



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Optimización de etapas claves en la síntesis de Palmerolidas. Síntesis de la Palmerolida

Maria Fernanda Arribas Crovara

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

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

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

Tesis Doctoral

**Optimización de etapas claves en la
síntesis de Palmerolidas. Síntesis de la
Palmerolida**

Maria Fernanda Arribas Crovara



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**

Sección de Química Orgánica

Facultad de Química

Universidad de Barcelona

Optimización de etapas claves en la síntesis de Palmerolidas. Síntesis de la Palmerolida

Maria Fernanda Arribas Crovara

Dirigida y revisada por:

Dr. Jume Vilarrasa Llorens

Dra. Anna Maria Costa Arnau

Sección de Química Orgánica

Facultad de Química

Universidad de Barcelona

Julio 2022

Gracias a mi madre por ser uno de los promotores primordiales de mis sueños, gracias por acompañarme en toda esta montaña rusa, por cada consejo y enseñanza. Gracias a ella estoy aquí. Como dijo Garretty, M. C. “El amor de una madre es el impulso que le permite a un ser humano llegar a lo imposible”.

A mis directores de Tesis el Dr. Jaume Vilarrasa y a la Dra. Anna Maria Costa, no solo por permitirme trabajar en su grupo y poder crecer como química sino también por todo el tiempo vivido estos años, que no ha sido poco. A Jaume por su sentido del humor y sus bromas y a Anna por hacer más de compañera que de jefa.

Por el laboratorio 62 ha pasado mucha gente estos años, gente que ha marcado más que otra como Anna, Xavi, Sergi, Jordi, Héctor, Yisong.. Pero claro, no puedo dejar de mencionar la persona con la que más tiempo he compartido el laboratorio, ¡¡¡Sí, me refiero a ti, Vivi!!! Una persona en apariencia seria, pero de las más divertidas que hay. Otra persona que ha estado muy presente en mi Tesis ha sido el Dr. Cricri (Cristian Marco) con el que compartimos muchas risas y buenos momentos... Pero sobre todo eho de menos el trío vivi-cricri-facfac. A una adquisición más reciente, pero con la que no paras de reírte, sobre todo porque te lo cobra todo 50€ (sea por irte a buscar unos tubos de RMN o por hacerle una pregunta), Dani. Junto a Dani también entró en el laboratorio Eric, más conocido como “el chupón”, por acaparar todo, sobre todo el rotavapor!!. A Tania, que aunque pasó una muy breve temporada en este laboratorio, dejó huella y no solo por su predisposición a preparar la barbacoa en casa de Jaume, sino por cómo es ella. Al duo Maripili, que ha equilibrado un poco la balanza en este laboratorio, Mar y Fede y a Christian, por la experiencia aportada todos estos años.

No puedo dejar de mencionar a Elena y a Lluís. Con Elena he compartido trabajo de empresa, peleándome con los montajes para detectar compuestos volátiles. Y a Lluís, al que iba a buscar cada vez que estaba desesperada con una reacción que no funcionaba como debía, porque seguro que él ya la habría hecho antes.

Dentro de la gran familia JV podríamos incluir a Pol, que, aunque no es un JV de verdad, pasa más tiempo en nuestros dominios que en los suyos. Es una persona que al principio no sabes si querer u odiar (por su carácter), pero que con el paso de los años se va convirtiendo en un buen amigo. A Elías, un cocinitas que deja a la sombra a muchos, aunque se haya ido al extranjero, bueno, a Murcia, que no sabemos dónde está (Acho pijo!).

A mis compañeros de doctorado, que han hecho de este tiempo una tesis muy divertida. Primero de todo, a Héctor, mi vecino de laboratorio, una de las personas más adorables y compañeras que han pasado por este departamento; a Stuart, Dr. Celorio, el señor de las barbacoas, por no decir el rey, con su cuchillo y cuerno, siempre preparado tanto para una barbacoa o para un cotilleo, Si quieres saber algo, hay que preguntarle a él, el único que a día de hoy sigue llamándome Max. A Roberto, la auténtica Demonia del departamento, aunque quiera darle el papel a otra persona... A Roser, Siempre que pasaba por su laboratorio paraba para ver si estaba y contarle cualquier chorrada y con la que me he reído muchísimo. A Marina, con la que hago lo mismo que con Roser ... ¡¡¡Cómo no nos gustan los marujeos!!! ¡De toda la gente del departamento ha sido una de las más cercanas y de las que mejor sabe ponerse en el lugar del otro! ¡Gracias! A Anna, que ligaba en mi nombre (hay que admitir que tiene buen gusto la chica). A Marta, la MLo del Carmel; a Júlia, la única persona que nunca he visto cabreada y que siempre está sonriendo; Nina, la pooldancer de barras gordas; A Sergi, la ratita furiosa; A Víctor, el bailarín de salsa amateur; A Davor, el de los calcetines hasta la rodilla; A Miquel, el enanito gruñón del Penedés; A Edu, "Edu, que pots venir un moment?" Qui té la pinça?".

A Saskia, sí tranquila, de ti no me olvido. Una de mis primeras profesoras en la carrera, cuando yo era una pequeñina que no tenía ni idea de nada (de química). Una química orgánica que le da color a la química con una pizca de metal. ¿Pero qué a paxao? Ha pasado que se ha vuelto una de esas amigas que sabes que no caducan (no como el chocolate, al que no le das tiempo a caducarse, eh?). Después de un año tenemos pendiente lo de las clases de baile. Lo dejo por escrito para que haya constancia

A Josep, el técnico de la Sala d'Aparells, al que he vuelto loco preguntándole cómo funcionaban todos los instrumentos de la sala. Gracias a él puedo decir que se cómo van (la mayoría). A la mano negra del departamento, Albert, con quien, aunque solo he coincidido el último periodo he cogido muchísimo cariño.

A mis amigos, a María García Abian (¿así queda claro que eres tú, verdad?), con la que he compartido risas, secretos, cotilleos, noches en el Hotel Abian...; A mi Zipi-Zape, una casi alemana a la que quiero mucho, aunque esté muy lejos y sea la Rubia más 1000, Marta. A Rosa, por su afición a las orejas y al ángulo Teta durante toda la carrera. A Fer, un amigo que a temporadas desaparece debajo de pilas de papeles burocráticos. Sabes que está, si lo necesitas; A Tommy, el ejecutivo, el empresario del grupo, que siempre miraba en qué podía invertir o en qué se podía

hacer negocio; a Guille, el que siempre está feliz y dispuesto a cualquier fiesta o aventura. Y cómo no, a Marc, una de las personas más importantes, que, aunque sea un quejica y a veces no me quiera, siempre me acuerdo de él. A Clareta, una de las personas que me conoce desde que éramos dos mocos en el suelo, con la que puedo pasar temporadas largas sin ver y el día que la veo es como si nos viésemos todos los días.

Gracias.

Índice

Bloque 1	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Productos naturales como fármacos	7
1.2. Los productos naturales de origen marino	11
1.3. Palmerolidas	15
1.4. Precedentes sintéticos	19
1.5. Precedentes sintéticos en el grupo	23
2. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO OESTE	27
2.1. Análisis retrosintético	29
2.2. Síntesis del aldehído 2.3	30
2.3. Reacciones aldólicas	31
2.4. Oxazolidinonas y auxiliares quirales relacionados	32
Enolización con $MgCl_2$	34
2.5. Síntesis de (S)-4-bencil-N-propanoíl-1,3-oxazolidin-2-ona y (S)-4-bencil-3-propanoíl-1,3-tiazolidin-2-tiona	35
2.6. Optimización de la reacción aldólica de 2.5 y 2.15 con el aldehído 1.3.	36
2.7. Pasos finales en la preparación del fragmento oeste	40
2.8. Conclusiones	41
3. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO NORTE	43
3.1. Análisis retrosintético	45
3.2. Síntesis	45
3.3. Reducción enantioselectiva de inonas conjugadas	46
3.4. Conclusiones	51
4. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO SUR	53
4.4. Análisis retrosintético	55
4.5. Síntesis	59
4.6. Conclusiones	62
5. SÍNTESIS DE LA CADENA LATERAL	63
5.1. Análisis retrosintético	65
5.2. Propuesta actual	68
5.3. Conclusiones	69

6. PROPUESTA PARA ETAPAS FINALES	71
Bloque 2.....	79
7. ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA REACCIÓN DE NEGISHI	81
7.1. Introducción.....	83
7.2. Mecanismo general de la reacción de acoplamiento	84
7.3. Reacción de Negishi.....	85
7.4. Preparación de compuestos de alqueniil-Zn.....	87
7.5. Preparación de materiales de partida y de dienos.....	89
7.6. Intentos de activación del enlace Csp ² -I por vía fotoquímica.....	94
7.7. Activación del enlace Csp ² -I mediante Pd(0)	97
RESUMEN Y CONCLUSIONES	111
SUMMARY AND CONCLUSIONS.....	119
ÍNDICE DE COMPUESTOS	127
MÉTODOS GENERALES	141
PARTE EXPERIMENTAL	143
Síntesis del fragmento Oeste	143
Síntesis del fragmento Norte	153
Síntesis del fragmento Sur.....	159
Síntesis del fragmento lateral	167
Formación de organozincatos	171
1.- MATERIALES DE PARTIDA.....	171
2.- PREPARACION DE PATRONES.....	181
3.- ESTUDIO DE UN NUEVO MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE Zn A PARTIR DE HALUROS DE VINILO.....	183
BIBLIOGRAFIA	185
ACRÓNIMOS	193
Anexo: Selección de espectros	199
Anexo: Cromatografía de gases del capítulo de organocatalisis.....	213

Bloque 1

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Productos naturales como fármacos

En la actualidad, la mayoría de fármacos son productos naturales o derivados. De hecho, entre 1981 y 2019 el 75% de los medicamentos en el mercado derivaban de un producto natural.¹ Los antibióticos, corticoides o antitumorales serían ejemplos destacados.

En el grupo de los antibióticos existen en el mercado varias familias de sustancias producidas por organismos vegetales o animales. La penicilina, descubierta en 1929 por el científico británico Fleming, es una sustancia producida por el hongo *Penicillium notatum*, con una potente actividad antibacteriana. Con la penicilina nacen los antibióticos, que revolucionan el control de las enfermedades infecciosas producidas por bacterias.²

Los primeros registros de medicinas derivadas de productos naturales se hallaron sobre tablillas de arcilla en escritura cuneiforme (2600 a. C.) y en documentos babilónicos en los que ya se habla de fármacos como, por ejemplo, el opio.³ En estos registros se encuentran más de 1000 sustancias derivadas de plantas. Durante muchísimos años las plantas medicinales han sido la principal fuente de productos terapéuticos⁴.

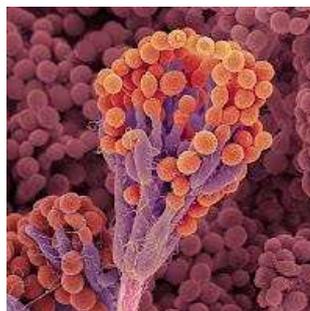
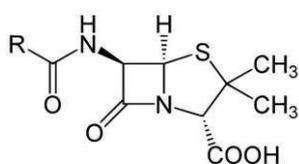


Figura 1: Estructura química de las penicilinas y el hongo *Penicillium notatum*

Hace más de 200 años, Friedrich Sertürner aisló del látex de las cápsulas de la adormidera, *Papaver somniferum*, el primer compuesto puro con propiedades farmacológicas, la morfina.⁵ A partir de este momento, se constató que los principios activos obtenidos de plantas se podían purificar y estudiar para optimizar su actividad.⁶

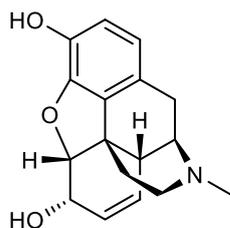


Figura 2: Estructura de la morfina, alcaloide presente en *Papaver somniferum*

Un ejemplo ya clásico, aunque relativamente reciente, es el del paclitaxel (Taxol®), un importante agente antitumoral que se obtiene de la corteza del Tejo del Pacífico (*Taxus Brevifolia*). En 1958, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos inició un *screening* de 35.000 especies de plantas con el fin de encontrar sustancias anticancerígenas. De esta manera se descubrió el paclitaxel,⁷ que fue aprobado por primera vez en 1994 por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para el cáncer de mama.⁸

Otro ejemplo clásico, la aspirina, deriva de la corteza de sauce, cuyo principio activo es el ácido salicílico. Su acetilación genera ácido acetilsalicílico, menos irritante que el producto natural. Es un analgésico y antipirético que, además, ayuda a prevenir el infarto de miocardio. A pesar de ser un producto natural, hoy en día se obtiene a partir de materiales de partida derivados del petróleo.

Hasta más o menos finales del siglo XIX, la práctica totalidad de los medicamentos se aislaban a partir de las fuentes naturales, pero, a medida que los avances científicos lo permitieron, se fueron aislando los principios activos de estos fármacos, que son los responsables de la acción medicinal. Una vez conocida la estructura de estos compuestos se trató de prepararlos mediante síntesis química.⁴

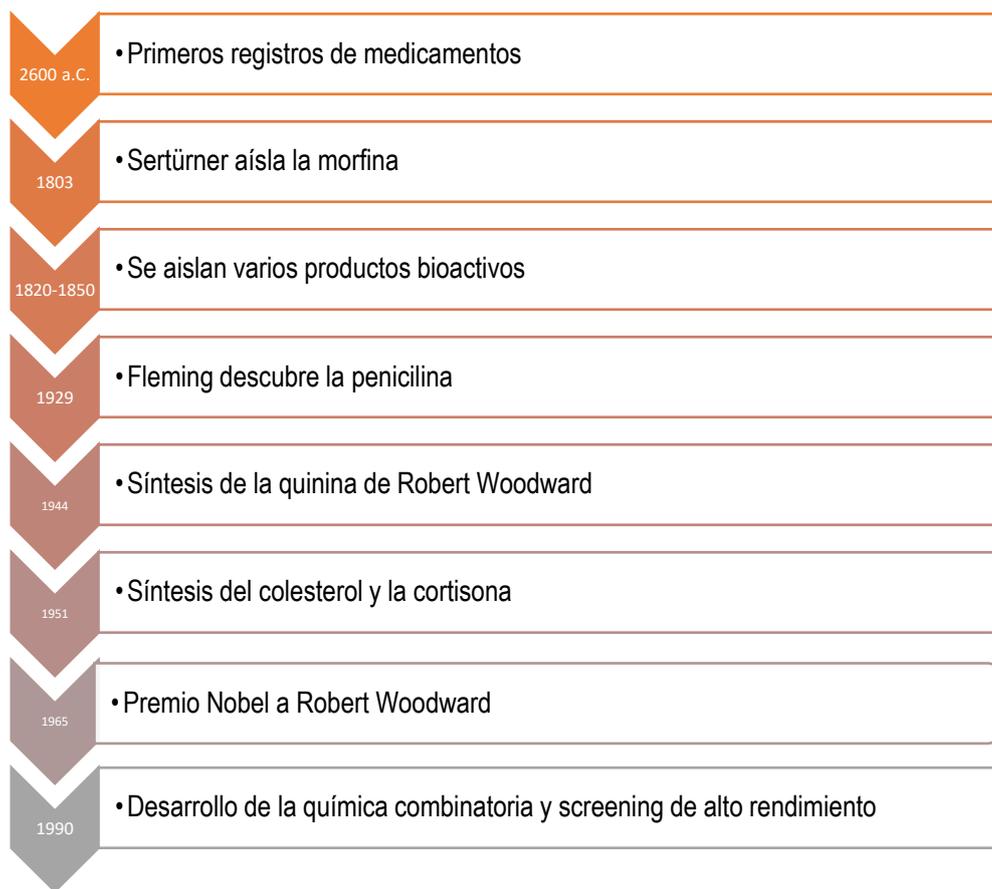


Figura 3: Diagrama temporal del desarrollo de medicamentos de origen natural

Las vías más frecuentes para obtener un fármaco hoy en día son la extracción del compuesto a partir de las fuentes naturales, la síntesis química o incluso una combinación de ambas (la denominada semisíntesis, o modificación química de un producto natural hasta convertirlo en un fármaco con mejores propiedades y menor toxicidad, como en el caso de la amoxicilina⁹ y del paclitaxel).¹⁰

Los medicamentos de origen natural presentan ciertas ventajas. Por ejemplo, se obtienen a partir de organismos vivos, por lo que ya están optimizados evolutivamente. Existen diferencias estructurales entre productos naturales y moléculas sintéticas. Estas últimas suelen presentar menor número de estereocentros, menor peso molecular, menos rotámeros, cadenas más largas, menos anillos... Por el contrario, los productos naturales tienen por lo general propiedades biológicas más selectivas, por su complejidad estructural.

En la Figura 4 se muestran algunos medicamentos clásicos derivados de productos naturales, como la digoxina (para el corazón), la ergotamina (activa contra la migraña), la vinca (antitumoral), la pilocarpina (para el glaucoma), la efedrina (indicada en problemas respiratorios) y la atropina (anestésico).

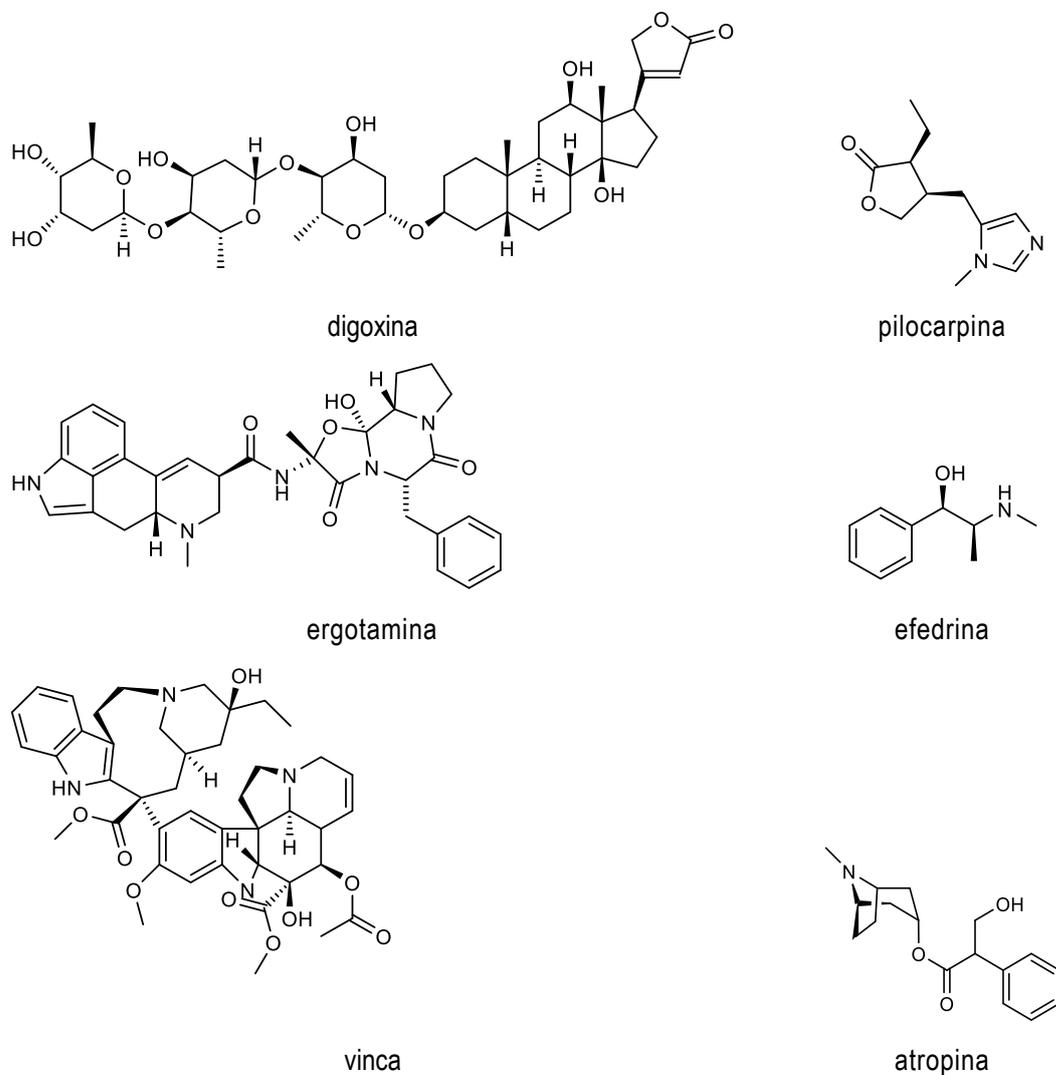


Figura 4

El procedimiento para llegar a un fármaco consta de varias etapas. En el caso de extractos de origen natural, primero es necesario identificar los compuestos más prometedores para llevar a cabo un estudio de sus propiedades. Para esto se aísla y purifica el compuesto deseado de la fuente natural. El procedimiento varía dependiendo de la cantidad, estabilidad y estructura del compuesto.

En el caso de los fármacos de origen netamente sintético el proceso es muy similar al de los fármacos de origen natural. La química combinatoria se utiliza en los laboratorios para

crear las moléculas deseadas de manera más rápida. Este método es una manera muy eficiente de crear una diversidad de productos nuevos.

Los compuestos así preparados se someten a un cribado de alto rendimiento (HTS), en el que se prueban miles de moléculas contra un objetivo específico y de este modo se pueden identificar los efectos del medicamento y las posibles rutas biológicas que sigue. Después de llevar a cabo las pruebas bioquímicas y farmacológicas necesarias, se seleccionan los mejores compuestos que tienen el efecto terapéutico deseado. En esta etapa muchos de los compuestos no son lo suficientemente selectivos y se modifica la estructura del compuesto para aumentar su actividad y ser más efectivo y selectivo. En el caso de que esta optimización tenga éxito, pasarían a la etapa *in vitro* e *in vivo*. El éxito del HTS, sin embargo, ha sido moderado hasta la fecha.

1.2. Los productos naturales de origen marino

A diferencia de los productos naturales terrestres, los organismos del fondo marino, que pueden ser vegetales, animales..., no han sido muy relevantes en la medicina tradicional, a pesar de que mares y océanos representan más del 70% de la superficie de la tierra. Sin embargo, en las últimas décadas y con el impulso de los datos de actividades *in vitro* de estos compuestos, el interés por las moléculas bioactivas marinas ha ido creciendo.

Entre los primeros ejemplos de fármacos de origen marino encontramos las algas *Chondrus crispus* y *Mastocarpus stellatus*, que se han utilizado en Irlanda desde comienzos del siglo XIX para la cura de resfriados, dolores de garganta e infecciones pulmonares, incluyendo la tuberculosis, debido al alto grado de polisacáridos complejos de gran valor energético presentes en su mucílago (sustancia vegetal viscosa).^{11,12 13}



Figura 5: *Chondrus crispus* y *Mastocarpus stellatus*

La investigación sistemática del medio ambiente marino comenzó a mediados de los años 70, periodo en el que se aislaron alrededor de 2500 nuevos metabolitos.¹⁴ Hoy en día son más de 27000 los recogidos en la base de datos MarinLit, de los cuales 9 han sido aprobados para su uso en medicina y 12 se encuentran en ensayos clínicos.¹⁵ La atención se suele centrar en organismos marinos de cuerpo blando con estilos de vida sedentarios, ya que su supervivencia no se basa en la velocidad de natación ni en defensas físicas como conchas o pinchos, sino en las moléculas procedentes del metabolismo secundario. Estas poseen una elevada complejidad estructural y generalmente no son esenciales para el crecimiento, desarrollo o reproducción del organismo, sino que son el resultado de la adaptación al medio ambiente y son producidas como medio de ataque y defensa frente a otras especies.¹⁶

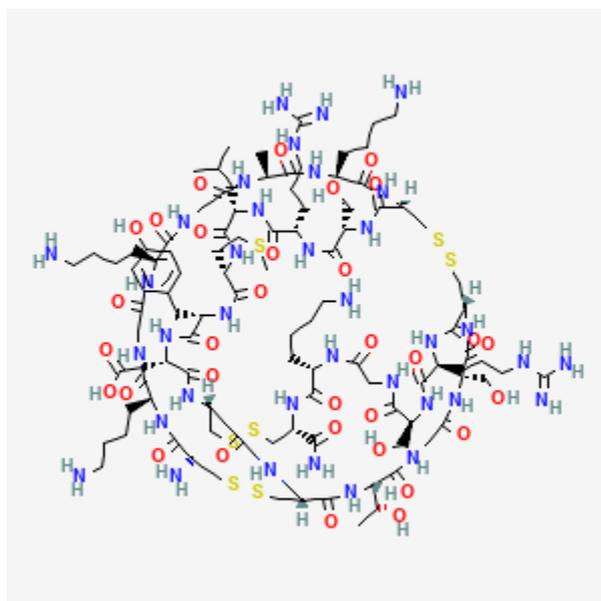


Figura 6: Estructura química del Ziconotide

La Lurbinectedina, un análogo del ET-736 aislado del *Ecteinacidia turbinata*, desarrollada por Pharmar, fue aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico.

El primer producto de origen marino que fue aprobado, en 2004, para uso terapéutico es el Ziconotide,¹⁷ analgésico no-narcótico derivado de un péptido aislado del caracol marino *Conus magus* y comercializado bajo el nombre de Prialt®. En septiembre de 2007, el alcaloide ecteinascidina 743 fue aprobado para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos bajo el nombre comercial de Yondelis® y en 2009 se aprobó su uso en la Unión Europea para el cáncer de ovario recurrente. Debido a su escasa disponibilidad, tuvo que desarrollarse una ruta semisintética utilizando como producto de partida la safracina B, un antibiótico de origen bacteriano que se produce por la fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens*.¹⁸

Otro agente antitumoral, el mesilato de eribulina, es un análogo truncado de un producto natural marino, la halicondrina B, que fue aprobado por la FDA en 2010 y es comercializado por Eisai bajo el nombre de Halaven®. El último fármaco antitumoral aprobado relacionado con productos naturales marinos es el conjugado de fármaco-anticuerpo (ADC), brentuximab vedotin, que comercializa Seattle Genetics bajo el nombre de Adcetris®. Este medicamento fue aprobado por la FDA en 2011 y en Europa en 2015.

En la actualidad, hay 23 compuestos aislados del mar que tienen propiedades farmacéuticas, y se encuentran en fase clínica.

Por ejemplo, en la fase III se encuentra la plinabulina, una dehidrodicetopiperazona derivada de la holimida, que se aísla de un hongo marino del género *Aspergillus*.

Aunque los invertebrados marinos han sido la fuente de la mayoría de los productos naturales marinos bioactivos, con *Porifera* (esponjas) y *Cnidaria phyla* como los más prolíficos, el verdadero origen de la mayoría productos naturales marinos parecen ser los microorganismos que viven en armonía con ellos. La mayoría de los invertebrados son sésiles y de cuerpo blando y, por lo tanto, están sujetos a la depredación potencial por parásitos y a la colonización microbiana. Como resultado, requieren un complejo arsenal de metabolitos producidos por microorganismos simbióticos para facilitar sus defensas naturales. Esta es probablemente la razón por la que casi todos los productos naturales marinos aprobados como medicamentos o actualmente en ensayos

clínicos provienen de bacterias y cianobacterias. Los *Ascomycota* (reino de los hongos) y *Actinobacteria* han sido los más ampliamente recolectados.³

Los compuestos derivados de microbios ciertamente dominarán el campo MNP (Microbial Natural Products) en los próximos años debido a la diversidad de metabolitos microbianos, la relativa facilidad de su recolección y las tecnologías avanzadas para la extracción de su material genómico y su manipulación. De hecho, las cepas de actinomicetos marinos tienen una alta capacidad para generar productos bioactivos con características estructurales únicas en comparación con los aislados de actinomicetos terrestres. El futuro de este campo depende de la aplicación de técnicas avanzadas emergentes para resolver dos problemas principales: los microorganismos que no se pueden cultivar con las técnicas de fermentación actuales y la activación de grupos de genes microbianos ocultos responsables de la producción de metabolitos secundarios deseados.

Para conseguir nuevos fármacos, se ha propuesto un enfoque de fusión, combinando biofraccionamiento (aislamiento impulsado por la actividad) de extractos bioactivos y la búsqueda de constituyentes químicos únicos por RMN y LC/MS seguido de su aislamiento y una amplia evaluación de varios ensayos biológicos. Teniendo en cuenta la riquísima biodiversidad del entorno marino, el potencial de los MNP en el descubrimiento de fármacos es inestimable. El diseño de nuevos ADC y la combinación con otros agentes antitumorales representan una oportunidad interesante para explorar el extraordinario potencial de los MNP. Con el objetivo de asegurar el desarrollo de su diversidad estructural y bioactividad, los MNP se someten a varios ensayos biológicos, lo que cada vez es más fácil gracias a las nuevas tecnologías.

1.3. Palmerolidas

Las Palmerolidas (Figura 7) son una familia de macrólidos aislados por Baker y colaboradores que son excretados por *Synoicum adareanum*, un tunicado colonial circumpolar que se encuentra en las aguas costeras cercanas a la estación de Palmer, en la Antártida.^{19,20}

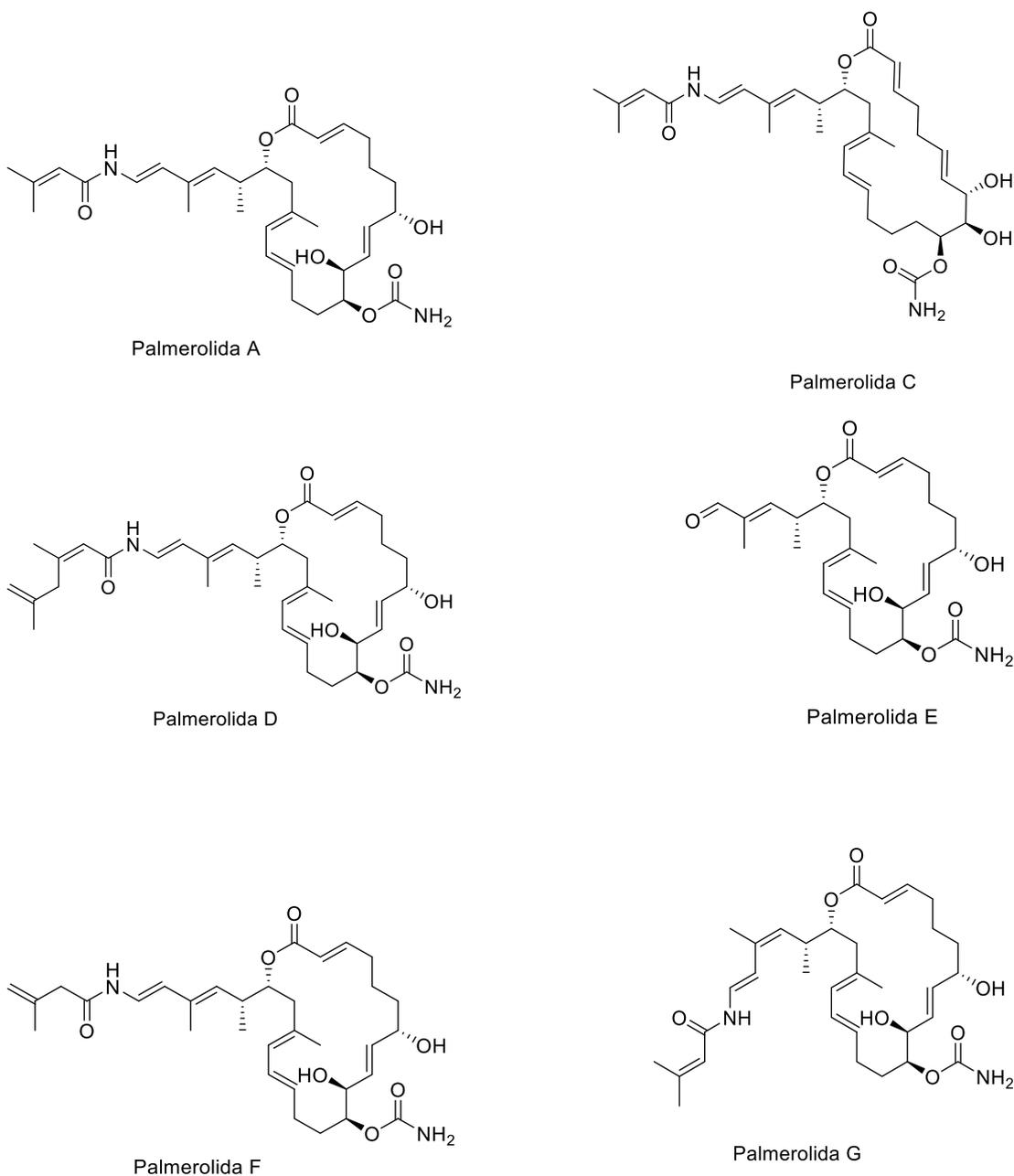


Figura 7: Palmerolidas conocidas



Figura 8: Isla de Palmer

El primer miembro aislado de esta familia de compuestos, la Palmerolida A,¹⁹ presenta una elevada actividad contra el melanoma (por ejemplo, UACC-62, $CL_{50} = 18 \text{ nM}$). También presenta toxicidad para una línea celular de cáncer de colon (HCC-2998, $CL_{50} = 6.5 \text{ nM}$) y de cáncer renal (HCC-2998, $CL_{50} = 6.5 \text{ nM}$). En cambio, no es citotóxica ($CI_{50} > 10 \text{ nM}$) frente al resto del panel de 60 líneas celulares del *National Cancer Institute* (NCI). Esta actividad se correlaciona, usando el algoritmo NCI COMPARE, con varios inhibidores de la ATPasa vacuolar. Además, se ha confirmado experimentalmente que la Palmerolida A es un potente inhibidor de la actividad de translocación de protón impulsada por ATP de la bomba V, bloqueando su canal de protones V_0 , de forma similar al mecanismo inhibidor de Bafilomicina A1 y Salicililalamida A ($CI_{50} = 2 \text{ nM}$).²¹



Figura 9: *Synoicum adareanum*, tunicado que segrega las palmerolidas

Las V-ATPasas son bombas de protones presentes en las membranas de endosomas, lisosomas y vesículas secretoras.²² Estas enzimas son responsables de la acidificación del microambiente. La acidez del microambiente tumoral está correlacionada con la progresión del cáncer y la metástasis. Las V-ATPasas están sobreexpresadas en la membrana plasmática de la forma más agresiva del cáncer metastásico, incluyendo melanomas.²³ Por lo tanto, los inhibidores de V-ATPasa son, potencialmente, herramientas para combatir la metástasis.^{24,25,26}

También se dispone de datos de la actividad biológica de los otros miembros de esta familia de compuestos, que han sido evaluados contra las células de melanoma UACC-62, así como su capacidad para inhibir V-ATPasa (Tabla 1).²⁰

Compuesto	V-ATPasa	Melanoma UACC-62	Relación de toxicidad
Palmerolida A	0.002	0.024	0.083
Palmerolida D	0.025	0.002	12.5
Palmerolida E	>10.000	5.000	>2
Palmerolida F	0.063	0.758	0.083
Palmerolida G	0.007	1.207	0.006

Tabla 1

La Palmerolida D, que solo difiere de la Palmerolida A en la cadena lateral, es 10 veces menos inhibidora de la V-ATPasa que esta, pero, en cambio, es 10 veces más citotóxica frente al melanoma. Es, de hecho, la Palmerolida más activa frente a este tipo de cáncer. La Palmerolida E, la única que no presenta un grupo carboxamida en la cadena lateral, es la menos activa de todas, tanto contra el melanoma como en la actividad frente a la V-ATPasa. La presencia de este grupo parece, pues, importante de cara a la actividad biológica de estos compuestos.

La actividad citotóxica y la capacidad de inhibición de la V-ATPasa de varias Palmerolidas no están totalmente correlacionadas.²⁰ Por ejemplo, la Palmerolida D es un inhibidor más débil de V-ATPasa ($IC_{50} = 25 \text{ nM}$), pero es más tóxica (UACC-62 $IC_{50} = 2 \text{ nM}$) que la Palmerolida A. Por el contrario, la Palmerolida G es la más potente como inhibidor de V-ATPasa ($IC_{50} = 7 \text{ nM}$) pero menos tóxica (UACC-62 $IC_{50} = 1200 \text{ nM}$) cuando se compara con la Palmerolida A.

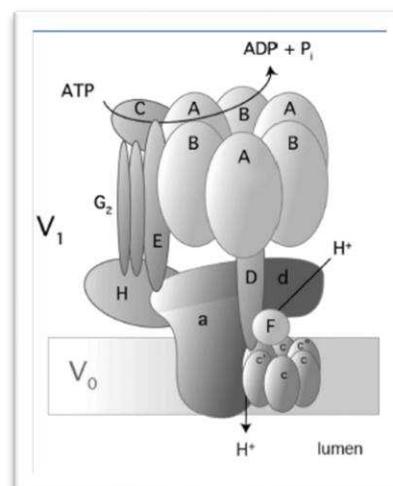


Figura 10: Bomba de protones

Las características estructurales de la Palmerolida A, tales como la presencia de un grupo carbamato y una amida vinílica, observados en algunos polipéptidos, condujeron a la hipótesis de Baker de un origen bacteriano para este macrólido. Un dato que apoya esta posibilidad es la identificación en *Syonicum adareanum* de genes de policétido sintasa (PKS),²⁷ posiblemente de origen bacteriano y que podrían codificar la síntesis de Palmerolidas. Baker y colaboradores han estudiado la comunidad bacteriana asociada a una sola colonia de *Syonicum adareanum* pero, hasta el momento, se desconoce el origen real del macrólido.¹⁹

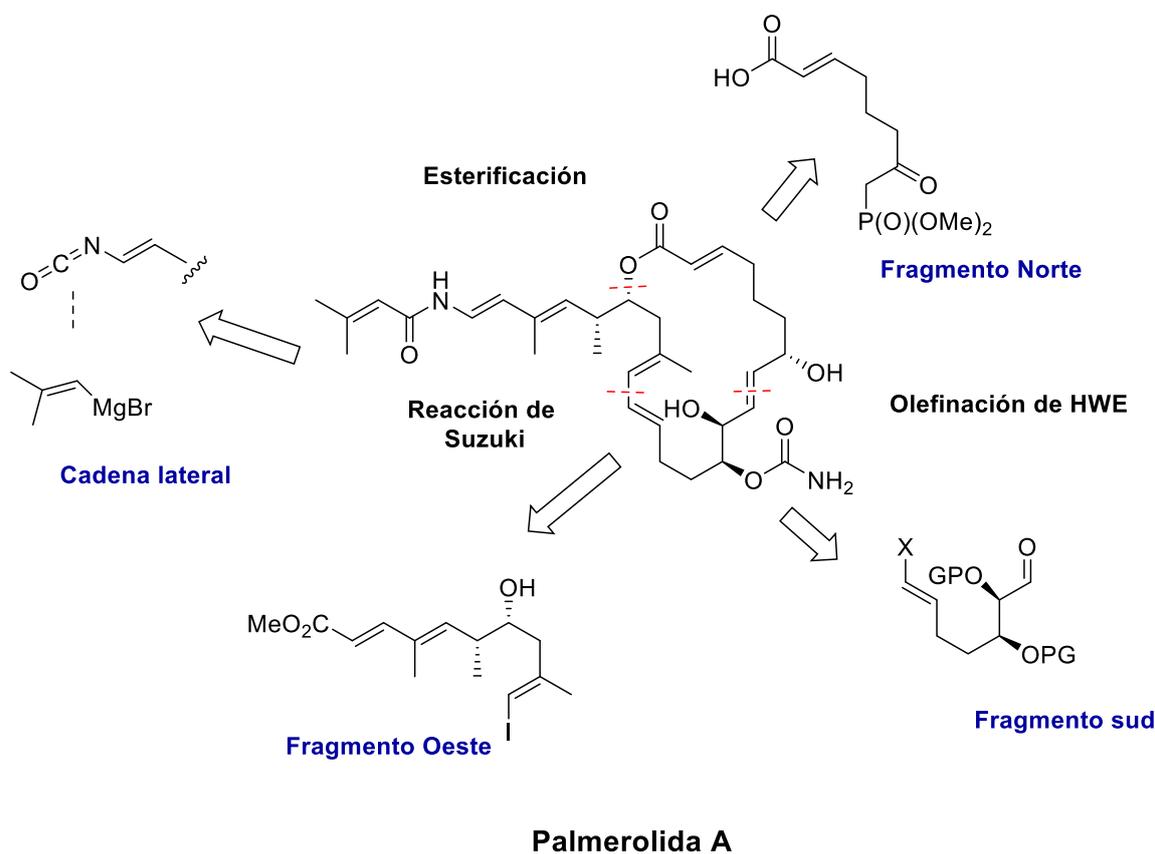
Como ya hemos comentado anteriormente aunque, tradicionalmente, los invertebrados marinos se han considerado una fuente excepcional de productos naturales bioactivos, incluyendo compuestos con propiedades antitumorales interesantes, algunos de los cuales se encuentran en varias fases de ensayo clínico, cada vez es más evidente que muchos de estos compuestos están producidos por bacterias que viven en simbiosis con ellos.

A menudo, es muy difícil aislar cantidades importantes de los compuestos bioactivos a partir de los organismos que los producen. Una posibilidad es el cultivo del organismo que produce el compuesto bioactivo pero este método no siempre es posible. Esta estrategia podría proporcionar una oferta abundante del producto deseado, así como la oportunidad de mejorar el rendimiento mediante la optimización de la tasa de crecimiento de la bacteria.

Ahora mismo las únicas rutas posibles para obtener Palmerolidas son su obtención a partir del tunicado o por síntesis química. El acceso al compuesto por recolección del tunicado es geográfica y geopolíticamente imposible. El continente Antártico está protegido por el Tratado Antártico, que prohíbe la explotación de la región y sus recursos. Aunque la obtención del compuesto por la ruta sintética no es competitiva a largo plazo, dado que el cultivo o la clonación son métodos más económicos, la síntesis es indispensable en las primeras fases para obtener cantidades suficientes del compuesto con el fin estudiar su actividad biológica completa y preparar análogos más activos y menos tóxicos.

1.4. Precedentes sintéticos

La publicación en 2006 de la estructura de la Palmerolida A y de sus extraordinarias actividades biológicas¹⁹ provocaron que un gran número de grupos de investigación abordaran la síntesis total de esta molécula. La primera síntesis descrita de la Palmerolida A es la de Brabander, en 2007,²⁸ cuya retrosíntesis desconecta la molécula en tres fragmentos principales. El fragmento oeste y sur se unen mediante una reacción de Suzuki, seguida de una esterificación con un ácido α,β -insaturado, para la incorporación del fragmento norte. La macrociclación tiene lugar mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Para acabar, una transposición de Curtius, seguida de la captura del isocianato generado con bromuro de 2-metilpropenilmagnesio, permitió incorporar la N-acildienamida en la etapa final.



Esquema 1: Síntesis propuesta por Brabander

Una vez sintetizado el producto natural, Brabander y col. se dieron cuenta que los espectros de RMN obtenidos no coincidían con los del producto natural. Por ese motivo, revisaron la estructura inicialmente propuesta por Baker, reasignando los estereocentros C10 y C11.²⁹ La estructura revisada y sintetizada por Brabander resultó ser el enantiómero de la Palmerolida A. Meses más tarde, Baker y col. publicaron un trabajo donde confirmaban un error en la asignación de la estereoquímica, después de someter la Palmerolida A natural a un proceso de degradación.³⁰

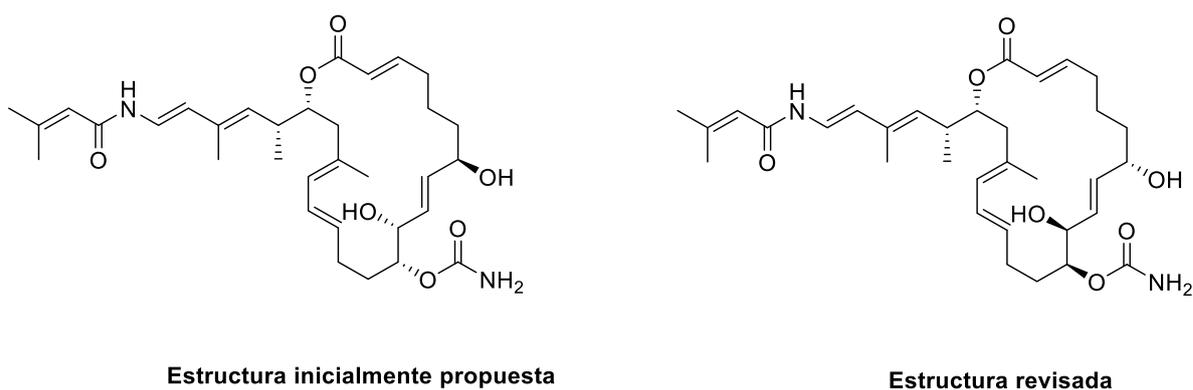
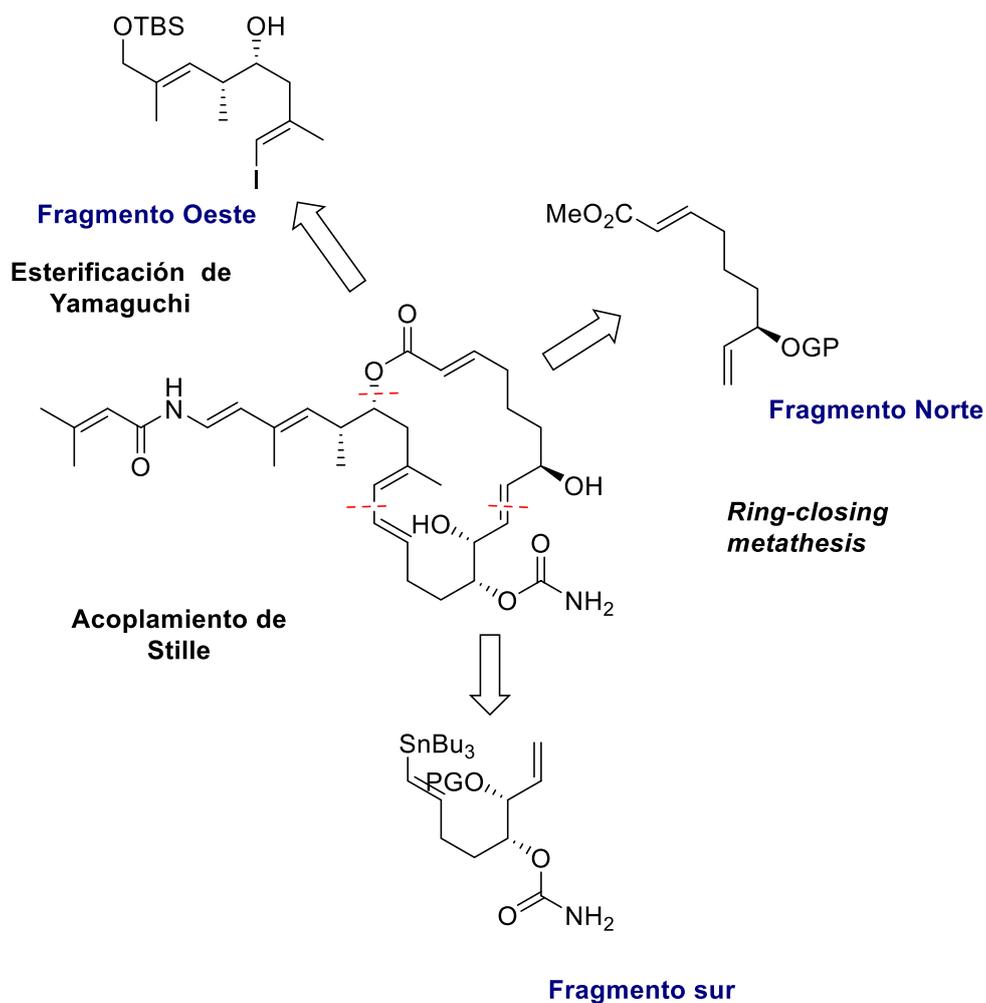


Figura 11: Estructura propuesta inicialmente y la revisada

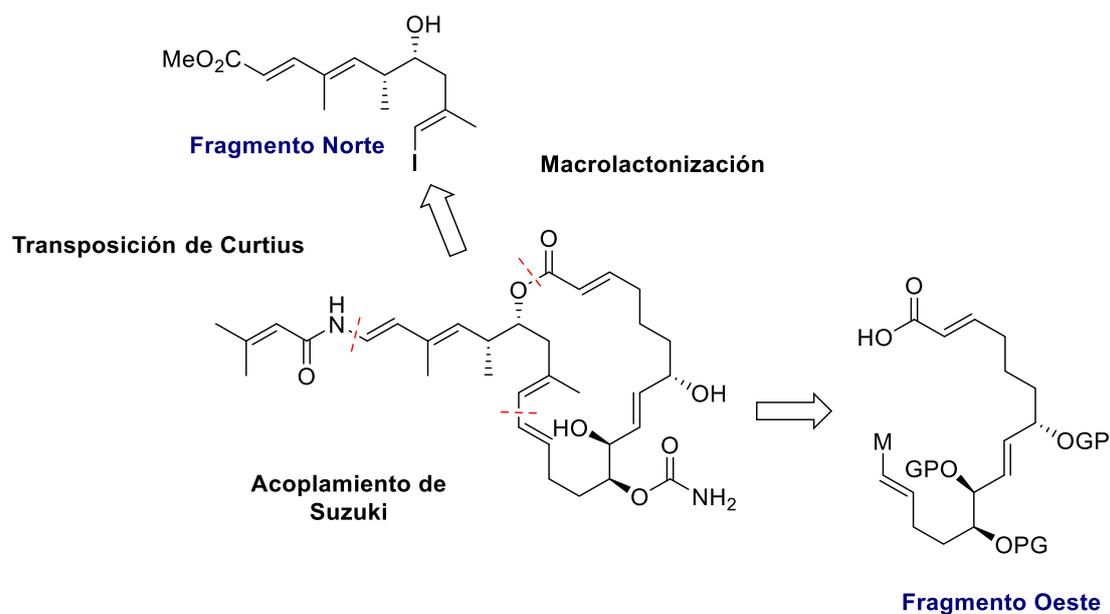
Pocos meses después, Nicolaou y colaboradores publicaron la primera síntesis total del enantiómero natural de la Palmerolida A,³¹ tras el mismo proceso de revisión de la estructura inicialmente propuesta. Las etapas claves de la síntesis de Nicolaou son un acoplamiento de Stille y una esterificación de Yamaguchi, reacciones que transcurren en condiciones suaves. La macrociclación se llevó a cabo mediante una *ring-closing metathesis*.



Esquema 2: Retrosíntesis propuesta por Nicolaou

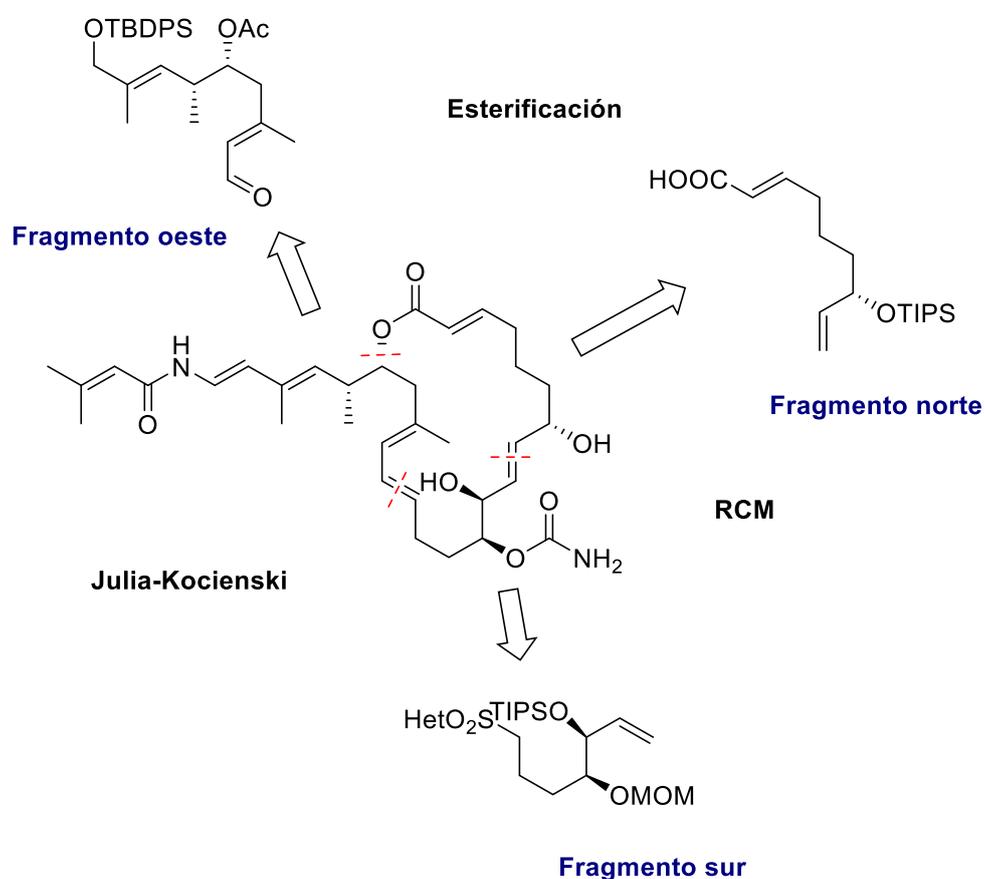
También se han publicado varias síntesis formales y un gran número de fragmentos.^{32,33} Nuestro grupo de investigación ha descrito también una aproximación a la síntesis de la Palmerolida A³⁴.

La retrosíntesis de Hall y col. (2009)³² plantea una macrolactonización precedida por un ensamblaje convergente de dos fragmentos, norte y oeste, a través de un acoplamiento de Suzuki. El fragmento oeste contiene una unidad de propionato a la que se puede acceder utilizando un precursor.



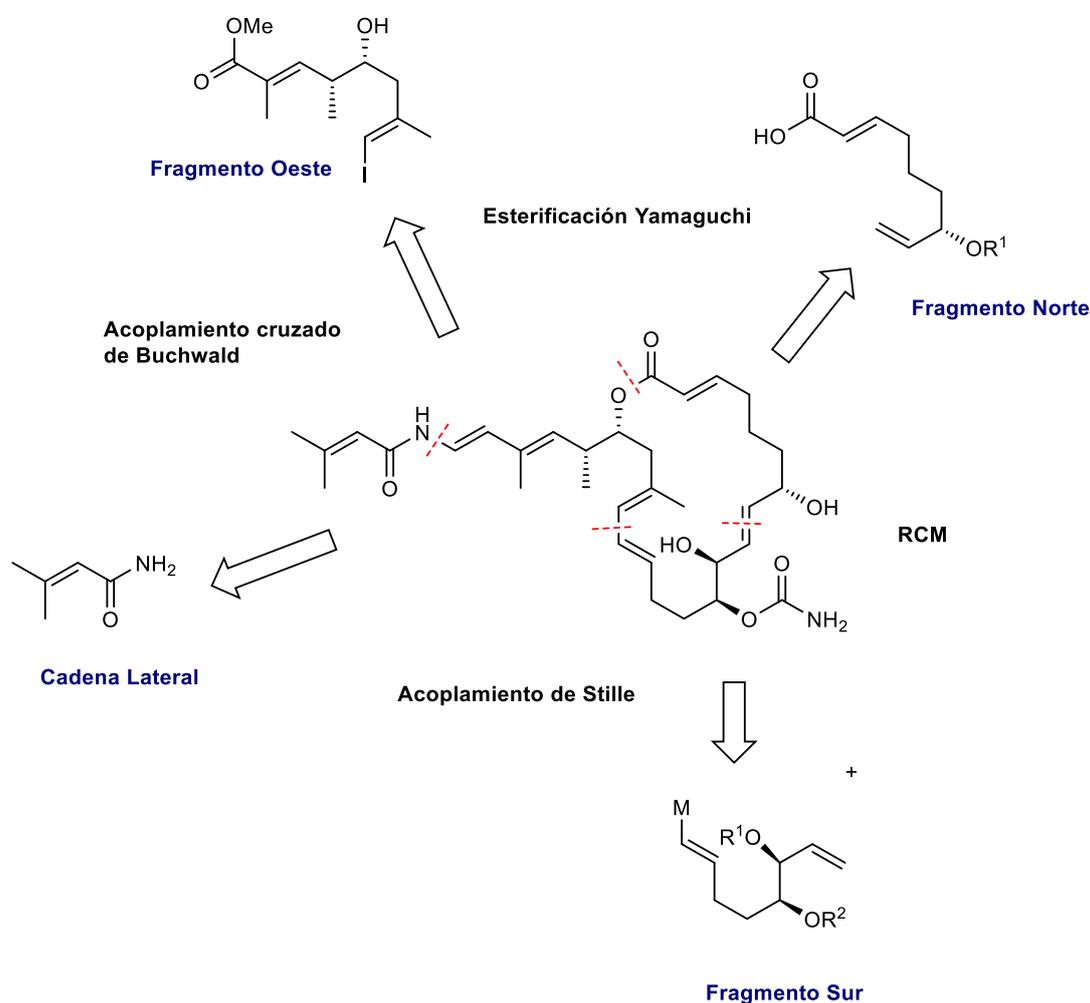
Esquema 3: Síntesis propuesta por Hall y col.

En la síntesis de Kaliappan y col. (2010)³³ la Palmerolida A se prepara a partir de un aldol *sin* mediante una reacción de Shimizu, para unir posteriormente el fragmento 3 y 4 con una oleofinación de Julia-Kocienski, una esterificación de Yamaguchi y finalmente una RCM.



Esquema 4: Síntesis propuesta por Kaliappan

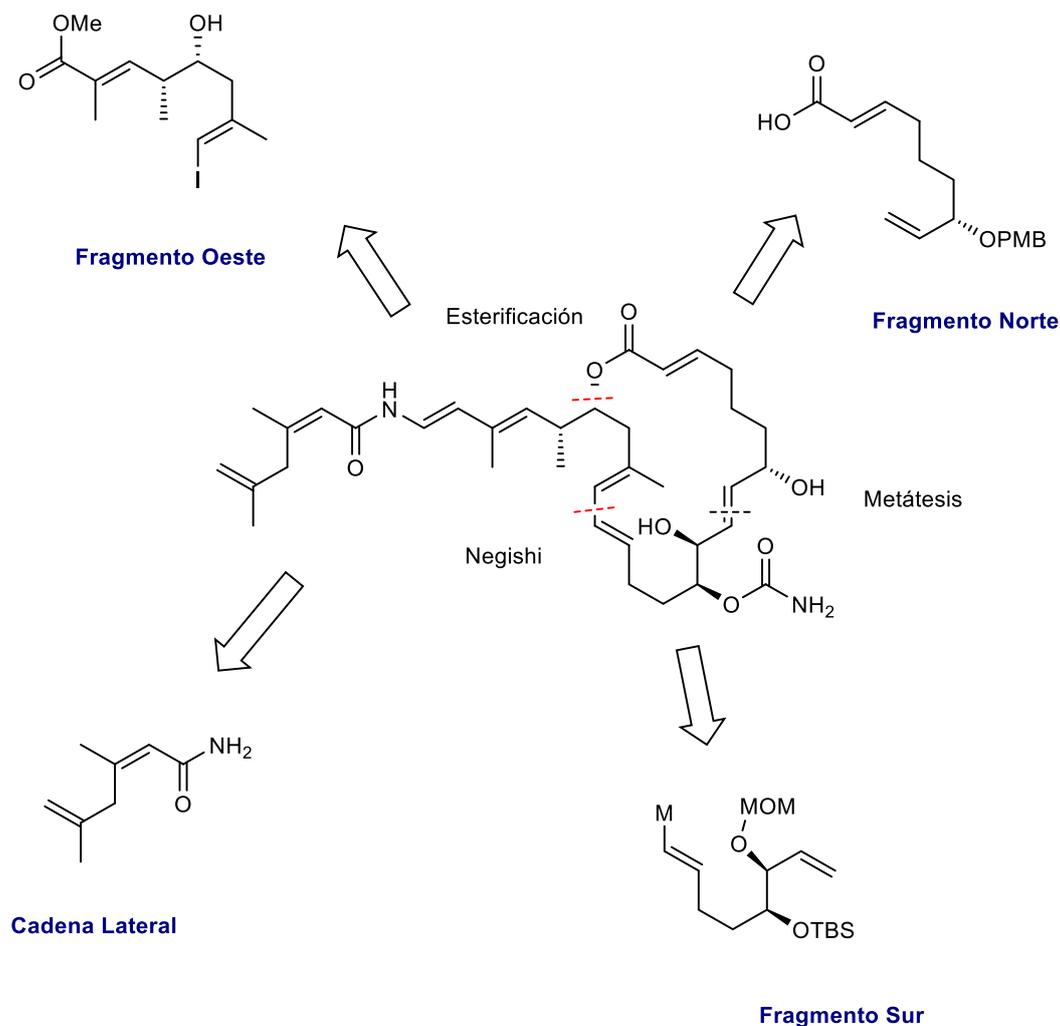
1.5. Precedentes sintéticos en el grupo



Esquema 5: Retrosíntesis propuesta por el Dr. Alex Gómez

Alejandro Gómez inició, en su Tesis Doctoral,³⁵ la síntesis total de la Palmerolida A, siguiendo la retrosíntesis que se muestra en Esquema 5, que desconecta la molécula por el enlace C15-C16 mediante una reacción de Negishi. Desafortunadamente, las condiciones necesarias para la preparación del compuesto de organozinc requerido en esta reacción no eran compatibles con los grupos funcionales escogidos. Posteriormente, Jokin Carrillo, aprovechando los resultados obtenidos en la formación de un enlace similar durante la síntesis total de la Anfidinólida B, estudió de nuevo la formación del enlace C15-C16 mediante un acoplamiento cruzado de Negishi utilizando las condiciones optimizadas en su Tesis Doctoral.³⁶

En esta Tesis nos hemos planteado la síntesis total de la Palmerolida D, que difiere de la Palmerolida A solamente en la cadena lateral y cuya síntesis no ha sido todavía descrita, aprovechando los resultados ya obtenidos en el grupo por Alex Gómez y Jokin Carrillo (Esquema 5).



Esquema 6: Nueva propuesta de retrosíntesis

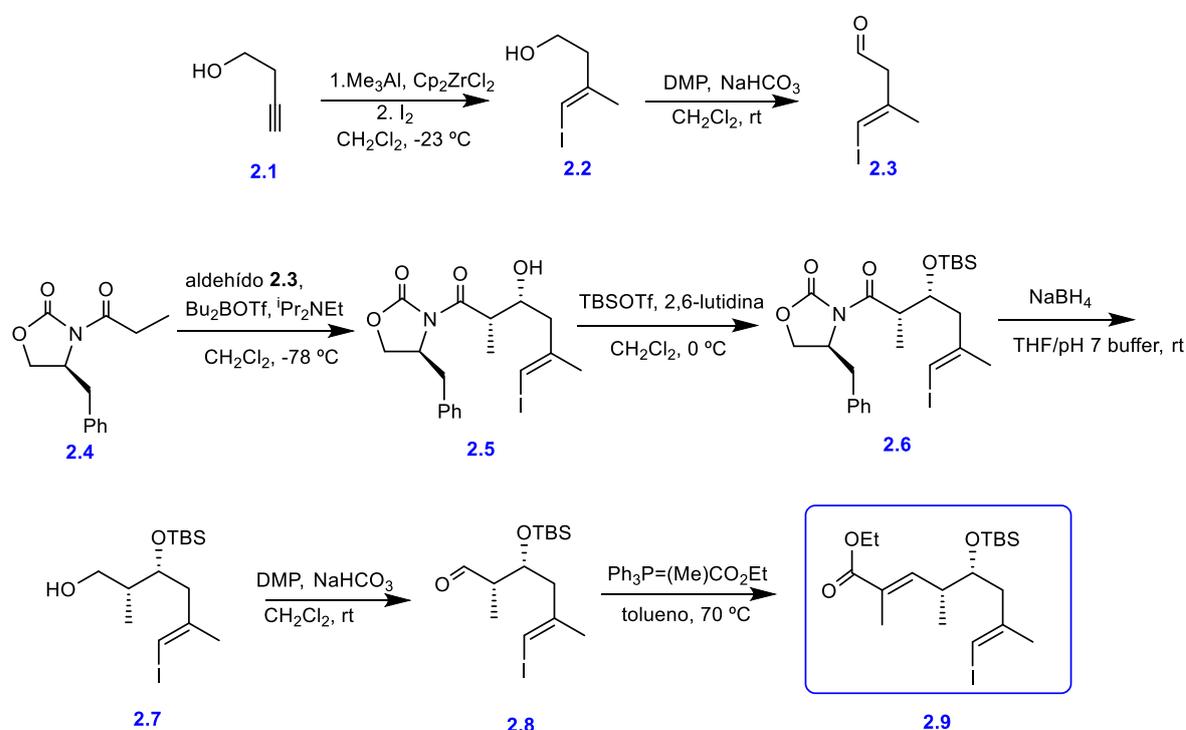
Para la síntesis del fragmento norte, hemos seguido el camino iniciado por el Dr. Alex Gómez. Aunque consiste de varias etapas, estas transcurren con rendimientos altos y buena estereoselectividad. En lo referente al fragmento oeste, fue necesario modificar el auxiliar quiral para obtener mayores rendimientos y acortar el número de etapas de la síntesis. Por lo que respecta al fragmento sur, buscamos rutas alternativas para agilizar el trabajo y reducir los costos.

No hemos llegado hasta el momento a obtener la cadena lateral de la Palmerolida D, a pesar de algunos intentos, aunque no descartamos completar la síntesis en el próximo futuro.

2. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO OESTE

2.1. Análisis retrosintético

La síntesis del fragmento oeste estaba prevista llevarla a cabo del mismo modo que se describe en el Trabajo de Fin de Máster de Patricia Fernández (Esquema 7), que preparó (*E*)-4-yodo-3-metilbut-3-enal mediante hidrozirconación y posterior oxidación de Dess–Martin del but-3-in-1-ol (3-buten-1-ol) para obtener el aldehído **2.3**. La reacción aldólica de este aldehído con el enolato del dibutilboro de la aciloxazolidinona **2.4** condujo al compuesto esperado con la configuración *sin* deseada. A continuación, protegió el alcohol generado en forma de éter de *tert*-butildimetilsililo, eliminó reductivamente el auxiliar de Evans, y oxidó el alcohol generado para obtener el aldehído correspondiente. Finalmente, el fragmento se completó mediante una reacción de Wittig.



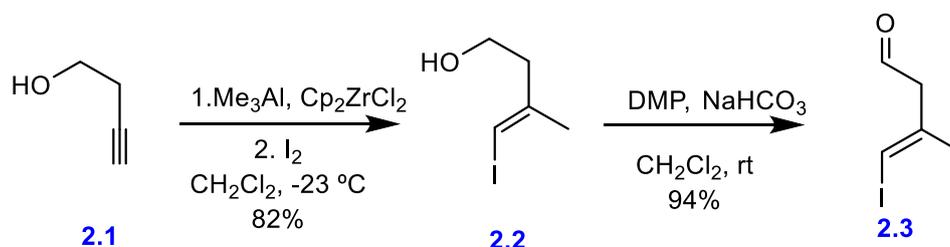
Esquema 7

Al repetir esta secuencia de reacciones para obtener más producto, nos encontramos que en la reacción aldólica de tipo Evans *sin* se obtenían rendimientos muy bajos, por lo que nos propusimos mejorarlos. Además, en la eliminación del auxiliar de Evans los rendimientos eran demasiado pobres y muchas veces no obteníamos el producto deseado, sino un subproducto sin yodo.

A continuación, describimos la síntesis del aldehído **2.3**, la optimización de la reacción aldólica para formar **2.5** y su transformación en el fragmento oeste.

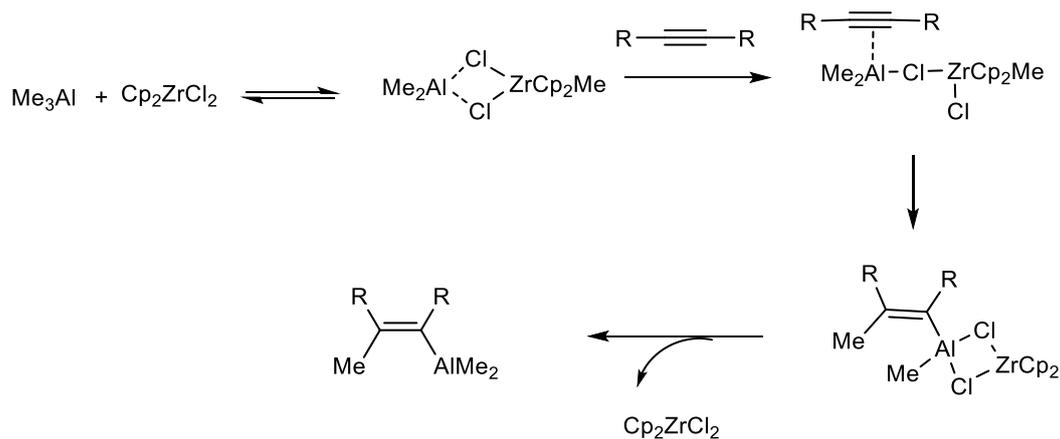
2.2. Síntesis del aldehído 2.3

La síntesis del aldehído **2.3** se llevó a cabo por carbometalación del 3-buten-1-ol, yodación y posterior oxidación del alcohol obtenido utilizando el periodinano de Dess–Martin.



Esquema 8

El mecanismo propuesto para la reacción de carbometalación,³⁷ catalizada por Cp_2ZrCl_2 , se muestra en el siguiente Esquema:

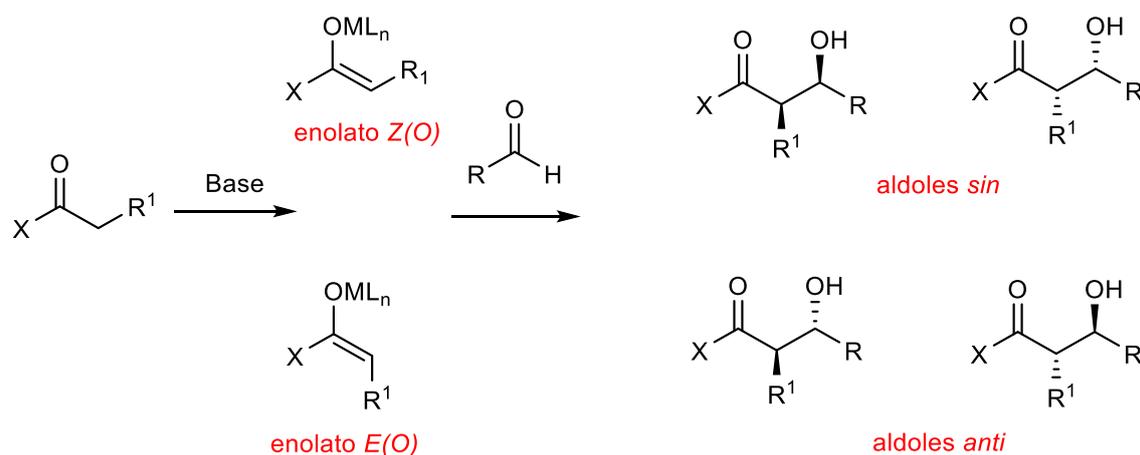


Esquema 9

El aldehído antes indicado es bastante inestable debido a que puede isomerizar al correspondiente aldehído α,β -insaturado. Por ello, aunque se aísla para su caracterización y purificación, se utiliza inmediatamente después de prepararlo, ya que degrada con mucha facilidad.

2.3. Reacciones aldólicas

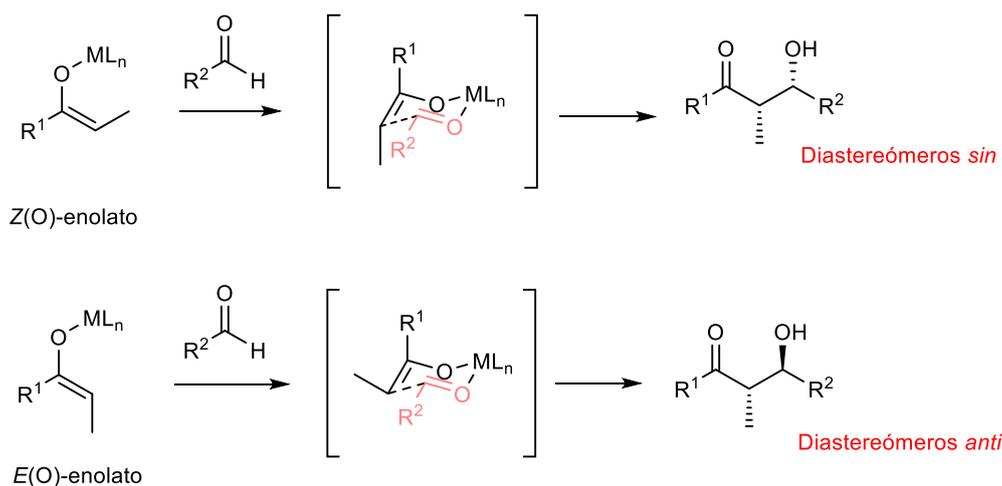
La reacción aldólica es una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica, ya que permite la formación de un nuevo enlace carbono-carbono y pueden generarse hasta dos centros estereogénicos, cuya estereoquímica puede ser controlada en muchos casos.



Esquema 10

Zimmerman y Traxler propusieron que la reacción aldólica de enolatos metálicos en condiciones de control cinético procede a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, de tipo silla (Esquema 11), en el que se minimizan las interacciones 1,3-diaxiales. Así, la diastereoselectividad de las reacciones aldólicas, depende de la configuración del enolato: los *E(O)*-enolatos —cuando el enolato y R^1 están en *trans*— generan aldoles *anti* mientras que los *Z(O)*-enolatos dan lugar a aldoles *sin*, mayoritariamente. En la práctica, la estereoselectividad depende mucho del tipo de metal, semimetal o análogo. Solo unos pocos elementos, como el B, parecen seguir de forma fiable el mecanismo propuesto por Zimmerman y Traxler.³⁸

En el caso de los enolatos de B, además, al ser los enlaces B-O y B-C más cortos, los correspondientes estados de transición son más compactos y los efectos estéricos de los sustituyentes tienen más importancia, por lo que los aldoles correspondientes se obtienen con mayor estereoselectividad.



Esquema 11

2.4. Oxazolidinonas y auxiliares quirales relacionados

Los auxiliares quirales de tipo oxazolidinona y relacionados, como los mostrados en la Figura 12, se han convertido en herramientas importantes para la preparación de intermedios enantioméricamente puros en la síntesis de productos naturales. Una vez acilados, pueden dar lugar a enolatos quirales, cuyas dos caras son diastereotópicas. Además, se forma selectivamente el Z(O)-enolato (enolato *cis*), por lo que se obtiene un solo aldol *syn* de forma selectiva.³⁹

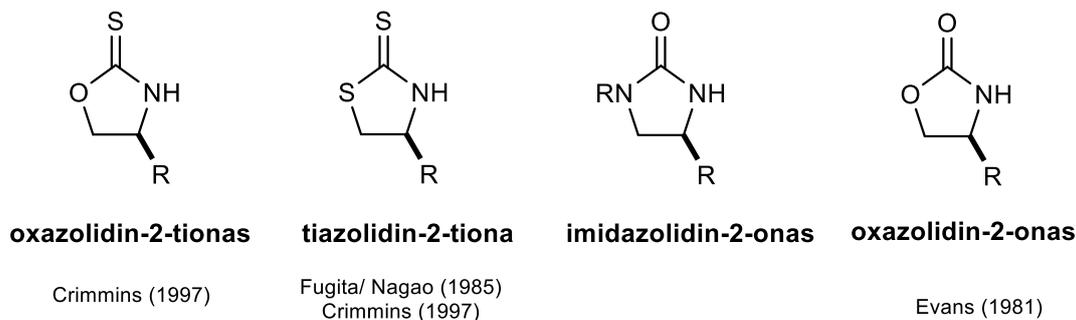
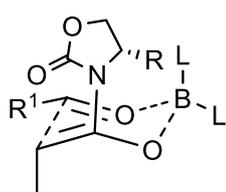


Figura 12

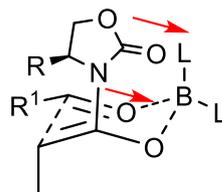
Evans describió que la reacción de enolatos de dibutilboro de aciloxazolidinonas (*N*-acil-1,3-oxazolidin-2-onas) permitía obtener aldoles Evans *syn* con excelentes rendimientos y diastereoselectividad. Posteriormente, se observó que los enolatos de titanio(IV) y de estaño(II) también daban resultados similares.

Se postula que la reacción transcurre a través de un estado de transición de tipo Zimmerman–Traxler en el que el elemento metálico, semimetálico o análogo del enolato se coordina con el aldehído, tal y como se muestra en la Figura 13. De las cuatro aproximaciones posibles, la más favorable es aquella que minimiza las interacciones estéricas entre el aldehído y el auxiliar quiral y que presenta un momento dipolar menor.⁴⁰

Ataque por la cara *Re*

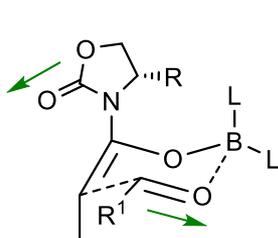


Desfavorecido: el grupo R del auxiliar bloquea la cara *Re* del aldehído

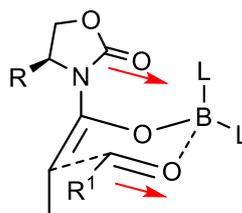


Desfavorecido: alineación de dipolos poco favorable

Ataque por la cara *Si*



Aproximación favorecida

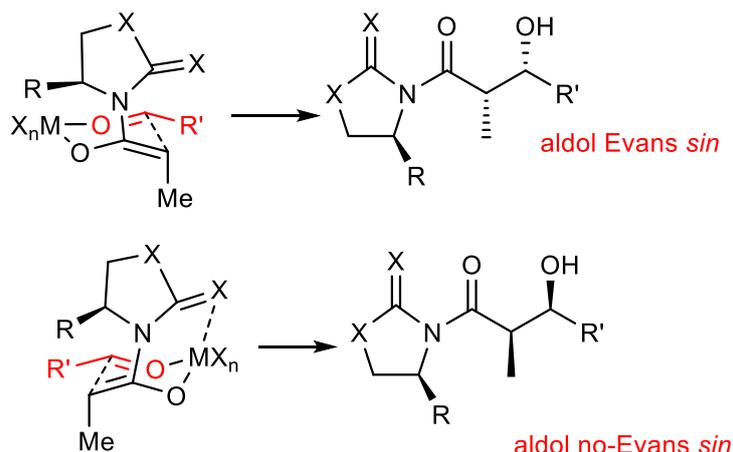


Desfavorecido: el grupo R del auxiliar bloquea la cara *Si* del aldehído. La alineación de los dipolos tampoco está favorecida.

Figura 13

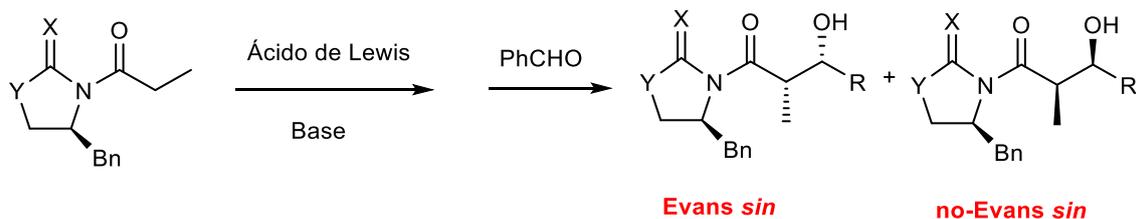
El éxito de las reacciones aldólicas con aciloxazolidinonas como auxiliares llevó al estudio de otros heterociclos similares en la misma transformación. Crimmins estableció,⁴¹ mediante estudios exhaustivos, la base teórica de estas reacciones, que proceden a través de estados de transición de tipo Zimmerman–Traxler. En algunos casos, como con enolatos de B, átomo que no puede admitir un número de coordinación superior a 4, no existe coordinación del carbonilo o tiocarbonilo con el metal. En cambio, con metales como el titanio, que admite números de coordinación mayores, y dependiendo de las coordinaciones de la reacción, la reacción aldólica puede transcurrir también a través de un estado de transición en el que el carbonilo o tiocarbonilo está coordinado con el metal (Esquema 12), dando lugar al aldol no-Evans *sin*. Para que la reacción

proceda a través de este estado de transición coordinado, uno de los ligandos de Ti, típicamente un cloruro, debe ser desplazado por el grupo carbonilo o tiocarbonilo. Estos grupos no son suficientemente nucleófilos como para desplazar un ligando del metal, pero la adicción de un segundo equivalente de Ti favorece la abstracción de cloruro y, consecuentemente, el estado de transición coordinado. En cambio, la adición de ciertos ligandos (equivalentes adicionales de las aminas terciarias usadas en la enolización, o ciertos disolventes) que se coordinan fuertemente con Ti(IV) favorecen el estado de transición abierto.



Esquema 12

En la Tabla 2 se resumen las distintas vías de obtención de aldoles Evans *sin* y no-Evans *sin* mediante el uso de estos auxiliares.⁴²



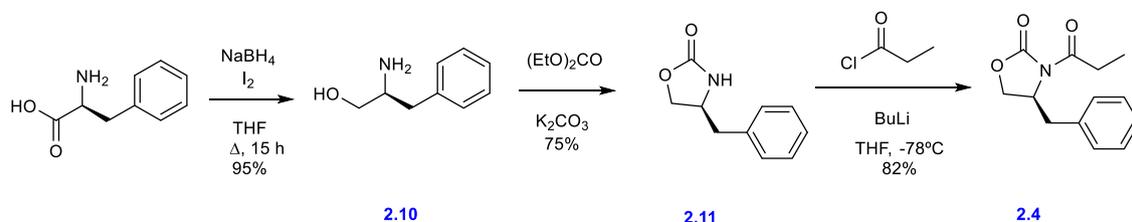
		Ácido de Lewis (equiv)	Base (equiv.)	Rdto.	Evans:no-Evans: <i>anti</i>
Evans	X=O;	TiCl ₄ (1.0)	iPr ₂ Net (1.1)	84	94:6:0
	Y=O	Bu ₂ BOTf (1.0)	iPr ₂ Net (1.1)	...	99:1:0
Crimmins	X=S;	TiCl ₄ (1.0)	(-)-esparteína (2.5)	89	97:2:1
	Y=O	TiCl ₄ (2.0)	iPr ₂ Net (1.1)	88	1:98:1
Nagao	X=S;	TiCl ₄ (1.0)	(-)-esparteína (1.0)	52	1:99:0
	Y=S	TiCl ₄ (1.0)	(-)-esparteína (2.0)	62	99:1:0

Tabla 2

Cabe mencionar que los aldoles *anti*, tradicionalmente de acceso más difícil, también pueden prepararse mediante el uso de oxazolidinonas o tiazolidintionas como auxiliares quirales usando MgCl_2 y Et_3N en la etapa de enolización o ligandos quirales y enolatos de níquel.⁴³

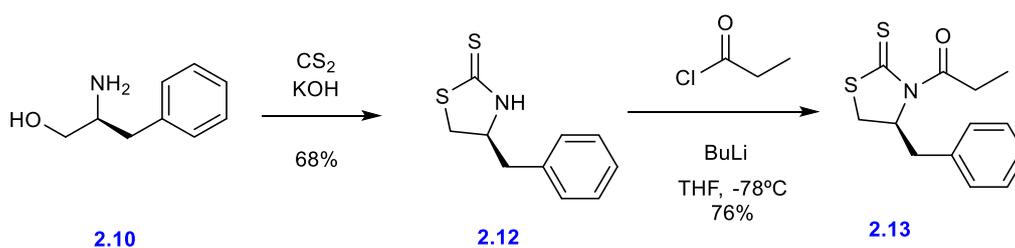
2.5. Síntesis de (S)-4-bencil-N-propanoíl-1,3-oxazolidin-2-ona y (S)-4-bencil-3-propanoíl-1,3-tiazolidin-2-tiona

La (S)-4-bencil-N-propanoíl-1,3-oxazolidin-2-ona se preparó mediante una secuencia archiconocida: reducción de L-fenilalanina con NaBH_4 y I_2 , tratamiento con carbonato de dietilo y K_2CO_3 y acilación con cloruro de propanoíl.⁴⁴



Esquema 13

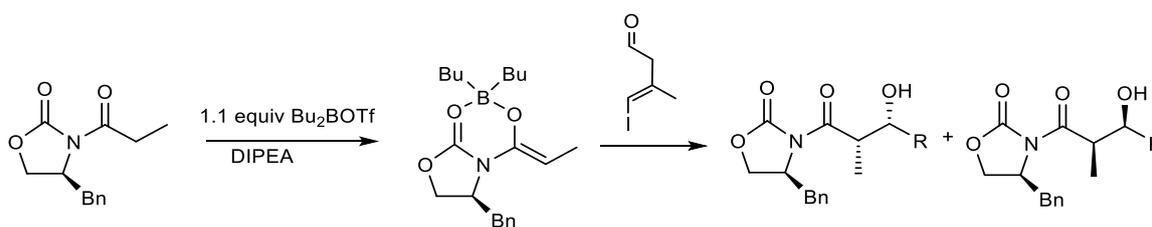
La tiazolidina-2-tiona de Nagao y col.⁴⁵ se preparó tratando el (S)-fenilalaninol obtenido anteriormente con CS_2 en medio básico. La acilación de esta tiazolidintiona puede efectuarse de distintas maneras.



Esquema 14

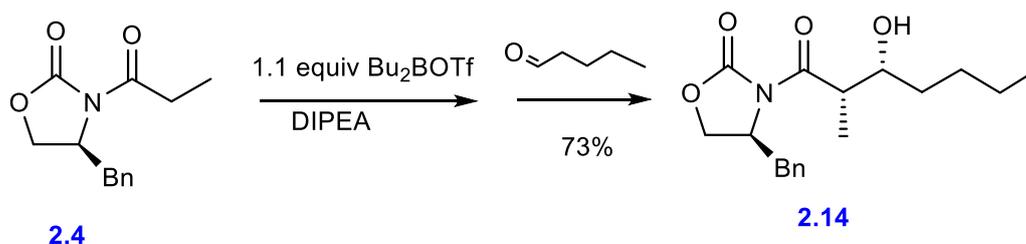
2.6. Optimización de la reacción aldólica de 2.4 y 2.13 con el aldehído 2.3

Tal y como hemos comentado en la sección anterior, existen diferentes formas de acceder a aldoles *sin* de forma selectiva utilizando auxiliares quirales de tipo Evans. En el TFM de Patricia Fernández antes citado se preparó el aldol deseado por la reacción aldólica del enolato de dibutilboro de la aciloxazolidinona **2.4** con 3-metil-4-yodobut-3-enal, para obtener el deseado aldol Evans *sin* (Esquema 17).^{46,47}



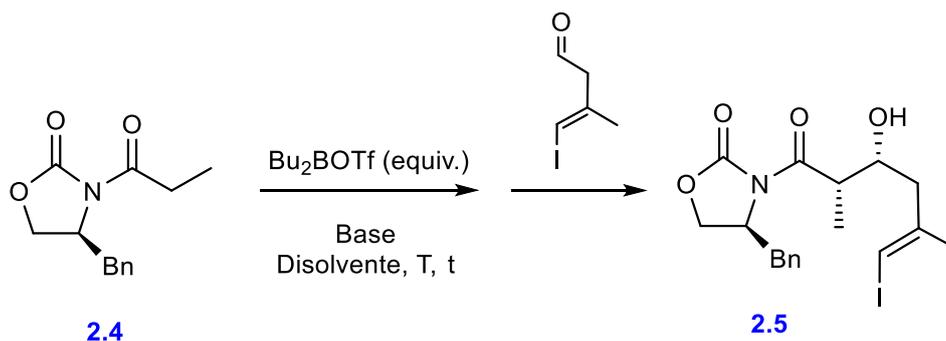
Esquema 15

Al reproducir la reacción en las mismas condiciones descritas por Patricia Fernández (entrada 1, Tabla 2) prácticamente no obteníamos el producto deseado, por lo que decidimos ensayar esta reacción con aldehídos comerciales para asegurar que se procedía correctamente. Con un aldehído más sencillo (butanal) obtuvimos el producto correspondiente con un rendimiento del 73%, por lo que pudimos confirmar que el yodobutenal era el causante de los problemas.



Esquema 16

Como se ha comentado, el yodobutenal degrada con facilidad, por lo que se decidió prepararlo y usarlo *in situ*, a partir del (*E*)-3-metil-4-yodobut-3-en-1-ol, mediante una oxidación de Dess–Martin (con la oxidación de Swern no se obtiene el aldehído deseado). Bajo estas condiciones, el rendimiento aumentó hasta un 10-15% pero no lo suficiente para que el procedimiento sea sintéticamente útil. En este punto, decidimos cambiar algunos parámetros (tiempo, temperatura, base utilizada) para intentar mejorar el rendimiento.



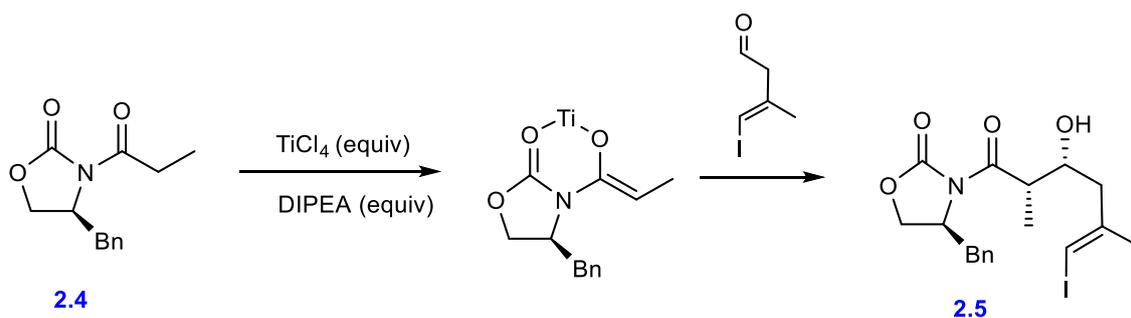
Base (equiv)	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento
DIPEA (1,2 equiv)	3	-78	n.r.
	3	-40	n.r.
	12	-40	n.r.
DIPEA (2,5 equiv)	3	-78	n.r.
	3	-40	n.r.
	12	-40	12%
	12	25	12%
Et ₃ N (1,2 equiv)	3	-78	n.r.
	3	-40	n.r.
	12	-40	9%
Et ₃ N (2,5 equiv)	3	-78	n.r.
	12	-40	7%
	12	25	9%

Tabla 3

Debido a que las condiciones usadas habitualmente (entrada 1) no se obtuvieron buenos resultados, decidimos aumentar la temperatura (entrada 2) y el tiempo de reacción (entrada 3). En ninguno de estos ensayos se obtuvieron cantidades significativas del producto deseado.

Augmentar los equivalentes de base (entradas 4-7) o cambiar a Et₃N tampoco nos permitió obtener el producto con rendimientos aceptables. Cabe destacar que las bases se utilizaron siempre recién destiladas. En este punto, decidimos probar si un enolato de titanio nos daría mejores rendimientos.³⁹

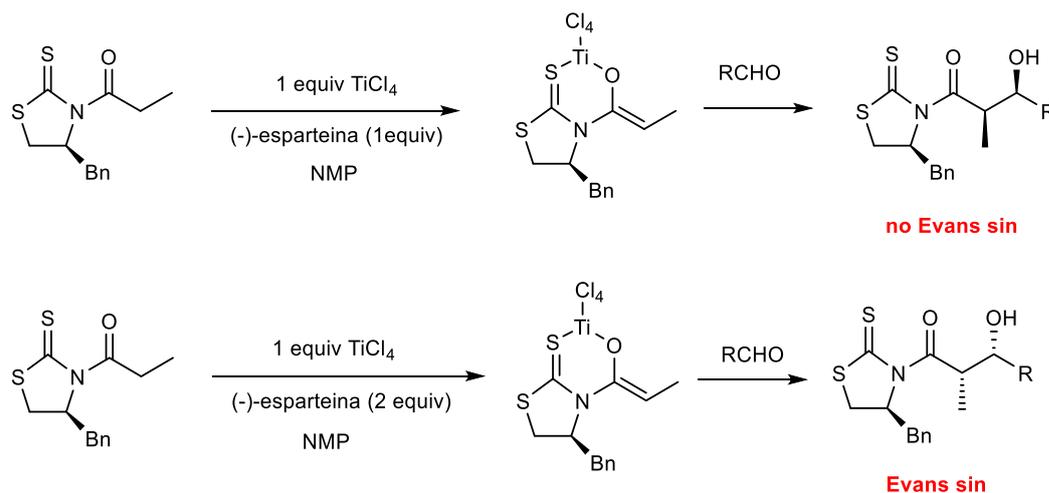
Los ensayos realizados se muestran en la tabla 4. En ninguno de los casos se obtuvo el producto deseado.



DIPEA (equiv)	TiCl ₄ (equiv)	Rendimiento
1.2	1	n.r.
2.5	1	n.r.
1.2	2	n.r.
2.5	2	n.r.

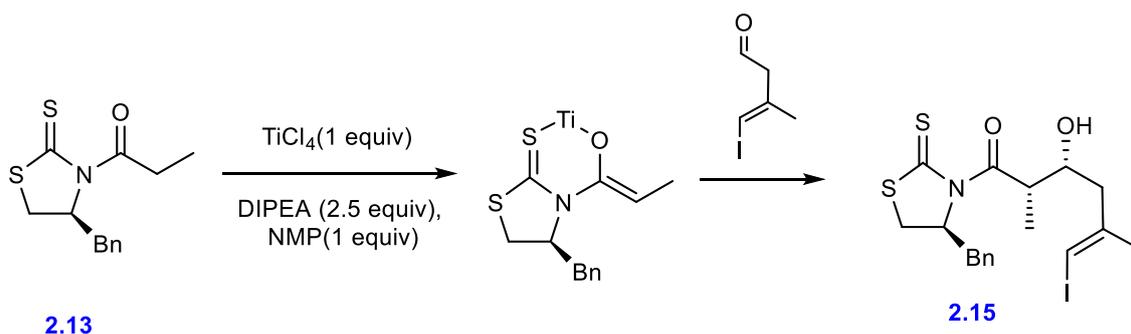
Tabla 4

Al no obtener resultados satisfactorios decidimos cambiar el auxiliar quiral (el de Nagao en vez del de Evans). Como se ha apuntado anteriormente, la cantidad relativa de esparteina determina la formación predominante de un aducto *sin* u otro.



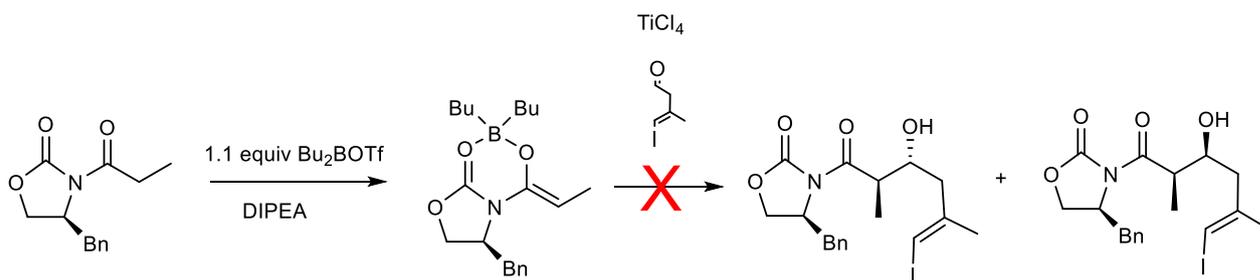
Esquema 17

El problema es que la esparteina es considerada un narcótico y en la actualidad es difícil de conseguir comercialmente. Así que utilizamos el procedimiento alternativo descrito⁴¹ que utiliza DIPEA y NMP (*N*-metilpirrolidona). En este caso obtuvimos un rendimiento del 72%.



Esquema 18

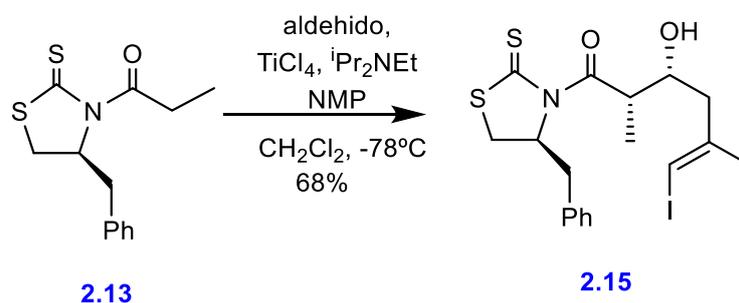
Finalmente, también decidimos probar el método desarrollado por Heathcock y col.⁴⁸ que permite acceder a aldoles no-Evans *sin* y que consiste en la activación previa del aldehído con otro ácido de Lewis. El aldehído así activado reacciona con el enolato de boro para formar mayoritariamente el aldol no-Evans *sin*. A pesar de que no era este el estereoisómero buscado, se ensayó esta metodología, que dio lugar a una mezcla de materiales de partida y productos no identificados.



Esquema 19

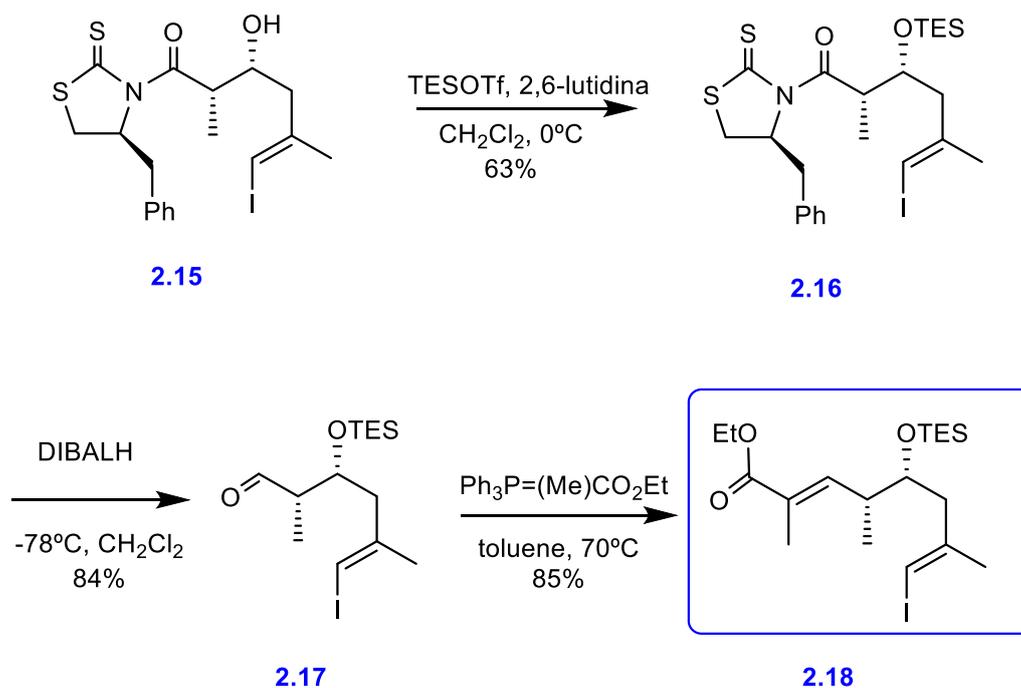
2.7. Pasos finales en la preparación del fragmento oeste

De todos los experimentos precedentes, el único prometedor (con el yodobutenal) implicaba las tiazolidinaciones de Nagao *et al.* Esto podría además facilitar la problemática eliminación posterior del auxiliar (ya que, como es archiconocido, las tioamidas, los ditiocarbamatos y las tiazolidinaciones son mejores grupos salientes o nucleófilos que las correspondientes amidas, carbamatos y oxazolidinonas).



Esquema 20

Una vez obtenido el aldol con buen rendimiento, se protegió el alcohol en forma de éter de trietilsililo y se eliminó el auxiliar quiral con DIBALH, transformación que permite obtener directamente el aldehído y que transcurre con excelentes rendimientos. Finalmente, una reacción de Wittig nos permitió completar la síntesis del fragmento oeste.⁴⁹



Esquema 21

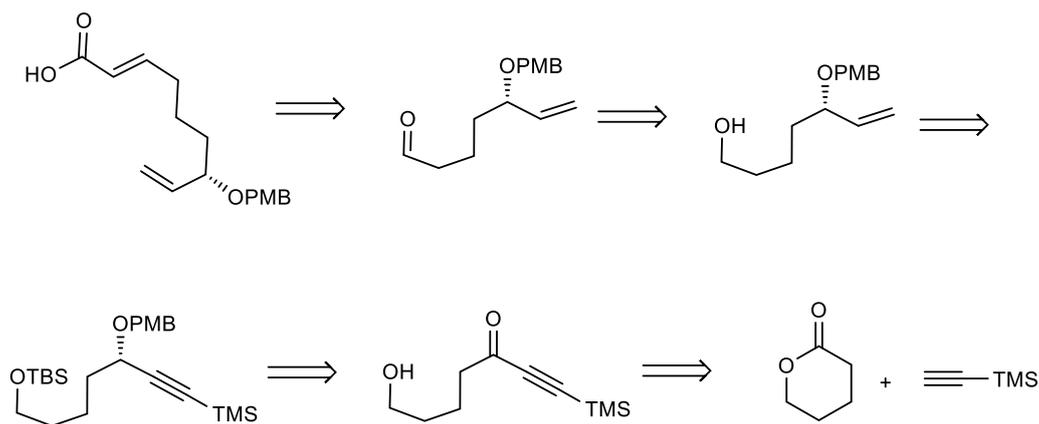
2.8. Conclusiones

Se ha preparado el fragmento oeste, siguiendo la retrosíntesis propuesta por Alex Gómez, pero cambiando el auxiliar quiral utilizado en la reacción aldólica por el de Nagao. El uso de este auxiliar, además, conlleva una reducción de etapas, porque es posible eliminar el auxiliar y obtener directamente el aldehído, en vez del alcohol. Las etapas han procedido con buenos rendimientos en general.

3. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO NORTE

3.1. Análisis retrosintético

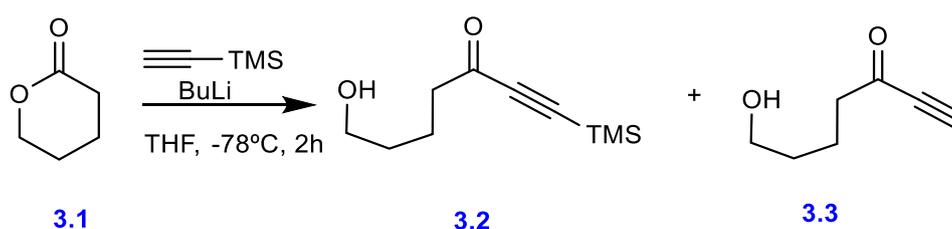
Para la síntesis del fragmento norte, se siguió la ruta diseñada por Alex Gómez en su Tesis Doctoral (Esquema 22).³⁵ La ruta parte de la δ -valerolactona, cuya apertura con trimetilsililacetileno genera una alquinilcetona. La reducción estereoselectiva de este compuesto nos permite generar el centro estereogénico en C7. Finalmente, el éster α,β -insaturado se introduce mediante una reacción de HWE.



Esquema 22

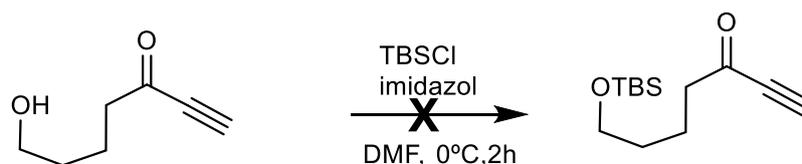
3.2. Síntesis

La síntesis se inicia con la adición del anión del trimetilsililacetileno a la δ -valerolactona.



Esquema 23

En muchas ocasiones, tal y como ya había observado el Dr. Álex Gómez, se aislaba una mezcla del producto deseado impurificado con el alquino desprotegido.



3.3

Esquema 24

Para ello, intentamos proteger el grupo hidroxilo indicado en el Esquema 24 como éter de TBS, sin éxito. De hecho, cuando tratamos la hidroxiketona con TBSCl e imidazol, se obtuvo una mezcla de compuestos, ya que el triple enlace desprotegido es muy susceptible a adiciones de nucleófilos.

Así pues, decidimos dejar de lado el producto desililado, continuar con el producto deseado e indagar por qué se desprotege el triple enlace. Nos dimos cuenta de que el problema se encontraba en el *workup*/aislamiento, en el que se empleaba NH_4Cl acuoso o una disolución 2 M de HCl. Decidimos entonces usar una solución fría de HCl 0.5 M, observando que con este tratamiento final no se eliminaba el grupo TMS que protegía al triple enlace. Obteniendo un 70% de rendimiento.

3.3. Reducción enantioselectiva de inonas conjugadas

Con la 7-hidroxi-1-heptin-3-ona doblemente protegida, el siguiente paso era la reducción enantioselectiva de la cetona acetalénica. En la actualidad, existen varios métodos para realizar esta reacción:

Yamaguchi y Mosher, en 1972 (Figura 14),⁵⁰ describieron por primera vez el complejo del alcohol de Darvon con LiAlH_4 y, en 1973, publicaron los resultados de reducciones de fenonas, en las que, dependiendo de las condiciones de la preparación del complejo, se obtenían resultados diferentes.

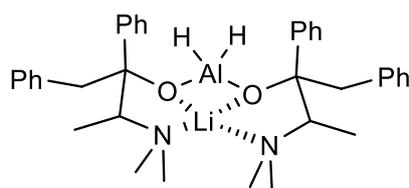


Figura 14

Brinkmeyer y Kapoor, en 1977,⁵¹ usaron este procedimiento para la reducción de inonas. En 1980 Cohen y col. lo aplicaron a diferentes cetonas α,β -acetilénicas.⁵²

Noyori y col., en 1979,⁵³ fueron los primeros en utilizar el complejo de aluminio-binaftol. Con 3 equiv de este reactivo, las inonas se reducen estereoselectivamente al correspondiente inol con rendimientos satisfactorios.^{54,55} Los autores atribuyen el excelente resultado a la conformación quiral rígida que adopta el Binal-H.

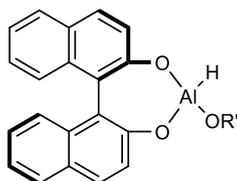


Figura 15

Midland y col., en 1977,^{56,57} utilizaron como agente reductor quiral el *B*-(3-pinanyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, conocido como Alpine-Borane. Este compuesto se usó por primera vez para la reducción de aldehídos y no fue hasta 1980⁵⁸ que Midland lo aplicó a inonas.

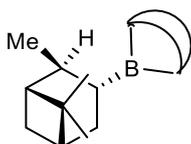
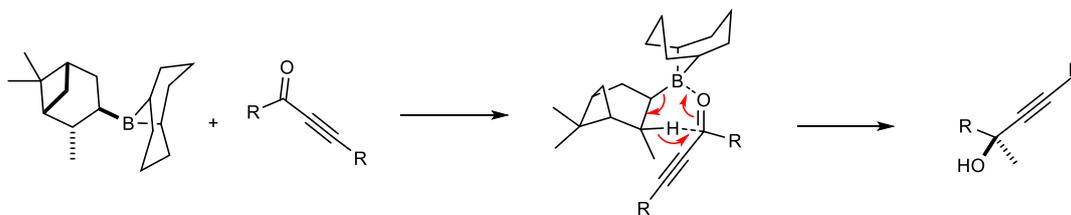


Figura 16

La reducción asimétrica con Alpine-Borane transcurre según el siguiente mecanismo:



Esquema 25

Hay que tener en cuenta que el Alpine-Borane tiene limitaciones. Por ejemplo, la reacción no tiene lugar cuando el sustrato está estéricamente impedido.

En 1988, se publicaron los primeros resultados de reducción de cetonas con el agente reductor DIP-Cl (*B*-clorodiisopinocampfeilborano). En este caso, al contrario que con el Alpine-Borane, la reducción se ve más afectada cuando el impedimento estérico crece en la posición α del carbonilo.⁵⁹

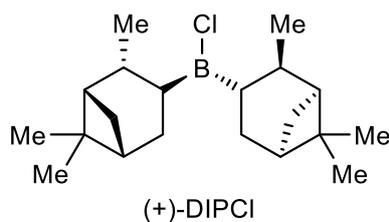


Figura 17

El estado de transición propuesto se muestra en la Figura 5. Al ser lineal, el triple enlace puede ocupar la posición pseudoaxial, evitando así el impedimento estérico que ofrecería el grupo alquilo en esa misma posición.

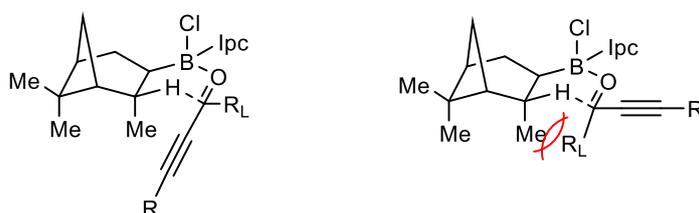


Figura 18

En 1995 Corey y col. (reactivo CBS) reportó el uso de oxazaborolidinas como catalizadores quirales en la reducción de inonas con boranos.⁶⁰⁻⁶¹ Con la primera generación de oxazaborolidinas derivadas de prolina se obtenían enantioselectividades mediocres.

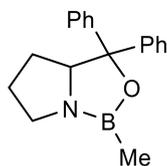


Figura 19

Ningún catalizador había sido capaz de convertir inonas en alcoholes propargílicos ópticamente activos por hidrogenación asimétrica directa, hasta que Noyori publicó sus resultados sobre la reducción asimétrica de inonas en 1997 (Figura 7).⁶²

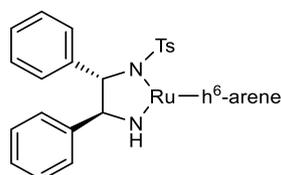
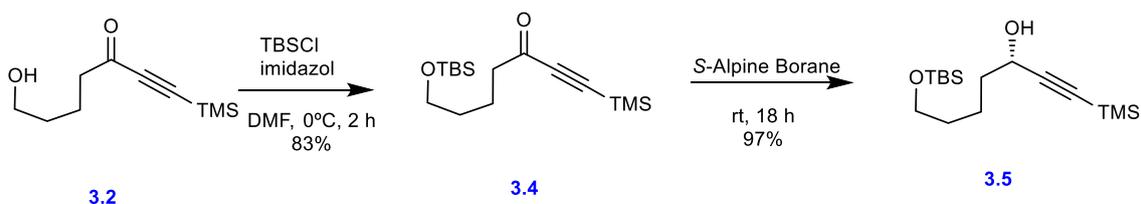


Figura 20

Como vemos, existen una gran variedad de métodos para la reducción enantioselectiva de cetonas α,β -acetilénicas. De todos los métodos comentados nos inclinamos por la reducción enantioselectiva de nuestra inona mediante el uso del Alpine-Borane. En primer lugar, tal como se muestra en el Esquema 26, protegimos el grupo hidroxilo en forma de éter de *tert*-butildimetilsilil.

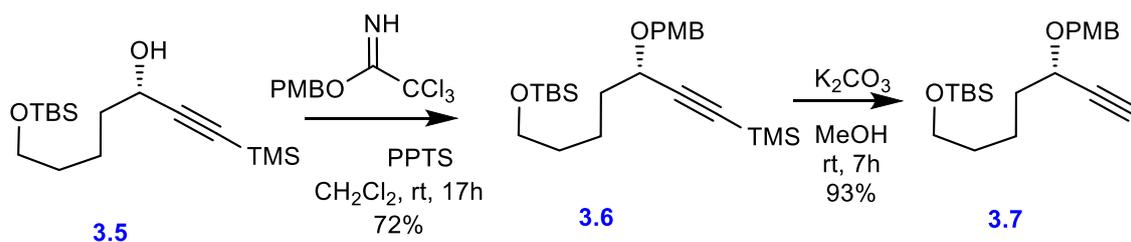


Esquema 26

Con Alpine-Borane, las cetonas acetilénicas terminales y los cetoésteres acetilénicos se reducen al cabo de un día con rendimientos aceptables.⁶³ En nuestro caso, tenemos una cetona acetilénica interna, un tipo de cetona que requiere más tiempo para completar totalmente la reacción. Intentar acelerarla aumentando la temperatura no es una buena idea, porque se provoca la pérdida de selectividad. Este hecho puede atribuirse a un mecanismo competitivo de hidroborcación-reducción.

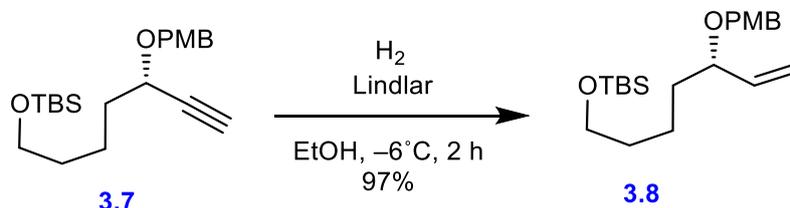
Para resolver este inconveniente decidimos trabajar en las condiciones propuestas por Brown y col.⁵⁹ en vez de las condiciones propuestas por Midland.⁵⁸ Son condiciones mucho más suaves ya que, aunque se trabaja con soluciones mucho más concentradas (de 2 a 5 M) o en ausencia de disolvente, la reacción transcurre a temperatura ambiente con un pequeño exceso de Alpine-Borane (1.4 equiv en lugar de 2 equiv). Este método consta de dos etapas, que se explican a continuación. En la primera etapa se parte de (S)-Alpine-Borane comercial (0.5 M) y se elimina el disolvente al vacío. Sobre el aceite incoloro obtenido y previamente enfriado a 0 °C, se adiciona lentamente la inona en ausencia de disolvente. Después de una noche en agitación a temperatura ambiente, se detiene la reacción por adición de propanal recién destilado. Una vez consumido el Alpine-Borane, se eliminan los componentes volátiles a presión reducida y a 70 °C. En la siguiente etapa, se adiciona Et₂O al matraz de reacción y luego lentamente, en frío, etanolamina, observándose la aparición de un precipitado blanco. Una vez separado el sólido, se obtiene el producto esperado.

Una vez instalado el centro estereogénico, se protegió el grupo hidroxilo en forma de éter de *p*-metoxibencilo. Después, se eliminó de forma selectiva el grupo TMS unido al triple enlace, mediante una solución de MeOH que contenía K₂CO₃.^{64,65}



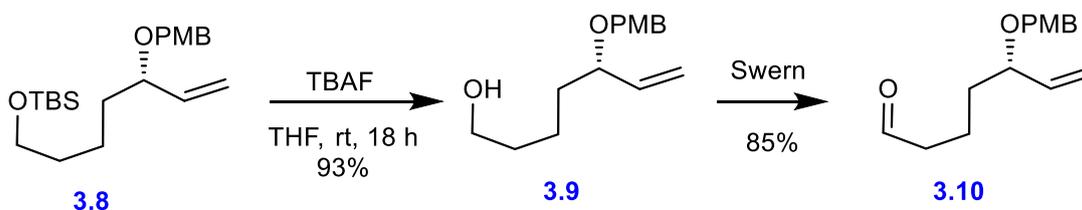
Esquema 27

El alquino completamente protegido, se hidrogenó en presencia del catalizador de Lindlar. Esta hidrogenación se llevó a cabo a $-9\text{ }^{\circ}\text{C}$, ya que se observa una sobrerreducción del alquino a temperaturas más altas.



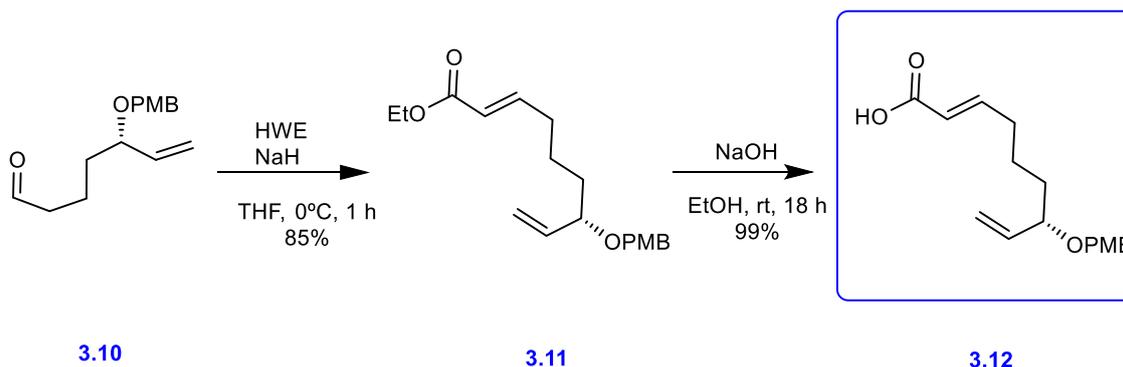
Esquema 28

Para obtener el aldehído necesario para la olefinación de HWE, se eliminó el grupo TBS con ion fluoruro y se oxidó el alcohol generado en condiciones de Swern.



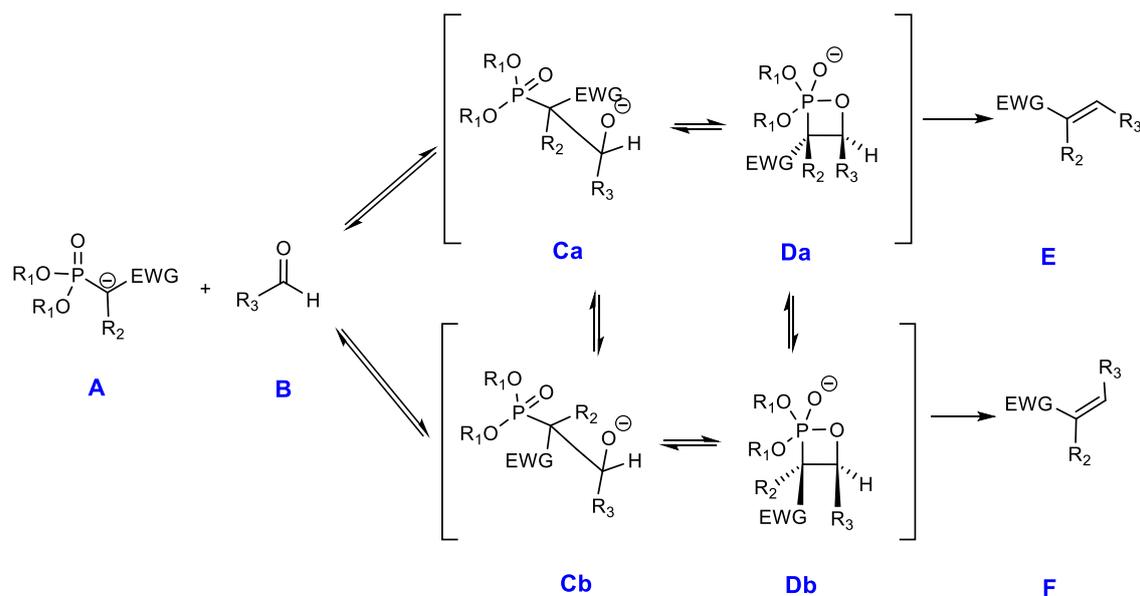
Esquema 29

La reacción de HWE de este aldehído nos permitió obtener el éster α,β -insaturado deseado. La hidrólisis final con una solución de hidróxido de sodio en etanol generó el ácido correspondiente.



Esquema 30

La reacción de Horner–Wadsworth–Emmons es un método fiable para la formación de dobles enlaces conjugados con un grupo electroattractor (o atrayente de electrones). El mecanismo comúnmente aceptado para esta transformación se detalla a continuación.



Esquema 31

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons empieza con la desprotonación del fosfonato al correspondiente carbanión **A**. La adición nucleófila del carbanión sobre el aldehído **B** (o cetona) formando **Ca** y **Cb** es la etapa limitante. Si $R_2 = H$, entonces los intermedios **Ca** y **Da** pueden interconvertirse mutuamente con los intermedios **Cb** y **Db**. La eliminación final de fosfato desde **Da** y **Db** proporciona el *E*-alqueno **E** y el *Z*-alqueno **F**, respectivamente.

La relación isomérica de los alquenos **E** y **F** depende del resultado estereoquímico de la adición del carbanión inicial y la tendencia a equilibrarse de los intermedios. Es necesario un grupo electro-atractor en la posición α al fosfonato para que pueda ocurrir la eliminación final. En ausencia de este EWG, el producto final es un β -hidroxifosfonato (**Da** y **Db**) (este β -hidroxifosfonato puede transformarse en el alqueno por reacción con una carbodiimida.) Como es sabido, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons tiende a dar alquenos de configuración *E*.

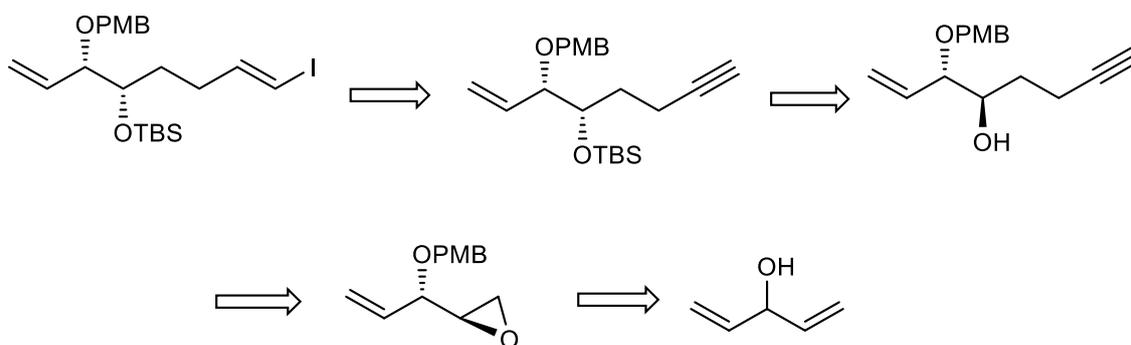
3.4. Conclusiones

La síntesis de este fragmento se llevó a cabo por la ruta descrita anteriormente por el grupo de investigación, con buenos rendimientos. Se intentó la protección del grupo hidroxilo con el alquino desprotegido sin éxito, ya que este reacciona muy fácilmente con nucleófilos.

4. SÍNTESIS DEL FRAGMENTO SUR

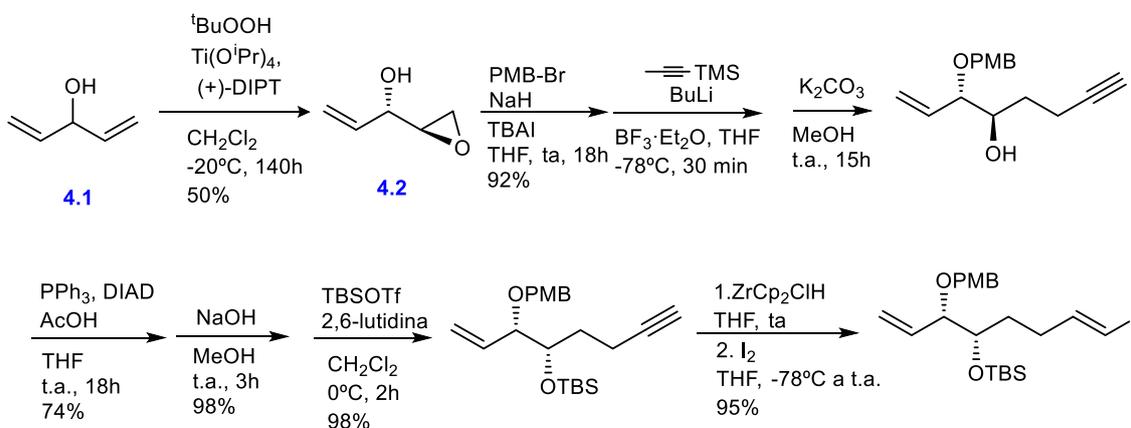
4.1. Análisis retrosintético

En la Tesis Doctoral del Dr. Álex Gómez la síntesis del fragmento sur se lleva a cabo tal y como se cómo indica en el Esquema 32:



Esquema 32

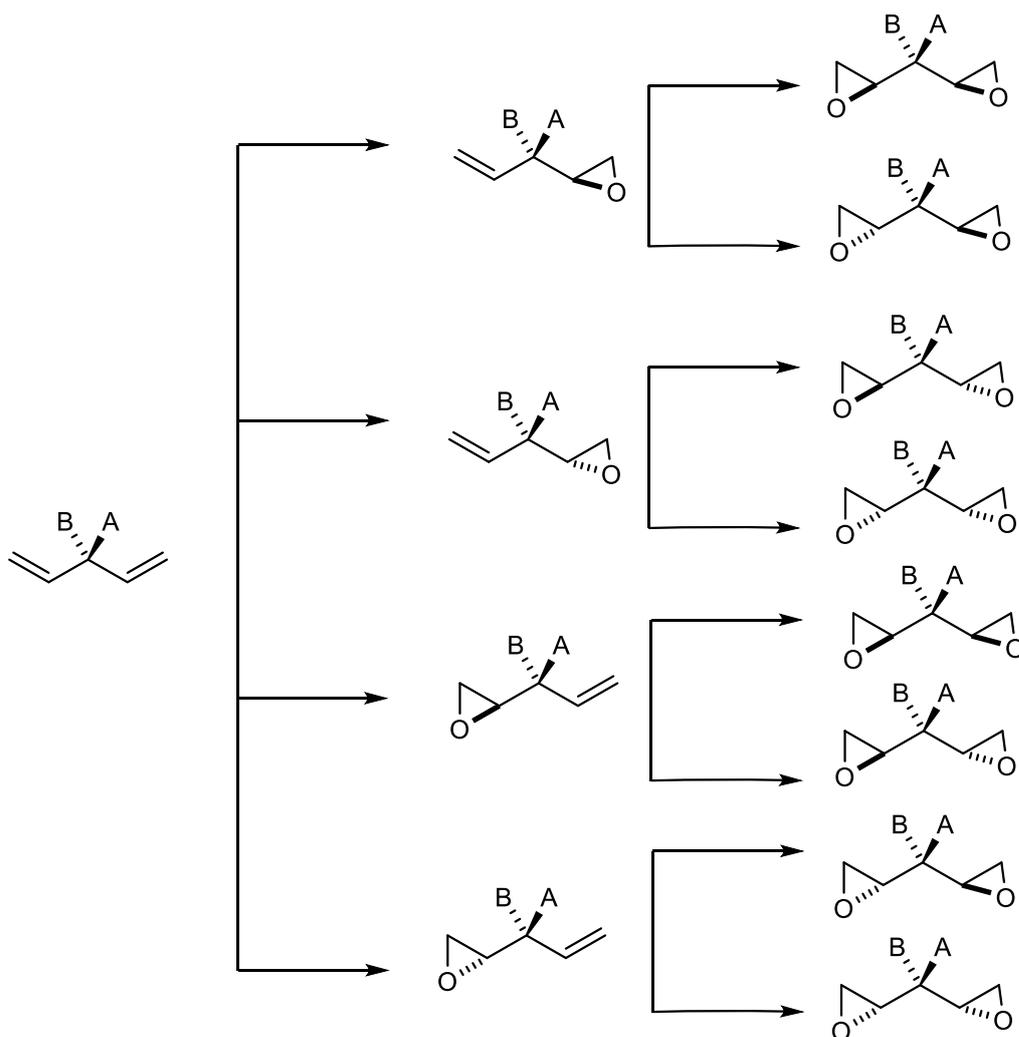
Este fragmento tiene dos de los cinco centros estereogénicos de la Palmerolida D, que se generan a partir de una epoxidación asimétrica de Sharpless y, posteriormente, una reacción de Mitsunobu.



Esquema 33

El primer paso de la ruta es la epoxidación asimétrica de Sharpless del divinilcarbinol, una transformación clave ya que introduce los dos centros asimétricos presentes en el fragmento. Esta transformación combina una epoxidación asimétrica inicial estándar con una resolución cinética y permite obtener el compuesto deseado con excelentes enantioselectividades.

Inicialmente, el reactivo puede experimentar una adición por cada una de las 4 caras de los dobles enlaces, como se describe en el Esquema 34. El exceso enantiómero obtenido inicialmente mejora en la segunda epoxidación, aunque con un rendimiento máximo del 50%.



Esquema 34

El mecanismo de la epoxidación asimétrica de Sharpless es bastante complejo. El catalizador se forma por la coordinación del ligando quiral, (-)-DIPT y el agente dador de oxígeno, *t*-BuOOH, con el centro metálico de titanio. Se intuye que esta especie es dimérica, es decir, dos centros metálicos con dos oxígenos puente del ligando dando forma a dos octaedros fusionados por una arista (Figura 21). La coordinación del sustrato puede ocurrir solamente en una orientación, sin que haya interacciones estéricas severas. En la figura de la izquierda se puede observar cómo esta coordinación permite al doble enlace del sustrato acercarse al oxígeno del ligando del peróxido, *t*-BuOOH. Como la oxidación sólo puede ocurrir por la cara inferior, conduce a un proceso altamente enantioselectivo.

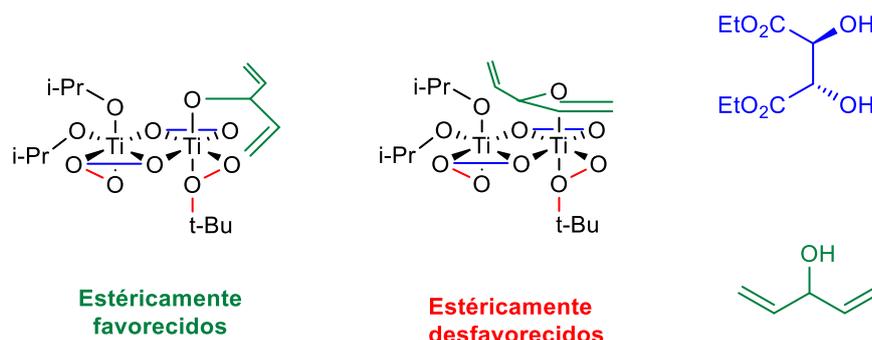
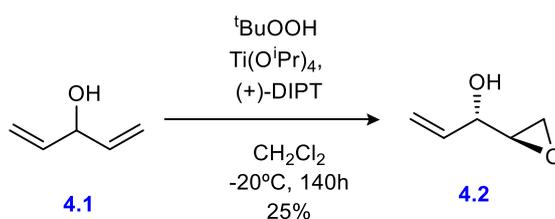


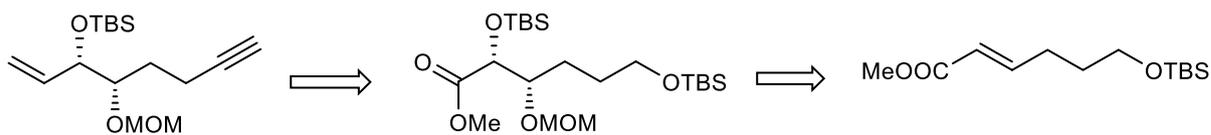
Figura 21

La epoxidación se llevó a cabo con hidroperóxido de *tert*-butilo, tetraisopropóxido de titanio y (-)-tartrato de diisopropilo durante 9 días a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, el epóxido obtenido se destiló en un horno de Kugelrohr para obtener el producto puro. La purificación por columna no es posible porque el epóxido tiene el mismo factor de retención que el tartrato de diisopropilo. El producto se aislaba con un 30% de rendimiento en el mejor de los casos. Por ese motivo, estudiamos otra forma de preparar el epóxido. En vez de utilizar *t*-butilhidroperóxido utilizamos hidroperóxido de cumeno, obteniendo mejores resultados y llegando a un rendimiento del 50%. El proceso no resultaba práctico, debido a su rendimiento, el largo tiempo de reacción y las dificultades en su purificación, por lo que buscamos alternativas a la síntesis de este fragmento.



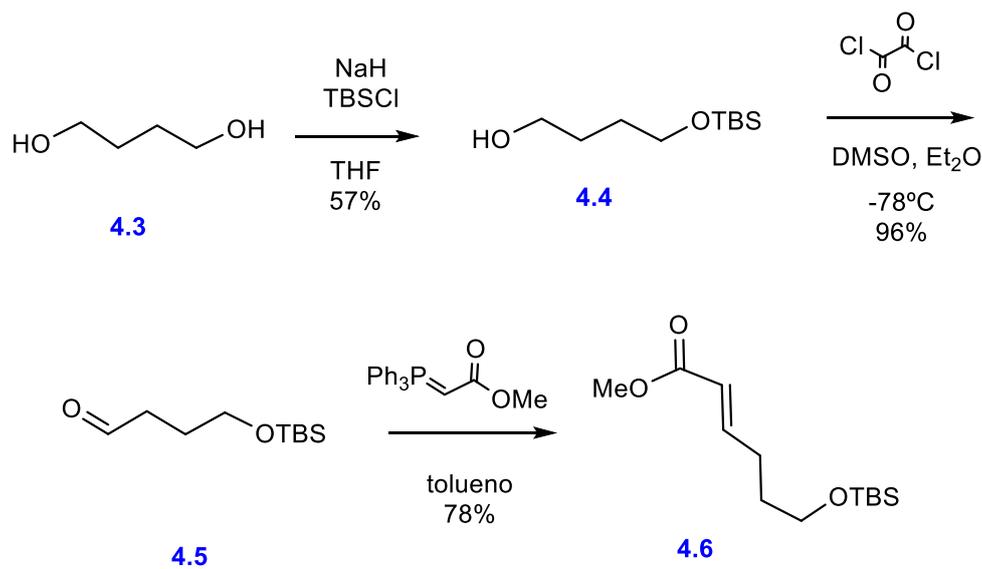
Esquema 35

En primer lugar, nos planteamos si podíamos acceder al producto deseado por hidroxilación de Sharpless del éster α,β -insaturado **4.2** (Esquema 35), fácilmente preparado a partir del 1,4-butandiol. Para que esta ruta sea factible, la protección ortogonal de los dos alcoholes generados en la dihidroxilación debe ser selectiva. Existen precedentes de este tipo de monoprotección selectiva en la literatura.⁶⁶



Esquema 36

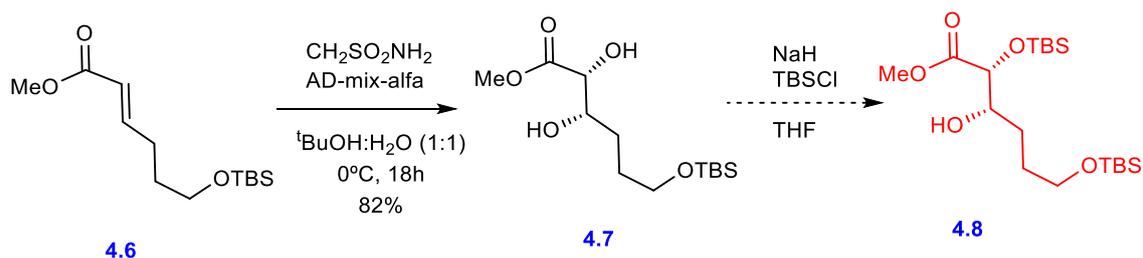
El éster α,β -insaturado **4.6** se preparó en tres simples pasos, a partir del 1,4-butandiol, tal y como se indica en el Esquema 37.



Esquema 37

El primer paso consistía en la monoprotección,⁶⁷ en forma de éter de TBS, del 1,4-butandiol. Posteriormente, llevamos a cabo la oxidación del grupo alcohol no protegido a aldehído mediante una reacción de Swern. El éster α,β -insaturado se introdujo mediante una reacción de Wittig.

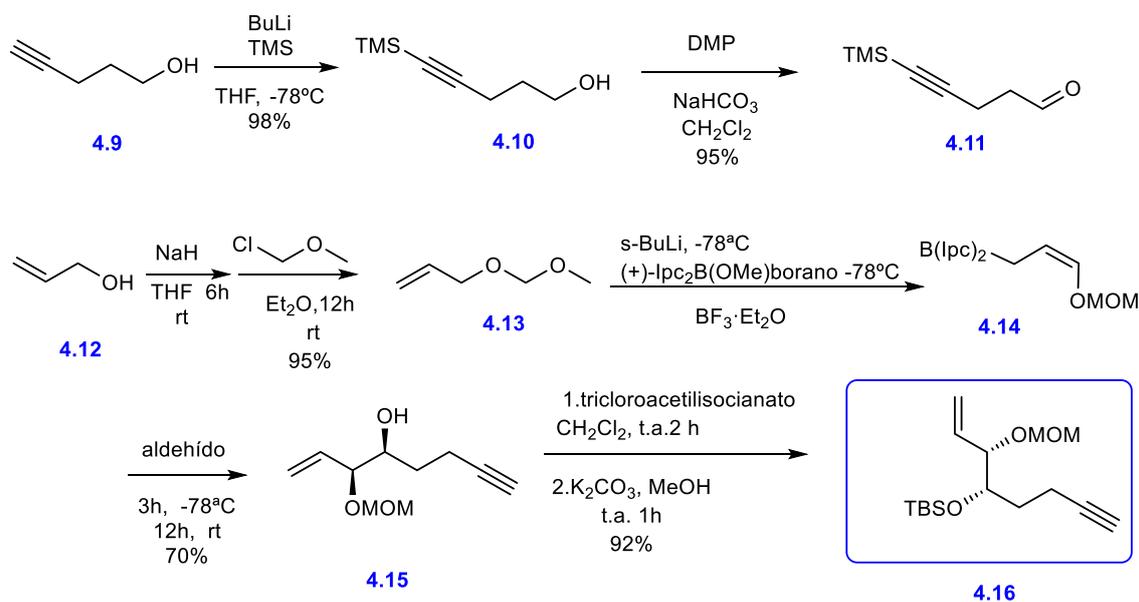
La introducción estereoselectiva del grupo 1,2-diol, tuvo lugar en las condiciones descritas por Sharpless. El siguiente paso consistía en la protección regioselectiva del grupo alcohol en α al éster, transformación para la que, aunque existen precedentes en la bibliografía,⁶⁷ es bastante delicada. Intentamos la protección del alcohol en α al grupo éster como éter de *tert*-butildimetilsililo. En la mayoría de los casos obteníamos una mezcla de producto monoprotegido en α pero también diprotegido.



Esquema 38

En este punto, y debido a la necesidad de preparar el fragmento sur a escala multigramo para poder acoplarlo al resto de la molécula, nos pareció interesante explorar la ruta desarrollada por Nicolaou.

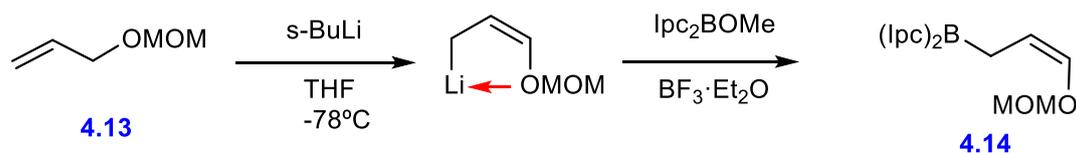
4.2. Síntesis del fragmento Sur



Esquema 39

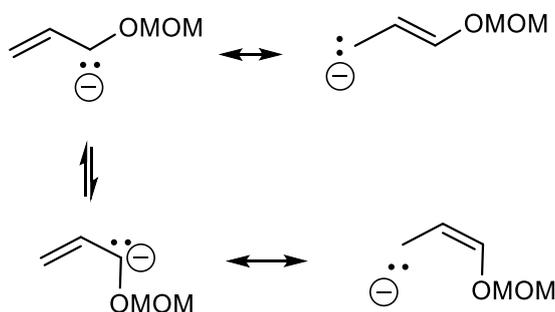
Por un lado, preparamos 5-trimetilsililpent-4-inal a partir del 4-pent-1-ol por protección del alquino y posterior oxidación del grupo alcohol a aldehído mediante una oxidación de Dess–Martin.

Por otro lado, se preparó el alilboronato, tal y como está descrito en la literatura.⁶⁸ Primero, se protegió el 2-propen-1-ol con MOMCl y se obtuvo metoximetil alil éter. Al ser este un compuesto bastante volátil, se purificó mediante destilación con un horno de Kugelrohr.



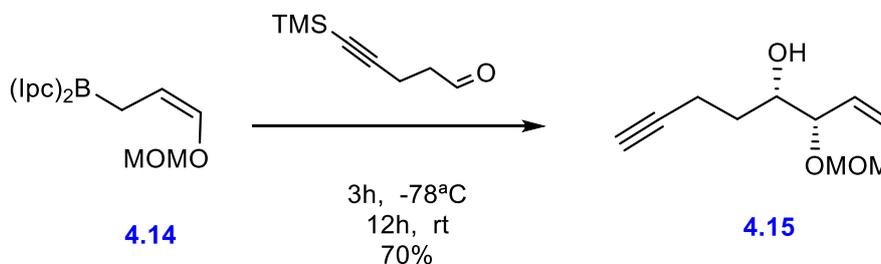
Esquema 40

El tratamiento de este éter con una base fuerte genera un compuesto de alil litio de configuración Z, ya que el catión Li se coordina con uno de los oxígenos del grupo MOM, formando un quelato de cinco miembros. La reacción de esta especie con lpc_2BOMe genera el alil borano de configuración Z.⁶⁹



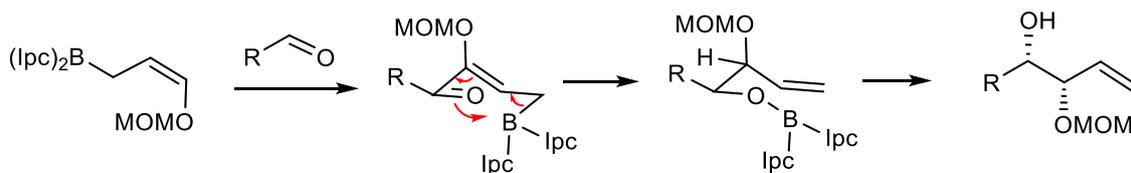
Esquema 41

La siguiente reacción es la alilación estereoselectiva del aldehído con el alilborano anteriormente preparado dando lugar al compuesto **4.15** (Esquema 42).



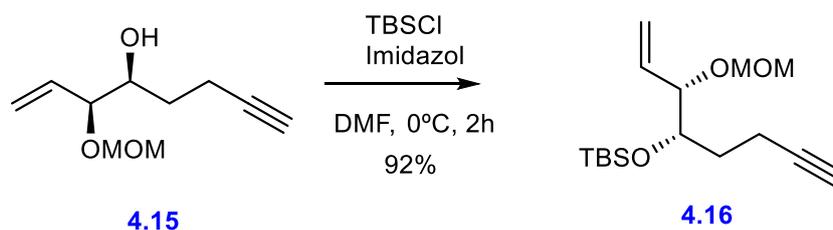
Esquema 42

Es bien conocido que las reacciones de alilación de aldehídos con alilboranos generan alcoholes alílicos de configuración Z. se supone que transcurren a través de un estado de transición de 6 miembros, en el que se minimizan las interacciones entre los sustituyentes.



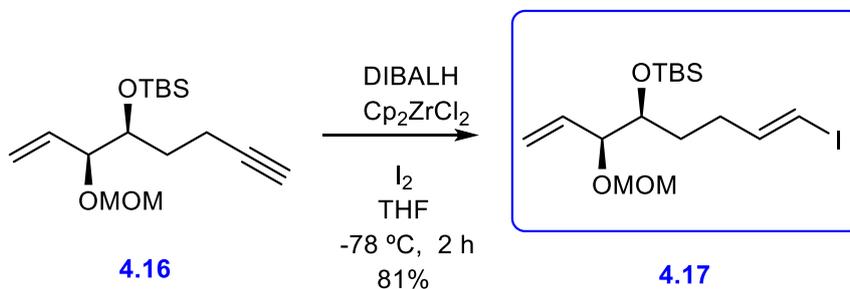
Esquema 43

Posteriormente, obtuvimos el fragmento sur por protección del alcohol generado en la reacción anterior en forma de éter de *tert*-butildimetilsililo, tal y como se indica en el Esquema 44.



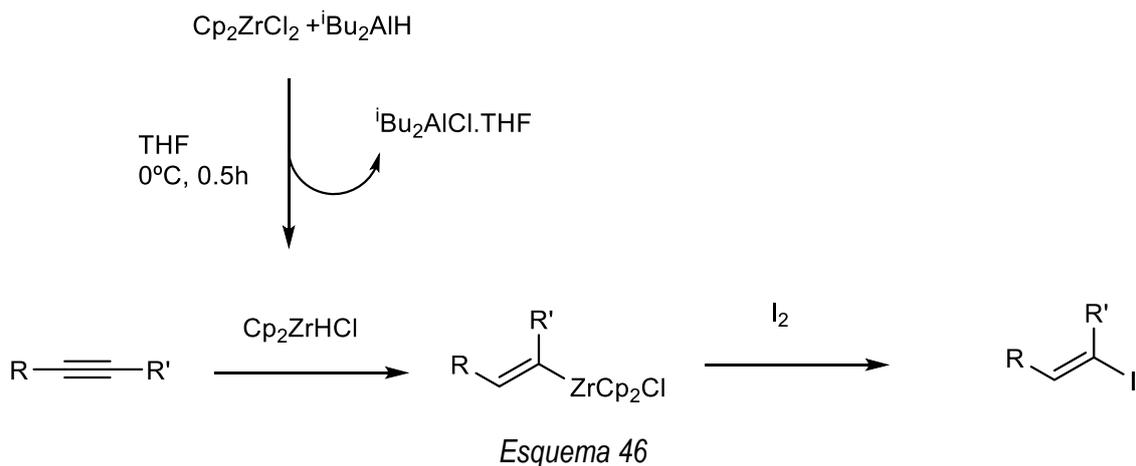
Esquema 44

Para finalizar la síntesis del fragmento sur, procedimos a la hidrozirconación para poder formar el yodoalqueno a partir del alquino.



Esquema 45

Esta última reacción transcurre tal y como se indica en el Esquema 46.



4.3. Conclusiones

La síntesis del fragmento sur se intentó llevar a cabo por la ruta propuesta por el Dr. Alex Gómez. Desafortunadamente la primera etapa era problemática y transcurría con bajos rendimientos por lo que se propuso una ruta alternativa, que no pudo completarse por la imposibilidad de proteger selectivamente uno de los dos grupos hidroxilo. Por ese motivo, se buscó una tercera ruta sintética, parcialmente descrita por Nicolaou con el otro enantiómero, dando como resultado nuestro fragmento final, en menos etapas.

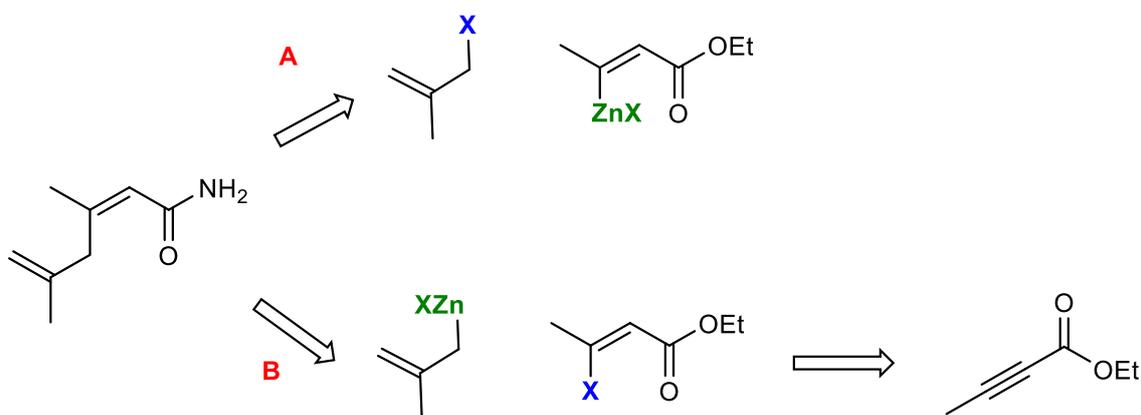
5. SÍNTESIS DE LA CADENA LATERAL

5.1. Análisis retrosintético

Para instalar la cadena lateral de la Palmerolida D según nuestra retrosíntesis es necesario preparar la (Z)-3,5-dimetilhexa-2,5-dienoamida, un 1,4-dieno, que fácilmente puede isomerizar al 1,3-dieno conjugado, más estable.

Los 1,4-dienos son estructuras comunes en diversos tipos de productos naturales. Entre las reacciones más habituales para prepararlos encontramos reacciones de olefinación, de eliminación de sustitución alílica o de acoplamiento cruzado.

En estudios previos del grupo se estudió su preparación tal y como se muestra en el Esquema 47.



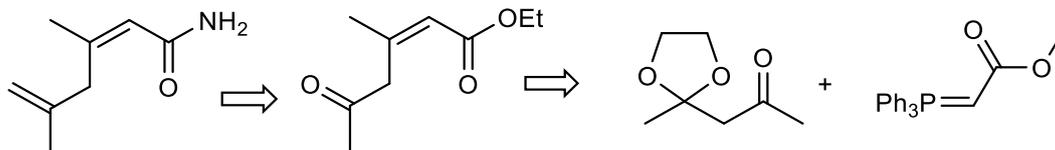
Esquema 47

La ruta A requiere una reacción entre un haluro de vinilzinc (conjugado con un COOEt) y un haluro de alilo, que es comercial. Aunque la reacción funcionaba, se obtenía una mezcla de diastereoisómeros en la que predominaba el isómero *E* no deseado.

La ruta B explora una desconexión de tipo Negishi, alternativa a la ruta A, en la que el nucleófilo es un haluro de alquilzinc. Esta reacción fue problemática, debido a la gran reactividad del haluro de alilzinc, que reaccionaba con el grupo éster presente en el haluro vinílico (un B-haloenoato de etilo).

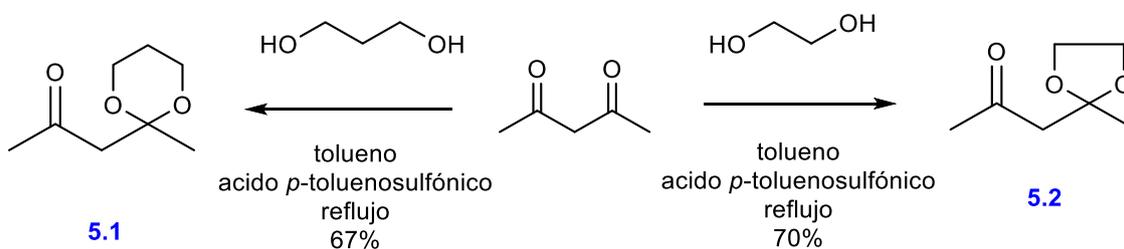
En esta Tesis nos planteamos si sería adecuada una ruta basada en la reacción de olefinación para preparar el 1,4-dieno deseado (Esquema 48). Esta aproximación no está exenta de problemas, siendo el control de la configuración resultante un punto importante a tener en cuenta.

Sin embargo, el material de partida (la 1,4-butanodiona protegida en forma de cetal) es barato y fácilmente asequible y decidimos probar su reacción con el iluro de Wittig correspondiente.



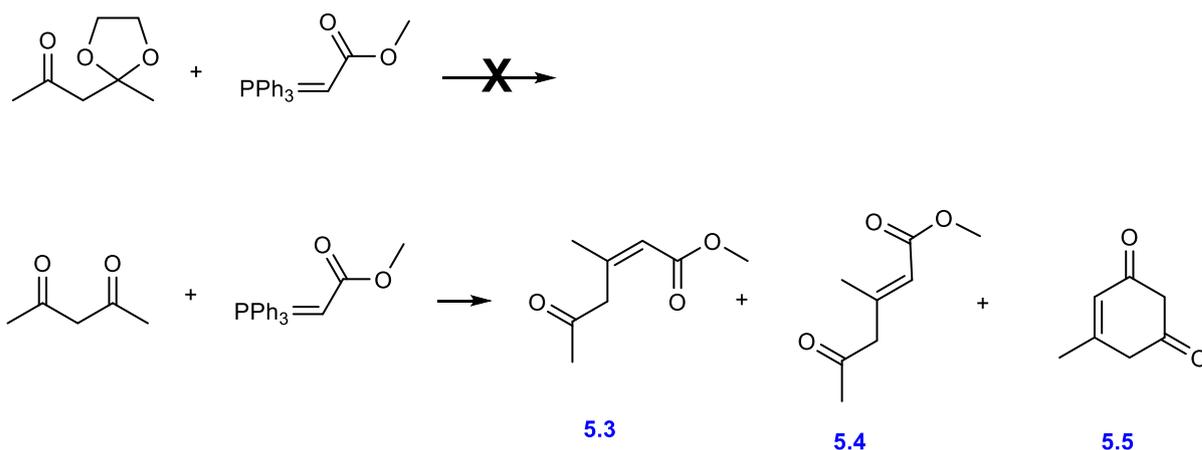
Esquema 48

Se prepararon las cetonas monoprotegidas **5.1** y **5.2**, siguiendo los métodos descritos en la literatura.^{70,71} La monoprotección con 1,3-propanodiol transcurre con rendimientos más bajos que con 1,2-etanodiol.



Esquema 49

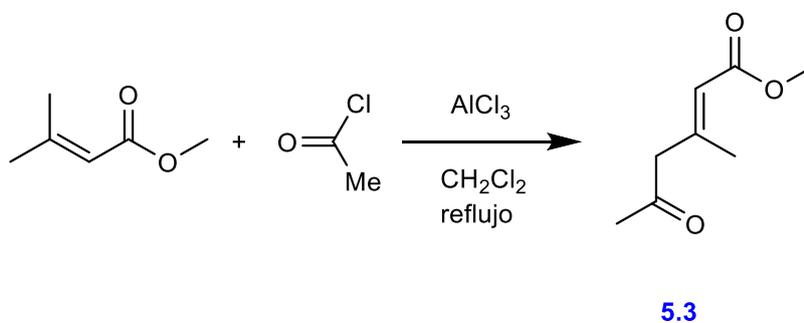
A continuación se ensayó la olefinación con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOEt}$, pero en ninguno de los casos se observó reacción. También se ensayó la reacción de la 2,4-pentanodiona no protegida. A pesar de que no esperábamos buenos resultados, ya que esta cetona está en equilibrio con su forma enólica sí detectamos el producto deseado, aunque con bajo rendimiento. También se obtiene el correspondiente isómero *E* (**5.4**) y la dicetona ciclada **5.5**, que proviene de una reacción de condensación intramolecular, promovida por el carácter básico del iluro de fosforo.⁷²



Esquema 50

A la vista de estos resultados preliminares, descartamos continuar con la exploración de otros métodos de olefinación para la preparación de la cadena lateral de la Palmerolida D.

También estudiamos la reacción, descrita en la literatura,⁷³ que se muestra en el Esquema 51, para la preparación del éster α,β-insaturado. La posterior metilación de la cetona nos permitiría obtener el compuesto deseado. Al ensayar esta reacción, no se obtuvo el compuesto deseado, sino solamente material de partida, por lo que en un futuro deberíamos investigarla más a fondo y/o optimizarla.

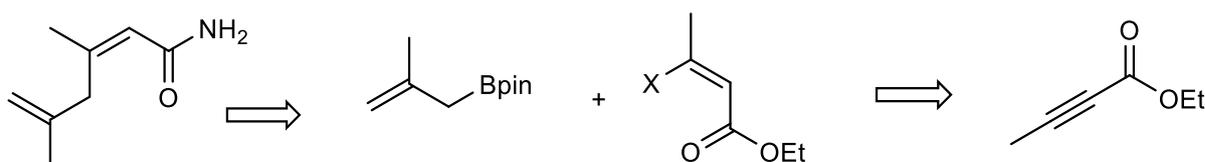


Esquema 51

5.2. Propuesta actual

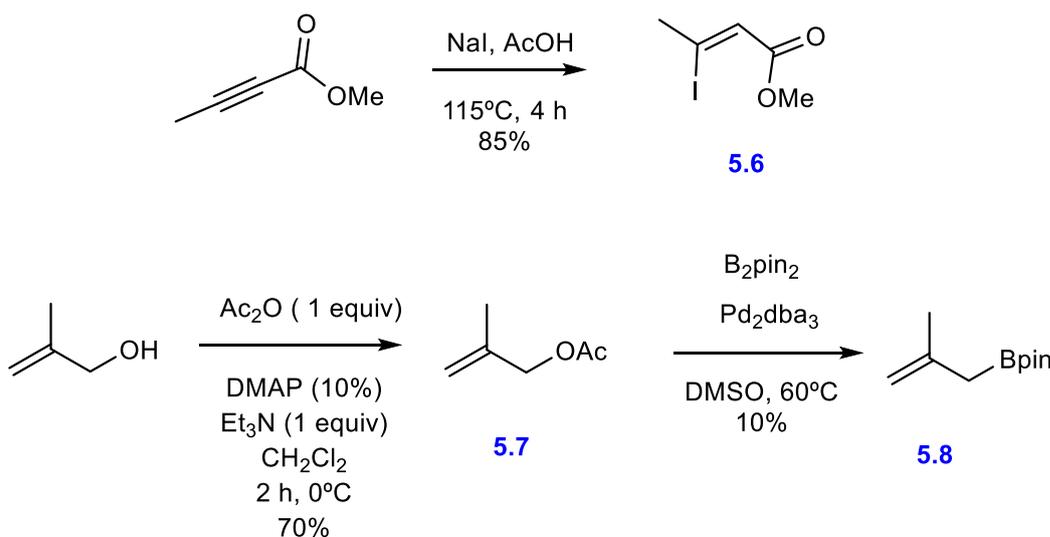
Otra posibilidad para la síntesis estereoselectiva del 1,4-dieno deseado sería el uso de un acoplamiento cruzado de Suzuki (Esquema 52) que implica la misma desconexión que la inicialmente planteada para el acoplamiento de Negishi.

En el momento de redactar esta memoria, estamos estudiando la preparación del 1,4-dieno deseado por adición conjugada de un alilboronato ⁷⁴



Esquema 52

Las reacciones de acoplamiento cruzado de ácidos o ésteres alilborónicos no están tan desarrolladas como los de los correspondientes aril o vinil derivados, aunque existen precedentes en la literatura.⁷⁵ Además, tanto el éster borónico necesario como el haluro de vinilo se pueden preparar fácilmente por métodos conocidos y ya han sido preparados con anterioridad en nuestro laboratorio en conexión con otras síntesis.



Esquema 53

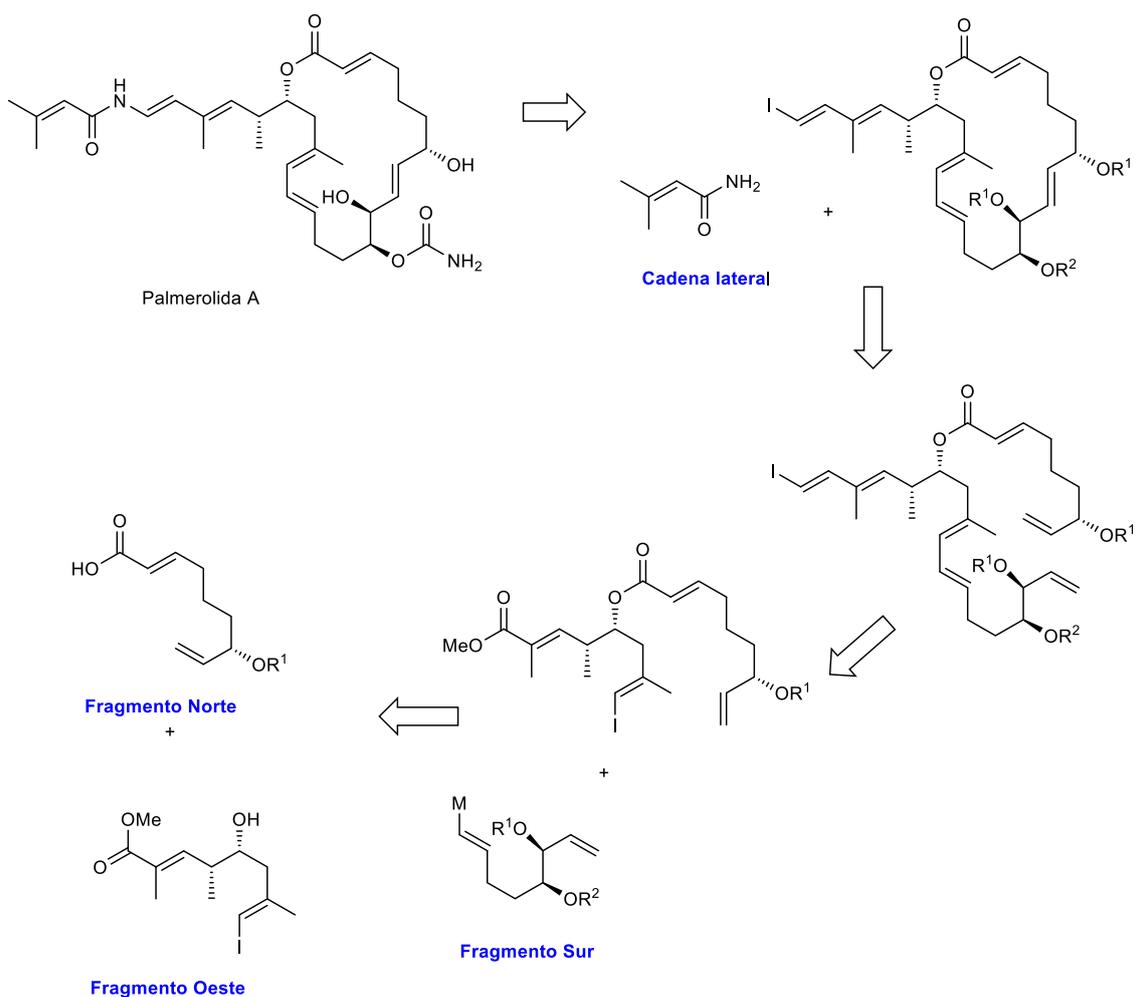
5.3. Conclusiones

Hasta el momento la síntesis de la cadena lateral de la Palmerolida D no ha podido ser completada por su dificultad ya que el doble enlace terminal tiene tendencia a isomerizarse. En este capítulo se describen varias rutas posibles que todavía no se han explorado completamente.

6. PROPUESTA PARA LAS ETAPAS FINALES

Hasta el momento, en todas las síntesis descritas de Palmerolida A, la unión de fragmentos se iniciaba con la unión del fragmento norte con el oeste, mediante una esterificación de Yamaguchi o de Shiina, con buenos rendimientos. Posteriormente se unía el fragmento sur, mediante un acoplamiento de Stille, una reacción de Julia–Kocienski o incluso, en algunos casos, una reacción de Suzuki. Finalmente, el macrociclo se formaba mediante una reacción de *ring-closing metathesis*.

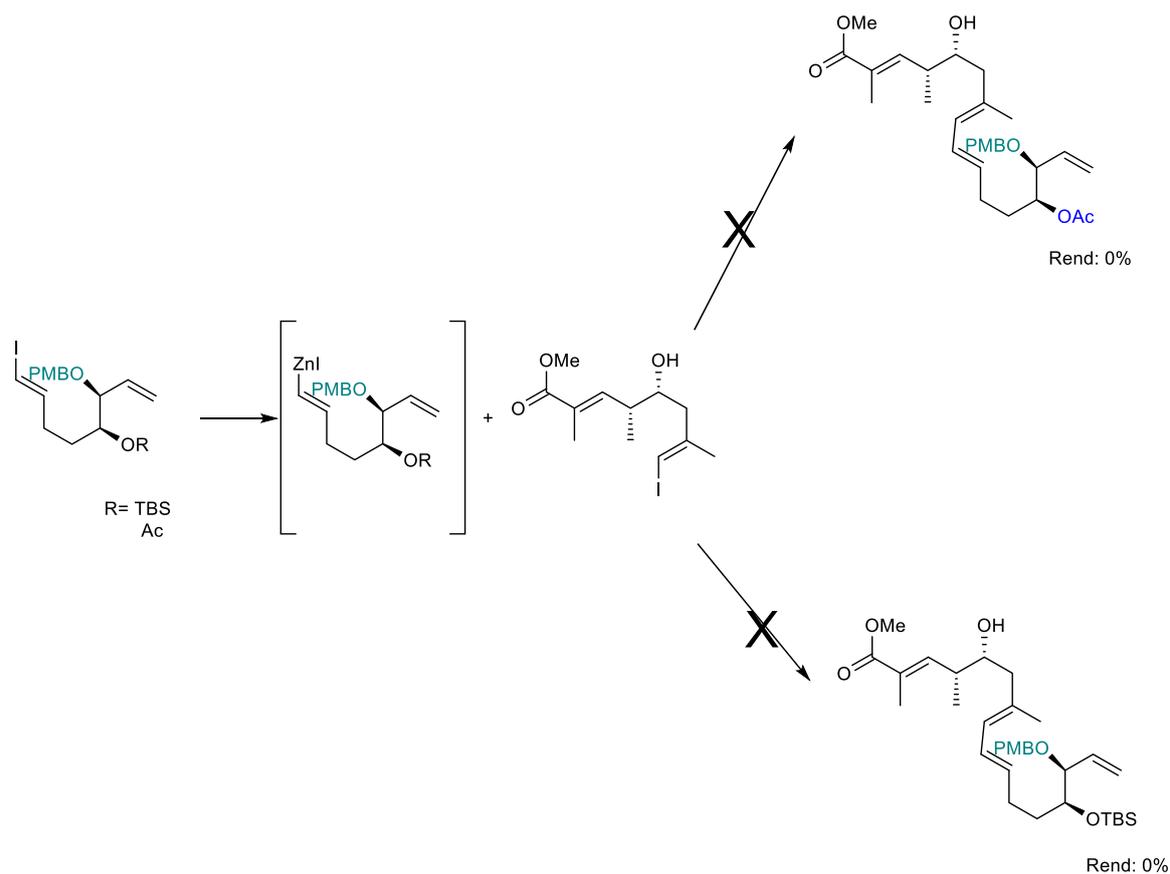
Alex Gómez propuso la siguiente retrosíntesis para las etapas finales (Esquema 54)



Esquema 54

El Dr. Alex Gómez empezó estudiando la unión del Fragmento Sur con el Fragmento Norte mediante un acoplamiento cruzado de Negishi (Esquema 55). En ninguna de las pruebas realizadas, tanto con el Fragmento Sur protegido en C₁₀ en forma de acetato o éter de *tert*-butildimetilsililo, se obtuvo el producto deseado.

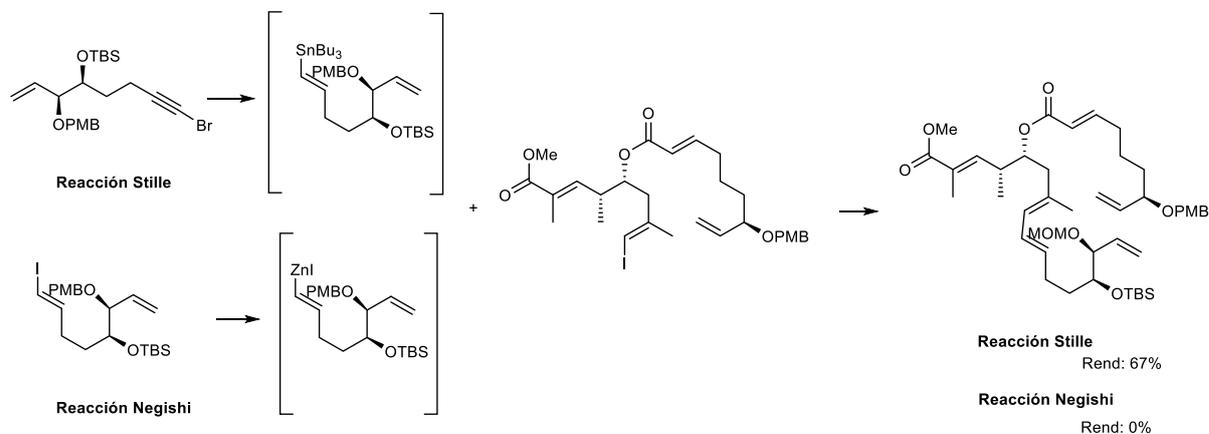
Los ensayos realizados para acoplar el Fragmento Sur con modelos del Fragmento Norte tampoco dieron buenos resultados.



Esquema 55

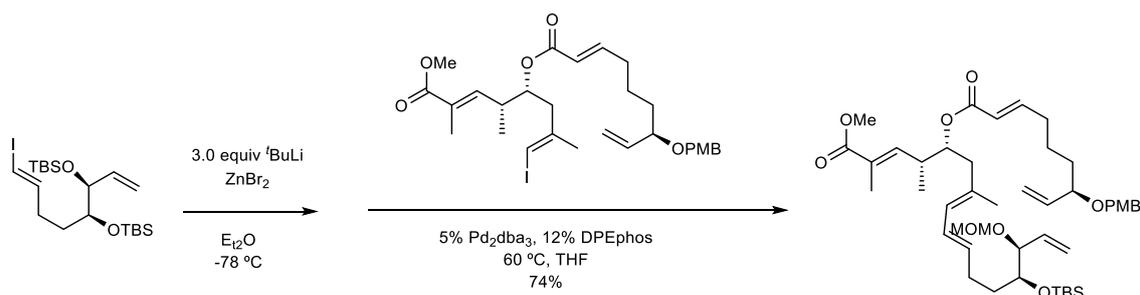
Por ese motivo, decidió iniciar la unión de Fragmentos con la esterificación de Yamaguchi, entre el Fragmento Norte y Oeste, en la que obtuvo el producto deseado con buenos rendimientos.

Desafortunadamente, la reacción de Negishi para unir el Fragmento Sur no permitió acceder al compuesto deseado. Por ello, finalmente realizó la unión del Fragmento Sur mediante un acoplamiento de Stille (Esquema 56).



Esquema 56

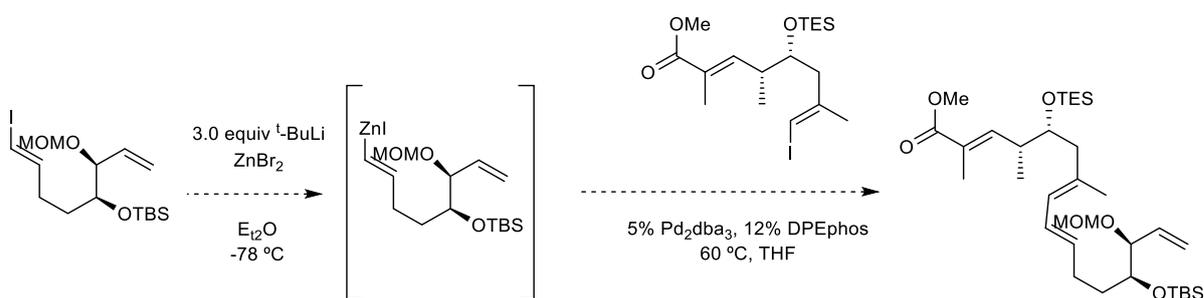
Jokin Carrillo, en su Tesis Doctoral, decidió cambiar el grupo PMB por un TBS, ya que sospechábamos que el problema de estas reacciones de Negishi radicaba en el grupo protector PMB presente en el Fragmento Sur, que podría litiarse en las condiciones en las que se forma el organozincato ($t\text{BuLi}$, ZnBr_2). En este caso, el acoplamiento de Negishi funcionó bien trabajando con los dos grupos hidroxí protegidos en forma de éter de TBS.



Esquema 57

Una vez establecido que el problema del acoplamiento de Negishi era causado por el uso del grupo protector PMB en C11, decidimos cambiar este grupo a MOM

Con estos precedentes, planteamos finalizar la síntesis de la Palmerolida D tal y como se muestra en el Esquema 59. El primer paso sería una reacción de Negishi en las condiciones optimizadas por Jokin Carrillo.



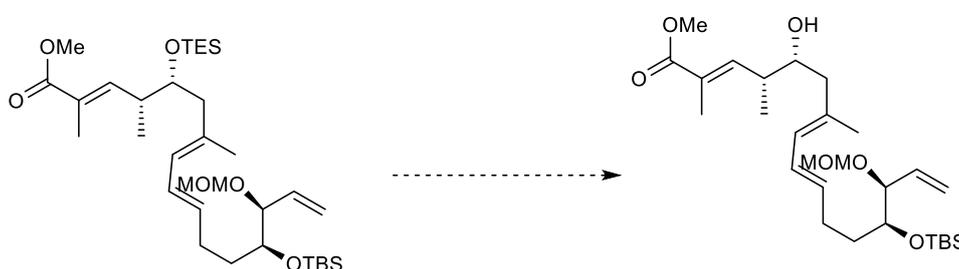
Esquema 58

El siguiente paso sería la esterificación del Fragmento obtenido en la reacción de Negishi con el Fragmento Norte.

En la actualidad, existen varios métodos para llevar a cabo esta reacción, que transcurren en condiciones ácidas o básicas. Necesitamos que la reacción tenga lugar en medio neutro o moderadamente básico ya que los éteres de silicio presentes en la molécula son sensibles a los ácidos.

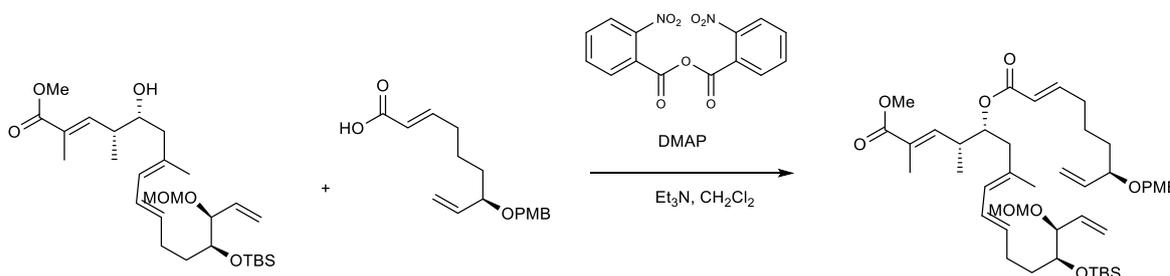
Uno de los métodos más utilizados es la esterificación de Yamaguchi, utilizado por Álex Gómez en su Tesis Doctoral. Para que la reacción transcurriera con buenos rendimientos tuvo que utilizar 2 equiv de ácido mientras que, con la esterificación de Shiina método empleado por Jokin Carrillo, se necesitaba solo 1 equiv.

En primer lugar, será necesario desproteger selectivamente el alcohol en C₁₀.

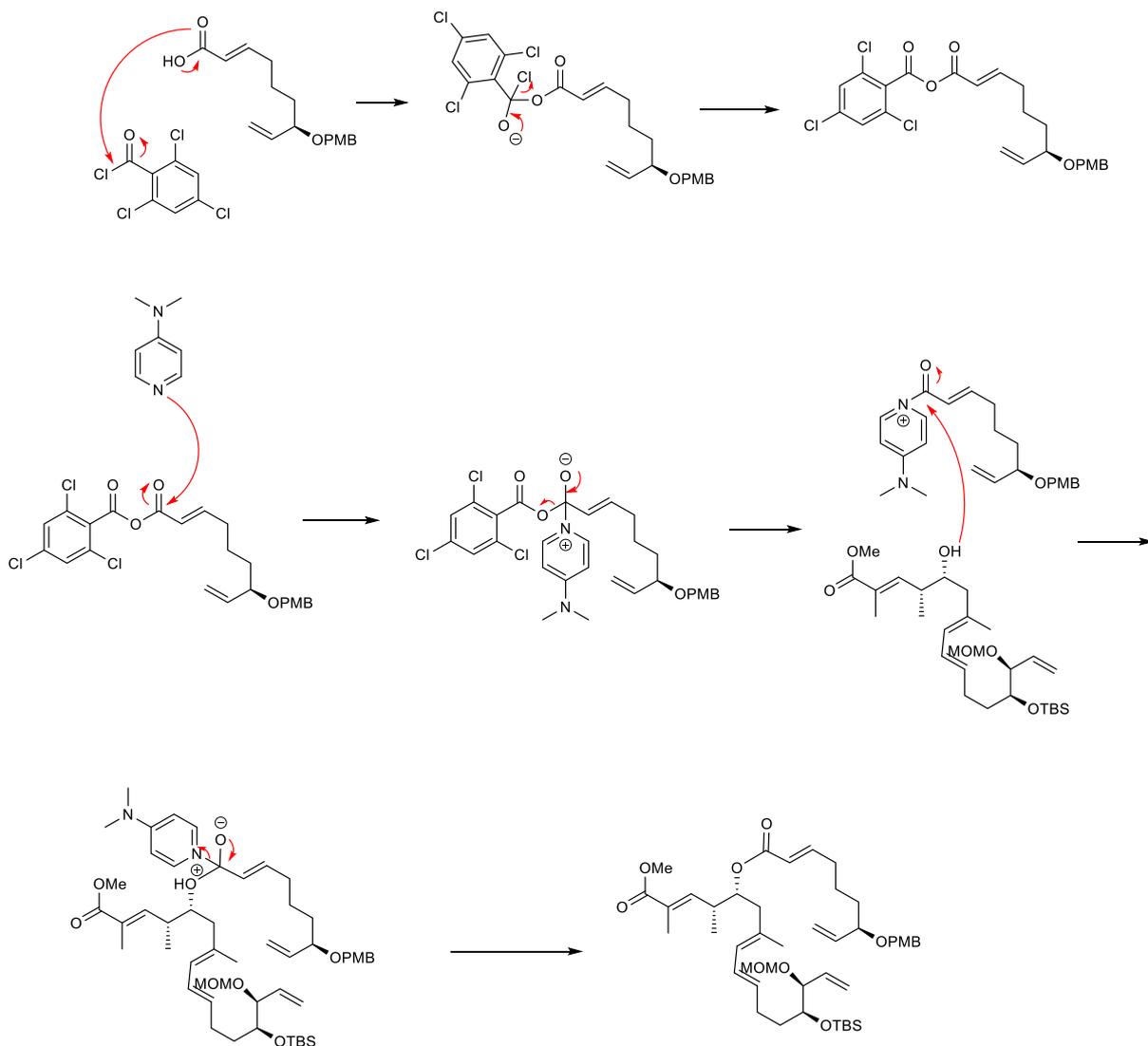


Esquema 59

En la esterificación de Yamaguchi se prepara un anhídrido mixto a partir del cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo. Primero, el ácido carboxílico es desprotonado por la trietilamina dando lugar al carboxilato, que acata al cloruro de ácido, formándose el anhídrido mixto. En la reacción, la DMAP actúa como catalizador y ataca regioselectivamente al carbonilo menos impedido. Finalmente, se añade el alcohol, dando lugar al éster deseado (Esquema 61).

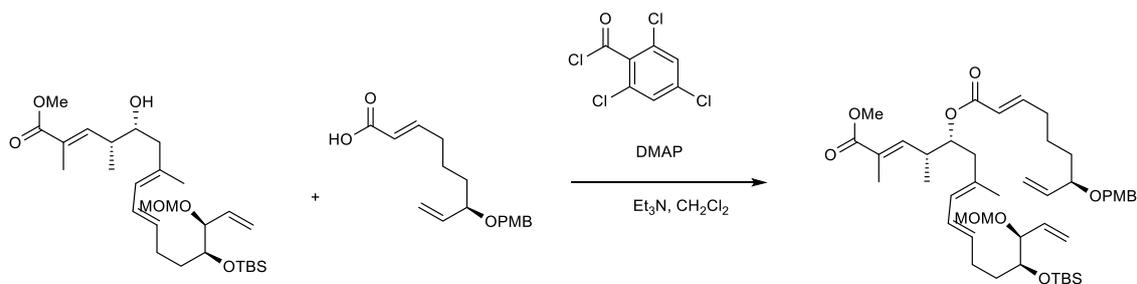


Esquema 60



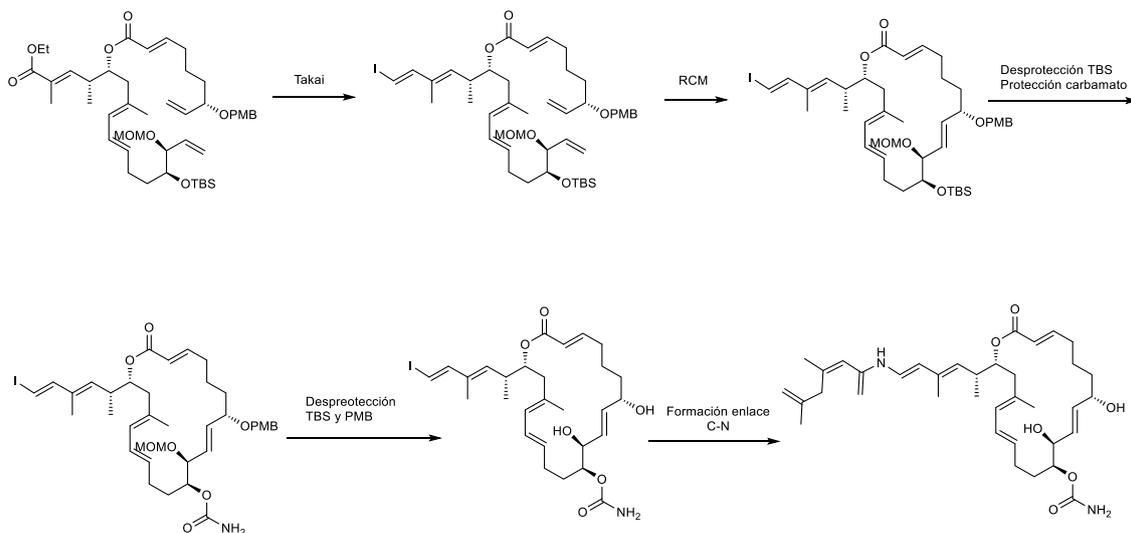
Esquema 61

El mecanismo de la esterificación de Shiina es similar, aunque el reactivo utilizado es el cloruro de 2-metil-6-nitrobenzoílo, que realiza una función muy similar al utilizado en el caso anterior.



Esquema 62

Una vez unidos todos los fragmentos la síntesis se completaría con las etapas descritas en Esquema 65.



Esquema 63

Posteriormente, una RCM nos permitiría formar el macrociclo, la desprotección del grupo TBS y la protección del alcohol resultante en forma de carbamato. Finalmente, se desprotegerían de los dos grupos hidroxilo y se formaría el enlace C-N.

Bloque 2

7. ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA REACCIÓN DE NEGISHI

7.1. Introducción

En la naturaleza existen un gran número de compuestos orgánicos con diferentes propiedades y funciones y con importantes diferencias estructurales. Por ello, su síntesis es de gran importancia por las importantes actividades y funciones que pueden presentar estos compuestos. Una parte importante de la investigación en química orgánica se dedica al desarrollo de métodos sintéticos para poder obtener estos compuestos de una forma eficiente.

Hoy en día la síntesis orgánica cuenta con una gran cantidad de métodos distintos que permiten la preparación de los compuestos orgánicos. Estos incluyen reacciones para la creación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo y transformaciones que permiten añadir grupos funcionales o alargar la cadena carbonada.

A finales de los años 70 se empezaron a desarrollar un tipo de reacciones denominadas reacciones de acoplamiento cruzado (*cross-coupling reactions*), en las que un nucleófilo orgánico se acopla con un electrófilo orgánico, a través de un complejo de un metal de transición. Esta nueva metodología abrió una nueva vía para la formación de enlaces C-C: permite la síntesis eficiente de una gran cantidad de compuestos orgánicos con una gran diversidad estructural.

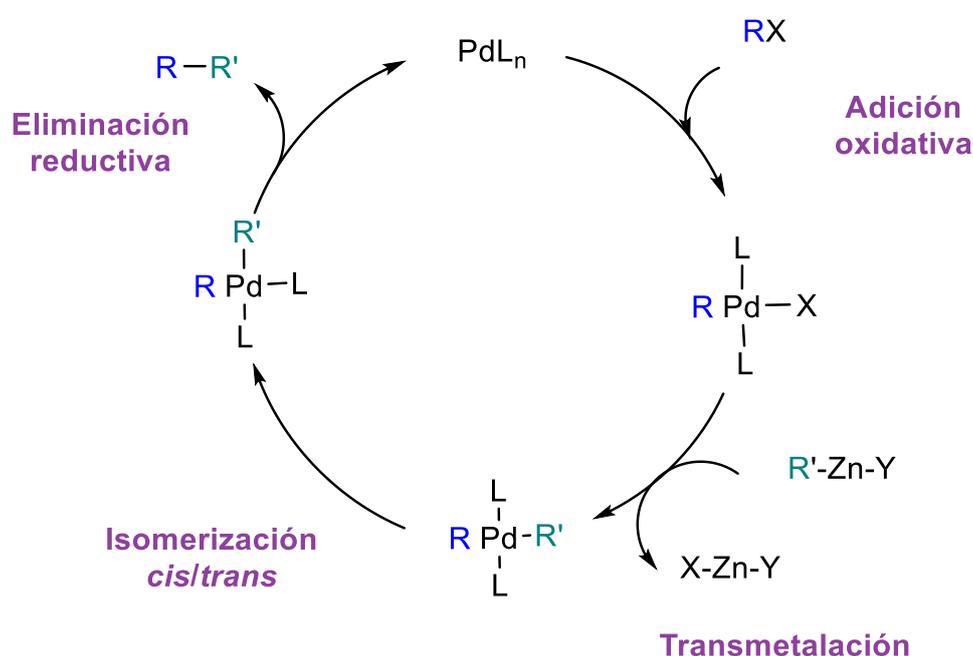
Su importancia en síntesis química es tal que sus descubridores fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en el año 2010. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales (especialmente por Pd) son una de las herramientas sintéticas más potentes para la construcción de enlaces C-C. Debido al interés de nuestro grupo de investigación en la síntesis total de moléculas citotóxicas, estos acoplamientos cruzados han atraído nuestra atención.

Particularmente, estas reacciones son métodos fiables para construir enlaces simples entre átomos de carbono de tipo sp^2 . Hasta su desarrollo no había muchas maneras de crear un enlace de este tipo. Este descubrimiento permitió a los químicos orgánicos sintetizar una gran diversidad de productos naturales y fármacos por rutas más expeditivas.

Entre los acoplamientos cruzados más conocidos se encuentran las reacciones de Suzuki (B), Heck, Stille (Sn) y Negishi (Zn), siendo este último procedimiento quizás el menos investigado.

7.2. Mecanismo general de la reacción de acoplamiento

Las reacciones de acoplamiento cruzado con metales de transición como catalizador tienen un mecanismo común, un ciclo catalítico que se divide en 3 etapas: adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductora. En el Esquema 1 se muestra un ciclo catalítico típico usando Pd(0) como catalizador.⁷⁶



En el primer paso, el catalizador, un complejo de Pd(0), se inserta en un enlace C–X. La siguiente etapa es la de transmetalación. En ella, un reactivo organometálico $R'M$ (donde $M = ZnX$ en la reacción de Negishi, reacciona con el haluro de organopaladio, transfiriéndose el grupo R' del metal M a Pd. Finalmente, en la última etapa del proceso, la eliminación reductora, se forma el enlace $R-R'$ regenerándose la especie activa de Pd(0).

En este tipo de reacciones se debe tener en cuenta que el electrófilo sobre el que tiene lugar la adición oxidativa es habitualmente un haluro de arilo o de vinilo. Es importante que este haluro no sea del tipo RCH_2CH_2X (no tenga “hidrógenos en β ”, no contenga enlaces C–H sp^3 en β) ya que el correspondiente haluro de organopaladio $RCH_2CH_2PdL_2X$ puede sufrir una β -eliminación

(generando RCH=CH_2 y "HPdL₂X"). Por lo general, el grupo saliente X suele ser un halógeno, pero a veces también se usan arilsulfonatos o triflatos.

Otro factor que se debe tener en cuenta en estas reacciones es el catalizador. El más utilizado es el Pd(0). Aunque pueden usarse fuentes de Pd(II), estas se reducen a Pd(0) en el medio de reacción.^{77,78} Como ligandos, las fosfinas, tanto monodentadas como bidentadas, son las más empleadas. Las bidentadas presentan a menudo la ventaja de que la geometría del complejo activado favorece la eliminación reductora ya que suelen colocar los dos grupos orgánicos en posición cis.

El último factor importante es el tipo de nucleófilo. Habitualmente en estas reacciones se usan compuestos organometálicos de magnesio, zinc, estaño, zirconio y aluminio.

Aunque el boro no es un metal, hay compuestos orgánicos de boro que se comportan de un modo parecido o comparable a los del Al. Las condiciones de reacción son suaves y compatibles con múltiples grupos funcionales. Este método de formación de enlaces C–C, conocido como reacción de Suzuki o de Suzuki–Miyaura, que parte de derivados de B trivalente, requiere de una base para convertirlos en intermedios de B tetravalente (con carga negativa). Estos permiten que el grupo R de $\text{R–B(OR')}_2(\text{OH})^-$ actúe como un nucleófilo.^{79,80}

La reacción de Stille (R–SnX_3) es una de las reacciones de acoplamiento cruzado más utilizadas, por sus buenos resultados.^{81,82} Los organoestanoos son estables y fáciles de preparar. Tienen el hándicap de su toxicidad, pero son quimioselectivos: la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un gran número de grupos funcionales (aldehídos, cetonas, ésteres, aminas, alcoholes...). Esta reacción puede aplicarse a haloderivados y triflatos aromáticos y vinílicos.

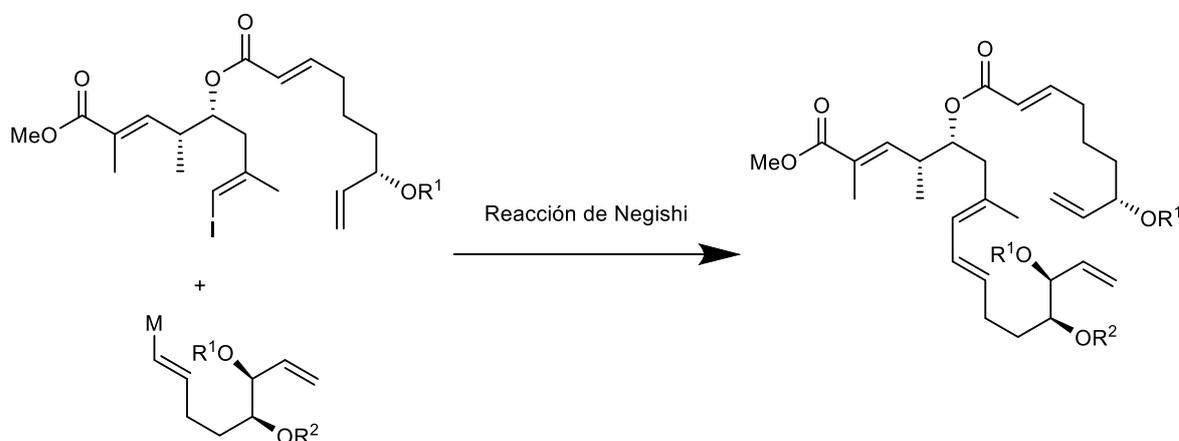
7.3. Reacción de Negishi

En la reacción de Negishi el nucleófilo es un haluro de alquilzinc, alquenilzinc o arilzinc.⁸³ Es una reacción versátil, en la que se pueden utilizar catalizadores de Pd o de Ni.

Una gran ventaja de la reacción es que los compuestos de organozinc toleran la presencia de diversos grupos funcionales, característica ideal para la preparación de moléculas complejas. A pesar de dicha ventaja, la reacción no está exenta de inconvenientes. Probablemente, uno de los principales problemas que presenta esta transformación, que limita su aplicación a la preparación de sustratos multifuncionales complejos, es la preparación de determinados haluros de

organozinc, aunque ha habido avances en los últimos años. En concreto, la preparación de los haluros de vinil-Zn, para formar enlaces Csp^2-Csp^2 , requiere del uso de *tert*-butil-litio o butil-litio, que son bases muy fuertes.

Como ya hemos comentado anteriormente, una de las transformaciones más problemáticas en la síntesis de la Palmerolida propuesta en la Tesis de Alex Gómez fue la formación del enlace C15–C16 (Esquema 66) mediante una reacción de Negishi, un acoplamiento cruzado entre un haluro de alquenilzinc ($R-CH=CH-ZnX$) y un haloalqueno ($R'-CH=CH-X$), catalizado por paladio. Los grupos protectores presentes en el precursor del organozincato resultaron ser incompatibles con derivados litiados, como $tBuLi$, o los organomagnesianos requeridos para su formación:

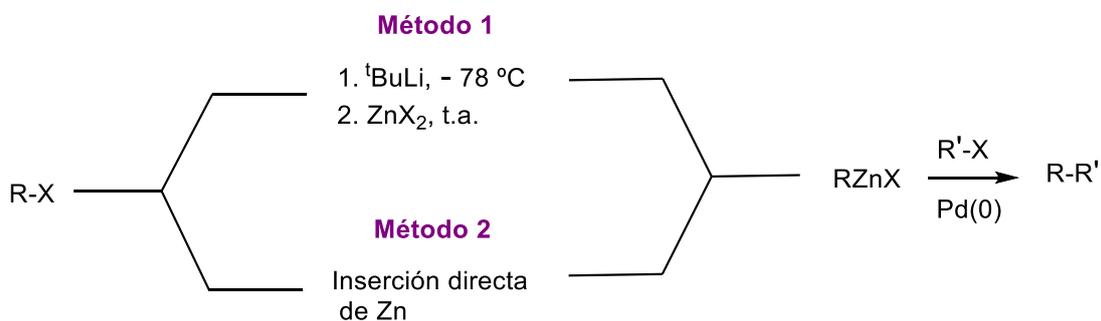


Esquema 65

Disponer de un método suave para la preparación de compuestos de alquenilzinc a partir de los correspondientes haluros de vinilo, obviando el uso de $tBuLi$, $BuLi$, Li , Mg o $iPrMgBr$, representaría un gran avance.

7.4. Preparación de compuestos de alqueniil-Zn

Los haluros de organozinc, se suelen obtener mediante dos métodos generales (Esquema 66).

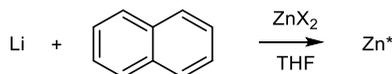


Esquema 66

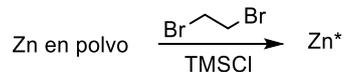
El método de preparación más habitual es la generación del compuesto de organozinc por reacción de un haluro orgánico con $t\text{BuLi}$ y posterior transmetalación con ZnX_2 anhidro (método 1). Este método presenta el inconveniente de tener que usar un mínimo de 2 equiv de bases fuertes como $t\text{BuLi}$ o BuLi , para obtener previamente el correspondiente compuesto organolitado. Debido a la elevada reactividad de los compuestos litiados se obtienen subproductos y bajos rendimientos con sustratos multi o polifuncionalizados.

La inserción directa de zinc a haluros de alquilo (método 2) es otra vía conveniente para la preparación de reactivos de alquilzinc. En la inserción directa, el Zn debe ser activado previamente. Existen varios métodos para la activación del Zn, que se resumen en el Esquema 66. Por ejemplo, el método desarrollado por Rieke implica la reducción de ZnCl_2 con naftalenuro de litio; el denominado Zn Rieke es un producto comercial. En 2003, Huo publicó otro procedimiento eficiente, aplicable a bromuros de alquilo, que consiste en el uso de yodo en cantidades catalíticas y el calentamiento de la mezcla en un disolvente polar como DMA o DMF. Los métodos de activación desarrollados por Knochel son, probablemente, los más usados en la actualidad y consisten en el tratamiento de Zn en polvo con TMSCl y 1,2-dibromoetano o cloruro de litio. Las nanopartículas de Zn y las micropartículas de Zn, ambas comerciales, son también una forma de Zn activado. En esta Tesis se ha trabajado con todas estas formas de Zn activado.

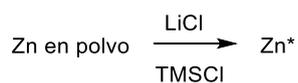
- Zn Rieke



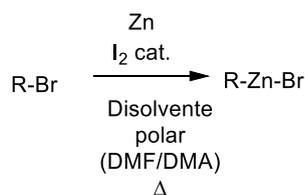
- Método de Knochel 1



- Método de Knochel 2



- Método de Hou



- NPs de Zn comerciales

- μPs de Zn comerciales

Esquema 67

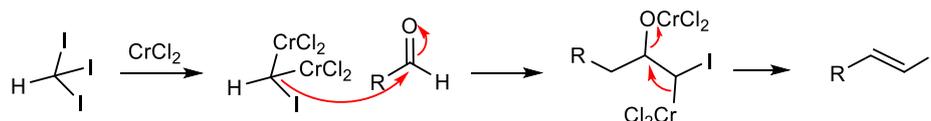
Como uno de los objetivos de esta Tesis nos planteamos, el estudio de la posibilidad de generar un compuesto de organozinc a partir del correspondiente yoduro de vinilo evitando el uso de bases fuertes.

Para estudiar la formación de reactivos de alquenzinc en condiciones suaves, mediante catálisis con Pd, el primer paso era la preparación de los correspondientes materiales de partida. Además, para facilitar el análisis de los resultados también se prepararon, por métodos conocidos, los dienos que podían aparecer como subproductos en esta reacción. La preparación de estos compuestos se describe en el siguiente apartado.

7.5. Preparación de materiales de partida y de dienos

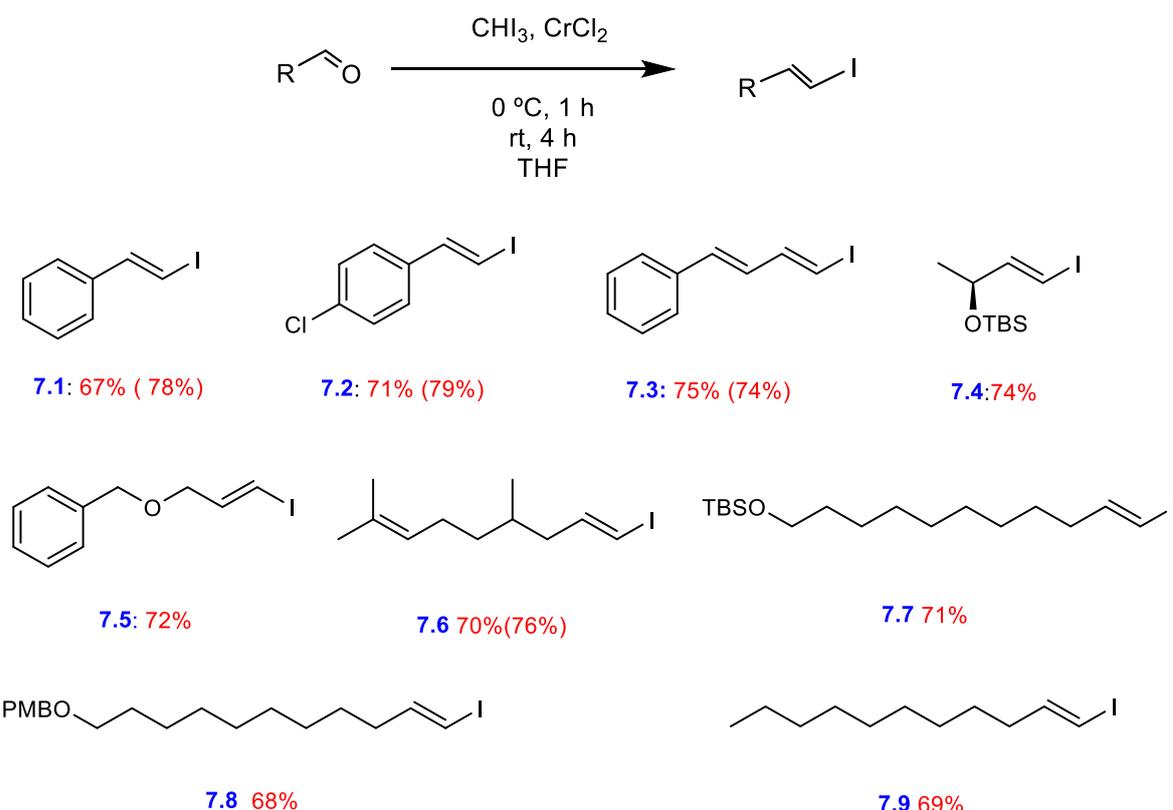
Preparación de yoduros y bromuros de vinilo

Para la preparación de yoduros vinílicos con configuración *E*, se utilizó la reacción de Takai,²⁷ que implica el tratamiento de los aldehídos correspondientes con yodoformo y cloruro de Cr(II). El mecanismo general de esta reacción se muestra en el Esquema 69.



Esquema 68

Se prepararon ocho yoduros de vinilo distintos, con buenos rendimientos, tal y como se muestra en el Esquema 70.

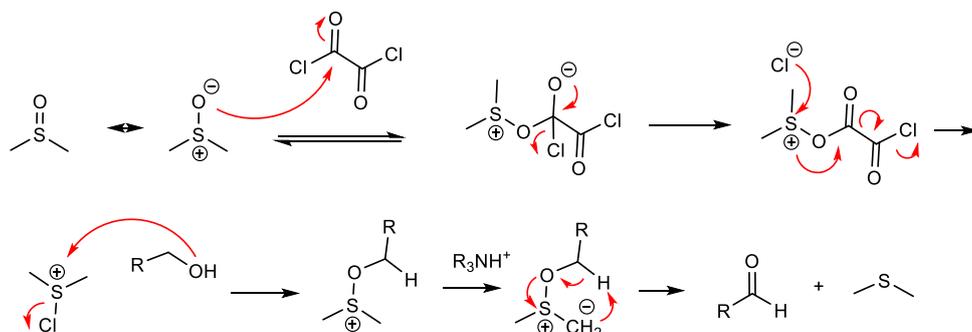


Esquema 69

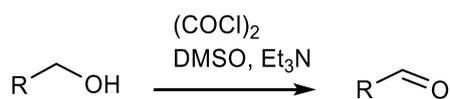
Las reacciones de Takai se llevaron inicialmente a cabo generando el CrCl_2 *in situ*, por reducción de CrCl_3 , mucho más económico, con un exceso de Zn y yoduro de sodio. Los rendimientos

indicados en el Esquema 7 son partiendo de CrCl_3 , mientras que entre paréntesis se muestran los obtenidos partiendo de CrCl_2 .

Cuando no disponíamos del aldehído necesario, este se preparó a partir del alcohol correspondiente mediante una reacción de Swern (Esquema 71).²⁸ El mecanismo de la reacción de Swern se muestra en el Esquema 70.

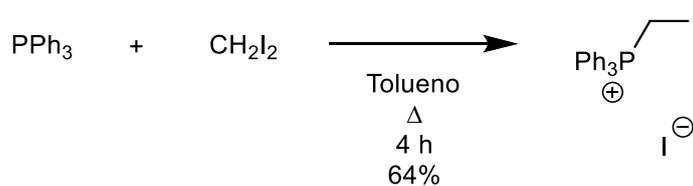


Esquema 70



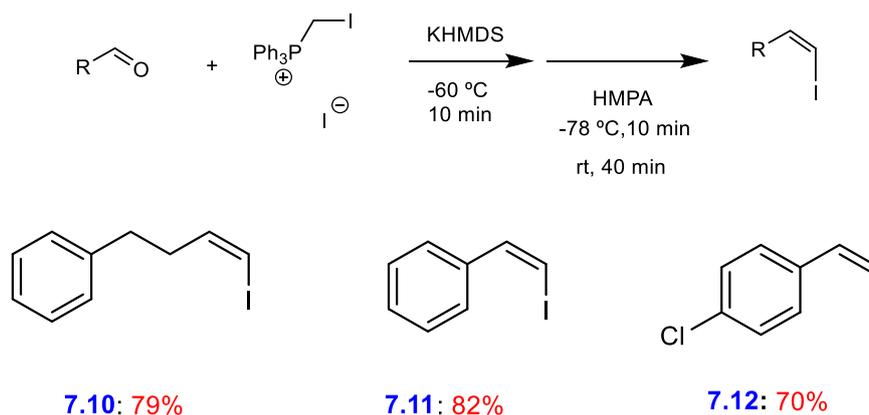
Esquema 71

Para la preparación de los yoduros vinílicos con configuración Z, se utilizó la reacción de Wittig. Para ello primero se sintetizó el yoduro de yodometiltrifenilfosfonio por tratamiento de diyodometano con trifenilfosfina (Esquema 72).



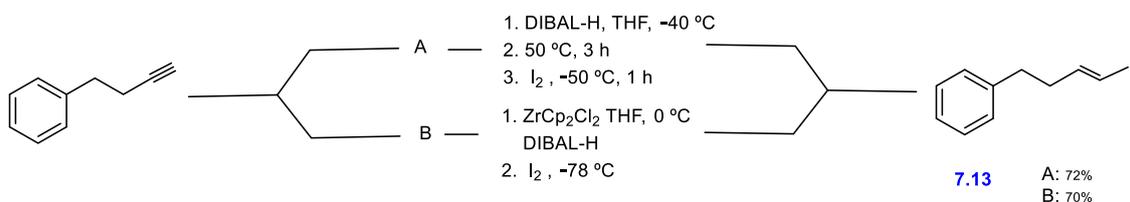
Esquema 72

Una vez obtenido el yoduro de yodometiltrifenilfosfonio, se procedió a la síntesis de los correspondientes yodoalquenos, tal y como se indica en el Esquema 72, según el archiconocido mecanismo de la reacción de Wittig.⁸⁴



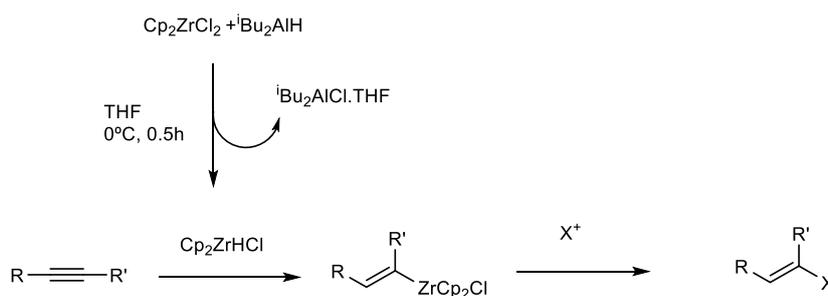
Esquema 73

Por otro lado, el (*E*)-4-fenil-1-yodo-1-buteno se sintetizó por hidroaluminación o por hidrozirconación del correspondiente alquino.²⁹ Ambos métodos permiten obtener el yodoalqueno deseado con rendimientos similares (Esquema 74).⁸⁵



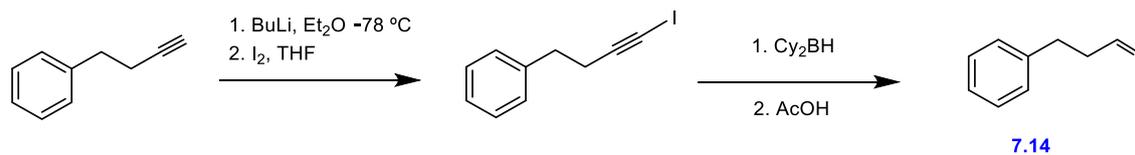
Esquema 74

El mecanismo de la reacción de hidrozirconación es el indicado en el Esquema 75.



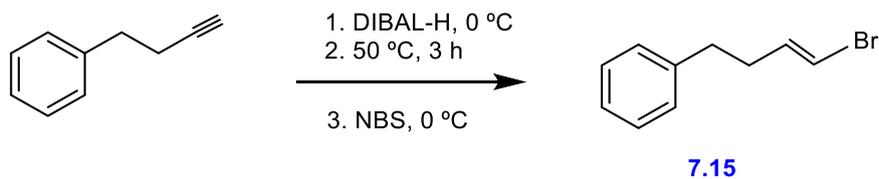
Esquema 75

Para la síntesis del (*Z*)-4-fenil-1-yodo-1-buteno se trató el 4-fenil-1-butino con BuLi y yodo formándose el yodoalquino correspondiente. La hidroboración de este compuesto con dicitclohexilborano y posterior tratamiento con ácido acético permitieron obtener el yoduro de vinilo deseado con configuración *Z* (Esquema 76).³⁰



Esquema 76

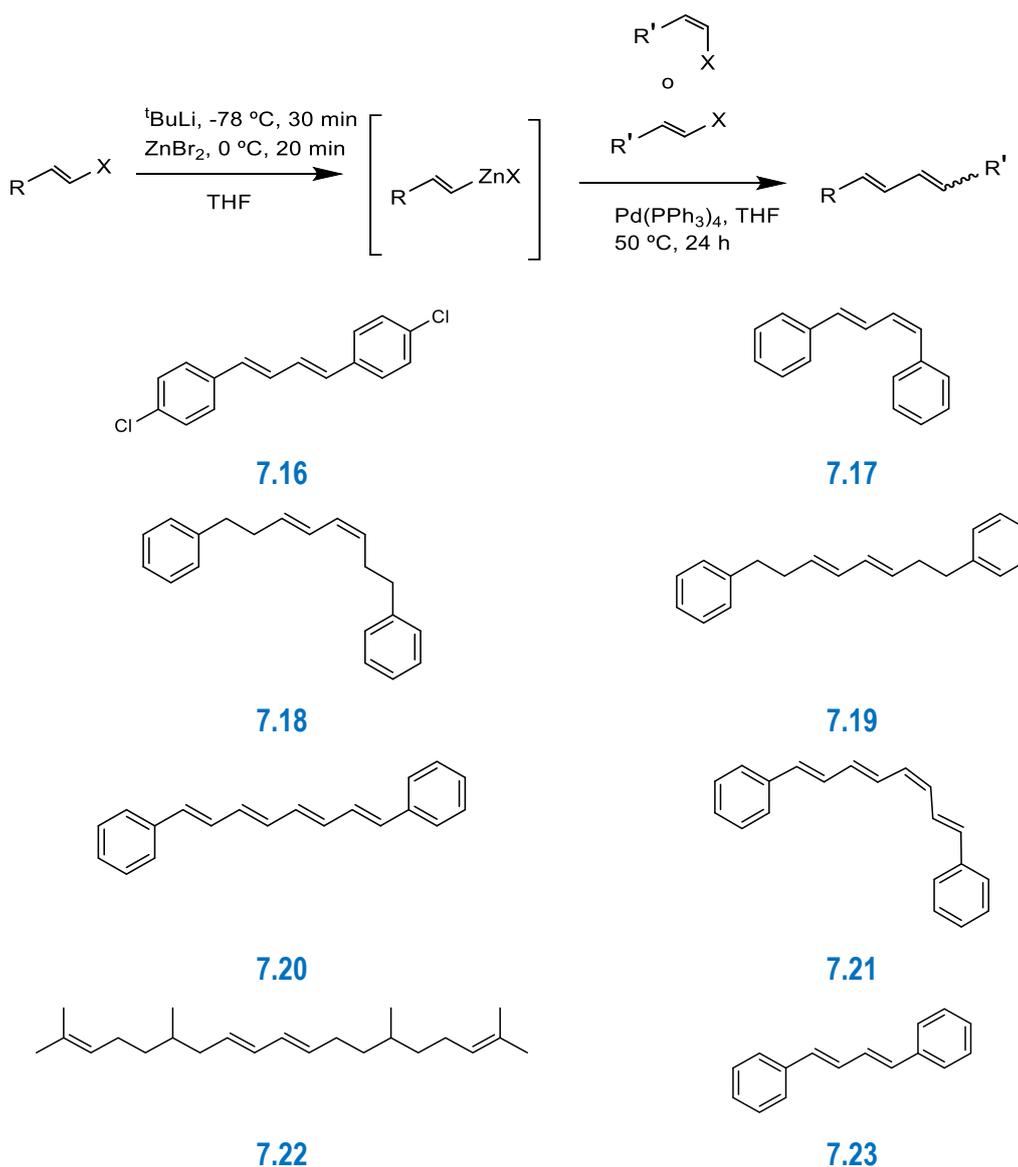
El correspondiente isómero *E* se preparó a partir del 4-fenil-1-butino por hidroaluminación y posterior iodación. También preparamos un bromuro vinílico, para comprobar si nuestro método era también aplicable a bromoderivados. El bromuro de vinilo representado en el Esquema 76 se obtuvo también a partir del alquino correspondiente, por hidroaluminación y posterior bromación con NBS).³¹



Esquema 77

Preparación de patrones vía la reacción de Negishi

Para la identificación por RMN de los productos obtenidos en nuestras reacciones, procedimos a la preparación de patrones por acoplamiento de Negishi. El correspondiente compuesto de organozinc se obtuvo por el método habitual: tratamiento de un haluro vinílico con $t\text{BuLi}$ y posterior transmetalación con ZnBr_2 . A continuación, este se trató con otro haluro de vinilo y un catalizador de paladio en cantidades catalíticas (Esquema 78).



Esquema 78

7.6. Intentos de activación del enlace Csp²-I por vía fotoquímica

Cuando irradiamos una molécula orgánica con luz visible, si no absorbe en esa zona del espectro electromagnético la interacción es inapreciable. Normalmente se observan cambios cuando irradiamos con longitudes de onda más cortas, en la zona UV.

En fotoquímica se puede trabajar tanto con luz visible (400-700 nm) como con UV (200-400 nm). Podemos utilizar fotosensibilizadores clásicos como la benzofenona que, a través de su estado triplete, puede interaccionar con una molécula orgánica que no absorbía en la zona en que sí absorbe luz la benzofenona. O podemos utilizar fotocatalizadores (como ciertos complejos de Ru o de Ir) que pueden actuar acelerando reacciones químicas de una molécula orgánica que no tendrían lugar en su ausencia. Mientras que algunos fotosensibilizadores pueden actuar como fotocatalizadores, no todos los fotocatalizadores se comportan como fotosensibilizadores.⁸⁶

Los fotocatalizadores aprovechan la energía de un fotón absorbido para transformar un sustrato orgánico en otro, dependiendo de las condiciones. De este modo se pueden formar intermedios difíciles de generar sin ayuda de la fotoquímica. ¿Cómo funciona la fotocatalisis?³². La interacción entre un fotocatalizador excitado electrónicamente y una molécula orgánica puede dar lugar a varios intermedios de reacción. Los tres mecanismos de fotocatalisis más comunes son los siguientes:

- El primero se basa en la propensión que tiene la molécula a transferir electrones. Una molécula en un estado electrónicamente excitado es un oxidante y un reductor más fuerte que su análogo en su estado no excitado. Estas reacciones implican la activación a través de un electrón que oxida o reduce un sustrato orgánico. El ion radical orgánico obtenido puede reaccionar directamente con otro sustrato orgánico dando lugar a la formación de enlaces. O, alternativamente, el ion radical puede fragmentarse para dar intermedios radicales e iónicos separados.
- En segundo lugar, los radicales intermedios se pueden obtener a partir de fotocatalizadores en estado excitado por transferencia directa de un átomo de hidrógeno, en vez de transferencia de electrones.

La diferencia entre el mecanismo de transferencia de electrones y de átomos de hidrógeno son los parámetros termodinámicos que, en el caso de los átomos de hidrógeno, determinan la viabilidad de la etapa de activación, mientras que para la activación por transferencia de electrones se basa en los potenciales redox del sustrato y del fotocatalizador excitado. En las reacciones de transferencia de átomos de hidrógeno, la fuerza del enlace es determinante.

- En tercer lugar, los fotocatalizadores excitados electrónicamente también pueden activar un sustrato orgánico a través de la transferencia de energía. La transferencia de energía puede ocurrir de varias maneras, pero la más común es un intercambio de electrones bilateral entre el fotocatalizador en el estado excitado y el sustrato orgánico, dando lugar a la relajación no radiactiva del fotocatalizador acoplado.

Para que este mecanismo funcione, la transferencia de energía del fotocatalizador al sustrato debe ser viable termodinámicamente. Aunque es un método muy utilizado, hay que tener en cuenta que la vida útil de los sustratos excitados electrónicamente es bastante corta.

En definitiva, podríamos definir un fotocatalizador como una sustancia que se utiliza para generar estados excitados en moléculas orgánicas y así estas pueden reaccionar en condiciones más “suaves”, usando luz visible en vez de UV.

Algunos de los fotosensibilizadores clásicos y de los fotocatalizadores más utilizados en la actualidad se indican en la Figura 22. Como podemos observar, estos catalizadores se caracterizan por un sistema altamente conjugado, como era de esperar de moléculas que interactúan con la luz visible.⁸⁷

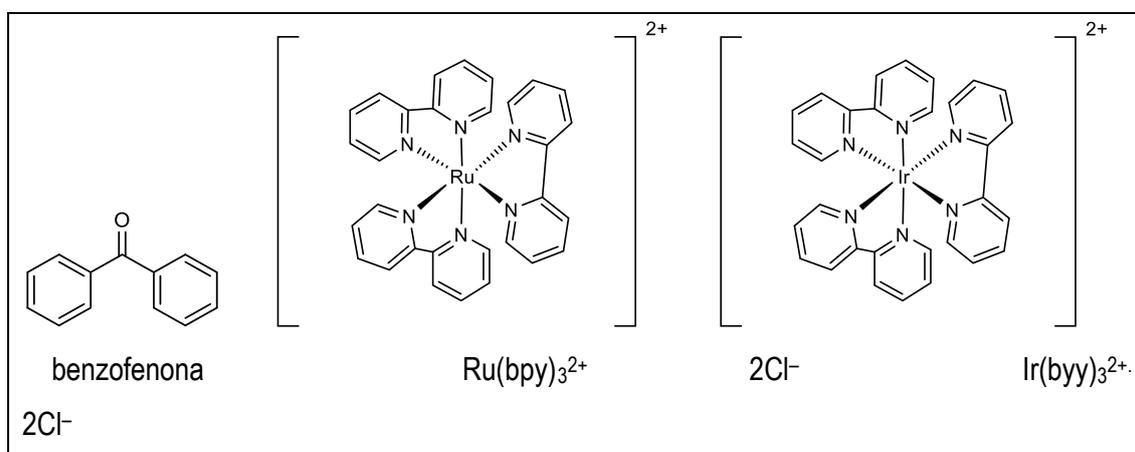
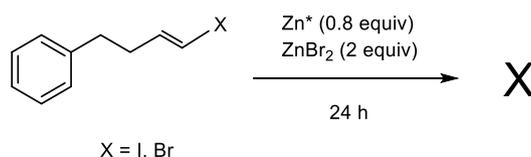


Figura 22

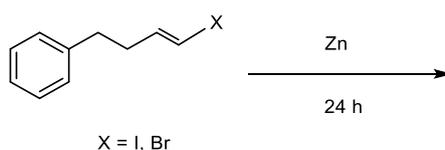
En primer lugar, decidimos ensayar si era posible la inserción directa de Zn al enlace Csp²-I de un yoduro de vinilo usando ZnBr₂ como aditivo e irradiando con luz ultravioleta. Las distintas condiciones estudiadas, en DMF y *N,N*-dimetilacetamida (DMA), se muestran en la Tabla 5. El Zn se activó siempre mediante el método de Knochel 2 (LiCl, TMSCl). En todos los casos se recuperó el material de partida inalterado, por lo que se descartó dicha vía.



Entrada	T (° C)	λ (nm)	Disolvente
1	60	–	DMF
2	60	–	DMA
3	130	–	DMF
4	130	–	DMA
5	≈25	254	DMF
6	≈25	254	DMA
7	≈25	360	DMF
8	≈25	360	DMA

Tabla 5

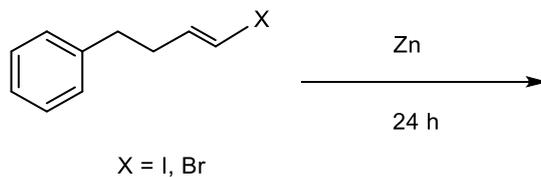
Como no observamos reacción con luz UV, decidimos utilizar LEDS de luz visible (30 W) a diferentes longitudes de onda, como se muestra en la Tabla 6.



Entrada	T (° C)	λ (nm)	Disolvente
1	≈25	...	DMF
2	≈25	...	DMA
3	≈25	...	DMF
4	≈25	...	DMA
5	50	...	DMF
6	50	...	DMA
7	50	...	DMF
8	50	...	DMA

Tabla 6

Al no observarse una dimerización parcial decidimos añadir fotosensibilizadores o fotocatalizadores a la reacción, para examinar su efecto (v. Tabla 7).



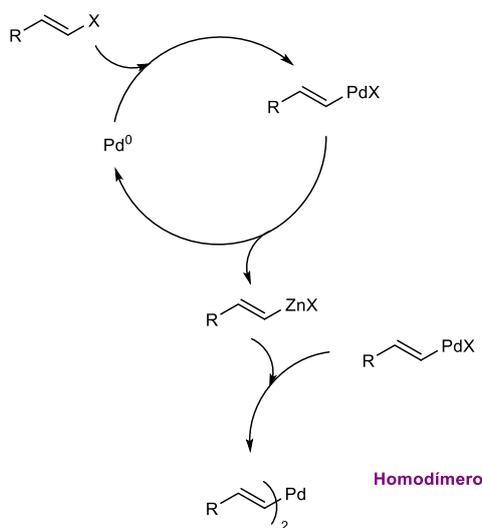
Entrada	T (°C)	λ (nm)	Aditivo	Disolvente
1	≈25		x	DMF
2	≈25		Ru(bpy) ₃ Cl ₂	DMA
3	≈25		benzofenona	DMF
4	≈25			DMA
5	50		x	DMF
6	50		Ru(bpy) ₃ Cl ₂	DMA
7	50		benzofenona	DMF
8	50			DMA

Tabla 7

Los resultados no fueron concluyentes, por lo que en el futuro inmediato se piensan examinar de nuevo con un substrato que no contenga anillos aromáticos en su estructura.

7.7. Activación del enlace Csp²-I mediante Pd(0)

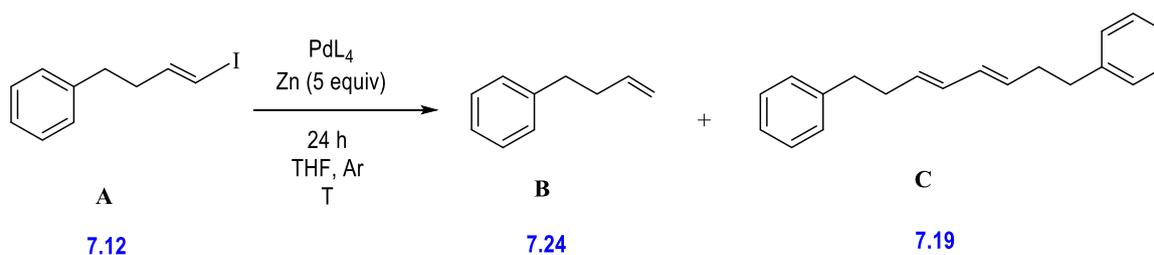
Ya que la inserción directa de Zn solo funciona para enlaces Csp³-I o Csp³-Br, que son menos fuertes que los enlaces Csp²-X



Esquema 79

Nos planteamos, en aprovechar la capacidad del Pd(0) para efectuar la adición oxidativa sobre el enlace C–I de un yoduro de vinilo. Nuestra hipótesis de partida se describe en el Esquema 5. El primer paso consiste en la adición oxidativa de Pd(0) a un haluro de vinilo, para formar el correspondiente haluro de alquencilpaladio. Esta es una transformación bien conocida y común a todas las reacciones de acoplamiento cruzado. Nos planteamos si este haluro de alquencilpaladio podría reaccionar rápidamente *in situ* con un exceso de Zn metálico y formar el organozincato deseado, regenerándose Pd(0). A priori, los potenciales de reducción estándar, $E^\circ(\text{Pd}^{2+}) = 0.915$ eV y $E^\circ(\text{Zn}^{2+}) = 0.763$ eV, son favorables. Aun así, para conseguir el compuesto de organozinc deseado con buenos rendimientos, esta reacción debería ser muy rápida. Sino, la coexistencia en el medio de reacción del organozinc y el haluro de alquencilpaladio podrían dar lugar a la formación de un dieno, a través de un acoplamiento cruzado de Negishi, generando el dímero del material de partida generando el dímero del material de partida. Para evitar esta reacción, no deseada, deberíamos emplear condiciones en las que la reacción de Negishi esté desfavorecida.

Los primeros ensayos se realizaron con el yoduro de vinilo **A** [(*E*)-4-fenil-1-yodo-1-buteno] y 5 equivalentes de Zn sin activar y un 10 mol% de Pd(PPh₃)₄ como fuente de Pd. Se obtuvieron los mismos resultados trabajando con Zn activado mediante TMSCl 1% y 2 equiv LiCl o con Zn sin activar. Se varió el disolvente y la temperatura de la reacción. Al cabo de 24 h, el crudo se filtra y la reacción se detiene por adición de una solución de HCl 1 M. De esta forma, el compuesto de organozinc presente en el medio se transforma en el alqueno correspondiente. La proporción de material de partida, alqueno y dímero se analiza por RMN de ¹H. Los resultados obtenidos se resumen en las Tabla 8 y 9



	Fuente de paladio	T	Proporción aprox. A:B:C
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5%)	0	100:0:0
2	Pd(PPh ₃) ₄ (5%)	rt	100:0:0
3	Pd(PPh ₃) ₄ (5%)	80	90:10:0
4	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	0	90:10:0
5	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	rt	33:33:33
6	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	80	0:50:50
7	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10%)	rt	0:50:50

A: yodoalqueno inicial; B: alqueno; C: dímero

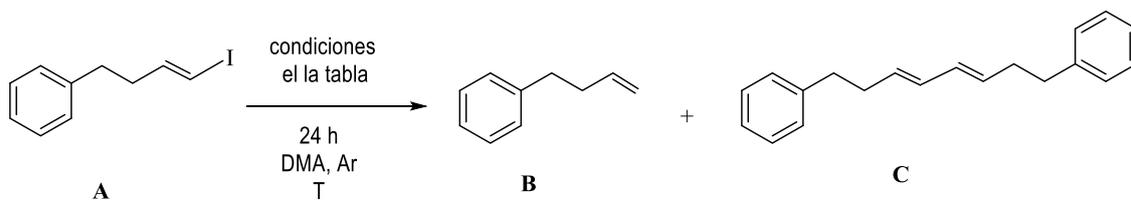
Tabla 8

Cuando la reacción se realizó en ausencia de Pd o de Zn, se observó que, en todos los casos, se recuperaba el compuesto de partida. Así pues, ambos metales son necesarios para que se observe algún tipo de reacción (Tabla 9).

También se repitieron las mismas reacciones con el bromoalqueno análogo sin que se produjera ningún tipo de reacción, como era previsible. El hecho de activar o no el Zn metálico de la forma indicada arriba, antes de la reacción, no parecía influir en el resultado.

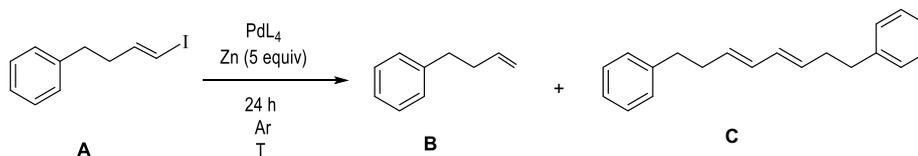
Sabemos pues, que, en ausencia de Pd, el Zn no se inserta y que el paladio en cantidades catalíticas sólo consume, en ausencia de Zn, una cantidad mínima de haluro de vinilo.

A continuación, pasamos a estudiar el efecto del disolvente. Los disolventes utilizados fueron: THF, DMA y DMF. Las relaciones entre los compuestos finales son los que se indican en la Tabla 10.



Entrada	Fuente de paladio	Zinc	Temperatura	Proporción A:B:C
1	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	—	rt	90:10:0
2	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	—	80°C	80:20:0
3	Pd(PPh ₃) ₄ (1 equiv)	—	rt	80:20:0
4	Pd(PPh ₃) ₄ (1 equiv)	—	80°C	70:30:0
5	—	Zn (1 equiv)	rt	100:0:0
6	—	Zn (1 equiv)	80°C	100:0:0
7	—	Zn (10 equiv)	rt	100:0:0
8	—	Zn (10 equiv)	80°C	100:0:0

Tabla 9



	Fuente de paladio (mols%)	Temp.	Tiempo	THF	DMA	DMF
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5%)	rt	24 h	100:0:0	100:0:0	100:0:0
2	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	rt	5 h	100:0:0	100:0:0	100:0:0
3	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	60°C	24 h	25:0:75	0:50:50	50:0:50
4	Pd(PPh ₃) ₄ (10%)	rt	24 h	100:0:0	0:50:50	50:0:50
5	Pd(dba) ₂ +Xphos (10%+15%)	rt	24 h	100:0:0	0:10:90	0:10:90
6	Pd(dba) ₂ +Xphos (10%+15%)	rt	24 h	100:0:0	0:10:90	0:0:100

Tabla 10

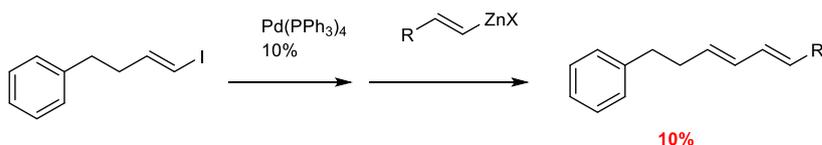
En THF no hubo reacción a temperatura ambiente, ni con Pd(PPh₃)₄ (10%) ni con Pd(dba)₂+Xphos (10%+15%). Solo cuando calentamos a 60 °C se observó la formación del dímero *EE*, aunque la conversión no fue total (entrada 3).

En DMF y en DMA se obtuvieron resultados bastante similares. Con $\text{Pd}(\text{dba})_2 + \text{Xphos}$ (10%+15%) vimos que casi todo el material de partida se había convertido en el dímero *EE*, mientras que con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10%) durante un día se formó dímero pero también quedó yodoalqueno sin reaccionar. A tiempos más cortos o con menos cantidad de paladio no se observa reacción.

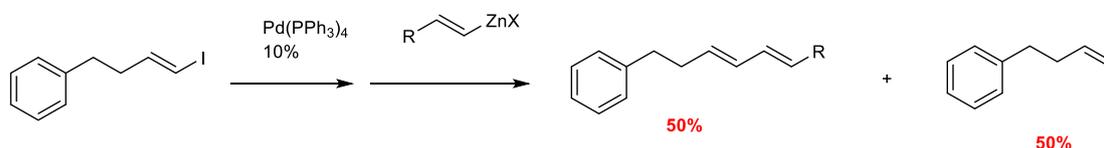
Se encontró que en la mayoría de los casos se forma el alqueno (que debe provenir de $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{ZnX}$), es decir, se produce la reacción deseada, pero también obtenemos el dímero, es decir, $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{PdL}_2\text{X}$ debe reaccionar tan deprisa con $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{ZnX}$ como experimenta una reacción redox con el Zn en exceso disperso en el medio. Eso es un problema para nuestros intereses, porque lo que se pretende es formar el haluro de organozinc en un elevado porcentaje y hacerlo reaccionar luego con otro yodoalqueno y así formar un heterodímero. El disolvente que proporciona mejores resultados es la DMA, ya que el yoduro de vinilo de partida desaparece completamente. No obstante, se obtiene un elevado porcentaje de homodímero.

Para comprobar que la inserción de Pd no se produce a 0 °C, tratamos el yodoalqueno **7.13** con 10% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y le añadimos un organozinc comercial (bromuro de 4-etoxicarbonilpropilzinc). En el espectro de RMN se observa la formación del producto de adición cruzado, pero sólo un 10%. Repetimos el experimento, pero a mayor temperatura (40 °C). Se obtuvo un 50% de producto cruzado y un 50% de alqueno. Por lo tanto, a bajas temperaturas el proceso de *cross-coupling* prácticamente no se produce.

A 0 °C



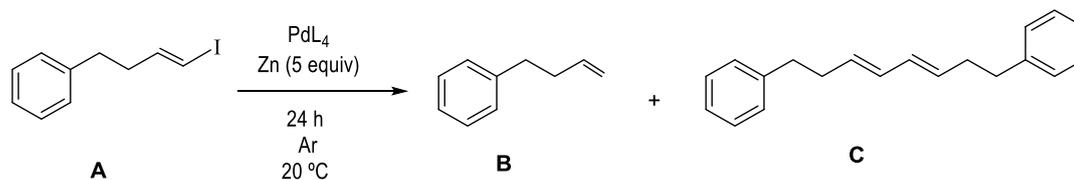
A 40 °C



Esquema 80

Para evaluar la formación del homodímero se han variado varios factores tales como la temperatura, el disolvente, la cantidad de Zn y de paladio, así como la fuente de paladio. Se realizaron ensayos con $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ añadiendo diversos tipos de fosfinas para

que el paladio metal no precipitara. Las fosfinas utilizadas fueron Ph_3P , Xantphos y Xphos. Todos los ensayos se realizaron a 20 °C para minimizar en lo posible la reacción de Negishi (Tabla 11).

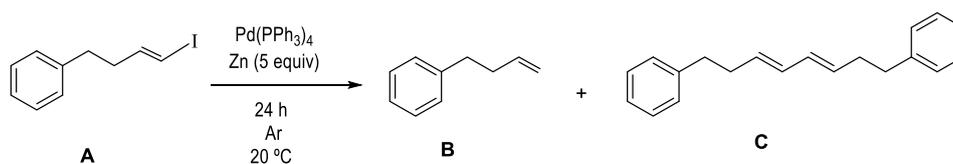


	Fuente de paladio, 10%	Fosfina, 10%	Disolvente	Relación final A:B:C
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	PPh_3	DMA	68 : 25 : 08
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Xphos	DMA	79 : 21 : 00
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Xantphos	DMA	80 : 20 : 00
4	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	Xphos	DMA	00 : 51 : 49
5	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	Xantphos	DMA	74 : 26 : 00
6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Xantphos	DMF	85 : 15 : 00
7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Xantphos	THF	85 : 12 : 03
8	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Xphos	DMA	75 : 23 : 03

Tabla 11

Observamos que, en la mayoría de los casos, la reacción no es completa, recuperándose el yoduro de vinilo de partida en un elevado porcentaje. Cuando se consume completamente el yoduro de vinilo, no podemos evitar la formación de homodímero (entrada 4).

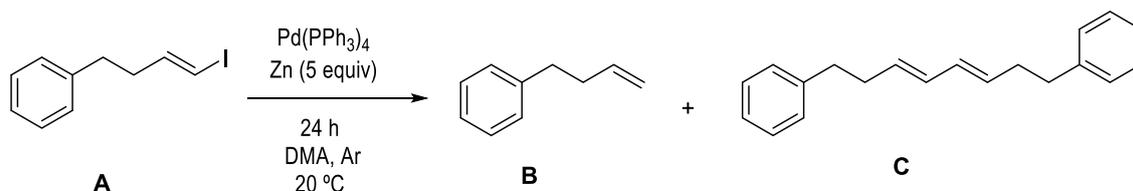
A continuación, en vez de cambiar el paladio se intentó activar más el zinc. Así, al ser más reactivo puede insertarse con mayor facilidad. Hasta este punto se había utilizado Zn con un tamaño de partícula de 10 μm . Variando el tipo de Zn (Tabla 12), observamos que el Zn con un tamaño de partícula de 10 μm triturado y el Zn Rieke proporcionan las mayores conversiones, aunque no podemos evitar la formación del homodímero. Cabe destacar, sin embargo, que por primera vez no se observa la formación de homodímero usando NPs de Zn trituradas y Zn Rieke sin THF (entradas 4 y 6 en Tabla 12).



	Zn	Relación final de A:B:C
1	10 μm	74:16:10
2	10 μm triturado	58:21:21
3	50 nm	95:5:0
4	50 nm (triturado)	76:24:0
5	Zn Rieke	45:27:28
6	Zn Rieke sin THF	77:23:0

Tabla 12

En este punto decidimos trabajar con NPs de Zn activadas de diferentes maneras (ver Tabla 12), en presencia de un exceso de aniones, para saturar la esfera de coordinación del paladio y evitar su coordinación con el yodoalqueno, que puede conducir a la formación de homodímero. Por ese motivo se llevaron a cabo ensayos con distintas sales. Se utilizaron iones yoduro, bromuro y cloruro en forma de sal de zinc y de litio para que en el medio hubiera un exceso y el paladio no tuviera tendencia a unirse a otra molécula de yodoalqueno. El resto de condiciones se mantienen a 20 °C, con DMA y un 10% de Pd(PPh₃)₄. Se trabajó en todo momento con NPs de Zn (Tabla 12).



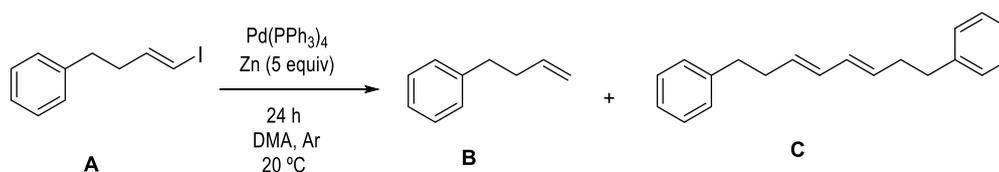
	Sal 2.5 equiv	NPs de Zn activadas con 5% TMSCl	NPs de Zn sin activar	NPs de Zn molido
1	ZnBr ₂	90:10:0		0:10:90
2	ZnCl ₂	0:42:58		0:10:90
3	ZnI ₂	N.R.		0:10:90
4	LiBr	N.R.	N.R.	0:9:72+18*
5	LiCl	83:10:7		0:9:72+18*
6	LiI	94:6:0		90:10:0
*isómero Z:E de C				

Tabla 13

Observamos que, aunque se consumía completamente el material de partida, la presencia de iones favorecía la reacción de Negishi, obteniendo en todos los casos el homodímero como producto mayoritario. Sorprendentemente en las entradas 4 y 5 se observa la aparición de una mezcla de isómeros *EE* y *EZ* del compuesto **C**.

A la vista de estos ensayos se puede deducir que, con nanopartículas de Zn triturado, el proceso es mucho más rápido, por lo que en un futuro se llevará a cabo con menos cantidad de catalizador o con más disolvente o sin activar el Zn mediante TMSCl.

Por otro lado, cuando disminuimos el porcentaje de Pd o la concentración de la reacción, el proceso no tiene lugar (Tabla 14). En cambio, con NPs de Zn sin activar se observa que la reacción se desencadena con facilidad, pero se obtiene un gran porcentaje del dímero de configuración *EZ*.



	Proporción de paladio	Disolvente	Zn activado	Resultado
1	5%	0,4 mL	Sí	N.R.
2	2%	0,4 mL	Sí	N.R.
3	10%	0,8 mL	Sí	N.R.
4	10%	0,4 mL	No	0:16:0+84*

*isómero Z:E de C

Tabla 14

En uno de los ensayos conseguimos una proporción 0:66:34, como se muestra en la Figura 23. Las condiciones aplicadas fueron 5 equiv de Zn en polvo, 10% de Pd(PPh₃)₄, con DMA como disolvente.

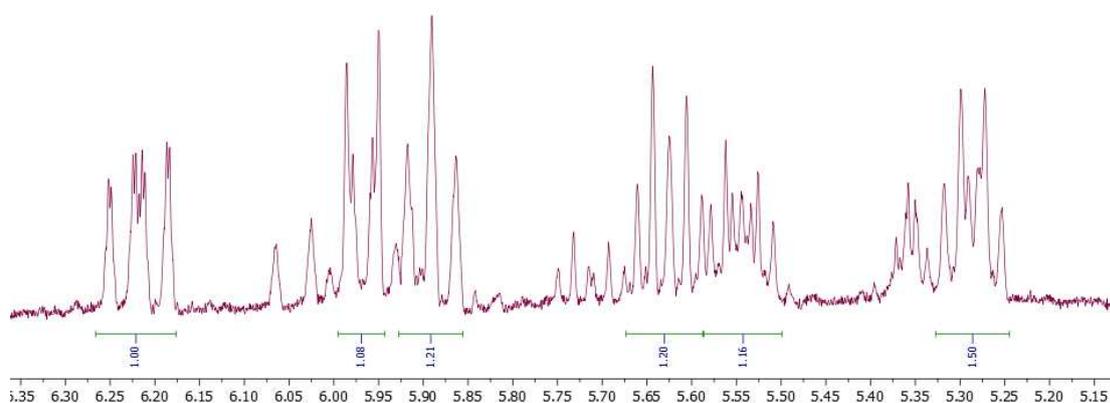


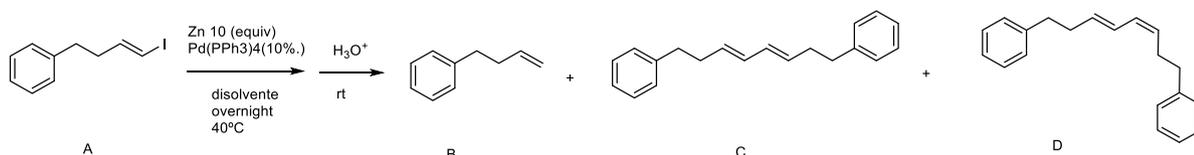
Figura 23

En este punto nos interesó la sorprendente formación del dímero *EZ* (D) por lo que se analizaron los siguientes factores:

- **Proporción de Zn.** Aumentamos a 10 equiv la proporción de Zn (en polvo y NPs sin observar grandes diferencias entre ellos). Mediante la activación del zinc la reacción no

mejoraba. Con cantidades menores a 10 equiv (5 equiv) no se produjo la formación del dímero *EZ*.

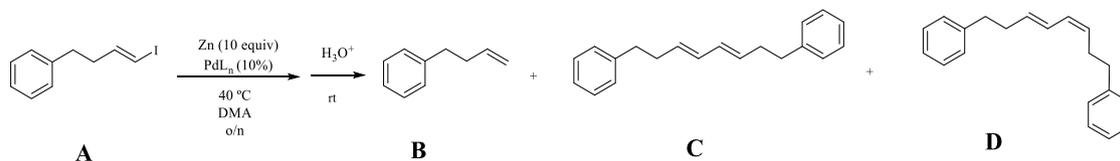
- **Disolvente.** Cuando el disolvente era apolar la reacción no tenía lugar. No se insertaba el paladio ni se formaba el haluro de alquenzinc. El uso de THF, DMA y DMF nos proporcionó las mejores conversiones y una importante predominancia del dímero *EZ*.



Disolvente	A	B	C	D
DMA	0	0	26	74
DMF	0	0	27	73
THF	0	6	14	80
Tolueno	93	0	0	7
Pentano	100	0	0	0
Hexano	100	0	0	0

Tabla 15

- **Fuente de paladio.** Se realizaron varios experimentos con diferentes fuentes de paladio, pero solo obteníamos dímero *EZ*: con $\text{Pd}(\text{PPh}_4)_3$. En los demás casos obteníamos homodímero.

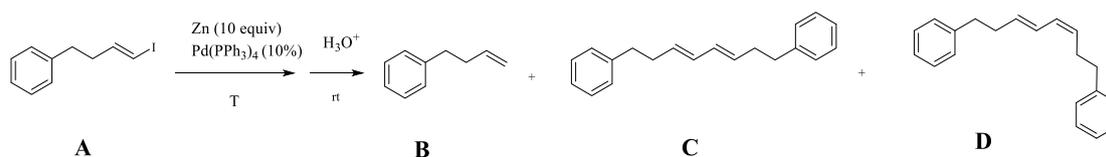


Fuente de paladio	A	B	C	D
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0	0	26	74
$\text{Pd}(\text{dba})_2 + \text{Xantphos}$	0	60	40	0
10% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 + \text{Xantphos}$	0	1	99	0
$\text{Pd}(\text{AcO})_2 + \text{PPh}_3$	0	22	78	0

Tabla 16

- **Temperatura.** Nos interesa que la reacción finalice y se consuma todo el haluro de alquenzinc para formar el dímero *EZ* y/o el homodímero *EE*.

•



T (°C)	A	B	C	D
0	100	0	0	0
20	0	60	20	20
40	0	0	26	74
60	0	0	26	74

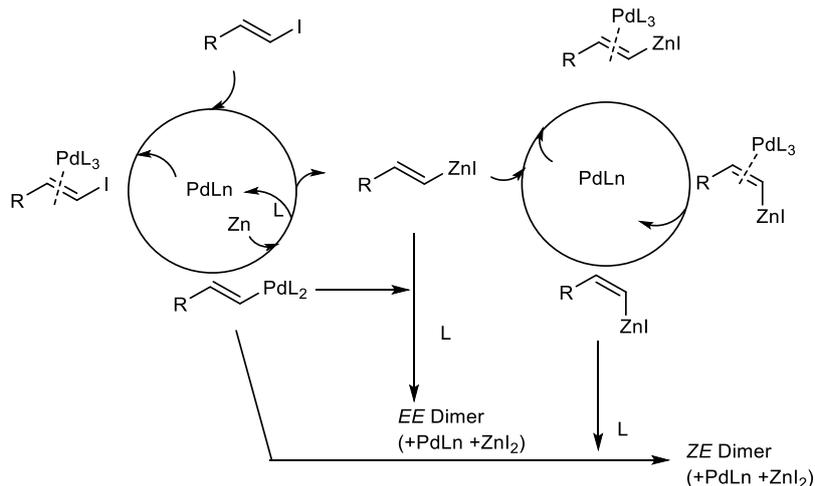
Tabla 17

A partir de una temperatura de 40 °C la reacción se acaba y da una mayor proporción de dímero *EZ*. Calentando por encima de los 40 °C no aumenta la proporción de *EZ*. A temperaturas más altas de 40 °C, no se producen cambios.

Para poder generalizar la reacción se han aplicado las mejores condiciones hasta el momento, es decir:

- **Fuente de paladio:** Pd(PPh₃)₄
- **Zn:** 10 equiv
- **Disolvente:** DMA
- **Temperatura:** 60°C

Los resultados se resumen a continuación (Tabla 18).



Esquema 81

Para explicar los datos experimentales, que, como mínimo, requieren que una parte de las especies organometálicas de tipo $R-CH=CH-ZnX$ experimenten *in situ* una isomerización parcial “aparentemente contra-termodinámica”, de *E* a *Z*, se llevaron a cabo cálculos teóricos de las especies intermedias. Mediante cálculos M06/6-311+G(d,p), que es uno de los métodos del grupo de Truhlar y col.³² recomendado para compuestos organometálicos, usando el programa Spartan’18, se ha comprobado que la configuración *Z* es más estable que la *E*. Se observa que (*E*)- $MeCH=CH-ZnCl$, tanto en fase gas como en THF (CPCM) como en DMF (CPCM), es relativamente $0,7 \pm 0,2$ kcal/mol menos estable que los correspondientes isómeros *Z*. También se ha confirmado que lo mismo ocurre al comparar los isómeros *E* y *Z* de $CH_3CH_2CH_2CH_2-CH=CH-I$. Estos resultados podrían considerarse provisionales.

Ahora bien, lo más inesperado, por la falta de estudios descritos sobre el tema, es que al calcular los dos isómeros configuracionales de $MeCH=CH-Li$ y de $MeCH=CH-MgCl$ también se observa mediante el mismo método M06/6-311+G(d,p) implementado en Spartan’18, que los isómeros *Z*, tanto en fase gas como en THF como en DMF, tienen una energía total 0,5 kcal/mol inferior que los correspondientes isómeros *E*. Por lo tanto, es evidente que existe un “efecto *cis*”. Parece como si la interacción entre el grupo metilo o alquilo y el enlace iónico C-M (con una mayor carga negativa localizada cerca del carbono) favoreciera la disposición *cis* de esos dos “sustituyentes” del doble enlace.

En nuestro grupo, tanto usando Gaussian’16 como Spartan’20, a distintos niveles de teoría, mis directores de Tesis han abordado un estudio más exhaustivo, más completo, del tema. Un

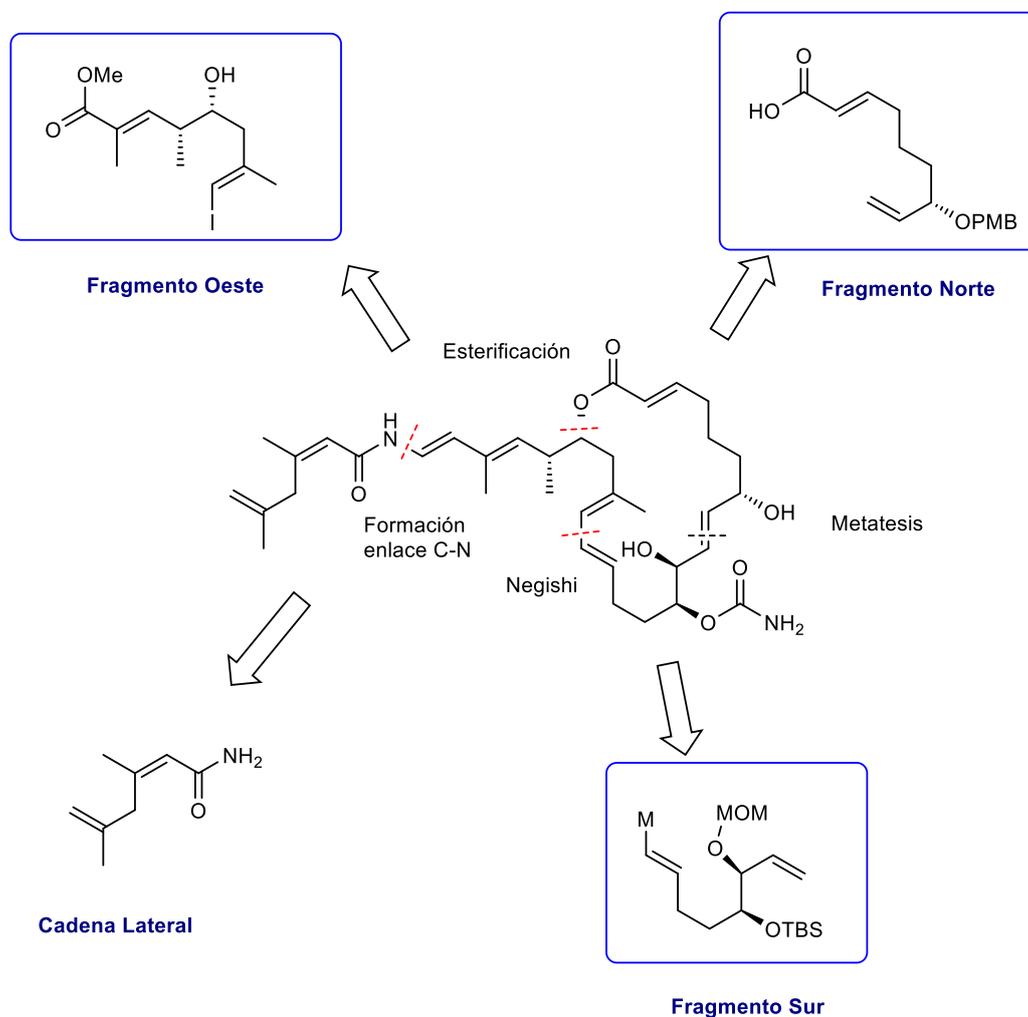
resumen de los principales resultados, hasta la fecha, que confirman los provisionales indicados en los dos párrafos anteriores.

7.8. Conclusiones

En un intento de preparar compuestos de organozinc por activación de vinilo con Pd(0) y reducción in situ con Zn, se observó que, en ciertas condiciones, se forman los homodímeros *EZ*. Se han optimizado las condiciones de la reacción para la obtención de estos homodímeros y se ha estudiado su reproducibilidad.

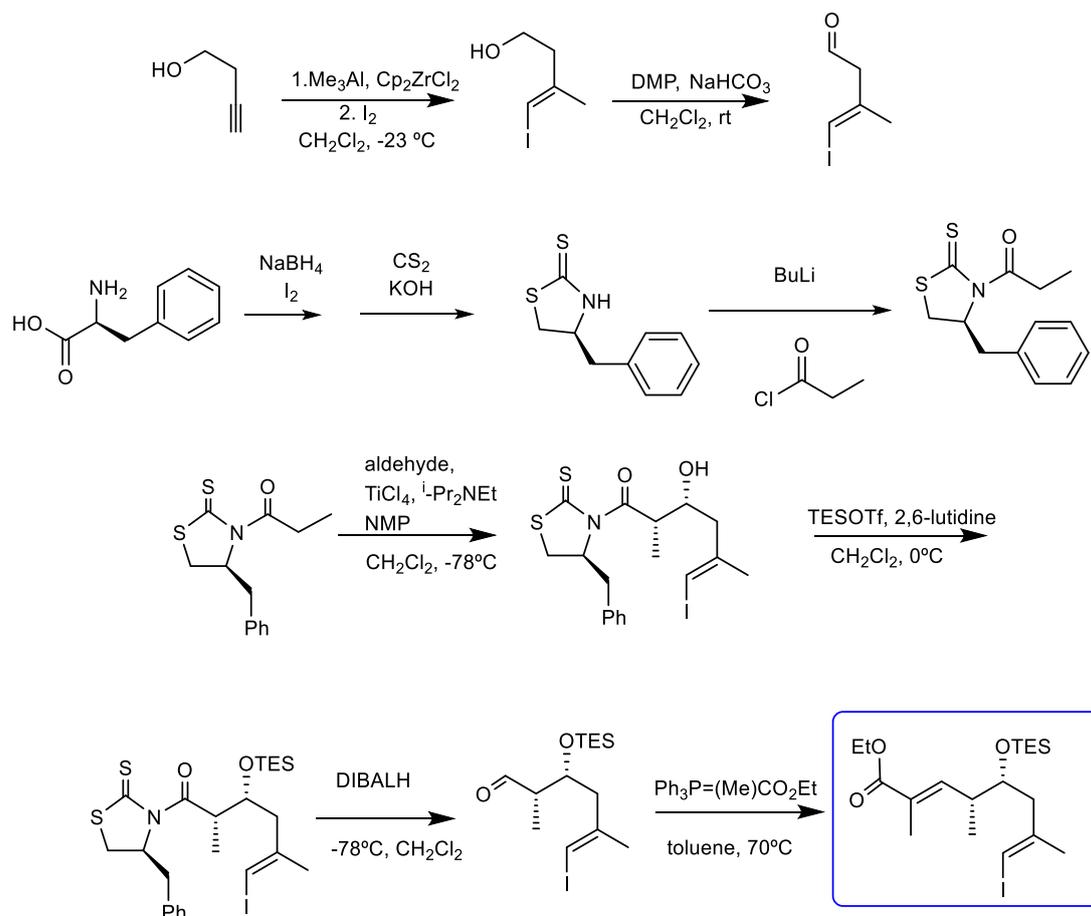
RESUMEN Y CONCLUSIONES

En el primer bloque de la tesis describimos nuestra aproximación a la síntesis total de la Palmerolida D, un compuesto de gran interés, tanto por sus propiedades antitumorales como por la diversidad de reacciones necesarias para llevar a cabo dicha síntesis. La retrosíntesis diseñada en el grupo divide la molécula en cuatro fragmentos.



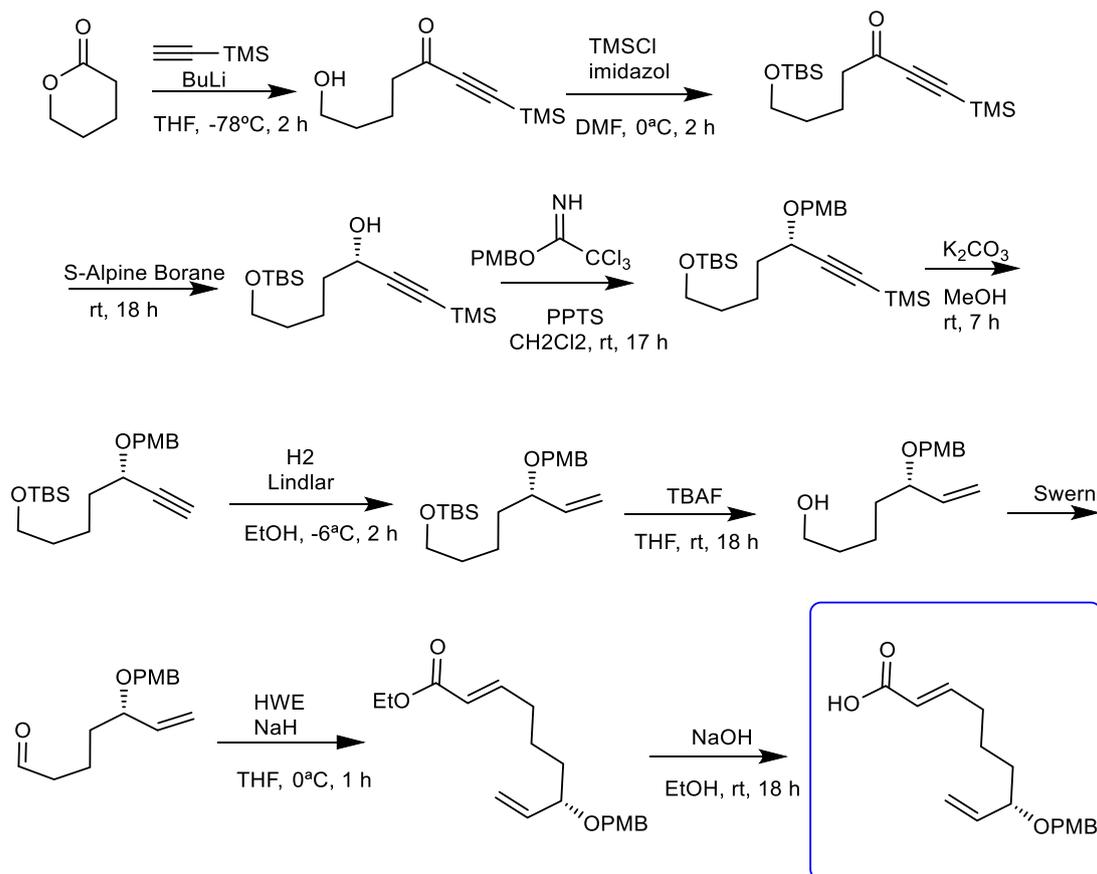
Esquema 82

Por lo que respecta al Fragmento Oeste, se ha preparado suficiente cantidad para poder llevar a cabo las uniones posteriores. Dicho fragmento se sintetizó siguiendo la propuesta inicial que presentó Álex Gómez en su Tesis. Sin embargo, dado que trabajábamos con un aldehído muy inestable (un 3-butenal), la reacción aldólica no daba los resultados deseados con el auxiliar de Evans por lo que se decidió cambiar de auxiliar quiral (auxiliar de Nagao et al. (Esquema 82)



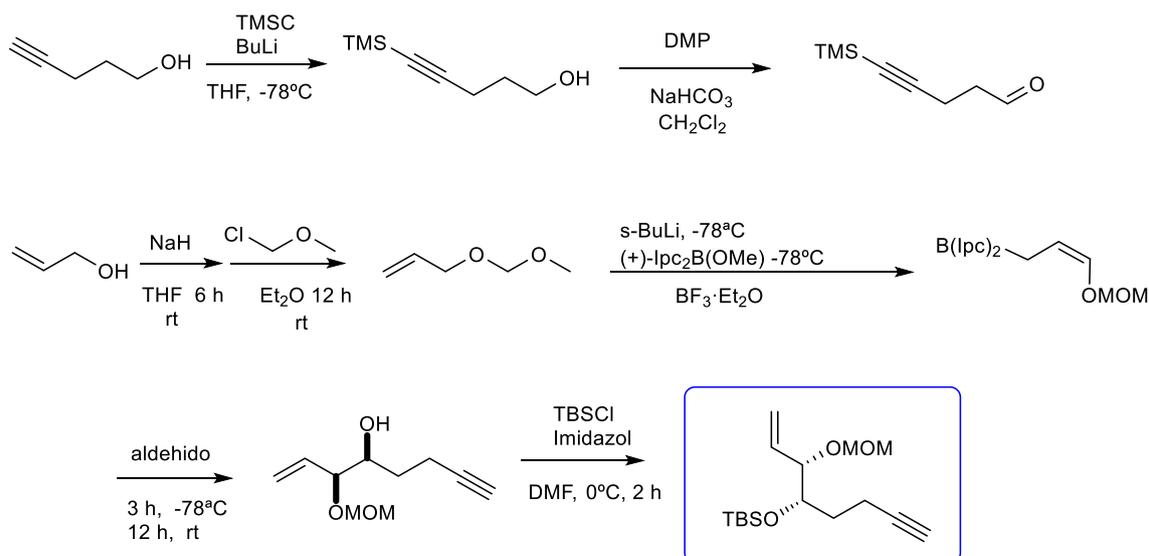
Esquema 83

El Fragmento Norte se preparó siguiendo la ruta diseñada por el Dr. Álex Gómez, escalándolo para disponer de cantidades suficientes para abordar la unión de fragmentos (Esquema 83).



Esquema 84

La síntesis del Fragmento Sur, planteó varios problemas, por lo que desarrollamos alternativas a la síntesis inicialmente descrita por A. Gómez. Al final, optamos por seguir la descrita por el grupo de Nicolaou, con distintos grupos protectores y obteniendo como producto final un yodoalqueno, necesario para la siguiente reacción, un acoplamiento de Negishi (en vez de un tributilvinilestannano, necesario para el acoplamiento de Stille que planteaba Nicolaou).

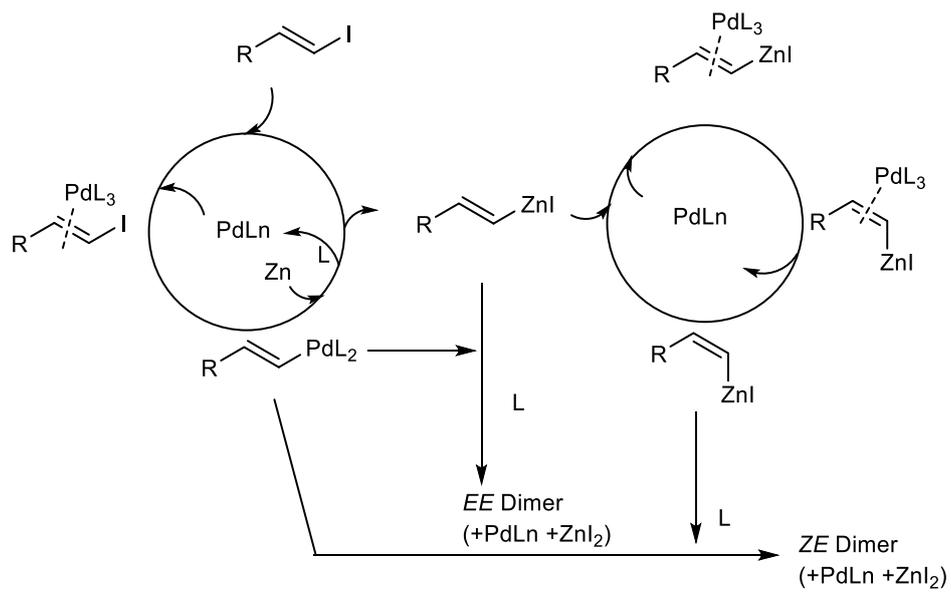


Esquema 85

Se han llevado a cabo varios ensayos para obtener la cadena lateral de la Palmerolida D pero sin resultados hasta el momento. Se ha propuesto una ruta, basada en un acoplamiento cruzado de Suzuki, que se está explorando en estos momentos en nuestro laboratorio.

En el segundo bloque de la Tesis estudiamos condiciones para formar un haluro de alquencilzinc sin recurrir al uso de bases fuertes. La activación fotoquímica del enlace C-I no dio resultados por lo que se estudió la reducción de compuestos de alquencilpaladio, con Zn. Además del derivado deseado, siempre se observa una dimerización parcial de dicho yodoalqueno. Se probaron varias condiciones (equivalentes de reactivo, temperatura, concentración, fuente de catalizador, activación de Zn, disolvente), llegando a obtener la homodimerización. Cabe destacar que, en determinadas condiciones, se observa un cambio de la configuración del dieno, obteniéndose el homodimero *E-Z*, hecho sorprendente. Se ha comprobado mediante cálculos *abi nitio*, que la configuración *Z* de los compuestos implicados en la reacción es más estable que la *E*.

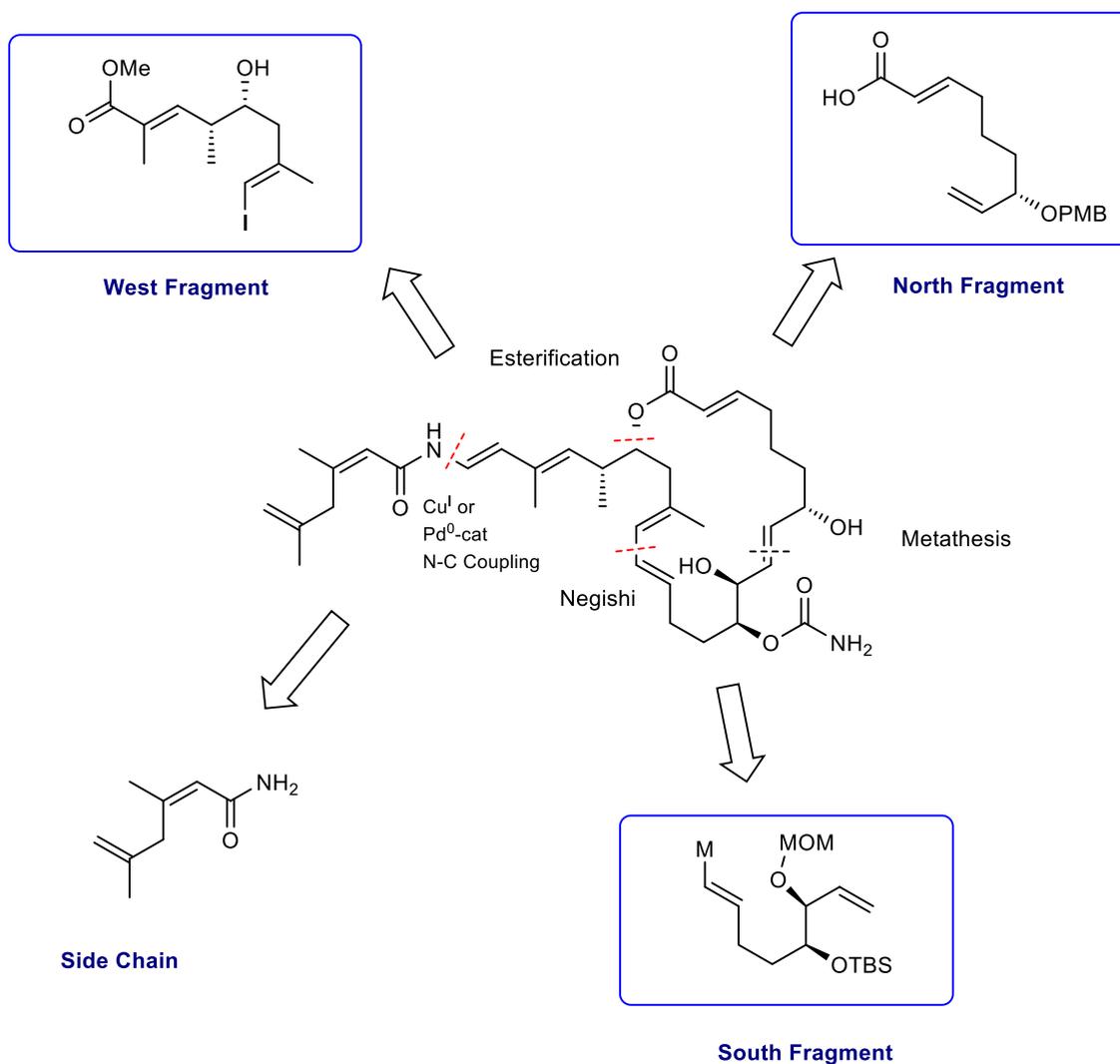
Nuestra propuesta mecanística se indica en el Esquema 86.



Esquema 86

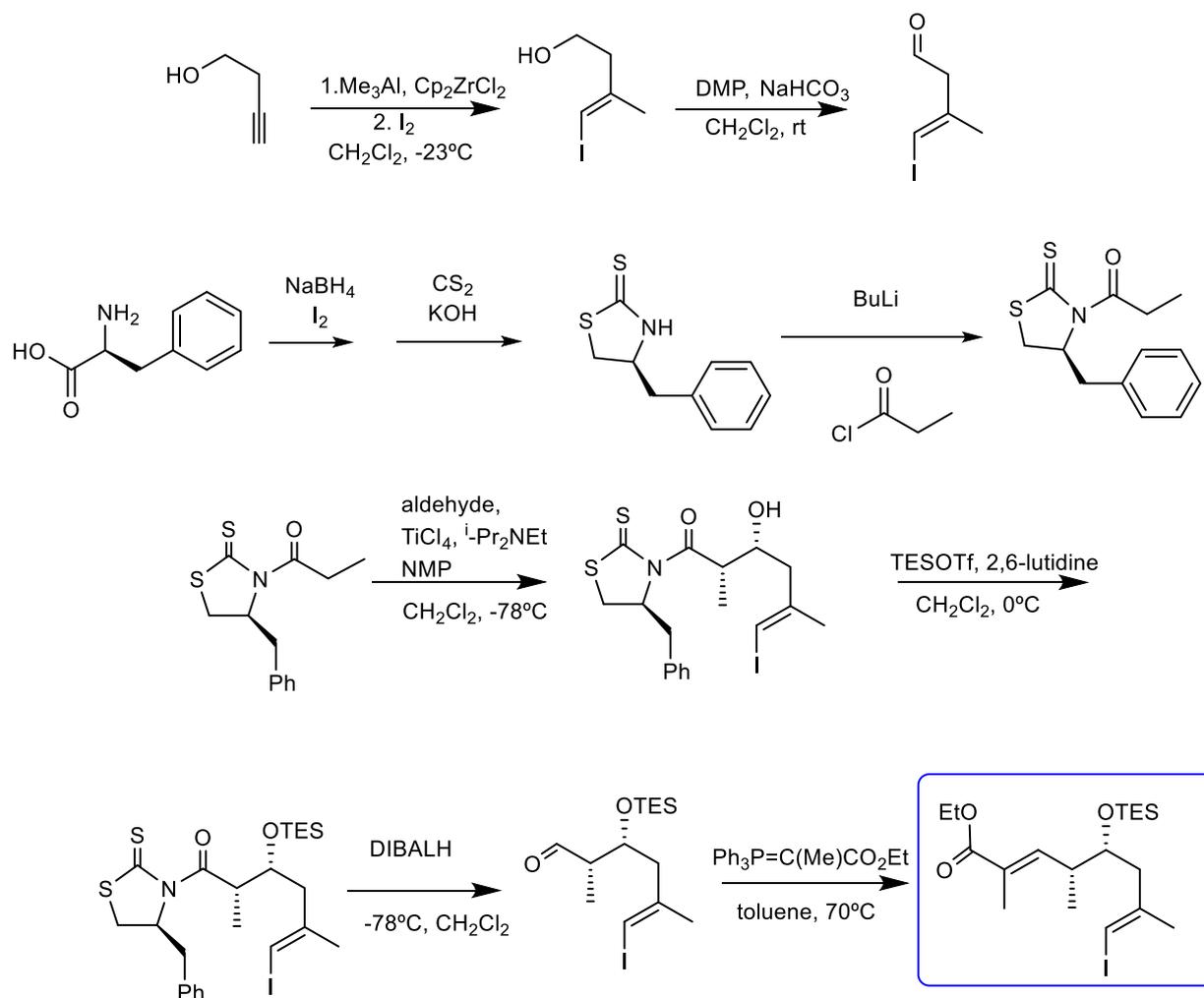
SUMMARY AND CONCLUSIONS

In the first block of this Thesis, we describe our approach to the total synthesis of Palmerolide D, a compound of great interest, both for its antitumor properties and for the diversity of reactions necessary to carry out said synthesis. The retrosynthesis designed in our group divides the molecule into four different fragments (Scheme 87).



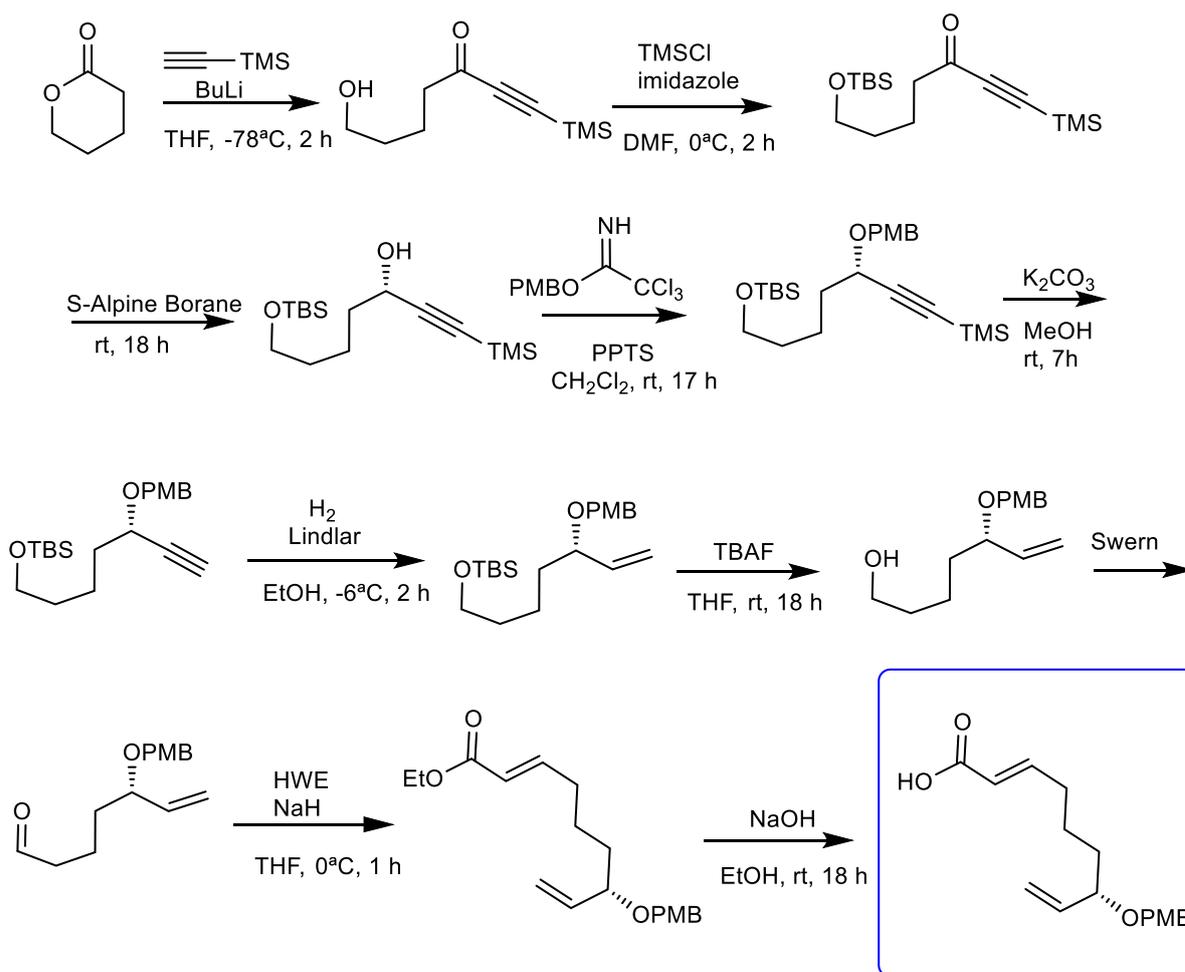
Scheme 87

Regarding the West Fragment, sufficient material has been prepared to carry out the subsequent couplings. This fragment was synthesized following the initial proposal presented by Álex Gómez in his Thesis. However, as an unstable aldehyde (4-iodo-3-butenal) was involved, the aldol reaction afforded undesired results. Therefore, we changed the chiral auxiliary, which allowed us to obtain better results (Scheme 88).



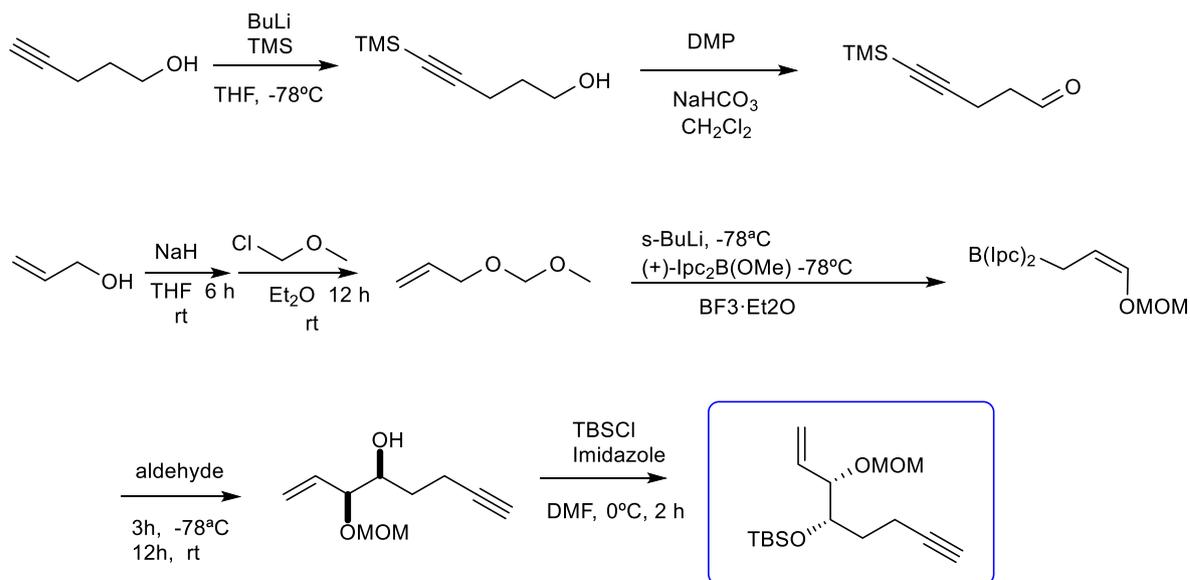
Scheme 88

The North Fragment was prepared following the route designed by Dr. Àlex Gómez. Appropriate amounts of the desired compound were obtained (Scheme 89).



Scheme 89

The synthesis of the South Fragment presented several problems, so we developed alternative routes to the initially described by Àlex Gómez. Eventually, we followed the synthesis reported by Nicolaou's group, with different protective or protecting groups. We obtained a iodoalkene as the product required for the following Negishi coupling (instead of a *tri*-butylvinylstannane, necessary for the Stille coupling proposed by Nicolaou).

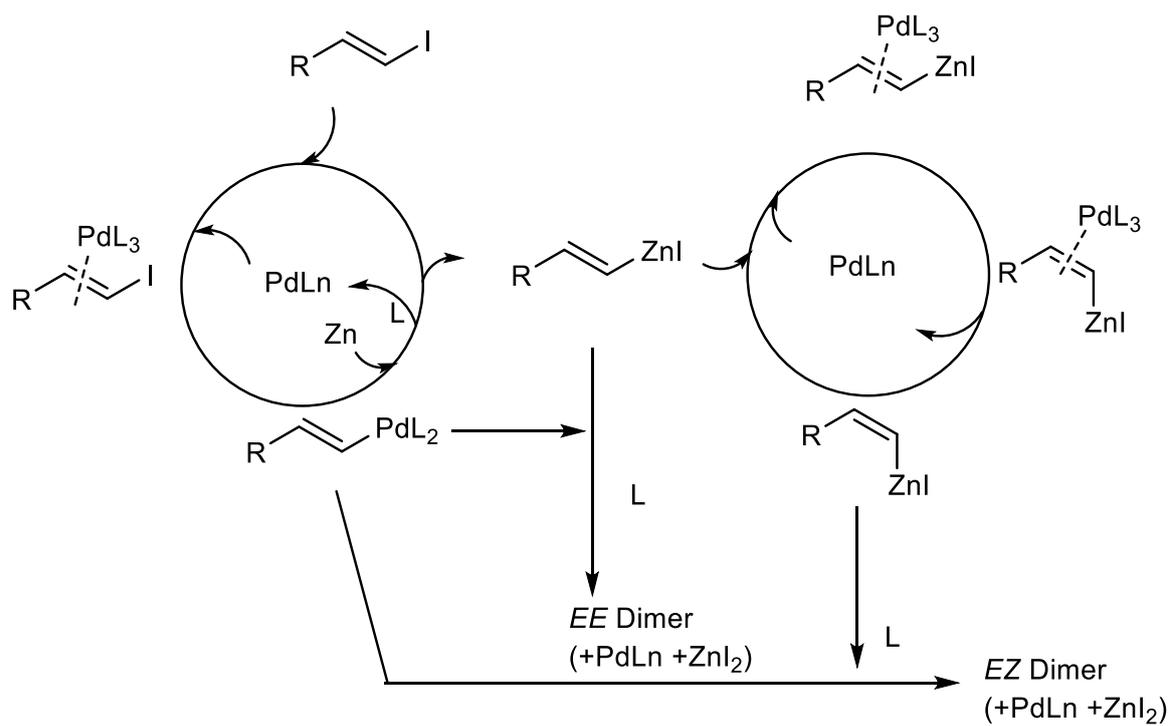


Scheme 90

Several attempts have been carried out to obtain the side chain of Palmerolide D but without successful results so far. A route has been proposed, based on a Suzuki cross-coupling, which is currently being explored in our laboratory.

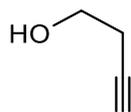
In the second block of this Thesis, we have examined the preparation of vinylzincates without the use of strong bases. The photochemical activation of the C-I bond has failed to date, so we studied the activation of the iodoalkene with Pd⁰ with in situ reduction with Zn. Reagents (number of equiv), temperature, concentration, catalyst source, Zn activation, and solvent, were tested. Partial homodimerization was noted, as could be expected. We would like to highlight that, under certain conditions, a change in the configuration of the diene is observed, obtaining the *E/Z* homodimer, an extremely surprising fact. It has been verified by *ab initio* calculations that the *Z* configuration of some intermediates involved in the reaction is more stable than the *E* configuration.

Our proposed mechanism is depicted in Scheme 91.

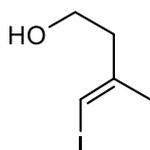


Scheme 91

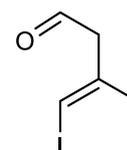
ÍNDICE DE COMPUESTOS



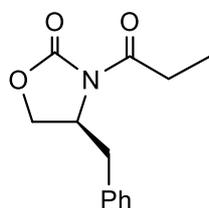
2.1



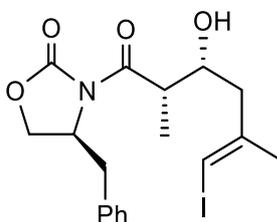
2.2



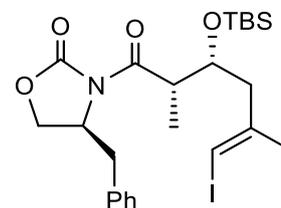
2.3



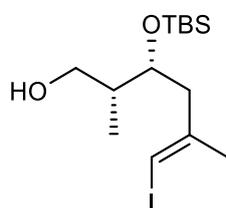
2.4



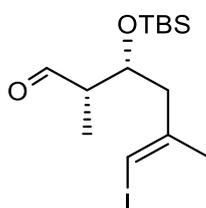
2.5



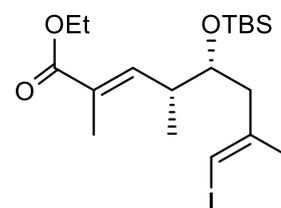
2.6



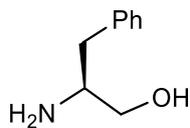
2.7



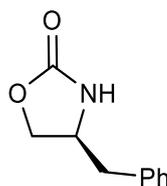
2.8



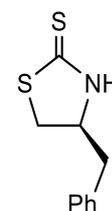
2.9



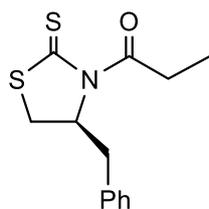
2.10



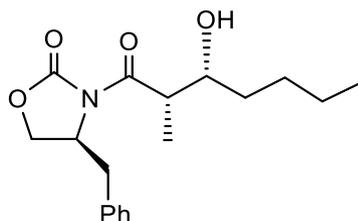
2.11



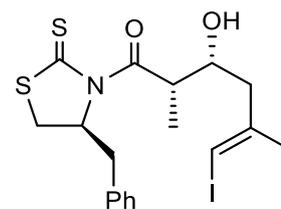
2.12



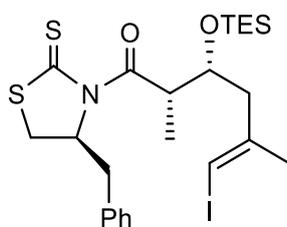
2.13



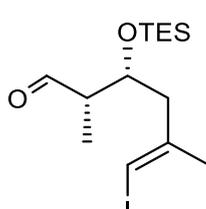
2.14



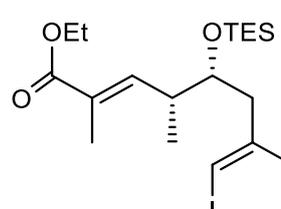
2.15



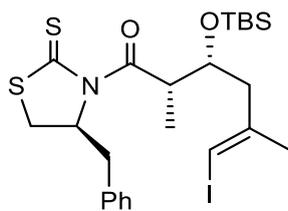
2.16



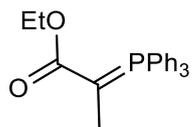
2.17



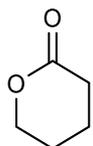
2.18



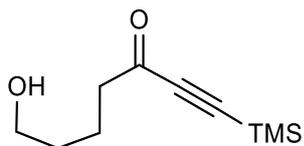
2.19



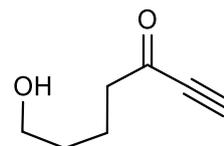
2.20



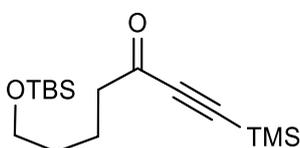
3.1



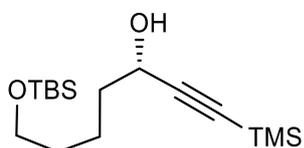
3.2



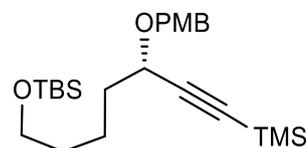
3.3



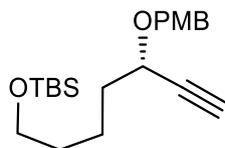
3.4



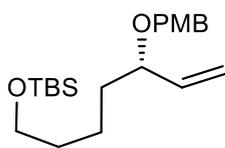
3.5



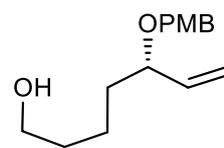
3.6



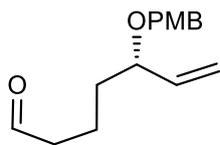
3.7



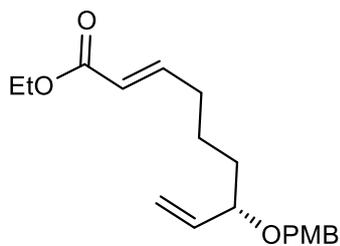
3.8



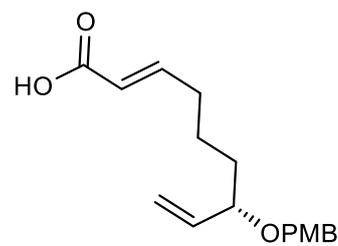
3.9



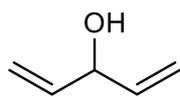
3.10



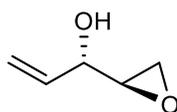
3.11



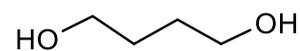
3.12



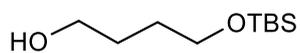
4.1



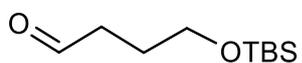
4.2



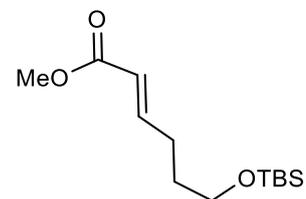
4.3



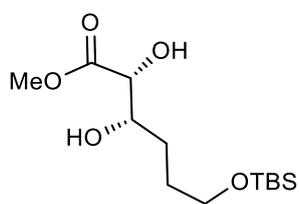
4.4



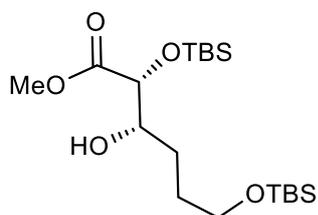
4.5



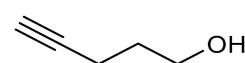
4.6



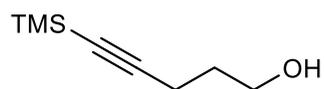
4.7



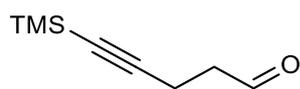
4.8



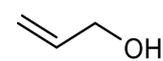
4.9



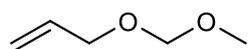
4.10



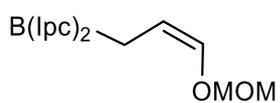
4.11



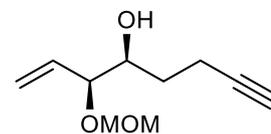
4.12



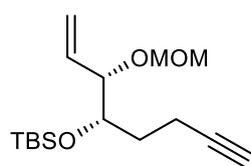
4.13



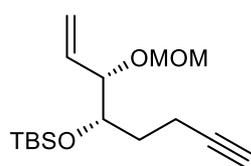
4.14



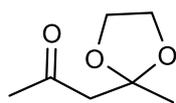
4.15



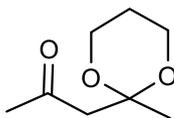
4.16



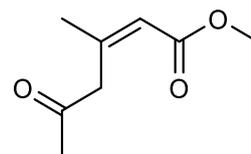
4.17



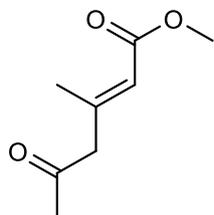
5.1



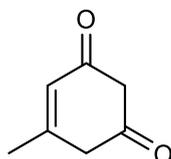
5.2



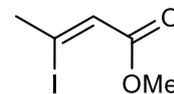
5.3



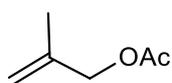
5.4



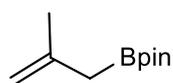
5.5



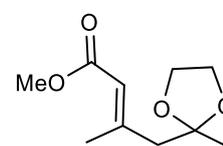
5.6



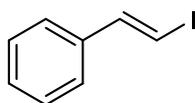
5.7



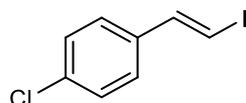
5.8



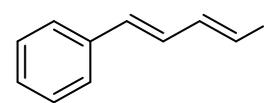
5.9



7.1



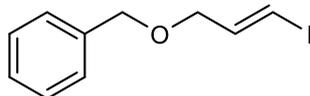
7.2



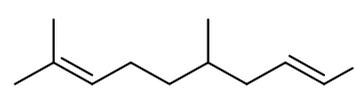
7.3



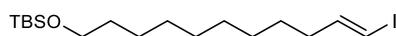
7.4



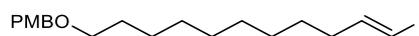
7.5



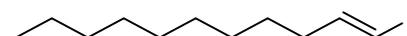
7.6



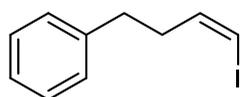
7.7



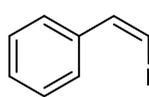
7.8



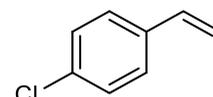
7.9



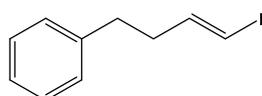
7.10



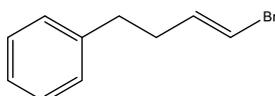
7.11



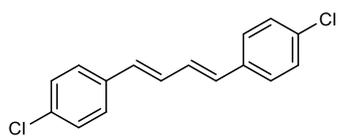
7.12



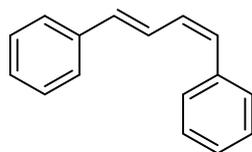
7.13



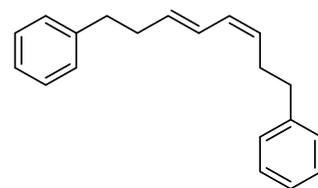
7.14



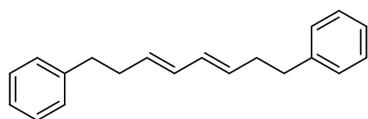
7.16



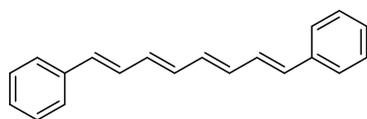
7.17



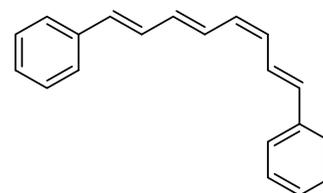
7.18



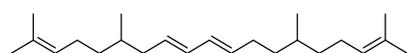
7.19



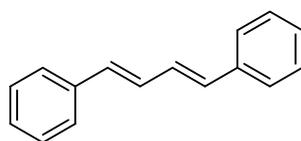
7.20



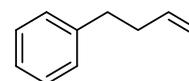
7.21



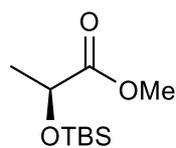
7.22



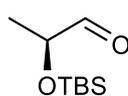
7.23



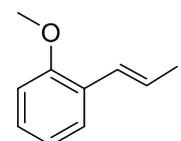
7.24



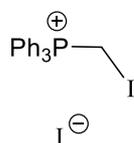
7.25



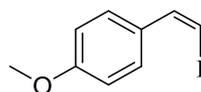
7.26



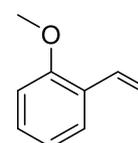
7.27



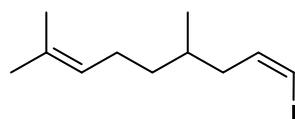
7.29



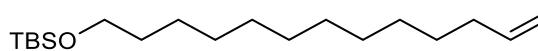
7.30



7.31



7.32



7.28

EXPERIMENTAL

Índice de compuestos

MÉTODOS GENERALES	141
PARTE EXPERIMENTAL	143
Síntesis del fragmento Oeste	143
(E)-3-Metil-4-yodobut-3-en-1-ol, 2.1	143
(E)-3-Metil-3-yodobut-3-en-1-al, 2.2.....	143
(S)-2-Amino-3-fenilpropanol, 2.3	144
(S)-4-Bencil-1,3-oxazolidin-2-ona, 2.11	145
(S)-4-Bencil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona, 2.4	145
(S)-4-Bencil-3-[(2S,3R,5E)-3-hidroxi-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-ona, 2.5 ..	146
(S)-4-Bencil-3-[(2S,3R,5E)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-ona, 2.6	146
(2R,3R,5E)-3-(Terc-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-en-1-ol, 2.7	147
(S)-4-Bencil-1,3-tiazolidina-2-tiona, 2.12	148
(S)-4-Bencil-3-propanoil-1,3-tiazolidina-2-tiona, 2.13	148
(S)-4-Bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-hidroxi-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, 2.15	149
(S)-4-Bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, 2.19	149
(S)-4-Bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, 2.16	150
(2S,3R,5E)-3-(Terc-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-en-1-al, 2.17	151
(2E,4R,5R,7E)-5-(Terc-butildimetilsililoxi)-8-yodo-2,4,7- trimetilocta-2,7-dienato de etilo, 2.18	151
Síntesis del fragmento Norte	153
7-Hidroxi-1-trimetilsililhept-1-in-3-ona, 3.2.....	153
7-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-trimetilsililhept-1-in-3-ona,3.4	153
(3R)-7-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-trimetilsililhept-1-in-3-ol,3.5	154
(3R)-7-(terc-Butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)-1- trimetilsililhept-1-ino,3.6.	155
(3R)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)- hept-1-ino, 3.7.	156
(3R)-7-(terc-Butildimetilsililoxi)hept-1-en-3-ol, 3.9.	157
(2E,7R)-7-(4-metoxibenciloxi)nona-2,8-dienato de metilo, 3.11	157
Acido (2E,7R)-7-(4-metoxibenciloxi)nona-2,8-dienoico, 3.12.	158
Síntesis del fragmento Sur	159
(2S,3R)-1,2-Epoxipent-4-en-3-ol, 4.2	159
4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol, 4.4	159

4-(<i>tert</i> -Butildimetilsilaniloxi)butanal, 4.5	160
(<i>E</i>)-6-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)hex-2-enoato de metilo, 4.6	160
1-(Metoximetoxi)-2-propeno, 4.13	162
5-Trimetilsililpent-4-in-1-ol, 4.10	162
5-Trimetilsililpent-4-in-1-al, 4.11	163
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(Metoximetoxi)-1-octen-7-in-4-ol, 4.15	163
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5- <i>tert</i> -Butildimetilsililoxi -6-(4-metoxibenciloxi)-1-octen-7-in, 4.16	164
(1 <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5- <i>tert</i> -Butildimetilsililoxi -6-(4-metoxibenciloxi)-1-yodo-1,7-octadieno, 4.17	165
Síntesis del fragmento lateral	167
1-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propan-2-one, 5.1	167
1-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)propan-2-ona, 5.2	167
(<i>E</i>)-3-Metil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)but-2-enoato de metilo, 5.6	167
(<i>E</i>)-3-Metil-5-oxohex-2-enoato de metilo, 5.3	168
4-Metil-1-hidroxipiridin-2-one, 5.10	168
Formación de organozincatos	171
1.- MATERIALES DE PARTIDA	171
(<i>E</i>)-1-Fenil-2-yodoeteno, 7.1	171
1-(2-metoxifenil)-2-yodoeteno, 7.27	171
(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-1 Fenil-4-yodobutan-1,3-dieno, 7.3	171
(1 <i>E</i>)-1-yodo-4,8-dimetilnona-1,7-dieno, 7.6	172
(1 <i>E</i>)-1-Yodoundecen-1-eno, 7.9	172
Metil lactato protegido, 7.25	172
Aldehído protegido, 7.26	173
(1 <i>E</i> ,3 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butildimetilsililoxi)-1-yodobut-1-eno, 7.4	173
[(<i>2E</i>)-3-yodo-2-propen-1-yl]oxy]methyl]benzene, 7.5	174
(<i>E</i>)-2-(4-clorofenil)-1-yodoeteno, 7.2	174
Dodecandiol monoprotegit, 7.7	174
Aldehído, 7.8	175
Alqueno protegido, 7.28	175
Aldehído, 7.8	176
Preparación de yoduros de vinilo Z por reacción de Wittig	176
Yoduro de yodometiltrifenilfosfonio, 7.29	176
(<i>Z</i>)-1-Fenil-2-yodoeteno, 7.11	176
(<i>Z</i>)- 1-(4-metoxifenil)-2-yodoeteno 7.30	177
(<i>Z</i>)-1-(2-metoxifenil)-2-yodoeteno,7.31	177
(<i>Z</i>)-1-Yodo-4,8-dimetilnona-1,7-dieno, 7.32	178

(1E,3Z)-1-fenil-4-yodobut-1,3-dieno, 7.33.....	178
(E)-4-Fenil-1-yodo-1-buteno 7.13.....	178
(Z)-4-Fenil-1-yodo-1-buteno, 7.10.....	179
(E)-1-Bromo- 4-fenil-1-buteno, 7.14.....	180
2.- PREPARACION DE PATRONES.....	181
(3E,5E)-1,8-Difenil-3,5-octadieno, 7.19.....	181
(3E,5Z)-1,8-Difenil-3,5-octadieno, 7.18.....	181
(1E,3E)-1,4-Difenil-1,3-butadieno, 7.23.....	182
(3E,5E)-1,4-Difenil-1,3-butadieno, 7.17.....	182
4-Fenil-1-buteno, 7.24.....	182
7.22.....	182
7.20.....	183
7.21.....	183
3.- ESTUDIO DE UN NUEVO MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE Zn A PARTIR DE HALUROS DE VINILO.....	183

MÉTODOS GENERALES

Todas las reacciones se han llevado a cabo en atmósfera inerte de argón y disolventes anhidros cuando se ha requerido. Los disolventes utilizados en las reacciones se han purificado y secado según los procedimientos estándar. Cuando se han utilizado en los procesos de purificación de los productos (extracciones y cromatografías) únicamente se han destilado.

Las cromatografías en capa fina (CCF) se han efectuado sobre placas analíticas de gel de sílice (F₂₅₄ Merck) de 0.2 mm de grosor. El eluyente se indica en cada caso y los factores de retención (R_f) son aproximados. Como reveladores se han utilizado luz UV (254 nm) y una solución básica de KMnO₄, o una solución ácida de *p*-anisaldehído.

Las cromatografías en columna se han efectuado a media presión (*flash*) con gel de sílice de 0.040-0.063 mm de tamaño de partícula (SDS); se ha indicado el eluyente en cada caso.

La cromatografía preparativa se ha llevado a cabo sobre placas de ALUGRAM ALOX N/UV254 de 0.2 mm de grosor. El eluyente utilizado se indica en cada caso. Este método se emplea para separar cantidades muy pequeñas de compuesto.

Las cromatografías líquidas de alta resolución (HPLC) se han llevado a cabo con una bomba Shimadzu LC-6A en condiciones isocráticas, un inyector manual Rheodyne (con un loop de 20 μ L), un detector Shimadzu de UV (254 nm) y un integrador-registrador Shimadzu C-R6A. Se ha utilizado una columna Chiralcel ODH con un flujo de 0.5 mL/min; se ha indicado el eluyente en cada caso.

Los espectros de RMN de ¹H (400 MHz) se han registrado en un equipo Mercury-400. El disolvente fue CDCl₃ en todos los casos y la referencia tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en unidades de δ (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz). Las multiplicidades en los espectros de RMN de ¹H se indican con las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete). Los sistemas más complejos se describen como una combinación de las indicadas anteriormente: dd (doble doblete), dt (doble triplete), etc.

Los espectros de infrarrojo (IR) se han obtenido en un equipo Perkin-Elmer 681 o Nicolet 510 FT-IR. Las muestras sólidas fueron analizadas en forma de disco de KBr y las líquidas sobre pastillas de NaCl. En su descripción solo se indican las absorciones (en cm⁻¹) más significativas.

Los espectros de masas exactas, HRMS, se han registrado en el Servei científicotècnics de la Universitat de Barcelona.

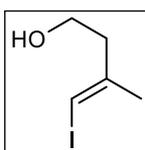
Las rotaciones específicas ($[\alpha^D]$) fueron determinadas con un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC utilizando la longitud de onda correspondiente a la raya D del sodio (589 nm) y a temperatura ambiente. La concentración y el disolvente se indican entre paréntesis en cada uno de los casos.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis del fragmento Oeste

(E)-3-Metil-4-yodobut-3-en-1-ol, 2.1

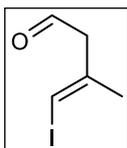
Se adicionó, a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno, trimetilaluminio (2 M en hexano, 60.0 mL, 60,0 mmol) gota a gota sobre una solución de dicloruro de zirconoceno (1.24 g, 4.2 mmol) en CH_2Cl_2 anh (72 mL). Después de 10 min en agitación se adicionó H_2O (0.59 mL, 28.8 mmol) con mucho cuidado por ser una reacción muy exotérmica. Después de 10 min adicionales se añadió vía cánula una solución de 3-butin-1-ol (1.50 mL, 19.2 mmol), trimetilaluminio (2 M en hexano, 2.88 mL, 5.77 mmol) en CH_2Cl_2 anh (12 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó 10 min a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 2.5 h a temperatura ambiente. Se volvió a enfriar a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó vía cánula una solución de I_2 (5.885 g, 23.07 mmol) en Et_2O anh (40 mL). Se mantuvo la agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Finalmente, se enfrió la reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se detuvo con H_2O fría (30 mL) gota a gota. El crudo resultante se filtró sobre Celite y posteriormente se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x30 mL), para eliminar el exceso de yodo, y una solución de NaCl sat. (30 mL). Se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró, y se eliminó el disolvente al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (Hexano/AcOEt 7:3) obteniendo (E)-3Metil-4-yodobut-3-en-1-ol, **2.1** (3.346 g, 15.78 mmol, 82%).



Compuesto 2.1: aceite marrón; **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 7:3) 0.30; **IR** (film) 3346, 2925, 1270, 1050; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.02 (s, 1H, CHI), 3.72 (t, 2H, $J = 6.2$, CH_2OH), 2.48 (t, 2H, $J = 6.2$, CH_2), 1.88 (d, 3H, $J = 1.2$, CH_3), 1.57 (s, 1H, OH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 101 MHz): δ 144.5, 76.8, 60.1, 42.4, 23.8; **EM** (CI) 213.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(E)-3-Metil-3-yodobut-3-en-1-al, 2.2

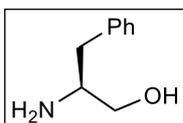
A una disolución de (E)-3-metil-4-yodobut-3-en-1-ol (0.208 g, 0.98 mmol) en CH_2Cl_2 anh (9 mL) se adicionó NaHCO_3 (0.824 g, 9.81 mmol) y periodinano de Dess–Martin (0.515 g, 1.20 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h de reacción se añadió una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$, NaHCO_3 y H_2O en proporción (1:1:1) (9 mL). Después de 20 min en agitación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). Las fases orgánicas resultantes se secaron con MgSO_4 anh, se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío, obteniendo el aldehído **2.2** (0.194 g, 0.92 mmol, 94%).



Compuesto 2.2: aceite marrón; **Rf** (CH₂Cl₂) 0.69; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.62 (t, 1H, *J* = 2.0, CHO), 6.19 (s, 1H, CHI), 3.30 (dd, 2H, *J* = 2.1, 1.2, CH₂), 1.91 (d, 1H, *J* = 1.2, CH₃); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 197.7, 138.9, 80.1, 53.2, 24.5; **EM** (Cl) 228.1 [M+NH₄]⁺.

(S)-2-Amino-3-fenilpropanol, 2.3

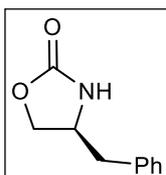
En un balón de tres bocas, se añadió fenilalanina (20 g, 121 mmol), sobre una suspensión de NaBH₄ (11.4 g, 300 mmol) en THF (210 mL) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A continuación, bajo atmosfera de nitrógeno se le añade una solución de I₂ (30.8 g, 121 mmol) en THF (100 mL) gota a gota. Se observó la desaparición del color característico del yodo hasta el punto de tener una suspensión blanca, que se dejó a reflujo durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió metanol hasta obtener una mezcla translúcida y H₂O (50 mL), y se concentró al vacío. A continuación, se le añadió CH₂Cl₂ (250 mL) y una solución acuosa al 20% de KOH (250 mL). Después de 3.5 h en agitación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh, se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. El sólido obtenido se lavó con hexano para obtener **2.3** (17.16g, 110.5 mmol, 95%).



Compuesto 2.3: sólido blanco; **Pf:** 85-87°C (lit. 88.5-90.0 °C); **[α]_D** = -21,7 (CHCl₃, *c* 1.0); **Rf** (CH₂Cl₂ /MeOH 98:2) 0.31; **IR** (film) 3357, 3353, 3050, 2919, 2850, 1601, 1577, 1492, 1453, 1066.5 ; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33-7.17 (m, 5H, Ph), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 3.9, 1H, CHH₂OH), 3.41 (dd, *J* = 10.6, 7.3, 1H, CHH₂OH), 3.18-3.07 (m, 1H, CHNH₂), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 5.2, 1H, CHHPh), 2.54 (dd, *J* = 13.4, 8.6, 1H, CHHPh), 2.41 (br, 3H, NH₂+OH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 138.5, 129.2, 128.6, 126.4, 66.1, 54.2, 40.7

(S)-4-Bencil-1,3-oxazolidin-2-ona, 2.11

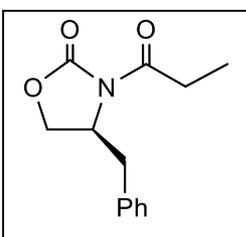
Se añadió carbonato de dietilo (31.2 mL, 341 mmol) y K_2CO_3 (3.6 g, 26 mmol) al aminoalcohol **2.3**, (26.5 g, 175 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 135 °C, destilándose el etanol formado en la reacción. La mezcla se atemperó y se vertió en H_2O (200 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El crudo obtenido se cristalizó (Hexano:Acetato de etilo 1:2), obteniéndose (S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona, **2.11** (16.3g g, 75%).



Compuesto 2.11: sólido blanco; **Pf:** 83-85 °C (lit. 84.5-86.5 °C); $[\alpha_D] = -6.4$ ($CHCl_3$, c 1.0); **Rf** (hexano/ CH_2Cl_2 1:1) 0.28; **IR** (film) 3274, 1753, 1701; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.26-7.36 (m, 5H, Ar), 5.85 (br, 1H, NH), 4.43 (t, $J = 7.8$, 1H, $CHHO$), 4.04-4.17 (m, 2H, $CHHO$, CHN), 2.81-2.94 (m, 2H, CH_2Ar); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75.4 MHz): δ 159.4, 35.9, 129.1, 128.9, 127.2, 69.5, 53.7, 41.4; **EM** (CI) 178.3 $[M+H]^+$.

(S)-4-Bencil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona, 2.4

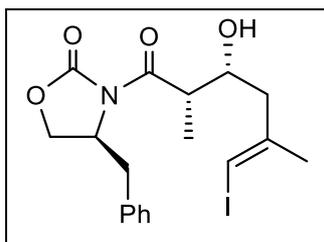
A una solución de **2.11** (15 g, 85 mmol) en THF (350 mL) a -78 °C se le añadió BuLi (2.5 M en hexano, 34 mL, 85 mmol). Pasados 30 minutos, se añadió cloruro de propanoato (8.1 mL, 88 mmol) gota a gota. Se dejó 2.5 h a -78 °C y se posteriormente se calentó a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de propanoato se eliminó con una solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (150 mL) y NaOH 2M (100 mL). El crudo obtenido se purificó mediante una columna *flash* (Hexano/ $AcOEt$)(85:15) y se recristalizó con una solución de hexano/acetato de etilo (1:1), obteniendo (S)-4-bencil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona, **2.4**. (3.667 g, 15.72 mmol, 82%).



Compuesto 2.4: sólido blanco; **Rf** (hexano/ CH_2Cl_2 1:1) 0.44; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.22-7.31 (m, 5H, Ar), 4.65-4.72 (m, 1H, CHN), 4.14-4.21 (m, 2H, CH_2O), 3.29 (dd, 1H, $J = 13.3, 3.9$, $CHHAr$), 2.89-3.02 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.77 (dd, 1H, $J = 13.4, 9.6$, $CHHAr$), 1.21 (t, 3H, $J = 7.2$, CH_3); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 75.4 MHz): δ 173.2, 159.1, 135.1, 129.2, 128.9, 128.2, 127.3, 70.3, 55.1, 37.9, 27.2, 9.8. **EM** (CI) 234.5 $[M+H]^+$.

(S)-4-Bencil-3-[(2S,3R,5E)-3-hidroxi-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-ona, 2.5

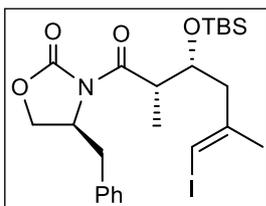
Se añadió Bu₂BOTf (1 M en CH₂Cl₂, 2 mL, 2 mmol) a una solución de (S)-3-propanoíl-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-ona **2.4** (0.389 g, 1.67 mmol) y CH₂Cl₂ (5 mL) a 0°C. A los 10 min se adiciono DIPEA (0.29 mL, 1.67 mmol) y se dejó 1 h en agitación. La mezcla de la reacción se enfrió a -78 °C y se adicionó una solución del aldehído **2.3** (883 mg, 4.18 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 h. Posteriormente, la reacción se paró con una solución tampón pH 7 (5 mL), se le añadió una solución de MeOH:H₂O (2 mL) y se dejó 1 h en agitación. Después se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se lavaron las fases orgánicas con NaHCO₃ (30 mL), NaCl (30 mL) y se secaron con Na₂SO₄. Después de filtrar, se eliminó el disolvente al vacío y finalmente se purificó el crudo obtenido por cromatografía en columna *flash* (hexano/AcOEt)(8:2) obteniéndose (S)-4-bencil-3-[(2S,3R,5E)-3-hidroxi-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-ona. (0.120 g, 0.27 mmol, 25%)



Compuesto 2.5: aceite incoloro. R_f (hexano/AcOEt 8:2) 0.36; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.23-7.37 (m, 5H, Ar), 6.01 (s, 1H, CHI), 4.95 (m, 1H, CHN), 3.86 (m, 1H, CHOH), 3.52 (m, 1H, CH), 3.38 (dd, 1H, J = 11.6, 7.2, CHHS), 3.13 (dd, 1H, J = 11.6, 7.2, CHHS) 3.09 (m, 1H, CHHPh), 2.89 (d, 1H, J = 11.6, CHHPh), 2.50 (s, 1H, OH), 2.42 (dd, 1H, J = 13.4, 8.4, CHH), 2.26 (dd, 1H, J = 13.5, 4.6, CHH), 1.91 (s, 3H, CH₃), 1.20 (d, 3H, J = 6.4, CH₃); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 177.1, 172.3, 144.6, 136.7, 129.3, 128.6, 127.4, 77.3, 69.8, 68.4, 44.4, 42.6, 37.3, 30.9, 24.3, 10.9; **EM** (CI) 460.8 [M+H]⁺.

(S)-4-Bencil-3-[(2S,3R,5E)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-ona, 2.6

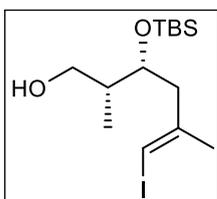
A 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó 2,6-lutidina (77 µL, 0.53 mmol) y triflato de *terc*-butildimetilsililo (0.12 mL, 0.53 mmol) sobre una disolución de **1.5** (0.204 g, 0.44 mmol) en CH₂Cl₂ anh (4.5 mL). Se agitó a esta temperatura durante 2 h y se detuvo la reacción adicionando NaHCO₃ sat (6 mL). Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), se juntaron los extractos orgánicos y se secaron con MgSO₄ anh. Después de filtrar, se eliminaron los disolventes al vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna *flash* (CH₂Cl₂/hexano 4:6) obteniéndose el producto **2.6** (0.219 g, 0.38 mmol, 86%).



Compuesto 2.6: aceite amarillo. **Rf** (hexano/AcOEt 8:2) 0.47; **IR** (film) 3498, 1778, 1695; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.20-7.38 (m, 5H, Ar), 5.98 (s, 1H, CHI), 4.94 (m, 1H, CHN), 3.88 (m, 1H, CHOTBS), 3.50 (m, 1H, CH), 3.41 (dd, 1H, $J = 11.6, 7.3$, CHHS), 3.14 (dd, 1H, $J = 13.6, 3.7$, CHHS), 3.10 (m, 1H, CHHPH), 2.87 (d, 1H, $J = 11.5$, CHHPH), 2.40 (dd, 1H, $J = 13.5, 8.2$, CHH), 2.28 (dd, 1H, $J = 13.7, 4.8$, CHH), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.19 (d, 3H, $J = 6.3$, CH_3), 0.87 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 101 MHz): δ 177.6, 173.3, 145.1, 136.8, 129.4, 127.9, 127.0, 78.1, 70.8, 68.4, 44.4, 42.6, 36.8, 29.8, 24.4, 18.2, 14.1, -4.5; **EM** (CI) 474.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(2R,3R,5E)-3-(Terc-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-en-1-ol, 2.7

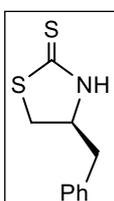
Se añadió una solución de **2.6** (100 mg) en THF (3 mL) sobre NaBH_4 (34 mg) a 0 °C. La reacción se dejó 3 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se detuvo la reacción con HCl 1M (10 mL) hasta pH 7. Posteriormente se extrajo el producto con AcOEt (3x10 mL), las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto por columna (Hexano/ AcOEt 9:1). Se aisló 1.7 (mg, %)



Compuesto 2.7: aceite amarillo. **Rf** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 7:3) 0.37; **IR** (film) 3360, 2925, 1783, 1694; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.02 (s, 1H, CHI), 3.73 (d, 2H, $J = 6.1$, CH_2OH), 3.61 (m, 1H, CHOTBS), 2.56 (m, 1H, CH), 2.50 (dd, 1H, $J = 13.6, 5.8$, CHH), 2.37 (dd, 1H, $J = 13.5, 4.8$, CHH), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.31 (d, 3H, $J = 6.6$, CH_3), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 101 MHz): δ 145.3, 68.5, 65.7, 46.1, 42.5, 24.9, 18.4, 11.2, -5.4; **EM** (CI) 385.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-4-Bencil-1,3-tiazolidina-2-tiona, 2.12

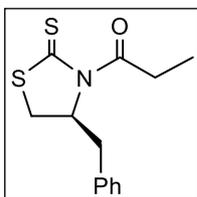
Se preparó una solución de (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (0,556 g, 3,68 mmol), EtOH absoluto (1 mL), una solución acuosa de KOH (2.35M, 4.2 mL) y CS₂ (0.664 mL, 11.03 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se llevó a reflujo durante 24 h. Se eliminó el exceso de CS₂ a presión reducida, se acidificó el crudo con HCl 2 M hasta pH = 2 y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Se juntaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente al vacío. El producto obtenido se purificó por columna *flash* (CH₂Cl₂) obteniéndose (S)-4-bencil-1,3-tiazolidina-2-tiona **2.12** (0,482 g, 62%).



Compuesto 2.12: sólido blanco; **Pf:** 77-78 °C (lit. 79 °C); **[α_D]** = +124.5 (CHCl₃, c 1.0); **Rf:** (CH₂Cl₂) 0.25; IR (KBr) 3143, 3027, 1493, 1454; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.33 (m, 5H, Ar), 4.43 (quint., 1H, J = 7.2, NHCHBn), 3.62 (dd, 1H, J = 11.2, 7.0, CHHS), 3.33 (dd, 1H, J = 11.2, 7.0, CHHS), 3.03 (d, 2H, J = 7.0, CH₂Ph); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 50.3 MHz): δ 200.7, 135.7, 129.1, 129.0, 127.3, 65.1, 39.8, 37.9; **EM** (CI) 210.4 [M+H]⁺.

(S)-4-Bencil-3-propanoil-1,3-tiazolidina-2-tiona, 2.13

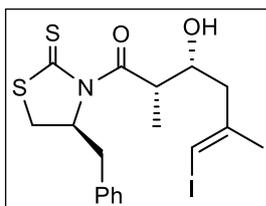
Se adicionó, a -78 °C y bajo atmósfera de N₂ BuLi (1.6 M en hexano, 20.9 mL, 33.44 mmol) sobre una solución de (S)-4-bencil-1,3-tiazolidin-2-tiona (6.33 g, 30.41 mmol) en THF anh (31 mL). Después de 20 min en agitación se adicionó el cloruro de propanoilo (3.7 mL, 42.6 mmol). La mezcla se agitó 15 min a -78 °C y 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó NH₄Cl sat (30 mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron con MgSO₄ anh. Se eliminó el disolvente a presión reducida y finalmente se purificó el producto por columna *flash* (hexano/CH₂Cl₂ 1:1) obteniéndose (S)-4-bencil-3-propanoil-1,3-tiazolidin-2-tiona (6.71 g, 76%).



Compuesto 2.13: aceite amarillo; **Rf** (CH₂Cl₂/hexano 1:1) 0.44; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 5.11-5.19 (m, 1H, CHN), 3.25-3.57 (m, 2H, CHHS, CHHCH₃), 2.96-3.21 (m, 2H, CHHS, CHHCH₃), 2.33-2.43 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.17 (t, 3H, J = 7.0, CH₃), 1.06 (d, 3H, J = 7.0, CH₃), 0.97 (d, 3H, J = 7.0, CH₃); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 50.3 MHz): δ 201.1, 173.3, 57.2, 38.8, 29.0, 27.3, 18.9, 17.3, 9.8; **EM** (CI) 218.4 [M+H]⁺.

(S)-4-Bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-hidroxi-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, 2.15

A una solución de (S)- 4- bencil-3-propanoíl-1,3-tiazolidin-2-tiona a -78 °C (262 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (14.7 mL) se le adicionó tetracloruro de titanio (0.65 mL, 1.05 mmol) y se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió DIPEA (0.434 mL, 2.50 mmol) y después de 2 horas, se añadió NMP (0.14 mL, 1.0 mmol) y se agitó 10 min a la misma temperatura. Finalmente, se añadió el aldehído **1.3** (500 mg, 2.50 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y la reacción se mantuvo a -78°C durante 2 horas y 2 horas más a -40 °C. Posteriormente, la reacción se detuvo con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL). Se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL) y las fases organicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl (30 mL), se secaron con Na₂SO₄ anh, se filtraron y se concentraron a presión reducida, obteniendo un crudo que purificamos con columna flash (hexano/AcOEt 8:2) obteniendose **2.15**.

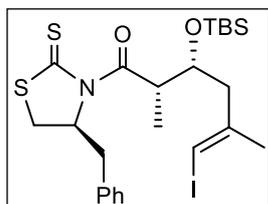


Compuesto 2.15: aceite amarillo; **R_f** (hexano/AcOEt 9:1) 0.28; **IR** (film) 3511, 2923, 1695; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.26-7.36 (m, 5H, Ar), 6.04 (s, 1H, CHI), 5.37 (m, 1H, CHN), 4.55 (m, 1H, CHOH), 4.11 (m, 1H, CH), 3.42 (dd, 1H, *J* = 11.6, 7.2, CHHS), 3.19 (dd, 1H, *J* = 13.2, 4.4, CHHS), 3.03 (m, 1H, CHHPh), 2.89 (d, 1H, *J* = 11.6, CHHPh), 2.62 (s, 1H, OH), 2.45 (dd, 1H, *J* = 13.6, 8.6, CHH), 2.31 (dd, 1H, *J* = 13.6, 4.4, CHH), 1.89 (s, 3H, CH₃), 1.26 (d, 3H, *J* = 8.6, CH₃); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 201.2, 177.4, 144.3, 136.2, 129.4, 128.9, 127.9, 77.7, 69.8, 68.6, 44.3, 42.9, 36.8, 32.0, 24.1, 10.9; **EM** (CI) 476.2 [M+H]⁺.

(S)-4-Bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-(tert-butildimetilsililo)-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, 2.19

A una solución de (S)-4-bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-hidroxi-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, **2.13** (2.171g, 4.57mmol) en CH₂Cl₂ anh (33 mL), se adiciono 2,6- lutidina (0.8 mL , 6.84 mmol) y triflato de terc-butildimetilsililo (1.28 mL, 5.48 mmol) a 0°C y bajo atmosfera de nitrógeno. Se agitó durante 1.5 h y a continuación se detuvo la reacción por adición de NaHCO₃ sat (30 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ 2x30mL). Se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución 1M de NaHSO₄. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anh. Finalmente se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el crudo por

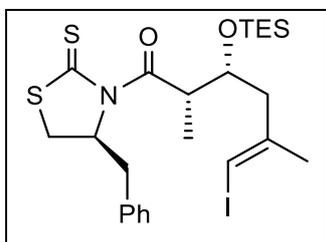
cromatografía en columna flash (CH₂Cl₂/hexano 4:6) dando lugar al compuesto **2.19** (1.619 g, 63%).



Compuesto 2.19: aceite amarillo; **Rf** (hexano/CH₂Cl₂ 1:1) 0.56; **IR** (film) 2928, 1786, 1694; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26-7.30 (m, 5H, Ar), 5.94 (s, 1H, CHI), 5.28 (m, 1H, CHN), 4.56 (m, 1H, CHOTBS), 4.14 (m, 1H, CH), 3.4 (dd, 1H, *J* = 11.5, 7.0, CHHS), 3.17 (dd, 1H, *J* = 13.1, 3.6, CHHS), 3.01 (m, 1H, CHHPh), 2.86 (d, 1H, *J* = 11.5, CHHPh), 2.52 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.3, CHH), 2.43 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.1, CHH), 1.85 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.8, CH₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 200.9, 175.7, 145.0, 136.5, 129.4, 128.6, 127.2, 78.3, 71.9, 68.9, 46.4, 44.6, 36.6, 31.7, 25.8, 24.4, 17.9, 13.8, -4.7; **EM** (CI) 591 [M+H]⁺.

(S)-4-Bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-(tert-butildimetilsililo)-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, 2.16

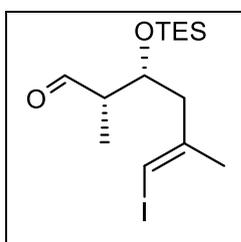
A una solución de (S)-4-bencil-3-[(2S, 3R, 5E)-3-hidroxi-6-yodo-2,5-dimetil-hex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona, **1.13** (2.171g, 4.57mmol) en CH₂Cl₂ anh (33 mL), se adiciono 2,6- lutidina (0.8 mL, 6.84 mmol) y triflato de terc-butildimetilsililo (1.28 mL, 5.48 mmol) a 0°C y bajo atmosfera de nitrógeno. Se agitó durante 1.5 h y a continuación se detuvo la reacción por adición de NaHCO₃ sat (30 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ 2x30mL). Se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con una solución 1M de NaHSO₄. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anh. Finalmente se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el crudo por cromatografía en columna flash (CH₂Cl₂/hexano 4:6) dando lugar al compuesto **2.16** (1.619 g, 63%).



Compuesto 2.16: aceite amarillo; **Rf** (hexano/CH₂Cl₂ 1:1) 0.56; **IR** (film) 2928, 1786, 1694; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26-7.30 (m, 5H, Ar), 5.94 (s, 1H, CHI), 5.28 (m, 1H, CHN), 4.56 (m, 1H, CHOTBS), 4.14 (m, 1H, CH), 3.4 (dd, 1H, *J* = 11.5, 7.0, CHHS), 3.17 (dd, 1H, *J* = 13.1, 3.6, CHHS), 3.01 (m, 1H, CHHPh), 2.86 (d, 1H, *J* = 11.5, CHHPh), 2.52 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.3, CHH), 2.43 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.1, CHH), 1.85 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.8, CH₃), 0.96 (m, 9H, CH₂CH₃), 0.67 (m, 6H, SiCH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 200.9, 175.7, 145.0, 136.5, 129.4, 128.6, 127.2, 78.3, 71.9, 68.9, 46.4, 44.6, 36.6, 31.7, 25.8, 24.4, 17.9, 13.8, -4.7; **EM** (CI) 590 [M+H]⁺.

(2S,3R,5E)-3-(Terc-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-en-1-al, 2.17

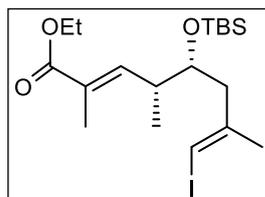
A una solución de (S)-4-bencil-3-[(2S,3R,5E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-enil]-1,3-tiazolidin-2-tiona (1.690 g, 2.75 mmol), en CH₂Cl₂ anh. (20 mL). Se adicionó, lentamente y a -78 °C una solución de DIBALH (1 M en hexano, 2.75 mL, 2.75 mmol) a -78 °C. Se agitó durante 5 min, hasta que el color amarillo intenso desapareció. Inmediatamente después, se adicionó la sal de Rochelle (20 mL) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anh. y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el crudo por cromatografía en columna *flash* (CH₂Cl₂) obteniendo (2S,3R,5E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-en-1-al. (0.881 g, 2.30 mmol, 84%)



Compuesto 2.17: aceite incoloro. **R_f** (Hexano/CH₂Cl₂ 4:6) 0.46; **IR** (film) 3360, 2926; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.59 (d, 1H, *J*=1.9, CHO), 5.93 (s, 1H, CHI), 4.59 (m, 1H, CHOTBS), 4.16 (m, 1H, CH), 2.52 (dd, 1H, *J*=13.6, 6.2; CHH), 2.44 (dd, 1H, *J*=13.6, 5.0, CHH), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.25 (d, 3H, *J*=6.7, CH₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 196.4, 145.2, 78.1, 70.7, 47.1, 44.5, 24.3, 18.2, 12.7, -5.1; **EM** (CI) 383.6 [M+H]⁺.

(2E,4R,5R,7E)-5-(Terc-butildimetilsililoxi)-8-yodo-2,4,7-trimetilocta-2,7-dienato de etilo, 2.18

A una solución de (2S,3R,5E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-yodo-2,5-dimetilhex-5-en-1-al (0.881 g, 2.31 mmol), en CH₂Cl₂ anh (33 mL), se adicionó (carboxietilideno)trifenilfosforano (3.551 g, 9.22 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 18 h en agitación se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el crudo por cromatografía en columna *flash* (hexano/CH₂Cl₂ 1:1) obteniéndose **2.18**. 0.924 g, 1.96 mmol, 85%)

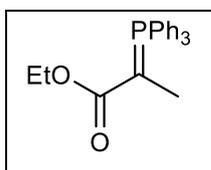


Compuesto 2.18 : aceite incoloro. **R_f** (hexano/CH₂Cl₂ 6:4) 0.32; **IR** (film) 2929, 1717, 1464; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.65 (dq, 1H, *J* = 10.2, 1.4, CH=C), 5.94 (q, 1H, *J* = 1.0, CHI), 4.18 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.71 (td, 1H, *J* = 6.1, 4.6, CHOTBS), 2.52 (m, 1H, CH), 2.40 (m, 2H, CH₂), 1.84 (d, 3H, *J* = 1.0, CH₃), 1.81 (d, 3H, *J* = 1.4, CH₃), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.2, CH₃), 0.98 (d, 2H, *J* = 6.8, CH₃),

0.97 (s, 9H, CH₂CH₃), 0.04 (s, 6H, SiCH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 168.2, 144.6, 144.4, 127.0, 78.0, 73.0, 60.5, 45.3, 38.2, 25.9, 24.4, 18.1, 14.2, 12.6, -4.1, -4.6; **EM** (CI) 484.9 [M+NH₄]

(carbetoxietilideno)trifenilfosforano, **2.20**

Se añadió 2-bromopropanoato de etilo (7.10 mL, 74 mmol) a una suspensión en agitación de PPh₃ (14.55 g, 55.6 mmol) en H₂O (150 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución acuosa 2 M de NaOH (62.4 mL, 125 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió CH₂Cl₂ (150 mL) para disolver el precipitado formado. Posteriormente, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, obteniéndose un sólido que se lavó con Et₂O (30 mL) para obtener el compuesto **1.20** (15 g, 88%).

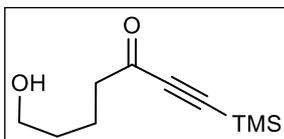


Compuesto 2.20: Sólido amarillo; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90 – 7,4 (m, 15H, Ph), 4.20 (m, 2H, OCH₂CH₃), 1.3 (m, 6H, OCH₂CH₃, CH₃).

Síntesis del fragmento Norte

7-Hidroxi-1-trimetilsililhept-1-in-3-ona, 3.2

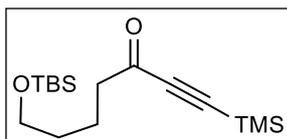
Se adicionó BuLi (1.6 M en hexano, 22.0 mL, 35.2 mmol) sobre una solución de trimetilsililacetileno (5.0 mL, 34.7 mmol) en THF anh (64 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó vía cánula sobre una solución que se encontraba a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y contenía δ -Valerolactona (3.20 mL, 34.67 mmol) en THF anh (104 mL). La reacción se mantuvo en agitación durante 2 h y después se neutralizó adicionando NH_4Cl sat (150 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se calentaba hasta temperatura ambiente y posteriormente se vertió sobre NaCl sat. (480 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x25 mL). Se juntaron los extractos orgánicos y se secaron con MgSO_4 anh., se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó por cromatografía en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 85:15) obteniendo 7-hidroxihept-1-in-3-ona. (2.509 g, 19.90 mmol, 70%)



Compuesto 3.2: aceite incoloro; **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 8:2) 0.58; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.46 (t, 2H, $J = 6.4$, CH_2), 2.43 (t, 2H, $J = 7.2$, CH_2), 1.52-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.37-1.44 (m, 2H, CH_2), 0.05 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 101 MHz) δ 187.7, 102.0, 97.9, 62.2, 44.8, 31.7, 19.9, -0.3; **EM** (Cl) 199.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-(*tert*-Butildimetilsililo)-1-trimetilsililhept-1-in-3-ona, 3.4

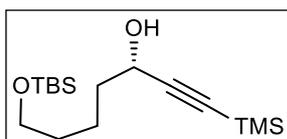
Sobre la solución del crudo de la cetona anterior, **3.2**, en DMF anh (69 mL), se adicionó imidazol (7.050 g, 103.03 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (12.770 g, 82.42 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo toda la noche en agitación a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla hexano (300 mL) y H_2O (300 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con hexano (2x30 mL), se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con H_2O , se secaron con MgSO_4 anh. y se eliminó el disolvente al vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 1:1) obteniéndose 7-(*tert*-butildimetilsililo)-1-trimetilsililhept-1-in-3-ona (3.528 g, 11.29 mmol, 83%).



Compuesto 3.4: aceite incoloro; **Rf** (CH₂Cl₂) 0.61; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.62 (t, 2H, *J* = 6.2, CH₂OTBS), 2.58 (t, 2H, *J* = 7.2, CH₂), 1.69-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.57 (m, 2H, CH₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 187.8, 102.0, 97.6, 62.6, 45.0, 31.9, 25.9, 20.5, 18.3, -0.8, -5.3; **EM** (Cl) 313.7 [M+H]⁺

(3R)-7-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-trimetilsililhept-1-in-3-ol, 3.5

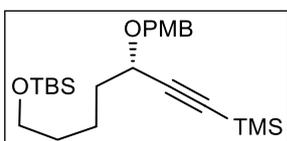
Sobre un matraz bien seco se adicionó (*R*)-Alpine Borane® (0.5 M en THF, 34.0 mL, 16.8 mmol). Una vez eliminado el disolvente bajo presión reducida (30 mbar, 40 °C), el vacío fue remplazado por nitrógeno. El aceite obtenido se enfrió a 0 °C, y se le añadió, gota a gota, la cetona **16** (3.90 mL, 11.20 mmol). Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación toda una noche. A continuación, se adicionó propanal (0.97 mL, 13.44 mmol) recién destilado para eliminar el exceso de Alpine Borane®. La mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1.5 h. A continuación, se eliminó el exceso de volátiles a presión reducida (2.5 mbar, 70 °C) durante 1 h. Después de reemplazar el vacío por nitrógeno, se adicionó Et₂O (45 mL) y se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota etanolamina (1.2 mL, 20.31 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró el sólido obtenido, que se lavó con Et₂O y se eliminó el disolvente de las aguas madres al vacío para obtener un crudo que se purificó por cromatografía en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5). Esta purificación permitió obtener (3R)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-1-trimetilsililhept-1-in-3-ol, **3.5** (3.421 g, 10.87 mmol, 97%).



Compuesto 3.5: aceite incoloro; **Rf**: (CH₂Cl₂/AcOEt 98:2) 0.33; **IR** (film) 3356, 2863, 2172, 1463; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.34 (t, 1H, *J* = 6.4, CHOH), 3.61 (t, 2H, *J* = 6.2, CH₂OTBS), 2.10 (s, 1H, OH), 1.68- 1.73 (m, 2H, CH₂), 1.48-1.56 (m, 2H, CH₂), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 106.8, 89.2, 63.0, 62.8, 37.4, 32.3, 25.9, 21.5, 18.3, -0.2, -5.3; **EM** (Cl) 332.6 [M+NH₄]⁺.

(3R)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)-1-trimetilsililhept-1-ino, 3.6.

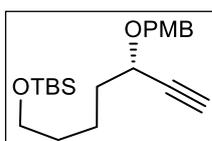
Una suspensión de NaH (60%, 0.156 g, 3.90 mmol) en THF anh (26 mL), se le adicionó vía cánula una solución de alcohol 4- metoxibencilico (5.0 mL, 38.9 mmol) en THF anh (20 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó 1 h a temperatura ambiente y a continuación se enfrió a 0 °C. Se adicionó gota a gota tricloroacetnitrilo (3.98 mL, 38.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó 5 min a 0 °C y luego se mantuvo otros 20 min a temperatura ambiente. Se adicionó éter dietílico (50 mL) y se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ sat y NaCl sat. Después de secar con MgSO₄ anh, se eliminó el disolvente al vacío obteniéndose metoxibenciltricloroacetamido . Sobre una solución de (3R)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-trimetilsililhept-1-in-3-ol (3.421 g, 10.87 mmol), en CH₂Cl₂ anh. (200 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente se adicionó vía cánula, una solución de p-metoxibenciltricloroacetamido preparado anteriormente (9.00g, mmol) en CH₂Cl₂ anh (20 mL). y p-toluenosulfato de piridinio (PPTS) (0.856 g, 3.372 mmol)). Después de 17 h en agitación a temperatura ambiente se detuvo la reacción por adición de NaHCO₃ sat (30 mL). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaCl sat. (30mL). Esta se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y finalmente se eliminó el disolvente al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna *flash* (hexano/AcOEt 9:1), obteniendo (3R)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)-1-trimetilsililhept-1-ino (3.414 g, 7.85 mmol, 72%)



Compuesto 3.6: aceite incoloro; **R_f** (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1) 0.67; **IR** (film) 2955, 2860, 2159, 1613, 1520; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28 (d, 2H, *J* = 8.8, Ar), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.8, Ar), 4.71 (d, 1H, *J* = 11.6, CHHAr), 4.43 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.03 (t, 1H, *J* = 6.6, CHOPMB), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (t, 2H, *J* = 6.2, CH₂OTBS), 1.68-1.73 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.53 (m, 4H, CH₂ CH₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 159.2, 130.2, 129.6, 113.7, 105.0, 90.5, 70.0, 68.7, 63.1, 55.2, 35.5, 32.5, 26.0, 21.7, 18.4, -0.2, -5.3; **EM** (CI) 452.4 [M+NH₄]⁺.

(3R)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)- hept-1-ino, 3.7.

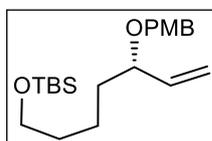
Sobre una disolución de **3.6** (3.414 g, 7.85 mmol), en MeOH (70 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó K₂CO₃ (1.644 g, 11.78 mmol). Una vez finalizada la reacción se eliminó el disolvente al vacío. Se adicionó Et₂O (20 mL) y H₂O (20 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica resultante se secó Na₂SO₄ anh y se eliminó el disolvente al vacío. La purificación por cromatografía en columna *flash* (hexano/AcOEt 9:1) permitió obtener del producto **19**, (2.630 g, 7.25 mmol, 93%).



Compuesto 3.7: aceite incoloro; **Rf** (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1) 0.62; **IR** (film) 3291, 2932, 2861, 1612, 1512; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 4.73 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.44 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.04 (dt, 1H, *J* = 6.4, 2.0, CHOPMB), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (t, 2H, *J* = 6.0, CH₂OTBS), 2.45 (d, 1H, *J* = 2.0, C≡CH), 1.72-1.79 (m, 2H, CH₂), 1.50-1.52 (m, 4H, CH₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 159.2, 129.9, 129.6, 113.8, 83.0, 73.7, 63.0, 55.2, 35.4, 32.4, 26.0, 21.6, 18.3, -5.3; **EM** (CI) 380.3 [M+NH₄]⁺.

(R)-7-(terc-Butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)- hept-1-eno, 3.8

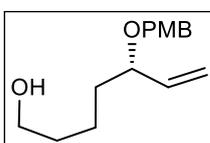
A una disolución de **3.7** (2.630 g, 7.25 mmol) en EtOH abs (330 mL), se adicionó a -9 °C Pd/CaCO₃ (al 5 %, 1.708 g, 0.80 mmol) y quinolina (6.90 mL, 56.6 mmol). La mezcla de reacción se purgó primero con nitrógeno y después con hidrógeno y se agitó enérgicamente bajo atmósfera de hidrógeno durante 1.5 h. Se filtró el crudo de la reacción sobre Celite® y se lavó con EtOH (30 mL). Se eliminó el disolvente al vacío y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna *flash* (hexano/AcOEt 8:2) obteniendo **3.8** (2.574 g, 7.06 mmol, 97%).



Compuesto 3.8: aceite incoloro; **Rf**: (CH₂Cl₂/AcOEt 8:2) 0.77; **IR** (film) 3078, 2931, 2858, 1613, 1473; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.25 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 5.72 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 7.6, CH=CH₂), 5.16-5.22 (m, 2H, CH=CH₂), 4.52 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.27 (d, 1H, *J* = 11.6, CHHAr), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.58 (t, 2H, *J* = 6.4, CH₂OTBS), 1.61-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.46-1.53 (m, 4H, 2 CH₂), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 159.0, 139.2, 130.9, 129.3, 116.9, 113.7, 80.2, 69.7, 63.1, 55.2, 35.3, 32.7, 26.0, 21.7, 18.3, -5.3; **EM** (CI) 382.5 [M+NH₄]⁺.

(3R)-7-(*tert*-Butildimetilsililoxi)hept-1-en-3-ol, 3.9.

Bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente TBAF (1 M en THF, 7.8 mL, 7.8 mmol), sobre una solución a temperatura ambiente de (3R)-7-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(4-metoxibenciloxi)hept-1-eno, **3.8**, (2.574 g, 7.06 mmol) en THF anh (280 mL). Una vez finalizada la reacción, se adicionó H₂O (200 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (2x30 mL). La fracción orgánica se secó con Na₂SO₄ anh y se eliminaron los disolventes al vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) y se obtuvo **3.9**, (1.647 g, 6.58 mmol, 93%).

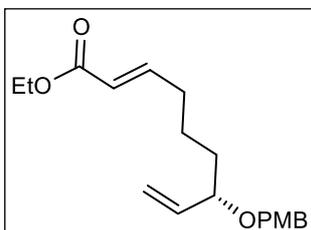


Compuesto 3.9: aceite incoloro; **Rf:** (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) 0.59; **IR** (film) 3058, 2941, 1615; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.8, Ar), 5.72 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 8.0, CH₂=CH), 5.17-5.23 (m, 2H, CH₂=CH), 4.52 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.27 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.68-3.73 (m, 1H, CHOPMB), 3.57 (t, 2H, *J* = 6.6, CH₂OH), 2.27 (s, 1H, OH), 1.62-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.47-1.55 (m, 4H, 2CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 158.9, 139.0, 130.6, 129.1, 117.0, 113.6, 79.6, 69.6, 62.5, 55.1, 35.1, 32.7, 21.4; **EM** (Cl) 251.4 [M+1]⁺.

(2E,7R)-7-(4-metoxibenciloxi)nona-2,8-dienato de metilo, 3.11

A una disolución de cloruro de oxalilo (0.7 mL, 8.5 mmol) en CH₂Cl₂ anh (30 mL) a -78 °C, se adicionó dimetilsulfóxido (1.73 mL, 19.74 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se adicionó vía cánula una disolución de **3.9** (1.647 g, 6.58 mmol), en CH₂Cl₂ anh (10 mL) también a -78 °C y se agitó durante 30 min. Después, se añadió trietilamina (5.48 mL, 39.47 mmol) y se agitó 5 min a esta temperatura y 1 h a temperatura ambiente. Finalmente, se detuvo la reacción con agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x30 mL). La fase orgánica resultante se lavó con NaCl sat. y se secó con Na₂SO₄ anh. Posteriormente se eliminó el disolvente al vacío y se comprobó por RMN de ¹H el aldehído obtenido era puro. A 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 1.49 mL (7.24 mmol) de trietilfosfonoacetato sobre una suspensión de NaH 60% (0.289 g, 7.24 mmol) en THF anh (76 mL). Se agitó durante una hora a esta temperatura y a continuación se adicionó vía cánula una solución del aldehído anteriormente obtenido (1.640g,) en THF anh (12 mL). Al cabo de 50 min. se adicionó NH₄Cl sat. (30 mL), se separaron las fases y la fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt (2x30 mL). Se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con NaCl sat. (30 mL). Se secó la fase orgánica resultante con

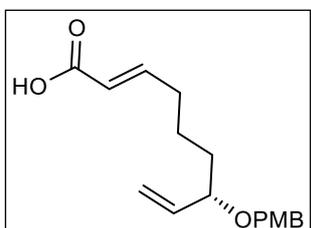
Na₂SO₄ anh. y se eliminaron los disolventes al vacío. Se purificó el producto por cromatografía en columna *flash* (hexanos/AcOEt 8:2) obteniendo (2*E*,7*R*)-7-(4-metoxibenciloxi)nona-2,8-dienoato de metilo (1.787 g, 5.61 mmol, 85%).



Compuesto 3.11: aceite incoloro; **Rf** (CH₂Cl₂/AcOEt 8:2) 0.61; **IR** (film) 2933, 1734, 1655; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.17 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 6.84-6.91 (m, 1H, CH=CH), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 5.71 (d, 1H, *J* = 15.6, CH=CH), 5.64 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 7.6, CH₂=CH), 5.11-5.17 (m, 2H, CH₂=CH), 4.45 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.19 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 4.10 (q, 2H, *J* = 7.2, CH₂CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.61-3.66 (m, 1H, CHOPMB), 2.07-2.12 (m, 2H, CH₂), 1.39-1.63 (m, 4H, 2CH₂), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.2, CH₂CH₃); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 166.4, 158.8, 148.8, 138.7, 130.4, 129.1, 121.2, 117.0, 113.5, 79.5, 69.5, 59.9, 55.0, 34.7, 31.8, 23.7, 14.0; **EM** (CI) 336.3 [M+NH₄]⁺.

Acido (2*E*,7*R*)-7-(4-metoxibenciloxi)nona-2,8-dienoico, 3.12.

A un solución de **3.11** (1.787 g, 5.61 mmol) en EtOH (31 mL) a 0 °C, se adicionó NaOH (1 M, 14.0 mL, 14.0 mmol). Se agitó 20 min a 0 °C y toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió a 0 °C y se detuvo la reacción con HCl (1 M, 14.0 mL, 14.0 mmol). Se adicionó AcOEt (20 mL) y H₂O (20 mL), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2x30 mL). Se juntaron los extractos orgánicos, se secó con MgSO₄ anh y se eliminaron los disolventes al vacío. Se obtuvo el ácido deseado, **3.12** (1.628 g, 5.61 mmol, 99%).

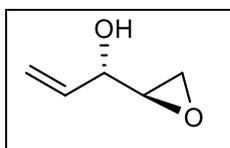


Compuesto 3.12: aceite incoloro; **Rf** (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) 0.21; **IR** (film) 2941, 1694, 1649, 1421; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 7.04 (dt, 1H, *J* = 15.6, 7.0, CH=CH), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.4, Ar), 5.79 (dt, 1H, *J* = 15.6, 1.4, CH=CH), 5.72 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 8.0, CH₂=CH), 5.18-5.24 (m, 2H, CH₂=CH), 4.53 ((d, 1H, *J* = 11.6, CHHAr), 4.26 (d, 1H, *J* = 11.2, CHHAr), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.68-3.73 (m, 1H, CHOPMB), 2.16-2.21 (m, 2H, CH₂), 1.46-1.67 (m, 4H, 2CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.8, 159.0, 151.8, 138.8, 130.6, 129.3, 120.8, 117.2, 113.7, 79.6, 69.6, 55.2, 34.9, 32.0, 23.7; **EM** (CI) 308.3 [M+NH₄]⁺

Síntesis del fragmento Sur

(2S,3R)-1,2-Epoxipent-4-en-3-ol, 4.2

Sobre un balón previamente "flameado", se añadió tamiz molecular de 4 Å (MS) (5.827 g, 2-3 micras, pulverizado) y CH₂Cl₂ anh (162 mL), se purgó con N₂ y se enfrió a -23 °C (cryocool). A continuación, se adicionó tetraisopropóxido de titanio destilado (2.93 mL, 9.60 mmol) y una solución de L-tartrato de diisopropilo (2.31 mL, 10.80 mmol) en CH₂Cl₂ anh (10 mL). Después de 20 min a -23 °C, se adicionó divinilcarbinol (12.00 mL, 123.4 mmol) en CH₂Cl₂ anh (10 mL) vía cánula e hidropéroxido de *tert*-butilo (5.5 M en decano, 44.0 mL, 241.1 mmol) en varias porciones y se mantuvo la mezcla 140 h en agitación a -23 °C (congelador). La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada de Na₂SO₄ (8.8 mL) y se diluyó con Et₂O (125 mL). Se retiró el baño y se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, lavando con Et₂O. Se eliminó el disolvente al vacío sin calentar. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna *flash* (pentano/Et₂O 2:1) y cuidadosamente se eliminó el disolvente de las fracciones deseadas. Finalmente se destiló el líquido resultante en un horno Kügelrohr a 60-70 °C (2.5 mbar) obteniéndose el epóxido 24 (3.031 g, 30.21 mmol, 25%).

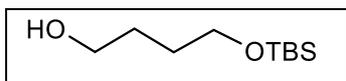


Compuesto 4.2: aceite incoloro; **Peb:** 60-70 °C, (2.5 mbar); **Rf:** (Hhexanos/AcOEt 8:2) 0.18; **IR** (film) 3400, 3019, 2920, 1100; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.81-5.90 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.5, 6.2, CH₂=CH), 5.39 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.4, CHH=CH), 5.26 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.3, CHH=CH), 4.31 (s, 1H, CHOH), 3.09-3.10 (m, 1H, CHO), 2.76-2.80 (m, 2H, CH₂O), 2.29 (s, 1H, OH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 135.5, 117.6, 70.2, 53.9, 43.5; **EM** (CI) 101.5 [M+1]⁺; **[α]_D** = -40.2 (*c* = 0.96, CHCl₃). (caldria comparar-la amb la de la literatura)

4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol, 4.4

Se suspendió NaH (dispersión de aceite al 60%, 0.800 g, 33.20 mmol) en THF (50 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota 1,4-butanodiol (11.97 g, 132.80 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió el cloruro de *tert*-butildimetilsililo (5.00 g, 33.20 mmol) en THF y la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo la fase orgánica con Et₂O (xx mL), se secó con MgSO₄ anh y el disolvente se

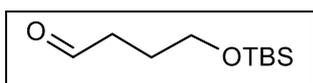
eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por columna *flash* (hexano:AcOEt 8:2), obteniendo el alcohol **4.4** (3.85 g, 57%)



Compuesto 4.4: aceite incoloro; **R_f** (hexanos/AcOEt 8:2) 0.18; **IR** (film) 3620, 3500, 1392, 1365; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.80-3.60 (4 H, br m, CH₂OR), 2.50 (1 H, br s, OH), 1.78-1.52 (4 H, br m, CH₂), 0.81 (9 H, s, CH₃CSi), 0.04 (6 H, s, CH₃Si); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 62.8, 30.7, 29.2, 28.1, 25.6, -2.4; **EM** (Cl) 205.18 [M+1]⁺.

4-(*tert*-Butildimetilsilano)butanal, 4.5

A una solución de cloruro de oxalilo (2.1 mL, 24 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de DMSO (3.3 mL, 21 mmol) en CH₂Cl₂ (32 mL). Después de 5 min, se añadió una solución de 4-(*tert*-butildimetilsilyloxi)butan-1-ol (4.0 g, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (26 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C y se añadió trietilamina (14.0 mL, 100 mmol). Después de 10 min a -78 °C, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2x30 mL) y salmuera (2x30mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo obtenido se realizó por cromatografía en columna *flash* (hexanos/EtOAc: 90/10), obteniendo el aldehído **4.5** (3.88 g, 96%).

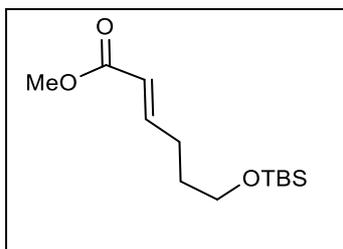


Compuesto 4.5: Aceite incoloro. **IR** (film) 2720, 1730, 1260, 1100, 840, 780 ; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.78 (s, 1H, CHO), 3.65 (t, *J* = 5.9, 2H, CH₂OR), 2.50 (t, *J* = 7.2, 2H, CH₂), 1.85 (m, 2H, CH₂), 0.88 (s, 9H, CH₃CSi), 0.04 (s, 6H, CH₃Si); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 202.4, 62.0, 40.7, 30.8, 25.4, 25.2, 25.1 **EM** (Cl) 203.14 [M+1]⁺.

(*E*)-6-(*tert*-Butildimetilsililo)hex-2-enoato de metilo, 4.6

A una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0.89 g, 22.3 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota dietilfosfonoacetato de metilo (4.04 mL, 22.3 mmol) a 0 °C. A continuación, se añadió a la mezcla **4.5** (3.00 g, 14.8 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). El residuo se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (25 mL), se lavó

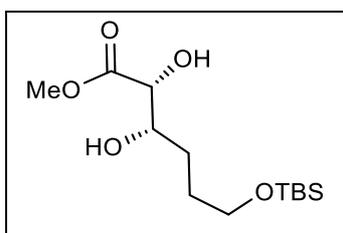
con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/ AcOEt 9:1) para obtener **4.6** (3.01 g, 78%).



Compuesto 4.6: Aceite incoloro: IR (film) 2952, 2858, 1729, 1659, 1437, 1256, 1206, 1167, 1104, 835, 776; **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 6,97 (m, 1 H, CHCH), 5,81 (d, 1H, CHCH), 3,71 (s, 3H, CH_3COO), 3,61 (t, $J = 6,3$, 2H, CH_2O), 2,26 (m, 2H, CH_2), 1,65 (m, 2H, CH_2), 0,87 (s, 9H, CH_3CSi), 0,03 (s, 6H, CH_3Si); **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 167,2, 149,5, 121,3, 62,3, 51,5, 31,3, 28,9, 26,1, 18,5, -5,1; **EM** (CI) 259.17 $[\text{M}+1]^+$.

(2R,3S,6S) 6-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2,3-dihidroxiheptanoato de etilo, 4.7

Se añadió AD-mix- α (13,20 g, 17,03 mmol) a una solución agitada de (*E*)-6-(*tert*-butildimetilsililoxi)hex-2-enoato de metilo (1,5 g, 6,55 mmol) en $t\text{BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (70mL) a 0 °C. Después de 2 horas se añadió metansulfonamida (1,80 g, 19,2 mmol) a la mezcla y se agitó a 0 °C durante una noche. La reacción se inactivó con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5.6 g, 35.4 mmol) en H_2O (12 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se extrajo con AcOEt (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto que posteriormente se purificó en columna (AcOEt) para obtener **4.7**. (3.2 g, 82 %).



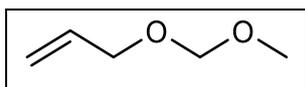
Compuesto 4.7: aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20}$: +29,3 ($c = 1.18$, CHCl_3); **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 4,18 (dd, 1H, $J = 5.9, 2.1$, CHOH), 4,06 (m, 2H, 2 CHOH), 3,71 (m, 2H, OCH), 3,70 (s, 3H, CH_3O), 3,09 (br s, 2H, OH), 1,78–1,66 (m, 2H, CH_2), 1,51–1,39 (m, 2H, CH_2), 0,84 (s, 9H, CH_3CSi), 0,03 (s, 6H, CH_3Si); **RMN de ^{13}C** (100.6 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 77.5, 75.1, 69.8, 52.7, 32.1, 26.1, 25.2, -4.9; **EM**: 315.45 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2R,3S,6S)-2, 6-(*tert*-Butildimetilsililo)-3-hidroxiheptanoato de etilo, 4.8

Se suspendió NaH (dispersión de aceite al 60%, 0.080 g, 33.20 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota el compuesto **4.7** (3.97 g, 13.20 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió el cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0.50 g, 3.32 mmol) en THF y la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo la fase orgánica con Et₂O (20 mL), se secó con MgSO₄ anh y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por columna *flash* (hexano:AcOEt 8:2), sin obtener el producto ya que obteníamos una mezcla del monoprotectado como del diprotectado.

1-(Metoximetoxi)-2-propeno, 4.13

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió 2-propen-1-ol (11.60 g, 0.20 mol) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 50% en aceite, 9.20 g, 0,20 mol) previamente lavado con Et₂O en THF anhidro (50 mL) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió al residuo resultante una solución de clorometil metil éter (16,1 g, 201.25 mmol) en Et₂O anhidro (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y luego se vertió sobre una mezcla de agua fría y Et₂O (50 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto se purificó por destilación a 80-85 °C para producir 19.30 g (95%) de alil metoximetil éter.

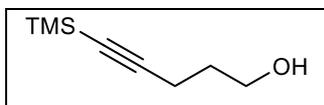


Compuesto 4.13: aceite incoloro. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 5.62-6.10 (m, 1H, CHCH₂), 4.92-5.38 (m, 2H, CH₂CH), 4.52 (s, 2H, OCH₂O), 3.90-4.10 (m, 2H, CH₂O), 3.34 (s, 3H, CH₃O); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 135, 117, 95, 67, 56

5-Trimetilsililpent-4-in-1-ol, 4.10.

Se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, BuLi (1.6 M en hexano, 2.75 mL, 4.40 mmol) a una solución de 3-butin-1-ol (0.16 mL, 2.00 mmol) en THF anh (6 mL) a -78 °C. Seguidamente se adicionó cloruro de trimetilsililo (0.76 mL, 6.00 mmol) sobre la suspensión formada y se agitó a -78 °C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Para detener la reacción se adicionó HCl (2.0 M, 4 mL) y se dejó agitando durante 20 min. Se añadió CH₂Cl₂ (x mL), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x x mL). Se secó la fase orgánica resultante con MgSO₄

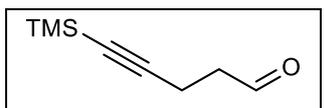
anh., y una vez filtrada se eliminaron los disolventes al vacío. Se purificó el crudo por cromatografía en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) obteniendo 5-trimetilsililbut-4-in-1-ol (0.279 g, 1.96 mmol, 98%).



Compuesto 4.10 aceite incoloro; **Rf** (CH₂Cl₂) 0.38; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71 (t, 2H, *J* = 6.2, CH₂OH), , 2.51 (t, 2H, *J* = 6.2, CH₂C), 1.80 (s, 1H, OH), 1.65 (m, 2H, CH₂), 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃): δ 103.2, 87.0, 60.9, 24.3, 0.2; **EM** (Cl) 174.3 [M+NH₄]⁺.

5-Trimetilsililpent-4-in-1-al, 4.11

A una solución de DMSO (2.30 mL, 32.68 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) a -78 °C se le añade (COCl)₂ (1.5 mL, 17.19 mmol) en CH₂Cl₂ (32 mL). Después de 10 minutos se añade gota a gota el alcohol **4.10** (2.19 g, 13.77 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) siempre a -78 °C. Al cabo de 20 minutos se añade trietilamina destilada (9.70 mL, 69.59 mmol) y dejamos que la temperatura de la mezcla de reacción suba hasta temperatura ambiente. Posteriormente, diluimos con Et₂O (30 mL) y lavamos la fase orgánica con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL), Na₂SO₄ (30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna *flash* (hexano/AcOEt 9:1) obteniéndose 31 (1.94 g, 12.58 mmol).

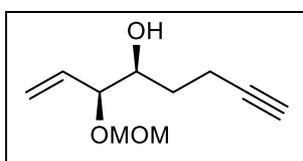


Compuesto 4.11: aceite incoloro; **Rf** (CH₂Cl₂) 0.78; **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H, CHO), 2.67 (m, 2H, CH₂), 2.54 (m, 2H, CH₂), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃); **RMN de ¹³C** (100.6 MHz, CDCl₃) δ 200.34, 104.71, 85.79, 42.53, 13.12, 0.01; **EM** (Cl) 172.4 [M+NH₄]⁺.

(3S,4S)-3-(Metoximetoxi)-1-octen-7-in-4-ol, 4.15

Se añadió *s*-BuLi (1,2 M en ciclohexano, 50,0 mL, 60,0 mmol) a -78 ° C a una solución de metoximetil alil éter (7.95 g, 78.0 mmol) en THF (57 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió (+)-B-metoxidiisopinocanfeilborano (1,0 M en THF, 60,0 mL, 60,0 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación, se añadió BF₃•Et₂O (9,50 mL, 75,6

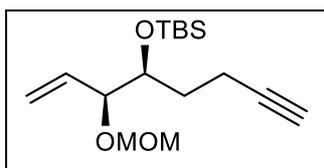
mmol) y el aldehído **4.11** (9,00 g, 58,4 mmol). La agitación se continuó durante 3 h y se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente. Al cabo de 12 horas, la reacción se inactivó con una mezcla 1:2 de H₂O₂ (30% v/v) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1: 2, 120 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se extrajo con AcOEt (3 x 60 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Se añadió posteriormente al crudo de la reacción MeOH (100 mL) y K₂CO₃ (25,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h antes de concentrarse al vacío. El crudo se diluyó con AcOEt (200 mL) y agua (50 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (hexanos: AcOEt 8: 1 → 2: 1) permitió aislar el alcohol **4.15** (8,40 g, 70%).



Compuesto 4.15; aceite incoloro; **Rf**: 0.23 (hexanos:AcOEt 5:1); **[α_D]**: -3.6 (CHCl₃, c = 0.44); **IR (film)** 3428, 2937, 2869, 1643, 1440, 1218, 1150, 1111, 1043, 919; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 5.71 (ddd, J = 17.4, 11.4, 7.8, 1H, CHCH₂), 5.36 (br d, J = 11.4, 1H, CH₂CH), 5.34 (br d, J = 17.4, 1H, CH₂CH), 4.75 (d, J = 7.2, 1H, CHO), 4.60 (d, J = 6.6, 1H), 3.88 (t, J = 7.5, 1H, CHCHOCH₂), 3.70 (ddd, J = 10.2, 7.2, 3.0, 1H, CHOH), 3.41 (s, 3H, CH₃O), 2.50 (br s, 1H), 2.43–2.34 (s, 21H, CH), 1.96 (t, J = 2.4, 2H, CH₂C), 1.64 (m, 2H, CH₂CH₂); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 134.6, 119.9, 93.8, 84.0, 81.0, 71.8, 68.5, 55.5, 31.5, 14.7; **[MNa⁺]** 207.0991.

(3S,4S)-5-*tert*-Butildimetilsililoxi -6-(4-metoxibenciloxi)-1-octen-7-in, 4.16.

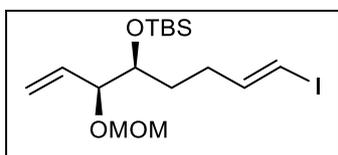
Se suspendió NaH (dispersión de aceite 60%, 800 mg, 33.20 mmol) en THF (50 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota el alcohol **4.15** (11.97 g, 132.80 mmol). Al cabo de 30 minutos, se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (5.00 g, 33.20 g) en THF (20 mL). Después de 1 h a 0 °C, la reacción se detuvo con una solución de NH₄Cl saturada (30 mL), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna *flash* (hexano:AcOEt 8:2), obteniendo **4.16** (3.85 g, 92%).



Compuesto 4.16; aceite incoloro; R_f (hexano/AcOEt 75:25) 0.82; $[\alpha_D]$: -3.6 (CHCl_3 , $c = 0.44$); IR (film) 3430, 2980, 2869; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.71 (ddd, $J = 17.4, 11.4, 7.8$, 1H, CHCH_2), 5.36 (br d, $J = 11.4$, 1H, CH_2CH), 5.34 (br d, $J = 17.4$, 1H, CH_2CH), 4.75 (d, $J = 7.2$, 1H, CH_2), 4.60 (d, $J = 6.6$, 1H, CH_2), 3.88 (t, $J = 7.5$, 1H, CH_2CH_2), 3.70 (m, , 1H, CHO), 3.41 (s, 3H, CH_3O), 2.50 (br s, 1H, CHC), 2.43–2.34 (m, 2H, CH_2), 1.76 (m, , 1H, CH_2), 1.64 ppm (m, 1H, CH_2), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 134.6, 119.9, 93.8, 84.0, 81.0, 71.8, 68.5, 55.5, 31.5, 31.0, 14.7, -4.8 , -4.3 ; EM (CI) 312.2) $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$.

(1E,5S,6S)-5-tert-Butildimetilsililoxi -6-(4-metoxibenciloxi)-1-yodo-1,7-octadieno, 4.17.

Se añadió *lentamente* y bajo atmósfera de argón, una solución de DIBALH (1,0 M en hexanos, 0,33 mL, 0,33 mmol) a una solución agitada de Cp_2ZrCl_2 (0,096 g, 0,33 mmol) en THF (0,8 mL) a 0°C . La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0°C y, a continuación, se añadió a la mezcla una solución de **4.16** (0,103 g, 0,275 mmol) en THF (0,2 mL). Se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente y se agitó hasta que se obtuvo una solución homogénea. Posteriormente, se enfrió a -78°C y se añadió una solución de I_2 (98 mg, 0,39 mmol) en THF (0,5 mL). Después de 30 min a -78°C , la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (30 mL), se extrajo con Et_2O , (xx mL), se lavó con soluciones acuosas saturadas de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL), NaHCO_3 (30 mL) y salmuera (30 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna *flash* (hexanos/ CH_2Cl_2 , 6:4) para obtener **4.17** (0,124 g, 75 %).

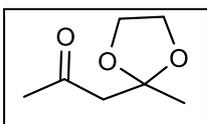


Compuesto 4.17: Aceite amarillo; R_f 0,46 (hexanos/ CH_2Cl_2 , 6:4); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (dt, $J = 14,2, 7,0$, 1H, $\text{CH}=\text{CHI}$), 5,99 (dt, $J = 14,4, 1,4$, 1H, $\text{CH}=\text{CHI}$), 5,79 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,35–5,25 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4,58 (d, $J = 11,6$, 1H, CHHOMe), 4,31 (d, $J = 11,6$, 1H, CHHAOMe), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,77–3,64 (m, 2H, CHOTBS , CHOMOM), 2,21–2,12 (m, 1H, CHH), 2,06–1,96 (m, 1H, CHH), 1,74–1,65 (m, 1H, CHH), 1,50–1,38 (m, 1H, CHH), 0,89 (m, 9H, $t\text{Bu}$), 0,03 (s, 3H, SiCH_3), 0,01 (s, 3H, SiCH_3); RMN de ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 142.2, 134.6, 119.3, 95.8, 84.7, 81.5, 78.1, 57.3, 36.2, 32.5, 29.1, 26.1, -2.3 ; $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 427.4.

Síntesis del fragmento lateral

1-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propan-2-one, 5.1

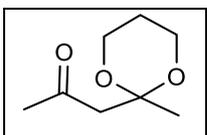
Una mezcla de 2,4-pentanodiona (5,0 g, 50 mmol), etilenglicol (3.1 g, 50 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (11 mg, 0,6 μ mol) en tolueno (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 días con eliminación azeotrópica del agua. Después, se concentró el crudo de reacción al vacío y el residuo obtenido se destiló (5 mbar, 120 °C) obteniendo el compuesto **5.1** (5,2 g, 70 %)



Compuesto 5.1: aceite incoloro. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 3,94 (d, 4H, CH_2), 2,73 (s, 2H), 2,19 (s, 3H, CH_3), 1,38 (s, 3H, CH_3).

1-(2-metil-1,3-dioxan-2-il)propan-2-ona, 5.2

Una mezcla de 2,4-pentanodiona (5,0 g, 50 mmol), 1,3-propanodiol (3.8 g, 50 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (11 mg, 0,6 μ mol) en tolueno (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 días con eliminación azeotrópica del agua. Después, se concentró el crudo de reacción al vacío y el residuo obtenido se destiló (5 mbar, 120 °C) obteniendo el compuesto **5.2** (4,2 g, 67 %)



Compuesto 5.2: aceite incoloro. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.05 (m, 6H, CH_2), 2,73 (s, 2H, CH_2CO), 2,19 (s, 3H, CH_3), 1,38 (s, 3H, CH_3).

(*E*)-3-Metil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)but-2-enoato de metilo, 5.6

A una disolución de la cetona **5.2** (1.00 g, 6.32 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le añadió $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ (3.34 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Pasadas 20 h, se comprobó por capa fina y se seguía viendo material de partida y en el crudo de RMN no se observó producto. Recuperamos el material de partida

(E)-3-Metil-5-oxohex-2-enoato de metilo, 5.3.

A una disolución de 2,4-pentanodiona (1.00 g, 9.57 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le añadió el $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ (3.34 g, 10mmol), y se calentó a reflujo durante 20 horas. El análisis por RMN de la mezcla de reacción permitió detectar la formación en pequeñas cantidades del compuesto **5.3**, su isómero Z y la cetona **5.5**.

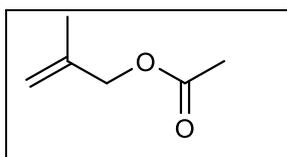
4-Metil-1-hidroxipiridin-2-one, 5.10

Se añadió el cloruro de acetilo (2.26 g, 1.5 mL, 20 mmol) a etil 3-metil-2 butenato (2.56 g, 2.8 mL, 20 mmol) en presencia de AlCl_3 (5.98 g, 45 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) durante 3 h a 40 °C.

Después, se enfrió la reacción a 0 °C y se añadió HCl conc.(5 mL) y H_2O (5 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa de extrajeron con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 al 10% (30 mL) y H_2O (30 mL). No se detecto el producto deseado por análisis del crudo de reacción por RMN de ^1H .

Acetato de 2-metilalil, 5.7

En un matraz de fondo redondo seco se añadió 2-metilprop-2-en-1-ol (7.4 mL, 88 mmol) y Ac_2O (8.30 mL, 88 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió rápidamente DMAP (108 mg, 0.88 mmol). Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de Et_3N (8.90 mL, 88 mmol) en CH_2Cl_2 (7.0 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió el crudo de reacción sobre una solución acuosa de de 2.0 M HCl (30 mL) y hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x10 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se limpiaron con una solución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío para obtener el producto deseado (7.93 g, 69.52 mmol).



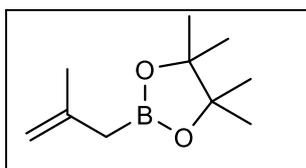
Compuesto 5.7: Aceite incoloro; **Rf** 0,18 (hexanos/ Et_2O , 95:5); **IR (film)**

2977, 2940, 1730, 1660, 1455, 1380; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.95 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.91 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 2.06 (s, 3H, CH_3COO), 1.74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); **RMN de ^{13}C (100,6**

MHz, CDCl_3) δ 170.8, 140.0, 113.0, 67.7, 21.1, 19.5.

Éster pinacólico del ácido metalilborónico, 5.8

Se dispuso en un balón bien seco y bajo atmósfera de argón, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69.0 mg, 0.075 mmol) y $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1.70 g, 6.60 mmol). A continuación, se añadió DMSO recién destilado (18 mL) y acetato de 2-metilalilo (342 mg, 3.00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 horas. El crudo de reacción se diluyó con Et_2O (25 mL) y salmuera (25 mL) y la fase orgánica se extrajo con Et_2O (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna *flash* (hexanos: Et_2O 10:1).



Compuesto 5.8: Aceite incoloro; **Rf** 0,35 (hexanos/ Et_2O , 8:2); **IR (film)** 3414, 2977, 2920, 1647, 1475; **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.68 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.66 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1.77 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CCH}_3$), 1.73 (s, 2H, BCH_2), 1.25 (s, 12H, $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)_3$); **RMN de ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3)** δ 142.9, 110.2, 83.3, 24.7, 24.6, 24.5.

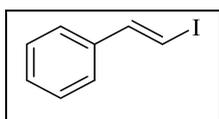
Formación de organozincatos

1.- MATERIALES DE PARTIDA

Preparación de yoduros de vinilo E por reacción de Takai

(E)-1-Fenil-2-yodoeteno, 7.1

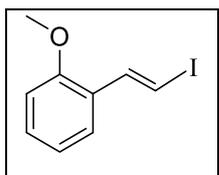
A una suspensión de CrCl_2 anhidro (1.405 g, 8.10 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo atmósfera de argón y a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se le añadió una solución de benzaldehído (2.01 mmol, 0.214 g) en THF (8 mL). La reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h y luego 4 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se detuvo con NH_4Cl aq (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (0-3% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el yoduro de vinilo **7.1** (0.317g, 67%).



Compuesto 7.1: Aceite amarillo. Rf: 0.65 (hexanos). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 14.9$, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H, Ar), 6.85 (d, $J = 14.9$, 1H). RMN ^{13}C (100.6 MHz; CDCl_3) 145.0, 137.6, 128.7, 128.4, 126.0, 76.7.

1-(2-metoxifenil)-2-yodoeteno, 7.27.

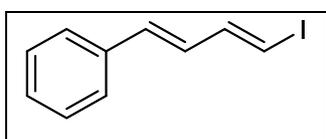
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **1**, con 2-metoxibenzaldehído (0.109 g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.27** (0.122 g, 68%).



Compuesto 7.27: Aceite incoloro. Rf: 0.70 (hexanos). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (m, $J = 14.9$, 2H), 7.45 (d, $J = 14.9$, 1H), 7.10 (d, $J = 14.9$, 2H), 6.75 (m, 3H), 3.80 (s, 3H).

(1E,3E)-1 Fenil-4-yodobutan-1,3-dieno, 7.3

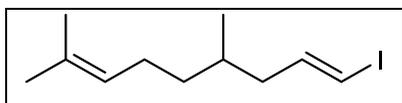
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **1**, con cinamaldehído (0.105 g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.3** (0.122 g, 75%).



Compuesto 7.3: Aceite naranja. Rf: 0.65 (hexanos). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (6H, m), 7.05 (2H, m), 6.75 (d, 2H), 6.45 (d, 2H).

(1E)-1-yodo-4,8-dimetilnona-1,7-dieno, 7.6

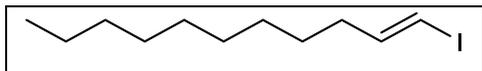
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **1**, con citronelal (0.109 g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.6** (0.112 g, 70%).



Compuesto 7.: Aceite incoloro. **R_f** :0.46 (hexano/Et₂O 9:1). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dt, *J* = 14.4, 7.7, 1H), 5.96 (dt, *J* = 14.4, 1.1, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 2.10-1.86 (m, 4H), 1.68 (d, *J* = 1.2, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.7, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 124.5, 75.0, 43.4, 36.4, 32.1, 25.5, 25.7, 19.3, 17.7.

(1E)-1-Yodoundecen-1-eno, 7.9

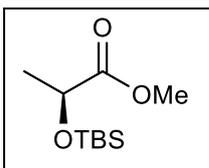
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **1**, con decanal (0.106 g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.9** (0.122 g, 69%).



Compuesto 7.9: Aceite amarillo. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.51 (dt, *J* = 14.3, 7.1, 1H), 5.97 (d, *J* = 14.4, 1H), 1.43–1.34 (m, 14H), 1.34–1.22 (m, 6H), 0.91–0.85 (m, 3H). **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.0, 74.4, 36.2, 31.7, 28.7, 28.5, 22.7, 14.2.

Metil lactato protegido, 7.25

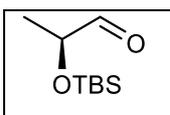
A una solución de (-)-Metil lactato (2,08 g, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se le añadió trietilamina (4,2 mL, 30 mmol) y 4-dimetilamino piridina (DMAP, 0,24 g, 2 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C con un y luego se añadió gota a gota cloruro de terc-butildimetilsililo (3,3 g, 22 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL), se extrajo la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con hexano para obtener **7.25** (4,35 g, 99 % de rendimiento)



Compuesto 7.25: líquido incoloro. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,30 (q, $J=6.8$, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6.8,3\text{H}$), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 174,6, 68,5, 51,9, 25,8, 21,4, 18,4, -4,9, -5,2.

Aldehído protegido, 7.26

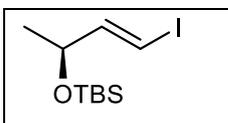
A una solución del compuesto x (4,25 g, 19,5 mmol) en hexano (40 mL) bajo nitrógeno a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió DIBALH (25 mL, 1,0 M en hexano, 25 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 60 min, después se inactivó mediante la adición de MeOH (3 mL). La reacción la mezcla se agitó durante 15 min adicionales a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se transfirió a un matraz que contenía 50 mL de Sal de Rochelle y se dejó la mezcla resultante durante 3 horas agitando. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con hexano (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentraron al vacío para dar el aldehído **7.26** (3,48 g, 95 % de rendimiento).



Compuesto 7.26. Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,61 (d, $J=1.6$, 1H), 4,09 (qd, $J=7.2,1.2$, 1H), 1,27 (d, $J=6.8$, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 204,3, 73,8, 25,5, 18,6, 18,2, -4,8.

(1E,3S)-3-(tert-Butildimetilsililoxi)-1-yodobut-1-eno, 7.4

Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación el compuesto **1**, con (, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.4** (0.112 g, 74%).

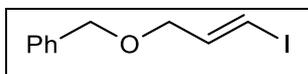


Compuesto 7.4. Aceite amarillo. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 6,28 (dd, $J=7.6, 7.6$, 1H), 6,18 (d, $J=7.6$, 1H), 4,56 (dq, $J=6.4, 6.2$, 1H), 1,27 (d, $J=6.4$, 3H), 0,95 (s, 9 H), 0,16 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H), **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3)

δ 145.01, 78, 71.6, 25.30, 22.40, 17.80, -4.95, -5.15.

[(2E)-3-yodo-2-propen-1-yl]oxy]methyl]benzene, 7.5

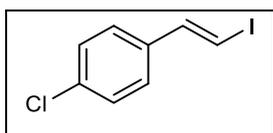
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **1**, con benciloxiacetaldehído (0.109 g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.5** (0.122 g, 72%).



Compuesto 7.5: Aceite incoloro. **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.39–7.28 (m, 5H), 6.66 (dt, $J = 14.5, 5.7$, 1H), 6.41 (dt, $J = 14.5, 1.5$, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.96 (dd, $J = 5.7, 1.5$, 2H); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 142.4, 137.7, 128.5, 127.9, 127.8, 78.9, 72.3, 71.8.

(E)-2-(4-clorofenil)-1-yodoeteno, 7.2

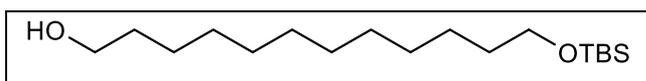
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **1**, con 4-clorobenzaldehído (0.109 g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.2** (0.120 g, 71%).



Compuesto 7.2: Sólido amarillo; pf = 67.7-69.8 °C; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J = 14.8$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.20 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.82 (d, $J = 14.8$, 1H); **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 136.0, 134.1, 128.8, 127.1, 77.4.

Dodecandiol monoprotegit, 7.7

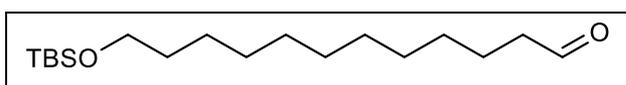
Se disolvió NaH (en dispersión de aceite 60%, 0.8g, 33.20mmol) en THF (50 mL) y se enfrió a 0°C. Posteriormente se añadió gota a gota el 1,12-dodecandiol (11.97g, 132,80mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió el cloruro de terc-butildimetilsililo (5.00g, 33,20g) en 20 mL de THF y la reacción se agitó durante 1 h a 0°C. Se inactivó con una solución de NH_4Cl saturada y se extrajo la fase orgánica con Et_2O , se secó con MgSO_4 y el disolvente se disolvió a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por columna flash (Hexano:AtOEt) (8:2). Obteniendo **7.7** (2.50g, 57%)



Compuesto 7.7: Aceite amarillo;; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 3.7 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 10 H), 0.9 (s, 9 H), 0.18 (s, 6 H).

Aldehído, 7.8

A una solución de cloruro de oxalilo (2,1 mL, 24 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) enfriado a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de DMSO (3,3 mL, 21 mmol) en CH₂Cl₂ (32 mL). Después de 5 min, se añadió una solución del alcohol monoprotegido (2.5 g, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (26 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C y se añadió trietilamina (14,0 mL, 100 mmol). Después de 10 min a -78 °C, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2x 30 mL) y salmuera (2 × 30mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. Purificación por cromatografía (Hexano/EtOAc: 90/10) y obtuvimos del aldehído **7.8** 2.45 g (96%).

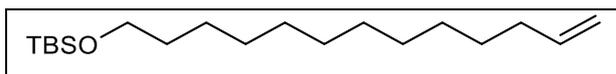


Compuesto 7.8: Aceite amarillo; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.1 (s, 1H), 3.7 (m,

2H), 3.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 10 H), 0.9 (s, 9 H), 0.18 (s, 6 H).

Alqueno protegido, 7.28

Se disolvió NaH (en dispersión de aceite 60%, 0.8g, 33.20mmol) en THF (50 mL) y se enfrió a 0°C. Posteriormente se añadió gota a gota el 1,12-dodecandiol (2.98,32.50mmol) y se agito durante 30 min. Se añadió el cloruro de terc-butildimetilsililo (5.00g, 33,20g) en 20 mL de THF y la reacción se agito durante 1 h a 0°C. Se inactivo con una solución de NH₄Cl saturada y se extrajo la fase orgánica con Et₂O, se secó con MgSO₄ y el disolvente se disolvió a presión reducida. El crudo obtenido se purifico por columna flash (Hexano:AtOEt) (8:2). Obteniendo **7.28** (3.85g, 91%)



Compuesto 7.28: Aceite amarillo; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,80 (m, 1H), 5,10 (m,

2H), 3.7 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 10 H), 0.9 (s, 9 H), 0.18 (s, 6 H).

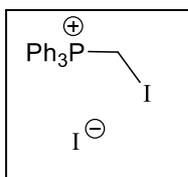
Aldehído, 7.8

La oxonolisis se llevo a cavo a partir del alqueno 51, y el ozono generado por el generador de ozono, en el que entraba una corriente de oxigeno que se oxidaba dando lugar a ozono, en el circuito incorporamos un detector de oxono para asegurarnos que se producía. Y se intentó vía canula sumergida a una solución del alqueno 81g) en hexano (10 mL) y se siguió la reacción por capa fina hasta observar la desaparición del alqueno y aparición del producto. Esto ocurrió a las 4 horas aproximadamente.

Preparación de yoduros de vinilo Z por reacción de Wittig.

Yoduro de yodometiltrifenilfosfonio, 7.29

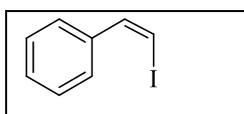
Se añadió, gota a gota y bajo atmósfera de argón, CH_2I_2 (6.16 g, 23 mmol) a una solución de trifenilfosfina (6.03 g, 23.0 mmol) en tolueno (6 mL) la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 4 h y después la mezcla de reacción se filtró. Se obtuvo **7.29** (7.40 g, 18 mmol).



Compuesto 7.29: Sólido blanco. Pf. 230 °C (lit.⁴ 231-234 °C). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.60 (m, 9H), 7.50 (m, 6H), 5.08 (d, $J = 8.9$, 2H).

(Z)-1-Fenil-2-yodoeteno, 7.11

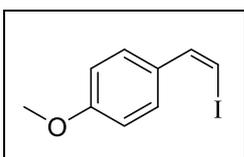
Se añadió lentamente, bajo atmósfera de argón y a -78 °C, una solución 1.0 M de KHMDS en tolueno (1.0 mL, 1.0 mmol) a una solución de yoduro de yodometiltrifenilfosfonio (0.55 g, 1.00 mmol) en THF (2.3 mL). Al cabo de 10 min, se añadió benzaldehído (0.082 mL, 0.80 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 min a -78 °C. Después la temperatura se dejó subir a temperatura ambiente y al cabo de 40 minutos, se añadió Et_2O (20 mL) al crudo de reacción y el precipitado formado se filtró y se lavó con Et_2O (5 mL). Se obtuvo el yoduro de vinilo **7.11** (0.151 g, 82%).



Compuesto 7.11: Aceite marrón oscuro. **Rf:** 0.75 (hexanos). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.55 (d, $J = 8.5$, 1H).

(Z)-1-(4-metoxifenil)-2-yodoeteno 7.30

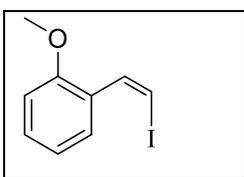
Se añadió, gota a gota, bajo atmósfera de argón y a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, una solución 1 M de NaHMDS en THF (11.40 mL, 11.40 mmol) a una suspensión de yoduro de yodometiltrifenilfosfonio (0.55 g, 1.0 mmol) en THF (35 mL). Se dejó agitando a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min y posteriormente se bajó la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió, gota a gota, *p*-metoxibenzaldehído (0.1 mL, 0.8 mmol) en THF (15 mL). Se dejó reaccionar durante 10 min y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 mL) y Et_2O (20 mL) a la mezcla. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 15 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexanos:EtOAc 9:1). Se obtuvo el compuesto **7.30**. (100 mg, 53%).



Compuesto 7.30: Aceite amarillo. Rf: 0.75 (hexano:EtOAc) (90:10). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.9$, 2H), 7.20 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$, 2H), 6.40 (d, $J = 9.0$, 1H), 3.85 (s, 3H).

(Z)-1-(2-metoxifenil)-2-yodoeteno, 7.31

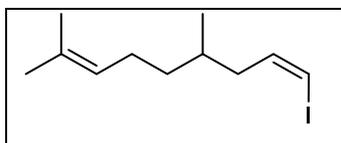
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto **4**, con 2-metoxibenzaldehído (0.109 g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.31** (80 mg, 45%)



Compuesto 7.31: Aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.10 (t, $J = 9.7$, 1H), 6.50 (d, $J = 8.5$, 1H), 3.90 (s, 3H).

(Z)-1-Yodo-4,8-dimetilnona-1,7-dieno, 7.32

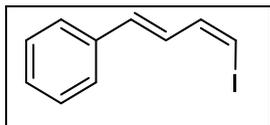
Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto x, con citronel·lal (0.109g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.32** (90 mg, 75%)



Compuesto 7.32:; Rf (); IR (film); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.20-6.00 (m, 2 H), 5.15-5.05 (m, 1 H), 1.97-1.85 (m, 4 H), 1.65-1.62 (m, 7 H), 1.20-1.10 (m, 2 H), 0.95 (d, J = 6.54, 3 H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) 140.1, 131.2, 124.5, 83.0, 41.6, 36.6, 32.0, 25.7, 25.6, 19.5, 17.6 ; EM (CI) 278 [M+]

(1E,3Z)-1-fenil-4-yodobut-1,3-dieno, 7.33

Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto x, cinnamal·hido (0.109g, 0.80 mmol). Se obtuvo el compuesto **7.33**(87 mg, 71%)



Compuesto 7.33:; Rf (); IR (film); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.55–7.28 (m, 5 H), 7.09–6.90 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) 145.5, 138.6, 136.9, 136.8, 128.9, 128.6, 127.0, 83.0; EM (CI) 255.97 [M+]

Preparación de haluro de vinilo por hidrometalación de alquinos

(E)-4-Fenil-1-yodo-1-buteno 7.13

Método 1: Por hidroaluminación de un alquino

Se añadió gota a gota y a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ una solución 1.0 M en hexano de DIBAL-H (10.75 mL, 10.75 mmol) a 4-fenil-1-butino (1.01 g, 7.68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió, bajo atmósfera de argón, en THF (20 mL) y se le añadió, a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, una solución previamente preparada de yodo (3.12 g, 12.3 mmol) en THF (10 mL). Después de 1 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió HCl (2 M) hasta que cesó el burbujeo (10 mL aprox.). Al crudo obtenido se le añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (15 mL aprox.) para eliminar el exceso de yodo. Se realizaron extracciones con hexano (3 x 15 mL) y las fases orgánicas se

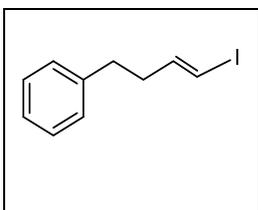
combinaron y se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se purificaron por cromatografía en columna (hexano), obteniéndose **7.13** (1.48 g, 72%).

Método 2: Por hidrozirconación de un alquino⁷

Se enfrió a 0 °C una solución de Cp_2ZrCl_2 (321 mg, 1.10 mmol) en THF (2.5 mL). Se le añadió lentamente y bajo atmósfera de argón una solución 1.0 M de DIBAL-H en hexano (1.10 mL, 1.10 mmol) en THF (0.5 mL). La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y se le añadió lentamente 4-fenil-1-butino (50 mg, 1 mmol) en THF (0.5 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió a -78 °C para la adición de una solución de yodo (330 mg, 1.3 mmol) en THF (1.5 mL) y se dejó reaccionando durante 30 min a -78 °C. La reacción se detuvo con HCl 2 M, se extrajo con Et_2O (30 mL), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de sulfato de sodio (30 mL) y salmuera (30 mL). Posteriormente se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexanos) obteniéndose **7.13** (90 mg, 70%).

Método 3: A partir de hidrocinaldehído, por reacción de Takai

Se siguió el mismo procedimiento que para la preparación de **1**, con el aldehído. Se obtuvo 58

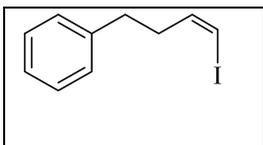


Compuesto 7.13: Aceite naranja. Rf: 0.60 (hexanos). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.31-7.26 (2H, m), 7.20 (tt, $J = 7.2, 1.6$, 1H), 7.15 (2H, m), 6.55 (dt, $J = 14.4, 7.2$, 1H), 6.02 (dt, $J = 14.4, 1.6$, 1H), 2.71 (t, $J = 7.6$, 2H), 2.4-2.34 (2H, m). **RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 145.7, 140.6, 128.5, 128.2, 126.3, 75.5, 37.9, 34.8.

(Z)-4-Fenil-1-yodo-1-buteno, 7.10

Se añadió una solución de BuLi (2.40 M, 2.06 mL, 5.15 mmol), gota a gota y bajo atmósfera de argón durante 30 min, a una solución de 4-fenil-1-butino (0.50 g, 3.84 mmol) en dietil éter (2 mL) a -78 °C. La solución se agitó durante 90 min a la misma temperatura. Posteriormente se añadió una solución de yodo (1.20 g) en THF (6 mL). Después de 45 min a -78 °C, se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución de tiosulfato de sodio (30 mL), se secó con MgSO_4 y se concentraron al vacío. El yodoalquino obtenido no se purificó y se utilizó directamente en el siguiente paso. En un matraz de reacción separado se añadió ciclohexeno (0.91 mL) durante 10 min y a 0 °C a una solución de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}$ (4.32 mL, mmol) en

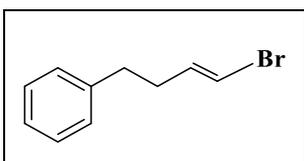
Et₂O (4 mL), formándose un precipitado blanco. La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a 0 °C y se añadió el yoduro de alquino anteriormente preparado. Pasados 30 min se dejó a la temperatura ambiente. Al cabo de 1 h, se volvió a bajar la temperatura a 0 °C, se añadió AcOH (2 mL) a la mezcla de la reacción y se dejó en agitación 2 h a temperatura ambiente. Se añadió Et₂O (6 mL) y se lavó con agua (20 mL). Se purificó por cromatografía en columna (hexanos). Se obtuvo el compuesto **7.10**.



Compuesto 7.10: Aceite incoloro. **Rf:** 0.55 (hexanos). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.29–7.38 (m, 2H), 7.20–7.25 (m, 3H), 6.20–6.25 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 8.5, 2H), 2.47 (td, *J* = 6.5, 1.5, 2H).

(E)-1-Bromo- 4-fenil-1-buteno, 7.14

Se añadió, gota a gota, una solución 1 M de DIBAL-H en hexano (10.8 mL, 10.8 mmol) a 4-fenil-1-butino (1.00 g, 7.70 mmol). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió THF anhidro (30 mL) y la solución se enfrió a –50 °C. Se añadió *N*-bromosuccinimida (2.19 g, 12.30 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después se trató con HCl 2 M (10 mL) y hielo y se extrajo con hexanos (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio saturado (15 mL) y después se secaron con MgSO₄ anhidro. Después de eliminar el disolvente al vacío se obtuvo **7.14** (1.23g, 80%).

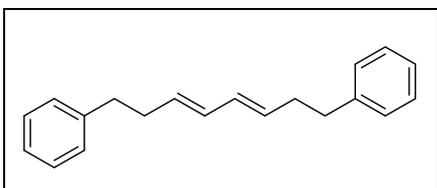


Compuesto 7.14: Aceite incoloro. **Rf:** 0.70 (hexanos). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.32 -7.28 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 3H), 6.22 (m, 1H), 6.05 (dt, *J* = 13.5, 1.3, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 8.6, 7.7, 1.4, 2H). **RMN de ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃)** δ 140.8, 137.3, 128.5, 128.6, 126.5, 105.1, 35.0, 34.6.

2.- PREPARACION DE PATRONES

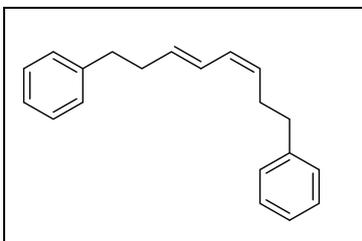
Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento vía Negishi¹⁰

Se disolvió el correspondiente yoduro de vinilo (18.0 mmol) en THF anhidro (0.54 mL), en atmósfera de argón y a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución de $t\text{BuLi}$ (1.7 M) en pentano (217 μL , 0.370 mmol) y se dejó reaccionar durante 30 min. A continuación se añadió, mediante una cánula, una solución 1 M de ZnBr_2 en THF (0.22 mL, 0.22 mmol), y se dejó la reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min. Después se añadió una solución del yoduro de vinilo correspondiente (14 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.3 mg, 1.4 μmol) en THF (0.33 mL). Se dejó 24 h a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la reacción se detuvo con HCl 2 M (15 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (99:1 hexanos: Et_2O). El crudo de la reacción se analizó por espectroscopía de RMN de ^1H .

(3E,5E)-1,8-Difenil-3,5-octadieno, 7.19

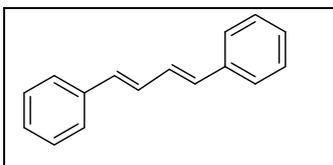
Compuesto 7.19: Aceite incoloro. **Rf:** 0.7 (hexano). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.30-7.26 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 6H), 6.10 (td, $J = 14.5, 5.0, 2\text{H}$), 5.65-5.55 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8, 4\text{H}$), 2.40 (m, 4H). **RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)**

δ 141.9, 131.6, 130.6, 128.5, 125.7, 35.8, 34.4.

(3E,5Z)-1,8-Difenil-3,5-octadieno, 7.18

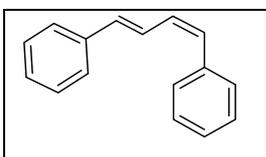
Compuesto 7.18: Aceite incoloro. **Rf:** 0.7 (hexanos). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.30-7.27 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 6H), 6.10-6.05 (m, 2H), 5.68-5.63 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.40 (m, 4H). **RMN de ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3)** δ 141.8, 131.5, 130.8, 128.5, 128.4, 125.9, 35.9, 29.3.

(1E,3E)-1,4-Difenil-1,3-butadieno, 7.23



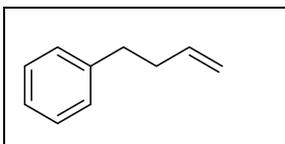
Compuesto 7.23: Sólido blanco; Rf: 0.25 (hexanos). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.45 (d, $J=8.3$, 4H), 7.35–7.31 (m, 4H), 7.23–7.21 (m, 2H), 6.99 (dd, $J=10.4$, 14.6, 2H), 6.71 (dd, $J=14.6$, 9.1, 2H); **RMN de ^{13}C (100.6, CDCl_3)** δ 137.5, 132.9, 129.3, 128.7, 127.7, 126.

(3E,5E)-1,4-Difenil-1,3-butadieno, 7.17



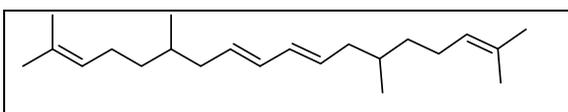
Compuesto 7.17: Aceite incoloro; Rf: 0.35 (hexanos) **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.40–7.36 (m, 6H), 7.33–7.20 (m, 5H), 6.73 (d, $J=15.6$, 1H), 6.54 (d, $J=11.3$, 1H), 6.45 (t, $J=11.2$, 1H). **RMN de ^{13}C (CDCl_3)** 137.7, 134.9, 130.6, 128.8, 127.7, 126.6.

4-Fenil-1-buteno, 7.24



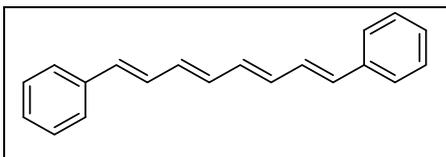
Compuesto 7.24: Aceite incoloro. Rf: 0.7 (hexanos); **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 7.25–7.16 (m, 2H), 7.14–7.10 (m, 3H), 5.85–5.75 (m, 1H), 5.00–4.90 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.35–2.30 (m, 2H); **^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3)**: δ 142.5, 138.6, 128.9, 128.7, 126.3, 115.4, 36.0, 35.8.

7.22



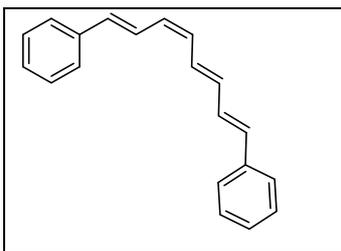
Compuesto 7.22:; Rf (); IR (film); **RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 6.05 (d, 2H), 5.71 (m, 2H), 5.20 (m, 2H), 2.05–1.9 (m, 8H), 1.81 (s, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.53 (m, 6H), 0.95 (d, 6H); **RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz)** δ 140.3, 134.2, 128.2, 123.4, 41.3, 38.2, 25.4, 21.5, 19.5.

7.20



Compuesto 7.20; Rf (); IR (film); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43(d, $J=7.2$, 4H), 7.31(t, $J=7.2$, 4H), 7.22(t, $J=7.2$, 2H), 6.90(m, 2H), 6.60(d, $J=15.5$, 2H), 6.48(s, 4H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) 137.3, 133.4, 132.6, 129.1, 128.5, 127.5, 126.3; EM (Cl) 258.14[M $^+$]

7.21



Compuesto 7.21; Rf (); IR (film); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43(d, $J=7.2$, 4H), 7.31(t, $J=7.2$, 4H), 7.22(t, $J=7.2$, 2H), 6.90(m, 2H), 6.60(d, $J=15.5$, 2H), 6.48(s, 4H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) 137.3, 133.4, 132.6, 129.1, 128.5, 127.5, 126.3; EM (Cl) 258.14[M $^+$]

3.- ESTUDIO DE UN NUEVO MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE Zn A PARTIR DE HALUROS DE VINILO

Se disolvió en un vial y bajo atmósfera de argón, Zn metálico (63.0 mg, 5.0 eq) y el correspondiente yodoalqueno (1 eq) en DMA (0.2 mL). A esta solución se le añadió el catalizador pertinente (10%) disuelto (0.2 mL). Se dejó reaccionar durante 24 h. Después se añadió una solución del yodoalqueno correspondiente (18 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.3 mg, 1.4 μmol) mediante una cánula y se dejó reaccionar 24 h a la temperatura indicada en cada ensayo. La reacción se detuvo con HCl 2 M, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con hexanos. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y concentraron al vacío.

En algunos de los casos se activó el Zn metálico mediante dos métodos: añadiendo un 5% de TMSCl (20 μL) o bien triturando las partículas de Zn metálico en mortero.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Newman, D. J. .; Cragg, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83 (3), 770–803.
- (2) Fleming, A. ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR USE IN THE ISOLATION OF B. INFLUENZE. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10 (3), 226–236.
- (3) Cragg, G. M.; Newman, D. J. B. A Continuing Source of Novel Drug Leads. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77 (1), 7–24.
- (4) Dias, D. A.; Urban, S.; Roessner, U. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites* **2012**, 2 (2), 303–336.
- (5) Hogshire, J. *Opium for the Masses: Harvesting Nature's Best Pain Medication*, 1 st ed.; Feral, House, Eds.; 2009.
- (6) University of Wisconsin Press. *Pharmacy in History*; 1985; Vol. 27.
- (7) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 1 st ed.; Wiley-VCH, Ed.; 2009.
- (8) Ramot At Tel-Aviv University Ltd. Method and Pharmaceutical Composition for the Treatment of Cancer.
- (9) HARRY, N. J. H. C. S. Penicillins. GB978178A, 1964.
- (10) Wilson, Sarah A.; Roberts, S. C. Recent Advances towards Development and Commercialization of Plant Cell Culture Processes for Synthesis of Biomolecules. *Plant Biotechnol J.* **2012**, 10, 249–268.
- (11) Collén, J.; Cornish, M. L.; Craigie, J.; Ficko-Blean, E.; Hervé, C.; Krueger-Hadfield, S. A. .; Leblanc, C.; Michel, G.; Potin, P.; Tonon, T.; Boyen, C. C. C. *A Present and Historical Model Organism for Red Seaweeds. In Sea Plants*; 2014.
- (12) Russell, Catherine A.; Guiry, Michael D.; McDonald, A. Rosa; Garbary, D. J. Actin-Mediated Chloroplast Movement in *Griffithsia Pacifica* (Ceramiales, Rhodophyta). *Phycol. Res.* **1996**, 44 (1), 57–61.
- (13) Marris, E. Drugs from the Deep. *Nature* **2006**, 443 (7114), 904–905.
- (14) Gerwick, W. H.; Fenner, A. M. No Title. *Microb. Ecol.* **2013**, 65, 800.
- (15) Haefner, B. Drugs from the Deep: Marine Natural Products as Drug Candidates. *Drug Discov. Drug Discov. Today* **2003**, 8 (12), 536–544.
- (16) Dyshlovoy, S. A.; Honecker, F. No Title. *Mar. Compd. Cancer First Two Decad. XXI Century. Mar. Drugs* **2020**, 18 (1), 18–21.
- (17) Wallace, M. S. . Ziconotide: A New Nonopioid Intrathecal Analgesic for the Treatment of Chronic Pain. *Expert Rev. Neurother.* **2006**, 6 (10), 1423.
- (18) Cuevas, Carmen; Perez, Marta; Martin, Maria J.; Chicharro, Jose L.; Fernandez-Rivas, Carolina; Flores, Maria; Francesch, Andres; Gallego, Pilar; Zarzuelo, Maria; de la Calle, F. Synthesis of Ecteinascidin ET-743 and Phthalascidin Pt-650 from Cyanosafraicin B. *Org. Lett.* **2000**, 4 (16), 2545–2548.
- (19) Diyabalanage, T.; Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. Palmerolide A, a Cytotoxic Macrolide from the Antarctic Tunicate *Synoicum Adareanum*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128

- (17), 5630–5631. <https://doi.org/10.1021/ja0588508>.
- (20) Noguez, J. H.; Diyabalanage, T. K. K.; Miyata, Y.; Xie, X. S.; Valeriote, F. A.; Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. Palmerolide Macrolides from the Antarctic Tunicate *Synoicum Adareanum*. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19* (22), 6608–6614. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.004>.
- (21) Diyabalanage, T.; Amsler, C. D.; McClintock, J. B.; Baker, B. J. Palmerolide A, a Cytotoxic Macrolide from the Antarctic Tunicate *Synoicum Adareanum*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (17), 5630–5631. <https://doi.org/10.1021/ja0588508>.
- (22) Perez-Sayans, Mario; Somoza-Martin, Jose Manuel; Barros-Angueira, Francisco; Reboiras-Lopez, Maria Dolores; Rey, Jose Manuel Gandara; Garcia-Garcia, A. Genetic and Molecular Alterations Associated with Oral Squamous Cell Cancer (Review). *Oncol. Rep.* **2009**, *22* (6), 1277–1282.
- (23) Nishisho, T.; Hata, K.; Nakanishi, M.; Morita, Y.; Sun-Wada, G. H.; Wada, Y.; Yasui, N.; Yoneda, T. The A3 Isoform Vacuolar Type H +-ATPase Promotes Distant Metastasis in the Mouse B16 Melanoma Cells. *Mol. Cancer Res.* **2011**, *9* (7), 845–855. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-10-0449>.
- (24) Mendes, A. C.; Smith, K. H.; Tejada-Montes, E.; Engel, E.; Reis, R. L.; Azevedo, H. S.; Mata, A. Co-Assembled and Microfabricated Bioactive Membranes. *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23* (4), 430–438. <https://doi.org/10.1002/adfm.201201065>.
- (25) Xie, X. S.; Padron, D.; Liao, X.; Wang, J.; Roth, M. G.; De Brabander, J. K. Salicylilhalamide A Inhibits the Vo Sector of the V-ATPase through a Mechanism Distinct from Bafilomycin A1. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (19), 19755–19763. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313796200>.
- (26) Bowman, E. J.; Siebers, A.; Altendorf, K. Bafilomycins: A Class of Inhibitors of Membrane ATPases from Microorganisms, Animal Cells, and Plant Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1988**, *85* (21), 7972–7976.
- (27) Riesenfeld, C. S.; Murray, A. E.; Baker, B. J. Characterization of the Microbial Community and Polyketide Biosynthetic Potential in the Palmerolide-Producing Tunicate *Synoicum Adareanum*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71* (11), 1812–1818. <https://doi.org/10.1021/np800287n>.
- (28) Thirupathi, Barla; Mohapatra, D. K. First Total Synthesis of Cryptosporiopsin A. *RSC Adv.* **2014**, *4* (16), 8027–8030.
- (29) Jiang, Xin; Liu, Bo; Lebreton, Sylvain; De Brabander, J. K. Total Synthesis and Structure Revision of the Marine Metabolite Palmerolide A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (20), 6386–6387.
- (30) Lebar, Matthew D.; Baker, B. J. On the Stereochemistry of Palmerolide A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (45), 8009–8010.
- (31) Nicolaou, K. C.; Leung, G. Y. C.; Dethe, D. H.; Guduru, R.; Sun, Y. P.; Chek, S. L.; Chen, D. Y. K. Chemical Synthesis and Biological Evaluation of Palmerolide A Analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (30), 10019–10023. <https://doi.org/10.1021/ja802803e>.
- (32) Penner, Marlin; Rauniyar, Vivek; Kaspar, Ludwig T.; Hall, D. G. Catalytic Asymmetric Synthesis of Palmerolide A via Organoboron Methodology. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (40), 14216–14217.
- (33) Gowrisankar, P.; Pujari, S. A.; Kaliappan, K. P. A Formal Total Synthesis of Pahnerolide A.

- Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16 (20), 5858–5862. <https://doi.org/10.1002/chem.201000428>.
- (34) Lisboa, M. P.; Dudley, G. B. Synthesis of Cytotoxic Palmerolides. *Chemistry - A European Journal*. November 25, 2013, pp 16146–16168. <https://doi.org/10.1002/chem.201302167>.
- (35) Gómez Castel, A. Nuevo Auxiliar Quiral y Aplicación a La Síntesis de La Palmerolida A, Universitat de Barcelona, 2010.
- (36) Carrillo Arregui, J. Síntesis Total de La Anfidinolida B2, 2015.
- (37) Huang, Z.; Negishi, E. I. A Convenient and Genuine Equivalent to HZrCp2Cl Generated in Situ from ZrCp2Cl2-DIBAL-H. *Org. Lett.* **2006**, 8 (17), 3675–3678. <https://doi.org/10.1021/ol061202o>.
- (38) Mejuch, Tom; Gilboa, Noga; Gayon, Eric; Wang, Hao; Houk, K. N.; Marek, I. Axial Preferences in Allylation Reactions via the Zimmerman-Traxler Transition State. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46 (7), 1659–1669.
- (39) Baiget, Jessica; Cosp, Annabel; Gálvez, Erik; Gomez-Pinal, Loreto; Romea, Pedro; Urpí, F. On the Influence of Chiral Auxiliaries in the Stereoselective Cross-Coupling Reaction of Titanium Enolates and Acetals. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5637–5644.
- (40) Evans, David A.; Ng, Howard P.; Clark, Stephen; Rieger, D. L. Diastereoselective Anti Aldol Reactions of Chiral Ethyl Ketones. Enantioselective Processes for the Synthesis of Polypropionate Natural Products. *Tetrahedron* **1991**, 48 (11), 2127–2142.
- (41) Crimmins, Michael T.; Che, J. An Improved Procedure for Asymmetric Aldol Additions with N-Acyl Oxazolidinones, Oxazolidinethiones and Thiazolidinethiones. *Letters* **2004**, 8, 1371–1374.
- (42) Evans, D. A. *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH.; Mahrwald, R., Ed.; 2004.
- (43) Evans, D. A.; Downey, C. Downey; Shaw, Jared T.; Tedrow, J. S. Magnesium Halide-Catalyzed Anti-Aldol Reactions of Chiral N-Acylthiazolidinethiones. *Org. Lett.* **2002**, 4 (7), 1127–1130.
- (44) Phoon, Chee Wee; Abell, C. Solid Phase Aldol and Conjugate Addition Reactions Using Evans Oxazolidinone Chiral Auxiliary. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (17), 2655–2658.
- (45) Nagao, Yoshimitsu; Inoue, Takehisa; Hashimoto, Keiji; Hagiwara, Yuichi; Ochiai, Masahito; Fujita, E. A Facile Chiral Synthesis of (+)-Prelog-Djerassi Lactonic Acid Methyl Ester Using Five-Membered Heterocyclic Chiral Reagents. *J. Chem. Soc.* **1985**, No. 20, 1419–1420.
- (46) Gilley, Cynthia B.; Buller, Matthew J.; Kobayashi, Y. Synthesis of Functionalized Pyroglutamic Acids, Part 2: The Stereoselective Condensation of Multifunctional Group with Chiral Levulinic Acid. *Letters* **2008**, 15, 2249–2252.
- (47) Fernández Rodríguez, P. Stereoselective Synthesis of the C1-C8 and C16-C23 Fragments of Palmerolide D, 2013.
- (48) Evans, David A.; Ng, Howard P.; Clark, J. Stephen; Rieger, D. L. Diastereoselective Anti Aldol Reactions of Chiral Ethyl Ketones. Enantioselective Process for the Synthesis of Polypropionate Natural Products. *Tetrahedron* **1992**, 48 (11), 2127–2142.
- (49) Kayse, Margaret M.; Hatt, K. L. An RMN Study of the Structure and Reactivity of Phosphonium Ylides Stabilized by a Carbonyl Function. *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1991**, 69, 1929–1939.

- (50) Yamaguchi, S.; Mosher, Harry S.; Pohland, A. Reversal in Stereoselectivity Depending upon the Age of a Chiral Lithium Alkoxyaluminumhydride Reducing Agent. *A. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (26), 9254–9255.
- (51) Raymond S. Brinkmeyer and Vijaya M. Kapoor. Asymmetric Reduction. Reduction of Acetylenic Ketones with Chiral Hydride Agent. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *99* (25), 8339.
- (52) Cohen, N., Lopresti, R. J., Neukom, C., Saucy, G. Asymmetric Reductions of .Alpha.,.Beta.-Acetylenic Ketones and Acetophenone Using Lithium Aluminum Hydride Complexed with Optically Active 1,3-Amino Alcohols. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (4), 582.
- (53) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. Virtually Complete Enantioface Differentiation in Carbonyl Group Reduction by a Complex Aluminum Hydride Reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (11), 3129.
- (54) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. . Superanions. 4. A Tris(Dialkylamino)Sulfonium Phenoxide. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (40), 247.
- (55) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. Asymmetric Synthesis via Axially Dissymmetric Molecules. 6. Rational Designing of Efficient Chiral Reducing Agents. Highly Enantioselective Reduction of Aromatic Ketones by Binaphthol-Modified Lithium Aluminum Hydride Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (22), 6717.
- (56) Midland, M. Mark; Tramontano, Alfonso; Zderic, S. A. Preparation of Optically Active Benzyl- α -d Alcohol via Reduction by B-3 α -Pinanyl-9-Borabicyclo[3.3.1]Nonane. A New Highly Effective Chiral Reducing Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (15), 5211–5213.
- (57) Brown, Herbert C.; Ramachandran, P. V. Asymmetric Reduction with Chiral Organoboranes Based on α -Pinene. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25* (1), 16–24.
- (58) Midland, M. M, McDowell, D. C., Hatch, R. L., Tramontano, A. Reduction of α,β -Acetylenic Ketones with B-3-Pinanyl-9-Borabicyclo[3.3.1]Nonane. High Asymmetric Induction in Aliphatic Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (2), 867–869.
- (59) Brown, Herbert C.; Pai, G. G. Selective Reductions. 37. Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones with B-(3-Pinanyl)-9-Borabicyclo[3.3.1]Nonane. *J. Am, Chem.* **1985**, *50* (9), 1384–1394.
- (60) Corey, E. J.; Bakshi, Raman K.; Shibata, Saizo; Chen, Chung Pin; Singh, V. K. A Stable and Easily Prepared Catalyst for the Enantioselective Reduction of Ketones. Applications to Multistep Syntheses. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (25), 7925–7926.
- (61) Helal, Christopher J.; Magriotis, Plato A.; Corey, E. J. Direct Catalytic Enantioselective Reduction of Achiral α,β -Ynones. Strong Remote Steric Effects Across the C-C Triple Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (44), 10938–10939.
- (62) Matsumura, Kazuhiko; Hashiguchi, Shohei; Ikariya, Takao; Noyori, R. Asymmetric Transfer Hydrogenation of α,β -Acetylenic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (37), 8738–8739.
- (63) Brown, Herbert C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. Chiral Synthesis via Organoboranes. 14. Selective Reductions. 41. Diisopinocampheylchloroborane, an Exceptionally Efficient Chiral Reducing Agent. *J. Org. Chem.*, **1988**, *110* (5), 1539–1546.
- (64) Green, T. W., Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. *Wiley* **1991**.
- (65) Kociensky, P. J. Protecting Groups. *Georg Thieme Verlag* **1994**.

- (66) Schoenherr, Heike; Mollitor, Jan; Schneider, C. A Chemoenzymatic Approach to the Stereocontrolled Synthesis of the C1-C11 Fragment of (+)-Peloruside A. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 20, 3908–3918.
- (67) McDougal, Patrick G.; Rico, Joseph G.; Oh, Young Im; Condon, B. D. A Convenient Procedure for the Monosilylation of Symmetric 1,n-Diols. *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (17), 3388–3390.
- (68) Yoshinori, Yamamoto; Hidetaka, Yatagai; Yoshikazu, Saito; Kazuhiro, M. Regional Convergence in the Reaction of Heterosubstituted Allylic Carbanions via Allylic Aluminum and Boron Ate Complexes. *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (6), 1096–1104.
- (69) Brown, Herbert C.; Jadhav, Prabhakar K.; Bhat, K. Chiral Synthesis via Organoboranes. 13 a Highly Diastereoselective and Enantioselective Addition of ((Z)-Alkoxyallyl)Diisopinocampheylboranes to Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1535–1538.
- (70) Han, Eun Sil; Moon, Bong Seok; Shin, Jung Han; Han, O. Norbornene-Based Copolymer for Photoresist, Preparation Method Thereof, and Photoresist Composition Comprising the Same. US20030118933, 2003.
- (71) Ekou, Tchirioua; Ekou, L. Influence of the Solvent Condition for the Synthesis of the β -Diketimines Ligands. *Rasayan J. Chem.* **2011**, 4 (1), 117–119.
- (72) Murat B., Supurgibekiv; Valerija M., Zakhanova; Jochim, Sieler; Valerij A., N. Stereochemistry and Reactivity of F- and H-Vinyldiazocarbonyl Compounds and Their Phosphazines: Synthesis of Pyrazoles and Pyridazines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 341–345.
- (73) Zhen, Liu; Yuan, Yao; Mari, Kogiso; Baisong, Zheng; Lisheng, Deng; Jihui J., Qiu; Shou, Dong; Hua, Lv; James M. Gallo; Xiao-Man, Li; Yongcheng, S. Inhibition of Cancer-Associated Mutant Isocitrate Dehydrogenases: Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Selective Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8307–8318.
- (74) Yamamoto, Yoshihiko; Yamada, Satoshi; Nishiyama, H. Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Conjugate Allylation of Electron-Deficient Alkynes with Allylboronates under Mild Conditions. *Wiley-VCH* **2012**, 18, 3153–3156.
- (75) Ishiyama, Tatsuo; Ahiki, Taka-aki; Miyaura, N. A Synthesis of Allylboronates via the Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Bis(Pinacolato)Diboron with Allylic Acetates. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (38), 6889–6892.
- (76) Negishi, E; Liu, F. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Wiley-VCH* **1998**, cap. 1.
- (77) Echevarren, A. M.; Cárdenas, D. J. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction. *Wiley-VCH* **2004**.
- (78) Amatore, C.; Jutland, A. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. *Wiley* **2002**, 1 (cap.III.2.19), 943.
- (79) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, 95 (7), 2457–2483.
- (80) Suzuki, A. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Wiley-VCH* **1998**, cap. 2, 49.
- (81) Kosugi, Masanori; Shimizu, Yutaka; Migita, T. ALKYLATION, ARYLATION, AND VINYLATION OF ACYL CHLORIDES BY MEANS OF ORGANOTIN COMPOUNDS IN

- THE PRESENCE OF CATALYTIC AMOUNTS OF TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(O). *Chem. Lett* **1977**, 6 (12), 1423–1424.
- (82) Milstein, D.; Stille, J. K. A General, Selective, and Facile Method for Ketone Synthesis from Acid Chlorides and Organotin Compounds Catalyzed by Palladium. *Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (11), 3636.
- (83) Dilman, A. D.; Levin, V. V. Advances in the Chemistry of Organozinc Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (36), 3986–3992. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.07.080>.
- (84) Feng, Xiujuan; Zhang, Haixia; Lu, Wennbo; Yamamoto, Yoshironi; Almansour, Abdulrahman I.; Arumugam, Natarajan; Kumar, Rajo Suresh; Bao, M. Stereoselective Synthesis of Vinyl Iodides through Copper(I)-Catalyzed Finkelstein-Types Halide-Exchange Reaction. *Synthesis (Stuttg)*. **2017**, 49, 2727–2732.
- (85) Huang, Z.; Negishi, E. A Convenient and Genuine Equivalent to HZrCp 2 Cl Generated in Situ from ZrCp 2 Cl 2-DIBAL-H. *Org. Lett.* **2006**, 8 (17), 3675–3678. <https://doi.org/10.1021/ol061202o>.
- (86) Skubi, Kazimer L.; Blum, Travis R.; Yoon, T. P. Dual Catalysis Strategies in Photochemical Synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10035–10074.
- (87) Bessel, Carol A.; Aggarwal, P. Transition-Metal Complexes Containing Trans-Spanning Diphosphine Ligands. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 101, 1031–1066.

ACRÓNIMOS

9-BBN 9-borabicyclo [3.3.1] nonano

ATP Adenosin trifosfato

ADH alcohol-deshidrogenasa

(DHQD)2PHAL 1,4-bis(dihidroquinidina) ftalazina

(DHQ)2PHAL 1,4-bis(dihidroquinina) ftalazina

B3LYP funcional de correlacion-intercambio (Becke, parámetro 3, Lee-Yang-Parr)

CSA ácido canforsulfónico

Cy2BH dicitclohexilborano

DBA dibenzalacetona

DBU 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

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

DEAD azodicarboxilato de dietilo
DET tartrato de dietilo

DHP 3,4-dihidropirano

DIAD azodicarboxilato de diisopropilo

DIBAL-H hidruro de diisobutilaluminio

DIH 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoína

DIPT tartrato de diisopropilo

DMA N,N-dimetilacetamida

DMAP 4-dimetilaminopiridina

DMF dimetilformamida

DMP periodinano de Dess-Martin

DMSO dimetilsulfoxido

DPEphos bis(2-difenilfosfinofenil) éter

dppf 1,3-bis(difenilfosfino) ferroceno

dppp 1,3-bis(difenilfosfino) propano

dr ratio diastereomérico

er ratio enantiomérico

GDH cofactor glucosa 1-deshidrogenasa

HG Hoveyda–Grubbs

HMDS bis(trimetilsilil) amina

ICN yoduro de cianogen

LC/MS cromatografía de líquido/masas

LDA diisopropilamido de litio

mCPBA ácido metacloroperbenzoico

MNBA anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico

NADP+ nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NBS N-bromosuccinimida

NIS N-iodosuccinimida

NISac N-iodosacarina

pKa constante de acidez

PMP p-metoxibenzilo

PPTS p-toluenosulfonato de piridinio

RCM ring-closing metathesis

Red-Al sodium hidruro de bis (2-metoxietoxi) aluminio de sodio

Rf factor de retención

RMN resonancia paramagnética nuclear

RuPhos 2-dicyclohexylphosphino-2',6'- diisopropoxybiphenyl

Sia2BH disiamilborano

TBAF fluoruro de tetra-n-butilamonio

TBAI yoduro de tetra-n-butilamonio

TBDPS terc-butildifenilsililo

TBS terc-butildimetilsililo

TES trietilsililo

Tf trifluorometilsulfonilo

TFE 2,2,2-trifluoroetanol

TFM Trabajo de fin de máster

THF tetrahidrofurano

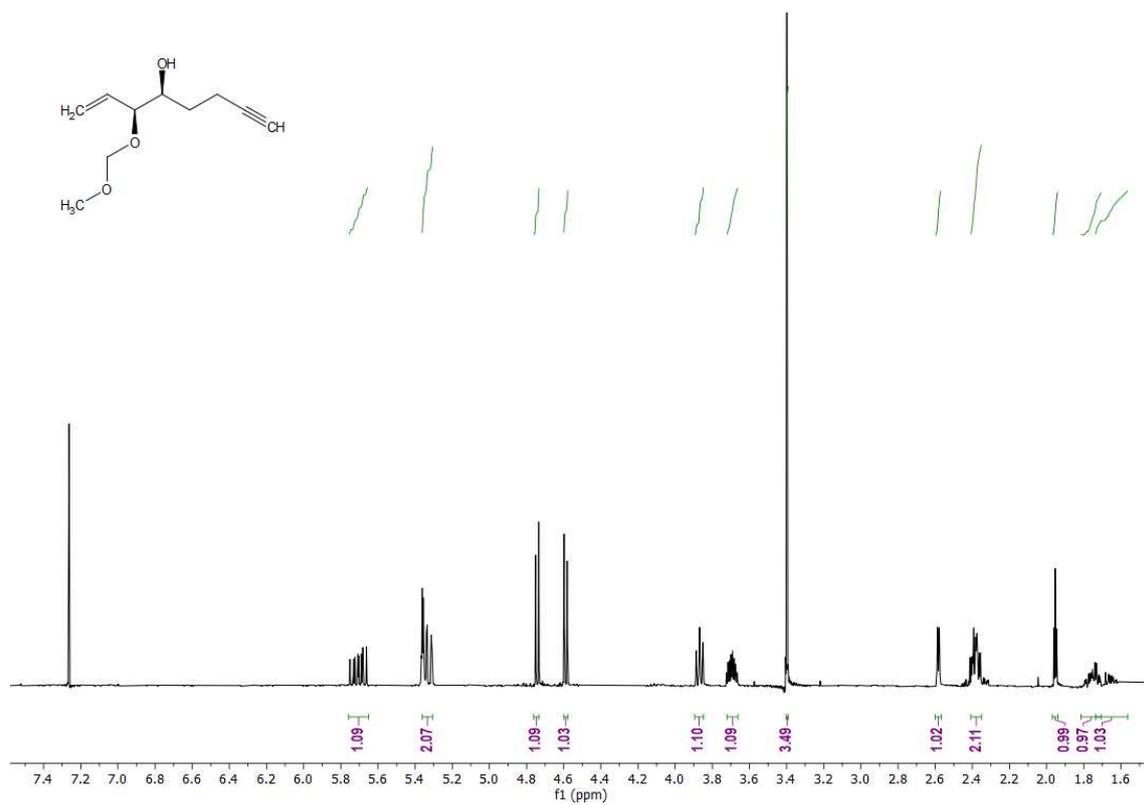
TIPS triisopropilsililo

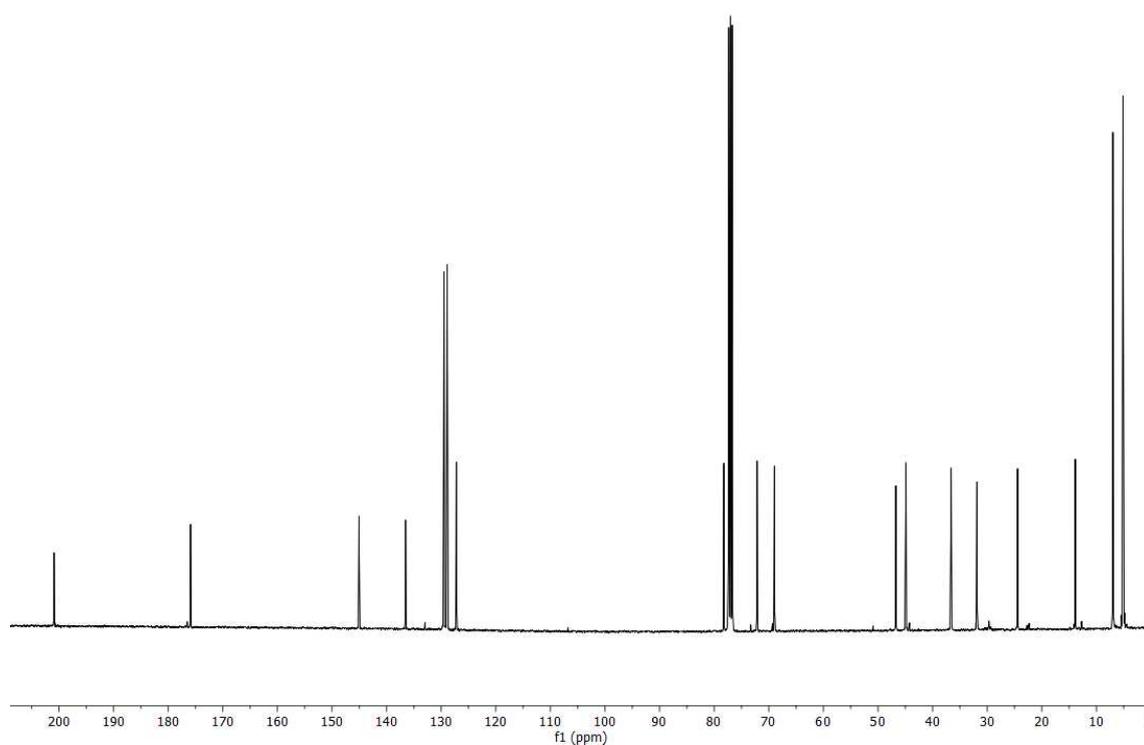
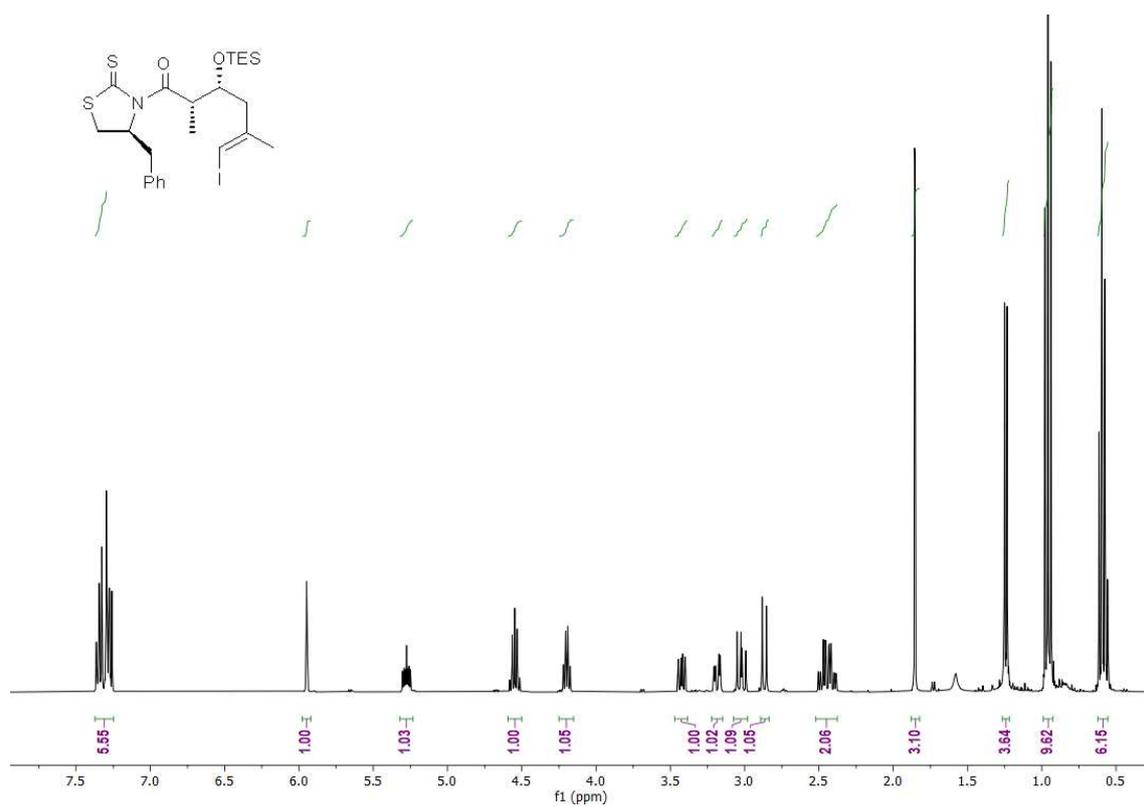
TMS trimetilsililo

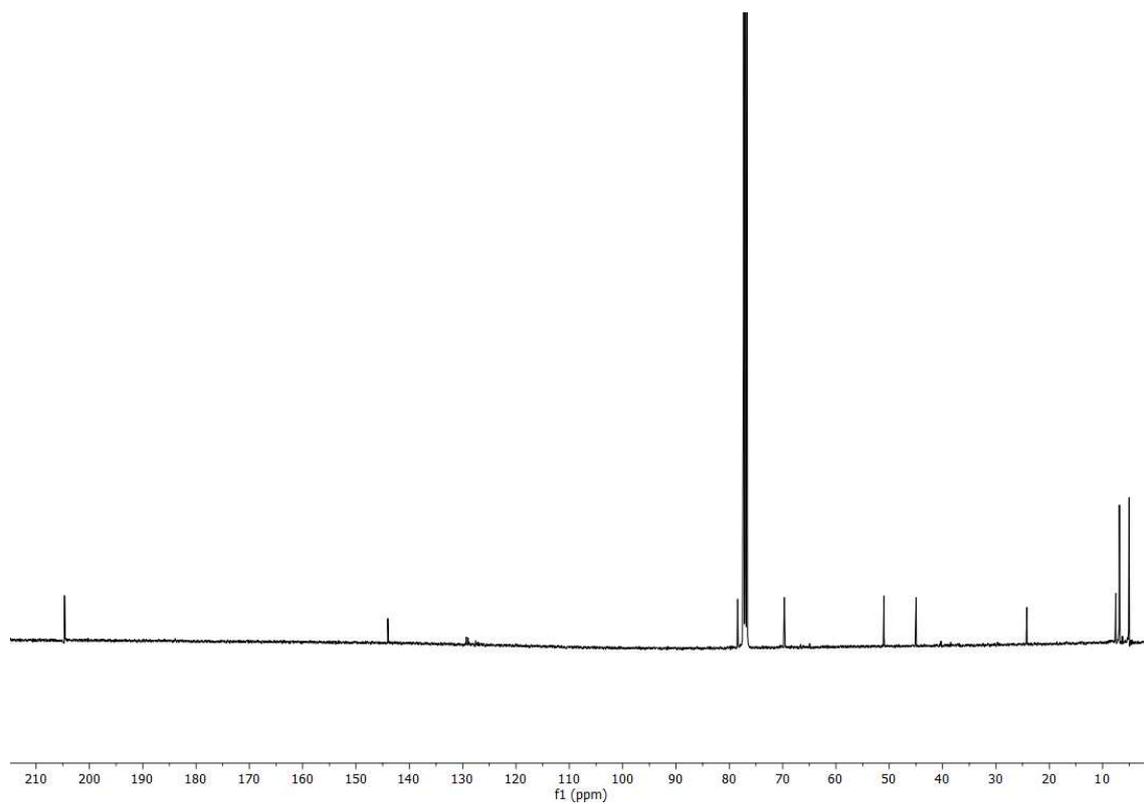
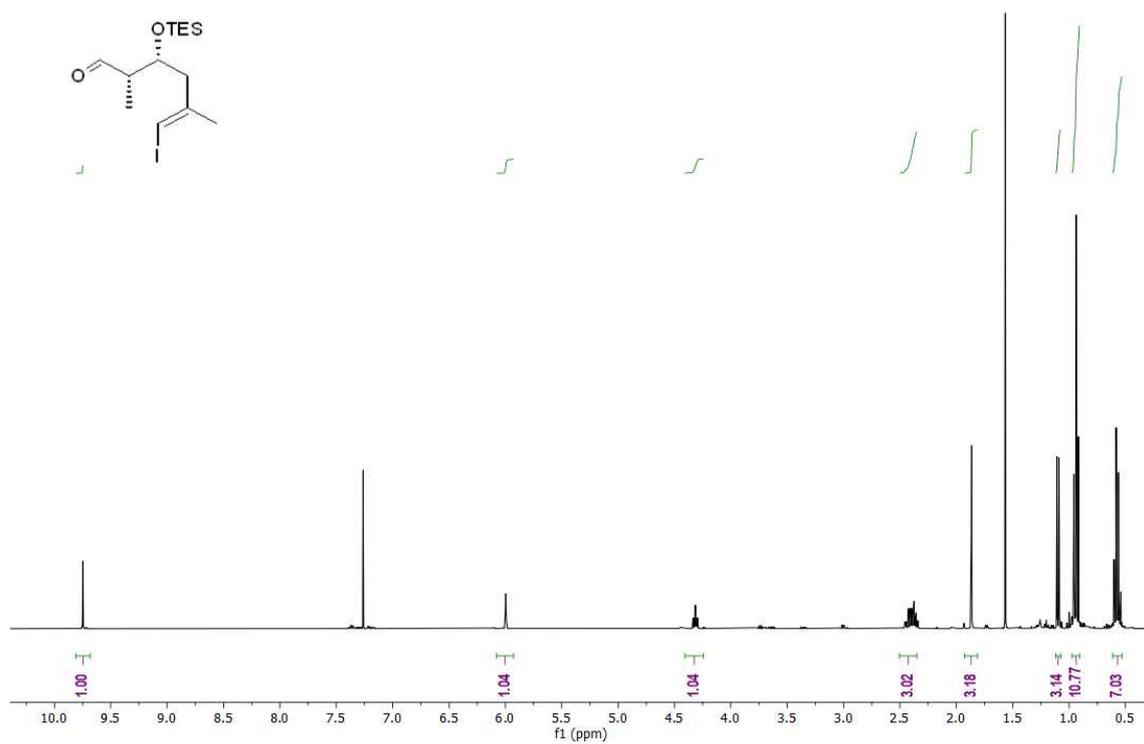
Xantphos 9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino) xanteno

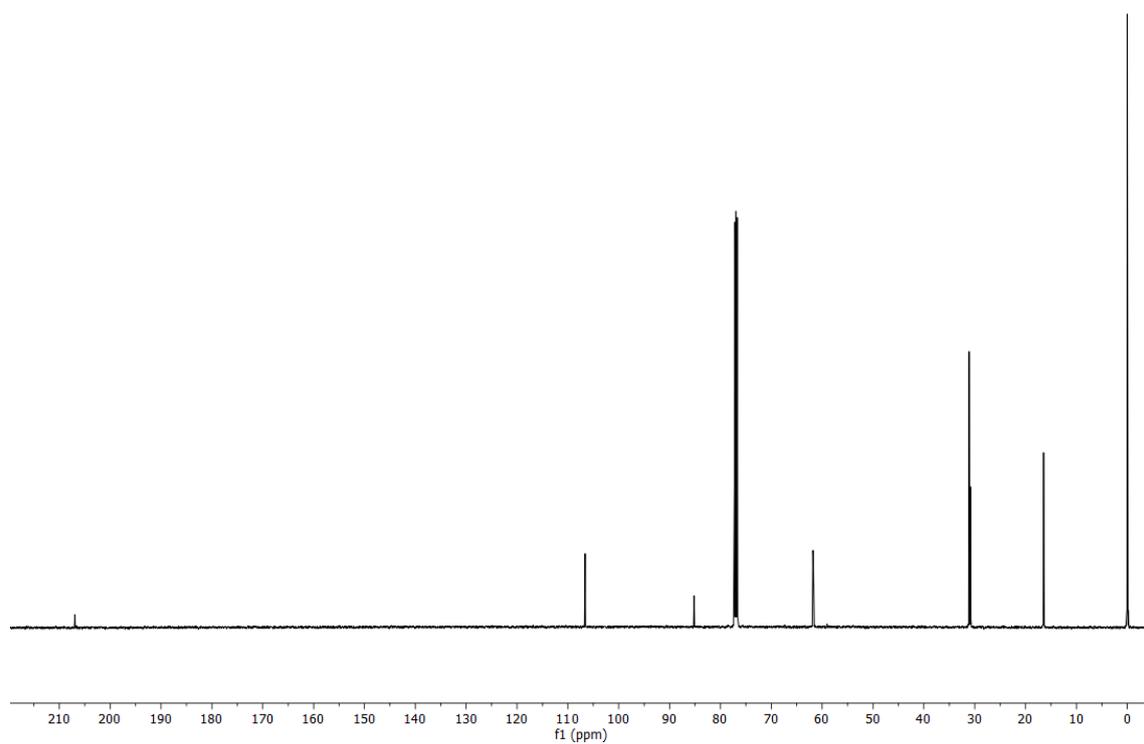
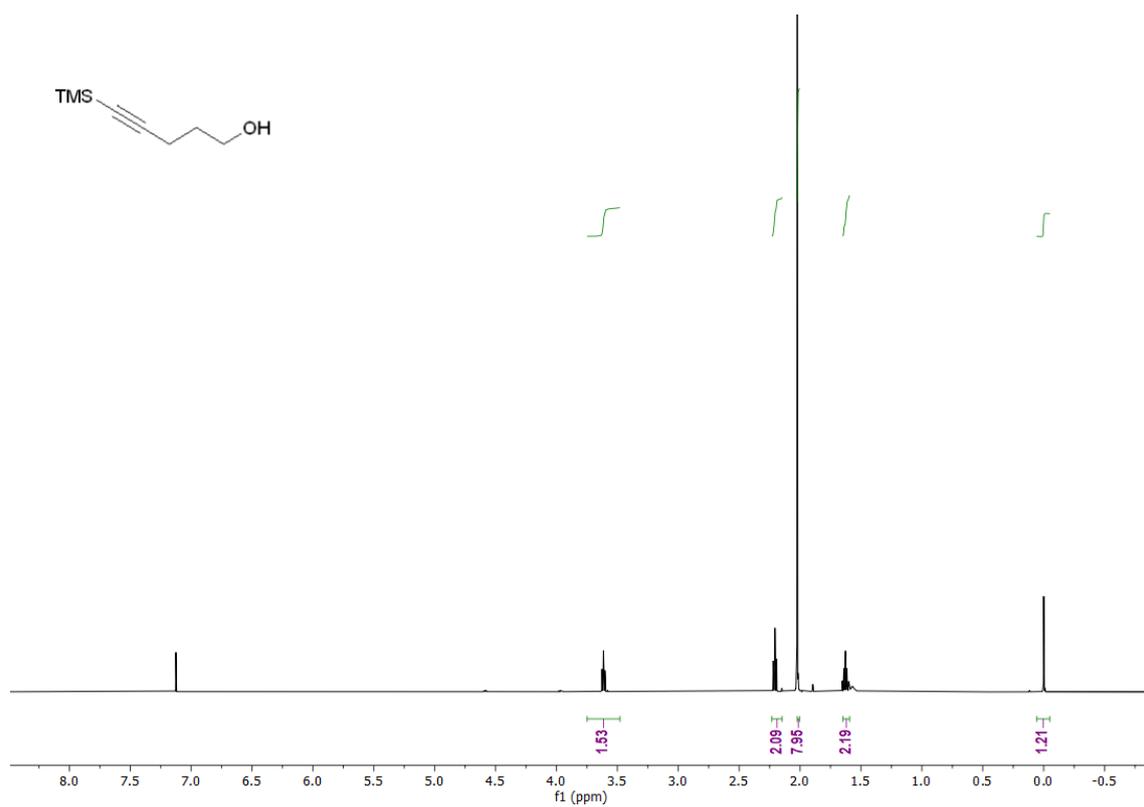
Xphos 2- (Diciclohexilfosfino) -2,4,6-Triisopropilbifenilo

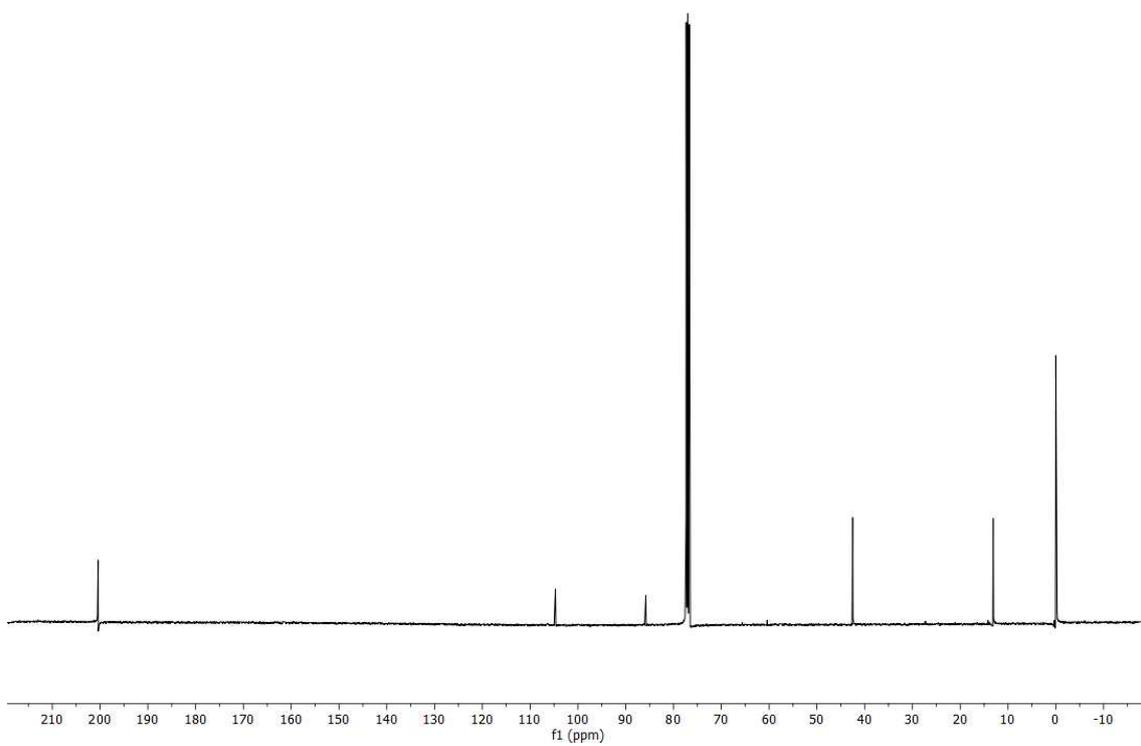
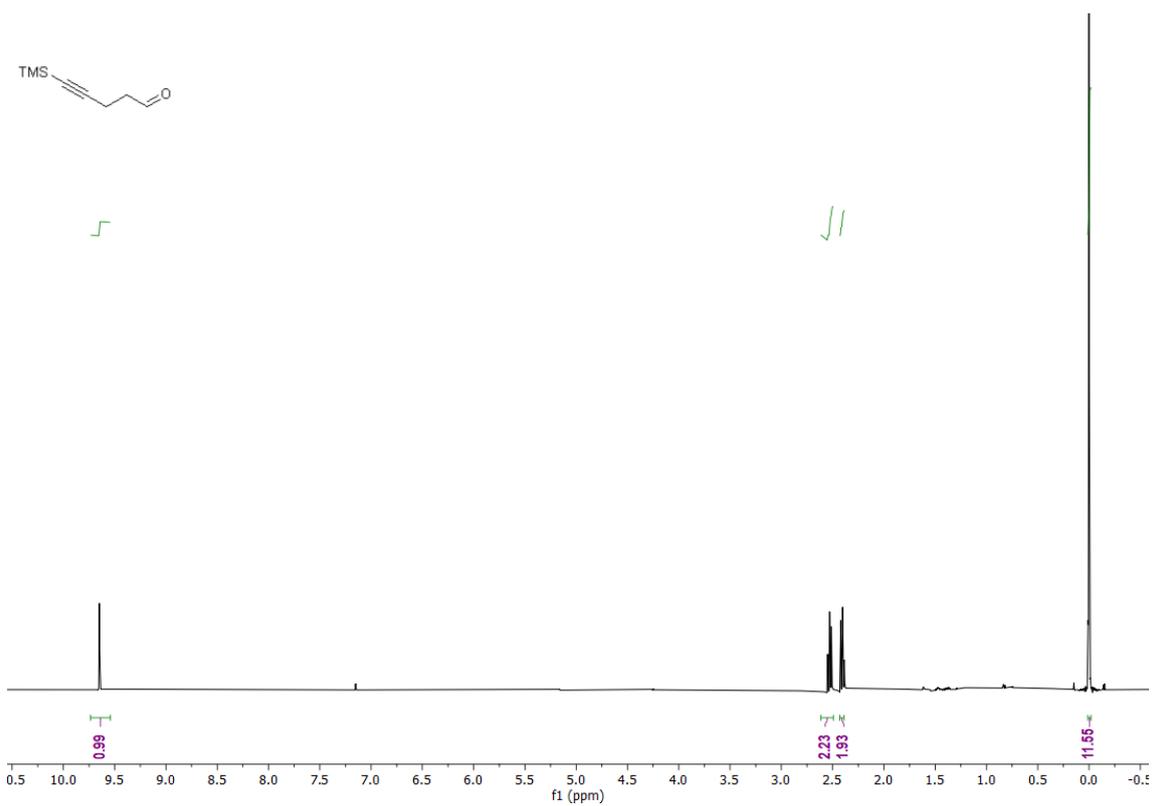
Anexo: Selección de espectros

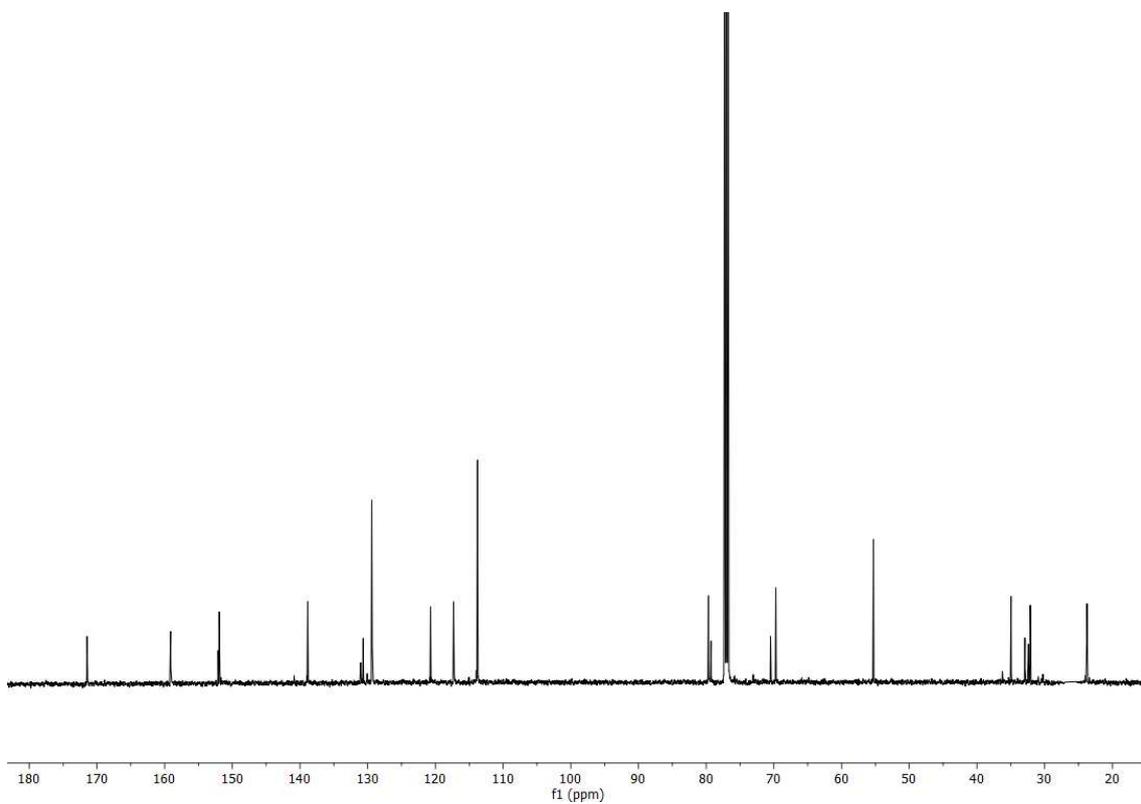
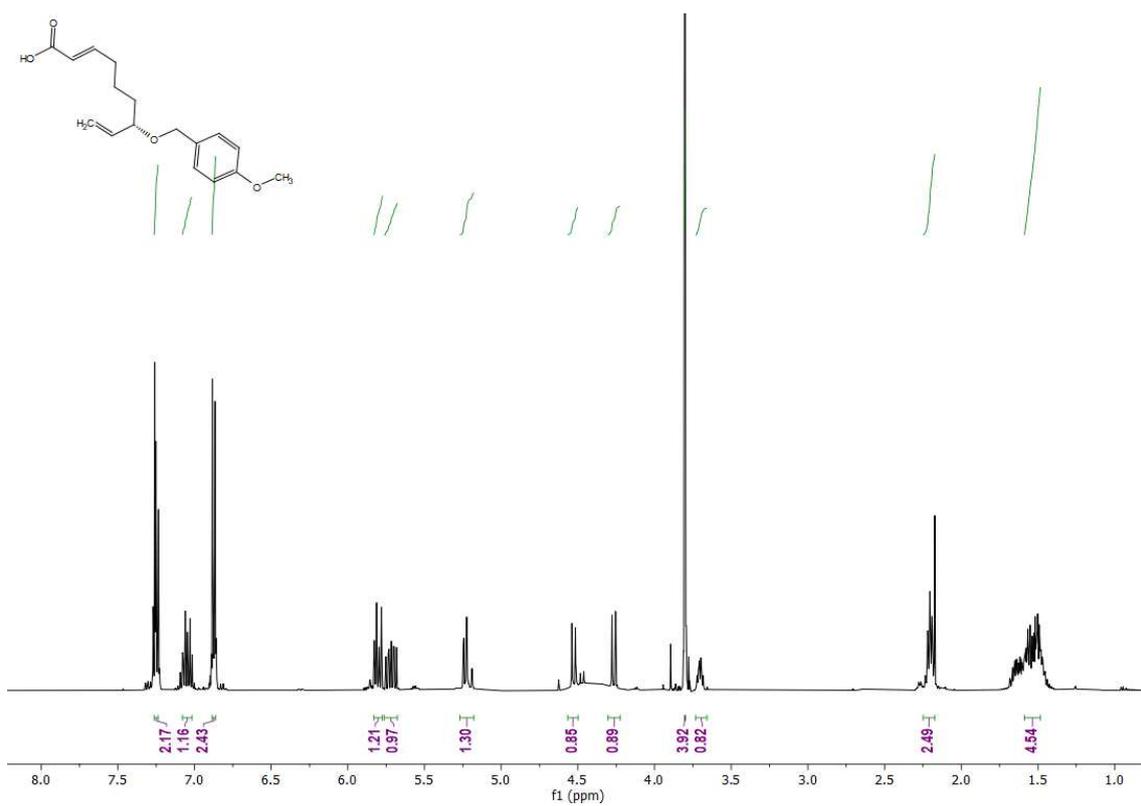


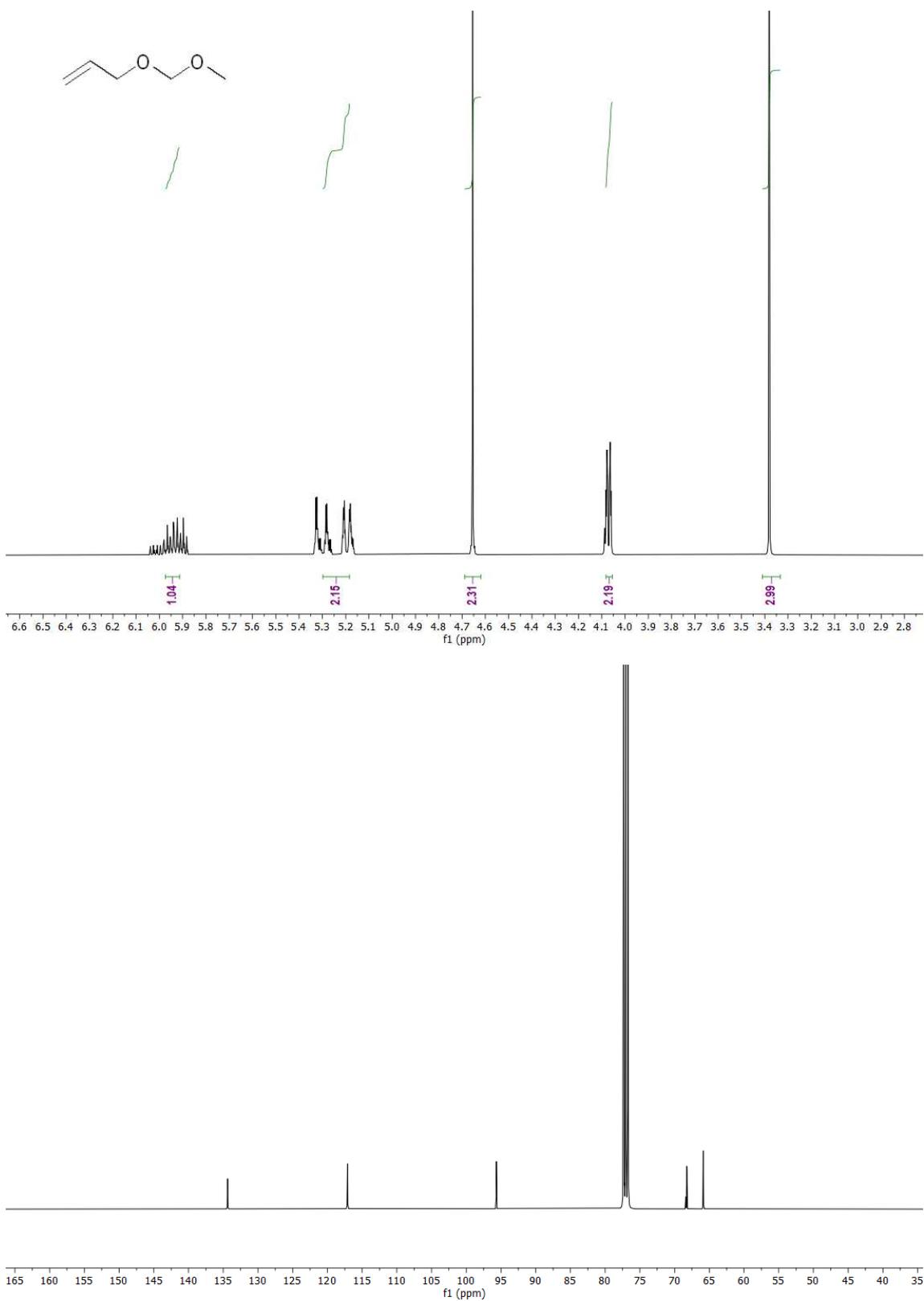


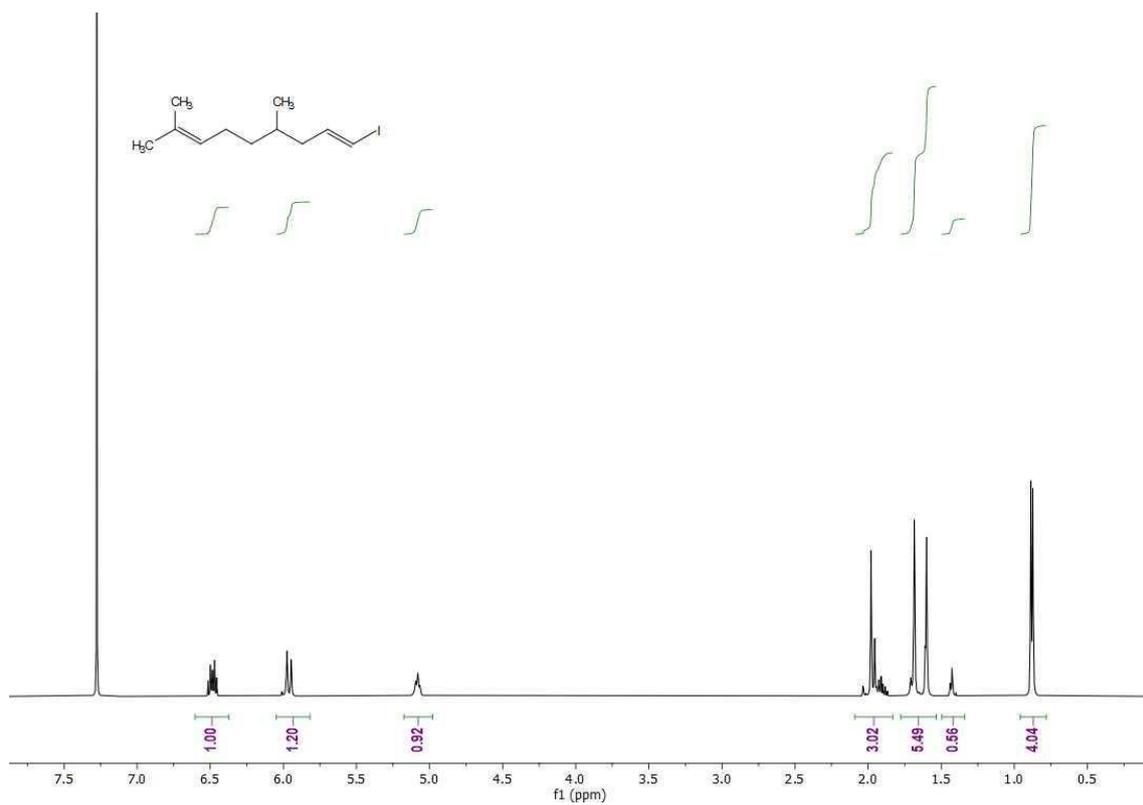




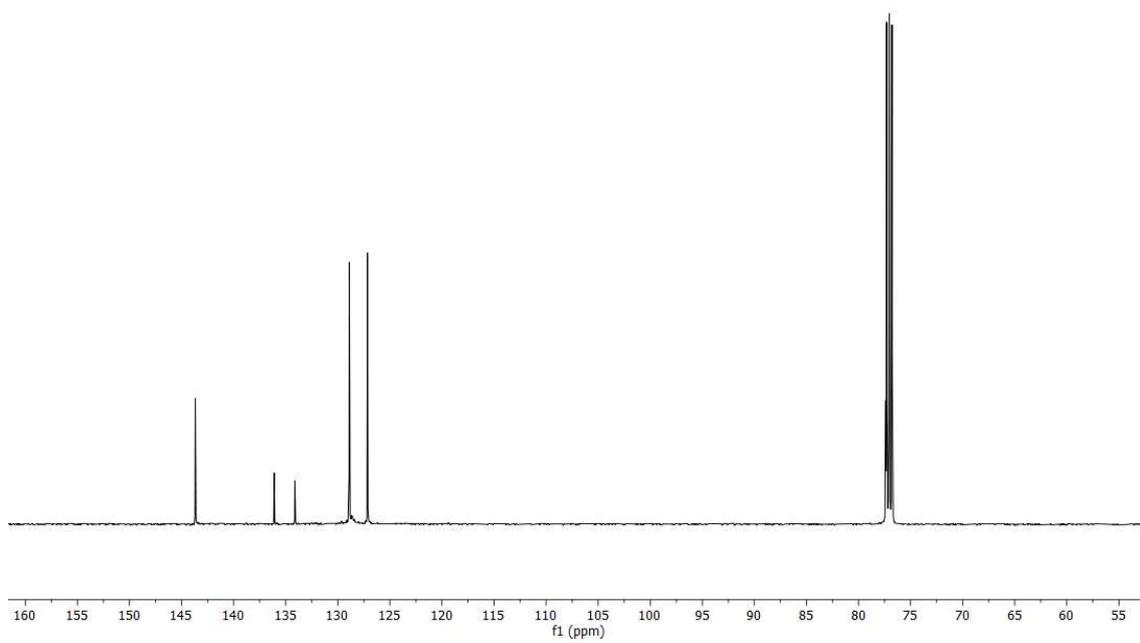
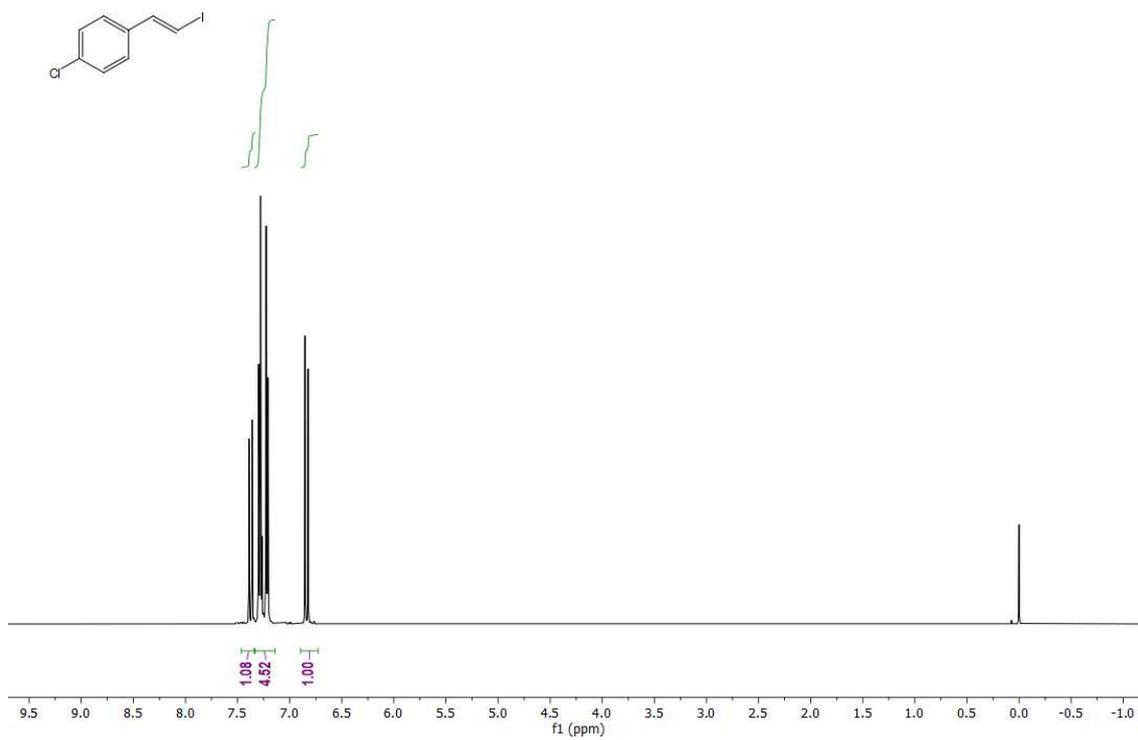


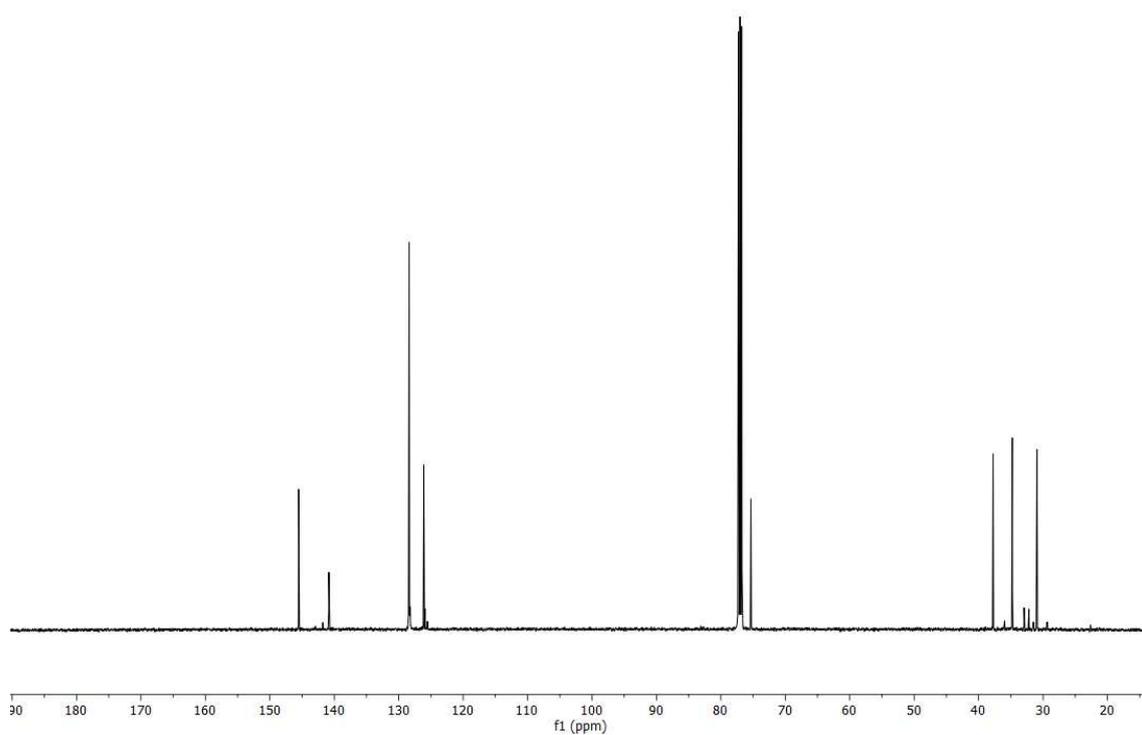
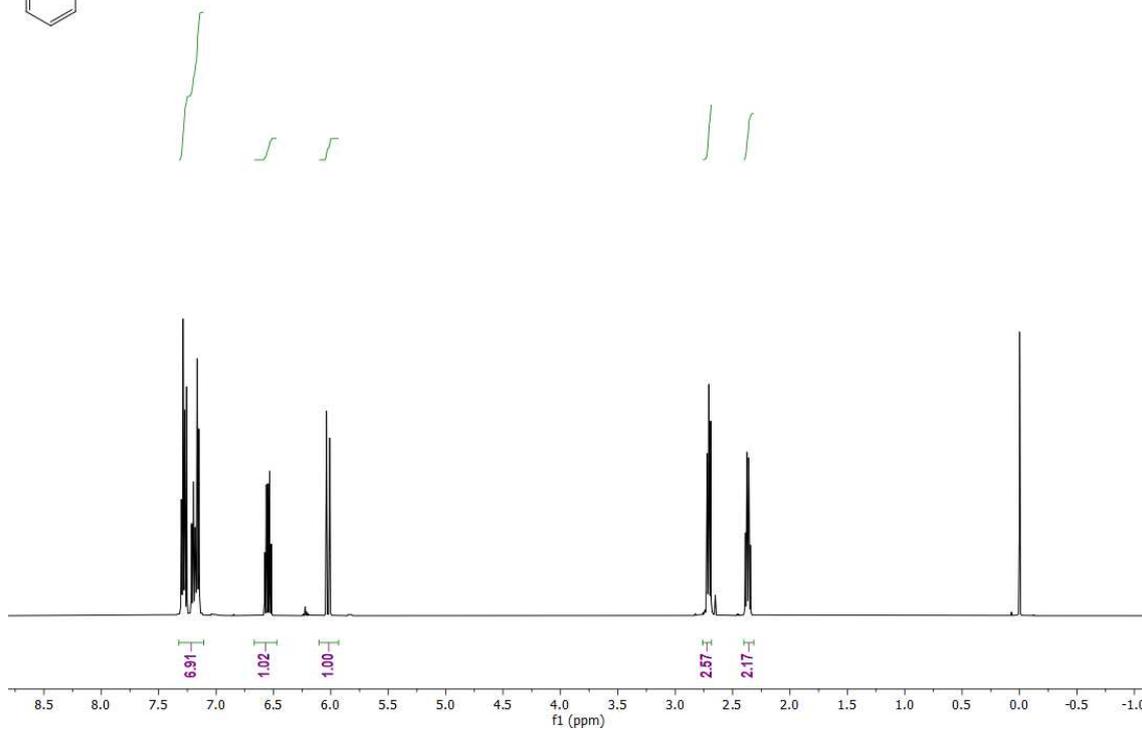
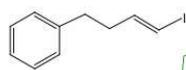






Optimización de etapas claves en la síntesis de Palmerolidas. Síntesis de la Palmerolida D.

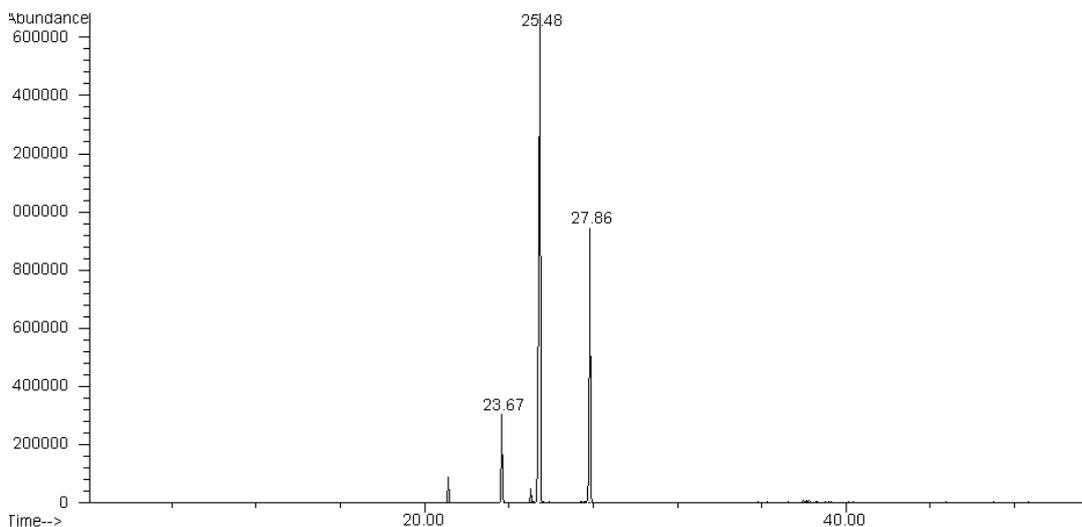




Anexo: Cromatografía de gases del capítulo 7

MOSTRA 631

Cromatograma



Taula

Area Percent Report

Data File : D:\DATA\04071903.D Vial: 1
 Acq On : 4 Jul 2019 12:49 Operator: jmi
 Sample : FR 631 Inst : GC/MS Ins
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ARE1.M (Chemstation Integrator)
 Title :

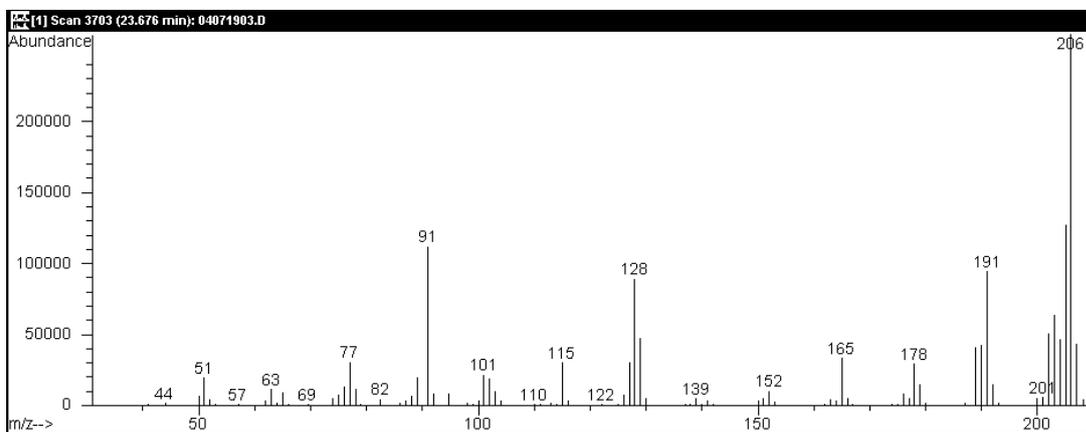
Signal : EIC Ion 206.00 (205.70 to 206.70)

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	23.671	3684	3702	3717	BB 2	300184	9193816	10.46%	6.902%
2	25.480	4009	4044	4062	BB	1680712	87896347	100.00%	65.984%
3	27.860	4467	4494	4511	BB	942483	36118075	41.09%	27.114%

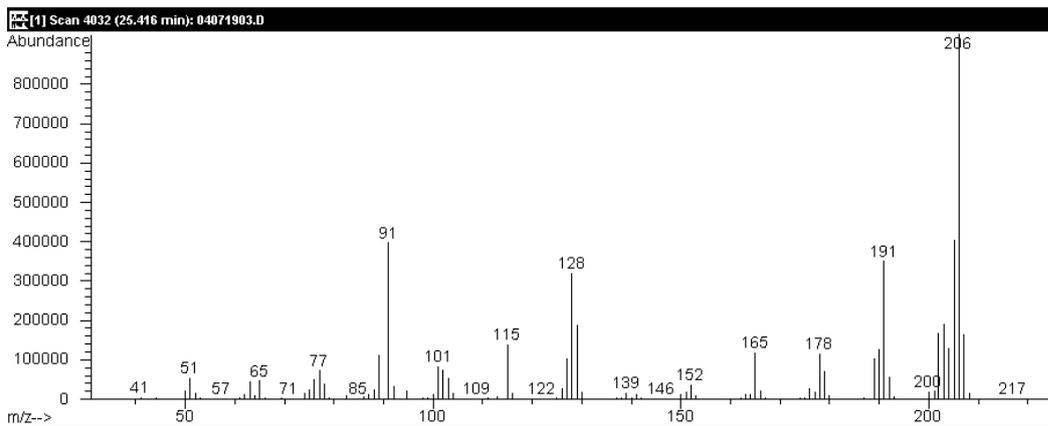
Sum of corrected areas: 133208238

04071903.D ARE1.M Mon Jul 08 10:36:59 2019 KAYAK

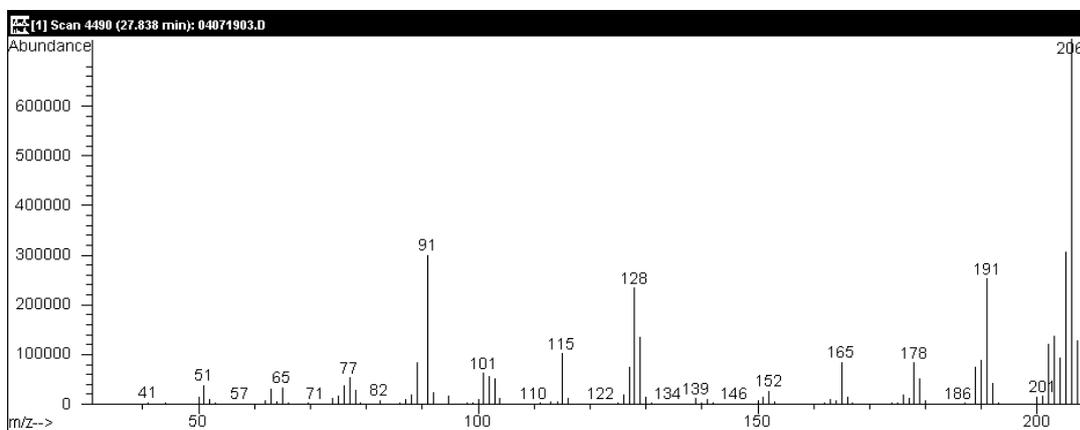
PIC 1



PIC 2

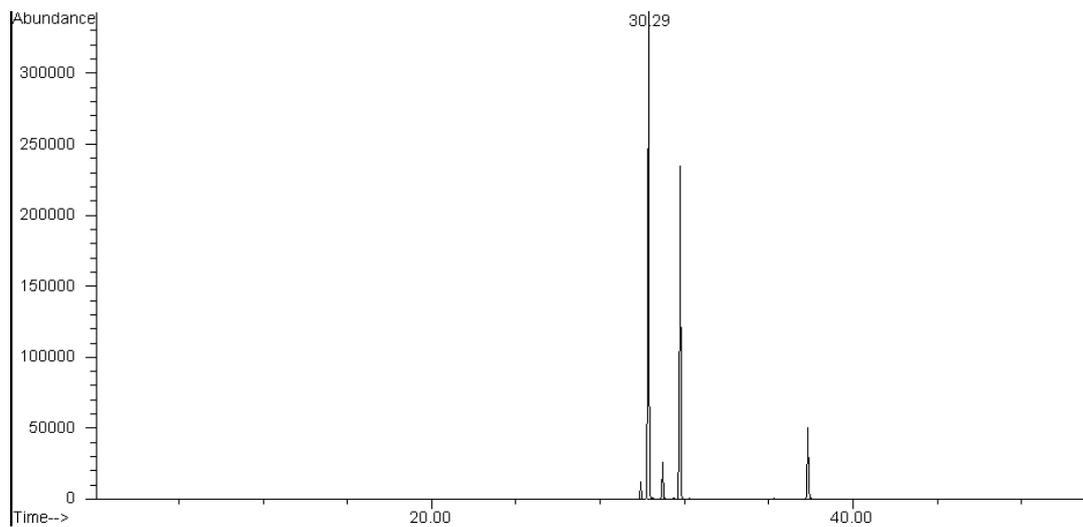


PIC 3

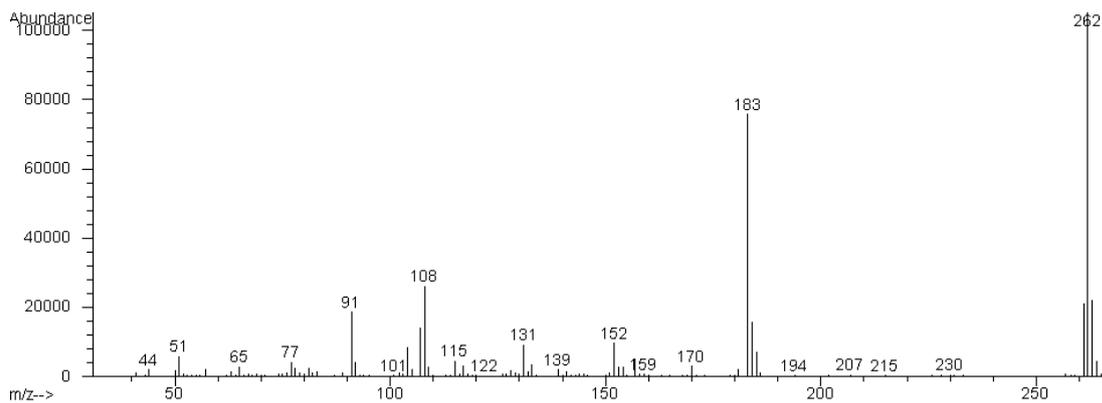


MOSTRA 635

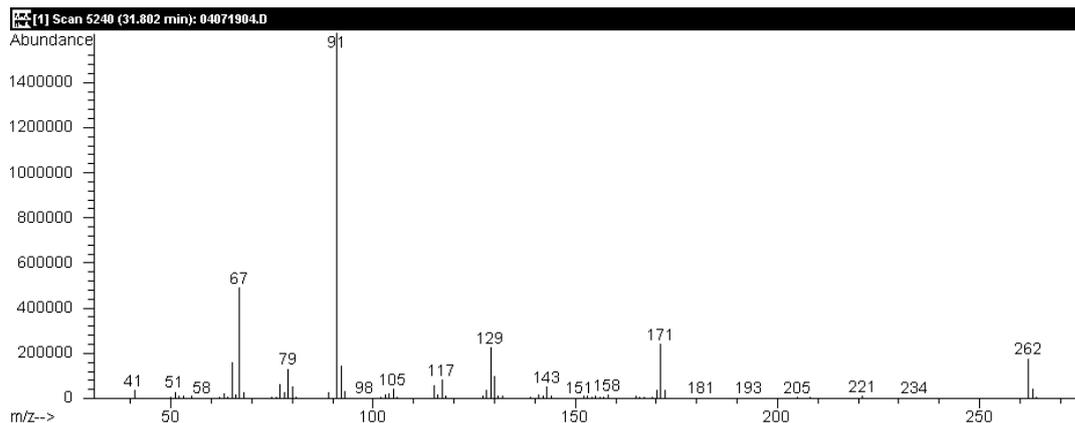
Cromatograma



Pic 1



Pic 2



Taula

Area Percent Report

Data File : D:\DATA\04071904.D Vial: 1
 Acq On : 4 Jul 2019 13:50 Operator: jmi
 Sample : FR 635 Inst : GC/MS Ins
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ARE1.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : EIC Ion 262.00 (261.70 to 262.70)

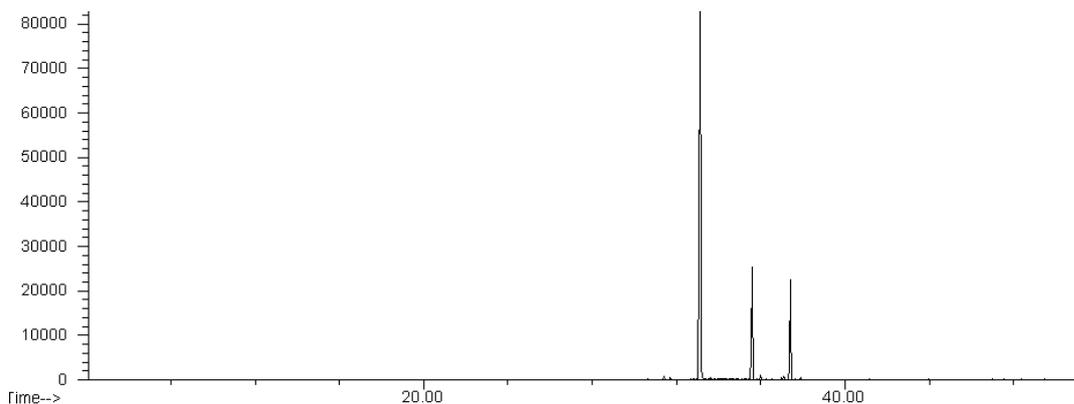
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	30.289	4939	4954	4982	M2	343223	10252828	100.00%	53.135%
2	31.828	5218	5245	5259	M	236395	9043048	88.20%	46.865%

Sum of corrected areas: 19295876

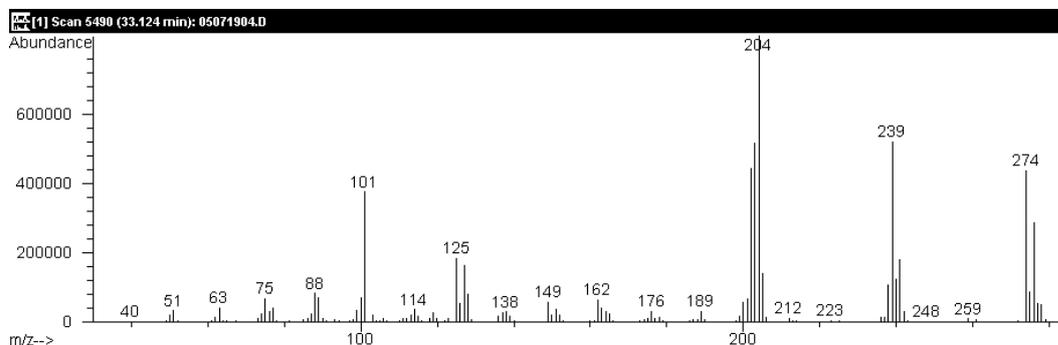
04071904.D ARE1.M Mon Jul 08 10:54:49 2019 KAYAK

MOSTRA 632

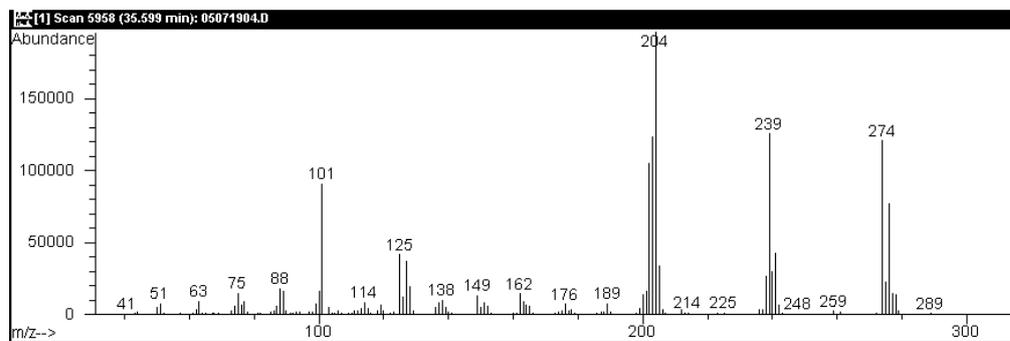
Cromatograma



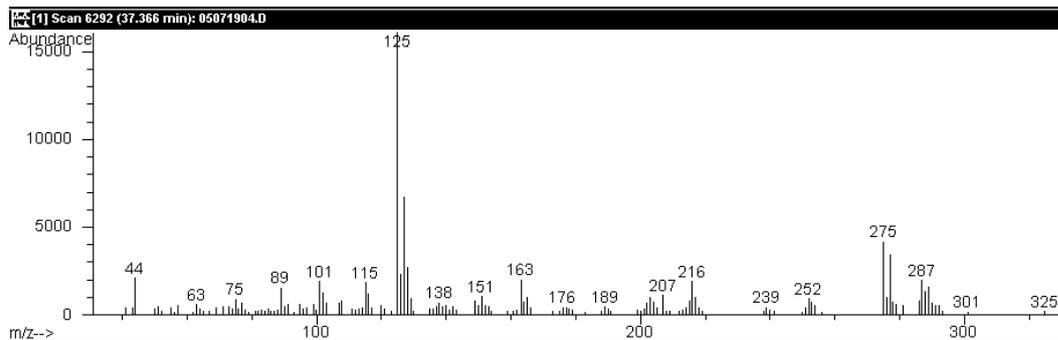
Pic 1



Pic 2



Pic 2



Taula

Area Percent Report

Data File : D:\DATA\05071904.D Vial: 1
 Acq On : 5 Jul 2019 11:10 Operator: jmi
 Sample : FR 632 Inst : GC/MS Ins
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ARE1.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : EIC Ion 275.00 (274.70 to 275.70)

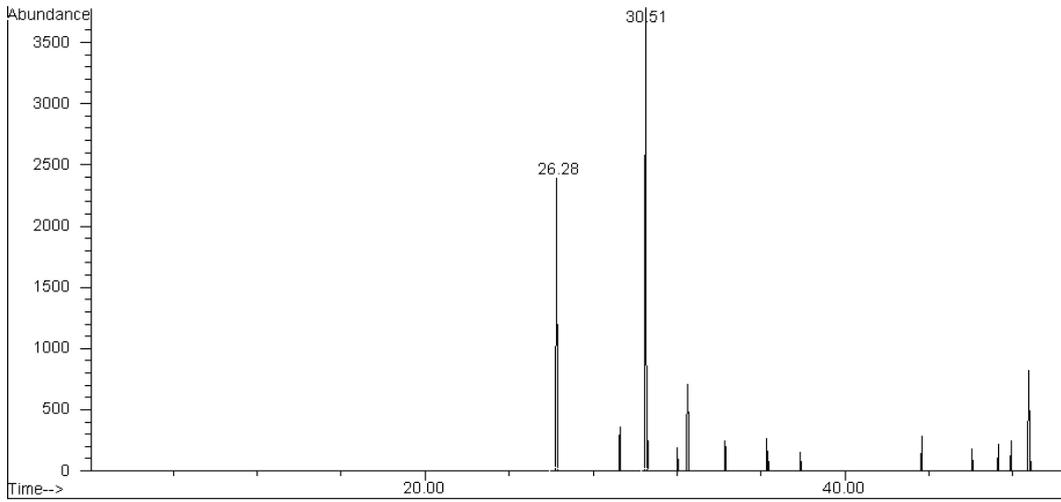
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	33.145	5460	5494	5525	M2	103830	4754424	100.00%	76.082%
2	35.589	5936	5956	5980	M	25316	847076	17.82%	13.555%
3	37.403	6274	6299	6332	M2	22406	647585	13.62%	10.363%

Sum of corrected areas: 6249085

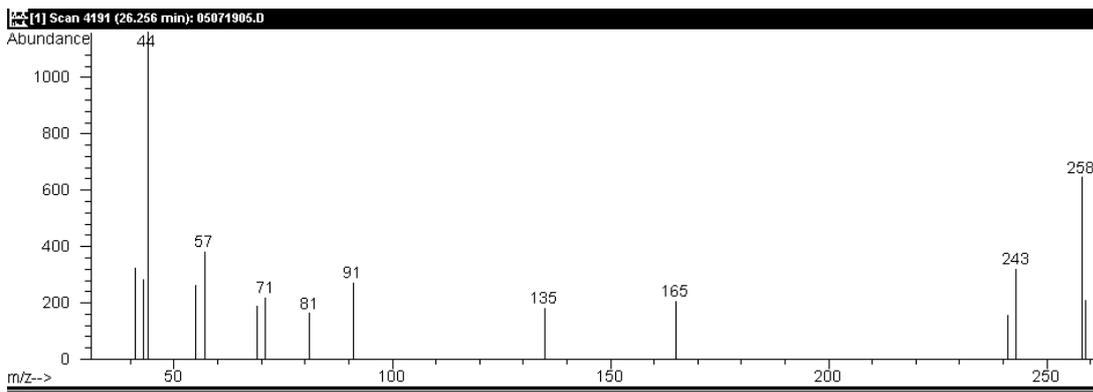
05071904.D ARE1.M Mon Jul 08 11:09:11 2019 KAYAK

MOSTRA 633

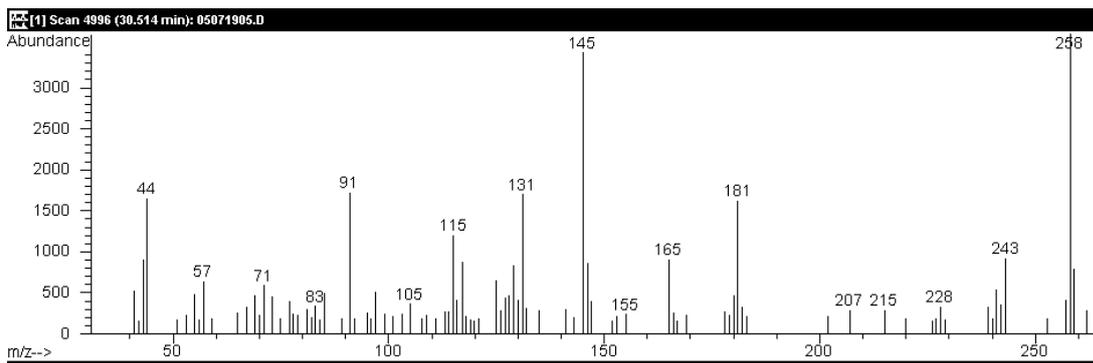
Cromatograma



Pic 1



Pic 2



Taula

Area Percent Report

Data File : D:\DATA\05071905.D Vial: 1
 Acq On : 5 Jul 2019 12:10 Operator: jmi
 Sample : FR 633 Inst : GC/MS Ins
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ARE1.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : EIC Ion 258.00 (257.70 to 258.70)

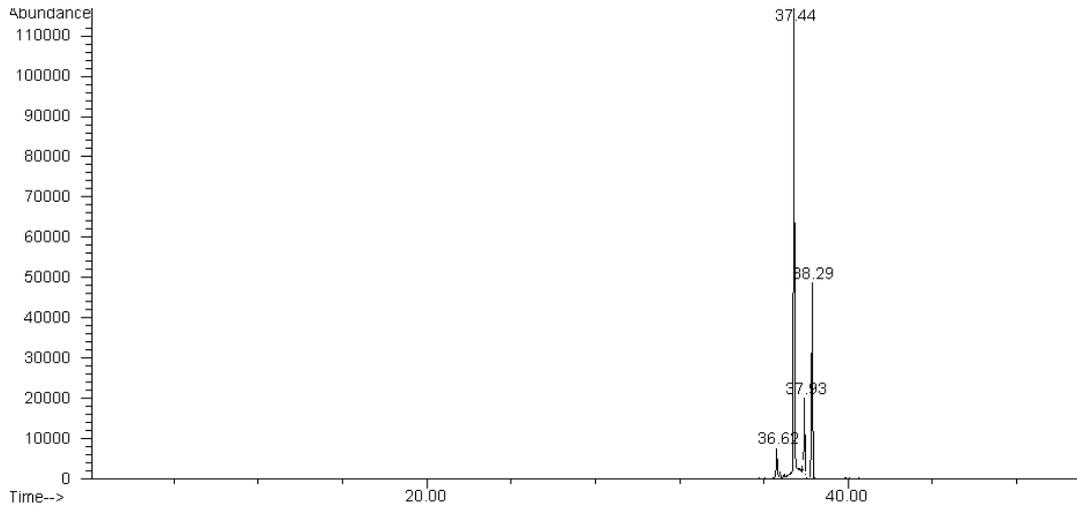
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	26.283	4129	4196	4244	M	2386	65638	59.83%	37.435%
2	30.508	4954	4995	5059	M10	3777	109702	100.00%	62.565%

Sum of corrected areas: 175340

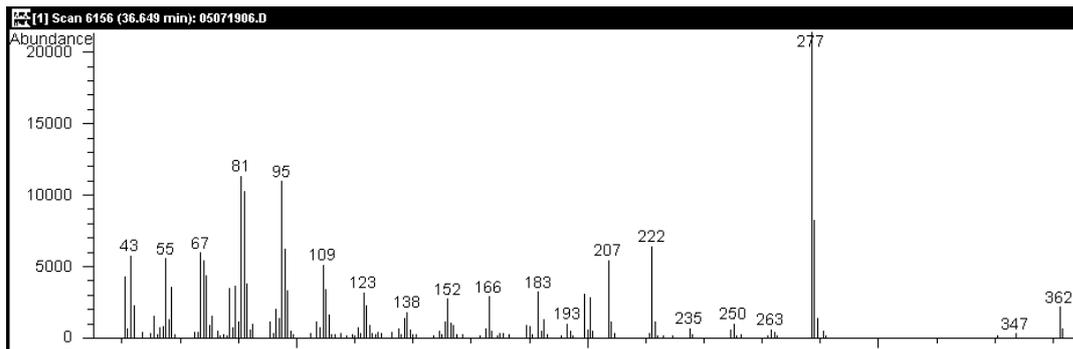
05071905.D ARE1.M Mon Jul 08 11:17:01 2019 KAYAK

MOSTRA 628

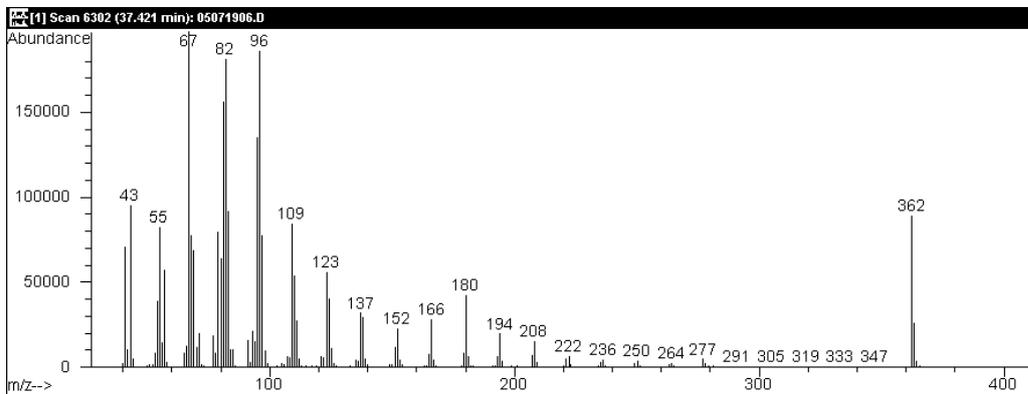
Cromatograma



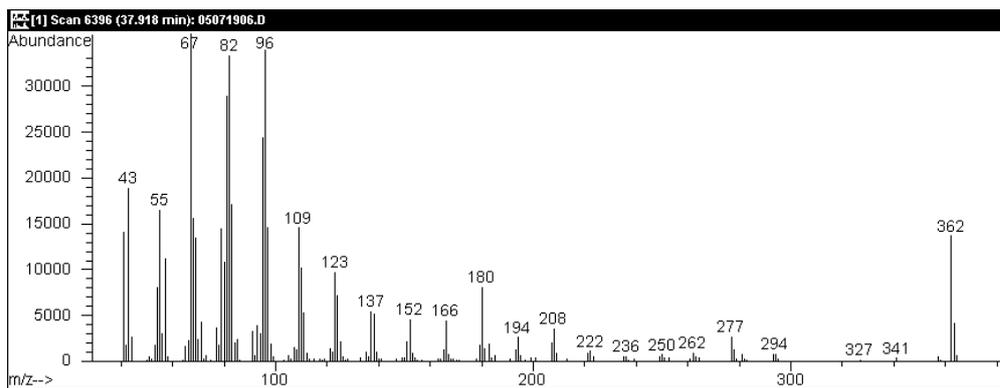
Pic 1



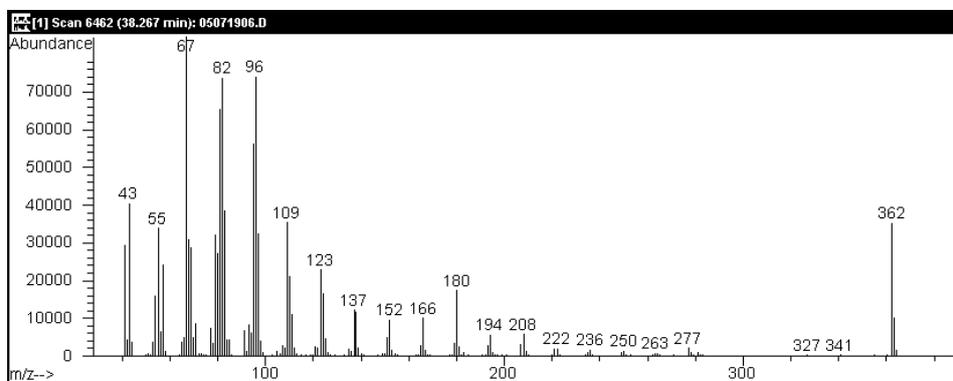
Pic 2



Pic 3



Pic 4



Taula

Area Percent Report

Data File : D:\DATA\05071906.D Vial: 1
 Acq On : 5 Jul 2019 13:10 Operator: jmi
 Sample : FR 628 Inst : GC/MS Ins
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\NPHCHEM\1\METHODS\ARE1.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : EIC Ion 362.00 (361.70 to 362.70)

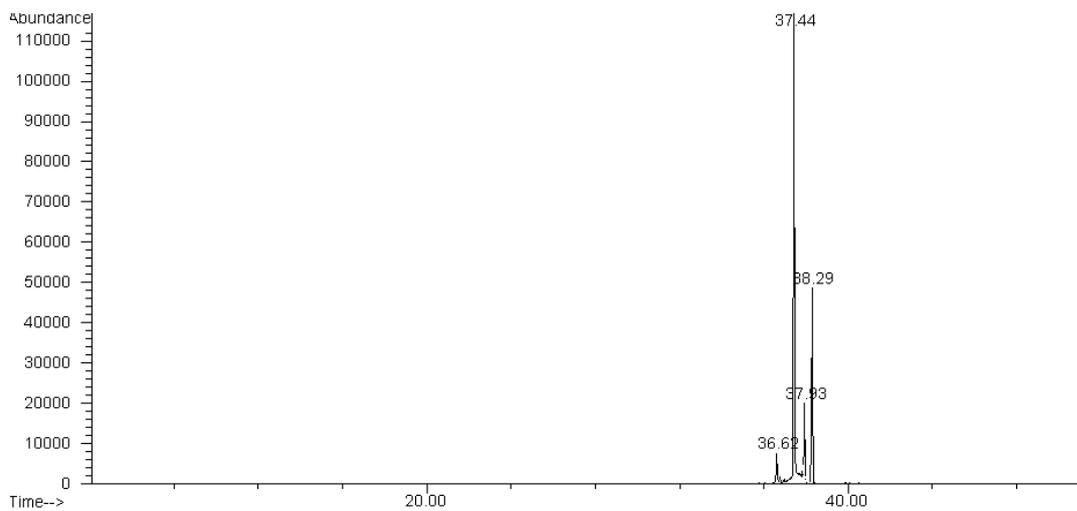
peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	36.622	6132	6151	6164	M	7332	232894	7.15%	4.376%
2	37.437	6289	6305	6321	M2	115339	3256271	100.00%	61.183%
3	37.934	6384	6399	6414	M	18173	451883	13.88%	8.491%
4	38.283	6449	6465	6477	M2	48521	1381138	42.41%	25.951%

Sum of corrected areas: 5322186

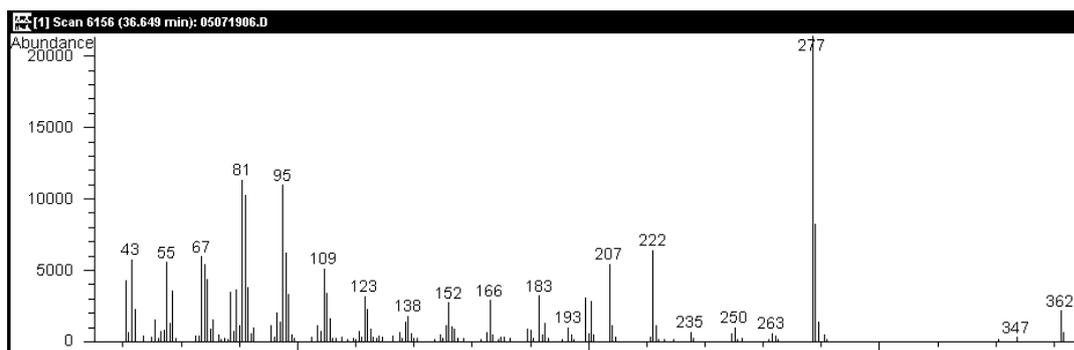
05071906.D ARE1.M Mon Jul 08 11:35:48 2019 KAYAK

MOSTRA 634

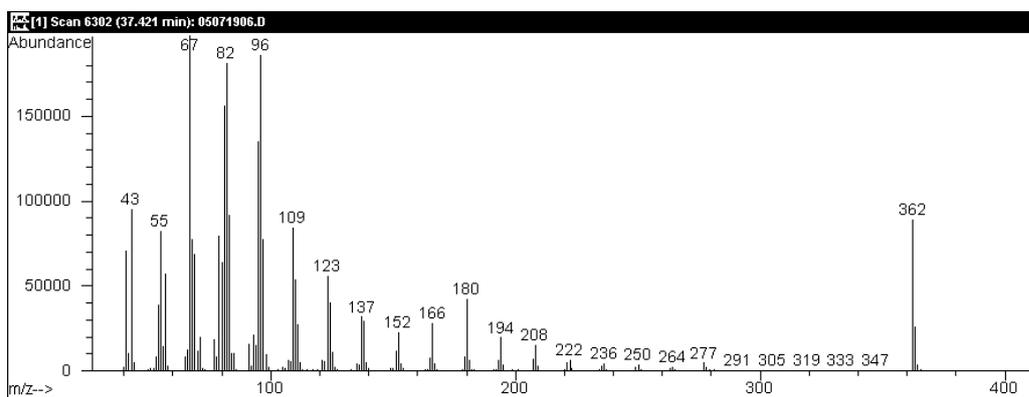
Cromatograma



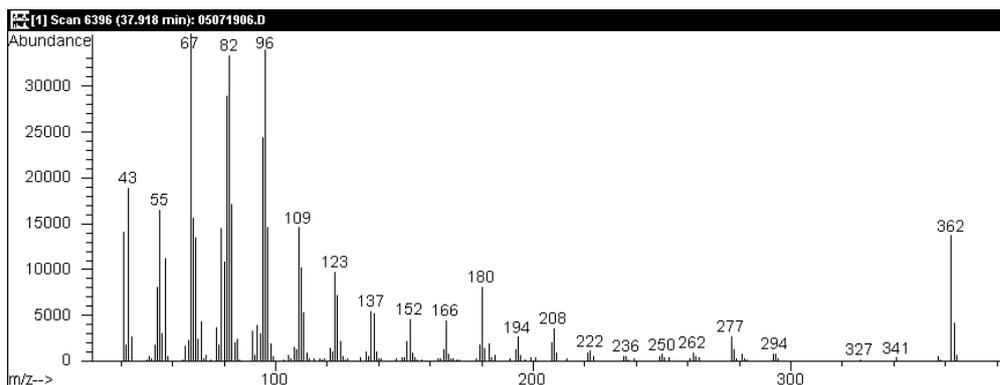
Pic 1



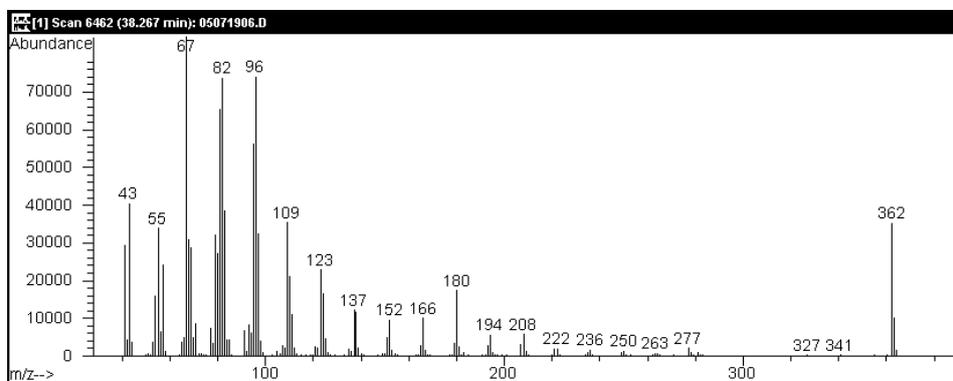
Pic 2



Pic 3



Pic 4



Taula

Area Percent Report

Data File : D:\DATA\05071906.D Vial: 1
 Acq On : 5 Jul 2019 13:10 Operator: jmi
 Sample : FR 628 Inst : GC/MS Ins
 Misc : Multiplr: 1.00
 Sample Amount: 0.00

MS Integration Params: autoint1.e

Method : C:\NPHCHEM\1\METHODS\ARE1.M (Chemstation Integrator)
 Title :

Signal : EIC Ion 362.00 (361.70 to 362.70)

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	36.622	6132	6151	6164	M	7332	232894	7.15%	4.376%
2	37.437	6289	6305	6321	M2	115339	3256271	100.00%	61.183%
3	37.934	6384	6399	6414	M	18173	451883	13.88%	8.491%
4	38.283	6449	6465	6477	M2	48521	1381138	42.41%	25.951%

Sum of corrected areas: 5322186

05071906.D ARE1.M Mon Jul 08 11:35:48 2019 KAYAK

