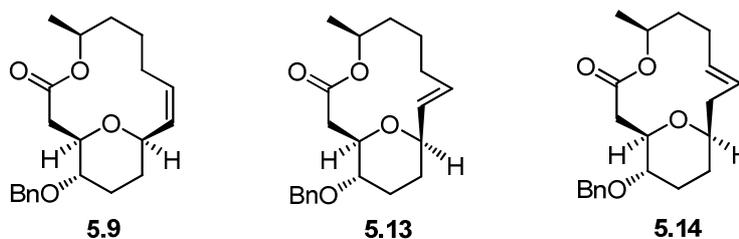


Figura 5.3

Los resultados obtenidos sobre la estabilidad conformacional de las lactonas **5.9**, **5.13** y **5.14** se reúnen en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Cálculos de energía para las estructuras **5.9**, **5.13** y **5.14**

	5.9	5.13	5.14
HF/6-31G** (hartrees)	-1110.98915532	-1110.96515799	-1110.95877196
B3LYP/6-31G* (hartress)	-1117.99293300	-1117.97348827	-1117.96964551
Diferencias de energía entre HF/6-31G** y B3LYP/6-31G** (kcal/mol)	0 / 0	15.1 / 12.2	19.1 / 14.6

A continuación se muestran las conformaciones optimizadas para las estructuras de las lactonas **5.9**, **5.13** y **5.14**.

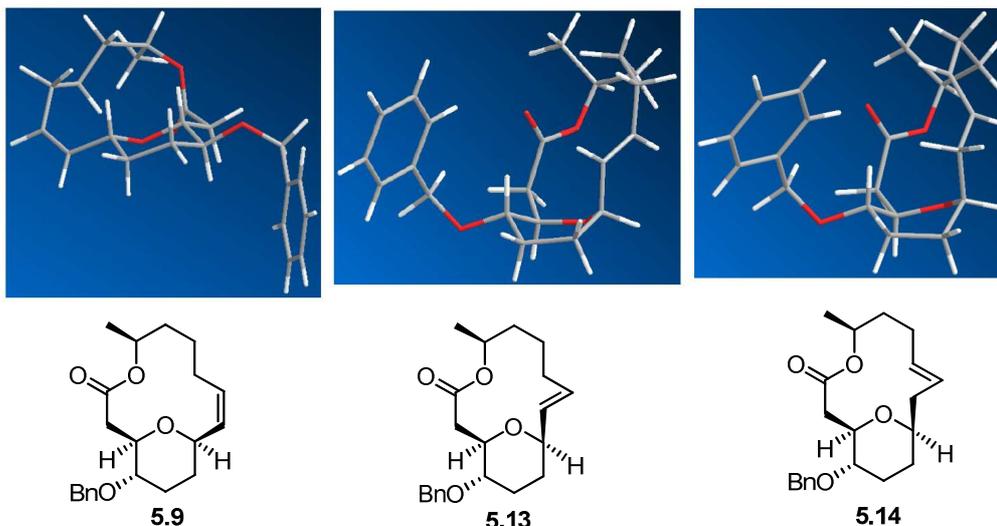


Figura 5.4. Conformaciones optimizadas para las lactonas **5.9**, **5.13** y **5.14**.

Los cálculos de mecánica molecular muestran que la lactona **5.9**, de configuración *Z*, es aproximadamente unas 13.6 kcal/mol (valor promedio) más estable que la lactona **5.13** de configuración *E*, y que la hipotética lactona **5.14**, resultante de un eventual proceso de metátesis-isomerización de doble enlace, es en cambio la menos estable (véase la tabla 5.1).²¹⁰

Estos datos sugieren que la formación de **5.9** en la reacción de metátesis ciclante es el resultado de un proceso de control termodinámico. Sin embargo, la lactona **5.9** se obtiene con un rendimiento prácticamente cuantitativo cuando se utiliza el catalizador Grubbs-I, que se asume en general que opera bajo condiciones de control cinético.²¹¹ La formación exclusiva de la lactona **5.9** con el catalizador Grubbs-II se podría explicar admitiendo que esta lactona es no solamente la más estable (producto de control termodinámico) sino

²¹⁰ Para revisiones sobre la aplicación de las reacciones de metátesis ciclante en la síntesis de productos naturales véase: (a) Prunet, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826. (b) Gradillas, A.; Pérez-Castells, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086. (c) Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B., *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1339.

²¹¹ (a) Fürstner, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (b) Jafarpour, L.; Nolan, S. P., *Adv. Organomet. Chem.* **2000**, *46*, 181. (c) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (d) Love, J. A., *In Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2003**; Vol. 2. (e) Grubbs, R. H., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. (f) Astruc, D., *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42. (g) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R., *Nature* **2007**, *450*, 243.

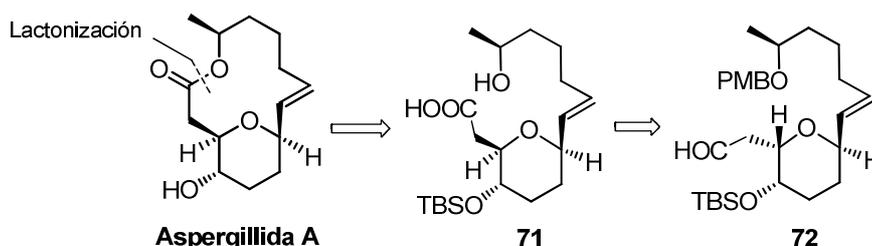
también la que se forma con mayor rapidez (producto de control cinético). Ello podría ser debido a las restricciones conformacionales que impone la presencia del anillo de tetrahidropirano, que desfavorecerían una formación rápida de la lactona **5.13**.

La formación de la lactona **5.9** con el catalizador Grubbs-II está de acuerdo con el comportamiento de este reactivo, que favorece la formación del compuesto termodinámicamente más estable. El menor rendimiento obtenido con este catalizador (67%), en comparación con el rendimiento casi cuantitativo (99%) obtenido con el catalizador Grubbs-I, se puede explicar en base a la mayor actividad de aquél, que provocaría la aparición de pautas de descomposición durante el proceso.

5.3. OTRAS SÍNTESIS DE ASPERGILLIDA A

Nuestra síntesis de la aspergillida A se publicó²⁰⁹ casi simultáneamente con la de Nagasawa y Kuwahara,²¹² siendo estas síntesis las primeras que se publicaron para este metabolito. Después, y hasta la fecha de redacción de esta tesis, se han publicado cuatro síntesis más de aspergillida A debidas a los grupos de Yadav (formal),²¹³ H. Fuwa,¹⁷⁹ S. Takahashi²¹⁴ y K. Shishido.¹⁸⁰ Esta última síntesis ya se ha explicado anteriormente (esquema 3.28 de la página 70). A continuación se comentan brevemente las otras síntesis de aspergillida A.

La síntesis de aspergillida A de Nagasawa y Kuwahara se basa en un proceso de epimerización del centro estereogénico C3 (numeración de aspergillida) en el aldehído tetrahidropiránico **72** (esquema 5.8).



Esquema 5.8

En el esquema 5.9 se describe la síntesis de Nagasawa y Kuwahara de la aspergillida A, que parte del compuesto lactónico **34**, previamente preparado por estos autores en el transcurso de su síntesis de aspergillida B (véase el esquema 3.13 de la página 64). La reducción del anillo lactónico de **34** con

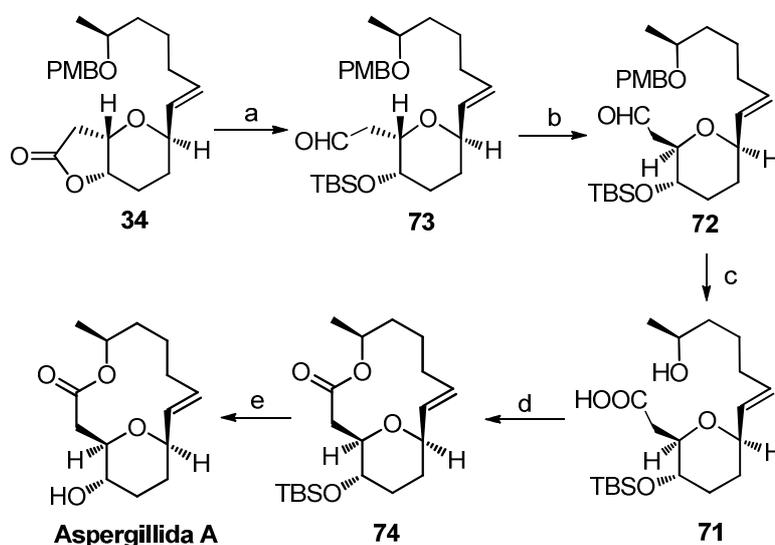
²¹² (a) Nagasawa, T.; Kuwahara, S., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *41*, 875. (b) Nagasawa, T.; Nukada, T.; Kuwahara, S., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2882.

²¹³ Sabitha, G.; Reddy, D. V.; Rao, A. S.; Yadav, J. S., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4195.

²¹⁴ Izuchi, Y.; Kanomata, N.; Koshino, H.; Hongo, Y.; Nakata T.; Takahashi, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *24*, 246.

LiAlH₄, seguida de siliación del correspondiente diol, desililación selectiva del sililéter del hidroxilo primario y oxidación proporcionaron el aldehído **73**, que se sometió al proceso de epimerización mediante calentamiento en metanol en presencia de D-prolina. Después de 3 horas se obtenía el aldehído **72** y su epímero **73** en relación 95:5 en favor del primero.

La desprotección de **72**, seguida de oxidación, condujo al hidroxiácido **71**, que se convirtió en la lactona **74** mediante lactonización de Yamaguchi. La desililación de **74** proporcionó la aspergillida A.

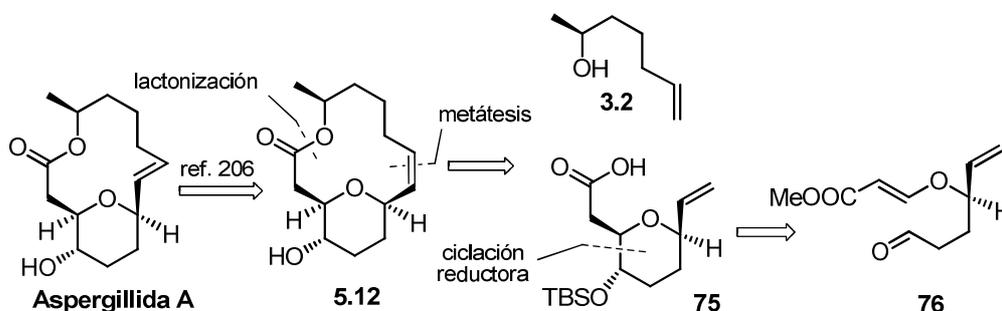


Esquema 5.9

Reactivos y condiciones: (a) (I) LiAlH₄, THF, de 0°C a t.a., 1 h; (II) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, de 0°C a t.a., 1 h; (III) CSA, CH₂Cl₂/MeOH, 0°C, 1 h (86%); (IV) peryodinato de Dess–Martin, NaHCO₃, CH₂Cl₂, t.a., 5 h (83%, 4 pasos); (b) D-prolina MeOH, 0°C, 1 h, luego 60°C, 3 h (81%); (c) (I) DDQ, buffer de fosfato (pH 7.0), CH₂Cl₂, t.a., 8 h; (II) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno, *t*-BuOH/H₂O, 0°C, 7 h (78%, 2 pasos); (d) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, THF, de 0°C a t.a., 2 h, luego DMAP, tolueno, 80°C, 8 h (30%); (e) TBAF, THF, t.a., 2 h (76%).

La síntesis formal de Yadav y colaboradores basa la construcción del anillo macrolactónico en una reacción de lactonización y metátesis entre el alcohol quiral **3.2** (el mismo que se ha empleado en esta Tesis para la síntesis de

aspergillida A) y el ácido insaturado **75** (esquema 5.10). Este compuesto se obtendrá mediante ciclación reductora en el aldehídoéster insaturado **76**.



Esquema 5.10

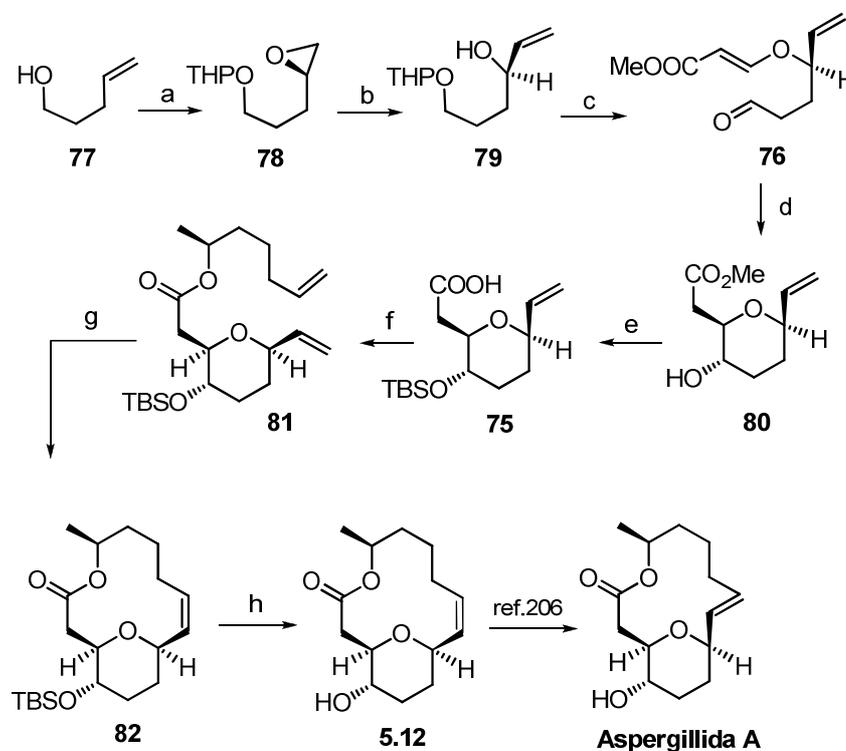
El compuesto de partida que Yadav y colaboradores eligieron para la síntesis de la aspergillida A fue 4-penten-1-ol **77**, que se convirtió de manera enantioselectiva en el epóxido **78** mediante aplicación de la metodología de Jacobsen (esquema 5.11).

La reacción del iluro generado a partir de yoduro de trimetilsulfonio con el oxirano **78** proporcionó el alcohol alílico **79**. Este compuesto se convirtió en el aldehídoéster **76** mediante adición conjugada a propiolato de metilo, seguida de desprotección y oxidación.

La etapa clave del proceso sintético fue la ciclación reductora sobre el aldehídoéster **76**, que se llevó a cabo mediante tratamiento con SmI_2 en presencia de metanol seco y en THF como disolvente. El proceso proporcionó exclusivamente el hidroxiéster tetrahidropiránico **80** con 92% de rendimiento.

La silylación del compuesto **80** seguida de esterificación con el alcohol **3.2** condujo al éster diolefínico **81**. Cuando este compuesto se sometió a la reacción de metátesis ciclante con el catalizador de Grubbs-II, o bien con el catalizador de Grubbs-Hoveyda, se obtuvo únicamente la sililoxilactona **82**, de configuración *Z* en el doble enlace. Estos resultados son concordantes con los obtenidos aquí en la presente síntesis de aspergillida (esquema 5.11). De hecho, Yadav y colaboradores completaron la síntesis formal al obtener el

mismo intermedio **5.12** de la aspergillida A previamente sintetizado en esta Tesis.²⁰⁹



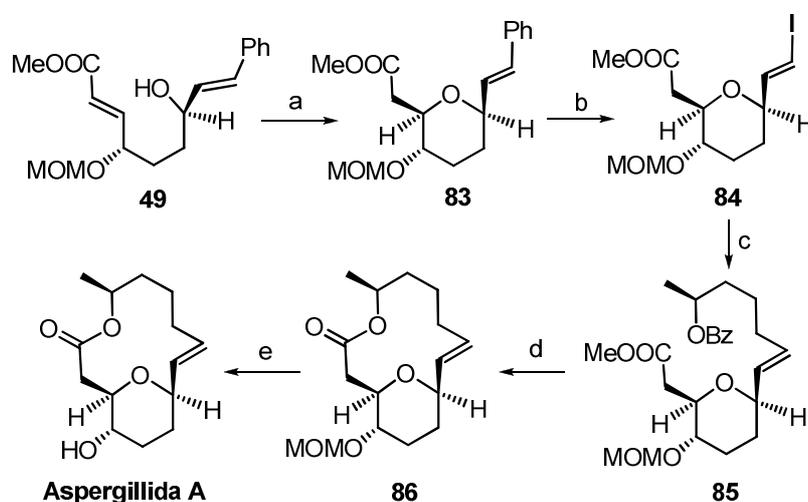
Esquema 5.11

Reactivos y condiciones: (a) ver ref. 212; (b) yoduro de trimetilsulfonio, *n*-BuLi, THF, -10°C , 4 h (75%); (c) (I) propiolato de metilo, DMAP, CH_3CN , 16 h; (II) TsOH, MeOH, de 0°C a rt, 12 h; (III) IBX, DMSO, CH_2Cl_2 , de 0°C a rt, 1 h (57%, 3 pasos); (d) Sml_2 , MeOH, THF, 0°C , 1 h (92%); (e) (I) TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , de 0°C a rt, 20 h (88%); (II) LiOH, MeOH/ H_2O , de 0°C a rt, 10 h (68%, 2 pasos); (f) **3.2**, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , de 0°C a rt, 6 h (79%); (g) Grubbs-II, CH_2Cl_2 , reflujo, 2 h (90%); (h) TBAF, THF, rt, 18 h (85%).

La síntesis de la aspergillida A de Fuwa y colaboradores fue publicada conjuntamente con la de la aspergillida B. De hecho, el compuesto de partida para la síntesis de aquel producto natural parte del compuesto **49**, que era un intermedio sintético en la preparación de la aspergillida B (esquema 5.12).

La síntesis de la aspergillida A de Fuwa y colaboradores se indica en el esquema 5.12 y se inicia con la reacción oxi-Michael intramolecular en el hidroxíster insaturado **49**, que se llevó a cabo mediante reacción con DBU en tolueno a 135°C. En estas condiciones se obtuvo el tetrahidropirano **83** con un rendimiento de 81% y con una relación diastereoisomérica de 11:1 en favor del compuesto **83**.

Para completar la síntesis de la aspergillida A, Fuwa y colaboradores aplicaron sobre el compuesto **83** la misma secuencia sintética que les había permitido previamente obtener la aspergillida B.

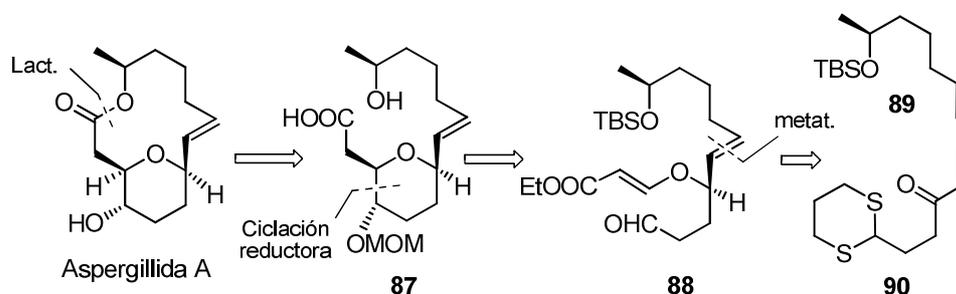


Esquema 5.12

Reactivos y condiciones: (a) DBU, tolueno, 135°C, 36 h (81%, dr 11:1); (b) (I) O₃, CH₂Cl₂, -78°C luego PPh₃, 2 h; (II) CrCl₂, CHI₃, THF/dioxano, 2.5 h (71%, 2 pasos, E/Z 3:1); (c) (I) **47**, PdCl₂(dppf)₂, AsPh₃, Cs₂CO₃ ac., DMF, 18 h (94%); (d) (I) NaOH ac. MeOH, 19 h; (II) 2,4,6-Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, THF, luego DMAP, tolueno, 80°C, 18 h; (e) LiBF₄, CH₃CN ac., 73°C, 7 h (54%, 3 pasos).

La síntesis de la aspergillida A de Takahashi y colaboradores construye el anillo lactónico en los pasos finales mediante macrolactonización del hidroxíácido **87** (esquema 5.13). La formación del anillo tetrahidropiránico se confió, al igual que en la síntesis de Yadav y colaboradores, a una reacción de ciclación reductora, en este caso sobre el aldehído éster insaturado **88**. El

doble enlace C8-C9 (numeración de aspergillida) se instaló mediante reacción de metátesis cruzada entre el silioxialqueno **89** y la cetona conjugada **90**.



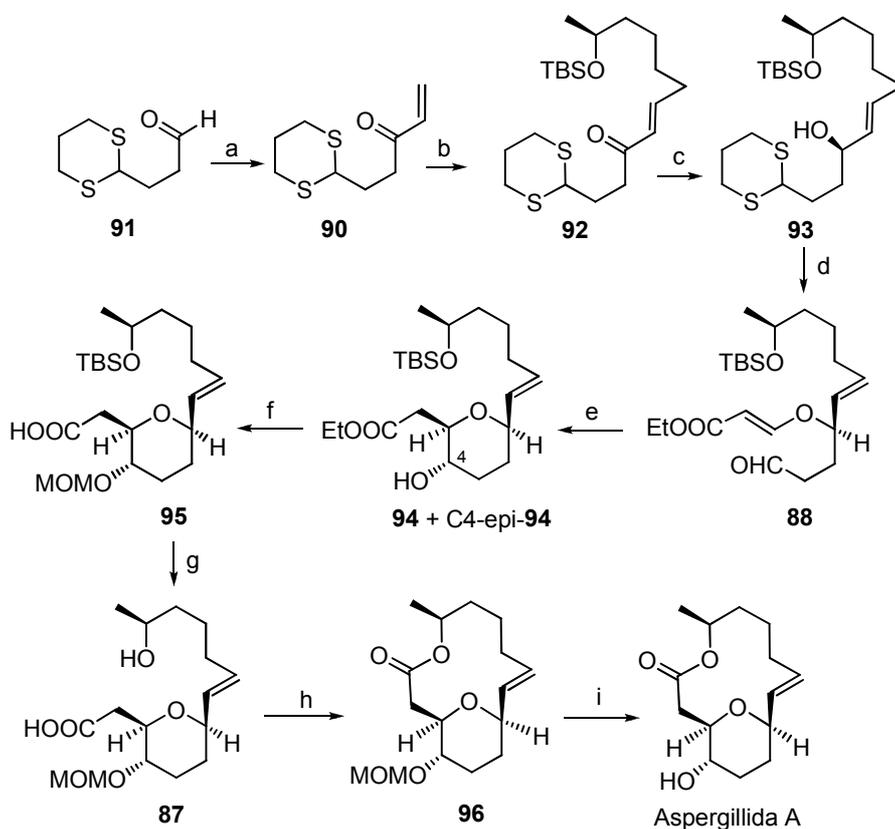
Esquema 5.13

En el esquema 5.14 se indica la secuencia sintética que permitió a Takahashi y colaboradores acceder a la aspergillida A. El compuesto de partida fue el aldehído ditiánico **91**, que se convirtió en la cetona conjugada **90** por adición de cloruro de vinilmagnesio y oxidación.

La reacción de metátesis cruzada de **90** con el silioxialqueno **89**, en presencia del catalizador Grubbs-II, proporcionó la cetona **92**, de configuración *E* en el doble enlace. El centro estereogénico en C4 (numeración de aspergillida) se instaló mediante reducción asimétrica de la cetona **92** por el método de Corey-Bakshi-Shibata. Esta reacción proporcionó el alcohol alílico **93** con un 93% de rendimiento y un exceso diastereoselectivo del 88%.

La adición conjugada de **93** al propiolato de etilo, seguida de destiocietalización, condujo al β -alcoxiacrilato **88**. Cuando este compuesto se trató con SmI_2 , en presencia de metanol en THF como disolvente, se obtuvo, con un 96% de rendimiento, una mezcla inseparable de hidroxieésteres epiméricos en C4 (**94** + *epi*-**94**). La protección del grupo hidroxilo en forma de MOM éter permitió la separación de la mezcla de epímeros mediante cromatografía y la obtención del compuesto **95** puro con un rendimiento del 79%.

La desililación de **95** dio lugar al secoácido **87**, que fue luego sometido a desililación y lactonización de Yamaguchi, dando **96**. La escisión del MOM éter en éste último compuesto dio finalmente aspergillida A.



Esquema 5.14

Reactivos y condiciones: (a) (I) $\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$, THF, de -5°C a rt ; (II) $\text{SO}_3\cdot\text{Et}_3\text{N}$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 (67%, 2 pasos); (b) **89**, Grubbs-II, CH_2Cl_2 , 45°C (76%); (c) (S)-CBS (1.0 equiv), $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ tolueno/THF, -78°C (93%); (d) (I) propiolato de etilo, NMO, CH_2Cl_2 94%; (II) MeI, NaHCO_3 ac. CH_3CN ac., de 0°C a rt (90%, 2 pasos); (e) Sml_2 , MeOH, THF, 0°C (96%); (f) MOMBr, DIPEA, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 40°C (79%); (g) TBAF, THF, luego 4 M NaOH, MeOH; (h) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, Et_3N , THF, luego DMAP, tolueno, 80°C , 18 h (75% 4 pasos); (i) LiBF_4 , CH_3CN ac., 73°C , 7 h (82%).

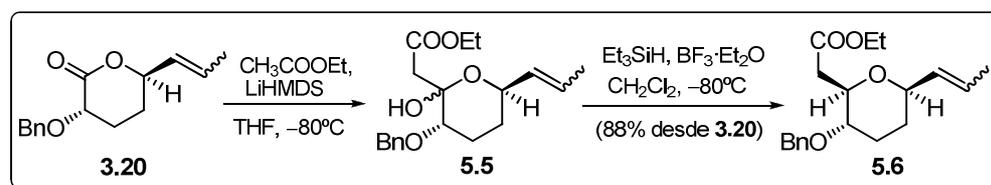
5.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.4.1. TÉCNICAS GENERALES

Véase la sección 3.5.1 en página 75.

5.4.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Síntesis del éster 5.6



Una disolución de EtOAc (2 mL, ~ 20 mmol, 10 eq) en THF seco (60 mL) se enfrió a -80°C y luego se añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución 1M de hexametildisilazida de litio en hexano (14 mL, 14 mmol, 1.4 eq). La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -80°C y luego se añadió, gota a gota, una disolución de la lactona **3.20** (493 mg, 2 mmol) en THF seco (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -80°C . Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El lactol **5.5** crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

A una disolución del lactol **5.5** crudo en CH_2Cl_2 seco (40 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, trietilsilano (3.2 mL, 20 mmol, 10 eq). Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió a -80°C y se adicionó, gota a gota, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ recién destilado (1.24 mL, 10 mmol, 5 eq). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a -80°C . Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 560 mg (88%) de **5.6** como mezcla de isómeros *E/Z* en relación 9:1.

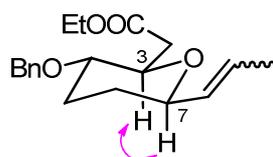
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.75-5.65 (1H, m), 5.46 (1H, ddq, J = 15.2, 6, 1.6 Hz), 4.64 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.45 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.84 (1H, m), 3.78 (1H, td, J = 8.7, 4 Hz), 3.19 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 15, 4.3 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 15, 8 Hz), 2.30 (1H, m), 1.80-1.75 (1H, m), 1.68 (3H, br d, J ~ 6 Hz), 1.55-1.40 (2H, br m), 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 171.5, 138.3 (C), 131.3, 128.4 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6, 127.0, 77.7, 77.4, 76.8 (CH), 70.6, 60.3, 38.5, 31.0, 29.0 (CH₂), 17.8, 14.2 (CH₃).

IR ν_{max} 1735 (C=O) cm^{-1} .

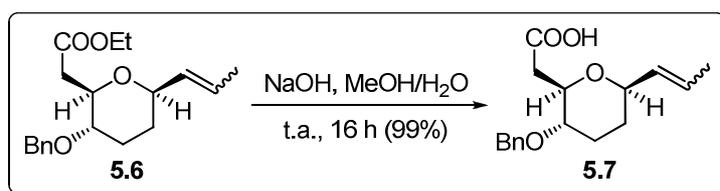
HR FABMS m/z : calcd. para C₁₉H₂₆O₄Na, 341.1729; encontrado, 341.1723 [M+Na]⁺.

Los NOE observados entre H3 y H7 confirman la estereoquímica relativa *cis* de los dos estereocentros C3/C7 en el éster **5.6**.



NOE del compuesto **5.6**

Síntesis del ácido **5.7**



A una disolución del éster **5.6** (319 mg, ~ 1 mmol) en metanol (500 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, una disolución de NaOH (8 g, 200 mmol, 200 eq) en agua (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Acabado este tiempo se eliminó el metanol a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidificó a pH=1 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniéndose 288 mg (99%, mezcla de isómeros *E/Z*, 9:1) del ácido **5.7**. El ácido crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

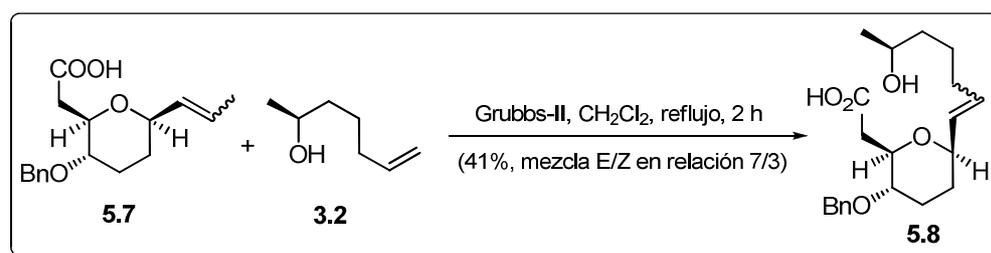
RMN ¹H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.75-5.65 (1H, m), 5.46 (1H, ddq, *J* = 15.5, 6, 1.7 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.86 (1H, m), 3.75 (1H, td, *J* = 8.5, 3.8 Hz), 3.18 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 15.5, 4 Hz), 2.50 (1H, dd, *J* = 15.5, 8 Hz), 2.30 (1H, m), 1.80-1.75 (1H, m), 1.68 (3H, br d, *J* ~ 6 Hz), 1.55-1.40 (2H, br m) (protón del COOH no detectado).

RMN ¹³C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 176.3, 138.1 (C), 131.0, 128.4 (x 2), 127.8 (x 3), 127.5, 78.1, 77.0, 76.5 (CH), 70.7, 38.1, 30.9, 28.9 (CH₂), 17.8 (CH₃).

IR ν_{max} 3500-3000 (br, OH), 1720 (C=O) cm⁻¹.

HR FABMS *m/z*: calcd. para C₁₇H₂₂O₄Na, 313.1416; encontrado, 313.1420 [M+Na]⁺.

Síntesis del hidroxiaácido **5.8**



Una disolución del catalizador Grubbs-II (51 mg, ca. 0.06 mmol, 20% mol) y del alcohol **3.2** (171 mg, 1.5 mmol, 5.0 eq) en CH₂Cl₂ seco y desoxigenado (30 mL) fue calentada a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió el ácido **5.7** (87 mg, 0.3 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ seco y desoxigenado (8 mL). La mezcla resultante se calentó durante dos horas a reflujo. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió DMSO (200 µL, 3 mmol, 50 eq con respecto al catalizador Grubbs-II),¹⁸⁶ y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se eliminó el disolvente a presión reducida y se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (19:1), obteniéndose 44.5 mg del hidroxiaácido **5.8** (41%, mezcla de isómeros *E/Z*, en relación 7:3).

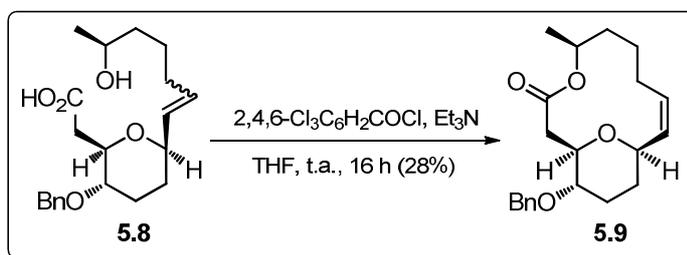
RMN ¹H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.68 (1H, br dt, *J* = 15.5, ~ 7 Hz), 5.45 (1H, br dd, *J* = 15.5, ~ 6 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.88 (1H, br dd, *J* = 10, 6 Hz), 3.80 (1H, m), 3.74 (1H, td, *J* = 8.5, 4 Hz), 3.19 (1H, td, *J* = 8.5, 4.5 Hz), 2.92 (1H, dd, *J* = 15.5, 4 Hz), 2.53 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.3 Hz), 2.30 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.55-1.40 (6H, br m), 1.19 (3H, d, *J* = 6.5 Hz) (no se detectaron las señales de los protones del COOH y el OH).

RMN ¹³C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 173.0, 138.0 (C), 132.5, 129.9, 128.5 (x 3), 127.8 (x 2), 78.1, 76.4, 70.7, 68.1 (CH), 70.7, 38.6, 32.2 (x 2), 30.9, 28.9, 25.1 (CH₂), 23.4 (CH₃).

IR ν_{max} 3500-3000 (OH, br), 1716 (C=O) cm⁻¹.

HR FABMS *m/z*. calcd. para C₂₁H₃₀O₅Na, 385.1991; encontrado, 385.1990 [M+Na⁺].

Síntesis de la lactona 5.9



A una disolución del ácido **5.8** (36 mg, 0.1 mmol, mezcla *E/Z* 7:3) en THF seco (1 mL) se le añadió gota a gota, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, Et₃N (210 µL, 1.5 mmol, 10 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenoilo (187 µL, 1.2 mmol, 6.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Luego se diluyó con tolueno seco (20 mL) y se añadió, durante 5 horas, sobre una disolución de DMAP (610 mg, 5 mmol, 12 eq) en tolueno seco (50 mL) mantenida a 50°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 50°C. A continuación se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y, tras filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1), obteniéndose 9.5 mg (28%) del compuesto **5.9** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +67.5$ (c = 1.13, CHCl₃).

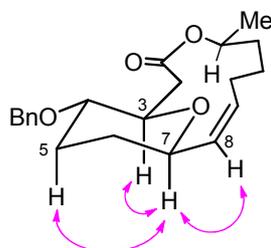
RMN ¹H (500 MHz): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.63 (1H, tdd, *J* = 11, 5.2, 2 Hz), 5.18 (1H, dd, *J* = 11, 2.5 Hz), 5.04 (1H, m), 4.65 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.06 (1H, br d, *J* = 11 Hz), 3.74 (1H, td, *J* = 10.2, 2.5 Hz), 3.16 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz), 2.28 (3H, m), 1.85-1.80 (1H, m), 1.70-1.40 (7H, br m), 1.24 (3H, d, *J* = 6.5 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz): δ = 173.3, 138.3 (C), 135.4, 128.3 (x 2), 128.1, 127.6, 127.5 (x 2), 80.0, 76.5, 75.0, 69.6 (CH), 70.5, 39.2, 34.4, 31.7, 29.4, 28.0, 25.9 (CH₂), 20.9 (CH₃).

IR ν_{\max} 1720 (C=O de lactona) cm⁻¹.

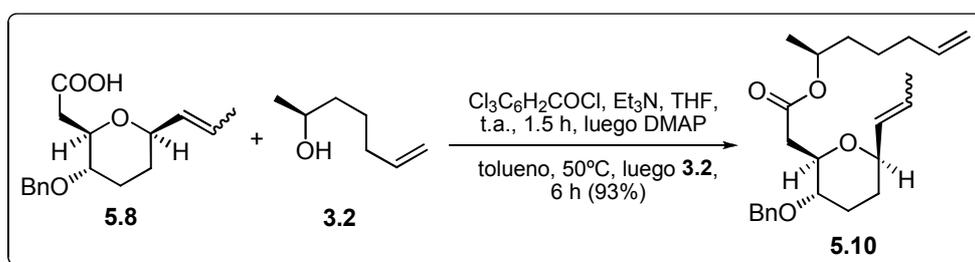
HR FABMS *m/z*: calcd. para C₂₁H₂₈O₄Na, 367.1885; encontrado, 367.1884 [M+Na⁺].

La configuración relativa de los estereocentros C3 y C7 en el compuesto **5.9** se estableció mediante los NOE indicados a continuación.



NOEs del compuesto **5.9**

Síntesis del éster **5.10**



A una disolución del ácido **5.8** (174 mg, 0.6 mmol) en THF seco (15 mL) se le añadió secuencialmente, gota a gota a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, Et₃N (210 µL, 1.5 mmol, 2.5 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzóilo (188 µL, 1.2 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción se agitó luego durante 2 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se añadió una disolución del alcohol **3.2** (82 mg, 0.72 mmol, 1.2 eq) y DMAP (183 mg, 1.5 mmol, 2.5 eq) en THF seco (9 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1), obteniéndose 215 mg del éster **5.10** (93% mezcla de estereoisómeros *E/Z*, 9:1) como aceite incoloro.

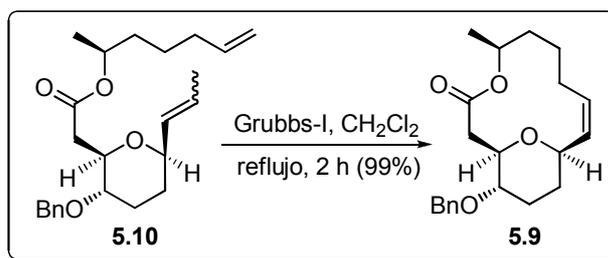
RMN ^1H (500 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 7.35-7.25 (5H, br m), 5.80-5.70 (1H, m), 5.70-5.60 (1H, m), 5.44 (1H, ddq, J = 15.5, 5.8, 1.8Hz), 5.00 (1H, dq, J = 17, 2 Hz), 4.94 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.80 (1H, m), 3.76 (1H, td, J = 9, 4 Hz), 3.19 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 14.7, 3.7 Hz), 2.40 (1H, dd, J = 14.7, 8.3 Hz), 2.28 (1H, m), 2.15-2.00 (2H, m), 1.80-1.75 (1H, m), 1.66 (3H, br d, J ~ 6Hz), 1.60-1.35 (6H, br m), 1.18 (3H, d, J = 6.5Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) (señales del isómero mayoritario *E*): δ = 171.1, 138.2 (C), 138.4, 131.3, 128.4 (x 2), 127.7 (x 2), 127.5, 126.6, 77.6 (x 2), 76.6, 70.6 (CH), 114.5, 70.5, 38.7, 35.3, 33.4, 30.9, 29.0, 24.5 (CH₂), 19.9, 17.7 (CH₃).

IR ν_{max} 1732 (C=O) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para C₂₄H₃₄O₄Na, 409.2355; encontrado, 409.2351 [M+Na⁺].

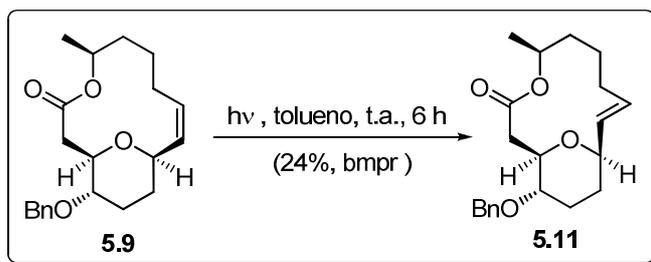
Síntesis de la macrolactona 5.9 mediante reacción de metátesis ciclante



Una disolución del catalizador Grubbs-I (82 mg, 0.1 mmol, 20% mol) se calentó, bajo atmósfera de nitrógeno, a reflujo de CH₂Cl₂ seco y desoxigenado (500 mL). A continuación, se añadió, durante 1 hora, una disolución del éster **5.10** (193 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ seco y desoxigenado (30 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió DMSO (0.4 mL, 5 mmol, 50 eq, con respecto a Ru-I).¹⁸⁶ La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se

cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1), obteniéndose 193 mg del compuesto **5.9** (99%).

Síntesis de 5.11



Una disolución de **5.9** (34.5 mg, 0.1 mmol) en tolueno deuterado desoxigenado (1.5 mL) fue colocada en un tubo de RMN de cuarzo. Seguidamente se irradió la disolución con luz UV bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando una bombilla de mercurio de 125 W refrigerada a -20°C . El seguimiento de la reacción por medio de RMN de ^1H mostró un máximo de conversión del 30% al cabo de 6 horas (al someter a irradiación durante más tiempo se provocaba la descomposición del compuesto de partida). Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1), obteniéndose 11.5 mg del compuesto de partida. La elución con hexano-EtOAc (9:1) proporcionó 5.5 mg de **5.11**, como aceite incoloro (24%, basado en compuesto de partida recuperado).

$[\alpha]_{\text{D}} = -28.2$ ($c = 0.13$, CHCl_3).

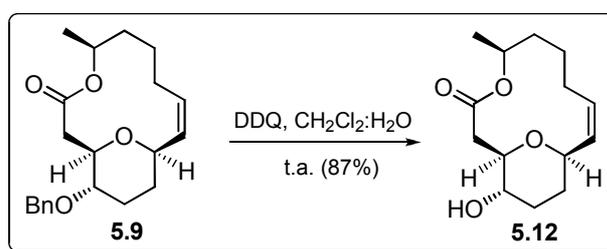
RMN ^1H (500 MHz): $\delta = 7.40\text{-}7.30$ (5H, m), 5.82 (1H, ddd, $J = 15.2, 8.3, 1.5$ Hz), 5.75 (1H, ddd, $J = 15.2, 8.8, 3.5$ Hz), 5.00 (1H, m), 4.62, 4.58 (2H, sistema AB, $J = 11.2$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 12.5, 4$ Hz), 4.30 (1H, br t, $J \approx 6$ Hz), 3.28 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 15.5, 12.5$ Hz), 2.35-2.25 (3H, m), 2.15 (1H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.85-1.80 (2H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz): δ = 170.3, 136.6 (C), 136.6, 132.6, 128.4 (x 2), 127.5 (x 3), 73.6, 71.4, 70.9, 70.1 (CH), 71.3, 41.1, 32.3, 31.1, 23.9, 23.0, 20.1 (CH_2), 18.7 (CH_3).

IR ν_{max} 1727 (C=O de lactona) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$, 367.1885; encontrado, 367.1888 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

Síntesis de la lactona 5.12



A una disolución de la lactona **5.9** (69 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución tampón pH=7 (1.5 mL) y DDQ (454 mg, 2 mmol, 10 eq). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 y, tras filtrar y concentrar a presión reducida, se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (19:1), obteniéndose 23 mg del compuesto de partida. La elución con hexano-EtOAc (4:1) proporcionó 29.5 mg de la hidroxilactona **5.12**, como aceite incoloro (87%, basado en el material de partida recuperado).

$[\alpha]_{\text{D}} = +42.9$ ($c = 0.77$, CHCl_3).

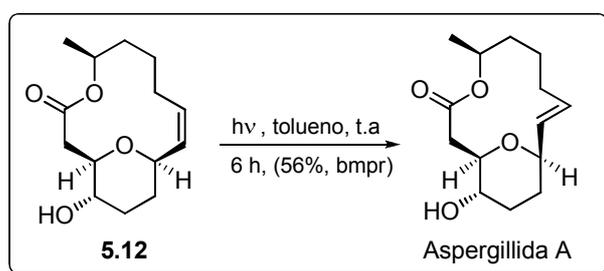
RMN ^1H (500 MHz): δ = 5.65 (1H, dddd, $J = 10.5, 8.5, 6, 2.5$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 10.5, 2$ Hz), 5.04 (1H, m), 4.08 (1H, br d, $J \approx 9.3$ Hz), 3.58 (1H, td, $J = 11.8, 2.5$ Hz), 3.38 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 11.8, 2.5$ Hz), 2.36 (1H, t, $J = 11.8$ Hz), 2.28 (1H, br q, $J \sim 10$ Hz), 2.16 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.70-1.40 (7H, br m), 1.27 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), (la señal del OH no fue detectada).

RMN ^{13}C (125 MHz): δ = 173.5 (C), 135.7, 128.1, 81.6, 74.9, 70.2, 69.9 (CH), 39.1, 34.5, 33.7, 32.0, 28.1, 25.9 (CH_2), 20.9 (CH_3).

IR ν_{max} 3440 (OH, br), 1720 (C=O de lactona) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, 277.1416; encontrado, 277.1414 [$\text{M}+\text{Na}^+$].

Síntesis de aspergillida A



Una disolución de **5.12** (25.5 mg, 0.1 mmol) en tolueno deuterado desoxigenado (1.5 mL) fue colocada en un tubo de RMN de cuarzo. Seguidamente se irradió la disolución con luz UV bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando una bombilla de mercurio de 125 W refrigerada a -20°C . El seguimiento de la reacción por medio de RMN de ^1H mostró un máximo de conversión del 40% al cabo de 6 horas (al someter a irradiación durante más tiempo se provocaba la descomposición del compuesto de partida). Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (4:1), obteniéndose 12 mg del compuesto de partida. La elución con hexano-EtOAc (1:1) proporcionó 7.6 mg de la aspergillida A como aceite incoloro (56%, basado en compuesto de partida recuperado).

$[\alpha]_{\text{D}} = -51.7$ ($c = 0.33$, CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz): δ = 5.82 (1H, ddd, $J = 15.2, 8.3, 1.5$ Hz), 5.75 (1H, ddd, $J = 15.2, 9.3, 3$ Hz), 4.98 (1H, m), 4.30-4.25 (2H, m), 3.60 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 15.3, 13$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 15.3, 4.4$ Hz), 2.35-2.10 (3H, br m), 2.00-

1.90 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.5$ Hz) (la señal del OH no fue detectada).

RMN ^{13}C (125 MHz): $\delta = 170.0$ (C), 137.2, 132.2, 74.1, 71.6, 71.3, 66.9 (CH), 40.6, 32.3, 31.2, 23.8, 22.1, 21.9 (CH_2), 18.7 (CH_3).

IR ν_{max} 3450 (OH, br), 1724 (C=O de lactona) cm^{-1} .

HR FABMS m/z : calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, 277.1416; encontrado, 277.1417 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

6. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE ASPERGILLIDAS A, B Y ANÁLOGOS

6. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE ASPERGILLIDAS A, B Y ANÁLOGOS

6.1. INTRODUCCIÓN: FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS

El enorme desarrollo de la medicina moderna no se entendería sin la aportación de otras ramas científicas como la física y la ingeniería, a las que se deben los nuevos equipos de diagnóstico y tratamiento terapéutico, y a la química, área de conocimiento bajo la que recae la responsabilidad del diseño y producción de nuevos fármacos.

A principios del siglo XX la ciencia médica ya disponía de fármacos capaces de atajar los síntomas de algunas enfermedades.²¹⁵ En 1910, el bacteriólogo alemán P. Ehrlich empleó el salvarsan, también conocido como arsfenamina o Ehrlich 606, como remedio para la sífilis, enfermedad causada por la bacteria espiroqueta *Treponema pallidum*. La introducción de este fármaco puede considerarse como el punto de inicio de la quimioterapia específica.

La estructura **6.1**, propuesta inicialmente por Ehrlich para el salvarsan, fue corregida en el año 2005 por B. K. Nicholson y colaboradores, quienes demostraron que la estructura de este compuesto estaba formada por una mezcla de los compuestos cíclicos **6.2** y **6.3** (véase la figura 6.1).²¹⁶

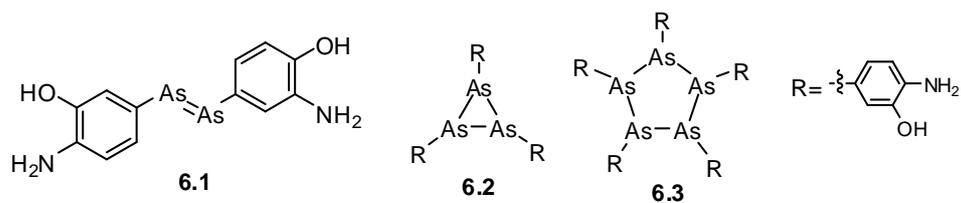


Figura 6.1

²¹⁵ <http://www.chemheritage.org>

²¹⁶ Lloyd, N. C.; Morgan, H. W.; Nicholson, B. K.; Ronimus, R. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 941.

En un sentido general, se denomina quimioterapia a cualquier tratamiento médico basado en la administración de sustancias químicas (fármacos). Hoy en día se designa con el término quimioterapia de una manera más restringida a los tratamientos de enfermedades neoplásicas llevados a cabo mediante la administración de fármacos destinados a impedir la reproducción de las células cancerosas. Dichos fármacos se denominan medicamentos citostáticos, citotóxicos o antineoplásicos.²¹⁷

El cáncer es la primera causa de mortalidad a nivel mundial. A esta enfermedad se le atribuyen 7,6 millones de defunciones ocurridas en 2008, aproximadamente un 13% del total.²¹⁸ El objetivo último de la terapéutica anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa mediante métodos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos. Uno de los primeros tratamientos quimioterapéuticos contra el cáncer empleó mecloretamina (véase la estructura en la figura 6.2) y se aplicó en el primer tercio del siglo XX a pacientes con linfomas avanzados. La mecloretamina, fármaco que se clasifica dentro del grupo de las mostazas nitrogenadas, es un potente agente supresor de la hematopoyesis.²¹⁹ Fue empleada como arma química en la 1ª Guerra Mundial con el código HN2. En la figura 6.2 se indican las estructuras de las mostazas nitrogenadas empleadas como armas químicas en la 1ª Guerra Mundial.

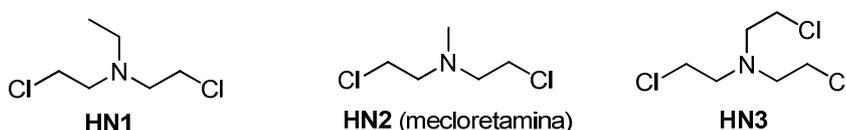


Figura 6.2. Estructuras de las mostazas nitrogenadas HN1, HN2 y HN3.

Los bajos niveles de glóbulos blancos que presentaban las personas expuestas a los gases mostaza son la base de la utilización de estos compuestos como agentes citotóxicos.²²⁰ Durante la década de 1940, varios

²¹⁷ Roca, A. J., *Historia de los Medicamentos*, 2008, Universidad Javeriana de Bogotá, 2ª Ed. Bogotá (Colombia).

²¹⁸ Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva n° 297. Feb. 2011.

²¹⁹ Krumbhaar, E. B., *JAMA* 1919, 72, 39.

²²⁰ Hirsch, J., *JAMA* 2006, 296, 1518.

pacientes con linfomas avanzados recibieron tratamiento con mecloretamina mediante inyección intravenosa, mostrando una notable, aunque temporal, mejoría.²²¹

En la actualidad se continúan empleando mostazas nitrogenadas en la lucha contra diversos tipos de cáncer.²²² Entre estos medicamentos cabe mencionar el clorambucil,²²³ la uramustina,²²⁴ el melfalán²²⁵ y la bendamustina²²⁶ (véase la figura 6.3).

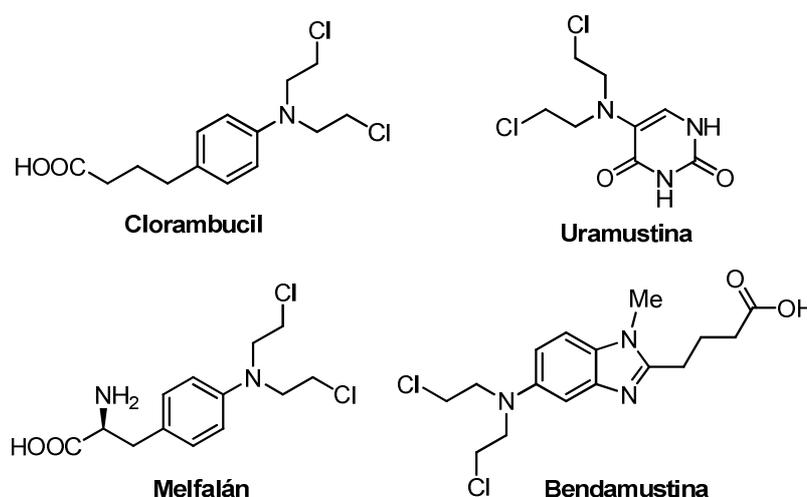


Figura 6.3. Mostazas nitrogenadas empleadas en el tratamiento del cáncer.

²²¹ Goodman, L. S.; Wintrobe, M. M.; Dameshek, W.; Goodman, M. J.; Gilman, A.; McLennan, M. T., *JAMA* **1946**, 132, 126.

²²² Cheson, B. D.; Rummel, M. J., *J. Clin. Oncol.* **2009**, 27, 1492.

²²³ Rai, K. R.; Peterson, B. L.; Appelbaum, F. R.; Kollitz, J.; Elias, L.; Shepherd, L.; Hines, J.; Threatte, G. A.; Larson, R. A.; Cheson, B. D.; Schiffer, C. A., *N. Engl. J. Med.* **2009**, 343, 1750.

²²⁴ Baraldi, P. G.; Romagnoli, R.; Guadix, A. E.; de las Infantas, M. J. P.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Martínez, A.; Bingham, J. P.; Hartley, J. A., *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3630.

²²⁵ Thierry, F.; Mary, J. Y.; Hulin, C.; Benboubker, L.; Attal, M.; Pegourie, B.; Renaud, M.; Harousseau, J. L.; Guillermin, G.; Chaletteix, C.; Dib, M.; Voillat, L.; Maisonneuve, H.; Troncy, J.; Dorvaux, V.; Monconduit, M.; Martin, C.; Casassus, P.; Jaubert, J.; Jardel, H.; Doyen, C.; Kolb, B.; Anglaret, B.; Grosbois, B.; Yakoub-Agha, I.; Mathiot, C.; Avet-Loiseau, H., *Lancet* **2007**, 370, 1209.

²²⁶ (a) Kath, R.; Blumenstengel, K.; Fricke, H. J.; Höffken, K., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2001**, 127, 48. (b) Bagchi, S. *Lancet Oncol.* **2007**, 8, 674.

Otros fármacos antineoplásicos de la familia de las mostazas nitrogenadas son la ciclofosfamida²²⁷ y la ifosfamida,²²⁸ que se diferencian de las anteriores por poseer en su estructura una función fosfamida (véase la figura 6.4).

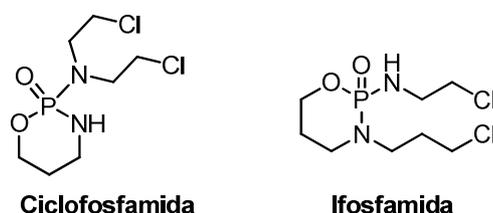


Figura 6.4

Al patólogo estadounidense Sidney Farber se le debe otro gran avance en la terapia oncológica. En noviembre de 1947, Farber aplicó la aminopterina (metotrexato),²²⁹ un antagonista del ácido fólico, para tratar la leucemia linfoblástica aguda en un grupo de dieciséis niños. Diez de los enfermos experimentaron una gran, aunque temporal, mejoría.²³⁰

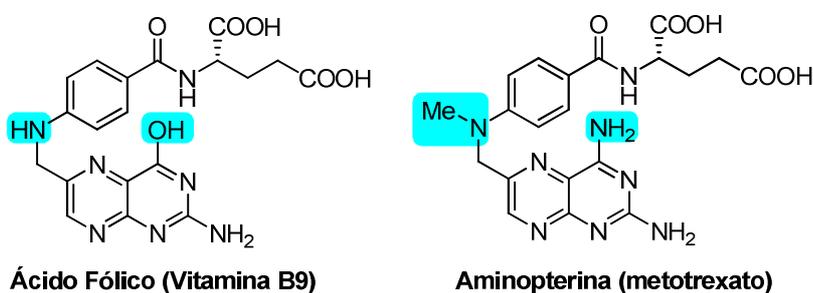


Figura 6.5. Estructuras del ácido fólico y del metotrexato.

²²⁷ Shanafelt, T. D.; Lin, T.; Geyer, S. M.; Zent, C. S.; Leung, N.; Kabat, B.; Bowen, D.; Grever, M. R.; Byrd, J. C.; Kay, N. E., *Cancer* **2007**, *109*, 2291.

²²⁸ Jahnke, K.; Thiel, E.; Bechrakis, N. E.; Willerding, G.; Kraemer, D. F. Fischer, L.; Korfe, A., *J Neurooncol.* **2009**, *93*, 213.

²²⁹ <http://www.dana-farber.org/abo/history/who/>

²³⁰ Farber, S.; Diamond, L. K.; Mercer, R. D.; Sylvester, R. F.; Wolff, J. A., *New Engl. J. Med.* **1948**, *238*, 787.

En 1965, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos promovió junto con la industria privada, las universidades y el Instituto Nacional de Salud, un programa de cribado de agentes oncológicos (químicos y naturales), para analizar su potencial actividad anticancerígena.²¹⁷

Aquel mismo año, los oncólogos pediátricos James Holland, Emil Freireich y Emil Frei sugirieron que la quimioterapia contra el cáncer podría ser mucho más eficaz si se utilizaban combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción. Hollan, Freireich y Frei administraron simultáneamente metotrexato, vincristina, 6-mercaptopurina y prednisona a niños con leucemia linfoblástica aguda, los cuales mostraron mejorías notables a largo plazo, lo que permitió aumentar el porcentaje de curación de este tipo de cáncer.

La terapia combinada se extendió a otros tipos de linfomas, como el de Hodgkin, que se empezó a tratar con la denominada terapia MOPP, acrónimo debido a las iniciales de los cuatro fármacos empleados en el tratamiento: **M**ecloretoamina, **O**ncovina (vincristina), **P**rednisona y **P**rocarbazina²³¹ (véase la figura 6.6).

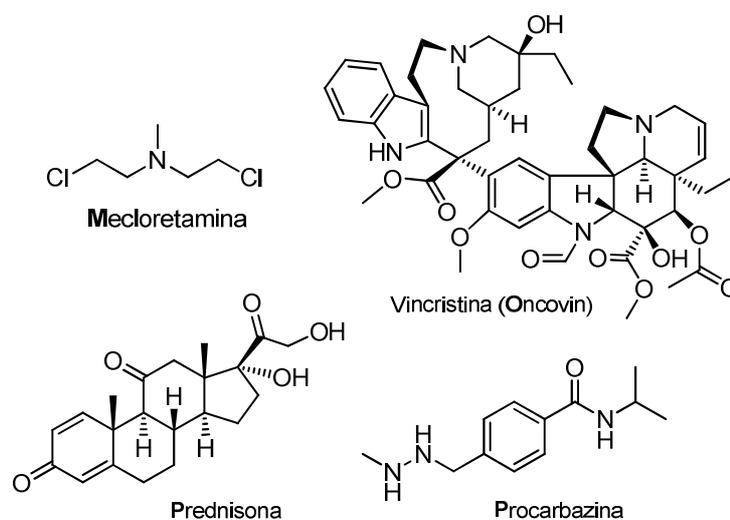


Figura 6.6. Fármacos componentes de la terapia **MOPP**.

²³¹ Devita, V. T. Jr.; Serpick, A. A.; Carbone, P. P., *Ann. Intern. Med.* **1970**, 73, 881.

En los años 70 se demostró que la quimioterapia era tanto más efectiva cuanto más pequeño era el tumor, por lo que el enfoque en los tratamientos oncológicos se dirigió a la eliminación de todo, o la mayor parte del tumor mediante cirugía, seguida de aplicación de quimioterapia con el fin de eliminar las células cancerígenas residuales.

El médico estadounidense Emil Frei fue el primero en demostrar la potencialidad de la terapia adyuvante (combinación cirugía-quimioterapia) al usar con éxito metotrexato en pacientes a los que se les había extirpado previamente un tumor primario (osteosarcoma).²³²

Más adelante se acuñó el término de terapia neoadyuvante, empleado para definir los tratamientos en los cuales se reduce en primer lugar el tamaño del tumor con quimioterapia y, a continuación, se procede a su extirpación mediante la intervención quirúrgica.²³³

El último tercio del siglo XX ha sido testigo de la inclusión de nuevas moléculas en el arsenal de fármacos destinados a combatir el cáncer. Así, en 1972 se utilizó la carmustina,²³⁴ agente alquilante nitroso ureico, para tratar el tumor cerebral, y la dacarbazina,²³⁵ empleada en el tratamiento del melanoma (véase la figura 6.7).

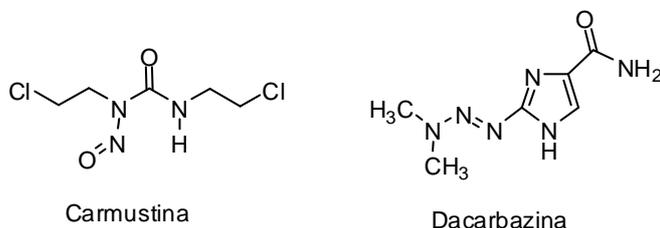


Figura 6.7

²³² Jaffen, N.; Frei, E.; Traggis, D.; Bishop, Y. *N. Eng. J. Med.* **1974**, 291, 994.

²³³ Tubiana, M.; *Cancer Drug Delivery* **1986**, 3, 49.

²³⁴ Fewer, D.; Enot, K. J.; Wilson, C. B.; Powell, M. R.; Boldrey, E. B. *J. Am. Med. Assoc.* **1972**, 222, 549.

²³⁵ Kleinman, L. M.; Davignon, J. P.; Cradock, J. C.; Penta, J. S.; Slavik, M. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1976**, 10, 48.

A los conceptos de terapia adyuvante y neoadyuvante se les ha sumado recientemente el de terapia dirigida. En esta terapia se emplean fármacos que detienen el crecimiento y el avance de los tumores mediante la interacción con alguna de las biomoléculas que intervienen en el proceso de replicación celular.

El paclitaxel, que comercializa con el nombre de Taxol[®], es un ejemplo de fármaco empleado en terapia dirigida. Este compuesto fue aislado en 1968 de la corteza del tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*) por M. E. Wall y M. C. Wani, a la sazón investigadores del Research Triangle Institute (Carolina del Norte). En 1993 se aprobó el taxol para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado. Desde entonces se ha aprobado también como tratamiento para el cáncer de mama avanzado y en casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), lo que ha permitido que más de un millón de personas se hayan beneficiado de los tratamientos con este compuesto.²³⁶

El docetaxel (Taxotere[®]) es un producto semisintético obtenido a partir de la baccatina, producto natural que se aísla del *Taxus baccata*. El docetaxel se emplea en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de prostata y cáncer gástrico.

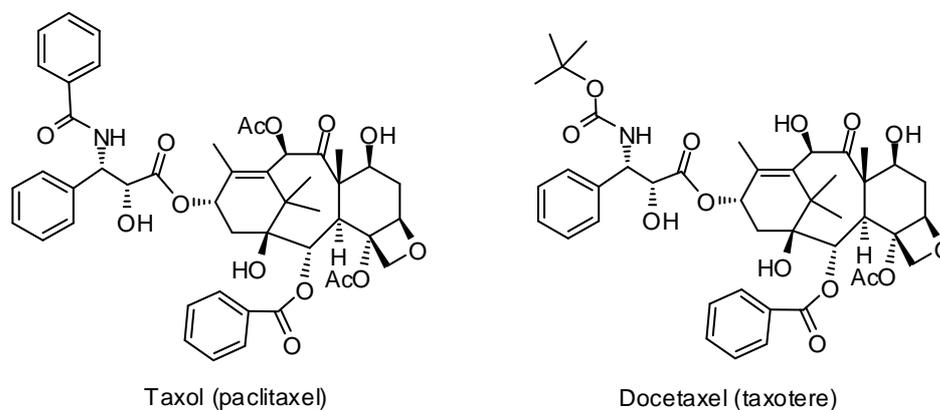
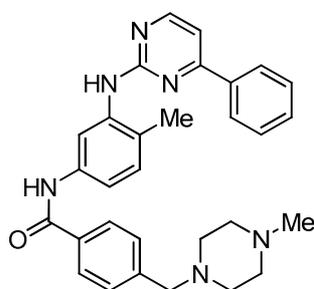


Figura 6.8

²³⁶ (a) Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M., *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 52. (b) Shu, Y. Z., *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1053.

El mecanismo de acción del taxol fue propuesto en 1979 por Horwitz.²³⁷ Este investigador descubrió que la acción anticancerígena del taxol se basaba en su capacidad para interactuar con la proteína tubulina, componente fundamental de los microtúbulos del uso mitótico. El taxol bloquea el proceso de división celular al estabilizar y bloquear el proceso de despolimerización de los microtúbulos.

El imatinib (gleevec) es un fármaco antitumoral que se emplea también en terapia dirigida. Este compuesto (véase su estructura en la figura 6.9) actúa inhibiendo las tirosina-kinasas,²³⁸ y se emplea en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), en los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) y en otros tipos de cáncer.



Imatinib (Gleevec)

Figura 6.9

Hoy se entiende el cáncer como un conjunto de enfermedades que se caracterizan por una capacidad proliferativa descontrolada en tipos específicos de células debida a profundos errores en los mecanismos de división celular. Por tanto, todas las biomoléculas implicadas en:

- los fenómenos de señalización (factores de crecimiento, receptores, proteínas citoplasmáticas).
- la división celular (ciclinas, genes supresores).

²³⁷ Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B., *Nature* **1979**, 277, 665.

²³⁸ Druker, B. J. Ç; Lydon, N. B., *J. Clin. Invest.* **2000**, 105, 3.

- c) el control de la apoptosis.
- d) el proceso de formación de nuevos vasos (neo-angiogénesis).

son claves en las nuevas terapias antitumorales.

La división y proliferación celular están controladas por vías de señalización que se inician con la unión de los factores de crecimiento con los receptores correspondientes. En la transformación cancerosa, los receptores de los factores de crecimiento de tipo epidérmico juegan un papel de gran relevancia y corresponden a 4 grupos: el ErbB-1 o Her1 (EGFR, propiamente dicho), el ErbB-2 (Her2-neu), el ErbB-3 (Her3), y el ErbB-4 (Her4). Todos los receptores constan de dominios extracitoplasmáticos ricos en cisteína que tras la unión con los ligandos son dimerizados, e incluso heterodimerizados, y que dan lugar a la fosforilación posterior del dominio catalítico intracitoplasmático rico en tirosina-quinasa, iniciándose de esta manera todo el proceso de señalización intracelular.

En los procesos cancerígenos estos receptores se encuentran muy comúnmente sobreexpresados e incluso transactivados. Concretamente el EGFR se encuentra sobreexpresado en el 40-80% de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), 40-80% de cáncer de próstata, 33-74% de los cánceres gástricos, 14-91% en mama, 25-77% en colon, 30-50% en páncreas y 35-70% en cáncer de ovario. Lo anterior se relaciona con la invasión, metástasis, estadios avanzados de la enfermedad, resistencia a la quimioterapia, y pobre respuesta a la hormonoterapia, etc.

Se trata por tanto de un punto crítico de activación que define la posterior proliferación, apoptosis, angiogénesis, y en definitiva la presencia de metástasis.

Por lo tanto, no es de extrañar que, dentro de las nuevas dianas terapéuticas, dichos receptores han constituido un importante foco de atención. Teóricamente pueden desarrollarse anticuerpos monoclonales que impidan la unión de los factores de crecimiento con los receptores correspondientes o con los inhibidores específicos de tirosinquinasa.

Los anticuerpos dirigidos contra el receptor Her-2 (del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), una proteína de 185 KdA que actúa

como receptor transmembranal de tirosina-quinasa, han demostrado inhibir el crecimiento de tumores xenógrafos y de las células de cáncer de mama transformadas que sobreexpresan Her-2. Específicamente los anticuerpos murinos (MAB) 4D5 dirigidos contra el dominio extracelular son potentes inhibidores de las células de cáncer de mama humanas que sobreexpresan Her-2. El anticuerpo murino ha sido humanizado insertando regiones de complementariedad a fin de hacerlo menos inmunogénico. El nombre de este anticuerpo humanizado es Trastuzumab (Herceptin®), y ha sido comercializado para su utilización en los casos de cáncer de mama que sobreexpresan dicho receptor (véase la estructura del Trastuzumab en la figura 6.10).

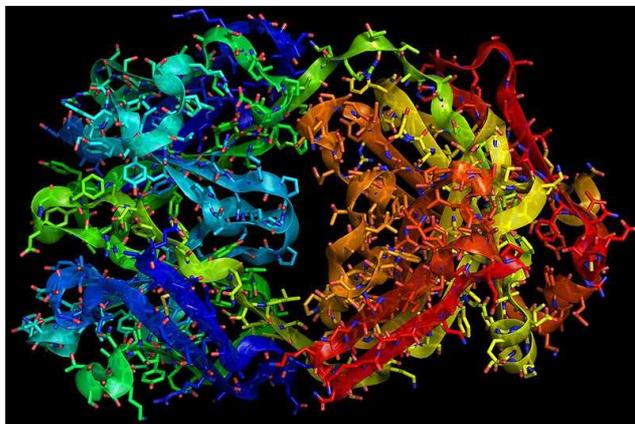


Figura 6.10. Estructura del Trastuzumab.

En cuanto a los inhibidores específicos de la tirosina-quinasa, los hay de tipo reversible, como el ZD1839 (Iressa) y el OSI 358,774 (Erlotinib), y de tipo irreversible como el CI-1033 (Carnetinib) y el EKB 569 (véase la figura 6.11).

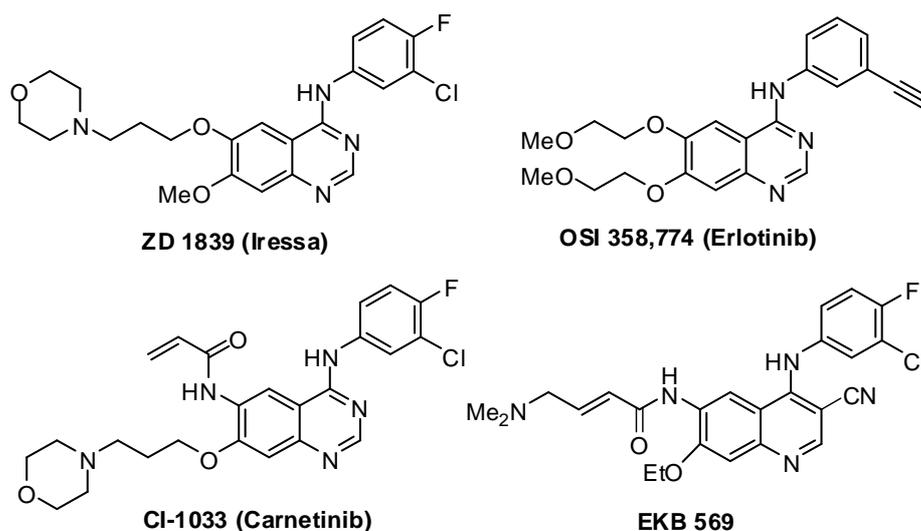


Figura 6.11

Los fármacos anteriores son de administración oral y ejercen una inhibición selectiva de los receptores del EGFR a nivel de la parte catalítica intracitoplasmática, lo que produce una acumulación de p27/Kip1 y de la proteína Rb hipofosforilada con la consiguiente parada del ciclo celular en G1. El Iressa (ZD1839) es sin duda el inhibidor más desarrollado, pues exhibe una toxicidad limitada y presenta una actividad prometedora en el cáncer de pulmón, tumor en el que ha sido más investigado.

El fármaco STI571 (Glivec-Imatinib, véase la estructura en la figura 6.12) fue diseñado como un inhibidor del receptor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF-R, y pronto se observó que era además un potente inhibidor de todas las quinasas ABL. Los resultados en la leucemia mieloide crónica (LMC) han sido espectaculares. El mecanismo de acción del STI571 se basa en la inhibición de una tirosinquinasa quimérica P210, que se genera por combinación de otras dos quinasas, la BCR y la ABL.

El STI571 puede tener interés en muchos otros tumores que sobreexpresen el oncogen c-kit, tales como el cáncer de pulmón microcítico, el

cáncer de próstata, y los sarcomas, gliomas, neuroblastomas y tumores de células germinales.

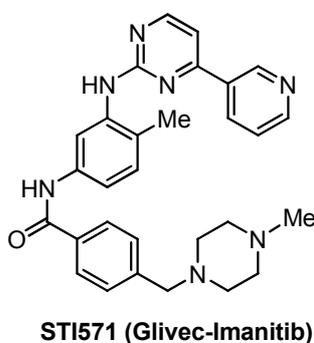


Figura 6.12

Una de las áreas más prometedoras en el desarrollo de nuevos agentes antitumorales es la que investiga los inhibidores de la angiogénesis tumoral. La angiogénesis es el proceso fisiológico implicado en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas. Sin embargo también es un proceso fundamental en el crecimiento tumoral y en la propagación del mismo.²³⁹

En 1971, el médico estadounidense Judah Folkman apuntó a la angiogénesis como nueva diana terapéutica en el tratamiento del cáncer.²⁴⁰

Los principios básicos de este enfoque terapéutico son:

a) los tumores mayores de 2 mm precisan la formación de nuevos vasos sanguíneos y por tanto la inhibición de la angiogénesis impide el crecimiento del tumor.²⁴¹

²³⁹ Allard, W. J.; Matera, J.; Miller, M. C.; Repollet, M.; Connelly, M. C.; Rao, C.; Tibbe, A. G. J.; Uhr, J. W.; Terstappen, L. W. M. M., *Clin. Cancer. Res.* **2004**, *10*, 6897.

²⁴⁰ Folkman, J.; Bach, M.; Rowe, J. W.; Davidoff, F.; Lambert, P.; Hirsch, C.; Goldber, A.; Hiatt, H. H.; Glass, J.; Henshaw, H., *N. Eng. J. Med.* **1971**, *285*, 1182.

²⁴¹ McDougall, S. R.; Anderson, A. R. A.; Chaplain, M. A. J., *J. Theor. Biol.* **2006**, 241.

6.2. ESTUDIOS DE ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE ASPERGILLIDA A Y B Y ANÁLOGOS

6.2.1 EVALUACIÓN DEL PERFIL DE CITOTOXICIDAD

Las aspergillidas A y B han sido descritas como moderadamente citotóxicas contra las células de linfoma murino L1210 con LD₅₀ de 2.1 µg/mL para la aspergillida B y 71.0 µg/mL para la aspergillida A.¹³⁷ No se llevó a cabo, sin embargo, una caracterización más detallada de su actividad, así como del perfil de selectividad.

Con el fin de caracterizar mejor el perfil biológico de estos dos macrólidos naturales, se ha determinado su citotoxicidad contra cinco líneas de células tumorales humanas: HL 60 (leucemia promielocítica), MDA-MB-231 (carcinoma de pecho), HT1080 (fibrosarcoma), HT29 (adenocarcinoma de colon) y U2OS (osteosarcoma); así como también su efecto sobre un cultivo primario de células endoteliales no transformadas de aorta de bovino (BAE). Los estudios fueron realizados por la empresa Drug Discovery Biotech S.L.

A continuación se hará una breve reseña de los tipos de cánceres sobre los cuales se midieron la citotoxicidad de las aspergillidas y análogos.

a) *Leucemia promielocítica (HL 60)*. Es un subtipo poco común de leucemia mielógena aguda que se caracteriza por una acumulación anormal de granulocitos inmaduros en la médula ósea (véase la figura 6.14), interfiriendo con la producción de células sanguíneas normales y dando como resultado una disminución en la cantidad de glóbulos rojos (anemia) y en el número de plaquetas (trombocitopenia).²⁴⁴

²⁴⁴ http://www.ucsfhealth.org/conditions/acute_myeloid_leukemia/signs_and_symptoms.html

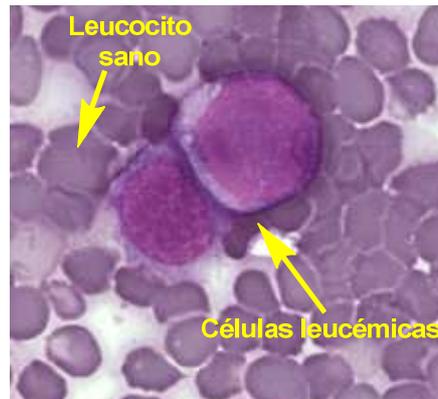


Figura 6.14. Células leucémicas en un frotis de médula ósea.

La leucemia promielocítica (HL 60) representó de un 10% a un 15% de los nuevos casos de leucemia en adultos en los Estados Unidos en el año 2004. Las complicaciones asociadas a esta enfermedad, tales como las hemorragias intracerebrales, explican el que sea una de las más mortales.²⁴⁵

b) *Carcinoma de mama (MDA-MB-231)*, comúnmente conocido como cáncer de mama. Esta enfermedad se caracteriza por el crecimiento desenfrenado de células malignas del tejido mamario (véase la figura 6.15) y es la responsable de cerca de un 16% del total de cánceres que afectan a las mujeres.²⁴⁶

²⁴⁵ Tallman, M. S.; Altman, J. K., *Hematology* **2008**, 391.

²⁴⁶ <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>

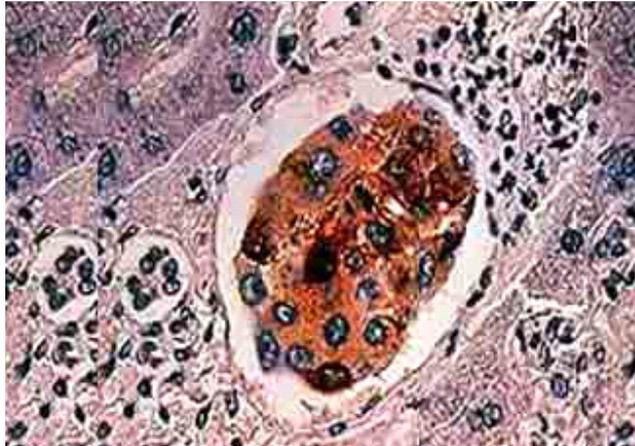


Figura 6.15. Imagen de biopsia que confirma la presencia de células malignas en el cáncer de mama

c) *Fibrosarcoma (HT1080)*. Tumor maligno de los fibroblastos, células encargadas de la síntesis de todas las fibras del tejido conjuntivo. Esta enfermedad es capaz de tener recurrencia y provocar metástasis (véase la figura 6.16). El fibrosarcoma, aunque relativamente raro, puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, más comúnmente en el retroperitoneo, los muslos, las rodillas y las extremidades distales, siendo poco común en la región de cabeza y cuello. Los fibrosarcomas constituyen alrededor del 1% de todos los tumores malignos que afectan a los seres humanos. Generalmente tienen un mal pronóstico y la supervivencia global es del 20-35% en un período de 5 años.²⁴⁷

²⁴⁷ Wadhwan, V.; Chaudhary, M. S.; Gawande, M., *Case Report* **2010**, 21, 295.

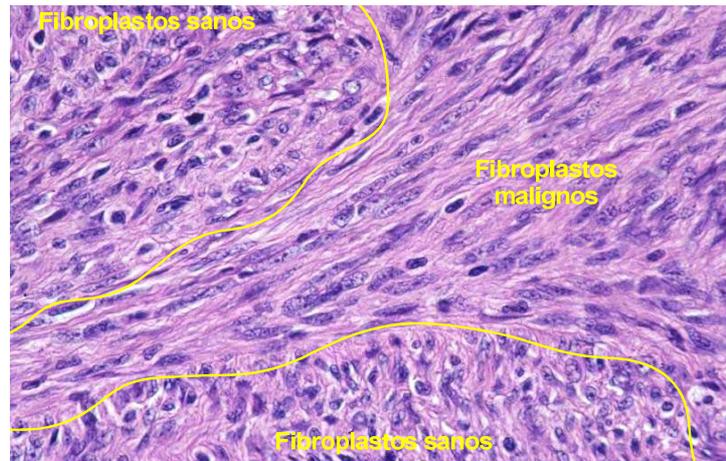


Figura 6.16. Microfotografía donde se muestra el patrón en forma de espiga típico en fibrosarcomas con alto grado de células fusiformes.

d) *Adenocarcinoma de colon (HT29)*, también llamado cáncer de colon o colorrectal. Incluye cualquier tipo de neoplasias del colon, recto y apéndice. Muy probablemente, más del 95% de este tipo de cánceres surgen a partir de un pólipo adenomatoso²⁴⁸ (véase la figura 6.17).

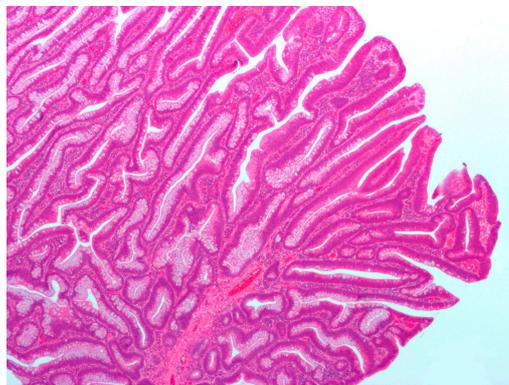


Figura 6.17. Microfotografía de un pólipo adenomatoso con alto riesgo de transformación en tumor canceroso.

²⁴⁸ (a) Bond, J. H., *Semin. Gastrointest. Dis.* **2000**, 11, 176. (b) Bond, J. H., *Endoscopy* **2003**, 35, 27.

El cáncer de colon causa aproximadamente unas 610.000 muertes a nivel mundial cada año según la Organización Mundial de la Salud (OMS).²⁴⁹

e) *Osteosarcoma (U2OS)*. Es un tumor canceroso óseo maligno que se origina en las células osteoblásticas de la cubierta externa del hueso (véase la figura 6.18). Generalmente se desarrolla durante el periodo de rápido crecimiento del cuerpo (adolescencia), lo que lo convierte en el octavo cáncer más común entre los cánceres infantiles, comprendiendo el 2.4% de los pacientes pediátricos con algún tipo de cáncer. El osteosarcoma U2OS es también el responsable de aproximadamente el 20% de los cánceres de hueso.²⁵⁰

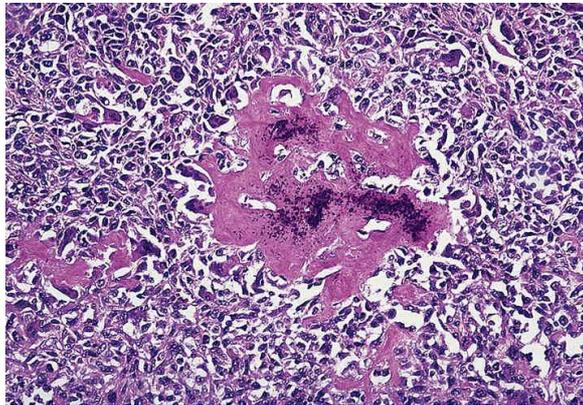


Figura 6.18. Osteosarcoma extraesquelético con un nido central de hueso neoplásico.

Además del estudio de citotoxicidad, también se han efectuado estudios de actividad sobre *células endoteliales de aorta de bovino no transformadas (BAE, véase la figura 6.19)*.²⁵¹ Estas células juegan un papel crítico en la homeóstasis cardíaca. Los cambios en la estructura y función de las células endoteliales se han relacionado con enfermedades vasculares tales como

²⁴⁹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>

²⁵⁰ Ottaviani, G.; Jaffe, N., *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma*. Springer US, New York, **2009**.

²⁵¹ http://www.cellapplications.com/product_desc.php?id=89

trombosis,²⁵² arteroesclerosis²⁵³ e hipertension²⁵⁴. Las células BAE se emplean en la medición *in vitro* de la actividad antiangiogénica de fármacos.



Figura 6.19. Células BAE vistas a través de un microscopio.

La evaluación de la actividad citotóxica y antiangiogénica se midió en los compuestos que se indican en la figura 6.20. Enmarcada en azul está la aspergillida A y derivados. En el recuadro verde se ha incluido a la aspergillida B y derivados y en el recuadro rojo los análogos **4.15** y **4.16**.

²⁵² (a) Jaffe, E. A.; *N. Engl. J. Med.* **1977**, 296, 377. (b).Mason, R. G.; Sharp, D.; Chuang, H. Y. K.; Mohammad, S. F., *Arch. Pathol. Lab. Med.* **1977**, 101, 61.

²⁵³ Ross, R. N., *Nature* **1993**, 362, 801.

²⁵⁴ Ryan, U. S., *Handbook of Physiology: The Respiratory System*, **1985**, Am. Physiol. Soc.

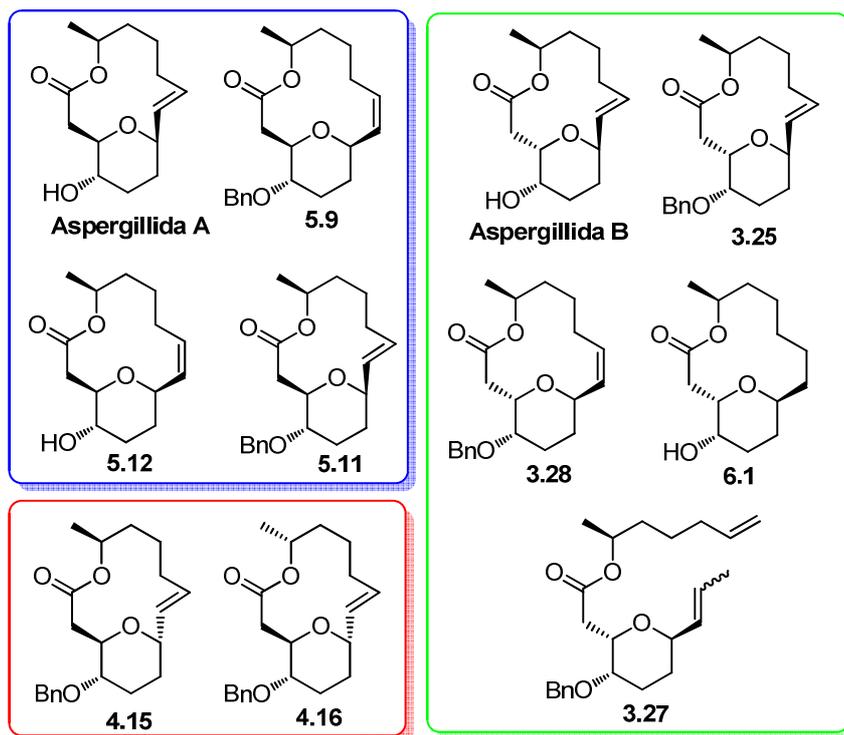
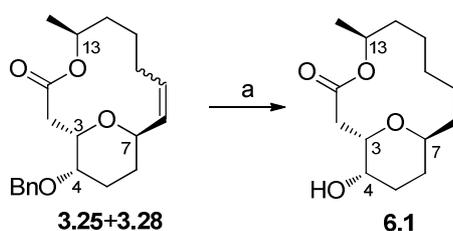


Figura 6.20. Estructuras de las aspergillidas A, B y análogos.

Todos los compuestos de la figura 6.20 fueron preparados en las síntesis de las aspergillidas A y B, a excepción del compuesto **6.1** que se obtuvo mediante hidrogenación catalítica de la mezcla de lactonas estereoisoméricas **3.25/3.28** (véase el esquema 6.1).



Esquema 6.1

Reactivos y condiciones: (a) Pd/C (10% molar), H₂, AcOEt, t.a., 2 h (95%).

6.2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 6.1 se muestran los resultados de las pruebas de citotoxicidad para las distintas líneas celulares analizadas.

Tabla 6.1. Actividad citotóxica IC₅₀ (µg/mL) de las Aspergillias A, B y análogos

Compuesto	IC50 (µg/mL)					
	HL-60	MDA-MB-231	HT-1080	HT-29	U2OS	BAE
B	32.8±7.6	62.8±6.5	45.0±4.5	64.3±1.5	54.5±6.6	60.6±6.5
3.25	12.3±1.5	46.7±5.7	48.1±2.7	54.6±5.1	53.8±4.1	33.4±3.0
3.28	11.4±0.2	77.4±19.0	60.3±2.1	51.3±2.8	72.8±5.2	41.7±4.7
A	81.2±17.5	99.0±7.9	84.3±13.7	107.7±9.3	>100	>100
5.11	12.3±0.3	18.5±2.6	27.9±2.9	31.3±2.9	22.8±3.7	34.3±2.2
5.12	1.8±0.2	2.9±0.2	6.5±0.4	6.7±0.8	4.2±0.9	7.7±1.3
5.9	6.7±0.9	16.2±2.2	19.7±3.3	20.4±0.8	18.3±3.5	21.5±2.4
4.15	7.5±1.0	51.9±8.0	56.0±10.3	37.6±2.6	62.5±10.1	55.5±5.1
4.16	6.8±0.6	12.8±2.8	21.6±2.8	20.7±1.9	16.7±3.5	23.0±1.4
3.27	7.9±0.2	22.9±3.6	15.1±2.2	30.2±3.2	24.9±3.7	26.4±3.9
6.1	62.8±10.9	71.2±10.2	92.3±13.3	95.0±8.7	>100	>100

De los datos de la tabla 6.1 se puede deducir lo siguiente:

- 1) La aspergillida A es el compuesto que presenta la más baja citotoxicidad para todas las líneas celulares.
- 2) La aspergillida B es por lo menos 1,5 veces más activa que la aspergillida A para todas las líneas celulares analizadas.
- 3) Todos los compuestos mostraron su mayor actividad sobre la línea celular HL-60 (leucemia humana).
- 4) La mayoría de los análogos sintéticos se mostraron más activos que los compuestos naturales (aspergillidas A y B).
- 5) Los mejores resultados se obtuvieron con el compuesto **5.12**, el Z-análogo de la aspergillida A. Este compuesto presentó la mayor citotoxicidad en todas las líneas celulares analizadas, especialmente en la línea celular de

leucemia humana, siendo 18 veces más citotóxico que la aspergillida B y 45 veces más citotóxico que la aspergillida A. En la línea celular de cáncer de mama se mostró 24 veces más citotóxico que la aspergillida B y 34 veces más citotóxico que la aspergillida A.

6) En comparación con el compuesto **5.12** (Z-aspergillida A), el compuesto **6.1** (dihidroaspergillida B) exhibió poca citotoxicidad.

7) Los compuestos **3.25** y **3.28**, que se pueden considerar derivados O-bencilados de aspergillida B, mostraron un nivel de citotoxicidad similar al de este producto natural, excepto en las líneas celulares HL-60 en la cuales fueron entre 2.5 y 3 veces más activos que la aspergillida B.

8) Los compuestos **5.9** y **5.11**, que se pueden considerar derivados O-bencilados de aspergillida A, mostraron ser, al menos, tres veces más activos que este producto natural en todas las líneas celulares estudiadas.

9) El éster **3.27** se mostró más activo que las lactonas **3.25** y **3.28** en todas las líneas celulares ensayadas.

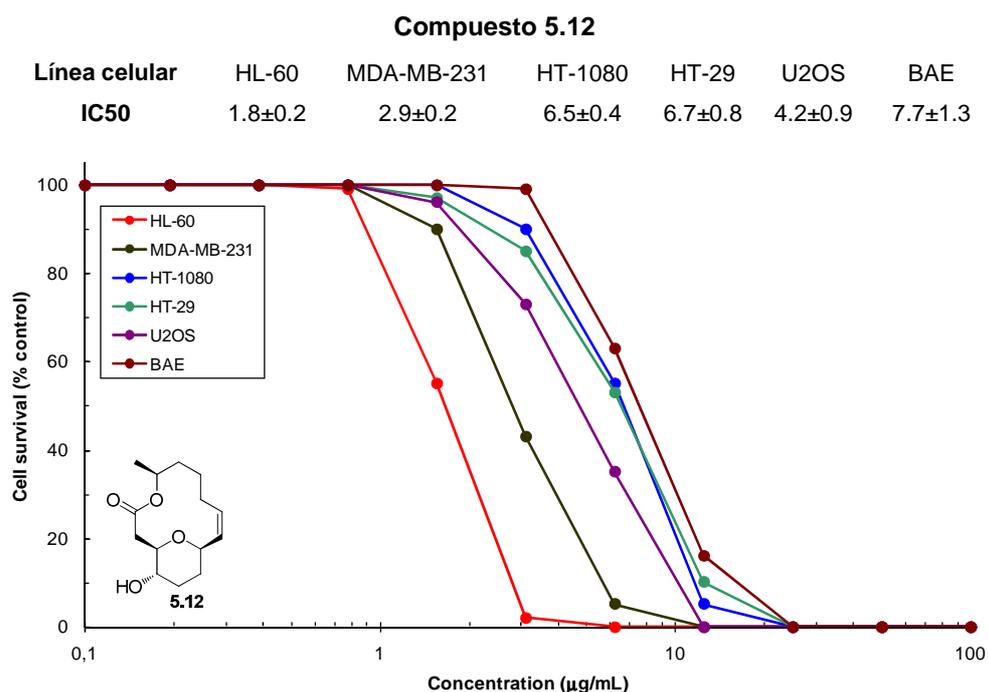
10) La lactona **5.12** (Z-aspergillida A) también fue el compuesto que mostró una mayor actividad antiangiogénica.

6.2.3. GRÁFICAS DE CITOTOXIDAD (dosis vs respuesta)

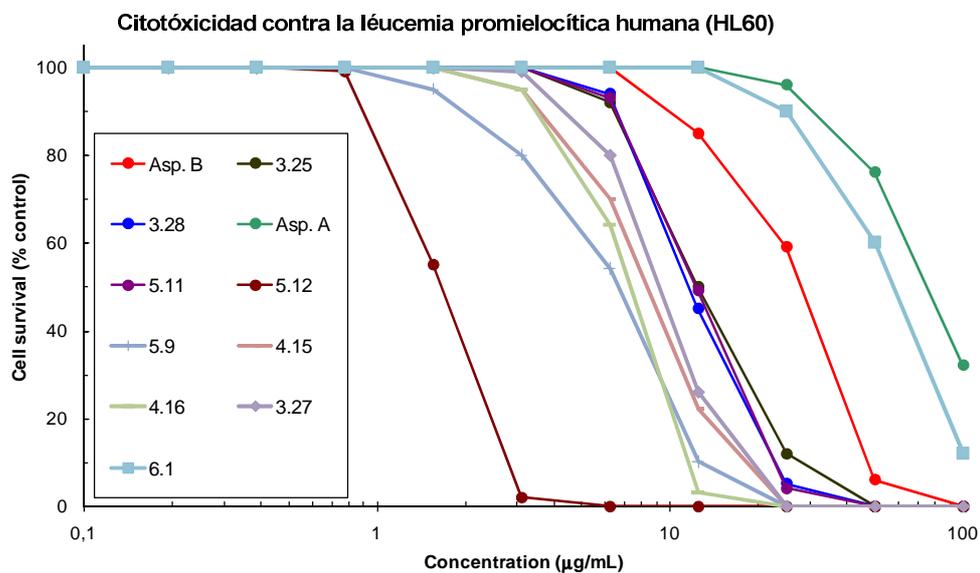
La curva de supervivencia/dosis es la gráfica que resulta al representar los valores de la fracción de supervivencia de las células tumorales en función de la dosis suministrada.

Estas gráficas permiten una fácil visualización de la línea tumoral para la cual el compuesto es más activo. Como se ha señalado en el apartado anterior, todos los compuestos mostraron su mayor actividad citotóxica en la línea HL-60, siendo el más activo de todos el compuesto **5.12** (Z-aspergillida A).

En la gráfica 6.1 se representa la citotoxicidad del compuesto **5.12** para cada una de las líneas celulares ensayadas. Se puede observar que la gráfica correspondiente a la línea HL-60 es la más próxima al eje de ordenadas (más a la izquierda), por lo tanto las concentraciones necesarias para conseguir la citotoxicidad son menores que en las otras líneas celulares.

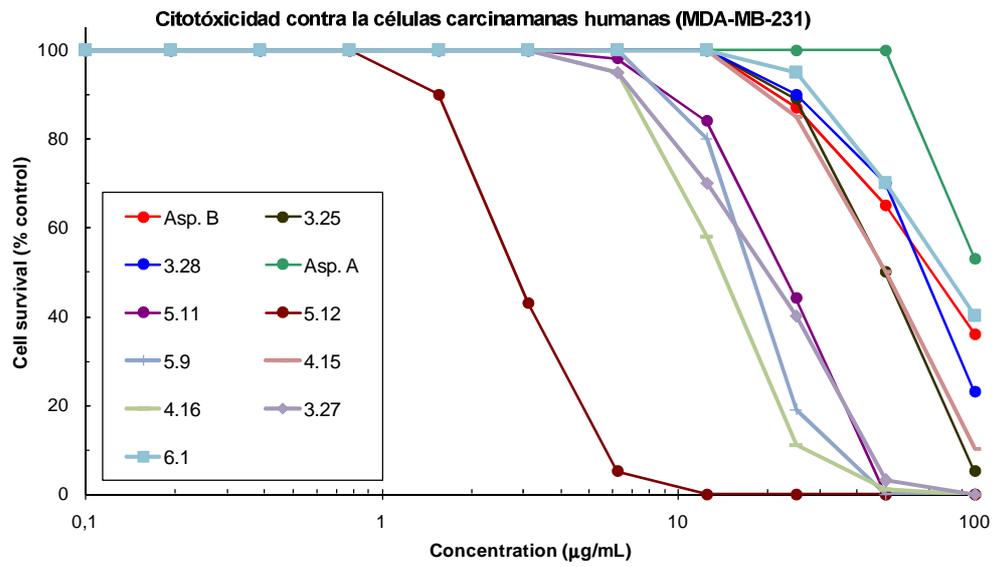


En la gráfica 6.2 se representan las curvas supervivencia/dosis de los compuestos ensayados en la línea tumoral HL60. Se puede observar que el compuesto más citotóxico es el **5.12** (curva más a la izquierda).

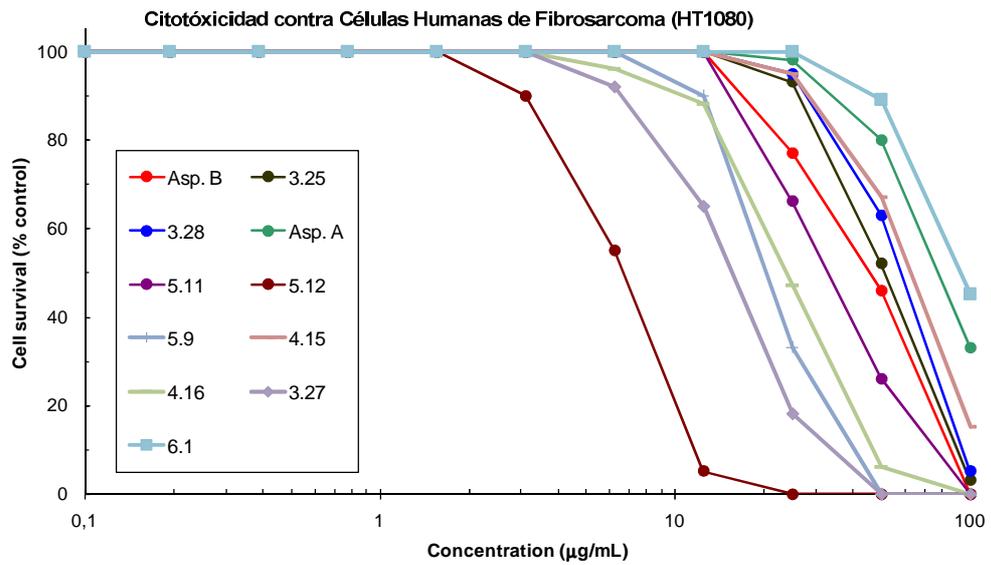


Gráfica 6.2. Citotoxicidad frente a la línea celular HL-60.

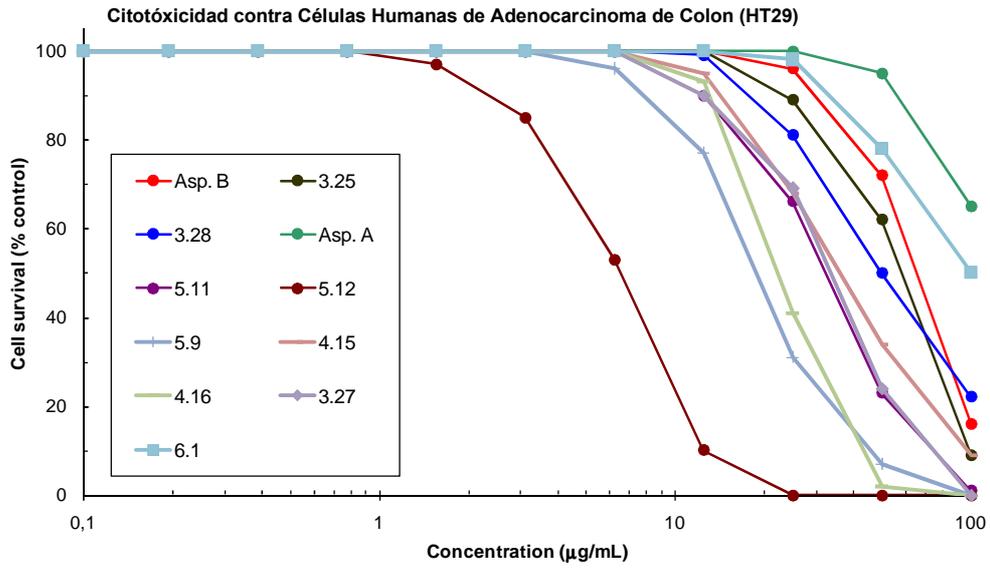
En las siguientes gráficas se representan las curvas supervivencia/dosis de los compuestos frente al resto de las líneas tumorales. En todas las gráficas se aprecia que la curva supervivencia/dosis correspondiente al compuesto **5.12** es la que se encuentra más a la izquierda (compuesto más citotóxico).



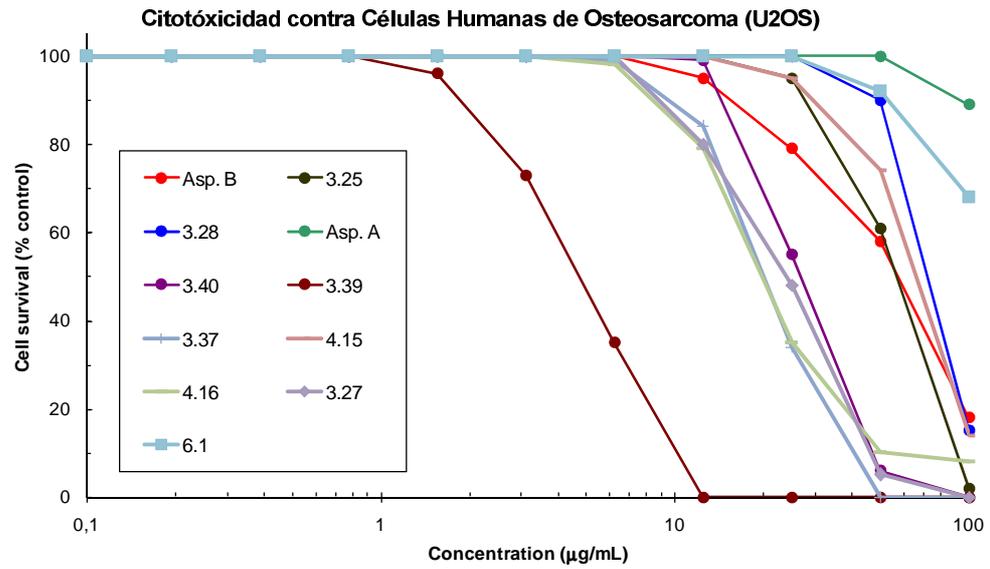
Gráfica 6.3. Citotoxicidad frente a la línea celular MDA-MB-231.



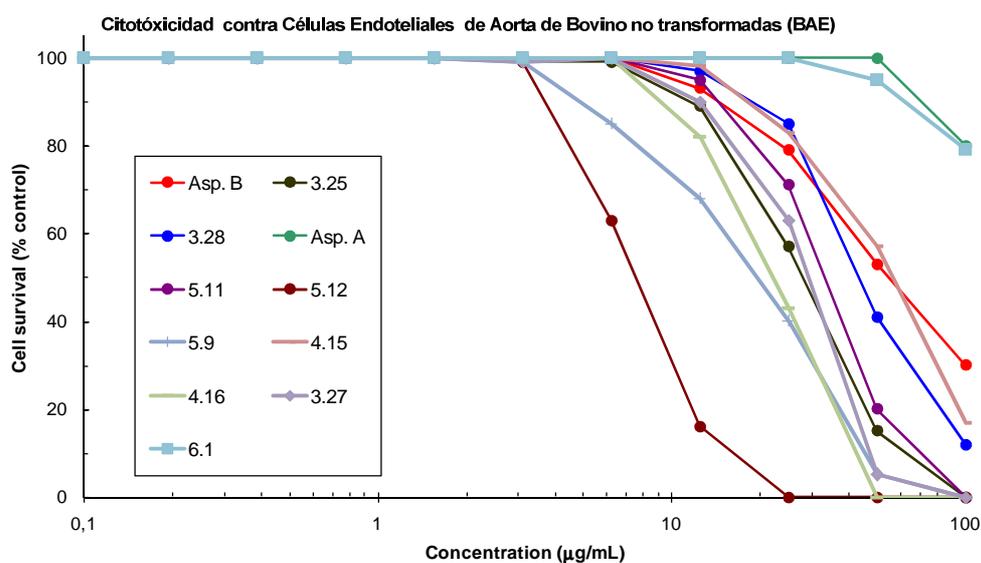
Gráfica 6.4. Citotoxicidad frente a la línea celular HT1080.



Gráfica 6.5. Citotoxicidad frente a la línea celular HT29.



Gráfica 6.6. Citotoxicidad frente a la línea celular U2OS.



Gráfica 6.7. Citotoxicidad frente a la línea celular BAE.

6.2.4. MULTIRRESISTENCIA A FÁRMACOS (MDR)

La resistencia a múltiples fármacos, denominada MDR (del inglés *Multidrug Resistance*) se caracteriza por producir resistencia cruzada a fármacos a los cuales no se ha visto previamente expuesto el tumor. La MDR es una de las principales causas del fracaso de la quimioterapia. El mecanismo de resistencia se debe a una disminución en la acumulación intracelular del fármaco por sobreexpresión de la glicoproteína-P (Gp-P). Esta proteína actúa como una bomba extrusora, dependiente de energía. El flujo se realiza a través de un canal que forma en la membrana plasmática, constituido por doce segmentos transmembranales.²⁵⁵ La acción de la glicoproteína-P impide el efecto del fármaco, al no alcanzar éste los niveles que se necesitan en el interior de la célula para ejercer su efecto citotóxico (véase la figura 6.21).²⁵⁶

²⁵⁵ Hall, M. D.; Handley, M. D.; Gottesman, M. M., *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, 30, 546.

²⁵⁶ Sheps, J. A.; Ling, V., *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* **2007**, 453, 545. (b) Szakács, G. Paterson, J. K.; Ludwig, J. A.; Booth-Genthe, C.; Gottesman, M. M., *Nature* **2006**, 5, 219.

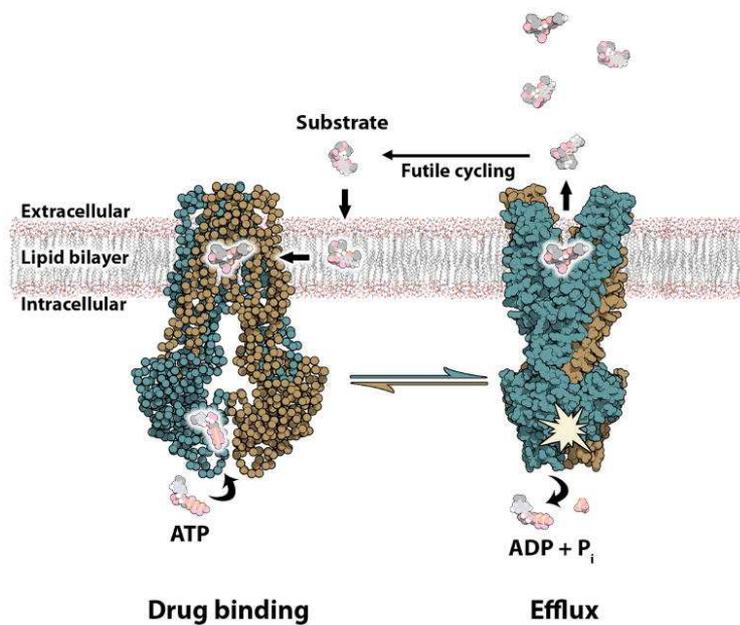
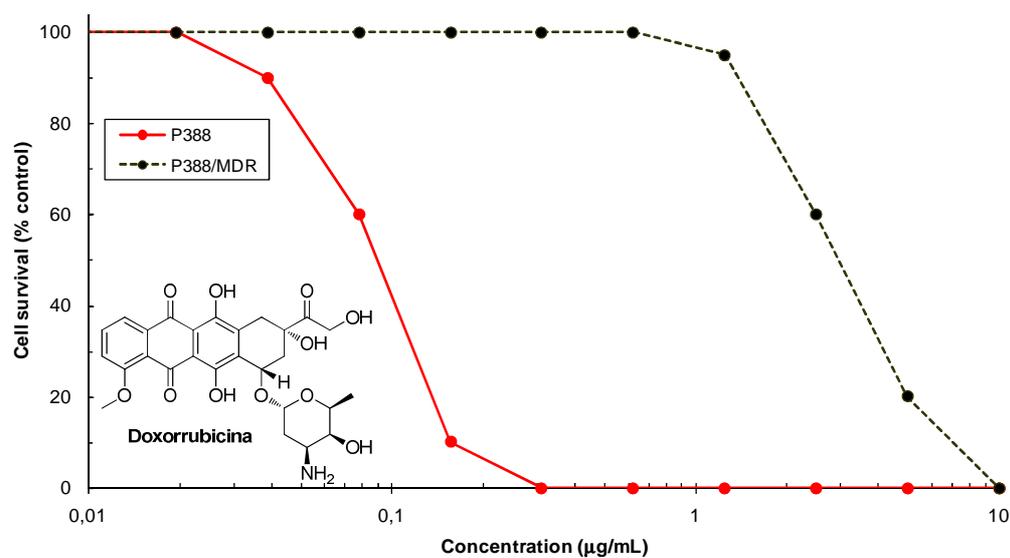


Figura 6.21. Sobreexpresión de la glicoproteína P (Pgp)

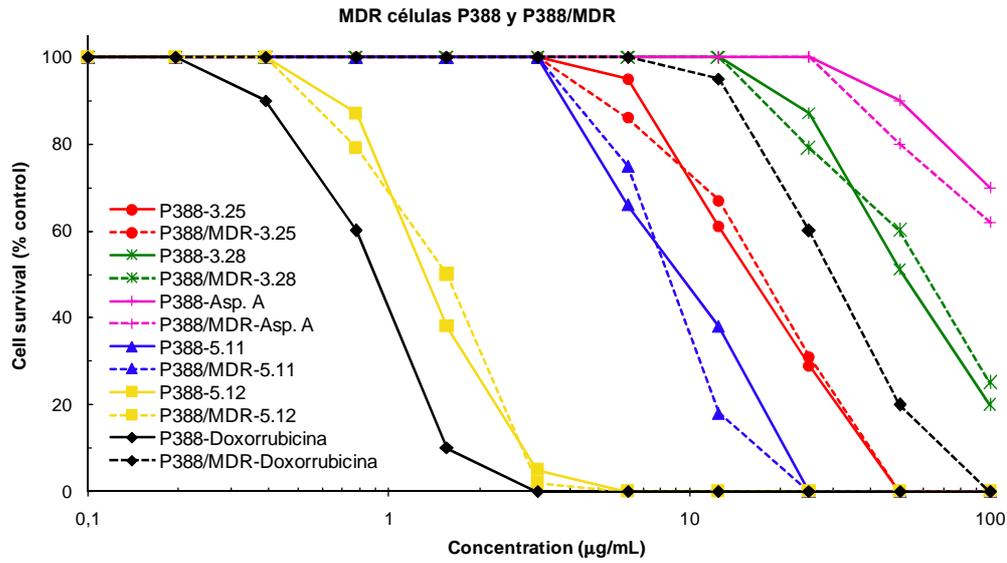
6.2.4.1. PRUEBAS DE MULTIRRESISTENCIA EN ASPERGILLIDAS A, B Y ANÁLOGOS

La línea celular resistente de leucemia murina P388 (denominada P388/MDR) muestra una sobreexpresión del gen de la glicoproteína P. En la gráfica 6.8 se representan las curvas de supervivencia/dosis de la línea celular P388 y la línea celular P388/MDR frente a doxorubicina. Se puede apreciar que para lograr los mismos efectos de citotoxicidad, la línea celular P388/MDR necesita una concentración de fármaco unas 25 veces mayor que la línea no multirresistente P388.

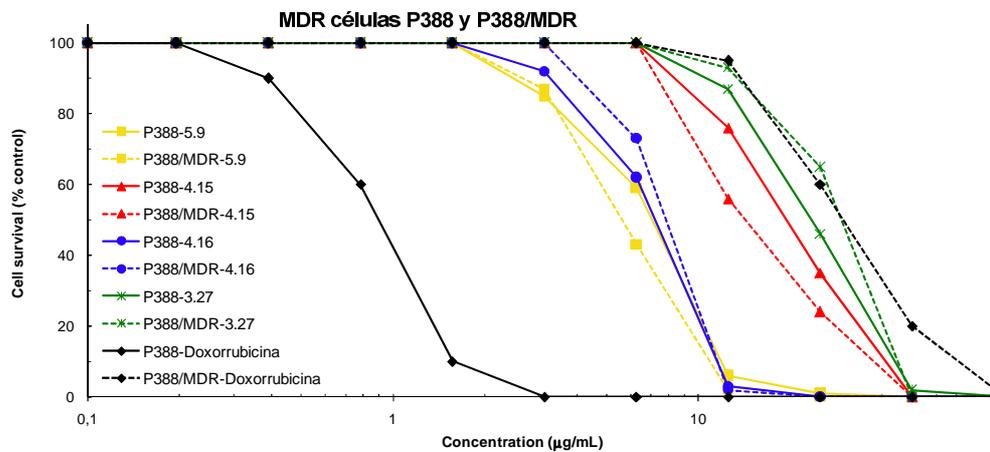


Gráfica 6.8. Prueba de MDR de la doxorubicina sobre células P388/MDR.

A fin de obtener datos MDR de las aspergillidas A, B y análogos, se han llevado a cabo ensayos de citotoxicidad de estos compuestos en la línea parental P388 y la línea multiresistente P388/MDR. En las gráficas 6.9 y 6.10 se indican los resultados obtenidos (la línea continua representa las células P388 y la línea punteada representa a las células resistentes P388/MDR).



Grafica 6.9. Prueba de MDR para 3.25, 3.28, aspergillida A, 5.11, 5.12 y doxorrubicina.



Grafica 6.10. Prueba de MDR para 5.9, 4.15, 4.16, 3.27 y doxorrubicina.

En las curvas dosis-respuesta se observa que, al contrario de lo que ocurre con el compuesto antitumoral doxorrubicina (mucho más activo en células P388 que en P388/MDR), las aspergillidas y análogos muestran una

actividad citotóxica similar en ambas líneas celulares. Quizá esto signifique que la interacción entre estos productos y su receptor es de tipo covalente.²⁵⁷

²⁵⁷ Buey, R. M.; Calvo, E.; Barasoain, I.; Pineda, O.; Edler, M. C.; Matesanz, R.; Cerezo, G.; Vanderwal, C. D.; Day, B. W.; Sorensen, E. J.; López, J. A.; Andreu, J. M.; Hamel, E.; Díaz, J. F., *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 117.

6.3. CONCLUSIONES

1) Todos los compuestos ensayados mostraron su mayor actividad en la línea celular HL-60, lo que sugiere una posible utilidad como medicamentos antileucémicos, muy especialmente en el caso de la lactona **5.12**, que muestra una actividad citotóxica comparable a la de la fludarabina (medicamento de uso clínico).²⁵⁸

2) Las pruebas de multirresistencia a fármacos (MDR) han demostrado que las aspergillidas A, B y análogos no muestran MDR, por lo que podrían ser de aplicación en aquellos casos en los cuales el tumor haya desarrollado mecanismo de resistencia.

²⁵⁸ Doğan, A. L.; Doğan, A.; Canpınar, H.; Düzgünçinar, Ö.; Demirpençe, E., *Chemotherapy* **2004**, *50*, 283.

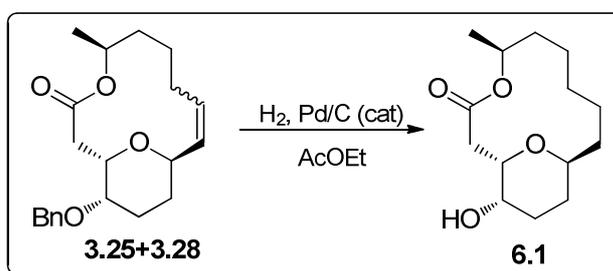
6.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.4.1. TÉCNICAS GENERALES PARA LA SÍNTESIS DEL COMPUESTO 6.1

Véase la sección 3.5.1 en página 75.

6.4.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Síntesis del compuesto 6.1



Una suspensión de Pd/C (10 mg, 10% molar) en EtOAc seco (1 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió, vía jeringa, una disolución de la mezcla **3.25/3.28** (17 mg, 0.05 mmol) en EtOAc (2 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Acabado este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (7:3), obteniéndose 12 mg (95%) del compuesto **6.1**, como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -28.1$ ($c = 0.1$, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) $\delta = 5.02$ (1H, m), 4.20 (1H, br d, $J \sim 11.3$ Hz), 3.94 (1H, br dd, $J \sim 11, 6$ Hz), 3.60 (1H, m), 2.66 (1H, br t, $J \sim 13$ Hz), 2.42 (1H, br d, $J \sim 13$ Hz), 2.15–2.05 (3H, br m), 1.90–1.75 (2H, br m), 1.75–1.50 (6H, br m), 1.40–1.20 (4H, br m, solapamiento del doblete del metilo), 1.20 (1H, m).

RMN ¹³C (125 MHz) $\delta = 170.7$ (C), 75.1, 69.8, 69.4, 66.8 (CH), 39.3, 32.9, 26.6, 26.0, 25.6, 25.1, 23.9, 21.6 (CH₂), 20.0 (CH₃).

IR ν_{\max} 3450 cm^{-1} (br, OH), 1735 cm^{-1} (C=O).

HR FABMS m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, 279.1572; encontrado, 279.1575 [M+Na⁺].

6.4.3. MATERIALES Y MÉTODOS DE LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS

6.4.3.1. Materiales

Los medios de cultivo celular fueron adquiridos a Gibco (Grand Island, NY, EE.UU.) y Cambrex (Walkersville, MD, EE.UU.). El suero fetal bovino (FBS) se adquirió de Harlan-Seralab (Belton, Reino Unido).

Los suplementos y otros productos químicos que no figuran en esta sección se compraron a Sigma Chemicals Co. (St. Louis, Missouri, EE.UU.).

Los plásticos para el cultivo celular fueron facilitados por NUNC (Roskilde, Dinamarca).

Las aspergillidas A, B y análogos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se almacenaron a -20°C hasta su uso.

6.4.2.2. Cultivos Celulares

Las células endoteliales de aorta de bovino (BAE) fueron obtenidas por digestión con colagenasa y mantenidas en un medio de Dulbecco's Eagle's modificado (DMEM) que contiene glucosa (1 g/L), glutamina (2 mM), penicilina (50 UI/mL), estreptomycin (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$), y amfotericina (1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$); suplementado con un 10% de SFB.

Todas las líneas celulares de cáncer que se usaron en este estudio fueron adquiridos de la American Type Culture Collection (ATCC).

Las células humanas de fibrosarcoma HT1080 se mantuvieron en DMEM que contenía glucosa (4.5 g/L), glutamina (2 mM), penicilina (50 UI/mL), estreptomycin (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$), y amfotericina (1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) suplementado con FBS al 10%.

Las células humanas HT29 (adenocarcinoma de colon) y las células de osteosarcoma OS-U2 se mantuvieron en medio McCoy's 5A que contiene glutamina (2 mM), penicilina (50 UI/mL), estreptomycin (50 µg/mL), y amfotericina (1.25 µg/mL), suplementado con 10% de SFB.

Las células de cáncer de mama humano (carcinoma MDA-MB-231) y las células humanas de la leucemia promielocítica HL60 se mantuvieron en medio RPMI1640 que contiene glutamina (2 mM), penicilina (50 UI/mL), estreptomycin (50 µg/mL), y amfotericina (1.25 µg/mL), suplementado con 10 y 20% de SFB, respectivamente.

6.4.2.3. Ensayos de citotoxicidad

La técnica de reducción del colorante bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en microplacas de 96 pozos²⁵⁹ fue llevada a cabo por la empresa Drug Discovery Biotech S.L. (Málaga, España).

3×10^3 de células BAE o 2×10^3 de células tumorales en un volumen total de 100 µL de sus respectivos medios de cultivo se incubaron con diluciones seriadas de los compuestos ensayados. Después de 3 días de incubación (37 °C, 5% de CO₂ en un ambiente húmedo) se añadieron 10 µL de MTT (5 mg/mL en PBS) a cada pocillo y la placa se incubó durante 4 h (37 °C). El formazán resultante se disolvió en 150 µL de una disolución de HCl/2-propanol 0,04 N y se leyó a 550 nm. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado. El IC₅₀ se calculó en base a la concentración del compuesto con un 50% de supervivencia celular.

²⁵⁹ Mosmann, T., *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.

7. SÍNTESIS DE ESTAGONÓLIDO G

7. SÍNTESIS DE ESTAGONÓLIDO G

7.1. INTRODUCCIÓN

La planta *Cirsium arvense*, popularmente conocida como cardo cundidor, es una especie perenne nativa de toda Europa y norte de Asia. Esta planta, calificada de maleza o mala hierba, causa problemas al sector agrícola y al ecosistema natural.²⁶⁰ La planta no se ve afectada por el control mecánico de las malezas, volviendo a crecer a partir de las plantas recién cortadas.²⁶¹ Debido a las restricciones en la aplicación de herbicidas químicos,²⁶² se han llevado a cabo investigaciones en todo el mundo para encontrar nuevas alternativas eficaces y ecológicamente benignas a fin de controlar su crecimiento en las zonas dedicadas al cultivo intensivo de cereales.²⁶³ Una posible vía de erradicación de esta maleza se basa en su control biológico mediante el empleo de agentes patógenos bióticos, tales como bacterias, hongos, micoplasmas, nemátodos y virus. Sin embargo, al ser éstos también organismos vivos, su eficacia depende de las condiciones medioambientales. Una alternativa al empleo de agentes patógenos bióticos es la utilización como herbicidas de los metabolitos fitotóxicos (fitotoxinas) segregados por los microorganismos.²⁶⁴

El género *Stagonospora* comprende varios centenares de especies de hongos, muchos de las cuales son patógenos de plantas. Entre esta clase de hongos cabe mencionar a *Stagonospora cirsii*, causante de una enfermedad que provoca manchas y deformaciones en las hojas de la especie *C. arvense*²⁶⁰ (véase la figura 7.1).

²⁶⁰ Gasich, E. L.; Berestetskiy, A. O., *Agronomy Research* **2006**, *4*, 171.

²⁶¹ Mikhailova, N. F.; Tarasov, A. V., *Bot. J.* **1989**, *74*, 509.

²⁶² Donald, W. W., *Rev. Weed Sci.* **1990**, *5*, 193.

²⁶³ Charudattan, R.; Dinoor, A., *Crop Protection* **2000**, *9*, 691.

²⁶⁴ (a) Kenfield, D.; Bunkers, G.; Strobel, G.; Sugawara, F., *In Phytotoxins and Plant Pathogenesis*; Graniti, A., Durbin, R. D., Ballio, A., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, **1989**. (b) Evidente, A.; Abouzeid, M. A., *In Handbook of Sustainable Weed Management*; Singh, H. P.; Batish, D. R.; Kohli, R. K., Eds.; The Haworth Press Inc.: New York, **2006**. (c) Evidente, A., *In Natural Products for Pest Management*; Rimando, A. M.; Duke, S. O., Eds.; ACS: Washington, DC; ACS Symposium Series 927, **2006**.



Cirsium arvense sano



C. arvense infectado por *S. cirsii*

Figura 7.1. Fotografías de *C. arvense* sano y de la misma planta infectada por el hongo *Stagonospora cirsii*.

La actividad fitotóxica del hongo *S. cirsii* se demostró al desarrollar un micoherbicida con los picnidios del hongo.²⁶⁵ También se ha demostrado que los cultivos del hongo “*in vitro*” producen fitotoxinas que afectan a las hojas y las raíces de *C. arvense*.²⁶⁶

El principal metabolito fitotóxico producido por *S. cirsii* en cultivos líquidos fue aislado por A. Berestetskiy y colaboradores en el año 2007, quienes denominaron al nuevo compuesto estagonólido (posteriormente redenido estagonólido A) y le asignaron la estructura que se indica en la figura 7.2.^{140,267}

²⁶⁵ Berestetskiy, A.; Gagkaeva, T. Y.; Gannibal, Ph. B.; Gasich, E. L.; Kungurtseva, O. V.; Mitina, G. V.; Yuzikhin, O. S.; Bilder, I. V.; Levitin, M. M., *Proceedings of 13th European Weed Research Society Symposium*, Bari, Italy, June 19-23, **2005**, Abstr. 7.

²⁶⁶ Mitina, G. V.; Yuzikhin, O. S.; Kozlov, I. D.; Berestetskiy, A., *Proceedings of 13th European Weed Research Society Symposium*, Bari, Italy, June 19-23, **2005**, Abstr. 217.

²⁶⁷ Yuzikhin, O.; Mitina, G.; Berestetskiy, A., *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 7707.



Figura 7.2. Estructura del estagonólido aislado de cultivos líquidos del *S. cirsii*.

Más recientemente, en el año 2008, Evidente y colaboradores publicaron la elucidación estructural y la actividad biológica de seis nuevos nonenólidos aislados de extractos de cultivos sólidos de *S. cirsii*. Las estructuras de estos nuevos metabolitos, denominados estagonólidos B-F, se describen en la figura 7.3.¹⁴¹

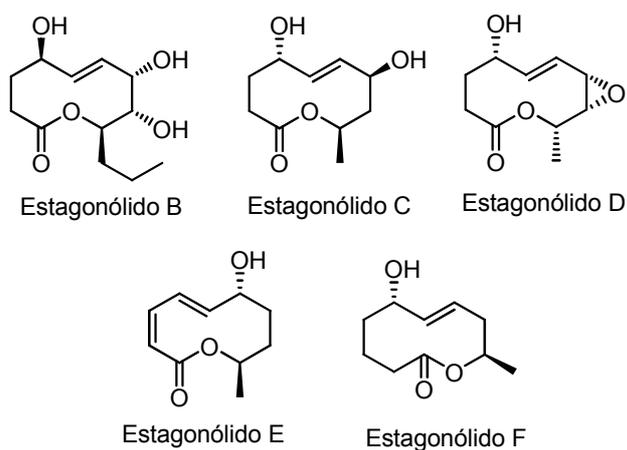


Figura 7.3. Estructuras de los estagonólidos B-F.

En una investigación posterior llevada a cabo sobre cultivos sólidos de *S. cirsii*, Evidente y colaboradores identificaron y caracterizaron los tres nuevos estagonólidos G-I,¹⁴² así como modiólido A (véase figura 7.3). Este compuesto

ya había sido aislado en el año 2003 de *Paraphaeosphaeria* sp., un hongo obtenido del molusco *Modiolus auriculatus* (mejillón caballo).²⁶⁸

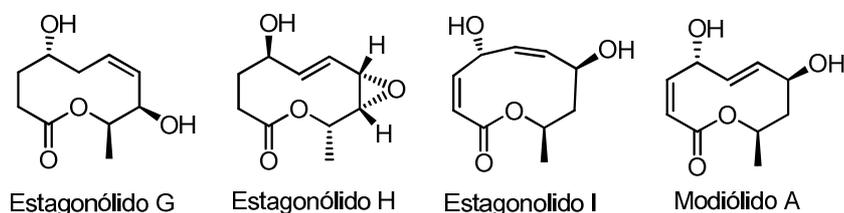


Figura 7.4. Estructuras de los estagonólidos G-I y del modiólido A.

Las pruebas de zootoxicidad de los estagonólidos A-F se midieron en cultivos del protozoo ciliado *Colpoda steini*,²⁶⁹ que fueron tratados con disoluciones al 4% de cada uno de estos metabolitos. Después de 3 de minutos el número de células inmóviles fue del 100%, lo que demostraba la fuerte zootoxicidad de los estagonólidos A-F.¹⁴¹

La fitotoxicidad de los estagonólidos G-I y del modiólido A se midió mediante rociado de hojas de *C. arvense* con disoluciones que contenían una concentración de 1 mg/mL de cada uno de los metabolitos. En estos ensayos el estagonólido H demostró ser el más fitotóxico, bastando una concentración de 30 $\mu\text{g/mL}$ ($\sim 1,5 \times 10^{-4}\text{M}$) para provocar lesiones en las hojas de *C. arvense*.¹⁴¹ Esta concentración coloca al estagonólido H en un nivel de fitotoxicidad similar al del estagonólido.²⁶⁷

El estagonólido I y el modiólido A fueron significativamente menos activos que el estagonólido H, mientras que el estagonólido G no mostró fitotoxicidad alguna¹⁴¹ (véase la figura 7.5).

²⁶⁸ Tsuda, M.; Mugishima, T.; Komatsu, K.; Sone, T.; Tanaka, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J., *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 412.

²⁶⁹ GOST 13496.7-97., *In Methods for the Determination of Toxicity*; Standards Publishing House: Moscow, Russia, **1997**.

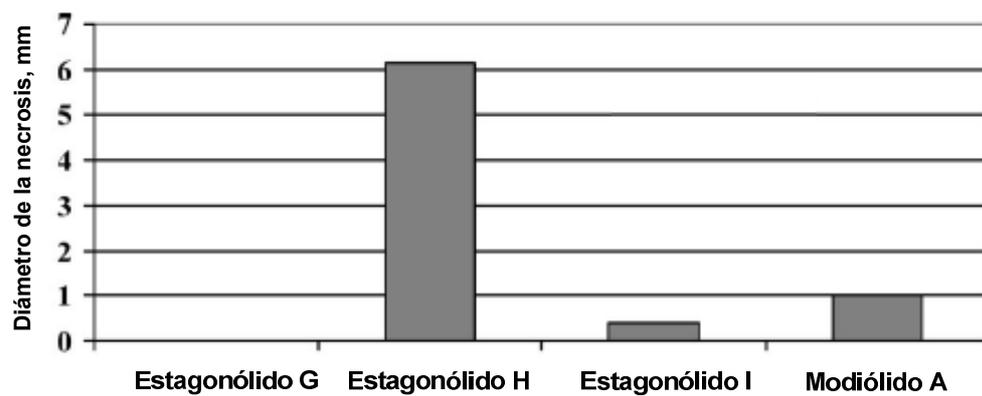


Figura 7.5. Fitotoxicidad de los estagonólidos G-I y del modiólido en el bioensayo sobre las hojas del *C. arvense* (48 horas después de la aplicación).

7.2. ANTECEDENTES SINTÉTICOS DEL ESTAGONÓLIDO G

Como se ha explicado anteriormente, una de las líneas de investigación de nuestro grupo está enfocada a la síntesis de lactonas de origen natural. En el marco de esta línea de investigación, se decidió emprender la síntesis del estagonólido G. A principios del año 2010, cuando se iniciaron los estudios sintéticos encaminados a la síntesis de dicho compuesto, únicamente se habían publicado las síntesis de los estagonólidos C²⁷⁰ y F.²⁷¹

En el año 2010 se publicaron nuevas síntesis de varios estagonólidos, concretamente del estagonólido A,²⁷² del B²⁷³ y del E.²⁷⁴ En el año 2011, ya en el periodo de redacción de esta Tesis Doctoral, se publicó una nueva síntesis de estagonólido F.²⁷⁵

Cuando estaba a punto de concluirse la síntesis del estagonólido G, el grupo de J. S. Yadav publicó una síntesis de este metabolito,²⁷⁶ que se basaba en la construcción del anillo lactónico mediante un proceso de esterificación del ácido **97** con el alcohol **98**, seguida de reacción de metátesis ciclante (esquema 7.1). Los compuestos de partida que usó el grupo de Yadav para la síntesis del ácido **97** y del alcohol **98** fueron 1,4-butanodiol **99** y el diacetónido de D-glucosa **100**, respectivamente.

²⁷⁰ (a) Mohapatra, D. K.; Dash, U.; Naidu, P. R.; Yadav J. S., *Synthesis* **2009**, 2129. (b) Jana, N.; Mahapatra, T.; Nanda, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2622.

²⁷¹ Perepogu, A. K.; Raman D.; Murty U. S. N.; Rao V. J., *Bioorg. Chem.* **2009**, *37*, 46.

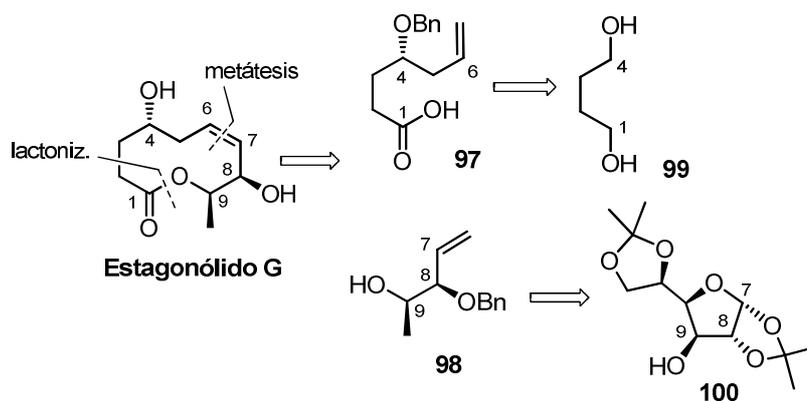
²⁷² (a) Srihari, P.; Kumaraswamy, B.; Rao, G. M.; Yadav, J. S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 106. (b) Prabhakar, P.; Rajaram, S.; Reddy, D. K.; Shekar, V.; Venkateswarlu, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 216. (c) Mohapatra, D. K.; Somaiah, R.; Rao, M. M.; Caijo, F.; Mauduit, M.; Yadav, J. S., *Synlett* **2010**, 1223. (d) Srihari, P.; Rao, M.; Rao, R. S.; Yadav, J. S., *Synthesis* **2010**, 2407.

²⁷³ (a) Giri, A. G.; Mondal, M. A.; Puranik V. G.; Ramana, C. V., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 398. (b) Srihari, P.; Kumaraswamy, B.; Somaiah, R.; S. Yadav, J. S., *Synthesis* **2010**, 1039.

²⁷⁴ Sabitha, G.; Padmaja, P.; Reddy, P. N.; Yadav, S. S.; Yadav, J. S., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6166.

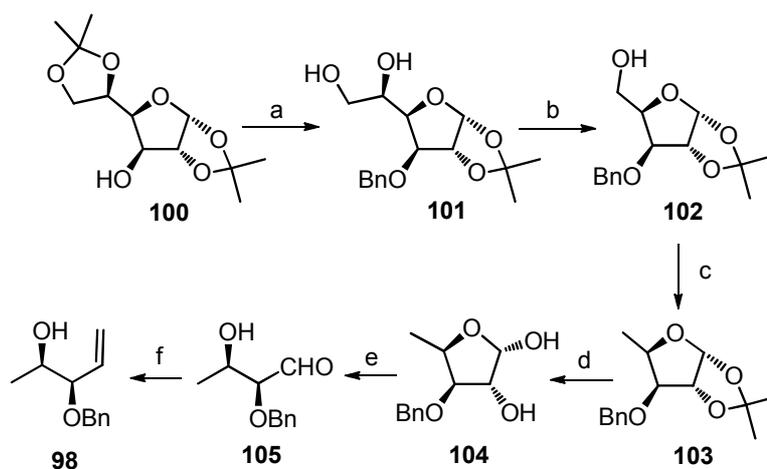
²⁷⁵ Kamal, A.; Reddy, P. V.; Balakrishna, M.; Prabhakar, S., *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 143.

²⁷⁶ Srihari, P.; Kumaraswamy, B.; Bhunia, D. C.; Yadav, J. S., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2903.



Esquema 7.1

La síntesis del estagonólido G de Yadav y colaboradores comenzó con la preparación de la hidroxiolefina **98** a partir del diacetónido de D-glucosa **100** (esquema 7.2).



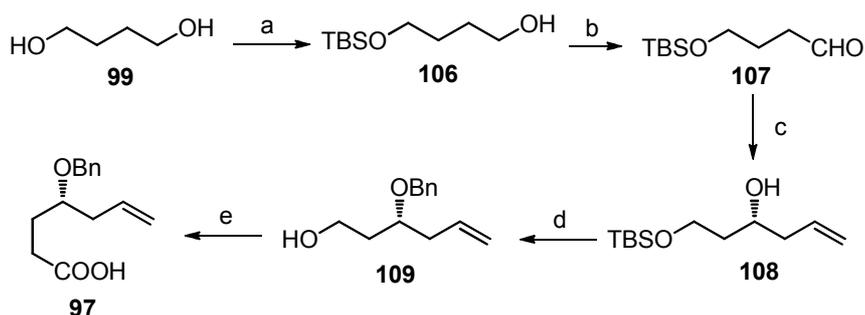
Esquema 7.2

Reactivos y condiciones: (a) (I) NaH, BnBr, DMF, 0°C, 6 h; (II) H₂SO₄ 0.8%, MeOH, 0°C a t.a., 6 h (82%, 2 pasos); (b) NaIO₄, CH₂Cl₂, luego NaBH₄, MeOH (75%); (c) TsCl, Et₃N, DMAP (cat.), CH₂Cl₂, luego LiAlH₄, THF, reflujo, 5 h (78%); (d) H₂SO₄ 5%, THF, 40°C, 10 h (80%); (e) H₅IO₆, AcOEt/H₂O (1:1), t.a., 2 h; (f) CH₃PPh₃l, *t*-BuOK, THF, 0°C a t.a., 2 h (72%, 2 pasos).

El diacetónido de D-glucosa **100** se convirtió en el diol **101** por bencilación del hidroxilo libre seguida de hidrólisis selectiva del acetónido externo. La ruptura oxidante del diol **101**, seguida de reducción del aldehído intermedio, proporcionó el alcohol **102**, que se convirtió en el compuesto **103** por tosilación del hidroxilo primario y desplazamiento reductor con LiAlH_4 .

La hidrólisis de la función acetónido en el compuesto **103** fue seguida de ruptura oxidante del segmento de 1,2-diol. Esta secuencia de reacciones condujo al hidroxialdehído **105**, que fue convertido en la hidroxiolefina **98** por metilación de Wittig. La conversión del diacetónido de D-glucosa **100** en la hidroxiolefina **98** requiere 10 pasos de reacción. En este proceso se aprovechan cuatro de los seis átomos de carbono de aquél (sin contar los seis que forman parte de las dos funciones acetónido) y sólo dos de los cinco estereocentros contenidos en el compuesto **98**.

Para la síntesis del ácido insaturado **97**, Yadav y colaboradores emplearon como compuesto de partida 1,4-butanodiol **99** (esquema 7.3).



Esquema 7.3

Reactivos y condiciones: (a) NaH, TBSCl, THF, t.a., 8 h (92%); (b) PCC, CH_2Cl_2 , de 0°C a t.a., 2 h (75%); (c) alil tri-*n*-butilestannano, (*R*)-BINOL- $\text{Ti}(\text{OiPr})_2$ (cat), tamices 4Å, CH_2Cl_2 , -15°C , 40 h (75%); (d) NaH, BnBr, TBAI, THF, 0°C , 3 h (93%); (e) (I) TBAF, THF, de 0°C a t.a., 3 h; (II) TEMPO, BAIB, $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), t.a., 2 h (76%, 2 pasos).

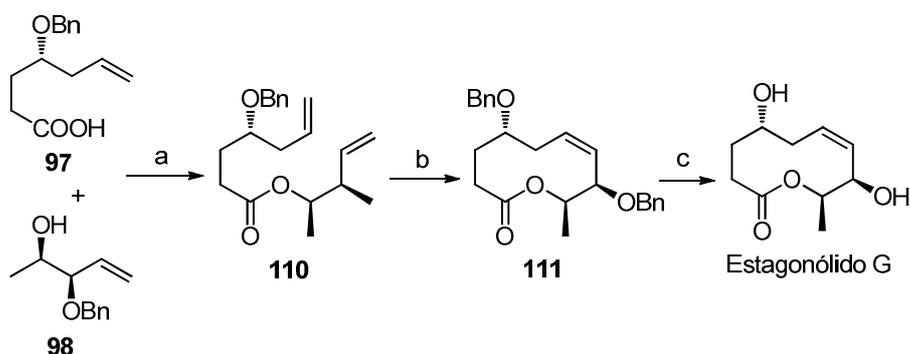
El diol **99** se transformó en el aldehído **107** mediante monosililación seguida de oxidación. Para la instalación del centro estereogénico en C4 (numeración de estagonólido) se recurrió a una reacción de alilación

enantioselectiva de Keck.²⁷⁷ Este proceso proporcionó el alcohol homoalílico **108** con 93% de rendimiento y 97% e.e.

La bencilación de **108**, seguida de desililación, condujo al alcohol **109**, que fue oxidado al ácido carboxílico **97** con BAIB y TEMPO.^{164a,278}

La síntesis del estagonólido G se completó del modo que se indica en el esquema 7.4. La esterificación entre el ácido **97** y el alcohol **98** condujo al éster diinsaturado **110**, que se sometió a metátesis ciclante por calentamiento a reflujo de diclorometano en presencia del catalizador Grubbs-II. Esta reacción proporcionó exclusivamente el nonenólido **111**, de configuración Z en el doble enlace.

Para conseguir el estagonólido G, solamente restaba la escisión de los grupos bencilo del compuesto **111**. Con este fin, Yadav y colaboradores trataron este compuesto con TiCl₄ en diclorometano a 0°C. Después de 2 horas de reacción, se obtuvo un compuesto cuyas características físicas y espectroscópicas eran totalmente coincidentes con las descritas por Evidente y colaboradores para el estagonólido G.²⁷⁶



Esquema 7.4

Reactivos y condiciones: (a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, 12 h (82%); (b) Grubbs-II, CH₂Cl₂, reflujo, 3 h (72%); (c) TiCl₄, CH₂Cl₂, 0°C, 2 h (72%).

²⁷⁷ (a) Keck, G. E.; Boden, E. P., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 265. (b) Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8467.

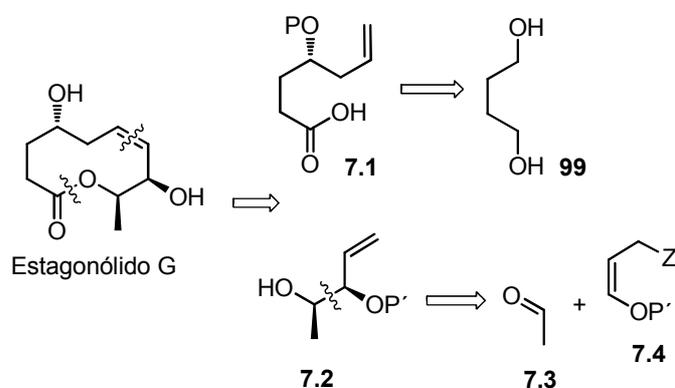
²⁷⁸ Epp, J. B.; Widlanski, T. S., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 293.

7.3. SÍNTESIS DEL ESTAGONÓLIDO G

7.3.1. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO DEL ESTAGONÓLIDO G

El análisis retrosintético seguido en esta Tesis para el estagonólido G se indica en el esquema 7.5. Así, la desconexión de la función éster y del doble enlace, basada en una metátesis ciclante, genera el alcoxiácido insaturado **7.1** y el alcohol homoalílico **7.2**.

Se preveía que el alcoxiácido insaturado **7.1** era obtenible a partir de 1,4-butanodiol **99** mientras que el alcohol homoalílico **7.2** podía ser obtenido mediante γ -alcoxilación diastereo- y enantioselectiva de acetaldehído.²⁷⁹



Esquema 7.5. Análisis retrosintético para el estagonólido G

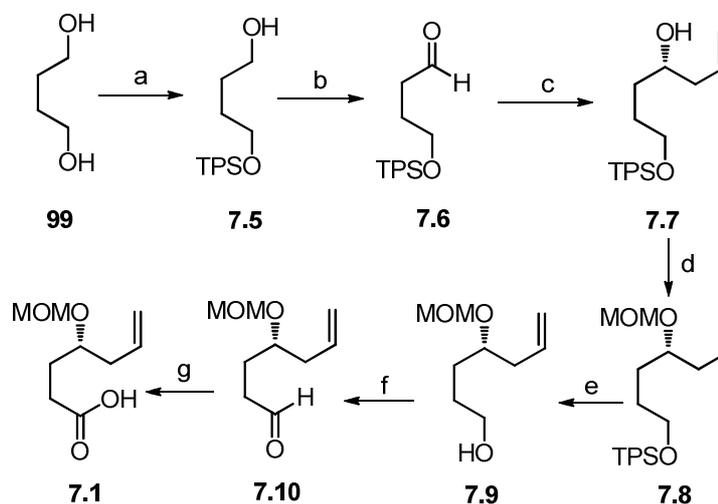
7.3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El compuesto de partida para la síntesis del ácido insaturado **7.1** (P=MOM) fue 1,4-butanodiol **99**. Este compuesto se convirtió por monosililación²⁸⁰ en el sililoxialcohol **7.5**, que proporcionó el sililoxialdehído **7.6** mediante oxidación con PCC⁴¹ (esquema 7.6). Para la instalación enantioselectiva del sistema de alcohol homoalílico se recurrió al método de alilación de Brown.¹⁶⁰ Para ello, el aldehído **7.6** se trató con el agente alilante quiral generado *in situ* mediante

²⁷⁹ Para revisiones sobre esta clase de alilaciones véase: Lombardo, M.; Trombini, C., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3843.

²⁸⁰ Brimble, M. A.; Bryant, C., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2858.

reacción de bromuro de alilmagnesio con (+)-DIPCI, en éter a -90°C . Estas condiciones de reacción proporcionaron el alcohol homoalílico **7.7**, con una pureza enantiomérica del 99%.



Esquema 7.6

Reactivos y condiciones: (a) TPSCI, NaH, THF, 0°C , 1 h (98%); (b) PCC, celite, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h (86%); (c) alilMgBr_2 generado a partir de (+)-DIPCI y bromuro de alilmagnesio, Et_2O , -90°C , 2 h (99% ee); (d) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , t.a., 3 d (91%); (e) TBAF, THF, t.a., 16 h (90%); (f) PCC, celite, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h (86%); (g) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$, t.a., 16 h (78%).

Para la protección del hidroxilo secundario se empleó el grupo MOM, ortogonal con el grupo TPS en sus condiciones de desprotección.²⁸¹ El tratamiento del alcohol homoalílico **7.7** con MOMCl y DIPEA en diclorometano proporcionó el diol totalmente protegido **7.8**, que por desililación con TBAF se convirtió en el alcohol **7.9**.²⁸²

Para la obtención del ácido **7.1** decidimos ensayar en primer lugar métodos de oxidación directa de alcohol primario a ácido carboxílico. En

²⁸¹ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; 4th ed.; John Wiley and Sons: New York, **2007**.

²⁸² El compuesto **27** fue previamente preparado, pero con menor e.e. (84%), mediante una ruta sintética diferente. Véase: Takahata, H.; Kubota, M.; Momose, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2801.

primer lugar intentamos la oxidación de **7.9** con TEMPO, NaClO, KBr y bicarbonato,²⁸³ pero con este método se recuperaba inalterado el alcohol de partida. A continuación probamos la oxidación con PDC,²⁸⁴ pero obtuvimos resultados similares a la prueba anterior. En un último intento de oxidación empleamos el reactivo de Jones,²⁸⁵ pero de nuevo recuperamos inalterado el alcohol de partida.

Ante los negativos resultados obtenidos en los ensayos de oxidación directa decidimos oxidar el alcohol a aldehído y éste a ácido carboxílico. La oxidación de **7.9** al aldehído **7.10** se consiguió con PCC y Celite.⁴¹ El aldehído se mostró inestable y fue inmediatamente sometido al siguiente proceso de oxidación. Cuando ensayamos la oxidación de **7.10** con el método de Lindgren,²⁸⁶ provocamos la descomposición de la mezcla de reacción. Finalmente conseguimos obtener el ácido **7.1** usando una variante de la reacción de Lindgren,²⁸⁷ empleando NaClO₂ en presencia de NaH₂PO₄ en una mezcla DMSO/H₂O. Esta variante del método de Lindgren, en la cual el DMSO actúa como codisolvente y como *scavenger* de cloro, nos permitió obtener el ácido carboxílico con un rendimiento del 78%.

Para la preparación del alcohol homoalílico **7.2** se empleó una reacción de γ -alcoxilalilación de acetaldehído con un agente alilante quiral generado a partir de alcohol alílico protegido. De entre las metodologías disponibles, la de Brown ha mostrado conseguir altos niveles de diastereo y enantiocontrol.^{279,288} Para llevar a cabo esta reacción, era necesario proteger adecuadamente el alcohol alílico **7.11**. El agente protector debe ser de naturaleza tal que permita la generación de la especie alilante de configuración *Z* (véase la estructura **II** del esquema 7.7) a fin de obtener el diastereoisómero de configuración relativa *cis*, que es el que se necesita para la síntesis del estagonólido G.

En el esquema 7.7 se indica el mecanismo general de la reacción de γ -alcoxilalilación.²⁷⁹ El intermedio metalado **II** (Y = metal o metaloide), de

²⁸³ Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S., *Org. Synth.* **1993**, *8*, 367.

²⁸⁴ Corey, E. J.; Schmidt, G., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.

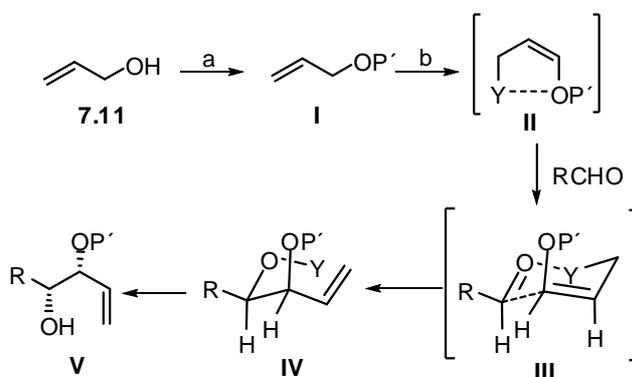
²⁸⁵ (a) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H., *J. Chem. Soc.* **1949**, *39*, 604. (b) Harding, K. E.; May, L. M.; Dick, K. F., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1664.

²⁸⁶ Lindgren, B. O.; Nilsson, T.; Husebye, S.; Mikalsen, Ø.; Leander, K.; Swahn, C.-G., *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.

²⁸⁷ Giri, A. G.; Mondal, M. A.; Puranik, V. G.; Ramana, C. V., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 398.

²⁸⁸ Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Bhat, K. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 1588.

configuración *Z*, se adiciona al aldehído RCHO mediante la intervención de un estado de transición cíclico de seis eslabones de tipo similar al de Zimmerman-Traxler en las reacciones aldólicas (véase la estructura **III** del esquema 7.7). Si el átomo Y contiene ligandos quirales, la inducción asimétrica de éstos puede discriminar las dos caras del aldehído y permitir el ataque preferente a una de ellas. En el estado de transición **III** se produce el ataque a la cara *Si* del aldehído. La conjunción de enlace doble *Z*, en el intermedio metalado **II**, y el ataque preferente a la cara *Si* del aldehído dan como resultado la formación estero y enantioselectiva del compuesto de configuración *R, R*, que es la configuración que se necesita para la síntesis del estagonólido G.

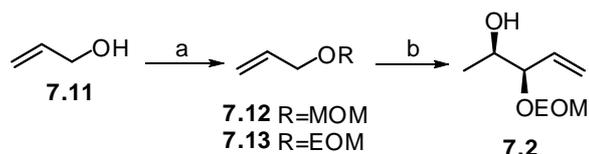


Esquema 7.7

Los grupos protectores de alcohol alílico **7.11** más usualmente empleados en las reacciones de γ -alcoxilación de Brown son el metilo (metil éter) y el grupo metoximetilo (MOM éter). Se descartó de entrada la protección del alcohol alílico en forma de metil éter, debido a la alta volatilidad del correspondiente producto de metilación (alil metil éter). Por ello, se convirtió el alcohol alílico en su MOM derivado **7.12** por reacción con MOMCl y DIPEA en diclorometano. Sin embargo, el compuesto **7.12** resultó difícil de purificar debido a su marcada volatilidad (punto de ebullición de alrededor de $77^{\circ}C$). De hecho, este compuesto se obtenía por destilación directa de la mezcla de reacción, pero aparecía contaminado con restos de diclorometano, e incluso

DIPEA. El proceso de γ -alcoxilación de Brown con el compuesto **7.12** fue errático y muy a menudo irreproducible.

Para soslayar esta dificultad, se convirtió el alcohol alílico en un éter de peso molecular algo mayor, en este caso el etoximetil éter **7.13**, por reacción con cloruro de etoximetilo y DIPEA en éter etílico (esquema 7.8).²⁸⁹



Esquema 7.8

Reactivos y condiciones: (a) (I) R=MOM: MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h; (II) R=EOM: EOMCl, DIPEA, éter, reflujo, 4 d (88%); (b) **7.13**, *s*-BuLi, 30 min. THF, -90°C , luego (-)-DIPOMe, THF, -90°C , 1 h, luego $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_3CHO , -90°C , 3 h (82%, 94% e.e.).

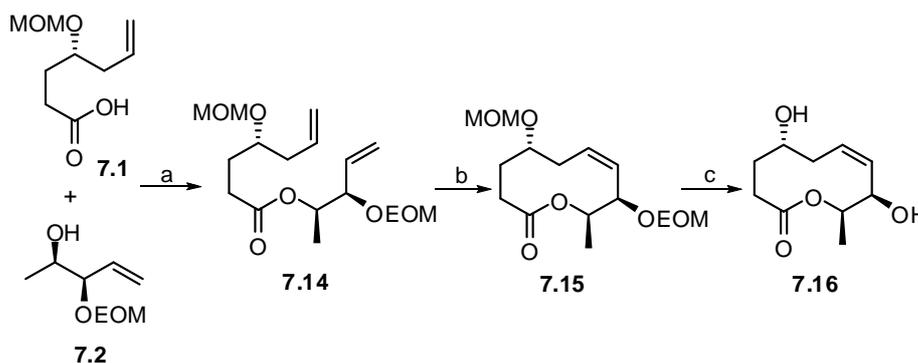
En la reacción de síntesis de **7.13** se utilizó éter etílico como disolvente, pues la mayor volatilidad de éste, en comparación con diclorometano, permitía una eficiente separación por destilación del producto **7.13**. La desventaja del empleo del éter etílico como disolvente radicaba en el tiempo de la reacción, pues se necesitaban 4 días para consumir el alcohol alílico de partida.

El compuesto **7.13** se usó en la reacción de γ -alcoxilación mediante litiación con *s*-BuLi a -90°C , seguida de transmetalación con (-)-Ipc₂BOMe y adición a una mezcla de acetaldehído y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$. En estas condiciones se obtuvo el alcohol homoalílico **7.2** con 82% de rendimiento y 94% e.e.

La síntesis del estagonólido G continuó con la esterificación de Yamaguchi¹⁷² entre el ácido **7.1** y el alcohol insaturado **7.2** (esquema 7.9). El éster **7.14** se sometió a la reacción de metátesis ciclante con el catalizador Grubbs-I. Tras 16 horas a reflujo en diclorometano, se recuperó inalterado el

²⁸⁹ Para ejemplos de uso del grupo protector EOM en síntesis véase: (a) Boudier, A.; Hupe, E.; Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2294. (b) Adrio, J.; Rodríguez-Rivero, M.; Carretero, J. C., *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2435. (c) Dakas, P.-Y.; Jogireddy, R.; Valot, G.; Barluenga, S.; Winssinger, N., *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11490. (d) Harris, D. A.; Powers, M. E.; Romesberg, F. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3787.

producto de partida. Sin embargo, cuando la reacción de metátesis se llevó a cabo con el catalizador Grubbs-II¹⁷¹ se obtuvo, tras 2 horas a reflujo de diclorometano, el nonenólido **7.15** con un rendimiento de 84% como un único diastereoisómero Z. Finalmente, la reacción de **7.15** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en sulfuro de dimetilo¹³⁰ proporcionó la lactona **7.16**.



Esquema 7.9

Reactivos y condiciones: (a) **7.1**, Et_3N , $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, t.a., 2 h, luego **7.2**, DMAP, THF, t.a., 16 h (84%); (b) Grubbs-II (cat.), CH_2Cl_2 , reflujo, 2 h (84%); (c) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Me_2S , 0°C , 1 h (87%).

Inesperadamente, las señales de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **7.16** resultaron ser diferentes de las del estagonólido G, tal como fueron publicadas por Evidente y colaboradores.¹⁴² Ante estas discrepancias, se pensó que la estructura asignada por Evidente y colaboradores para el estagonólido G podía ser errónea, y que la estructura correcta para este compuesto quizá correspondía a la de alguno de sus diastereoisómeros, por ejemplo a la de la estructura **7.17** indicada en la figura 7.6.

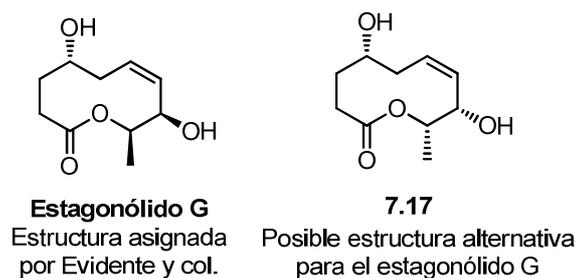
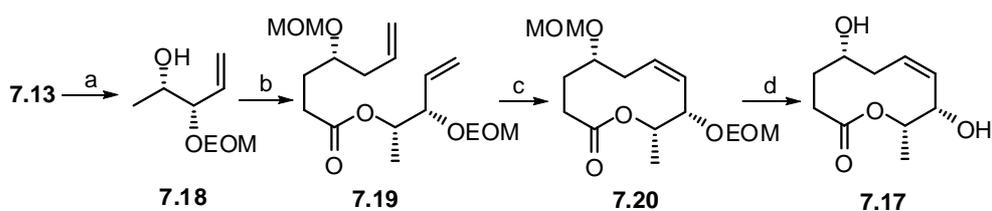


Figura 7.6

El compuesto **7.17** fue sintetizado mediante una secuencia similar a la aplicada en la síntesis de **7.16**, pero empleando esta vez (+)-lpc₂BOMe, en lugar de (-)-lpc₂BOMe, en la reacción de γ -alcoxilación (esquema 7.10).^{279,288}



Esquema 7.10

Reactivos y condiciones: (a) **7.13**, *s*-BuLi, 30 min. adición, THF, -90°C, luego (+)-DIP-OMe, THF, -90°C, 1 h; luego CH₃CHO, BF₃·Et₂O, -90°C, 3 h (88%, 96% e.e.); (b) **7.1**, Et₃N, Cl₃C₆H₂COCl, t.a., 2 h, luego **7.18**, DMAP, THF, t.a., 16 h (75%); (c) Grubbs-II (cat.), CH₂Cl₂, reflujo, 2 h (75%); (d) BF₃·Et₂O, Me₂S, 0°C, 1 h (94%).

Como en el caso anterior, la lactona sintética **7.17** resultó tener propiedades espectroscópicas diferentes de las descritas para el estagonólido G.¹⁴²

En este punto de la investigación apareció publicada la síntesis del estagonólido G efectuada por Yadav y colaboradores.²⁷⁶ En este trabajo se confirmaba supuestamente mediante síntesis total la estructura que Evidente y colaboradores habían asignado al producto natural. Ante esta confirmación

experimental decidimos verificar a fondo las dos estructuras que habíamos obtenido mediante síntesis, para lo cual llevamos a cabo sobre los compuestos **7.16** y **7.17** experimentos de RMN bidimensional heteronuclear de tipo HMBC, determinándose las conectividades protón-carbono a larga distancia (2-3 enlaces) que se indican en la figura 7.7.

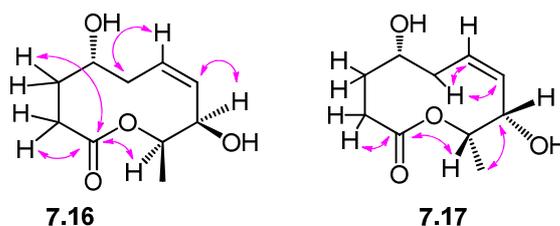


Figura 7.7. Correlaciones HMBC más relevantes de las lactonas **7.16** y **7.17**

El análisis de todos los datos espectroscópicos, tanto de los compuestos intermedios como de los compuestos finales, junto con las conectividades medidas en los experimentos HMBC, nos confirmaron que las estructuras del compuesto sintético **7.16** y de su diastereoisómero **7.17** eran correctas desde el punto de vista de la conectividad atómica.

Ante esta situación, se pensó que también el grupo de Evidente había asignado incorrectamente la estructura del estagonólido G. En la figura 7.8 se indican los desplazamientos químicos del protón de cierre de lactona (H9) en los estagonólidos B-I y el modiólido A.

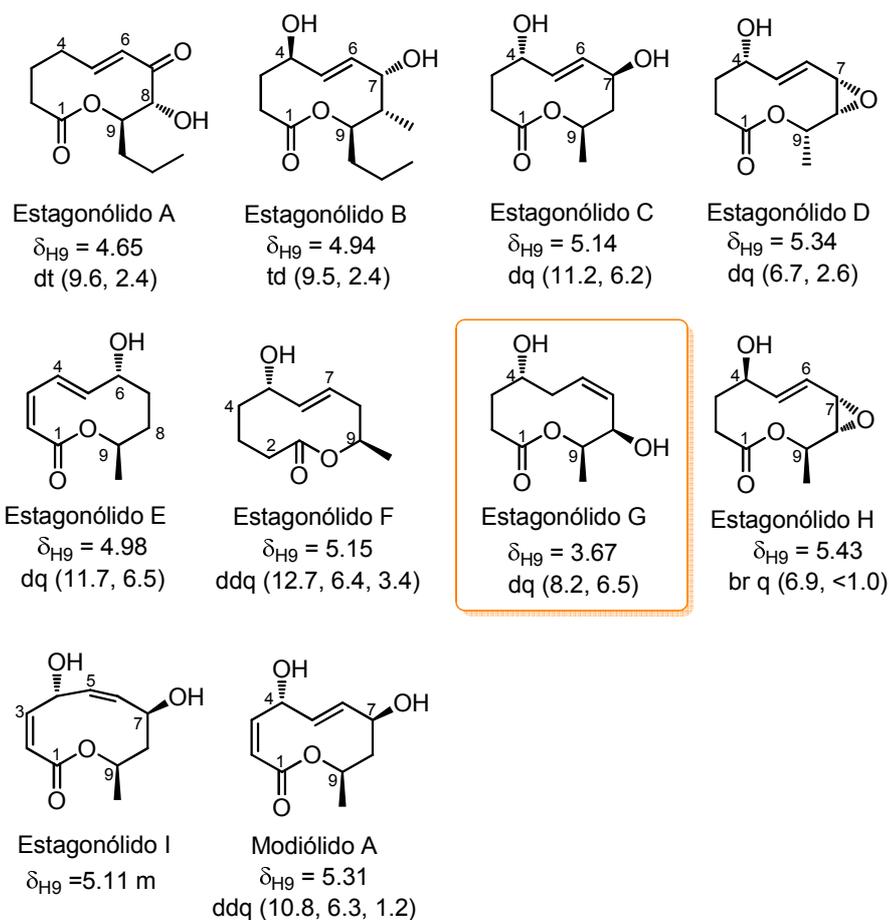


Figura 7.8. Desplazamientos químicos (en ppm) del hidrógeno H9 en los estagonólidos B-I y en el modiólido A.

En la figura 7.8 se puede observar que los desplazamientos químicos de los hidrógenos H9 se sitúan en todos los nonenólidos entre 4.65-5.43 ppm excepto precisamente en el estagonólido G, cuyo protón H9 resuena a 3.67 ppm.

A la vista de esta discrepancia en el desplazamiento químico de H9, y dado lo correcto de la conectividad atómica, se plantearon como alternativas estructurales para el estagonólido G las de las lactonas **7.21** y **7.22**, que resultarían del cierre del anillo lactónico con el hidroxilo de C4 y C8,

respectivamente (véase la figura 7.9). A este respecto conviene mencionar que un dato relevante es la posición de la banda carbonílica en el espectro de IR, que en el caso del estagonólido G natural es de 1770 cm^{-1} , valor típico para el grupo carbonilo de lactonas de cinco eslabones.²⁹⁰ Además de esto, otra particularidad distintiva del estagonólido G, en relación con el resto de estagonólidos, es su falta de actividad fitotóxica,¹⁴² lo que sugiere que hay alguna diferencia fundamental en la geometría molecular.

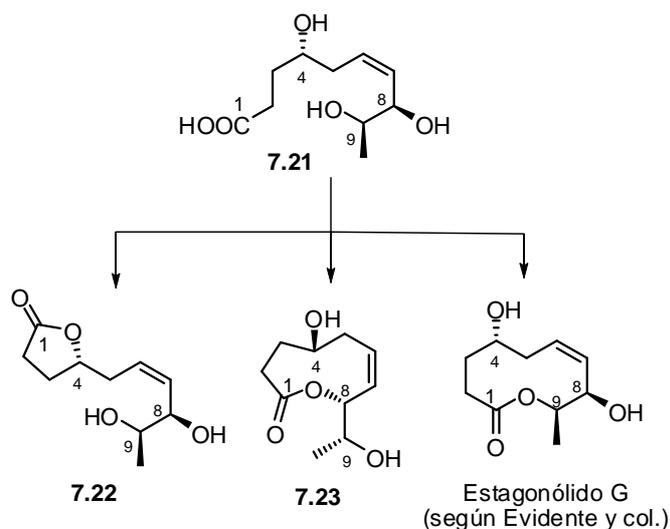


Figura 7.9. Distintas alternativas para el cierre del anillo del seco ácido 7.21, precursor del supuesto estagonólido G.

Curiosamente, al repetir los espectros de RMN de una muestra del compuesto 7.16, guardada durante algún tiempo en disolución de cloroformo deuterado, se observó la presencia, no solamente de las señales de 7.16, sino también de otras señales que eran totalmente coincidentes con las descritas por Evidente y colaboradores para el estagonólido G.¹⁴² La cromatografía de capa fina demostró la presencia de un segundo compuesto que se separó mediante cromatografía en columna. Cuando este nuevo compuesto se

²⁹⁰ Lambert, J. B.; Shurvell, H. F.; Lightner, D. A.; Cooks, R. G., *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall: Upper Saddle River, 1998.

analizó por RMN e IR, se comprobó que sus constantes espectroscópicas eran totalmente coincidentes con las descritas por Evidente y colaboradores para el estagonólido G.¹⁴²

A la vista de estos hechos, se asignó al nuevo compuesto la estructura de la lactona de cinco eslabones **7.22**. La asignación estructural se basó en los datos espectroscópicos de RMN e IR, con apoyo adicional de experimentos de HMBC. La correlación entre el carbono C1 y el hidrógeno H4 demostraba inequívocamente que la estructura del nuevo compuesto era la de la lactona de cinco eslabones **7.22** (véase la figura 7.10).

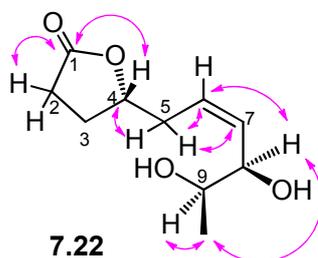
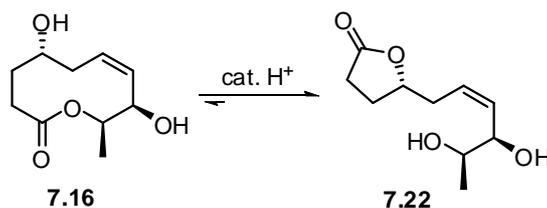


Figura 7.10. Correlaciones HMBC más relevantes en el compuesto **7.22**

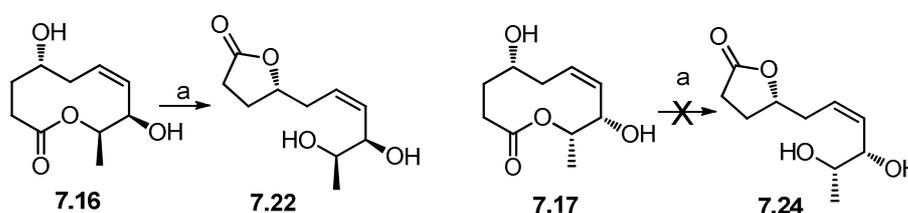
La formación del compuesto **7.22** se puede explicar fácilmente mediante un proceso de translactonización en el decanólido **7.16**, catalizado por las trazas de HCl frecuentemente presentes en el cloroformo deuterado (esquema 7.11). Una tal translactonización es perfectamente esperable, dada la mayor estabilidad termodinámica de las lactonas pentagonales con respecto a las de otros tamaños de anillo.



Esquema 7.11

Para corroborar esta hipótesis se agitó una disolución del compuesto **7.16** en diclorometano a temperatura ambiente en presencia de una cantidad catalítica de ácido canfosulfónico. Después de 1 hora de reacción se observó que el nonenólido **7.16** había desaparecido y en su lugar se había formado la lactona **7.22** (esquema 7.12).

Es digno de mención a este respecto que el nonenólido diastereoisomérico **7.17** permanecía inalterado en el tratamiento con ácido canfosulfónico, no convirtiéndose en un análogo diastereoisomérico de **7.22**.



Esquema 7.12

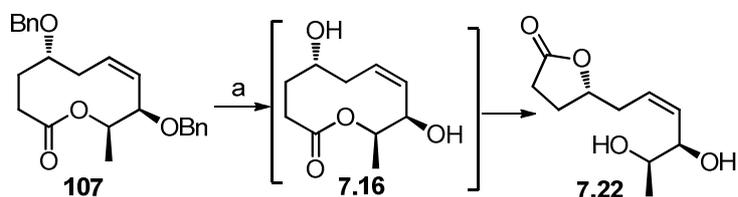
Reactivos y condiciones: (a) ácido canfosulfónico (cat.), CH_2Cl_2 , t.a., 1 h (93%).

Que el estagonólido G sea realmente la γ -lactona **7.22** y no el nonenólido **7.16**, explicaría su falta de actividad fitotóxica,¹⁴² al ser su estructura marcadamente diferente de la del resto de estagonólidos.

También cabe la posibilidad que el compuesto **7.22** sea en realidad un artefacto formado como consecuencia de la fácil translactonización de **7.16**, ocurrida incluso durante el proceso de aislamiento cromatográfico sobre los cultivos del hongo.

En cuanto a la síntesis de Yadav y colaboradores,²⁷⁶ en la que se afirma por estos autores que el producto final presenta datos espectroscópicos idénticos a los del producto natural, la explicación más razonable es la concurrencia de un proceso de translactonización concomitante con el de desbencilación del compuesto **107**, máxime si se tiene en cuenta que en esta

reacción se empleó el ácido de Lewis TiCl_4 (esquema 7.13),²⁹¹ que debe ser capaz de inducir la translactonización.



Esquema 7.13

Reactivos y condiciones: (a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h (72%).

En las figuras 7.11 y 7.12 se muestran los espectros de RMN de ^1H de las lactona **7.16** (la estructura asignada por Evidente y col. para el estagonólido G) y la lactona **7.22** (la verdadera estructura del estagonólido G).

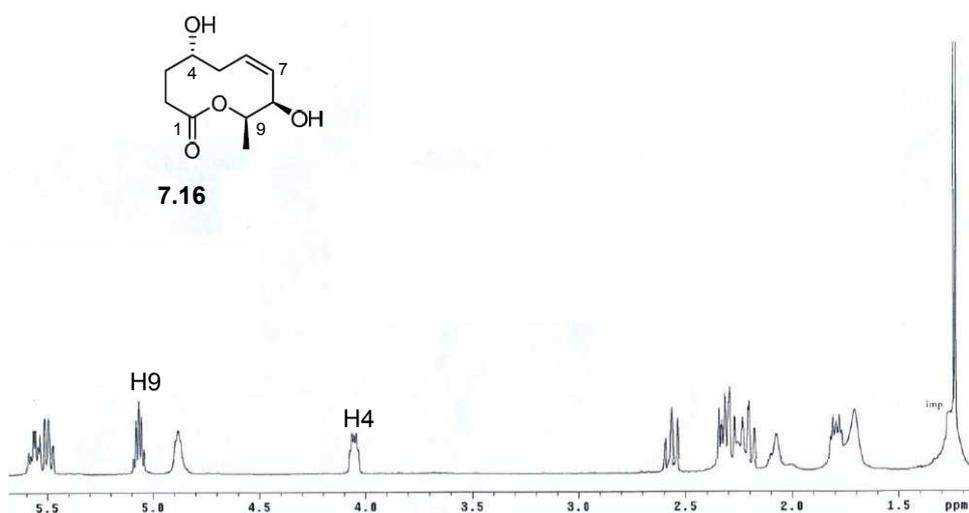


Figura 7.11. Espectro RMN de ^1H del nonenólido sintético **7.16**

²⁹¹ Para un ejemplo similar de reacción de translactonización, véase: Sharma, G. V. M.; Reddy, J. J.; Reddy, K. L., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6531.

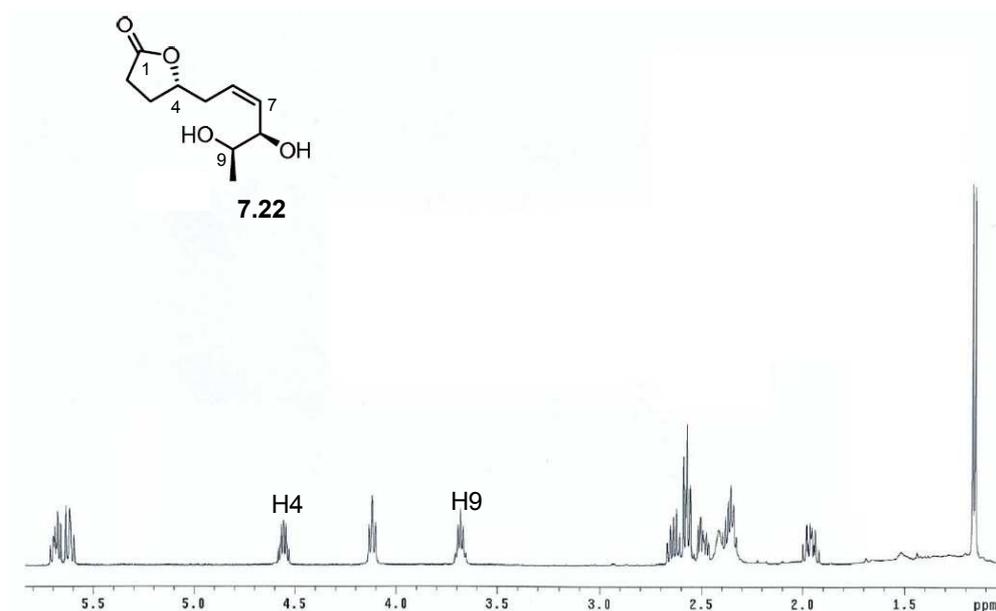


Figura 7.12. Espectro RMN de ^1H de la γ -lactona sintética **7.22** (estructura del estagonólido G)

En estos espectros se pueden apreciar claramente las diferencias entre los desplazamientos de H4 y H9 entre ambas lactonas.

7.4. Conclusiones

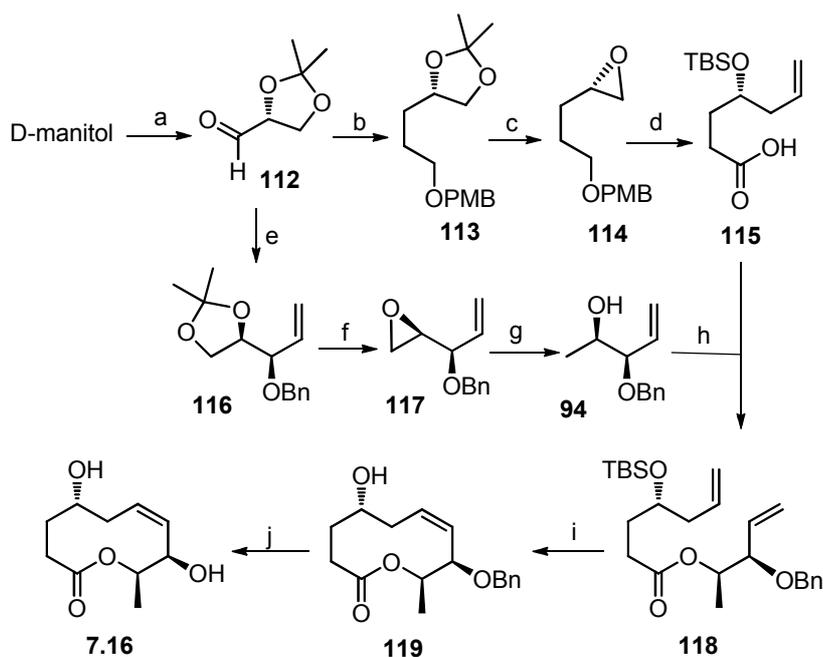
La presente síntesis del estagonólido G ha demostrado:²⁹²

1) Que la estructura asignada por Evidente y colaboradores para el estagonólido G es incorrecta, siendo la estructura correcta la de la lactona de cinco eslabones **7.22**.

2) Que el producto final de la síntesis del estagonólido G de Yadav y colaboradores no es tampoco el nonenólido **7.16**, sino nuevamente la lactona **7.22**.

²⁹² Angulo-Pachón, C. A.; Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Org. Lett.* **2010**, *24*, 5752.

Poco tiempo después de la publicación de la síntesis que acaba de describirse, el grupo de V. J. Rao publicó su síntesis del estagonólido G.²⁹³ En el esquema 7.14 se describe la síntesis de Rao y colaboradores, que emplearon D-mannitol como bloque de partida quiral para la construcción tanto del sililoxiácido insaturado **115** como del alcohol homoalílico **94**.



Esquema 7.14

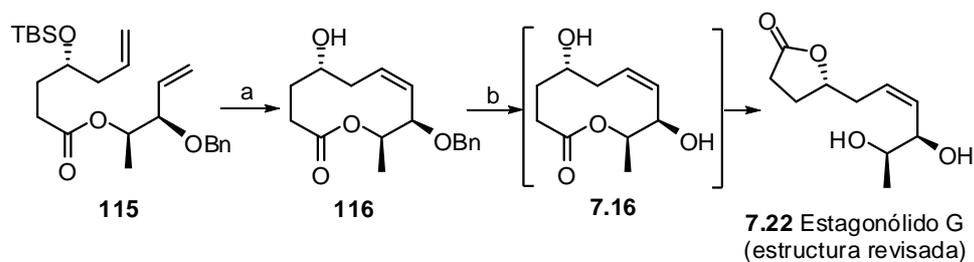
Reactivos y condiciones: (a) (I) ciclohexanona, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; (II) NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 1h, r.t. (80%, 2 pasos); (b) (I) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$, LiCl, DIPEA, MeCN, t.a.; (II) Pd/C, H_2 , EtOAc, t.a.; (III) LiAlH_4 , THF, de 0°C a t.a.; (IV) NaH, PMBCl, DMF, de 0°C a t.a. (61% 4 pasos); (c) (I) 1 M HCl, MeCN, r.t.; (II) TsCl, Et_3N , $n\text{Bu}_2\text{SnO}$, CH_2Cl_2 , de 0°C a t.a.; (III) K_2CO_3 , MeOH, de 0°C a t.a. (60%, 3 pasos); (d) (I) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, CuI, THF, -20°C ; (II) TBDMSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C ; (III) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (10:1), de 0°C a t.a.; (IV) TEMPO, BAIB, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), t.a. o PDC, DMF, t.a. (54%, 4 pasos); (e) (I) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, 0°C (mezcla diast. 6:4); (II) NaH, BnBr, THF, de 0°C a t.a. (20%, 2 pasos+sep.cromatog r. de **112**); (f) (I) 1 M HCl, MeCN, r.t.; (II) TsCl, Et_3N , $n\text{Bu}_2\text{SnO}$, CH_2Cl_2 , de 0°C a t.a.; (III) K_2CO_3 , MeOH, de 0°C a t.a. (60%, 3 pasos); (g) LiAlH_4 , THF, de 0°C a t.a. (84%); (h) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, Et_3N , THF, t.a., 2 h, DMAP, tolueno, t.a. (80%); (i) (I) HF·piridina, THF, de 0°C a t.a.; (II) Grubbs-II, CH_2Cl_2 , reflujo (50%, 2 pasos); (j) Na, NH_3 liq., THF, -78°C (68%).

²⁹³ Kumar, C. N. S. S. P.; Ravinder, M.; Kumar, S. N.; Rao, V. J., *Synthesis* **2011**, 451.

Los pasos finales de esta síntesis implican la esterificación de Yamaguchi del ácido **115** con el alcohol homoalílico **94**, la desililación de producto de esterificación, la reacción de metátesis ciclante con el catalizador Grubbs-II y, finalmente, la desbencilación reductora del decanólido **119**.

La estructura que Rao y colaboradores asignan al producto de la reacción de desbencilación es la de la lactona **7.16**, y afirman en su publicación que las constantes físicas y espectroscópicas del producto de la reacción son asimismo coincidentes con las descritas por Evidente y colaboradores para el estagonólido G.¹⁴²

Este error en el trabajo de Rao y colaboradores ha sido rectificado por los propios autores en una reciente nota de corrección,²⁹⁴ en la que se indica la siguiente ruta de síntesis modificada (esquema 7.15).



Esquema 7.15

Reactivos y condiciones: (a) Grubbs-II, CH₂Cl₂, reflujo (50%, 2 pasos); (b) Na, NH₃ liq., THF, -78°C (68%).

²⁹⁴ Kumar, C. N. S. S. P.; Ravinder, M.; Kumar, S. N.; Rao, V. J., *Synthesis* **2011**, 1320.

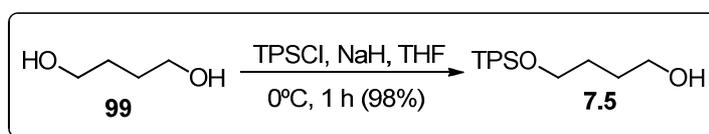
7.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

7.5.1. TÉCNICAS GENERALES

Véase la sección 3.5.1 en página 75.

7.5.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Síntesis del sililoxialcohol 7.5



Una suspensión al 60% de NaH en parafina (1.5 g, 40 mmol, 1.0 eq) se lavó con hexano seco (20 mL x 3) bajo atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se le añadió THF seco (50 mL), la mezcla resultante se enfrió a 0°C y se le adicionó una disolución del diol **99** (3.6 mL, 40 mmol) en THF anhidro (200 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esa misma temperatura y bajo atmósfera de nitrógeno. Acabado este tiempo se añadió gota a gota TPSCI (10.4 mL, 40 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y después de filtrar y evaporar a presión reducida, el residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 14.7 g del compuesto **7.5** (99%) en forma de aceite incoloro.²⁹⁵

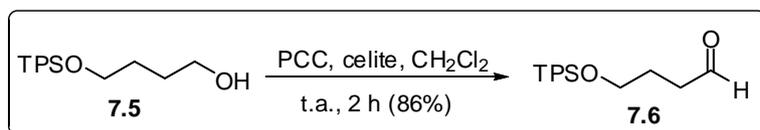
RMN ¹H (500 MHz) δ = 7.75-7.65 (4H, br m), 7.44-7.37 (6H, m), 3.71 (2H, t, J = 5.82 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.72-1.65 (4H, m), 1.09 (9H, s).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 135.5 (x4), 133.6 (C), 129.5 (C), 127.6 (x4), 63.9 (CH₂), 62.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.6 (CH₃), 19.1(C).

²⁹⁵ (a) Procedimiento tomado de: Andrew, B. H.; Alethea, B. T.; Raymond, B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 3307. (b) El compuesto **7.5** ha sido previamente descrito en: Freeman, F.; Kim, D. S. H. L., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1722.

IR ν_{\max} 3400 (br, OH) cm^{-1} .

Síntesis del aldehído 7.6



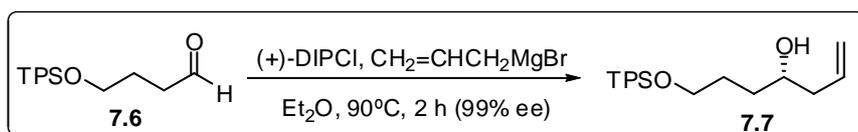
A una disolución del sililoxialcohol **7.5** (14.7 g, 44.7 mmol) en CH_2Cl_2 (340 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, PCC (14.5 g, 67.1 mmol, 1.5 eq) y celite (17.6 g, 1.2 g/1.0 g de **7.5**). La mezcla resultante resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se filtró sobre gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante (12.6 g, 86%) se empleó directamente en la siguiente reacción.^{295b}

RMN ^1H (500 MHz) δ 9.82 (1 H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.75-7.70 (4H, m), 7.45-7.35 (6H, m), 3.75 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.58 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.96 (2H, q, $J = 6.1$), 1.11 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 202.3 (C), 135.5 (x4), 133.54 (C), 129.6 (C), 127.6 (x4), 62.9 (CH_2), 40.6 (CH_2), 26.7 (x3), 25.2 (CH_2), 19.1 (C).

IR ν_{\max} 1730 (C=O) cm^{-1} .

Síntesis del alcohol homoalílico 7.7



A una disolución de (+)-DIPCl (6.9 g, 21.5 mmol, 1.5 eq) en Et_2O (110 mL) se le añadió a -90°C una disolución 1 M en Et_2O de bromuro de alilmagnesio (17.9 mL, 17.9 mmol, 1.25 eq). La mezcla resultante se agitó, a temperatura ambiente, durante 1 hora. Luego las sales de magnesio se filtraron bajo

atmósfera inerte, y la disolución resultante se enfrió a -90°C , añadiendo luego el aldehído **7.6** (21.9 g, 14.3 mmol) disuelto en Et_2O (20 mL). La reacción se agitó durante 2 horas a -90°C . Luego se añadió primero una disolución tampón de $\text{pH}=7$, MeOH (130 mL) y finalmente H_2O_2 al 30% (65 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente y después se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo a fondo con Et_2O . Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtrar y evaporar a presión reducida, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- EtOAc (9:1), obteniéndose 4.42 g del alcohol homoalílico **7.7** con un rendimiento de 82% y un e.e. de $>99\%$.

La pureza enantiomérica se midió por HPLC usando una columna tipo Kromasil 5-AmyCoat (0.46 x 25 cm) y como eluyente una mezcla hexano/isopropanol 7:3 (0.5 mL/min).²⁹⁶ Los tiempos de retención fueron de 8.5 minutos para **7.7** y de 10.5 minutos para *ent*-**7.7**. La pureza enantiomérica del producto de alilación enantioselectiva fue de 99%.

$[\alpha]_{\text{D}} = -4.9$ ($c = 7.4$, CHCl_3).

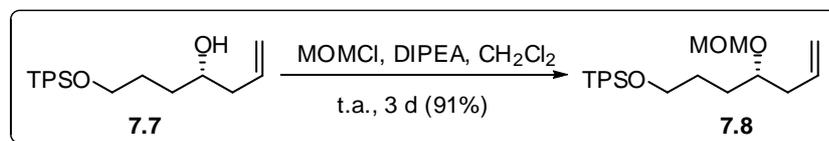
RMN ^1H (500 MHz) $\delta = 7.70\text{-}7.65$ (4H, m), $7.45\text{-}7.35$ (6H, m), $5.90\text{-}5.85$ (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 7$ Hz), $5.20\text{-}5.10$ (2H, m), $3.75\text{-}3.70$ (3H, m), 2.33 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.20 (1H, br s, OH), $1.75\text{-}1.65$ (3H, br m), $1.60\text{-}1.55$ (1H, m), 1.06 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz) $\delta = 133.8$ (x 2), 19.2 (C), 135.5 (x 4), 135.0 , 129.6 (x 2), 127.7 (x 4), 70.6 (CH), 117.8 , 64.1 , 42.0 , 33.6 , 28.8 (CH_2), 26.9 (x 3) (CH_3).

IR ν_{max} 3400 (br, OH), 3071 cm^{-1} .

HR ESMS m/z : 391.2073 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NaSi}$, 391.2069 .

²⁹⁶ Una mezcla patrón racémica se preparó mediante alilación de **7.6** con bromuro de alilmagnesio.

Síntesis del compuesto 7.8

A una disolución del alcohol **7.7** (4.42 g, 12 mmol) y DIPEA (3.13 mL, 18 mmol, 1.5 eq) en diclorometano anhidro (35 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, a 0°C y gota a gota, MOMCl (1.14 mL, 15 mmol, 1.25 eq). La disolución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida el crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 4.5 g (91%) de **7.8** como aceite incoloro.

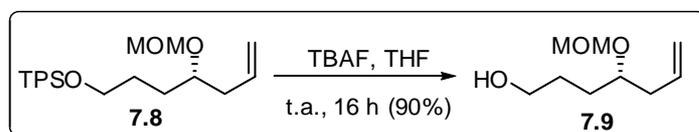
$[\alpha]_D = -4.1$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) δ 7.75-7.70 (4H, br m), 7.45-7.35 (6H, br m), 5.84 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 7$ Hz), 5.15-5.05 (2H, m), 4.69 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.75-3.70 (2H, m), 3.66 (1H, br quint, $J \sim 5.5$ Hz), 3.39 (3H, s), 2.32 (2H, m), 1.75-1.55 (4H, br m), 1.08 (9H, s).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 134.0 (x 2), 19.2 (C), 135.5 (x 4), 134.8, 129.5 (x 2), 127.6 (x 4), 76.7 (CH), 117.1, 95.4, 63.9, 38.9, 30.4, 28.4 (CH₂), 55.5, 26.9 (x 3) (CH₃).

IR ν_{\max} 3071 cm⁻¹.

HR ESMS m/z : 435.2328 (M+Na⁺). Calcd. para C₂₅H₃₆O₃NaSi, 435.2321.

Síntesis del alcohol 7.9

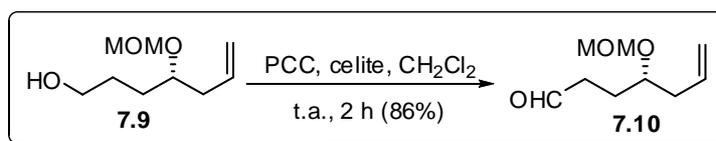
A una disolución del compuesto **7.8** (4.13 g, ca. 10 mmol) en THF (100 mL) se le añadió, a temperatura ambiente, TBAF trihidrato (4.73 g, 15 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano-EtOAc (8:2→6:4), obteniéndose 1.57 g (90%) del alcohol **7.9** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -28$ (c 1.09 = 1.3, CHCl_3)²⁹⁷; $[\alpha]_D = -24.04$ (c = 1.46, CHCl_3).

RMN ¹H (500 MHz) δ 5.74 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 7$ Hz), 5.05-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.57 (1H, br quint, $J \sim 5.5$ Hz), 3.54 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.80 (1H, br s, OH), 2.30-2.20 (2H, br m), 1.60-1.45 (4H, br m).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 134.4, 76.7 (CH), 117.1, 95.2, 62.4, 38.7, 30.3, 28.2 (CH_2), 55.4 (CH_3).

Síntesis del aldehído 7.10



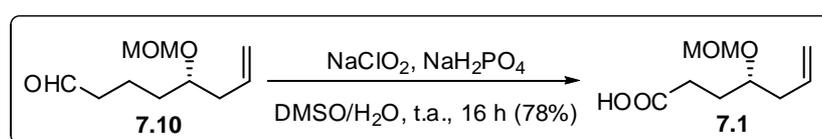
A una disolución del alcohol **7.9** (523 mg, 3 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, PCC (1.94 g, 9 mmol, 3.0 eq) y Celite (700 mg). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Acabado este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), obteniéndose 491 mg (95%) del aldehído **7.10** como un aceite incoloro. El aldehído era inestable por lo que se le sometía inmediatamente a la siguiente reacción de oxidación.

²⁹⁷ Para una síntesis alternativa de este compuesto, véase: Takahata, H.; Kubota, M.; Momose, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2801.

RMN ^1H (500 MHz) δ 9.66 (1H, br t, $J = \sim 1.5$ Hz), 5.70 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 7$ Hz), 5.05-4.95 (2H, m), 4.56 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 7$ Hz), 3.54 (1H, br quint, $J \sim 5.5$ Hz), 3.26 (3H, s), 2.42 (2H, td, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 2.30-2.15 (2H, br m), 1.82 (1H, m), 1.69 (1H, m).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 201.8, 133.9, 75.8 (CH), 117.3, 95.3, 39.6, 38.6, 26.3 (CH₂), 55.4 (CH₃).

Síntesis del ácido 7.1



A una disolución del aldehído **7.10** (345 mg, 2 mmol) en DMSO (2.5 mL) se le añadió 1 ml de una disolución acuosa de NaH₂PO₄ (156 mg, 1 mmol, 0.5 eq) y, a continuación, 25 mL de una disolución acuosa de NaOCl (450 mg, aprox. 5 mmol, 2.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con un gradiente de hexano-EtOAc (7:3 \rightarrow 1:1), obteniéndose 293 mg (78%) del ácido **7.1** como aceite incoloro.

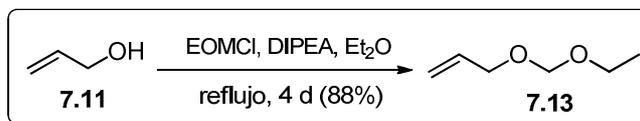
$[\alpha]_{\text{D}} = -28.3$ ($c = 7.9$, CHCl₃).

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.80 (1H, ddt, $J = 17.2, 10.3, 7$ Hz), 5.15-5.05 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 7$ Hz), 3.67 (1H, br quint, $J \sim 5.5$ Hz), 3.38 (3H, s), 2.50-2.40 (2H, br m), 2.35-2.25 (2H, br m), 1.90 (1H, m), 1.79 (1H, m) (no se detectó la señal del OH del grupo ácido).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ 179.3 (C), 134.1, 75.8 (CH), 117.6, 95.5, 38.9, 30.0, 28.9 (CH₂), 55.6 (CH₃).

IR ν_{max} 3500-2500 (br, COOH), 1710 (C=O) cm⁻¹.

HR ESMS m/z 211.0951 (M+Na⁺). Calcd. para C₉H₁₆O₄Na, 211.0946.

Protección del alcohol alílico: síntesis de 7.13

A una disolución de alcohol alílico **7.11** (5.45 mL, 80 mmol) en Et₂O (200 mL) se le añadió, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, cloruro de etoximetilo (9.28 mL, 100 mmol, 1.25 eq) y DIPEA (21 mL, 120 mmol, 1.5 eq).²⁹⁸ La disolución resultante se calentó a reflujo de Et₂O durante 4 días. Luego se añadió agua (60 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera. Después de secar los extractos orgánicos con Na₂SO₄, y filtrar, el filtrado se concentró en el rotavapor a una presión de unos 500 torr y con el baño del rotavapor mantenido a temperatura ambiente. El compuesto **7.13** se obtuvo puro por destilación a 98°C y presión atmosférica en una columna Vigreux. En estas condiciones se obtuvieron 8.18 g (88%) del compuesto **7.13**²⁹⁹ como aceite incoloro.

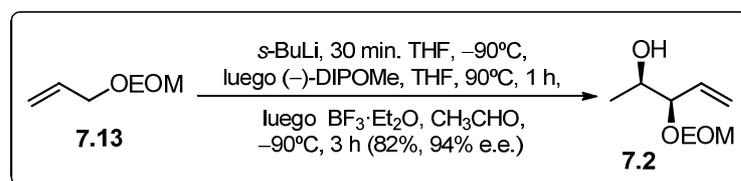
RMN ¹H (500 MHz) δ 5.93 (1H, ddt, *J* = 17, 10.5, 6 Hz), 5.30 (1H, br dq, *J* = 17, 1.5 Hz), 5.19 (br d, *J* = 10.5 Hz), 4.70 (2H, s), 4.08 (2H, br d, *J* = 6 Hz), 3.62 (2H, q, *J* = 7 Hz), 1.23 (3H, t, *J* = 7 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz) δ 134.5 (CH), 116.8, 94.3, 68.2, 63.2 (CH₂), 15.1 (CH₃).

²⁹⁸ Debido a la volatilidad del compuesto **7.13** las reacciones a pequeña escala dan bajos rendimientos.

²⁹⁹ La eliminación de trazas de DIPEA era crucial para conseguir la siguiente reacción con buenos rendimientos.

Síntesis del alcohol homoalílico 7.2



A una disolución del compuesto **7.13** (232 mg, 2 mmol, 1.25 eq) en THF anhidro (1 mL), se le añadió gota a gota, a -90°C y bajo atmósfera de nitrógeno (30 minutos de adición), *sec*-BuLi (1 mL, 1.6 M en ciclohexano, 1.6 mmol) y luego una disolución de (-)-DIP-OMe (506 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq) en THF anhidro (2 mL). La disolución resultante se agitó durante 1 hora a -90°C . Transcurrido este tiempo se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ redistilado (270 μL , 2.2 mmol, 1.4 eq) y acetaldehído (90 μL , 1.6 mmol, 1.4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -90°C . La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo la mezcla se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con Et_2O . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y, después de filtrar y evaporar el disolvente bajo presión reducida, el residuo crudo se cromatografió sobre gel de sílice usando hexano- CH_2Cl_2 (8:2) y luego hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 210 mg (82%) del alcohol **7.2** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -110$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz) δ 5.63 (1H, ddd, $J = 17, 10.2, 7.5$ Hz), 5.30-5.20 (2H, m), 4.70 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.75 (1H, br t, $J \sim 7.5$ Hz), 3.70-3.60 (2H, m), 3.50 (1H, dq, $J = 9.5, 7.2$ Hz), 2.80 (1H, br s, OH), 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

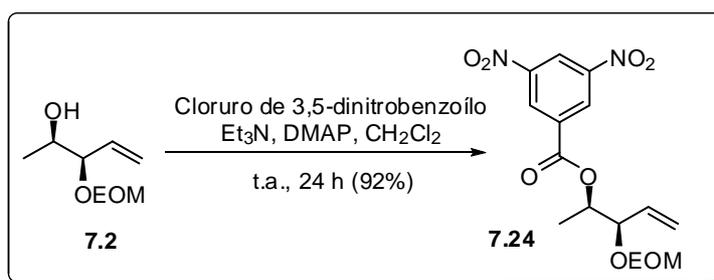
RMN ^{13}C (125 MHz) δ 134.8, 82.9, 69.5 (CH), 119.7, 92.7, 63.6 (CH_2), 18.3, 15.0 (CH_3).

IR ν_{max} 3400 cm^{-1} (br, OH).

HR ESMS m/z : 183.1002 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$, 183.0997.

El exceso enantiomérico del alcohol homoalílico **7.2** se midió mediante conversión en el éster del ácido 3,5-dinitrobenzoico (véase a continuación **síntesis del éster 7.24**).

Síntesis del éster **7.24**



A una disolución del alcohol insaturado **7.2** (30 mg, 0.19 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL), se le añadió secuencialmente Et₃N (21 μ L, 0.15 mmol, 1.5 eq), DMAP (13 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq) y cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo (25 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq) bajo atmosfera inerte y a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante 4 horas bajo esas mismas condiciones. Al cabo de ese tiempo la disolución se vertió sobre NH₄Cl_{ac} saturado y se extrajo a fondo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y, después de filtrar y evaporar bajo presión reducida, el residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 61 mg (92%) del éster **7.24** (aceite amarillo). El e.e. se estimó mediante HPLC en una columna quiral Chiralcel OD-R (0.46 x 25 cm). Cuando se empleó como eluyente H₂O/MeCN 1:1 (0.75 mL/min), el tiempo de retención de la muestra sintética de **7.24** fue de 19.7 minutos. Del análisis del cromatograma se determinó que el producto tenía un exceso enantiomérico de 94%.

$[\alpha]_D = -61.8$ (c = 1.4, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) δ = 9.22 (1H, t, J = 2 Hz), 9.16 (2H, d, J = 2 Hz), 5.75 (1H, ddd, J = 17.2, 10.3, 7.5 Hz), 5.45-5.40 (2H, m), 5.33 (1H, apparent quint, J ~

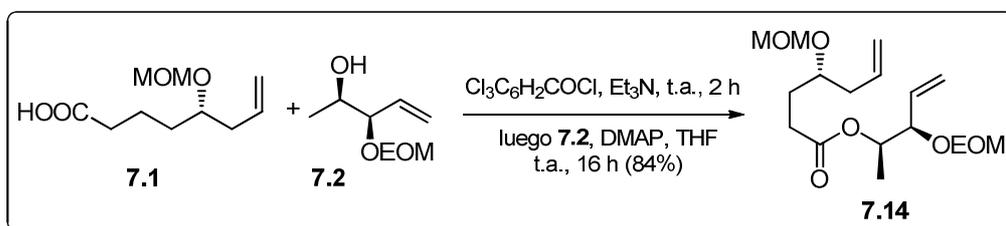
6.5 Hz), 4.74 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.28 (1H, br t, $J \sim 7$ Hz), 3.68 (1H, dq, $J = 9.3, 7$ Hz), 3.50 (1H, dq, $J = 9.3, 7$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 7$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) $\delta = 162.0, 148.7$ (x 2), 134.3 (C), 133.5, 129.4 (x 2), 122.3, 78.5, 74.6 (CH), 120.7, 92.4, 63.6 (CH₂), 16.2, 15.0 (CH₃).

IR ν_{max} 1726 (C=O) cm^{-1} .

HR ESMS m/z : 377.0953 (M+Na⁺). Calcd. para C₁₅H₁₈N₂O₈Na, 377.0961.

Síntesis del éster 7.14



A una disolución del ácido **7.1** (94 mg, 0.5 mmol) en THF anhidro (10 mL) se le añadió, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, Et₃N (174 μL , 1.25 mmol, 2.5 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (156 μL , 1 mmol, 2.0 eq). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo se añadió, gota a gota, una disolución del alcohol **7.2** (80 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) y DMAP (153 mg, 1.25 mmol, 2.5 eq) en THF anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se vertió sobre salmuera, extrayendo a fondo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y, tras filtrar y evaporar bajo presión reducida, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 139 mg (84%) del éster diolefínico **7.14** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -34.2$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

RMN ^1H (500 MHz) $\delta = 5.80$ (1H, ddt, $J = 17, 10.2, 7.2$ Hz), 5.68 (1H, ddd, $J = 17.5, 10.5, 7$ Hz), 5.35-5.25 (2H, m), 5.10-5.05 (2H, m), 5.00 (1H, aparente

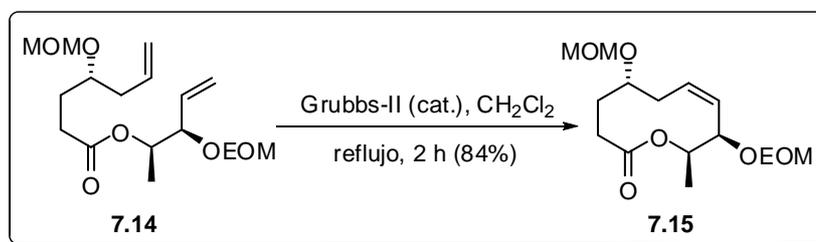
quint, $J \sim 6.5$ Hz), 4.70-4.60 (4H, dos sistemas AB, $J \sim 7$ Hz), 4.08 (1H, br t, $J \sim 6.5$ Hz), 3.70 (1H, dq, $J = 9.3, 6.8$ Hz), 3.63 (1H, m), 3.51 (1H, dq, $J = 9.3, 6.8$ Hz), 3.35 (3H, s), 2.50-2.20 (4H, br m), 1.87 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.20 (6H, t, $J \sim 7$ Hz, solapando un doblete de metilo)

RMN ^{13}C (125 MHz) $\delta = 172.8$ (C), 134.3, 134.1, 78.3, 75.9, 71.5 (CH), 119.3, 117.4, 95.5, 92.5, 63.3, 38.8, 30.3, 29.2 (CH₂), 55.5, 16.0, 15.0 (CH₃).

IR ν_{max} 1735 (C=O) cm^{-1} .

HR ESMS m/z 353.1938 (M+Na⁺). Calcd. para C₁₇H₃₀O₆Na, 353.1940.

Síntesis de la lactona 7.15



A una disolución del catalizador Grubbs-II (25 mg, ca. 0.03 mmol, 20% mol) en diclorometano seco y desoxigenado (125 mL), se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno y a reflujo en diclorometano, una disolución del éster diolefínico **7.14** (50 mg, aprox. 0.15 mmol), disuelto también en diclorometano seco y desoxigenado (10 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y al cabo de ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente, concentrándose luego a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 38 mg (84%) de la lactona **7.15** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -1.3$ ($c = 1.2, \text{CHCl}_3$).

RMN ^1H (500 MHz) $\delta = 5.59$ (1H, br dt, $J \sim 10.8, 8$ Hz), 5.44 (1H, br dd, $J \sim 10.8, 9.3$ Hz), 5.10 (1H, aparente quint, $J \sim 6.5$ Hz), 4.73 (1H, m), 4.70-4.60 (4H, dos sistemas AB, $J \sim 7$ Hz), 3.84 (1H, m), 3.65 (1H, dq, $J = 9.3, 7$ Hz), 3.54 (1H, dq, $J = 9.3, 7$ Hz), 3.35 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.35-2.25 (3H, br m),

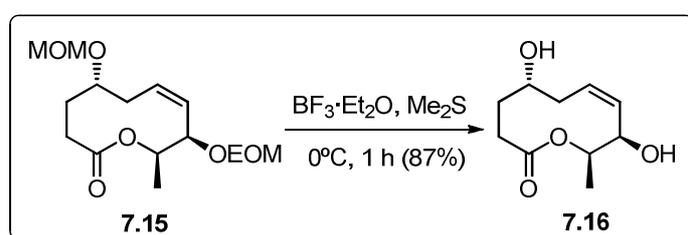
2.10 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.20 (6H, t, $J \sim 7$ Hz, solapando un doblete de metilo).

RMN ^{13}C (125 MHz) $\delta = 173.4$ (C), 130.8, 128.2, 75.0, 70.0 (x 2) (CH), 94.8, 93.6, 63.6, 32.8, 28.8, 27.4 (CH₂), 55.4, 15.1, 12.9 (CH₃).

IR ν_{max} 1732 (C=O) cm^{-1} .

HR ESMS m/z . 325.1631 (M+Na⁺). Calc. para C₁₅H₂₆O₆Na, 325.1627.

Síntesis de la lactona 7.16



A una disolución de la lactona **7.15** (30 mg, aprox. 0.1 mmol) en sulfuro de dimetilo seco (1 mL) se le añadió gota a gota, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (250 μL , aprox. 2 mmol, 20 eq). La disolución resultante se agitó durante una hora a 0°C . Acabado este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre salmuera y se extrajo a fondo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y, tras filtrar y concentrar a presión reducida, se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 17.5 mg (87%) del compuesto **7.16** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -24.2$ ($c = 0.55$, CHCl_3).

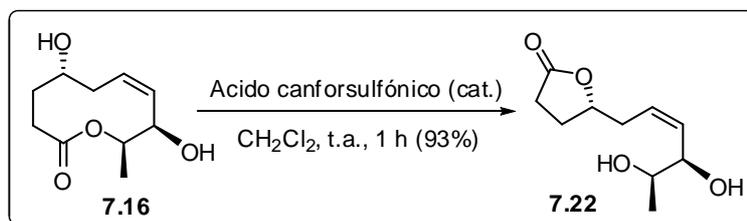
RMN ^1H (500 MHz) $\delta = 5.53$ (1H, br dt, $J \sim 11.2$, 4.5 Hz; H-6), 5.50 (1H, br dd, $J \sim 11.2$, 8.5 Hz; H-7), 5.06 (1H, aparente quint, $J \sim 6.5$ Hz; H-9), 4.89 (1H, m; H-8), 4.05 (1H, m; H-4), 2.57 (1H, br t, $J \sim 14$ Hz; H-2), 2.35-2.15 (4H, br m; H-2', H-3, H-5, H-5'), 2.10 (1H, br s, OH), 1.80 (1H, m; H-3'), 1.70 (1H, br s, OH), 1.24 (3H, d, $J \sim 6.5$ Hz; H-10).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 173.9 (C-1), 129.5 (C-7), 129.3 (C-6), 71.1 (C-9), 70.0 (C-4), 65.4* (C-8), 35.5 (C-5), 29.4 (C-3), 28.1 (C-2), 12.1* (C-10) (las señales marcadas con asterico salen ensanchadas).

IR ν_{max} 3400 (br, OH), 1712 (C=O) cm^{-1} .

HR ESMS m/z : 223.0949 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$, 223.0946.

Síntesis de la lactona 7.22 (estagonólido G)



Una disolución de la lactona **7.16** (10 mg, 0.05 mmol) y ácido camforsulfónico (0.5 mg) en diclorometano (1 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego la reacción se vertió sobre salmuera y se extrajo a fondo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y, después de filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con EtOAc, obteniéndose 9.3 mg (93%) del compuesto **7.22** (estagonólido G) como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = +21.8$ ($c = 0.1$, CHCl_3)

Valores de la literatura para estagonólido G, $[\alpha]_{\text{D}} = +96$ ($c 0.1$, CHCl_3)¹⁴¹; $[\alpha]_{\text{D}} = +7$ ($c 0.3$, CHCl_3)²⁷⁶

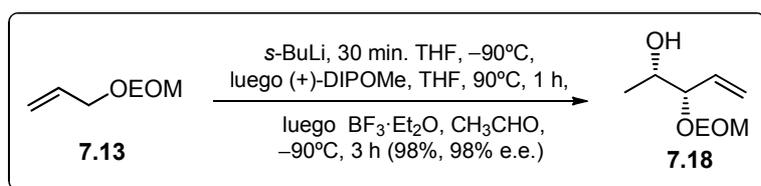
RMN ^1H (500 MHz) δ = 5.68 (1H, br dt, $J \sim 10.8$, 7.5 Hz; H-6), 5.62 (1H, br dd, $J = 10.8$, 9 Hz; H-7), 4.56 (1H, br quint, $J \sim 7$ Hz; H-4), 4.12 (1H, br t, $J \sim 8$ Hz; H-8), 3.68 (1H, aparente quint, $J \sim 6.5$ Hz; H-9), 2.64 (1H, dt, $J = 14.5$, 7.5 Hz; H-5), 2.58 (2H, m; H-2/2'), 2.50 (1H, dt, $J = 14.5$, 6 Hz; H-5'), 2.45-2.30 (3H, br m; H-3, 2 OH), 1.95 (1H, ddd, $J = 17.5$, 13, 9.5 Hz; H-3'), 1.16 (3H, d, $J = 6.5$ Hz; H-10).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 176.6 (C-1), 132.5 (C-7), 127.9 (C-6), 79.6 (C-4), 72.3 (C-8), 70.9 (C-9), 33.8 (C-5), 28.8 (C-2), 27.5 (C-3), 18.7 (C-10).

IR ν_{max} 1765 (C=O) cm^{-1} .

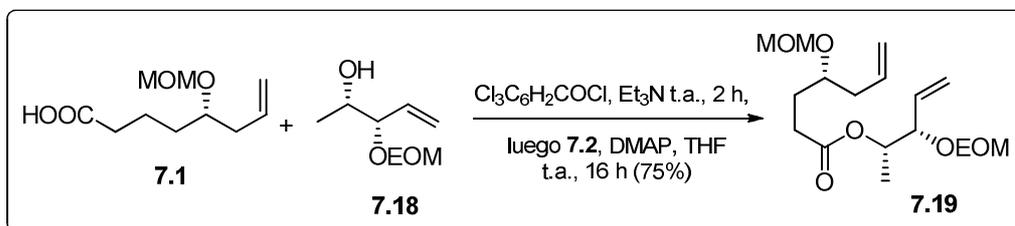
HR ESMS m/z : 223.0948 (M+Na⁺). Calc. para C₁₀H₁₆O₄Na, 223.0946.

Síntesis del alcohol homoalílico 7.18



El alcohol **7.18** se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento experimental empleado en la preparación del alcohol **7.2**, pero empleando (+)-DIP-OMe. Rendimiento: 98%, 98% ee (aceite incoloro).

Síntesis del éster 7.19



El éster **7.19** se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento experimental empleado en la preparación del alcohol **7.14**. Rendimiento: 75% (aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}} = +8.5$ ($c = 0.8$, CHCl₃).

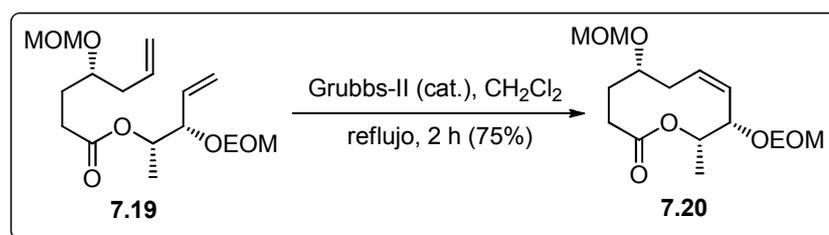
RMN ^1H (500 MHz) δ = 5.77 (1H, ddt, J = 17, 10.2, 7.3 Hz), 5.66 (1H, ddd, J = 17.5, 10.3, 7.3 Hz), 5.30-5.25 (2H, m), 5.10-5.00 (2H, m), 4.98 (1H, aparente quint, J ~ 6.5 Hz), 4.70-4.60 (4H, dos sistemas AB, J ~ 7 Hz), 4.06 (1H, br t, J ~ 6.5 Hz), 3.69 (1H, dq, J = 9.7, 7 Hz), 3.62 (1H, m), 3.50 (1H, dq, J = 9.7, 7 Hz), 3.34 (3H, s), 2.45-2.35 (2H, br m), 2.35-2.20 (2H, br m), 1.85 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.18 (6H, t, J ~ 7 Hz, solapando un doblete de metilo).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 172.8 (C), 134.2, 134.1, 78.4, 75.8, 71.5 (CH), 119.3, 117.4, 95.5, 92.5, 63.3, 38.8, 30.3, 29.2 (CH_2), 55.5, 16.0, 15.0 (CH_3).

IR ν_{max} 1735 (C=O) cm^{-1} .

HR ESMS m/z : 353.1937 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$, 353.1940.

Síntesis de la lactona 7.20



La lactona **7.20** se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento experimental empleado en la preparación de la lactona **7.15**. Rendimiento: 75% (aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}} = -49.6$ ($c = 1$, CHCl_3).

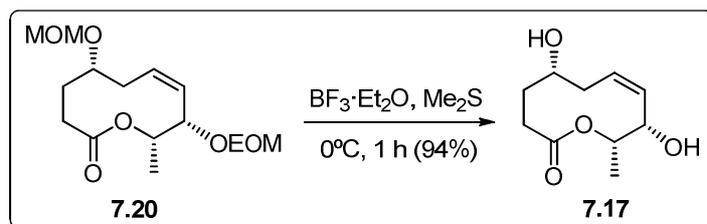
RMN ^1H (500 MHz) δ = 5.82 (1H, br m), 5.52 (1H, br t, J ~ 10 Hz), 5.07 (1H, br quint, J ~ 6.5 Hz), 4.72 (1H, m solapado), 4.70-4.65 (4H, dos sistemas AB, J ~ 7 Hz), 3.76 (1H, m), 3.66 (1H, dq, J = 9.5, 7 Hz), 3.54 (1H, dq, J = 9.5, 7 Hz), 3.36 (3H, s), 2.56 (1H, ddd, J = 15, 6.5, 1.5 Hz), 2.45 (1H, br m), 2.30-2.05 (3H, br m), 1.80 (1H, m), 1.25 (3H, br d, J ~ 6.8 Hz), 1.22 (3H, t, J = 6.8 Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz) δ = 173.0* (C), 130.0, 128.4, 76.7, 69.7 (x 2) (CH), 95.0, 93.6, 63.6, 32.0*, 31.0*, 28.5 (CH_2), 55.4, 15.1, 12.9* (CH_3) (las señales marcadas con asterico salen ensanchadas).

IR ν_{\max} 1729 (C=O) cm^{-1} .

HR ESMS m/z 325.1628 (M+Na⁺). Calc. para C₁₅H₂₆O₆Na, 325.1627.

Síntesis de la lactona 7.17



La lactona **7.17** se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento experimental empleado en la preparación de la lactona **7.16**. Rendimiento: 94% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D = +18$ ($c = 0.8$, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz) $\delta = 5.82$ (1H, br dt, $J \sim 11.6, 4.5$ Hz; H-6), 5.60 (1H, br t, $J \sim 10$ Hz; H-7), 5.06 (1H, aparente quint, $J \sim 6.5$ Hz; H-9), 4.86 (1H, m; H-8), 3.95 (1H, m; H-4), 2.57 (1H, ddd, $J = 14, 6.5, 1.5$ Hz; H-5), 2.40 - 2.30 (2H, m; H-3, H-5'), 2.25 - 2.10 (2H, m; H-2, H-2'), 1.75 (1H, m; H-3'), 1.70 (2H, br s, 2 OH), 1.26 (3H, d, $J \sim 6.8$ Hz; H-10).

RMN ¹³C (125 MHz) $\delta = 173.0$ (C-1), 130.3 (C-7), 128.1 (C-6), 71.6 (C-9), 70.7 (C-4), 65.7^* (C-8), 33.5 (C-5), 31.9 (C-3), 31.0 (C-2), 12.3 (C-10) (las señales marcadas con asterico están ensanchadas).

IR ν_{\max} 3400 (br, OH), 1709 (C=O) cm^{-1} .

HR ESMS m/z 223.0953 (M+Na⁺). Calc. para C₁₀H₁₆O₄Na, 223.0946.

8. RESUMEN Y CONCLUSIONES

8. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se ha llevado a cabo la síntesis total estereocontrolada de la lactona de origen natural aspergillida B (véase la figura 8.1). Este trabajo ha dado lugar a la siguiente publicación preliminar:

a) *Stereoselective Synthesis of the Cytotoxic Macrolide Aspergillide B*. Santiago Díaz-Oltra, César A. Angulo-Pachón, María N. Kneeteman, Juan Murga, Miguel Carda, J. Alberto Marco, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3783.

Se ha llevado a cabo la síntesis total estereocontrolada de la lactona de origen natural aspergillida A. Este trabajo ha dado lugar a la siguiente publicación preliminar:

b) *Stereoselective Synthesis of the Cytotoxic 14-Membered Macrolide Aspergillide A*. Santiago Díaz-Oltra, César A. Angulo-Pachón, Juan Murga, Miguel Carda, J. Alberto Marco, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1775.

Se han estudiado las actividades citotóxicas frente a seis líneas de células tumorales de las aspergillidas A y B, junto con las de otros nueve compuestos sintetizados en el contexto de esta Tesis. Como consecuencia de este estudio se ha demostrado que el producto no natural (*Z*)-aspergillida A (compuesto **5.12**) es el citotóxico más potente de todos los ensayados, siendo particularmente activo en la línea celular HL-60.

Se han llevado a cabo pruebas de multirresistencia a drogas (MDR) de la aspergillida A y otros ocho compuestos sintetizados en el contexto de esta Tesis. Estos ensayos han demostrado que el efecto MDR no opera sobre los compuestos ensayados en la línea de células P388/MDR. Todos estos resultados se han recopilado en la siguiente publicación:

c) *Synthesis and Biological Properties of the Cytotoxic 14-Membered Macrolides Aspergillide A and B*. Santiago Díaz-Oltra, César A. Angulo-Pachón, Juan Murga, Eva Falomir, Miguel Carda, J. Alberto Marco., *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 675.

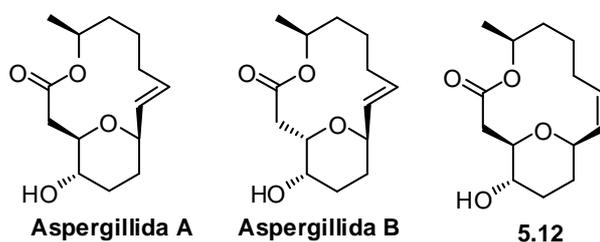


Figura 8.1

Se ha conseguido la síntesis total enantioselectiva del estagonólido G (véase la figura 8.2). Nuestra síntesis ha demostrado que:

a) la estructura originalmente propuesta para este compuesto era incorrecta (véase la estructura **7.16** de la figura 8.2).

b) la estructura correcta del estagonólido G es la numerada como **7.22** en la figura 8.2.

Este trabajo ha dado lugar a la siguiente publicación:

d) *Stereoselective Synthesis and Structural Correction of the Naturally Occurring Lactone Stagonolide G*. César A. Angulo-Pachón, Santiago Díaz-Oltra, Juan Murga, Miguel Carda, J. Alberto Marco., *Org. Lett.* **2010**, 12, 5752.

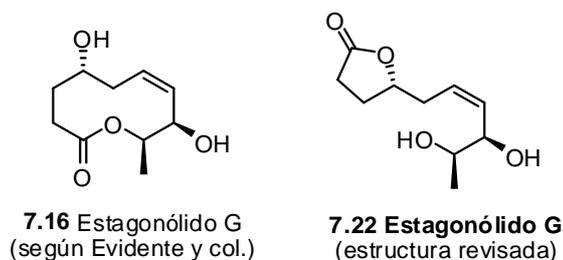


Figura 8.2

9. ESPECTROS SELECCIONADOS

9. ESPECTROS SELECCIONADOS

