



**UNIVERSITAT JAUME I**

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

**SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS Y  
PIRROLIZIDINAS CON ACTIVIDAD  
INHIBIDORA DE GLICOSIDASAS Y  
GLICOSILTRANSFERASAS**

Tesis Doctoral  
**Celia Ribés Vidal**  
Castellón 2008



Dña. Eva Falomir Ventura, profesora titular de Química Orgánica de la Universitat Jaume I y D. Juan Alberto Marco Ventura, Catedrático de Química Orgánica de la Universitat de Valencia, certifican que:

D. Celia Ribés Vidal ha realizado bajo su dirección el trabajo que se recoge en esta memoria para optar al grado de Doctor.

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

Y para que así conste a los efectos legales presentamos dicha Tesis y firmamos este certificado en Castellón a 22 de octubre de dos mil ocho.

Eva Falomir

J. Alberto Marco



## AGRADECIMIENTOS

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

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento:

Al Ministerio de Ciencia e Innovación por una beca pre-doctoral del programa FPU. Al Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos CTQ2005-06688-C02-02/BQU y CTQ2008-02800/BQU), a la Fundació Caixa Castelló - Universitat Jaume I (proyecto P1 1A2005-15) y a la AVCiT de la Generalitat Valenciana (proyecto 05/052) por el apoyo financiero.

Al Dr. Juan Murga Clausell por sus consejos y ayuda.

Al Dr. Cristian Barreda por su ayuda en el RMN y a D. Gabriel Peris por su ayuda en la resolución de estructuras mediante difracción de rayos X.

A mis compañeros de grupo Santi, Paula, Fortanet, Pla, Puri, Julian, Cesar, Pilar, Luís, y al resto de personal del departamento con los que he compartido cafés, comidas, discusiones y momentos divertidos: Bea, Rosa, Mónica, Elena, Alex, Jose, Ira, Javi, y un largo etc.

A mis amigas/os, que aunque no entiendan muy bien a que me dedico, siempre puedo contar con ellos.

Muy especialmente, a mis padres y hermana por estar ahí en todo momento apoyándome y animándome en los momentos difíciles, y también al resto de familia.

Y por supuesto, a Juanma por su gran paciencia, apoyo y comprensión.



*A los mios*





## ABREVIATURAS

Ac = acetato	2,2-DMP = 2,2-dimetoxipropano
ac. = acuoso	DMPU = N,N'-dimetil-N,N'propilenurea
APNB = ácido p-nitrobenzoico	DMSO = dimetilsulfóxido
9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1] nonano	DNJ = 1-desoxinjiricimina
Bn = bencilo	DPPA = difenilfosforilazida
Boc= tert- butil carbamato	d.r. = relación de diastereoisómeros
br = banda ancha	DSS = 3-(trimetilsilil)propanosulfonato-d <sub>6</sub>
Bz = bezoilo	EDCI = N-(3-dimetilaminopropil)- N'-etilcarbodiimida
CAN = nitrato cérico amónico	e.e = exeso enantiomérico
Cbz = benciloxi carbonilo	FDPA = fructosa-1,6-difosfato aldolasa
CDI= carbonil diimidazol	GSL = glicosfingolípido
Chx = ciclohexilo	HMPA = hexametilfosfortriamida
CN = ciano	iPr = iso propilo
d = doblete	KHMDS = hexametildisililamiduro de potasio
D-AB1 = 1,4-dideoxi-1,4-imino-d- arabinitol	m = multiplete
dba = trans, trans-dibencilidenacetona	m-CPBA = ácido m-cloroperoxibenzoico
DBU = 1,8-Diazobicyclo[5,4,0]undec -7-enono	MEMCI = cloruro de metoxietoximetilo
DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4- Benzoquinona	MOMCI = cloruro de metoximetilo
DEAD = dietilazodicaboxilato	Ms = mesilo (metil sulfonilo)
DET = dietiltartrato	MW = microondas
DHAP = dihidroxiacetona fosfato	Ns = nosilo (p-nitro-toluen sulfonilo)
DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio	N <sub>3</sub> = azida
DIAD = diisopropilazodicarboxilato	NMM = N-metilmorfolina
DIPCI = cloruro de diisopinocanfeilborano	NMO = N-metilmorfolina N-óxido
DIPEA = N,N-diisopropiletilamina	n.O.e = nuclear Overhauser effect
DIPT = diisopropil tartrato	OTf = trifluorometanosulfonilo
DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina	PCC = cromato de N-cloropiridinio
DMDP = 2R,5R-dihidroxiometil-3R,4R- dihydroxipirrolidina	Pht = ftalimida
DMF = N,N-dimetilformamida	PMB = p-metoxibencilo
DMJ = 1-desoximanojiricimina	PMP = p-metoxifenilo
DMP = Periodinano de DessMartin	PPTS = p-toluensulfonato de piridinio
	PTSA = ácido para toluensulfónido



Pybop = (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidin-fosfonio  
hexafluorofosfato  
q = cuadruplete  
quint = quintuplete  
s = singulete  
SEMCl= cloruro de trimetilsiletoximetilo  
t = triplete  
t. amb. = temperatura ambiente  
TBAF = fluoruro de tetra-*n*-butilamonio  
TBAI = ioduro de tetra-*n*-butilamonio  
TBDMS = TBS = *t*-butildimetilsilil  
TBHP = Terbutilhidroperoxido  
*t*-Bu = *tert*-butilo  
TEMPO = 2,2,6,6-tetrametil-1-  
piperidiniloxi  
TES = trietilsilil  
Tf = trifluorometanosulfonilo  
TFA = ácido trifluoroacético  
TFAA = anhídrido trifluoroacético  
THF = tetrahidrofurano  
TIPS = tri-*isopropil*  
TLC = cromatografía en capa fina  
TMGA= Azida de tetrametilguanidinio  
TMOA = trimetilortoacetato  
TMS = trimetilsililo  
TPAP = tetra-*n*-propilamonio  
perrutenato  
TPS = TBDPS = *t*-butildifenilsilil  
Tr = trifenilmetilo (tritilo)  
Ts = tosilo (*p*-toluen sulfonilo)  
TSP = (2,2', 3, 3'-tetradeutero-3-  
trimetilsililpropionato sódico)  
VHB = virus de la Hepatitis B  
VIH = virus de inmunodeficiencia  
humana



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. GLICOSIDASAS Y GLICOSILTRANSFERASAS	1
1.2. INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS Y GLICOSILTRANSFERASAS:	5
IMINOAZÚCARES	
1.2.1. Tipos de inhibidores de glicosidasas	10
1.2.1.1. Iminoazúcares monocíclicos	10
1.2.1.2. Iminoazúcares bicíclicos	17
1.2.2. Potencial terapéutico de los iminoazúcares	21
1.2.2.1. Agentes antidiabéticos	22
1.2.2.2. Agentes anticancerígenos	23
1.2.2.3. Agentes antivirales	24
1.2.2.4. Terapia molecular en desórdenes genéticos en humanos	25
1.2.2.5. Estimulantes del sistema inmune	27
1.2.2.6. Tratamiento de agentes infecciosos y patologías relacionadas	27
1.2.2.7. Otras aplicaciones	28
2. OBJETIVOS	29
3. SÍNTESIS DE ALCALOIDES INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS	33
3.1. SÍNTESIS DE BROUSSONETINAS	33
3.1.1. Introducción	33
3.1.2. Antecedentes sintéticos	35
3.1.3. Resultados y discusión	45
3.1.3.1. Primera aproximación al anillo pirrolidínico de las broussonetinas	47
3.1.3.2. Síntesis del anillo pirrolidínico de las broussonetinas a partir de la D-serina	54
3.1.3.3. Determinación estructural de los compuestos <b>3.68</b> , <b>3.72</b> y <b>3.74</b>	60



3.1.3.4 Síntesis de los fragmentos correspondientes a las cadenas laterales de las broussonetinas C, D, M, O y P	64
3.1.3.5. Síntesis de las broussonetinas D y P	69
3.1.3.6. Síntesis de las broussonetinas C y O	82
3.1.3.7. Síntesis de la broussonetina M	85
3.1.3.8. Purificación y caracterización de broussonetinas	87
3.1.4. Parte experimental	99
3.1.4.1. Técnicas generales	99
3.1.4.2. Procedimientos experimentales	100
3.2. SÍNTESIS DE RADICAMINA B	151
3.2.1. Introducción	151
3.2.3. Antecedentes sintéticos	153
3.2.3. Resultados y discusión	158
3.2.4. Parte experimental	166
3.2.4.1. Técnicas generales	166
3.2.4.2. Procedimientos experimentales	166
3.3. SÍNTESIS FORMAL DE NECTRISINA	173
3.3.1. Introducción	173
3.3.2. Antecedentes sintéticos	174
3.3.3. Resultados y discusión	180
3.3.4. Parte experimental	181
3.3.4.1. Técnicas generales	183
3.3.4.2. Procedimientos experimentales	183
3.4. SÍNTESIS DE LA PIRROLIZIDINA HIACINTACINA A <sub>2</sub>	185
3.4.1. Introducción	185
3.4.2. Antecedentes sintéticos	186
3.4.3. Resultados y discusión	194
3.4.4. Parte experimental	202
3.4.4.1. Técnicas generales	202
3.4.4.2. Procedimientos experimentales	202





4. SÍNTESIS DE AUSTRALINA: ALCALOIDE PIRROLIZIDÍNICO INHIBIDOR DE GLICOSIDASAS	209
4.1. INTRODUCCIÓN	209
4.2. ANTECEDENTES SINTÉTICOS	212
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	223
4.3.1. Síntesis del aldehído quirál <b>4.57</b>	225
4.3.2. Adición aldólica entre la cetona <b>4.56</b> y el aldehído <b>4.57</b>	226
4.3.3. Primera aproximación sintética a la australina	228
4.3.4. Síntesis de la australina a partir del aldol <b>4.63</b>	230
4.4. PARTE EXPERIMENTAL	244
4.4.1. Técnicas generales	244
4.4.2. Procedimientos experimentales	244
5. SÍNTESIS DE JASPINA B (PACHASTRISSAMINA)	257
5.1. INTRODUCCIÓN	257
5.2. ANTECEDENTES SINTÉTICOS	261
5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	269
5.3.1. 1ª aproximación a la síntesis de la jaspina B	269
5.3.2. Síntesis de la jaspina B	273
5.4. PARTE EXPERIMENTAL	279
5.4.1. Técnicas generales	279
5.4.2. Procedimientos experimentales	279
6. CONCLUSIONES	291
7. ESPECTROS SELECCIONADOS	295



# **1. INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. GLICOSIDASAS Y GLICOSILTRANSFERASAS

Las glicosidasas, denominadas también glicosil hidrolasas, son los enzimas que se encargan de hidrolizar los enlaces glicosídicos de los carbohidratos complejos y glicoconjugados en general. Junto con las glicosiltransferasas, las glicosidasas forman la mayor maquinaria catalítica en la síntesis y ruptura de enlaces glicosídicos.

Las glicosidasas se encuentran en la gran mayoría de organismos vivos y juegan un papel fundamental en muchos procesos bioquímicos, tales como la digestión de los alimentos, el catabolismo de los glicoconjugados en los lisosomas celulares o la postraducción de glicoproteínas.

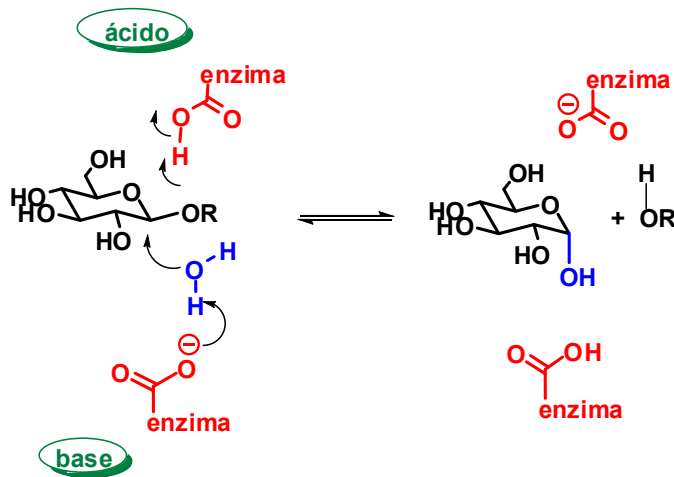
En las bacterias y células procariotas las glicosidasas involucradas en la adquisición de nutrientes se localizan en posiciones tanto intracelulares como extracelulares. En organismos superiores, las glicosil hidrolasas se hallan en el retículo endoplasmático (ER) y en el aparato de Golgi, donde están implicadas en el procesado de glicoproteínas. Las glicosidasas del lisosoma son las encargadas de la hidrólisis de los glicoconjugados, contribuyendo así al reciclado de los materiales celulares. La deficiencia de estas glicosidasas puede provocar una serie de desordenes relacionados con el almacenamiento de esfingolípidos en los lisosomas, que se traducen en la aparición de enfermedades como los denominados síndromes de Gaucher y Fabry,<sup>1</sup> para los cuales no existen aún terapias eficientes. Las glicosil hidrolasas se encuentran también en el intestino y en la saliva, donde se encargan de degradar a los oligosacáridos de la dieta, transformándolos en monosacáridos asimilables por el organismo. En el intestino se encuentran como enzimas de tipo glicosil fosfatídico que se hallan anclados

---

<sup>1</sup> (a) J. Q. Fan, S. Ishii, N. Asano, Y. Suzuki, *Nature Medicine* **1999**, *5*, 112. (b) N. Asano, S. Ishii, H. Kizu, K. Ikeda, K. Yasuda, A. Kato, O. R. Martin, J. Q. Fan, *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 4179. (c) T. D. Butters, R. A. Dwek, F. M. Platt, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683.

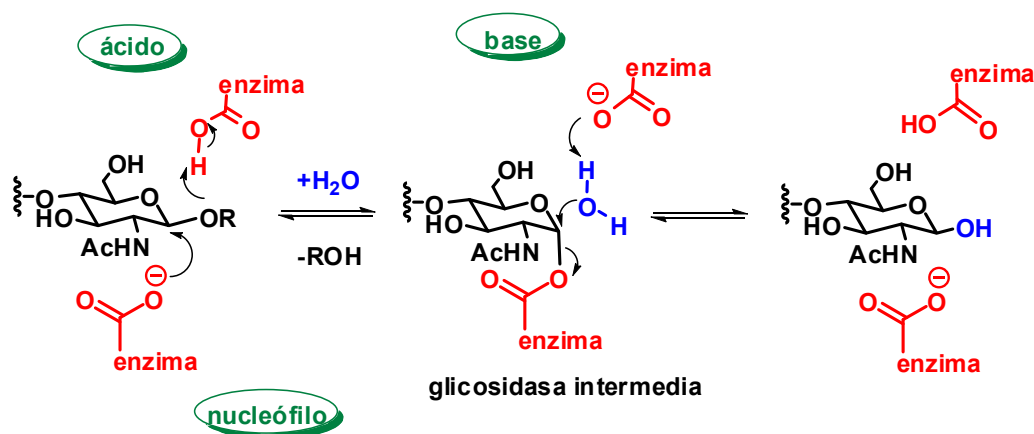
sobre las células endoteliales. Un ejemplo es el enzima lactasa, encargada de la degradación de la lactosa en la leche y que está presente en niveles elevados en los bebés. Después de la lactancia, o durante la infancia, su nivel disminuye en la mayoría de individuos. Una disminución drástica de los niveles de lactasa provoca intolerancia a la lactosa en la edad adulta. Las glicosidasas también están involucradas en la biosíntesis y degradación del glucógeno en el cuerpo.

Las glicosidasas son a menudo marcadamente selectivas, mostrando especificidad por ciertos azúcares e incluso por una configuración anomérica específica para un azúcar concreto. La hidrólisis de los enlaces glicosídicos catalizada por glicosidasas puede transcurrir bien con inversión o bien con retención de la configuración del azúcar hidrolizado. Los enzimas que invierten la configuración utilizan dos residuos enzimáticos, normalmente dos residuos carboxílicos, que actúan como centros catalíticos ácido y básico, respectivamente. Este mecanismo, un ejemplo del cual se muestra en el Esquema 1.1, es el que opera en la hidrólisis con inversión provocada por la  $\beta$ -glucosidasa.



Esquema 1.1

Las glicosidasas que operan con retención de configuración lo hacen a través de un mecanismo de dos pasos, con inversión en cada uno de ellos. En el proceso actúan dos residuos carboxílicos, uno de los cuales, en su forma ionizada, reacciona como especie nucleofílica, mientras que el otro actúa como ácido/base. En el primer paso la agrupación carboxilato del enzima, ataca nucleofílicamente al centro anomérico del glicósido. Este ataque, que se ve facilitado por la asistencia ácida de un residuo de ácido carboxílico en el centro activo del enzima, tiene como consecuencia la formación de una glicosidasa intermedia que, en el segundo paso, es atacada nucleofílicamente por una molécula de agua, en un proceso en el cual una agrupación carboxilato del enzima activa la nucleofilia de la molécula de agua mediante desprotonación. Este mecanismo, que se ilustra en el Esquema 1.2, es el que opera en el caso del lisosoma de la clara de huevo de gallina.<sup>2</sup>



Esquema 1.2

No obstante estas propuestas, el mecanismo de acción de las glicosidasas presenta todavía muchos interrogantes, que aún no se ha podido comprender del todo, ni siquiera para los enzimas más estudiados.

<sup>2</sup> D. J. Vocadlo, G. J. Davies, R. Laine, G. Withers, *Nature*, **2001**, 412, 835.

Las glicosiltransferasas actúan como catalizadores en la transferencia de una unidad de monosacárido de un azúcar-fosfato activado, conocido como dador de grupos glicosilo, a un aceptor molecular, que en la mayoría de los casos es un alcohol. El resultado de la transferencia de un resto glicosilo puede ser un monosacárido glicosídico, un oligosacárido o un polisacárido. La transferencia también puede tener lugar a moléculas de proteínas, usualmente a los grupos hidroxilos de restos de tirosina, serina o treonina, con la consiguiente formación de *O*-glicoproteínas, y en algunos casos de restos de asparagina, para dar lugar a *N*-glicoproteínas.

Las glicosiltransferasas, por analogía con las glicosidasas, pueden catalizar la transferencia de un grupo glicosilo de un átomo nucleofílico a otro, tanto con retención como con inversión de la configuración. La actividad de las glicosiltransferasas depende de varios tipos de iones metálicos, tales como el magnesio o el manganeso, que actúan en el centro activo del enzima como ácidos de Lewis por coordinación con el grupo saliente difosfato.

Las terapias basadas en la inhibición del modo de acción de las glicosiltransferasas permiten el control de procesos inflamatorios, de infecciones invasivas por hongos o de perturbaciones en el almacenamiento de los glicoesfingolípidos.



## 1.2. INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS Y GLICOSILTRANSFERASAS: IMINOAZÚCARES

Las glicosidasas están envueltas en un amplio rango de importantes procesos biológicos, como la digestión intestinal, el procesado post-translacional de las cadenas de azúcar de glicoproteínas, sistemas de control de calidad en el retículo endoplasmático y los mecanismos de degradación asociada, y el catabolismo en los lisosomas de los glicoconjugados. La inhibición de estas glicosidasas puede tener profundos efectos en el catabolismo de los carbohidratos en el intestino, maduración, transporte y secreción de glicoproteínas, y puede alterar los procesos de reconocimiento célula-célula o virus-célula. Por lo tanto el uso de inhibidores de glicosidasas puede ser de gran ayuda en el desarrollo de fármacos anti-inflamatorios, antitumorales, antivirales y antibióticos, presentando un enorme potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades como infecciones virales, diversos tipos de cáncer o diabetes.

Se han descrito en la literatura una gran variedad de compuestos con capacidad inhibidora de glicosidasas<sup>3</sup> y glicosiltransferasas.<sup>4</sup> Un grupo muy importante entre dichos inhibidores lo forman los iminoazúcares.<sup>5</sup>

---

<sup>3</sup> Para revisiones sobre este tema ver: (a) R. J. Molyneux, S. T. Lee, D. R. Gardner, K E. Panter, L. F. James, *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 2973. (b) E. B. Melo, A. S. Gomes, I. Carvalho, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277. (c) N. G. Oikonomakos, C. Tiraidis, D. D. Leonidas, S. E. Zographos, M. Kristiansen, C. U. Jessen, L. Norskov-Lauritsen, L. Agius, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5687. (d) D. Bellincampi, L. Camardella, J. A. Delcour, V. Desseaux, R. D'Ovidio, A. Durand, G. Elliot, K. Gebruers, A. Giovane, N. Juge, J. F. Sorensen, B. Svensson, D. Vairo, *Biochim. Biophys. Acta*, **2004**, *1696*, 265. (e) N. Asano, *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R. (f) A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash, *Phytochemistry*, **2001**, *56*, 265. (g) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.

<sup>4</sup> Para revisiones ver: (a) I. Gautier-Lefebvre, J-B. Behr, G. Uillerm, M. Muzard, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1255. (b) P. Compain, O. R. Martin, *Bioorg. & Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077.

<sup>5</sup> (a) P. Compain, O. R. Martin (Eds.), *Iminosugars: from synthesis to therapeutic applications*, John Wiley & Sons; UK, 2007. (b) O. Martin, *Ann. Pharm. Fr.* **2007**, *65*, 5. (c) N. Asano, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 471. (d) A. E. Stuetz. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*. Weinheim: John Wiley & Sons, **1999**.

Los iminoazúcares son heterociclos que resultan de la sustitución del átomo de oxígeno endocíclico del carbohidrato por un átomo de nitrógeno. Uno de estos compuestos, y el primero en ser aislado y caracterizado, es el alcaloide polihidroxiado nojirimicina, cuya estructura resulta del cambio formal del átomo de oxígeno C5 de la glucosa por una agrupación NH. Por su analogía estructural con los carbohidratos se les denomina también glicomiméticos, y cuando ocupan el lugar de aquéllos en los procesos de hidrólisis catalizados por glicosidasas y glicosiltransferasas pueden llegar a inhibir el modo de acción del enzima.

Muchos alcaloides polihidroxiados, que no se pueden encuadrar estrictamente dentro de la categoría de iminoazúcares, son también inhibidores de glicosidasas debido a su capacidad para mimetizar las funciones piranosil o furanosil de los carbohidratos. El tipo de glicosidasa que experimentará inhibición dependerá del número, la posición y la configuración de los grupos hidroxilo de cada alcaloide.

El átomo de nitrógeno de los alcaloides polihidroxiados juega un papel clave en la conformación y en las propiedades electrónicas de estas moléculas y, en consecuencia, en su capacidad de inhibición de la actividad enzimática. Cuando un alcaloide polihidroxiado se une al centro activo de una glicosidasa se produce la protonación del compuesto, lo que lleva a la formación de un par iónico entre el inhibidor y un anión carboxilato en el centro activo del enzima.<sup>6</sup> La fuerza de la unión, y por lo tanto la efectividad de la inhibición, depende del  $pK_a$  del inhibidor y del pH óptimo del enzima. El inhibidor protonado se asemeja al estado de transición del sustrato natural protonado, lo que resulta en una alta afinidad entre el enzima y la molécula.<sup>7</sup>

El origen del uso terapéutico de los iminoazúcares y alcaloides polihidroxiados se remonta a la medicina tradicional china. En Occidente, el aceite de Haarlem, que se utilizaba en el tratamiento de la diabetes y en el

---

<sup>6</sup> G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319.

<sup>7</sup> P. Lalegerie, G. Legler, J. M. Yon, *Biochimie* **1982**, *64*, 977.

blanqueamiento de la piel, fue el primer medicamento producido a escala industrial en el siglo XVII. Uno de los mayores constituyentes de este aceite es un extracto de hojas de *Morus alba* (morera blanca), que son fuente de una gran variedad de alcaloides polihidroxilados.

La historia científica de los iminoazúcares empieza en los años 60 con la publicación casi simultánea de la síntesis de estos derivados por los grupos de Paulsen,<sup>8</sup> Jones<sup>9</sup> y Hanessian.<sup>10</sup> Por aquel entonces, la sustitución de oxígeno endocíclico de los azúcares por heteroátomos (N, S, P) para formar 'heterosas' era un ejercicio puramente académico. En 1966, Paulsen publicó la primera síntesis de 1-desoxynojirimicina (DNJ).<sup>11</sup> También ese mismo año 1966, Inouye y colaboradores aislaron la nojirimicina de una bacteria del género *Streptomyces* y establecieron sus propiedades antibióticas.<sup>12</sup> (véase Figura 1.1). El aislamiento de DNJ de fuentes naturales<sup>13</sup> y el descubrimiento de su actividad biológica como inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasas, por químicos de la firma Bayer en 1976, provocaron un creciente interés por este tipo de compuestos.

---

<sup>8</sup> (a) H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 454. (b) H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 597.

<sup>9</sup> (a) J. K. N. Jones, J. C. Turner, *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699. (b) J. K. N. Jones, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 636.

<sup>10</sup> (a) S. Hanessian, T. H. Haskell, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2604. (b) S. Hanessian, *Chem. Comm.* **1966**, 796.

<sup>11</sup> (a) H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495. (b) H. Paulsen, K. Todt, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3385.

<sup>12</sup> (a) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Niida, *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, *19*, 288. (b) S. Inouye, T. Tsuruoka, Y. Koaze, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125.

<sup>13</sup> (a) M. Yagi, T. Kouno, Y. Aoyagi, H. Murai, *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **1976**, *50*, 571; (b) S. Murao, S. Miyata, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 219.

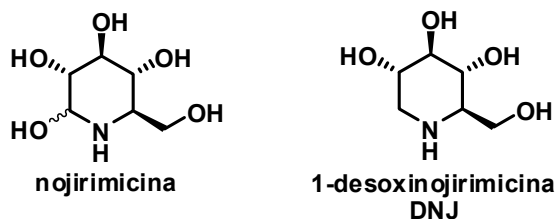


Figura 1.1

Desde finales del siglo XX, la cantidad de alcaloides polihidroxilados aislados de fuentes naturales se ha incrementado de manera espectacular, desarrollándose al mismo tiempo una amplia variedad de estrategias sintéticas que han permitido el acceso sintético a este tipo de compuestos, que en algunos casos sólo se pueden aislar de las fuentes naturales en cantidades muy reducidas. En la Figura 1.2 se muestran a modo de ejemplo las estructuras de algunos alcaloides polihidroxilados.

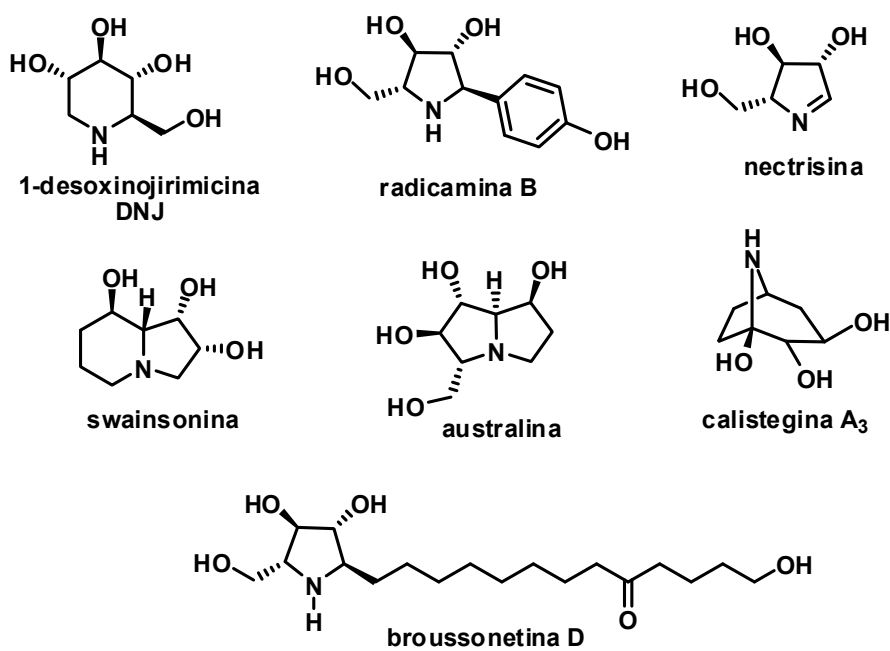


Figura 1.2

No sólo los iminoazúcares y los alcaloides polihidroxiados son capaces de inhibir el modo de acción de las glicosidasas. Por ejemplo, el disacárido nigerosa inhibe la  $\alpha$ -D-glucosidasa II. El pseudoaminoazúcar denominado voglibosa (Basen®) presenta actividad inhibitoria de la sucrasa y la maltasa, y se emplea desde 1994 en Japón en el tratamiento de la diabetes. El salacinol, un tioazúcar, muestra inhibición competitiva contra  $\alpha$ -glucosidasas intestinales. Otros derivados no glicosídicos, tales como el penasulfato A, son inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa. En la Figura 1. 3 se muestran las estructuras de estos compuestos.<sup>3b</sup>

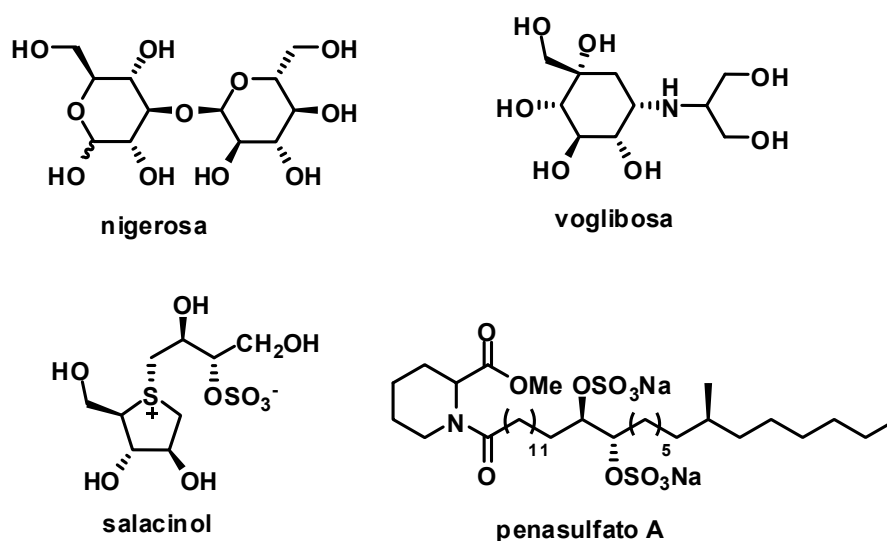


Figura 1. 3

Curiosamente, muchos de estos compuestos, que han demostrado tener beneficiosos efectos terapéuticos, fueron inicialmente investigados por sus propiedades venenosas contra ciertos animales.<sup>3a</sup>

### 1.2.1. TIPOS DE INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS

Hasta el momento han sido aislados de plantas y microorganismos una gran variedad de alcaloides polihidroxiados, tanto monocíclicos como bicíclicos, con actividad inhibidora de glicosidasas.

#### 1.2.1.1. Iminoazúcares monocíclicos

La gran mayoría de los iminoazúcares monocíclicos se pueden dividir en dos tipos: polihidroxirolidinas y polihidroxipiperidinas. El primer alcaloide polihidroxiado aislado de fuentes naturales fue la nojirimicina, cuyo aislamiento se describió en 1966.<sup>12</sup> La 1-desoxinojirimicina fue inicialmente sintetizada a partir de nojirimicina por eliminación del grupo hidroxilo anomérico, si bien fue posteriormente aislada de plantas y cultivos bacterianos.<sup>13</sup> En los últimos años se han continuado aislando piperidinas polihidroxiadas a partir de diversas fuentes naturales, y también se ha conseguido la síntesis de una gran variedad de análogos no naturales de dichos productos, algunos de los cuales presentan interesantes aplicaciones terapéuticas. En la Figura 1.4 se muestran las estructuras de algunas de estas piperidinas polihidroxiadas.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> (a) Aislamiento de  $\beta$ -homomanojirimicina: N. Asano, M. Nishida, H. Kizu, K. Matsui, A. A. Watson, R. J. Nash, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 98. (b) Aislamiento de 1-deoxiadenoforina: K. Ikeda, M. Takahashi, M. Nishida, M. Miyauchi, H. Kizu, Y. Kameda, M. Arisawa, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, N. Asano, *Carbohydr. Res.* **1999**, *323*, 73. (c) Aislamiento de  $\beta$ -1-C-etil-1-deoximanojirimicina: A. Kato, N. Kato, I. Adachi, J. Hollinshead, G. W. J. Fleet, C. Kuriyama, K. Ikeda, N. Asano, R. J. Nash, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 993. (d) Aislamiento de 3,4-diepifagomina: A. Kato, N. Asano, H. Kizu, K. Matsui, A. A. Watson, R. J. Nash, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 312.

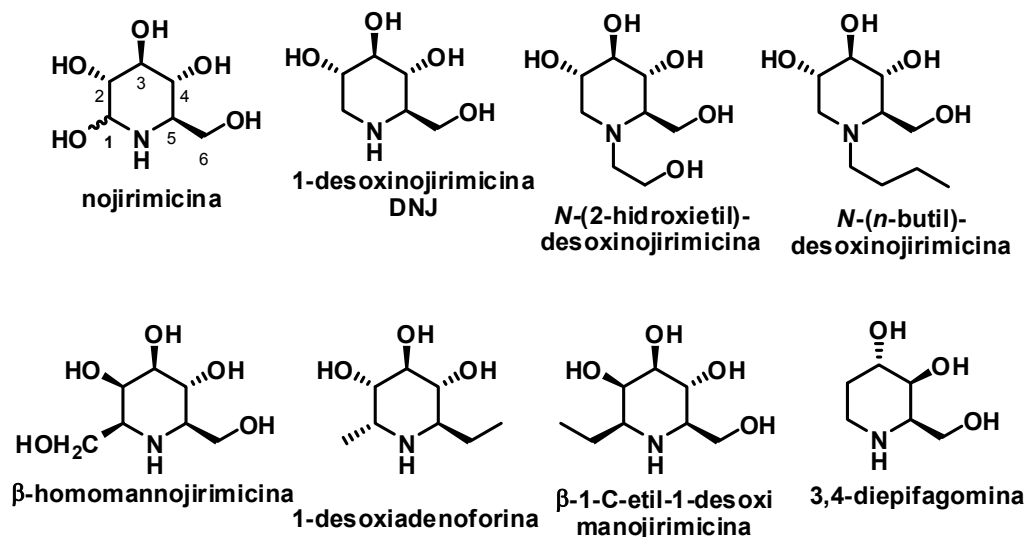


Figura 1.4

Los alcaloides piperidínicos más abundantes son el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-mannitol (DMDP)<sup>15</sup> y el 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-arabinitol (DAB1, véase Figura 1. 5),<sup>16</sup> Estos compuestos son muy probablemente verdaderos metabolitos secundarios, puesto que han sido aislados de una amplia variedad de plantas de familias poco relacionadas taxonómicamente entre sí. La DMDP también se produce por una especie de bacteria del género *Streptomyces*.<sup>17</sup>

<sup>15</sup> (a) A. Welter, J. Jadot, G. Dardenne, M. Marlier, J. Casimir, *Phytochemistry*, **1976**, 15, 747; (b) R. J. Nash, A. A. Watson, N. Asano, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Elsevier: Oxford, **1996**, Vol. 11, capítulo 5.

<sup>16</sup> D. W. C Jones, R. J. Nash, E. A. Bell, J.M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3125.

<sup>17</sup> S. Watanabe, H. Kato, K. Nagayama, H. Abe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, 59, 936.

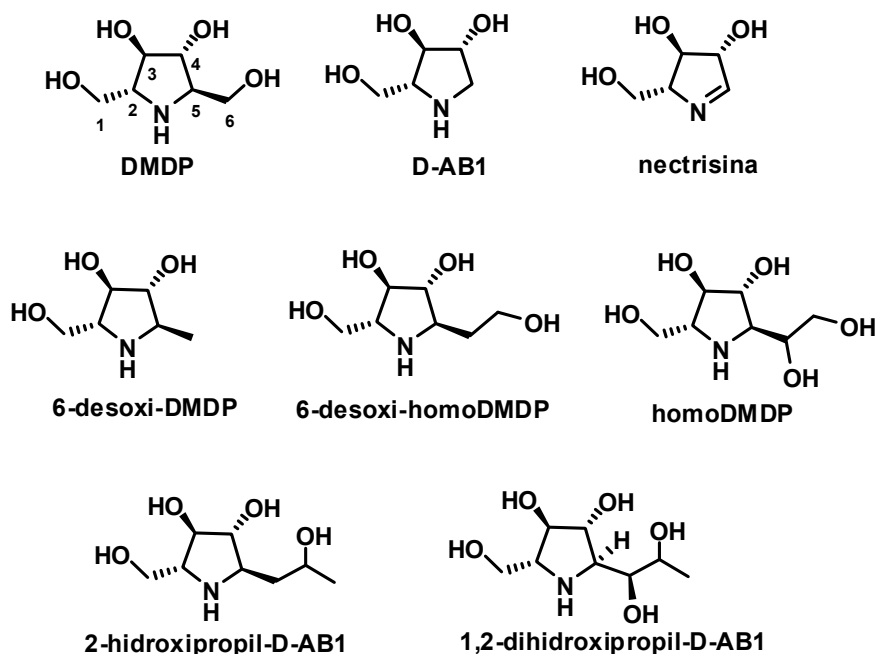


Figura 1. 5

Muchas polihidroxiopirrolidinas de origen natural muestran la misma configuración en el anillo que la DMDP, aunque estructuralmente se diferencian de ésta en la sustitución del grupo hidroximetilo en C-5 por cadenas hidrocarbonadas de mayor tamaño o complejidad. En la Figura 1.5 se indican las estructuras de algunos de los alcaloides polihidroxiopirrolidínicos más representativos.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> (a) Aislamiento de nectrisina: H. Kayakiri, S. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 172.5 (b) Aislamiento de 6-deoxi-DMDP: R. J. Molyneux, Y. T. Pan, J. E. Tropea, A. D. Elbein, C. H. Lawyer, D. J. Hughes, G. W. J. Fleet, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1356. (c) Aislamiento de 6-deoxi-homoDMDP: N. Asano, A. Kato, M. Miyauchi, H. Kizu, Y. Kameda, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 625. (d) Aislamiento de homo-DMDP: A. Kato, I. Adachi, M. Miyauchi, K. Ikeda, T. Komae, H. Kizu, Y. Kameda, A. A. Watson, R. J. Nash, M. R. Wormald, G. W. J. Fleet, N. Asano, *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95. (e) Aislamiento de 2-hidroxiopropil- y 1,2-dihidroxiopropil-DAB1: N. Asano, K. Ikeda, M. Kasahara, Y. Arai, H. Kizu, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 846.

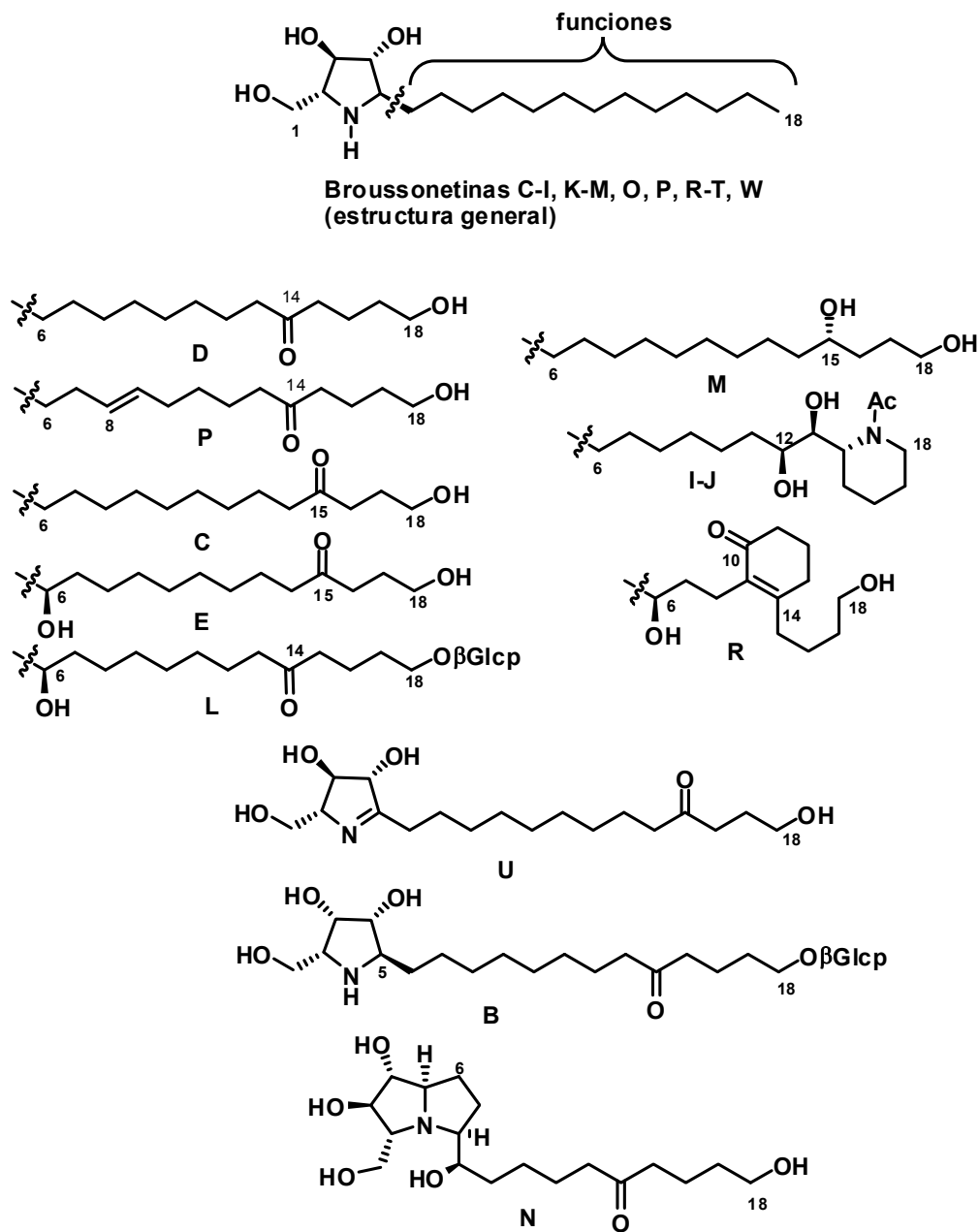


La nectrisina, inhibidora de  $\alpha$ -glucosidasas y  $\alpha$ -mannosidasas, no es estrictamente una pirrolidina, aunque está relacionada estructuralmente con la DAB1, con la que comparte la misma configuración en los estereocentros.

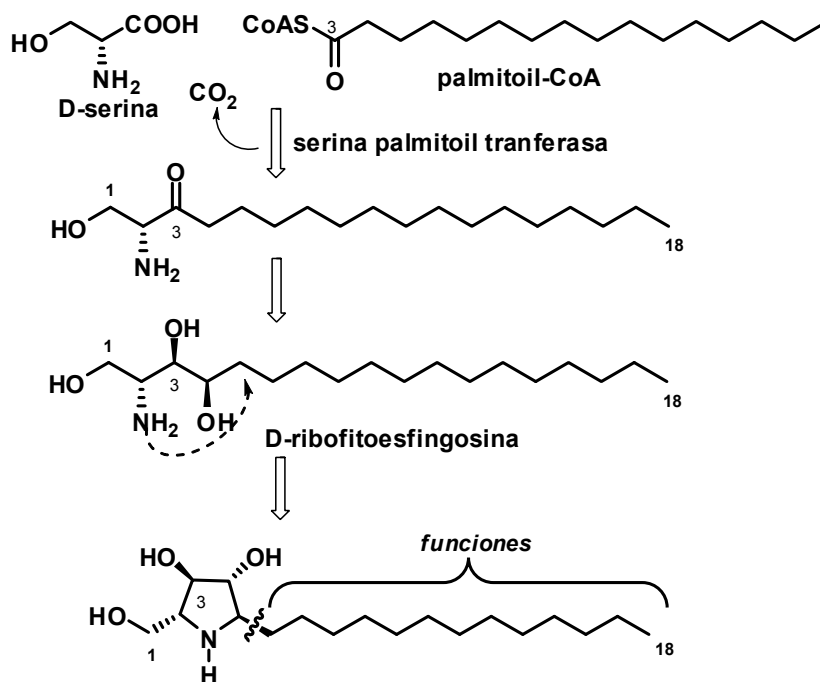
Las broussonetinas constituyen una amplia familia de pirrolidinas polihidroxiladas. Se caracterizan por presentar en C-5 una cadena hidrocarbonada lipofílica de 13 átomos de carbono, que exhibe diferentes grados y tipos de funcionalización. Este tipo de compuestos han sido aislados por el grupo de Kusano y colaboradores de la especie arbórea *Broussonetia kazinoki* (Moráceas)<sup>19</sup>. Hasta el momento han sido aisladas unas treinta broussonetinas diferentes, la mayoría de las cuales se diferencian entre sí en la funcionalización de la cadena lateral o en alguno de los estereocentros del anillo de pirrolidina. Tres broussonetinas difieren de las demás en presentar un anillo de pirrolizina, como es el caso de la broussonetina N, o bien un anillo de pirrolina, como ocurre con las broussonetinas U y U<sub>1</sub>. En la Figura 1.6 se muestran las estructuras de algunos de estos alcaloides polihidroxilados.

---

<sup>19</sup> Para una revisión sobre el aislamiento y actividades biológicas y químicas de las broussonetinas véase: M. Shibano, D. Tsukamoto, G. Kusano, *Heterocycles* **2002**, 57, 1539.



Los estudios biogénéticos de estos alcaloides han demostrado que los 18 átomos de carbono que componen su esqueleto hidrocarbonado provienen de la condensación entre el aminoácido serina y la palmitoil-CoA, vía intermedios relacionados con las esfingosinas y las fitoesfingosinas, que tras una serie de hidroxilaciones, reducciones, ciclaciones y otras reacciones biosintéticas dan lugar a las diferentes broussonetinas (véase Esquema 1.3).<sup>19</sup>

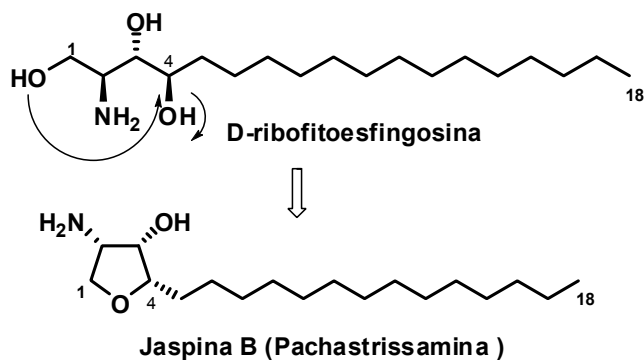


Esquema 1.3

De diversos microorganismos marinos y esponjas se han aislado una gran variedad de metabolitos relacionados también con las esfingosinas y las fitoesfingosinas.<sup>20</sup> Entre éstos cabe destacar la jaspina B (pachastrissamina), recientemente aislada de las esponjas marinas de los géneros *Pachastrissa sp.* y

<sup>20</sup> J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Heterocycles* **1996**, 42, 943.

*Jaspis sp.*<sup>21</sup> Al igual que las broussonetinas, presenta 18 átomos de carbono en su estructura. Se cree que el precursor biosintético de este compuesto, al igual que ocurre con éstas últimas, es una fitoesfingosina (véase Esquema 1.4).



**Esquema 1.4**

Una clase particular de alcaloides polihidroxiados aislados de fuentes naturales son las pirrolidinas polihidroxiadas que contienen un grupo aromático como sustituyente contiguo al nitrógeno del anillo del iminoazúcar. Entre estos compuestos cabe destacar las radicaminas A y B,<sup>22</sup> la codonopsinina,<sup>23</sup> y la codonopsina<sup>24</sup> (véase Figura 1.7).

<sup>21</sup> (a) I. Kuroda, M. Musman, I. I. Ohtani, T. Ichiba, J. Tanaka, D. García-Gravalos, T. Higa, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1505. (b) V. Ledroit, C. Debitus, C. Lavaud, G. Massiot, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 225.

<sup>22</sup> M. Shibano, D. Tsukamoto, A. Masuda, Y. Tanaka, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1362.

<sup>23</sup> (a) S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Yu. Yunusov, *Chem. Nat. Comp.* **1972**, 5, 530. (b) M. R. Yagudaev, S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Y. Yunusov, *Chem. Nat. Comp.* **1974**, 8, 488.

<sup>24</sup> (a) S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Y. Yunusov, *Chem. Nat. Comp.* **1971**, 5, 24. (b) M. R. Yagudaev, S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Y. Yunusov, *Chem. Nat. Comp.* **1972**, 5, 528.

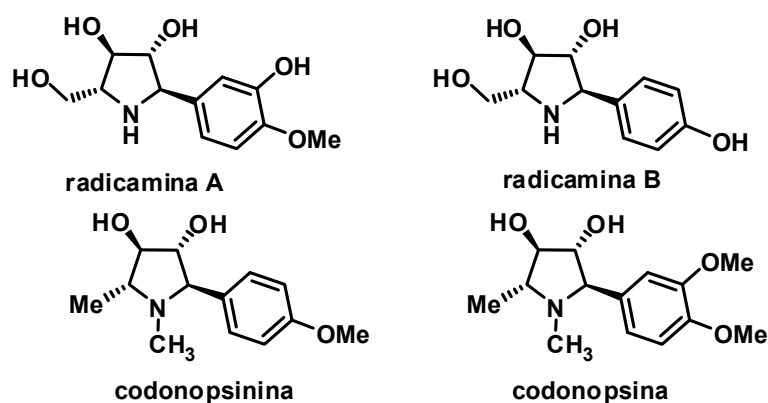


Figura 1.7

### 1.2.2.2. Iminoazúcares bicíclicos

Dentro de este apartado se encuentran las indolizidinas, las pirrolizidinas y los nortropanos.

Las indolizidinas se caracterizan por presentar un anillo de piperidina y otro de pirrolidina fusionados.<sup>25</sup> Las indolizidinas polihidroxiladas más abundantes y estudiadas han sido la castanospermina, aisladas de *Castanospermum australe* y de especies del género *Alexa*, todas ellas pertenecientes a la familia de las Leguminosas<sup>26</sup> y la swainsonina, aislada también de especies de la misma familia vegetal (*Swainsona canescens*, *Astragalus lentiginosus*), y de otras familias (*Ipomea carnea*, Convolvuláceas) e incluso de hongos (*Rhizoctonia leguminicola* y *Metarhizium anisopliae*).<sup>27</sup> Debido a su abundancia ambas han

<sup>25</sup> Para revisiones anuales sobre indolizidinas (aislamiento, determinación estructural, síntesis, transformaciones químicas y propiedades biológicas) véase: J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139; *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191; *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 603; *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625; *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458; *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 719.

<sup>26</sup> (a) R. J. Molyneux, Y. T. Pan, J. E. Tropea, M. Benson, G. P. Kaushal, A. D. Elbein, *Biochemistry* **1991**, *30*, 9981. (b) R. J. Nash, L. E. Fellows, J. V. Dring, C. H. Stirton, D. Carter, M. P. Hegarty, E. A. Bell, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1403.

<sup>27</sup> (a) S. M. Colgate, P. R. Dorling, C. R. Huxtable, *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257; (b) R. J. Molyneux, L. F. James, *Science* **1982**, *216*, 190; (c) M. Haraguchi, S. L. Gorniak, K. Ikeda, Y. Minami, A. Kato, A. A. Watson, R. J. Nash, R. J. Molyneux, N. Asano, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4995.

sido ampliamente estudiadas, habiéndoseles encontrado interesantes aplicaciones terapéuticas debido a su capacidad de inhibición de glicosidasas. En la Figura 1.8 se muestran algunas de estas indolizidinas.<sup>28</sup>

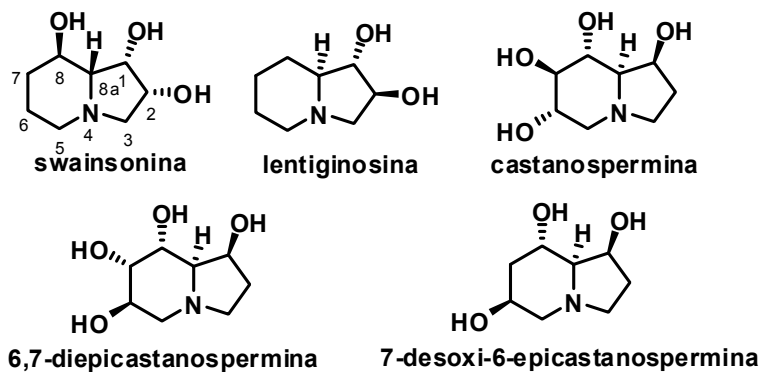


Figura 1.8

Las pirrolizidinas se caracterizan por presentar dos anillos de pirrolidina fusionados. Las pirrolizidinas polihidroxiadas pueden a su vez clasificarse en dos grupos, según la ramificación del sistema bicíclico. Así, las necinas presentan ramificación en la posición 1, como es el caso de la rosmarinecina. De las pirrolizidinas que presentan una ramificación en la posición 3, constituyen ejemplos representativos la australina y la alexina, que fueron los primeros alcaloides pirrolizidínicos de este tipo en ser aislados. Dentro de este mismo grupo han sido aisladas una serie de pirrolizidinas que presentan ramificaciones en las posiciones 3 y 5, como es la familia de las hiacintacinas, aisladas de especies vegetales de la familia de las hiacintáceas. En la Figura 1. 9 se han

<sup>28</sup> (a) Aislamiento de lentiginosina: I., Pastuszak, R. J., Molyneux, L. F., James, A. D., Elbein, *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886. (b) Aislamiento de 6,7-diepicastanospermina: R.J. Molyneux, Y.T. Pan, J. E. Tropea, M. Benson, G. P. Kaushal, A. D. Elbein, *Biochemistry* **1991**, *30*, 9981. (c) Aislamiento de 7-deoxi-6-epicastanospermina: R. J. Molyneux, J. E. Tropea, A. D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 609.

representado algunas de las pirrolizidinas aisladas de plantas y microorganismos más representativas.<sup>29</sup>

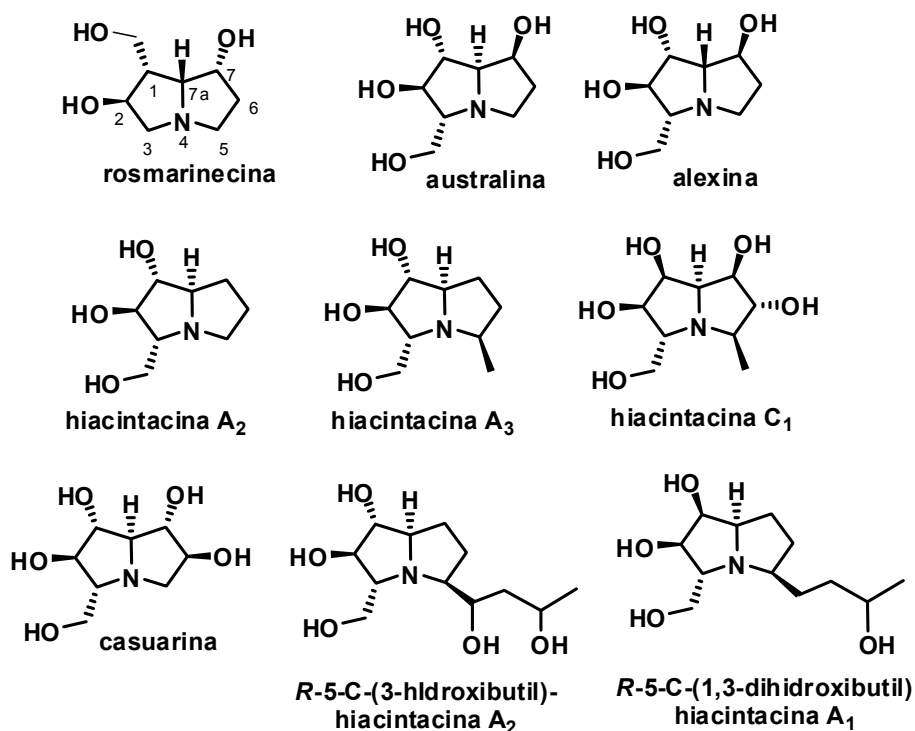


Figura 1. 9

Además de las anteriores, han sido aisladas en la naturaleza muchas más sustancias de dicha clase, apareciendo cada día en la bibliografía nuevas pirrolizidinas polihidroxiadas. Por ejemplo, la 5-C-(3-hidroxitil)hiacintacina A<sub>2</sub> y la 5-C-(1,3-dihidroxitil)hiacintacina A<sub>1</sub> han sido aisladas de los bulbos de *Scilla*

<sup>29</sup> (a) Aislamiento de rosmarinicina: L. J. Dry, M. J. Koekemoer, R. L. Warren, *J. Chem. Soc.* **1955**, 59. (b) Aislamiento de australina: R. J. Molyneux, M. Benson, R. Y. Wong, J. E. Tropea, A. D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198. (c) Aislamiento de alexina: R. J. Nash, L. E. Fellows, J. V. Dring, G. W. J. Fleet, A. E. Derome, T. A. Hamor, A. M. Scofield, D. J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487. (d) Aislamiento de casuarina: R. J. Nash, P. I. Thomas, R. D. Waigh, G. W. J. Fleet, M. R. Wormald, P. M. Lilley, D.J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849. (e) Aislamiento de hiacintacinas A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>: N. Asano, H. Kuroi, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, I. Adachi, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W.J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1.

*socialis* y *Scilla peruviana* (fam. Hyacináceas), respectivamente (figura 1.9), junto con otras nuevas pirrolizidinas, pirrolidinas y piperidinas<sup>14c</sup>. No se ha podido determinar todavía la configuración de los hidroxilos que presentan en la ramificación existente en la posición 5.

Otro tipo de compuestos bicíclicos son aquellos cuya estructura está relacionada con la del nortropano, compuestos denominados calisteginas. Las calisteginas han sido aisladas de una gran variedad de plantas, tales como *Calystegia sepium* e *Ipomoea carnea*, ambas de la familia Convolvuláceas, y *Physalis alkekengi* var. *franchetii*, de la familia Solanáceas. A pesar de la variación estructural que presentan las calisteginas, que es función del número de grupos hidroxilo presentes en el sistema bicíclico, las calisteginas se caracterizan por presentar un grupo hidroxilo en la confluencia de los dos anillos, en la posición  $\alpha$  relativa al átomo de nitrógeno, generando una función amino-hemiacetal (Figura 1. 9).<sup>30</sup> Este tipo de compuestos presenta propiedades inhibitorias de  $\beta$ -glucosidasas y  $\beta$ -galactosidasas.<sup>31</sup>

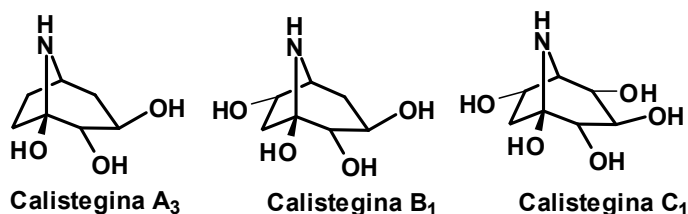


Figura 1.10

<sup>30</sup> (a) N. Asano, A. Kato, K. Oseki, H. Kizy, K. Matsui, *Eur. J. Biochem.* **1995**, 229, 369; (b) N. Asano, K. Yokoyama, M. Sakurai, K. Ikeda, H. Kizu, A. Kato, M. Arisawa, D. Höke, B. Dräger, A. A. Watson, J. R. Nash, *Phytochemistry* **2001**, 57, 721.

<sup>31</sup> R. J. Molyneaux, Y. T. Pan, A. Goldman, D. A. Tepfer, A. D. Elbein, *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, 304, 81.



### 1.2.2. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS ALCALOIDES IMINOAZÚCARES<sup>32</sup>

La gran diversidad de iminoazúcares y alcaloides polihidroxlados inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas ha permitido el acceso a una nueva generación de medicamentos con aplicación en un amplio rango de enfermedades, como la diabetes, el cáncer, infecciones virales y desórdenes en el almacenamiento en los lisosomas. Esta capacidad también puede ser de utilidad en campos que no son el puramente farmacológico, como por ejemplo diversos procesos relacionados con la industria alimentaria y la agroquímica.

Muy pocos alcaloides polihidroxlados son comercialmente accesibles, aunque entre éstos cabe destacar la castanospermina; la swainsonina, la 1-desoxynojirimicina (DNJ) y la 1-desoxymannojirimicina (DMJ) (Figura 1.11). Estos compuestos han sido los más estudiados debido a su mayor accesibilidad, y se han convertido en reactivos estándar utilizados para la investigación del potencial terapéutico y las aplicaciones bioquímicas de esta clase de inhibidores de glicosidasas.

La mayoría de los alcaloides polihidroxlados aislados en la naturaleza no han podido ser completamente analizados al encontrarse en la naturaleza en cantidades muy pequeñas, de ahí la importancia en el desarrollo de nuevas vías de síntesis de este tipo de compuestos naturales que permitan acceder a ellos.

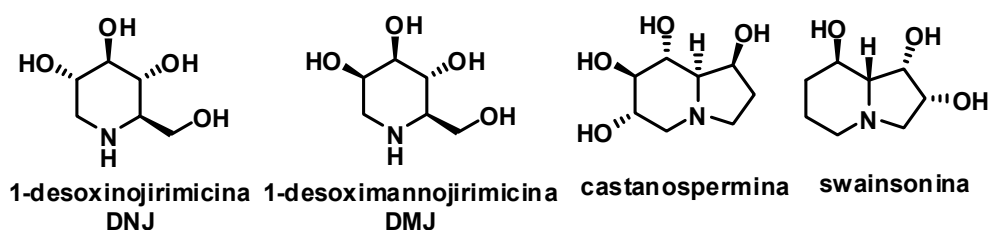


Figura 1.11

<sup>32</sup> Véanse las referencias 3e, 4f y 5, y las referencias que allí aparecen.

### 1.2.2.1. Agentes antidiabéticos

En este apartado se resumen algunos de los datos más relevantes respecto a las posibles aplicaciones farmacológicas de los iminoazúcares y alcaloides polihidroxiados como inhibidores de glicosidasas y también de glicosiltransferasas.

#### *Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasas digestivas*

A finales de los años 70 se observó que los inhibidores de  $\alpha$ -amilasas pancreáticas regulaban la absorción de carbohidratos, lo que abrió la vía a la utilización de estos inhibidores en el tratamiento oral de la diabetes no insulino-dependiente (tipo II). Actualmente existen en el mercado varios inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas digestivas tales como la acarbosa, introducida en el mercado en Alemania en 1990, la valiolamina, disponible comercialmente en Japón desde 1994, y el miglitol derivado de la DNJ disponible en el mercado desde 1999 (véase Figura 1.11). Este último es el que presenta mayor efectividad, debido a su casi completa absorción en el tracto intestinal y a sus escasos efectos secundarios gastrointestinales.

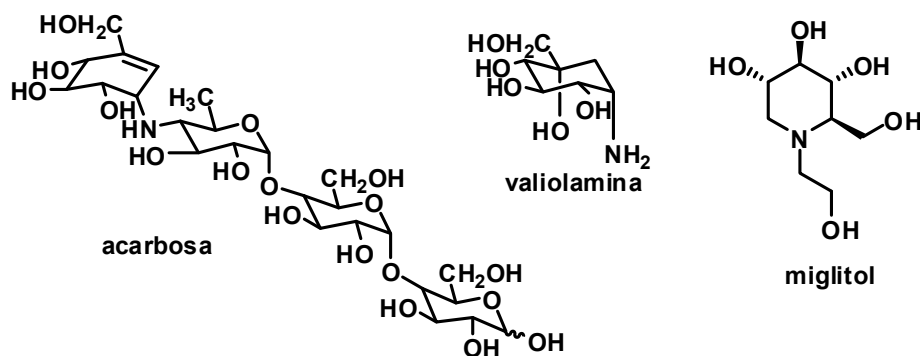


Figura 1.12

### *Inhibidores de glucógeno fosforilasa*

La producción de glucosa hepática se incrementa notablemente en los pacientes que sufren diabetes de tipo II. Una vía que permite suprimir la producción de glucosa hepática, y por tanto disminuir la glucosa en sangre en pacientes con este tipo de diabetes, es la que inhibe la glucógeno fosforilasa hepática. El 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-arabinitol (DAB1) ha demostrado ser un potente inhibidor de este enzima. También se ha visto que la piperidina sintética isofagomina es un potente inhibidor de esta fosforilasa, impidiendo la degradación del glucógeno basal y del glucagón-estimulado. Este tipo de inhibidores de glucógeno fosforilasa están siendo desarrollados en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

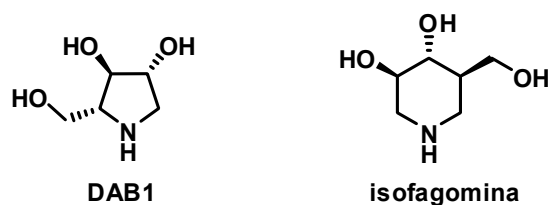


Figura 1.13

### **1.2.2.2. Agentes anticancerígenos**

Las glicosidasas catabólicas, así como las de procesado de glicoproteínas, están implicadas en la transformación de células normales en células cancerosas, y también en los procesos de invasión de tejidos provocados por la migración de células tumorales (metástasis). Muchas células cancerosas muestran una glicosilación aberrante debido a una expresión alterada de las glicosiltransferasas. La degradación de la matriz extracelular en los enfermos de cáncer se traduce en elevados niveles de glicosidasas en la sangre de estos pacientes, fenómeno que está relacionado con el proceso de invasión provocado por las células tumorales. Una de las líneas de investigación de la terapéutica anticáncer, actualmente en desarrollo, está enfocada a estudiar el proceso de

formación aberrante de oligosacáridos unidos a asparagina, y a la inhibición de glicosidasas catabólicas mediante el empleo de alcaloides polihidroxilados.

De entre los alcaloides polihidroxilados con actividad anticáncer destacan la castanospermina y la swainsonina (véase Figura 1.11). Esta última inhibe el crecimiento de células tumorales y previene la metástasis, y tiene además un efecto directo en la estimulación del sistema inmunológico. La castanospermina inhibe la metástasis en ratones. Estas dos indolizidinas presentan como desventaja su elevada toxicidad.

### 1.2.2.3. Agentes antivirales

Las glicoproteínas de la envoltura vírica son muy a menudo esenciales en el ensamblaje, la secreción o la infección provocada por virus. Por ello, los compuestos que interfieren en los procesos de glicosilación de glicoproteínas virales son prometedores agentes terapéuticos. Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas tales como la DNJ, la *N*-butil-DNJ, la castanospermina y la 6-*O*-butanoilcastanospermina impiden la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la formación *in vitro* de sincitios mediados por el VIH (véanse las estructuras de estos compuestos en la Figura 1.14). Todos estos iminoazúcares con actividad anti-VIH son potentes inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas, pero carecen de efecto inhibitor sobre la  $\alpha$ -manosidasa. Sin embargo, la utilización *in vivo* como agentes anti-VIH de los anteriores alcaloides no está exenta de efectos secundarios indeseables, tales como la aparición de colitis en los pacientes sometidos al tratamiento con tales drogas.

En contraste con el envoltorio glicoproteico del VIH, el del virus de la hepatitis B (VHB) presenta solamente dos sitios de glicosilación. En este virus se hace necesaria una correcta glicosilación a fin de que se produzca el transporte del virus fuera de la célula huésped. En este sentido es muy alentador el efecto *in vitro* que sobre el VHB provoca la *N*-nonil-DNJ, que lleva a que una alta proporción de partículas virales se queden retenidas en el interior de las células.

Otro de los alcaloides con actividad antiviral es la nectrisina, inhibidora tanto de  $\alpha$ -glucosidasas como de  $\alpha$ -manosidasas. Este alcaloide inhibe *in vivo* el retrovirus del virus de la leucemia en ratones, y también potencia la actividad de la AZT (zidovudina), que fue el primer medicamento utilizado en el tratamiento del SIDA.

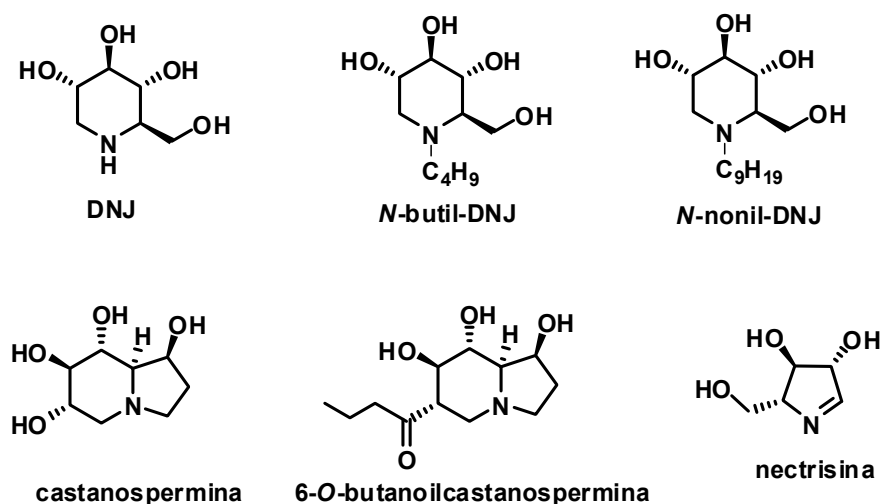


Figura 1.14

#### 1.2.2.4. Terapia molecular en desórdenes genéticos en humanos

Las enfermedades relacionadas con el almacenamiento de glicoesfingolípidos (GSL) en el lisosoma están provocadas por una mutación en los genes encargados de la producción de los enzimas que catalizan la degradación de estos compuestos. El resultado de este tipo de enfermedades es una neurodegeneración progresiva debido al continuo almacenamiento de GSL en los lisosomas de las células del sistema nervioso central, lo que puede provocar la muerte en edades muy tempranas (enfermedades de Gaucher y Fabry). El único tratamiento que ha funcionado con éxito hasta el momento es la reposición enzimática para los pacientes con la enfermedad de Gaucher de tipo I y para la enfermedad de Fabry. Actualmente se han abierto líneas de investigación alternativas para el tratamiento de esta enfermedad, que

fundamentalmente se centran en la disminución de la biosíntesis de GSL, impidiendo de este modo el almacenamiento masivo de GSL al conseguir un equilibrio entre su biosíntesis y su degradación.

En 2002 la Unión Europea, y en 2003 la FDA, aprobaron el uso de *N*-(*n*-butil)-DNJ (Zavesca®, véase Figura 1.14) en pacientes con enfermedad de Gauche de tipo I suave o moderada.

#### *Inhibidores de glicosidasas lisosómicas: terapia de chaperonas.*

Las chaperonas son un conjunto de proteínas presentes en todas las células, muchas de las cuales son proteínas de choque térmico, cuya función es la de ayudar al plegamiento de otras proteínas recién formadas. Estas chaperonas no forman parte de la estructura primaria de la proteína funcional, sino que sólo se unen a ella para ayudar en su plegamiento, ensamblaje y transporte a otra parte de la célula donde la proteína realiza su función.

El plegado y ensamblaje oligomérico de las proteínas secretadas, las de membrana celular y las que se destinan a varios orgánulos del sistema vascular, tiene lugar en el retículo endoplasmático (RE), que proporciona un compartimiento altamente especializado. La maduración conformacional es un complejo proceso determinado por la secuencia de aminoácidos, por modificaciones pos- y cotranslacionales, por el entorno intralumenal, y por algunas chaperonas y enzimas de plegado. El RE posee eficientes mecanismos de control de calidad para asegurar que el transporte se limita a proteínas bien plegadas y montadas. Los datos experimentales más recientes muestran que algunas enfermedades genéticas se deben a mutaciones en proteínas que influyen en su plegado y llevan a la retención de las proteínas mutantes en el RE y a su sucesiva degradación. Se ha comprobado que los inhibidores competitivos reversibles pueden tener una influencia positiva en la conformación plegada adoptada por glicosidasas anormales, previniendo de este modo la acumulación de proteínas mutantes en el RE. Este nuevo concepto, conocido como terapia

química de chaperonas, está siendo evaluado clínicamente con un análogo de la DNJ (fase II) para el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

#### **1.2.2.5. Estimulantes del sistema inmune**

Algunos alcaloides polihidroxiados tales como la swainsonina presentan actividad sobre la proliferación medular en huesos e incluso pueden proteger contra la citotoxicidad que presentan muchos de los agentes anticancerosos convencionales. La swainsonina podría ser utilizada en terapias enfocadas a acelerar la recuperación de la médula ósea en pacientes que han sido sometidos a altas dosis de quimioterapia. Estos tratamientos evitarían las complicaciones y el riesgo de infecciones asociadas al prolongado estado de deficiencia inmunológica de los pacientes oncológicos. Esta aplicación terapéutica está siendo estudiada por una compañía canadiense y se encuentra en la fase II de ensayo clínico.

Para acabar este apartado hay que indicar que el alcaloide polihidroxiado nectrisina (véase Figura 1.14) regenera la respuesta inmune en ratones inmunodeprimidos.

#### **1.2.2.6. Tratamiento de agentes infecciosos y patologías relacionadas**

Otra prometedora línea de investigación clínica se centra en el uso de alcaloides polihidroxiados con actividad inhibidora de los enzimas implicados en la biosíntesis de las paredes celulares de los microorganismos patógenos. Los estudios enfocados a la determinación de la estructura de las paredes de células micobacterianas han encontrado que la L-ramnosa es una parte importante de su pared celular. Puesto que la L-ramnosa no tiene ningún papel en el metabolismo de los mamíferos, los compuestos que interfieran específicamente en el metabolismo de la L-ramnosa no tendrán ningún efecto supresor en el animal huésped, pero sí en el microorganismo patógeno. Esto puede llevar a una nueva

aproximación en el tratamiento de enfermedades inducidas por micobacterias, tales como las causantes de la tuberculosis o la lepra, así como también de enfermedades causadas por otros agentes patógenos que también utilicen la L-ramnosa como parte de la estructura de su pared celular.

Puesto que la unidad de L-ramnopiranososa se introduce en la pared celular via el azúcar nucleótido desoxitimidina difosfo-L-ramnosa, es posible que una aproximación quimioterapéutica al tratamiento de estas enfermedades se base en encontrar un compuesto que inhiba la biosíntesis microbiana de la desoxitimidina difosfo-L-ramnosa a partir de D-glucosa-1-fosfato o su subsiguiente incorporación en la pared celular via L-ramnosil transferasas.

Actualmente se están estudiando diversos derivados sintéticos de alcaloides polihidroxiados que contengan un fragmento de L-ramnosa o un análogo de ésta.

También se ha comprobado que algunos ésteres sintéticos derivados de la castanospermina pueden ser útiles en el tratamiento de la malaria cerebral, debido a que reducen la adhesión de los glóbulos rojos infectados por *Plasmodium falciparum*, parásito causante de dicha enfermedad, a los endotelios vasculares, evitando al mismo tiempo la aparición de coágulos sanguíneos.

#### **1.2.2.7. Otras aplicaciones**

Ha sido investigada la aplicación de algunos alcaloides polihidroxiados en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la artritis, así como de la inhibición del rechazo en el transplante de órganos.

La castanospermina inhibe el desarrollo de la artritis en ratones y también la progresión de la enfermedad cuando el tratamiento comienza después de la aparición de los síntomas. Este alcaloide también inhibe el rechazo de órganos en pacientes transplantados, aumentando la supervivencia alogénica de riñones, páncreas y corazón.



## **2. OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

Nuestro grupo de investigación se venido interesando desde hace más de una década en la síntesis de productos naturales farmacológicamente activos, incluyendo entre ellos alcaloides polihidroxiados que por su capacidad de inhibición de glicosidasas puedan presentar aplicaciones terapéuticas de relevancia. Las moléculas que han atraído nuestra atención son pirrolidinas y pirrolizidinas polihidroxiadas.

1. Como primer objetivo nos planteamos la síntesis de pirrolidinas de la familia de las broussonetinas, un grupo de alcaloides polihidroxiados que exhibe actividad inhibidora de varias glicosidasas.<sup>33</sup> La mayoría de las broussonetinas descritas presentan un anillo de pirrolidina común, diferenciándose en la cadena hidrocarbonada unida al carbono C-5. Por lo tanto, el primer objetivo de esta Tesis es el diseño y puesta a punto de una secuencia sintética que permita el acceso, de forma versátil y convergente, a las broussonetinas que se indican en la figura 2.1.

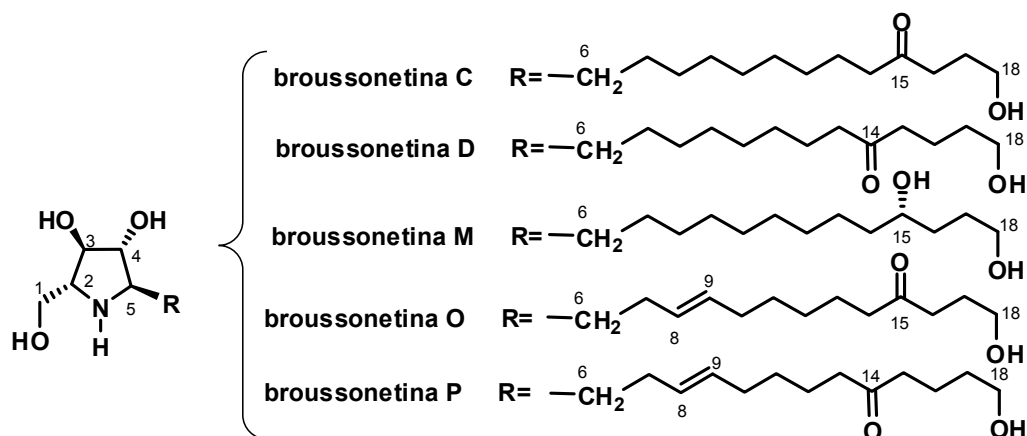


Figura 2.1

<sup>33</sup> Para una revisión sobre el aislamiento, actividad biológica y química de las broussonetinas véase: M. Shibano, D. Tsukamoto, G. Kusano, *Heterocycles* **2002**, 57, 1539.

Como extensión de este primer objetivo nos proponemos aprovechar la estrategia sintética desarrollada en la síntesis de broussonetinas, y aplicarla en la preparación de otras pirrolidinas y pirrolizidinas polihidroxiladas de interés farmacológico. En este sentido nos proponemos como objetivo la síntesis de alcaloides estructuralmente relacionados con broussonetinas, como es el caso de la radicamina B,<sup>34</sup> de la nectrisina<sup>35</sup> y de la pirrolizidina hiacintacina A<sub>2</sub>.<sup>36</sup>

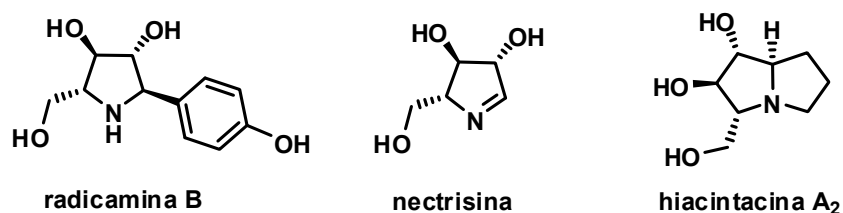


Figura 2.2

2. Un segundo objetivo de esta Tesis será el desarrollo de una secuencia sintética que permita el acceso al alcaloide polihidroxilado pirrolizidínico australina (véase figura 2.3),<sup>37</sup> que también pueda servir para la síntesis de otros alcaloides polihidroxilados de la misma familia aislados de fuentes naturales. Las estructuras de la hiacintacina A<sub>2</sub> y de la australina son muy similares, pero la presencia en esta última de un hidroxilo en C-7 obliga a un rediseño en profundidad del plan de síntesis.

<sup>34</sup> M. Shibano, D. Tsukamoto, A. Masuda, Y. Tanaka, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1362.

<sup>35</sup> H. Kayakiri, S. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1725.

<sup>36</sup> N. Asano, H. Kuroi, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, I. Adachi, A.A. Watson, R.J. Nash, G.W.J. Fleet, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 1.

<sup>37</sup> R.J. Molyneux, M. Benson, R.Y. Wong, J.E. Tropea, A.D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198.

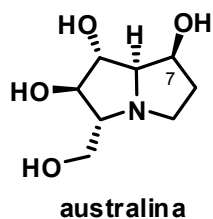


Figura 2.3

3. Por último nos plantemos como objetivo la síntesis de la anhidrofitoesfingosina jaspina B, llamada también pachastrissamina (figura 2.4),<sup>38</sup> compuesto biogénicamente relacionado con las broussonetinas, y que ha demostrado ser marcadamente activo frente al cáncer de pulmón A549 ( $IC_{50} = 0.34 \mu\text{M}$ ) y frente a las células tumorales P288, HT29, MEL28 a nivel submicromolar.

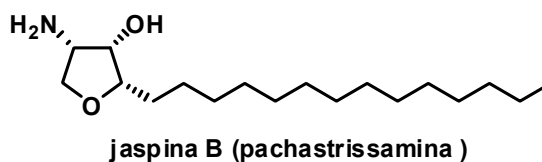


Figura 2.4

<sup>38</sup> (a) I. Kuroda, M. Musman, I.I. Ohtani, T. Ichiba, J. Tanaka, D. García-Gravalos, T. Higa, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1505. (b) V. Ledroit, C. Debitus, C. Lavaud, G. Massiot, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 225.



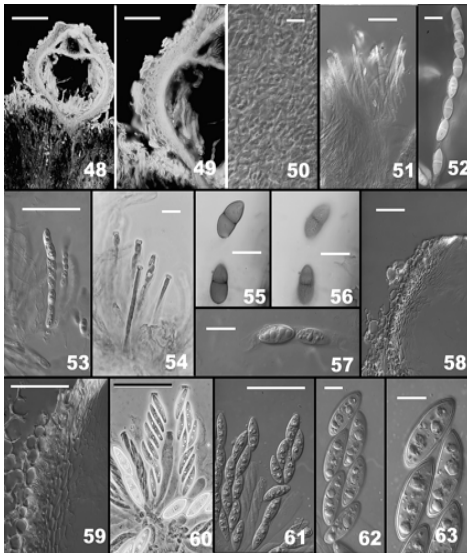


*Broussonetia kazinoki*



*Lobelia chinensis* Lour

### 3. SÍNTESIS DE ALCALOIDES INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS



*Nectria lucida*



*Muscari armeniacum*





## 3. SÍNTESIS DE ALCALOIDES INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS

### 3.1. SÍNTESIS DE BROUSSONETINAS

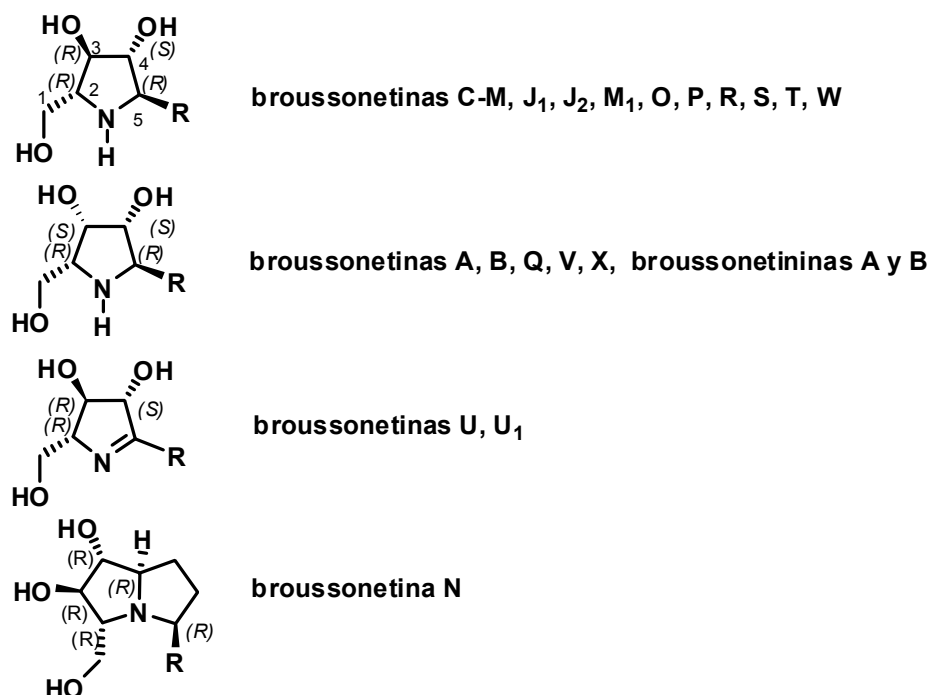
#### 3.1.1. INTRODUCCIÓN

Las broussonetinas constituyen una amplia familia de alcaloides polihidroxiados caracterizados por poseer 18 átomos de carbonos en su esqueleto. Hasta el momento se han aislado unas 30 broussonetinas diferentes de *Broussonetia kazinoki*<sup>39</sup>, un árbol de hoja caduca (*mulberry tree*) que se distribuye a lo largo de China, Taiwán, Corea y Japón. La corteza de este árbol se utiliza como materia prima para la fabricación del papel japonés llamado *washi*, mientras que sus ramas, frutas y hojas han sido utilizadas por la medicina tradicional China como remedios diuréticos, tónicos y como supresores de edemas.

Las diferentes clases de núcleos centrales de las broussonetinas naturales se representan en la Figura 3.1. Como se puede apreciar en este esquema, la mayoría de estos alcaloides contienen un anillo pirrolidínico, si bien algunas, como la U y la U<sub>1</sub>, contienen un anillo dihidropirrólico, y otra, la broussonetina N presenta un anillo pirrolizidínico en su estructura.

---

<sup>39</sup> (a) Broussonetinas A, B, E y F y broussonetininas A y B: M. Shibano, S. Kitagawa, S. Nakamura, N. Akazawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 700. (b) Broussonetinas C y D: M. Shibano, S. Kitagawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 505. (c) Broussonetinas G y H: M. Shibano, S. Nakamura, N. Akazawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1048. (d) Broussonetinas I y J: M. Shibano, S. Nakamura, M. Kubori, K. Minoura, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1416. (e) Broussonetinas K y L: M. Shibano, S. Nakamura, M. Kubori, N. Motoya, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 472. (f) Broussonetina N: M. Shibano, D. Tsukamoto, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 907. (g) Broussonetinas M, O, P y Q: M. Shibano, D. Tsukamoto, R. Fujimoto, Y. Masui, H. Sugimoto, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1281. (h) Broussonetinas R, S, T, U y V: D. Tsukamoto, M. Shibano, R. Okamoto, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 492. (i) Broussonetinas J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>, U<sub>1</sub>, W y X: D. Tsukamoto, M. Shibano, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1487. (j) Broussonetinas Y y Z: D. Tsukamoto, M. Shibano, G. Kusano, *Nat. Med.* **2003**, *57*, 68.



**Figura 3.1**

La totalidad de las broussonetinas fueron aisladas por Genjiro Kusano y colaboradores a partir del año 1997. Como ya se ha comentado en el capítulo 1, este tipo de compuestos es capaz de inhibir la capacidad catalítica de varios tipos de glicosidasas. Además, la presencia de cadenas lipofílicas en las estructuras de las broussonetinas facilita su estabilidad en el estómago y su permeabilidad en las membranas celulares, lo que las convierte en buenos candidatos para un uso terapéutico.<sup>40</sup> Hasta el momento, y debido a su difícil accesibilidad, sólo se ha ensayado su capacidad inhibidora frente a algunos tipos de glicosidasas.<sup>41</sup>

<sup>40</sup> I. Robina, A. J. Moreno-Vargas, J. G. Fernández-Bolaños, J. Fuentes, R. Demange, P. Vogel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2555.

<sup>41</sup> Para una revisión sobre el aislamiento y actividades biológicas y químicas de las broussonetinas véase: M. Shibano, D. Tsukamoto, G. Kusano, *Heterocycles* **2002**, *57*, 1539.

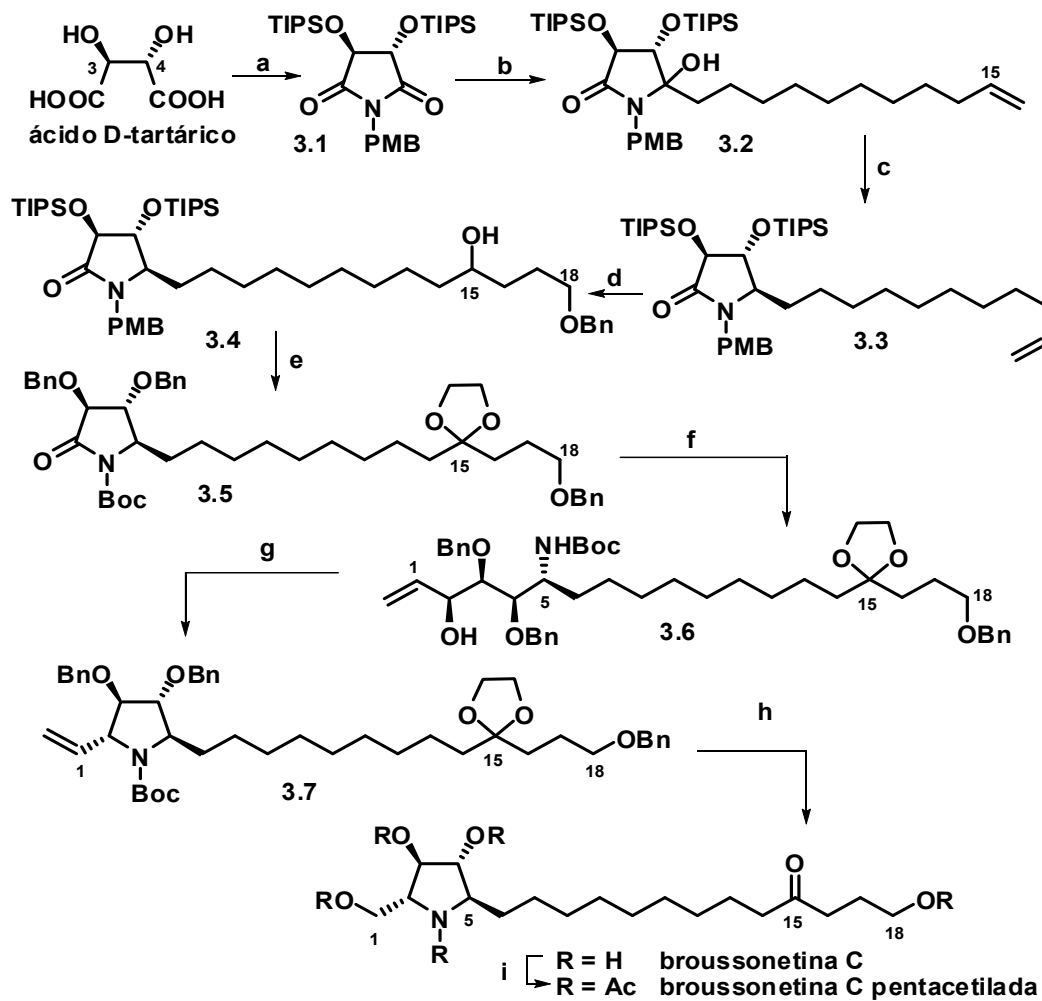
### 3.1.2. ANTECEDENTES SINTÉTICOS

Hasta la fecha sólo se han publicado tres síntesis totales de broussonetinas, de las cuales dos se han centrado en la preparación de la broussonetina C y la tercera en la obtención de la broussonetina G.

La primera de estas síntesis, aparecida en la literatura en 1999, se debe al grupo de H. Yoda, que preparó la broussonetina C a partir de un componente del denominado *pool* quiral, el ácido D-tartárico. De éste se aprovecharon sus cuatro átomos de carbono y sus dos centros estereogénicos, que quedaron incorporados en los carbonos C-3 y C-4 del alcaloide (Esquema 3.1).<sup>42</sup> La síntesis se inició con la preparación de la imida **3.1** en una secuencia de pocos pasos a partir del ácido D-tartárico. La adición de bromuro de undecenilmagnesio a la imida **3.1** condujo a la  $\alpha$ -hidroxilactama **3.2**, que se transformó de modo estereoselectivo en la lactama **3.3** mediante desoxigenación reductora con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Con ayuda de esta metodología se consiguió la construcción del centro estereogénico en C-5 con más del 93% de exceso diastereoisomérico. La ruptura oxidante del doble enlace, seguida de adición de bromuro de benciloxipropilmagnesio, condujo al compuesto **3.4**, que ya contenía todo el esqueleto hidrocarbonado necesario para la síntesis de la broussonetina C. El compuesto **3.4** se convirtió luego en la lactama **3.5** mediante manipulación apropiada de grupos funcionales. El centro estereogénico en C-2 se instaló a partir del compuesto **3.5** por transformación de éste en una  $\alpha$ -hidroxipirrolidina cuaternaria mediante adición de bromuro de vinilmagnesio, seguida de reducción con  $\text{NaBH}_4$  en presencia de  $\text{CeCl}_3$ . Esta secuencia de dos pasos proporcionó exclusivamente el compuesto acíclico **3.6**.

---

<sup>42</sup> H. Yoda, T. Shimojo, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1335.



Esquema 3.1

**Reactivos y condiciones:** (a) 1)  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ; 2)  $\text{PMBNH}_2$ ; 3)  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ; 4)  $\text{CH}_3\text{COCl}$ , EtOH; 5) TIPSCl, imidazol. (b) bromuro de undecenilmagnesio, THF, t. amb. (c)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , de  $-78$  a  $-50$  °C, 83% (2 pasos). (d) 1)  $\text{OsO}_4$ , NMO, acetona- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 99%; 2)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ ; 3) bromuro de benciloxipropilmagnesio, THF, 0 °C, 85% (2 pasos). (e) 1) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MS 4Å, 90%; 2)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, 92%; 3)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOEt}$ , 100%; 4) CAN,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 70%; 5)  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , cat. PTSA, benceno, reflujo, 96%; 6)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%. (f) 1) bromuro de vinilmagnesio, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; 2)  $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ , MeOH,  $-45$  °C, 78% (2 pasos). (g) 1)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2)  $t\text{-BuOK}$ , THF, 92% (2 pasos). (h) 1)  $\text{OsO}_4$ , NMO, acetona- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), 100%; 2)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ ; 3)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 92% 2 pasos; 4) Pd/C, 4.4%  $\text{HCOOH-MeOH}$ , 83%; 5) conc. HCl,  $\text{CH}_3\text{COOEt}$ . (i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, DMAP, 67% (2 pasos).

Cuando el mesilato derivado del compuesto **3.6** se trató con *t*-butóxido de potasio se provocó el desplazamiento S<sub>N</sub>2 intramolecular de la agrupación mesilato, con la subsiguiente formación de la pirrolidina *N*-Boc protegida **3.7**. A partir de este compuesto se accedió a la broussonetina C mediante una secuencia que se inició con la ruptura oxidante del doble enlace, seguida de reducción, eliminación hidrogenolítica de los grupos bencilo y desprotección del grupo carbonilo. La broussonetina C sintética se caracterizó mediante su conversión en el pentaacetato, en cuyo espectro de RMN se observó una mezcla de isómeros rotacionales debidos a la presencia del enlace N-Ac.

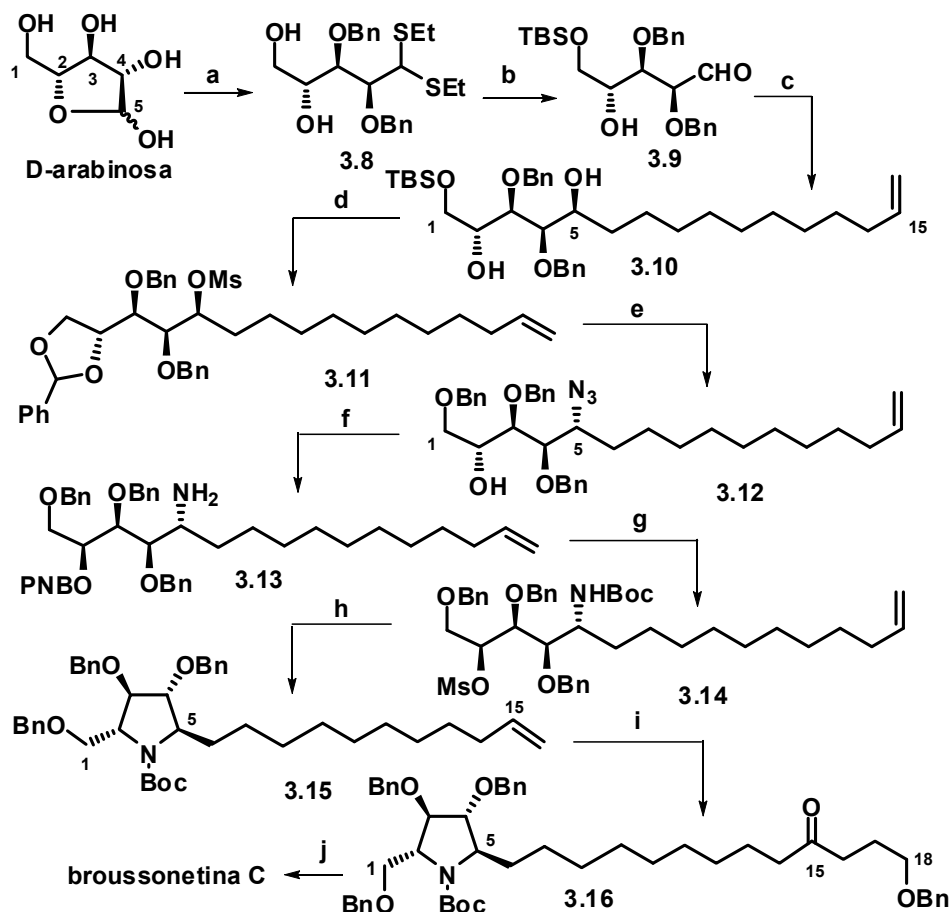
En resumen, la síntesis de la broussonetina C del grupo de Yoda implica 23 pasos a partir del ácido D-tartárico y consigue el producto natural pentaacetilado con un 14% de rendimiento global desde la imida **3.1**.

La segunda síntesis de broussonetinas se debe a G. Perlmutter y F. Vounatsos, quienes consiguieron en el año 2003 la síntesis de broussonetina C a partir de otro miembro del *pool* quiral, el monosacárido D-arabinosa. En esta síntesis, los cinco átomos de carbono y los tres centros estereogénicos del carbohidrato pudieron ser integrados en la estructura de la broussonetina C. Los estereocentros situados en C-3 y C-4 de la D-arabinosa conservaron su configuración a lo largo de toda la secuencia sintética, mientras que el estereocentro en C-2 se convirtió en C-2 de la broussonetina C tras una etapa de inversión configuracional (véase Esquema 3.2).<sup>43</sup>

La síntesis se inició con la transformación de la D-arabinosa en el ditioacetal **3.8**. La sililación de este compuesto, seguida de destiocietalización, condujo al aldehído **3.9**, el cual se transformó en el diol **3.10** por adición de bromuro de undecenilmagnesio. Este proceso de adición nucleofílica al grupo carbonilo tuvo lugar de forma altamente estereoselectiva, formándose **3.10** con menos del 5% del epímero minoritario en C-5. La desililación ácida de **3.10**, seguida de acetalización y mesilación, condujo al mesilato **3.11**.

---

<sup>43</sup> P. Perlmutter, F. Vounatsos, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 719.



Esquema 3.2

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) etanotiol, HCl ac., 0 °C, 15 min., 79%; 2) benzaldehido dimetilacetal, PTSA, DMF, 80 °C, 20 Torr, 3 h, 12%; 3) LiAlH<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90 min, 48%. (b) 1) TBSCl, imidazol, DMF, t. amb., 12 h, 87%; 2) HgO, HgCl<sub>2</sub>, acetona/H<sub>2</sub>O (10:1), 60 °C, 3 h. (c) bromuro de undecenilmagnesio, THF, t. amb., 3 h, 80% 2 pasos. (d) 1) HCl (2M en MeOH), 0 °C, 3 h, 86%; 2) benzaldehido dimetilacetal, PTSA (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 2 h, 70%; 3) Et<sub>3</sub>N, MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t. amb., 1.5 h. (e) 1) NaN<sub>3</sub>, DMF, 60 °C, 18 h, 82% (2 pasos); 2) AlCl<sub>3</sub>, BH<sub>3</sub>·NMe<sub>3</sub>, THF, 0 °C a t. amb., 3 h, 89%. (f) 1) DEAD, PPh<sub>3</sub>, APNB, THF, 18 h, t. amb., 88%; 2) PPh<sub>3</sub>, aq THF, 60 °C, 4 h, 85%. (g) 1) NaOH, MeOH, t. amb., 1 h, 76%; 2) Et<sub>3</sub>N, (Boc)<sub>2</sub>O, THF, t. amb., 3 h, 80%; 3) Et<sub>3</sub>N, MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t. amb., 1.5 h. (h) *t*-BuOK, THF, 8 h, 93% (2 pasos). (i) 1). K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, NMO, acetona:H<sub>2</sub>O (1:1), t. amb., 3 h; 2) NaIO<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O, t. amb., 2 h, 88% (2 pasos); 3) bromuro de benciloxipropilmagnesio, THF, 0 °C a t. amb., 3 h, 70%; 4) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 2 h, 90%. (j) 1) Pd/C, 5% AcOH in MeOH, H<sub>2</sub>, 18 h, 70%; 2) TFA en THF, 60%.

El compuesto **3.11** se sometió a reacción  $S_N2$  con azida sódica, cuya inversión configuracional instaló la configuración necesaria del estereocentro en C-5 e introdujo además la funcionalidad nitrogenada necesaria para la construcción subsiguiente del anillo pirrolidínico. El producto de la reacción con azida sódica se transformó luego en el azidoderivado **3.12** por apertura reductora regioselectiva del anillo acetálico. La esterificación de Mitsunobu sobre la agrupación hidroxilo de **3.12**, seguida de reducción de Staudinger, proporcionó el aminocompuesto **3.13**. Éste se convirtió en el mesilato **3.14** a través de una secuencia de tres pasos: saponificación de la agrupación *p*-nitrobenzoato, *N*-Boc protección y mesilación. El tratamiento de **3.14** con una base provocó el desplazamiento nucleofílico intramolecular del mesilato y condujo a la obtención de la pirrolidina **3.15**, convertida luego en **3.16** por ruptura oxidante del doble enlace, reacción con bromuro de benciloximagnesio y oxidación. Con el reactivo de Grignard se instalaron los tres átomos de carbono que restaban para completar el esqueleto hidrocarbonado del alcaloide. Finalmente, el compuesto **3.16** se transformó en broussonetina C mediante desbencilación hidrogenolítica y ruptura del grupo *N*-Boc. La síntesis de Perlmutter y Vounatsos consiguió de esta manera la broussonetina C con un rendimiento global del 1% a través de una secuencia de 23 pasos de reacción.

La última síntesis de broussonetinas aparecida en la literatura se debe al grupo de B. M. Trost, que publicó en el año 2003 una nota con la preparación de la broussonetina G.<sup>44</sup> Este trabajo preliminar se completó con la descripción completa de la síntesis del alcaloide en una publicación aparecida en el año 2006.<sup>45</sup> La síntesis del grupo de Trost se basó en la preparación enantioselectiva de un compuesto pirrolidínico adecuadamente funcionalizado (el compuesto **3.28** en el Esquema 3.3) y en el subsiguiente acoplamiento con un fragmento que contenía la cadena lateral del alcaloide (el compuesto **3.36** en el Esquema 3.4).

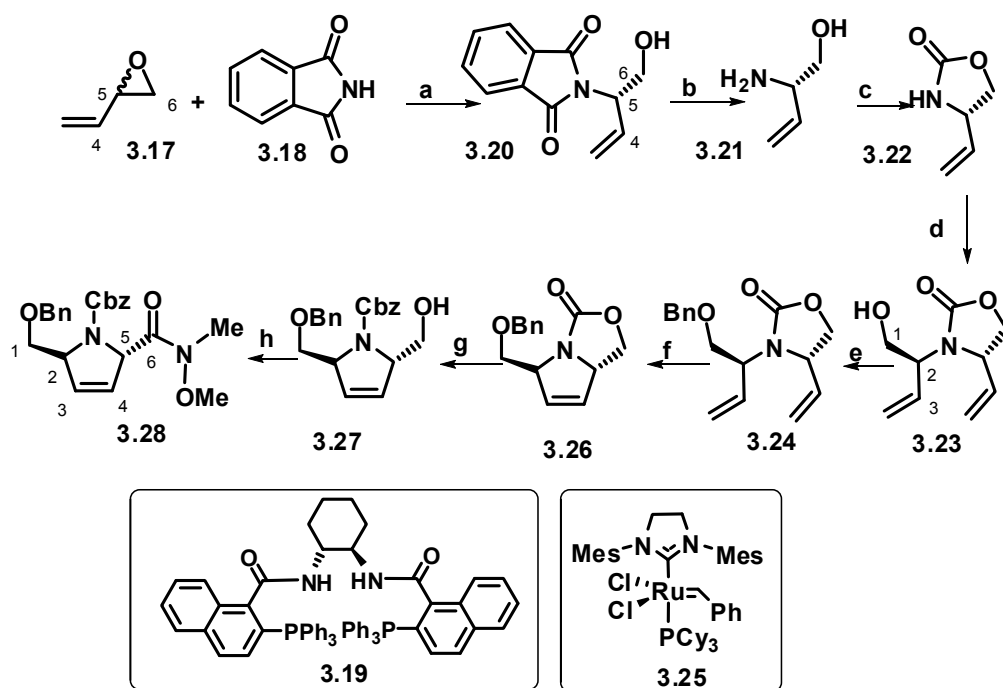
---

<sup>44</sup> B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987.

<sup>45</sup> B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607.

La preparación del compuesto pirrolidínico **3.28** comenzó con un proceso de alquilación alílica del tipo DYKAT (*dynamic kinetic asymmetric transformation*) catalizado por paladio entre el monoepóxido de butadieno racémico **3.17** y la ftalimida **3.18** (Esquema 3.3). Esta reacción se efectuó en presencia del complejo bis(alilcloropaladio)(II), la fosfina quiral **3.19** y carbonato sódico, en diclorometano a temperatura ambiente. En estas condiciones se consiguió la apertura regio y enantioselectiva del anillo oxiránico (resolución cinética) y la obtención enantioselectiva del aminoalcohol **3.20** con un rendimiento casi cuantitativo. A continuación se escindió el grupo protector de ftalimida de **3.20** por tratamiento con etilendiamina en etanol a reflujo. Esta reacción condujo al vinilglicinol **3.21**, el cual, por reacción con trifosgeno, dio lugar a la oxazolidinona **3.22**. Una nueva alilación asimétrica de tipo DYKAT entre el monoepóxido de butadieno racémico y la oxazolidinona **3.22** proporcionó de forma altamente diastereoselectiva el compuesto **3.23**. La bencilación, seguida de reacción de metátesis ciclante con el catalizador de Grubbs **3.25**, condujo al dihidropirrol **3.26**, el cual se convirtió en la dihidropirrolidina **3.27** por saponificación de la unidad de oxazolidinona, seguida de protección del nitrógeno como derivado Cbz. Este compuesto se transformó en la amida de Weinreb **3.28** por oxidación del hidroxilo y reacción de amidación con *N,O*-dimetilhidroxilamina.



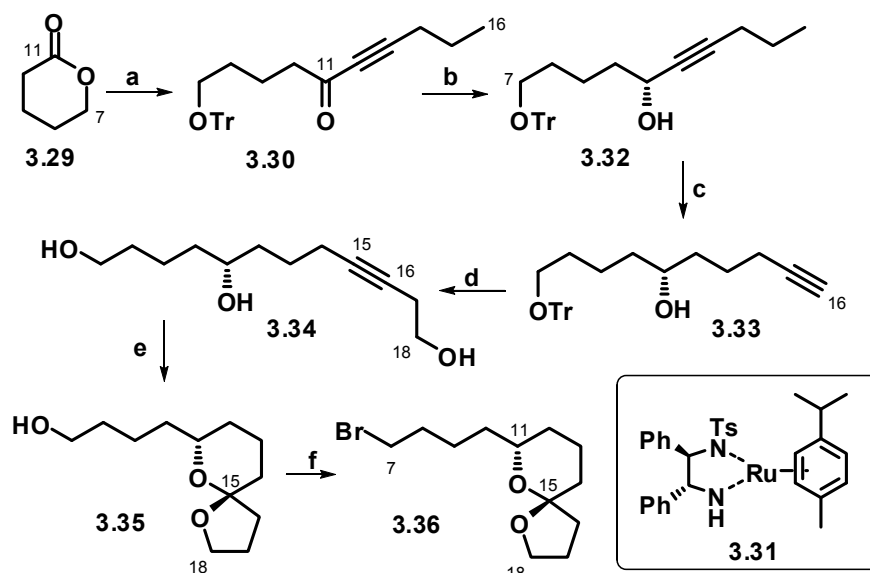


Esquema 3.3

**Reactivos y condiciones:** (a)  $(\text{allylPdCl})_2$  (0.4 mol%), **3.19** (1.2 mol%),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 94%, 98% ee. (b) etilendiamina, EtOH, reflujo, 84%. (c) trifosgeno,  $\text{NaHCO}_3$ , tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, 85%. (d)  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$  (0.25 mol%), **3.17**, cat. **3.19** (0.75 mol%), DBU (1 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 91%, 93:7 d.r. (e) NaH, BnBr, TBAI, THF, t. amb., 84%. (f) catalizador Grubbs **3.25** (1.2 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo, 87%. (g) 1) NaOH, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1), reflujo; 2) BnOCOC1,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C a t. amb., 99%. (h) 1) TEMPO, KBr, NaOCl,  $\text{NaHCO}_3$ , acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, 89%; 2) HNMe(OMe) $\cdot$ HCl, pybop, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 81%.

La síntesis del fragmento **3.36**, que contiene doce de los trece átomos de carbono de la cadena lateral de la broussonetina G, comenzó con la apertura del anillo de valerolactona **3.29**. Este proceso se consiguió mediante reacción con el anión lítico del 1-pentino (Esquema 3.4). La hidroxicetona resultante de este proceso se convirtió en la inona conjugada **3.30** mediante tritilación. La reducción asimétrica de **3.30** con el catalizador de Noyori **3.31** proporcionó de forma enantioselectiva el alcohol **3.32**, que se transformó en el alquino terminal **3.33**

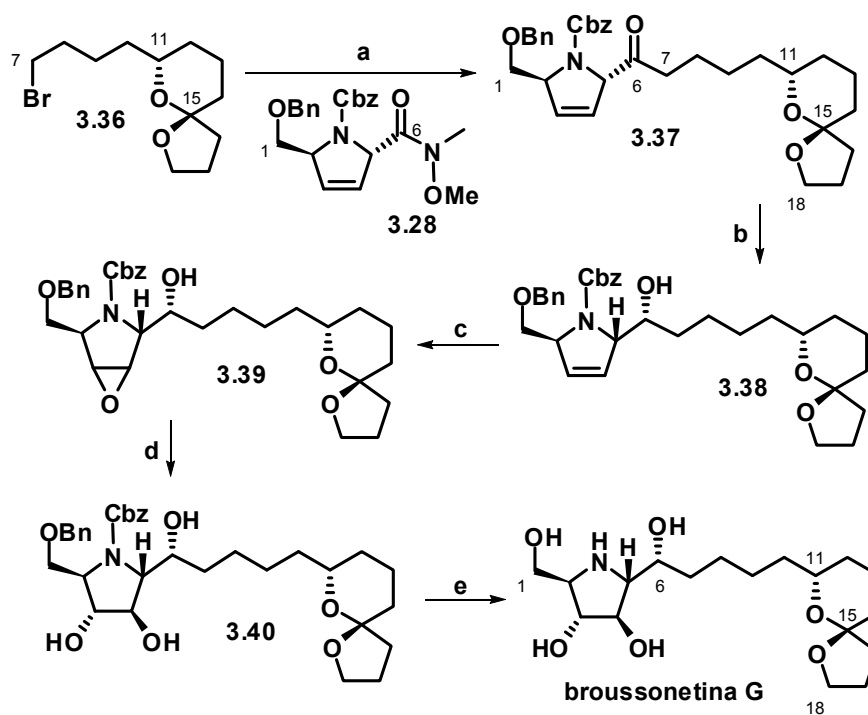
mediante isomerización del triple enlace por reacción con el anión potásico del 1,3-diaminopropano. La protección temporal del hidroxilo, como tetrahidropiranyl éter, permitió la ionización del alquino terminal mediante la combinación *n*-BuLi/Me<sub>3</sub>Al. El reactivo alquinilmetálico resultante provocó apertura nucleofílica del óxido de etileno en presencia de trifluoruro de boro-eterato, dando lugar a un alcohol homopropargílico convertido subsiguientemente en el triol **3.34** mediante desprotección ácida. Este compuesto se sometió a un proceso de espiroacetalización regioselectiva catalizado por paladio, lo que condujo a la obtención de **3.35** con una diastereoselectividad de 97:3. Finalmente, la sustitución nucleofílica del hidroxilo por bromo proporcionó el derivado **3.36**.



Esquema 3.4

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) *n*BuLi, 1-pentino, THF, de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a t. amb., 94%; 2) TrCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DMF, t. amb., 77%. (b) **3.31** (3 mol%), *i*PrOH, t. amb., 95%, 97% ee. (c) KH, 1,3-diaminopropano, THF, 79%. (d) 1) 3,4-dihidro-2H-pirano, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 76%; 2) *n*BuLi, AlMe<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; luego óxido de etileno,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a t. amb., 76%; 3) HCl/MeOH (1%), 95%. (e) PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> (2 mol%), CH<sub>3</sub>CN/THF (3:2), 85%, 97:3 d.r. (f) Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub>, imidazol, THF, 91%.

La unión entre los fragmentos **3.36** y **3.28** se inició con la metalación del **3.36** por tratamiento con magnesio en THF. El correspondiente reactivo de Grignard se adicionó a la amida de Weinreb **3.28** para proporcionar la cetona **3.37** (véase Esquema 3.5).



Esquema 3.5

**Reactivos y condiciones:** (a) **3.36** (1.2 equiv), Mg, THF, reflujo hasta t. amb.; luego **3.28**, t. amb., 65%. (b) DIBAL, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 76%, d.r. 4.3:1. (c) F<sub>3</sub>CC(O)CH<sub>3</sub>, Oxone, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 68%. (d) TFA, THF/H<sub>2</sub>O, 65 °C, 73%. (e) Pd/C, MeOH, HCl, H<sub>2</sub> (1 atm), t. amb., 95%.

La reducción de **3.37** con DIBAL en Et<sub>2</sub>O a 0 °C condujo a una mezcla de alcoholes diastereoisoméricos en proporción 4.3:1 en favor del diastereoisómero **3.38**. Cuando este compuesto se trató con Oxone®<sup>46</sup> en trifluoroacetona se

<sup>46</sup>La composición del agente oxidante Oxone ® es 2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

obtuvo una mezcla de epóxidos diastereoisoméricos **3.39**, que se sometió a hidrólisis con ácido trifluoroacético en tetrahidrofurano acuoso. En estas condiciones se produjo la apertura ácida del anillo oxiránico en ambos epóxidos, con formación exclusiva del *trans*-diol **3.40**. La broussetina G se obtuvo por eliminación hidrogenolítica de las agrupaciones Bn y Cbz en el compuesto **3.40**.

La síntesis de Trost y colaboradores consiguió de esta manera la broussetina G con un rendimiento global del 7% a través de una secuencia convergente de 15 pasos de reacción.

### 3.1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las estructuras de las broussonetinas C, D,<sup>39b</sup> M, O y P<sup>39g</sup> se indican en la Figura 3.2. Todas ellas presentan un núcleo pirrolidínico común, indicado con la estructura **3.41** en la Figura 3.2, al que se le une, por el carbono C-5, una cadena lineal que contiene trece átomos de carbono. Las cadenas de estas cinco broussonetinas presentan como rasgo funcional común la presencia de una agrupación hidroxilo en C-18, diferenciándose entre ellas en el nivel de oxidación de los carbonos C-14 y C-15. Además, las cadenas de las broussonetinas O y P contienen una insaturación olefínica de configuración *E* entre los carbonos C-8 y C-9.

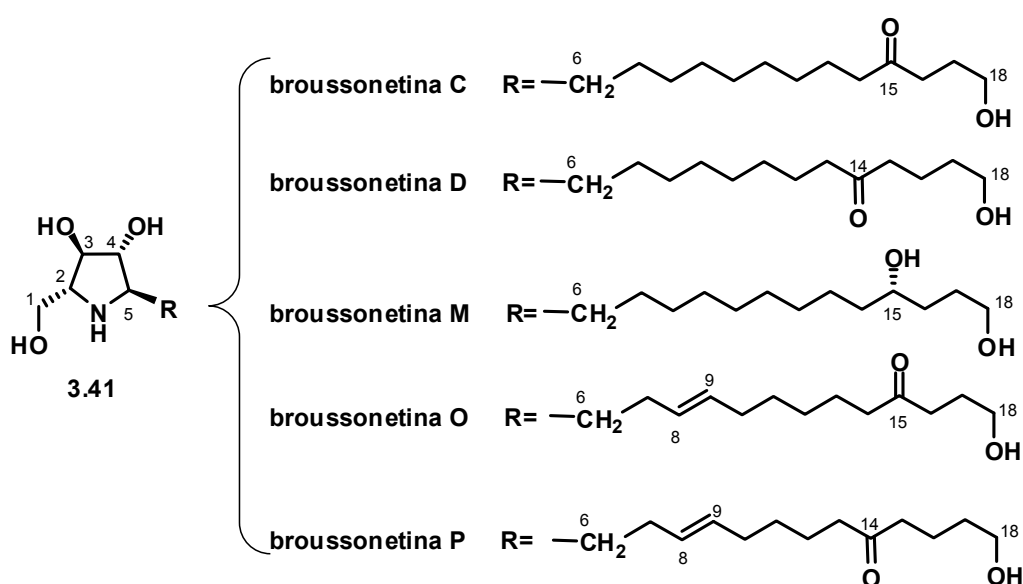
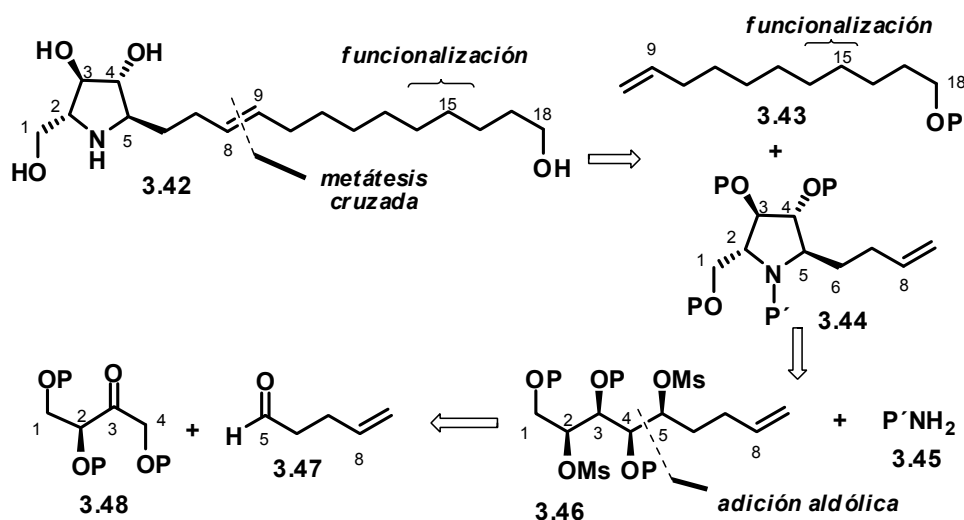


Figura 3.2

Al observar las estructuras de las cinco broussonetinas anteriores, se pensó en tomar el doble enlace que contienen las broussonetinas P y O como elemento clave del análisis retrosintético. Esta funcionalidad se podría instalar mediante una reacción de metátesis cruzada entre el compuesto pirrolidínico **3.44** y un precursor **3.43** de la cadena acíclica insaturada, que debería estar

adecuadamente funcionalizada a fin de permitir el subsiguiente acceso a cada una de las brossonetinas (Esquema 3.6; P, P' = grupos protectores).



Esquema 3.6

La ventaja de este análisis era evidente: por un lado el compuesto **3.44** serviría de precursor pirrolidínico común para la síntesis de las cinco brossonetinas. Por otro, y mediante la unión subsiguiente de dicho fragmento común, vía metátesis cruzada, con las cadenas olefínicas, la síntesis adquiriría carácter convergente y una notable versatilidad.

La siguiente operación retrosintética se centró en el anillo pirrolidínico **3.44**. La desconexión de los dos enlaces C–N de éste dio lugar al poliol acíclico dimesilado **3.46**. El anillo pirrolidínico se construiría mediante el desplazamiento de las agrupaciones mesilato en el compuesto **3.46** provocado por un doble ataque  $S_N2$  (el primero intermolecular y el segundo intramolecular) de un compuesto nitrogenado, representado en el Esquema 3.6 con la estructura genérica **3.45**. El compuesto **3.46** se obtendría mediante una reacción de adición aldólica entre el derivado de L-eritrosa **3.48** y 4-pentenal **3.47**. Esta desconexión retrosintética del compuesto **3.46** se basaba en la experiencia

acumulada en nuestro grupo sobre las reacciones de adición aldólica con derivados de eritrosa.<sup>47</sup>

### 3.1.3.1. Primera aproximación al anillo pirrolidínico de las broussonetinas

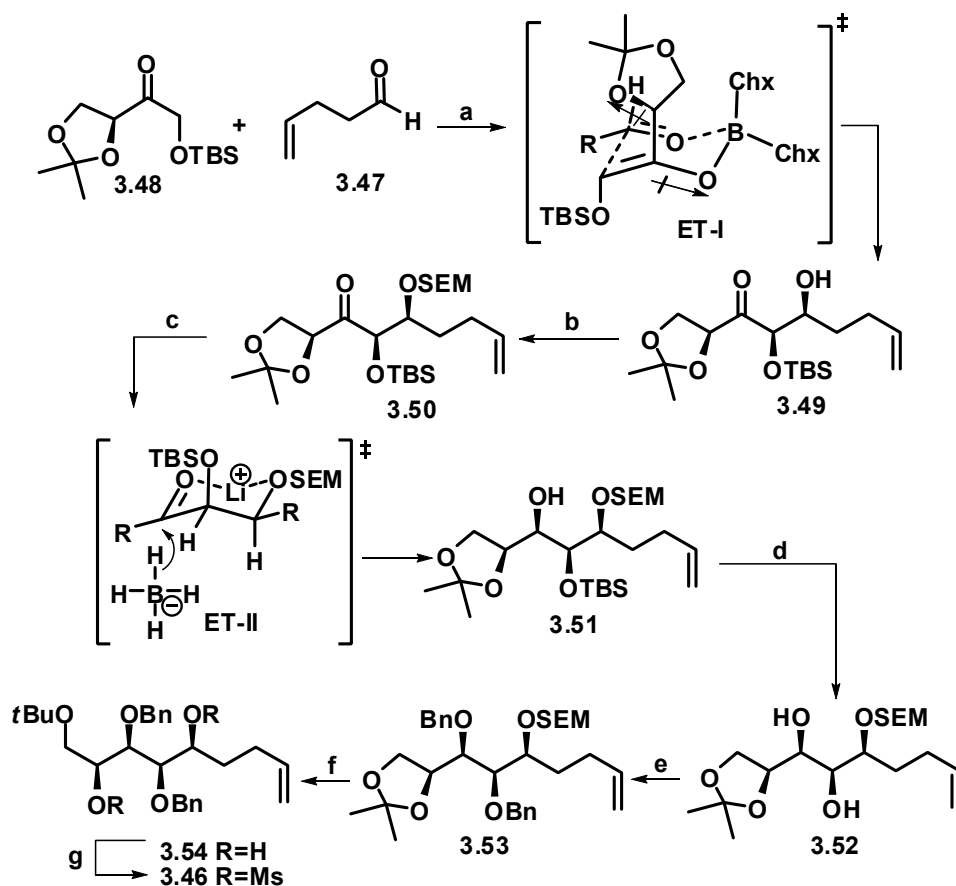
De acuerdo con el análisis retrosintético anterior, iniciamos la preparación del compuesto **3.46** mediante la adición aldólica entre 4-pentenal **3.47** y el Z-enolato de boro derivado del acetónido de eritrosa **3.48**.<sup>48</sup> Esta reacción proporcionó el aldol **3.49** con una relación diastereoisomérica superior a 95:5 (Esquema 3.7). La formación de este compuesto se explica mediante la intervención de un estado de transición cíclico de seis eslabones en conformación de silla, en el cual se minimizan simultáneamente las interacciones estéricas de la parte quiral del enolato y las interacciones de tipo dipolo-dipolo (véase **ET-I** en el Esquema 3.7).

El proceso de adición aldólica dió lugar a la formación del enlace carbono-carbono, que será luego el enlace C4-C5 de las broussonetinas, instalando además de forma estereocontrolada los centros estereogénicos en C-4 y C-5. Para la formación del estereocentro en C-3 se requería emplear un proceso de reducción estereoselectiva del grupo carbonilo cetónico. Para ello se pensó en dirigir el ataque del reductor mediante el bloqueo conformacional inducido por un

<sup>47</sup> (a) J. A. Marco, M. Carda, E. Falomir, J. Murga, E. Castillo, F. González, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1065. (b) M. Carda, J. Murga, E. Falomir, F. González, J. A. Marco, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 677. (c) J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2317. (d) J. Murga, E. Falomir, F. González, M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9697. (e) J. Murga, E. Falomir, M. Carda, F. González, J. A. Marco, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 901. (f) M. Carda, J. Murga, E. Falomir, F. González, J. A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3211. Para aplicaciones de las adiciones aldólicas de derivados de eritrosa en síntesis de productos naturales véase: (a) M. Carda, S. Rodríguez, B. Segovia, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6560. (b) M. Carda, F. González, R. Sánchez, J. A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1005. (c) S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2979. (d) J. Murga, P. Ruiz, E. Falomir, M. Carda, G. Peris, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1987 (e) S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8130. (f) P. Ruiz, J. Murga, M. Carda, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713.

<sup>48</sup> J. A. Marco, M. Carda, F. González, S. Rodríguez, J. Murga, *Liebigs Ann.* **1996**, 1801.

proceso de  $\beta$ -quelación. Para conseguir este objetivo se requería la protección del grupo hidroxilo en C-5 con un grupo favorecedor de la  $\beta$ -quelación que, además, debería presentar cierto grado de ortogonalidad con los grupos ya instalados en el cetol **3.49**.



Esquema 3.7

**Reactivos y condiciones:** (a) Chx<sub>2</sub>BCl, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, 65%. (b) SEMCl, DIPEA, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb. 48 h, 84%. (c) LiBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, -90 °C, 2 h, d.r. 94:6. (d) TBAF, THF, 80% (dos pasos). (e) BnBr, NaH, TBAI, THF, 60 °C, 6 h, 92%. (f) MeMgBr, tolueno/Et<sub>2</sub>O (5:1), refluxo, 16 h, 88%. (g) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h.



De entre los posibles candidatos para la protección del grupo hidroxilo se eligió el grupo SEM, 2-(trimetilsilil)etoximetilo.<sup>49</sup> Así, la reacción del compuesto **3.49** con SEMCI, DIPEA y DMAP en diclorometano proporcionó el aldol protegido **3.50**, que se sometió a reducción con LiBH<sub>4</sub> en Et<sub>2</sub>O a -90 °C. En estas condiciones se obtuvo el alcohol **3.51** con una relación diastereoisomérica de 92:8.<sup>50</sup> En este punto de la síntesis se decidió eliminar el grupo *t*-butildimetilsililo (TBS) y reemplazarlo por el más robusto grupo bencilo (Bn). La desprotección se consiguió mediante tratamiento del compuesto **3.51** con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF). El diol resultante **3.52** se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, lo que permitió la separación del pequeño porcentaje del compuesto diastereoisomérico que se había generado durante el proceso de reducción con LiBH<sub>4</sub>. La bencilación del diol proporcionó el compuesto completamente protegido **3.53**. La construcción del anillo pirrolidínico, que se había proyectado mediante una doble reacción S<sub>N</sub>2, exigía la activación para el ataque nucleofílico de las agrupaciones oxigenadas en C-2 y C-5, lo que a su vez requería la desprotección selectiva de los grupos hidroxilo situados en dichos carbonos. Este objetivo se consiguió por tratamiento del compuesto **3.53** con 6 equivalentes de MeMgBr a reflujo durante 16 horas en una mezcla tolueno/Et<sub>2</sub>O 5:1.<sup>51</sup> Estas condiciones experimentales provocaron la apertura alquilante del anillo acetálico y la eliminación paralela del grupo SEM, con lo que se obtuvo el diol **3.54**.<sup>52</sup>

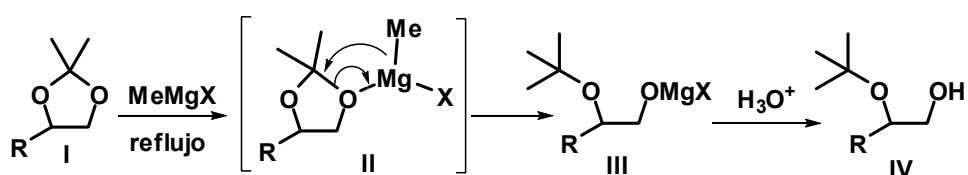
<sup>49</sup> B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3343.

<sup>50</sup> Este proceso de reducción se ensayó también previamente con sustratos similares protegidos con los grupos MEM o MOM en lugar de SEM. En estos casos se observó la formación de metilendioxidoderivados cíclicos (acetales de formaldehído). Para precedentes de este tipo de reacciones, véase: (a) J. M. Herbert, J. G. Knight, B. Sexton, *Tetrahedron* **1996**, 52, 15257. (b) S. Kiyooka, K. A. Shahid, F. Goto, M. Okazaki, Y. Shuto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7967. (c) P. V. Ramachandran, B. Prabhudas, J. S. Chandra, M. V. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6294.

<sup>51</sup> W.-L. Cheng, S.-M. Yeh, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5576.

<sup>52</sup> Estas condiciones experimentales se habían utilizado con anterioridad en la síntesis de la australina para un sustrato similar (véase en el capítulo 4 la síntesis del compuesto **4.84**).

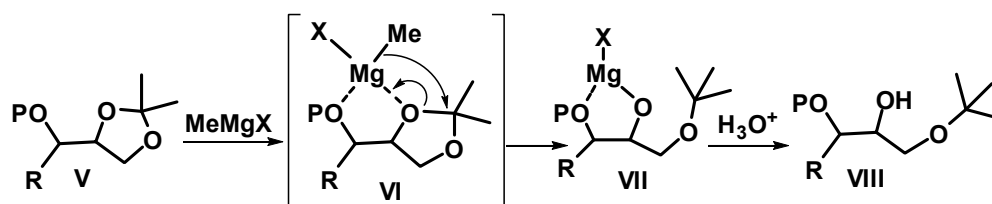
La apertura alquilante de sistemas acetálicos no es un método utilizado muy a menudo en síntesis orgánica, debido sobre todo a la inercia química de estos sistemas frente al ataque de reactivos básicos o nucleofílicos. La apertura alquilante de sistemas acetálicos se puede explicar mediante el mecanismo que se indica en el Esquema 3.8. Así, la coordinación del átomo de magnesio del reactivo de Grignard con el oxígeno acetálico menos impedido estéricamente activa el carbono acetálico frente el ataque nucleofílico, tal como se indica en la estructura II del Esquema 3.8. Este proceso genera el alcóxido de magnesio III, que se transforma luego en el *t*-butil éter IV por hidrólisis durante el procesado final.<sup>53</sup>



Esquema 3.8

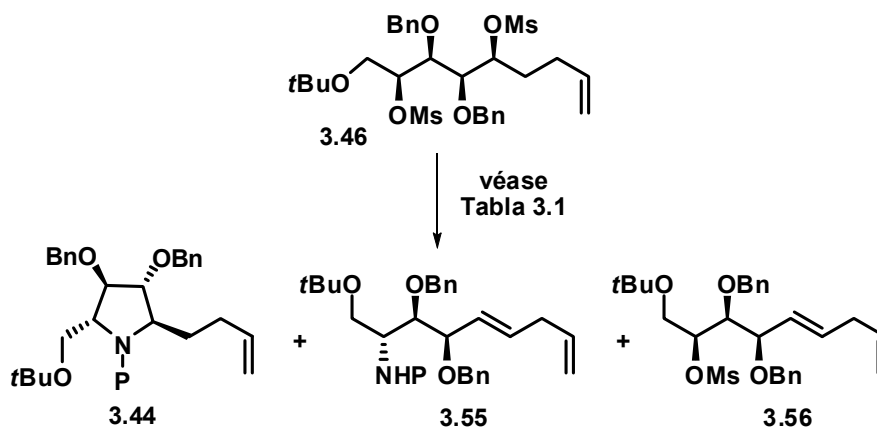
Sin embargo, la regioselectividad del proceso de apertura nucleofílica se invierte si la reacción se lleva a cabo sobre un acetónido que contiene un grupo hidroxilo vecinal, tal y como se indica en el Esquema 3.9. La formación de un quelato de magnesio hace a este átomo más rico electrónicamente, con lo que la transferencia del resto alquilo se hace más rápida.

<sup>53</sup> Experimentalmente se ha observado que la presencia de sales de magnesio cataliza la reacción de apertura acetálica, ya que el rendimiento de la reacción era mayor cuando el bote que contenía el bromuro de metilmagnesio comercial llevaba unos días abierto y se había hidratado parcialmente. De hecho, cuando la reacción se efectuaba con un bote recién abierto de bromuro de metilmagnesio se obtenían mezclas de productos.



Esquema 3.9

La mesilación del compuesto **3.54** proporcionó el dimesilato **3.46**, sustrato con el cual se pasó a investigar la formación del anillo pirrolidínico por sustitución nucleofílica intramolecular con el grupo amino. En el Esquema 3.10 se indican los productos obtenidos en los diferentes ensayos de ciclación efectuados sobre el dimesilato **3.46**. En la Tabla 3.1 se resumen las condiciones de reacción empleadas.<sup>54</sup>



Esquema 3.10

<sup>54</sup> Para la formación de anillos de pirrolidina a partir de cadenas polihidroxiadas, véase: (a) E. Anders, A. E. Håkansson, J. Ameijde, L. Guglielmini, G. Horne, R. J. Nash, E. L. Evinson, A. Kato, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 282. (b) P. L. Kotian, P. Chand, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3327. (c) A. Madhan, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 323. (d) D. K. Thompson, C. N. Hubert, R. H. Wightman, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3827.

Tabla 3.1

	Condiciones	Resultados
1	3 eq BnNH <sub>2</sub> , 0.2 eq NaI, DMSO, 90°C, 16h <sup>55</sup>	<b>3.46</b>
2	5 eq BnNH <sub>2</sub> , 1 eq NaI, DMSO, 180°C, 16 h	descomp.
3	5 eq BnNH <sub>2</sub> , 0.2 eq PTSA, DMSO, 120°C, 16 h <sup>56</sup>	<b>3.46</b> + descomp.
4	5 eq BnNH <sub>2</sub> , DMF, 120°C, 16 h	<b>3.46</b> + descomp.
5	BnNH <sub>2</sub> , 120°C, 16 h	<b>3.44</b> (32%)+ descomp.
6	BnNH <sub>2</sub> , MW, 180°C, 30 min	<b>3.44</b> (35%) + <b>3.55</b> + <b>3.56</b> + descomp.
7	3 eq BnNH <sub>2</sub> , 0.2 eq NaI, DMSO, MW, 180°C, 1 h	descomp.
8	BnNH <sub>2</sub> /tolueno 1:1, MW, 180°C, 50 min	<b>3.46</b>
9	BnNH <sub>2</sub> , MW, 120°C, 50 min	<b>3.46</b> + <b>3.44</b> (15%) + descomp.
10	BnNH <sub>2</sub> , 100 bar, 100°C, 4 h	<b>3.46</b> + <b>3.44</b> (20%)+ <b>3.56</b>
11	4 eq. CsCO <sub>3</sub> , NH <sub>4</sub> OH 33% aq.: MeOH 1:1 <sup>57</sup>	<b>3.46</b> + <b>3.56</b>
12	PMBNH <sub>2</sub> , MW, 130°C, 40 min	<b>3.44</b> (10%) + <b>3.55</b> + descomp.
13	PMPNH <sub>2</sub> , MW, 160°C, 40 min	<b>3.44</b> (22%)+ descomp.

En primer lugar se ensayó la reacción de ciclación por tratamiento del dimesilato **3.46** con bencilamina a reflujo en diferentes disolventes (entradas 1-4). Sin embargo, no se llegó a obtener en ningún caso la pirrolidina deseada. Cuando el proceso se llevó a cabo en la propia bencilamina como disolvente, se obtuvo la pirrolidina **3.44** con un rendimiento del 32% (entrada 5 de la Tabla 3.1). Se intentó también la ciclación bajo irradiación con microondas (entradas 6-9 de la Tabla 3.1). El mayor rendimiento obtenido en estas condiciones fue del 35%,

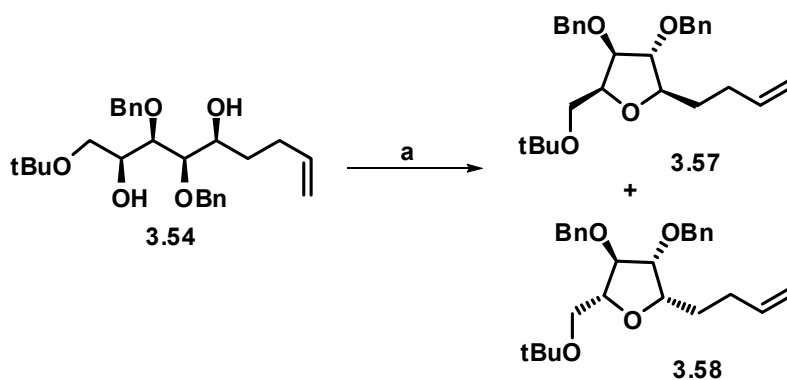
<sup>55</sup> Se utilizaron primeramente estas condiciones porque habían dado buenos resultados en la síntesis del intermedio de la síntesis de la australina **4.87**.

<sup>56</sup> U. M. Lindström, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7173.

<sup>57</sup> H. Q. Dong, Z. C. Shi, G. Q. Lin, *Chin. Chem. Lett.* **1997**, 8, 773.

aunque en la reacción se formaron también los productos de eliminación **3.55** y **3.56**, junto con productos resultantes de la descomposición del material de partida (entrada 6 de la Tabla 3.1). Tampoco se consiguió mejorar este resultado cuando la reacción se llevó a cabo en un reactor a presión (entrada 10). El cambio de la bencilamina por hidróxido amónico no proporcionó el producto de ciclación (entrada 11 de la Tabla 3.1). La utilización de otras aminas más nucleofílicas tales como la *p*-metoxibencilamina (PMBNH<sub>2</sub>) proporcionó tan sólo un 10% de la pirrolidina **3.44** (P = PMB, entrada 12). Con el fin de evitar la formación de los productos de eliminación se intentó la ciclación con *p*-metoxifenilamina (PMPNH<sub>2</sub>), menos básica que la bencilamina. Con esta amina se formó también el producto de ciclación, pero con sólo un 22% de rendimiento (entrada 13 de la Tabla 3.1).

Una alternativa a la activación de las agrupaciones hidroxilo en forma de mesilatos era su conversión en triflatos. Sin embargo, cuando el diol **3.54** se hizo reaccionar con anhídrido triflico en presencia de 2,6-lutidina, en diclorometano a -78 °C, se obtuvo una mezcla de los compuestos tetrahidrofuránicos **3.57** y **3.58**, generados por triflación de cada uno de los dos grupos hidroxilo y ataque nucleofílico intramolecular del hidroxilo restante (Esquema 3.11).

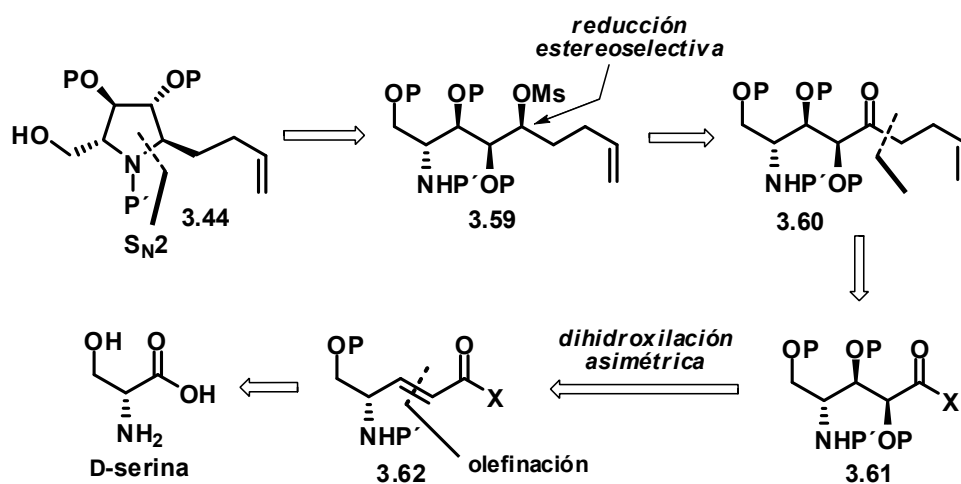


Esquema 3.11

Reactivos y condiciones: (a) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 40 min.

### 3.1.3.2. Síntesis del anillo pirrolidínico de las broussonetinas a partir de la D-serina

Los bajos rendimientos obtenidos en la construcción del anillo de pirrolidina mediante el doble desplazamiento nucleofílico secuencial inter-intramolecular sobre el dimesilato **3.46** nos obligó a un replanteamiento de la estrategia sintética. En el Esquema 3.12 se indica el nuevo análisis retrosintético que efectuamos sobre el compuesto pirrolidínico **3.44**.



Esquema 3.12

La idea que guió la nueva retrosíntesis se manifiesta en la primera desconexión, en la que se escinde únicamente uno de los dos enlaces C–N. Esta operación conduce al aminomesilato **3.59**. En el sentido sintético la reacción  $S_N2$  intramolecular en este compuesto debería conducir a la formación del anillo pirrolidínico mediante un proceso que formaría un anillo de cinco eslabones, favorecido desde el punto de vista entrópico y cinético. Esta circunstancia no se daba en nuestro primer análisis retrosintético, en el que se confiaba la construcción del anillo pirrolidínico a un doble proceso de sustitución nucleofílica, teniendo que ser la primera de éstas necesariamente intermolecular.

Muy probablemente, el bajo rendimiento en la formación del compuesto **3.44** a partir del dimesilato **3.46** encontraba su explicación en los problemas asociados a la reacción  $S_N2$  intermolecular y, fundamentalmente, al impedimento estérico que se produce en el ataque de la amina sobre uno u otro de los dos carbonos mesilados secundarios. Este inconveniente quedaba ahora soslayado en el segundo análisis retrosintético.

La segunda operación retrosintética también diverge de la efectuada en el primer análisis. En este caso pensamos que el mesilato **3.59** se podría obtener mediante reducción estereocontrolada de la cetona **3.60**. Este compuesto se desconectó en el enlace C5-C6 para dar lugar al intermedio **3.61**. El sistema de *sin*-1,2-diol que contiene **3.61** se instalaría mediante un proceso de dihidroxilación estereoselectiva sobre el compuesto insaturado **3.62** que, en última instancia, se podría sintetizar del aminoácido D-serina, comercialmente accesible.

De acuerdo con el análisis retrosintético anterior, iniciamos la construcción del compuesto pirrolidínico **3.44** con la preparación, a partir del aminoácido D-serina, del enantiómero *R* del denominado aldehído de Garner **3.66**.<sup>58</sup> De entre las diversas metodologías que se han publicado para la preparación de este compuesto, nosotros elegimos la descrita por R. Taylor y col.<sup>59</sup> por dar mejores rendimientos (véase Esquema 3.13). Así, la protección de la D-serina como *N*-Boc derivado proporcionó el compuesto **3.63**, que se transformó en la amida de Weinreb **3.64**. La acetalización de este compuesto, seguida de reducción, condujo al aldehído de Garner **3.66**, con un rendimiento global de 88% desde la D-serina.

---

<sup>58</sup> (a) P. Garner, S. Ramakanth, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2609. (b) P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. (c) P. Garner, J. M. Park, E. Malecki, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4395. (d) Y. Doi, M. Ishibashim, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4573. Para una revisión sobre el aldehído de Garner, véase: X. Liang, J. Andersch, M. Bols, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 2136.

<sup>59</sup> A. D. Campbell, T. M. Raynham, R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1998**, 1707.

La olefinación de Wittig del aldehído **3.66** con  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$  dio el éster  $E$   $\alpha,\beta$ -insaturado **3.67**.<sup>60</sup> Para la construcción de los centros estereogénicos en los carbonos C-3 y C-4 modificamos y mejoramos el método descrito<sup>60c</sup> recurriendo a la metodología de dihidroxilación asimétrica de Sharpless.<sup>61</sup> Así, la reacción del éster **3.67** con AD-mix- $\beta$ ,<sup>62</sup> proporcionó el diol **3.68** con una relación diastereoisomérica superior a 95:5<sup>60c</sup> (véase el Esquema 3.15 para la confirmación estructural de este compuesto).

La bencilación de **3.68** con bromuro de bencilo y óxido de plata<sup>63</sup> condujo al éster dibencilado **3.69**, que se convirtió luego en la amida de Weinreb **3.70** por reacción con clorhidrato de  $N,O$ -dimetilhidroxilamina en presencia de cloruro de isopropilmagnesio<sup>64</sup>. La adición de bromuro de 3-butenilmagnesio a la amida **3.70** proporcionó la cetona **3.71**. La reducción estereocontrolada del carbonilo cetónico se consiguió mediante reacción con  $L$ -selectride en THF a  $-78$  °C. En estas condiciones se obtuvo el alcohol **3.72** con una elevada relación diastereoisomérica (d.r. > 95:5). Otros reactivos tales como  $\text{LiBH}_4$  o  $\text{NaBH}_4$

<sup>60</sup> (a) C. Flamant-Robin, Q. Wang, A. Chiaroni, N. A. Sasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10475; (b) L. Devel, A. Vidal-Cros, A. Thellend, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 299. (c) A. Dondoni, P. Merino, D. Perrone, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2939. (d) A. Barco, S. Benetti, G. Spalluto, A. Casolari, G. P. Pollini, V. Zanirato, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279. (e) C. G. Wermuth, A. Mann, A. Schoenfelder, R. A. Wright, B. G. Johnson, J. P. Burnett, N. G. Mayne, D. D. Schoepp, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 814.

<sup>61</sup> (a) E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968. (b) H.-L. Kwong, C. Sorato, Y. Ogino, H. Chen, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999. (c) L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568. (d) D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570. (e) H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448. (f) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. (g) H. C. Kolb, P. G. Andersson, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12226. (h) Para revisiones véase: R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation in Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima I., Ed. VCH Publishers: Nueva York, **1993**, 227-272. (i) B. B. Lohray, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1317.

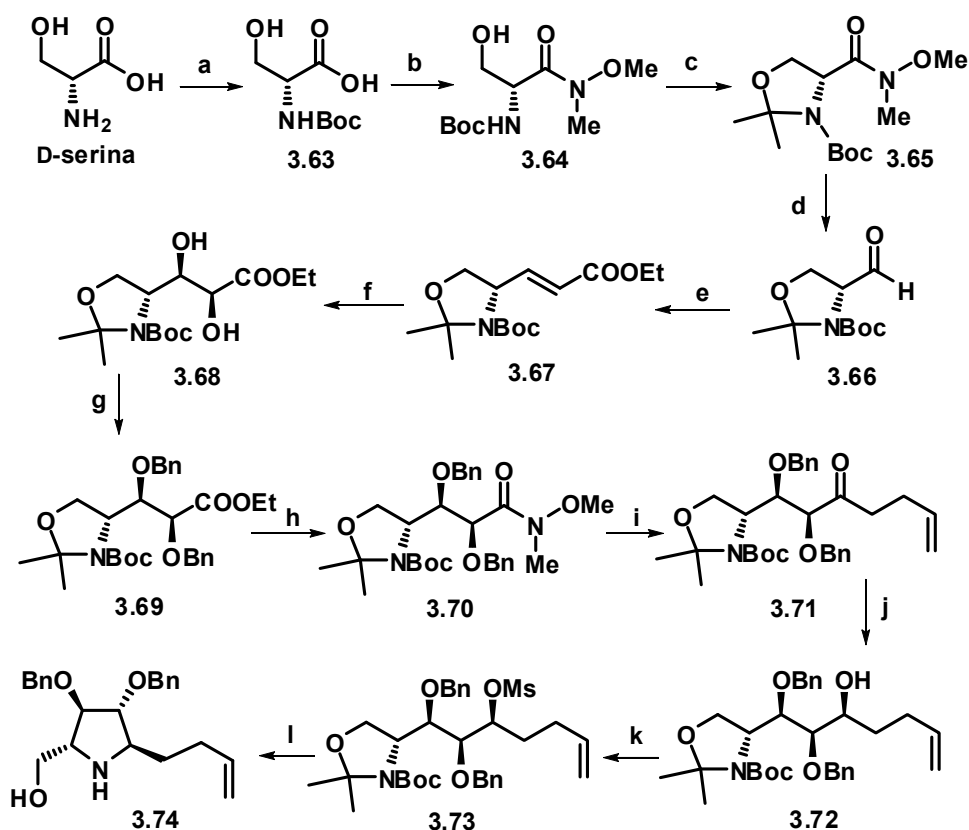
<sup>62</sup> El AD-mix- $\beta$  contiene  $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ ,  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

<sup>63</sup> Para ejemplos de bencilación con este método véase: (a) K. Mislow, R. E. O'Brien, H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1940. (b) K. Takai, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3247. (c) J. A. Marshall, B. M. Seletsky, G. P. Luke, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3413. (d) M.-D. Chen, M.-Z. He, X. Zhou, L.-Q. Huang, Y.-P. Ruan, P.-Q. Huang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1335. (e) F. Yokokawa, A. Inaizumia, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1459.

<sup>64</sup> J. M. Williams, R. B. Jonson, N. Yasuda, G. Marchesini, U. Dolling, E. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461.



fueron mucho menos estereoselectivos en el proceso de reducción de la cetona **3.71**, dando mezclas de alcoholes diastereoisoméricos con d.r. 70:30 y 75:25, respectivamente (véase Esquema 3.16 para la confirmación estructural del alcohol **3.72**).



Esquema 3.13

**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , NaOH, ac. dioxano, de 0 °C a t. amb., 48 h. (b)  $\text{MeNH}(\text{OMe})\cdot\text{HCl}$ , EDCI, NMM,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -15 °C, 90 min. (c) 2,2-DMP,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ , acetona, t. amb., 90 min., 88% desde D-serina. (d)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C, 30 min, 98% (e)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ , THF, 2.5 h, reflujo, 90%. (f) AD-Mix- $\beta$ , metanosulfonamida, *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 24 h, 0 °C, 93%, >95:5. (g)  $\text{Ag}_2\text{O}$ , BnBr,  $\text{Et}_2\text{O}$ , t. amb., 24 h, 89%. (h)  $\text{MeNH}(\text{OMe})\cdot\text{HCl}$ , *i*PrMgCl, THF, -10 °C, 45 min., 96%. (i)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$ , THF, 0 °C, 2 h, 97%. (j) L-selectride, THF, -78 °C, 3 h, 85%, >95:5. (k) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 2 h (l) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1, 0 °C a t. amb., 2 h, 73% (dos pasos).

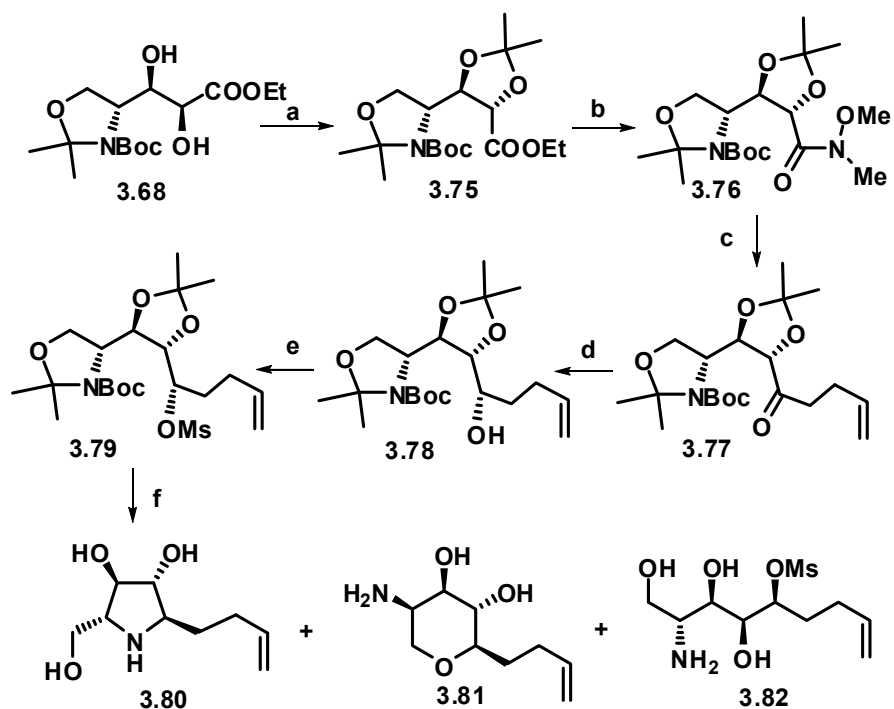
Finalmente, el compuesto pirrolidínico **3.74** se consiguió a partir del alcohol **3.72** mediante mesilación seguida de tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano.<sup>65</sup>

En este punto conviene hacer constar que la síntesis del anillo pirrolidínico se llevó a cabo también mediante la secuencia sintética que se indica en el Esquema 3.14. En este caso, los grupos hidroxilo del diol **3.68** se protegieron en forma de acetónido. Para la transformación del acetónido **3.75** en el mesilato **3.79** se siguió una secuencia sintética similar a la que había permitido la obtención del mesilato **3.73**. Sin embargo, cuando el mesilato **3.79** se trató con TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo una mezcla formada por la pirrolidina **3.80**, el compuesto tetrahidropiránico **3.81**, y el aminomesilato acíclico **3.82**. La proporción en la que se formaban estos tres compuestos dependía de la temperatura, de la concentración y de la presencia de agua en el seno de la reacción. De hecho, la adición de unas gotas de agua a la mezcla de reacción provocaba un aumento en la proporción de la pirrolidina **3.80**. El mejor rendimiento en la formación de **3.80** se obtuvo cuando el mesilato **3.79** se trató con una mezcla de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, en relación 1:1:0.1, a 0 °C durante 1.5 h. En estas condiciones se obtuvo la pirrolidina **3.80** con un 49% de rendimiento, aunque no fue posible evitar en ningún caso la formación de los subproductos indeseados **3.81** y **3.82**.

Otro inconveniente asociado a la secuencia indicada en el Esquema 3.14 era la formación de los productos intermedios con rendimientos sensiblemente inferiores a los que se obtenían en la secuencia del Esquema 3.13. Por estas razones, se abandonó la obtención de la pirrolidina a través de la vía sintética indicada en el Esquema 3.14.

---

<sup>65</sup> Para ejemplos recientes de cierre de anillo de pirrolidina via desplazamiento nucleofílico intramolecular, véase: (a) H. Yoda, F. Asai, K. Takabe, *Synlett* **2000**, 1001. (b) P. Merino, S. Franco, D. Lafuente, F. Merchán, J. Revuelta, T. Tejero, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2877. (c) S. Chandrasekhar, G. Chandrasekhar, K. Vijeender, G. D. Sarma, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2864.

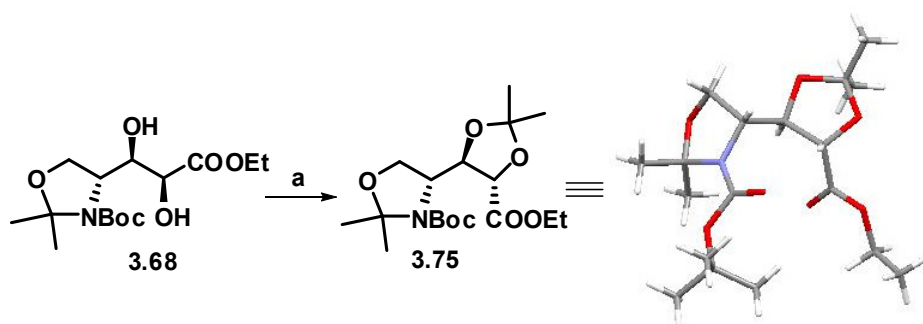


Esquema 3.14

**Reactivos y condiciones:** (a) 2,2-DMP, PTSA, tolueno, reflujo, 30 min, 95%. (b) MeON(Me)·HCl, *i*-PrMgCl, THF,  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h, 68%. (c) MgBrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, THF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a t. amb., 2 h, 85%. (d) L-selectride, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 87%, d.r. 9:1 (e) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h. (f) H<sub>2</sub>O/TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.1:1:1,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1.5 h, 49%.

### 3.1.3.3. Determinación estructural de los compuestos 3.68, 3.72 y 3.74

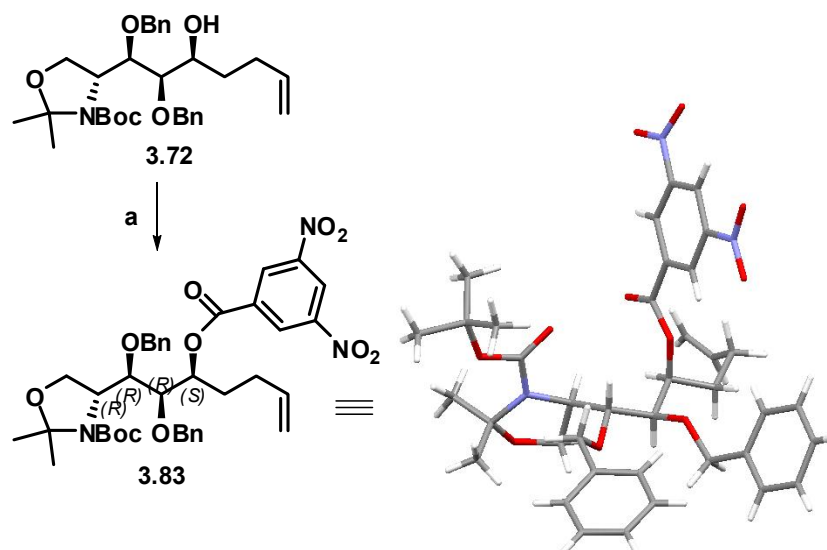
La estructura del diol **3.68**, obtenido en el proceso de dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre el éster insaturado **3.67**, se confirmó mediante conversión en el acetónido cristalino **3.75**, que luego se analizó por difracción de rayos X. En el Esquema 3.15 se indica la estructura de rayos X del acetónido **3.75**, la cual confirma inequívocamente la configuración relativa de los dos nuevos estereocentros formados en el proceso de dihidroxilación.



Esquema 3.15

**Reactivos y condiciones:** 2,2-DMP, PTSA, tolueno, reflujo, 30 min, 95%.

Por otro lado, el alcohol **3.72**, resultante del proceso de reducción de la cetona **3.71** con L-selectride, se convirtió por tratamiento con ácido 3,5-dinitrobenzoico en el éster **3.83**, que proporcionó también cristales aptos para su análisis por difracción de rayos X (véase Esquema 3.16). La estructura generada en este proceso confirmó la configuración de los centros estereogénicos en los carbonos C-3, C-4 y C-5.



Esquema 3.16

**Reactivos y condiciones:** cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 h, 93%.

Después de confirmar la estructura de los intermedios **3.68** y **3.72** mediante su transformación en derivados cristalinos, se intentó también confirmar la estructura de la pirrolidina **3.74** por difracción de rayos X. Sin embargo, los intentos de cristalización de este compuesto no proporcionaron cristales con la calidad suficiente para su análisis por dicha técnica. Por esta razón decidimos asegurar la asignación estructural del compuesto **3.74** mediante técnicas de RMN, fundamentalmente por medidas del efecto nuclear Overhauser (NOE). Así, el estudio de los efectos NOE entre los protones del anillo pirrolidínico de **3.74** mostró la presencia de estos efectos entre los pares de protones H2-H4, H2-H3, H3-H4, H3-H5 y H4-H5, pero no entre el par H2-H5, lo que sugería la disposición relativa *trans* de estos dos protones (véase Figura 3.3).

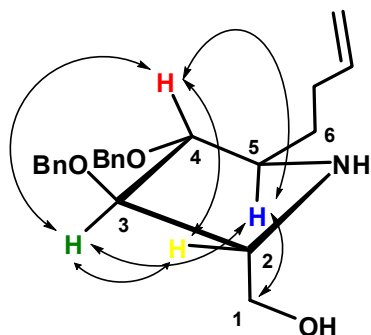
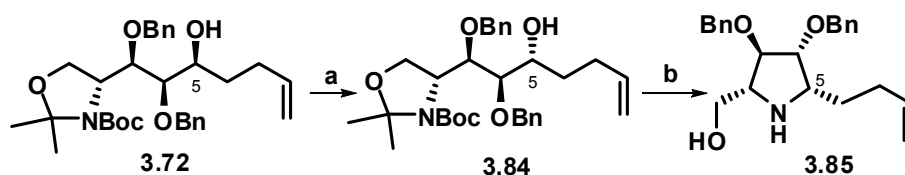


Figura 3.3

Para asegurar con mayor grado de firmeza la estereoestructura de la pirrolidina **3.74**, se preparó su epímero en C-5, el compuesto **3.85**, y se midieron los efectos NOE en dicho derivado de pirrolidina (véase Esquema 3.17). La inversión configuracional se consiguió mediante reacción de Mitsunobu del alcohol **3.72** con ácido *p*-nitrobenzoico, trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo. El éster resultante se convirtió por saponificación en el alcohol **3.84**, que se transformó en la pirrolidina **3.85** por mesilación y ciclación subsiguiente con ácido trifluoroacético.



Esquema 3.17

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) PNBA, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, 0 °C a t. amb., 16 h, luego 60 °C, 3 h, 88%; 2) NaOMe, MeOH, t. amb., 3 h, 77%. (b) 1) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h; 2) TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, 0 °C, 90 min., 73% (dos pasos).

A diferencia del compuesto **3.74**, la pirrolidina epimérica **3.85** sí mostró un visible NOE entre los protones H2 y H5, tal y como se indica en la Figura 3.4. Este experimento demostró de manera inequívoca la disposición relativa *cis* de los hidrógenos H2 y H5, indicando con ello que la configuración del centro estereogénico C-5 en **3.85** era *S* y, por extensión, que la configuración del mismo átomo en el compuesto epimérico **3.74** era *R*.

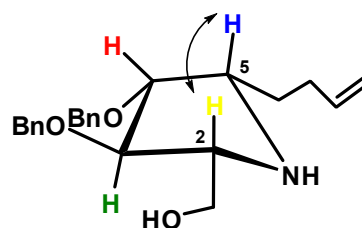
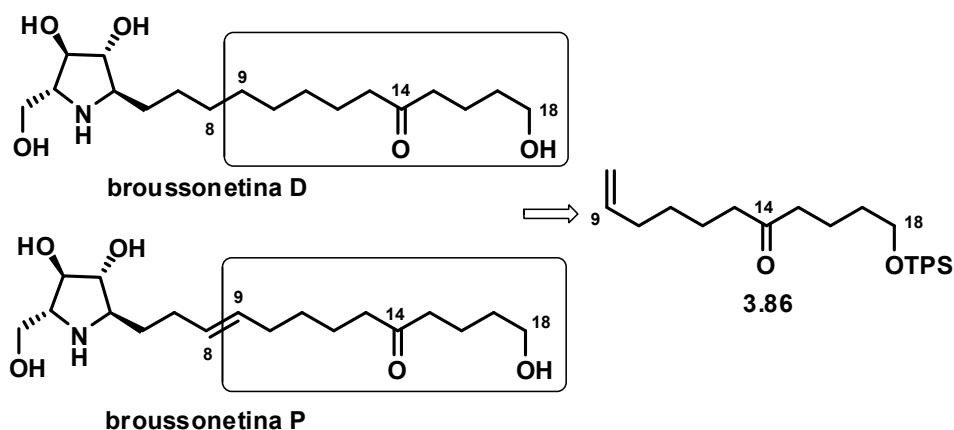


Figura 3.4

### 3.1.3.4 Síntesis de los fragmentos correspondientes a las cadenas laterales de las broussonetinas C, D, M, O y P

Las broussonetinas D y P presentan una cadena lateral con el mismo nivel de oxidación en los carbonos C-14 y C-18. La diferencia entre ellas la establece la presencia en la broussonetina P de un doble enlace de configuración *E* entre los carbonos C-8 y C-9 (véase Esquema 3.18).

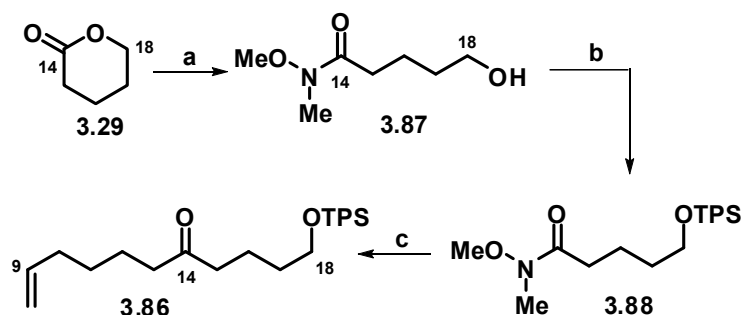


Esquema 3.18

El fragmento C9-C18 que hay que sintetizar para la posterior unión, vía metátesis cruzada, con la pirrolidina **3.74** se indica en el esquema anterior con la estructura **3.86**. Para la síntesis de este compuesto se eligió como material de partida la  $\delta$ -valerolactona **3.29** (véase Esquema 3.19), que se transformó en la amida de Weinreb **3.87**.<sup>66</sup> La sililoxienona **3.86** se obtuvo por sililación de la amida de Weinreb **3.87**, seguida de reacción con 5-hexenil-litio, generado *in situ* por intercambio halógeno-metal en el 6-bromo-1-hexeno.

<sup>66</sup> G. A. Molander, J. C. McWilliams, B. C. Noll, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265.

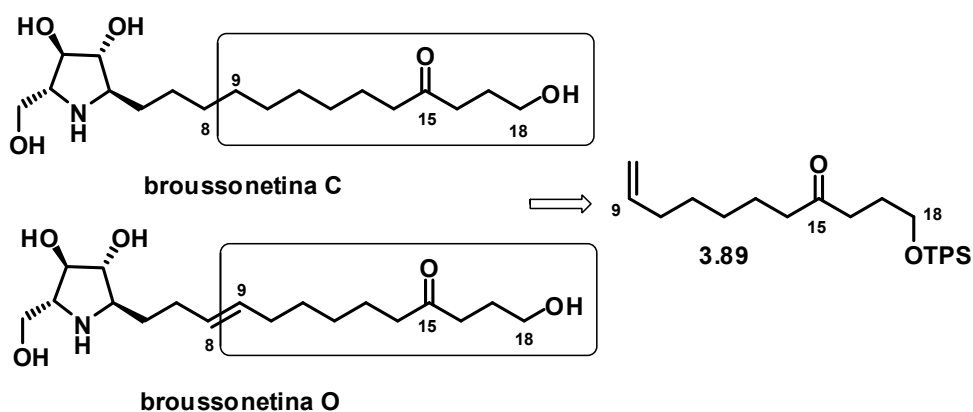




Esquema 3.19

**Reactivos y condiciones:** (a) MeON(Me)·HCl, Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t. amb., 24 h. (b) TPSCl, imidazol, DMF, t. amb., 18 h, 75% (dos pasos). (c) Li(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>, THF, -78 °C, 90 min., luego t. amb., 80%.

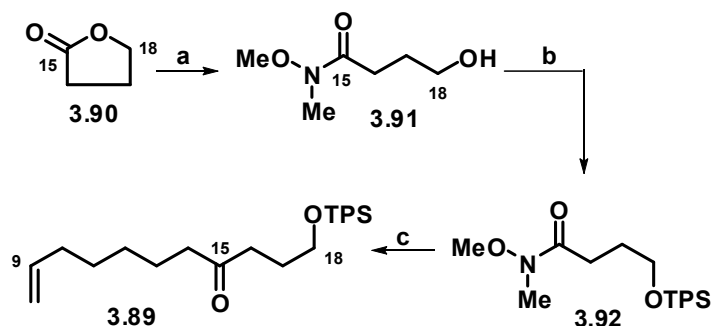
Las broussonetinas C y O presentan una cadena lateral con igual nivel de oxidación en los carbonos C-15 y C-18, diferenciándose por la presencia, en la broussonetina O, de un doble enlace de configuración *E* entre los carbonos C-8 y C-9 (véase Esquema 3.20). El fragmento acíclico necesario para la síntesis de las broussonetinas C y O se indica con la estructura 3.89.



Esquema 3.20

Para la síntesis de 3.89 se eligió la  $\gamma$ -butirolactona 3.90 como material de partida (véase Esquema 3.21). Este compuesto se transformó en la silioxiamida

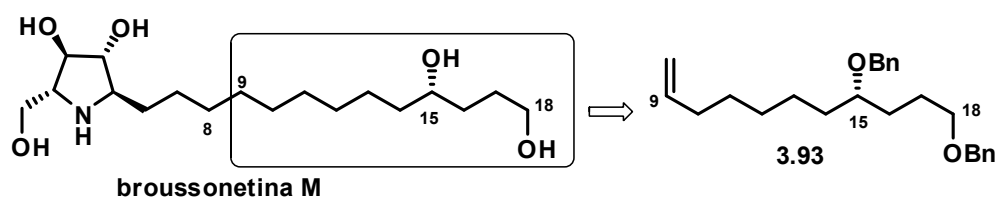
**3.92** mediante amidación y sililación.<sup>67</sup> La reacción de **3.92** con 6-heptenil-litio, generado *in situ* por intercambio halógeno-metal en el 7-bromo-1-hepteno, proporcionó la sililoxienona **3.89**.



**Esquema 3.21**

**Reactivos y condiciones:** (a) MeON(Me)-HCl, Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t. amb., 24 h. (b) TPSCl, imidazol, DMF, t. amb., 18 h, 90% (dos pasos); (c) Li(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -78 °C, 90 min., luego t. amb., 80%.

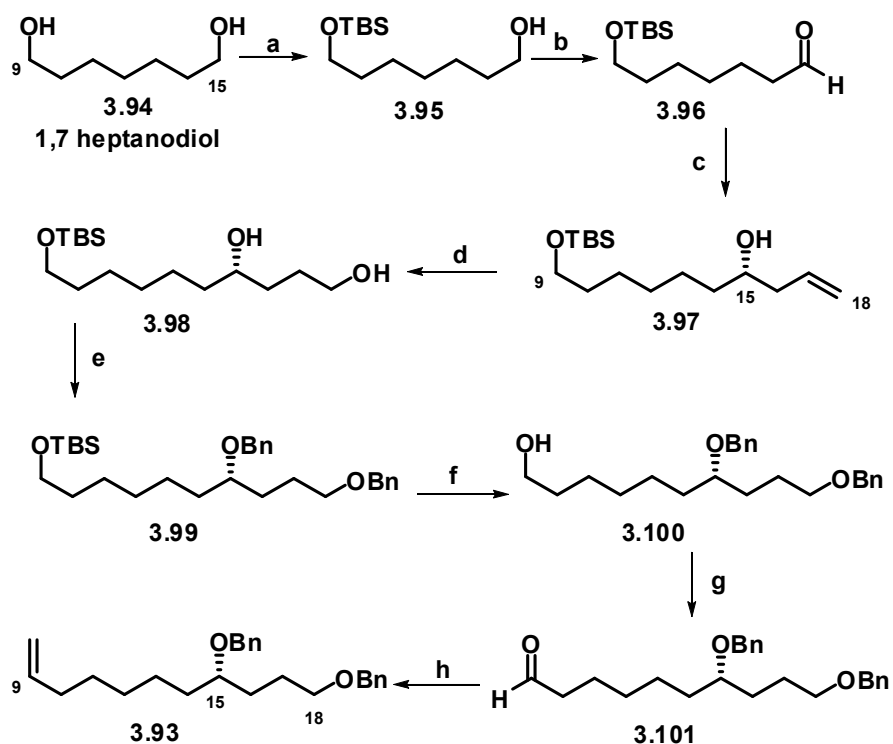
El fragmento necesario para la construcción de la cadena lateral de la brossonetina M se caracteriza por la presencia de un estereocentro oxigenado de configuración *S* en el carbono C-15. El fragmento C9-C18, que se utilizará en la reacción de metátesis cruzada con la pirrolidina **3.74**, se indica en el Esquema 3.22 con la estructura **3.93**.



**Esquema 3.22**

<sup>67</sup> Descrito en: (a) Y. Fukuda, H. Sasaki, M. Shindo, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2047. (b) Y. Fukuda, M. Shindo, K. Shishido, *Org. Lett.* **2003**, 5, 749.

Para la síntesis del compuesto **3.93** se eligió como material de partida el 1,7-heptanodiol (véase Esquema 3.23).



**Esquema 3.23**

**Reactivos y condiciones:** (a) TBSCl, NaH, THF, t. amb., 2 h, 58%. (b) ClCOCOCI, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C. (c) (lpc)<sub>2</sub>BCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, generado a partir de (+)-DIPCl y bromuro de alilmagnesio, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 1 h, 76% (dos pasos). (d) 9-BBN, THF, ultrasonidos, 3 h, 85%. (e) NaH, BnBr, TBAI, THF, reflujo, 6 h, 84%. (f) TBAF, THF, t. amb., 1 h, 85%. (g) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 45 min, 81%. (h) CH<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Ph<sub>3</sub> Br<sup>-</sup>, *n*-BuLi, THF, t. amb., 90 min., 80%.

La monosililación de **3.94**, seguida de oxidación, condujo al aldehído **3.96**.<sup>68</sup> El estereocentro en C-15 se instaló de forma enantioselectiva mediante reacción de alilación asimétrica de Brown<sup>69</sup> del aldehído **3.96** con el alilborano quiral generado *in situ* por reacción de (+)-DIPCl con bromuro de alilmagnesio. Este proceso proporcionó el alcohol homoalílico **3.97** con un 92% de exceso enantiomérico (e.r. 96:4).<sup>70</sup>

La hidratación anti-Markovnikov del compuesto **3.97**, por hidroboración con 9-BBN acelerada por ultrasonidos,<sup>71</sup> condujo al diol **3.98**, el cual proporcionó el alcohol **3.100** por bencilación y desililación. El compuesto **3.93** se obtuvo por oxidación de **3.100** al aldehído **3.101**, seguida de metilación de Wittig.

---

<sup>68</sup> (a) A. Nishida, N. Kawahara, M. Nishida, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9713. (b) A. N. Hulme, G. E. Howells, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 8245. (c) H. Nagano, A. Tada, Y. Isobe, T. Yajima, *Synlett* **2000**, 1193. (d) M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, I. Marko, Y. Qin, K. L. LeBoulluec, D. A. Frasier, F. Xu, T. Mulamba, C. L. Ensinger, L. S. Borman, A. E. Huot, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2120. (e) J. R. Huckins, J. de Vicente, S. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4757.

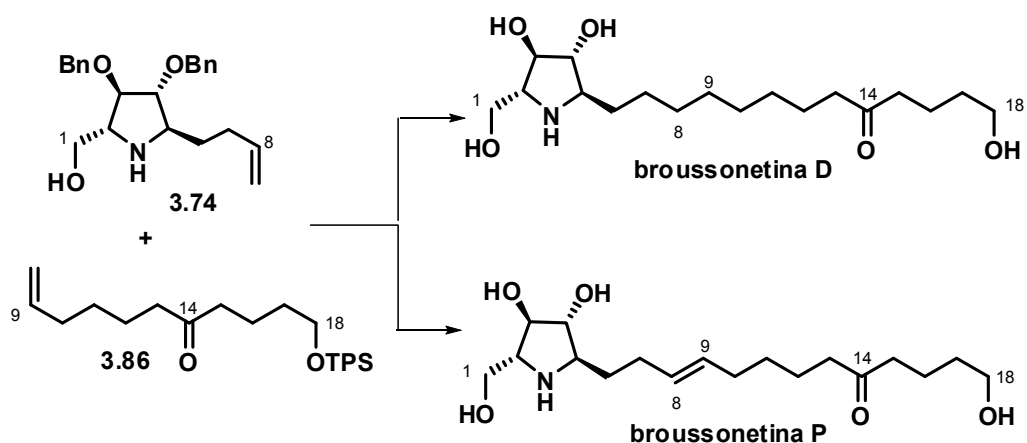
<sup>69</sup> (a) P. V. Ramachandran, G.-M. Chen, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2417. (b) Para una revisión sobre alilboraciones asimétricas, véase: P. V. Ramachandran, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23.

<sup>70</sup> Determinado mediante HPLC en columna quiral (véase parte experimental).

<sup>71</sup> (a) H. C. Brown, U. S. Racherla, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2187. (b) D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434.

### 3.1.3.5. Síntesis de las broussonetinas D y P

Conseguido el acceso sintético al núcleo pirrolidínico de las broussonetinas, y sintetizados los fragmentos complementarios de las cadenas laterales, pasamos a abordar la síntesis de los propios alcaloides. Como se ha indicado al inicio de este capítulo, nuestra estrategia sintética final se basaba en la construcción del esqueleto hidrocarbonado de las broussonetinas mediante el acoplamiento, vía metátesis cruzada, de la pirrolidina **3.74** con los fragmentos C9-C18 correspondientes (véase Esquema 3.24).<sup>72</sup>



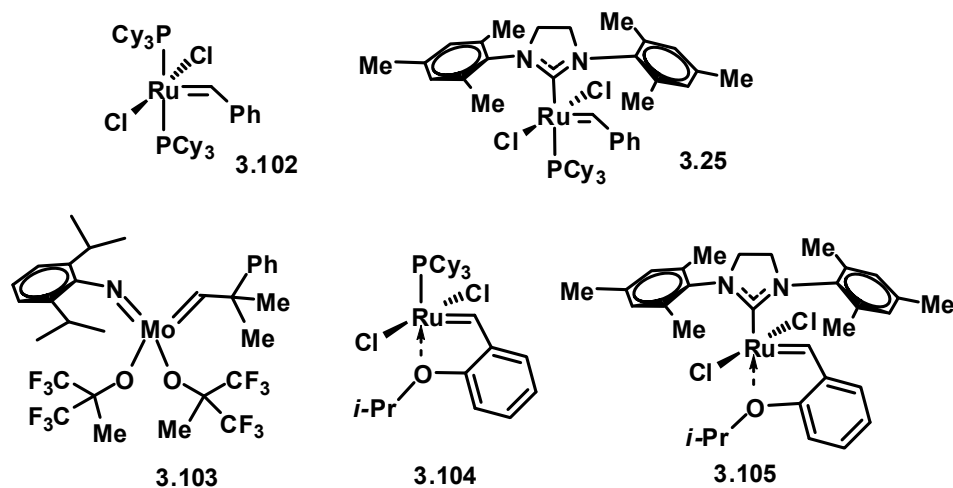
Esquema 3.24

Las reacciones de metátesis de olefinas mediante los denominados catalizadores de R. H. Grubbs y R. R. Schrock han tenido un impacto enorme en el campo de la síntesis orgánica. Baste decir que estos dos autores, junto con el

<sup>72</sup> Para ejemplos recientes del uso de esta metodología véase: (a) I. Kadota, T. Abe, M. Uni, H. Takamura, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3643. (b) P. R. Krishna, G. Dayaker, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7279. (c) C. Peters, A. Billich, M. Ghobrial, K. Högenauer, T. Ullrich, P. Nussbaumer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1842. (d) B. J. Albert, A. Sivaramakrishnan, T. Naka, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2792. (e) M. T. Crimmins, Y. Zhang, T. A. Diaz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2369. (f) K. Morokuma, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Comm.* **2005**, 2265.

químico francés Y. Chauvin, fueron galardonados con el premio Nobel de Química en el año 2005 por el desarrollo de catalizadores para metátesis de olefinas y los estudios mecanísticos de este tipo de reacción.<sup>73</sup>

Las estructuras de los catalizadores más empleados en las reacciones de metátesis de olefinas se indican en el Esquema 3.25.



Esquema 3.25

El catalizador **3.102**, denominado a menudo catalizador de Grubbs de 1<sup>a</sup> generación, es muy útil en las reacciones de metátesis ciclante (RCM) de diolefinas terminales, así como también en las metátesis cruzadas (CM) y en las

<sup>73</sup> Para revisiones sobre las reacciones de metátesis véase: (a) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446. (b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. (c) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1998**, 371. (d) M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073. (e) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (f) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592. (g) J. Prunet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826. (h) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360. (i) A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8. (j) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490. (k) D. Astruc, *New.J. Chem.* **2005**, *29*, 42. (l) Y. Schrodi, R. L. Pederson, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45.

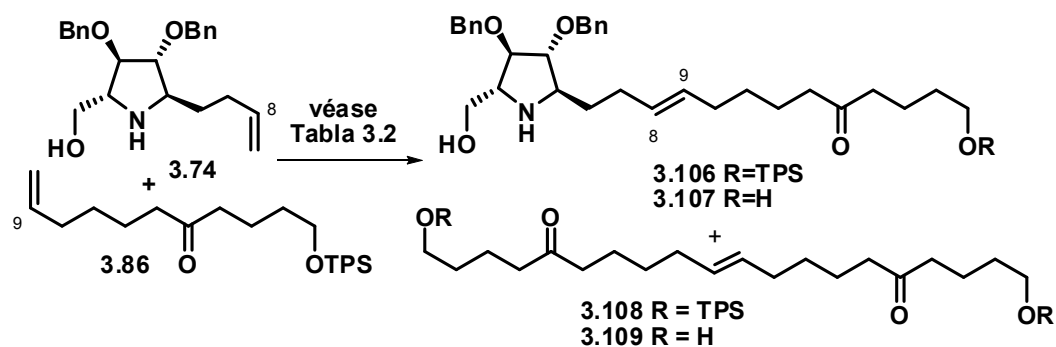
reacciones de polimerización mediante apertura de anillos por metátesis (ROMP).

El catalizador **3.25**, denominado catalizador de Grubbs de 2ª generación, es más activo que el de 1ª generación, y ha sido muy empleado en las reacciones de metátesis cruzada de olefinas estéricamente impedidas o electrónicamente desactivadas. En las reacciones de metátesis cruzada que pueden dar lugar a la formación de mezclas de olefinas *E/Z*, el catalizador **3.25** favorece además, por lo general, la formación del alqueno termodinámicamente más estable, que normalmente es el de configuración *E*.

El catalizador de Schrock **3.103** es más activo incluso que el catalizador de Grubbs de 2ª generación pero tiene en su contra, además de su elevado precio, su extrema sensibilidad al aire y a la humedad, lo que obliga a su manipulación en caja seca.

El catalizador de Hoveyda-Grubbs de 1ª generación (**3.104**) tiene una reactividad similar al catalizador **3.102**, y ha demostrado ser particularmente útil en la síntesis industrial de macrociclos mediante reacciones de metátesis ciclante. Por su parte, el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (**3.105**) tiene una reactividad similar al catalizador de Grubbs de 2ª generación **3.25**, si bien es capaz de iniciar el ciclo de metátesis a temperaturas inferiores de las que necesita éste último. El catalizador **3.105** resulta particularmente efectivo en la metátesis de sustratos electrónicamente deficientes.

Los primeros ensayos de metátesis cruzada se llevaron a cabo con la pirrolidina **3.74** y la sililoxienona **3.86** (véase Esquema 3.26 y Tabla 3.2).



Esquema 3.26

Tabla 3.2

	Condiciones <sup>a</sup>	Resultados <sup>b</sup>
1	10 mol% <b>3.25</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	No hay reacción
2	10 mol% <b>3.25</b> , 1eq. PTSA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>74</sup>	<b>3.106</b> (20%) + <b>3.107</b> (5%) + <b>3.108</b> (40 %) + <b>3.109</b> (15 %)
3	10 mol% <b>3.25</b> , 0.3 eq. Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>75</sup>	<b>3.108</b> (25 %)
4	10 mol% <b>3.25</b> , 1 eq. TFA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>3.106</b> (11%) + <b>3.107</b> (17%) + <b>3.108</b> (15%) + <b>3.109</b> (30%)

a. Las reacciones de metátesis se llevaron a cabo en todos los casos con una relación 1:2 de **3.74/3.86** y a reflujo de diclorometano.

b. Los porcentajes de los productos de homoacoplamiento **3.108** y **3.109** se dan respecto a la cantidad inicial de **3.86**.

El primer ensayo de reacción de metátesis cruzada se llevó a cabo en presencia de 10 mol% del catalizador **3.25** (entrada 1 de la Tabla 3.2). Sin embargo, estas condiciones de reacción dejaron inalterada la mezcla de partida. Es conocido que la basicidad asociada al átomo de nitrógeno de las aminas puede provocar la inactivación de los catalizadores empleados en las reacciones

<sup>74</sup> F.-X. Felpin, K. Boubekeur, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4518.

<sup>75</sup> Q. Yang, W.-J. Xiao, Z. Yu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 871.



de metátesis por complejación con el átomo de rutenio. Este problema se puede evitar convirtiendo la amina en sal de amonio mediante protonación.<sup>76</sup> Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de PTSA se obtuvo, con un 20% de rendimiento, el producto de metátesis cruzada **3.106**. Además también se obtuvieron el producto de desililación **3.107**, el dímero de homoacoplamiento **3.108** y el correspondiente producto desililado **3.109**, así como los productos de partida **3.74** y **3.86** inalterados (entrada 2 de la Tabla 3.2).

Cuando la reacción de metátesis cruzada se ensayó en presencia del ácido de Lewis  $Ti(OiPr)_4$  (0.3 equivalentes)<sup>75,77</sup> no se observó la formación del producto de metátesis, y sólo se obtuvo el producto de homoacoplamiento **3.108**, además de los productos de partida **3.74** y **3.86** (entrada 3 de la Tabla 3.2).

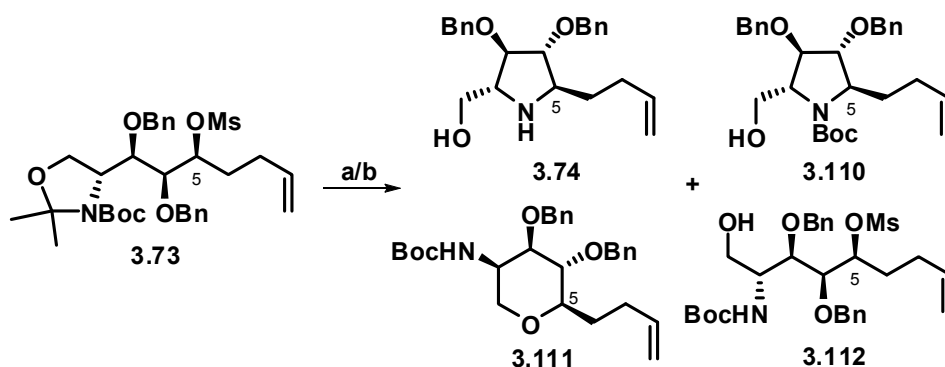
Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de ácido trifluoroacético (TFA) se observó, de nuevo, la formación con bajos rendimientos de los compuestos **3.106** y **3.107**, así como también de los productos de homoacoplamiento **3.108** y **3.109**. No se observó, en cambio, la formación del producto de homoacoplamiento de la pirrolidina **3.74**.

Los bajos rendimientos obtenidos en la reacción de metátesis cruzada con la pirrolidina **3.74** nos llevaron a considerar la protección del átomo de nitrógeno, en principio con el propio resto Boc. Para ello intentamos la síntesis del anillo pirrolidínico *N*-protegido mediante desprotección selectiva de la función amina<sup>78</sup> en el mesilato **3.73** (véase Esquema 3.27).

<sup>76</sup> (a) G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. (b) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855. (c) P. Evans, R. Grigg, M. I. Ramzan, V. Sridharan, M. York, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3021. (d) D. L. Wright, J. P. Schulte II, M. A. Page, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847. (e) Y. Schrodi, R. L. Pederson, *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 45.

<sup>77</sup> A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.

<sup>78</sup> Para ejemplos recientes véase: (a) P. Soro, G. Rassu, P. Spanu, L. Pinna, F. Zanardi, G. Casiraghi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5172. (b) C. Flamant-Robin, Q. Wang, A. Chiaroni, N. A. Sasaki, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10475. (c) H. Inaba, Y. Hiraiwa, S. Yoshida, M. Tamura, A. Kuroda, A. Ogawa, Y. Aoyagi, A. Ohta, K. Takeya, *Heterocycles* **2005**, *65*, 2657. (d) D. K. Mohapatra, D. Mondal, R. G. Gonnade, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6031. (e) D. K. Mohapatra, D. Mondal, M. S. Chorghade, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9215.

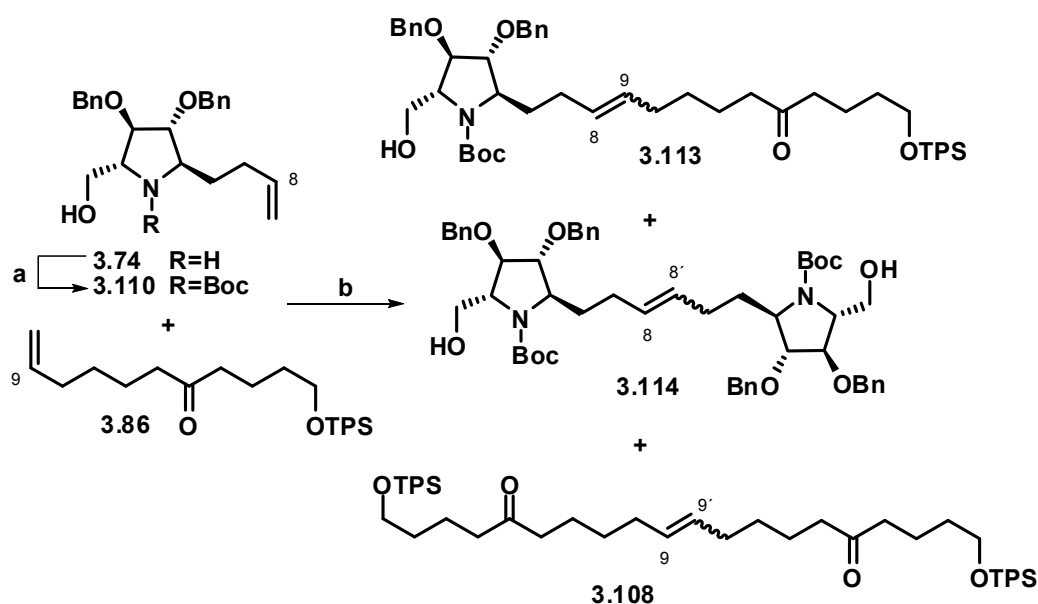


Esquema 3.27

**Reactivos y condiciones:** *método A:* PTSA cat., MeOH, 50 °C, 4 h, 25% de **3.110**; *método B:* Dowex 50W-H<sup>+</sup>, MeOH, t. amb., 48 h, 20% de **3.110**.

El calentamiento del compuesto **3.73** en metanol en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico proporcionó una mezcla formada por los compuestos **3.74**, **3.110**, **3.111** y **3.112** con rendimientos de 10%, 22%, 25% y 30%, respectivamente (véase Esquema 3.27). Por otro lado, cuando el mesilato **3.73** se trató con la resina Dowex 50W H<sup>+</sup> se obtuvo también una mezcla de los mismos cuatro compuestos con rendimientos respectivos de 30%, 20%, 20% y 22%.

Ante el bajo rendimiento obtenido en la síntesis de la pirrolidina **3.110**, decidimos obtener este compuesto mediante protección con el grupo Boc de la pirrolidina **3.74** (véase Esquema 3.28).



Esquema 3.28

**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 0 °C a t. amb, 18 h, 68%. (b) *método A*: 10 mol% cat. **3.25**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo, 24 h, 64%; *método B*: 10 mol% cat. **3.25**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100 °C, MW, 1 h, 65%.

Sobre el compuesto *N*-Boc protegido **3.110** se procedió a ensayar la reacción de metátesis cruzada. Así, una mezcla formada por el compuesto **3.110** y la silioxienona **3.86** en relación 1:2 se calentó a reflujo de diclorometano en presencia de 10 mol% del catalizador **3.25**. El transcurso de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina. Se necesitaron 24 horas de reflujo para observar la desaparición de la pirrolidina **3.110**. Con este tiempo de reacción se obtuvo el producto de metátesis cruzada **3.113** con un 64% de rendimiento como mezcla de isómeros *E/Z* en proporción 4:1. El resto de masa se recuperó en forma de productos de homoacoplamiento **3.114** y **3.108** (véase Esquema 3.28), obteniéndose un 29% de **3.114** y un 66% de **3.108** (éste último respecto a la cantidad inicial de **3.86**). Ambos productos de homoacoplamiento se obtuvieron también como mezclas de estereoisómeros *E/Z* en una proporción relativa aproximada de 4:1.

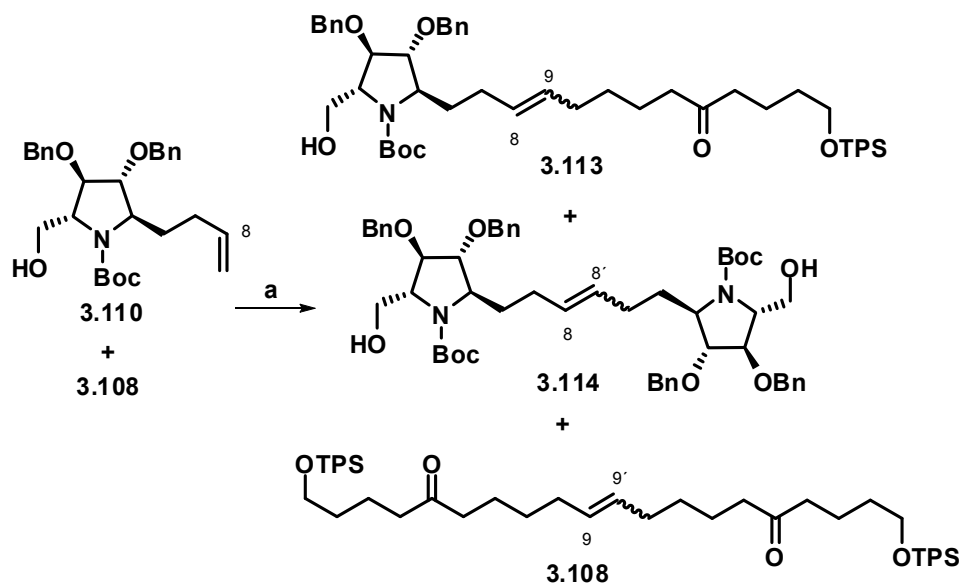
En los últimos años se ha demostrado que el calentamiento de las reacciones orgánicas mediante irradiación con microondas provoca a menudo disminuciones muy notables de los tiempos de reacción.<sup>79</sup> Cuando la reacción de metátesis cruzada entre la pirrolidina **3.110** y la sililoxienona **3.86** se llevó a cabo bajo calentamiento con microondas se obtuvo el compuesto **3.113** con un rendimiento del 65% como mezcla *E/Z* en relación 4:1, comparables ambos a los obtenidos en la reacción sometida a reflujo de diclorometano (Esquema 3.28, método b). Sin embargo, el tiempo de reacción se acortó notablemente, pues se pasó de necesitar 24 horas en la reacción a reflujo de diclorometano a tan sólo 1 hora en la reacción con microondas.<sup>80</sup> Además del producto de metátesis cruzada **3.113**, la reacción con microondas proporcionó también los productos de homoacoplamiento **3.114** (33%) y **3.108** (67% respecto a la cantidad inicial de **3.86**).

El dímero **3.108** resultó ser también de utilidad en la reacción de metátesis cruzada con la pirrolidina **3.110**. Así, cuando una mezcla formada por el dímero **3.108** y la pirrolidina **3.110** en relación 1:2 se sometió a reflujo en diclorometano en presencia de 10 mol% del catalizador **3.25**, se obtuvo el producto de metátesis cruzada **3.113** con un rendimiento del 57%, junto con los productos de homoacoplamiento **3.114** (37% respecto a **3.110**) y **3.108** sin reaccionar (71% recuperado) (véase Esquema 3.29). En cambio, cuando se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones el producto de homoacoplamiento **3.114** con la sililoxicetona **3.86**, se obtuvo únicamente el producto de homoacoplamiento **3.108**, recuperándose además el compuesto **3.114** inalterado.

---

<sup>79</sup> (a) P. Appukkuttan, E. Vandereycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133. (b) C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Ed. Wiley-VCH, **2005**, pp. 107-290.

<sup>80</sup> Para ejemplos recientes del empleo de microondas en reacciones de metátesis, véase: C. Yang, W. V. Murray, L. J. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1783. (b) R. Grigg, W. Martin, J. Morris, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4899. (c) S. Cren, C. Wilson, N. R. Thomas, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3521. (d) S.-A. Poulsen, L. F. Bornaghi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7389. (e) F. C. Bargiggia, W. V. Murray, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9636. (f) A. Michaut, T. Boddaert, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Synthesis* **2007**, 2867. (g) Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1125.

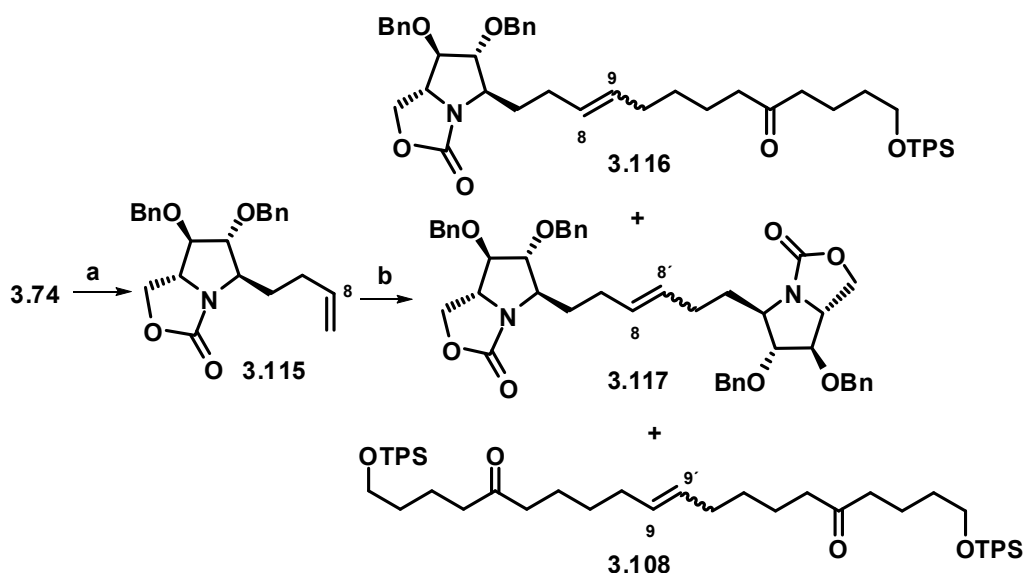


Esquema 3.29

**Reactivos y condiciones:** 10 mol% cat. **3.25**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 24 h, 57%.

La protección del átomo de nitrógeno como derivado *N*-Boc nos había permitido el acceso al esqueleto hidrocarbonado de las broussonetinas D y P. En el lado negativo, el grupo protector *t*-butiloxicarbonilo (Boc) implica también la existencia de mezclas de conformeros (rotámeros de interconversión lenta a la escala de tiempo de RMN), que complican el análisis de los espectros de RMN por la aparición de señales muy anchas (véanse los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN del compuesto **3.110** en el capítulo 7). Por esta razón, decidimos proteger simultáneamente el átomo de nitrógeno y la agrupación hidroxílica en C-1 mediante su incorporación a un anillo de oxazolidinona. Así, el tratamiento de la pirrolidina **3.74** con carbonildiimidazol (CDI) en tolueno a reflujo proporcionó la oxazolidinona **3.115** (Esquema 3.30) que, de acuerdo con lo esperado, no presentaba en sus espectros de RMN desdoblamiento de señales debidas a mezclas de conformeros (véase capítulo 7, espectros seleccionados, compuesto **3.115**). La reacción de metátesis del compuesto **3.115** con la sililoxienona **3.86** a reflujo de diclorometano, en presencia del catalizador **3.25** (método A del

Esquema 3.30), proporcionó, con un 63% de rendimiento, el producto de metátesis cruzada **3.116** como mezcla de isómeros *E/Z* en relación aproximada 4:1. El resto de masa se recuperó en forma de dímeros de homoacoplamiento **3.108** (66% respecto a **3.86**) y **3.117** (30%).



Esquema 3.30

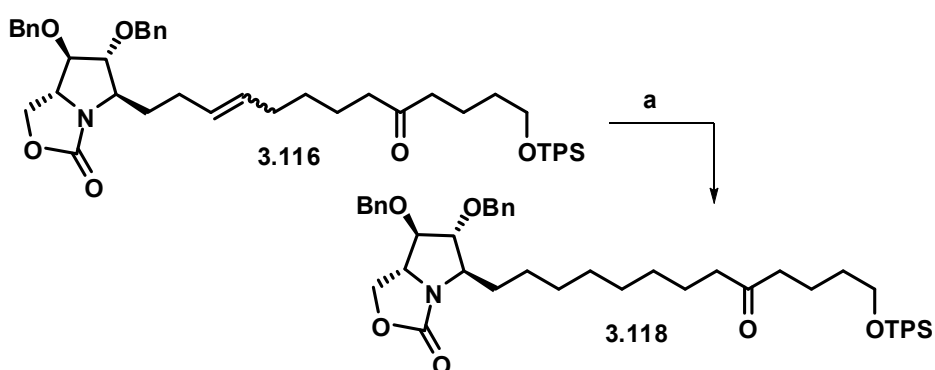
**Reactivos y condiciones:** (a) CDI, DMAP, tolueno, reflujo, 3 h, 94%. (b) *método A*: 10 mol% cat. **3.25**, **3.86** (2 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 24 h, 63%; *método B*: 10 mol% cat. **3.25**, **3.86** (2 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 °C, MW, 1 h, 62%.

Por otro lado, el calentamiento de la reacción de metátesis mediante irradiación con microondas (*método B* del Esquema 3.30) no dio lugar a cambios en el rendimiento con respecto al obtenido calentando a reflujo en diclorometano (*método A*), aunque sí permitió una reducción sustancial del tiempo de la reacción, al completarse ésta en 1 hora.

La metátesis cruzada también se probó con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación **3.105**, pero el rendimiento en la formación del compuesto **3.116** fue del 52%, ligeramente inferior al obtenido en la reacción con

el catalizador **3.25**. Además, la reacción daba lugar a una mayor proporción de productos de homoacoplamiento **3.108** (73%) y **3.117** (47%).

En este punto no fue posible separar la mezcla de isómeros *E/Z* obtenida en la reacción de metátesis cruzada. La formación de dicha mezcla no supone ningún inconveniente en la síntesis de la broussonetina D, ya que el doble enlace C8-C9 desaparece en la hidrogenación. Sin embargo, y a fin de caracterizar adecuadamente el producto de metátesis, se decidió hidrogenar la mezcla de isómeros *E/Z* obtenida directamente en la reacción de metátesis cruzada. La hidrogenación de **3.116** (mezcla-*E/Z* 4:1) se llevó a cabo bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente en metanol y en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C. En estas condiciones se obtuvo, con un 91% de rendimiento, el compuesto **3.118**. Notablemente, no se observó la eliminación hidrogenolítica de los grupos bencilo que, como se verá más adelante, requieren medio ácido para la hidrogenólisis sobre Pd/C (véase Esquema 3.31). El producto **3.118**, que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, se caracterizó mediante sus propiedades físicas y espectroscópicas (véase parte experimental).

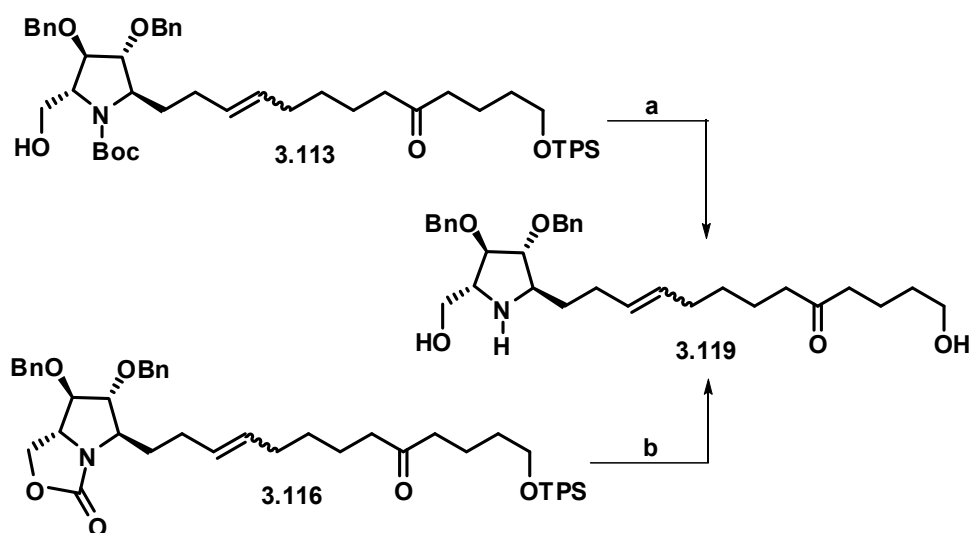


Esquema 3.31

Reactivos y condiciones: (a) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 4 h, 91%.

Los productos de metátesis cruzada **3.113** y **3.116** se hicieron converger en el compuesto **3.119**, tal y como se indica en el Esquema 3.31. Así, la reacción de **3.113** con ácido trifluoroacético proporcionó el producto de desprotección del grupo *N*-Boc y desililación, **3.119**. Este mismo compuesto se obtuvo también mediante tratamiento de la oxazolidinona **3.116** con hidróxido sódico acuoso en etanol.

El compuesto **3.119**, que se obtenía como mezcla de isómeros *E/Z* en relación 4:1, se purificó mediante cromatografía de columna con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (de 95:5 a 90:10), lo que permitió separar parcialmente los dos isómeros. La fracción que contenía el compuesto **3.119** únicamente como isómero *E*, se utilizó en la preparación de la broussonetina P, mientras que el compuesto **3.119** como mezcla *E/Z* se empleó en la síntesis de la broussonetina D.



Esquema 3.32

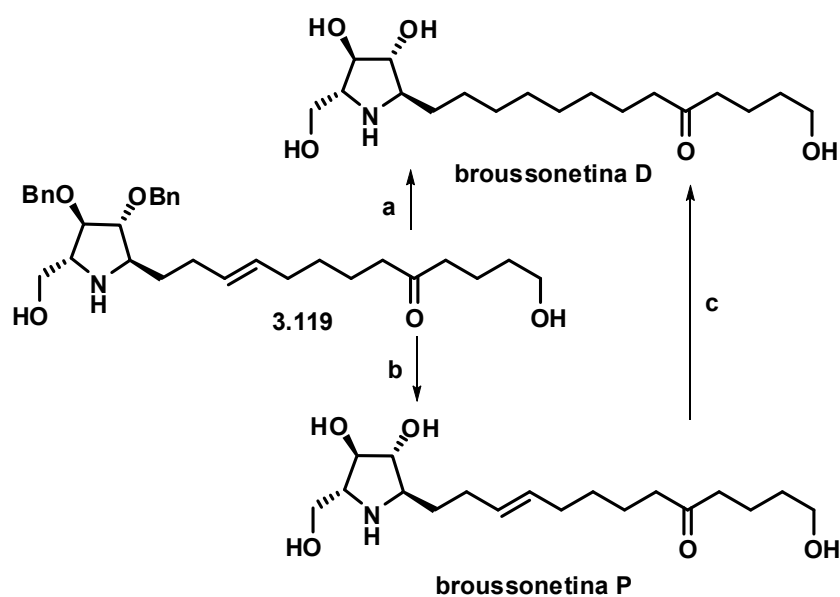
**Reactivos y condiciones:** (a) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, 0 °C, 1 h, 72%. (b) 2M NaOH ac. EtOH, 75 °C, 8 h, 71%.

La broussonetina D se obtuvo directamente a partir del compuesto **3.119** (mezcla *E/Z*) por hidrogenación en presencia de Pd/C al 10% tipo Degussa, en



una disolución formada por MeOH/HCl 6M en relación 10:1, a temperatura ambiente y presión atmosférica de hidrógeno durante 16 horas (véase Esquema 3.33). En estas condiciones se provocó la hidrogenación del doble enlace y la eliminación hidrogenolítica de los grupos bencilo, obteniéndose la broussonetina D con un rendimiento del 94%.

La broussonetina P se obtuvo por tratamiento del compuesto **3.119** con tricloruro de boro en diclorometano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>81</sup> La broussonetina D también se consiguió indirectamente por hidrogenación (Pd/C en MeOH) de la broussonetina P obtenida en el proceso de desbencilación con  $\text{BCl}_3$ .



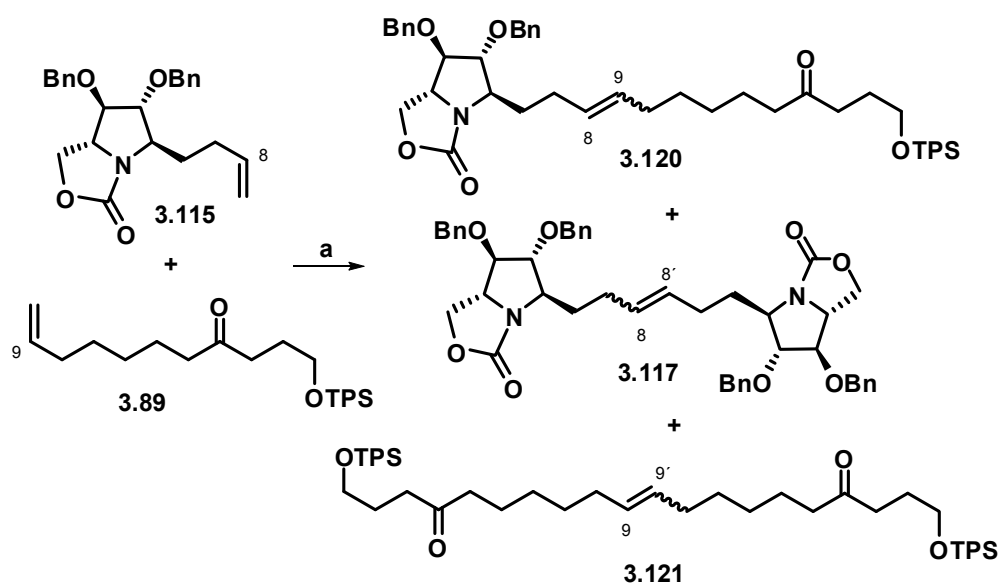
Esquema 3.33

**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, MeOH: 6M HCl 10:1, t. amb, 16 h, 94%. (b)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 6 h, 90%. (c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, 5 h, 93%.

<sup>81</sup> A. Ezzitouni, V. E. Marquez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1073.

### 3.1.3.6. Síntesis de las broussonetinas C y O

Para la síntesis de las broussonetinas C y O aprovechamos la experiencia acumulada previamente en la síntesis de las broussonetinas D y P. Así, la oxazolidinona **3.115** se sometió a la reacción de metátesis cruzada con la sililoxienona **3.89** a reflujo de diclorometano durante 24 horas en presencia de 10 mol% del catalizador **3.25**. Estas condiciones experimentales proporcionaron el producto de metátesis cruzada **3.120** con un 60% de rendimiento, recuperándose el resto de masa como productos de homoacoplamiento **3.117** (30%) y **3.121** (65%, éste basado en el precursor **3.89**) (véase Esquema 3.34).

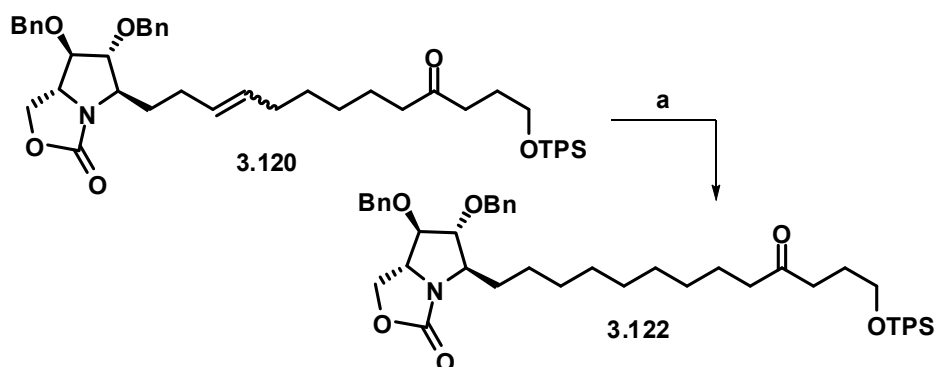


Esquema 3.34

**Reactivos y condiciones:** 10 mol% cat. **3.25**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 24 h, 60%.

Como en el caso anterior, el producto **3.120** se obtuvo también como mezcla de isómeros *E/Z* en relación 4:1. Sin embargo, y a fin de caracterizar adecuadamente el producto de la metátesis cruzada, procedimos a hidrogenar el compuesto **3.120** (mezcla *E/Z* 4:1). Así, la hidrogenación con Pd/C proporcionó

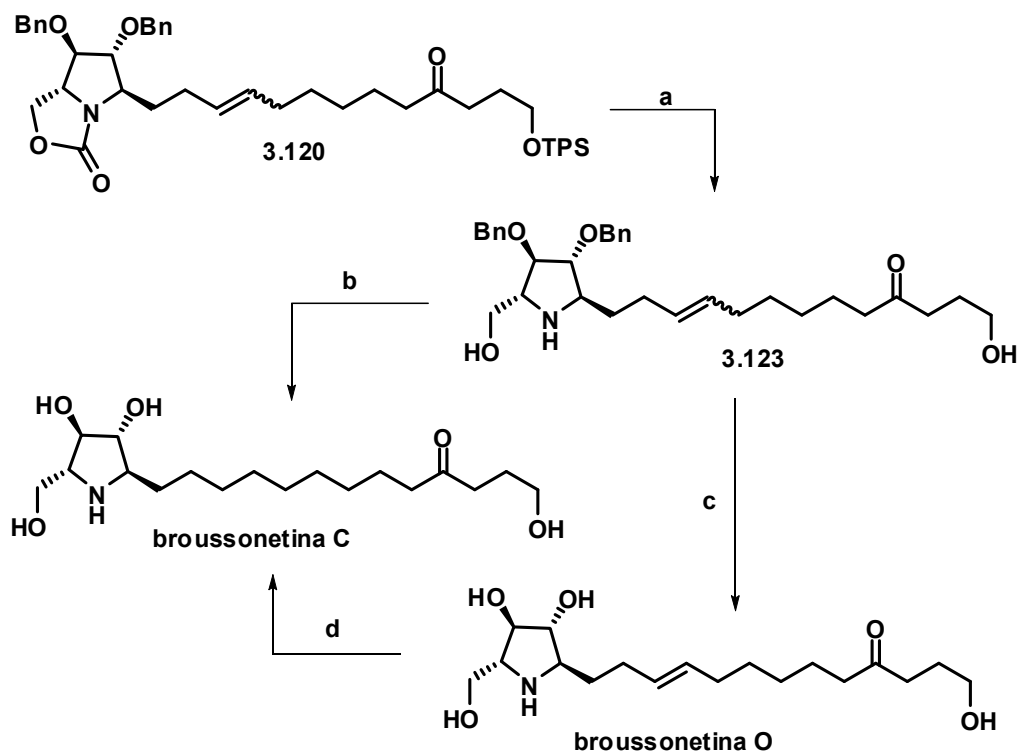
el compuesto **3.122**, que se caracterizó mediante medida de sus constantes físicas y espectroscópicas (Esquema 3.35).



Esquema 3.35

**Reactivos y condiciones:** (a) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 4 h, 94%.

La oxazolidinona **3.120** se transformó en el compuesto **3.123** mediante calentamiento con NaOH acuosa en etanol. A continuación, **3.123** se convirtió en broussonetina C mediante hidrogenación en una disolución MeOH/HCl ac. 6M 10:1, en presencia de Pd/C como catalizador. La broussonetina O se obtuvo a partir del compuesto **3.123** por desbencilación mediada por BCl<sub>3</sub>. En este caso la mezcla de isómeros *E/Z* obtenida en la reacción de metátesis cruzada no pudo ser separada en ningún paso por lo que la broussonetina O se obtuvo como una mezcla de isómeros en una proporción 4:1. La broussonetina C se pudo obtener también con un 97% de rendimiento a partir de la broussonetina O por hidrogenación del doble enlace (véase Esquema 3.36).

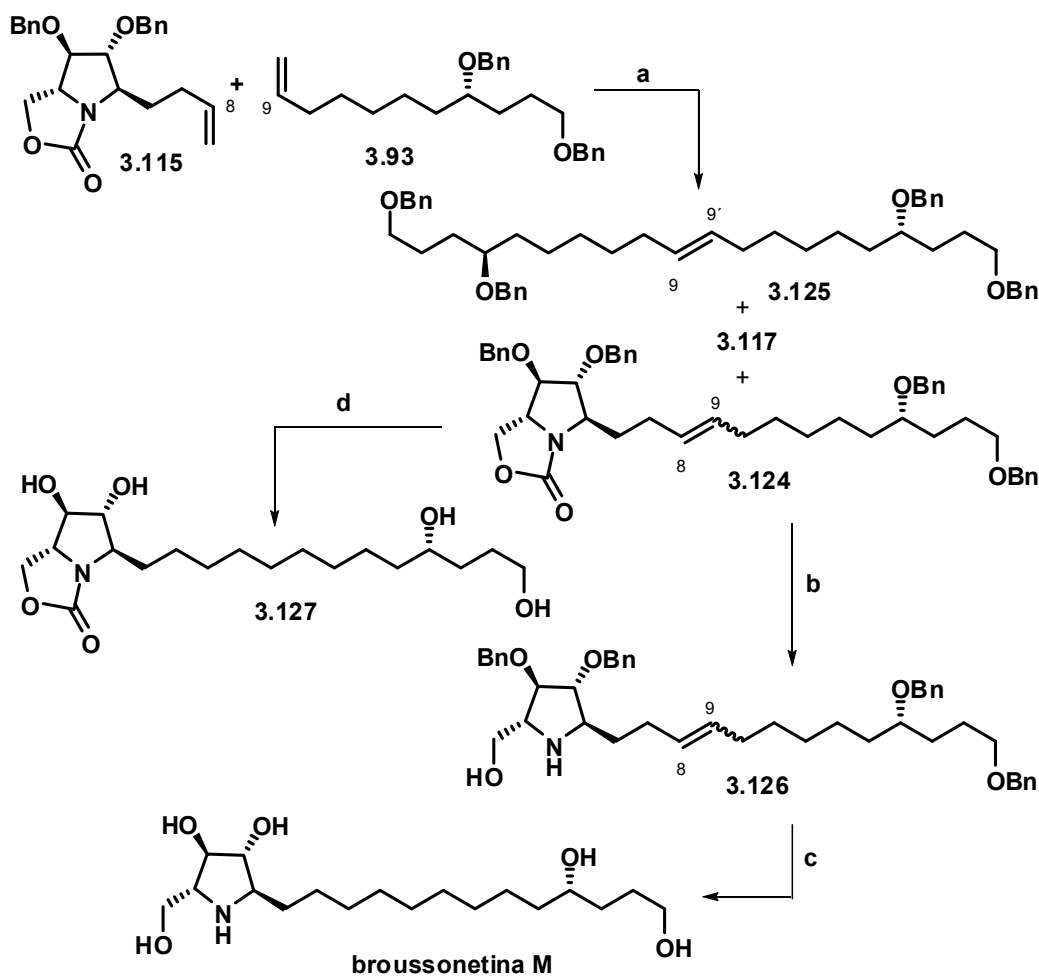


Esquema 3.36

**Reactivos y condiciones:** (a) 2 M NaOH ac., EtOH, 75 °C, 8 h, 72%. (b) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH/HCl 6M 10:1, t. amb, 16 h, 85%. (c) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 6 h, 70%. (d) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, t. amb, 5 h, 97%.

### 3.1.3.7. Síntesis de broussonetina M

Para la obtención de la broussonetina M se siguió una secuencia sintética similar a la que nos había permitido la síntesis de las broussonetinas C, D, O y P (véase Esquema 3.37). La metátesis cruzada entre la oxazolidinona **3.115** y el *bis*-benciloxialqueno **3.93** proporcionó, con un 58%, el producto **3.124**, junto con los productos de homoacoplamiento **3.117** (32%) y **3.125** (68%).



Esquema 3.37

**Reactivos y condiciones:** (a) 10 mol% catalizador **3.25**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 20 h, 58%. (b) 2M NaOH aq., EtOH, 75 °C, 8 h, 77%. (c) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/HCl 6M 10:1, 16 h, 94%. (d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/HCl 6M 10:1, 16 h, 96%.

Al igual que había ocurrido en las síntesis de las otras broussonetinas, la reacción de metátesis cruzada proporcionó el compuesto **3.124** como mezcla de isómeros *E/Z*, en una proporción alrededor de 4:1, que no pudo ser separada por cromatografía de columna. La hidrogenación de **3.124** en medio ácido proporcionó el tetraol **3.127** puro, que pudo ser caracterizado.

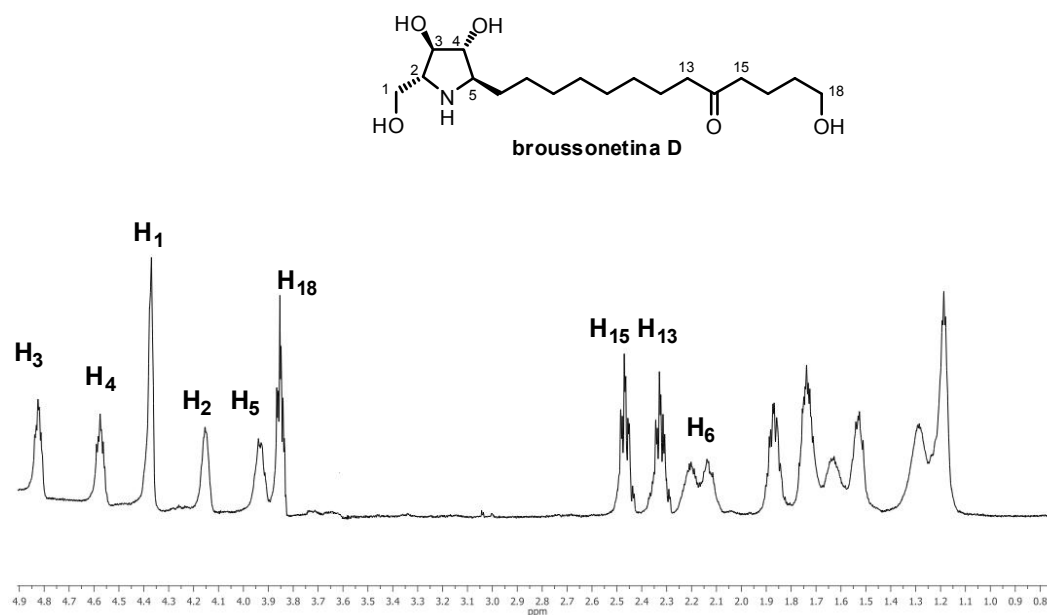
Por otro lado, el compuesto **3.124** se transformó en la pirrolidina **3.126** (mezcla de isómeros *E/Z*) por tratamiento con hidróxido sódico. La hidrogenación de **3.126** sobre Pd/C en una disolución MeOH/HCl ac. 6M provocó la saturación del doble enlace y, al mismo tiempo, la eliminación hidrogenolítica de los grupos bencilo, dando con un 94% de rendimiento, tras una cuidadosa purificación cromatográfica, la broussonetina M.

### 3.1.3.8. Purificación y caracterización de broussonetinas

La primera broussonetina sintética conseguida en esta Tesis fue la broussonetina D. Su purificación se llevó a cabo del siguiente modo: la mezcla de hidrogenación, que contenía el catalizador Pd/C, MeOH y HCl acuoso, se filtró sobre celite y el líquido resultante se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en metanol y se añadió NH<sub>4</sub>OH acuoso hasta pH básico. La mezcla básica se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH ac. 33%, en relación 95:4:1, cromatografiando luego en columna sobre gel de sílice. Como eluyente se empleó la mezcla CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH ac. 33%, desde una relación 95:4:1 a 70:29:1.

A fin de comparar los datos espectroscópicos de RMN de la broussonetina D sintética con los del compuesto natural, se disolvió aquella en piridina deuterada (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N). Los espectros de RMN se midieron a 30 °C, y como referencia se empleó en RMN de <sup>1</sup>H la señal a 7.58 ppm de la piridina no deuterada, y en RMN de <sup>13</sup>C la señal a 135.91 ppm.

Al adquirir el espectro de RMN de <sup>1</sup>H en C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N y comparar las señales con las referenciadas en la literatura para la broussonetina D natural,<sup>39b</sup> se comprobó que algunas señales del compuesto sintético estaban desplazadas con respecto a la posición ocupada en el espectro de la broussonetina D natural. No era el caso de las señales correspondientes a la cadena lipofílica, que aparecían en la misma posición que en el producto natural. Sin embargo, las señales correspondientes a los protones del anillo pirrolidínico y de la cadena próximos al anillo pirrolidínico aparecían a campos más bajos (véase Figura 3.5), siendo la diferencia mayor en los protones unidos a carbonos contiguos al átomo de nitrógeno. Además las señales de protón eran más anchas que en el espectro del producto natural. En el espectro de <sup>13</sup>C se observaban también diferencias apreciables en el desplazamiento de las señales de algunos de los carbonos.



**Figura 3.5.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  de la broussonetina D tras cromatografía sobre gel de sílice.

En este sentido, T. J. Donohoe y col. indicaban expresamente en una publicación aparecida en el año 2005<sup>82</sup> los problemas a los que se habían enfrentado en la realización de espectros de alcaloides polihidroxilados. Este grupo había sintetizado la 1-epiaustralina y había realizado el espectro RMN de  $^1\text{H}$  del producto sintético en  $\text{D}_2\text{O}$ , a fin de poderlo comparar con el espectro del producto natural.

<sup>82</sup> T. J. Donohoe, H. O. Sintim, J. Hollinshead, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297.



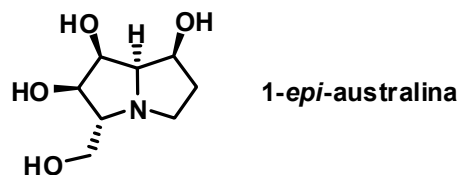


Figura 3.6

Sin embargo, los desplazamientos de las señales del producto sintético no coincidían con las del producto natural. Además, la forma de las señales del producto sintético era más ancha que las del producto natural. El grupo de T. Donohoe pensó que estas diferencias se debían a la protonación del átomo de nitrógeno del alcaloide, por lo que alcalinizaron la muestra de RMN. Sin embargo, los desplazamientos de las señales del producto sintético seguían sin coincidir con los del producto natural, aunque las señales de la muestra alcalinizada se hicieron más agudas. Para explicar estas diferencias, T. Donohoe y col. pensaron que la muestra sintética estaba contaminada por algún metal, que quedaba fuertemente coordinado al alcaloide por la acción conjunta de los grupos hidroxilo y de la agrupación amino.

De hecho, la contaminación por cationes potasio de productos purificados sobre gel de sílice ya había sido observada anteriormente por otros autores.<sup>83</sup> Por ejemplo, Wormald y col.<sup>84</sup> habían observado que diferentes muestras del mismo compuesto nitrogenado daban lugar a diferencias apreciables en los desplazamientos químicos de las señales de RMN. Estos autores concluyeron que las diferencias en los desplazamientos químicos se debían a la presencia de puentes de hidrógeno y de iones metálicos en el seno del disolvente.

Ante estos antecedentes pensamos que la contaminación por metales de la broussonetina D sintética podría ser la responsable de las diferencias en los desplazamientos de las señales. Por ello, la broussonetina D sintética se purificó

<sup>83</sup> D. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. S. Batsanov, E. J. L. McInnes, J. P. Zhao, R. D. Farley, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4656.

<sup>84</sup> M. R. Wormald, R. J. Nash, P. Hrnčiar, J. D. White, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2549.

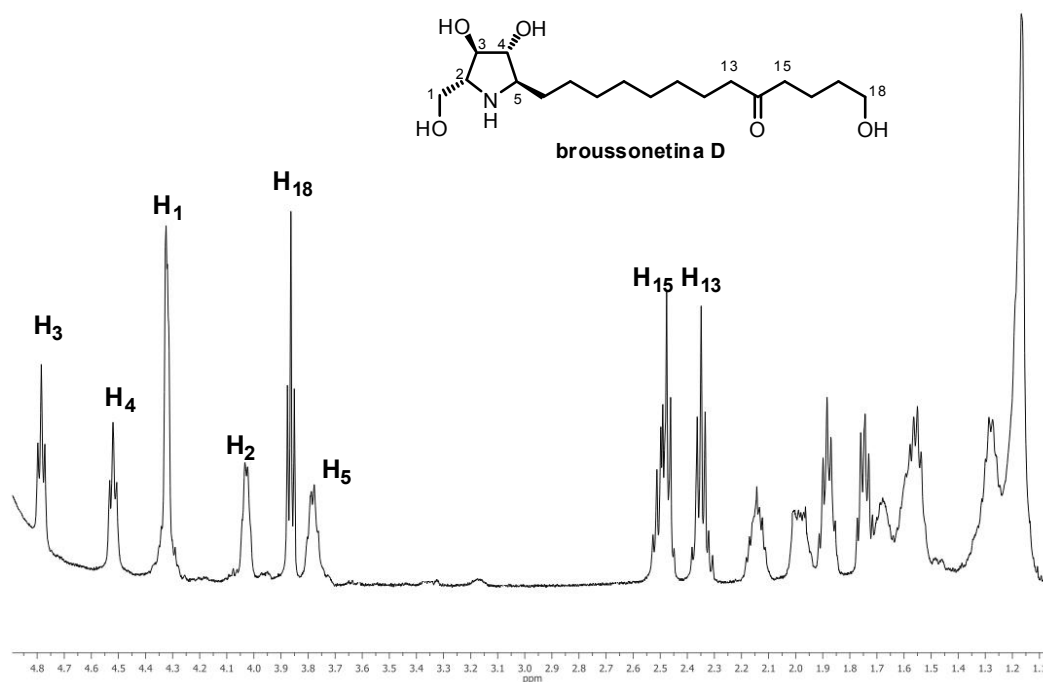
en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400 Aldrich, acidificada con HCl 0.5 M)<sup>85</sup> mediante elución, al principio con agua destilada (50 mL), y luego NH<sub>4</sub>OH 1M hasta la aparición del producto orgánico. En la cromatografía anterior se recogieron dos fracciones, por un lado se concentraron los viales en los que había una mayor concentración de producto, y por otro aquellos viales en los cuales el producto estaba muy diluido (los primeros y los últimos viales donde había producto).

La primera fracción contenía 15 mg de broussonetina D sintética. El espectro de RMN de <sup>1</sup>H en C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N coincidía con el del compuesto antes de la cromatografía sobre la resina (véase Figura 3.5).

La segunda fracción contenía 4 mg de broussonetina D, pero el espectro de la misma variaba con respecto al de la primera fracción, principalmente en la posición de los protones en C-2 y C-5, que son los directamente enlazados al átomo de nitrógeno (véase Figura 3.7).

---

<sup>85</sup> La resina ácida Dowex 5Wx4-400 también se acidificó pretratándola con un tampón ácido fórmico-formiato amónico (0.2 M de formiato amónico, ajustado a pH 5.7 con ácido fórmico 1M), tal y como se describe en el artículo del aislamiento de la broussonetina D.<sup>39b</sup> Los resultados obtenidos fueron los mismos que en la acidificación previa de la columna con HCl.



**Figura 3.7.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN en C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N de la segunda fracción tras cromatografiar con la resina ácida Dowex.

A la vista de estos resultados contactamos con el profesor M. Shibano, quien amablemente nos envió muestras de las broussonetinas naturales C, D y P. Primeramente realizamos los espectros de las muestras enviadas y comprobamos que los espectros obtenidos eran iguales a los descritos en la literatura (véase Figura 3.8). A continuación, mezclamos 2 mg de broussonetina D sintética (fracción segunda obtenida en la cromatografía sobre la resina ácida Dowex) y 2 mg de la broussonetina D natural. No se observó desdoblamiento de señales en los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN, aunque los espectros de la mezcla eran idénticos a los que mostraba la broussonetina D sintética (Figura 3.9).

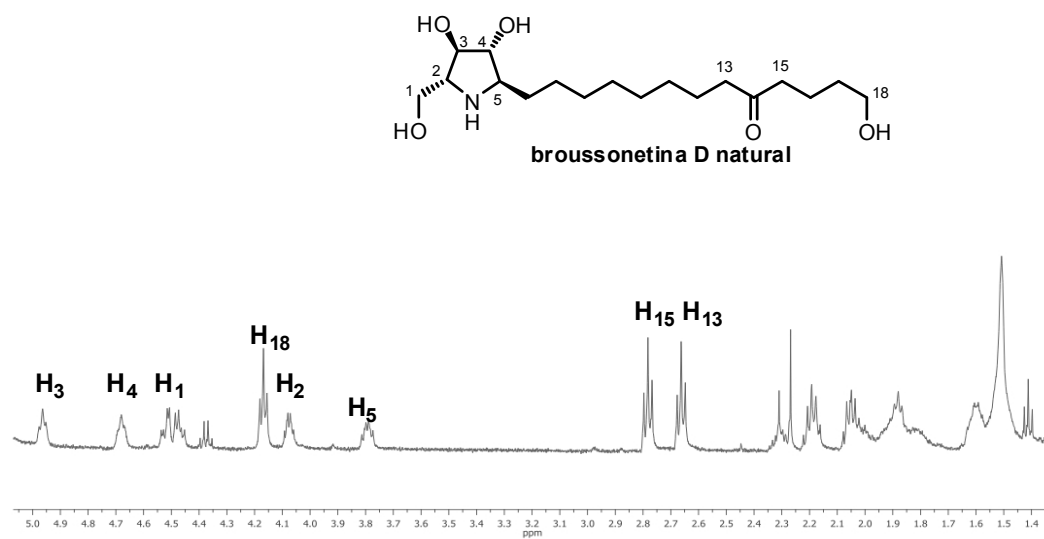


Figura 3.8. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  de la broussonetina D natural.

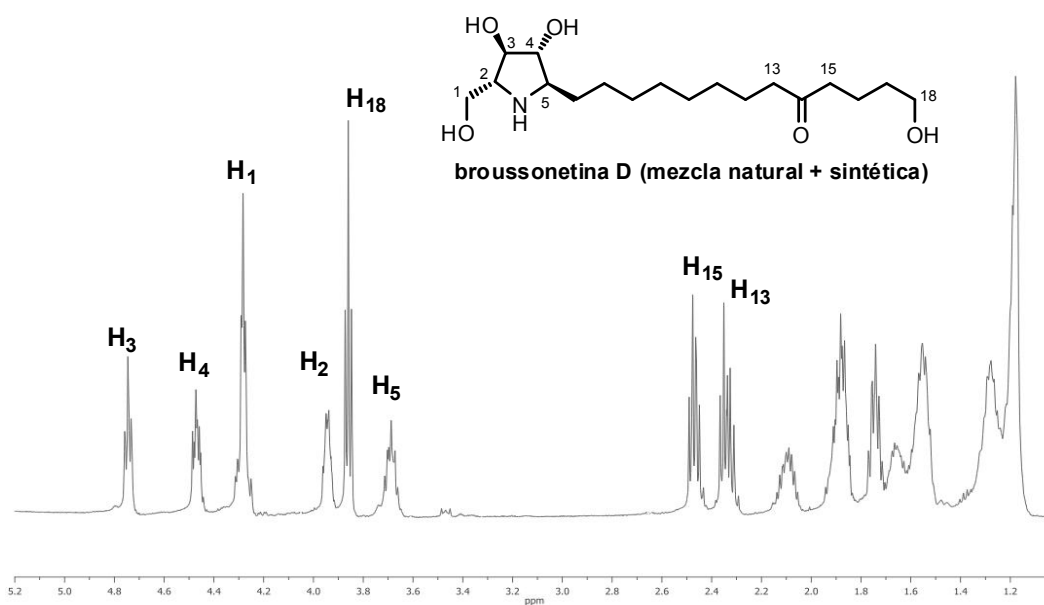


Figura 3.9. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN en piridina- $\text{d}_5$  de la mezcla de la broussonetina D natural y sintética.

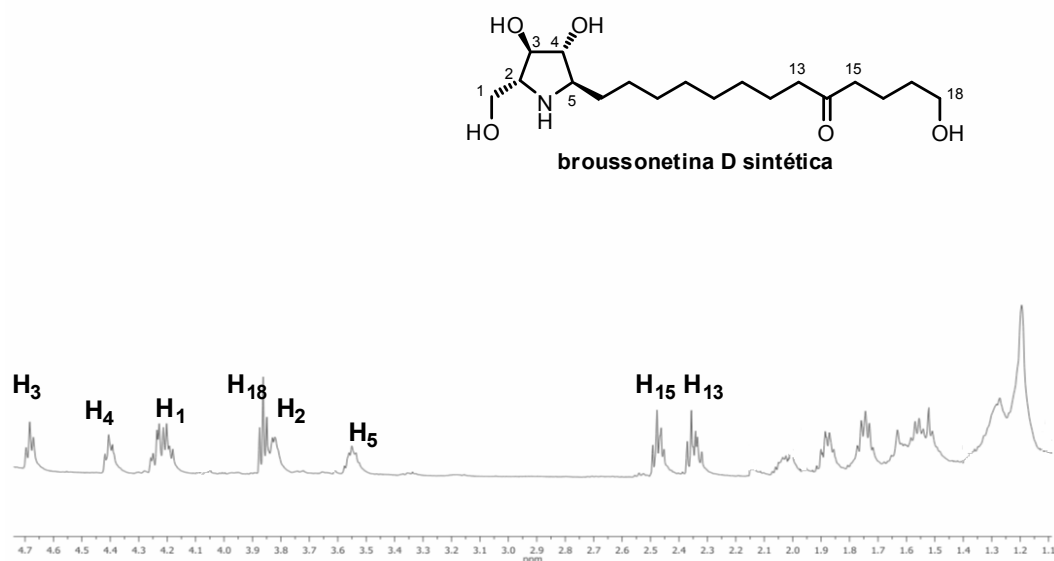
La diferencia entre los espectros de la broussonetina D natural y de la mezcla natural/sintética parecía confirmar la contaminación por metales de nuestra broussonetina D sintética. Una posible contaminación podría ser achacable a restos de rutenio procedentes de la reacción de metátesis cruzada. Por ello decidimos tratar el producto de metátesis **3.116** a fin de eliminar los posibles restos de rutenio. Se repitió la reacción de metátesis entre la oxazolidinona **3.115** y la sililoxicetona **3.86**, y el producto obtenido **3.116** (véase Esquema 3.30), se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se extrajo en agua cinco veces.<sup>86</sup> El residuo resultante después de evaporar el disolvente se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se trató con carbón activo durante 24 horas. Transcurrido éste tiempo se filtró sobre celite y se evaporó el disolvente a vacío.<sup>87</sup> El producto obtenido era un aceite incoloro, a diferencia del obtenido antes del tratamiento, que presentaba una coloración ligeramente rosada. A partir de **3.116**, supuestamente libre de restos de rutenio, volvimos a sintetizar la broussonetina D, que se purificó cromatografiando primero sobre gel de sílice y después sobre la resina ácida, tal y como se ha indicado anteriormente. Sin embargo, los espectros de RMN de esta muestra eran prácticamente idénticos a los que mostraba la broussonetina D obtenida a partir del compuesto **3.116** no tratado (véase Figura 3.5).

Como en el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observaban algunas impurezas, el producto obtenido se volvió a cromatografiar sobre gel de sílice, empaquetando la columna con CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH ac. 33% 95:4:1, y cromatografiando con una mezcla CHCl<sub>3</sub>:MeOH desde 90:10 a 70:30. El espectro de <sup>1</sup>H RMN del producto así purificado se asemejaba mucho más al del producto natural (véase Figura 3.10).

---

<sup>86</sup> S. H. Hong, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1955.

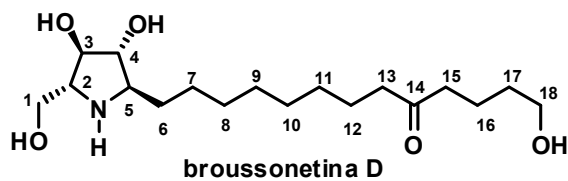
<sup>87</sup> Véase parte experimental, página 131.



**Figura 3.10.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN en C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N de la broussonetina D sintética.

En el espectro aún se observaban pequeñas impurezas, y éste no era totalmente coincidente con el del producto natural, por lo que se decidió volver a cromatografiar el compuesto del mismo modo, pero utilizando una mayor cantidad de gel de sílice en la columna y realizando la cromatografía de forma más lenta. Al adquirir los espectros del compuesto obtenido después de esta nueva purificación, se observó que el espectro de <sup>1</sup>H era igual al que se muestra en la Figura 3.5, y por tanto diferente del que se muestra en la Figura 3.10.

En la Tabla 3.3 se resumen los desplazamientos químicos de los distintos espectros de <sup>1</sup>H RMN obtenidos para la broussonetina D. En esta se aprecian las diferencias observadas entre los tres espectros de protón diferentes obtenidos para la broussonetina D, y el espectro de protón del producto natural.



**Tabla 3.3.** Comparación de los diferentes espectros de  $^1\text{H}$  RMN obtenidos en la síntesis de la broussonetina D

Átomo	Figura 3.5	Figura 3.7 Figura 3.9	Figura 3.10	Broussonetina D natural
H-2	4.18 m	3.94 m	3.82 m	3.81 m
H-3	4.86 t (6.5)	4.75 dt (7, 2)	4.68 t (6.4)	4.71 t (8.3)
H-4	4.60 t (6)	4.47 dt (7, 3)	4.41 t (6.4)	4.42 t (8.3)
H-5	3.95 m	3.69 m	3.55 m	3.52 m
CH <sub>2</sub> OH	4.39 m	4.28 m	4.24 dd (11, 4) 4.24 dd (11, 4)	4.27dd (11.3,5.0) 4.21dd (11.3,5.0)
H-6	2.26-2.10	2.09, 1.94-1.84	2.03, 1.80-1.70	2.02, 1.75
H-7	1.66-1.48	1.70-1.50	1.69-1.49	1.70-1.15
H-8	1.34-1.15	1.34-1.15	1.38-1.17	1.70-1.15
H-9	1.34-1.15	1.34-1.15	1.38-1.17	1.70-1.15
H-10	1.34-1.15	1.34-1.15	1.38-1.17	1.70-1.15
H-11	1.34-1.15	1.34-1.15	1.38-1.17	1.70-1.15
H-12	1.66-1.48	1.70-1.50	1.69-1.49	1.61
H-13	2.31 m	2.34 m	2.35 m	2.39 t (8.3)
H-15	2.46 m	2.47 m	2.48 m	2.51 t (8.3)
H-16	1.87	1.94-1.84	1.89	1.93
H-17	1.74	1.74	1.80-1.70	1.78
H-18	3.86 t (6.5)	3.86 t (6.5)	3.86 t (6.4)	3.90 t (8.3)

Otra observación experimental que merece ser comentada es la siguiente: inmediatamente después de cromatografiar la broussonetina D se obtenía un sólido amorfo blanco que amarilleaba con el paso del tiempo, adquiriendo una consistencia cada vez más aceitosa. Después de realizar los espectros de las muestras de broussonetina D sintética en piridina deuterada, y concentrar éstas, se obtenía un aceite amarillo que ya no solidificaba.

Como los espectros realizados en piridina deuterada presentaban poca definición en las multiplicidades de algunas señales, decidimos llevar a cabo los espectros de RMN a diferentes temperaturas. El aumento de la temperatura no mejoró la definición de las señales, observándose que al aumentar la temperatura las señales se desplazaban solapándose algunas de ellas.<sup>88</sup>

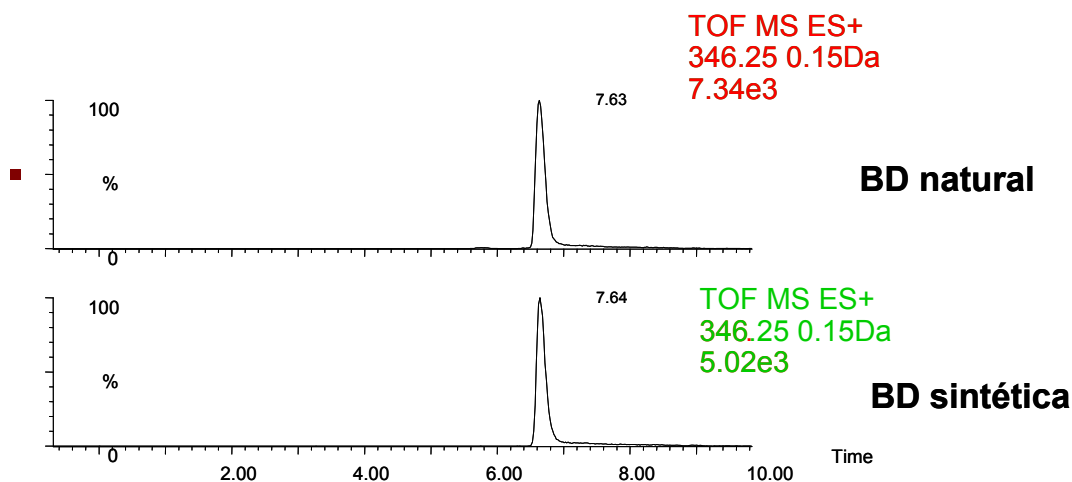
Los espectros de la broussonetina D también se realizaron en DMSO-d<sub>6</sub> y en D<sub>2</sub>O, aunque en estos disolventes no se mejoró la calidad del espectro en relación al obtenido en piridina-d<sub>5</sub>, de hecho las señales se veían peor.

A la vista de los resultados anteriores decidimos buscar otros métodos de análisis que nos permitiesen confirmar definitivamente la identidad de nuestra broussonetina D sintética. Puesto que disponíamos de una pequeña cantidad de broussonetina D natural decidimos aplicar la técnica HPLC-MS al producto sintético y al natural. En la Figura 3.11 se indican los cromatogramas de HPLC, en los que se incluyen los tiempos de retención y los valores de la masa para cada pico. Se observa que ambos parámetros son idénticos, por lo que cabe concluir que el producto sintético y el natural son el mismo compuesto.

---

<sup>88</sup> Éste experimento se realizó con la broussonetina P, cuyos espectros eran muy similares a los de la broussonetina D y presentaban las mismas diferencias respecto al espectro del producto natural.





**Figura 3.11.** Comparación de los tiempos de retención de las broussonetinas D natural y sintética en un HPLC-MS.

Por otro lado, los valores del poder rotatorio de la broussonetina D sintética y de la natural también son coincidentes:

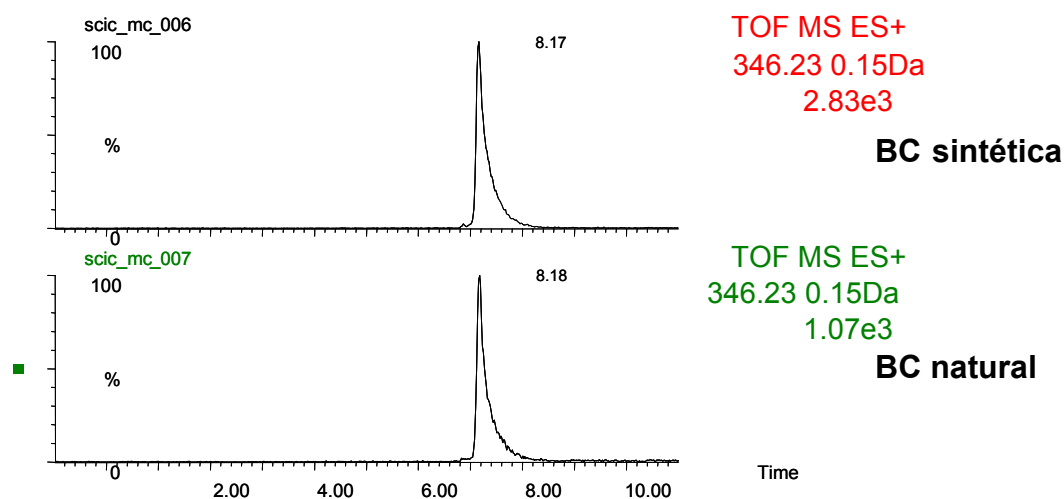
**Tabla 3. 4**

Broussonetina D	$[\alpha]_D$
natural	+22.9 (c 0.3, MeOH)
sintética	+23.6 (c 0.4, MeOH)

Con las otras broussonetinas sintéticas C, M, O y P se observaron también en RMN las mismas diferencias entre los desplazamientos químicos de las señales de los alcaloides sintéticos y los naturales. En el caso de las broussonetinas P y C sintéticas, de las cuales disponíamos de una pequeña cantidad de producto natural, se efectuó un análisis de RMN de la mezcla natural/sintética. No se observó en ninguna de las dos mezclas desdoblamiento de señales, observándose un único grupo de señales coincidentes con las de la

broussonetina sintética (véase la colección de espectros seleccionados en el capítulo 7).

Para la broussonetina C se llevó también a cabo un análisis mediante la técnica HPLC-MS. En la Figura 3.12 se indican los cromatogramas de HPLC, en los que se incluyen los tiempos de retención y los valores de la masa para cada pico. Se observa que ambos parámetros son idénticos, por lo que cabe concluir que la broussonetina C sintética y la natural son el mismo compuesto.



**Figura 3.12.** Comparación de los tiempos de retención de las broussonetinas C natural y sintética en un HPLC-MS.

Estos datos también confirman, por extensión, las estructuras de las broussonetinas P y O, puesto que estos compuestos han dado lugar mediante hidrogenación a las broussonetinas D y C respectivamente.

### 3.1.4. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1.4.1. Técnicas generales

Los espectros de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 500 (frecuencias de operación, 500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) en los disolventes indicados y a una temperatura de 30 °C, excepto cuando se indique una temperatura diferente (los espectros de RNM de los compuestos con N-Boc se registraron a temperaturas más altas para acelerar los equilibrios conformacionales del resto de amida y tener señales más estrechas y definidas). Las señales de los disolventes deuterados se tomaron como referencia interna. La naturaleza de las señales de carbono (C, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) se determinó utilizando las técnicas APT o DEPT. Las asignaciones de las señales se han llevado a cabo mediante correlaciones heteronucleares bidimensionales (HMQC/HMBC). Las multiplicidades de las señales de  $^1\text{H}$ -RMN se han indicado como *s* cuando se trata de un singulete, *d* para doblete, *t* para triplete, *q* para cuádruplete, *quint* para quintuplete, *m* para multiplete, y *br m* cuando se trata de un multiplete ancho. Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro de masas VG AutoSpec por los modos de impacto electrónico (EIMS, 70 eV) o bombardeo con átomos (FABMS, matriz de alcohol *m*-nitrobenzílico).

Los datos de IR se dan solamente para compuestos con grupos funcionales significativos (OH, C=O) y fueron tomados como finas películas de aceite sobre pastillas de NaCl (aceites) o bien como pastillas de KBr (sólidos) en un espectrómetro Perkin Elmer modelo 2000 FT-IR, abarcando la región 4000-600 cm<sup>-1</sup>.

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Polartronic-E (Schmidt-Haensch) a 20 °C, utilizando la luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro del sodio. Las concentraciones de las disoluciones se expresan en g/100 mL en el disolvente correspondiente. Las reacciones que requerían atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, en material de vidrio previamente secado.

Los disolventes se destilaron y secaron antes de su uso según las técnicas habituales. El tetrahidrofurano y el Et<sub>2</sub>O etílico se destilaron sobre sodio metálico (usando benzofenona como indicador), siendo transferidos luego vía jeringa. El diclorometano se secó sobre CaH<sub>2</sub>, y se desoxigenó en baño de ultrasonidos cuando fue necesario. Las aminas terciarias se destilaron sobre KOH. El tolueno

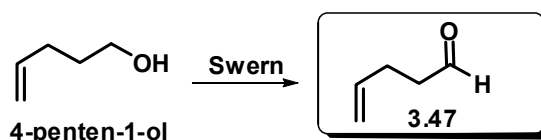
se destiló sobre sodio metálico. Los reactivos disponibles comercialmente (Aldrich o Fluka, casi siempre) se usaron sin tratamiento previo.

Cuando las mezclas de reacción se filtraron sobre Celite, ésta se lavó adicionalmente con el mismo disolvente usado, y los lavados se incorporaron a la fase orgánica principal.

Para la cromatografía de capa fina se utilizaron cromatofolios de gel de sílice de Merck 5554. Los productos se cromatografiaron, excepto cuando se indique lo contrario, en columnas de gel de sílice (60-200  $\mu\text{m}$ ) empleando como fase móvil las mezclas de disolventes indicadas en cada caso.

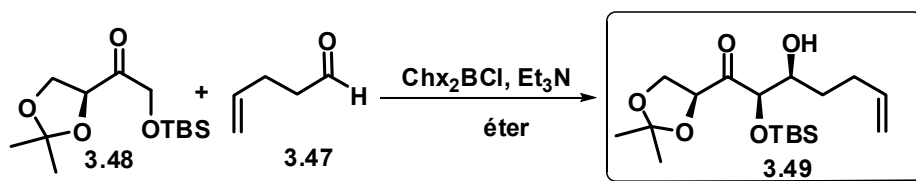
### 3.1.4.2. Procedimientos Experimentales

#### 1. Síntesis del aldehído 3.47



A una disolución de DMSO en (1.02 mL, 14.4 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) se le añadió, bajo  $\text{N}_2$  y a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ( $\text{COCl}_2$ ) (609  $\mu\text{L}$ , 7.2 mmol). La disolución resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 5 minutos. Seguidamente, se añadió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  el 4-penten-1-ol (0.619 mg, 6 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y, a continuación, se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.2 mL, 30 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2.5 h a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y luego durante 40 minutos a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente el residuo aceitoso obtenido se utilizó directamente en la siguiente reacción.

## 2. Síntesis del cetol 3.49



A una disolución de  $\text{Chx}_2\text{BCl}$  (0.8 mL, 3.60 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.56 mL, 4 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (3 mL) se le añadió, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , una disolución de la cetona **3.48** (548 mg, 2 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Luego, se enfrió de nuevo a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió una disolución del aldehído crudo **3.47** (6 mmol) (recién preparado) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 5 horas. A continuación, se añadieron secuencialmente una disolución tampón de pH 7.02<sup>89</sup> (12 mL), MeOH (12 mL) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (6 mL,  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% en agua). Luego se agitó 1 hora a temperatura ambiente, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo en  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con hexano- $\text{EtOAc}$  (95:5) obteniéndose 0.466 mg (65%) del compuesto **3.49** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D -83.7$  (c 1.9,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.85 (1H, m), 5.07 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 5.0 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 4.65 (1H, dd,  $J = 7.5, 5.3$  Hz), 4.20 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 4.13 (1H, dd,  $J = 8.7, 5.4$  Hz), 4.08 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.11 (1H, d,  $J = 10.6$  Hz, OH), 1.67 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.39 (3H, s), 0.94 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.03 (3H, s).

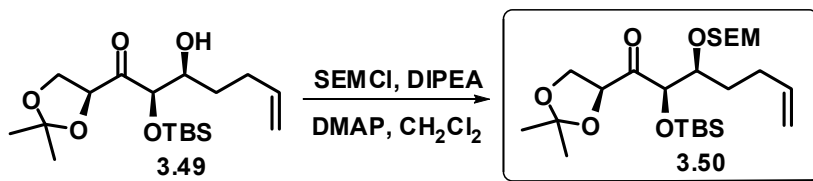
**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.1, 110.8, 18.4 (C), 137.8, 78.5, 78.4, 71.1 (CH), 115.0, 66.4, 33.6, 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1, 25.8 (x3), 25.0,  $-4.5, -5.3$  ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3490 (br, OH), 3080 (C=C-H), 1735 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR FAB MS**  $m/z$  359.2230 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}$ ,  $M = 359.2254$ .

<sup>89</sup> Para preparar 1 L de disolución tampón de pH 7 se mezclaron 291 mL de una disolución 0.1 M de NaOH, 500 mL de una disolución 0.1 M de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y agua hasta un volumen de 1 L.

## 3. Síntesis del compuesto 3.50



A una disolución del cetol **3.49** (448 mg, 1.25 mmol) en diclorometano seco (6 mL) se le añadió SEM cloruro (441  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol), DMAP (12 mg, 0.1 mmol) y DIPEA (642  $\mu\text{L}$ , 3.75 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5) obteniéndose 513 mg (84%) del compuesto **3.50** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -47.2$  (c 2.94,  $\text{CHCl}_3$ );

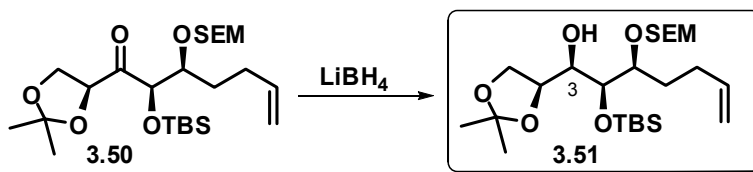
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.5$  Hz), 5.04 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 4.80 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 4.69-4.76 (4H, m, br m), 4.17-4.10 (2H, br m), 4.00 (1H, quint,  $J = 4.6$  Hz), 3.66-3.57 (2H, br m), 2.19 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.37 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.88 (2H, m), 0.07 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.00 (9H, s).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.6, 110.5, 18.3 (C), 137.8, 78.6, 77.9, 77.2 (CH), 115.0, 94.4, 66.2, 65.6, 29.84, 29.83, 18.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0, 25.8 (x 3), 25.1, -1.5 (x 3), -4.6, -5.2 ( $\text{CH}_3$ ).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$  1734 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

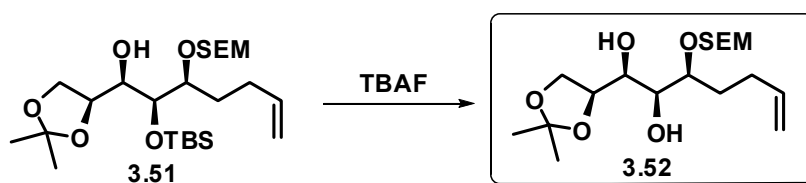
**HR EIMS**  $m/z$  (% rel. int.) 473.2757 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 1), 346 (16), 231 (31), 157 (18), 101 (66), 73 (100). Calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}_2 - \text{Me}$ ,  $M = 473.2755$ .

## 4. Síntesis del compuesto 3.51



A una disolución del compuesto **3.50** (478 mg, 0.98 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (3 mL) se le añadió, a -90 °C y bajo N<sub>2</sub>, LiBH<sub>4</sub> (980 µL, 1.96 mmol, disolución comercial 2M en Et<sub>2</sub>O). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -90 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo en Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo resultante, formado por el compuesto **3.51** y el epímero en C-3, en proporción relativa 94:6, se utilizó directamente en la siguiente reacción.

## 5. Síntesis del diol 3.52



A una disolución del compuesto **3.51** (481 mg, 0.98 mmol) en THF (4 mL) le añadió TBAF (371 mg, 1.176 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Luego, se evaporó el disolvente se evaporó a vacío y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), lo que proporcionó 295 mg (80%) del diol **3.52**. como un sólido blanco.

**p.f.** = 52-52.5 °C.

$[\alpha]_D +16.1$  (c 1.45, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.82 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.5 Hz), 5.04 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 4.82 (1H, d, sistema AB, *J* = 6.8 Hz),

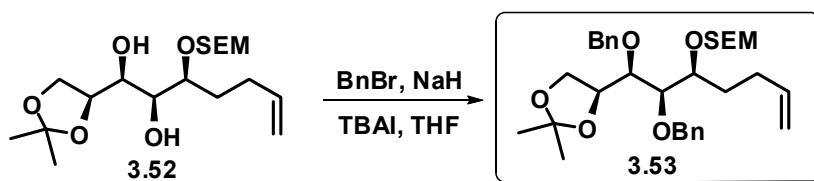
4.68 (1H, d, sistema AB,  $J = 6.8$  Hz), 4.41 (1H, q,  $J = 6.3$  Hz), 4.06 (1H, dd,  $J = 8.06, 6.6$  Hz), 3.80 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.74-3.57 (4H, br m), 3.47 (1H, m), 2.72 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, OH), 2.10-2.23 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.43 (3H, s), 1.37 (3H, s), 0.94 (2H, m), 0.02 (9H, s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109.58 (C), 138.0, 81.7, 77.5, 73.0, 71.5 (CH), 115.0, 95.9, 66.0, 65.9, 30.2, 29.5, 18.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6, 25.4,  $-1.5$  (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3464 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR EIMS  $m/z$  (% rel. int.) 303.1751 ( $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3$ , 7), 201 (7), 157 (28), 145 (16), 131 (24), 101 (40), 73 (100). Calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si} - \text{SiMe}_3$ ,  $M = 303.1808$ .

## 6. Síntesis del compuesto 3.53



En un matraz de fondo redondo se pesó NaH (suspensión al 60%, 84 mg, 2.1 mmol), se lavó con hexano seco (2 mL), y se suspendió en THF seco (3 mL). A esta suspensión se le añadió con una jeringuilla, bajo  $\text{N}_2$  y a  $0^\circ\text{C}$ , una disolución del diol **3.52** (263 mg, 0.70 mmol) en THF (4 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se le añadió TBAI (6 mg, 0.014 mmol) y BnBr (250  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo en EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y eliminar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), lo que proporcionó 358 mg (92%) del compuesto **3.53** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -22.6$  (c 1.78,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.39 (10H, br m), 5.74 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.5$  Hz), 4.98 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 4.95 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 4.79 (1H, d,

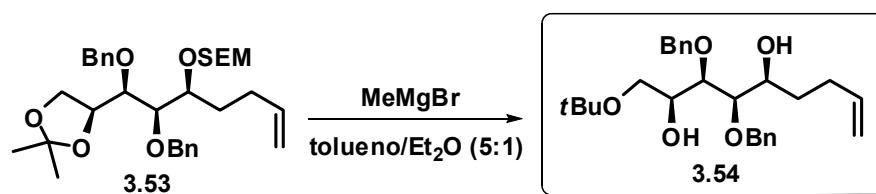


sistema AB,  $J = 7.0$  Hz), 4.77 (2H, d,  $J = 2.4$  Hz), 4.75 (1H, d, sistema AB,  $J = 7.1$  Hz), 4.66 (2H, s), 4.38 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 3.81 (1H, dd,  $J = 11.9, 5.3$  Hz), 3.77 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.74-3.67 (3H, br m), 3.61 (1H, m), 3.54 (1H, t,  $J = 4.9$  Hz), 2.06 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.95 (2H, t,  $J = 8.5$  Hz), 0.03 (9H, s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5, 138.1, 108.9 (C), 138.2, 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.2 (x2), 128.1 (x2), 127.8, 127.5, 79.4, 78.4, 77.0, 76.7 (CH), 114.7, 95.0, 74.02, 74.00, 65.8, 65.7, 30.3, 29.7, 18.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6, 25.6, -1.4 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

HR EIMS  $m/z$  (% rel. int.) 483.2754 ( $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3$ , 1), 425 (2), 367 (2), 233 (6), 181 (8), 101 (10), 92 (10), 91 (100), 73 (30). Calcd. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si} - \text{SiMe}_3$ ,  $M = 483.2747$ .

### 7. Síntesis del compuesto 3.54



A una disolución del compuesto **3.53** (323 mg, 0.58 mmol), en una mezcla tolueno- $\text{Et}_2\text{O}$  en proporción 5:1 (10 mL), se le añadió, gota a gota,  $\text{MeMgBr}$  (1.16 mL, 3.48 mmol de una disolución 3M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo en  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- $\text{EtOAc}$  (7:3) para obtener 226 mg (88%) del diol **3.54** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +14.1$  (c 1.26,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.37 (10H, br m), 5.82 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.5$  Hz), 5.02 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 4.73 (1H, d, sistema AB,  $J = 11.4$  Hz), 4.68 (1H, d, sistema AB,  $J = 11.7$  Hz), 4.62 (1H, d,

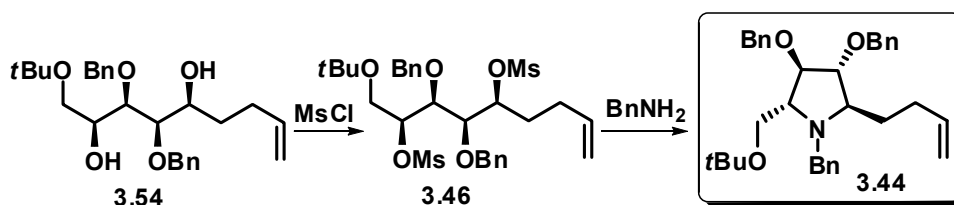
sistema AB,  $J = 11.6$  Hz), 4.56 (1H, d, sistema AB,  $J = 11.4$  Hz), 3.96 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.85 (1H, br q,  $J \sim 4$ ), 3.80 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.50 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.43 (1H, dd,  $J = 8.8, 6.5$  Hz), 3.27 (1H, dd,  $J = 8.8, 6.5$  Hz), 3.24 (1H, br s, OH), 2.90 (1H, br s, OH), 2.20 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.19 (9H, s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 138.0, 73.1 (C), 138.3, 128.4 (x6), 128.2 (x2), 127.9, 127.8, 79.7, 76.8, 69.1, 68.8 (CH), 114.7, 74.2, 74.0, 62.9, 33.8, 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3430 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR EIMS  $m/z$  (% rel. int.) 443.2789 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 385 ( $\text{M}^+-t\text{Bu}$ , 1), 133 (4), 107 (6), 92 (38), 91 (100). Calcd. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_5$ ,  $M = 443.2797$ .

### 8. Síntesis de la pirrolidina 3.44



A una disolución del diol **3.54** (177 mg, 0.4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3 mL) se le añadió a 0 °C, DMAP (12 mg, 0.1 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (235  $\mu\text{L}$ , 1.68 mmol) y cloruro de mesilo (84  $\mu\text{L}$ , 1.08 mmol). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo el producto dimesilado crudo **3.46** que se usó directamente en el siguiente paso.

El compuesto dimesilado **3.46** se introdujo en un tubo para microondas y se le añadieron, bajo  $\text{N}_2$ , 2 mL de bencilamina. El tubo se selló con un tapón, se introdujo en el aparato de microondas (CEM Discover) y se irradió a 180 °C durante 30 minutos (potencia 200W). La muestra se dejó enfriar, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío el residuo resultante

se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 72 mg (35%) de la pirrolidina **3.44** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D -22.5$  (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23-7.42 (15H, br m), 5.82 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.5$  Hz), 4.93 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 4.89 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 4.60 (1H, d, sistema AB,  $J = 12.2$  Hz), 4.48 (2H, s), 4.46 (1H, d, sistema AB,  $J = 12.2$  Hz), 3.98 (1H, d, sistema AB,  $J = 14.3$  Hz), 3.94 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz), 3.81 (1H, dd,  $J = 4.4$  Hz), 3.76 (1H, d, sistema AB,  $J = 14.3$  Hz), 3.48 (1H, dd,  $J = 8.8, 4.6$  Hz), 3.36 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 3.16 (1H, m), 3.07 (1H, quint,  $J = 4.1$  Hz), 2.09 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.12 (9H, s).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.0, 138.7, 138.5, 72.8 (C), 138.8, 128.3 (x 4), 128.2 (x4), 127.9 (x2), 127.8 (x2), 127.5 (x2), 126.6, 87.3, 85.7, 64.8, 64.6 (CH), 114.3, 71.2 (x 2), 60.0, 51.1, 29.4, 27.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

**HR FAB MS**  $m/z$  514.3316 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>3</sub>, M = 514.3321.

## 9. Síntesis del éster **3.67**



A una disolución de (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (8.80 g, 25.25 mmol) en THF (116 mL) se le añadió una disolución del aldehído de Garner **3.66** (5.73 g, 25 mmol) en THF (76 mL). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 2.5 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se dejó enfriar y se filtró sobre Celite. Después de evaporar el disolvente en el rotavapor, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), lo que proporcionó el compuesto **3.67** (6.73 mg, 90%) en forma de un sólido blanco, con datos espectroscópicos coincidentes con los descritos en la literatura.<sup>60</sup>

**P.f.** = 44-45 °C, lit.<sup>60a</sup> p.f = 48-49 °C.

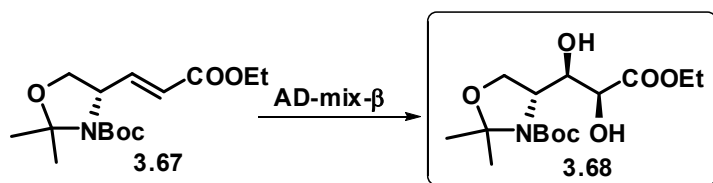
$[\alpha]_D +62$  (c 2, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>60a</sup>  $[\alpha]_D +60$  (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.78 (dd, 1H,  $J = 16.0, 6.2$  Hz), 5.80 (dd, 1H,  $J = 16.0, 1.1$  Hz), 4.46 (dddd, 1H,  $J = 6.2, 5.6, 2.8, 1.1$  Hz), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz),

4.09 (dd, 1H,  $J = 8.8, 5.6$  Hz), 3.75 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.0, 153.1 (C), 122.3, 60.2 (CH), 67.2, 57.9 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (x 3), 26.6, 23.8, 14.1 (CH<sub>3</sub>).

### 10. Síntesis del diol 3.68



A una disolución del éster **3.67** (6.67 g, 22.3 mmol) en 223 mL de una mezcla *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1 se le añadió a 0 °C AD-mix- $\beta$  (31.22 g) y metanosulfonamida (2.12 g, 22.3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a 0 °C. Transcurrido este tiempo se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sólido (33.45 g) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente, extrayendo a continuación con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar y evaporar el disolvente, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2, 7:3, 6:4 y 1:1), lo que proporcionó 6.91 g (93%) del diol **3.68** como único diastereoisómero en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +21.5$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>60b</sup> para el enantiómero:  $[\alpha]_{\text{D}} -21.2$  (c 0.82,  $\text{CHCl}_3$ ).

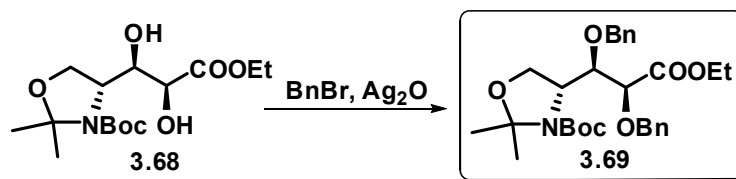
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.65 (1H, br s, OH), 4.27 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4.19 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 4.17 (1H, m), 4.00 (1H, dd,  $J = 8.5, 5$  Hz), 3.95-3.80 (2H, br m), 2.75 (1H, br d,  $J = 10$  Hz, OH), 1.57 (3H, s), 1.52 (3H, s); 1.50 (9H, s), 1.31 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 154.3, 94.0, 81.7 (C), 73.0, 70.5, 58.8 (CH), 65.3, 61.3 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (x 3), 27.4, 23.9, 14.0.

IR  $\nu_{\text{max}}$  3450 (br, OH), 1743, 1698, 1667 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR EIMS  $m/z$  (% rel. int.) 333.1784 ( $\text{M}^+$ , 1), 318 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 9), 260 (5), 200 (16), 100 (46), 57 (100). Calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>, M = 333.1787.

## 11. Síntesis del compuesto 3.69



A una disolución del diol **3.68** (6.66g, 20 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 mL), se le añadió bajo N<sub>2</sub> Ag<sub>2</sub>O seco (18.54 g, 80 mmol) recién preparado. A continuación, se añadió BnBr (14.3 mL, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, protegida de la luz, a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 9.14 g (89%) del compuesto **3.69** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +2.2$  (c 1.56, CHCl<sub>3</sub>).

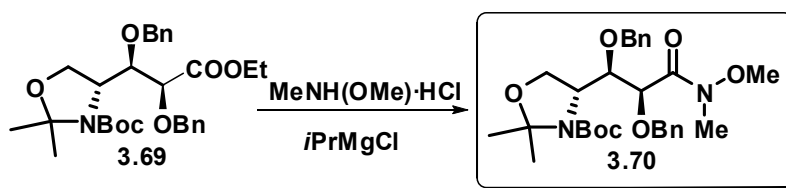
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ 7.35-7.25 (10H, br m), 4.64 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.60 (1H, br d, *J* = 11.3 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.45 (1H, m solapado), 4.44 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.15-4.10 (4H, br m), 3.95-3.90 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.44 (9H, s); 1.41 (3H, s), 1.21 (3H, t, *J* = 7 Hz).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ 169.7, 151.5, 137.7, 137.3, 92.8, 79.2 (C), 127.9 (x 3), 127.7 (x 3), 127.3, 127.1 (x 2), 127.0, 79.3, 78.3, 58.5 (CH), 73.7, 72.0, 62.7, 60.2 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (x 3), 25.7, 25.5, 23.4, 13.6 (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  1752, 1699 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

HR FAB MS *m/z* 514.2808 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>7</sub>, M = 514.2804.

## 12. Síntesis de la amida 3.70



A una disolución del éster **3.69** (8.73 g, 17 mmol) en THF seco (43 mL) se le añadió bajo  $N_2$  Me(OMe)NH·HCl (2.57 g, 26.35 mmol). La disolución resultante se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se le añadió, lentamente a esta temperatura y durante 20 minutos, una disolución de *i*-PrMgCl (2M en THF, 25.5 mL, 51 mmol) Finalizada la adición, la mezcla se agitó a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  durante 45 minutos. La reacción se paró por adición de una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ . Después de filtrar y eliminar disolvente a vacío, el residuo aceitoso resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), lo que proporcionó 8.62 g (96%) del compuesto **3.70** como un sólido amorfo.

$[\alpha]_D +12.6$  (c 1.05,  $CHCl_3$ ).

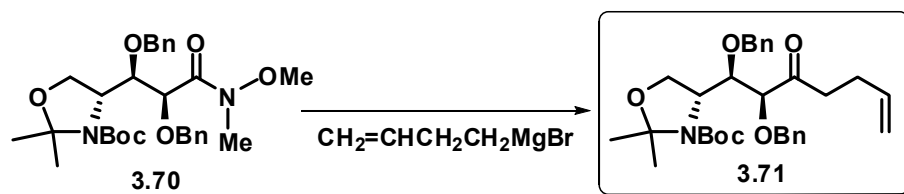
$^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.35-7.25 (10H, br m), 4.60 (1H, br d,  $J = 11.2$  Hz), 4.52 (1H, br d,  $J = 11.2$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.40-4.35 (2H, m), 4.08 (1H, m), 3.90-3.85 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.11 (3H, s), 1.43 (9H, s); 1.41 (3H, s), 1.39 (3H, s).

$^{13}C$  RMN (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  168.9, 151.5, 137.9, 137.5, 92.8, 79.2 (C), 127.8 (x 2), 127.7 (x 2), 127.4 (x 2), 127.3 (x 2), 127.2, 127.0, 77.7, 77.3, 58.1 (CH), 73.8, 71.2, 63.0 ( $CH_2$ ), 60.8, 32.3, 27.8 (x 3), 25.7, 23.8.

IR  $\nu_{max}$  1693 (C=O)  $cm^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  529.2918 ( $M+H^+$ ). Calcd. para  $C_{29}H_{41}N_2O_7$ ,  $M = 529.2913$ .

### 13. Síntesis de la cetona **3.71**



A una disolución de la amida **3.70** (8.50g, 16.1 mmol) en THF (48 mL) se le añadió, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , bajo  $N_2$  y gota a gota, una disolución 0.5 M en THF de bromuro de butenilmagnesio (96 mL, 48 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Después se vertió sobre una disolución

acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2) obteniéndose 8.17 g (97%) de la cetona **3.71** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +6.0$  (c 2.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

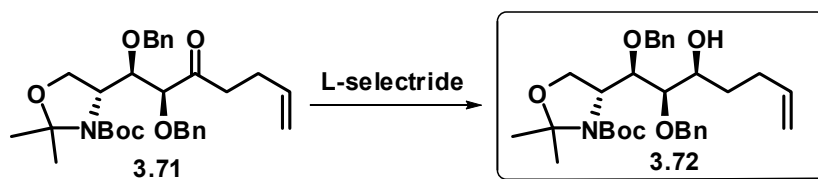
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $70^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.40-7.20 (10H, br m), 5.80-5.70 (1H, ddt,  $J = 17, 10.3, 6.5$  Hz), 4.96 (1H, br dd,  $J = 17, 1.5$  Hz), 4.91 (1H, br dd,  $J = 10.3, 1.5$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.42 (1H, m), 4.18 (1H, m), 3.98 (1H, d,  $J = 4$  Hz), 3.94-3.87 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, br m), 2.25-2.15 (2H, br m), 1.47 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.40 (3H, s).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $70^\circ\text{C}$ )  $\delta$  208.5, 151.8\*, 137.7, 137.2, 92.8, 79.4 (C), 137.1, 128.0 (x 2), 127.8 (x 2), 127.7, 127.4, 127.1 (x 4), 85.8, 78.6\*, 58.6 (CH), 114.6, 74.0, 72.6, 62.6, 37.9, 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 (x 3), 25.7, 23.5\* ( $\text{CH}_3$ ) (las señales marcadas con un asterisco son pequeñas y anchas)

IR  $\nu_{\text{max}}$  1700 (br, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  524.3001 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NO}_6$ ,  $M = 524.3012$ .

#### 14. Síntesis del alcohol **3.72**



A una disolución de la cetona **3.71** (7.85g, 15 mmol) en THF (45 mL) se le añadió lentamente, a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo  $\text{N}_2$ , una disolución 1M de L-Selectride en THF (37.5 mL, 37.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a  $-78^\circ\text{C}$ . Transcurrido este tiempo se adicionaron a la misma temperatura 34.5 mL de NaOH acuosa al 10% y 22.5 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%. La mezcla se agitó durante 20 minutos a  $0^\circ\text{C}$  y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y eliminar el disolvente a vacío el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con

hexano/EtOAc (9:1), lo que proporcionó 6.70 g (85%) del compuesto **3.72** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D +48.8$  (c 1.28, CHCl<sub>3</sub>).

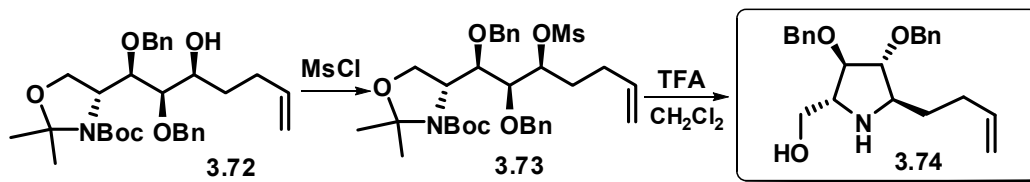
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 58 °C) δ 7.40-7.25 (10H, br m), 5.80 (1H, m), 5.03 (1H, br dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz), 4.98 (1H, br d, *J* = 10.3 Hz), 4.84 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.78 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.70 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.60 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.36\* (1H, br m), 4.32 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.5 Hz), 4.18\* (1H, br m), 4.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 7.3 Hz), 3.72\* (1H, m), 3.32\* (1H, m), 2.25-2.15 (1H, br m), 2.10-2.05 (1H, br m), 1.70-1.60 (2H, br m), 1.59 (3H, s), 1.54 (9H, s), 1.50 (3H, s) (las señales con asterisco son pequeñas y/o anchas), el grupo hidroxilo no ha sido detectado.

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 58 °C) δ 153.0\*, 138.6, 138.2, 94.0\*, 80.4 (C), 138.3, 128.3 (x 4), 128.2 (x 2), 127.9 (x 2), 127.7, 127.5, 81.8\*, 78.3\*, 70.4, 58.8 (CH), 114.7, 75.0, 74.5\*, 63.6, 34.0, 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (x 3), 26.5\*, 24.5\* (CH<sub>3</sub>) (las señales marcadas con asterisco son bajas y anchas).

IR  $\nu_{\max}$  3480 (br, OH), 1692 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

HR FAB MS *m/z* 526.3170 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>6</sub>, M = 526.3169.

### 15. Síntesis de la pirrolidina **3.74**



A una disolución del alcohol **3.72** (6.49 g, 12.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (50 mL) se le añadió, a 0 °C, DMAP (12 mg, 0.1 mmol), Et<sub>3</sub>N (5.2 mL, 37.05 mmol) y cloruro de mesilo (1.9 mL, 24.7 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, dejándola calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo el mesilato **3.73**, como residuo aceitoso, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.



El mesilato crudo **3.73**, obtenido en la reacción anterior, se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36 mL) y se trató, a 0 °C, con ácido trifluoroacético (36 mL). La mezcla de reacción se agitó a ésta temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el ácido trifluoroacético se evaporaron en vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (25 mL) y se le añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 30% hasta pH básico. Luego se evaporó el disolvente a vacío y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5), lo que proporcionó 3.31 g (73% desde **3.72**) del compuesto **3.74** como sólido blanco.

**P.f.** = 54-55 °C

$[\alpha]_D^{25} +18.7$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

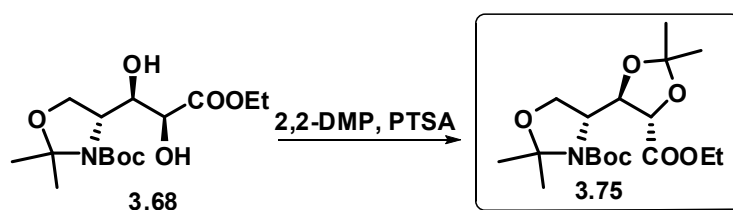
**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  7.40-7.25 (10H, br m), 5.82 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.5$  Hz), 5.05 (1H, br dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 5.00 (1H, br d,  $J = 10.2$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.56 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.55 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 3.82 (1H, t,  $J = 3$  Hz), 3.72 (1H, dd,  $J = 5.3, 3$  Hz), 3.60-3.55 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.15 (1H, dt,  $J = 8, 5.3$  Hz), 2.65 (2H, br s; OH, NH), 2.25-2.05 (2H, br m), 1.80-1.70 (1H, m;), 1.65-1.55 (1H, m).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C)  $\delta$  137.9, 137.8 (C), 137.9, 128.4 (x 2), 128.3 (x 2), 127.8, 127.7 (x 5), 89.4, 86.1, 63.6, 61.5 (CH), 114.9, 71.9, 71.8, 61.8, 33.1, 30.9 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3400, 3320 (br OH, NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR EIMS**  $m/z$  (% rel. int.) 367.2153 ( $\text{M}^+$ , 1), 336 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ , 18), 276 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$ , 10), 91 (100). Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ ,  $M = 367.2147$ . Anal. Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ : C, 75.17; H, 7.95. Encontrado: C, 75.01; H, 8.03.

## 16. Síntesis del acetónido **3.75**



A una disolución del diol **3.68** (200 mg, 0.60 mmol) en tolueno anhidro (6.7 mL) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (2 mL) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (4 mg, 0.02 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla hexano-EtOAc (8:2), lo que proporcionó 217 mg (98%) del compuesto **3.75** como sólido incoloro.

**p.f.** = 87-88 °C (de diclorometano), lit.<sup>60c</sup> p.f. = 54-56 °C.

$[\alpha]_D^{25}$  +44.5 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>60c</sup> para el enantiómero,  $[\alpha]_D^{25}$  -15.4 (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>)

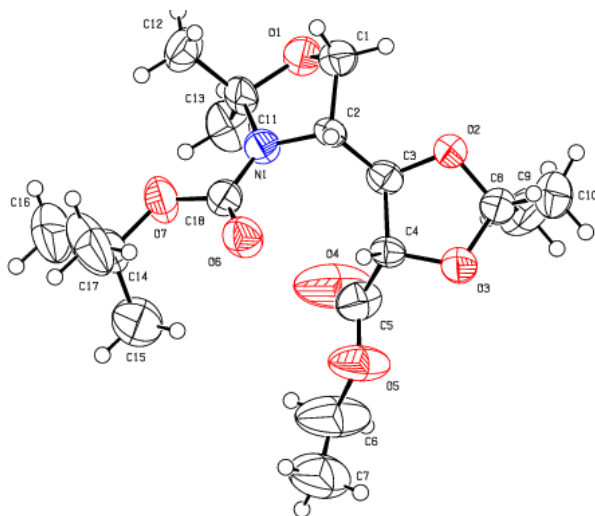
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ 4.28 (1H, br t, *J* ~ 6.5 Hz), 4.20-4.10 (3H, br m), 4.03 (1H, br t, *J* ~ 6.5 Hz), 3.97 (1H, br dd, *J* ~ 9, 5.5 Hz), 3.92 (1H, br d, *J* ~ 9 Hz), 1.48 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.43 (9H, s); 1.39 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.22 (3H, t, *J* = 7 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ 169.9, 110.1, 93.3, 78.3 (C), 79.6, 76.2, 58.4 (CH), 64.3, 60.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2, 27.7 (x 3), 26.6, 25.5, 23.8, 13.6.

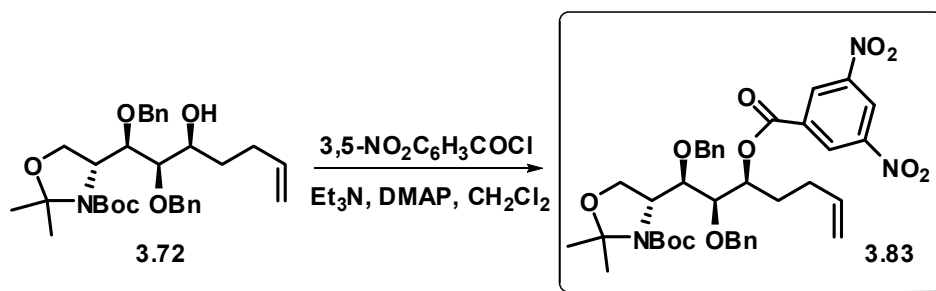
**IR**  $\nu_{\max}$  1749, 1695 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**HR EIMS** *m/z* (% rel. int.) 373.2091 (M<sup>+</sup>, 1), 318 (M<sup>+</sup>-Me, 9), 260 (5), 200 (8), 100 (40), 57 (100). Calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>, M = 373.2100.

Diagrama **ORTEP**:



## 17. Síntesis del éster 3.83



A una disolución del alcohol **3.72** (118 mg, 0.022 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 mL) se le añadió a 0 °C DMAP (3 mg, ca. 0.02 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (63  $\mu\text{L}$ , 0.449 mmol) y cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (77 mg, 0.336 mmol). Después de 5 horas de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras filtrar y evaporar el disolvente en vacío, el crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), lo que proporcionó 150 mg (93%) del éster **3.83** como aceite amarillento. La disolución del éster **3.83** en  $\text{Et}_2\text{O}$  y la cristalización lenta en  $\text{Et}_2\text{O}$  a baja temperatura permitió obtener el compuesto **3.83** en forma de cristales transparentes.

p.f. = 105-106 °C

$[\alpha]_D^{25} +19.8$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

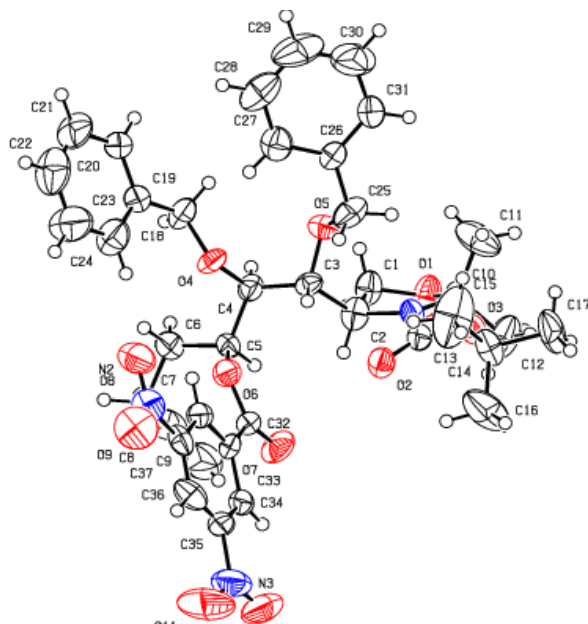
**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 58 °C)  $\delta$  9.15 (1H, br s), 9.01 (2H, br s), 7.40-7.25 (10H, br m), 5.80-5.70 (1H, m), 5.44\* (1H, br m), 5.05-4.95 (2H, br m), 4.85-4.80\* (1H, br m), 4.70\* (1H, br m), 4.63 (1H, br d,  $J = 11.8$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.40\* (1H, br m), 4.35\* (1H, br m), 4.05\* (1H, br m), 3.95-3.90 (1H, m), 3.70-3.65 (1H, m), 2.10-2.05 (2H, br m), 1.95-1.85 (2H, br m), 1.55\* (3H, s), 1.46\* (3H, s), 1.44 (9H, s) (las señales con asterisco son pequeñas y anchas).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 58 °C)  $\delta$  162.4, 153.0\*, 148.7 (x 2), 138.3\*, 138.1\*, 134.6\*, 94.2\*, 80.5 (C), 137.1, 129.4 (x 2), 128.3 (x 3), 128.0 (x 2), 127.7 (x 2), 127.5 (x 2), 121.8 (x 2), 81.5\*, 78.0\*, 76.4, 59.5 (CH), 115.6, 75.2, 75.0\*, 63.3\*, 30.2, 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4\* (x 3), 26.5\*, 24.7\* ( $\text{CH}_3$ ) (las señales marcadas con un asterisco son pequeñas y anchas)

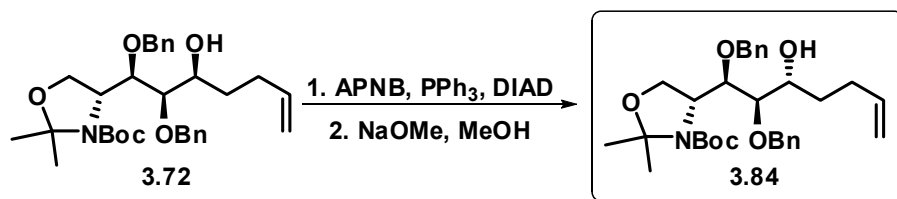
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  1733, 1684 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR FAB MS**  $m/z$  719.3084 ( $M^+$ ). Calcd. para  $C_{38}H_{45}N_3O_{11}$ ,  $M = 719.3054$ .

Diagrama **ORTEP**:



## 18. Síntesis del alcohol 3.84

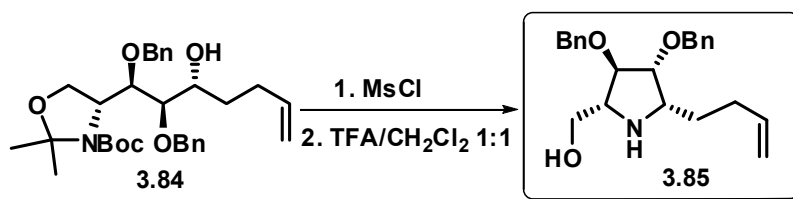


A una disolución del alcohol **3.72** (79 mg, 0.15 mmol) en THF (3 mL) se le añadió, a 0 °C y bajo  $N_2$ , ácido *p*-nitrobenzoico (APNB, 100 mg, 0.6 mmol) y  $PPh_3$  (157 mg, 0.6 mmol). Luego se añadió, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 116  $\mu$ L, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Transcurrido este tiempo se puso de manifiesto por cromatografía de capa fina que aún quedaba producto de partida sin reaccionar, por lo que se calentó durante 3 h a 60°C hasta la total desaparición del material de partida. La mezcla se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se evaporó a vacío y el crudo resultante se

cromatografió con hexano-EtOAc (95:5) y (9:1), dando 89 mg (88%) del correspondiente éster que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

A una disolución del éster anterior en metanol seco (1 mL) se le añadió, bajo  $N_2$ , una disolución de NaOMe (14 mg, 0.264 mmol) en 1 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se añadió  $NH_4Cl$  sólido para neutralizar la base y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ , extrayendo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío y el residuo se cromatografió con hexano-EtOAc (8:2), lo que proporcionó 53 mg (77%) del alcohol **3.84**.

### 19. Síntesis de la pirrolidina **3.85**



La síntesis de la pirrolidina **3.85** se llevó a cabo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la obtención de la pirrolidina **3.74**. A una disolución del alcohol **3.84** (52 mg, 0.1 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (2 mL) se le añadió, a 0 °C, DMAP (1 mg, 0.01 mmol),  $Et_3N$  (42  $\mu L$ , 0.297 mmol) y cloruro de mesilo (15  $\mu L$ , 0.198 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, dejándola calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo el mesilato como un residuo aceitoso, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

El mesilato crudo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (1 mL) y se trató, a 0 °C, con ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a ésta temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo el  $CH_2Cl_2$  y el ácido trifluoroacético se evaporaron a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (1 mL) y se le añadió una disolución acuosa de  $NH_4OH$  al 30% hasta pH básico. Luego se

evaporó el disolvente a vacío y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5), lo que proporcionó 26 mg (71% desde **3.84**) del compuesto **3.85** como aceite amarillento.

$[\alpha]_D +49.9$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

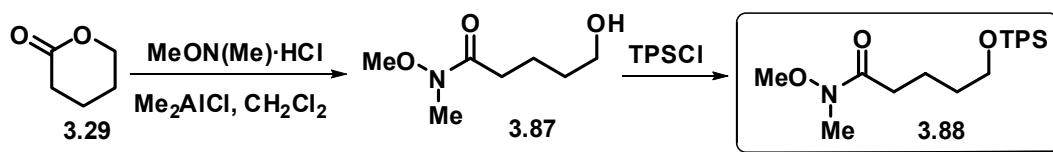
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.30 (10H, br m), 5.82 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.5$  Hz), 5.02 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.2$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 4.60 (1H, d sistema AB,  $J = 11.9$  Hz), 4.54 (2H, s), 4.42 (1H, d sistema AB,  $J = 11.9$  Hz), 3.84 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 3.76 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 3.68 (2H, m), 3.37 (1H, dd,  $J = 7.7, 4.0$  Hz), 3.30 (1H, m), 2.16-2.01 (2H, m), 1.83-1.69 (2H, m).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8, 137.7 (C), 138.3, 128.5 (x2), 128.4 (x2), 127.9 (x4), 127.6 (x2), 84.0, 82.5, 65.4, 61.2 (CH), 114.82, 71.8, 71.3, 63.0, 31.2, 27.9 ( $\text{CH}_2$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3300 (br OH, NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR EIMS  $m/z$  (% rel. int.) 367.2133 ( $\text{M}^+$ ), 336 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ , 8), 276 (6), 91 (100). Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ ,  $M = 367.2147$ .

## 20. Síntesis de la amida **3.88**



A una disolución del clorhidrato de  $N,O$ -dimetilhidroxilamina (1.07 g, 11 mmol) en diclorometano (55 mL) se le añadió, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y gota a gota,  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (10 mL de una disolución 1M en hexano). La mezcla resultante se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Transcurrido éste tiempo se añadió  $\delta$ -valerolactona **3.29** (0.906 mL, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se paró por adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar 1.45 g de amida cruda **3.87**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

A una disolución de la amida **3.87** en DMF (36 mL) se le añadió, a 0 °C, imidazol (1.471 g, 21.6 mmol) y TPSCI (2.808 mL, 10.8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (de 8:2 a 1:1), lo que proporcionó 3.0 g (75% global desde **3.29**) de la sililoxiamida **3.88** como aceite incoloro.

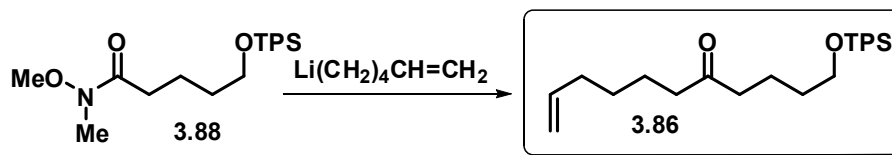
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (4H, br d, *J* ~ 7.5 Hz), 7.45-7.35 (6H, m), 3.72 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.66 (3H, s), 3.20 (3H, s), 2.45 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 1.80-1.75 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.07 (9H, s).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.5, 134.0 (x 2), 19.2 (C), 135.5 (x 4), 129.5 (x 2), 127.5 (x 4) (CH), 63.6, 32.2 (x 2), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 61.1, 31.6, 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$  1670 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**HR EIMS** *m/z* (% int. rel.) 399.2240 (M<sup>+</sup>, 1), 384 (M<sup>+</sup>-Me, 3), 343 (63), 342 (M<sup>+</sup>-*t*-Bu, 100), 197 (39), 135 (40). Calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si, M = 399.2230.

## 21. Síntesis de sililoxicetona **3.86**



A 10 mL de THF se le añadió, a -78 °C y bajo N<sub>2</sub>, *t*BuLi (12.5 mL de una disolución 1.7 M en pentano, 21.3 mmol). A la disolución resultante se le añadió, gota a gota, 6-bromohex-1-eno (1.42 mL, 10.65 mmol) disuelto en 7 mL de THF. La disolución se agitó durante 3 horas a -78 °C. Luego se añadió, gota a gota durante 10 minutos y a -78 °C, una disolución de la amida **3.88** (2.84 g, 7.1 mmol) en THF (8 mL). Acabada la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de

sílice con hexano-EtOAc (95:5), lo que proporcionó 2.40 g (80%) de la sililoxienona **3.86** como aceite incoloro.

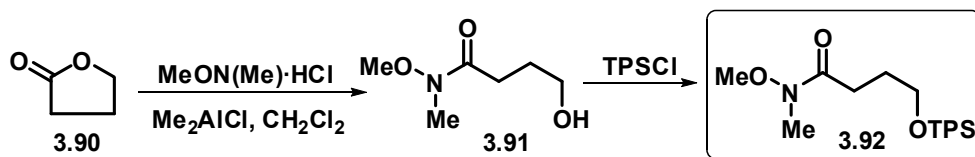
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (4H, br d, *J* ~ 7.5 Hz), 7.45-7.35 (6H, m), 5.80 (1H, ddt, *J* = 17.3, 10.2, 6.5 Hz), 5.02 (1H, br dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz), 4.97 (1H, br d, *J* = 10.2 Hz), 3.67 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 2.40-2.35 (4H, m), 2.07 (2H, br q, *J* ~ 7 Hz), 1.70-1.65 (2H, m), 1.60-1.50 (4H, m), 1.38 (2H, br quint, *J* ~ 7.5 Hz), 1.06 (9H, s).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 211.1, 134.0 (x 2), 19.2 (C), 138.5, 135.5 (x 4), 129.5 (x 2), 127.6 (x 4) (CH), 114.6, 63.5, 42.5 (x 2), 33.5, 32.0, 28.5, 23.3, 20.3 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$  1714 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**HR FABMS** *m/z* 423.2730 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>Si, M = 423.2719.

## 22. Síntesis de la amida **3.92**



Este compuesto se sintetizó mediante el procedimiento experimental que se describe en la literatura.<sup>90</sup> A una disolución del clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1.07 g, 11 mmol) en diclorometano (55 mL) se le añadió, a 0 °C y gota a gota,  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (10 mL de una disolución 1 M en hexano). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Transcurrido éste tiempo se añadió la  $\gamma$ -butirolactona **3.90** (0.77 mL, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se paró por adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar 1.36 g de amida cruda **3.91**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

<sup>90</sup> Y-i. Fukuda, M. Shindo, K. Shishido, *Org. Lett.* **2003**, 5, 749.

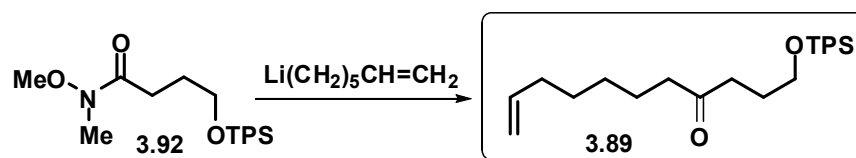


A una disolución de la amida **3.91** en DMF (36 mL) se le añadió, a 0 °C, imidazol (1.634 g, 24 mmol) y TPSCI (3.3 mL, 12 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano/ EtOAc (de 8:2 a 1:1), lo que proporcionó 3.47 g (90%) de la sililoxiamida **3.92** como aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (4H, m), 7.35 (6H, m), 3.73 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.67 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.56 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.90 (2H, ddd, *J* = 6.0, 7.6, 13.2 Hz), 1.05 (9H, s).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.9, 134.3, 19.6 (C), 135.9, 129.9, 128.5 (CH), 63.7, 32.3, 28.0 (CH<sub>2</sub>), 60.7, 28.6, 27.2 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

### 23. Síntesis de la sililoxicetona **3.89**



El compuesto **3.89** se sintetizó mediante el procedimiento experimental descrito para la obtención del compuesto **3.86**. A 12 mL de THF se le añadió, a -78 °C y bajo N<sub>2</sub>, *t*BuLi (14.1 mL de una disolución 1.7 M en pentano, 24 mmol). A la disolución resultante se le añadió, gota a gota, 7-bromohept-1-eno (1.83 mL, 12 mmol) disuelto en 8 mL de THF. La disolución se agitó durante 3 horas a -78 °C. Luego se añadió, gota a gota durante 10 minutos y a -78 °C, una disolución de la amida **3.92** (3.1 g, 8 mmol) en THF (8 mL). Acabada la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (hexano-EtOAc, 95:5), lo que proporcionó 2.7 g (80%) de la sililoxienona **3.89** como aceite incoloro.

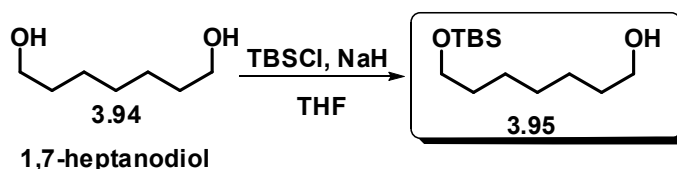
**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (4H, m), 7.41 (6H, m), 5.82 (1H, m), 5.02 (1H, m), 4.96 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.53 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.41 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.07 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.85 (2H, quint,  $J = 6.7$  Hz), 1.59 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 1.43 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 1.33 (2H, m), 1.07 (9H, s).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  210.9, 133.8 (x2), 19.2 (C), 138.8, 135.5(x4), 129.6 (x2), 127.6 (x4) (CH), 114.3, 63.0, 42.8, 39.0, 33.5, 28.7, 26.6, 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  1715 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR EIMS**  $m/z$  (% int. rel.) 365.1936 ( $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ , 100), 199 (62), 139 (11). Calcd. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si} - t\text{Bu}$ ,  $M = 365.1937$ .

#### 24. Síntesis del alcohol 3.95



A una suspensión de NaH (0.68 g, 60% en aceite mineral, 17 mmol) en THF (68 mL) se le añadió, gota a gota y a temperatura ambiente, 1,7-heptanodiol (2.36 mL, 17 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió TBSCl (2.56 g, 17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre una disolución acuosa al 10% en  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (40 mL), se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con 20 mL de una disolución acuosa al 10% en  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Las fases acuosas reunidas se extrajeron con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30 mL) y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras reunir las fases orgánicas, se filtró y evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), lo que proporcionó 2.43 g (58%) del compuesto **3.95** como aceite incoloro. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura.<sup>68</sup>

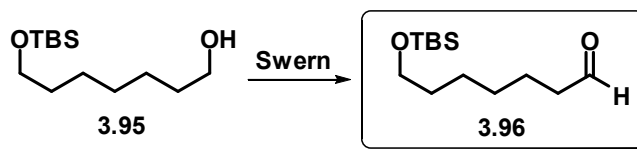
**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.64 (t,  $J = 6.6$ , 2H), 3.60 (t,  $J = 6.6$ , 2H), 1.60–1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 1H), 1.38–1.30 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.6 (q) 63.4, 63.3, 33.01, 32.96, 29.4, 26.2, 25.95 ( $\text{CH}_2$ ), 26.01 (x3), -5.0 (x2) ( $\text{CH}_3$ ).

IR  $\nu_{\max}$  3350 (br OH)  $\text{cm}^{-1}$

HR FABMS  $m/z$  247.2083. Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$ ,  $M = 247.2093$ .

## 25. Síntesis del aldehído 3.96

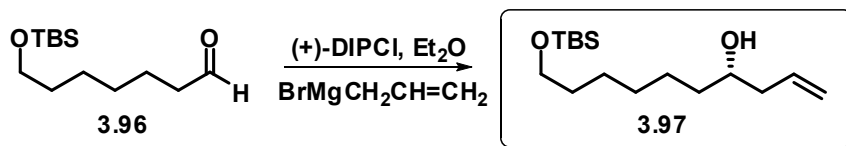


A una disolución de DMSO (1.53 mL, 21.86 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) se le añadió, bajo  $\text{N}_2$  y a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $(\text{COCl})_2$  (914  $\mu\text{L}$ , 10.45 mmol). La disolución resultante se agitó bajo estas condiciones durante 5 minutos. Seguidamente, se añadió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , el alcohol **3.95** (2.20 g, 9 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y, a continuación, se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.3 mL, 45 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 minutos y durante 40 minutos a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo el aldehído crudo **3.96**, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (1H, t,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ), 3.60 (2H, t,  $J = 6.5\text{ Hz}$ ), 2.43 (2H, td,  $J = 6.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 1.67-1.61 (2H, m), 1.54-1.48 (2H, m), 1.37-1.33 (4H, m), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.0, 18.6 (C), 63.3, 44.1, 32.8, 29.2, 25.8, 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2,  $-5.1$  ( $\text{CH}_3$ ).

## 26. Síntesis del alcohol 3.97



A una disolución de (+)-DIPCl (4.33 g, 13.5 mmol) en Et<sub>2</sub>O (45 mL) se le añadió, a -78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, bromuro de alilmagnesio (1M en Et<sub>2</sub>O, 11.25 mL, 11.25 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos y durante 1 hora a 0 °C. A continuación, se eliminaron las sales de magnesio mediante filtración bajo atmósfera inerte y la disolución resultante se enfrió a -78 °C. Seguidamente se añadió a -78 °C el aldehído **3.96** crudo disuelto en Et<sub>2</sub>O (19 mL) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego se añadió una disolución tampón de pH=7<sup>89</sup> (54 mL), MeOH (54 mL) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (27 mL), agitando la mezcla resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. Seguidamente se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar lugar a un residuo que se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5). En estas condiciones se obtuvieron 1.96 g del compuesto **3.97** como aceite incoloro (76% global desde el alcohol **3.95**).

La pureza enantiomérica de este compuesto se determinó mediante HPLC con una columna analítica quiral (Chiralcel OD-R, 0.46 cmØ x 25 cm) utilizando como fase móvil una mezcla hexano/isopropanol 99:1 con un flujo de 0.25 mL/min y resultó ser del 92% ee (e.r. 96:4). Los tiempos de retención fueron 11.38 min. para el enantiómero mayoritario y 12.37 min. para el minoritario.

$[\alpha]_D$  -4.1 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

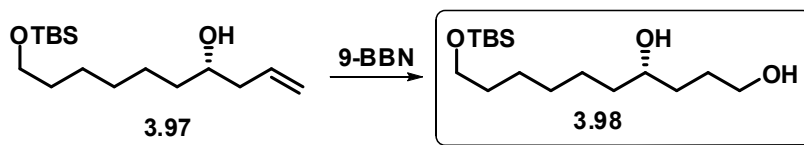
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84 (1H, ddt, *J* = 17, 10, 6.5 Hz), 5.15-5.10 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.60 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.30 (1H, br dt, *J* = 14, 5.5 Hz), 2.14 (1H, dt, *J* = 14, 8 Hz), 1.58 (1H, br OH), 1.55-1.45 (5H, br m), 1.40-1.30 (5H, m), 0.90 (9H, s), 0.04 (6H, s).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.4 (C), 134.9, 70.7 (CH), 118.0, 63.2, 41.9, 36.8, 32.8, 29.4, 25.8, 25.6 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (x 3), -5.3 (x 2) (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  3360 (br OH) cm<sup>-1</sup>.

**HR EIMS**  $m/z$  (% int. rel.) 245.1939 ( $M^+ - C_3H_5$ , 20), 229 ( $M^+ - tBu$ , 2), 137 (17), 105 (23), 95 (100), 81 (44), 75 (98). Calcd. para  $C_{16}H_{34}O_2Si - C_3H_5$ ,  $M = 245.1937$ .

### 27. Síntesis del diol **3.98**



A una disolución del alcohol **3.97** (1.92 g, 6.7 mmol) en THF seco (34 mL) se le añadió, bajo  $N_2$  y a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , una disolución de 9-BBN (0,5M en THF, 33.5 mL, 16.75 mmol). La mezcla de reacción se irradió con ultrasonidos durante 3 horas. Pasado este tiempo se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadieron, secuencialmente, 12.4 mL de MeOH, 4.7 mL de NaOH 6M y 1.7 mL de  $H_2O_2$  al 30%. La mezcla resultante se calentó a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Seguidamente, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (de 7:3 a 1:1), lo que proporcionó 1.73 g (85%) del compuesto **3.98** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} +0.85$  ( $c$  2.0,  $CHCl_3$ ),

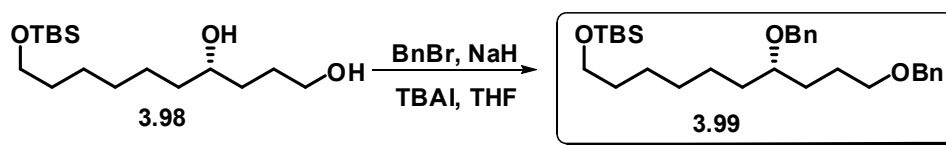
$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.67-3.56 (5H, br. m), 3.46-3.22 (2H, br s, 2 OH), 1.68-1.57 (3H, m), 1.52-1.39 (6H, br m), 1.32-1.28 (5H, m), 0.87 (9H, s), 0.03 (6H, s);

$^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  18.3 (C), 71.6 (CH), 63.2, 62.7, 37.4, 34.3, 32.7, 29.4, 29.0, 25.7 (x 2) ( $CH_2$ ), 25.9 (x 3), -5.3 (x 2) ( $CH_3$ ).

IR  $\nu_{max}$  3330 (br OH)  $cm^{-1}$ .

**HR FAB MS**  $m/z$  305.2517 ( $M+H^+$ ). Calcd. para  $C_{16}H_{37}O_3Si$ ,  $M = 305.2512$ .

## 28. Síntesis del compuesto 3.99



A una suspensión de NaH (650 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral, 16.26 mmol) en THF seco (12 mL) se le añadió bajo  $\text{N}_2$  y a 0 °C una disolución del diol **3.98** (1.650 g, 5.42 mmol) en THF (8 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se le añadió TBAI (20 mg, 0.054 mmol) y BnBr (1.934 mL, 16.26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 6 horas. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron en vacío. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (de 98:2 a 95:5), lo que proporcionó 2.21 g (84%) del compuesto **3.99** como aceite incoloro.

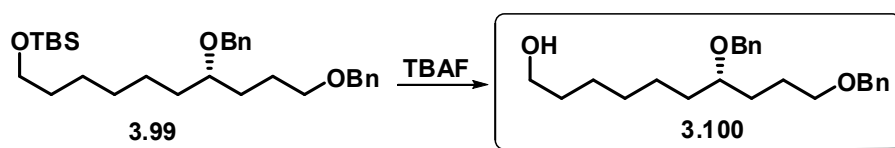
$[\alpha]_D -2.7$  (c 1.58,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.30 (10H, br m), 4.55-4.50 (4H, dos sistemas AB solapados,  $J \sim 11.5\text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J = 6.5\text{ Hz}$ ), 3.50 (2H, m), 3.43 (1H, quint,  $J = 5.8\text{ Hz}$ ), 1.85-1.50 (8H, br m), 1.45-1.30 (6H, m), 0.94 (9H, s), 0.09 (6H, s).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.1, 138.7, 18.3 (C), 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 2), 127.5, 127.4, 78.7 (CH), 72.8, 70.7, 70.5, 63.3, 33.8, 32.8, 30.4, 29.6, 25.8, 25.6, 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 (x 3), -5.3 (x 2) ( $\text{CH}_3$ ).

**HR FAB MS**  $m/z$  485.3469 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{Si}$ ,  $M = 485.3451$ .

## 29. Síntesis del alcohol 3.100



A una disolución del compuesto **3.99** (2.12 g, 4.39 mmol) en THF (15 mL) se le añadió TBAF trihidrato (1.66 g, 5.27 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo resultante se cromatografió sobre sílica-gel con hexano-EtOAc (1:1), lo que proporcionó 1.38 g (85%) del alcohol **3.100** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +1.26$  (c 1.54,  $\text{CHCl}_3$ ).

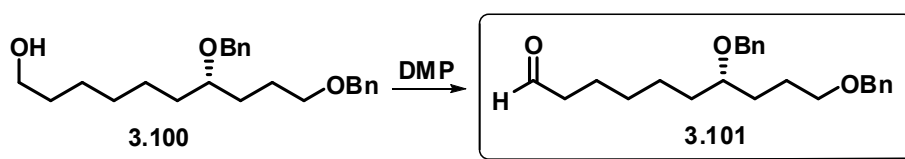
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.25 (10H, br m), 4.53 (4H, br s), 3.63 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.48 (2H, m), 3.41 (1H, quint,  $J = 5.8$  Hz), 1.80-1.50 (8H, br m), 1.45-1.30 (6H, m) (la señal del hidroxilo no se detectó).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0, 138.6 (C), 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 2), 127.5, 127.4, 78.7 (CH), 72.8, 70.7, 70.5, 62.9, 33.7, 32.7, 30.3, 29.6, 25.7, 25.6, 25.3 ( $\text{CH}_2$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3400 (br OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  371.2573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_3$ ,  $M = 371.2581$ .

### 30. Síntesis del aldehído 3.101



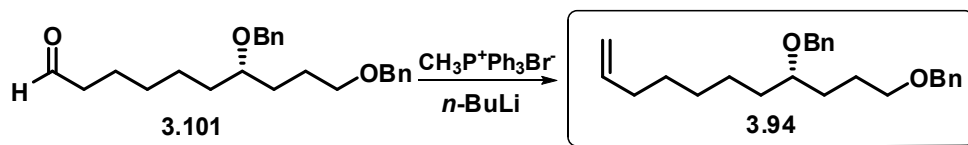
A una disolución del alcohol **3.100** (1.35 g, 3.65 mmol) en diclorometano (15 mL) se le añadió, bajo  $\text{N}_2$ , el periodinano de Dess-Martin (3.09 g, 7.3 mmol), agitando la mezcla resultante durante 45 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$  al 10% (80 mL) y se agitó hasta que las dos fases se clarificaron. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo el aldehído **3.101** crudo, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (1H, s), 7.36-7.26 (10H, m), 4.52 (4H, m), 3.49 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.42 (1H, quint.,  $J = 5.7$  Hz), 2.42 (2H, td,  $J = 7.3, 1.65$  Hz), 1.79-1.48 (8H, m), 1.48-1.30 (4H, m).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.6, 138.9, 138.6, (C), 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 78.5 (CH), 72.8, 70.7, 70.4, 43.7, 33.5, 30.3, 29.2, 25.5, 25.0, 22.0 ( $\text{CH}_2$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  1724 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

### 31. Síntesis del alqueno 3.94



A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1.87 g, 5.23 mmol) en THF anhidro (7.5 mL) se le añadió, bajo  $\text{N}_2$ ,  $n\text{BuLi}$  (2.85 mL, 1.6M en hexano, 4.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió a  $-78$  °C y se añadió el aldehído **3.101** crudo y disuelto en THF (1.5 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), lo que proporcionó 0.87 g (65%, dos pasos) del compuesto **3.94** como aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +2.2$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

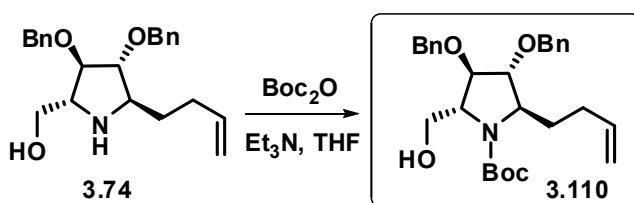
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.30 (10H, br m), 5.84 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.6$  Hz), 5.03 (1H, br d,  $J = 17.2$  Hz), 4.97 (1H, br d,  $J = 10.2$  Hz), 4.53 (4H, br s), 3.50 (2H, m), 3.43 (1H, quint,  $J = 5.8$  Hz), 2.08 (2H, br q,  $J \sim 7$  Hz), 1.80-1.50 (6H, br m), 1.45-1.30 (6H, m).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0, 138.6 (C), 139.1, 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 2), 127.4, 127.3, 78.7 (CH), 114.2, 72.8, 70.7, 70.5, 33.7, 33.6, 30.3, 29.3, 28.8, 25.6, 25.1 ( $\text{CH}_2$ ).



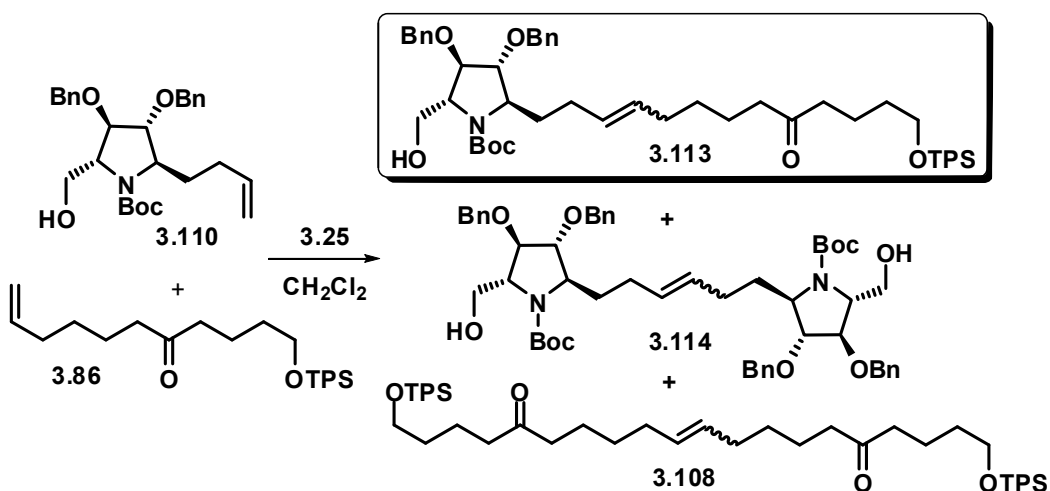
**HR EIMS**  $m/z$  (% int. rel.) 366.2549 ( $M^+$ , 1), 181 (7), 91 (100). Calcd. para  $C_{25}H_{34}O_2$ ,  $M = 366.2559$ .

### 32. Síntesis de la pirrolidina 3.110



A una disolución de la pirrolidina **3.74** (551 mg, 1.5 mmol) en THF (6 mL) y se le añadió  $Et_3N$  (0.44 mL, 3.15 mmol). Luego la mezcla se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se le adicionó, gota a gota, una disolución de  $Boc_2O$  (360 mg, 1.65 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de éste tiempo se vertió sobre salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla hexano-EtOAc (7:3), lo que proporcionó 477 mg (68%) del compuesto **3.110** como un aceite incoloro.

### 33. Síntesis del compuesto 3.113



*Procedimiento A:* a una mezcla del compuesto **3.110** (234 mg, 0.5 mmol) y **3.86** (422 mg, 1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) seco y previamente desgasificado con ultrasonidos, se le adicionó una disolución del catalizador **3.25** (42.5 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el crudo resultante se cromatografió sobre sílica gel con hexano-EtOAc (7:3), lo que proporcionó 276 mg (64%) del compuesto **3.113** como mezcla *E/Z* 4:1 en forma de aceite pardo, junto con los productos de homoacoplamiento: 66 mg (29%) de **3.114** y 270 mg (66% respecto a la cantidad de **3.86** inicial) de **3.108**.

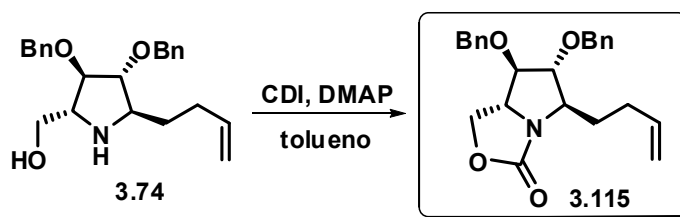
*Procedimiento B:* a una mezcla formada por el compuesto **3.110** (234 mg, 0.5 mmol) y **3.86** (422 mg, 1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) seco y previamente desgasificado con ultrasonidos, se le adicionó una disolución del catalizador **3.25** (42.5 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calentó mediante irradiación con microondas, en un aparato CEM Discover, durante 60 minutos a 100 °C (potencia 100 W). Tras evaporar el disolvente orgánico, se cromatografió el residuo sobre sílica gel con hexano-EtOAc (7:3), lo que proporcionó 280 mg (65%) del compuesto **3.113**, junto con 77 mg (33 %) de **3.114** y 273 mg (67 %) de **3.108**.

Los restos de rutenio del producto se eliminaron del siguiente modo:<sup>86</sup> una disolución del compuesto **3.113** en Et<sub>2</sub>O (10 mL) se lavó con agua (5 x 20 mL) en un embudo de extracción. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante se volvió a disolver en Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se le adicionaron 2 cucharadas de carbón activo, la suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Pasado éste tiempo la mezcla se filtró sobre Celite, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), lo que proporcionó el compuesto **3.113** como un aceite prácticamente incoloro.<sup>91</sup>

---

<sup>91</sup> Los datos espectroscópicos correspondientes al compuesto **3.113** no han sido descritos debido a la difícil interpretación de los espectros, en los que se veían señales muy anchas y solapadas (incluso a 55 °C) a causa de la mezcla de equilibrios conformacionales que exhibe la molécula por causa del grupo *N*-Boc.

## 34. Síntesis de la oxazolidinona 3.115



A una disolución de la pirrolidina **3.74** (2.57 g, 7 mmol) en tolueno seco (210 mL) se le añadió DMAP (9 mg, 0.07 mmol) y CDI (2.27 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N<sub>2</sub> durante 3 horas a reflujo, luego se dejó enfriar y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, extrayendo con EtOAc (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla hexano-EtOAc (8:2), lo que proporcionó 2.59 g (94%) del compuesto **3.115** como un sólido blanco.

**p.f.** = 37-38 °C.

**[α]<sub>D</sub>** +2 (c 1.55; CHCl<sub>3</sub>).

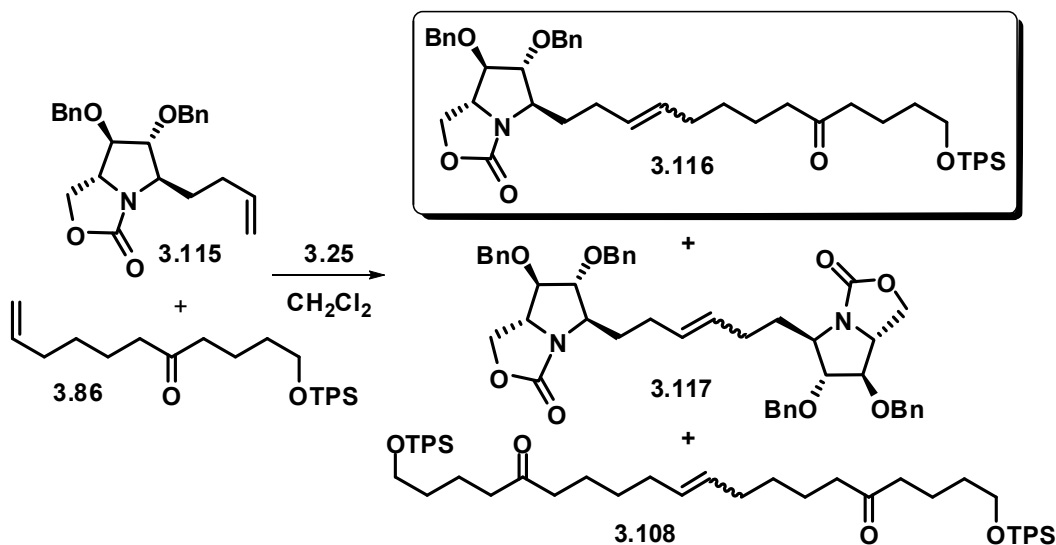
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.25 (10H, br m), 5.85 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.5 Hz), 5.08 (1H, br d, *J* = 17.1 Hz), 5.02 (1H, br d, *J* = 10.3 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.61 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.43 (1H, t, *J* = 9 Hz), 4.10 (1H, dd, *J* = 9, 4.2 Hz), 4.04 (1H, m), 3.95-3.90 (2H, m), 3.86 (1H, dd, *J* = 5.3, 3 Hz), 2.25-2.15 (2H, br m), 1.75-1.60 (2H, m).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3, 137.3, 137.2 (C), 137.4, 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.2, 127.9, 127.8 (x 2), 127.7 (x 2), 88.8, 87.8, 62.8, 62.3 (CH), 115.4, 72.7, 71.6, 67.2, 31.5, 30.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR** ν<sub>max</sub> 1753 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**HR EIMS** *m/z* (% int. rel.) 393.1945 (M<sup>+</sup>, 1), 338 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, 8), 302 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ph, 10), 91 (100). Calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>, *M* = 393.1940. Anal. Calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 73.26; H, 6.92. Encontrado: C, 73.11; H, 7.05.

## 35. Síntesis del compuesto 3.116



*Procedimiento A:* a una mezcla del compuesto **3.115** (197 mg, 0.5 mmol) y **3.86** (422 mg, 1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) seco y previamente desgasificado con ultrasonidos, se le adicionó una disolución del catalizador **3.25** (42 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. A continuación, se evaporó el disolvente y el crudo resultante se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL), extrayendo cinco veces con  $\text{H}_2\text{O}$ . Después de evaporar el disolvente orgánico, el residuo generado se volvió a disolver en  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) y se le adicionaron 2 cucharadas de carbón activo, la suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Pasado éste tiempo la mezcla se filtró sobre Celite, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc 8:2, lo que proporcionó 248 mg (63%) del compuesto **3.116** como mezcla *E/Z* 4:1 en forma de aceite prácticamente incoloro. Junto con el producto **3.116** se obtuvieron 57 mg (30%) del compuesto de homoacoplamiento **3.117** y 269 mg de **3.108** (66% respecto a la cantidad inicial de **3.86**).

*Procedimiento B:* a una mezcla formada por el compuesto **3.115** (197 mg, 0.5 mmol) y **3.86** (422 mg, 1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) seco y previamente desgasificado con ultrasonidos, se le adicionó una disolución del catalizador **3.25** (42.5 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calentó mediante irradiación con microondas, en un aparato CEM

Discover, durante 60 minutos a 100 °C (potencia 100 W). Luego, se evaporó el disolvente, y el crudo resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O (20 mL), extrayendo cinco veces con H<sub>2</sub>O. Tras evaporar el disolvente orgánico, el residuo generado se volvió a disolver en Et<sub>2</sub>O (10mL) y se le adicionaron 2 cucharadas de carbón activo, la suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Pasado éste tiempo la mezcla se filtró sobre Celite, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2) lo que proporcionó 244 mg (62%) del compuesto **3.116** como mezcla *E/Z* 4:1, junto con 61 mg (32%) del compuesto **3.117** y 278 mg (68%) de **3.108**.

Datos de **3.116**:

$[\alpha]_D^{25} +2.1$  (c, 2; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero mayoritario *E*) δ 7.70 (4H, br d, *J* ~ 7.5 Hz), 7.45-7.25 (16H, br m), 5.50-5.45 (2H, m), 4.61 (2H, br d, *J* = 11.6 Hz), 4.50-4.40 (3H, m), 4.10 (1H, dd, *J* = 9, 4 Hz), 4.05 (1H, m), 4.00-3.90 (2H, m), 3.87 (1H, m), 3.68 (2H, t, *J* = 6 Hz), 2.40-2.35 (4H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.05-2.00 (2H, m), 1.70-1.60 (4H, m), 1.60-1.55 (4H, m), 1.38 (2H, br quint, *J* ~ 7.5 Hz), 1.07 (9H, s).

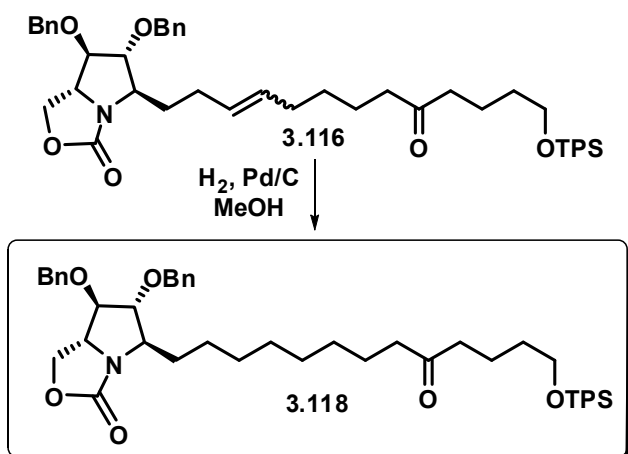
<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero mayoritario *E*) δ 211.1, 161.2, 137.3, 137.2, 134.0 (x 2), 19.2 (C), 135.5 (x 4), 131.1, 129.5 (x 2), 129.0, 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.2, 127.9, 127.7 (x 4), 127.6 (x 4), 88.8, 87.8, 62.8, 62.3 (CH), 72.7, 71.6, 67.2, 63.5, 42.5, 42.4, 32.3, 32.1, 32.0, 29.2, 29.1, 23.3, 20.3 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  1760, 1712 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

HR FABMS *m/z* 788.4377 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>49</sub>H<sub>62</sub>NO<sub>6</sub>Si, M = 788.4346.

---

## 36. Síntesis del compuesto 3.118



A una disolución del compuesto **3.116** (20 mg, 0.025 mmol), en MeOH (2.5 mL), se le añadieron 15 mg de Pd/C al 10% tipo Degussa. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrogeno. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el residuo obtenido se cromatografió sobre sílica-gel eluyendo con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 18 mg (91%) del compuesto **3.118** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +1.45$  (c 0.8;  $\text{CHCl}_3$ ).

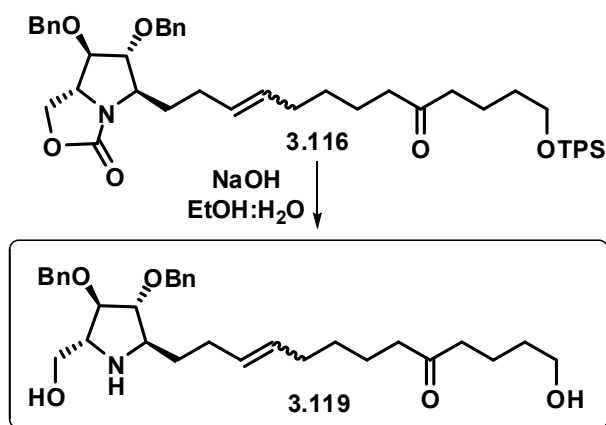
**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (4H, br d,  $J \sim 6.6$  Hz), 7.42-7.26 (16H, br m), 4.60 (2H, m), 4.49-4.40 (3H, m), 4.10 (1H, dd,  $J = 9, 4$  Hz), 3.98 (1H, m), 3.93-3.88 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.66 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 2.38 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.36 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.68 (2H, quint,  $J = 7.5$  Hz), 1.60-1.50 (6H, m), 1.48-1.125 (10H, m), 1.05 (9H, s).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  211.3, 161.2, 137.4, 137.3, 134.0 (x 2), 19.2 (C), 135.6 (x 4), 129.5 (x 2), 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.2, 127.9, 127.8 (x 4), 127.6 (x 4), 88.9, 88.0, 63.2, 62.3 (CH), 72.7, 71.6, 67.2, 63.5, 42.7, 42.4, 32.3, 32.0, 29.7, 29.3, 29.2, 29.1, 26.2, 23.8, 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  1761, 1713 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR FABMS**  $m/z$  790.4483 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{49}\text{H}_{64}\text{NO}_6\text{Si}$ ,  $M = 790.4503$ .

## 37. Síntesis del compuesto 3.119



A una disolución del compuesto **3.116** (300 mg, 0.381 mmol), en una mezcla EtOH/H<sub>2</sub>O 3:1 (9 mL), se le añadió NaOH (360 mg, 9 mmol), agitando la mezcla resultante a 80 °C durante 8 horas. Transcurrido este tiempo se evaporó el EtOH a vacío y el residuo resultante se vertió sobre salmuera, extrayendo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (de 95:5 a 90:10) lo que proporcionó 142 mg (71%) del compuesto **3.119**. Aunque la mezcla de isómeros *E/Z* no pudo ser separada por completo si se consiguió obtener, mediante cromatografía de columna, una fracción pura para la síntesis de la broussonetina P.

**[α]<sub>D</sub>** +16 (c 0.8; CHCl<sub>3</sub>).

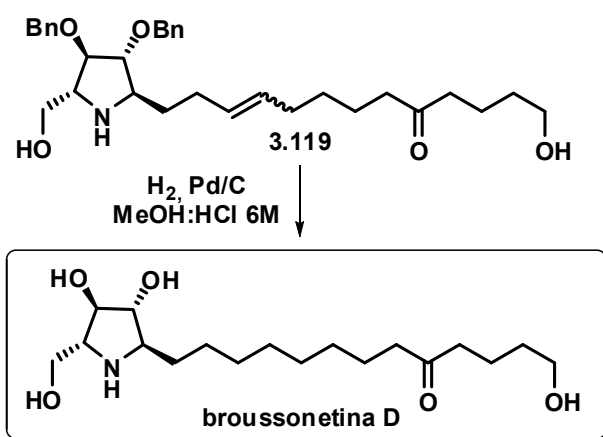
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero *E*) δ 7.38-7.30 (10H, br m), 5.40-5.30 (2H, m), 4.60-4.50 (4H, m), 3.85 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.65-3.55 (4H, br m), 3.46 (1H, m), 3.25-3.20 (1H, m), 3.15 (3H, br s, NH, 2 OH), 2.43 (2H, t, *J* = 7 Hz), 2.38 (2H, t, *J* = 7 Hz), 2.20-1.95 (4H, br m), 1.75-1.50 (8H, br m), 1.34 (2H, br quint, *J* ~ 7.5 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero *E*) δ 211.7, 137.8, 137.7 (C), 130.9, 129.4, 128.5 (x 2), 128.4 (x 2), 127.9, 127.8, 127.7 (x 4), 88.6, 85.4, 63.8, 61.5 (CH), 72.0 (x 2), 62.2, 61.4, 42.6, 42.3, 36.1, 33.1, 32.1, 29.4, 28.9, 23.3, 19.8 (CH<sub>2</sub>).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3390 (br, OH), 1709 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**HR FABMS** *m/z* 524.3390 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>5</sub>, M = 524.3376.

## 38. Síntesis de la broussonetina D



A una disolución del compuesto **3.118** (60 mg, 0.115 mmol) en MeOH (11 mL) se le añadió HCl 6M (1.1 mL) y Pd/C 10% tipo Degussa (69 mg). La mezcla se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Luego, la suspensión se filtró sobre Celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se llevó a pH básico mediante adición, gota a gota, de NH<sub>4</sub>OH acuoso al 33%. Luego se concentró en el rotavapor y el residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con una mezcla CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (de 95:4:1 a 70:29:1). El residuo marrón resultante se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400 Aldrich, acidificada con HCl 0,5M) mediante elución secuencial con agua destilada (50 mL) y luego NH<sub>4</sub>OH acuoso 1M hasta la aparición del producto, lo que proporcionó 37 mg (95%) de la broussonetina D como un sólido amorfo amarillento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +23.6$  (c 0.4; MeOH), lit<sup>39b</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +22.9$  (c 0.31; MeOH).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  4.68 (1H, br t,  $J = 6.4$  Hz), 4.41 (1H, br t,  $J = 6.4$  Hz), 4.24 (1H, dd,  $J = 11, 4.2$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 11, 5$  Hz), 3.86 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.82 (1H, m), 3.55 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.89 (2H, m), 1.80-1.70 (3H, m), 1.69 – 1.49 (4H, br m), 1.38- 1.17 (8H, m).

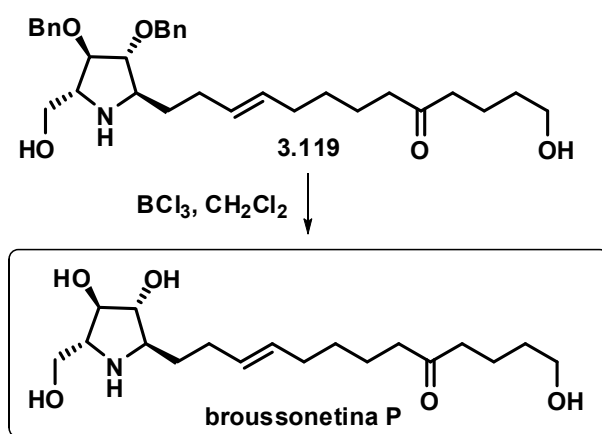
<sup>13</sup>C RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  210.9 (C), 84.4, 80.5, 65.6, 63.4 (CH), 63.7, 62.2, 43.1, 43.0, 35.7, 33.5, 30.5, 30.1, 30.0, 29.9, 27.6, 24.5, 21.4 (CH<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3330 (br, OH), 1706 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

HR FABMS  $m/z$  346.2585 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>5</sub>, M = 346.2593.



## 39. Síntesis de la broussonetina P



A una disolución del compuesto (*E*)-**3.119** (60 mg, 0.115 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3 mL) se le adicionó, bajo  $\text{N}_2$  y a  $-78^\circ\text{C}$ , una disolución de  $\text{BCl}_3$  (1M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.92 mL, 0.92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a  $-78^\circ\text{C}$  y luego durante 1 hora a  $-30^\circ\text{C}$ . Luego se adicionó MeOH (2 mL) y la agitación se continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente a vacío, se disolvió el residuo resultante en MeOH (2 mL) y se concentró en el rotavapor. Este proceso se repitió otras dos veces más. El residuo amarillento resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  (de 95:4:1 a 70:29:1). El producto eluido de la columna se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400 Aldrich, acidificada con HCl 0,5M) mediante elución con agua destilada (50 mL) y luego  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso 1M hasta la aparición del producto, lo que proporcionó 35 mg (90%) de broussonetina P como un sólido amorfo amarillento.

$[\alpha]_{\text{D}} +29.7$  (c 0.3; MeOH), lit.<sup>39g</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} +28.8$  (c 0.96; MeOH).

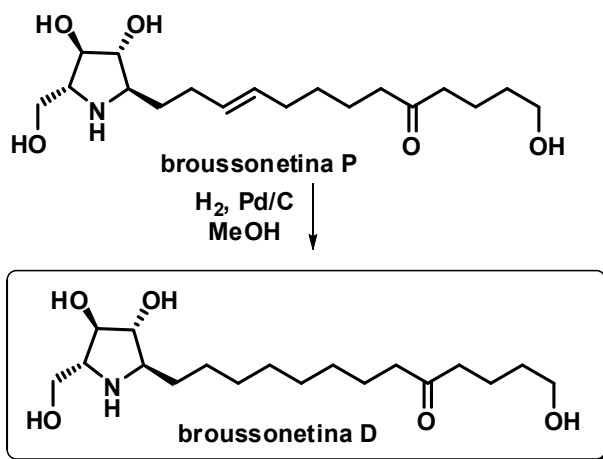
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz, piridina- $\text{d}_5$ )  $\delta$  5.56-5.42 (2H, m), 4.90 (1H, br t,  $J = 6.5$  Hz), 4.66 (1H, br t,  $J = 6.5$  Hz), 4.50-4.42 (2H, m), 4.26 (1H, m), 4.11 (1H, m), 3.85 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.62-2.46 (2H, m), 2.45 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.44-2.35 (2H, m), 2.32 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.96-1.80 (4H, br m), 1.72 (2H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.35-1.20 (2H, m).

$^{13}\text{C RMN}$  (500 MHz, piridina- $\text{d}_5$ )  $\delta$  210.9 (C), 132.2, 129.5, 81.0, 76.9, 65.7, 62.2 (CH), 62.7, 59.9, 43.0, 42.9, 33.5, 33.0, 32.3, 30.2, 29.6, 24.0, 21.4 ( $\text{CH}_2$ ).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$  3380 (br, OH), 1701 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

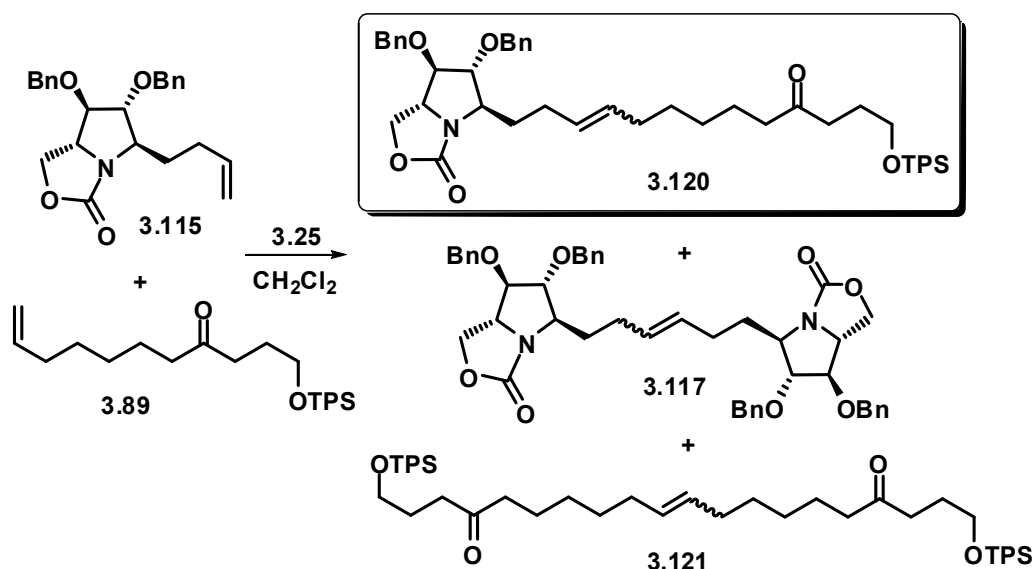
HR FABMS  $m/z$  344.2443 ( $M+H^+$ ). Calcd. para  $C_{18}H_{34}NO_5$ ,  $M = 344.2437$ .

#### 40. Conversión de broussonetina P en broussonetina D



A una disolución de broussonetina P (15 mg, 0.044 mmol) en MeOH (2 mL) se le añadió Pd/C 10% tipo Degussa (20 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Transcurrido este tiempo, se filtró la mezcla de reacción sobre celite y se lavó con MeOH. El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla  $CHCl_3:MeOH:NH_4OH$  (de 95:4:1 a 70:29:1), lo que proporcionó 14 mg (93%) de broussonetina D como un sólido amorfo amarillento.

## 41. Síntesis del compuesto 3.120



La reacción de metátesis cruzada entre la oxazolidinona **3.115** y la sililoxenona **3.89** se llevó a cabo en las mismas condiciones empleadas en la obtención de **3.116**. El compuesto **3.115** (393 mg, 1 mmol) y **3.89** (844 mg, 2 mmol) se disolvieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y desgasificado (12 mL). A la mezcla se añadió una disolución del catalizador de Grubbs **3.25** (85 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se le realizó el mismo tratamiento que para la obtención de **3.116** con el fin de eliminar los restos de rutenio, el crudo resultante se cromatografió sobre sílica gel con hexano-EtOAc (8:2), lo que proporcionó 472 mg (60%) de **3.120** como mezcla *E/Z* 4:1 en forma de aceite, junto con los productos de dimerización **3.117** (114 mg, 30%) y **3.121** (531 mg, 65% respecto a la cantidad inicial de **3.89**).

Datos de **3.120**:

$[\alpha]_D^{25} +1.40$  (*c* 1.15,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (señales para el isómero mayoritario *E*)  $\delta$  7.67 (4H, br d,  $J \sim 7.5$  Hz), 7.45-7.26 (16H, br m), 5.53-5.37 (2H, m), 4.61 (2H, m), 4.51-4.40 (3H, m), 4.10 (1H, dd,  $J = 9, 4$  Hz), 4.05 (1H, m), 3.98-3.90 (2H, m), 3.86 (1H, m), 3.68 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 2.52 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.39 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.32 (1H, t,

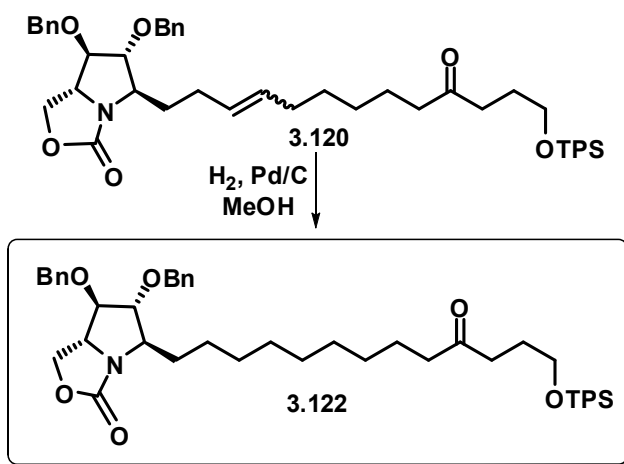
$J = 6.8$  Hz), 2.15 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.84 (2H, quint,  $J = 6.7$  Hz), 1.68-1.52 (4H, m), 1.39-1.27 (4H, m), 1.07 (9H, s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz) (señales para el isómero mayoritario *E*)  $\delta$  211.0, 161.2, 137.4, 137.2, 133.8 (x 2), 19.2 (C), 135.5 (x 4), 131.3 129.6 (x 2), 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.2, 127.9, 127.8, 127.7 (x 4), 127.6 (x 4), 88.8, 87.8, 62.8, 62.3 (CH), 72.7, 71.6, 67.2, 63.1, 42.8, 39.1, 35.2, 32.4, 29.3, 29.2, 28.8, 26.7, 23.7 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}$  1761, 1714 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

HR FAB MS  $m/z$  788.4324 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>49</sub>H<sub>62</sub>NO<sub>6</sub>Si, M = 788.4346.

#### 42. Síntesis del compuesto 3.122



A una disolución del compuesto **3.120** (30 mg, 0.048 mmol), en MeOH (5 mL), se le añadió Pd/C al 10% tipo Degussa (29 mg). La mezcla se agitó durante 16h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrogeno. Dado que no se podía diferenciar el producto de partida del producto final mediante cromatografía de capa fina, se dejó reaccionar durante 16 h para asegurarse que todo el producto había sido hidrogenado. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el residuo obtenido se cromatografió sobre sílica-gel eluyendo con una mezcla hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose así 28 mg (94%) del compuesto **3.122** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +5.0$  (c 1.75, CHCl<sub>3</sub>).

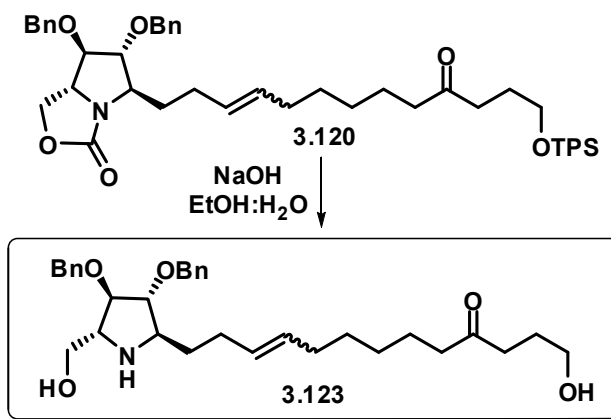
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (4H, br d, *J* ~ 7.8 Hz), 7.44-7.27 (16H, br m), 4.61 (2H, dd, *J* = 12, 5 Hz), 4.50-4.40 (3H, m), 4.10 (1H, dd, *J* = 9, 4 Hz), 3.99 (1H, m), 3.93-3.89 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.68 (2H, t, *J* = 6 Hz), 2.52 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.39 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.83 (2H, quint, *J* = 6.7 Hz), 1.70-1.49 (4H, m), 1.46- 1.26 (12H, br m), 1.06 (9H, s).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 211.1, 161.2, 137.4 137.2, 133.8 (x 2), 19.2 (C), 135.5 (x 4), 129.6 (x 2), 128.6 (x 2), 128.5 (x 2), 128.2, 127.9, 127.8 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 4), 88.8, 87.9, 63.2, 62.2 (CH), 72.7, 71.6, 67.1, 63.1, 42.9, 39.0, 32.3, 29.4, 29.3 (x 2), 29.2 (x 2), 26.7, 26.2, 23.9 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$  1758, 1712 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**HR FABMS** *m/z* 790.4499 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>49</sub>H<sub>64</sub>NO<sub>6</sub>Si, M = 790.4503.

### 43. Síntesis del compuesto 3.123



La preparación del compuesto **3.123** se llevó a cabo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la síntesis de **3.119**. A una disolución del compuesto **3.120** (400 mg, 0.508 mmol, mezcla *E/Z*) en una mezcla EtOH/H<sub>2</sub>O 3:1 (12 mL), se le añadió NaOH (480 mg, 12 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó el EtOH a vacío y el residuo resultante se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (de 95:5 a 90:10) lo que proporcionó 191 mg (72%) del

compuesto **3.123** como un aceite amarillento (mezcla *E/Z*), que no pudo ser separada por cromatografía de columna.

$[\alpha]_D +8.15$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

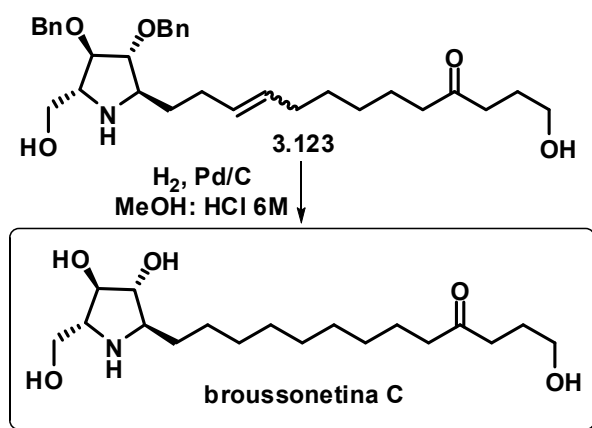
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (señales para el isómero *E*)  $\delta$  7.38-7.24 (10H, br m), 5.45-5.32 (2H, m), 4.61-4.48 (4H, m), 3.91 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.52 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 3.26 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.14-1.94 (4H, br m), 1.74 (2H, br quint,  $J \sim 7\text{ Hz}$ ), 1.70-1.48 (4H, m), 1.40-1.23 (4H, m).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (señales para el isómero *E*)  $\delta$  213.6, 139.6, 139.5 (C), 132.1, 130.7, 129.4 (x 5), 129.0 (x 3), 128.7 (x 2), 89.8, 86.8, 65.2, 62.7 (CH), 72.7 (x 2), 63.0, 62.1, 43.5, 39.8, 34.4, 33.4, 30.7, 29.7, 27.7 (x 2), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$  3380 (br, OH), 1709 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{HR FABMS } m/z$  524.3380 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_5$ ,  $M = 524.3376$ .

#### 44. Síntesis de la broussonetina C



El procedimiento seguido fue idéntico al utilizado para la obtención de la broussonetina D. A una disolución del compuesto **3.123** (60 mg, 0.115 mmol, mezcla *E/Z*) en MeOH (11.5 mL) se le añadió HCl 6M (1.1 mL) y Pd/C 10% tipo Degussa (69 mg). La mezcla se agitó 16 horas bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ , se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo

resultante se disolvió en MeOH y se llevó a pH básico mediante adición, gota a gota, de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso al 33%. Luego se concentró en el rotavapor y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  (de 95:4:1 a 70:29:1), el residuo marrón resultante se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400 Aldrich, acidificada con  $\text{HCl}$  0.5M) mediante elución secuencial con agua destilada (50 mL) y luego  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso 1M hasta la aparición del producto, lo que proporcionó 34 mg (85%) de la broussonetina C como un sólido amorfo amarillento.

$[\alpha]_D^{25} +26.3$  (c 0.85; MeOH), lit.<sup>39b</sup>  $[\alpha]_D^{25} +25.0$  (c 0.96; MeOH).

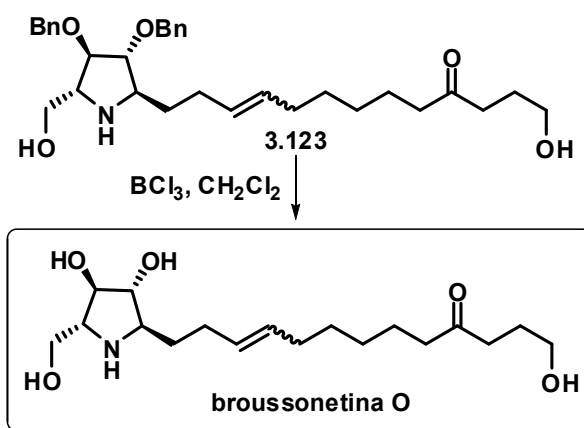
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  4.92 (1H, br t,  $J = 6.3$  Hz), 4.67 (1H, br t,  $J = 6.3$  Hz), 4.50-4.42 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.88 (3H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.67 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.29 (2H, quint,  $J = 7$  Hz), 2.07 (2H, quint,  $J = 7$  Hz), 1.78 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.60-1.50 (2H, br m), 1.35-1.08 (8H, m).

$^{13}\text{C RMN}$  (500 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  211.1 (C), 81.0, 76.9, 65.6, 61.7 (CH), 63.4, 59.8, 43.2, 39.9, 32.2, 29.9 (x 2), 29.8 (x 2), 29.7, 28.3, 27.1, 24.5 ( $\text{CH}_2$ ).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$  3380 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$ , 1704 (C=O).

$\text{HR FABMS } m/z$  346.2581 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ ,  $M = 346.2593$ .

#### 45. Síntesis de la broussonetina O



La conversión del compuesto **3.123** en la broussonetina O se llevó a cabo en las mismas condiciones empleadas en la conversión del compuesto **3.119** en broussonetina P. A una disolución del compuesto **3.123** (55 mg, 0.105 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 mL) se le adicionó, bajo N<sub>2</sub> y a -78 °C, una disolución de BCl<sub>3</sub> (1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.84 mL, 0.84 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a -78 °C y luego durante 1 hora a -30 °C. Luego se adicionó a esta temperatura MeOH (2 mL) la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente a vacío, el residuo resultante se disolvió en MeOH (2 mL) y se concentró mediante evaporación en el rotavapor. Este proceso se repitió otras dos veces más. El residuo amarillento resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (de 95:4:1 a 70:29:1). El compuesto resultante se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400 Aldrich, acidificada con HCl 0.5M) mediante elución con agua destilada (50 mL) y luego NH<sub>4</sub>OH acuoso 1M hasta la aparición del producto, lo que proporcionó 25 mg (70%) de la broussonetina O como una mezcla de isómeros *E/Z* (8:2) que no pudo ser separada por cromatografía de columna.

**[α]<sub>D</sub>** +24.8 (c 0.35; MeOH), lit.<sup>39g</sup> **[α]<sub>D</sub>** +22.7 (c 0.27; MeOH).

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 5.55-5.45 (2H, m), 4.71 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.28-4.20 (2H, m), 3.87 (3H, br m), 3.67 (1H, m), 2.66 (2H, m), 2.48-2.32 (3H, m), 2.24-2.14 (1H, m), 2.10-2.02 (3H, m), 2.00-1.89 (3H, m), 1.62-1.52 (2H, m), 1.38-1.18 (4H, m).

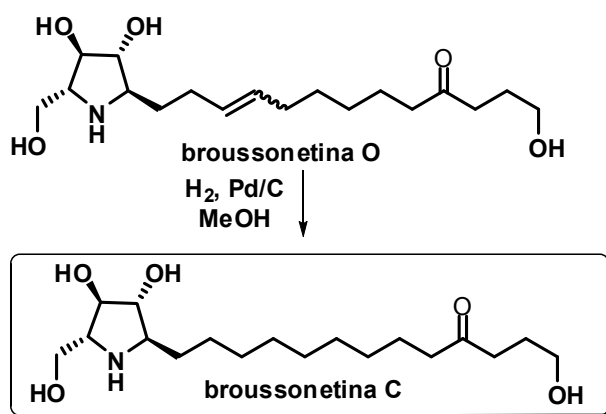
**<sup>13</sup>C RMN** (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 210.0 (C), 132.1, 129.8, 82.0, 77.9, 65.9, 60.9 (CH), 62.7, 60.9, 43.1, 39.8, 36.2, 32.9, 30.4, 29.6, 29.2, 27.4, 24.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$  3390 (br, OH), 1707 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

---

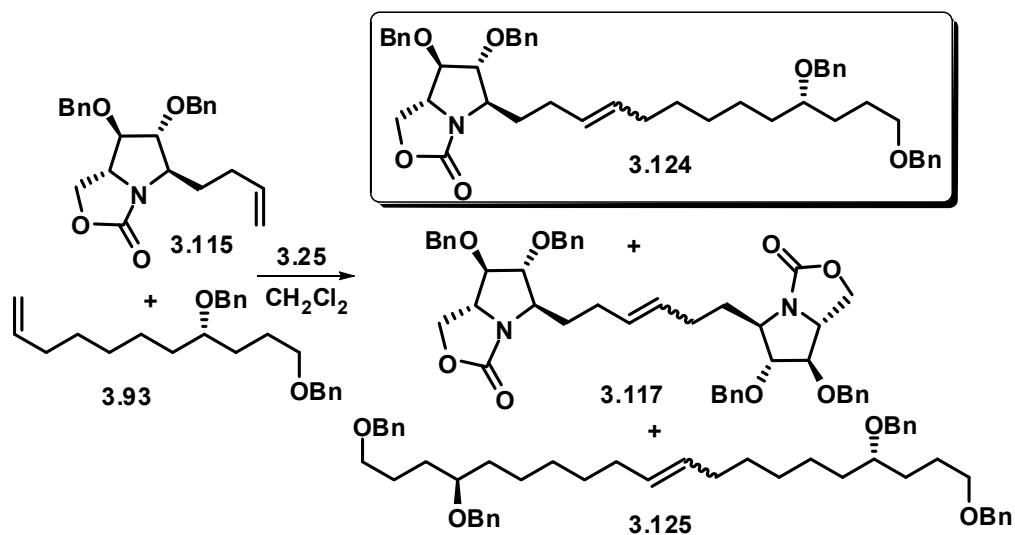


## 46. Conversión de broussonetina O en broussonetina C



A una disolución de broussonetina O (mezcla *E/Z*, 5 mg, 0.015 mmol) en MeOH (2 mL) se le añadió Pd/C 10% tipo Degussa (9 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas, a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  (de 95:4:1 a 70:29:1), lo que proporcionó 5 mg (97%) de broussonetina C como un sólido amorfo amarillento.

## 47. Síntesis de la oxazolidinona 3.124



La reacción de metátesis cruzada entre la oxazolidinona **3.115** y la *bis*-benciloxiolefina **3.93** se llevó a cabo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la obtención del compuesto **3.116**: 393 mg (1 mmol) de **3.115** y 733 mg (2 mmol) de **3.93** se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y desgasificado (12 mL). A la mezcla se le añadió una disolución del catalizador **3.25** (85 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. El compuesto se purificó de modo similar al empleado en la purificación del producto de metátesis **3.116**, utilizando como eluyente en la cromatografía de columna una mezcla 8:2 hexano-EtOAc obteniéndose 424 mg (58%) del compuesto **3.124** como mezcla *E/Z* en proporción aproximada 8:2. Junto con el también se obtuvieron los productos de homoacoplamiento **3.117** (121 mg, 32%) y **3.125** (479 mg, 68%), asimismo como mezclas *E/Z*.

Datos de **3.124**:

$[\alpha]_D^{25} +3.1$  (c 1.5; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero mayoritario *E*) δ 7.45-7.30 (20H, br m), 5.55-5.45 (2H, m), 4.65-4.60 (2H, m), 4.55-4.40 (7H, br m), 4.12 (1H, dd, *J* = 9, 4 Hz), 4.08 (1H, m), 3.94 (2H, m), 3.88 (1H, dd, *J* = 5, 2.6 Hz), 3.52 (2H, br t, *J* ~ 6.5 Hz), 3.45 (1H, br quint, *J* ~ 5.5 Hz), 2.20-2.10 (2H, m), 2.10-2.00 (2H, m), 1.80-1.50 (8H, br m), 1.50-1.30 (6H, br m).

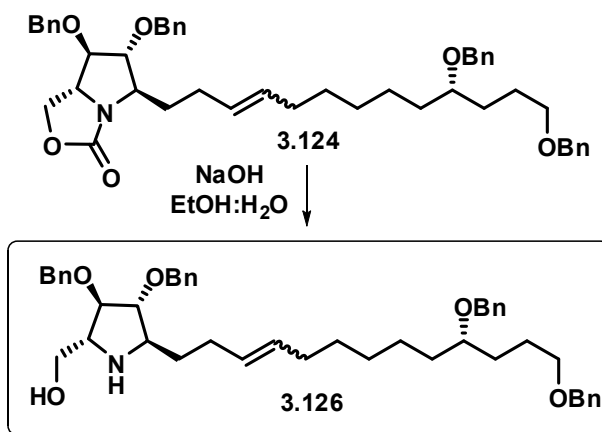
<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero mayoritario *E*) δ 161.2, 139.0, 138.6, 137.3, 137.2 (C), 131.5, 128.5 (x 2), 128.4 (x 2), 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 128.1, 127.9, 127.8 (x 2), 127.7 (x 3), 127.6 (x 2), 127.5 (x 2), 127.4, 127.3, 88.8, 87.7, 78.7, 62.7, 62.2 (CH), 72.7, 72.6, 71.5, 70.7, 70.5, 67.1, 33.7, 32.5, 32.2, 30.3, 29.5, 29.3, 29.2, 25.6, 25.2 (CH<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  1760 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

HR FABMS *m/z* 732.4249 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>47</sub>H<sub>58</sub>NO<sub>6</sub>, M = 732.4264.

---

## 48. Síntesis de la pirrolidina 3.126



La conversión de **3.124** en **3.126** se llevó a cabo en las mismas condiciones experimentales empleadas en la obtención del compuesto **3.119**. El compuesto **3.124** (320 mg, 0.437 mmol) se disolvió en una mezcla EtOH/H<sub>2</sub>O 3:1 (12 mL), se le añadió NaOH (480 mg, 12 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 8 horas. Se evaporó el EtOH a vacío y el residuo se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (de 95:5 a 90:10) proporcionando 238 mg (77%, mezcla *E/Z*) del compuesto **3.126** como aceite amarillento.

$[\alpha]_D^{25} +11.6$  (c 2.05; CHCl<sub>3</sub>).

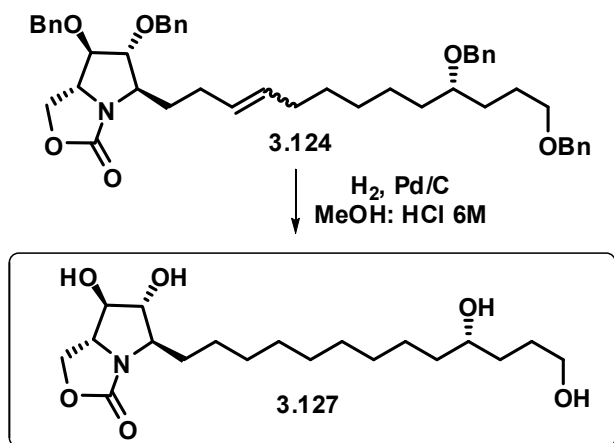
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero mayoritario *E*) δ 7.40-7.29 (20H, br m), 5.55-5.37 (2H, m), 4.61-4.53 (8H, m), 3.86 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.68-3.60 (2H, m), 3.51 (2H, dt, *J* = 6.3, 1.7 Hz), 3.47-3.41 (2H, m), 3.23 (1H, m), 2.20-1.98 (4H, br m), 1.82-1.50 (8H, br m), 1.48-1.29 (6H, br m).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (señales para el isómero mayoritario *E*) δ 139.0, 138.6, 137.8, 137.7 (C), 131.2, 129.0, 128.4 (x 2), 128.3 (x 2), 128.2 (x 3), 128.1 (x 3), 127.8, 127.6 (x 4), 127.5 (x 3), 127.4, 127.3, 88.8, 85.6, 78.7, 63.6, 61.5 (CH), 72.7, 71.9, 71.8 (x 2), 70.7, 70.4, 33.7, 33.3, 32.4, 30.3, 29.6, 29.4, 29.3, 25.5, 25.1 (CH<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  3320 (br, OH, NH) cm<sup>-1</sup>.

HR FABMS *m/z* 706.4470 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>46</sub>H<sub>60</sub>NO<sub>5</sub>, M = 706.4471.

## 49. Síntesis del tetraol 3.127



A una disolución del compuesto **3.124** (50 mg, 0.068 mmol), en MeOH (6.8 mL), se le añadió HCl 6M (0.68 mL) y 10% Pd/C tipo Degussa (41 mg). La mezcla se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. La suspensión se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo generado se filtró sobre sílica gel con una mezcla EtOAc-MeOH (9:1) para dar 24 mg (96%) del tetraol **3.127** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -2.75$  (c 0.8; MeOH).

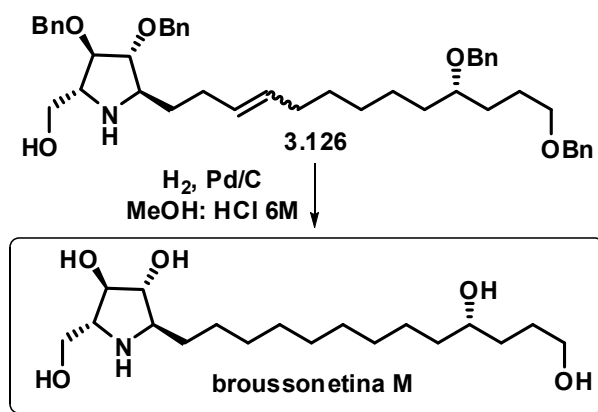
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.55 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 4.33 (1H, dd,  $J = 9.$ , 3.9 Hz), 3.83 (2H, m), 3.74 (1H, dd,  $J = 7.0$ , 5.7 Hz), 3.56 (2H, br t,  $J = 6.4$  Hz), 3.53 (1H, m), 1.70-1.50 (6H, m), 1.49-1.29 (16H, m).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  164.2 (C), 84.2, 81.9, 72.3, 66.7, 63.7 (CH), 68.4, 63.1, 38.5, 34.8, 34.2, 30.8, 30.7, 30.6 (x 2), 30.4, 29.9, 27.3, 26.8 (CH<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3388 (br, 4 OH) cm<sup>-1</sup>.

HR FABMS  $m/z$  374.2539 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>6</sub>, M = 374.2543.

## 50. Síntesis de la broussonetina M



El procedimiento seguido fue idéntico al utilizado para la obtención de la broussonetinas C y D. A una disolución del compuesto **3.126** (150 mg, 0.212 mmol) en MeOH (21 mL) se le añadió HCl 6M (2.1 mL) y Pd/C 10% tipo Degussa (128 mg). La mezcla se agitó 16 horas bajo atmósfera de H<sub>2</sub>, se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se llevó a pH básico mediante adición, gota a gota, de NH<sub>4</sub>OH acuoso al 33%. Luego se concentró en el rotavapor y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (de 95:4:1 a 70:29:1). El residuo marrón resultante se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400 Aldrich, acidificada con HCl 0.5M) mediante elución secuencial con agua destilada (50 mL) y luego NH<sub>4</sub>OH acuoso 1M hasta la aparición del producto, lo que proporcionó 69 mg (94%) de la broussonetina M como un sólido amorfo amarillento.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +6.1$  (c 0.45; MeOH), lit.<sup>19</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.9$  (c, 0.3; MeOH).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  4.90 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.65 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 4.49-4.42 (2H, m), 4.26 (1H, m), 4.06 (1H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.96 (2H, br t,  $J \sim 6.5$  Hz), 3.93 (1H, m), 2.28 (2H, br q,  $J \sim 7.5$  Hz), 2.13 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.93-1.76 (3H, br m), 1.75-1.57 (4H, br m), 1.48 (1H, m), 1.32-1.14 (10H, br m).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, piridina-d<sub>5</sub>)  $\delta$  80.6, 76.5, 70.8, 65.1, 62.8 (CH), 62.4, 59.4, 38.3, 35.1, 31.8, 30.2, 29.9, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 26.6, 26.1 (CH<sub>2</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3330 (br, OH) cm<sup>-1</sup>.

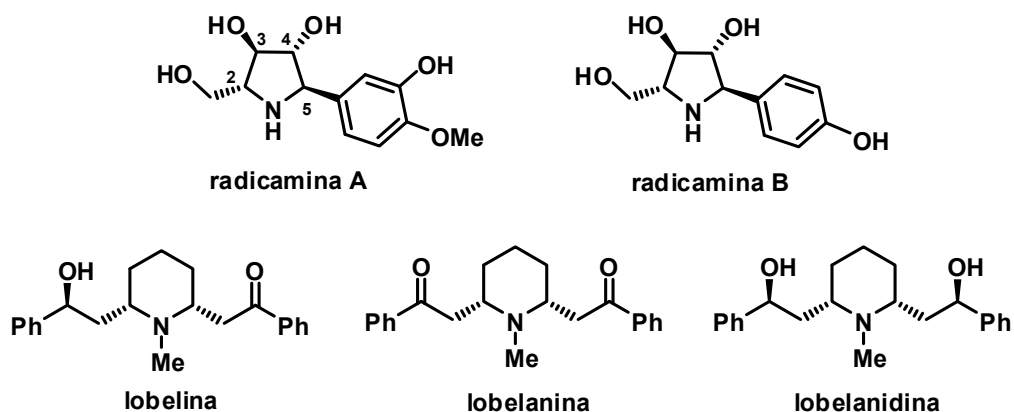
HR FABMS  $m/z$  348.2764 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub>, M = 348.2750



## 3.2. SÍNTESIS DE RADICAMINA B

### 3.2.1. INTRODUCCIÓN

La radicamina B, cuya estructura se indica en el Esquema 3.38, es un alcaloide polihidroxlado que fue aislado, junto con la radicamina A, por el grupo de G. Kusano y colaboradores de la planta *Lobelia chinensis* Lour.<sup>92</sup> Esta planta, que se distribuye a lo largo de China, Taiwán, Corea y Japón, se ha empleado en la medicina tradicional china y ha demostrado tener propiedades diuréticas, hemostáticas y carcinostáticas contra el cáncer de estomago. De esta misma planta también se han aislado otros alcaloides como la lobelina, la lobelanina, y la lobelanidina que presentan interesantes propiedades farmacológicas<sup>93</sup>. La lobelina, por ejemplo, ha sido utilizada como antiasmático, como expectorante, como estimulante respiratorio y como medicamento para dejar de fumar.



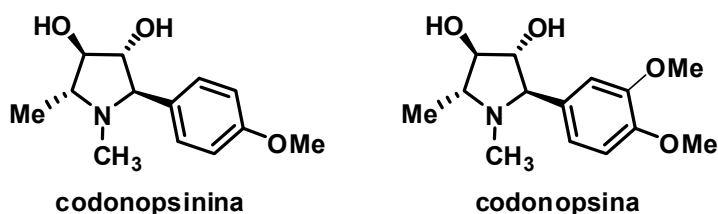
Esquema 3.38

Otros alcaloides polihidroxlados estructuralmente relacionados con las radicaminas son la codonopsina y la codonopsinina, aisladas en 1969 de la

<sup>92</sup> (a) M. Shibano, D. Tsukamoto, A. Masuda, Y. Tanaka, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1362. (b) M. Shibano, D. Tsukamoto, G. Kusano, *Heterocycles* **2002**, *57*, 1539.

<sup>93</sup> Para una revisión sobre esta clase de compuestos ver: F. X- Felpin, J. Lebreton, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10127

planta *Codonopsis clematidea*<sup>94</sup> (véase Esquema 3.39). La codonopsinina exhibe en tests animales actividad farmacológica hipertensiva sin afectar al sistema nervioso central<sup>95</sup> y ha sido objeto de numerosas síntesis.<sup>96</sup>



Esquema 3.39

Las radicaminas pertenecen al amplio grupo de alcaloides polihidroxlados que presentan en su estructura, al igual que las broussonetinas, un anillo pirrolidínico polihidroxlado. Este tipo de compuestos han demostrado ser inhibidores de glicosidasas altamente activos y eficientes, lo que les hace candidatos a ser empleados como agentes terapéuticos en una gran variedad de enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos tales como la diabetes, el cáncer, infecciones virales, etc.<sup>97</sup> La actividad inhibidora de las radicaminas se ensayó con  $\alpha$ -glucosidasas de levaduras y los valores de IC<sub>50</sub> que se midieron fueron 6.7  $\mu$ M para la radicamina A y 9.3  $\mu$ M para la radicamina B.

<sup>94</sup> (a) S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Y. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin* **1969**, 5, 30; *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 13245z. (b) S. F. Matkhalikova, V. M. Malikov, S. Y. Yunusov, *Khim. Prir. Soedin.* **1969**, 5, 606; *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 25712d.

<sup>95</sup> M. T. Khanov, M. B. Sultanov, T. A. Egorova, *Farmakol. Alkaloidov Serdech. Glikoyidov.* **1971**, 210; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 135091r.

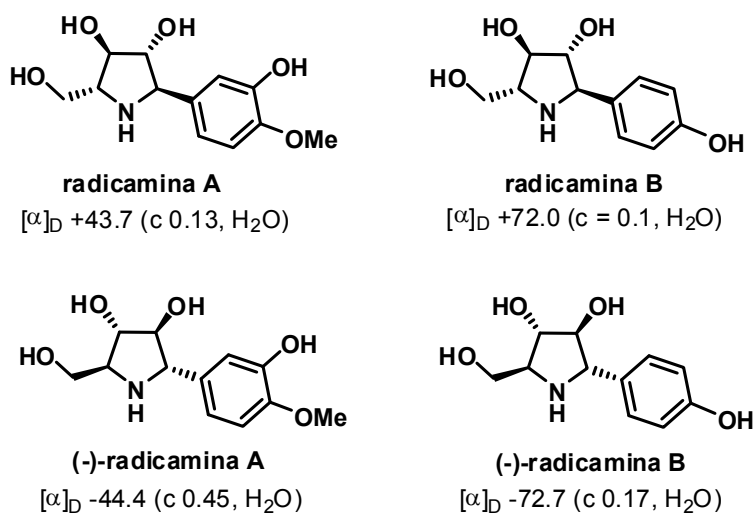
<sup>96</sup> Para síntesis de codonopsinina y codonopsina, véase: (a) H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1956. (b) C.-L. J. Wang, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4341. (c) H. Yoda, T. Nakajima, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5531. (d) E. A. Severino, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3039. (e) M. Haddad, M.; Larchevêque, *Synlett* **2003**, 274. (f) A. Toyao, O. Tamura, H. Takagi, H. Ishibashi, *Synlett* **2003**, 35. (g) A. Goti, S. Cicchi, V. Mannucci, F. Cardona, F. Guarna, P. Merino, T. Tejero, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4235. (h) S. Chandrasekhar, V. Jagadeshwar, S. J. Prakash, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3127.

<sup>97</sup> Véase capítulo 1, apartado 1.2.2.



### 3.2.2. ANTECEDENTES SINTÉTICOS

Hasta la fecha se ha publicado una única síntesis de la radicamina B natural<sup>98</sup> y tres de su enantiómero no natural.<sup>99</sup> Este notable número de síntesis del enantiómero no natural se debe a la asignación inicial errónea de la configuración absoluta del alcaloide por parte del grupo de G. Kusano. En el Esquema 3.40 se indican las estructuras y los poderes rotatorios de las radicaminas (+)-A y (+)-B naturales, así como de sus enantiómeros no naturales (-)-radicamina A y (-)-radicamina B, éstos últimos obtenidos mediante síntesis.



Esquema 3.40

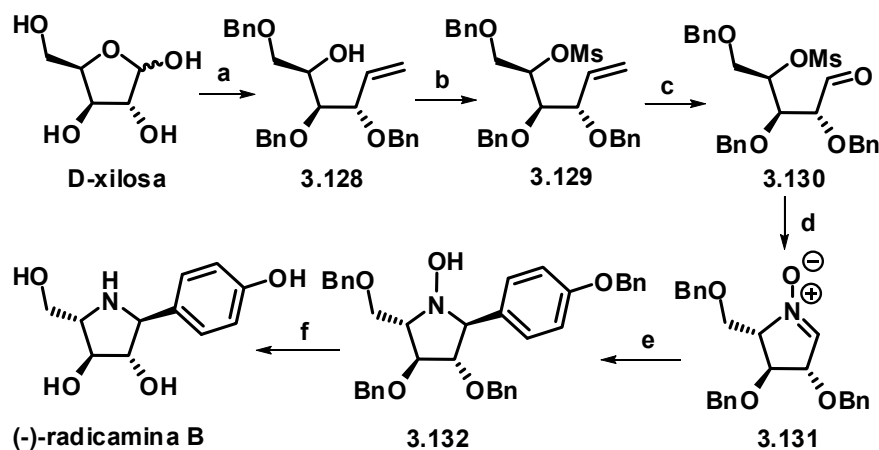
Las cuatro síntesis publicadas hasta la fecha para la radicamina B son conceptualmente muy similares, con diferencias mutuas de escasa magnitud. En

<sup>98</sup> (a) P. Merino, I. Delso, T. Tejero, F. Cardona, A. Goti, *Synlett* **2007**, 2651. (b) P. Merino, I. Delso, T. Tejero, F. Cardona, M. Marradi, E. Faggi, C. Parmeggiani, A. Goti, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929.

<sup>99</sup> (a) C.-Y Yu, M.-H. Huang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3021 (b) M. K. Gurjar, R. G. Borhade, V. G. Puranik, C. V. Ramana, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6979. (c) C. Liu, J. Gao, G. Yang, R. H. Wightman, S. Jiang, *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 556.

todas ellas se emplean como materiales de partida carbohidratos con cinco átomos de carbono, siendo el paso clave en todas estas síntesis la adición estereoselectiva de un reactivo aril metálico a una nitrona cíclica.

La primera síntesis de (-)-radicamina B, el enantiómero no natural, fue publicada por Yu y colaboradores, quienes establecieron además la configuración absoluta correcta de las radicaminas A y B (Esquema 3.41).<sup>99a</sup> El material de partida elegido para la síntesis de la (-)-radicamina B fue D-xilosa, que se convirtió en la nitrona **3.131**. La adición estereoselectiva del bromuro de 4-benciloxifenilmagnesio al doble enlace de la nitrona proporcionó la N-hidroxipirrolidina **3.132**, que se transformó en (-)-radicamina B mediante hidrogenólisis.



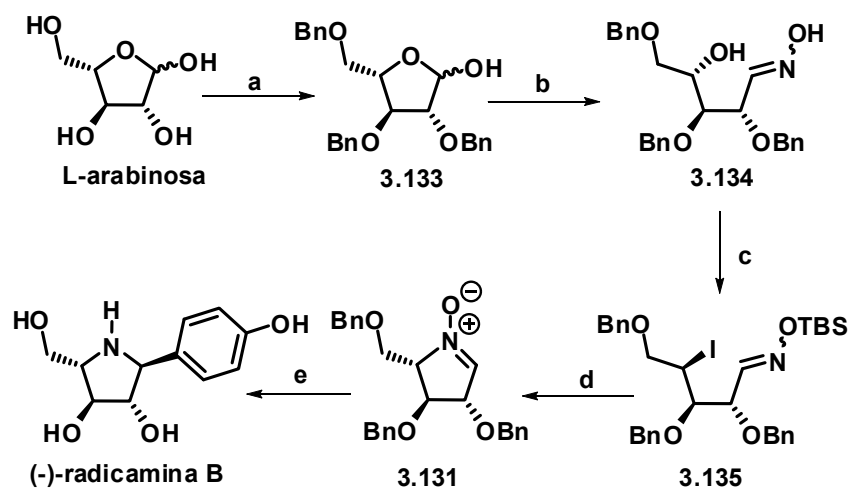
Esquema 3.41

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) Ref. 100; 2)  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{Br}^-$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF, 77%. (b) MsCl, piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (c)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , luego  $\text{Me}_2\text{S}$ . (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH, de t. amb. a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 58% (tres pasos). (e) 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 80%. (f)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 93%.

Casi al mismo tiempo que Yu y col., el grupo de Gurjar publicó otra síntesis de (-)-radicamina B, basada en el mismo concepto sintético (véase Esquema

<sup>100</sup> (a) S. Tejima, G. F. Jr. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2999; (b) R. Barker, G. F. Jr. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4605.

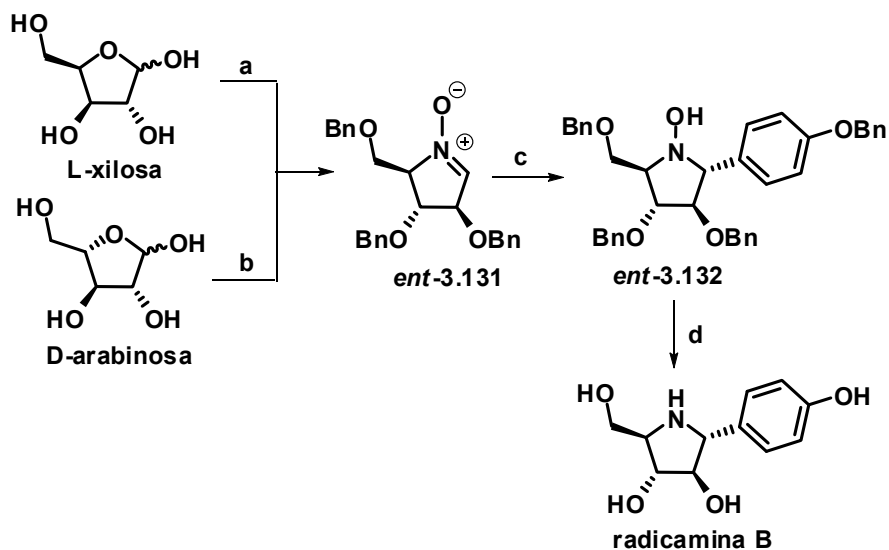
3.42).<sup>99b</sup> El material de partida fue L-arabinosa que se convirtió en la nitrona **3.131** mediante la secuencia sintética que se indica en el Esquema 3.42. La adición estereocontrolada del reactivo de Grignard proporcionó la *N*-hidroxipirrolidina **3.132**, que se transformó en (-)-radicamina B mediante ruptura reductora del enlace N-O seguida de hidogenólisis.



Esquema 3.42

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) Ref 100; 2)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , EtOH, reflujo, 2 h, 95%. (b) 1) TBSCl, piridina, t. amb., 36 h; 2)  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , imidazol, tolueno, reflujo, 3 h, 63%. (c) TBAF, tolueno, reflujo, 3 h, 89%. (d)  $4\text{-BnOC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$  (1:2),  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 78%. (e) 1) Zn,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac., reflujo, 3 h, 98%; 2)  $\text{H}_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ , EtOH, t. amb., 20 h, 62%.

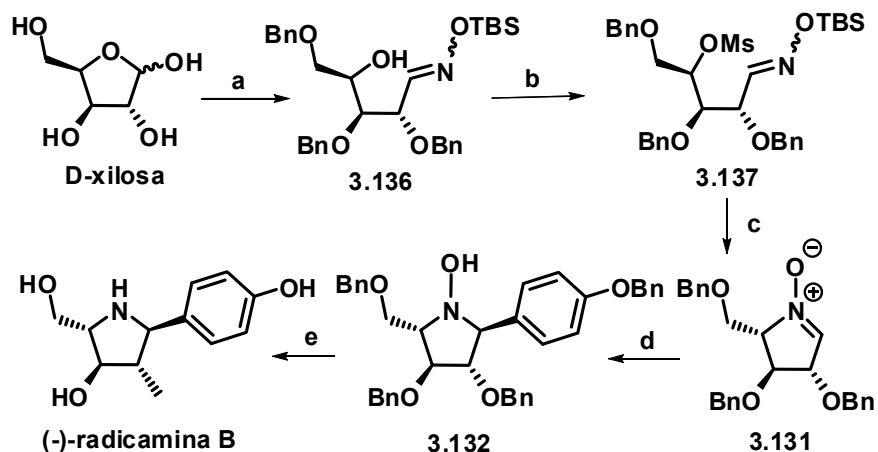
Poco después de la aparición de la síntesis de Yu y Gurjar, el grupo de P. Merino publicó una síntesis de la radicamina B, conceptualmente similar a las dos anteriores.<sup>98</sup> En este caso, y a partir de L-xilosa o D-arabinosa, se obtuvo la nitrona *ent*-**3.131** (véase Esquema 3.43). La adición del bromuro de 4-benciloxifenilmagnesio a esta nitrona, seguida de hidrogenólisis, proporcionó la radicamina B natural.



Esquema 3.43

**Reactivos y condiciones:** 1(a) Ref. 99a. (b) Ref. 99b. (c) 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr, THF, 0 °C, 92% (d) 1) H<sub>2</sub> (5 atm), Pd(OH)<sub>2</sub>/C, HCl-MeOH, t. amb. 2) Dowex 5WX8-200, NH<sub>4</sub>OH 1N, 99%.

Por último, S. Jiang y col. publicaron en el año 2007 otra síntesis de la (-)-radicamina B, basada también en la adición estereocontrolada de 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr a la nitrona **3.131** (véase Esquema 3. 44).



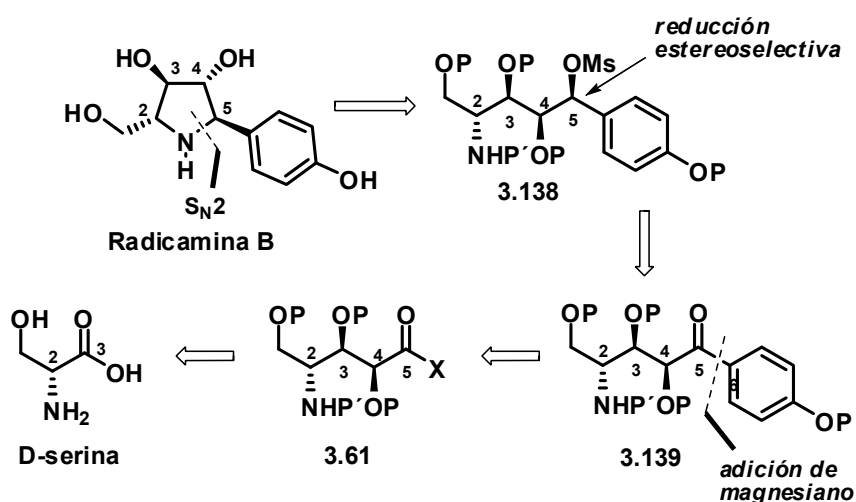
Esquema 3.44

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) Ref. 100; 2) NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaOMe, MeOH, reflujo, 85%; 3) TBSCl, piridina. (b) MsCl, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 82% (2 pasos); (c) 1) TBAF, THF, 0 °C, 58%; 2) MeOH:H<sub>2</sub>O 4:1 NaHCO<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>OH·HCl, reflujo, 91%; (d) 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr, THF, -20 °C, 83%. (e) H<sub>2</sub>, 5% Pd/C, EtOH, 78%.

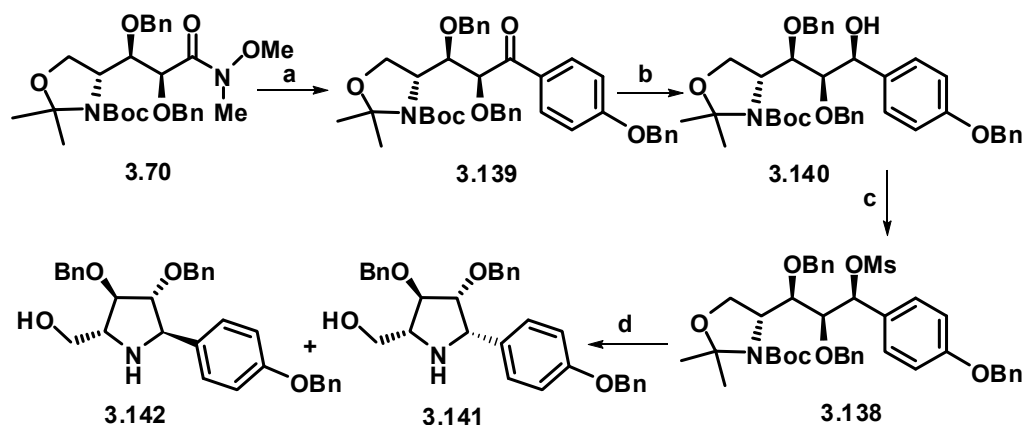
En resumen, hasta el momento se han descrito 3 síntesis de la 5-epiradicamina B y una síntesis de la radicamina B, todas ellas basadas en un concepto sintético muy similar, cuyos rendimientos globales varían entre el 12 y el 17%.

### 3.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis retrosintético que efectuamos sobre la estructura de la radicamina B se indica en el Esquema 3.45, y es conceptualmente similar al que aplicamos en las estructuras de las broussonetinas. Así, la escisión del enlace C5-N genera el intermedio acíclico **3.138**. En el sentido sintético, el anillo pirrolidínico se construirá, al igual que en las síntesis de las broussonetinas, mediante una reacción  $S_N2$  intramolecular inducida sobre el aminomesilato **3.138**. Este compuesto se podría obtener de la cetona **3.139** mediante reducción estereocontrolada. La desconexión del enlace C5-Ar en la cetona **3.139** genera el intermedio **3.61**. Esta estructura, que ya había aparecido en el análisis retrosintético efectuado sobre las broussonetinas, deriva en última instancia del aminoácido D-serina.



El equivalente sintético del compuesto **3.61**, como ya demostramos en la síntesis de broussonetinas, es la amida de Weinreb **3.70**. Este compuesto es por lo tanto el producto de partida para la síntesis de la radicamina B (véase Esquema 3.46).



Esquema 3.46

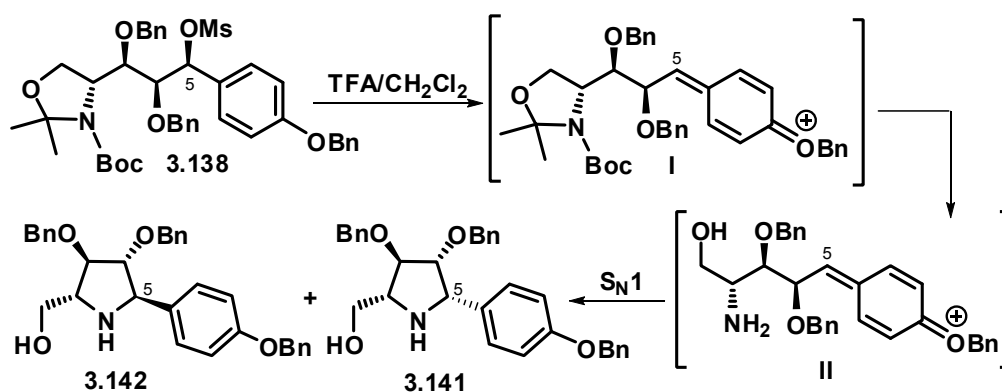
**Reactivos y condiciones:** (a) bromuro de *p*-benciloxifenilmagnesio, THF, 0 °C, 1 h, 89%. (b) L-selectride, THF, -78 °C, 3 h, 89%. (c) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, -10 °C, 2 h. (d) TFA/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, 0 °C, 1 h, 35% como mezcla de diastereoisómeros **3.142/3.141** en proporción relativa 2:1 (dos pasos).

La amida **3.70** se convirtió en la cetona **3.139** por reacción con bromuro de *p*-benciloxifenilmagnesio. Cuando la cetona **3.139** se trató con L-selectride, en THF a -78 °C, se obtuvo una mezcla 87:13 formada por el alcohol **3.140** y su epímero en C-5.<sup>101</sup> La mezcla de alcoholes diastereoisoméricos no se pudo separar en este punto del proceso sintético, y se convirtió en el mesilato **3.138**, por reacción con cloruro de metanosulfonilo. Para conseguir la síntesis del anillo pirrolidínico el mesilato **3.138** se sometió a las mismas condiciones experimentales que ya se habían empleado con éxito en la síntesis de las broussetinas. Así, el mesilato **3.138** se trató con una mezcla de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, a 0 °C durante 1 hora. En estas condiciones se esperaba la eliminación de las funciones aminal y Boc, y el subsiguiente desplazamiento de la agrupación mesilato provocado por el ataque S<sub>N</sub>2 intramolecular de la función amino. Sin embargo, el tratamiento ácido del mesilato **3.138** proporcionó una mezcla de

<sup>101</sup> La estereoquímica del alcohol **3.140** se asumió como la dibujada en el esquema por su similitud con la del alcohol **3.72**, cuya configuración se había asegurado mediante difracción de rayos X del ester **3.83** derivado de **3.72** (ver pág.61).

pirrolidinas diastereoisoméricas **3.142/3.141** en proporción relativa 2:1, acompañadas de productos de descomposición (véase Esquema 3.46).

La pirrolidina **3.142** debería proceder del ataque  $S_N2$  intramolecular en el correspondiente aminomesilato derivado de **3.138**, mientras que la pirrolidina **3.141** se explicaría mediante el ataque  $S_N2$  intramolecular en el correspondiente aminomesilato epimérico en C-5, ya que el compuesto **3.138** era en realidad una mezcla epimérica en este carbono. Sin embargo, la proporción de epímeros era 87:13, y si las pirrolidinas **3.142/3.141** se habían formado mediante reacciones  $S_N2$ , que son estereoespecíficas, la proporción de compuestos cíclicos formados debería ser un reflejo de la proporción de mesilatos epiméricos de partida. La obtención de una mezcla 2:1 de pirrolidinas **3.142/3.141** indicaba claramente que el mecanismo  $S_N2$  había tenido que competir con el mecanismo alternativo, probablemente  $S_N1$ , no estereoespecífico. Muy probablemente, la posición bencílica de la agrupación mesilato era la responsable de la tendencia al mecanismo  $S_N1$  y al consecuente bajo estereocontrol del proceso de ciclación. En las condiciones de la reacción, la agrupación mesilato en C-5 experimentaría un proceso de eliminación con formación de un catión estabilizado por resonancia con el grupo alcoxi del anillo aromático (intermedio **II** del Esquema 3.47). La liberación de la función amino, y el subsiguiente ataque intramolecular  $S_N1$ , explicaría la formación de la mezcla de pirrolidinas **3.142/3.141**.



Esquema 3.47



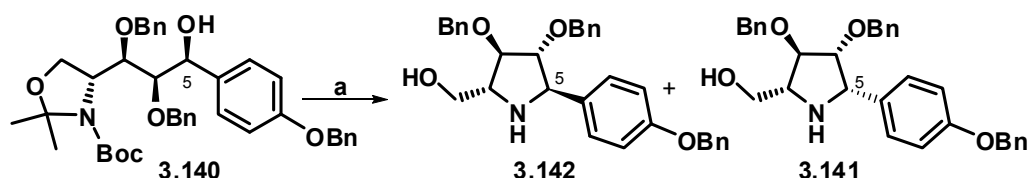
Dado que el producto ya se descomponía parcialmente durante la etapa de mesilación, por su tendencia a formar la especie catiónica **I** (por capa fina se observaban diferentes manchas), se decidió llevar a cabo la mesilación a bajas temperaturas, pero ninguna de las condiciones probadas mejoró el rendimiento de la reacción. A temperaturas inferiores a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  no fue posible la mesilación del hidroxilo. Se probó a utilizar otros agentes sulfonilantes tales como el cloruro de *p*-tosilo (TsCl), cloruro de *p*-nitrobencensulfonilo (NsCl)<sup>102</sup> o cloruro de clorometansulfonilo ( $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ ),<sup>103</sup> sin éxito en ninguno de los casos. En el caso del TsCl, no fue posible tosilar el hidroxilo **3.140** debido a impedimentos estéricos. Con el cloruro de nosilo se obtuvieron los mismos resultados que con el de mesilo, y en el caso del cloruro de clorometansulfonilo sólo se obtuvieron productos de descomposición.

A la vista de los resultados se pensó que quizá no sería necesaria la activación del hidroxilo en C-5 en el compuesto **3.140**, ya que la naturaleza bencílica de aquella agrupación, reforzada por la presencia de un grupo electrón-donante BnO en *para*, le hacía estar especialmente activada frente a una sustitución nucleofílica. Así, el compuesto **3.140** se hizo reaccionar directamente con una mezcla TFA: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pensando que, sin sulfonilación del hidroxilo bencílico, la reacción de  $\text{S}_{\text{N}}2$  sería quizá más rápida que la  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Sin embargo, los resultados obtenidos fueron los mismos que en el compuesto mesilado (véase Esquema 3.48).

---

<sup>102</sup> A. J. Pihko, K. C. Nicolaou, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 937.

<sup>103</sup> T. Shimizu, T. Ohzeki, K. Hiramoto, N. Hori, T. Nakata, *Synthesis* **1999**, 1373.



Esquema 3.48

**Reactivos y condiciones:** (a) TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, 0 °C, 1 h, 37% (mezcla de diastereoisómeros **3.142/3.141** en proporción relativa 2:1).

A la vista de los problemas surgidos en la creación del enlace C–N vía desplazamiento intramolecular, decidimos formar el anillo de pirrolidina a través de la reducción del enlace C=N en una imina cíclica. Con este objetivo, la cetona **3.139** se trató con ZnBr<sub>2</sub> en diclorometano,<sup>104</sup> lo que dio lugar a la eliminación del grupo Boc y del acetónido y a la formación de la imina **3.143**. Cuando este compuesto, que resultó ser bastante inestable, se agitó en atmósfera de hidrógeno en un medio ácido en presencia de Pd/C<sup>105</sup> se obtuvo mayoritariamente el epímero no natural 5-*epi*-radicamina B,<sup>106</sup> junto con la radicamina B como producto minoritario (2:1) (véase Esquema 3.49).

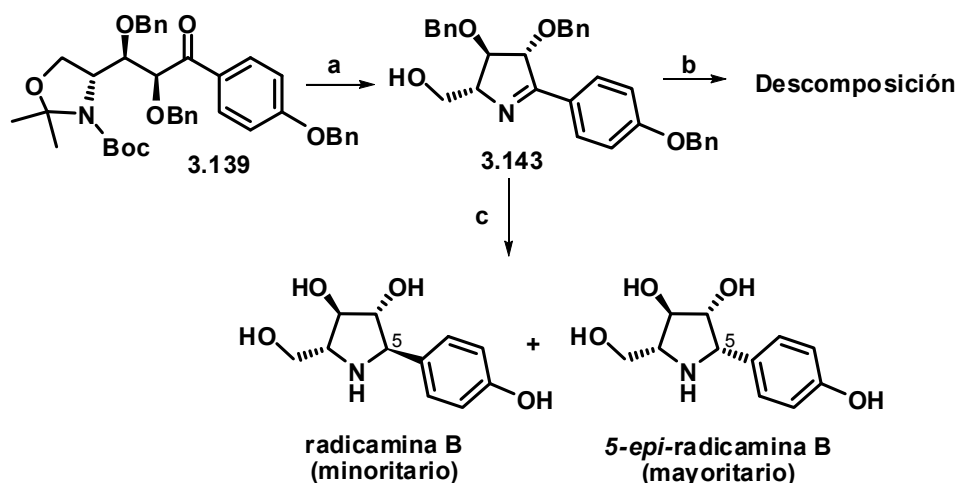
Dado que la reducción por hidrogenación de la imina no proporcionó el epímero deseado, se probaron otras condiciones de reducción con el fin de obtener la radicamina B. Cuando se intentó su reducción con NaCNBH<sub>3</sub> bajo diferentes condiciones sólo se observaron productos de descomposición.<sup>107</sup>

<sup>104</sup> C. Ribes, E. Falomir, J. Murga, *Tetrahedron* **2006**, 63, 1239.

<sup>105</sup> (a) P. J. Card, W. D. Hitz, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 891. (b) S. Takayama, R. Martin, J. Wu, K. Laslo, G. Siuzdak, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8146. (c) L. Espelt, T. Parella, J. Bujons, C. Solans, J. Joglar, A. Delgado, P. Clapés, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4887.

<sup>106</sup> Para una síntesis del compuesto **3.147** véase: X. Zhou, W.-J. Liu, J.-L. Ye, P.-Q. Huang, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6346.

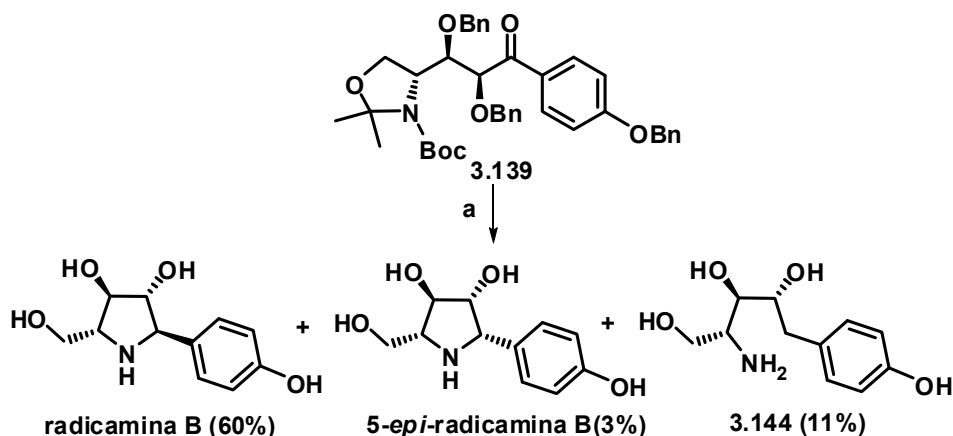
<sup>107</sup> (a) C.-H. Wong, L. Provencher, J. A. Jr. Porco, S.-H. Jung, Y.-F. Wang, L. Chen, R. Wang, D. H Steensma, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1492. (b) I. Izquierdo, M. T. Plaza, M. Rodríguez, F. Franco, A. Martos, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11697.



**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 20 min. (b)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a t. amb., 1 h. (c)  $\text{H}_2$ , 10 %  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH/HCl}$  6M 10:1, t. amb., 18 h, 35% global desde **3.129**.

La inestabilidad de la imina **3.143** sugería que ésta debería ser generada y reducida *in situ* en un solo paso.<sup>108</sup> En consecuencia, la cetona **3.139** se disolvió en metanol, se adicionó  $\text{HCl}$  6M, luego catalizador 10%  $\text{Pd/C}$  y se agitó durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. Bajo estas condiciones se obtuvo de forma mayoritaria la radicamina B (60%) junto con cantidades minoritarias de su epímero en C5 (3%) y de la amina primaria **3.144** (11%), producto de hidrogenólisis de la radicamina B y/o de su epímero en C-5<sup>106</sup> (véase Esquema 3.50).

<sup>108</sup> Para una situación similar véase: D.-S. Yu, W.-X. Xu, L.-X. Liu, P.-Q. Huang, *Synlett* **2008**, 1189.



Esquema 3.50

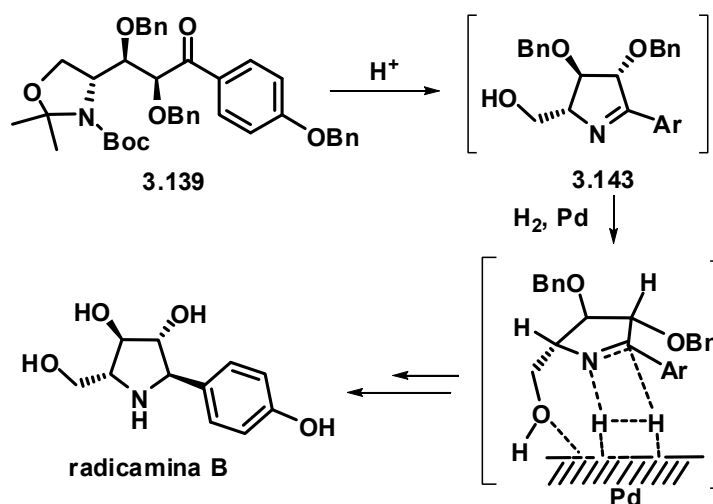
**Reactivos y condiciones:** (a) H<sub>2</sub>, 10 % Pd/C, MeOH/HCl 6M 10:1, t. amb., 16 h.

Cabe destacar que la radicamina B se forma a partir de la cetona **3.139** en un solo paso en el que tienen lugar siete reacciones consecutivas: eliminación hidrogenolítica de los tres grupos bencilo, eliminación ácida de los grupos Boc y acetónido, formación intramolecular de la imina y reducción estereoselectiva del enlace C=N.

El stereocontrol en la reducción de iminas cíclicas de cinco miembros tiene lugar bajo la influencia de los sustituyentes del anillo.<sup>105,109</sup> Los grupos hidroxilo libres cercanos a la función imina ejercen, al parecer, el stereocontrol (transferencia de hidrogeno dirigida por hidroxilos).<sup>110</sup> Esa parece asimismo ser la situación en el presente caso, por lo que es posible que, primeramente, se eliminen los grupos acetónido y Boc, liberando el hidroxilo y la amina, y luego tenga lugar la formación intramolecular de la imina. El grupo hidroxilo dirigiría la transferencia de hidrógeno hacia la cara *Si* del enlace C=N (véase Esquema 3.51).

<sup>109</sup> G. C. Look, C. H. Fotsch, C. H. Wong, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 182.

<sup>110</sup> A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.



Esquema 3.51

En conclusión, se ha llevado a cabo una síntesis del inhibidor de glicosidasas radicamina B de forma eficiente y estereoselectiva, en 6 pasos y con un 38% de rendimiento global desde el aldehído de Garner, lo que corresponde a un total de 10 pasos y 32% de rendimiento global desde la D-serina, comercialmente accesible. Este resultado mejora notablemente las síntesis previas de la radicamina B o de su enantiómero en lo que a rendimiento se refiere, que implican entre 9 y 10 pasos desde D-xilosa, L-xilosa o L-arabinosa con unos rendimientos globales entre el 12 y el 17%.

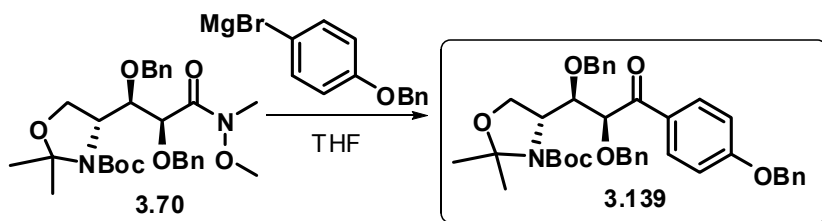
### 3.2.4. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.2.4.1. Técnicas generales

Véase el apartado 3.1.3.1

#### 3.2.4.2. Procedimientos experimentales

##### 1. Síntesis de la cetona **3.139**



En un balón de dos bocas se pesaron virutas de Mg (87 mg, 3.6 mmol) y se suspendieron en 4 mL de THF. La suspensión se calentó bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y al llegar a 60 °C se añadieron unas gotas de 1,2 dibromoetano hasta observar efervescencia. Después se añadió, bajo N<sub>2</sub>, 1-(benziloxi)-4-bromobenceno (947 mg, 3.6 mmol) disuelto en 3.5 mL de THF. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se dejó enfriar. Una vez fría, la disolución se añadió gota a gota durante 10 minutos sobre una solución de la amida **3.70** (475 mg, 0.9 mmol) en THF (4.5 mL) a 0 °C y bajo N<sub>2</sub>. Finalizada la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora y luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 522 mg (89%) del compuesto **3.139** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -3$  (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

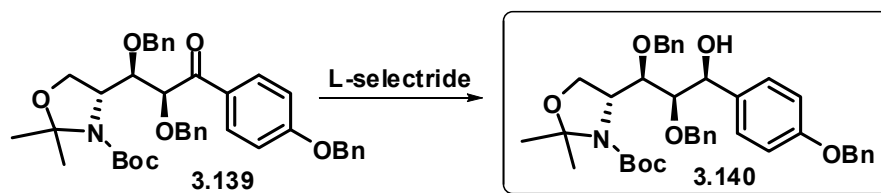
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 70 °C) δ 8.02 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.50-7.20 (14H, br m), 7.10 (3H, m), 5.22 (2H, s), 4.76 (1H, br d, *J* = 4 Hz), 4.50-4.45 (4H, br m), 4.38 (1H, br d, *J* = 11.2 Hz), 4.15 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz), 3.92 (1H, br s), 3.89 (1H, br t, *J* = 8 Hz), 1.41 (12H, s); 1.40 (3H, s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 70 °C)  $\delta$  208.8\*, 162.2, 151.5\*, 137.4, 137.3, 136.2, 128.7, 92.9, 79.3 (C), 130.8 (x 2), 128.1 (x 2), 127.9 (x 2), 127.6 (x 3), 127.5 (x 3), 127.3 (x 2), 127.2 (x 2), 127.0, 114.4 (x 2), 84.2, 78.8\*, 58.6\* (CH), 74.1, 71.8, 69.4, 62.8 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (x 3), 25.6\*, 23.9\* (las señales marcadas con un asterisco son pequeñas y anchas).

IR  $\nu_{\text{max}}$  1690 (br, 2 C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  652.3281 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>7</sub>, M = 652.3274.

## 2. Síntesis del compuesto 3.140



A una disolución de la cetona **3.139** (195 mg, 0.27 mmol) en THF (1 mL) se le añadió lentamente,  $-78$  °C y bajo N<sub>2</sub>, una disolución 1M de L-Selectride en THF (680  $\mu\text{L}$ , 0.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a  $-78$  °C. Transcurrido este tiempo se adicionaron a la misma temperatura 0.7 mL de NaOH al 10% y 0.45 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%. La mezcla se agitó 20 min a 0 °C y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1) obteniéndose 171 mg (89%) del compuesto **3.140** como el componente mayoritario de una mezcla de diastereoisómeros en proporción relativa 87:13 (determinada mediante  $^1\text{H}$  RMN). La mezcla de diastereoisómeros no se pudo separar mediante cromatografía de columna y se usó como tal en la siguiente reacción.

$[\alpha]_D^{25} +38$  (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>).

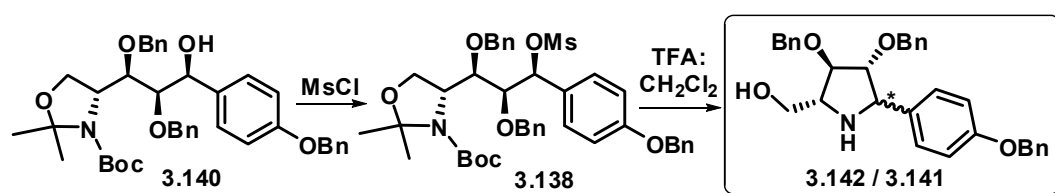
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 70 °C)  $\delta$  7.45-7.21 (14H, m), 6.97 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 5.10 (2H, s), 4.75 (1H, d,  $J$  = 5.4 Hz), 4.62-4.51 (3H, br m), 4.35 (1H, br d,  $J$  = 10.7 Hz), 4.21 (1H, m), 4.02-3.93 (3H, m), 3.56 (1H, br t,  $J$  = 5.1 Hz), 1.40 (3H, s); 1.37 (3H, s), 1.35 (9H, br s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 70 °C)  $\delta$  157.3, 151.6\*, 138.4 (x 2), 137.0, 135.2, 92.9, 79.0 (C), 128.0 (x 3), 127.7 (x3), 127.6 (x 3), 127.3 (x 2), 127.1(x 3), 126.9 (x 3), 114.16 (x 2), 84.6\*, 78.1\*, 72.4\*, 58.5 (CH), 73.9, 73.3, 69.2, 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8\*, 27.7 (x 3), 25.5\* (las señales marcadas con un asterisco son pequeñas y anchas).

IR  $\nu_{\text{max}}$  1693 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  653.3330 ( $\text{M}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{NO}_7$ , M = 653.3352.

### 3. Síntesis de la mezcla de pirrolidinas 3.142/3.141



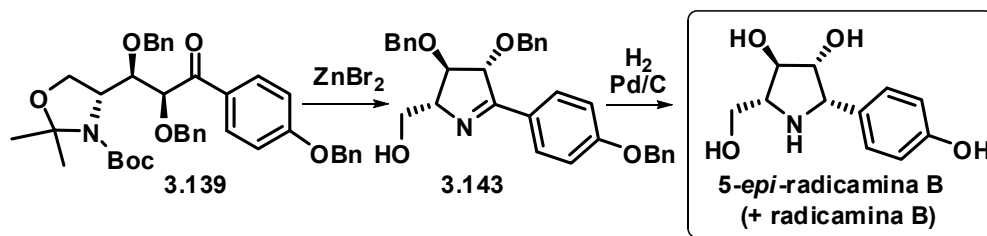
A una disolución del alcohol **3.140** (150 mg, 0.23 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 mL) se le añadió, a 0 °C, DMAP (3 mg, 0.025 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (96  $\mu\text{L}$ , 0.69 mmol) y cloruro de mesilo (36  $\mu\text{L}$ , 0.46 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a -10 °C. La evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina, observándose ya la formación de diferentes productos antes de desaparecer el de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo el producto mesilado **3.138** en forma cruda, que se usó directamente en el siguiente paso.

El compuesto mesilado obtenido en la reacción anterior se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) y se trató a 0 °C con TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a ésta temperatura durante 1 h. Transcurrido este tiempo el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el TFA se evaporaron a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (2 mL) y se trató con una disolución acuosa al 28% de  $\text{NH}_4\text{OH}$  hasta pH básico. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice (columna corta) con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5), obteniéndose los



compuestos **3.142** y **3.141** como una mezcla 2:1 de diastereoisómeros (39 mg, 35% tras los dos pasos) que no pudo ser separada, además de productos de descomposición.

#### 4. Síntesis de 5-*epi*-radicamina B vía imina **3.143**.



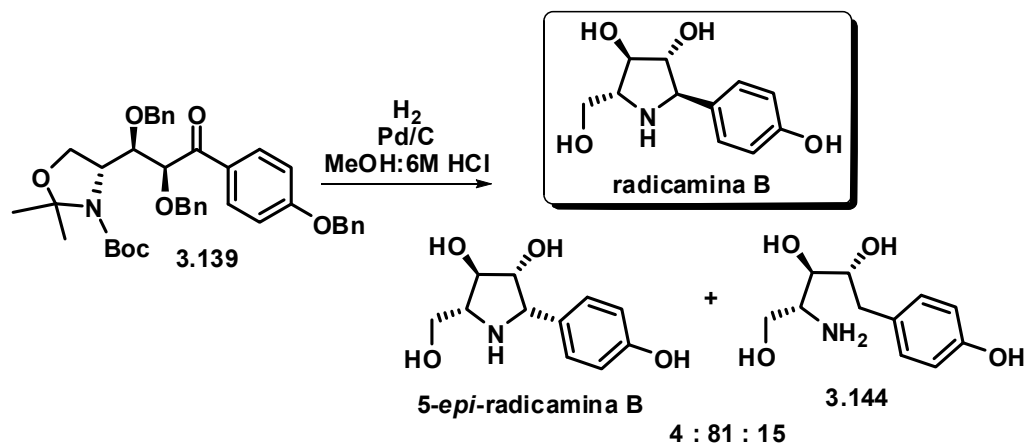
A una disolución del compuesto **3.139** (195 mg, 0.3 mmol) en diclorometano seco (3 mL) se le añadió  $\text{ZnBr}_2$  anhidro (675 mg, 3 mmol). La suspensión se agitó bajo  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se vertió sobre una disolución saturada de EDTA (15 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un aceite azulado que se purificó mediante una filtración rápida sobre gel de sílice con una mezcla hexano-EtOAc (1:1) (la columna debe ser muy rápida ya que se observa descomposición de la imina). Operando de este modo se obtuvo el compuesto **3.143** en forma de un aceite azul intenso.

A una disolución del compuesto **3.143** anterior en MeOH (30 mL) se le añadió HCl 6M (3 mL), y luego Pd/C 10% tipo Degussa (96 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ . Acabado este tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre Celite. Tras eliminar el disolvente orgánico a vacío, el residuo resultante se disolvió en MeOH y se llevó a pH básico añadiendo gota a gota una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso al 33%. El disolvente se eliminó nuevamente en el rotavapor a vacío. El residuo resultante se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400, acidificada con HCl 0.5 M), eluyendo primero con agua destilada (50 mL) y luego con  $\text{NH}_4\text{OH}$  1M hasta elución del producto. El residuo marrón resultante se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla  $\text{CHCl}_3$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  95:4:1 a  $\text{CHCl}_3$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  70:29:1, obteniéndose 5-*epi*-radicamina B como compuesto mayoritario, junto con la radicamina B, en una proporción relativa 2:1 (24 mg, 35%), que no pudo ser separada por cromatografía de columna.

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.43 (2H, d aparente,  $J = 8.6$  Hz), 7.00 (2H, d aparente,  $J = 8.6$  Hz), 4.76 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 4.39 (1H, dd,  $J = 3.5, 1.0$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 3.5, 1.1$  Hz), 4.05 (1H, dd,  $J = 12.1, 4.7$  Hz), 3.97 (1H, dd,  $J = 12.1, 7.9$  Hz), 3.60 (1H, dt,  $J = 4.6, 3.7$  Hz).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  156.1, 124.0 (C), 129.7 (x 2), 115.8 (x 2), 77.4, 77.2, 67.1, 60.3 (CH), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ).

## 5. Síntesis de la radicamina B



A una disolución del compuesto **3.139** (195 mg, 0.3 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió HCl 6M (3 mL), y luego Pd/C 10% tipo Degussa (180 mg). La mezcla resultante se agitó, a temperatura ambiente durante 16 horas, bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ . Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtro se lavó adicionalmente con MeOH. Tras eliminar el disolvente orgánico a vacío, el residuo resultante se disolvió en MeOH y se llevó a pH básico añadiendo gota a gota  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso al 33%. El disolvente se eliminó nuevamente en el rotavapor a vacío. El residuo resultante se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400, acidificada con HCl 0.5 M), eluyendo primero con agua destilada (50 mL) y luego con  $\text{NH}_4\text{OH}$  1M hasta elución del producto. El residuo marrón resultante se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  95:4:1 a  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  70:29:1, lo que proporcionó la radicamina B como compuesto mayoritario, junto a su epímero y el producto de hidrogenólisis **3.144** en proporción relativa 81:4:15 (50 mg, 74%). Estos compuestos no se pudieron separar mediante cromatografía de columna. Sin embargo, la cromatografía de

HPLC de la mezcla (columna:LiChroCART® 25 cm-1 cmØ; disolvente: CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (60:40), flujo: 2 mL/min; temperatura ambiente) proporcionó radicamina B (40 mg, 60%), 5-*epi*-radicamina B (2 mg, 3%) y **3.144** (7 mg, 11%).

$[\alpha]_D^{25} +73.6$  (c 0.1, H<sub>2</sub>O), lit.<sup>92</sup>  $[\alpha]_D^{25} +72$  (c 0.1, H<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7.38 (2H, d aparente,  $J = 8.6$  Hz), 6.98 (2H, d aparente,  $J = 8.6$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J = 9, 7.6$  Hz), 4.03 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.00 (1H, br d,  $J = 9$  Hz), 3.84 (1H, dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz), 3.77 (1H, dd,  $J = 11.5, 6.5$  Hz), 3.34 (1H, ddd,  $J = 7.5, 6.5, 4.5$  Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  158.5, 133.2 (C), 131.8 (x 2), 118.6 (x 2), 84.3, 79.8, 66.1, 64.4 (CH), 64.8 (CH<sub>2</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$  3300 (br OH) cm<sup>-1</sup>.

---



### 3.3 SÍNTESIS FORMAL DE NECTRISINA

#### 3.3.1. INTRODUCCIÓN

La nectrisina, un compuesto dihidropirrólico polihidroxiado, fue aislado en 1988 del hongo *Nectria lucida* F-4490 por H. Hashimoto y colaboradores, quienes llevaron a cabo su elucidación estructural y también la primera síntesis de este alcaloide.<sup>111</sup>

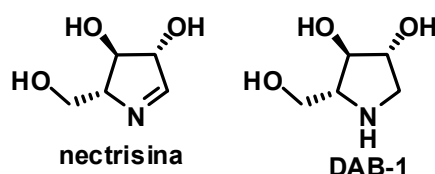


Figura 3.13

La nectrisina ha mostrado ser un potente inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasas y, en menor medida, también de  $\beta$ -glucosidasas y  $\alpha$ - y  $\beta$ -manosidasas.<sup>112</sup> La nectrisina actúa como análogo de la glucosa, enlazándose fuertemente a la  $\alpha$ -glucosidasa. Mientras otros inhibidores de glucosidasas actúan sólo contra ciertos tipos de células, la nectrisina tiene una potente actividad inhibidora sobre una amplia variedad de cultivos celulares. Las interesantes propiedades biológicas de la nectrisina explican el que varios grupos hayan abordado la síntesis de este alcaloide, así como diversos análogos del mismo.<sup>111,113</sup>

La hidrogenación catalítica de la nectrisina, da lugar al alcaloide polihidroxiado DAB-1, aislado de diversas especies vegetales tales como *Angylocalyx boutiqueanus*, *Arachniodes standishii*, *Morus bombycis*, *Eugenia*

<sup>111</sup> (a) H. Kayakiri, K. Nakamura, S. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, T. Tada, S. Koda. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2807. (b) H. Kayakiri, S. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1725.

<sup>112</sup> E. Tsujii, M. Muroi, N. Shiragami, A. Takatsuki, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1996**, *220*, 459.

<sup>113</sup> (a) A. N. Hulme, C. H. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7649. (b) M. Bosco, P. Bisseret, C. Bouix-Peter, J. A. Eustache, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7949. (c) (i). Y. J. Kim, A. Takatsuki, N. Kogoshi, T. Kitahara, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8353. (ii). Y. J. Kim, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3423.

*spp.*, *Hyacinthoides non-scripta*, *Scilla campanulata* y *Adenophora triphylla*.<sup>114</sup> El DAB-1 al igual que la nectrisina es un potente inhibidor de ciertos tipos de glicosidasas, tales como  $\alpha$ -glucosidasas,  $\alpha$ -D-arabinosidasas,  $\beta$ -glucosidasas y  $\alpha$ -manosidasas.<sup>115</sup>

### 3.3.2. ANTECEDENTES

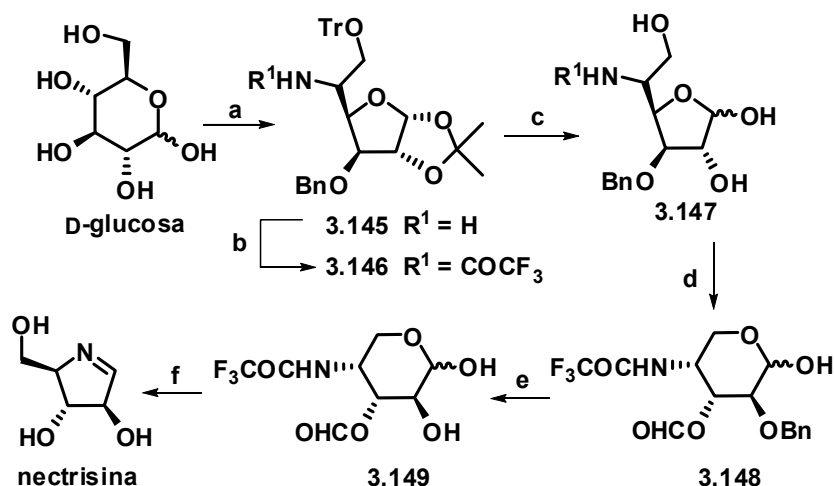
La primera síntesis de la nectrisina se debe a M. Hashimoto y colaboradores, quienes aislaron el producto natural y confirmaron su propuesta estructural mediante su síntesis total.<sup>111</sup> El grupo de Hashimoto utilizó como material quiral de partida la D-glucosa, que se transformó en el compuesto **3.145** mediante la aplicación de la metodología previamente descrita por T. Niida<sup>116</sup> (véase Esquema 3.52).

La *N*-acilación del compuesto **3.145** con anhídrido trifluoroacético proporcionó el compuesto **3.146**, que se transformó en el derivado **3.147** mediante hidrólisis ácida de la función acetónido. La ruptura oxidante con NaIO<sub>4</sub> proporcionó la piranosa **3.148**, la cual se convirtió en nectrisina mediante escisión hidrogenolítica del grupo bencilo, seguida de tratamiento básico. La síntesis consta de cinco pasos a partir del intermedio **3.145**, obteniéndose la nectrisina con un 53% de rendimiento global a partir de **3.145**.

---

<sup>114</sup> (a) D. W. C. Jones, R. J. Nash, E. A. Bell, J. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3125. (b) J. Furukawa, S. Okuda, K. Saito, S.-I. Hatanaka, *Phytochemistry* **1985**, 24, 593. (c) N. Asano, E. Tomioka, H. Kizu, K. Matsui, *Carbohydr. Res.* **1994**, 253, 235. (d) R. J. Nash, A. A. Watson, N. Asano, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, **1996**. Vol. 11. Elsevier Science Ltd, Oxford, UK, pp. 345-376. (e) A. A. Watson, R. J. Nash, M. R. Wormald, D. J. Harvey, S. Dealler, E. Lees, N. Asano, H. Kizu, A. Kato, R. C. Griffiths, A. J. Cairns, G. W. J. Fleet, *Phytochemistry* **1997**, 46, 255. (f) A. Kato, I. Adachi, M. Miyauchi, K. Ikeda, T. Komae, H. Kizu, Y. Kameda, A. A. Watson, R. J. Nash, M. R. Wormald, G. W. J. Fleet, N. Asano, *Carbohydr. Res.* **1999**, 316, 95. (g) N. Asano, M. Nishida, M. Miyauchi, K. Ikeda, M. Yamamoto, H. Kizu, Y. Kameda, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Phytochemistry* **2000**, 53, 379.

<sup>115</sup> (a) G. W. J. Fleet, S. J. Nicholas, P. W. Smith, S. V. Evans, L. E. Fellows, R. J. Nash, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3127. (b) A. M. Scofield, L. E. Fellows, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Life Sci.* **1986**, 39, 645. (c) M. T. H. Axamatwaty, G. W. J. Fleet, K. A. Hannah, S. K. Namgoong, M. L. Sinnott, *Biochem. J.* **1990**, 266, 245. (d) N. Asano, H. Kizu, K. Oseki, E. Tomioka, K. Matsui, M. Okamoto, M. Baba, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2349.



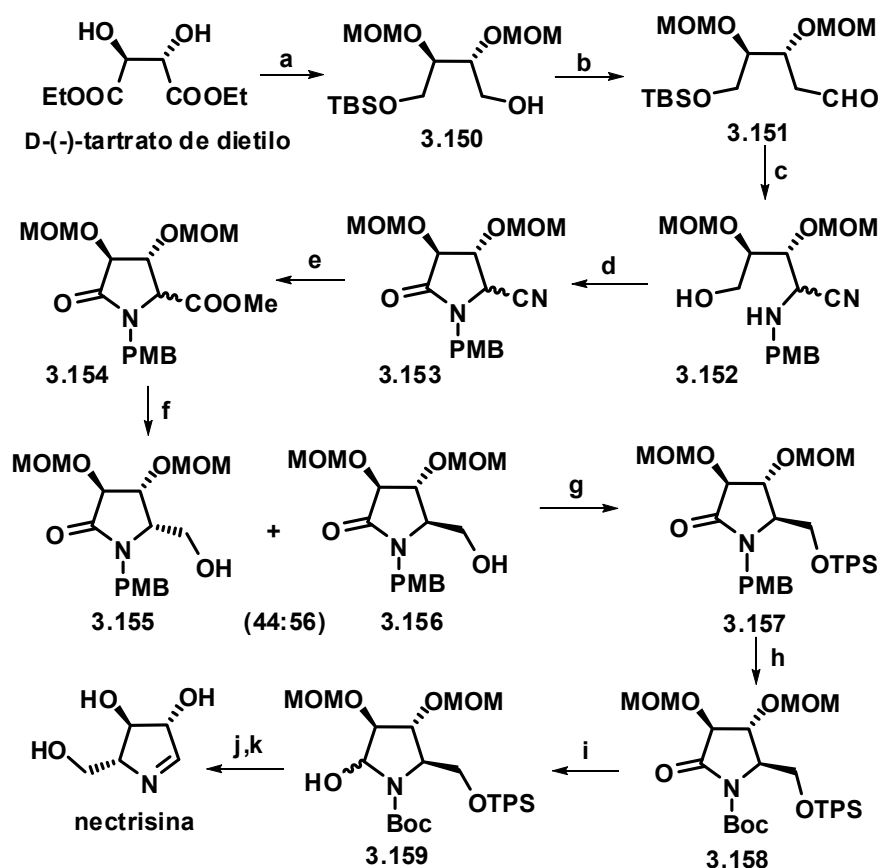
Esquema 3.52

**Reactivos y condiciones:** (a) Ref. 116. (b)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 min, quant. (c) 75% aq. TFA, t. amb., 40 min, 82%. (d)  $\text{NaIO}_4$ , aq. THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 60 min, 73 %. (e) Pd/C, 4.4% HCOOH-MeOH, t. amb., 90 min, 98%. (f) 0.5 M aq. NaOH, t. amb., 30 min, 96%.

La segunda síntesis de nectrisina fue publicada por T. Kitahara y colaboradores, quienes utilizaron D-(-)-tartrato de dietilo como material quiral de partida (véase Esquema 3.53).<sup>113c</sup> La reacción del aldehído **3.151**, obtenido en cuatro pasos a partir de D-(-)-tartrato de dietilo, con *p*-metoxibencilamina y dietil fosforocianidato (DEPC), proporcionó, después de la desililación, el aminonitrilo **3.152** como mezcla inseparable de diastereoisómeros. La oxidación de la mezcla, seguida de metanólisis de la función nitrilo, condujo a una mezcla de lactamas **3.154**. La reducción de éstas con  $\text{LiBH}_4$  dio lugar a una mezcla de pirrolidinonas, en proporción 44:56, de la que pudo ser separado el compuesto **3.156**. Este derivado, mediante sililación, intercambio de grupo protector y reducción, se convirtió en la pirrolidina **3.159**. La eliminación ácida de los grupos protectores en el compuesto **3.159**, seguida de alcalinización con una resina básica, condujo a la obtención de la nectrisina.

<sup>116</sup> S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, 24, 2125.

La síntesis de Kitahara consigue la nectrisina mediante una secuencia de 15 pasos a partir del D-(-)-tartrato de dietilo, con un rendimiento global del 25%.



Esquema 3.53

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2) DIBAL, hexano; 3) TBSCl, NaH, THF, 90%. (b) ClCOCOCl, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C. (c) 1) *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (EtO)<sub>2</sub>P(O)CN, THF (2 pasos), 96%; 2) TBAF, THF, 87%; (d) TPAP, NMO, MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. (e) NaOMe, MeOH, 0 °C a t. amb., después 1N HCl (71%, 2 pasos). (f) LiBH<sub>4</sub>, THF, 0 °C a t. amb. 87%. (g) TPSCl, imidazol, DMF; 96%. (h) 1) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (9:1), 0 °C, 84%; 2) Et<sub>3</sub>N, (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; quant.. (i) LiEt<sub>3</sub>BH, THF, -78 °C; 93%. (j) 6N HCl, THF, 50 °C, 2 h, 80%. (k) Dowex I-X<sub>2</sub> (OH<sup>-</sup>), 90%.

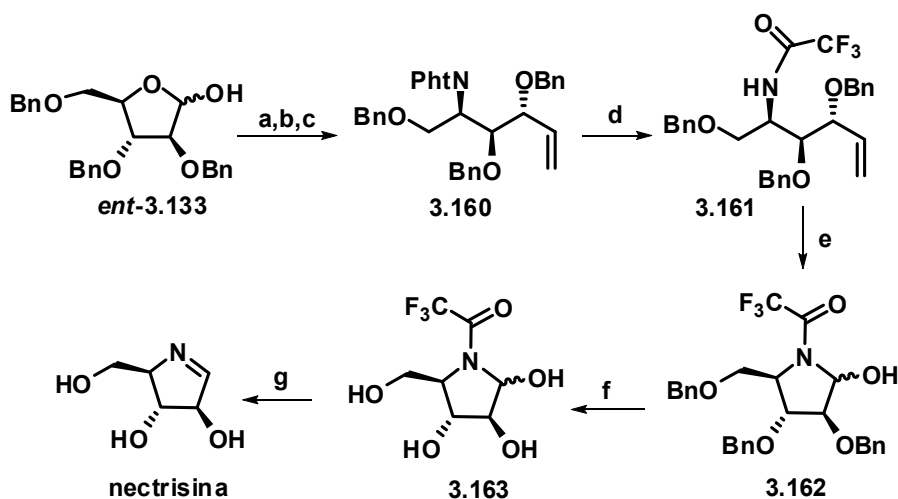


La tercera síntesis de nectrisina fue publicada por Eustache y colaboradores en el año 2001. En esta síntesis se utilizó como material de partida 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinofuranosa *ent*-**3.133**, que se transformó en la ftalimida **3.160** mediante una secuencia de tres pasos (Esquema 3.54).<sup>117</sup> La hidrazinólisis de la ftalimida, seguida de *N*-acilación con anhídrido trifluoroacético, proporcionó la trifluoroacetamida **3.161**, la cual, mediante ruptura oxidante del doble enlace, condujo a la pirrolidina **3.162**. Este compuesto se convirtió en nectrisina mediante eliminación de los grupos bencilo con BCl<sub>3</sub>, seguida de hidrólisis básica con NaOH.

En la síntesis de Eustache se obtiene la nectrisina en una secuencia de 9 pasos a partir de 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinofuranosa, con un rendimiento global del 18%.

---

<sup>117</sup> C. Bouix, P. Bissere, J. Eustache, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 825.



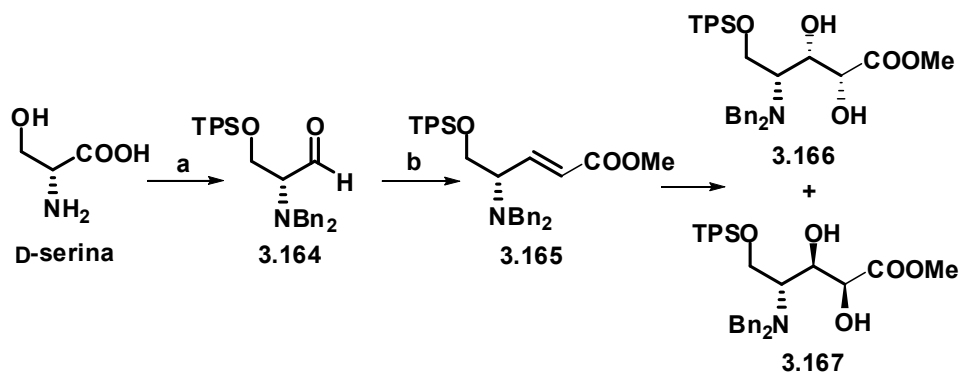
Esquema 3.54

**Reactivos y condiciones:** (a) *n*-BuLi,  $\text{CH}_3\text{PPh}_3^+\text{Br}^-$ , THF, 0 °C a t. amb., 85%. (b) *p*-NO<sub>2</sub>PhCOOH, PPh<sub>3</sub>, DEAD, tolueno, 0 °C a t. amb., luego 2 M KOH, reflujo, 67%. (c) HNPht, PPh<sub>3</sub>, DEAD, tolueno, 0 °C a t. amb., 60%. (d) 1) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, etanol, reflujo, 90 min.; 2) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, 0 °C a t. amb., 2 h, 72% (dos pasos). (e) 1) OsO<sub>4</sub> (cat.), NMO, THF/acetona/H<sub>2</sub>O 4/4/1, t. amb., 48 h; 2) NaIO<sub>4</sub>, THF/acetona/H<sub>2</sub>O (4/4/1), t. amb., 1.5 h, 98% (dos pasos). (f) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2 h, luego -40 °C, 16 h, 96%. (g) NaOH (0.5 M), t. amb., 30 min, luego AcOH hasta pH 4, 96%.

La última síntesis total de nectrisina aparecida en la literatura se debe a Hulme y colaboradores, quienes utilizaron el aminoácido D-serina como material quiral de partida.<sup>113a</sup> Este compuesto se convirtió en el serinal protegido **3.164** siguiendo una metodología previamente desarrollada en el grupo de Hulme.<sup>118</sup> En una primera aproximación, el éster insaturado **3.165**, obtenido mediante olefinación del serinal **3.164**, se sometió a un proceso de dihidroxilación con OsO<sub>4</sub>, pero esta reacción fue poco estereoselectiva y proporcionó la mezcla de dioles **3.166/3.167** en relación 65:35 (Esquema 3.55). La dihidroxilación con AD-mix- $\alpha$  proporcionó una mezcla **3.166/3.167** en relación 66:34, mientras que la

<sup>118</sup> A. N. Hulme, C. H. Montgomery, D. K. Henderson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 1837.

dihidroxilación con AD-mix- $\beta$  condujo a la formación de una mezcla **3.166/3.167** en relación 32:68.

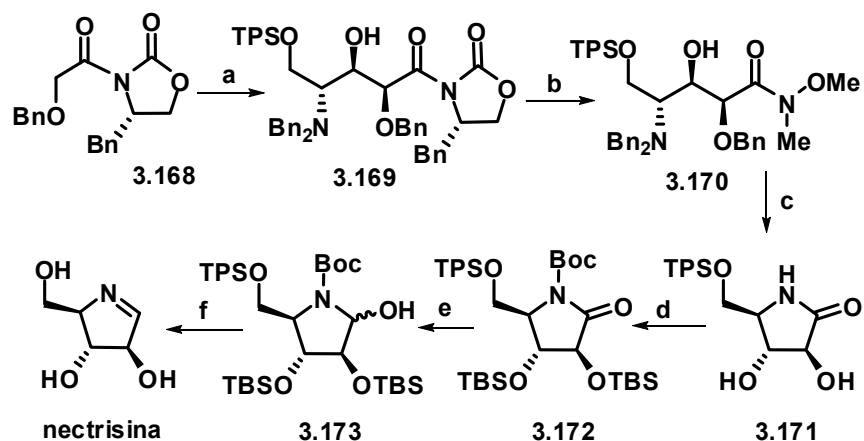


Esquema 3.55

**Reactivos y condiciones:** (a) Ref. 118, 5 pasos, 88%. (b)  $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  (activado),  $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$  (40:1), t. amb., 1 h; aldehído **3.164**,  $\text{THF}$ , t. amb., 18 h (95%). (c) Exp. 1:  $\text{OsO}_4$  (18 mol%),  $\text{NMO}$ , acetona: $\text{H}_2\text{O}$  (8:1), t. amb., 5 h (59%, **3.166:3.167** en relación 65:35); Exp. 2: AD-mix- $\alpha$ ,  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$ , acetona: $\text{H}_2\text{O}$ (3:1), t. amb., 7 d (65%, **3.173:3.174** en relación 66:34); Exp. 3: AD-mix- $\beta$   $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$ , acetona: $\text{H}_2\text{O}$  (3:1), t. amb., 7 d (68%, **3.173:3.174** en relación 32:68).

El escaso estereocontrol en la dihidroxilación del éster **3.165** obligó a un cambio en la estrategia sintética. Así, el aldehído **3.164** se sometió a una reacción de adición aldólica de Evans con el Z-enolato de boro derivado de la oxazolidinona **3.168** (Esquema 3.56). El cetol **3.169**, obtenido en dicha reacción, se convirtió en la amida de Weinreb **3.170**, y ésta, mediante desbencilación hidrogenolítica y lactamización concomitante, en la pirrolidinona **3.171**. La sililación de los grupos hidroxilo, seguida de *N*-Boc protección, condujo al compuesto **3.172**, el cual se transformó en nectrisina por reducción con  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ , desprotección ácida y alcalinización con la resina básica Dowex 1X2 ( $\text{HO}^-$ ).

La síntesis de nectrisina de Hulme consigue el alcaloide a través de una secuencia de 11 pasos, con un rendimiento global del 32%.



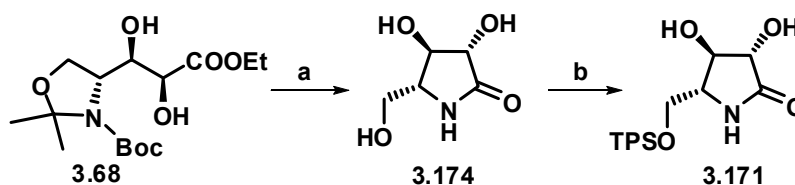
Esquema 3.56

**Reactivos y condiciones:** (a)  $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, luego aldehído **3.164**,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2.5 h (82%). (b)  $(\text{MeO})\text{NHMe}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ , THF, de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2.5 h (cuant.). (c)  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{H}_2$ , MeOH, t. amb., 72 h (71%). (d) 1)  $\text{TBSOTf}$ , 2,6-lutidina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 3 h (85%); 2)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP (cat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 90 min. (96%); (e)  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 15 min (96%). (f) 1) 6N HCl ac., THF,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h; 2) Dowex 1X2 ( $\text{HO}^-$ ),  $\text{H}_2\text{O}$  (80%).

### 3.3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al examinar la síntesis de nectrisina de Hulme y col. nos percatamos de que un intermedio sintetizado por estos autores, concretamente la pirrolidinona **3.171** (véase Esquema 3.56), podría ser fácilmente accesible a partir del diol **3.68**, que había sido preparado por nosotros en la ruta sintética que condujo a la obtención de las broussonetinas.

Nuestra síntesis directa del compuesto **3.171** se indica en el Esquema 3.57. Así, la desprotección-lactamización, inducida por ácido trifluoroacético, sobre el dihidroxiéster **3.68** proporcionó la pirrolidinona **3.174**, que se transformó en el compuesto **3.171** mediante sililación selectiva del hidroxilo primario.



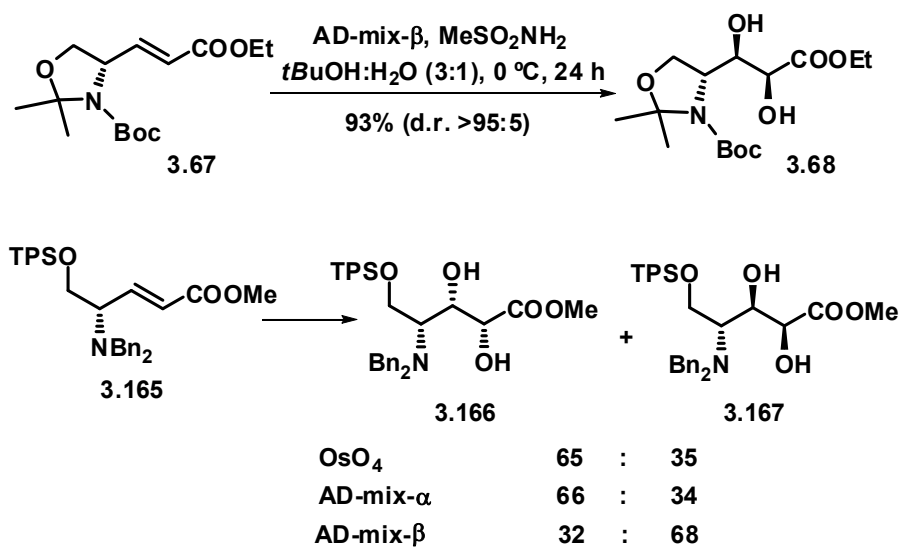
Esquema 3.57

**Reactivos y condiciones:** (a) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, 0 °C, 2 h. (b) TPSCl, imidazol, DMF, t. amb., 16 h, 67% (dos pasos).

El compuesto **3.171**, obtenido en la ruta anterior, demostró tener las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que el intermedio preparado por Hulme y col. Como estos autores ya habían convertido el compuesto **3.171** en nectrisina, nuestra síntesis constituye una síntesis formal del alcaloide.

En este punto parece oportuno destacar el importante papel que juega la naturaleza de los grupos protectores en el estereocontrol del proceso de dihidroxilación. El compuesto **3.68** había sido obtenido por nosotros mediante la reacción de dihidroxilación del éster insaturado **3.67** con AD-mix- $\beta$  y metanosulfonamida en una mezcla *t*-BuOH:H<sub>2</sub>O 1:1 (véanse Esquema 3.13 y Esquema 3.58). La reacción proporcionó el diol **3.68** con un 93% de rendimiento

y con una relación diastereoisomérica de >95:5. En contraste con esto, la dihidroxilación del sustrato **3.165** que llevó a cabo el grupo de Hulme en su primer intento de síntesis de nectrisina, fue muy poco estereoselectiva (véase Esquema 3.58).



Esquema 3.58

En resumen, se ha llevado a cabo una síntesis formal del inhibidor de glicosidasas nectrisina de forma eficiente y estereoselectiva. El intermedio **3.171** en la síntesis de nectrisina ha sido obtenido en un total de 8 pasos y un 48% de rendimiento a partir del aminoácido D-serina.

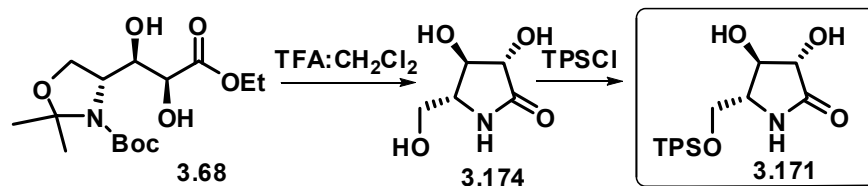
### 3.3.4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

#### 3.3.4.1. Técnicas generales

Véase el apartado 3.1.3.1

#### 3.3.4.2. Procedimientos experimentales

##### 1. Síntesis del compuesto 3.171



A una disolución del compuesto **3.68** (89 mg, 0.267 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) y se trató a 0 °C con TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Transcurrido este tiempo se concentró la mezcla de reacción mediante evaporación en vacío, lo que proporcionó el compuesto **3.174** crudo, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

A una disolución del crudo anterior en DMF seca (2 mL) se le añadió imidazol (40 mg, 0.571 mmol) y TPSCI (74 µL, 0.286 mmol). La disolución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el crudo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con EtOAc, obteniéndose 69 mg (67%) del compuesto **3.171** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +10.3$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>113a</sup>  $[\alpha]_D^{25} +11.5$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65-7.60 (4H, m), 7.45-7.35 (6H, br m), 6.20 (1H, s, NH), 4.90 (1H, br s, OH), 4.28 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.99 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.90 (1H, br s, OH), 3.89 (1H, dd, *J* = 10.5, 3 Hz), 3.62 (1H, dd, *J* = 10.5, 7.5 Hz), 3.52 (1H, td, *J* = 7.5, 3 Hz), 1.05 (9H, s).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.3, 132.8, 132.7, 19.2 (C), 135.5, 135.4, 130.1, 130.0, 127.9 (x 6), 76.4, 75.9, 58.2 (CH), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$  3300 (br, OH), 1708 (C=O) cm<sup>-1</sup>.





### 3.4 SÍNTESIS DE HIACINTACINA A<sub>2</sub>

#### 3.4.1. INTRODUCCIÓN

La hiacintacina A<sub>2</sub>, un alcaloide pirrolizidínico trihidroxilado, fue aislada en el año 2000, junto con las hiacintacinas A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub> y C<sub>1</sub>, por N. Asano y colaboradores de los bulbos de *Muscari armeniacum* (Hyacinthaceae)<sup>119</sup> (véase Figura 3.14). La hiacintacina A<sub>2</sub> ha demostrado ser un potente y selectivo inhibidor de la amiloglucosidasa de *Aspergillus niger*.<sup>120</sup>

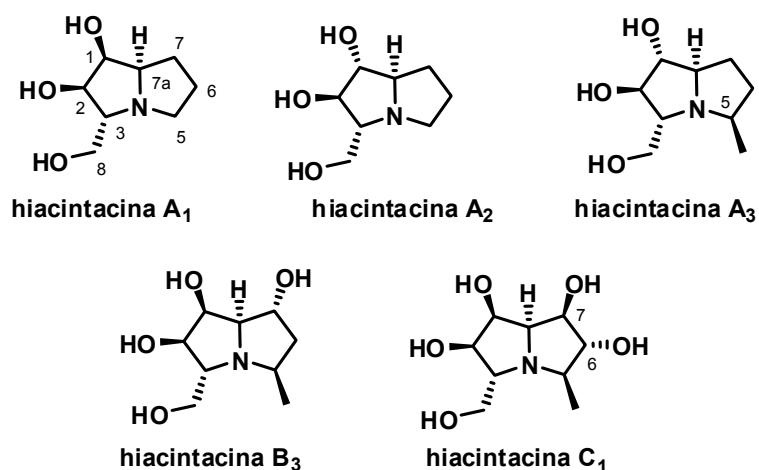


Figura 3.14

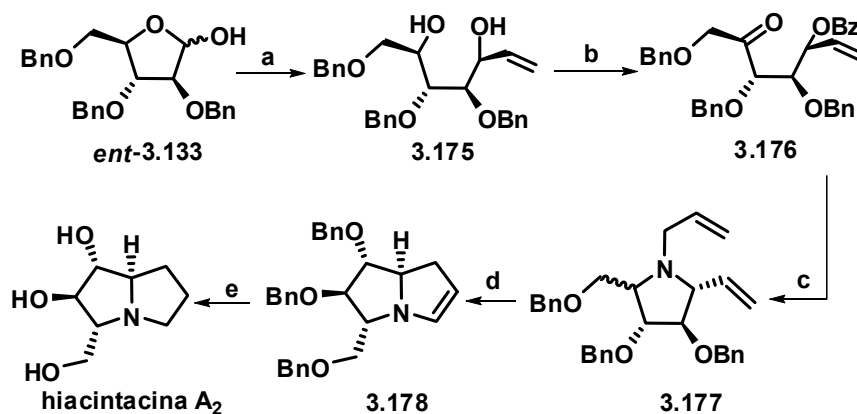
<sup>119</sup> N. Asano, H. Kuroi, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, I. Adachi, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1.

<sup>120</sup> (a) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; (b) A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash, *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.

### 3.4.2. ANTECEDENTES

La capacidad inhibitoria de glicosidasas demostrada por las hiacintacinas explica el interés que estos compuestos han despertado en el campo de la síntesis orgánica. Como ilustración baste señalar que, en el caso particular de la hiacintacina A<sub>2</sub>, ya se han publicado hasta la fecha cinco síntesis totales de este alcaloide.

La primera de las síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub> fue publicada por Martin y colaboradores en el año 2001,<sup>121</sup> y confirmó la configuración absoluta asignada por el grupo de Asano para este alcaloide. En la síntesis de Martin se utilizó como material quiral de partida la 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinofuranosa **ent-3.133**. La ruta sintética se inició con la adición de divinilzinc a dicho compuesto, reacción que proporcionó estereoselectivamente el diol **3.175** (Esquema 3.59).



Esquema 3.59

**Reactivos y condiciones:** (a) (CH<sub>2</sub>=CH)<sub>2</sub>Zn, 95%. (b) 1) BzCl, *n*Bu<sub>4</sub>NI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NaOH 1N (1/1), 0 °C, 3 h; 2) TFAA, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C a t. amb., 63% (2 pasos). (c) alilamina, AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, tamices moleculares 3 Å, MeOH, 0-40 °C, 6 días, 78%. (d) 1) HCl; 2) catalizador de Grubbs 1<sup>a</sup> generación **3.102**, tolueno, 60 °C, 72 h, 30%. (e) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/THF/HCl 6N (4/1/0.25), t. amb., 20 h, 82%.

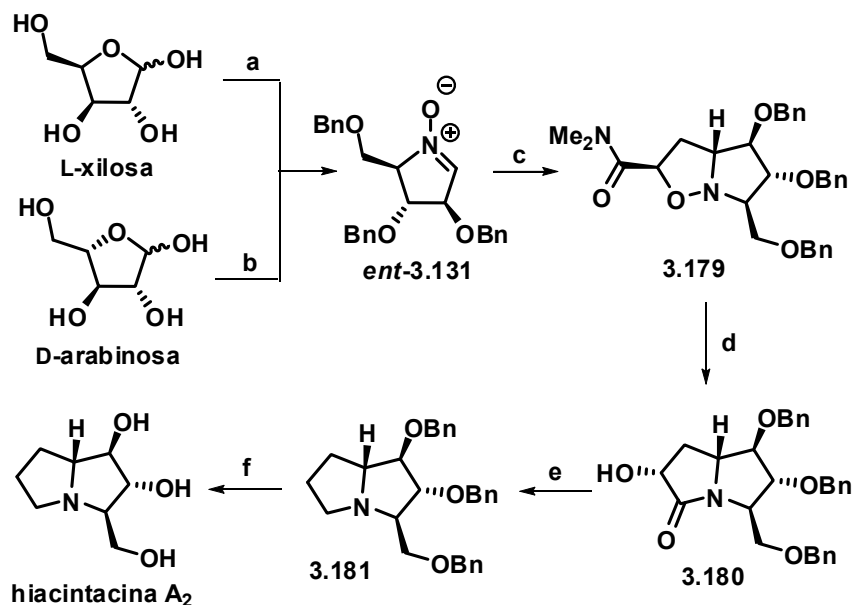
<sup>121</sup> L. Rambaud, P. Compain, O. R. Martin, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 1807.

La benzoilación de **3.175** proporcionó una mezcla 3.5:1 de regioisómeros monobenzoilados, la cual, tras separación cromatográfica y oxidación, condujo a la cetona **3.176**. La aminación reductora de la cetona **3.176** mediante tratamiento con alilamina, NaBH<sub>3</sub>CN y ácido acético, proporcionó la mezcla epimérica de pirrolidinas **3.177** en relación 3:1. La reacción de metátesis ciclante sobre **3.177** con el catalizador de Grubbs de 1<sup>a</sup> generación **3.102** condujo, después de la separación cromatográfica, a la pirrolizidina **3.178**, que se transformó en hiacintacina A<sub>2</sub> mediante hidrogenación del doble enlace y de los grupos bencilo. La síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub> de Martin proporciona el alcaloide con un 11% de rendimiento global y un total de 6 pasos a partir de la 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabinofuranosa.

La segunda síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub> se debe a Goti y colaboradores, quienes prepararon la nitrona *ent*-**3.131** mediante dos vías diferentes a partir de la L-xilosa y la D-arabinosa (véase Esquema 3.60).<sup>122</sup> El paso clave del proceso sintético fue la cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona *ent*-**3.131** y *N,N*-dimetilacrilamida. Esta reacción proporcionó estereoselectivamente el cicloadducto **3.179**, el cual, mediante escisión reductora del enlace N-O con Zn en ácido acético acuoso, condujo directamente a la lactama bicíclica **3.180**. La mesilación del grupo hidroxilo, seguida de reducción con LiAlH<sub>4</sub>, permitió la obtención de la pirrolizidina **3.181**, que se convirtió en hiacintacina A<sub>2</sub> mediante eliminación hidrogenolítica de los grupos bencilo. La síntesis de Goti requiere de un total de 8 pasos, a partir de la D-arabinosa, y proporciona la hiacintacina A<sub>2</sub> con un 4% de rendimiento global.

---

<sup>122</sup> F. Cardona, E. Faggi, F. Liguori, M. Cacciarini, A. Goti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315.

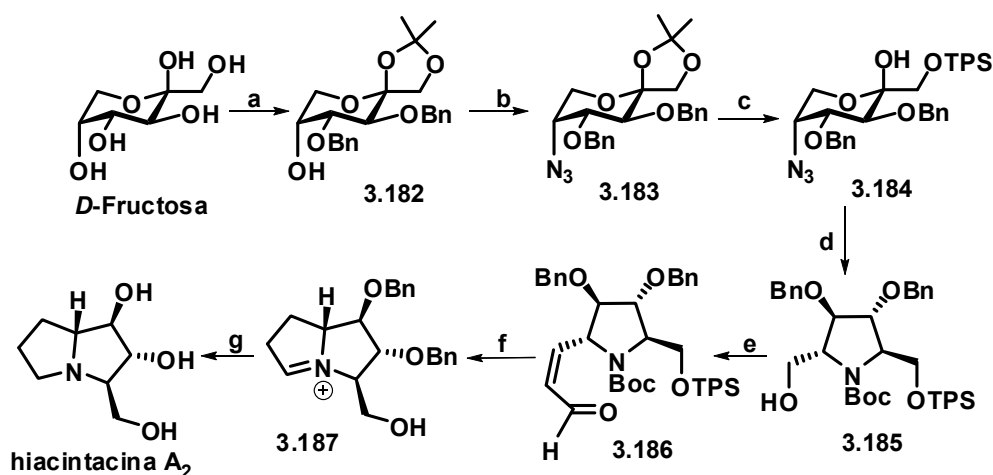


Esquema 3.60

**Reactivos y condiciones:** (a) véase Esquema 3. 44. (b) véase Esquema 3.42. (c) CH<sub>2</sub>=CHCONMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 78%. (d) Zn, CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O, 50°C, 4 h, 80%. (e) 1) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 2 h, 100%; 2) LiAlH<sub>4</sub>, THF, reflujo, 1.5 h, 40%. (f) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, t. amb., 3 d, 75%.

La tercera de las síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub> aparecida en la literatura se debe a I. Izquierdo y colaboradores,<sup>123</sup> quienes utilizaron D-fructosa como material de partida (Esquema 3. 61). Este compuesto se transformó, en el derivado **3.182**, el cual, mediante yodación S<sub>N</sub>2, seguida de reacción S<sub>N</sub>2 con azida sódica, proporcionó el azidoderivado **3.183**. A continuación, la hidrólisis del acetónido, seguida de siliación selectiva, condujo al hemiacetal **3.184**. Cuando este último compuesto se sometió a hidrogenación catalítica, se produjo la reducción de la función azida a amina, y la subsiguiente condensación intramolecular de ésta con el grupo carbonilo latente. La imina generada resultó hidrogenada estereoselectivamente en el medio de la reacción, dando lugar a la formación de la pirrolidina **3.185**.

<sup>123</sup> I. Izquierdo, M. T. Plaza, F. Franco, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3933.



Esquema 3. 61

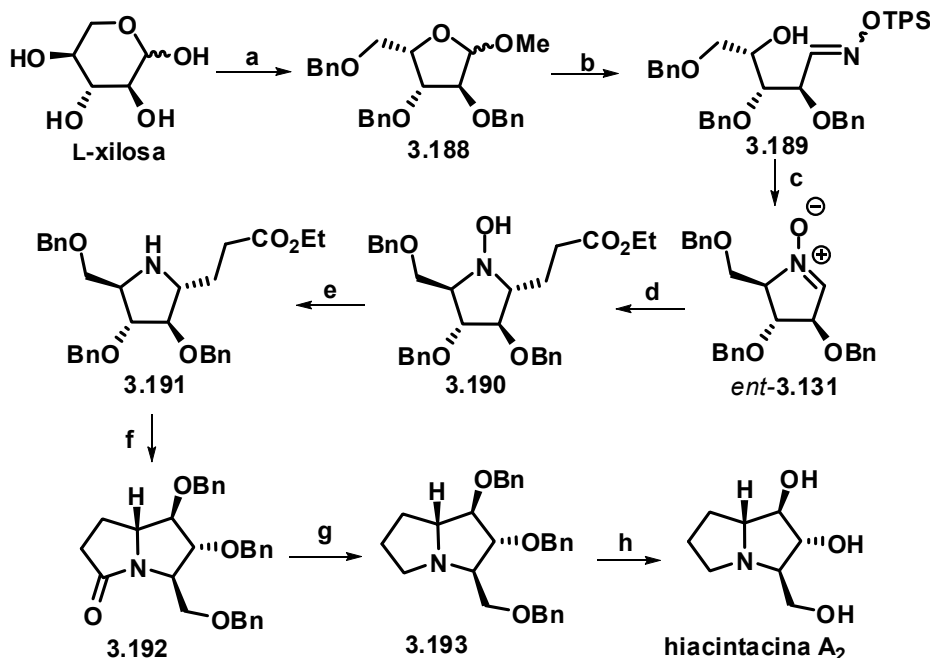
**Reactivos y condiciones:** (a) Ref. 124. (b) 1) Ph<sub>3</sub>P, I<sub>2</sub>, imidazol, DMF, 110 °C, 2 días, 48%; 2) NaN<sub>3</sub>, DMF, 100 °C, 5 días, 85%. (c) 1) 70% aq. TFA, t. amb., 5 h, 87%; 2) TBDPSCI, imidazol, DMF, t. amb., 12 h, 72%. (d) 1) H<sub>2</sub>, Raney-Ni, MeOH, 50 psi, 24 h, 97%; 2) (*t*-BuOCO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, t. amb., 5 h, quant. (e) 1) TPAP, NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb.; 2) Ph<sub>3</sub>P=CHCHO, tolueno, 100 °C, 12 h, 57%. (f) 1) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, 60 psi, 30 min; 2) HCl conc., t. amb. 24 h, después Amberlite IRA-400 (OH-form). (g) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, HCl, 12 h, después Amberlite IRA-400 (OH-form), 26% desde **3.186**.

Para la construcción del esqueleto de pirrolizidina, el compuesto **3.185** se transformó en el aldehído **3.186** mediante oxidación y reacción de Wittig. La hidrogenación de la enona, seguida de tratamiento ácido, provocó la eliminación del grupo Boc y la formación subsiguiente de la imina **3.187**. Cuando este compuesto se sometió a hidrogenación en medio ácido, se produjo la saturación del doble enlace imínico y la desbencilación hidrogenolítica. El producto de la reacción se transformó en hiacintacina A<sub>2</sub> neutra mediante tratamiento con una resina básica.

En esta síntesis se obtiene la hiacintacina A<sub>2</sub> en un total de 10 pasos desde el compuesto **3.182**, con un rendimiento global del 4%.

<sup>124</sup> I. Izquierdo, M. T. Plaza, R. Robles, F. Franco, *Carbohydr. Res.* **2001**, 330, 401.

La cuarta síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub> fue publicada por Py y colaboradores, quienes utilizaron L-xilosa como material quiral de partida<sup>125</sup> (véase Esquema 3.62).



Esquema 3.62

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) 0.5% HCl, MeOH, t. amb. 15 h; 2) NaH, BnBr, TBAI, DMF/THF, t. amb., 48 h, 90%. (b) 1i) AcOH, 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100%, 1 h; 2) TPSONH<sub>2</sub>, PPTS cat., MgSO<sub>4</sub>, tolueno, 110 °C, 30 min., 79%. (c) 1) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min., 93%; 2) TBAF, THF, 0 °C, 5 min., 87%; 3) NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaHCO<sub>3</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O 4:1, 65 °C, 15 h, 92%. (d) CH<sub>2</sub>=CHCOOEt, Sml<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, THF, -78 °C, 3 h. (e) Sml<sub>2</sub>, THF, -78 °C a t. amb., 24 h. (f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O. 59% desde *ent*-3.131. (g) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 66%, 1 h, 79%. (h) 1) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, THF, 6M HCl, t. amb. 4 días; 2) Dowex 1x8, 79%.

La L-xilosa se convirtió en el metilglicósido perbenzilado **3.188**, el cual se transformó en la sililoxima **3.189** por reacción con sililhidroxilamina. La mesilación del compuesto anterior, seguida de reacción con TBAF, condujo a la

<sup>125</sup> S. Desvergnès, S. Py, Y. Vallée, *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 1459.

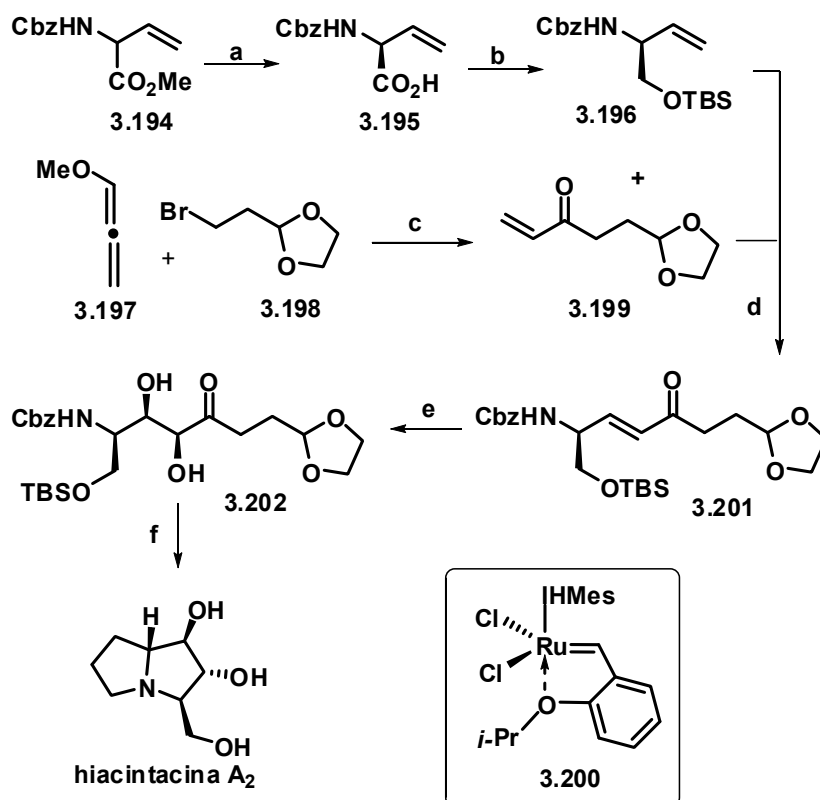
nitrona *ent*-**3.131**. La construcción del sistema pirrolizidínico se inició con el acoplamiento reductor estereoselectivo entre la nitrona *ent*-**3.131** y el acrilato de etilo. Esta reacción, que fue promovida por  $\text{SmI}_2$  en THF acuoso, condujo al compuesto **3.190**, el cual fue sometido a un nuevo tratamiento con  $\text{SmI}_2$  en THF. En este segundo proceso se consiguió la ruptura reductora del enlace N-O y la subsiguiente formación de la pirrolidina **3.191**, que se transformó en la lactama **3.192** mediante tratamiento básico. La reducción con  $\text{LiAlH}_4$  proporcionó la pirrolizidina **3.193**, la cual, mediante hidrogenólisis ácida, se transformó en hiacintacina A<sub>2</sub> con un rendimiento global del 19% a partir de L-xilosa.

La última síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub> aparecida en la literatura se debe a S. Blechert y colaboradores,<sup>126</sup> quienes eligieron como material de partida el metil éster racémico derivado de la vinilglicina *N*-Cbz protegida **3.194** (Esquema 3. 63). La secuencia sintética se inició con la saponificación enantioselectiva del aminoéster racémico por tratamiento con el enzima Subtilisina Carlsberg, una endopeptidasa aislada de *Bacillus subtilis*. Este proceso condujo a la obtención del ácido **3.195** en forma enantioméricamente pura. La reducción de la agrupación de ácido carboxílico proporcionó el correspondiente alcohol, el cual, mediante silylación, se transformó en el compuesto **3.196**. Por otro lado, la litiación del metoxialleno **3.197** y la subsiguiente alquilación con 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano **3.198** proporcionó, después de la hidrólisis ácida de la parte de metil enol éter, la enona **3.199**. La reacción de metátesis cruzada entre **3.196** y la enona **3.199**, en presencia del catalizador de Hoveyda-Blechert **3.200**, permitió la obtención de la *E*-enona **3.201**, la cual, mediante dihidroxilación asimétrica Sharpless, se convirtió en el diol **3.202** con un exceso diastereoisomérico del 88%. Tras la separación cromatográfica, el diol mayoritario se sometió a un proceso de hidrogenación que provocó la eliminación del grupo Cbz y la formación intramolecular del correspondiente intermedio imínico, que resultó hidrogenado en el propio medio de la reacción. A continuación, el tratamiento ácido provocó la escisión del silil éter y la eliminación

<sup>126</sup> P. Dewi-Wülfing, S. Blechert, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1852.

de la función acetálica, lo que dio lugar a un nuevo proceso de iminación intramolecular. El producto formado se sometió a hidrogenación ácida, lo que condujo, después del tratamiento básico, a la hiacintacina A<sub>2</sub>.

La síntesis de Blechert proporciona la hiacintacina A<sub>2</sub> en un total de 7 pasos y con rendimiento global del 6% desde el aminoéster racémico **3.194**.



Esquema 3. 63

**Reactivos y condiciones:** (a) Subtilisina Carlsberg, tampón fosfato pH 7, dioxano, t. amb., 96% basado en un 50% de conversión. (b) 1) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 94%; 2) LiBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 78%; 3) TBSCl, imidazol, DMF, 88%. (c) *n*-BuLi, THF, -35 °C después H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 34%. (d) cat. **3.200** (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 73%. (e) AD-Mix-β, metanosulfonamida, K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>, t. amb., 18 h, 67%. (f) 1) Pd/C 10mol%, H<sub>2</sub>, 4 bar; 2) HCl; 3) H<sub>2</sub>, 4 bar; 4) Amberlite IRA, NH<sub>4</sub>OH, 39%.



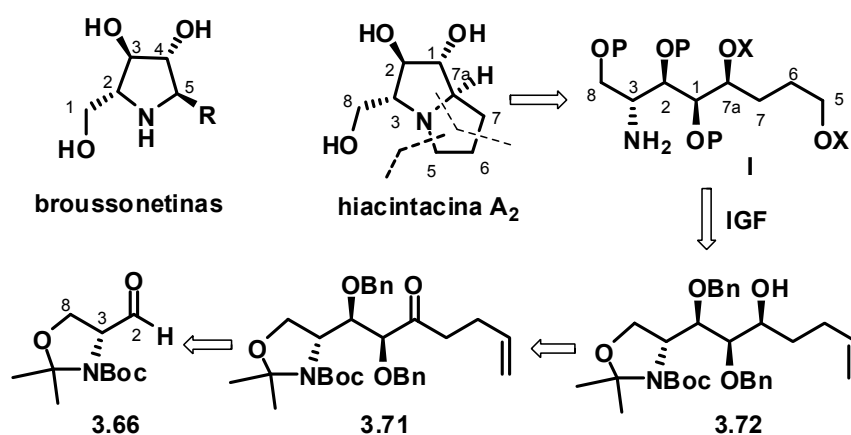
En la literatura se ha descrito asimismo recientemente una síntesis del enantiomero no natural de la hiacintacina A<sub>2</sub> por P. Clapés y colaboradores<sup>127</sup>, quienes llevaron a cabo una síntesis quimioenzimática del enantiómero de la hiacintacina A<sub>2</sub> y de otros isómeros no naturales.

---

<sup>127</sup> J. Calveras, J. Casas, T. Parella, J. Joglar, P. Clapés, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1661.

### 3.4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

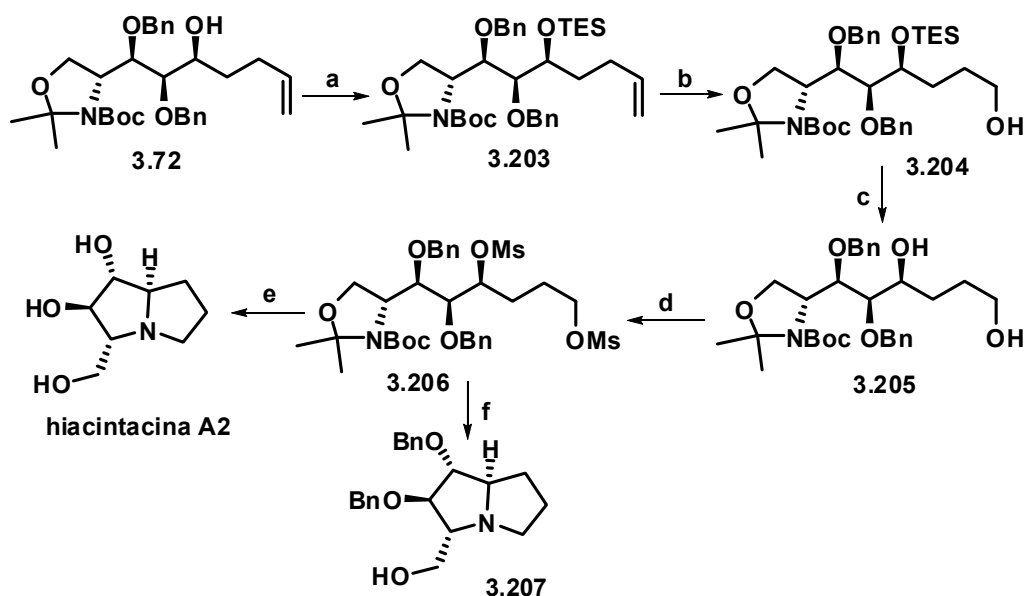
El análisis retrosintético que aplicamos a la estructura de la hiacintacina  $A_2$  se basó en la similitud configuracional entre este compuesto y las broussonetinas (véase Esquema 3.64). Así, la desconexión de los enlaces C5-N y C7a-N de la hiacintacina  $A_2$  genera el aminopoliol acíclico **I**. En el sentido sintético, la hiacintacina  $A_2$  se sintetizará mediante una doble reacción  $S_N2$  intramolecular en el compuesto **I**, en el cual el resto X debe constituir un buen grupo saliente, tal como Ts, Ms o Tf. El compuesto **I** se podría obtener a partir del alcohol **3.72**, que ya había sido sintetizado previamente por nosotros en el contexto de la síntesis de broussonetinas. De hecho, el alcohol **3.72** se había obtenido mediante un proceso de reducción estereocontrolada sobre la cetona **3.71**, que en última instancia procede del aldehído de Garner **3.66** (véase Esquema 3.13).



Esquema 3.64

De acuerdo con el análisis retrosintético anterior iniciamos la síntesis de la hiacintacina  $A_2$  abordando la ruptura oxidante del doble enlace en el compuesto **3.72**. Esta reacción no funcionó bien sobre este sustrato, que presenta el grupo hidroxilo libre, por lo que decidimos proteger esta agrupación en forma de silil

éter (véase Esquema 3. 65). Con este propósito, el compuesto **3.72** se convirtió en el derivado **3.203**, que se sometió a continuación a dihidroxilación con tetróxido de osmio y NMO. La mezcla de dihidroxilación se trató con NaIO<sub>4</sub> y, después de 2 horas de reacción, se añadió NaBH<sub>4</sub>. Operando de este modo se consiguió el alcohol **3.204** con un 70% de rendimiento.<sup>128</sup>



Esquema 3. 65

**Reactivos y condiciones:** (a) TESI, Et<sub>3</sub>N, DMAP. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 16 h, 87%. (b) 1) OsO<sub>4</sub>, NMO, *t*-BuOH, THF, H<sub>2</sub>O, t. amb., 2 h; 2) adición de NaIO<sub>4</sub> disuelto en H<sub>2</sub>O, t. amb., 2 h; 3) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 1.5 h, 70%. (c) TBAF, THF, t. amb., 40 min, cuantitativa. (d) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2 h. (e) 1) HCl 6M:MeOH 1:10, t. amb. 30 min., adición de Pd/C 10% y atmósfera de H<sub>2</sub>, t. amb., 40 h; 2) NH<sub>4</sub>OH, MeOH, 62% desde **3.205**. (f) TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, 0 °C, 2 h, 55%.

<sup>128</sup> Se intentó también la obtención del compuesto **3.204** a partir de **3.203** mediante ozonólisis-reducción, pero se obtuvieron mezclas de compuestos benzilados por oxidación de los grupos bencilo.

La desililación con TBAF condujo al diol **3.205**, que se convirtió en el dimesilato **3.206** por reacción con MsCl y Et<sub>3</sub>N en diclorometano. Cuando el dimesilato **3.206** se hizo reaccionar con TFA se obtuvo directamente la pirrolizidina dibencilada **3.207**. La asignación configuracional en este compuesto se confirmó mediante experimentos NOE, observándose dicho efecto entre los protones H<sub>2</sub>-H<sub>7a</sub> y H<sub>1</sub>-H<sub>3</sub> (véase Figura 3.15).

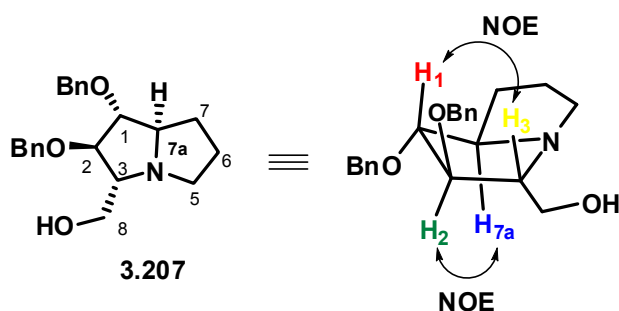


Figura 3.15

El compuesto **3.207** debería proporcionar la hiacintacina A<sub>2</sub> mediante eliminación hidrogenolítica de los grupos bencilo. Sin embargo, pensamos que el alcaloide se podría obtener directamente a partir del dimesilato **3.206**, si la ciclación intramolecular se llevaba a cabo bajo atmósfera de hidrógeno en medio ácido. Para ello, el dimesilato **3.206** se disolvió en metanol, se le añadió HCl 6 M y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió Pd/C al 10% y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 40 h. Transcurrido este tiempo se filtró la mezcla de hidrogenación sobre celite, y el filtrado se trató con NH<sub>4</sub>OH hasta pH básico. Estas condiciones experimentales proporcionaron la hiacintacina A<sub>2</sub> en un solo paso operativo a partir del dimesilato **3.206**.

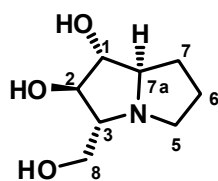
En conclusión, se ha llevado a cabo una síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub>, empleando un intermedio previamente obtenido en la síntesis de las broussonetinas, obteniéndose la hiacintacina A<sub>2</sub> en un total de 16 pasos desde la

D-serina, con un 19% de rendimiento global desde el aminoácido. Este rendimiento iguala al obtenido por Py y colaboradores en la síntesis de la hiacintacina A<sub>2</sub>, siendo superior a los rendimientos globales del resto de síntesis descritas, que oscilan entre el 4 y el 11%.

Ya se ha comentado en el apartado 3.1.3.8 la dificultad en la purificación y caracterización de este tipo de alcaloides polihidroxiados, provocada, muy probablemente, por la facilidad con que este tipo de compuestos resultan contaminados por cationes, y las variaciones en los espectros debido a estas contaminaciones y la variación de éstos según el pH. A continuación se muestra una tabla comparativa con los desplazamientos químicos de protón y de carbono de nuestra hiacintacina A<sub>2</sub> sintética y los del producto natural.<sup>119</sup>

Los datos espectroscópicos de la hiacintacina A<sub>2</sub> sintética se tomaron utilizando como referencia interna sodio 3-(trimetilsilil)propanosulfonato-d<sub>6</sub> (DSS,  $\delta = 0$ ), y se midieron tanto en D<sub>2</sub>O pura como en D<sub>2</sub>O básica, alcalinizada por adición de unas gotas de NaOD. En este caso, y a diferencia de lo observado en la australina (véase capítulo 4, Tabla 4.3), el espectro de la hiacintacina A<sub>2</sub> sintética, realizado a pH neutro, coincide mejor con el del producto natural que el espectro realizado a pH básico.

En este caso no tuvimos tantos problemas de contaminación por metales como en las broussonetinas, y los espectros de protón y carbono son coincidentes con los del producto final (Tabla 3.5), aunque sí se pueden observar ligeras diferencias que pueden ser debidas a alguna contaminación residual.

hiacintacina A<sub>2</sub>

**Tabla 3.5.** Comparación entre los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H de hiacintacina A<sub>2</sub> sintética y natural.

<sup>1</sup> H	hiacintacina A <sub>2</sub> sintética (D <sub>2</sub> O)	hiacintacina A <sub>2</sub> natural <sup>119</sup>	hiacintacina A <sub>2</sub> sintética (NaOD/D <sub>2</sub> O)
<b>1</b>	3.87-3.78	3.76	3.66-3.58
<b>2</b>	3.87-3.78	3.81	3.66-3.58
<b>3</b>	2.88	2.77	2.59
<b>5</b>	2.92	2.81	2.68
<b>5'</b>	3.06	2.96	2.83
<b>6</b>	1.94	1.90	1.82
<b>6'</b>	1.89-1.82	1.82	1.75-1.65
<b>7</b>	1.89-1.82	1.77	1.75-1.65
<b>7'</b>	2.02	1.97	1.88
<b>7a</b>	3.36	3.32	3.04
<b>8</b>	3.71	3.67	3.58
<b>8'</b>	3.87-3.78	3.80	3.75

**Tabla 3.6.** Comparación entre los desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C de hiacintacina A<sub>2</sub> sintética y natural.

<sup>13</sup> C	hiacintacina A <sub>2</sub> sintética (D <sub>2</sub> O)	hiacintacina A <sub>2</sub> natural <sup>119</sup>	hiacintacina sintética (NaOD/D <sub>2</sub> O)
<b>1</b>	82.2	82.9	83.9
<b>2</b>	79.0	79.8	81.0
<b>3</b>	72.1	72.1	72.6
<b>5</b>	57.7	57.7	57.6
<b>6</b>	27.1	27.3	27.3
<b>7</b>	32.1	32.5	32.7
<b>7a</b>	69.7	69.2	69.1
<b>8</b>	63.9	65.3	66.6

En la Tabla 3.7 se comparan los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H, tomados en D<sub>2</sub>O, de la hiacintacina A<sub>2</sub> natural y la sintética obtenida por nosotros, con los de las hiacintacinas A<sub>2</sub> sintéticas preparadas por los grupos de Py, Izquierdo y Blechert. En la Tabla 3.8 se comparan los desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C de la hiacintacina A<sub>2</sub> natural y la sintética obtenida por nosotros, con los de las hiacintacinas A<sub>2</sub> sintéticas preparadas por los grupos de Py, Izquierdo, Blechert y Martin.<sup>129</sup>

Todos los espectros han sido tomados en D<sub>2</sub>O. Asano y Martin utilizaron como referencia interna 2,2',3,3'-tetra-deutero-3-trimetil-sililpropionato sódico (TSP, δ = -0.12 a pH = 7, la posición de la referencia depende del pH). Py utilizó TMS como referencia interna. En el resto de síntesis de hiacintacina A<sub>2</sub> no se indica la referencia utilizada.

<sup>129</sup> Martin y colaboradores describen únicamente el espectro de <sup>13</sup>C RMN para la hiacintacina A<sub>2</sub>.

Tabla 3.7

<sup>1</sup> H	Natural <sup>120</sup>	Py <sup>125</sup>	Izquierdo <sup>123</sup>	Blechert <sup>130,126</sup>	Nuestra síntesis
1	3.76 (1H, dd, J=8.8, 7.1)	3.61-3.81 (4H, m)	3.71-3.79 (3H, m)	3.62 (1H, br.t, J = 8)	3.86 – 3.78 (3H, m)
2	3.81 (1H, J = 8.8)	3.61-3.81 (4H, m)	3.71-3.79 (3H, m)	3.54-3.61 (2H, m)	3.86 – 3.78 (3H, m)
3	2.77(1H, ddd, J=8.8, 6.5, 3.9)	2.66-2.77 (2H, m)	2.85-2.93 (2H, m)	2.46-2.49 (1H,m)	2.87-2.94 (2H, m)
5	2.81(1H, dt, J=5.6, 11.0)	2.66-2.77 (2H, m)	2.85-2.93 (2H, m)	2.49-2.57 (1H,m)	2.87-2.94 (2H, m)
5'	2.96 (1H, ddd, J=5.9,7.3, 11.0)	2.85-2.93 (1H, m)	3.04 (1H, br. dt, J = 11.7, 6.5 )	2.64-2.42 (1H, m)	3.04 – 3.09 (1H, m)
6	1.82 (1H,m)	1.70-2.00 (4H, m)	1.72-1.96 (4H, m)	1.49-1.61 (2H, m)	1.81-1.90 (2H, m)
6'	1.90 (1H, m)	1.70-2.00 (4H, m)	1.72-1.96 (4H, m)	1.62-1.69 (1H,m)	1.91-1.98 (1H, m)
7	1.77 (1H, m)	1.70-2.00 (4H, m)	1.72-1.96 (4H, m)	1.49-1.61 (2H, m)	1.81-1.90 (2H, m)
7'	1.97 (1H, m)	1.70-2.00 (4H, m)	1.72-1.96 (4H, m)	1.69-1.75 (1H, m)	1.98-2.06 (1H, m)
7a	3.32 (1H, m)	3.10-3.17 (1H, m)	3.37 (1H,m)	2.90-2.96 (1H, m)	3.34-3.39 (1H, m)
8	3.80 (1H, dd, J = 11.8, 3.9)	3.61-3.81 (4H, m)	3.71-3.79 (3H, m)	3.54-3.61 (2H, m)	3.86-3.78 (3H, m)
8'	3.67 (1H, dd, J = 11.8, 6.5)	3.61-3.81 (4H, m)	3.63 (1H,dd, J = 12.1, 6.0)	3.40-3.47 (1H, dd, J = 11.0, 6.8)	3.69-3.73 (1H, dd, J = 11.9, 6.1)

<sup>130</sup> Blechert y col. indican que el <sup>1</sup>H RMN se ha realizado en CDCl<sub>3</sub> y el <sup>13</sup>C RMN en D<sub>2</sub>O, lo cual debe ser un error tipográfico, ya que la hiacintacina A<sub>2</sub> no es soluble en CDCl<sub>3</sub>.



Tabla 3.8

<sup>13</sup> C	Natural	Py	Izquierdo	Blechert	Martin <sup>121</sup>	Nuestra síntesis
<b>1</b>	82.9	83.1	81.09	80.9	83.0	82.2
<b>2</b>	79.8	80.2	77.72	78.0	80.1	79.0
<b>3</b>	72.1	72.0	71.47	69.9	72.0	72.1
<b>5</b>	57.7	57.6	57.05	55.6	57.7	57.7
<b>6</b>	27.3	27.3	26.32	25.2	27.4	27.1
<b>7</b>	32.5	32.6	31.19	30.5	32.6	32.1
<b>7a</b>	69.2	68.8	69.42	66.7	68.8	69.7
<b>8</b>	65.3	66.0	62.24	63.8	65.8	63.9

Las diferencias que se observan en estas tablas comparativas se deben, muy probablemente, a las variaciones provocadas por el pH de la muestra, la concentración de la misma, y el método mediante el cual han sido purificados los productos (véase apartado 3.1.3.8 y Capítulo 4, apartado 4.3.4).

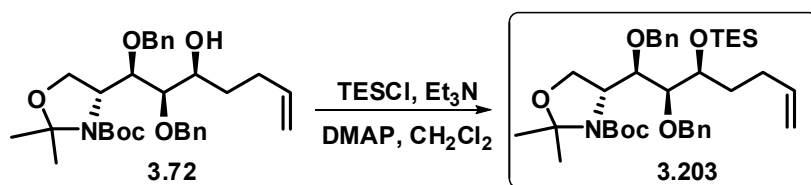
### 3.4.4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

#### 3.4.4.1. Técnicas generales

Véase el apartado 3.1.3.1

#### 3.4.4.2. Procedimientos experimentales

##### 1. Síntesis del compuesto 3.203



A una disolución del alcohol **3.72** (678 mg, 1.29 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), se le añadió, bajo atmosfera inerte y a 0 °C,  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.36 mL, 2.58 mmol) y TESCI (0.26 mL, 1.55 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 718 mg (87%) del silil éter **3.203** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D +42.3$  (c 1.65,  $\text{CHCl}_3$ ).

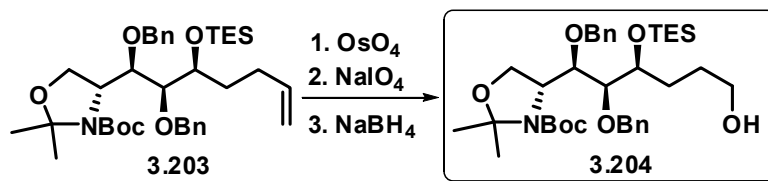
**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz, DMSO, 70 °C)  $\delta$  7.33-7.24 (10H, br m), 5.82 (1H, ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.5$  Hz), 5.01 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.7$  Hz), 4.95 (1H, dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz), 4.68 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.62 (3H, m), 4.24 (1H, br. s), 4.10 (1H, dd,  $J = 8.6, 4.2$  Hz), 4.06 (1H, br m), 3.87 (2H, m, señales solapadas), 3.34 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.15 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.47 (9H, s); 1.42 (3H, s), 1.40 (3H, s), 0.92 (9H, t,  $J = 7.8$  Hz), 0.57 (6H, q,  $J = 7.8$  Hz).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz, DMSO, 70 °C)  $\delta$  152.6, 139.12, 139.06, 94.0, 80.8 (C), 139.3, 128.7 (x 2), 128.6 (x 2), 128.3, 128.2, 128.0, 127.9 (x 2), 127.8, 83.9, 78.2\*, 72.0, 59.2 (CH), 75.1, 73.9, 63.9, 32.2, 30.2, 5.2 (x 3) ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 (x 3), 26.4\*, 25.0\*, 7.2 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ) (las señales marcadas con un asterisco son pequeñas y anchas).

IR  $\nu_{\max}$  1692 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  640.4039 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>37</sub>H<sub>58</sub>NO<sub>6</sub>Si, 640.4033.

## 2. Síntesis del compuesto 3.204



A una disolución del compuesto **3.203** (480 mg, 0.75 mmol) en THF (1.5 mL), *t*BuOH (3.75 mL) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL), se le añadió, a temperatura ambiente, NMO (106 mg, 0.90 mmol) y OsO<sub>4</sub> (disolución acuosa al 4%, 0.19 mL, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió NaIO<sub>4</sub> (225 mg, 1.05 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Finalizada la reacción se añadió una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 mL), se agitó durante 5 minutos y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se empleó directamente en la siguiente reacción.

El residuo obtenido se disolvió en MeOH (10 mL) y se le adicionó a 0 °C NaBH<sub>4</sub> (86 mg, 2.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y bajo atmósfera inerte durante 1.5 h. Después el disolvente se evaporó en el rotavapor, y el residuo generado se suspendió en EtOAc y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). La fase acosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 338 mg (70%) del sillíter **3.204** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$  +46.0 (*c* 2.25, CHCl<sub>3</sub>).

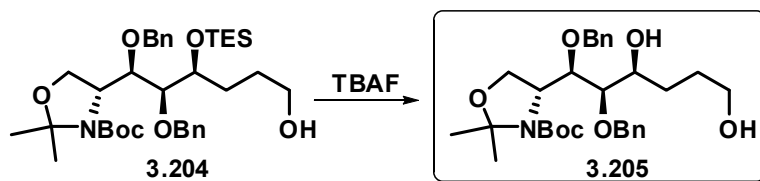
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO, 70°C)  $\delta$  7.36-7.22 (10H, br m), 4.72 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.38 (1H, br s), 4.22 (1H, dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz), 4.20 (1H, br s, señal solapada), 3.90 (2H, m, señales solapadas), 3.63 (2H, m), 3.38 (1H, *J* = 7.2, 4.5 Hz), 1.88 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.51 (12H, br s); 1.47 (3H, s), 0.95 (9H, t, *J* = 7.9 Hz), 0.57 (6H, q, *J* = 7.9 Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55 °C)  $\delta$  152.8\*, 139.1, 138.7, 94.0\*, 80.2 (C), 128.3 (x 2), 128.1 (x 2), 127.8 (x 2), 127.7 (x 2), 127.5, 127.2, 84.7, 78.06\*, 72.4, 59.0 (CH), 75.5, 74.2, 63.9\*, 63.0, 29.2 (x 2), 5.1 (x 3) ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 (x 3), 26.2\*, 24.9\*, 6.9 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ) (las señales marcadas con un asterisco son pequeñas y anchas).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3490 (br, OH), 1691 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  644.3998 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{NO}_7\text{Si}$ , 644.3983.

### 3. Síntesis del diol 3.205



A una disolución del compuesto **3.204** (265 mg, 0.41 mmol) en THF (3 mL) se le añadió TBAF (156 mg, 0.49 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Luego, se evaporó el disolvente a vacío y el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 218 mg (cuantitativa) del diol **3.205** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +51.8$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

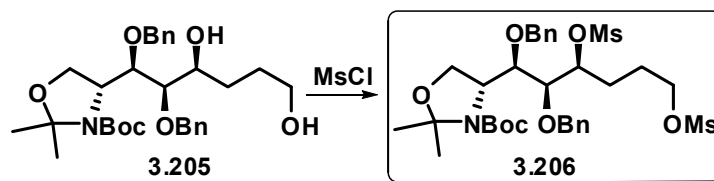
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55 °C)  $\delta$  7.34-7.25 (10H, br m), 4.76 (2H, m señales solapadas), 4.66 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.56 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.33 (1H, br s), 4.29 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.4$  Hz), 4.14 (1H, br s), 3.95 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 3.72 (1H, m), 3.59 (2H, m), 3.29 (1H, m), 1.66-1.47 (4H, m), 1.57 (3H, s), 1.51 (9H, s), 1.48 (3H, s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55 °C)  $\delta$  152.9\*, 138.5, 138.2, 93.9\*, 80.4 (C), 128.3 (x 2), 128.2 (x 4), 127.9 (x 2), 127.7, 127.5, 82.2\*, 78.2\*, 71.1, 58.8 (CH), 75.0, 74.6\*, 63.5, 62.7, 31.4, 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 (x 3), 26.4\*, 24.3\* ( $\text{CH}_3$ ) (las señales marcadas con un asterisco son pequeñas y anchas).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3430 (br, OH), 1688 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

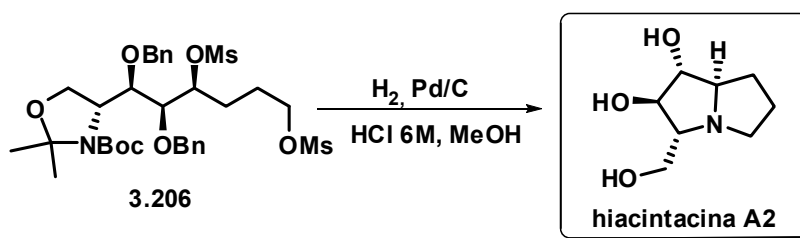
HR FAB MS  $m/z$  530.3118 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_7$ , 530.3118.

#### 4. Síntesis del dimesilato 3.206



A una disolución del diol **3.205** (185 mg, 0.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) seco, se le añadió a 0 °C, DMAP (2 mg, 0.05 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.29 mL, 2.1 mmol) y cloruro de mesilo (0.11 mL, 1.4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2h a 0 °C. Luego, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo el producto dimesilado crudo **3.206**, que se usó directamente en la siguiente reacción.

#### 5. Síntesis de la hiacintacina A<sub>2</sub>



A una disolución del dimesilato crudo **3.206** (120 mg, 0.175 mmol), en MeOH (17 mL), se le añadieron 1.7 mL de HCl 6M. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se comprobó la desaparición del producto de partida por TLC. Luego se adicionó Pd/C 10% tipo Degussa (105 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 horas bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Transcurrido este tiempo se filtró sobre Celite y éste se lavó adicionalmente con MeOH. Tras eliminar el disolvente orgánico a vacío, el residuo resultante se disolvió en 3 mL de MeOH y se llevó a pH básico añadiendo, gota a gota, NH<sub>4</sub>OH acuoso al 33%. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, y el disolvente se eliminó nuevamente en el rotavapor a

vacío. El residuo resultante se purificó en una columna ácida de intercambio iónico (Dowex 5Wx4-400, acidificada con HCl 0.5 M), eluyendo primero con agua destilada (50 mL) y luego con NH<sub>4</sub>OH 1M hasta elución del producto. El residuo marrón resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.1 a CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 1:1:0.1, obteniéndose 19 mg (62% desde el diol **3.205**) de hiacintacina A<sub>2</sub> como aceite amarillento.

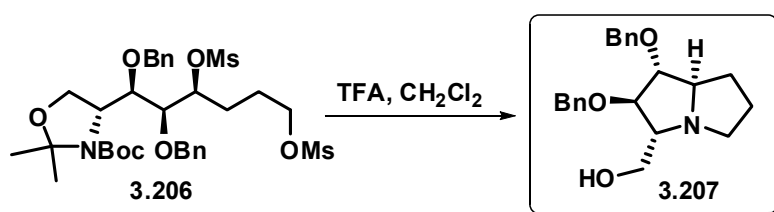
$[\alpha]_D +12.1$  (c 0.3, H<sub>2</sub>O), lit.<sup>120</sup>  $[\alpha]_D +20.1$  (c 0.44, H<sub>2</sub>O); lit.<sup>121</sup>  $[\alpha]_D +12.5$ (c 0.4, H<sub>2</sub>O); lit.<sup>122</sup>  $[\alpha]_D +12.7$ (c 0.13, H<sub>2</sub>O); lit.<sup>123</sup>  $[\alpha]_D +10.5$ (c 0.6, H<sub>2</sub>O); lit.<sup>125</sup>  $[\alpha]_D +11.2$  (c 0.52, H<sub>2</sub>O); lit.<sup>126</sup>  $[\alpha]_D +19.9$  (c 0.97, MeOH).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Véanse Tablas 3.4 y 3.6.

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>). Véanse Tablas 3.5 y 3.7.

IR  $\nu_{\max}$  3470 (br, OH) cm<sup>-1</sup>.

## 5. Síntesis de la pirrolizidina dibencilada **3.207**



A una disolución del dimesilato **3.206** (120 mg, 0.175 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) se le añadió a 0 °C ácido trifluoroacético (TFA) (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el ácido trifluoroacético se evaporaron en vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (2 mL) y se le añadió una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 30% hasta pH básico, la reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se evaporó el disolvente a vacío y el residuo resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice con una mezcla EtOAc:MeOH (9:1), lo que proporcionó 34 mg (55% desde **3.205**) del compuesto **3.207** como aceite amarillento.

$[\alpha]_D +17.7$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36-7.29 (10 H, br m), 4.76 (1H, d, *J* = 11 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 11 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 12 Hz), 4.55 (1H, d, *J* = 12 Hz), 4.13 (1H, t, *J* = 6.7 Hz), 3.82 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.63 (1H, dd, *J* = 11.1, 2.3 Hz), 3.58 (1H, dd, *J*

= 11.1, 2.8 Hz), 3.47 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz), 3.95 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.79 (1H, br s, OH), 2.67 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.70 (1H, m).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.5, 138.3 (C), 128.7 (x 5), 127.0 (x 3), 127.9 (x 2), 89.0, 84.7, 69.7, 67.6 (CH), 73.1, 72.2, 60.8, 54.1, 32.1, 25.9 (CH<sub>2</sub>).

**IR**  $\nu_{\max}$  3440 (br, OH) cm<sup>-1</sup>.

**HR FAB MS**  $m/z$  354.2076 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>, 354.2069.

---







*Castanospermum australe*

#### **4. SÍNTESIS DE AUSTRALINA: ALCALOIDE PIRROLIZIDÍNICO INHIBIDOR DE GLICOSIDASAS**



## 4. SÍNTESIS DE AUSTRALINA: UN ALCALOIDE PIRROLIZIDÍNICO INHIBIDOR DE GLICOSIDASAS

### 4.1 INTRODUCCIÓN

La australina es un alcaloide pirrolizidínico con propiedades inhibitoras de glicosidasas, aislado de las semillas del árbol australiano *Castanospermum australe* por R. J. Molyneux y colaboradores<sup>131</sup> (véase Figura 4.1). La australina, que fue el primer alcaloide tetrahidropirrolizidínico aislado de fuentes naturales, es el representante de una nueva clase estructural de compuestos por contener en su estructura un nuevo patrón de sustitución, caracterizado por la presencia en la posición 3 de un grupo hidroximetilo. Casi simultáneamente al aislamiento de la australina se describió la obtención, de la especie vegetal *Alexa leiopetala*, de la alexina,<sup>132</sup> un alcaloide pirrolizidínico con el mismo patrón de sustitución que la australina, de la que tan sólo se diferencia por la configuración en la posición C-7a. (Véase Figura 4.1)

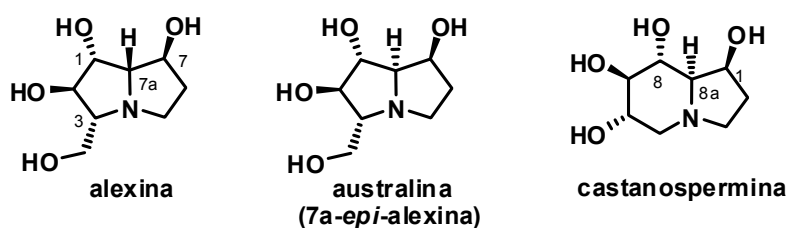


Figura 4.1

La australina ha demostrado ser un potente inhibidor específico de amiloglicosidasas (exo-1,1- $\alpha$ -glucosidasa)<sup>133</sup>, mientras que la castanospermina,

<sup>131</sup> R. J. Molyneux, M. Benson, R. Y. Wong, J. E. Tropea, A. D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198.

<sup>132</sup> R. J. Nash, L. E. Fellows, J. V. Dring, G. W. J. Fleet, A. E. Derome, T. A. Hamor, A. M. Scofield, D. J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487.

<sup>133</sup> J. E. Tropea, R. J. Molyneux, G. P. Kaushal, Y. T. Pan, M. Mitchell, A. D. Elbein, *Biochemistry* **1989**, *28*, 2027.

alcaloide indolizidínico aislado previamente del mismo árbol que la australina, presenta inhibición tanto de  $\alpha$ -glucosidasas como de  $\beta$ -glucosidasas.

La estructura de la australina fue establecida por Molyneux y colaboradores mediante una combinación de técnicas espectroscópicas y químicas, siendo confirmada mediante cristalografía de rayos X. Sin embargo, diez años después de su asignación estructural se comprobó que los datos espectroscópicos descritos para la australina no se correspondían con los de este alcaloide sino con los de la 1-*epi*-australina, lo que obligó a una revisión de los datos espectroscópicos de la australina y pirrolizidinas relacionadas.<sup>134</sup>

Después del aislamiento de la australina fueron obtenidas de fuentes naturales un buen número de pirrolizidinas tetrahidroxiladas con su mismo patrón de sustitución, con el sustituyente hidroximetilo en el carbono C-3. Este tipo de pirrolizidinas, aisladas principalmente de las leguminosas *Castanospermum australe* y *Alexa leiopetala*, inhiben selectivamente el modo de acción de las glicosidasas. En la Figura 4.2 se muestran las estructuras de algunos de estos alcaloides tetrahidropirrolizidínicos. Las estructuras de la alexina,<sup>135</sup> 3,7a-*diepi*-alexina,<sup>136</sup> y 1,7a-*diepi*-alexina<sup>137</sup> han sido determinadas por difracción de rayos X, mientras que las de otros alcaloides aislados con posterioridad, como es el caso de la 7,7a-*diepi*-alexina,<sup>137</sup> se han determinado mediante comparaciones espectroscópicas, fundamentalmente de espectros de RMN, con las de otros alcaloides ya descritos.

---

<sup>134</sup> (a) M. R. Wormald, R. J. Nash, P. Hrciar, J. D. White, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2549. (b) A. Kato, E. Kano, R.J. Molyneux, A. A. Watson, M. R. Wormald, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, H. Kizu, K. Ikeda, N. Asano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 325.

<sup>135</sup> R. J. Nash, L. E. Fellows, J. V. Dring, G. W. J. Fleet, A. E. Derome, T. A. Hamor, A. M. Scofield, D. J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2487.

<sup>136</sup> R. J. Nash, L. E. Fellows, A. C. Plant, G. W. J. Fleet, A. E. Derome, P.D. Baird, M.P. Hegarty, A. M. Scofield, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5959.

<sup>137</sup> R. J. Nash, L. E. Fellows, J. V. Dring, G. W. J. Fleet, A. Girdhar, N. G. Ramsden, J. M. Peach, M.P. Hegarty, A. M. Scofield, *Phytochemistry* **1990**, 29, 111.

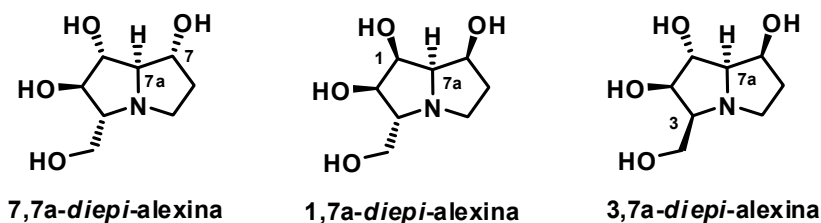


Figura 4.2

La síntesis de la 7-*epi*-australina<sup>138</sup> y de la australina<sup>139</sup> permitió demostrar que los datos espectroscópicos de estos compuestos no coincidían con los descritos en la literatura. La revisión de los datos espectroscópicos de esta familia de compuestos<sup>134</sup> permitió concluir que los datos espectroscópicos publicados en la bibliografía para la australina<sup>131</sup> eran en realidad los de la 1-*epi*-australina (1,7a-*diepi*-australina), y que los datos espectroscópicos asignados al producto natural 7,7a-*diepi*-alexina (7-*epi*-australina) eran en realidad los de la propia australina (7a-*epi*-alexina).

Las interesantes propiedades farmacológicas de este tipo de pirrolizidinas,<sup>140</sup> así como su alto grado de funcionalización, explican el que estos alcaloides hayan estado en el punto de mira de los practicantes del arte de la síntesis orgánica,<sup>141</sup> habiendo sido descritas hasta el momento siete síntesis totales de la australina (incluyendo la que se describe en esta tesis), además de una síntesis formal.

<sup>138</sup> S. E. Denmark, B. Herbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7357

<sup>139</sup> (a) J. D. White, P. Hrcniar, A. F. T. Yokochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7359. (b) J. D. White, P. Hrcniar, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129.

<sup>140</sup> Para revisiones recientes en química y biología de alcaloides pirrolizidínicos ver: (a) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645. (b) T. Mroczek, K. Glowniak, *Proc. Phytochem. Soc. Eur.* **2002**, *47*, 1. (c) P. P. Fu, Q. Xia, G. Lin, M. W. Chou, *Drug Metabol. Rev.* **2004**, *36*, 1. (d) S. G. Pyne, M. Tang, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1393.

<sup>141</sup> Para revisiones recientes en síntesis de esta clase de compuestos, ver: (a) H. Yoda, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 223. (b) T. Ayad, Y. Genisson, M. Baltas, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1211.

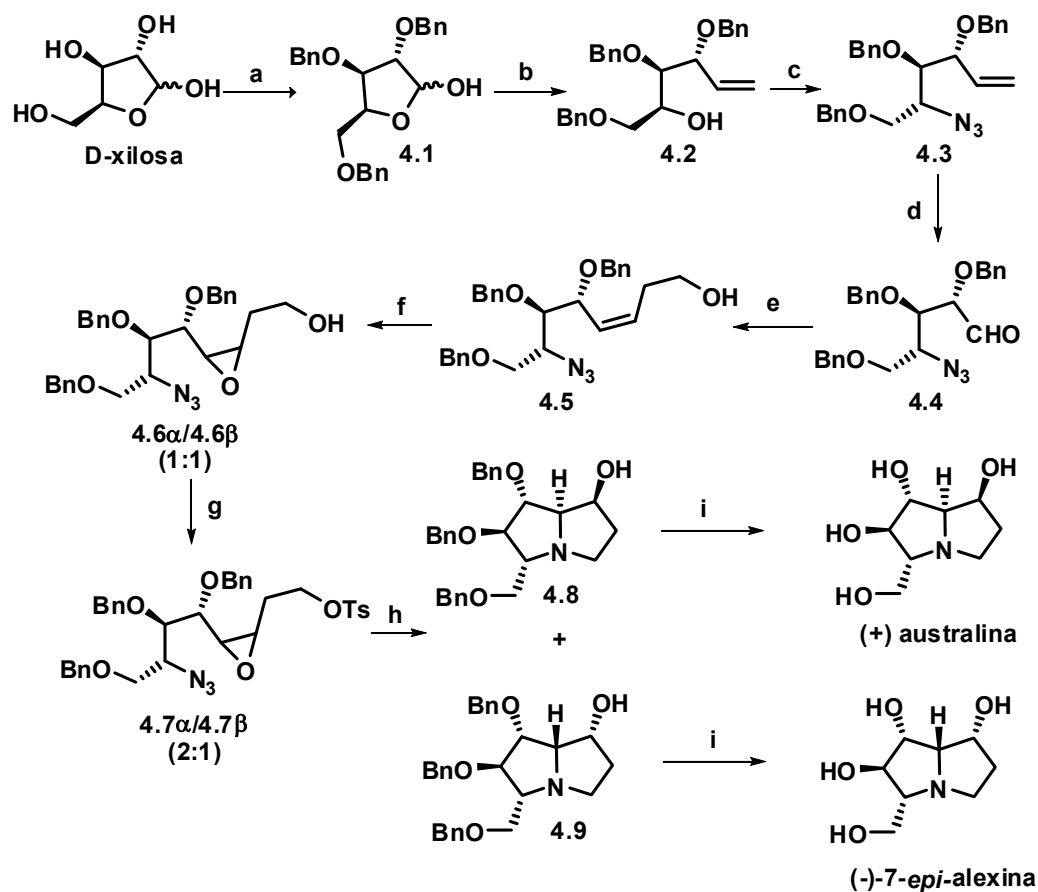
## 4.2. ANTECEDENTES SINTÉTICOS

El grupo de Pearson fue el primero en conseguir en 1991 la síntesis de la australina.<sup>142</sup> En esta síntesis se empleó como material quiral de partida el carbohidrato D-xilosa, que fue convertida en 2,3,5-tri-O-bencil-L-xilofuranosa **4.1** (Esquema 4.1).<sup>100</sup> La olefinación condujo al compuesto **4.2**, convertido luego en en la azida **4.3** mediante reacciones standard. La ruptura ozonolítica del doble enlace llevó al aldehído **4.4**, que se transformó directamente en el Z-alqueno **4.5** mediante reacción de Wittig estereoselectiva. La epoxidación del alqueno **4.5** con m-CPBA proporcionó una mezcla de epóxidos **4.6 $\alpha$ /4.6 $\beta$** , en relación 1:1, que se tosiloó en el hidroxilo primario para formar la mezcla de azidosilatos **4.7 $\alpha$ /7 $\beta$** . La hidrogenación de esta mezcla convirtió al grupo azida en amina, lo que a su vez provocó la subsiguiente apertura nucleofílica intramolecular *in situ* del anillo oxiránico. El tratamiento básico de los compuestos pirrolidínicos formados en el proceso anterior dio lugar al desplazamiento S<sub>N</sub>2 intramolecular de la agrupación tosiloato, con formación subsiguiente de las pirrolizidinas **4.8** y **4.9**. La desbencilación hidrogenolítica de estos dos compuestos produjo australina y (-)-7-*epi*-alexina, respectivamente. Esta síntesis de australina requiere 9 pasos a partir de 2,3,5-tri-O-bencil-L-xilofuranosa, obteniéndose la australina con un rendimiento global del 3% y la (-)-7-*epi*-alexina en un 1,5%.

Sin embargo, cuando Pearson y colaboradores compararon los datos espectroscópicos del producto sintético con los del producto natural pudieron comprobar que no coincidían, por lo que pensaron que habían sintetizado 7-*epi*-australina. Esta falta de coincidencia se explicó posteriormente, cuando los autores que originalmente asignaron la estructura de la australina admitieron haber cometido un error en la publicación de los datos espectroscópicos de este alcaloide (ver comentarios en el apartado anterior).

---

<sup>142</sup> (a) W. H. Pearson, J. V. Hines, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5513. (b) W. H. Pearson, J. V. Hines, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5785.

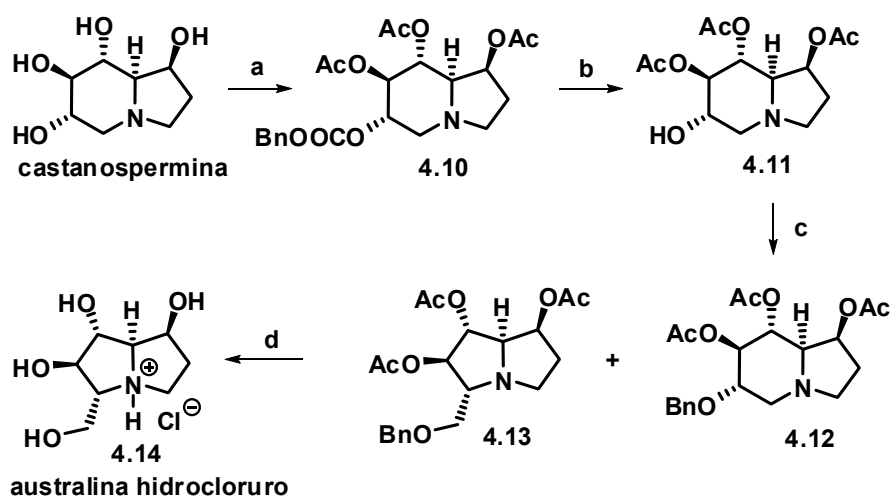


**Reactivos y condiciones:** (a) 1)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, t. amb., 5 h; 2) KOH, BnCl, THF, reflujo, 16 h; 3) 6M HCl, AcOH glacial, 65 °C, 1.25 h, 48%, 3 pasos. (b)  $\text{Ph}_3^+\text{PCH}_3 \text{Br}^-$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF, 66%. (c) 1)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2)  $n\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{N}_3^-$ , PhH, 75%. (d) 1)  $\text{O}_3$ , MeOH; 2)  $\text{Me}_2\text{S}$ . (e) 1)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OTMS}$ ,  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ , THF; 2) 1M HCl, 35%, dos pasos. (f) m-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 65%. (g) TsCl, piridina, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 67%. (h) 1)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C,  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOH (2:1); 2)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH, reflujo, 71%. (i) 10% Pd/C,  $\text{H}_2$ , EtOH, 87%.

La segunda síntesis de la australina la consiguió el grupo de Peter C. Tyler en el año 1994.<sup>143</sup> En esta síntesis se empleó como material de partida la castanospermina (indolizidina aislada del mismo árbol que la australina), la cual

<sup>143</sup> R. H. Furneaux, G. J. Gainsford, J. M. Mason, P. C. Tyler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2131.

mediante carbonatación y acetilación se transformó en el derivado **4.10** (véase Esquema 4.2). La escisión hidrogenolítica de la parte de carbonato de bencilo proporcionó el compuesto **4.11**, que fue sometido a esterificación por reacción con anhídrido trifluoroacético y 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina. El éster generado en el proceso anterior, mediante calentamiento con alcohol bencílico, experimentó un proceso de contracción de anillo para dar lugar a la pirrolizidina **4.13**, junto con el producto **4.12**. El compuesto **4.13** se transformó en australina mediante hidrogenación y saponificación. El tratamiento con HCl proporcionó el alcaloide en su forma de clorhidrato. Estos autores no hacen ningún comentario sobre la falta de coincidencia entre los datos espectrales de la australina sintetizada y los descritos en la literatura para la australina natural, que en aquel momento todavía no habían sido corregidos.

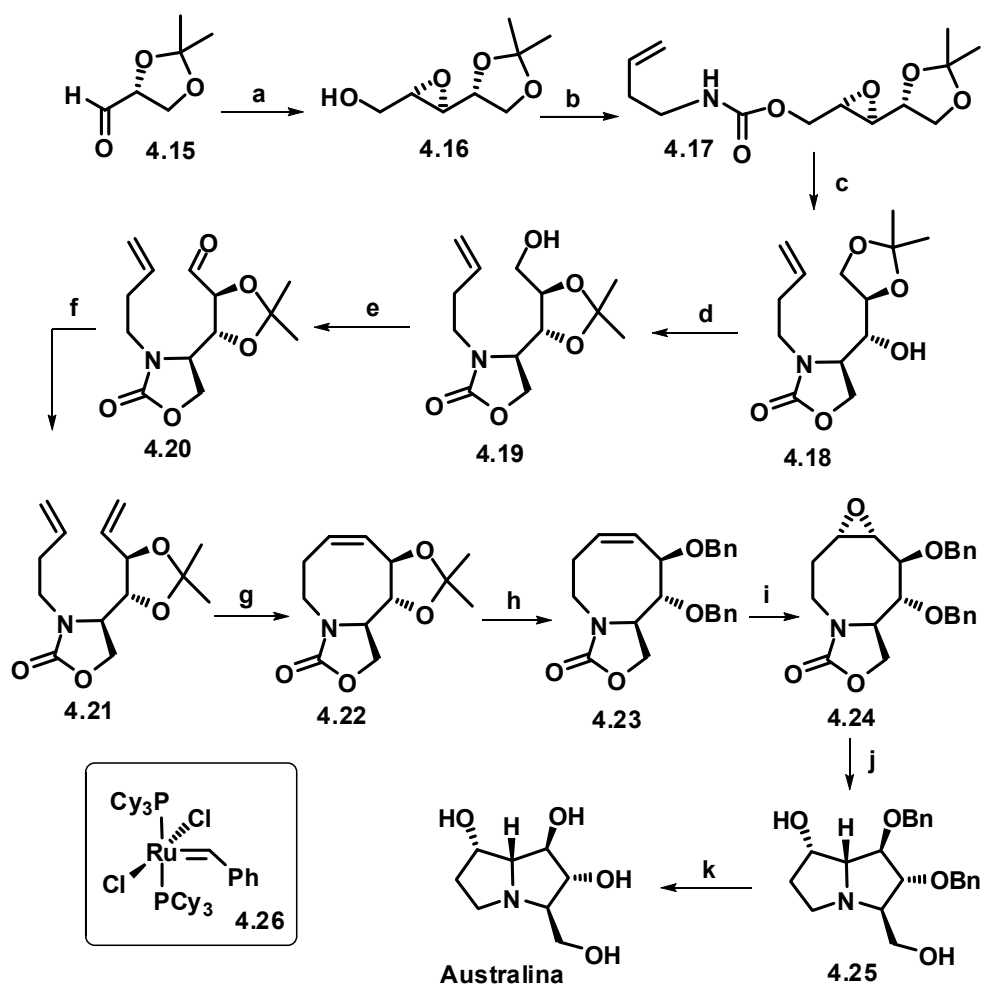


Esquema 4.2

**Reactivos y condiciones:** (a) 1)  $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ , tolueno, reflujo, 3 h; luego  $\text{BnOOCOCl}$ , de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a t. amb., 2 h; 2)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, 76%. (b)  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{EtOAc/EtOH}$ , 60 psi, 16 h, 73%. (c) 1) TFAA, 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 2)  $\text{BnOH}$ , reflujo, **4.13** 35%, **4.12** 20% (d) 1)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{EtOH}:\text{HCl}$ ; 2)  $\text{NH}_4\text{OH}$ , pH 10, t. amb. 16 h; 3)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$ .



La tercera síntesis de australina se debe a White y colaboradores,<sup>139</sup> quienes se dieron cuenta de que los datos espectroscópicos descritos para el producto natural eran erróneos. Esta síntesis utilizó como material quiral de partida el isopropiliden-D-gliceraldehido **4.15** (Esquema 4.3). Este compuesto, mediante olefinación, reducción y epoxidación asimétrica tipo Sharpless, se convirtió en el epoxialcohol **4.16**, que se transformó en el carbamato **4.17**. El tratamiento básico de éste último provocó la apertura nucleofílica intramolecular del anillo oxiránico, con la formación subsiguiente de la oxazolidinona **4.18**. Cuando este compuesto se trató con Amberlist-15, se obtuvo el producto **4.19** como resultado de la migración del anillo acetálico a la posición interna. La oxidación de Swern del alcohol primario, seguida de olefinación de Wittig, proporcionó el dieno **4.21**. Este compuesto se sometió a metátesis ciclante con el catalizador de Grubbs de 1ª generación **4.26**, lo que condujo a la obtención del azaciclocteno **4.22**. La hidrólisis del grupo acetónido, seguida de bencilación y epoxidación, condujo al oxirano **4.24**. El tratamiento básico de este compuesto provocó la hidrólisis del anillo de oxazolidinona, con la subsiguiente liberación de la función amino, la cual atacó intramolecularmente al anillo oxiránico para proporcionar el derivado pirrolizidínico **4.25**. Finalmente, la eliminación hidrogenolítica de los grupos bencilo en este último compuesto proporcionó la australina, tras una secuencia lineal de 14 pasos y un 10% de rendimiento global a partir de isopropiliden-D-gliceraldehido.



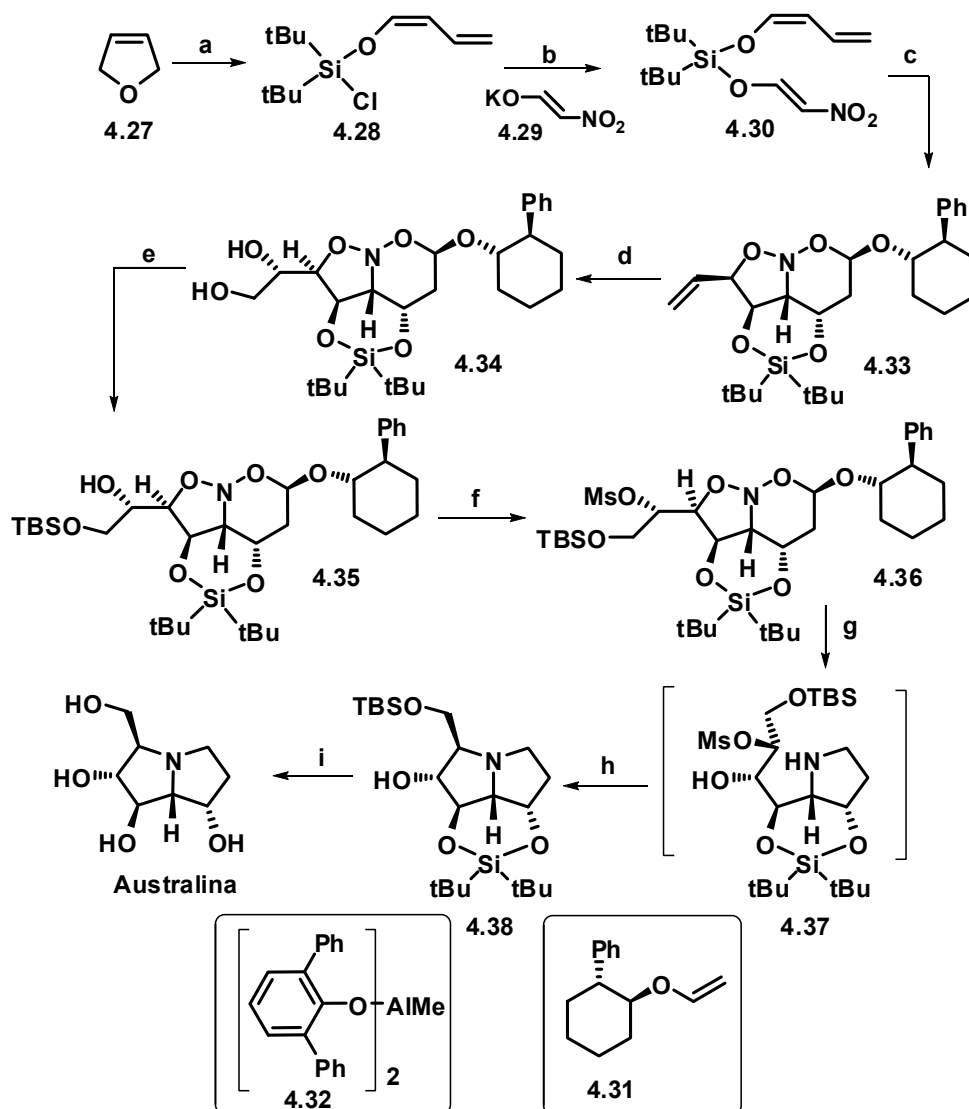
Esquema 4.3

**Reactivos y condiciones:** (a) 1)  $(i\text{-PrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $t\text{BuOK}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2) DIBAL, hexano,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 63% dos pasos; 3)  $t\text{-BuOOH}$ ,  $\text{Ti}(i\text{PrO})_4$ , (+)-DET,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 días, 61% de una mezcla de diastereoisómeros 14:1. (b)  $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{NCO}$ , DIPEA, benceno, reflujo, 93%. (c)  $t\text{BuOK}$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 96%. (d) Amberlyst-15,  $\text{Me}_2\text{CO}$ , t. amb., 62%, 98% basado en el material recuperado. (e)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 90%. (f)  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Me Br}^-$ , KHMDS, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  hasta t. amb., 76%. (g) Grubbs 1<sup>a</sup> generación **4.26**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 97%. (h) 1) HBr, MeCN, t. amb., 99%; 2) NaH, BnBr, TBAI, THF,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 84%; (i) m-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 75%. (j) LiOH, EtOH- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1),  $95\text{ }^\circ\text{C}$ , 99%. (k)  $\text{H}_2$ , 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C, MeOH, t. amb, 99%.

Denmark<sup>144</sup> y colaboradores sintetizaron la australina mediante aplicación de una metodología que previamente habían desarrollado para la síntesis de 7-*epi*-australina.<sup>138</sup> La síntesis se inició con la conversión del 2,5-dihidrofurano en el clorosilil éter **4.28**, que se transformó en el nitroalqueno **4.30** por reacción con el nitroenolato de potasio **4.29** (Esquema 4.4). La etapa clave del proceso fue la cicloadición tandem [4+2]/[3+2] entre el nitroalqueno **4.30** y el vinil éter **4.31**, que se llevó a cabo en presencia del fenóxido de aluminio **4.32**. La reacción proporcionó el cicloadducto **4.33**, que se sometió a la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Este proceso condujo a la formación de una mezcla de diastereoisómeros, en relación 12:1, de la cual se obtuvo puro el isómero mayoritario **4.34** mediante separación en cromatografía de columna. La sililación del hidroxilo primario, seguida de mesilación del secundario, condujo al compuesto **4.36**. Cuando este compuesto se disolvió en MeOH y se hidrogenó a 260 psi, en presencia del catalizador de níquel Raney, se provocó la escisión hidrogenolítica de los enlaces N–O, con formación subsiguiente del intermedio **4.37**. Éste se transformó luego en la pirrolizidina **4.38** mediante desplazamiento nucleofílico intramolecular del mesilato. La australina se consiguió finalmente por escisión de las agrupaciones sililo mediante reacción con HF. El rendimiento global de esta secuencia de 8 pasos fue del 17%.

---

<sup>144</sup> S. E. Denmark, E. A. Martinborough, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046.



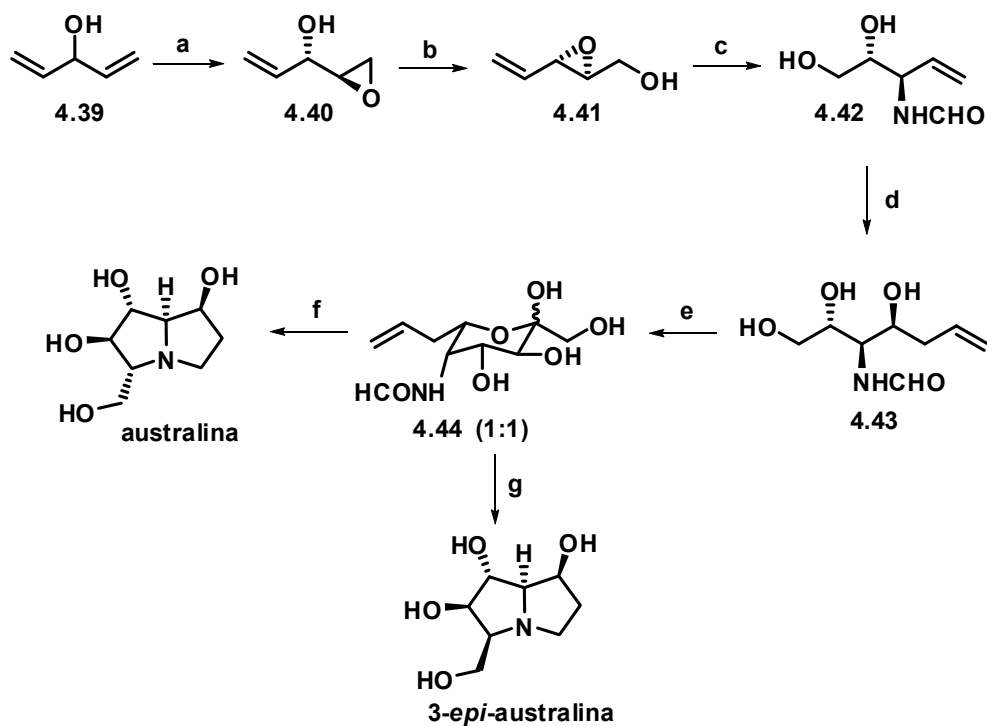
Esquema 4.4

**Reactivos y condiciones:** (a) 1)  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-23^\circ\text{C}$ ; 2)  $\text{tBu}_2\text{Si}(\text{OTf})\text{Cl}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  hasta t. amb., 73%. (b) **4.29**,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$  2:1, t. amb., 85%. (c) 1) **4.31**, **4.32**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-50^\circ\text{C}$ , 2h. 2)  $\Delta$ , PhH,  $\text{NaHCO}_3$ , 4 h, 45%, dos pasos, selectividad diastereofacial  $\text{Si}/\text{Re}$  44:1. (d)  $(\text{DHQD})_2\text{-AQN}$ ,  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ,  $\text{tBuOH}$ , mezcla 12:1, 86%. (e) TBS-Cl, piridina, 4 h, t. amb., 93%. (f)  $\text{MsCl}$ , piridina, 0.5 h, t. amb. (g)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Ra-Ni}$ ,  $\text{MeOH}$ , 260 psi, 36 h, 82%, dos pasos. (h)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\Delta$ , 16 h, 85%. (i) 1)  $\text{HF}$ ,  $\text{MeOH}$ ; 2) AG 50W-X8, 90%.

La síntesis de la australina de Romero y Wong utilizó como pasos clave una reacción aldólica enzimática.<sup>145</sup> La síntesis se inició con la epoxidación asimétrica de tipo Sharpless del divinilcarbinol **4.39** (Esquema 4.5). El epoxialcohol resultante **4.40** se convirtió en el epoxialcohol isomérico **4.41** mediante transposición de Payne inducida por hidróxido sódico. El tratamiento de **4.41** con hidróxido amónico provocó la apertura regioselectiva del anillo oxiránico, y el aminoalcohol resultante se transformó en la formamida **4.42** por reacción con formiato de etilo. La ozonólisis del doble enlace generó una mezcla de hemiacetales que se sometió a un proceso de alilación por reacción con bromuro de alilo e indio. Esta reacción generó una mezcla en relación 3:1 de alcoholes homoalílicos diastereoisoméricos, de la cual se obtuvo puro el compuesto **4.43** tras separación cromatográfica. La ruptura oxidante del 1,2-diol dio lugar a un aldehído, que se sometió a la reacción de aldolización con el enzima fructosa-1,6-difosfato aldolasa (FDPA) de músculo de conejo. Después de la eliminación enzimática del grupo fosfato con una fosfatasa ácida se obtuvo el compuesto **4.44** con un 30% de rendimiento como mezcla anomérica en relación 1:1. Esta mezcla fue parcialmente separada y enriquecida isoméricamente hasta el 75%. La ozonólisis de la mezcla, seguida de la bis-reducción-aminación intramolecular, condujo a 3-*epi*-australina como único isómero con un 70% de rendimiento. Cuando la aminación reductora se llevó a cabo con NaBH<sub>3</sub>CN se obtuvo la australina como estereoisómero mayoritario (8:1) con un rendimiento del 52%. La síntesis de la australina realizada por Romero y Wong requiere 6 pasos y proporciona la australina con un 7% de rendimiento global.

---

<sup>145</sup> A. Romero, C. Y. Wong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264.



Esquema 4.5

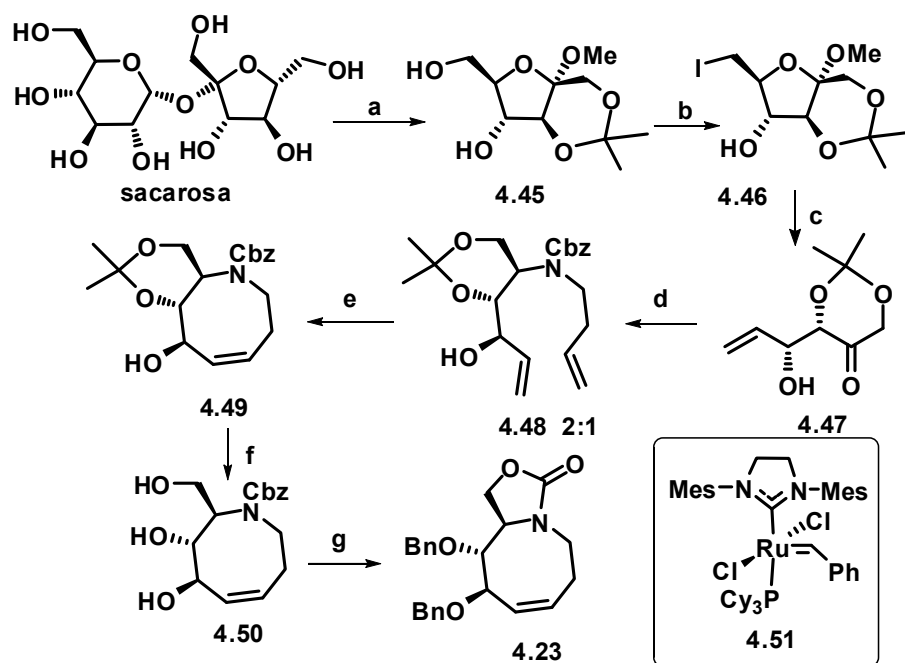
**Reactivos y condiciones:** (a) (+)-DIPT, cumeno hidropoxido,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ , 86%, >99% ee. (b) 0.5 N NaOH, 98%. (c) 30%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , t. amb., después formiato de etilo, EtOH,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , 95%. (d)  $\text{O}_3$ , MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , luego In, bromuro de aliilo,  $\text{H}_2\text{O}$ , t. amb., 56% (después de la separación de diastereoisómeros 3:1). (e)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , DHAP, FDPA, luego fosfatasa ácida, 30%. (f)  $\text{O}_3$ , MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , luego HCl, t. amb, después NaOAc,  $\text{NaCNBH}_3$ , AcOH, 52%. (g)  $\text{O}_3$ , MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , después  $\text{H}_2$ , Pd/C, después HCl y  $\text{H}_2$ , Pd/C, 70%.

Madsen y Lauritsen<sup>146</sup> publicaron una síntesis formal de la australina al conseguir la preparación del compuesto **4.23**, que ya había sido transformado previamente por White y Hrciar<sup>139</sup> en dicho alcaloide polihidroxilado. La síntesis se inició con la preparación del derivado de fructosa **4.45**, lo que se consiguió por tratamiento de sacarosa con 2,2-dimetoxipropano y ácido *p*-toluensulfónico (véase Esquema 4.6). El hidroxilo primario de **4.45** se sustituyó por yodo y seguidamente este compuesto se fragmentó con zinc para dar la cetona cíclica **4.47**. La aminación reductora de la cetona **4.47** por tratamiento con homoalilamina, NaCNBH<sub>3</sub> y ácido acético en THF condujo a la formación de una mezcla de diastereoisómeros en relación 2:1, de la cual se obtuvo puro el carbamato **4.48** tras *N*-Cbz protección y separación cromatográfica. La reacción de metátesis ciclante sobre **4.48** en presencia del catalizador de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación **4.51** condujo al compuesto cíclico **4.49**, que se transformó en el triol **4.50** por eliminación hidrolítica de la función acetálica. El tratamiento básico, seguido de bencilación del compuesto **4.50**, proporcionó la oxazolidinona **4.23**, que ya había sido transformada previamente por White y Hrciar<sup>139</sup> en australina.

La síntesis de Madsen y Lauritsen obtiene el compuesto **4.23** en 9 pasos a partir de la sacarosa con un 4% de rendimiento global.

---

<sup>146</sup> A. Lauritsen, R. Madsen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2898.



Esquema 4.6

**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , PTSA, DMF, t. amb., 59%; (b)  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , imidazol, THF, 65 °C, 84%; (c) Zn, aq THF, ultrasonidos, 40 °C, 70%; (d) 1) homoalilamina,  $\text{NaCNBH}_3$ , AcOH, 3Å MS, THF, t. amb. 64%; 2) CbzCl,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , t. amb., 81%; (e) **4.51**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 90%; (f) AcOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , t. amb., 77%; (g) 1) NaOMe, MeOH, t. amb. 57%; 2) BnBr, NaH, THF, t. amb., 84%.

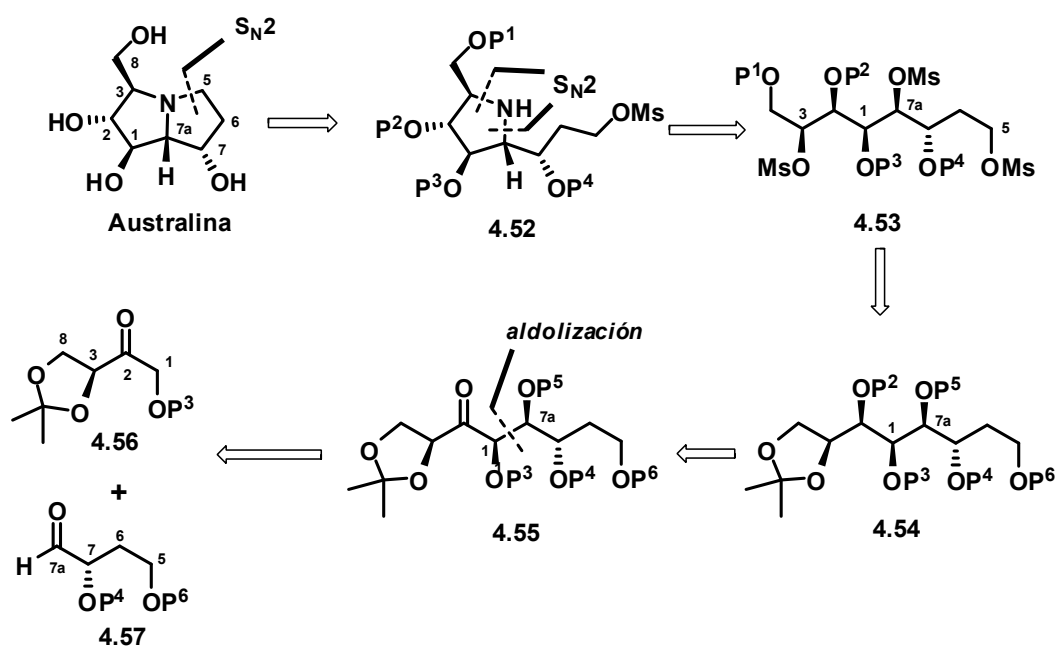
En resumen, se han descrito en la literatura cinco síntesis totales y una síntesis formal de australina anteriores a la nuestra, que implican secuencias de entre 6 y 14 pasos con rendimientos globales entre 3 y 17%. Posteriormente a la publicación de nuestra secuencia sintética, B. M. Trost y colaboradores han publicado una nueva síntesis de la australina que emplea como paso clave una alquilación alílica asimétrica.<sup>147</sup>

<sup>147</sup> B. M. Trost, A. Aponick, B. N. Stanzl, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547.



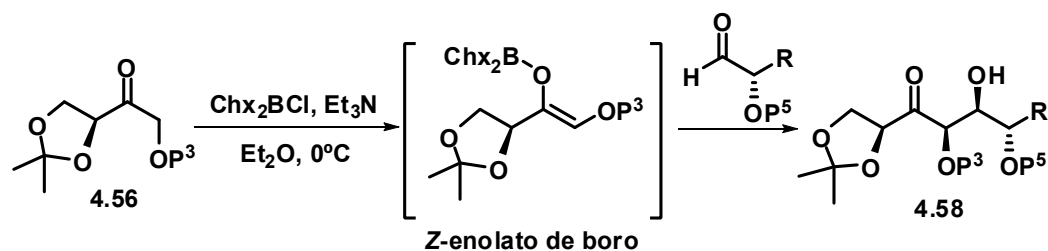
### 4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La principal diferencia entre nuestro concepto retrosintético y los expuestos anteriormente es la desconexión simultánea de todos los enlaces C–N, que se crean mediante tres reacciones  $S_N2$  consecutivas con un nitrógeno nucleofílico como único precursor. En el Esquema 4.7 se muestra el análisis retrosintético correspondiente, iniciado como se ha dicho con la desconexión de los tres enlaces C–N. Esta operación conduce al poliol acíclico **4.53**, con los hidroxilos en C-3, C-7a y C-5 activados frente al proceso  $S_N2$ , ya sea en forma de mesilato, tal y como se indica en la estructura **4.53**, o en forma de tosilato o triflato.



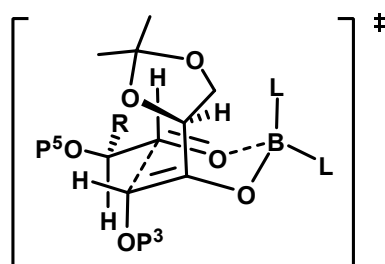
La estructura **4.54**, que deriva de **4.53** mediante un proceso de manipulación de grupos protectores, conduce a la operación clave en el proceso retrosintético, que es la que desconecta el enlace C1–C7a. Esta desconexión está basada en una reacción de adición aldólica que tendrá lugar entre la cetona **4.56** y el  $\alpha,\gamma$ -dialcoxialdehído quiral **4.57**. Este tipo de adiciones aldólicas con

inducción asimétrica doble han sido ampliamente estudiadas en nuestro grupo de investigación, que ha demostrado que la adición de (Z)-enolatos de boro derivados de acetónidos con estructura **4.56** ( $P^3 = \text{TBS}$ ,  $\text{TPS}$  o  $\text{TES}$ ) a (S)- $\alpha$ -alcoialdehídos transcurre con excelente stereocontrol y proporciona los aldoles con la estereoestructura **4.58** que se indican en el Esquema 4.8.<sup>148</sup>



Esquema 4.8

La selectividad  $\pi$ -facial del proceso de adición aldólica se explica mediante la participación de un estado de transición cíclico de seis eslabones de tipo Zimmerman-Traxler (véase Figura 4.3).



Estado de transición favorecido:  
ataque a la cara Re del aldehído

Figura 4.3

<sup>148</sup> J. A. Marco, M. Carda, S. Díaz-Oltra, J. Murga, E. Falomir, H. Röper, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8577.

En la figura anterior se observa que el (Z)-enolato de boro ataca la cara *Re* del aldehído, que a su vez adopta una conformación de tipo Cornforth.

Este estado de transición es el favorecido en el presente caso porque:

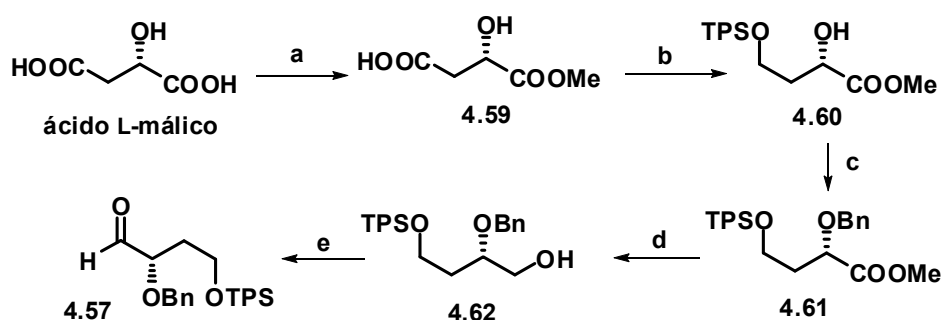
a) Disminuye las interacciones dipolares en la parte del enolato, al colocarse el oxígeno del enolato y el oxígeno del estereocentro en una posición de máxima separación.

b) Disminuye las interacciones estéricas de la parte de acetónido con los ligandos del boro.

c) Disminuye las interacciones dipolares en el aldehído, porque el oxígeno del estereocentro y el oxígeno carbonílico se colocan en una posición de máxima separación.

### 4.3.1 SÍNTESIS DEL ALDEHIDO QUIRAL 4.57

El aldehído quiral **4.57** ( $P^4 = \text{Bn}$ ,  $P^6 = \text{TPS}$ ) se preparó a partir del ácido L-málico mediante la secuencia de reacciones que se indica en el Esquema 4.9.



Esquema 4.9

**Reactivos y condiciones:** (a) 1) TFAA, 40 min., t. amb.; 2) MeOH, 1 h, t. amb., 87%; (b) 1)  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , THF, 2 h, 0 °C; 2) MeOH; 3) TPSCI, imidazol, DMF, 16 h, t. amb, 75%; (c)  $\text{Ag}_2\text{O}$ , BnBr,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 24 h, t. amb., 92%; (d) DIBAL, hexano, 0 °C, 2.5 h, 90%; (e)  $\text{ClCOCOCl}$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C.

La monoesterificación regioselectiva del ácido L-málico se consiguió por reacción con anhídrido trifluoroacético, seguida de adición de MeOH a la mezcla de reacción.<sup>149</sup> Estas condiciones proporcionaron el monoéster **4.59**, el cual, por reducción quimioselectiva con el complejo  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , seguida de silylación, condujo al  $\alpha$ -hidroxiéster **4.60**.<sup>150</sup> La bencilación del hidroxilo secundario se intentó en primer lugar por reacción con tricloroacetimidato de bencilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido tríflico,<sup>151</sup> pero en estas condiciones ácidas se produjo la eliminación parcial del grupo TPS. La bencilación se consiguió cuando se hizo reaccionar el compuesto **4.60** con óxido de plata y bromuro de bencilo en  $\text{Et}_2\text{O}$ .<sup>53</sup> Estas condiciones proporcionaron el compuesto **4.61** con un 92% de rendimiento. La reducción subsiguiente con DIBAL llevó al alcohol **4.62**, que se oxidó con el método de Swern para dar el aldehído **4.57**.<sup>152</sup> El aldehído así obtenido se empleó directamente, sin purificación cromatográfica, en la reacción de adición aldólica.

### 4.3.2. ADICIÓN ALDÓLICA ENTRE LA CETONA **4.56** Y EL ALDEHÍDO **4.57**.

Los primeros ensayos de adición aldólica se llevaron a cabo con la cetona **4.56** (Esquema 4.8,  $\text{P}^3 = \text{Bn}$ ), pero dicha cetona resultó ser poco estable, los rendimientos químicos en la formación del aldol fueron bajos y éste resultó además muy inestable, descomponiéndose incluso en el congelador. A la vista de estos inconvenientes decidimos efectuar la adición aldólica con la cetona protegida en el hidroxilo con el grupo trietilsililo (TES) (**4.56**,  $\text{P}^3 = \text{TES}$ ).<sup>153</sup> La adición aldólica se llevó a cabo mediante enolización de **4.56** con la combinación

---

<sup>149</sup> (a) B. Gong, D. Lynn, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4763. (b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, M. Shoji, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9839.

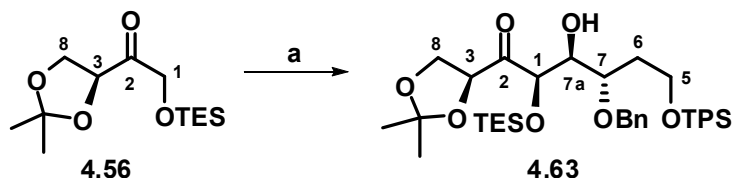
<sup>150</sup> S. Hanessian, A. Tehim, C. Ping, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7768.

<sup>151</sup> T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1240.

<sup>152</sup> La reducción directa de éster a aldehído no funcionó bien, pues daba lugar a mezclas de alcohol, aldehído y éster de partida.

<sup>153</sup> M. Carda, J. Murga, E. Falomir, F. Gonzalez, J.A. Marco, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 677.

$\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{Et}_2\text{O}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , seguida de adición del aldehído **4.57** a la mezcla de enolización (Esquema 4.10). En estas condiciones se obtuvo el aldol **4.63** con un 72% de rendimiento, sin que se observase en RMN la formación de ningún otro diastereoisómero.



Esquema 4.10

**Reactivos y condiciones:** (a) 1)  $\text{Chx}_2\text{BCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 h,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2) aldehído **4.57**, 5 h,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 72%.

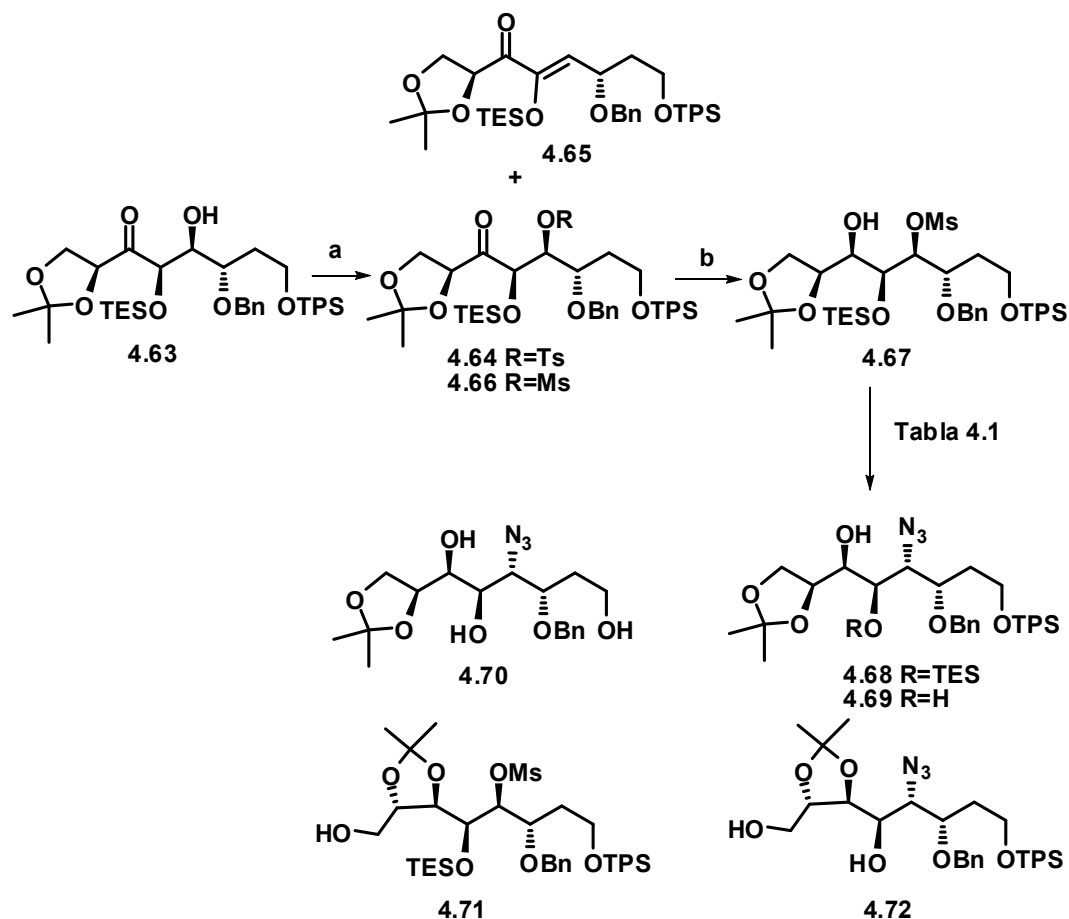
Hay que señalar que en el proceso de adición aldólica conseguimos instalar todo el sistema hidrocarbonado necesario para la síntesis de la australina. El aldol **4.63** contiene cuatro carbonos estereogénicos, de los cuales C-1 y C-7 poseen ya la configuración que exhibe el producto natural, mientras que la configuración de C-3 y C-7a sufrirá un proceso de inversión configuracional tras la sustitución  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

### 4.3.3. PRIMERA APROXIMACIÓN SINTÉTICA A LA AUSTRALINA

El Esquema 4.11 muestra la primera aproximación sintética ensayada. La idea inicial fue que la tosilación o mesilación del hidroxilo libre del aldol **4.63** permitiría:

- a) la reducción estereoselectiva del carbonilo cetónico.
- b) la introducción del átomo de nitrógeno y su unión al carbono C-7a mediante desplazamiento nucleofílico del tosilato o mesilato con anión azida.

Para llevar a cabo esta estrategia sintética intentamos la conversión del aldol **4.63** en el tosilato **4.64** por reacción con cloruro de tosilo en diclorometano a temperatura ambiente, en presencia de trietilamina y DMAP (Esquema 4.11). Sin embargo, en estas condiciones se obtenía una mezcla formada por un 31% del producto de tosilación **4.64**, junto con un 20% de material de partida y un 25% del producto de eliminación **4.65**. Se probó la tosilación bajo diferentes condiciones, pero en ningún caso se consiguió un buen rendimiento. A la vista de los problemas encontrados en la tosilación, tratamos el hidroxilo libre del aldol con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano a 0 °C en presencia de trietilamina y DMAP, lo que proporcionó el mesilato **4.66** con un 74% de rendimiento.



Esquema 4.11

**Reactivos y condiciones:** (a) tosilación: TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8 h, t. amb., 31% **4.64**, 25% **4.65**, 20% **4.63**. (a) mesilación: MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.5 h, 0 °C, 74%; (b) LiBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, -90 °C, 2 h, 60%.

La reducción de **4.66** con LiBH<sub>4</sub> condujo estereoselectivamente (d.r. 95:5) al alcohol **4.67**, el cual se intentó convertir en la azida **4.68**. En la Tabla 4.1 se resumen los diversos ensayos realizados a fin de conseguir la introducción de dicha función nitrogenada. Como puede verse, además de la azida deseada **4.68**

se formaron cantidades variables de subproductos de desililación parcial (**4.69**) o total (**4.70**), y de productos de migración del fragmento de acetónido (**4.71**, **4.72**).

**Tabla 4.1**

	<b>Procedimiento experimental</b>	<b>Resultados</b>
1	NaN <sub>3</sub> , DMF, 24 h, 70 °C	<b>4.67 + 4.68 + 4.69 + 4.72</b>
2	NaN <sub>3</sub> , DMF, 48 h, 80 °C	<b>4.69 + 4.70 + 4.72</b>
3	NaN <sub>3</sub> , 15-corona-5, HMPA, 24 h, temp.amb. <sup>154</sup>	<b>4.67 + 4.71</b>
4	TMGA, CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , 80 °C <sup>155</sup>	<b>4.67 + 4.71</b>
5	NH <sub>4</sub> OH, MeOH, 45 °C, <sup>156</sup>	<b>4.67 + 4.71</b>

El azidocompuesto deseado **4.68** sólo se consiguió en uno de los ensayos (entrada 1 de la Tabla 4.1), pero acompañado de los otros subproductos antes mencionados. En otras condiciones se obtenían algunos de estos subproductos pero no el deseado.

#### **4.3.4 SÍNTESIS DE LA AUSTRALINA A PARTIR DEL ALDOL 4.63**

A la vista de los resultados de la Tabla 4.1 decidimos modificar la estrategia sintética. Para ello el aldol **4.63** se debería convertir en el compuesto **4.73** (véase Esquema 4.12) mediante la instalación de un grupo protector P que debería cumplir las siguientes condiciones:

a) Debería dirigir el proceso de reducción del carbonilo cetónico a fin de obtener estereoselectivamente el compuesto **4.74**.

<sup>154</sup> D. R. Williams, K. Shamim, J. P. Reddy, G. S. Amato, S. M. Shaw, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361.

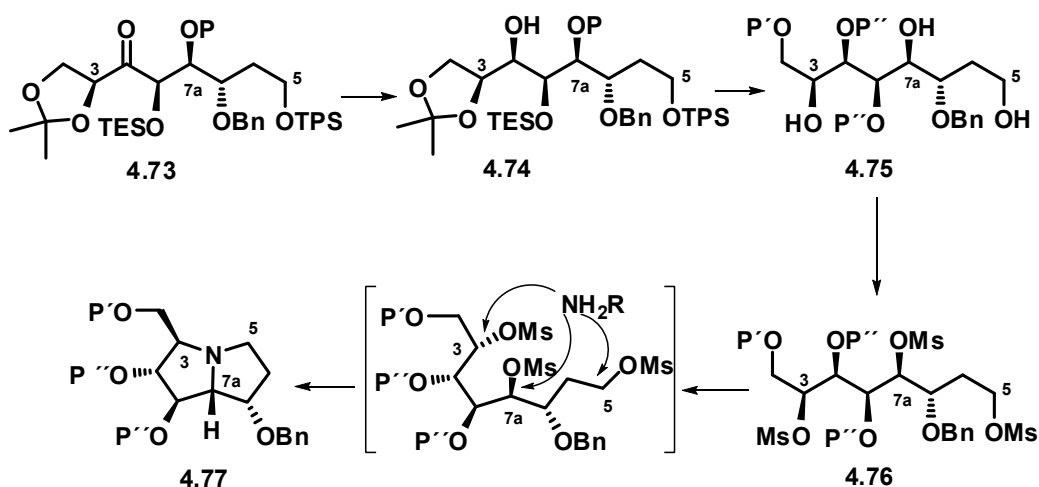
<sup>155</sup> R. A. Barrow, R. E. Moore, L.-H. Li, M. A. Tius, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3339.

<sup>156</sup> M. R. Barbachyn, C. W. Ford, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010.



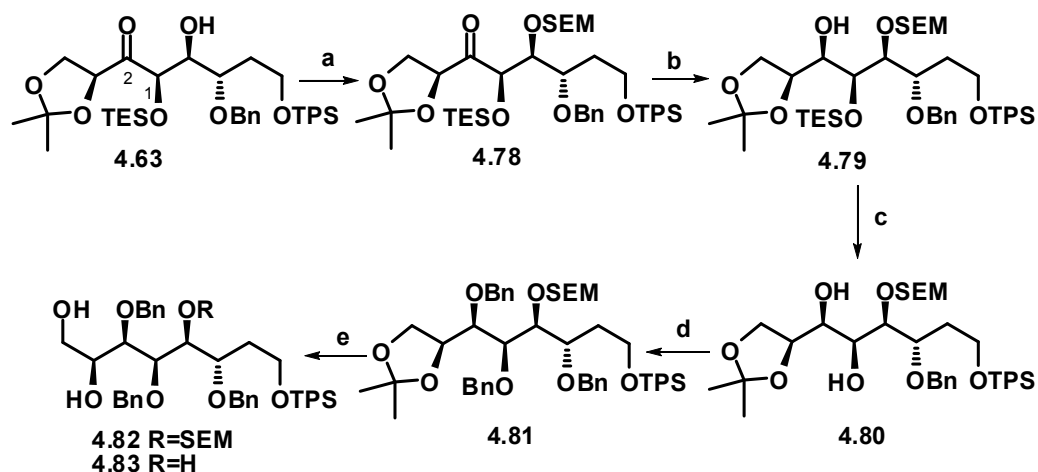
b) Debería ser eliminable selectivamente en presencia del grupo bencilo y, a poder ser del grupo TES, para proceder a la activación del grupo hidroxilo en la subsiguiente etapa de sustitución nucleofílica.

Esta estrategia debería conducir a un sustrato con la estructura **4.75** indicada en el Esquema 4.12 ( $P'$ ,  $P''$  = otros grupos protectores). De esta forma la escisión del grupo TPS en **4.75** seguida de mesilación proporcionaría el trimesilato **4.76**, que debería participar en la reacción  $S_N2$  con un compuesto nitrogenado ( $RNH_2$  en el Esquema 4.12) para dar el esqueleto bicíclico **4.77** de la australina.



Esquema 4.12

En el Esquema 4.13 se indican los primeros pasos de la nueva estrategia sintética. Como se ve, el grupo SEM (trimetilsililetoximetilo) debía cumplir en principio las condiciones expuestas en el párrafo anterior para el grupo protector P. Por otra parte, el grupo bencilo (Bn) representó el papel del grupo protector  $P''$ .



Esquema 4.13

**Reactivos y condiciones:** (a) SEMCl, DIPEA, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h, t. amb., 75%. (b) LiBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, -90 °C, 2 h, 80%. (c) 0.1eq. DDQ, THF:H<sub>2</sub>O 9:1, 24 h, t. amb., 74%. (d) BnBr, NaH, TBAI, THF, 40 °C, 4 h, 80%. (e) ver texto y Tabla 4.2.

El grupo SEM se instaló por reacción del aldol con el reactivo sililante apropiado (cloruro de trimetilsililetoximetilo) en diclorometano en presencia de las bases DIPEA y DMAP. A continuación, el aldol protegido **4.78** se trató con borohidruro de litio en Et<sub>2</sub>O a -90 °C proporcionando estereoselectivamente (d.r. 95:5) el alcohol **4.79**. En este punto de la síntesis, y antes de proteger el hidroxilo en C-2, decidimos eliminar el grupo TES de C-1 y proceder a continuación a la doble bencilación de los hidroxilos de C-1 y C-2. Esta estrategia tenía como objetivo reducir en lo posible la variedad de grupos protectores, consiguiendo así un sustrato que pudiese ser desprotegido en una única etapa sintética. Aparte de ello, se deseaba sustituir el grupo TES por un grupo bencilo, más robusto y no sensible a medios ácidos, por lo que no se corría el riesgo de que resultara eliminado en una etapa intermedia de nuestra síntesis.

La desprotección selectiva del grupo TES se consiguió por reacción de **4.79** con una cantidad catalítica de DDQ en THF acuoso.<sup>157</sup> En este punto de la síntesis se consiguió eliminar por cromatografía de columna el diastereoisómero minoritario formado durante la reacción con LiBH<sub>4</sub>. A continuación, el diol **4.80** se convirtió en el compuesto tribencilado **4.81** por ionización con NaH y reacción con bromuro de bencilo en presencia de yoduro de tetra-*n*-butilamonio.

Las siguientes etapas consistían en la manipulación de los diversos grupos protectores para llegar al sustrato de estructura general **4.75**, que presentara los hidroxilos de las posiciones C-3, C-7a y C-5 libres. Para ello se pensó deproteger selectivamente la función acetónido en presencia de los grupos SEM y TPS, proteger luego selectivamente el hidroxilo primario, y desproteger los grupos SEM y TPS en un mismo paso. En la Tabla 4.2 se resumen los ensayos que se realizaron con el fin de eliminar selectivamente el resto de acetónido.

Tabla 4.2

	Condiciones	Resultados
1	ZnBr <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.amb., 2 h <sup>158</sup>	<b>4.82 + 4.83</b>
2	PPTS, MeOH, t.amb., 3 días <sup>159</sup>	<b>4.81 + 4.82 (30%)</b>
3	PPTS, MeOH, 16 h, 60 °C <sup>159</sup>	<b>4.81 + 4.82 (31%) + 4.83 (46%)</b>
4	80% AcOH, 24 h, t.amb. <sup>159</sup>	<b>4.81 + 4.82 (17%)</b>
5	80% AcOH, THF, 24 h, 40 °C <sup>159</sup>	<b>4.81 + 4.82 (34%)+ 4.83 (20%)</b>
6	80% AcOH, MeOH, 4 días, 50 °C	<b>4.81 + 4.82 (22%)+ 4.83 (30%)</b>
7	THF:H <sub>2</sub> O:TFA 20:5:1, t.amb., 24 h <sup>159</sup>	<b>4.81 + 4.82(27%)</b>
8	DDQ, CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O 9:1, 16 h, t.amb. <sup>159</sup>	<b>4.82 (35%)</b>
9	HCl 1M, MeOH, t.amb., 2 h <sup>159</sup>	<b>4.81 + 4.82 (13%) + 4.83 (24%)</b>
10	I <sub>2</sub> , MeOH, 45 °C <sup>159</sup>	Descomposición

<sup>157</sup> K. Tanemura, T. Suzuki, T. Horaguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 2997. Se eligieron estas condiciones relativamente poco corrientes ya que nos permitían la eliminación del grupo TES en presencia del grupo TPS y del resto acetónido, asimismo sensibles a medios ácidos.

<sup>158</sup> C. Ribes, E. Falomir, J. Murga, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1239.

<sup>159</sup> P. J. Kocienski, *Protecting groups* (3. Ed.), **2004** Georg Thieme: Stuttgart, New York; pp. 121-125.

Como se puede observar en la tabla anterior, solamente en un caso (entrada 8) se consiguió obtener limpiamente el producto deseado **4.82**, pero el rendimiento de la reacción fue únicamente 35%. En otros ensayos se obtenían mezclas del producto de partida **4.81** y del producto deseado **4.82** (entradas 2, 4 y 7), mientras que los intentos de forzar la desprotección proporcionaban mezclas de **4.82** y del producto de desprotección de SEM **4.83** (entradas 1, 3, 6 y 9).

Basándonos en los estudios de Luh y colaboradores<sup>160</sup> sobre la reacción de acetónidos derivados de sistemas de 1,2-diol con haluros de metilmagnesio, tratamos el acetónido **4.81** con seis equivalentes de bromuro de metilmagnesio a reflujo en una mezcla tolueno:Et<sub>2</sub>O (5:1). Después de 16 horas de reacción se obtuvo el *t*-butil éter **4.84** con un 77% de rendimiento (Esquema 4.14). En esta reacción se provocó también la eliminación, no anticipada, del grupo SEM. Lejos de ser un inconveniente, la desprotección concomitante del grupo hidroxilo en C-7a podría sernos muy útil, puesto que el grupo SEM tenía que ser eliminado en la siguiente etapa de reacción. La reacción del diol **4.84** con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio condujo al triol **4.85**, cuya reacción con cloruro de metanosulfonilo proporcionó el trimesilato **4.86**. Este sustrato presenta el grado de funcionalización adecuado para que la subsiguiente reacción de sustitución nucleofílica tandem proporcione directamente el sistema de pirrolizidina.

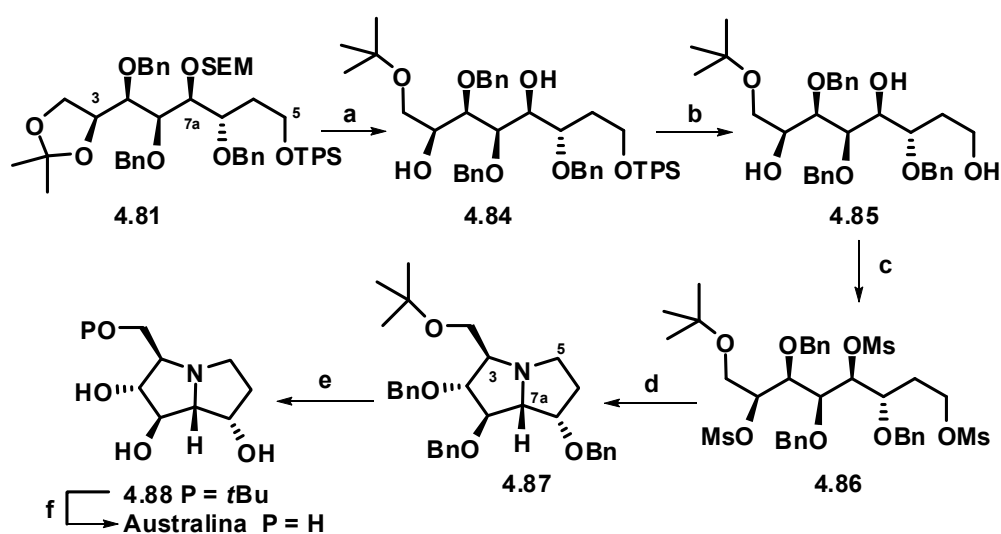
Primeramente se intentó llevar a cabo la triple sustitución nucleofílica secuencial borboteando amoniaco gaseoso sobre el trimesilato **4.86** disuelto en MeOH a temperatura ambiente. Sin embargo, estas condiciones de reacción llevaron sólo a la recuperación del producto de partida.<sup>161</sup> Cuando se forzaron las condiciones, calentando la mezcla de reacción, se provocó la descomposición de

---

<sup>160</sup> W.-L. Cheng, S.-M. Yeh, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5576.

<sup>161</sup> En la literatura reciente sólo hemos encontrado un ejemplo de este método de creación de sistemas pirrolizidínicos: H. Q. Dong, Z. C. Shi, G. Q. Lin, *Chin. Chem. Lett.* **1997**, *8*, 773. Una publicación bastante antigua recoge la formación no estereoselectiva de la 3-metilpirrolizidina al hacer reaccionar 1,4,7-tribromo-3-metilheptano con amoniaco a 130 °C: R. Seiwert, B. Orescanin-Majhofer, *Monatsh. Chem.* **1952**, *83*, 1298.

la misma. A la vista de la incapacidad del amoniaco para provocar el deseado desplazamiento nucleofílico, decidimos recurrir a la bencilamina como nucleófilo nitrogenado. Tras un considerable trabajo de investigación se observó que, al calentar el trimesilato **4.86** a 80 °C en DMSO con un exceso de bencilamina y cantidades catalíticas de NaI, se obtenía el compuesto bicíclico **4.87** con un 60% de rendimiento global desde el triol **4.85**. Este rendimiento cabe conceptuarlo como muy bueno, si se tiene en cuenta que es el resultado global de siete pasos consecutivos de reacción (tres mesilaciones, tres sustituciones nucleofílicas, y un paso de *N*-desbencilación). Las tres sustituciones nucleofílicas conducen a la formación consecutiva de los tres enlaces C3–N, C5–N y C7a–N.

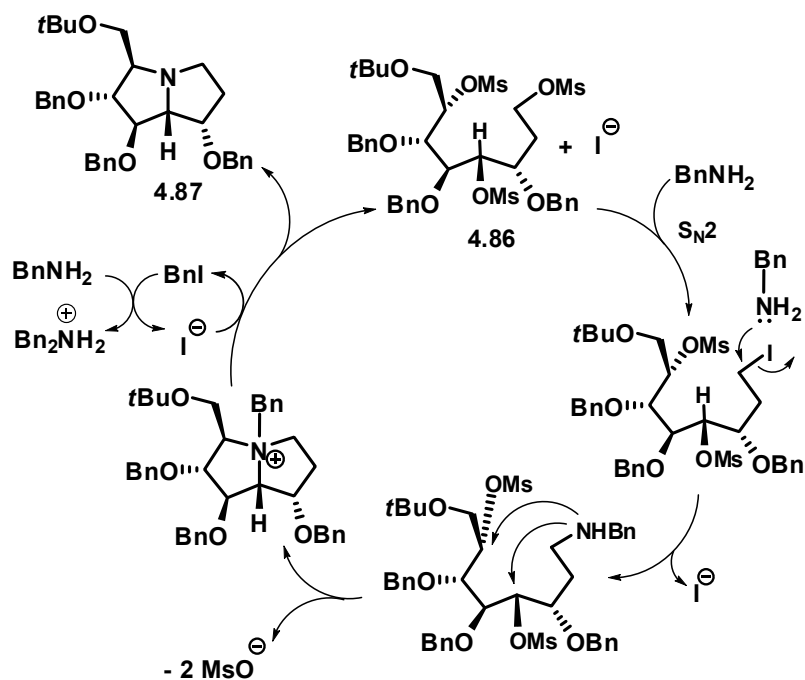


Esquema 4.14

**Reactivos y condiciones:** (a) MeMgBr, tolueno-Et<sub>2</sub>O (5:1), 16 h, reflujo, 77%. (b) TBAF, THF, 1 h, t. amb., 97%. (c) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h, t. amb. (d) BnNH<sub>2</sub>, NaI, DMSO, 80 °C, 24 h, 60% global desde **4.85**. (e) H<sub>2</sub>, Pd(OH)/C 20%, 2 días. (f) TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 15 h, t. amb., 78% global desde **4.87**.

La conversión del trimesilato **4.86** en la pirrolizidina **4.87** requiere un comentario más detallado. Resulta sorprendente a primera vista que la reacción

de **4.86** con bencilamina diera lugar a la amina terciaria **4.87**, en lugar de la sal de N-bencilamonio cuaternario que era de esperar. Para explicar este resultado se ha propuesto el ciclo catalítico que se presenta en el Esquema 4.15. Hechos experimentales a tener en cuenta son el que la reacción requiere un exceso de bencilamina (3 equivalentes) y también la presencia de cantidades catalíticas de ion yoduro, ya que de lo contrario la reacción es muy lenta y el rendimiento baja apreciablemente. Parece plausible que el ion yoduro, que puede actuar tanto como nucleófilo como grupo saliente, desplace primero al mesilato primario en **4.86**, siendo después desplazado por la bencilamina. Las dos siguientes sustituciones nucleofílicas son intramoleculares y dan lugar a la prevista sal de bencilamonio. Tras la formación del tercer enlace C-N, el ion yoduro ataca la posición bencílica de dicha sal de amonio cuaternario para dar **4.87** y yoduro de bencilo, que reacciona con el exceso de bencilamina para dar dibencilamina.



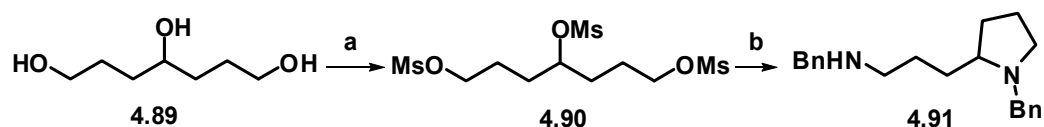
Esquema 4.15

Un aspecto clave para el funcionamiento de este ciclo es el hecho de que uno de los mesilatos a sustituir sea primario y los otros dos secundarios y relativamente impedidos. Por dicho motivo, el primer paso de sustitución nucleofílica, que es intermolecular, tiene lugar sólo en el mesilato primario. Los dos pasos intramoleculares siguientes sobre los mesilatos secundarios no se ven afectados por el impedimento estérico y dan lugar a la necesaria inversión de configuración. Esta circunstancia no se daba, sin embargo, en el caso de las broussonetinas (Esquema 3.10), donde los dos grupos mesilo eran secundarios y, por lo tanto, relativamente impedidos desde el punto de vista estérico. Ello explica los malos resultados observados en los intentos de doble desplazamiento con nucleófilos nitrogenados para formar el sistema de pirrolidina correspondiente a las broussonetinas.

El éxito de la reacción se basa en el hecho de que sólo uno de los tres mesilatos sea primario, lo que canaliza la reacción hacia la sustitución inicial en dicho carbono. De hecho, cuando estudiamos esta reacción sobre un modelo simplificado, el trimesilato del heptano-1,4,7-triol, se observó una doble sustitución nucleofílica en los dos mesilos primarios junto con una compleja mezcla de productos, pero no se detectó formación del anillo de pirrolizidina (Esquema 4.16). Probablemente ello es debido a que los dos mesilatos primarios reaccionan con velocidad similar, lo que ocasiona falta de selectividad en los dos pasos subsiguientes. En línea con esta idea, se ha descrito muy recientemente en la literatura otro caso en el que los intentos de síntesis de un sistema bicíclico de indolizidina mediante sustitución nucleofílica con bencilamina de tres hidroxilos mesilados, dos de ellos primarios, llevaron a la formación de una mezcla de productos, de la que no se pudo aislar ningún compuesto puro.<sup>162</sup>

---

<sup>162</sup> M. A. Alam, A. Kumar, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 29, 4972.



Esquema 4.16

**Reactivos y condiciones:** (a) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h, t. amb. (b) BnNH<sub>2</sub>, NaI, DMSO, 80 °C, 24 h.

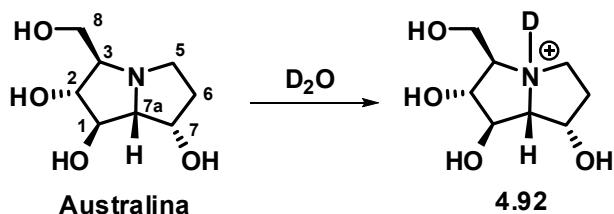
Una vez construido el esqueleto de la australina sólo quedaba la eliminación de los grupos protectores. En primer lugar se eliminaron los tres grupos bencilo mediante hidrogenación utilizando cantidades catalíticas de hidróxido de paladio sobre carbono. El crudo de la reacción se trató con una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano en relación (1:1), seguido de alcalinización con NH<sub>4</sub>OH al 25% hasta pH básico, con el fin de obtener la australina neutra. Tras evaporar la mezcla de disolventes, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con CHCl<sub>3</sub>/MeOH (1:1) y CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH en relación 5:5:1, dando lugar a australina pura con un 78% global de rendimiento desde el compuesto **4.87**.

En resumen, el alcaloide pirrolizidínico australina ha sido sintetizado utilizando como pasos clave una doble adición aldólica asimétrica y la formación en un solo paso del sistema bicíclico de pirrolizidina a partir de un trimesilato acíclico. Nuestra síntesis consta de 11 pasos a partir de la cetona **4.56** y la australina se obtiene con un rendimiento global del 9%.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de la australina sintética se efectuaron, en primera instancia, en agua deuterada. En este caso, los desplazamientos químicos, tanto de RMN de <sup>1</sup>H como de <sup>13</sup>C, diferían notablemente respecto a los descritos para el producto natural (véanse Tablas 4.3 y 4.4). Sin embargo, observamos que los espectros que obtuvimos para la australina sintética disuelta en agua deuterada eran muy similares a los espectros del clorhidrato de australina descrito por S. Denmark<sup>144</sup> (Tabla 4.3).



Esta similitud nos llevó a pensar que la disolución de la australina en agua deuterada pura había provocado la protonación (deuteración) del compuesto sintético (Esquema 4.17).



**Esquema 4.17**

Así pues, decidimos disolver la australina sintética en agua deuterada básica, preparada por adición de 3 gotas de una disolución 1 M de NaOD en D<sub>2</sub>O. En este caso, los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de la australina sintética coincidían plenamente con los descritos para el producto natural.

En las Tablas 4.3 y 4.4 se comparan los espectros de protón y carbono obtenidos para la australina sintética disuelta en D<sub>2</sub>O, la australina sintética disuelta en D<sub>2</sub>O basificada con NaOD, el producto natural y el clorhidrato de australina.

Los datos espectroscópicos se tomaron utilizando como referencia interna sodio 3-(trimetilsilil)propanosulfonato-d<sub>6</sub> (DSS,  $\delta = 0$ ).

**Tabla 4.3.** Comparación de los datos de  $^1\text{H}$  RMN para la australina natural y sintética.

$^1\text{H}$	Australina sintética (D <sub>2</sub> O) (4.92)	Australina natural <sup>134</sup>	Clorhidrato de australina <sup>144</sup>	Australina sintética (NaOD/D <sub>2</sub> O)
<b>1</b>	4.33	4.29	4.30	4.09
<b>2</b>	4.00	3.96	3.97	3.79
<b>3</b>	3.20	2.80	3.17	2.75-2.65
<b>5</b>	3.64	3.23	3.62	2.75-2.65
<b>5'</b>	3.24	2.80	3.24	3.12
<b>6</b>	2.14	2.10	2.13	1.95-1.90
<b>6'</b>	2.08	2.00	2.04	1.90-1.80
<b>7</b>	4.53	4.43	4.49	4.29
<b>7a</b>	3.73	3.27	3.74	3.15
<b>8</b>	3.83	3.85	3.80	3.75
<b>8'</b>	3.75	3.68	3.69	3.57

**Tabla 4.4.** Comparación de los datos de  $^{13}\text{C}$  RMN para la australina natural y sintética.

$^{13}\text{C}$	Australina sintética ( $\text{D}_2\text{O}$ )(4.92)	Australina natural <sup>134</sup>	Clorhidrato de australina <sup>144</sup>	Australina sintética ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ )
1	75.9	73.9	71.4	77.2
2	73.5	79.5	75.4	75.3
3	73.3	71.4	70.6	75.3
5	54.6	52.7	52.1	55.2
6	38.0	35.9	34.3	38.2
7	81.8	70.3	68.1	82.8
7a	72.3	71.7	72.6	72.5
8	65.5	63.1	55.7	66.5

En las Tablas 4.5 y 4.6 se comparan los datos espectroscópicos de protón y carbono obtenidos en diversas de las síntesis que se han llevado a cabo para la australina. Se pueden observar ligeras diferencias entre unas y otras publicaciones, que pueden ser debidas a la dificultad en la purificación de este tipo de productos, y la facilidad con que estos compuestos resultan contaminados por metales (véanse al respecto apartados 3.1.3.8 y 3.4.3).

En las síntesis de Denmark, Pearson, Wong y White no se indican las referencias de las señales utilizadas, y tampoco se indica el uso de ninguna referencia interna en el protón. En cuanto al espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , Pearson y colaboradores utilizan dioxano como referencia interna, White y Hrciar usan metanol, y Kato y colaboradores utilizan DSS ( $\delta = 0$ ) como referencia interna.

**Tabla 4.5.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN descritos en la literatura.

$^1\text{H}$	Wormald <sup>134</sup> (D <sub>2</sub> O, pH 8.6)	Denmark <sup>144</sup> (D <sub>2</sub> O)	Pearson <sup>142</sup> (D <sub>2</sub> O)	Wong <sup>145</sup> (D <sub>2</sub> O)	White <sup>139</sup> (D <sub>2</sub> O)	Nuestra síntesis (D <sub>2</sub> O+ NaOD)
<b>1</b>	4.29 (dd, J = 8.2, 7.4Hz)	4.04 (t, J = 7.8 Hz)	4.08 (t, J = 7.5 Hz)	4.14 (t, J = 7.9 Hz)	4.25 (t, J = 8 Hz)	4.09 (t, J = 6.8 Hz)
<b>2</b>	3.96 (dd, J = 9.5, 8.2Hz)	3.71 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz)	3.73 (t, J = 8.5 Hz)	3.80 (dd, J = 9.4, 8.1 Hz)	3.91 (t, J = 9 Hz)	3.79 (t, J = 7.5 Hz)
<b>3</b>	2.80 (m)	2.58-2.52 (m, 2H)	2.70-2.50 (m, 2H)	2.64-2.61 (m, 2H)	2.78-2.72 (m, 2H)	2.75-2.65 (m, 2H)
<b>5</b>	2.80 (ddd, J = 11.5, 6 Hz)	2.58-2.52 (m, 2H)	2.70-2.50 (m, 2H)	2.64-2.61 (m, 2H)	2.78-2.72 (m, 2H)	2.75-2.65 (m, 2H)
<b>5'</b>	3.23 (ddd, J = 7.5, 2.1Hz)	2.98 (ddd, J = 9.8, 7.6, 2.2 Hz)	3.10-2.90 (m, 2H)	3.05 (ddd, J = 9.9, 7.5, 2.2 Hz)	3.22-3.15 (m, 2H)	3.12 (m, 1H)
<b>6</b>	2.10(ddd, J = 6, 2.4, 2.1Hz)	1.87-1.82 (m, 1H)	1.90-1.70 (m, 2H)	1.95-1.92 (m, 1H)	2.06-2.02 (m, 1H)	1.95-1.90 (m, 1H)
<b>6'</b>	2.00(ddd, J = 11.5, 7.5, 4.2 Hz)	1.79-1.71 (m, 1H)	1.90-1.70 (m, 2H)	1.87-1.82 (m, 1H)	2.01-1.92 (m, 1H)	1.90-1.80 (m, 1H)
<b>7</b>	4.43 (ddd, J = 4.4, 4.2, 2.4 Hz)	4.19 (dt, J = 2.2, 4.2 Hz)	4.21 (m)	4.27 (dt, J = 2.2, 4 Hz)	4.39 (s)	4.29 (m)
<b>7a</b>	3.27 (dd, J = 7.4, 4.4 Hz)	3.02 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz)	3.10-2.90 (m, 2H)	3.09 (dd, J = 7.5, 4.3 Hz)	3.22-3.15 (m, 2H)	3.15 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H)
<b>8</b>	3.85 (m)	3.60 (dd, J = 12, 3.7 Hz)	3.63 (dd, J = 11, 3 Hz)	3.70 (dd, J = 11.8, 3.5 Hz)	3.81 (dd, J = 12, 3 Hz)	3.75 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz)
<b>8'</b>	3.68 (m)	3.43 (dd, J = 12, 6.6 Hz)	3.45 (t, J = 11, 6.5 Hz)	3.51 (dd, J = 11.8, 6.6 Hz)	3.73 (dd, J = 12, 6 Hz)	3.57 (dd, J = 11.5, 6.8 Hz)

**Tabla 4.6.** Comparación de los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN descritos en la literatura.

$^{13}\text{C}$	Kato y col. <sup>134</sup> (D <sub>2</sub> O)	Denmark y col. <sup>144</sup> (D <sub>2</sub> O)	Pearson y col. <sup>142</sup> (D <sub>2</sub> O)	Wong y col. <sup>145</sup> (D <sub>2</sub> O)	White y col. <sup>139</sup> (D <sub>2</sub> O)	Nuestra síntesis (D <sub>2</sub> O + NaOD)
1	75.9	72.69	73.9	72.2	73.4	77.2
2	73.5	78.43	71.7	69.8	71.0	75.3
3	73.3	70.22	71.4	69.7	70.8	75.3
5	54.6	51.58	52.7	51.0	52.1	55.2
6	38.0	34.90	35.9	34.4	35.4	38.2
7	81.8	69.09	79.5	78.0	79.1	82.8
7a	72.3	70.47	70.3	68.6	69.8	72.5
8	65.5	62.19	63.1	61.9	62.9	66.5

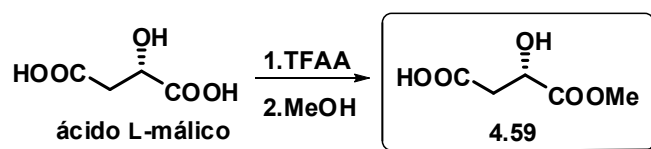
## 4.4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.4.1. TÉCNICAS GENERALES

Véase apartado 3.1.3.1

### 4.4.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

#### 1. Síntesis del éster **4.59**<sup>149</sup>



Una disolución del ácido L-málico (2.145 g, 16 mmol) en (TFAA, 9 mL) se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. A continuación se evaporó a vacío el exceso de anhídrido trifluoroacético y el anhídrido mixto formado se trató con metanol (10 mL) durante 1.5 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo generado se recristalizó en Et<sub>2</sub>O-hexano para dar 2.06 g (87%) del compuesto **4.59** como un sólido blanco.

Los datos espectroscópicos del compuesto obtenido son idénticos a los descritos en la literatura.<sup>149</sup>

#### 2. Síntesis del compuesto **4.60**<sup>149,150</sup>

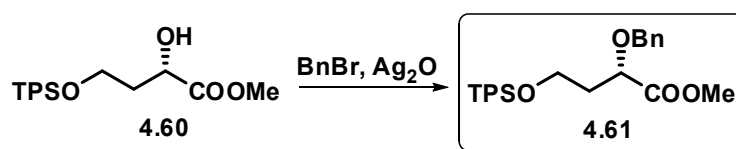


A una disolución del éster **4.59** (1.92 g, 13 mmol) en THF seco (20 mL), se le añadió bajo N<sub>2</sub> BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub> (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se paró por adición lenta de MeOH a 0 °C. Luego se evaporó el disolvente a vacío, y el aceite resultante se volvió a disolver varias veces en MeOH, evaporando éste a vacío para eliminar el metilborato. El aceite resultante se utilizó directamente en la siguiente reacción sin previa purificación debido a su facilidad para lactonizar.

El alcohol se disolvió en DMF (39 mL) y se le adicionó bajo N<sub>2</sub> imidazol (1.328 g, 19.5 mmol) y TPSCI (3.66 mL, 14.3 mmol). La mezcla resultante se agitó 18 h a temperatura ambiente. Transcurrido éste tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 3.63 g (75%) del compuesto **4.60** en forma de aceite incoloro.

Los datos espectroscópicos del compuesto obtenido fueron idénticos a los descritos en la literatura.<sup>149,150</sup>

### 3. Síntesis del compuesto 4.61



A una disolución del alcohol **4.60** (3.350 g, 9 mmol) en Et<sub>2</sub>O (36 mL), se le añadió bajo N<sub>2</sub> Ag<sub>2</sub>O seco recién preparado (8.343 g, 36 mmol). A continuación, se añadió BnBr (6.43 mL, 54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, protegida de la luz, a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la reacción se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El crudo de la reacción se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 3.83 g (92%) de **4.61** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$  -31.7 (*c* 1.4; CHCl<sub>3</sub>);

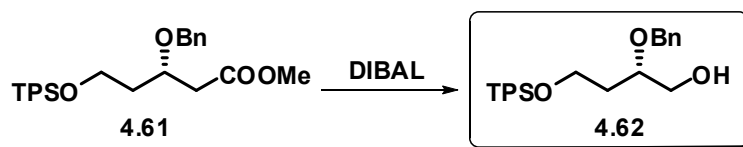
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.65 (4H, br d, *J* = 7 Hz), 7.45-7.30 (11H, m), 4.72 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.43 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.30 (1H, dd, *J* = 9, 4 Hz), 3.88 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.08 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.06 (9H, s).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5, 137.6, 133.7, 133.6, 19.2 (C), 135.6 (x 2), 135.5 (x 2), 129.6 (x 2), 128.3 (x 2), 127.9 (x 2), 127.7 (x 3), 127.6 (x 2), 75.1 (CH), 72.6, 59.6, 35.9 (CH<sub>2</sub>), 51.8, 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}$  1751 (C=O) cm<sup>-1</sup>

HR EIMS *m/z* (% rel. int.) 405.1529 (M<sup>+</sup>-*t*Bu, 1), 237 (32), 209 (66), 91 (100). Calcd. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si-*t*Bu, M = 405.1522.

#### 4. Síntesis del compuesto 4.62



A una disolución del éster **4.61** (3.46 g, 7.5 mmol) en hexano (7.5 mL), se le añadió, a 0°C y bajo N<sub>2</sub>, DIBAL (1M en hexano) (18.75 mL). La mezcla resultante se agitó 2.5 h a 0°C. Transcurrido este tiempo se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1.5 mL). La mezcla se agitó hasta la formación de un gel, que se filtró sobre celite, lavando a fondo el filtro con EtOAc. Después de la evaporación del filtrado se obtuvo un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 2.93 g (90%) de **4.62** en forma de aceite incoloro.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +4.2 (c 3.1; CHCl<sub>3</sub>).

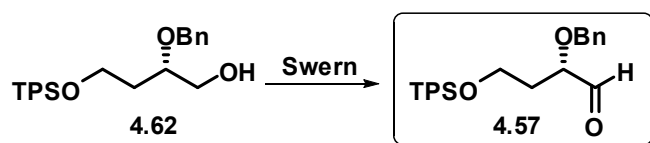
<sup>1</sup>H MRN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.75-7.70 (4H, br d,  $J = 7$  Hz), 7.50-7.30 (11H, br m), 4.59 (2H, sistema AB,  $J = 11.5$  Hz), 3.90-3.80 (4H, m), 3.62 (1H, dd,  $J = 11.3, 5.3$  Hz), 2.50 (1H, br s, OH), 1.95 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.14 (9H, s).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.5, 133.6, 133.5, 19.1 (C), 135.5 (x 4), 129.6 (x 2), 128.3 (x 2), 127.7 (x 5), 127.6 (x 2), 77.1 (CH), 71.6, 64.3, 60.3, 34.1 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  3440 (br, OH) cm<sup>-1</sup>

HR FABMS  $m/z$  435.2345 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Si, M = 435.2355.

#### 5. Síntesis del aldehído 4.57



A una disolución de DMSO en (1.02 mL, 14.4 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) se le añadió, bajo N<sub>2</sub> y a -78 °C, (COCl)<sub>2</sub> (609  $\mu$ L, 7.2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y, seguidamente, se añadió a -78 °C el alcohol **4.62** (2.61 mg, 6 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL). La mezcla de reacción se agitó



durante 15 minutos y, a continuación, se añadió Et<sub>3</sub>N (4.2 mL, 30 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos y luego 30 minutos a 0 °C. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo el aldehído **4.57** crudo, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

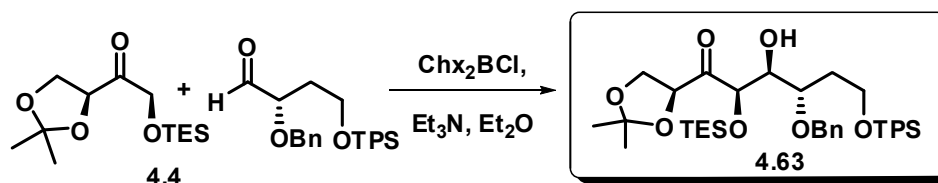
[α]<sub>D</sub> -21.4 (c 1.5; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.76 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.70-7.65 (4H, m), 7.45-7.30 (11H, br m), 4.70 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.08 (1H, ddd, *J* = 7, 5, 1.5 Hz), 3.84 (1H, ddd, *J* = 10.5, 6.2, 5 Hz), 3.80 (1H, ddd, *J* = 10.5, 7.2, 5 Hz), 2.05-1.90 (2H, br m), 1.04 (9H, s).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.5, 133.6, 133.5, 19.2 (C), 203.5, 135.6 (x 4), 129.7 (x 2), 128.5 (x 2), 128.0, 127.9 (x 2), 127.7 (x 4), 80.8 (CH), 72.7, 59.1, 33.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

IR ν<sub>max</sub> 1733 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

## 6. Síntesis del aldol 4.63



A una disolución de Chx<sub>2</sub>BCl (0.8 mL, 3.60 mmol) y Et<sub>3</sub>N (560 μL, 4 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (3 mL) se le añadió, a -78 °C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, una disolución de la cetona **4.56** (548 mg, 2 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Luego, se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió una disolución del aldehído crudo **4.63** (6 mmol) (recién preparado) en Et<sub>2</sub>O seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas. A continuación se añadieron secuencialmente una disolución tampón de pH 7 (12 mL), MeOH (12 mL) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6 mL, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% en agua). Se agitó 1 h a temperatura ambiente, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo en Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a vacío, y el residuo

obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5) obteniéndose 1.017 g (72%) del aldol **4.63** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D -33.2$  (c 1.16; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (4H, m), 7.45-7.25 (11H, m), 5.13 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.61 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.58 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.5 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.20-4.10 (3H, m), 3.90-3.80 (3H, m), 2.68 (1H, d, *J* = 10 Hz, OH), 2.11 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.06 (9H, s), 0.95 (9H, t, *J* = 8 Hz), 0.63 (6H, m).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208.5, 138.6, 133.6 (x 2), 110.8, 19.1 (C), 135.6 (x 4), 129.6, 128.2 (x 2), 127.7 (x 2), 127.6 (x 3), 127.4, 127.3 (x 2), 78.5, 76.4, 76.3, 73.1 (CH), 71.2, 66.6, 60.3, 33.1, 5.1 (x 3) (CH<sub>2</sub>), 26.9 (x 3), 25.9, 24.9, 6.9 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}$  3480 (br, OH), 1732 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

HR FABMS *m/z* 707.3748 (M+H<sup>+</sup>). Calcd. para C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>, M = 707.3799.

Anal. Calcd. para C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>: C, 67.95; H, 8.27. Encontrado: C, 68.01; H, 8.40.

## 7. Síntesis del compuesto 4.78



A una disolución del aldol **4.63** (954 mg, 1.35 mmol) en diclorometano seco (6 mL) se le añadió SEMCl (953 μL, 5.4 mmol), DMAP (12 mg, 0.1 mmol) y DIPEA (1.16 mL, 6.75 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (95:5), obteniéndose 846 mg (75%) del compuesto **4.78** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D -29.4$  (c 1.7; CHCl<sub>3</sub>).

**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.65 (4H, m), 7.40-7.20 (11H, m), 4.95 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 4.83 (1H, br dd,  $J = 8, 6$  Hz), 4.75 (2H, sistema AB,  $J = 7$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 4.6, 3.3$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 8.5, 6$  Hz), 4.00 (1H, dd,  $J = 8.5, 8$  Hz), 3.96 (1H, m), 3.82 (2H, m), 3.63 (1H, dt,  $J = 10, 6.5$  Hz), 3.51 (1H, dt,  $J = 10, 6.5$  Hz), 2.00 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.06 (9H, s), 0.97 (9H, t,  $J = 8$  Hz), 0.85 (2H, m), 0.63 (6H, q,  $J = 8$  Hz), 0.01 (9H, s).

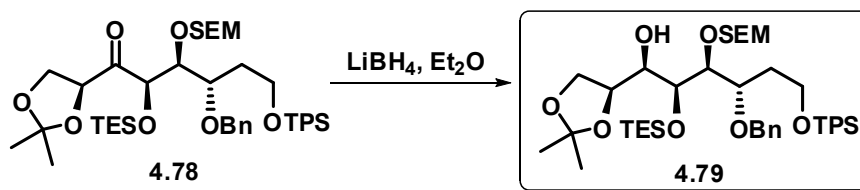
**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.2, 138.5, 133.8 (x 2), 110.5, 19.1 (C), 135.6 (x 4), 129.5 (x 2), 128.2 (x 2), 127.6 (x 4), 127.5 (x 2), 127.4, 80.1, 78.3, 76.8, 76.2 (CH), 95.5, 72.1, 66.0, 65.9, 60.6, 33.6, 18.0, 5.1 (x 3) ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 (x 3), 26.0, 25.2, 6.9 (x 3), -1.5 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

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

**HR EIMS**  $m/z$  (% int. rel.) 836.4557 ( $\text{M}^+$ , 1), 821 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 1), 807 ( $\text{M}^+ - \text{Et}$ , 1), 346 (22), 91 (100). Calcd. para  $\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Si}_3$ ,  $M = 836.4535$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Si}_3$ : C, 65.98; H, 8.67. Encontrado: C, 66.06; H, 8.51.

## 8. Síntesis del compuesto 4.79



A una disolución del compuesto **4.78** (819 mg, 0.98 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (3 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a  $-90$  °C, una disolución de  $\text{LiBH}_4$  (980  $\mu\text{L}$ , 1.96 mmol, disolución 2M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La mezcla resultante se agitó a  $-90$  °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo en  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo generado se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexano- $\text{EtOAc}$  (9:1) obteniéndose 657 mg (80%) de **4.79** en forma de aceite incoloro.

**$[\alpha]_D$**   $-25.3$  (c 2.5;  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.65 (4H, m), 7.45-7.25 (11H, m), 4.80 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 4.76 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 4.69 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J =$

11.3 Hz), 4.18 (1H, br q,  $J \sim 6.5$  Hz), 4.00-3.95 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.80-3.70 (2H, m), 3.70-3.60 (3H, m), 2.70 (1H, d,  $J = 9$  Hz, OH), 2.00-1.90 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.07 (9H, s), 1.02 (9H, t,  $J = 8$  Hz), 0.89 (2H, m), 0.69 (6H, q,  $J = 8$  Hz), 0.00 (9H, s).

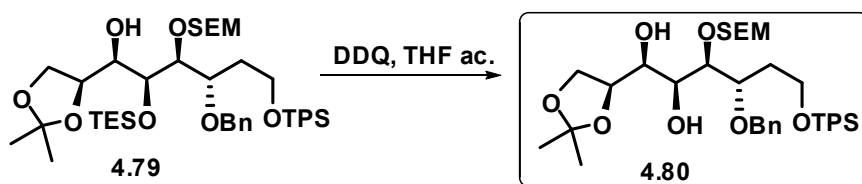
$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7, 134.0, 133.9, 109.5, 19.2 (C), 135.6 (x 4), 129.5 (x 2), 128.2 (x 2), 127.6 (x 4), 127.5 (x 2), 127.4, 78.6, 77.5, 76.3, 73.5, 70.0 (CH), 95.6, 71.9, 66.3, 65.5, 60.7, 33.7, 18.0, 5.2 (x 3) ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 (x 3), 26.5, 25.7, 7.0 (x 3), -1.5 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3550 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$

HR EIMS  $m/z$  (% int. rel.) 823.4475 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 1), 255 (28), 101 (45), 91 (100).  
Calcd. para  $\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{O}_8\text{Si}_3 - \text{Me}$ ,  $M = 823.4457$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{O}_8\text{Si}_3$ : C, 65.83; H, 8.89. Encontrado: C, 66.00; H, 8.81.

### 9. Síntesis del compuesto 4.80



A una disolución del compuesto **4.79** (587 mg, 0.70 mmol) en una mezcla de THF- $\text{H}_2\text{O}$  en proporción 9:1 (4 mL) se le añadió DDQ (16 mg, 0.07 mmol) disuelto en la misma mezcla THF- $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL) (atención: si se aumenta los equivalentes de DDQ también se elimina el acetónido). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Acabado este tiempo aún se observaba por cromatografía de capa fina la presencia de compuesto de partida. Sin embargo, más tiempo de reacción provocaba la eliminación del acetónido. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y concentrar, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3) obteniéndose 375 mg (74%) del compuesto **4.80** en forma de aceite incoloro, recuperándose 10% de producto de partida (**4.79**).

$[\alpha]_{\text{D}} +1.1$  (c 1.95;  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.65 (4H, m), 7.45-7.25 (11H, m), 4.80 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 4.73 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J =$

11.3 Hz), 4.32 (1H, br q,  $J = 6.5$  Hz), 4.00 (2H, m), 3.90 (1H, dd,  $J = 5.3, 3.1$  Hz), 3.85 (1H, m), 3.80-3.70 (3H, m), 3.65-3.55 (3H, m), 2.90 (1H, d,  $J = 6$  Hz, OH), 1.90-1.80 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.05 (9H, s), 0.95 (2H, m), 0.01 (9H, s) (una señal de hidroxilo no detectada).

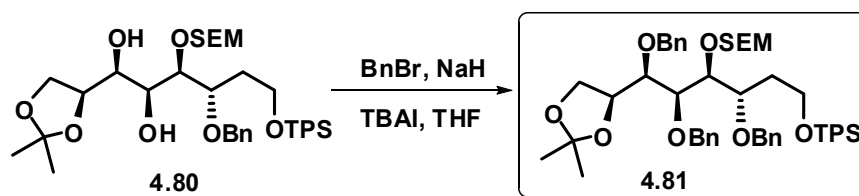
$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 133.7 (x 2), 109.6, 19.2 (C), 135.6 (x 2), 135.5 (x 2), 129.6 (x 2), 128.4 (x 2), 127.9 (x 2), 127.7 (x 5), 81.1, 77.2, 76.4, 71.6, 71.2 (CH), 96.3, 72.6, 66.1, 66.0, 60.2, 33.7, 18.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 (x 3), 26.5, 25.5,  $-1.5$  (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3470 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$

HR EIMS  $m/z$  (% rel. int.) 709.3582 ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ , 1), 323 (3), 255 (14), 235 (11.7), 199 (12), 91 (100). Calcd. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{Si}_2 - \text{Me}$ ,  $M = 709.3592$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{Si}_2$ : C, 66.26; H, 8.34. Encontrado: C, 66.20; H, 8.51.

## 10. Síntesis del compuesto dibencilado 4.81



A una suspensión de NaH al 95% (34 mg, 1.35 mmol) en THF seco (2 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a 0 °C, una disolución de **4.80** (326 mg, 0.45 mmol) en THF (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego se añadió TBAI (6 mg, 0.014 mmol) y BnBr (161  $\mu\text{L}$ , 1.35 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y durante 4 h a 40 °C. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo en EtOAc (3 x 10 mL). Después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), obteniéndose 326 mg (80%) del compuesto **4.81** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -35.9$  (c 1.1;  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65-7.60 (4H, m), 7.40-7.15 (21H, m), 4.83 (2H, s), 4.76 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.74 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.64 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 4.54 (2H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.40 (1H, dt,  $J = 7.5, 6$  Hz), 4.26 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz),

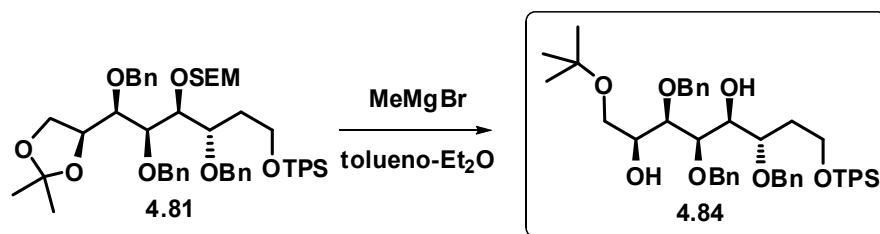
4.20 (1H, dd,  $J = 6.2, 2.4$  Hz), 3.87 (1H, dt,  $J = 9, 2.8$  Hz), 3.80 (2H, m), 3.70-3.50 (5H, br m), 3.48 (1H, dd,  $J = 6, 4.3$  Hz), 1.85 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.82 (2H, m),  $-0.08$  (9H, s).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8, 138.5, 138.3, 133.9, 133.8, 109.1, 19.2 (C), 135.6 (x 4), 129.6 (x 2), 129.5 (x 2), 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 128.1 (x 2), 128.0 (x 2), 127.6 (x 3), 127.5 (x 2), 127.4 (x 2), 127.2 (x 2), 79.2, 78.8, 77.3, 77.1, 76.8 (CH), 95.9, 74.1, 73.7, 71.6, 66.0, 65.7, 60.7, 33.6, 18.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 (x 3), 26.6, 25.87,  $-1.5$  (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

**HR FABMS**  $m/z$  927.4647 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$ ,  $M = 927.4663$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Si}_2$ : C, 71.64; H, 8.02. Encontrado: C, 71.80; H, 8.11.

## 11 Síntesis del diol 4.84



A una disolución del compuesto **4.81** (271 mg, 0.3 mmol) en una mezcla de tolueno- $\text{Et}_2\text{O}$  en proporción 5:1 (10 mL), se le añadió, gota a gota, 6 equivalentes de  $\text{MeMgBr}$  (600  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol de una disolución 3M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo en  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 mL). Después se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- $\text{EtOAc}$  (8:2), obteniéndose 182 mg (77%) del diol **4.84** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +23.2$  (c 1.9;  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (4H, br d,  $J = 7.3$  Hz), 7.50-7.25 (21H, br m), 4.73 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.69 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.30 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.05 (1H, br t,  $J = 6$  Hz), 4.02 (1H, br d,  $J = 6.5$  Hz), 4.00-3.90 (3H, m), 3.90-3.85

(2H, m), 3.60 (1H, br s, OH), 3.49 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 3.40 (1H, br s, OH), 3.32 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.15 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.23 (9H, s), 1.15 (9H, s).

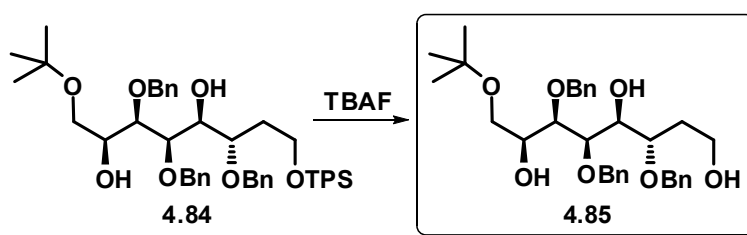
**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6, 138.1, 138.0, 133.6, 133.5, 72.9, 19.1 (C), 135.5 (x 4), 129.5 (x 2), 128.3 (x 2), 128.2 (x 4), 128.1 (x 2), 127.7, 127.6, 127.5 (x 4), 127.4 (x 4), 127.3, 76.7, 75.8, 75.4, 70.5, 68.6 (CH), 73.6, 73.2, 71.3, 62.8, 60.4, 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (x 3), 26.9 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3410 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$

**HR FABMS**  $m/z$  791.4378 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{O}_7\text{Si}$ ,  $M = 791.4343$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{49}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}$ : C, 74.39; H, 7.90. Encontrado: C, 74.50; H, 8.00.

## 12. Síntesis del triol 4.85



A una disolución del compuesto **4.84** (158 mg, 0.2 mmol) en THF (1 mL) se le añadió TBAF (76 mg, 0.24 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, se evaporó el disolvente a vacío y el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), obteniéndose 107 mg (97%) del triol **4.85** en forma de aceite incoloro.

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  +32.0 (c 2.2;  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.20 (15H, m), 4.63 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.54 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.25 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.10 (1H, br s, OH), 4.00 (1H, m), 3.95 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz + br s, OH), 3.80 (2H, m), 3.75 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 3.70 (1H, m), 3.40 (1H, br t,  $J \sim 7.7$  Hz), 3.25 (1H, br d,  $J \sim 5$  Hz), 3.23 (1H, br t,  $J = 7.7$  Hz), 2.80 (1H, s br, OH), 2.05-2.00 (2H, m), 1.16 (9H, s).

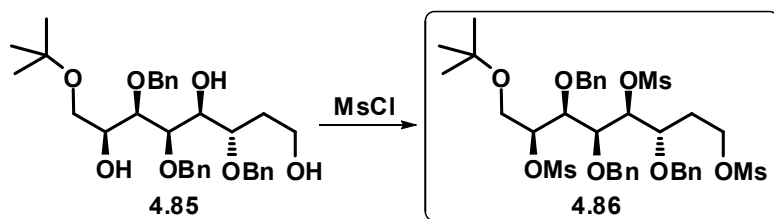
**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2, 138.0, 137.7, 73.1 (C) 128.5 (x 2), 128.4 (x 5), 128.3 (x 2), 127.9 (x 2), 127.7 (x 3), 127.6, 78.0, 75.3, 75.1, 69.8, 68.2 (CH), 73.5, 73.3, 71.0, 62.8, 59.5, 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (x 3) ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3400 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$

**HR EIMS**  $m/z$  (% rel. int.) 553.3156 ( $M+H^+$ , 1), 496 (1), 339 (3), 299 (5), 181 (10), 163 (14), 91 (100). Calcd. para  $C_{33}H_{45}O_7$ ,  $M = 553.3165$ .

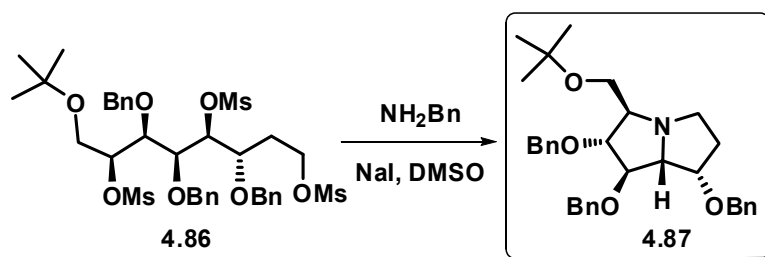
Anal. Calcd. para  $C_{33}H_{44}O_7$ : C, 71.71; H, 8.02. Encontrado: C, 71.57; H, 8.10.

### 13. Síntesis del trimesilato 4.86



A una disolución del triol **4.85** (99 mg, 0.18 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 mL) seco, se le añadió, a 0 °C, DMAP (1 mg, 0.01 mmol),  $Et_3N$  (227  $\mu L$ , 1.62 mmol) y cloruro de mesilo (84  $\mu L$ , 1.08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Luego, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo el producto trimesilado crudo **4.86**, que se usó directamente en el siguiente paso.

### 14. Síntesis de la pirrolizidina 4.87



A una disolución del trimesilato **4.86** en  $DMSO$  (3 mL) se le añadió  $NH_2Bn$  (59  $\mu L$ , 0.54 mmol) y  $NaI$  (3 mg, 0.018 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo se vertió sobre salmuera y se extrajo en  $EtOAc$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre



Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (2:8) y luego EtOAc, obteniéndose el producto **4.87** (56 mg, 60%) en forma de aceite incoloro.

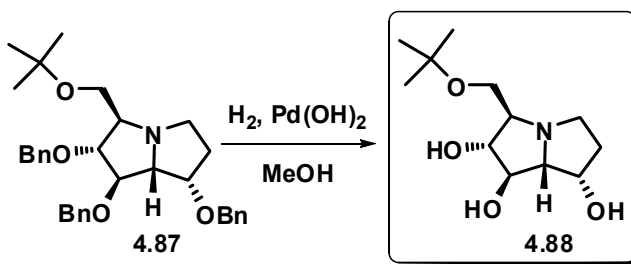
**[α]<sub>D</sub>** +36.1 (c 1.2; CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (15H, br m), 4.78 (1H, *J* = 11.8 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 12 Hz), 4.55-4.50 (2H, m), 4.46 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.40 (1H, d, *J* = 12 Hz), 4.10 (1H, br t, *J* ~ 7.5 Hz), 3.90 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.35 (1H, dd, *J* = 9, 6.6 Hz), 3.17 (1H, br t, *J* ~ 8 Hz), 2.90 (1H, m), 2.75 (1H, td, *J* = 10.5, 6.2 Hz), 2.16 (1H, br dd, *J* = 13.2, 6 Hz), 1.80 (1H, m), 1.19 (9H, s).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.9, 138.7, 138.5, 72.6 (C), 127.4 (x 2), 128.3 (x 2), 128.2 (x 2), 127.7 (x 3), 127.6 (x 3), 127.4 (x 2), 127.3, 86.8, 81.4, 78.4, 71.3, 69.4 (CH), 72.4, 72.2, 70.7, 64.1, 52.5, 32.0 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (x 3) (CH<sub>3</sub>).

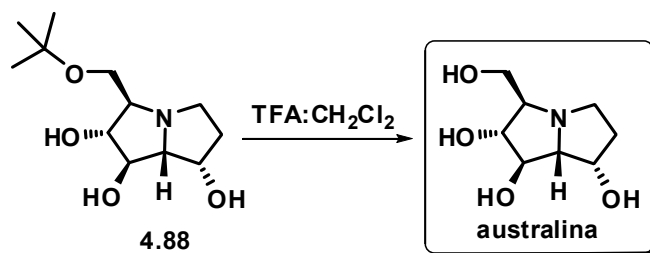
**HR EIMS** *m/z* (% int. rel.) 515.3014 (M<sup>+</sup>, 1), 428 (100), 246 (6), 91 (34). Calcd. para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>, M = 515.3035.

## 15. Síntesis del compuesto 4.88



Una disolución del compuesto **4.87** (41 mg, 0.08 mmol) en EtOH (1 mL) se añadió, bajo atmósfera de H<sub>2</sub>, sobre una suspensión de Pd(OH)/C (20% en peso, 5 mg) en EtOH (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo H<sub>2</sub>, durante 48 h. Luego, la reacción se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se utilizó directamente sin previa purificación en la siguiente reacción.

## 16. Síntesis de la australina



El compuesto **4.88** se disolvió en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-TFA en proporción (1:1) (1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo se añadió, a 0 °C y gota a gota, una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 25% hasta pH básico. Después de concentrar en vacío, el residuo resultante se cromatografió gel de sílice con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (1:1), y CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (5:5:1) obteniéndose 12 mg (78%) de australina.

$[\alpha]_D^{25} +9.8$  (c 0.5; H<sub>2</sub>O), lit.<sup>131</sup>  $[\alpha]_D^{25} +8$  (c 0.36; H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O+NaOD). Véase Tablas 4.3 y 4.5.

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, D<sub>2</sub>O+NaOD). Véase Tablas 4.4 y 4.6.

IR  $\nu_{\max}$  3340 (br, OH) cm<sup>-1</sup>



*Jaspis sp.*

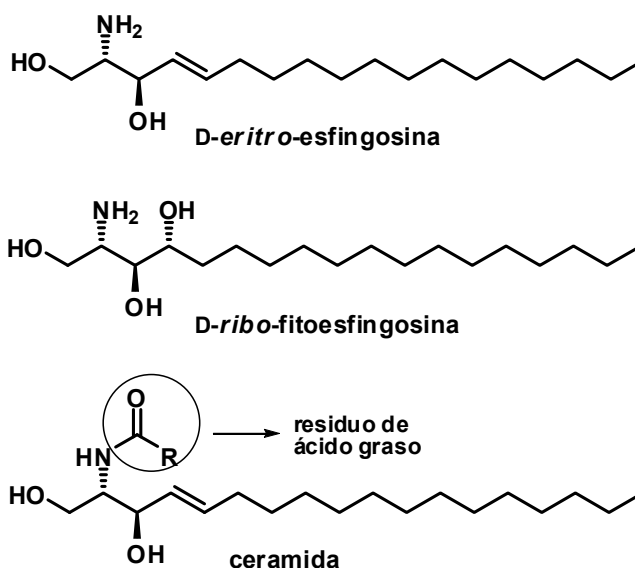
## **5. SÍNTESIS DE JASPINA B (PACHASTRISSAMINA)**



## 5. SÍNTESIS DE JASPINA B (PACHASTRISSAMINA)

### 5.1. INTRODUCCIÓN

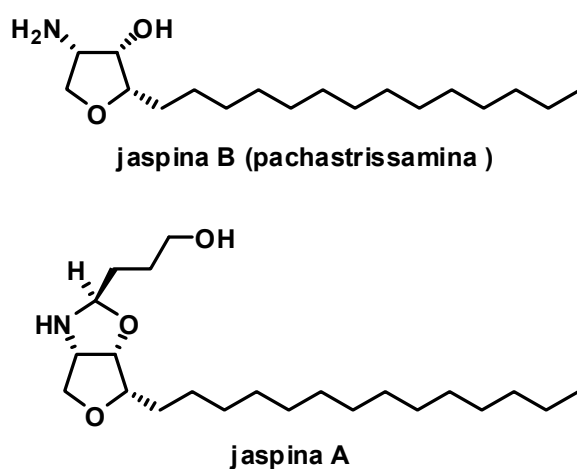
Los esfingolípidos son componentes esenciales de las células eucariotas puesto que constituyen el 20% de las membranas celulares, están involucrados en procesos de reconocimiento molecular y presentan importantes propiedades fisiológicas.<sup>163</sup> Desde el punto de vista estructural se les considera derivados de los aminoalcoholes esfingosina o fitoesfingosina, cuya unión con ácidos grasos forma las ceramidas (véase Esquema 5.1). Las ceramidas son los esfingolípidos más abundantes en la naturaleza y suelen encontrarse en los tejidos de plantas y animales. La más abundante de las fitoesfingosinas es la *D-ribo*-fitoesfingosina, con 18 átomos en la cadena hidrocarbonada, aunque también se han detectado *D-ribo*-fitoesfingosinas con otras longitudes en las cadenas laterales.



Esquema 5.1

<sup>163</sup> Para una revisión, ver: J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Heterocycles* **1996**, 42, 943.

La pachastrissamina es una anhidrofitoesfingosina aislada en 2002 por Higa y colaboradores de una especie de esponja marina del género *Pachastrissa* (véase Esquema 5.2).<sup>164</sup> Posteriormente Debitus y colaboradores aislaron de otra esponja marina del género *Jaspis* dos anhidrofitoesfingosinas a las que denominaron jaspinas A y B.<sup>165</sup> De estas dos, la jaspina B resultó ser estructuralmente idéntica a la pachastrissamina aislada por Higa. La jaspina B, o pachastrissamina, es la primera anhidrofitoesfingosina aislada de fuentes naturales, y ha mostrado ser altamente activa frente a la línea tumoral de cáncer de pulmón A549 ( $IC_{50} = 0.34 \mu M$ ), así como también frente a las líneas tumorales P288, HT29, MEL28 a nivel submicromolar.



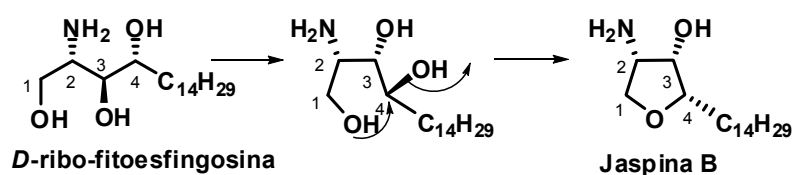
Esquema 5.2

La presencia del mismo esqueleto de 18 átomos de carbono en la jaspina B y en la *D-ribo*-fitoesfingosina, y su configuración común en los carbonos C-2 y C-3, lleva a pensar que aquella se genera biosintéticamente a partir de la *D-ribo*-fitoesfingosina mediante desplazamiento nucleofílico intramolecular, con

<sup>164</sup> I. Kuroda, M. Musman, I.I. Ohtani, T. Ichiba, J. Tanaka, D. García-Gravalos, T. Higa, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1505.

<sup>165</sup> V. Ledroit, C. Debitus, C. Lavaud, G. Massiot, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 225.

inversión configuracional, del alcohol en C-4, provocada por el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo primario en C-1 (véase Esquema 5.3).



**Esquema 5.3**

En los últimos años se han aislado de organismos marinos otros esfingolípidos inusuales tales como las  $\alpha$ -galactoceramidas o las agelasinas, que se han obtenido de la esponja marina *Agelas mauritianus*. Estos metabolitos exhiben una potente actividad antitumoral *in vivo* y ninguna citotoxicidad *in vitro*.<sup>166</sup> A partir de la agelasina 9a se ha desarrollado un agente anticancerígeno sintético, denominado KRN7000, que se encuentra actualmente en fase de ensayos clínicos (véase Esquema 5.4).

De las esponjas marinas del género *Jaspis* se han aislado también otros compuestos que presentan importantes actividades citotóxicas, como es el caso de los isomalabaricanos,<sup>167</sup> las jaspamidas,<sup>168</sup> las jaspisamidas,<sup>169</sup> la 5-metoxicarboniltubercina y la toyocamicina.<sup>170</sup> Las jaspamidas poseen notables propiedades biológicas, tales como actividad antiproliferativa (citotóxica y antimicrobiana), antihelmíntica, insecticida y citotóxica.

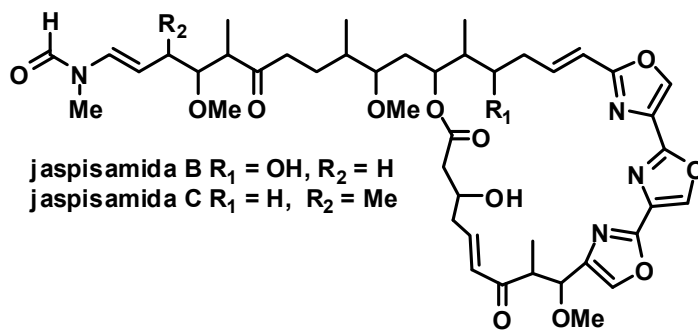
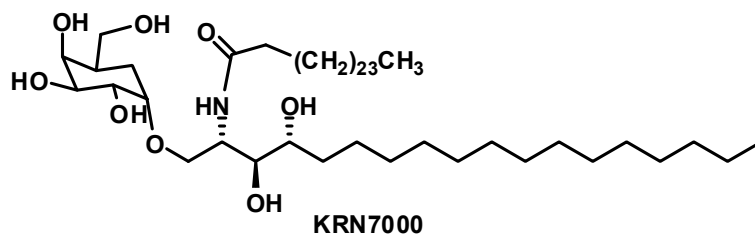
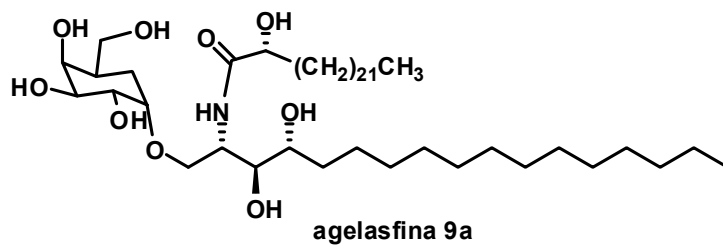
<sup>166</sup> T. Natori, M. Morita, K. Akimoto, Y. L. Koezuka, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2771.

<sup>167</sup> (a) A. Zampella, M. V. D'Auria, C. Debitus, J.-L. Menou, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 943. (b) K. M. Meragelma, T. C. McKee, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 389.

<sup>168</sup> M. R. Bubb, A. M. J. Senderowicz, E. A. Sausville, K. L. K. Duncan, E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 14869.

<sup>169</sup> J. Kobayashi, O. Murata, H. Shigemori, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 787.

<sup>170</sup> T. M. Zabriskie, C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1353.



Esquema 5.4



## 5.2 ANTECEDENTES SINTÉTICOS

Cuando emprendimos la síntesis total de la jaspina B sólo se habían descrito en la literatura dos síntesis totales de dicho producto natural y, poco antes de la finalización de nuestra síntesis, se publicaron otras dos nuevas más. Dos de estas síntesis emplearon como material de partida el aminoácido L-serina,<sup>171</sup> en otra el material de partida fue D-xilosa<sup>172</sup> y en la cuarta síntesis la fuente de quiralidad fue la D-ribofitoesfingosina.<sup>173</sup>

Hay que señalar además que previamente al aislamiento de la jaspina B, Kim y colaboradores habían publicado en el año 2001 una síntesis del epímero en C-2.<sup>174</sup>

La primera síntesis total de la jaspina B se debe a B. V. Rao y colaboradores,<sup>171a</sup> quienes emplearon como material quiral de partida el aldehído de Garner **5.1** procedente de la L-serina. La síntesis se inició con la adición de bromuro de vinilmagnesio al aldehído **5.1** (Esquema 5.5), reacción que dio una mezcla de diastereoisómeros en relación 6:1, de la que se pudo separar mediante cromatografía de columna, el alcohol mayoritario **5.2**. La O-bencilación de este compuesto, seguida de escisión oxidante del doble enlace, generó un aldehído, al cual se le adicionó bromuro de tetradecenilmagnesio. Esta reacción condujo a la formación de una mezcla de diastereoisómeros en relación 7:3. La mezcla se sometió a un proceso de eliminación de la función acetálica, que fue seguido de silitación selectiva del hidroxilo primario y mesilación del secundario. Cuando la mezcla de mesilatos diastereoisoméricos se trató con TBAF se provocó la desilitación y el desplazamiento subsiguiente S<sub>N</sub>2 de la agrupación mesilato, con formación de la mezcla correspondiente de tetrahidrofuranos

---

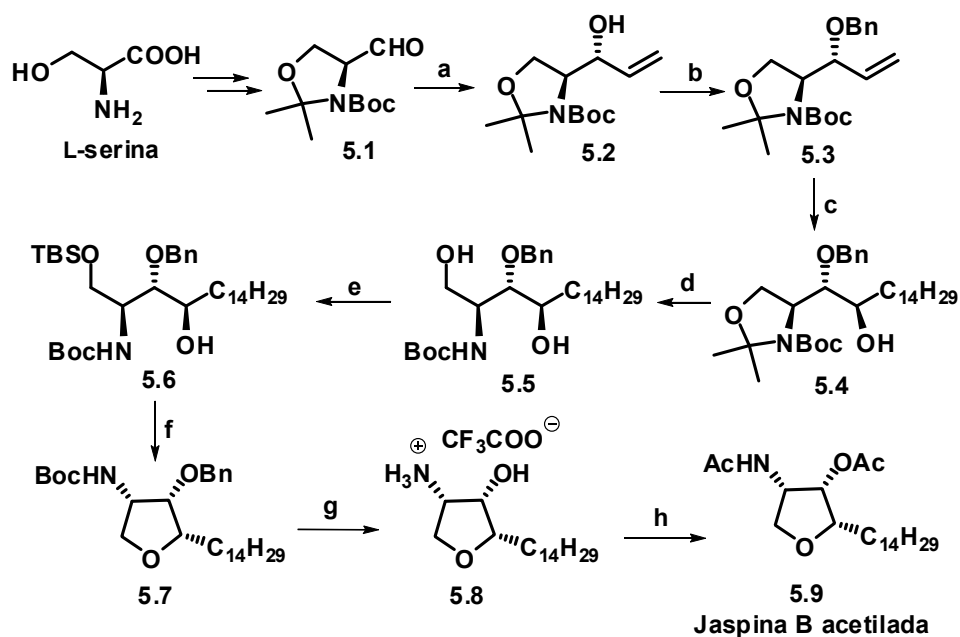
<sup>171</sup> (a) N. Sudhakar, A.R. Kumar, A. Prabhakar, B. Jagadeesh, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 325. (b) P. Bhacket, K. Moris, C. S. Stauffer, A. Datta, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 875.

<sup>172</sup> Y. Du, J. Liu, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1251.

<sup>173</sup> R. B. H. N. Van den Berg, T. J. Boltje, C. P. Verhagen, R. E. J. N. Litjens, G. A. van der Marel, H. S. Overkleef, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 836.

<sup>174</sup> S. Y. Jo, H. C. Kim, D. J. Jeon, H. R. Kim, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1127.

diastereoisoméricos, de la cual se obtuvo puro el compuesto **5.7** mediante purificación cromatográfica.



Esquema 5.5

**Reactivos y condiciones:** (a) bromuro de vinilmagnesio, THF, 0 °C a t. amb., 12 h, relación de diastereoisómeros 6:1, 69%. (b) BnBr, THF, NaH (60% w/w), 0 °C a t. amb., 12 h, 92%. (c) 1) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1 h; 2) C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>MgBr, THF, 12 h, t. amb., 83%, 2 pasos, mezcla de diastereoisómeros 7:3 no separada. (d) 80% AcOH, 0 °C a t. amb., 12 h, 91%. (e) TBSCl, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMAP, 0 °C a t. amb., 12 h, 86%. (f) 1) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t. amb., 2 h; 2) TBAF, THF, t. amb., 2 h, 62%, luego separación de la mezcla de diastereoisómeros. (g) 1) Na/liq. NH<sub>3</sub>, THF, -78 °C, 30 min, 96%; 2) 50% TFA: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> t. amb., 6 h, 87%. (h) Et<sub>3</sub>N, Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a t. amb., 4 h, 94%.

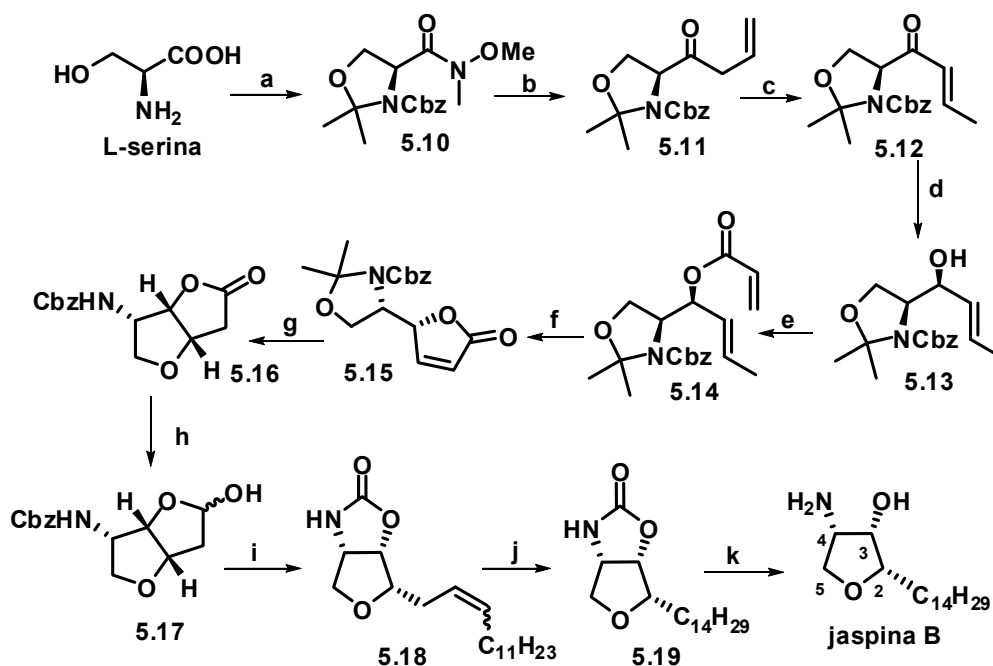
La escisión reductora del bencil éter en el sustrato **5.7** seguida de ruptura ácida del carbamato con TFA condujo al trifluoroacetato de jaspina B (compuesto **5.8**), que se convirtió en N,O-diacetiljaspina B por reacción con anhídrido acético.

La síntesis llevada a cabo por Rao y colaboradores incluye 14 pasos desde la L-serina y da lugar al producto natural con un 10% de rendimiento global.

La segunda síntesis de la jaspina B se debe a A. Datta y colaboradores,<sup>171b</sup> y fue publicada poco después de la de Rao. La síntesis de Datta emplea también L-serina como material quiral de partida (véase Esquema 5.6). La síntesis se inició con la conversión de la L-serina en la amida de Weinreb **5.10**,<sup>175</sup> cuya reacción con bromuro de alilmagnesio proporcionó la alilcetona **5.11**. El doble enlace de ésta se isomerizó a la posición conjugada por tratamiento con alúmina neutra, dando la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **5.12**. La reducción estereoselectiva de ésta última con borohidruro de zinc en presencia de tricloruro de cerio dio el alcohol alílico **5.13**, que se transformó en el éster diolefínico **5.14** mediante esterificación con cloruro de acrililo. Cuando este compuesto se sometió a la reacción de metátesis con el catalizador de Grubbs de 1ª generación se obtuvo la lactona **5.15**. La hidrólisis ácida de ésta provocó la liberación de las funciones amino e hidroxilo, con adición conjugada de ésta al sistema aceptor de Michael dando lugar al compuesto bicíclico **5.16**. La reducción de la función lactónica con DIBAL generó un hemiacetal, que experimentó olefinación de Wittig dando el compuesto bicíclico **5.18** como mezcla *E/Z*. La formación del anillo de oxazolidinona en el proceso de olefinación se explica por el ataque nucleofílico intramolecular del alcóxido, generado en el medio básico de la reacción, sobre la agrupación carbamato vecinal. La hidrogenación del doble enlace condujo al compuesto **5.19**, que se convirtió en jaspina B por hidrólisis básica del anillo de oxazolidinona.

---

<sup>175</sup> P. N. Collier, A. D. Campbell, I. Patel, T. M. Raynham, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1802.



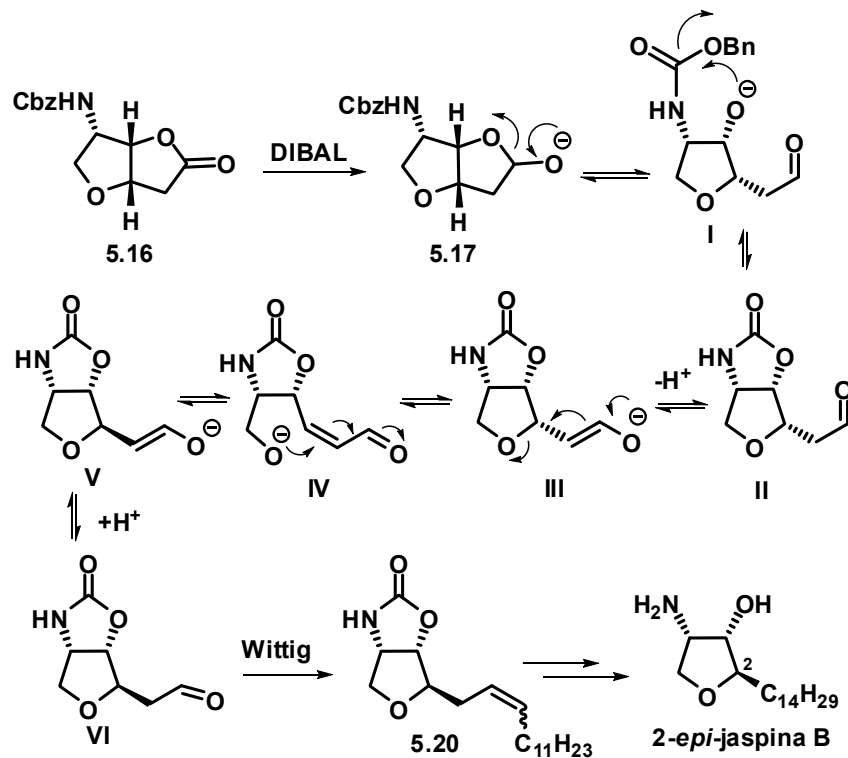
Esquema 5.6

**Reactivos y condiciones:** (a) 1)  $\text{Cbz}_2\text{O}$ , NaOH, ac. dioxano, de 0 °C a t. amb., 48 h; 2)  $\text{MeNH(OMe)HCl}$ , EDCI, NMM,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -15 °C, 1.5 h; 3) 2,2-DMP,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , acetona, t. amb., 1.5 h, 91% desde L-serina. (b)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$ , THF, -78 °C, 100% crudo. (c)  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , *E:Z* = 93:7, 91%. (d)  $\text{Zn(BH}_4)_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, -10 °C, 88%. (e) cloruro de acrililo, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90 °C. (f)  $(\text{Cy}_3\text{P})_2(\text{Cl})_2\text{Ru=CHPh}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo, 12 h, 69%. (g) 1)  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C; 2)  $\text{EtOAc}$ , aq.  $\text{NaHCO}_3$ , 79% (h) DIBAL, -78 °C, 83%. (i)  $\text{H}_{25}\text{C}_{12}^+\text{PPh}_3\text{Br}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF, -78 °C a t. amb., 81%. (j) Pd-C,  $\text{H}_2$ , EtOAc, t. amb., 90%. (k) aq. KOH, EtOH, reflujo, 77%.

En apariencia, la síntesis de Datta consigue la jaspina B en 14 pasos, con un rendimiento global del 17%. Cuando S. G. Davies y colaboradores compararon los datos espectroscópicos de la jaspina B natural y de las diferentes jaspinas sintéticas,<sup>176</sup> comprobaron que, en realidad, el grupo de Datta

<sup>176</sup> E. Abraham, S. G. Davies, P. M. Roberts, A. J. Russell, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1027.

no había sintetizado la jaspina B, sino su epímero en C-2.<sup>177</sup> Según Davies y col., el compuesto **5.17** experimentó en las condiciones fuertemente básicas de la reacción de Wittig un proceso de enolización que provocó una reacción retro-Michael, lo cual condujo a la formación del intermedio **IV**.

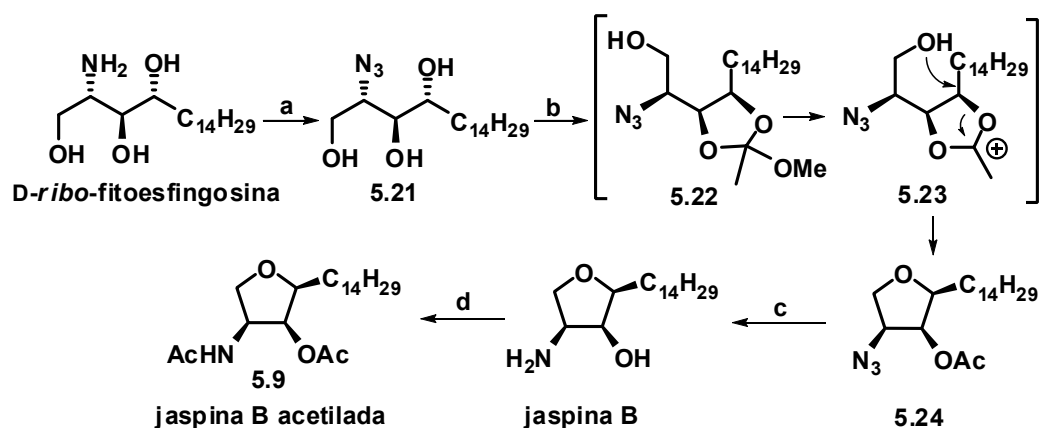


Esquema 5.7

La adición conjugada de Michael en el intermedio **IV** generó el compuesto *trans*-sustituido **VI**, termodinámicamente más estable que **II**. La reacción de Wittig sobre **VI** formó **5.20**, que fue transformado inadvertidamente por Datta y colaboradores en 2-epi-jaspina B.

<sup>177</sup> Síntesis de 2-epi-jaspina B: (a) Ref. 174, (b) T. Lee, S. Lee, Y. S. Kwak, D. Kim, S. Kim, *Org. Lett.* **2007**, 9, 429. (c) Ref. 171a. (d) Ref. 173. (e) E. Abraham, J. I. Candela-Lena, S. G. Davies, M. Georgiou, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. J. Russell, E. M. Sánchez-Fernández, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2510.

Justo tras la finalización de nuestra síntesis de jaspina B, Overkleeft y colaboradores publicaron una síntesis biomimética de este metabolito, para lo cual emplearon como material de partida *D-ribo*-fitoesfingosina, comercialmente accesible.<sup>173</sup> La síntesis se inició con la conversión del grupo amino de la *D-ribo*-fitoesfingosina en grupo azido (véase Esquema 5.8). El producto resultante **5.21** se trató con trimetilortoacetato (TMOA) y una cantidad catalítica de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , lo que dio lugar al compuesto tetrahidrofuránico **5.24**. En estas condiciones experimentales se forma probablemente el ortoéster **5.22** que, por reacción con el ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , se convierte en el intermedio catiónico **5.23**. Un ataque nucleofílico intramolecular del grupo hidroxilo libre con apertura del anillo de dioxolano da lugar a la formación del anillo tetrahidrofuránico de **5.24**. La jaspina B se obtuvo finalmente mediante saponificación del grupo acetato y reducción de la función azida.

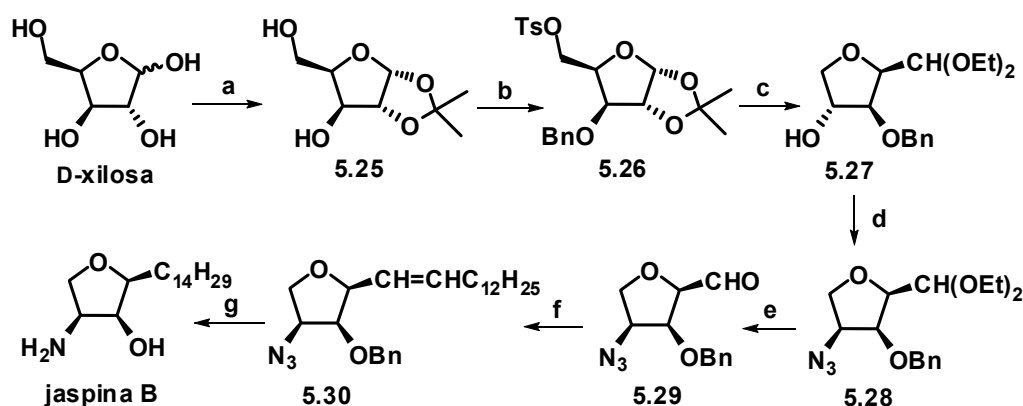


Esquema 5.8

**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{TfN}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ , t. amb., 16 h, 96%; (b) TMOA (1.2 equiv),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.1 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C a t. amb., 16 h, 92%; (c) 1)  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{MeOH}$ ; 2).  $\text{Me}_3\text{P}$ , tolueno/ $\text{H}_2\text{O}$  (24:1), t. amb., 16 h, 82%; (d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t. amb., 16 h, 98%.

La síntesis de la jaspina B a partir de la *D-ribo*-fitoesfingosina implica una secuencia de cuatro pasos y se lleva a cabo con un 72% de rendimiento global.

Casi al mismo tiempo que Overkleeft,<sup>173</sup> el grupo de Y. Du publicó también otra síntesis de jaspina B.<sup>172</sup> En este caso el compuesto de partida fue el azúcar D-xilosa, que se convirtió en el acetal **5.25** por reacción con acetona y ácido sulfúrico (Esquema 5.9). La tosilación del hidroxilo primario, seguida de bencilación del secundario, proporcionó el compuesto **5.26**, que fue sometido a etanólisis ácida con formación del acetal tetrahidrofuranico **5.27**. El ataque S<sub>N</sub>2 del anión azida sobre el mesilato derivado de **5.27** condujo al azidoderivado **5.28**, el cual, por hidrólisis del dietilacetal y olefinación de Wittig se transformó en el compuesto **5.30**. La hidrogenación de éste provocó la desbencilación de la agrupación bencil éter, la saturación del doble enlace y la reducción de la función azida a amina, con formación de jaspina B. La secuencia sintética implica un total de 10 pasos y un rendimiento global de 26%.



Esquema 5.9

**Reactivos y condiciones:** (a) conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acetona, después Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 82%. (b) 1) N-tosilimidazol, MeOTf, N-metilimidazol, THF, 93%; 2) bencil tricloacetimidato, cat. TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 75%. (c) 5% HCl en etanol (v/v), reflujo, 3 h, 89%; (d) 1) MsCl, piridina, t. amb., 4 h; 2) NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, DMF seco, 120 °C, 20 h (71%, 2 pasos). (e) 50% ácido trifluoroacético acuoso, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 30 min, 90%; (f) C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, nBuLi, THF, -40 °C, 86%, Z/E > 10/1; (g) Pd(OH)<sub>2</sub>/C, H<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc, 5 h, 92%.

Como se ha indicado al inicio de este apartado, antes de comenzar nuestra síntesis de jaspina B sólo se habían descrito en la literatura dos síntesis totales de este producto natural, apareciendo luego publicadas otras dos durante la realización de nuestra síntesis. En el momento de redactar esta memoria, el número de síntesis totales de este metabolito asciende ya a dieciseis. De éstas, once son enantioselectivas y utilizan como material de partida un sustrato quiral tal como D-ribofitesfingosina,<sup>178</sup> L-serina,<sup>179</sup> carbohidratos como D-galactosa, D-xilosa y D-glucosa,<sup>180</sup> el (*R*)-glycidol,<sup>181</sup> y ácido D-tartárico.<sup>182</sup> Las otras tres son síntesis asimétricas, de las cuales dos emplean el método de epoxidación asimétrica de Sharpless para introducir la quiralidad,<sup>183</sup> y la tercera utiliza como etapa clave una adición conjugada diastereoselectiva de una amida lítica quiral.<sup>184</sup> La última de las síntesis publicadas utiliza como paso clave una reacción de adición aldólica organocatalítica entre los precursores aquirales el acetónido de la dihidroxiacetona y 1-pentadecanal.<sup>185</sup>

---

<sup>178</sup> (a) Ref. 173. (b) T. Lee, S. Lee, Y. S. Kwak, D. Kim, S. Kim, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 429;

<sup>179</sup> (a) Ref. 171. (b) M. Passiniemi, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 980.

<sup>180</sup> (a) L. V. R. Reddy, P. V. Reddy, A. K. Shaw, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 542. (b) Ref. 172. (c) J. Liu, Y. Du, X. Dong, S. Meng, J. Xiao, L. Cheng, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2653. (d) C. V. Ramana, A. G. Giri, S. B. Suryawanshi, R. G. Gonnade, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 265.

<sup>181</sup> Nuestra propia síntesis.

<sup>182</sup> K. R. Prasad, A. Chandrakumar, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6312.

<sup>183</sup> (a) T. Yakura, S. Sato, Y. Yoshimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284; (b) K. Venkatesan, K. V. Srinivasan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 209.

<sup>184</sup> E. Abraham, J. I. Candela-Lena, S. G. Davies, M. Georgiou, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. J. Russell, E. M. Sánchez-Fernández, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2510.

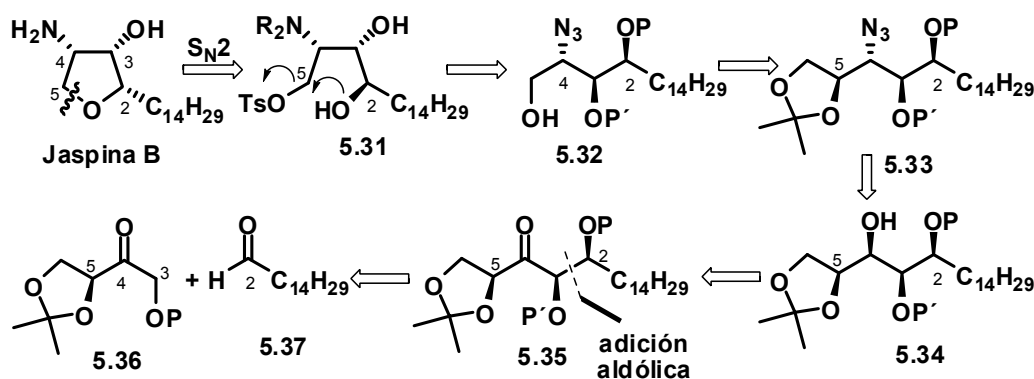
<sup>185</sup> D. Enders, V. Terteryan, J. Paleček, *Synthesis* **2008**, 2278.



## 5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.3.1 1ª APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE LA JASPINA B

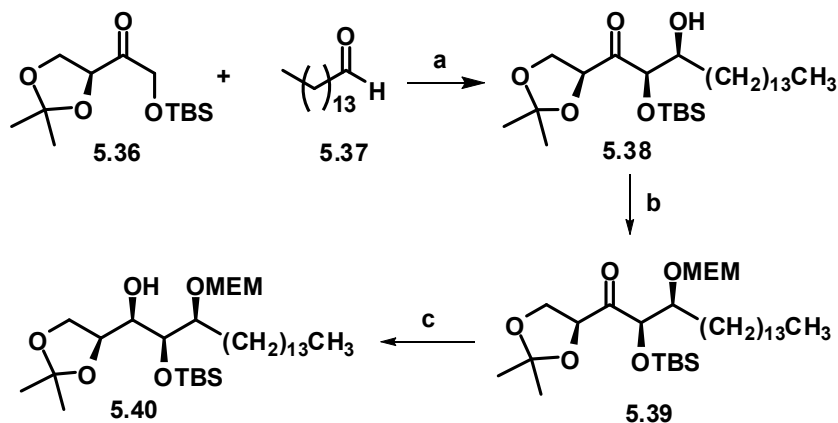
En el Esquema 5.10 se muestra el primer plan retrosintético que se diseñó para la síntesis de la jaspina B. Se pensó construir el anillo tetrahidrofuránico mediante una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular en el intermedio acíclico **5.31**, cuya función nitrogenada derivaría de la reducción de la función azida en el azidoalcohol **5.32**. Este compuesto procedería de la degradación del acetal **5.33**, que se sintetizaría del alcohol **5.34** mediante un proceso  $S_N2$  con anión azida, previa activación de la agrupación hidroxílica. El sistema todo-*sin*-pentaoxigenado de **5.34** procedería del aldol **5.35**, que se obtendría en la adición aldólica entre la cetona **5.36** y el pentadecanal **5.37**.



Esquema 5.10

De acuerdo con el esquema retrosintético anterior se inició la síntesis de la jaspina B con la preparación, a partir de la L-eritrosa, del acetónido **5.36**.<sup>153</sup> La adición aldólica entre **5.36** y el pentadecanal **5.37**, preparado por oxidación Swern del pentadecanol, se llevó a cabo mediante enolización de la cetona **5.36**, con la combinación  $\text{Chx}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{Et}_2\text{O}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ,<sup>153</sup> que fue seguida de una lenta adición del aldehído **5.37** a la mezcla de enolización (Esquema 5.11). El aldol resultante **5.38** se protegió luego como metoxietoximetil éter (MEM éter),

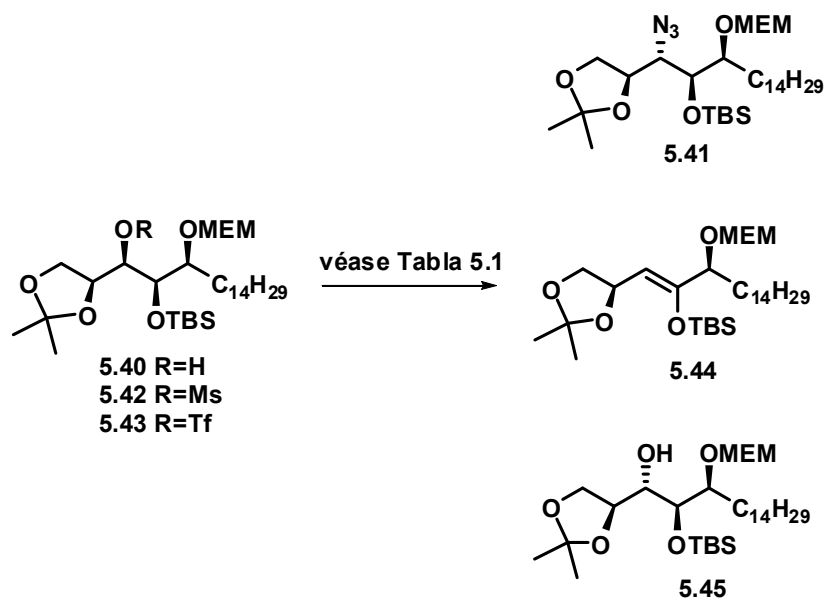
dando el compuesto **5.39**. La reducción de éste con  $\text{LiBH}_4$  a  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ , condujo al alcohol **5.40** como mezcla de diastereoisómeros en relación 95:5, que pudieron ser separados mediante cromatografía de columna.



**Esquema 5.11**

**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{Chx}_2\text{BCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h;  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CHO}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 16 h. (b) MEMCl, DIPEA, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t. amb., 48 h, 77% global en los dos pasos. (c)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-90\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 87%.

De acuerdo con el diseño retrosintético, el siguiente paso era la transformación del alcohol **5.40** en el azidocompuesto **5.41** (Esquema 5.12). En la Tabla 5.1 se resumen los intentos realizados a fin de conseguir esta transformación.



Esquema 5.12

Tabla 5.1

	Condiciones	Resultados
1	DPPA, PPh <sub>3</sub> , DIAD, tolueno, t. amb., 7 h <sup>186</sup>	<b>5.44 + 5.40</b>
2	DPPA, PPh <sub>3</sub> , DIAD, THF, 0 °C, 5 h	<b>5.44 + 5.40</b>
3	DPPA, DBU, tolueno, t. amb., 24 h <sup>187</sup>	<b>5.40</b>
4	HN <sub>3</sub> , PPh <sub>3</sub> , DIAD, THF, 0 °C, 5h <sup>188</sup>	<b>5.44</b>
5	1) MsCl, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h 2) NaN <sub>3</sub> , DMF, 80 °C, 16 h	<b>5.42</b>
6	1) MsCl, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h 2) NaN <sub>3</sub> , DMPU, 80 °C, 16 h	<b>5.42</b>

<sup>186</sup> B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1977.

<sup>187</sup> A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, J. J. E. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5886.

<sup>188</sup> H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 417.

Tabla 5.1 (cont.)

	Condiciones	Resultados
7	1) MsCl, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h 2) NaN <sub>3</sub> , 1:1 DMPU-DMF, 80 °C, 36 h	5.42
8	1) MsCl, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h 2) NaN <sub>3</sub> , HMPA, 80 °C, 16 h	5.42
9	1) MsCl, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h 2) TMGA, CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , 80 °C, 24 h <sup>189</sup>	5.42
10	1) Tf <sub>2</sub> O, piridina, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h 2) NaN <sub>3</sub> , DMF, t. amb., 24 h, 80 °C, 16 h	Descomposición
11	1) Tf <sub>2</sub> O, 2,6-lutidina, CHCl <sub>3</sub> , -30 °C, 1 h 2) TMGA, de -30 °C a t. amb., 3 h <sup>190</sup>	Descomposición
12	1) Tf <sub>2</sub> O, piridina, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 2 h 2) NaN <sub>3</sub> , HMPA, 80 °C, 16 h	5.45 + descomposición

En primer lugar intentamos la sustitución del hidroxilo mediante la reacción con difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en tolueno a temperatura ambiente,<sup>191</sup> pero en estas condiciones se produjo un proceso de deshidratación del alcohol **5.40**, lo que condujo a la formación del silil enol éter **5.44** (entrada 1). El mismo resultado se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C en THF (entrada 2). Cuando se empleó DPPA en combinación con la base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), se recuperó el alcohol de partida (entrada 3). El empleo de ácido hidrazoico como fuente de nitrógeno también produjo deshidratación dando lugar

<sup>189</sup> (a) A. J. Papa, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1426. (b) R. A. Barrow, R. E. Moore, L. H. Li, M. A. Tius, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3339.

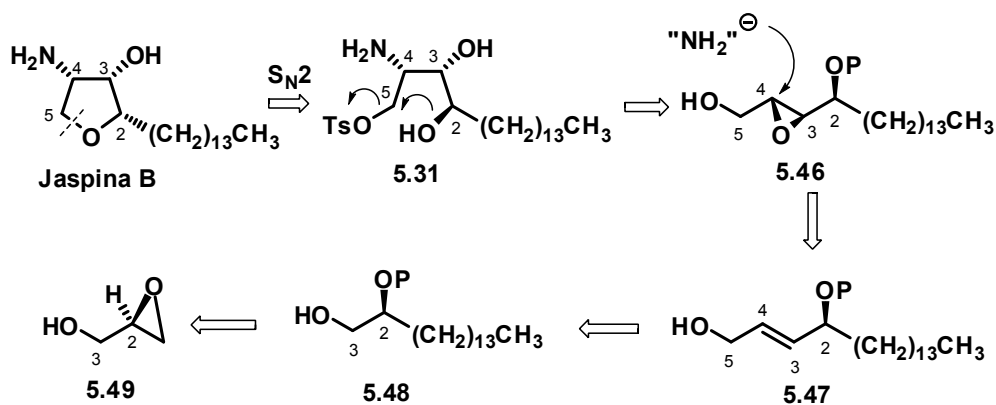
<sup>190</sup> (a) A. Tuch, M. Sanière, Y. Le Merrer, J. C. Depezay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 897.

<sup>191</sup> (a) O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679. (b) D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335.

al compuesto **5.44** (entrada 4). La mesilación de **5.40** proporcionó el mesilato **5.42** pero la reacción con azida sódica bajo diferentes condiciones dejó inalterado el producto de partida (entradas 5-9). La activación del hidroxilo por conversión en triflato, seguida de adición de azida sódica o azida de tetrametilguanidinio (TMGA) provocó la descomposición (entradas 10 y 11) y la reacción del triflato con azida sódica en HMPA proporcionó el alcohol **5.45**, debido, seguramente, a la presencia inadvertida de agua en el disolvente de la reacción.

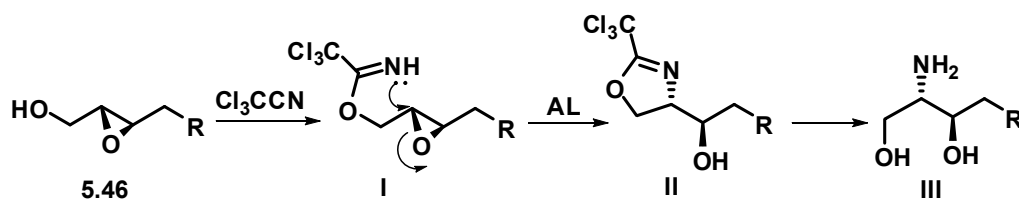
### 5.3.2 SÍNTESIS DE LA JASPINA B

A la vista de los resultados acabados de comentar, se efectuó un nuevo análisis retrosintético sobre la estructura de la jaspina B (véase Esquema 5.13). En la nueva retrosíntesis se planeó la introducción de la función nitrogenada mediante el ataque nucleofílico regioespecífico a un anillo oxiránico. Según este concepto, el epoxialcohol **5.46** podría ser un sustrato muy conveniente, ya que se podría preparar estereoselectivamente por epoxidación de Sharpless del alcohol alílico **5.47**, obtenible a su vez a partir del (*R*)-glicidol **5.49**.



Esquema 5.13

El análisis retrosintético anterior tiene sólo utilidad si se encuentra un equivalente sintético apropiado para el sintón "NH<sub>2</sub><sup>-</sup>", que tiene que ser capaz de atacar regioselectivamente al anillo oxiránico del sustrato **5.46**. Se pensó que esta transformación se podría conseguir aplicando una metodología descrita por Schmidt y colaboradores,<sup>192</sup> basada en la conversión del epoxialcohol en un tricloroacetimidato (estructura **I** del Esquema 5.14), el cual experimentaría, en presencia de ácidos de Lewis (AL), el ataque regioselectivo al anillo oxiránico con formación de la oxazolina **II**. Este compuesto podría ser convertido en el *anti*-2-amino-1,3-diol **III** mediante hidrólisis ácida.



Esquema 5.14

La síntesis de la jaspina B basada en este nuevo análisis retrosintético se indica en el Esquema 5.15. Como se acaba de comentar, el material de partida fue (*R*)-glicidol, el cual se protegió en el hidroxilo por reacción con cloruro de *t*-butildifenilsililo. A continuación, el silil éter **5.50**<sup>193</sup> se hizo reaccionar con bromuro de tridecilmagnesio en presencia de yoduro cuproso, lo que proporcionó el alcohol **5.51** con un 82% de rendimiento.<sup>194</sup> La protección del hidroxilo (MOM),<sup>195</sup> seguida de desililación, proporcionó el alcohol **5.53**, que se transformó en el

<sup>192</sup> U. Schmidt, M. Respondek, A. Lieberknecht, J. Werner, P. Fischer, *Synthesis* **1989**, 256.

<sup>193</sup> P. N. Guivisdalsky, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4637. See also: Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

<sup>194</sup> (a) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135. (b) N. Krause, Ed., *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

<sup>195</sup> T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3. Ed.), John Wiley and Sons: N. York, 1999; pp. 27-33.

éster (*E*)-insaturado **5.54** por oxidación de Swern seguida de olefinación de Wittig.<sup>196</sup> La reducción de **5.54** con DIBAL condujo al alcohol alílico **5.55**, que se sometió a una reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless con *t*BuO<sub>2</sub>H en presencia de Ti(*i*PrO)<sub>4</sub> y (–)-tartrato de dietilo en diclorometano a –20 °C durante 24 horas.<sup>197</sup> En estas condiciones se obtuvo con un 89% de rendimiento el epoxialcohol **5.56** como único estereoisómero detectable por RMN.

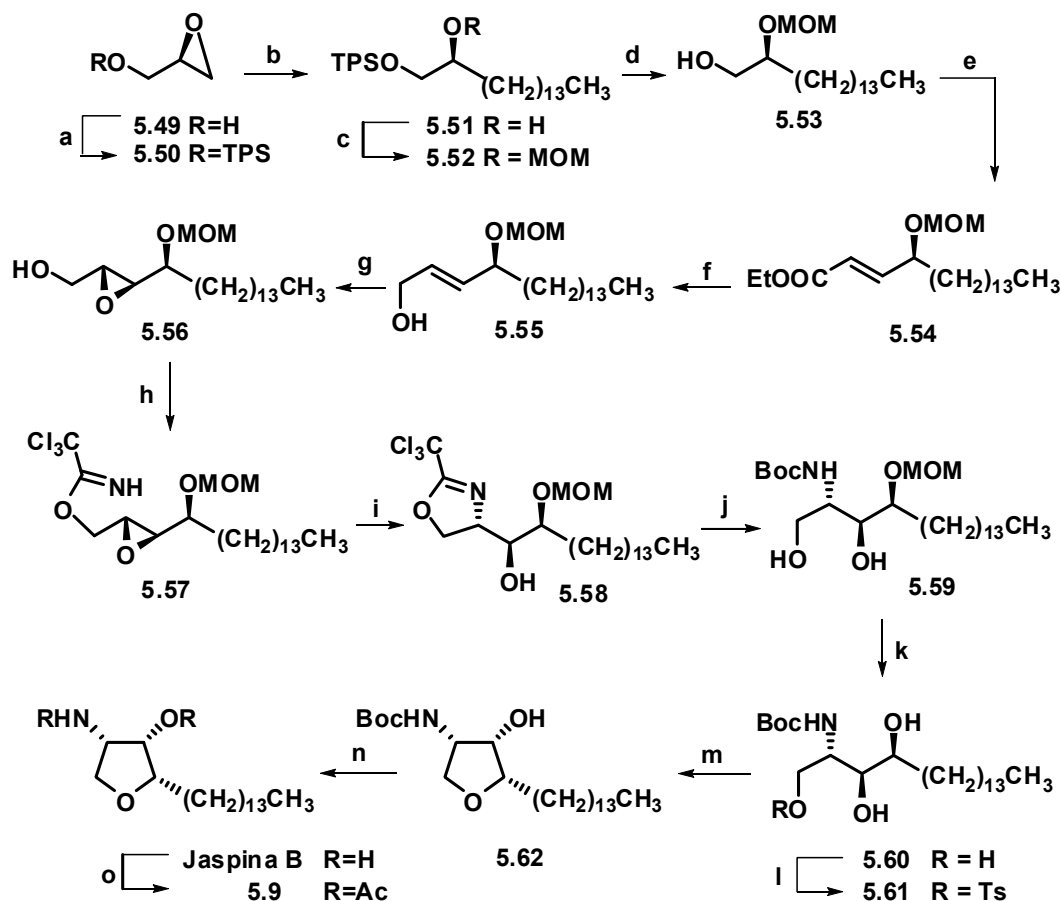
Una vez conseguido el epoxialcohol **5.56**, se pasó a investigar la introducción de la función nitrogenada de acuerdo con el diseño sintético del Esquema 5.13. Para ello, el epoxialcohol **5.56** se hizo reaccionar con tricloroacetnitrilo en presencia de DBU, lo que condujo a la obtención del imino éster **5.57**.<sup>198</sup> A continuación se intentó la apertura del epóxido mediante ataque nucleofílico intramolecular en presencia de cantidades catalíticas del ácido de Lewis BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. En estas condiciones, sin embargo, lo único que se observó fue la descomposición de la mezcla de reacción.

---

<sup>196</sup> El alcohol **5.53** ha sido previamente preparado por otro método: L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7618. La preparación del éster **5.54** también se describe en este artículo.

<sup>197</sup> T. Katsuki, V. S. Martín, *Org. React.* **1996**, *48*, 1.

<sup>198</sup> U. Schmidt, M. Respondek, A. Lieberknecht, J. Werner, P. Fischer, *Synthesis* **1989**, 256.

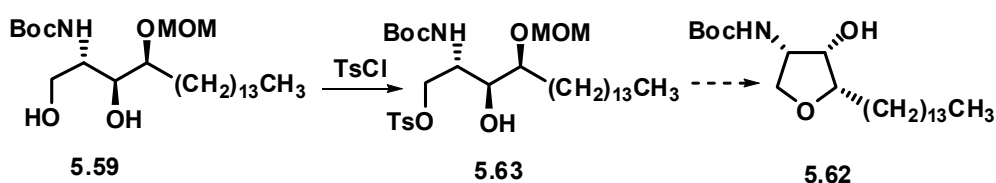


Esquema 5.15

**Reactivos y condiciones:** (a) TPSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 24 h, 97%. (b) CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>MgBr, CuI, THF, de -10 a 0 °C, 4 h, 82%. (c) MOMCl, EtN*i*Pr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 24 h, 94%. (d) TBAF, THF, t. amb, 3 h, 94%; (e) 1) ClCOCOCI, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; 2) (Et)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COOEt, LiCl, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, t. amb, 18 h, 72%. (f) DIBAL, hexano, 0 °C, 2.5 h, 95%. (g) *t*-BuO<sub>2</sub>H, (-)-dietil tartrato, Ti(*i*PrO)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 24 h, 89%. (h) Cl<sub>3</sub>CCN, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min.; (i) Et<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, de 0 °C a t. amb, 5 h, 72% rendimiento global desde **3.30**. (j) 1M HCl, THF, t. amb, 5 h, luego NaHCO<sub>3</sub>, Boc<sub>2</sub>O, t. amb, 16 h, 96% rendimiento global desde **3.32**; (k) TMSBr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 30 min., 75%. (l) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 7 h; (m) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, t. amb., 16 h, 70% rendimiento global desde **3.33**. (n) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, de 0 °C a t. amb., 45 min., 75%. (o) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. amb., 16 h, 94%.



Cuando el compuesto **5.57** se hizo reaccionar en diclorometano a 0 °C en presencia del ácido de Lewis cloruro de dietilaluminio, se obtuvo la deseada oxazolina **5.58** con un 72% de rendimiento global desde el epoxialcohol **5.56**.<sup>199</sup> La hidrólisis ácida de **5.58** con HCl acuoso en THF fue seguida de la protección de la función amino por reacción con Boc<sub>2</sub>O. Esta secuencia proporcionó el aminodiol *N*-protegido **5.59**. Se esperaba que el anterior proceso de hidrólisis ácida con HCl hubiese provocado también la eliminación concomitante del grupo MOM, con lo que el escenario sintético quedaría dispuesto para investigar la formación del anillo tetrahidrofuranico. Sin embargo, la resistencia a la hidrólisis de dicho grupo protector nos obligó a probar, como alternativa, la secuencia que se indica en el Esquema 5.16. Así, el diol **5.59** se convirtió en el tosilato **5.63**, en el cual se intentó a continuación la escisión del MOM éter. El objetivo final era lógicamente que la liberación de la función hidroxilo provocase la formación de **5.62** por desplazamiento intramolecular *in situ* de la agrupación tosilato.



**Esquema 5.16**

En la Tabla 5.2 se muestran los ensayos realizados a fin de conseguir la escisión de la agrupación MOM éter.<sup>200</sup> Como se puede observar, todos los ensayos de desprotección provocaron en todos los casos la descomposición de la mezcla de reacción.

<sup>199</sup> S. Hatakeyama, H. Matsumoto, H. Fukuyama, Y. Mukugi, H. Irie, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2275.

<sup>200</sup> P. J. Kocienski, *Protecting groups* (3. Ed.), Georg Thieme: Stuttgart, New York; pp. 287-291.

Tabla 5.2

	Método de desprotección	Resultados
1	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, SMe <sub>2</sub> , -10 °C, 45 min.	Desc.
2	ZnBr <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t. amb., 5 h	Desc.
3	Bu <sub>4</sub> NBr, Me <sub>3</sub> SiCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 5 h	Desc.
4	TMSBr, 0 °C, 3 h	Desc.

A tenor de estos desfavorables resultados, se decidió eliminar el grupo MOM antes de la etapa de tosilación. La eliminación selectiva del grupo MOM en presencia de la función *N*-Boc se consiguió con bromuro de trimetilsililo (TMSBr) en diclorometano a -78 °C.<sup>201</sup> En estas condiciones se obtuvo limpiamente el amino triol *N*-Boc protegido **5.60** con un 75% de rendimiento. Este compuesto se transformó por tosilación selectiva del hidroxilo primario en el hidroxitosilato **5.61**. Es digno de mención el hecho de que la ciclación para dar el anillo de tetrahidrofurano no tuvo lugar, tal y como se esperaba, en la etapa de tosilación. De hecho, para conseguir el compuesto cíclico **5.62**, el tosilato **5.61** se sometió a tratamiento básico con carbonato potásico en metanol, lo que proporcionó el compuesto tetrahidrofuránico **5.62** con un 70% de rendimiento global desde el aminotriol **5.60**. Finalmente, la eliminación del grupo Boc por reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano condujo a la obtención de la jaspina B sintética. El compuesto obtenido presentaba unas propiedades espectroscópicas idénticas a las descritas en la bibliografía para la jaspina B<sup>165</sup> (pachastrissamina<sup>164</sup>). Además de ello, la acetilación de este compuesto proporcionó el *N,O*-diacetil derivado **5.9**, cuyas propiedades espectroscópicas coincidían plenamente con las descritas en la bibliografía para este compuesto.<sup>164,165</sup>

En resumen, se ha llevado a cabo una síntesis estereoselectiva de la jaspina B en un total de 14 pasos y un 12% de rendimiento global.

<sup>201</sup> S. Hanessian, D. Delorme, Y. Dufresne, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2515.

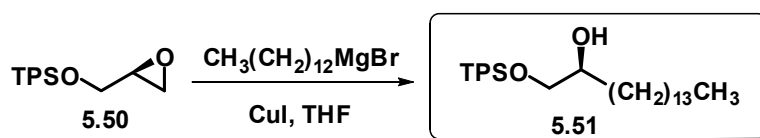
## 5.4. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.4.1 TÉCNICAS GENERALES

Véase apartado 3.1.3.1.

### 5.4.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

#### 1. Síntesis del alcohol 5.51



A una suspensión de virutas de magnesio (365 mg, 15 mmol) en THF seco (10 mL) se le añadieron, bajo  $\text{N}_2$  y a temperatura ambiente, unas gotas de 1,2-dibromoetano hasta aparición de una ligera efervescencia. Después de cinco minutos se añadió gota a gota una disolución de bromuro de *n*-tridecilo (3.6 mL, 14 mmol), en THF (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 min.

Un matraz de tres bocas que contenía  $\text{CuI}$  (1.33 g, 7 mmol), se calentó suavemente bajo vacío hasta que el  $\text{CuI}$  pasó de un color anaranjado a color amarillo brillante. El matraz se llenó con  $\text{N}_2$  y se enfrió a -30 °C, añadiendo a continuación THF seco (30 mL). Luego, se añadió gota a gota la disolución previamente preparada de bromuro de *n*-tridecilmagnesio, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a -30 °C.

Después de este tiempo, la disolución que contenía el reactivo organometálico se añadió gota a gota a una disolución del (*R*)-glicidol sililado **5.50** (1.1 g, ca. 3.5 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó 15 min. a -10 °C y luego 4 h a 0 °C. Después se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo un residuo aceitoso que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- $\text{EtOAc}$  (9:1), lo que proporcionó 1.42 g (82%) del alcohol **5.51** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +1.5$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.60 (4H, m), 7.45-7.35 (6H, m), 3.72 (1H, m), 3.68 (1H, dd,  $J = 10, 3.3$  Hz), 3.52 (1H, dd,  $J = 10, 7.5$  Hz), 2.50 (1H, br s, OH), 1.50-1.20 (26H, br m), 1.08 (9H, s), 0.89 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

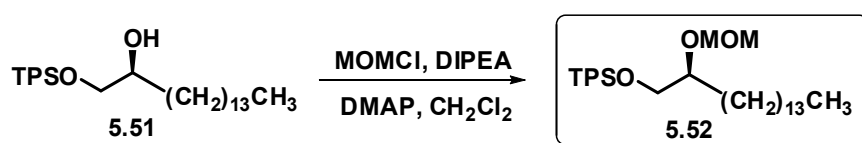
**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.3, 133.2, 19.3 (x 2) (C), 135.6, 135.5, 129.8 (x 2), 127.8 (x 4), 71.9 (CH), 68.0, 32.8, 32.0, 29.7 (varios picos solapados), 25.5, 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 (x 3), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3460 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR EIMS**  $m/z$  (% rel. int.) 439.3036 ( $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ , 9), 199 (100), 139 (36). Calcd. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{Si} - t\text{Bu}$ ,  $M = 439.3032$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{Si}$ : C, 77.36; H, 10.55. Encontrado, C, 77.37; H, 10.66.

## 2. Síntesis del compuesto 5.52



A una disolución del alcohol **5.51** (1.24 g, 2.5 mmol) en diclorometano seco (25 mL) se le añadió MOM cloruro (570  $\mu\text{L}$ , ca. 7.5 mmol), DMAP (12 mg, 0.1 mmol) y DIPEA (1.26 mL, ca. 9 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo un residuo aceitoso que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano- $\text{EtOAc}$  (95:5) obteniéndose 1.27 g (94%) del compuesto **5.52** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -25.4$  ( $c$  1.4;  $\text{CHCl}_3$ ).

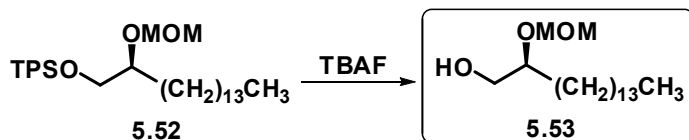
**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.60 (4H, m), 7.45-7.35 (6H, m), 4.78 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.70-3.60 (3H, m), 3.36 (3H, s), 1.650-1.20 (26H, br m), 1.07 (9H, s), 0.89 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133.6 (x 2), 19.2 (x 2) (C), 135.7, 135.6, 129.7 (x 2), 127.7 (x 4), 78.0 (CH), 96.2, 66.5, 32.0, 31.8, 29.7 (varios picos solapados), 25.4, 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5, 26.9 (x 3), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

HR EIMS  $m/z$  (rel. int.) 483.3266 [ $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ , 1), 213 (96), 153 (32), 91(50), 71 (100). Calcd. para  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si} - t\text{Bu}$ ,  $M = 483.3294$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}$ : C, 75.50; H, 10.44. Encontrado, C, 75.27; H, 10.32

### 3. Síntesis del compuesto 5.53



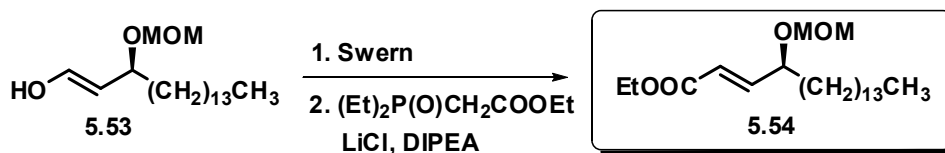
A una disolución de **5.52** (1.19 g, 2.2 mmol) en THF (7 mL) se le añadió TBAF (680 mg, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de evaporar el disolvente en el rotavapor, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2), obteniéndose 625 mg (94%) del compuesto **5.53** como un sólido blanco.

p.f. 39-40 °C, lit.<sup>196</sup> p.f. 36.9-38.1 °C.

$[\alpha]_{\text{D}} +28.7$  (c 1.6;  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>196</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} +33.3$  (c 2.3;  $\text{CHCl}_3$ ).

Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura.<sup>196</sup>

## 4. Síntesis del compuesto 5.54

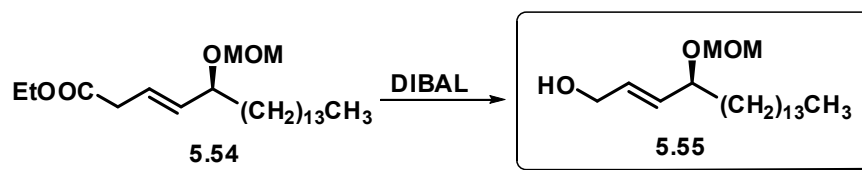


A una disolución de DMSO en (348  $\mu\text{L}$ , 4.9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se le añadió, bajo  $\text{N}_2$  y a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $(\text{COCl})_2$  (211  $\mu\text{L}$ , 2,5 mmol) y se agitó bajo estas condiciones durante 5 minutos. Seguidamente se añadió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  el alcohol **5.53** (623 mg, 2.06 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo estas condiciones durante 15 minutos y a continuación se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,44 mL, 10.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 minutos y 30 minutos más a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó en vacío.

El residuo resultante anterior se disolvió en acetonitrilo seco (50 mL) y se añadió a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte sobre una mezcla de DIPEA (1.23 mL, 7.2 mmol),  $\text{LiCl}$  (437 mg, 10.3 mmol) y  $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOEt}$  (1.65 mL, 8.2 mmol) en acetonitrilo seco (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano- $\text{EtOAc}$  (9:1), obteniéndose 656 mg (86%) del éster **5.54**.

Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura.<sup>196</sup>

## 5. Síntesis del compuesto 5.55



A una disolución del éster **5.54** (650 mg, 1.75 mmol) en hexano seco (5 mL) se le añadió, a 0 °C, DIBAL (4 mL, 1M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2.5 h. Transcurrido este tiempo se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) y la mezcla se agitó hasta la formación de un gel que se filtró sobre celite. El sólido retenido en la celite se lavó a fondo con EtOAc y el líquido filtrado se concentró en el rotavapor, obteniéndose un residuo aceitoso que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2) y después (7:3). En estas condiciones se obtuvieron 546 mg (95%) del alcohol alílico **5.55** como un sólido blanco.

**p.f.** 44-45 °C.

**[α]<sub>D</sub>** -54.8 (c 2; CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 (1H, dt, *J* = 15.5; 5.3 Hz), 5.56 (1H, ddt, *J* = 15.5, 8, 1.3 Hz), 4.69 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.15 (2H, d, *J* = 4.5 Hz), 4.00 (1H, dt, *J* = 8, 6.5 Hz), 3.36 (3H, s), 1.70-1.35 (6H, m), 1.35-1.20 (21H, s), 0.88 (3H, t, *J* = 7 Hz).

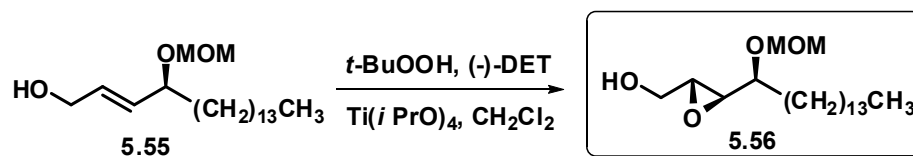
**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.9, 131.7, 76.4 (CH), 93.8, 62.9, 35.6, 31.9, 29.6 (varios picos solapados), 25.5, 22.7 (CH<sub>2</sub>), 55.4, 14.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3400 (br, OH) cm<sup>-1</sup>.

**HR EIMS** *m/z* (rel. int.) 297.2784 [M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>OH, 1), 267 (4), 225 (7), 178 (25), 131 (100), 83 (20). Calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OH, M = 297.2793.

Anal. Calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>: C, 73.12; H, 12.27. Encontrado: C, 73.02; H, 12.24.

## 6. Síntesis del compuesto 5.56



A  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 mL) se le añadió tamices moleculares en polvo de 4Å de diámetro (250 mg). La suspensión resultante se agitó y se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Luego se le añadió bajo  $\text{N}_2$  tetraisopropóxido de titanio (0.6 mL, 2 mmol) y D(-)-tartrato de dietilo (0.38 mL, 2.2 mmol). Dicha suspensión se agitó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 5 min. y luego se le añadió una disolución del alcohol alílico **5.55** (526 mg, 1.6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. Después se le añadió, gota a gota, 2.5 mL de una disolución recién preparada de *tert*-butilhidroperóxido ( $\approx 4\text{M}$  en tolueno, 10 mmol), y la disolución resultante se agitó a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 h. Después la mezcla se calentó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadieron 4 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se agitó durante 1 h. Luego se añadieron 2 mL de una disolución acuosa de NaOH (30%) saturada de NaCl y se agitó otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite y el filtrado se lavó con una disolución acuosa 1M de NaOH saturada de NaCl y  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente en vacío, se obtuvo un residuo aceitoso que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), lo que proporcionó 491 mg (89%) del epoxialcohol **5.56** como un sólido blanco.

p.f.  $40\text{-}41\text{ }^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} -13.4$  ( $c$  1.1;  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.83 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.92 (1H, dq,  $J = 12.8, 2.2$  Hz), 3.63 (1H, dq,  $J = 12.8, 4.4$  Hz), 3.38 (3H, s), 3.36 (1H, m), 3.02 (1H, dd,  $J = 7, 2.2$  Hz), 2.99 (1H, dt,  $J = 4.4, 2.2$  Hz), 2.10 (1H, br s, OH), 1.65-1.50 (2H, m), 1.40-1.20 (24H, br m), 0.87 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77.1, 58.0, 55.6 (CH), 95.5, 61.2, 32.3, 31.9, 29.6 (varios picos solapados), 25.4, 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5, 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

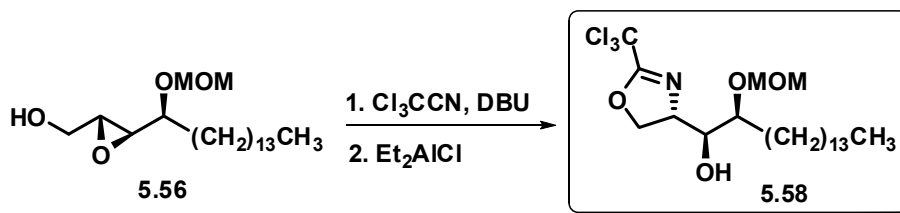
IR  $\nu_{\text{max}}$  3450 (br, OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FAB MS  $m/z$  345.3009 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{O}_4$ ,  $M = 345.2999$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4$ : C, 69.72; H, 11.70. Encontrado: C, 69.92; H, 11.88.



## 7. Síntesis del compuesto 5.58



A una disolución del epoxialcohol **5.56** (482 mg, 1.4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 mL) se le añadió gota a gota, a 0 °C y bajo  $\text{N}_2$ , tricloroacetnitrilo (200  $\mu\text{L}$ , 2 mmol) y DBU (45  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y después se vertió sobre salmuera y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se cromatografió rápidamente sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (8:2). Ello proporcionó la tricloroacetimida que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

El compuesto obtenido en la reacción anterior se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió cloruro de dietilaluminio (1 mL de una disolución 1 M en hexano) y la mezcla resultante se agitó, bajo  $\text{N}_2$ , durante 5 h a temperatura ambiente. Luego se filtró sobre celite y el filtrado se concentró en vacío, lo que condujo a la formación de un residuo aceitoso que se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (9:1), proporcionando 493 mg (72% rendimiento desde **5.56**) de la oxazolina **5.58** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +32.7$  (c 1.8;  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.75-4.70 (3H, m), 4.64 (1H, t,  $J = 9$  Hz), 4.42 (1H, dt,  $J = 9, 5.5$  Hz), 3.75-3.65 (2H, m), 3.41 (s, 3H), 2.65 (1H, d,  $J = 7$  Hz, OH), 1.60 (2H, m), 1.35-1.20 (24H, br m), 0.88 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

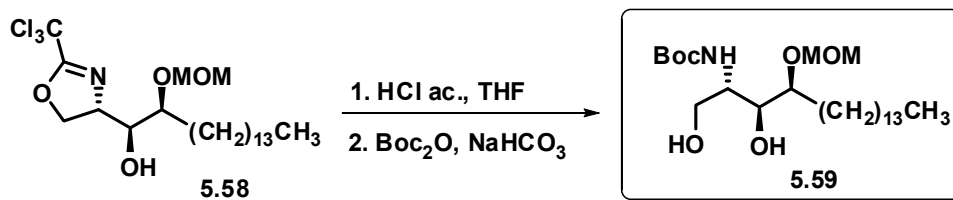
$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6 (C), 79.2, 73.6, 69.1 (CH), 96.7, 73.0, 32.0, 31.1, 29.7 (varios picos solapados), 25.2, 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0, 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) (la señal del carbono cuaternario de la oxazolina no fue detectada).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3440 (br, OH), 1662 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

HR FABMS  $m/z$  488.2111 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{NO}_4$ ,  $M = 488.2101$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{NO}_4$ : C, 54.05; H, 8.25. Encontrado: C, 54.02; H, 8.11.

## 8. Síntesis del compuesto 5.59



A una disolución de la oxazolina **5.58** (489 mg, 1 mmol), en THF (6 mL), se le añadió HCl 1M (1.2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Transcurrido este tiempo se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido (1 g) seguido de dicarbonato de di-*t*-butilo (645 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre salmuera y se extrajo con (EtOAc) (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después filtrar y de evaporar el disolvente en vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), lo que proporcionó 443 mg (96%) del compuesto **5.59** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +14.4$  (c 1.1; CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.40 (1H, br d,  $J = 9$  Hz), 4.76 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz), 4.70 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz), 3.90 (1H, m), 3.75-3.65 (3H, m), 3.55 (1H, m), 3.41 (s, 3H), 1.65-1.55 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.45-1.20 (26H, br m), 0.88 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

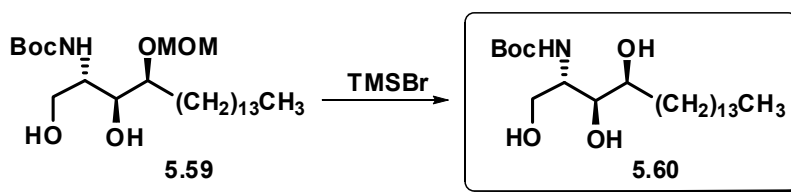
**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156.0, 79.7 (C), 81.4, 74.6, 52.5 (CH), 97.7, 62.8, 32.0, 31.4, 29.7 (varios picos solapados), 25.3, 22.7 (CH<sub>2</sub>), 56.0, 28.4, 14.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3440 (br, OH), 1714 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**HR EIMS**  $m/z$  (rel. int.) 462.3781 (M+H<sup>+</sup>, 1), 430 (2), 269 (34), 160 (37), 264 (100), 134 (52), 104 (44), 60 (76), 57 (100). Calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>6</sub>, M = 462.3794.

Anal. Calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>6</sub>: C, 65.04; H, 11.13. Encontrado: C, 65.02; H, 11.11.

## 9. Síntesis del compuesto 5.60



A una disolución del diol **5.59** (438 mg, 0.95 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 mL) se le añadió, gota a gota, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo  $\text{N}_2$ , bromuro de trimetilsililo (185  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y luego se diluyó con EtOAc, lavando a continuación secuencialmente con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y con salmuera. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después filtrar y de evaporar el disolvente en vacío, el residuo generado se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1), lo que proporcionó 298 mg (75%) del aminotriol *N*-Boc protegido **5.60** como un sólido amorfo blanco.

$[\alpha]_D -8.3$  (c 1;  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.25 (1H, br d,  $J = 9$  Hz), 4.05 (1H, br d,  $J = 10.5$  Hz), 3.76 (1H, dd,  $J = 10.5, 4$  Hz), 3.63 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.50 (1H, br s, OH), 1.70-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.20 (26H, br m), 0.88 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

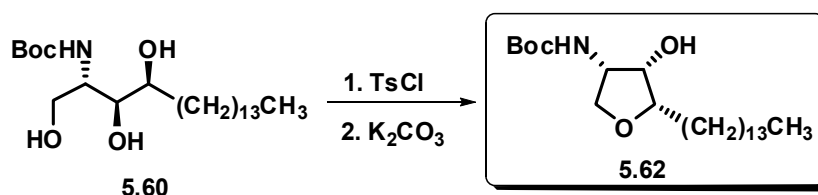
$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.2, 80.5 (C), 69.7, 62.1, 53.5 (CH), 73.0, 32.9, 31.9, 29.7 (varios picos solapados), 26.1, 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4, 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

$\text{IR } \nu_{\text{max}}$  3400 (br, OH), 3250 (br, NH), 1671 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR FABMS**  $m/z$  418.3547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{NO}_5$ ,  $M = 418.3532$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{NO}_5$ : C, 66.15; H, 11.34. Encontrado: C, 66.06; H, 11.40.

## 10. Síntesis del compuesto 5.62



A una disolución del compuesto **5.60** (250 mg, 0.6 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (8 mL), se le añadió, a 0 °C, DMAP (6 mg, 0.05 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (420  $\mu\text{L}$ , 3 mmol) y cloruro de tosilo (343 mg, 1.8 mmol), agitando la mezcla resultante durante 7 h a 0 °C. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente en vacío se obtuvo el producto monotosilado crudo **5.61**, que se usó directamente en el siguiente paso.

El tosionato obtenido en la reacción anterior se disolvió en MeOH (8 mL), se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (415 mg, 3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego se filtró sobre celite, y el disolvente se eliminó en vacío. El crudo de la reacción se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (7:3), lo que proporcionó 168 mg (70 % rendimiento global desde **5.60**) el compuesto **5.62** como un sólido blanco.

**p.f.** 110-111 °C.

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  +6.8 (*c* 1.0;  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.10 (1H, br d,  $J = 8$  Hz), 4.30 (1H, br s), 4.07 (1H, m), 4.04 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz), 3.79 (1H, td,  $J = 7, 2.8$  Hz), 3.58 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz), 2.00 (1H, br s, OH), 1.65-1.55 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.20 (24H, br m), 0.88 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.7 (C), 82.2 (+ $\text{C}_q$ ), 71.9, 54.3 (CH), 70.3, 31.9, 29.7 (varios picos solapados), 26.1, 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4, 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

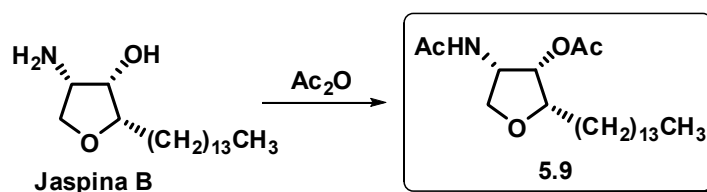
**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3360 (br, OH, NH), 1688 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR FABMS**  $m/z$  400.3463 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{NO}_4$ ,  $M = 400.3426$ .

Anal. Calcd. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NO}_4$ : C, 69.13; H, 11.35. Encontrado: C, 69.20; H, 11.42.



## 11. Síntesis de N,O-diacetiljaspina B 5.9



A una disolución de la jaspina B (50 mg, 0.18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 mL) se le añadió, a 0 °C y bajo nitrógeno, DMAP (6 mg, 0.05 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (70  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) y anhídrido acético (45  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación, se vertió sobre salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice con hexano-EtOAc (1:1) para dar 65 mg (94%) del compuesto **5.9**<sup>164,165</sup> como un sólido amorfo.

$[\alpha]_{\text{D}} -28.4$  (*c* 1;  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.60 (1H, br d,  $J = 8.2$  Hz), 5.40 (1H, dd,  $J = 5.3, 3.5$  Hz), 4.83 (1H, qd,  $J = 8.2, 5.3$  Hz), 4.09 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 3.90 (1H, ddd,  $J = 8.2, 5.3, 3.5$  Hz), 3.60 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 2.17 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.55-1.40 (2H, m), 1.35-1.20 (24H, br m), 0.88 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 169.8 (C), 81.2, 73.6, 51.4 (CH), 70.0, 31.9, 29.6 (varios picos solapados), 26.0, 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2, 20.7, 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR**  $\nu_{\text{max}}$  3215 (NH), 1741, 1642 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR EIMS**  $m/z$  (rel. int.) 383.3034 ( $\text{M}^+$ , 4), 340 (14), 323 (27), 264 (100), 157 (30), 114 (44). Calcd. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ ,  $M = 383.3035$ .

## **6. CONCLUSIONES**





## 6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado una estrategia sintética versátil y estereoselectiva que ha permitido la síntesis de las broussonetinas C, D, M, O y P a partir del aminoácido D-serina (véase Figura 6.1). Con excepción de la broussonetina C, que ya había sido sintetizada por otros autores antes del inicio de esta Tesis, nuestras síntesis de broussonetinas D, M, O y P son las primeras que se consiguen para estos productos naturales. Estos resultados todavía no han sido publicados.

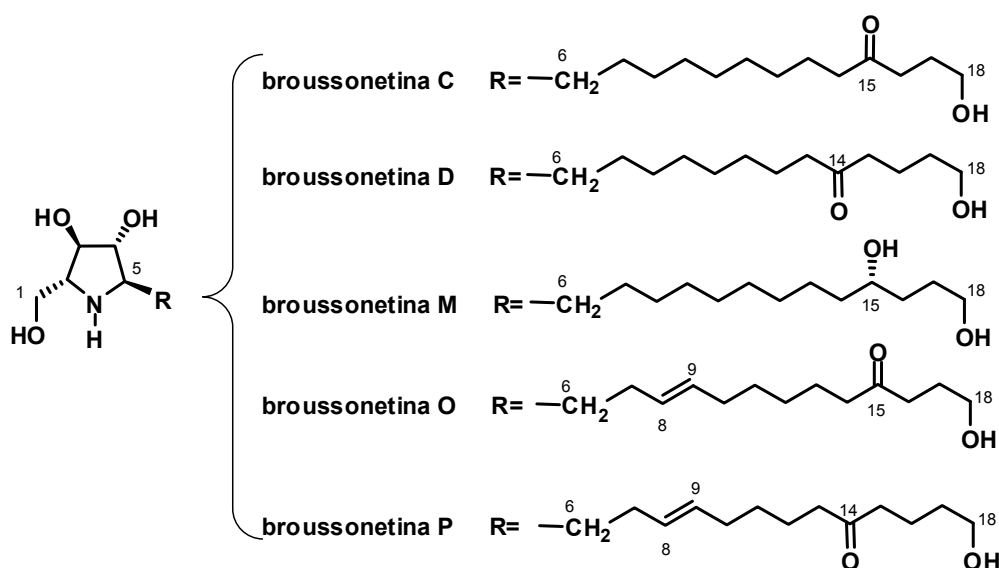


Figura 6.1

2. La estrategia sintética desarrollada en las síntesis de las broussonetinas se ha aplicado en la síntesis de otros alcaloides polihidroxilados inhibidores de glicosidasas (véase Figura 6.2). Con ello, algunos de los intermedios obtenidos en la síntesis de las broussonetinas han sido aprovechados eficientemente para la síntesis de otros productos naturales.

- Se ha sintetizado la pirrolidina radicamina B.
- Se ha llevado a cabo una síntesis formal de la pirrolina nectrisina.
- Se ha sintetizado la pirrolizidina hiacintacina A<sub>2</sub>.

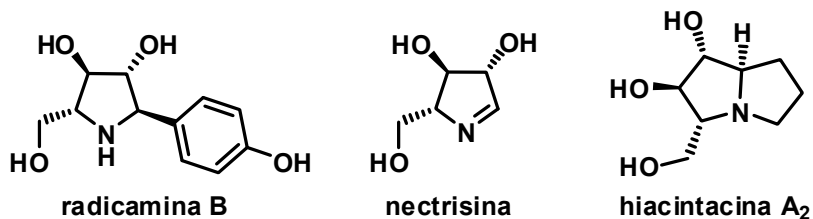


Figura 6.2

A falta de publicar la síntesis de la hiacintacina A<sub>2</sub>, los anteriores resultados han dado lugar a la siguiente publicación:

*Short, Stereoselective Synthesis of the Naturally Occurring Pyrrolidine Radicamine B and a Formal Synthesis of Nectrisine.* C. Ribes, E. Falormir, M. Carda, J. A. Marco, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7779-7782.

3. A partir de L-eritrosulosa y de ácido L-málico, y mediante la aplicación como pasos clave de una adición aldólica con doble inducción asimétrica y de una triple reacción tandem S<sub>N</sub>2, se ha conseguido una síntesis estereoselectiva de la pirrolizidina polihidroxilada australina. Esta metodología sintética abre el camino hacia la síntesis de la amplia variedad de pirrolizidinas polihidroxiladas de la familia de la alexina y la australina que han sido descritas en la naturaleza.

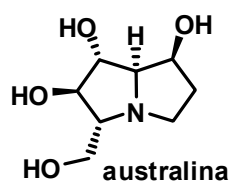
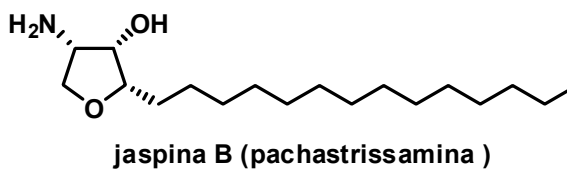


Figura 6.3

Estos resultados han dado lugar a la siguiente publicación:

*Stereoselective Synthesis of the Glycosidase Inhibitor Australine through a One-Pot, Double-Cyclization Strategy.* C. Ribes, E. Falormir, M. Carda, J. A. Marco, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 77-80.

4. A partir del (*R*)-glicidol se ha sintetizado de manera estereocontrolada la anhidrofitoesfingosina jaspina B (pachastrissamina).



**Figura 6.4**

Estos resultados han dado lugar a la siguiente publicación:

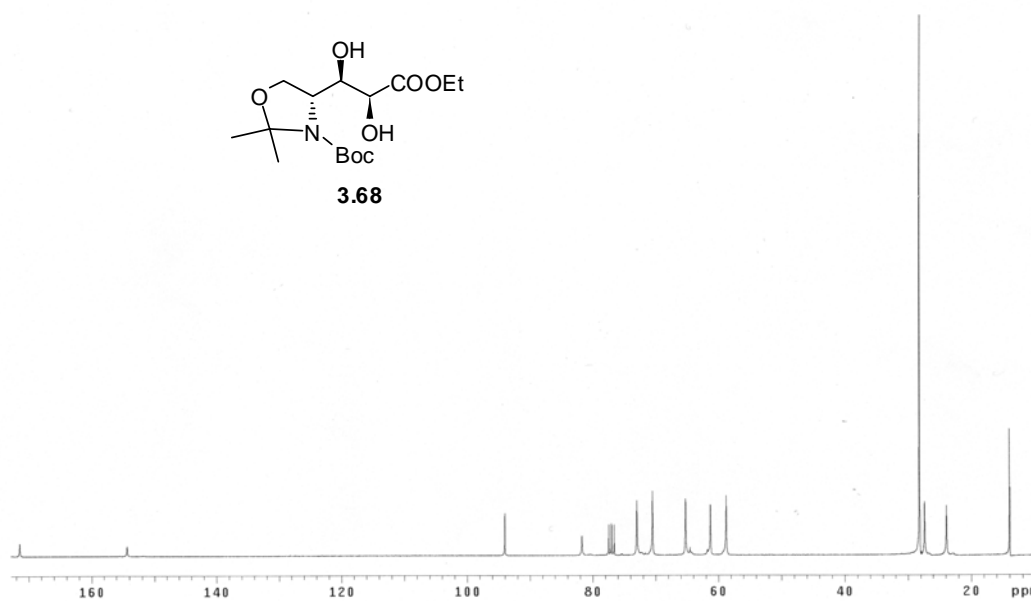
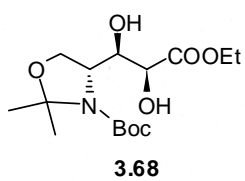
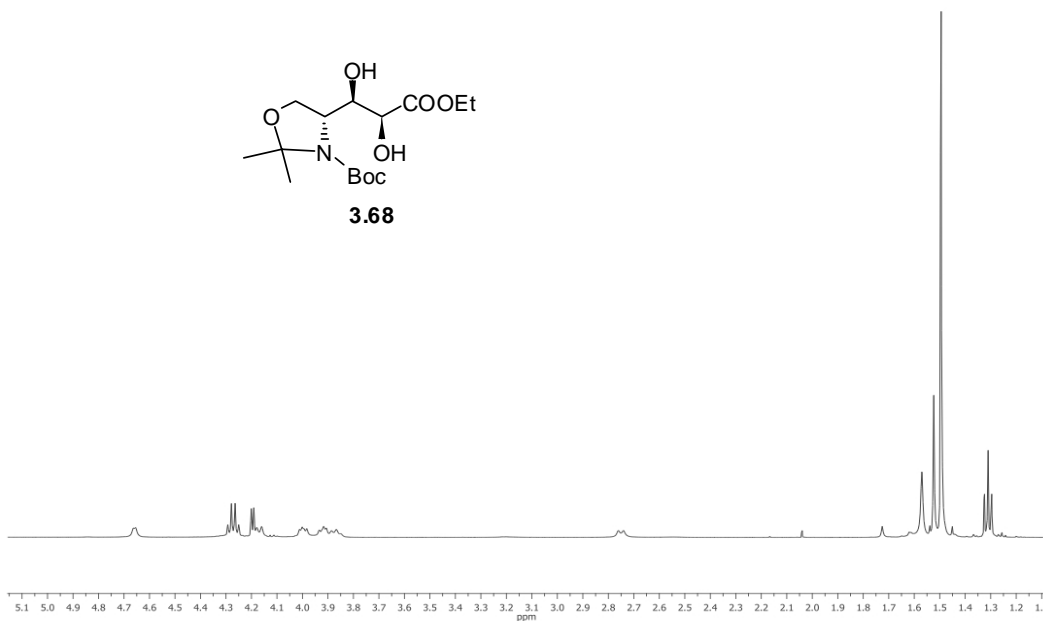
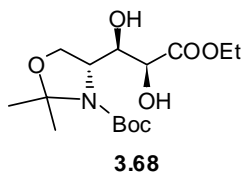
*Stereoselective Synthesis of Pachastrissamine (Jaspine B).* C. Ribes, E. Falormir, M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5421-5425.

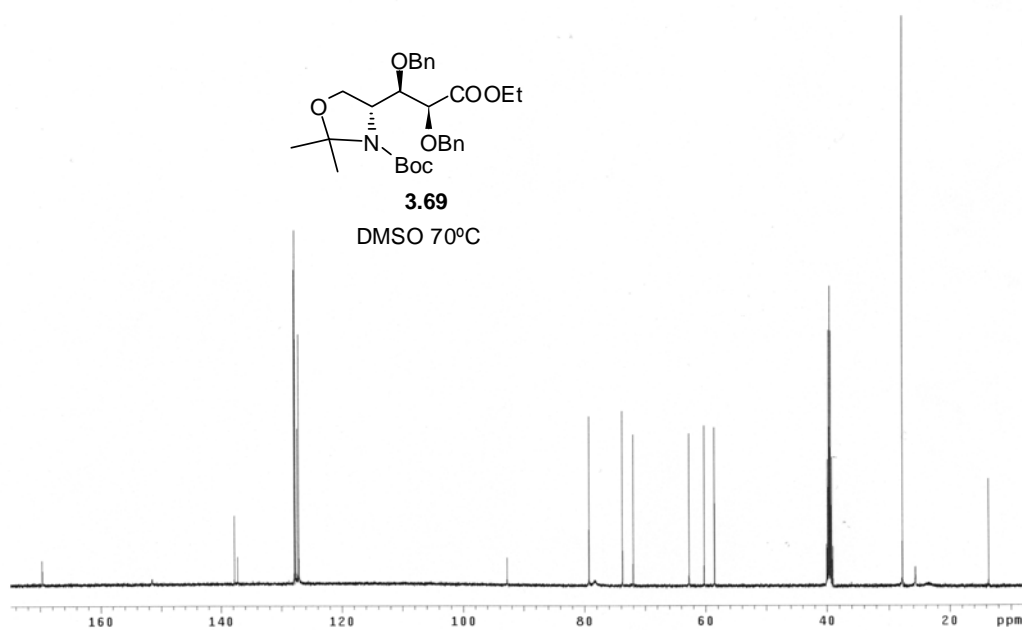
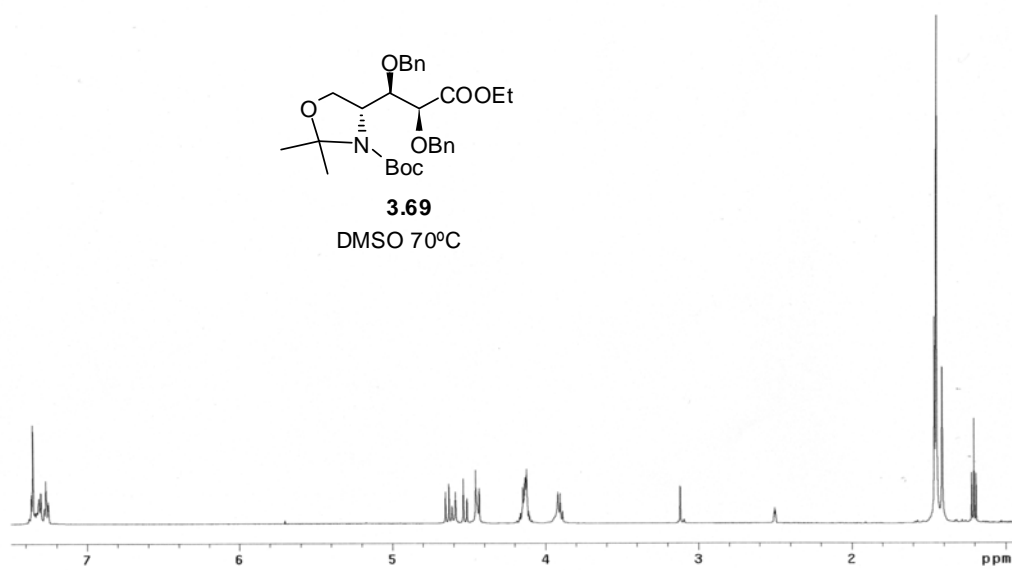


## **7. ESPECTROS SELECCIONADOS**

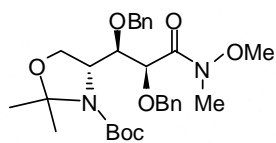


## 7. ESPECTROS SELECCIONADOS

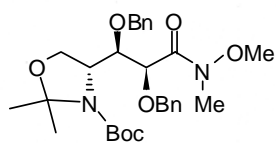
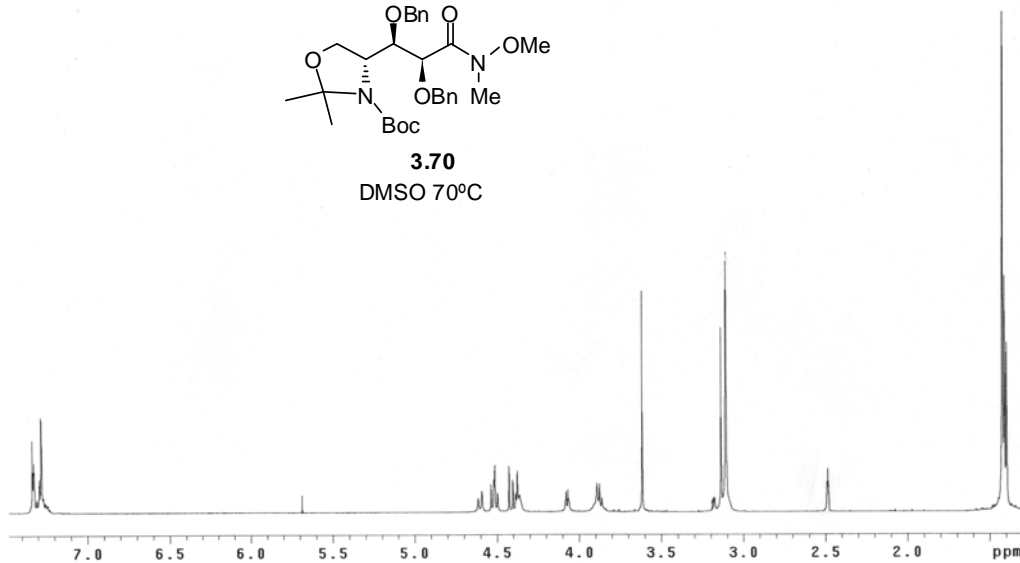




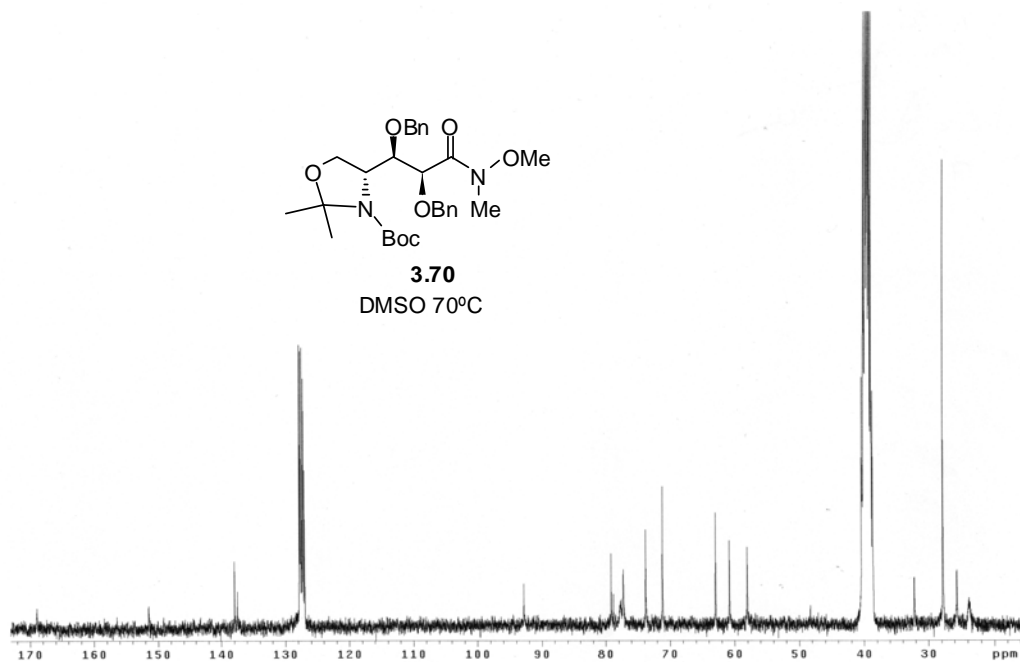


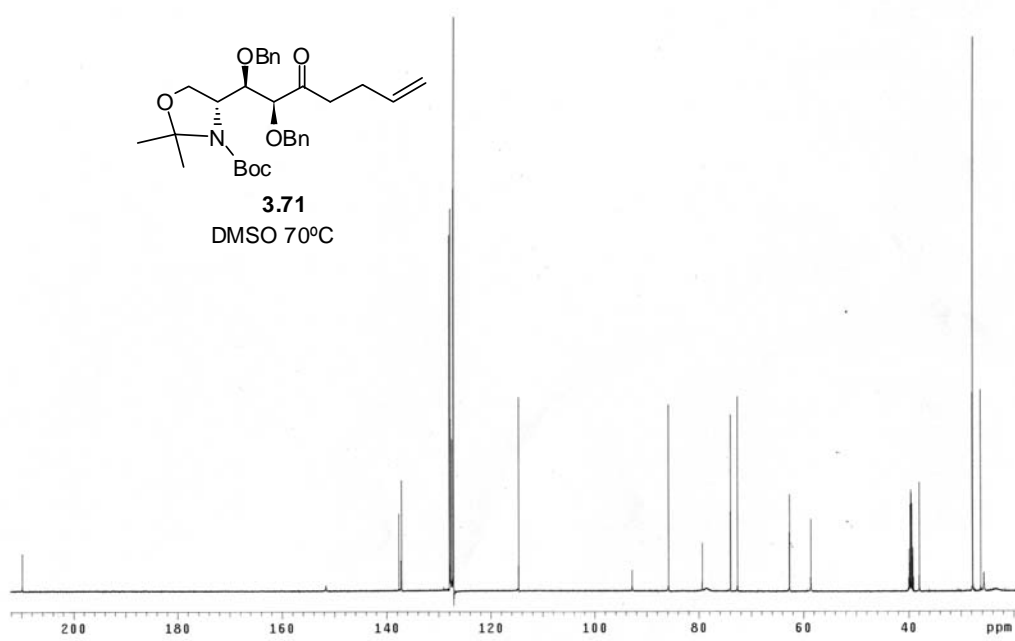
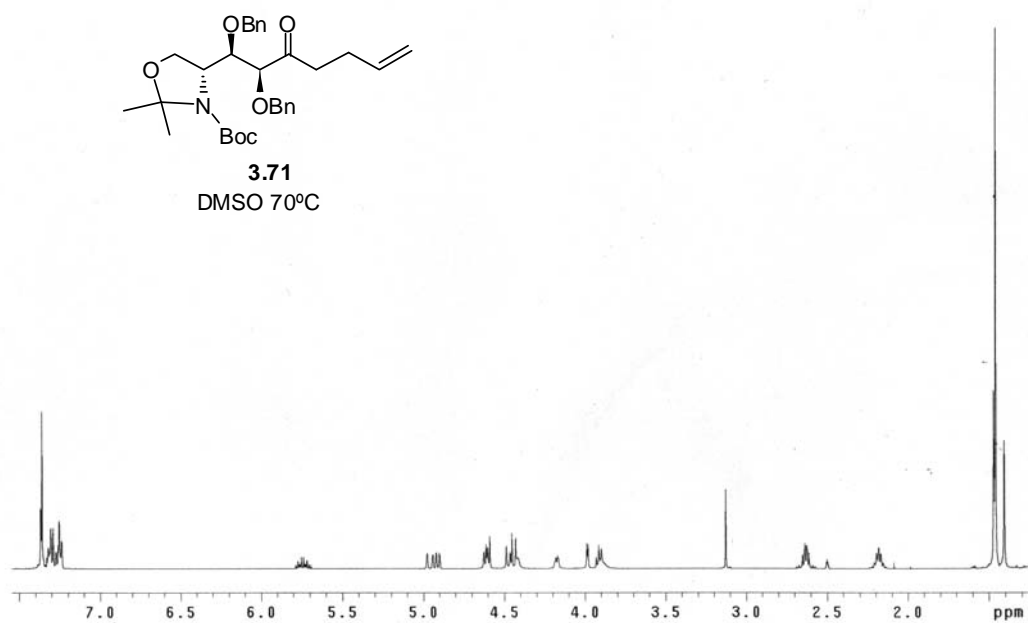


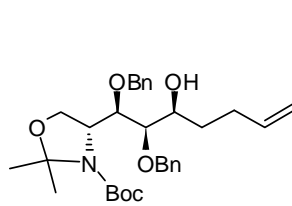
**3.70**  
DMSO 70°C



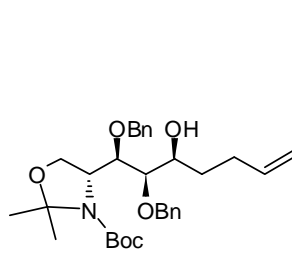
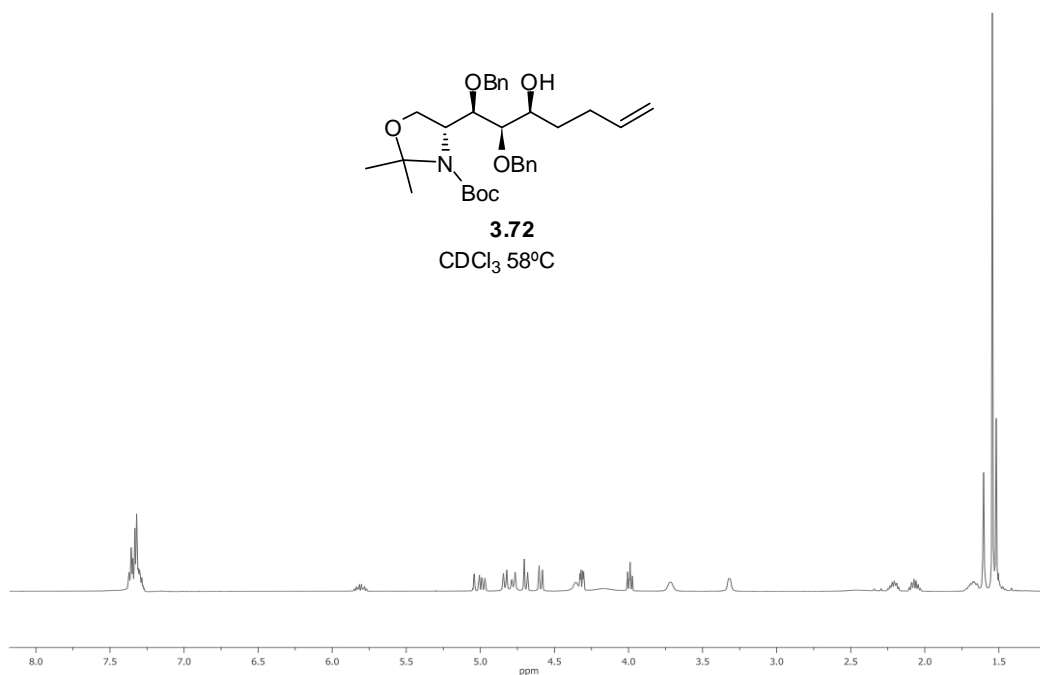
**3.70**  
DMSO 70°C



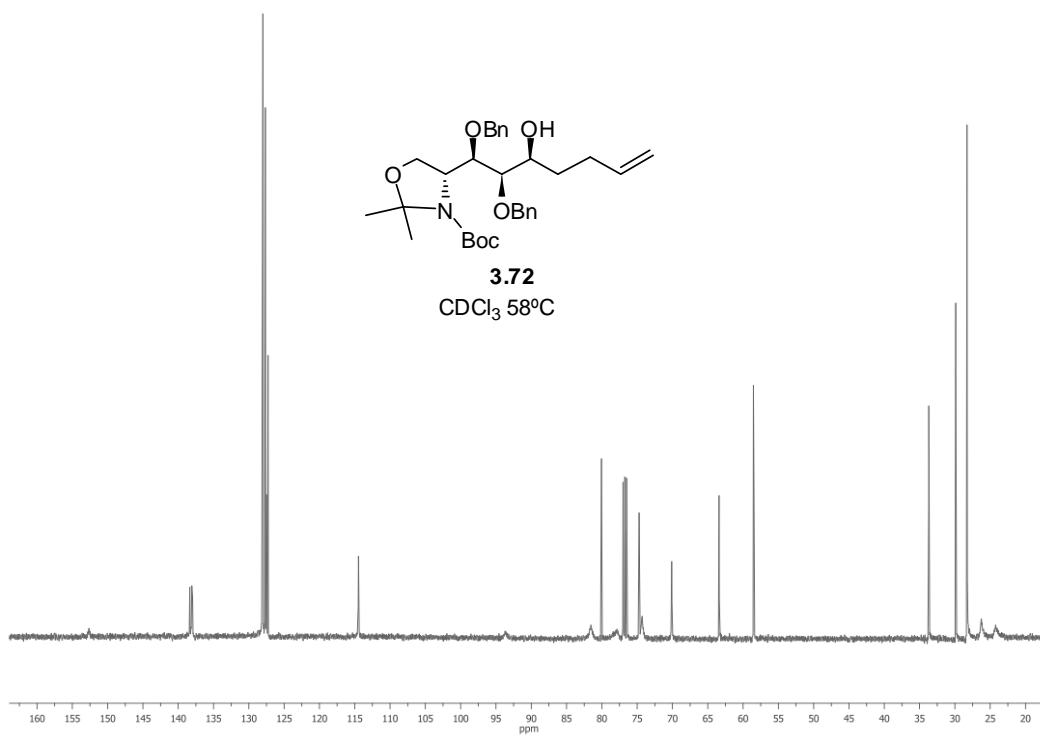


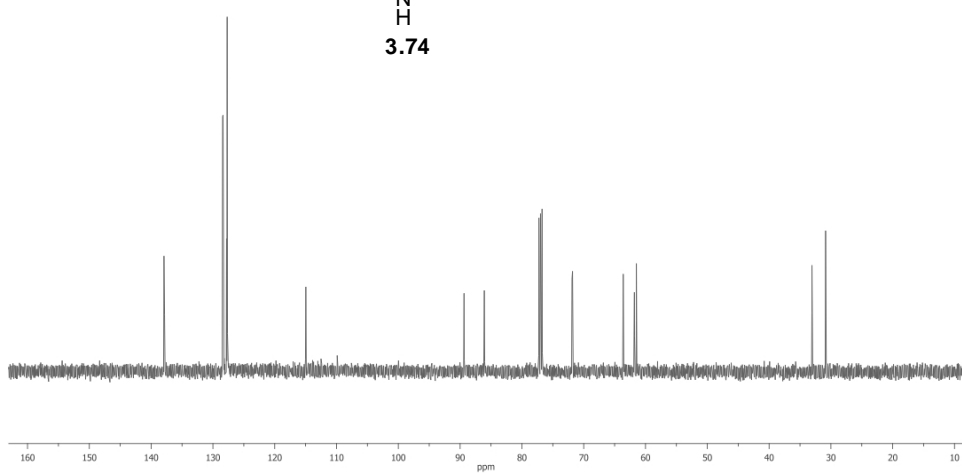
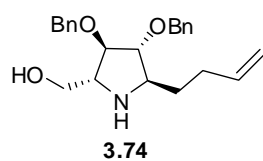
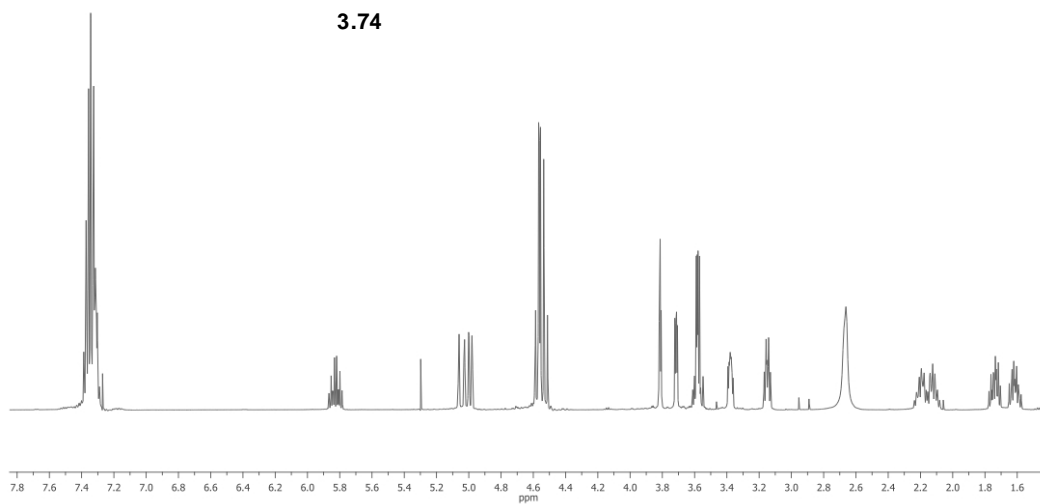
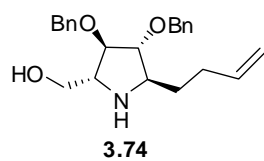


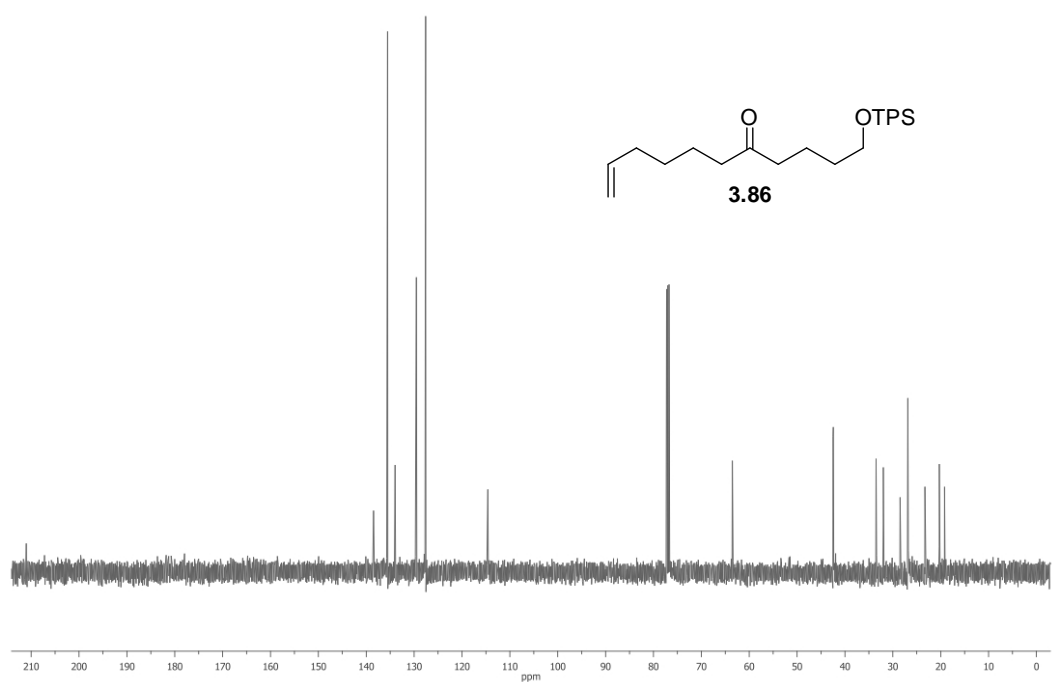
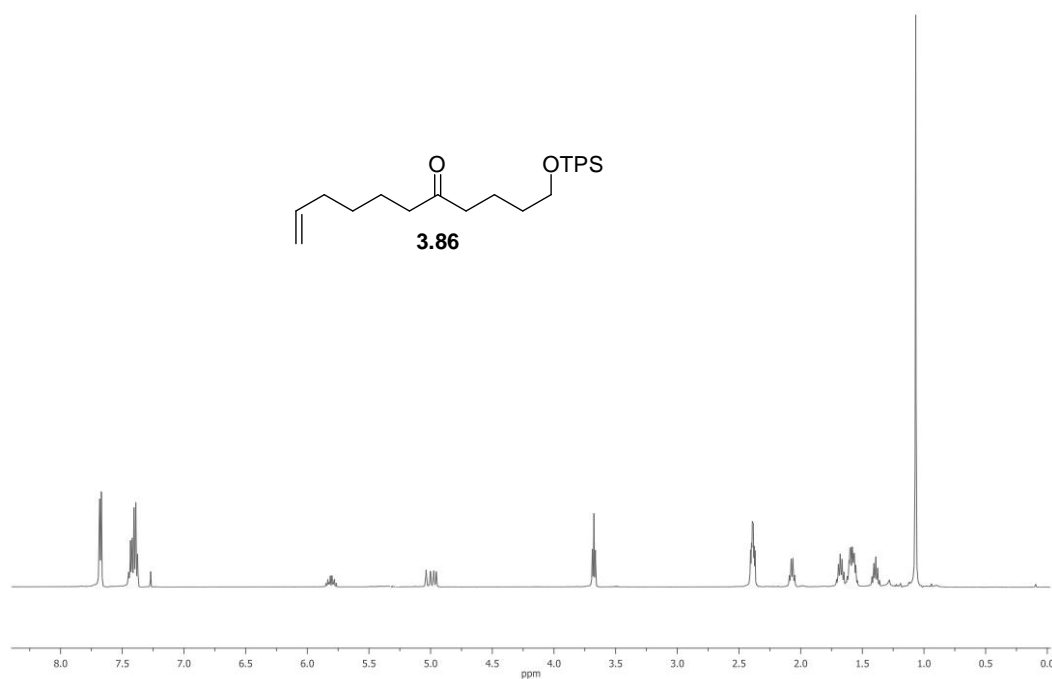
**3.72**  
CDCl<sub>3</sub> 58°C

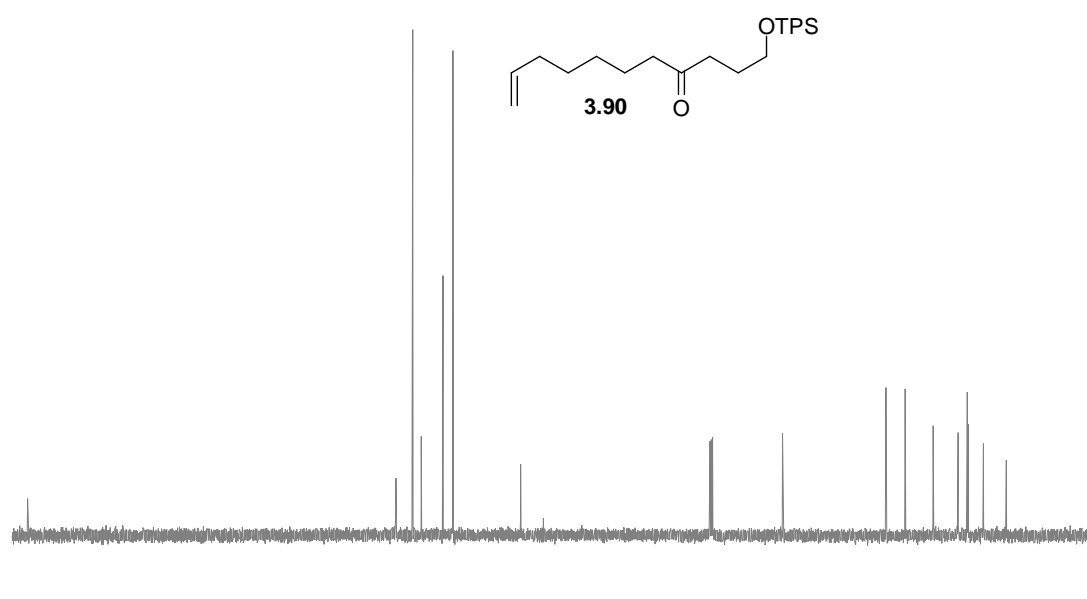
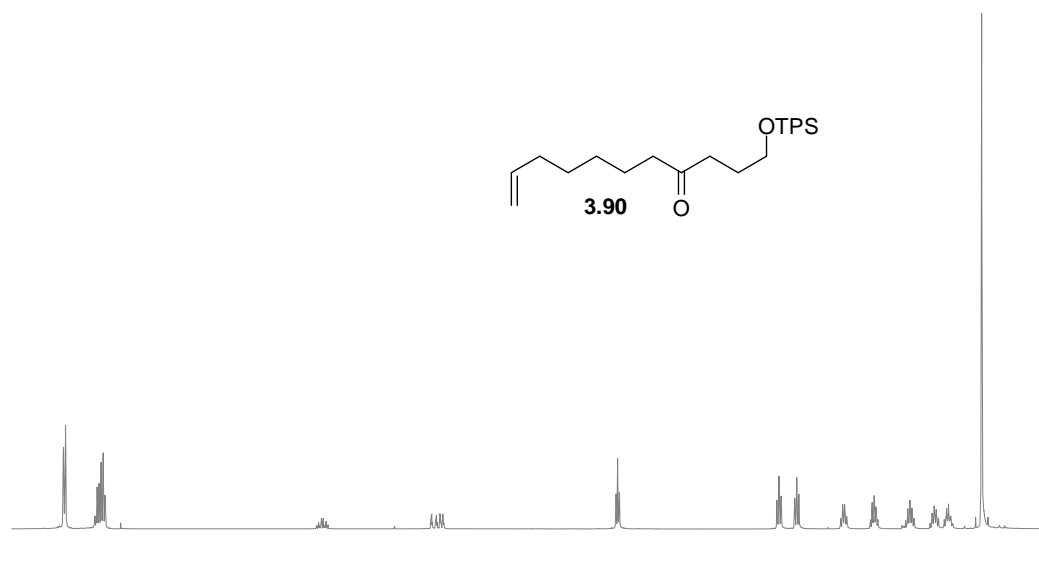


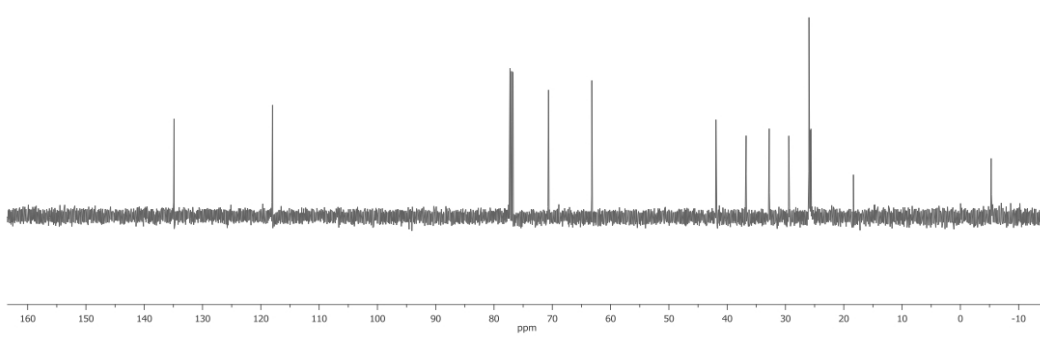
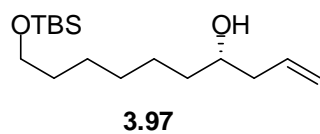
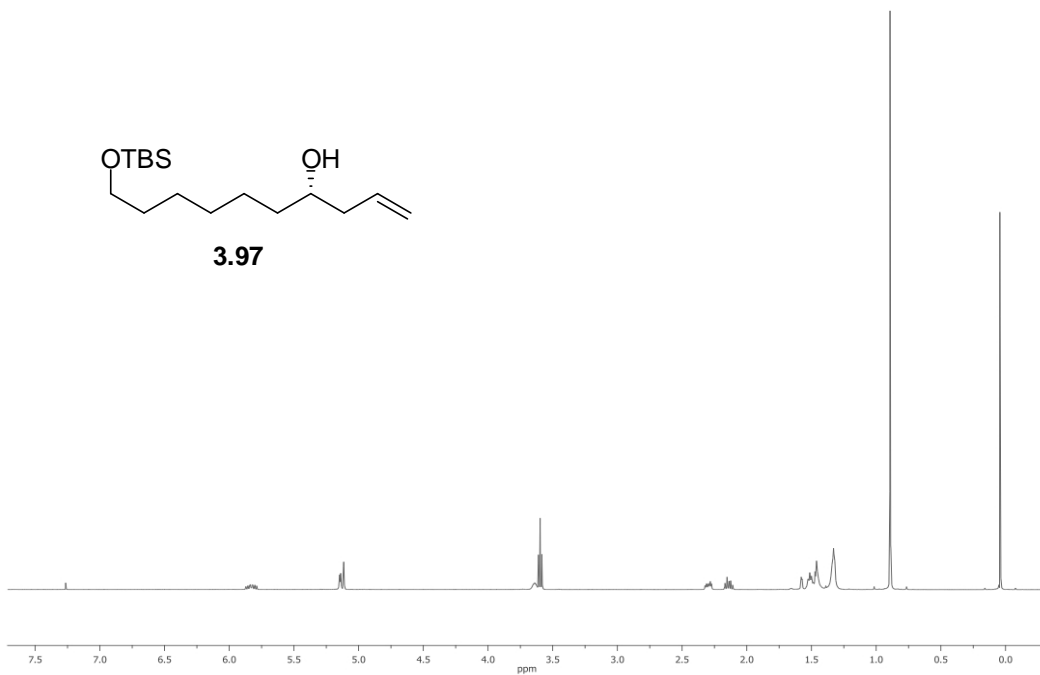
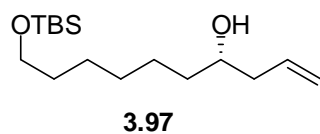
**3.72**  
CDCl<sub>3</sub> 58°C

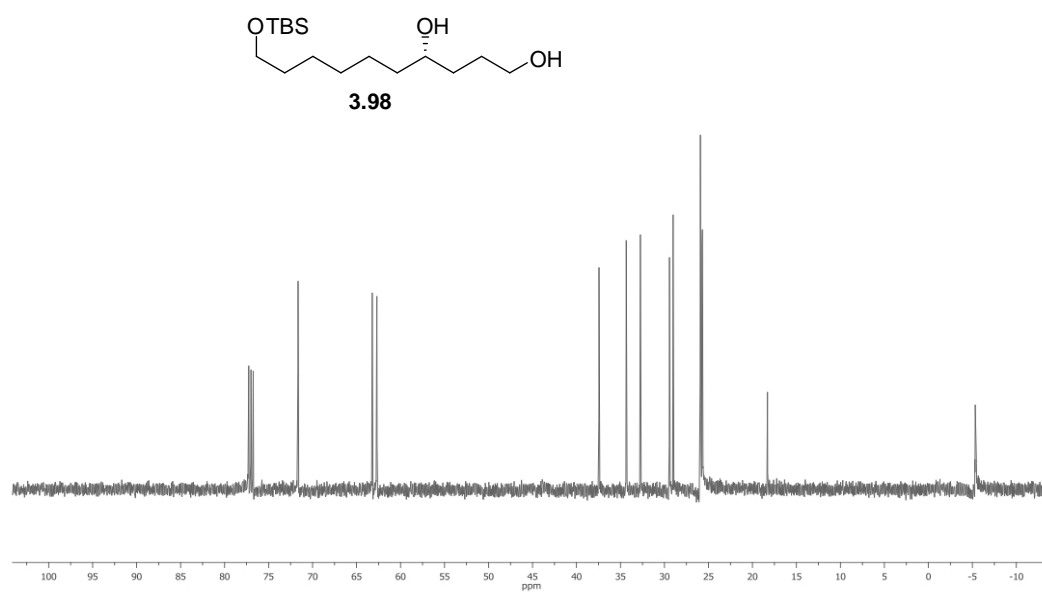
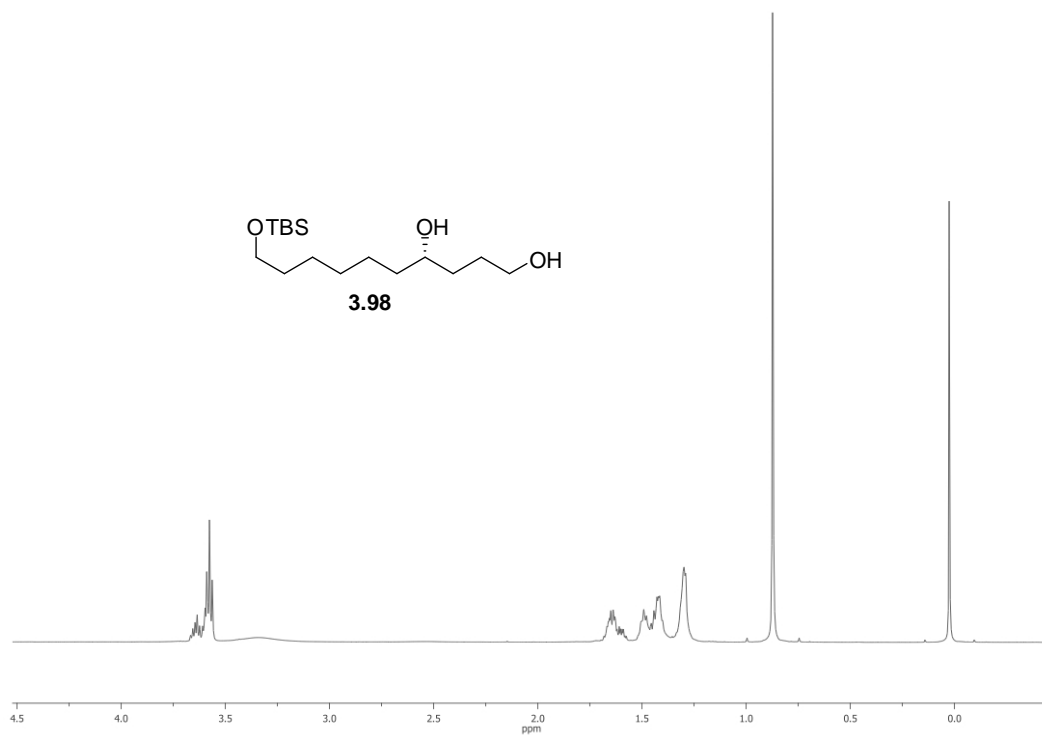




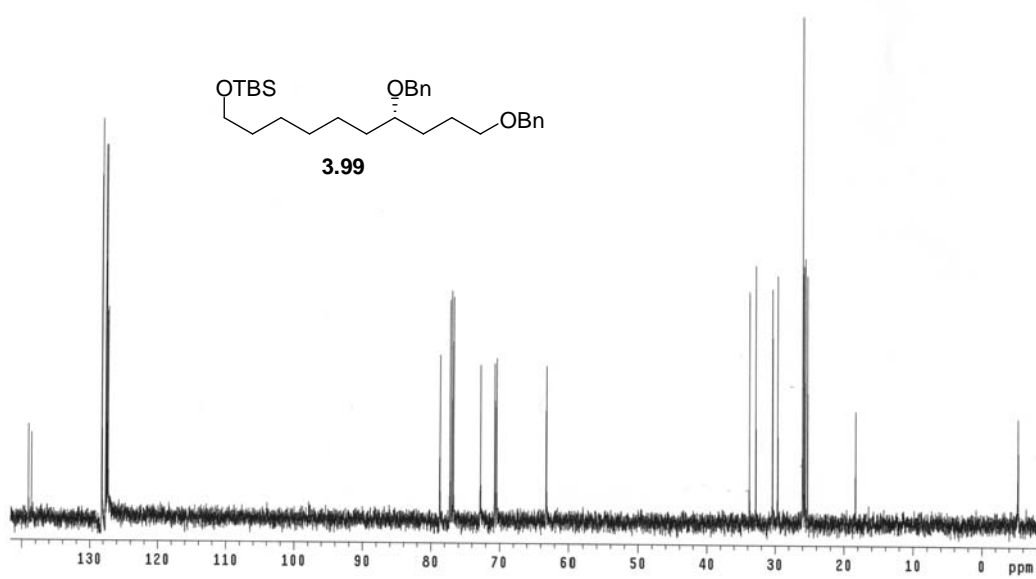
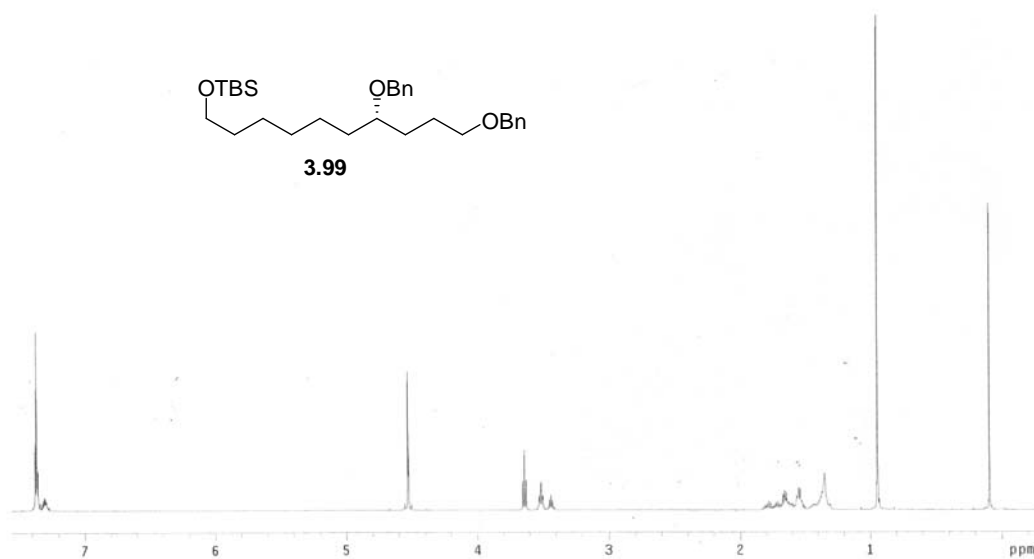


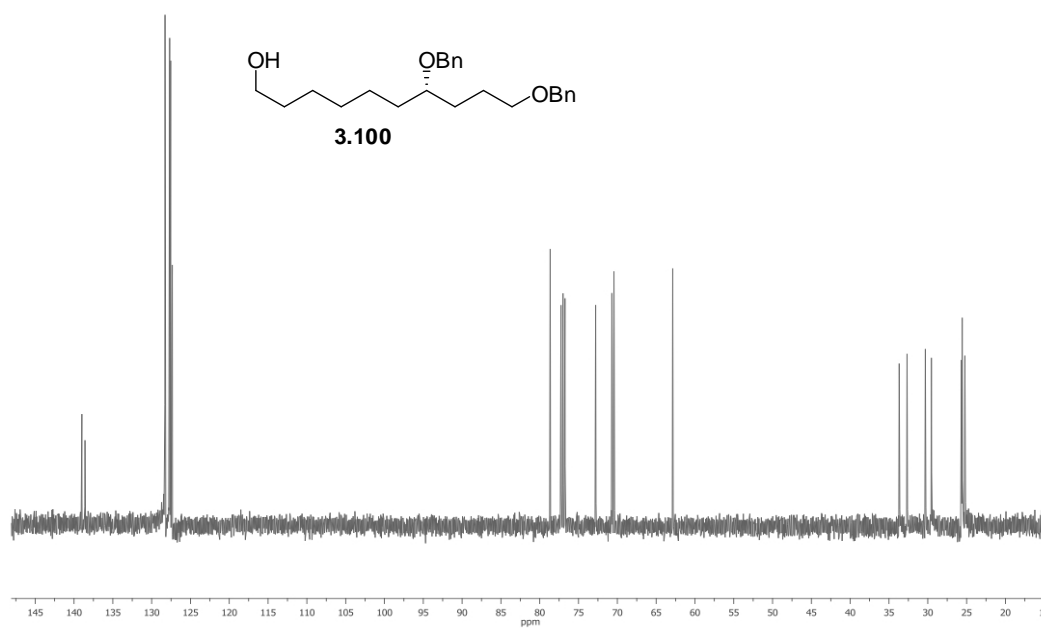
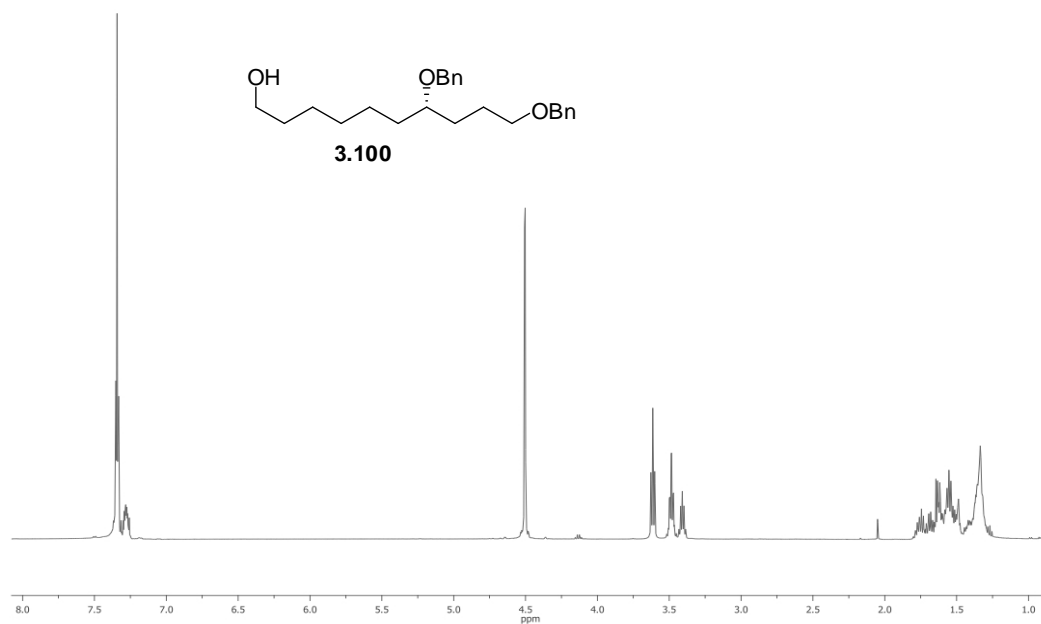


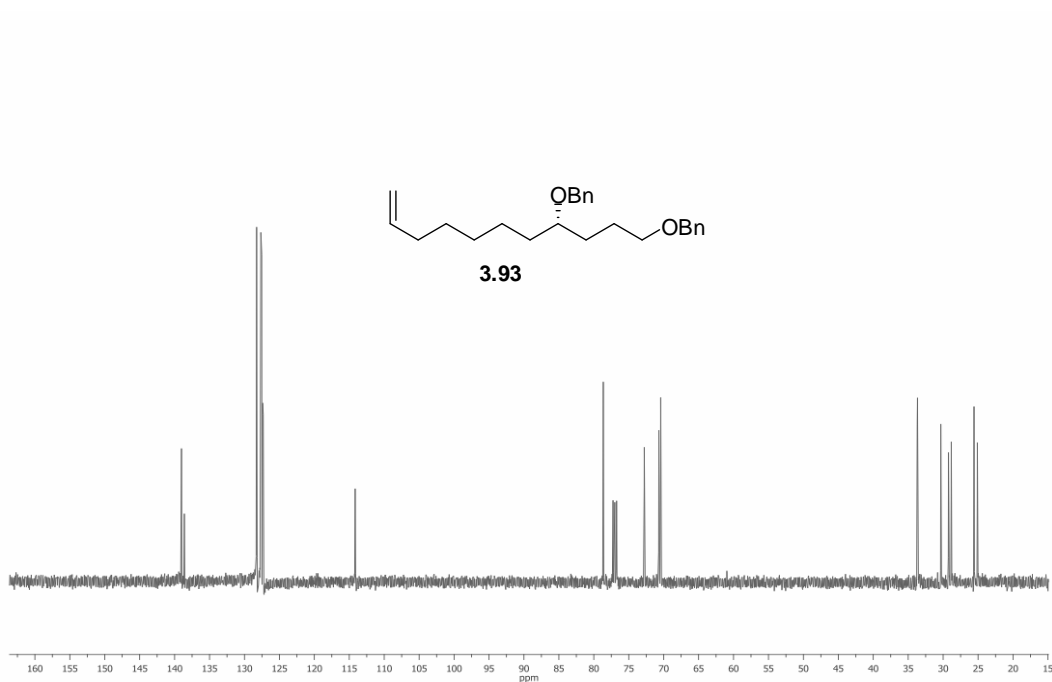
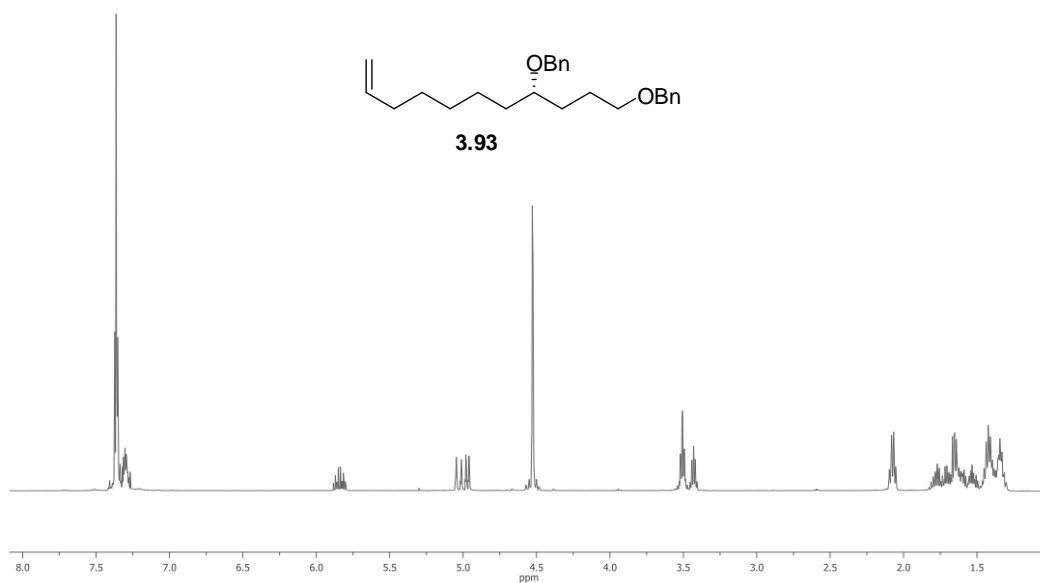


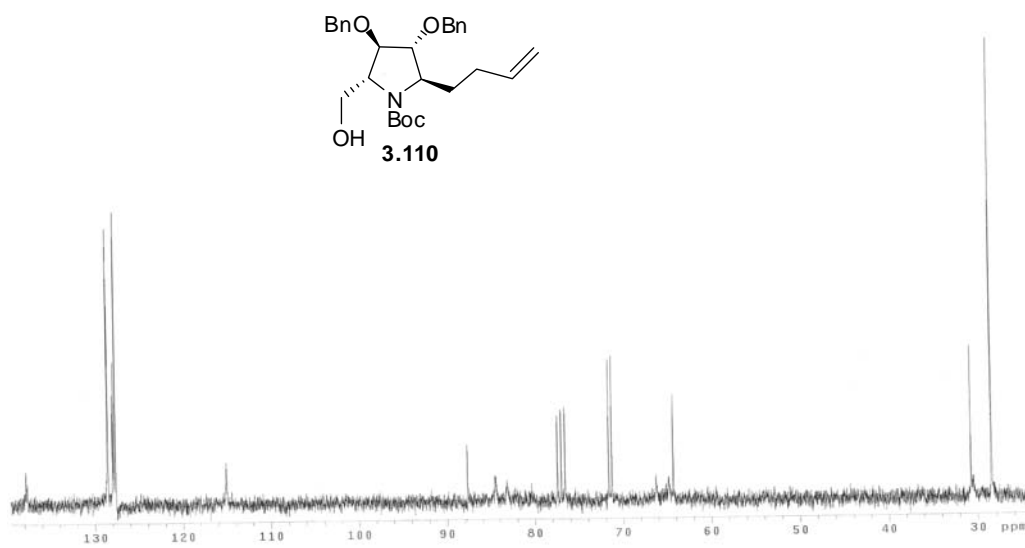
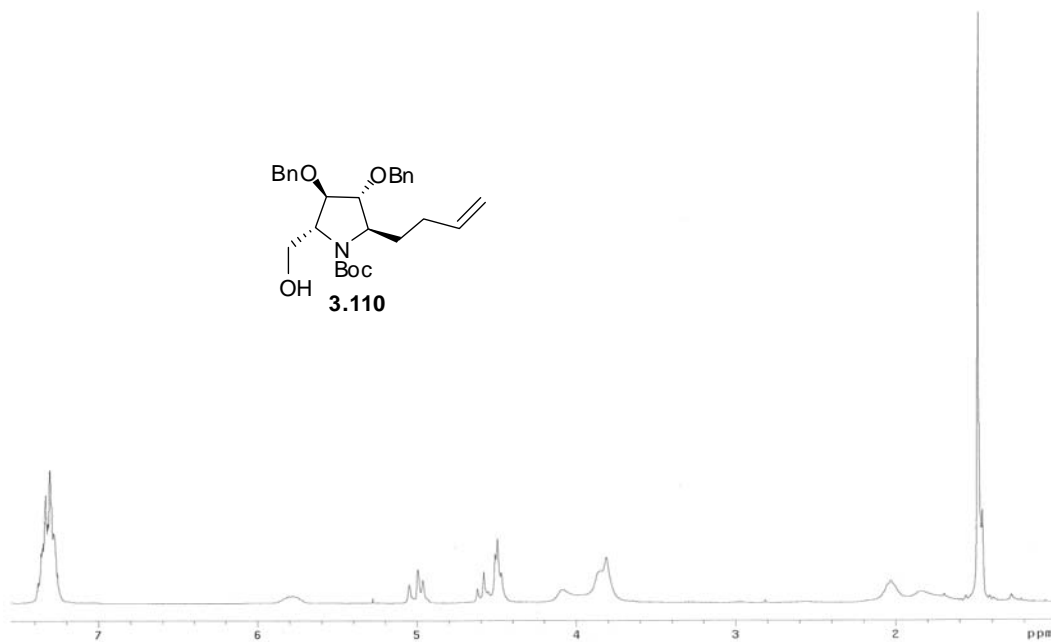


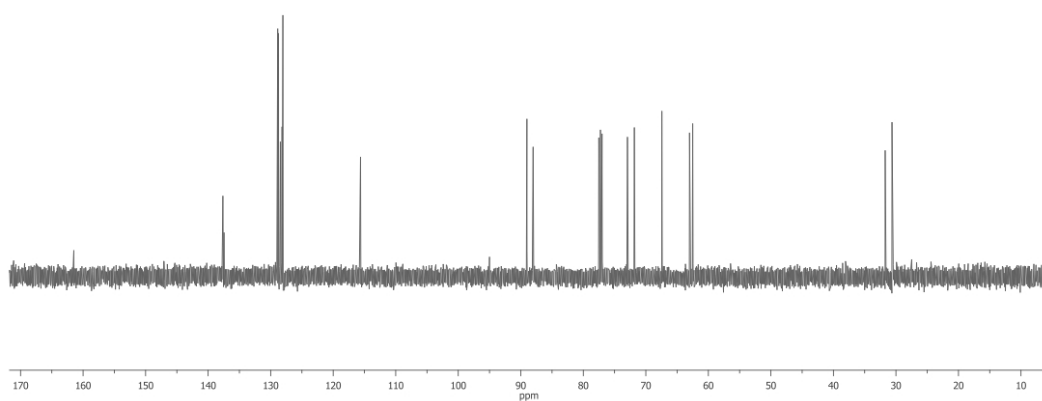
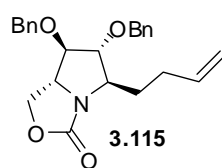
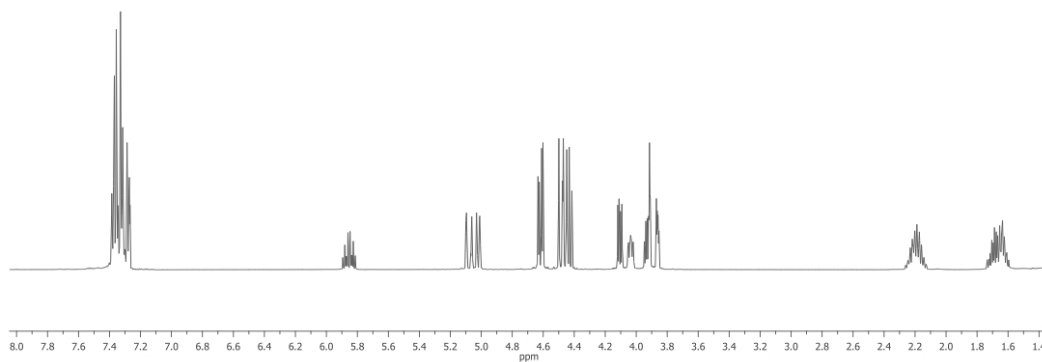
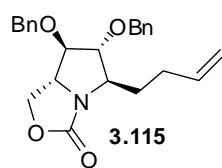


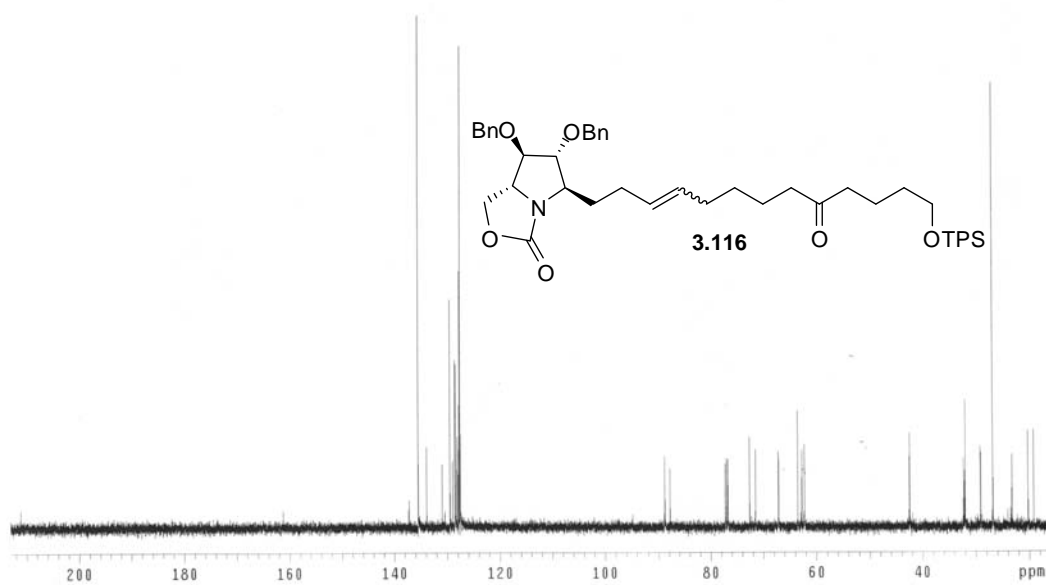
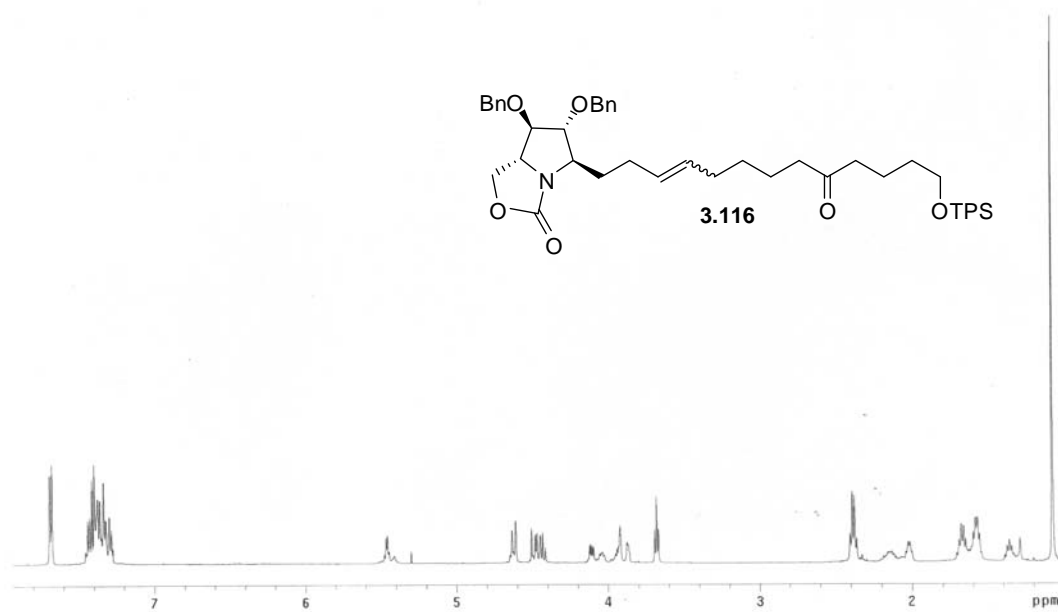


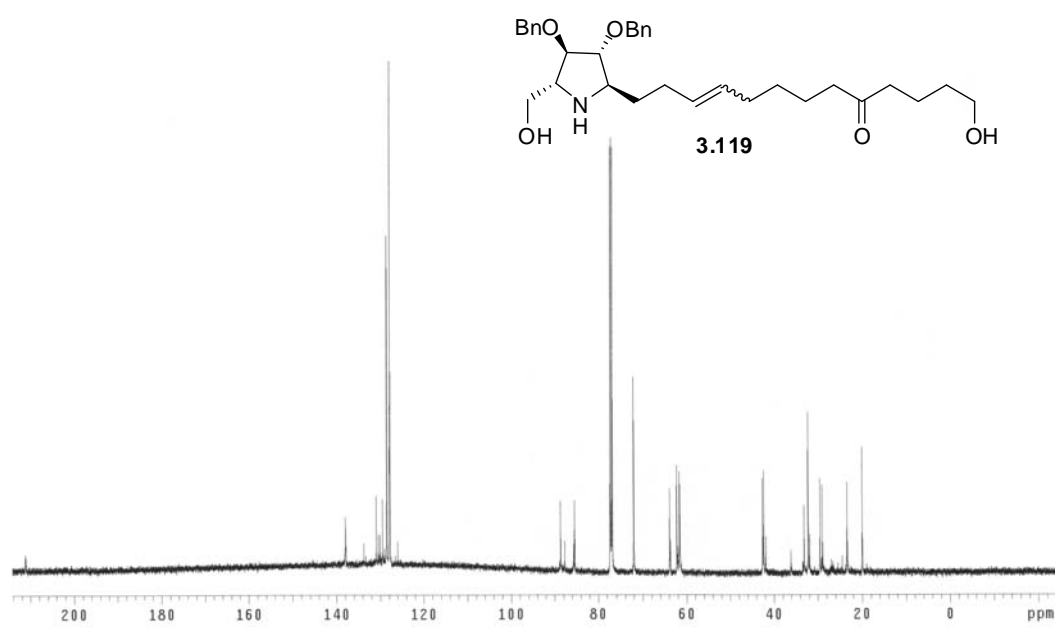
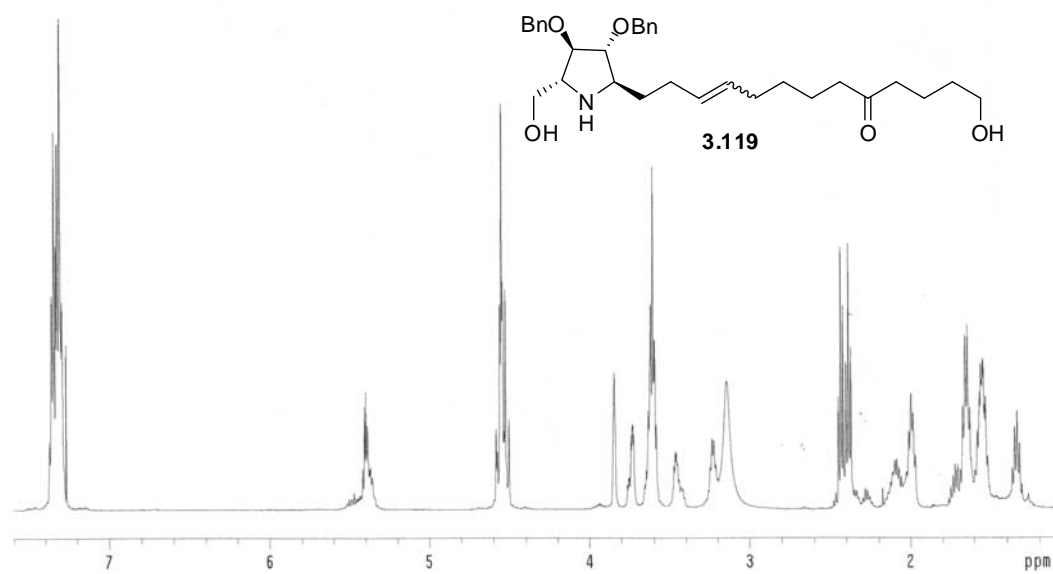


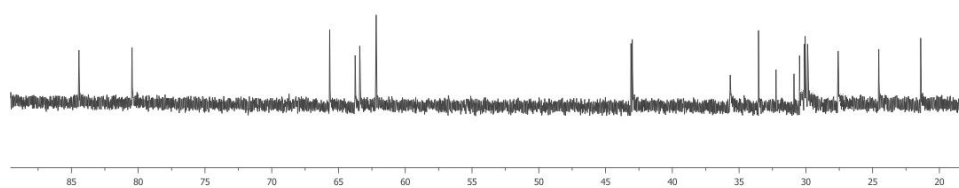
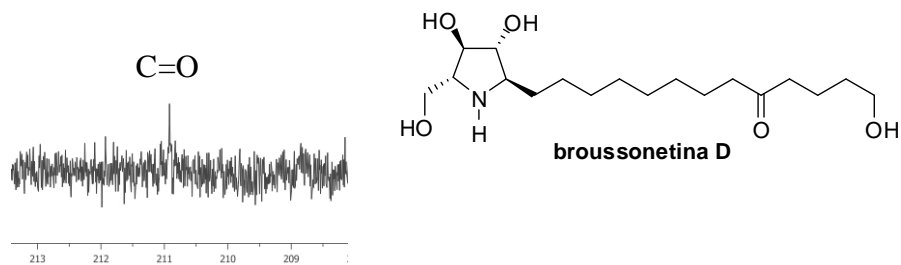
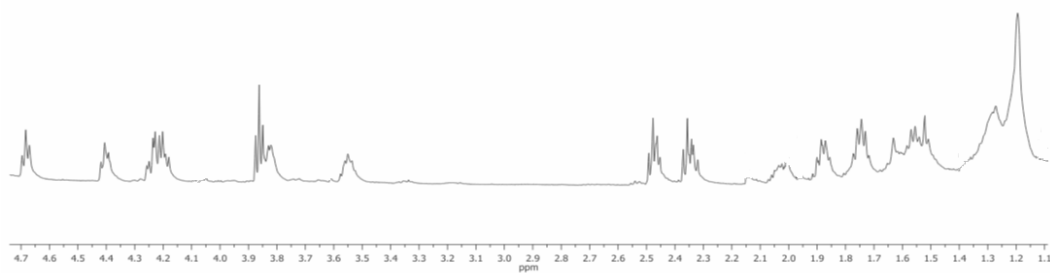
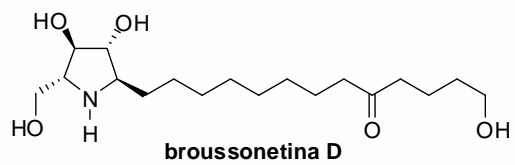




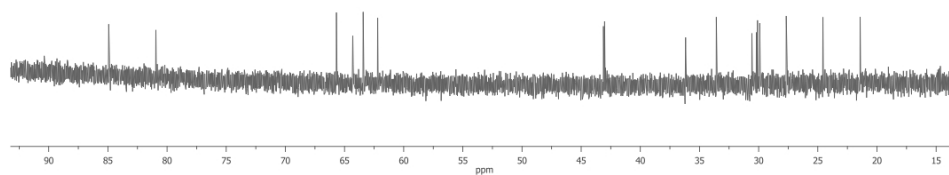
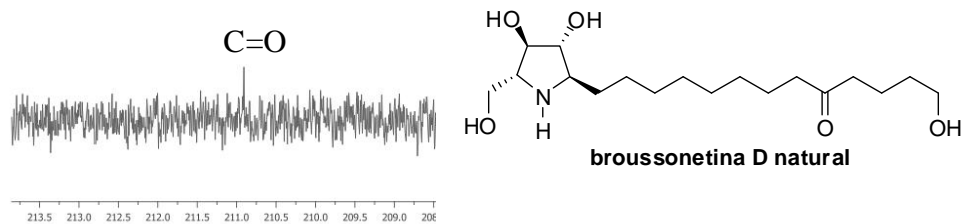
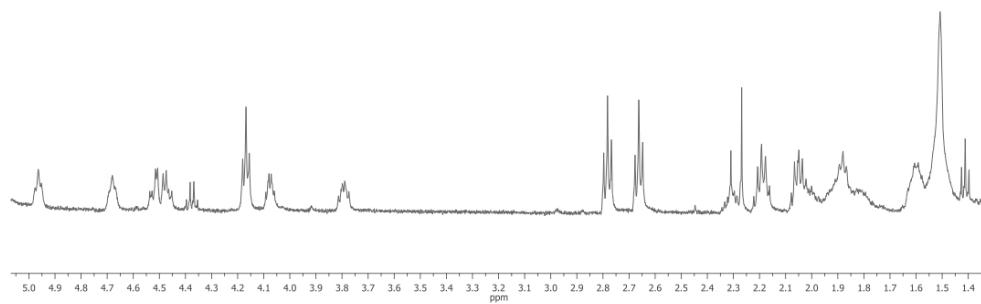
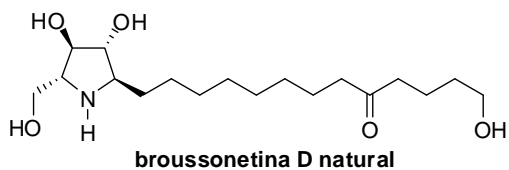


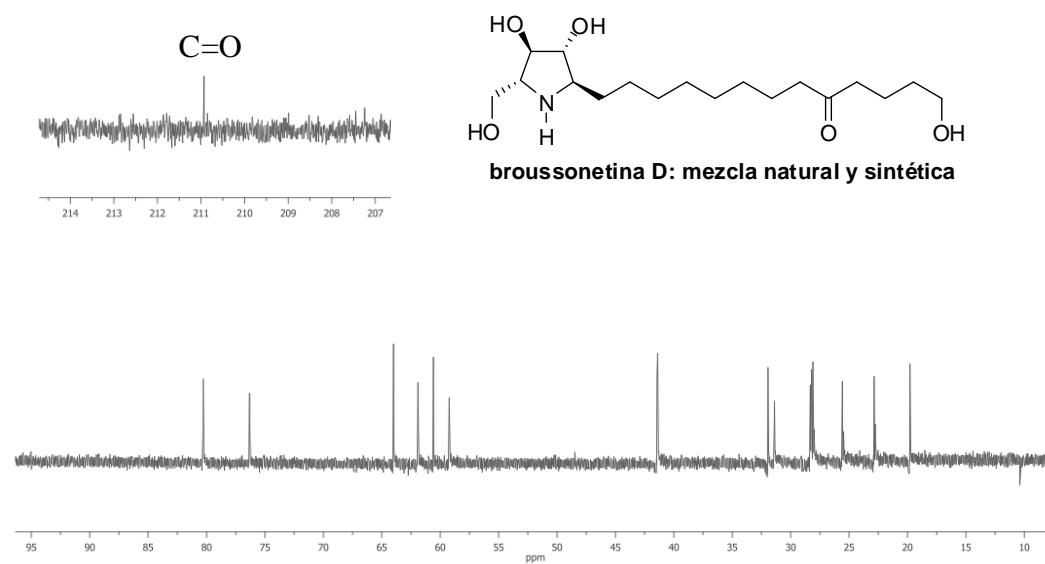
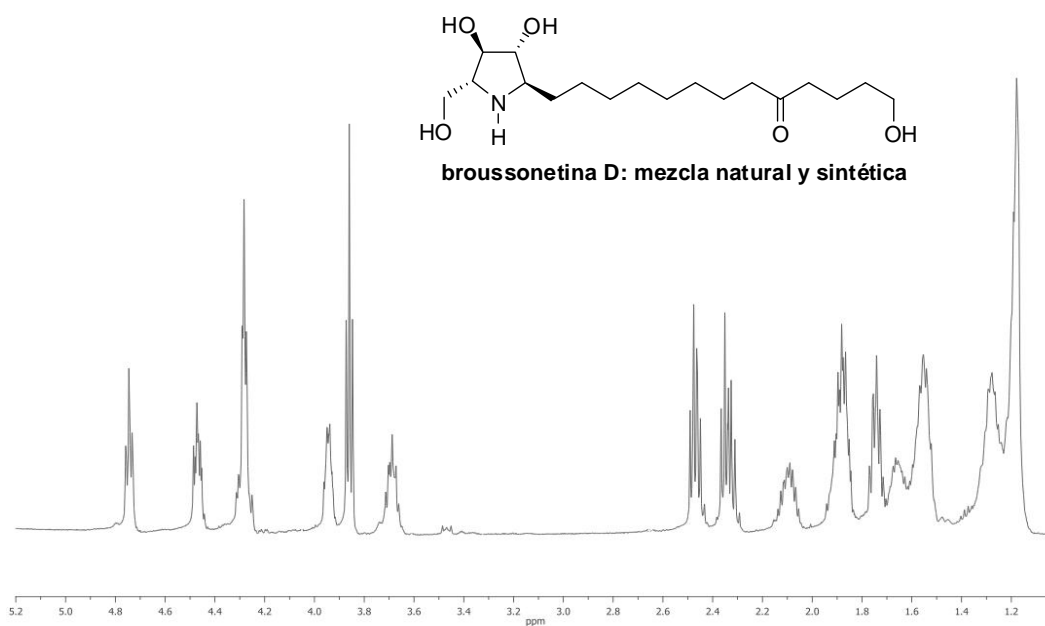


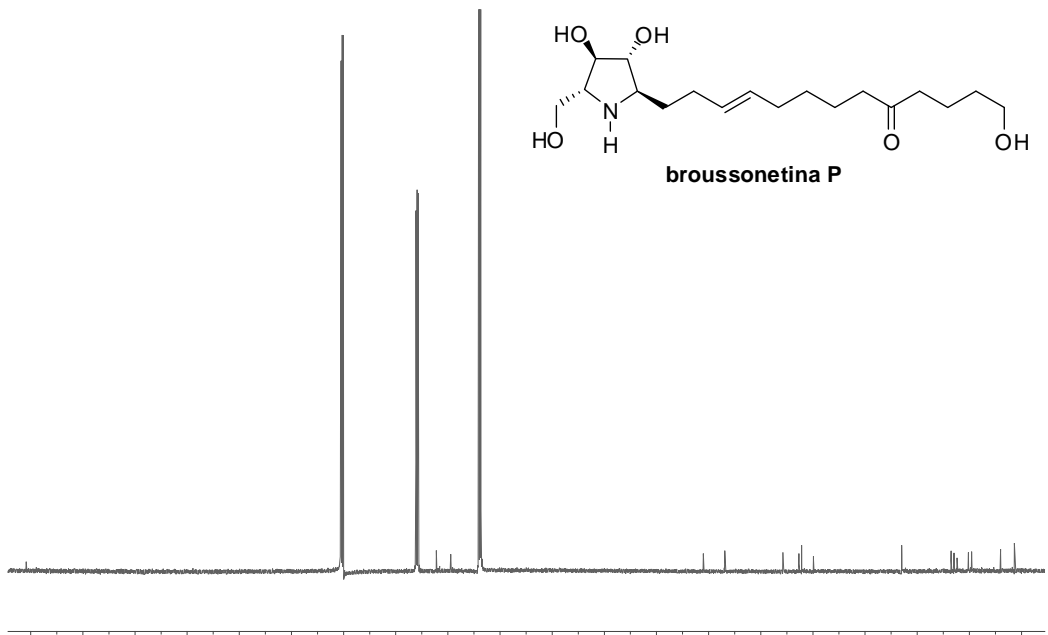
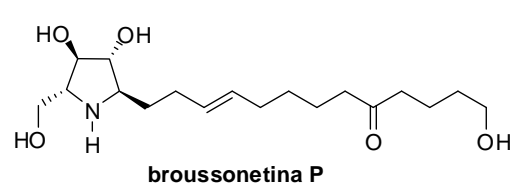
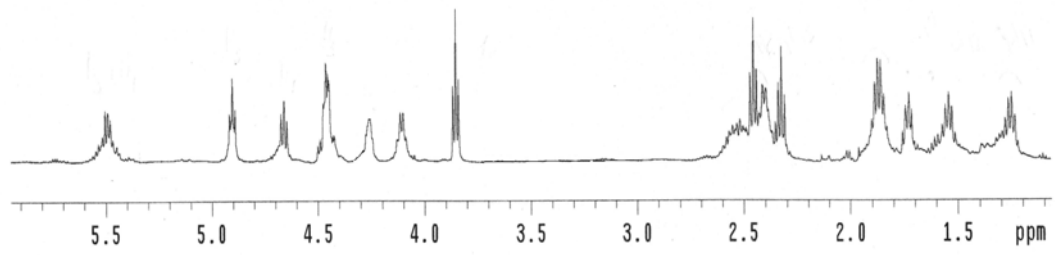
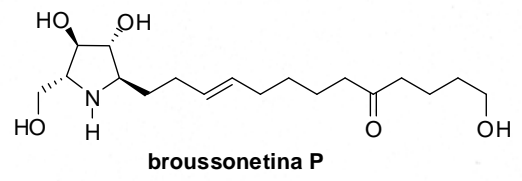


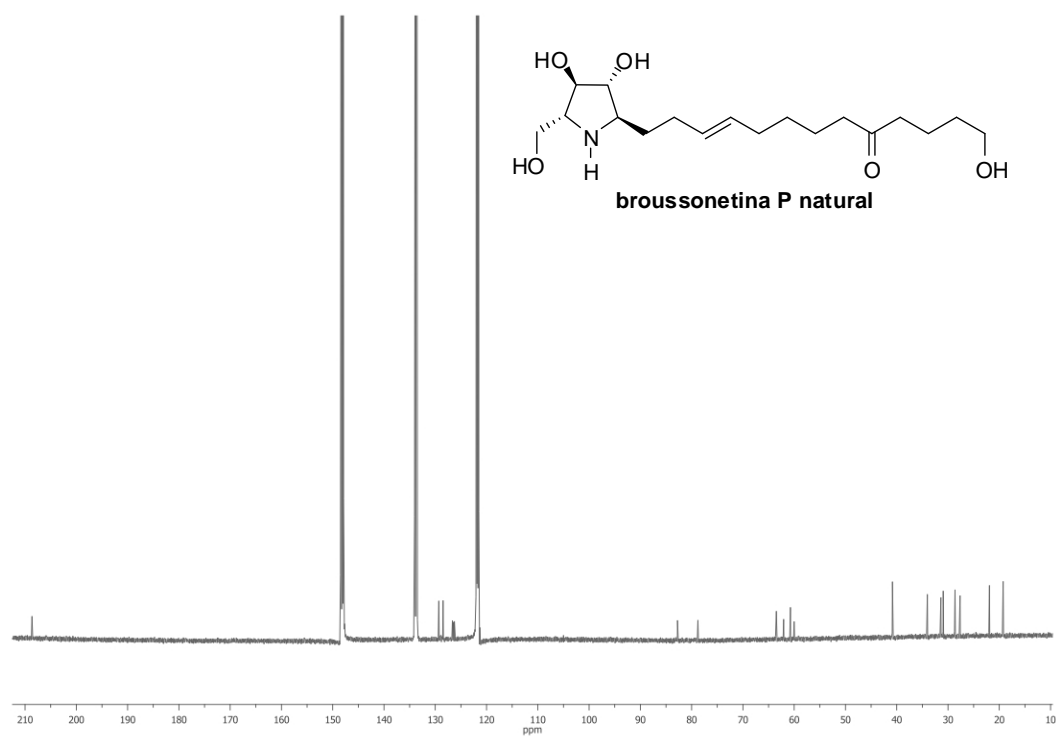
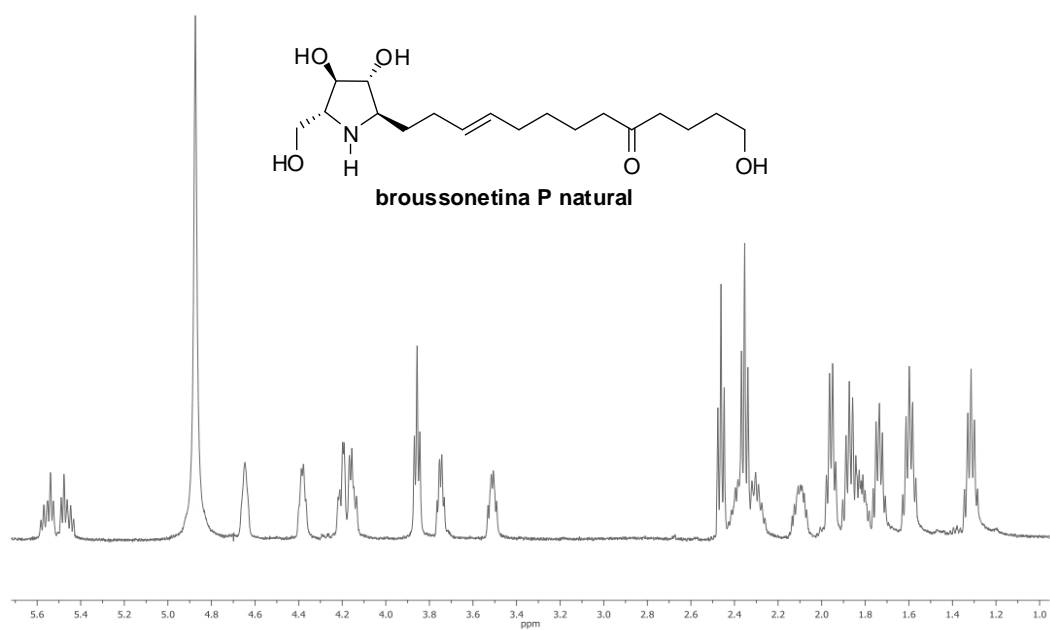


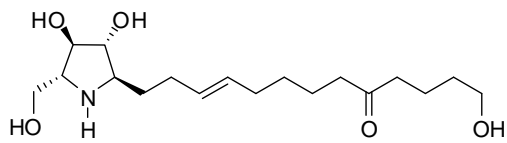




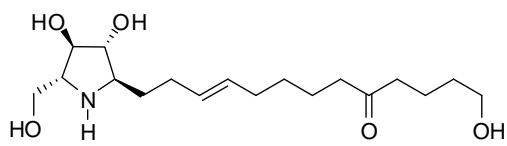
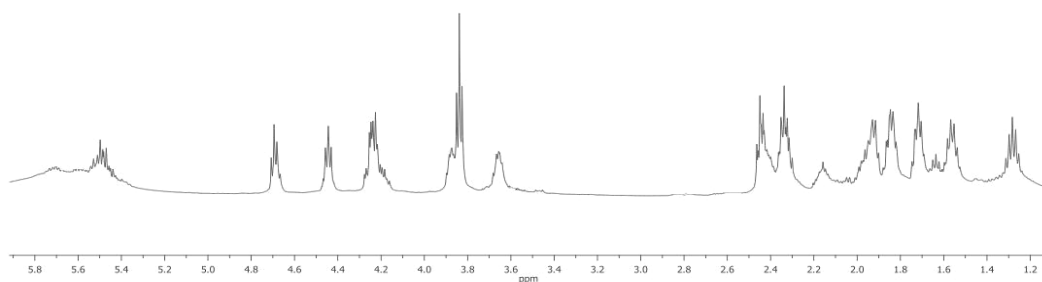




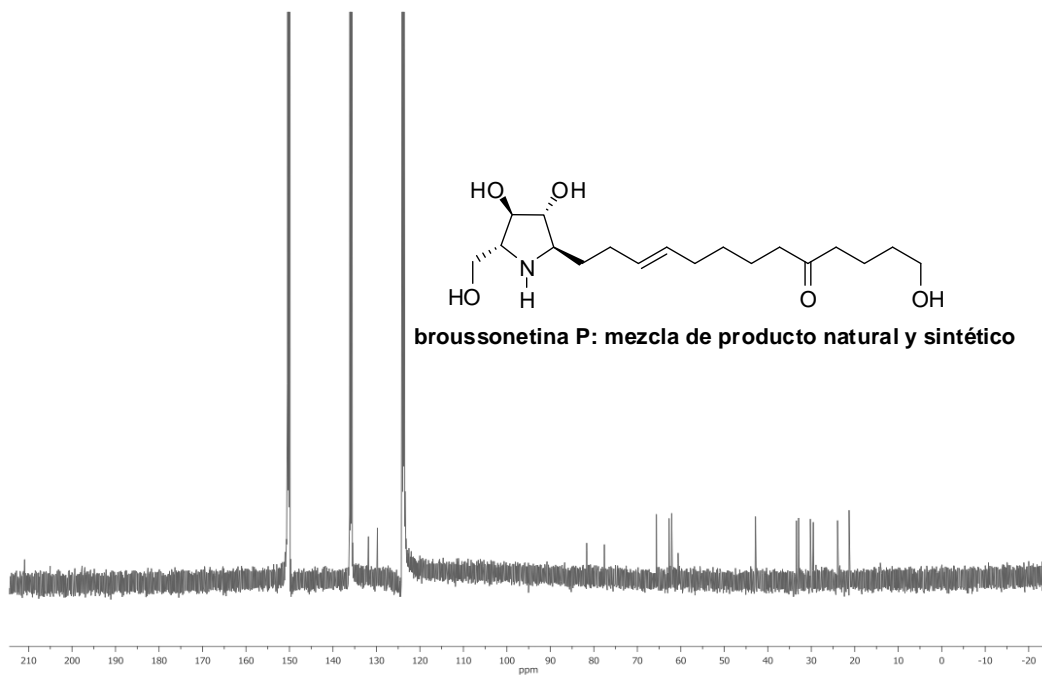




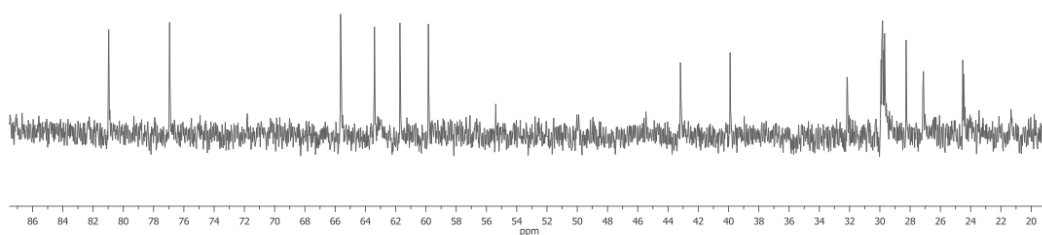
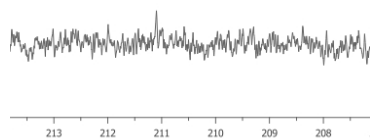
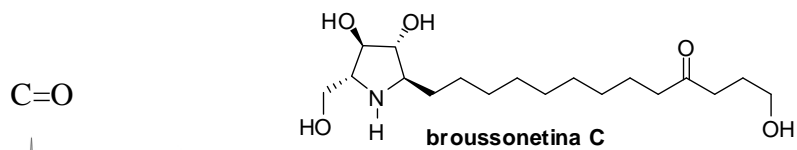
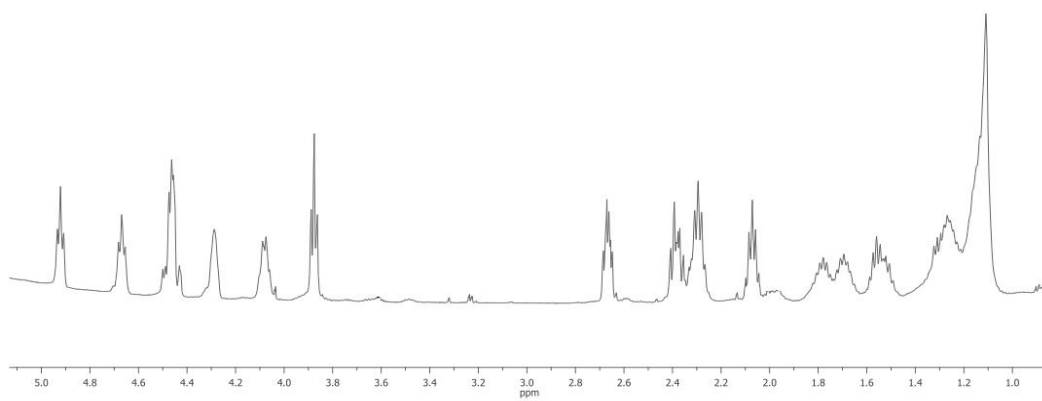
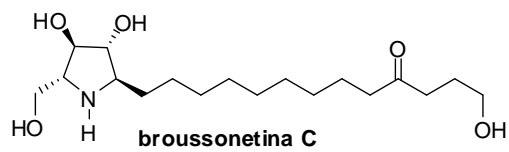
**brossonnetina P: mezcla de producto natural y sintético**

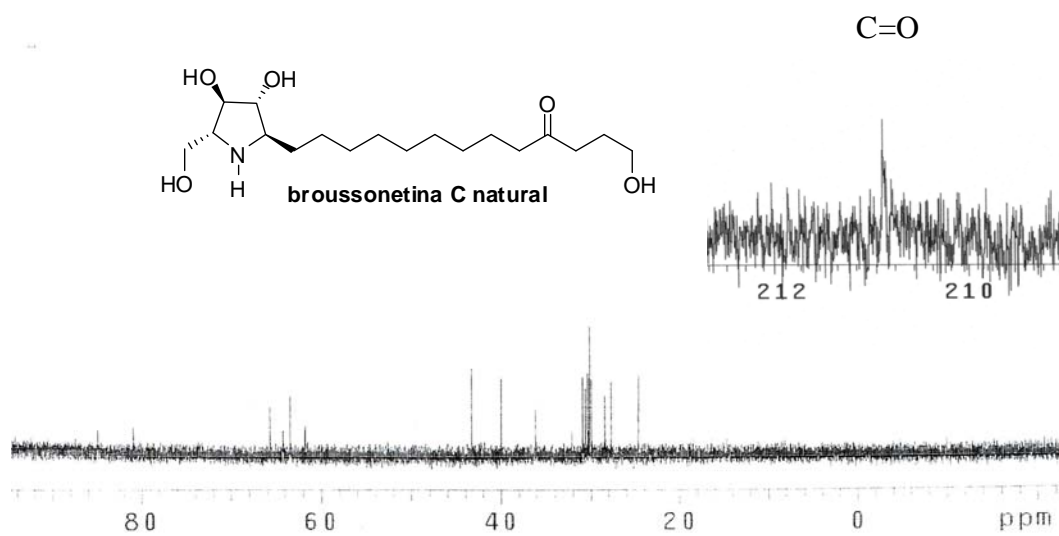
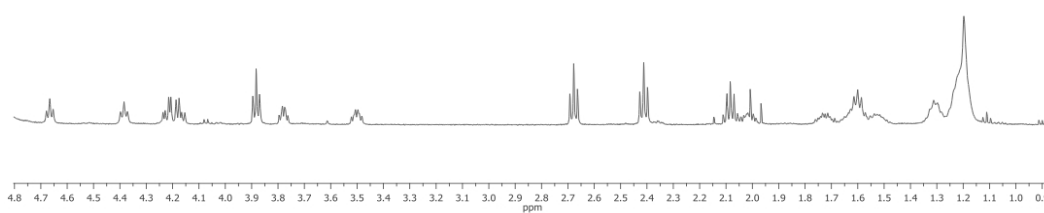
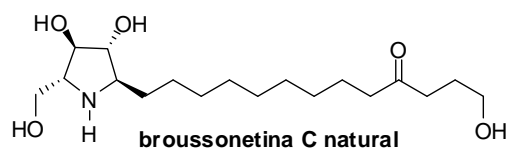


**brossonnetina P: mezcla de producto natural y sintético**

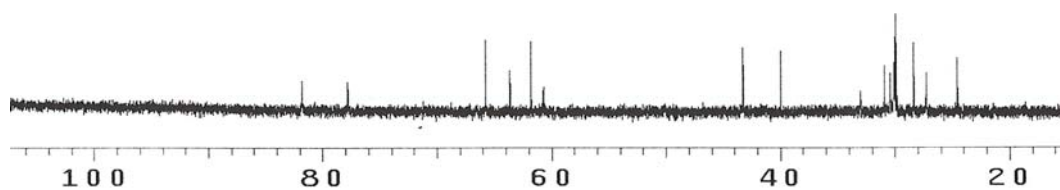
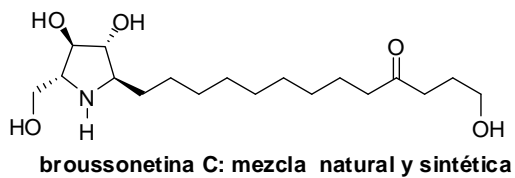
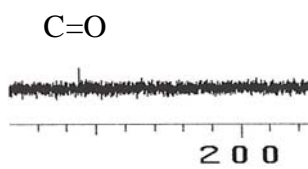
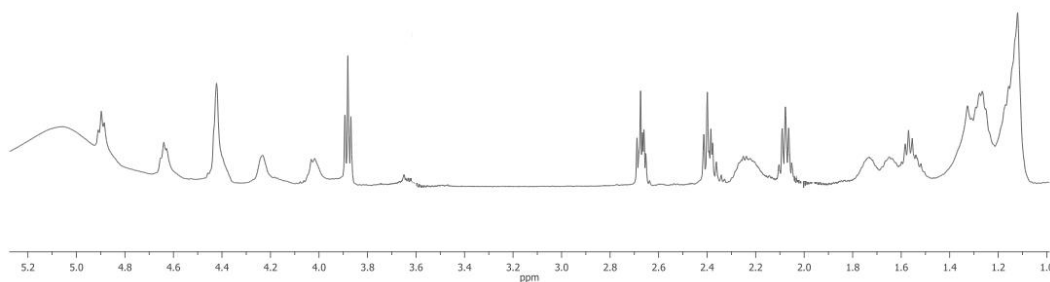
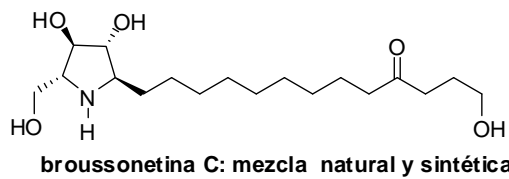


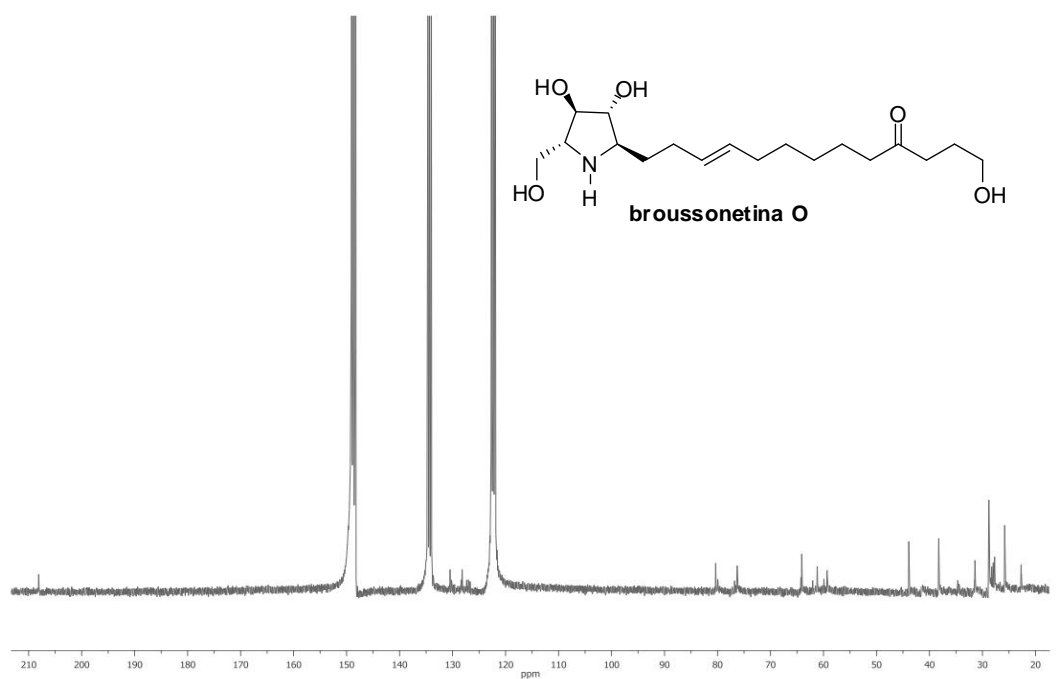
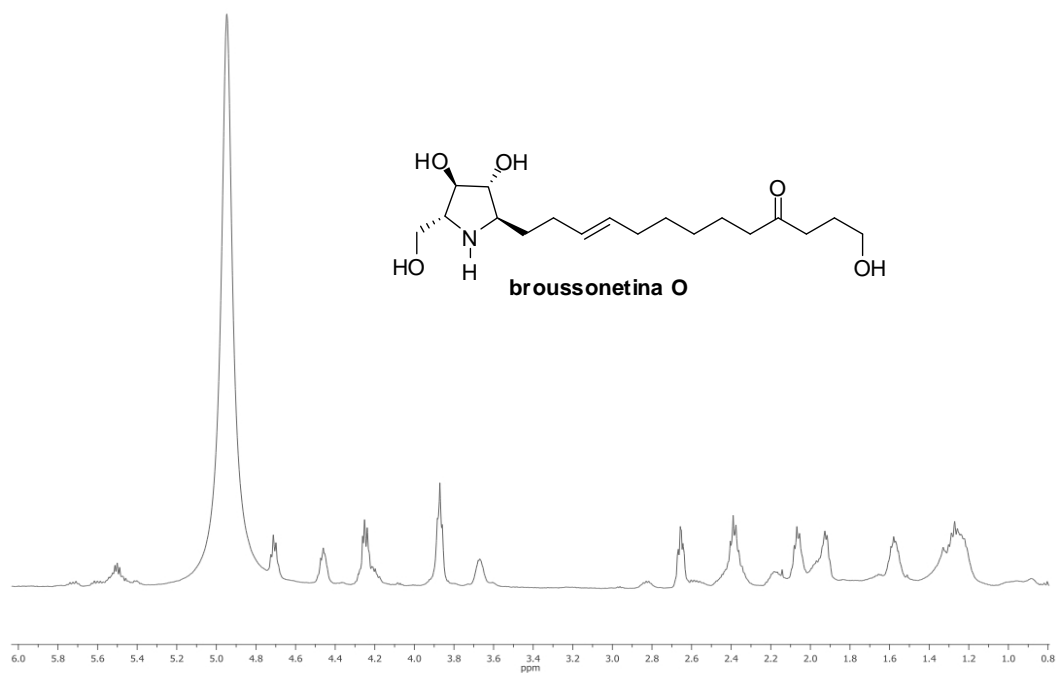


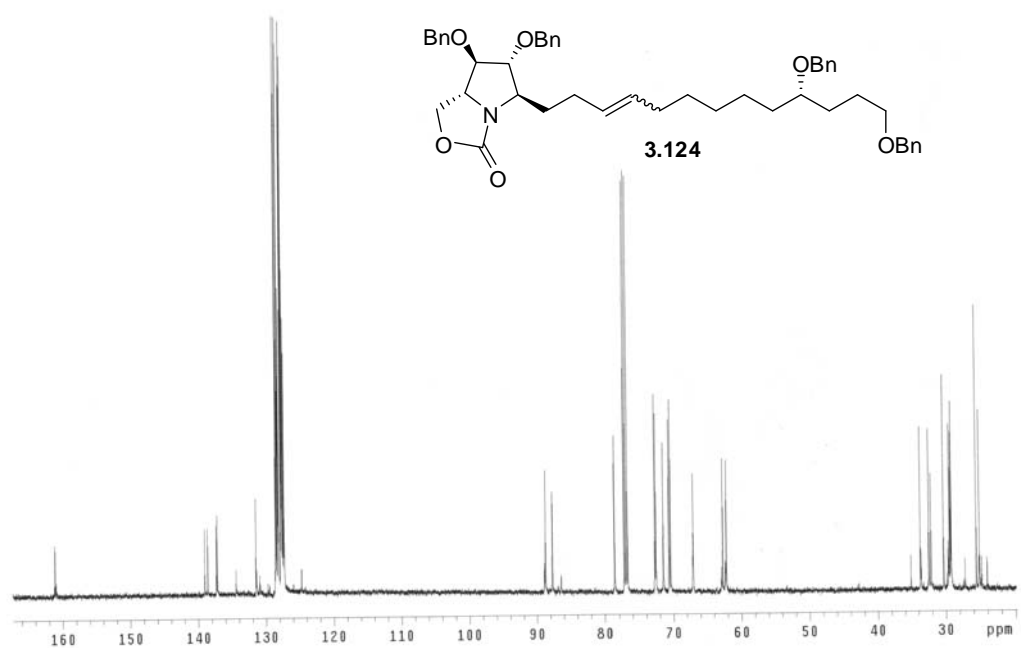
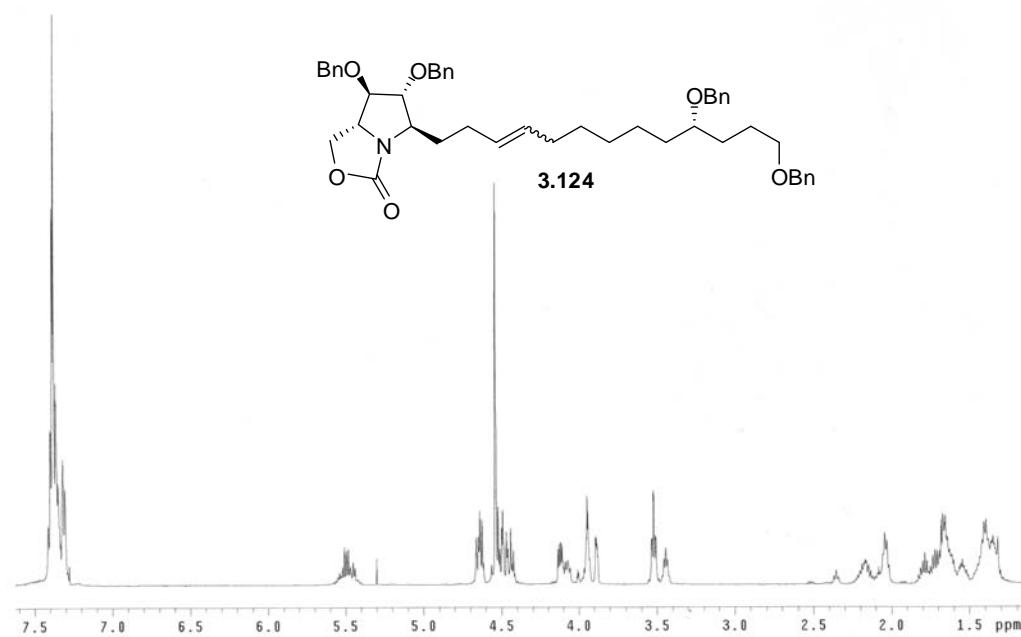


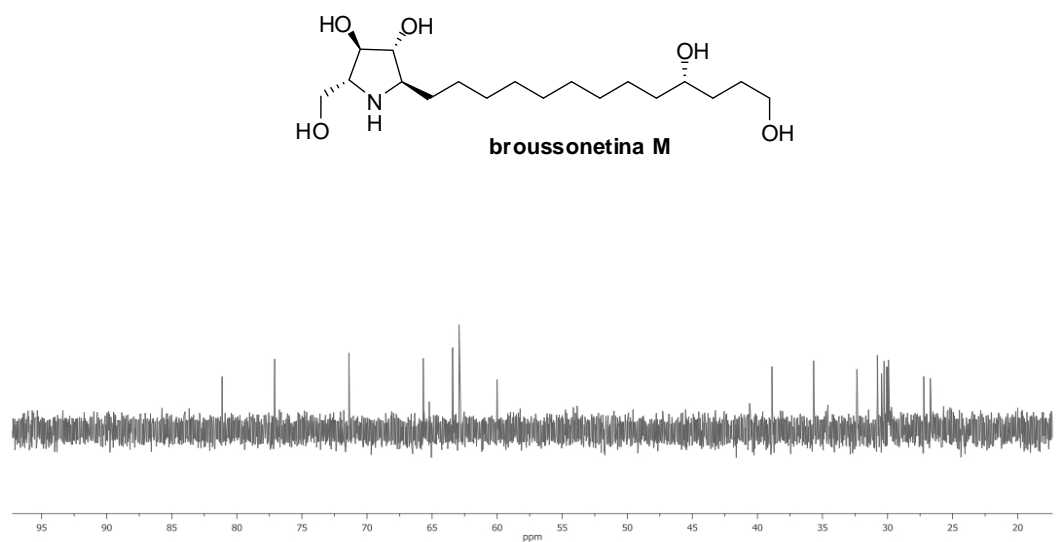
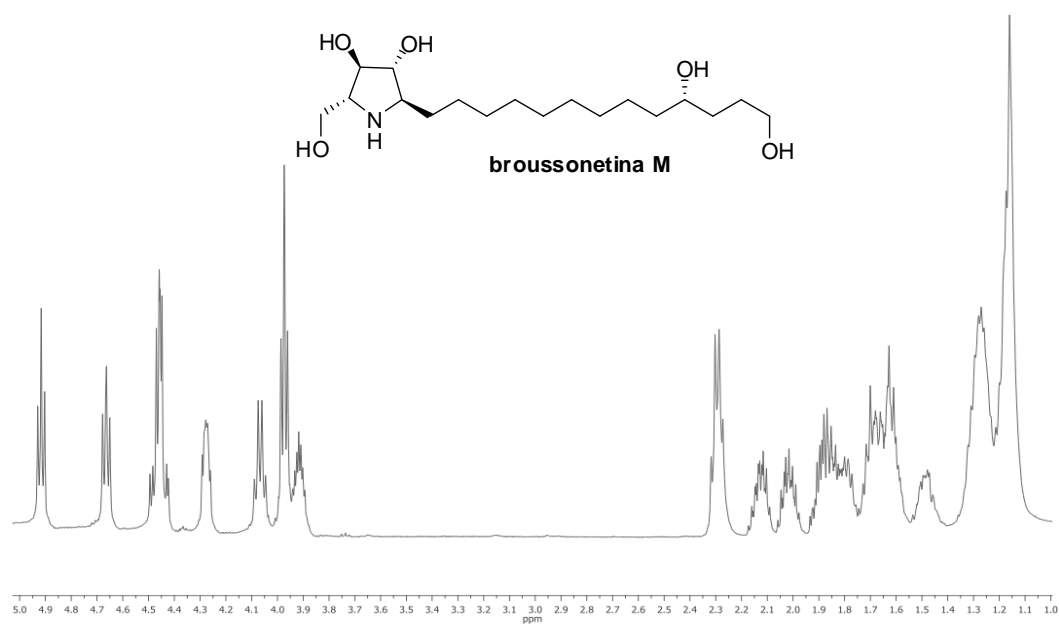


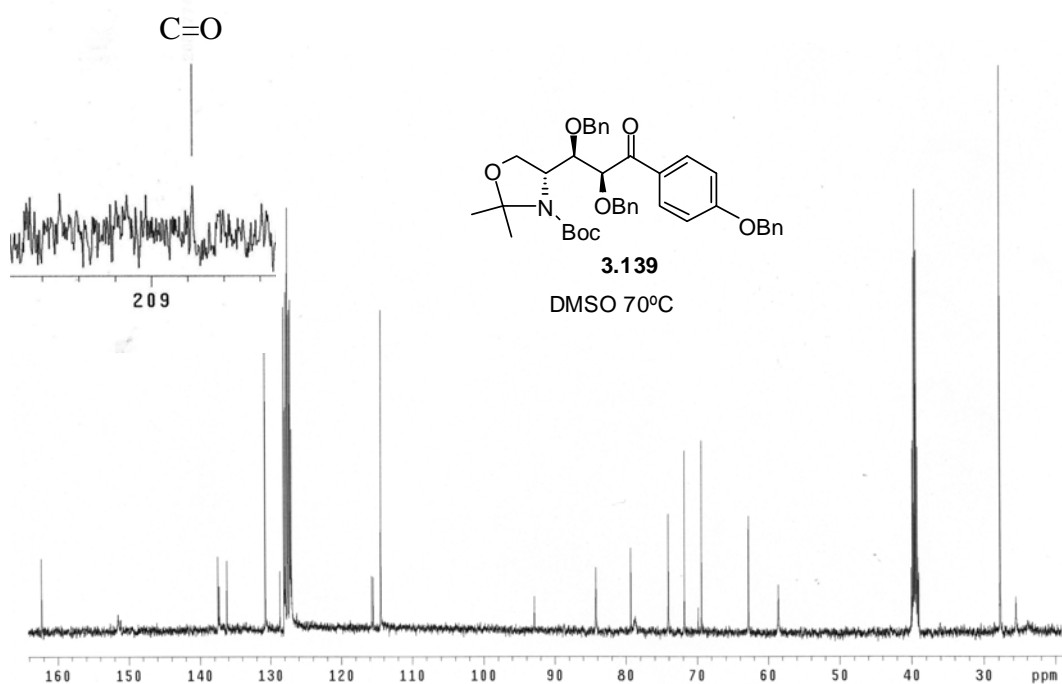
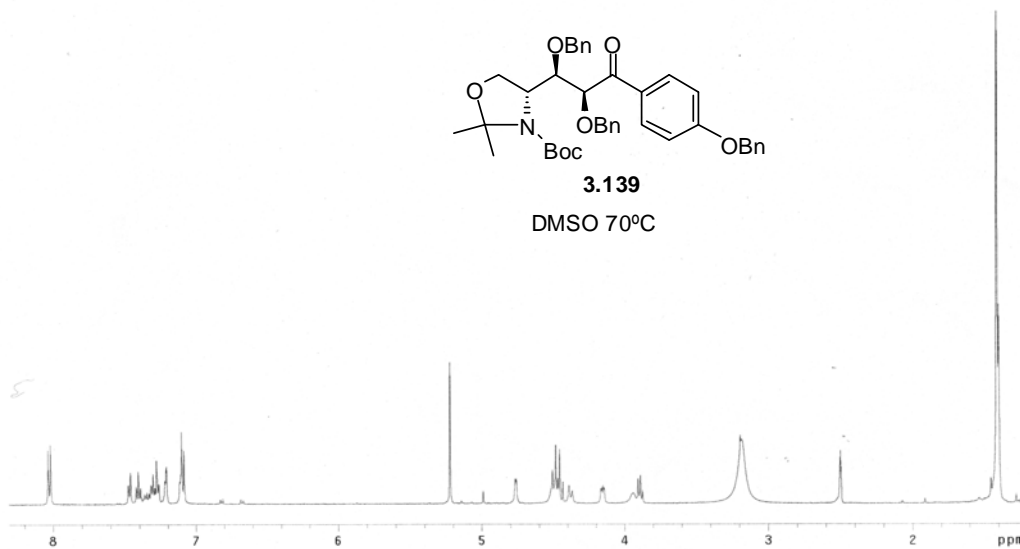
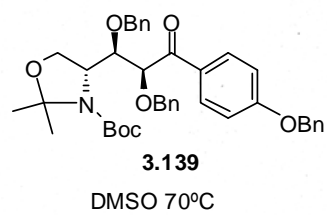


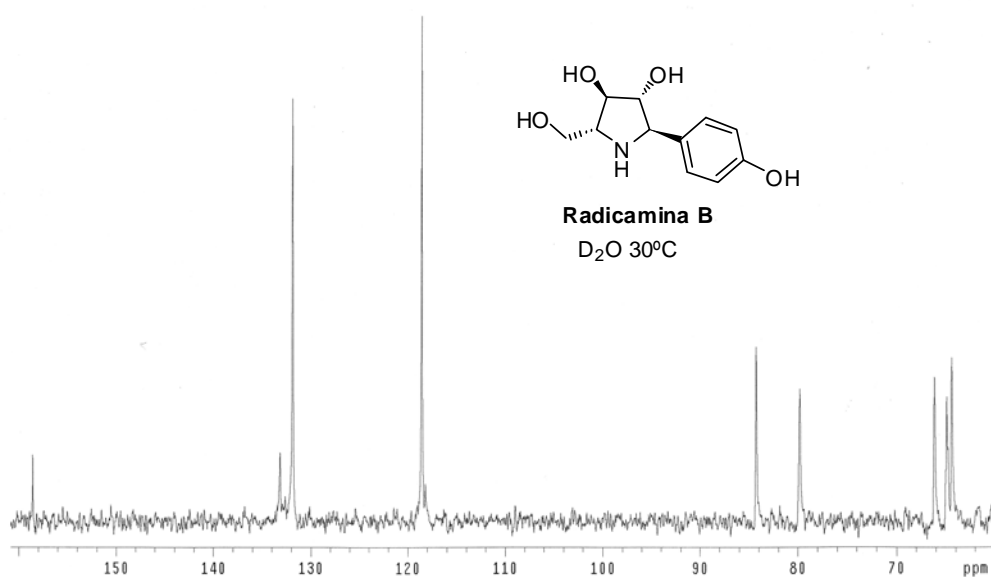
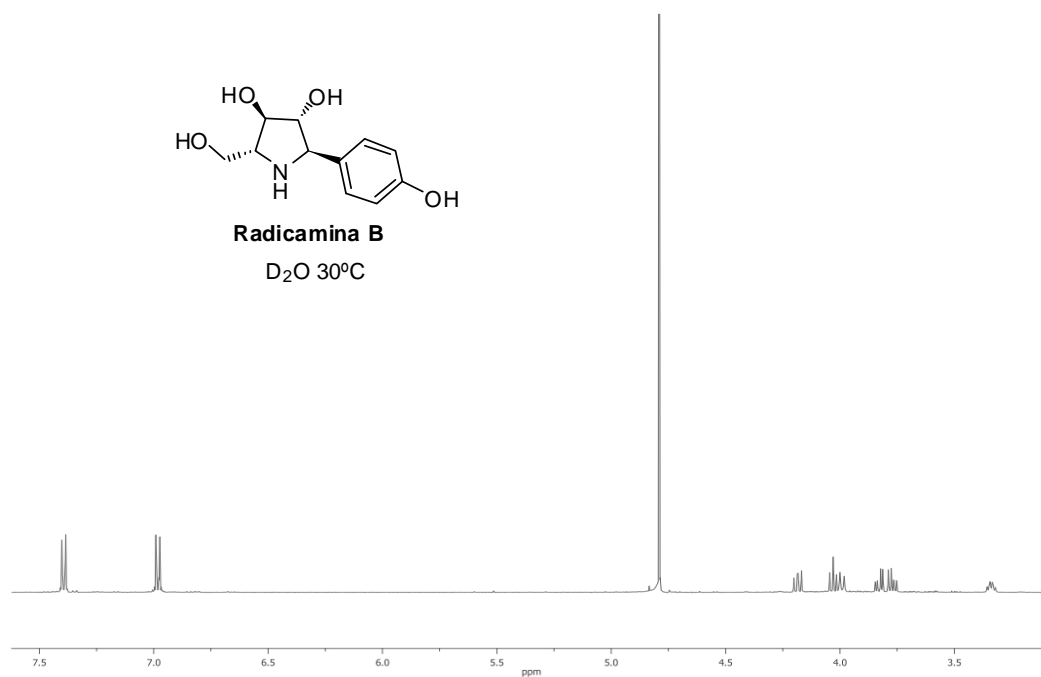


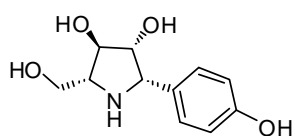




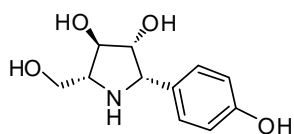
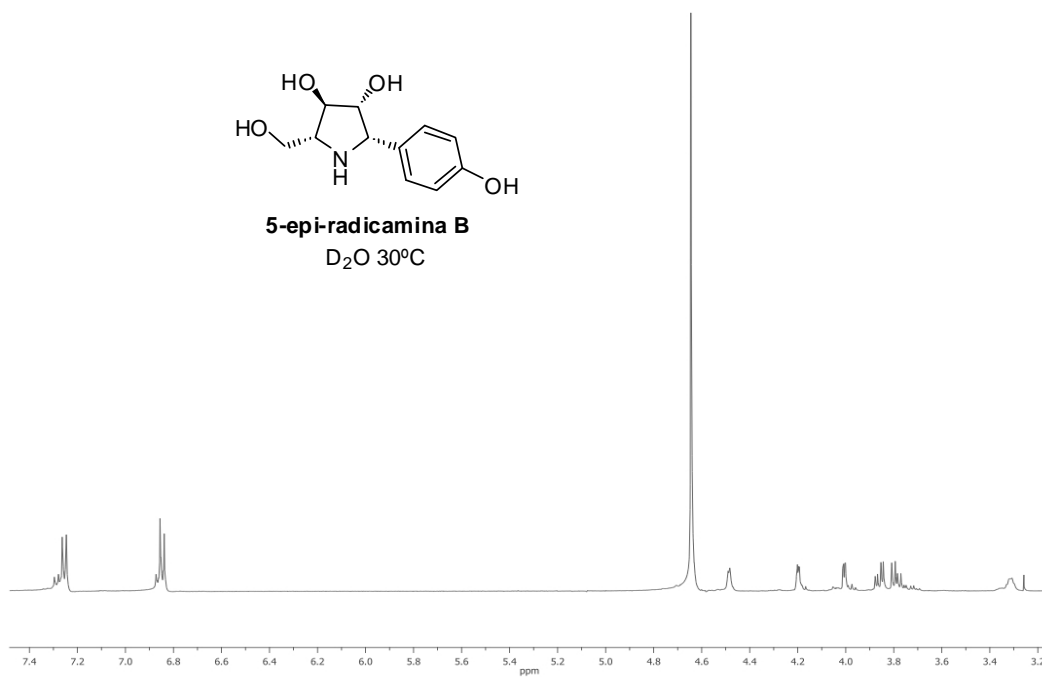




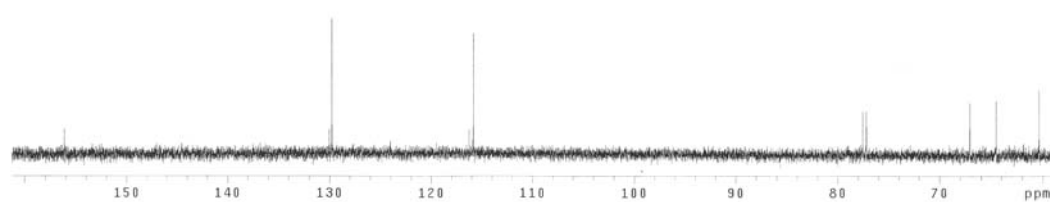


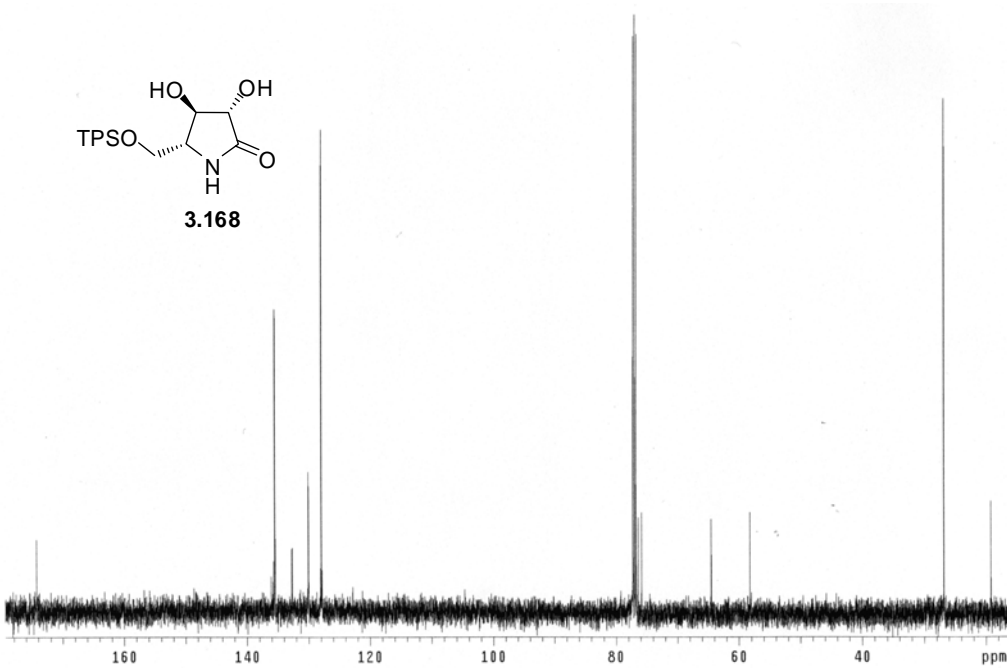
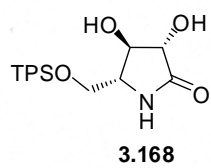
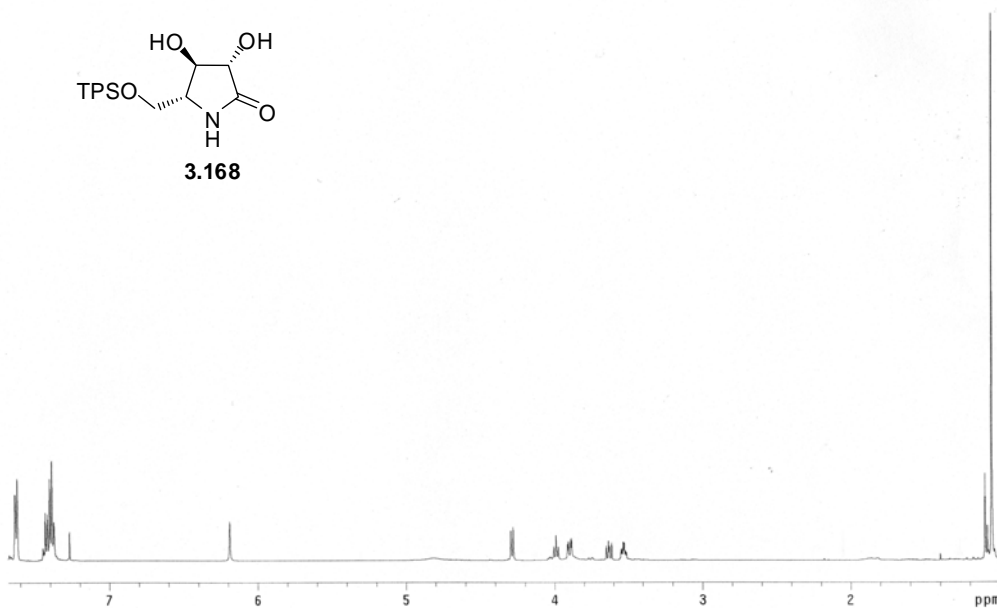
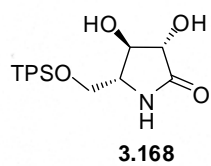


**5-epi-radicamina B**  
D<sub>2</sub>O 30°C

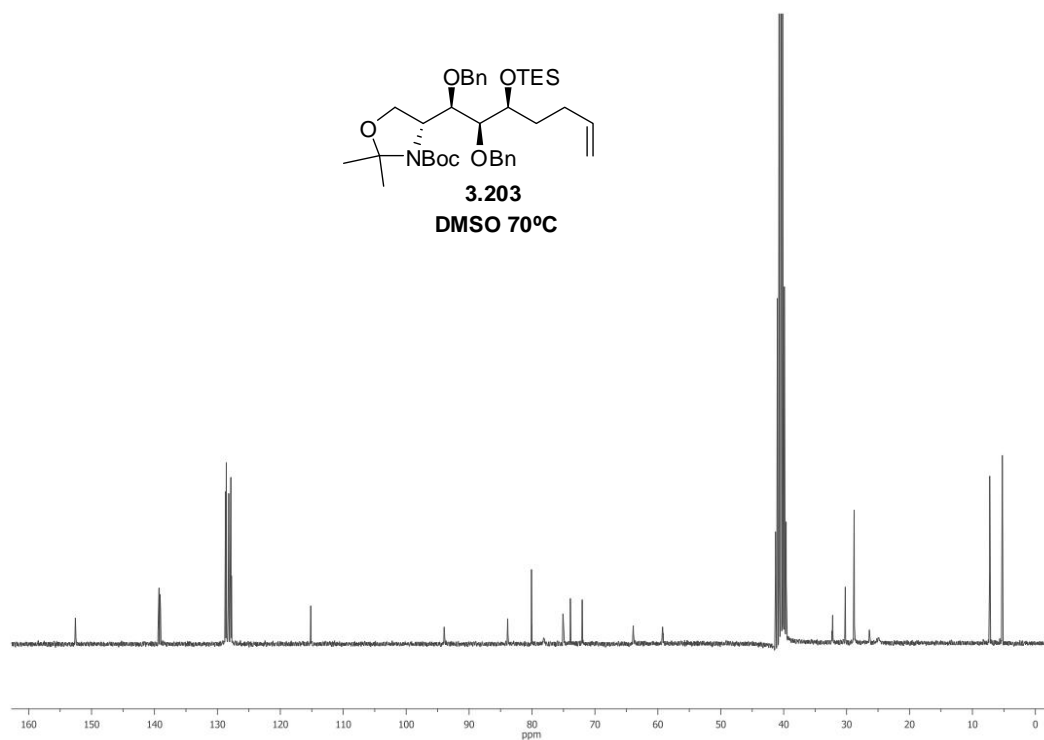
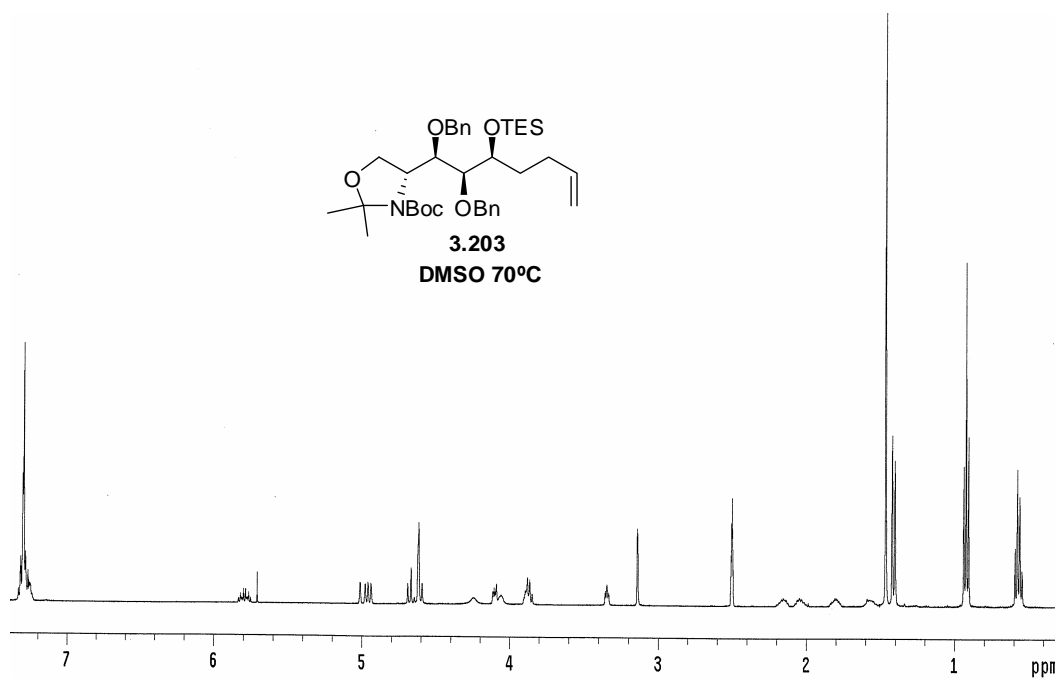


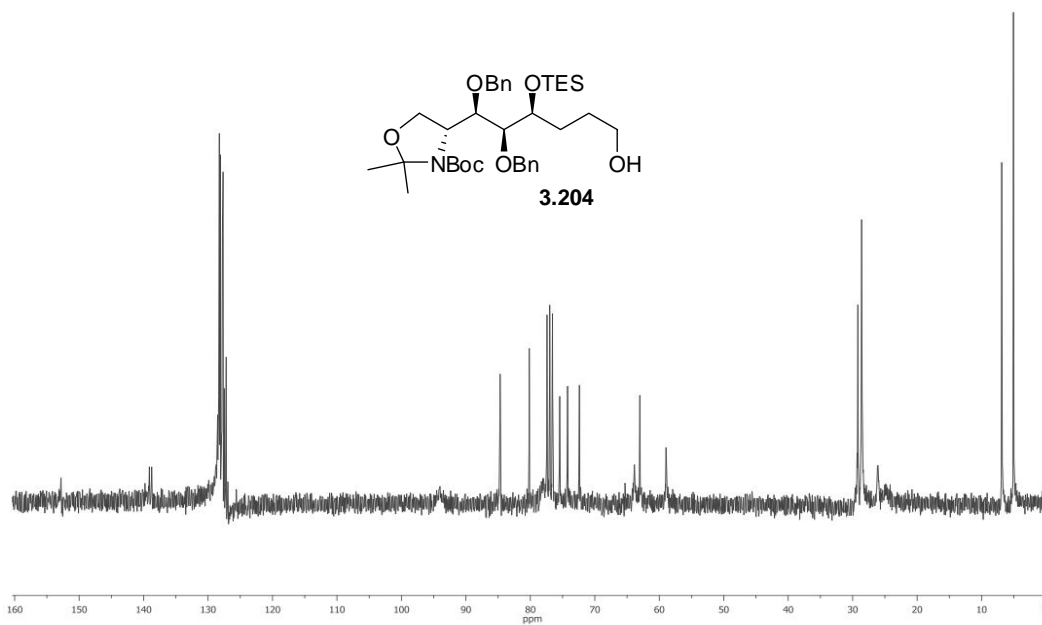
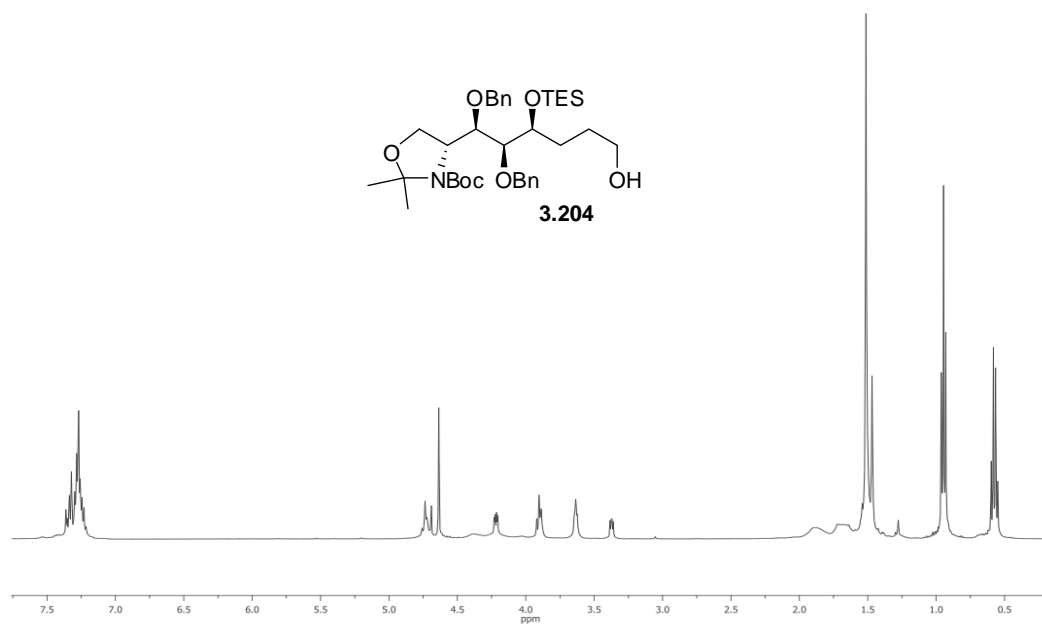
**5-epi-radicamina B**  
D<sub>2</sub>O 30°C

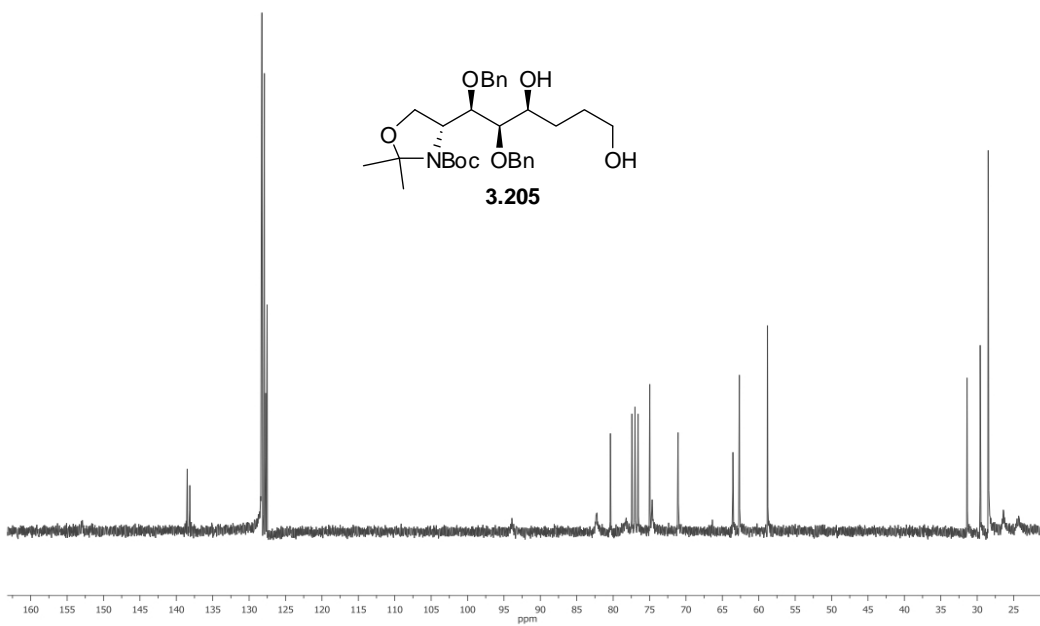
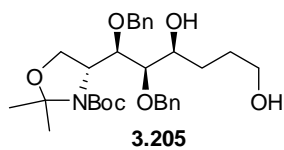
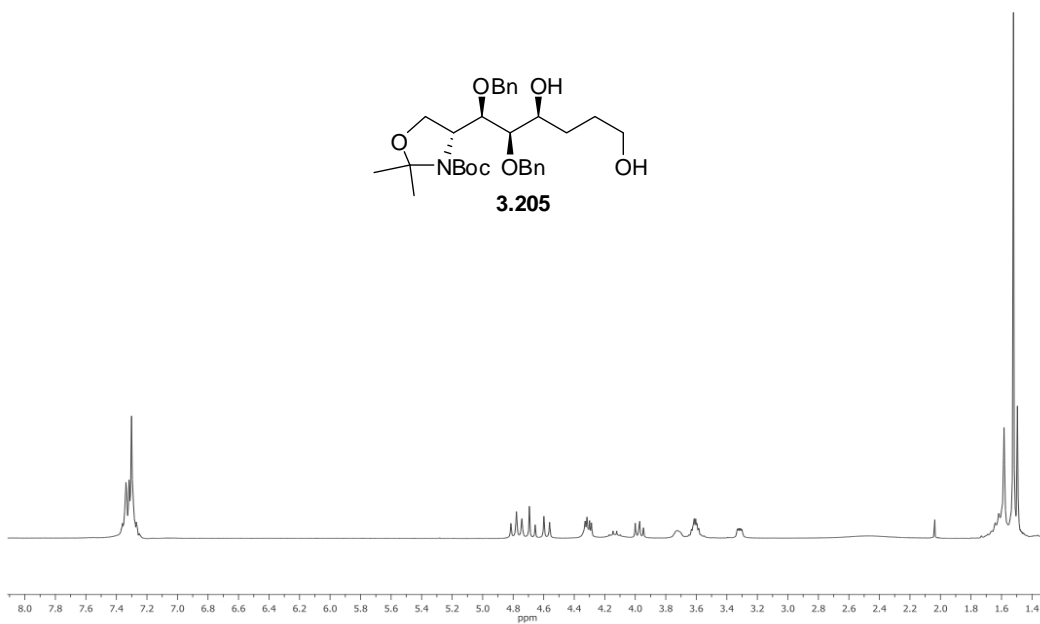
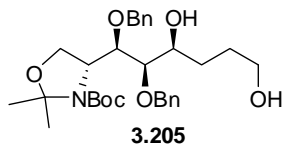


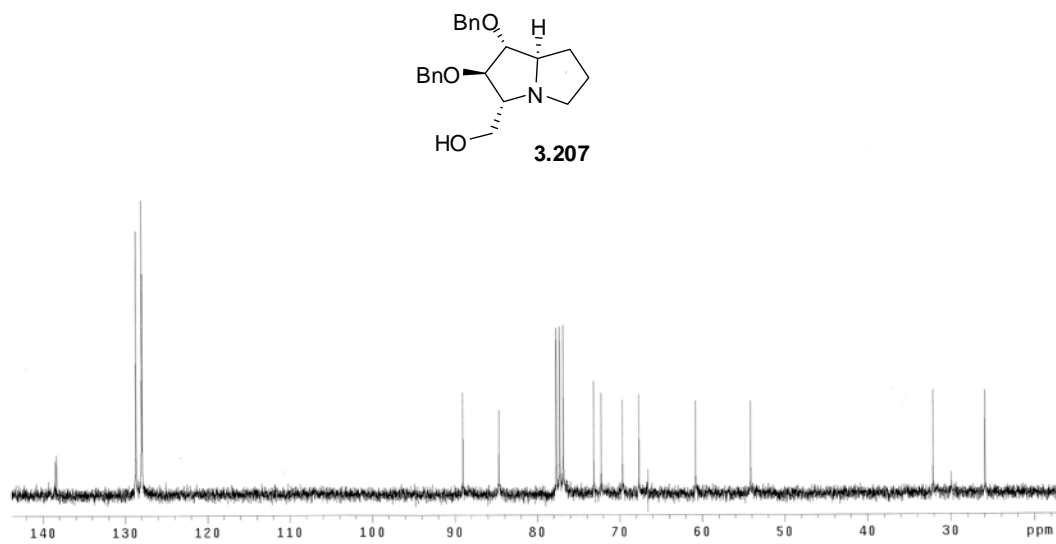
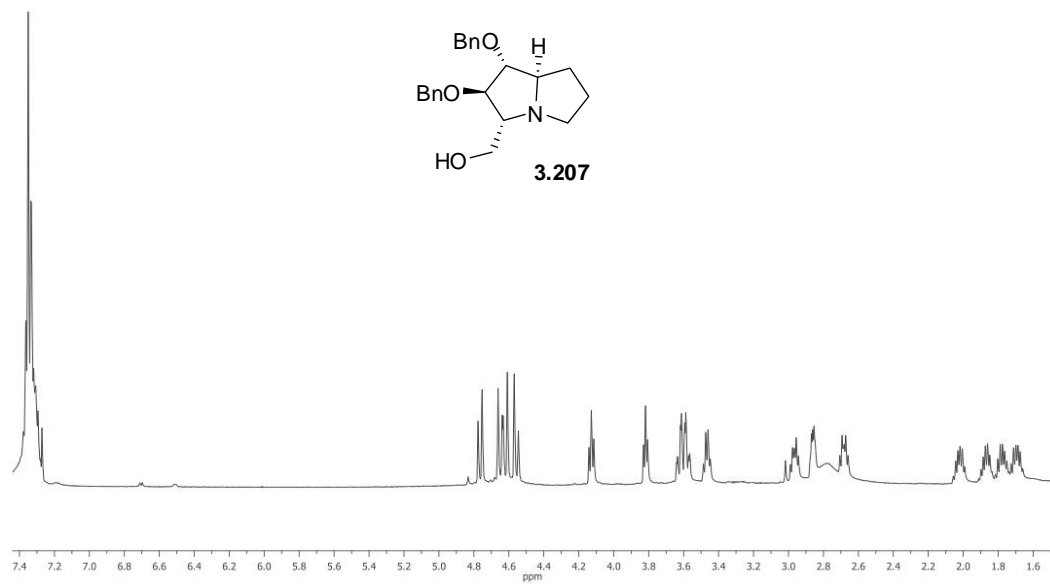


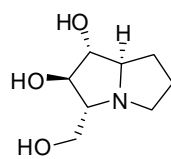




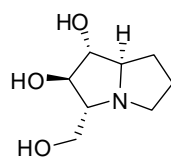
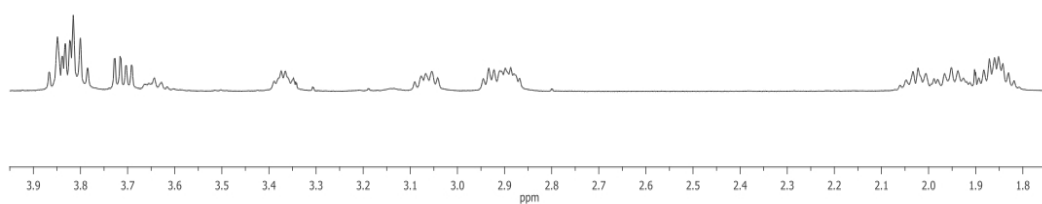




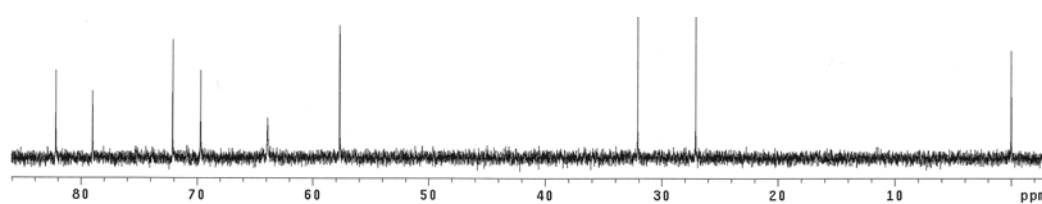


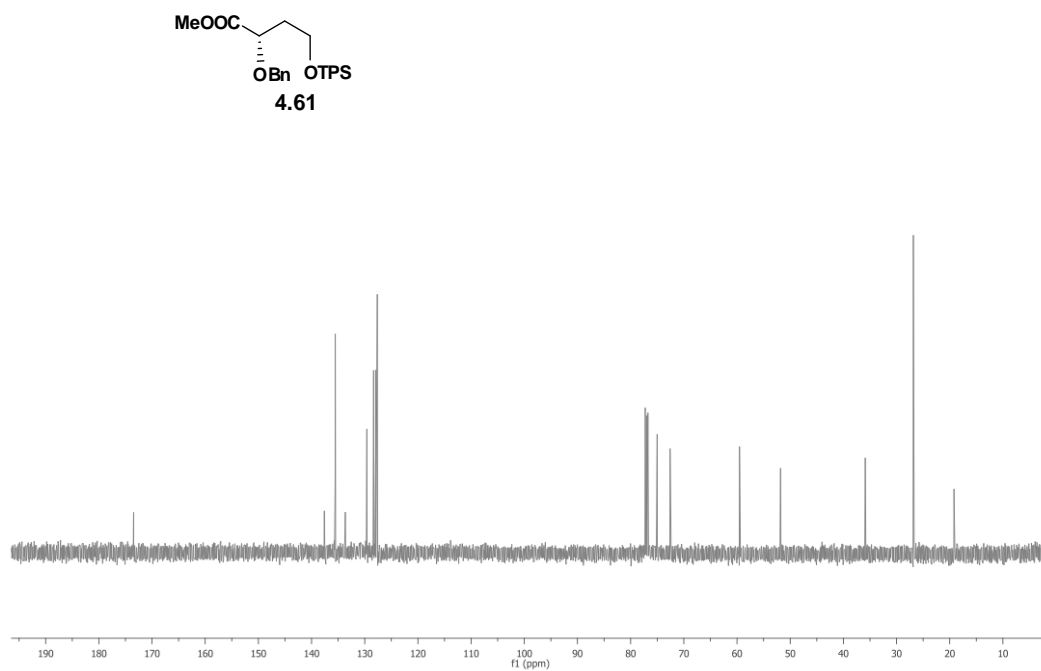
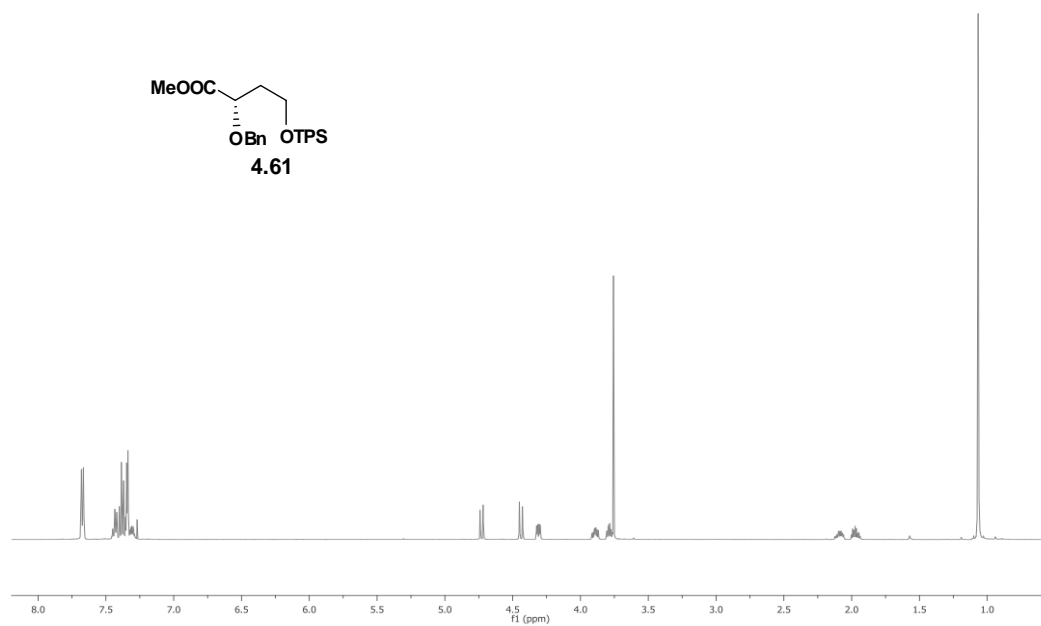


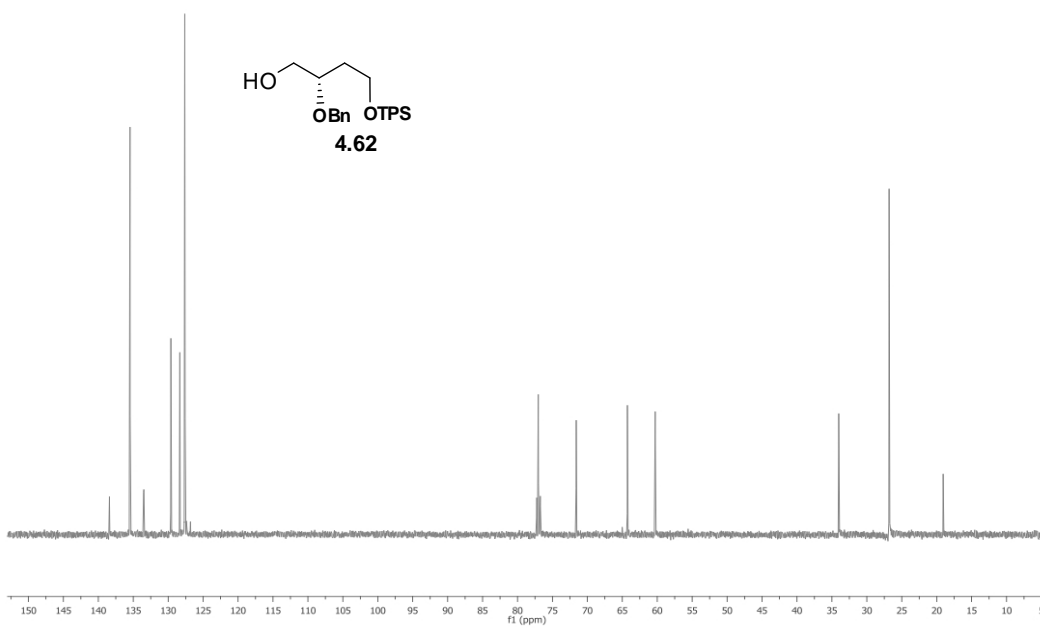
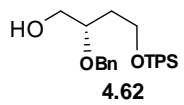
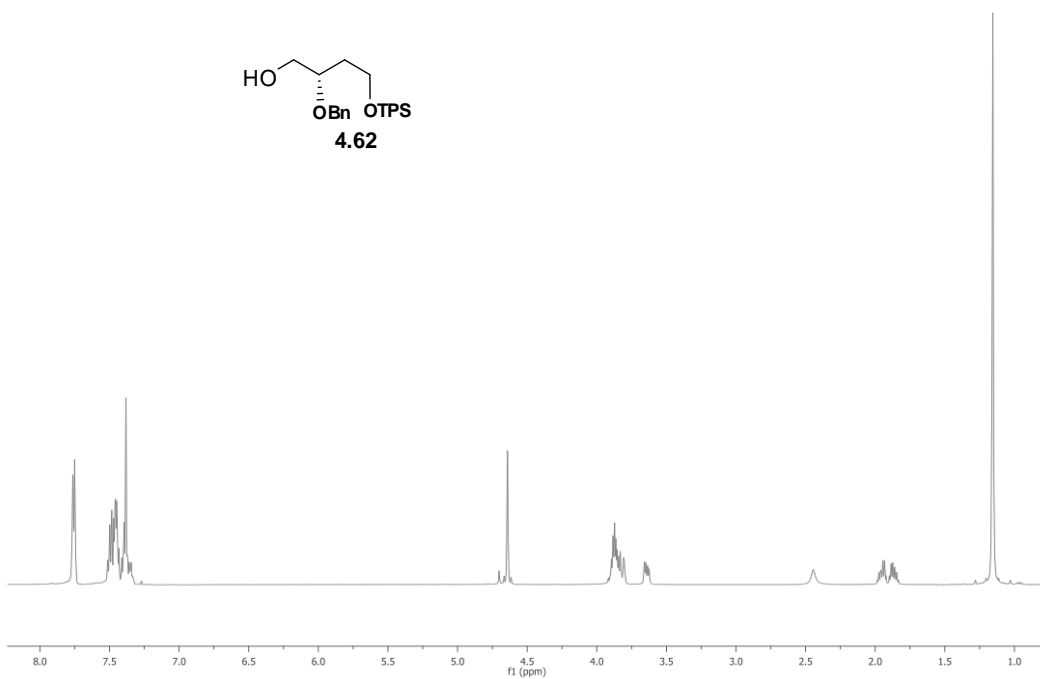
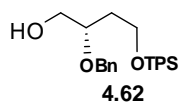
**hiacintacina A2**  
**D<sub>2</sub>O**

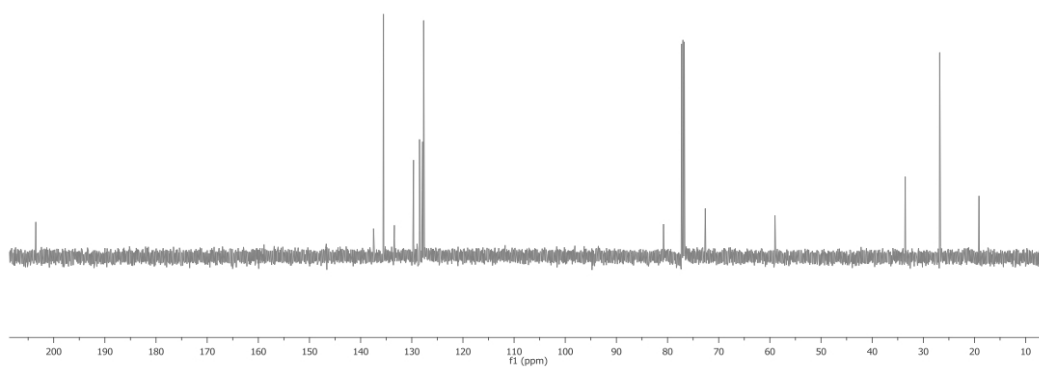
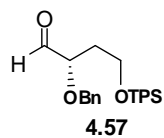
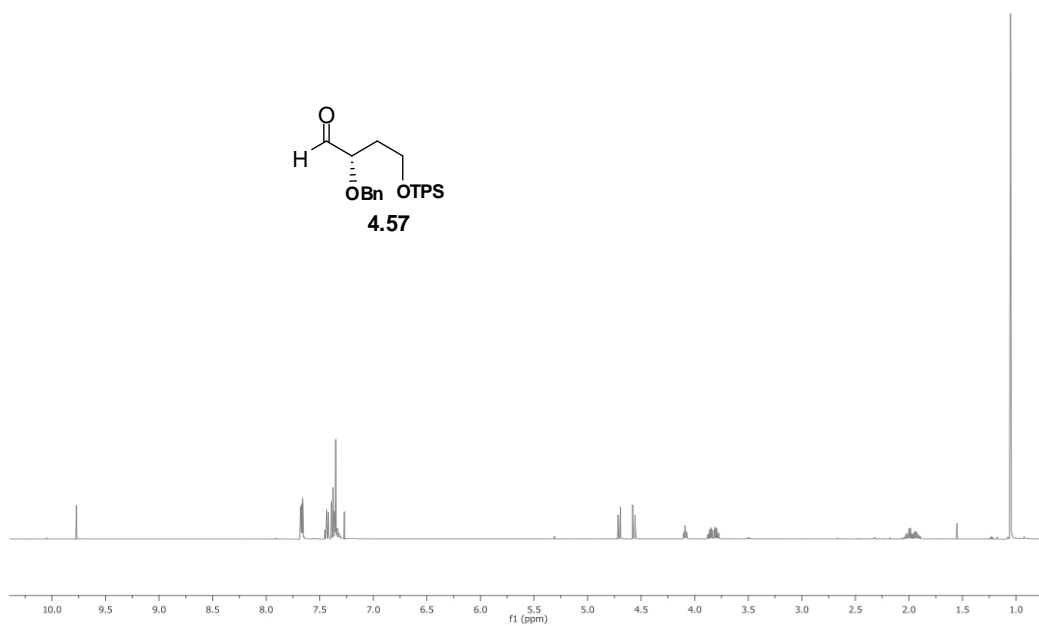
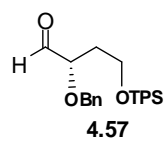


**hiacintacina A2**  
**D<sub>2</sub>O**

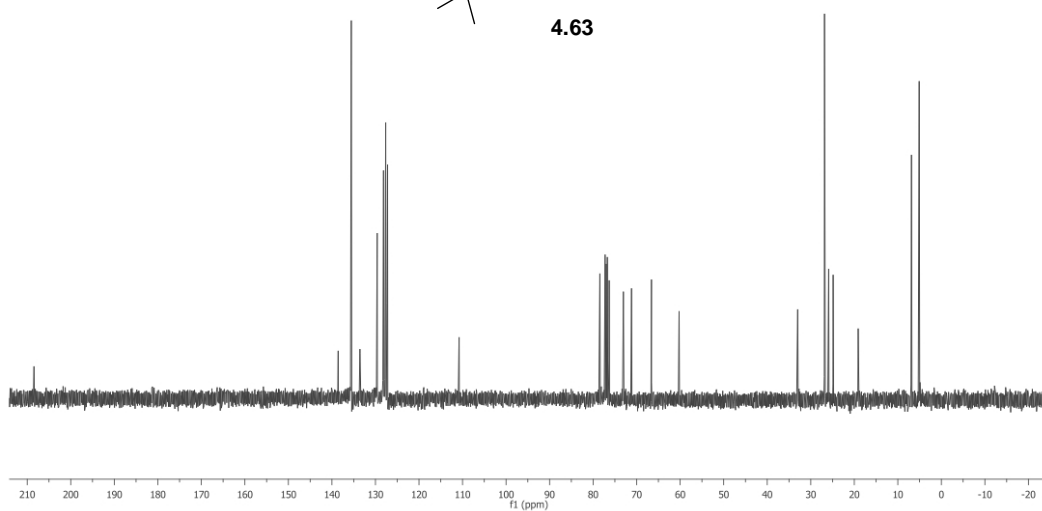
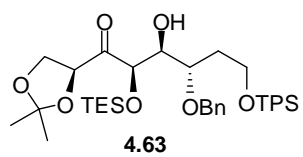
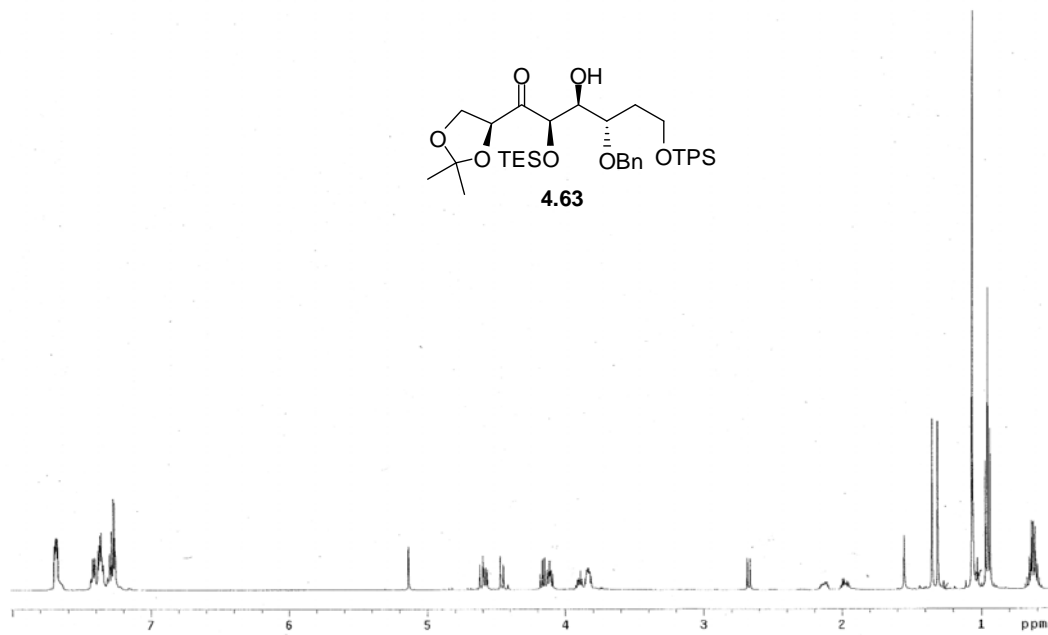
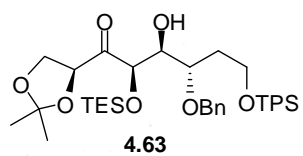


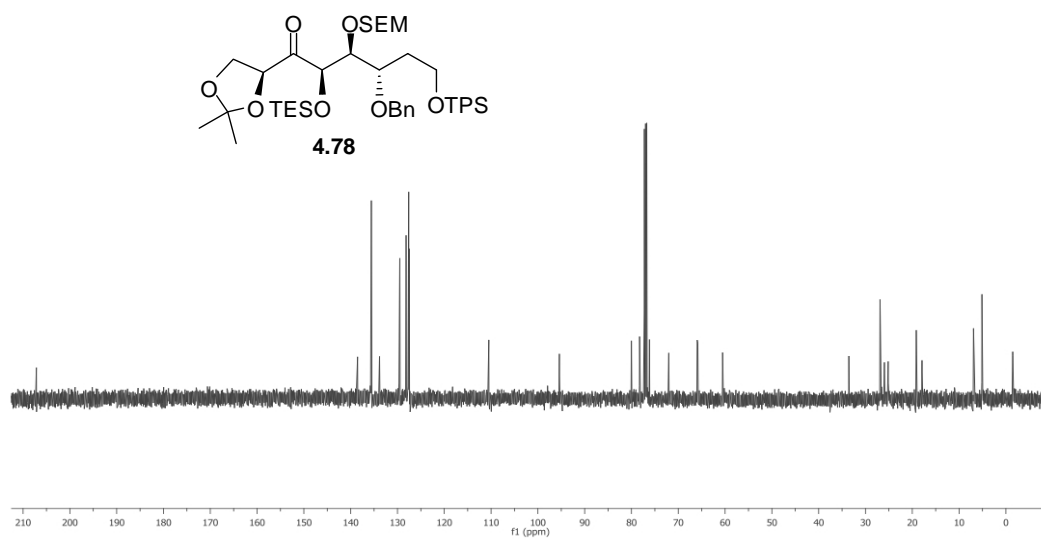
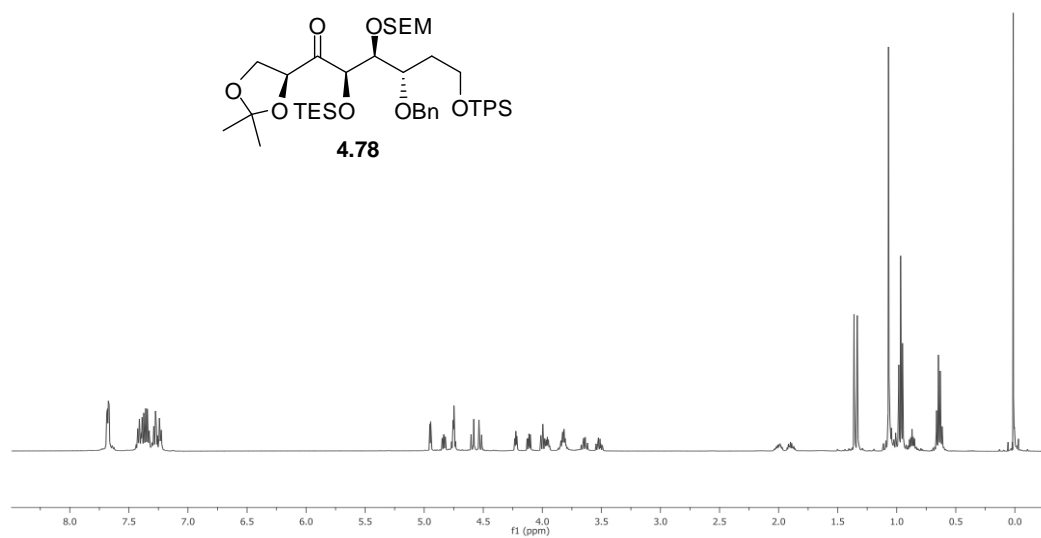


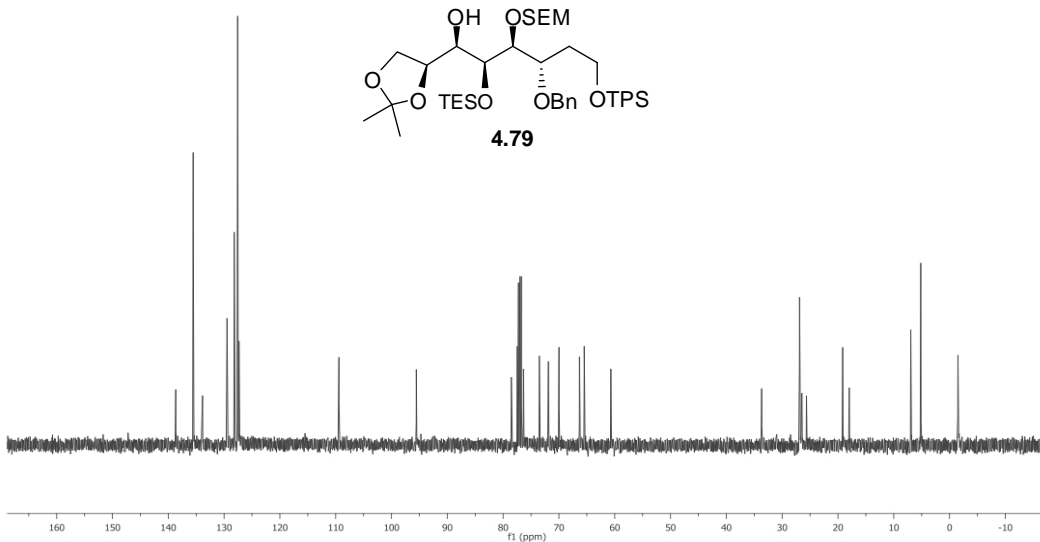
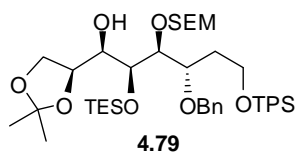
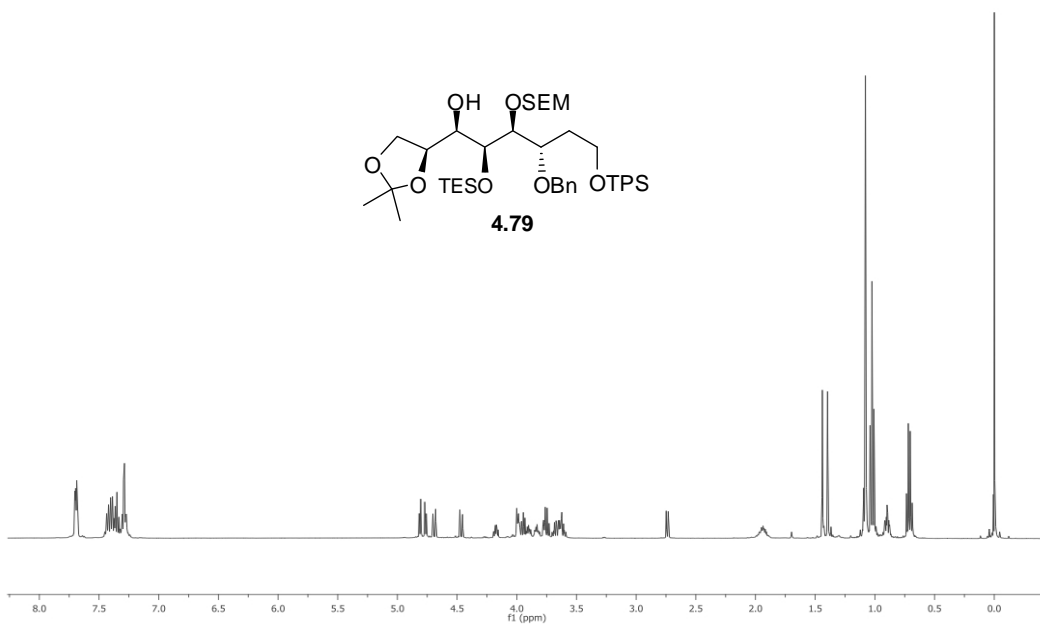
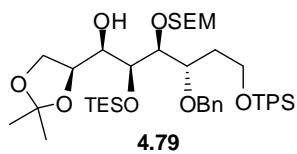


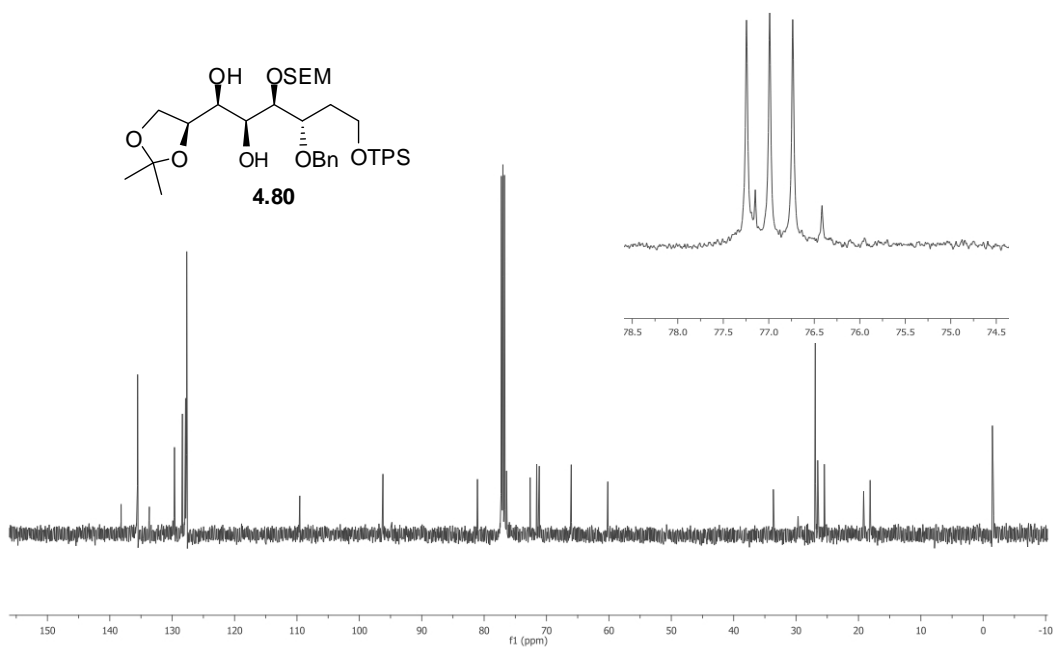
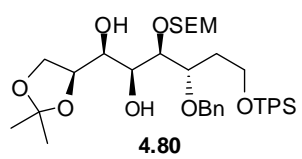
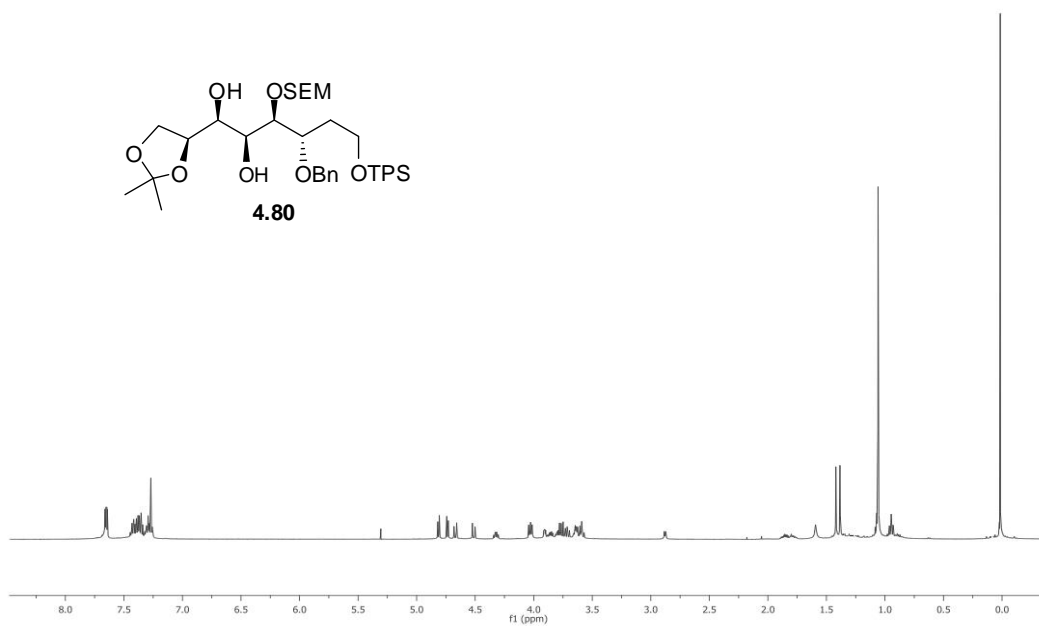
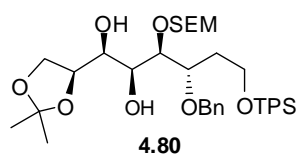


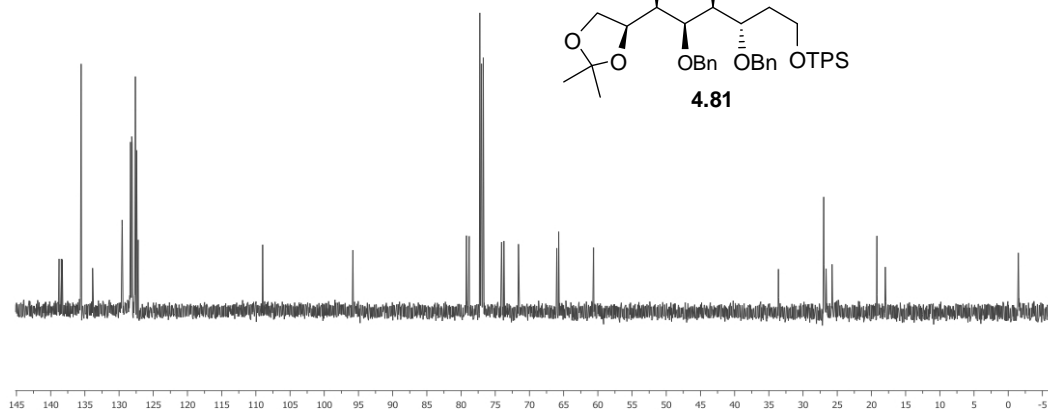
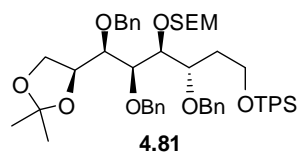
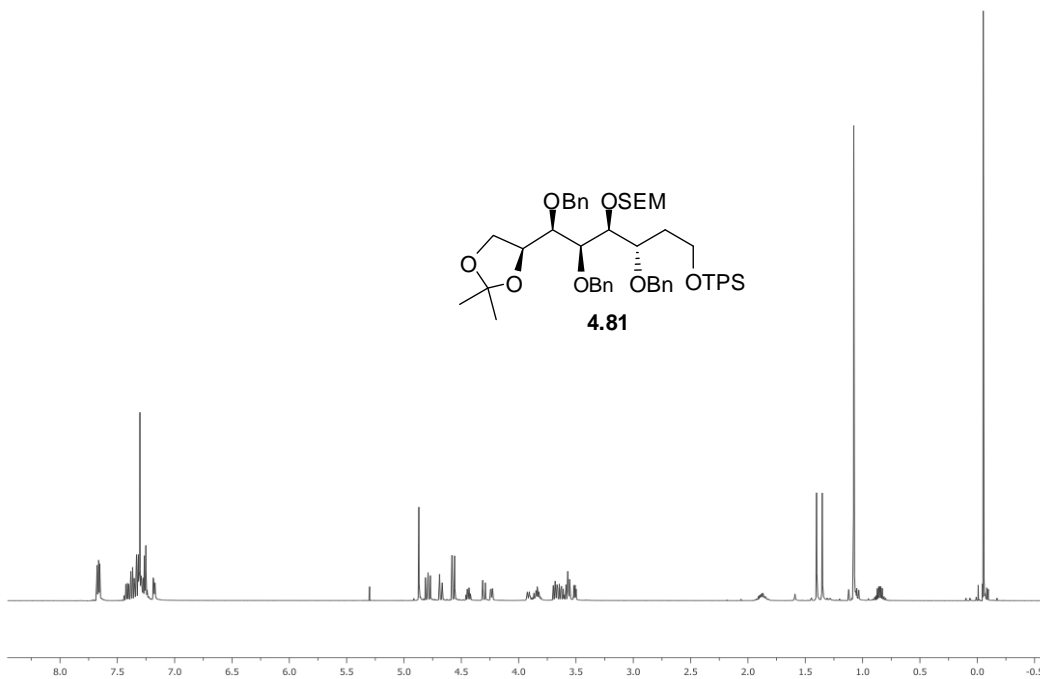
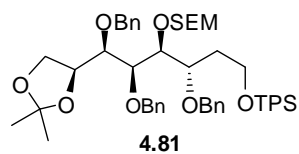


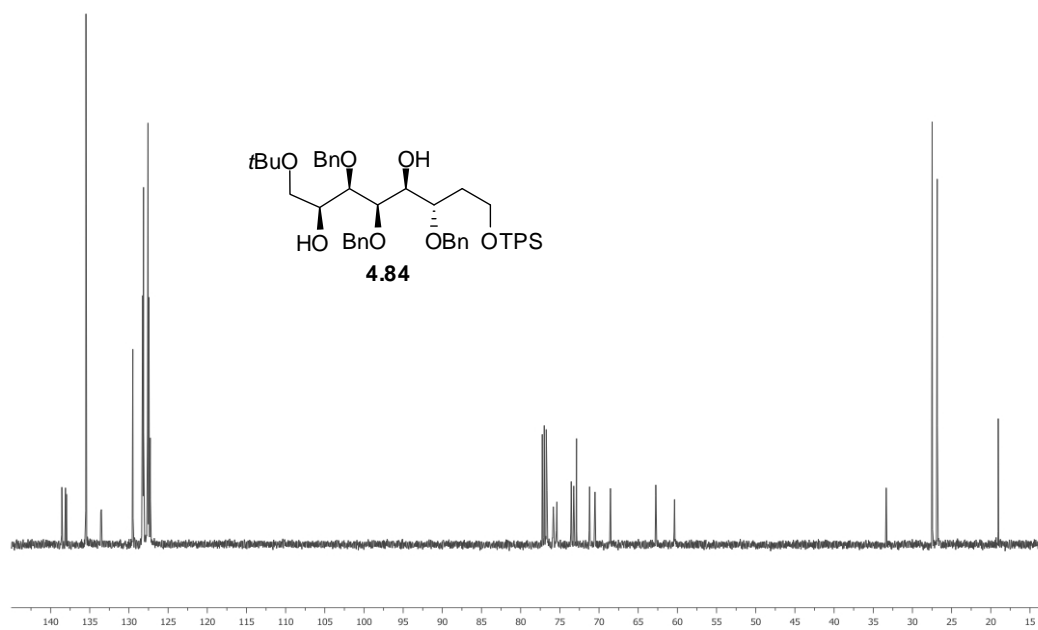
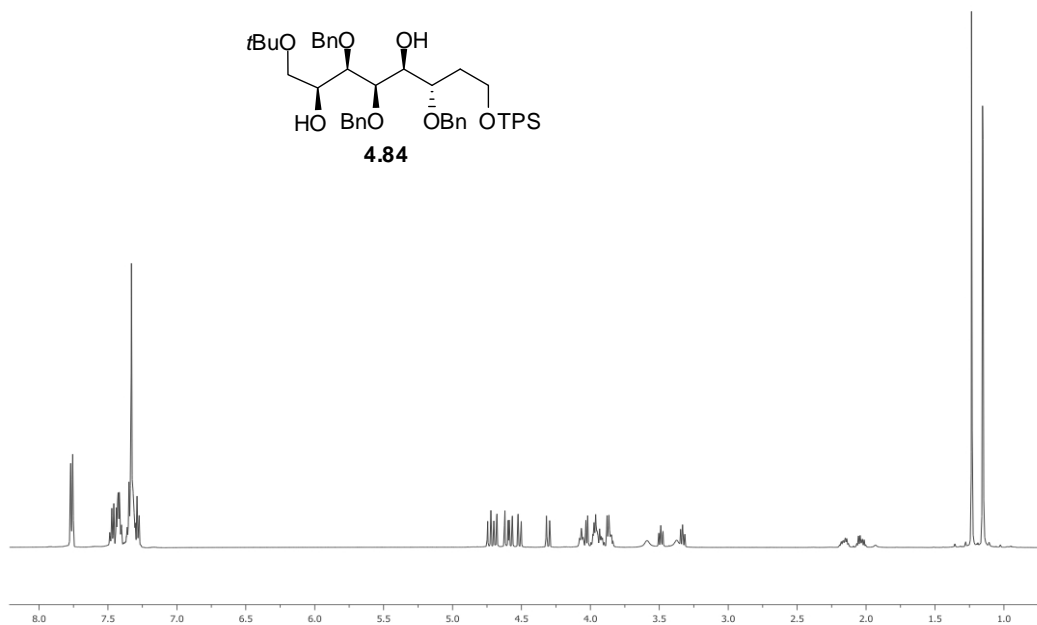
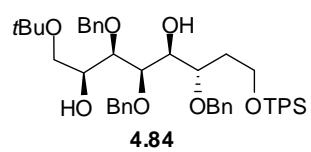


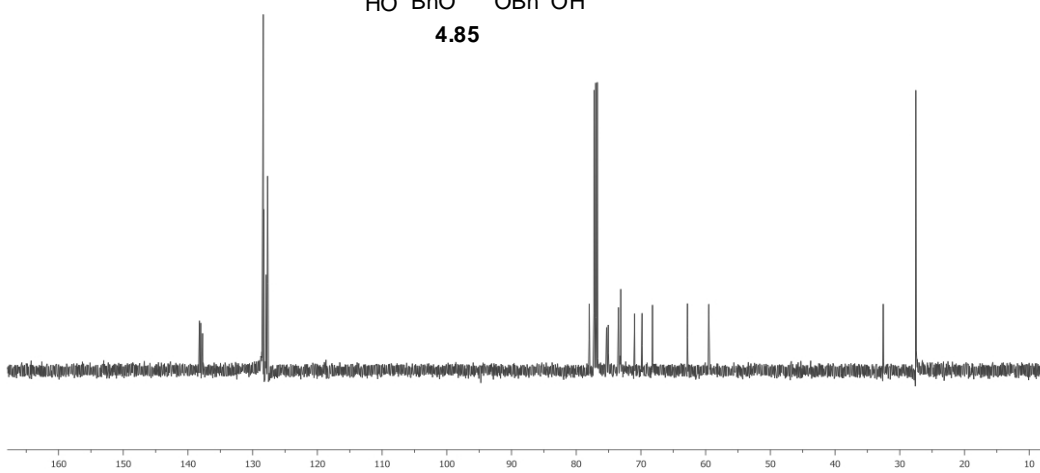
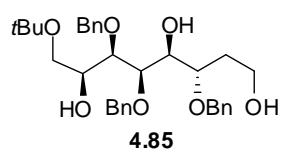
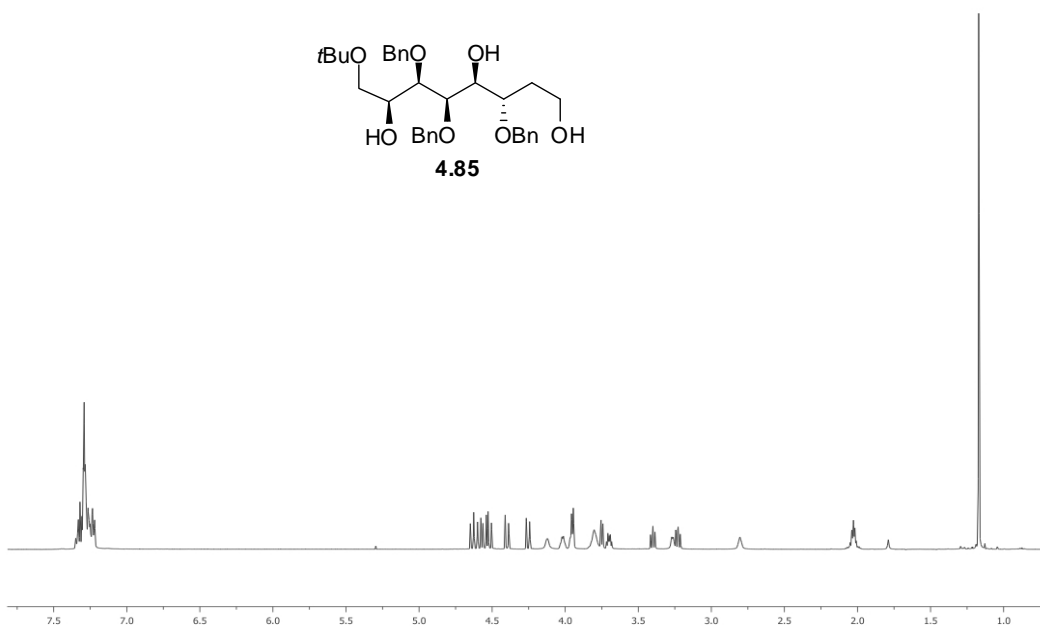
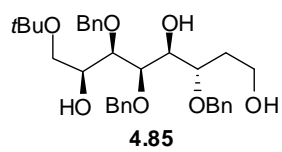


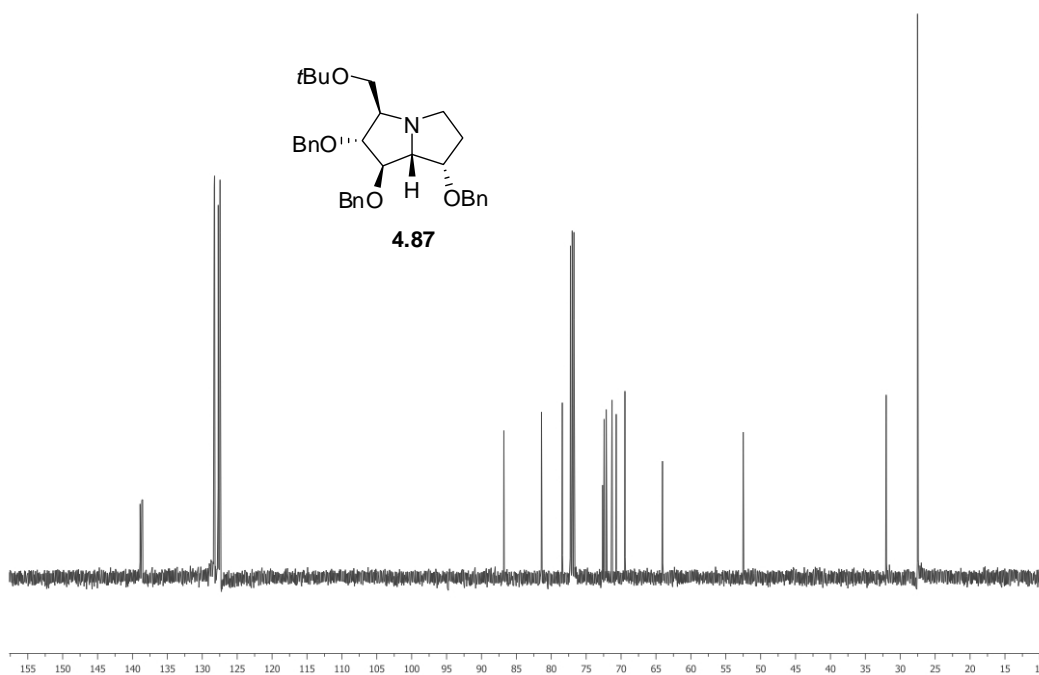
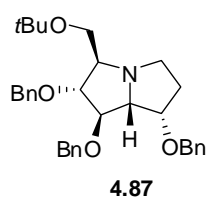
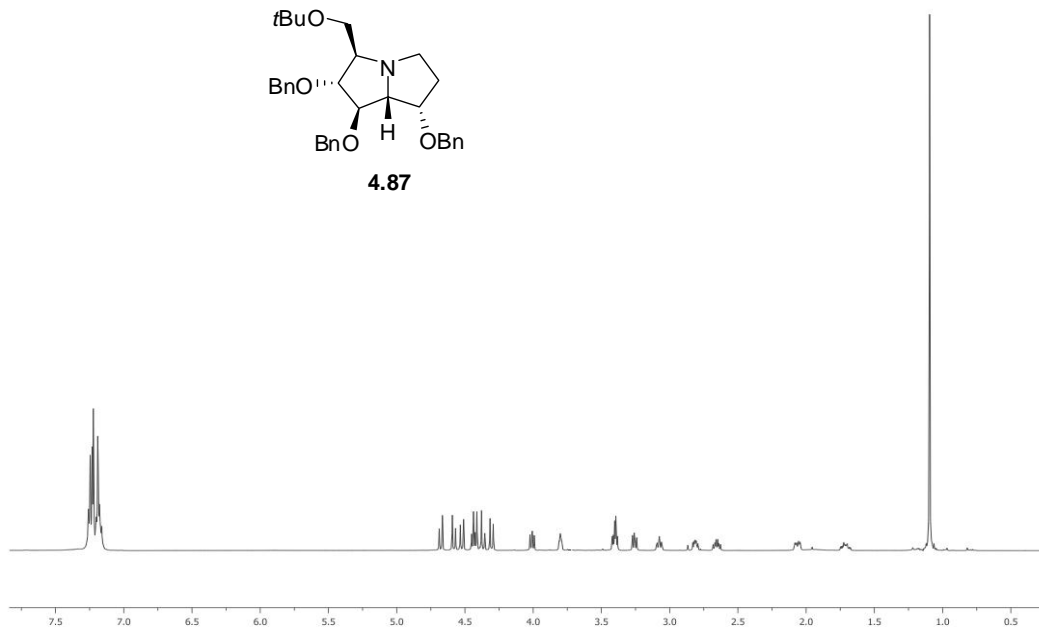
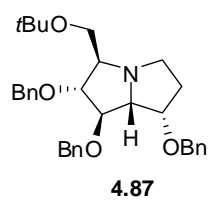




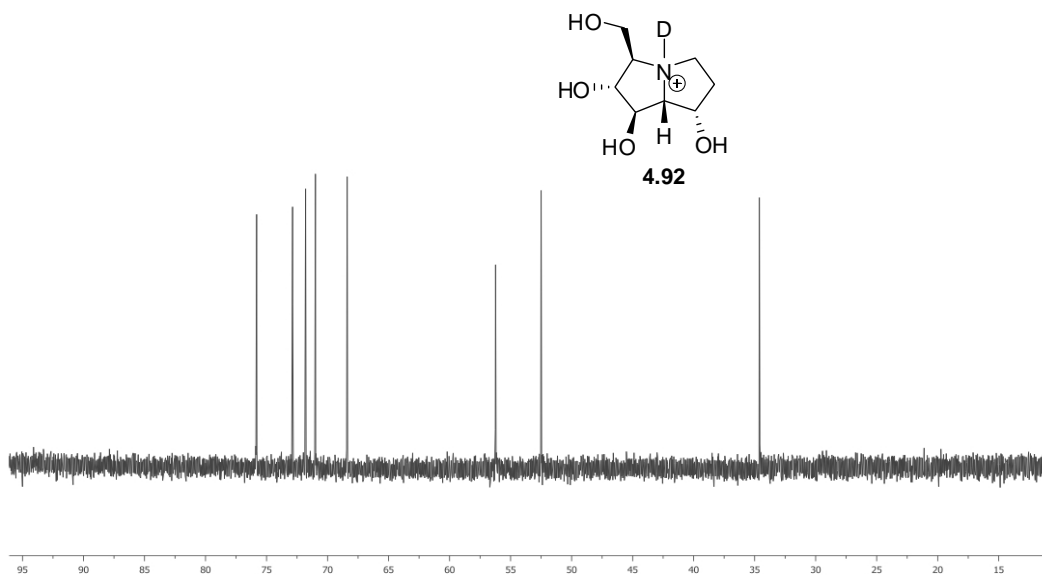
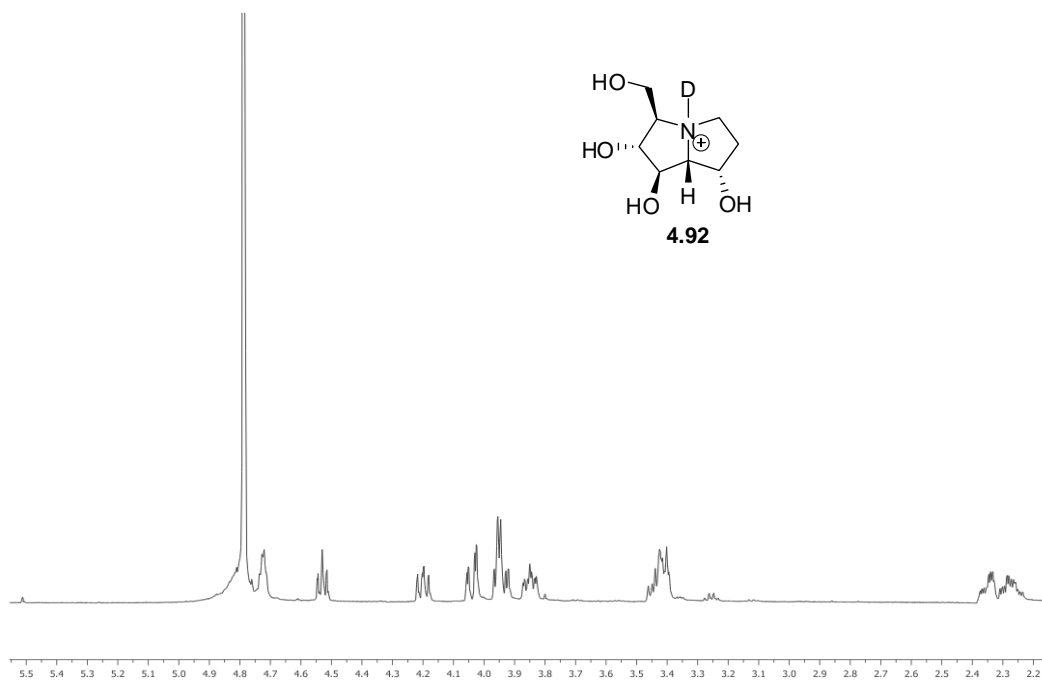


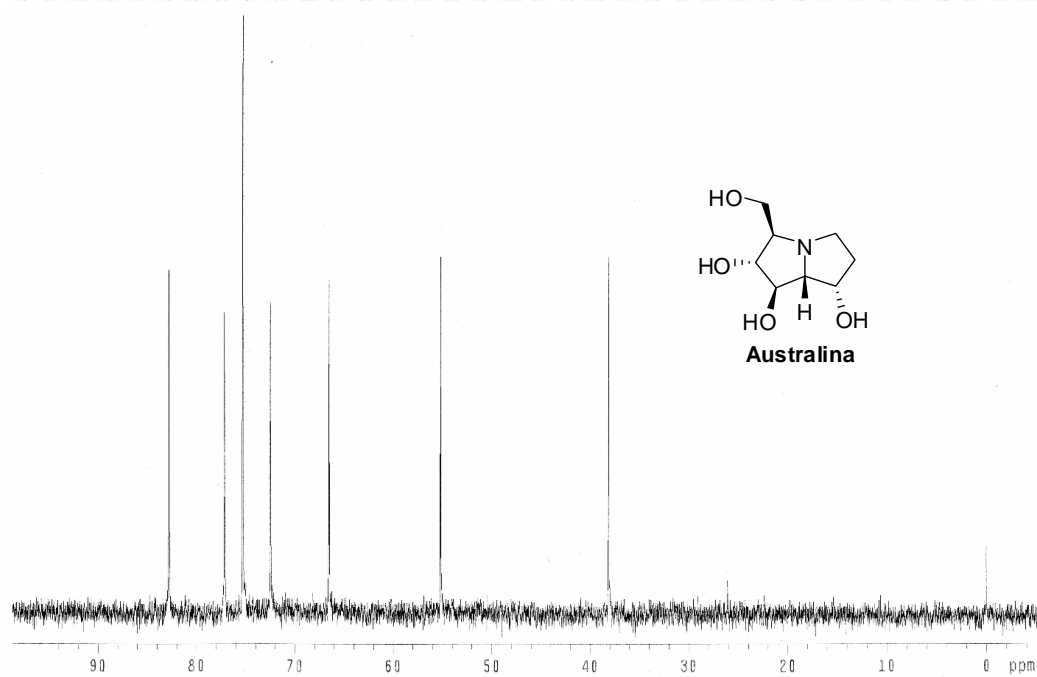
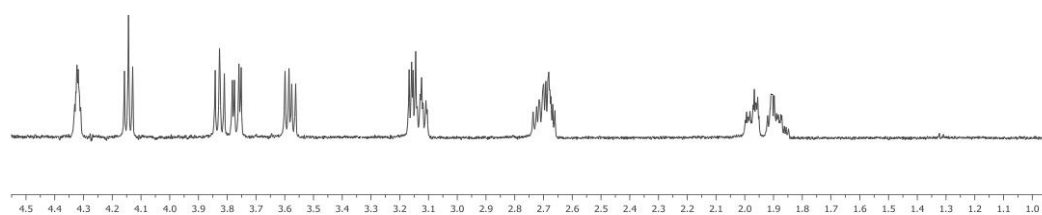
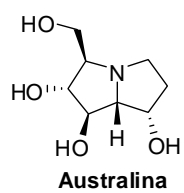


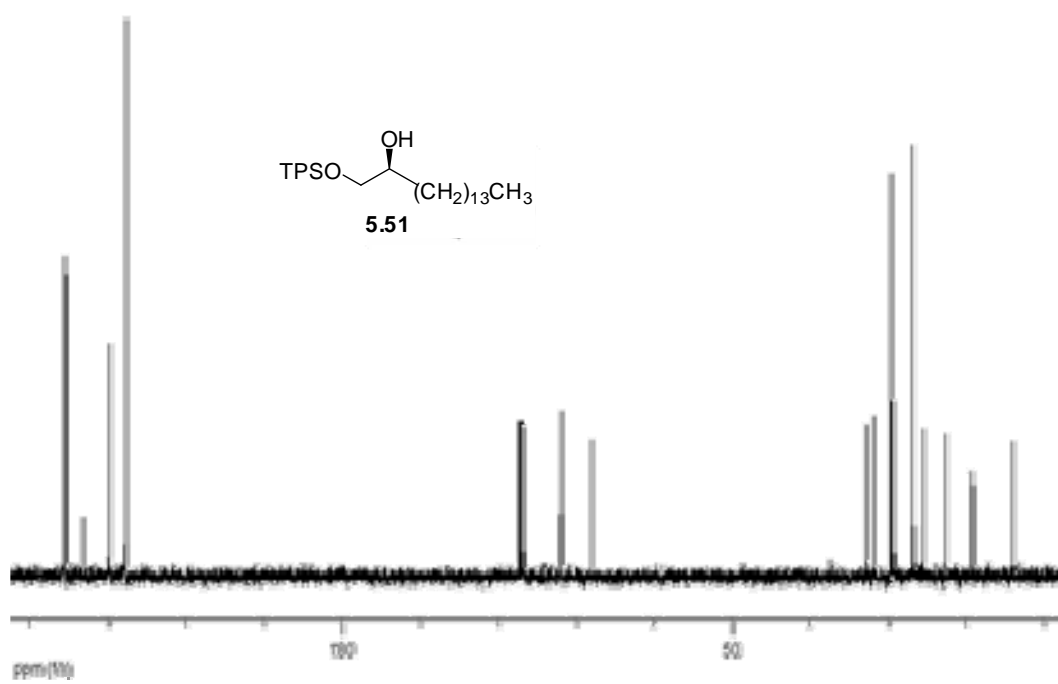
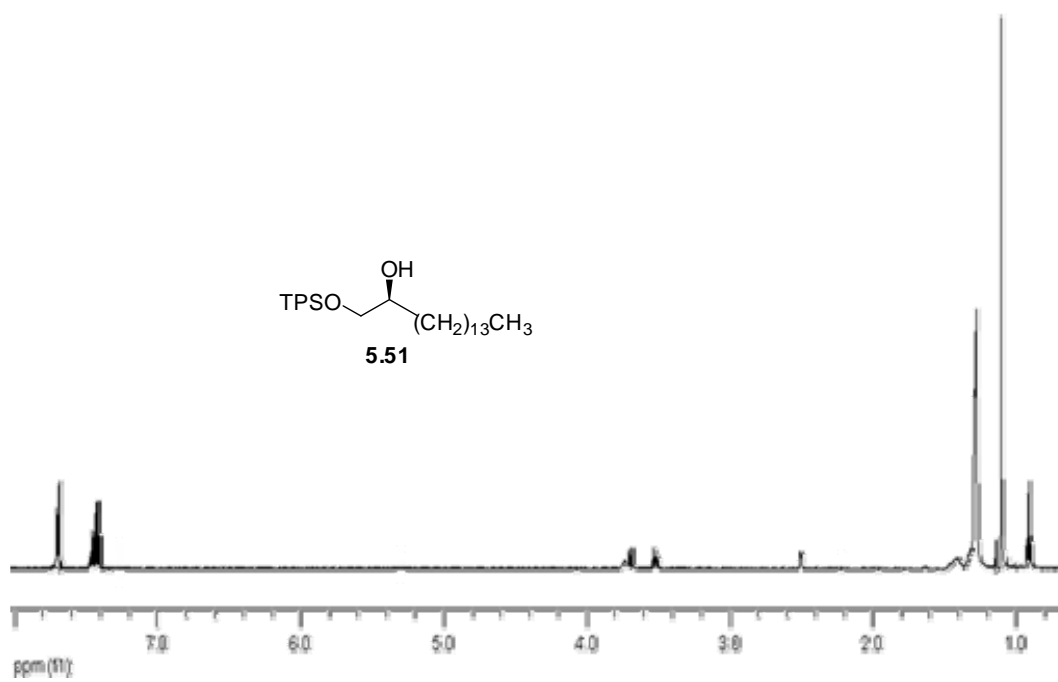


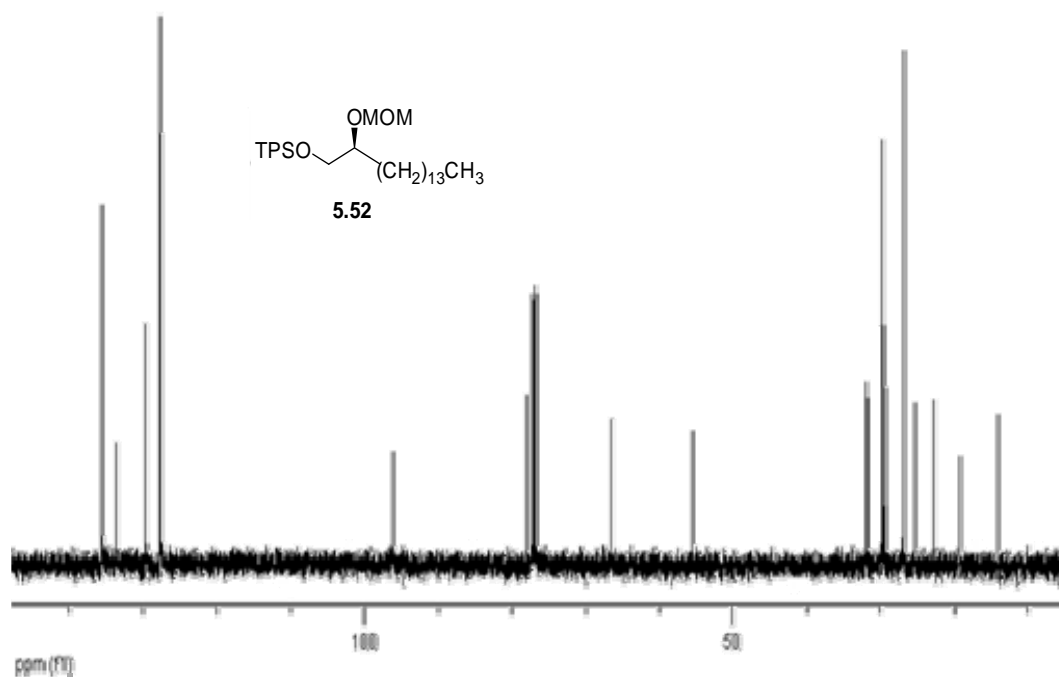
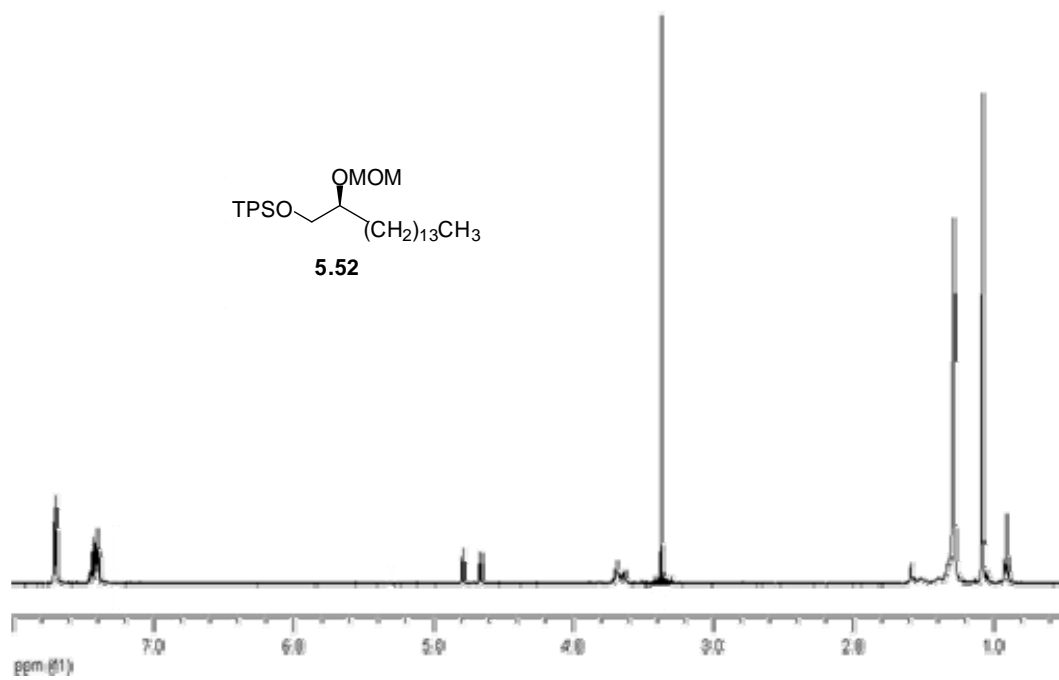


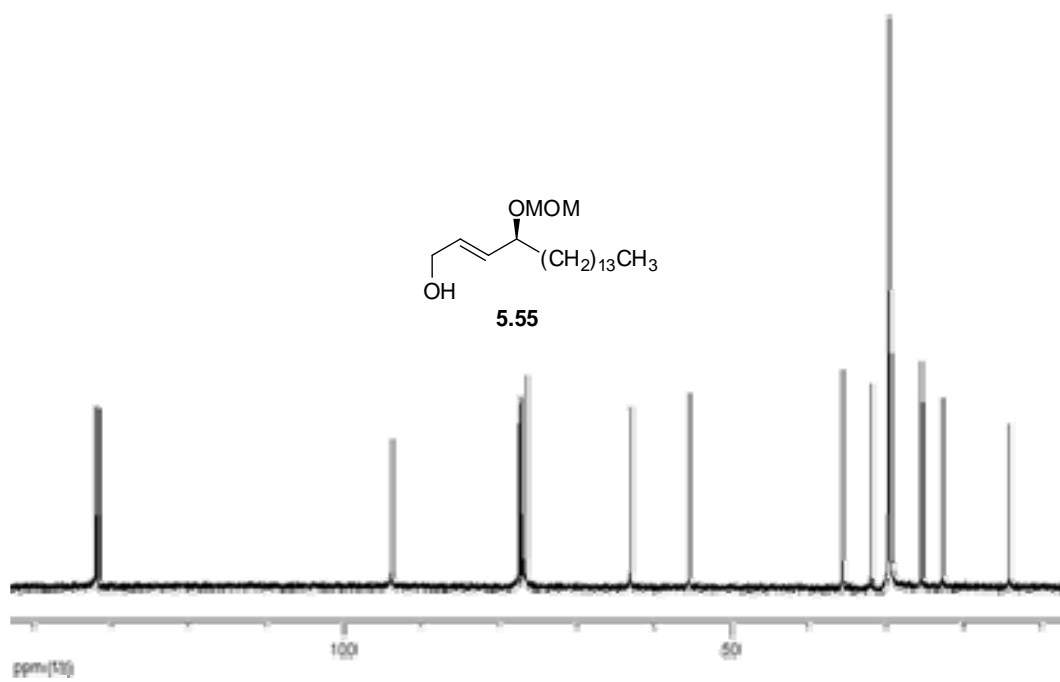
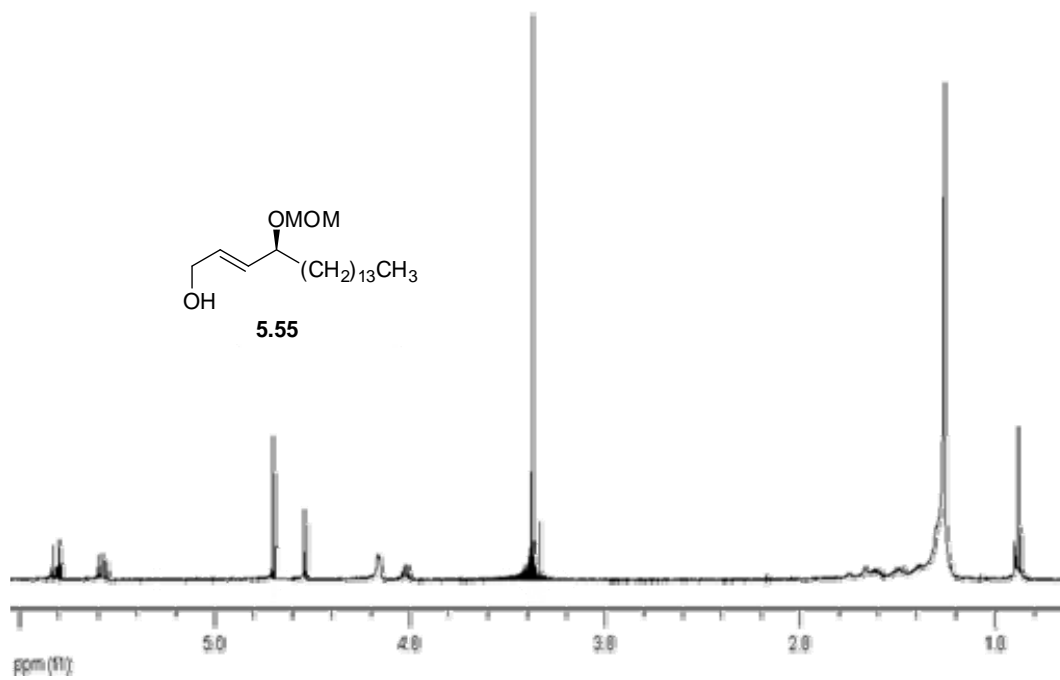


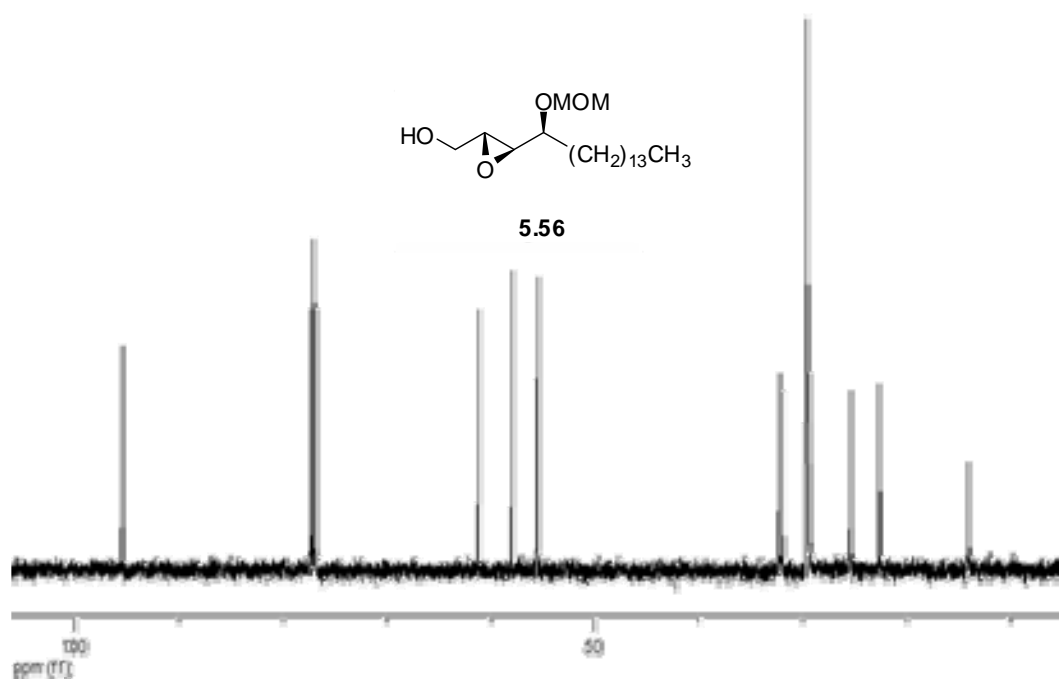
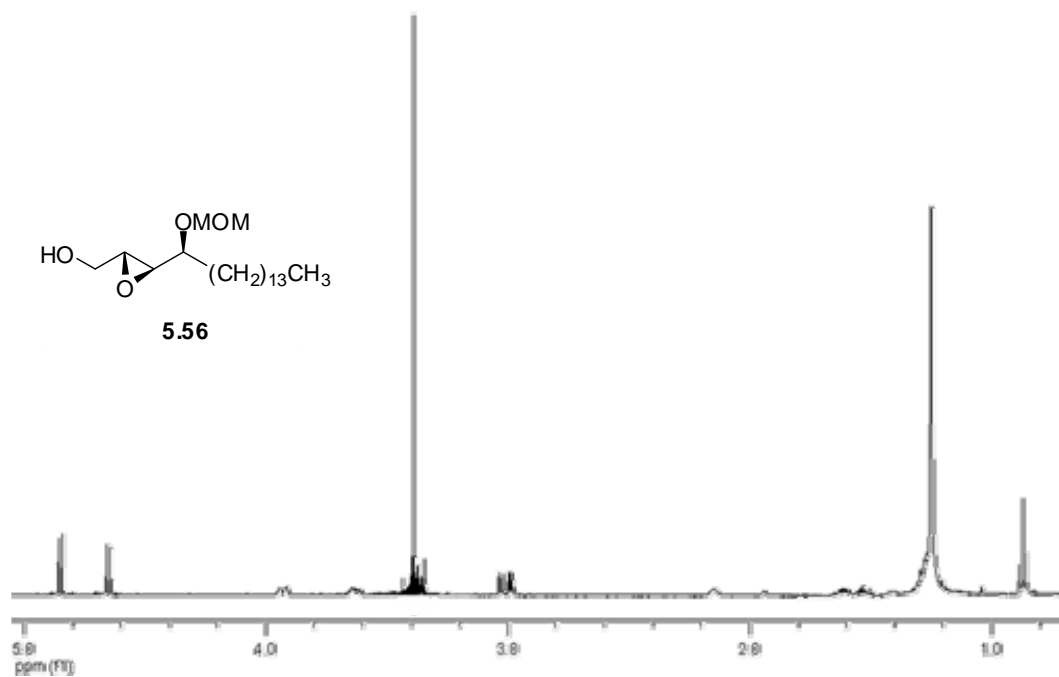


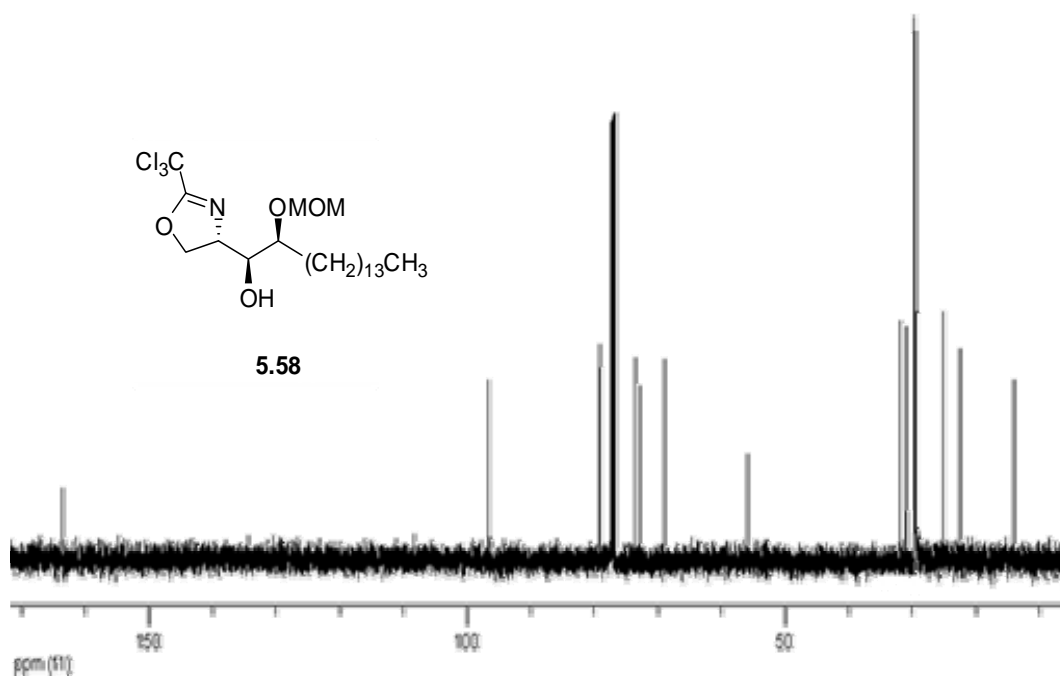
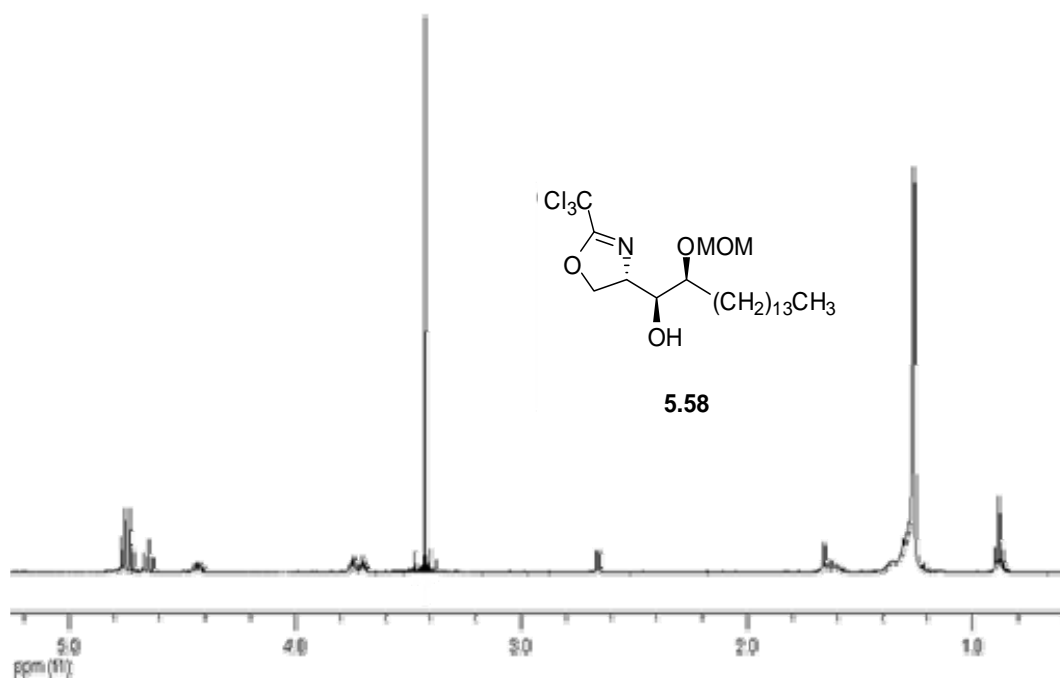


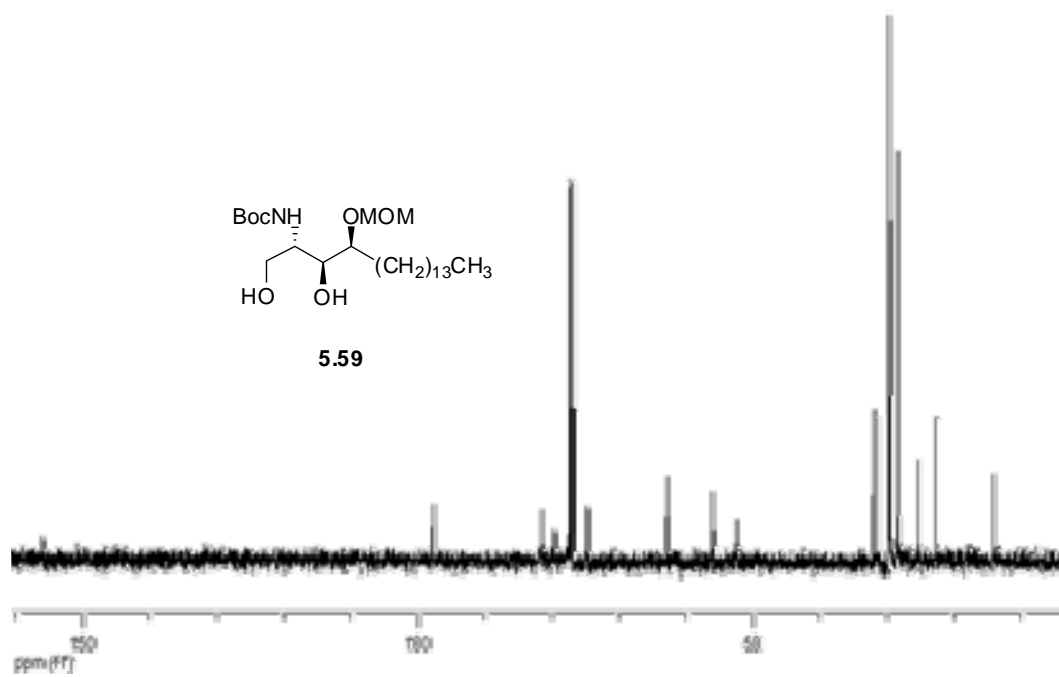
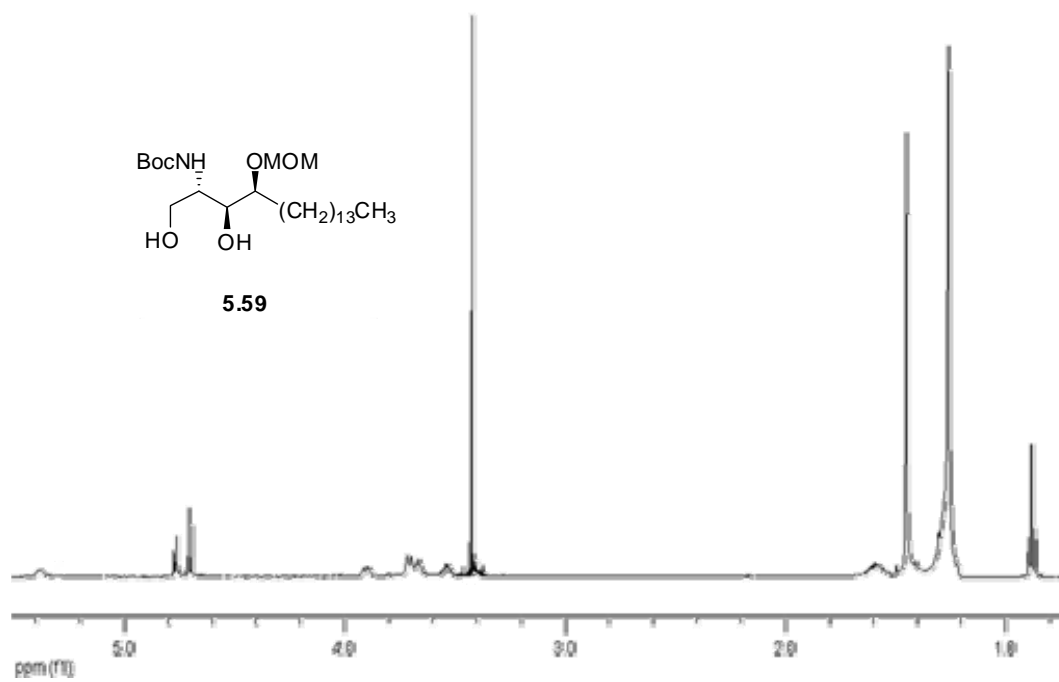




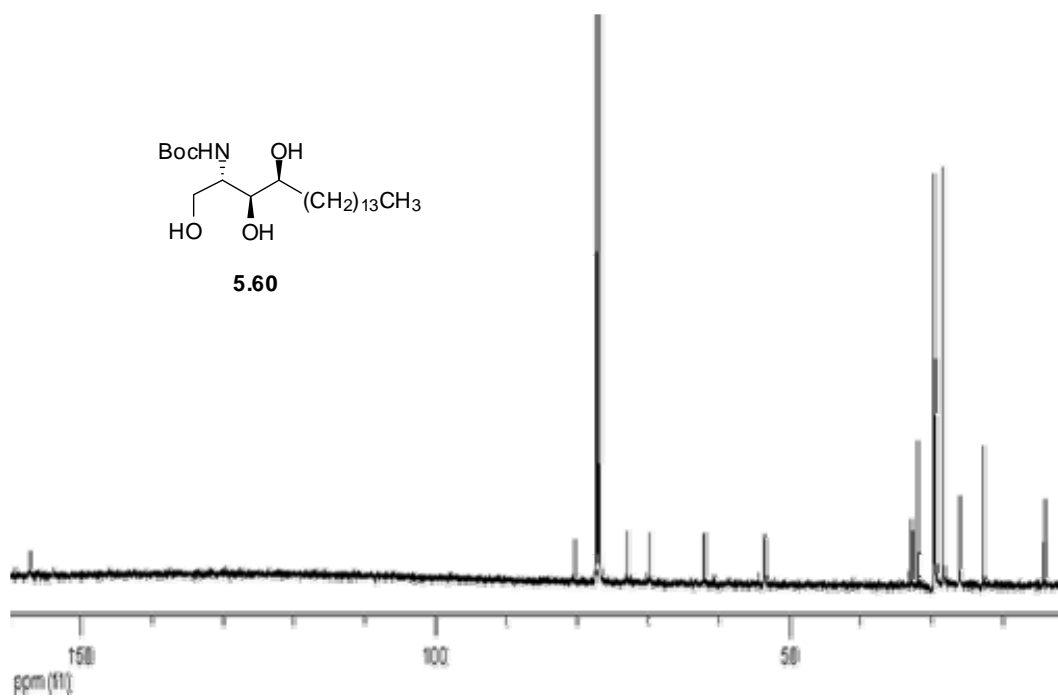
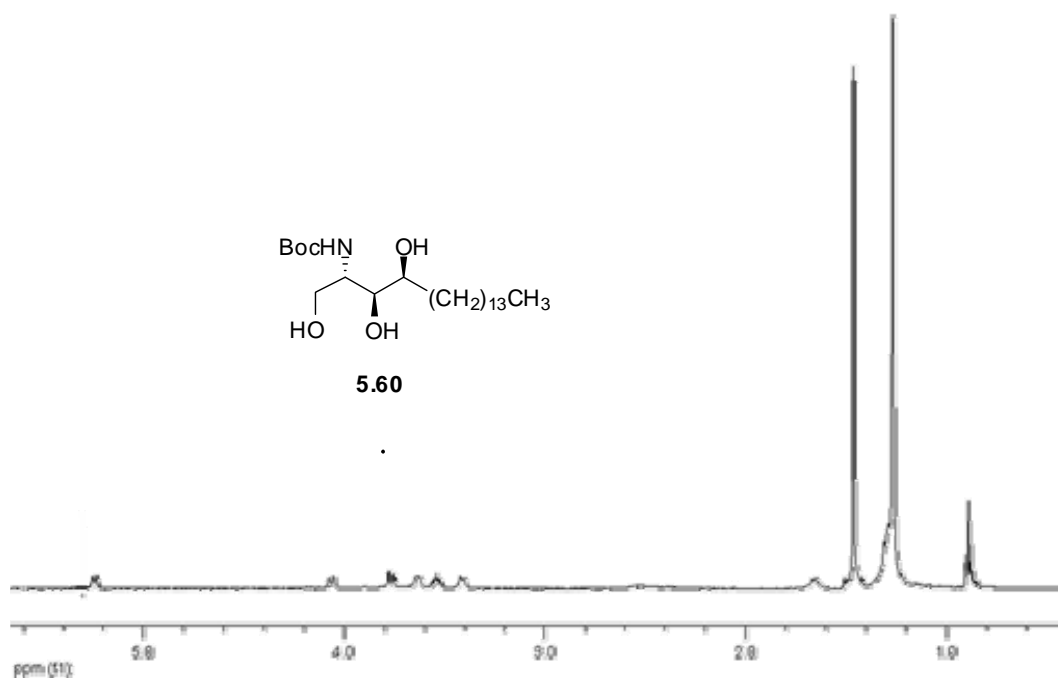


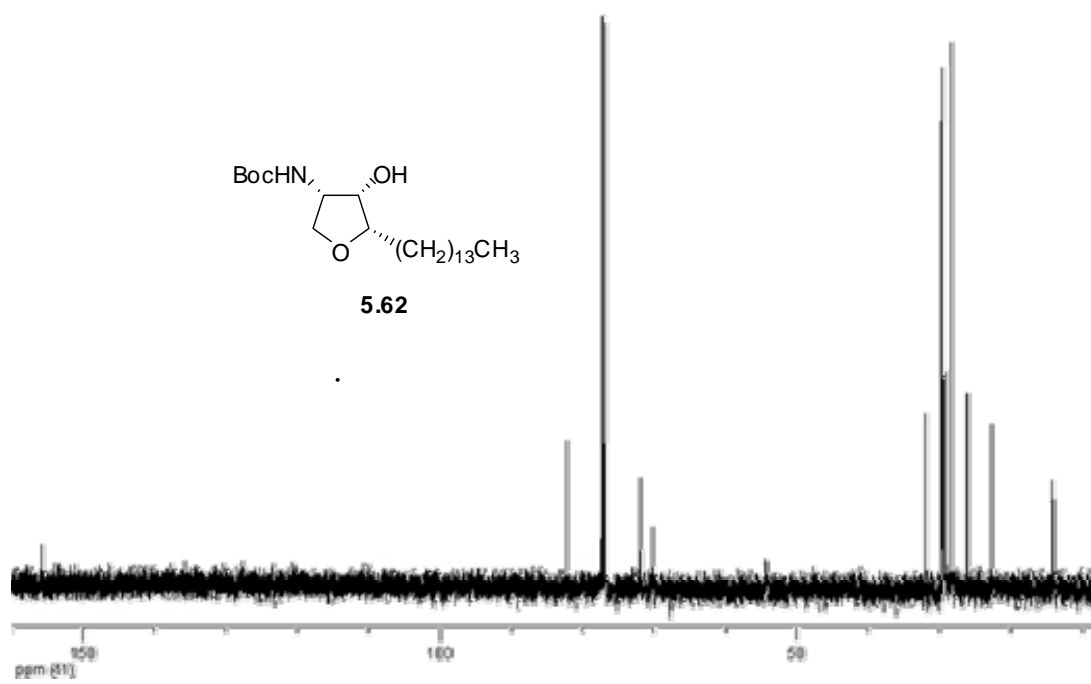
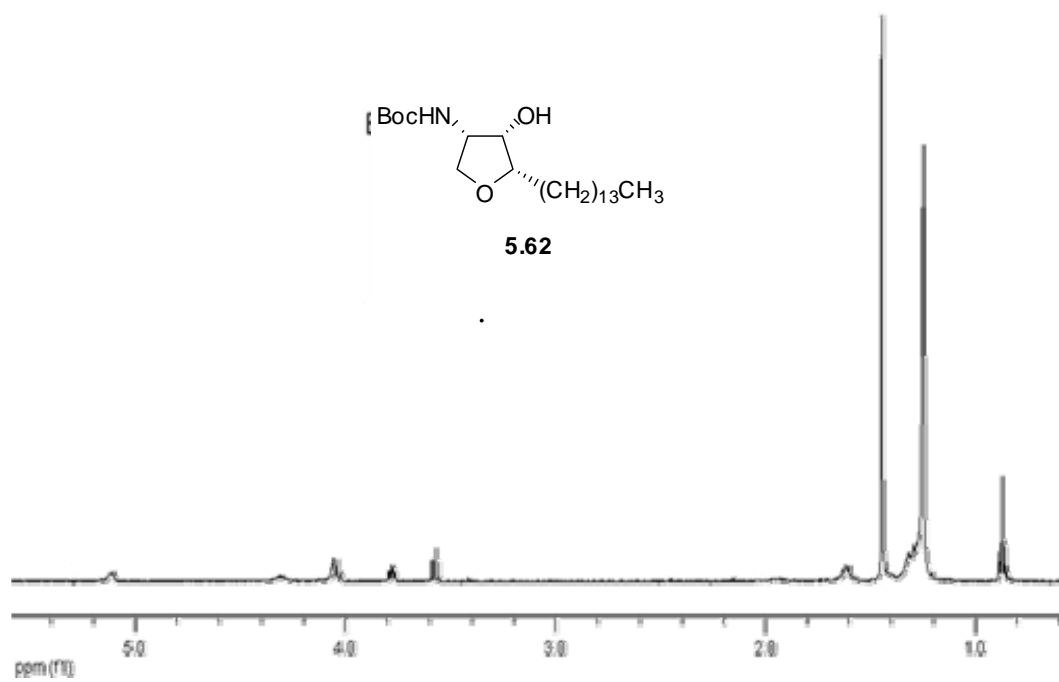


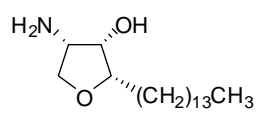




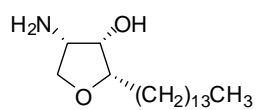
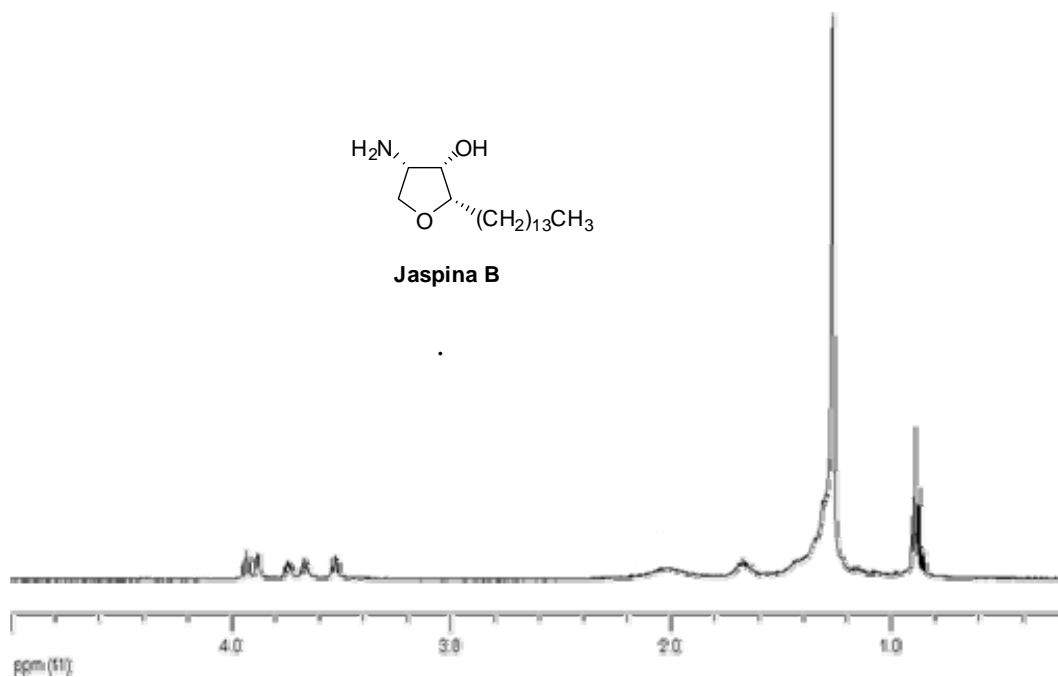








Jaspina B



Jaspina B

