



FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS TOTAL DE ALQUIL CITRATOS: ÁCIDO OREGÁNICO, CINATRINAS Y *CORE* DE ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

TESIS DOCTORAL

LUIS MIGUEL LOZANO GORDILLO



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL
DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS

Director: Dr. PEDRO NOHEDA MARÍN

Madrid, 2008



FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS TOTAL DE ALQUIL CÍTRATOS: ÁCIDO OREGÁNICO, CINATRINAS Y *CORE* DE ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

Memoria que presenta

LUIS MIGUEL LOZANO GORDILLO

para optar al grado de

Doctor en Ciencias Químicas



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL
DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS

Director: Dr. PEDRO NOHEDA MARÍN

Madrid, 2008

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General (I.Q.O.G.) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.), bajo la dirección del Dr. Pedro Noheda Marín, Científico Titular de dicho Instituto.

El trabajo recogido en esta memoria ha sido financiado por los proyectos de investigación titulados “Síntesis Total y Estudios Biológicos de Tetrodotoxina y Análogos” y “Estudios Dirigidos a la Síntesis Total del Ácido CP-263,114”, suscritos entre Laboratorios Dr. Esteve S.A. y el C.S.I.C. (investigador responsable: Dr. Pedro Noheda Marín), y entre JANSSEN-CILAG y el C.S.I.C. (investigador responsable: Dr. Pedro Noheda Marín), respectivamente, y por las becas predoctorales asociadas a los mismos.

*A Irene, mi otra mitad,
y a mis Padres*

'A veces, el replanteamiento de un problema es más decisivo que el hallazgo de la solución, que puede ser un puro asunto de habilidad matemática o experimental. La capacidad de suscitar nuevas cuestiones, nuevas posibilidades de mirar viejos problemas, requiere una imaginación creativa y determina los avances científicos auténticos.'

Albert Einstein.

'En parte, el arte completa lo que la naturaleza no puede elaborar y, en parte, imita a la naturaleza.'

Aristóteles.

ÍNDICE

<i>Agradecimientos</i>	<i>i</i>
<i>Abreviaturas</i>	<i>iii</i>
<i>Nomenclatura y Numeración</i>	<i>vii</i>
INTRODUCCIÓN GENERAL:	1
I. ALQUIL CITRATOS	3
II. BIOSÍNTESIS DE ALQUIL CITRATOS	6
II.1. Ciclo de Krebs	7
II.2. Metabolismo de Ácidos Grasos	12
II.3. Propuesta Biogenética de Alquil Citratos	21
III. SÍNTESIS BIOMIMÉTICA DE ALQUIL CITRATOS	27
1. SÍNTESIS TOTAL DEL ÁCIDO OREGÁNICO	35
1.I. INTRODUCCIÓN:	37
1.I.A. ÁCIDO OREGÁNICO	39
1.I.B. BIOSÍNTESIS DEL ÁCIDO OREGÁNICO	41
1.I.C. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL ÁCIDO OREGÁNICO	43
1.II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	57
1.III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:	65
1.1. PREPARACIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO: TRIÉSTERES	
<i>23-cis</i> Y <i>23-trans</i>	67
1.1.1. RUTA A; <i>Secuencia: 1) Introducción de la Cadena Lateral;</i> <i>2) Síntesis de la Cabeza Polar</i>	67
1.1.1.1. Preparación del Aldehído 5	68
1.1.1.2. Preparación del Bromuro de Trifenilalquilfosfonio 8	69
1.1.1.3. Preparación del Monoéster 13	72

1.1.1.4. Preparación de los Triésteres 23-cis y 23-trans	74
1.1.2. RUTA B; <i>Secuencia:</i> 1) <i>Síntesis de la Cabeza Polar;</i> 2) <i>Introducción de la Cadena Lateral</i>	87
1.1.2.1. Preparación del Silil Derivado 26-cis	87
1.1.2.2. Preparación del Aldehído 28-cis	90
1.1.2.3. Preparación del Bromuro de Trifenilalquilfosfonio 30-cis	93
1.2. PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES 33-cis Y 33-trans	99
1.3. PREPARACIÓN DEL SULFATO 37-cis	109
1.4. PREPARACIÓN DEL ÁCIDO OREGÁNICO (1-cis)	117
1.IV. CONCLUSIONES	119
2. SÍNTESIS TOTAL DE LAS CINATRINAS C₃ Y C₁	125
2.I. INTRODUCCIÓN:	127
2.I.A. CINATRINAS C ₃ Y C ₁	129
2.I.B. BIOSÍNTESIS DE LAS CINATRINAS C ₃ Y C ₁	131
2.I.C. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS CINATRINAS C ₃ Y C ₁	134
2.I.D. SÍNTESIS TOTAL DE LAS CINATRINAS C ₃ Y C ₁	141
2.II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	147
2.III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:	153
2.1. PREPARACIÓN DE LA CABEZA POLAR DEL ALCOHOL ALÍLICO 45	155
2.1.1. RUTA A; <i>Secuencia:</i> 1) <i>Introducción del Hidroxilo Terciario en la Posición C4;</i> 2) <i>Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico</i>	155
2.1.1.1. Preparación del Silil Enol Éter 39	155
2.1.1.2. Preparación de la α -Hidroxicetona 44	159
2.1.1.3. Preparación del Alcohol Alílico 45	167
2.1.2. RUTA B; <i>Secuencia:</i> 1) <i>Síntesis del Fragmento</i>	

<i>1,2,3-Propen tricarboxílico; 2) Introducción del Hidroxilo Terciario en la Posición C4</i>	172
2.1.2.1. Preparación del Selenodiéster 48	172
2.1.2.2. Preparación del Selenotriéster 49-trans	174
2.1.2.3. Preparación del Alcohol Alílico 45	181
2.1.3. COMPARACIÓN DE LAS RUTAS A Y B PARA LA PREPARACIÓN DEL ALCOHOL ALÍLICO 45	182
2.2. PREPARACIÓN DEL DIMETIL ÉSTER DE LA CINATRINA C₃ (52)	183
2.3. PREPARACIÓN DE LAS CINATRINAS C₃ (2a) Y C₁ (2b)	191
2.IV. CONCLUSIONES	195
3. SÍNTESIS TOTAL DEL CORE DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS	201
3.I. INTRODUCCIÓN:	203
3.I.A. ÁCIDOS ZARAGÓCICOS	205
3.I.B. BIOSÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS	207
3.I.C. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS	209
3.I.D. SÍNTESIS DE LAS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS	218
3.II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	231
3.III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:	241
3.1. PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER 76a	243
3.1.1. RUTA A; <i>Secuencia: 1) Funcionalización de la Cadena Lateral;</i> <i>2) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico</i>	243
3.1.1.1. Preparación del Diol 65a mediante la SRA ₁	244
3.1.1.1.1. Preparación del Dieno 58	244
3.1.1.1.2. Preparación del Epóxido 60	248
3.1.1.1.3. Preparación del Silil Derivado 62-cis	250

3.1.1.1.4. Preparación del Dimetil Acetal 64	260
3.1.1.1.5. Preparación del Diol 65a	268
3.1.1.2. Preparación del Diol 65a mediante la SRA ₂	272
3.1.1.2.1. Método I: Preparación de la 2,5-Dihidro-2-piranona 69 a partir del Epóxido 60	274
3.1.1.2.2. Método II: Preparación de la 2,5-Dihidro-2-piranona 70 a partir del Dieno 58	281
3.1.1.2.3. Preparación del Triol 72 y del Bicielo 73	284
3.1.1.3. Preparación del Triéster 76a	292
3.1.2. RUTA B: <i>Secuencia: 1) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico; 2) Funcionalización de la Cadena Lateral</i>	300
3.1.2.1. Preparación del Triéster 77	300
3.1.2.1.1. Preparación del Triéster 77 mediante la SRB ₁	302
3.1.2.1.1.1. Preparación del Triéster 77 mediante Alquilación Regioselectiva	302
3.1.2.1.1.2. Intento de Preparación del Triéster 77 mediante Tandem S _N 2'-Wittig	305
3.1.2.1.2. Intento de Preparación del Triéster 77 mediante la SRB ₂	318
3.1.2.1.2.1. Preparación del Cetoéster 84	318
3.1.2.1.2.2. Preparación del Triéster 86	323
3.1.2.2. Preparación del Silil Derivado 101-cis	337
3.1.2.3. Intento de Preparación del Triéster 76a	362
3.1.3. COMPARACIÓN ENTRE LAS RUTAS A Y B PARA LA PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER 76a	367
3.2. PREPARACIÓN DE LA CETONA 110a	371
3.3. PREPARACIÓN DE LOS TETRAHIDROFURANOS 111a Y 112a	383

3.4. PREPARACIÓN DEL COMPUESTO ESPIRÁNICO 120 Y DEL TETROL 122	399
3.5. PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER BICÍCLICO 3	417
3.IV. CONCLUSIONES	423
PARTE EXPERIMENTAL:	431
1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO OREGÁNICO	437
2. SÍNTESIS DE LAS CINATRINAS C ₃ Y C ₁	471
3. SÍNTESIS DEL <i>CORE</i> DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS	491
ANEXO: ESPECTROS SELECCIONADOS	567

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi Director de Tesis, el Dr. Pedro Noheda Marín, tanto por confiar en mí y brindarme la gran oportunidad de realizar este trabajo, como por la extensa formación que he recibido de él durante todos estos años, en los que sus consejos, profesionalidad, rigurosidad y, sobre todo, su forma de interpretar la Síntesis Orgánica, han sembrado en mí una profunda huella difícil de borrar. Gracias por todo.

Para mí ha sido un auténtico privilegio el poder contar con la inestimable colaboración del profesor Dr. Manuel Bernabé, gran científico y mejor persona, del que he aprendido mucho durante todos estos años.

Agradezco a los diferentes directores que ha tenido tanto el Instituto de Química Orgánica General (Doctores Ofelia Nieto y Bernardo Herradón) como el Departamento de Síntesis (Doctores Félix Sánchez, Roberto Fernández y Pedro Noheda) a lo largo de los años en que ha transcurrido mi Tesis por su acogida en el centro y por su disponibilidad ante cualquier eventualidad.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a todo el personal de los distintos departamentos del Instituto de Química Orgánica General su dedicación y ayuda, sin la cual no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral. Gracias a todos por el maravilloso trato que me habéis brindado y por hacerme sentir uno más de esta casa.

Desde que comenzó mi andadura en el centro hasta hoy, he conocido a numerosos compañeros con los que he compartido una bonita etapa de mi vida, en la que ha habido momentos buenos y no tan buenos. Quisiera agradecer a todos, en especial a los que en algún momento han compartido poyata conmigo, vuestros consejos y compañerismo, tan necesario en este trabajo. Trabajar con vosotros ha sido una verdadera suerte.

Quisiera agradecer a mi inseparable compañero de laboratorio, el ya Doctor Sergio Maroto, experto 'fonetista', por la amistad que nos une. Para mí ha supuesto una suerte trabajar a tu lado durante todos estos años, en los que tu apoyo, tus consejos y, sobre todo, tu amistad han sido para mí un pilar fundamental. Dicen que los verdaderos amigos se cuentan con los dedos de una mano pero creo que, después de tanto tiempo, para mí serás siempre un hermano.

No puedo dejar de agradecer el infinito apoyo, sabios consejos, ánimos y todo el cariño que mi familia, y de manera especial mis Padres, me han regalado durante toda la vida, sin los cuales la realización de este trabajo hubiera sido imposible. Muchas gracias por creer en mí. Me siento muy afortunado de tener unos Padres tan maravillosos.

Por último, y de manera especial, quiero agradecer a 'mis chicas' las infinitas satisfacciones que me brindan cada día, por las cuales merece la pena vivir. Gracias, Irene, por apoyarme siempre, por estar siempre a mi lado, y por compartir conmigo este fabuloso viaje que es la vida. Gracias a vosotras soy el Químico más feliz del mundo. Os quiero.

Abreviaturas y Acrónimos ¹

Ac:	acetilo
Bn:	bencilo
Bu:	butilo
cat.:	catalítico
COSY:	acrónimo de <i>Correlated Spectroscopy</i>
<i>m</i>-CPBA:	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
¹³C-RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
d:	doblete
DABCO:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC:	diciclohexilcarbodiimida
dd:	doblete de dobletes
ddd:	doblete de doblete de dobletes
DDQ:	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD:	azodicarboxilato de dietilo
DEPT:	acrónimo de <i>Distortionless Enhancement Polarization Transfer</i>
DMAP:	4-dimetilaminopiridina
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMS:	dimetilsulfuro
DMSO:	dimetilsulfóxido
dt:	doblete de tripletes
e.e.:	exceso enantiomérico
e.d.:	exceso diastereomérico
E.I.:	ionización por impacto electrónico

¹ Guía para Autores; Abreviaturas y Acrónimos *J. Org. Chem.* **2008**, 78, 10A.

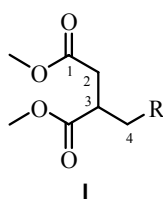
ent:	enantiómero
Et:	etilo
g:	gramo
HMBC:	acrónimo de <i>Heteronuclear Multiple-Bond Connectivities</i>
HSQC:	acrónimo de <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz:	hertzio
IBX:	ácido iodoxibenzoico
IC₅₀:	concentración necesaria para un 50% de inhibición
IR:	espectroscopía de infrarrojo
J:	constante de acoplamiento
LDA:	diisopropilamido de litio
LRMS:	espectroscopía de masas de baja resolución
m:	multiplete
M:	molaridad
mM:	milimolar
μM:	micromolar
nM:	nanomolar
M⁺:	pico molecular
Me:	metilo
mg:	miligramo
ml:	mililitro
mmol:	milimol
m/z:	relación masa/carga
N:	normalidad
NMO:	<i>N</i> -óxido- <i>N</i> -metilmorfolina
nOe:	acrónimo de <i>nuclear Overhauser effect</i>
PCC:	clorocromato de piridinio
P.f.:	punto de fusión

ppm:	partes por millón
Ph:	fenilo
Pyr:	piridina
Rto.:	rendimiento
s:	singlete
sat.:	disolución acuosa saturada
t:	triplete
t.a.:	temperatura ambiente
TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS:	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS:	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TFA:	ácido trifluoroacético
TfO:	trifluorometanosulfonato
THF:	tetrahidrofurano
TMS:	trimetilsililo
Ts:	<i>p</i> -toluensulfonilo (Tosilo)
<i>p</i>-TsOH:	ácido <i>p</i> -toluensulfónico

Nomenclatura y Numeración¹

La nomenclatura y numeración empleadas para los compuestos descritos en esta Memoria es la siguiente:

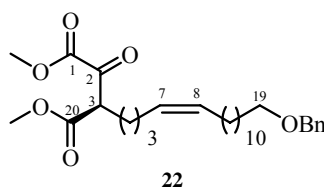
Los compuestos que posean la agrupación 2,3-dimetoxicarbonílica (**1**, Figura 1) se nombrarán como derivados del éster de metilo que contenga la cadena alifática de mayor número de átomos de carbono, y se numerarán como se indica a continuación.



Clave: R = alquilo

Figura 1.

Un ejemplo de este tipo de compuestos es el cetodiestéer **22** (Figura 2), que se nombrará como derivado del éster nonadecanoato de metilo, y se numerará como se indica a continuación.

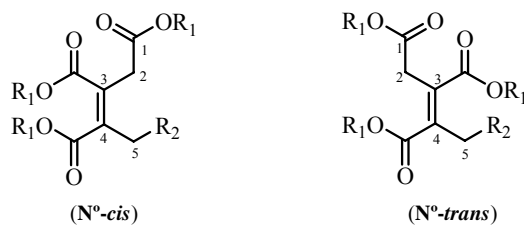


rac-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo

Figura 2.

¹ Fernández, E; Fariña, F. *Nomenclatura de la Química Orgánica (IUPAC). Secciones A, B, C, D, E, F y H*; C.S.I.C., Real Sociedad Española de Química: Madrid, 1987.

Todos los compuestos que posean la agrupación 2,3,4-tricarboxílica (**II**, Figura 3) se nombrarán como derivados del éster de metilo o del ácido que contenga la cadena alifática de mayor número de átomos de carbono, y se numerarán como se indica a continuación.



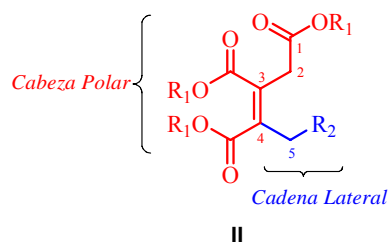
II

Clave: R₁ = H, Me; R₂ = alquilo

Figura 3.

La denominación **N°-cis** y **N°-trans** empleada para las estructuras **II** (Figura 3) indica la configuración que presentan estos compuestos en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4: **cis**: ésteres (o ácidos) de las posiciones C3 y C4 en disposición relativa *cis*; **trans**: ésteres (o ácidos) de las posiciones C3 y C4 en disposición relativa *trans*.

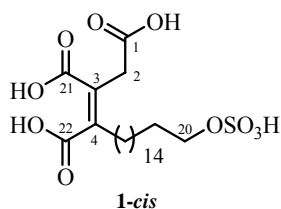
Se diferenciarán dos regiones dentro de las estructuras **II** (Figura 4): la *Cabeza Polar*, que engloba los carbonos C-2, C-3, C-4, los ésteres de metilo (o ácidos), así como los sustituyentes presentes en dichas posiciones; y la *Cadena Lateral*, que engloba los carbonos de la cadena alquímica situada sobre la posición C4 de la *Cabeza Polar*, así como los sustituyentes que presenten dichos carbonos.



Clave: R₁ = H, Me; R₂ = alquilo

Figura 4.

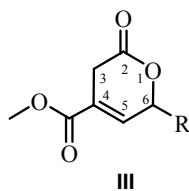
Un ejemplo de este tipo de compuestos (II) es el ácido Oregánico (**1-cis**, Figura 5), que se nombrará como derivado del ácido 3-icosenoico, y se numerará como se indica a continuación.



ácido (Z)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico

Figura 5.

Las estructuras III se nombrarán como derivados de la 3,6-dihidro-2-pirano, y se numerarán como se indica a continuación (Figura 6).

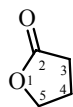


3,6-dihidro-2-pirona

Clave: R = alquilo

Figura 6.

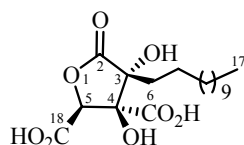
Los compuestos que posean la agrupación γ -butirolactona (**IV**, Figura 7) como única agrupación cíclica en su estructura se nombrarán como derivados de tetrahidro-2-furanona, y se numerarán como se indica a continuación.

**IV**

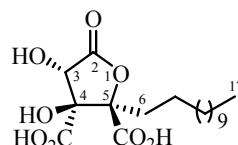
tetrahidro-2-furanona

Figura 7.

Ejemplos de este tipo de estructuras (**IV**) son las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**), así como sus derivados, que se nombrarán como derivados de la tetrahidro-2-furanona, y se numerarán como se indica a continuación (Figura 8).

**2a**

rac-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-dicarboxitetrahidro-2-furanona

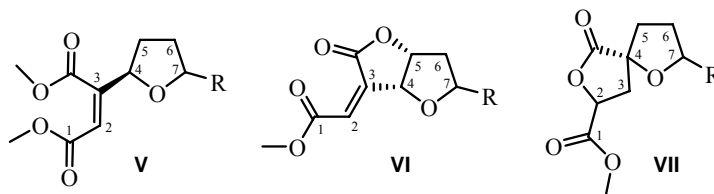
**2b**

rac-(3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-dodecil-4,5-dicarboxitetrahidro-2-furanona

Figura 8.

Los compuestos que presenten en su estructura la agrupación de tetrahydrofurano **V**, la agrupación 2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (**VI**), o bien la agrupación 2,6-dioxaespiro[4.4]nonan-1-ona (**VII**) se nombrarán como derivados del éster de metilo que contenga la cadena alifática de mayor longitud, y se numerarán como se indica (Figura 9). En todos los casos, el anillo de tetrahydrofurano se nombrará como sustituyente epoxi entre las posiciones 4 y 7 (4,7-epoxi), mientras que el ciclo de γ -butirolactona se nombrará como carbolactona, indicando las posiciones de la cadena principal a las que está unido

(se indicará en primer lugar la posición a la que está unido el grupo carbonilo de dicha agrupación).



Clave: R = alquilo

Figura 9.

Ejemplos de las estructuras **V**, **VI** y **VII** son los compuestos **111a**, **111b** y **120**, respectivamente, los cuales se nombrarán como derivados del tetradecanoato de metilo (Figura 10).

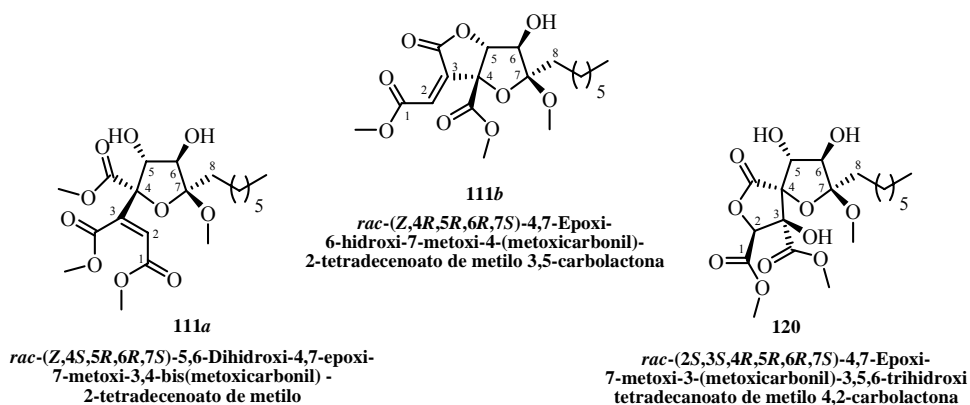


Figura 10.

Denominaremos cara α del anillo de tetrahidrofurano presente en las estructuras tipo **V** y **VI** a aquella en la que se encuentra el protón H-5, siendo la cara β la contraria (Figura 11).

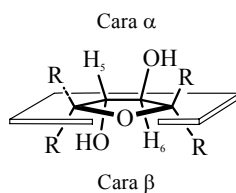


Figura 11.

Denominaremos cara α del anillo de butirolactona presente en las estructuras tipo **VII** a aquella en la que se encuentra el átomo de oxígeno presente en la posición C4, perteneciente al anillo de tetrahydrofurano, siendo la cara β la contraria (Figura 12).

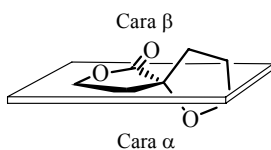
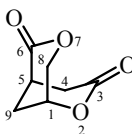


Figura 12.

Se empleará la denominación α y β para designar las dos caras diastereotópicas, en la conformación mayoritaria asignada en torno la enlace contiguo, de los dobles enlaces acíclicos, en lugar de la nomenclatura *re* y *si*.²

Las estructuras **VIII** se nombrarán como derivados de la 2,7-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3,6-diona, y se numerarán como se indica a continuación (Figura 13):

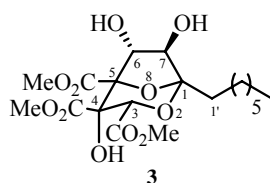


2,7-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3,6-diona

Figura 13.

² Un carbono trigonal con tres sustituyentes distintos presenta dos caras enantióticas, *re* y *si*. Por tanto, un alqueno posee cuatro caras enantióticas.

El triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core*³ de los ácidos Zaragóxicos, se nombrará como derivado de la agrupación 2,8-dioxabicyclo [3.2.1]octano, y se numerará como se indica a continuación (Figura 14):



3
rac-(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-Heptil-
3,4,5-tris(metoxicarbonil)-4,6,7-trihidroxi-
2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano

Figura 14.

Se emplearán los términos *eritro* y *treo* para designar la configuración relativa de dos átomos de carbono quirales adyacentes que soportan grupos diferentes, pero similares. *Eritro* corresponde al diastereoisómero que posee un rotámero en el que todos los grupos similares están eclipsados, mientras que *treo* corresponde al diastereoisómero que no posee un rotámero en el que los grupos similares estén eclipsados.

Las conformaciones mayoritarias de los compuestos acíclicos sintetizados en esta Memoria se denominarán empleando la notación *s-cis* y *s-trans* (Figura 15), donde *s* indica el enlace sencillo (σ) cuya conformación se está especificando.

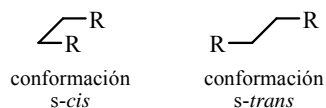


Figura 15.

³ Utilizaremos la palabra inglesa *Core* para definir la estructura carbonada que presentan, con la disposición estereoquímica adecuada, los átomos de carbono y los grupos funcionales esenciales de la molécula objetivo de la síntesis. En el caso de los ácidos Zaragóxicos, denominaremos *Core* a la agrupación bicíclica 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano, a los grupos ácidos carboxílicos en disposición ecuatorial en las posiciones C3, C4 y C5, y a los hidroxilos en las posiciones C4, C6 y C7.

Las conformaciones mayoritarias de los anillos de cinco y seis miembros de los compuestos sintetizados en esta Memoria se denominarán empleando la notación:



donde X indica el tipo de conformación según el siguiente código de letras: C (*chair*), conformación tipo silla; H (*halfchair*), conformación tipo semisilla; B (*boat*), conformación tipo bote; T (*twist*), conformación tipo bote torcido; y E (*envelope*), conformación tipo sobre. Los números que acompañan a esta notación indican los átomos del anillo que están situados por encima (n) y por debajo (m) del plano definido por tres de los átomos pertenecientes al anillo cuya conformación se está especificando.^{4,5}

Por ejemplo, el tetrahidrofurano **111a** presenta una conformación 5T_6 , es decir, de tipo bote torcido (T), en la que el carbono C-5 se encuentra por encima del plano definido por los carbonos C-4, C-7 y el oxígeno anular, mientras que el carbono C-6 se encuentra por debajo de dicho plano (Figura 16).

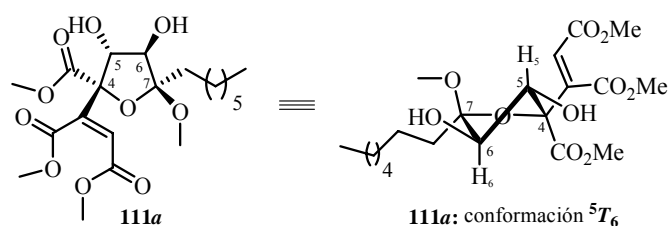


Figura 16.

⁴ Esta notación de letras y números se basa en la nomenclatura recomendada por la IUPAC para la definición conformacional de los anillos de cinco y seis miembros de los monosacáridos. Ver: *Eur. J. Biochem.* **1980**, *111*, 295-298.

⁵ Además, para el análisis conformacional de los anillos de tetrahidrofurano emplearemos la nomenclatura utilizada para la descripción conformacional de los anillos de furanosa (Tipo S y N), en base al concepto de pseudorotación. Ver: a) Sundaralingam, M.; Altona, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205-8212; b) Meldgaard, M.; Wengel, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 3539-3554; c) Bryld, T.; Sørensen, M. H.; Nielsen, P.; Koch, T.; Nielsen, C.; Wengel, J. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1*, **2002**, 1655-1662.

Mientras no se indique lo contrario, todos los productos quirales sintetizados en esta memoria son racémicos (*rac*), y se representarán gráficamente mediante la figura de uno de sus enantiómeros.

INTRODUCCIÓN GENERAL

INTRODUCCIÓN GENERAL

I. ALQUIL CITRATOS

Los hongos son una de las fuentes naturales más importantes de metabolitos secundarios con interés para el hombre,^{1,2} como son antibióticos,³ ciclosporinas,⁴ alcaloides⁵ y compuestos antifúngicos.^{6,7} Dentro de estos compuestos, existe una familia de productos naturales (o metabolitos secundarios)

¹ Desde tiempos inmemoriales, el hombre ha explorado la naturaleza en busca de compuestos químicos útiles. Dicha búsqueda ha resultado tremendamente exitosa, particularmente en lo que se refiere al descubrimiento de sustancias con un posible uso terapéutico. Muchas de las drogas más importantes con efecto terapéutico provienen de la naturaleza o son sintetizadas por el hombre imitando productos naturales. Se calcula que entre el 40 y el 45% de los componentes de los medicamentos modernos son de origen natural, o bien son derivados de moléculas extraídas de la naturaleza. Ver: a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477; b) Schulz, B.; Boyle, C.; Draeger, S.; Römmert, A. -K.; Krohn, K. *Mycol. Res.* **2002**, *106*, 996-1004; c) McAfee, B. J.; Taylor, A. *Nat. Toxins* **1999**, *7*, 283-303.

² Desde el punto de vista de la síntesis orgánica, la preparación de productos naturales o derivados de éstos atiende a diversos motivos, como son: 1) por el desafío que implica; 2) para confirmar la estructura y/o estereoquímica propuesta para un producto natural; 3) para obtener cantidades importantes de un producto natural que se aísla en pequeñas cantidades o cuya fuente natural es de difícil renovación; 4) para la obtención de nuevos análogos de un compuesto natural que presenta alguna propiedad de interés, en busca de mejorar esa propiedad; 5) para preparar nuevas estructuras para las que se predicen teóricamente determinadas propiedades. Ver: a) Nicolaou, K. C. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11928; b) Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404-408.

³ Zrimec, M. C.; Zrimec, A.; Slanc, P.; Kac, J.; Kreft, S. *J. Basic Microbiol.* **2004**, *44*, 407-412.

⁴ Traber, R.; Dreyfuss, M. M. *J. Ind. Microbiol.* **1996**, *17*, 397-401.

⁵ Vinokurova, N. G.; Boichenko, L. V.; Arinbasarov, M. V. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2003**, *39*, 403-406.

⁶ a) Gutiérrez, S.; Casqueiro, J.; Martín, J. F. *Rev. Iberoam. Micol.* **2000**, *17*, S54-S60; b) Almassi, F.; Ghisalberti, E. L.; Rowland, C. Y. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 833-836.

⁷ La gran fuente de estas moléculas activas son metabolitos secundarios aislados de microorganismos y vegetales tanto terrestres como marinos (Ver: a) Balandrin, M. F.; Klocke, J. A.; Wurtele, E. S.; Bollinger, Wm. H. *Science* **1985**, *228*, 1154-1160; b) Chin, Y. -W.; Balunas, M. J.; Chai, H. B.; Kinghorn, A. D. *AAPS J.* **2006**, *8*, E239-E253). Debido a que el gran interés de las industrias químicas es comercial, y al desarrollo de nuevas técnicas en el aislamiento, identificación y ensayos de actividad biológica de principios activos, existe un interés cada vez mayor por aprobar y apoyar investigaciones que conduzcan al descubrimiento de nuevos fármacos cuya fuente sea la naturaleza (Ver: c) Jensen, P. R.; Fenical, W. *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, *48*, 559-584; d) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2403-2404).

anfílicos denominada alquil citratos,⁸ que deben su nombre a que presentan como elemento estructural común una unidad de citrato (parte hidrófila), y una cadena alquílica sobre la posición C4 (parte hidrófuga) (Figura 1).

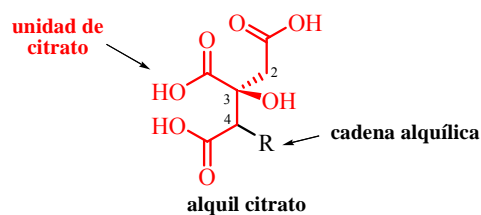


Figura 1. Estructura general de los alquil citratos.

Uno de los miembros estructuralmente más sencillos de esta familia es el ácido (3*S*,4*S*)-3,4-dicarboxi-3-hidroxi-eicosanoico (ácido Agárico,⁹ Figura 2), el cual se aísla fundamentalmente del hongo *Fomitopsis Officinalis* (Agárico blanco), y es el responsable de la acción anhidrótica que presenta dicho hongo.¹⁰

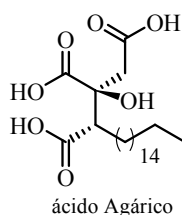


Figura 2. Estructura del ácido Agárico.

⁸ Para la definición de alquil citrato ver: Pollex, A.; Millet, A.; Müller, J.; Hiersemann, M.; Abraham, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5579-5591.

⁹ García-Rollán, M. *Ars Pharm.* **2006**, *47*, 353-362.

¹⁰ Las propiedades terapéuticas del ácido Agárico se conocen desde la antigüedad. Se ha empleado para reducir las secreciones excesivas como hiperhidrosis, broncorreas y diarreas. En dosis de 5-15 g produce vómitos (se ha empleado como laxante), además de deprimir los sistemas nervioso, respiratorio y circulatorio [a] 'Active principles contained in natural sources of flavourings'. Council of Europe 2005. Artículo obtenido de: <http://www.coe.int>]. Asimismo, el ácido Agárico induce la permeabilidad de la membrana mitocondrial [b] García, N.; Zazueta, C.; Pavón, N.; Chávez, E. *Mitochondrion* **2005**, *5*, 272-281], además de inhibir la biosíntesis de los ácidos grasos, debido a su similitud estructural con el citrato [c] Newton, R. S.; Freedland, R. A. *Arch. Biochem. Biophys.* **1980**, *204*, 379-386].

Numerosos compuestos naturales alquil 2,3,4-tri- y 2,3-dicarboxílicos se pueden considerar como metabolitos derivados de los alquil citratos, mediante transformaciones que implican procesos de deshidratación, oxidación o dimerización. Un ejemplo de derivado deshidratado de alquil citratos es el ácido Oregánico¹¹ (Figura 3).

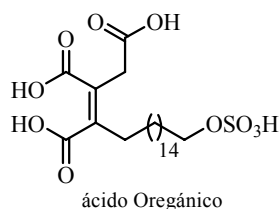


Figura 3. Ácido Oregánico, ejemplo de derivado deshidratado de alquil citrato.

A su vez, la dimerización de derivados deshidratados de los alquil citratos genera otra familia de compuestos naturales denominada nonádridas.¹² Un ejemplo de este tipo de compuestos es la Fomohidrida B¹³ (Figura 4).

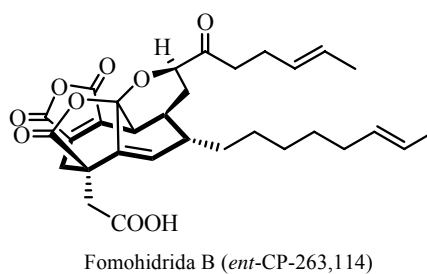


Figura 4. Estructura de la Fomohidrida B, ejemplo de dímero generado a partir de derivados deshidratados de alquil citratos.

¹¹ Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2081-2084.

¹² a) Barton, D. H. R.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1769-1771; b) Barton, D. H. R.; Jackman, L. M.; Rodriguez-Hahn, L.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1772-1778; c) Huff, R. K.; Moppett, C. E.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2584-2590.

¹³ Dabrah, T. T.; Kaneto, T. *J. Antibiot.* **1997**, 50, 1-7.

Otros ejemplos representativos de derivados de alquil citratos son las Cinatrininas C₃ y C₁,¹⁴ así como los ácidos Zaragócicos¹⁵ (Figura 5). La compleja estructura química que presentan estos compuestos deriva del mayor grado de oxidación que presentan con respecto a los alquil citratos.

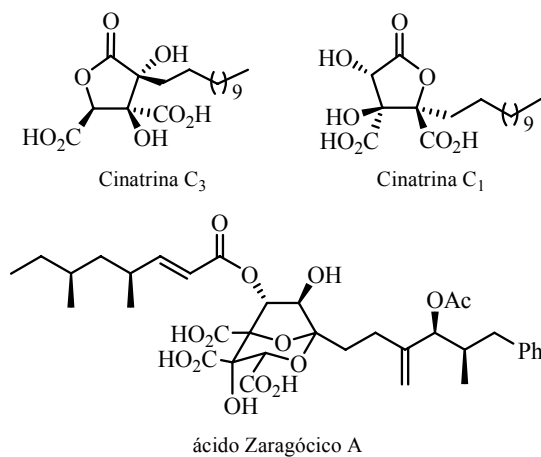


Figura 5. Ejemplos de derivados oxidados de alquil citratos: Cinatrininas C₃ y C₁, y ácido Zaragócico A.

II. BIOSÍNTESIS DE ALQUIL CITRATOS

Los miembros de la familia de los alquil citratos, así como sus derivados, provienen biogénicamente de la unión de los metabolitos primarios de dos rutas metabólicas diferentes.¹⁶ Por un lado, los metabolitos primarios del ciclo de Krebs serían los precursores de la porción hidrófila, y por otro lado la ruta de los ácidos grasos sería la responsable de la parte hidrófuga.

¹⁴ Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-49.

¹⁵ Nadin, A.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1622-1656.

¹⁶ Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Biología molecular de la célula*; Omega: Barcelona, 1992.

II.1 Ciclo de Krebs¹⁷

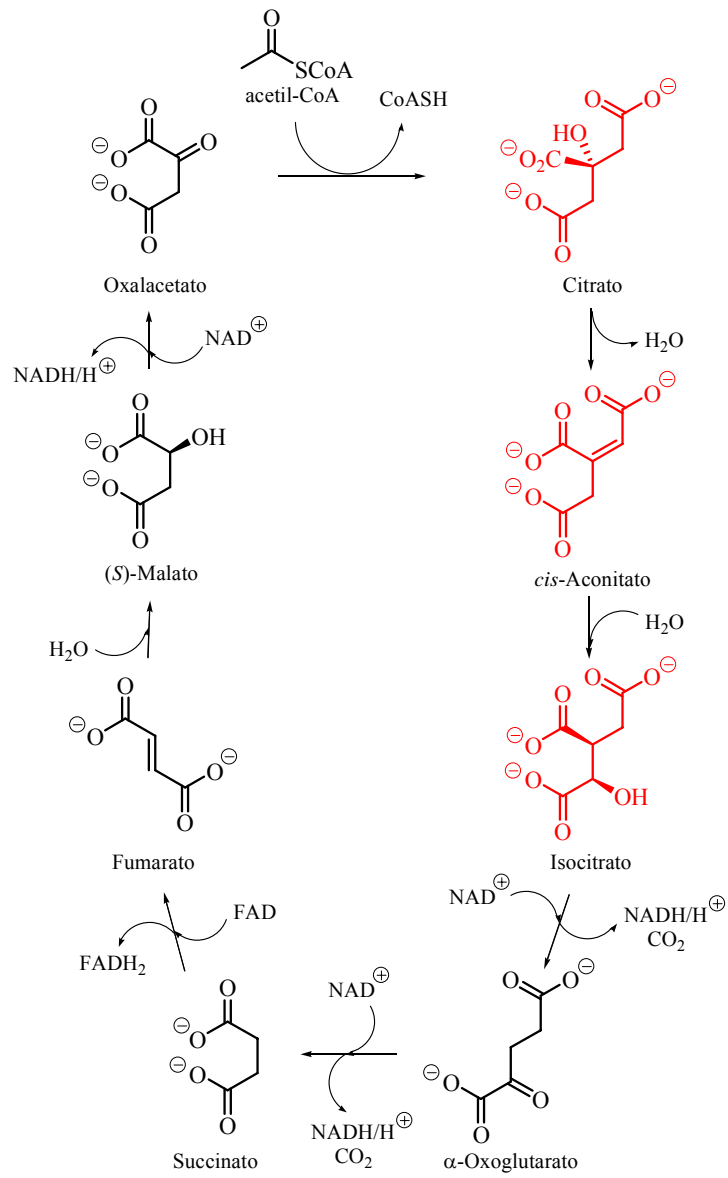
La mayor fuente de metabolitos primarios es el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, también llamado ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs.¹⁸ El objeto de este ciclo metabólico es la deshidrogenación del ácido acético (en forma de acetil-CoA), último producto de degradación común de las rutas catabólicas de los ácidos grasos, aminoácidos y carbohidratos, para generar dos moléculas de CO₂ y coenzimas reducidos (NADH/H⁺ y FADH₂), a través de una secuencia de ocho reacciones (Esquema 1). Los coenzimas reducidos NADH/H⁺ y FADH₂ se incorporan a la cadena de transporte de electrones para generar ATP mediante la fosforilación oxidativa, siendo el oxígeno el último aceptor de electrones. Las tres primeras etapas del ciclo de Krebs involucran intermedios tricarboxílicos (citrato, *cis*-aconitato e isocitrato, Esquema 1).

La primera etapa consiste en una reacción de condensación aldólica completamente estereoselectiva de la forma enólica del acetil-CoA por la cara *si* del grupo carbonilo de la posición C2 del oxalacetato, lo que genera (*S*)-citril-CoA. Dicha reacción está catalizada por la enzima citrato sintasa.¹⁹

¹⁷ a) Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Biología molecular de la célula*; Omega: Barcelona, 1992. pp.: 70-73; b) McMurry, J.; Begley, T. *The Organic Chemistry of Biological Pathways*; Roberts & Company: USA, 2005; c) Buchanan, B. B.; Gruissem, W.; Jones, R. L. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*; American Society of Plant Biologists: Rockville, 2000. pp.: 679-687.

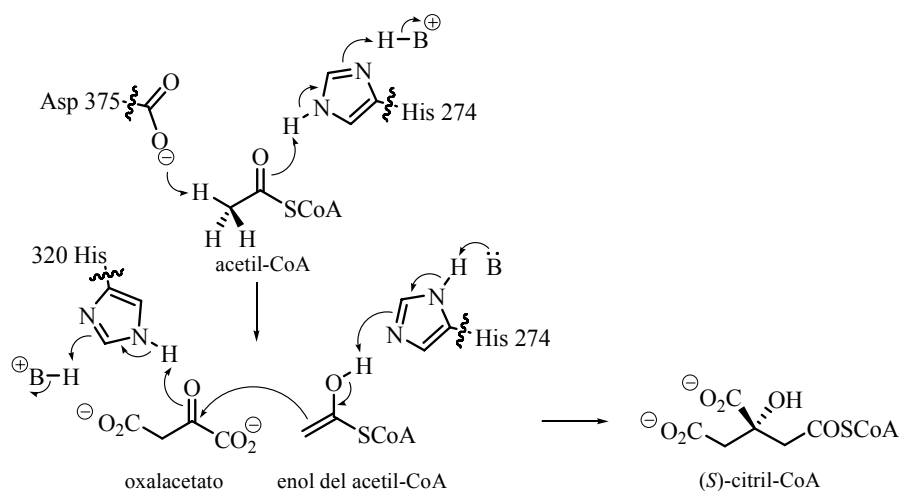
¹⁸ El ciclo de Krebs es la ruta central del metabolismo aerobio, ya que es la vía oxidativa final en el catabolismo de los ácidos grasos, hidratos de carbono y aminoácidos, además de una fuente importante de intermediarios de numerosas rutas biosintéticas. Es, por tanto, una ruta anfibólica, es decir, catabólica y anabólica al mismo tiempo. Tiene lugar en las mitocondrias y tiene vigencia de un modo universal, en todos los organismos. En muchas células, la acción acoplada del ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones es la responsable de la mayoría de la energía metabólica producida.

¹⁹ Ruprich-Robert, G.; Zickler, D.; Berteaux-Lecellier, V.; Vélot, C.; Picart, M. *EMBO J.* **2002**, *21*, 6440-6451.



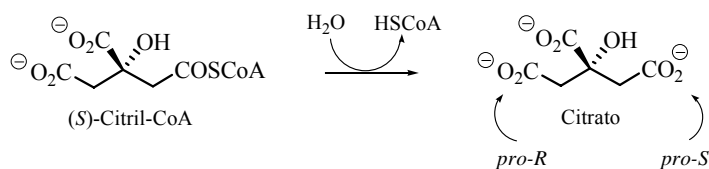
Esquema 1. Ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos.

Según la propuesta mecanística para dicha reacción (Esquema 2),²⁰ el resto Asp-375 de dicha enzima es la base que desprotona el acetil-CoA, mientras que el resto His-320 es el ácido que protona el aldol generado en la reacción.



Esquema 2. Propuesta mecanística para la formación del (S)-citril-CoA.

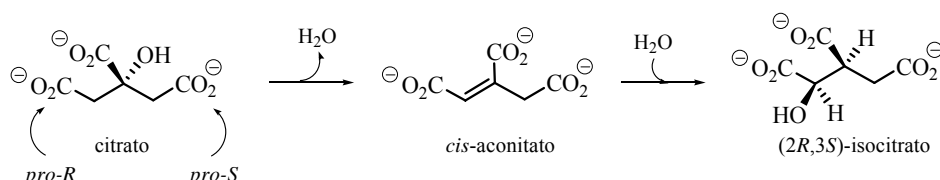
A continuación tiene lugar la hidrólisis del (S)-citril-CoA a citrato mediante una reacción de sustitución nucleófila catalizada por la misma enzima citrato sintasa.¹⁹ La posición C3 del citrato es un centro proquiral, en el cual la parte *pro-S* de la molécula deriva del acetil-CoA, mientras que la parte *pro-R* proviene del oxalacetato (Esquema 3).



Esquema 3. Formación de citrato a partir de (S)-citril-CoA.

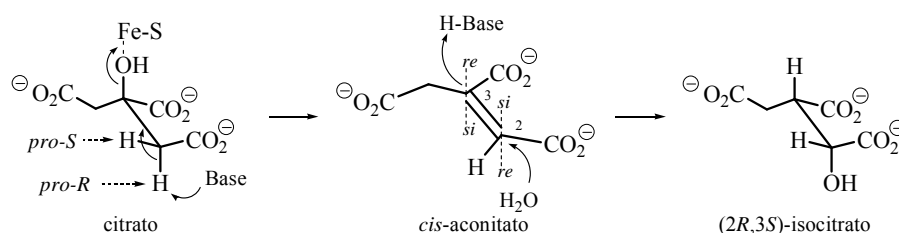
²⁰ Karpusas, M.; Branchaud, B.; Remington, S. J. *Biochemistry* **1990**, *29*, 2213-2219.

Posteriormente el citrato, un alcohol terciario proquiral, se transforma en su isómero (2*R*,3*S*)-isocitrato, un alcohol secundario quiral. Dicha isomerización transcurre a través de dos etapas, ambas catalizadas por la enzima aconitasa.²¹ La primera etapa es la deshidratación del β-hidroxiácido citrato para generar *cis*-aconitato. La segunda etapa es la adición conjugada de H₂O al doble enlace del *cis*-aconitato, para generar el (2*R*,3*S*)-isocitrato (Esquema 4).



Esquema 4. Isomerización del citrato a (2*R*,3*S*)-isocitrato.

La deshidratación del citrato tiene lugar selectivamente mediante la abstracción del hidrógeno *pro-R* de la parte *pro-R*, lo cual implica una geometría *anti* en la eliminación y la formación del *cis*-aconitato como único estereoisómero (Esquema 5).



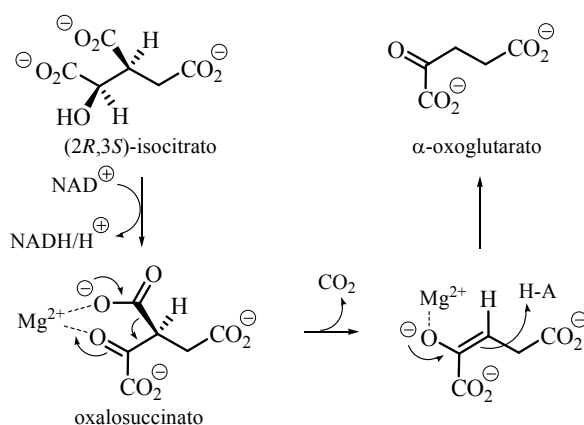
Esquema 5. Transcurso estereoquímico de la isomerización citrato-isocitrato.

Dicha eliminación tiene lugar mediante la coordinación de un cluster de hierro-azufre al oxígeno hidroxílico, el cual actúa como un ácido de Lewis, mientras que un resto de serina actúa como base, abstrayendo el protón. La etapa

²¹ Lauble, H.; Kennedy, M. C.; Emptage, M. H.; Beinert, H.; Stout, C. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 13699-13703.

de hidratación del doble enlace transcurre con una estereoquímica *anti*, esto es, el hidroxilo entra por la cara *re* en la posición C2 del *cis*-aconitato, mientras que la protonación tiene lugar por la cara *re* de la posición C3 (Esquema 5).

El siguiente paso en el ciclo de Krebs es la oxidación mediante NAD^+ y posterior descarboxilación del (2*R*,3*S*)-isocitrato para generar α -oxoglutarato, proceso catalizado por la enzima isocitrato deshidrogenasa²² (Esquema 6). Dicha enzima requiere un catión divalente como cofactor, probablemente para polarizar el grupo carbonilo de la cetona intermedia.



Esquema 6. Formación de α -oxoglutarato a partir de (2*R*,3*S*)-isocitrato.

Las últimas etapas del ciclo de Krebs (Esquema 1), que involucran intermedios dicarboxílicos, consisten en: 1) la descarboxilación del α -oxoglutarato genera el succinato; y 2) a partir del succinato se regenera el oxalacetato, mediante una secuencia de tres etapas, que implica deshidrogenación (formación de fumarato mediante la acción de la enzima succinato deshidrogenasa²³), hidratación (formación de malato mediante la acción de la

²² Steen, I. H.; Madern, D.; Karlström, M.; Lien, T.; Landestein, R.; Birkeland, N. K. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 43924-43931.

²³ Westenberg, D.; Guerinot, M. L. *J. Bacteriol.* **1999**, 181, 4676-4679.

enzima fumarasa²⁴) y oxidación (generación de oxalacetato, mediante la acción de la enzima L-malato-deshidrogenasa²⁵). A través de esta secuencia de reacciones, el acetil-CoA se degrada de tal modo que pierde dos moléculas de CO₂ y regenera el oxalacetato. Dicho compuesto puede combinarse de nuevo con otra molécula de acetil-CoA, iniciando de nuevo el ciclo. No se produce pérdida neta de oxalacetato: basta una molécula del mismo para la oxidación de un número elevado de moléculas de acetil-CoA.

II.2. Metabolismo de Ácidos Grasos²⁶

Los ácidos grasos son compuestos alifáticos de cadena larga que poseen un grupo ácido en posición terminal. La cadena suele poseer un número par de átomos de carbono, y puede ser saturada o poseer uno (monoinsaturada) o más (poliinsaturada) dobles enlaces, generalmente de geometría *cis*.²⁷ Los ácidos grasos son fundamentales para la célula,²⁸ y normalmente no se encuentran en

²⁴ Shibata, H.; Gardiner, W. E.; Schwartzbach, S. D. *J. Bacteriol.* **1985**, *164*, 762-768.

²⁵ Honka, E.; Fabry, S.; Niermann, T.; Palm, P.; Helsen, R. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *188*, 623-632.

²⁶ a) Tedder, J. M.; Nechvatal, A.; Murray, A. W.; Carnduff, J. *Química Orgánica; un Método Mecanicista*; Urmo: Bilbao, 1979. Parte 4, pp.: 149-164; b) Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Biología Molecular de la Célula*; Omega: Barcelona, 1992. pp.: 73-82; c) Buchanan, B. B.; Grissem, W.; Jones, R. L. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*; American Society of Plant Biologists: Rockville, 2000. pp.: 456-527; d) Rawlings, B. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *275-308*; e) Campbell, J. W.; Cronan, J. E., Jr. *Annu. Rev. Microbiol.* **2001**, *55*, 305-332; f) White, S. W.; Zheng, J.; Zhang, Y. -M.; Rock, C. O. *Annu. Rev. Biochem.* **2005**, *74*, 791-831; g) Dickschat, J. S.; Bode, H. B.; Kroppenstedt, R. M.; Müller, R.; Schulz, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2824-2831; h) Lee, S. H.; Stephens, J. L.; Englund, P. T. *Nature Rev. Microbiol.* **2007**, *5*, 287-297.

²⁷ Para una clasificación de los ácidos grasos insaturados ver: a) URL: <http://www.lipidlibrary.co.uk>; b) URL: <http://www.cyberlipid.org>.

²⁸ Principalmente por dos motivos: 1) actúan como almacenamiento de combustible, debido a que son moléculas muy energéticas y necesarias en todos los procesos celulares en presencia de oxígeno, ya que por su contenido en hidrógenos pueden oxidarse con facilidad para generar energía (una vez que los requerimientos energéticos de la célula han sido satisfechos y la concentración de sustratos oxidables es elevada, los ácidos grasos son almacenados en forma de triacilglicéridos, que son la reserva energética a largo plazo más importante de la célula); y

estado libre en las células o tejidos, sino que constituyen las unidades fundamentales de diversas clases de lípidos.²⁹

La biosíntesis de los ácidos grasos saturados³⁰ tiene lugar en el citoplasma y está catalizada por el complejo multienzimático ácido graso-sintasa.^{31,32} El ácido palmítico (C₁₆) es el producto final normal de la biosíntesis de los ácidos grasos, y a partir de él se biosintetizan todos los demás. El primer paso para su preparación es la biosíntesis del butiril-ACP a partir de acetil-CoA³³ (Esquema 7). El malonil-CoA se genera a partir del acetil-CoA, mediante la carboxilación de

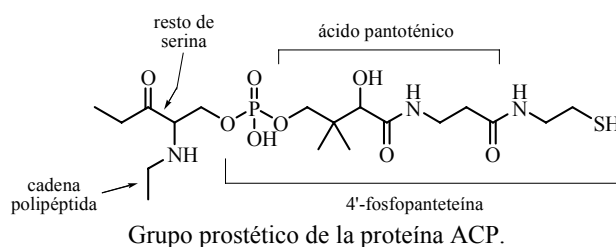
2) son los componentes estructurales de las membranas celulares. Ver: Watkins, B. A. *J. Nutr.* **1991**, *121*, 1475-1485.

²⁹ Para una clasificación de lípidos ver: Referencia 26c.

³⁰ Ver: Referencia 26c.

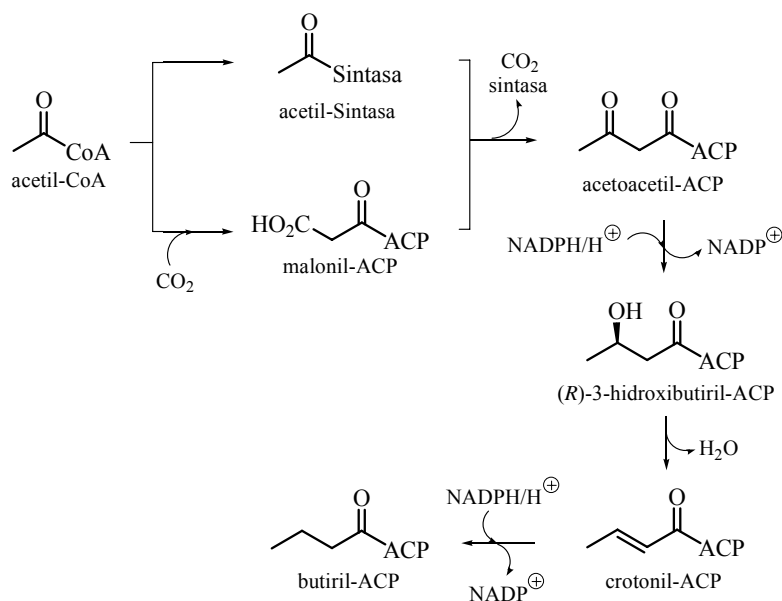
³¹ Smith, S.; Witkowski, A.; Joshi, A. K. *Prog. Lipid Res.* **2003**, *42*, 289-317.

³² El complejo enzimático ácido graso-sintasa posee una proteína termoestable de bajo peso molecular denominada proteína portadora de acilos (ACP) a la que se unen, en forma de tioéster, los diferentes intermedios acilo de la biosíntesis de los ácidos grasos, a través del grupo SH terminal presente en el grupo prostético 4'-fosfopanteteína, que se encuentra unido a un grupo hidroxilo de un resto de serina. Ver: Zhang, Y. -M.; Rao, M. S.; Heath, R. J.; Price, A. C.; Olson, A. J.; Rock, C. O.; White, S. W. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 8231-8238.



³³ El acetil-CoA presente en el citoplasma es el precursor de todos los carbonos de los ácidos grasos, y procede del acetil-CoA intramitocondrial (sustrato del ciclo de Krebs). El transporte del acetil-CoA desde la mitocondria hasta el citoplasma se realiza en forma de citrato. Una vez que el citrato se encuentra en el citoplasma, se escinde mediante una reacción retroaldólica en sus precursores acetil-CoA y oxalacetato, proceso catalizado por la acción del enzima desdoblador ATP-dependiente. Ver: Fatland, B. L.; Ke, J.; Anderson, M. D.; Mentzen, W. I.; Cui, L. W.; Allred, C. C.; Johnston, J. L.; Nikolau, B. J.; Wurtele, E. S. *Plant Physiol.* **2002**, *130*, 740-756.

éste con CO_2 .³⁴ Este proceso está catalizado por la enzima acetil-CoA-carboxilasa,³⁵ que posee como prostético a la vitamina biotina.³⁶



Esquema 7. Biosíntesis del butiril-ACP.

A continuación tiene lugar la transferencia de los grupos acilo del acetil-CoA y del malonil-CoA al grupo tiol de la proteína ACP, con lo que se genera acetil-ACP y malonil-ACP. Dicho proceso está catalizado por la acción de transacilasas específicas.³⁷ El acetil-ACP y el malonil-ACP así formados reaccionan entre sí mediante una reacción de condensación de Claisen para generar acetoacetil-ACP. La siguiente etapa consiste en la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo en la posición β del acetoacetil-ACP para formar (R)-2-hidroxi-butiril-ACP, proceso catalizado por la acción de la enzima β -

³⁴ Para la propuesta mecanística de formación del malonil-CoA a partir del acetil-CoA ver: Zhang, H.; Yang, Z.; Shen, Y.; Tong, L. *Science* **2003**, 299, 2064-2067.

³⁵ Mao, J.; Chirala, S. S.; Wakil, S. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 7515-7520.

³⁶ La biotina actúa como transportador intermedio de dióxido de carbono. Ver: Fernández-Mejía, C. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, 16, 424-427.

³⁷ Dreier, J.; Li, Q.; Khosla, C. *Biochemistry* **2001**, 40, 12407-12411.

oxoacil-ACP-reductasa³⁸ y NADPH. A continuación, tiene lugar la deshidratación de (*R*)-2-hidroxi-butiril-ACP para formar crotonil-ACP. Esta transformación está catalizada por el enzima enoil-ACP-deshidratasa.³⁹ Por último, la reducción *sin* del doble enlace presente en el *trans*-crotonil-ACP⁴⁰ genera el butiril-ACP, proceso catalizado por la enzima crotonil-ACP reductasa.⁴¹

La síntesis del butiril-ACP completa el primero de los siete ciclos necesarios para la biosíntesis del ácido palmítico, en cada uno de los cuales se introduce una molécula de malonil-ACP en el extremo carboxílico de la cadena de ácido graso en crecimiento (Esquema 8). El producto final de los siete ciclos es el palmitoil-ACP, el cual genera ácido palmítico por la acción de enzimas hidrolasas.⁴²

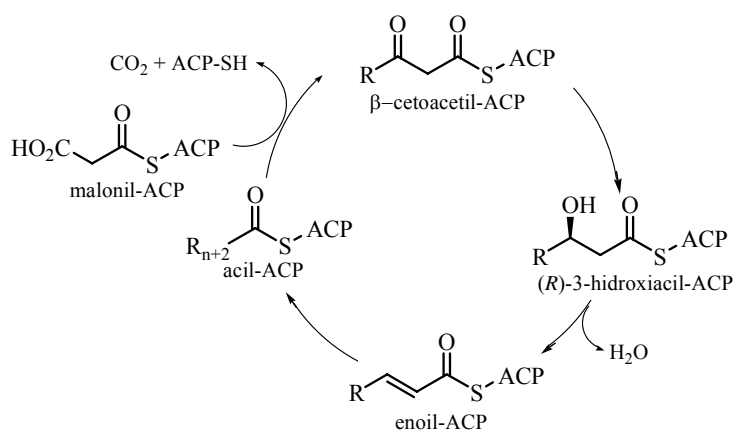
³⁸ Wickramasinghe, S. R.; Inglis, K. A.; Urch, J. E.; Müller, S.; Aalten, D. M. F. *Biochem. J.* **2006**, *393*, 447-457.

³⁹ Sharma, S. K.; Kapoor, M.; Ramya, T. N. C.; Kumar, S.; Kumar, G.; Modak, R.; Sharma, S.; Surolia, N.; Surolia, A. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 45661-45671.

⁴⁰ Verhulst, A.; Parmentier, G.; Janssen, G.; Asselberghs, S.; Eyssen, H. *Appl. Environ. Microbiol.* **1986**, *51*, 532-538.

⁴¹ Heath, R. J.; Rock, C. O. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 26538-26542.

⁴² Los ácidos grasos saturados de cadena mayor de 16 átomos de carbono se biosintetizan mediante la elongación del ácido palmítico (C₁₆) empleando una secuencia de reacciones similar a la mencionada anteriormente, pero el proceso transcurre mediante el empleo de enzimas específicas para cada transformación de la secuencia, así como mediante el empleo de CoA en lugar del ACP como transportador de grupos acilo. Ver: McMurry, J.; Begley, T. *The Organic Chemistry of Biological Pathways*; Roberts & Company: USA, 2005.



Clave: R = alquilo

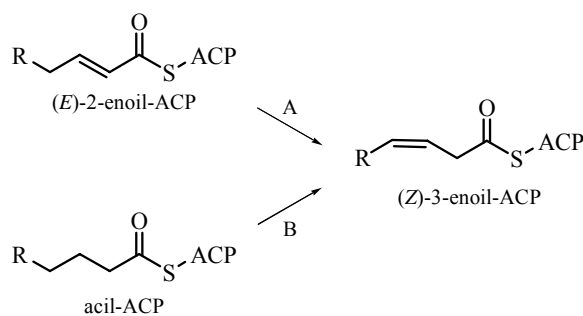
Esquema 8. Esquema simplificado de la biosíntesis de ácidos grasos saturados.

Por su parte, los ácidos grasos tanto mono como poliinsaturados se biosintetizan mediante dos aproximaciones diferentes (Esquema 9):⁴³ A) mediante la isomerización del doble enlace *trans* presente entre las posiciones C2-C3 del intermedio enoil-ACP de la biosíntesis de ácidos grasos saturados, a un doble enlace *cis* entre las posiciones C3-C4, lo que genera un intermedio (*Z*)-3-enoil-ACP que continúa su elongación;⁴⁴ y B) mediante la acción de enzimas desaturasas, las cuales introducen uno o varios dobles enlaces con geometría *cis* en posiciones específicas de la cadena alquílica de los ácidos grasos saturados.⁴⁵

⁴³ Koroly, M. J.; Conner, R. L. *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 7588-7592.

⁴⁴ a) Birge, C. H.; Vagelos, P. R. *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 4921-4929; b) Kunau, W.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 61-122; c) Wada, M.; Fukunaga, N.; Sasaki, S. *J. Bacteriol.* **1989**, *171*, 4267-4271; d) Wallbrunn, A. v.; Richnow, H. H.; Neumann, G.; Meinhardt, F.; Heipieper, H. J. *J. Bacteriol.* **2003**, *185*, 1730-1733; e) Ratledge, C. *Biochimie* **2004**, *86*, 807-815.

⁴⁵ Hashimoto, K.; Yoshizawa, A. C.; Saito, K.; Yamada, T.; Kanehisa, M. *Genome Informatics* **2006**, *17*, 173-183.



Clave: R = alquilo

Esquema 9. Biosíntesis de ácidos grasos insaturados: A) mediante isomerización *trans-cis*; B) mediante la acción de enzimas desaturasas.

Los ácidos grasos son catabolizados⁴⁶ mediante una secuencia repetitiva de cuatro etapas, catalizadas enzimáticamente, denominada β -Oxidación (Esquema 10). El resultado de cada vuelta del ciclo es la separación de una molécula de acetil-CoA del extremo carboxílico de la cadena de ácido graso, hasta completar la degradación completa de dicha cadena en unidades de acetil-CoA. A medida que se van generando, las moléculas de acetil-CoA ingresan en el ciclo de Krebs para completar su degradación hasta CO_2 .

La primera etapa consiste en la abstracción de los protones *pro-R* de las posiciones C2 y C3 del intermedio acil-CoA, para generar estereoselectivamente (*E*)-2-enoil-CoA,⁴⁷ proceso catalizado por la acción de la enzima acil-CoA deshidrogenasa.^{48,49} La segunda etapa consiste en la adición conjugada de H_2O al doble enlace del enoil-CoA para generar estereoselectivamente (*S*)-3-hidroxiacil-

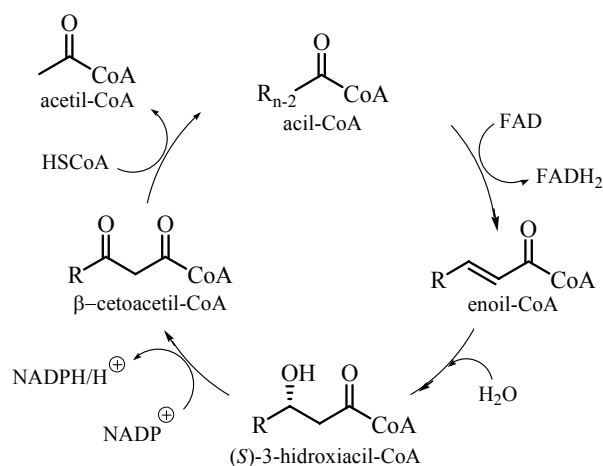
⁴⁶ Ver: a) Referencias 26 y 42; b) Allenbach, L.; Poirier, Y. *Plant Physiol.* **2000**, *124*, 1159-1168.

⁴⁷ Ver: Referencia 42.

⁴⁸ Engst, S.; Vock, P.; Wang, M.; Kim, J. -J. P.; Ghisla, S. *Biochemistry* **1999**, *38*, 257-267.

⁴⁹ La enzima acil-CoA deshidrogenasa posee como cofactor el coenzima FAD (Flavin Adenin Dinucleótido), y transcurre a través de un enolato intermedio. Ver: Thorpe, C.; Kim, J. -J. P. *FASEB J.* **1995**, *9*, 718-725.

CoA, etapa catalizada por la enzima enoil-CoA hidratasa.⁵⁰ La tercera etapa consiste en la oxidación del 3-hidroxiacil-CoA para generar β -cetoacetyl-CoA.⁵¹ La última etapa en el proceso de la β -oxidación consiste en la ruptura del enlace C2-C3 del β -cetoacetyl-CoA, con lo que se generan acetyl-CoA y un resto acil-CoA que posee dos átomos de carbono menos que el original. Esta transformación está catalizada por la enzima β -cetoacetyl-CoA tiasa,⁵² y formalmente se trata de una reacción tipo retro-Claisen.



Esquema 10. Esquema simplificado de la β -oxidación de ácidos grasos.

El esquema de la β -oxidación es similar al descrito en la biosíntesis de los ácidos grasos. No obstante, ambos esquemas no son exactamente los contrarios

⁵⁰ Wu, W. -J.; Feng, Y.; He, X.; Hofstein, H. A.; Raleigh, D. P.; Tonge, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3987-3994.

⁵¹ Esta transformación está catalizada por una de las enzimas de la familia de las L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasas, las cuales difieren en la especificidad que presentan frente al sustrato (dependen de la longitud de la cadena del ácido graso), y requiere NAD⁺ como coenzima. Ver: Barycki, J. J.; O'Brien, L. K.; Bratt, J. M.; Zhang, R.; Sanishvili, R.; Strauss, A. W.; Banaszak, L. J. *Biochemistry* **1999**, *38*, 5786-5798.

⁵² a) Thompson, S.; Mayerl, F.; Peoples, O. P.; Masamune, S.; Sinskey, A. J.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **1989**, *28*, 5735-5742; b) Mathieu, M.; Modis, Y.; Zeelen, J. P.; Engel, C. K.; Abagyan, R. A.; Ahlberg, A.; Rasmussen, B.; Lamzin, V. S.; Kunau, W. H.; Wierenga, R. K. *J. Mol. Biol.* **1997**, *273*, 714-728.

uno del otro: difieren en ciertos detalles que hacen que ambos puedan ser regulados de manera independiente.⁵³

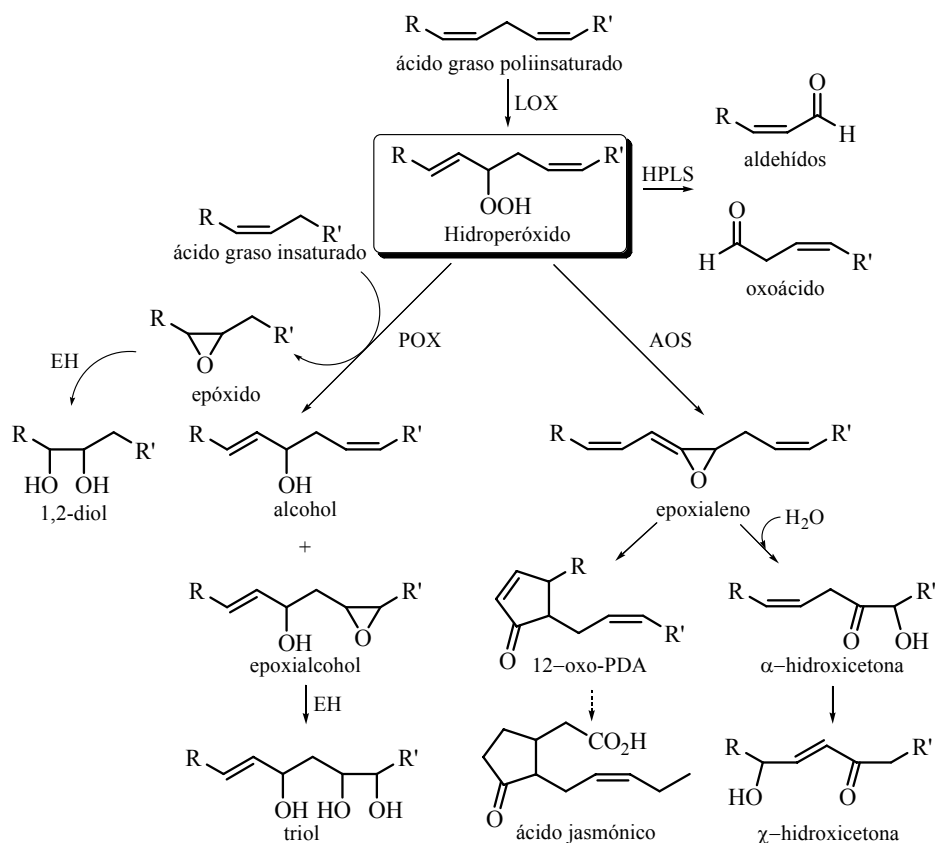
Por otra parte, la adición de O₂ molecular a la cadena alquílica presente en los ácidos grasos poliinsaturados genera una familia de derivados oxigenados denominada oxilipinas (Esquema 11).^{54,55,56}

⁵³ Una diferencia es, por ejemplo, que la β -oxidación de ácidos grasos tiene lugar en la mitocondria, mientras que la biosíntesis se produce en el citosol. Otras diferencias son el grupo transportador de grupos acilo (ACP en la biosíntesis, CoA en la β -oxidación), la estereoquímica del centro estereogénico del intermedio β -hidroxiacilo (*R* en la biosíntesis, *S* en la β -oxidación), y la naturaleza del coenzima redox empleado (NADPH en la biosíntesis, FAD en la β -oxidación).

⁵⁴ Para una revisión de las oxilipinas ver: Noverr, M. C.; Erb-Downward, J. R.; Huffnagle, G. B. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 517-533.

⁵⁵ En los mamíferos, las oxilipinas derivan fundamentalmente del ácido araquidónico (en este caso se generan los eicosanoides). Ver: a) Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serman, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1100-1116; b) Samuelsson, B.; Dahlen, S. E.; Lindgren, J. A.; Rouzer, C. A. *Science* **1987**, *237*, 1171-1176. En las plantas, las oxilipinas derivan principalmente de los ácidos linoleico y linolénico. Ver: c) Referencia 26c; d) Gardner, H. W. *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1084*, 221-239.

⁵⁶ Las oxilipinas presentan una importante actividad biológica como señales de comunicación tanto intra- como intercelular en plantas, vertebrados, invertebrados y hongos, principalmente en mecanismos de defensa frente a agresiones externas. Ver: a) Tsisigiannis, D. I.; Keller, N. P. *Trends Microbiol.* **2007**, *15*, 109-118; b) Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Wise, M. L.; Jiang, Z. D.; Bernart, M. W.; Hamberg, M. *Hydrobiologia* **1993**, *260*, 653-665.



Clave: LOX = lipoxigenasa; POX = peroxigenasa; EH = epóxido hidrolasa; AOS = aleno oxido sintasa; HPLS = hidroperóxido liasa; PDA = ácido fitodienoico; R = $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$; R' = alquilo

Esquema 11. Biosíntesis de las oxilipinas en plantas.

La primera etapa en la biosíntesis de las oxilipinas⁵⁷ (Esquema 11) es la adición estereoselectiva de oxígeno molecular sobre la posición C9 o C13 de los dobles enlaces *cis* presentes entre las posiciones C9-C10 y C12-C13, respectivamente, de los ácidos grasos poliinsaturados linoleico (18:2, n-6)⁵⁸ o

⁵⁷ Para la biosíntesis de oxilipinas en plantas ver: Blée, E. *Fett/Lipid* **1998**, 100, 121-127.

⁵⁸ Para la nomenclatura de los ácidos grasos insaturados ver: Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Biología molecular de la célula*; Omega: Barcelona, 1992.

linolénico (18:3, n-3) para generar sus C9 o C13 hidroperóxidos⁵⁹ con una configuración *S* del centro estereogénico formado. Dicho proceso está catalizado por lipoxigenasas,⁶⁰ y transcurre con la conjugación e isomerización *cis-trans* del doble enlace que sufre el ataque, con lo que se genera un sistema diénico (*E,Z*) conjugado. Los hidroperóxidos así generados son moléculas altamente reactivas, y son convertidas en diferentes derivados mediante la acción de enzimas secundarias.⁶¹ La enzima hidroperóxido liasa (HPLS)⁶² cataliza la ruptura del enlace carbono-carbono adyacente al grupo hidroperóxido, con lo que se generan aldehídos volátiles⁶³ y 12-oxoácidos.⁶⁴

La enzima aleno oxido sintasa (AOS)⁶⁵ deshidrata el hidroperóxido de los ácidos grasos para generara epoxialenos⁶⁶ inestables, los cuales pueden dar lugar a dos tipos de estructuras diferentes: 1) 12-oxo-PDA mediante la acción de la

⁵⁹ La regioquímica de la reacción depende de la naturaleza de la lipoxigenasa. Ver: Referencia 60.

⁶⁰ Las lipoxigenasas son enzimas dioxigenasas no hémicas que contienen Fe^{II}. Ver: a) Feussner, I.; Wasternack, C. *Annu. Rev. Plant. Biol.* **2002**, *53*, 275-297; b) Fessel, J. P.; Porter, N. A.; Moore, K. P.; Sheller, J. R.; Roberts II, L. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 16713-16718; c) Schneider, S.; Wubbolts, M. G.; Oesterhelt, G.; Sanglard, D.; Wiltholt, B. *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *64*, 333-341; d) Watabe, N.; Ishida, Y.; Ochiai, A.; Tokuoka, Y.; Kawashima, N. *J. Oleo Sci.* **2007**, *56*, 73-80; e) Tserng, K.-Y.; Jin, S.-J. *Biochem. J.* **1995**, *308*, 39-44; f) Hamberg, M.; Hamberg, G. *Plant Physiol.* **1996**, *110*, 807-815; g) Prakesch, M.; Grée, D.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1221-1232.

⁶¹ Blée, E. *Fett/Lipid* **1998**, *100*, 121-127.

⁶² La enzima hidroperóxido liasa (HPLS) forma parte de la superfamilia del citocromo P450. Ver: Matsui, K.; Shibutani, M.; Hase, T.; Kajiwara, T. *FEBS Lett.* **1996**, *394*, 21-24.

⁶³ Los aldehídos volátiles C₆ y C₉ son los responsables del aroma de las frutas, vegetales y hojas verdes. Ver: Noordermeer, M. A.; Veldink, G. A.; Vliegthart, J. F. G. *Chembiochem.* **2001**, *2*, 494-504.

⁶⁴ El ácido (*E*)-12-oxo-9-dodecenoico, que proviene de la ruptura del enlace C12-C13 del hidroperóxido C13 del ácido linolénico, es el precursor de la traumatina (ácido (*E*)-12-oxo-10-dodecenoico), una hormona. Ver: Zimmerman, D. C.; Coudron, C. A. *Plant Physiol.* **1979**, *63*, 536-541.

⁶⁵ La enzima aleno oxido sintasa (AOS) pertenece a la superfamilia del citocromo P450. Ver: a) Oldham, M. L.; Brash, A. R.; Newcomer, M. E. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 297-302; b) Maucher, H.; Hause, B.; Feussner, I.; Ziegler, J.; Wasternack, C. *Plant J.* **2000**, *21*, 199-213.

⁶⁶ Brash, A. R.; Baertschi, S. W.; Ingram, C. D.; Harris, T. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 3382-3386.

enzima aleno oxido ciclasa;⁶⁷ y 2) α - y γ -hidroxicetonas mediante hidrólisis no enzimática.⁶⁸

La acción de enzimas peroxigenasas (POX) sobre los hidroperoxidos derivados de los ácidos linoleico y linolénico conduce a la formación de hidroxi⁶⁹ y epoxihidroxi derivados de dichos ácidos grasos (Esquema 11). Además, dicha enzima puede catalizar la formación de los epóxidos generados directamente a partir de los mencionados ácidos grasos insaturados. La posterior apertura con H₂O de los oxiranos generados da lugar a *trans*-1,2-dioles,⁷⁰ mediante la acción de la enzima epóxido hidrolasa (EH),⁷¹ generando así tanto di- como trihidroxi derivados de ácidos grasos.

II.3. Propuesta Biogenética de Alquil Citratos

La ruta biogenética propuesta para los alquil citratos⁷² (Esquema 12) implica la condensación de la posición C2 de un ácido graso (**I**), esterificado en forma de CoA, con el grupo carbonilo de la posición C2 del oxalacetato (**II**), lo que generaría la unidad de citrato presente en dichos compuestos (parte hidrófila), mientras que la parte hidrófuga la aportaría la cadena alquílica del ácido graso. Esta etapa de condensación estaría catalizada por una enzima de tipo citrato

⁶⁷ El ácido (10Z,15Z)-12-oxofitodienoico, producto de ciclación generado a partir del ácido linolénico, es el precursor del ácido jasmónico. Ver: Vick, B.; Zimmerman, D. C. *Plant Physiol.* **1986**, *80*, 202-205.

⁶⁸ a) Rehm, B. H. A.; Mitsky, T. A.; Steinbüchel, A. *Appl. Environ. Microbiol.* **2001**, *67*, 3102-3109; b) Hou, C. T.; Forman III, R. J. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *24*, 275-276; c) Kolattukudy, P. E.; Croteau, R.; Walton, T. J. *Plant Physiol.* **1975**, *55*, 875-880.

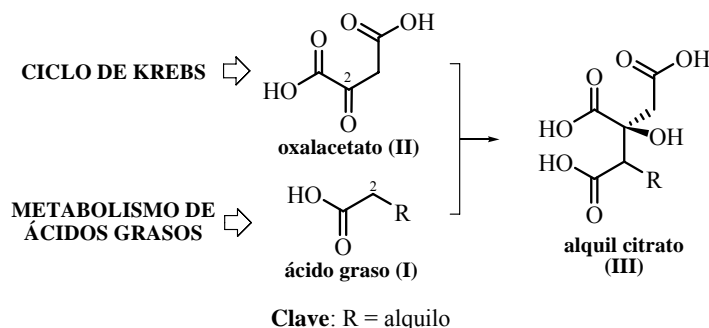
⁶⁹ Guichardant, M.; Bacot, S.; Molière, P.; Lagarde, M. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **2006**, *75*, 179-182.

⁷⁰ Blée, E.; Schuber, F. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 11881-11887.

⁷¹ Blée, E. *Fett/Lipid* **1998**, *100*, 121-127.

⁷² Para la biosíntesis propuesta para los alquil citratos ver: O'Hagan, D.; Chesters, N. C. J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 827-834.

sintasa,⁷³ y sería análoga a la descrita para la formación del citrato en el ciclo de Krebs.⁷⁴ Por tanto, en la biosíntesis de los alquil citratos estarían involucradas dos rutas metabólicas: el ciclo de Krebs, que aporta el oxalacetato (**II**); y la de los ácidos grasos.



Esquema 12. Propuesta biogenética de los alquil citratos.

A su vez, la propuesta biogenética para los derivados deshidratados de los alquil citratos⁷⁵ (**IV**, **V** y **VI**, Esquema 13) implicaría la deshidratación estereoselectiva de los alquil citratos, y sería análoga a la formación, en el ciclo de Krebs, del *cis*-aconitato.⁷⁶ Esta etapa estaría catalizada por una enzima del tipo aconitasa.⁷⁷ La deshidratación estereoselectiva del citrato **III** puede dar lugar a dos estructuras diferentes, tipo **IV** y tipo **V**, en función de que la regioquímica en la eliminación de H₂O (por la abstracción del protón H-4 o H-2 del alquil citrato **III**, respectivamente). La reducción del doble enlace entre las posiciones C3 y C4 de **IV** genera los compuestos tipo **VI**, mientras que la polioxidación de los compuestos tipo **V** conduce a dos tipos de citratos naturales: las Cinatrininas y los ácidos Zaragóxicos.

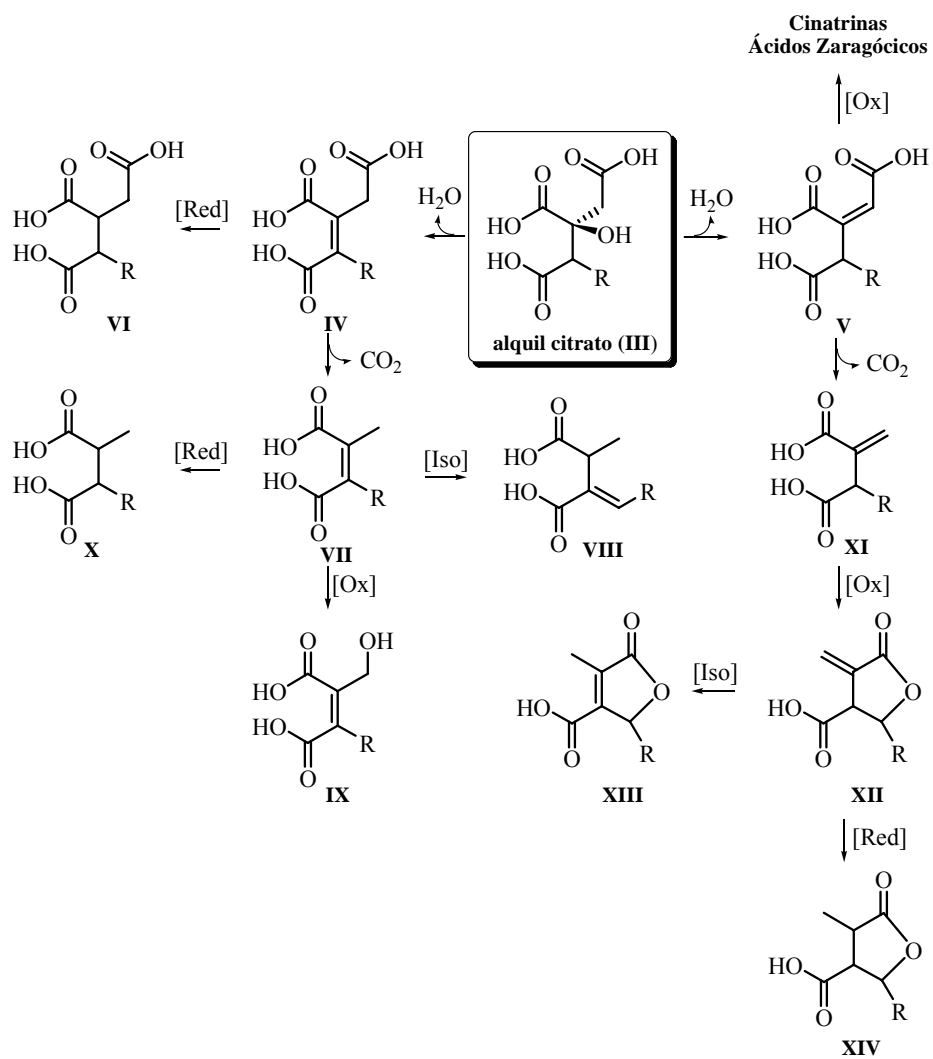
⁷³ Para la enzima citrato sintasa involucrada en el ciclo de Krebs ver: Referencia 19.

⁷⁴ Ver: Introducción General, sección II.1.

⁷⁵ Para la biosíntesis propuesta para los derivados deshidratados de alquil citratos ver: Referencia 72.

⁷⁶ Ver: Referencia 17.

⁷⁷ Para la enzima aconitasa involucrada en el ciclo de Krebs ver: Referencia 21.



Esquema 13. Biosíntesis propuesta para los derivados de alquil citratos.

Por su parte, la propuesta biogénica para los compuestos 1,2-dicarboxílicos (VII-XIV, Esquema 13), derivados descarboxilados de los alquil

citratos,⁷⁸ implica la descarboxilación de los correspondientes compuestos 1,2,3-tricarboxílicos tipo **IV** y **V**, por pérdida del grupo CO₂H de la posición C1, mediante la acción de enzimas descarboxilasas.⁷⁹ Así, la descarboxilación de los compuestos tipo **IV** genera las estructuras tipo **VII**, las cuales pueden dar lugar a diferentes tipos de estructuras, mediante isomerización o reducción del doble enlace entre las posiciones C2-C3 de **VII** (compuestos tipo **VIII** y **X**, respectivamente), o por oxidación de la posición C1' (compuestos tipo **IX**). Por su parte, la descarboxilación de los compuestos tipo **V** generaría los metilen derivados tipo **XI**. La oxidación de la posición C4 de dichos compuestos conduce a las estructuras **XII**, las cuales se pueden transformar en **XIII** y **XIV** mediante isomerización o bien reducción del doble enlace presente en el compuesto tipo **XII**.

A continuación se mostrarán ejemplos de productos naturales que presentan este tipo de estructuras, y se clasificarán en función del ácido graso que se ha empleado en su biosíntesis.

Cuando se parte del ácido Estéarico (C₁₈) como precursor, se obtiene el ácido Agárico,⁸⁰ ejemplo de alquil citrato (**III**). La deshidratación de **III** generaría el ácido Oregánico⁸¹ (estructura tipo **IV**). El ácido Ceripórico B⁸² es un ejemplo de derivado descarboxilado (estructura tipo **XI**, Figura 6).

⁷⁸ Para la biosíntesis propuesta para los derivados descarboxilados de alquil citratos ver: Referencia 72.

⁷⁹ Stanley, W. C.; Morgan, E. E.; Huang, H.; McElfresh, T. A.; Sterk, J. P.; Okere, I. C.; Chandler, M. P.; Cheng, J.; Dyck, J. R. B.; Lopaschuk, G. D. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2005**, *289*, H2304–H2309.

⁸⁰ Para la biosíntesis propuesta del ácido Agárico ver: Gutiérrez, A.; del Río, J. C.; Martínez-Íñigo, M. J.; Martínez, M. J.; Martínez, A. T. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 1344-1350.

⁸¹ Para el ácido Oregánico ver: Referencia 11.

⁸² Para la biosíntesis propuesta para el ácido Ceripórico B ver: Watanabe, T.; Enoki, M.; Honda, Y.; Kuwahara, M. *Chem. Phys. Lip.* **2002**, *120*, 9-20; b) Ohashi, Y.; Kan, Y.; Watanabe, T.; Honda, Y.; Watanabe, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 840-847.

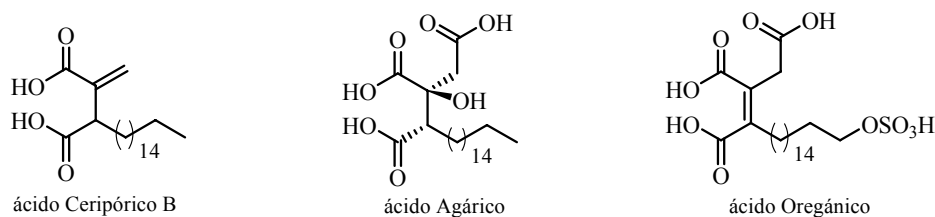


Figura 6. Estructura de los ácidos Ceripórico B, Agárico y Oregánico.

Cuando se emplea el ácido Oleico como precursor (Δ^9 , C₁₈), se generan los ácidos Chaetométicos B (estructura tipo **VII**) y E (estructura tipo **IX**), así como el ácido vinil-Chaetomético B (estructura tipo **XI**) (Figura 7).⁸³ Todos ellos son derivados descarboxilados de alquil citratos.

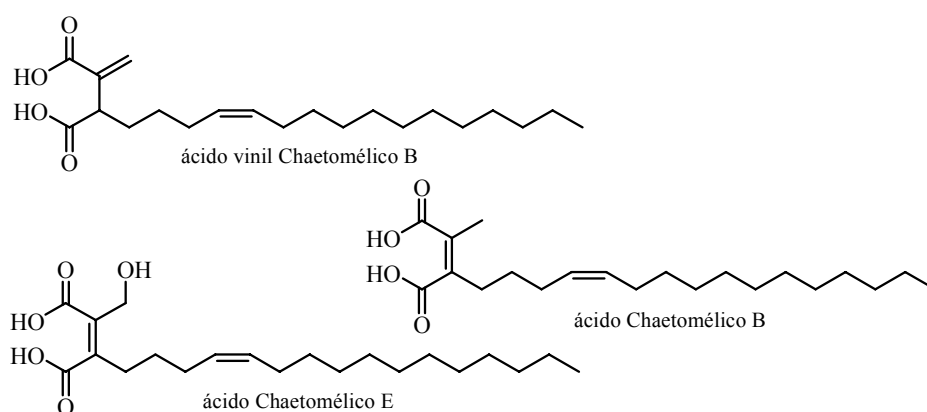


Figura 7. Estructura de los ácidos Chaetométicos B y E, y vinil Chaetomético B.

Cuando el ácido graso de partida es el ácido Palmítico (C₁₆), se obtiene el alquil citrato ácido Caperático⁸⁴ (tipo **III**). La descaboxilación de éste generaría

⁸³ Para los ácidos Chaetométicos B, E y vinil Chaetomético ver: a) Para el aislamiento y elucidación estructural: Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Goezt, M. A.; Jenkins, R. G.; Nallim-Omstead, M.; Silverman, K. C.; Bills, G. F.; Mosley, R. T.; Gibbs, J. B.; Albers-Schonberg, G.; Lingham, R. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5917-5926; b) Para la biosíntesis propuesta: O'Hagan, D.; Chesters, N. C. J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 827-834.

⁸⁴ El ácido Caperático es estructuralmente análogo al ácido Agárico, con la única diferencia de que posee dos átomos de carbono menos en la cadena alquílica sobre la posición C4. Ver: Chesters, N. C. J. E.; O'Hagan, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 827-834.

los ácidos Chaetométicos A (tipo **VII**) y D (tipo **IX**),⁸⁵ el ácido Tetradecilitacónico⁸⁶ (tipo **XI**), así como los ácidos Protolichesterínico⁸⁷ (tipo **XII**) y Lichesterínico⁸⁸ (tipo **XIII**) (Figura 8).

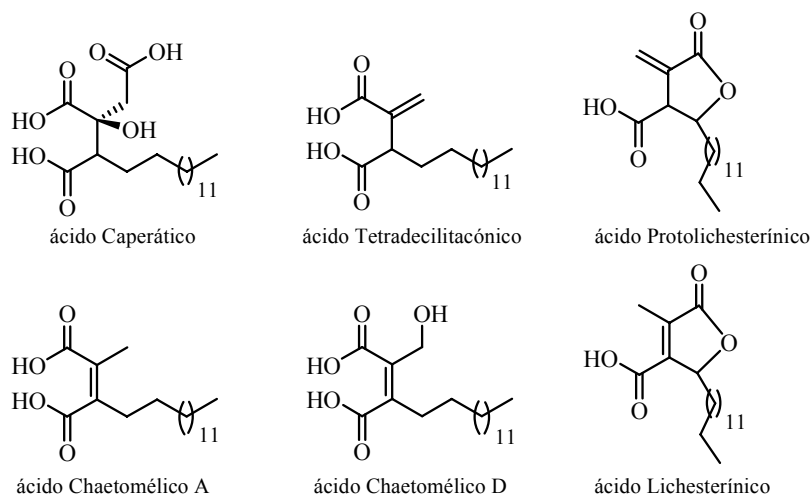


Figura 8. Estructura de los ácidos Caperático, Tetradecilitacónico, Protolichesterínico, Chaetométicos A y D, y Lichesterínico.

El empleo de ácido Mirístico (C_{14}) como ácido graso precursor conduce al ácido Rocélico⁸⁹ (tipo **X**), mientras que cuando se parte del ácido octanoico (C_8) se obtiene en ácido Pilifórmico⁹⁰ (tipo **VIII**) (Figura 9).

⁸⁵ Para la biosíntesis propuesta de los ácidos Chaetométicos A y D ver: Referencia 84.

⁸⁶ Para la biosíntesis propuesta del ácido Tetradecilitacónico ver: a) Gutiérrez, A.; del Río, J. C.; Martínez-Íñigo, M. J.; Martínez, M. J.; Martínez, A. T. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 1344-1350; b) Referencia 84.

⁸⁷ Para la biosíntesis propuesta del ácido Protolichesterínico ver: a) Bloomer, J. L.; Hoffman, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *50*, 4339-4340; b) Referencia 84.

⁸⁸ Para la biosíntesis propuesta del ácido Lichesterínico ver: Referencia 84.

⁸⁹ Para la biosíntesis propuesta del ácido Rocélico ver: Referencia 84.

⁹⁰ Para la biosíntesis propuesta del ácido Pilifórmico ver: Referencia 84.

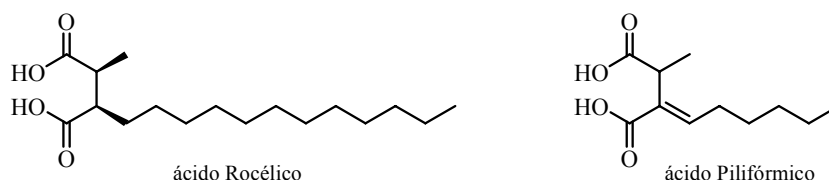


Figura 9. Estructura de los ácidos Rocélico y Pilifórmico.

III. SÍNTESIS BIOMIMÉTICA DE ALQUIL CITRATOS

En la presente Memoria se describirá la preparación de los derivados de alquil citrato ácido Oregánico (**1-cis**), Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), y el triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* bicíclico común de los ácidos Zaragóxicos (Figura 10). La diferencia estructural básica existente en la parte hidrófila de dichos compuestos es el diferente grado de oxidación que presentan, el cual es proporcional a su complejidad estructural.

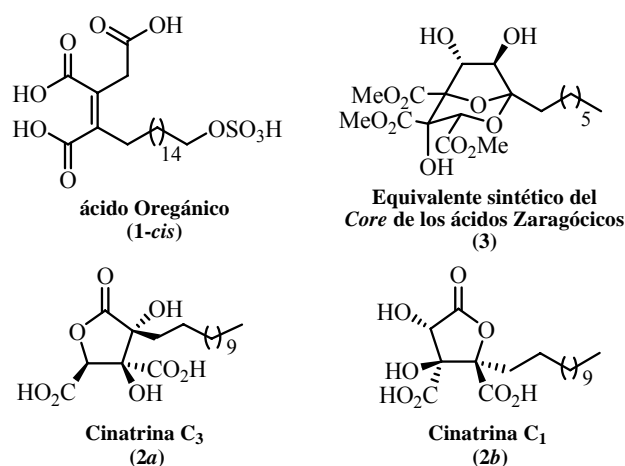
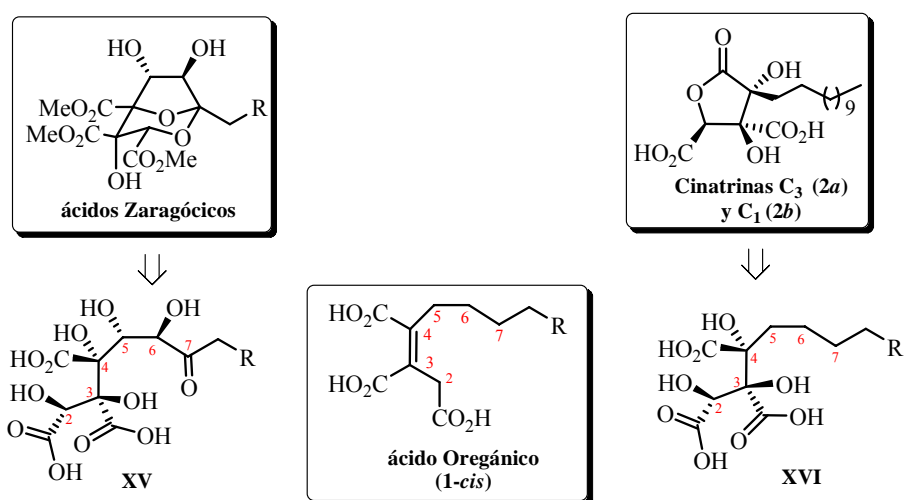


Figura 10. Estructura del ácido Oregánico (**1-cis**), las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), y del triéster bicíclico **3**.

Si comparamos la estructura de los precursores acíclicos del triéster bicíclico **3** y de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), compuestos **XV** y **XVI**,

respectivamente (Esquema 14), se observa que la diferencia entre ambos radica en el grado de oxidación que presentan en las posiciones C5, C6 y C7. El compuesto **XV** posee dos hidroxilos en las posiciones C5 y C6, con una configuración relativa *trans*, y una cetona sobre la posición C7, mientras que el compuesto **XVI** presenta dichas posiciones completamente reducidas. Por otro lado, la agrupación 1,2,3-tricarboxílica es idéntica en ambos compuestos, los cuales poseen tres hidroxilos en las posiciones C2, C3 y C4 con la misma configuración absoluta. En relación a ambos compuestos, el ácido Oregánico (**1-cis**) solamente presenta una insaturación entre las posiciones C3-C4, estando el resto de posiciones completamente reducidas.

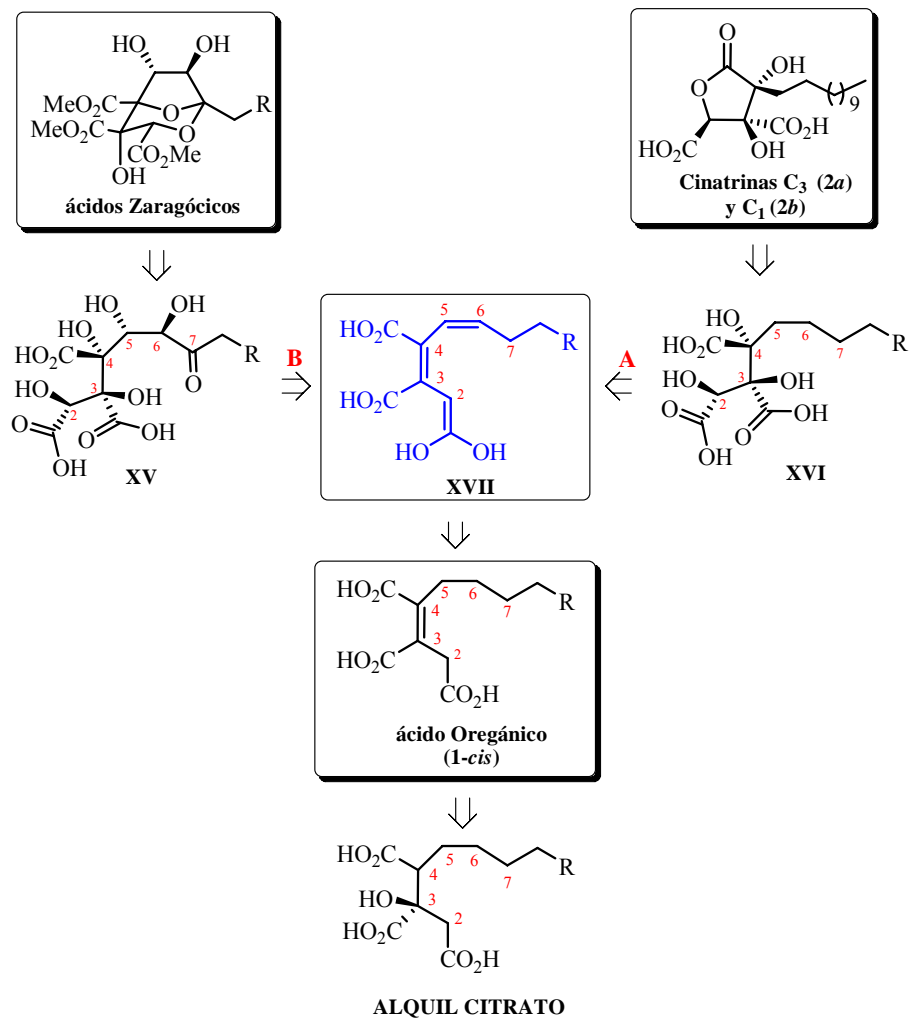


Esquema 14. Similitud estructural entre el ácido Oregánico (**1-cis**) y los precursores acíclicos de los ácidos Zaragóxicos (**XV**) y de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) (**XVI**).

Teniendo en cuenta la biosíntesis propuesta de alquil citratos,⁹¹ proponemos que la parte hidrófila tanto de los ácidos Zaragóxicos como de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) proviene de un intermedio biosintético común, el

⁹¹ Ver: Introducción general, sección II.3. Esquema 13.

trieno **XVII**. A su vez, dicho intermedio se generaría a partir del ácido Oregánico (**1-cis**) (Esquema 15).



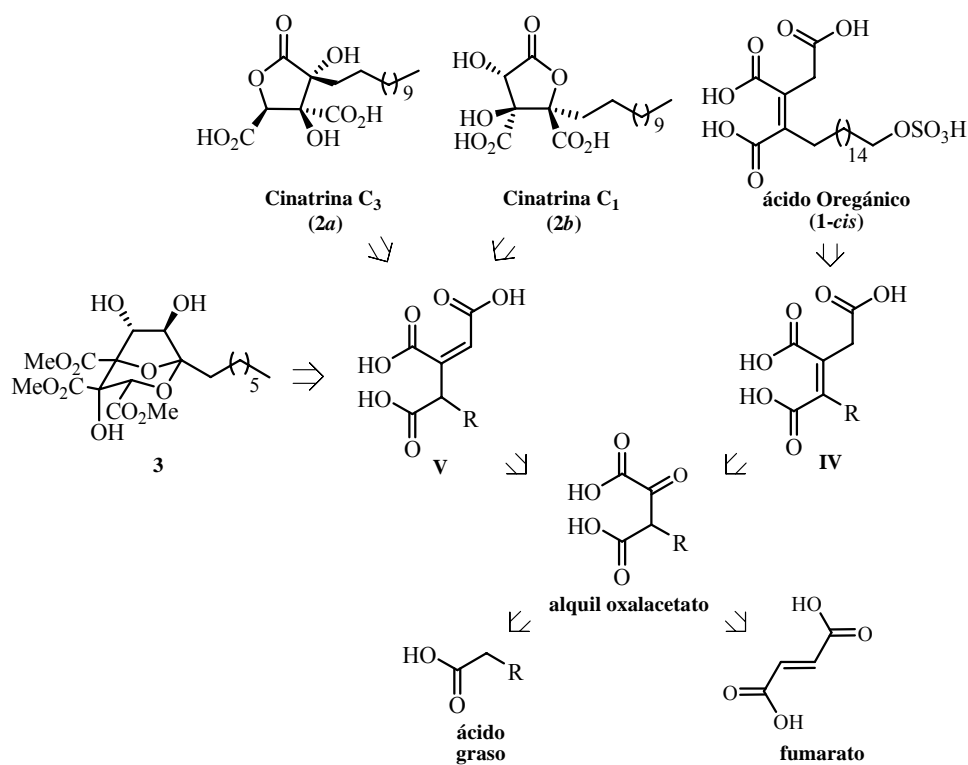
Esquema 15. Esquema retrosintético común propuesto para la biosíntesis de la parte hidrófila del ácido Oregánico (**1-cis**), de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), y de los ácidos Zaragóxicos.

El triol **XVI**, precursor acíclico de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), se generaría mediante la reducción del doble enlace entre las posiciones C5-C6 del

trieno **XVII**, y la posterior oxidación de las posiciones C2, C3 y C4 (**A**, Esquema 15). Por su parte, el poliol **XV**, precursor acíclico del *Core* de los ácidos Zaragóxicos, se generará mediante la oxidación alílica (C7) del trieno **XVII**, y la posterior oxidación de las posiciones C2, C3, C4, C5 y C6 (**B**, Esquema 15). A su vez, el trieno **XVII** se generaría mediante la dehidrogenación estereoselectiva de las posiciones C5 y C6 del ácido Oregánico (**1-cis**) y la posterior enolización del enlace C1-C2. Por último, el ácido Oregánico (**1-cis**) es un derivado deshidratado de un alquil citrato.

*Nuestro grupo de investigación ha desarrollado un esquema retrosintético común para llevar a cabo la preparación de la parte hidrófila del ácido Oregánico (**1-cis**), de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), así como del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos (Esquema 16), el cual se basa en la propuesta biogenética de los mencionados compuestos presentada en el Esquema 15.*

El ácido Oregánico (**1-cis**) se preparará mediante la funcionalización de la posición terminal de la cadena alquílica presente en las estructuras **IV**. Por otro lado, tanto las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) como el triéster bicíclico **3** derivan de un precursor común de estructura general **V** (Esquema 16), en el que el resto alquilo R presente en la posición C4 será saturado o insaturado, respectivamente. Las estructuras **IV** y **V** son isómeros en la posición del doble enlace que presentan dichos compuestos en la agrupación 1,2,3-tricarboxílica: posición C2-C3 en las estructuras **V**, posición C3-C4 en las estructuras **IV**. Como veremos, el doble enlace presente entre las posiciones C2-C3 en las estructuras **V** nos permitirá introducir, con la estereoquímica relativa adecuada, los dos hidroxilos presentes en dichas posiciones en los compuestos no ciclados **XV** y **XVI**, precursores del triéster bicíclico **3** y de las Cinatrinas, respectivamente.



Clave: R = alquilo

Esquema 16. Esquema retrosintético biomimético propuesto para el ácido Oregánico (**1-cis**), las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), y el triéster bicíclico **3**.

La abstracción de los protones H-2 o H-4 en las estructuras **IV** y **V**, respectivamente, conduciría al trieno **XVII**, intermedio propuesto en la biosíntesis de los ácidos Zaragócicos y de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**). Ambos compuestos son, por tanto, equivalentes sintéticos del trieno **XVII** (Figura 11).

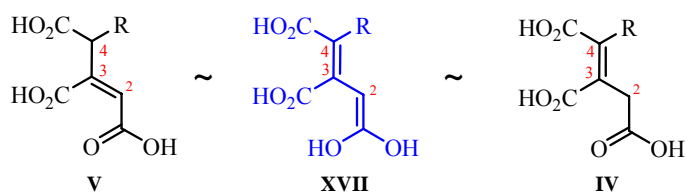
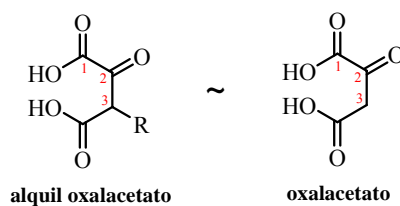


Figura 11. Estructuras **IV** y **V**, equivalentes sintéticos del trieno **XVII**.

A su vez, las estructuras **IV** y **V** se prepararán a partir de un intermedio común alquil oxalacetato. Dicho intermedio es el equivalente sintético del metabolito primario oxalacetato generado en el ciclo de Krebs.⁹² La diferencia entre ambos radica en la sustitución que presentan sobre la posición C3: H en el oxalacetato; cadena alquílica en el derivado alquil oxalacetato (Figura 12). Dicha cadena alquílica, equivalente sintético de la cadena aportada por el ácido graso en la biosíntesis de los alquil citratos, proviene en este caso de un éster o de un aldehído alifático.



Clave: R = alquilo

Figura 12. Equivalencia sintética entre el alquil oxalacetato y el oxalacetato.

La incorporación de los carbonos C-1 y C-2 de las estructuras **IV** y **V**, proceso equivalente a la generación de citrato en el ciclo de Krebs mediante la condensación de acetil-CoA y oxalacetato,⁹² se llevará a cabo mediante una reacción de Wittig entre el derivado alquil oxalacetato y el iluro estabilizado **47**. El iluro **47**, empleado en dicha reacción, es el equivalente sintético del acetil-CoA (Figura 13). De este modo se prepararán las estructuras **IV** y **V**, cuya biosíntesis implica una etapa extra en la que produce la deshidratación de un alquil citrato intermedio (**III**).⁹³

⁹² Ver: Introducción general, sección II.1.

⁹³ Para la biosíntesis propuesta de las estructuras **IV** y **V** ver: Introducción general, sección II.3, Esquema 13.

CAPÍTULO 1

SÍNTESIS TOTAL DEL ÁCIDO OREGÁNICO

INTRODUCCIÓN

1.I. INTRODUCCIÓN

1.I.A. ÁCIDO OREGÁNICO

El ácido Oregánico (ácido (Z)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico, **1-cis**,¹ Figura 1.1) pertenece a la familia de productos naturales denominada alquil citratos.² Fue aislado por el grupo del Dr. Jayasuriya³ en el año 1996 de un hongo endofítico⁴ no identificado (MF 6046),⁵ aislado de hojas vivas de *Berberis oregana* (Berberidaceae)⁶ en Lord Ellis Summit (Humboldt Co. California, EEUU).

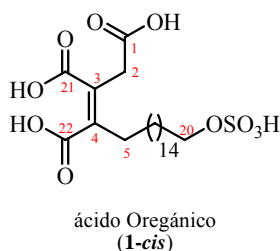


Figura 1.1. Estructura del ácido Oregánico (**1-cis**).

¹ Se emplearán los sufijos **-cis** y **-trans** para indicar la geometría del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 del ácido Oregánico, según el siguiente convenio: ésteres de las posiciones C3 y C4 en disposición relativa **Z: -cis**; ésteres de las posiciones C3 y C4 en disposición relativa **E: -trans**. Ver: Nomenclatura y Numeración.

² Pollex, A.; Millet, A.; Müller, J.; Hiersemann, M.; Abraham, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5579-5591.

³ Para el aislamiento y elucidación estructural del ácido Oregánico ver: Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2081-2084.

⁴ Los hongos endofíticos son microorganismos que viven asociados a las plantas en general, con beneficios para los dos.

⁵ El hongo no pudo ser identificado por no generar esporas en el laboratorio. Se conserva en: Merck Microbial Resources Culture Collection, Rahway, N.J.

⁶ Las berberidáceas (*Berberidaceae*) son una familia de Angiospermas del Orden Ranunculales. Consta de 16 géneros con unas 650 especies, que se distribuyen por las zonas templadas del hemisferio norte y los Andes sudamericanos, y algunas escasas especies son tropicales o de desiertos.

La elucidación estructural del ácido Oregánico (**1-cis**) fue llevada a cabo por el grupo del Dr. Jayasuriya,⁷ mediante correlación química de éste con su derivado trimetil éster.⁸ Estructuralmente, el ácido Oregánico (**1-cis**, Figura 1.1) es un derivado del ácido 3-icosenoico (C₂₀, carbonos C1-C20), el cual posee un doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3 y C4. Como sustituyentes, presenta dos ácidos carboxílicos en las posiciones C3 y C4 (carbonos C-21 y C-22), así como un grupo sulfato^{9,10} en la posición terminal C20.

En cuanto a la configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4, hasta la fecha se han publicado en la literatura dos estructuras diferentes para el ácido Oregánico, **1-cis** (Figura 1.1) y **1-trans** (Figura 1.2), las cuales difieren en la geometría del mencionado doble enlace. Por un lado, los autores de la publicación original³ asignaron una configuración *E* para dicho

⁷ Para la elucidación estructural del ácido Oregánico ver: Referencia 3.

⁸ Los autores describen que el ácido Oregánico no aporta datos útiles para su caracterización mediante ninguna de las técnicas de espectrometría de masas (IE, CI, ESI y FAB + y -), por lo que prepararon, a partir del compuesto natural, el trimetil éster derivado para llevar a cabo la elucidación estructural del ácido Oregánico.

⁹ En general, la sulfatación en restos hidroxilo (*O*-Sulfatación) o amino (*N*-Sulfatación) presentes en un metabolito, proceso catalizado mediante enzimas sulfotransferasas citosólicas, se considera una biotransformación importante en el metabolismo de diversos compuestos endógenos. Se trata de un proceso de desintoxicación de metabolitos, mediante el cual se aumenta su solubilidad en agua y se disminuye su toxicidad, facilitando así su secreción a través de la orina o la bilis. En ciertos casos, como hidrocarburos policíclicos aromáticos hidroximetil sustituidos, su efecto es el inverso, aumentando la toxicidad y convirtiéndolos en metabolitos mutagénicos. Ver: Banoglu, E. *Curr. Drug Metab.* **2000**, *1*, 1-30.

¹⁰ Para ejemplos de metabolitos que presentan un sustituyente sulfato en su estructura ver: a) Kicha, A. A.; Kalinovskii, A. I.; Stonik, V. A. *Chem. Nat. Comp.* **1992**, *27*, 452-454; b) Meisheri, K. D.; Johnson, G. A.; Puddington, L. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 271-279; c) Garay, R. P.; Rosati, C.; Fanous, K.; Allard, M.; Morin, E.; Lamiable, D.; Vistelle, R. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *274*, 175-180; d) Malejka-Giganti, D.; Ringer, D. P.; Vijayaraghavan, P.; Kiehlbauch, C. C.; Kong, J. *Exp. Mol. Pathol.* **1997**, *64*, 63-77; e) Flesher, J. W.; Horn, J.; Lehner, A. F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *243*, 30-35; f) Covey, D. F.; Evers, A. S.; Mennerick, S.; Zorumski, C. F.; Purdy, R. H. *Brain Res. Rev.* **2001**, *37*, 91-97; g) Itoh, Y.; Matsuda, N.; Matsuura, K.; Watanabe, K.; Takanashi, K.; Itoh, S.; Takagi, H.; Yoshizawa, I. *Steroids* **2002**, *67*, 907-915;

doble enlace (**1-trans**, Figura 1.2), sin aportar ningún dato espectroscópico en base al cual pudieran asignar dicha configuración.

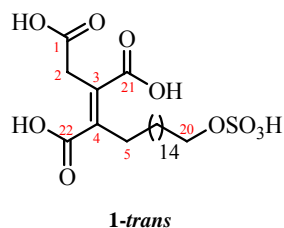


Figura 1.2. Estructura del ácido Oregánico (**1-trans**) propuesta por el grupo del Dr. Jayasuriya.³

Posteriormente, en una revisión acerca de inhibidores no peptídicos de la enzima preniltransferasa, el grupo del Dr. Gibbs¹¹ representa el ácido Oregánico con una geometría *Z* en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 (**1-cis**, Figura 1.1), sin que tampoco se aporten datos de ningún tipo que justifiquen el cambio en la configuración de dicho doble enlace respecto a la asignada por el grupo del Dr. Jayasuriya.³

*En el presente capítulo se detallará la primera síntesis total descrita hasta la fecha del ácido Oregánico (**1-cis**). Además, se demostrará inequívocamente que la configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3 y C4 del producto natural es *cis*, es decir, la estructura del ácido Oregánico es **1-cis**.*

1.1.B. BIOSÍNTESIS DEL ÁCIDO OREGÁNICO

En nuestro conocimiento, no se ha descrito en la literatura ninguna propuesta biogenética específica para la formación del ácido Oregánico (**1-cis**). No obstante, proponemos que este compuesto se debe biosintetizar a partir del

¹¹ Gibbs, R. A.; Zahn, T. J.; Sebolt-Leopold, J. S. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1437-1465.

ácido (3*S*,4*S*)-3,4-dicarboxi-3-hidroxiieicosanoico (ácido Agárico,¹² Esquema 1.1), un alquil citrato relacionado con el ciclo de Krebs.¹³ La propuesta biogenética del ácido Agárico¹⁴ consiste en la reacción de condensación aldólica completamente estereoselectiva de la posición C2 del Estearil-CoA, generado a partir del ácido Esteárico (C₁₈), con el grupo carbonilo de la posición C2 del Oxaloacetato,¹⁵ proceso que debe estar catalizado por una enzima citrato sintasa.¹⁶ La siguiente etapa implicaría la deshidratación completamente estereoselectiva entre las posiciones C3 y C4 del ácido Agárico, lo cual genera el doble enlace tetrasustituído con geometría *cis* entre dichas posiciones.¹⁷ La posterior ω -hidroxilación¹⁸ de la cadena alifática (posición C20) generaría el alcohol primario sobre la posición C20 del alcohol intermedio I. Por último, la *O*-Sulfatación de dicho alcohol, catalizada por una enzima sulfotransferasa citosólica,¹⁹ generaría el ácido Oregánico.

¹² García-Rollán, M. *Ars Pharm.* **2006**, *47*, 353-362.

¹³ Para el ciclo de Krebs ver: Introducción General, Apartado II.1.

¹⁴ Gutiérrez, A.; del Río, J. C.; Martínez-Íñigo, M. J.; Martínez, M. J.; Martínez, A. T. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 1344-1350.

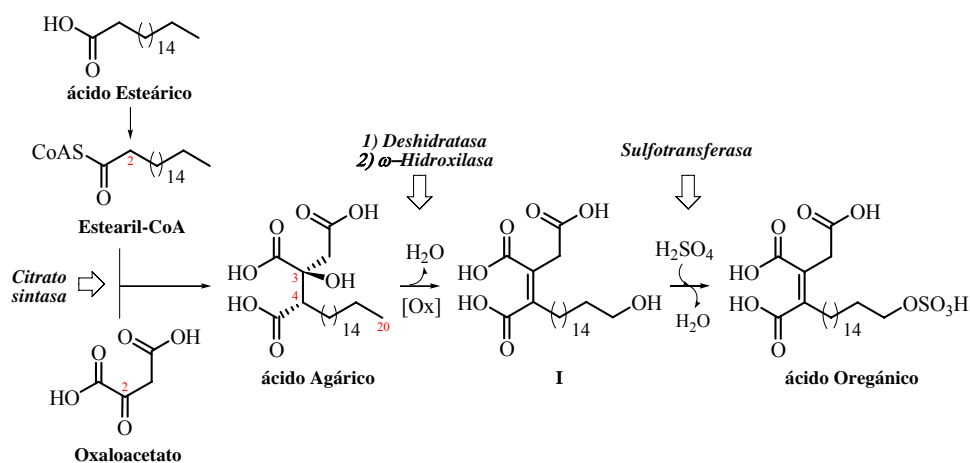
¹⁵ La propuesta biogenética del ácido Agárico es análoga a la primera etapa del ciclo de Krebs, en la que se genera (*S*)-Citril-CoA mediante una reacción de condensación aldólica completamente estereoselectiva de la forma enólica del Acetil-CoA por la cara *si* del grupo carbonilo de la posición C2 del Oxaloacetato. Dicha reacción está catalizada por la enzima citrato sintasa. Ver: Karpusas, M.; Branchaud, B.; Remington, S. J. *Biochemistry* **1990**, *29*, 2213-2219.

¹⁶ Para el papel que desempeña la enzima citrato sintasa en el ciclo de Krebs ver: Ruprich-Robert, G.; Zickler, D.; Berteaux-Lecellier, V.; Vélot, C.; Picart, M. *EMBO J.* **2002**, *21*, 6440-6451.

¹⁷ Esta etapa de deshidratación sería análoga a la formación, en el ciclo de Krebs, del *cis*-Aconitato mediante la deshidratación del β -hidroxiácido Citrato, proceso catalizado por la enzima *cis*-Aconitasa. Ver: Lauble, H.; Kennedy, M. C.; Emptage, M. H.; Beinert, H.; Stout, C. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 13699-13703.

¹⁸ Los ácidos grasos ω -hidroxilados presentan importantes actividades biológicas, y se generan mediante la ω -hidroxilación de los ácidos grasos, proceso catalizado por enzimas ω -hidroxilasas, pertenecientes a la familia del citocromo P450. Ver: Kandel, S.; Sauveplane, V.; Orly, A.; Diss, L.; Benveniste, I.; Pinot, F. *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 359-372.

¹⁹ Ver: Referencia 9.



Esquema 1.1. Ruta biogénica para el ácido Oregánico propuesta por nuestro grupo de investigación.

1.1.C. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL ÁCIDO OREGÁNICO

Los genes Ras (H-RAS, N-RAS y K-RAS)²⁰ codifican una familia de pequeñas proteínas constituidas por 189 aminoácidos, con un peso molecular de 21 KD (proteínas H-Ras, N-Ras y K-Ras),²¹ las cuales juegan un papel clave en procesos de señalización, crecimiento y proliferación celular. Pertenecen a la superfamilia de las proteínas G, y se localizan en la cara interna de la membrana plasmática. Las proteínas Ras se asocian a GDP y GTP y poseen una actividad GTPasa intrínseca, implicada en la regulación de su actividad.²²

Las proteínas Ras presentan cuatro dominios en su estructura primaria (Figura 1.3).²³ El primer dominio incluye los primeros 85 aminoácidos del extremo

²⁰ Para una revisión acerca de los genes Ras ver: Barbacid, M. *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, 56, 779-827.

²¹ Para una revisión de las proteínas Ras ver: Omerovic, J.; Laude, A. J.; Prior, I. A. *Cell. Mol. Life Sci.* **2007**, 64, 2575-2589.

²² Cabrera-Vera, T. M.; Vanhauwe, J.; Thomas, T. O.; Medkova, M.; Preininger, A.; Mazzoni, M. R.; Hamm, H. E. *Endocrine Rev.* **2003**, 24, 765-781.

²³ Para la estructura de las proteínas Ras ver: Wittinghofer, A.; Pai, E. F. *Trends Biochem. Sci.* **1991**, 16, 382-387.

N-terminal, los cuales son idénticos en todas las proteínas Ras (H, N y K). Los siguientes 80 aminoácidos conforman el segundo dominio, los cuales son compartidos en un 70-80% por las proteínas Ras. El tercer dominio comprende el resto de aminoácidos de la proteína, excepto los cuatro últimos del extremo *C*-terminal, y representa una región hipervariable. Se divide en dos zonas: espaciador (sin carácter funcional) y anclaje. Dentro de la zona de anclaje, se sitúa el cuarto dominio, que corresponde al tetrapéptido *C*-terminal, denominado ‘CAAX’ (donde *C* es cisteína, *A* es cualquier residuo alifático, normalmente valina, leucina o isoleucina, y *X* es metionina o serina), el cual está presente en todas las proteínas Ras y es fundamental para que dichas proteínas se puedan unir a la membrana plasmática, donde llevan a cabo su acción biológica.

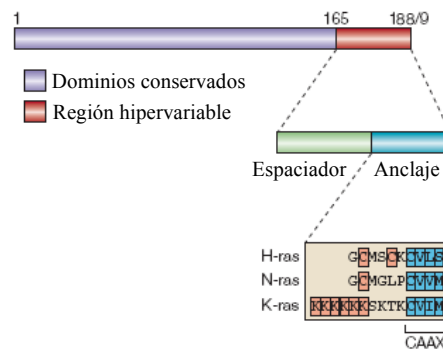


Figura 1.3. Estructura primaria de las proteínas Ras.

En cuanto a la estructura secundaria de las proteínas Ras, consiste en seis hebras β y 5 hélices α (Figura 1.4).²³ El bucle 1 (L1, residuos 10 a 16), la región de interacción I [residuos 30 a 37, que incluye el bucle 2 (L2) y residuos adyacentes] y II [residuos 60 a 67, que incluye el bucle 4 (L4) y la hélice α 2], representan el centro activo de la molécula y están involucrados en la interacción entre las proteínas Ras y el GTP.

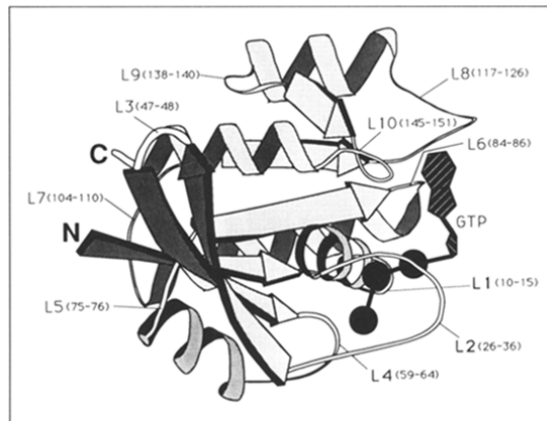


Figura 1.4. Estructura secundaria de las Proteínas Ras.²⁴

Las proteínas Ras alternan entre dos conformaciones, inducidas por la unión de éstas bien a GDP o bien a GTP:²⁵ una conformación activa (unida a GTP) y otra inactiva (unida a GDP) (Figura 1.5). En células normales, la gran mayoría de las proteínas Ras se encuentran en la conformación inactiva. Un estímulo extracelular inicia la liberación del GDP y la posterior unión de GTP a la proteína Ras.²⁶ Este cambio en la conformación de la proteína hace posible su interacción con diferentes moléculas mediadoras, iniciando una cascada de señales intracelulares.²⁷ La inactivación de las proteínas Ras se produce mediante la hidrólisis del GTP a GDP, gracias a la actividad GTPasa intrínseca que poseen estas proteínas. Dicha actividad GTPasa se estimula y acelera mediante la interacción de la conformación activa de las proteínas Ras (unida a

²⁴ Imagen obtenida de: Wittinghofer, A.; Pai, E. F. *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *16*, 382-387.

²⁵ Para un estudio de la conformación de las proteínas Ras en función de su unión a GDP o GTP ver: Hall, B. H.; Bar-Sagi, D.; Nassar, N. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12138-12142.

²⁶ Esta transformación está mediada por proteínas reguladoras (Factores de Intercambio de Nucleótidos Guanidínicos, GEFs), y por la concentración intracelular de GTP. Ver: Zheng, Y.; Quilliam, L. A. *EMBO J.* **2003**, *4*, 463-468.

²⁷ Para el mecanismo propuesto de transducción de señales intracelulares mediadas por las proteínas Ras ver: a) Reuter, C. W. M.; Morgan, M. A.; Bergmann, L. *Blood* **2000**, *96*, 1655-1669; b) Hancock, J. F. *Nature Rev.* **2003**, *4*, 373-384; c) Hancock, J. F.; Parton, R. G. *Biochem. J.* **2005**, *389*, 1-11.

GTP) y diferentes proteínas reguladoras, como GAPs²⁸ (proteína activadora de GTPasa) y NF-1²⁹ (Neurofibromatosis tipo 1).

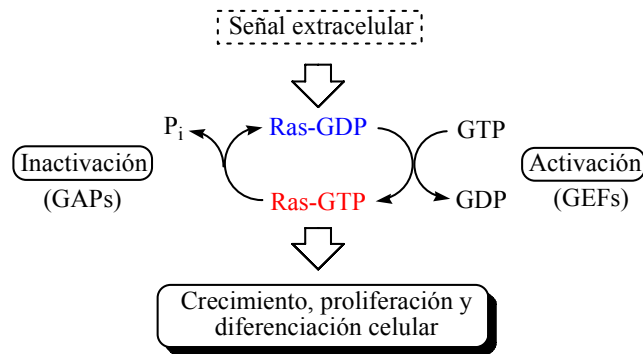


Figura 1.5. Ciclo de activación-desactivación de las proteínas Ras normales.

Mutaciones puntuales de los residuos 12, 13, 59, 61, 63, 116, 117, 119 y 146 de la estructura primaria de las proteínas Ras, todos ellos localizados en la zona de interacción de la proteína con el GTP, tienen como resultado la disminución de su actividad GTPasa intrínseca (para el caso de las mutaciones en los residuos 12, 13, 59, 61 y 63), o bien la disminución de la afinidad de las proteínas Ras por el GDP, aumentando el intercambio de GDP por GTP (para el caso de las mutaciones en los residuos 116, 117, 119 y 146).³⁰ La consecuencia de todo ello es una deficiente inactivación de las proteínas Ras activas (Ras-GTP), lo que se traduce en una acumulación de dichas proteínas, desencadenando tanto

²⁸ Tocque, B.; Delumeau, I.; Parker, F.; Maurier, F.; Multon, M. C.; Schweighoffer, F. *Cell. Signal.* **1997**, *9*, 153-158.

²⁹ Cichowski, K.; Santiago, S.; Jardim, M.; Johnson, B. W.; Jacks, T. *Genes Dev.* **2003**, *17*, 449-454.

³⁰ Watzinger, F. L. T. 'Ras family'. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.*; Marzo, 1999. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Deep/Ras.html>.

un crecimiento incontrolado de células como transformaciones morfológicas de células sanas³¹ (Figura 1.6).

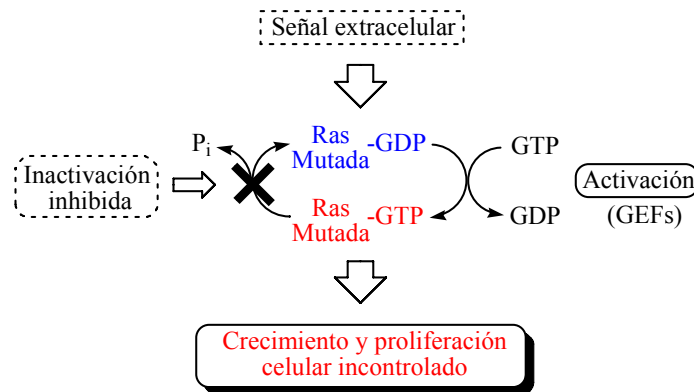


Figura 1.6. Inhibición del proceso de desactivación en proteínas Ras mutadas.

Las proteínas Ras son sintetizadas en el citoplasma como precursores biológicamente inactivos, los cuales deben sufrir múltiples modificaciones post-traslacionales,³² dando lugar a las proteínas Ras maduras, para que puedan llevar a cabo su actividad como ‘interruptores biológicos’. La etapa clave de las modificaciones post-traslacionales es un proceso de farnesilación catalizado por la proteína Ras farnesil transferasa (Ras FTasa)³³ (Figura 1.7). Este hecho tiene lugar en el residuo de cisteína presente en el tetrapéptido carboxil-terminal ‘CAAX’.³⁴ El grupo farnesilo introducido en este proceso proviene del farnesil

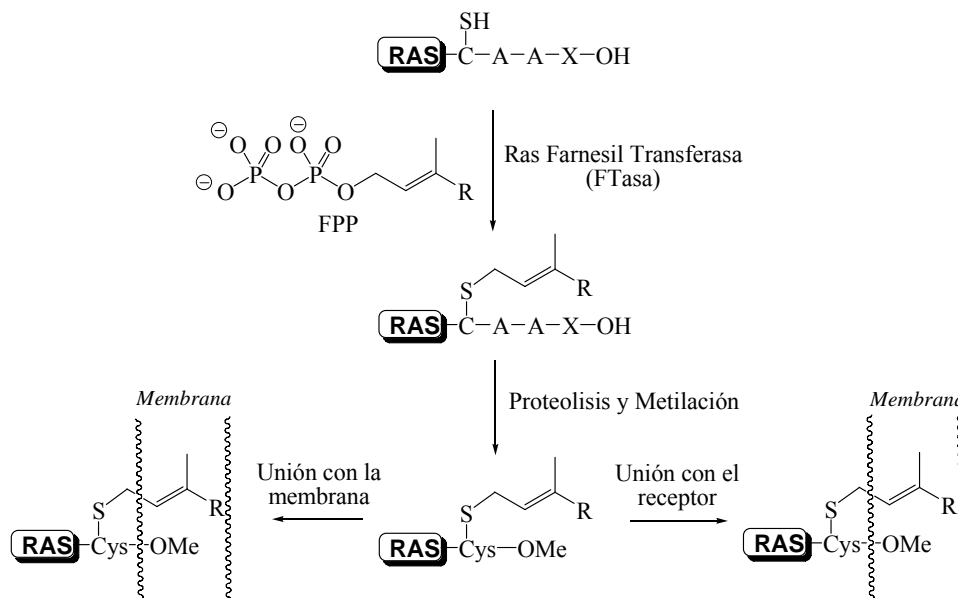
³¹ Se han encontrado proteínas Ras mutadas en el 15-20% de todos los carcinomas humanos, con mayor incidencia en adenocarcinomas pancreáticos (80-90%, K-Ras), cáncer de colon (30-60%, K-Ras) y cáncer de piel (30-50%, H-Ras). En otros tumores, como los glioblastoma y neuroblastoma, las proteínas Ras mutadas se encuentran en una menor frecuencia (0-10%, K- y N-Ras). Ver: Referencia 30.

³² Estas modificaciones post-traslacionales son necesarias para que las proteínas Ras se unan a la membrana celular, ya que es ahí donde se encuentran los receptores específicos que las activan para que lleven a cabo su acción biológica.

³³ Para el proceso de farnesilación de las proteínas Ras ver: Leonard, D. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971-2990.

³⁴ a) Young, S. G. *J. Lipid Res.* **2005**, *46*, 2529-2530; b) Wright, L. P.; Philips, M. R. *J. Lipid Res.* **2006**, *47*, 883-891.

difosfato (FPP). Una vez farnesiladas, las proteínas Ras sufren un proceso de proteólisis y metilación, después de lo cual se unen a la membrana celular mediante dos posibles mecanismos: 1) mediante una interacción hidrofóbica entre la membrana y la proteína farnesilada, y 2) mediante la interacción de la proteína con receptores específicos de proteínas preniladas presentes en la membrana. Cualquiera que sea el mecanismo implicado en la unión de la proteína con la membrana celular, está claro que este proceso, y especialmente la etapa inicial de farnesilación, es absolutamente necesario para que las proteínas Ras desarrollen completamente su actividad biológica.



Clave: C = cisteína; A = aminoácido alifático; X = metionina o serina

Figura 1.7. Modificaciones post-traslacionales de las proteínas Ras.

La enzima Ras FTasa es un heterodímero formado por dos subunidades, α (48 kD) y β (46 kD), y que presenta un átomo de Zinc localizado entre ambas.³⁵

³⁵ Para la estructura cristalina de la proteína Ras FTasa ver: Park, H.-W.; Boduluri, S. R.; Moonmaw, J. F.; Casey, P. J.; Beese, L. S. *Science* **1997**, *275*, 1800-1804.

La estructura secundaria de ambas presenta un elevado número de hélices α (Figura 1.8). La subunidad α posee 15 hélices α , 3 hélices cortas 3_{10} y una hebra β . Por su parte, la subunidad β presenta 14 hélices α , 7 hélices cortas 3_{10} y 3 hebras β . Las hélices α 2-15 de la subunidad α se disponen en siete pares formando una superhélice bicapa que envuelve parte de la subunidad β . Todas las hélices de una capa son paralelas entre sí, y antiparalelas a las de la capa contigua. El átomo de Zinc se encuentra estabilizado mediante coordinación con los residuos Asp-297 y Cys-299, localizados en el extremo amino terminal de la subunidad β .

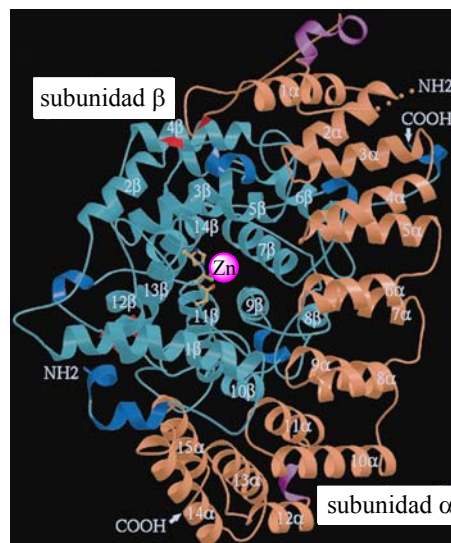


Figura 1.8. Estructura secundaria de la enzima Ras FTasa.³⁶

Los sitios activos de la enzima,³⁷ en los que se unen el residuo terminal CAAX de las proteínas Ras y el FPP, se localizan en la subunidad β , y consisten en dos hendiduras que se intersectan en el átomo de Zn (Figura 1.9). Una de ellas contiene un residuo de nueve aminoácidos que imita el sitio de unión de las

³⁶ Imagen obtenida de: Park, H.-W.; Boduluri, S. R.; Moonmaw, J. F.; Casey, P. J.; Beese, L. S. *Science* **1997**, 275, 1800-1804.

³⁷ Para los sitios activos de la enzima ver: Referencia 35.

proteínas Ras; la otra hendidura es lineal y presenta un elevado número de residuos aromáticos, apropiados para la unión del isoprenoide farnesilo. La longitud del FPP es adecuada para que el carbono terminal del mismo se una a la parte superior de la hendidura, y el grupo difosfato pueda interactuar con el átomo de Zn.

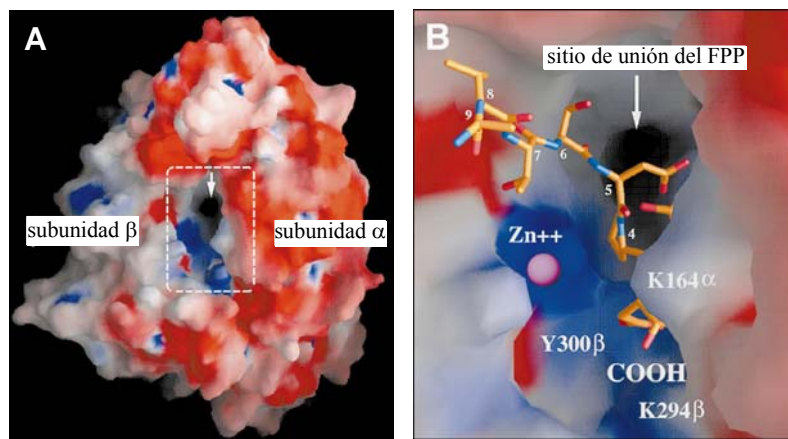


Figura 1.9. A): Localización del centro activo de la enzima Ras FTasa; **B):** Disposición del átomo de Zn en el centro activo.³⁸

La inhibición del proceso de farnesilación de las proteínas Ras se considera como un mecanismo efectivo para controlar el crecimiento de tumores promovidos por proteínas Ras mutadas, ya que dicha inhibición impide que las proteínas Ras mutadas se introduzcan en la membrana celular y sean activadas, no pudiendo llevar a cabo su acción biológica.³⁹ Así, los inhibidores de la proteína Ras FTasa, enzima que cataliza la farnesilación de las proteínas Ras, son considerados como fármacos potenciales en tratamientos de quimioterapia.

³⁸ Imagen obtenida de: Park, H.-W.; Boduluri, S. R.; Moonmaw, J. F.; Casey, P. J.; Beese, L. S. *Science* **1997**, 275, 1800-1804.

³⁹ a) Scholten, J. D.; Zimmerman, K.; Oxender, M.; Sebolt-Leopold, J.; Gowan, R.; Leonard, D.; Hupe, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1537-1543. b) Leonard, D. M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2971-2990.

Durante los últimos 15 años se han descrito un elevado número de inhibidores sintéticos de la proteína Ras FTasa.⁴⁰ A pesar de la gran variedad estructural que presentan, se pueden clasificar en tres grupos:⁴¹ **tipo 1**) polipéptidos miméticos de la unidad CAAX presente en las proteínas Ras; **tipo 2**) miméticos del FPP, sustrato de la Ras FTasa; y **tipo 3**) mixtos, los cuales tienen rasgos estructurales de los dos tipos anteriores. Como ejemplos de estos tres grupos de inhibidores (Figura 1.10) se encuentran el L-731,735 (tipo 1), con un $IC_{50} = 18$ nM, el ácido (α -hidroxifarnesil)fosfónico (tipo 2), con un $IC_{50} = 0.0052$ M, y el compuesto BMS-186511 (tipo 3), con un $IC_{50} = 0.1$ μ M. De todos ellos, los mejores resultados en términos de selectividad para la inhibición del enzima Ras FTasa se han obtenido con los polipéptidos miméticos del tetrapéptido carboxil-terminal CAAX (tipo 1).⁴²

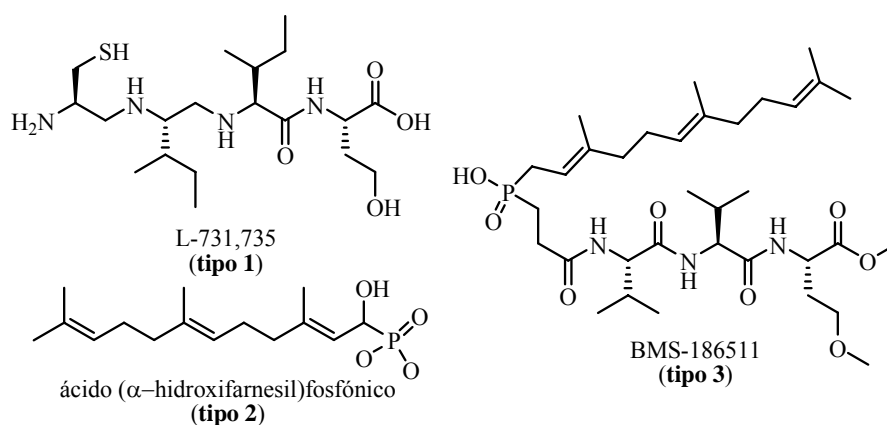


Figura 1.10. Ejemplos de inhibidores sintéticos de la Ras FTasa.

⁴⁰ Para revisiones de inhibidores sintéticos de la Ras FTasa ver: a) Scholten, J. D.; Zimmerman, K.; Oxender, M.; Sebolt-Leopold, J.; Gowan, R.; Leonard, D.; Hupe, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1537-1543. b) Leonard, D. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971-2990; c) Gibbs, R. A.; Zahn, T. J.; Sebolt-Leopold, J. S. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1437-1465.

⁴¹ Para la clasificación de los inhibidores sintéticos de la Ras FTasa ver: Reuter, C. W. M.; Morgan, M. A.; Bergmann, L. *Blood* **2000**, *96*, 1655-1669.

⁴² Debido a que el FPP es sustrato de otras enzimas [como por ejemplo la escualeno sintasa, implicada en la síntesis del escualeno, precursor de los esteroides (ver: Capítulo 3, Introducción, Sección 3.I.C)], los inhibidores de tipo 2 han recibido una menor atención por el hecho de ser menos específicos frente a la Ras FTasa que los de tipo 1.

Por otra parte, numerosos productos naturales han sido identificados como inhibidores de la Ras FTasa.⁴³ La mayoría de ellos son inhibidores competitivos del FPP, es decir, pertenecen a los inhibidores de **tipo 2**. Ejemplos de este tipo de productos naturales son los ácidos Chaetoméricos A ($IC_{50} = 55$ nM) y B ($IC_{50} = 185$ nM),⁴⁴ la Fomoidrida A ($IC_{50} = 6$ μ M)⁴⁵ y el ácido Zaragóxico A ($IC_{50} = 216$ nM)⁴⁶ (Figura 1.11).

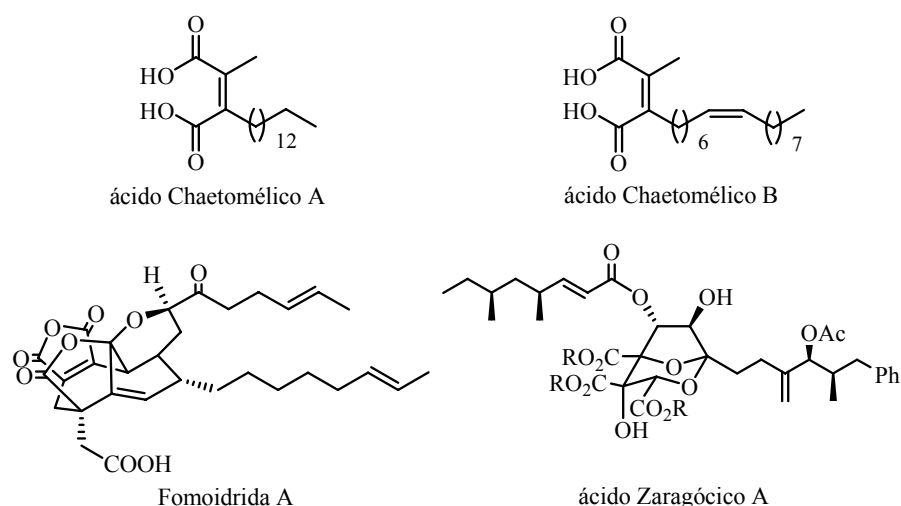


Figura 1.11. Ejemplos de inhibidores de la Ras FTasa aislados de fuentes naturales.

De los ejemplos expuestos anteriormente, los que presentan una mayor actividad frente a la enzima Ras FTasa son los ácidos Chaetoméricos A ($IC_{50} = 55$ nM) y B ($IC_{50} = 185$ nM). Un estudio sobre la relación estructura-actividad de los

⁴³ Para inhibidores de la Ras FTasa aislados de fuente natural ver: a) Gibbs, J. B.; Pompliano, D. L.; Mosser, S. D.; Rands, E.; Lingham, R. B.; Singh, S. B.; Scolnick, E. M.; Kohl, N. E.; Oliff, A. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 7617-7620; b) Vilella, D.; Sánchez, M.; Platas, G.; Salazar, O.; Genilloud, O.; Royo, I.; Cascales, C.; Martín, I.; Díez, T.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Peláez, F. *J. Ind. Microbiol. Biotec.* **2000**, *25*, 315-327.

⁴⁴ Singh, S. B.; Zink, D. L.; Liesch, J. M.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Nallim-Omstead, M.; Silverman, K. C.; Bills, G. F.; Mosley, R. T.; Gibbs, J. B.; Albers-Schonberg, G.; Lingham, R. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5917-5926.

⁴⁵ Dabrah, T. T.; Kaneto, T. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1-7.

⁴⁶ Nadin, A.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1622-1656.

ácidos Chaetoméricos⁴⁷ indica que son necesarios dos requisitos estructurales para que estos compuestos presenten actividad frente a la enzima Ras FTasa: 1) una geometría *cis* del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C2-C3, necesaria para una interacción óptima entre los ácidos carboxílicos de dichas posiciones con el átomo divalente de zinc presente en el sitio activo de la enzima; y 2) una longitud adecuada de la cadena alquílica sobre la posición C3 para que ésta pueda adoptar una conformación que permita la interacción mencionada en el punto 1.⁴⁸

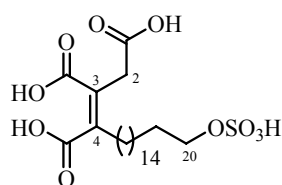
Los ácidos Chaetoméricos A y B presentan en su estructura una geometría *cis* en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C2-C3, mientras que la cadena lateral difiere tanto en el número de átomos de carbono como en el grado de insaturación que presenta. El ácido Chaetomérico A posee una cadena alquílica saturada de 14 átomos de carbono, mientras que el ácido Chaetomérico B posee una cadena alquílica insaturada (Δ^7) de 16 átomos de carbono. Parece que la menor actividad inhibitoria frente a la enzima Ras FTasa que presenta el ácido Chaetomérico B, comparada con la que presenta el ácido Chaetomérico A, se debe o bien a la mayor longitud de la cadena alifática o bien a la insaturación que presenta dicha cadena (Δ^7), lo que debe impedir la interacción óptima entre el compuesto y el átomo divalente de zinc presente en el sitio activo de la enzima.

De todos los inhibidores descritos hasta la fecha de la Ras FTasa aislados de fuente natural pertenecientes al tipo 2, es decir, competitivos del

⁴⁷ Para un estudio sobre la relación estructura-actividad de los ácidos Chaetoméricos ver: Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Silverman, K. C.; Bonfiglio, C. A.; Williamson, J. M.; Lingham, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 571-580.

⁴⁸ Según los autores de este estudio, la adopción de una conformación no extendida de la cadena alquílica sobre la posición C3 es necesaria para facilitar y maximizar las interacciones hidrofóbicas en el sitio de unión del sustrato y la enzima, al igual que ocurre con el FPP. Ver: Referencias 35 y 47.

FPP, el más potente y específico es el ácido Oregánico (**1-cis**)⁴⁹ ($IC_{50} = 14 \text{ nM}$) (Figura 1.12). Este compuesto presenta las características estructurales necesarias para la inhibición de la Ras FTasa mencionadas para el caso de los ácidos Chaetomólicos A y B, es decir, posee dos grupos ácidos en las posiciones C3 y C4 con una orientación relativa *cis*, debido al doble enlace tetrasustituído con geometría *cis* presente entre dichas posiciones, así como una cadena lateral que tiene la misma longitud que la que presenta el ácido Chaetomólico B (16 carbonos).⁵⁰



ácido Oregánico (**1-cis**)

Figura 1.12. Estructura del ácido Oregánico (**1-cis**).

La influencia que ejerce la presencia de un grupo carboxiácido extra en el ácido Oregánico (**1-cis**) (en la posición C2) con respecto a los ácidos Chaetomólicos A y B sobre la potencia relativa entre estos compuestos frente a la Ras FTasa no está clara, y quizás sería interesante la preparación y estudio de la actividad biológica frente a la Ras FTasa de sustancias análogas a los ácidos Chaetomólicos A y B que presenten en su estructura tanto la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica, que posee el ácido Oregánico (**1-cis**), como cadenas alifáticas de diferente longitud y grado de insaturación. Asimismo, la posición en la que se encuentra dicha insaturación podría ser también importante para la

⁴⁹ Para el aislamiento y elucidación estructural, incorrecta, del ácido Oregánico (**1-cis**) ver: Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2081-2084.

⁵⁰ Para un estudio de la actividad biológica del ácido Oregánico (**1-cis**) ver: Silverman, K. C.; Jayasuriya, H.; Cascales, C.; Vilella, D.; Bills, G. F.; Jenkins, R. G.; Singh, S. B.; Lingham, R. B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *232*, 478-481.

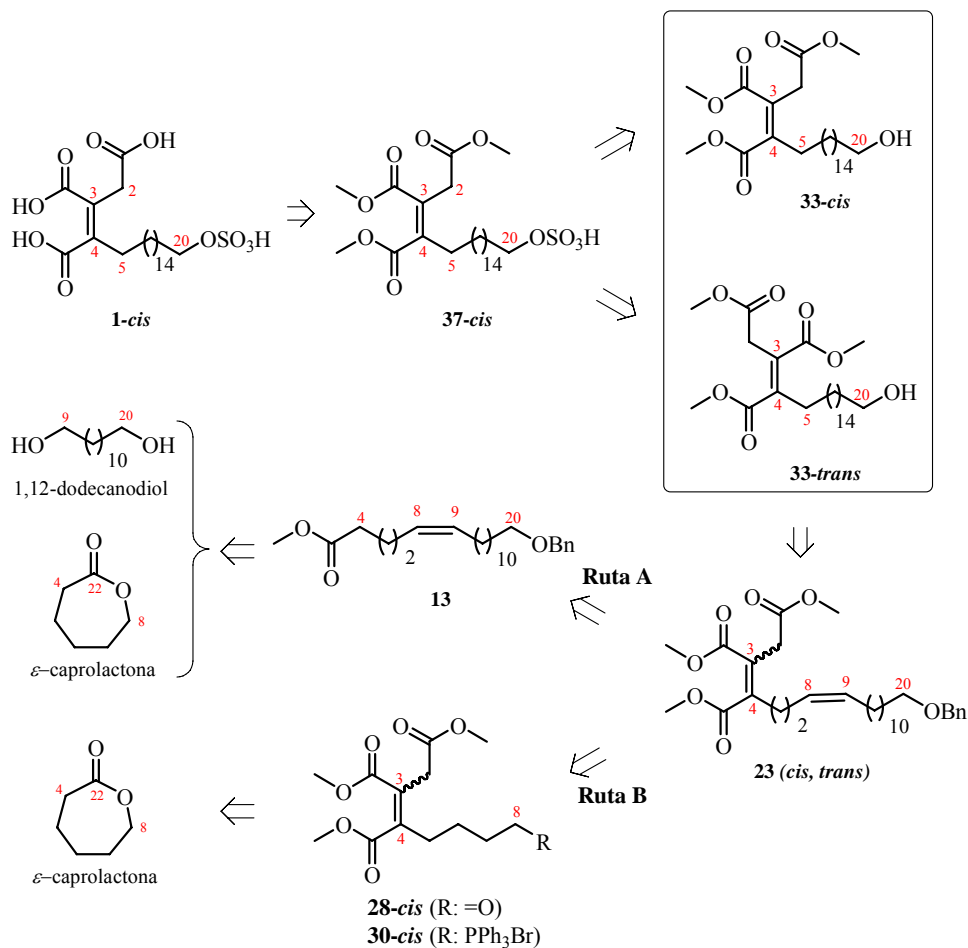
conformación que ha de adoptar la cadena alquílica para facilitar y maximizar las interacciones hidrofóbicas en el sitio de unión del sustrato y la enzima, en lo que se refiere a la actividad biológica de este compuesto.

Se ha propuesto que la presencia del grupo sulfato en la posición C20 de la cadena alquílica del ácido Oregánico (**1-cis**), característica estructural única de este compuesto y que no poseen los ácidos Chaetomélicos A y B, aumenta la afinidad del compuesto por la enzima, aunque no se sabe el modo en que lo hace.⁵⁰ Desafortunadamente, la elevada polaridad de este grupo impide que el ácido Oregánico (**1-cis**) sea permeable a la pared celular, lo cual hace que no pueda llevar a cabo su actividad biológica en ensayos *in vivo*. Por ello, sería interesante la preparación de derivados del ácido Oregánico (**1-cis**) que presenten grupos en esa posición que aumenten la permeabilidad de dicho compuesto a la pared celular.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

1.II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo del presente capítulo consiste en la síntesis total del producto natural ácido Oregánico (**1-cis**). El esquema retrosintético a emplear es (Esquema 1.1):¹



Esquema 1.1. Esquema retrosintético propuesto para el ácido Oregánico (**1-cis**).

¹ En cada compuesto del esquema se indica, en color rojo, la posición del compuesto final de la cual será precursora la posición indicada.

El ácido Oregánico (**1-cis**, Esquema 1.1) se preparará mediante la hidrólisis básica de los ésteres de metilo presentes en las posiciones C2, C3 y C4 de la *Cabeza Polar*² del sulfato **37-cis**. El sulfato **37-cis** ha sido preparado por el grupo del Dr. Jayasuriya mediante el tratamiento del ácido Oregánico (**1-cis**) con diazometano.³ La estructura que se describe en la publicación es la que posee una geometría *trans* en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 del sulfato **37-cis**. *Como demostraremos en este capítulo, la geometría descrita por éstos autores es errónea.*

El sulfato **37-cis** se preparará a partir de dos compuestos diferentes: 1) a partir del alcohol **33-cis**, mediante la introducción del grupo sulfato en el hidroxilo de la posición C20 de dicho compuesto; y 2) a partir del alcohol **33-trans**, mediante la introducción del grupo sulfato en el hidroxilo de la posición C20, etapa en la que se observa un proceso de isomerización *trans-cis* del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 del alcohol **33-trans**. Al igual que en el caso del sulfato **37-cis**, el alcohol **33-cis** ha sido preparado por el grupo del Dr. Jayasuriya a partir del ácido Oregánico (**1-cis**).⁴ La estructura descrita en la publicación para el alcohol **33-cis** es la que presenta una geometría *trans* en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4. *Como demostraremos en este capítulo, la asignación es errónea.*

Los alcoholes **33-cis** y **33-trans** se preparan a partir de los triésteres **23-cis** y **23-trans**, respectivamente, mediante dos transformaciones que implican 1) la reducción completamente regioselectiva del doble enlace disustituído presente

² Para la definición de *Cabeza Polar* y *Cadena Lateral* ver: Nomenclatura y Numeración.

³ Los autores emplean el sulfato **37-cis** para la elucidación estructural del ácido Oregánico (**1-cis**). Ver: Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2081-2084.

⁴ El alcohol **33-cis** ha sido preparado mediante la metilación y desulfonación del ácido Oregánico (**1-cis**). Ver: Referencia 3.

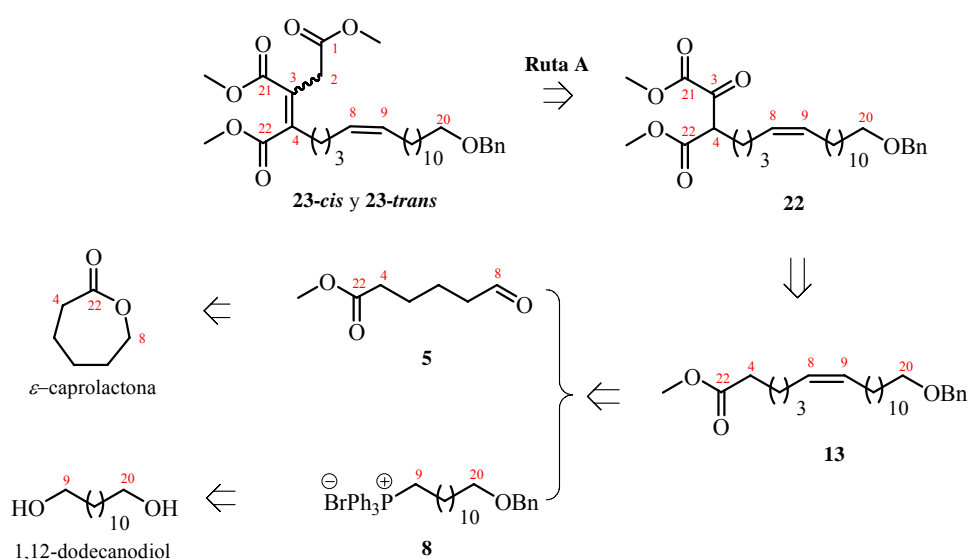
entre las posiciones C8-C9 frente al doble enlace tetrasustituido presente entre las posiciones C3-C4 de los triésteres **23-cis** y **23-trans**, y 2) la desprotección del hidroxilo bencil protegido presente en la posición C20 de los triésteres **23-cis** y **23-trans**. Como veremos, la elección del grupo protector bencilo para el alcohol de la posición C20 de los compuestos **23-cis** y **23-trans** nos permitirá llevar a cabo las dos transformaciones comentadas anteriormente en una sola etapa sintética, mediante una reacción de hidrogenación. Por otro lado, la funcionalización del doble enlace disustituido presente entre las posiciones C8-C9 de los triésteres **23-cis** y **23-trans** nos permitiría acceder a derivados del ácido Oregánico (**1-cis**), los cuales podrían presentar diferentes funcionalidades en las posiciones C8 y C9,⁵ y podrían ser interesantes desde el punto de vista de la modulación de la actividad biológica.⁶ Dicha insaturación es, por tanto, un punto de diversidad estructural.

La preparación de los triésteres **23-cis** y **23-trans** se puede llevar a cabo mediante dos estrategias diferentes: 1) primero preparar la *Cadena Lateral* y posteriormente construir la *Cabeza Polar* de los compuestos **23-cis** y **23-trans**, y 2) primero construir la *Cabeza Polar* y después preparar la *Cadena Lateral* de los triésteres **23-cis** y **23-trans**. Empleando estas dos aproximaciones, se propusieron dos esquemas retrosintéticos alternativos para la preparación de dichos

⁵ Por ejemplo, una reacción de dihidroxilación regioselectiva de dicho doble enlace nos permitiría introducir dos grupos hidroxilos en las posiciones C8 y C9. Este derivado sería un análogo estructural de los ácidos grasos presentes en la Cutina, uno de los principales polímeros que componen la cutícula de las plantas, y que se constituye a base de hidroxil ácidos grasos y sus derivados, los cuales están unidos entre sí mediante enlaces tipo éster. La cutícula de las plantas terrestres es una capa cerosa externa de la planta que la protege de la desecación a la que está expuesta en la atmósfera terrestre, además de proveer una barrera para la entrada de bacterias y hongos. Ver: Buchanan, B. B.; Gruissem, W.; Jones, R. L. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*; American Society of Plant Biologists: Rockville, 2000. pp.: 507-511.

⁶ La conformación que pudiera adoptar la cadena alquílica del ácido Oregánico (**1-cis**) en función de los sustituyentes que se introduzcan en dichas posiciones podría influir en la afinidad del sustrato por la enzima Ras FTasa. Ver: Capítulo 1, Introducción, Apartado 1.1.C.

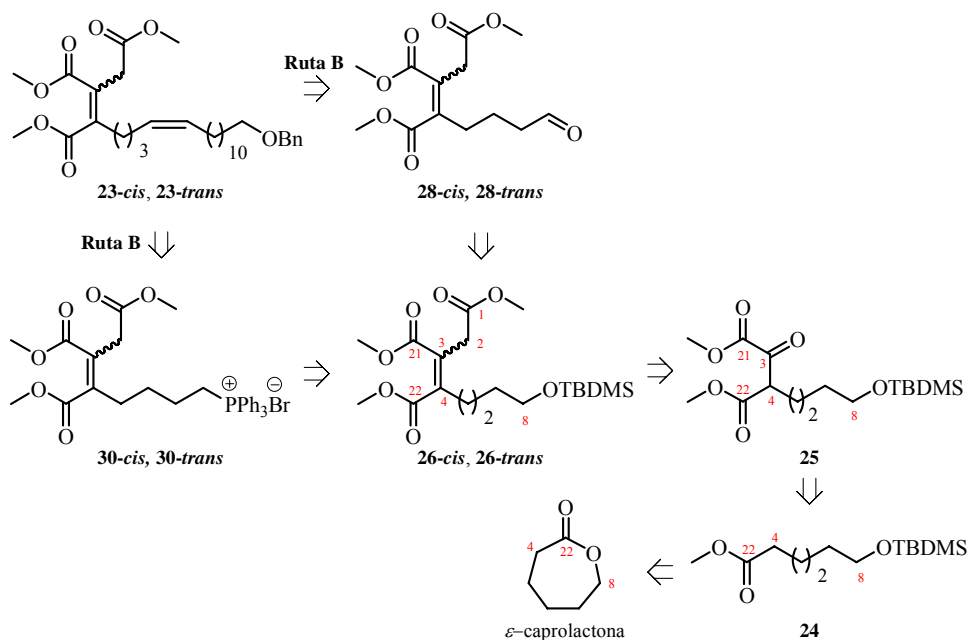
compuestos: la **Ruta A** y la **Ruta B**. Mediante la **Ruta A** (Esquema 1.2), empleando la estrategia 1, los triésteres **23-cis** y **23-trans** se prepararán mediante la reacción de Wittig del cetoéster **22** y el iluro estabilizado [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano, proceso en el que se producen ambos isómeros del doble enlace generado en dicha reacción. A su vez, el cetoéster **22** se preparará mediante la condensación en la posición C2 del monoéster **13** y oxalato de dimetilo en medio básico. El monoéster **13** se preparará empleando una reacción de Wittig entre el aldehído **5** y el iluro de fósforo generado a partir de la sal de trifenilfosonio **8**.⁷ Ambos compuestos son accesibles, como veremos, a partir de los productos comerciales ϵ -caprolactona y 1,12-dodecanodiol.



Esquema 1.2. Esquema retrosintético propuesto para los triésteres **23-cis** y **23-trans** mediante la **Ruta A**.¹

⁷ El empleo en esta reacción de otros iluros de fósforo diferentemente funcionalizados nos permitiría acceder a derivados del ácido Oregánico (**1-cis**) en los cuales se podría modular tanto la longitud como la sustitución que presenta la cadena lateral del compuesto natural a partir del carbono C9.

Mediante la **Ruta B** (Esquema 1.3), empleando la estrategia 2, los triésteres **23-cis** y **23-trans** se podrían preparar mediante la elongación de la cadena alifática presente en los aldehídos **28-cis** y **28-trans**, o bien en la sal de trifenilfosfonio **30-cis** y **30-trans**, empleando para ello una reacción de Wittig como etapa clave. A su vez, estos compuestos se prepararían a partir de los silil derivados **26-cis** y **26-trans**, mediante la transformación del grupo funcional presente en la posición C8. Los silil derivados **26-cis** y **26-trans** se prepararían mediante la reacción de Wittig del cetoéster **25** y el iluro [(metoxicarbonil)metileno] trifenilfosforano. El cetoéster **25** es accesible mediante la reacción de condensación en la posición C2 del monoéster **24** y oxalato de dimetilo. Por último, el monoéster **24** se preparará mediante la apertura con MeOH en medio ácido de la ϵ -caprolactona.



Esquema 1.3. Esquema retrosintético propuesto para los triésteres **23-cis** y **23-trans** mediante la **Ruta B**.¹

PLAN DE TRABAJO

Ya que el objetivo del presente capítulo consiste en la síntesis total del compuesto natural ácido Oregánico (**1-cis**), el desarrollo del esquema retrosintético presentado en el Esquema 1.1 de Objetivos lleva implícito un detallado plan de trabajo que consiste en la preparación concatenada de cada uno de los compuestos indicados en el orden señalado en dicho esquema:

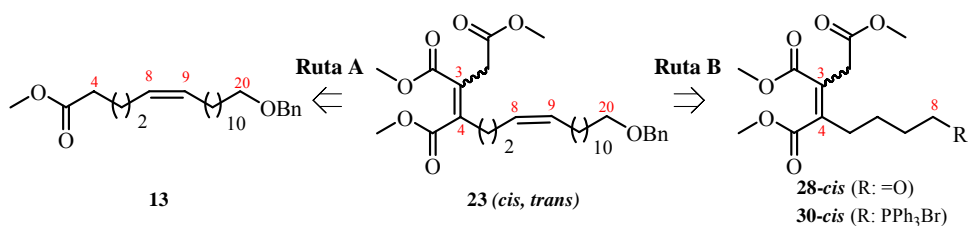
- (a) Preparación del esqueleto carbonado: triésteres **23-cis** y **23-trans**.
- (b) Preparación de los alcoholes **33-cis** y **33-trans**.
- (c) Preparación del sulfato **37-cis**.
- (d) Preparación del ácido Oregánico (**1-cis**).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.1. PREPARACIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO: TRIÉSTERES *23-cis* Y *23-trans*

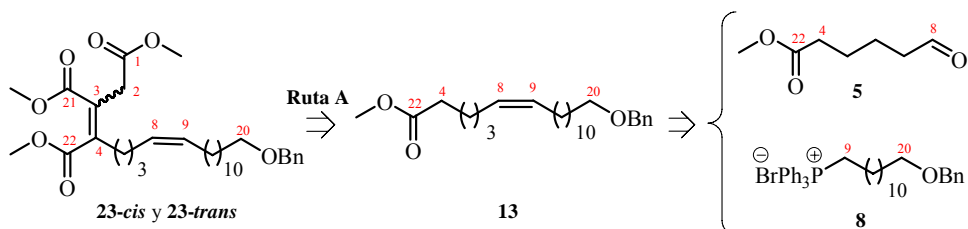
La preparación de los triésteres *23-cis* y *23-trans* se puede llevar a cabo mediante dos rutas sintéticas alternativas, **Ruta A** y **Ruta B**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 1.1). A continuación detallaremos las dos rutas empleadas.



Esquema 1.1. Esquema retrosintético de los triésteres *23-cis* y *23-trans*.

1.1.1. RUTA A; *Secuencia: 1) Introducción de la Cadena Lateral; 2) Síntesis de la Cabeza Polar*

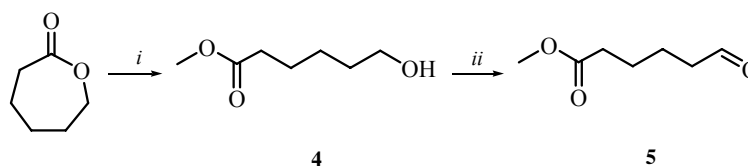
Los triésteres *23-cis* y *23-trans* se prepararon, mediante la **Ruta A**, a partir del monoéster **13**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 1.2). A continuación se detallará la preparación del aldehído **5**, del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8** y del monoéster **13**.



Esquema 1.2. Esquema retrosintético de los triésteres *23-cis* y *23-trans* mediante la **Ruta A**.

1.1.1.1. Preparación del Aldehído 5

El procedimiento experimental empleado para la preparación del aldehído **5** consistió en el tratamiento de la ϵ -caprolactona con metanol en medio ácido a reflujo lo cual condujo, después de 30 minutos, al alcohol **4** con un rendimiento cuantitativo.¹ La posterior reacción de oxidación del alcohol **4** con PCC² nos permitió obtener, con un rendimiento cuantitativo, el aldehído deseado **5**³ (Esquema 1.3).



Clave: i) MeOH, H₂SO₄, Δ ; ii) PCC, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 1.3. Preparación del aldehído **5**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para el alcohol **4**⁴ y para el aldehído **5**⁵ coinciden con los descritos en la literatura para estos compuestos. *El aldehído 5 es el precursor del éster de metilo, así como de los carbonos C4 a C8 presentes en el monoéster 13.* El aldehído **5** se utilizó en la reacción de Wittig, que dará lugar al monoéster **13**, sin purificar previamente.⁶ Como veremos posteriormente, el alcohol **4** también se empleará en la **Ruta B**.⁷

¹ Para el procedimiento experimental empleado para la preparación del alcohol **4** ver: Bosone, E.; Farina, P.; Guazzi, G.; Innocenti, S.; Marotta, V. *Synthesis* **1983**, 942-944.

² Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 323-330.

³ Para el procedimiento experimental empleado para la preparación del aldehído **5** ver: Rotherham, L. W.; Semple, J. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6667-6672.

⁴ Para los datos espectroscópicos del alcohol **4** ver: Reppy, M. A.; Gray, D. H.; Pindzola, B. A.; Smithers, J. L.; Gin, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 363-371.

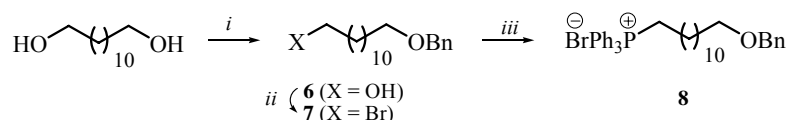
⁵ Para la elucidación estructural del aldehído **5** ver: Referencia 3.

⁶ Para la utilización del aldehído **5** en la posterior reacción de Wittig, eliminamos los restos de cromo de la reacción de oxidación mediante una filtración rápida a través de gel de sílice.

⁷ Ver: Capítulo 1, sección 1.1.2.1.

1.1.1.2. Preparación del Bromuro de Trifenilalquilfosfonio **8**

La preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8** se llevó a cabo mediante una secuencia de tres pasos (Esquema 1.4). El primero de ellos consistió en el tratamiento del producto comercial 1,12-dodecanodiol con 1 equivalente tanto de NaH como de BnBr,⁸ lo que nos permitió obtener el alcohol bencil monoprotegido⁹ **6** con un rendimiento del 50% de acuerdo con el método descrito en la literatura.¹⁰ Los datos espectroscópicos del alcohol **6** concuerdan con los descritos en la literatura para este compuesto.¹⁰



Clave: *i*) BnBr, NaH, THF; *ii*) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; *iii*) PPh₃, 120 °C

Esquema 1.4. Preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8**.

El posterior tratamiento del alcohol **6** en las condiciones de Appel¹¹ (con un ligero exceso de CBr₄ y PPh₃) condujo, tras cromatografía en columna, al bromuro **7** con un rendimiento de 86% (Esquema 1.4). Los datos espectroscópicos del bromuro **7** coinciden con los descritos en la literatura para este compuesto.¹²

⁸ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 45-46.

⁹ Para la protección de alcoholes con el grupo bencilo ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 102-120; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 241-257.

¹⁰ Para el procedimiento experimental empleado para la preparación del alcohol **6**, así como sus datos espectroscópicos, ver: a) Shioiri, T.; Terao, Y.; Irako, N.; Aoyama, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15701-15710; b) Shioiri, T.; Irako, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9129-9142.

¹¹ La reacción de Appel, similar a la reacción de Mitsunobu, es un método para convertir alcoholes en los correspondientes haluros con inversión de la configuración del centro reactivo, en condiciones suaves de reacción y con buenos rendimientos. Ver: Ren, T.; Zhang, G.; Liu, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2969-2978.

¹² Para la preparación y caracterización del bromuro **7** ver: (a) Murakami, M.; Kawano, T.; Ito, H.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1458-1465; (b) Dolle, R. E.; Mcnair, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 133-136; (c) Easton, C. J.; Xia, L.; Pitt, M. J.; Ferrante, A.; Poulos, A.; Rathjen, D.

La preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8** se llevó a cabo mediante la reacción del bromuro **7** y PPh₃. El procedimiento experimental consistió en calentar ambos compuestos en un *Kimble* a 120 °C durante 3 horas. Pasado es tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y mediante purificación en columna cromatográfica (empleando como eluyentes una mezcla CH₂Cl₂/MeOH en proporción 9:1) se obtuvo el bromuro de trifenilalquilfosfonio **8** con un rendimiento de 91% (Esquema 1.4).¹³ Los datos espectroscópicos del compuesto **8** coinciden con los descritos en la literatura para este compuesto.¹³

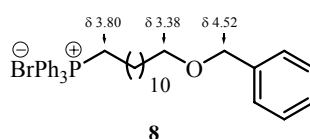


Figura 1.1. Relación de señales significativas de RMN de ¹H para el bromuro de trifenilalquilfosfonio **8**.

El bromuro de trifenilalquilfosfonio 8 es el precursor de los carbonos C7-C18, así como del grupo benciloxi presente en la posición C18 del monoéster 13. Empleando esta secuencia sintética de tres pasos, en nuestro grupo hemos preparado cantidades multigramo del bromuro de trifenilalquilfosfonio 8, necesario para la preparación del monoéster 13 mediante la Ruta A.

Con la finalidad de poder desproteger selectivamente el hidroxilo de la posición C20 frente al doble enlace disustituído presente entre las posiciones C8-C9 de los triésteres **23-cis** y **23-trans**, y con la idea de poder acceder a derivados del ácido Oregánico (**1-cis**) funcionalizados en las posiciones C8-C9 de la *Cadena*

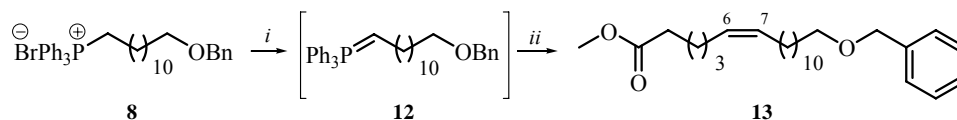
A. *Synthesis* **2001**, 3, 451-457; (d) Teubner, A.; Gerlach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 161-165; (e) García, J.; López, M.; Romeo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2617-2626.

¹³ Para el procedimiento experimental empleado para la preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8**, así como sus datos espectroscópicos, ver: García, J.; López, M.; Romeo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2617-2626.

idénticos a los publicados en la literatura.¹⁶ El posterior tratamiento del alcohol **9** en las condiciones de Appel, descritas anteriormente para el caso de la preparación del bromuro bencil protegido **7**, condujo al bromuro silil protegido **10**. Los datos espectroscópicos obtenidos para este compuesto son idénticos a los descritos en la literatura.¹⁷ Desafortunadamente, cuando llevamos a cabo la reacción del bromuro **10** con PPh₃, en las condiciones descritas anteriormente para la preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8**, no se obtuvo el bromuro de trifenilalquilfosfonio **11**. En su lugar, se obtuvo una mezcla no separable de compuestos. Esto podría ser debido a la baja estabilidad del grupo TBDMS en estas condiciones de reacción.

1.1.1.3. Preparación del Monoéster **13**

El procedimiento experimental empleado para la preparación del monoéster **13** consistió en la adición de *n*-BuLi sobre una disolución del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8** en THF a 0 °C (Esquema 1.6). Después de 45 minutos de agitación a 0 °C se adicionó, sobre la disolución del iluro de trifenilfosfonio **12**, una disolución del aldehído **5** en THF a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora,¹⁸ y tras purificación por cromatografía en columna se obtuvo el monoéster **13** como único isómero con un rendimiento de 53%.¹⁹



Clave: *i*) *n*-BuLi, THF, 0 °C, 45 min.; *ii*) **5**, THF, t.a., 60 min.

Esquema 1.6. Preparación del monoéster **13**.

¹⁷ Para la preparación y caracterización del bromuro **10** ver: Ren, T.; Zhang, G.; Liu, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2969-2978.

¹⁸ Hemos comprobado que tiempos de reacción más largos no mejoran el rendimiento obtenido en la misma.

¹⁹ El rendimiento moderado obtenido en esta reacción puede ser debido a la desprotonación parcial del protón ácido de la posición α al éster de metilo presente en el aldehído **5** por parte del iluro **12**.

La elucidación estructural del monoéster **13** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, los dobletes de tripletes centrados a 5.39 ppm ($J = 7.0, 10.9$ Hz) y a 5.30 ppm ($J = 8.3, 10.9$ Hz) se asignaron a los protones H-6 y H-7 del doble enlace disustituído generado en la reacción de Wittig. La geometría Z^{20} de este doble enlace se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento común que presentan ambos protones entre sí ($J = 10.9$ Hz).²¹ El multiplete observado a 7.30 ppm y el singlete observado a 4.50 ppm se asignaron a los protones aromáticos y bencílicos, respectivamente, pertenecientes al grupo protector bencilo del hidroxilo de la posición C18. El singlete situado a 3.66 ppm se asignó a los protones del metoxilo del éster, mientras que los tripletes centrados a 3.46 ppm ($J = 6.5$ Hz) y 2.31 ppm ($J = 7.5$ Hz) se asignaron a los protones H-18 y H-2, respectivamente. El multiplete situado a 1.96 ppm se asignó a los protones alílicos H-5 y H-8.

En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 174.1 ppm se asignó al carbono del grupo carbonilo del éster. Las señales situadas a 128.2 y 127.5 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-6 y C-7 del doble enlace disustituído generado en la reacción de Wittig. Las señales observadas a 72.7 y 70.4 ppm se asignaron a los carbonos bencílico y C-18, respectivamente,²² mientras que la señal situada a 51.3 ppm se asignó al carbono del metoxilo del éster.

²⁰ La geometría mayoritaria esperable para los dobles enlaces generados en la reacción de Wittig cuando se emplean este tipo de iluros (no estabilizados, generados a partir de triarilfosfinas) es Z . Para una revisión acerca de la reacción de Wittig ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

²¹ Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: H205.

²² En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal observada a 70.4 ppm y la asignada a los protones H-18, y entre la observada a 72.7 ppm y la asignada a los protones bencílicos.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 402 coincide con el pico molecular del monoéster **13**. Los picos situados a m/z 371 ($M^+ - 31$) y 311 ($M^+ - 91$) se asignaron a las pérdidas de OMe y bencilo, respectivamente.²³

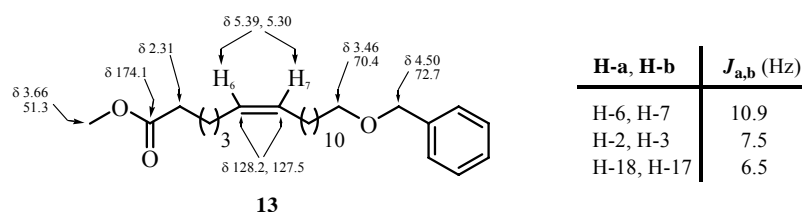


Figura 1.2. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el monoéster **13**

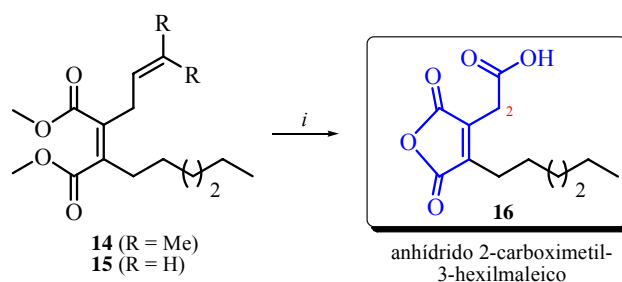
1.1.1.4. Preparación de los Triésteres **23-cis** y **23-trans**

En nuestro conocimiento solamente se ha descrito en la literatura un método para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxilica, presente en los triésteres **23-cis** y **23-trans**, empleado en la síntesis del compuesto natural anhídrido 2-carboximetil-3-hexilmaleico (**16**, Esquema 1.7),²⁴ y consiste en la reacción de ozonolisis regioselectiva en condiciones oxidantes del doble enlace terminal presente en los vinil derivados **14** ó **15**. Dicho doble enlace es el precursor del grupo carboxiácido presente en la posición C2 del compuesto **16**.²⁵

²³ Estas pérdidas son características de este tipo de compuestos, que poseen un grupo metil éster y un grupo benciloxi, y se observan en todos aquellos compuestos que, en adelante, presenten esta sustitución.

²⁴ Para el aislamiento y elucidación estructural de anhídrido 2-carboximetil-3-hexilmaleico (**16**) ver: a) Weidenmüller, H. -L.; Cavagna, F.; Fehlhaber, H. -W.; Präve, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 33, 3519-3522; b) Almassi, F.; Ghisalberti, E. L.; Rowland, C. Y. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 833-836.

²⁵ Para la síntesis del compuesto natural **16** ver: a) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Cox, R. J.; Pritchard, G. J. *Synlett* **2002**, 5, 820-822; b) Kar, A.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2991-2998.



Clave: i) a) O₃, acetona, -78 °C, 3 min., b) Na₂Cr₂O₇·H₂O, H₂SO₄, H₂O, Et₂O, 0 °C, 3 h., c) NaOH 1M, H₂O, d) HCl 1M, H₂O.

Esquema 1.7. Único método descrito en la literatura para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxilica, empleado para la síntesis del compuesto natural anhídrido 2-carboximetil-3-hexilmaleico (**16**).

Las condiciones tanto oxidantes (O₃, reactivo de Jones²⁶) como ácidas (H₂SO₄) empleadas en esta reacción hacen que esta metodología no sea compatible con la presencia de grupos funcionales en la molécula susceptibles a estas condiciones, tales como alquenos di o trisustituídos, alcoholes o grupos protectores basados en silicio.

A su vez, la preparación de los compuestos **14** y **15** se ha llevado a cabo mediante dos métodos de síntesis. El primero de ellos (Esquema 1.8, Método A) es el publicado por el grupo del Dr. Baldwin,²⁷ el cual emplea como etapa clave la adición conjugada de un alquilcuprato, generado a partir del magnesiano **17**, al acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) y la posterior captura del enolato intermedio con 4-bromo-2-metil-2-buteno, generando el compuesto **14**. La estereoquímica obtenida en el doble enlace tetrasustituído depende de las condiciones empleadas en la reacción, tales como el disolvente, el tiempo de reacción y la temperatura, aunque la geometría mayoritaria en todos los casos es

²⁶ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis; Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 100-103.

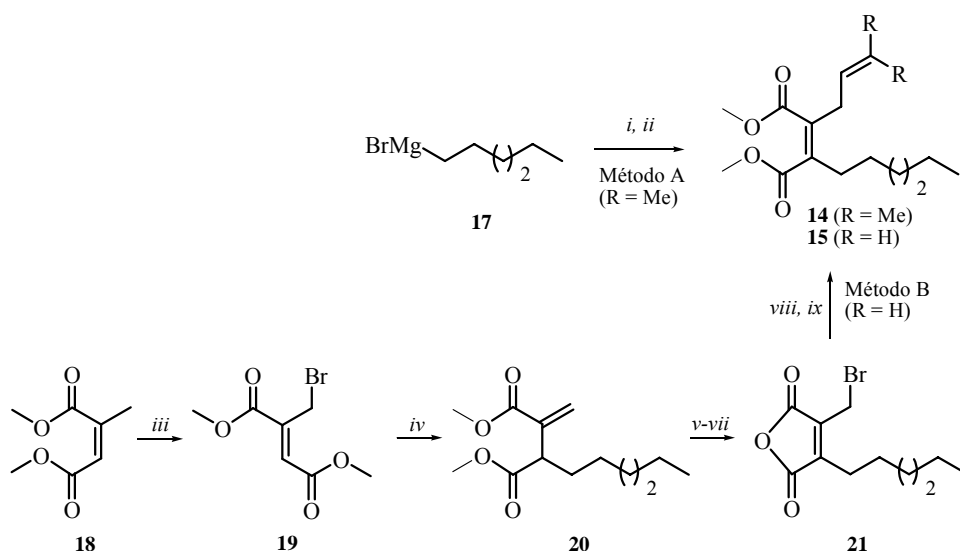
²⁷ Para la preparación del compuesto **14** mediante el Método A ver: Referencia 25a.

cis.²⁸ En este caso, el DMAD es el precursor de los dos grupos carboxilo que forman parte del anillo de anhídrido succínico presente entre las posiciones C3 y C4 del compuesto natural **16**, mientras que el alquiltrato es el precursor de la cadena alifática presente sobre la posición C4 de dicho compuesto natural.

El segundo método de síntesis (Esquema 1.8, Método B) fue desarrollado por el grupo del Dr. Argade,²⁹ y emplea como etapa clave la reacción de sustitución S_N2' entre el magnesiano **17** y el bromuro alílico **19** (etapa en la cual se introduce la cadena alquílica en la futura posición C4 presente en el compuesto natural **16**) dando lugar al intermedio **20**. En este caso, el compuesto 2-metil-succinato de dimetilo es el precursor de los dos grupos carboxilo que forman parte del anillo de anhídrido succínico presente entre las posiciones C3 y C4 del compuesto natural **16**, mientras que el alquilmagnesiano **17** es el precursor de la cadena alifática sobre la posición C4. La formación del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del compuesto natural **16** se lleva a cabo mediante un proceso de bromación-eliminación del doble enlace disustituído presente en el compuesto **20**, mediante el cual se obtiene el bromuro intermedio **21**. La estereoquímica *cis* de dicho doble enlace se controla mediante el empleo de intermedios cíclicos en la etapa de eliminación. La posterior reacción del bromuro **21** con el organocuprato generado a partir del bromuro de vinil magnesio genera el compuesto **15**.

²⁸ Esta reactividad ya había sido estudiada por el grupo del Dr. Vederas. Ver: Ratemi, E. S.; Dolence, J. M.; Poulter, C. D.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6296-6301.

²⁹ Para la preparación del compuesto **15** ver: Referencia 25b.



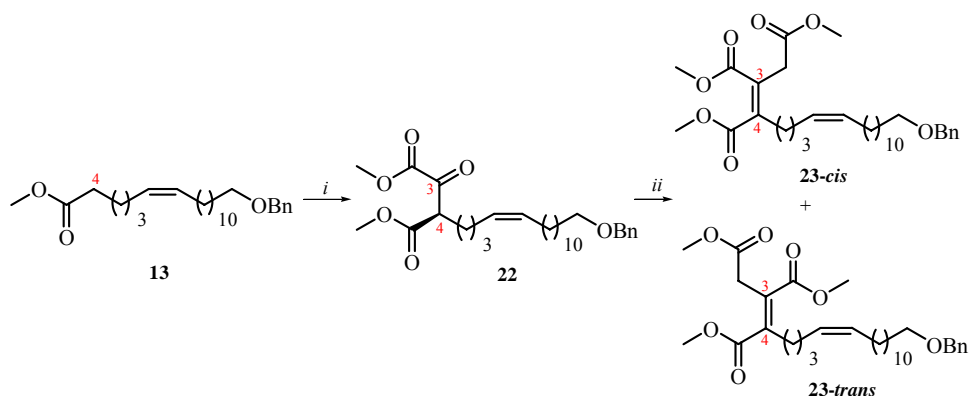
Clave: *i)* $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, THF, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, DMAD, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h.; *ii)* DMPU, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4-bromo-2-metil-2-buteno, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 16 h.; *iii)* NBS, AIBN, CCl_4 , Δ , 12 h.; *iv)* $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{MgBr}$, Et_2O , HMPA, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h.; *v)* LiOH , THF- H_2O , t.a., 18 h.; *vi)* Br_2 , CCl_4 , t.a., 6 h.; *vii)* Ac_2O , Δ , 1.5 h.; *viii)* $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$, CuI , Et_2O , HMPA, $-5\text{ }^\circ\text{C}$; *ix)* CH_2N_2 , Et_2O , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h.

Esquema 1.8. Métodos de síntesis de los intermedios **14** y **15** desarrollados por los grupos del Dr. Baldwin y del Dr. Argade, respectivamente.

Sintéticamente, los dos métodos mencionados (Esquema 1.8, Métodos A y B) para la preparación de los compuestos **14** y **15** son muy similares. En ambos casos, la introducción de la cadena alquílica lateral se lleva a cabo mediante la adición de un reactivo organometálico (magnesiano o cuprato) sobre un compuesto 1,2-dialcoxycarbonil insaturado. Además, el control de la geometría del doble enlace tetrasustituído mediante el método B requiere de etapas sintéticas adicionales de ciclación-apertura.

Debido a la escasez de métodos disponibles para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica, presente en el ácido Oregánico (**1-cis**), así como la incompatibilidad de los métodos mencionados con el análisis retrosintético propuesto por nuestro grupo de investigación para llevar a cabo la

síntesis de dicho compuesto natural, hemos desarrollado una vía alternativa de síntesis de la agrupación 1,2,3-propentricarboxilica a partir de ésteres alifáticos, empleando como etapa clave una reacción de Wittig. Empleando esta nueva metodología, y según el esquema retrosintético propuesto (Esquema 1.2 de Objetivos), los triésteres **23-cis** y **23-trans** se prepararon a partir del α -cetodiéster **22** (Esquema 1.9), intermedio obtenido a partir del monoéster **13**, descrito anteriormente.



Clave: *i*) NaH, Oxalato de dimetilo, THF/MeOH, 0 °C; *ii*) NaH, (dimetoxifosforil)acetato de metilo, THF, t.a.

Esquema 1.9. Preparación de los triésteres **23-cis** y **23-trans**.

El procedimiento experimental empleado para la preparación de los triésteres **23-cis** y **23-trans** consistió en la adición de oxalato de metilo y el monoéster **13** sobre una mezcla de NaH y MeOH en THF.³⁰ Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas, se neutralizó el medio con HCl 10%. El aislamiento y purificación mediante cromatografía en columna condujo al α -cetodiéster **22** con un rendimiento de 85%. A continuación se adicionó 1 equivalente del α -cetodiéster **22** sobre una emulsión generada a partir de 2.2

³⁰ Para la preparación de α -cetoésteres empleando este tipo de condiciones de reacción ver: Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676-4684.

equivalentes tanto de (dimetoxifosforil)acetato de metilo como de NaH en THF (Esquema 1.9).³¹ En el transcurso de la reacción, la emulsión inicial se transforma en una disolución transparente e incolora. Después de agitar la mezcla durante 24 horas, la purificación de los productos por cromatografía en columna condujo a una mezcla de los isómeros **23-cis** y **23-trans** en proporción 2.7:1, respectivamente, con un rendimiento de 68%.³²

La asignación estructural del α -cetodiéster **22** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, los dobletes de tripletes centrados a 5.37 ppm ($J = 6.1, 10.7$ Hz) y 5.31 ppm ($J = 6.8, 10.7$ Hz) se asignaron a los protones olefínicos H-7 y H-8 del doble enlace disustituído. La geometría *Z* de este doble enlace se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento común que presentan ambos protones entre sí ($J = 10.7$ Hz).²¹ El singlete situado a 4.50 ppm se asignó a los protones de la posición bencílica del grupo protector bencilo. El triplete centrado a 4.03 ppm ($J = 6.8$ Hz) se asignó al protón H-3, mientras que los singletes observados a 3.88 y 3.72 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres. El triplete centrado a 3.46 ppm ($J = 6.5$ Hz) se asignó a los protones H-19. En el espectro de ¹³C-RMN, la señal observada a 188.5 ppm se asignó al carbono C-2 de la cetona, mientras que las señales situadas a 169.3 y 160.7 ppm se asignaron a los carbonos C-20 y C-1, respectivamente, de los grupos carbonilos de los ésteres. Las señales situadas a 128.2 y 127.4 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-7 y C-8, del doble enlace disustituído. Las señales observadas a 72.7 y 70.4 ppm se asignaron a los carbonos bencílico y C-19, respectivamente. Las señales situadas a 53.7 y 52.4

³¹ Hemos comprobado que este exceso de NaH y de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (2.2 equivalentes) es necesario tanto para que se produzca la reacción como para obtener los mejores rendimientos en la preparación de los compuestos **23-cis** y **23-trans**. Para una revisión acerca de la reacción de Wittig ver: Referencia 20.

³² Este dato engloba dos etapas sintéticas: reacción de Wittig e isomerización del doble enlace desde las posiciones C2-C3 a las posiciones C3-C4.

ppm se asignaron a los carbonos de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3, respectivamente, mientras que la señal observada a 53.1 ppm se asignó al carbono C-3, en posición α a la cetona.³³ Tanto en el espectro de ^1H -RMN como en el espectro de ^{13}C -RMN, no se observa ninguna señal asignable a la forma enólica de la cetona **22**. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 488 se corresponde con el pico molecular de **22**. Los picos observados a m/z 457 ($M^+ - 31$) y 397 ($M^+ - 91$) se asignaron a las pérdidas, descritas anteriormente, de OMe y bencilo, respectivamente.

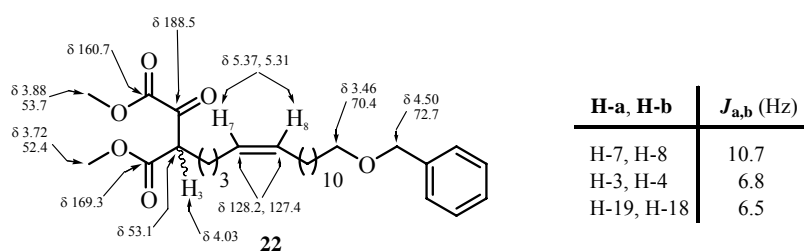


Figura 1.3. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el α -cetodiéster **22**.

La determinación estructural de los triésteres isómeros **23-cis** y **23-trans** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. Para el isómero mayoritario **23-cis**, en el espectro de ^1H -RMN, los tres singletes observados a 3.79, 3.73 y 3.69 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente, mientras que el singlete situado a 3.40 ppm se asignó a los protones H-2. Los dobletes de tripletes centrados a 5.39 ppm ($J = 6.6, 10.5$ Hz) y 5.35 ppm ($J = 6.8, 10.5$ Hz) se asignaron a los protones olefínicos H-8 y H-9 del doble enlace disustituído. La geometría *Z* de este doble enlace se dedujo del valor de la constante de acoplamiento común que presentan ambos protones entre sí ($J = 10.5$ Hz).²¹ El multiplete centrado a 7.29 ppm y el singlete situado a

³³ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada al protón H-3.

4.50 ppm se asignaron a los protones aromáticos y bencílicos, respectivamente, pertenecientes al grupo protector bencilo, mientras que el triplete centrado a 3.46 ppm ($J = 6.5$ Hz) se asignó a los protones H-20.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 125.4 y 145.6 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente, del doble enlace tetrasustituído.³⁴ Las señales situadas a 128.5 y 127.2 ppm se asignaron a los carbonos C-8 y C-9 del doble enlace disustituído. Las señales observadas a 169.7, 166.2 y 169.3 ppm se asignaron a los carbonos C-1, C-21 y C-22, respectivamente, de los grupos carbonilo de los ésteres. La señal situada a 33.4 ppm se asignó al carbono C-2,³⁵ mientras que las señales observadas a 72.5 y 70.1 ppm se asignaron a los carbonos bencílico y C-20, respectivamente.

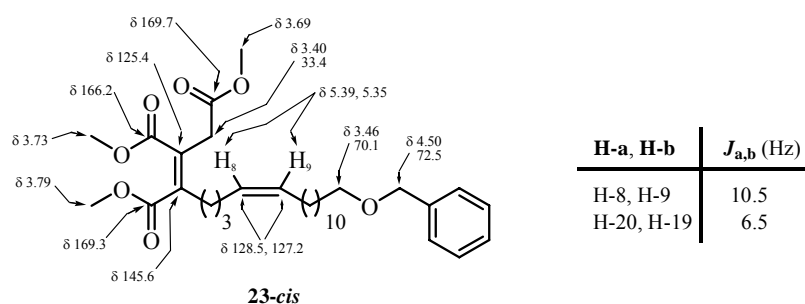


Figura 1.4. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el triéster **23-cis**.

³⁴ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal observada a 125.4 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal situada a 145.6 ppm y la asignada a los protones H-5.

³⁵ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 33.4 ppm y la asignada a los protones H-2,

Para el isómero minoritario **23-trans**, en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observan sólo³⁶ dos singletes asignables a los protones de los metoxilos de los ésteres, a 3.78 ppm (que integra para seis protones), asignado a los ésteres en las posiciones C3 y C4, y a 3.68 ppm, asignado al éster en la posición C2. *Este hecho experimental, es decir, el número de singletes observados en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **23-cis** y **23-trans** asignables a los protones de los metoxilos de los ésteres (**23-cis**: tres singletes; **23-trans**: 2 singletes, uno de ellos integra para seis protones, Figura 1.5) depende de la geometría del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 de dichos compuestos, y se observa en todos los compuestos que, en adelante, presenten la agrupación 1,2,3-propentrimetoxicarbonílica (Z: tres singletes; E: 2 singletes, uno de ellos integra para seis protones).*³⁷

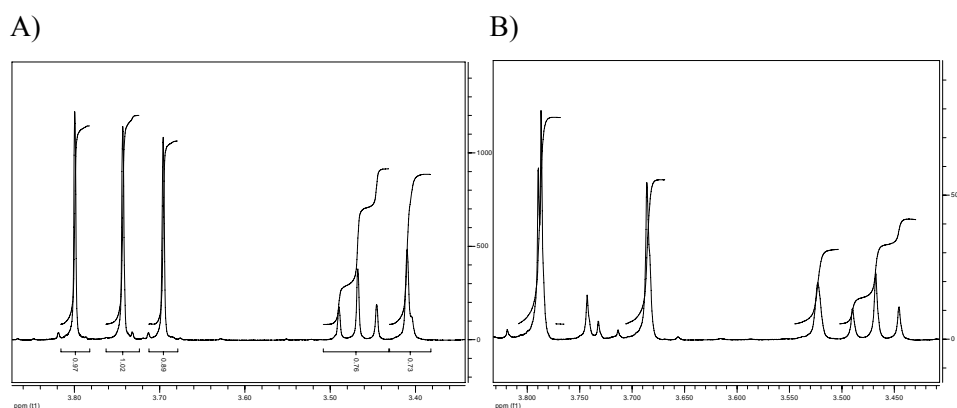


Figura 1.5. Detalle de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **23-cis** (A) y **23-trans** (B).

³⁶ En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del isómero **23-cis** se observan tres singletes a 3.79, 3.73 y 3.69 ppm, asignados a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente.

³⁷ Este hecho facilita la asignación de la configuración del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 presente en los compuestos que poseen la agrupación 1,2,3-propentrimetoxicarbonílica, simplemente mediante la inspección del número de singletes observados en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los mencionados compuestos asignables a los protones de los metoxilos de los ésteres.

El singlete situado a 3.51 ppm en el espectro de ^1H -RMN de **23-trans** se asignó a los protones H-2. Los dobletes de tripletes centrados a 5.37 ppm ($J = 7.0, 10.9$ Hz) y a 5.33 ppm ($J = 8.3, 10.9$ Hz) se asignaron a los protones olefínicos H-8 y H-9 del doble enlace disustituído. La geometría *Z* de este doble enlace se dedujo del valor de la constante de acoplamiento que presentan ambos protones entre sí ($J = 10.9$ Hz). Al igual que en el isómero **23-cis**, el multiplete centrado a 7.31 ppm y el singlete situado a 4.50 ppm se asignaron a los protones aromáticos y bencílicos, respectivamente, pertenecientes al grupo protector bencilo, mientras que el triplete centrado a 3.46 ppm ($J = 6.5$ Hz) se asignó a los protones H-20.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 128.1 y 143.7 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente, del doble enlace tetrasustituído,³⁸ mientras que las señales situadas a 128.1 y 127.4 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-8 y C-9 del doble enlace disustituído. Las señales observadas a 170.4, 167.4 y 168.6 ppm se asignaron a los carbonos C-1, C-21 y C-22, respectivamente, de los grupos carbonilo de los ésteres, mientras que las señales observadas a 72.7 y 70.3 ppm se asignaron a los carbonos bencílico y C-20, respectivamente. La señal situada a 36.4 ppm se asignó al carbono C-2.³⁹

En los espectros de masas de los triésteres **23-cis** y **23-trans**, el pico observado a m/z 544 coincide con el peso molecular de ambos isómeros, mientras que los picos observados a m/z 513 ($M^+ - 32$) y 453 ($M^+ - 91$) se asignaron a las pérdidas de MeOH y bencilo, respectivamente.

³⁸ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal observada a 128.1 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal situada a 143.7 ppm y la asignada a los protones H-5.

³⁹ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 36.4 ppm y la asignada a los protones H-2.

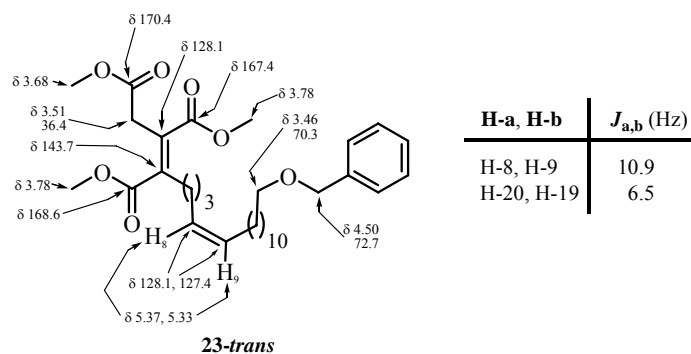


Figura 1.6. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el triéster **23-trans**.

La configuración del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 presente en los compuestos **23-cis** y **23-trans** se asignó en base a experimentos nOe monodimensionales. Así, para el triéster **23-cis** los protones H-2 y H-5 dan una señal de nOe, lo cual solo es posible si el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del triéster **23-cis** posee una geometría *Z* (Figura 1.7). En el caso del triéster **23-trans** no se observa nOe entre dichos protones, por lo que se asignó una geometría *E* para el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del triéster **23-trans**.⁴⁰

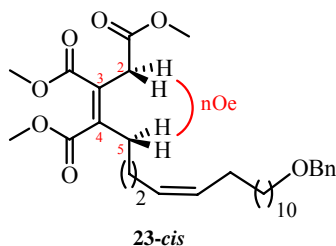
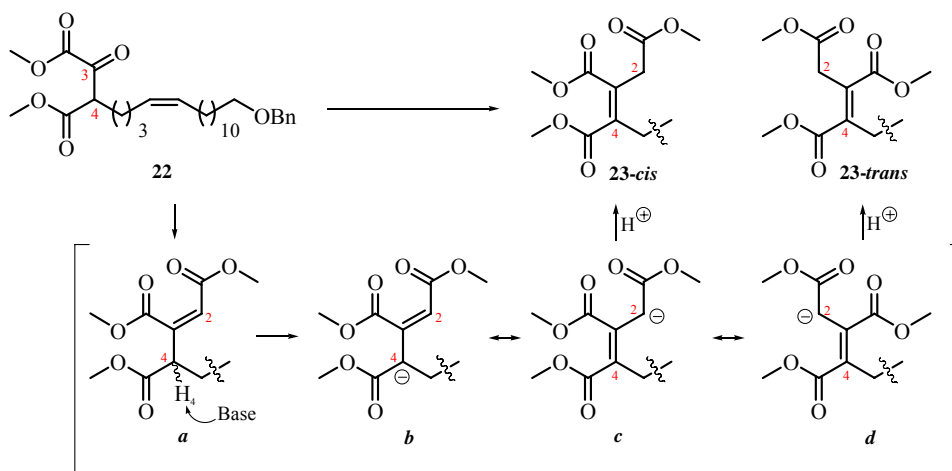


Figura 1.7. Señal nOe significativa para el triéster **23-cis**.

⁴⁰ La conformación mayoritaria en torno a los enlaces C2-C3 y C4-C5 en los triésteres **23-cis** y **23-trans** no se ha determinado.

La propuesta mecanística para la formación de los triésteres isómeros **23-cis** y **23-trans** a partir del α -cetodiéster **22** se ilustra en el Esquema 1.10. La reacción de Wittig entre el α -cetodiéster **22** y el anión generado a partir del (dimetoxifosforil)acetato de metilo con NaH conduce al alqueno trisustituído **a**.



Esquema 1.10. Propuesta mecanística para la formación de los triésteres **23-cis** y **23-trans** a partir del α -cetodiéster **22**.

A continuación tiene lugar un proceso de isomerización del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del compuesto **a**, mediado por el exceso de base presente en el medio. La abstracción del protón ácido H-4 del compuesto **a** genera el enolato **b**, el cual se puede describir también mediante las formas resonantes **c** y **d**. La mayor estabilidad tanto de los alquenos tetrasustituídos frente a los trisustituídos⁴¹ como de los aniones en posiciones secundarias frente a terciarias⁴² explicaría que la protonación final de dichos enolatos se produzca en la posición C2 (es decir, las formas resonantes **c** y **d**),

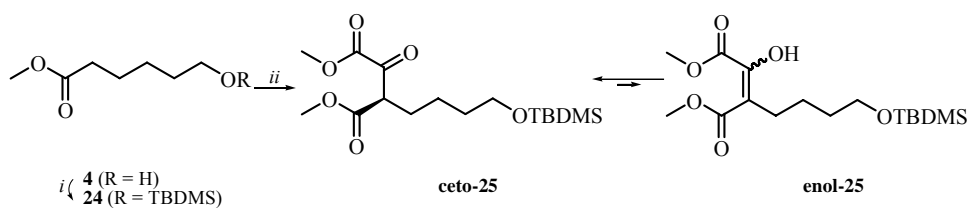
⁴¹ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1314-1317.

⁴² Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 227-234.

dando lugar a los triésteres **23-cis** y **23-trans**. La obtención mayoritaria del triéster **23-cis** en estas condiciones parece indicar que éste es el compuesto termodinámicamente más estable.

*El triéster **23-cis** es el precursor de todos los carbonos presentes en el ácido Oregánico (**1-cis**). Además, posee la estereoquímica adecuada en el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4. Por otro lado, disponemos del isómero E de este doble enlace (**23-trans**), lo cual nos permitirá determinar, como veremos posteriormente, que la configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del ácido Oregánico es cis (**1-cis**). Para ello, en adelante se sintetizarán dos series homólogas de compuestos, a partir de los isómeros **23-cis** y **23-trans**, las cuales difieren entre sí en la geometría del doble enlace tetrasustituído que presentan entre las posiciones C3-C4.*

método descrito en la literatura, al silil derivado **24** con un rendimiento de 73%.⁴⁴ El posterior tratamiento del silil derivado **24** con oxalato de dimetilo en medio básico⁴⁵ nos permitió obtener el α -cetodiéster **25** con un rendimiento del 67%.



Clave: *i)* TBDMSCl, imidazol, DMF; *ii)* NaH, Oxalato de dimetilo, THF/MeOH, 0 °C.

Esquema 1.12. Preparación del cetodiéster **25**.

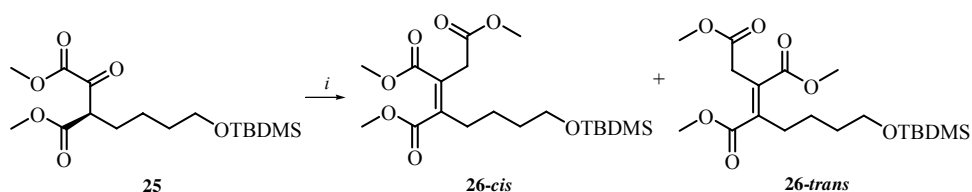
La asignación estructural del α -cetodiéster **25** se realizó en base a su espectro de ¹H-RMN, en el cual los tripletes centrados a 3.92 ppm ($J = 6.8$ Hz) y 3.49 ppm ($J = 5.9$ Hz) se asignaron a los protones H-3 y H-7, respectivamente. Los singletes observados a 3.78 y 3.62 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres, y las señales observadas a 0.77 y -0.07 ppm se asignaron a los protones del grupo protector TBDMS. En el espectro de ¹H-RMN, al igual que ocurría en el caso del α -cetodiéster **22** descrito en la **Ruta A**, no se observa ninguna señal asignable a la forma enólica del α -cetodiéster **25** (**enol-25**, Esquema 1.12).

Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

⁴⁴ Para la preparación, empleando este procedimiento experimental, y caracterización del compuesto **24** ver: Bookser, B. C.; Kasibhatla, S. R.; Appleman, J. R.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1495-1507.

⁴⁵ El procedimiento experimental llevado a cabo para la obtención del α -cetodiéster **25** a partir del monoéster **24** es el mismo que el empleado, en la **Ruta A**, para la preparación del α -cetodiéster **22** a partir del monoéster **13**. Para la preparación de α -cetoésteres empleando este método ver: Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676-4684.

El procedimiento experimental empleado para la preparación del silil derivado **26-cis** consistió en la adición de 1 equivalente del α -cetodiéster **25** sobre una emulsión generada a partir de 2.2 equivalentes tanto de (dimetoxifosforil)acetato de metilo como de NaH en THF.⁴⁶ Después de agitar la mezcla durante 24 horas, la purificación de los productos por cromatografía en columna condujo a una mezcla de los silil derivados isómeros **26-cis** y **26-trans** en proporción 5:2, respectivamente, con un rendimiento global de 75% (Esquema 1.13).



Clave: *i*) NaH, (dimetoxifosforil)acetato de metilo, THF, t.a.

Esquema 1.13. Preparación del silil derivado **26-cis**.

La asignación estructural de ambos isómeros se llevó a cabo en base a sus espectros de ¹H-RMN. Al igual que ocurría en la **Ruta A** para el caso del triéster **23-cis**, en el espectro de ¹H-RMN del triéster **26-cis** se observan tres singletes asignables a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2 (3.67, 3.62 y 3.57 ppm, respectivamente). Las señales observadas a 2.26 y 3.48 ppm se asignaron a los protones H-5 y H-8, respectivamente, mientras que el singlete situado a 3.29 ppm se asignó a los protones H-2. Las dos señales observadas a -0.08 y 0.76 ppm se asignaron a los protones de los metilos y del *terc*-butilo, respectivamente, pertenecientes al grupo protector TBDMS.

⁴⁶ Hemos comprobado que este exceso de NaH y de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (2.2 equivalentes) es necesario tanto para que se produzca la reacción como para obtener los mejores rendimientos en la preparación de los compuestos **26-cis** y **26-trans**.

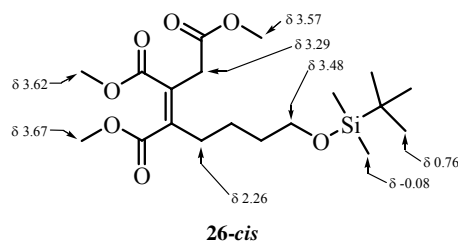


Figura 1.8. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el triéster **26-cis**.

En el espectro de ^1H -RMN del triéster isómero **26-trans** sólo se observan dos señales asignables a los protones de los metoxilos de los ésteres,⁴⁷ a 3.67 ppm (integra para seis protones, asignada a los ésteres en posiciones C3 y C4) y a 3.57 ppm (asignada al éster en posición C2). Por otra parte, la señal asignada al protón H-2 fue la observada a 3.41 ppm. Las señales situadas a 2.53 y 3.49 ppm se asignaron a los protones H-5 y H-8, respectivamente. Las señales observadas a -0.07 y 0.77 ppm se asignaron a los protones de los metilos y del *terc*-butilo, respectivamente, pertenecientes al grupo protector TBDMS.

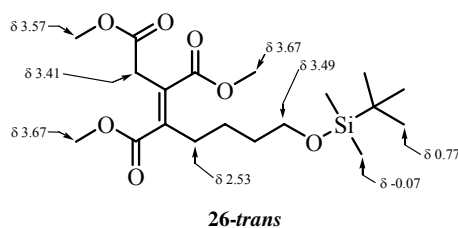


Figura 1.9. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el triéster **26-trans**.

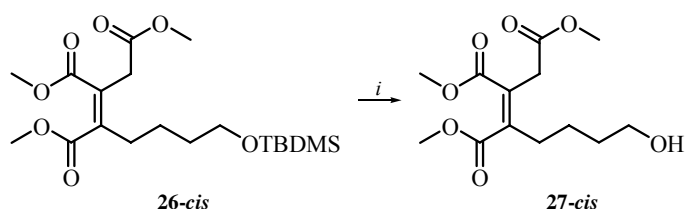
1.1.2.2. Preparación del Aldehído **28-cis**

El aldehído **28-cis**⁴⁸ se preparó a partir del silil derivado **26-cis**, mediante una secuencia de dos etapas.

⁴⁷ Al igual que ocurría en la **Ruta A** para el caso del triéster **23-trans**.

⁴⁸ La preparación del aldehído **28-trans** y del bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-trans** a partir del triéster **26-trans** sería análoga a la descrita para el aldehído **28-cis** y el bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis** a partir del triéster **26-cis**.

La primera etapa consistió en la desprotección del hidroxilo silil protegido de la posición C8 de dicho compuesto.⁴⁹ El procedimiento experimental empleado consistió en el tratamiento del silil derivado **26-cis** con una disolución alcohólica de HCl (1% en metanol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y de purificar el producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el alcohol **27-cis**⁵⁰ con un rendimiento de 95% (Esquema 1.14).



Clave: *i*) HCl 1%, MeOH, t.a.

Esquema 1.14. Preparación del alcohol **27-cis**.

La asignación estructural del alcohol **27-cis** se realizó en base a su espectro de ¹H-RMN, el cual presenta unas señales similares a las observadas en el espectro de ¹H-RMN de su análogo silil protegido **26-cis**, con la salvedad de que no se observan las señales asignadas en el espectro de ¹H-RMN de **26-cis** al grupo protector TBDMS. Los singletes observados a 3.79, 3.73 y 3.69 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres en las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente, mientras que las señales observadas a 2.40 y 3.63 ppm se asignaron a los protones H-5 y H-8, respectivamente. El singlete situado a 3.42 ppm se asignó a los protones H-2.

⁴⁹ Para la desprotección de hidroxilos protegidos con el grupo TBDMS ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216; c) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

⁵⁰ También se ha preparado el alcohol **27-trans** a partir del silil derivado **26-trans**, empleando el mismo procedimiento experimental que el descrito para la preparación del alcohol **27-cis** a partir del silil derivado **26-cis**, con un rendimiento del 86%.

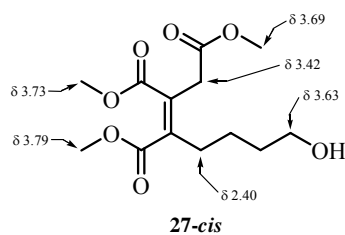
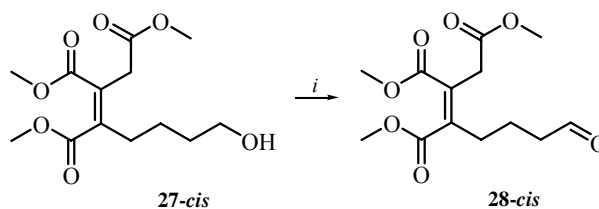


Figura 1.10. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el alcohol **27-cis**.

La segunda etapa consistió en la oxidación del hidroxilo de la posición C8 del alcohol **27-cis**. El procedimiento experimental empleado consistió en la adición de PCC^{51} sobre una suspensión del alcohol **27-cis** y *Celita* en CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se filtró a vacío sobre *Celita*, obteniéndose el aldehído **28-cis** con un rendimiento de 90% (Esquema 1.15).



Clave: *i*) PCC , CH_2Cl_2 , t.a.

Esquema 1.15. Preparación del aldehído **28-cis**.

La asignación estructural del aldehído **28-cis** se realizó en base a su espectro de ^1H -RMN, en el cual, además de los tres singletes asignados a los protones de los metoxilos de los ésteres en las posiciones C4, C3 y C2 (3.79, 3.74 y 3.69 ppm, respectivamente), se observa una señal a 9.75 ppm, asignada al protón H-8 del grupo carbaldehído. El singlete observado a 3.41 ppm se asignó a los protones H-2.

⁵¹ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 323-330.

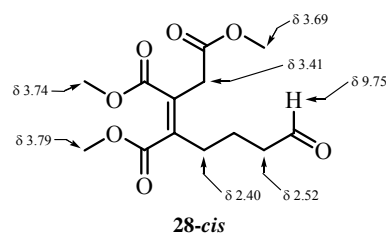


Figura 1.11. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el aldehído **28-cis**.

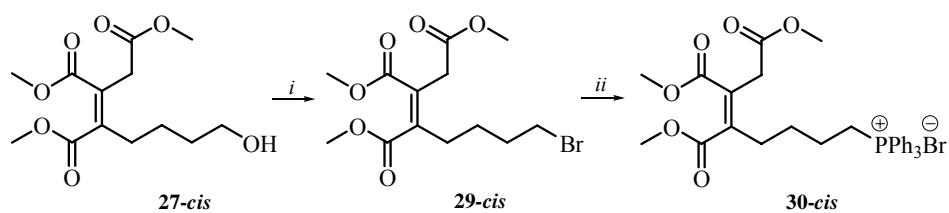
*Desafortunadamente, la reacción de Wittig entre el aldehído **28-cis** y el iluro **12** (generado a partir del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8**) no tuvo lugar, debido posiblemente a la acidez de los protones H-2 del aldehído **28-cis**, los cuales deben ser desprotonados por el iluro **8**.*

1.1.2.3. Preparación del Bromuro de Trifenilalquilfosfonio **30-cis**

La preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis** se llevó a cabo a partir del alcohol **27-cis** mediante una secuencia de dos etapas (Esquema 1.16), empleando el mismo procedimiento experimental que el descrito, en la **Ruta A**, para la preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **8**. El tratamiento del alcohol **27-cis** en las condiciones de Apple (CBr_4 y PPh_3)⁵² condujo, tras cromatografía en columna, al bromuro **29-cis** con un rendimiento de 60%. A continuación, el bromuro **29-cis** se calentó en un *Kimble* a 120 °C en presencia de PPh_3 ⁵³ obteniéndose, tras cromatografía en columna, el bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis** con un rendimiento de 50%.

⁵² Para las condiciones de Apple ver: Ren, T.; Zhang, G.; Liu, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2969-2978.

⁵³ Para la preparación de haluros de trifenilalquilfosfonio empleando estas condiciones de reacción ver: García, J.; López, M.; Romeo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2617-2626.



Clave: i) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 ; ii) PPh_3 , $120\text{ }^\circ\text{C}$.

Esquema 1.16. Preparación del bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis**.

La asignación estructural de los compuestos **29-cis** y **30-cis** se realizó en base a su espectro de ^1H -RMN. Para el bromuro **29-cis**, los tres singletes observados a 3.80, 3.74 y 3.70 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres en las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente. Por otro lado, las señales observadas a 3.42 y 3.39 ppm se asignaron a los protones H-2 y H-8, respectivamente. Para el bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis** el multiplete observado en el rango de desplazamiento 7.84-7.68 ppm se asignó a los protones aromáticos de la PPh_3 . Los tres singletes observados a 3.69, 3.62 y 3.57 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres en las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente, mientras que las señales situadas a 3.41 y 3.04 ppm se asignaron a los protones H-2 y H-8, respectivamente.

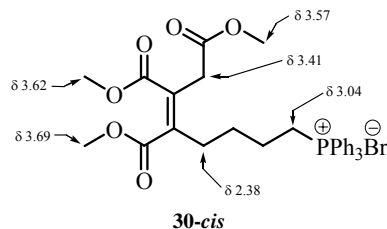


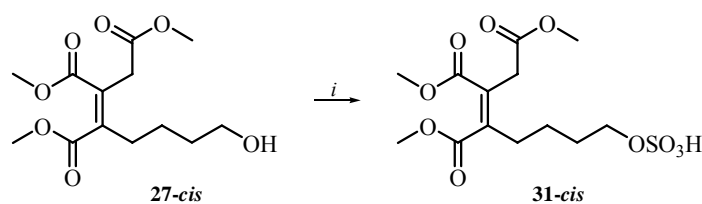
Figura 1.12. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis**.

*Al igual que en el caso del aldehído **28-cis**, el empleo del bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis** en una reacción de Wittig no fue posible, debido a la*

dificultad encontrada para formar el iluro derivado de dicho compuesto, necesario para llevar a cabo la mencionada reacción.⁵⁴

Además del aldehído **28-cis** y del bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis**, hemos preparado dos derivados del alcohol **27-cis**, el sulfato **31-cis** y el tosilato **32-cis**,⁵⁵ con el objeto de 1) preparar un análogo estructural del ácido Oregánico (**1-cis**) con una *Cadena Lateral* de menor número de átomos de carbono; y 2) preparar un intermedio para poder llevar a cabo la preparación de la *Cadena Lateral* de ácido Oregánico (**1-cis**) mediante el empleo de reacciones de sustitución en vez de emplear una reacción de olefinación.

El procedimiento experimental empleado para la preparación del sulfato **31-cis** consistió en la adición del complejo $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ ⁵⁶ sobre una disolución del alcohol **27-cis** en piridina.⁵⁷ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después del aislamiento y purificación del producto mediante trituración con MeOH, se obtuvo el sulfato **31-cis** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 1.17).



Clave: i) $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$, piridina

Esquema 1.17. Preparación del sulfato **31-cis**.

⁵⁴ Al igual que en el caso del aldehído **28-cis**, proponemos que la acidez de los protones H-2 de la sal **30-cis** es la causante de la ausencia de reactividad en la reacción de Wittig.

⁵⁵ La preparación del sulfato **31-trans** y del tosilato **32-trans** a partir del alcohol **27-trans** sería análoga a la descrita para el sulfato **31-cis** y el tosilato **32-cis** a partir del alcohol **27-cis**.

⁵⁶ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 360-363.

⁵⁷ Para la preparación de grupos sulfooxi a partir de alcoholes mediante este procedimiento experimental ver: Coterón, J. M.; Singh, K.; Asensio, J. L.; Domínguez-Dalda, M.; Fernández-Mayoralas, A.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1502-1519.

La asignación estructural del sulfato **31-cis** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, el triplete centrado a 4.11 ppm ($J = 6.0$ Hz) se asignó a los protones H-8, posición que soporta el grupo sulfooxi. La señal asignada a estos protones experimenta un desplazamiento hacia campo bajo de 0.42 ppm en relación a la señal asignada a los mismos protones en el espectro de ^1H -RMN del alcohol **27-cis** (con el alcohol libre). Los tres singletes observados a 3.78, 3.73 y 3.69 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres en las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente, mientras que el singlete situado a 3.42 ppm se asignó al protón H-2.

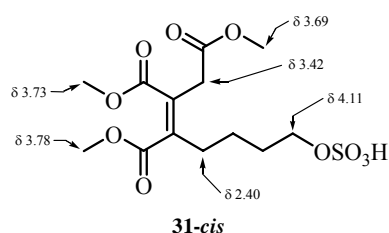


Figura 1.13. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el sulfato **31-cis**.

La hidrólisis de los ésteres de metilo presentes en las posiciones C2, C3 y C4 del sulfato **31-cis** conduciría al triácido **33-cis**, análogo estructural del ácido Oregánico (**1-cis**) (Figura 1.14). La única diferencia estructural entre ambos sería el número de átomos de carbono presentes en la Cadena Lateral (4 átomos de carbono en el sulfato **31-cis**; 16 átomos de carbono en el ácido Oregánico (**1-cis**)).

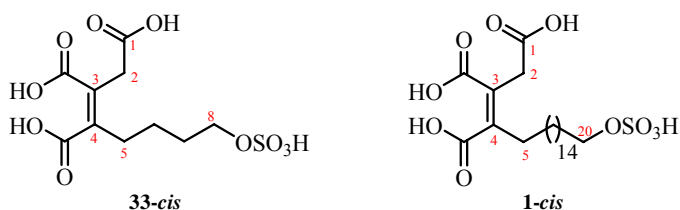
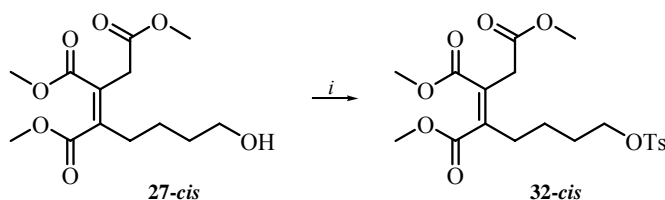


Figura 1.14. Relación estructural entre el sulfato **33-cis** y el ácido Oregánico (**1-cis**).

Por otra parte, el procedimiento experimental empleado para la preparación del tosilato **32-cis** (Esquema 1.18) consistió en la adición de una disolución del alcohol **27-cis** en piridina sobre otra disolución de TsCl⁵⁸ en piridina. Después de agitar la mezcla resultante a 0 °C durante 2 horas, y tras el aislamiento del producto, se obtuvo el tosilato **32-cis** con un rendimiento de 72%.



Clave: i) TsCl, piridina

Esquema 1.18. Preparación del tosilato **32-cis**.

La asignación estructural del tosilato **32-cis** se realizó en base a su espectro de ¹H-RMN, en el cual las señales observadas a 7.79, 7.36 y 2.47 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo tosilato. Los singletes situados a 3.79, 3.75 y 3.71 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente. Por último, las señales observadas a 4.02 y 3.39 ppm se asignaron a los protones H-8 y H-2, respectivamente.

*El alcohol **27-cis**, el aldehído **28-cis**, el bromuro de trifenilalquilfosfonio **30-cis** y el tosilato **32-cis** son los equivalentes sintéticos de la Cabeza Polar (carbonos C1-C4, C21 y C22) así como de los carbonos C5-C8 de la Cadena Lateral presentes en el triéster **23-cis** (Figura 1.15).⁵⁹ La elongación de la cadena lateral presente en estos compuestos nos daría acceso a diferentes derivados del*

⁵⁸ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 394-399.

⁵⁹ Además de los compuestos mencionados, hemos preparado otro análogo del ácido Oregánico (**1-cis**), el triéster **93**, empleando como etapa clave una reacción de reducción 1,4 de un dieno. Ver: Capítulo 3, sección 3.1.2.1.2.2.

ácido Oregánico (**1-cis**), en los que la Cabeza Polar (agrupación 1,2,3-propentricarboxílica) sería la característica estructural común de todos ellos.

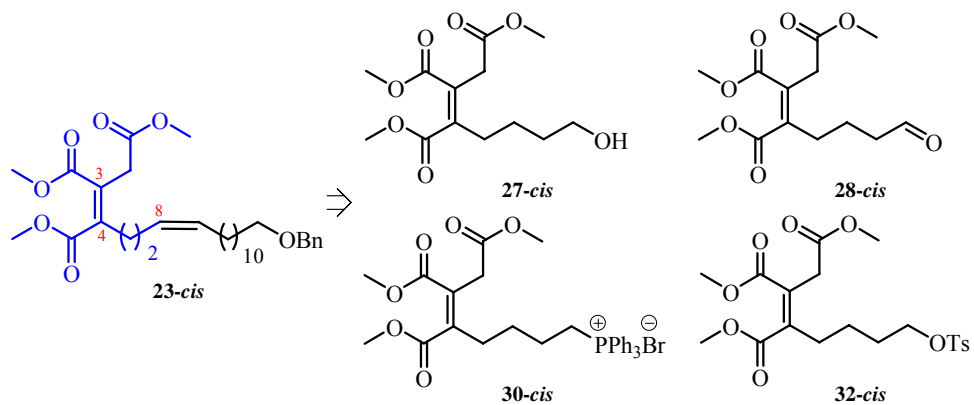
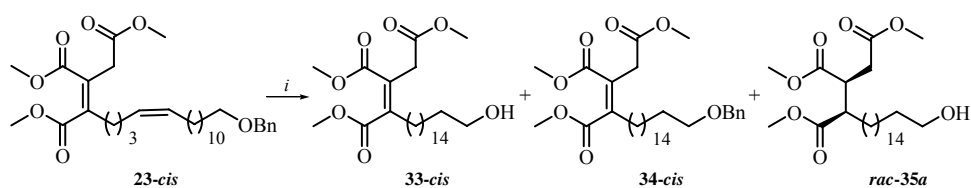


Figura 1.15. Equivalentes sintéticos de la Cabeza Polar del triéster **23-cis**.

1.2. PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES 33-*cis* Y 33-*trans*

Los alcoholes **33-*cis*** y **33-*trans*** se prepararán a partir de los triésteres **23-*cis*** y **23-*trans***, respectivamente, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 1.1 de Objetivos), mediante una reacción de hidrogenación.⁶⁰ El procedimiento experimental empleado (Esquema 1.19) para llevar a cabo dicha reacción consistió en la adición del catalizador sobre una disolución del triéster **23-*cis***⁶¹ en los disolventes indicados (Tabla 1.1). La suspensión así preparada se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante el tiempo indicado.



Clave: *i*) Condiciones de Reacción (Tabla 1.1).

Esquema 1.19. Preparación del alcohol **33-*cis*** a partir del triéster **23-*cis***.

Cuando se utilizó como catalizador 0.05 equivalentes de Pd/C⁶² al 10% y como disolvente 1,4-dioxano, con una concentración de sustrato de 0.2M (Tabla 1.1, Entradas 1-3), a los 30 minutos de reacción se obtuvo una mezcla del alcohol deseado **33-*cis*** y del producto reducido protegido **34-*cis*** en proporción 1:1 (Tabla 1.1, Entrada 1). Si el tiempo de reacción se prolonga hasta 1 hora (Tabla 1.1,

⁶⁰ a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991. Volumen 8; pp.: 417-442; b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1002-1007.

⁶¹ Por simplicidad, sólo se representa la reacción de hidrogenación del isómero **23-*cis***. Cuando se lleva a cabo la misma reacción utilizando como sustrato el isómero **23-*trans***, se obtienen resultados análogos a los descritos para el isómero **23-*cis***, los cuales están recogidos en la Parte Experimental de la presente memoria.

⁶² Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 280-285.

Entrada 2), se obtiene exclusivamente el alcohol deseado **33-cis**, mientras que a tiempos largos (Tabla 1.1, Entrada 3) se obtiene el producto de sobreredución **rac-35a**. La dificultad encontrada para diferenciar los compuestos **33-cis** y **rac-35a** por TLC⁶³ hace que los resultados obtenidos en estas condiciones (Tabla 1.1, Entradas 1-3) no sean suficientemente reproducibles.

Entrada	Condiciones de Reacción (i)				Producto
	Pd/C N°eq.	Disolvente	Concentración	Tiempo	
1	10%, 0.05 eq.	1,4- Dioxano	0.2M	30'	33-cis + 34-cis (1:1)
2				60'	33-cis
3				120'	rac-35a
4	10%, 0.05 eq.	1,4- Dioxano ⁶⁴	0.14M	30'	33-cis + 34-cis (1:1.2)
5				60'	33-cis + 34-cis (1:1)
6	5%, 0.05 eq.	1,4- Dioxano ⁶⁵	0.09M	60'	33-cis
7	10%, 0.09 eq.	MeOH ⁴⁰			34-cis + rac-35a (1:1)

Tabla 1.1. Condiciones de hidrogenación del triéster **23-cis**.

Disminuyendo la concentración de sustrato (Tabla 1.1, Entradas 4-5) y desgasificando el disolvente con Helio se obtuvo, en ambos casos, una mezcla en

⁶³ Ambos compuestos presentan el mismo rf [0.4 (Hexano/AcOEt, 1:1)], y revelan de manera similar con una disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en EtOH.

⁶⁴ Desgasificado mediante el paso de una corriente de Helio.

⁶⁵ Desgasificado mediante el paso de una corriente de Argon.

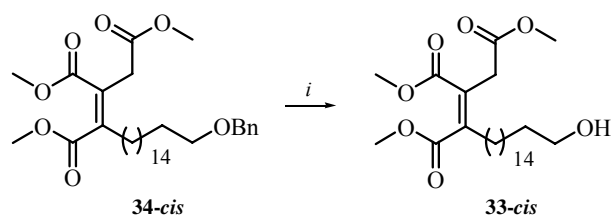
diferentes proporciones del alcohol **33-cis** y el producto reducido protegido **34-cis**. A mayor tiempo de reacción, aumenta la proporción del alcohol **33-cis** en la mezcla, aunque nunca hemos conseguido que la reacción se completara.

Cuando se empleó como catalizador 0.05 equivalentes de Pd/C⁶² al 5% y como disolvente 1,4-dioxano desgasificado con Argon, con una concentración menor de sustrato (0.09M) (Tabla 1.1, Entrada 6) se obtuvo, al cabo de una hora de reacción, el alcohol deseado **33-cis** como único producto. *En estas condiciones siempre se han reproducido los resultados obtenidos, siendo éstas las condiciones de elección para llevar a cabo la preparación del alcohol **33-cis** a partir del triéster **23-cis**.*⁶⁶

Cuando se utilizaron 0.09 equivalentes de Pd/C⁶² al 10 %, empleando como disolvente MeOH desgasificado con Argon, y una concentración de sustrato de 0.09M (Tabla 1.1, Entrada 7) se obtuvo, después de una hora de reacción, una mezcla en proporción 1:1 del producto reducido protegido **34-cis** y el producto de sobrerreducción *rac-35a*.

El alcohol **33-cis** se podría preparar mediante la reacción de reducción selectiva del grupo bencilo presente en la posición C20 frente al doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del triéster reducido protegido **34-cis** (Esquema 1.20), compuesto obtenido en la reacción de reducción del triéster **23-cis**. El procedimiento experimental empleado consistió en la adición del catalizador sobre una disolución del triéster reducido protegido **34-cis** en los disolventes indicados (Tabla 1.2). La suspensión así preparada se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante el tiempo indicado.

⁶⁶ De igual modo, el alcohol isómero **33-trans** se obtiene como único producto cuando se lleva a cabo la reacción de hidrogenación del triéster **23-trans**.



Clave: *i*) Condiciones de Reacción (Tabla 1.2).

Esquema 1.20. Preparación del alcohol **33-cis** a partir del triéster **34-cis**.

Empleando como catalizador 0.05 equivalentes de Pd/C⁶² al 10%, 1,4-dioxano como disolvente y una concentración de sustrato de 0.2M (Tabla 1.2, Entradas 1-2), no se logró el resultado deseado. A los 10 minutos, no se había producido la reacción (Tabla 1.2, Entrada 1), y a las 2 horas (Tabla 1.2, Entrada 2) se obtuvo una mezcla en proporción 1:1 del producto de partida **34-cis** y del producto de sobre-reducción **rac-35a**.

Entrada	<i>Condiciones de Reacción (i)</i>				Producto
	Catalizador N°eq.	Disolvente	Concentración	Tiempo	
1	Pd/C 10%, 0.05 eq.	1,4-Dioxano	0.2M	10'	--
2				120'	24-cis + 25a (1:1)
3	Pd/C 10%, 0.08 eq.	AcOEt	0.1M	30'	25a
4	Rh/Al ₂ O ₃ 5%, 0.05 eq.	MeOH	0.1M	60'	--

Tabla 1.2. Condiciones de hidrogenación del triéster **34-cis**.

Aumentando el número de equivalentes de catalizador (0.08 equivalentes), utilizando AcOEt como disolvente y empleando una concentración de sustrato de 0.1M (Tabla 1.2, Entrada 3), se obtuvo, al cabo de 30 minutos, el producto de sobreredución **rac-35a** como único producto de reacción. Cuando se utilizó como catalizador 0.05 equivalentes de Rh/Al₂O₃⁶⁷ al 5%, empleando MeOH como disolvente (Tabla 1.2, Entrada 4), se recuperó el producto de partida **34-cis** inalterado. *Por tanto, a diferencia de lo encontrado para el caso de emplear el triéster **23-cis** como producto de partida, en ninguna de las condiciones de hidrogenación ensayadas se obtuvo el alcohol **33-cis** a partir del triéster **34-cis**.*

La asignación estructural de los compuestos obtenidos en la reacción de hidrogenación del triéster **23-cis** descrita anteriormente, así como los obtenidos en la reacción de hidrogenación del triéster isómero **23-trans**, se realizó en base a sus datos espectroscópicos. Para el alcohol **33-cis**, en el espectro de ¹H-RMN, los tres singletes observados a 3.79, 3.73 y 3.69 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente, mientras que el singlete situado a 3.41 ppm se asignó a los protones H-2. El triplete centrado a 3.64 ppm (*J* = 6.4 Hz) se asignó a los protones H-20, mientras que el multiplete centrado a 2.34 ppm se asignó a los protones alílicos H-5. La señal situada en el rango de desplazamiento 1.56-1.24 ppm, y que integra para 28 protones, se asignó a los protones de la cadena alifática (protones H-6 a H-19).

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 146.1 y 125.3 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-4 y C-3 del doble enlace

⁶⁷ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 339-343.

tetrasustituído, respectivamente.⁶⁸ Las señales situadas a 170.1, 169.7 y 166.5 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-22 y C-21, respectivamente, de los ésteres de metilo. La señal observada a 62.8 ppm se asignó al carbono C-20,⁶⁹ que soporta el grupo hidroxilo, mientras que las señales situadas a 33.6 y 32.6 ppm se asignaron a los carbonos alílicos C-2 y C-5, respectivamente.⁷⁰

En el espectro de masas, se observa un pico a m/z 456, que corresponde al peso molecular de **33-cis**. Los picos observados a m/z 424 ($M^+ - 32$), 392 ($M^+ - 64$) y 360 ($M^+ - 96$) se asignaron a las pérdidas de una, dos y tres moléculas de MeOH, respectivamente.

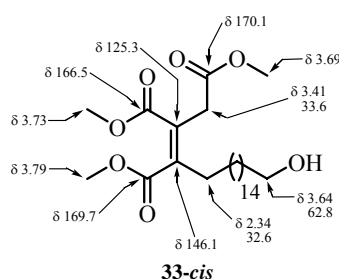


Figura 1.16. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el alcohol **33-cis**.

Para el alcohol **33-trans**, en el espectro de ^1H -RMN se observan sólo dos singletes asignables a los protones de los metoxilos de los ésteres, a 3.76 ppm (integra para seis protones, asignado a los ésteres de las posiciones C3 y C4) y 3.66 ppm (éster de la posición C2). El triplete centrado a 3.61 ppm ($J = 6.4$ Hz) se

⁶⁸ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 125.3 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal observada a 146.1 ppm y la asignada a los protones H-5.

⁶⁹ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada a los protones H-20.

⁷⁰ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 33.6 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal observada a 32.6 ppm y la asignada a los protones H-5.

asignó a los protones H-20, mientras que el singlete situado a 3.49 ppm se asignó a los protones H-2. El multiplete centrado a 2.59 ppm se asignó a los protones alílicos H-5.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 144.1 y 128.3 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C4 y C3, respectivamente, del doble enlace tetrasustituído.⁷¹ Las señales situadas a 170.6, 168.8 y 167.5 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-22 y C-21, respectivamente, de los ésteres de metilo. La señal centrada a 62.9 ppm se asignó al carbono C-20,⁷² que soporta el grupo hidroxilo, mientras que las señales observadas a 36.4 y 32.7 ppm se asignaron a los carbonos alílicos C-2 y C-5, respectivamente.⁷³

En el espectro de masas se observa un pico a m/z 456, que corresponde al peso molecular de **33-trans**. Se observan las mismas fragmentaciones descritas para el caso del alcohol **33-cis**.

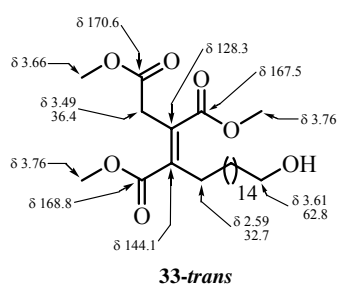


Figura 1.17. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el alcohol **33-trans**.

⁷¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 128.3 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal observada a 144.1 ppm y la asignada a los protones H-5.

⁷² En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada a los protones H-20.

⁷³ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 36.4 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal observada a 32.7 ppm y la asignada a los protones H-5.

De nuevo, la configuración del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 presente en los compuestos **33-cis** y **33-trans** se asignó en base a experimentos nOe monodimensionales. Así, para el alcohol **33-cis** los protones H-2 y H-5 dan una señal de nOe, lo cual sólo es posible si el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del alcohol **33-cis** posee una geometría *Z* (Figura 1.18). En el caso del alcohol **33-trans** no se observa nOe entre dichos protones, por lo que se asignó una geometría *E* para el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 de dicho compuesto.⁷⁴

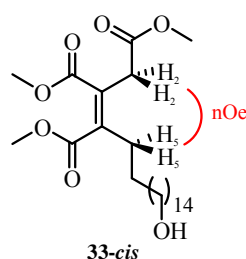


Figura 1.18. Señal nOe significativa para el alcohol **33-cis**.

Los compuestos reducidos protegidos **34-cis** y **34-trans** presentan, en sus espectros de ¹H-RMN, unas señales similares a las descritas para los compuestos **33-cis** y **33-trans**, respectivamente, con la salvedad de que poseen el grupo protector bencilo en la posición C20. Este hecho se deduce de las señales observadas a 7.34 y 4.49 ppm (**34-cis**), y a 7.35 y 4.52 ppm (**34-trans**), asignadas a los protones pertenecientes al grupo protector mencionado.

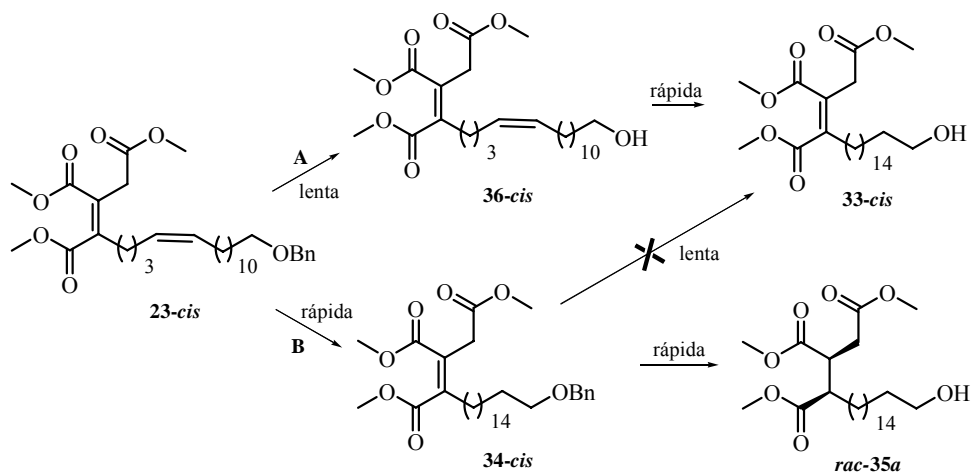
En cuanto a los productos de sobrerreducción **rac-35a** y **rac-35b**, ambos presentan un espectro de ¹H-RMN similar. Para el caso de **rac-35a**, el doblete de dobletes centrado a 3.14 ppm ($J = 10.7, 7.1, 3.8$ Hz) y los dobletes de dobletes centrados a 2.77 ppm ($J = 16.8, 10.7$ Hz) y a 2.42 ppm ($J = 16.8, 3.8$ Hz)

⁷⁴ La conformación mayoritaria en torno a los enlaces C2-C3 y C4-C5 de los compuestos **33-cis** y **33-trans** no se ha determinado.

se asignaron a los protones H-3, H-2 y H-2', respectivamente. El multiplete situado a 2.76 ppm se asignó al protón H-4. La estereoquímica relativa entre los centros estereogénicos C3 y C4 presentes en los compuestos *rac-35a* y *rac-35b* se asignó en base a que, según el mecanismo aceptado, las reacciones de hidrogenación con H₂ empleando Pd/C como catalizador son estereoespecíficas *cis*.⁶⁰ Por ello, y teniendo en cuenta la geometría del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 de los triésteres **23-*cis*** y **23-*trans*** (*Z* y *E*, respectivamente), precursores de los compuestos *rac-35-*cis** y *rac-35-*trans**, respectivamente, mediante la citada reacción de hidrogenación, se asignaron las configuraciones relativas 3*S*,4*R* y 3*R*,4*R* para los compuestos *rac-35a* y *rac-35b*, respectivamente.

En base a los datos obtenidos, la propuesta mecanística para la reacción de hidrogenación descrita engloba dos vías posibles (Esquema 1.21). Mediante el vía **A**, la reducción del grupo protector bencilo en la posición C20 del triéster **23-*cis*** (etapa lenta) conduciría al alcohol **36-*cis***, a partir del cual se obtendría el alcohol deseado **33-*cis*** por reducción del doble enlace disustituído en las posiciones C8-C9 del intermedio **36-*cis*** (etapa rápida). Experimentalmente no se ha detectado la presencia de este compuesto intermedio (**36-*cis***), lo que podría confirmar esta hipótesis. Por el contrario, mediante la vía **B**, la reducción del doble enlace disustituído en las posiciones C8-C9 del alcohol **23-*cis*** (etapa rápida) genera el triéster **34-*cis***, compuesto que si se aísla en la reacción. Cuando llevamos a cabo la reducción del grupo protector bencilo sobre la posición C20 del triéster **34-*cis*** (etapa lenta), esta etapa, necesaria para obtener el alcohol deseado **33-*cis***, debe competir con la reducción del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del triéster **34-*cis*** (proceso que debe ser más rápido que la

reducción del grupo bencilo de la posición C20 del triéster **34-cis**), lo cual hace que, experimentalmente, se obtenga el producto de sobrerreducción **rac-35a**.⁷⁵



Esquema 1.21. Propuesta mecanística para la reacción de hidrogenación del triéster **23-cis**.

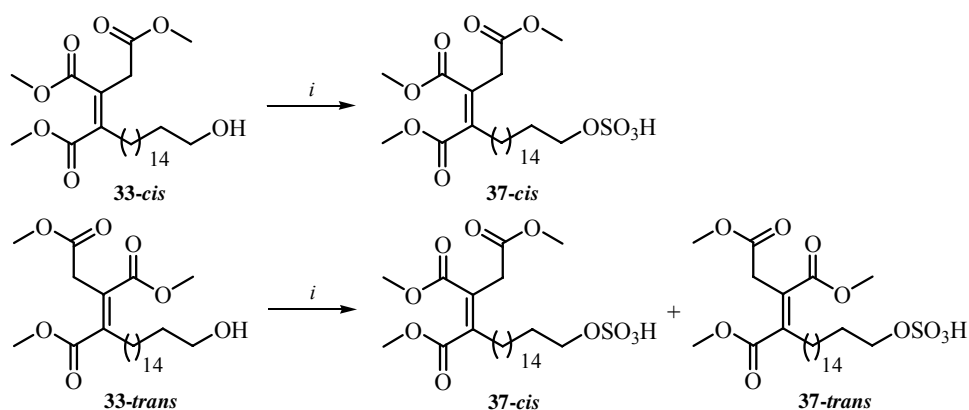
El alcohol **33-cis** es el precursor del esqueleto carbonado del ácido Oregánico (**1-cis**). Asimismo, presenta la configuración adecuada del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4. Como hemos visto, la elección de las condiciones para la reacción de hidrogenación resultó fundamental para que se produjeran las dos transformaciones necesarias (reducción completamente regioselectiva del doble enlace C8-C9 y desprotección del hidroxilo en C20) en una sola etapa sintética.⁷⁶

⁷⁵ Esta hipótesis también es válida para la reacción de hidrogenación del triéster **23-trans**, ya que los datos experimentales obtenidos en la reacción de reducción de dicho compuesto son similares a los descritos para el triéster **23-cis**.

⁷⁶ Para condiciones de desprotección de hidroxilos protegidos con un grupo bencilo ver: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 103-120.

1.3. PREPARACIÓN DEL SULFATO **37-cis**

El sulfato **37-cis**, precursor directo del ácido Oregánico (**1-cis**), se preparó indistintamente a partir de los alcoholes isómeros **33-cis** y **33-trans**, según el esquema retrosintético propuesto (Esquema 1.1 de Objetivos). El procedimiento experimental empleado consistió en añadir, en pequeñas porciones, 1 equivalente del complejo $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ ⁷⁷ sobre una disolución de los alcoholes **33-cis** o **33-trans** en piridina. Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, el producto se purificó mediante trituración con MeOH (Esquema 1.22).⁷⁸ Cuando se empleó como sustrato de la reacción el alcohol **33-cis** se obtuvo, como único producto, el sulfato **37-cis** con un rendimiento cuantitativo. Cuando se empleó como sustrato el alcohol **23-trans**, se obtuvo una mezcla no separable de los sulfatos isómeros **37-cis** y **37-trans** en proporción 3:2, respectivamente, con un rendimiento cuantitativo.



Clave: *i*) SO₃·pyr, piridina.

Esquema 1.22. Preparación del sulfato **37-cis**.

⁷⁷ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 360-363.

⁷⁸ Para la preparación de grupos sulfato mediante este procedimiento experimental ver: Coterón, J. M.; Singh, K.; Asensio, J. L.; Domínguez-Dalda, M.; Fernández-Mayoralas, A.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1502-1519.

La asignación estructural del sulfato **37-cis** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, los tres singletes observados a 3.78, 3.73 y 3.68 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C2 y C3, respectivamente. El multiplete centrado a 4.10 ppm se asignó a los protones H-20, mientras que el singlete situado a 3.41 ppm se asignó a los protones H-2. El multiplete centrado a 2.33 ppm se asignó a los protones H-5.

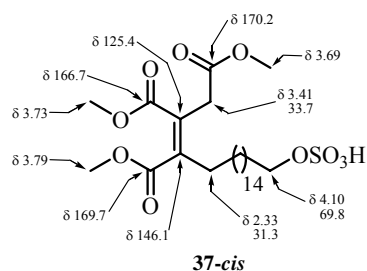


Figura 1.19. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el sulfato **37-cis**.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 170.2, 169.7 y 166.1 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-21, C-22 y C-1, respectivamente, de los ésteres de metilo, mientras que las señales situadas a 146.1 y 125.4 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos cuaternarios C-4 y C-3, respectivamente, del doble enlace tetrasustituído.⁷⁹ La señal observada a 69.8 ppm se asignó al carbono C-20,⁸⁰ que soporta el grupo sulfato, mientras que las señales situadas a 33.7 y 31.3 ppm se asignaron a los carbonos C-2 y C-5, respectivamente.⁸¹ En el

⁷⁹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 125.4 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal observada a 146.1 ppm y la asignada a los protones H-5.

⁸⁰ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada a los protones H-20.

⁸¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 33.7 ppm y la asignada a los protones H-2, y entre la señal observada a 31.3 ppm y la asignada a los protones H-5.

espectro de masas, el pico observado a m/z 536 se corresponde con el peso molecular del sulfato **37-cis**.

La configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del sulfato **37-cis** se asignó en base a experimentos nOe monodimensionales. Así, los protones H-2 y H-5 dan una señal de nOe, lo cual sólo es posible si el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del sulfato **37-cis** posee una geometría *Z* (Figura 1.20).⁸²

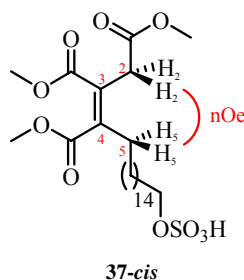


Figura 1.20. Señal nOe significativa para el sulfato **37-cis**.

La elucidación estructural del sulfato **37-trans** se realizó en base a su espectro de ¹H-RMN. El multiplete centrado a 3.97 ppm y el singlete situado a 3.50 ppm se asignaron a los protones H-20 y H-2, respectivamente. Asimismo, al igual que en toda la serie de compuestos que presentan la agrupación 1,2,3-propentrimetoxicarbonílica con una geometría *trans* en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4, se observan sólo dos singletes asignables a los protones de los metoxilos de los ésteres, a 3.78 ppm (integra para seis protones, asignado a los ésteres de las posiciones C3 y C4) y a 3.68 ppm (asignado al éster de la posición C2).

⁸² La conformación mayoritaria en torno a los enlaces C2-C3 y C4-C5 del compuesto **37-cis** no se ha determinado.

Es decir, en estas condiciones de reacción, el doble enlace tetrasustituído con geometría *E* presente entre las posiciones C3-C4 del isómero **37-trans** se isomeriza al doble enlace tetrasustituído con geometría *Z* presente en el isómero **37-cis**.⁸³

Como se indicó al comienzo de éste capítulo, en la literatura existen dos estructuras diferentes publicadas para el ácido Oregánico, **1-trans** y **1-cis**, las cuales difieren en la configuración del doble enlace tetrasustituído que presentan ambas estructuras entre las posiciones C3-C4.⁸⁴

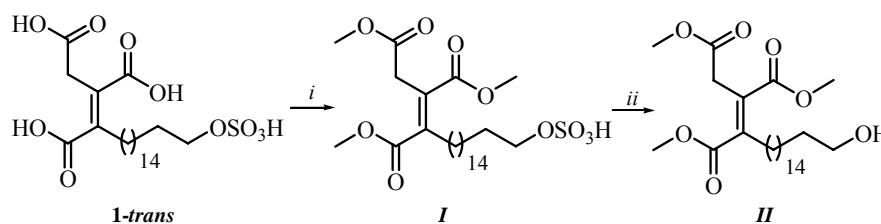
Por ello, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la determinación de la configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del ácido Oregánico (**1-cis**). Dicha determinación se realizó por comparación de los datos espectroscópicos obtenidos de los espectros de ¹H-RMN de los compuestos **33-cis**, **33-trans**, **37-cis** y **37-trans**, sintetizados en esta memoria, con los descritos en la literatura para estructuras análogas preparadas a partir del compuesto natural.

Como se describe en la literatura, los compuestos **I** y **II** se han obtenido mediante transformaciones directas del compuesto **1-trans** (Esquema 1.23).⁸⁵

⁸³ Proponemos que el medio básico empleado en la reacción isomeriza el doble enlace mediante la abstracción del protón H-2. No sabemos que proceso se produce primero, si la formación del grupo sulfato y posteriormente la isomerización del doble enlace, o primero la isomerización del doble enlace seguido de la formación del grupo sulfato.

⁸⁴ No existe ningún dato anterior en la literatura que permita asignar la configuración del doble enlace entre las posiciones C3-C4 del ácido Oregánico (**1-cis**).

⁸⁵ Según se indica en la publicación, la elucidación estructural del ácido Oregánico (**1-cis**) se realizó por correlación química con el compuesto **I**, obtenido a partir de **1-trans**. En dicha publicación no se aportan datos de ningún tipo que justifiquen la asignación de una geometría *trans* para el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del compuesto **I**. Ver: Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2081-2084.



Clave: i) CH_2N_2 , Et_2O , t.a.; ii) dioxano, 100 °C, 3 h.

Esquema 1.23. Preparación de los compuestos **I** y **II** a partir de **1-trans**, descrita en la literatura.

Según los autores de la publicación,⁸⁶ la reacción de metilación del triácido **1-trans** con diazometano⁸⁷ en Et_2O condujo al sulfato triéster **I**. La estructura descrita para este compuesto (**I**) en la literatura es la misma que posee el compuesto **37-trans**, sintetizado en esta memoria. El posterior tratamiento de **I** con dioxano a 100 °C condujo al alcohol **II**. La estructura descrita en la publicación para dicho alcohol (**II**) es la misma que la que posee el compuesto **33-trans**, sintetizado en esta memoria. *En dicha publicación no se describe ningún dato que justifique la asignación de la configuración E para el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 de los compuestos I y II.*

Si comparamos el desplazamiento químico (δ) de las señales más relevantes observadas en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **I** (publicado en la literatura)⁸⁸ con las de los sulfatos **37-cis** y **37-trans** (descritas en esta memoria) (Tabla 1.3), es decir, las señales asignadas a los protones H-2, H-5, H-20 y a los de los metoxilos de los ésteres, observamos que existe una correlación exacta entre los datos publicados para el sulfato **I** y los datos obtenidos por nuestro grupo para el sulfato **37-cis**. Teniendo en cuenta que la determinación de la

⁸⁶ Para la preparación de los compuestos **I** y **II** a partir del triácido **1-trans** ver: Referencia 85.

⁸⁷ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 117-123.

⁸⁸ Para la elucidación estructural del compuesto **I** ver: Referencia 85.

configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del sulfato **37-cis** es inequívoca, debemos concluir que el sulfato **I**, preparado a partir del ácido Oregánico, posee una configuración en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 contraria a la que se describe en la publicación. *Es decir, el sulfato I posee una geometría en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 cis y no trans, como se había descrito en la literatura.*

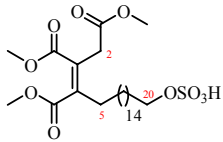
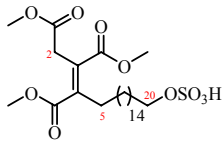
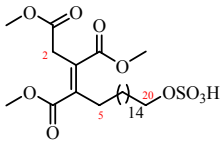
	 37-cis	 I	 37-trans
H-2	3.41	3.41	3.50
H-5	2.33	2.34	2.60
H-20	4.10	4.08	3.97
CO₂Me	3.69, 3.73, 3.79	3.69, 3.74, 3.79	3.68, 3.78

Tabla 1.3. Comparación del valor de δ (ppm) de las señales más relevantes observadas en el espectro de ^1H -RMN de los sulfatos **37-cis** y **37-trans** con los descritos en la literatura para el sulfato **I**.

Si llevamos a cabo la misma comparación entre los valores de δ de las señales asignadas a los protones H-2, H-5, H-20 y a los de los metoxilos de los ésteres en el espectro de ^1H -RMN del alcohol **II** (publicado en la literatura)⁸⁹ con los datos descritos en esta memoria en los espectros de ^1H -RMN de los alcoholes **33-cis** y **33-trans** para los mismos protones (Tabla 1.4), se observa que los datos publicados para el alcohol **II** se correlacionan exactamente con los obtenidos por nuestro grupo para el alcohol **33-cis**, y no con los del alcohol isómero **33-trans**,

⁸⁹ Para la elucidación estructural del compuesto **II** ver: Referencia 85.

como era de esperar. Teniendo en cuenta que, al igual que en el caso anterior, la asignación de la configuración *Z* para el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del alcohol **33-cis** es inequívoca, debemos concluir que el alcohol **II**, preparado a partir del sulfato **I**, también posee la configuración contraria en el doble enlace tetrasustituído a la que se describía hasta ahora. Es decir, al igual que en el caso del sulfato **I**, el alcohol **II** también posee una geometría en el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 *cis* y no *trans*, como se había descrito en la literatura.

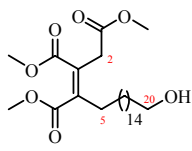
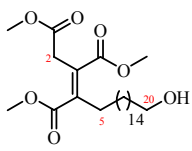
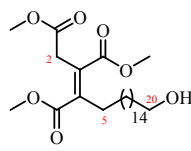
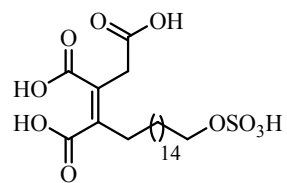
	 33-cis	 II	 33-trans
H-2	3.41	3.41	3.49
H-5	2.34	2.34	2.59
H-20	3.64	3.64	3.61
CO₂Me	3.69, 3.73, 3.79	3.69, 3.74, 3.79	3.66, 3.76

Tabla 1.4. Comparación del valor de δ (ppm) de las señales más relevantes observadas en el espectro de ¹H-RMN de los alcoholes **33-cis** y **33-trans** con los descritos en la literatura para el alcohol **II**.

Por tanto, teniendo en cuenta que la configuración de los dobles enlaces tetrasustituídos presentes entre las posiciones C3-C4 del sulfato **I** y del alcohol **II** es *cis*, y que ambos compuestos han sido preparados a partir del ácido Oregánico, podemos decir que la configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del ácido Oregánico es *cis* y no *trans*. Es decir, la estructura de ácido Oregánico es **1-cis** (Figura 1.21).

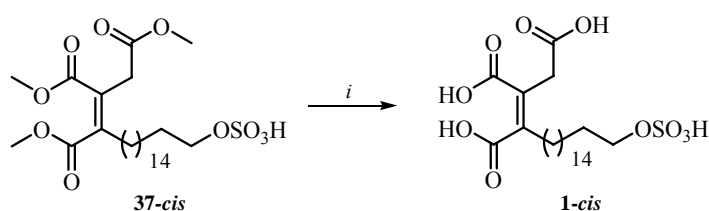


ácido Oregánico (1-*cis*)

Figura 1.21. Estructura corregida del ácido Oregánico (1-*cis*).

1.4. PREPARACIÓN DEL ÁCIDO OREGÁNICO (**1-cis**)

El ácido Oregánico (**1-cis**) se preparó a partir del sulfato **37-cis**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 1.1 de Objetivos). El procedimiento experimental consistió en la adición de una disolución acuosa de LiOH⁹⁰ 1M sobre una disolución del sulfato triéster **37-cis** en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, la fase acuosa se lavó con AcOEt, y posteriormente se acidificó con HCl 10%. La posterior extracción de la mezcla condujo al ácido Oregánico (**1-cis**) con un rendimiento de 88%, como un sólido blanco (Esquema 1.24).



Clave: i) LiOH, THF, t.a.

Esquema 1.24. Preparación del ácido Oregánico (**1-cis**).

La asignación estructural del ácido Oregánico (**1-cis**) se realizó en base a su espectro de ¹H-RMN,⁹¹ en el que las señales observadas a 3.88, 3.61 y 2.23 ppm se asignaron a los protones H-20, H-2 y H-5, respectivamente.

⁹⁰ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 224-227.

⁹¹ El espectro de ¹H-RMN del ácido Oregánico (**1-cis**) se llevó a cabo en disolución de CD₃OD, debido a que el ácido Oregánico (**1-cis**) es insoluble en CDCl₃. En la publicación donde se describe el aislamiento y caracterización del ácido Oregánico (**1-cis**), el espectro de ¹H-RMN de este compuesto se lleva a cabo en disolución de CDCl₃, lo cual suponemos es un error tipográfico. Las señales que aparecen en dicho espectro a 3.99, 3.73 y 2.50 ppm se asignaron a los protones H-20, H-2 y H-5, respectivamente. Ver: Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2081-2084.

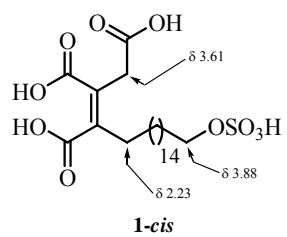


Figura 1.22. Relación de señales significativas de RMN de ¹H para el ácido Oregánico (**1-cis**).

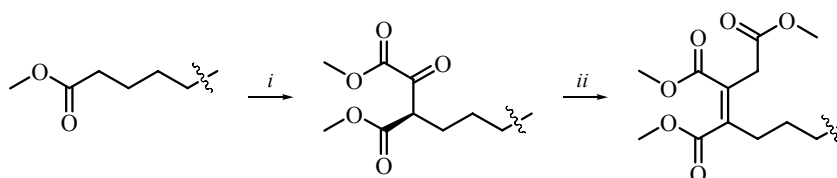
CONCLUSIONES

1.IV. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente capítulo se pueden dividir en metodológicas y prácticas.

-Metodológicas

En el presente capítulo se ha desarrollado una nueva metodología para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica. Este nuevo procedimiento consiste en la reacción de condensación en la posición α de un monoéster con oxalato de metilo, lo que genera un α -cetodiéster intermedio. El posterior tratamiento de éste con un exceso de (dimetoxifosforil)acetato de metilo y NaH conduce a los correspondientes triésteres.

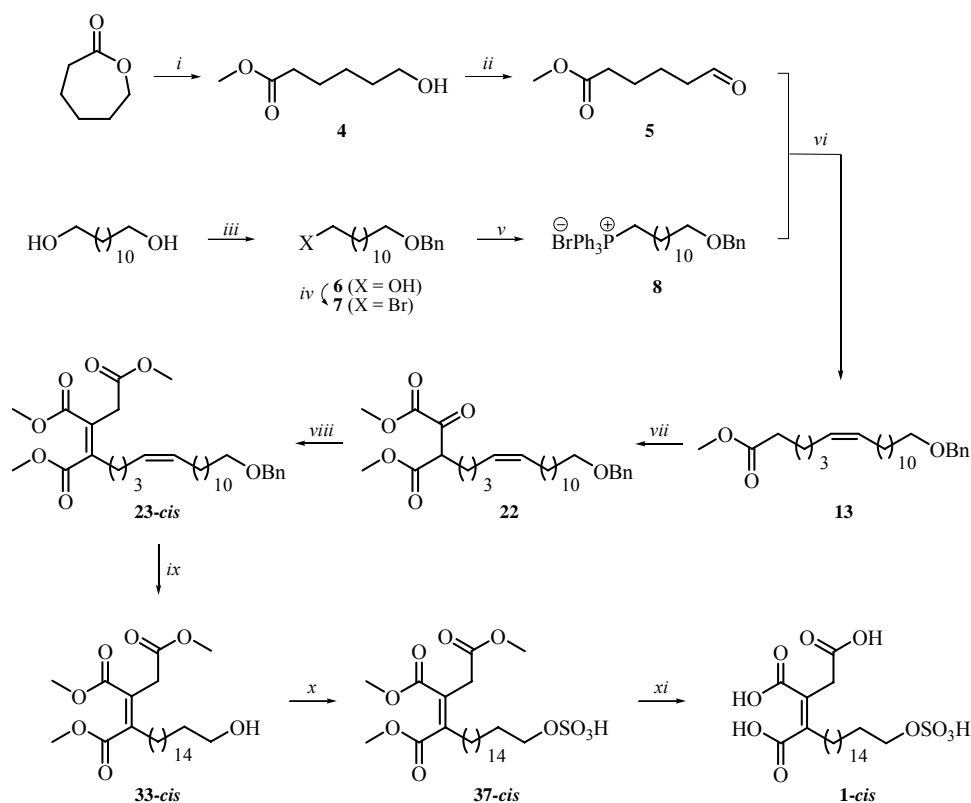


Clave: *i*) NaH, Oxalato de dimetilo, THF/MeOH, 0 °C.; *ii*) NaH, (dimetoxifosforil)acetato de metilo, THF, t.a.

Esquema 1.1. Nuevo procedimiento para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica.

-Prácticas

Empleando la nueva metodología comentada en el punto anterior, se ha conseguido la preparación del producto natural ácido (*Z*)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico (ácido Oregánico, **1-cis**), mediante el siguiente esquema sintético (Esquema 1.2):



Clave: *i*) MeOH, H₂SO₄, Δ (rto.: 99%); *ii*) PCC, CH₂Cl₂, t.a. (rto.: 99%); *iii*) BnBr, NaH, THF (rto.: 50%); *iv*) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂ (rto.: 86%); *v*) PPh₃, 120 °C. (rto.: 91%); *vi*) *n*-BuLi, THF, 0 °C, 45 min.; THF, t.a., 60 min. (rto.: 53%); *vii*) NaH, oxalato de dimetilo, THF/MeOH, 0 °C (rto.: 85%); *viii*) NaH, (dimetoxifosforil)acetato de metilo, THF, t.a. (rto.: 50%); *ix*) H₂, Pd/C (al 5%, 0.05 eq.), 1,4-dioxano (rto.: 82%); *x*) SO₃, pyr, piridina (rto.: 99%); *xi*) LiOH, THF, t.a. (rto.: 88%).

Esquema 1.2. Esquema sintético del ácido Oregánico (**1-cis**).

El esquema anterior representa la primera síntesis total del compuesto natural ácido Oregánico (**1-cis**). Se trata de una síntesis convergente de 9 etapas, con un rendimiento global de 6.2%. Las etapas sintéticas a destacar del esquema anterior para la preparación de dicho compuesto natural son:

1. Se ha preparado el monoéster **13**, en la que es la etapa convergente de la síntesis, mediante una reacción de Wittig del aldehído **5** con el iluro derivado de

la sal de trifenilalquilfosfonio **8**. El monoéster **13** es el precursor de la *Cadena Lateral* así como del grupo carboxi de la posición C4 de la *Cabeza Polar* del ácido Oregánico (**1-cis**). El aldehído **5** y la sal de trifenilalquilfosfonio **8** se han preparado a partir de los compuestos comerciales y baratos ϵ -caprolactona y 1,12-dodecanodiol, respectivamente, con buenos rendimientos.

2. Se ha preparado el triéster **23-cis** mediante el empleo de la nueva metodología descrita para la preparación de la agrupación 1,2,3-tricarboxílica, que consistió en la reacción de condensación del monoéster **13** con oxalato de metilo, lo que dió lugar al α -cetodiesté intermedio **22**. El posterior tratamiento de éste con un exceso de (dimetoxifosforil)acetato de metilo y NaH condujo al triéster **23-cis**.

3. Se ha preparado el alcohol **33-cis** mediante el empleo de una reacción de hidrogenación, en la cual se produjo la reducción completamente regioselectiva del doble enlace disustituído entre las posiciones C8-C9 frente al doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 de **23-cis**. Asimismo, mediante el ajuste de las condiciones de la reacción, se consiguió la desprotección del grupo bencilo de la posición C20 presente en el triéster **23-cis** en la misma etapa sintética.

4. Se ha preparado el sulfato **37-cis** mediante la introducción del grupo sulfato en el alcohol de la posición C20 del compuesto **33-cis**. Esta etapa se ha llevado a cabo mediante la reacción del alcohol **33-cis** con el complejo SO₃·piridina.

5. Se ha asignado una geometría *Z* para el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 del ácido Oregánico (**1-cis**), mediante la comparación de los datos espectroscópicos de los compuestos **37-cis** y **33-cis** con los datos

espectroscópicos descritos en la literatura para compuestos homólogos a éstos preparados a partir del compuesto natural.

6. Se ha preparado el ácido (*Z*)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico (ácido Oregánico, **1-cis**) mediante la hidrólisis básica de los ésteres de metilo presentes en el sulfato **37-cis**.

CAPÍTULO 2

SÍNTESIS TOTAL DE LAS CINATRINAS C_3 Y C_1

INTRODUCCIÓN

2.I. INTRODUCCIÓN

2.I.A. CINATRINAS C₃ Y C₁

Las Cinatrininas C₃ ((3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-dicarboxitetra hidro-2-furanona, **2a**, Figura 2.1) y C₁ ((3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-dodecil-4,5-dicarboxitetrahidro-2-furanona, **2b**, Figura 2.1) pertenecen a la familia de productos naturales denominada Cinatrininas,¹ de la cual son los miembros estructuralmente más sencillos. Las Cinatrininas fueron aisladas² en el año 1992 del hongo *Circinotrichum falcatisporum* Pirozynsky (RF-641),³ aislado de hojas vivas del árbol del caucho de la India (*Ficus elastica*).⁴

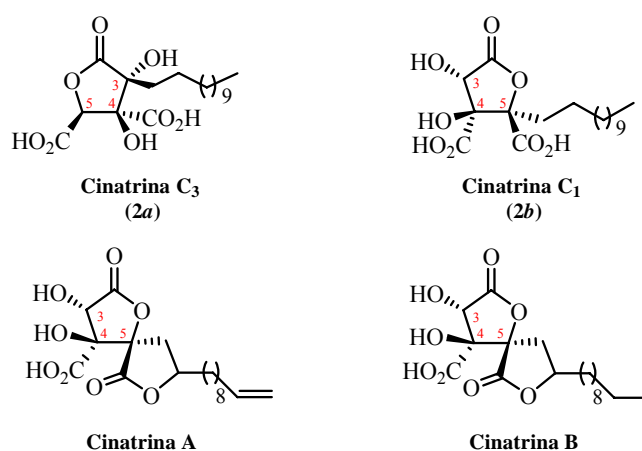


Figura 2.1. Estructura de las Cinatrininas C₃ (**2a**), C₁ (**2b**), A y B.

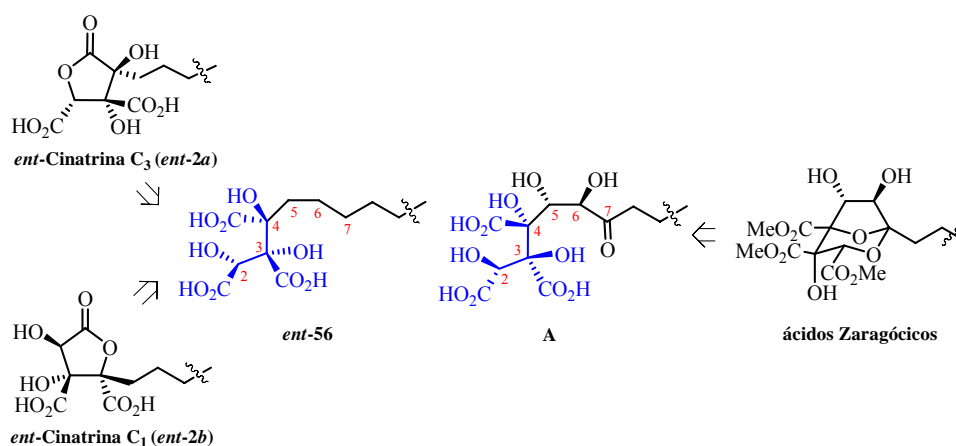
¹ Para la familia de las Cinatrininas ver: Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-49.

² Para el aislamiento de las Cinatrininas ver: Referencia 1.

³ El hongo RF-641 se conserva en el Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japón, con el número de acceso No. FERM P-10681.

⁴ El género *Ficus* contiene alrededor de 800 especies de árboles, arbustos y trepadoras de la familia *Moraceae*, oriundas de la Zona intertropical, con algunas de ellas distribuidas por las regiones templadas. La mayoría son perennes, excepto las que se encuentran en las latitudes no tropicales y zonas con una larga estación seca.

La elucidación estructural de las Cinatrinas C₃ (**2a**)⁵ y C₁ (**2b**) fue llevada a cabo por el grupo del Dr. Itazaki¹ en 1992. Inicialmente, estos autores asignaron como configuración absoluta para las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) la de los enantiómeros de los productos naturales (*ent-2a* y *ent-2b*, respectivamente, Esquema 2.1).⁶ El precursor común de ambos compuestos sería el secoácido *ent-56* (Esquema 2.1), el cual presentaría una configuración absoluta en las posiciones C2, C3 y C4 opuesta a la que posee el secoácido precursor de los ácidos Zaragóxicos (**A**) en dichas posiciones. La asignación de la configuración absoluta de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) fue revisada y corregida por el grupo del Dr. Evans⁷ en 1997.



Esquema 2.1. Estructura propuesta inicialmente para las Cinatrinas C₃ (*ent-2a*) y C₁ (*ent-2b*) por el grupo del Dr. Itazaki,⁶ y su relación estructural con los ácidos Zaragóxicos.

⁵ La elucidación estructural de la Cinatrina C₃ (**2a**) se llevó a cabo mediante estudios de MS y RMN, y fue confirmada mediante difracción de rayos X.

⁶ Dicha asignación se realizó mediante la comparación de los espectros de dicroísmo circular (CD) de la Cinatrina C₃ (**2a**) y de 2-*C*-metil-D-arabono-1,4-lactona. Ver: Referencia 1.

⁷ Para la determinación de la configuración absoluta de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) ver: Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794.

La Cinatrina C₃ (**2a**, Figura 2.1) presenta en su estructura un anillo de γ -butirolactona (carbonos C2, C3, C4 y C5) con tres centros estereogénicos consecutivos (carbonos C3, C4 y C5 con una configuración absoluta 3*S*,4*S*,5*R*), dos de ellos cuaternarios (C3 y C4). Como sustituyentes posee dos ácidos carboxílicos en las posiciones C4 y C5 con una configuración relativa *anti*, dos hidroxilos terciarios en las posiciones C3 y C4 con una configuración relativa *anti*, y una cadena alquílica de 12 átomos de carbono de longitud sobre la posición C3 (carbonos C6 a C17).

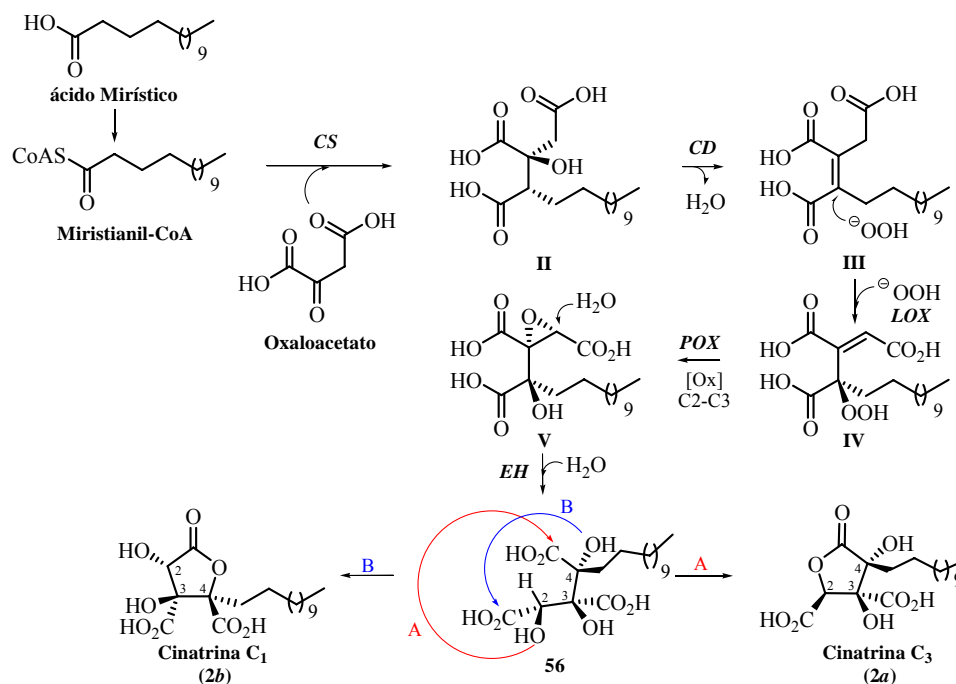
Por su parte, la Cinatrina C₁ (**2b**, Figura 2.1) también presenta en su estructura un anillo de γ -butirolactona (carbonos C2, C3, C4 y C5) con tres centros estereogénicos consecutivos (carbonos C3, C4 y C5, con una configuración absoluta 3*R*,4*S*,5*S*), dos de ellos cuaternarios (C4 y C5). Como sustituyentes presenta dos ácidos carboxílicos en las posiciones C4 y C5 con una configuración relativa *anti*, dos hidroxilos en las posiciones C3 y C4 con una configuración relativa *anti*, y una cadena alquílica de 12 átomos de carbono de longitud sobre la posición C5 (carbonos C6 a C17).⁸

2.I.B. BIOSÍNTESIS DE LAS CINATRINAS C₃ Y C₁

En nuestro conocimiento, no se ha descrito en la literatura ninguna propuesta biogenética específica para la formación de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**). No obstante, proponemos que estos compuestos deben generarse mediante una ruta biogenética similar a la propuesta para el ácido Oregánico (**1-cis**),⁹ es decir, pertenecen a la familia de los alquil citratos.

⁸ Las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) son isómeros constitucionales en el anillo de γ -butirolactona.

⁹ Para la propuesta biogenética del ácido Oregánico (**1-cis**) ver: Capítulo 1, Introducción, Sección 1.I.B.



Clave: CS = Citrato Sintasa; CD = Citrato deshidrogenasa; LOX = Lipooxigenasa; POX = Peroxigenasa; EH = Epóxido Hidrolasa.

Esquema 2.2. Ruta biogénica propuesta por nuestro grupo para las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).¹⁰

La primera etapa consiste en la condensación aldólica completamente estereoselectiva de la posición C2 del Miristianil-CoA, generado a partir del ácido Mirístico (C₁₄), con el grupo carbonilo de la posición C2 del Oxaloacetato, proceso que debe estar catalizado por una enzima citrato sintasa (CS)¹¹ (Esquema 2.2). En esta etapa se genera el alquil citrato intermedio CJ-13,982 (**II**).^{12,13} La

¹⁰ En el esquema se indica en color rojo la ciclación que da lugar a la formación de la Cinatrina C₃ (**2a**), y en color azul la que da lugar a la formación de la Cinatrina C₁ (**2b**).

¹¹ Para el papel de la enzima citrato sintasa (CS) en el ciclo de Krebs ver: Ruprich-Robert, G.; Zickler, D.; Berteaux-Lecellier, V.; Vélot, C.; Picart, M. *EMBO J.* **2002**, *21*, 6440-6451.

¹² Para el aislamiento y elucidación estructural del citrato CJ-13,982 ver: Watanabe, S.; Hirai, H.; Kanabara, T.; Kojima, Y.; Nishida, H.; Sugiura, A.; Yamauchi, Y.; Yoshikawa, N.; Harwood, H. J.; Huang, L.-H.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1025-1030. La propuesta

deshidratación completamente estereoselectiva entre las posiciones C3 y C4 de dicho intermedio (II) genera el doble enlace tetrasustituído con geometría *cis* presente entre dichas posiciones en el intermedio III.^{14,15} La posterior adición completamente estereoselectiva, catalizada por enzimas lipooxigenasas (LOX),¹⁶ de oxígeno molecular sobre la posición C4 del intermedio III generaría el hidroperóxido alílico IV.¹⁷ La acción de enzimas peroxigenasas (POX) sobre dicho hidroperóxido conduce a la formación del epoxihidroxi derivado V.¹⁸ La posterior

biogénica del citrato CJ-13,982 es análoga a la primera etapa del ciclo de Krebs, en la que se genera (S)-Citril-CoA mediante la reacción de condensación aldólica completamente estereoselectiva de la forma enólica del Acetil-CoA por la cara *si* del grupo carbonilo de la posición C2 del Oxalacetato. Dicha reacción está catalizada por la enzima citrato sintasa (CS). Ver: Karpusas, M.; Branchaud, B.; Remington, S. J. *Biochemistry* **1990**, *29*, 2213-2219.

¹³ Esta etapa de la propuesta biogénica de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) es referible a la propuesta biogénica del ácido Agárico. Ver: Gutiérrez, A.; del Río, J. C.; Martínez-Íñigo, M. J.; Martínez, M. J.; Martínez, A. T. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 1344-1350.

¹⁴ Esta etapa de deshidratación sería análoga a la formación, en el ciclo de Krebs, del *cis*-Aconitato mediante la deshidratación del β-hidroxiácido Citrato, proceso catalizado por la enzima *cis*-Aconitasa. Ver: Lauble, H.; Kennedy, M. C.; Emptage, M. H.; Beinert, H.; Stout, C. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 13699-13703. Asimismo, proponemos que esta etapa de deshidratación es común a las rutas biogénicas de las Cinatrinas C₃ (**2a**), C₁ (**2b**) y del ácido Oregánico (**1-cis**). Ver: Capítulo 1, Introducción, Sección I.I.B.

¹⁵ Esta etapa sería análoga a la descrita en la propuesta biogénica del ácido Ceripórico B, de los ácidos Chaetométicos y del ácido tetradecilacónico. Para la ruta biogénica propuesta del ácido Ceripórico B ver: Watanabe, T.; Enoki, M.; Honda, Y.; Kuwahara, M. *Chem. Phys. Lip.* **2002**, *120*, 9-20; Para la ruta biogénica propuesta del ácido tetradecilacónico ver: Referencia 12; Para la ruta biogénica propuesta de los ácidos Chaetomelicos ver: O'Hagan, D.; Chesters, N. C. J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 827-834.

¹⁶ a) Feussner, I.; Wasternack, C. *Annu. Rev. Plant. Biol.* **2002**, *53*, 275-297; b) Fessel, J. P.; Porter, N. A.; Moore, K. P.; Sheller, J. R.; Roberts II, L. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 16713-16718; c) Schneider, S.; Wubbolts, M. G.; Oesterhelt, G.; Sanglard, D.; Wiltholt, B. *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *64*, 333-341; d) Watabe, N.; Ishida, Y.; Ochiai, A.; Tokuoka, Y.; Kawashima, N. *J. Oleo Sci.* **2007**, *56*, 73-80; e) Tserng, K.-Y.; Jin, S.-J. *Biochem. J.* **1995**, *308*, 39-44; f) Hamberg, M.; Hamberg, G. *Plant Physiol.* **1996**, *110*, 807-815; g) Prakesch, M.; Grée, D.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1221-1232.

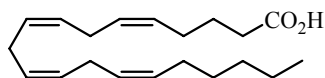
¹⁷ Esta adición de O₂ sería análoga a la primera etapa de la propuesta biogénica de las oxilipinas a partir de ácidos grasos insaturados, y transcurriría con isomerización *cis-trans* del doble enlace que sufre el ataque. Ver: Blée, E. *Fett/Lipid* **1998**, *100*, 121-127.

¹⁸ Para la formación de epóxidos en la biosíntesis de oxilipinas ver: Guichardant, M.; Bacot, S.; Molière, P.; Lagarde, M. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2006**, *75*, 179-182.

apertura de la posición C2 de dicho epóxido con H₂O generaría el triol **56**,¹⁹ mediante la acción de una enzima epóxido hidrolasa (*EH*).²⁰ El triol **56** es la forma hidratada tanto de la Cinatrina C₃ como de la C₁. Por último, la lactonización del hidroxilo de la posición C2 con el ácido de la posición C4 (A, Esquema 2.2) presente en el triácido **56** daría lugar a la Cinatrina C₃ (**2a**), mientras que si dicha lactonización tiene lugar entre el hidroxilo de la posición C4 con el ácido de la posición C1 (B, Esquema 2.2) de dicho compuesto se generara la Cinatrina C₁ (**2b**).

2.I.C. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS CINATRINAS C₃ Y C₁

El ácido Araquidónico (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, **VI**, Figura 2.2) es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono derivado del ácido linoleico,²¹ y en condiciones normales se encuentra esterificado con el hidroxilo de la posición *sn*-2 de los glicerofosfolípidos²² que forman la membrana celular.



Ácido Araquidónico (**VI**)

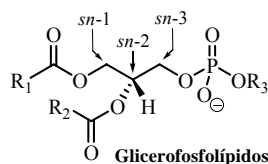
Figura 2.2. Estructura del ácido Araquidónico (**VI**).

¹⁹ La reacción de apertura transcurre con la inversión de la configuración del carbono del anillo de oxirano al que se adiciona el H₂O, y no involucra iones metálicos. Ver: Introducción General.

²⁰ Para la enzima epóxido hidrolasa (*EH*) implicada en la biosíntesis de oxilipinas ver: Blée, E. *Fett/Lipid* **1998**, *100*, 121-127.

²¹ El ácido Araquidónico es sintetizado en el hígado a partir del ácido linoleico, siendo este último un ácido graso esencial que debe ser aportado por la dieta en cantidades de al menos 10 g por día.

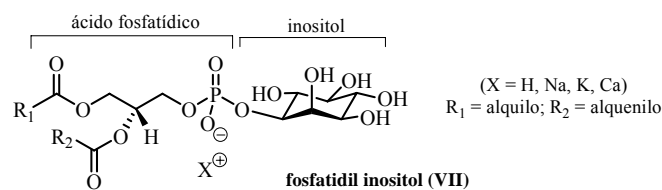
²² Para el empleo del método de la numeración estereoespecífica (stereospecific numbering, *sn*) como nomenclatura para describir los glicerofosfolípidos ver: Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill, A. H. Jr.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R. H.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; VanNieuwenhze, M. S.; White, S. H.; Witztum, J. L.; Dennis, E. A. *J. Lipid Res.* **2005**, *46*, 839-861.



Bajo determinados estímulos externos,²³ el ácido Araquidónico se libera en el interior de la célula mediante la hidrólisis del enlace acil éster de la posición *sn*-2 de los glicerofosfolípidos, especialmente del fosfatidil inositol (VII).²⁴ La posterior oxidación enzimática del ácido Araquidónico libre conduce a la formación de una familia de mediadores lipídicos denominados eicosanoides,²⁵ metabolitos endógenos que poseen un papel determinante en procesos inflamatorios.²⁶ Se han descrito dos rutas principales en el metabolismo oxidativo del ácido Araquidónico:²⁷ la ruta de la lipoxigenasa,²⁸ que da lugar a la formación de los leucotrienos, y la ruta de la cicloxigenasa,²⁹ mediante la cual se biosintetizan las prostaglandinas y los tromboxanos.³⁰ Ejemplos de este tipo de

²³ Tejidos dañados físicamente o infectados mediante organismos microbianos exógenos.

²⁴ El fosfatidil inositol (VII) es un fosfolípido aniónico (ácido) cuya estructura consiste en un ácido fosfatídico unido a inositol (hexahidroxiciclohexano) a través del grupo fosfato. La estereoquímica mayoritaria en el anillo de inositol es la que dispone el hidroxilo de la posición C2 axial (*myo*), con los demás hidroxilos en disposición ecuatorial. Ver: URL: <http://www.lipidlibrary.co.uk/Lipids/pi/index.htm>; Última actualización: 19/10/2007.



²⁵ Los eicosanoides pertenecen a la superfamilia de las oxilipinas (o lipoxinas), derivados oxigenados de los ácidos grasos. Ver: Rawlings, B. J. *Nat. Proc. Rep.* **1998**, *15*, 275-308; Para la definición y clasificación de las oxilipinas ver: Noverr, M. C.; Erb-Downward, J. R.; Huffnagle, G. B. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 517-533.

²⁶ Para el papel de los eicosanoides en procesos inflamatorios ver: a) Marcus, A. J. *J. Lipid Res.* **1984**, *25*, 1511-1516; b) Bannenberg, G.; Arita, M.; Serhan, C. N. *TheScientificWorldJOURNAL* **2007**, *7*, 1440-1462.

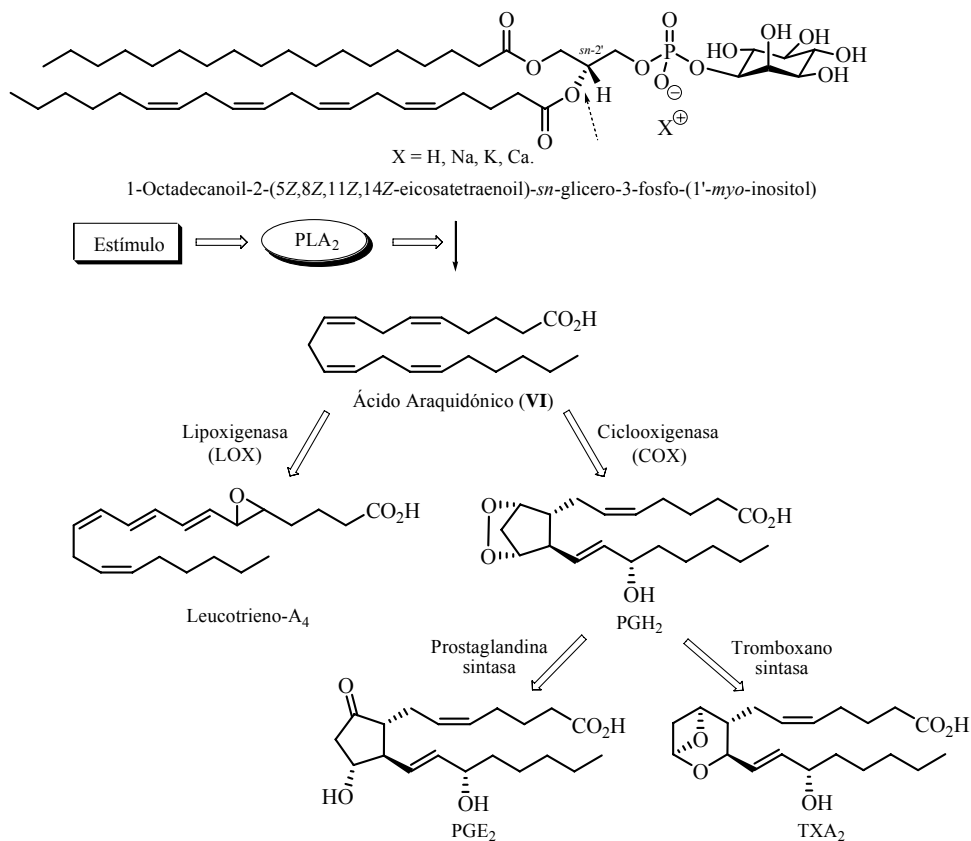
²⁷ Para la biosíntesis propuesta de los eicosanoides (oxilipinas) ver: a) Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serman, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1100-1116; b) Samuelsson, B.; Dahlen, S. E.; Lindgren, J. A.; Rouzer, C. A. *Science* **1987**, *237*, 1171-1176; c) Introducción General, Apartado II.2.4.

²⁸ Para la ruta de la lipoxigenasa ver: Kulkarni, A. P. *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 1805-1825.

²⁹ Para la ruta de la cicloxigenasa ver: Dubois, R.; Abramson, S. B.; Crofford, L.; Gupta, R. A.; Simon, L. S.; Van de Putte, L. B. A.; Lipsky, P. E. *Faseb J.* **1998**, *12*, 1063-1073.

³⁰ Las prostaglandinas y los tromboxanos se generan a partir de un intermedio común, el PGH₂, mediante la acción de las enzimas prostaglandina sintasa y tromboxano sintasa,

metabolitos son la prostaglandina PGE₂,³¹ el tromboxano TXA₂³⁰ y el leucotrieno-A₄³² (Esquema 2.3).



Esquema 2.3. Ruta biogénica simplificada propuesta para los eicosanoides proinflamatorios prostaglandina E₂ (PGE₂), tromboxano A₂ (TXA₂) y leucotrieno-A₄, a partir del ácido Araquidónico.

La primera etapa de hidrólisis del enlace acil éster de la posición sn-2 de los glicerofosfolípidos, en la cual se genera ácido Araquidónico libre (Esquema

respectivamente. Dicho intermedio se produce a partir del ácido Araquidónico por la acción de enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). Ver: Referencia 29.

³¹ Kobayashi, T.; Narumiya, S. *Prosta. Lipid Med.* **2002**, 68-69, 557-574.

³² Fiore, S.; Serhan, C. N. *J. Exp. Med.* **1990**, 172, 1451-1457.

2.3), es fundamental en los procesos inflamatorios,³³ y se lleva a cabo por la acción de la enzima Fosfolipasa A₂ (PLA₂).³⁴

Las PLA₂³⁵ pertenecen a una superfamilia de enzimas que hidrolizan específicamente la posición *sn*-2 de los fosfolípidos para generar ácidos grasos y lisofosfolípidos. Se conocen nueve clases distintas de PLA₂ aisladas de mamíferos,³⁶ las cuales se pueden subdividir en dos grandes grupos: 1) las PLA₂ secretadas (sPLA₂)³⁷ y las citosólicas.³⁸ Las sPLA₂ son las más profundamente investigadas, y se encuentran en fluidos pancreáticos e inflamatorios. Se caracterizan por poseer un bajo peso molecular (12-18 kDa) y por requerir cantidades milimolares de Ca²⁺ como cofactor catalítico. Estas proteínas contienen enlaces disulfuro estabilizantes y restos de histidina que son esenciales para que lleven a cabo su actividad biológica. Por otro lado, las PLA₂ intracelulares presentan un mayor peso molecular (39-110 kDa), se localizan en el citosol y presentan una alta selectividad sobre glicerofosfolípidos que poseen el ácido Araquidónico esterificado en la posición *sn*-2. Se clasifican en dos grupos, Ca²⁺-dependientes (cPLA₂)³⁹ y Ca²⁺-independientes (iPLA₂),⁴⁰ y presentan un resto de Serina (Ser228) en el centro activo el cual es fundamental para que lleven a cabo su acción biológica.⁴¹

³³ Debido a que los eicosanoides se biosintetizan a partir de ácido Araquidónico libre.

³⁴ Además de las enzimas PLA₂, se conocen las fosfolipasas A₁, C y D, las cuales hidrolizan el grupo acilo en la posición *sn*-1, el diacilglicerol y el ácido fosfatídico, respectivamente, de los glicerofosfolípidos.

³⁵ Para revisiones de la PLA₂ ver: a) Van Den Bosch, H. *Biochim. Biophys. Acta* **1980**, *604*, 191-246; b) Maxey, K.; McDonald, J. *Currents* **1998**, *8*, 1-9; c) Gelb, M. H.; Lambeau, G. *Currents* **2003**, *14*, 1-9.

³⁶ Para la clasificación de las PLA₂ ver: Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 13057-13060.

³⁷ Para las sPLA₂ ver: a) Hanasaki, K.; Arita, H. *Ann. Rep. Shionogi Res. Lab.* **2002**, *52*, 1-22; b) Menschikowski, M. Hagegans, A.; Siegert, G. *Prosta. Lipid Med.* **2006**, *79*, 1-33.

³⁸ Recientemente se ha identificado un nuevo tipo de PLA₂ aislada de lisosomas (LPLA₂). Ver: Hiraoka, M.; Abe, A.; Shayman, J. A. *J. Lipid. Res.* **2005**, *46*, 2441-2447.

³⁹ Para las cPLA₂ ver: Leslie, C. C. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 16709-16712.

⁴⁰ Para las iPLA₂ ver: Balsinde, J.; Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 16069-16072.

⁴¹ Huang, Z.; Payette, P.; Abdullah, K.; Cromlish, W. A.; Kennedy, B. P. *Biochemistry* **1996**, *35*, 3712-3721.

La inhibición de la etapa de hidrólisis de la posición sn-2 de los glicerofosfolípidos para generar ácido Araquidónico se considera como un mecanismo efectivo para el tratamiento de los procesos inflamatorios mediados por los eicosanoides, ya que dicha inhibición impide la biosíntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Así, los inhibidores de la PLA₂,⁴² enzima que cataliza dicha etapa de hidrólisis de la posición sn-2 de los glicerofosfolípidos, son considerados como fármacos potenciales en el tratamiento de los procesos inflamatorios.⁴³

Hasta la fecha, se han descrito un elevado número de inhibidores de las proteínas PLA₂,⁴⁴ los cuales poseen una variada estructura química. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: inhibidores específicos (presentan inhibición de sPLA₂ o de PLA₂ citosólica) e inespecíficos (presentan inhibición de ambos tipos de enzimas).

Ejemplos de inhibidores potentes y específicos de la enzima PLA₂ citosólica (Figura 2.3) son la araquidonil trifluorometil cetona (AACOCF₃, IC₅₀ = 0.3 µM), la bromoenol lactona (BEL, IC₅₀ = 30 nM), la bencenosulfonamida (IC₅₀ = 9 nM), la variabilina (IC₅₀ = 7.9 µM) y glucocorticoides, como la dexametasona.⁴⁵

⁴² Para el mecanismo propuesto de inhibición de la PLA₂ citosólica ver: Gelb, M. H.; Jain, M. K.; Berg, O. G. *FASEB J.* **1994**, *8*, 916-924.

⁴³ Para el posible empleo de la PLA₂ citosólica como diana terapéutica en procesos inflamatorios ver: a) Farooqui, A. A.; Litski, M. L.; Farooqui, T.; Horrocks, L. *Brain Res. Bull.* **1999**, *49*, 139-153; b) Piñón, P.; Kaski, J. C. *Rev. Esp. Cardiol.* **2006**, *59*, 247-258.

⁴⁴ Para inhibidores de la PLA₂ citosólica ver: a) Referencia 43; b) Pintore, M.; Mombelli, E.; Wechman, C.; Chretien, J. R. *Curr. Med. Chem. Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents* **2006**, *5*, 175-187; c) Mayorga, L. S.; Colombo, M. I.; Lennartz, M.; Brown, E. J.; Rahman, K. H.; Weiss, R.; Lennon, P. J.; Stahl, P. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10255-10259; d) Street, I. P.; Lin, H. K.; Laliberté, F.; Ghomashchi, F.; Wang, Z.; Perrier, H.; Tremblay, N. M.; Huang, Z.; Weech, P. K.; Gelb, M. H. *Biochemistry* **1993**, *32*, 5935-5940.

⁴⁵ Ver: Referencia 44.

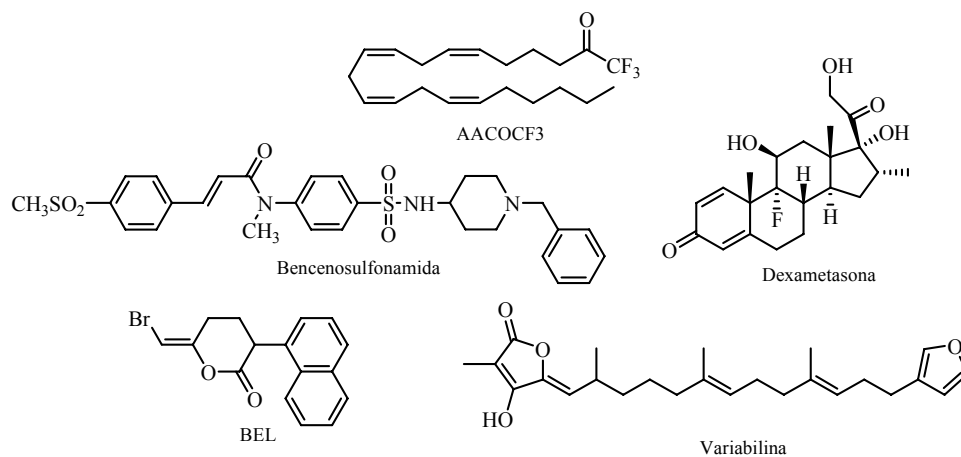


Figura 2.3. Ejemplos de inhibidores específicos de la enzima PLA₂ citosólica.

Ejemplos de inhibidores inespecíficos de la enzima PLA₂ son la aspirina, la manoalida, el ácido aristolócico, la heparina y la vitamina E (Figura 2.4).⁴³

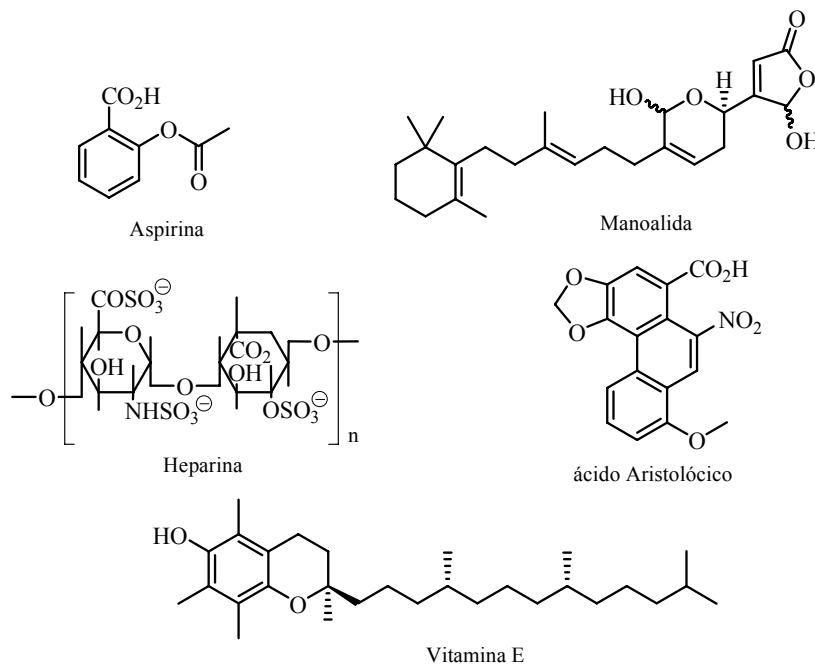


Figura 2.4. Ejemplos de inhibidores inespecíficos de la enzima PLA₂.

Las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**) inhiben la enzima sPLA₂ aislada de plaquetas de rata con un IC₅₀ = 70 μM y 800 μM, respectivamente.⁴⁶ De todos los miembros de la familia de las Cinatrinas, la que presenta un mayor grado de inhibición frente a esta enzima es la Cinatrina C_3 (**2a**). El modo de inhibición es no competitivo e independiente de la concentración tanto de sustrato como de Ca²⁺. No se conoce el mecanismo mediante el cual estos compuestos inhiben la enzima sPLA₂, aunque se especula con la existencia de una interacción directa de éstos compuestos con la enzima. Este hecho podría ser útil para estudiar el modo de acción de dichas proteínas.

No podemos catalogar a las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**) como inhibidores específicos o inespecíficos de las PLA₂, dado que los estudios sobre la actividad inhibitoria de las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**) solamente se han llevado a cabo empleando enzimas del tipo sPLA₂. No existen datos en la literatura acerca de la posible inhibición de estos compuestos sobre las PLA₂ citosólicas. Dado que se postula que estas enzimas están implicadas selectivamente en procesos inflamatorios, sería interesante llevar a cabo un estudio de inhibición de las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**) frente a las enzimas PLA₂ citosólicas.

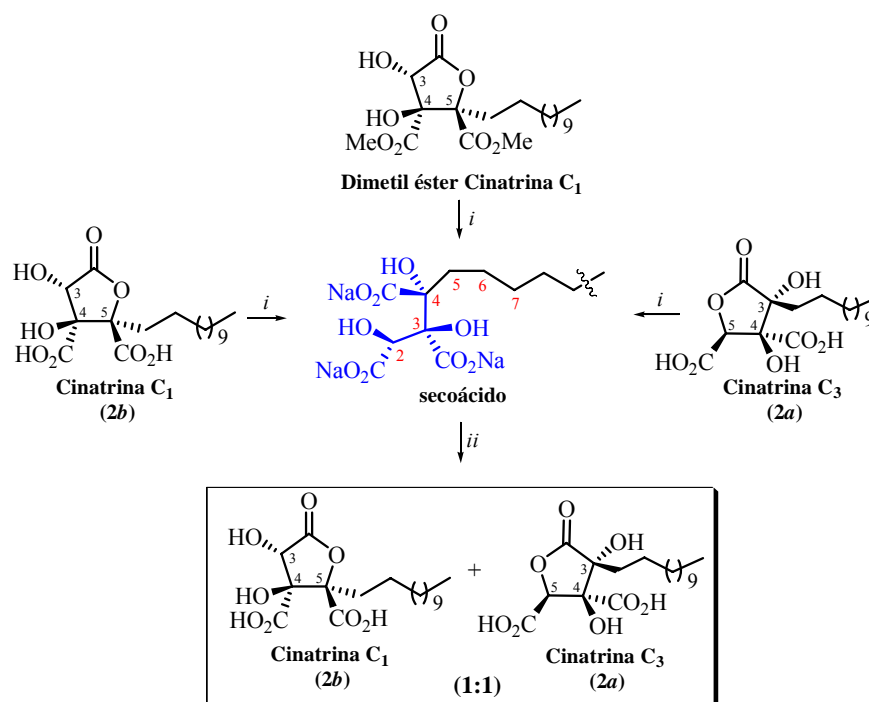
También se ha descrito que los dimetil ésteres derivados de las Cinatrinas C_3 (**52**) y C_1 presentan una potente inhibición de la sPLA₂ (IC₅₀ = 130 y 140 μM, respectivamente),⁴⁷ en el mismo rango de IC₅₀ que el que presentan las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**) a partir de las cuales han sido preparados. Por tanto, estos derivados también se consideran fármacos potenciales para el tratamiento de procesos inflamatorios.

⁴⁶ Para el estudio de la actividad biológica de las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**) ver: Tanaka, K.; Itazaki, H.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 50-55.

⁴⁷ Para la actividad biológica de los dimetil ésteres de las Cinatrinas C_3 (**52**) y C_1 ver: Referencia 46.

2.I.D. SÍNTESIS TOTAL DE LAS CINATRINAS C₃ (**2a**) Y C₁ (**2b**)

Estudios estructurales de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) han demostrado que el tratamiento de cualquiera de los dos productos naturales o del dimetil éster de la Cinatrina C₁ con una disolución acuosa de NaOH genera la sal sódica de un secoácido común. La posterior reaccionización en medio ácido (HCl) de este intermedio común conduce a una mezcla equimolecular de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) (Esquema 2.4).⁴⁸



Clave: *i*) NaOH (0.05 N); *ii*) HCl (0.05 N), 45 °C, 1h.

Esquema 2.4. Conversión de las Cinatrinas C₃ (**2a**), C₁ (**2b**) y del dimetil éster de la Cinatrina C₁ en una mezcla equimolecular de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).⁴⁸

⁴⁸ Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-49.

El empleo de grupos protectores adecuados que permitan la preparación de un secoácido intermedio en el que los ácidos carboxílicos presentes en las posiciones C2 y C4 de dicho compuesto se puedan hidrolizar quimioselectivamente uno frente al otro sería un método eficaz para la síntesis de las Cinatrinas C₃ (**2a**) o C₁ (**2b**).

Por otra parte, se ha observado que el secoácido precursor de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) posee una actividad inhibitoria frente a la enzima PLA₂ mayor (IC₅₀ = 60 μM) que la que presentan las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) frente a dicha enzima (IC₅₀ = 70 y >800 μM, respectivamente).⁴⁹ Por tanto, dicho compuesto es un fármaco potencial para el tratamiento de procesos inflamatorios, y es accesible mediante la hidrólisis básica tanto de una mezcla de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) como de los correspondientes ésteres de metilo de dichos productos naturales (dimetil ésteres de las Cinatrinas C₃ (**52**) y C₁).

Hasta la fecha se han descrito en la literatura dos síntesis totales enantioselectivas de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).⁵⁰ La primera de ellas fue desarrollada por el grupo del Dr. Evans⁵¹ en 1997, mediante la cual se asignó la estereoquímica absoluta de dichos compuestos (Esquema 2.5).

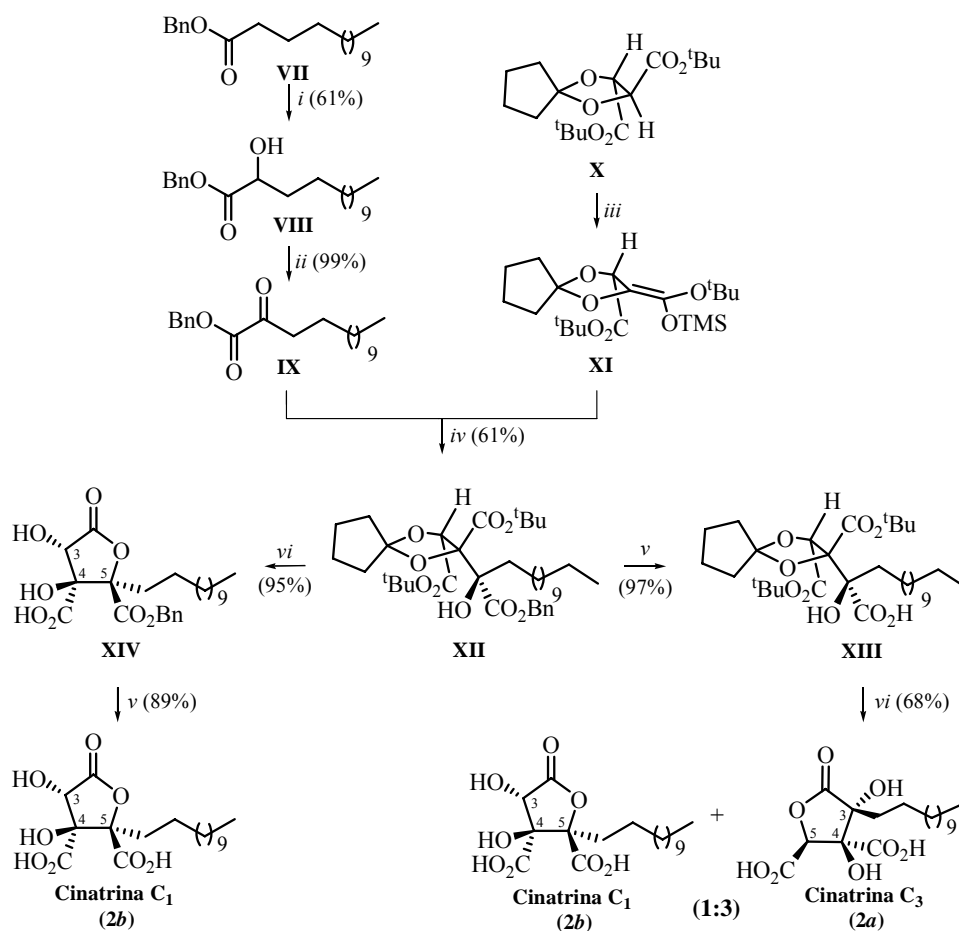
La etapa clave en dicha síntesis consiste en la reacción aldólica estereoselectiva mediada por titanio del silil enol éter **XI**, generado a partir del acetal del tartrato **X**, y el cetoéster **IX**, preparado a partir del éster del bencilo del ácido mirístico (**VII**), mediante la cual se obtiene el aldol **XII**. Este compuesto presenta todos los elementos estructurales del secoácido precursor de las

⁴⁹ Tanaka, K.; Itazaki, H.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 50-55. No existen datos bibliográficos de la actividad inhibitoria frente a la enzima PLA₂ de los compuestos racémicos.

⁵⁰ También se ha descrito una síntesis total de la Cinatrina B. Ver: Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4392-4398.

⁵¹ Para la primera síntesis total enantioselectiva descrita de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) ver: Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794.

Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), y además posee los grupos carboxiácidos de las posiciones C2 y C4 protegidos con grupos protectores ortogonales (^tBu y Bn, respectivamente).



Clave: *i*) KHMDS, 2-fenilsulfoniloxaziridina, THF, -78 °C; *ii*) SOCl₂, Et₃N; *iii*) LiHMDS, TMSCl, THF, -78 °C; *iv*) Ti(O-*i*Pr)₃, CH₂Cl₂, -78 °C, *v*) H₂, 10% Pd/C, EtOH; *vi*) CH₂Cl₂:TFA:H₂O (20:10:1)

Esquema 2.5. Síntesis total enantioselectiva de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) desarrollada por el Grupo del Dr. Evans.⁵¹

La desprotección selectiva del grupo carboxiácido presente en la posición C4 del aldol **XII** con H₂ conduce al monoácido **XIII**. La desprotección en medio ácido de los hidroxilos protegidos como acetal cíclico de las posiciones C2 y C3 de este intermedio conduce a una mezcla de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) en proporción 3:1, respectivamente, de la cual la Cinatrina C₃ (**2a**) fue aislada mediante cristalización (MeOH/H₂O). La obtención de la Cinatrina C₁ (**2b**) en esta reacción implica la formación de un secoácido intermedio, y que por lo tanto la velocidad de la reacción de hidrólisis de los ésteres *terc*-butílicos de las posiciones C2 y C3 del intermedio **XIII** no es mucho menor que la velocidad de la reacción de hidrólisis del acetal cíclico.

Por otra parte, la desprotección selectiva en medio ácido de los hidroxilos protegidos como acetal cíclico de las posiciones C2 y C3 y de los ésteres *terc*-butílicos de las posiciones C2 y C3 del aldol **XII** conduce al intermedio cíclico **XIV** (Esquema 2.5). La posterior desprotección del éster bencílico de la posición C5 de dicho intermedio genera, exclusivamente, la Cinatrina C₁ (**2b**). En este caso, se evita la formación de un secoácido intermedio.

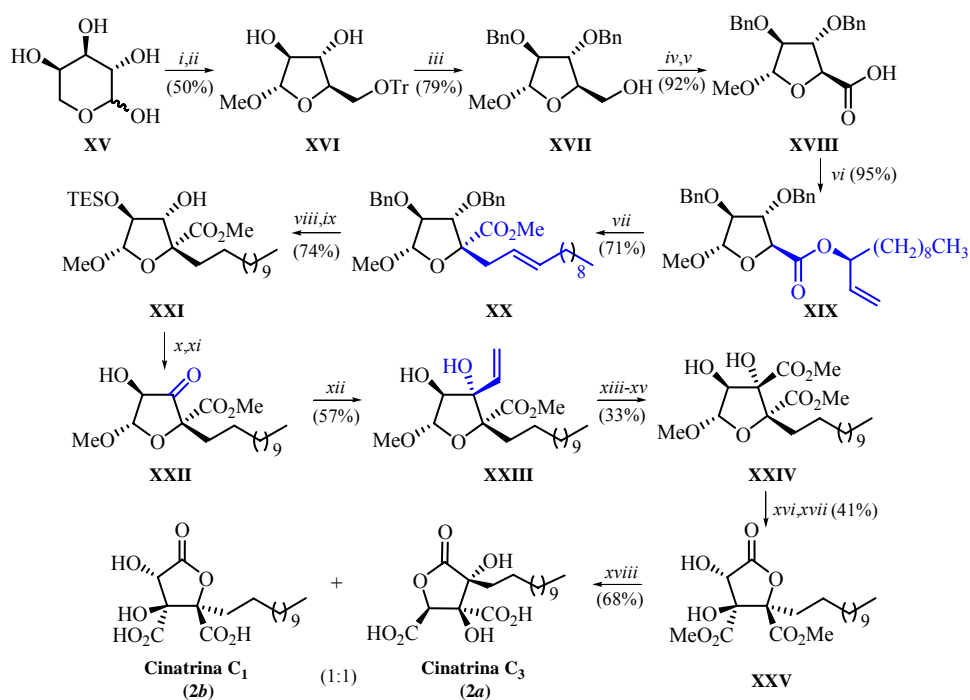
La síntesis total comentada de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) es convergente, de tan solo 5 etapas (para cada compuesto natural), y con un rendimiento global de 24% (para la Cinatrina C₃) y 31% (para la Cinatrina C₁).

La segunda síntesis total enantioselectiva descrita hasta la fecha para las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) fue desarrollada por el grupo del Dr. Rizzacasa⁵² en 2003. Las etapas claves de esta síntesis son (Esquema 2.6):⁵³ 1) la transposición de Claisen-Ireland del éster **XIX** para dar lugar al intermedio **XX**, con lo que se

⁵² Para la segunda síntesis total de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) ver: Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572-3577.

⁵³ En el esquema, se indican en color azul las etapas clave de la síntesis.

introduce la cadena lateral y se genera estereoselectivamente el centro estereogénico cuaternario presente en la futura posición C3 de la Cinatrina C₃ (**2a**);⁵⁴ y 2) la adición controlada por quelación de un reactivo organometálico a la α -hidroxicetona **XXII** en presencia de un éster, con lo que se genera el futuro centro estereogénico cuaternario C4 de la Cinatrina C₃ (**2a**).



Clave: *i*) MeOH, HCl; *ii*) TrCl, pyr, DMAP, DMF; *iii*) NaH, BnBr, AcOH (80%); *iv*) Dess-Martin; *v*) Ag₂O, KOH; *vi*) DCC, DMAP, **X**; *vii*) LDA, TMSCl/Et₃N, HMPA/THF -100 °C, NaOH, CH₂N₂; *viii*) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH; *ix*) TESCl, imidazol, DMF; *x*) Dess-Martin, CH₂Cl₂, pyr; *xi*) HF/H₂O/MeCN; *xii*) CH₂=CHMgBr, THF, -78 °C; *xiii*) O₃, Me₂S, CH₂Cl₂/MeOH, -78 °C; *xiv*) NaClO₂/NaH₂PO₄·H₂O; *xv*) CH₂N₂; *xvi*) AcOH (80%)/HCl (10%), 100 °C; *xvii*) I₂/CaCO₃, MeOH/H₂O, 70 °C; *xviii*) NaOH/THF, 40 °C, HCl 2M.

Esquema 2.6. Síntesis total enantioselectiva de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**)

desarrollada por el Grupo del Dr. Rizzacasa.^{52,53}

⁵⁴ El intermedio **XX** ha sido empleado por los mismos autores en la síntesis de la Cinatrina B, y se ha sintetizado a partir de la D-arabinosa (**XV**). Ver: Referencia 50.

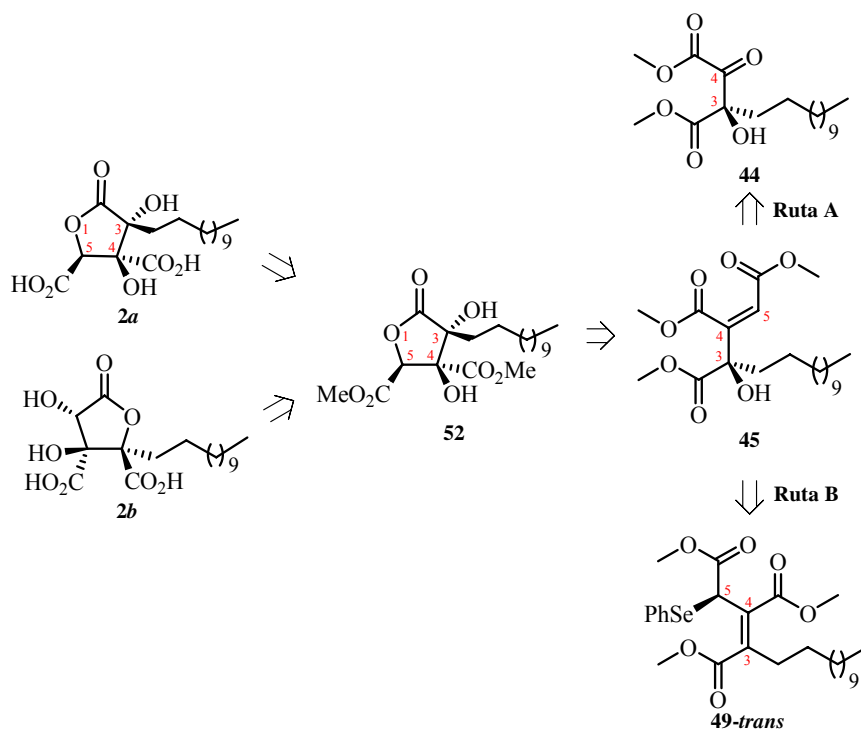
El ácido **XVIII** se prepara mediante la oxidación del alcohol primario presente en el compuesto **XVII**, el cual se sintetiza a partir de la D-arabinosa (**XV**) mediante transformaciones que implican protección de grupos funcionales. La esterificación del ácido **XVIII** con un alcohol alílico quiral genera el éster **XIX**. La transposición de Claisen-Ireland del éster **XIX** da lugar al intermedio **XX** como mezcla de epímeros en el centro cuaternario generado (73:27). La posterior desprotección de los hidroxilos secundarios bencil protegidos del intermedio **XX** y la protección del hidroxilo menos impedido del diol generado conducen al intermedio **XXI**. La oxidación del hidroxilo libre de dicho intermedio y la posterior desprotección del hidroxilo silil protegido conducen a la α -hidroxicetona **XXII**. La adición de bromuro de vinil magnesio a la α -hidroxicetona **XXII** genera el diol **XXIII** con una estereoselectividad moderada (1.6:1) debido, posiblemente, a la acidez del protón en posición contigua a la cetona y la consiguiente inestabilidad configuracional de dicho centro. La posterior reacción de ozonólisis oxidante del doble enlace introducido en el intermedio **XXIII** conduce al diéster **XXIV**. La oxidación del metoxilo del acetal mixto presente en dicho compuesto genera el dimetil éster de la Cinatrina C₁ (**XXV**).

La síntesis expuesta es una síntesis lineal, consta de 18 etapas, y tiene un rendimiento global de 0.95%.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

2.II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo del presente capítulo consiste en la síntesis total del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**), y de los productos naturales Cinatrina C₃ (**2a**) y Cinatrina C₁ (**2b**). El esquema retrosintético a emplear es (Esquema 2.1):¹



Esquema 2.1. Esquema retrosintético propuesto para la síntesis del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**), y de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).¹

Las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) se prepararán mediante la hidrólisis básica de los ésteres de metilo de las posiciones C4 y C5 del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**)² y posterior lactonización en medio ácido del triácido intermedio.³

¹ En cada compuesto del esquema se indica la posición de la Cinatrina C₃ (**2a**) de la cual será precursora la posición indicada.

El dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) se preparará mediante una reacción de dihidroxilación completamente estereoselectiva del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del alcohol alílico **45**, mediante la cual se introducirán los dos grupos hidroxilo presentes en las posiciones O1 y C4 del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) con la estereoquímica adecuada. La preparación del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) representa la primera síntesis total de dicho compuesto descrita hasta la fecha.⁴

La elaboración de la *Cabeza Polar* del alcohol alílico **45**⁵ se puede llevar a cabo mediante dos estrategias alternativas: 1) primero introducir el alcohol terciario presente en la posición C4 y posteriormente construir la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica presente en el compuesto **45**; o bien invertir el orden de la secuencia, es decir 2) primero preparar la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica y posteriormente introducir el alcohol terciario en la posición C4. Teniendo en cuenta estas dos estrategias, se propusieron dos esquemas retrosintéticos para la preparación del alcohol alílico **45**: la **Ruta A** y la **Ruta B**.

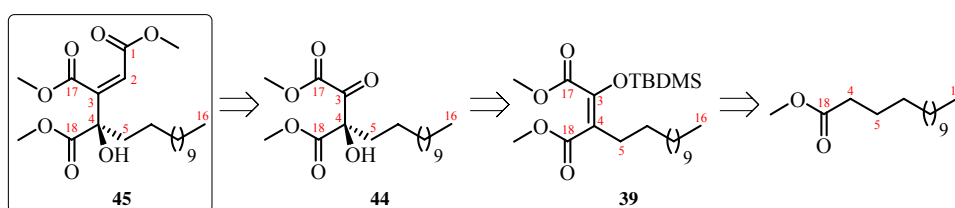
² Distinguiremos dos elementos básicos dentro de la estructura tanto de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) como en la del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**): la *Cabeza Polar*, que comprende el anillo de butirolactona (carbonos C2-C5), los grupos carboxilos de las posiciones C4 y C5, así como los hidroxilos en las posiciones C3 y C4; y la *Cadena Lateral*, que engloba los carbonos de la cadena alquílica sobre la posición C3 (carbonos C6-C17). Ver: Nomenclatura y Numeración.

³ Este método ha sido empleado para la preparación de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) a partir del dimetil éster de la Cinatrina C₁. Ver: Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572-3577.

⁴ Se ha descrito la preparación del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) a partir del compuesto natural Cinatrina C₃ (**2a**). Dicha transformación se realizó con el objeto de llevar a cabo la elucidación estructural de la Cinatrina C₃ (**2a**) mediante correlación química con su dimetil éster derivado. Ver: Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-50.

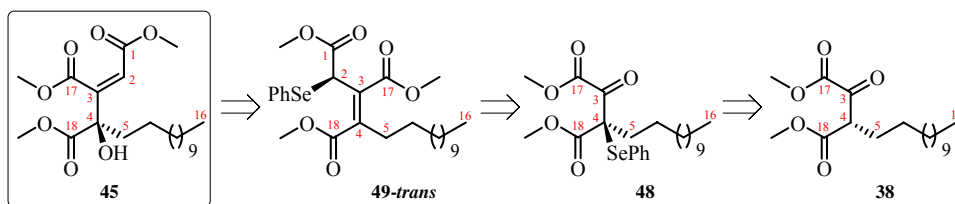
⁵ Distinguiremos dos elementos básicos en la estructura del alcohol alílico **45**: la *Cabeza Polar*, que comprende la funcionalidad 1,2,3-propentricarboxílica (carbonos C2-C4 y ésteres de metilo sobre las posiciones C2, C3 y C4) y el OH terciario en la posición C4, y la *Cadena Lateral*, que engloba los carbonos de la cadena alquílica sobre la posición C4 (carbonos C5-C16). Ver: Nomenclatura y Numeración.

Empleando la **Ruta A** (Esquema 2.2), el alcohol alílico **45** se preparará a partir del intermedio α -hidroxicetona **44**, el cual posee el hidroxilo terciario de la futura posición C4, empleando como etapa clave una reacción de Wittig. A su vez, la α -hidroxicetona **44** se preparará a partir del silil enol éter **39**, mediante una secuencia que implica una reacción de epoxidación del doble enlace presente en dicho compuesto y la posterior reacción de apertura intramolecular completamente regioselectiva del epóxido generado. Por último, el silil enol éter **39** se preparará mediante una secuencia que implica la reacción de condensación en la posición C2 del compuesto comercial miristato de metilo y oxalato de dimetilo, y la posterior enolización estereoselectiva del cetoéster intermedio **38** generado.



Esquema 2.2. Esquema retrosintético del alcohol alílico **45** mediante la **Ruta A**.

Mediante la **Ruta B** (Esquema 2.3), el alcohol alílico **45** se preparará mediante la reacción de oxidación del selenoderivado alílico **49-trans**. A su vez, este compuesto se preparará a partir del cetoéster **48**, empleando como etapa clave una reacción de Wittig en la que se produce una migración 1,3 del grupo fenil selenio. El selenoderivado **48** se preparará mediante la reacción de alquilación del cetoéster **38**, intermedio común de las **Rutas A y B**, con una fuente de fenilselenio.



Esquema 2.3. Esquema retrosintético del alcohol alílico **45** mediante la **Ruta B**.

PLAN DE TRABAJO

Ya que el objetivo del presente capítulo consiste en la síntesis total de las Cinatrinas C₃ (**2a**), C₁ (**2b**) y del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**), el desarrollo del esquema retrosintético presentado en el Esquema 2.1 de Objetivos lleva implícito un detallado plan de trabajo que consiste en la preparación concatenada de cada uno de los compuestos indicados en el orden señalado en dicho esquema:

- (a) Preparación de la *Cabeza Polar* del alcohol alílico **45**.
- (b) Preparación del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**).
- (c) Preparación de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).

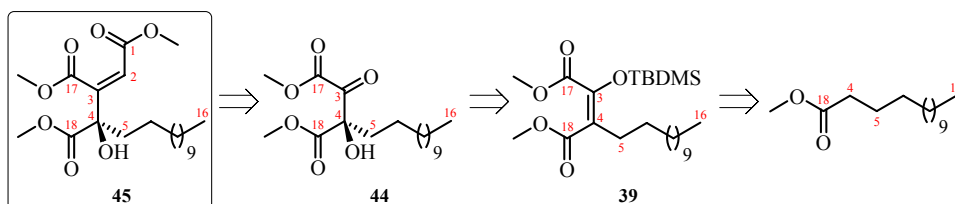
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1. PREPARACIÓN DE LA CABEZA POLAR DEL ALCOHOL ALÍLICO 45

La preparación de la *Cabeza Polar* presente en el alcohol alílico **45** se puede llevar a cabo mediante dos rutas sintéticas alternativas, **Ruta A** y **Ruta B**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 2.1 de Objetivos). A continuación se detallaran las dos rutas empleadas.

2.1.1. RUTA A; *Secuencia: 1) Introducción del Hidroxilo Terciario en la Posición C4; 2) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico*

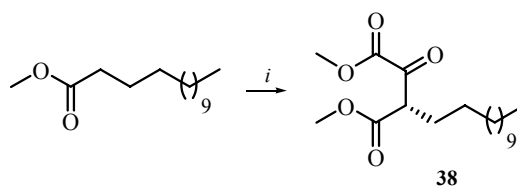


2.1.1.1. Preparación del Silil Enol Éter 39

El silil enol éter **39**¹ se preparó mediante una secuencia de dos etapas a partir del producto comercial miristato de metilo. La primera etapa de la secuencia consistió en la condensación en la posición C2 de miristato de metilo con oxalato de metilo en medio básico (Esquema 2.1). El procedimiento experimental consistió en la adición de ambos compuestos (miristato de metilo y oxalato de metilo) sobre una mezcla de NaH y MeOH en THF. La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O, y la

¹ El silil enol éter **39** se representará como el isómero *E* del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C2-C3 para ilustrar que todos los datos analíticos de los que disponemos parecen indicar que se trata de un solo isómero aunque, como veremos posteriormente, no se ha podido determinar la geometría de dicho doble enlace.

mezcla se acidificó con una disolución acuosa de HCl (10%).² La posterior extracción y purificación del producto mediante cromatografía en columna condujo al α -cetoéster **38**³ con un rendimiento de 64%.⁴



Clave: i) Oxalato de dimetilo, NaH, THF, MeOH

Esquema 2.1. Preparación del α -cetoéster **38**.

La segunda etapa de la secuencia consistió en la reacción del α -cetoéster **38** con TBDMSOTf⁵ (Esquema 2.2). El procedimiento experimental consistió en la adición de un ligero exceso (1.2 equivalentes) de TBDMSOTf sobre una disolución del α -cetoéster **38** y Et₃N en CH₂Cl₂, previamente enfriada a 0°C.⁶ Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, y tras purificar el producto por columna cromatográfica, se obtuvo el enol silil éter **39** como un único isómero, con un rendimiento de 73%.⁷

² Para la preparación de α -cetoésteres empleando este procedimiento experimental ver: Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676-4684.

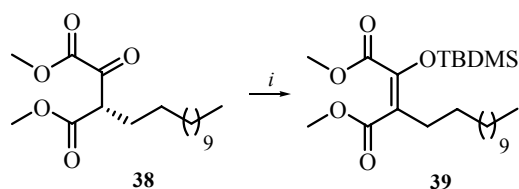
³ El α -cetoéster **38** se empleará también como producto de partida para la preparación del alcohol alílico **45** mediante la **Ruta B**.

⁴ Para la preparación y elucidación estructural del α -cetoéster **38** ver: Adickes, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1944**, 41-44. Los datos espectroscópicos obtenidos para el α -cetoéster **38** coinciden con los descritos en la publicación para dicho compuesto.

⁵ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91.

⁶ Para la preparación de enol silil éteres a partir de α -cetoésteres empleando este procedimiento experimental ver: Dalla, V.; Catteau, J. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6497-6510.

⁷ Para el empleo del grupo TBDMS como grupo protector ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-196; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216.



Clave: *i*) TBDMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 2.2. Preparación del silil enol éter **39**.

La asignación estructural del enol silil éter **39** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, los dos singletes situados a 0.94 y 0.17 ppm se asignaron a los protones de los grupos Me y *terc*-Bu, respectivamente, pertenecientes al grupo protector TBDMS, mientras que los dos singletes observados a 3.79 y 3.71 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3. En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 182.3 y 118.2 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos cuaternarios C-2 y C-3, respectivamente,⁸ mientras que las señales observadas a 168.6 y 165.8 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de las posiciones C2 y C3.

*El hecho de observar en el espectro de ¹H-RMN sólo dos singletes asignables a protones de metoxilo de éster y dos singletes asignables a los protones de los grupos Me y *terc*-Bu del grupo protector TBDMS, y en el espectro de ¹³C-RMN sólo dos señales asignables a los carbonos olefinicos C-2 y C-3 y dos señales asignables para los carbonos carbonílicos de los ésteres en las posiciones C2 y C3, sugiere la formación de un solo estereoisómero del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C2-C3 del silil enol éter **39**.*

⁸ En base a que ninguna de las dos señales se observan en el experimento DEPT, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 118.2 ppm y la asignada a los protones H-4.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 442 coincide con el peso molecular del silil enol éter **39**, mientras que los picos situados a m/z 411(M^+ -31) y 385 (M^+ -57) se asignaron a las pérdidas de OMe y *tert*-Bu,⁹ respectivamente.

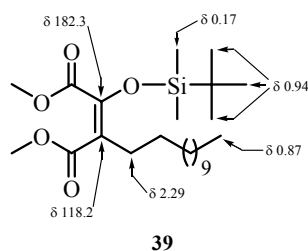


Figura 2.1. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el silil enol éter **39**.

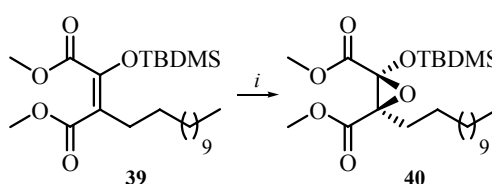
Con el objeto de determinar la geometría del doble enlace tetrasustituído generado entre las posiciones C2-C3 del silil enol éter **39**, llevamos a cabo experimentos nOe tanto mono como bidimensionales, los cuales no aportaron datos concluyentes que nos permitieran llevar a cabo dicha asignación.¹⁰ *No obstante, el hecho experimental de que en la reacción de preparación del silil enol éter 39 se forme un único estereoisómero del doble enlace entre las posiciones C2-C3 es fundamental de cara a la posible preparación tanto del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (52) como de las Cinatrinas C₃ (2a) y C₁ (2b) enantioméricamente puros mediante esta ruta.*

⁹ En espectrometría de masas (IE), la pérdida de 57 unidades de masa, asignada al fragmento *tert*-Bu, es característica del grupo protector TBDMS, y se observa en todos los compuestos que, en adelante, presenten dicho grupo protector.

¹⁰ Se ha descrito un caso similar para el compuesto 2-etoxicarbonil-1-metoxicarbonil-1-trimetilsililoxi-1-propeno, análogo estructural del compuesto **39**. Ver: Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; Okonya, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2458-2465. Según los autores de la publicación, no fue posible la determinación de la geometría del doble enlace presente en este compuesto mediante experimentos nOe (de hecho, los autores comentan que en la reacción de formación de dicho compuesto se obtiene una mezcla equimolecular de los isómeros *E* y *Z*, sin que se aporte ningún dato espectroscópico que apoye dicha asignación).

2.1.1.2. Preparación de la α -Hidroxicetona **44**

La preparación de la α -hidroxicetona **44** se llevó a cabo mediante una secuencia de dos pasos, de los cuales la primera etapa consistió en la reacción de epoxidación¹¹ del enol silil éter **39** con *m*-CPBA¹² (Esquema 2.3). El procedimiento experimental consistió en adicionar *m*-CPBA sobre una disolución del enol silil éter **39** en CH₂Cl₂.¹³ Tras 5 días de agitación a temperatura ambiente, y después de purificar el producto mediante columna cromatográfica, se obtuvo el epóxido **40** como un único estereoisómero con un rendimiento cuantitativo.



Clave: *i*) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 2.3. Preparación del epóxido **40**.

La asignación estructural del epóxido **40** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, los singletes observados a 3.76 y 3.75 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres en las posiciones C2 y C3, mientras que los singletes situados a 0.91, 0.20 y 0.15 ppm se asignaron a los protones del grupo *terc*-Bu y a los protones de los dos metilos diastereotópicos, respectivamente, pertenecientes al grupo protector TBDMS. Los multipletes centrados a 2.07 y 1.78 ppm se asignaron a los dos protones diastereotópicos H-4. En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 82.0 y

¹¹ Para la reacción de epoxidación ver: a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1051-1054; b) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991. Volumen 7, pp. 357-387.

¹² Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

¹³ Para la epoxidación de enol silil éteres con *m*-CPBA ver: a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599-1602; b) Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

68.0 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-2 y C-3, respectivamente,¹⁴ mientras que las señales observadas a 168.1 y 166.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres en las posiciones C2 y C3.

*Al igual que ocurría en el caso del silil enol éter 39, el hecho de observar en el espectro de ¹H-RMN sólo dos singletes asignables a protones de metoxilos de éster y dos singletes asignables a un solo grupo protector TBDMS, y en el espectro de ¹³C-RMN sólo dos señales asignables a carbonos carbonílicos de éster y dos señales asignables a los carbonos cuaternarios C-2 y C-3, sugiere la formación de un solo estereoisómero del epóxido 40, aunque la configuración relativa de los centros estereogénicos C2 y C3 no se pudo determinar.*¹⁵

En el espectro de masas, el pico observado a *m/z* 458 coincide con el peso molecular del epóxido 40, mientras que los picos observados a *m/z* 427(*M*⁺-31) y 401(*M*⁺-57) se asignaron a las pérdidas de OMe y *tert*-Bu, respectivamente.

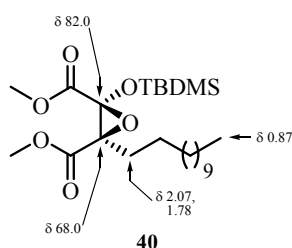


Figura 2.2. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el epóxido 40.

El hecho experimental de obtener un único estereoisómero del epóxido 40 en esta reacción sugiere que la asignación inicial de que el silil enol éter 39 de partida presentaba una única geometría en el doble enlace tetrasustituído entre

¹⁴ En base a que ninguna de las dos señales se observan en el experimento DEPT, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 68.0 ppm y la asignada a los protones H-4.

¹⁵ Los experimentos nOe tanto mono como bidimensionales realizados para tal fin no aportaron datos concluyentes que permitieran asignar dicha configuración.

las posiciones C2-C3 es adecuada. Al igual que ocurría en el caso del silil enol éter **39**, la obtención de un solo estereoisómero del epóxido **40** es fundamental para poder llevar a cabo la preparación del alcohol alílico **45** enantioméricamente puro. Esto sería posible empleando una reacción de epoxidación asimétrica del enol silil éter **39**,¹⁶ lo cual nos permitiría obtener cualquiera de los dos enantiómeros de la α -hidroxicetona **44** mediante la apertura regioespecífica del enantiómero adecuado del epóxido **40** y, a partir de ellos, cualquiera de los dos enantiómeros del alcohol alílico **45**.

El resultado obtenido en esta reacción es referible a los antecedentes de epoxidación de ésteres 1-sililoxi α,β -insaturados descritos en la literatura.¹⁷ Este tipo de reacción es un método muy empleado en síntesis orgánica para la introducción de un hidroxilo en posición α al grupo carbonilo de cetonas, aunque en este caso el epóxido intermedio no es normalmente aislable.¹⁸ La epoxidación inicial del silil enol éter se puede llevar a cabo empleando como oxidantes, entre otros, *m*-CPBA,¹⁹ 2-sulfoniloxaziridinas²⁰ o el complejo HOF·CH₃CN.²¹

¹⁶ La reacción de epoxidación asimétrica de enol silil éteres se puede llevar a cabo mediante el empleo tanto de auxiliares como de catalizadores quirales, con lo que se pueden obtener compuestos α -hidroxicarbonílicos enantioméricamente puros. Esto solo es posible cuando el hidroxilo generado en la reacción es terciario. Cuando es secundario, la acidez del protón en posición α al grupo carbonilo facilita la racemización de dicha posición. Para el empleo de auxiliares quirales en esta reacción ver: Walkup, R. D.; Obeyesekere, N. U. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 920-923; Para el empleo de catalizadores quirales ver: Zhu, Y.; Tu, Y.; Yu, H.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819-7822.

¹⁷ Para la reacción de epoxidación de ésteres 1-sililoxi α,β -insaturados ver: a) Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450; b) Lowinger, T. B.; Chu, J.; Spence, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8383-8386.

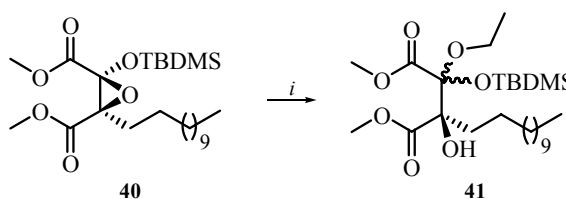
¹⁸ Para el aislamiento y caracterización de los sililoxiepóxidos derivados de cetonas ver: a) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 954-955; b) Paquette, L. A.; Lin, H.-S.; Gallucci, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1363-1366.

¹⁹ Para la epoxidación de enol silil éteres con *m*-CPBA ver: Referencia 11.

²⁰ Para la epoxidación de silil enol éteres con 2-sulfoniloxaziridinas ver: Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 954-955.

²¹ Para la epoxidación de silil enol éteres con el complejo HOF·CH₃CN ver: Dayan, S.; Bareket, Y.; Rozen, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3657-3664.

La segunda etapa de la secuencia mencionada para la preparación de la α -hidroxicetona **44** consistió en la apertura regioselectiva del epóxido **40**.²² Para ello se ensayaron diferentes condiciones de desprotección del grupo TBDMS.²³ En primer lugar, tratamos el epóxido **40** con medio ácido. El procedimiento experimental consistió en agitar una disolución del epóxido **40** en una disolución de HCl en EtOH (1%) a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. La posterior purificación del producto mediante cromatografía en columna condujo al acetal mixto **41**, como un único diastereoisómero,²⁴ con un rendimiento del 53% (Esquema 2.4).²⁵



Clave: i) HCl 1%, EtOH, t.a.

Esquema 2.4. Ensayo de apertura del epóxido **40** con HCl/EtOH.

La asignación estructural del acetal mixto **41** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, tanto los multipletes centrados a 3.64 y 3.38 ppm como el triplete situado a 1.16 ppm ($J = 6.8$ Hz) se

²² Para la preparación de α -hidroxicetoésteres mediante la apertura regioselectiva de 1-metoxicarbonil-1-*tert*-butildimetilsiloxiepóxidos ver: Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

²³ Para condiciones de desprotección del grupo TBDMS ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 196-211; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216.

²⁴ En base al número de señales observadas en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN. La configuración relativa de los centros C2 y C3 del acetal mixto **41** no se pudo determinar.

²⁵ Para una reactividad referible de 1-metoxicarbonil-1-*tert*-butildimetilsiloxiepóxidos con Dowex 50 H⁺ ver: Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

asignaron a los protones del grupo etoxilo introducido en la posición C2.²⁶ El singlete observado a 3.49 ppm se asignó al protón del hidroxilo terciario en la posición C3. Los singletes situados a 3.76 y 3.74 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3, mientras que los multipletes centrados a 2.04 y 1.81 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos H-4. Los singletes observados a 0.92, 0.22 y 0.09 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 173.7 y 169.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de las posiciones C2 y C3. La señal observada a 101.5 ppm se asignó al carbono acetálico C-2, mientras que la señal observada a 82.9 ppm se asignó al carbono cuaternario C-3, que soporta el hidroxilo terciario.²⁷ En el espectro de masas, el pico observado a *m/z* 504 coincide con el peso molecular del acetal mixto **41**. Los picos observados a *m/z* 459 (*M*⁺-46) y 373(*M*⁺-131) se asignaron a las pérdidas de EtOH y TBDMSO, respectivamente.

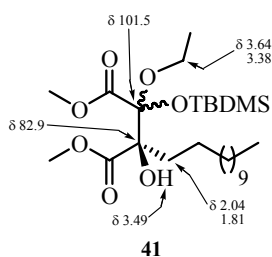


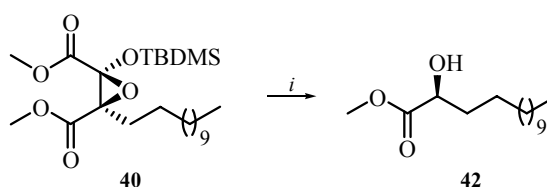
Figura 2.3. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el acetal mixto **41**.

²⁶ Los multipletes observados a 3.64 y 3.38 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos del -CH₂- del grupo etoxilo en la posición C2 del acetal mixto **41**.

²⁷ En base a que ninguna de las dos señales se observan en el experimento DEPT, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 82.9 ppm y la asignada a los protones H-4.

La formación del acetal mixto **41** en estas condiciones de reacción se debe, posiblemente, a la formación de un carbocatión neopentílico intermedio sobre la posición C2 del epóxido **40**, estabilizado por los átomos de oxígeno y de silicio del grupo TBDMSO en dicha posición.²⁸

En segundo lugar, tratamos el epóxido **40** con $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ ²⁹ (Esquema 2.5). El procedimiento experimental consistió en la adición de $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ sobre una disolución del epóxido **40** en THF a 0 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos, después de los cuales se adicionó una disolución acuosa de HCl (10%). Tras extracción de la mezcla con AcOEt y eliminación del disolvente a presión reducida, el producto se purificó mediante columna cromatográfica, obteniéndose (*rac*)-2-hidroximiristato de metilo (**42**) con un rendimiento de 50%.



Clave: *i*) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, 0 °C.

Esquema 2.5. Ensayo de apertura del epóxido **40** con $n\text{-Bu}_4\text{NF}$.

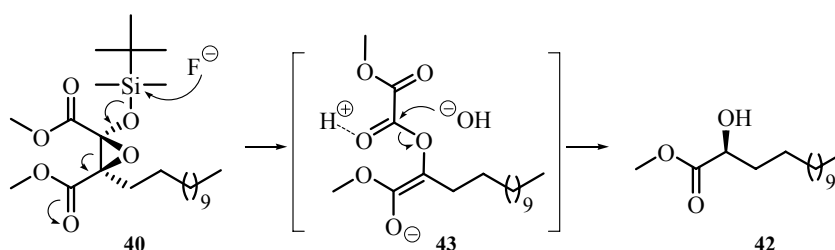
Los datos espectroscópicos obtenidos para el alcohol **42** coinciden con los descritos en la literatura para dicho compuesto.³⁰

²⁸ Para la estabilidad de carbocationes ver: a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 218-227; b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Synthesis*; Plenum Press: New York, 1990. Volumen A, pp. 270-284. Para la estabilización de carbocationes por el efecto β del silicio ver: c) Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2677-2689.

²⁹ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 358-361.

³⁰ El 2-hidroximiristato de metilo (**42**) ha sido preparado a partir del ácido mirístico empleando catálisis enzimática. Ver: Adam, W.; Boland, W.; Hartmann-Schreier, J.; Humpf, H. U.; Lazarus, M.; Saffert, A.; Saha-Möller, C. R.; Schreier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11044-11048.

La propuesta mecanística para la formación del alcohol **42** implica la apertura del epóxido **40** mediante la ruptura del enlace C2-C3 del anillo de oxirano (Esquema 2.6). El ataque del ión fluoruro sobre el átomo de silicio presente en el epóxido **40** promueve la ruptura del enlace C2-C3 del anillo de oxirano, generándose el éter derivado de oxalato **43**.³¹ La posterior hidrólisis en medio ácido de este intermedio generaría el alcohol **42**.³²



Esquema 2.6. Propuesta mecanística para la formación del 2-hidroximiristato de metilo (**42**).

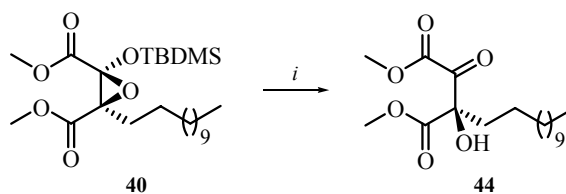
Por último, tratamos el epóxido **40** con el complejo $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$ ³³ (Esquema 2.7). El procedimiento experimental consistió en la adición de dicho complejo sobre una disolución del epóxido **40** en metanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. El *workup* de la reacción consistió en la adición de AcOEt sobre la mezcla de reacción. La disolución resultante se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el

³¹ Para la desprotección del grupo TBDMS con $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ ver: Referencias 23 y 29.

³² No hemos encontrado ningún antecedente en la literatura que describa una reactividad similar a la observada para el epóxido **40** en estas condiciones de reacción. No obstante, si se ha descrito la formación de un compuesto muy polar cuando se lleva a cabo el tratamiento de 1-metoxicarbonil-1-*terc*-butildimetilsiloxiepóxidos con $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, el cual no se aísla de la reacción. Dicho compuesto debe ser una sal de amonio intermedia. Ver: Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

³³ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 187-190.

disolvente a presión reducida, obteniéndose el α -hidroxicetoéster deseado **44**, el cual se utilizó en el siguiente paso sintético sin purificar.³⁴



Clave: *i*) Et₃N·(HF)₃, MeOH, t.a.

Esquema 2.7. Preparación del α -hidroxicetoéster **44**.

La asignación estructural del α -hidroxicetoéster **44** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, los singletes observados a 3.87 y 3.84 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3, mientras que el multiplete observado a 1.95 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-4. El singlete ancho observado a 1.24 ppm, que integra para 20 protones, se asignó a los protones de las posiciones C5-C15. En cuanto al espectro de masas, el pico observado a *m/z* 345 coincide con el peso molecular del α -hidroxicetoéster **44** más una unidad de masa. El pico observado a *m/z* 313(M⁺-31) se asignó a la pérdida de MeOH.

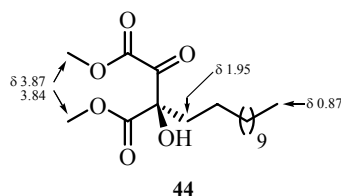
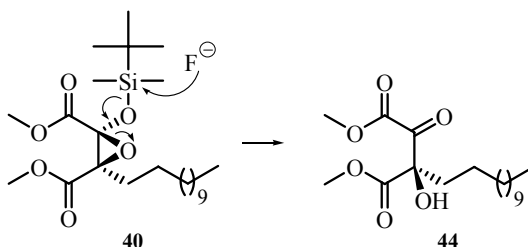


Figura 2.4. Relación de señales significativas de RMN de ¹H para el α -hidroxicetoéster **44**.

³⁴ Debido a su posible descarboxilación, de acuerdo con la reactividad descrita para compuestos 1,3-dicarboxílicos y 2-hidroxiésteres. Ver: a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 808-811, 1346; b) Barton, D.; Ollis, W. D. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1979. Volumen 2, pp. 808-811.

La propuesta mecanística para la formación del α -hidroxicetoéster **44** consiste en la apertura regioselectiva en la posición C2 del epóxido **40** mediante la ruptura del enlace C2-O del anillo de oxirano, promovida por el ataque de ión fluoruro sobre el átomo de silicio (Esquema 2.8).³⁵



Esquema 2.8. Propuesta mecanística para la formación del α -hidroxicetoéster **44**.

El mayor grado de disociación que presenta el ión F^- en el reactivo $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ frente al que presenta en el complejo $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$ podría ser la razón de la diferente reactividad encontrada entre ambos reactivos frente al epóxido **40**.³⁶

2.1.1.3. Preparación del Alcohol Alílico **45**

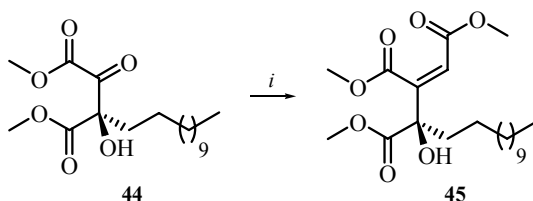
El procedimiento experimental empleado para la preparación del alcohol alílico **45** consistió en la adición del iluro estabilizado [(metoxicarbonil)metileno] trifenilfosforano (**47**)³⁷ sobre una disolución de la α -hidroxicetona **44** en CH_2Cl_2 (Esquema 2.9). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 48

³⁵ Para una reactividad referible de 1-metoxicarbonil-1-*tert*-butildimetilsiloxiepóxidos con $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$ ver: Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

³⁶ Para la reactividad del ión F^- en función de su grado de disociación ver: a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 438-445; b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Plenum Press: New York, 1990. Volumen A, pp. 284-290.

³⁷ La preparación del iluro **47** se describe en la parte experimental de la presente memoria, y en: a) Villa, M. J.; Warren, S. J. *Chem. Soc. P. T. 1* **1994**, *12*, 1569-1572; b) Werkhoven, T. M.; Nisper, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *11*, 2909-2914.

horas, y de purificar el producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el alcohol alílico **45** con un rendimiento de 48%.³⁸



Clave: *i*) [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (**47**), CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 2.9. Preparación del alcohol alílico **45** a partir del α-hidroxicetoéster **44**.

La asignación estructural del alcohol alílico **45** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda ancha observada a 3494 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace O-H del grupo hidroxilo en la posición C4.

En el espectro de ¹H-RMN, el singlete observado a 6.26 ppm se asignó al protón olefínico H-2 del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3. La asignación de la configuración *Z*³⁹ para dicho doble enlace, generado en la reacción de Wittig, se llevó a cabo mediante la comparación del valor de desplazamiento químico observado para la señal asignada al protón olefínico H-2 (6.26 ppm) con los valores calculados para dicho protón olefínico en las dos geometrías posibles, *E* y *Z*, del doble enlace.⁴⁰ Los singletes observados a 3.80 y

³⁸ Este rendimiento está calculado a partir del epóxido **40**, es decir, engloba dos etapas: la apertura del epóxido **40** con Et₃N·(HF)₃ y la posterior reacción de Wittig del cetoéster generado con [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (**47**).

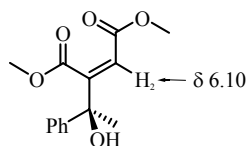
³⁹ Los experimentos nOe realizados para tal fin no aportaron datos concluyentes que nos permitieran asignar dicha configuración. La geometría asignada *Z* coincide con la geometría mayoritaria esperable para los dobles enlaces generados en la reacción de Wittig cuando se emplean este tipo de iluros estabilizados, y está de acuerdo con la esteoquímica observada en el dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**), preparado mediante una reacción de dihidroxilación del alcohol alílico **45** con OsO₄. Para una revisión acerca de la reacción de Wittig ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

⁴⁰ La simulación de los espectros de ¹H-RMN de los dos isómeros *E* y *Z* del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del alcohol alílico **45** se realizó empleando el

3.71 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4.⁴¹ El singlete observado a 3.67 ppm se asignó al protón del hidroxilo terciario en C4,⁴² mientras que el multiplete situado a 1.91 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-5.⁴³

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 173.0, 166.8 y 164.9 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4, mientras que las señales centradas a 151.0 y 120.3 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-2 y C-3, respectivamente.⁴⁴ La señal observada a 77.7 ppm se asignó al carbono cuaternario C-4.⁴⁵ En el espectro de masas, el pico observado a *m/z* 401 se corresponde con el peso molecular del alcohol alílico **45** más una unidad de masa. Los picos observados a *m/z* 383 (*M*⁺-17) 369 (*M*⁺-31) se asignaron a las pérdidas de OH y OMe, respectivamente.

programa informático *ChemDraw Ultra*; CambridgeSoft Corp., versión 9.0. Los valores calculados para el protón olefínico H-2 en función de la configuración de dicho doble enlace son: *E*: 7.02 ppm; *Z*: 6.38 ppm. Para un ejemplo bibliográfico del desplazamiento de protones de maleato (*cis*) ver: Harrowven, D. C.; Poon, H. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1389-1398.



⁴¹ El singlete situado a 3.80 ppm integra para seis protones, es decir, para dos ésteres de metilo.

⁴² En base a que en el experimento HSQC no se observa ningún pico de cruce que involucre a dicha señal.

⁴³ No se observa señal de nOe entre los protones H-2 y H-5, ni entre los protones H-2 y H-6. Este hecho sugiere que el compuesto **45** posee una conformación *s-trans* en torno al enlace C3-C4.

⁴⁴ En base a: 1) En el experimento ¹³C-DEPT se observa una señal situada a 151.0 ppm, mientras que no se observa una señal centrada a 120.3 ppm. De este hecho se deduce que la señal observada en el espectro de ¹³C-RMN a 120.3 ppm corresponde a un carbono cuaternario; 2) En el espectro de HSQC se observa un pico de cruce entre la señal situada a 151.0 ppm y la asignada al protón H-2 (6.26 ppm); 3) En el espectro HMBC se observa un pico de cruce entre la señal situada a 120.3 ppm y la señal asignada al protón H-2 (6.26 ppm).

⁴⁵ En base a que dicha señal no se observa en el experimento ¹³C-DEPT, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre dicha señal y la asignada a los protones H-5.

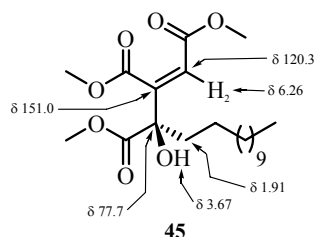


Figura 2.5. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el alcohol alílico **45**.

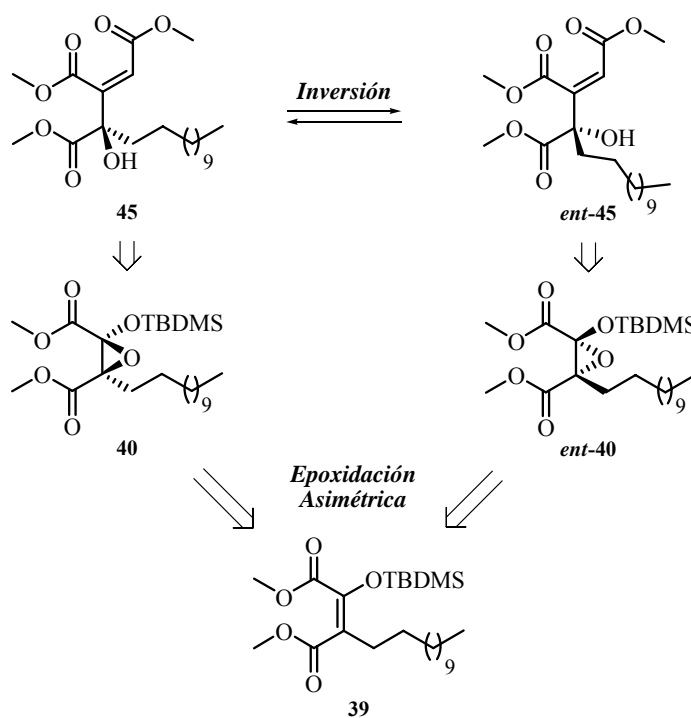
El alcohol alílico **45** es el precursor de todos los carbonos presentes en las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**), es decir, posee tres ésteres de metilo en las posiciones C_2 , C_3 y C_4 , precursores de los grupos carboxilos presentes en las posiciones C_2 , C_4 y C_5 de la Cinatrinas C_3 y C_1 , así como una cadena alifática de longitud adecuada en la posición C_4 (carbonos C_5 - C_{16}), precursora de la Cadena Lateral presente en la posición C_3 (Cinatrina C_3) o C_5 (Cinatrina C_1) de los mencionados compuestos naturales. Asimismo, presenta un hidroxilo terciario en la posición C_4 , precursor del alcohol terciario presente en la posición C_3 de la Cinatrina C_3 (posición C_5 en la Cinatrina C_1). El doble enlace trisustituído con geometría *Z* presente entre las posiciones C_2 - C_3 del alcohol alílico **45** nos permitirá introducir, como veremos posteriormente, los dos grupos hidroxilos presentes en las posiciones O_1 y C_5 de la Cinatrina C_3 (posiciones O_1 y C_4 en la Cinatrina C_1) con la estereoquímica adecuada.

Mediante el empleo de una reacción de epoxidación asimétrica⁴⁶ del silil enol éter **39** se podría preparar cualquiera de los dos enantiómeros del alcohol alílico **45** (**45** o *ent-45*), a través de un esquema retrosintético enantiodivergente⁴⁷

⁴⁶ Para la reacción de epoxidación asimétrica de silil enol éteres ver: Referencia 16.

⁴⁷ Para la definición del concepto de enantiodivergencia ver: García Ruiz, G. *Síntesis Asimétrica, Enantiodivergente y Reflexiva de Morfinanos Aromáticos e Hidroaromáticos*; Tesis Doctoral, 2001.

(Esquema 2.10). Asimismo, dicho esquema sería reflexivo,⁴⁸ debido a que ambos enantiómeros del alcohol alílico **45** serían interconvertibles entre sí mediante la inversión de la configuración del hidroxilo terciario⁴⁹ presente en la posición C4 de dichos compuestos (Esquema 2.10). Por tanto, a partir de cualquiera de ellos se podría tener acceso a ambos enantiómeros tanto del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) como de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).

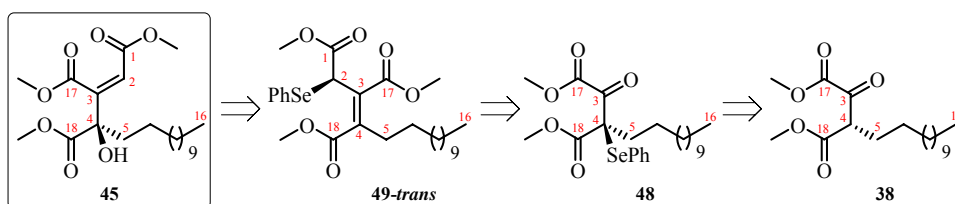


Esquema 2.10. Esquema retrosintético enantiodivergente y reflexivo propuesto para la preparación de ambos enantiómeros del alcohol alílico **45**.

⁴⁸ Para la definición del concepto de reflexibilidad ver: Referencia 47.

⁴⁹ Para la reacción de inversión de la configuración de hidroxilos terciarios ver: a) Shi, Y. -J.; Hughes, D. L.; McNamara, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3609-3611; b) Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538-10539.

2.1.2. RUTA B: Secuencia: 1) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico; 2) Introducción del Hidroxilo Terciario en la Posición C4



2.1.2.1. Preparación del Selenodiéster 48

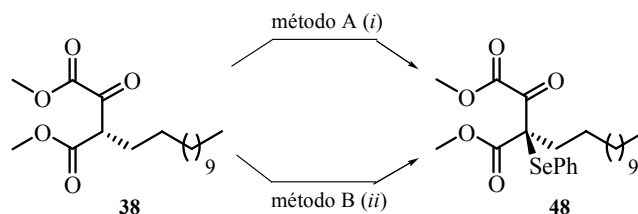
La preparación del 3-selenocetoéster **48** se llevó a cabo mediante dos métodos diferentes, A y B (Esquema 2.11). El procedimiento experimental empleado en el método A consistió en la adición de BrSePh sobre una disolución del enolato de sodio generado a partir de la cetoéster **38**⁵⁰ y NaH en THF a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y tras aislamiento y purificación del producto por cromatografía en columna, se obtuvo el 3-selenocetoéster **48** con un rendimiento del 65%.

El procedimiento experimental empleado en el método B consistió en la adición de morfolina sobre una disolución de BrSePh en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente (Esquema 2.11). Tras 15 minutos de agitación de la mezcla, se adicionó una disolución del α -cetoéster **38** en CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.⁵¹ Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró a vacío y se eliminó el disolvente a presión reducida. Tras

⁵⁰ Para la preparación del cetoéster **38** ver: Capítulo 2, sección 2.1.1.1.

⁵¹ Para la preparación de α -fenilselenil cetoésteres empleando este procedimiento experimental ver: Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16767-16782.

purificación del producto por cromatografía en columna se obtuvo el 3-selenocetoéster **48** con un rendimiento de 60%.



Clave: *i*) NaH, BrSePh, THF, t.a.; *ii*) BrSePh, morfolina, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 2.11. Preparación del 3-selenocetoéster **48**.

La asignación estructural del 3-selenocetoéster **48** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda observada a 3057 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace C=C del anillo aromático perteneciente al sustituyente SePh, mientras que las bandas situadas a 1736 y 1713 cm⁻¹ se asignaron a la tensión del enlace C=O de los grupos carbonilos de los ésteres y de la cetona, respectivamente. En el espectro de ¹H-RMN, el multiplete observado a 7.36 ppm se asignó a los protones aromáticos del grupo PhSe de la posición C3, mientras que los singletes situados a 3.95 y 3.81 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 168.3 y 161.2 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de las posiciones C2 y C3, mientras que la señal observada a 179.6 ppm se asignó al carbono carbonílico C-2 de la cetona. La señal observada a 64.9 ppm se asignó al carbono cuaternario C-3.⁵² Las señales situadas a 137.8, 130.1, 129.3, 129.0 y 124.6 ppm se asignaron a los carbonos aromáticos pertenecientes al grupo SePh situado en la posición C3.

⁵² En base a que dicha señal no se observa en el experimento DEPT.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 484 coincide con el peso molecular del compuesto **48** más una unidad de masa. Los picos observados a m/z 397 ($M^+ - 87$), 365 ($M^+ - 87 - 32$) y 337 ($M^+ - 87 - 32 - 28$) se asignaron a las pérdidas de COCO_2Me , $\text{COCO}_2\text{Me} - \text{MeOH}$, y $\text{COCO}_2\text{Me} - \text{MeOH} - \text{CO}$, respectivamente.

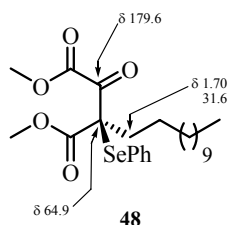


Figura 2.6. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el 3-selenocetoéster **48**.

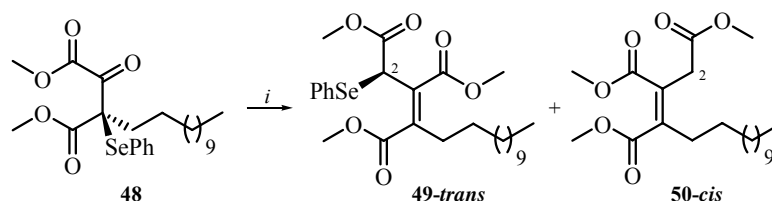
De los dos métodos descritos para la preparación del 3-selenocetoéster **48**, el mejor en términos de rendimiento es el método A, aunque la diferencia con el método B no es elevada.⁵³

2.1.2.2. Preparación del Selenotriéster **49-trans**

El selenotriéster **49-trans** se preparó mediante la reacción de Wittig del 3-selenocetoéster **48** y (dimetoxifosforil)acetato de metilo. (Esquema 2.12). El procedimiento experimental consistió en la adición de una disolución del 3-selenocetoéster **48** en THF sobre una disolución del fosfonato generado previamente in situ mediante el tratamiento de (dimetoxifosforil)acetato de metilo con NaH en THF. Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación

⁵³ Por otra parte, mediante el método B podríamos llevar a cabo la alquilación del α -cetoéster **38** de forma enantioselectiva mediante el empleo de una amina secundaria quiral, como por ejemplo la prolina. De esta forma, tendríamos acceso a los dos enantiómeros del alcohol alílico **45**. Para el empleo de prolina en reacciones relacionadas de alquilación enantioselectivas ver: Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450-451.

del crudo de reacción mediante cromatografía en columna condujo a una mezcla del selenotriéster **49-trans** y el triéster **50-cis**, ambos como un único estereoisómero en el doble enlace, en proporción 5:2, respectivamente, con un rendimiento global de 72%.



Clave: *i*) NaH, (dimetoxifosforil)acetato de metilo, THF, t.a.

Esquema 2.12. Preparación del selenotriéster **49-trans**.

La asignación estructural de ambos compuestos se realizó en base a sus datos espectroscópicos. Para el selenotriéster **49-trans**, en el espectro de ^1H -RMN el multiplete observado a 7.39 ppm se asignó a los protones aromáticos del grupo PhSe de la posición C2. Los singletes situados a 3.69, 3.68 y 3.67 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4. El singlete observado a 4.64 ppm se asignó al protón H-2. El multiplete centrado a 1.83 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-5.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 143.1 y 129.8 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3 y C-4, respectivamente, del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4.⁵⁴ Las señales observadas a 169.9, 169.0 y 166.2 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres

⁵⁴ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 143.1 ppm y la asignada al protón H-2, y entre la señal centrada a 129.8 ppm y la asignada a los protones H-5. El hecho de que ambos carbonos son cuaternarios se dedujo del experimento DEPT.

de metilo de las posiciones C2, C3 y C4. La señal observada a 43.2 ppm se asignó al carbono C-2 que soporta el grupo SePh.⁵⁵

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 540 corresponde al peso molecular del selenotriéster **49-trans** más una unidad de masa. El pico observado a m/z 508 ($M^+ - 32$) se asignó a la pérdida de MeOH. La multiplicidad observada tanto en el pico situado a m/z 540 como en el centrado a m/z 508 es consistente con la presencia de un átomo de selenio en la molécula.⁵⁶

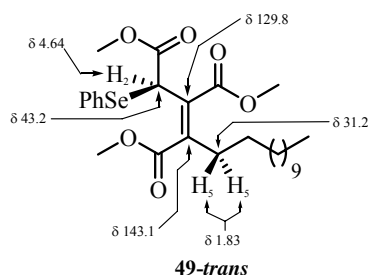


Figura 2.7. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el selenotriéster **49-trans**.

La configuración del doble enlace entre las posiciones C3-C4 se asignó mediante la comparación del valor del desplazamiento químico de las señales observadas en el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **49-trans** asignadas a los carbonos olefinicos C-3 y C-4 (129.8 y 143.1 ppm, respectivamente) con los valores de desplazamiento químico de las señales asignadas a los mismos carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **33-cis** (125.3 y 146.1

⁵⁵ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 43.2 ppm, y al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada al protón H-2 (4.64 ppm).

⁵⁶ Para la multiplicidad característica de las señales observadas en los espectros de espectrometría de masas de compuestos que contienen átomos de selenio ver: a) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: M55-M90; b) Patai, S. Rappoport, Z. *The Chemistry of Funcional Groups: The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, Volume 1*; Jonh Wiley & Sons: Chichester, 1986. pp.: 243-285.

ppm, respectivamente) y **33-trans** (128.3 y 144.1 ppm, respectivamente).⁵⁷ La similitud encontrada entre los valores de desplazamiento mencionados en los compuestos **49-trans** y **33-trans** nos permitió asignar dicha configuración.⁵⁸

En cuanto al triéster **50-cis**, en el espectro de ¹H-RMN los singletes observados a 3.71, 3.65 y 3.61 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente. El singlete situado a 3.33 ppm se asignó a los protones H-2, mientras que el multiplete centrado a 2.23 ppm se asignó a los protones H-5. En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 125.2 y 146.1 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente. Las señales observadas a 31.7 y 31.2 ppm se asignaron a los carbonos C-2 y C-5, respectivamente.

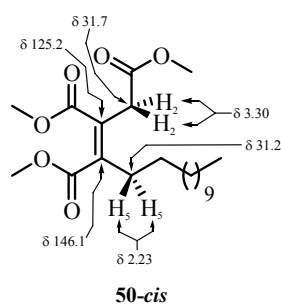


Figura 2.8. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el triéster **50-cis**.

La asignación de la configuración del doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del compuesto **50-cis** se llevó a cabo mediante experimentos nOe monodimensionales (Figura 2.9), en los cuales se observa señal nOe entre los protones H-2 y los protones H-5. Este hecho

⁵⁷ Para la preparación y elucidación estructural de los compuestos **33-cis** y **33-trans** ver Capítulo 1, sección 1.2.

⁵⁸ Los experimentos nOe tanto mono como bidimensionales realizados para asignar la estereoquímica del doble enlace tetrasustituído presente en el compuesto **49-trans** no aportaron datos concluyentes para llevar a cabo dicha asignación.

experimental implica que el mencionado doble enlace presenta una estereoquímica Z.⁵⁹

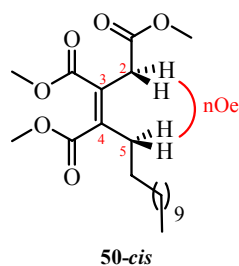


Figura 2.9. Señal nOe significativa para el triéster **50-cis**.

La propuesta mecanística para la formación del compuesto **49-trans** a partir del 3-selenoacetato **48** implica la formación del selenoderivado **51** en la reacción de Wittig como primer intermedio (Esquema 2.13).⁶⁰ La posterior migración 1,3-sigmatrópica⁶¹ del grupo fenilselenio⁶² desde la posición C4 a la posición C2 generaría el compuesto aislado **49-trans**. Este hecho puede ser debido a tres factores: 1) la migración favorecida del grupo fenilselenio de una posición cuaternaria a otra terciaria; 2) la isomerización del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3 presente en el compuesto **51** al

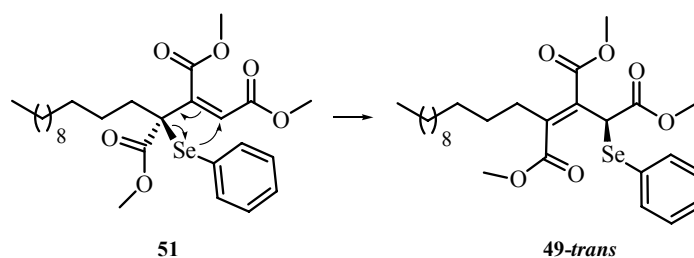
⁵⁹ Los valores de desplazamiento químico observados en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN para las señales asignadas a los protones y carbonos de la *Cabeza Polar* del compuesto **50-cis** son referibles a los observados para los mismos protones y carbonos en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN del compuesto **33-cis**, el cual también posee una geometría Z en el doble enlace presente entre las posiciones C3-C4. Para la preparación y elucidación estructural del compuesto **33-cis** ver: Capítulo 1, sección 1.2.

⁶⁰ La formación del compuesto intermedio **51** es consistente con los resultados descritos por el grupo del Dr. Boivin en la reacción de Wittig con (dimetoxifosforil)acetato de metilo en sustratos similares. Ver: Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16767-16782.

⁶¹ Para migraciones 1,3-sigmatrópicas de grupos funcionales ver: a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1436-1443; b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Plenum Press: New York, 1990. Volumen A, pp. 609-625.

⁶² Para migraciones térmicas de selenuros alílicos ver: a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3973-3974; b) Nishiyama, H.; Itagaki, K.; Sakuta, K.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5285-5288.

tetrasustituído observado entre las posiciones C3-C4 del compuesto **49-trans**; y 3) la presencia del grupo metoxicarbonil de la posición C4 en el compuesto **51** facilita la migración 1,3-sigmatrópica del grupo SePh.⁶³ La obtención de un único estereoisómero del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 (*E*) parece indicar que la migración 1,3-sigmatrópica ha transcurrido de manera completamente estereoselectiva, a través de una conformación *s-trans* en torno al enlace C3-C4 del compuesto intermedio **51**.

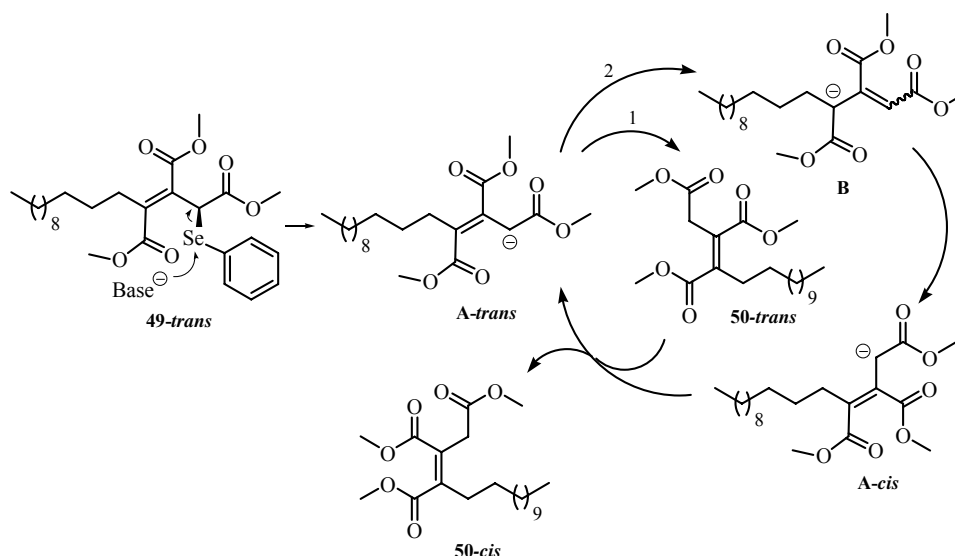


Esquema 2.13. Propuesta mecanística para la formación del seleno derivado **49-trans** a partir del compuesto intermedio **51**.

Por otro lado, la propuesta mecanística para la formación del compuesto reducido **50-cis** debe implicar la eliminación del grupo fenilselenio (Esquema 2.14). El ligero exceso de base empleada en la reacción de Wittig para generar el fosfonato derivado de (dimetoxifosforil)acetato de metilo da lugar al enolato **A-trans** mediante el ataque nucleófilo de ésta al átomo de selenio presente en el compuesto **49-trans**. A continuación, el enolato **A-trans** puede evolucionar a través de dos vías posibles: la vía 1, en el cual su protonación en la posición C2 daría lugar al triéster **50-trans**, compuesto que no se aísla en la reacción; y la vía 2, en el que se da un proceso de isomerización del doble enlace tetrasustituído presente en el enolato **A-trans** para dar lugar al enolato **A-cis**, a través de la forma resonante **B**. El hecho experimental de aislar solamente el compuesto **50-cis** en la

⁶³ Para compuestos similares al intermedio **51**, los cuales no presentan un éster de metilo en la posición C4 y no se produce dicha migración, ver: Referencia 60.

reacción implicaría que el compuesto **50-trans** debe sufrir de nuevo un proceso de isomerización. Para ello, la desprotonación de la posición C2 del compuesto **50-trans** por parte del enolato **A-cis** generaría el compuesto aislado **50-cis** y el enolato **A-trans**, el cual volvería a tener dos caminos posibles de evolución.⁶⁴ Según lo expuesto, la formación del compuesto **50-cis** sería la termodinámicamente favorecida, mientras que el compuesto **50-trans** sería el de control cinético.⁶⁵



Esquema 2.14. Propuesta mecanística para la formación del compuesto reducido **50-cis**.⁶⁶

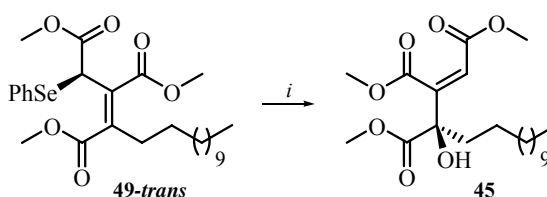
⁶⁴ Esta hipótesis implica que la acidez de los protones H-2 es mayor en el isómero **50-trans** con respecto al isómero **50-cis**.

⁶⁵ La propuesta mecanística para la formación del compuesto **50-cis** es complementaria a la propuesta mecanística para la formación de los compuestos **23-cis** y **23-trans** (Ver Capítulo 1, sección 1.1.1.4). Se propone que el mayor exceso de base empleado en aquel caso hace que se formen cuantitativamente los enolatos tipo **A-cis** y **A-trans** dando lugar, tras protonación, a una mezcla de los correspondientes compuestos **23-cis** y **23-trans**, no pudiendo darse en ese caso el proceso de isomerización propuesto para el compuesto **50-trans**.

⁶⁶ Por simplicidad, se ha elegido el diagrama de flechas que se muestra en el Esquema 2.16 para representar la propuesta mecanística. En ningún caso se quiere representar un ciclo catalítico.

2.1.2.3. Preparación del Alcohol Alílico 45

El alcohol alílico **45** se preparó mediante la oxidación del selenotriéster **49-trans** con H_2O_2 (Esquema 2.15). El procedimiento experimental consistió en la adición de una disolución acuosa de H_2O_2 (33%) sobre una disolución del selenotriéster **49-trans** y piridina en CH_2Cl_2 .⁶⁷ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. Tras aislamiento y purificación del producto se obtuvo, como único estereoisómero, el alcohol alílico **45** con un rendimiento de 65%.



Clave: i) piridina, H_2O_2 , CH_2Cl_2 , t.a.

Esquema 2.15. Preparación del alcohol alílico **45** a partir del selenotriéster **49-trans**.

Todos los datos espectroscópicos obtenidos para el alcohol alílico 45 preparado mediante la Ruta B son idénticos a los obtenidos para el mismo compuesto (45) sintetizado mediante la Ruta A.

El mecanismo aceptado para este tipo de reacciones consiste en la migración 2,3-sigmatrópica de un selenóxido intermedio generado, en este caso, mediante el tratamiento del compuesto **49-trans** con H_2O_2 .⁶⁷ El hecho experimental

⁶⁷ Para la formación de alcoholes alílicos mediante la oxidación de selenoderivados con H_2O_2 empleando este procedimiento experimental ver: Nishiyama, H.; Narimatsu, S.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5289-5292. Para migraciones de selenóxidos alílicos ver: a) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154-7155; b) Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16767-16782; c) Patai, S. Rappoport, Z. *The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, Volume 1*; John Wiley & Sons: Chichester, 1986. pp.: 639-640.

de observar la formación de un único estereoisómero del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3 del alcohol alílico **45** indica que la migración del grupo selenóxido ha transcurrido de manera estereoespecífica.

2.1.3. COMPARACIÓN DE LAS RUTAS A Y B PARA LA PREPARACIÓN DEL ALCOHOL ALÍLICO **45**.

La **Ruta A** empleada para la preparación del alcohol alílico **45** consta de 5 etapas sintéticas, con un rendimiento global de 22%. Por otro lado, en la **Ruta B** se emplearon 4 etapas sintéticas para la preparación del mismo compuesto, en las que se obtuvo un rendimiento global de 14%. El mayor rendimiento global obtenido en la **Ruta A** frente a la **Ruta B** hace que sea la **Ruta A** la de elección para la preparación del alcohol alílico **45**. Asimismo, la preparación de dicho compuesto enantioméricamente puro mediante la **Ruta A** sería posible utilizando como etapa clave una reacción de epoxidación asimétrica del enol silil éter **39**, empleando para ello las condiciones de reacción descritas en la literatura.⁶⁸

⁶⁸ La reacción de epoxidación asimétrica de enol silil éteres se puede llevar a cabo mediante el empleo tanto de auxiliares como de catalizadores quirales, con lo que se pueden obtener compuestos α -hidroxicarbonílicos enantioméricamente puros. Para el empleo de auxiliares quirales en esta reacción ver: Walkup, R. D.; Obeyesekere, N. U. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 920-923; Para el empleo de catalizadores quirales ver: Zhu, Y.; Tu, Y.; Yu, H.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7819-7822.

espectroscópicos publicados para compuestos relacionados. En el espectro de ^1H -RMN (en disolución de CDCl_3), el singlete observado a 5.21 ppm se asignó al protón H-5. Los singletes anchos centrados a 3.56 y 2.90 ppm se asignaron a los protones de los hidroxilos terciarios de las posiciones C3 y C4. Los singletes situados a 3.87 y 3.78 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4 y C5, respectivamente. El multiplete centrado a 1.80 ppm (que integra para dos protones) y el multiplete observado a 0.83 ppm (que integra para 3 protones) se asignaron a los protones H-6 y H-17, respectivamente, mientras que el singlete ancho situado a 1.21 ppm (que integra para 20 protones) se asignó a los protones H-7 a H-16 pertenecientes, todos ellos, a la *Cadena Lateral* de compuesto **52**.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 173.9, 170.6 y 166.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-2, C-19 y C-18, respectivamente.⁷² La señal observada a 81.0 ppm se asignó al carbono cuaternario C-3,⁷³ mientras que la señal situada a 78.5 ppm se asignó a los carbonos C-4 y C-5.⁷⁴

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 402 corresponde al peso molecular de **52**, mientras que los picos situados a m/z 315 (M^+-87) y 285 (M^+-115) se asignaron a las pérdidas sucesivas de $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ y $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}-\text{CO}$, respectivamente. El pico observado a m/z 234 (M^+-283) se asignó a la pérdida de la *Cadena Lateral* del compuesto **52** ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}$) y corresponde, por tanto, al peso de la *Cabeza Polar* de dicho compuesto.

⁷² Dicha asignación se realizó en base a las correlaciones observadas en el experimento HMBC entre las señales situadas a 173.9 y 166.4 ppm y las asignadas a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4 y C5 (3.87 y 3.78 ppm, respectivamente), respectivamente.

⁷³ En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre esta señal y la señal asignada al protón H-5 (5.21 ppm).

⁷⁴ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre esta señal y la señal asignada al protón H-5 (5.21 ppm).

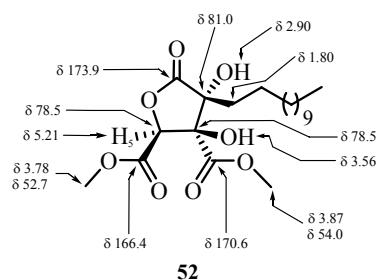
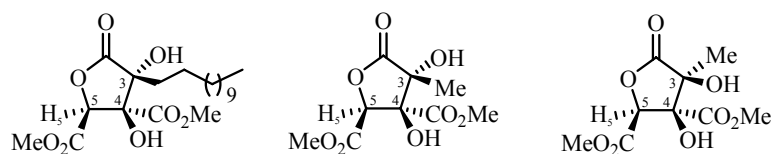


Figura 2.10. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el dimetil éster de la Cinatrina C_3 (**52**).

La asignación de la configuración relativa del centro estereogénico C_3 con respecto a los centros C_4 y C_5 del compuesto **52** se llevó a cabo mediante la comparación del valor de desplazamiento químico de las señales asignadas al protón H-5 (^1H -RMN) y a los carbonos C-5, C-4, C-3 y carbonílicos (^{13}C -RMN) obtenidos para el compuesto **52**, con los valores de desplazamiento químico de las señales asignadas a los mismos carbonos y protón en los compuestos **53a** y **53b**, preparados y caracterizados por el grupo del Dr. Evans ⁷⁵ (Tabla 2.1).

Como se deduce de la tabla, existe una buena correlación entre los datos obtenidos para el compuesto **52** con los descritos para el análogo **53a**. Las señales asignadas a los carbonos C-5 y C-4 del compuesto **52** presentan el mismo valor de desplazamiento químico entre sí (78.5 ppm) al igual que en el compuesto **53a** (78.2 ppm), siendo similar el valor entre ambos compuestos, mientras que en el compuesto **53b** las señales asignadas a dichos carbonos poseen valores de desplazamiento químico diferentes (78.0 y 76.8 ppm).

⁷⁵ Para la preparación y elucidación estructural de los compuestos **53a** y **53b** ver: Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794. Los experimentos nOe llevados a cabo para determinar la configuración relativa de los centros C_5 , C_4 y C_3 del compuesto **52** no aportaron datos útiles para tal fin, de manera análoga a lo que se describe en la publicación para el caso del compuesto **53a**.



	52	53a	53b
H-5	5.21	5.26	5.38
C-5	78.5	78.2	78.0
C-4	78.5	78.2	76.8
C-3	81.0	80.8	81.2
C=O	173.9, 170.6, 166.4	174.7, 170.3, 166.4	174.3, 168.5, 165.5

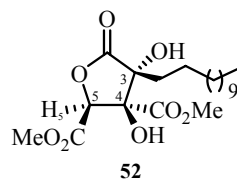
Tabla 2.1. Comparación del valor de δ (ppm) de las señales más relevantes observadas en los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de **52** con los descritos en la literatura para los compuestos **53a** y **53b**.

Asimismo, tanto las señales asignadas a los grupos carbonilo en los compuestos **52** (173.9, 170.6 y 166.4 ppm) y **53a** (174.7, 170.3 y 166.4 ppm) como las señales asignadas al protón H-5 en dichos compuestos (5.21 y 5.26 ppm, respectivamente) presentan unos valores de desplazamiento químico similares, mientras que los observados para el epímero **53b** (174.3, 168.5, 165.5 y 5.38 ppm) no lo son. En base a todo ello, se asignó una configuración relativa 3*R*,4*S*,5*S* para los centros C3, C4 y C5 del compuesto **52**, igual que la que presenta el compuesto **53a**.

Dado que los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN descritos en la literatura para el dimetil éster de la Cinatrina C₃, el cual ha sido preparado únicamente mediante la metilación con diazometano de la Cinatrina C₃ aislada de fuente natural,⁷⁶ están

⁷⁶ Dicha transformación se realizó con el objeto de llevar a cabo la elucidación estructural de la Cinatrina C₃ mediante correlación química con su dimetil éster derivado. Ver: Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-49.

registrados en disolución de DMSO- d_6 ,⁷⁷ realizamos el espectro de ^1H -RMN del compuesto **52** en dicho disolvente para confirmar la estructura propuesta para dicho compuesto (Tabla 2.2).



	A	B
H-5	5.50	5.51
CO₂CH₃	3.72, 3.65	3.73, 3.67
OH	6.74, 6.41	6.74, 6.41

Tabla 2.2. Comparación de los valores de δ (ppm) de las señales más relevantes observadas en los espectros de ^1H -RMN, registrados en disolución de DMSO- d_6 , del compuesto **52** (A) con los descritos en la literatura para el mismo compuesto (B).⁷⁹

El valor observado en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **52** registrado en disolución de DMSO- d_6 para el protón H-5 (5.50 ppm, A, Tabla 2.2) es similar al descrito en la literatura para el mismo protón (5.51 ppm, B, Tabla 2.1). Este hecho también se observa tanto para las señales asignadas a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4 y C5 como para las de los hidroxilos de las posiciones C3 y C4. *Por tanto, y en base a la coincidencia de los valores mencionados, se confirma la configuración relativa asignada para los centros C3, C4 y C5 del compuesto 52.*

⁷⁷ Para los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN registrados en DMSO- d_6 del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**), preparado a partir de la Cinatrina C₃ (**2a**) aislada de fuente natural, ver: Referencia 76.

En base a la configuración relativa observada entre los centros C3, C4 y C5 en el dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**), proponemos que la conformación reactiva en torno al enlace C3-C4 del alcohol alílico **45** en la reacción de dihidroxilación es la *s-trans* (Figura 2.11), ya que el transcurso estereoquímico aceptado en la reacción de dihidroxilación con OsO₄ de alcoholes alílicos propone que la entrada del reactivo se produce por la cara de la olefina contraria a la que se encuentra el hidroxilo alílico.⁷⁸

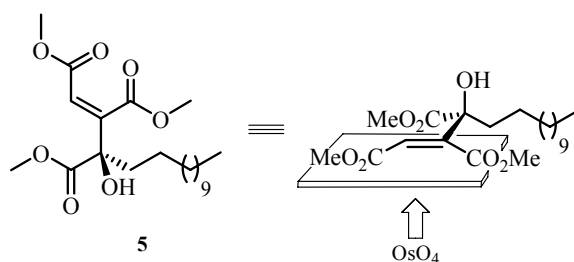
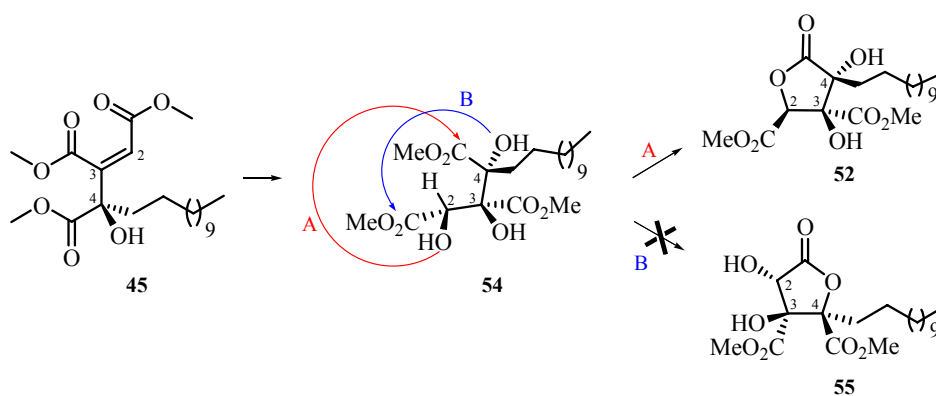


Figura 2.11. Conformación reactiva propuesta *s-trans* en torno al enlace C3-C4 del alcohol alílico **45** en la reacción de dihidroxilación con OsO₄.

La propuesta mecanística para la formación del compuesto **52** se basa en la ciclación completamente regioselectiva del triol intermedio **54**, generado mediante la reacción de dihidroxilación del doble enlace presente entre las posiciones C2-C3 del alcohol alílico **45** con OsO₄ (Esquema 2.17). La obtención del compuesto **52** como único diastereoisómero en la reacción de dihidroxilación del alcohol alílico **45** implica que dicha reacción transcurre con completo control facial. El triol **54** podría seguir dos vías de evolución diferentes. Mediante la ciclación A, la lactonización del hidroxilo secundario en la posición C2 con el

⁷⁸ Para el estudio de la estereoselectividad de la reacción de dihidroxilación de alcoholes alílicos en sistemas acíclicos ver: a) Kishi, Y.; Christ, W. J.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943-3950; b) Christ, W. J.; Cha, J. K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255; c) Cha, J. K.; Kim, N. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795. Para sistemas cíclicos ver: Donohore, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946-7956.

éster de metilo de la posición C4 genera el dimetil éster de la Cinatrina C₃, que es el producto que se aísla de la reacción. Por otra parte, mediante la ciclación B, la lactonización del alcohol terciario sobre la posición C4 con el éster de metilo de la posición C1 generaría el dimetil éster de la Cinatrina C₁ (**55**).⁷⁹ Dicho compuesto no se detecta en esta reacción. La obtención completamente selectiva del compuesto **52** frente al compuesto **55** puede deberse a que el hidroxilo de la posición C2 es secundario, frente al hidroxilo de la posición C4 que es terciario. Además, la conformación *s-trans* propuesta para el alcohol alílico **45**, mencionada anteriormente, situaría el hidroxilo introducido de la posición C2 muy próximo espacialmente al éster de la posición C4, facilitando así la ciclación intramolecular mediante la vía A.⁸⁰



Esquema 2.17. Propuesta mecanística para la formación del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**).

⁷⁹ Este tipo de ciclación se ha propuesto para la preparación de una mezcla de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) en proporción 1:1 por tratamiento del dimetil éster de la Cinatrina C₁ con NaOH/THF y HCl 2M. Ver: Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572-3577.

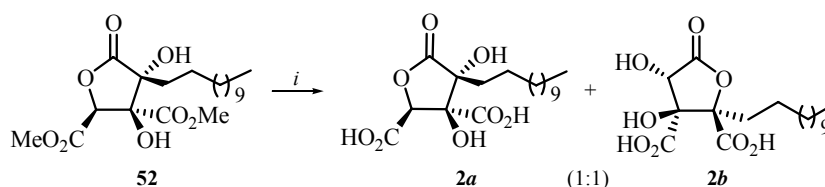
⁸⁰ El transcurso tanto químico como estereoquímico observado en esta reacción concuerda con los resultados que fueron publicados por el grupo del Dr. Stork para la dihidroxilación con OsO₄ de γ -hidroxiésteres α,β -insaturados. Ver: Stork, G.; Kahn, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3951-3954.

La obtención del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (52) representa la primera síntesis total descrita hasta la fecha de este compuesto, el cual es un fármaco potencial para el tratamiento de procesos inflamatorios basado en la inhibición de la enzima PLA₂.⁸¹

⁸¹ Para el estudio de la actividad biológica del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (52) ver: Tanaka, K.; Itazaki, H.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 50-55.

2.3. PREPARACIÓN DE LAS CINATRINAS C₃ (**2a**) Y C₁ (**2b**)

Las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) se prepararon a partir del compuesto **52**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 2.1 de Objetivos). El procedimiento experimental consistió en la adición de una disolución acuosa de LiOH (1N) sobre una disolución del compuesto **52** en THF (Esquema 2.18). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se separaron las fases, y la fase acuosa se lavó con AcOEt. La posterior acidificación con una disolución acuosa de HCl (10%) y extracción de dicha fase acuosa con AcOEt condujo, tras eliminar el disolvente a presión reducida, a una mezcla de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) en proporción 1:1 con un rendimiento de 56%.

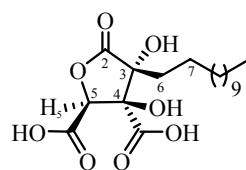


Clave: *i*) LiOH (1 N), THF/H₂O, t.a., HCl (10%).

Esquema 2.18. Preparación de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).

*Todos los datos espectroscópicos obtenidos para las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) concuerdan con los datos espectroscópicos publicados en la literatura para dichos compuestos aislados de fuente natural⁸² (Tabla 2.3 y 2.4).*

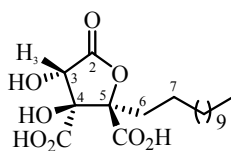
⁸² Para los datos espectroscópicos de las Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) aisladas de fuente natural ver: a) Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-49; b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794.



Cinatrina C₃ (**2a**)

	H-5	H-6	H-7	C-2	C-3	C-4	C-5	CO ₂ H
2a	5.39	1.82	1.46	176.8	81.2	80.8	82.1	172.6/170.3
<i>Natural</i> ^{84b}	5.40	1.83	1.48	176.3	81.4	80.4	82.5	172.6/169.7

Tabla 2.3. Valores de δ (ppm) de las señales más significativas de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, registrados en disolución de CD₃OD, para la Cinatrina C₃ (**2a**) y para el mismo compuesto aislado de fuente natural.^{82b}

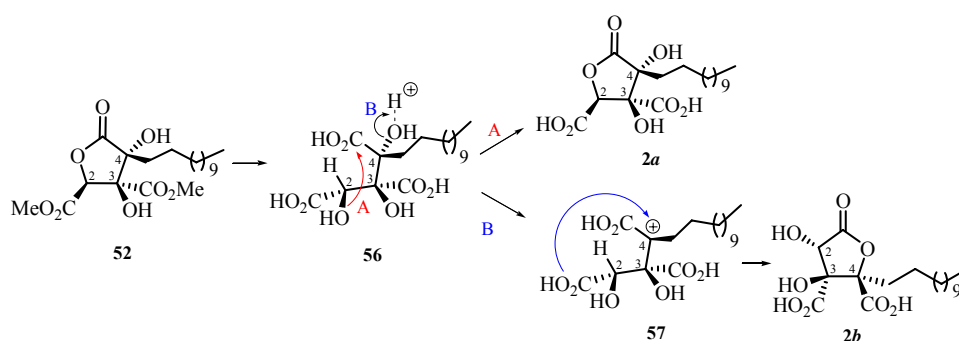


Cinatrina C₁ (**2b**)

	H-3	H-6	H-7	C-2	C-3	C-4	C-5	CO ₂ H
2b	4.70	2.16/1.68	1.46/1.36	175.8	74.8	85.7	88.6	172.0
<i>Natural</i> ^{84b}	4.71	2.15/1.69	1.51/1.38	175.5	74.6	85.5	88.4	172.0

Tabla 2.4. Valores de δ (ppm) de las señales más significativas de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, registrados en disolución de CD₃OD, para la Cinatrina C₁ (**2b**) y para el mismo compuesto aislado de fuente natural.^{82b}

En cuanto a la propuesta mecanística para la formación de las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**) a partir del dimetil éster **52** (Esquema 2.19), la hidrólisis de los ésteres de metilo presentes en las posiciones C4 y C5 y la apertura del anillo de γ -lactona del compuesto **52** mediante su tratamiento con una disolución acuosa de LiOH conduciría al triácido **56**. Este compuesto es estructuralmente análogo al triéster intermedio **54** propuesto para la formación del diéster **52**.⁸³ Al igual que aquel, la lactonización del hidroxilo de la posición C2 con el grupo carboxiácido de la posición C4 del triácido **56** (A, Esquema 2.19) generaría la Cinatrina C_3 (**2a**). El hecho experimental de observar la formación de la Cinatrina C_1 (**2b**) en la reacción parece indicar que el medio ácido empleado en la etapa de ciclación debe permitir un mecanismo alternativo gracias al cual se observa la formación de ambos compuestos. Dicho mecanismo debe implicar la formación del carbocatión terciario intermedio **57**, generado mediante la pérdida del grupo OH de la posición C4 del compuesto **56** facilitada por el medio ácido empleado (B, Esquema 2.19). La posterior ciclación del grupo carboxiácido de la posición C2 con dicho carbocatión en la posición C4 del compuesto **57** generaría la Cinatrina C_1 (**2b**).



Esquema 2.19. Propuesta mecanística para la formación de las Cinatrinas C_3 (**2a**) y C_1 (**2b**).

⁸³ Para la propuesta mecanística para la formación del diéster **52** a partir del triéster **54** ver: Capítulo 2, sección 2.2.

El resultado experimental obtenido en esta reacción es referible a los antecedentes bibliográficos existentes. Se ha descrito en la literatura que el tratamiento del dimetil éster de la Cinatrina C₁ con una disolución acuosa de NaOH (0.05 N) y la posterior acidificación de la mezcla con HCl (0.05 N) conduce a una mezcla de los dimetil ésteres de las Cinatrinas C₁ y C₃ (**52**) en proporción 1:1.⁸⁴ Además, el tratamiento de la Cinatrina C₁ (**2b**) o bien de la Cinatrina C₃ (**2a**) en esas mismas condiciones de reacción conduce a una mezcla de ambos compuestos naturales en proporción 1:1.⁸⁵ Por tanto, era de esperar que el tratamiento del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) en las condiciones descritas en esta memoria condujera, como se ha demostrado experimentalmente, a una mezcla 1:1 de ambos compuestos naturales.⁸⁶

La purificación de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) de la mezcla equimolecular obtenida se puede llevar a cabo mediante cristalización (MeOH/H₂O), de acuerdo con las condiciones descritas por el grupo del Dr. Evans para la purificación de ambos productos naturales.⁸⁷

⁸⁴ Para la preparación de las Cinatrinas C₁ (**2b**) y C₃ (**2a**) a partir del dimetil éster de la Cinatrina C₁ (**55**) ver: Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572-3577.

⁸⁵ Para la interconversión de las Cinatrinas C₁ (**2b**) y C₃ (**2a**) ver: Itazaki, H.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Matsumoto, K.; Nakai, H.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 38-49.

⁸⁶ Dicha posibilidad había sido planteada por el grupo del Dr. Rizzacasa. Ver: Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3572-3577.

⁸⁷ Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794.

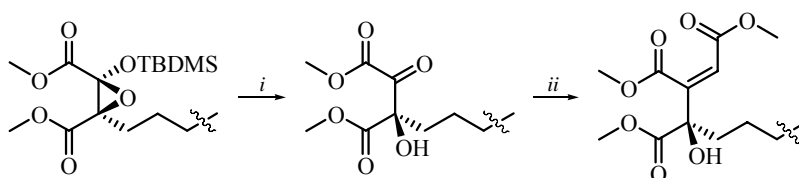
CONCLUSIONES

2.IV. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente capítulo se pueden dividir en metodológicas y prácticas.

-Metodológicas

En el presente capítulo se ha desarrollado una nueva metodología para la preparación de la agrupación 3-hidroxi-1,2,3-propentricarboxílica. Este nuevo procedimiento consiste en la reacción de apertura regioespecífica de un epóxido sililoxisustituído, lo que genera un α -hidroxicetodiéster intermedio. El posterior tratamiento de éste con [(metoxicarbonil)metileno]trifenilfosforano conduce, de manera completamente estereoselectiva, a los correspondientes triésteres.

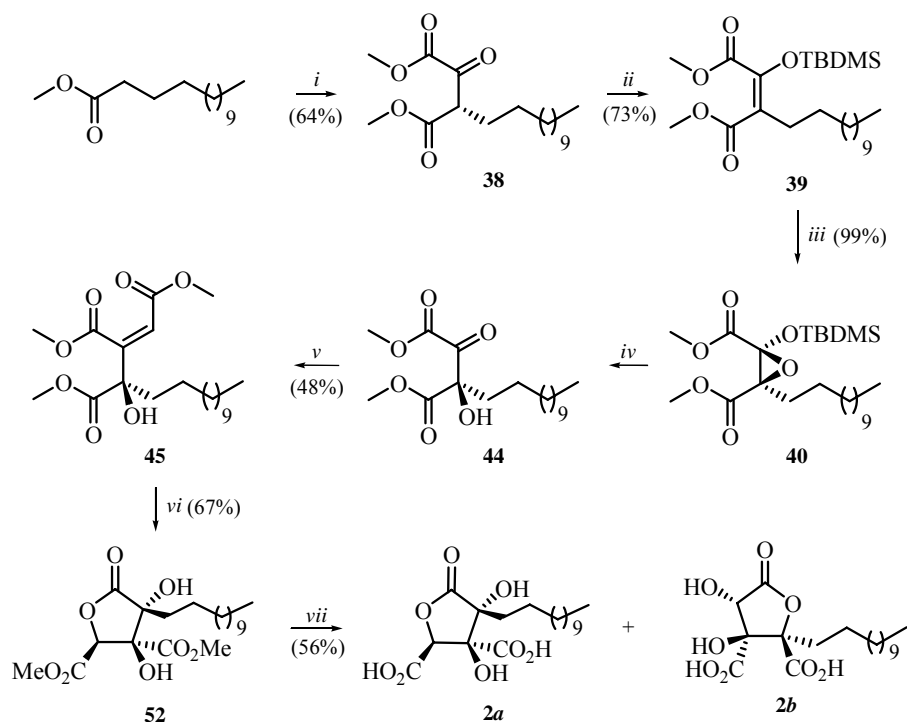


Clave: *i*) $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$, MeOH, t.a.; *ii*) [(metoxicarbonil)metileno]trifenilfosforano, CH_2Cl_2 , t.a.

Esquema 2.1. Nuevo procedimiento para la preparación de la agrupación 3-hidroxi-1,2,3-propentricarboxílica.

-Prácticas

Empleando la nueva metodología comentada en el punto anterior, se ha conseguido la preparación de los productos naturales Cinatrina C_3 (**2a**) y Cinatrina C_1 (**2b**), así como el derivado dimetil éster de la Cinatrina C_3 (**52**), mediante el siguiente esquema sintético (Esquema 2.2):



Clave: *i*) Oxalato de dimetilo, NaH, THF, MeOH (rto.: 64%); *ii*) TBDMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a. (rto.: 73%); *iii*) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, t.a. (rto.: 99%); *iv*) Et₃N·(HF)₃, MeOH, t.a.; *v*) [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (**47**), CH₂Cl₂, t.a. (rto.: 48%); *vi*) OsO₄, NMO, acetona/H₂O, t.a. (rto.: 67%); *vii*) LiOH (1 N), THF/H₂O, t.a., HCl (10%) (rto.: 56%).

Esquema 2.2. Esquema sintético de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**).

Se trata de una síntesis lineal, de 7 etapas, con un rendimiento global de 8.3%. Las etapas sintéticas a destacar del esquema anterior para la preparación de dichos compuestos naturales son:

1. Se ha preparado el epóxido **40** a partir del compuesto comercial miristato de metilo, empleando como etapa clave la reacción de epoxidación del silil enol éter **39**. La preparación del α -hidroxicetoéster **44** enantioméricamente puro se podría llevar a cabo mediante el empleo de una reacción de epoxidación asimétrica del silil enol éter **39**.

2. Se ha preparado el alcohol alílico **45** mediante el empleo de la nueva metodología descrita para la preparación de la agrupación 3-hidroxi-1,2,3-tricarboxílica, que consistió en la preparación del α -hidroxicetoéster **44**, mediante la apertura regioselectiva del epóxido **40** con $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$, y la posterior reacción de Wittig del α -hidroxicetoéster **44** y el iluro estabilizado [(metoxicarbonil) metilén]trifenilfosforano (**47**). El α -hidroxicetoéster **44** es el precursor de la *Cadena Lateral*, así como de los grupos carboxilos de las posiciones C3 y C4 y del hidroxilo terciario de la *Cabeza Polar* de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**). Este procedimiento es complementario al descrito en el Capítulo 1 de la presente memoria para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica.

3. Se ha desarrollado la primera síntesis total del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) mediante una reacción de dihidroxilación con OsO_4 completamente estereoselectiva del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del alcohol alílico **45**, etapa en la cual se produjo la ciclación completamente regio y estereoselectiva del hidroxilo secundario introducido en la posición C2 con el éster de metilo de la posición C4. Este compuesto presenta actividad inhibitoria frente a la sPLA₂ aislada de plaquetas de rata, y es por tanto un fármaco potencial en el tratamiento de procesos inflamatorios.

4. Se han preparado los compuestos naturales Cinatrina C₃ (**2a**) y Cinatrina C₁ (**2b**), mediante la hidrólisis del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) con una disolución acuosa de LiOH y posterior acidificación de la mezcla con HCl (10%).

En relación a las síntesis totales de las Cinatrinas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**) descritas hasta la fecha,¹ las características de la presente síntesis son:

¹ Ver: Capítulo2, Introducción, sección 2.1.D.

- Permite la preparación del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**).
- La estrategia empleada permite la preparación tanto del racémico como de cualquier enantiómero de las Cinatrinas C₃ (**2a**), C₁ (**2b**) y del dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**).
- La quiralidad de la molécula final está controlada por un solo centro. La inversión de dicho centro permite el paso de un espacio enantiomérico al otro.
- En toda la síntesis sólo se emplea un grupo protector (TBDMS).
- Permite una gran diversidad estructural.

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS TOTAL DEL *CORE* DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

INTRODUCCIÓN

3.I. INTRODUCCIÓN

3.I.A. ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

Los ácidos Zaragóxicos¹ son una familia de productos naturales de la que se conocen más de 24 metabolitos,² de los cuales el primero que se aisló fue el ácido Zaragóxico A (**IA**, Figura 3.1). Fue aislado simultáneamente entre los años 1991 y 1992 por tres grupos independientes: el grupo de Merck³ lo denominó ácido Zaragóxico A, mientras que los grupos de Glaxo⁴ y de la Universidad de Tokio Noko/Mitsubishi Kasei Corporation⁵ lo denominaron escualestatina S1. El grupo de Merck aisló el ácido Zaragóxico A (**IA**) del hongo *Sporormiella intermedia*⁶ (ATCC20986), aislado de filtrados del río Jalón (Zaragoza, España). El grupo de Glaxo aisló el mismo metabolito de un hongo diferente, en este caso de *Phoma* sp.⁷ C2932, aislado de una muestra de suelo recogida en Armacao de

¹ Para una revisión acerca de los ácidos Zaragóxicos ver: Nadin, A.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1622-1656.

² Blows, W. M.; Foster, G.; Lane, S. J.; Noble, D.; Piercey, J. E.; Sidebottom, P. J.; Webb, G. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 740-754.

³ a) Bergstrom, J. D.; Kurtz, M. M.; Rew, D. J.; Amend, A. M.; Karkas, J. D.; Bostedor, R. G.; Bansal, V. S.; Dufresne, C.; VanMiddlesworth, F. L.; Hensens, O. D.; Liesch, J. M.; Zink, D. L.; Wilson, K. E.; Onishi, J.; Milligan, J. A.; Bills, G.; Kaplan, L.; Nallin Omstead, M.; Jenkins, R. G.; Huang, L.; Meinz, M. S.; Quinn, L.; Burg, R. W.; Kong, Y. L.; Mochales, S.; Mojena, M.; Martín, I.; Peláez, F.; Díez, M. T.; Alberts, A. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 80-84; b) Hensens, O. D.; Dufresne, C.; Liesch, J. M.; Zink, D. L.; Reamer, R. A.; VanMiddlesworth, F. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 399-402.

⁴ a) Dawson, M. J.; Farthing, J. E.; Marshall, P. S.; Middleton, R. F.; O'Neill, M. J.; Shuttleworth, A.; Stylli, C.; Tait, R. M.; Taylor, P. M.; Wildman, H. G.; Buss, A. D.; Langley, D.; Hayes, M. V. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639-647; b) Sidebottom, P. J.; Highcock, R. M.; Lane, S. J.; Procopiou, P. A.; Watson, N. S. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 648-658.

⁵ Hasumi, K.; Tachikawa, K.; Sakai, K.; Murakawa, S.; Yoshikawa, N.; Kumazawa, S.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 689-691.

⁶ El hongo *Sporormiella* pertenece a la clase de los *ascomycetes*, y se encuentra en el estiércol generado por animales herbívoros. Ver: Davis, O. K.; Shafer, D. S. *Palaeo* **2006**, *237*, 40-50.

⁷ El *Phoma* sp. es un hongo filamentosos perteneciente a la familia de los *Pleosporaceae*, y habita en el suelo o en las plantas. Ver: URL: <http://www.doctorfungus.org/Thefungi/phoma.htm>. Última actualización: 1/7/2007.

Pera (Portugal), mientras que el grupo japonés aisló dicho compuesto del hongo *Setosphaeria khartoumensis*.⁸

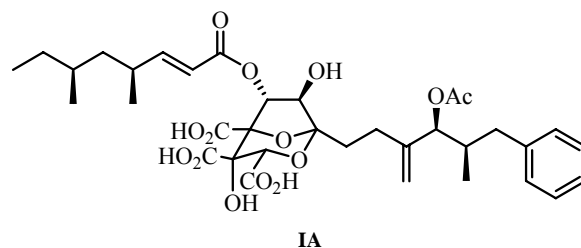


Figura 3.1. Estructura del ácido Zaragóico A (**IA**).

Los ácidos Zaragóicos presentan en su estructura una agrupación bicíclica común 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (anillos **A** y **B**, Figura 3.2), la cual posee 6 estereocentros consecutivos (carbonos C1, C3, C4, C5, C6 y C7), tres de ellos cuaternarios (carbonos C1, C4 y C5). Como sustituyentes posee tres ácidos carboxílicos en disposición ecuatorial en las posiciones C3, C4 y C5, y tres hidroxilos en las posiciones C4, C6 y C7, uno de ellos terciario (C4) (*Core*,⁹ **II**).

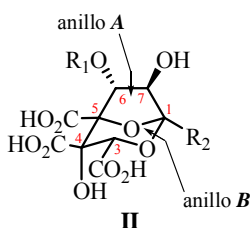


Figura 3.2. Estructura del *Core* de los Ácidos Zaragóicos (**II**).

⁸ El hongo *Setosphaeria khartoumensis* pertenece a la familia de los *Pleosporaceae* (clase *ascomycetes*). Ver: URL: <http://data.gbif.org/species/14362135>.

⁹ Utilizaremos la palabra inglesa *Core* para definir la estructura carbonada que presentan, con la disposición estereoquímica adecuada, los átomos de carbono y los grupos funcionales esenciales de la molécula objetivo de la síntesis. En el caso de los ácidos Zaragóicos, denominaremos *Core* a la agrupación bicíclica 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (anillos **A** y **B**, Figura 3.2), a los grupos ácidos carboxílicos en disposición ecuatorial en las posiciones C3, C4 y C5, y a los hidroxilos en las posiciones C4, C6 y C7.

La diferencia estructural entre los miembros de la familia de los ácidos Zaragóxicos radica en los diferentes sustituyentes R_1 y R_2 que presentan en las posiciones C6 y C1, respectivamente, del esqueleto bicíclico común (Tabla 3.1).

Ácido Zaragóxico	R_1	R_2
A		
B		
C		
D		
D ₂		
E		
F		

Tabla 3.1. Cadenas Laterales de los ácidos Zaragóxicos.

3.1.B. BIOSÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

La biosíntesis del ácido Zaragóxico A (**IA**) fue estudiada y establecida independientemente por dos grupos pertenecientes a los laboratorios Glaxo¹⁰ y Merck.¹¹ A continuación se enumeran las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos de los experimentos llevados a cabo con sustratos marcados isotópicamente (Figura 3.3).

a) El ácido Zaragóxico A (**IA**) se biosintetiza a partir de dos cadenas de policétidos (A y B), que comprenden la cadena alquílica sobre la posición C1 y el *Core* bicíclico, y el sustituyente acilo sobre la posición C6, respectivamente.

b) La biosíntesis de la cadena A comienza con un grupo aromático, el cual proviene de la fenilalanina vía ácido benzóico. A continuación se adicionan cinco unidades intactas de acetato. Los cuatro últimos carbonos (C-3, C-4 y grupos ácidos de dichas posiciones) provienen de la incorporación de una unidad de succinato. *No obstante, no se ha podido descartar que dichos átomos no provengan de una unidad de citrato.*

c) El grupo acetilo presente en la posición C4' proviene de una unidad de acetato.

d) Los carbonos de los sustituyentes de las posiciones C3' y C5' de la cadena lateral (CH₂ y CH₃, respectivamente) provienen de la *S*-adenosilmetionina (SAM).

e) La cadena B se biosintetiza mediante la incorporación sucesiva de cuatro unidades de acetato. Los carbonos de los sustituyentes Me de las posiciones C4'' y C6'' provienen del SAM.

¹⁰ Jones, C. A.; Sidebottom, P. J.; Cannell, R. J. P.; Noble, D.; Rudd, A. M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1492-1498.

¹¹ Byrne, K. M.; Arison, B. H.; Nallin-Omstead, M.; Kaplan, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1019-1024.

f) Los dos átomos de oxígeno unidos al carbono C1, así como los unidos a las posiciones C6, C7 y C4' provienen de oxígeno atmosférico.

g) Los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo del acetato de la posición C4' y del grupo acilo de la posición C6 provienen de acetato.

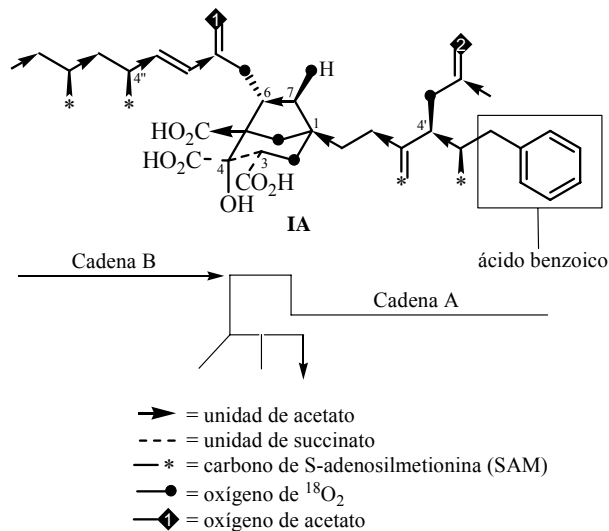


Figura 3.3. Biosíntesis propuesta del ácido Zaragóxico A (IA).

3.I.C. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

El colesterol¹² (Figura 3.4) es un lípido esteroide de naturaleza hidrófoba que se localiza tanto en los tejidos corporales como en el plasma sanguíneo de los animales vertebrados, encontrándose en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, páncreas y cerebro.

¹² Para una revisión acerca del colesterol ver: URL: <http://es.wikipedia.org/wiki/Colesterol>.
 Última actualización: 22/10/2007.

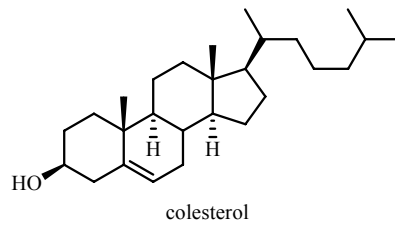


Figura 3.4. Estructura del colesterol.

El colesterol es imprescindible para la vida debido a sus múltiples funciones, como son 1) la estructural (es un componente muy importante de las membranas plasmáticas de los animales, ya que regula sus propiedades fisicoquímicas, en particular la fluidez); 2) es el precursor de la vitamina D (hormona fundamental en el metabolismo del calcio); 3) es el precursor de las hormonas sexuales (progesterona, estrógenos y testosterona); 4) es el precursor de las hormonas corticoideas (como el cortisol y la aldosterona); y 5) es el precursor de las sales biliares.

Existen dos vías a través de las cuales el ser humano obtiene el colesterol: vía exógena (directamente a través de la ingesta de alimentos de origen animal) o bien vía endógena, mediante la cual se generan las dos terceras partes de la cantidad de colesterol requerida por el ser humano. Debido a su gran insolubilidad en agua, el colesterol se transporta por la sangre asociado a complejos macromoleculares denominados lipoproteínas (Figura 3.5), que se clasifican en dos tipos: las de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL).

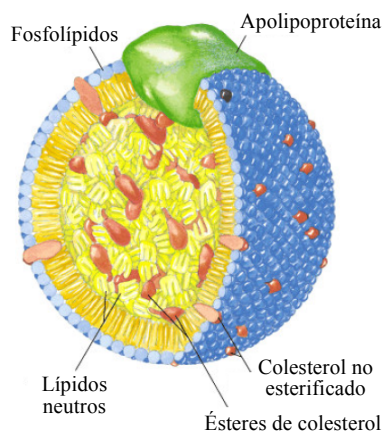


Figura 3.5. Estructura de las lipoproteínas.¹³

La producción endógena de colesterol se regula directamente mediante la concentración de colesterol presente en el retículo endoplasmático de las células, existiendo una relación indirecta con los niveles plasmáticos de colesterol LDL. Una elevada ingesta de colesterol exógeno produce una disminución neta de la producción endógena, y viceversa.

La biosíntesis del colesterol¹⁴ (Esquema 3.1) tiene lugar en el retículo endoplasmático liso, a partir del acetil-CoA. La condensación de dicho compuesto con el acetoacetil-CoA genera el hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA), proceso catalizado por la enzima HMG-CoA sintasa. A continuación, la reducción del HMG-CoA, catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa, conduce al ácido mevalónico. Después de varias transformaciones, el ácido mevalónico genera el farnesil pirofosfato (FPP). El FPP es un metabolito importante en numerosos procesos biológicos, como son, por ejemplo: 1) la farnesilación de proteínas

¹³ Imagen obtenida de: Nelson, D. *Principles of Biochemistry*; Freeman & Co: New York, 2005.

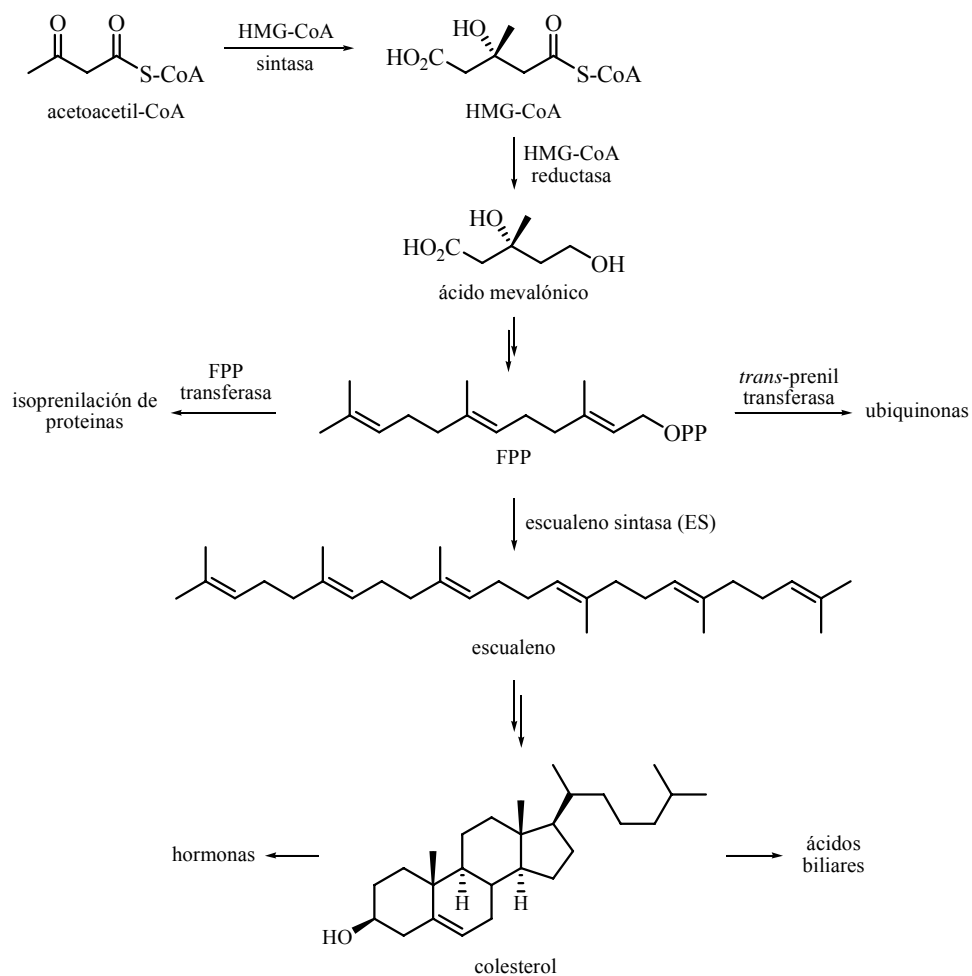
¹⁴ Para la biosíntesis del colesterol ver: a) Referencia 1; b) Tedder, J. M.; Nechvatal, A.; Murray, A. W.; Carnduff, J. *Química Orgánica: Un Método Mecanicista*; Urmo: Bilbao, 1979. pp.: 240-245; c) Buchanan, B. B.; Gruissem, W.; Jones, R. L. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*; American Society of Plant Biologists: Rockville, 2000. pp.: 901-911.

catalizada por la enzima FPP transferasa, proceso mediante el cual dichas proteínas pueden llevar a cabo su acción biológica;¹⁵ y 2) la biosíntesis de ubiquinonas, el único antioxidante sintetizado endógenamente.

La siguiente etapa, exclusiva en la ruta biogénica del colesterol, consiste en la dimerización reductiva cabeza-cabeza de dos unidades de FPP para generar el escualeno.¹⁶ Dicho proceso está catalizado por la enzima escualeno sintasa (ES). A partir del escualeno se genera el colesterol, a través de un elevado número de transformaciones catalizadas por enzimas.

¹⁵ Un ejemplo de este tipo de proceso es la farnesilación de la encima Ras, necesario para que dicha enzima pueda llevar a cabo su acción biológica. Ver: Capítulo 1, sección 1.1.C.

¹⁶ Para el mecanismo propuesto para la formación de escualeno a partir del FPP ver: Referencia 14.



Esquema 3.1. Ruta biogénica simplificada del colesterol.

La escualeno sintasa (ES)¹⁷ es una enzima asociada a membrana de 47 kDa que cataliza la dimerización reductiva de dos moléculas de FPP para formar

¹⁷ a) Radisky, E. S.; Poulter, C. D. *Biochemistry* **2000**, *39*, 1748-1760; b) Jennings, S. M.; Tsay, Y. M.; Fisch, T. M.; Robinson, G. W. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 6038-6042.

escualeno. La estructura de dicha enzima¹⁸ es α -helicoidal, con los ejes de todas las hélices alineados y agrupados en tres capas (Figura 3.6). La primera capa la forman las hélices A, B y K; la segunda capa la forman las hélices E, C, J y L; y la tercera capa la forman las hélices D, F, G, H, I y M. La proteína se pliega como un único dominio, formando un largo canal delimitado por las hélices C, F, G, H y J.

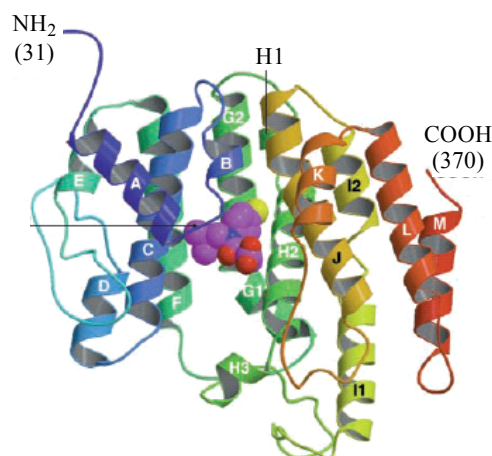


Figura 3.6. Estructura tridimensional de la escualeno sintasa (ES).¹⁹

La presencia sostenida de niveles elevados de colesterol LDL en sangre (hipercolesterolemia), por encima de los niveles recomendados,¹⁹ tiene un papel fundamental en la patología denominada aterosclerosis.²⁰ Dicha patología se caracteriza por la formación de placas de colesterol y lípidos en la cara interna de

¹⁸ Para la estructura cristalina de la enzima escualeno sintasa aislada de humanos ver: Pandit, J.; Danley, D. E.; Schulte, G. K.; Mazzalupo, S.; Pauly, T. A.; Hayward, C. M.; Hamanaka, E. S.; Thompson, J. F.; Harwood, H. J. Jr. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 30610-30617.

¹⁹ En España, la clasificación del nivel de riesgo frente a patologías cardiovasculares recomendada por la Sociedad Española de Arteriosclerosis en función de la concentración de colesterol en sangre es: a) por debajo de 200 mg/dl: bajo; b) entre 200 y 300 mg/dl: intermedio; c) mayor de 300 mg/dl: alto.

²⁰ Arteriosclerosis es un término general que abarca diversas enfermedades en las cuales las paredes arteriales se engrosan y pierden la elasticidad. La más común de estas enfermedades es la aterosclerosis, en la que se produce un depósito de grasa y endurecimiento de la pared arterial. Ver: URL: <http://www.monografias.com/trabajos12/ateroesc/ateroesc.shtml>.

las arterias de tamaño medio o grande, con lo que se reduce el área de la sección transversal de las mismas, lo que conlleva una reducción del flujo sanguíneo a través de ellas (Figura 3.7).

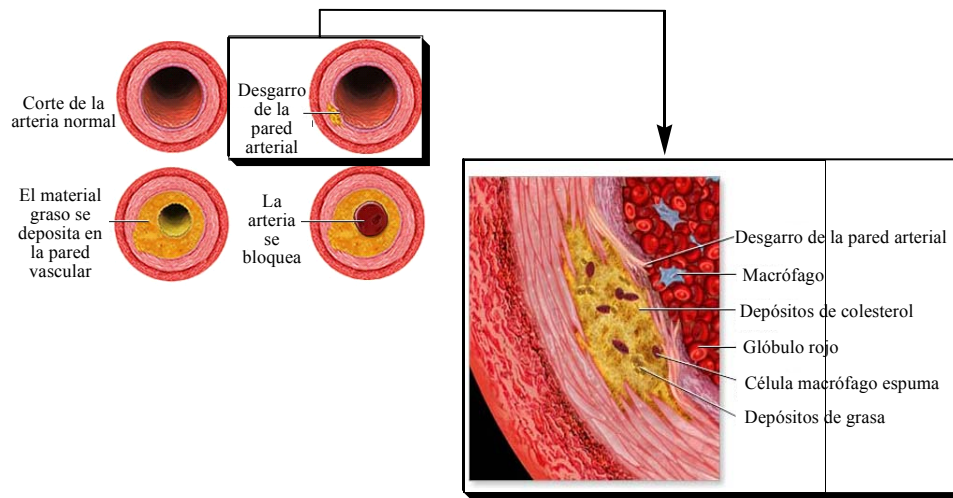


Figura 3.7. Proceso de la enfermedad aterosclerosis.²¹

Como consecuencia de ello, se incrementa el riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares (fundamentalmente infarto de miocardio agudo), así como otro tipo de enfermedades derivadas de la reducción del flujo sanguíneo en el cerebro e intestino (Figura 3.8).²²

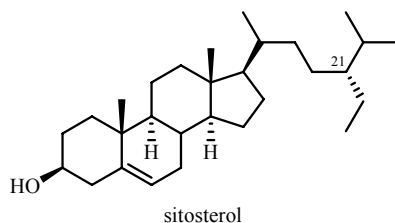
²¹ Imagen obtenida de: URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000171>.

²² Ver: URL: http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_03/seccion_03_026.html.



Figura 3.8. Arteria afectada por aterosclerosis.²²

La disminución de los niveles de colesterol plasmático es un mecanismo efectivo para el tratamiento de la aterosclerosis. El desarrollo de fármacos dirigidos a la disminución de los niveles de colesterol para el tratamiento de la aterosclerosis se ha basado en tres frentes: a) fármacos que eliminen el colesterol plasmático; b) fármacos que inhiban la enzima HMG-CoA reductasa, y c) fármacos que inhiban la enzima escualeno sintasa (ES). Un ejemplo de compuesto que elimina el colesterol plasmático es el sitosterol²³ (Figura 3.9), un esteroide de origen vegetal y que es estructuralmente análogo al colesterol.²⁴ El sitosterol compite con el colesterol por un espacio en las micelas de sales biliares en la pared intestinal, desplazándolo de dichas micelas e impidiendo su absorción.²⁵



²³ Para el empleo de sitosterol para regular los niveles de colesterol ver: Fernandez, M. L.; Vega-López, S. *Card. Drug Rev.* **2005**, 23, 57-70.

²⁴ La única diferencia estructural entre ambos es la sustitución que presentan en la posición C21 (sitosterol: Et; colesterol: H).

²⁵ Al igual que el colesterol, el sitosterol se transporta mediante lipoproteínas, preferentemente LDL, y se encuentra en una menor concentración que el colesterol debido a su menor grado de absorción.

Figura 3.9. Estructura del sitosterol.

A priori, la inhibición de cualquier enzima implicada en la biosíntesis del colesterol conllevaría una reducción de los niveles de colesterol endógeno, lo cual sería un método efectivo para combatir la aterosclerosis. La inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa reduciría los niveles celulares de FPP lo cual, en principio, sólo afectaría a la enzima ES, ya que las demás enzimas implicadas en otras rutas biogénicas que emplean dicho metabolito como sustrato presentan mayor afinidad por el mismo, con lo que solamente se vería afectada la ruta biogénica del colesterol sin generar serios efectos secundarios. Esta aproximación ha sido empleada satisfactoriamente como uso terapéutico durante años.²⁶ A pesar de ello, existen casos en los que se ha detectado un descenso en los niveles de ubiquinona en ratas y humanos tratados con altos niveles de Lovastatina,²⁷ y otros efectos secundarios derivados de la disminución de los niveles de FPP celular. Ejemplos de inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa son las estatinas, tales como el Mevacor (Merck), Zocor (Merck), Pravachol (Sankyo/Bristol-Myers-Squibb), Fluvastatina (Sandoz) y BAY W 6228 (Bayer) (Figura 3.10).²⁷

²⁶ a) Chasman, D. I.; Posada, D.; Subrahmanya, L.; Cook, N. R.; Stanton, V. P.; Ridker, P. M. *J. A. M. A.* **2004**, *291*, 2821-2827; b) Breitling, R.; Krisans, S. K. *J. Lipid Res.* **2002**, *43*, 2031-2036.

²⁷ La lovastatina (o Mevacor) es una estatina que inhibe la enzima HMG-CoA reductasa. Ver: Figura 3.10.

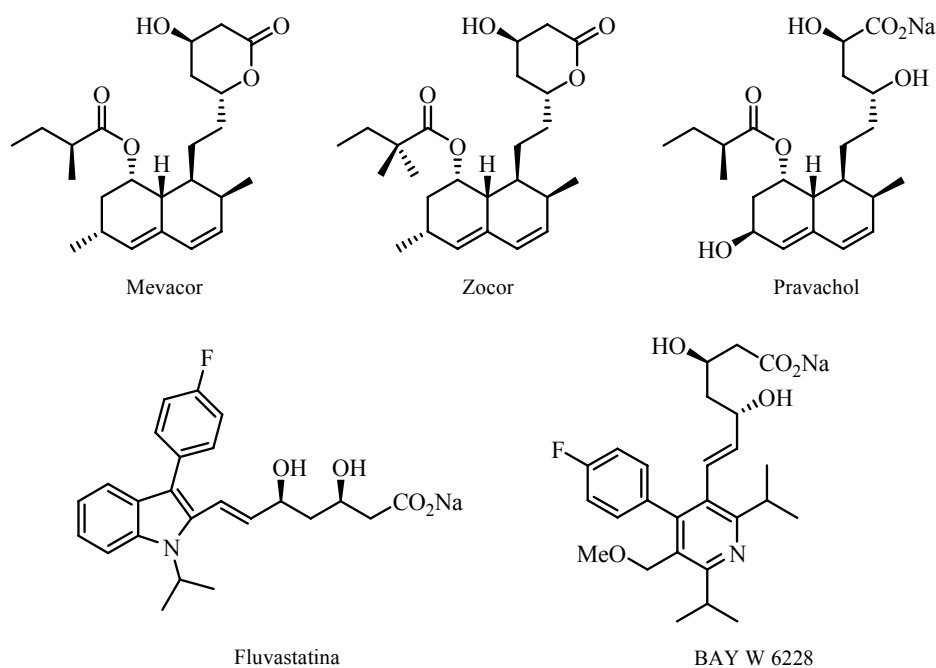


Figura 3.10. Ejemplos de inhibidores específicos de la enzima HMG-CoA reductasa.

Por el contrario, la inhibición de la enzima escualeno sintasa (ES), implicada exclusivamente en la ruta biogénica del colesterol, sería un método altamente selectivo para reducir los niveles de colesterol en sangre sin afectar a otras rutas biogénicas, con lo que se minimizarían los posibles efectos secundarios adversos.²⁸ Ejemplos de inhibidores de la enzima ES son las viridiofunginas²⁹ ($IC_{50} = 0.4-15 \mu M$) y el RPR 107393³⁰ ($IC_{50} = 0.8 nM$) (Figura 3.11).

²⁸ a) Charlton-Menys, V.; Durrington, P. N. *British J. Pharm.* **2003**, *139*, 881-882; b) Charlton-Menys, V.; Durrington, P. N. *Drugs* **2007**, *67*, 11-16; c) Hiyoshi, H.; Yanagimachi, M.; Ito, M.; Saeki, T.; Yoshida, I.; Okada, T.; Ikuta, H.; Shinmyo, D.; Tanaka, K.; Kurusu, N.; Tanaka, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *431*, 345-352.

²⁹ a) Harris, G. H.; Jones, E. T. T.; Meinz, M. S.; Nallin-Omstead, M.; Helms, G. L.; Bills, G. F.; Zink, D.; Wilson, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5235-5238; b) Morokuma, K.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2005**, 2265-2267.

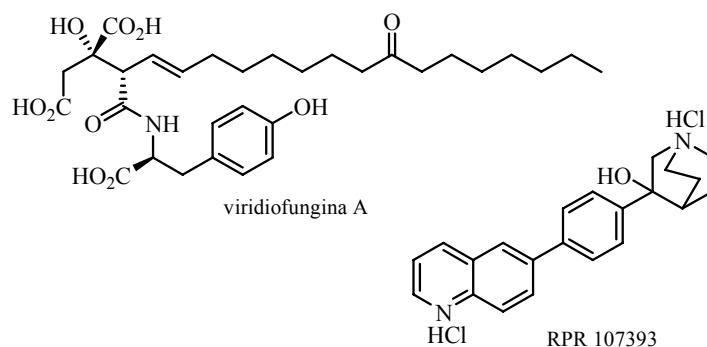


Figura 3.11. Ejemplos de inhibidores de la enzima escualeno sintasa (ES).

Los ácidos Zaragócicos son los inhibidores más potentes descritos hasta la fecha de la enzima escualeno sintasa (ES).^{31,32} En concreto, el ácido Zaragócico A (**IA**) es el que presenta la mayor potencia inhibitoria ($IC_{50} = 0.5$ nM) y la mayor selectividad frente a dicha enzima. La inactivación resulta de una inhibición competitiva frente a FPP seguida de una inactivación irreversible mediante la unión covalente con la enzima. Por tanto, los ácidos Zaragócicos podrían emplearse para regular los niveles de colesterol en sangre, por lo que se consideran fármacos potenciales para el tratamiento de la enfermedad aterosclerosis.

3.I.D. SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

Debido a la importante actividad biológica que presentan y a su elevada complejidad estructural, los ácidos Zaragócicos han atraído la atención de

³⁰ Amin, D.; Rutledge, R. Z.; Needle, S. N.; Galczenski, H. F.; Neuenschwander, K.; Scotese, A. C.; Maguire, M. P.; Bush, R. C.; Hele, D. J.; Bilder, G. E.; Perrone, M. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *281*, 746-752.

³¹ Para una revisión acerca de la actividad biológica de los ácidos Zaragócicos ver: Procopiou, P. A.; Watson, N. S. *Prog. Med. Chem.* **1996**, 331-378.

³² El ácido Zaragócico A (**IA**) también presenta inhibición frente a la enzima Ras Farnesil Transferasa (Ras FTasa). Ver: Capítulo 1, sección 1.I.C.

numerosos grupos de investigación.³³ Hasta la fecha se han descrito en la literatura tres síntesis totales del ácido Zaragóxico A (**IA**) (desarrolladas por los

³³ Para estudios dirigidos a la preparación del sistema bicíclico 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano presente en los ácidos Zaragóxicos ver: a) Abdel-Rahman, H.; Adams, J. P.; Boyes, A. L.; Kelly, M. J.; Mansfield, D. J.; Procopiou, P. A.; Roberts, S. M.; Slee, D. H.; Watson, N. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1839-1841; b) Abdel-Rahman, H.; Adams, J. P.; Boyes, A. L.; Kelly, M. J.; Mansfield, D. J.; Procopiou, P. A.; Roberts, S. M.; Slee, D. H.; Sidebottom, P. J.; Sik, V.; D. H.; Watson, N. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1841-1843; c) Aggarwal, V. K.; Wang, M. F.; Zaparucha, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 87-88; d) McVinish, L. M.; Rizzacasa, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 923-926; e) Gable, R. W.; McVinish, L. M.; Rizzacasa, M. A. *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 1537-1544; f) Abdel-Rahman, H.; Adams, J. P.; Boyes, A. L.; Kelly, M. J.; Lamont, R. B.; Mansfield, D. J.; Procopiou, P. A.; Roberts, S. M.; Slee, D. H.; Watson, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1259-1261; g) Koyama, H.; Ball, R. G.; Berger, G. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9185-9188; h) Kraus, G. A.; Maeda, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2-3; i) Caron, S.; McDonald, A. I.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2780-2785; j) Gurjar, M. K.; Das, S. K.; Saladapure, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1933-1936; k) Gurjar, M. K.; Das, S. K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1937-1940; l) Schlessinger, R. H.; Wu, X. -H.; Pettus, T. R. R. *Synlett* **1995**, 536-538; m) Armstrong, A.; Barsanti, P. A. *Synlett* **1995**, 903-906; n) Shimizu, A.; Ohmori, K.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Carbohydr. Lett.* **1996**, 1, 433-436; o) Hodgson, D. M.; Bailey, J. M.; Harrison, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4623-4626; p) Maezaki, N.; Gijssen, H. J. M.; Sun, L. -Q.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6685-6692; q) Freeman-Cook, K. D.; Halcomb, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4883-4886; r) Paterson, I.; Fefner, K.; Finlay, M. R. V.; Jacobs, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8803-8806; s) Xu, Y.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1117-1120; t) Paterson, I.; Fefner, K.; Finlay, M. R. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4301-4304; u) Hedge, S. G.; Myles, D. C.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 11179-11190; v) Hedge, S. G.; Myles, D. C.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4329-4332; w) Brogan, J. B.; Zercher, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1691-1694; x) Mann, R. K.; Parsons, J. G.; Rizzacasa, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1283-1293; y) Kataoka, O.; Kitagaki, S.; Watanabe, N.; Kobayashi, J.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2371-2374; z) Reid, A. M.; Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2795-2801; aa) Fraisse, P.; Hanna, I.; Lallemand, J. -Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7853-7856; bb) Freeman-Cook, K. D.; Halcomb, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8567-8570; cc) Tsubuki, M.; Okita, H.; Honda, T. *Synlett* **1998**, 1417-1419; dd) Calter, M. A.; Sugathapala, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8813-8816; ee) Tomooka, K.; Kikuchi, M.; Igawa, K.; Keong, P. -H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1917-1920; ff) Koshimizu, H.; Baba, T.; Yoshimitsu, T.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2777-2780; gg) Taillefumier, C.; Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Synlett* **1999**, 697-700; hh) Parsons, P. J.; Montagnon, T.; Giles, M.; Hitchcock, P. *Synlett* **1999**, 1407-1408; ii) Fraisse, P.; Hanna, I.; Lallemand, J. -Y.; Prangé, T.; Ricard, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11819-11832; jj) Fallon, G. D.; Jones, E. D.; Perlmutter, P.; Selajare, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7435-7438; kk) Perlmutter, P.; Selajare, W. *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 349-353; ll) Hodgson, D. M.; Villalonga-Barber, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5597-5600; mm) Freeman-Cook, K. D.; Halcomb, R. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6153-6159; nn) Hodgson, D. M.; Bailey, J. M.; Villalonga-Barber, C.; Drew, M. G. B.; Harrison, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3432-3443; oo) Wardrop, D. J.; Velter, A. I.; Forslund, R. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2261-2264;

grupos del Dr. Nicolaou,³⁴ del Dr. Heathcock³⁵ y del Dr. Tomooka³⁶) y cinco síntesis totales del ácido Zaragóxico C (IC) (desarrolladas por los grupos del Dr. Carreira,³⁷ del Dr. Evans,³⁸ del Dr. Armstrong³⁹ y del Dr. Hashimoto^{40,41}). Todas ellas se pueden clasificar en función de la estrategia sintética empleada para la construcción de los centros estereogénicos cuaternarios consecutivos C3 y C4: dihidroxilación, adición a carbonilo, condensación aldólica, reagrupamientos y cicloadiciones.

A) Dihidroxilación

pp) Calter, M. A.; Zhu, C.; Lachicotte, R. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 209-212; qq) Armstrong, A.; Barsanti, P. A.; Blench, T. J.; Ogilvie, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 367-375; rr) Bierstedt, A.; Roels, J.; Zhang, J.; Wang, Y.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7867-7870; ss) Perlmutter, P.; Selajern, W.; Vounatsos, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2220-2228; tt) Jotterland, N.; Vogel, P. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 637-661; uu) Bunte, J. O.; Cuzzupe, A. N.; Daly, A. M.; Rizzacasa, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6376-6380.

³⁴ a) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; De Riccardis, F.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2184-2187; b) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; La Greca, S.; Tsuru, T.; Yue, E. W.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2187-2190; c) Nicolaou, K. C.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; Yue, E. W.; La Greca, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2190-2191; d) Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; La Greca, S.; Nadin, A.; Yang, Z.; Leresche, J. E.; Tsuru, T.; Naniwa, Y. De Riccardis, F. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467-494; e) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH Publishers: New York, 1996. pp.: 673-709.

³⁵ a) Stoermer, D.; Caron, S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9115-9125; b) Caron, S.; Stoermer, D.; Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9126-9134.

³⁶ Tomooka, K.; Kikuchi, M.; Igawa, K.; Suzuki, M.; Keong, P. -H.; Nakai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4502-4505.

³⁷ a) Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825-10826; b) Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.

³⁸ Evans, D. A.; Barrow, J. C.; Leighton, J. L.; Robichaud, A. J.; Sefkow, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12111-12112.

³⁹ a) Armstrong, A.; Jones, L. H.; Barsanti, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3337-3340; b) Armstrong, A.; Barsanti, P. A.; Jones, L. H.; Ahmed, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7020-7032.

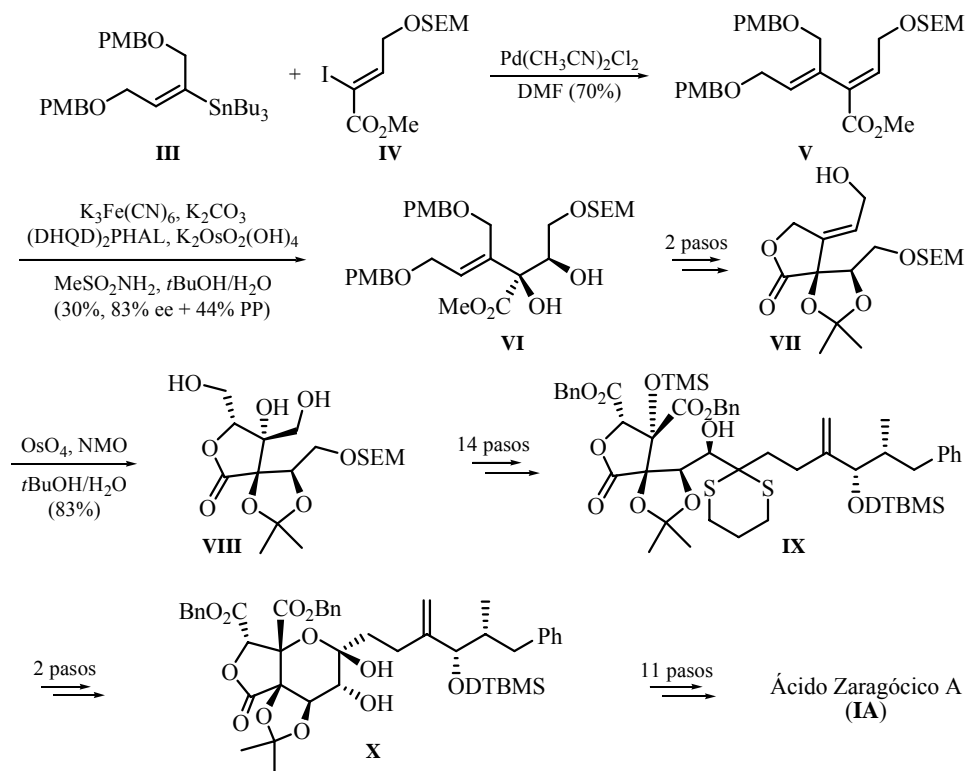
⁴⁰ a) Kataoka, O.; Kitagaki, S.; Watanabe, N.; Kobayashi, J.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2371-2374; b) Nakamura, S.; Hirata, Y.; Kurosaki, T.; Anada, M.; Kataoka, O.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5351-5355.

⁴¹ a) Sato, H.; Nakamura, S.; Watanabe, N.; Hashimoto, S. *Synlett* **1997**, 451-454; b) Nakamura, S.; Sato, H.; Hirata, Y.; Watanabe, N.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11078-11106; c) Nakamura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1-10.

El grupo de Dr. Nicolaou⁴² fue el primero en completar la síntesis del ácido Zaragóxico A (**IA**) en 1994 (Esquema 3.2). El acoplamiento de Stille entre el vinil estannano **III** con el yoduro **IV** genera el dieno **V**.

La reacción de dihidroxilación asimétrica regioselectiva del doble enlace entre las posiciones C5-C6 de dicho dieno conduce al diol **VI**. La posterior dihidroxilación diastereoselectiva del doble enlace del acetal **VII** genera, tras translactonización, el triol **VIII**. La cadena lateral de la futura posición C1 del compuesto natural se introdujo mediante el ataque del anión generado a partir de un ditiano derivado a un aldehído, generando el derivado **IX**. Por su parte, el hemiacetal **X** generará el esqueleto bicíclico de los ácidos Zaragóxicos mediante una reacción de transacetalización catalizada por medio ácido. Después de una serie de manipulaciones de grupos funcionales, se obtuvo el ácido Zaragóxico A (**IA**). Esta síntesis consta de 35 etapas, y el rendimiento global es de 0.003%.

⁴² Para la síntesis de ácido Zaragóxico A (**IA**) desarrollada por el grupo del Dr. Nicolaou ver: Referencia 34.



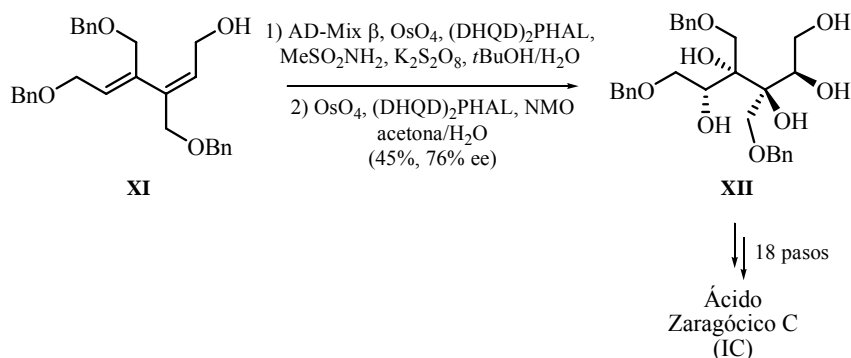
Esquema 3.2. Síntesis total del ácido Zaragólico A (**IA**) desarrollada por el Grupo del Dr. Nicolaou.⁴²

Viendo la oportunidad de mejorar significativamente la ruta descrita por el grupo del Dr. Nicolaou, el grupo del Dr. Armstrong⁴³ llevó a cabo la síntesis total del ácido Zaragólico C (**IC**), mediante una aproximación esencialmente idéntica a la del grupo del Dr. Nicolaou (Esquema 3.3).

La diferencia más significativa es que el dieno **XI** genera el tetrol **XII** mediante dos reacciones de dihidroxilación consecutivas, lo que permite reducir el número de etapas de protección de grupos funcionales. Asimismo, estos autores

⁴³ Para la síntesis de ácido Zaragólico C (**IC**) desarrollada por el grupo del Dr. Armstrong ver: Referencia 39.

emplearon la estrategia descrita por el grupo del Dr. Carreira⁴⁴ para las últimas etapas de la síntesis. Esta síntesis consta de 23 etapas, y el rendimiento global es de 0.21%.



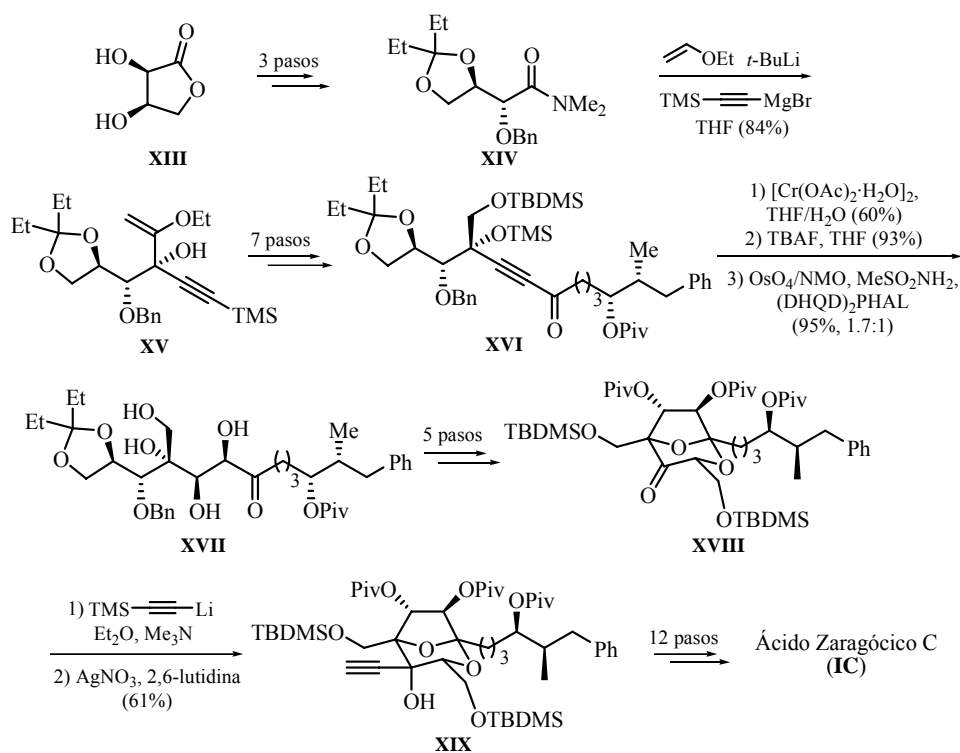
Esquema 3.3. Síntesis total del ácido Zaragóxico C (**IC**) desarrollada por el Grupo del Dr. Armstrong.⁴³

B) Adición a Carbonilo

La segunda síntesis total de los ácidos Zaragóxicos (la primera del ácido Zaragóxico C (**IC**)) fue realizada por el grupo de Dr. Carreira⁴⁴ en 1994 (Esquema 3.4). La monoación de vinil éter sobre la amida terciaria **XIV** seguida de la adición controlada por quelación de un bromuro de propargil magnesio genera el futuro carbono cuaternario C5 presente en el alcohol **XV** con un excelente rendimiento y estereoselectividad (20:1). La posterior manipulación de grupos funcionales y la introducción de la cadena lateral sobre la futura posición C1 genera la cetona **XVI**. La reducción del alquino de dicha cetona y la subsiguiente dihidroxilación del doble enlace generado da lugar al tetrol **XVII**. La posterior acetalización intramolecular de dicho compuesto en medio ácido conduce al biciclo **XVIII**. La generación del centro cuaternario C4 se llevó a cabo mediante

⁴⁴ Para la síntesis de ácido Zaragóxico C (**IC**) desarrollada por el grupo del Dr. Carreira ver: Referencia 37.

la adición nucleófila de un anión propargílico a la cetona **XVIII** por la cara cóncava, lo cual genera el alquino **XIX**. Esta síntesis consta de 32 etapas, y el rendimiento global es de 0.73%.



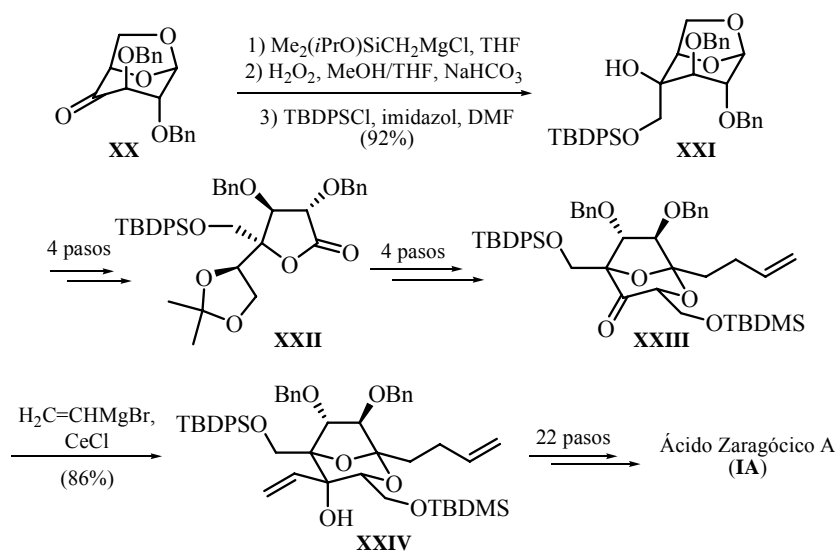
Esquema 3.4. Síntesis total del ácido Zaragócico C (**IC**) desarrollada por el Grupo del Dr. Carreira.⁴⁴

El grupo del Dr. Heathcock⁴⁵ empleó una estrategia similar para la síntesis del ácido Zaragócico A (**IA**) (Esquema 3.5). La cetona derivada de glucosa **XX**⁴⁶ genera el alcohol **XXI** mediante una reacción de Tamao.⁴⁷ El

⁴⁵ Para la síntesis de ácido Zaragócico A (**IA**) desarrollada por el grupo del Dr. Heathcock ver: Referencia 35.

⁴⁶ La cetona **XX** se preparó a partir de α -D-glucopiranosido de metilo, en cinco etapas con un rendimiento global de 48%.

posterior reordenamiento en medio ácido y la introducción de una cadena lateral incompleta sobre la futura posición C1 genera la cetona **XXIII**. El centro cuaternario presente en el alcohol **XXIV** se generó mediante la adición diastereoselectiva de bromuro de vinil magnesio a la cetona **XXIII**. Una larga secuencia de manipulaciones de grupos funcionales condujeron al ácido Zaragóxico A (**IA**) en 41 etapas con un rendimiento global de 0.34%.



Esquema 3.5. Síntesis total del ácido Zaragóxico A (**IA**) desarrollada por el Grupo del Dr. Heathcock.⁴⁵

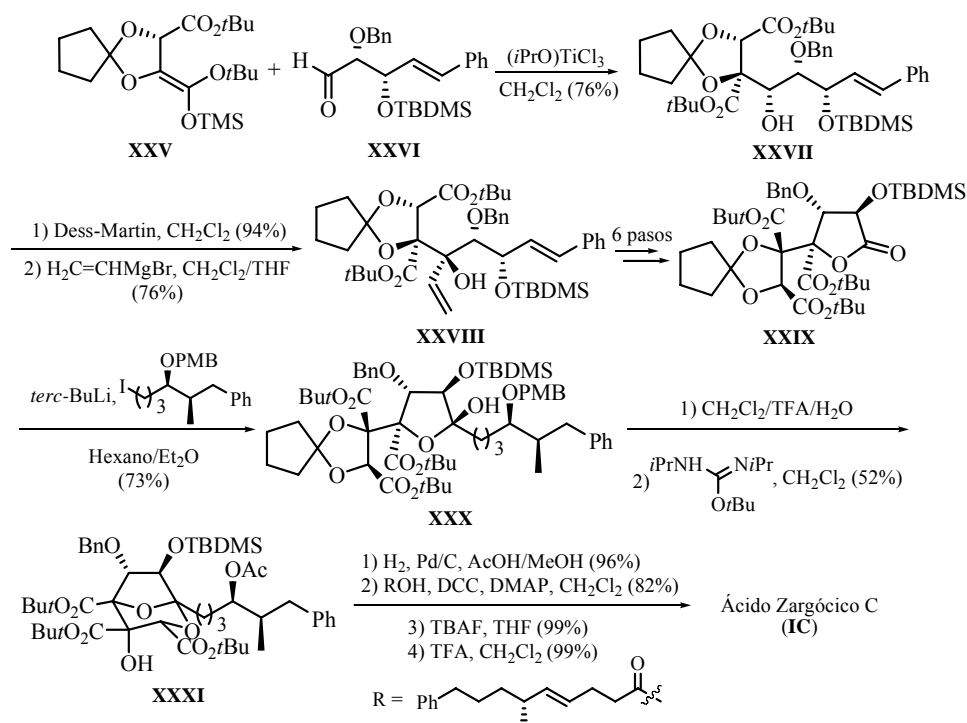
C) Condensación Aldólica

La tercera síntesis de los ácidos Zaragóxicos publicada en el año 1994 fue llevada a cabo por el grupo del Dr. Evans⁴⁸ (Esquema 3.6). La condensación

⁴⁷ La reacción de oxidación de Fleming-Tamao es un método para la conversión de grupos sililo en alcoholes. Para una revisión ver: Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 317-337.

⁴⁸ Para la síntesis de ácido Zaragóxico C (**IC**) desarrollada por el grupo del Dr. Evans ver: Referencia 38.

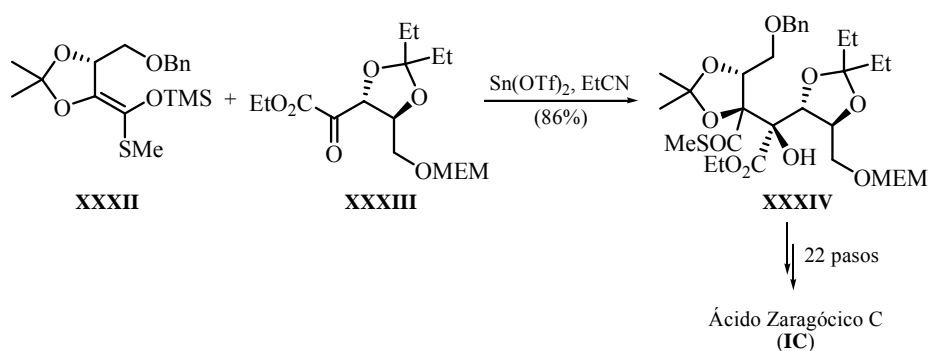
aldólica del silil enolato **XXV** y el aldehído **XXVI** conduce al alcohol **XXVII**. La oxidación de dicho alcohol y la posterior adición de bromuro de vinil magnesio genera el alcohol terciario **XXVIII** con buena diastereoselectividad (10:1). La adición de un alquil litio sobre la lactona **XXIX** genera el tetrahidrofurano **XXX**, el cual genera el *Core* bicíclico de los ácidos Zarágócicos **XXXI** mediante reordenación en medio ácido. Esta síntesis consta de tan solo 24 etapas y tiene un excelente rendimiento global de 9%.



Esquema 3.6. Síntesis total del ácido Zarágócico C (**IC**) desarrollada por el Grupo del Dr. Evans.⁴⁸

El grupo del Dr. Hashimoto también empleó la estrategia de condensación aldólica para una de las dos síntesis totales del ácido Zarágócico C (**IC**) llevadas a

cabo por dicho grupo (Esquema 3.7).⁴⁹ La introducción de los dos estereocentros cuaternarios consecutivos C4 y C5 se realizó en una sola etapa, mediante la reacción de condensación aldólica del tioenol **XXXII** con el cetoéster **XXXIII**, promovida por triflato de estaño, la cual condujo al alcohol **XXXIV** con excelente rendimiento. Esta síntesis consta de 32 etapas y tiene un rendimiento global de 1%.



Esquema 3.7. Síntesis total del ácido Zaragóxico C (**IC**) empleando la estrategia de condensación aldólica desarrollada por el Grupo del Dr. Hashimoto.⁴⁹

D) Reordenamiento

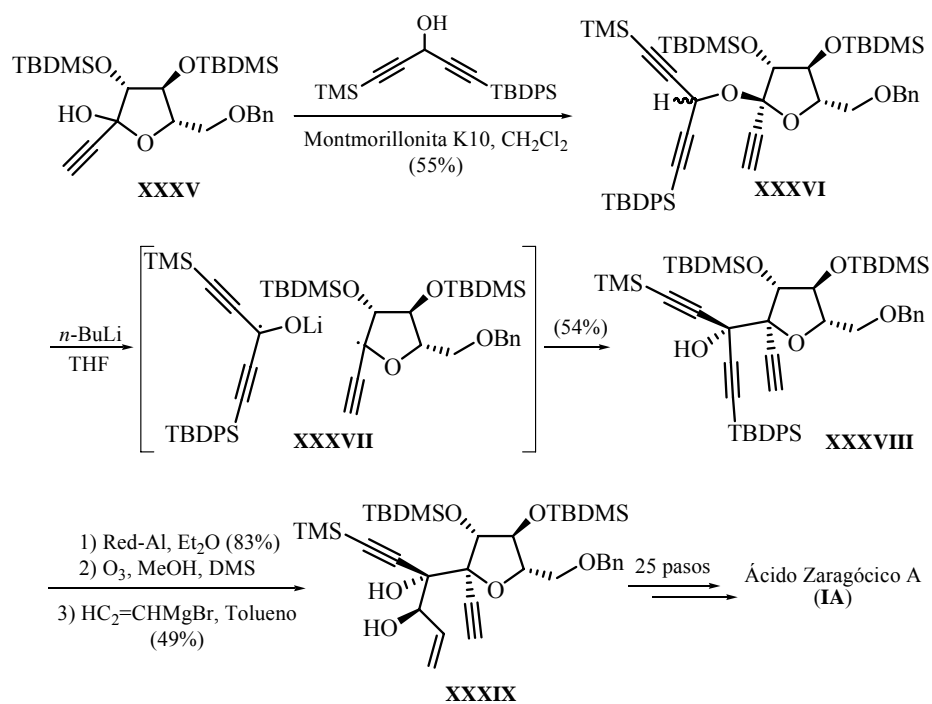
El grupo del Dr. Tomooka⁵⁰ llevó a cabo la síntesis total del ácido Zaragóxico A (**IA**) (Esquema 3.8), empleando como etapa clave un reordenamiento tipo Wittig [1,2].⁵¹ El alquino **XXXV**, preparado a partir de L-arabinosa, se transformó en el *O*-glicósido **XXXVI**. El tratamiento de éste con *n*-BuLi da lugar a un reordenamiento tipo Wittig [1,2]. El radical intermedio

⁴⁹ Para la síntesis de ácido Zaragóxico C (**IC**) desarrollada por el grupo del Dr. Hashimoto empleando la estrategia de condensación aldólica ver: Referencia 40.

⁵⁰ Para la síntesis de ácido Zaragóxico A (**IA**) desarrollada por el grupo del Dr. Tomooka ver: Referencia 36.

⁵¹ Para la reacción de reordenamiento Wittig [1,2] ver: a) Wittig, G.; Löhmman, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 550, 260-268; b) Tomooka, K.; Yamamoto, H.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3317-3318.

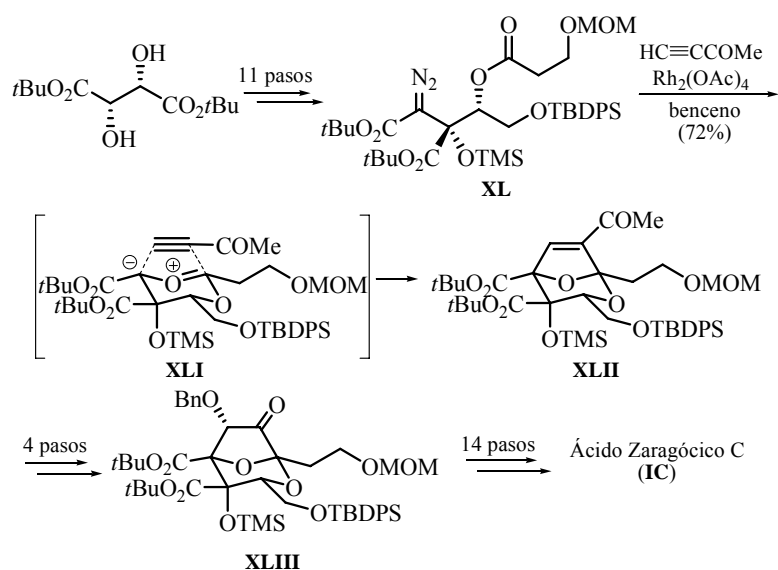
XXXVII es capaz de discriminar entre dos caras enantiotópicamente similares para dar lugar al alcohol **XXXVIII** con una buena diastereoselectividad en los centros cuaternarios generados. La reducción regioselectiva del alquino protegido con TBDMS y la posterior adición diastereoselectiva de bromuro de vinil magnesio genera el diol **XXXIX**. El ácido Zaragóico A (**IA**) se obtuvo en un total de 36 etapas, con un rendimiento global de 0.3%.



Esquema 3.8. Síntesis total del ácido Zaragóico A (**IA**) desarrollada por el Grupo del Dr. Tomooka.⁵⁰

E) Cicloadición

La segunda síntesis total del ácido Zaragóxico C (**IC**) desarrollada por el grupo del Dr. Hashimoto⁵² (Esquema 3.9) emplea como etapa clave la cicloadición 1,3 dipolar del iluro **XLI**, generado mediante el tratamiento del diazo éster **XL** con $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, con propiolato de metilo, lo cual genera el biciclo **XLII** de manera estereoselectiva. Posteriores transformaciones de grupos funcionales condujeron al ácido Zaragóxico C (**IC**) en un total de 30 etapas, con un rendimiento global de 3.7%.



Esquema 3.9. Síntesis total alternativa del ácido Zaragóxico C (**IC**) desarrollada por el Grupo del Dr. Hashimoto.⁵²

Todas las síntesis totales comentadas de los ácidos Zaragóxicos A y C⁵³ emplean entre 23 y 41 etapas sintéticas, con unos rendimientos globales que

⁵² Para la síntesis de ácido Zaragóxico C (**IC**) desarrollada por el grupo del Dr. Hashimoto empleando la estrategia de cicloadición 1,3 dipolar ver: Referencia 41.

⁵³ Ver: Referencias 34-41.

oscilan entre 0.003% (Nicolaou)⁵⁴ y 9% (Evans).⁵⁵ En todas ellas, la construcción del *Core*⁵⁶ de los ácidos Zaragóxicos se lleva a cabo en las etapas finales de la síntesis, para lo que se invierten entre 16 y 32 etapas (Tabla 3.2).

Autor	Síntesis	Referencia	Etapas totales	rto. Global (%)	Etapas hasta el <i>Core</i>	Clasificación (etapa clave)
Dr. Nicolaou y col.	(+) Zaragóxico A	<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 1994 , 33, 2184-2191	35	0.003	25	A
Dr. Armstrong y col.	(+) Zaragóxico C	<i>Tetrahedron Lett.</i> 1998 , 39, 3337-3340	23	0.21	16	A
Dr. Carreira y col.	(+) Zaragóxico C	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1994 , 116, 10825-10826	32	0.73	30	B
Dr. Evans y col.	(+) Zaragóxico C	<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1994 , 116, 12111-12112	24	9	20	C
Dr. Heathcook y col.	(+) Zaragóxico A	<i>J. Org. Chem.</i> 1996 , 61, 9115-9134	41	0.34	32	B
Dr. Tomooka y col.	(+) Zaragóxico A	<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2000 , 39, 4502-4505	36	0.3	27	D
Dr. Hashimoto y col.	(+) Zaragóxico C	<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2003 , 42, 5351-5355	30	3.7	18	E
Dr. Hashimoto y col.	(+) Zaragóxico C	<i>Tetrahedron</i> 2005 , 61, 11078-11106	32	1	22	C

Tabla 3.2. Datos relevantes de las síntesis totales desarrolladas hasta la fecha de los ácidos Zaragóxicos A y C.³⁴⁻⁴¹

Además, salvo en la síntesis del Dr. Evans, en todos los casos los grupos carboxilos presentes en las posiciones C3, C4 y C5 del *Core* de los ácidos Zaragóxicos se generan en las últimas etapas de la síntesis. Este hecho conlleva

⁵⁴ Ver: Referencia 34.

⁵⁵ Hasta la fecha, la síntesis más eficiente es la desarrollada por el grupo del Dr. Evans, en la que emplea 24 etapas con un rendimiento global de 9%. Ver: Referencia 38.

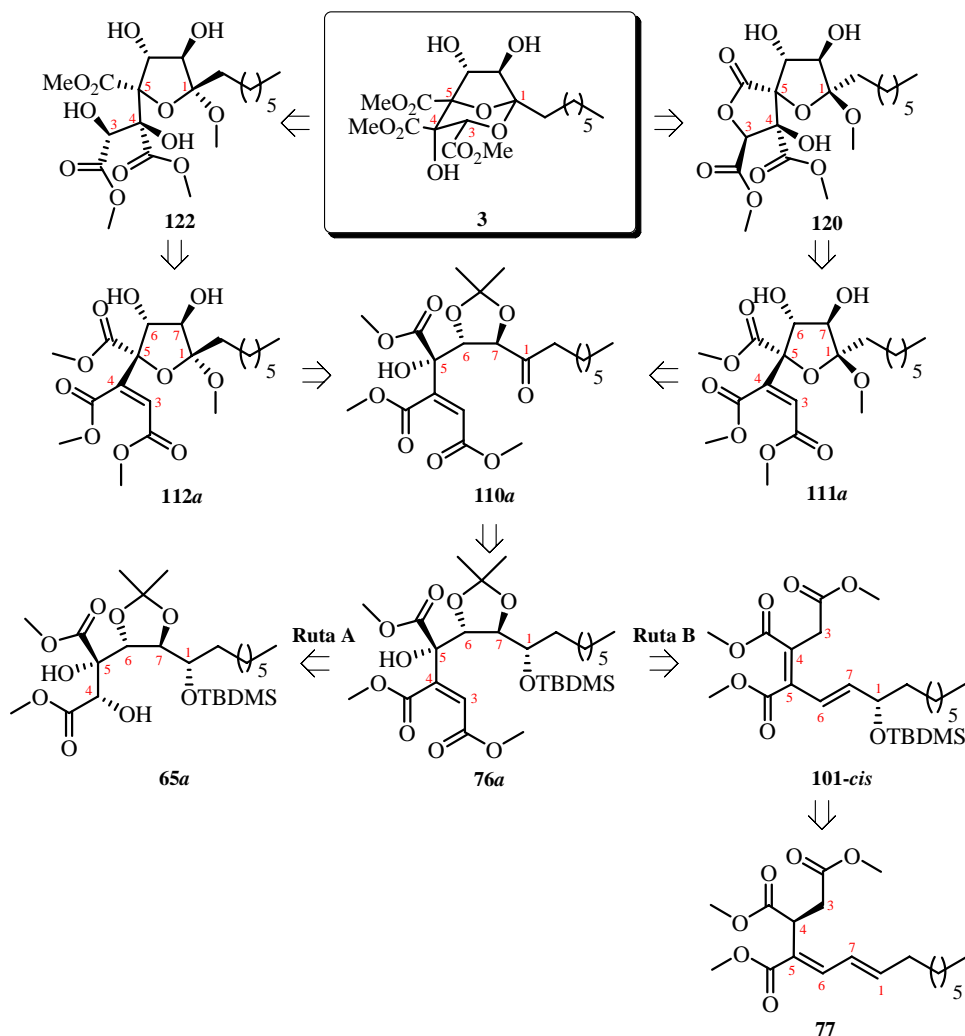
⁵⁶ Para la definición de *Core* ver: Referencia 9.

tanto un aumento importante en el número de etapas sintéticas para la funcionalización de dichas posiciones, como una disminución en el rendimiento global de la síntesis. *Por tanto, la clave para llevar a cabo una síntesis eficaz de los ácidos Zaragóxicos está en desarrollar una síntesis eficiente y rápida del Core de dichos compuestos naturales.*

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

3.II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

En el presente capítulo se describirá la síntesis racémica del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos. El esquema retrosintético propuesto para llevar a cabo dicha síntesis es el siguiente (Esquema 3.1):



Esquema 3.1. Esquema retrosintético propuesto para la preparación del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos.

El triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos (Esquema 3.1),¹ se preparará a partir del compuesto espiránico **120** ó bien a partir del tetrol **122**, mediante la reacción de transacetalización intramolecular en medio ácido del hidroxilo de la posición C2 con el grupo metoxilo del carbono acetálico en C7, etapa en la cual se genera el anillo *B* presente en el triéster bicíclico **3**. Como veremos, la diferente configuración que presenta el carbono acetálico C7 en los compuestos **120** y **122** no influye en la etapa de ciclación ni en la estereoquímica observada en el producto final.

El compuesto espiránico **120** se preparará a partir del tetrahidrofurano **111a**, mientras que el tetrol **122** se preparará a partir del tetrahidrofurano **112a** (epímero en la posición C7 de **111a**). En ambos casos se empleará como etapa clave una reacción de dihidroxilación estereoselectiva del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3 de los tetrahidrofuranos epímeros **111a** y **112a**, mediante la cual se introducirán los dos hidroxilos presentes en las posiciones C2 y C3 del compuesto espiránico **120** y del tetrol **122**. Como veremos, la elección de las condiciones de reacción resultó clave para llevar a cabo dicha transformación con éxito.

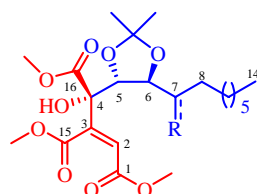
Los tetrahidrofuranos epímeros **111a** y **112a** se prepararán mediante la desprotección de los hidroxilos de las posiciones C5 y C6 de la cetona **110a**, etapa en la cual se produce la acetalización intramolecular de la cetona en posición C7 con el hidroxilo terciario de la posición C4 de la cetona **110a**, dando lugar al futuro anillo *A* del triéster bicíclico **3**.

¹ En cada compuesto del esquema se indica la posición del triéster bicíclico **3** de la cual será precursora la posición indicada.

La cetona **110a** se preparará mediante la desprotección selectiva y posterior oxidación del hidroxilo presente en la posición C7 del triéster **76a**.²

El triéster **76a**, intermedio clave de la presente síntesis, se podría preparar empleando dos estrategias diferentes: 1) primero introducir la funcionalidad presente en dicho compuesto en las posiciones C5, C6 y C7 de la *Cadena Lateral* y después preparar la *Cabeza Polar*, y 2) invertir el orden, es decir, primero preparar la *Cabeza Polar* y después introducir la funcionalidad presente en las posiciones C5, C6 y C7 de la *Cadena Lateral*. Empleando estas dos estrategias, se propusieron dos análisis retrosintéticos alternativos para la preparación del triéster **76a**: la **Ruta A**, utilizando como precursor el diol **65a**, el cual posee la *Cadena Lateral* así como el hidroxilo terciario de la posición C4 de la *Cabeza Polar* del triéster **76a**. La agrupación 1,2,3-propentricarboxílica de la *Cabeza Polar* del triéster **76a** se preparará mediante la oxidación del hidroxilo secundario de la posición C2 del diol **65a** y la posterior reacción de Wittig del cetoéster resultante; y la **Ruta B**, utilizando como precursor el silil derivado **101-cis**, el cual posee la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica de la *Cabeza Polar* así como el grupo

² En esta memoria se diferenciarán dos elementos dentro de la estructura de los compuestos **110a** y **76a**: la *Cabeza Polar* (color rojo), que engloba 1) la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica (carbonos C1-C4, C15 y C16) y 2) el hidroxilo terciario de la posición C4; y la *Cadena Lateral* (color azul), que engloba los carbonos C5-C14, así como la sustitución que presentan en las posiciones C5, C6 y C7. Esta nomenclatura se empleará en todos los precursores del silil derivado **76a** que se citarán en adelante. Ver: Nomenclatura y Numeración.



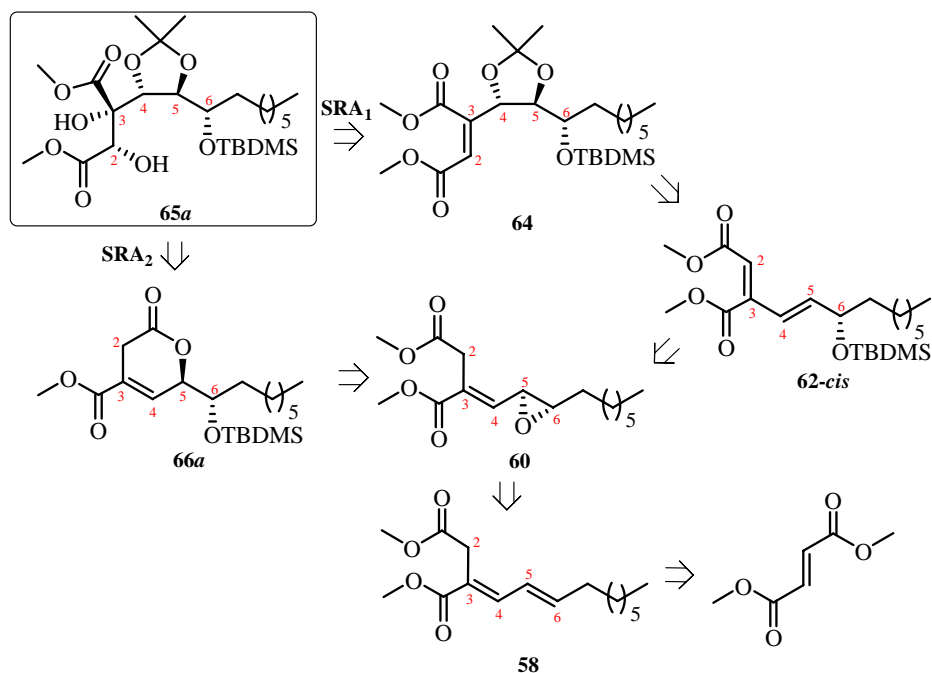
110a (R: =O)
76a (R: OTBDMS)

Clave: color rojo: *Cabeza Polar*; color azul: *Cadena Lateral*

Elementos estructurales presentes en los compuestos **110a** y **76a**.

sililoxi de la posición C7 de la *Cadena Lateral* del triéster **76a**. Los hidroxilos presentes en las posiciones C4, C5 y C6 de la *Cadena Lateral* así como el doble enlace presente entre las posiciones C2-C3 de la *Cabeza Polar* del triéster **76a** se introducirán mediante la epoxidación del doble enlace presente entre las posiciones C5-C6 del silil derivado **101-cis** y la posterior apertura intramolecular del oxirano generado. A su vez, el silil derivado **101-cis** se preparará a partir del triéster **77**, mediante la epoxidación del doble enlace entre las posiciones C6-C7 y la posterior apertura intramolecular del oxirano intermedio, con lo que se introducirá el grupo sililoxi presente en la posición C7 del silil derivado **101-cis**.

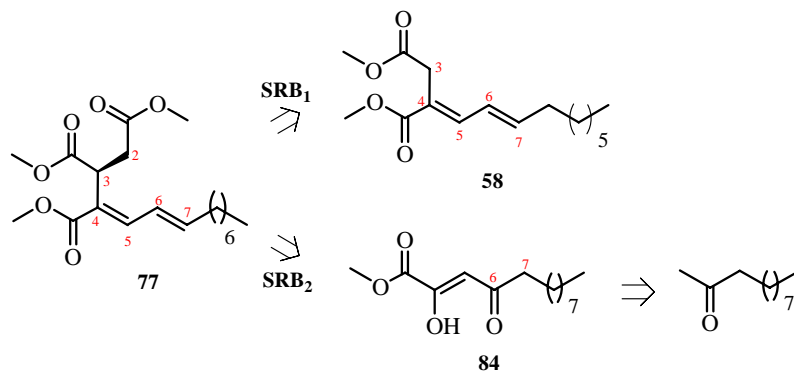
A su vez, se propusieron dos análisis retrosintéticos alternativos para la preparación del diol **65a**, intermedio sintético para la preparación del triéster **76a** mediante la **Ruta A**: la Sub-Ruta A₁ (**SRA₁**) y la Sub-Ruta A₂ (**SRA₂**) (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Esquema retrosintético propuesto para la preparación del diol **65a**.

La estrategia empleada en ambas Sub-Rutas A es primero introducir la funcionalidad presente en las posiciones C4, C5 y C6 de la *Cadena Lateral*, y posteriormente introducir el hidroxilo terciario de la posición C3 de la *Cabeza Polar* del diol **65a**. Mediante la **SRA₁**, el diol **65a** se preparará mediante una reacción de dihidroxilación estereoselectiva del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del dimetil acetal **64**, etapa en la cual se introducirá el hidroxilo terciario presente en la posición C3 del diol **65a**. A su vez, el dimetil acetal **64** se preparará mediante una reacción de dihidroxilación regio y estereoselectiva del doble enlace disustituído presente entre las posiciones C4-C5 del sililo derivado **62-cis**, y la posterior protección del diol generado en forma de dimetil acetal. De esta forma se introducirán los hidroxilos secundarios presentes en las posiciones C4 y C5 del diol **65a**. El sililo derivado **62-cis** se preparará mediante la apertura regioselectiva intramolecular del epóxido **60**, y la posterior protección del hidroxilo generado. El epóxido **60** se preparará mediante una reacción de epoxidación regioselectiva del doble enlace disustituído presente entre las posiciones C5-C6 del dieno **58**. Por último, el dieno **58** se preparará mediante una reacción de Wittig a partir de los compuestos comerciales fumarato de dimetilo y (*E*)-2-decenal. El dieno **58** es el precursor de todos los carbonos presentes en el diol **65a** (carbonos C1-C3 y C14 de la *Cabeza Polar* y carbonos C4-C13 de la *Cadena Lateral*). Por otra parte, mediante la **SRA₂** el diol **65a** se podría preparar a partir de la 3,6-dihidro-2-piranona **66a**, mediante tres transformaciones que implican la dihidroxilación estereoselectiva del doble enlace entre las posiciones C3-C4, la oxidación de la posición C2 y la apertura del anillo de tetrahidropirona resultante. A su vez, la 3,6-dihidro-2-piranona **66a** se preparará empleando como etapa clave una reacción de epoxidación regioselectiva del doble enlace disustituído presente entre las posiciones C5-C6 del dieno **58** y la posterior apertura intramolecular del epóxido generado.

De igual manera, se propusieron dos análisis retrosintéticos alternativos para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica presente en el triéster **77**, intermedio sintético para la preparación del triéster **76a** mediante la **Ruta B**: la Sub-Ruta B₁ (**SRB₁**) y la Sub-Ruta B₂ (**SRB₂**) (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Esquema retrosintético propuesto para la preparación del triéster **77**.

Mediante la **SRB₁**, el triéster **77** se preparará mediante una reacción de alquilación regioselectiva en la posición C2 del dieno **58**, producto de partida de la **Ruta A**, con bromoacetato de metilo. Por otra parte, el triéster **77** se podría preparar mediante la **SRB₂** empleando como etapa clave la apertura de un ciclobuteno generado mediante la reacción del enol cetoéster **84** con acetilendicarboxilato de dimetilo. A su vez, el enol cetoéster **84** se preparará mediante la reacción de alquilación regioselectiva en la posición C1 del producto comercial 2-undecanona con oxalato de dimetilo.

*Como veremos a lo largo del presente capítulo, de todas las alternativas retrosintéticas descritas anteriormente (Esquemas 3.1, 3.2 y 3.3), la preparación del triéster **76a**, intermedio clave en la síntesis del triéster bicíclico **3**, se ha llevado a cabo empleando la Ruta A, a partir del diol **65a**. A su vez, este compuesto se preparó a través de la **SRA₁**.*

PLAN DE TRABAJO

Ya que el objetivo del presente capítulo consiste en la síntesis total del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos, el desarrollo del esquema retrosintético presentado en el Esquema 3.1 de Objetivos lleva implícito un detallado plan de trabajo que consiste en la preparación concatenada de cada uno de los compuestos indicados en el orden señalado en dicho esquema:

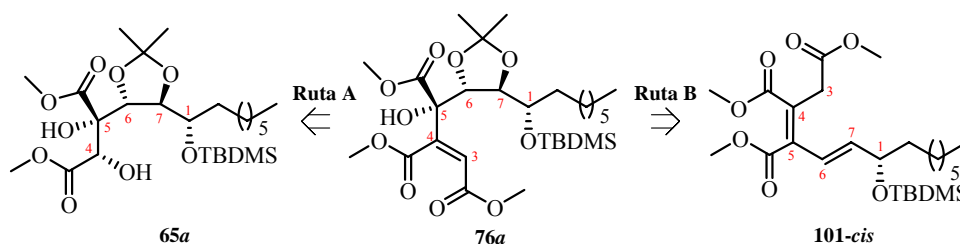
- (a) Preparación del triéster **76a**.
- (b) Preparación de la cetona **110a**.
- (c) Preparación de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a**.
- (d) Preparación del compuesto espiránico **120** y del tetrol **122**.
- (e) Preparación del triéster bicíclico **3**.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1. PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER **76a**

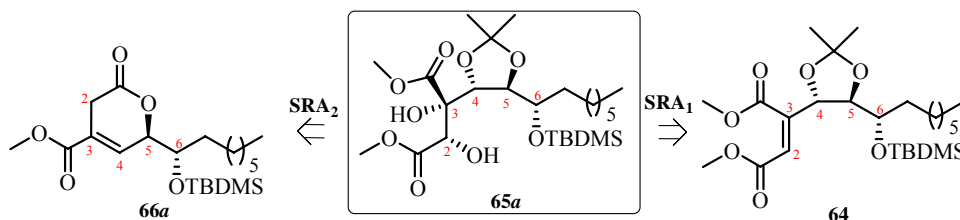
La preparación del triéster **76a** se podría llevar a cabo mediante dos rutas sintéticas alternativas, la **Ruta A**, a partir del diol **65a**, y la **Ruta B**, a partir del silil derivado **101-cis** (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Esquema retrosintético del triéster **76a**.

3.1.1. RUTA A; *Secuencia: 1) Funcionalización de la Cadena Lateral; 2) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico*

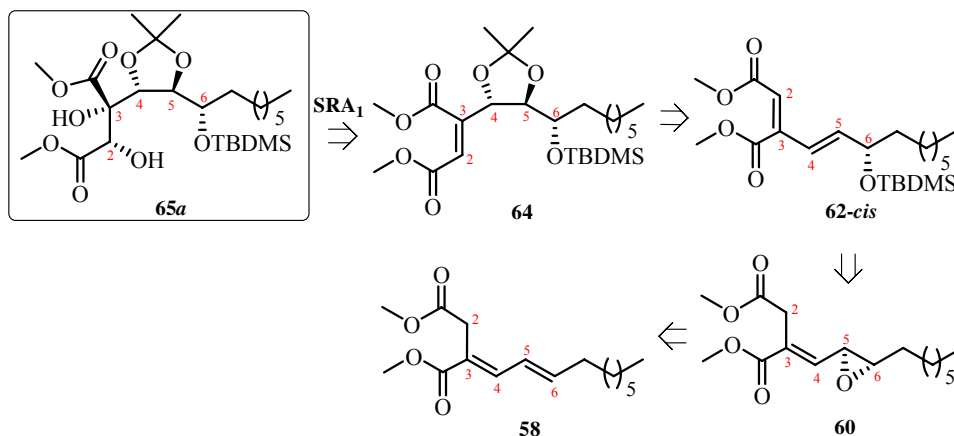
La preparación del diol **65a**, precursor del triéster **76a** mediante la **Ruta A**, se podría llevar a cabo mediante dos Sub-Rutas diferentes, la **SRA₁**, a partir del dimetil acetal **64**, y la **SRA₂**, a partir de la tetrahidropiranona **66a**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Esquema retrosintético del diol **65a**.

3.1.1.1. Preparación del Diol **65a** mediante la SRA₁

El diol **65a** se preparó, mediante la SRA₁, a partir del dieno **58**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.3). A continuación se detallará la preparación del dieno **58**, del epóxido **60**, del silil derivado **62-cis**, del dimetil acetal **64** y del diol **65a**.



Esquema 3.3. Esquema retrosintético del diol **65a** mediante la SRA₁.

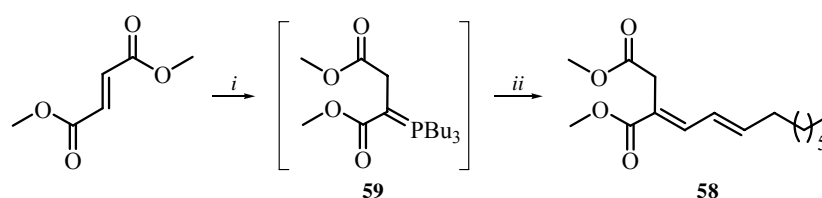
3.1.1.1.1. Preparación del Dieno **58**

El producto de partida de las dos Sub-Rutas A es el dieno **58**, el cual se preparó mediante la reacción de Wittig¹ del iluro **59** (generado in situ por reacción de *n*-Bu₃P con fumarato de dimetilo) y el aldehído comercial (*E*)-2-decenal (Esquema 3.4).² El procedimiento experimental consistió en la adición,

¹ Para revisiones acerca de la reacción de Wittig ver: a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927; b) Li, J. J. *Name Reactions*; Springer: New York, 2006. pp.: 621-624.

² Para la preparación de 1,2-alkildien succinatos empleando una reacción de olefinación tipo Warshow-Emmons ver: Trost, B. M.; Melvin, L. S. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1204-1212.

gota a gota, de $n\text{-Bu}_3\text{P}$ sobre una disolución de (*E*)-2-decenal³ y fumarato de dimetilo en THF a temperatura ambiente. La disolución amarillenta resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H_2O y AcOEt. Tras aislar y purificar el producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo, como único estereoisómero, el dieno **58** con un rendimiento de 71% como un aceite transparente.



Clave: *i*) $n\text{-Bu}_3\text{P}$, THF, t.a.; *ii*) (*E*)-2-decenal

Esquema 3.4. Preparación del dieno **58**, producto de partida de las SRA_1 y SRA_2 .

La asignación estructural del dieno **58** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda ancha observada a 1714 cm^{-1} se asignó a la tensión de los enlaces $\text{C}=\text{O}$ de los ésteres de metilo de las posiciones C2 y C3, mientras que las bandas observadas a 1641 y 975 cm^{-1} se asignaron a la tensión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ conjugados. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, el doblete observado a 7.33 ppm ($J = 10.4\text{ Hz}$) se asignó al protón olefínico H-4 del doble enlace trisustituído entre las posiciones C3-C4, generado en la reacción de Wittig. La asignación de la configuración E^4 para dicho doble enlace se realizó mediante la comparación de los valores de desplazamiento químico (δ) de las señales

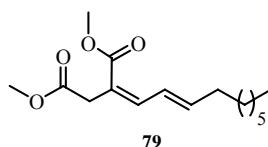
³ En nuestro conocimiento, este es el primer ejemplo de utilización de un aldehído alifático α,β -insaturado en esta reacción. Para la preparación de 1,2-dialcoxycarbonil-2-etiliden bencil derivados empleando esta metodología ver: McCombie, S. W.; Luchaco, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5775-5776.

⁴ La configuración E asignada coincide con la configuración mayoritaria obtenida experimentalmente para los dobles enlaces generados mediante estas condiciones de reacción. Ver: Referencia 3.

asignadas al protón H-4 observadas en los espectros de ^1H -RMN del dieno **58** (7.33 ppm) y de su isómero *Z* (6.47 ppm).⁵ El doblete de dobletes centrado a 6.20 ppm ($J = 10.4, 15.1$ Hz) y el doblete de tripletes situado a 6.22 ppm ($J = 7.0, 15.1$ Hz) se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente, del doble enlace disustituído entre las posiciones C5-C6. La configuración *E* de dicho doble enlace se asignó en base a la constante de acoplamiento común que presentan las señales asignadas a los protones H-5 y H-6 ($J = 15.1$ Hz).⁶ Los singletes observados a 3.75 y 3.68 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3. El singlete situado a 3.43 ppm se asignó a los protones alílicos H-2, mientras que el multiplete centrado a 2.18 ppm se asignó a los protones alílicos H-7. La señal observada a 1.40-1.30 ppm en forma de singlete ancho, y que integra para 10 protones, se asignó a los protones de las posiciones C8-C12 de la cadena alifática. Esta señal se observa en el espectro de ^1H -RMN de todos los compuestos que se describirán a continuación.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 171.0 y 167.6 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1 y C-14 de los ésteres de metilo. Las señales observadas a 121.5 y 145.8 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-3 y C-4, respectivamente, del doble enlace trisustituído entre las posiciones C3-

⁵ Para la preparación y elucidación estructural del isómero *Z* (**79**) ver: Capítulo 3, sección 3.1.2.1.1.2.



⁶ a) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: H205; Para compuestos relacionados ver: b) Kim, J. I.; Patel, B. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1067-1073; c) Allen, A.; Gordon, D. M. *Indian J. Chem. Sec. B* **1999**, *38*, 269-273.

C4.⁷ Las señales situadas a 124.9 y 141.5 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-5 y C-6, respectivamente.⁸ Las señales situadas a 51.7 y 51.6 ppm se asignaron a los carbonos de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3. La señal observada a 31.5 ppm se asignó al carbono C-2.⁹ Por otro lado, las señales asignadas a los carbonos de la cadena alquílica son las situadas en el rango 33.1-22.4 ppm, asignadas a los carbonos de los metilenos, y la señal observada a 13.9 ppm, asignada al carbono del metilo terminal. Estas señales aparecen en todos los compuestos que se describirán a continuación.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 282 se corresponde con el peso molecular del dieno **58**, mientras que los picos observados a m/z 251 (M^+ -31) y 223 (M^+ -31-28) se asignaron a las pérdidas de MeO y CO₂Me, respectivamente.

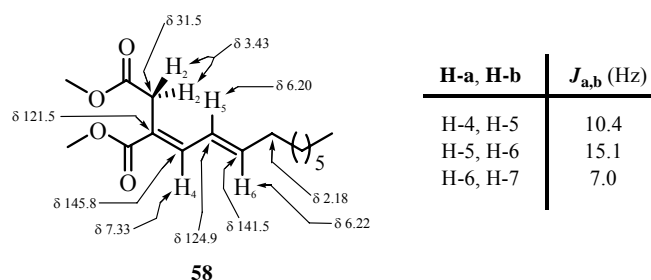


Figura 3.1. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el dieno **58**.

⁷ Dicha asignación se llevó a cabo en base a la señal observada en el experimento DEPT a 145.8 ppm, la cual se asignó al carbono C-4 (la señal situada a 121.5 ppm no se observa en el experimento DEPT, en base a lo cual asignamos dicha señal al carbono olefínico cuaternario C-3), y al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 145.8 ppm y la señal asignada al protón H-4 (7.33 ppm).

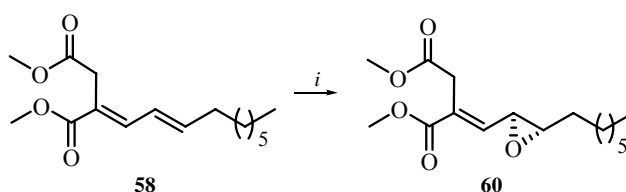
⁸ Dicha asignación se realizó en base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 124.9 ppm y la asignada al protón H-5 (6.20 ppm), y entre la señal centrada a 141.5 ppm y la asignada al protón H-6 (6.22 ppm).

⁹ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 31.5 ppm y la asignada a los protones H-2 (3.43 ppm).

La preparación del dieno **58** se ha llevado a cabo en escala multigramo. Este compuesto es el precursor de todos los carbonos (carbonos C2-C13), así como de los dos ésteres de metilo en las futuras posiciones C2 y C3 presentes en el diol **65a**.

3.1.1.1.2. Preparación del Epóxido **60**

El procedimiento experimental empleado para la preparación del epóxido¹⁰ **60** consistió en adicionar *m*-CPBA¹¹ sobre una disolución del dieno **58** en CCl₄ (Esquema 3.5). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en AcOEt, y esta disolución se lavó varias veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ para eliminar los restos del reactivo.¹² El posterior aislamiento y purificación del producto mediante columna cromatográfica condujo al epóxido **60** con un rendimiento de 61%.



Clave: *i*) *m*-CPBA, CCl₄, t.a.

Esquema 3.5. Preparación del epóxido **60**.

La asignación estructural del epóxido **60** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, las bandas observadas a 1738 y 1721 cm⁻¹ se

¹⁰ Para la reacción de epoxidación ver: a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1991. Volumen 7. pp.: 357-385; b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1051-1054.

¹¹ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

¹² El epóxido **60** es estable en el medio básico empleado en el *workup* de la reacción.

asignaron a la tensión de los enlaces C=O de los ésteres de metilo, mientras que la banda observada a 1655 cm^{-1} se asignó a la tensión del enlace C=C. Las bandas situadas a 1265 y 865 cm^{-1} se asignaron a la tensión del enlace C-O-C. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, el doblete observado a 6.55 ppm ($J = 8.3\text{ Hz}$) se asignó al protón olefínico H-4. Las señales centradas a 3.28 ppm , con una multiplicidad de doblete de dobletes ($J = 2.1, 8.3\text{ Hz}$), y a 2.97 ppm , con una multiplicidad de doblete de tripletes ($J = 2.1, 5.3\text{ Hz}$), se asignaron a los protones del anillo oxiránico H-5 y H-6, respectivamente. La disposición relativa *trans* de los protones H-5 y H-6 se asignó en base al bajo valor observado de la constante de acoplamiento ($J = 2.1\text{ Hz}$) que presentan ambos protones entre sí.¹³ Los dobletes centrados a 3.57 ppm y 3.44 ppm , y que presentan una constante de acoplamiento geminal común ($J = 16.6\text{ Hz}$), se asignaron a los protones diastereotópicos H-2 y H-2'.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$, las señales observadas a 170.7 y 166.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1 y C-14 de los ésteres de metilo. Las señales observadas a 141.8 y 131.2 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-4 y C-3, respectivamente, del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C3-C4,¹⁴ mientras que las señales observadas a 60.4 y 54.3 ppm se asignaron a los carbonos del anillo oxiránico C-6 y C-5, respectivamente.¹⁵

¹³ El valor aproximado de la constante de acoplamiento vecinal entre los protones de oxiranos en función de su estereoquímica relativa es, como norma general: $J_{\text{cis}} = 4.5\text{ Hz}$; $J_{\text{trans}} = 3.1\text{ Hz}$. Ver: a) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: H65-H70; b) Maruyama, Y.; Sezaki, T.; Tekawa, M.; Sakamoto, T.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem* **1994**, *473*, 257-264.

¹⁴ Dicha asignación se realizó en base a la señal observada en el experimento DEPT a 141.4 ppm (la señal situada a 131.2 ppm no se observa en dicho experimento, por lo que se asignó al carbono olefínico cuaternario C-3) y a los picos de cruce observados en los experimentos HSQC (entre la señal observada a 141.4 ppm y la asignada al protón H-4) y HMBC (entre la señal observada a 131.2 ppm y la asignada al protón H-4).

¹⁵ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal observada a 54.3 ppm y la asignada al protón H-5 (3.28 ppm), y entre la señal situada a 60.4 ppm y la asignada al protón H-6 (2.97 ppm).

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 298 coincide con el peso molecular del epóxido **60**, mientras que los picos observados a m/z 282 ($M^+ - 16$) y 266 ($M^+ - 32$) se asignaron a las pérdidas de O y MeOH, respectivamente.

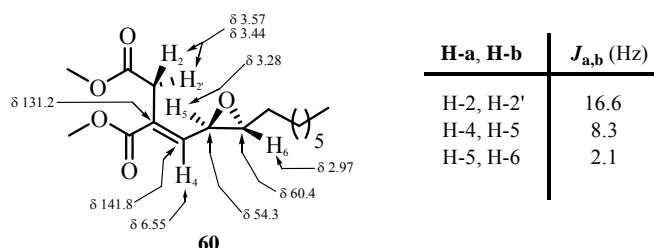


Figura 3.2. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el epóxido **60**.

3.1.1.1.3. Preparación del Silil Derivado **62-cis**

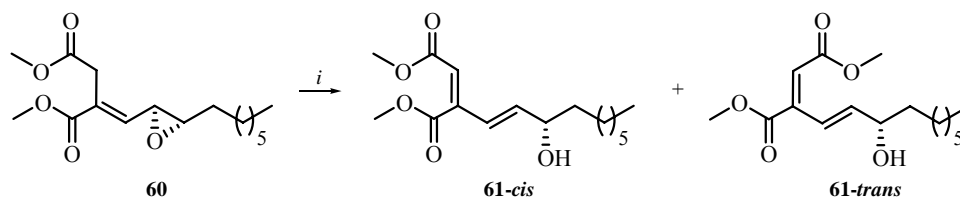
El silil derivado **62-cis** se preparó a partir del epóxido **60** empleando una secuencia sintética de dos pasos, de los cuales el primero fue la preparación del alcohol alílico **61-cis**, y el segundo fue la protección del hidroxilo presente en dicho compuesto. El procedimiento experimental empleado (Esquema 3.6) consistió en la adición de 1.5 equivalentes de DBU¹⁶ sobre una disolución del epóxido **60** en Et_2O .^{17,18} La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras eliminar el disolvente a presión reducida y aislar los productos mediante cromatografía en columna, se obtuvieron los alcoholes

¹⁶ Para llevar a cabo esta reacción también se ensayaron como bases Et_3N y $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, recuperando en ambos casos el epóxido de partida **60** inalterado. Para la DBU ver: Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 125-131.

¹⁷ Para isomerizaciones de β,γ -epoxiésteres a γ -hidroxiésteres α,β -insaturados empleando DBN como base ver: Mohr, P.; Rösslein, L.; Tamm, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2513-2516. Para isomerizaciones de los vinílicos δ,ϵ -epoxialdehídos β,γ -insaturados a ϵ -hidroxi-2,4-alkuldien-1-carbaldehídos empleando como base Et_3N ver: Chabert, P.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6031-6034.

¹⁸ Para una revisión acerca de reactividad general de epóxidos ver: Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629-656.

isómeros **61-cis** y **61-trans** en proporción 2:1,¹⁹ respectivamente, con un rendimiento de 41 y 20%, respectivamente.



Clave: *i*) DBU, Et₂O, t.a.

Esquema 3.6. Preparación de los alcoholes **61-cis** y **61-trans**.

La asignación estructural de ambos isómeros se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR del isómero mayoritario **61-cis**, la banda ancha observada a 3431 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace O-H del hidroxilo de la posición C6, mientras que las bandas situadas a 1634, 968 y 843 cm⁻¹ se asignaron a los enlaces C=C.

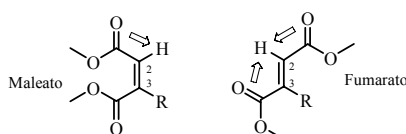
En el espectro de ¹H-RMN, el doblete observado a 6.32 ppm ($J = 15.7$ Hz) y el doblete de dobletes situado a 5.98 ppm ($J = 5.3, 15.7$ Hz) se asignaron a los protones olefínicos H-4 y H-5, respectivamente. La configuración *E* del doble enlace disustituído entre las posiciones C4-C5 se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento común observada entre las señales asignadas a los protones H-4 y H-5 ($J = 15.7$ Hz). El singlete situado a 5.84 ppm se asignó al protón olefínico H-2. La asignación de la configuración *Z* para el doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3 se realizó mediante la comparación del valor del desplazamiento químico (δ) de las señales asignadas al protón H-2 observadas en los espectros de ¹H-RMN de los alcoholes isómeros **61-cis** (5.84

¹⁹ La proporción entre ambos isómeros se determinó mediante la comparación del valor de la integral de las señales asignadas a los protones H-2 de ambos isómeros en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

ppm) y **61-trans** (6.33 ppm).²⁰ El multiplete observado a 4.24 ppm se asignó al protón H-6, mientras que los singletes situados a 3.89 y 3.72 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 167.7 y 165.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1 y C-14 de los ésteres de metilo de las posiciones C2 y C3. Las señales situadas a 118.7 y 147.2 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-2 y C-3, respectivamente, del doble enlace trisustituído,²¹ mientras que las señales observadas a 125.1 y 143.2 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-4 y C-5, respectivamente, del doble enlace disustituído.²² La señal situada a 71.7 ppm se asignó al carbono C-6, que soporta el grupo hidroxilo.²³ En el espectro de masas, el pico observado a *m/z* 298 corresponde al peso molecular del alcohol **61-cis**, mientras que los picos situados a *m/z* 280 (*M*⁺-18) y 266 (*M*⁺-32) se asignaron a las pérdidas de H₂O y MeOH, respectivamente.

²⁰ Como norma general, los protones vinílicos de maleatos (*cis*) aparecen a campos más altos que los pertenecientes a fumaratos (*trans*), debido a que en el caso de los fumaratos los carbonilos de los dos ésteres en posiciones C2 y C3 ejercen un efecto desapantallante sobre dicho protón, mientras que para los maleatos ese efecto sólo lo ejerce un éster (C2). Para el cálculo del desplazamiento teórico del protón H-2 empleando la regla de aditividad ver: Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: H215-H220.



²¹ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 118.7 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 118.7 ppm y la asignada al protón H-2 (5.84 ppm), y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 147.2 ppm y la asignada al protón H-2 (5.84 ppm).

²² En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 125.1 ppm y la señal asignada al protón H-4 (6.32 ppm), y entre la señal centrada a 143.2 ppm y la señal asignada al protón H-5 (5.98 ppm).

²³ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 71.7 ppm y la asignada al protón H-6 (4.24 ppm).

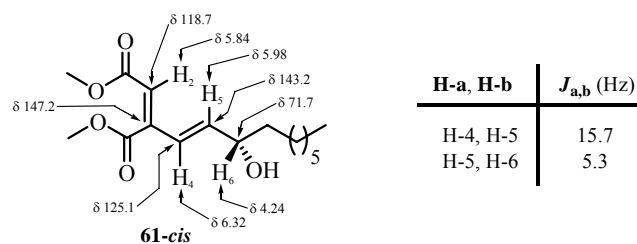


Figura 3.3. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el alcohol **61-cis**.

En el espectro de IR del isómero minoritario **61-trans**, la banda ancha observada a 3431 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace O-H del hidroxilo en la posición C6. La banda situada a 1723 cm⁻¹ se asignó a la tensión de los enlaces C=O de los ésteres de metilo, mientras que las bandas observadas a 1634, 980 y 883 cm⁻¹ se asignaron a los enlaces C=C. En el espectro de ¹H-RMN, el doblete observado a 7.38 ppm ($J = 16.1$ Hz) y el doblete de dobletes centrado a 6.46 ppm ($J = 6.1, 16.1$ Hz) se asignaron a los protones olefinicos H-4 y H-5, respectivamente, del doble enlace disustituído entre las posiciones C4-C5. Al igual que en el isómero **61-cis**, el valor de la constante de acoplamiento observada entre las señales asignadas a los protones olefinicos H-4 y H-5 ($J = 16.1$ Hz) nos permitió asignar una configuración *E* al doble enlace disustituído entre las posiciones C4-C5. El singlete observado a 6.33 ppm se asignó al protón H-2 del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3. Al igual que en el caso del alcohol isómero **61-cis**, la asignación de la configuración *E* para el doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3 del alcohol **61-trans** se llevó a cabo mediante la comparación del valor del desplazamiento químico (δ) de las señales asignadas al protón H-2 observadas en los espectros de ¹H-RMN de los alcoholes isómeros **61-trans** (6.33 ppm) y **61-cis** (5.84 ppm)²⁴ (Figura 3.4). El multiplete centrado a 4.25 ppm se asignó al protón H-6, mientras que los singletes

²⁴ Para el diferente desplazamiento químico de las señales asignables a los protones olefinicos en los espectros de ¹H-RMN de fumaratos y maleatos ver: Referencia 20.

observados a 3.82 y 3.75 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3.

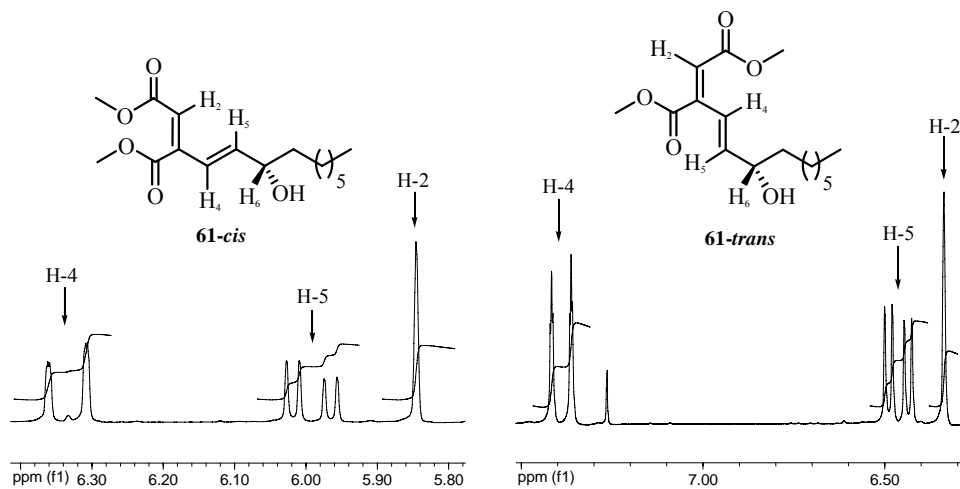


Figura 3.4. Detalle de los espectros de ¹H-RMN de los alcoholes **61-cis** y **61-trans**.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 122.5 y 143.0 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-2 y C-3, respectivamente, del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3,²⁵ mientras que las señales observadas a 121.2 y 144.3 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-4 y C-5, respectivamente, del doble enlace disustituído.²⁶ La señal observada a 72.7 ppm se asignó al carbono C-6, el cual soporta el grupo hidroxilo.²⁷

²⁵ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 122.5 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 122.5 ppm y la asignada al protón H-2 (6.33 ppm), y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal centrada a 143.0 ppm y la asignada al protón H-2 (6.33 ppm).

²⁶ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 121.2 ppm y la señal asignada al protón H-4 (7.38 ppm), y entre la señal centrada a 144.3 ppm y la señal asignada al protón H-5 (6.46 ppm).

²⁷ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 72.7 ppm y la asignada al protón H-6 (4.25 ppm).

En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 298 corresponde al peso molecular de **61-trans**, mientras que los picos observados a m/z 281 ($M^+ - 17$) y 267 ($M^+ - 31$) se asignaron a las pérdidas de OH y OMe, respectivamente.

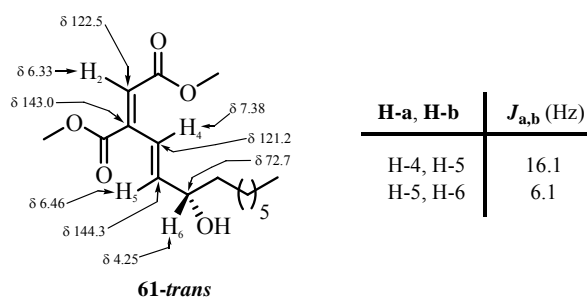
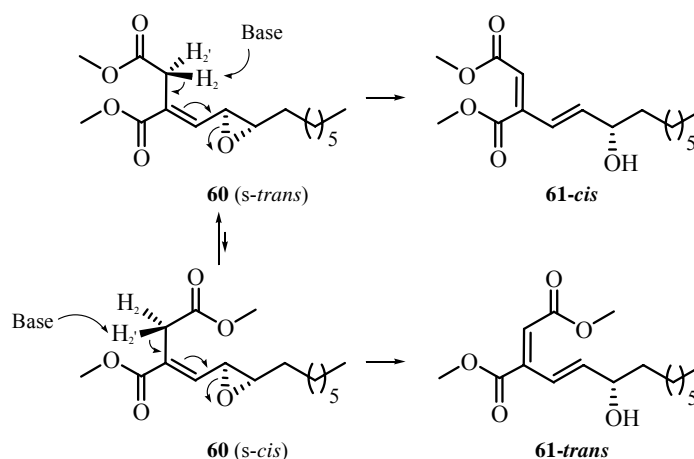


Figura 3.5. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el alcohol **61-trans**.

La propuesta mecanística para la obtención de los dos isómeros **61-cis** y **61-trans** en esta reacción implica la abstracción, por parte de la base, del protón de la posición C2 del epóxido **60** que se encuentra en disposición relativa *anti* al anillo oxiránico,²⁸ teniendo en cuenta que dicho compuesto podría adoptar dos conformaciones extremas en torno al enlace C2-C3 (*s-cis* y *s-trans*) (Esquema 3.7). En la conformación *s-cis*, la abstracción del protón H-2 daría lugar al alcohol **61-cis**, mientras que la abstracción del protón H-2' en la conformación *s-trans* generaría el alcohol **61-trans**. La proporción obtenida entre ambos alcoholes (*cis/trans*: 2:1) se puede justificar por la mayor interacción estérica 1,4 existente en el conformero *trans* (entre el éster de metilo de la posición C2 y el anillo oxiránico entre las posiciones C5-C6) en relación a la existente en el conformero *s-cis*, por lo que la población del conformero *s-trans* debe ser menor que la del *s-cis*.

²⁸ Mediante un mecanismo S_N2. Ver: Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp. 393-430.



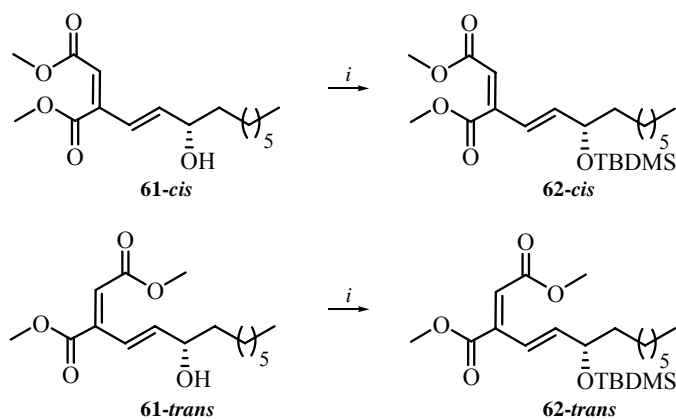
Esquema 3.7. Propuesta mecanística para la formación de los alcoholes **61-cis** y **61-trans** a partir del epóxido **60**.

La preparación del silil derivado **62-cis** consistió en la protección del alcohol alílico presente en el compuesto **61-cis** como su *tert*-butildimetilsilil derivado (TBDMS),^{29,30} Del mismo modo, se preparó el silil derivado **62-trans** a partir del alcohol **61-trans**. El procedimiento experimental consistió en la adición de TBDMSOTf³¹ sobre una disolución de los alcoholes **61-cis** o **61-trans** y Et₃N en CH₂Cl₂ a 0 °C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, y tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvieron los silil derivados **62-cis** o **62-trans** con un rendimiento de 82% y 80%, respectivamente (Esquema 3.8).

²⁹ Para el empleo del grupo TBDMS como grupo protector ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-196; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216.

³⁰ Según el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.1 de Objetivos), la preparación de la cetona **110a** implica la desprotección selectiva del alcohol en la posición C7 frente a los hidroxilos protegidos como dimetil acetal de las posiciones C5 y C6 del silil derivado **76a**. Por ello, se eligieron dos grupos protectores ortogonales (dimetilacetal y TBDMS) para la protección de estos hidroxilos.

³¹ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91.



Clave: *i*) TBDMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 3.8. Preparación de los silil derivados **62-cis** y **62-trans**.

La asignación estructural de ambos isómeros se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR del silil derivado **62-cis**, las bandas observadas a 1271 y 1094 cm⁻¹ se asignaron a la tensión de los enlaces Si-CH₃ y Si-O, respectivamente.³² En el espectro de ¹H-RMN, el doblete centrado a 6.27 ppm ($J = 15.8$ Hz), el doblete de dobletes situado a 5.97 ppm ($J = 5.1, 15.8$ Hz), el singlete observado a 5.80 ppm y el multiplete centrado a 4.22 ppm se asignaron a los protones H-4, H-5, H-2 y H-6, respectivamente. Los singletes observados a 0.89, 0.04 y 0.01 ppm se asignaron a los protones de los grupos *terc*-Bu y Me, respectivamente, pertenecientes al grupo protector TBDMS del hidroxilo de la posición C6. En el espectro de ¹³C-RMN, además de las señales asignadas a los carbonos del sistema diénico (señales a 118.7, 147.6, 124.5 y 144.4 ppm asignadas a los carbonos C-2, C-3, C-4 y C-5, respectivamente),³³ las señales observadas a 18.2, 14.1, -4.5 y -4.8 ppm se asignaron a los carbonos

³² Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: 1250-1255.

³³ La asignación de dichas señales se llevó a cabo empleando los mismos experimentos que los comentados para el caso del alcohol **61-cis**.

pertenecientes al grupo protector TBDMS. En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 412 corresponde al peso molecular del silil derivado **62-cis**, mientras que los picos observados a m/z 380 ($M^+ - 32$) y 355 ($M^+ - 57$)³⁴ se asignaron a las pérdidas de MeOH y *terc*-Bu, respectivamente.

En el espectro de IR del isómero sililado **62-trans**, las bandas observadas a 1253 y 1077 cm^{-1} se asignaron a la tensión de los enlaces Si-CH₃ y Si-O, respectivamente.³² En el espectro de ¹H-RMN, el doblete observado a 7.31 ppm ($J = 16.1$ Hz), el doblete de dobletes centrado a 6.38 ppm ($J = 5.8, 16.1$ Hz), el singlete situado a 6.27 ppm y el multiplete centrado a 4.23 ppm se asignaron a los protones H-4, H-5, H-2 y H-6, respectivamente. Las señales observadas a 0.86 y 0.02 ppm se asignaron a los protones de los grupos *terc*-Bu y Me, respectivamente, pertenecientes al grupo protector TBDMS del hidroxilo de la posición C6.

En el espectro de ¹³C-RMN, además de las señales asignadas a los carbonos del sistema diénico del silil derivado **62-trans** (señales a 121.6, 143.1, 120.3 y 145.2 ppm asignadas a los carbonos C-2, C-3, C-4 y C-5, respectivamente),³⁵ las señales observadas a 18.8, 13.8, -3.1 y -4.6 ppm se asignaron a los carbonos pertenecientes al grupo protector TBDMS. En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 412 se corresponde con el peso molecular del silil derivado **62-trans**, mientras que los picos observados a m/z 381 ($M^+ - 31$) y 355 ($M^+ - 57$) se asignaron a las pérdidas de MeO y *terc*-Bu, respectivamente.

³⁴ En espectroscopía de masas, la pérdida de 57 unidades de masa (*terc*-Bu) es característica del grupo protector TBDMS, y se ha observado en todos los compuestos que, en adelante, contengan dicho grupo protector.

³⁵ La asignación de dichas señales se llevó a cabo empleando los mismos experimentos que los comentados para el caso del alcohol **61-trans**.

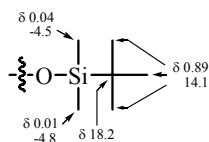


Figura 3.6. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el grupo protector TBDMS en el silil derivado **62-cis**.

La conformación mayoritaria en torno al enlace C5-C6 en los silil derivados **62-cis** y **62-trans** se asignó en base a la conformación mayoritaria propuesta para sistemas alílicos.³⁶ En los silil éteres alílicos, como es el caso de los silil derivados **62-cis** y **62-trans**, la conformación mayoritaria propuesta es la que dispone el enlace C-O alílico eclipsado con el enlace C=C (Figura 3.7), debido a la deslocalización efectiva por parte del átomo de silicio del par de electrones del átomo de oxígeno alílico.³⁷ Asimismo, esta conformación también está favorecida cuando el doble enlace presenta un grupo electrón atrayente como sustituyente.³⁸

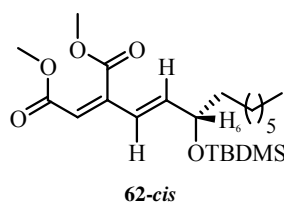


Figura 3.7. Conformación mayoritaria propuesta para el silil derivado **62-cis**.

³⁶ Para la conformación de sistemas alílicos ver: a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994. pp.: 597-648; b) Para un estudio teórico basado en cálculos computacionales sobre la conformación de sistemas alílicos ver: Hehre, W. J.; Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650-663.

³⁷ Para un estudio basado en ^1H -RMN sobre la influencia del grupo protector que presenten los hidroxilos alílicos en la conformación de sistemas alílicos ver: a) Gung, B. W.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7038-7044; b) Gung, B. W.; Melnick, J. P.; Wolf, M. A.; King, A. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1947-1951.

³⁸ Para un estudio basado en ^1H -RMN sobre la influencia de la sustitución que presenten los dobles enlaces en la conformación de sistemas alílicos ver: Gung, B. W.; Wolf, M. A.; Zhu, Z. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3350-3354.

A través de una secuencia sintética de tres pasos (epoxidación regioselectiva del doble enlace disustituído entre las posiciones C5-C6 del dieno **58**, apertura regioselectiva intramolecular del epóxido **60** y protección del hidroxilo de la posición C6 del alcohol **61-cis**), se ha funcionalizado la posición C6 del dieno de partida **58**. El grupo hidroxilo presente en la posición C6 del silil derivado **62-cis** es el precursor, mediante el posterior ajuste de su grado de oxidación, del carbono acetálico presente en la posición C1 del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragóxicos.

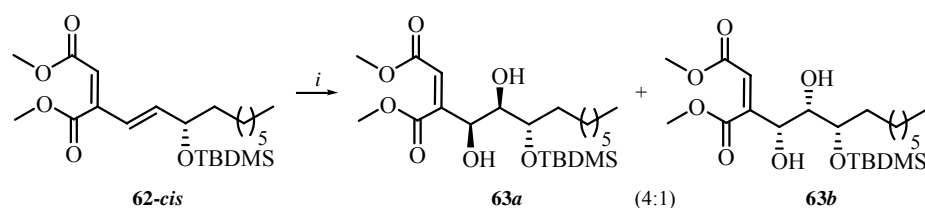
3.1.1.1.4. Preparación del Dimetil Acetal **64**

La preparación del dimetil acetal **64** se llevó a cabo empleando una secuencia de dos pasos a partir del silil derivado **62-cis**. La primera etapa consistió en la reacción de dihidroxilación³⁹ completamente regioselectiva del doble enlace disustituído presente entre las posiciones C4-C5 del silil derivado **62-cis** con el sistema OsO₄/NMO.⁴⁰ El procedimiento experimental consistió en la adición de una cantidad catalítica de OsO₄ sobre una disolución del silil derivado **62-cis** y NMO en una mezcla acetona/H₂O 5:1.⁴¹ Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, y tras aislamiento y purificación de los productos, se obtuvo una mezcla de los dioles diastereoisómeros **63a** y **63b** en proporción 4:1, respectivamente, con un rendimiento de 65% (Esquema 3.9).

³⁹ Para la reacción de dihidroxilación ver: a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1048-1051; b) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991. Volumen 7, pp. 437-448.

⁴⁰ Para el sistema OsO₄/NMO ver: Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 260-262.

⁴¹ a) Para dihidroxilaciones de compuestos insaturados con OsO₄ ver: Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213; b) Para el empleo de OsO₄ catalítico en presencia de óxidos de aminas terciarias en la reacción de dihidroxilación ver: VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. (The Upjohn Company) *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.



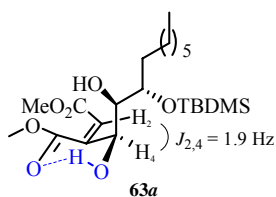
Clave: *i*) OsO₄, NMO, acetona/H₂O (5:1).

Esquema 3.9. Preparación de los dioles **63a** y **63b**.

La asignación estructural de los dioles **63a** y **63b** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR del diol mayoritario **63a**, la señal observada a 3463 cm⁻¹ se asignó a la tensión de los enlaces O-H. Este valor parece indicar la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular, posiblemente entre el protón del hidroxilo en posición C4 y el oxígeno carbonílico del éster en posición C3.⁴² En el espectro de ¹H-RMN, el doblete observado a 6.27 ppm ($J = 1.9$ Hz) se asignó al protón olefínico H-2 del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3, mientras que el singlete ancho situado a 4.76 ppm se asignó al protón H-4. La constante de acoplamiento a larga distancia ($J = 1.9$ Hz) observada entre el protón H-2 y el protón alílico H-4 parece indicar cierta restricción conformacional del enlace C3-C4.⁴³ El doblete de tripletes centrado a 3.94 ppm (J

⁴² Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: 185.

⁴³ Debido, posiblemente, a la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del hidroxilo en posición C4 y el oxígeno carbonílico del éster en posición C3, a través de una disposición tipo silla. Para un estudio sobre la conformación de sistemas alílicos basado en RMN de ¹H ver: Gung, B. W.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7038-7044.



Enlace de hidrógeno propuesto en el diol **63a**.

= 3.9, 6.6 Hz) se asignó al protón H-6, mientras que el doblete de dobletes situado a 3.58 ppm ($J = 3.9, 7.8$ Hz) se asignó al protón H-5. Los dobletes centrados a 3.91 ppm ($J = 2.9$ Hz) y 2.55 ppm ($J = 7.8$ Hz) se asignaron a los protones de los hidroxilos secundarios de las posiciones C4 y C5, respectivamente. Los singletes observados a 3.81 y 3.73 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3, respectivamente. Los singletes observados a 0.89, 0.12 y 0.10 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS. En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 148.1 y 121.9 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-3 y C-2, respectivamente, del doble enlace trisustituído,⁴⁴ mientras que las señales observadas a 70.4, 71.4 y 76.0 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6, respectivamente.⁴⁵ En el espectro de masas, el pico observado a m/z 445 corresponde al peso molecular del diol **63a** menos una unidad de masa, mientras que el pico observado a m/z 415 ($M^+ - 31$) se asignó a la pérdida de MeO.

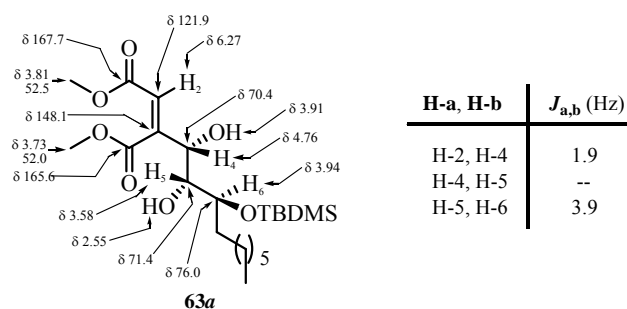


Figura 3.8. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el diol **63a**.

⁴⁴ Dicha asignación se realizó en base a la señal observada en el experimento DEPT a 121.9 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 121.9 ppm y la asignada al protón H-2 (6.27 ppm), y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 148.1 ppm y la asignada al protón H-2 (6.27 ppm).

⁴⁵ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal observada a 70.4 ppm y la asignada al protón H-4 (4.76 ppm), entre la señal centrada a 71.4 ppm y la asignada al protón H-5 (3.58 ppm) y entre la señal observada a 76.0 ppm y la asignada al protón H-6 (3.94 ppm).

En el espectro de ^1H -RMN del diol minoritario **63b**, el doblete situado a 6.17 ppm ($J = 1.4$ Hz) se asignó al protón olefínico H-2, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.35 ppm ($J = 1.4, 3.6, 5.1$ Hz) se asignó al protón alílico H-4. Al igual que ocurría en el caso del isómero **63a**, la constante de acoplamiento a larga distancia ($J = 1.4$ Hz) observada entre el protón H-2 y el protón alílico H-4 parece indicar cierta restricción conformacional del enlace C3-C4.⁴³ Los multipletes observados a 3.78 y 3.64 ppm se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 121.7 y 148.6 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-2 y C-3, respectivamente.⁴⁶ La señal observada a 72.2 ppm se asignó a los carbonos C-4 y C-5, mientras que la señal situada a 73.1 ppm se asignó al carbono C-6.⁴⁷

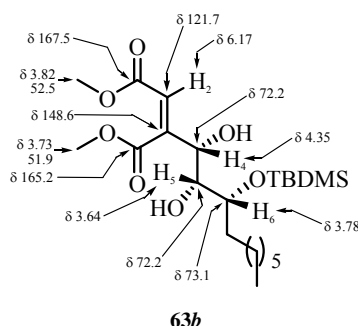


Figura 3.9. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el diol **63b**.

La configuración relativa de los centros C4 y C5 de los dioles **63a** y **63b**, generados en la reacción de dihidroxilación, con respecto al centro preexistente

⁴⁶ Dicha asignación se realizó en base a la señal observada en el experimento DEPT a 121.7 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 121.7 ppm y la asignada al protón H-2 (6.17 ppm), y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 148.6 ppm y la asignada al protón H-2 (6.17 ppm).

⁴⁷ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal observada a 72.2 ppm y las asignadas a los protones H-4 (4.35 ppm) y H-5 (3.64 ppm), y entre la señal centrada a 73.1 ppm y la asignada al protón H-6 (3.78 ppm).

C6 se asignó en base a la regla empírica formulada por Kishi para la predicción estereoquímica de la reacción de dihidroxilación con OsO₄ de alcoholes alílicos,⁴⁸ según la cual ‘la estereoquímica relativa mayoritaria entre el grupo hidroxilo o alcoxi preexistente y los grupos hidroxilos introducidos en la posición adyacente es eritro’.⁴⁹ Considerando la conformación eclipsada como mayoritaria en el silil derivado **62-cis**,⁵⁰ el ataque del OsO₄ se producirá preferentemente por la misma cara del doble enlace entre las posiciones C4-C5 en la que se encuentre el grupo menos voluminoso de la posición alílica C6, es decir, el protón H-6 (Figura 3.10). En base a ello, asignamos una estereoquímica relativa eritro entre los centros C4-C5 y el centro preexistente C6 en el compuesto **63a**, obtenido como mayoritario en la reacción de dihidroxilación, y una estereoquímica relativa treo entre dichos centros en el compuesto **63b**, obtenido como minoritario.

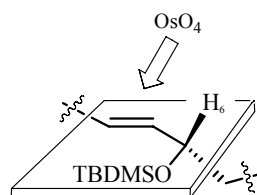


Figura 3.10. Estereoselectividad facial en la reacción de dihidroxilación del silil derivado **62-cis**.

La segunda etapa sintética empleada para la preparación del dioxolano **64** consistió en la protección de los hidroxilos secundarios de las posiciones C4 y C5

⁴⁸ Para el estudio de la estereoselectividad de la reacción de dihidroxilación con OsO₄ de alcoholes alílicos en sistemas acíclicos ver: a) Kishi, Y.; Christ, W. J.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943-3946; b) Kishi, Y.; Christ, W. J.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947-3950; c) Kishi, Y. Christ, W. J.; Cha, J. K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255; d) Cha, J. K.; Kim, N. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795.

⁴⁹ Para la definición de *eritro* y *treo* ver: Moss, G. P. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193-2222.

⁵⁰ Ver: Figura 3.7.

= 7.5 Hz).⁵³ El multiplete observado a 3.86 ppm se asignó al protón H-6, mientras que los singletes situados a 3.84 y 3.74 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C3 y C2, respectivamente. Los singletes observados a 1.42 y 1.32 ppm se asignaron a los protones de los metilos del anillo de dioxolano, mientras que los singletes observados a 0.89 y 0.07 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS. El singlete ancho centrado a 1.24 ppm, y que integra para 12 protones, se asignó a los protones de las posiciones C7-C12, mientras que la señal observada a 0.88 ppm se asignó a los protones H-13 del metilo terminal de la cadena alifática. En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 164.7 y 167.0 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1 y C-14, respectivamente, de los ésteres de metilo.⁵⁴ Las señales observadas a 121.3 y 149.0 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-2 y C-3, respectivamente,⁵⁵ mientras que la señal observada a 109.7 ppm se asignó al carbono acetálico del anillo de 1,3-dioxolano. Las señales observadas a 76.5, 81.3 y 71.5 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6, respectivamente.⁵⁶ En el espectro de masas, el pico observado a *m/z* 486 se corresponde con el peso molecular del dimetil acetal **64**, mientras que los picos observados a *m/z* 471 (*M*⁺-15) y 455 (*M*⁺-31) se asignaron a las pérdidas de Me y MeO, respectivamente.

⁵³ Este dato experimental confirma que la reacción de dihidroxilación del doble enlace *E* entre las posiciones C4-C5 del silil derivado **62-cis** ha transcurrido de manera estereoespecífica *cis*.

⁵⁴ En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 167.0 ppm y la asignada al protón H-4 (4.68 ppm).

⁵⁵ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 121.3 ppm, y al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 121.3 ppm y la asignada al protón H-2 (6.08 ppm).

⁵⁶ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal observada a 76.5 ppm y la asignada al protón H-4 (4.68 ppm), entre la señal centrada a 81.3 ppm y la asignada al protón H-5 (4.23 ppm), y entre la señal situada a 71.5 ppm y la asignada al protón H-6 (3.86 ppm), y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 76.5 ppm y la asignada al protón H-2 (6.08 ppm).

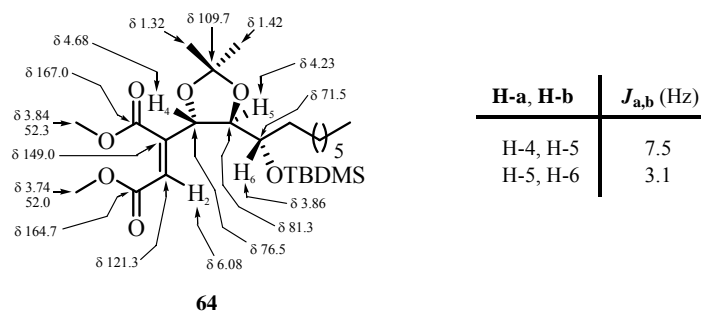


Figura 3.11. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el dimetil acetal **64**.

La conformación mayoritaria en disolución en torno al enlace C3-C4 en el dimetil acetal **64** se determinó mediante experimentos nOe monodimensionales. Así, se observa señal de nOe entre el protón olefínico H-2 y el protón alílico H-4 (Figura 3.12), pero no entre el protón olefínico H-2 y el protón H-5. Asimismo, al contrario de lo que ocurría en el diol precursor **63a**, no se observa acoplamiento a larga distancia entre los protones H-2 y H-4. Estos datos parecen indicar una conformación eclipsada entre el enlace C=C y el enlace C-O alílico (posición C4), minimizando así las tensiones alílicas 1,2 y 1,3.⁵⁷

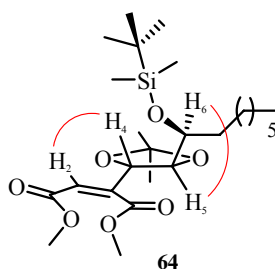
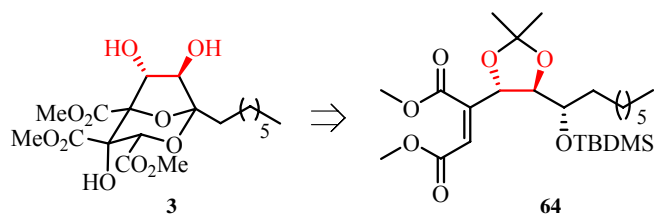


Figura 3.12. nOes significativos para el dimetil acetal **64**.

⁵⁷ Para un estudio sobre las tensiones alílicas 1,2 y 1,3 ver: Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.

Mediante esta secuencia sintética de dos pasos (dihidroxiación del silil derivado **62-cis** y posterior diprotección de los hidroxilos introducidos presentes en el diol **63a**), se han introducido, con la estereoquímica adecuada, los dos hidroxilos protegidos presentes en las posiciones C4 y C5 del dimetil acetal **64**, los cuales son los precursores de los hidroxilos secundarios presentes en las posiciones C6 y C7 del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragóxicos (Esquema 3.11).

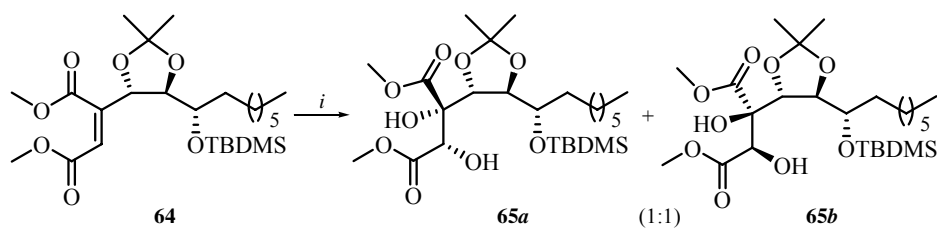


Esquema 3.11. Hidroxilos protegidos en las posiciones C4 y C5 del dimetil acetal **64**, precursores de los hidroxilos secundarios de las posiciones C6 y C7 del triéster bicíclico **3**.

3.1.1.1.5. Preparación del Diol **65a**

El procedimiento experimental empleado para la preparación del diol **65a** consistió en la adición de una cantidad catalítica de OsO₄ sobre una disolución del dimetil acetal **64** y NMO en una mezcla acetona/H₂O en proporción 5:1.⁵⁸ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, y tras aislamiento y purificación de los productos, se obtuvieron los dioles diastereoisómeros **65a** y **65b**, en proporción 1:1, con un rendimiento de 62% (Esquema 3.12).

⁵⁸ Para dihidroxilaciones de compuestos insaturados con OsO₄ ver: Referencias 39-41.



Clave: *i*) OsO₄, NMO, acetona/H₂O (5:1)

Esquema 3.12. Reacción del dimetil acetal **64** con el sistema OsO₄/NMO.

La asignación estructural de los dioles **65a** y **65b** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR del diol **65a**, la banda observada a 3490 cm⁻¹ se asignó a la tensión de los enlaces O-H. En el espectro de ¹H-RMN, el doblete observado a 4.75 ppm ($J = 5.8$ Hz) se asignó al protón H-4, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.41 ppm ($J = 5.8, 9.7$ Hz) se asignó al protón H-5. El singlete situado a 4.43 ppm se asignó al protón H-2, mientras que el multiplete centrado a 3.81 ppm se asignó al protón H-6. Los singletes observados a 3.85 y 3.76 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 172.0 y 170.7 se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de las posiciones C2 y C3. Las señales observadas a 80.8, 78.0, 74.7 y 73.2 ppm se asignaron a los carbonos terciarios C-2, C-4, C-5 y C-6, mientras que la señal situada a 79.6 ppm se asignó al carbono cuaternario C-3.⁵⁹ La señal observada a 110.1 ppm se asignó al carbono acetálico C-14. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 520 corresponde con el peso molecular del diol **65a**, mientras que los picos observados a m/z 463 ($M^+ - 57$) y 431 ($M^+ - 57 - 32$) se asignaron a las pérdidas de *terc*-Bu y *terc*-Bu-MeOH, respectivamente.

⁵⁹ En base a que dicha señal no se observa en el experimento DEPT.

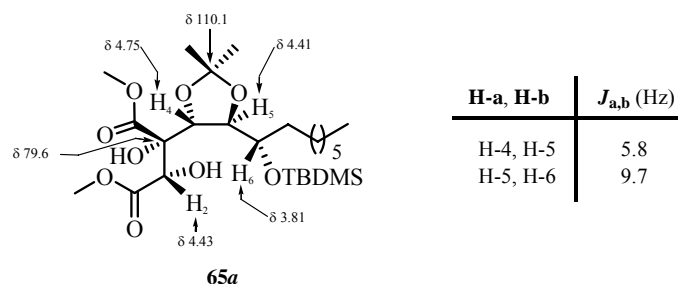


Figura 3.13. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el diol **65a**.

En el espectro de ^1H -RMN del diol **65b**, los multipletes observados a 4.65 y 4.34 ppm se asignaron a los protones H-4 y H-5, respectivamente, mientras que el multiplete centrado a 3.76 ppm se asignó al protón H-6. El singlete situado a 4.36 ppm se asignó al protón H-2. Los singletes observados a 3.80 y 3.79 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3. En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales situadas a 171.1 y 170.9 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo, mientras que la señal centrada a 110.2 ppm se asignó al carbono acetálico. Las señales observadas a 78.9, 78.8, 72.7 y 71.1 ppm se asignaron a los carbonos C-2, C-4, C-5 y C-6, mientras que la señal situada a 76.9 ppm se asignó al carbono cuaternario C-3.⁶⁰ En el espectro de masas, el pico observado a m/z 520 corresponde al peso molecular de **65b**, mientras que los picos situados a m/z 463 ($M^+ - 57$) y 431 ($M^+ - 57 - 32$) se asignaron a las pérdidas de *tert*-Bu y *tert*-Bu-MeOH, respectivamente.

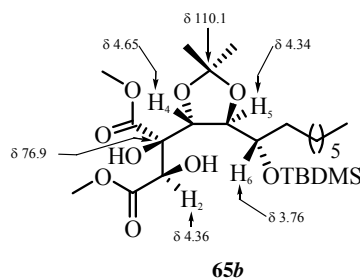


Figura 3.14. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el diol **65b**.

La configuración relativa entre el centro cuaternario C3, generado en la reacción de dihidroxilación, y el terciario preexistente C4 en los compuestos **65a** y **65b** se asignó mediante correlación química con intermedios cíclicos más avanzados de la síntesis.⁶⁰ Para ello, fue necesario sintetizar dos series de compuestos a partir de los diastereoisómeros **65a** y **65b**, las cuales difieren en la configuración del carbono cuaternario C3 generado en la reacción de dihidroxilación.

La ausencia de diastereoselectividad facial observada en la reacción de dihidroxilación del dimetil acetal **64** se debe, posiblemente, a la falta de diferenciación estérica entre ambas caras (α y β)⁶¹ del doble enlace trisustituído entre las posiciones C2-C3 (Figura 3.15).

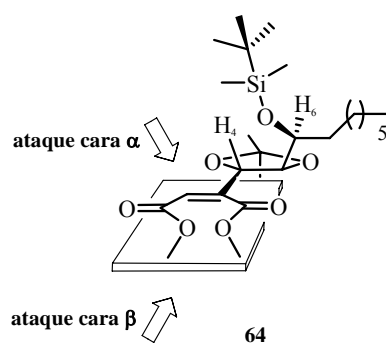


Figura 3.15. Estereoselectividad facial observada en la reacción de dihidroxilación del dimetil acetal **64**.

A pesar de que el oxígeno alílico activa la cara β para el ataque del osmio, los sustituyentes de la posición C5 del dimetil acetal **64** hacen que sea esta cara la

⁶⁰ Dicha asignación se realizó, como veremos, en los compuestos **111a**, **111b**, **112a** y **112b**. Ver: Capítulo 3, sección 3.3.

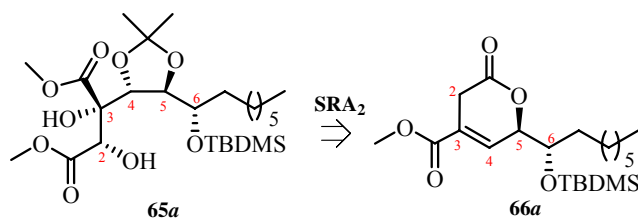
⁶¹ Teniendo en cuenta que la conformación mayoritaria propuesta en torno al enlace C3-C4 en el compuesto **64** es *s-trans*, denominamos cara α del doble enlace entre las posiciones C2-C3 del dimetil acetal **64** a aquella en la que se encuentra el protón alílico H-4, siendo la cara β la contraria. Ver: Figura 3.15.

que presenta mayor impedimento estérico para la aproximación del reactivo, siendo más accesible la cara α . Esto, unido a la baja reactividad observada del doble enlace frente al sistema OsO_4/NMO ,⁶² puede explicar la falta de estereoselectividad facial observada en la reacción.

El diol **65a** es el precursor de todos los centros estereogénicos presentes en el triéster **76a** (los hidroxilos secundarios de las posiciones C5 y C6, el hidroxilo terciario en la posición C4, así como el grupo *tert*-butildimetilsililoxi de la posición C7), además de poseer la estereoquímica relativa adecuada entre los centros C3, C4 y C5 (3*S*,4*R*,5*R*). Además, el hidroxilo secundario presente en la posición C2 del diol **65a** nos permitirá, como veremos, introducir los carbonos C1 y C2 presentes en el triéster **76a**. Por otra parte, el hidroxilo cuaternario introducido en la posición C3 del diol **65a** es el precursor del hidroxilo cuaternario presente en la posición C5 del triéster bicíclico **3**. El diol **65a** es el precursor, por tanto, de 3 (C5, C6 y C7) de los 6 estereocentros presentes en la molécula objetivo de la síntesis.

3.1.1.2. Preparación del Diol **65a** mediante la SRA_2

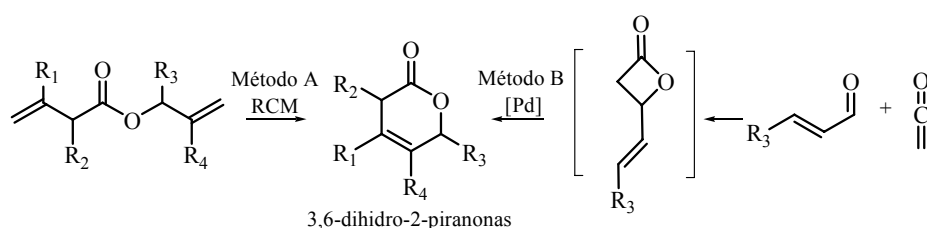
El diol **65a** también se podría preparar mediante la aproximación SRA_2 a partir de la 3,6-dihidro-2-pirano **66a**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.13).



Esquema 3.13. Preparación del diol **65a** mediante la SRA_2 .

⁶² El alqueno presenta dos sustituyentes atractores de electrones, por lo que frente a reactivos nucleófilos, como es el caso del OsO_4 , está desactivado.

Las 3,6-dihidro-2-piranoonas son importantes intermedios de síntesis de productos naturales.⁶³ Existen dos métodos generales descritos en la literatura para su preparación, y ambos se basan en el empleo de complejos de metales de transición. El primero de ellos (Método A, Esquema 3.14) emplea como etapa clave una reacción de metátesis de olefinas,⁶⁴ mientras que el segundo (Método B, Esquema 3.14) se basa en el reordenamiento de lactonas, generadas mediante la reacción de cicloadición 2+2 de una metil cetena y aldehídos α,β insaturados, catalizado por complejos de Pd.^{65,66}



Clave: R₁, R₂, R₃, R₄ = H, Me

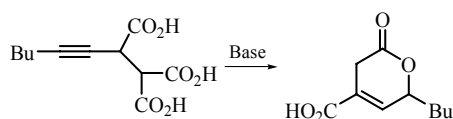
Esquema 3.14. Métodos descritos en la literatura para la preparación de 3,6-dihidro-2-piranoonas.

⁶³ Para ejemplos de productos naturales que presentan esta agrupación en su estructura ver: a) Hattori, T.; Suzuki, Y.; Ito, Y.; Hotta, D.; Miyano, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5215-5223; b) Procter, G.; Russell, A. T.; Murphy, P. J.; Tan, T. S.; Mather, A. N. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3953-3973; c) Andreana, P. R.; McLellan, J. S.; Chen, Y.; Wang, P. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3875-3878.

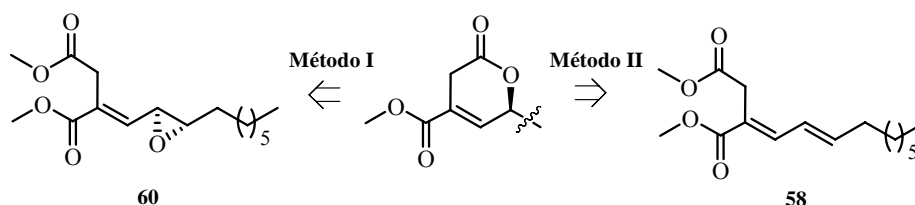
⁶⁴ Para la preparación de 3,6-dihidro 2-piranoonas empleando el Método A ver: Referencia 63c.

⁶⁵ Para la preparación de 3,6-dihidro 2-piranoonas empleando el Método B ver: Hattori, T.; Suzuki, Y.; Ito, Y.; Hotta, D.; Miyano, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5215-5223.

⁶⁶ Además, existe un caso descrito en la literatura en el que se obtiene, como producto secundario, una 4-carboxi-6-alkil-3,6-dihidro-2-piranoona al llevar a cabo una doble lactonización de un diéster acetilénico. Ver: Kato, M.; Kageyama, M.; Tanaka, R.; Kuwahara, K.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1932-1941.



A continuación se describirán dos nuevos métodos de síntesis de 3,6-dihidro 2-piranas 3-carboxi sustituidas desarrollados por nuestro grupo de investigación (Esquema 3.15), uno basado en una reacción de ciclación a partir del epóxido **60** (Método I), y el otro mediante la dihidroxilación regioselectiva del dieno **58** (Método II).



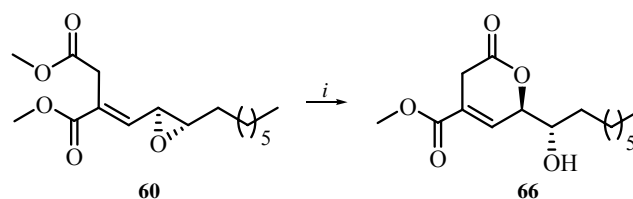
Esquema 3.15. Métodos de síntesis de 3,6-dihidro 2-piranas 3-carboxi sustituidas desarrollados por nuestro grupo de investigación.

3.1.1.2.1. Método I: Preparación de la 3,6-Dihidro-2-pirana **69** a partir del Epóxido **60**

El procedimiento experimental empleado para la preparación de la dihidropirana **66** consistió en añadir una disolución del epóxido **60**⁶⁷ en CH₂Cl₂ sobre una suspensión del complejo Cu(BF₄)₂·nH₂O⁶⁸ en CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y tras aislamiento y purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvo la dihidropirana **66** con un rendimiento de 80% (Esquema 3.16).

⁶⁷ Para la preparación del epóxido **60** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.2.

⁶⁸ Barluenga, J.; Vazquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2817-2819.



Clave: *i*) Cu(BF₄)₂·nH₂O, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 3.16. Preparación de la dihidropirano **66**.

La asignación estructural de la dihidropirano **66** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda observada a 3425 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace O-H del hidroxilo en la posición C7. En el espectro de ¹H-RMN, el doblete de dobletes de dobletes centrado a 7.00 ppm ($J = 1.7, 3.4, 5.1$ Hz) se asignó al protón olefínico H-5, mientras que el multiplete centrado a 3.35 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-3 y H-3'. Las constantes de acoplamiento de 1.7 y 5.1 Hz observadas en la señal asignada al protón H-5 se asignaron al acoplamiento alílico entre el protón H-5 y los protones H-3' y H-3, respectivamente. El doblete de dobletes de dobletes observado a 5.02 ppm ($J = 3.4, 3.4, 6.3$ Hz) se asignó al protón alílico H-6. La constante de acoplamiento de 6.3 Hz se asignó al acoplamiento homoalílico entre el protón H-6 y el protón H-3. El doblete de tripletes situado a 3.97 ppm ($J = 3.4, 8.5$ Hz) se asignó al protón H-7, mientras que el singlete observado a 3.80 ppm se asignó a los protones del metoxilo del éster de la posición C4. En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 168.5 y 164.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-2 y C-15, respectivamente. Las señales observadas a 131.3 y 127.7 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-5 y C-4, respectivamente.⁶⁹ Las señales centradas a

⁶⁹ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 131.3 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 131.1 ppm y la asignada al protón H-5, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal observada a 127.7 ppm y las señales asignadas a los protones H-3, H-3', H-5 y H-6.

82.2 y 73.8 ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente,⁷⁰ mientras que la señal observada a 52.3 ppm se asignó al carbono del metoxilo del éster de la posición C4. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 284 corresponde al peso molecular de la dihidropiranona **66**, mientras que los picos observados a m/z 253 ($M^+ - 31$) 225 ($M^+ - 31 - 28$) se asignaron a las pérdidas de MeO y CO₂Me, respectivamente. El pico situado a m/z 156 ($M^+ - 128$) se asignó a la pérdida de los carbonos C7-C14.

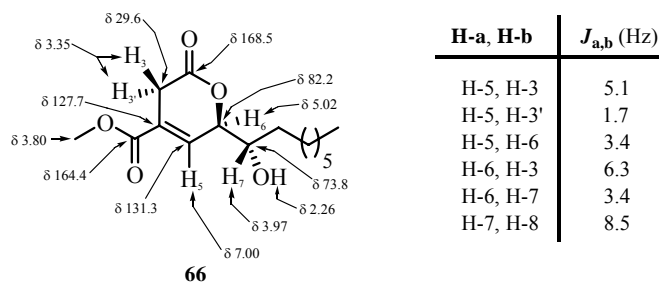


Figura 3.16. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para la dihidropiranona **66**.

La configuración relativa entre los centros C6 y C7 obtenida en la reacción se asignó, como veremos, mediante correlación química con intermedios más avanzados.⁷¹ En cuanto a la conformación mayoritaria propuesta para la dihidropiranona **66**, se asignó en base al experimento nOe bidimensional, en el cual se observan picos de cruce entre la señal asignada al protón H-6 y las señales asignadas a los protones H-3', H-5 y H-7, mientras que no se observa interacción entre la señal asignada al protón H-7 y la señal asignada al protón H-3. Además, el valor de la constante de acoplamiento a larga distancia observada en el espectro de ¹H-RMN entre las señales asignadas a los protones H-6 y H-3 ($J = 6.3$ Hz)

⁷⁰ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 82.2 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la señal observada a 73.8 ppm y la asignada al protón H-7.

⁷¹ Ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.2.3.

sugiere que ambos protones se disponen formando un ángulo aproximado de 180°. En base a ello, se asignó para la dihidropiranona **66** una conformación de semisilla 1H_2 ⁷² (Figura 3.17).

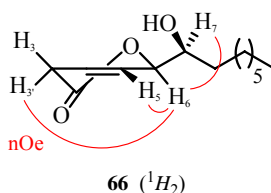
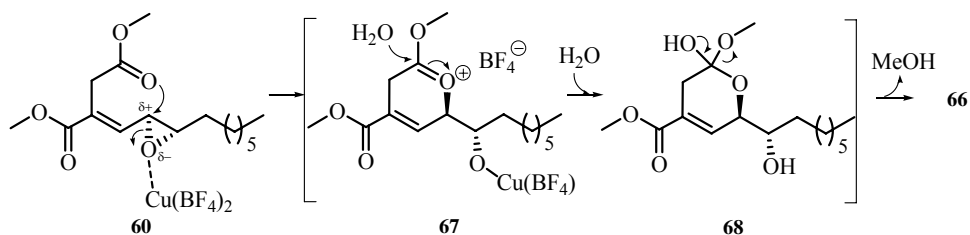


Figura 3.17. Conformación mayoritaria propuesta 1H_2 para la dihidropiranona **66**.

La propuesta mecanística para la formación de la dihidropiranona **66** se basa en la apertura intramolecular completamente regioselectiva de la posición C5 del epóxido **60** por el oxígeno carbonílico de la posición C1⁷³ promovida por el complejo de Cu, generando el catión oxonio⁷⁴ intermedio **67** (Esquema 3.17). El catión oxonio **67** reacciona con una molécula de H₂O dando lugar al hemiacetal **68**, el cual genera la dihidropiranona **66** mediante la pérdida de una molécula de MeOH.



Esquema 3.17. Propuesta mecanística para la formación de la dihidropiranona **66**.

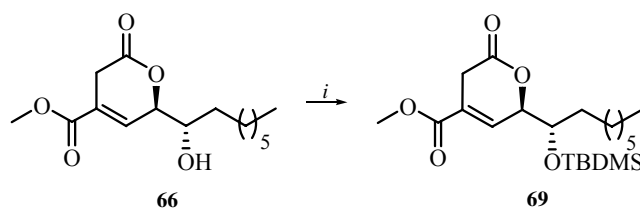
⁷² Ver: Nomenclatura y numeración.

⁷³ Esta ciclación, del tipo 6-exo-tet, está favorecida según las reglas de Baldwin. Ver: Baldwin, J. E. *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 734-741.

⁷⁴ Para un ejemplo de mecanismo de ciclación en el cual está involucrado un catión oxonio ver: Procter, G.; Russell, A. T.; Murphy, P. J.; Tan, T. S.; Mather, A. N. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3953-3973.

El resultado obtenido en esta reacción no concuerda con los resultados descritos por el grupo del Dr. Barluenga para la obtención de *trans* α -alcoxi alcoholes mediante el tratamiento de un epóxido con un alcohol en presencia de una cantidad catalítica del complejo $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.⁷⁵ Además, hemos comprobado que, en nuestro caso, la formación de la dihidropirano **66** es independiente de la presencia de alcohol en la reacción.

La preparación del silil derivado **69** (Esquema 3.18) se llevó a cabo mediante la protección como TBDMS⁷⁶ derivado del hidroxilo de la posición C7 de la dihidropirano **66**. El procedimiento experimental consistió en la adición de una disolución de TBDMSCl⁷⁷ en DMF sobre una disolución de la dihidropirano **66** e imidazol en DMF a 0 °C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días, y tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el silil derivado **69** con un rendimiento del 43%.⁷⁸



Clave: i) TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a.

Esquema 3.18. Preparación del silil derivado **69**.

⁷⁵ Para la apertura regioespecífica de epóxidos con alcoholes catalizada por el complejo $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ ver: Referencia 68.

⁷⁶ Ver: Referencia 29.

⁷⁷ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

⁷⁸ El bajo rendimiento obtenido en esta reacción posiblemente se deba a factores estéricos, debido a la disposición pseudoecuatorial de la cadena alquílica sobre la posición C6 de la dihidropirano **66**, y posiblemente se pudiera mejorar mediante el empleo de TBDMSOTf como agente sililante en esta reacción.

La asignación estructural del silil derivado **69** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, el doblete de dobletes de dobletes centrado a 7.03 ppm ($J = 1.7, 3.4, 4.8$ Hz) se asignó al protón olefínico H-5, mientras que el doblete de dobletes de dobletes observado a 5.00 ppm ($J = 3.4, 3.9, 7.0$ Hz) se asignó al protón alílico H-6. El doblete de tripletes situado a 3.96 ppm ($J = 3.9, 6.1$ Hz) se asignó al protón H-7. El singlete observado a 3.81 ppm se asignó a los protones del metoxilo del éster, mientras que el multiplete centrado a 3.29 ppm, que integra para dos protones, se asignó a los protones H-3 y H-3'. Los singletes situados a 0.84, 0.06 y 0.03 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS. En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 167.9 y 164.5 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-2 y C-15, respectivamente.⁷⁹ Las señales situadas a 132.2 y 126.4 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-5 y C-4, respectivamente,⁸⁰ mientras que las señales centradas a 81.3 y 74.3 ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente.⁸¹ La señal observada a 52.3 ppm se asignó al carbono del metoxilo del éster, mientras que las señales observadas a 17.9 y -4.6 ppm se asignaron a los carbonos pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 397 corresponde al peso molecular del silil derivado **69** menos una unidad de masa, mientras que el pico observado a m/z 155 ($M^+ - 243$) se asignó a la pérdida de $\text{TBDMSOC}_8\text{H}_{16}$ y es asignada al anillo de dihidropirano.

⁷⁹ En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 164.5 ppm y la asignada a los protones de metoxilo de éster (3.81 ppm).

⁸⁰ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 132.2 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 132.2 ppm y la asignada al protón H-5, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal observada a 126.4 ppm y las señales asignadas a los protones H-3, H-3', H-5 y H-6.

⁸¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 81.3 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la señal observada a 74.3 ppm y la asignada al protón H-7.

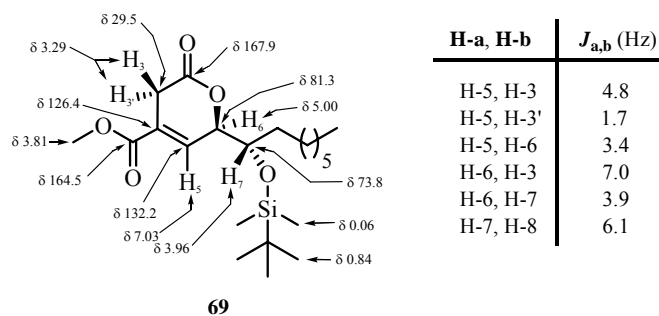


Figura 3.18. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el silil derivado **69**.

La conformación mayoritaria propuesta para la dihidropiranona **69** se asignó en base al experimento nOe bidimensional, en el cual se observan picos de cruce entre la señal asignada al protón H-6 y las señales asignadas a los protones H-3', H-5 y H-7, mientras que no se observa interacción entre la señal asignada al protón H-7 y la señal asignada al protón H-3. Además, el valor de la constante de acoplamiento a larga distancia observada en el espectro de ^1H -RMN entre las señales asignadas a los protones H-6 y H-3 ($J = 7.0$ Hz) sugiere que ambos protones se disponen formando un ángulo aproximado de 180° . En base a ello, se asignó para la dihidropiranona **69** una conformación de semisilla 1H_2 ⁸² (Figura 3.19).

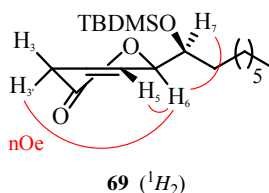
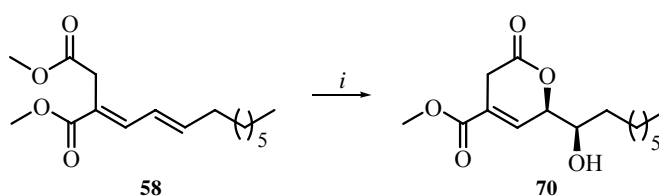


Figura 3.19. Conformación mayoritaria 1H_2 propuesta para el silil derivado **69**.

⁸² Ver: Nomenclatura y numeración.

3.1.1.2.2. Método II: Preparación de la 3,6-Dihidro-2-piranona **70** a partir del Dieno **58**

El segundo método de síntesis de 3,6-dihidro-2-piranoas 3-carboxi sustituidas consistió en la dihidroxilación completamente regioselectiva del doble enlace disustituído entre las posiciones C5 y C6 del dieno **58**⁸³ (Esquema 3.19). El procedimiento experimental consistió en la adición de una cantidad catalítica de OsO₄ sobre una disolución del dieno **58** y NMO en una mezcla acetona/H₂O en proporción 5:1.⁸⁴ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y tras aislamiento y purificación mediante cromatografía en columna se obtuvo, como único producto, la dihidropiranona **70** con un rendimiento de 80%.



Clave: *i*) OsO₄, NMO, acetona/H₂O (5:1)

Esquema 3.19. Preparación de la dihidropiranona **70**.

La asignación estructural de la dihidropiranona **70** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda observada a 3392 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace O-H. En el espectro de ¹H-RMN, el doblete de dobletes centrado a 6.97 ppm (*J* = 1.7, 3.6, 4.8 Hz) se asignó al protón olefínico H-5, mientras que el doblete de dobletes de dobletes situado a 4.98 ppm (*J* = 3.6, 3.6, 6.5 Hz) se asignó al protón alílico H-6. El doblete de tripletes observado a 3.82 ppm (*J* = 3.6, 7.5 Hz) se asignó al protón H-7. El singlete situado a 3.80 ppm se asignó a los protones del metoxilo del éster en la posición

⁸³ Para la preparación del dieno **58** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.1.

⁸⁴ Para dihidroxilaciones de compuestos insaturados con OsO₄ ver: Referencias 39-41.

C4, mientras que el multiplete observado a 3.33 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-3 y H-3'.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 167.9 y 164.2 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-2 y C-15, respectivamente, mientras que las señales situadas a 126.8 y 132.6 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-4 y C-5, respectivamente.⁸⁵ Las señales observadas a 81.2 y 72.9 ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente,⁸⁶ mientras que la señal situada a 29.1 ppm se asignó al carbono C-3.⁸⁷

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 284 corresponde al peso molecular de la dihidropiranona **70**, mientras que los picos observados a m/z 156 (M^+-128) y 128 ($M^+-128-28$) se asignaron a las pérdidas de los carbonos C7-C14 y de $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}-\text{CO}$, respectivamente.

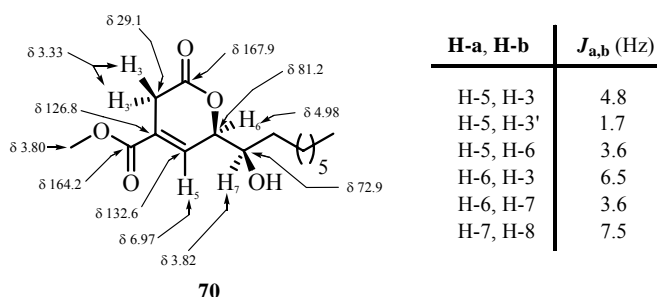


Figura 3.20. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para la dihidropiranona **70**.

⁸⁵ Dicha asignación se llevó a cabo en base a la señal observada en el experimento DEPT a 132.6 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 132.6 ppm y la señal asignada al protón H-5, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal observada a 126.8 ppm y las señales asignadas a los protones H-3 y H-3'.

⁸⁶ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 81.2 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la señal centrada a 72.9 ppm y la asignada al protón H-7.

⁸⁷ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada a los protones H-3 y H-3'.

Al igual que ocurría en la dihidropirano **66**, la configuración relativa entre los centros C6 y C7 de la dihidropirano **70** se asignó mediante correlación química con intermedios más avanzados.⁸⁸

De nuevo, la conformación mayoritaria propuesta para la dihidropirano **70** se asignó en base al experimento nOe bidimensional, en el cual se observan picos de cruce entre la señal asignada al protón H-6 y las señales asignadas a los protones H-3', H-5 y H-7, mientras que no se observa interacción entre la señal asignada al protón H-7 y la señal asignada al protón H-3. Además, el valor de la constante de acoplamiento observada en el espectro de ¹H-RMN entre las señales asignadas a los protones H-6 y H-3 ($J = 6.5$ Hz) parece indicar que ambos protones se disponen formando un ángulo aproximado de 180°. En base a todo ello, se asignó una conformación de semisilla ¹H₂ para la dihidropirano **70** (Figura 3.21).

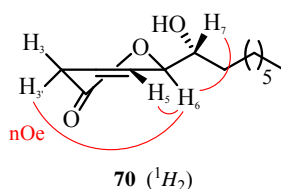
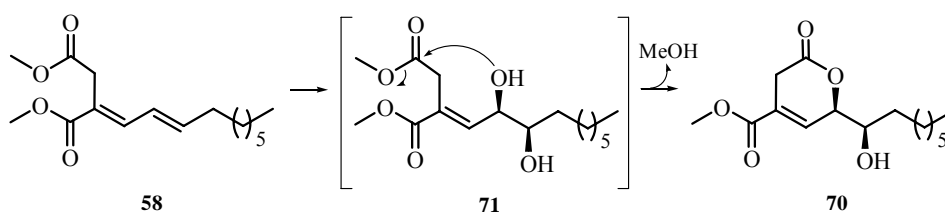


Figura 3.21. Conformación propuesta ¹H₂ para la dihidropirano **70**.

La propuesta mecánica para la formación de la dihidropirano **70** implica la lactonización completamente regioselectiva del hidroxilo de la posición C-5 del diol **71**, generado en la reacción de dihidroxilación del doble enlace entre las posiciones C5-C6 del dieno **58**, con el éster de metilo de la posición C1 (Esquema 3.20), mediante una ciclación del tipo 6-exo-trig favorecida según las reglas de Baldwin.⁸⁹

⁸⁸ Ver Capítulo 3, sección 3.1.1.2.3.

⁸⁹ Baldwin, J. E. *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 734-741.



Esquema 3.20. Propuesta mecanística para la formación de la dihidropiranona **70**.

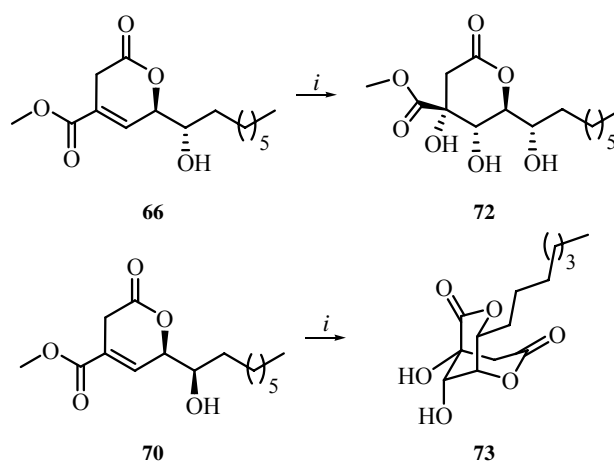
La geometría *E* del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C3-C4 del diol intermedio **71** impide la lactonización de grupo éster de la posición C3 con cualquiera de los hidroxilos de las posiciones C5 y C6.

3.1.1.2.3. Preparación del Triol **72** y del Biciclo **73**

La configuración relativa de los centros estereogénicos C6 y C7 de las dihidropiranonas **66** y **70** se determinó mediante correlación química de estos compuestos con sus correspondientes productos de dihidroxilación del doble enlace entre las posiciones C4-C5 (Esquema 3.21).⁹⁰ El procedimiento experimental consistió en la adición de una cantidad catalítica de OsO₄ sobre una disolución de las dihidropiranonas **66** o **70** y NMO en una mezcla acetona/H₂O en proporción 5:1.⁹¹ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y tras aislamiento y purificación de los productos, se obtuvieron los compuestos dihidroxilados **72** o **73** con un rendimiento de 27% y 50%, respectivamente.

⁹⁰ Este tipo de compuestos dihidroxilados han sido empleados en la síntesis de 2,6-dideoxiazúcares. Ver: Andreana, P. R.; McLellan, J. S.; Chen, Y.; Wang, P. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3875-3878.

⁹¹ Para dihidroxilaciones de compuestos insaturados con OsO₄ ver: Referencias 39-41.



Clave: *i*) OsO₄, NMO, acetona/H₂O (5:1)

Esquema 3.21. Reacción de dihidroxilación de las dihidropiranas **66** y **70**.

La asignación estructural del triol **72** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda observada a 3434 cm⁻¹ se asignó a la tensión de los enlaces O-H. En el espectro de ¹H-RMN, el doblete de dobletes situado a 4.27 ppm ($J = 9.2, 9.5$ Hz) se asignó al protón H-6, mientras que el doblete observado a 4.26 ppm ($J = 9.5$ Hz) se asignó al protón H-5. El doblete de tripletes centrado a 3.93 ppm ($J = 3.4, 9.2$ Hz) se asignó al protón H-7. El singlete situado a 3.87 ppm se asignó a los protones del metoxilo del éster de la posición C4, mientras que los dobletes situados a 2.99 y 2.82 ppm, y que presentan una constante de acoplamiento geminal común (17.5 Hz), se asignaron a los protones diastereotópicos H-3 y H-3'. Las señales en forma de singletes anchos situadas a 3.80, 3.47 y 2.40 ppm se asignaron a los protones de los hidroxilos de las posiciones C4, C5 y C7.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 172.1 y 166.8 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-2 y C15, respectivamente. Las señales centradas a 69.1, 79.7 y 73.6 ppm se asignaron a los carbonos C-5, C-6 y C-7,

respectivamente.⁹² La señal observada a 74.4 ppm se asignó al carbono cuaternario C-4,⁹³ mientras que la señal centrada a 38.5 ppm se asignó al carbono C-3.⁹⁴

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 319 se corresponde con el pico molecular del triol **72** más una unidad de masa. Los picos observados a m/z 300 ($M^+ - 17$) y 190 ($M^+ - 128$) se asignaron a las pérdidas de OH y de los carbonos C7-C14, respectivamente.

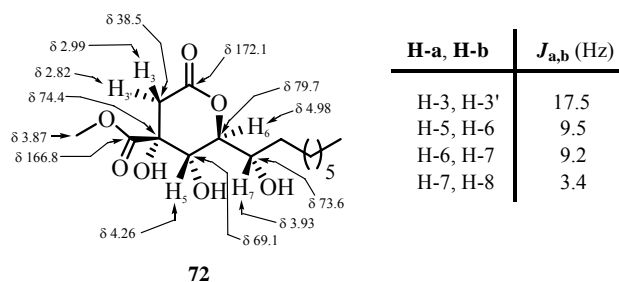


Figura 3.22. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el triol **72**.

La configuración relativa entre los centros C5 y C6 se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento común observada en el espectro de ^1H -RMN entre las señales asignadas a los protones H-5 y H-6 ($J = 9.5$ Hz), lo cual parece indicar una disposición 1,2-diaxial entre ambos protones. Asimismo, la configuración del centro C4 con respecto al centro C5 se asignó teniendo en cuenta que el transcurso estereoquímico aceptado para las reacciones de dihidroxilación con el sistema OsO_4/NMO es estereoespecífico *cis*,⁹⁵ lo cual

⁹² En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 69.1 ppm y la asignada al protón H-5, entre la señal centrada a 79.7 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la señal observada a 73.6 ppm y la asignada al protón H-7.

⁹³ En base a que dicha señal no se observa en el experimento DEPT.

⁹⁴ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal centrada a 38.5 ppm y las asignadas a los protones H-3 y H-3'.

⁹⁵ Para la estereoselectividad de la reacción de dihidroxilación con OsO_4 ver: Referencia 48.

implica que el ataque del OsO₄ se ha producido por la cara β⁹⁶ del doble enlace entre las posiciones C4-C5 de la dihidropiranona **66** (Figura 3.23).

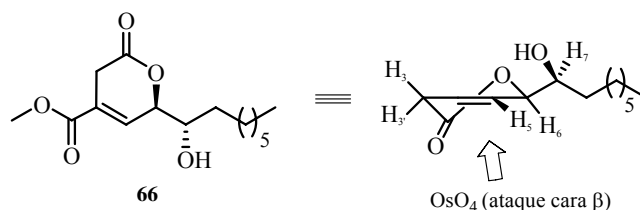


Figura 3.23. Estereoselectividad facial propuesta en la reacción de dihidroxilación de la dihidropiranona **66**.

La conformación mayoritaria del triol **72** se asignó en base a los datos aportados por los experimentos ¹H-RMN y nOe bidimensional. En el espectro de ¹H-RMN no se observa acoplamiento entre los protones H-3 o H-3' con el protón H-5, lo cual parece indicar que tanto H-3 como H-3' no se disponen de manera coplanar en forma de W con H-5. Asimismo, en el experimento nOe bidimensional se observa un pico de cruce entre la señal asignada al protón H-5 y la señal asignada al protón H-3, lo cual implica que ambos protones se encuentran en disposición axial. Por otra parte, se observa nOe entre el protón H-5 y el protón H-7, lo cual parece indicar que ambos protones se encuentran en disposición relativa *sin*. Además, el valor de la constante de acoplamiento observada en el espectro de ¹H-RMN entre los protones H-6 y H-7 ($J = 9.3$ Hz) parece indicar una disposición relativa *trans* entre ambos protones. Por otro lado, el alto valor de desplazamiento químico observado para las señales asignadas a los protones de los hidroxilos parece indicar la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre los hidroxilos de las posiciones C5 y C7, a través de una disposición tipo silla. En base a todo ello, asignamos para el triol **72** una conformación mayoritaria tipo silla ¹C₄ (Figura 3.24).

⁹⁶ Denominamos cara β de la dihidropiranona **66** a aquella en la que se encuentra el protón H-6, siendo la cara α la contraria.

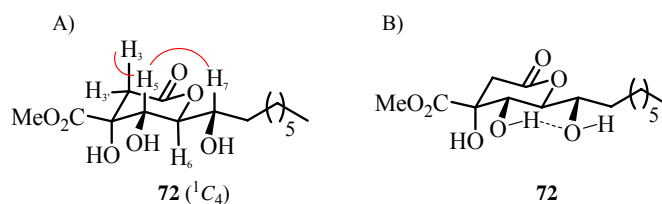


Figura 3.24. A) Conformación mayoritaria 1C_4 propuesta para el triol **72**; nOes significativos para el triol **72**; B) enlace de hidrógeno intramolecular propuesto entre los hidroxilos de las posiciones C5 y C7 en el triol **72**.

La asignación estructural del biciclo **73**⁹⁷ se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda observada a 1766 cm^{-1} se asignó a la tensión de los enlaces C=O. En el espectro de ${}^1\text{H}$ -RMN, el doblete observado a 5.02 ppm ($J = 6.5\text{ Hz}$) se asignó al protón H-9, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.67 ppm ($J = 3.9, 6.5\text{ Hz}$) se asignó al protón H-1. La señal observada a 3.98 ppm se asignó al protón H-8. Los dobletes situados a 3.24 y 2.82 ppm, y que presentan una constante de acoplamiento común geminal ($J = 18.6\text{ Hz}$), se asignaron a los protones diastereotópicos H-4 y H-4'. No se observa ninguna señal asignable a protones de metoxilo de éster.

En el espectro de ${}^{13}\text{C}$ -RMN, las señales observadas a 176.4 y 174.6 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-3 y C-6, respectivamente. Las señales observadas a 85.8, 76.7 y 67.2 ppm se asignaron a los carbonos C-9, C-1 y C-8, respectivamente,⁹⁸ mientras que la señal situada a 86.5 ppm se asignó al carbono cuaternario C-5.⁹⁹ La señal observada a 39.8 ppm se asignó al carbono C-4.¹⁰⁰ En

⁹⁷ Para la numeración empleada en el biciclo **73** ver: Nomenclatura y Numeración.

⁹⁸ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal centrada a 85.8 ppm y la asignada al protón H-9, entre la señal situada a 76.7 ppm y la asignada al protón H-1, y entre la señal observada a 67.2 ppm y la asignada al protón H-8.

⁹⁹ En base a que esta señal no se observa en el experimento DEPT.

¹⁰⁰ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y las asignadas a los protones H-4 y H-4'.

el espectro de masas, el pico observado a m/z 286 corresponde con el pico molecular del biciclo **73**.

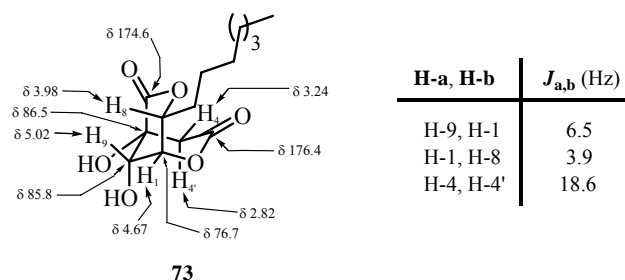


Figura 3.25. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el biciclo **73**.

La configuración relativa entre los centros C9, C1 y C8 se asignó en base a los experimentos ^1H -RMN y nOe bidimensional. El valor de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de ^1H -RMN entre las señales asignadas a los protones H-9 y H-1 ($J = 6.5$ Hz) y las asignadas a los protones H-1 y H-8 ($J = 3.9$ Hz) parecen indicar una disposición *gauche* entre los protones de las citadas parejas. Asimismo, se observa nOe entre los protones H-9 y H-8, lo cual parece indicar una disposición 1,3-*sin* diaxial entre ambos protones. Asimismo, la configuración del centro C5 con respecto al centro C9 se asignó teniendo en cuenta que el transcurso estereoquímico aceptado para las reacciones de dihidroxilación con el sistema OsO_4/NMO es estereoespecífico *cis*.¹⁰¹ Esto implica que el ataque del OsO_4 se ha producido por la cara β ¹⁰² del doble enlace entre las posiciones C4-C5 de la dihidropiranona **70**, al igual que ocurría en la reacción de dihidroxilación de la dihidropiranona **66** (Figura 3.26).¹⁰³

¹⁰¹ Para la reacción de dihidroxilación ver: Referencias 39-41.

¹⁰² Denominamos cara β de la dihidropiranona **70** a aquella en la que se encuentra el protón H-6, siendo la cara α la contraria.

¹⁰³ La diastereoselectividad observada en la reacción de dihidroxilación de las 3,6-dihidro-2-pirranonas **66** y **70** con el sistema OsO_4/NMO es la esperable para este tipo de sustratos. Para el

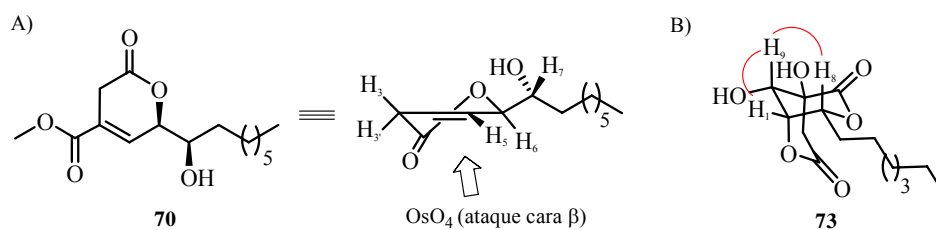


Figura 3.26. A) Selectividad facial propuesta en la reacción de dihidroxilación de la dihidropiranona **70**; B) nOes significativos para el bicyclo **73**.

La obtención del bicyclo **73** a partir de la dihidropiranona **70** y el hecho de no observar la ciclación entre el hidroxilo de la posición C7 y el éster de metilo de la posición C4 del triol **72**, preparado a partir de la dihidropiranona **66**, nos permitió asignar la configuración relativa de los centros C6 y C7, y de los centros C1 y C8 en los compuestos dihidroxilados **72** y **73**, respectivamente. Así, en el bicyclo **73**, el protón H-8 presenta una disposición axial, quedando en posición ecuatorial el sustituyente más voluminoso (la cadena alquílica), minimizándose así las interacciones estéricas entre las posiciones C9 y C8 (Figura 3.26). *En este caso, la disposición relativa gauche asignada entre los protones H-1 y H-8 en el bicyclo **73** nos permitió asignar una configuración relativa *trans* entre los centros C6 y C7 en la dihidropiranona de partida **70**.*¹⁰⁴ Por otro lado, la lactonización entre el alcohol de la posición C7 con el éster de metilo de la posición C4 del triol **72** generaría el bicyclo **74** (Figura 3.27). El hecho experimental de no observar dicha ciclación implica que el sustituyente más voluminoso (la cadena alquílica) quedaría en disposición axial, lo cual estaría desfavorecido debido, posiblemente, a las interacciones 1,3-*sin* diaxiales entre el protón H-9 y los

estudio de la estereoselectividad de la reacción de dihidroxilación con OsO₄ de sistemas alílicos ver: Referencia 48.

¹⁰⁴ En el caso de la dihidropiranona **70**, la configuración relativa *trans* entre los centros C6 y C7 es la esperable teniendo en cuenta que la reacción de dihidroxilación del dieno **58** con el sistema OsO₄/NMO, mediante la que se ha preparado dicho compuesto, es estereoespecífica *cis*. Ver: Referencia 39.

protones H-10 pertenecientes a la cadena alquílica sobre la posición C8. *En base a ello, asignamos una configuración relativa eritro entre los centros C6 y C7 en el triol 72 y, por tanto, en la dihidropirano de partida 66.*¹⁰⁵

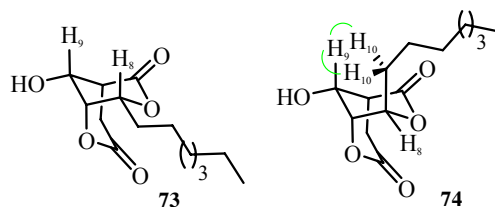


Figura 3.27. Disposición del protón H-8 en los biciclos **73** y **74**.

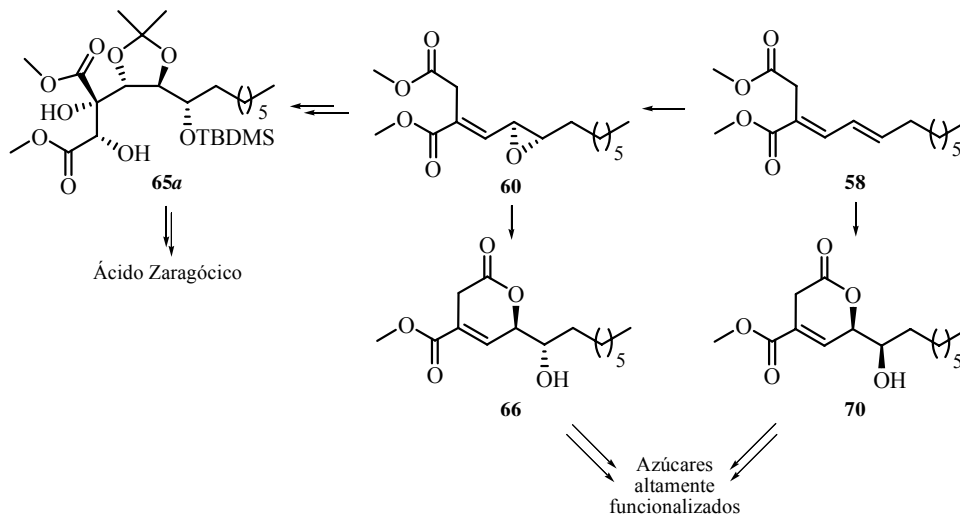
La dihidroxilación de las dihidropiranoas **66** y **70** por la cara α , contraria a la observada en la reacción de dihidroxilación de ambos compuestos con el sistema OsO_4/NMO , sería posible mediante el empleo de una reacción de dihidroxilación asimétrica, como se describe en la literatura para compuestos relacionados.¹⁰⁶

Como resumen del presente apartado, cabe destacar la versatilidad sintética del epóxido 60 (Esquema 3.22). A partir de dicho compuesto, se ha preparado el diol 65a, intermedio de la síntesis del Core del ácido Zaragóxico (3), empleando como etapa clave la apertura intramolecular del anillo oxiránico presente en dicho compuesto. Asimismo, a partir del epóxido 60 se ha preparado la 3,6-dihidro-2-piranoa 66, empleando como etapa clave la apertura regioselectiva del ciclo oxiránico con el complejo $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, mientras que a partir del dieno 58 se ha preparado la 3,6-dihidro-2-piranoa 70, empleando como etapa clave una reacción de dihidroxilación regioselectiva, lo cual representa

¹⁰⁵ La configuración relativa *eritro* asignada entre los centros C6 y C7 en la dihidropiranoa **66** está de acuerdo con el transcurso estereoquímico propuesto por el grupo del Dr. Barluenga para la reacción de apertura de epóxidos con alcoholes catalizada por $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$. Ver: Referencia 68.

¹⁰⁶ Para la dihidroxilación asimétrica de 3,6-dihidro-2-piranoas ver: Referencia 90.

dos nuevos métodos para la preparación de este tipo de estructuras. Las 3,6-dihidro-2-piranonas **66** y **70** podrían emplearse en la síntesis de azúcares altamente funcionalizados, empleando la metodología descrita en la literatura.^{107,108}



Esquema 3.22. Versatilidad sintética del epóxido **60**.

3.1.1.3. Preparación del Triéster **76a**

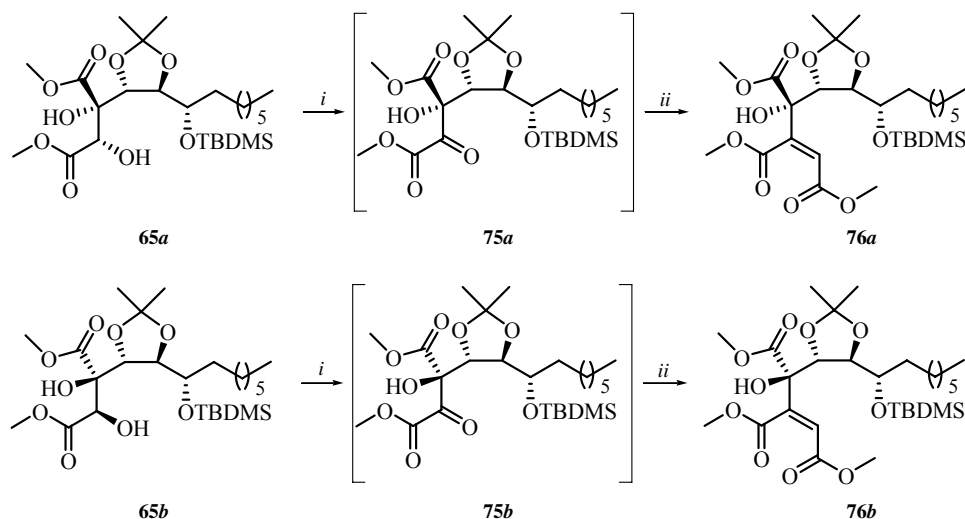
Los triésteres **76a** y **76b** se prepararon mediante una secuencia de dos pasos que implican la oxidación de los hidroxilos secundarios presentes en las posiciones C2 de los dioles **65a** o **65b**, respectivamente, y la posterior reacción de Wittig de las cetonas generadas. El procedimiento experimental empleado para el primer paso de la secuencia consistió en la adición de un exceso de IBX¹⁰⁹ sobre

¹⁰⁷ Para la síntesis de azúcares a partir de 3,6-dihidro-2-piranonas ver: Referencia 90.

¹⁰⁸ La preparación del epóxido **60** enantioméricamente puro, empleando para ello una reacción de epoxidación asimétrica del doble enlace disustituído entre las posiciones C5-C6 del dieno **58**, nos permitiría el acceso a los mencionados productos naturales enantioméricamente puros. Dicha aproximación se está llevando a cabo actualmente en nuestro grupo de investigación.

¹⁰⁹ Para la preparación de IBX ver: Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538; Para ejemplos del empleo de IBX ver: a) Frigerio, M.; Santagostino, M.;

una disolución de los dioles **65a** o **65b** en AcOEt.¹¹⁰ La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 8 horas. Pasado ese tiempo el sólido en suspensión se eliminó mediante filtración a través de *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose las cetonas intermedias **75a** o **75b**, las cuales se emplearon en el siguiente paso sin purificar (Esquema 3.23).



Clave: *i*) IBX, AcOEt, 80 °C; *ii*) [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 3.23. Preparación de los triésteres **76a** y **76b** a partir de los dioles **65a** y **65b**, respectivamente.

El segundo paso de la secuencia consistió en disolver el crudo de reacción anterior en CH₂Cl₂, y sobre esta disolución se adicionó el iluro estabilizado

Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276; b) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022; c) Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485-3488; d) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814.

¹¹⁰ El empleo de AcOEt como disolvente en esta reacción simplifica el *workup* de la misma, debido a que la IBX es insoluble en este disolvente a temperatura ambiente, y parcialmente soluble a 80 °C. Gracias a esto, el exceso de reactivo, así como los subproductos derivados del mismo, se puede eliminar mediante filtración una vez concluida la reacción. Ver: More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.

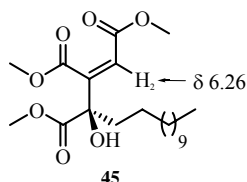
[(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano.¹¹¹ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, y tras aislamiento y purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvieron los triésteres epímeros **76a** o **76b** con un rendimiento de 71% y 76%,¹¹² respectivamente (Esquema 3.23).

La determinación estructural del triéster **76a** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda observada a 3477 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace O-H, mientras que la banda situada a 1642 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace C=C. En el espectro de ¹H-RMN, el singlete observado a 6.49 ppm se asignó al protón olefínico H-2 del doble enlace generado en la reacción de Wittig entre las posiciones C2-C3.¹¹³ La asignación de la configuración *Z* de este doble enlace se realizó mediante la comparación del valor del desplazamiento químico (δ) observado en el espectro de ¹H-RMN del triéster **76a** para la señal asignada al protón H-2 y los calculados para el mismo protón en ambas geometrías *Z* y *E*.¹¹⁴ El doblete situado a 4.45 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó

¹¹¹ Para la preparación del iluro [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano ver: Parte experimental: Capítulo 2, sección 2.1.1.3.

¹¹² Este rendimiento engloba los dos pasos: la oxidación de los dioles **65a** y **65b** y la posterior reacción de Wittig de las cetonas intermedias.

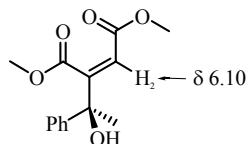
¹¹³ El valor de desplazamiento químico observado en el espectro de ¹H-RMN para la señal asignada al protón H-2 en el triéster **76a** (6.49 ppm) es similar al observado en el espectro de ¹H-RMN del compuesto **45** para el mismo protón H-2 (6.26 ppm). Para la preparación y elucidación estructural del compuesto **45** ver: Capítulo 2, sección 2.1.1.3.



¹¹⁴ La simulación de los espectros de ¹H-RMN de los dos isómeros *E* y *Z* del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del triéster **76a** se realizó empleando el programa informático *ChemDraw Ultra*; CambridgeSoft Corp., versión 9.0. Los valores calculados para el protón olefínico H-2 en función de la configuración de dicho doble enlace

al protón H-5, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.28 ppm ($J = 2.6, 7.3$ Hz) se asignó al protón H-6. La configuración relativa *trans* entre los protones H-5 y H-6 se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento observada entre las señales asignadas a dichos protones ($J = 7.3$ Hz). El singlete observado a 4.00 ppm se asignó al protón del hidroxilo terciario de la posición C4. Los singletes situados a 3.85, 3.81 y 3.73 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C2 y C3, respectivamente. El multiplete centrado a 3.77 ppm se asignó al protón H-7, mientras que los singletes situados a 0.88 y 0.02 ppm se asignaron a los protones de los grupos *terc*-Bu y Me, respectivamente, pertenecientes al grupo protector TBDMS. En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 166.3, 164.5 y 171.0 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-15 y C-16, respectivamente, de los ésteres de metilo. Las señales situadas a 147.1 y 122.5 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3 y C-2, respectivamente.¹¹⁵ La señal observada a 110.1 ppm se asignó al carbono acetálico C-17. Las señales centradas a 79.8, 79.9 y 72.7 ppm se asignaron a los carbonos C-5, C-6 y C-7, respectivamente,¹¹⁶ mientras que la señal observada a 78.4 ppm se asignó al carbono cuaternario C-4.¹¹⁷

son: E: 7.02 ppm; Z: 6.38 ppm. Para un ejemplo bibliográfico del desplazamiento de protones de maleato (*cis*) ver: Harrowven, D. C.; Poon, H. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1389-1398.



¹¹⁵ Dicha asignación se realizó en base a la señal observada en el experimento DEPT a 122.5 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 122.5 ppm y la asignada al protón H-2, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal centrada a 147.1 ppm y la asignada al protón H-2.

¹¹⁶ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 79.8 ppm y la asignada al protón H-5, entre la señal centrada a 79.9 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la observada a 72.7 ppm y la asignada al protón H-7.

¹¹⁷ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 78.4 ppm y las asignadas a los protones H-2, H-5 y H-6, así como el hecho de que dicha señal no se observa en el experimento DEPT.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 574 se corresponde con el peso molecular del triéster **76a**, mientras que los picos situados a m/z 517 ($M^+ - 57$) y 485 ($M^+ - 57 - 32$) se asignaron a las pérdidas de *tert*-Bu y *tert*-Bu-MeOH, respectivamente.

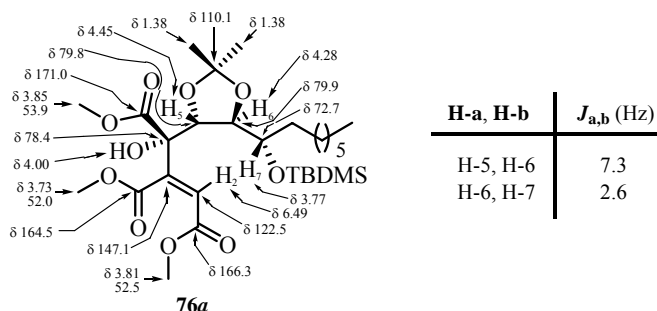


Figura 3.28. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el triéster **76a**.

La conformación mayoritaria en torno a los enlaces C3-C4 y C4-C5 en el triéster **76a** se asignó mediante experimentos nOe monodimensionales, en los que se observa señal nOe entre el protón olefínico H-2 y el protón homoalílico H-5, pero no entre el protón H-2 y el protón H-6 (Figura 3.29). Asimismo, se observa nOe entre los protones H-6 y H-7. En base a ello asignamos una conformación *s-trans* en torno al enlace C4-C5, y una conformación *s-cis* en torno al enlace C3-C4.¹¹⁸

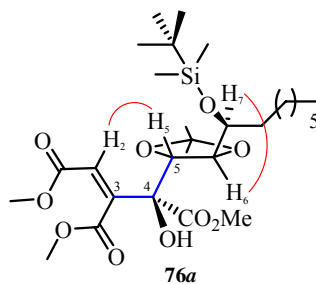


Figura 3.29. nOes significativos para el triéster **76a**.

¹¹⁸ Al igual que ocurría en el diol **65a**, la configuración relativa entre los centros C4 y C5 en el triéster **76a** se asignó en base a la configuración que, como veremos, se determinó en intermedios más avanzados de la síntesis. Ver: Referencia 60.

En el espectro de IR del triéster **76b** la banda observada a 3471 cm^{-1} se asignó a la tensión del enlace O-H, mientras que la banda situada a 1645 cm^{-1} se asignó a la tensión del enlace C=C. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$, el singlete observado a 6.51 ppm se asignó al protón olefínico H-2 del doble enlace generado en la reacción de Wittig entre las posiciones C2-C3. Al igual que en el caso del triéster **76a**, la configuración *Z* de dicho doble enlace se determinó mediante la comparación del valor de desplazamiento químico (δ) observado en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del triéster **76b** para la señal asignada al protón H-2 con los valores de desplazamiento calculados para dicho protón.¹¹⁹ El doblete situado a 4.60 ppm ($J = 6.6\text{ Hz}$) se asignó al protón H-5, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.04 ppm ($J = 6.2, 6.6\text{ Hz}$) se asignó al protón H-6. La configuración relativa *trans* entre ambos protones se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento común que presentan dichos protones ($J = 6.6\text{ Hz}$). El doblete de tripletes situado a 3.68 ppm ($J = 6.2, 10.9\text{ Hz}$) se asignó al protón H-7. El singlete observado a 4.50 ppm se asignó al protón del hidroxilo terciario sobre la posición C4. Los singletes centrados a $3.81, 3.78$ y 3.74 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres. En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$, las señales observadas a $170.2, 166.1$ y 165.0 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-16, C-15 y C-1, respectivamente. Las señales centradas a 145.9 y 124.0 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3 y C-2, respectivamente.¹²⁰ Las señales observadas a $79.5, 78.7$ y 73.4 ppm se asignaron a los carbonos C-5, C-6 y C-7, respectivamente,¹²¹ mientras que la señal situada a 76.3 ppm se asignó al carbono

¹¹⁹ Para la simulación de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los dos isómeros *E* y *Z* del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del alcohol alílico **76b** ver: Referencia 114.

¹²⁰ Dicha asignación se realizó en base a la señal observada en el experimento DEPT a 124.0 ppm , al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 124.0 ppm y la asignada al protón H-2, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal centrada a 145.9 ppm y las asignadas a los protones H-2 y H-5.

¹²¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 79.5 ppm y la asignada al protón H-5, entre la centrada a 78.7 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la observada a 73.4 ppm y la asignada al protón H-7.

cuaternario C-4.¹²² En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 574 corresponde con el peso molecular del triéster **76b**, mientras que los picos situados a m/z 517 ($M^+ - 57$) y 485 ($M^+ - 57 - 32$) se asignaron a las pérdidas de *tert*-Bu y *tert*-Bu-MeOH, respectivamente.

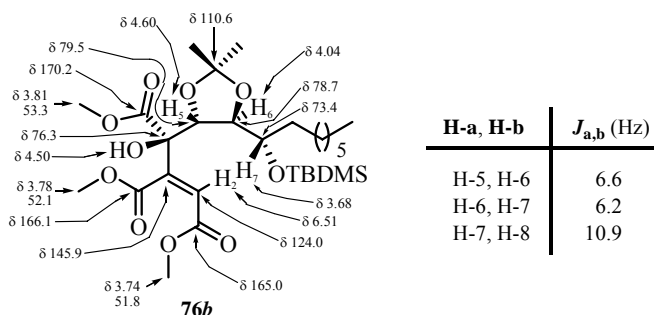


Figura 3.30. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el triéster **76b**.

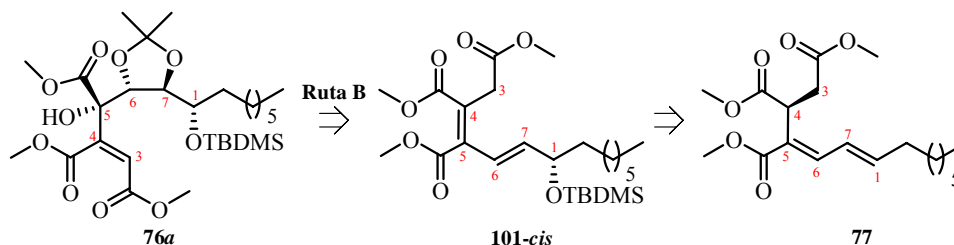
La conformación mayoritaria en torno a los enlaces C3-C4 y C4-C5 en el triéster **76b** se determinó, al igual que en el triéster epímero **76a**, mediante experimentos nOe monodimensionales, en los que se observa señal nOe entre el protón olefínico H-2 y el protón homoalílico H-5, pero no entre el protón H-2 y el protón H-6 (Figura 3.31). Asimismo, se observa nOe entre los protones H-6 y H-7. En base a ello asignamos una conformación *s-trans* en torno al enlace C4-C5, y una conformación *s-cis* en torno al enlace C3-C4.¹²³

¹²² En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 76.3 ppm y las asignadas a los protones H-2 y H-5, y al hecho de que dicha señal no se observa en el experimento DEPT.

¹²³ Al igual que ocurría en el triéster **76a**, la configuración relativa entre los centros C4 y C5 en el triéster **76b** se asignó en base a la configuración que, como veremos, se determinó en intermedios más avanzados de la síntesis. Ver: Referencia 60.

3.1.2. RUTA B; Secuencia: 1) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico; 2) Funcionalización de la Cadena Lateral

El triéster **76a** se podría preparar, mediante la **Ruta B**, a partir del silil derivado **101-cis**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.24). A su vez, el silil derivado **101-cis** se preparó a partir del triéster **77**.



Esquema 3.24. Esquema retrosintético del triéster **76a** mediante la **Ruta B**.

3.1.2.1. Preparación del Triéster 77

La agrupación 1,2,3-alquiltricarboxilato está presente en la estructura de numerosos productos naturales con interés biológico.¹²⁵ En nuestro conocimiento, tres son los métodos descritos en la literatura para su preparación (Esquema 3.25): el primero basado en la apertura de un ciclobuteno (**A**),¹²⁶ el segundo basado en una reacción de adición-eliminación de un nitroalcano con maleato (**B**),¹²⁷ y el tercero basado en una reacción de alquilación regioselectiva de polienoatos (**C**).¹²⁸ A estos dos hay que sumar un nuevo método descrito en la presente

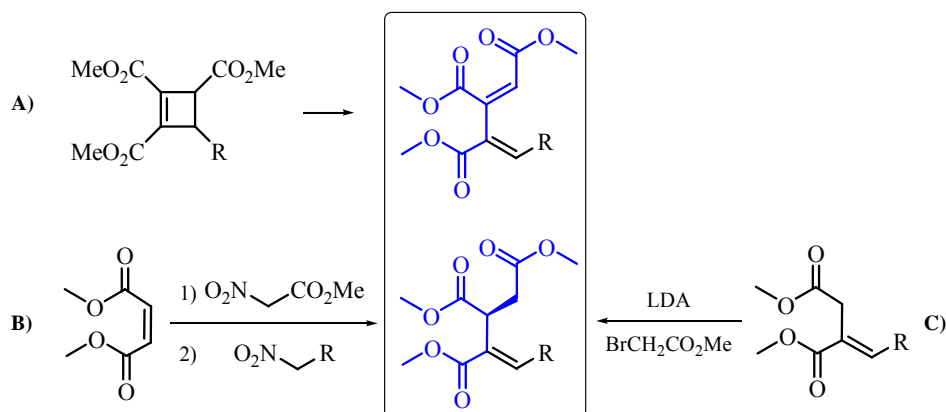
¹²⁵ Todos los productos naturales y derivados sintetizados en esta memoria (ácido Oregánico (**1-cis**), Cinatrininas C₃ (**2a**) y C₁ (**2b**), y ácidos Zaragóxicos) presentan en su estructura esta agrupación. Para otros ejemplos de compuestos que presentan la agrupación 1,2,3-alquiltricarboxilato ver: a) Benn, M. H.; Lorimer, S. D.; Perry, N. B. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1649-1652; b) Gawron, O.; Mahajan, K. P. *Biochemistry* **1966**, *5*, 2335-2342; c) Dabrah, T. T.; Kaneto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594-1598.

¹²⁶ a) Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1185-1188; b) Yavari, I.; Samzadeh-Kermani, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6343-6344.

¹²⁷ Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Gil, M. V.; Palmieri, A. *Synthesis* **2004**, *4*, 605-611.

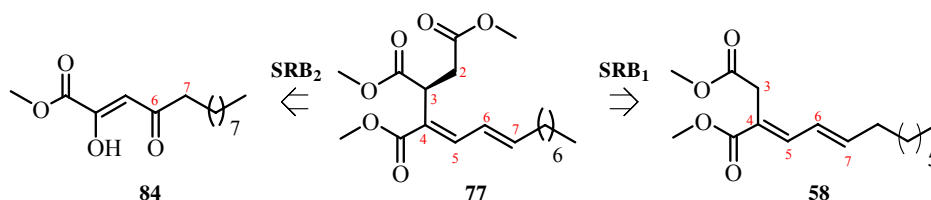
¹²⁸ Trost, B. M.; Melvin, L. S. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1204-1212.

memoria para la preparación de dicha agrupación, que consiste en la reacción de Wittig entre un cetoéster y un iluro de fósforo estabilizado.¹²⁹



Esquema 3.25. Métodos de preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica descritos en la literatura.

La preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica presente en el triéster **77** se podría llevar a cabo mediante dos Sub-Rutas diferentes, la **SRB₁**, a partir del dieno **58**, y la **SRB₂**, a partir del cetoéster **84**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.26). Como veremos, en la **SRB₁** se exploran nuevas alternativas sintéticas para generar esta agrupación, mientras que en la **SRB₂** se emplea la descrita por el grupo del Dr. Yavari,^{126b} que se basa en la apertura de un ciclobuteno.

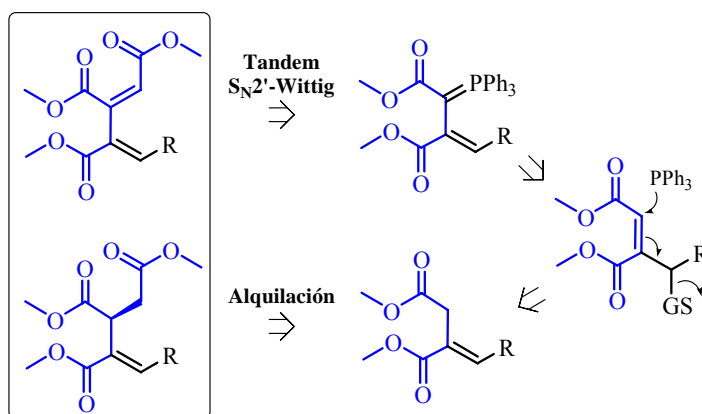


Esquema 3.26. Esquema retrosintético del triéster **77**.

¹²⁹ Ver: Capítulo 1, sección 1.1.1.4, y Capítulo 2, sección 2.1.1.3.

3.1.2.1.1. Preparación del triéster 77 mediante la SRB₁

El triéster **77** se podría preparar, mediante la aproximación **SRB₁**, mediante dos alternativas sintéticas a partir del dieno **58**.¹³⁰ la primera emplea como etapa clave una reacción de alquilación regioselectiva, y la segunda una reacción tandem S_N2'-Wittig (Esquema 3.27). A continuación se detallaran ambas aproximaciones.



Clave: R = alquilideno; GS = Grupo Saliente

Esquema 3.27. Alternativas sintéticas para la preparación del triéster **77** mediante la **SRB₁**.

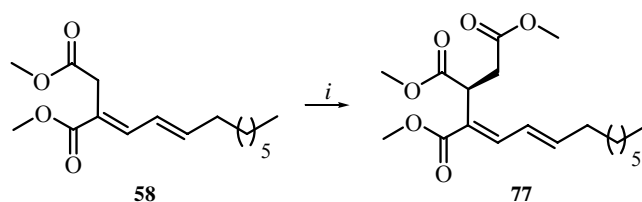
3.1.2.1.1.1. Preparación del Triéster 77 mediante Alquilación Regioselectiva

El procedimiento experimental empleado para la preparación del triéster **77** consistió en la adición del dieno **58** sobre una disolución de LDA¹³¹ en THF a -78 °C. Después de agitar la mezcla resultante a -78 °C durante 15 minutos, se adicionó bromoacetato de metilo. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1.5 horas.

¹³⁰ Para la preparación del dieno **58** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.1.

¹³¹ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 213-221.

Pasado ese tiempo, se adicionó una disolución acuosa de Na_2HPO_4 0.1M. Tras aislamiento y purificación del producto, se obtuvo el triéster **77** con un rendimiento de 84% como un aceite incoloro (Esquema 3.28).¹³²



Clave: i) LDA, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, THF, -78°C

Esquema 3.28. Preparación del triéster **77**.

La asignación estructural del triéster **77** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, el doblete observado a 7.24 ppm ($J = 11.2$ Hz) se asignó al protón olefínico H-5 del doble enlace trisustituído entre las posiciones C4-C5. Las señales observadas a 6.36 ppm, con una multiplicidad de doblete de dobletes ($J = 11.2, 14.9$ Hz), y a 6.15 ppm, con una multiplicidad de doblete de tripletes ($J = 6.8, 14.9$ Hz), se asignaron a los protones H-6 y H-7, respectivamente, pertenecientes al doble enlace disustituído entre las posiciones C6-C7. La constante de acoplamiento observada entre ambos protones ($J = 14.9$ Hz) nos permitió asignar una configuración *trans* al doble enlace entre las posiciones C6-C7. El doblete de dobletes centrado a 4.16 ppm¹³³ ($J = 6.1$ y 6.8 Hz) se asignó al protón H-3, mientras que los dobletes de dobletes situados a 3.14 ppm ($J = 6.8, 16.3$ Hz) y 2.39 ppm ($J = 6.1, 16.3$ Hz), y que presentan una constante de acoplamiento geminal ($J = 16.3$ Hz), se asignaron a los protones

¹³² Para la alquilación de polienoatos empleando este procedimiento experimental ver: Referencia 128.

¹³³ El alto valor de desplazamiento químico observado para la señal asignada al protón H-3 en el espectro de ^1H -RMN del triéster **77** (4.16 ppm) con respecto al valor de desplazamiento químico observado para la señal asignada a los protones H-2 en el espectro de ^1H -RMN del dieno de partida **58** (3.43 ppm) se podría justificar por el efecto conjunto que ejercen sobre él los conos de desapantallamiento del doble enlace entre las posiciones C5-C6 y del carbonilo del éster de la posición C1.

diastereotópicos H-2 y H-2'. Los singletes observados a 3.67, 3.61 y 3.59 ppm se asignaron a los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 172.3, 172.1 y 166.8 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-15 y C-16, mientras que las señales situadas a 52.1, 51.6 y 51.5 ppm se asignaron a carbonos de los metoxilos de los ésteres. Las señales centradas a 146.9, 141.8 y 124.5 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-5, C-6 y C-7, mientras que la señal situada a 125.4 ppm se asignó al carbono cuaternario C-4.¹³⁴ La señal observada a 39.4 ppm se asignó al carbono C-3.¹³⁵ En el espectro de masas, el pico observado a m/z 352 corresponde con el peso molecular del triéster **77** menos dos unidades de masa (pérdida de H_2).

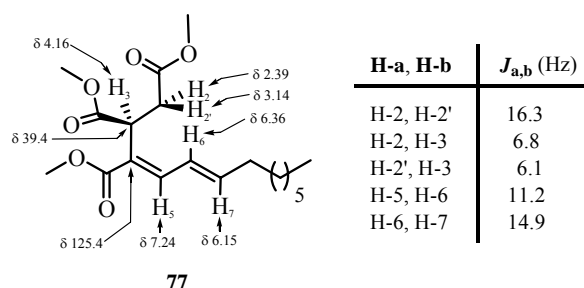


Figura 3.33. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el triéster **77**.

*El resultado experimental obtenido en esta reacción coincide con los resultados publicados por el grupo del Dr. Trost para el caso de la alquilación de polienoatos.¹³⁶ En ambos casos, la posición C2 del enolato conjugado es más nucleófila que las posiciones C4 y C6, con lo que se alquila regioselectivamente dicha posición. Además, no se observa la isomerización del sistema diénico presente en el dieno de partida **58**.*

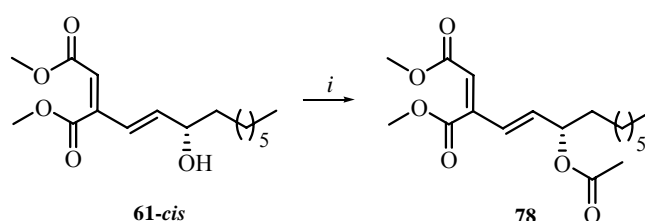
¹³⁴ En base a que la señal situada a 125.4 ppm no se observa en el experimento DEPT.

¹³⁵ En base a la fase observada para dicha señal en el experimento DEPT.

¹³⁶ Ver: Referencia 128.

3.1.2.1.1.2. Intento de Preparación del Triéster **77** mediante Tandem S_N2' -Wittig

Los sustratos empleados en la reacción tandem S_N2' -Wittig, con la que se podría llevar a cabo la preparación del triéster **77**, fueron el acetato **78** y el epóxido **82a**. El procedimiento experimental empleado para la preparación del acetato **78** consistió en la adición de Ac_2O sobre una disolución del alcohol **61-cis**¹³⁷ y piridina en CH_2Cl_2 a 0 °C.¹³⁸ Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, y tras aislamiento y purificación del producto, se obtuvo el acetato **78** con un rendimiento de 90% (Esquema 3.29).



Clave: i) Ac_2O , piridina, CH_2Cl_2 , 0 °C.

Esquema 3.29. Preparación del acetato **78**.

La asignación estructural del acetato **78** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de 1H -RMN, el doblete observado a 6.25 ppm ($J = 15.6$ Hz) y el doblete de dobletes centrado a 5.91 ppm ($J = 6.3, 15.6$ Hz) se asignaron a los protones olefinicos H-4 y H-5, respectivamente. El valor de la constante de acoplamiento común observada en las señales asignadas a dichos protones ($J = 15.6$ Hz) nos permitió asignar una configuración *trans* al doble enlace entre las posiciones C4-C5. El singlete observado a 5.87 ppm se asignó al protón olefínico H-2. La asignación de la configuración *Z* para el doble enlace

¹³⁷ Para la preparación del alcohol **61-cis** a partir del dieno **58** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.

¹³⁸ Para la preparación de acetatos empleando este procedimiento experimental ver: Ibuka, T.; Akimoto, N.; Tanaka, M.; Nishii, S; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4055-4061.

trisustituído entre las posiciones C2-C3 se realizó mediante la comparación del valor del desplazamiento químico (δ) de la señal asignada al protón H-2 (5.87 ppm) con las señales asignadas al mismo protón H-2 observadas en los espectros de ^1H -RMN de los alcoholes isómeros **61-cis** (5.84 ppm) y **61-trans** (6.33 ppm).¹³⁹ El doblete de tripletes centrado a 5.34 ppm ($J = 6.3, 13.2$ Hz) se asignó al protón H-6. Los singletes observados a 3.88 y 3.73 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres, mientras que el singlete situado a 2.05 ppm se asignó a los protones pertenecientes al metilo del acetato de la posición C6.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 170.2, 167.5 y 165.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-14 y C-15. Las señales observadas a 138.3, 127.4 y 119.8 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-5, C-4 y C-2, respectivamente, mientras que la señal situada a 146.8 ppm se asignó al carbono olefínico cuaternario C-3.¹⁴⁰ La señal situada a 73.3 ppm se asignó al carbono C-6. En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 340 se corresponde con el peso molecular del acetato **78**, mientras que el pico observado a m/z 280 ($M^+ - 60$) se asignó a la pérdida de AcOH.

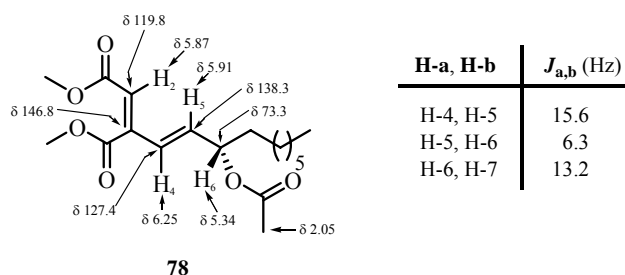
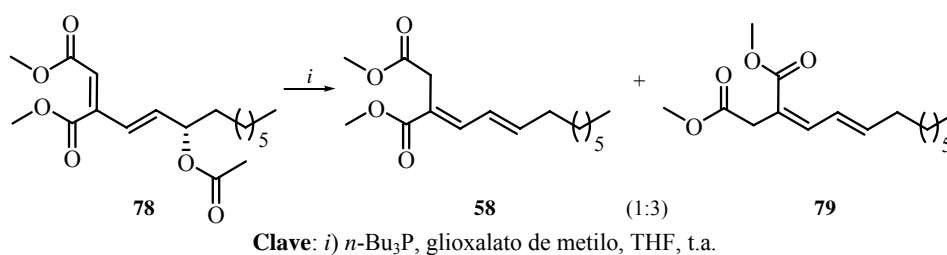


Figura 3.34. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el acetato **78**.

¹³⁹ Para la preparación y elucidación estructural de los compuestos **61-cis** y **62-trans** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.

¹⁴⁰ En base a que dicha señal no se observa en el experimento DEPT.

Una vez preparado el acetato **78**, llevamos a cabo la reacción tandem S_N2' -Wittig. El procedimiento experimental consistió en la adición de $n\text{-Bu}_3\text{P}$ sobre una disolución del acetato **78** y glioxalato de metilo en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 días, y tras aislamiento y purificación de los productos, se obtuvo una mezcla de los dienos **58** y **79** en proporción 1:3, respectivamente, con un rendimiento de 79% (Esquema 3.30).



Esquema 3.30. Reacción tandem S_N2' -Wittig empleando el acetato **78** como sustrato.

La determinación estructural de los compuestos obtenidos en la reacción se realizó en base a sus datos espectroscópicos. El dieno **58** ya ha sido descrito en esta memoria.¹⁴¹ En cuanto al dieno **79**, en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ el doblete de dobletes centrado a 7.16 ppm ($J = 11.1, 15.1$ Hz) y el doblete de tripletes centrado a 6.02 ppm ($J = 7.0, 15.1$ Hz) se asignaron a los protones olefinicos H-5 y H-6, respectivamente, del doble enlace disustituído.¹⁴² La configuración *trans* del mismo se dedujo del valor de la constante de acoplamiento común que presentan las señales asignadas a dichos protones ($J = 15.1$ Hz). El doblete centrado a 6.47 ppm ($J = 11.1$ Hz) se asignó al protón olefinico H-4. La geometría *cis* de este doble enlace se asignó mediante la comparación del valor del desplazamiento químico que presenta la señal asignada al protón H-4 en el espectro de $^1\text{H-RMN}$

¹⁴¹ Para la preparación y elucidación estructural del dieno **58** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.1.

¹⁴² La gran diferencia en el valor del desplazamiento químico observado en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ para la señal asignada al protón H-5 en los dienos **79** (7.16 ppm) y **58** (6.20 ppm) se justifica mediante el efecto desapantallante conjunto que ejercen, en el caso del dieno **79**, el doble enlace C3-C4 y el carbonilo del éster en posición C3 sobre el protón H-5, mientras que en el caso del dieno **58** este efecto solo lo ejerce el doble enlace en posición C3-C4.

de los compuestos **58** y **79** (7.33 y 6.47 ppm, respectivamente). El singlete situado a 3.29 ppm se asignó a los protones H-2, mientras que los singletes observados a 3.75 y 3.67 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 171.8 y 166.8 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1 y C-14. Las señales observadas a 145.3, 127.1 y 144.4 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6, respectivamente, mientras que la señal observada a 120.5 ppm se asignó al carbono cuaternario C-3.¹⁴³ En el espectro de masas, el pico observado a m/z 282 corresponde con el peso molecular del dieno **79**, mientras que los picos observados a m/z 251 (M^+ -31) y 222 (M^+ -32-28) se asignaron a las pérdidas de MeO y MeOH-CO, respectivamente.

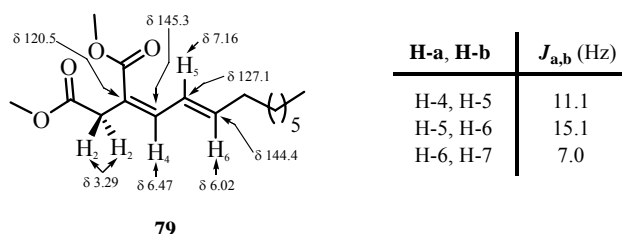
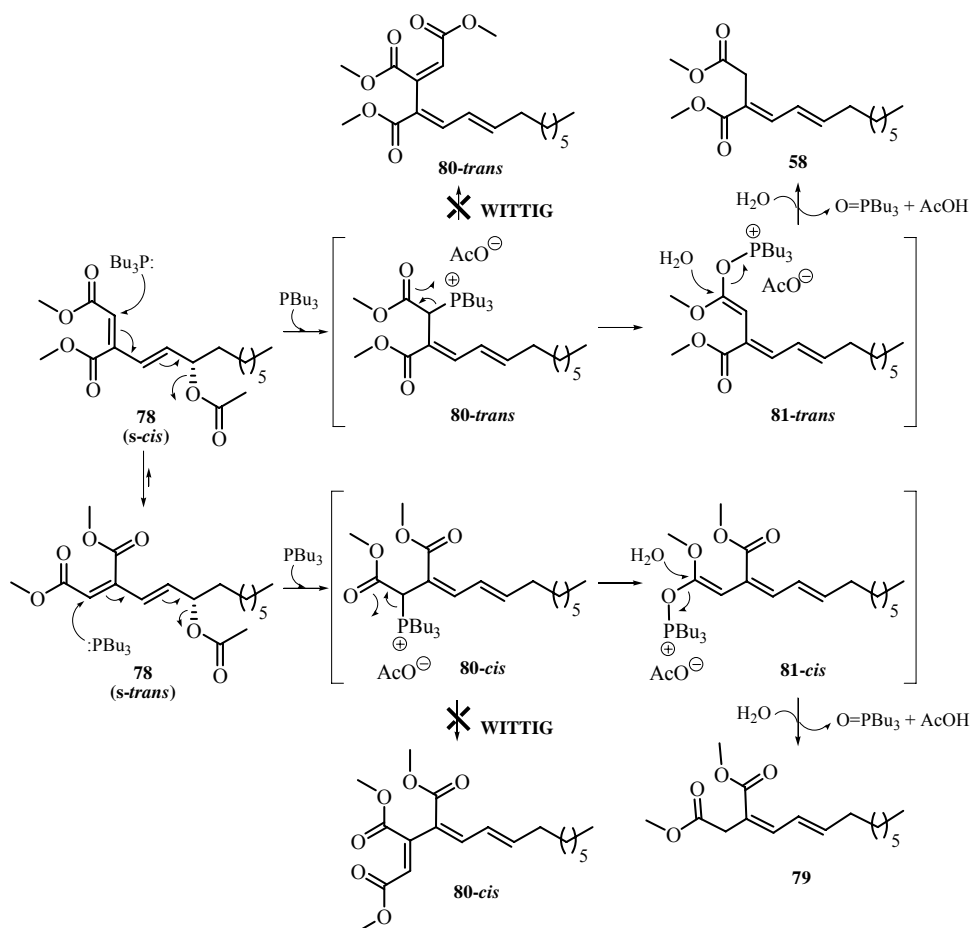


Figura 3.35. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el dieno **79**.

La propuesta mecanística para la formación de los dienos **58** y **79** a partir del acetato **78** se basa en que dicho compuesto puede adoptar dos conformaciones extremas en torno al enlace C3-C4: *s-cis* y *s-trans* (Esquema 3.31).¹⁴⁴ El ataque de la *n*-Bu₃P sobre la posición C2 y la salida del grupo acetato de la posición C6 del acetato **78** (*s-cis*) generaría la sal de tributilfosfina **80-trans**.

¹⁴³ En base a que dicha señal no se observa en el experimento DEPT.

¹⁴⁴ Para la conformación de sistemas diénicos ver: a) Devaquet, A. J. P.; Townshend, R. E.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4068-4076; b) Edwards, H. G. M.; Edwards, R. L.; Hartley, M. J.; Quinn, M. *J. Mol. Struct.* **2006**, *789*, 24-29.



Esquema 3.31. Propuesta mecánica para la formación de los dienos **58** y **79** a partir del acetato **78**.

El anión acetato no debe ser suficientemente básico como para generar el iluro de fósforo derivado de la sal de tributilfosfina **80-trans** mediante la abstracción del protón H-2, por lo que dicha sal evoluciona, mediante la migración 1,3 del grupo tributilfosfina, al enol **81-cis**.¹⁴⁵ La posterior hidrólisis de

¹⁴⁵ Para la preparación, caracterización y reactividad de este tipo de enoles ver: Borowitz, I. J.; Kirby, K. C.; Rusek, P. E.; Casper, E. W. R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 88-97.

dicho enol conduciría al dieno **58**, aislado en la reacción. Aplicando la misma secuencia, se generaría el dieno **79** a partir de la conformación *s-trans* del acetato **78**. La diferente proporción obtenida en la reacción de los dienos **58** y **79** (1:3, respectivamente) implicaría que la conformación *s-trans* del acetato **78** de partida está más poblada que la conformación *s-cis*.¹⁴⁶ En la presente propuesta mecanística se descarta la posible existencia de intermedios en los cuales exista un anión en la posición C-2, debido al hecho de que cuando hemos llevado a cabo la preparación del triéster **77** mediante la reacción de alquilación de la posición C2 del dieno **58** con LDA y bromoacetato de metilo no hemos observado isomerización del doble enlace C3-C4, por lo que dichos intermedios no serían consistentes con el aislamiento en la reacción del dieno **79**.¹⁴⁷

El empleo de una base más fuerte que el AcO⁻ en esta reacción posibilitaría la generación del iluro de fósforo intermedio necesario para su posterior reacción de Wittig con glioxalato de metilo.

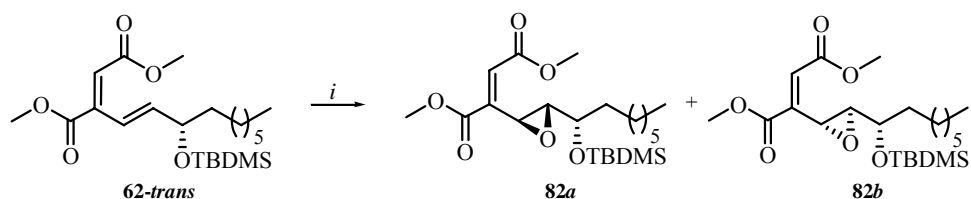
En cuanto a la preparación del epóxido **82a**, el procedimiento experimental empleado consistió en la adición de *m*-CPBA¹⁴⁸ sobre una disolución del silil derivado **62-trans**¹⁴⁹ en CCl₄. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y tras aislamiento y purificación del producto, se obtuvieron los epóxidos diastereoisómeros **82a** y **82b** en proporción 2:1, respectivamente, con un rendimiento de 70% (Esquema 3.32).

¹⁴⁶ Ver: a) Referencia 144a; b) Trost, B. M.; Melvin, L. S. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1204-1212.

¹⁴⁷ Para la preparación del triéster **77** mediante la reacción de alquilación de la posición C2 del dieno **58** con LDA y bromoacetato de metilo ver: Capítulo 3, sección 3.1.2.1.1.1.

¹⁴⁸ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

¹⁴⁹ Para la preparación del silil derivado **62-trans** a partir del dieno **58** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.



Clave: *i*) *m*-CPBA, CCl₄, t.a.

Esquema 3.32. Reacción del silil derivado **62-trans** con *m*-CPBA.

La asignación estructural de ambos isómeros se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN del epóxido mayoritario **82a**, el doblete observado a 6.70 ppm ($J = 0.9$ Hz) se asignó al protón olefínico H-2. Los dobletes de dobletes centrados a 4.16 ppm ($J = 0.9, 2.1$ Hz) y 3.17 ppm ($J = 2.1, 3.1$ Hz) se asignaron a los protones H-4 y H-5, respectivamente, del ciclo oxiránico. La disposición relativa *trans* entre los protones H-4 y H-5 se dedujo del valor de la constante de acoplamiento que presentan ambos protones entre sí ($J = 2.1$ Hz). El multiplete centrado a 3.76 ppm se asignó al protón H-6, mientras que los singletes observados a 3.788 y 3.785 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C3. Las señales situadas a 0.87 y 0.04 ppm se asignaron a los protones del grupo protector TBDMS.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 166.1 y 165.7 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1 y C-14 de los ésteres de metilo, mientras que las señales situadas a 129.2 y 141.5 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos del doble enlace trisustituído C-2 y C-3, respectivamente.¹⁵⁰ Las señales observadas a 70.2, 63.0 y 51.0 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 427 se corresponde con el peso molecular del epóxido **82a** menos una unidad de masa, mientras que los

¹⁵⁰ En base a que en el experimento DEPT se observa una señal a 129.2 ppm pero no a 141.5 ppm.

picos observados a m/z 371 ($M^+ - 57$) y 311 ($M^+ - 57 - 59$) se asignaron a las pérdidas de *tert*-Bu y *tert*-Bu-CO₂Me, respectivamente.

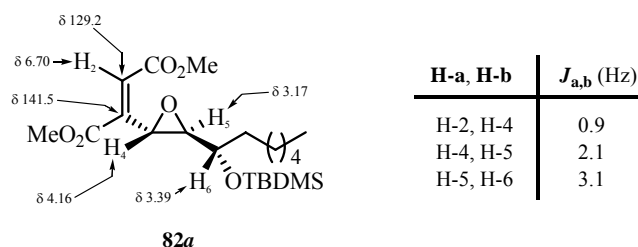


Figura 3.36. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el epóxido **82a**.

En el espectro de ¹H-RMN del epóxido minoritario **82b**, el doblete observado a 6.72 ppm ($J = 0.9$ Hz) se asignó al protón olefinico H-2. Los dobletes de dobletes centrados a 3.95 ppm ($J = 0.9, 2.1$ Hz) y 3.09 ppm ($J = 2.1, 6.3$ Hz) se asignaron a los protones H-4 y H-5, respectivamente, del ciclo oxiránico. Al igual que en el caso del epóxido isómero **82a**, la disposición relativa *trans* entre los protones H-4 y H-5 se dedujo del valor de la constante de acoplamiento que presentan ambos protones entre sí ($J = 2.1$ Hz). El doblete de tripletes centrado a 3.39 ppm ($J = 6.3, 12.6$ Hz) se asignó al protón H-6, mientras que las señales situadas a 0.89 y 0.09 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 166.1 y 165.5 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo, mientras que las señales situadas a 129.1 y 140.5 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos del doble enlace trisustituído C-2 y C-3, respectivamente.¹⁵¹ Las señales observadas a 73.2, 64.3 y 51.0 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6.

¹⁵¹ En base a que la señal situada a 140.5 ppm no se observa en el experimento DEPT.

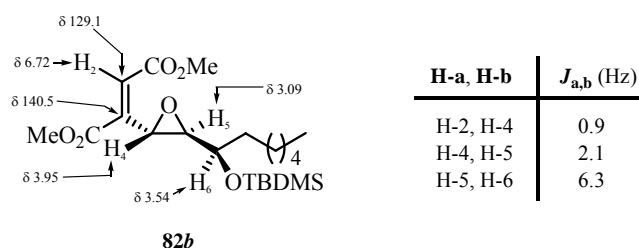


Figura 3.37. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el epóxido **82b**.

La configuración relativa entre los centros C4 y C5 y el centro preexistente C6 en los epóxidos **82a** y **82b** se asignó en base a la diastereoselectividad establecida en las reacciones de epoxidación con perácidos de alcoholes alílicos protegidos,¹⁵² según la cual la entrada del oxidante se produce mayoritariamente por la cara contraria a la que se encuentra el grupo más voluminoso en la posición alílica,¹⁵³ teniendo en cuenta la conformación mayoritaria propuesta para los sistemas alílicos.¹⁵⁴ La conformación mayoritaria propuesta para el dieno **62-trans** en torno al enlace C5-C6 es la que dispone el enlace C-O alílico eclipsado con el enlace C=C (Figura 3.38).¹⁵⁵ Considerando esta conformación eclipsada como mayoritaria en el dieno **62-trans**, el ataque del *m*-CPBA se producirá preferentemente por la misma cara del doble enlace entre las posiciones C4-C5 en la que se encuentre el grupo menos voluminoso de la posición alílica C6, es decir, el protón H-6.¹⁵⁶ *En base a ello, asignamos una configuración relativa eritro entre los centros C4-C5 y el centro preexistente C6*

¹⁵² Para la reacción de epoxidación ver: a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1991. Volumen 7. pp.: 357-385; b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1051-1054.

¹⁵³ Para la estereoselectividad en las reacciones de epoxidación de alcoholes alílicos protegidos ver: Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 1307-1370.

¹⁵⁴ Para estudios sobre la conformación de sistemas alílicos ver: Referencias 36-38.

¹⁵⁵ Para la conformación mayoritaria propuesta para los dienos **62-cis** y **62-trans** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.

¹⁵⁶ La estereoselectividad facial observada en la reacción de epoxidación del silil derivado **62-cis** es la misma que la observada en la reacción de dihidroxilación con el sistema OsO₄/NMO del mismo compuesto. Ver: Figura 3.10.

en el epóxido **82a**, obtenido como mayoritario en la reacción de epoxidación, y una configuración relativa *treo* entre dichos centros en el compuesto **82b**, obtenido como minoritario.

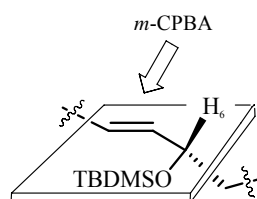


Figura 3.38. Estereoselectividad facial en la reacción de epoxidación del silil derivado **62-cis**.

En base al valor de la constante de acoplamiento alílico ($J = 0.9$ Hz) observada en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los epóxidos **82a** y **82b** entre las señales asignadas a los protones H-2 y H-4,¹⁵⁷ asignamos una conformación mayoritaria *s-cis* en torno al enlace C3-C4 para los epóxidos **82a** y **82b** (Figura 3.39).

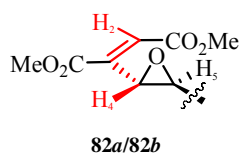


Figura 3.39. Conformación mayoritaria *s-cis* propuesta en torno al enlace C3-C4 en los epóxidos **82a** y **82b**.

La pobre estereoselectividad observada en la reacción de epoxidación del dieno **62-trans** con *m*-CPBA se podría justificar por el hecho de que el mencionado dieno no puede adoptar una conformación plana *s-cis* en torno al enlace C3-C4, debido a la doble interacción 1,3 entre los grupos éster en las posiciones C2 y C3, con los protones H-4 y H-5, respectivamente (Figura 3.40). Al no ser plano, las dos

¹⁵⁷ Lo cual implica una disposición relativa entre ambos protones casi plana en forma de W. Ver: Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: H205.

caras del doble enlace C4-C5 no se diferencian solamente por el volumen estérico que aportan los sustituyentes en la posición alílica C6, sino también por el impedimento que, sobre una de las caras, ejercerá el sustituyente 1,2-etilidendimetoxycarbonil situado sobre la posición C4.

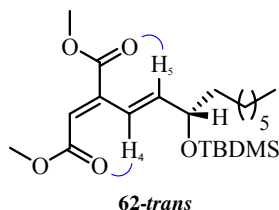
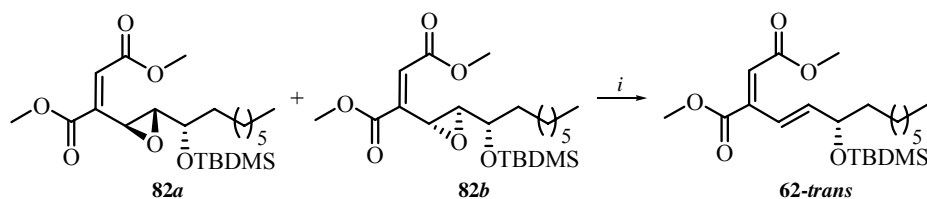


Figura 3.40. Interacciones 1,3 propuestas para el dieno **62-trans**.

A continuación llevamos a cabo la reacción tandem S_N2' -Wittig empleando la mezcla de los epóxidos **82a** y **82b** como sustrato. El procedimiento experimental consistió en la adición de *n*-Bu₃P sobre una disolución de los epóxidos **82a** y **82b** (2:1) y glioxalato de metilo en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 días, y tras aislamiento y purificación de los productos, se obtuvo el silil derivado **62-trans** con un rendimiento de 21% (Esquema 3.33).¹⁵⁸



Clave: *i*) *n*-Bu₃P, glioxalato de metilo, THF, t.a.

Esquema 3.33. Reacción tandem S_N2' -Wittig de los epóxidos **82a** y **82b**.

¹⁵⁸ En el espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción no se observan señales asignables al isómero *Z* del doble enlace entre las posiciones C4-C5.

Todos los datos espectroscópicos obtenidos para el silil derivado **62-trans** son idénticos a los obtenidos para el mismo compuesto preparado a partir del alcohol **61-trans**.¹⁵⁹

La propuesta mecanística para la formación del silil derivado **62-trans** consiste en la apertura regio y estereoselectiva del anillo de oxirano del epóxido **82a** mediante el ataque nucleófilo *anti* de la *n*-Bu₃P sobre la posición alílica C4 de dicho compuesto a través de un mecanismo tipo S_N2,¹⁶⁰ con lo que se genera la betaína **83a** (Esquema 3.34).¹⁶¹ Dicho intermedio podría evolucionar a través de dos rutas posibles. A través de la Ruta A, la formación directa del oxafosfatano **83f** daría lugar, tras la eliminación de óxido de tributilfosfina, al doble enlace con estereoquímica *Z* presente entre las posiciones C4-C5 del compuesto **62-cis**.¹⁶² En base al hecho experimental de no observar la formación de dicho compuesto en esta reacción,¹⁶³ proponemos que debe existir un mecanismo alternativo (ruta B), mediante el cual se debe producir la epimerización de la posición C4 de la betaína **83a**, que soporta el grupo tributilfosfina, para generar el oxafosfatano *trans* **83c**. Dicha epimerización debe producirse mediante una migración 1,3 de hidrógeno,¹⁶⁴ a través del iluro intermedio **83b**, y debe estar favorecida ya que la disposición relativa *trans* de los sustituyentes presentes en el oxafosfatano *trans*

¹⁵⁹ Para la preparación, a partir del alcohol **61-trans**, y elucidación estructural del silil derivado **62-trans** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.

¹⁶⁰ Ver: Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1341.

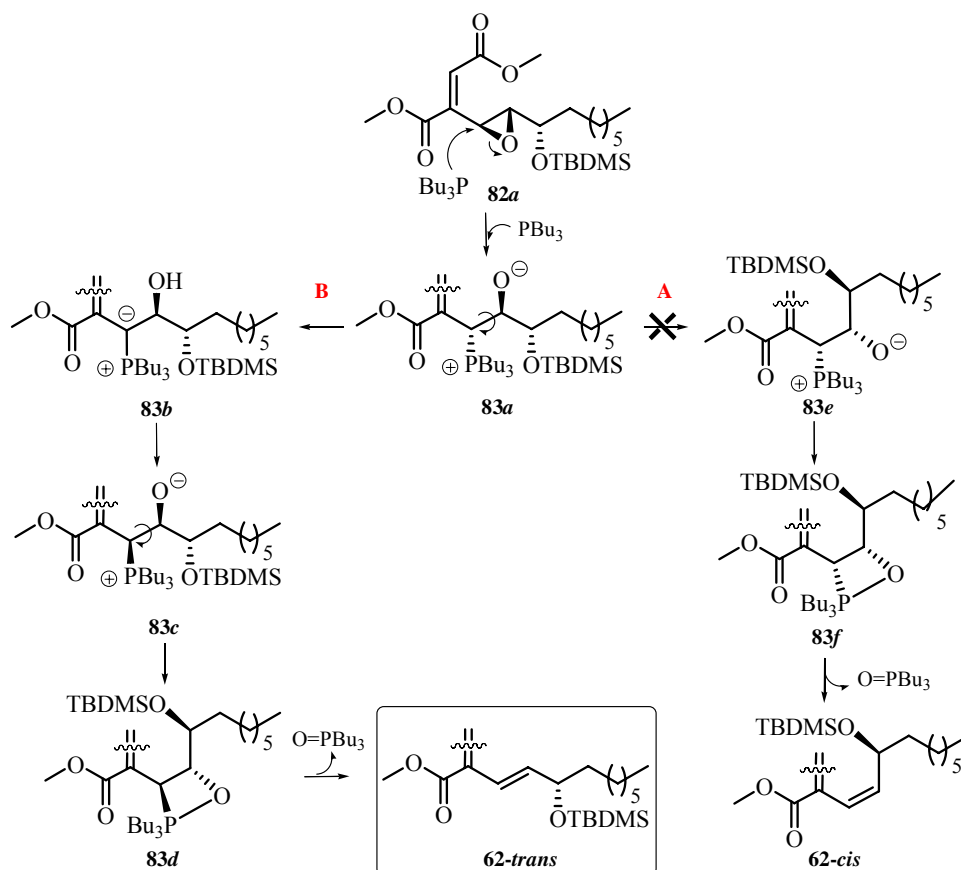
¹⁶¹ Este intermedio es común para la apertura de epóxidos con trialquilfosfinas y para la reacción de Wittig de iluros no estabilizados con aldehídos. Ver: a) Referencia 1; b) Fan, R. H.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 689-694; c) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 504, 1231-1238.

¹⁶² Este es el resultado estereoquímico normal en la reacción de Wittig de iluros no estabilizados con aldehídos. Ver: Referencia 161.

¹⁶³ Ver: Referencia 158.

¹⁶⁴ Para propuestas mecanísticas similares que involucran este tipo de migraciones 1,3 de hidrógeno ver: a) Referencia 161b; b) Palmelund, A.; Myers, E. L.; Tai, L. R.; Tisserand, S.; Butts, C. P.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2007**, 4128-4130.

83c minimiza la tensión estérica entre ellos en relación a su isómero *cis* **83f**.¹⁶⁵ La posterior eliminación de oxido de tributilfosfina genera el doble enlace disustituído con geometría *E* presente entre las posiciones C4-C5 del silil derivado **62-trans**, aislado en la reacción, y oxido de tributilfosfina.^{166,167}



Esquema 3.34. Propuesta mecanística para la formación del silil derivado **62-trans** a partir del epóxido **82a**.

¹⁶⁵ Ver: Referencia 161c.

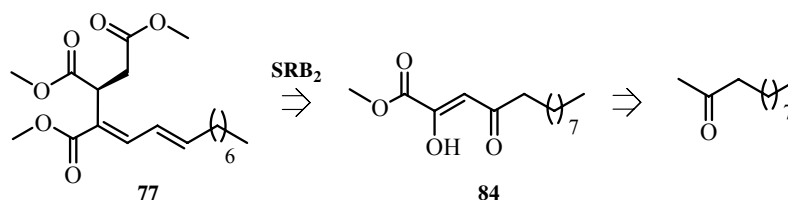
¹⁶⁶ Este es el resultado estereoquímico normal en la reacción de Wittig de iluros estabilizados con aldehídos. Ver: Referencia 161.

¹⁶⁷ La misma propuesta mecanística es aplicable para la formación del silil derivado **62-trans** a partir del epóxido **82b**.

Tanto en el caso del acetato **78** como en el de los epóxidos **82a** y **82b**, la reacción tandem S_N2' -Wittig no ha dado lugar a los compuestos deseados. En ambos casos, se observa la desoxigenación de los productos de partida. Por tanto, esta aproximación no se ha mostrado viable para la preparación del triéster **77**.

3.1.2.1.2. Intento de Preparación del Dieno **77** mediante la SRB_2

Empleando la aproximación SRB_2 , la agrupación 1,2,3-propen tricarboxílica presente en el dieno **77** se podría preparar a partir del cetoéster **84**, según el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.35). A su vez, dicho compuesto se preparará a partir del compuesto comercial 2-undecanona.



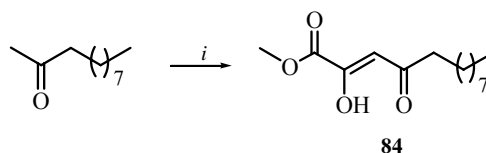
Esquema 3.35. Esquema retrosintético de dieno **77** mediante la SRB_2 .

3.1.2.1.2.1. Preparación del Cetoéster **84**

El procedimiento experimental empleado para la preparación del cetoéster **84** consistió en la adición de oxalato de metilo y 2-undecanona sobre una suspensión de NaH en una mezcla THF/MeOH (6:1).¹⁶⁸ La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt y una disolución acuosa de HCl (10%). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La posterior purificación del producto mediante cromatografía

¹⁶⁸ Para la preparación de α -cetoésteres a partir de metil cetonas empleando este procedimiento experimental ver: a) Seki, K.; Isegawa, J.; Fukuda, M.; Ohki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1568-1577; b) Ashton, W. T.; Doss, G. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 307-311.

en columna condujo, como un único estereoisómero, al cetoéster **84** con un rendimiento de 52% (Esquema 3.36).



Clave: NaH, oxalato de dimetilo, THF, MeOH, 60 °C

Esquema 3.36. Preparación del cetoéster **84**, producto de partida de la **SRB₂**.

La asignación estructural del cetoéster **84** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, el singlete observado a 6.35 ppm se asignó al protón olefínico H-3. El singlete situado a 3.88 ppm se asignó a los protones del metoxilo del éster, mientras que el triplete centrado a 2.46 ppm ($J = 7.1$ Hz) se asignó a los protones H-5. En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 203.3 ppm se asignó al carbono carbonílico C-4 de la cetona, mientras que la señal situada a 166.3 ppm se asignó al carbono carbonílico C-1 del éster de metilo. La señal centrada a 162.6 ppm se asignó al carbono olefínico cuaternario C-2, mientras que la señal observada a 101.6 ppm se asignó al carbono olefínico C-3.¹⁶⁹ La señal centrada a 48.8 ppm se asignó al carbono C-5. En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 256 se corresponde con el peso molecular del cetoéster **84**, mientras que el pico observado a m/z 197 ($\text{M}^+ - 59$) se asignó a la pérdida de CO_2Me .

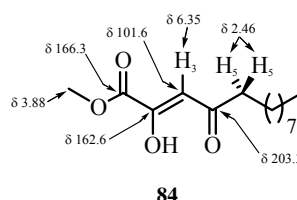


Figura 3.41. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el cetoéster **84**.

¹⁶⁹ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 101.6 ppm.

Proponemos una configuración *Z* para el doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del cetoéster **84**, en base a que esta configuración permitiría la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón del hidroxilo en posición C2 y el oxígeno carbonílico de la posición C4 que estabilizaría la molécula (Figura 3.42).¹⁷⁰

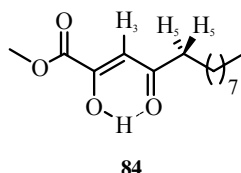
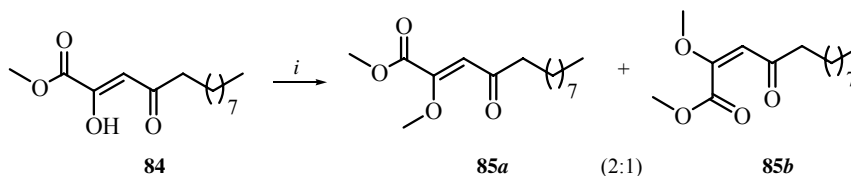


Figura 3.42. Enlace de hidrógeno propuesto en el cetoéster **84**.

A continuación llevamos a cabo la reacción del cetoéster **84** y TMSCHN₂. El procedimiento experimental consistió en la adición de TMSCHN₂¹⁷¹ sobre una disolución del cetoéster **84** y *i*-Pr₂EtN en una mezcla MeCN/MeOH (10:1). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y tras aislamiento y purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvo una mezcla no separable de los metil enol éteres **85a** y **85b** en proporción 2:1, respectivamente, con un rendimiento de 48% (Esquema 3.37).



Clave: TMSCHN₂, *i*-Pr₂NEt, MeCN/MeOH (9:1), t.a.

Esquema 3.37. Reacción de metilación del cetoéster **84** con TMSCHN₂.

¹⁷⁰ Los experimentos nOe realizados para tal fin no aportaron datos útiles para asignar dicha configuración. Para el equilibrio ceto-enólico ver: Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 73-75.

¹⁷¹ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 422-425.

La determinación estructural de ambos compuestos se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, para el metil enol éter mayoritario **85a**, el singlete observado a 6.26 ppm se asignó al protón olefínico H-3, mientras que el singlete situado a 3.84 ppm se asignó a los protones del metoxilo en posición C2. El triplete centrado a 2.64 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a los protones H-5. Para el metil enol éter minoritario **85b**, el singlete observado a 6.20 ppm se asignó al protón olefínico H-3, mientras que el triplete centrado a 2.77 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a los protones H-5. El singlete observado a 3.77 ppm se asignó a los protones del metoxilo de la posición C2.

En el espectro de ^{13}C -RMN, para el metil enol éter mayoritario **85a** la señal observada a 200.3 ppm se asignó al carbono carbonílico C-4 de la cetona, mientras que la señal situada a 183.7 ppm se asignó al carbono carbonílico C-1 del éster de metilo. La señal observada a 164.2 ppm se asignó al carbono olefínico cuaternario C-2, mientras que la señal situada a 116.1 ppm se asignó al carbono olefínico C-3.¹⁷² En cuanto al metil enol éter minoritario **85b**, la señal observada a 200.3 ppm se asignó al carbono carbonílico C-4 de la cetona, mientras que la señal situada a 180.3 ppm se asignó al carbono carbonílico C-1 del éster de metilo. La señal observada a 152.5 ppm se asignó al carbono olefínico cuaternario C-2, mientras que la señal situada a 94.1 ppm se asignó al carbono olefínico C-3.¹⁷³

En el espectro de masas de la mezcla, el pico observado a m/z 270 se corresponde con el peso molecular de los metil enol éteres **85a** y **85b**, mientras que los picos observados a m/z 255 ($M^+ - 15$) y 238 ($M^+ - 32$) se asignaron a las pérdidas de Me y MeOH, respectivamente.

¹⁷² En base a que en el experimento DEPT se observa una señal a 116.1 ppm, pero no a 164.2 ppm.

¹⁷³ En base a que en el experimento DEPT se observa una señal a 94.1 ppm, pero no a 152.5 ppm.

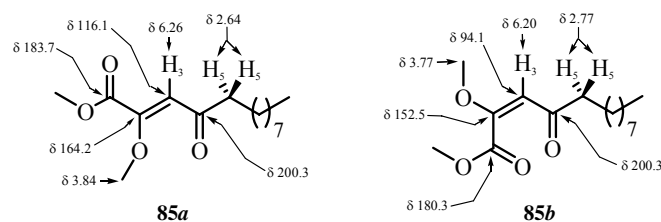


Figura 3.43. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para los metil enol éteres **85a** y **85b**.

La asignación de la configuración del doble enlace entre las posiciones C2-C3 en los metil enol éteres **85a** y **85b** se realizó en base al diferente valor de desplazamiento químico (δ) observado en el espectro de ^1H -RMN para la señal asignada al protón olefínico H-3 de ambos compuestos. Así, la señal asignada a éste protón aparece a campo más bajo para el isómero **85a** que para el isómero **85b** (6.26 y 6.20 ppm, respectivamente). Este hecho se podría explicar mediante el efecto desapantallante que ejerce el grupo carbonilo del éster de la posición C2 sobre el protón H-3 en el compuesto **85a**, para lo cual ambos (CO_2Me y H-3) han de encontrarse en una disposición relativa *cis*. Por tanto, se asignó una configuración *cis* para el doble enlace entre las posiciones C2-C3 en el isómero **85a**, mientras que para el isómero **85b** se asignó una configuración *trans* para dicho doble enlace.

Una vez asignada la configuración del doble enlace entre las posiciones C2-C3 en los metil enol éteres **85a** y **85b**, comprobamos la asignación de la configuración propuesta para el doble enlace entre las posiciones C2-C3 del cetoéster **84** mediante la comparación de los valores del desplazamiento químico observados en los espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **84**, **85a** y **85b** de las señales asignadas a los carbonos olefínicos C-2 y C-3 (Tabla 3.1). Así, para el cetoéster **84** las señales situadas a 162.6 y 101.6 ppm, asignadas a los carbonos olefínicos C-2 y C-3, respectivamente, guardan una mejor correlación con las

observadas en el espectro de ^{13}C -RMN del metil enol éter **85a** (164.2 y 116.1 ppm) que con las observadas en el espectro de ^{13}C -RMN del metil enol éter **85b** asignadas a los mismos carbonos (152.5 y 94.1 ppm). *Estos datos parecen indicar que tanto el cetoéster **84** como el metil enol éter **85a** presentan una geometría cis en el doble enlace presente entre las posiciones C2-C3 de ambos compuestos.*

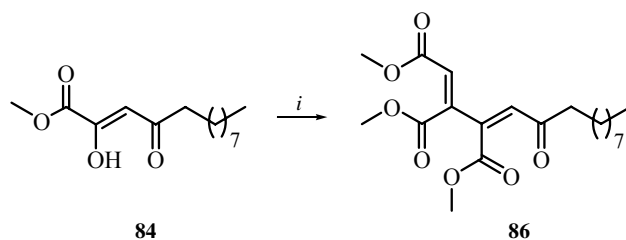
	H-3	C-2	C-3
84	6.35	162.6	101.6
85a	6.26	164.2	116.1
85b	6.20	152.5	94.1

Tabla 3.1. Comparación de los valores de desplazamiento químico (ppm) de las señales asignadas al protón H-3 y a los carbonos C-2 y C-3 en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de los compuestos **84**, **85a** y **85b**.

3.1.2.1.2.2. Preparación del Triéster **86**

El procedimiento experimental empleado para la preparación de la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica consistió en la adición de una disolución de acetilendicarboxilato de metilo (DMAD) en CH_2Cl_2 sobre una disolución del cetoéster **84** y PPh_3 en CH_2Cl_2 .¹⁷⁴ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se calentó en tolueno a reflujo durante 6 horas. Tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el triéster **86** con un rendimiento de 64% (Esquema 3.38).

¹⁷⁴ Para la preparación de 1,2,3-trimetoxicarbonil dienos a partir de 4-aryl-2,4-dicetoésteres ver: Yavari, I.; Samzadeh-Kermani, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6343-6344.



Clave: DMAD, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C

Esquema 3.38. Preparación del triéster **86**.

La asignación estructural del triéster **86** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, los singletes observados a 6.32 y 6.11 ppm se asignaron a los protones olefinicos H-5 y H-2, respectivamente.¹⁷⁵ Las señales situadas a 3.91, 3.88 y 3.75 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4. El triplete observado a 2.54 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a los protones H-7, en posición contigua a la cetona. En el espectro de ¹³C-RMN, la señal observada a 198.3 ppm se asignó al carbono carbonílico C-6 de la cetona, mientras que las señales observadas a 166.2, 165.9 y 164.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-16 y C-17 de los ésteres de metilo de las posiciones C2, C3 y C4. Las señales situadas a 129.9 y 124.5 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-5 y C-2, respectivamente,¹⁷⁶ mientras que las señales centradas a 142.8 y 138.9 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente.¹⁷⁷ En el espectro de masas (IE), el pico observado a m/z 383 se corresponde con el peso molecular del triéster **86** más una unidad de masa, mientras que los picos observados a m/z 350

¹⁷⁵ En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 6.11 ppm y la asignada al carbono carbonílico C-6.

¹⁷⁶ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 129.9 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la señal observada a 124.5 ppm y la asignada al protón H-2.

¹⁷⁷ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 138.9 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la señal observada a 142.8 ppm y la asignada al protón H-2.

(M⁺-32) y 323 (M⁺-59) se asignaron a las pérdidas de MeOH y CO₂Me, respectivamente.

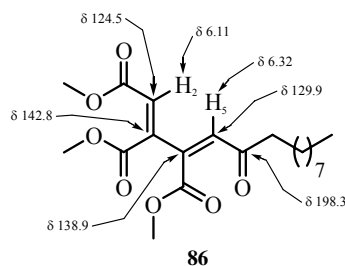
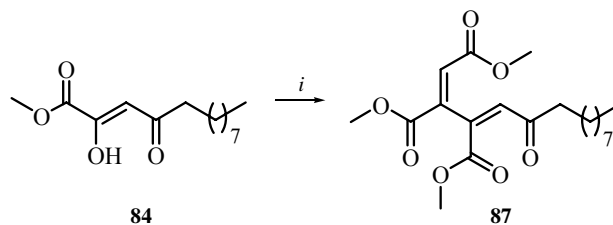


Figura 3.44. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el triéster **86**.

Por otro lado, hemos llevado a cabo la preparación del isómero *trans* del doble enlace entre las posiciones C2-C3 del triéster **86**. El procedimiento experimental consistió en la adición de una disolución de DMAD en CH₂Cl₂ sobre una disolución del cetoéster **84** y PPh₃ en CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora,¹⁷⁸ y después a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se calentó en tolueno a reflujo durante 6 horas. Tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el triéster **87** con un rendimiento de 32% (Esquema 3.39).



Clave: DMAD, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C (1 hora)→t.a.

Esquema 3.39. Preparación del triéster **87**.

¹⁷⁸ El tiempo que la reacción se mantiene a 0 °C es la única diferencia entre el procedimiento experimental empleado para la preparación del triéster **87** y el empleado para la preparación del triéster isómero **86**.

La asignación estructural del triéster isómero **87** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, los singletes observados a 7.22 y 6.92 ppm se asignaron a los protones olefínicos H-2 y H-5, respectivamente. Los singletes situados a 3.77, 3.75 y 3.68 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4, mientras que el triplete centrado a 2.55 ppm ($J = 7.3$ Hz) se asignó a los protones H-7. En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 200.1 ppm se asignó al carbono C-6 de la cetona, mientras que las señales observadas a 165.3, 165.0 y 164.2 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-16 y C-17 de los ésteres de metilo. Las señales situadas a 133.2, 142.1, 137.7 y 128.1 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-2, C-3, C-4 y C-5, respectivamente, del sistema diénico.

En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 383 se corresponde con el peso molecular del triéster **87** más una unidad de masa. Los picos observados a m/z 365 ($M^+ - 17$) y 323 ($M^+ - 59$) se asignaron a las pérdidas de OH y CO_2Me , respectivamente.

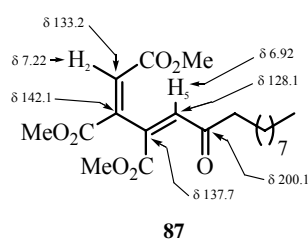


Figura 3.45. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el triéster **87**.

La asignación de la configuración del doble enlace entre las posiciones C2-C3 de los triésteres **86** y **87** se llevó a cabo mediante la comparación de los valores de desplazamiento químico observados en los espectros de ^1H -RMN para

las señales asignadas al protón H-2 en ambos compuestos (Tabla 3.2).¹⁷⁹ Así, la señal asignada al protón H-2 en el espectro de ¹H-RMN del triéster **86** se sitúa a campo más alto (6.32 ppm) que la señal asignada al mismo protón H-2 en el espectro de ¹H-RMN del triéster **87** (7.22 ppm). Asimismo, se observa desapantallamiento ($\Delta\delta = 8.7$ ppm) de la señal observada en el espectro de ¹³C-RMN del triéster **87** asignada al carbono C-2 (133.2 ppm) en relación con el desplazamiento observado para la señal asignada al mismo carbono en el espectro de ¹³C-RMN del triéster **86** (124.5 ppm). En base a ello, asignamos una configuración *cis* para el doble enlace entre las posiciones C2-C3 en el triéster **86**, mientras que para el triéster **87** se asignó una configuración *trans* para dicho doble enlace.

	H-2	H-5	C-2	C-3	C-4	C-5
86	6.11	6.32	124.5	142.8	138.9	129.9
87	7.22	6.92	133.2	142.1	137.7	128.1

Tabla 3.2. Comparación de los valores de desplazamiento químico (ppm) de las señales más representativas de ¹H y ¹³C-RMN de los triésteres **86** y **87**.

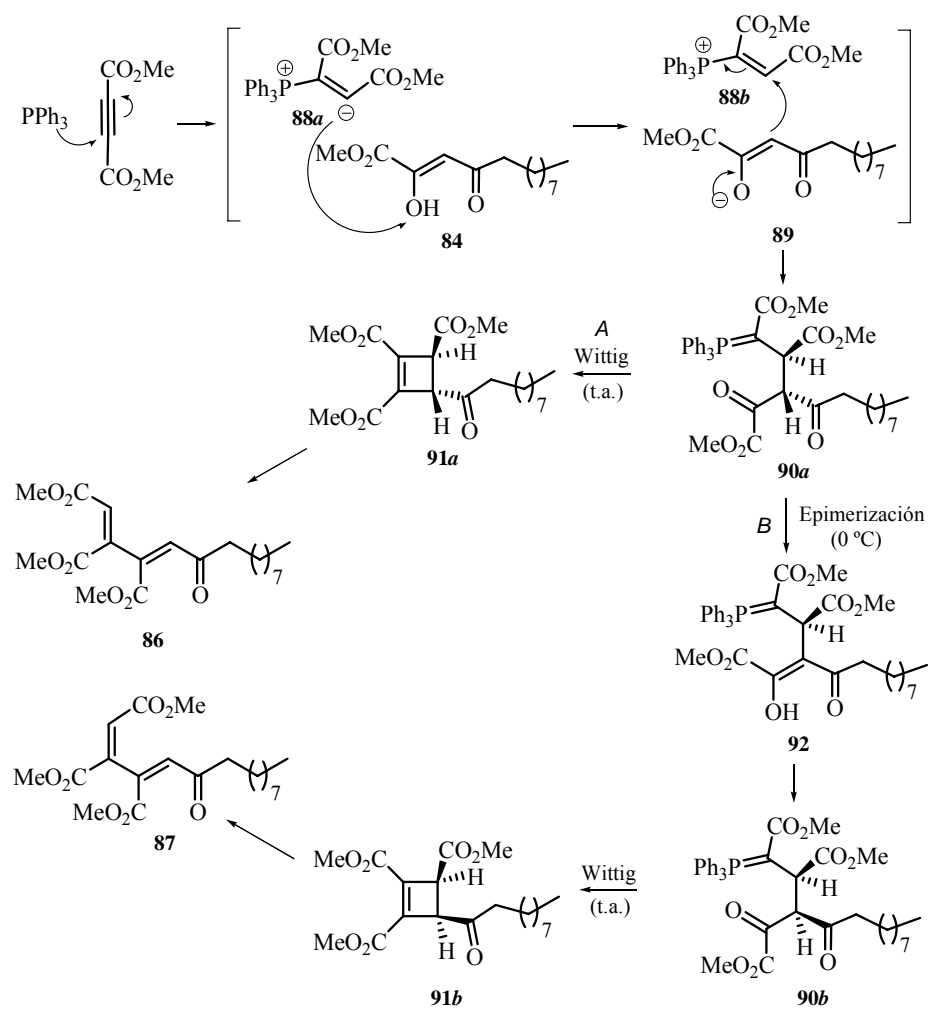
La propuesta mecanística¹⁸⁰ para la formación de los triéster **86** y **87** se basa en la apertura térmica conrotatoria de los ciclobutenos **91a** (*cis*) o **92b** (*trans*), para dar lugar a los triésteres **86** y **87**, respectivamente (Esquema 3.40).¹⁸¹ El ataque de la trifenilfosfina sobre el DMAD genera el anión **88a**, el cual desprotona al enol **84** dando lugar al viniltrifenilfosfonio **88b** y al enolato **89**. El posterior ataque tipo Michael de dicho enolato sobre el viniltrifenilfosfonio **88b** genera el iluro de trifenilfosfonio **90a**. Cuando la reacción se deja evolucionar hasta temperatura

¹⁷⁹ Para el desplazamiento químico de protones vinílicos de maleatos (*cis*) y fumaratos (*trans*) ver: Referencia 20.

¹⁸⁰ Yavari, I.; Samzadeh-Kermani, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6343-6344.

¹⁸¹ Para aperturas conrotatorias de ciclobutenos *cis* y *trans* ver: Sheldrake, H. M.; Wallace, T. W.; Wilson, C. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4233-4236.

ambiente (A), se produce la reacción de Wittig intramolecular entre el iluro de la posición C2 con la cetona de la posición C4 del intermedio **90a**, generando el ciclobuteno *trans* **91a**. Por el contrario, cuando la reacción se mantiene a 0 °C durante 1 hora (B), se genera el iluro **90b** mediante la epimerización de la posición C3 del iluro **90a** a través del enol **92**, proceso que debe ser más rápido que la reacción de Wittig intramolecular de **90a**.



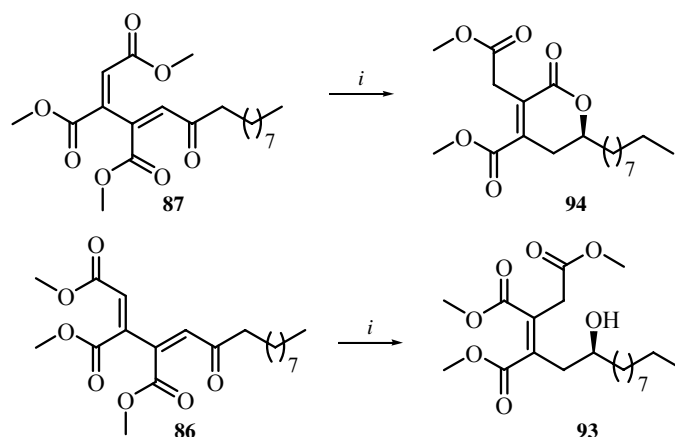
Esquema 3.40. Propuesta mecanística para la formación de los triésteres **86** y **87**.

El iluro epímero intermedio **90b**, cuando se deja evolucionar hasta temperatura ambiente, genera el ciclobuteno *cis* **91b** mediante la reacción de Wittig intramolecular entre el iluro de la posición C2 con la cetona de la posición C4. La apertura térmica conrotatoria de los ciclobutenos **91a** y **91b** genera los triésteres **86** y **87**, respectivamente. Además, el bajo rendimiento obtenido en la reacción de apertura térmica del ciclobuteno **91b** (35%) frente al obtenido en la apertura del ciclobuteno isómero **91a** (64%) es consistente con el mecanismo propuesto, debido a la mayor dificultad con la que los ciclobutenos *cis* sufren aperturas térmicas conrotatorias frente a los ciclobutenos *trans*, como es el caso del compuesto **91b**.

*El triéster **86** es el precursor de todos los carbonos presentes en el triéster bicíclico **3**. Además, el grupo carbonilo presente en la posición C6 de dicho compuesto es el precursor del hidroxilo secundario de la posición C7, mediante una reacción de reducción de dicho grupo funcional, mientras que los dobles enlaces presentes entre las posiciones C2-C3 y C4-C5 presentan la configuración adecuada para introducir los hidroxilos presentes en las posiciones C3, C4, C5 y C6 del triéster bicíclico **3**, empleando para ello una reacción de dihidroxilación de dichos dobles enlaces.*

A continuación, llevamos a cabo la reacción de reducción de los triésteres **86** y **87** con NaBH₄¹⁸² (Esquema 3.41). El procedimiento experimental consistió en la adición de NaBH₄ sobre una disolución de los triésteres **86** o **87** en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH en proporción 5:2. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, y tras aislamiento y purificación de los productos, se obtuvieron los compuestos reducidos **93** y **94** con un rendimiento de 6 y 30%, respectivamente.

¹⁸² Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 394-400.



Clave: NaBH₄, MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C

Esquema 3.41. Reducción de los triésteres **86** y **87** con NaBH₄.

La asignación estructural de ambos compuestos se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN de la 5,6-dihidro-2-piranona **94**, el multiplete centrado a 4.42 ppm se asignó al protón H-6, mientras que el singlete situado a 3.85 ppm se asignó a los protones H-1'. Los dobletes de dobletes centrados a 2.76 ppm ($J = 3.4, 18.0$ Hz) y a 2.53 ppm ($J = 11.7, 18.0$ Hz) se asignaron a los protones diastereotópicos H-5' y H-5, respectivamente. Los multipletes observados a 1.81 y 1.67 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos H-7 y H-7'. Los singletes situados a 3.80 y 3.67 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres. En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 170.4, 165.7 y 165.3 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos. Las señales situadas a 131.5 y 140.1 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente, del doble enlace tetrasustituído.¹⁸³ La señal observada a 77.2 ppm se asignó al carbono C-6.¹⁸⁴ En

¹⁸³ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 131.5 ppm y la asignada al protón H-1', y entre la señal situada a 140.1 ppm y la asignada al protón H-5.

¹⁸⁴ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 77.2 ppm y la asignada al protón H-6.

el espectro de masas, el pico observado a m/z 354 corresponde con el peso molecular de la 2-piranona **94**, mientras que los picos observados a m/z 323 ($M^+ - 31$) y 227 ($M^+ - 127$) se asignaron a las pérdidas de MeO y C_9H_{19} , respectivamente.

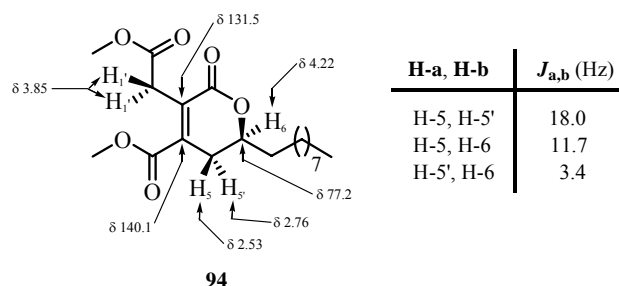


Figura 3.46. Relación de señales significativas de RMN de 1H y ^{13}C para la 5,6-dihidro-2-piranona **94**.

La conformación mayoritaria propuesta para la 5,6-dihidro-2-piranona **94** se asignó en base al valor de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de 1H -RMN entre los protones H-5 y H-5' con el protón H-6 (Figura 3.47). Así, los protones H-5 y H-6 deben situarse en disposición relativa diaxial ($J = 11.7$ Hz), mientras que los protones H-5' y H-6 deben estar en una disposición relativa tipo *Gauche* ($J = 3.4$ Hz). Estos datos implican una disposición axial del protón H-6, mientras que el sustituyente más voluminoso de la posición C6 (la cadena alquílica) se sitúa en disposición ecuatorial. En base a ello, asignamos una conformación tipo semisilla 6H_1 para la 2-piranona **94**.

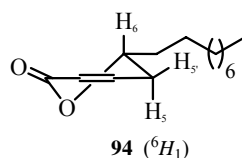


Figura 3.47. Conformación mayoritaria 6H_1 propuesta para la 2-piranona **94**.

En el espectro de ^1H -RMN del alcohol **93**, el multiplete observado a 3.66 ppm se asignó al protón H-6, mientras que el singlete situado a 3.46 ppm se asignó a los protones H-2. El doblete centrado a 2.48 ppm ($J = 6.0$ Hz) se asignó a los protones H-5. Los singletes observados a 3.80, 3.74 y 3.70 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres. En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 386 corresponde con el peso molecular del alcohol **93**, mientras que los picos observados a m/z 353 ($M^+ - 31$) y 320 ($M^+ - 31$) se asignaron a las pérdidas de dos fragmentos de MeO.

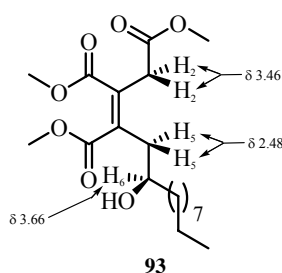


Figura 3.48. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el alcohol **93**.

En base al hecho experimental de no observar ciclación entre el hidroxilo de la posición C6 con el éster de la posición C3,¹⁸⁵ asignamos una configuración *cis* para el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 en el alcohol **93**.

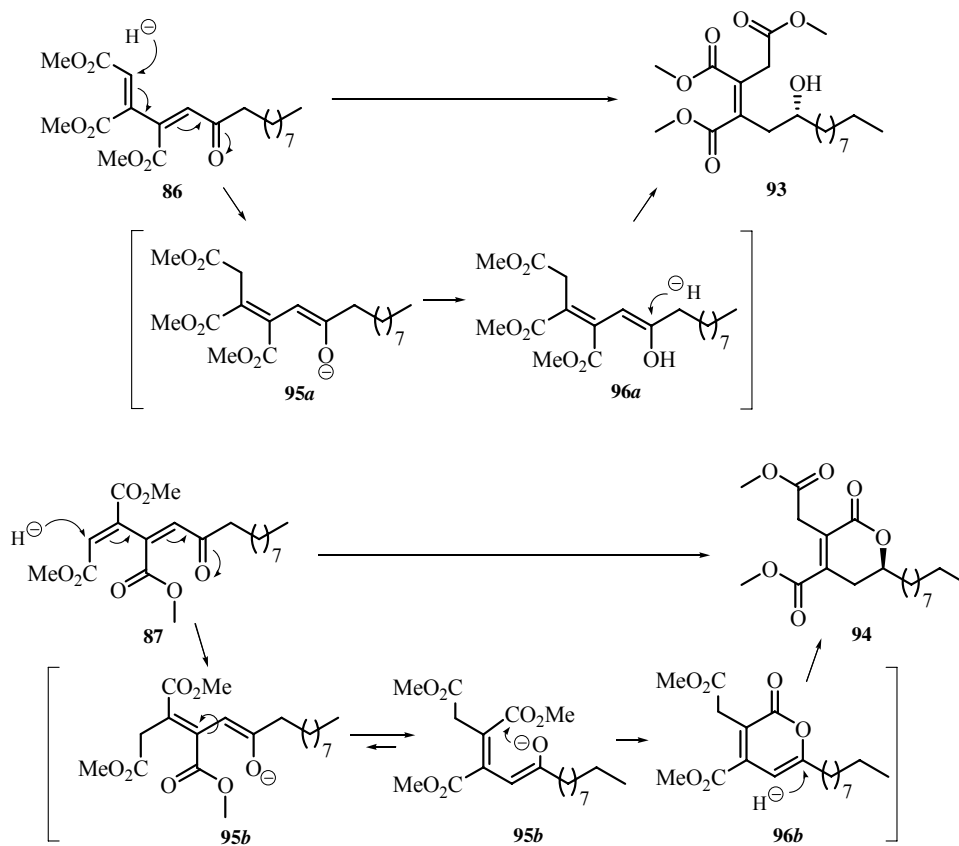
El mecanismo propuesto para la formación de los compuestos **93** y **94** se basa en la reducción 1,4 estereoselectiva del sistema diénico presente en los triésteres **86** y **87**, respectivamente (Esquema 3.42).¹⁸⁶ El ataque de hidruro sobre la posición C2 del triéster **87** genera el enolato conjugado intermedio **95b**, el cual evoluciona a la 2-piranona intermedia **96b**¹⁸⁷ mediante la ciclación del alcóxido

¹⁸⁵ Como ocurre en la 5,6-dihidro-2-piranona **94**.

¹⁸⁶ Para la reducción 1,4 de dienos con NaBH_4 ver: Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1008-1009.

¹⁸⁷ Este compuesto no se ha aislado de la reacción.

de la posición C6 con el éster de la posición C3, a través de la conformación *s-cis* del dieno presente en el enolato **95b**.¹⁸⁸



Esquema 3.42. Propuesta mecanística para la formación de los compuestos **93** y **94**.

La posterior reducción regioselectiva del doble enlace entre las posiciones C5-C6 de la 2-piranona **96b** genera la 5,6-dihidro-2-piranona **94**. La configuración *trans* observada en el doble enlace entre las posiciones C3-C4 de la 5,6-dihidro-2-piranona **94**, deducida del hecho de observar la ciclación entre el

¹⁸⁸ El ataque de hidruro sobre la posición C5 del sistema diénico del compuesto **87** generaría el mismo intermedio **96b**. No sabemos que extremo del sistema diénico es el más electrófilo.

hidroxilo de la posición C6 con el éster de la posición C3, implica que la conformación reactiva del dieno presente en el triéster de partida **87** es *s-trans*.¹⁸⁹

De manera análoga, el ataque de hidruro sobre la posición C2 del sistema diénico del triéster **86** genera el enolato intermedio **95a**, que tras protonación da lugar a la formación del enol conjugado **96a**.¹⁹⁰ La posterior reducción 1,2¹⁹¹ de éste enol da lugar al alcohol **93**. La configuración *cis* asignada para el doble enlace entre las posiciones C3-C4 en el alcohol **93**¹⁹² implica que la conformación reactiva del dieno presente en el triéster de partida **86** es *s-cis*.¹⁹³

*La 5,6-dihidro-2-piranona 94 es un regioisómero de las 3,6-dihidro-2-piranonas 66 y 70, sintetizadas en esta memoria.*¹⁹⁴ *En relación a aquellas, la piranona 94 presenta en su estructura un sustituyente adicional sobre la posición C3 (Figura 3.49).*

¹⁸⁹ Debido al bajo rendimiento obtenido en esta reacción, así como al hecho de que el único producto aislable de la misma es la 5,6-dihidro-2-piranona **94**, no podemos descartar la formación de los productos de reducción 1,2 así como de otros isómeros. No obstante, en el espectro de ¹H-RMN del bruto de la reacción de formación de la 5,6-dihidro-2-piranona **94** no se observa ninguna señal asignable al alcohol **93**, lo que parece indicar que el doble enlace generado entre las posiciones C3-C4 mediante el ataque de hidruro sobre la posición C2 (o C5) del triéster **86** no se isomeriza en el transcurso de la reacción. Por tanto, proponemos que se trata de una reducción 1,4 estereoselectiva, en la que la conformación reactiva del producto de partida **86** es la que determina la estereoquímica observada en el doble enlace entre las posiciones C3-C4 del producto de reducción **94**.

¹⁹⁰ Al igual que en el caso de la reducción del dieno **87**, no sabemos que extremo del sistema diénico presente en el compuesto **86** (C2 o C5) es el más electrófilo. Ver: Referencia 188.

¹⁹¹ Para la reducción 1,2 de cetonas ver: a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1991. Volumen 8. pp.: 1-24; b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1197-1203.

¹⁹² Deducida del hecho de no observar la ciclación entre el hidroxilo de la posición C6 con el éster de la posición C3.

¹⁹³ En el espectro de ¹H-RMN del bruto de la reacción de formación del alcohol **93** no se observa ninguna señal asignable a la 5,6-dihidro-2-piranona **94**, por lo que proponemos un transcurso estereoquímico para esta reacción análogo al comentado para el caso de la formación de la 5,6-dihidropiranona **94**. Ver: Referencia 189.

¹⁹⁴ Para la preparación de las 3,6-dihidro-2-piranonas **66** y **70** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.2.

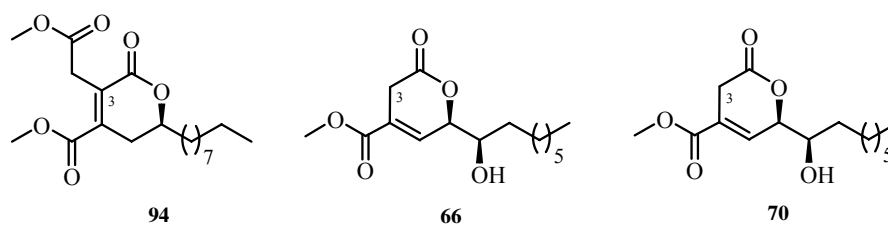


Figura 3.49. Estructura de las dihidro-2-piranonas **94**, **66** y **70**.

El triéster **93** es un análogo del ácido Oregánico (**1-cis**)¹⁹⁵ (Figura 3.50). Ambos compuestos presentan como elementos estructurales comunes la agrupación 1,2,3-propentricarboxílica, un doble enlace tetrasustituído con geometría *cis* entre las posiciones C3-C4, y una cadena alquílica sobre la posición C4, en la que la longitud y sustitución que presentan es la única diferencia estructural entre ellos.¹⁹⁶

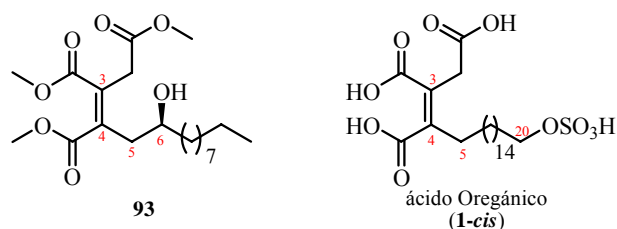


Figura 3.50. Analogía estructural entre el triéster **93** y el ácido Oregánico (**1-cis**).

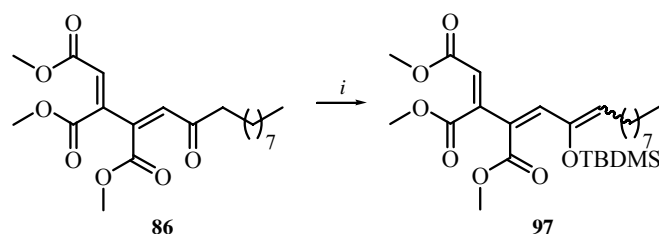
Por otro lado, llevamos a cabo la reacción de enolización de la cetona presente en el triéster **86**, lo cual condujo al trieno **97**. El procedimiento experimental consistió en la adición de TBDMSOTf¹⁹⁷ sobre una disolución del

¹⁹⁵ Para la estructura del ácido Oregánico (**1-cis**) ver: Capítulo 1, Introducción, sección 1.I.A.

¹⁹⁶ El ácido Oregánico (**1-cis**) posee una cadena alquílica de 16 átomos de carbonos de longitud y un grupo sulfooxi sobre la posición terminal C20, mientras que la del triéster **93** posee 11 átomos de carbono de longitud y un grupo hidroxilo sobre la posición C6.

¹⁹⁷ a) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91; b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-196; c) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216.

triéster **86** y Et₃N en CH₂Cl₂ a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el trieno **97** con un rendimiento de 37%, como una mezcla de isómeros *cis/trans* del doble enlace C6-C7 en proporción 1:1¹⁹⁸ (Esquema 3.43).¹⁹⁹



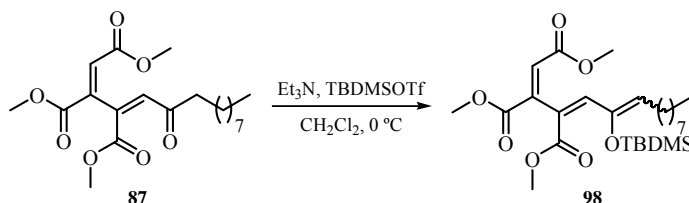
Clave: Et₃N, TBDMSOTf, CH₂Cl₂, 0 °C

Esquema 3.43. Preparación del trieno **97**.

La asignación estructural del trieno **97** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, las señales más destacables son los tripletes centrados a 5.04 ppm (*J* = 7.3 Hz) y a 4.75 ppm (*J* = 7.8 Hz), asignados al protón olefínico H-7 de los isómeros *trans* y *cis* del doble enlace entre las posiciones C6-C7, respectivamente,²⁰⁰ así como las señales observadas a 0.93 y

¹⁹⁸ La proporción entre los dos estereoisómeros se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro de ¹H-RMN a 5.04 y 4.75 ppm, asignadas a los protones H-7 de cada estereoisómero.

¹⁹⁹ De igual modo, a partir del triéster **87** se ha preparado el trieno **98**, empleando el mismo procedimiento experimental que el descrito para la preparación del trieno **97**. Los datos espectroscópicos del trieno **98** están recogidos en la parte experimental de la presente memoria.



²⁰⁰ La asignación de la configuración del doble enlace de ambos isómeros se realizó en base a los valores de desplazamiento químico observados en el espectro de ¹H-RMN de las señales

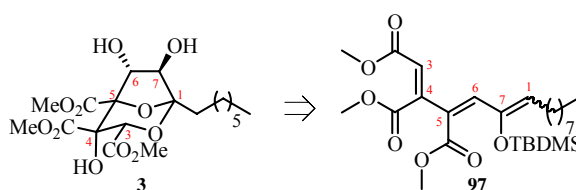
0.08 ppm, asignadas a los protones del grupo protector TBDMS. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 496 se corresponde con el peso molecular del trieno **97**, mientras que los picos observados a m/z 465 ($M+31$) y 439 ($M+57$) se asignaron a las pérdidas de MeO y *tert*-Bu, respectivamente.²⁰¹

3.1.2.2. Preparación del Silil Derivado **101-cis**

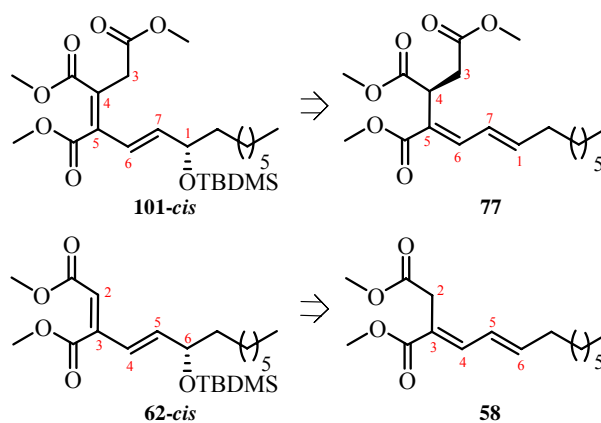
La preparación del silil derivado **101-cis** se llevó a cabo a partir del triéster **77**, empleando la misma secuencia sintética que la descrita, en la **SRA**₁, para la preparación del silil derivado **62-cis** a partir del dieno **58** (Esquema 3.44).²⁰²

asignadas los protones H-7. Para un ejemplo de desplazamiento químico de protones de enol silil éter conjugados en función de su geometría ver: Ruijter, E; Schültingkemper, H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2820-2823.

²⁰¹ Tres reacciones de dihidroxilación estereoselectivas consecutivas de los dobles enlaces presentes entre las posiciones C6-C7, C4-C5 y C2-C3 del trieno **97** nos permitiría introducir, con la estereoquímica adecuada, todos los hidroxilos (posiciones C4, C6 y C7), así como los oxígenos de las posiciones O-2 y C1, presentes en el triéster bicíclico **3**, precursor del *Core* de los ácidos Zaragóxicos, con lo que se generarían todos los estereocentros presentes en la molécula objetivo de la síntesis en una sola etapa sintética. Esta aproximación se está llevando a cabo en nuestro grupo de trabajo.

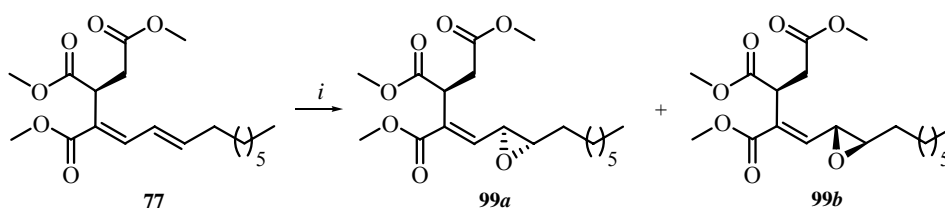


²⁰² Para la preparación del silil derivado **62-cis** a partir del dieno **58** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.



Esquema 3.44. Esquema retrosintético de los silil derivados **101-cis** y **62-cis**.

El primer paso de dicha secuencia fue la reacción de epoxidación²⁰³ completamente regioselectiva del doble enlace disustituido presente entre las posiciones C6-C7 del triéster **77**. El procedimiento experimental empleado consistió en la adición de *m*-CPBA²⁰⁴ sobre una disolución del triéster **77** en CCl₄. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El posterior aislamiento y purificación del producto mediante columna cromatográfica condujo a una mezcla no separable de los epóxidos diastereoisómeros **99a** y **99b** en proporción 2:1, respectivamente, con un rendimiento de 82% (Esquema 3.45).



Clave: *i*) *m*-CPBA, CCl₄, t.a.

Esquema 3.45. Preparación de los epóxidos **99a** y **99b**.

²⁰³ Ver: Referencia 10.

²⁰⁴ Ver: Referencia 11.

La asignación estructural de ambos diastereoisómeros se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, las señales asignadas al epóxido mayoritario **99a** fueron el doblete observado a 6.48 ppm ($J = 8.5$ Hz), que se asignó al protón olefínico H-5; el doblete de dobletes situado a 3.49 ppm ($J = 1.7, 8.5$ Hz) y el doblete de tripletes centrado a 2.96 ppm ($J = 1.7, 3.9$ Hz), que se asignaron a los protones H-6 y H-7, respectivamente, del ciclo oxiránico (la disposición *trans* entre los protones H-6 y H-7 se dedujo del valor de la constante de acoplamiento común entre ambos protones ($J = 1.7$ Hz)); el doblete de dobletes observado a 4.23 ppm ($J = 6.5, 7.0$ Hz), que se asignó al protón H-3, y los dobletes de dobletes situados a 3.25 ppm ($J = 6.5, 16.8$ Hz) y a 2.61 ppm ($J = 7.0, 16.8$ Hz), los cuales presentan una constante de acoplamiento común geminal ($J = 16.8$ Hz), que se asignaron a los protones diastereotópicos H-2 y H-2'. Por su parte, las únicas señales asignadas al epóxido minoritario **99b** que no coinciden con las descritas para el epóxido **99a** son: el doblete observado a 6.48 ppm ($J = 8.5$ Hz), asignado al protón olefínico H-5; el doblete de tripletes centrado a 2.93 ppm ($J = 1.7, 3.9$ Hz), asignado al protón H-7;²⁰⁵ el doblete de dobletes observado a 2.55 ppm ($J = 7.0, 16.8$ Hz), asignado al protón H-2; y los singletes situados a 3.70 y 3.66 ppm, asignados a los protones de dos de los metoxilos de los ésteres.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales asignadas al epóxido mayoritario **99a** fueron: las observadas a 172.0, 171.7 y 165.6 ppm, asignadas a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo; las situadas a 132.58 y 142.7 ppm, asignadas a los carbonos olefínicos C-4 y C-5, respectivamente;²⁰⁶ y las situadas a 54.0 y 60.49 ppm, asignadas a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente,²⁰⁷ del ciclo

²⁰⁵ Al igual que en el caso del epóxido isómero **99a**, se asignó una configuración *trans* para los protones H-6 y H-7 del anillo oxiránico presente entre las posiciones C6-C7 del epóxido **99b** en base a la constante de acoplamiento que ambos protones presentan entre sí ($J = 1.7$ Hz).

²⁰⁶ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 142.7 ppm.

²⁰⁷ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 54.0 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la centrada a 60.49 ppm y la asignada al protón H-7.

oxiránico. En cuanto al espectro de masas de la mezcla, el pico observado a m/z 370 se corresponde con el peso molecular de los epóxidos **99a** y **99b**, mientras que los picos observados a m/z 339 ($M^+ - 31$) y 307 ($M^+ - 31 - 28$) se asignaron a las pérdidas de MeO y CO₂Me, respectivamente.

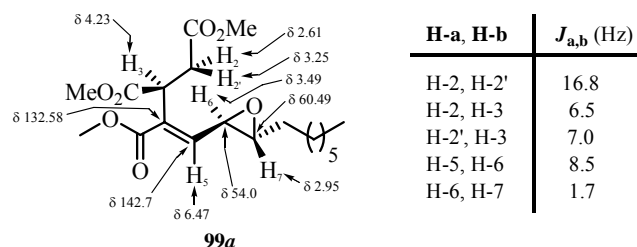


Figura 3.51. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el epóxido **99a**.

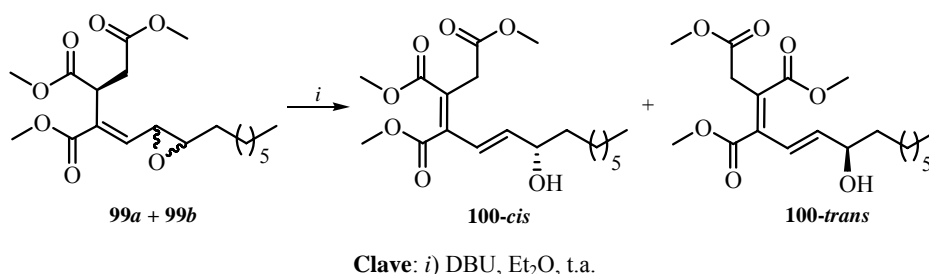
La configuración relativa entre los centros C6 y C7 y el centro preexistente C2 en los epóxidos **99a** y **99b** se asignó en base a la diferenciación estérica que proporcionan los sustituyentes de la posición C2 sobre las dos caras del doble enlace entre las posiciones C6-C7 del triéster **77** frente a la aproximación del *m*-CPBA, por lo que dicho reactivo se aproximará al doble enlace preferentemente por la cara en la que se encuentre el grupo menos voluminoso presente en la posición C2.

A continuación, llevamos a cabo dos ensayos de apertura del ciclo oxiránico presente en los epóxidos **99a** y **99b**: la isomerización intramolecular con DBU²⁰⁸ y la apertura con MeOH en medio ácido. El procedimiento experimental empleado para la reacción de isomerización consistió en la adición de DBU²⁰⁹ sobre una disolución de la mezcla de los epóxidos **99a** y **99b** en proporción 2:1, respectivamente, en Et₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

²⁰⁸ De igual manera que se ha descrito para el caso de la preparación del alcohol **61-cis** a partir del epóxido **60**. Ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.

²⁰⁹ Ver: Referencia 16.

hora. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. La posterior purificación de los productos mediante cromatografía en columna condujo a los alcoholes **100-cis** y **100-trans** en proporción 2:1, respectivamente, con un rendimiento de 67% (Esquema 3.46).



Esquema 3.46. Reacción de isomerización de la mezcla de epóxidos **99a** y **99b** con DBU.

La asignación estructural de los alcoholes obtenidos en esta reacción se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR del alcohol mayoritario **100-cis**, la banda observada a 3517 cm^{-1} se asignó a la tensión del enlace OH. En el espectro de ¹H-RMN, los dobletes de dobletes centrados a 6.52 ppm ($J = 1.5, 15.8\text{ Hz}$) y a 6.04 ppm ($J = 5.4, 15.8\text{ Hz}$) se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente, del doble enlace disustituído. La geometría *trans* del doble enlace entre las posiciones C5-C6 se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento observada entre los protones H-5 y H-6 ($J = 15.8\text{ Hz}$). Asimismo, se observa acoplamiento alílico entre el protón H-5 y el protón H-7 ($J = 1.5\text{ Hz}$). El multiplete centrado a 4.27 ppm se asignó al protón H-7. Los singletes situados a 3.87, 3.76 y 3.69 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4. El singlete centrado a 3.52 ppm se asignó a los protones H-2, mientras que el doblete situado a 1.66 ppm ($J = 4.3\text{ Hz}$) se asignó al protón del hidroxilo de la posición C7.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 169.9, 168.2 y 165.9 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1, C-15 y C-16 de los ésteres de metilo, mientras que las señales situadas a 121.5 y 144.0 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-5 y C-6, respectivamente.²¹⁰ Por otra parte, las señales observadas a 122.3 y 143.2 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente.²¹¹ La señal situada a 71.8 ppm se asignó al carbono C-7,²¹² mientras que la señal observada a 32.9 ppm se asignó al carbono C-2.²¹³ En el espectro de masas, el pico observado a m/z 370 se corresponde con el peso molecular del alcohol **100-cis**, mientras que los picos situados a m/z 338 (M^+ -32) y 307 (M^+ -32-31) se asignaron a las pérdidas de MeOH y MeOH-MeO, respectivamente.

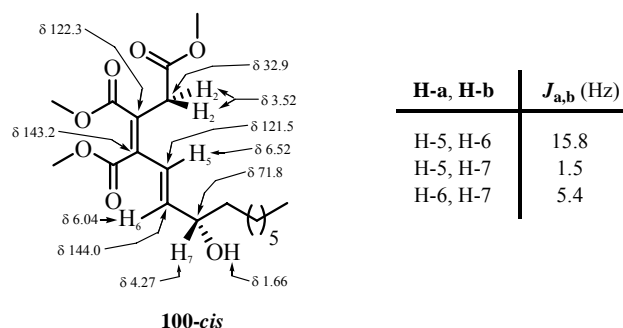


Figura 3.52. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el alcohol **100-cis**.

²¹⁰ En base a las señales observadas en el experimento DEPT a 121.5 y 144.0 ppm, y a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 121.5 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la señal situada a 144.0 ppm y la asignada al protón H-6.

²¹¹ En base a que las señales situadas a 122.3 y 143.2 ppm no se observan en el experimento DEPT, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 122.3 ppm y las asignadas a los protones H-2 y H-5, y entre la señal centrada a 143.2 ppm y las asignadas a los protones H-2, H-5 y H-6.

²¹² En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada al protón H-7.

²¹³ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal observada a 32.9 ppm y la asignada a los protones H-2.

La configuración del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 del alcohol **100-cis** se asignó mediante experimentos **nOeSY** (Figura 3.53). Así, se observa señal nOe entre los protones H-2 y el protón olefínico H-5, en base a lo cual se asignó una configuración *cis* al mencionado doble enlace.

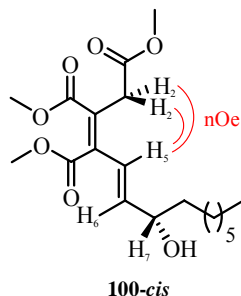


Figura 3.53. nOes significativos para el alcohol **100-cis**.

Por otro lado, en el espectro de IR del alcohol **100-trans**, la banda ancha observada a 3517 cm^{-1} se asignó a la tensión del enlace OH. En el espectro de ^1H -RMN, el doblete observado a 7.27 ppm ($J = 15.3\text{ Hz}$) y el doblete de dobletes centrado a 5.85 ppm ($J = 6.3, 15.3\text{ Hz}$) se asignaron a los protones olefínicos H-5 y H-6, respectivamente, del doble enlace disustituído. La configuración *trans* de dicho doble enlace se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento que presentan ambos protones entre sí ($J = 15.3\text{ Hz}$). A diferencia del alcohol epímero **100-cis**, en el alcohol **100-trans** no se observa acoplamiento alílico entre los protones H-5 y H-7. El multiplete centrado a 4.24 ppm se asignó al protón H-7. Los singletes situados a 3.84, 3.79 y 3.73 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4. El singlete situado a 3.36 ppm se asignó a los protones H-2.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 170.1, 167.9 y 166.7 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo. Las señales situadas a 123.2 y 142.7 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-5 y C-6,

respectivamente,²¹⁴ mientras que las señales observadas a 124.2 y 142.0 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente.²¹⁵ La señal situada a 72.2 ppm se asignó al carbono C-7.²¹⁶

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 370 se corresponde con el peso molecular del alcohol **100-trans**, mientras que los picos observados a m/z 338 (M^+-32) y 307 ($M^+-32-31$) se asignaron a las pérdidas de MeOH y MeOH-MeO, respectivamente.

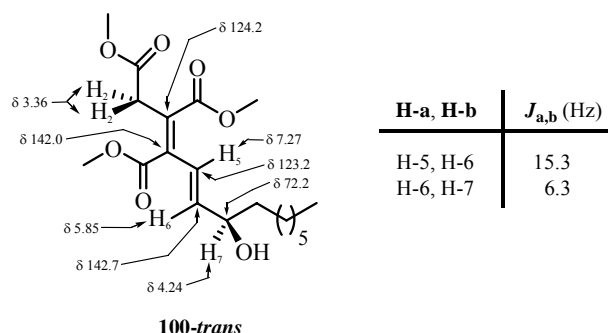


Figura 3.54. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el alcohol **100-trans**.

En base a que no se observa señal nOe entre los protones H-2 y el protón H-5 en experimentos nOe monodimensionales,²¹⁷ asignamos una configuración *trans* para el doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 en el alcohol **100-trans**.

²¹⁴ En base a las señales observadas en el experimento DEPT a 123.2 y 142.7 ppm, y a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 123.2 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la señal situada a 142.7 ppm y la asignada al protón H-6.

²¹⁵ En base a que las señales situadas a 124.2 y 142.0 ppm no se observan en el experimento DEPT, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 124.2 ppm y las asignadas a los protones H-2 y H-5, y entre la señal centrada a 142.0 ppm y las asignadas a los protones H-2, H-5 y H-6.

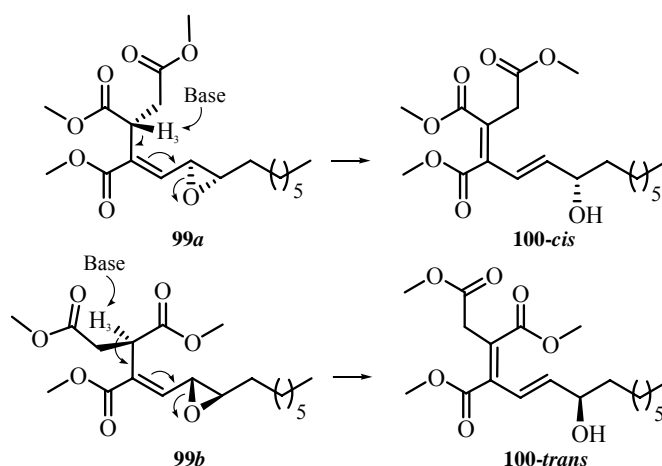
²¹⁶ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada al protón H-7.

²¹⁷ Al contrario de lo que ocurría en el isómero **100-cis**.

	H-2	H-5	H-6	H-7	C-3	C-4	C-5	C-6
100-cis	3.52	6.52	6.04	4.27	122.3	143.2	121.5	144.0
100-trans	3.36	7.27	5.85	4.24	124.2	142.0	123.2	142.7

Tabla 3.3. Comparación de los valores de desplazamiento químico (ppm) de las señales más representativas de ^1H y ^{13}C -RMN de los alcoholes **100-cis** y **100-trans**.

El hecho experimental de obtener la misma proporción entre los alcoholes **100-cis** y **100-trans** (2:1, respectivamente) que la empleada en la reacción entre los epóxidos de partida **99a** y **99b** (2:1, respectivamente) parece indicar que el alcohol **100-cis** se forma exclusivamente a partir del epóxido **99a**, mientras que el epóxido **99b** es el precursor del alcohol **100-trans**. La propuesta mecanística para la formación de los alcoholes **100-cis** y **100-trans** se basa en que los epóxidos de partida **99a** y **99b** deben adoptar una conformación en torno al enlace C3-C4 que disponga el protón H-3 *anti* al oxígeno oxiránico (Esquema 3.47).

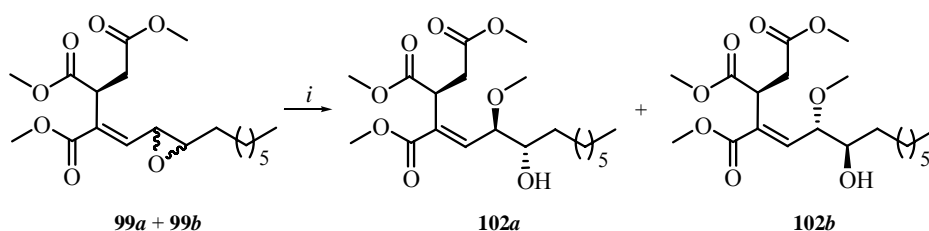


Esquema 3.47. Propuesta mecanística para la formación de los alcoholes **100-cis** y **100-trans**.

La abstracción del protón H-3 del epóxido **99a** en dicha conformación conduce exclusivamente al doble enlace entre las posiciones C3-C4 en el alcohol

100-cis con una geometría *cis*, mientras que la abstracción del protón H-3 del epóxido **99b** en dicha conformación conduce exclusivamente a la formación del doble enlace entre las posiciones C3-C4 en el alcohol **100-trans** con una geometría *trans*.

Por otra parte, el procedimiento experimental empleado en la reacción de apertura regioselectiva en la posición C6 de la mezcla de los epóxidos **99a** y **99b** con MeOH consistió en la adición de una cantidad catalítica de CSA²¹⁸ sobre una disolución de la mezcla de los epóxidos **99a** y **99b** en proporción 2:1, respectivamente, en MeOH (Esquema 3.48).²¹⁹ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y tras aislamiento y purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvo una mezcla no separable de los alcoholes diastereoisómeros **102a** y **102b** en proporción 2:1, respectivamente, con un rendimiento de 65%.



Clave: i) CSA, MeOH, t.a.

Esquema 3.48. Reacción de la mezcla de epóxidos **99a** y **99b** con MeOH/CSA.

La asignación estructural de ambos alcoholes se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, las señales asignadas al

²¹⁸ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 91-94.

²¹⁹ Para ejemplos de aperturas regioespecíficas de epóxidos con MeOH en presencia de CSA ver: a) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676-6682; b) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330-5334; c) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335-5340.

alcohol mayoritario **102a** fueron el doblete observado a 6.84 ppm ($J = 9.5$ Hz), que se asignó al protón olefínico H-5. El doblete de dobletes centrado a 4.01 ppm ($J = 5.3, 9.5$ Hz) se asignó al protón alílico H-6, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.15 ppm ($J = 6.3, 7.3$ Hz) se asignó al protón H-3. El multiplete observado a 3.67 ppm se asignó al protón H-7. Los singletes observados a 3.74, 3.68 y 3.66 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres, mientras que el singlete situado a 3.35 ppm se asignó a los protones del metoxilo introducido en la posición C6. Los dobletes de dobletes centrados a 3.27 ppm ($J = 6.3, 17.0$ Hz) y 2.49 ppm ($J = 7.3, 17.0$ Hz) se asignaron a los protones diastereotópicos H-2 y H-2', respectivamente. El doblete centrado a 2.23 ppm ($J = 5.8$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo en posición C7.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 172.8, 171.7 y 165.9 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo de las posiciones C2, C3 y C4, mientras que las señales situadas a 133.8 y 142.0 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-4 y C-5, respectivamente.²²⁰ Las señales observadas a 80.2 y 73.0 ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente, mientras que la señal situada a 57.0 ppm se asignó al carbono del metoxilo en posición C7. La señal observada a 39.9 ppm se asignó al carbono C-3. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 402 se corresponde con el peso molecular del alcohol **102a**, mientras que los picos observados a m/z 371 ($\text{M}^+ - 31$) y 353 ($\text{M}^+ - 31 - 17$) se asignaron a las pérdidas de MeO y MeO-OH, respectivamente.

²²⁰ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 142.0 ppm.

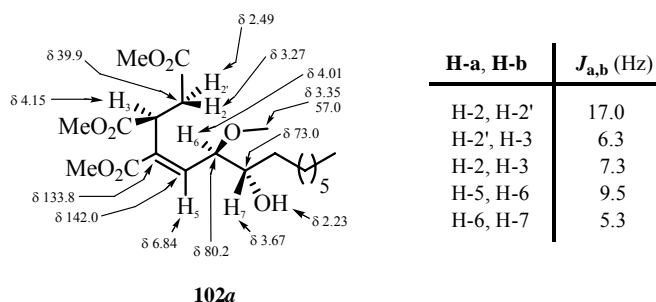


Figura 3.55. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el alcohol **102a**.

En cuanto al alcohol minoritario **102b**, en el espectro de ^1H -RMN, el doblete observado a 6.85 ppm ($J = 8.5$ Hz) se asignó al protón olefínico H-5. El doblete de dobletes centrado a 4.10 ppm ($J = 5.3, 8.5$ Hz) se asignó al protón alílico H-6, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.15 ppm ($J = 6.5, 7.3$ Hz) se asignó al protón alílico H-3. Los dobletes de dobletes centrados a 3.23 ($J = 6.5, 16.8$ Hz) y a 2.57 ppm ($J = 7.3, 16.8$ Hz) se asignaron a los protones diastereotópicos H-2' y H-2, respectivamente. El singlete observado a 3.29 ppm se asignó al metoxilo introducido en la posición C7.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 172.2, 172.0 y 165.6 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo de las posiciones C2, C3 y C4, mientras que las señales situadas a 133.3 y 143.8 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-4 y C-5, respectivamente.²²¹ Las señales observadas a 81.7 y 72.8 ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente, mientras que la señal situada a 57.2 ppm se asignó al carbono del metoxilo en posición C7. La señal observada a 40.3 ppm se asignó al carbono C-3.

²²¹ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 143.8 ppm.

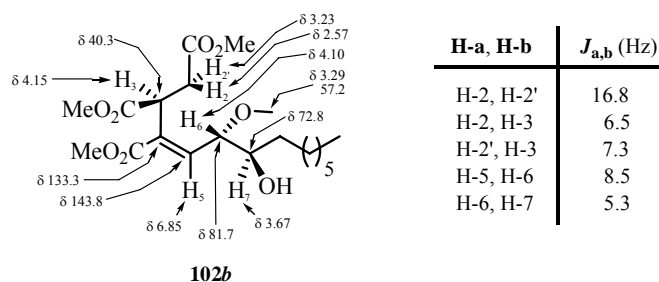


Figura 3.56. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el alcohol **102b**.

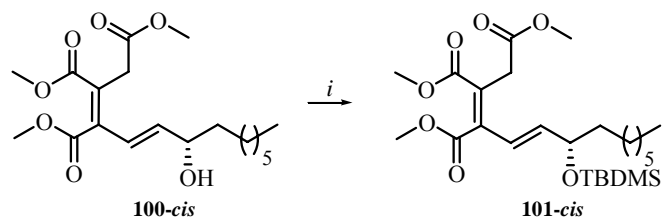
Asignamos una configuración relativa *eritro* entre las posiciones C6 y C7 de los alcoholes **102a** y **102b** en base al mecanismo aceptado para la apertura de epóxidos con el sistema MeOH/CSA,²²² según el cual el ataque del MeOH se produce por la cara contraria a la que se encuentra el oxígeno oxiránico. Además, el hecho experimental de obtener la misma proporción entre los alcohol **102a** y **102b** (2:1, respectivamente) que la empleada en la reacción entre los epóxidos de partida **99a** y **99b** sugiere que el alcohol **102a** se forma exclusivamente a partir del epóxido **99a**, mientras que el epóxido **99b** es el precursor del alcohol **102b**.

El último paso de la secuencia fue la protección del hidroxilo de la posición C7 del alcohol **100-cis** como TBDMS derivado. El procedimiento experimental consistió en la adición de TBDMSOTf²²³ sobre una disolución del alcohol **100-cis** y Et₃N en CH₂Cl₂ a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras aislamiento y purificación del

²²² Para una revisión acerca de reacciones de apertura de epóxidos ver: Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629-656.

²²³ a) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91; b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-196; c) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216.

producto, se obtuvo el silil derivado **101-cis** con un rendimiento de 99% (Esquema 3.49).²²⁴



Clave: *i*) TBDMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C→t.a.

Esquema 3.49. Preparación del silil derivado **101-cis**.

La asignación estructural del silil derivado **101-cis** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, las bandas observadas a 1262 y 1103 cm⁻¹ se asignaron a la tensión de los enlaces Si-CH₃ y Si-O, respectivamente. En el espectro de ¹H-RMN, el doblete de dobletes observado a 6.46 ppm ($J = 1.7, 15.6$ Hz) se asignó al protón olefínico H-5, mientras que el doblete de dobletes situado a 6.02 ppm ($J = 4.6, 15.6$ Hz) se asignó al protón olefínico H-6. El valor de la constante de acoplamiento común que presentan los protones H-5 y H-6 ($J = 15.6$ Hz) nos permitió asignar una geometría *trans* al doble enlace entre las posiciones C5-C6. Asimismo, se observa acoplamiento alílico entre los protones H-5 y H-7 ($J = 1.7$ Hz). El multiplete centrado a 4.25 ppm se asignó al protón H-7.²²⁵ El singlete situado a 3.49 ppm se asignó a los protones H-2. Los singletes centrados a 0.89, 0.04 y 0.01 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS. En el espectro de ¹³C-RMN, además de las señales asignadas a los carbonos del sistema diénico (señales a 122.1, 144.3, 121.4 y 145.7 ppm, asignadas a los carbonos C-3, C-4, C-5 y C-6,

²²⁴ El procedimiento experimental empleado para la preparación del silil derivado **101-cis** es el mismo que el descrito para la preparación del silil derivado **62-cis**. Ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.

²²⁵ En base a los picos de cruce observados en el experimento COSY entre la señal asignada a este protón y las señales asignadas a los protones H-5, H-6 y H-8.

respectivamente) y las asignadas a los carbonos C-2 y C-7 (señales a 33.4 y 72.7 ppm, respectivamente),²²⁶ las señales observadas a 18.5, -4.2 y -4.4 ppm se asignaron a los carbonos del grupo protector TBDMS. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 484 corresponde con el peso molecular del silil derivado **101-cis**, mientras que el pico observado a m/z 453 ($M^+ - 31$) se asignó a la pérdida de MeO.

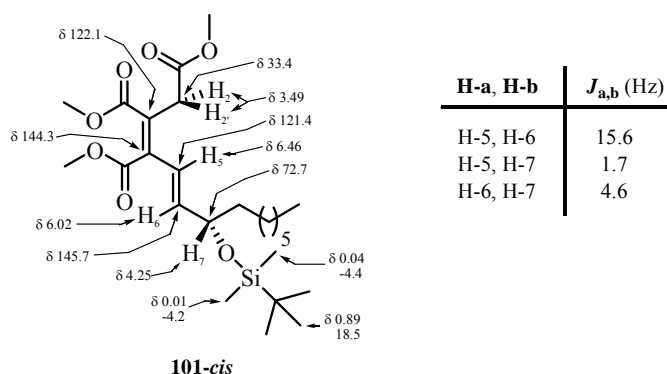
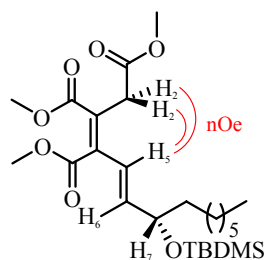


Figura 3.57. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el silil derivado **101-cis**.

La configuración del doble enlace tetrasustituído entre las posiciones C3-C4 se asignó mediante experimentos nOe monodimensionales, en los que se observa nOe entre la señal asignada a los protones H-2 y la señal asignada al protón H-5. En base a ello se asignó una configuración *cis* para dicho doble enlace (Figura 3.58).

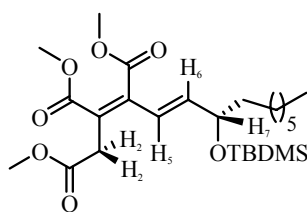
²²⁶ Al igual que en el caso del alcohol de partida **100-cis**, la asignación de todos los carbonos indicados del silil derivado **101-cis** se realizó en base a los datos aportados por los experimentos DEPT, HSQC y HMBC.



101-cis

Figura 3.58. nOes significativos para el silil derivado **101-cis**.

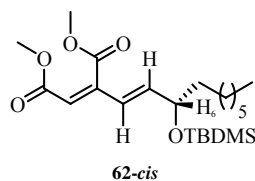
En base a la constante de acoplamiento alílico observada en el espectro de ^1H -RMN del silil derivado **101-cis** entre las señales asignadas a los protones H-5 y H-7 ($J = 1.7$ Hz), la conformación mayoritaria propuesta en torno al enlace C6-C7 en el silil derivado **101-cis** es la que dispone el enlace C-O alílico eclipsado con el enlace C=C.²²⁷ Asimismo, el hecho de observar nOe entre las señales asignadas a los protones H-2 y H-5, pero no entre las señales asignadas a los protones H-2 y H-6, nos permitió asignar una conformación *s-trans* para el enlace C4-C5 (Figura 3.59).



101-cis

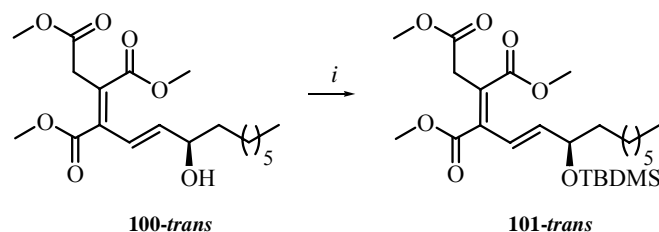
Figura 3.59. Conformación mayoritaria propuesta para el silil derivado **101-cis**.

²²⁷ Este hecho experimental parece indicar que los protones H-5 y H-7 se disponen formando un ángulo aproximado de 90° , al igual que en el caso del silil derivado **62-cis**. Ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.



62-cis

De igual modo, la protección del hidroxilo de la posición C7 del alcohol **100-trans** condujo, empleando el mismo procedimiento experimental que el descrito para la preparación del silil derivado **101-cis**, al silil derivado **101-trans** con un rendimiento de 69% (Esquema 3.50).



Clave: *i*) TBDMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C→t.a.

Esquema 3.50. Preparación del silil derivado **101-trans**.

La asignación estructural del silil derivado **101-trans** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. Así, en el espectro de IR las bandas situadas a 1254 y 1092 cm⁻¹ se asignaron a la tensión de los enlaces Si-CH₃ y Si-O, respectivamente. En el espectro de ¹H-RMN, el doblete de dobletes observado a 7.15 ppm (*J* = 1.4, 16.1 Hz) se asignó al protón olefínico H-5, mientras que el doblete de dobletes situado a 5.80 ppm (*J* = 5.8, 16.1 Hz) se asignó al protón olefínico H-6. El multiplete observado a 4.21 ppm se asignó al protón H-7, mientras que el doblete situado a 3.36 ppm (*J* = 1.4 Hz) se asignó a los protones H-2. Los singletes observados a 0.89, 0.05 y 0.03 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En el espectro de ¹³C-RMN, además de las señales asignadas a los carbonos del sistema diénico (122.7, 142.9, 122.4 y 143.4 ppm, asignadas a los carbonos C-3, C-4, C-5 y C-6, respectivamente), a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo (170.3, 167.9 y 166.6 ppm) y a los carbonos C-2 y C-7 (31.7

y 72.8 ppm, respectivamente),²²⁸ las señales observadas a 18.1, -4.4 y -4.8 ppm se asignaron a los carbonos del grupo protector TBDMS introducido en la reacción.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 484 se corresponde con el peso molecular del silil derivado **101-trans**, mientras que los picos observados a m/z 427 ($M^+ - 57$) y 395 ($M^+ - 57 - 32$) se asignaron a las pérdidas de *tert*-Bu y *tert*-Bu-MeOH, respectivamente.

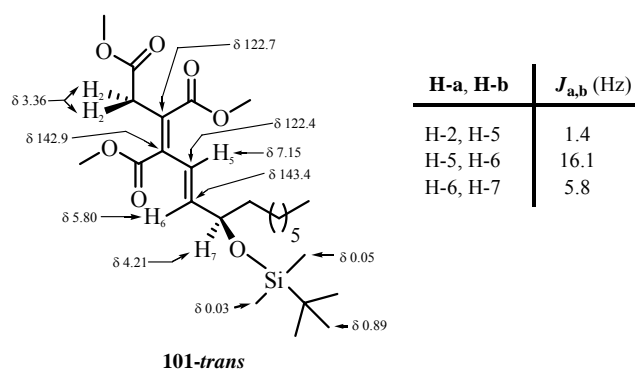


Figura 3.60. Relación de señales significativas de RMN de ¹H para el silil derivado **101-trans**.

En base a que en el experimento nOe monodimensional del silil derivado **101-trans** no se observa nOe entre los protones H-2 y el protón H-5, pero sí para el caso del isómero **101-cis**, asignamos una configuración *trans* para el doble enlace tetrasustituído presente entre las posiciones C3-C4 del mencionado compuesto.

Por otro lado, la conformación en torno al enlace C4-C5 se asignó en base a la constante de acoplamiento observada en el espectro de ¹H-RMN del silil derivado **101-trans** entre las señales asignadas a los protones H-2 y el protón H-5

²²⁸ Al igual que en el caso del alcohol de partida **100-trans**, la asignación de todos los carbonos indicados del silil derivado **101-trans** se realizó en base a los datos aportados por los experimentos DEPT, HSQC y HMBC.

($J = 1.4$ Hz). Así, los dobles enlaces entre las posiciones C3-C4 y C5-C6 se disponen de manera perpendicular entre ellos, de manera que un protón H-2 se dispone formando un ángulo aproximado de 180° con el protón H-5 (Figura 3.61).²²⁹

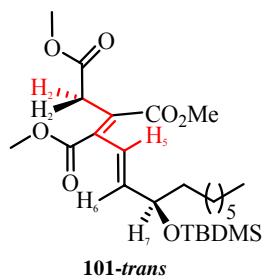


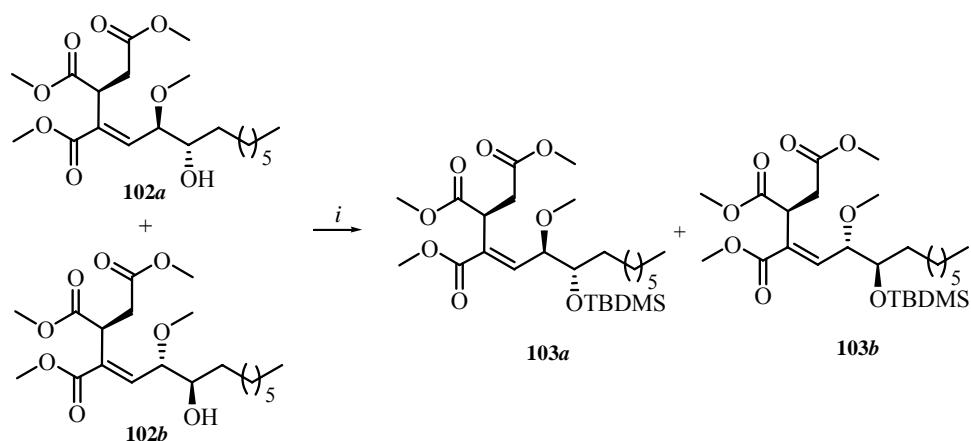
Figura 3.61. Conformación propuesta para el silil derivado **101-trans**.

Por otra parte, la mezcla de alcoholes **102a** y **102b** se trató con TBDMSOTf.²³⁰ El procedimiento experimental consistió en la adición de dicho reactivo sobre una disolución de los alcoholes **102a** y **102b** en proporción 2:1, respectivamente, y Et₃N en CH₂Cl₂ a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El posterior aislamiento y purificación de los productos mediante cromatografía en columna condujo a los silil derivados **103a** y **103b** en proporción 2:1, respectivamente, con un rendimiento de 80% (Esquema 3.51).²³¹

²²⁹ Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*; Alhambra Longman: Madrid, 1995. pp.: H205-H-210.

²³⁰ Ver: Referencia 31.

²³¹ El procedimiento experimental empleado para la preparación de los silil derivados **103a** y **103b** es el mismo que el descrito para la preparación del silil derivado **62-cis**. Ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.



Clave: *i*) TBDMSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C→t.a.

Esquema 3.51. Preparación de los silil derivados **103a** y **103b**.

La asignación estructural de los silil derivados **103a** y **103b** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN del silil derivado mayoritario **103a**, el doblete observado a 6.81 ppm ($J = 9.4$ Hz) se asignó al protón olefínico H-5. El doblete de dobletes centrado a 3.96 ppm ($J = 4.3, 9.4$ Hz) se asignó al protón alílico H-6, mientras que el doblete de dobletes centrado a 4.19 ppm ($J = 3.5, 9.6$ Hz) se asignó al protón H-3. La señal observada a 3.78 ppm se asignó al protón H-7. Los singletes observados a 3.73, 3.70 y 3.65 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres, mientras que el singlete observado a 3.32 ppm se asignó a los protones del metoxilo introducido en la posición C6. Los dobletes de dobletes centrados a 3.23 ppm ($J = 9.6, 16.7$ Hz) y 2.28 ppm ($J = 3.5, 16.7$ Hz) se asignaron a los protones diastereotópicos H-2 y H-2', respectivamente. Las señales observadas 0.86 y 0.04 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 172.7, 172.5 y 166.5 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo de las

posiciones C2, C3 y C4, mientras que las señales situadas a 133.7 y 142.9 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-4 y C-5, respectivamente.²³² Las señales observadas a 80.3 y 74.6 ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente, mientras que la señal situada a 57.2 ppm se asignó al carbono del metoxilo en posición C7. La señal observada a 40.3 ppm se asignó al carbono C-3. Las señales situadas a 18.4, -3.3 y -3.9 ppm se asignaron a los carbonos pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 516 se corresponde con el peso molecular del silil derivado **103a**, mientras que el pico observado a m/z 427 ($M^+ - 32 - 57$) se asignó a la pérdida de MeOH-*terc*-Bu.

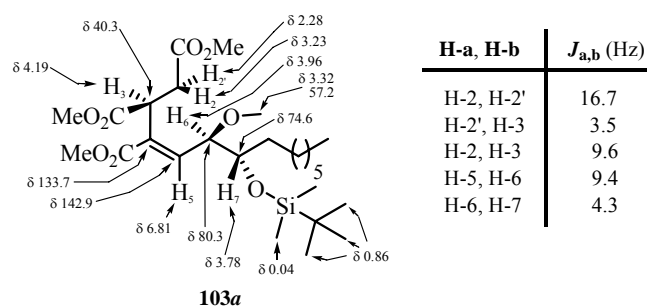


Figura 3.62. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el silil derivado **103a**.

En el espectro de ¹H-RMN del isómero minoritario **103b**, el doblete observado a 6.86 ppm ($J = 8.8$ Hz) se asignó al protón olefinico H-5. El multiplete observado a 4.08 ppm se asignó a los protones alílicos H-3 y H-6, mientras que la señal observada a 3.78 ppm se asignó al protón H-7. Los singletes observados a 3.73, 3.70 y 3.69 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres, mientras que el singlete situado a 3.29 ppm se asignó a los protones del metoxilo introducido en la posición C6. Los dobletes de dobletes centrados a

²³² En base a la señal observada en el experimento DEPT a 142.9 ppm.

3.23 ppm ($J = 9.5, 16.7$ Hz) y 2.44 ppm ($J = 5.4, 16.7$ Hz) se asignaron a los protones diastereotópicos H-2 y H-2', respectivamente. Las señales observadas 0.86 y 0.04 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 172.6, 172.4 y 166.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo de las posiciones C2, C3 y C4, mientras que las señales situadas a 132.5 y 143.6 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-4 y C-5, respectivamente.²³³ Las señales observadas a 81.5 y 74.6 ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-7, respectivamente, mientras que la señal situada a 57.5 ppm se asignó al carbono del metoxilo en posición C7. La señal observada a 40.4 ppm se asignó al carbono C-3. Las señales situadas a 18.4, -3.3 y -3.9 ppm se asignaron a los carbonos pertenecientes al grupo protector TBDMS.

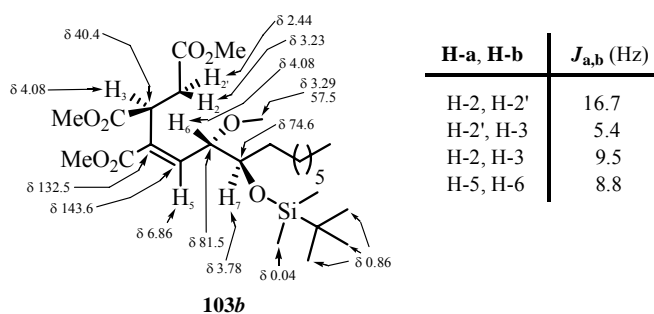
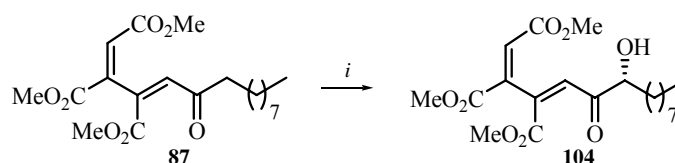


Figura 3.63. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el silil derivado **103b**.

Como alternativa sintética a la secuencia epoxidación-apertura comentada, la introducción del hidroxilo presente en la posición C7 del triéster

²³³ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 143.6 ppm.

76a se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del dieno **87**²³⁴ con el sistema OsO₄/NMO²³⁵ (Esquema 3.52). El procedimiento experimental consistió en la adición de una cantidad catalítica de OsO₄ sobre una disolución del dieno **87** y NMO en una mezcla acetona/H₂O en proporción 5:1.²³⁶ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el alcohol **104** con el bajo rendimiento del 12%.²³⁷



Clave: OsO₄, NMO, acetona/H₂O (5:1), t.a.

Esquema 3.52. Preparación del alcohol **104**.

La asignación estructural del alcohol **104** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, los singletes observados a 7.33 ppm y 6.98 ppm se asignaron a los protones olefínicos H-2 y H-5, respectivamente, del sistema diénico. El multiplete centrado a 4.34 ppm se asignó al protón H-7, mientras que los singletes situados a 3.81, 3.78 y 3.70 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres. El doblete centrado a 3.24 ppm ($J = 5.1$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo de la posición C7, mientras que los multipletes observados a 1.82 ppm y 1.58 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos H-8.

En el espectro de ¹³C-RMN, la señal observada a 201.1 ppm se asignó al carbono carbonílico C-6 de la cetona, mientras que las señales observadas a

²³⁴ Para la preparación del dieno **87** ver: Capítulo 3, sección 3.1.2.1.2.2.

²³⁵ Ver: Referencia 40.

²³⁶ Para dihidroxilaciones de compuestos insaturados con OsO₄ ver: Referencias 39-41.

²³⁷ De la reacción se recuperó un 60% del dieno de partida **87** sin reaccionar.

165.2, 164.9 y 164.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo. Las señales situadas a 133.8, 137.9, 142.5 y 128.2 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos del sistema diénico C-2, C-3, C-4 y C-5, respectivamente, mientras que la señal observada a 60.1 ppm se asignó al carbono C-7.

En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 398 se corresponde con el peso molecular del alcohol **104**, mientras que los picos situados a m/z 381 ($M^+ - 17$) y 367 ($M^+ - 31$) se asignaron a las pérdidas de OH y MeO, respectivamente.

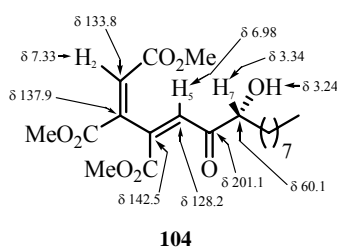
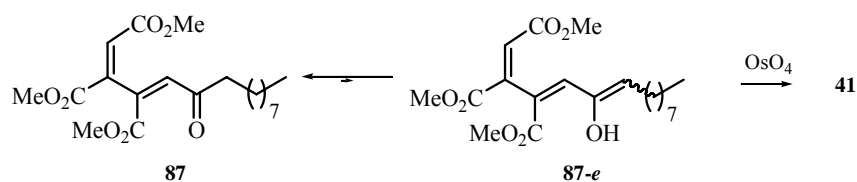


Figura 3.64. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el alcohol **104**.

La propuesta mecanística para la formación del alcohol **104** se basa en la existencia de un equilibrio cetoenólico²³⁸ entre la cetona presente en la posición C6 del triéster **87** y su forma enólica **87-e** (Esquema 3.53). El sistema diénico presente en el triéster **87** es deficitario en electrones, ya que posee cuatro grupos electrón-atrayentes en las posiciones C1, C2, C3 y C4 (grupos éster y cetona). Por tanto, frente a reactivos electrófilos, como es el caso del OsO_4 , su reactividad será baja o nula. La formación del alcohol **104** implica la existencia de un equilibrio entre la cetona **87** y su forma enólica **87-e**, siendo el doble enlace entre las posiciones C6-C7 de este enol, rico en electrones, el que sufre la reacción de dihidroxilación desplazando el mencionado equilibrio.

²³⁸ Para el equilibrio ceto-enólico ver: Referencia 170.



Esquema 3.53. Equilibrio cetoenólico propuesto para la formación del alcohol **104**.

Como resumen de la sección 3.1.2.2, se ha preparado el silil derivado **101-cis** mediante una secuencia de tres pasos: reacción de epoxidación regioselectiva del triéster **77**, apertura regioselectiva de los epóxidos **99a** y **99b**, y protección del alcohol **100-cis**. El silil derivado **101-cis** (Figura 3.65) es el precursor del fragmento 1,2,3-propentricarboxílico (carbonos C1, C2, C3, C4, C15, C16) de la Cabeza Polar, de los carbonos C5-C14 de la Cadena Lateral, así como del grupo sililoxi presente en la posición C7 del triéster **76a**, y presenta la funcionalidad adecuada (dobles enlaces de las posiciones C3-C4 y C5-C6) para la introducción de los hidroxilos presentes en las posiciones C4, C5 y C6 del triéster **76a**.

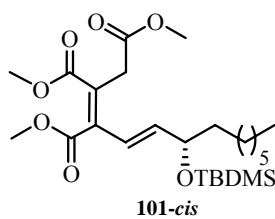
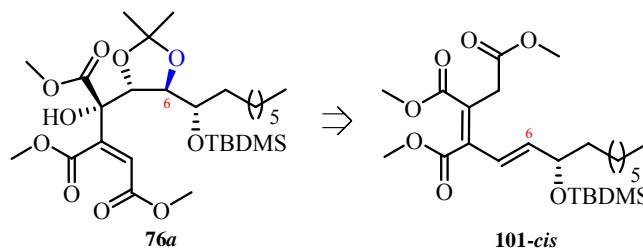


Figura 3.65. Estructura del silil derivado **101-cis**.

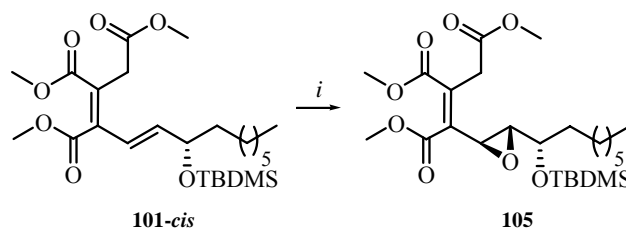
3.1.2.3. Intento de Preparación del Triéster 76a

Con el objeto de introducir el hidroxilo presente en la futura posición C6 del triéster **76a**, llevamos a cabo la secuencia epoxidación-isomerización, descrita anteriormente para la preparación del alcohol **61-cis**,²³⁹ empleando el silil derivado **101-cis** como sustrato (Esquema 3.54).



Esquema 3.54. Esquema retrosintético del triéster **76a** mediante la **Ruta B**.

La primera etapa de la mencionada secuencia fue la reacción del silil derivado **101-cis** con *m*-CPBA.²⁴⁰ El procedimiento experimental consistió en la adición de dicho reactivo sobre una disolución del silil derivado **101-cis** en CCl₄. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y tras purificación mediante cromatografía en columna se obtuvo, como único diastereoisómero, el epóxido **105** con un rendimiento de 57% (Esquema 3.55).



Clave: *i*) *m*-CPBA, CCl₄, t.a.

Esquema 3.55. Preparación del epóxido **105**.

²³⁹ Para la preparación del alcohol **61-cis** a partir del dieno **58** empleando la secuencia epoxidación-isomerización ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.3.

²⁴⁰ Ver: Referencia 11.

La asignación estructural del epóxido **105** se realizó en base a sus datos espectroscópicos.²⁴¹ En el espectro de ¹H-RMN, los dobletes centrados a 3.87 ppm ($J = 9.7$ Hz) y 3.53 ppm ($J = 9.7$ Hz) se asignaron a los protones diastereotópicos H-2 y H-2'. Los multipletes observados en el rango 3.79-3.66 ppm se asignaron a los protones del ciclo oxiránico H-5 y H-6. El multiplete centrado a 3.15 ppm se asignó al protón H-7. Las señales situadas a 0.85 y 0.02 ppm se asignaron a los protones del grupo protector TBDMS.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 152.7 y 143.2 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3 y C-4 del doble enlace tetrasustituído. Las señales situadas a 169.4, 166.2 y 165.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo. Las señales observadas a 68.6 y 61.4 ppm se asignaron a los carbonos C-5 y C-6, que soportan el ciclo oxiránico.

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 500 se corresponde con el peso molecular del epóxido **105**, mientras que el pico observado a m/z 469 ($M^+ - 31$) se asignó a la pérdida de MeO.

La obtención de un solo diastereoisómero del epóxido **105** en la reacción se justifica por el ataque del *m*-CPBA por la cara menos impedida del doble enlace entre las posiciones C5-C6 del silil derivado **101-cis**, es decir, en la que se encuentra el protón H-7, teniendo en cuenta que la conformación mayoritaria propuesta para el silil derivado **101-cis** es la que dispone el enlace C-O alílico eclipsado con el enlace C=C (Figura 3.66).²⁴²

²⁴¹ El hecho de observar un único conjunto de señales asignables a los protones H-2 y H-2' y a los carbonos del ciclo oxiránico C-5 y C-6 parece indicar la existencia de un solo diastereoisómero.

²⁴² Para la conformación propuesta para el silil derivado **101-cis** ver: Figura 3.59.

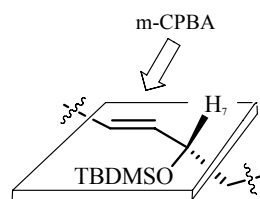
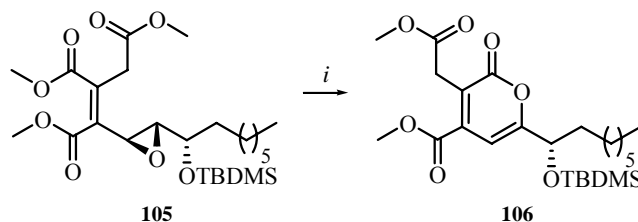


Figura 3.66. Estereoselectividad facial en la reacción de epoxidación del silil derivado **101-cis**.

A continuación llevamos a cabo la reacción del epóxido **105** con DBU²⁴³ (Esquema 3.56). El procedimiento experimental consistió en la adición de dicha base sobre una disolución del epóxido **105** en Et₂O. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La posterior purificación del producto mediante cromatografía en columna condujo a la 2-piranona **106** con un rendimiento de 33%.



Clave: *i*) DBU, Et₂O, t.a.

Esquema 3.56. Preparación de la 2-piranona **106**.

La asignación estructural de la 2-piranona **106** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR, la banda observada a 1201 cm⁻¹ se asignó a la tensión del enlace C-O de la agrupación C=C-O-C. En el espectro de ¹H-RMN, el singlete observado a 6.64 ppm se asignó al protón H-5, mientras que el multiplete centrado a 4.43 ppm se asignó al protón H-7. El singlete observado a 3.94 ppm se asignó a los protones H-1'. Los singletes situados a 3.88 y 3.70 ppm

²⁴³ Ver: Referencias 16-18.

se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres. Los singletes observados a 0.92, 0.09 y 0.03 ppm se asignaron a los protones pertenecientes al grupo protector TBDMS.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 170.4, 165.7 y 164 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-2, C-15 y C-17. La señal observada a 163.1 ppm se asignó al carbono olefínico C-6,²⁴⁴ mientras que las señales situadas a 141.0, 122.4 y 100.4 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3, C-4 y C-5, respectivamente. La señal observada a 71.0 ppm se asignó al carbono C-7.²⁴⁵ Las señales situadas a 53.0 y 52.2 ppm se asignaron a los carbonos de los metoxilos de los ésteres. En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 468 corresponde con el peso molecular de la 2-piranona **106**, mientras que los picos observados a m/z 437 ($M^+ - 31$) y 411 ($M^+ - 31 - 57$) se asignaron a las pérdidas de MeO y MeO-*tert*-Bu, respectivamente.

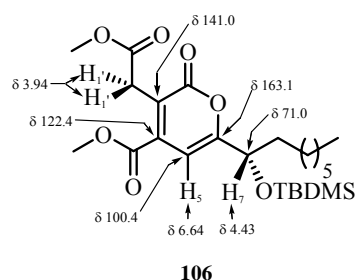


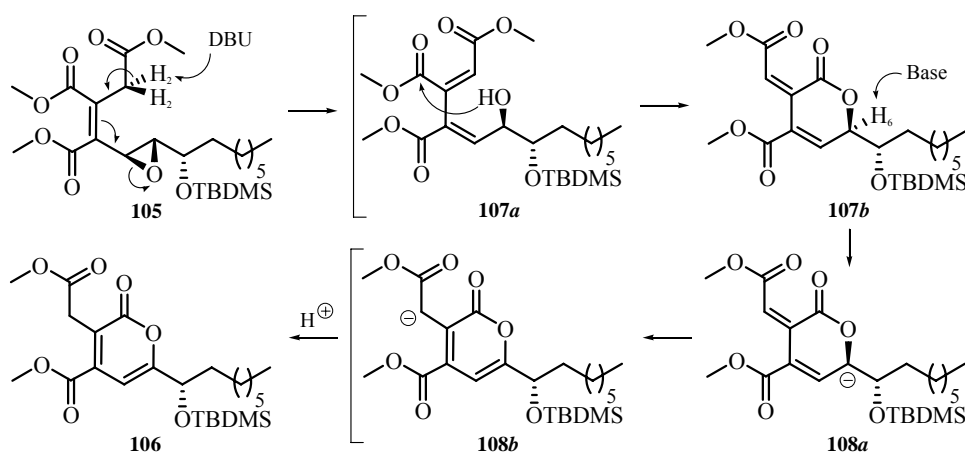
Figura 3.67. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para la 2-piranona **106**.

La propuesta mecanística para la formación de la 2-piranona **106** (Esquema 3.57) implica la apertura 1,5 intramolecular del epóxido **105** mediante

²⁴⁴ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 100.4 ppm y la asignada al protón H-5, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 122.4 ppm y las señales asignadas a los protones H-5 y H-7, entre la señal situada a 141.0 ppm y las señales asignadas a los protones H-2, y entre la señal centrada a 163.1 ppm y las asignadas a los protones H-5 y H-7.

²⁴⁵ En base al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre dicha señal y la asignada al protón H-7.

la abstracción del protón H-2, generando el dieno intermedio **107a**.²⁴⁶ La posterior ciclación del hidroxilo de la posición C6 con el éster de la posición C3 del dieno **107a** genera la 2-pirano **107b**. El medio básico empleado en la reacción (DBU) favorece la isomerización del dieno exocíclico mediante la migración 1,5 del protón H-6 presente en el compuesto **107b** al dieno endocíclico observado en la 2-pirano **106**, a través de los aniones intermedios **108a** y **108b**.



Esquema 3.57. Propuesta mecanística para la formación de la 2-pirano **106**.

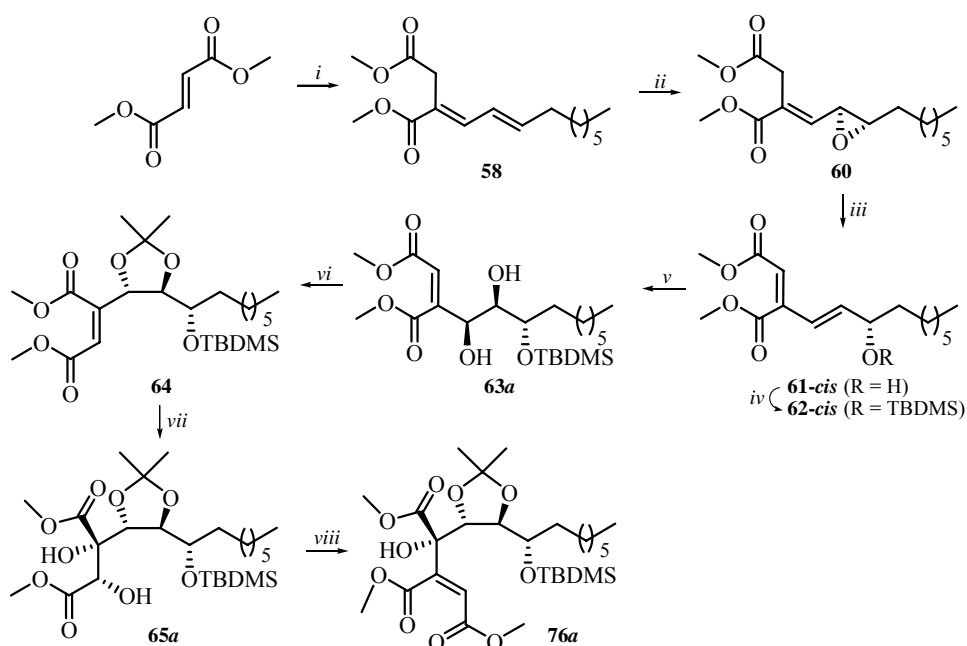
Mediante la secuencia epoxidación-isomerización comentada, se ha funcionalizado la posición C6 del sustrato de partida **101-cis**. Además, la presente secuencia representa un nuevo método de síntesis de 2-pirano altamente funcionalizadas, complementario a los expuestos en la presente memoria.²⁴⁷ El triéster **76a** sería accesible mediante la posterior funcionalización de las posiciones C4 y C5 de la 2-pirano **106**, empleando para ello, de nuevo, una secuencia de epoxidación-isomerización.

²⁴⁶ Para una revisión acerca de reactividad general de epóxidos ver: Referencia 18.

²⁴⁷ Ver: Capítulo 3, secciones 3.1.1.2 y 3.1.2.1.2.2.

3.1.3. COMPARACIÓN ENTRE LAS RUTAS A Y B PARA LA PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER 76a

De las dos rutas mostradas en el análisis retrosintético propuesto inicialmente para la preparación del triéster **76a**, intermedio clave en esta síntesis del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos (Rutas A y B, Esquema 3.1 de Objetivos), la Ruta A²⁴⁸ es la que nos a permitido la preparación de dicho compuesto (Esquema 3.58), empleando como etapa clave una reacción de Wittig a partir del diol **65a**, con la que se han introducido los carbonos C-1 y C-2 del triéster **76a**.



Clave: *i*) $n\text{-Bu}_3\text{P}$, THF, t.a.; (*E*)-2-decenal (rto.: 71%); *ii*) *m*-CPBA, CCl_4 , t.a. (rto.: 61%); *iii*) DBU, Et_2O , t.a. (rto.: 61%); *iv*) TBDMSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a. (rto.: 82%); *v*) OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O (5:1) (rto.: 52%); *vi*) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, acetona (rto.: 91%); *vii*) OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O (5:1) (rto.: 31%); *viii*) IBX, AcOEt, 80 °C; [(metoxicarbonil)metilén]trifenilfosforano, CH_2Cl_2 , t.a. (rto.: 71%).

Esquema 3.58. Esquema sintético del triéster **76a** mediante la **Ruta A**.

²⁴⁸ La estrategia empleada en la Ruta A ha sido primero introducir, con la estereoquímica adecuada, la funcionalidad presente en la *Cadena Lateral* y posteriormente construir la *Cabeza Polar* del triéster **76a**.

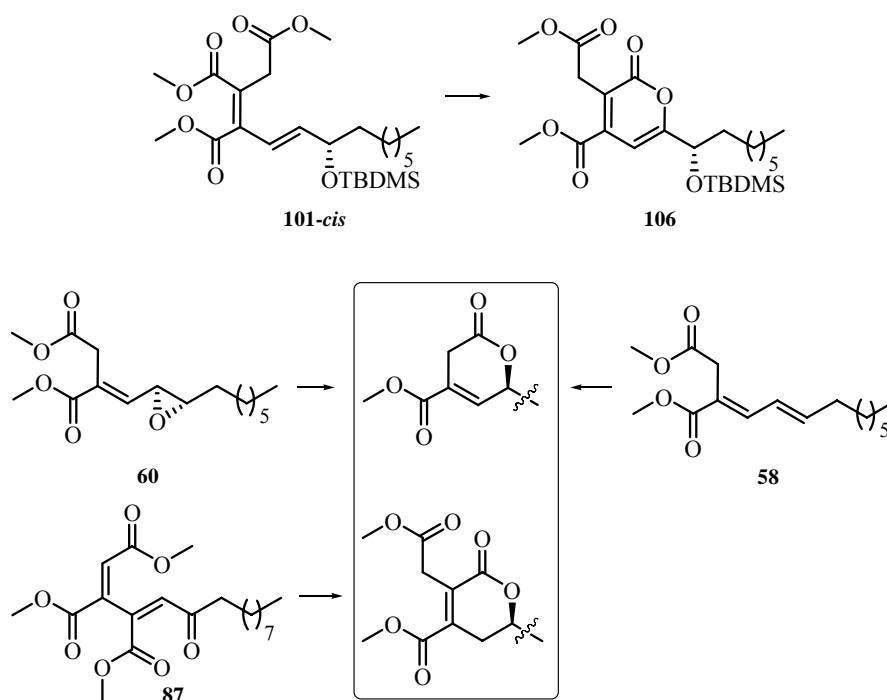
A su vez, el diol **65a** se ha preparado mediante la Sub-Ruta A₁ (SRA₁, Esquema 3.2 de Objetivos), en la que caben destacar tres etapas claves: 1) una secuencia de epoxidación-isomerización a partir del dieno **58**, mediante la que se ha introducido el hidroxilo presente en la posición C6 del diol **65a**; 2) una reacción de dihidroxilación regioselectiva del doble enlace presente entre las posiciones C4-C5 del silil derivado **62-cis**, mediante la que se han introducido los hidroxilos secundarios presentes en dichas posiciones en el diol **65a**; y 3) una reacción de dihidroxilación del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del dimetil acetal **64**, con la que se ha introducido el hidroxilo terciario presente en la posición C4 del diol **65a**.

Por su parte, mediante la Ruta B se ha obtenido la 2-piranona **106**, mediante una secuencia de epoxidación-isomerización a partir del triéster **101-cis**, en la que se produce la lactonización del hidroxilo generado en la posición C6 con el éster de metilo de la posición C3, y la posterior isomerización del dieno exocíclico generado (Esquema 3.59). Dicha lactonización se observa también en la Sub-Ruta A₂ (SRA₂), bien por la apertura intermolecular del epóxido **60**²⁴⁹ o bien por la dihidroxilación regioselectiva del doble enlace entre las posiciones C5-C6 del dieno **58**,²⁵⁰ y en la Sub-Ruta B₂ (SRB₂), mediante la reacción de reducción del triéster **87**.²⁵¹

²⁴⁹ Ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.2.1.

²⁵⁰ Ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.2.2.

²⁵¹ Ver: Capítulo 3, sección 3.1.2.1.2.2.



Esquema 3.59. Formación de 2-piranonas mediante lactonización.

En todos los casos, este proceso de lactonización se produce por el hecho de que se posibilita una disposición *trans* entre los ésteres de metilo de las posiciones C2-C3 (SRA₁) o C3-C4 (Ruta B), lo cual es necesario para que se produzca dicha ciclación. En este sentido, la SRA₁ no presenta este problema, debido principalmente a tres factores (Figura 3.68): 1) la presencia de un doble enlace con geometría *cis* entre las posiciones C2-C3 del diol **63a**, precursor del triéster **76a** mediante la Ruta A, lo cual impide dicho proceso de ciclación; 2) la protección como dimetil acetal de los hidroxilos secundarios introducidos en las posiciones C4 y C5 del diol **63b**, lo cual impide la lactonización de los mismos; 3) la generación el centro cuaternario C4 previamente a la introducción del doble enlace presente entre las posiciones C2-C3 del triéster **76a**, impidiéndose la isomerización de dicho doble enlace, hecho que se observa en el caso del epóxido

105²⁵² y en la reacción de Wittig del cetoéster **22**,²⁵³ en los que la posición C4 no es cuaternaria.

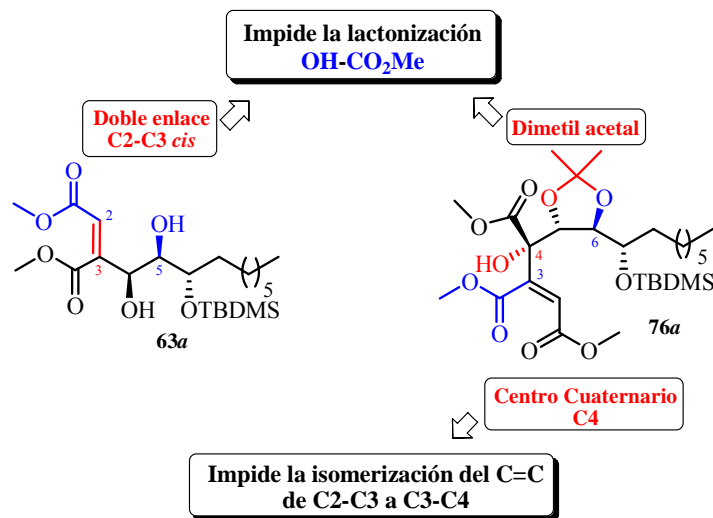


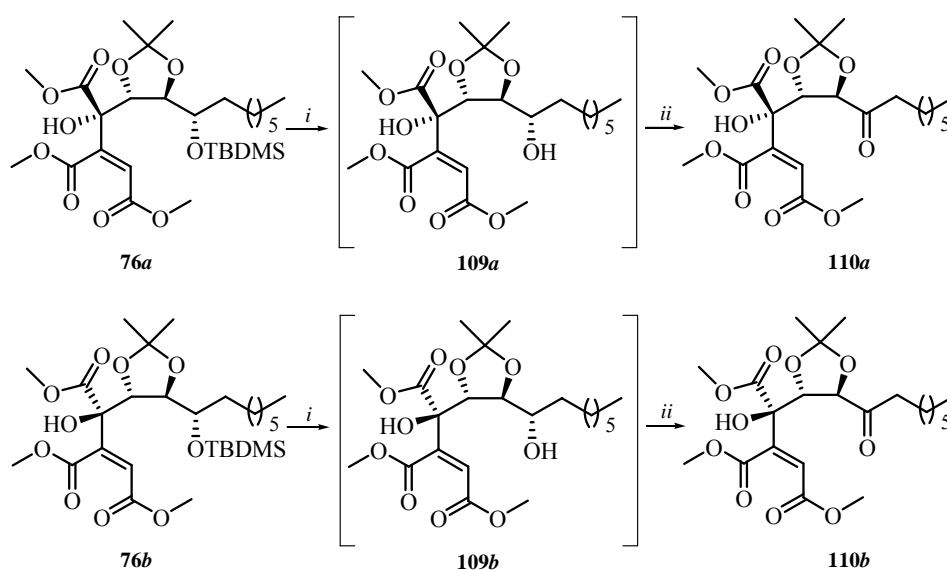
Figura 3.68. Aspectos estructurales importantes del diol **63a** y del triéster **76a**.

²⁵² Ver: Esquema 3.57.

²⁵³ Ver: Síntesis Total del ácido Oregánico: Capítulo 1, sección 1.1.1.4. Esquema 1.9.

3.2. PREPARACIÓN DE LA CETONA 110a

La cetona **110a** se preparó a partir del triéster **76a**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.1 de Objetivos), mediante dos transformaciones que implican 1) desprotección selectiva del hidroxilo silit protegido de la posición C7 frente a los hidroxilos protegidos como acetal cíclico de las posiciones C5 y C6 del triéster **76a**; y 2) oxidación del hidroxilo secundario de la posición C7 desprotegido en la etapa anterior. Del mismo modo también se preparó la cetona **110b**, epímera de la cetona **110a** en la posición C4, a partir del triéster **76b**.



Clave: *i*) $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$, MeOH, t.a.; *ii*) IBX, AcOEt, 80 °C.

Esquema 3.60. Preparación de las cetonas **110a** y **110b** a partir de los triésteres **76a** y **76b**, respectivamente.

El procedimiento experimental empleado para llevar a cabo la preparación de las cetonas **110a** y **110b** consistió en la adición el complejo

$\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$ ²⁵⁴ sobre una disolución de los triésteres **76a** o **76b** en MeOH (Esquema 3.60). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt, y la fase orgánica se lavó con H₂O. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron los alcoholes intermedios **109a** o **109b**, los cuales se emplearon en el siguiente paso sin purificar. El crudo de reacción anterior se disolvió en AcOEt y se adicionó IBX.²⁵⁵ La mezcla se calentó a 80 °C durante 7 horas. Pasado ese tiempo, y tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvieron las cetonas **110a** o **110b** con un rendimiento de 63% y 74%, respectivamente, ambas como un aceite incoloro.

La asignación estructural de la cetona **110a** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR las bandas observadas a 1733 y 1645 cm⁻¹ se asignaron a la tensión de los enlaces C=O y C=C, respectivamente. En el espectro de ¹H-RMN, el singlete observado a 6.45 ppm se asignó al protón olefínico H-2. Los dobletes centrados a 5.02 ppm ($J = 4.6$ Hz) y 4.51 ppm ($J = 4.6$ Hz) se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. El valor de la constante de acoplamiento común que presentan ambas señales ($J = 4.6$ Hz), así como el hecho experimental de que *no se observa la formación de un hemiacetal cíclico de 5 miembros entre el hidroxilo terciario de la posición C4 y la cetona de la posición C7 presentes en el compuesto 110a*, nos permitió asignar una configuración relativa anti entre los protones H-5 y H-6. La variación del grado de oxidación de la posición C7 en la cetona **110a** con respecto al que presenta el silil derivado **76a** ($\text{sp}^3 \rightarrow \text{sp}^2$), así como la desaparición del grupo voluminoso TBDMS de dicha posición, podría ser la causa de que se observe una gran

²⁵⁴ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 187-190.

²⁵⁵ a) Para la preparación y empleo de IBX ver: Referencia 109; b) Para el empleo de IBX utilizando AcOEt como disolvente ver: Referencia 110.

disminución del valor de la constante de acoplamiento observada entre los protones H-5 y H-6 ($J = 4.6$ Hz) en la cetona **110a** con respecto al valor observado entre los mismos protones en el espectro de ^1H -RMN del silil derivado de partida **76a** ($J = 7.3$ Hz). Los singletes observados a 3.88, 3.80 y 3.73 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente. El multiplete observado a 2.64 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-8, en posición contigua a la cetona.

En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 209.2 ppm se asignó al carbono carbonílico C-7 de la cetona. Asimismo, las señales observadas a 170.7, 166.0 y 164.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-16, C-15 y C-1, respectivamente, de los ésteres de metilo, en base al experimento HMBC. Las señales situadas a 146.2 y 122.9 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-3 y C-2, respectivamente,²⁵⁶ mientras que la señal observada a 112.3 ppm se asignó al carbono acetálico C-17. Las señales observadas a 80.6 y 79.7 ppm se asignaron a los carbonos C-5 y C-6, respectivamente,²⁵⁷ mientras que la señal observada a 77.5 ppm se asignó al carbono cuaternario C-4.²⁵⁸

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 458 corresponde al peso molecular de la cetona **110a**, mientras que los picos observados a m/z 427 ($\text{M}^+ - 31$) y 369 ($\text{M}^+ - 32 - 57$) se asignaron a las pérdidas de MeO y MeO-*terc*-Bu, respectivamente.

²⁵⁶ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 122.9 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal asignada al protón H-2 (6.45 ppm) y la señal situada a 122.9 ppm, y a la correlación observada en el experimento HMBC entre la señal asignada al protón H-2 y la señal situada a 146.2 ppm.

²⁵⁷ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 80.6 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la señal observada a 79.7 ppm y la asignada al protón H-6.

²⁵⁸ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre dicha señal y las asignadas a los protones H-2 y H-5.

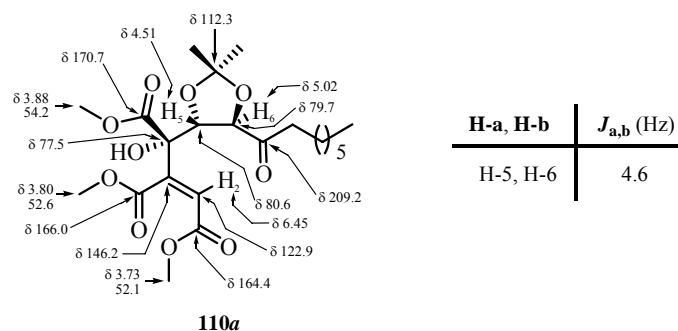


Figura 3.69. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para la cetona **110a**.

La configuración relativa entre los centros C4 y C5 se asignó mediante correlación química con intermedios cíclicos más avanzados de la síntesis.²⁵⁹ En cuanto a la conformación mayoritaria en torno al enlace C3-C4, ésta se asignó en base a experimentos nOe monodimensionales, en los cuales se observa nOe entre el protón olefínico H-2 y el protón H-5, así como entre el protón H-2 y los protones del metoxilo del éster de la posición C4. Además, no se observa nOe entre el protón H-2 y el protón H-6. En base a ello, se asignó una conformación *s-cis* para el enlace C3-C4 (Figura 3.70).

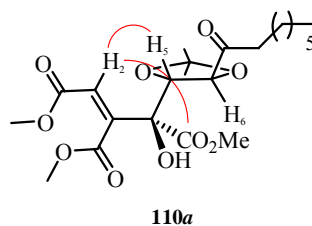


Figura 3.70. nOes significativos para la cetona **110a**.

La asignación estructural de la cetona epímera **110b** se realizó en base a sus datos espectroscópicos y a la comparación de estos con los de la cetona **110a**. En el espectro de IR, las bandas observadas a 1732 y 1648 cm^{-1} se asignaron a la

²⁵⁹ Ver: Capítulo 3, sección 3.3.

tensión de los enlaces C=O y C=C, respectivamente. En el espectro de ^1H -RMN, el singlete observado a 6.45 ppm se asignó al protón olefínico H-2. Los dobletes centrados a 4.70 ppm ($J = 6.6$ Hz) y 4.37 ppm ($J = 6.6$ Hz) se asignaron a los protones H-6 y H-5, respectivamente. Al igual que en el caso de la cetona **110a**, la constante de acoplamiento común que presentan ambas señales ($J = 6.6$ Hz), así como el hecho experimental de no observar la formación de un hemiacetal cíclico de 5 miembros entre el hidroxilo de la posición C4 y la cetona de la posición C7 presentes en la cetona **110b**, nos permitió asignar una configuración relativa *anti* entre los protones H-5 y H-6. Al contrario de lo que ocurría en el caso de la cetona **110a**, la constante de acoplamiento común observada entre las señales asignadas a los protones H-5 y H-6 en la cetona **110b** ($J = 6.6$ Hz) mantiene su valor prácticamente inalterado con respecto al observado en las señales asignadas a los mismos protones en el espectro de ^1H -RMN del silil derivado precursor **110b** ($J = 6.3$ Hz). El singlete situado a 3.96 ppm se asignó al protón del hidroxilo terciario de la posición C4. Por otro lado, los singletes centrados a 3.83, 3.81 y 3.74 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4, C3 y C2, respectivamente.

En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 210.6 ppm se asignó al carbono carbonílico C-7 de la cetona. Las señales situadas a 169.9, 166.2 y 164.7 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-16, C-15 y C-1, respectivamente, de los ésteres de metilo. Las señales observadas a 146.1 y 123.4 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3 y C-2, respectivamente.²⁶⁰ La señal situada a 111.7 ppm se asignó al carbono acetálico C-17. Las señales observadas a 80.4 y 79.1

²⁶⁰ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 123.4 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal asignada al protón H-2 (6.45 ppm) y la señal situada a 123.4 ppm, y a la correlación observada en el experimento HMBC entre la señal asignada al protón H-2 y la señal situada a 146.1 ppm.

ppm se asignaron a los carbonos C-6 y C-5, respectivamente,²⁶¹ mientras que la señal situada a 76.3 ppm se asignó al carbono cuaternario C-4.²⁶² En el espectro de masas, el pico observado a m/z 459 corresponde al peso molecular de la cetona **110b** más una unidad de masa.

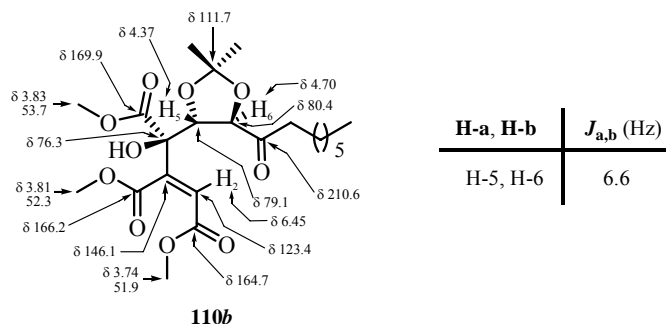


Figura 3.71. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para la cetona **110b**.

Al igual que en el caso de la cetona **110a**, la configuración relativa entre los centros C4 y C5 de la cetona **110b** no se pudo determinar, y se asignó mediante correlación química con intermedios cíclicos más avanzados de la síntesis.²⁶³ En cuanto a la conformación mayoritaria en torno al enlace C3-C4, ésta se asignó mediante experimentos nOe monodimensionales, en los que se observa nOe entre el protón olefínico H-2 y el protón H-5, pero no entre el protón H-2 y el protón H-6. En base a ello, se asignó una conformación *s-cis* en torno al enlace C3-C4 (Figura 3.72).

²⁶¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 79.1 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la señal observada a 80.4 ppm y la asignada al protón H-6.

²⁶² En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre dicha señal y las asignadas a los protones H-2 y H-5.

²⁶³ Ver: Capítulo 3, sección 3.3.

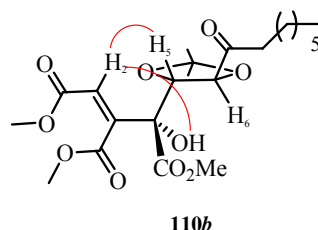


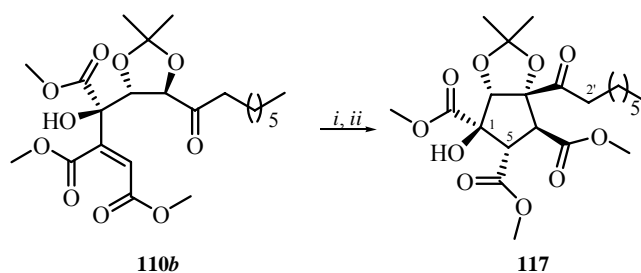
Figura 3.72. nOes significativos para la cetona **110b**.

El hecho experimental de no observar la formación de un hemiacetal cíclico de cinco miembros entre el hidroxilo terciario de la posición C4 y la cetona de la posición C7 presentes en las cetonas epímeras **110a** y **110b** confirma la estereoquímica relativa *trans* asignada entre los protones del ciclo de 1,3-dioxolano presente en los compuestos **64**, **65a**, **65b**, **76a** y **76b**. Así mismo, se observa una gran variación del valor de desplazamiento químico hacia campo bajo de las señales asignadas al protón H-6 en los espectros de ^1H -RMN de las cetonas **110a** (5.02 ppm) y **110b** (4.70 ppm) en comparación al valor de desplazamiento químico observado para la señal asignada al mismo protón H-6 en los espectros de ^1H -RMN de los silil derivados precursores **76a** (4.28 ppm) y **76b** (4.04 ppm), debido al mayor grado de oxidación que presenta la posición C-7 en las cetonas **110a** y **110b** en relación con el que presentan los silil derivados precursores **76a** y **76b**.

La cetona **110a**, que presenta la configuración adecuada en el carbono C4 como precursor de la posición C5 del triéster bicíclico **3**, se podría obtener mediante la inversión del hidroxilo terciario del centro estereogénico cuaternario C4 de la cetona epímera **110b**. Para ello llevamos a cabo una reacción de inversión tipo Mitsunobu²⁶⁴ de dicho hidroxilo (Esquema 3.61). El procedimiento

²⁶⁴ Para la reacción de Mitsunobu ver: a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 484-486; b) Hughes, D. L. *Org. Prep.*

experimental consistió en la adición de *n*-BuLi sobre una disolución de la cetona **110b** en THF a 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se adicionó Ph₂PCl. Tras 1 hora de agitación, se eliminó el disolvente a presión reducida, y sobre el residuo se adicionó una suspensión de DDQ y PhCO₂H en CH₂Cl₂.²⁶⁵ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, y tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo el ciclopentano **117** con un rendimiento del 34%.²⁶⁶



Clave: i) *n*-BuLi, Ph₂PCl, THF, 0 °C; ii) DDQ, PhCO₂H, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 3.61. Reacción de inversión de la configuración del hidroxilo terciario de la posición C4 de la cetona **110b**.

La asignación estructural del ciclopentano **117** se llevó a cabo en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, el singlete observado a 4.70 ppm se asignó al protón H-2. Los dobletes centrados a 3.87 ppm (*J* = 13.0 Hz) y a 3.77 ppm (*J* = 13.0 Hz) se asignaron a los protones H-5 y H-4, respectivamente. La disposición relativa *anti* entre ambos protones se dedujo del valor de la constante de acoplamiento que presentan ambos protones entre sí (*J* = 13.0 Hz). Los singletes situados a 3.79, 3.70 y 3.65 ppm se asignaron a los

Proceed. Int. **1996**, 28, 127-164; c) Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 234-236.

²⁶⁵ Para la inversión de hidroxilos terciarios empleando esta metodología ver: Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10538-10539.

²⁶⁶ En el espectro de ¹H-RMN del crudo de la reacción no se detectó ninguna señal asignable al epímero **110a** ni al producto de partida **110b**.

protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C1, C4 y C5, respectivamente, del anillo de ciclopentano. La señal observada a 3.76 ppm se asignó al protón del hidroxilo terciario de la posición C1. La señal observada a 2.60 ppm se asignó a los protones H-2', en posición α a la cetona. En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 210.7 ppm se asignó al carbono carbonílico C-1' de la cetona, mientras que las señales situadas a 171.4, 170.1 y 170.0 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo. La señal centrada a 116.4 ppm se asignó al carbono acetálico. Las señales observadas a 93.5, 92.0 y 82.9 ppm se asignaron a los carbonos C-3, C-2 y C-1, respectivamente,²⁶⁷ mientras que las señales observadas a 56.2 y 56.1 ppm se asignaron a los carbonos C-4 y C-5, respectivamente.²⁶⁸ Las señales observadas a 52.8, 52.3 y 52.2 ppm se asignaron a los carbonos de los metilos de los ésteres de las posiciones C1, C4 y C5. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 458 ppm se corresponde con el pico molecular del ciclopentano **117**, mientras que los picos observados a m/z 427 (M^+-31) y 331 (M^+-127) se asignaron a las pérdidas de MeO y $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$ (carbonos C1'-C8'), respectivamente.

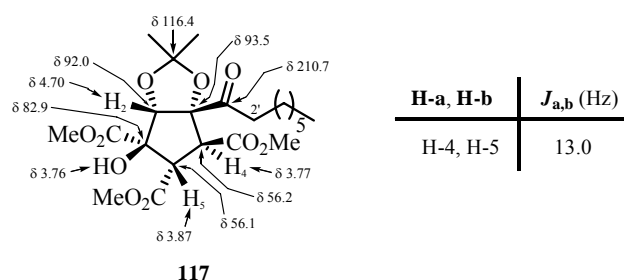


Figura 3.73. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el ciclopentano **117**.

²⁶⁷ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 92.0 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 92.0 ppm y la asignada al protón H-2, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal centrada a 82.9 ppm y las asignadas a los protones H-5 y H-2, así como entre la señal situada a 93.5 ppm y la asignada al protón H-2.

²⁶⁸ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 56.2 ppm y la asignada al protón H-4, y entre la señal centrada a 56.1 ppm y la asignada al protón H-5.

La configuración relativa entre los centros estereogénicos C4 y C5 se determinó mediante experimentos nOe (Figura 3.74). Así, se observa nOe entre el protón H-2 y el protón H-5, lo cual implica que ambos protones se encuentran en la cara α ²⁶⁹ del anillo de ciclopentano. Por otro lado, el valor de la constante de acoplamiento observada entre los protones H-4 y H-5 ($J = 13.0$ Hz) indica una disposición relativa *anti*, es decir, el protón H-4 se encuentra en la cara β . Del mismo modo, la existencia del ciclo 1,3-dioxolano en las posiciones C2-C3 implica necesariamente una fusión *cis* entre los dos anillos presentes en la molécula, por lo que la cadena alifática sobre la posición C3 y el protón H-2 se encuentran en la cara α del anillo de ciclopentano.

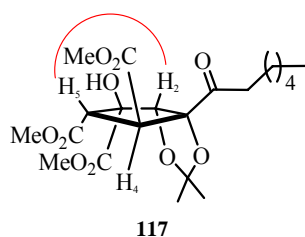
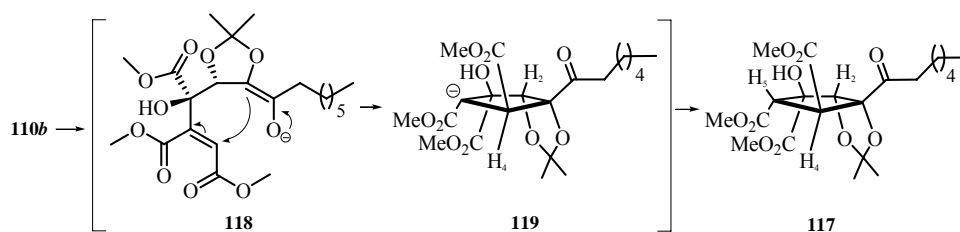


Figura 3.74. nOes significativos para el ciclopentano **117**.

La propuesta mecanística para la formación del ciclopentano **117** (Esquema 3.62) implica que se ha generado el enolato configuracionalmente inestable **118** correspondiente a la abstracción, por parte del *n*-BuLi, del protón H-6 de la cetona **110b**, lo cual explica la epimerización observada de la posición C3 del ciclopentano **117**. Dicho enolato produce un ataque tipo Michael sobre la posición C2 del doble enlace trisustituído, generando el anión **119**. La cara del doble enlace por la que se produce dicho ataque es la que deja el protón H-2 del mismo lado que el ciclo 1,3-dioxolano, conformación que debe presentar menor impedimento estérico. Esto explicaría la configuración observada en la posición

²⁶⁹ Denominamos cara α del anillo de ciclopentano a aquella en la que se encuentra el protón H-2, siendo la cara β la contraria.

C4 del ciclopentano **117**. La protonación del anión **119** sobre la posición C5 se produce por la cara menos impedida del anillo de ciclopentano (cara α), dando lugar al compuesto **117**.

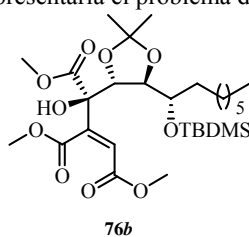


Esquema 3.62. Propuesta mecanística para la formación del ciclopentano **117**.

Debido a la acidez del protón H-6, en posición contigua al grupo carbonilo, la cetona **110b** no es el intermedio más adecuado para llevar a cabo esta reacción de inversión.²⁷⁰

*El grupo carbonilo presente en la posición C7 de la cetona **110a** es el precursor del carbono acetálico presente en la posición C1 del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragóxicos. Por otra parte, la preparación de la cetona **110b**, epímera en la posición C4 (Figura 3.75), nos permitirá llevar a cabo, como veremos posteriormente, la asignación de la*

²⁷⁰ El intermedio adecuado para llevar a cabo la inversión del hidroxilo terciario de la posición C4 sería el triéster **76b**, el cual no presentaría el problema de la acidez del protón H-6.



Esquema 3.63. Reacción de desprotección de los hidroxilos secundarios presentes en las posiciones C5 y C6 de la cetona **110a**.

La asignación estructural de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a** obtenidos en la reacción se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN del tetrahidrofurano **111a** obtenido como mayoritario, el singlete observado a 6.47 ppm se asignó al protón olefínico H-2. Los dobletes de dobletes centrados a 4.47 ppm ($J = 4.1, 8.6$ Hz) y 4.21 ppm ($J = 8.6, 10.7$ Hz) se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente. La disposición relativa *anti* entre los protones H-5 y H-6 se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento común observada entre las señales asignadas a dichos protones ($J = 8.6$ Hz). Los singletes situados a 3.81, 3.74 y 3.73 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C4 y C3, respectivamente, mientras que el singlete centrado a 3.32 ppm se asignó a los protones del metoxilo del acetal mixto en la posición C7. Los dobletes observados a 3.64 ppm ($J = 4.1$ Hz) y 2.42 ppm ($J = 10.7$ Hz) se asignaron a los protones de los hidroxilos secundarios de las posiciones C5 y C6, respectivamente. Los multipletes centrados a 1.99 y 1.83 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos H-8, mientras que el singlete ancho observado a 1.29 ppm, que integra para 10 protones, se asignó a los protones de las posiciones C9-C13 de la cadena alifática sobre la posición C7 del tetrahidrofurano **111a**.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 169.5, 167.6 y 165.6 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-16, C-1 y C-15, respectivamente, de los ésteres de metilo. Las señales observadas a 144.0 y 122.8 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3 y C-2, respectivamente, del doble enlace trisustituído,²⁷⁴ mientras que la señal situada a 105.6 ppm se asignó al carbono

²⁷⁴ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 122.8 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal asignada al protón olefínico H-2 y la señal

acetálico C-7.²⁷⁵ Las señales observadas a 85.0, 82.5 y 78.0 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6, respectivamente.²⁷⁶

En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 432 corresponde al peso molecular del tetrahidrofurano **111a**, mientras que los picos observados a m/z 401 ($M^+ - 31$) y 383 ($M^+ - 31 - 18$) se asignaron a las pérdidas de MeO y MeO-H₂O, respectivamente.

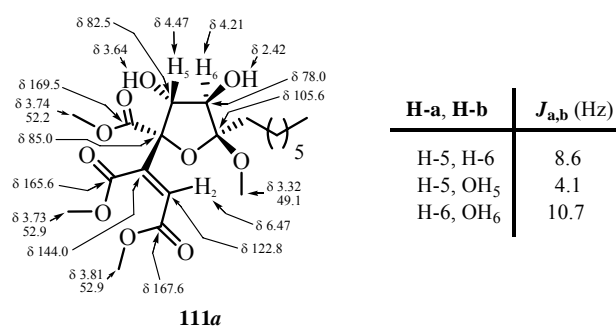


Figura 3.76. Relación de señales significativas de RMN de ¹H y ¹³C para el tetrahidrofurano **111a**.

La configuración relativa de los centros estereogénicos C4, C5, C6 y C7 del tetrahidrofurano **111a** se determinó mediante experimentos nOe monodimensionales (Figura 3.77). Así, se observa nOe entre el protón olefínico H-2, el protón H-5 y los protones del metoxilo del acetal en la posición C7, lo cual indica que el sustituyente 1,2-etilendimetoxicarbonil sobre la posición C4, el

situada a 122.8 ppm, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal asignada al protón H-2 y la situada a 144.0 ppm.

²⁷⁵ En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre las señales asignadas a los protones H-8 y la situada a 105.6 ppm.

²⁷⁶ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal asignada al protón H-5 y la observada a 82.5 ppm, y entre la señal asignada al protón H-6 y la observada a 78.0 ppm, así como a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 82.5 ppm y la asignada al protón H-6, y entre las señales centradas a 85.0 y 78.0 ppm y la asignada al protón H-5.

protón H-5 y el metoxilo del acetal de la posición C7 se encuentran en la cara α ²⁷⁷ del ciclo de tetrahidrofurano. Así mismo, se observa nOe entre el protón H-8 y el protón H-6, lo cual indica que la cadena alifática (carbonos C8-C14) de la posición C7 y el protón H-6 se encuentran en la cara β del anillo de tetrahidrofurano.

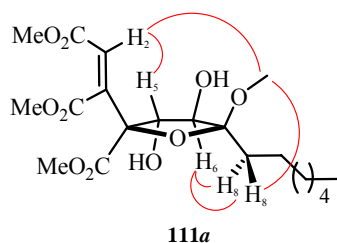
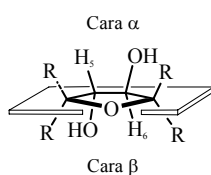


Figura 3.77. nOes significativos para el tetrahidrofurano **111a**.

En el espectro de ¹H-RMN del tetrahidrofurano minoritario **112a**, el singlete observado a 6.41 ppm se asignó al protón olefínico H-2. Los dobletes centrados a 4.43 ppm ($J = 11.7$ Hz) y 4.04 ppm ($J = 8.5$ Hz) se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente, los cuales no se acoplan entre sí.²⁷⁸ El doblete situado a 3.95 ppm ($J = 11.7$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo en posición C5, mientras que el doblete centrado a 3.26 ppm ($J = 8.5$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo de la posición C6. Los singletes observados a 3.86, 3.81 y 3.73 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4, respectivamente. El singlete observado a 3.43 ppm se asignó al protón del metoxilo del acetal de la posición C7. Los multipletes

²⁷⁷ Denominamos cara α del anillo de tetrahidrofurano a aquella en la que se encuentra el protón H-5, siendo la cara β la contraria.



²⁷⁸ El hecho de no observar acoplamiento entre los protones H-5 y H-6 sugiere que ambos se encuentran en disposición relativa *trans*, formando un ángulo aproximado de 90° entre sí.

situados a 1.96 y 1.70 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos H-8. En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 168.2 ppm se asignó a los carbonos carbonílicos C-1 y C-15, mientras que la señal situada a 164.5 ppm se asignó al carbono carbonílico C-16 de los ésteres de metilo. Las señales observadas a 148.3 y 122.5 ppm se asignaron a los carbonos olefinicos C-3 y C-2, respectivamente, del doble enlace trisustituído.²⁷⁹ La señal centrada a 114.9 ppm se asignó al carbono acetálico C-7,²⁸⁰ mientras que las señales observadas a 91.5, 86.2 y 78.9 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6, respectivamente.²⁸¹ En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 432 coincide con el peso molecular del tetrahidrofurano **112a**, mientras que los picos observados a m/z 333 (M^+-99) y 301 ($\text{M}^+-99-32$) se asignaron a las pérdidas del fragmento C_7H_{15} (carbonos C8-C14) y de $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{-MeOH}$, respectivamente.

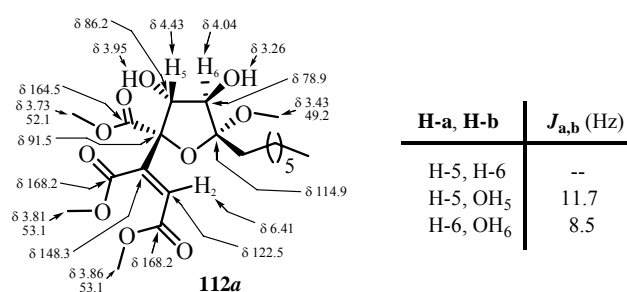


Figura 3.78. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el tetrahidrofurano **112a**.

²⁷⁹ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 148.3 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 148.3 ppm y la asignada al protón H-2, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal situada a 122.5 ppm y la asignada al protón H-2,

²⁸⁰ En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre dicha señal y la asignada a los protones H-8.

²⁸¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal observada a 86.2 ppm y la asignada al protón H-6, y entre las señales centradas a 91.5 y 78.9 ppm y la asignada al protón H-5.

La configuración relativa de los centros estereogénicos C4, C5, C6 y C7 presentes en el tetrahidrofurano **112a** se determinó mediante experimentos nOe monodimensionales (Figura 3.79). Así, se observa nOe entre el protón olefínico H-2, el protón H-5 y los protones H-9, lo cual implica que el sustituyente 1,2-etilendimetoxicarbonil sobre la posición C4, el protón H-5 y la cadena alifática sobre la posición C7 (carbonos C8-C14) se encuentran en la cara α ²⁸² del ciclo de tetrahidrofurano. Así mismo, se observa nOe entre el protón H-6 y los protones del metoxilo del acetal en la posición C7, lo cual implica que el metoxilo de la posición C7 y el protón H-6 se encuentran en la cara β del anillo de tetrahidrofurano.

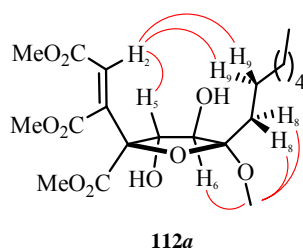


Figura 3.79. nOes significativos para el tetrahidrofurano **112a**.

La conformación mayoritaria propuesta del anillo de tetrahidrofurano presente en los compuestos **111a** y **112a** se asignó en base a los valores de las constantes de acoplamiento observadas en los espectros de ¹H-RMN de dichos compuestos entre las señales asignadas a los protones H-5 y H-6. Así, para el tetrahidrofurano **111a** se observa una constante $J_{5,6} = 8.6$ Hz, lo cual parece indicar, de acuerdo con la bibliografía,²⁸³ una conformación Tipo S (5T_6 , Figura

²⁸² Para la definición de cara α y β del anillo de tetrahidrofurano ver: Referencia 277.

²⁸³ Para el análisis conformacional de los anillos de tetrahidrofurano emplearemos la nomenclatura utilizada para la descripción conformacional de los anillos de furanosa (Tipo S y N), en base al concepto de pseudorotación. Ver: a) Sundaralingam, M.; Altona, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205-8212; b) Meldgaard, M.; Wengel, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*,

3.80), en la cual los protones H-5 y H-6 adoptan una disposición relativa *trans* diaxial, minimizándose así las interacciones estéricas entre el grupo CO₂Me de la posición C4 y el grupo más voluminoso presente en la posición C7 (la cadena alquílica). Por otro lado, para el tetrahidrofurano **112a** el valor de dicha constante es $J_{5,6} = 0$ Hz., lo cual implica una conformación Tipo N (⁶T₅, Figura 3.80), en la que los protones H-5 y H-6 forman un ángulo aproximado de 90°. Se minimizan así las interacciones estéricas entre el grupo 1,2-etilendimetoxicarbonil de la posición C4 y el grupo más voluminoso presente en la posición C7 (la cadena alquílica).

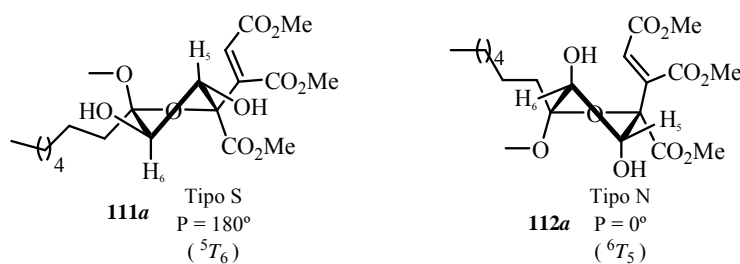


Figura 3.80. Conformación mayoritaria propuesta para los tetrahidrofuranos **111a** y **112a**.

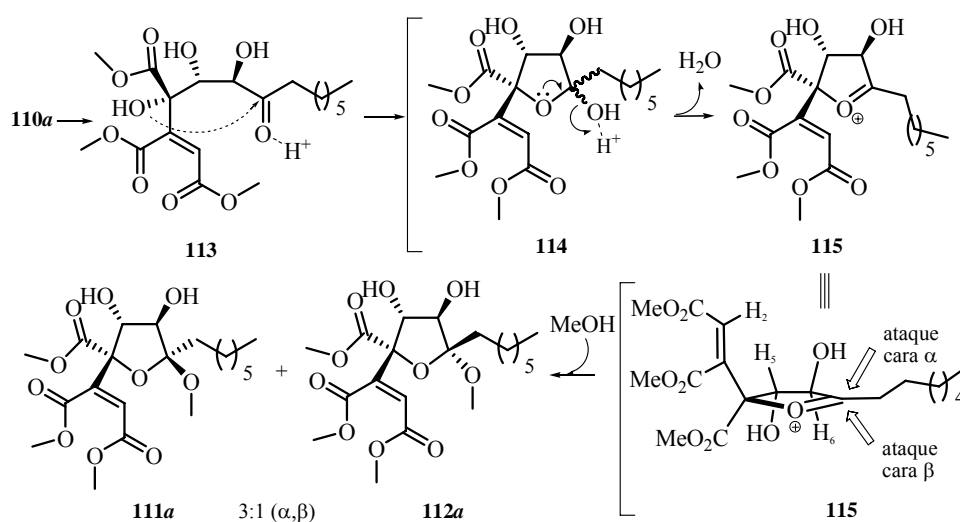
La propuesta mecanística para la formación de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a** implica la formación de un catión oxonio²⁸⁴ intermedio (Esquema 3.64). La desprotección de los hidroxilos de las posiciones C5 y C6 de la cetona **110a** genera el triol **113** el cual, en el medio ácido de la reacción, da lugar al hemiacetal **114** mediante la ciclación intramolecular del hidroxilo terciario de la posición C4 con la cetona de la posición C7. El medio ácido empleado en la reacción hace que el hemiacetal **114**, mediante la pérdida de H₂O, genere el catión oxonio intermedio **115**. El posterior ataque de MeOH por la cara α ²⁸⁵ del catión oxonio

2000, 3539-3554; c) Bryld, T.; Sørensen, M. H.; Nielsen, P.; Koch, T.; Nielsen, C.; Wengel, J. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1*, **2002**, 1655-1662.

²⁸⁴ Ver: Referencia 74.

²⁸⁵ Para la definición de cara α y β del anillo de tetrahidrofurano ver: Referencia 277.

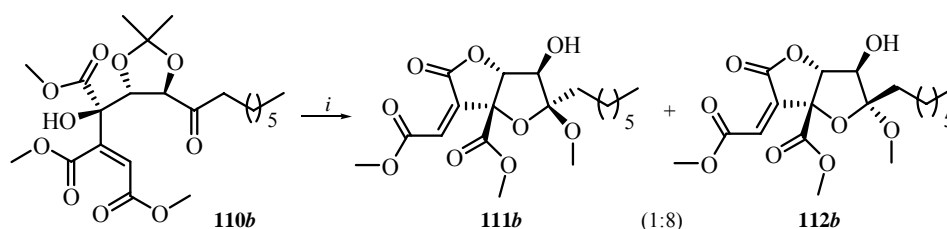
115 genera el compuesto **111a**, en el que la configuración relativa entre los grupos más voluminosos presentes en las posiciones C4 (1,2-etilendimetoxicarbonil) y C7 (cadena alquílica) es *trans*, minimizándose así las interacciones estéricas. Por el contrario, el ataque de MeOH por la cara β del catión oxonio **115** genera el compuesto **112a**, en el que la configuración relativa entre los grupos más voluminosos presentes en las posiciones C4 (1,2-etilendimetoxicarbonil) y C7 (cadena alquílica) es *cis*, siendo mayores las tensiones estéricas. Las diferentes interacciones estéricas mencionadas presentes en los compuestos **111a** y **112a** explican la preferencia del MeOH por el ataque por la cara α del catión oxonio **115**, siendo esta la causa propuesta para explicar la estereoselectividad observada en la reacción. Además, el resultado estereoquímico obtenido es el esperable teniendo en cuenta el efecto anomérico.²⁸⁶



Esquema 3.64. Propuesta mecanística para la formación de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a**.

²⁸⁶ El efecto anomérico es la preferencia por la disposición axial que muestran los sustituyentes electronegativos situados en posición α al heteroátomo anular de un compuesto heterocíclico (posición anomérica). Ver: *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*; URL: <http://www.iupac.org/publications/compendium>. Última actualización: 29/11/2007.

A continuación llevamos a cabo la desprotección de los hidroxilos protegidos como dimetil acetal presentes en las posiciones C5 y C6 de la cetona **110b** (Esquema 3.65). El procedimiento experimental consistió en la adición de una cantidad catalítica de *p*-TsOH²⁸⁷ sobre una disolución de la cetona **110b** en MeOH.²⁸⁸ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo, se adicionó NaHCO₃, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de aislar y purificar los productos mediante cromatografía en columna, se obtuvieron los biciclos **111b** y **112b** en proporción 1:8, respectivamente, con un rendimiento global de 78%, ambos como un aceite incoloro.



Clave: *i*) *p*-TsOH, MeOH, t.a.

Esquema 3.65. Reacción de desprotección de los hidroxilos de las posiciones C5 y C6 de la cetona **110b**.

La asignación estructural de ambos compuestos se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN del bicyclo mayoritario **112b**, el singlete observado a 6.77 ppm se asignó al protón olefinico H-2 del doble enlace trisustituído. El singlete situado a 5.03 ppm se asignó al protón H-5, mientras que el doblete centrado a 4.23 ppm ($J = 7.8$ Hz) se asignó al protón H-6.²⁸⁹ El doblete situado a 2.19 ppm ($J = 7.8$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo

²⁸⁷ Ver: Referencia 272.

²⁸⁸ Ver: Referencia 273.

²⁸⁹ No se observa acoplamiento entre los protones H-5 y H-6.

de la posición C6. Los singletes situados a 3.88 y 3.86 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C4, respectivamente, mientras que el singlete centrado a 3.11 ppm se asignó a los protones del metoxilo del acetal de la posición C7. Los multipletes observados a 1.88 y 1.78 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos H-8. En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 165.0 y 164.9 se asignaron a los carbonos carbonílicos C-1 y C-16, respectivamente, de los ésteres de metilo, mientras que la señal situada a 168.0 ppm se asignó al carbono carbonílico C-15.²⁹⁰ Las señales observadas a 132.8 y 131.9 ppm se asignaron a los carbonos olefínicos C-3 y C-2, respectivamente,²⁹¹ mientras que la señal situada a 114.8 ppm se asignó al carbono acetálico C-7.²⁹² Por otro lado, las señales observadas a 87.8, 85.0 y 77.5 ppm se asignaron a los carbonos C-5, C-4 y C-6, respectivamente.²⁹³

En el espectro de masas, el pico observado a m/z 400 coincide con el peso molecular del biciclo **112b**, mientras que los picos observados a m/z 369 ($\text{M}^+ - 31$) y 351 ($\text{M}^+ - 31 - 18$) se asignaron a las pérdidas de MeO y MeO-H₂O, respectivamente.

²⁹⁰ En base a que en el experimento HMBC no se observa ningún pico de cruce entre dicha señal y las asignadas a los protones de metoxilo de éster.

²⁹¹ En base a la señal observada en el experimento DEPT a 131.9 ppm, al pico de cruce observado en el experimento HSQC entre la señal situada a 131.9 ppm y la asignada al protón H-2, y al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre la señal centrada a 132.8 ppm y la asignada al protón H-2.

²⁹² En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre dicha señal y las asignada a los protones H-8.

²⁹³ En base a las señales observadas en el experimento DEPT a 87.8 y 77.5 ppm, a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 87.8 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la centrada a 77.5 ppm y la asignada al protón H-6, y a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre las señales situadas a 85.0 y 77.5 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la situada a 87.8 ppm y la asignada al protón H-6.

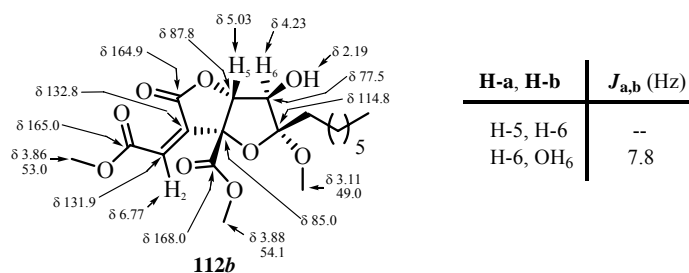


Figura 3.81. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el bicyclo **112b**.

La asignación de una configuración relativa *cis* entre los centros estereogénicos C4 y C5 presentes en el bicyclo **112b** se basa en el hecho experimental de la formación del anillo de lactona entre las posiciones C4 y C5 observado en el compuesto bicyclico **112b**. Este hecho implica necesariamente una fusión *cis* entre los dos anillos presentes en la molécula, lo cual indica que el protón H-5 y el éster de metilo de la posición C4 del bicyclo **112b** se encuentran en la cara α ²⁹⁴ del anillo de tetrahydrofurano.²⁹⁵ Además, la configuración relativa del centro estereogénico C7 del bicyclo **112b** se determinó mediante experimentos nOe monodimensionales (Figura 3.82). Así, se observa nOe entre el protón olefínico H-2 y los protones del metoxilo del acetal en la posición C7, lo cual implica que el metoxilo de la posición C7 y el protón H-6²⁹⁶ se encuentran en la cara β del anillo de tetrahydrofurano.

²⁹⁴ Para la definición de cara α y β de los anillos de tetrahydrofurano ver: Referencia 277.

²⁹⁵ Dicha lactonización no se observa en los tetrahydrofuranos **111a** y **112a**, los cuales presentan una disposición *anti* entre el hidroxilo de la posición C5 y el éster de metilo de la posición C4.

²⁹⁶ La disposición relativa *trans* entre los protones H-5 y H-6 se asignó en base a la constante de acoplamiento común que presentan ambos protones entre sí ($J = 0$ Hz).

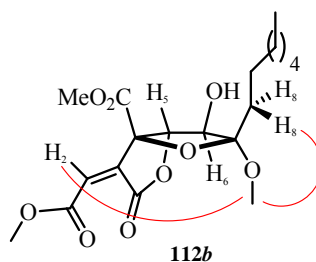
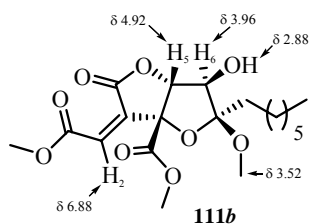


Figura 3.82. nOes significativos para el bicyclo **112b**.

En cuanto al bicyclo minoritario **112b**, en el espectro de ^1H -RMN el singlete observado a 6.88 ppm se asignó al protón olefínico H-2 del doble enlace trisustituído. El doblete situado a 4.92 ppm ($J = 4.3$ Hz) y el doblete de dobletes centrado a 3.96 ppm ($J = 4.3, 9.2$ Hz) se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente. La disposición relativa *anti* entre ambos se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento vecinal que presentan dichos protones entre sí ($J = 4.3$ Hz). Los singletes observados a 3.81 y 3.77 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C2 y C4, mientras que el singlete situado a 3.52 ppm se asignó a los protones del metoxilo del acetal en la posición C7. El doblete situado a 2.88 ppm ($J = 9.2$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo de la posición C6, mientras que las señales observadas a 1.89 y 1.62 ppm se asignaron a los protones diastereotópicos H-9. En el espectro de masas, el pico observado a m/z 400 coincide con el peso molecular del bicyclo **112b**, mientras que los picos a m/z 369 ($M^+ - 31$) y 351 ($M^+ - 31 - 18$) se asignaron a las pérdidas de MeO y MeO-H₂O, respectivamente.



H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-5, H-6	4.3
H-6, OH ₆	9.2

Figura 3.83. Relación de señales significativas de RMN de ^1H para el biciclo **111b**.

Al igual que en el biciclo **112b**, la asignación de una configuración relativa *cis* entre los centros estereogénicos C4 y C5 del biciclo **111b** se basa en el hecho experimental de que la formación del anillo de lactona entre las posiciones C4 y C5 implica necesariamente una fusión *cis* entre los dos anillos presentes en la molécula, lo cual dispone el protón H-5 y el éster de metilo de la posición C4 en la cara α ²⁹⁷ del anillo de tetrahidrofurano. La configuración relativa del centro estereogénico C7 del biciclo **111b** se asignó mediante experimentos nOe monodimensionales (Figura 3.84). Así, se observa nOe entre el protón H-6 y los protones H-8 de la cadena alifática, lo cual implica que la cadena alifática sobre la posición C7 y el protón H-6 se encuentran en la cara β del anillo de tetrahidrofurano.

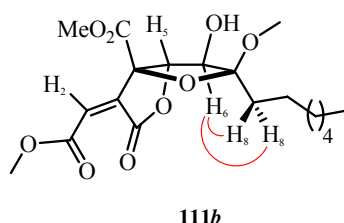


Figura 3.84. nOes significativos para el biciclo **111b**.

Al igual que en el caso de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a**, la conformación mayoritaria del anillo de tetrahidrofurano²⁹⁸ presente en los biciclos **111b** y **112b** se asignó en base a los valores de las constantes de acoplamiento observadas en los espectros de ^1H -RMN de dichos compuestos entre las señales asignadas a los protones H-5 y H-6. Así, para el biciclo **111b** se observa una constante $J_{5,6} = 4.3$ Hz lo cual indica, al igual que en el caso del tetrahidrofurano **111a**, una conformación Tipo S (5T_6 , Figura 3.85), en la cual los protones H-5 y

²⁹⁷ Para la definición de cara α y β del anillo de tetrahidrofurano ver: Referencia 277.

²⁹⁸ Para la nomenclatura empleada en el análisis conformacional de los anillos de tetrahidrofurano ver: Referencia 283.

H-6 adoptan una disposición relativa *trans* diaxial, minimizando así las interacciones estéricas entre el grupo CO₂Me de la posición C4 y el grupo MeO presente en la posición C7.

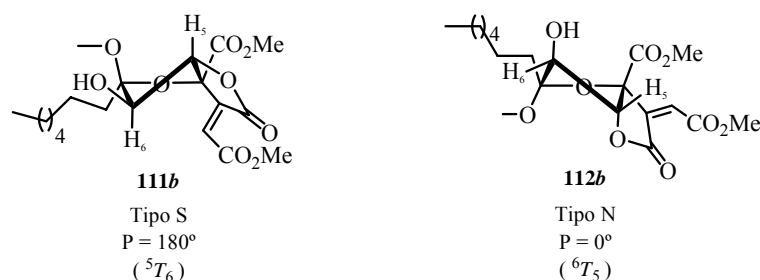


Figura 3.85. Conformación mayoritaria propuesta para los biciclos **111b** y **112b**.

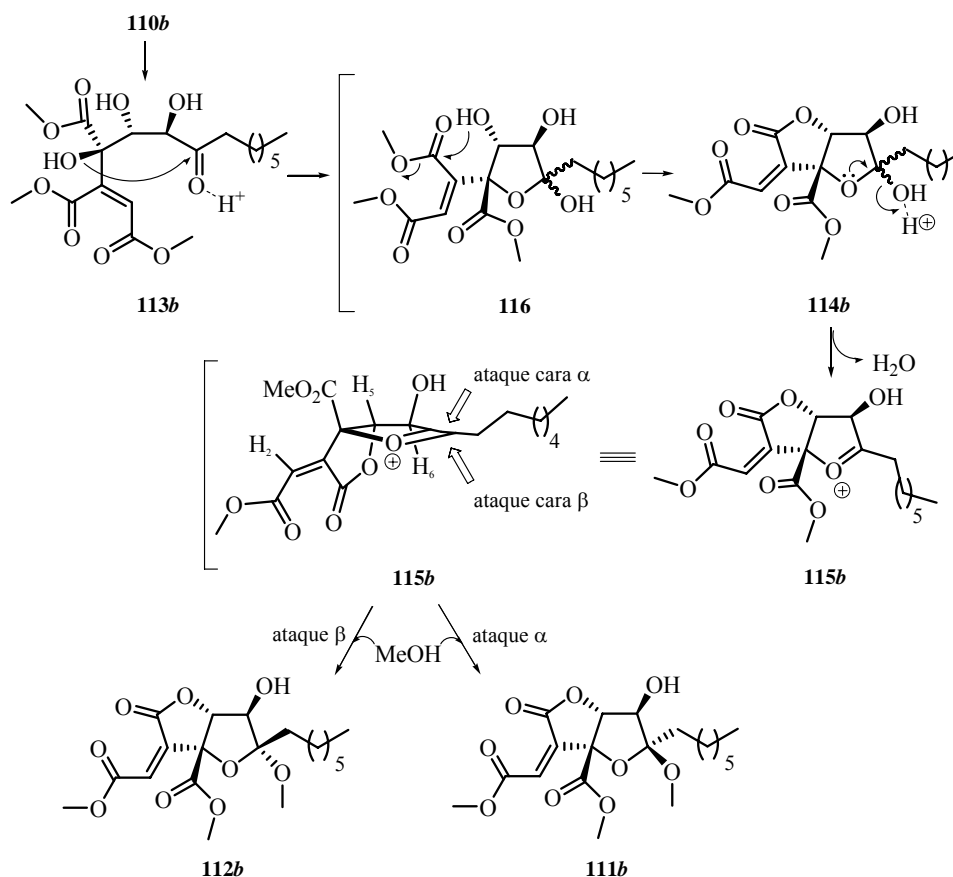
Por otro lado, para el bicyclo **112b** el valor de dicha constante es $J_{5,6} = 0$ Hz., lo cual indica una conformación Tipo N (⁶T₅, Figura 3.85), en la que los protones H-5 y H-6 forman un ángulo aproximado de 90°. Se minimizan así las interacciones estéricas entre el grupo CO₂Me de la posición C4 y el grupo más voluminoso presente en la posición C7 (la cadena alquílica).

De manera análoga al caso de la cetona **110a**, la propuesta mecanística para la formación de los biciclos **111b** y **112b** a partir de la cetona **110b** transcurre a través del catión oxonio²⁹⁹ intermedio **115b** (Esquema 3.66). La lactonización del hidroxilo de la posición C5 con el éster de metilo de la posición C4 del hemiacetal **116** genera el bicyclo **114b**. La posterior pérdida de una molécula de agua genera el catión oxonio intermedio **115b**. El ataque de MeOH por la cara α ³⁰⁰ de dicho catión oxonio **115b** genera el bicyclo **112b**, en el que la configuración relativa entre los grupos más voluminosos presentes en las posiciones C4 (anillo de lactona) y C7 (cadena alquílica) es *trans*, minimizándose

²⁹⁹ Ver: Referencia 74.

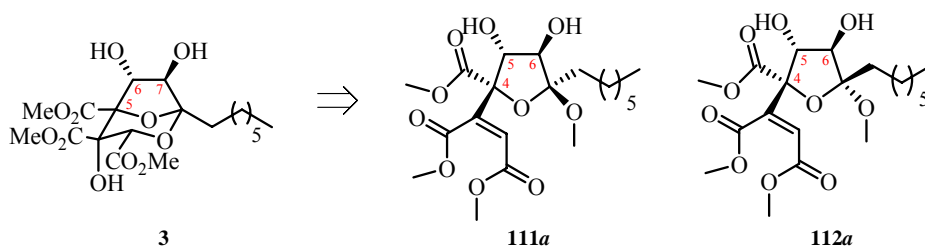
³⁰⁰ Para la definición de cara α y β del anillo de tetrahydrofurano ver: Referencia 277.

así las interacciones estéricas. Por el contrario, el ataque de MeOH por la cara β del catión oxonio **115b** genera el bicyclo **111b**, en el que la configuración relativa entre los grupos más voluminosos presentes en las posiciones C4 (anillo de lactona) y C7 (cadena alquímica) es *cis*, siendo mayores las tensiones estéricas. Las interacciones estéricas mencionadas presentes en los compuestos **111b** y **112b** explican la preferencia del MeOH por el ataque α sobre el catión oxonio **115b**, siendo esta la causa de la elevada estereoselectividad observada en la reacción.



Esquema 3.66. Propuesta mecanística para la formación de los bicyclos **111b** y **112b**.

La determinación de la configuración relativa de los centros estereogénicos C4, C5 y C6 presentes en los compuestos **111a**, **112a**, **111b** y **112b** nos permitió asignar las configuraciones relativas entre los centros C3, C4 y C5 de los compuestos **65a** y **65b**,³⁰¹ así como entre los centros C4, C5 y C6 de los compuestos **76a**, **76b**, **110a** y **110b**.³⁰² Así, la configuración relativa entre los centros C4, C5 y C6 en los compuestos **76a** y **110a** es **4S**, **5R** y **6R**, respectivamente (**3S**, **4R** y **5R** para **65a**), mientras que en los compuestos **76b** y **110b** es **4R**, **5R** y **6R**, respectivamente (**3R**, **4R** y **5R** para **65b**). Teniendo en cuenta que la configuración relativa entre los centros C5, C6 y C7 presentes en el compuesto final (**3**) es la misma que la observada entre las posiciones precursoras C4, C5 y C6 en los compuestos **111a** y **112a** (Esquema 3.67), en adelante se emplearán dichos compuestos como precursores del triéster bicíclico **3**.



Esquema 3.67. Precursores de las posiciones C4, C5 y C6 del éster bicíclico **3**.

Los tetrahidrofuranos **111a** y **112a** son los precursores del anillo B presente en el triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragócicos. Además, poseen la configuración relativa adecuada entre los centros C4, C5 y C6, precursores de los centros C5, C6 y C7, respectivamente, del triéster bicíclico **3**. Dicha configuración se asignó mediante la comparación de los datos espectroscópicos de los mencionados compuestos con los

³⁰¹ Para la preparación de los compuestos **65a** y **65b** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.1.5.

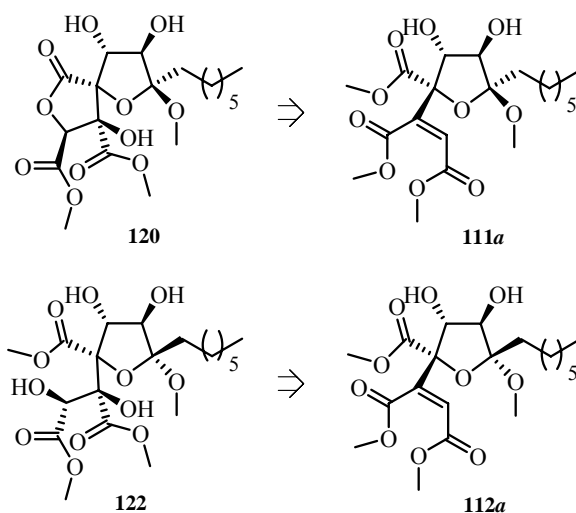
³⁰² Para la preparación de los compuestos **76a** y **76b** ver: Capítulo 3, sección 3.1.1.3; Para la preparación de los compuestos **110a** y **110b** ver: Capítulo 3, sección 3.2.

tetrahidrofuranos **111b** y **112b**, epímeros de los primeros en la posición C4. Asimismo, el doble enlace presente entre las posiciones C2-C3 de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a** nos permitirá introducir, como veremos, los hidroxilos presentes en las posiciones C2 y C3 del triéster bicíclico **3**.

3.4. PREPARACIÓN DEL COMPUESTO ESPIRÁNICO **120** Y DEL TETROL **122**

122

El compuesto espiránico **120** y el tetrol **122** se prepararon a partir de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a**, respectivamente, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.68). Para ello llevamos a cabo una reacción de dihidroxilación del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 de dichos compuestos con dos sistemas diferentes: OsO₄/NMO y RuCl₃/NaIO₄.



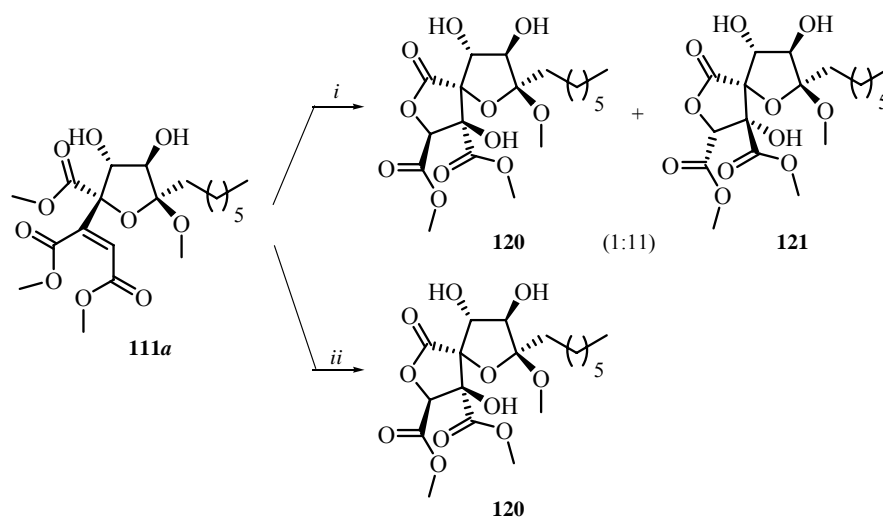
Esquema 3.68. Esquema retrosintético del compuesto espiránico **120** y del tetrol **122**.

El procedimiento experimental empleado en la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **111a** con el sistema OsO₄/NMO³⁰³ consistió en la adición de una cantidad catalítica de OsO₄ sobre una disolución del tetrahidrofurano **111a** y NMO en una mezcla acetona/H₂O en proporción 5:1. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días, y tras aislamiento y purificación del producto, se obtuvo una mezcla no separable mediante cromatografía en columna de los compuestos espiránicos **120** y **121** en proporción 1:11, respectivamente, con un rendimiento de 17%³⁰⁴ (Esquema 3.69). Por su parte, el procedimiento experimental empleado en la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **111a** con el sistema RuCl₃/NaIO₄³⁰⁵ consistió en la adición de una disolución de RuCl₃·3H₂O y NaIO₄ en H₂O sobre una disolución del tetrahidrofurano **111a** en una mezcla AcOEt/MeCN en proporción 1:1 a 0 °C. Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 5 minutos, y tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna se obtuvo, como único producto, el diastereoisómero **120** con un rendimiento de 32% como un aceite incoloro (Esquema 3.69).

³⁰³ Para dihidroxilaciones de compuestos insaturados con el sistema OsO₄/NMO ver: Referencias 39-41.

³⁰⁴ El bajo rendimiento observado en la reacción se debe, posiblemente, a la baja reactividad del doble enlace entre las posiciones C2 y C3 del tetrahidrofurano **111a** frente a reactivos electrófilos, ya que posee como sustituyentes dos grupos electrón-atrayentes (CO₂Me).

³⁰⁵ Para dihidroxilaciones de alquenos con RuCl₃/NaIO₄ ver: a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312-2313; b) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57; c) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353-3356.



Clave: *i*) OsO₄, NMO, acetona/H₂O (5:1), t.a., 6 días; *ii*) RuCl₃·3H₂O, NaIO₄, AcOEt/MeCN (1:1), 0 °C, 5 minutos.

Esquema 3.69. Reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **111a**.

La asignación estructural de los compuestos espiránicos **120** y **121** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN del diastereoisómero **120**, el singlete observado a 4.98 ppm se asignó al protón H-2. Los dobletes de dobletes centrados a 4.65 ppm ($J = 3.0, 7.9$ Hz) y 4.19 ppm ($J = 7.9, 10.5$ Hz) se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente,³⁰⁶ mientras que los dobletes situados a 4.77 ppm ($J = 3.0$ Hz) y 2.36 ppm ($J = 10.5$ Hz) se asignaron a los protones de los hidroxilos sobre las posiciones C5 y C6, respectivamente. Los singletes observados a 3.91 y 3.86 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C3 y C2, respectivamente, mientras que el singlete situado a 3.19 ppm se asignó a los protones del metoxilo del acetal en la posición C7.

En el espectro de ¹³C-RMN, las señales observadas a 169.9 y 169.4 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-16 y C-1, respectivamente, de los

³⁰⁶ La disposición relativa *trans* entre ambos protones se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento común que presentan ambos protones entre sí ($J = 7.9$ Hz).

ésteres de metilo, mientras que la señal situada a 166.5 ppm se asignó al carbono carbonílico C-15. La señal centrada a 105.7 ppm se asignó al carbono acetálico C-7,³⁰⁷ mientras que las señales observadas a 78.5, 78.8 y 75.8 ppm se asignaron a los carbonos C-2, C-6 y C-5, respectivamente.³⁰⁸ Las señales situadas a 67.1 y 85.8 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente.³⁰⁹ En cuanto al espectro de masas, los picos observados a m/z 335 (M^+ -99) y 275 (M^+ -99-60) se asignaron a las pérdidas de C_7H_{15} (carbonos C8-C14) y $C_7H_{15}-CO_2Me$, respectivamente.

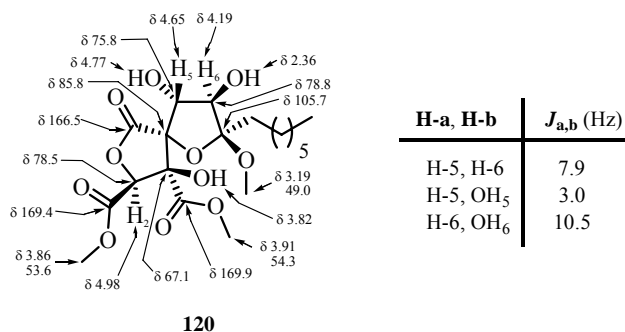


Figura 3.86. Relación de señales significativas de RMN de 1H y ^{13}C para el compuesto espiránico **120**.

La configuración relativa de los centros estereogénicos C2 y C3 del compuesto espiránico **120**, generados en la reacción de dihidroxilación, con respecto al centro preexistente C4 se determinó mediante experimentos nOe monodimensionales (Figura 3.87). Se observa nOe entre los protones del metoxilo del éster de la posición C3 y los protones del metoxilo del acetal de la posición

³⁰⁷ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre dicha señal y las asignadas a los protones H-6 y H-8.

³⁰⁸ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 78.5 ppm y la asignada al protón H-2, entre la señal situada a 78.8 ppm y la asignada al protón H-6 y entre la señal centrada a 75.8 ppm y la asignada al protón H-5.

³⁰⁹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 67.1 ppm y la asignada al protón H-2, y entre la señal situada a 85.8 ppm y la asignada al protón H-5.

C7, pero no se observa nOe entre el protón H-2 y el protón H-5, lo cual parece indicar que el protón H-2 se encuentra en la cara α ³¹⁰ del ciclo de butirolactona. Asimismo, teniendo en cuenta 1) la estereoespecificidad *cis* de la reacción de dihidroxilación con OsO₄³¹¹ y que la configuración del doble enlace en el producto de partida **111a** es *Z*, y 2) el hecho experimental de observar nOe entre los protones del metoxilo del éster de la posición C3 y los protones del metoxilo del acetal de la posición C7, se concluye que la configuración de la posición C3 es la que dispone el hidroxilo de dicha posición en la cara β del ciclo de butirolactona.

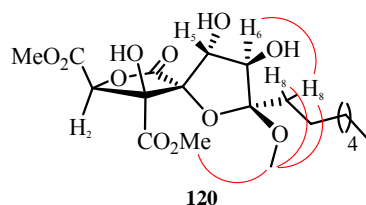
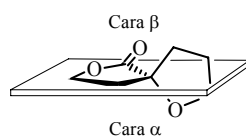


Figura 3.87. nOes significativos para el compuesto espiránico **120**.

De modo similar que para el caso del compuesto **111a**, se asignó una conformación mayoritaria Tipo S (⁵T₆, Figura 3.88) para el anillo de tetrahydrofurano³¹² presente en el compuesto espiránico **120**, en base al valor de la constante de acoplamiento común observada en el espectro de ¹H-RMN de dicho compuesto para las señales asignadas a los protones H-5 y H-6 ($J_{5,6} = 7.9$ Hz.), lo

³¹⁰ Denominamos cara α del anillo de butirolactona a aquella en la que se encuentra el átomo de oxígeno presente en la posición C4, perteneciente al anillo de tetrahydrofurano, siendo la cara β la contraria.



³¹¹ Ver: Referencias 39-41.

³¹² Para la nomenclatura empleada en el análisis conformacional de los anillos de tetrahydrofurano ver: Referencia 277.

cual implica que los protones H-5 y H-6 adoptan una disposición *trans* diaxial. Se minimizan así las interacciones estéricas entre el anillo de butirolactona de la posición espiránica y el grupo más voluminoso presente en la posición C7 (la cadena alquílica).

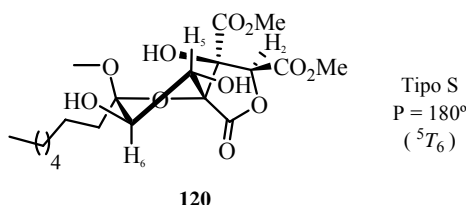
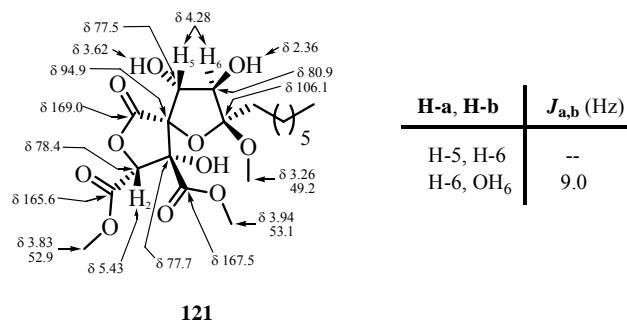


Figura 3.88. Conformación mayoritaria propuesta para el anillo de tetrahidrofurano presente en el compuesto espiránico **120**.

En el espectro de ¹H-RMN del diastereoisómero **121**, el singlete observado a 5.43 ppm se asignó al protón H-2. El multiplete centrado a 4.28 ppm se asignó a los protones H-5 y H-6. Los singletes observados a 3.94 y 3.83 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C3 y C2, respectivamente, mientras que el singlete observado a 3.26 ppm se asignó a los protones del metoxilo del acetal de la posición C7. Por otro lado, el singlete ancho observado a 3.62 ppm y el doblete situado a 2.36 ppm ($J = 9.0$ Hz) se asignaron a los protones de los hidroxilos de las posiciones C5 y C6, respectivamente. El multiplete centrado a 1.89 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-8.

En el espectro de ¹³C-RMN, la señal observada a 169.0 ppm se asignó al carbono carbonílico C-15, mientras que las señales centradas a 167.5 y 165.6 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos C-16 y C-1, respectivamente, de los ésteres de metilo. La señal observada a 106.1 ppm se asignó al carbono acetálico C-7. Las señales situadas a 78.4 y 77.7 ppm se asignaron a los carbonos C-2 y C-3, respectivamente, mientras que las señales observadas a 94.9, 80.9 y 77.5 ppm se asignaron a los carbonos C-4, C-5 y C-6, respectivamente. En el espectro de

masas, el pico observado a m/z 335 ($M^+ - 99$) se asignó a la pérdida de C_7H_{15} (carbonos C8-C14).



121

Figura 3.89. Relación de señales significativas de RMN de 1H y ^{13}C para el compuesto espiránico **121**.

Al igual que en el compuesto espiránico **120**, la configuración relativa de los centros estereogénicos C2 y C3 del compuesto espiránico **121**, generados en la reacción de dihidroxilación, con respecto al centro preexistente C4 se determinó mediante experimentos nOe monodimensionales (Figura 3.90). Así, se observa nOe entre el protón H-2 y el protón H-5, lo cual implica que el protón H-2 se encuentra en la cara β ³¹³ del ciclo de butirolactona. Asimismo, teniendo en cuenta que la reacción de dihidroxilación con OsO_4 es estereoespecífica *cis*³¹⁴ y que la configuración del doble enlace presente en el producto de partida **111a** es *Z*, la configuración de la posición C3 del compuesto espiránico **121** es la que dispone el hidroxilo en dicha posición en la cara α del ciclo de butirolactona.

³¹³ Para la definición de cara α y β del anillo de butirolactona ver: Referencia 310.

³¹⁴ Ver: Referencias 39-41.

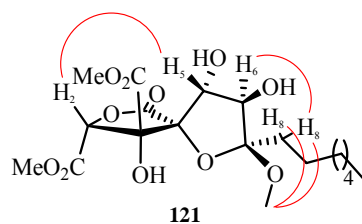


Figura 3.90. nOes significativos para el compuesto espiránico **121**.

En base al valor de la constante de acoplamiento observada en el espectro de ^1H -RMN del compuesto espiránico **121** entre las señales asignadas a los protones H-5 y H-6 ($J_{5,6} = 0$ Hz.), lo cual implica que los protones H-5 y H-6 forman un ángulo aproximado de 90° , al igual que ocurría en el caso del compuesto **112a**,³¹⁵ asignamos una conformación mayoritaria Tipo N (6T_5 , Figura 3.91) para el anillo de tetrahidrofurano³¹⁶ presente en el compuesto espiránico **121**. Se minimizan así las interacciones estéricas entre el anillo de lactona de la posición C4 y el grupo más voluminoso presente en la posición C7 (la cadena alquílica).

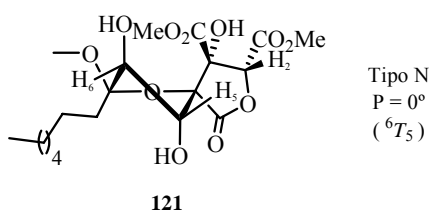


Figura 3.91. Conformación mayoritaria propuesta para el compuesto espiránico **121**.

La alta estereoselectividad facial observada en la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **111a** con el sistema OsO_4/NMO se explica mediante el ataque, dirigido por el hidroxilo homoalílico de la posición C5, de dicho reactivo por la cara α del doble enlace entre las posiciones C2-C3 del

³¹⁵ Ver: Referencia 278.

³¹⁶ Para la nomenclatura empleada en el análisis conformacional de los anillos de tetrahidrofurano ver: Referencia 277.

tetrahidrofurano **111a** (Figura 3.92).³¹⁷ Si bien está activada por el átomo de oxígeno en posición alílica, es la más congestionada estéricamente (el protón H-5 impide el acercamiento de los reactivos). Esto, unido a la baja reactividad de la olefina frente a reactivos electrófilos,³¹⁸ como es el caso del OsO₄, hace que el rendimiento obtenido en la reacción sea bajo. Por el contrario, la gran reactividad del RuO₄ hace que la discriminación entre ambas caras de la olefina por razones estéricas sea total, por lo que el ataque se da exclusivamente por la cara β del alqueno siendo la estereoselectividad facial contraria a la observada con OsO₄, ya que la cara α está más congestionada estéricamente que la cara β.

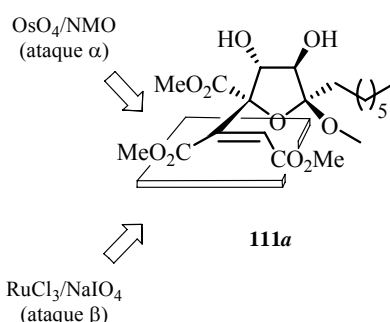


Figura 3.92. Estereoselectividad facial observada en la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **111a** con los sistemas OsO₄/NMO y RuCl₃/NaIO₄.

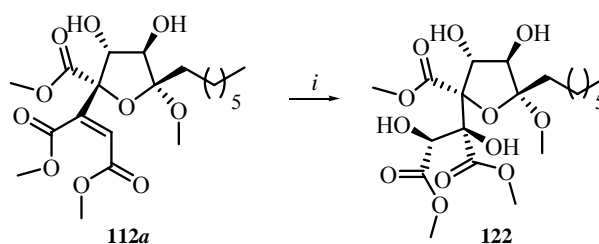
*Por tanto, el empleo del sistema RuCl₃/NaIO₄ en la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **111a** nos permite introducir, de manera completamente estereoselectiva, los hidroxilos de las futuras posiciones C3 y C4 del triéster bicíclico **3** con la disposición estereoquímica correcta.*

A continuación llevamos a cabo la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **112a**, epímero del tetrahidrofurano **111a** en la posición C7, con

³¹⁷ Ver: Referencias 39-41.

³¹⁸ La olefina es deficiente en electrones, ya que posee dos sustituyentes atractores de electrones (CO₂Me).

el sistema $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$.³¹⁹ El procedimiento experimental empleado consistió en la adición de una disolución de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y NaIO_4 en H_2O sobre una disolución del tetrahidrofurano **112a** en una mezcla AcOEt/MeCN en proporción 1:1 a 0 °C. Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 5 minutos se obtuvo como único producto, tras aislamiento y purificación, el tetrol **122** con un rendimiento de 74% como un aceite incoloro (Esquema 3.70).



Clave: *i*) $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 , AcOEt/MeCN (1:1), 0 °C

Esquema 3.70. Reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **112a** con el sistema $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$.

La asignación estructural del tetrol **122** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN, el doblete observado a 5.25 ppm ($J = 6.7$ Hz) se asignó al protón H-2. Los dobletes centrados a 5.06 ppm ($J = 10.1$ Hz) y 3.92 ppm ($J = 10.7$ Hz) se asignaron a los protones H-5 y H-6, respectivamente.³²⁰ Por otro lado, los dobletes situados a 4.18 ppm ($J = 10.7$ Hz) y 3.25 ppm ($J = 10.1$ Hz) se asignaron a los protones de los hidroxilos de las posiciones C6 y C5, respectivamente, mientras que el doblete centrado a 3.59 ppm ($J = 6.7$ Hz) se asignó al protón del hidroxilo de la posición C2. El singlete situado a 4.51 ppm se asignó al protón del hidroxilo de la posición C3. Los singletes observados a 3.85, 3.83 y 3.75 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C3, C4 y C2, respectivamente, mientras

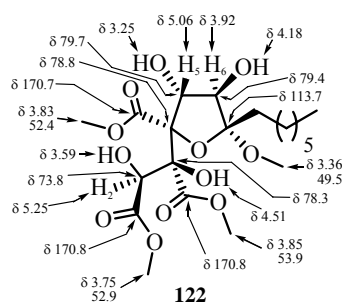
³¹⁹ Para dihidroxilaciones de alquenos con el sistema $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ ver: Referencia 305.

³²⁰ La disposición relativa *trans* entre ambos se dedujo del valor de la constante de acoplamiento común que dichos protones presentan entre sí.

que el singlete centrado a 3.36 ppm se asignó a los protones del metoxilo del acetal en posición C7.

En el espectro de ^{13}C -RMN, la señal observada a 170.8 ppm se asignó a los carbonos carbonílicos C-1 y C-15, mientras que la señal situada a 170.7 ppm se asignó al carbono carbonílico C-16 de los ésteres de metilo. La señal centrada a 113.7 ppm se asignó al carbono acetálico C-7. Las señales observadas a 73.8, 79.7 y 79.4 ppm se asignaron a los carbonos C-2, C-5 y C-6, respectivamente,³²¹ mientras que las señales situadas a 78.3 y 78.8 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente.³²² Las señales observadas a 52.9, 53.9 y 52.4 ppm se asignaron a los carbonos de los metilos de los ésteres de las posiciones C2, C3 y C4, mientras que la señal situada a 49.5 ppm se asignó al carbono del metoxilo del acetal en posición C7.

En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 466 coincide con el peso molecular del tetrol **122**, mientras que los picos observados a m/z 367 ($\text{M}^+ - 99$) y 335 ($\text{M}^+ - 99 - 32$) se asignaron a las pérdidas de C_7H_{15} y $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{-MeOH}$, respectivamente.



H-a, H-b	$J_{a,b}$ (Hz)
H-5, H-6	--
H-2, OH ₂	6.7
H-5, OH ₅	10.1
H-6, OH ₆	10.7

³²¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal observada a 73.8 ppm y la asignada al protón H-2, entre la señal situada a 79.7 ppm y la asignada al protón H-5, y entre la señal situada a 79.4 ppm y la asignada al protón H-6.

³²² En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal centrada a 78.3 ppm y la asignada al protón H-2, y entre la señal situada a 78.8 ppm y la asignada al protón H-5.

Figura 3.93. Relación de señales significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el tetrol **122**.

La configuración relativa de los centros C2 y C3, generados en la reacción de dihidroxilación, con respecto al centro preexistente C4 del tetrol **122** se asignó mediante correlación química del tetrol **122** con el producto final (**3**),³²³ y es la misma que la observada en el compuesto bicíclico **120**.

Por otra parte, en base al valor de la constante de acoplamiento común observada en el espectro de ^1H -RMN del tetrol **122** entre las señales asignadas a los protones H-5 y H-6 ($J_{5,6} = 0 \text{ Hz.}$),³²⁴ se asignó una conformación mayoritaria Tipo N (6T_5 , Figura 3.94) para el anillo de tetrahydrofurano³²⁵ presente en el tetrol **122**. Se minimizan así las interacciones estéricas entre el grupo 1,2-etildicarboxilato de la posición C4 y el grupo más voluminoso presente en la posición C7 (la cadena alquílica).

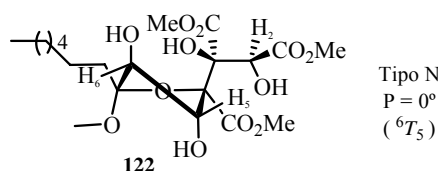


Figura 3.94. Conformación mayoritaria propuesta para el tetrol **122**.

El hecho de no observar la ciclación entre el hidroxilo de la posición C2 con el éster de la posición C4 en el tetrol **122**, como ocurría en el compuesto espiránico **120**, se puede explicar por la diferente conformación que adoptan los anillos de tetrahydrofurano presentes en los compuestos **120** y **122**. Así, mientras que en el compuesto espiránico **120** la conformación es del Tipo S (5T_6), en el tetrol **122** es la contraria, es decir, Tipo N (6T_5). Esto hace que el éster de la

³²³ Ver: Capítulo 3, sección 3.5.

³²⁴ Lo cual implica que los protones H-5 y H-6 se disponen formando un ángulo aproximado de 90°.

³²⁵ Para la nomenclatura empleada en el análisis conformacional de los anillos de tetrahydrofurano ver: Referencia 277.

posición C4 del tetrol **122** se encuentre en una disposición menos accesible para la formación del anillo de lactona, al contrario de lo que ocurría en el compuesto espiránico **120**.

La estereoquímica relativa de los centros C2 y C3 con respecto al centro preexistente C4 del tetrol **122** implica que la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **112a** con el sistema $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ ha transcurrido con la misma estereoselectividad que la observada cuando llevamos a cabo la misma reacción empleando el tetrahidrofurano **111a** como sustrato,³²⁶ produciéndose en ambos casos el ataque del reactivo por la cara β de la olefina (Figura 3.95). *Este hecho implica que la configuración del centro C7 no afecta a la estereoselectividad de la reacción de dihidroxilación con el sistema $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ de los compuestos **111a** y **112a**.*

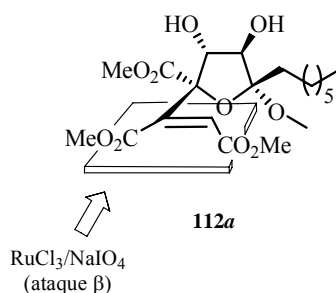


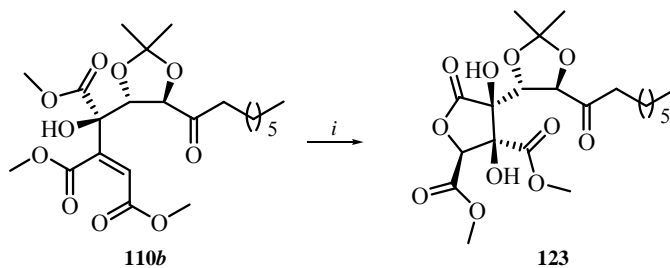
Figura 3.95. Estereoselectividad facial observada en la reacción de dihidroxilación del tetrahidrofurano **112a** con el sistema $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$.

A continuación llevamos a cabo la reacción de dihidroxilación de la cetona **110b**, epímera en la posición C4 de la cetona **110a**, con el sistema OsO_4/NMO ³²⁷ (Esquema 3.71). El procedimiento experimental consistió en la adición de una cantidad catalítica de OsO_4 sobre una disolución de la cetona **110b** y NMO en una

³²⁶ Ver: Figura 3.92.

³²⁷ Para dihidroxilaciones de compuestos insaturados con OsO_4 ver: Referencias 39-41.

mezcla acetona/H₂O en proporción 5:1. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días, y tras aislamiento y purificación del producto mediante cromatografía en columna se obtuvo, como único diastereoisómero, la lactona **123** con un rendimiento de 40% como un aceite incoloro.



Clave: i) OsO₄, NMO, acetona/H₂O (5:1), t.a.

Esquema 3.71. Reacción de dihidroxilación de la cetona **110b** con el sistema OsO₄/NMO.

La asignación estructural de la lactona **123** se realizó en base a sus datos espectrocópicos. En el espectro de ¹H-RMN, el singlete observado a 5.42 ppm se asignó al protón H-5. Los dobletes centrados a 5.00 ppm ($J = 5.0$ Hz) y 4.81 ppm ($J = 5.0$ Hz) se asignaron a los protones H-2' y H-1', respectivamente, del ciclo de 1,3-dioxolano.³²⁸ Los singletes situados a 4.16 y 4.11 ppm se asignaron a los protones de los hidroxilos de las posiciones C3 y C4, respectivamente. Los singletes observados a 3.96 y 3.84 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de los ésteres de las posiciones C4 y C5, respectivamente, mientras que el multiplete centrado a 2.70 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-4'.

En el espectro de ¹³C-RMN, la señal observada a 210.5 ppm se asignó al carbono carbonílico C-3' de la cetona. Las señales situadas a 169.1 y 165.8 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de las posiciones C4 y C5,

³²⁸ La disposición relativa *trans* de ambos protones se asignó en base a la constante de acoplamiento común que presentan en el espectro de ¹H-RMN las señales asignadas a ambos protones ($J = 5.00$ Hz).

respectivamente, mientras que la señal centrada a 159.4 ppm se asignó al carbono carbonílico C-2. La señal observada a 111.2 ppm se asignó al carbono acetálico de la agrupación dimetilacetil. Las señales situadas a 79.9, 79.1 y 73.9 ppm se asignaron a los carbonos C-5, C-1' y C-2', respectivamente,³²⁹ mientras que las señales observadas a 108.6 y 77.2 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-3 y C-4, respectivamente.³³⁰ En el espectro de masas, el pico observado a m/z 460 se corresponde con el peso molecular de la lactona **123**, mientras que los picos observados a m/z 445 ($M^+ - 15$) y 401 ($M^+ - 59$) se asignaron a las pérdidas de $-CH_3$ y CO_2Me , respectivamente.

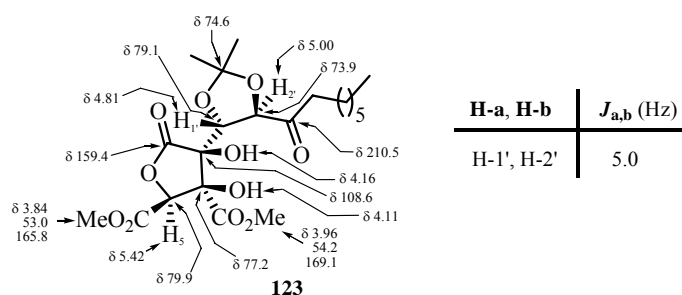


Figura 3.96. Relación de señales significativas de RMN de 1H y ^{13}C para la lactona **123**.

La configuración relativa de los centros C5 y C4, generados en la reacción de dihidroxilación, con respecto al centro preexistente C3 en la lactona **123** se asignó mediante la comparación de los valores de desplazamiento químico de las señales asignadas en los espectros de 1H y ^{13}C -RMN de la lactona **123** al protón H-5 y a los carbonos C-4 y C-5, con las señales asignadas a los mismos

³²⁹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 79.9 ppm y la asignada al protón H-5, entre la señal observada a 79.1 ppm y la asignada al protón H-1', y entre la señal centrada a 73.9 ppm y la asignada al protón H-2', así como a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre las señales situadas a 79.1 ppm y la asignada al protón H-2', y entre la señal observada a 73.9 ppm y las asignadas a los protones H-1' y H-4'.

³³⁰ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 108.6 ppm y la asignada al protón H-1', y entre la señal centrada a 77.2 ppm y la asignada al protón H-5.

átomos observadas en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN tanto del dimetil éster de la Cinatrina C_3 (**52**)³³¹ como de los compuestos **124** y **125**, preparados y caracterizados por el grupo del Dr. Evans (Figura 3.97).³³² Así, el valor de desplazamiento químico descrito para el protón H-5 en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **124** (5.26 ppm) presenta un valor equivalente al desplazamiento químico observado en el espectro de ^1H -RMN del dimetil éster de la Cinatrina C_3 (**52**) para el mismo protón (5.21 ppm), mientras que el valor de desplazamiento químico descrito para el protón H-5 en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **125** (5.38 ppm) es referible al desplazamiento químico de la señal asignada al mismo protón en el espectro de ^1H -RMN de la lactona **123** (5.42 ppm). Se observa un desapantallamiento de la señal asignada al protón H-5 en los compuestos **125** y **123** con respecto a los compuestos **124** y **52**. Por otro lado, las señales asignadas a los carbonos C-4 y C-5 en el espectro de ^{13}C -RMN del dimetil éster de la Cinatrina C_3 (**52**) presentan el mismo valor de desplazamiento químico entre sí (78.5 ppm), lo cual también se observa en el caso del compuesto **124** (78.2 ppm). Además, ambos valores son similares. Por su parte, las señales asignadas a los carbonos C-4 y C-5 en los espectros de ^{13}C -RMN de la lactona **123** (77.2 y 79.9 ppm, respectivamente) y del compuesto **125** (78.0 y 81.2 ppm, respectivamente) también presentan un desplazamiento similar entre sí. *En base a estos datos, concluimos que la lactona **123** presenta la misma configuración relativa entre los centros C3, C4 y C5 que la que posee el compuesto **125**, mientras que el dimetil éster de la Cinatrina C_3 (**52**) presenta la misma configuración relativa entre los*

³³¹ La preparación y elucidación estructural del dimetil éster de la Cinatrina C_3 (**52**) ha sido descrita en la presente memoria. Ver: Capítulo 2, sección 2.2.

³³² Para la preparación y elucidación estructural de los compuestos epímeros **124** y **125** ver: Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8779-8794. La única diferencia estructural entre la lactona **123** y el compuesto **125**, descrito por el grupo del Dr. Evans, es la naturaleza de la cadena alifática que ambos compuestos poseen sobre la posición C3.

mencionados centros que la que posee el compuesto **124**. Por tanto, los compuestos **123** y **52** son epímeros en el centro C3.³³³

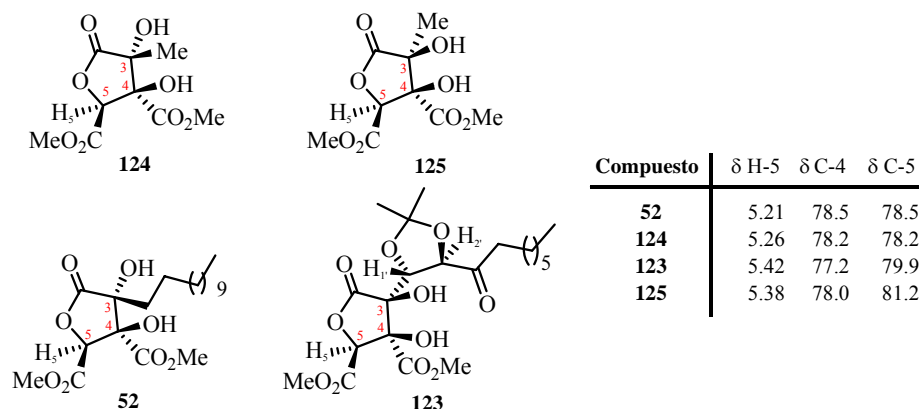


Figura 3.97. Selección de datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C -RMN de los compuestos **52**, **123**, **124** y **125**.

La estereoselectividad observada en la reacción de dihidroxilación de la cetona **110b** con el sistema OsO_4/NMO es la esperable para el caso de alcoholes alílicos,³³⁴ en los cuales el reactivo se aproxima por la cara contraria a la que se encuentra el hidroxilo en posición alílica. Teniendo en cuenta que la conformación propuesta en torno al enlace C3-C4 en la cetona **110b** es *s-cis*,³³⁵ la aproximación del OsO_4 se ha producido por la cara β ³³⁶ de la olefina, *anti* al hidroxilo alílico de la posición C4 (Figura 3.98).

³³³ Este hecho implica que el dimetil éster de la Cinatrina C₃ (**52**) presenta la misma configuración relativa en los centros C3, C4 y C5 que la que presenta el triéster bicíclico **3** entre los centros C3, C4 y C5, respectivamente.

³³⁴ Para el estudio de la estereoselectividad en la reacción de dihidroxilación con el sistema OsO_4/NMO de sistemas alílicos ver: Referencia 48.

³³⁵ Para la conformación propuesta en torno al enlace C3-C4 de la cetona **110b** ver: Capítulo 3, sección 3.2.

³³⁶ Definimos como cara α del doble enlace trisustituído presente en el compuesto **110b** a aquella en la que, teniendo en cuenta la conformación *s-cis* propuesta para el enlace C3-C4, se encuentra el hidroxilo alílico, siendo la cara β la contraria.

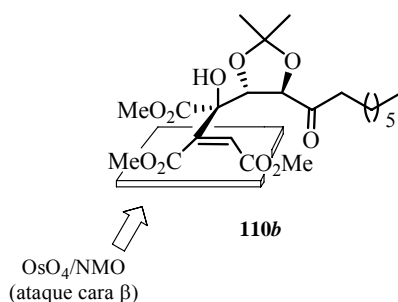


Figura 3.98. Estereoselectividad observada en la reacción de dihidroxilación de la cetona **110b** con el sistema OsO₄/NMO.

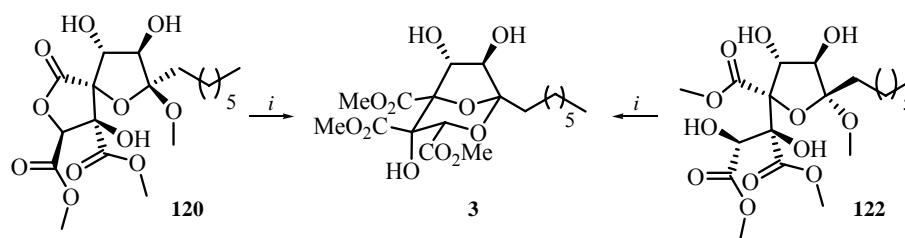
Como resumen, se han introducido los hidroxilos en las futuras posiciones O-2 y C4 del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragóxicos, de manera completamente estereoselectiva, empleando para ello una reacción de dihidroxilación del doble enlace presente entre las posiciones C2-C3 de los tetrahidrofuranos **111a** y **112a** con el sistema RuCl₃/NaIO₄. De esta manera se han generado, con la configuración relativa adecuada, los dos centros estereogénicos cuaternarios consecutivos presentes en las posiciones C4 y C5 del triéster bicíclico **3**.

El compuesto espiránico **120** y el tetrol **122** son los precursores de todos los centros estereogénicos presentes en el triéster bicíclico **3** (posiciones C3, C4, C5, C6 y C7). A partir de ellos se generará, como veremos, la agrupación 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano presente en los ácidos Zaragóxicos.³³⁷

³³⁷ El compuesto espiránico **120** y el tetrol **122** son isómeros constitucionales del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragóxicos.

3.5. PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER BICÍCLICO 3

El triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos, se preparó indistintamente a partir del compuesto espiránico **120**, o bien a partir del tetrol **122**, de acuerdo con el esquema retrosintético propuesto (Esquema 3.1 de Objetivos). El procedimiento experimental empleado en ambos casos consistió en disolver el compuesto **120** ó **122** en una disolución alcohólica de HCl (2% en MeOH). La mezcla resultante se calentó en un *Kimble* a 80 °C durante 30 horas.³³⁸ Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida, y tras purificación mediante cromatografía en columna se obtuvo, como único estereoisómero, el triéster bicíclico **3** con un rendimiento de 75% y 73% según se empleara como producto de partida el compuesto espiránico **120** ó el tetrol **122**, respectivamente (Esquema 3.72).



Clave: *i*) HCl (2% en MeOH), 80 °C, 30 horas

Esquema 3.72. Preparación del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos.

La asignación estructural del triéster bicíclico **3** se realizó en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de ¹H-RMN, el singlete observado a 5.09 ppm se asignó al protón H-3. Los dobletes de dobletes centrados a 5.08 ppm ($J = 2.4, 5.4$ Hz) y 4.14 ppm ($J = 2.4, 3.7$ Hz) se asignaron a los protones H-6 y H-7, respectivamente. La configuración relativa *trans* entre ambos protones se dedujo

³³⁸ Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; La Greca, S.; Nadin, A.; Yang, Z.; Leresche, J. E.; Tsuru, T.; Naniwa, Y.; Riccardis, F. D. *Chem. Eur. J.* **1995**, *7*, 467-494.

del valor de la constante de acoplamiento común ($J = 2.4$ Hz) que presentan ambos protones entre sí. Los dobletes situados a 2.58 ppm ($J = 5.4$ Hz) y 2.40 ppm ($J = 3.7$ Hz) se asignaron a los protones de los hidroxilos en las posiciones C6 y C7, respectivamente, mientras que el singlete observado a 3.67 ppm se asignó al protón del hidroxilo terciario en la posición C4. Los singletes observados a 3.84, 3.74 y 3.68 ppm se asignaron a los protones de los metoxilos de las posiciones C3, C4 y C5. La señal situada a 1.89 ppm se asignó a los protones diastereotópicos H-1', mientras que el singlete ancho centrado a 1.21 ppm y la señal situada a 0.81 ppm se asignaron a los protones de las posiciones C2'-C6' y a los protones H-7' del metilo terminal, respectivamente, de la cadena alifática sobre la posición C1.

En el espectro de ^{13}C -RMN, las señales observadas a 169.7, 167.0 y 166.9 ppm se asignaron a los carbonos carbonílicos de los ésteres de metilo de las posiciones C5, C4 y C3, respectivamente. La señal situada a 106.3 ppm se asignó al carbono acetálico C-1,³³⁹ mientras que las señales observadas a 75.4, 78.4 y 82.2 ppm se asignaron a los carbonos C-3, C-6 y C-7, respectivamente.³⁴⁰ Las señales centradas a 74.6 y 91.4 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-4 y C-5, respectivamente.³⁴¹ Las señales situadas a 53.0, 52.6 y 53.6 ppm se asignaron a los carbonos de los metilos de los ésteres de las posiciones C3, C4 y C5, respectivamente. Las señales observadas a 35.5, 31.7, 29.5, 29.0, 22.7 y 22.6

³³⁹ En base al pico de cruce observado en el experimento HMBC entre dicha señal y la asignada a los protones H-1'.

³⁴⁰ En base a los picos de cruce observados en el experimento HSQC entre la señal situada a 75.4 ppm y la asignada al protón H-3, entre la señal centrada a 78.4 ppm y la asignada al protón H-6, y entre la señal situada a 82.2 ppm y la asignada al protón H-7, así como por los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 78.4 ppm y la asignada al protón H-7, y entre la señal centrada a 82.2 ppm y las asignadas a los protones H-6 y H-1'.

³⁴¹ En base a los picos de cruce observados en el experimento HMBC entre la señal situada a 74.6 ppm y las asignadas a los protones H-3 y H-6, y entre la señal centrada a 91.4 ppm y las asignadas a los protones H-3, H-6 y H-7.

ppm se asignaron a los carbonos de las posiciones C1'-C6' de la cadena alifática, mientras que la señal situada a 14.0 ppm se asignó al carbono C-7' del metilo terminal del triéster bicíclico **3**.

En cuanto al espectro de masas, el pico observado a m/z 434 coincide con el peso molecular del triéster bicíclico **3**, mientras que los picos observados a m/z 336 ($M^+ - 99$) y 314 ($M^+ - 99 - 18$) se asignaron a las pérdidas de C_7H_{15} y $C_7H_{15} - H_2O$, respectivamente.

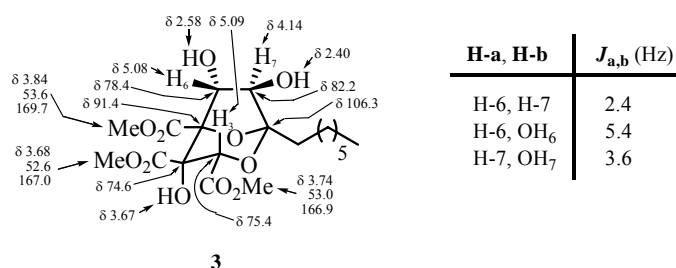


Figura 3.99. Relación de señales significativas de RMN de 1H y ^{13}C para el triéster bicíclico **3**.

La configuración relativa del centro C3 con respecto a los centros C6 y C7 se asignó en base a experimentos nOe monodimensionales (Figura 3.100). Así, se observa nOe entre el protón H-3 y el protón H-6, y entre el protón H-7 y los protones H-6 y H-1', de lo que se deduce que el protón H-3 se encuentra en disposición axial, y que el protón H-6 se encuentra del mismo lado que el protón H-3.

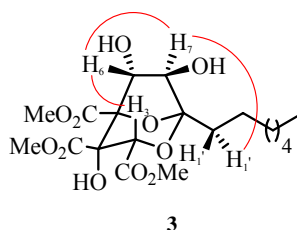
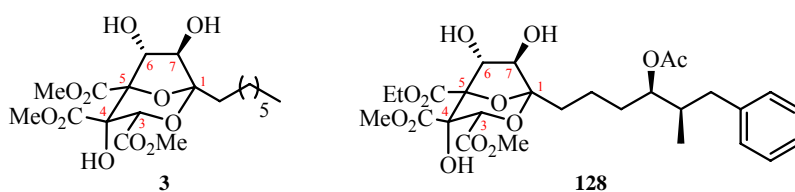


Figura 3.100. nOes significativos para el triéster bicíclico **3**.

Los valores de desplazamiento químico de las señales observadas en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del triéster bicíclico **3** asignadas a los protones H-3, H-6 y H-7 y a los carbonos C-1, C-3, C-4, C-5, C-6 y C-7, pertenecientes a la agrupación 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano, muestran una buena correlación con los valores de desplazamiento químico de las señales asignadas a los mismos protones y carbonos en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto bicíclico **128**, intermedio clave en la síntesis del ácido Zaragóxico C desarrollada por el grupo del Dr. Nakamura³⁴² (Tabla 3.4).

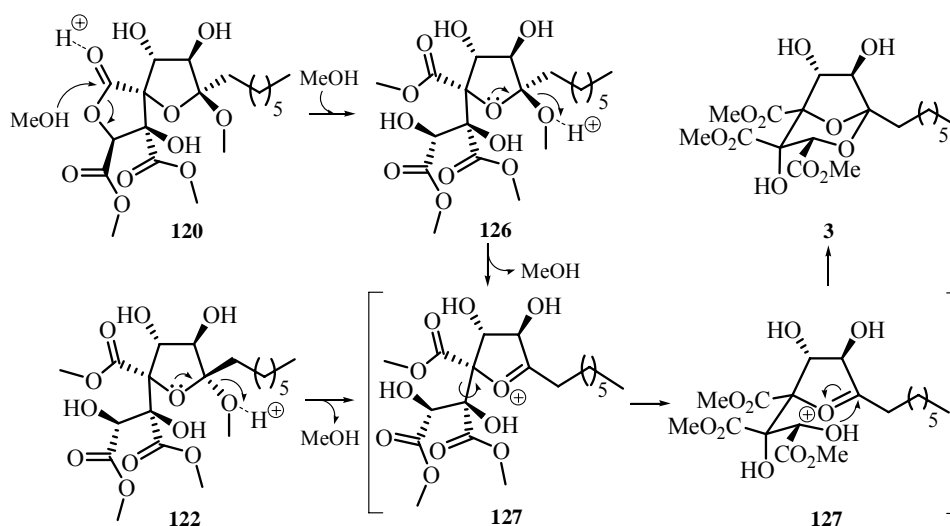


	H-3	H-6	H-7	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
3	5.09	5.08	4.14	106.3	75.4	74.6	91.4	78.4	82.2
128	5.18	5.06	4.13	106.4	75.5	74.8	91.1	78.4	82.2

Tabla 3.4. Comparación de las señales más significativas de RMN de ^1H y ^{13}C para el triéster bicíclico **3** y el bicyclo **128**.³⁴²

En base al hecho experimental de que el triéster bicíclico **3** se obtiene a partir tanto del compuesto espiránico **120** como del tetrol **122**, la propuesta mecanística para la formación del triéster bicíclico **3** se basa en la formación del catión oxonio **127** como intermedio común a partir indistintamente de los compuestos **120** y **122** (Esquema 3.73).

³⁴² Para la preparación y elucidación estructural del compuesto bicíclico **128** ver: Nakamura, S.; Sato, H.; Hirata, Y.; Watanabe, N.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11078-11106.



Esquema 3.73. Propuesta mecanística para la formación del triéster bicíclico **3** a partir de los compuestos **120** y **122**.

La apertura del anillo de lactona presente en el compuesto espiránico **120** con MeOH en medio ácido conduce al tetrol **126**, el cual es epímero del tetrol **122** en la posición C7 (Esquema 3.59). La pérdida de MeOH, promovida por el medio ácido de la reacción, de los tetroles **122** o **126** genera el catión oxonio intermedio **127**. El posterior ataque completamente regio y estereoselectivo del hidroxilo de la posición C2 sobre la posición C7 del catión oxonio intermedio **127** conduce a la formación del triéster bicíclico **3**.

*Como resumen, se ha preparado el triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragóxicos, mediante la transacetalización completamente regio y estereoselectiva del hidroxilo secundario de la posición C2 y el acetal mixto de la posición C7 de los compuestos **120** y **122**. En dicha transformación se observa retención de la configuración del centro C3, lo cual parece indicar que dicha reacción transcurre a través de un catión oxonio intermedio. El triéster bicíclico **3** es un análogo de los ácidos Zaragóxicos, ya*

que posee la estructura bicíclica 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano común en los mencionados productos naturales, y entre los que las únicas diferencias estructurales son la cadena lateral que presentan sobre la posición C1, y la sustitución que poseen sobre la posición C6 (Figura 3.101).

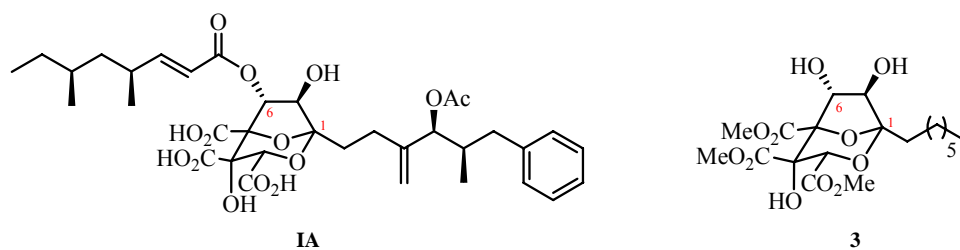
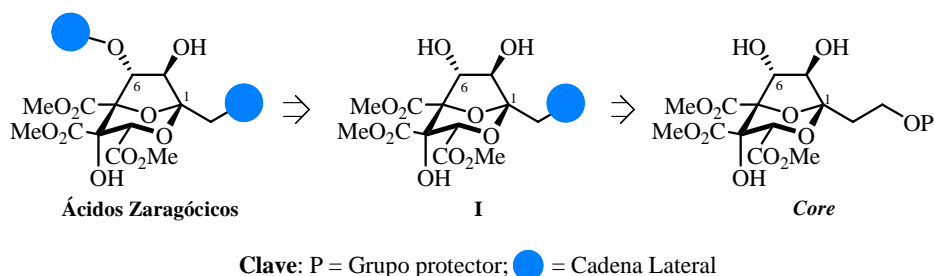


Figura 3.101. Estructura del ácido Zaragócico A (**IA**) y del triéster bicíclico **3**.

CONCLUSIONES

3.IV. CONCLUSIONES

En el presente capítulo se ha propuesto un nuevo esquema retrosintético para la preparación de la familia de productos naturales ácidos Zaragóxicos y de cualquier derivado (Esquema 3.1). *Dicho esquema retrosintético es triplemente convergente, lo cual permite una elevada diversidad estructural.*



Esquema 3.1. Esquema retrosintético triplemente convergente para los ácidos Zaragóxicos.

Tanto los ácidos Zaragóxicos como sus derivados se prepararían mediante la introducción regioselectiva de cualquier cadena lateral en el hidroxilo de la posición C6 del intermedio **I**. A su vez, dicho intermedio se prepararía mediante la elongación de la cadena lateral presente en la posición C1 del **Core** de los ácidos Zaragóxicos. *Por tanto, una síntesis eficiente de los ácidos Zaragóxicos implica una síntesis eficaz del esqueleto bicíclico común (Core) presente en dichos compuestos naturales.*

*En el presente capítulo se ha conseguido la preparación del triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del Core de los ácidos Zaragóxicos.*

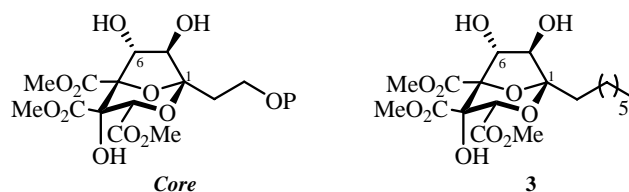
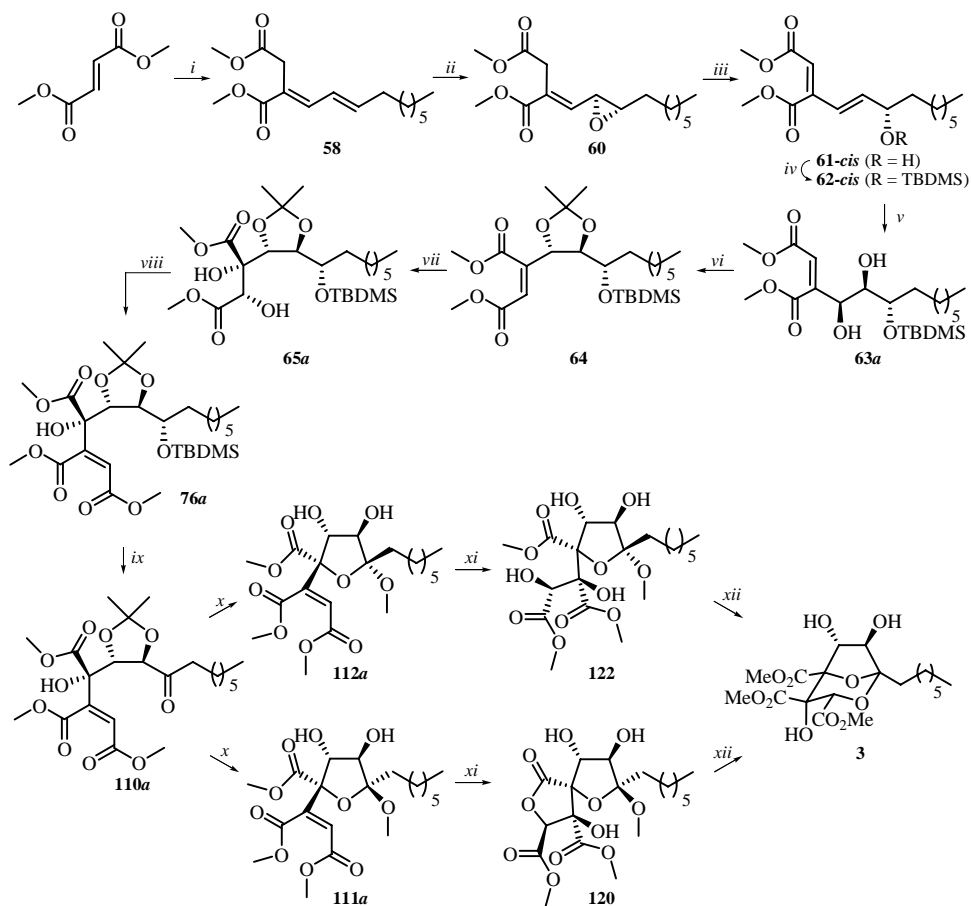


Figura 3.1. Estructura del Core de los ácidos Zaragóxicos y del triéster bicíclico **3**.

El esquema sintético empleado para la preparación del triéster bicíclico **3** es el siguiente (Esquema 3.2):



Clave: *i*) $n\text{-Bu}_3\text{P}$, THF, t.a.; (*E*)-2-decenal (rto.: 71%); *ii*) *m*-CPBA, CCl_4 , t.a. (rto.: 61%); *iii*) DBU, Et_2O , t.a. (rto.: 61%); *iv*) TBDMSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a. (rto.: 82%); *v*) OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O (5:1) (rto.: 52%); *vi*) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, acetona (rto.: 91%); *vii*) OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O (5:1) (rto.: 31%); *viii*) IBX, AcOEt, 80 °C; [(metoxicarbonil)metileno]trifenilfosforano, CH_2Cl_2 , t.a. (rto.: 71%); *ix*) $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$, MeOH, t.a.; IBX, AcOEt, 80 °C (rto.: 63%); *x*) *p*-TsOH, MeOH, t.a. (rto.: 97%); *xi*) $\text{RuCl}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, NaIO₄, AcOEt/MeCN (1:1), 0 °C, 5 minutos (rto.: 32% a partir de **111a**; 74% a partir de **112a**); *xii*) HCl (2% en MeOH), 80 °C, 30 horas (rto.: 75% a partir de **120**; 73% a partir de **122**).

Esquema 3.1. Ruta sintética para el *Core* de los ácidos Zaragóxicos (CAZ, **3**) desarrollada por nuestro grupo de investigación.

Destacaremos dos aspectos del esquema sintético anterior para la preparación del triéster bicíclico **3**:

-Estereoquímicos

1. El triéster bicíclico **3** se ha sintetizado de forma racémica, pero existen tácticas sintéticas para hacerla enantioselectiva.

2. El hidroxilo introducido en la posición C6 del alcohol **61-cis** controla la estereoquímica de todos los demás centros que se van introduciendo en etapas posteriores de la síntesis. La preparación de ambos enantiómeros del alcohol **61-cis** se podría llevar a cabo a través de una reacción de epoxidación asimétrica del dieno **58**. *Es, por tanto, una síntesis divergente.*

3. La inversión de la configuración del hidroxilo alílico de la posición C6 del alcohol **61-cis** permitiría la preparación de cualquiera de los dos enantiómeros del producto final. *Es, por tanto, una síntesis reflexiva.*

-Prácticos.

Se trata de una síntesis lineal, de tan solo 12 etapas, con un rendimiento global de 0.44%. Los productos de partida empleados son comerciales, asequibles y baratos, y solamente se emplean dos grupos protectores (TBDMS y dimetil acetal). Es, respecto a las síntesis totales desarrolladas hasta la fecha de los ácidos Zaragóxicos A y C,¹ la aproximación de menor número de etapas

¹ Ver: Capítulo 3, Introducción, Sección 3.I.D.

sintéticas para la preparación del Core² de dichos productos naturales. Las etapas sintéticas a destacar del esquema anterior son:

1. Se ha preparado el alcohol **61-cis** mediante la apertura regioselectiva intramolecular del epóxido **60** con DBU. El hidroxilo introducido en la posición C6 es el precursor del grupo carbonilo en forma de acetal presente en la posición C7 del triéster bicíclico **3**. Además, el alcohol **61-cis** es el precursor de todos los carbonos de la Cadena Lateral, así como de los grupos carboxilos de las posiciones C3 y C4 del triéster bicíclico **3**. A su vez, el epóxido **60** se ha preparado mediante la reacción de epoxidación regioselectiva del doble enlace entre las posiciones C5-C6 del dieno **58**. La preparación del alcohol **61-cis** enantioméricamente puro se podría llevar a cabo mediante el empleo de una reacción de epoxidación asimétrica del dieno **58**, con lo que se tendría acceso a ambos enantiómeros del triéster bicíclico **3**. El estereocentro C6 del alcohol **61-cis** nos permitirá introducir de manera esterocontrolada los hidroxilos presentes en las posiciones C5 y C6 de la molécula final.
2. Se ha preparado el diol **63a** mediante la reacción de dihidroxilación regio y estereoselectiva del doble enlace entre las posiciones C4-C5 del silil derivado **62-cis**. El diol **63a** es el precursor de los hidroxilos secundarios presentes en las posiciones C5 y C6 del triéster bicíclico **3**.
3. Se ha preparado el diol **65a** mediante una reacción de dihidroxilación con el sistema OsO₄/NMO del doble enlace trisustituído presente entre las posiciones C2-C3 del alcohol alílico **45**. De este modo se ha generado el futuro centro cuaternario de la posición C4 del triéster bicíclico **3**.
4. Se ha preparado el triéster **76a** mediante la reacción de oxidación del hidroxilo secundario presente en la posición C2 del diol **65a** con IBX y la

² Para la definición de *Core* ver: Capítulo 3, Introducción, Referencia 9.

posterior reacción de Wittig del cetoéster generado con [(metoxicarbonil)metilen] trifenilfosforano.³ De este modo se han introducido los futuros carbonos C1 y C2 del triéster bicíclico **3**. El triéster **76a** es el precursor de todos los carbonos presentes en la molécula objetivo de la síntesis.

5. Se ha preparado la cetona **110a** mediante la desprotección completamente regioselectiva del hidroxilo secundario silil protegido de la posición C7 del triéster **76a** y la posterior oxidación de dicho hidroxilo con IBX. De este modo se ha ajustado el grado de oxidación de la futura posición C7 del triéster bicíclico **3**.

6. Se han preparado los tetrahidrofuranos **111a** y **112a**, mediante la reacción de desprotección de los hidroxilos protegidos como dimetil acetal de las posiciones C5 y C6 de la cetona **110a**, etapa en la cual se produce la acetalización de la cetona de la posición C7 con el hidroxilo terciario de la posición C4. Dichos compuestos nos permitieron asignar la configuración relativa de los centros estereogénicos C4, C5 y C6.

7. Se han preparado el espiro compuesto **120** y el tetrol **122** mediante una reacción de dihidroxilación completamente estereoselectiva del doble enlace entre las posiciones C2-C3 presente en los tetrahidrofuranos **111a** y **112a**, respectivamente, con el sistema RuCl₃/NaIO₄. Se han introducido así el hidroxilo terciario y el secundario de las futuras posiciones C3 y C2, respectivamente, del triéster bicíclico **3**. El espiro compuesto **120** y el tetrol **122** son isómeros constitucionales del triéster bicíclico **3**.

8. Por último, se ha preparado el triéster bicíclico **3**, equivalente sintético del *Core* de los ácidos Zaragóxicos, a partir del espiro compuesto **120** y del tetrol

³ Empleando la nueva metodología descrita en la presente memoria para la preparación de la agrupación 3-hidroxi-1,2,3-tricarboxílica. Ver: Capítulo 2, Conclusiones.

122, indistintamente, mediante la transacetalización intramolecular del hidroxilo de la posición C2 con el acetal de la posición C7 de dichos compuestos.

PARTE EXPERIMENTAL



MATERIALES Y MÉTODOS

1. Disolventes y Reactivos

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argon, excepto las indicadas en cada caso. Los reactivos y disolventes utilizados provienen de las casas comerciales *Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma*, *Acros*, *Lancaster*, *SDS* o *Scharlau*, y fueron purificados por procedimientos habituales¹ cuando fue necesario.

Los disolventes empleados fueron destilados y secados bajo atmósfera de argon como se indica a continuación: CH₂Cl₂, tolueno, benceno, DMSO y DMF sobre CaH₂ (posteriormente se utilizó benceno y DMF secos comercializados por *Aldrich* y *Fluka*, respectivamente); THF (presecado con KOH) y Et₂O sobre Na/benzofenona; CH₃CN, EtOH y MeOH sobre tamiz molecular de 4Å de diámetro de poro (previamente activado a 150 °C). El CCl₄ comercializado por *Merck* se utilizó sin destilar. El dioxano se desgasificó pasando una corriente de argon antes de ser utilizado.

La Et₃N, *i*-Pr₂EtN, *i*-Pr₂NH y piridina fueron destiladas bajo atmósfera de argon sobre CaH₂. Se utilizó el *n*-BuLi comercializado por *Aldrich* como una disolución 1.6M en hexanos. El *m*-CPBA comercializado al 57-80% en peso por *Aldrich* se utilizó considerando que su pureza era del 57%. El NaH (al 60% en aceite mineral) fue lavado dos veces con hexano bajo atmósfera de argon inmediatamente antes de ser utilizado. La *Celita* utilizada fue *Celita-545* comercializada por *SDS*.

¹ Armarego, W. L.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

2. Procedimientos Generales

La purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash),² utilizando como fase estacionaria gel de sílice *60 Merck* (con un tamaño de partícula 230-400 mesh) y como fase móvil disolventes previamente destilados. El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones de la mezcla de disolventes utilizadas son siempre volumen/volumen.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en placa fina (TLC), empleando cromatofolios de gel de sílice *60 F₂₅₄* comercializados por *Merck*. El revelado de las placas se realizó empleando vapores de yodo, disolución de 2,4-dinitrofenilhidracina al 2% en EtOH (con un 0.04% en volumen de H₂SO₄ 97%), disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en EtOH y visor de luz UV (254 y 366 nm).

El procedimiento general empleado para crear la atmósfera de H₂ necesaria para llevar a cabo las reacciones de hidrogenación consistió en: tras hacer vacío en el matraz de reacción, se conectó una corriente de H₂. El proceso vacío/H₂ se repitió dos veces, y finalmente se conectaron dos globos rellenos de H₂.

Las reacciones en condiciones de alta presión se llevaron a cabo en viales de vidrio de la marca *Kimble*.

3. Técnicas y aparatos

3.1. Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C (completamente desacoplados) se realizaron a temperatura ambiente en el

² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

disolvente indicado en cada caso (CDCl₃, CD₃OD y DMSO-*d*₆) empleando los siguientes aparatos: *Varian Gemini-200* (200 MHz), *Varian INOVA-300* (300 MHz), *Bruker Avance-300* (300 MHz) y *Varian INOVA-400* (400 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ , ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente: CDCl₃, 7.26 ppm (¹H-RMN) y 77.0 ppm (¹³C-RMN); CD₃OD, 3.31 ppm (¹H-RMN) y 49.0 ppm (¹³C-RMN).

Los espectros ¹H-RMN se describen indicando el número de protones y la multiplicidad *aparente* de cada señal. Las constantes de acoplamiento (*J*) son las *aparentes* y se expresan en Hz. Se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), q (quintuplete) y m (multiplete).

La asignación de las señales de RMN están apoyadas en técnicas de doble resonancia y experimentos bidimensionales: DEPT (*Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer*), HMBC (*Heteronuclear Multiple-Bond Connectivities*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*) y nOe (*nuclear Overhauser effect*).

3.2. Puntos de Fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se midieron en un microscopio *Kofler* marca *Reichert*.

3.3. Espectroscopia de Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en los espectrofotómetros *Perkin-Elmer* modelos *681* y *FT-IR Spectrum One*, y las frecuencias (ν) de los

máximos de absorción se expresan en cm^{-1} . Las muestras se analizaron como películas entre cristales de NaCl o en pastillas de KBr.

3.4. Espectrometría de Masas

Los espectros de masas de baja resolución (*LRMS*) se registraron: (1) por inyección directa de la muestra en un espectrofotómetro *Hewlett Packard 5973 MSD* usando la técnica de ionización por impacto electrónico (*EI*) con una energía de ionización de 70 eV; o (2) en un espectrofotómetro *Hewlett Packard LCMS 1100 MSD* (analizador cuadrupolar acoplado a un HPLC) usando la técnica de ionización química por electroespray (*API-ES*) en modos positivo o negativo, aplicando un voltaje capilar de 4000 V, una temperatura de secado de 330 °C y usando como portador una mezcla [1:1] H₂O/MeOH con 1% AcOH. Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (*m/z*) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%). El pico molecular se especifica como M⁺.

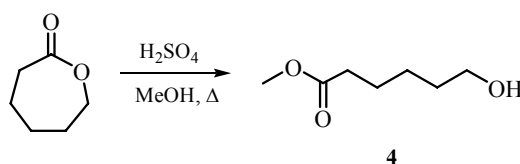
3.5. Análisis Elemental

Los análisis elementales (A.E.) se efectuaron en el Departamento de Análisis Instrumental del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.) con los analizadores *Perkin-Elmer 240C* y *Heraeus CHN-O-Rapid*. Los datos calculados y observados se expresan en tantos por ciento.

1. SÍNTESIS TOTAL DEL ÁCIDO OREGÁNICO

1.1. PREPARACIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO: TRIÉSTERES
23-*cis* Y 23-*trans*1.1.1. RUTA A; *Secuencia: 1) Introducción de la Cadena Lateral; 2) Síntesis de la Cabeza Polar*

1.1.1.1. Preparación del Aldehído 5

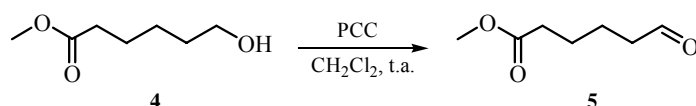
Preparación de 6-hidroxihexanoato de metilo (4)¹

A una disolución de H_2SO_4 97% (2.5 ml) en MeOH (25 ml) se adicionó una disolución de ϵ -caprolactona (25 g, 220 mmoles) en MeOH (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Pasado ese tiempo, la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH 10% (17.5 ml) y se extrajo con AcOEt (3×25 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (32 g, rto. cuantitativo) 6-hidroxihexanoato de metilo (4), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificar.

¹**H-RMN** (200 MHz, CDCl_3). δ 3.55 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.53 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, H-6), 2.22 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-2), 1.62-1.23 (6H, m, $-\text{CH}_2-$).

¹ a) Bosone, E.; Farina, P.; Guazzi, G.; Innocenti, S.; Marotta, V. *Synthesis* **1983**, 942-944; b) Reppy, M. A.; Gray, D. H.; Pindzola, B. A.; Smithers, J. L.; Gin, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 363-371.

Preparación de 5-formilpentanoato de metilo (5)²

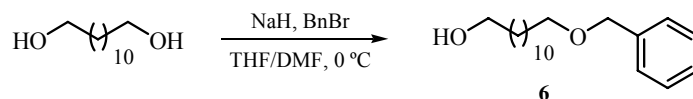


A una disolución de 6-hidroxihexanoato de metilo (4) (1.2 g, 8.19 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se adicionó PCC³ (2.65 g, 12.3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla hexano/AcOEt 1:1 (30 ml) y se filtró a través de gel de sílice para eliminar los restos del reactivo, obteniéndose (1.16 g, rto. cuantitativo) 5-formilpentanoato de metilo (5), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificar.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 9.71 (1H, m, H-6), 3.61 (3H, s, -OCH₃), 2.39 (4H, m, H-2, H-5), 1.65 (4H, m, H-3, H-4).⁴

1.1.1.2. Preparación del Bromuro de Trifenilalquilfosfonio 8

Preparación de 12-benciloxi-1-dodecanol (6)⁵



A una suspensión de NaH (0.595 g, 24.83 mmoles) en DMF (18 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de 1,12-dodecanodiol (5.0 g, 24.7 mmoles) en una

² Rotherham, L. W.; Semple, J. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6667-6672.

³ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 323-330.

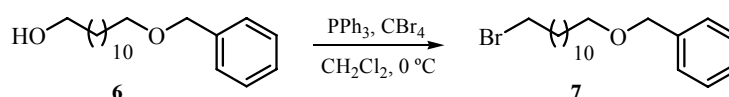
⁴ Se registró el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

⁵ a) Shioiri, T.; Terao, Y.; Irako, N.; Aoyama, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15701-15710; b) Shioiri, T.; Irako, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9129-9142.

mezcla THF/DMF 2:1 (36 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó a 0 °C BnBr⁶ (4.42 g, 25.8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó H₂O (75 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (5 × 20 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (30 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (3.59 g, rto. 50%) 12-benciloxi-1-dodecanol (**6**),⁷ como un aceite transparente.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 7.36-7.27 (5H, m, Ar-H), 4.51 (2H, s, -OCH₂Ph), 3.60 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.45 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 1.60 (4H, m), 1.40 (16H, m).

Preparación de 12-benciloxi-1-bromododecano (**7**)



A una disolución de 12-benciloxi-1-dodecanol (**6**) (2.36 g, 8.06 mmoles) y PPh₃ (2.64 g, 10.08 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) a 0 °C se adicionó CBr₄ (3.34 g, 10.08 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en hexano (115 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado ese tiempo la mezcla se filtró a vacío y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica

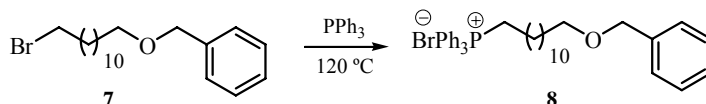
⁶ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 45-46.

⁷ Para la protección de alcoholes con el grupo bencilo ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 102-120; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 241-257.

(hexano/CH₂Cl₂, 2:1), obteniéndose (2.45 g, rto. 86%) 12-benciloxi-1-bromododecano (**7**),⁸ como un aceite transparente.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 7.35 (5H, m, Ar-H), 4.48 (2H, s, -OCH₂Ph), 3.45 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.35 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 1.85 (2H, m, -CH₂-), 1.58 (2H, m, -CH₂-), 1.36-1.15 (16H, m, -CH₂-).

Preparación de bromuro de [12-benciloxidodec-1-il]trifenilfosfonio (8**)⁹**



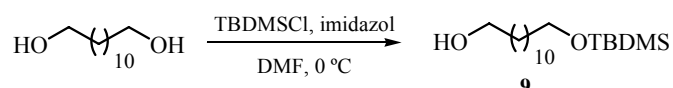
Una mezcla de 12-benciloxi-1-bromododecano (**7**) (1.58 g, 4.44 mmoles) y PPh₃ (1.28 g, 4.89 mmoles) se calentó en un *Kimble* a 120 °C durante 3 horas. Pasado ese tiempo, el producto se purificó por columna cromatográfica (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), obteniéndose (2.5 g, rto. 91%) bromuro de [12-benciloxidodec-1-il]trifenilfosfonio (**8**), como un aceite transparente.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 7.70 (15H, m), 7.22 (5H, m, Ar-H), 4.52 (2H, s, -OCH₂Ph), 3.80 (2H, m, H-1), 3.38 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-12), 1.55 (4H, m, -CH₂-), 1.36-1.15 (16H, m, -CH₂-).

⁸ a) Murakami, M.; Kawano, T.; Ito, H.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1458-1465; b) Dolle, R. E.; Mcnair, D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 133-136; c) Easton, C. J.; Xia, L.; Pitt, M. J.; Ferrante, A.; Poulos, A.; Rathjen, D. A. *Synthesis* **2001**, *3*, 451-457; d) Teubner, A.; Gerlach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 161-165; e) García, J.; López, M.; Romeo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2617-2626.

⁹ García, J.; López, M.; Romeo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2617-2626.

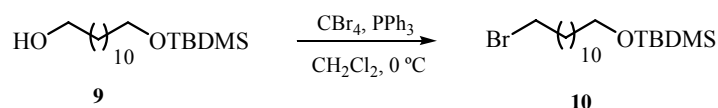
Preparación de 12-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-dodecanol (9)



A una disolución de 1,12-dodecanodiol (5 g, 24.71 mmoles) e imidazol (1.68 g, 24.71 mmoles) en DMF (25 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de TBDMSCl¹⁰ (1.86 g, 12.35 mmoles) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó H₂O (30 ml) y AcOEt (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 20 ml). La fase orgánica se lavó con CuSO₄ sat (2 × 20 ml) y NaCl sat. (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 15:1), obteniéndose (1.72 g, rto. 22%) 12-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-dodecanol (**9**),¹¹ como un sólido blanco de bajo punto de fusión.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.62 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.60 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.60-1.40 (4H, m), 1.40-1.30 (14H, m), 0.32 (9H, s, *tert*-BuSi), -0.06 (6H, s, (Me)₂Si).

Preparación de 12-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-bromododecano (10)



¹⁰ a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216; c) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

¹¹ Ren, T.; Zhang, G.; Liu, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1007-1010.

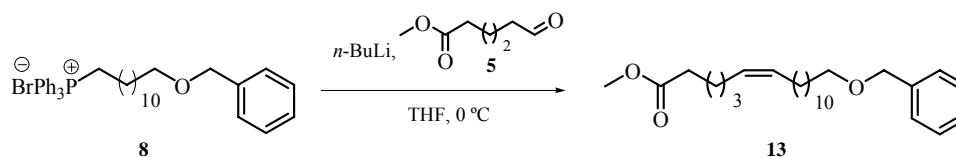
A una disolución de 12-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-dodecanol (**9**) (0.500 g, 1.57 mmoles) y PPh₃ (0.621 g, 2.36 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) a 0 °C se adicionó CBr₄ (0.785 g, 2.36 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en hexano (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado ese tiempo la mezcla se filtró a vacío y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 50:1), obteniéndose (0.419 g, rto. 70%) 12-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-bromododecano (**10**),¹² como un aceite transparente.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.59 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.40 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.83 (2H, m), 1.53-1.26 (18H, m), 0.89 (9H, s, *terc*-BuSi), 0.04 (6H, s, (Me)₂Si).

LRMS(IE): *m/z* 379(M⁺, 0), 323(3), 249(0), 167(15), 97(100).

1.1.1.3. Preparación del Monoéster 13

Preparación de (*Z*)-18-benciloxi-6-octadecenoato de metilo (**13**)



A una disolución de bromuro de [12-benciloxidodec-1-il]trifenilfosfonio (**8**) (3.71 g, 6.0 mmoles) en THF (85 ml) a 0 °C se adicionó *n*-BuLi (0.545 g, 8.52 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó a 0 °C una disolución de 5-formilpentanoato de metilo (**5**) (0.952 g, 8.34 mmoles) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

¹² Ren, T.; Zhang, G.; Liu, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2969-2978.

hora. Pasado ese tiempo la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó NH₄Cl sat. (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (4 × 15 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 20:1), obteniéndose (2.61 g, rto. 53%) (Z)-18-benciloxi-6-octadecenoato de metilo (**13**), como un aceite transparente.¹³

IR (NaCl): ν 3004, 2926, 2854, 1741, 1496, 1454, 1435, 1362, 1204, 1170, 1102, 1028, 734, 697 cm⁻¹.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃). δ 7.30 (5H, m, Ar-H), 5.39 (1H, dt, $J = 7.0, 10.9$ Hz, H-6 ó H-7), 5.30 (1H, dt, $J = 8.3, 10.9$ Hz, H-7 ó H-6), 4.50 (2H, s, CH₂Ph), 3.66 (3H, s, -OCH₃), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-18), 2.31 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 1.96 (4H, m, H-5, H-8), 1.63 (4H, m, -CH₂-), 1.34 (18H, m, -CH₂-).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃). δ 174.1, 138.6, 130.9, 130.4, 129.0, 128.2, 127.5, 127.3, 72.7, 70.4, 51.3, 33.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 29.0, 27.1, 26.7, 26.1, 24.5, 24.3.

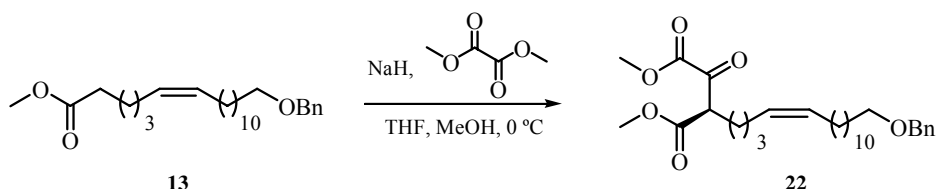
LRMS(IE): m/z 402(M⁺, 2), 371(1), 342(0), 311(14), 279(37), 261(16), 195(3), 91(100).

E.A. (C₂₆H₄₂O₃): Hallado: C, 77.50, H, 10.45; Calculado: C, 77.56, H, 10.51.

1.1.1.4. Preparación de los Triésteres 23-cis y 23-trans

Preparación de *rac*-(Z,R)-19-benciloxi-3-(metoxycarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (22)

¹³ Para una revisión acerca de la reacción de Wittig ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.



A una suspensión de NaH (0.044 g, 1.87 mmoles) en THF (1 ml) a 0 °C se adicionó MeOH (0.022 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente. A continuación se adicionó oxalato de dimetilo (0.221 g, 1.87 mmoles) y (*Z*)-18-benciloxi-6-octadecenoato de metilo (**13**) (0.685 g, 1.70 mmoles).¹⁴ La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (10 ml) y una disolución acuosa de HCl 10% hasta pH neutro. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 7 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 15:1), obteniéndose (0.70 g, rto. 85%) *rac*-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (**22**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3454, 3005, 2926, 2853, 1735, 1657, 1495, 1454, 1436, 1361, 1249, 1100, 815, 735, 697 cm⁻¹.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃). δ 7.29 (5H, m, Ar-H), 5.37 (1H, dt, $J = 6.1, 10.7$ Hz, H-7 o H-8), 5.31 (1H, dt, $J = 6.8, 10.7$ Hz, H-8 o H-7), 4.50 (2H, s, -CH₂Ph), 4.03 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-3), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-19), 1.97 (6H, m, -CH₂-), 1.65-1.23 (20H, m, -CH₂-).

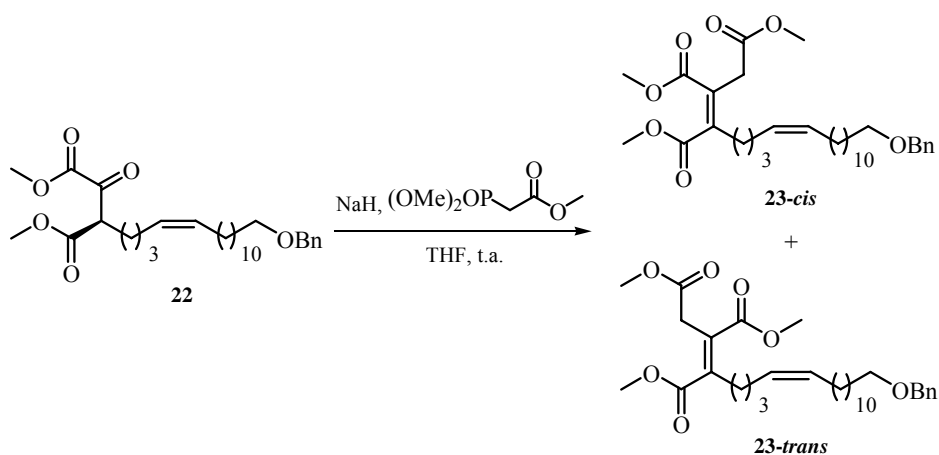
¹⁴ Para la preparación de α -cetoésteres empleando estas condiciones de reacción ver: Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676-4684.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3). δ 188.5, 169.3, 160.7, 138.6, 130.8, 130.3, 128.2, 127.4, 127.3, 72.7, 70.4, 53.7, 53.1, 52.4, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 27.1, 27.0, 26.9, 26.7, 26.6, 26.1.

LRMS(IE): m/z 488(M^+ , 0), 457(0), 397(2), 347(8), 287(30), 237(9), 91(100).

E.A. ($\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6$): Hallado: C, 71.20, H, 9.00; Calculado: C, 71.28, H, 9.08.

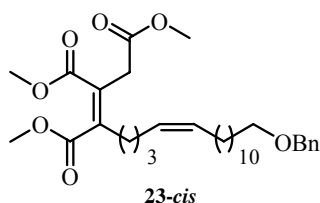
Reacción de *rac*-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (22**) con (dimetoxifosforil)acetato de metilo**



A una suspensión de NaH (0.147 g, 6.12 mmoles) en THF (10.6 ml) se adicionó una disolución de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (1.11 g, 6.12 mmoles) en THF (3.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de H_2 . A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*Z,R*)-19-benciloxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxo-7-nonadecenoato de metilo (**22**) (1.36 g, 2.78 mmoles) en THF (3.2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna

cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.754 g, rto. 50%) (3Z,8Z)-20-benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (**23-cis**) y (0.261 g, rto. 18%) (3E,8Z)-20-benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienonato de metilo (**23-trans**), ambos como un aceite transparente.¹⁵

(3Z,8Z)-20-Benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (23-cis)



IR (NaCl): ν 3448, 3003, 2926, 2853, 1735, 1645, 1495, 1454, 1435, 1314, 1268, 1198, 1169, 1099, 1027, 797, 736, 698 cm^{-1} .

¹H-RMN (300MHz, CDCl_3). δ 7.29 (5H, m, Ar-H), 5.39 (1H, dt, $J = 6.6, 10.5$ Hz, H-8 o H-9), 5.35 (1H, dt, $J = 6.8, 10.5$ Hz, H-9 o H-8), 4.50 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-20), 3.40 (2H, s, H-2), 2.34 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.02 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.65-1.23 (20H, m, $-\text{CH}_2-$).

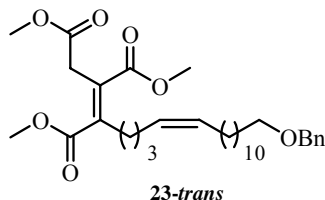
¹³C-RMN (75MHz, CDCl_3). δ 169.7, 169.3, 166.2, 145.6, 138.4, 130.9, 128.5, 127.9, 127.9, 127.2, 125.4, 72.5, 70.1, 52.0, 51.8, 51.8, 33.4, 30.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 29.0, 27.2, 27.0, 26.4, 25.9.

LRMS(IE): m/z 544(M^+ , 0), 512(2), 485(2), 453(2), 389(23), 329(8), 198(45), 166(50), 91(100).

¹⁵ Para una revisión acerca de la reacción de Wittig ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

E.A. (C₃₂H₄₈O₇): Hallado: C, 70.45, H, 9.00; Calculado: C, 70.56, H, 8.88.

(3E,8Z)-20-Benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (23-trans)



IR (NaCl): ν 3436, 3000, 2926, 2853, 1741, 1435, 1251, 1201, 1169, 1101, 1014, 735, 697 cm⁻¹.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃). δ 7.31 (5H, m, Ar-H), 5.37 (1H, dt, $J = 7.0, 10.9$ Hz, H-8 o H-9), 5.33 (1H, dt, $J = 8.3, 10.9$ Hz, H-9 o H-8), 4.50 (2H, s, -OCH₂Ph), 3.78 (6H, s, -OCH₃), 3.68 (3H, s, -OCH₃), 3.51 (2H, s, H-2), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-20), 2.58 (2H, m, -CH₂-), 2.07 (4H, m, -CH₂-), 1.65-1.23 (20H, m, -CH₂-).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃). δ 170.4, 168.6, 167.4, 146.5, 143.7, 138.6, 131.0, 130.6, 128.7, 128.5, 128.1, 127.4, 127.2, 72.7, 70.3, 51.9, 51.8, 51.6, 36.4, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.5, 27.1, 26.8, 26.0.

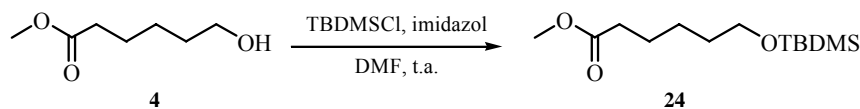
LRMS(IE): m/z 544(M⁺, 0), 512(1), 453(3), 421(8), 389(26), 357(13), 198(21), 91(100).

E.A. (C₃₂H₄₈O₇): Hallado: C, 70.50, H, 9.05; Calculado: C, 70.56, H, 8.88.

1.1.2. RUTA B; *Secuencia: 1) Síntesis de la Cabeza Polar; 2) Introducción de la Cadena Lateral*

1.1.2.1. Preparación del Silil Derivado 26-*cis*

Preparación de 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)hexanoato de metilo (**24**)¹⁶



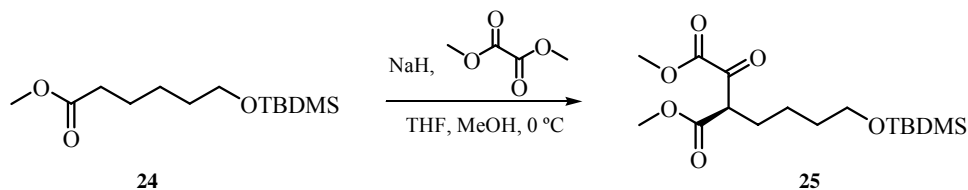
A una disolución de 6-hidroxihexanoato de metilo (**4**) (5.613 g, 38.40 mmoles) e imidazol (3.13 g, 46.08 mmoles) en DMF (50 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de TBDMSCl¹⁷ (7.16 g, 46.08 mmoles) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (80 ml) y AcOEt (40 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 20 ml). La fase orgánica se lavó con CuSO₄ sat. (2 × 30 ml) y NaCl sat. (2 × 30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 25:1), obteniéndose (6.46 g, rto. 73%) 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)hexanoato de metilo (**24**) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.56 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (3H, t, *J* = 6.2 Hz, H-6), 2.21 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, H-2), 1.61-1.20 (6H, m, -CH₂-), 0.78 (9H, s, *tert*-BuSi), -0.06 (6H, s, (Me)₂Si).

¹⁶ Bookser, B. C.; Kasibhatla, S. R.; Appleman, J. R.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1495-1507.

¹⁷ a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216; c) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

Preparación de *rac*-(*R*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (25)

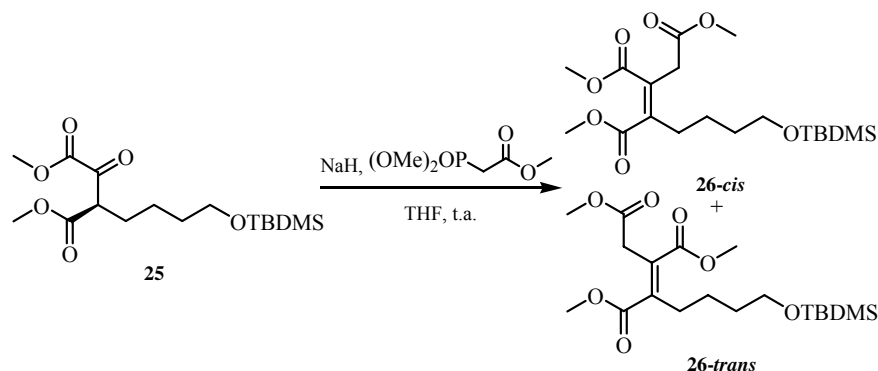


A una suspensión de NaH (0.507 g, 21.11 mmoles) en THF (9.2 ml) a 0 °C se adicionó MeOH (0.23 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente. A continuación se adicionó oxalato de dimetilo (2.29 g, 19.19 mmoles) y 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)hexanoato de metilo (**24**) (5.0 g, 19.19 mmoles).¹⁸ La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (10 ml) y una disolución acuosa de HCl 10% hasta pH neutro. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 25:1), obteniéndose (4.41 g, rto. 67%) *rac*-(*R*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (**25**), como un aceite transparente.

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.92 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H-3), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (2H, t, *J* = 5.9 Hz, H-7), 1.87-1.41 (6H, m, -CH₂-), 0.77 (9H, s, *tert*-BuSi), -0.07 (6H, s, (Me)₂Si).

¹⁸ Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676-4684.

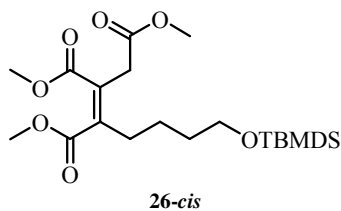
Reacción de *rac*-(*R*)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (25**) con (dimetoxifosforil)acetato de metilo**



A una suspensión de NaH (0.013 g, 0.57 mmoles) en THF (2.3 ml) se adicionó una disolución de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (0.105 g, 0.57 mmoles) en THF (0.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de H₂. A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*R*)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-oxoheptanoato de metilo (**25**) (0.100 g, 0.29 mmoles) en THF (0.3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 15:1), obteniéndose (0.063 g, rto. 54%) (*Z*)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**26-cis**) y (0.024 g, rto. 21%) (*E*)-8-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**26-trans**), ambos como un aceite transparente.¹⁹

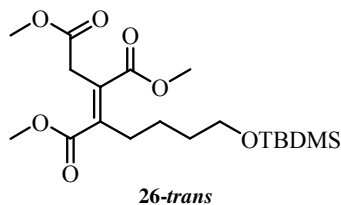
¹⁹ Para una revisión acerca de la reacción de Wittig ver: Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

(Z)-8-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (26-*cis*)



¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.67 (3H, s, -OCH₃), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.57 (3H, s, -OCH₃), 3.48 (2H, m, H-8), 3.29 (2H, s, H-2), 2.26 (2H, m, H-5), 1.40 (4H, m, -CH₂-), 0.76 (9H, s, *tert*-BuSi), -0.08 (6H, s, (Me)₂Si).

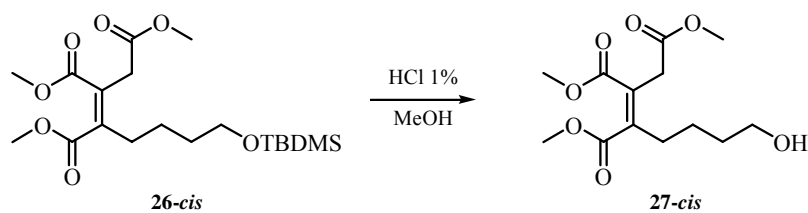
(E)-8-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (26-*trans*)



¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 3.67 (6H, s, -OCH₃), 3.57 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (2H, m, H-8), 3.41 (2H, s, H-2), 2.53 (2H, m, H-5), 1.41 (4H, m, -CH₂-), 0.77 (9H, s, *tert*-BuSi), -0.07 (6H, s, (Me)₂Si).

1.1.2.2. Preparación del Aldehído 28-*cis*

Preparación de (Z)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (27-*cis*)

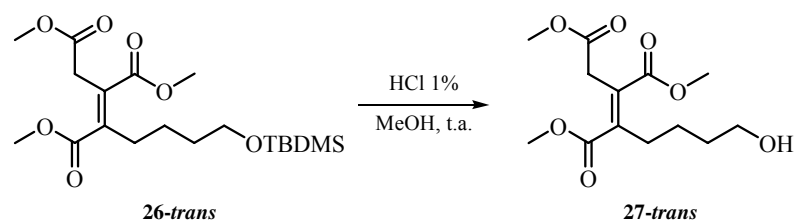


Una disolución de (*Z*)-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**26-cis**) (0.100 g, 0.24 mmoles) en HCl (1% en MeOH, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (1 ml), y se adicionó CH₂Cl₂ (2 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.065 g, rto. 95%) (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**27-cis**) como un aceite incoloro.²⁰

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.63 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H-8), 3.42 (2H, s, H-2), 2.40 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-5), 1.58 (4H, m, -CH₂-).

Preparación de (*E*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**27-trans**)

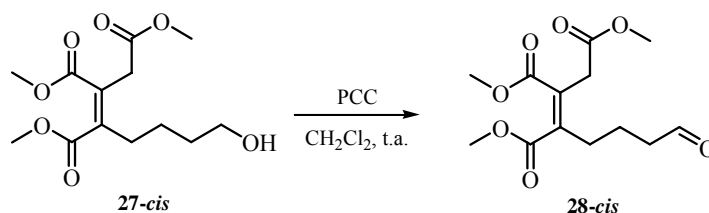
²⁰ Para la desprotección de hidroxilos protegidos con el grupo TBDMS ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-211; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216; c) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.



A una disolución de (*E*)-8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**26-trans**) (0.350 g, 0.86 mmoles) en HCl (1% en MeOH, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃ 10% (3 ml), y se adicionó CH₂Cl₂ (4 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 2 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.214 g, rto. 86%) (*E*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**27-trans**) como un aceite incoloro.²¹

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 3.73 (6H, s, -OCH₃), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.57 (2H, m, H-20), 3.45 (2H, s, H-2), 2.59 (2H, m, H-5), 1.53 (4H, m, -CH₂-).

Preparación de (*Z*)-7-formil-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-heptenoato de metilo (28-cis**)**



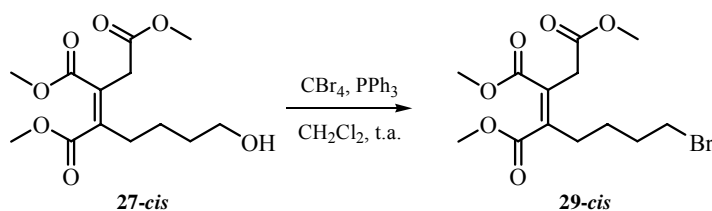
²¹ Ver: Referencia 20.

A una suspensión de (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**27-cis**) (0.105 g, 0.364 mmoles) y *Celita* (0.123 g) en CH₂Cl₂ (3.7 ml) se adicionó PCC²² (0.118 g, 0.546 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó Et₂O (5 ml), la mezcla se filtró a vacío a través de *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.093 g, rto. 90%) (*Z*)-7-formil-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-heptenoato de metilo (**28-cis**), como un aceite incoloro.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 9.75 (1H, s, H-8), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.41 (2H, s, H-2), 2.52 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H-7), 2.40 (2H, t, *J* = 8.1 Hz, H-5), 1.82 (2H, m, -CH₂-).

1.1.2.3. Preparación del Bromuro de Trifenilalquilfosfonio **30-cis**

Preparación de (*Z*)-8-bromo-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (29-cis**)**



A una disolución de (*Z*)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**27-cis**) (0.300 g, 1.04 mmoles) y CBr₄ (0.431 g, 1.30 mmoles) en CH₂Cl₂ (6.5 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de PPh₃ (0.341 g, 1.30 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml).²³ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión

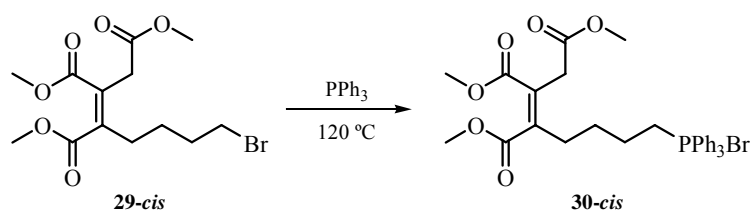
²² Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 323-330.

²³ Ren, T.; Zhang, G.; Liu, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2969-2978.

reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose (0.218 g, rto. 60%) (Z)-8-bromo-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**29-cis**), como un aceite incoloro.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.42 (2H, s, H-2), 3.39 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-8), 2.39 (2H, t, J = 7.9 Hz, H-5), 1.88 (2H, m, -CH₂-), 1.62 (2H, m, -CH₂-).

Preparación de bromuro de [(Z)-1,2,3-tris(metoxicarbonil)-2-hepten-7-il]trifenilfosfonio (30-cis**)**

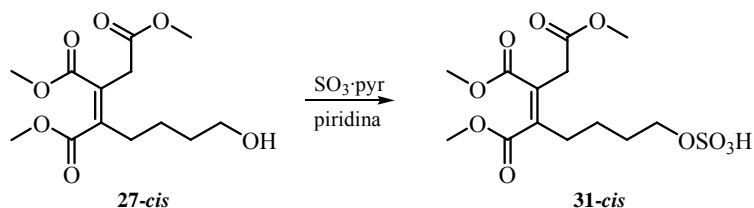


Una mezcla de (Z)-8-bromo-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**29-cis**) (0.200 g, 0.569 mmoles) y PPh₃ (0.164 g, 0.62 mmoles) se calentó en un *Kimble* a 120 °C durante 1.5 horas.²⁴ Pasado ese tiempo, la mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente. El producto se purificó por columna cromatográfica (CH₂Cl₂/MeOH, 18:1), obteniéndose (0.174 g, rto. 50%) bromuro de [(Z)-1,2,3-tris(metoxicarbonil)-2-hepten-7-il]trifenilfosfonio (**30-cis**), como un aceite incoloro.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 7.84-7.68 (15H, m, Ar-H), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.57 (3H, s, -OCH₃), 3.41 (2H, s, H-2), 3.04 (2H, m, H-8), 2.38 (6H, m, -CH₂-).

²⁴ Para la preparación de haluros de trifenilalquilfosfonio empleando estas condiciones de reacción ver: García, J.; López, M.; Romeo, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2617-2626.

Preparación de (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-sulfooxi-3-octenoato de metilo (31-cis)



A una disolución de (Z)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**27-cis**) (0.100 g, 0.34 mmoles) en piridina (6.5 ml) se adicionó $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ ²⁵ (0.276 g, 1.73 mmoles) en pequeñas porciones.²⁶ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1 (2 ml), se neutralizó con una disolución acuosa de KOH 0.5M y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por trituración con MeOH, obteniéndose (0.126 g, rto. cuantitativo) (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-sulfooxi-3-octenoato de metilo (**31-cis**), como un sólido blanco.

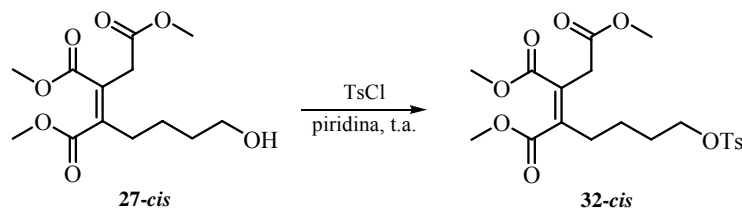
IR (BrK): ν 3457, 3075, 2955, 1726, 1638, 1489, 1437, 1261, 1201, 1008, 756, 683 cm^{-1} .

¹H-RMN (200 MHz, CDCl_3). δ 4.11 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-8), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.42 (2H, s, H-2), 2.40 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-5), 1.60 (4H, m, -CH₂-).

²⁵ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 360-363.

²⁶ Coterón, J. M.; Singh, K.; Asensio, J. L.; Domínguez-Dalda, M.; Fernández-Mayoralas, A.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1502-1519.

Preparación de (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-(p-toluensulfonyl)-3-octenoato de metilo (32-cis)



A una disolución de TsCl²⁷ (0.099 g, 0.52 mmoles) en piridina (1 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de (Z)-8-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-octenoato de metilo (**27-cis**) (0.100 g, 0.347 mmoles) en piridina (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó H₂O (4 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 4 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de HCl 10% (× 2, hasta pH ácido), con H₂O (4 ml), con NaHCO₃ sat. (4 ml) y con NaCl sat. (4 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.110 g, rto. 72%) (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-8-(p-toluensulfonyl)-3-octenoato de metilo (**32-cis**), como un aceite incoloro.

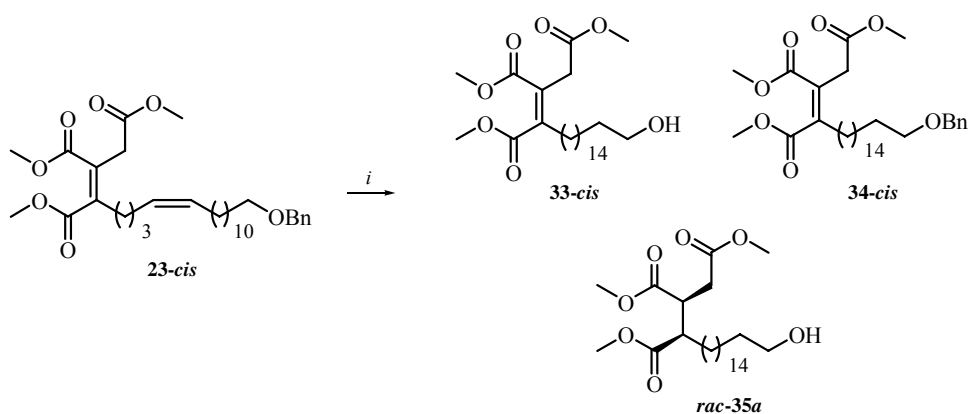
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 7.79 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 4.02 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, H-8), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.39 (2H, s, H-2), 2.47 (3H, s, -CH₃), 2.36 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, H-5), 1.80-1.45 (4H, m, -CH₂-).

²⁷ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 394-399.

1.2. PREPARACIÓN DE LOS ALCOHOLES **33-cis** Y **33-trans**

Procedimiento General de Hidrogenación²⁸ de **23-cis**, **23-trans** y **34-cis**

A una disolución de los compuestos **23-cis**, **23-trans** o **34-cis** (1 eq.) en el disolvente indicado se adicionó el catalizador. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante el tiempo indicado, se filtró a través de *Celita* con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica.



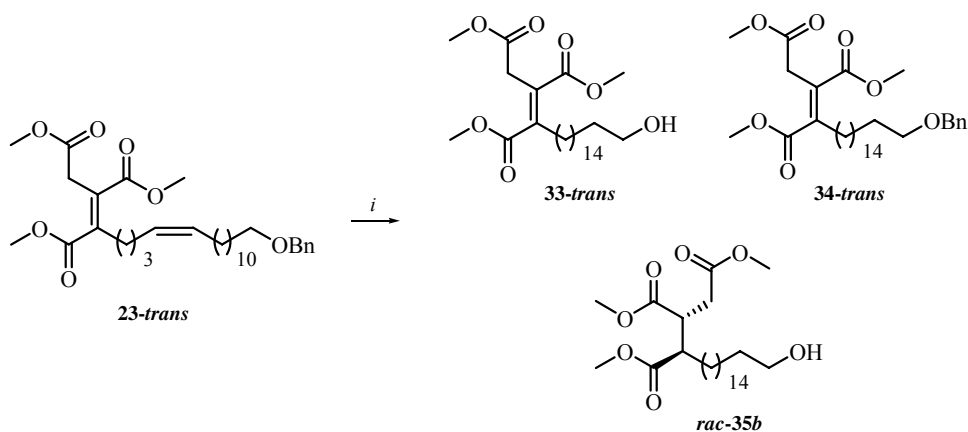
Clave: *i*) Condiciones de Reacción (Tabla I).

Esquema I. Hidrogenación de **23-cis**.

²⁸ a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991. Volumen 8; pp.: 417-442; b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2001. pp.: 1002-1007.

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción (i)				Producto
		Pd/C ²⁹ N°eq.	Disolvente	Concentración	Tiempo	
1	23-cis	10%, 0.05 eq.	1,4-Dioxano	0.2M	30'	33-cis + 34-cis (1:1)
2					60'	33-cis
3					120'	rac-35a
4		1,4-Dioxano ³⁰	0.14M	30'	33-cis + 34-cis (1:1.2)	
5				60'	33-cis + 34-cis (1:1)	
6		5%, 0.05 eq.	1,4-Dioxano ³¹	0.09M	60'	33-cis
7		10%, 0.09 eq.	MeOH ¹⁴			34-cis + rac-35a (1:1)

Tabla I. Condiciones de hidrogenación del triéster **23-cis**.



Clave: i) Condiciones de Reacción (Tabla II).

²⁹ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 280-285.

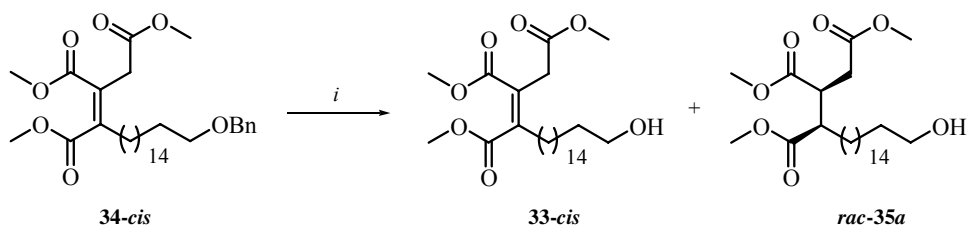
³⁰ Desgasificado mediante el paso de una corriente de Helio.

³¹ Desgasificado mediante el paso de una corriente de Argon.

Esquema II. Hidrogenación de **23-trans**.

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción (i)				Producto
		Pd/C ³² Nºeq.	Disolvente	Concentración	Tiempo	
1	23-trans	10%, 0.05 eq.	1,4-Dioxano	0.2M	30'	33-trans + 34-trans (1:1)
2					60'	33-trans
3					120'	rac-35b
4		10%, 0.05 eq.	1,4-Dioxano ³³	0.14M	30'	33-trans + 34-trans (1:1.2)
5					60'	33-trans + 34-trans (1:1)
6		5%, 0.05 eq.	1,4-Dioxano ³⁴	0.09M	60'	33-trans
7		10%, 0.09 eq.	MeOH ¹⁶			34-trans + rac-35b (1:1)

Tabla II. Condiciones de hidrogenación del triéster **23-trans**.



Clave: i) Condiciones de Reacción (Tabla III).

Esquema III. Hidrogenación de **34-cis**.

³² Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 280-285.

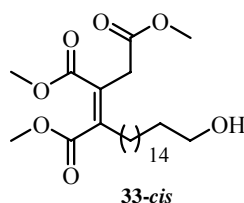
³³ Desgasificado mediante el paso de una corriente de Helio.

³⁴ Desgasificado mediante el paso de una corriente de Argon.

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción (i)				Producto
		Catalizador %, N°eq.	Disolvente	Concentración	Tiempo	
1	34-cis	Pd/C 10%, 0.05 eq.	1,4- Dioxano	0.2M	10'	--
2			1,4- Dioxano ³⁵		120'	34-cis + rac-35a (1:1)
3		Pd/C 10%, 0.08 eq.	AcOEt	0.1M	30'	rac-35a
4		Rh/Al ₂ O ₃ ³⁶ 5%, 0.05 eq.	MeOH	0.1M	60'	--

Tabla III. Condiciones de hidrogenación del triéster **34-cis**.

(Z)-20-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosadienoato de metilo (33-cis)



Pf.: 47-48 °C.

IR (BrK): ν 3572, 3446, 2918, 2849, 1734, 1643, 1468, 1439, 1352, 1321, 1287, 1275, 1204, 1150, 1134, 1073, 1053, 988, 798, 722 cm^{-1} .

³⁵ Desgasificado mediante el paso de una corriente de Helio.

³⁶ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 339-343.

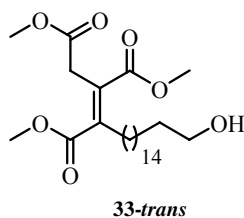
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.64 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, H-20), 3.41 (2H, s, H-2), 2.34 (2H, m, H-5), 1.56-1.24 (28H, m, -CH₂-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 170.1, 169.7, 166.5, 146.1, 125.3, 62.8, 52.2, 52.1, 33.6, 32.6, 31.2, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 27.3, 25.6.

LRMS(IE): *m/z* 456(M⁺, 0), 424(10), 392(52), 360(21), 332(30), 261(15), 198(39), 166(80), 55(100).

E.A. (C₂₅H₄₄O₇): Hallado: C, 65.80, H, 9.80; Calculado: C, 65.76, H, 9.71.

(*E*)-20-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (33-*trans*)



Pf.: 49-51 °C.

IR (BrK): ν 3535, 3439, 2921, 2850, 1730, 1642, 1467, 1434, 1349, 1270, 1255, 1217, 1101, 1057, 1020, 864, 791, 721 cm⁻¹.

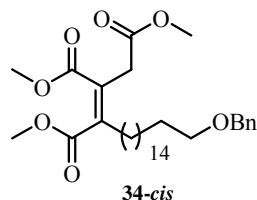
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.76 (6H, s, -OCH₃), 3.66 (3H, s, -OCH₃), 3.61 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, H-20), 3.49 (2H, s, H-2), 2.59 (2H, m, H-5), 1.54-1.22 (28H, m, -CH₂-).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 170.6, 168.8, 167.5, 144.1, 128.3, 62.9, 52.0, 51.7, 36.4, 32.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.6, 28.5, 25.6.

LRMS(IE): m/z 456(M^+ , 0), 424(7), 392(48), 332(27), 314(13), 198(32), 166(63), 55(100).

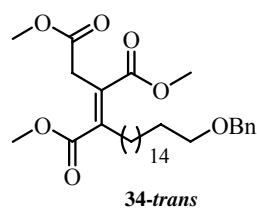
E.A. ($C_{25}H_{44}O_7$): Hallado: C, 65.81, H, 9.77; Calculado: C, 65.76, H, 9.71.

(Z)-20-Benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (34-cis)



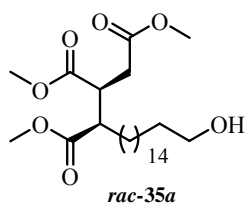
1H -RMN (300MHz, $CDCl_3$). δ 7.34 (5H, m, Ar-H), 4.49 (2H, s, $-OCH_2Ph$), 3.79 (3H, s, $-OCH_3$), 3.73 (3H, s, $-OCH_3$), 3.69 (3H, s, $-OCH_3$), 3.46 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, H-20), 3.40 (2H, s, H-2), 2.34 (2H, m, H-5), 1.60-1.24 (28H, m, $-CH_2-$).

(E)-20-Benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (34-trans)



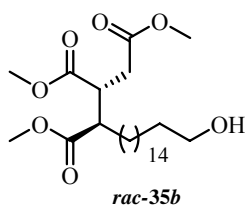
1H -RMN (300MHz, $CDCl_3$). δ 7.35 (5H, m, Ar-H), 4.52 (2H, s, $-OCH_2Ph$), 3.80 (6H, s, $-OCH_3$), 3.70 (3H, s, $-OCH_3$), 3.53 (2H, s, H-2), 3.48 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.64 (2H, m, H-5), 1.65-1.26 (28H, m, $-CH_2-$).

rac-(3S,4R)-20-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)icosanoato de metilo (rac-35a)



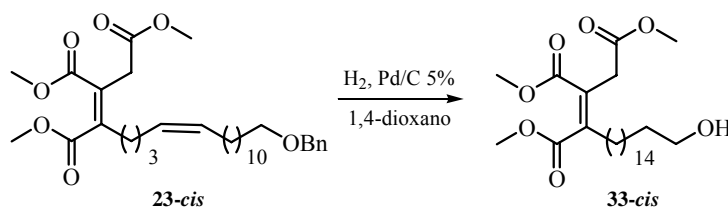
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃). δ 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.687 (3H, s, -OCH₃), 3.682 (3H, s, -OCH₃), 3.64 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-20), 3.14 (1H, ddd, *J* = 10.7, 7.1, 3.8 Hz, H-3), 2.77 (1H, dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, H-2), 2.76 (1H, m, H-4), 2.42 (1H, dd, *J* = 16.8, 3.8 Hz, H-2), 1.60-1.23 (30H, m, -CH₂-).

rac-(3*R*,4*R*)-20-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)icosanoato de metilo (*rac-35b*)



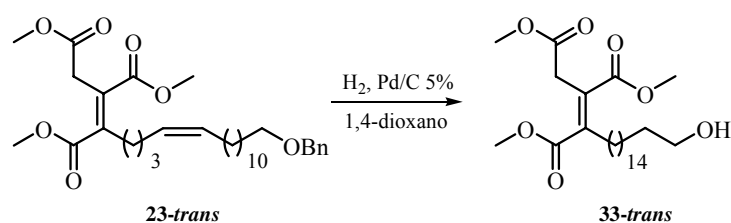
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃). δ 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.687 (3H, s, -OCH₃), 3.682 (3H, s, -OCH₃), 3.64 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-20), 3.14 (1H, ddd, *J* = 10.7, 7.1, 3.8 Hz, H-3), 2.77 (1H, dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, H-2), 2.76 (1H, m, H-4), 2.42 (1H, dd, *J* = 16.8, 3.8 Hz, H-2), 1.60-1.23 (30H, m, -CH₂-).

Procedimiento Optimizado para la Preparación de (Z)-20-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosadienoato de metilo (33-*cis*) (Tabla I, Entrada 6)



A una disolución de (3*Z*,8*Z*)-20-benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (**23-cis**) (0.217 g, 0.398 mmoles) en 1,4-dioxano³⁷ (4.33 ml) se adicionó Pd/C³⁸ (0.042 g, 5% en peso, 0.02 mmoles). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, la mezcla se filtró a través de *Celita* con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.149 g, rto. 82%) (*Z*)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (**33-cis**), como un sólido blanco.

Procedimiento Optimizado para la Preparación de (*E*)-20-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (33-trans**) (Tabla II, Entrada 6)**



A una disolución de (3*E*,8*Z*)-20-benciloxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,8-icosadienoato de metilo (**23-trans**) (0.145 g, 0.266 mmoles) en 1,4-dioxano³⁹ (2.9 ml) se adicionó Pd/C⁴⁰ (0.028 g, 5% en peso, 0.013 mmoles). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, la mezcla se filtró a través de *Celita* con AcOEt y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.102 g, rto. 84%) (*E*)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (**33-trans**), como un sólido blanco.

³⁷ El 1,4-dioxano fue previamente desgasificado mediante borboteo de Argon.

³⁸ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 280-285.

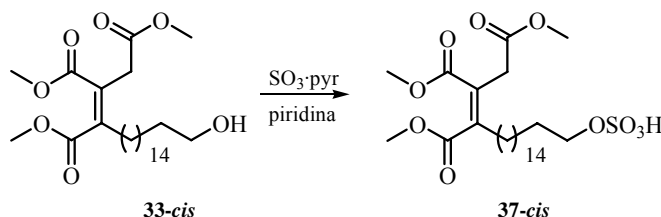
³⁹ Ver: Referencia 37.

⁴⁰ Ver: Referencia 38.

1.3. PREPARACIÓN DE SULFATO **37-cis**

Determinación de la Geometría del Doble Enlace Tetrasustituído en las Posiciones C3-C4 del Ácido Oregánico

Preparación de (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfooxi-3-icosenoato de metilo (**37-cis**)



A una disolución de (Z)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (**33-cis**) (0.102 g, 0.22 mmoles) en piridina (4.2 ml) se adicionó $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ ⁴¹ (0.181 g, 1.11 mmoles) en pequeñas porciones.⁴² La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1 (2 ml), se neutralizó con una disolución acuosa de KOH 0.5M y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por trituración con MeOH, obteniéndose (0.119 g, rto. cuantitativo) (Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfooxi-3-icosenoato de metilo (**37-cis**),⁴³ como un sólido blanco.

Pf.: 129-130 °C.

⁴¹ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 360-363.

⁴² Coterón, J. M.; Singh, K.; Asensio, J. L.; Domínguez-Dalda, M.; Fernández-Mayoralas, A.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1502-1519.

⁴³ Para la preparación de **37-cis** a partir del ácido Oregánico ver: Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2081-2084.

IR (BrK): ν 3452, 2923, 2852, 1733, 1643, 1436, 1255, 1217, 1065, 1008, 773, 619, 577 cm^{-1} .

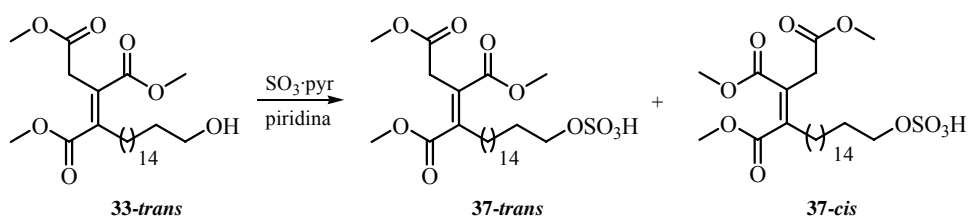
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 4.10 (2H, m, H-20), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.41 (2H, s, H-2), 2.33 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.60-1.24 (26H, m, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3). δ 170.2, 169.7, 166.7, 146.1, 125.4, 69.8, 52.3, 52.1, 33.7, 31.3, 29.9, 29.5, 29.3, 27.5, 25.8.

LRMS(IE): m/z 536(M^+ , 0), 518(13), 486(6), 458(10), 426(5), 346(7), 287(6), 198(44), 166(88), 55(100).

E.A. ($\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{S}$): Hallado: C, 56.00, H, 8.30; Calculado: C, 55.95, H, 8.26.

Reacción de (*E*)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (33-trans**) con $\text{SO}_3\cdot\text{pyr}$**



A una disolución de (*E*)-20-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-icosenoato de metilo (**33-trans**) (0.102 g, 0.22 mmoles) en piridina (4.2 ml) se adicionó $\text{SO}_3\cdot\text{pyr}$ ⁴⁴ (0.181 g, 1.11 mmoles) en pequeñas porciones.⁴⁵ La mezcla se agitó a

⁴⁴ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 360-363.

⁴⁵ Coterón, J. M.; Singh, K.; Asensio, J. L.; Domínguez-Dalda, M.; Fernández-Mayoralas, A.; Jiménez-Barbero, J.; Martín-Lomas, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1502-1519.

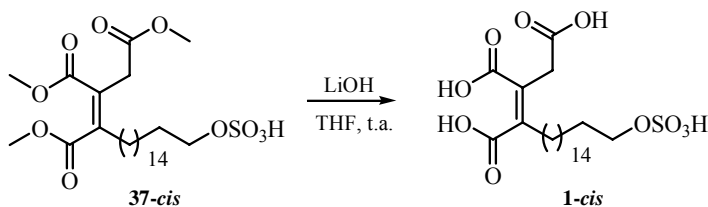
temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla H₂O/MeOH 1:1 (2 ml), se neutralizó con una disolución acuosa de KOH 0.5M y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por trituración con MeOH, obteniéndose (0.119 g, rto. cuantitativo) una mezcla de (*E*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfooxi-3-icosenoato de metilo (**37-trans**) y (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfooxi-3-icosenoato de metilo (**37-cis**) en proporción 2:3,⁴⁶ respectivamente, como un sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.10 (2H, m, H-20 **37-cis**), 3.97 (2H, m, H-20 **37-trans**), 3.79 (3H, s, -OCH₃ **37-cis**), 3.78 (6H, s, -OCH₃ **37-trans**), 3.73 (3H, s, -OCH₃ **37-cis**), 3.69 (3H, s, -OCH₃ **37-cis**), 3.68 (3H, s, -OCH₃ **37-trans**), 3.50 (2H, s, H-2 **37-trans**), 3.41 (2H, s, H-2 **37-cis**), 2.60 (4H, m, -CH₂- **37-trans**), 2.33 (4H, m, -CH₂- **37-cis**), 1.60-1.24 (26H, m, -CH₂- **37-cis**, **37-trans**).

LRMS(IE): *m/z* 536(M⁺, 0), 518(13), 486(6), 458(10), 426(5), 346(7), 287(6), 198(44), 166(88), 55(100).

1.4. PREPARACIÓN DEL ÁCIDO OREGÁNICO (*1-cis*)

Preparación del ácido (*Z*)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico (*1-cis*)



⁴⁶ La proporción entre **37-cis** y **37-trans** se determinó mediante la comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 3.40 y 3.51 ppm, asignadas a los protones H-2 de **37-cis** y **37-trans**, respectivamente.

A una disolución de (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-20-sulfooxi-3-icosenoato de metilo (**37-cis**) (0.059 g, 0.11 mmoles) en THF (4.7 ml) se adicionó una disolución acuosa de LiOH⁴⁷ 1M (3.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (5 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con AcOEt (2 × 5 ml), se acidificó con una disolución acuosa de HCl 10% y se extrajo con AcOEt (3 × 5 ml). La fase orgánica de extracción se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.048 g, rto. 88%) ácido (*Z*)-3,4-dicarboxi-20-sulfooxi-3-icosenoico (**1-cis**),⁴⁸ como un sólido blanco.

Pf.: 63-65 °C.

IR (NaCl): ν 3436, 2919, 2849, 1771, 1732, 1644, 1464, 1190, 1052 cm⁻¹.

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD). δ 3.88 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-20), 3.61 (2H, s, H-2), 2.23 (2H, m, -CH₂-), 1.55-1.18 (28H, m, -CH₂-).

⁴⁷ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 224-227.

⁴⁸ Para el aislamiento y caracterización de ácido Oregánico (**1-cis**) ver: Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2081-2084.

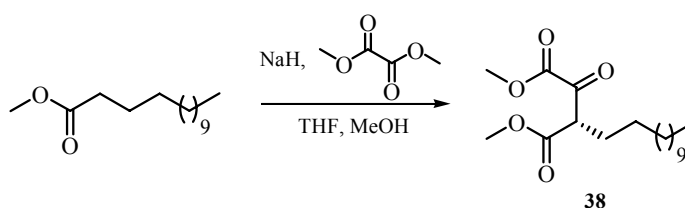
2. SÍNTESIS TOTAL DE LAS CINATRINAS C₃ Y C₁

2.1. PREPARACIÓN DE LA CABEZA POLAR DEL ALCOHOL ALÍLICO 45

2.1.1. RUTA A; *Secuencia: 1) Introducción del Hidroxilo Terciario en la Posición C4; 2) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico*

2.1.1.1. Preparación del Silil Enol Éter 39

Preparación de *rac*-(S)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (38)



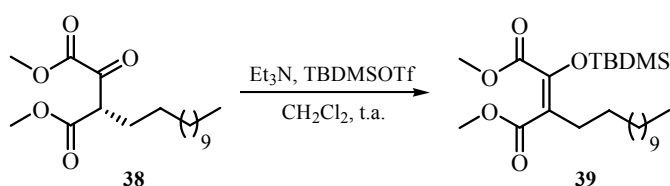
A una suspensión de NaH (1.08 g, 45.3 mmoles) en THF (19.5 ml) se adicionó a 0 °C MeOH (0.5 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente. A continuación se adicionó miristato de metilo (10 g, 41.2 mmoles) y oxalato de dimetilo (4.87 g, 41.2 mmoles).¹ La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó a 0 °C H₂O (19 ml) y la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 10%. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 20:1),

¹ Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676-4684.

obteniéndose (8.61 g, rto. 64%) *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**38**),² como un aceite transparente.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.01 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-3), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 1.88 (2H, m, H-4), 1.24 (20H, m, -CH₂-), 0.86 (3H, m, -CH₃).

Preparación de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-pentadecenoato de metilo (39**)**



A una disolución de *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**38**) (0.40 g, 1.21 mmoles) y Et₃N (0.246 g, 2.43 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se adicionó a 0 °C TBDMSOTf³ (0.386 g, 1.46 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.⁴ Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 12:1), obteniéndose (0.39 g, rto. 73%) 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-pentadecenoato de metilo (**39**), como un aceite transparente.

² Adickes, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1944**, 41-44.

³ a) Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91. b) Para el empleo del grupo TBDMS como grupo protector ver: a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-196; Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216.

⁴ Dalla, V.; Catteau, J. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6497-6510.

IR (NaCl): ν 3388, 2943, 2927, 2854, 1738, 1716, 1627, 1432, 1310, 1204, 1129, 1097, 840, 811, 784 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.71 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.29 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.32 (20H, m, $-\text{CH}_2-$), 0.94 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, $-\text{CH}_3$), 0.17 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

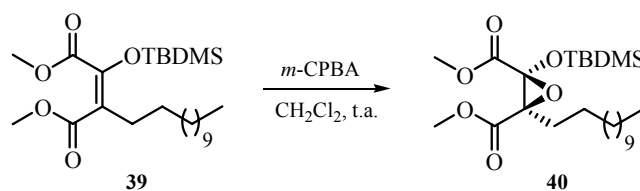
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 182.3, 168.6, 165.8, 118.2, 52.2, 51.7, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.2, 26.0, 25.4, 22.6, 18.3, 14.1, -4.6.

LRMS(IE): m/z 442(M^+ , 0), 441(M^+-1 , 1), 427(3), 411(3), 385(100).

E.A. ($\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$): Hallado: C, 65.00, H, 10.50; Calculado: C, 65.11, H, 10.47.

2.1.1.2. Preparación de la α -Hidroxicetona 44

Preparación de *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo (40)



A una disolución de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2-pentadecenoato de metilo (**39**) (0.20 g, 0.45 mmoles) en CH_2Cl_2 (2.5 ml) se adicionó *m*-CPBA⁵ (0.121 g, 0.70 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura

⁵ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

ambiente durante 5 días.⁶ Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.205 g, rto. cuantitativo) *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo (**40**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3389, 2952, 2928, 2856, 1758, 1462, 1440, 1401, 1362, 1307, 1255, 1199, 1165, 1100, 1004, 843, 785 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 3.76 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 2.07 (1H, m, H-4), 1.78 (1H, m, H-4), 1.46 (2H, m, H-5), 1.24 (18H, *S*_{ancho}, -CH₂-), 0.91 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, -CH₃), 0.20 (3H, s, (CH₃)₂Si), 0.15 (3H, s, (CH₃)₂Si).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 168.1, 166.4, 82.0, 68.0, 52.8, 52.4, 31.8, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 28.1, 25.3, 24.4, 22.6, 17.9, 14.0, -4.0, -4.6.

LRMS(IE): m/z 458(M⁺, 0), 443(2), 427(0), 401(66), 399(9), 341(10), 313(3), 281(2), 233(100).

E.A. (C₂₄H₄₆O₆Si): Hallado: C, 63.00, H, 10.00; Calculado: C, 62.84, H, 10.11.

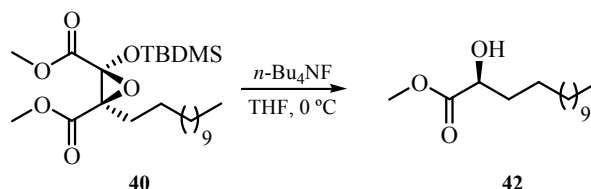
Reacción de *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo (40**) con HCl/EtOH**

⁶ Para la epoxidación de enol silil éteres con *m*-CPBA ver: a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599-1602; b) Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

LRMS(IE): m/z 504(M^+ , 0), 459(0), 447(1), 401(16), 373(4), 355(1), 341(5), 315(9), 247(100), 115(35).

E.A. ($C_{26}H_{52}O_7Si$): Hallado: C, 62.00, H, 10.45; Calculado: C, 61.87, H, 10.38.

Reacción de *rac*-(2*RS*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo (40) con *n*-Bu₄NF



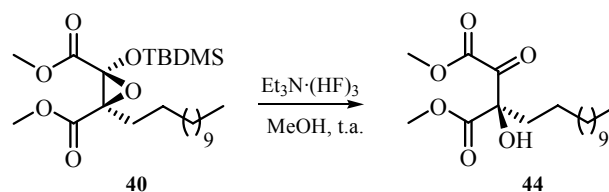
A una disolución de *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo (**40**) (0.050 g, 0.109 mmoles) en THF (1.5 ml) a 0 °C se adicionó *n*-Bu₄NF⁸ (0.031 g, 0.11 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Pasado ese tiempo se adicionó a 0 °C una disolución acuosa de HCl 10% (2 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 2 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 8:1), obteniéndose (0.014 g, rto. 50%) *rac*-(*S*)-2-hidroxitetradecanoato de metilo (**42**),⁹ como un aceite transparente.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.18 (1H, m, H-2), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 2.67 (1H, d, J = 5.6 Hz, -OH), 1.50-1.23 (22H, m, -CH₂-), 0.87 (3H, t, J = 6.4 Hz, -CH₃).

⁸ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 358-361.

⁹ Adam, W.; Boland, W.; Hartmann-Schreier, J.; Humpf, H. U.; Lazarus, M.; Saffert, A.; Saha-Möller, C. R.; Schreier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11044-11048.

Preparación de *rac*-(*R*)-3-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (44)



A una disolución de *rac*-(2*R*,3*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-epoxi-3-(metoxicarbonil)pentadecanoato de metilo (**40**) (0.10 g, 0.218 mmoles) en MeOH (2 ml) se adicionó Et₃N·(HF)₃¹⁰ (0.010 g, 0.065 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas.¹¹ Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt, y la mezcla se lavó con H₂O (2 × 3 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto, *rac*-(*R*)-3-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**44**), se utilizó en el siguiente paso sin purificar.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 1.95 (2H, m, H-4), 1.24 (20H, s_{anchos}, -CH₂-), 0.87 (3H, t, *J* = 6.5 Hz, -CH₃).

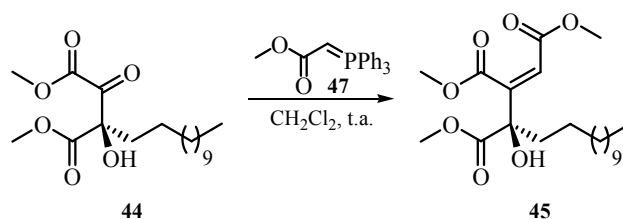
LRMS(IE): *m/z* 345(M⁺+1, 0), 313(1), 286(0), 257(14), 225(0), 197(100).

2.1.1.3. Preparación del Alcohol Alílico 45

Preparación de *rac*-(2*Z*,4*R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (45)

¹⁰ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 187-190.

¹¹ Ver : Referencia 6b.



A una disolución de *rac*-(*R*)-3-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**44**) (0.09 g, 0.261 mmoles), obtenido previamente, en CH₂Cl₂ (3 ml) se adicionó [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (0.218 g, 0.653 mmoles).¹² La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 7:1), obteniéndose (0.05 g, rto. 48%)¹³ *rac*-(*2Z,4R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (**45**) como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3494, 2925, 2854, 1733, 1646, 1436, 1349, 1256, 1199, 1168, 1019 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.26 (1H, s, H-2), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.67 (1H, s, -OH), 1.91 (2H, m, -CH₂-), 2.43 (2H, m, -CH₂-), 1.22 (18H, m, -CH₂-), 0.85 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 173.0, 166.8, 164.9, 151.0, 120.3, 77.7, 53.6, 52.4, 52.0, 37.5, 31.8, 31.5, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 23.1, 22.6, 14.0.

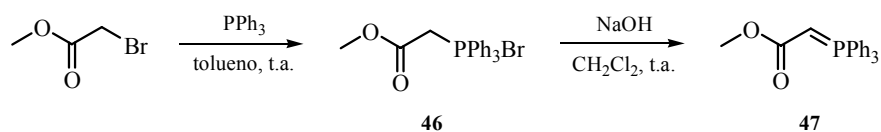
LRMS(IE): *m/z* 401(M⁺+1, 3), 383(1), 369(8), 341(28), 309(100), 249(18), 197(18).

¹² Villa, M. J.; Warren, S. *J. Chem. Soc. P. T. 1* **1994**, 12, 1569-1572.

¹³ Este rendimiento está calculado a partir del epóxido **40**, es decir, engloba dos etapas: la apertura del epóxido **40** con Et₃N·(HF)₃ y la posterior reacción de Wittig del cetoéster generado con [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (**47**).

E.A. (C₂₁H₃₆O₇): Hallado: C, 63.00, H, 9.00; Calculado: C, 62.98, H, 9.06.

Preparación de [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (**47**)¹⁴



A una disolución de PPh₃ (9.52 g, 36.3 mmoles, 1.05 eq.) en tolueno (20 ml) se adicionó bromoacetato de metilo (5.3 g 34.6 mmoles, 1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se formó una suspensión, que se filtró a vacío y se lavó con tolueno (3 × 10 ml). El producto, bromuro de [(metoxicarbonil)metil]trifenilfosfonio (**46**), fue utilizado en el siguiente paso sin purificar.

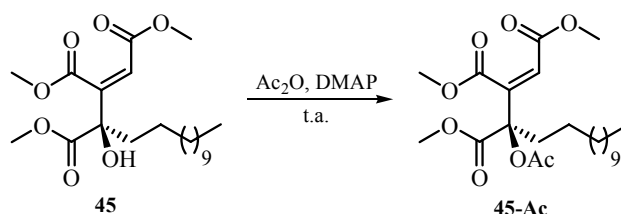
¹H-RMN (200MHz, CDCl₃). δ 8.00-7.60 (15H, m, Ar-H), 5.62 (1H, d, J_{P,H} = 15.5 Hz, H-1), 3.61 (3H, s, -OCH₃).

A una disolución de bromuro de [(metoxicarbonil)metil]trifenilfosfonio (**46**) (14.3 g, 34.6 mmoles, 1 eq.), obtenido previamente, en CH₂Cl₂ (90 ml) se adicionó a temperatura ambiente una disolución acuosa de NaOH 1.15 N (60 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (10.5 g, rto. 90%) [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano (**47**) como un sólido blanco.

¹⁴ a) Villa, M. J.; Warren, S. *J. Chem. Soc. P. T. 1* **1994**, 12, 1569-1572; b) Werkhoven, T. M.; Nisper, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 11, 2909-2914.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3). δ 7.61 (15H, m, Ar-H), 5.62 (1H, m, H-1), 3.50 (3H, s, $-\text{OCH}_3$).

Preparación de *rac*-(2Z,4R)-4-acetoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (45-Ac)



A una disolución de *rac*-(2Z,4R)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (**45**) (0.150 g, 0.374 mmoles) en Ac_2O (1.5 ml) se adicionó DMAP (0.009 g, 0.075 mmoles).¹⁵ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt , 3:1), obteniéndose (0.153 g, rto. 93%) *rac*-(2Z,4R)-4-acetoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (**45-Ac**) como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 2926, 2854, 1744, 1648, 1435, 1352, 1231, 1170 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 6.27 (1H, s, H-2), 3.83 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.74 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.36 (1H, m, H-5), 2.14 (3H, s, $-\text{OAc}$), 2.06 (1H, m, H-5), 1.23 (20H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.87 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_3$).

¹⁵ Takeda, K.; Kubo, H.; Koizumi, T.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3175-3178.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 168.6, 168.5, 165.7, 164.6, 146.9, 120.4, 82.7, 53.0, 52.7, 52.1, 33.9, 31.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 23.1, 22.6, 22.1, 20.8, 14.0.

LRMS(IE): m/z 443($\text{M}^+ + 1$, 0), 400(4), 383(51), 369(19), 355(21), 341(100), 324(52), 309(90).

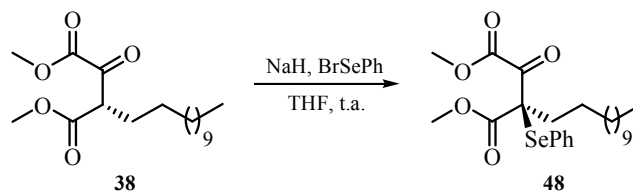
E.A. ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_8$): Hallado: C, 62.50, H, 8.75; Calculado: C, 62.42, H, 8.65.

2.1.2. RUTA B; Secuencia: 1) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico; 2) Introducción del Hidroxilo Terciario en la Posición C4

2.1.2.1. Preparación del Selenodiéster 48

Preparación de *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (48)

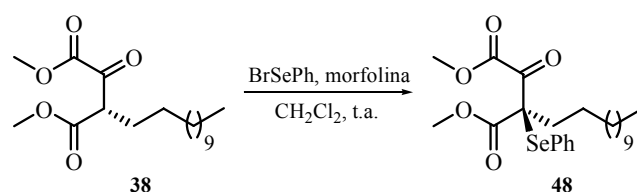
Método A



A una suspensión de NaH (0.482 g, 20.09 mmoles) en THF (34 ml) se adicionó una disolución de *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**38**) (6 g, 18.26 mmoles) en THF (17 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de H_2 (10 minutos). A continuación la mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó una disolución de BrSePh (4.74 g, 20.09 mmoles) en THF (17 ml). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó H₂O (50 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 30 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (5.63 g, rto. 65%) *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**48**), como un aceite de color marrón.

Método B



A una disolución de BrSePh (0.300 g, 1.27 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml) se adicionó lentamente morfolina (0.221 g, 2.54 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*S*)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**38**) (0.417 g, 1.27 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, tiempo durante el cual va apareciendo un sólido en suspensión. Pasado ese tiempo el sólido se filtró a vacío sobre *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida.¹⁶ El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.368 g, rto. 60%) *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**48**), como un aceite de color marrón.

¹⁶ Para la preparación de α -fenilselenil cetoésteres empleando este procedimiento experimental ver: Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16767-16782.

IR (NaCl): ν 3057, 2925, 2854, 1736, 1713, 1577, 1438, 1299, 1232, 1129, 1064, 1020, 999, 743, 692 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3). δ 7.36 (5H, m, Ar-H), 3.95 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.81 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 1.70 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.43-1.24 (20H, m, $-\text{CH}_2-$), 0.88 (3H, m, $-\text{CH}_3$).

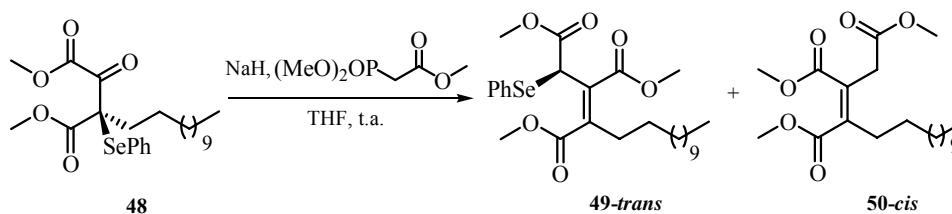
$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3). δ 179.6, 168.3, 161.2, 137.8, 130.1, 129.3, 129.0, 124.6, 64.9, 53.3, 53.2, 31.6, 30.7, 29.2, 29.0, 27.0, 25.4, 24.6, 24.3, 22.5, 22.2, 20.8, 14.0.

LRMS(IE): m/z 484(M^++1 , 96), 426(3), 397(100), 365(60), 337(50), 269(14), 235(12), 157(55).

E.A. ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Se}$): Hallado: C, 59.70, H, 7.30; Calculado: C, 59.62, H, 7.50.

2.1.2.2. Preparación del Selenotriéster 49-*trans*

Reacción de *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (48) con (dimetoxifosforil)acetato de metilo



A una suspensión de NaH (0.307 g, 12.8 mmoles) en THF (91 ml) se adicionó una disolución de (dimetoxifosforil)acetato de metilo (2.33 g, 12.8 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que

cesó el desprendimiento de H₂ (10 minutos). A continuación se adicionó una disolución de *rac*-(*R*)-3-(fenilselenil)-3-(metoxicarbonil)-2-oxopentadecanoato de metilo (**48**) (5.63 g, 11.64 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 15:1), obteniéndose (4.53 g, rto. 72%) una mezcla en proporción 5:2¹⁷ de *rac*-(*E,R*)-2-(fenilselenil)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-hexadecenoato de metilo (**49-trans**, 51%) y (*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-hexadecenoato de metilo (**50-cis**, 21%), como un aceite de color marrón.

IR (NaCl): ν 2925, 2854, 1733, 1632, 1577, 1458, 1435, 1313, 1268, 1199, 1158, 1125, 1075, 1001, 742, 693 cm⁻¹.

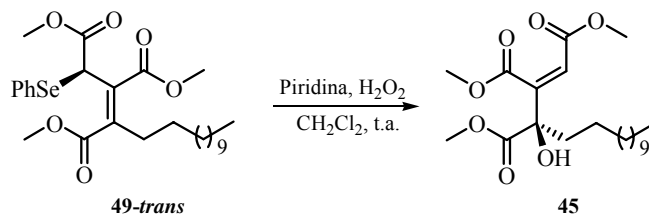
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 7.39 (5H, m, Ar-H **49-trans**), 4.64 (1H, s, H-2 **49-trans**), 3.71 (3H, s, -OCH₃ **50-cis**), 3.69 (3H, s, -OCH₃ **49-trans**), 3.68 (3H, s, -OCH₃ **49-trans**), 3.67 (3H, s, -OCH₃ **49-trans**), 3.65 (3H, s, -OCH₃ **50-cis**), 3.61 (3H, s, -OCH₃ **50-cis**), 3.33 (2H, s, H-2 **50-cis**), 2.23 (2H, m, H-5 **50-cis**), 1.83 (2H, m, H-5 **49-trans**), 1.13 (20H, m, -CH₂- **49-trans,50-cis**), 1.17 (20H, m, -CH₂- **49-trans,50-cis**), 0.79 (3H, m, -CH₃ **49-trans**), 0.76 (3H, m, -CH₃ **50-cis**).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃). δ 169.9, 169.0, 166.2, 146.1, 143.1, 136.1, 129.8, 129.0, 128.8, 125.2, 52.9, 52.2, 52.1, 43.2, 33.5, 31.7, 31.2, 30.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 29.1, 29.0, 27.3, 22.5, 20.8, 14.0, 13.9.

LRMS(IE): m/z 540(M⁺+1, 6), 508(33), 383(12), 351(100), 291(8), 197(25).

¹⁷ La proporción entre **49-trans** y **50-cis** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 4.64 y 3.30 ppm, asignadas a los protones H-2 de **49-trans** y **50-cis**, respectivamente.

2.1.2.3. Preparación del Alcohol Alílico 45

Preparación de *rac*-(*Z,R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (45)

A una disolución de *rac*-(*E,R*)-2-(fenilselenil)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-hexadecenoato de metilo (**49-trans**) (4.53 g, 8.39 mmoles) y piridina (1.32 g, 16.79 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se adicionó una disolución acuosa de H₂O₂ 33% (5.99 ml).¹⁸ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (30 ml), y se adicionó H₂O (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (2.2 g, rto. 65%) *rac*-(*Z,R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (**45**) como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3494, 2925, 2854, 1733, 1646, 1436, 1349, 1256, 1199, 1168, 1019 cm⁻¹.

¹⁸ Para la reacción de oxidación de selenoderivados con H₂O₂ empleando este procedimiento experimental ver: a) Nishiyama, H.; Narimatsu, S.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5289-5292; b) Boivin, S.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16767-16782.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.26 (1H, s, H-2), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.67 (1H, s, -OH), 1.91 (2H, m, -CH₂-), 2.43 (2H, m, -CH₂-), 1.22 (18H, m, -CH₂-), 0.85 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃).

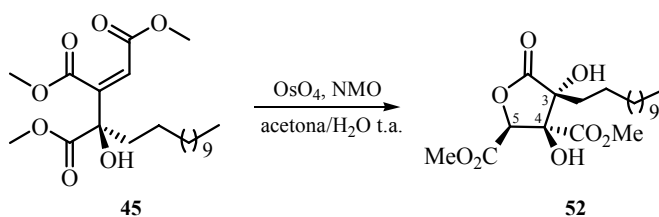
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 173.0, 166.8, 164.9, 151.0, 120.3, 77.7, 53.6, 52.4, 52.0, 37.5, 31.8, 31.5, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 23.1, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): *m/z* 401(M⁺+1, 3), 383(1), 369(8), 341(28), 309(100), 249(18), 197(18).

E.A. (C₂₁H₃₆O₇): Hallado: C, 63.00, H, 9.00; Calculado: C, 62.98, H, 9.06.

2.2. PREPARACIÓN DEL DIMETIL ÉSTER DE LA CINATRINA C₃ (52)

Preparación de *rac*-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahidro-2-furanona (52)



A una disolución de *rac*-(*Z,R*)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-hexadecenoato de metilo (45) (1 g, 2.50 mmoles) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (10.2 ml) se adicionó NMO (1.21 g, 9.99 mmoles) y OsO₄ (2.5% en *terc*-BuOH, 0.019 g, 0.075 mmoles).¹⁹ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2

¹⁹ Para el empleo de OsO₄ catalítico en presencia de óxidos de aminas terciarias en la reacción de dihidroxilación ver: a) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. (The Upjohn Company) *Tetrahedron Lett.* **1976**, 23, 1973-1976; b) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 260-262.

días. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% (0.2 ml). La mezcla se filtró a través de gel de sílice con MeOH y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.670 g, rto. 67%) *rac*-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahydro-2-furanona (**52**) como un sólido blanco.

Pf.: 74-76 °C

IR (KBr): ν 3400, 3339, 2956, 2918, 2851, 1785, 1775, 1714, 1467, 1445, 1364, 1307, 1226, 1155, 1133, 1061 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3). δ 5.21 (1H, s, H-5), 3.87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.56 (1H, s_{Sancho} , $-\text{OH}$), 2.90 (1H, s_{Sancho} , $-\text{OH}$), 1.80 (2H, m, H-6), 1.21 (20H, s_{Sancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.83 (3H, m, $-\text{CH}_3$).

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). δ 6.74 (1H, s, $-\text{OH}$), 6.41 (1H, s, $-\text{OH}$), 5.50 (1H, s, H-5), 3.72 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.65 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 1.68 (2H, m, H-6), 1.39 (2H, m, H-7), 1.23 (18H, s_{Sancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.84 (3H, m, $-\text{CH}_3$).

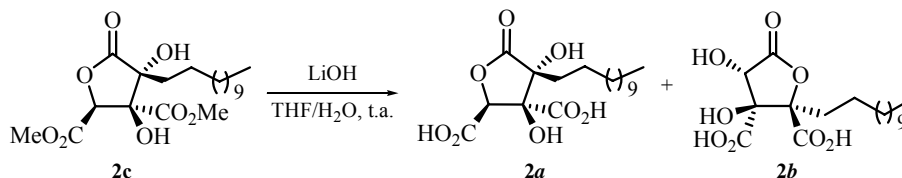
^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3). δ 173.9, 170.6, 166.4, 81.0, 78.5, 54.0, 52.7, 31.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.2, 22.5, 21.5, 13.9.

LRMS(IE): m/z 402(M^+ , 0), 315(2), 285(2), 234(2), 216(0), 197(11), 160(30), 101(100).

E.A. ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8$): Hallado: C, 59.70, H, 8.50; Calculado: C, 59.68, H, 8.51.

2.3. PREPARACIÓN DE LAS CINATRINAS C₃ (**2a**) Y C₁ (**2b**)

Reacción de *rac*-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil) tetrahidro-2-furanona (**52**) con LiOH/HCl



A una disolución de *rac*-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahidro-2-furanona (**52**) (0.050 g, 0.12 mmoles) en THF (5 ml) se adicionó una disolución acuosa de LiOH 1N (0.104 g, 2.48 mmoles, 2.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con AcOEt (2 × 2 ml), se trató con una disolución acuosa de HCl 10% (hasta pH ácido) y se extrajo con AcOEt (3 × 3 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose (0.026 g, rto. 56%) una mezcla en proporción 1:1²⁰ de *rac*-(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-dihidroxi-3-dodecil-4,5-dicarboxitetrahidro-2-furanona (Cinatrina C₃, **2a**) y *rac*-(3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-dodecil-4,5-dicarboxitetrahidro-2-furanona (Cinatrina C₁, **2b**) como un sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD). δ 5.39 (1H, s, H-5, **2a**), 4.70 (1H, s, H-3 **2b**), 2.16 (1H, m, H-6 **2b**), 1.82 (2H, m, H-6 **2a**), 1.68 (1H, m, H-6 **2b**), 1.50 (1H, m, H-7 **2b**), 1.46 (2H, m, H-7 **2a**), 1.36 (1H, m, H-7 **2b**), 1.29 (18H, s_{ancho}, -CH₂- **2a,2b**), 0.88 (3H, m, -CH₃ **2a,2b**).

²⁰ La proporción entre **2a** y **2b** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 5.39 y 4.70 ppm, asignadas a los protones H-5 y H-3 de **2a** y **2b**, respectivamente.

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD). **2a**: δ 176.8, 172.6, 170.3, 82.1, 81.2, 80.8, 33.2, 32.1, 31.4, 30.8, 30.7, 30.5, 30.4, 23.6, 22.6, 14.5; **2b**: δ 175.8, 172.0, 88.6, 85.7, 74.8, 33.4, 32.3, 31.6, 30.5, 30.4, 30.3, 30.1, 23.8, 22.4, 14.3.

LRMS(IE): *m/z* 374(M⁺, 0), 355(1), 331(1), 297(3), 267(3), 249(3), 207(5), 197(93), 57(100).

3. SÍNTESIS DEL CORE DE LOS ÁCIDOS ZARAGÓCICOS

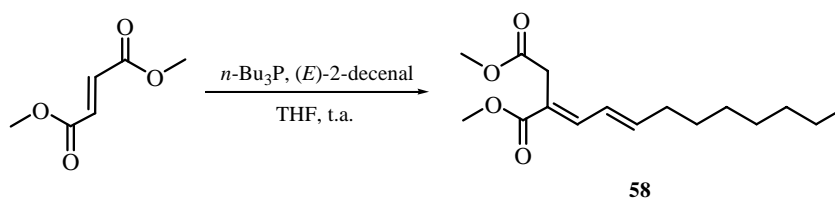
3.1. PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER 76a

3.1.1. RUTA A; Secuencia: 1) Funcionalización de la Cadena Lateral; 2) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico

3.1.1.1. Preparación del Diol 65a mediante la SRA₁

3.1.1.1.1. Preparación del Dieno 58

Preparación de (3E,5E)-3-(metoxicarbonil)-3,5-tridecadienoato de metilo (58)



A una disolución de fumarato de dimetilo (3.97 g, 27.6 mmoles) y (*E*)-2-decenal (3.89 g, 25.2 mmoles) en THF (44 ml) se adicionó *n*-Bu₃P (7.12 g, 35.2 mmoles).¹ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó AcOEt (30 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 20:1), obteniéndose (5.03 g, rto. 71%) (3*E*,5*E*)-3-(metoxicarbonil)-3,5-tridecadienoato de metilo (**58**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 2949, 2928, 2856, 1744, 1714, 1641, 1436, 1324, 1258, 1198, 1170, 1085, 975 cm⁻¹.

¹ McCombie, S. W.; Luchaco, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5775-5776.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 7.33 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H-4), 6.22 (1H, dt, *J* = 7.0, 15.1 Hz, H-6), 6.20 (1H, dd, *J* = 10.4, 15.1 Hz, H-5), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.68 (3H, s, -OCH₃), 3.43 (2H, s, H-2), 2.18 (2H, m, H-7), 1.40-1.20 (10H, m, -CH₂-), 0.87 (3H, m, -CH₃).

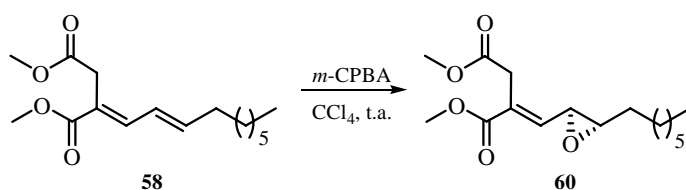
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃). δ 171.0, 167.6, 145.8, 141.5, 124.9, 121.5, 51.7, 51.6, 33.1, 32.0, 31.5, 28.9, 28.8, 28.5, 22.4, 13.9.

LRMS(IE): *m/z* 282(M⁺, 28), 251(16), 222(12), 190(8), 183(100), 166(12), 137(43).

E.A. (C₁₆H₂₆O₄): Hallado: C, 68.20, H, 9.30; Calculado: C, 68.06, H, 9.28.

3.1.1.1.2. Preparación del Epóxido 60

Preparación de *rac*-(*E,5S,6S*)-5,6-epoxi-3-(metoxicarbonil)-3-tridecenoato de metilo (60)



A una disolución de (*3E,5E*)-3-(metoxicarbonil)-3,5-tridecadienoato de metilo (**58**) (3.0 g, 10.62 mmoles) en CCl₄ (120 ml) se adicionó *m*-CPBA² (3.66 g, 21.2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en AcOEt (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (10 × 10 ml), se

² Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 7:1), obteniéndose (1.93 g, rto. 61%) *rac*-(*E*,5*S*,6*S*)-5,6-epoxi-3-(metoxicarbonil)-3-tridecenoato de metilo (**60**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3468, 2949, 2857, 1738, 1721, 1655, 1575, 1437, 1315, 1265, 1202, 1173, 1080, 1012, 932, 865, 776 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.55 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-4), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.57 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, H-2), 3.44 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, H-2), 3.28 (1H dd, $J = 2.1, 8.3$ Hz, H-5), 2.97 (1H, dt, $J = 2.1, 5.3$ Hz, H-6), 1.59 (2H, m, -CH₂-), 1.44 (2H, m, -CH₂-), 1.26 (8H, _{Sancho}, -CH₂-), 0.87 (3H, t, $J = 5.1$ Hz, -CH₃).

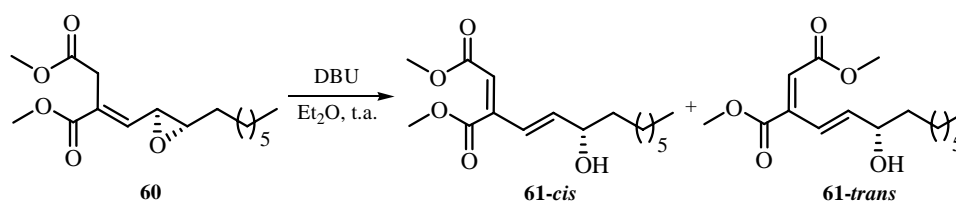
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 170.7, 166.4, 141.8, 131.2, 60.4, 54.3, 52.2, 52.2, 32.3, 31.8, 31.6, 29.2, 29.1, 25.7, 22.5, 14.0.

LRMS(IE): m/z 298(M⁺, 0), 282(0), 266(1), 237(2), 206(2), 179(3), 170(100), 139(10), 111(80).

E.A. (C₁₆H₂₆O₅): Hallado: C, 64.25, H, 8.95; Calculado: C, 64.41, H, 8.78.

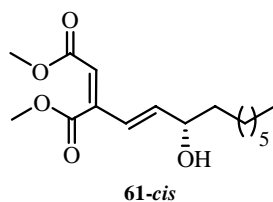
3.1.1.1.3. Preparación del Silil Derivado 62-*cis*

Reacción de *rac*-(*E*,5*S*,6*S*)-5,6-epoxi-3-(metoxicarbonil)-3-tridecenoato de metilo (60**) con DBU**



A una disolución de *rac*-(*E,5S,6S*)-5,6-epoxi-3-(metoxicarbonil)-3-tridecenoato de metilo (**60**) (5.64 g, 18.90 mmoles) en Et₂O (190 ml) se adicionó DBU³ (4.31 g, 28.35 mmoles).⁴ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 4:1), obteniéndose (3.46 g, rto. 61%) *rac*-(*2Z,4E,S*)-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**61-cis**) y *rac*-(*2E,4E,S*)-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**61-trans**) en proporción 2:1, respectivamente, ambos como un aceite incoloro.

***rac*-(*2Z,4E,S*)-6-Hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**61-cis**)**



IR (NaCl): ν 3431, 2949, 2928, 2856, 1738, 1722, 1634, 1613, 1436, 1375, 1275, 1203, 1170, 1152, 1018, 968, 843 cm⁻¹.

³ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 125-131.

⁴ Mohr, P.; Rösslein, L.; Tamm, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2513-2516.

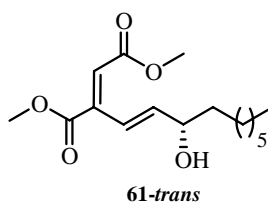
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.32 (1H, d, *J* = 15.7 Hz, H-4), 5.98 (1H, dd, *J* = 5.3, 15.7 Hz, H-5), 5.84 (1H, s, H-2), 4.24 (1H, m, H-6), 3.89 (3H, s, -OCH₃), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 1.84-1.52 (4H, m, -CH₂-), 1.25 (8H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.86 (3H, t, *J* = 6.5 Hz, -CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 167.7, 165.4, 147.2, 143.2, 125.1, 118.7, 71.7, 52.5, 51.8, 36.8, 31.7, 29.3, 29.1, 25.2, 22.5, 14.0.

LRMS(IE): *m/z* 298(M⁺, 0), 280(0), 266(6), 234(24), 167(41), 153(10), 139(100), 127(58).

E.A. (C₁₆H₂₆O₅): Hallado: C, 64.30, H, 8.90; Calculado: C, 64.41, H, 8.78.

***rac*-(2*E*,4*E*,*S*)-6-Hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (61-*trans*)**



IR (NaCl): ν 3431, 2928, 2856, 1723, 1634, 1600, 1435, 1206, 1125, 1019, 980, 883 cm⁻¹.

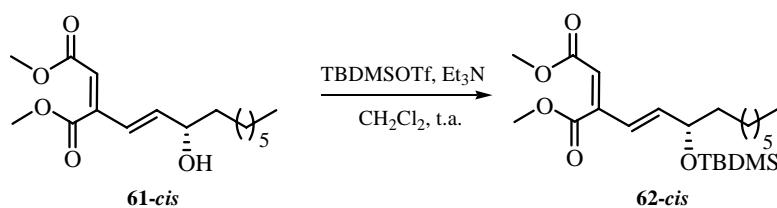
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 7.38 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, H-4), 6.46 (1H, dd, *J* = 6.1, 16.1 Hz, H-5), 6.33 (1H, s, H-2), 4.25 (1H, m, H-6), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 1.85-1.56 (4H, m, -CH₂-), 1.26 (8H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.86 (3H, m, -CH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 166.7, 165.8, 144.3, 143.0, 122.5, 121.2, 72.7, 52.5, 51.7, 36.9, 31.7, 29.4, 29.1, 25.2, 22.6, 14.1.

LRMS(IE): m/z 298(M^+ , 0), 281(0), 267(7), 234(18), 207(7), 179(4), 169(90), 139(100), 127(41).

E.A. ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$): Hallado: C, 64.32, H, 8.87; Calculado: C, 64.41, H, 8.78.

Preparación de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (62-*cis*)



A una disolución de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**61-*cis***) (0.380 g, 1.27 mmoles) y Et_3N (0.167 g, 1.65 mmoles) en CH_2Cl_2 (13.5 ml) a 0°C se adicionó TBDMSOTf^5 (0.403 g, 1.52 mmoles).⁶ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt , 10:1), obteniéndose (0.430 g, rto. 82%) *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**62-*cis***), como un aceite incoloro.

⁵ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91.

⁶ a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 189-196; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2005. pp.: 199-216.

IR (NaCl): ν 3426, 2949, 2929, 2857, 1744, 1723, 1634, 1614, 1461, 1438, 1375, 1271, 1253, 1202, 1169, 1152, 1094, 967, 837, 807, 777 cm^{-1} .

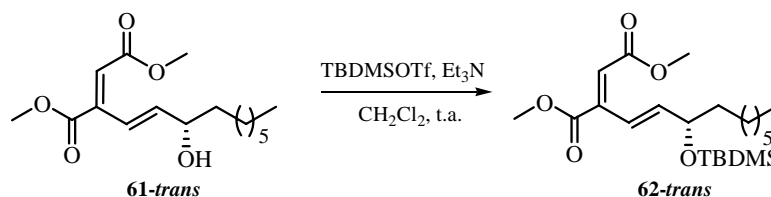
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 6.27 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-4), 5.97 (1H, dd, $J = 5.1, 15.8$ Hz, H-5), 5.80 (1H, s, H-2), 4.22 (1H, m, H-6), 3.89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 1.57 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.25 (10H, s_{Sancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.89 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_3$), 0.04 (3H, s, MeSi), 0.01 (3H, s, MeSi).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 167.8, 165.6, 147.6, 144.4, 124.5, 118.0, 72.2, 52.4, 51.8, 37.6, 31.7, 29.5, 29.1, 25.8, 25.3, 24.9, 22.6, 18.2, 14.1, 14.0, -4.5, -4.8.

LRMS(IE): m/z 412(M^+ , 0), 397(2), 380(5), 355(100), 323(58), 313(60), 191(39).

E.A. ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$): Hallado: C, 64.10, H, 9.85; Calculado: C, 64.04, H, 9.77.

Preparación de *rac*-(2*E*,4*E*,*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (62-*trans*)



A una disolución de *rac*-(2*E*,4*E*,*S*)-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**61-*trans***) (0.300 g, 1.00 mmoles) y Et_3N (0.132 g, 1.30 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C se adicionó TBDMSOTf⁷ (0.318 g, 1.20 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión

⁷ Ver: Referencias 5 y 6.

reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.330 g, rto. 80%) *rac*-(2*E*,4*E*,*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**62-trans**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3432, 2949, 2930, 2857, 1726, 1635, 1599, 1471, 1435, 1361, 1253, 1202, 1077, 837, 777 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 7.31 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-4), 6.38 (1H, dd, $J = 5.8, 16.1$ Hz, H-5), 6.27 (1H, s, H-2), 4.23 (1H, m, H-6), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 1.50 (2H, m, -CH₂-), 1.25 (10H, s_{ancho} , -CH₂-), 0.86 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.85 (3H, m, -CH₃), 0.02 (6H, s, Me₂Si).

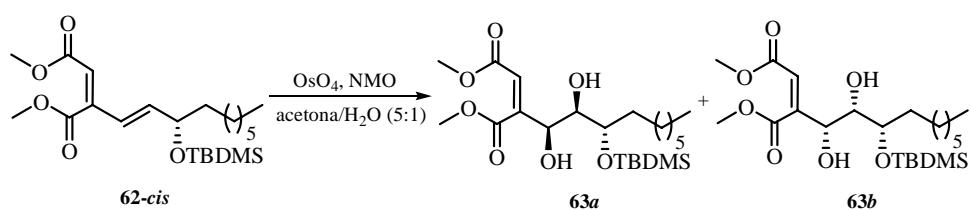
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 166.8, 165.5, 145.2, 143.1, 121.6, 120.3, 73.1, 52.1, 51.4, 37.7, 31.6, 29.3, 29.0, 25.6, 24.8, 22.4, 18.8, 13.8, -3.1, -4.6.

LRMS(IE): m/z 412(M⁺, 0), 381(4), 355(67), 323(16), 313(22), 295(15), 227(100).

E.A. (C₂₂H₄₀O₅Si): Hallado: C, 64.00, H, 9.80; Calculado: C, 64.04, H, 9.77.

3.1.1.1.4. Preparación del Dimetil Acetal 64

Reacción de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (62-cis**) con OsO₄/NMO**



A una disolución de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**62-cis**) (0.430 g, 1.042 mmoles) y NMO (0.134 g, 1.14 mmoles) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (4.8 ml) se adicionó OsO₄ (2.5% en *terc*-BuOH, 0.015 g, 0.062 mmoles).⁸ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.270 g, rto. 65%) una mezcla en proporción 4:1⁹ de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,5-dihidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**63a**) y *rac*-(*Z*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,5-dihidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**63b**), respectivamente, como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3463, 2949, 2929, 2857, 1730, 1654, 1436, 1360, 1258, 1201, 1170, 1089, 837, 776 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.27 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2 **63a**), 6.17 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-2 **63b**), 4.76 (1H, s_{anch} , H-4 **63a**), 4.35 (1H, ddd, $J = 1.4, 3.6, 5.1$ Hz, H-4 **63b**), 3.94 (1H, dt, $J = 3.9, 6.6$ Hz, H-6 **63a**), 3.91 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, -OH₄ **63a**), 3.82 (3H, s, -OCH₃ **63b**), 3.81 (3H, s, -OCH₃ **63a**), 3.78 (1H, m, H-6 **63b**), 3.73 (3H, s, -OCH₃ **63a**, **63b**), 3.64 (1H, m, H-5 **63b**), 3.58 (1H, dd, $J = 3.9, 7.8$ Hz, H-5 **63a**), 3.27 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, -OH **63b**), 2.71 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, -OH **63b**), 2.55 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, -OH₅ **63a**), 1.57 (2H, m, H-7 **63a**, **63b**), 1.26 (10H,

⁸ Para el sistema OsO₄/NMO ver: Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 260-262.

⁹ La proporción entre **63a** y **63b** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 6.27 y 6.17 ppm, asignadas a los protones H-2 de **63a** y **63b**, respectivamente.

columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 5:1), obteniéndose (1.34 g, rto. 91%) *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**64**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3444, 2985, 2949, 2930, 2857, 1734, 1655, 1461, 1436, 1381, 1256, 1167, 1068, 836, 776 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 6.08 (1H, s, H-2), 4.68 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-4), 4.23 (1H, dd, $J = 3.1, 7.5$ Hz, H-5), 3.86 (1H, m, H-6), 3.84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.74 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 1.42 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.32 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.24 (12H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.89 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.88 (3H, m, $-\text{CH}_3$), 0.07 (6H, s, Me_2Si).

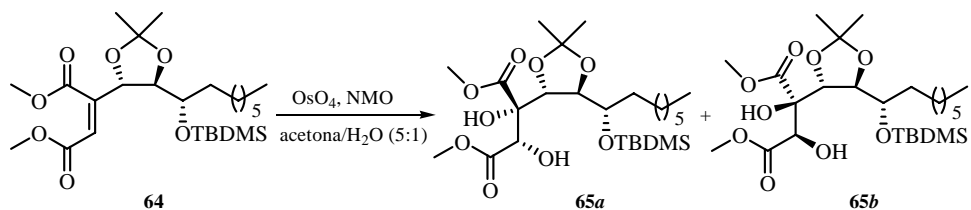
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 167.0, 164.7, 149.0, 121.3, 109.7, 81.3, 76.5, 71.5, 52.3, 52.0, 33.9, 31.7, 29.1, 29.1, 27.1, 26.3, 25.9, 25.1, 22.6, 18.1, 14.0, -4.4, -4.4.

LRMS(IE): m/z 486(M^+ , 0), 471(4), 455(0), 429(44), 411(6), 397(1), 371(7), 339(34), 321(3), 311(7), 279(7), 243(100), 156(36).

E.A. ($\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}$): Hallado: C, 61.60, H, 9.60; Calculado: C, 61.69, H, 9.53.

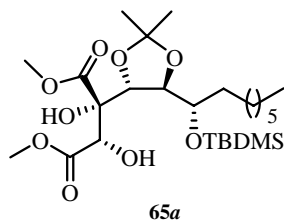
3.1.1.1.5. Preparación del Diol 65a

Reacción de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (64**) con OsO_4**



A una disolución de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**64**) (0.980 g, 2.01 mmoles) y NMO (0.518 g, 4.43 mmoles) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (9.2 ml) se adicionó OsO₄ (2.5% en *tert*-BuOH, 0.030 g, 0.12 mmoles).¹³ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 5% (0.5 ml), AcOEt (20 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.320 g, rto. 31%) *rac*-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidroxi-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)tridecanoato de metilo (**65a**) y (0.322 g, rto. 31%) *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidroxi-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)tridecanoato de metilo (**65b**), ambos como un aceite incoloro.

***rac*-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2,3-dihidroxi-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)tridecanoato de metilo (**65a**)**



¹³ Ver: Referencia 8.

IR (NaCl): ν 3490, 2949, 2930, 2857, 1748, 1461, 1439, 1379, 1367, 1255, 1213, 1109, 1088, 1000, 837, 775 cm^{-1} .

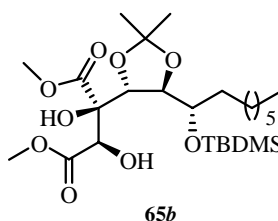
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 4.75 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-4), 4.43 (1H, s, H-2), 4.41 (1H, dd, $J = 5.8, 9.7$ Hz, H-5), 3.85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.80 (1H, m, H-6), 3.76 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 1.73 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.36 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.35 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.26 (10H, Sancho , $-\text{CH}_2-$), 0.92 (9H, s, *terc*-BuSi), 0.91 (3H, m, $-\text{CH}_3$), 0.16 (3H, s, MeSi), 0.14 (3H, s, MeSi).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 172.0, 170.7, 110.1, 80.8, 79.6, 78.0, 74.7, 73.2, 52.8, 52.5, 33.3, 31.6, 29.6, 29.0, 27.7, 27.0, 26.9, 25.7, 22.8, 22.4, 18.0, 13.8, 0.8, -4.3, -4.6.

LRMS(IE): m/z 520(M^+ , 0), 463(0), 431(1), 405(4), 369(13), 327(5), 295(5), 243(100), 187(18), 73(60).

E.A. ($\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{Si}$): Hallado: C, 57.60, H, 9.35; Calculado: C, 57.66, H, 9.29.

***rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-2,3-dihidroxi-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)tridecanoato de metilo (65*b*)**



IR (NaCl): ν 3489, 2949, 2929, 2857, 1748, 1461, 1438, 1380, 1367, 1252, 1216, 1101, 1050, 1003, 836, 775 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.65 (1H, m, H-4), 4.36 (1H, s, H-2), 4.34 (1H, m, H-5), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.76 (1H, m, H-6), 1.61 (2H, m), 1.41 (3H, s, -CH₃), 1.39 (3H, s, -CH₃), 1.26 (10H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.90 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.89 (3H, m, -CH₃), 0.09 (3H, s, MeSi), 0.08 (3H, s, MeSi).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 171.1, 170.9, 110.2, 78.9, 78.8, 76.9, 72.7, 71.1, 52.8, 31.6, 29.4, 29.0, 27.6, 26.5, 25.7, 24.8, 22.4, 18.0, 13.8, -4.4, -4.6.

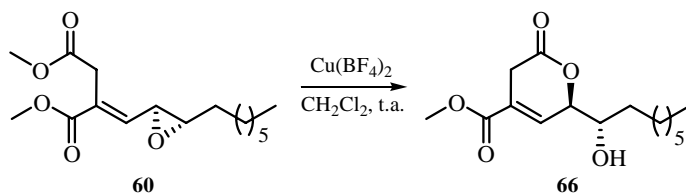
LRMS(IE): *m/z* 520(M⁺, 0), 505(2), 463(0), 431(1), 387(9), 327(4), 299(6), 243(100), 187(19), 73(69).

E.A. (C₂₅H₄₈O₉Si): Hallado: C, 57.58, H, 9.37; Calculado: C, 57.66, H, 9.29.

3.1.1.2. Preparación del Diol 65a mediante la SRA₂

3.1.1.2.1. Método I: Preparación de la 3,6-Dihidro-2-piranona 69 a partir del Epóxido 60

Reacción de *rac*-(*E,5S,6S*)-5,6-epoxi-3-(metoxicarbonil)-3-tridecenoato de metilo (60) con Cu(BF₄)₂



A una suspensión de Cu(BF₄)₂¹⁴ (0.118 g, 0.49 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml) se adicionó una disolución de *rac*-(*E,5S,6S*)-5,6-epoxi-3-(metoxicarbonil)-3-

¹⁴ Barluenga, J.; Vazquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2817-2819.

tridecenoato de metilo (**60**) (1.93 g, 6.46 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo, se adicionó H₂O (30 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 15 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 2:1), obteniéndose (1.47 g, rto. 80%) *rac*-(*R*)-6-((*S*)-1-hidroxiocetil)-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (**66**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3425, 3062, 2949, 2923, 2871, 2855, 1719, 1678, 1473, 1440, 1388, 1369, 1271, 1232, 1202, 1105, 1080, 919, 754 cm⁻¹.

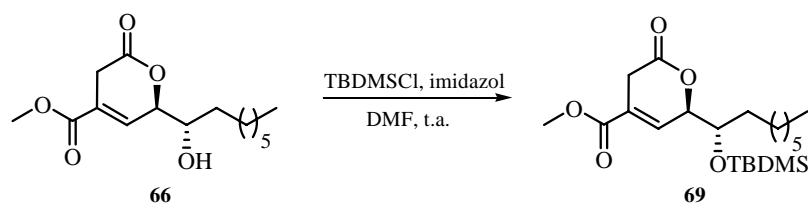
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 7.00 (1H, ddd, $J = 1.7, 3.4, 5.1$ Hz, H-5), 5.02 (1H, ddd, $J = 3.4, 3.4, 6.3$ Hz, H-6), 3.97 (1H, dt, $J = 3.4, 8.5$ Hz, H-7), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.35 (2H, m, H-3, H-3'), 2.26 (1H, s_{ancho}, -OH), 1.52 (2H, m, -CH₂-), 1.28 (10H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.88 (3H, t, $J = 6.3$ Hz, -CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 168.5, 164.4, 131.3, 127.7, 82.2, 73.8, 52.3, 32.3, 31.7, 29.6, 29.3, 29.1, 25.8, 22.5, 14.0.

LRMS(IE): m/z 284(M⁺, 0), 253(0), 225(0), 177(0), 156(100), 141(95), 128(15), 96(20).

E.A. (C₁₅H₂₄O₅): Hallado: C, 63.40, H, 8.55; Calculado: C, 63.36, H, 8.51.

Preparación de *rac*-(*R*)-6-[(*S*)-1-(*terc*-butildimetilsililo)ocetil]-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (69**)**



A una disolución de *rac*-(*R*)-6-((*S*)-1-hidroxiocetil)-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (**66**) (0.100 g, 0.35 mmoles) e imidazol (0.031 g, 0.45 mmoles) en DMF (1 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de TBDMSCl¹⁵ (0.069 g, 0.45 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (15 ml), y la mezcla se lavó con CuSO₄ sat. (3 × 5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 2:1), obteniéndose (0.06 g, rto. 43%) *rac*-(*R*)-6-[(*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)ocetil]-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (**69**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3388, 2949, 2929, 2857, 1729, 1461, 1438, 1358, 1257, 1110, 1080, 837, 778 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 7.03 (1H, ddd, $J = 1.7, 3.4, 4.8$ Hz, H-5), 5.00 (1H, ddd, $J = 3.4, 3.9, 7.0$ Hz, H-6), 3.96 (1H, dt, $J = 3.9, 6.1$ Hz, H-7), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.29 (2H, m, H-3, H-3'), 1.56 (2H, m, -CH₂-), 1.28 (10H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.88 (3H, t, $J = 6.3$ Hz, -CH₃), 0.84 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.06 (3H, s, MeSi), 0.03 (3H, s, MeSi).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 167.9, 164.5, 132.2, 126.4, 81.3, 74.3, 52.2, 33.8, 31.6, 29.5, 29.4, 29.1, 25.6, 25.0, 22.5, 17.9, 14.0, -4.6, -4.6.

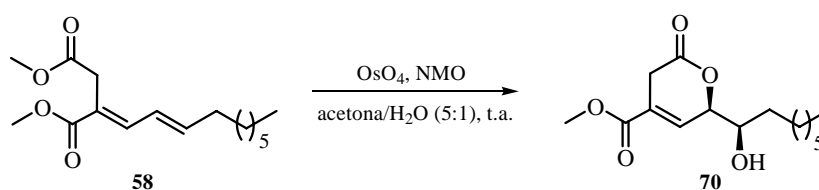
¹⁵ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

LRMS(IE): m/z 397($M^+ - 1$, 0), 355(1), 341(6), 313(10), 243(55), 185(41), 155(5), 73(100).

E.A. ($C_{21}H_{38}O_5Si$): Hallado: C, 63.35, H, 9.55; Calculado: C, 63.28, H, 9.61.

3.1.1.2.2. Método II: Preparación de la 3,6-Dihidro-2-piranona **70** a partir del Dieno **58**

Preparación de *rac*-(*R*)-6-((*R*)-1-hidroxiocil)-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (**70**)



A una disolución de (*3E,5E*)-3-(metoxicarbonil)-3,5-tridecadienoato de metilo (**58**) (0.5 g, 1.77 mmoles) en una mezcla acetona/ H_2O 5:1 (8.5 ml) se adicionó NMO (0.228 g, 1.94 mmoles) y OsO_4 (2.5% en *tert*-BuOH, 1.33 ml, 0.10 mmoles).¹⁶ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se adicionó una disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ 10% (5 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3×10 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.402 g, rto. 80%) *rac*-(*R*)-6-((*R*)-1-hidroxiocil)-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (**70**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3392, 2949, 2926, 2853, 1716, 1678, 1441, 1383, 1276, 1221, 1200, 1137, 913, 741 cm^{-1} .

¹⁶ Ver: Referencia 8.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.97 (1H, ddd, *J* = 1.7, 3.6, 4.8 Hz, H-5), 4.98 (1H, ddd, *J* = 3.6, 3.6, 6.5 Hz, H-6), 3.82 (1H, dt, *J* = 3.6, 7.5 Hz, H-7), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.33 (2H, m, H-3, H-3'), 2.16 (1H, s_{ancho}, -OH), 1.65 (2H, m, -CH₂-), 1.58-1.22 (10H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.89 (3H, m, -CH₃).

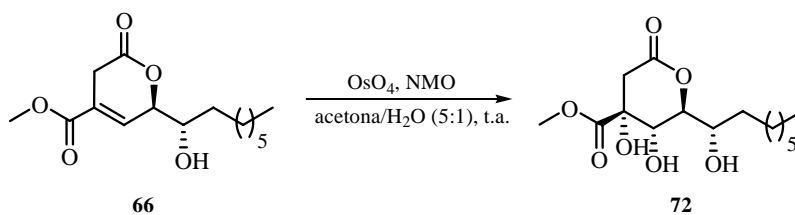
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 167.9, 164.2, 132.6, 126.8, 81.2, 72.9, 52.1, 32.8, 32.2, 31.7, 29.4, 29.1, 25.8, 22.5, 14.1.

LRMS(IE): *m/z* 284(M⁺, 0), 156(90), 141(100), 128(20), 96(32), 69(25).

E.A. (C₁₅H₂₄O₅): Hallado: C, 63.41, H, 8.56; Calculado: C, 63.36, H, 8.51.

3.1.1.2.3. Preparación del Triol 72 y del Biciclo 73

Preparación de *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-4,5-dihidroxi-6-((*S*)-1-hidroxiocil)-4-(metoxicarbonil)tetrahydro-2-piranona (72)



A una disolución de *rac*-(*R*)-6-((*S*)-1-hidroxiocil)-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (**66**) (0.6 g, 2.11 mmoles) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (10.2 ml) se adicionó NMO (0.543 g, 4.64 mmoles) y OsO₄ (2.5% en *tert*-BuOH, 1.58 ml, 0.12 mmoles).¹⁷ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo, se adicionó una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (2 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 7 ml). La

¹⁷ Ver: Referencia 8.

fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose (0.176 g, rto. 27%) *rac*-(4*R*,5*S*,6*S*)-4,5-dihidroxi-6-((*S*)-1-hidroxiocetil)-4-(metoxicarbonil)tetrahidro-2-piranona (**72**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3434, 2943, 2927, 2857, 1789, 1742, 1461, 1405, 1375, 1275, 1195, 1041, 905, 719 cm⁻¹.

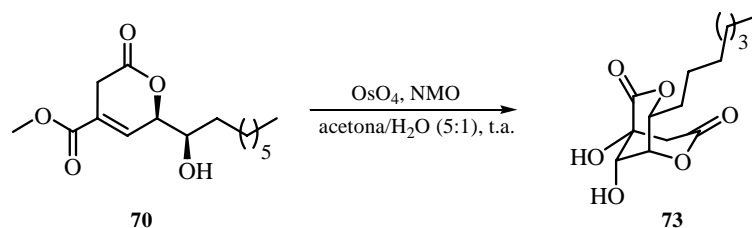
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.27 (1H, dd, $J = 9.2, 9.5$ Hz, H-6), 4.26 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-5), 3.93 (1H, dt, $J = 3.4, 9.2$ Hz, H-7), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (1H, s_{ancho}, -OH), 3.47 (1H, s_{ancho}, -OH), 2.99 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-3), 2.82 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-3'), 2.40 (1H, s_{ancho}, -OH), 1.78 (1H, m, H-8), 1.54 (1H, m, H-8'), 1.27 (10H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.88 (3H, t, $J = 6.1$ Hz, -CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 172.1, 166.8, 79.7, 74.4, 73.6, 69.1, 53.5, 38.5, 32.6, 31.5, 29.1, 28.9, 25.0, 22.3, 13.8.

LRMS(IE): m/z 319(M⁺+1, 0), 300(1), 241(6), 190(3), 130(16), 113(100), 102(17).

E.A. (C₁₅H₂₆O₇): Hallado: C, 56.70, H, 8.30; Calculado: C, 56.59, H, 8.23.

Preparación de *rac*-(1*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5,9-dihidroxi-8-heptil-2,7-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3,6-diona (73**)**



A una disolución de *rac*-(*R*)-6-((*R*)-1-hidroxiocil)-4-(metoxicarbonil)-3,6-dihidro-2-piranona (**70**) (0.160 g, 0.56 mmoles) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (2.64 ml) se adicionó NMO (0.072 g, 0.61 mmoles) y OsO₄ (2.5% en *tert*-BuOH, 0.423 ml, 0.033 mmoles).¹⁸ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.5 ml), H₂O (5 ml) y AcOEt (5 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 7 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 2:1), obteniéndose (0.08 g, rto. 50%) *rac*-(1*R*,5*R*,8*R*,9*S*)-5,9-dihidroxi-8-heptil-2,7-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3,6-diona (**73**), como un sólido blanco.

Pf.: 118 °C-120 °C

IR (KBr): ν 3398, 2951, 2920, 2851, 1766, 1413, 1366, 1283, 1216, 1071, 1014, 620 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 5.02 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H-9), 4.83 (1H, s, -OH), 4.67 (1H, dd, *J* = 3.9, 6.5 Hz, H-1), 4.60 (1H, *s*_{ancho}, -OH), 3.98 (1H, m, H-8), 3.24 (1H, d, *J* = 18.6 Hz, H-4), 2.82 (1H, d, *J* = 18.6 Hz, H-4'), 1.97 (1H, m, H-10), 1.82 (1H, m, H-10), 1.28 (10H, *s*_{ancho}, -CH₂-), 0.88 (3H, t, *J* = 6.2 Hz, -CH₃).

¹⁸ Ver: Referencia 8.

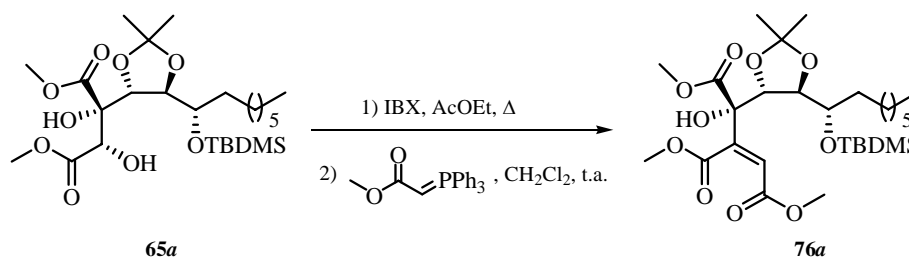
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 176.4, 174.6, 86.5, 85.8, 76.7, 67.2, 39.8, 33.7, 30.5, 30.4, 27.0, 26.6, 23.6, 14.4.

LRMS(IE): m/z 286(M^+ , 0), 262(57), 255(100), 230(27), 167(22), 91(33).

E.A. ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6$): Hallado: C, 59.00, H, 8.00; Calculado: C, 58.73, H, 7.74.

3.1.1.3. Preparación del Triéster 76a

Preparación de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (76a)



A una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidroxi-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)tridecanoato de metilo (**65a**) (0.294 g, 0.564 mmoles) en AcOEt (5 ml) se adicionó IBX¹⁹ (0.474 g, 1.69 mmoles).²⁰ La mezcla se calentó a 80 °C durante 8 horas. Pasado ese tiempo la mezcla se filtró a vacío sobre *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), y se adicionó [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano²¹ (0.451 g, 1.34 mmoles). La mezcla se

¹⁹ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

²⁰ More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.

²¹ Para la preparación del iluro estabilizado [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano ver: a) Parte experimental: Capítulo 2, sección 2.1.1.3; b) Villa, M. J.; Warren, S. *J. Chem. Soc. P. T.*

agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(*Z,4S,5R,6R,7S*)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**76a**) (0.220 g, rto. 71%), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3477, 2949, 2929, 2854, 1743, 1642, 1461, 1435, 1367, 1252, 1213, 1166, 1095, 1062, 836, 774 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3). δ 6.49 (1H, s, H-2), 4.45 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-5), 4.28 (1H, dd, $J = 2.6, 7.3$ Hz, H-6), 4.00 (1H, s, -OH), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.77 (1H, m, H-7), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 1.63-1.42 (2H, m, H-8), 1.38 (6H, s, -CH₃), 1.28 (10H, s_{ancho} , -CH₂-), 0.89 (3H, m, -CH₃), 0.88 (9H, s, *terc*-BuSi), 0.02 (3H, s, MeSi), 0.02 (3H, s, MeSi).

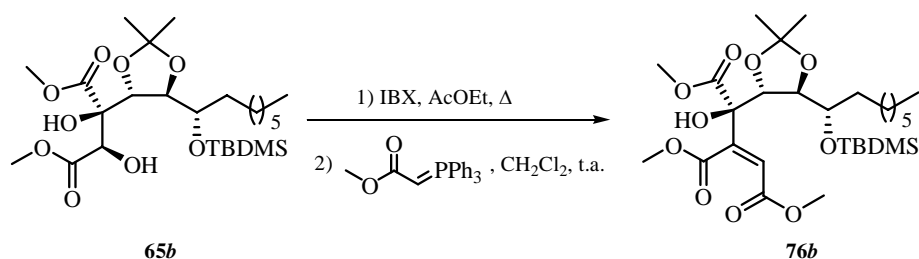
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3). δ 171.0, 166.3, 164.5, 147.1, 122.5, 110.1, 79.9, 79.8, 78.4, 72.7, 53.9, 52.5, 52.0, 31.8, 31.2, 29.8, 29.3, 27.7, 26.3, 25.9, 25.7, 25.4, 22.6, 18.2, 14.0, -4.4.

LRMS(IE): m/z 574(M^+ , 0), 517(3), 485(2), 409(5), 335(14), 257(13), 243(100), 215(31), 171(16).

E.A. ($\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Si}$): Hallado: C, 58.60, H, 8.85; Calculado: C, 58.51, H, 8.77.

Preparación de *rac*-(*Z,4R,5R,6R,7S*)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (76b**)**

l **1994**, *12*, 1569-1572; c) Werkhoven, T. M.; Nisper, R.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *11*, 2909-2914.



A una disolución de *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,3-dihidroxi-4,5-(dimetilmetilendioxi)-3-(metoxicarbonil)tridecanoato de metilo (**65b**) (0.322 g, 0.618 mmoles) en AcOEt (6 ml) se adicionó IBX²² (0.519 g, 1.85 mmoles).²³ La mezcla se calentó a 80 °C durante 8 horas. Pasado ese tiempo la mezcla se filtró a vacío sobre *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), y se adicionó [(metoxicarbonil)metilen]trifenilfosforano²⁴ (0.483 g, 1.44 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose *rac*-(*Z*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**76b**) (0.270 g, rto. 76%), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3471, 2949, 2930, 2857, 1735, 1645, 1461, 1435, 1368, 1254, 1167, 1086, 836, 775 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 6.51 (1H, s, H-2), 4.60 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-5), 4.50 (1H, s, -OH), 4.04 (1H, dd, $J = 6.2, 6.6$ Hz, H-6), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.68 (1H, dt, $J = 6.2, 10.9$ Hz, H-7), 1.56

²² Ver: Referencia 19.

²³ Ver: Referencia 20.

²⁴ Ver : Referencia 21.

(2H, m, H-8), 1.39 (6H, s, -CH₃), 1.28 (10H, s_{Sancho}, -CH₂-), 0.90 (12H, m, *terc*-BuSi, -CH₃), 0.10 (6H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 170.2, 166.1, 165.0, 145.9, 124.0, 110.6, 79.5, 78.7, 76.3, 73.4, 53.3, 52.1, 51.8, 33.1, 31.6, 29.5, 29.0, 27.0, 26.8, 26.1, 25.6, 23.5, 17.9, 13.8, -4.4, -4.7.

LRMS(IE): *m/z* 574(M⁺, 0), 559(3), 517(2), 485(2), 409(15), 335(26), 243(100), 215(34).

E.A. (C₂₈H₅₀O₁₀Si): Hallado: C, 58.58, H, 8.87; Calculado: C, 58.51, H, 8.77.

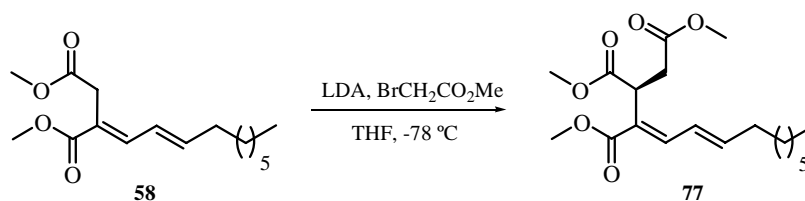
3.1.2. RUTA B; Secuencia: 1) Síntesis del Fragmento 1,2,3-Propentricarboxílico; 2) Funcionalización de la Cadena Lateral

3.1.2.1. Preparación del Triéster 77

3.1.2.1.1. Preparación del Triéster 77 mediante la SRB₁

3.1.2.1.1.1. Preparación del Triéster 77 mediante Alquilación Regioselectiva

Preparación de *rac*-(4*E*,6*E*,*S*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-4,6-tetradecadienoato de metilo (77)



A una disolución de *i*-Pr₂NH (1.17 g, 11.6 mmoles) en THF (21 ml) a -40 °C se adicionó *n*-BuLi (0.742 g, 11.6 mmoles).²⁵ La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se adicionó una disolución de (3*E*,5*E*)-3-(metoxicarbonil)-3,5-tridecadienoato de metilo (**58**) (3 g, 10.6 mmoles) en THF (11 ml).²⁶ La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Pasado ese tiempo se adicionó bromoacetato de metilo (2.43 g, 15.9 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1.5 horas. A continuación se adicionó a -78 °C una disolución acuosa de Na₂HPO₄ 0.1 M (20 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 20 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 8:1), obteniéndose (3.14 g, rto. 84%) *rac*-(4*E*,6*E*,*S*)-3,4-dimetoxicarbonil-4,6-tetradecadienoato de metilo (**77**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3456, 2954, 2925, 2857, 1740, 1652, 1437, 1229, 1164, 1014 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃). δ 7.24 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, H-5), 6.36 (1H, dd, *J* = 11.2, 14.9 Hz, H-6), 6.15 (1H, dt, *J* = 6.8, 14.9 Hz, H-7), 4.16 (1H, dd, *J* = 6.1, 6.8 Hz, H-3), 3.67 (3H, s, -OCH₃), 3.61 (3H, s, -OCH₃), 3.59 (3H, s, -OCH₃), 3.14 (1H, dd, *J* = 6.8, 16.3 Hz, H-2), 2.39 (1H, dd, *J* = 6.1, 16.3 Hz, H-2'), 2.15 (2H, m, H-8), 1.20-1.10 (10H, m, -CH₂-), 0.81 (3H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃). δ 172.3, 172.1, 166.8, 146.9, 141.8, 125.4, 124.5, 52.1, 51.6, 51.5, 39.4, 35.1, 33.1, 31.5, 28.9, 28.8, 28.5, 22.4, 13.8.

LRMS(IE): *m/z* 352(M⁺-2, 0), 339(0), 318(0), 278(1), 214(1), 196(4), 156(21), 69(100).

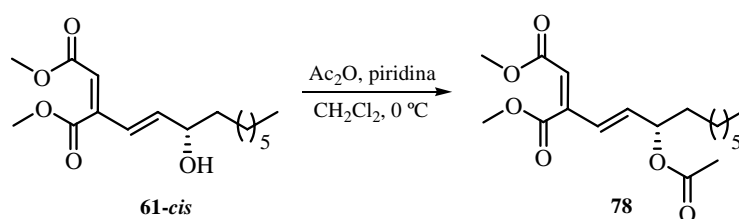
²⁵ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 213-221.

²⁶ Trost, B. M.; Melvin, L. S. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1204-1212.

E.A. (C₁₉H₃₀O₆): Hallado: C, 64.50, H, 8.60; Calculado: C, 64.38, H, 8.53.

3.1.2.1.1.2. Intento de preparación del Triéster 77 mediante Tandem S_N2'-Wittig

Preparación de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-acetoxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (78)



A una disolución de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**61-cis**) (0.200 g, 0.67 mmoles) y piridina (1.31 g, 16.56 mmoles) en CH₂Cl₂ (3.4 ml) a 0 °C se adicionó Ac₂O (0.723 g, 7.08 mmoles).²⁷ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado ese tiempo se adicionó a 0 °C una disolución acuosa de NaHCO₃ 5% (2 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 5 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.205 g, rto. 90%) *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-acetoxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**78**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 2949, 2929, 2857, 1743, 1724, 1636, 1615, 1436, 1374, 1235, 1202, 1151, 1021, 968 cm⁻¹.

²⁷ Ibuka, T.; Akimoto, N.; Tanaka, M.; Nishii, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4055-4061.

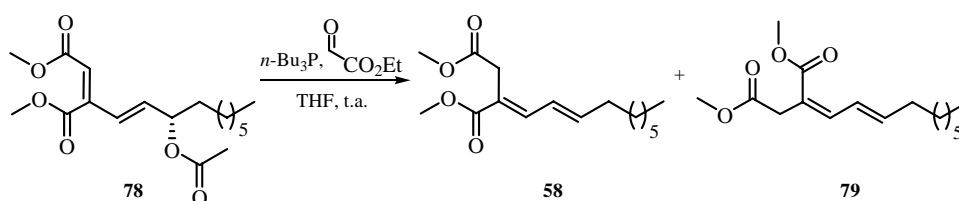
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 6.25 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-4), 5.91 (1H, dd, *J* = 6.3, 15.6 Hz, H-5), 5.87 (1H, s, H-2), 5.34 (1H, dt, *J* = 6.3, 13.2 Hz, H-6), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 2.05 (3H, s, -CH₃), 1.63 (2H, m, -CH₂-), 1.27 (10H, *S*_{anchos}, -CH₂-), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, -CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 170.2, 167.5, 165.4, 146.8, 138.3, 127.4, 119.8, 73.4, 52.7, 52.0, 34.2, 31.8, 29.3, 29.1, 25.0, 22.7, 21.2, 14.1.

LRMS(IE): *m/z* 340(M⁺, 0), 280(2), 267(9), 234(9), 195(7), 169(100), 139(28), 127(26).

E.A. (C₁₈H₂₈O₆): Hallado: C, 63.60, H, 8.40; Calculado: C, 63.51, H, 8.29.

Reacción de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-acetoxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (78) con glioalato de metilo y *n*-Bu₃P



A una disolución de *rac*-(2*Z*,4*E*,*S*)-6-acetoxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**78**) (0.100 g, 0.29 mmoles) y glioalato de metilo (0.035 g, 0.35 mmoles) en THF (1 ml) se adicionó *n*-Bu₃P (0.083 g, 0.41 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 días. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.065 g, rto. 79%) una mezcla de (3*E*,5*E*)-3-(metoxicarbonil)-3,5-tridecadienoato de metilo (**58**) y

(3*Z*,5*E*)-3-(metoxicarbonil)-3,5-tridecadienoato de metilo (**79**) en proporción 1:3,²⁸ respectivamente, como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 2949, 2928, 2856, 1744, 1714, 1641, 1436, 1324, 1258, 1198, 1170, 1085, 975 cm^{-1} .

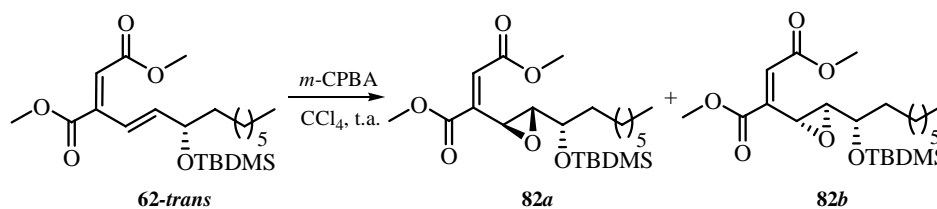
¹H-RMN (300MHz, CDCl_3). δ 7.33 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-4 **58**), 7.16 (1H, dd, $J = 11.1, 15.1$ Hz, H-5 **79**), 6.47 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-4 **79**), 6.22 (1H, dt, $J = 7.0, 15.1$ Hz, H-6 **58**), 6.20 (1H, dd, $J = 10.4, 15.1$ Hz, H-5 **1**), 6.02 (1H, dt, $J = 7.0, 15.1$ Hz, H-6 **79**), 3.75 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **58**), 3.75 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **79**), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **58**), 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **79**), 3.43 (2H, s, H-2 **58**), 3.29 (2H, s, H-2 **79**), 2.18 (2H, m, H-7 **58, 79**), 1.40-1.20 (10H, m, $-\text{CH}_2-$ **58, 79**), 0.87 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_3$ **58, 79**).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl_3). δ 171.8, 171.3, 167.9, 166.8, 146.2, 145.3, 144.4, 141.8, 127.1, 125.0, 121.6, 120.5, 52.0, 51.9, 51.5, 39.9, 33.3, 33.0, 32.2, 31.7, 29.2, 29.1, 29.1, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 25.5, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 282(M^+ , 28), 251(16), 222(12), 190(8), 183(100), 166(12), 137(43).

Reacción de *rac*-(2*E*,4*E*,*S*)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (62-trans**) con *m*-CPBA**

²⁸ La proporción entre los dienos **58** y **79** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 7.33 y 6.47 ppm, asignadas a los protones H-4 de los dienos **58** y **79**, respectivamente.



A una disolución de *rac*-(2*E*,4*E*,*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**62-trans**) (0.300 g, 0.72 mmoles) en CCl₄ (8 ml) se adicionó *m*-CPBA²⁹ (0.188 g, 1.09 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 10:1), obteniéndose (0.218 g, rto. 70%) una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(*E*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**82a**) y *rac*-(*E*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**82b**) en proporción 2:1,³⁰ respectivamente, como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3518, 2949, 2928, 2856, 1740, 1648, 1437, 1361, 1313, 1266, 1226, 1164, 1097, 1015, 836, 766 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.72 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, H-2 **82b**), 6.70 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, H-2 **82a**), 4.16 (1H, dd, $J = 0.9, 2.1$ Hz, H-4 **82a**), 3.95 (1H, dd, $J = 0.9, 2.1$ Hz, H-4 **82b**), 3.79 (3H, s, -OCH₃ **82b**), 3.788 (3H, s, -OCH₃ **82a**), 3.785 (3H, s, -OCH₃ **82a**), 3.77 (3H, s, -OCH₃ **82b**), 3.76 (1H, m, H-6 **82a**), 3.39 (1H, dt, $J = 6.3, 12.6$ Hz, H-6 **82b**), 3.17 (1H, dd, $J = 2.1, 3.1$ Hz, H-5 **82a**), 3.09 (1H, dd, $J =$

²⁹ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 84-89.

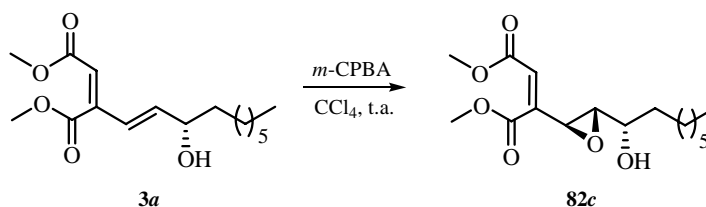
³⁰ La proporción entre los epóxidos **82a** y **82b** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro de ¹H-RMN a 6.72 y 6.70 ppm, asignadas a los protones H-2 de los epóxidos **82b** y **82a**, respectivamente.

2.1, 6.3 Hz, H-5 **82b**), 1.56 (2H, m, -CH₂- **82a**, **82b**), 1.26 (10H, s_{Sancho}, -CH₂- **82a**, **82b**), 0.89 (9H, s, *terc*-BuSi **82b**), 0.87 (9H, s, *terc*-BuSi **82a**), 0.85 (3H, m, -CH₃ **82a**, **82b**), 0.09 (6H, s, Me₂Si **82b**), 0.04 (6H, s, Me₂Si **82a**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 166.1, 165.7, 165.5, 141.5, 140.5, 129.2, 129.1, 73.2, 70.2, 64.3, 63.0, 52.5, 52.4, 52.1, 52.0, 51.9, 50.6, 34.7, 31.7, 29.6, 29.5, 29.1, 25.8, 25.8, 25.0, 24.9, 22.6, 18.2, 14.0, -4.6, -4.9.

LRMS(IE): *m/z* 427(M⁺-1, 0), 371(5), 311(5), 243(22), 215(100), 117(15).

Preparación de *rac*-(Z,4S,5R,6S)-4,5-Epoxi-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (82c**)**



A una disolución de *rac*-(2Z,4E,S)-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**3a**) (0.080 g, 0.26 mmoles) en CCl₄ (2.5 ml) se adicionó *m*-CPBA³¹ (0.101 g, 0.59 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 4:1), obteniéndose (0.080 g, rto. 95%) *rac*-(Z,4S,5R,6S)-4,5-epoxi-6-hidroxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**82c**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3473, 2929, 2857, 1730, 1652, 1574, 1437, 1372, 1276, 1204, 1171, 1020, 870 cm⁻¹.

³¹ Ver: Referencia 29.

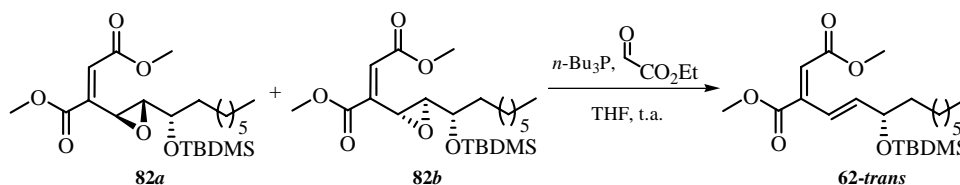
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.15 (1H, s, H-2), 3.86 (1H, m), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.63 (3H, s, -OCH₃), 3.58 (1H, m), 3.05 (1H, m), 1.63 (2H, m, -CH₂-), 1.25 (10H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.85 (3H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 165.6, 165.6, 165.0, 164.9, 144.5, 144.1, 122.0, 121.8, 70.1, 67.8, 63.9, 63.4, 53.8, 52.6, 52.6, 52.2, 52.1, 34.3, 33.0, 31.6, 29.4, 29.3, 29.0, 25.1, 24.9, 22.5, 14.0.

LRMS(IE): *m/z* 314(M⁺, 0), 282(5), 237(1), 223(1), 173(10), 156(100), 141(82), 127(10).

E.A. (C₁₆H₂₆O₆): Hallado: C, 61.00, H, 8.41; Calculado: C, 61.13, H, 8.34.

Reacción de la mezcla de *rac*-(*E*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (82a**) y *rac*-(*E*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**82b**) en proporción 2:1, respectivamente, glioxalato de etilo y *n*-Bu₃P**



A una disolución de la mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(*E*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**82a**) y *rac*-(*E*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,5-epoxi-3-(metoxicarbonil)-2-tridecenoato de metilo (**82b**) en proporción 2:1, respectivamente, (0.100 g, 0.23 mmoles) y glioxalato de etilo (0.028 g, 0.28 mmoles) en THF (1 ml) se adicionó *n*-Bu₃P (0.066 g, 0.32 mmoles). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 40:1), obteniéndose (0.020 g, rto. 21%) *rac*-(2*E*,4*E*,*S*)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-2,4-tridecadienoato de metilo (**62-trans**) como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3432, 2949, 2930, 2857, 1726, 1635, 1599, 1471, 1435, 1361, 1253, 1202, 1077, 837, 777 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 7.31 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-4), 6.38 (1H, dd, $J = 5.8, 16.1$ Hz, H-5), 6.27 (1H, s, H-2), 4.23 (1H, m, H-6), 3.82 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.75 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 1.50 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.25 (10H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.86 (9H, s, *terc*-BuSi), 0.85 (3H, m, $-\text{CH}_3$), 0.02 (6H, s, Me_2Si).

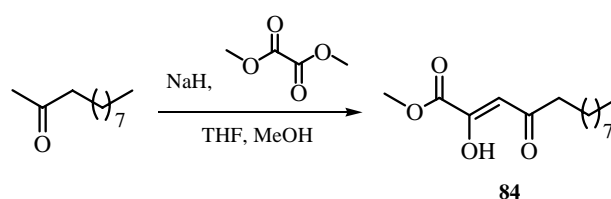
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 166.8, 165.5, 145.2, 143.1, 121.6, 120.3, 73.1, 52.1, 51.4, 37.7, 31.6, 29.3, 29.0, 25.6, 24.8, 22.4, 18.8, 13.8, -3.1, -4.6.

LRMS(IE): m/z 412(M^+ , 0), 381(4), 355(67), 323(16), 313(22), 295(15), 227(100).

3.1.2.1.2. Intento de Preparación del Dieno 77 mediante la SRB_2

3.1.2.1.2.1. Preparación del Cetoéster 84

Preparación de (*Z*)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (**84**)



A una suspensión de NaH (0.253 g, 10.57 mmoles) en THF (5 ml) a 0 °C se adicionó MeOH (0.5 ml). La mezcla se agitó hasta alcanzar temperatura ambiente. A continuación se adicionó oxalato de dimetilo (1.14 g, 9.69 mmoles) y una disolución de 2-undecanona (1.5 g, 8.8 mmoles) en THF (3 ml).³² La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 5 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y una disolución acuosa de HCl 10% (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 100:1), obteniéndose (1.18 g, rto. 52%) (Z)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (**84**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 2922, 2853, 1739, 1720, 1648, 1543, 1437, 1018 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.35 (1H, s, H-3), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 2.46 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, H-5), 1.63 (2H, m, H-6), 1.25 (12H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.86 (3H, m, -CH₃).

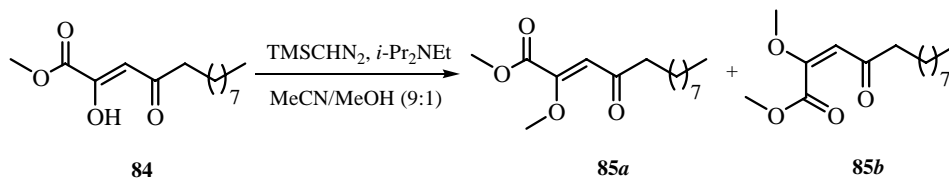
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 203.3, 166.3, 162.6, 101.6, 53.0, 48.8, 31.7, 29.3, 29.1, 29.0, 24.8, 23.3, 20.9, 14.0.

LRMS(IE): m/z 256(M⁺, 0), 197(100), 168(1), 155(12), 144(12).

E.A. (C₁₄H₂₄O₄): Hallado: C, 65.50, H, 9.50; Calculado: C, 65.60, H, 9.44.

³² a) Seki, K.; Isegawa, J.; Fukuda, M.; Ohki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1568-1577; b) Ashton, W. T.; Doss, G. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 307-311.

Reacción de (Z)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (84**) con (trimetilsilil)diazometano**



A una disolución de (Z)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (**84**) (0.200 g, 0.78 mmoles) en una mezcla MeCN/MeOH 10:1 (2.64 ml) se adicionó *i*-Pr₂NEt (0.100 g, 0.78 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó (trimetilsilil)diazometano³³ (0.089 g, 0.78 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 9:1), obteniéndose (0.100 g, rto. 48%) una mezcla de (Z)-2-metoxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (**85a**) y (E)-2-metoxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (**85b**) en proporción 2:1,³⁴ respectivamente, como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 2927, 2855, 1735, 1687, 1577, 1454, 1435, 1259, 1208, 1103, 1020, 775 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.26 (1H, s, H-3 **85a**), 6.20 (1H, s, H-3 **85b**), 3.88 (3H, s, -OCH₃ **85a**), 3.85 (3H, s, -OCH₃ **85b**), 3.84 (3H, s, -OCH₃ **85a**), 3.77 (3H, s, -OCH₃ **85b**), 2.77 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H-5 **85b**), 2.64 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H-5 **85a**).

³³ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 422-425.

³⁴ La proporción entre **85a** y **85b** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 6.26 y 6.20 ppm, asignadas a los protones H-3 de **85a** y **85b**, respectivamente.

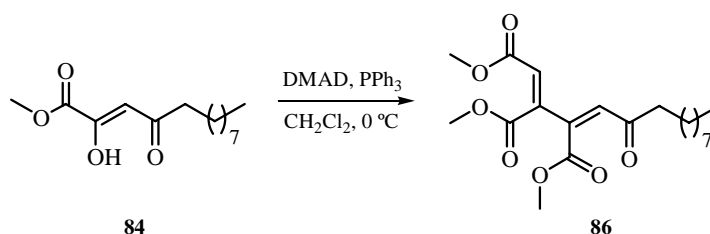
85a), 1.59 (2H, m, H-6 **85a**, **85b**), 1.25 (12H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$ **85a**, **85b**), 0.87 (3H, t, $J = 5.4$ Hz, $-\text{CH}_3$ **85a**, **85b**).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 200.3, 183.7, 180.0, 164.8, 152.5, 116.1, 94.1, 60.6, 56.2, 52.8, 44.0, 33.6, 31.8, 29.4, 29.2, 29.2, 27.0, 24.0, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 270(M^+ , 0), 255(0), 238(1), 211(100), 195(4), 181(1), 158(46), 143(86), 115(37).

3.1.2.1.2.2. Preparación del Triéster 86

Preparación de (2Z,4Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**86**)



A una disolución de (Z)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (**84**) (0.250 g, 0.97 mmoles) y PPh_3 (0.255 g, 0.97 mmoles) en CH_2Cl_2 (8 ml) a 0°C se adicionó una disolución de DMAD (0.138 g, 0.97 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml).³⁵ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en tolueno (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt , 6:1), obteniéndose (0.240 g, rto. 64%) (2Z,4Z)-

³⁵ Yavari, I.; Samzadeh-Kermani, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6343-6344.

3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**86**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3428, 2952, 2928, 2851, 1727, 1695, 1436, 1254, 1029 cm^{-1} .

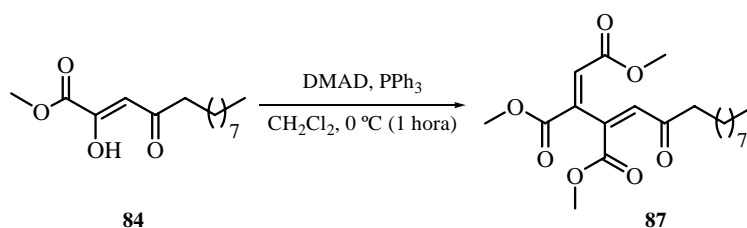
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 6.32 (1H, s, H-5), 6.11 (1H, s, H-2), 3.91 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 2.54 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.62 (2H, m, H-8), 1.24 (12H, s_{ancho} , -CH₂-), 0.86 (3H, t, $J = 6.1$ Hz, -CH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3). δ 198.3, 166.2, 165.9, 164.4, 142.8, 138.9, 129.9, 124.5, 53.1, 53.0, 52.4, 38.6, 31.8, 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 23.5, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 382(M^+ , 1), 351(4), 323(90), 291(11), 265(3), 255(10), 227(32), 196(100).

E.A. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_7$): Hallado: C, 62.90, H, 8.00; Calculado: C, 62.81, H, 7.91.

Preparación de (2E,4E)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (87)



A una disolución de (*E*)-2-hidroxi-4-oxo-2-tridecenoato de metilo (**84**) (0.880 g, 3.43 mmoles) y PPh_3 (0.900 g, 3.43 mmoles) en CH_2Cl_2 (28 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de DMAD (0.487 g, 3.43 mmoles) en CH_2Cl_2 (14

ml).³⁶ La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en tolueno (35 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 8:1), obteniéndose (0.450 g, rto. 35%) (2*E*,4*E*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**87**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 2949, 2927, 2855, 1724, 1696, 1570, 1436, 1254, 1212, 1111, 1028 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 7.22 (1H, s, H-2), 6.92 (1H, s, H-5), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.68 (3H, s, -OCH₃), 2.55 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.54 (2H, m, H-8), 1.22 (12H, s_{ancho} , -CH₂-), 0.85 (3H, t, $J = 6.2$ Hz, -CH₃).

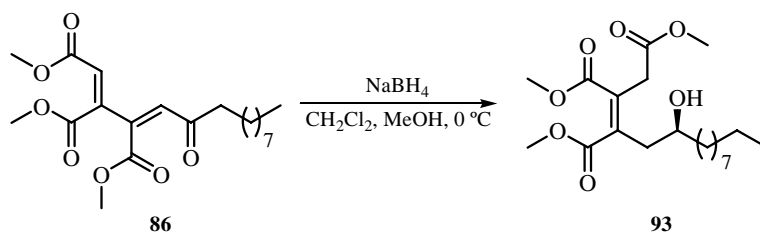
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 200.1, 165.3, 165.0, 164.2, 142.1, 137.7, 133.2, 128.1, 52.8, 52.7, 52.0, 44.3, 31.7, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 23.3, 22.5, 14.0.

LRMS(IE): m/z 383($M^+ + 1$, 0), 365(0), 351(2), 323(100), 227(23), 169(2), 153(2).

E.A. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_7$): Hallado: C, 62.95, H, 8.05; Calculado: C, 62.81, H, 7.91.

Reacción de (2*Z*,4*Z*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (86**) con NaBH_4**

³⁶ Ver: Referencia 35.



A una disolución de (2*Z*,4*Z*)-3,4-bis(metoxycarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**86**) (0.360 g, 0.941 mmoles) en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH 5:2 (21 ml) a 0 °C se adicionó NaBH₄³⁷ (0.009 g, 0.244 mmoles).³⁸ La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó NH₄Cl sat. (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 4:1), obteniéndose (0.020 g, rto. 6%) *rac*-(*Z,R*)-3,4-bis(metoxycarbonil)-6-hidroxi-3-pentadecenoato de metilo (**93**), como un aceite incoloro.

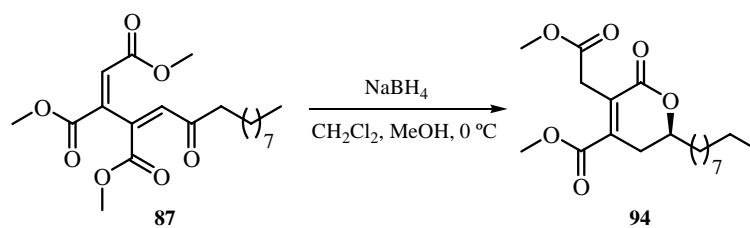
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.66 (1H, m, H-6), 3.46 (2H, s, H-2), 2.48 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, H-5), 1.64-1.43 (4H, m, -CH₂-), 1.25 (16H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.86 (3H, m, -CH₃).

LRMS(IE): *m/z* 386(M⁺, 0), 353(0), 320(2), 295(1), 265(0), 235(1), 198(91), 166(100), 139(28), 111(10).

Reacción de (2*E*,4*E*)-3,4-bis(metoxycarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (87**) con NaBH₄**

³⁷ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999, pp.: 394-400.

³⁸ Busqué, F.; March, P. d.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1503-1508.



A una disolución de (2*E*,4*E*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**87**) (0.220 g, 0.575 mmoles) en una mezcla CH₂Cl₂/MeOH 5:2 (12.5 ml) a 0 °C se adicionó NaBH₄ (0.005 g, 0.149 mmoles).³⁹ La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó NH₄Cl sat. (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.060 g, rto. 30%) *rac*-(*S*)-4-(metoxicarbonil)-3-((metoxicarbonil)metil)-6-nonil-5,6-dihidro-2-piranona (**94**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3430, 2943, 2926, 2855, 1726, 1455, 1436, 1325, 1252, 1213, 1131, 1020, 778 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 4.42 (1H, m, H-6), 3.85 (2H, s, H-1'), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.67 (3H, s, -OCH₃), 2.76 (1H, dd, $J = 3.4, 18.0$ Hz, H-5), 2.53 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz, H-5'), 1.81 (1H, m, H-7), 1.67 (1H, m, H-7), 1.45 (2H, m, H-8), 1.24 (12H, *s*_{ancho}, -CH₂-), 0.86 (3H, t, $J = 6.3$ Hz, -CH₃).

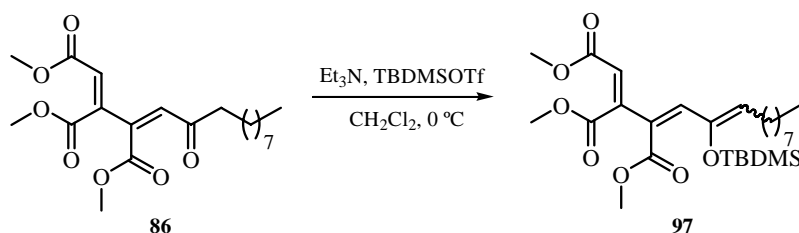
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 170.4, 165.7, 165.3, 140.1, 131.5, 77.2, 52.8, 51.8, 34.3, 33.1, 31.7, 30.6, 29.3, 29.2, 29.2, 28.9, 24.6, 22.5, 14.0.

³⁹ Ver: Referencias 37 y 38.

LRMS(IE): m/z 354(M^+ , 2), 336(2), 323(53), 294(16), 262(15), 234(7), 227(14), 195(100), 167(84), 139(73).

E.A. ($C_{19}H_{30}O_6$): Hallado: C, 64.50, H, 8.45; Calculado: C, 64.38, H, 8.53.

Preparación de (2Z,4Z,6EZ)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4,6-pentadecatrienoato de metilo (97)



A una disolución de (2Z,4Z)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**86**) (0.150 g, 0.392 mmoles) y Et_3N (0.079 g, 0.78 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C se adicionó TBDMSOTf⁴⁰ (0.124 g, 0.47 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 8:1), obteniéndose (0.143 g, rto. 37%) una mezcla en proporción 1:1⁴¹ de (2Z,4Z,6EZ)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4,6-pentadecatrienoato de metilo (**97**), como un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$). δ 6.43 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.18 (1H, s), 5.90 (1H, s), 5.04 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-7), 4.75 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-7), 3.89 (3H, s, -

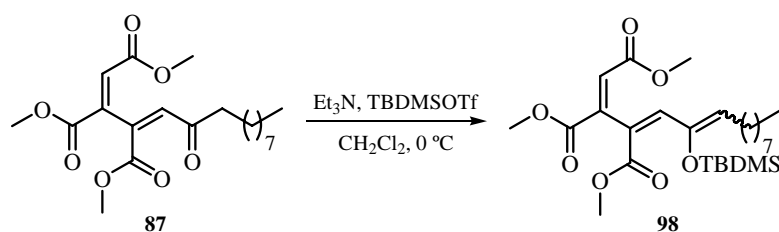
⁴⁰ Pearson, A. J.; Roush, W. J. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 89-91.

⁴¹ La proporción entre los dos esteroisómeros se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro de ¹H-RMN a 5.04 y 4.75 ppm, asignadas a los protones H-7 de cada esteroisómero.

OCH₃), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.63 (3H, s, -OCH₃), 2.20 (2H, m, H-8), 2.09 (2H, m, H-8), 1.25 (12H, s_{ancho}, -CH₂-), 0.93 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, -CH₃), 0.08 (6H, s, Me₂Si).

LRMS(IE): *m/z* 496(M⁺, 1), 465(5), 439(100), 405(11), 365(6), 319(7), 281(4), 207(7).

Preparación de (2*E*,4*E*,6*EZ*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-(*tert*-butildimetilsiloxi)-2,4,6-pentadecatrienoato de metilo (98**)**



A una disolución de (2*E*,4*E*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**87**) (0.100 g, 0.261 mmoles) y Et₃N (0.052 g, 0.52 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0 °C se adicionó TBDMSOTf⁴² (0.082 g, 0.313 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 8:1), obteniéndose (0.093 g, rto. 72%) una mezcla en proporción 1:1⁴³ de (2*E*,4*E*,6*EZ*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-(*tert*-butildimetilsiloxi)-2,4,6-pentadecatrienoato de metilo (**98**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 2952, 2929, 2857, 1729, 1436, 1256, 1096, 1034, 838, 780 cm⁻¹.

⁴² Ver: Referencia 40.

⁴³ La proporción entre los dos estereoisómeros se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 7.52 y 7.15 ppm, asignadas a los protones H-2 de cada estereoisómero

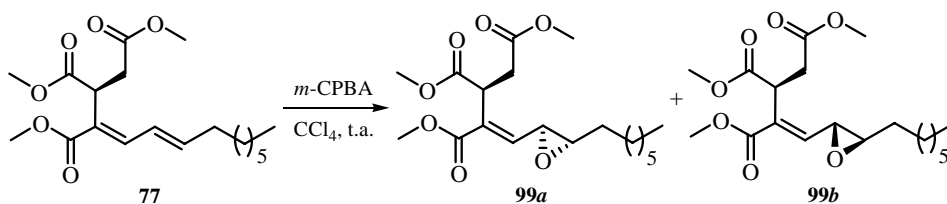
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 7.52 (1H, s, H-2), 7.15 (1H, s, H-2), 6.92 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.08 (1H, s), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 2.11 (2H, m, H-8), 1.25 (12H, s_{anchos}, -CH₂-), 0.92 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, -CH₃), 0.84 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.055 (6H, s, Me₂Si).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 166.5, 165.4, 165.3, 165.2, 146.1, 140.7, 140.7, 134.0, 130.0, 128.2, 123.7, 123.5, 123.2, 121.6, 55.6, 52.6, 52.4, 52.2, 51.9, 51.7, 31.8, 30.2, 29.4, 29.2, 29.1, 27.3, 26.3, 26.1, 25.7, 22.6, 21.0, 16.8, 14.0, -3.8.

LRMS(IE): *m/z* 496(M⁺, 1), 481(2), 465(5), 439(30), 405(100), 379(12), 339(38).

3.1.2.2. Preparación del Silil Derivado 101-*cis*

Reacción de *rac*-(4*E*,6*E*,*S*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-4,6-tetradecadienoato de metilo (**77**) con *m*-CPBA



A una disolución de *rac*-(4*E*,6*E*,*S*)-3,4-bis(metoxicarbonil)-4,6-tetradecadienoato de metilo (**77**) (1.84 g, 5.19 mmoles) en CCl₄ (54 ml) se adicionó *m*-CPBA⁴⁴ (1.34 g, 7.78 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en AcOEt (50 ml), y la mezcla se lavó con NaHCO₃ sat. (10 × 10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó

⁴⁴ Ver: Referencia 2.

el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 5:1), obteniéndose (1.58 g, rto. 82%) una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(*E,3S,6S,7S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**99a**) y *rac*-(*E,3R,6S,7S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**99b**) en proporción 2:1,⁴⁵ respectivamente, como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 2952, 2929, 2857, 1741, 1717, 1647, 1437, 1311, 1272, 1163, 1014, 866 cm^{-1} .

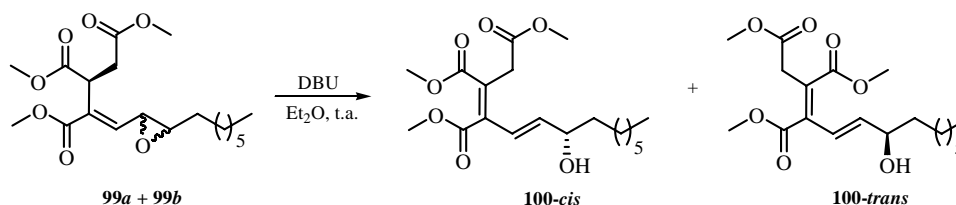
¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 6.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5 **99b**), 6.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5 **99a**), 4.23 (1H, dd, $J = 6.5, 7.0$ Hz, H-3 **99a, 99b**), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.67 (3H, s, -OCH₃), 3.66 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (1H, dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, H-6 **99a, 99b**), 3.25 (1H dd, $J = 6.5, 16.8$ Hz, H-2 **99a, 99b**), 2.95 (1H, dt, $J = 1.7, 3.9$ Hz, H-7 **99a**), 2.93 (1H, dt, $J = 1.7, 3.9$ Hz, H-7 **99b**), 2.61 (1H, dd, $J = 7.0, 16.8$ Hz, H-2 **99a**), 2.55 (1H, dd, $J = 7.0, 16.8$ Hz, H-2 **99b**), 1.63 (2H, m, H-8), 1.50 (2H, m), 1.26 (8H, s_{ancho} , -CH₂-), 0.86 (3H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 172.0, 171.7, 165.6, 142.7, 132.58, 132.50, 60.49, 60.42, 54.0, 52.47, 52.43, 52.1, 51.9, 51.7, 39.8, 39.6, 35.2, 34.8, 31.8, 31.7, 31.6, 31.6, 29.2, 29.2, 29.1, 25.8, 25.6, 22.5, 14.0.

LRMS(IE): m/z 370(M⁺, 0), 353(0), 339(1), 307(1), 279(4), 251(2), 210(52), 182(100).

⁴⁵ La proporción entre los diastereoisómeros **99a** y **99b** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 6.48 y 6.47 ppm, asignadas a los protones H-5 de los diastereoisómeros **99b** y **99a**, respectivamente.

Reacción de la mezcla de *rac*-(*E*,3*S*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (99a**) y *rac*-(*E*,3*R*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**99b**) en proporción 2:1, respectivamente, con DBU**

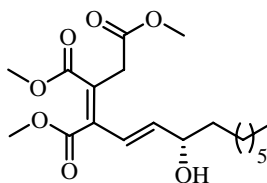


A una disolución la mezcla de *rac*-(*E*,3*S*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**99a**) y *rac*-(*E*,3*R*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**99b**) en proporción 2:1, respectivamente (0.270 g, 0.72 mmoles) en Et₂O (7 ml) se adicionó DBU⁴⁶ (0.221 g, 1.45 mmoles).⁴⁷ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 2:1), obteniéndose (0.180 g, rto. 67%) *rac*-(3*Z*,5*E*,*S*)-7-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**100-cis**) y *rac*-(3*E*,5*E*,*S*)-7-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**100-trans**) en proporción 2:1, respectivamente, ambos como un aceite transparente.

***rac*-(3*Z*,5*E*,*S*)-7-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**100-cis**)**

⁴⁶ Ver: Referencia 3.

⁴⁷ Ver: Referencia 4.



100-cis

IR (NaCl): ν 3517, 2949, 2929, 2856, 1738, 1628, 1604, 1436, 1327, 1270, 1201, 1173, 1105 cm^{-1} .

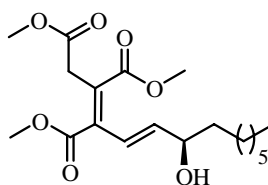
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 6.52 (1H, dd, $J = 1.5, 15.8$ Hz, H-5), 6.04 (1H, dd, $J = 5.4, 15.8$ Hz, H-6), 4.27 (1H, m, H-7), 3.87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.76 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.52 (2H, s, H-2), 1.66 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, $-\text{OH}$), 1.53 (2H, m, H-8), 1.38 (10H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.87 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, $-\text{CH}_3$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 169.9, 168.2, 165.9, 144.0, 143.2, 122.3, 121.5, 71.8, 52.3, 52.3, 52.0, 36.7, 32.9, 31.5, 29.1, 28.9, 25.0, 22.4, 13.8.

LRMS(IE): m/z 370(M^+ , 0), 338(5), 307(10), 278(12), 241(11), 210(100), 179(40).

E.A. ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_7$): Hallado: C, 61.65, H, 8.10; Calculado: C, 61.60, H, 8.16.

rac-(3E,5E,S)-7-Hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (100-trans)



100-trans

IR (NaCl): ν 3517, 3442, 2949, 2929, 2856, 1728, 1656, 1633, 1436, 1396, 1254, 1207, 1021, 908, 788, 757 cm^{-1} .

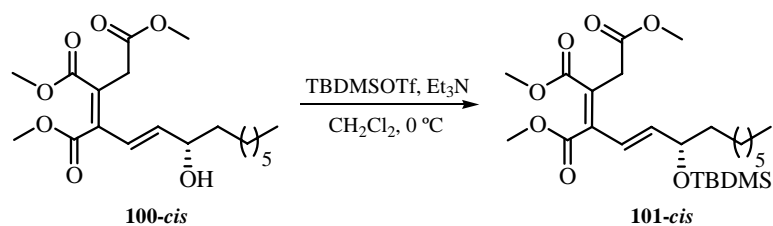
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ 7.27 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H-5), 5.85 (1H, dd, $J = 6.3, 15.5$ Hz, H-6), 4.24 (1H, m, H-7), 3.84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.36 (2H, s, H-2), 2.12 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.65-1.23 (10H, $_{\text{Sancho}}$, $-\text{CH}_2-$), 0.84 (3H, m, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3). δ 170.1, 167.9, 166.7, 142.7, 142.0, 124.2, 123.2, 72.2, 52.8, 52.5, 52.0, 37.7, 31.5, 29.2, 25.0, 22.4, 20.8, 13.8.

LRMS(IE): m/z 370(M^+ , 0), 352(0), 338(1), 321(0), 307(2), 289(0), 278(4), 241(9), 210(100), 182(23), 151(9).

E.A. ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_7$): Hallado: C, 61.70, H, 8.09; Calculado: C, 61.60, H, 8.16.

Preparación de *rac*-(3*Z*,5*E*,*S*)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (101-*cis*)



A una disolución de *rac*-(3*Z*,5*E*,*S*)-7-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**100-*cis***) (0.100 g, 0.26 mmoles) y Et_3N (0.035 g, 0.35 mmoles) en CH_2Cl_2 (2.8 ml) a 0°C se adicionó TBDMSOTf^{48} (0.085 g, 0.32

⁴⁸ Ver: Referencia 5.

mmoles).⁴⁹ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.129 g, rto. 99%) *rac*-(3*Z*,5*E*,*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**101-*cis***), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3406, 2955, 2930, 2854, 1739, 1437, 1262, 1201, 1171, 1103, 1021 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 6.46 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-5), 6.02 (1H, dd, $J = 4.6, 15.6$ Hz, H-6), 4.25 (1H, m, H-7), 3.86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.75 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.49 (2H, s, H-2), 1.47 (2H, m, H-8), 1.25 (10H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.89 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.88 (3H, m, $-\text{CH}_3$), 0.04 (3H, s, MeSi), 0.01 (3H, s, MeSi).

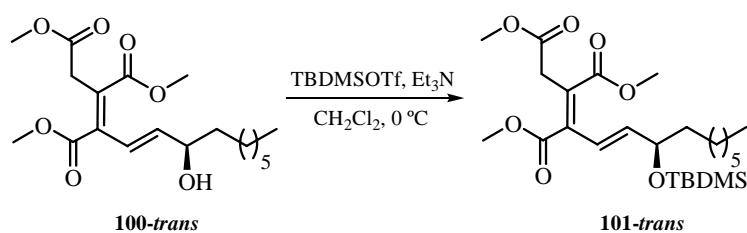
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 170.4, 169.0, 166.6, 145.7, 144.3, 122.1, 121.4, 72.7, 52.9, 52.8, 52.6, 38.0, 33.4, 32.1, 29.9, 29.5, 26.1, 25.3, 23.0, 18.5, 14.4, -4.2, -4.4.

LRMS(IE): m/z 484(M^+ , 0), 453(11), 427(30), 395(38), 363(100), 353(9), 267(88).

E.A. ($\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$): Hallado: C, 62.05, H, 9.05; Calculado: C, 61.95, H, 9.15.

Preparación de *rac*-(3*E*,5*E*,*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (101-*trans***)**

⁴⁹ Ver: Referencia 6.



A una disolución de *rac*-(3*E*,5*E*,*S*)-7-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**100-trans**) (0.100 g, 0.26 mmoles) y Et₃N (0.035 g, 0.35 mmoles) en CH₂Cl₂ (2.8 ml) a 0 °C se adicionó TBDMSOTf⁵⁰ (0.085 g, 0.32 mmoles).⁵¹ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.090 g, rto. 69%) *rac*-(3*E*,5*E*,*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**101-trans**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3436, 2949, 2930, 2854, 1739, 1630, 1461, 1435, 1337, 1254, 1201, 1092, 1021 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 7.15 (1H, dd, $J = 1.4, 16.1$ Hz, H-5), 5.80 (1H, dd, $J = 5.8, 16.1$ Hz, H-6), 4.21 (1H, m, H-7), 3.83 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.68 (3H, s, -OCH₃), 3.36 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, H-2), 1.48 (2H, m, H-8), 1.25 (10H, s_{ancho} , -CH₂-), 0.89 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, -CH₃), 0.05 (3H, s, MeSi), 0.03 (3H, s, MeSi).

⁵⁰ Ver: Referencia 5.

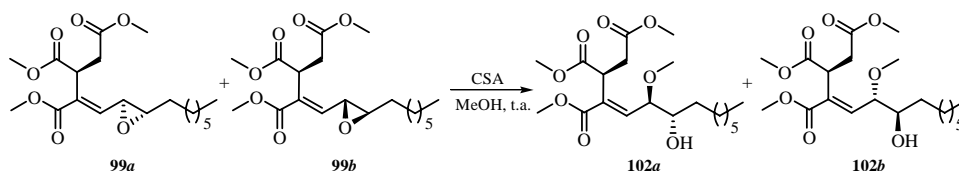
⁵¹ Ver: Referencia 6.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 170.3, 167.9, 166.6, 143.4, 142.9, 122.7, 122.4, 72.8, 52.2, 52.2, 52.1, 37.8, 37.1, 31.7, 29.5, 29.1, 26.9, 25.8, 25.6, 24.9, 22.6, 18.1, 14.0, -4.4, -4.8.

LRMS(IE): m/z 484(M^+ , 0), 483(0), 427(14), 395(7), 367(5), 353(15), 335(20), 299(100), 267(43), 243(23).

E.A. ($\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Si}$): Hallado: C, 62.10, H, 9.00; Calculado: C, 61.95, H, 9.15.

Reacción de la mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(*E*,3*S*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (99a) y *rac*-(*E*,3*R*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (99b) en proporción 2:1, respectivamente, con CSA/MeOH



A una disolución de la mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(*E*,3*S*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (99a) y *rac*-(*E*,3*R*,6*S*,7*S*)-6,7-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (99b) en proporción 2:1, respectivamente (0.100 g, 0.269 mmoles) en MeOH (1 ml) se adicionó CSA⁵² (0.005 g, cat.).⁵³ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (15 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.070 g, rto. 65%) una

⁵² Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 91-94.

⁵³ a) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676-6682; b) Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M. P.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3829-3831.

mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(*E,3S,6R,7S*)-7-hidroxi-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**102a**) y *rac*-(*E,3R,6R,7S*)-7-hidroxi-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**102b**) en proporción 2:1, respectivamente, como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 2949, 2929, 2857, 1736, 1642, 1461, 1435, 1358, 1256, 1210, 1106, 1019, 896, 837, 777 cm^{-1} .

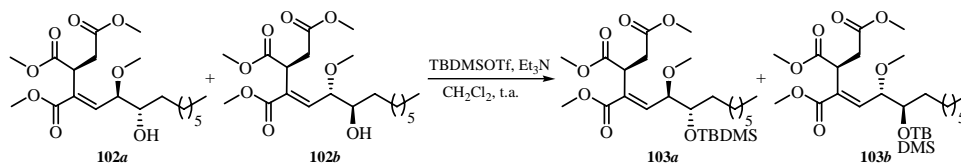
¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3). δ 6.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5 **102b**), 6.84 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-5 **102a**), 4.15 (1H, dd, $J = 6.3, 7.3$ Hz, H-3 **102a**), 4.15 (1H, dd, $J = 6.5, 7.3$ Hz, H-3 **102b**), 4.10 (1H, dd, $J = 5.3, 8.5$ Hz, H-6 **102b**), 4.01 (1H, dd, $J = 5.3, 9.5$ Hz, H-6 **102a**), 3.74 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **102a, 102b**), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **102a, 102b**), 3.67 (1H, m, H-7 **102a, 102b**), 3.66 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **102a, 102b**), 3.35 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **102a**), 3.29 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ **102b**), 3.27 (1H, dd, $J = 6.3, 17.0$ Hz, H-2 **102a**), 3.23 (1H, dd, $J = 6.5, 16.8$ Hz, H-2 **102b**), 2.57 (1H, dd, $J = 7.3, 16.8$ Hz, H-2' **102b**), 2.49 (1H, dd, $J = 7.3, 17.0$ Hz, H-2' **102a**), 2.23 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, $-\text{OH}$ **102a**), 1.48 (2H, m, $-\text{CH}_2-$ **102a, 102b**), 1.25 (10H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$ **102a, 102b**), 0.86 (3H, m, $-\text{CH}_3$ **102a, 102b**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 172.8, 172.2, 172.0, 171.7, 165.9, 165.6, 143.8, 142.0, 133.8, 133.3, 81.7, 80.2, 73.0, 72.8, 57.2, 57.0, 52.4, 52.1, 52.1, 40.3, 39.9, 35.0, 32.9, 31.7, 29.2, 29.2, 25.6, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 402(M^+ , 0), 371(1), 353(1), 339(2), 307(2), 242(50), 214(34), 182(100), 153(10).

Reacción de la mezcla de *rac*-(*E,3S,6R,7S*)-7-hidroxi-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (102a**) y *rac*-(*E,3R,6R,7S*)-7-**

hidroxi-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (102b) en proporción 2:1, respectivamente, con TBDMSOTf



A una disolución de la mezcla de *rac*-(*E*,3*S*,6*R*,7*S*)-7-hidroxi-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**102a**) y *rac*-(*E*,3*R*,6*R*,7*S*)-7-hidroxi-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**102b**) en proporción 2:1, respectivamente (0.350 g, 0.869 mmoles) y Et₃N (0.114 g, 1.13 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C se adicionó TBDMSOTf⁵⁴ (0.275 g, 1.04 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (15 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 8:1), obteniéndose (0.360 g, rto. 80%) una mezcla de los diastereoisómeros *rac*-(*E*,3*S*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**103a**) y *rac*-(*E*,3*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-4-tetradecenoato de metilo (**103b**) en proporción 2:1,⁵⁵ respectivamente, como un aceite transparente.

IR (KBr): ν 2949, 2929, 2857, 1741, 1716, 1648, 1461, 1437, 1361, 1255, 1222, 1163, 1109, 1015, 1004, 836, 808, 776 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-5 **103b**), 6.81 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-5 **103a**), 4.19 (1H, dd, J = 3.5, 9.6 Hz, H-3 **103a**), 4.08 (2H, m, H-3,

⁵⁴ Ver: Referencia 5.

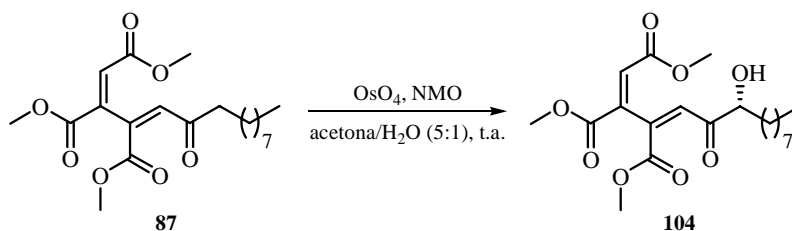
⁵⁵ La proporción entre los diastereoisómeros **103a** y **103b** se determinó por comparación del valor de la integral de las señales observadas en el espectro ¹H-RMN a 6.86 y 6.81 ppm, asignadas a los protones H-5 de los diastereoisómeros **103b** y **103a**, respectivamente.

H-6 **103b**), 3.96 (1H, dd, $J = 4.3, 9.4$ Hz, H-6 **103a**), 3.78 (1H, m, H-7 **103a**, **103b**), 3.73 (3H, s, -OCH₃ **103a**, **103b**), 3.70 (3H, s, -OCH₃ **103a**, **103b**), 3.69 (3H, s, -OCH₃ **103b**), 3.65 (3H, s, -OCH₃ **103a**), 3.32 (3H, s, -OCH₃ **103a**), 3.29 (3H, s, -OCH₃ **103b**), 3.23 (1H, dd, $J = 9.6, 16.7$ Hz, H-2 **103a**, **103b**), 2.44 (1H, dd, $J = 5.4, 16.7$ Hz, H-2 **103b**), 2.28 (1H, dd, $J = 3.5, 16.7$ Hz, H-2' **103a**), 1.31 (12H, s_{ancho} , -CH₂- **103a**, **103b**), 0.87 (3H, m, -CH₃), 0.86 (9H, s, *terc*-BuSi **103a**, **103b**), 0.04 (6H, s, Me₂Si, **103a**, **103b**).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 172.7, 172.6, 172.5, 172.4, 166.5, 166.4, 143.6, 142.9, 133.7, 132.5, 81.5, 80.3, 74.6, 57.5, 57.2, 52.3, 52.0, 51.8, 40.4, 40.3, 35.3, 33.9, 31.8, 31.7, 29.7, 29.6, 29.1, 25.9, 25.8, 24.9, 22.6, 18.4, 14.0, -3.3, -3.9.

LRMS(IE): m/z 516(M⁺, 0), 453(8), 367(4), 335(16), 243(100), 187(18), 73(100).

Reacción de (2E,4E)-3,4-bis(Metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (87) con OsO₄/NMO



A una disolución de (2E,4E)-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**87**) (0.100 g, 0.261 mmoles) y NMO (0.183 g, 1.56 mmoles, 6 eq.) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (1.1 ml) se adicionó OsO₄ (2.5% en *terc*-BuOH, 0.004 g, 0.015 mmoles).⁵⁶ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución acuosa de

⁵⁶ Ver: Referencia 8.

Na₂S₂O₃ 10% (1 ml) y H₂O (5 ml), y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 × 5 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 5:1), obteniéndose (0.013 g, rto. 12%) *rac*-(2*E*,4*E*,*R*)-7-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-6-oxo-2,4-pentadecadienoato de metilo (**104**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3406, 2924, 1738, 1648, 1440, 1375, 1257, 1071, 719 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 7.33 (1H, s, H-5), 6.98 (1H, s, H-2), 4.34 (1H, m, H-7), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.24 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, -OH), 1.82 (1H, m, H-8), 1.58 (1H, m, H-8), 1.25 (12H, S_{ancho} , -CH₂-), 0.87 (3H, m, -CH₃).

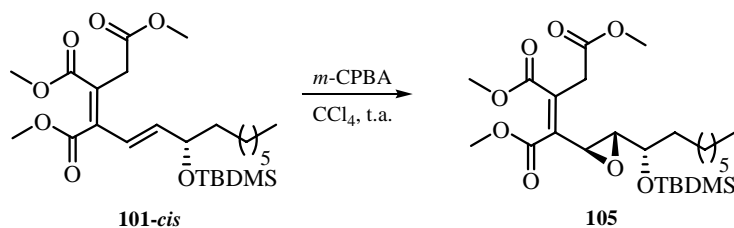
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 201.1, 165.2, 164.9, 164.4, 142.5, 137.9, 133.8, 128.2, 60.1, 52.9, 52.7, 51.9, 33.0, 31.3, 29.2, 28.8, 24.6, 22.4, 20.8, 13.9.

LRMS(IE): m/z 398(M⁺, 0), 381(0), 367(0), 339(8), 279(2), 256(5), 247(0), 224(100), 197(26), 141(12).

E.A. (C₂₀H₃₀O₈): Hallado: C, 60.20, H, 7.50; Calculado: C, 60.29, H, 7.59.

3.1.2.3. Intento de Preparación del Triéster 76a

Preparación de *rac*-(*Z*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-tetradecenoato de metilo (105**)**



A una disolución de *rac*-(3*Z*,5*E*,*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3,4-bis(metoxicarbonil)-3,5-tetradecadienoato de metilo (**101-cis**) (0.111 g, 0.22 mmoles) en CCl₄ (2.5 ml) se adicionó *m*-CPBA⁵⁷ (0.059 g, 0.34 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 6:1), obteniéndose (0.065 g, rto. 57%) *rac*-(*Z*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-tetradecenoato de metilo (**105**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3074, 2949, 2930, 2857, 2652, 2545, 1737, 1645, 1575, 1461, 1436, 1278, 1259, 1202, 1111, 1003, 837, 778, 748, 667 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃). δ 3.87 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.79-3.66 (2H, m, H-5, H-6), 3.53 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 3.15 (1H, m, H-7), 1.50 (2H, m, H-8), 1.25 (10H, _{Sancho} -CH₂-), 0.88 (3H, m, -CH₃), 0.85 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.02 (6H, s, MeSi).

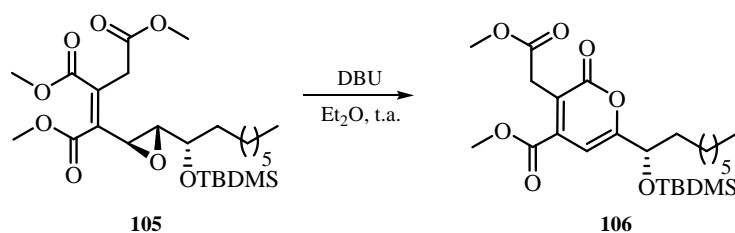
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃). δ 169.4, 166.2, 165.4, 152.7, 143.2, 68.6, 61.4, 52.3, 52.2, 52.1, 50.2, 34.7, 33.2, 31.5, 29.4, 28.9, 25.5, 25.4, 25.4, 24.6, 22.3, 17.9, 13.9, -4.9, -5.11.

⁵⁷ Ver: Referencia 2.

LRMS(IE): m/z 500(M^+ , 0), 469(1), 443(26), 411(25), 351(28), 315(100), 283(73), 243(54), 167(40).

E.A. ($C_{25}H_{44}O_8Si$): Hallado: C, 59.85, H, 9.00; Calculado: C, 59.97, H, 8.86.

Reacción de *rac*-(*Z,5S,6R,7S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-tetradecenoato de metilo (105**) con DBU**



A una disolución de *rac*-(*Z,5S,6R,7S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6-epoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-3-tetradecenoato de metilo (**105**) (0.065 g, 0.129 mmoles) en Et_2O (1.3 ml) se adicionó DBU⁵⁸ (0.029 g, 0.19 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (6 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/ AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.020 g, rto. 33%) *rac*-6-[(*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)octil]-3-((metoxicarbonil)metil)-2-piranona (**106**), como un aceite transparente.

IR (NaCl): ν 3442, 2949, 2929, 2857, 1739, 1650, 1575, 1461, 1437, 1339, 1257, 1201, 1004, 938, 838, 778 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$). δ 6.64 (1H, s, H-5), 4.43 (1H, m, H-7), 3.94 (2H, s, H-1'), 3.88 (3H, s, $-OCH_3$), 3.70 (3H, s, $-OCH_3$), 1.73 (2H, m, H-8), 1.25 (10H,

⁵⁸ Ver: Referencias 3 y 4.

S_{ancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.92 (9H, s, *tert*-BuSi), 0.87 (3H, m, $-\text{CH}_3$), 0.09 (3H, s, MeSi), 0.03 (3H, s, MeSi).

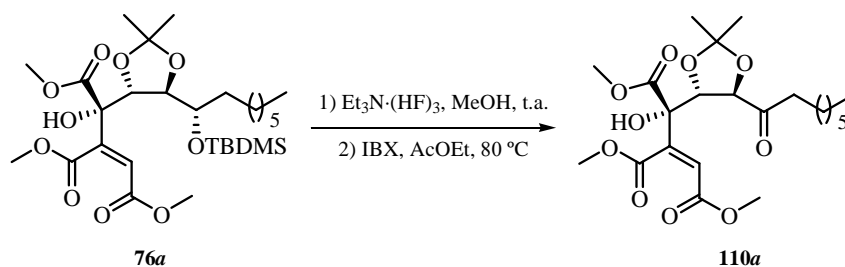
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ 170.4, 165.7, 164.9, 163.1, 141.0, 122.4, 100.4, 71.0, 53.0, 52.2, 36.2, 32.7, 31.7, 29.3, 29.1, 25.6, 24.4, 22.5, 18.1, 14.0, -4.8, -4.9.

LRMS(IE): m/z 468(M^+ , 0), 437(10), 411(100), 379(20), 351(72), 323(45), 213(25), 73(90).

E.A. ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Si}$): Hallado: C, 61.45, H, 8.70; Calculado: C, 61.51, H, 8.60.

3.2. PREPARACIÓN DE LA CETONA 110a

Preparación de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (110a)



A una disolución de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**76a**) (0.220 g, 0.382 mmoles) en MeOH (5 ml) se adicionó $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$ ⁵⁹

⁵⁹ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 187-190.

(0.492 g, 3.05 mmoles).⁶⁰ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y la mezcla se lavó con H₂O (2 × 5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (3.6 ml), y se adicionó IBX⁶¹ (0.224 g, 0.801 mmoles, 3 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 7 horas. Pasado ese tiempo la mezcla se filtró a vacío sobre *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose (0.110 g, rto. 63%) *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (**110a**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3477, 2949, 2931, 2854, 1733, 1645, 1455, 1436, 1373, 1201, 1162, 1083, 985, 876 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 6.45 (1H, s, H-2), 5.02 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-6), 4.51 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-5), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 2.64 (2H, m, H-8), 1.57 (2H, m, H-9), 1.45 (3H, s, -CH₃), 1.25 (13H, s_{ancho}, -CH₂-, -CH₃), 0.86 (3H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 209.2, 170.7, 166.0, 164.4, 146.2, 122.9, 112.3, 80.6, 79.7, 77.5, 54.2, 52.6, 52.1, 39.2, 31.6, 29.0, 29.0, 26.5, 26.5, 23.1, 22.5, 14.0.

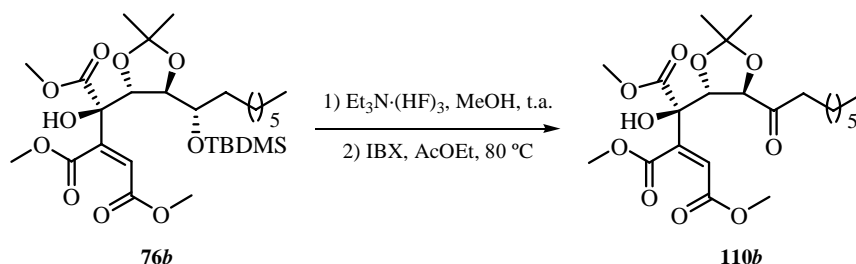
LRMS(IE): *m/z* 458(M⁺, 0), 443(1), 427(0), 399(0), 369(12), 331(7), 313(14), 273(92), 227(32), 127(100).

E.A. (C₂₂H₃₄O₁₀): Hallado: C, 57.70, H, 7.50; Calculado: C, 57.63, H, 7.47.

⁶⁰ Pujol, B.; Sabatier, R.; Driguez, P. A.; Douthreau, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1447-1450.

⁶¹ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

Preparación de *rac*-(*Z*,*4R*,*5R*,*6R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (110b**)**



A una disolución de *rac*-(*Z*,*4R*,*5R*,*6R*,*7S*)-7-(*tert*-butildimetilsililo)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**76b**) (0.270 g, 0.469 mmoles) en MeOH (6 ml) se adicionó $\text{Et}_3\text{N}\cdot(\text{HF})_3$ ⁶² (0.605 g, 3.75 mmoles).⁶³ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo se adicionó AcOEt (10 ml) y la mezcla se lavó con H_2O (2×5 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (4 ml), y se adicionó IBX⁶⁴ (0.324 g, 1.15 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 7 horas. Pasado ese tiempo la mezcla se filtró a vacío sobre *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 4:1), obteniéndose (0.160 g, rto. 74%) *rac*-(*Z*,*4R*,*5R*,*6R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (**110b**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3470, 2985, 2949, 2930, 2854, 1732, 1648, 1436, 1373, 1352, 1255, 1166, 1090, 882 cm^{-1} .

⁶² Ver: Referencia 59.

⁶³ Ver: Referencia 60.

⁶⁴ Ver: Referencia 61.

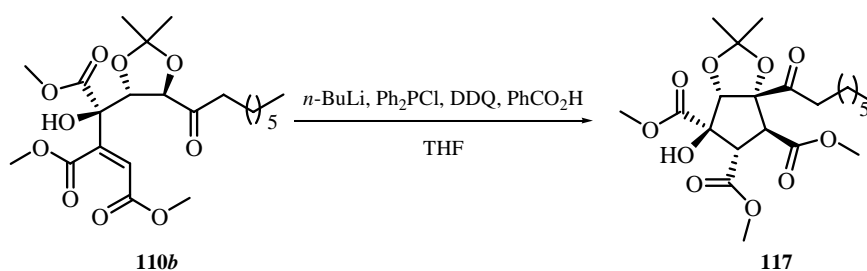
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 6.45 (1H, s, H-2), 4.70 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6), 4.37 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, H-5), 3.96 (1H, s, -OH), 3.83 (3H, s, -OCH₃), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 2.66-2.61 (2H, m, H-8), 1.55 (2H, m, H-9), 1.47 (3H, s, -CH₃), 1.38 (3H, s, -CH₃), 1.27 (8H, s_{ncho}, -CH₂-), 0.87 (3H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 210.6, 169.9, 166.2, 164.7, 146.1, 123.4, 111.7, 80.4, 79.1, 76.3, 53.7, 52.3, 51.9, 38.6, 31.4, 28.8, 28.8, 26.2, 26.08, 22.6, 22.3, 13.8.

LRMS(IE): *m/z* 459(M⁺+1, 0), 443(2), 399(1), 369(4), 331(10), 313(11), 299(7), 273(50), 255(32), 127(100).

E.A. (C₂₂H₃₄O₁₀): Hallado: C, 57.72, H, 7.55; Calculado: C, 57.63, H, 7.47.

Reacción de *rac*-(*Z*,4*R*,5*R*,6*R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (110b**) con *n*-BuLi, Ph₂PCl y DDQ**



A una disolución de *rac*-(*Z*,4*R*,5*R*,6*R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (**110b**) (0.074 g, 0.16 mmoles) en THF (0.6 ml) a 0 °C se adicionó *n*-BuLi (0.1 ml, 0.16 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Pasado ese tiempo se adicionó a 0 °C una disolución de Ph₂PCl (0.035 g, 0.16 mmoles) en THF (0.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se eliminó el disolvente a

presión reducida, y al residuo se le adicionó una suspensión de DDQ (0.036 g, 0.16 mmoles) y PhCO₂H (0.019 g, 0.16 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml).⁶⁵ La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.025 g, rto. 34%) *rac*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3-(dimetilmetilendioxi)-1-hidroxi-1,4,5-tris(metoxicarbonil)-3-(1-oxodecil)ciclopentano (**117**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3486, 2953, 2929, 2853, 1743, 1437, 1375, 1263, 1214, 1094, 878 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 4.70 (1H, s, H-2), 3.87 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-5), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.77 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-4), 3.76 (1H, s, -OH), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.65 (3H, s, -OCH₃), 2.60 (2H, m, H-2'), 1.55 (2H, m), 1.52 (3H, s, -CH₃), 1.25 (13H, s_{ancho} , -CH₂-, -CH₃), 0.86 (3H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 210.7, 171.4, 170.1, 170.0, 116.4, 93.5, 92.0, 82.9, 56.2, 56.1, 52.8, 52.3, 52.2, 39.0, 31.6, 29.0, 26.9, 25.9, 22.6, 22.5, 14.0.

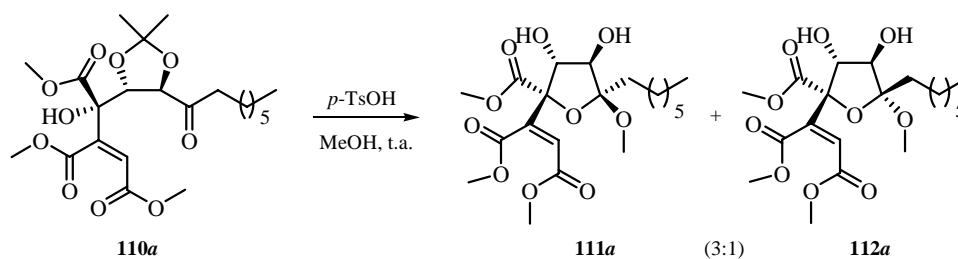
LRMS(IE): m/z 458(M⁺, 0), 443(2), 427(0), 331(43), 273(16), 241(100), 213(66), 127(20).

E.A. (C₂₂H₃₄O₁₀): Hallado: C, 57.59, H, 7.43; Calculado: C, 57.63, H, 7.47.

3.3. PREPARACIÓN DE LOS TETRAHIDROFURANOS 111a Y 112a

Reacción de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (110a) con *p*-TsOH y MeOH

⁶⁵ Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538-10539.

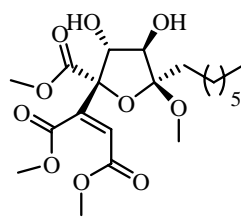


A una disolución de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (**110a**) (0.045 g, 0.098 mmoles) en MeOH (1.3 ml) se adicionó *p*-TsOH⁶⁶ (0.008 g, cat.).⁶⁷ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo se adicionó NaHCO₃ (0.03 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación la mezcla se filtró a vacío sobre *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.030 g, rto. 71%) *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**111a**) y (0.011 g, rto. 26%) *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**112a**), ambos como un aceite incoloro.

***rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-5,6-Dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**111a**)**

⁶⁶ Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: Chichester, 1999. pp.: 402-405.

⁶⁷ a) Lu, W.; Zheng, G.; Cai, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4649-4654; b) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007. pp.: 306-321.



111a

IR (NaCl): ν 3466, 2950, 2926, 2852, 1758, 1732, 1642, 1435, 1258, 1169, 1080 cm^{-1} .

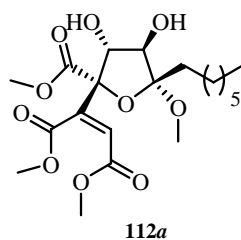
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 6.47 (1H, s, H-2), 4.47 (1H, dd, $J = 4.1, 8.6$ Hz, H-5), 4.21 (1H, dd, $J = 8.6, 10.7$ Hz, H-6), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.64 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, -OH), 3.32 (3H, s, -OCH₃), 2.42 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, -OH), 1.99 (1H, m, H-8), 1.83 (1H, m, H-8), 1.29 (10H, s_{ncho}, -CH₂-), 0.88 (3H, m, -CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 169.5, 167.6, 165.6, 144.0, 122.8, 105.6, 85.0, 82.5, 78.0, 52.9, 52.9, 52.2, 49.1, 32.9, 31.7, 29.7, 29.0, 23.0, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 432(M⁺, 0), 401(0), 383(0), 369(1), 333(6), 323(9), 255(2), 213(73), 181(100), 143(16), 99(3).

E.A. (C₂₀H₃₂O₁₀): Hallado: C, 55.60, H, 7.55; Calculado: C, 55.55, H, 7.46.

***rac*-(Z,4S,5R,6R,7R)-5,6-Dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxi carbonil)-2-tetradecenoato de metilo (112a)**



IR (NaCl): ν 3491, 2954, 2855, 1732, 1650, 1436, 1351, 1268, 1173, 1076, 1030, 783 cm^{-1} .

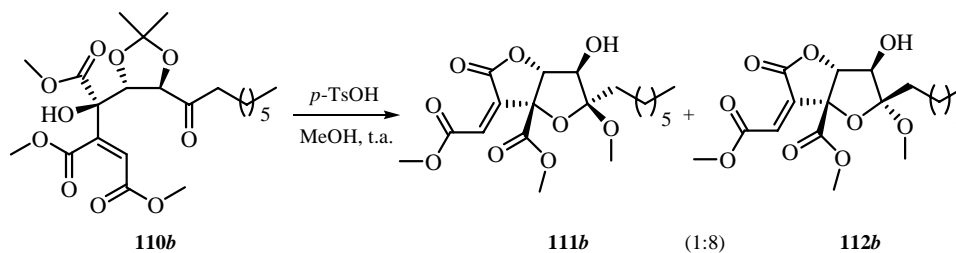
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3). δ 6.41 (1H, s, H-2), 4.43 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H-5), 4.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-6), 3.95 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, -OH), 3.86 (3H, s, - OCH_3), 3.81 (3H, s, - OCH_3), 3.73 (3H, s, - OCH_3), 3.43 (3H, s, - OCH_3), 3.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, -OH), 1.96 (1H, m, H-8), 1.70 (1H, m, H-8), 1.30 (10H, S_{ncho} , - CH_2 -), 0.88 (3H, m, - CH_3).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3). δ 168.2, 168.2, 164.5, 148.3, 122.5, 114.9, 91.5, 86.2, 78.9, 53.1, 53.1, 52.1, 49.2, 31.7, 29.5, 29.1, 28.1, 23.7, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 432(M^+ , 0), 383(0), 333(4), 301(1), 255(1), 213(72), 181(100), 173(39), 99(9).

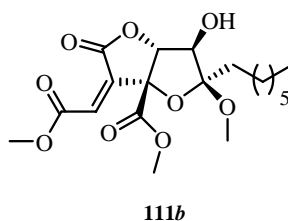
E.A. ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$): Hallado: C, 55.62, H, 7.53; Calculado: C, 55.55, H, 7.46.

Reacción de *rac*-(*Z,4R,5R,6R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (110b) con *p*-TsOH y MeOH



A una disolución de *rac*-(*Z,4R,5R,6R*)-5,6-(dimetilmetilendioxi)-4-hidroxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-7-oxo-2-tetradecenoato de metilo (**110b**) (0.050 g, 0.109 mmoles) en MeOH (1.4 ml) se adicionó *p*-TsOH (0.009 g, cat.).⁶⁸ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo se adicionó NaHCO₃ (0.03 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación la mezcla se filtró a vacío sobre *Celita* y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose (0.004 g, rto. 9%) *rac*-(*Z,4R,5R,6R,7S*)-4,7-epoxi-6-hidroxi-7-metoxi-4-(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo 3,5-carbolactona (**111b**) (0.030 g, rto. 69%) y *rac*-(*Z,4R,5R,6R,7R*)-4,7-epoxi-6-hidroxi-7-metoxi-4-(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo 3,5-carbolactona (**112b**), ambos como un aceite incoloro.

***rac*-(*Z,4R,5R,6R,7S*)-4,7-Epoxi-6-hidroxi-7-metoxi-4-(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo 3,5-carbolactona (**111b**)**

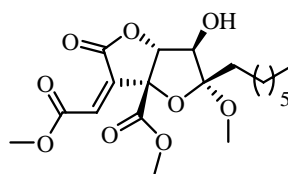


⁶⁸ Ver: Referencias 66 y 67.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 6.88 (1H, s, H-2), 4.92 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, H-5), 3.96 (1H, dd, *J* = 4.3, 9.2 Hz, H-6), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 3.52 (3H, s, -OCH₃), 2.88 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, -OH), 1.89 (1H, m, H-8), 1.62 (1H, m, H-8), 1.25 (10H, *S*_{ancho}, -CH₂-), 0.85 (3H, m, -CH₃).

LRMS(IE): *m/z* 400(M⁺, 0), 369(1), 351(0), 333(7), 301(21), 278(7), 241(4), 213(53), 181(100), 159(41), 127(17).

***rac*-(Z,4*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-4,7-Epoxi-6-hidroxi-7-metoxi-4-(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo 3,5-carbolactona (112*b*)**



112*b*

IR (NaCl): ν 3466, 2950, 2927, 2852, 1770, 1736, 1436, 1243, 1196, 1114, 1080, 1035 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 6.77 (1H, s, H-2), 5.03 (1H, s, H-5), 4.23 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-6), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.11 (3H, s, -OCH₃), 2.19 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, -OH), 1.88 (1H, m, H-8), 1.78 (1H, m, H-8), 1.31 (10H, *S*_{ancho}, -CH₂-), 0.85 (3H, m, -CH₃).

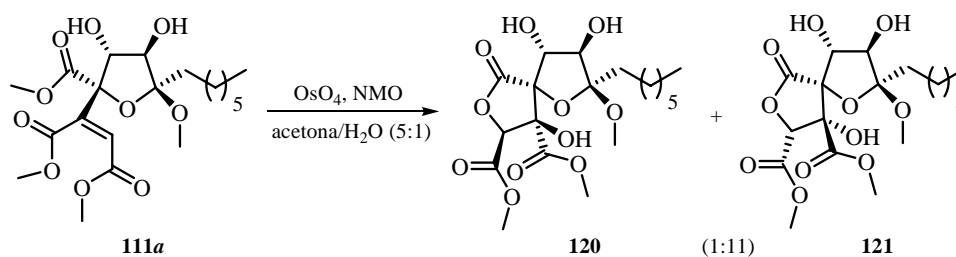
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 168.0, 165.0, 164.9, 132.8, 131.9, 114.8, 87.8, 85.0, 77.5, 54.1, 53.0, 49.0, 31.9, 29.7, 29.2, 28.0, 23.6, 22.8, 14.2.

LRMS(IE): *m/z* 400(M⁺, 0), 369(3), 351(0), 333(7), 301(3), 245(4), 213(71), 181(100), 159(52), 127(14).

E.A. (C₁₉H₂₈O₉): Hallado: C, 57.05, H, 7.15; Calculado: C, 56.99, H, 7.05.

3.4. PREPARACIÓN DEL COMPUESTO ESPIRÁNICO 120 Y DEL TETROL 122

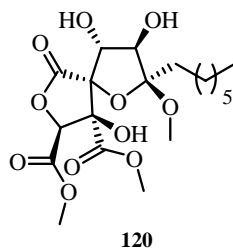
Reacción de *rac*-(*Z,4S,5R,6R,7S*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**111a**) con OsO₄



A una disolución de *rac*-(*Z,4S,5R,6R,7S*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**111a**) (0.030 g, 0.069 mmoles) y NMO (0.017 g, 0.15 mmoles) en una mezcla acetona/H₂O 5:1 (0.6 ml) se adicionó OsO₄ (2.5% en *tert*-BuOH, 0.001 g, 0.004 mmoles).⁶⁹ La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 5% (0.5 ml), AcOEt (10 ml) y *Celita*, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose (0.005 g, rto. 17%) una mezcla de *rac*-(*2S,3S,4R,5R,6R,7S*)-4,7-epoxi-7-metoxi-3-(metoxicarbonil)-3,5,6-trihidroxitetradecanoato de metilo 4,2-carbolactona (**120**) y *rac*-(*2R,3R,4R,5R,6R,7S*)-4,7-epoxi-7-metoxi-3-(metoxicarbonil)-3,5,6-trihidroxitetradecanoato de metilo 4,2-carbolactona (**121**) en proporción 1:11, respectivamente, como un aceite incoloro.

⁶⁹ Ver: Referencia 8.

***rac*-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-4,7-Epoxi-7-metoxi-3-(metoxicarbonil)-3,5,6-trihidroxitetradecanoato de metilo 4,2-carbolactona (120)**



IR (KBr): ν 3426, 2922, 2853, 1739, 1636, 1437, 1375, 1077 cm^{-1} .

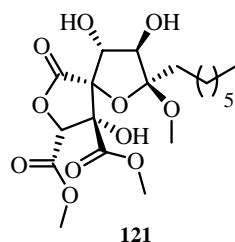
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3). δ 4.98 (1H, s, H-2), 4.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, -OH), 4.65 (1H, dd, $J = 3.0, 7.9$ Hz, H-5), 4.19 (1H, dd, $J = 7.9, 10.5$ Hz, H-6), 3.91 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.82 (1H, s, -OH), 3.19 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.36 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, -OH), 1.80 (2H, m, H-8), 1.25 (10H, Sancho , $-\text{CH}_2-$), 0.87 (3H, t, $J = 5.1$ Hz, $-\text{CH}_3$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3). δ 169.9, 169.4, 166.5, 105.7, 85.8, 78.8, 78.5, 75.8, 67.1, 54.3, 53.6, 49.0, 32.1, 31.7, 29.7, 29.0, 23.1, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 434(M^+ , 0), 335(48), 315(16), 290(2), 275(10), 247(52), 229(78), 201(23), 159(100), 101(53).

E.A. ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$): Hallado: C, 52.60, H, 7.00; Calculado: C, 52.53, H, 6.96.

***rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-4,7-Epoxi-7-metoxi-3-(metoxicarbonil)-3,5,6-trihidroxitetradecanoato de metilo 4,2-carbolactona (121)**



IR (KBr): ν 3433, 2953, 2922, 2847, 1804, 1739, 1630, 1437, 1148, 1083, 1055, 800, 499 cm^{-1} .

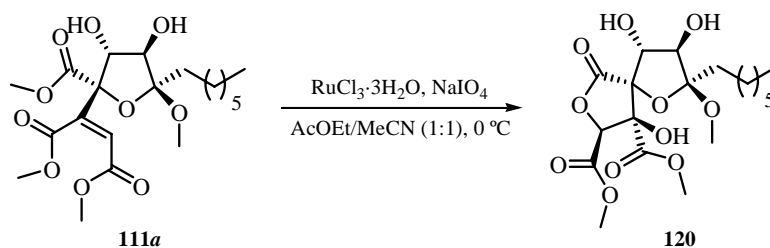
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3). δ 5.43 (1H, s, H-2), 4.28 (2H, m, H-5, H-6), 3.94 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.83 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.62 (1H, s_{ancho} , $-\text{OH}$), 3.26 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.36 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, $-\text{OH}$), 1.89 (2H, m, H-8), 1.23 (10H, s_{ancho} , $-\text{CH}_2-$), 0.89 (3H, m, $-\text{CH}_3$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3). δ 169.0, 167.5, 165.6, 106.1, 94.9, 80.9, 78.4, 77.7, 77.5, 53.1, 52.9, 49.2, 32.0, 31.6, 29.8, 29.0, 23.2, 22.5, 14.1.

LRMS(IE): m/z 385(1), 355(1), 335(11), 303(1), 290(2), 278(4), 247(15), 217(4), 159(40), 101(15), 83(100).

E.A. ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$): Hallado: C, 52.45, H, 6.90; Calculado: C, 52.53, H, 6.96.

Reacción de *rac*-(*Z,4S,5R,6R,7S*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (111a) con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$



A una disolución de *rac*-(*Z,4S,5R,6R,7S*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**111a**) (0.025 g, 0.057 mmoles) en una mezcla AcOEt/MeCN 1:1 (1 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de RuCl₃·3H₂O (0.003 g, 0.014 mmoles) y NaIO₄ (0.018 g, 0.086 mmoles) en H₂O (0.2 ml).⁷⁰ La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Pasado ese tiempo se adicionó NaHCO₃ sat. (1 ml) y AcOEt (2 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 1 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose (0.008 g, rto. 32%) *rac*-(*2S,3S,4R,5R,6R,7S*)-4,7-epoxi-7-metoxi-3-(metoxicarbonil)-3,5,6-trihidroxitetradecanoato de metilo 4,2-carbolactona (**120**), como un aceite incoloro.

IR (KBr): ν 3426, 2922, 2853, 1739, 1636, 1437, 1375, 1077 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 4.98 (1H, s, H-2), 4.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, -OH), 4.65 (1H, dd, $J = 3.0, 7.9$ Hz, H-5), 4.19 (1H, dd, $J = 7.9, 10.5$ Hz, H-6), 3.91 (3H, s, -OCH₃), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.82 (1H, s, -OH), 3.19 (3H, s, -OCH₃), 2.36 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, -OH), 1.80 (2H, m, H-8), 1.25 (10H, _{Sancho}, -CH₂-), 0.87 (3H, t, $J = 5.1$ Hz, -CH₃).

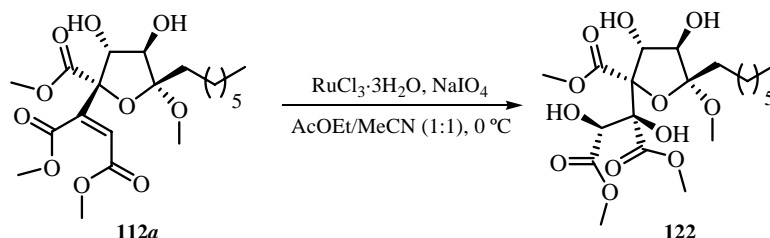
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 169.9, 169.4, 166.5, 105.7, 85.8, 78.8, 78.5, 75.8, 67.1, 54.3, 53.6, 49.0, 32.1, 31.7, 29.7, 29.0, 23.1, 22.6, 14.0.

LRMS(IE): m/z 434(M⁺, 0), 335(48), 315(16), 290(2), 275(10), 247(52), 229(78), 201(23), 159(100), 101(53).

⁷⁰ a) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2312-2313; b) Shing, T. K. M.; Tai, V. W.-F.; Tam, E. K. W.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57; c) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353-3356.

E.A. (C₁₉H₃₀O₁₁): Hallado: C, 52.60, H, 7.00; Calculado: C, 52.53, H, 6.96.

Reacción de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (112a**) con RuCl₃/NaIO₄**



A una disolución de *rac*-(*Z*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-5,6-dihidroxi-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2-tetradecenoato de metilo (**112a**) (0.018 g, 0.041 mmoles) en una mezcla AcOEt/MeCN 1:1 (1 ml) a 0 °C se adicionó una disolución de RuCl₃·3H₂O (0.002 g, 0.010 mmoles) y NaIO₄ (0.013 g, 0.062 mmoles) en H₂O (0.2 ml).⁷¹ La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Pasado ese tiempo se adicionó una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 10% (0.2 ml), H₂O (2 ml) y AcOEt (2 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 1 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:2), obteniéndose (0.014 g, rto. 74%) *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2,3,5,6-tetrahidroxitetradecanoato de metilo (**122**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3435, 2957, 2926, 2852, 1643, 1438, 1074 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 5.25 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, H-2), 5.06 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, H-5), 4.51 (1H, s, -OH), 4.18 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, -OH), 3.92 (1H, d, *J* =

⁷¹ Ver: Referencia 70.

y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 3:2), obteniéndose (0.020 g, rto. 40%) *rac*-(3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-3-[(1*R*,2*R*)-1,2-(dimetilmetilendioxi)-3-oxodecil]-4,5-bis(metoxicarbonil)tetrahydro-2-furanona (**123**), como un aceite incoloro.

IR (NaCl): ν 3429, 2950, 2926, 2852, 1804, 1725, 1645, 1438, 1370, 1258, 1212, 1083, 1047 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3). δ 5.42 (1H, s, H-5), 5.00 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-2'), 4.81 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-1'), 4.16 (1H, s, -OH), 4.11 (1H, s, -OH), 3.96 (3H, s, -OCH₃), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 2.70 (2H, m, H-4'), 1.45 (3H, s, -CH₃), 1.28 (10H, S_{ancho} , -CH₂-), 1.25 (3H, s, -CH₃), 0.87 (3H, m, -CH₃).

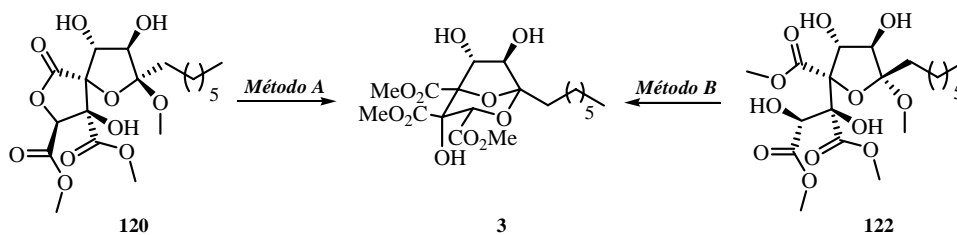
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3). δ 210.5, 169.1, 165.8, 159.4, 111.2, 108.6, 79.9, 79.1, 77.2, 73.9, 54.2, 53.0, 40.0, 31.6, 29.0, 26.3, 25.8, 23.0, 22.5, 14.0.

LRMS(IE): m/z 460(M^+ , 0), 445(0), 401(0), 333(1), 275(100), 257(11), 227(3), 159(24), 127(23).

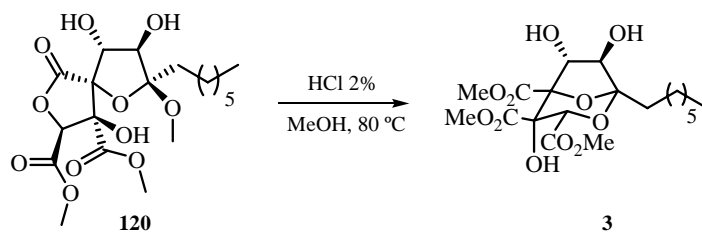
E.A. ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$): Hallado: C, 54.90, H, 7.10; Calculado: C, 54.78, H, 7.00.

3.5. PREPARACIÓN DEL TRIÉSTER BICÍCLICO 3

Preparación de *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-heptil-3,4,5-tris(metoxicarbonil)-4,6,7-trihidroxi-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (3)



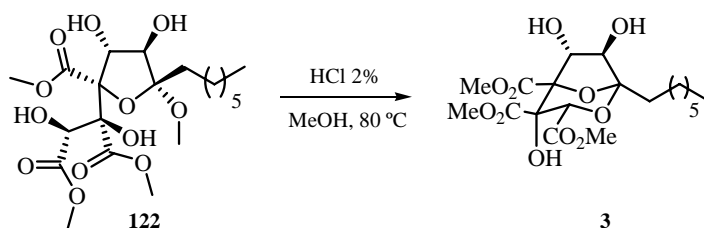
Método A



Una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-4,2-carbolactona-4,7-epoxi-7-metoxi-3-(metoxicarbonil)-3,5,6-trihidroxi-2-tetradecenoato de metilo (**120**) (0.008 g, 0.018 mmoles) en HCl (2% en MeOH, 2.37 ml) se calentó en un *Kimble* a 80°C durante 30 horas.⁷³ Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose (0.006 g, rto. 75%) *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-heptil-3,4,5-tris(metoxicarbonil)-4,6,7-trihidroxi-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (**3**), como un sólido blanco.

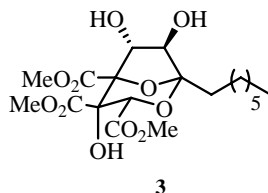
⁷³ Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; La Greca, S.; Nadin, A.; Yang, Z.; Leresche, J. E.; Tsuru, T.; Naniwa, Y.; Riccardis, F. D. *Chem. Eur. J.* **1995**, *7*, 467-494.

Método B



Una disolución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-4,7-epoxi-7-metoxi-3,4-bis(metoxicarbonil)-2,3,5,6-tetrahidroxi-2-tetradecanoato de metilo (**122**) (0.026 g, 0.055 mmoles) en HCl (2% en MeOH, 2.5 ml) se calentó en un *Kimble* a 80 °C durante 30 horas.⁷³ Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 1:1), obteniéndose (0.019 g, rto. 73%) *rac*-(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-heptil-3,4,5-tris(metoxicarbonil)-4,6,7-trihidroxi-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (**3**), como un sólido blanco.

***rac*-(1*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-Heptil-3,4,5-tris(metoxicarbonil)-4,6,7-trihidroxi-2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano (**3**)**



Pf.: > 220 °C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 5.09 (1H, s, H-3), 5.08 (1H, dd, *J* = 2.4, 5.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, *J* = 2.4, 3.7 Hz, H-7), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.68 (3H, s, -OCH₃), 3.67 (1H, s, -OH), 2.58 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, -OH),

2.40 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, -OH), 1.89 (2H, m, H-1'), 1.21 (10H, s_{ancho} , -CH₂-), 0.81 (3H, m, -CH₃).

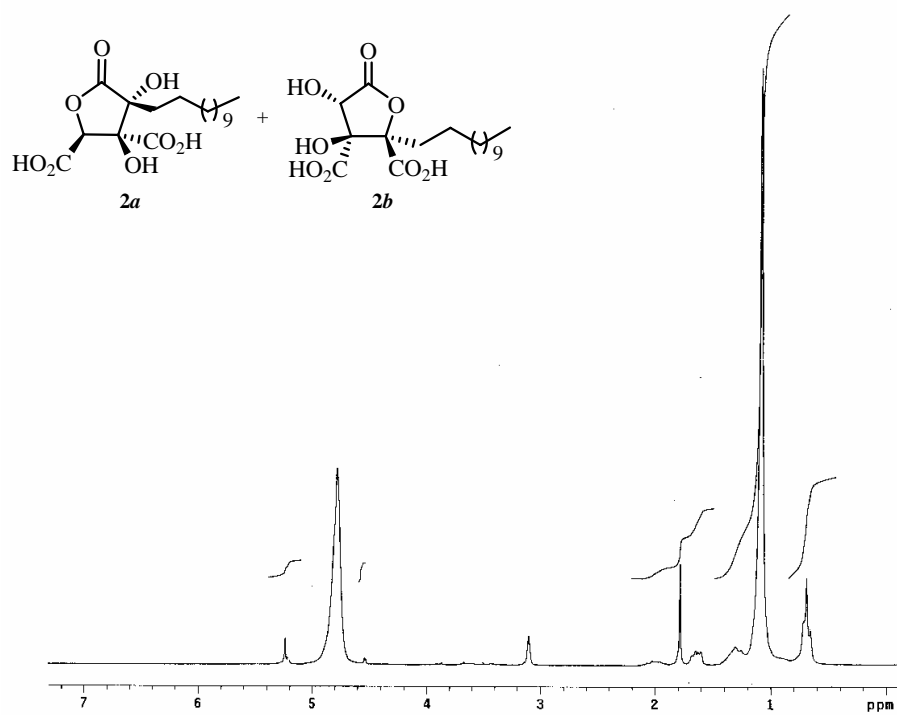
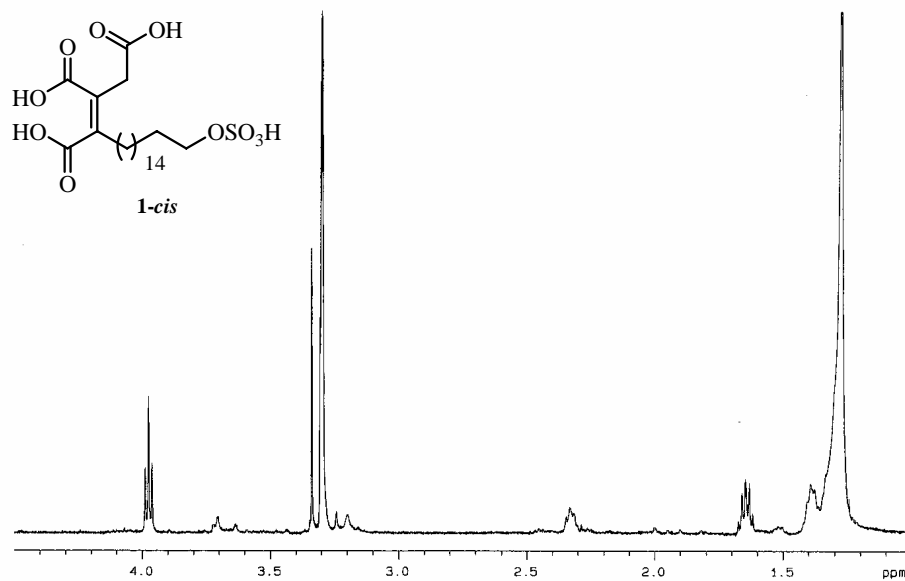
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃). δ 169.7, 167.0, 166.9, 106.3, 91.4, 82.2, 78.4, 75.4, 74.6, 53.6, 53.0, 52.6, 35.5, 31.7, 29.5, 29.0, 22.7, 22.6, 14.0.

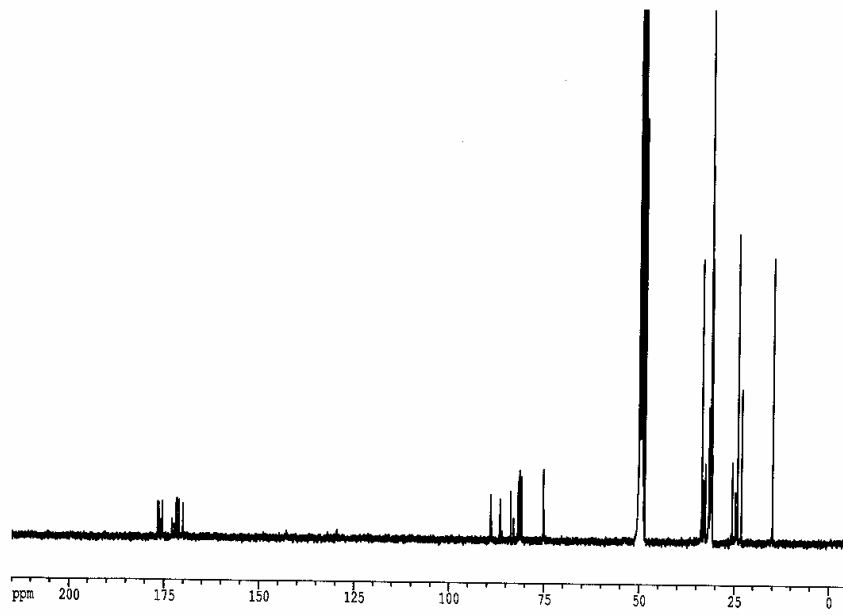
LRMS(IE): m/z 434(M⁺, 0), 336(0), 314(0), 278(0), 243(0), 219(1), 149(3), 83(100).

E.A. (C₁₉H₃₀O₁₁): Hallado: C, 52.50, H, 6.90; Calculado: C, 52.53, H, 6.96.

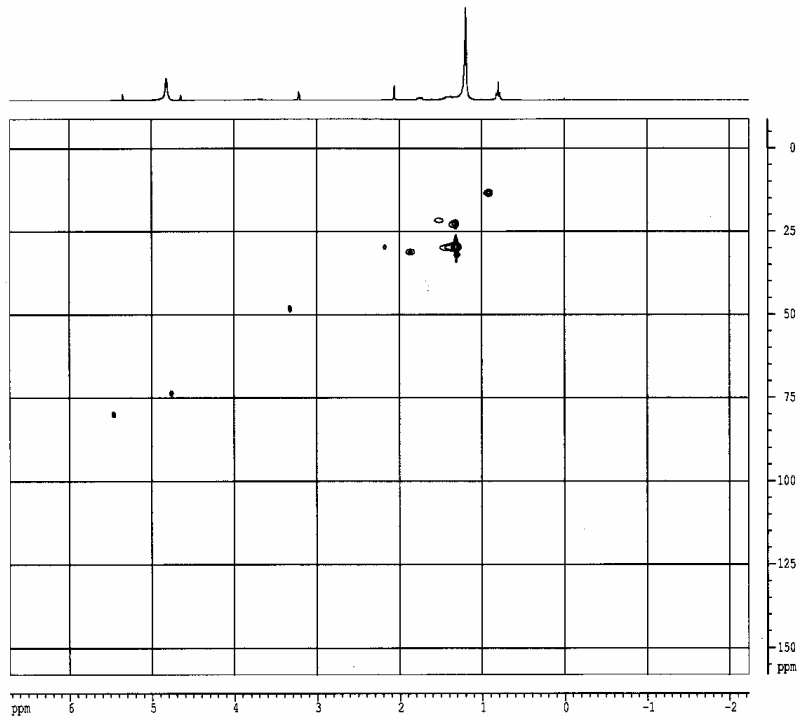
ANEXO

ESPECTROS SELECCIONADOS

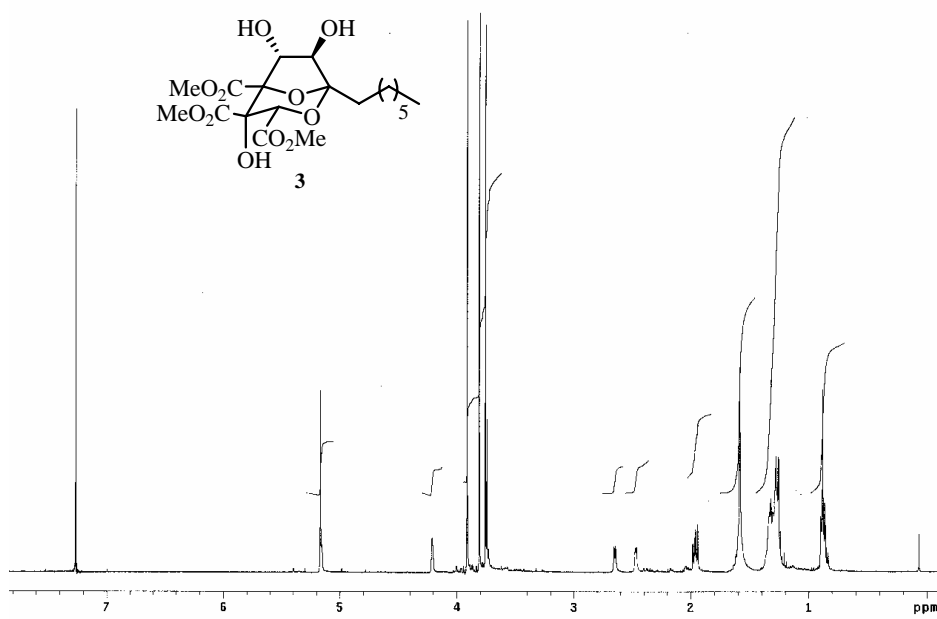
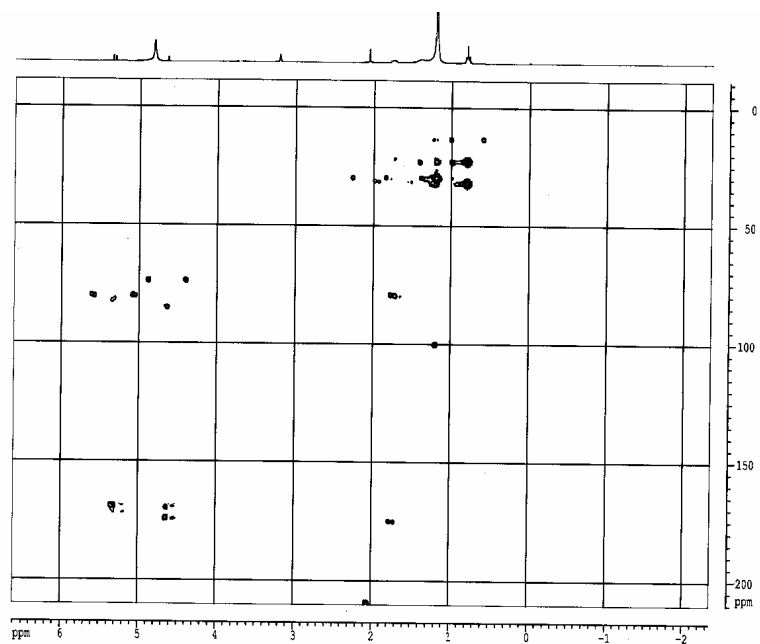


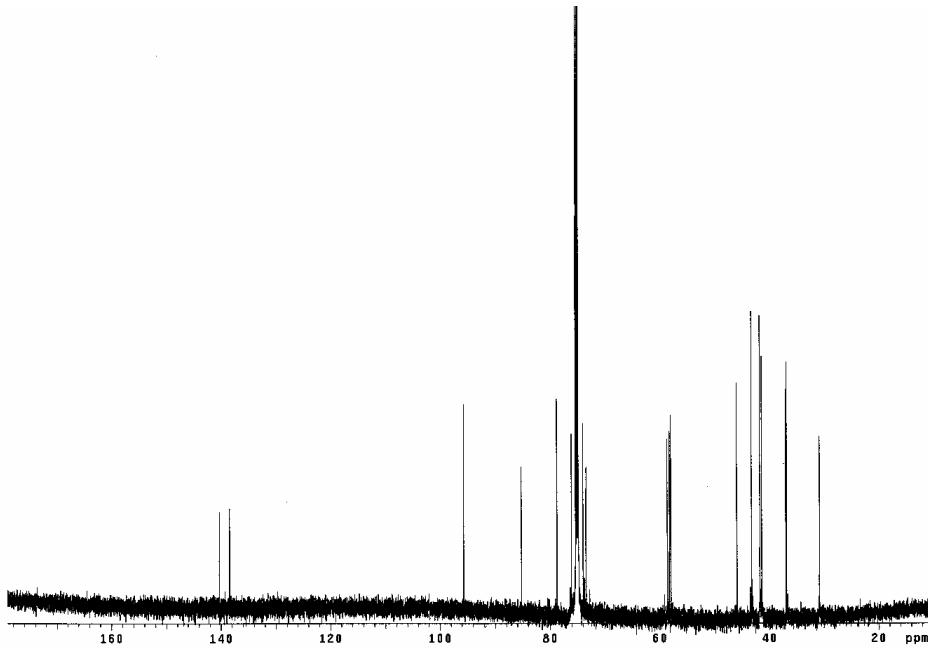


HSQC

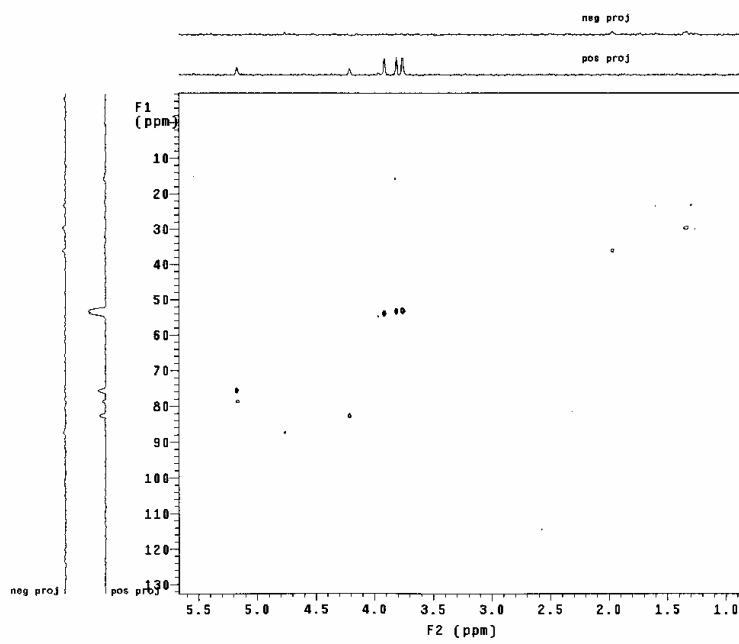


HMBC

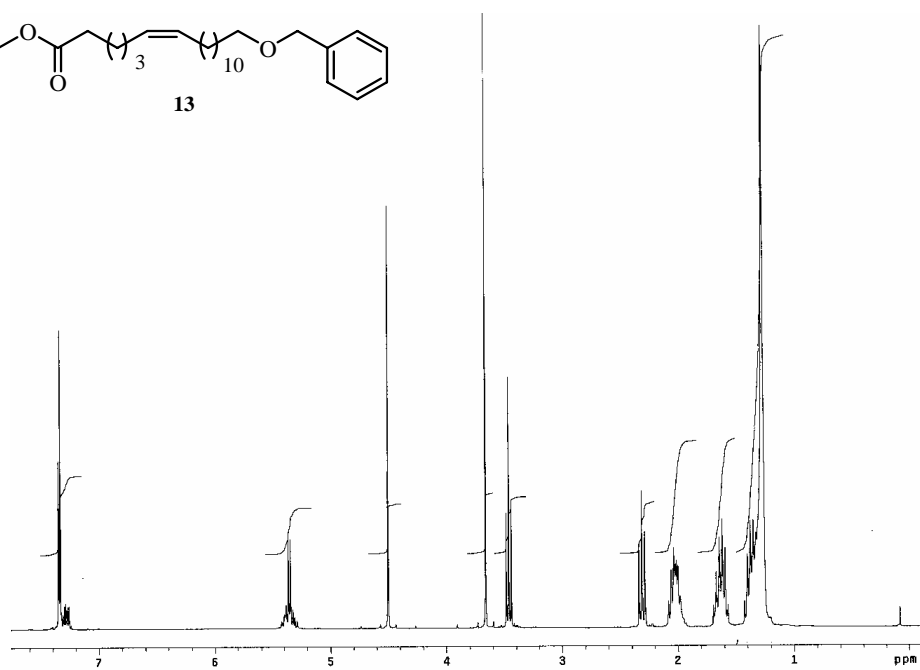
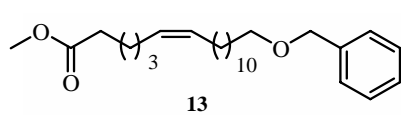
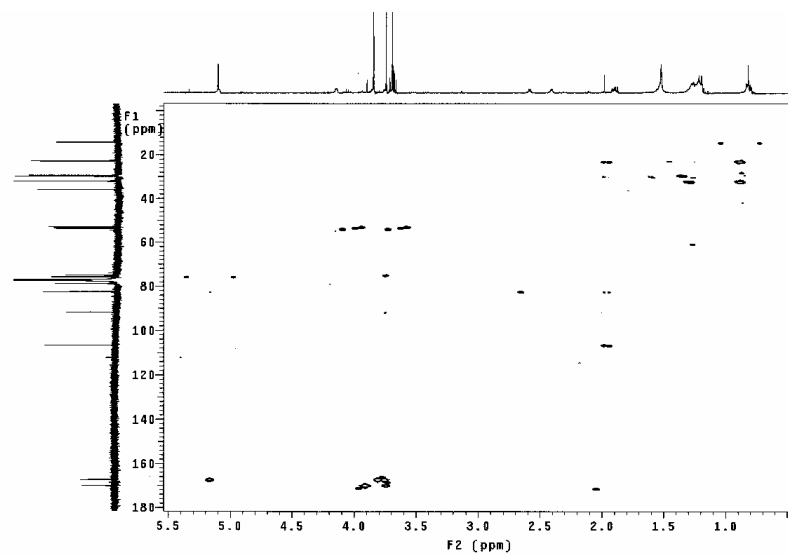


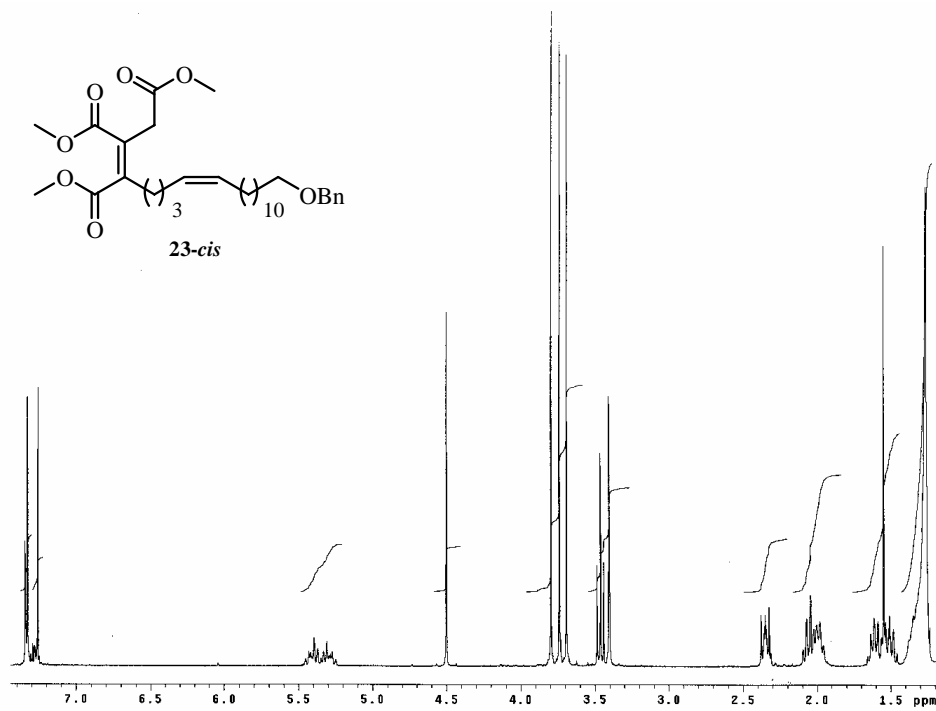
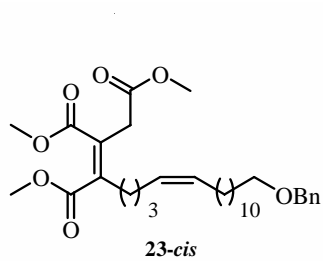
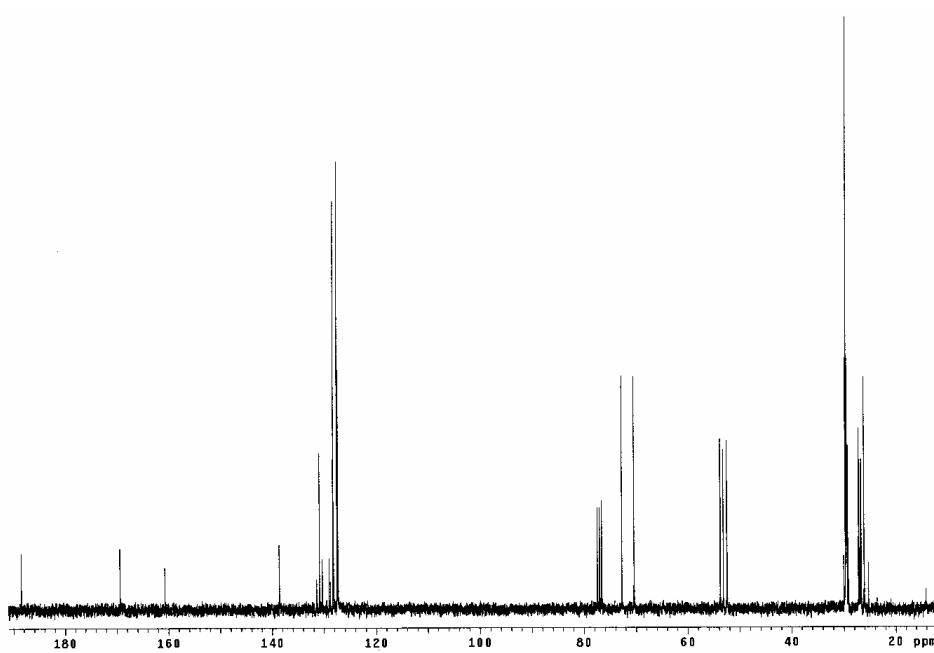


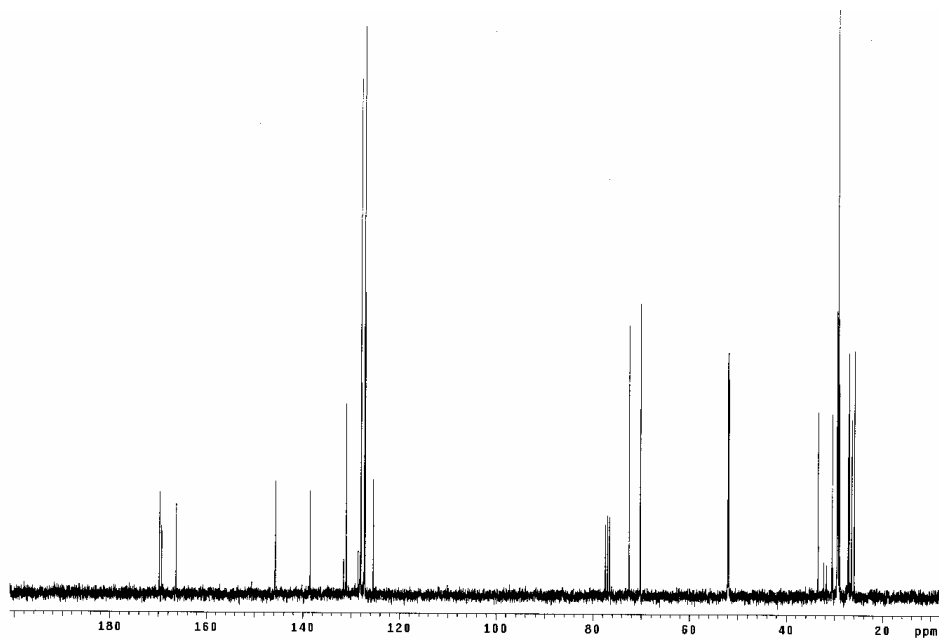
HSQC



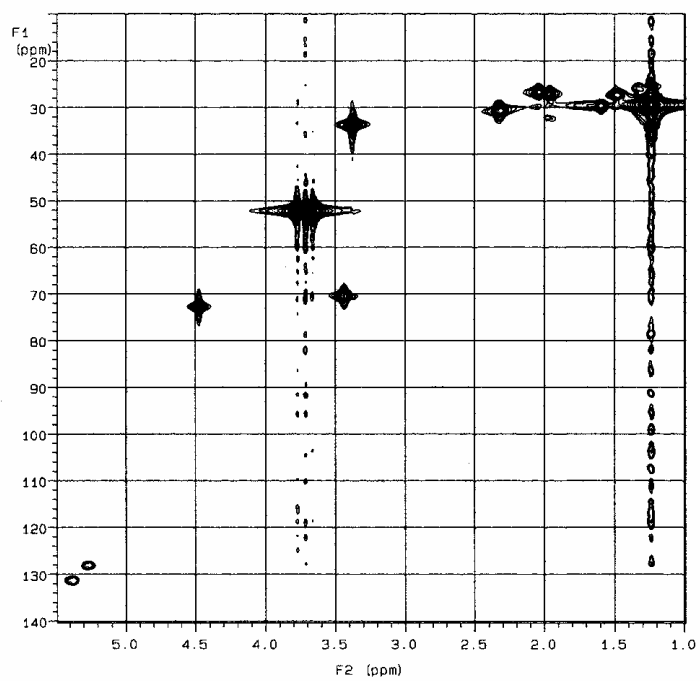
HMBC



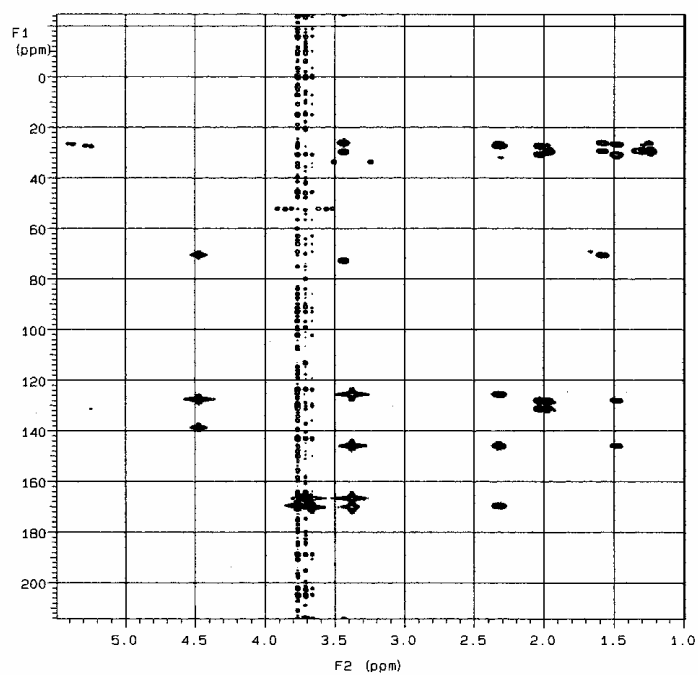




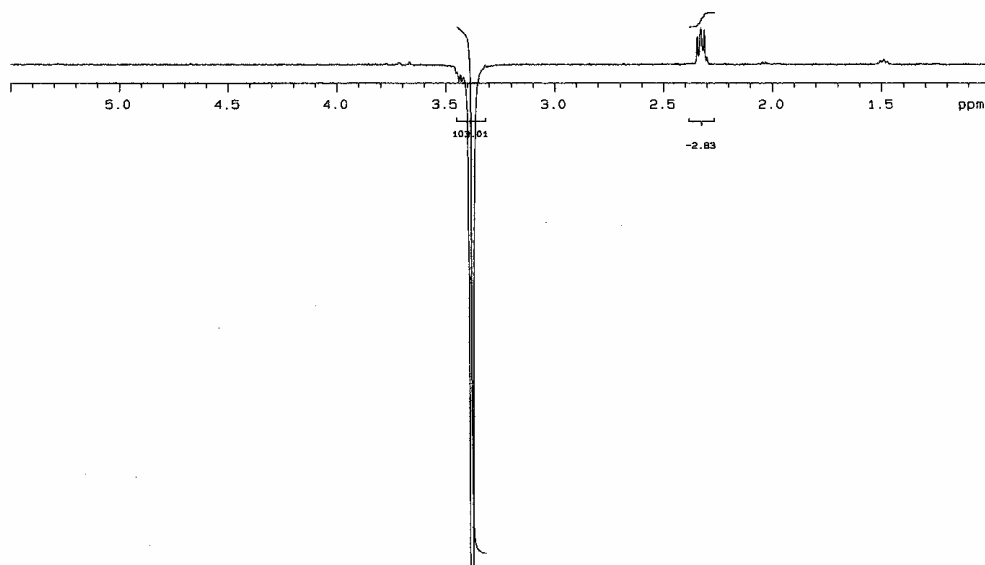
HSQC

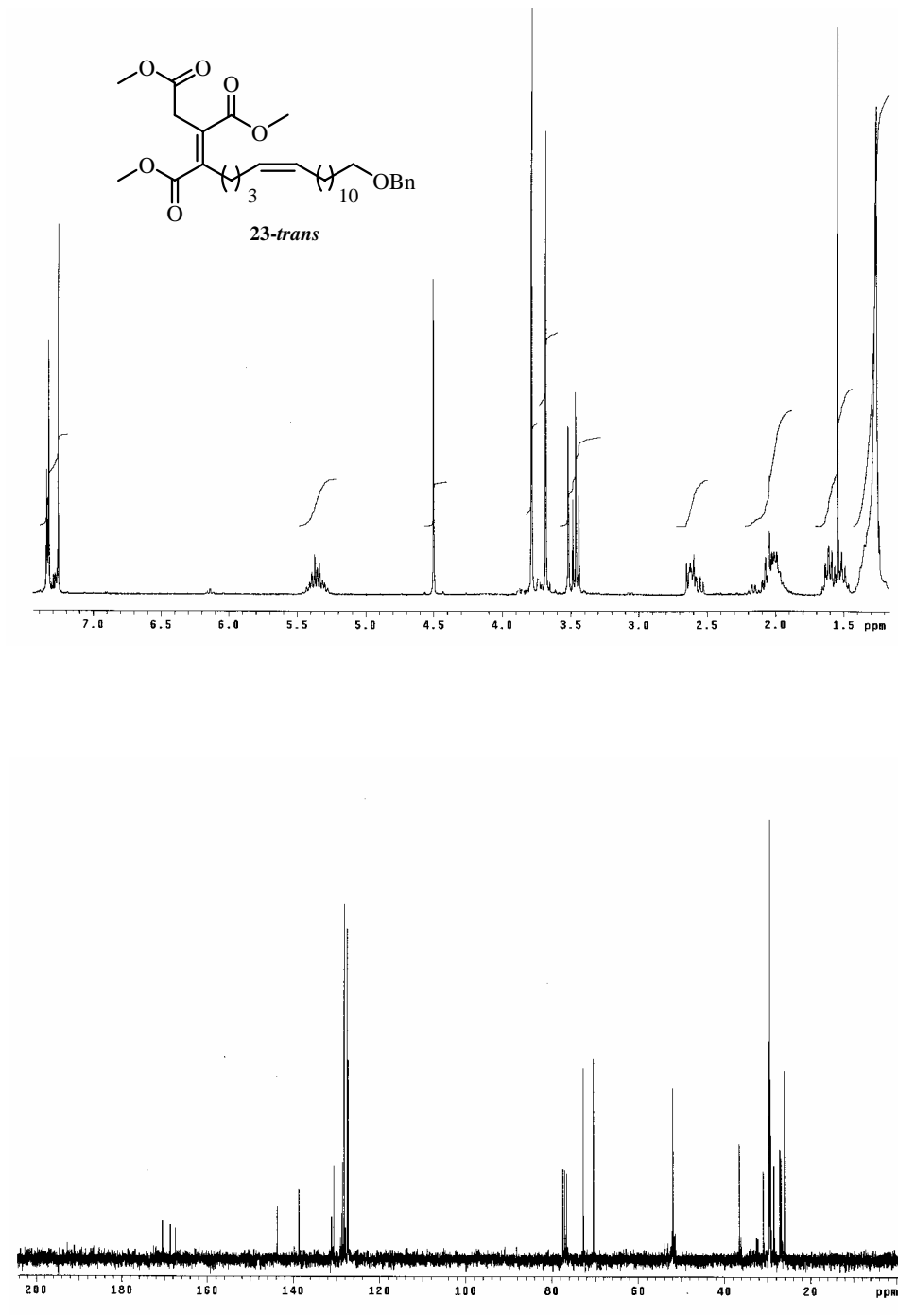


HMBC

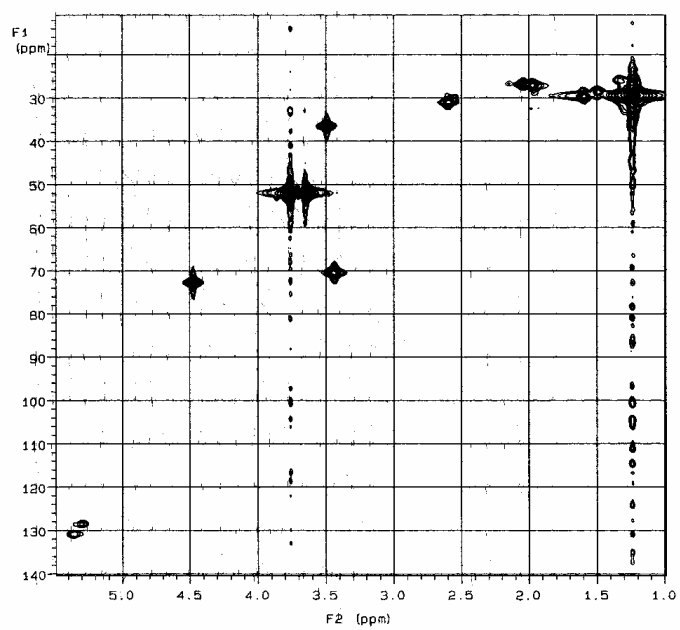


nOe

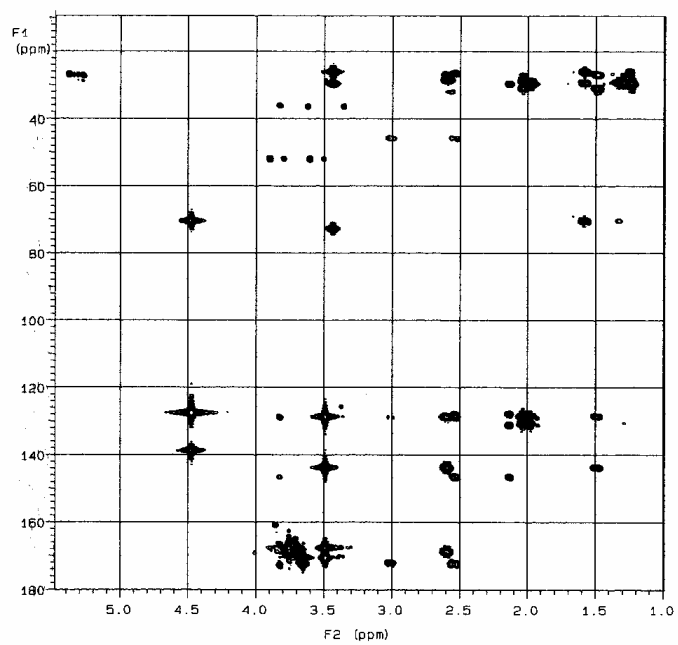




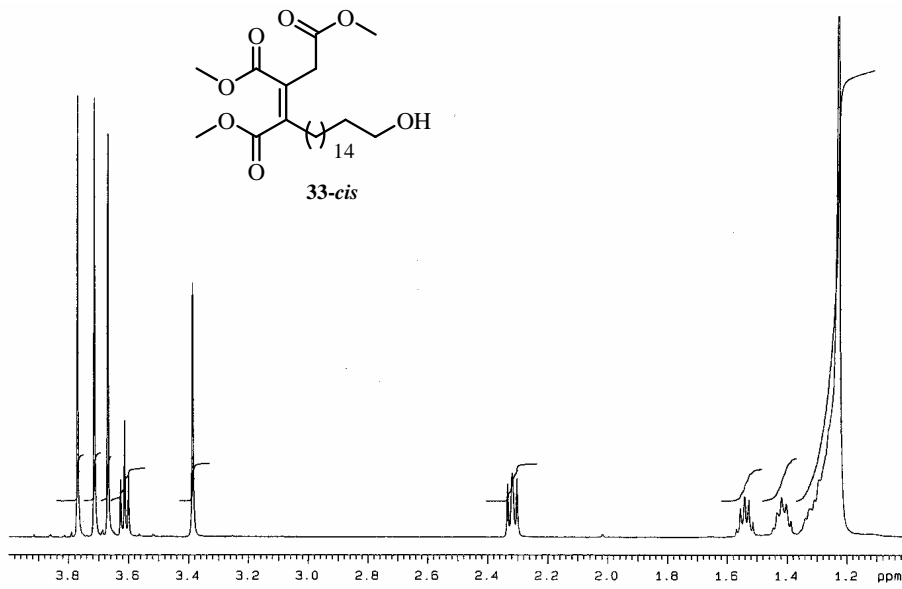
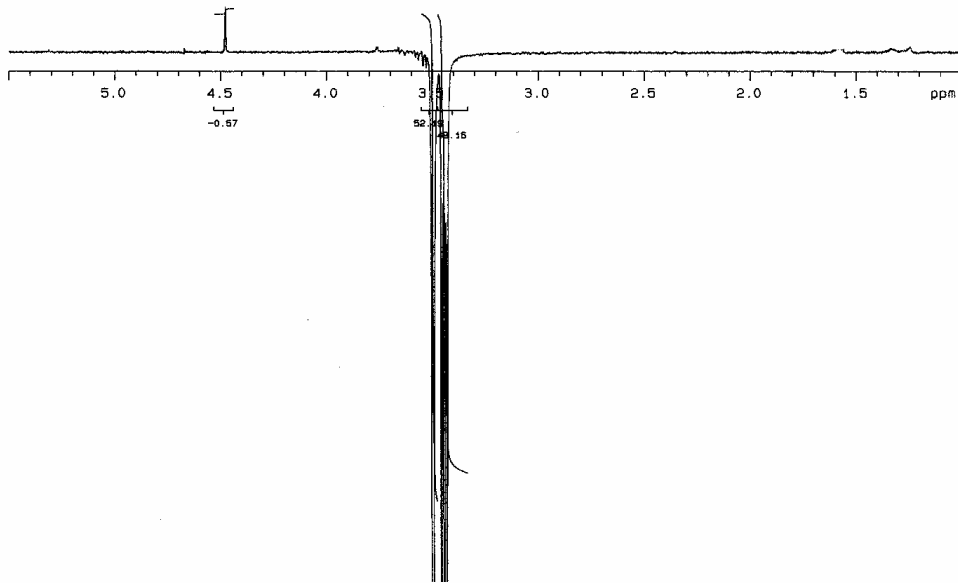
HSQC

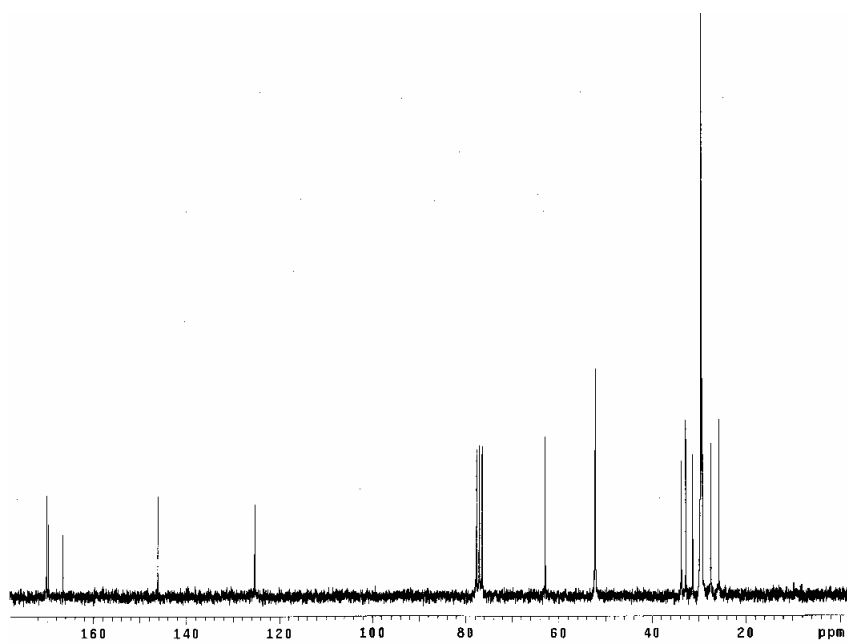


HMBC

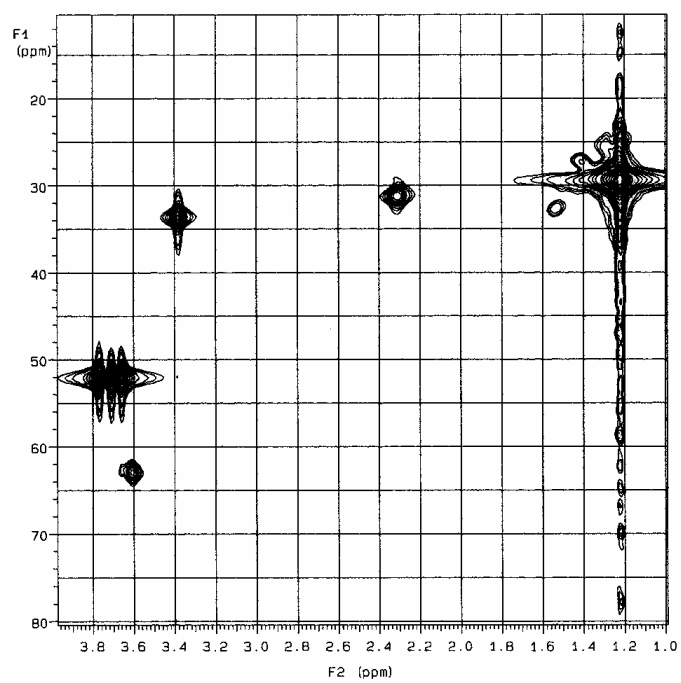


nOe

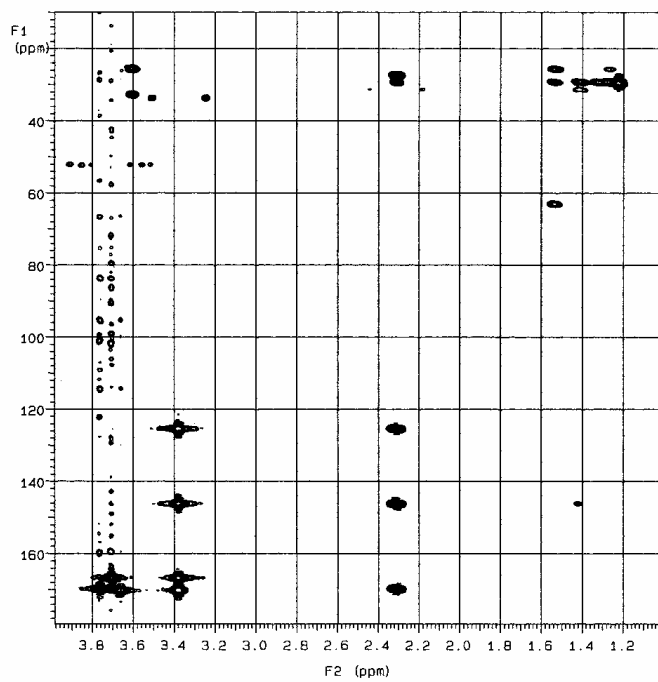




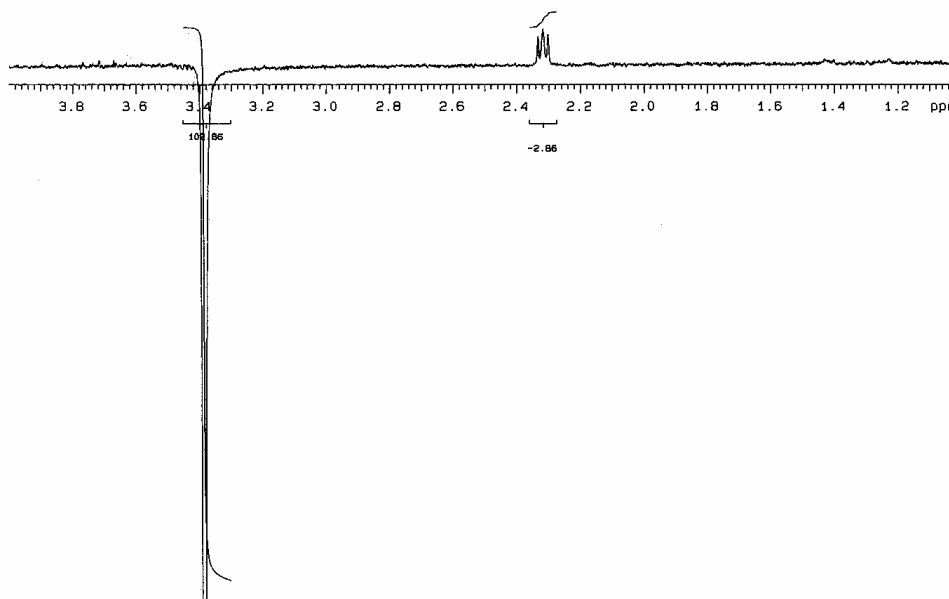
HSQC

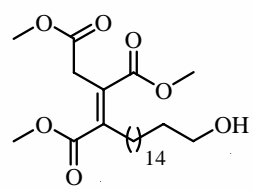


HMBC

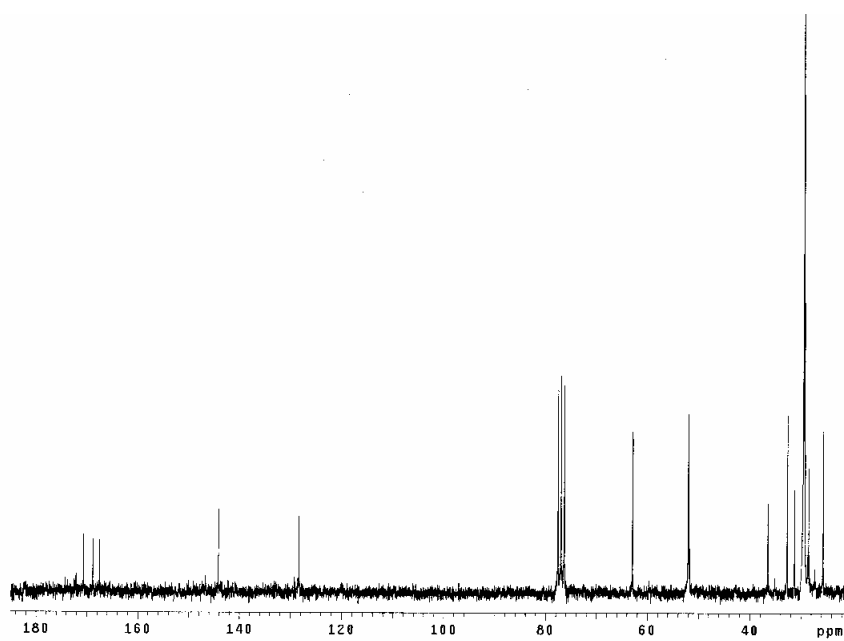
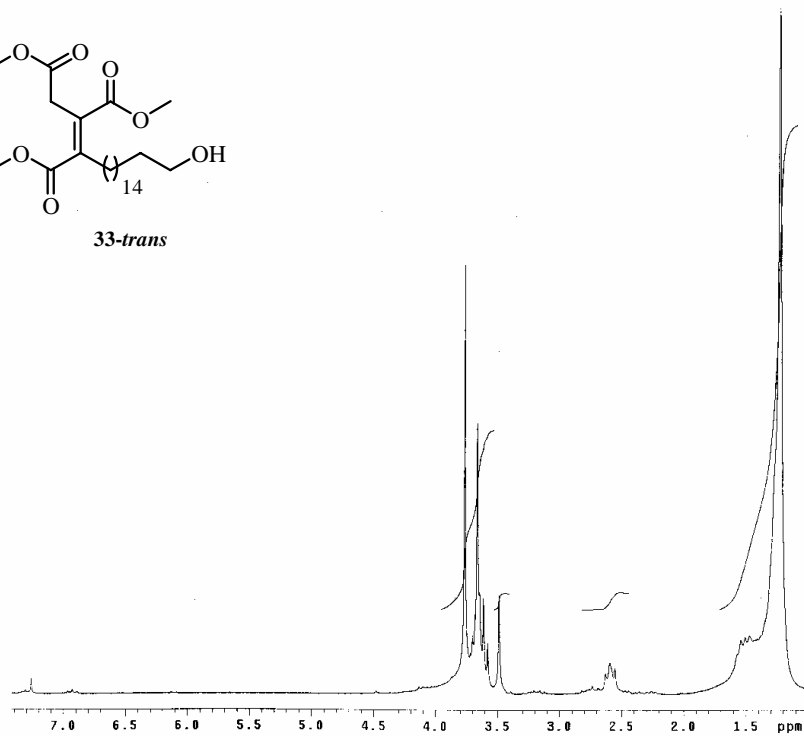


nOe

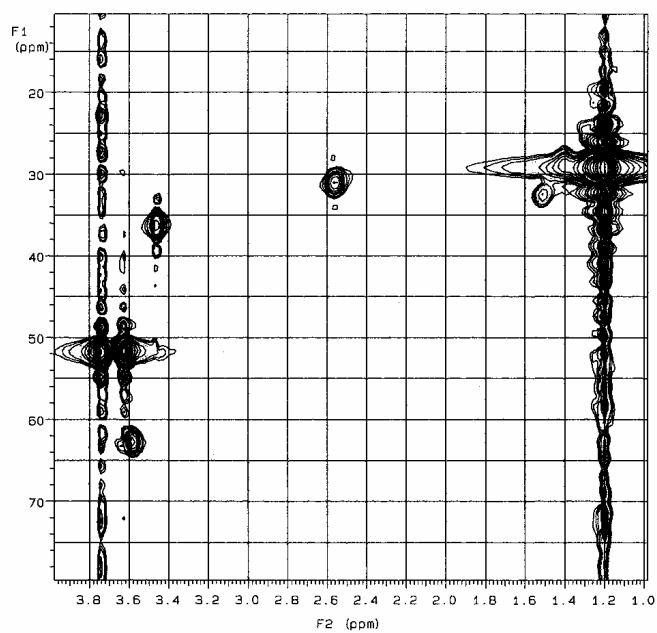




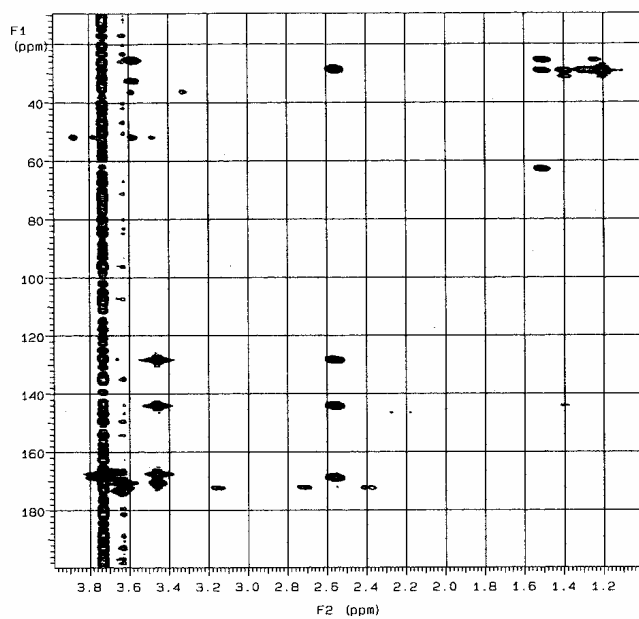
33-trans

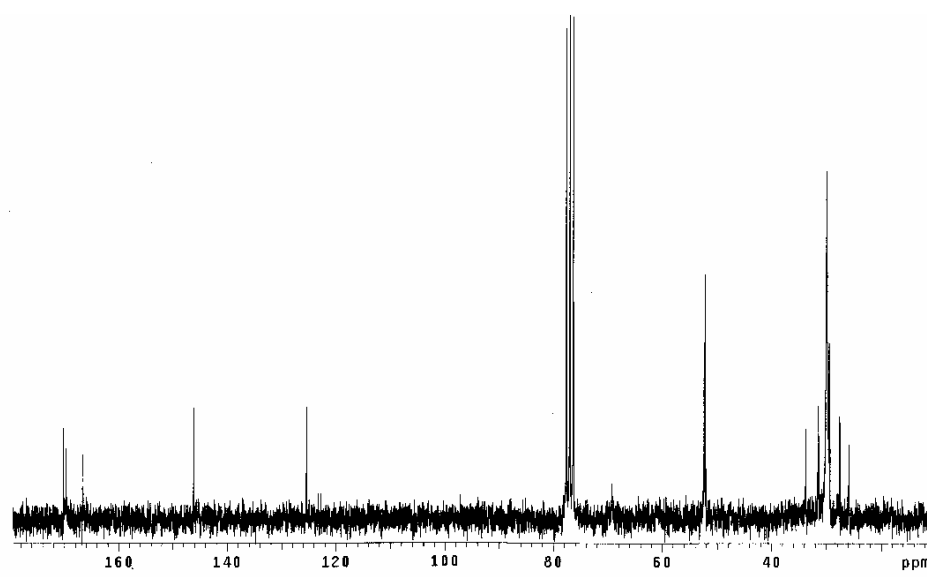
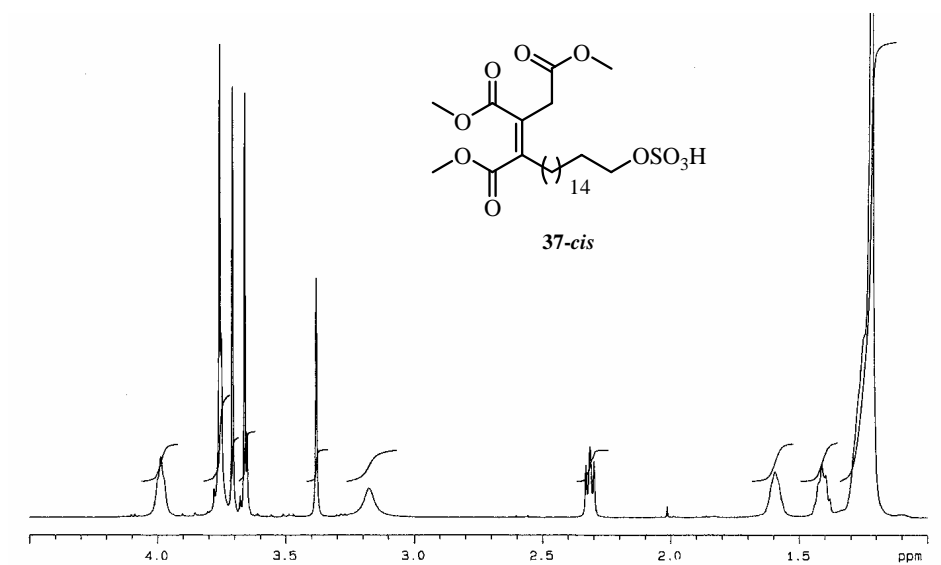


HSQC

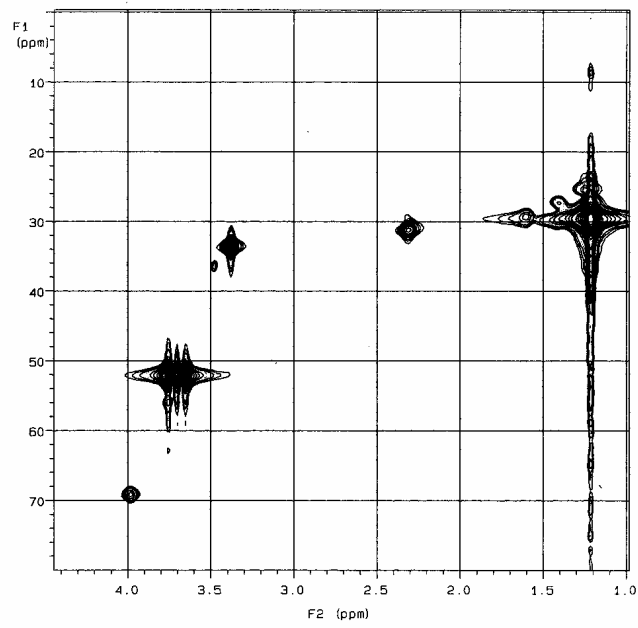


HMBC

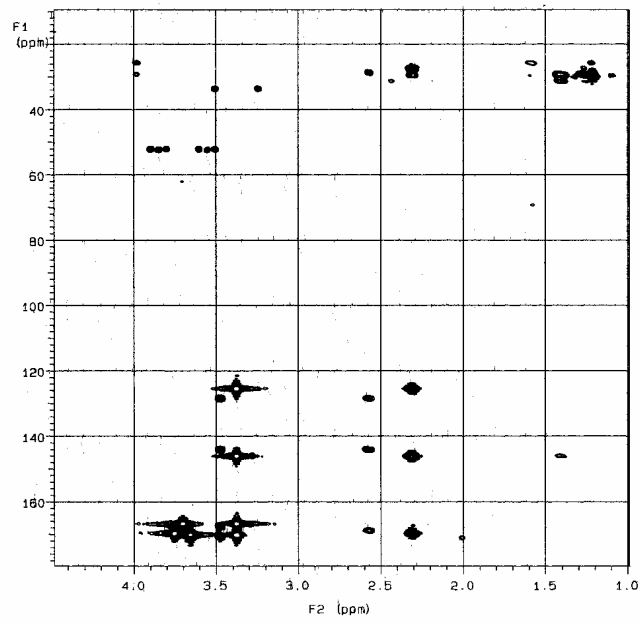




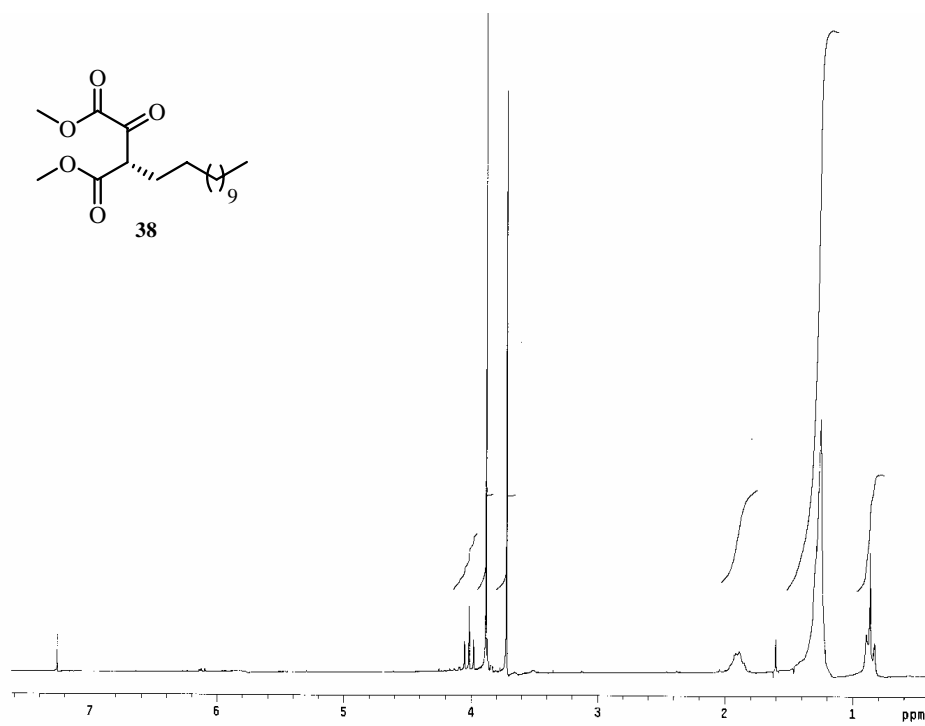
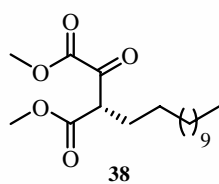
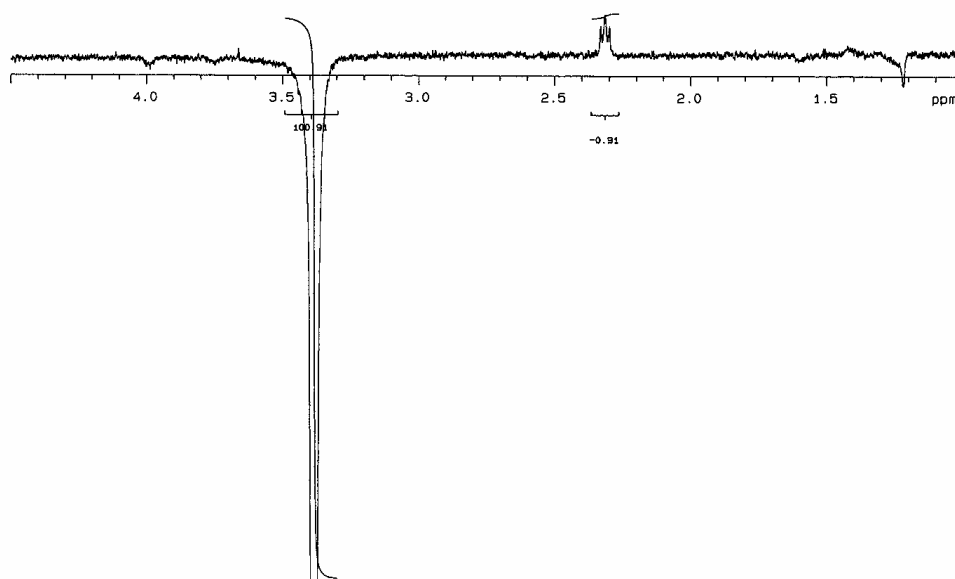
HSQC

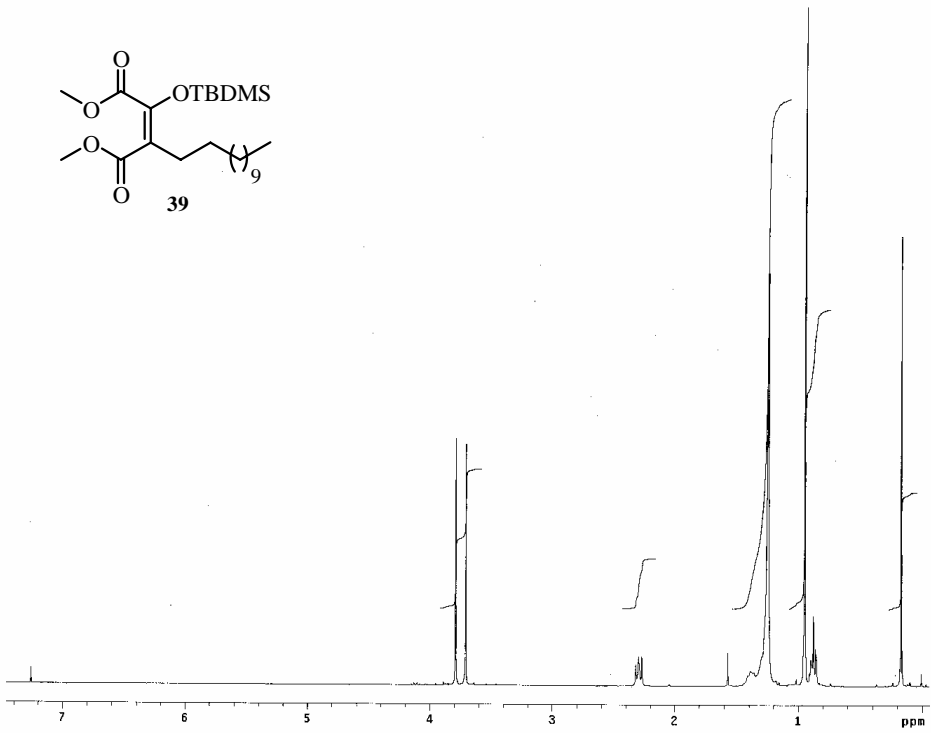
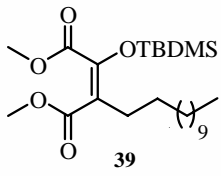
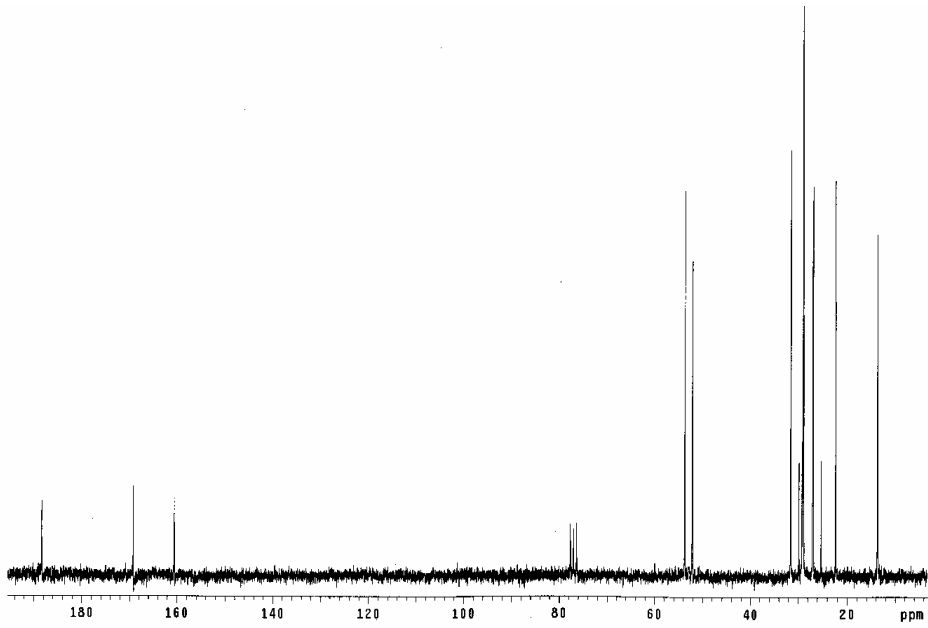


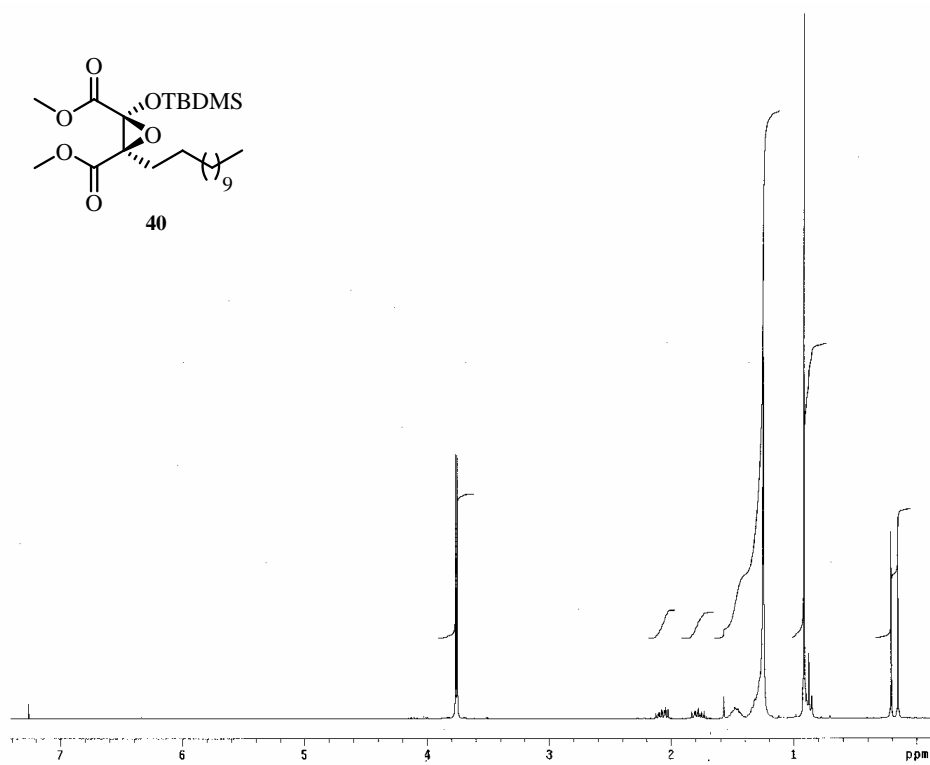
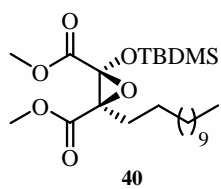
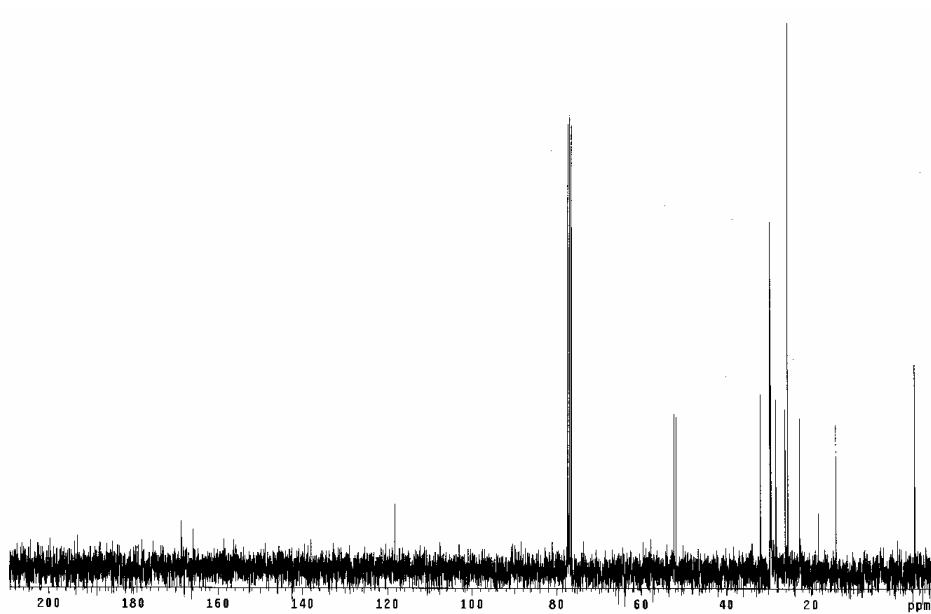
HMBC

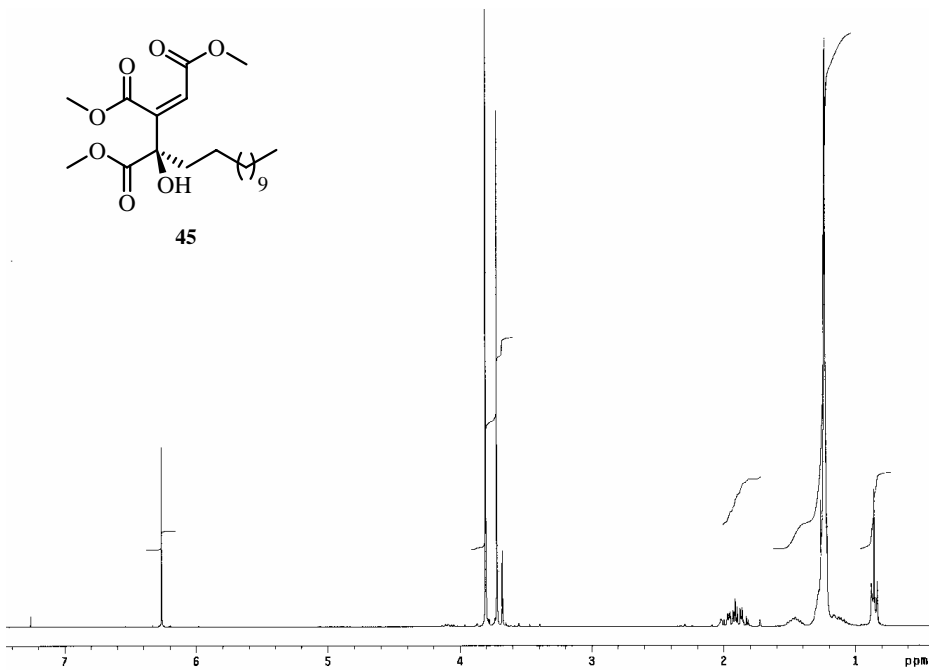
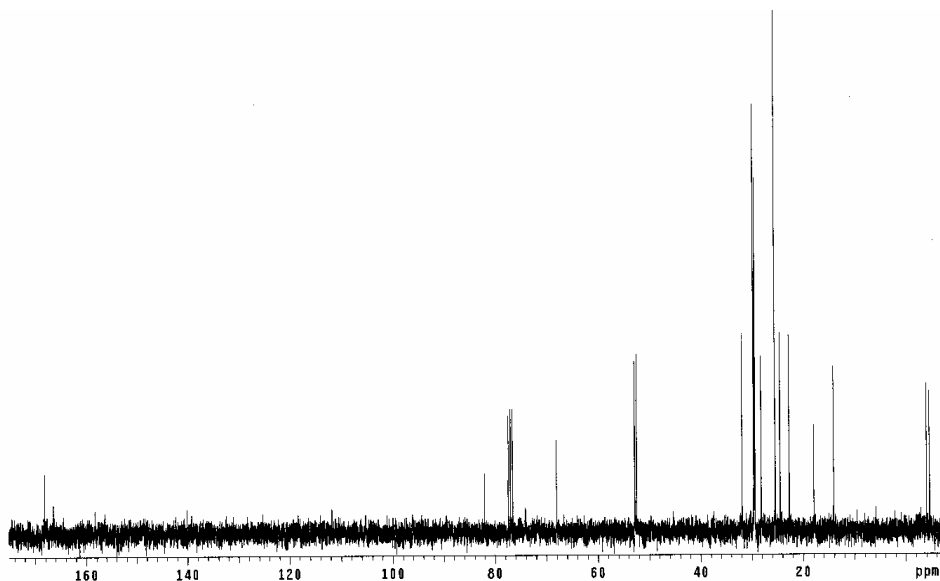


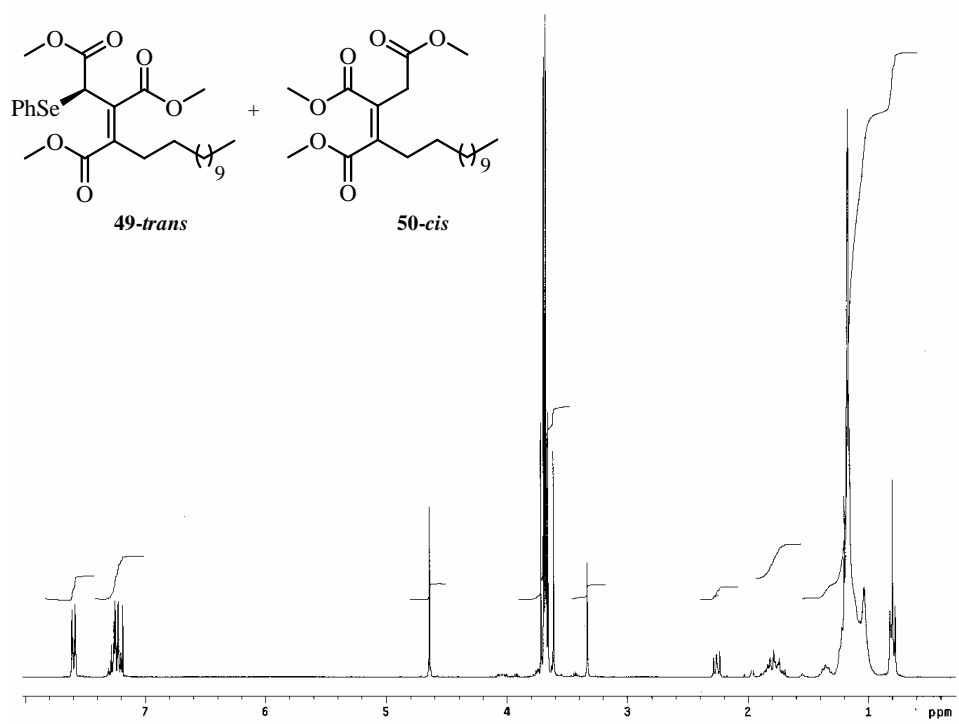
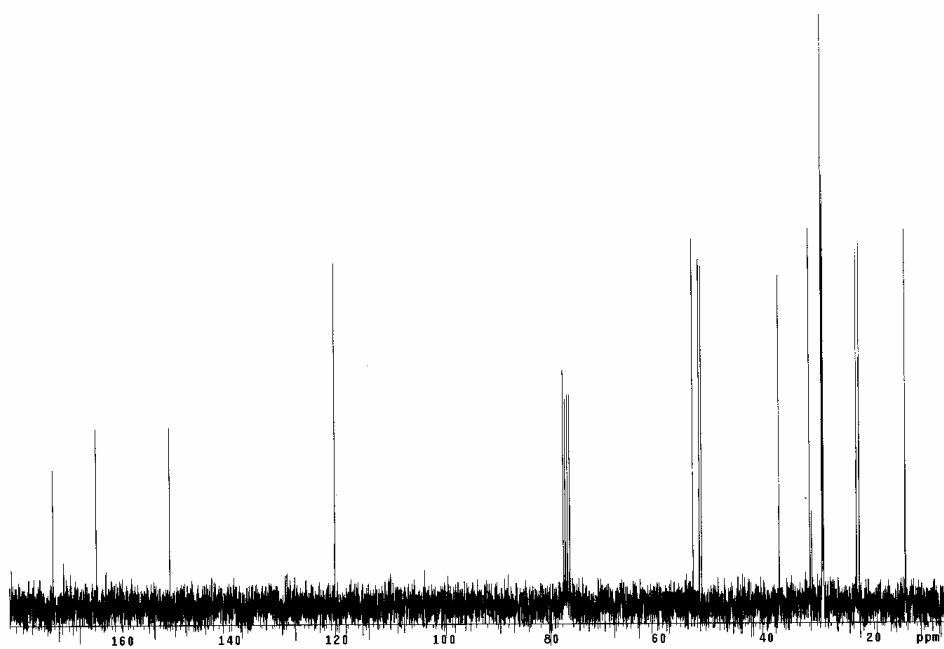
nOe

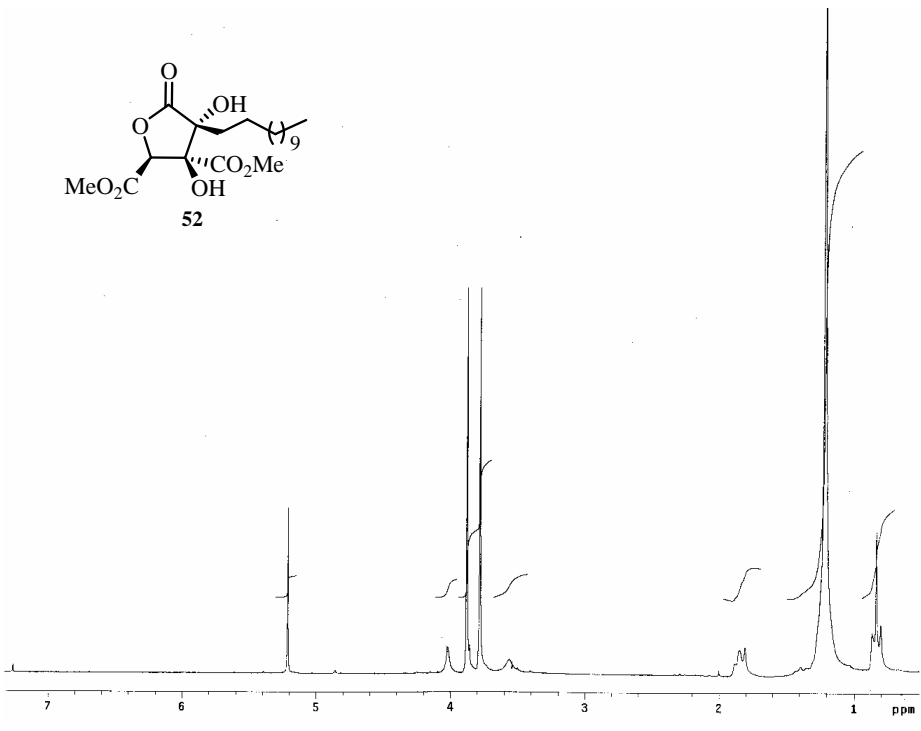
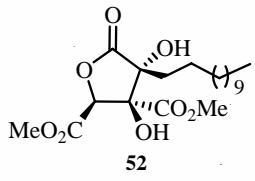
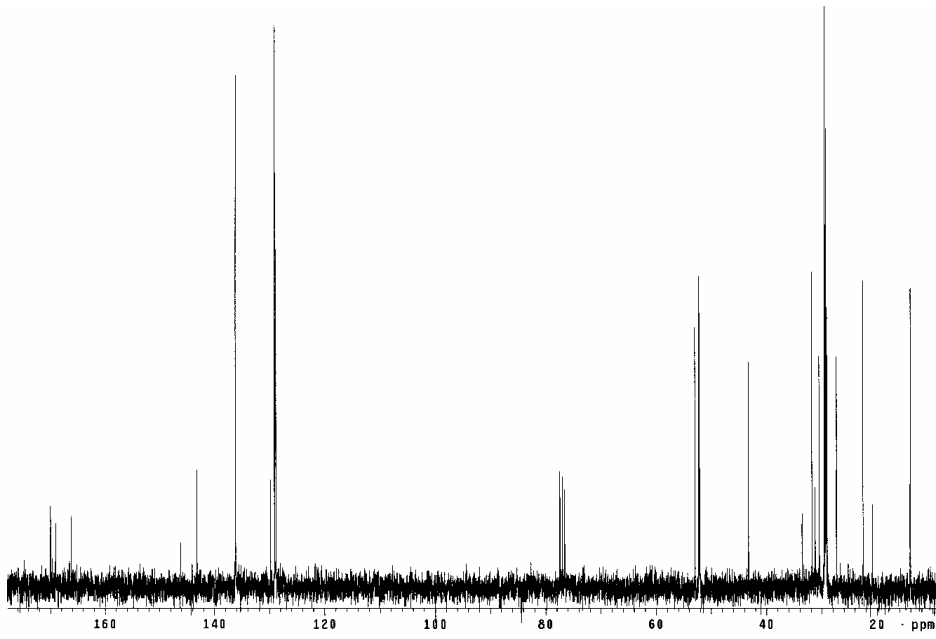


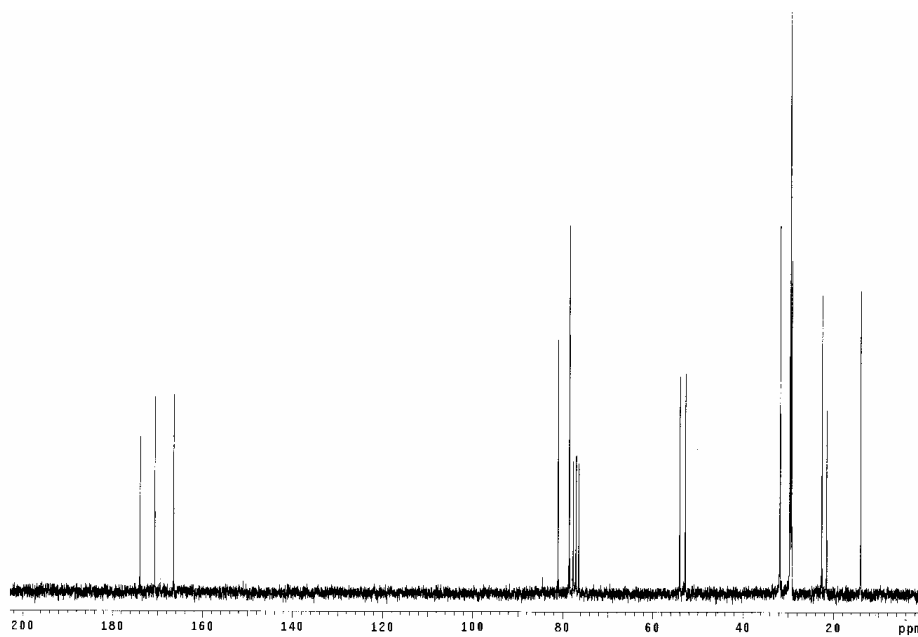
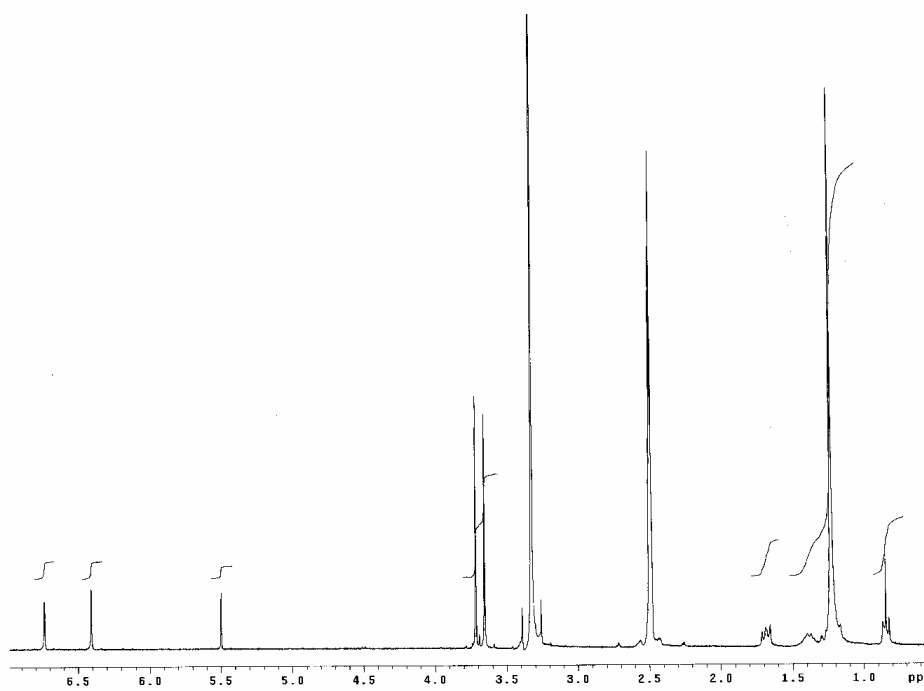




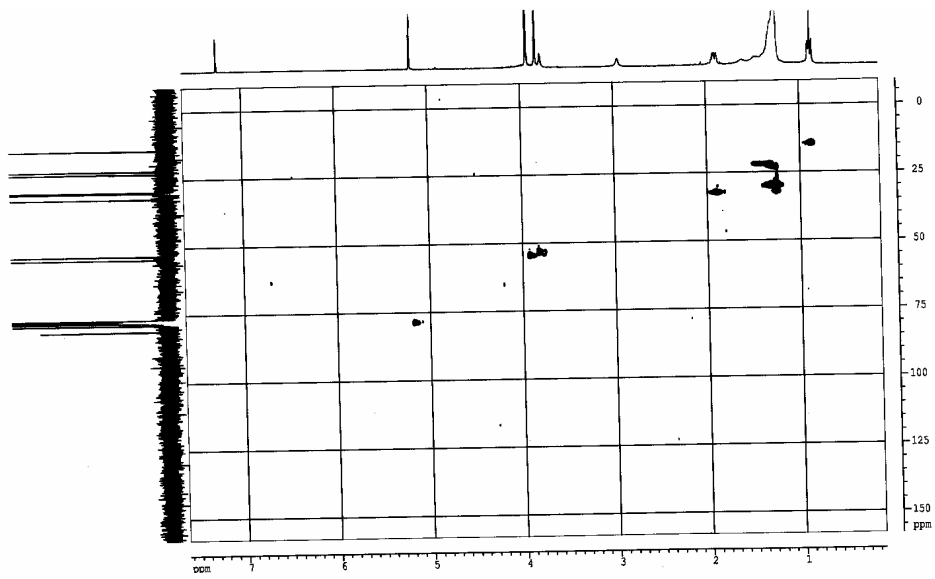




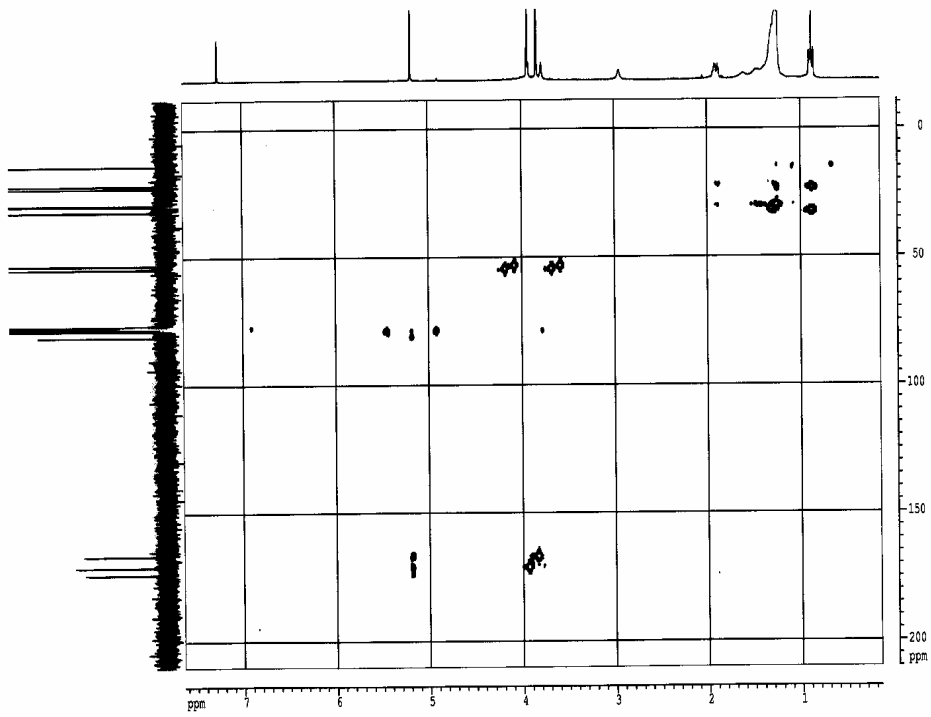


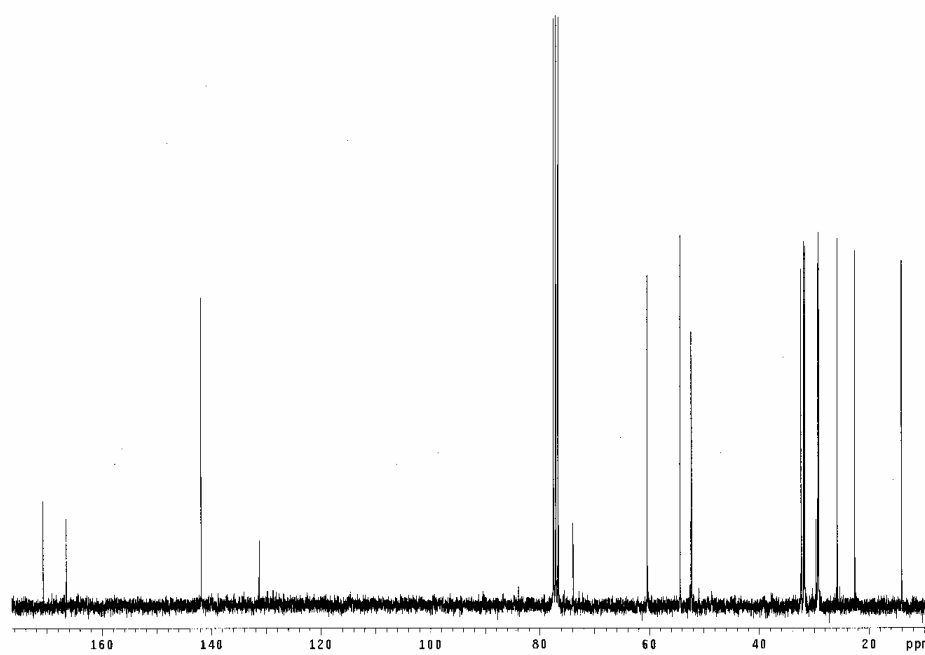
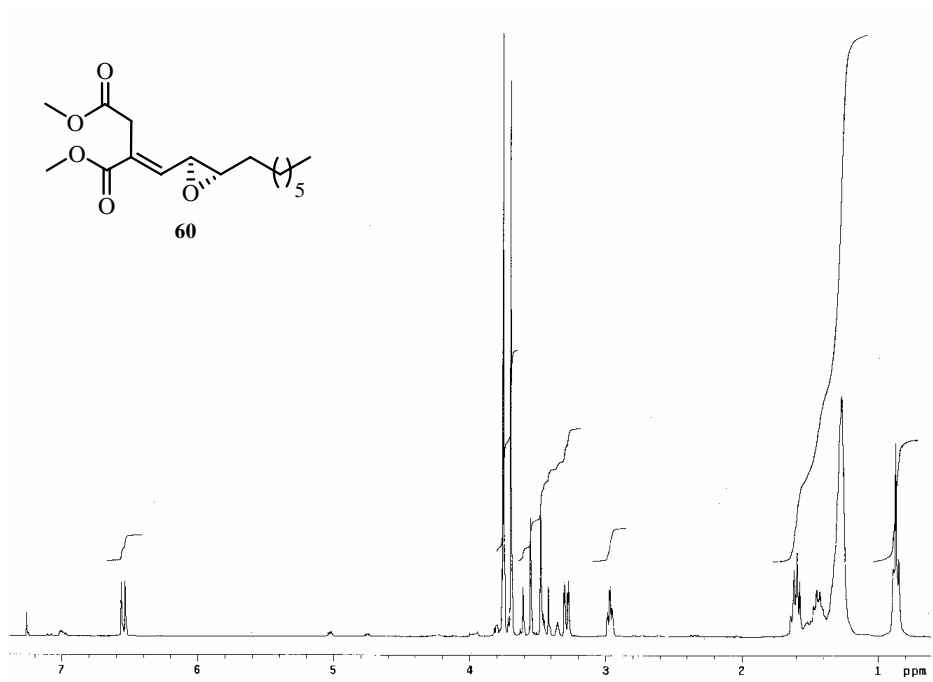
 ^1H -RMN (DMSO- d^6)

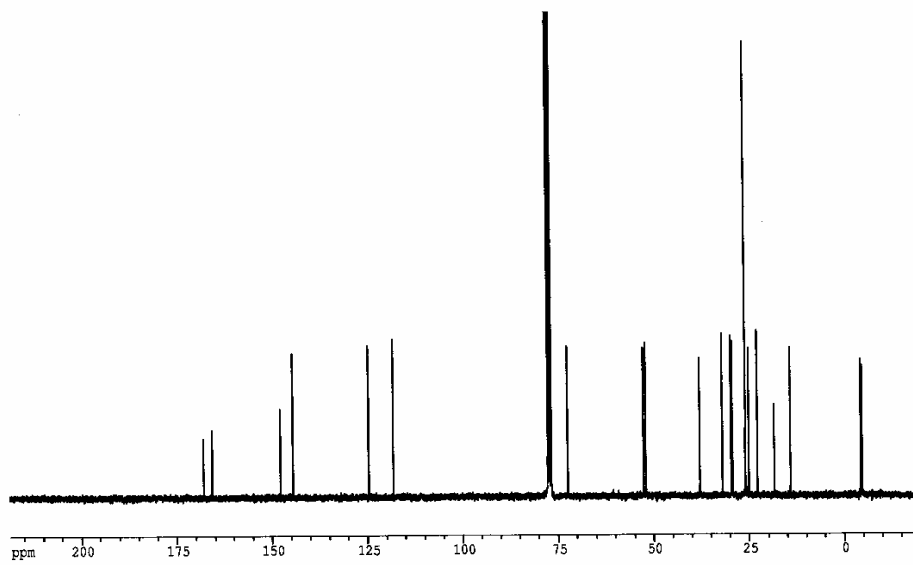
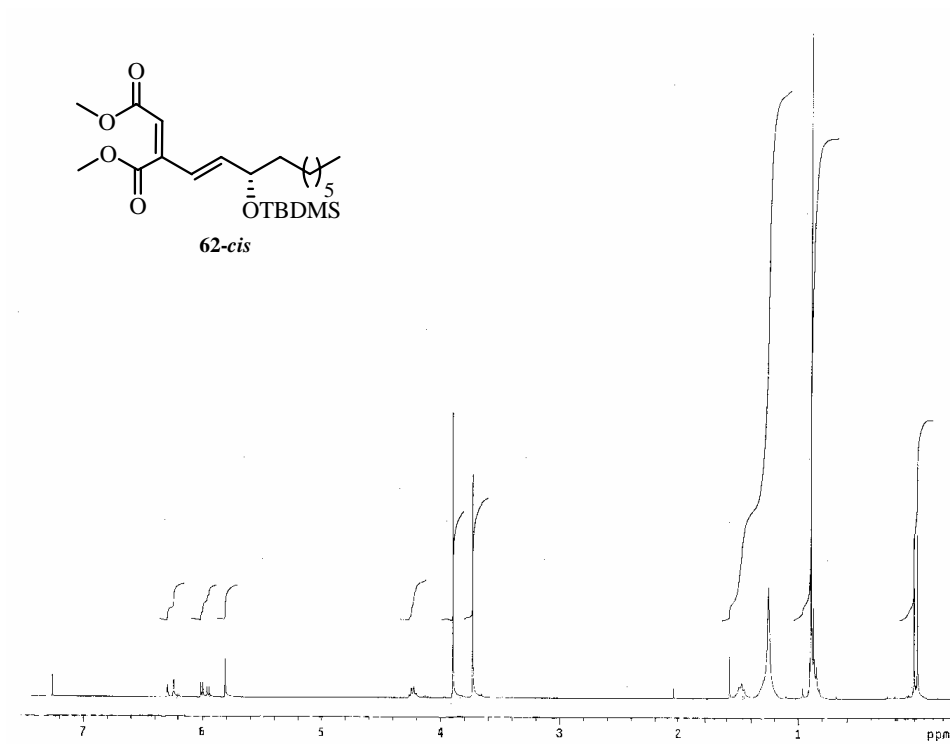
HSQC



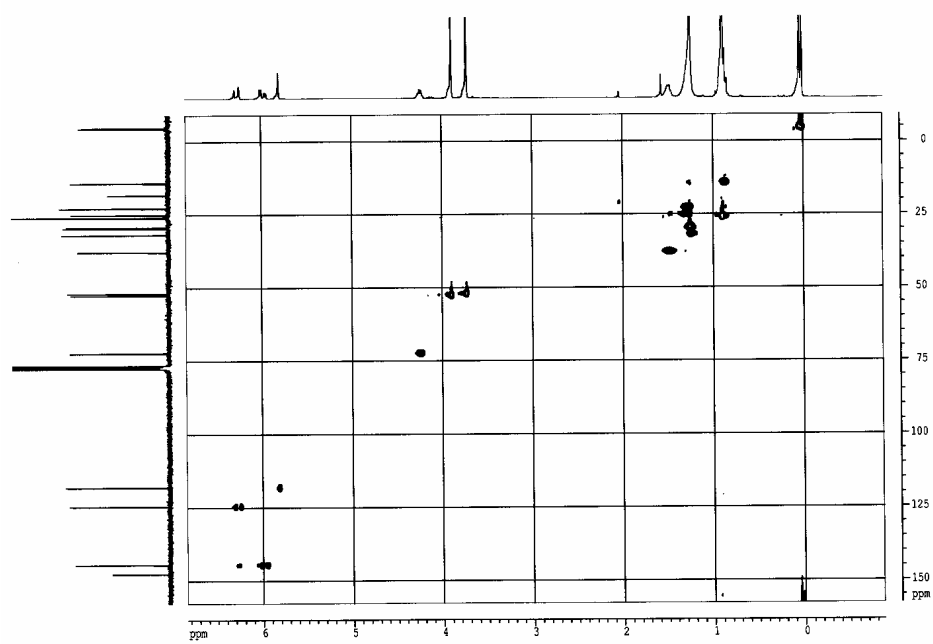
HMBC



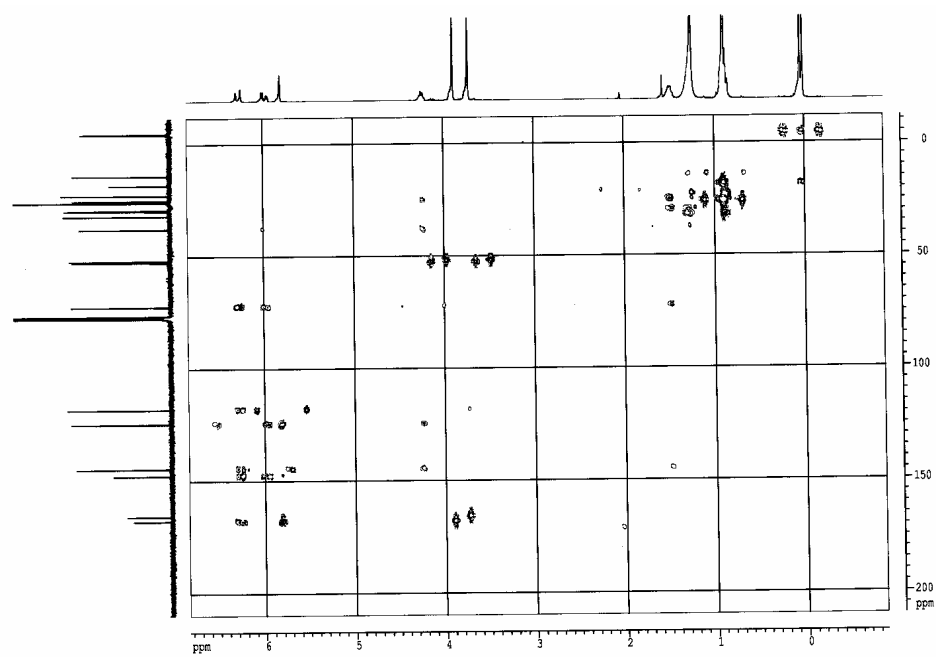


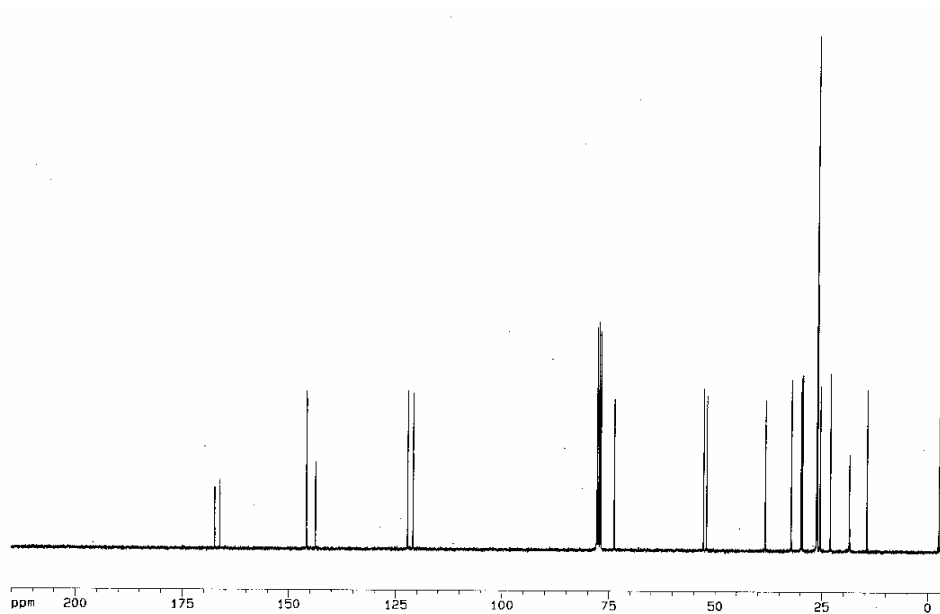
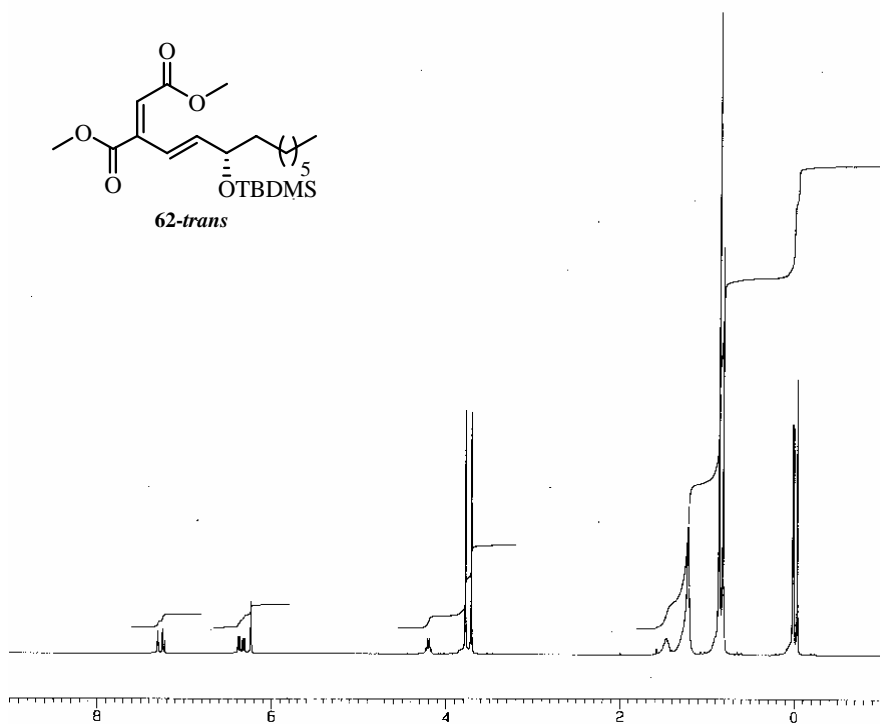


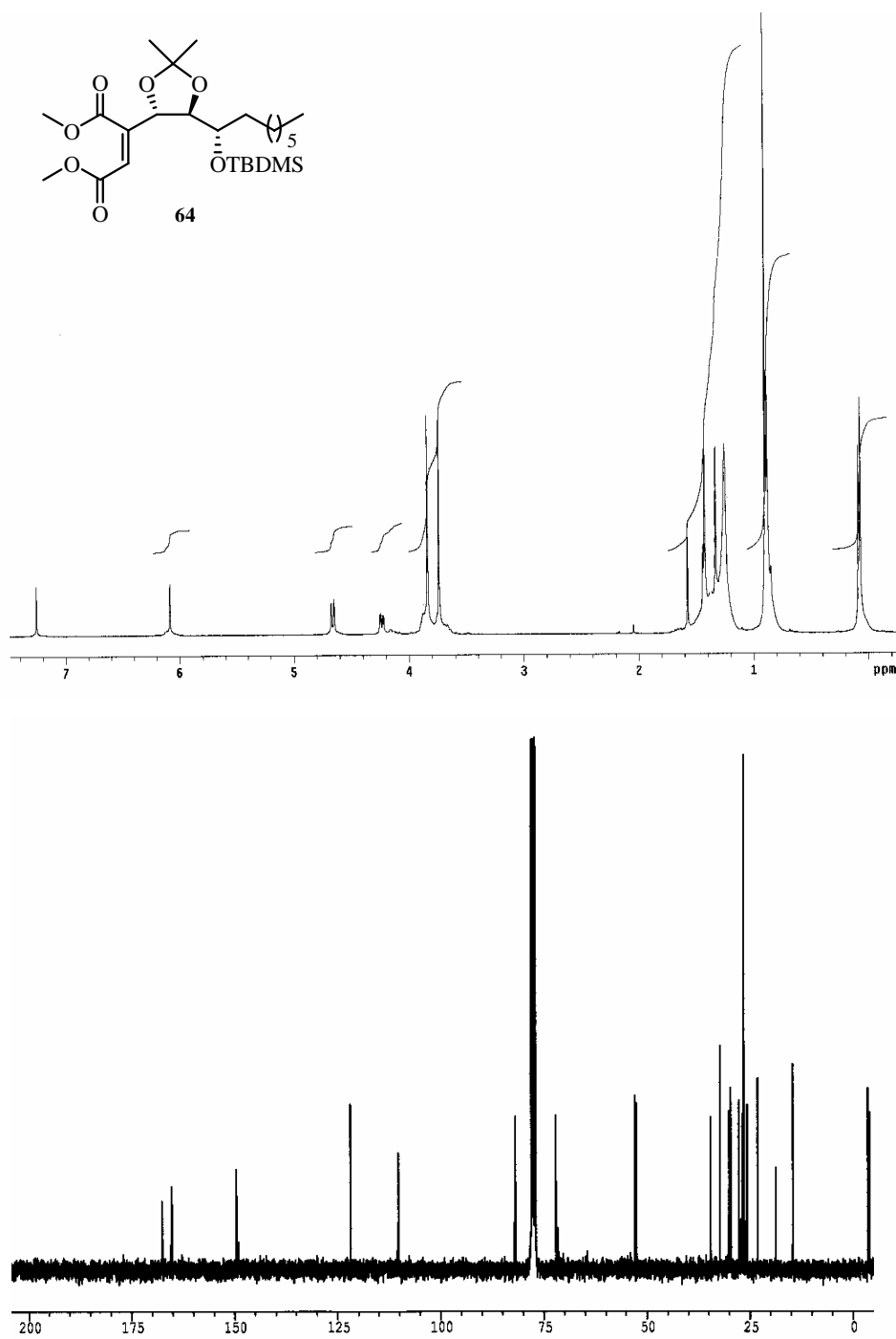
HSQC



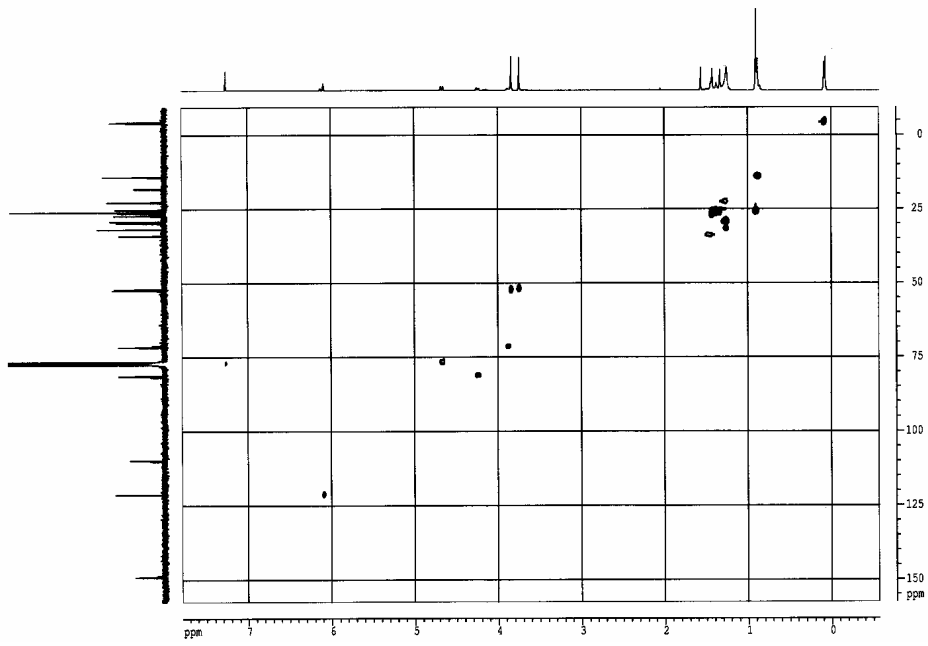
HMBC



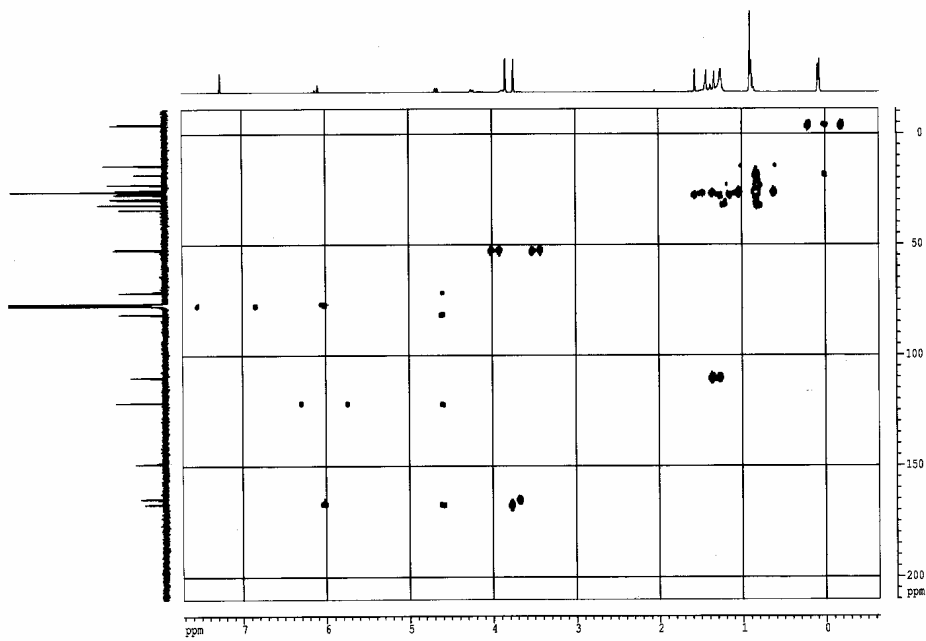


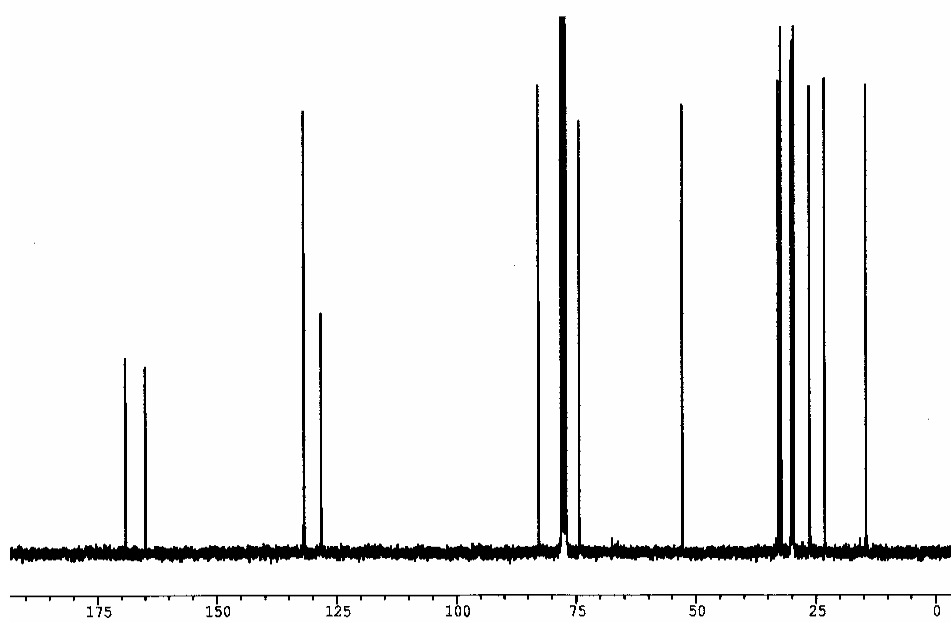
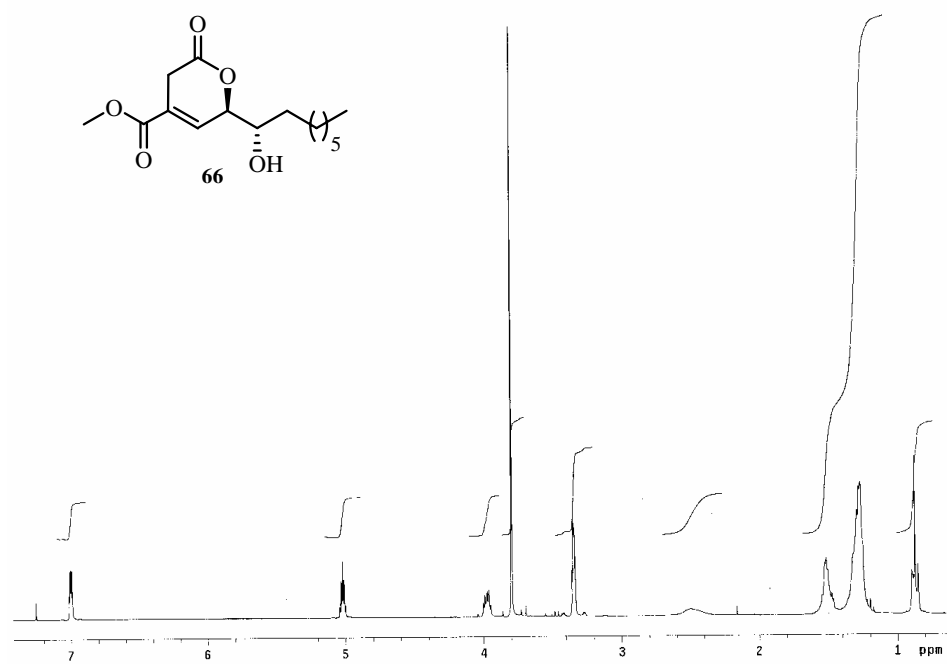


HSQC

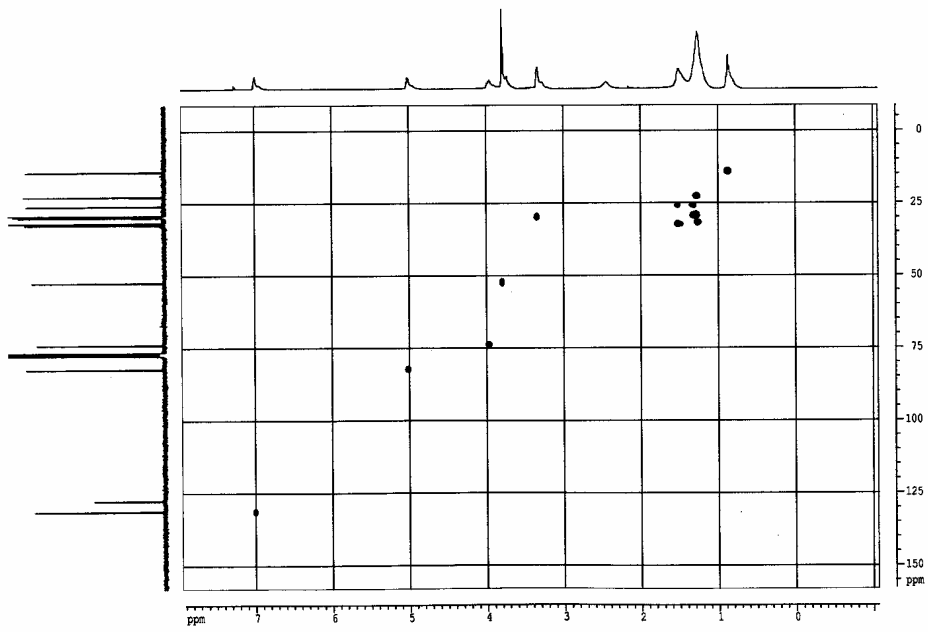


HMBC

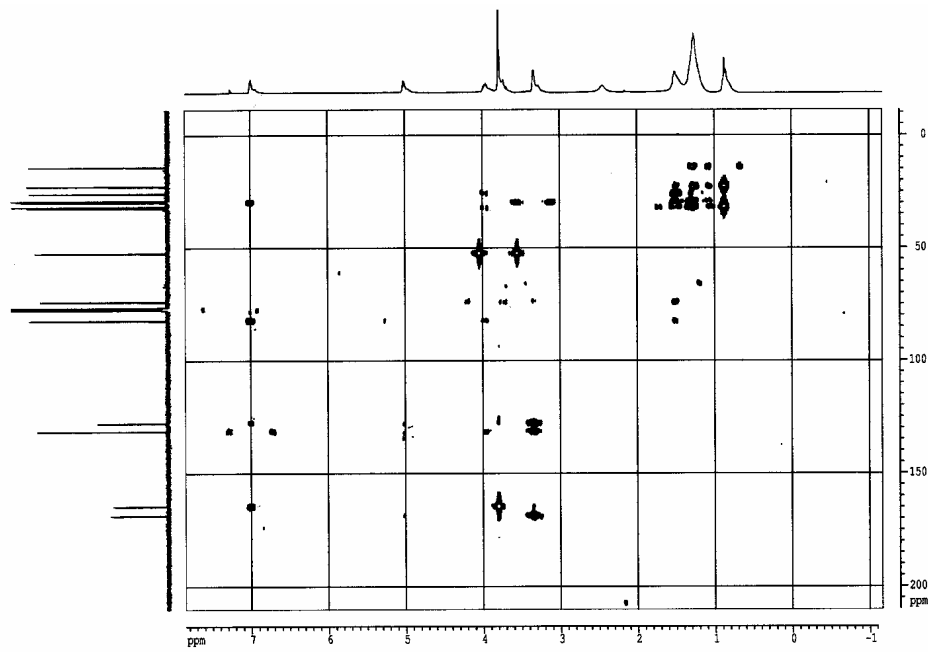


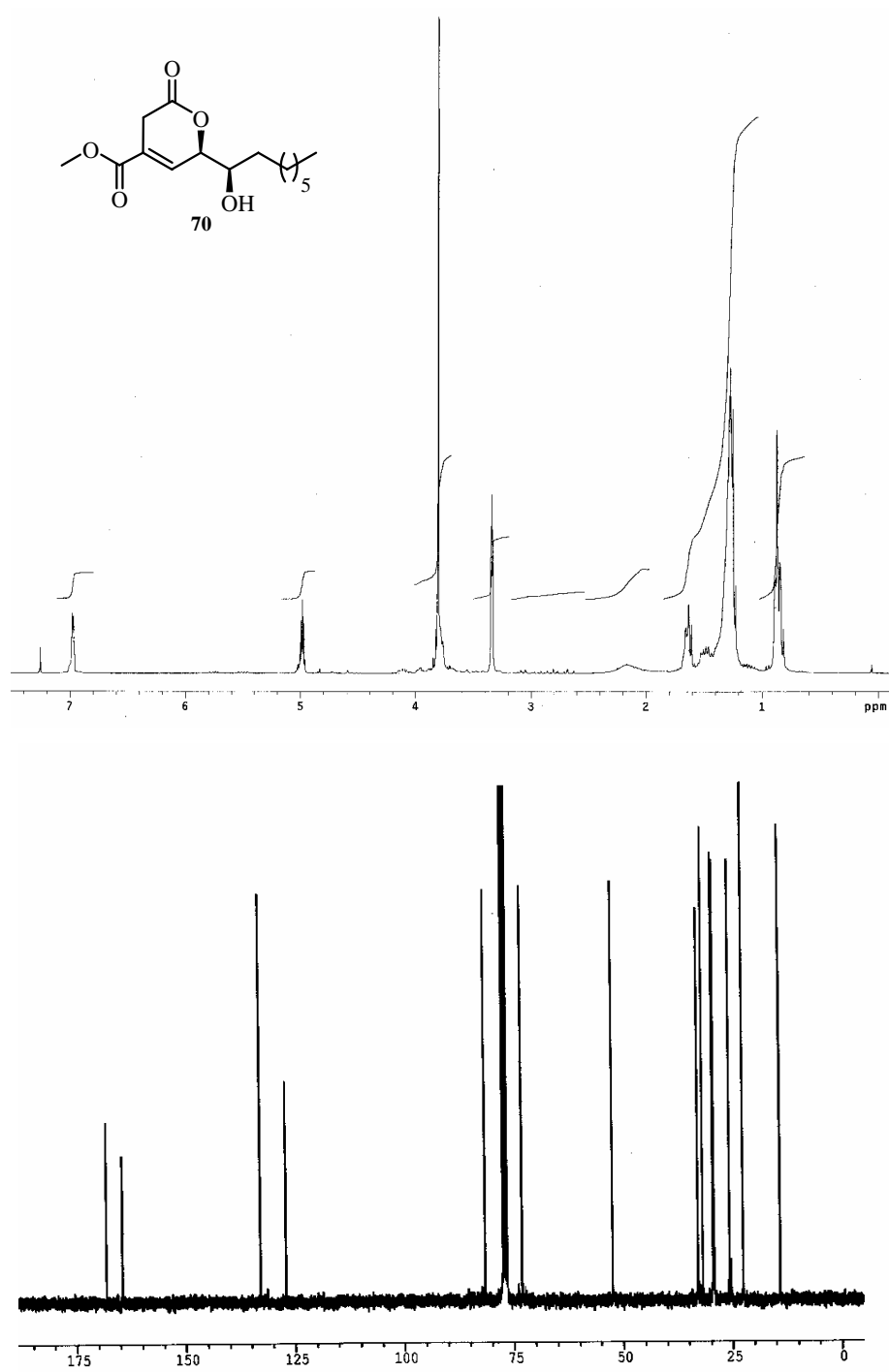


HSQC

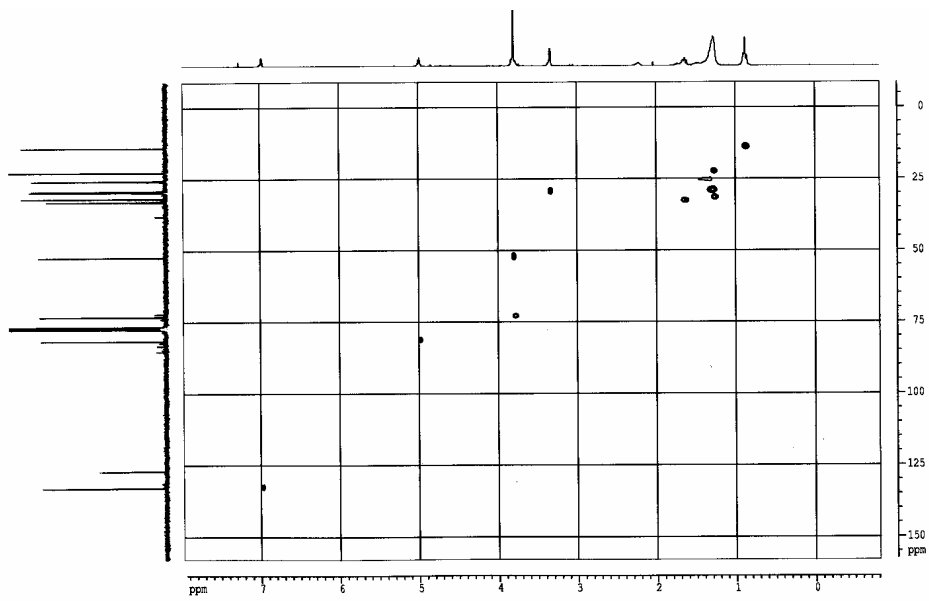


HMBC

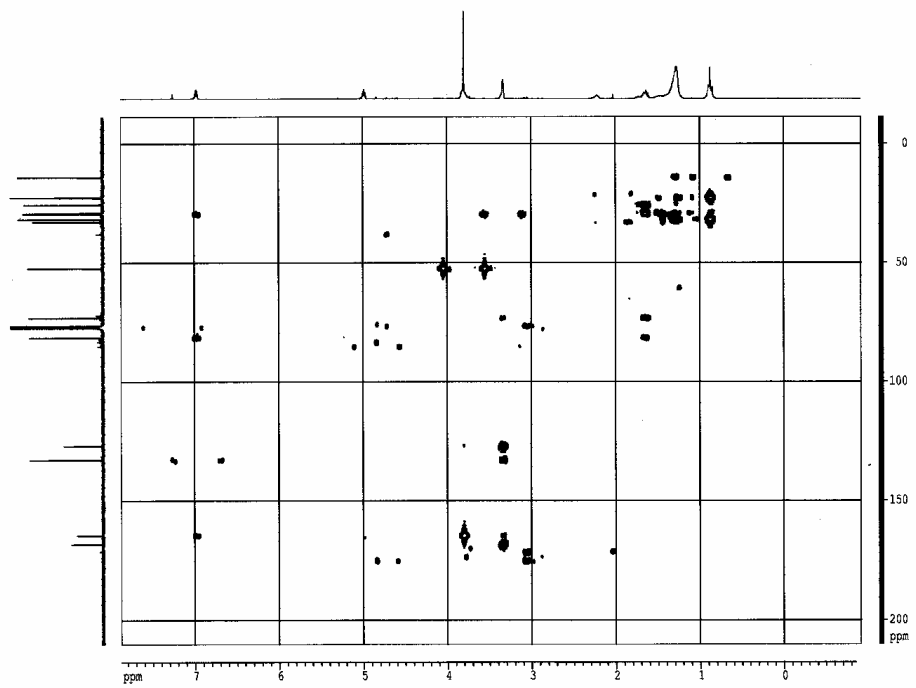


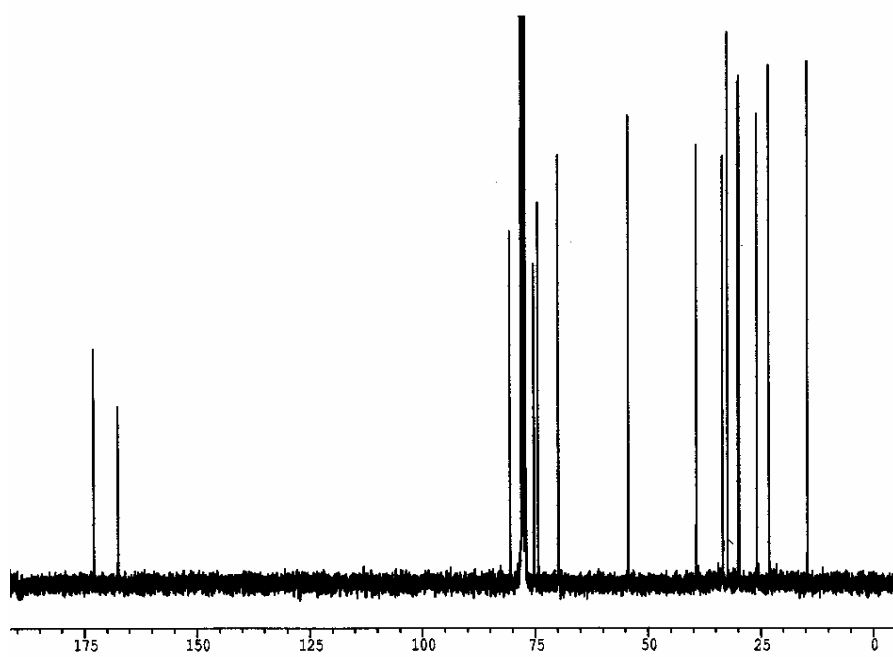
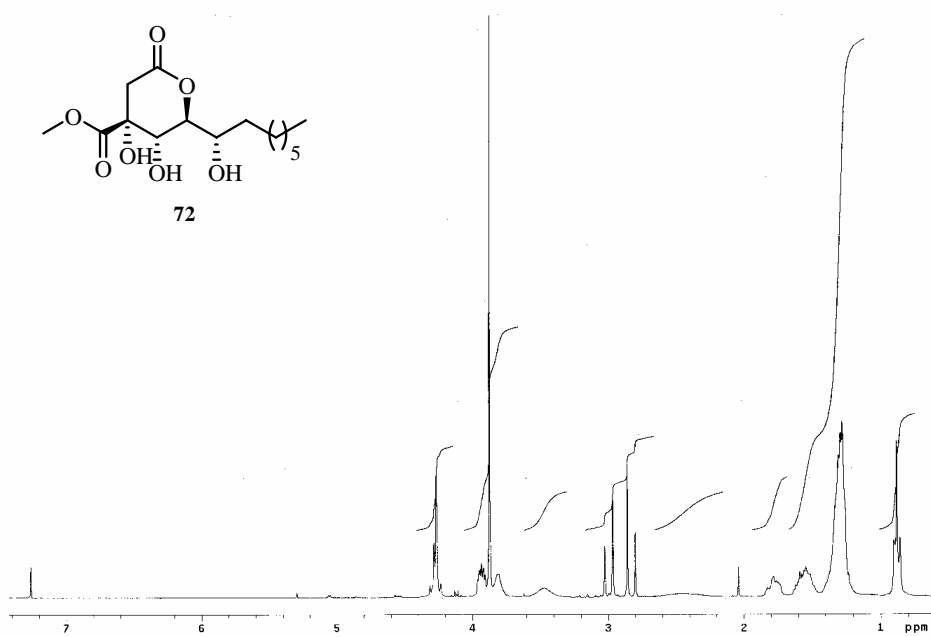


HSQC

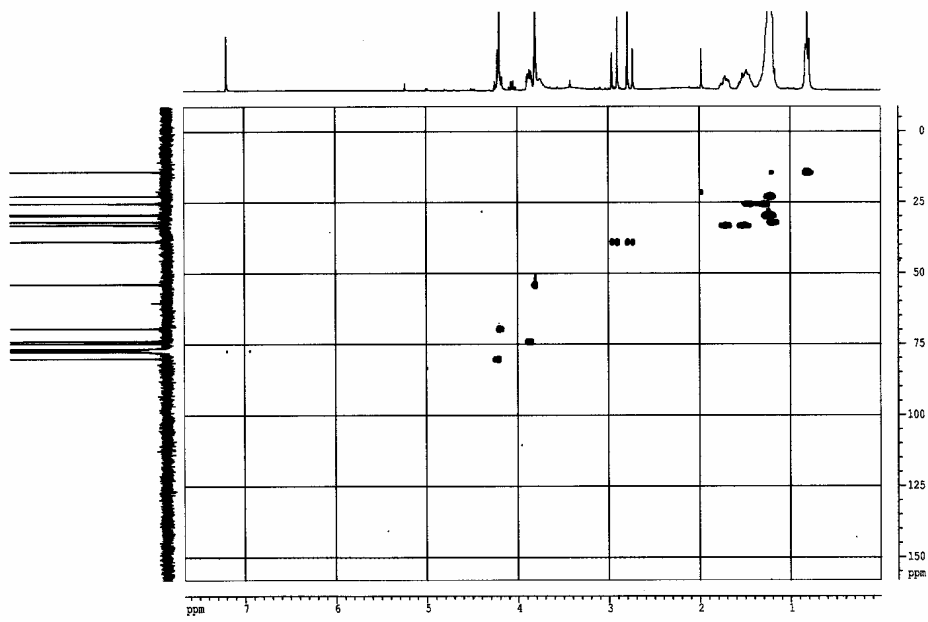


HMBC

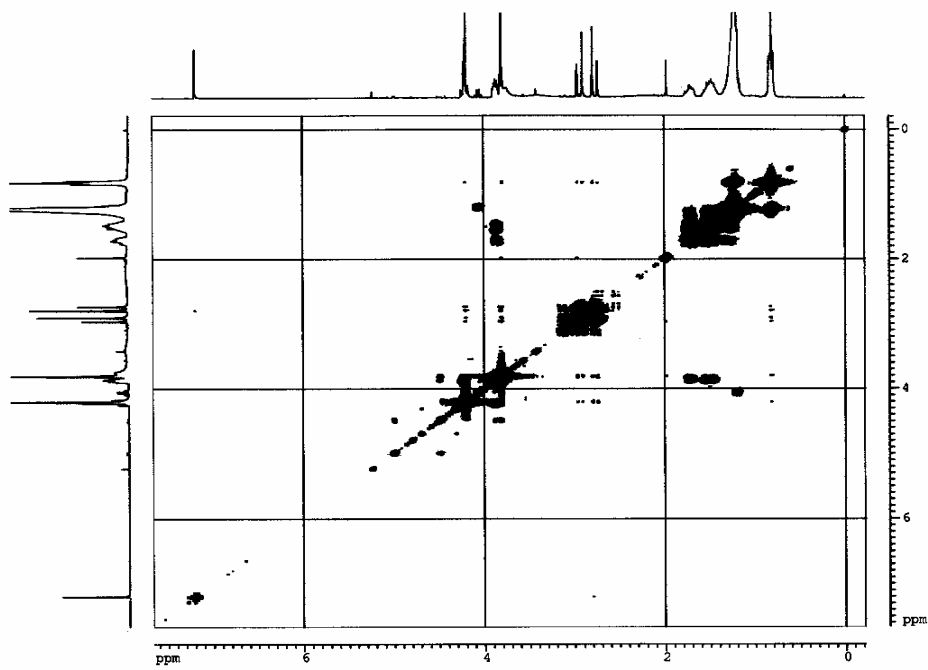


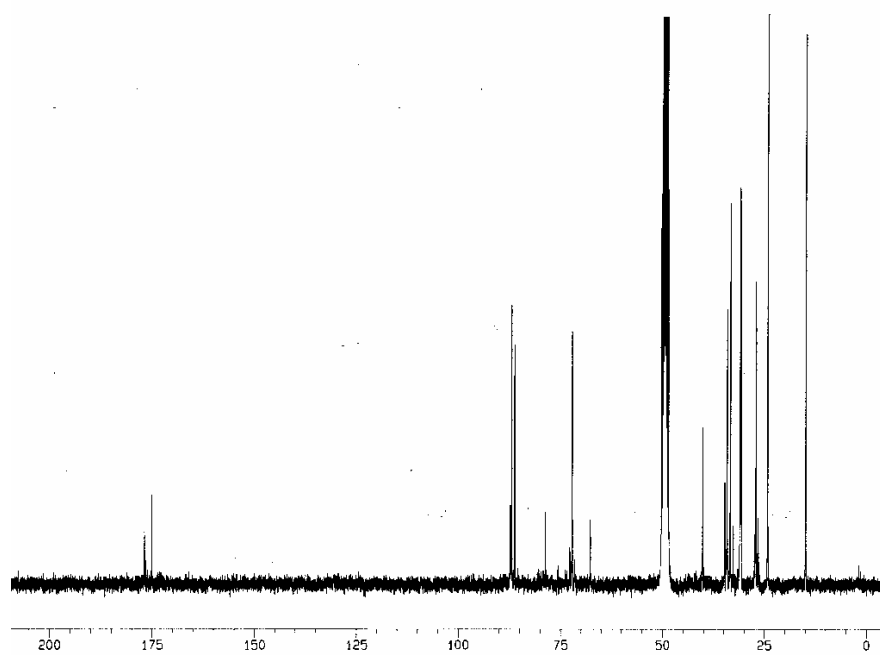
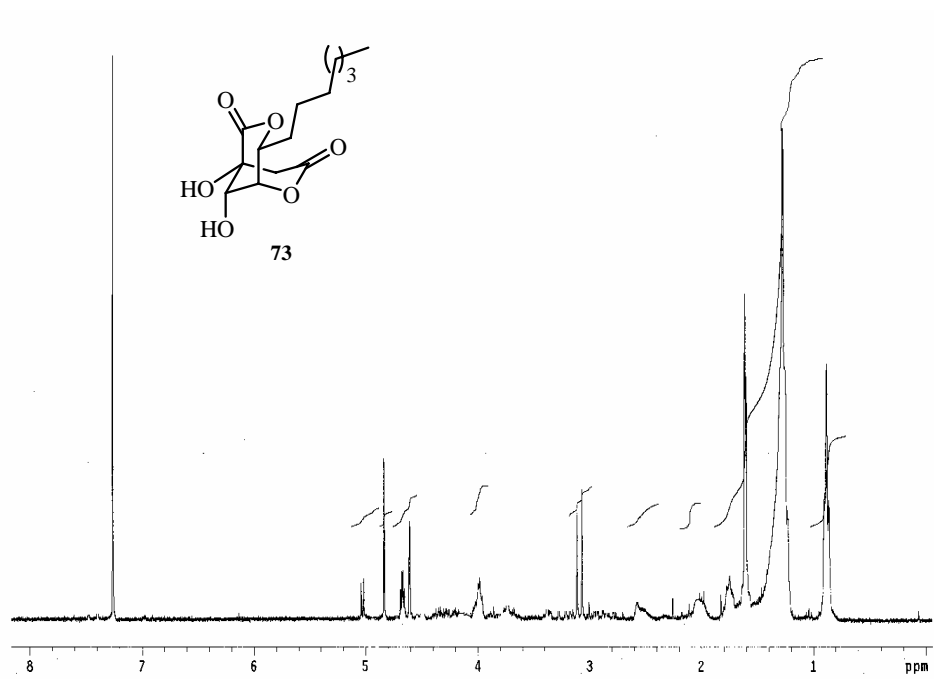


HSQC

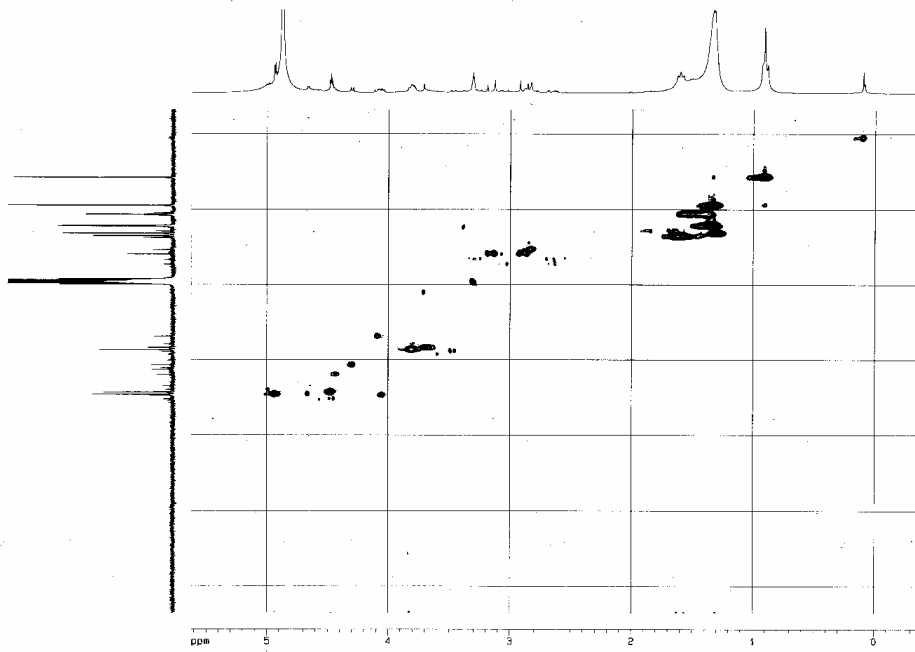


COSY

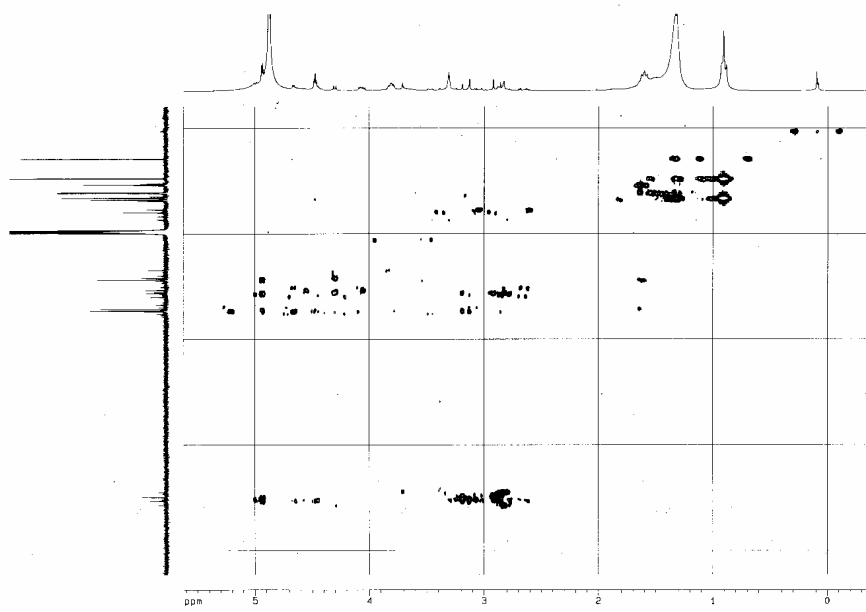




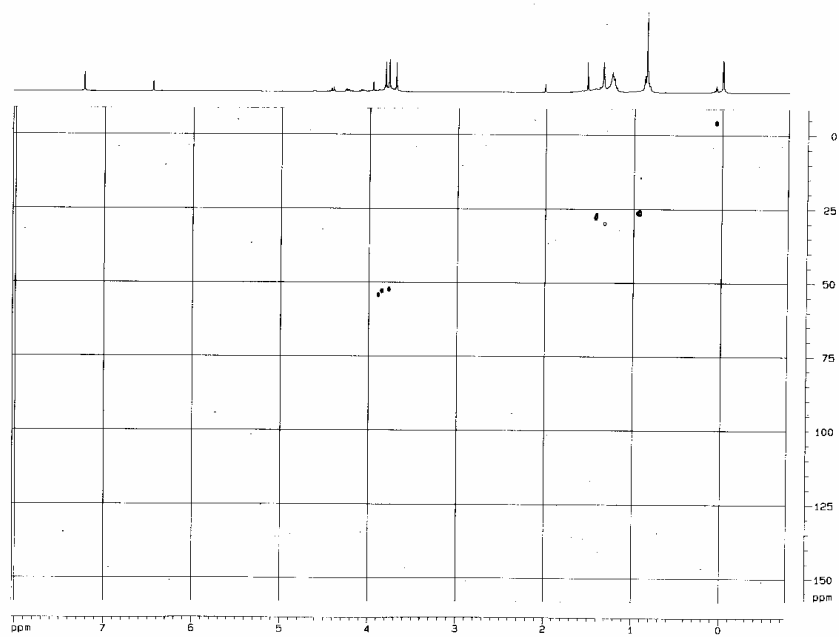
HSQC



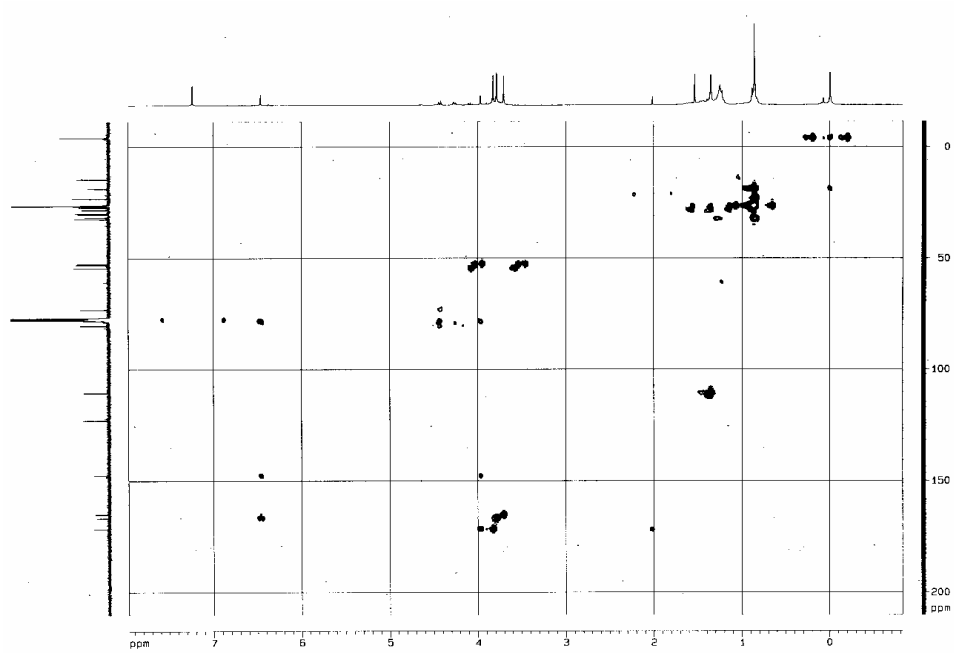
HMBC



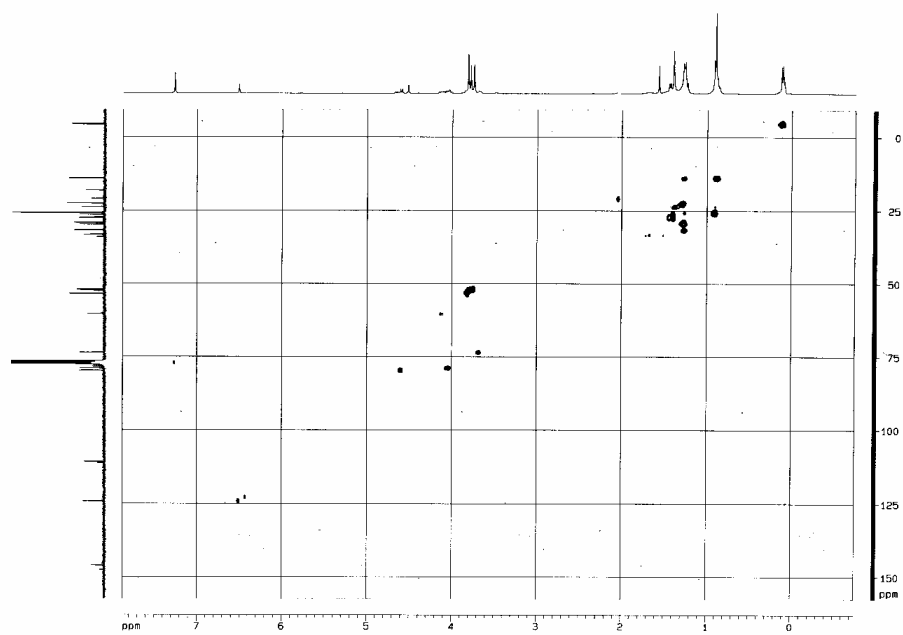
HSQC



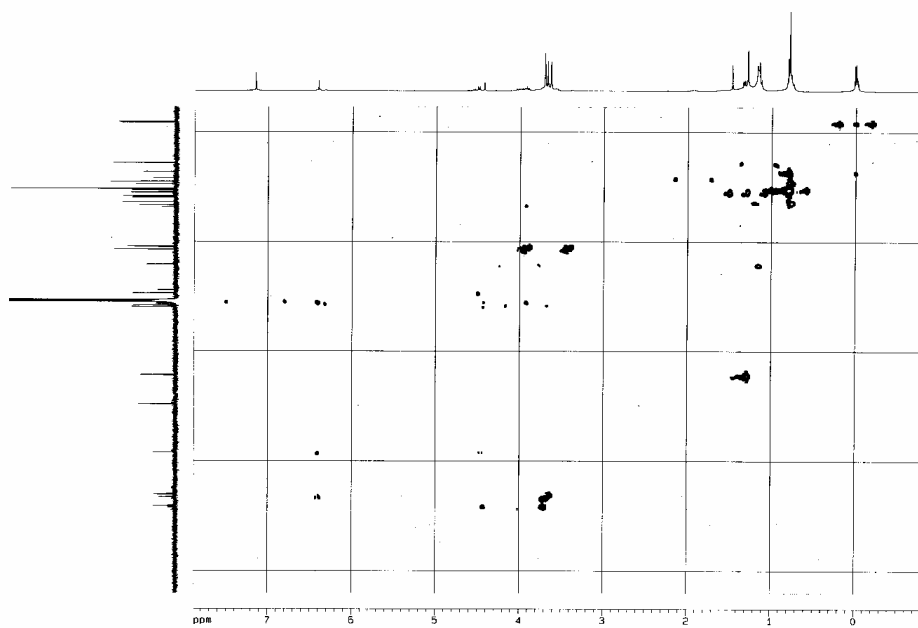
HMBC

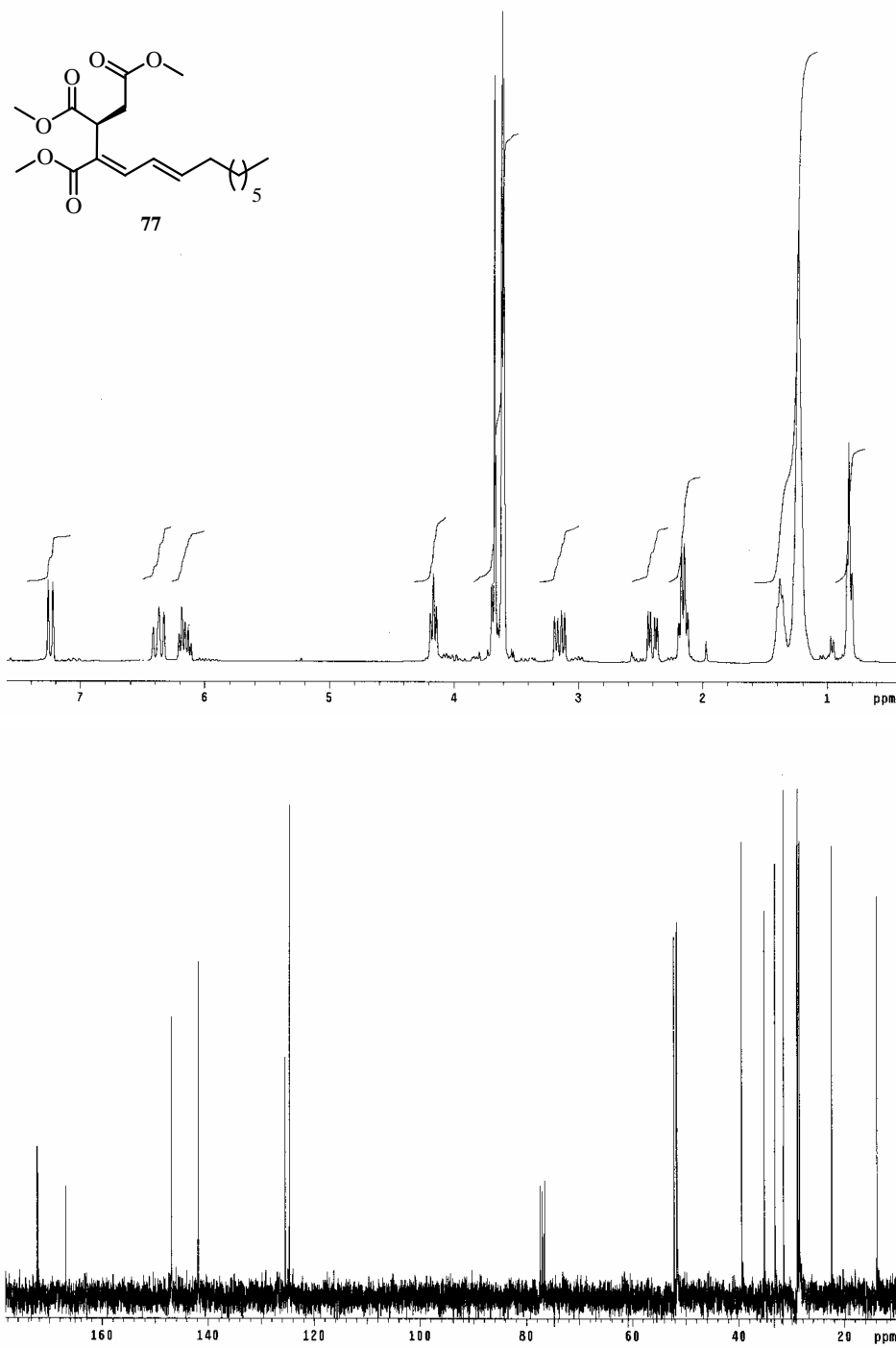


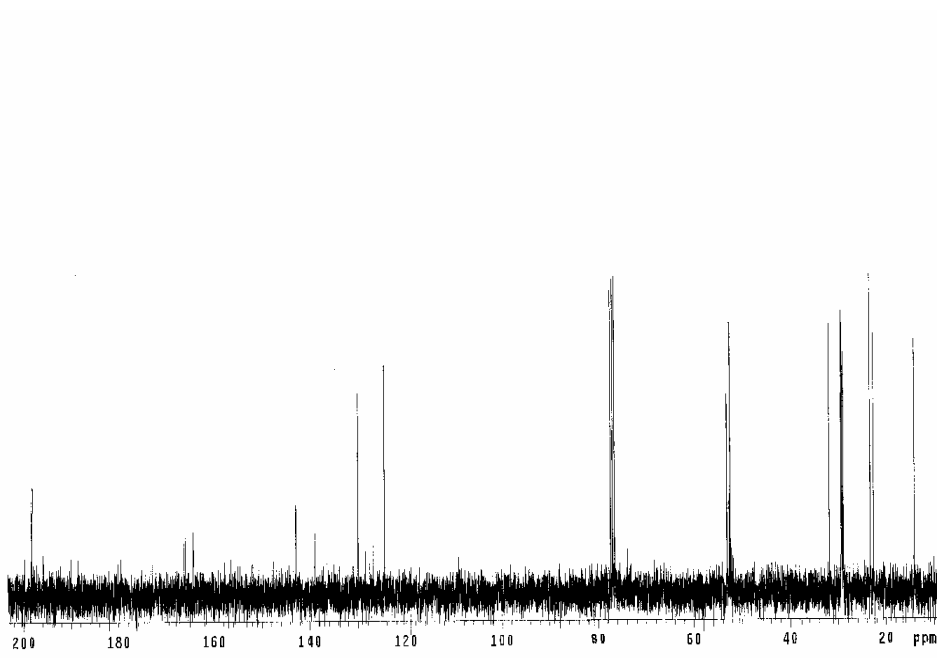
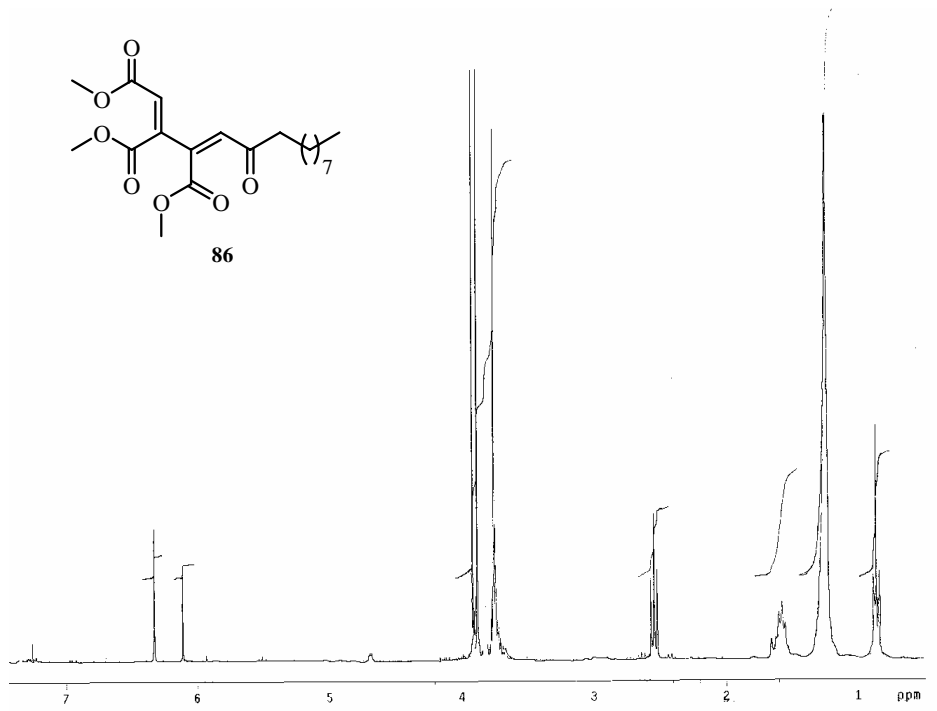
HSQC

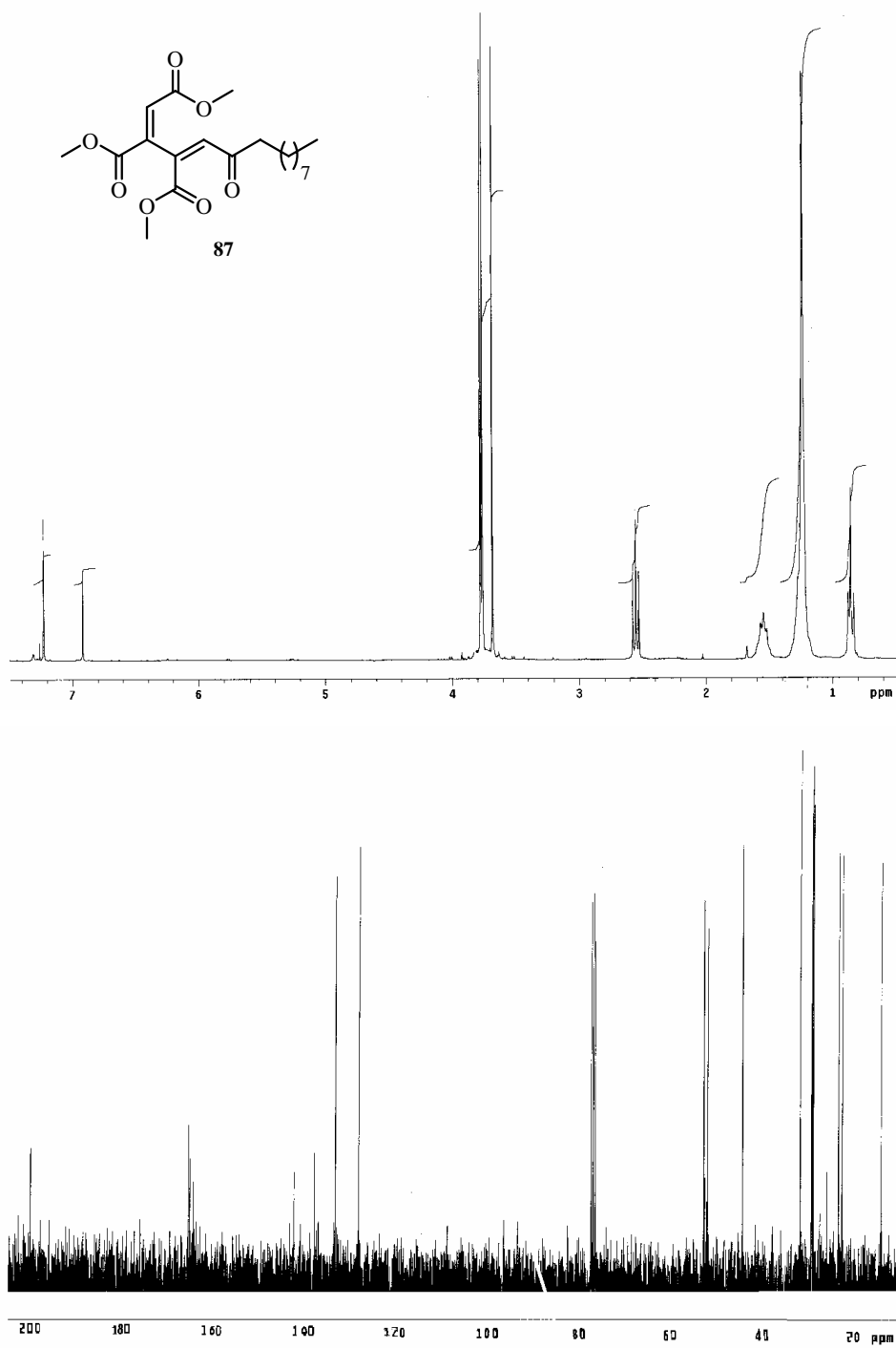


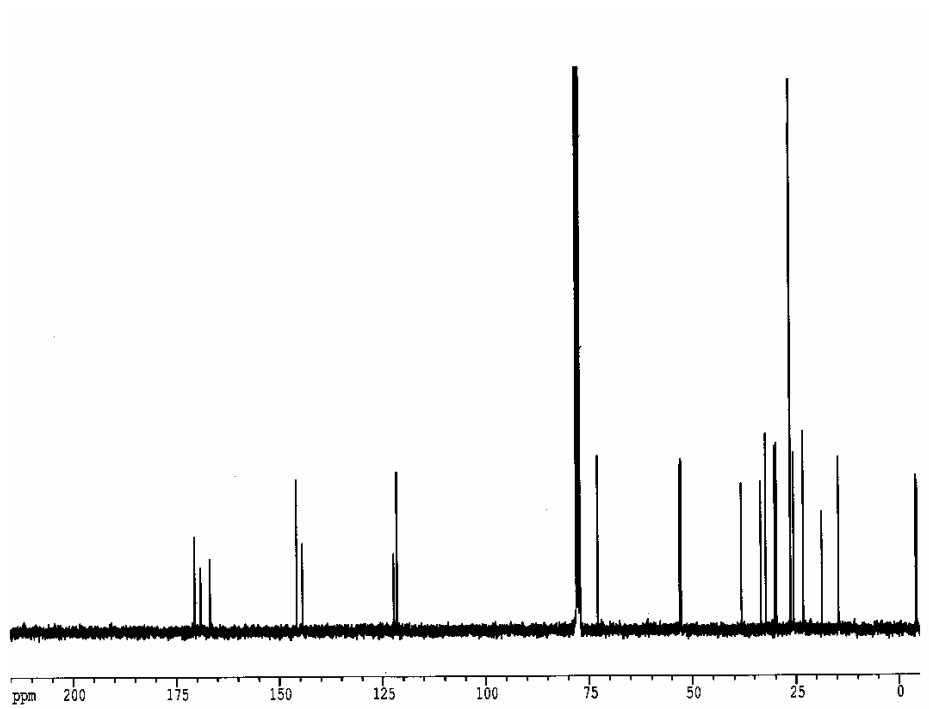
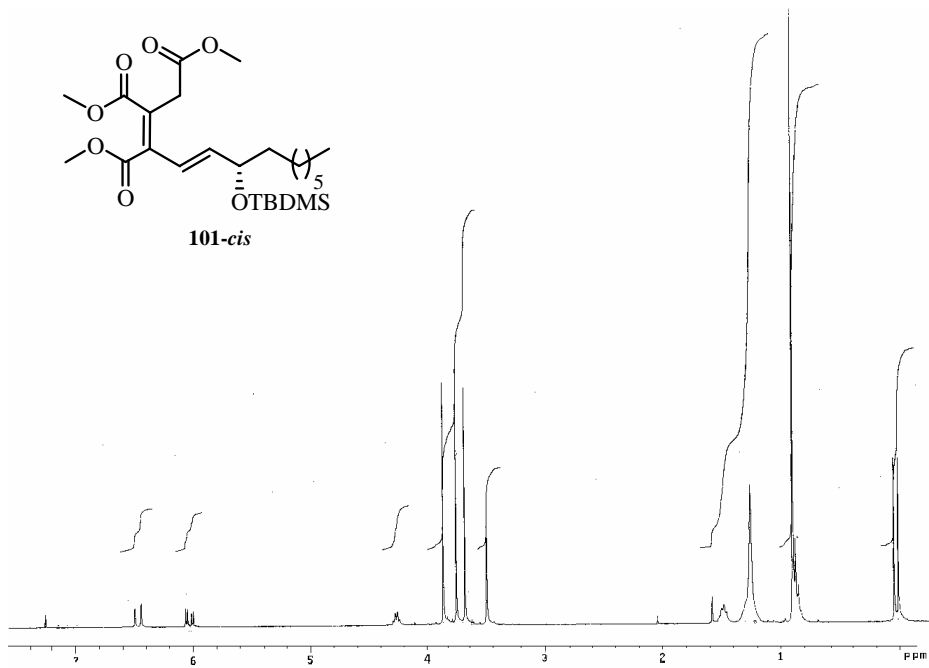
HMBC



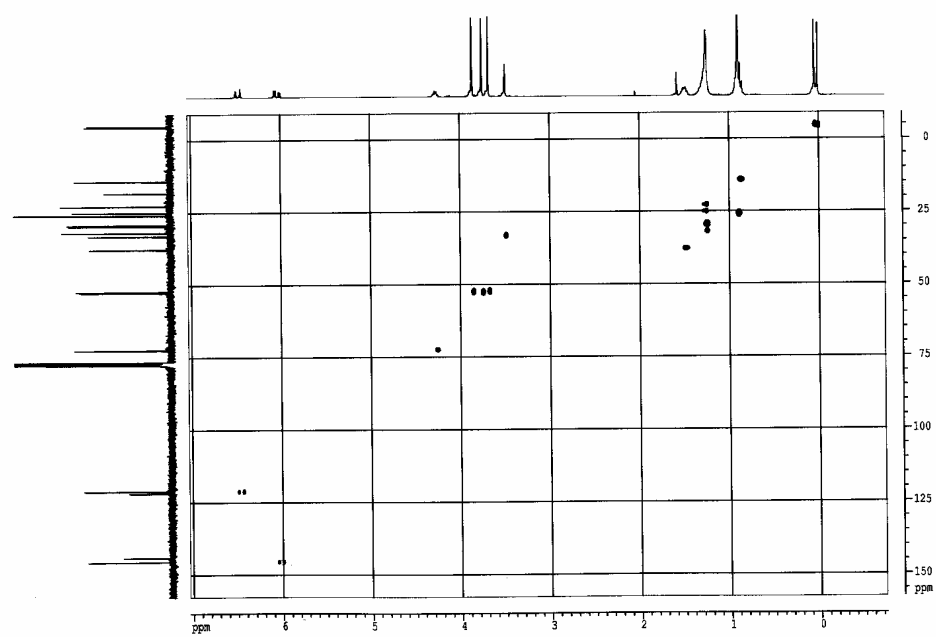




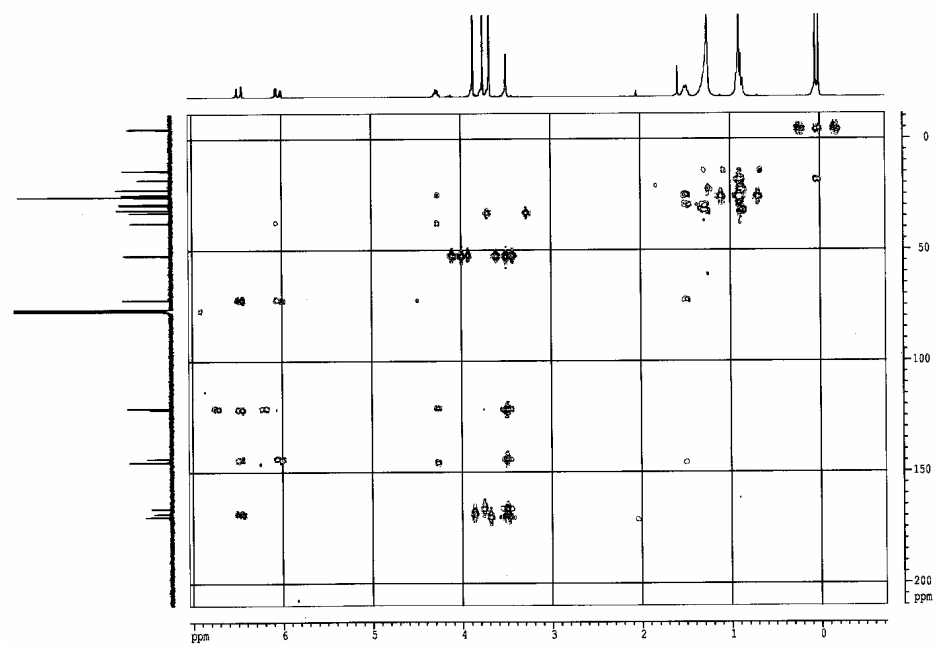


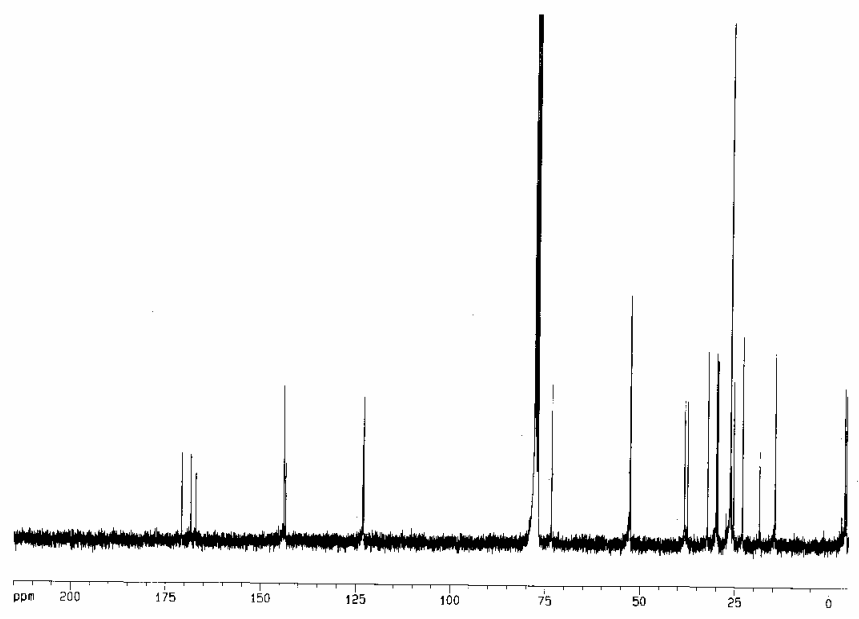
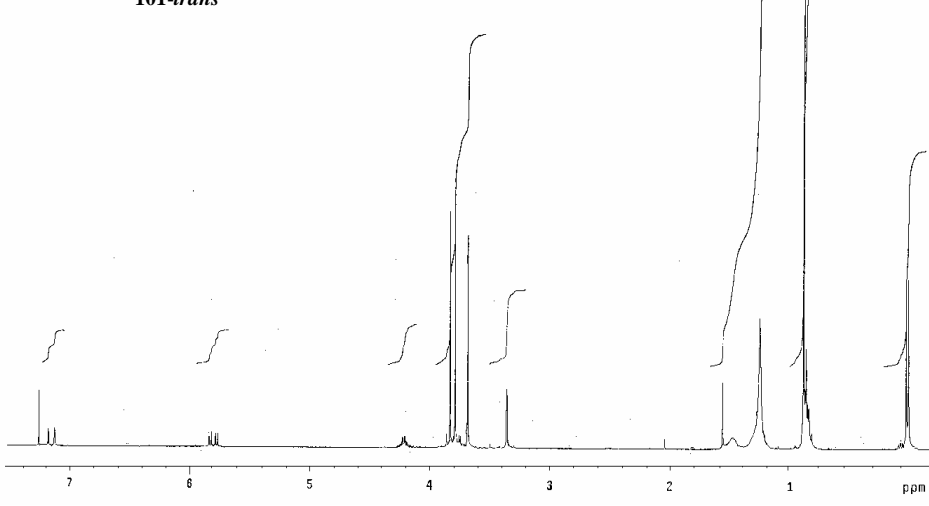
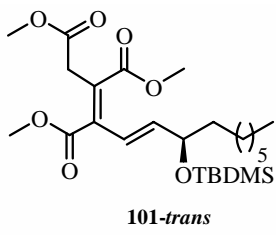


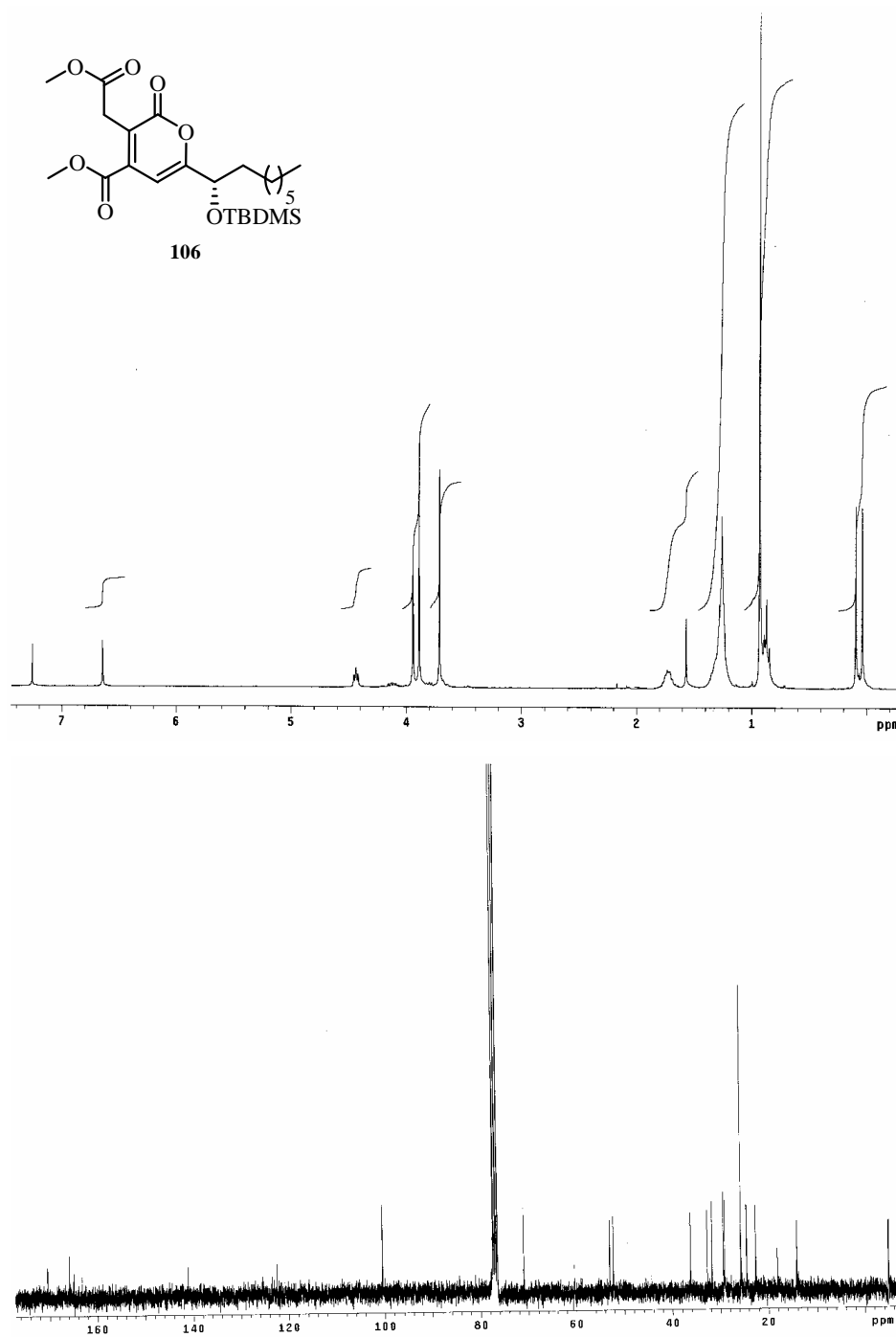
HSQC



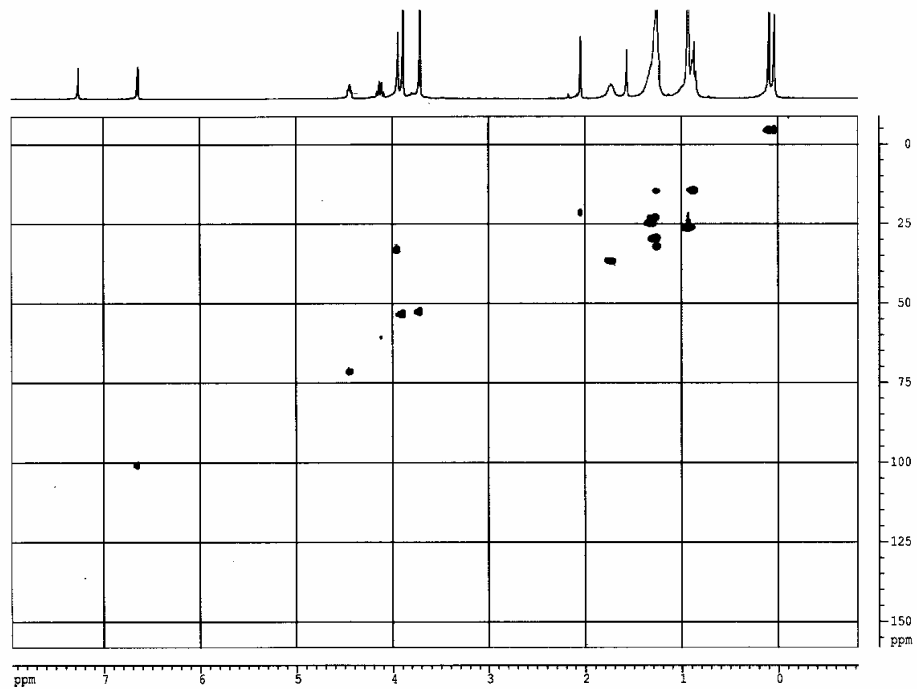
HMBC



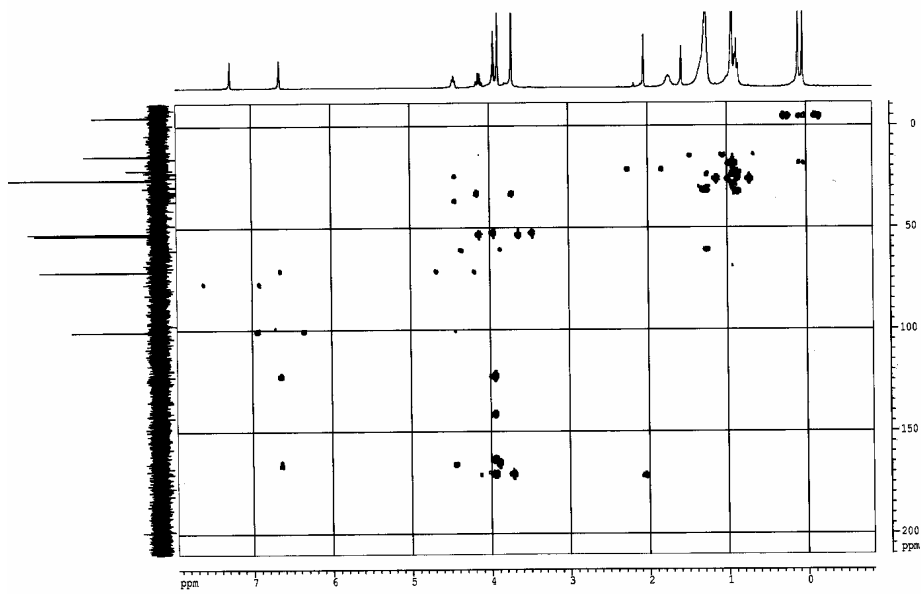


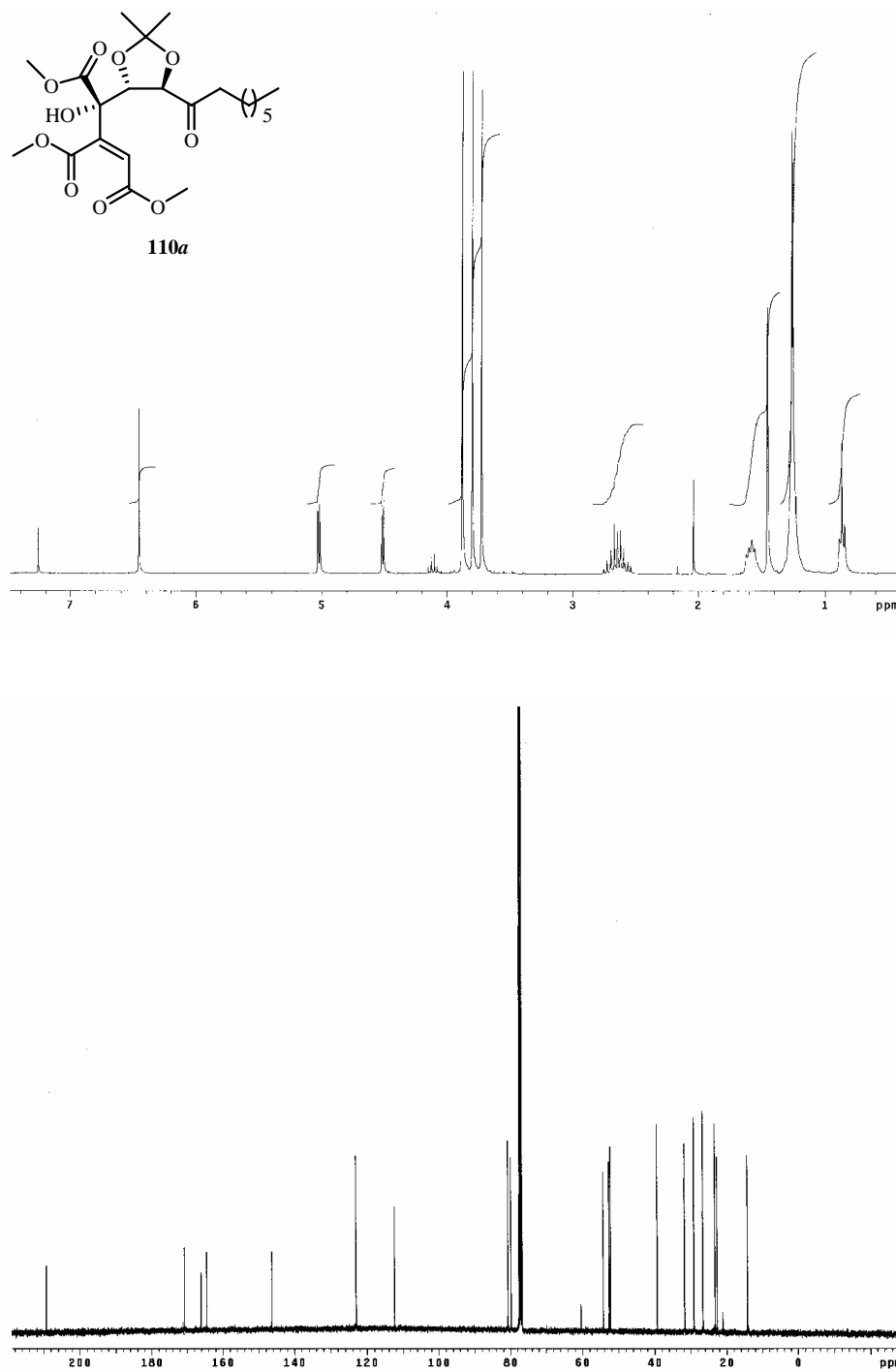


HSQC

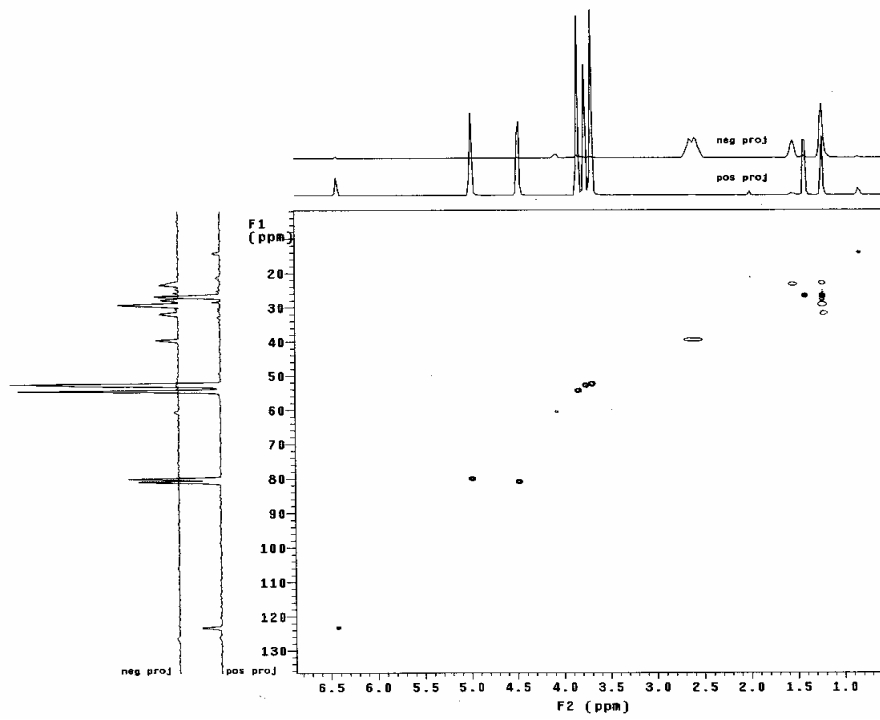


HMBC

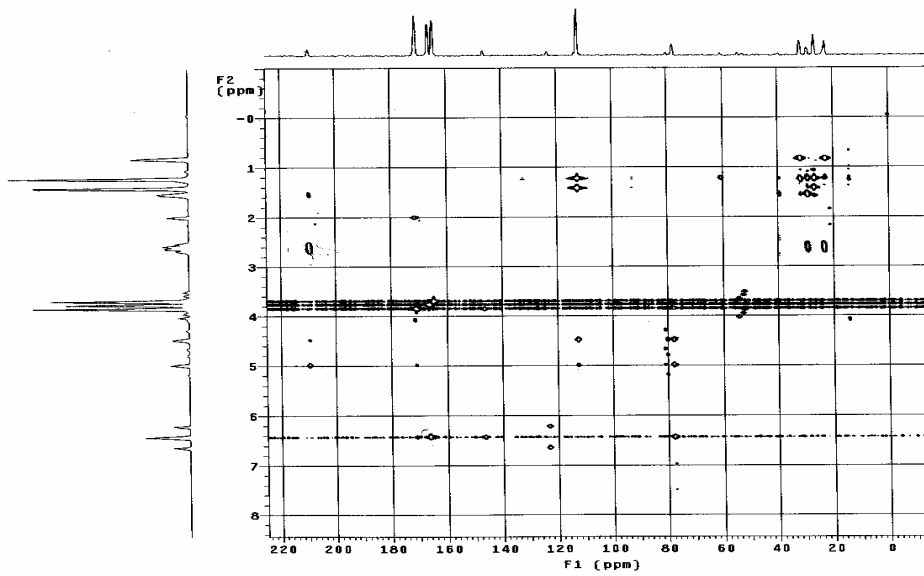


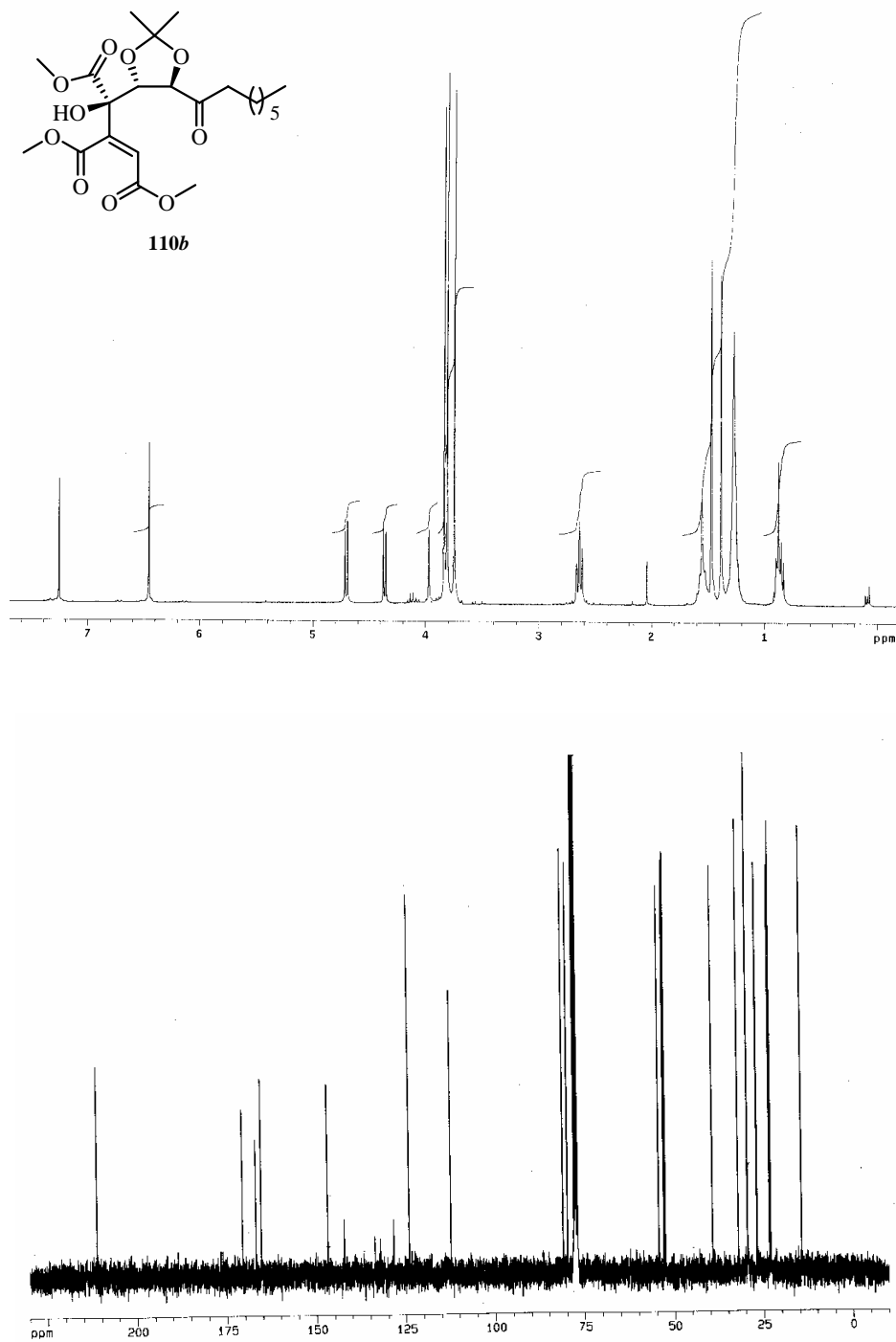


HSQC

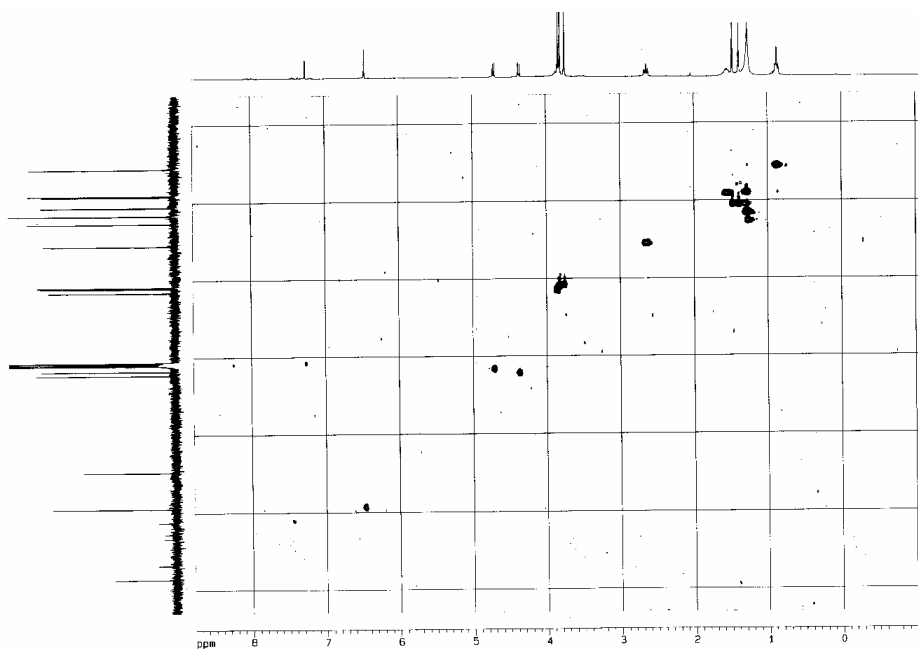


HMBC

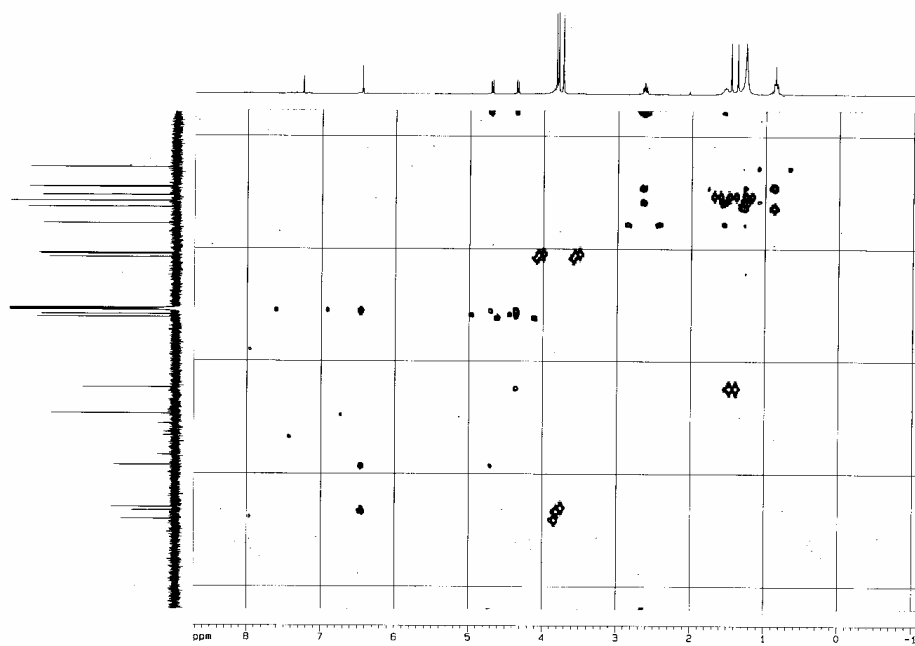


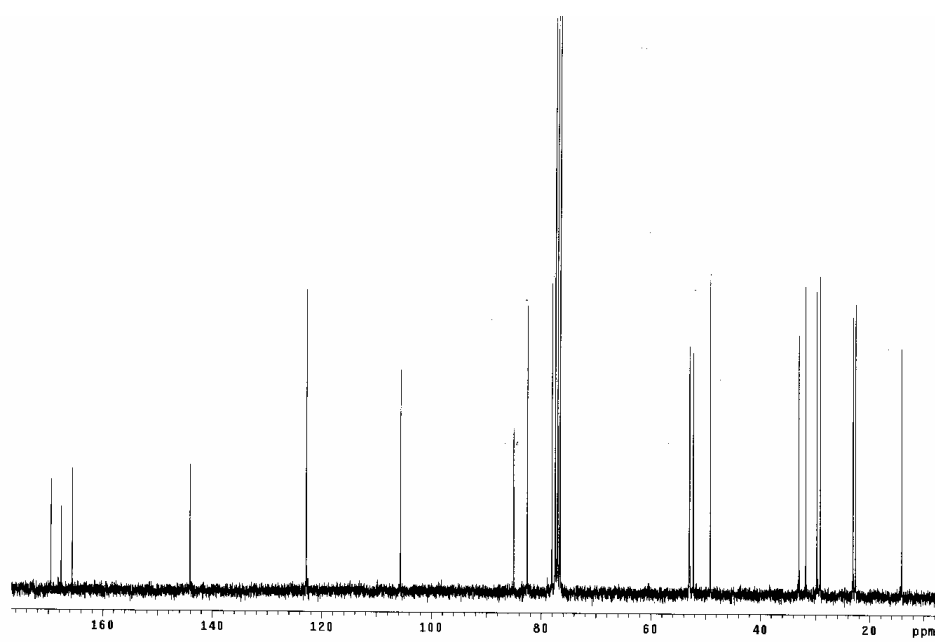
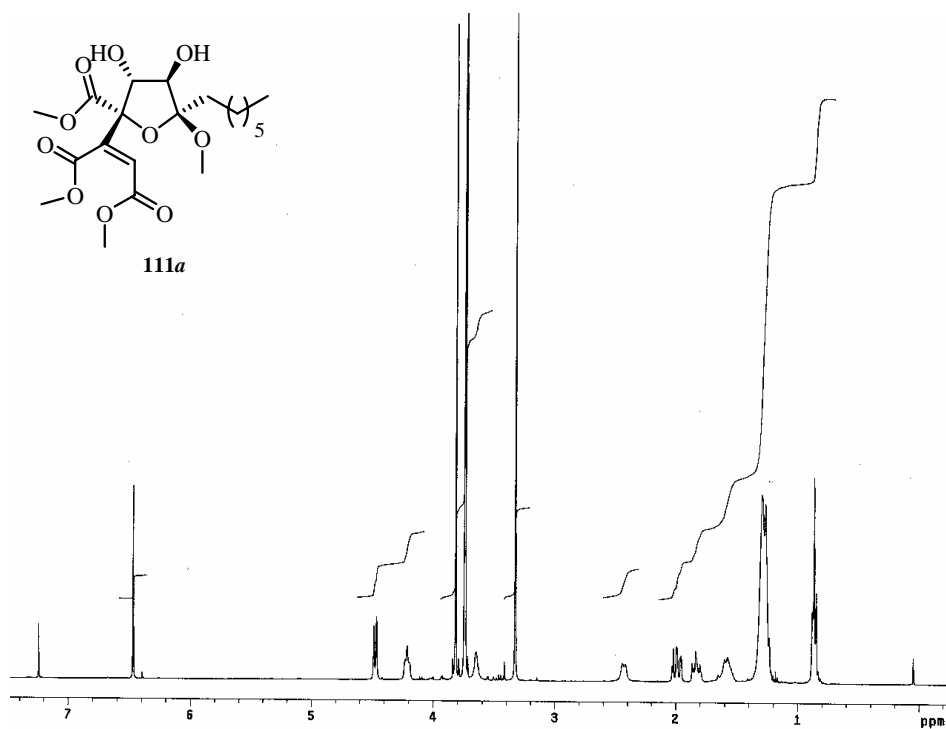


HSQC

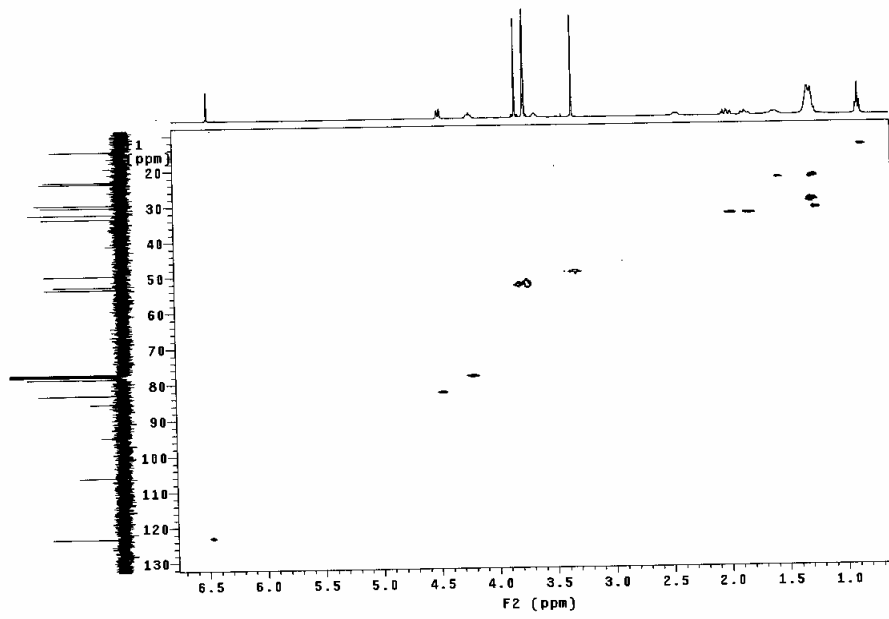


HMBC

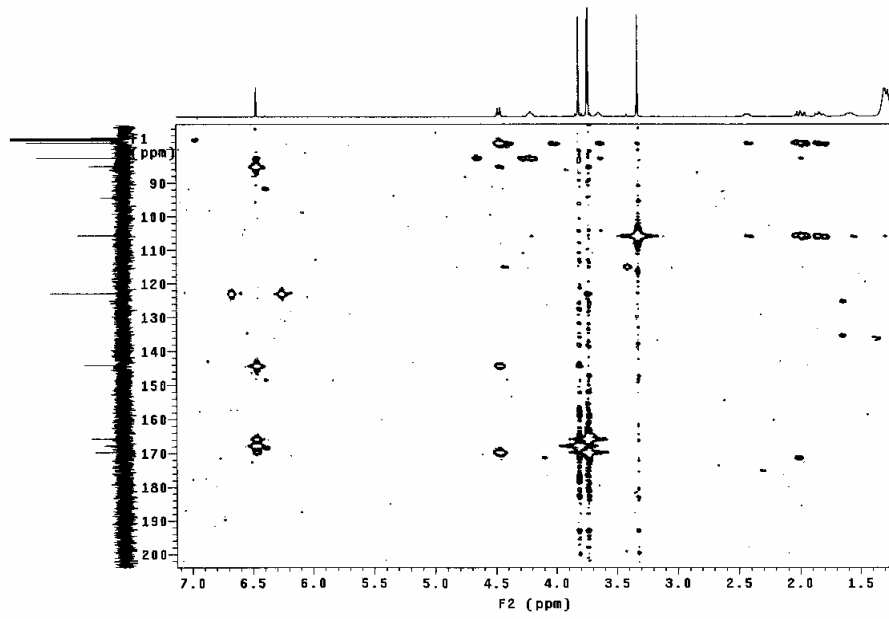


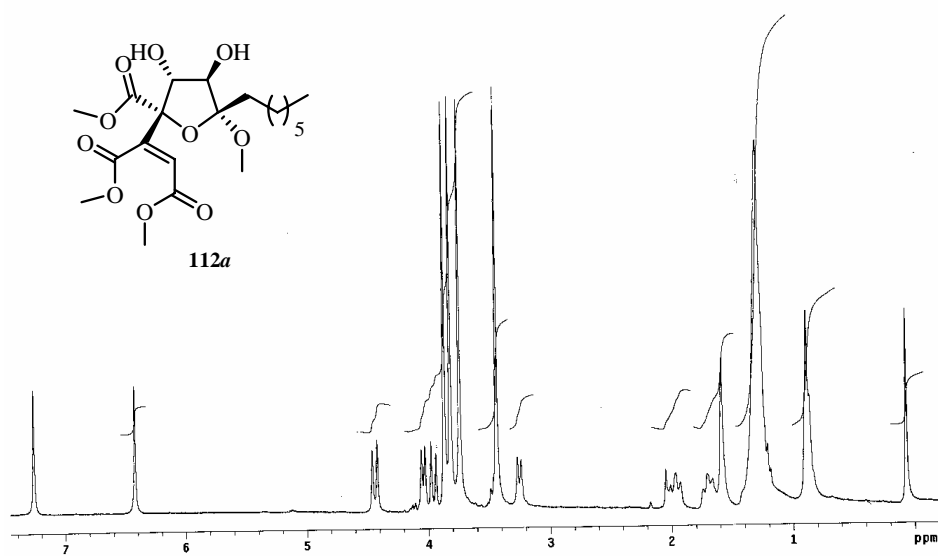
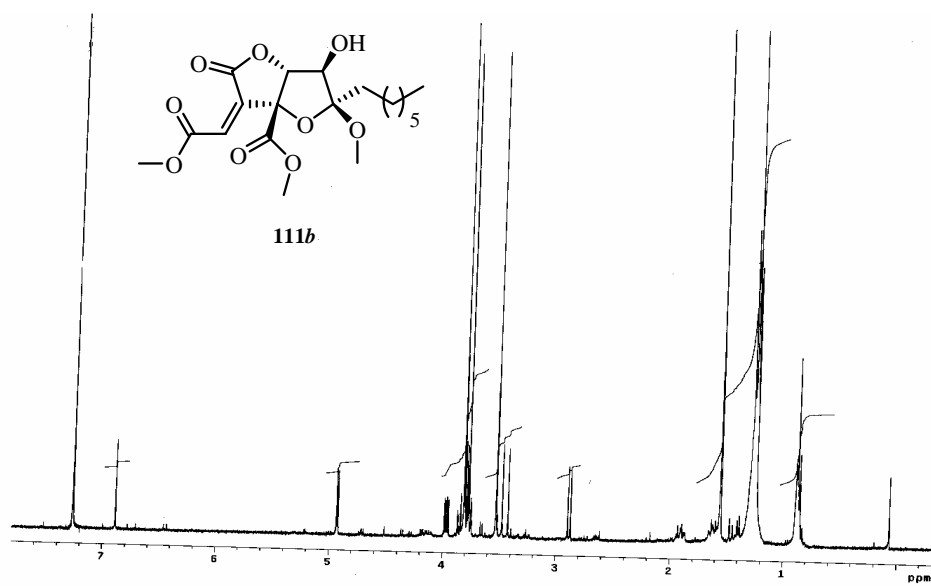


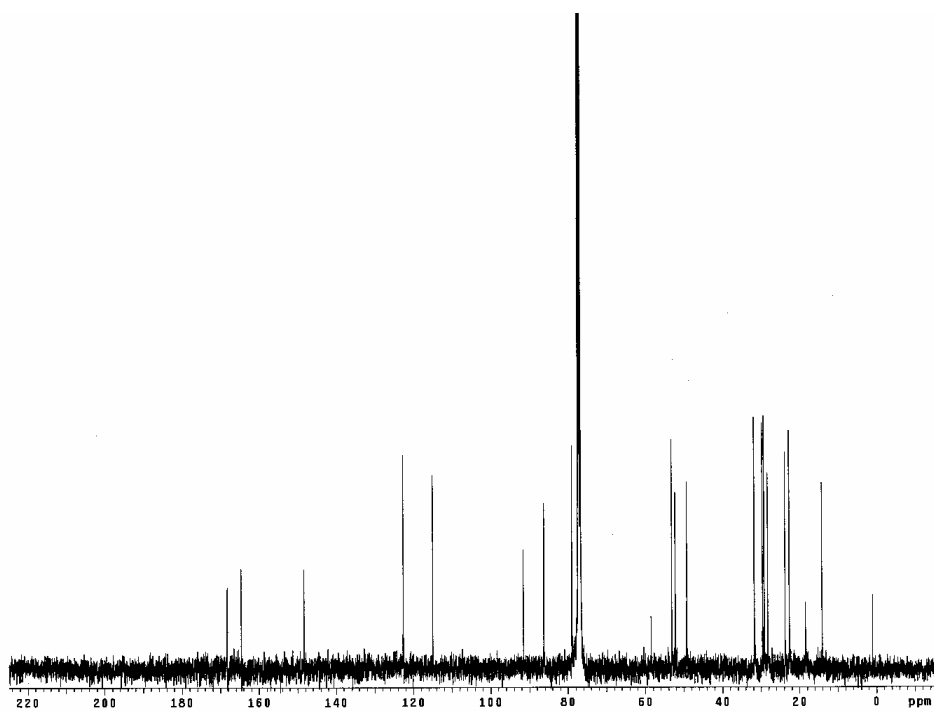
HSQC



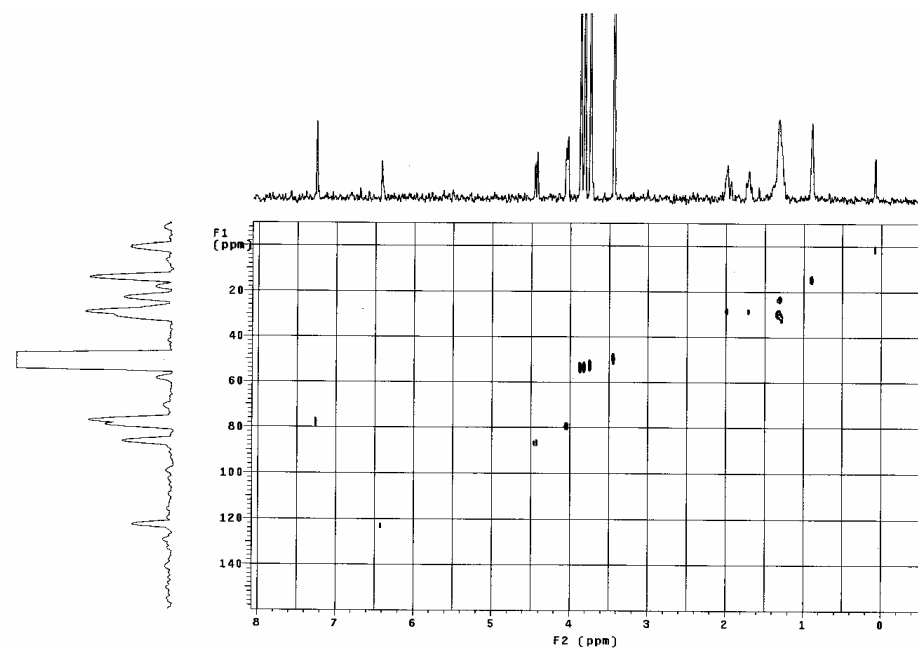
HMBC



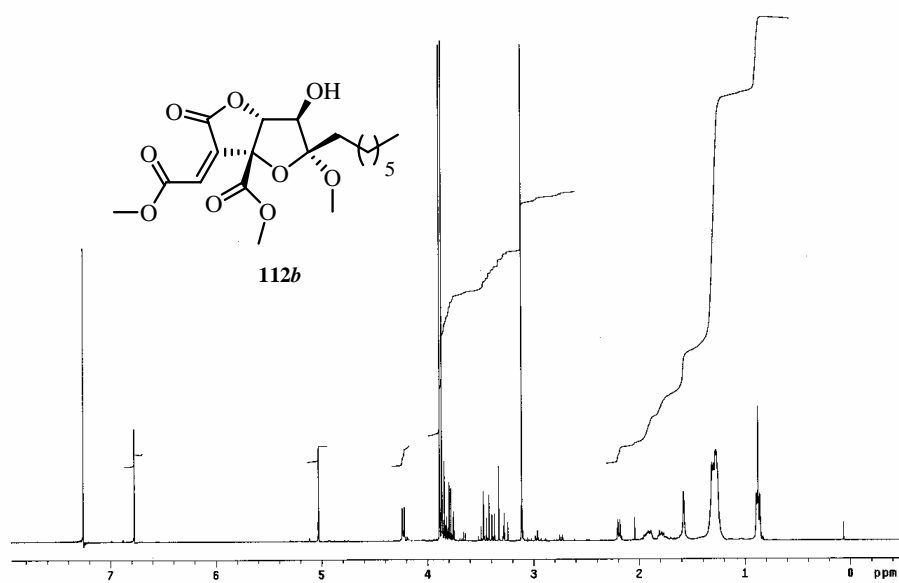
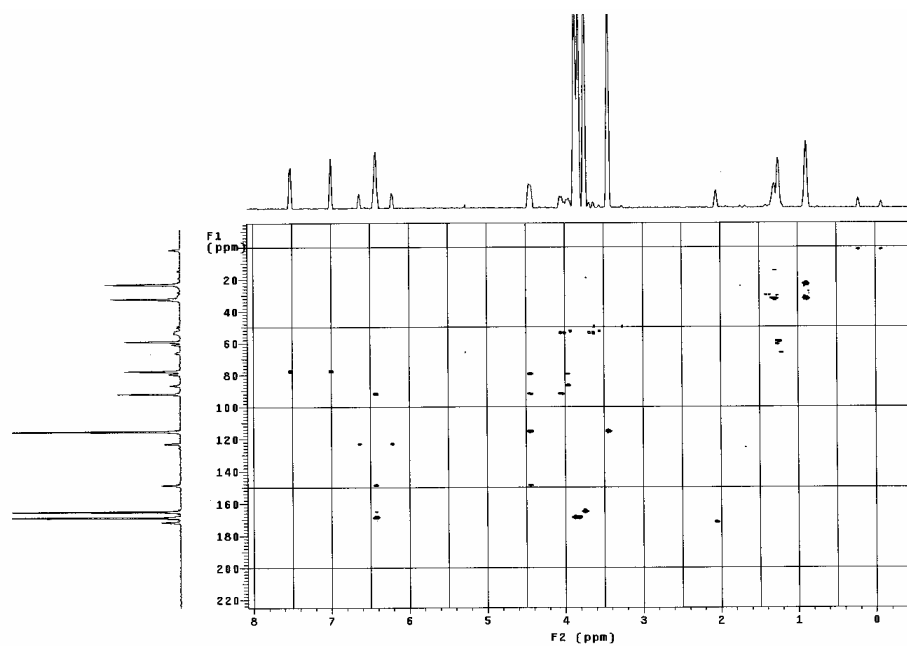


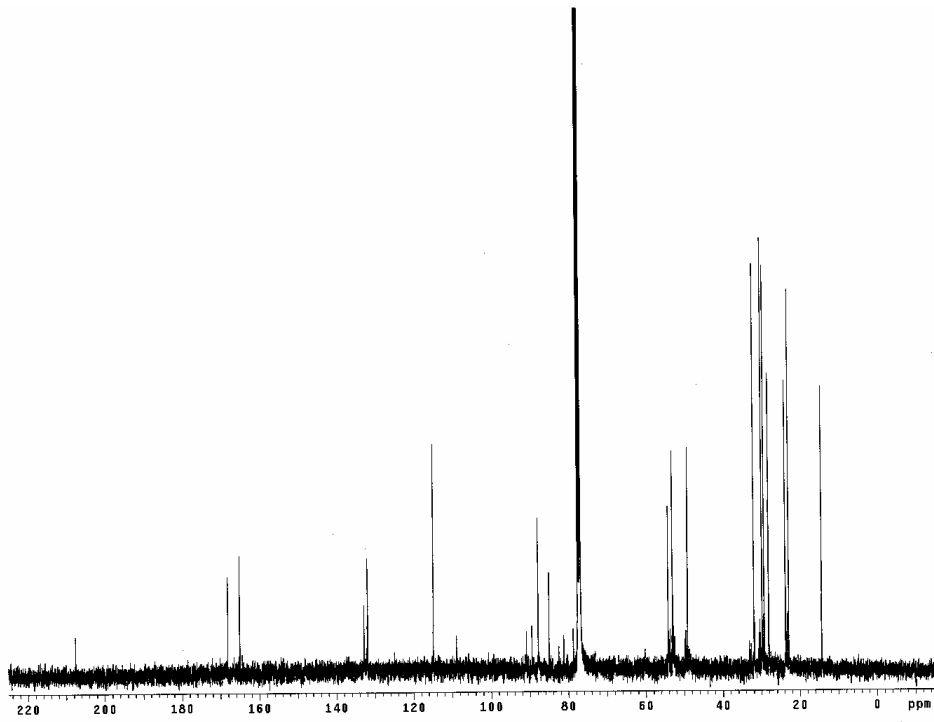


HSQC

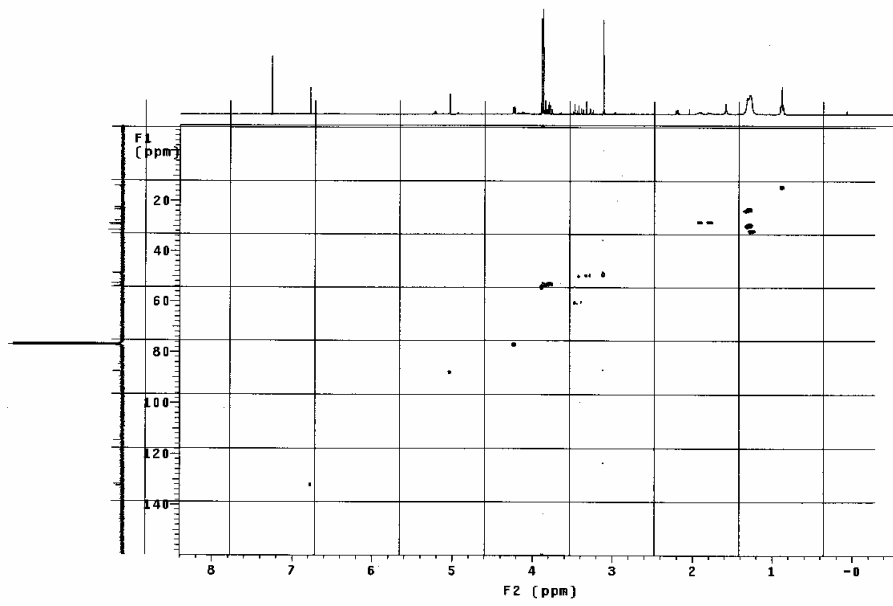


HMBC

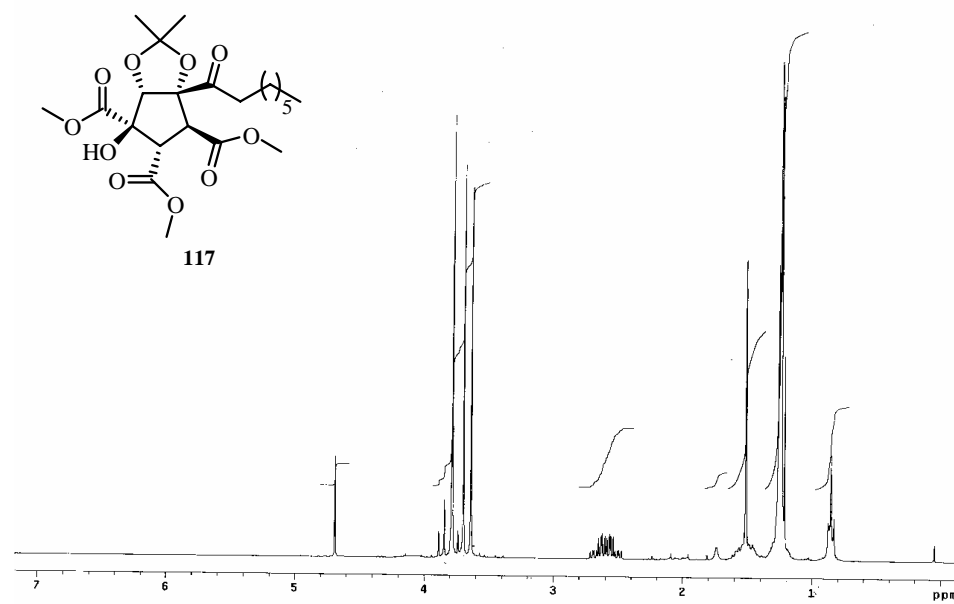
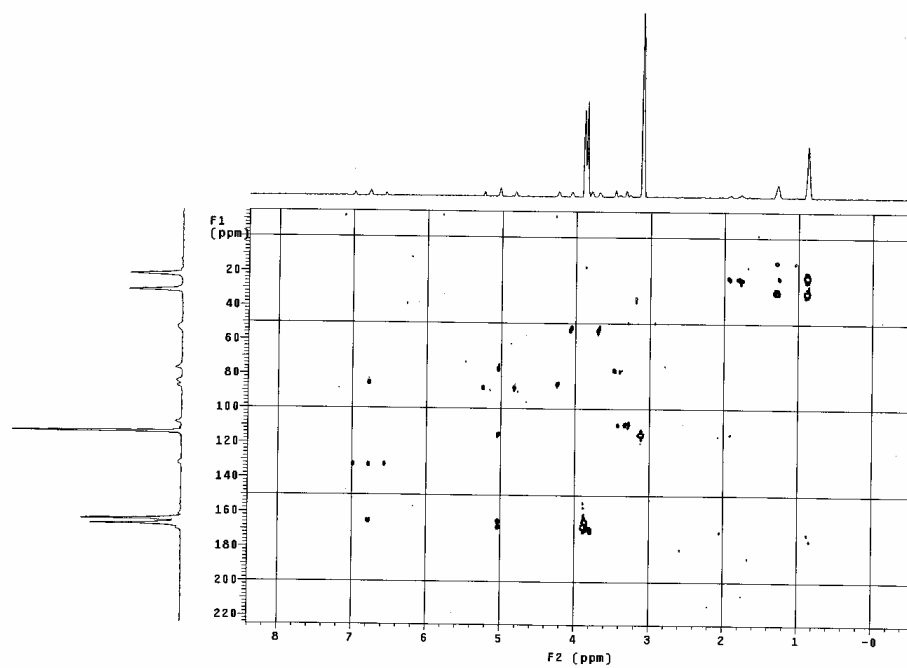


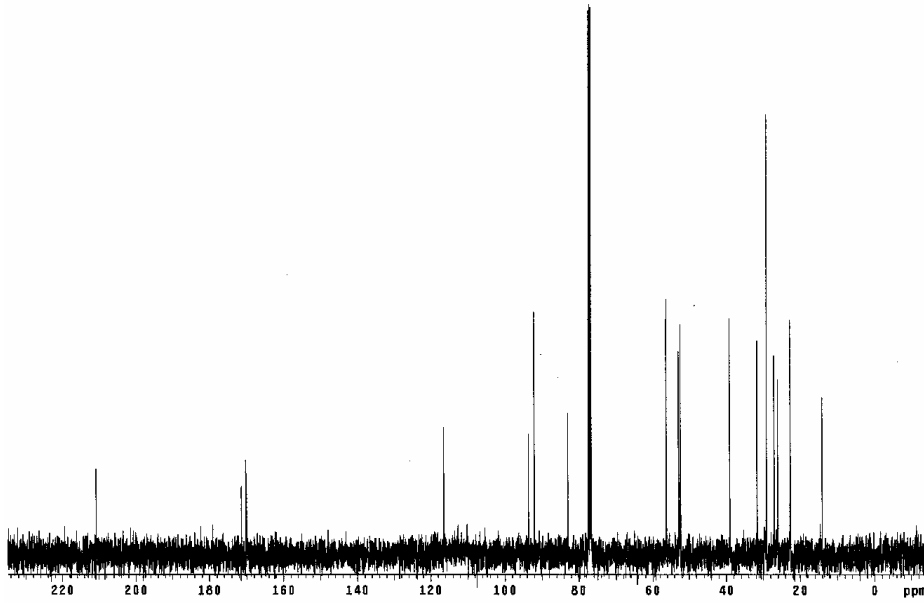


HSQC

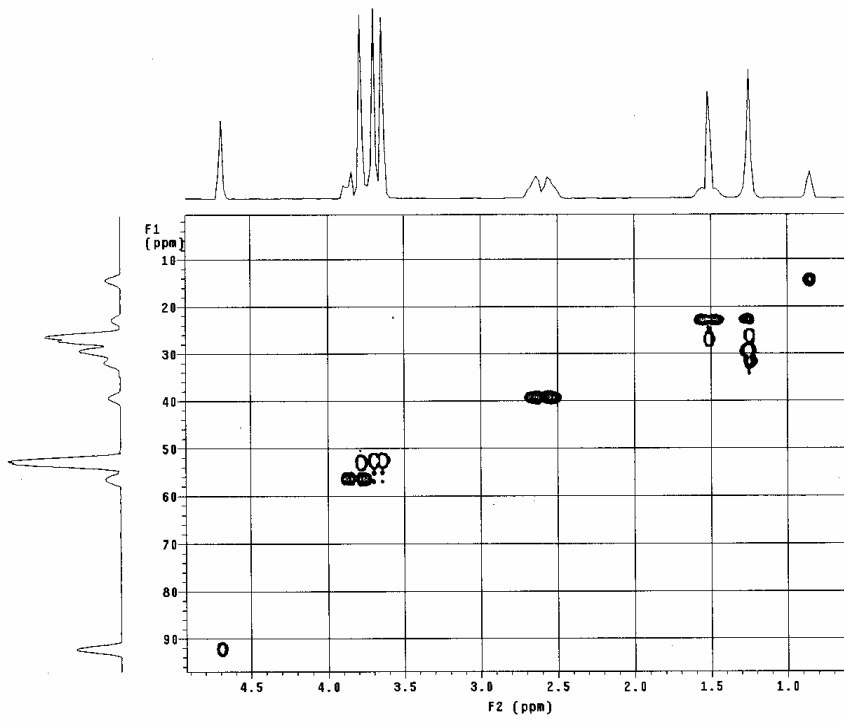


HMBC

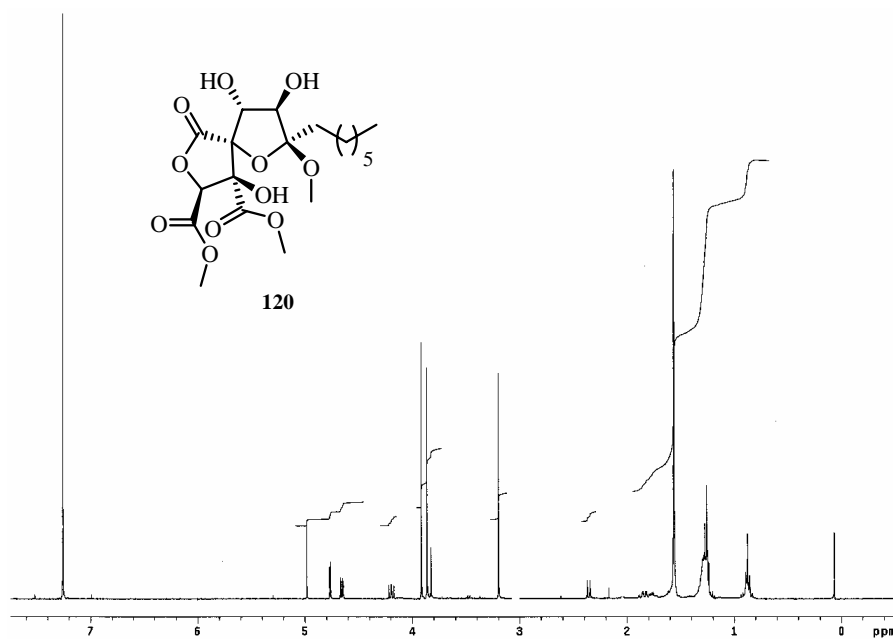
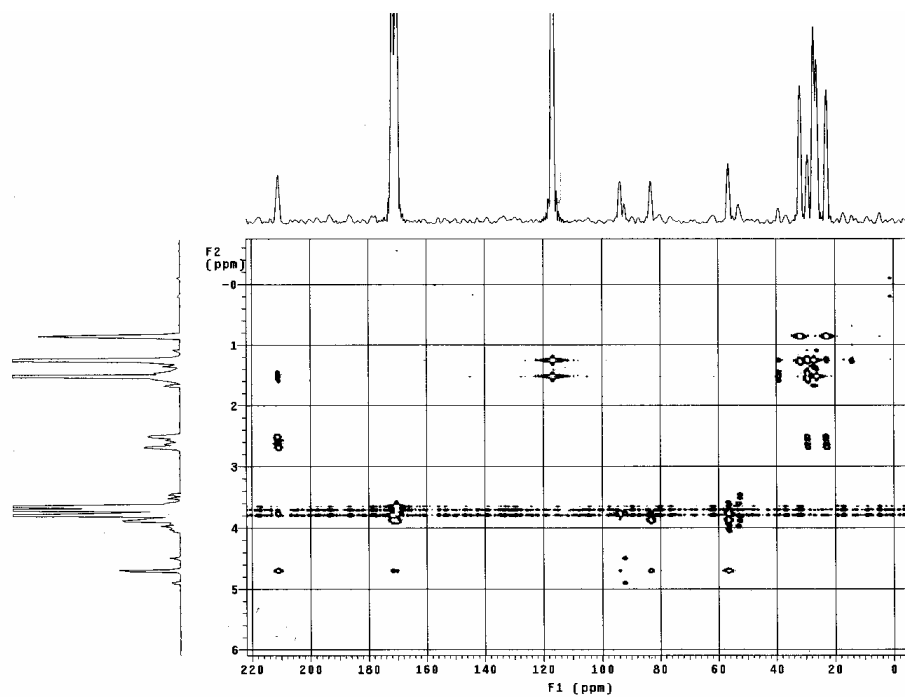


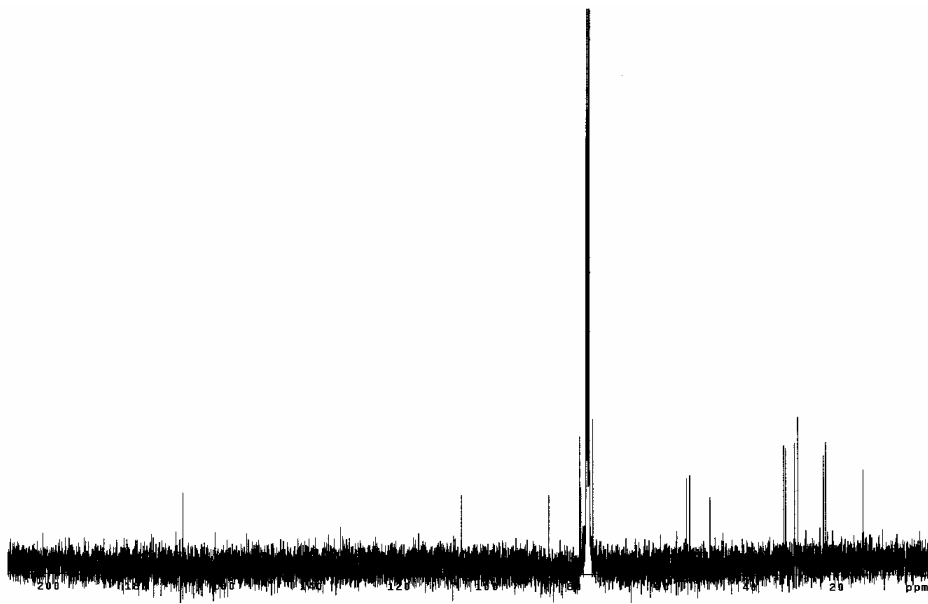


HSQC

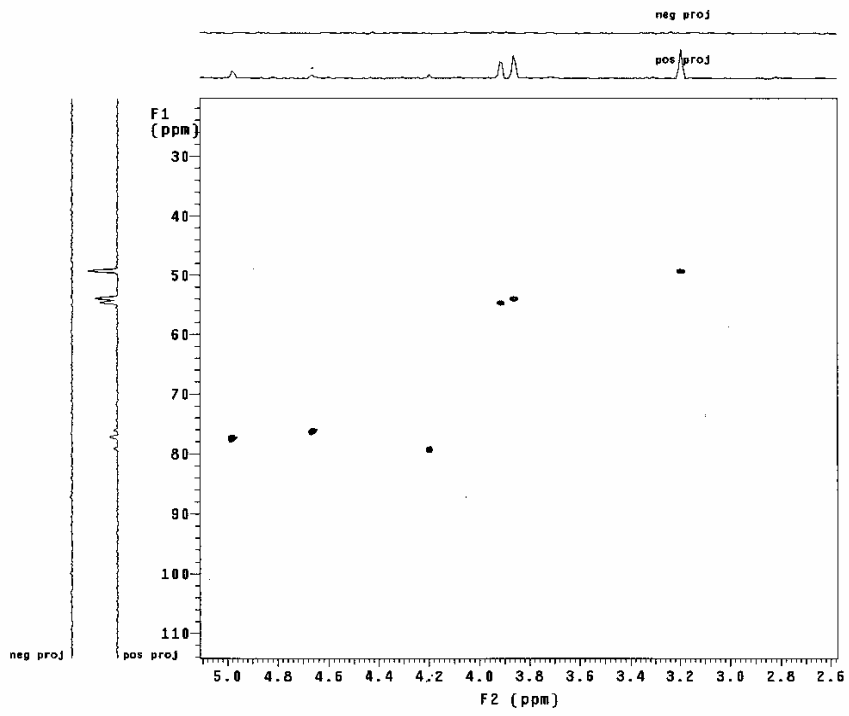


HMBC

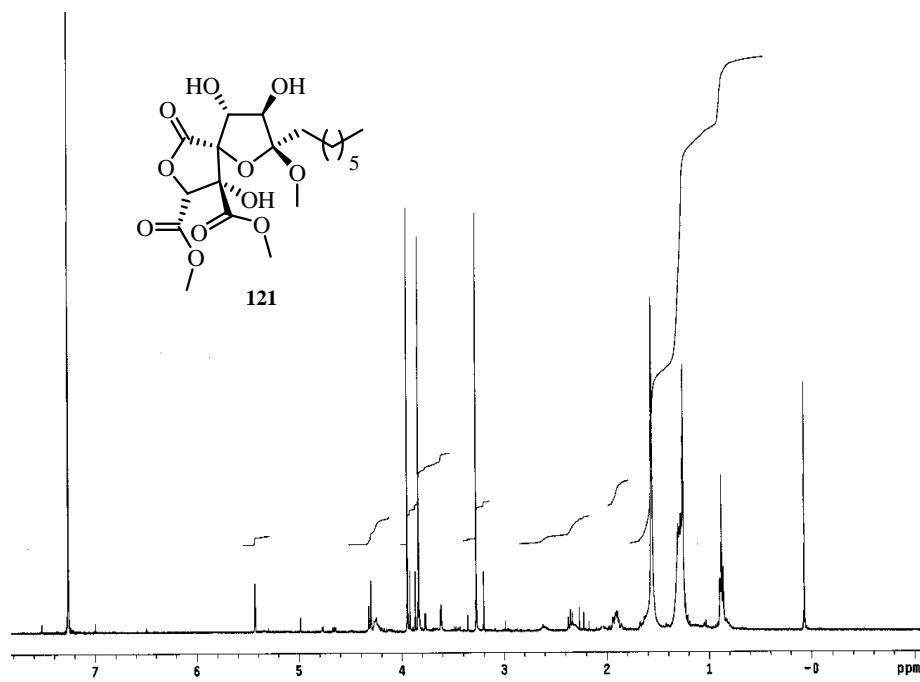
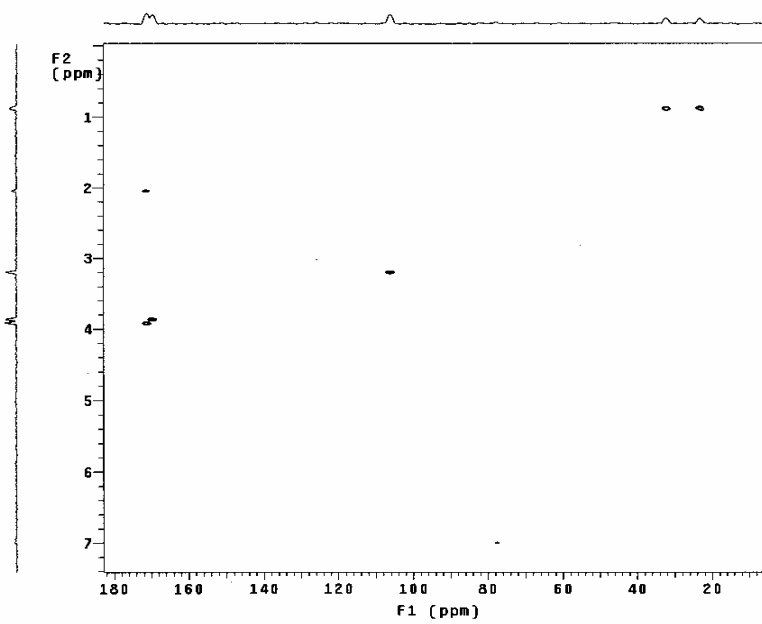


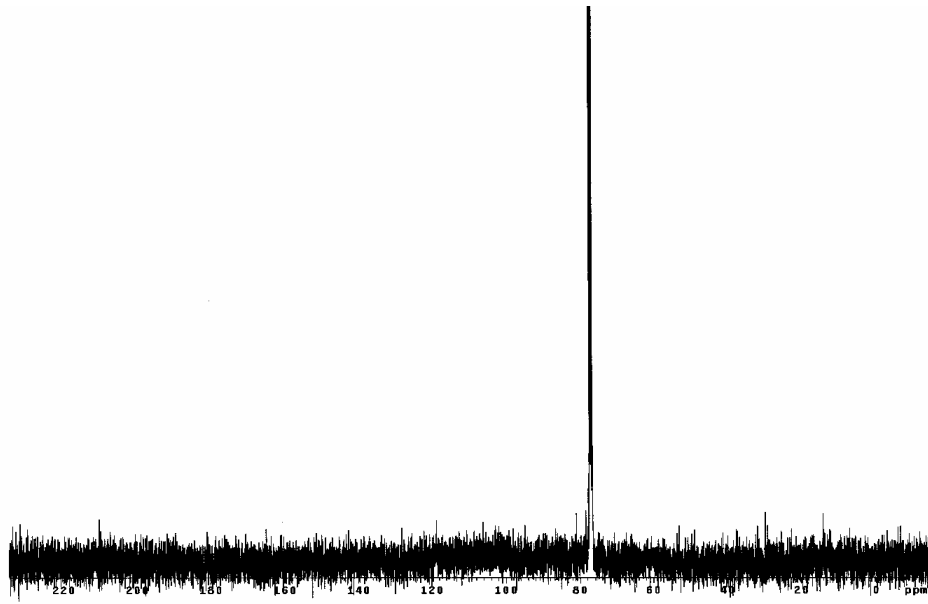


HSQC

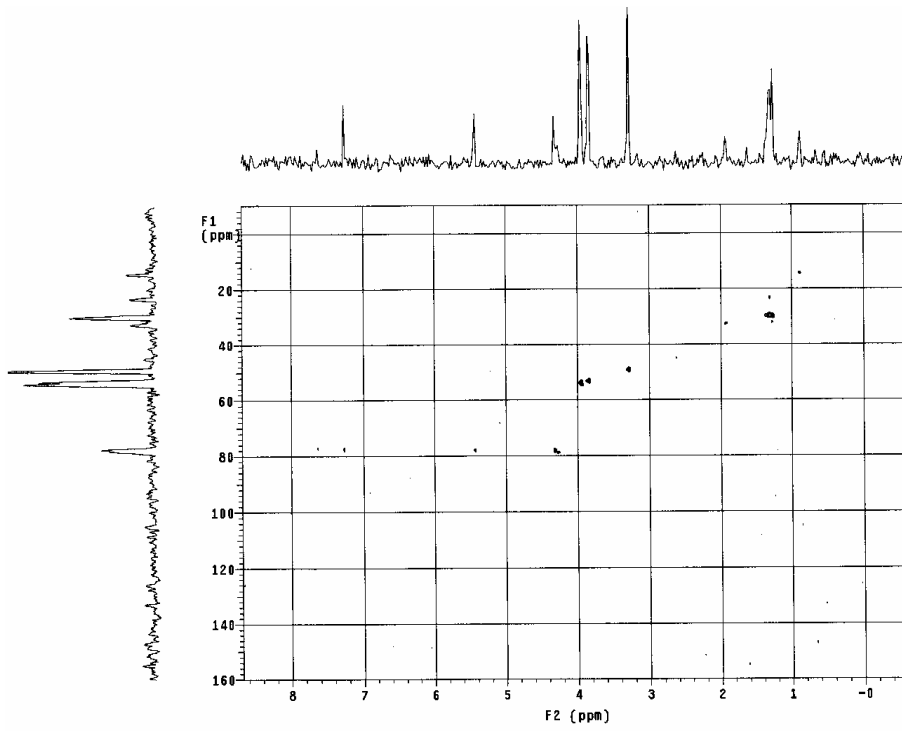


HMBC

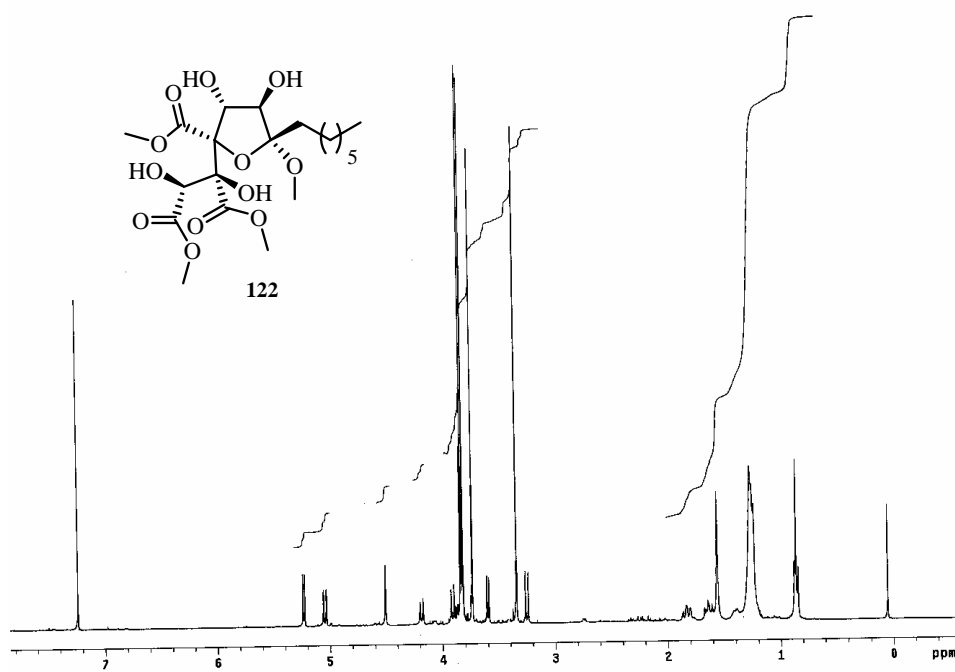
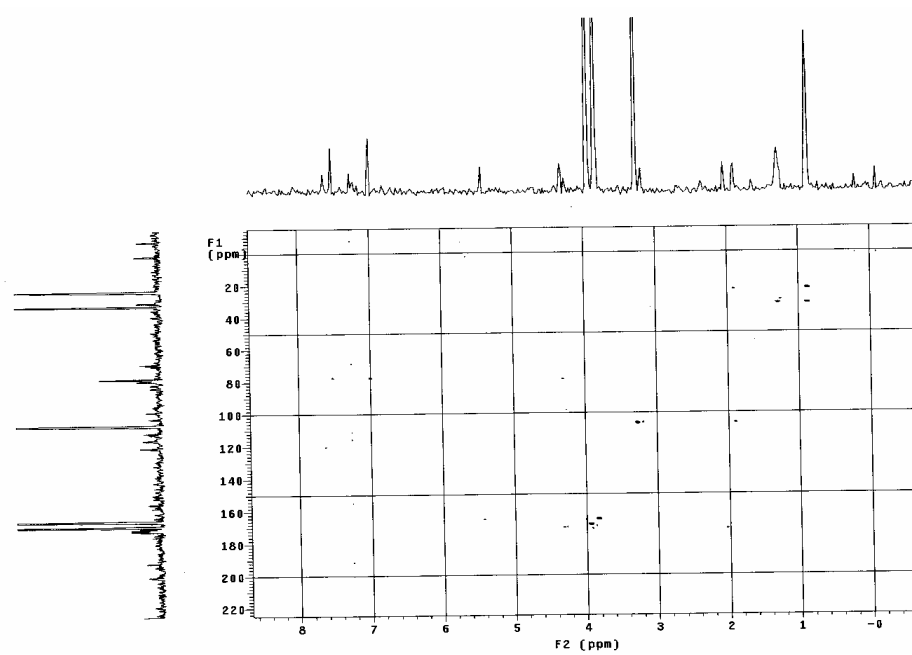


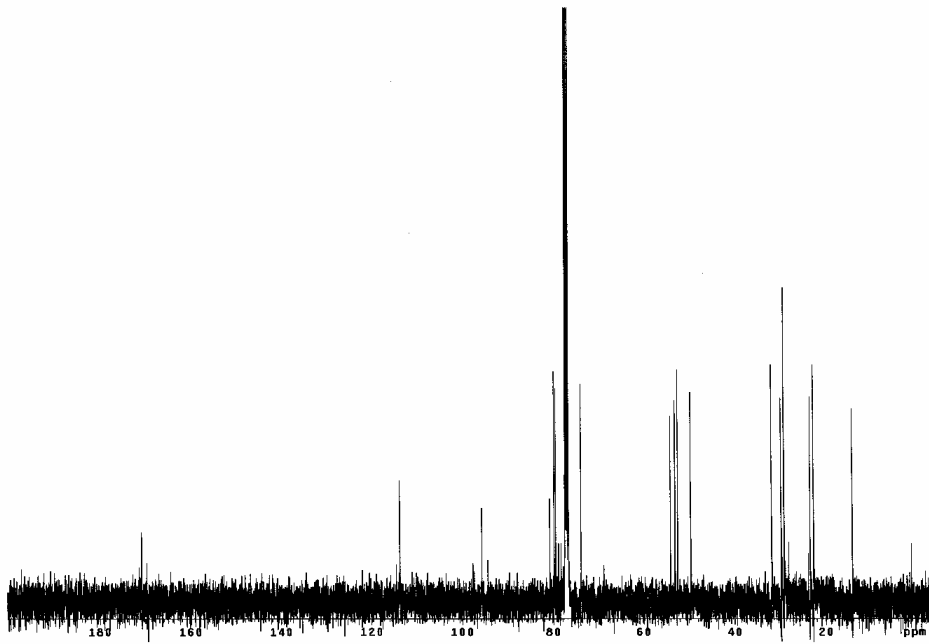


HSQC

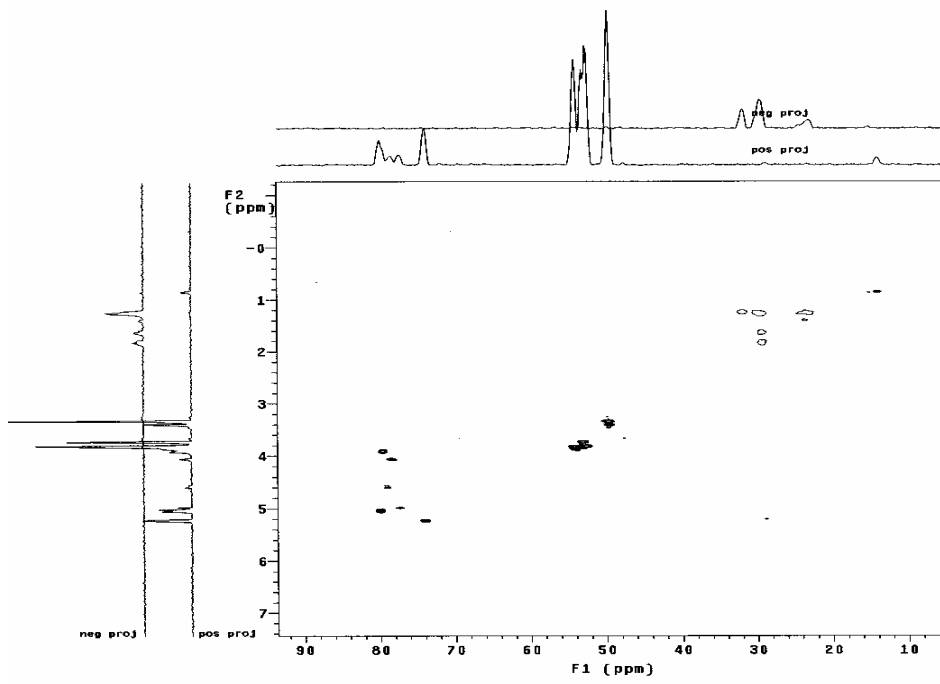


HMBC

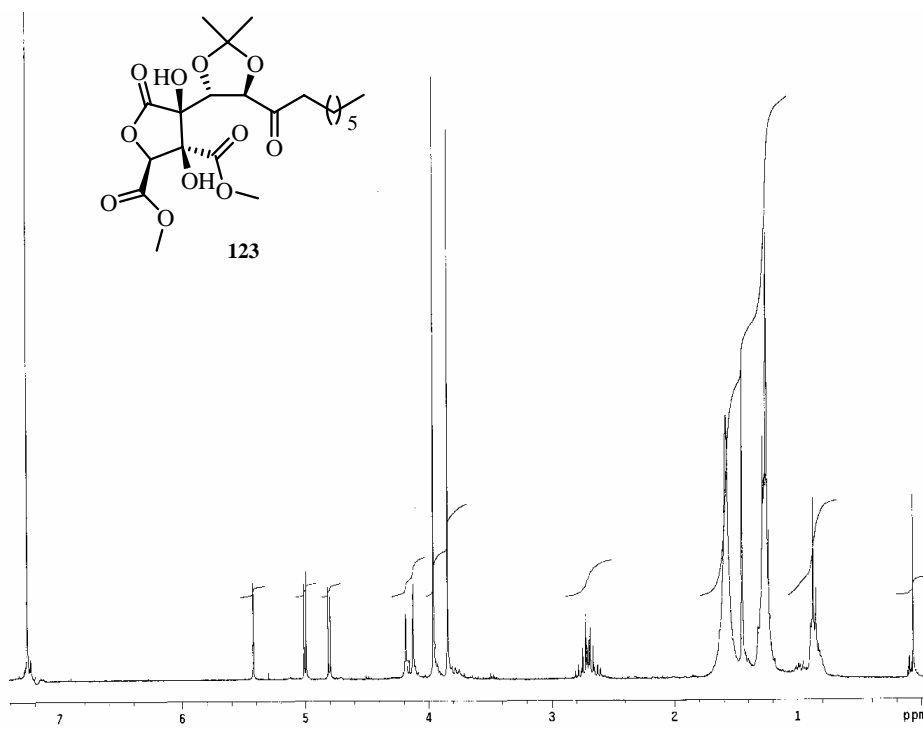
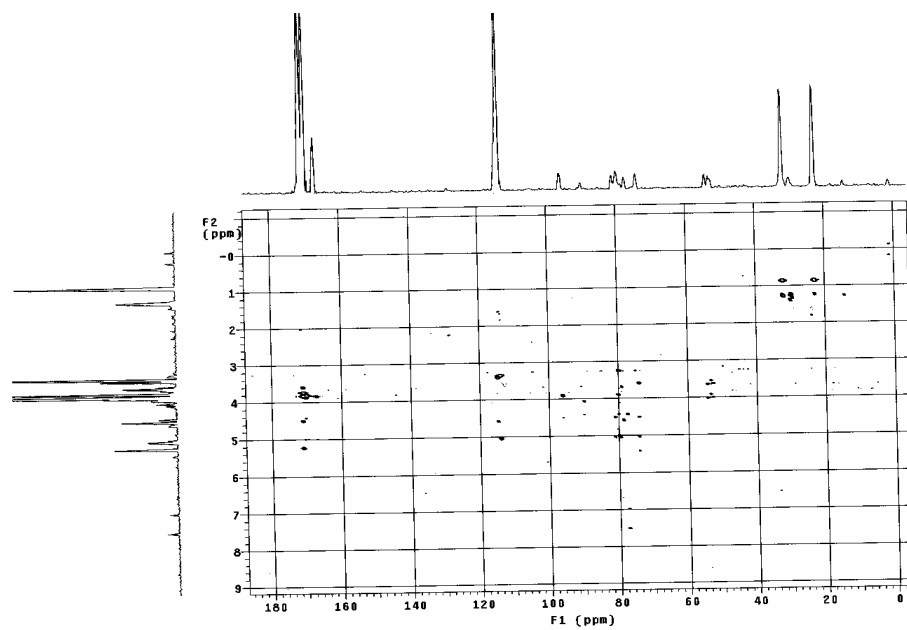


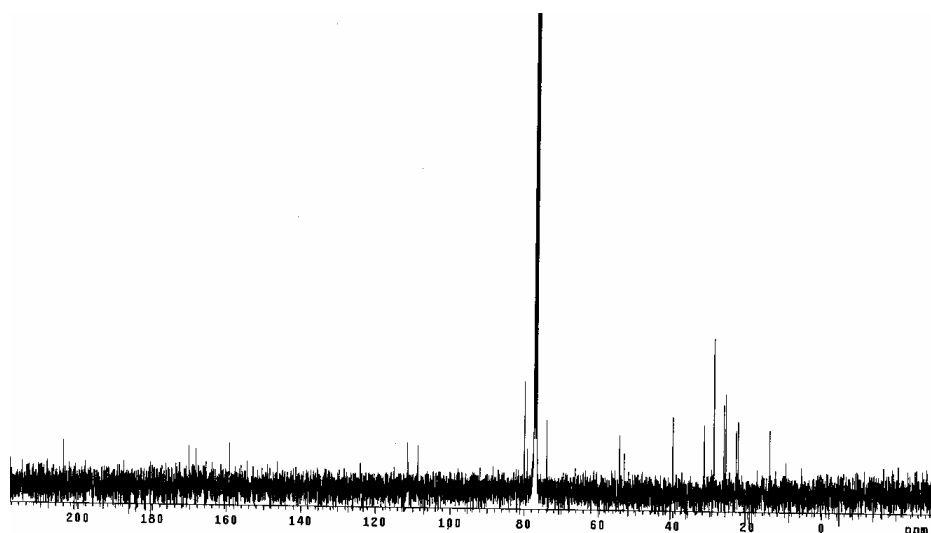


HSQC

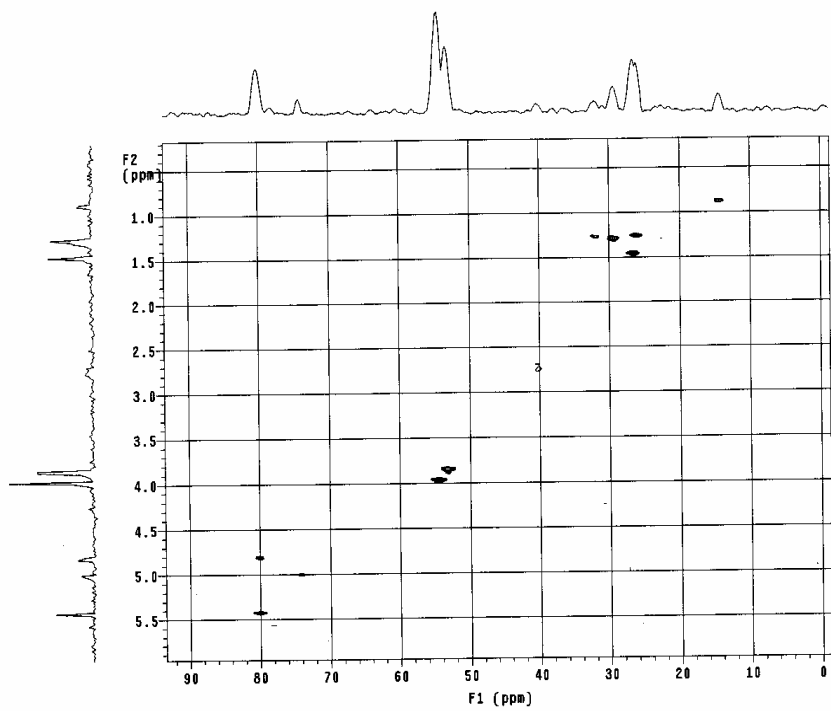


HMBC





HSQC



HMBC

