



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Síntesis de estructuras α -metilén- γ -butirolactónicas y análogos nitrogenados. Evaluación como posibles agentes antitumorales

David Santos Álvarez

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

**SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS α -METILÉN- γ -
BUTIROLACTÓNICAS Y ANÁLOGOS NITROGENADOS.
EVALUACIÓN COMO POSIBLES AGENTES
ANTITUMORALES**

David Santos Álvarez



Programa de Doctorado de Química Orgánica

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química

Universidad de Barcelona

Directores de Tesis: Dr. Xavier Ariza y Dr. Paul Lloyd-Williams

2015

Memoria presentada por David Santos Álvarez para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Barcelona

David Santos Álvarez

Dirigida y revisada por:

Dr. Xavier Ariza Piquer

Dr. Paul Lloyd-Williams

Quiero expresar un agradecimiento especial a mis directores de Tesis, Xavier Ariza y Paul Lloyd-Williams, por su confianza, apoyo y ayuda inestimable durante toda mi formación, a la cual, han contribuido día a día. También agradecer a los profesores Jordi García y Dolors Serra su comprensión y conocimientos transmitidos a lo largo de este período.

Al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y los Serveis Científicotècnics de la Universidad de Barcelona por su ayuda prestada, facilitando la realización de este trabajo.

A todos y cada uno de los grandes amigos encontrados, tanto dentro como fuera del laboratorio, que han pasado a formar parte de mi vida, contribuyendo a hacer de Barcelona mi hogar y mi soporte emocional durante estos años.

Y por supuesto a mis padres, a quienes dedico esta Tesis, cuyo apoyo incondicional ha hecho que todo esto sea posible.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	13
1. REACCIÓN TÁNDEM DE HIDROBORACIÓN DE ALENOLES-ADICIÓN A ALDEHÍDOS Y PROCESOS DE CICLOCARBONILACIÓN: APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES	25
1.1 ANTECEDENTES	27
1.2 REACCIÓN TÁNDEM DE HIDROBORACIÓN-ADICIÓN A ALDEHÍDOS	29
1.3 SÍNTESIS DEL FRAGMENTO LACTOL DE LA HALICOBLELIDA	34
1.4 SÍNTESIS TOTAL DE LA (-)-ISOAVENACIOLIDA	40
1.5 EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO DE HIDROBORACIÓN-ADICIÓN HACIA LA CONFIGURACIÓN <i>anti,anti</i> EN LA SÍNTESIS DE LA (-)-AVENACIOLIDA	49
1.6 SÍNTESIS DE LA (±)-AVENACIOLIDA VÍA CICLOCARBONILACIÓN	52
1.7 RESUMEN Y CONCLUSIONES	60
2. ACTIVACIÓN C–H: APROXIMACIÓN SINTÉTICA AL ANTITUMORAL C75 Y ANÁLOGOS NITROGENADOS	63
2.1 ANTECEDENTES	65
2.2 APROXIMACIÓN SINTÉTICA DEL C75 VIA ALQUILACIÓN ALÍLICA Y SÍNTESIS DEL CATALIZADOR DE SHI	72
2.3. INSERCIÓN C–H INTRAMOLECULAR VÍA CARBENO	85
2.4 SÍNTESIS RACÉMICA DE ANÁLOGOS NITROGENADOS DE C75 VÍA ALQUILACIÓN ALÍLICA	94
2.5 RESUMEN Y CONCLUSIONES	111
3. EVALUACIÓN DE ESTRUCTURAS α-METILÉN-γ-BUTIROLACTÓNICAS Y ANÁLOGOS NITROGENADOS COMO POSIBLES AGENTES ANTITUMORALES	113
3.1 EL CÁNCER: UNA VISIÓN GENERAL	115
3.2 METABOLISMO LIPÍDICO: SOBREENPRESIÓN DE ENZIMAS IMPLICADAS	116
3.3 METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LA CÉLULA DE CÁNCER	123
3.4 INHIBIDORES DE LA ÁCIDO GRASO SINTASA (FAS)	124

3.5 MECANISMOS MOLECULARES DE LA ACCIÓN ANTITUMORAL DE C75 _____	127
3.6 EVALUACIÓN DE CITOTOXICIDAD DE LOS NUEVOS DERIVADOS DE C75 _____	128
3.7 RESUMEN Y CONCLUSIONES _____	137
4. PARTE EXPERIMENTAL _____	139
4.1 PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS ORGÁNICA _____	141
4.1.1 INSTRUMENTACIÓN, DISOLVENTES Y TÉCNICAS _____	141
4.2 SÍNTESIS ENANTIOPURA DE LA LACTONA (-)- 9 _____	143
4.2.1 SÍNTESIS DE (<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -BUTILDIMETILSILILOXI-1-BUTINO ((<i>R</i>)- 1) _____	143
4.2.2 SÍNTESIS DE (<i>R</i>)-4- <i>tert</i> -BUTILDIMETILSILILOXI-1,2-PENTADIENO ((<i>R</i>)- 2) _____	143
4.2.3 OBTENCIÓN DE DICICLOHEXILBORANO _____	144
4.2.4 SÍNTESIS DE <i>sin, sin</i> - 3a _____	144
4.2.5 SÍNTESIS DE <i>sin, sin</i> - 4 _____	146
4.2.6 SÍNTESIS DE <i>sin, sin</i> - 5 _____	147
4.2.7 SÍNTESIS DE <i>sin, sin</i> - 6 _____	147
4.2.8 SÍNTESIS DE <i>anti, sin</i> - 7a _____	148
4.2.9 SÍNTESIS DE <i>sin, sin</i> - 7b _____	149
4.2.10 SÍNTESIS DE <i>anti, sin</i> - 7c _____	150
4.2.11 SÍNTESIS DE <i>anti, sin</i> - 8 _____	151
4.2.12 SÍNTESIS DE (-)- 9 _____	152
4.3 SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE LA (-)-ISOAVENACIOLIDA _____	153
4.3.1 PURIFICACIÓN DE NONANAL (10) _____	153
4.3.2 SÍNTESIS DE (±)-UNDEC-1-IN-3-OL ((±)- 11) _____	153
4.3.3 RESOLUCIÓN CINÉTICA ENZIMÁTICA. OBTENCIÓN DE (<i>R</i>)-UNDEC-1-IN-3-OL ((<i>R</i>)- 11) Y ACETATO DE (<i>S</i>)-UNDEC-1-IN-3-IL ((<i>S</i>)- 12) _____	154
4.3.4 DETERMINACIÓN DE LA PUREZA ENANTIOMÉRICA POR <i>HPLC</i> _____	155
4.3.5 SÍNTESIS DE (<i>S</i>)-DODECA-1,2-DIEN-4-OL ((<i>S</i>)- 14) _____	155
4.3.6 SÍNTESIS DE (-)-(<i>S</i>)-4- <i>tert</i> -BUTILDIMETILSILILOXI-1,2-UNDECADIENO ((<i>S</i>)- 15) _____	156
4.3.7 SÍNTESIS DE <i>sin, anti</i> - 16a _____	156
4.3.8 SÍNTESIS DE <i>sin, anti</i> - 17 _____	157
4.3.9 SÍNTESIS DE <i>sin, anti</i> - 18 _____	158
4.3.10 SÍNTESIS DE <i>sin, anti</i> - 19 _____	159
4.3.11 SÍNTESIS DE <i>sin, anti</i> - 20 _____	159
4.3.12 SÍNTESIS DE (-)- 21 _____	160
4.3.13 SÍNTESIS DE LA (-)-ISOAVENACIOLIDA _____	161

4.4 SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE LA (-)-AVENACIOLIDA _____	162
4.4.1 SÍNTESIS DE (±)-DODECA-1,2-DIEN-4-OL ((±)-22) _____	162
4.4.2 ADICIÓN SOBRE 2-(<i>tert</i> -BUTILDIMETILSILILOXI)ACETALDEHÍDO: ADUCTO <i>anti,anti</i> -23a _____	162
4.4.3 ADICIÓN SOBRE 2-OXOACETATO DE ETILO: ADUCTO <i>sin,anti</i> -24a _____	163
4.4.4 ADICIÓN SOBRE <i>trans</i> -CINNAMALDEHÍDO: ADUCTO <i>sin,anti</i> -25a _____	164
4.4.5 ADICIÓN SOBRE 2-FENILACETALDEHÍDO: ADUCTO <i>anti,anti</i> -26a _____	165
4.4.6 ADICIÓN SOBRE 3-(TRIMETILSILIL)PROPIONALDEHÍDO: ADUCTO <i>sin,sin</i> -27a _____	166
4.4.7 ADICIÓN SOBRE 2-BENCILOXIACETALDEHÍDO: ADUCTO <i>anti,anti</i> -28a _____	167
4.4.8 ADICIÓN SOBRE 3-FENILPROPANAL: ADUCTO <i>anti,anti</i> -29a _____	169
4.5 SÍNTESIS DE LA (±)-AVENACIOLIDA VÍA CICLOCARBONILACIÓN _____	170
4.5.1 SÍNTESIS DE (±)-30 _____	170
4.5.2 SÍNTESIS DE (±)-31 _____	170
4.5.3 SÍNTESIS DE (±)-32 _____	171
4.5.4 SÍNTESIS DE (±)-33 _____	171
4.5.5 SÍNTESIS DE (±)-AVENACIOLIDA _____	172
4.6 APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE (±)-C75 _____	173
4.6.1 SÍNTESIS DE DODEC-1-EN-4-OL ((±)-36) _____	173
4.6.2 SÍNTESIS MALONATO DE METILO Y DE DODEC-1-EN-4-ILO ((±)-37) _____	173
4.6.3 SÍNTESIS DE 1,2-BIS(BENCILTIO)ETANO (38) _____	174
4.6.4 SÍNTESIS DE 1,2(BENCILSULFINIL)ETANO (39) _____	175
4.6.5 SÍNTESIS DE Pd[1,2-BIS(BENCILSULFINIL)ETANO](OAC) ₂ (40) _____	175
4.6.6 SÍNTESIS DE (±)-42 _____	176
4.6.7 SÍNTESIS DE (±)-43 _____	177
4.6.8 SÍNTESIS DE (±)-44 _____	177
4.6.9 SÍNTESIS DE (±)-45 _____	178
4.6.10 OBTENCIÓN DE (±)-46 _____	179
4.6.11 SÍNTESIS DE (±)-47 _____	179
4.6.12 SÍNTESIS DE (±)-48 _____	180
4.6.13 SÍNTESIS DE (E)-2-NITRO-5-FENILPENT-4-ENOATO DE METILO _____	181
4.6.14 SÍNTESIS DE (±)-49a _____	181
4.6.15 OBTENCIÓN DE (±)-49c _____	182
4.6.16 OBTENCIÓN DE (±)-49e _____	183
4.7 SÍNTESIS DE (±)-C75 VÍA CARBENOIDE METÁLICO _____	183
4.7.1 SÍNTESIS DE (±)-50 _____	183
4.7.2 SÍNTESIS DE (±)-51 _____	184
4.7.3 SÍNTESIS DE (±)-52, (±)-53/54 Y 55 _____	185

4.8 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS NITROGENADOS	186
4.8.1 SÍNTESIS DE (±)- 56	186
4.8.2 SÍNTESIS DE (±)- 57	187
4.8.3 SÍNTESIS DE (±)- 58	187
4.8.4 SÍNTESIS DE (±)- 59	188
4.8.5 SÍNTESIS DE (±)- 60	189
4.8.6 SÍNTESIS DE (±)- 61	189
4.8.7 SÍNTESIS DE (±)- 62	190
4.8.8 SÍNTESIS DE (±)- 63 Y (±)- 64	191
4.8.9 SÍNTESIS DE (±)- 65 Y (±)- 66	192
4.8.10 SÍNTESIS DE (±)- <i>trans</i> - 67	193
4.8.11 SÍNTESIS DE (±)- <i>trans</i> - 68	194
4.8.12 SÍNTESIS DE (±)- <i>trans</i> - 69	194
4.8.13 SÍNTESIS DE (±)- <i>trans</i> - 70	195
4.8.14 SÍNTESIS DE (±)- <i>trans</i> - 71	196
4.8.15 SÍNTESIS DE (±)- <i>trans</i> - 73	196
4.9 MATERIALES Y MÉTODOS BIOQUÍMICOS	198
4.9.1 LÍNEAS CELULARES	198
4.9.2 CULTIVOS	198
4.9.3 RECUENTO DE CÉLULAS	198
4.9.4 ENSAYO DE CITOTOXICIDAD (MTT)	199
4.9.5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS	201
ÍNDICE DE COMPUESTOS	203
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	215
BIBLIOGRAFÍA	221

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Desde el Antiguo Egipto hasta fechas relativamente recientes, los productos naturales han constituido los únicos recursos de los que ha dispuesto la Humanidad para combatir enfermedades. Esta circunstancia se ha mantenido vigente hasta bien entrado el siglo XIX, momento en el que la Química Orgánica demuestra su capacidad de síntesis y alcanza en un breve espacio de tiempo un desarrollo suficiente para dar a luz nuevos compuestos con posibilidades terapéuticas. Este hecho provocó, por un lado, un incremento en la investigación y búsqueda de nuevos productos naturales con actividades biológicas potentes, y por otro, la obtención de moléculas sintéticas como posibles agentes terapéuticos. Dicha obtención está fundamentada en muchos casos, en la modificación estructural de productos naturales conocidos en un intento por mejorar su bioactividad. Estas dos premisas constituyen el pilar fundamental sobre el que se ha construido la presente Tesis Doctoral.

De todas las actividades biológicas descritas, la terapia antineoplásica es quizás, la que más esfuerzos ha reunido hacia la investigación de nuevos fármacos, esperanzados por el descubrimiento de compuestos que sumen a su potencia clínica la ausencia de toxicidad para el paciente. Esta lucha ha dado lugar al descubrimiento de un importante número de productos naturales con actividad antitumoral más o menos marcada. Dentro de este valioso conjunto, nuestro grupo de investigación ha centrado la atención en una familia de moléculas con una característica común, la estructura α -metilén- γ -butirolactona. Esta gran familia de compuestos naturales y sintéticos, ha demostrado un amplio rango de propiedades bioactivas, alzándose en consecuencia, como firmes candidatos en aplicaciones terapéuticas.

LA ESTRUCTURA α -METILÉN- γ -BUTIROLACTONA

Al menos el 3% de todos los productos naturales conocidos presentan esta singular estructura,¹ muchos de los cuales poseen potentes actividades biológicas de elevado interés farmacológico. La primera lactona aislada de estas características, data de 1891 con el descubrimiento de la *Piretrosina*² (Figura 1). Desde entonces, esta familia ha ido creciendo inexorablemente hasta la actualidad, y junto con ella, el número de publicaciones que describen su biosíntesis, propiedades biológicas y consecuentes aplicaciones médicas. Ya por la década de los 80 habían sido aislados

unos 2000 productos naturales que contenían el fragmento α -metilén- γ -butirolactona. Sin embargo, el renacido interés por dichas estructuras, ha elevado hasta 14.000 el número de moléculas descritas, tanto naturales como sintéticas, que contienen este tipo de esqueleto.¹

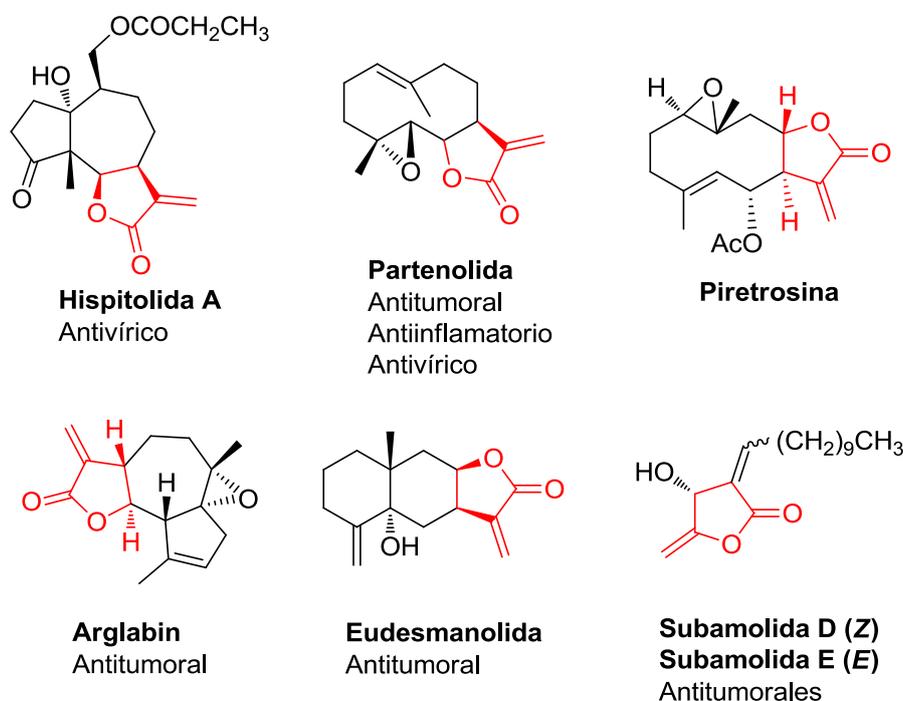


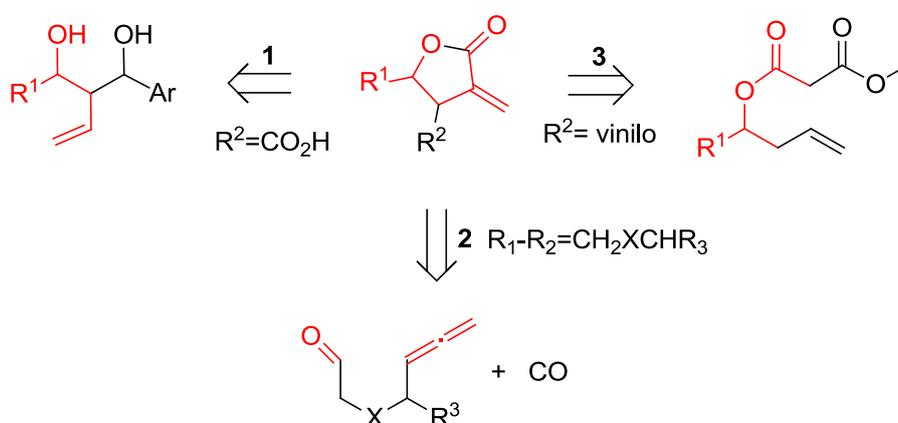
Figura 1. Estructura α -metilén- γ -butirolactona en productos naturales

La razón de su renovado interés deriva de la amplia gama de actividades biológicas que ofrecen, entre las que se podría destacar efectos citotóxicos hacia células tumorales, propiedades antibacterianas, antifúngicas o antiinflamatorias,^{3,4} así como el efecto antivírico recientemente descrito hacia el virus de la Hepatitis C (VHC), exhibido por la *Hispitolida A*⁵ (Figura 1). Por esta razón, podemos encontrar en la literatura un gran número de publicaciones que describen año a año, nuevas y mejoradas aproximaciones sintéticas a esta variedad de moléculas.¹

Dada la relevancia clínica de sistemas tipo α -metilén- γ -butirolactona, su estudio se prolonga en el tiempo^{3,6} desde los años 80 hasta la actualidad, poniendo de manifiesto tanto su diversidad estructural como las propiedades biológicas que despliegan.^{1,3} Como tal, ha sido objetivo sintético de muchos químicos orgánicos que se han esforzado en diseñar nuevas metodologías y formas de preparación de estos compuestos para su evaluación terapéutica.

Sumados al renovado interés por esta familia de productos, nuestro grupo de investigación también ha fijado su atención en estas fascinantes estructuras con el objetivo de embarcarnos en su preparación, aplicando los fundamentos y resultados de nuestras diferentes líneas de investigación como herramienta sintética.

Para una primera aproximación, pensamos que la aplicación del protocolo de hidroborcación de alenos-adición a aldehídos⁷ desarrollado por Carolina Sánchez durante su Tesis Doctoral, lograría acceder a estructuras γ -butirolactona. Una posterior α -metilación, alcanzaría de manera directa y selectiva estos peculiares esqueletos (desconexión 1 en Esquema 1).



Esquema 1. 1) Hidroborcación-adición. 2) Ciclocarbonilación. 3) Alquilación alílica

Al mismo tiempo, observamos que la experiencia aportada en la preparación de sistemas alénicos encajaría con una de las aproximaciones sintéticas más reportadas en la bibliografía.¹ Habiendo constancia en el empleo de alenos en procesos de ciclocarbonilación [2+2+1] promovidos por metales de transición,⁸ su aplicación supondría una ruta eficiente y viable hacia la construcción de γ -lactonas⁹ y γ -lactamas.¹⁰ Actualmente caracterizada por admitir una gran variedad de sustratos, se han descrito cicloadiciones intramoleculares a partir de sistemas alénicos que sintonizan satisfactoriamente con nuestras perspectivas sintéticas (desconexión 2 en Esquema 1).

También nos planteamos utilizar un método de preparación poco descrito de α -metilén- γ -butirolactonas y que responde a la reciente participación de nuestro grupo en el campo de la activación C-H. La alquilación alílica podría construir, a priori, sistemas lactónicos bajo catálisis de paladio asentando las bases de una

síntesis alternativa y sencilla que implicase una transformación actualmente en auge (desconexión 3 en Esquema 1).

Paralelamente, en nuestro grupo se ha abierto una línea de trabajo cuyas directrices se han orientado hacia la evaluación biológica de estructuras γ -butirolactónicas (Figura 2) con posible aplicación clínica. Kamil Makowsky durante su Tesis Doctoral y en colaboración con el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la UB, logró desarrollar una eficiente síntesis del compuesto antitumoral C75.¹¹ Esta molécula integra en su estructura el esqueleto α -metilén- γ -butirolactona que muestra grandes analogías con los ácidos paracónicos. Dichos ácidos, son una clase de γ -butirolactonas trisustituídas naturales que exhiben propiedades antibióticas y en algunos casos anticancerígenas.

En base a esta síntesis, Kamil llevó a cabo una serie de modificaciones estructurales en el C75 con el objetivo de potenciar su citotoxicidad hacia células tumorales. Prosiguiendo esta labor de investigación y animados por los excelentes resultados conseguidos, decidimos continuar su trabajo aprovechando la metodología desarrollada por Carolina Sánchez y otras estrategias que fueron apareciendo durante la evolución natural de la presente Tesis.

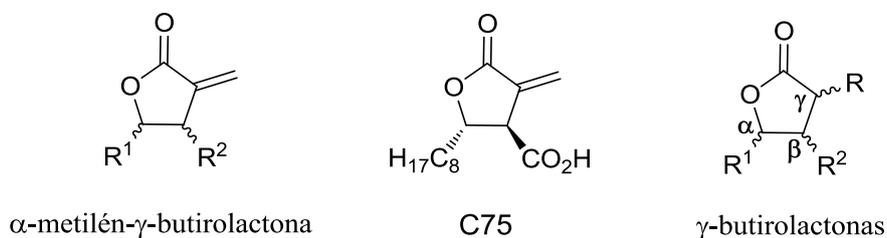


Figura 2. Estructuras γ -butirolactónicas

En primera instancia, decidimos emplear sistemas alénicos en la síntesis de bislactonas naturales conocidas y analizar su posible actividad terapéutica sobre diversos cultivos tumorales de origen humano. Por otro lado, y aprovechando nuestra ya mencionada trayectoria en procesos de activación C–H, nos planteamos también desarrollar una nueva síntesis de la molécula C75 mediante funcionalización alílica y aprovechar esta metodología con posterioridad para modificar su estructura a fin de impulsar sus propiedades biológicas.

En resumen, el objetivo de la presente Tesis Doctoral se enmarca en la síntesis de α -metilén- γ -butirolactonas bioactivas recogidas en los **Capítulos 1 y 2** y su posterior evaluación de propiedades antineoplásicas plasmadas en el **Capítulo 3**.

APLICACIÓN DE ALENOS A LA SÍNTESIS DE α -METILÉN- γ -BUTIROLACTONAS NATURALES

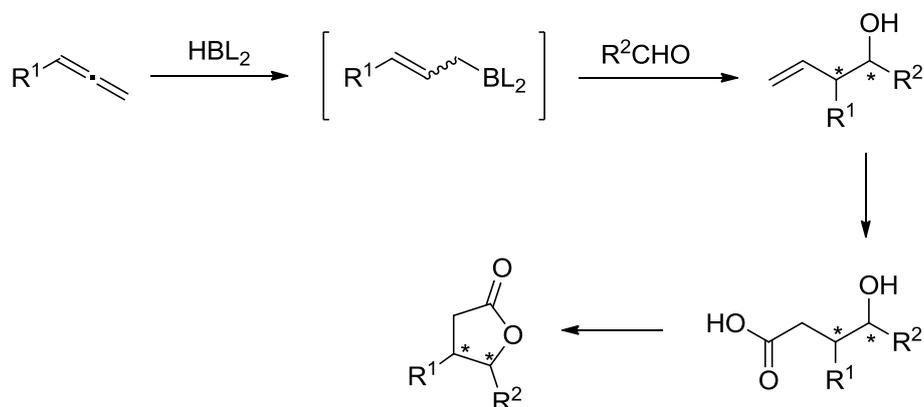
Los alenos son grupos funcionales que muestran la peculiaridad de poseer dos dobles enlaces consecutivos. Esta estructura, con un carbono de hibridación C_{sp} intermedio, les confiere una reactividad mayor que los dobles enlaces aislados. Esto se traduce a menudo, en la posibilidad de involucrarse en procesos regio y estereoselectivos. Además, la presencia de grupos funcionales vecinos al sistema alénico, pueden llegar a modular su reactividad.

La primera síntesis¹² de un sistema alénico data de 1887. Resulta pues chocante que la química de alenos no se haya desarrollado plenamente hasta los últimos 20 años, siendo tratados en sus inicios como una mera curiosidad química, considerados altamente inestables y de nula aplicación práctica. De hecho, es anecdótico destacar que años antes de sus primera síntesis, Van't Hoff publica un artículo de gran impacto,¹³ donde describía de manera teórica las características estructurales que deberían poseer unas hipotéticas moléculas de este tipo, basándose en la geometría tetraédrica del carbono. Años posteriores, Burton y Von Pechman, sintetizaron el primer aleno en un intento por demostrar la posibilidad de crear estas estructuras. El olvido sufrido contrasta con la relevancia actual de los alenos. Además de la importancia sintética que demuestran, se ha descubierto un gran número de productos naturales de interesante actividad biológica que incluyen sistemas alénicos en su estructura molecular.¹⁴

A. Hidroboración de alenos-adición a aldehídos

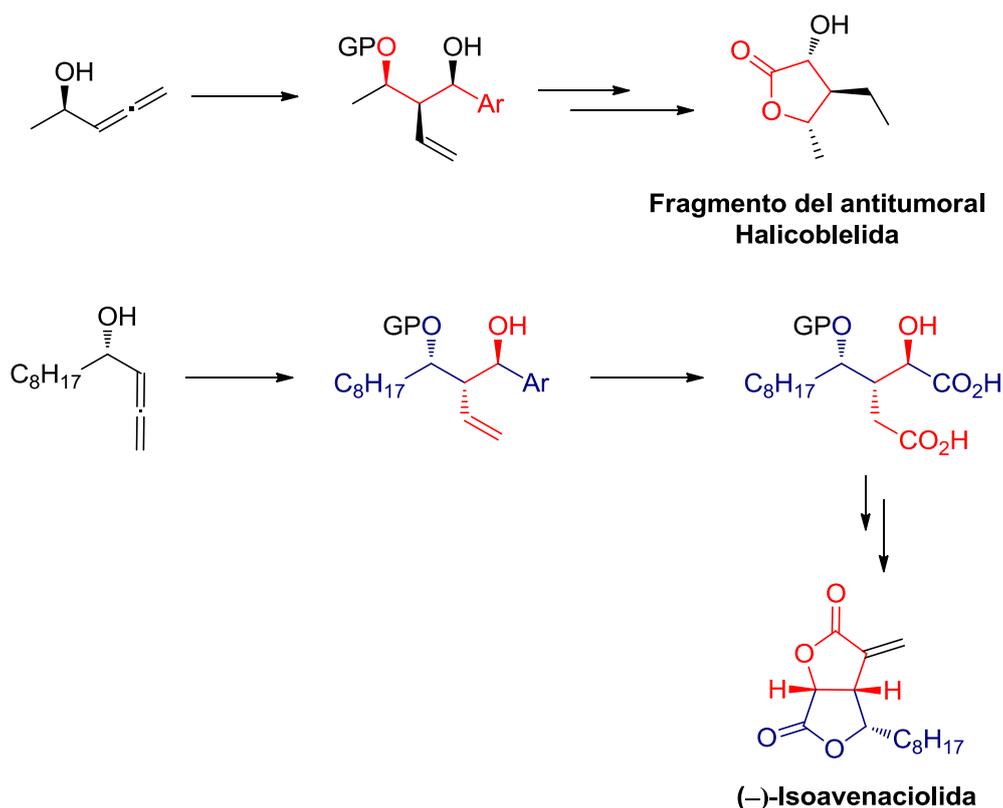
En nuestro caso particular, aprovecharemos la versatilidad sintética de los alenos para generar esqueletos α -metilén- γ -butirolactónicos. La causa inmediata de esta aplicación, nace de una metodología desarrollada por Carolina Sánchez en nuestro grupo de investigación, basada en la hidroboración de alenos monosustituidos para generar *in situ* el correspondiente alquénilborano. Éstos pueden adicionarse sobre aldehídos de diferente naturaleza para generar alcoholes homoalílicos con un

elevado grado de diastereoselectividad.⁷ Dichos alcoholes constituyen una vía certera para acceder a estructuras lactónicas muy presentes en productos naturales.



Esquema 2. Protocolo de hidrobtoración-adición como vía para sintetizar lactonas

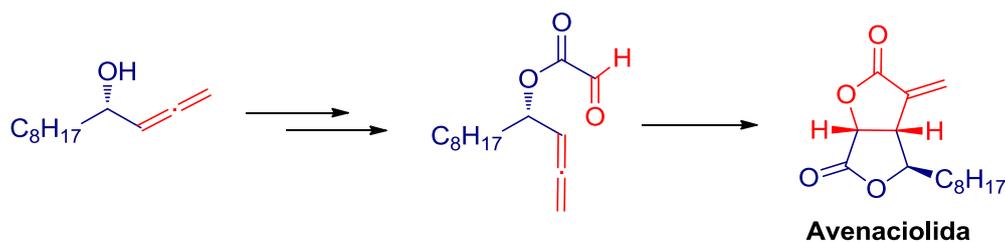
La primera parte del **Capítulo 1** de esta memoria, recoge la síntesis total de la α -metilén- γ -butirolactona natural Isovenaciolida, a través de la metodología anterior (Esquema 2). Para corroborar el alcance de la propuesta, decidimos abordar primero la síntesis de una molécula estructuralmente sencilla y con una estereoquímica fácilmente accesible a partir de nuestra reacción tándem de hidrobtoración-adición. El primer objetivo fue por tanto, el fragmento lactol del antitumoral Halicoblelida (Esquema 3). Posteriormente, se comprobaría la validez de la metodología con el segundo objetivo de esta Tesis, la síntesis de la Isoavenaciolida.



Esquema 3. Síntesis de un fragmento del antitumoral Halicoblelida y síntesis de la Isoavenaciolida

B. Ciclocarbonilación de sustratos alénicos

En la segunda parte del **Capítulo 1**, abordamos la síntesis del componente más bioactivo de esta familia de bislactonas naturales, la Avenaciolida (Esquema 4). Sin embargo, debido a las limitaciones de la hidrobioración-adición, la obtención de este producto natural se logra con la aplicación de alenos a procesos de carbonilación implicados en cicloadiciones [2+2+1]. Existen en la literatura protocolos intramoleculares a partir de alenoatos y cetoalenos¹⁵ que conducen a la formación de sistemas bicíclicos con la unidad α -metileno incorporada. Sin embargo, aquí describimos la versión intramolecular de sustratos tipo alenil glioxilato no descrita hasta la fecha y que representa una forma directa de construir este peculiar esqueleto con la estereoquímica precisa de la Avenaciolida. Esta aproximación constituye así el tercer objetivo del presente trabajo doctoral.

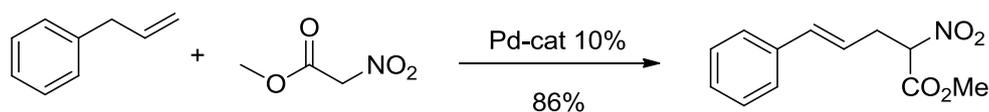


Esquema 4. Síntesis de la Avenaciolida

ACTIVACIÓN C–H: ALQUILACIÓN ALÍLICA Y SU APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE α -METILÉN- γ -BUTIROLACTONAS

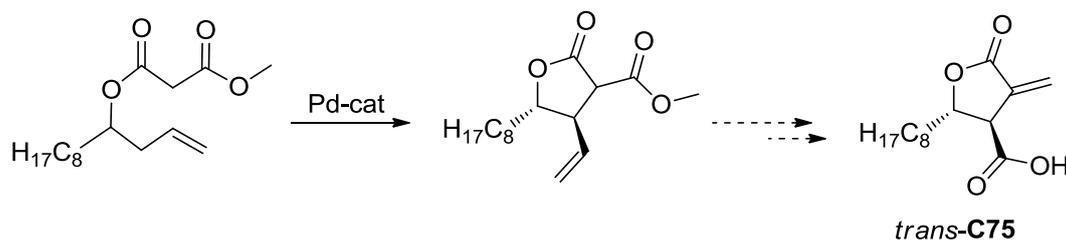
La funcionalización directa de enlaces C–H con participación catalítica de metales de transición es, potencialmente, una de las herramientas más potentes en Síntesis Orgánica, al poseer la capacidad de activar de manera selectiva enlaces inertes C–H. En consecuencia, siempre ha sido objeto de investigación, especialmente en los últimos años, cuyo auge ha aumentado dramáticamente, saliendo a la luz procesos catalizados por metales compatibles con todo tipo de grupos funcionales y suaves condiciones de reacción, adecuados para destinarse a la síntesis de productos naturales.¹⁶ Dentro del marco de la activación C–H, el uso de Pd como catalizador ha ampliado la versatilidad de este metal complementando las clásicas reacciones de acoplamiento¹⁷ y la química π -alil-paladio,¹⁸ consiguiendo alzar este elemento como uno de los metales de transición más útiles en Síntesis Orgánica. Nuestro grupo de investigación ha incurrido discretamente en este campo durante los últimos años, iniciándose con la carbonilación de ciertos aminoésteres aromáticos catalizada por paladio, donde se describe por primera vez, el uso de una amina primaria como grupo director.¹⁹

Atendiendo a esta nueva línea de investigación, el **Capítulo 2** está dirigido hacia la aproximación sintética del antitumoral C75, tomando como etapa clave de la síntesis, una variante de la alquilación alílica catalizada por paladio, descrita por Young y White²⁰ en 2008, y extendida por Shi y *col.* hacia su versión intramolecular.²¹ A grandes rasgos, la alquilación alílica transcurre a través de la formación del complejo π -alil-paladio que activa las respectivas posiciones alílicas del sistema olefínico, siendo susceptibles de ser atacadas por especies nucleófilas.



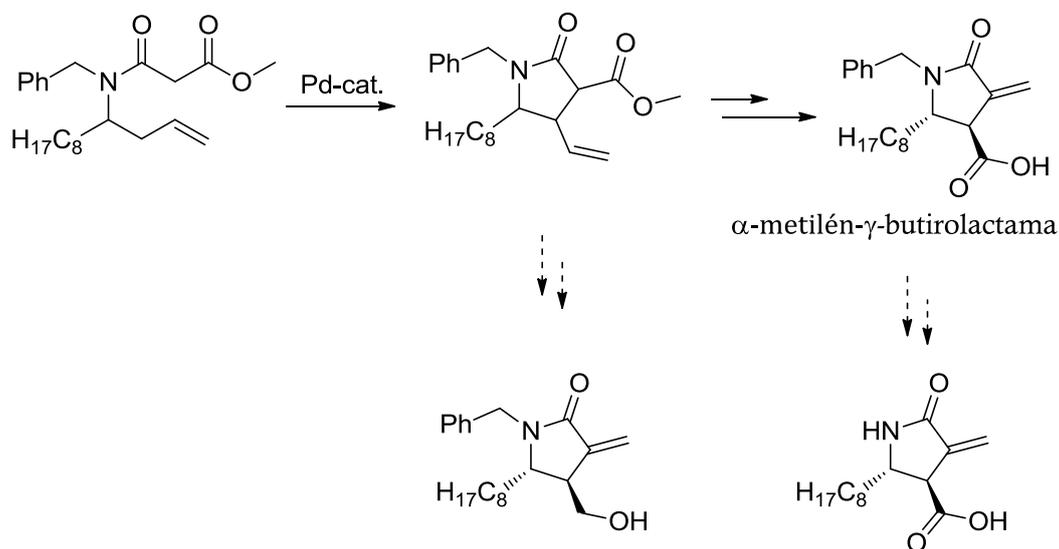
Esquema 5. Alquilación alílica catalizada por Pd descrita por White y Young

En nuestro caso, esta transformación de índole intramolecular, a la vez que crea un nuevo enlace C–C, genera un esqueleto γ -lactónico precursor de la estructura α -metilén- γ -butirolactona de la molécula C75. La evaluación de dicha propuesta constituye el cuarto objetivo de esta Tesis.



Esquema 6. Aproximación sintética al antitumoral C75

Paralelamente, y haciendo uso de la misma metodología, el **Capítulo 2** de la presente Tesis, también abarca como quinto objetivo la obtención de análogos nitrogenados del C75 que responden a una estructura tipo α -metilén- γ -butirolactama.



Esquema 7. Síntesis de análogos nitrogenados del C75

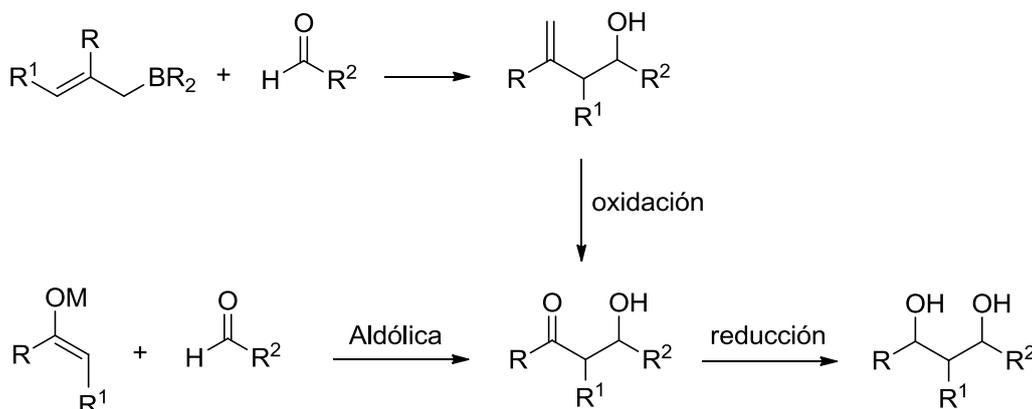
En la literatura se ha descrito que el C75 es un modulador de dos enzimas involucradas en el metabolismo lipídico, la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1)

y la ácido graso sintasa (FAS). Concretamente la enzima FAS se ha propuesto como diana terapéutica de cáncer.²² En consecuencia, se ha considerado al C75 como un fármaco potencial para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, a pesar de su interés farmacológico, su utilización como agente terapéutico se ha desestimado debido a su inespecificidad y porque su mecanismo de acción aún se encuentra bajo estudio crítico. Recientemente nuestro grupo, en una colaboración con el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, estudió la capacidad inhibitoria de la enzima FAS por parte de moléculas α -metilén- γ -butirolactona derivadas del C75. Continuando esta investigación, el último objetivo recogido en el **Capítulo 3** está basado en el estudio de la actividad biológica de los compuestos anteriormente citados sobre la enzima FAS, que *a priori* podrían considerarse como posibles agentes antitumorales atendiendo a sus características estructurales.

**1. REACCIÓN TÁNDEM DE HIDROBORACIÓN
DE ALENOS-ADICIÓN A ALDEHÍDOS Y
PROCESOS DE CICLOCARBONILACIÓN:
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS
NATURALES**

1.1 ANTECEDENTES

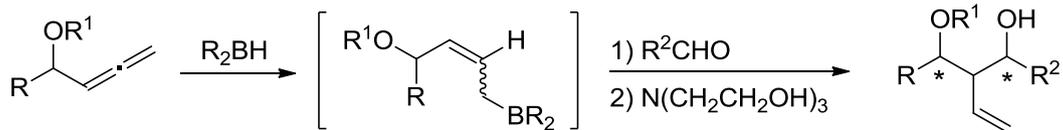
Las cadenas polihidroxiadas son estructuras presentes en buena parte de productos naturales de interés farmacológico. Por esta razón no es de extrañar que en el campo de la Química Orgánica se hayan desarrollado un holgado número de metodologías con el fin de obtener, de manera estereoselectiva, este tipo de estructuras. Una de las estrategias más usadas ha sido la adición de especies alil y crotilboro a compuestos carbonílicos,²³ con posterior reducción del grupo carbonilo (Esquema 1).



Esquema 1. Formación de cadenas 1,3-polihidroxiadas

Su interés radica en que además de implicar la formación de un nuevo enlace C–C, se pueden generar hasta dos nuevos centros estereogénicos, por lo que la obtención selectiva de uno de los cuatro posibles isómeros²⁴ puede suponer una disyuntiva a la reacción aldólica tradicional.²⁵

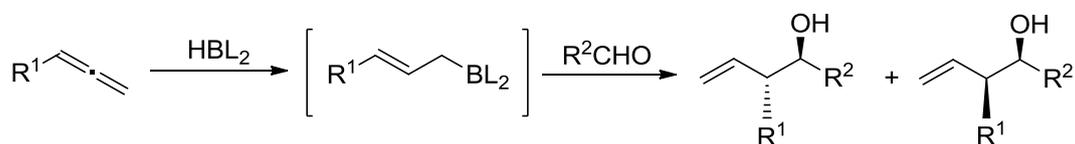
Nuestro grupo de investigación ha trabajado durante los últimos años en una metodología alternativa para obtener estereoselectivamente sintones tipo 1,3-diol, proceso conocido como reacción tándem de hidroborcación de alenos-adición a aldehídos.⁷ Este proceso está basado en la hidroborcación regioselectiva de 4-hidroxi alenos protegidos para generar *in situ* el correspondiente alquencilborano, que puede adicionarse a una gran variedad de aldehídos para construir alcoholes homoalíficos con dos nuevos centros estereogénicos (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción tándem de hidrobtoración de alenos-adición a aldehídos

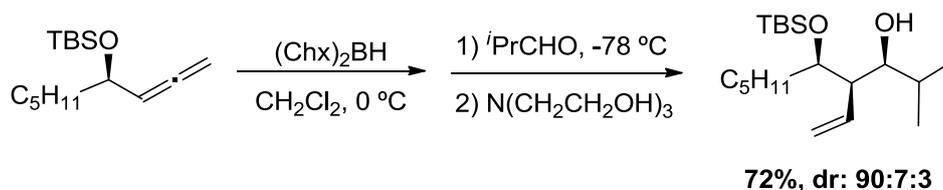
Una de las principales ventajas de esta metodología radica en las suaves condiciones en las que tiene lugar la reacción de hidrobtoración, facilitando la obtención selectiva de alquencilboranos. Tradicionalmente la preparación de este tipo de boranos²⁷ implica el uso de especies 2-alquencilmetálicas muy reactivas e incompatibles con determinados grupos funcionales, o incluso la presencia de centros estereogénicos, lo cual restringía sobremanera la diversidad de los materiales de partida.

A pesar de existir ciertos precedentes en la literatura,²⁸ la reacción tándem de hidrobtoración de alenos-adición a aldehídos no ha sido muy estudiada. Este proceso tiene su origen en un trabajo descrito por Narla y Brown²⁹ en 1997, donde un aleno monosustituido pudo ser hidrobtorado en presencia de dicitclohexilborano o diisopinocanfeilborano (Ipc_2BH) para generar el correspondiente *E*-alquencilborano. Este se adicionó sobre aldehídos dando lugar a alcoholes homoalíficos con selectividades descritas de buenas a excelentes (Esquema 3).



Esquema 3. Metodología de hidrobtoración de alenos-adición a aldehídos

Josep Cornellá, durante su Máster Experimental³⁰ llevó a cabo un estudio de la reacción de hidrobtoración de un alenol protegido seguido de la adición a isobutiraldehído. Encontró que el proceso era altamente selectivo, obteniendo muy mayoritariamente uno de los cuatro posibles diastereómeros (Esquema 4). Gracias a este estudio, se consiguió optimizar y establecer un protocolo de reacción así como asignar la estereoquímica de los productos obtenidos.



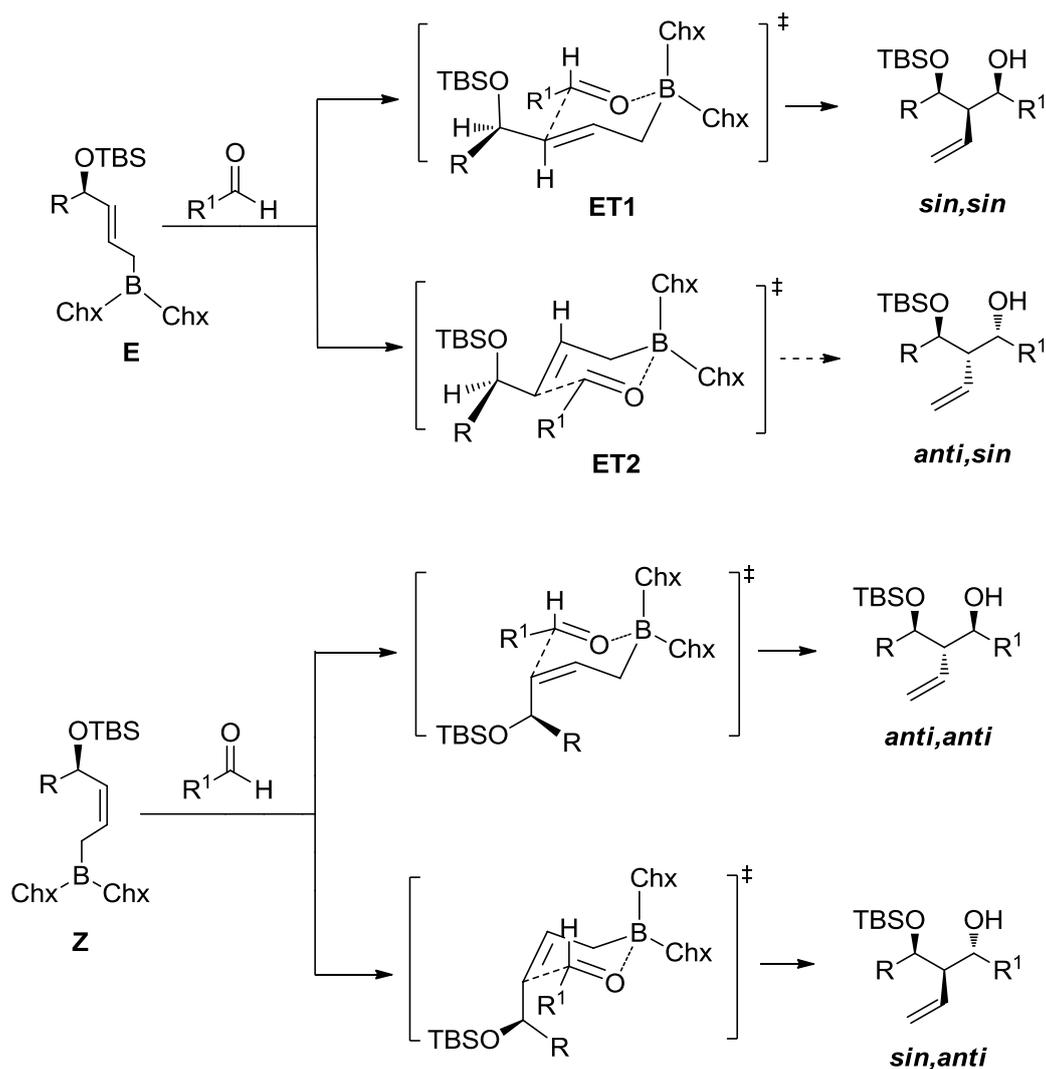
Esquema 4. Hidroborcación de 3-sililoxi-1,2-alenos seguida de adición a aldehídos

Posteriormente Carolina Sánchez durante su Tesis Doctoral,³¹ decidió explorar el alcance de este proceso tándem ensayándolo con una gran variedad de sustratos. Los resultados y conclusiones obtenidas se exponen en el siguiente apartado.

1.2 REACCIÓN TÁNDEM DE HIDROBORACIÓN-ADICIÓN A ALDEHÍDOS

Establecido el protocolo de reacción, decidió extenderse primeramente a varios tipos de aldehídos de diferente naturaleza, tanto alifáticos como aromáticos, inclusive α,β -insaturados como se detallará más adelante. Finalmente se comprobó de manera experimental que variando sutilmente las condiciones de reacción se podía restringir la isomerización *E/Z* del crotilborano y dirigir la reacción hacia una selectividad determinada. Los rendimientos en todos los casos fueron de buenos a excelentes y las relaciones diastereoméricas igualmente elevadas. Con los buenos resultados obtenidos, se establecieron las bases de una metodología eficaz y robusta para obtener estructuras tipo 2-vinil-1,3-diol, con la ventaja añadida de aprovechar la versatilidad sintética de los dobles enlaces como precursores de otros grupos funcionales y constituir el punto de partida de moléculas estructuralmente complejas.

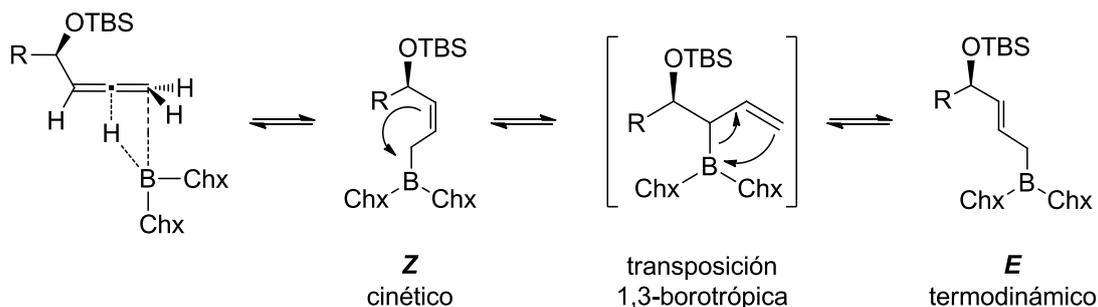
El control estereoselectivo de la reacción viene dado por la suma de tres factores. Por un lado, la influencia de la estereoquímica del alquencilborano *E* o *Z*; por otra parte, la proximidad de un centro estereogénico en posición γ al crotilborano y finalmente, la naturaleza alifática o aromática del aldehído sobre el que se adiciona. La conjunción de estos factores desencadena la obtención mayoritaria de uno de los cuatro isómeros posibles (Esquema 5).



Esquema 5. Procedimiento “stepwise” y procedimiento “one-pot”

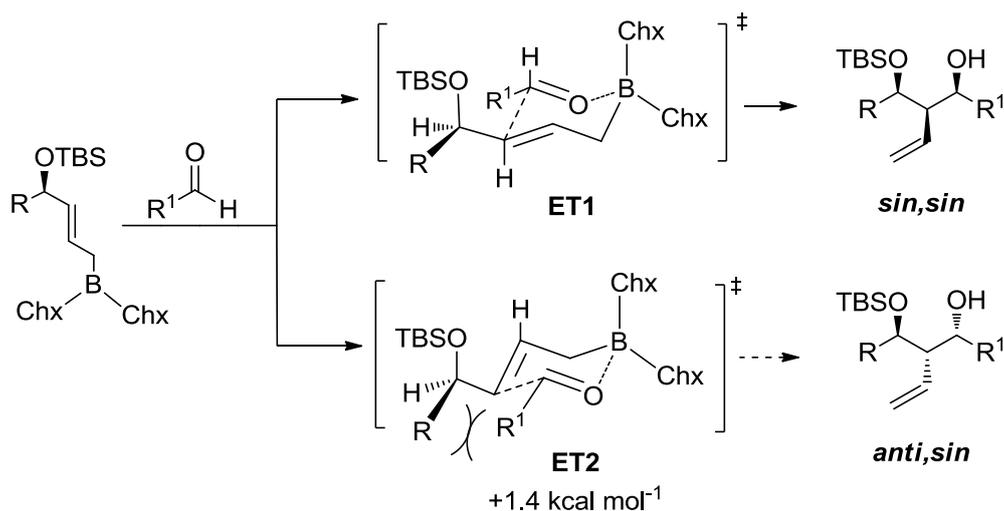
La selectividad global del proceso puede visualizarse a través del siguiente análisis mecanístico.

En un primer lugar, el agente hidroborante se adiciona por la cara diastereotópica menos impedida del aleno, generando el correspondiente alquencilborano de estereoquímica *Z* (producto de control cinético). Si este sistema lo dejamos evolucionar y permitimos que la reacción alcance la temperatura ambiente (procedimiento “stepwise”), tiene lugar una trasposición borotrópica de equilibrio que conduce con el tiempo al producto de control termodinámico, el crotilborano *E* (Esquema 6).



Esquema 6. Isomerización de alilboranos

Seguidamente, el crotilborano se adiciona sobre el aldehído a través de un estado de transición cíclico altamente ordenado. En su aproximación al aldehído, el átomo de boro establece una interacción enlazante con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo aumentando su electrofilia. Este sistema evoluciona hacia la adopción de un estado de transición cíclico tipo silla siguiendo el modelo de Zimmerman-Traxler³² aceptado para reacciones aldólicas, donde la estereoquímica de la olefina define la estereoquímica de los productos en base a la minimización las interacciones 1,3-diaxiales. En dicho estado, la presencia de un centro estereogénico en posición γ respecto al átomo de boro, dirige mayoritariamente la selectividad hacia la formación del isómero *sin,sin*. Una posible justificación de este hecho es que en los estados de transición calculados que diferencian ambas caras del aldehído y conducen a los isómeros *sin,sin* y *anti,sin*, el sustituyente OTBS se coloca antiperiplanar al H vecino del doble enlace, provocando que el estado de transición calculado **ET1**, que conduce al isómero mayoritario, sea más bajo en energía, al minimizar las interacciones estéricas entre la cadena lateral del aldehído y el sustituyente unido al centro estereogénico del aleno. Sin embargo, esto no ocurre en el estado de transición **ET2** que conduce al isómero *anti,sin*, tal y como revelaron los cálculos *ab initio* llevados a cabo por el Dr. Farrás del Departamento de Química Orgánica sobre un modelo simplificado⁷ (Esquema 7).



Carolina Sánchez, ensayó el procedimiento "stepwise", basado en la hidroborcación previa del sistema alénico y posterior adición sobre una gran variedad de aldehídos obteniendo resultados sorprendentes en cuestión de rendimiento y estereoselectividad, como los expuestos en la Figura 1 mostrada a continuación.

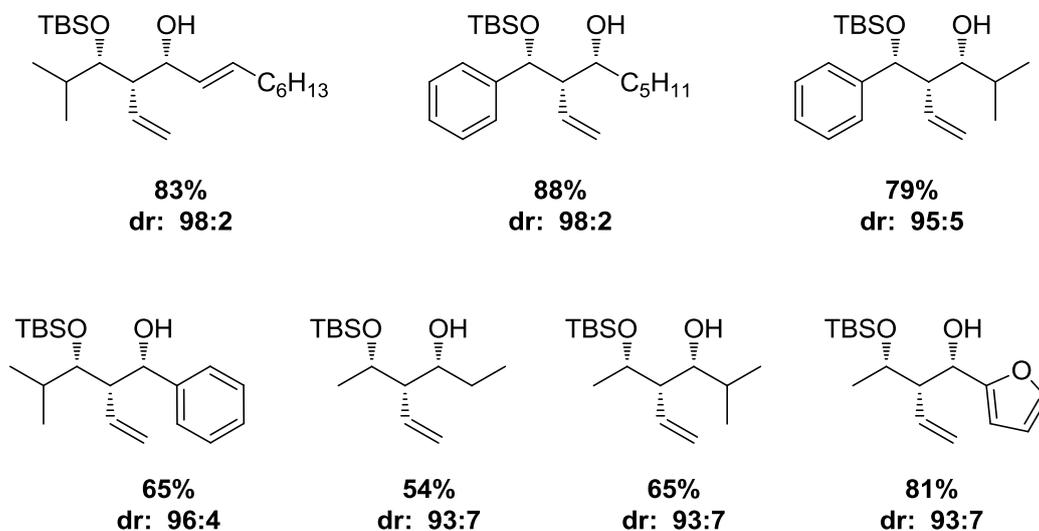
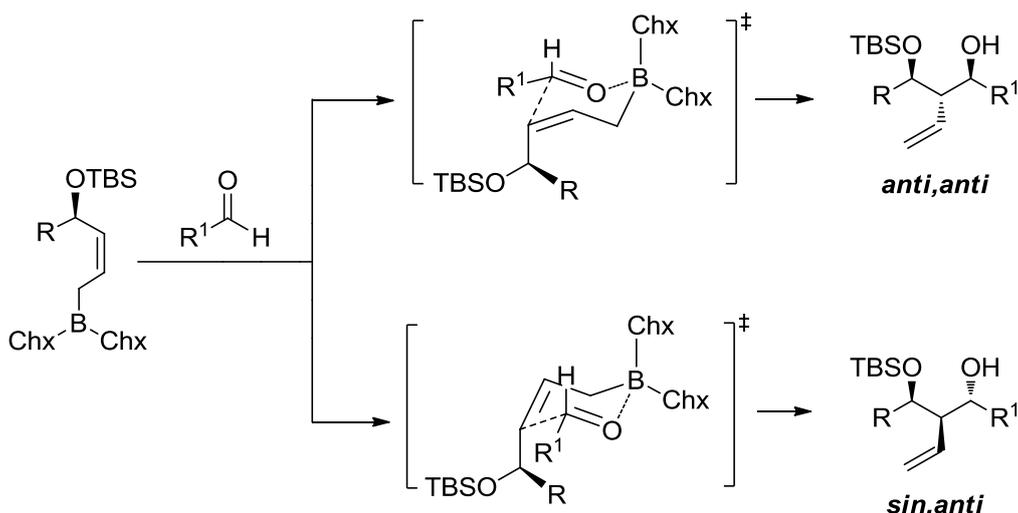


Figura 1. Resultados del procedimiento "stepwise"

Si por el contrario evitamos que el correspondiente *Z*-alquenilborano evolucione y lo adicionamos *in situ* sobre el aldehído antes de que tenga lugar la isomerización *Z/E* (procedimiento "one-pot"), un aldehído de cadena alifática conducirá hacia el isómero *anti,anti* mientras que uno aromático nos derivará al *sin,anti* (Esquema 8).



Esquema 8. Procedimiento "one-pot"

Sin embargo, se detectó que la selectividad era mejor para aldehídos aromáticos que en las adiciones a aldehídos alifáticos y además lo hacía con una selectividad facial opuesta.³³ A continuación se muestran algunos de los resultados más representativos del protocolo "one-pot" y sus diferentes selectividades, en función de la naturaleza alifática o aromática del aldehído (Figura 2).

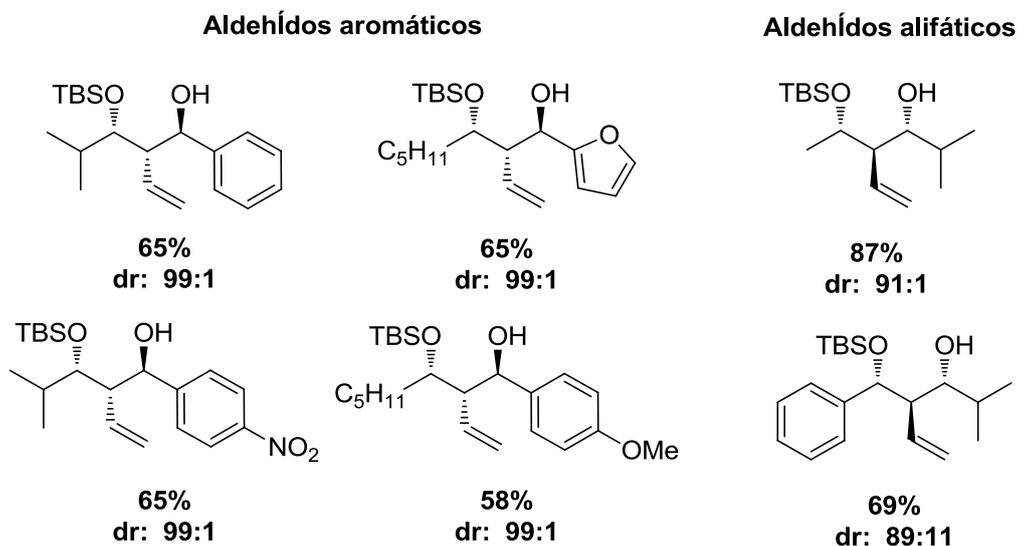


Figura 2. Resultados del procedimiento "one-pot" con aldehídos aromáticos y alifáticos

En vista de los buenos resultados ofrecidos por la reacción tándem de hidroborcación-adición, tanto a nivel de rendimiento como de estereoselectividad, nos animamos a aprovechar la potencialidad sintética de los aductos obtenidos mediante esta metodología. Decidimos comenzar con un objetivo sencillo, una

síntesis que no implicase muchas etapas sintéticas donde la reacción tándem fuera clave en el proceso y la estereoquímica fácilmente accesible a través del mismo.

Es en este punto donde comienza mi labor investigadora, constituyéndose como reto inicial la síntesis enantiopura de un fragmento del antitumoral *Halicoblelida*. Además, dicho fragmento muestra un esqueleto γ -butirolactónico estructuralmente relacionado a las α -metilén- γ -butirolactonas que constituyen el eje fundamental de esta Tesis.

1.3 SÍNTESIS DEL FRAGMENTO LACTOL DE LA HALICOBLELIDA

La Halicoblelida, aislada³⁴ en 2002 por Numata y *col.*, es una macrodiolida extraída del hongo *Streptomyces Hygroscopicus*, que crece en los intestinos de un pez tropical (*Halichoeres bleekeri*) procedente de los arrecifes coralinos de Filipinas y la costa de Japón. Esta molécula, presenta una potente actividad citotóxica frente a 39 líneas tumorales de origen humano (Figura 3).

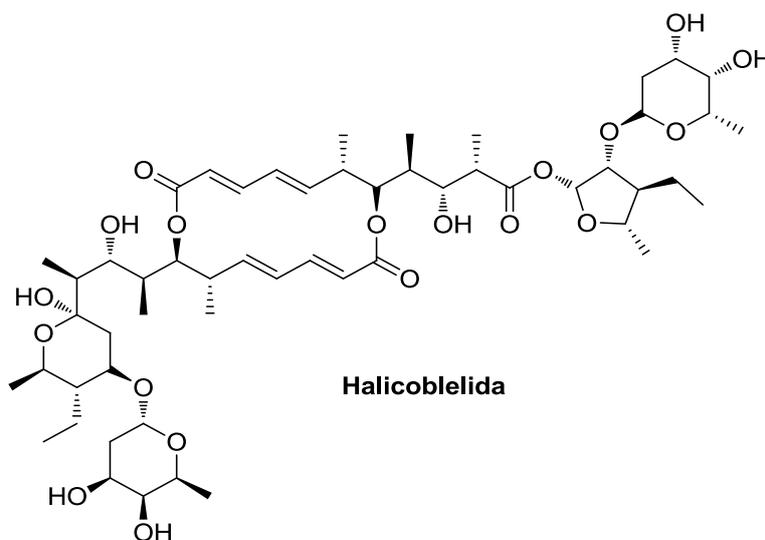


Figura 3. Estructura de la Halicoblelida

Algunos años más tarde Kuwahara y *col.*, se embarcaron en la síntesis total de la Halicoblelida, comenzando por el fragmento glicosil lactol (Figura 4) e incorporándolo posteriormente a la estructura principal.³⁵ Fragmento cuya síntesis solo ha sido descrita en la literatura por este grupo de investigación. Observando sus características estructurales, pensamos que podíamos aplicar con éxito la metodología de hidroborcación-adición⁷ a la síntesis del fragmento lactol,

procedente de la correspondiente lactona, la cual puede ser fácilmente preparada a partir del aducto *sin,sin*-2-vinil-1,3-diol (Figura 4). La configuración *sin,sin* observada en el protocolo “stepwise”, transcurre con alta selectividad facial en la adición del alquencilborano-*E* sobre el aldehído, lo que se traduce en un rendimiento y estereoselectividad elevados, creando en un solo paso dos de los tres centros estereogénicos contenidos en la lactona final.

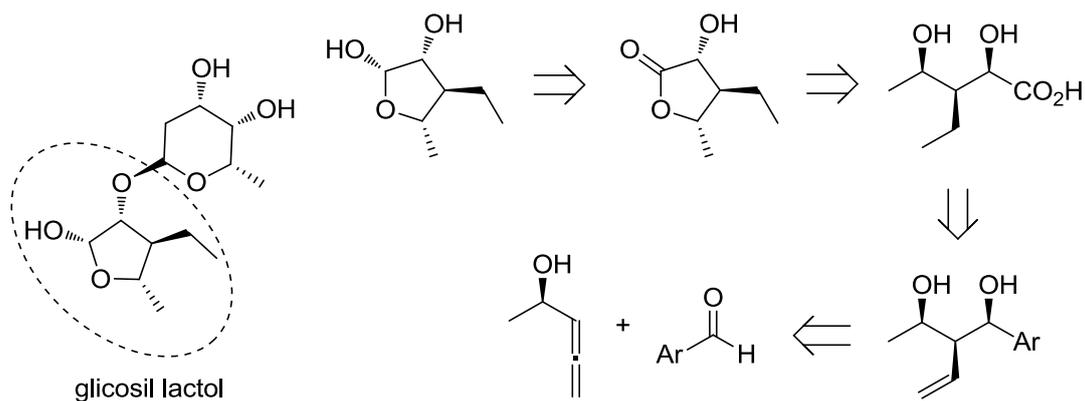
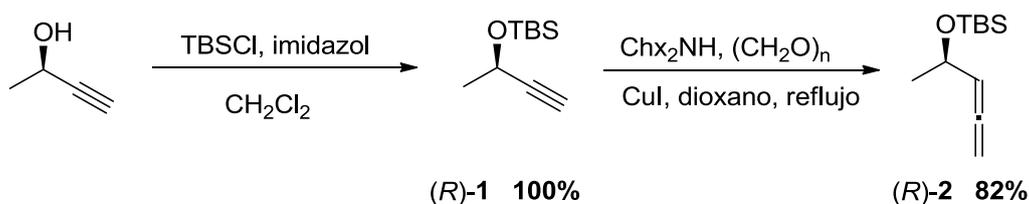


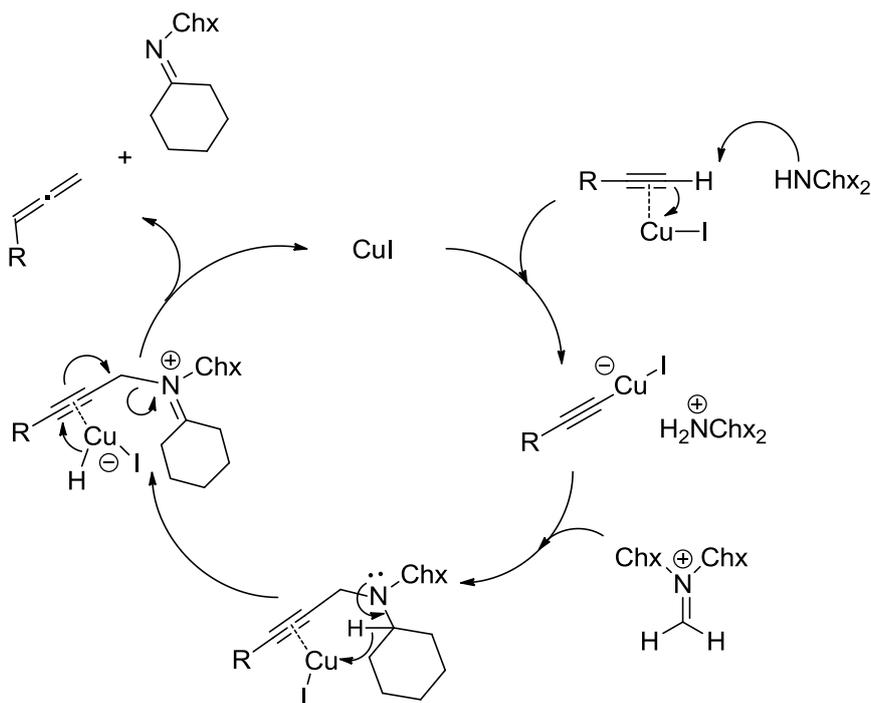
Figura 4. Fragmento glicosil lactol y análisis retrosintético

La síntesis comienza con la protección cuantitativa del alcohol comercial (*R*)-3-butin-2-ol como éter de *tert*-butildimetilsililo. A continuación se lleva a cabo la homologación del alquínol con paraformaldehído bajo las condiciones de Ma,³⁶ empleando una sal de cobre como catalizador (Esquema 9).



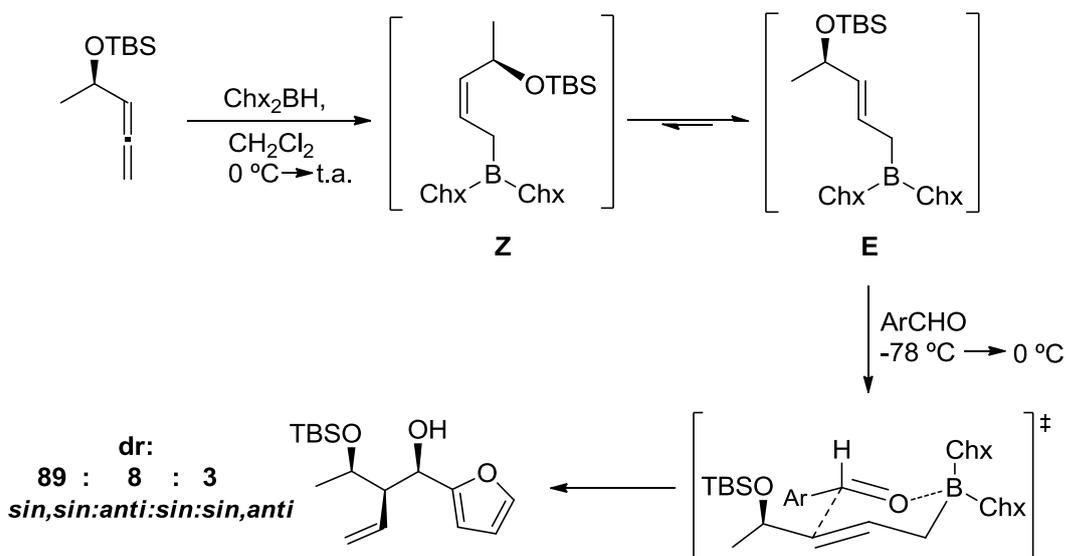
Esquema 9. Síntesis del 2,3-alenol enantiopuro

El mecanismo propuesto para la formación del aleno (Esquema 10) comienza con la coordinación catalítica del cobre al triple enlace, aumentando el carácter nucleófilo del carbono terminal. Esto desencadena el ataque del acetiluro sobre el aducto de Mannich, resultado de la condensación entre paraformaldehído y dicitclohexilamina. A continuación, en el intermedio generado, tiene lugar la migración de un hidruro proporcionando el sistema alénico y la regeneración del catalizador de cobre.



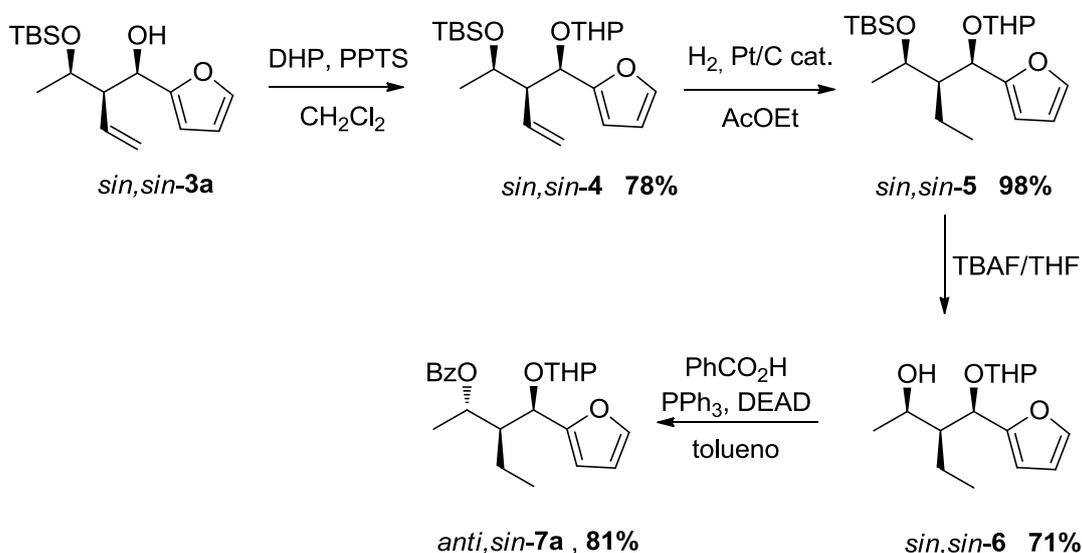
Esquema 10. Mecanismo de formación del aleno

En este punto, el correspondiente alenol protegido es hidroborado con diciclohexilborano y secuencialmente adicionado a un aldehído aromático para generar el esperado aducto *sin,sin*-2-vinil-1,3-diol. Como aldehído aromático usamos 2-furfural, que puede oxidarse con facilidad, actuando como equivalente sintético de un grupo carboxilo. Bajo estas condiciones, se obtuvo el esperado diol con una relación de diastereoselectividad 9:1 (Esquema 11) respecto a los isómeros minoritarios consiguiéndose aislar de la mezcla con un rendimiento del 86%.



Esquema 11. Obtención de *sin,sin*-2-vinil-1,3-diol

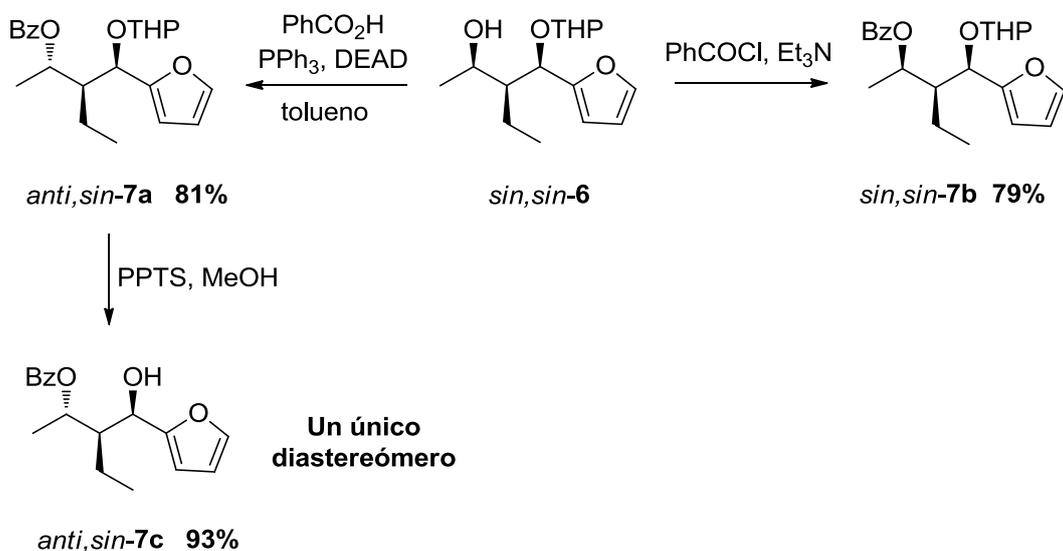
En la siguiente etapa se precisaba usar un grupo protector del hidroxilo que fuese ortogonal al TBS, para desproteger uno u otro selectivamente en función de las necesidades sintéticas. Inicialmente se protegió como acetato pero pronto se descartó debido a las migraciones que experimentaba el acetilo cuando se llevaba a cabo la desprotección del TBS. Finalmente se usó 3,4-dihidro-2H-dihidropirano (DHP) para proteger el alcohol como éter de tetrahidropiraniolo (THP) con un rendimiento del 78%. En la siguiente etapa se hidrogenó cuantitativamente la olefina terminal empleando Pt/C como catalizador, para obtener el esperado aducto *sin, sin*-5.



Esquema 12. Síntesis del benzoato *anti, sin*-7a

El siguiente objetivo fue invertir la configuración del centro estereogénico procedente del alenol de partida mediante un proceso S_N2. Para ello se llevó a cabo una desprotección del TBS con el fin de activar el grupo alcohol. La idea inicial de activar el hidroxilo como sulfonato resultó infructuosa, al recuperar reiteradamente producto de descomposición. Alternativamente empleamos con éxito la reacción de Mitsunobu³⁷ para invertir la configuración, obteniendo el correspondiente benzoato *anti, sin*-7a con un 81% de rendimiento y como mezcla diastereomérica resultado de la presencia del protector THP (Esquema 12). Para constatar que la presunta inversión de configuración había tenido lugar, comparamos las diferencias espectroscópicas entre el benzoato *anti, sin*-7a y el benzoato no invertido *sin, sin*-7b, preparado a partir del alcohol *sin, sin*-6 con cloruro de benzoilo. La confirmación de un único diastereómero llegó con la hidrólisis del protector THP en medio ácido

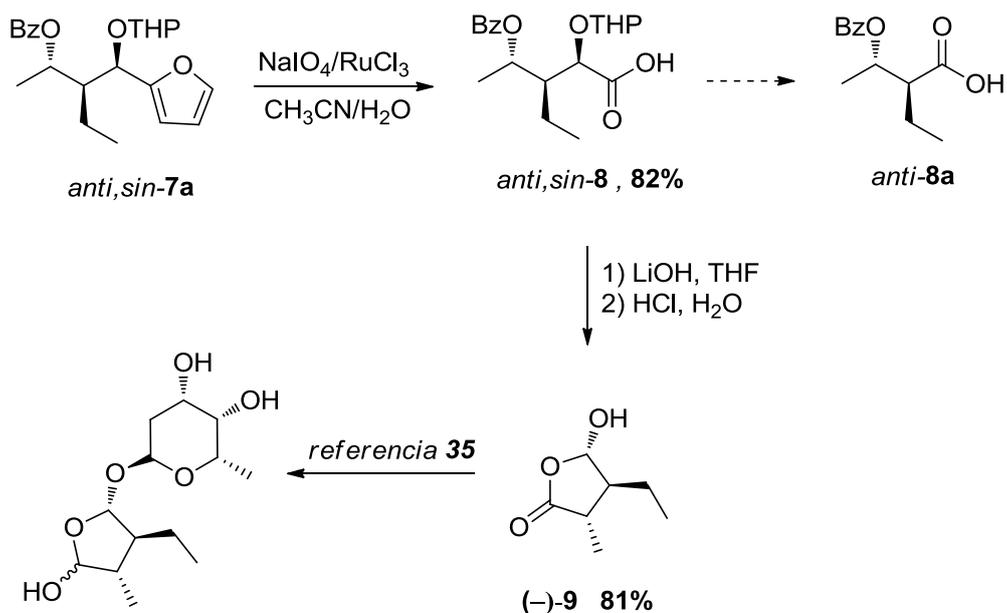
(Esquema 13) sobre el benzoato invertido *anti,sin-7a*, corroborando una inversión exclusiva.



Esquema 13. Epimerización de *sin,sin-6*

La posterior oxidación del furano con peryodato sódico bajo catálisis de rutenio³⁸ nos permitió acceder al ácido *anti,sin-8* con un elevado rendimiento. Cabe destacar en este punto, que si nos excedíamos en el tiempo de reacción, se producía la sobreoxidación del α -oxiácido resultante, conduciendo al producto *anti-8a* mayoritariamente (Esquema 13), por lo que la evolución de la reacción debía conllevar un seguimiento de la misma muy ajustado.

En la última etapa de síntesis, llevamos a cabo la desprotección del benzoato en medio básico, seguido de un tratamiento ácido que liberó el protector THP y la ciclación simultánea hacia la lactona deseada, con un rendimiento del 81% (Esquema 14). Los datos espectroscópicos del producto final coinciden plenamente con los descritos en la bibliografía.³⁴ Para confirmar la existencia de un solo enantiómero derivatizamos el producto final como éster de Mosher,³⁹ observando la formación de un solo diastereómero.



Esquema 14. Oxidación del furano y lactonización

La lactona (-)-9 es un intermedio en la síntesis total de la Halicoblelida, la cual hemos sintetizado de manera estereoselectiva a partir del compuesto (*R*)-butin-3-ol disponible comercialmente. Esta aproximación constituye por tanto la primera aplicación^A en la síntesis de productos naturales bioactivos de nuestra metodología de hidroborcación de alenos-adición a aldehídos.

^A Santos, D.; Ariza, X.; García, J.; Sánchez, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5184.

1.4 SÍNTESIS TOTAL DE LA (-)-ISOAVENACIOLIDA

En vista de los buenos resultados obtenidos con la primera aplicación sintética del protocolo tándem de hidrobromación-adición,⁷ decidimos embarcarnos en un proyecto de mayor envergadura como la síntesis total de un producto natural estructuralmente más complejo.

Existe una familia de productos naturales que presenta una interesante estructura α -metilén- γ -butirolactona acorde con nuestras perspectivas (Figura 5). Las correspondientes analogías estructurales de estas bislactonas naturales con el C75 nos hicieron pensar en una posible actividad antitumoral aún no descrita, además de sus ya conocidas propiedades antibacterianas y antifúngicas. La olefina exocíclica, clave para la inhibición de la lipogénesis⁴⁰ en células tumorales, integrada en un anillo lactónico similar a la estructura base del C75, parecía indicar una alta probabilidad de demostrar actividad citotóxica. Además, el segundo anillo lactónico, podría provocar variación de la actividad, al comportar una posible congestión estérica sobre la diana terapéutica.

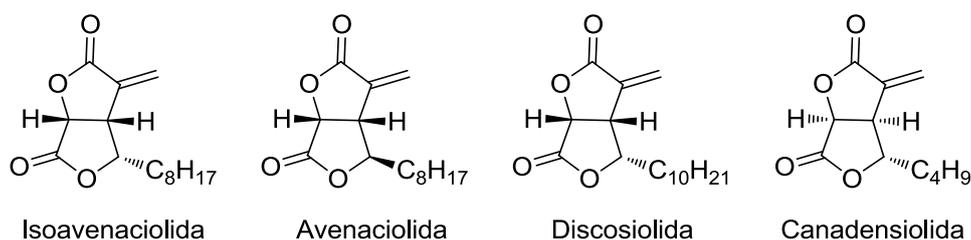


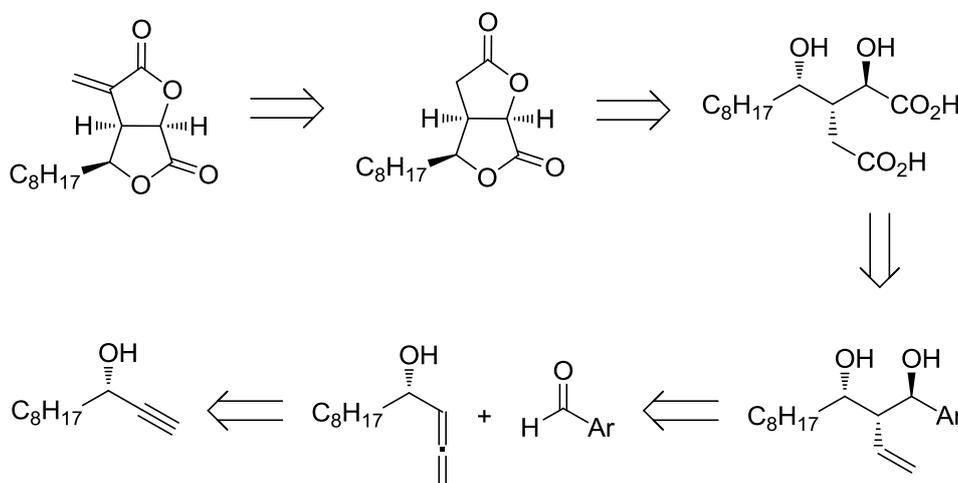
Figura 5. Estructura de bislactonas naturales

Nuestra atención se centró inicialmente en la estructura de la Isoavenaciolida, un metabolito secundario perteneciente a una familia de compuestos naturales (Figura 5) de alto interés farmacológico, aislados de la fermentación de los hongos *Aspergillus* y *Penicillium*.⁴¹ Su síntesis ha sido objeto de atención repetidamente⁴² ya que presentan un amplio espectro de propiedades bioactivas.

Atendiendo a su actividad biológica y su peculiar esqueleto bicíclico, abundan en la bibliografía numerosas síntesis enantioselectivas de este bislactona natural. La mayoría de las aproximaciones descritas, implican como estrategia sintética, bien una transformación a partir de un producto natural enantiopuro o una epoxidación de Sharpless.⁴³ Solo recientemente ha habido constancia bibliográfica, a cerca de la

aplicación de procesos estereoselectivos, para acceder a este metabolito secundario.⁴⁴ Por ello, pensamos que nuestro método de preparar 1,3-dioles con alta estereoselectividad,⁷ nos permitiría alcanzar novedosa y eficazmente la forma natural de la Isoavenaciolida.

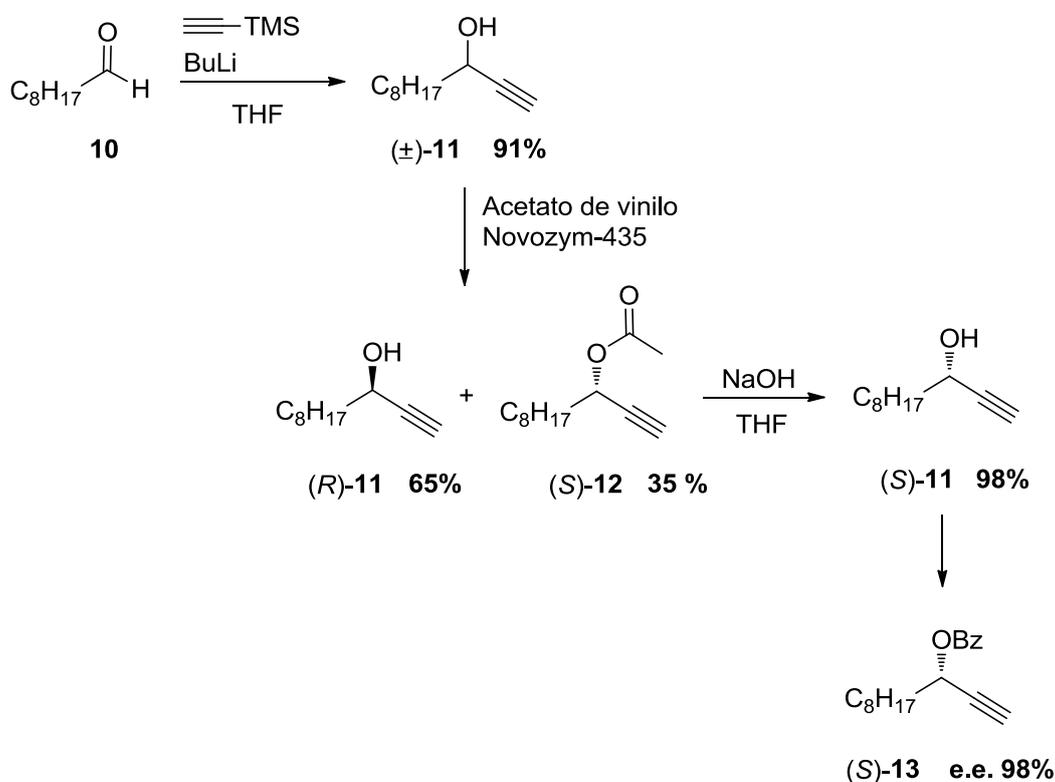
En el análisis retrosintético, el grupo metileno es introducido en la última etapa sintética a partir de la bislactona precursora. La doble ciclación proviene de un dihidroxiácido preparado a partir de una doble oxidación del alcohol metilarílico. El diol de configuración *sin,anti*, es fácilmente obtenido a través del protocolo “one-pot” de nuestra metodología de hidroborcación de alenos-adición a aldehídos (Esquema 15).



Esquema 15. Análisis retrosintético de la (-)-Isoavenaciolida

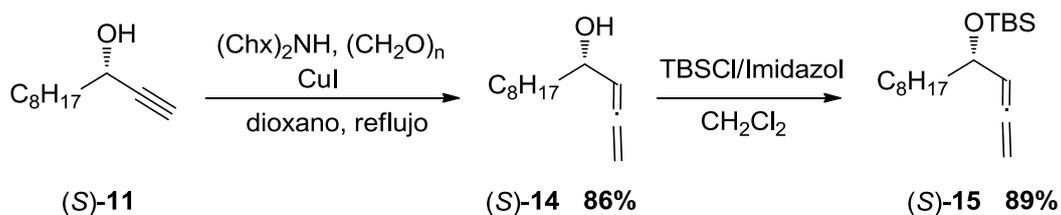
La síntesis de la Isoavenaciolida comienza con la preparación del alcohol propargílico a partir de nonanal destilado y etiniltrimetilsilano. Con objeto de proseguir exclusivamente con el *S*-alquínol enantioenriquecido, decidimos emplear una resolución enzimática⁴⁵ sobre el alcohol (\pm)-**11** (Esquema 16). El racemato se resolvió con Novozym-435[®], una lipasa B de *Candida Antarctica*, y acetato de vinilo, proporcionando el acetato (*S*)-**12** enriquecido con un 35% de rendimiento. Las lipasas son un tipo de biocatalizadores hidrolíticos que actúan sobre triglicéridos y ácidos grasos de cadena larga. Paradójicamente, también pueden intervenir en transformaciones de esterificación a partir de donadores de acilo y sustratos no naturales con extraordinaria enantioselectividad. Una de sus muchas aplicaciones en Síntesis Orgánica es la resolución cinética de alcoholes secundarios racémicos, acilando selectivamente uno de los enantiómeros. El acetato (*S*)-**12** se hidrolizó en

medio básico al alcohol (*S*)-**11** que se utilizó como material de partida en la síntesis de la Isoavenaciolida. El exceso enantiomérico de este alcohol (98% e.e.) fue determinado sobre el derivado benzoilado (*S*)-**13** mediante HPLC sobre una columna de fase estacionaria quiral.



Esquema 16. Resolución enzimática con Novozym-435®

Tras la hidrólisis, homologamos el alcohol enantiopuro (*S*)-**11** con paraformaldehído bajo catálisis de Cu, de acuerdo a la síntesis de alenos³⁶ descrita por Ma con un rendimiento del 86%. Posteriormente, tuvo lugar una protección del hidroxilo como éter de sililo, necesaria para llevar a cabo la hidroborcación del aleno (Esquema 17). A pesar de que los autores afirman que no existe pérdida de pureza enantiomérica durante la formación del aleno, decidimos corroborarlo mediante el análisis por cromatografía de HPLC sobre el producto homologado, ya que la isomerización del triple enlace transcurre muy próxima al centro estereogénico sembrando la duda de una posible racemización.⁴⁶ El análisis confirmó una pureza enantiomérica similar, por lo que podemos afirmar que no existe pérdida de la misma en ningún grado.

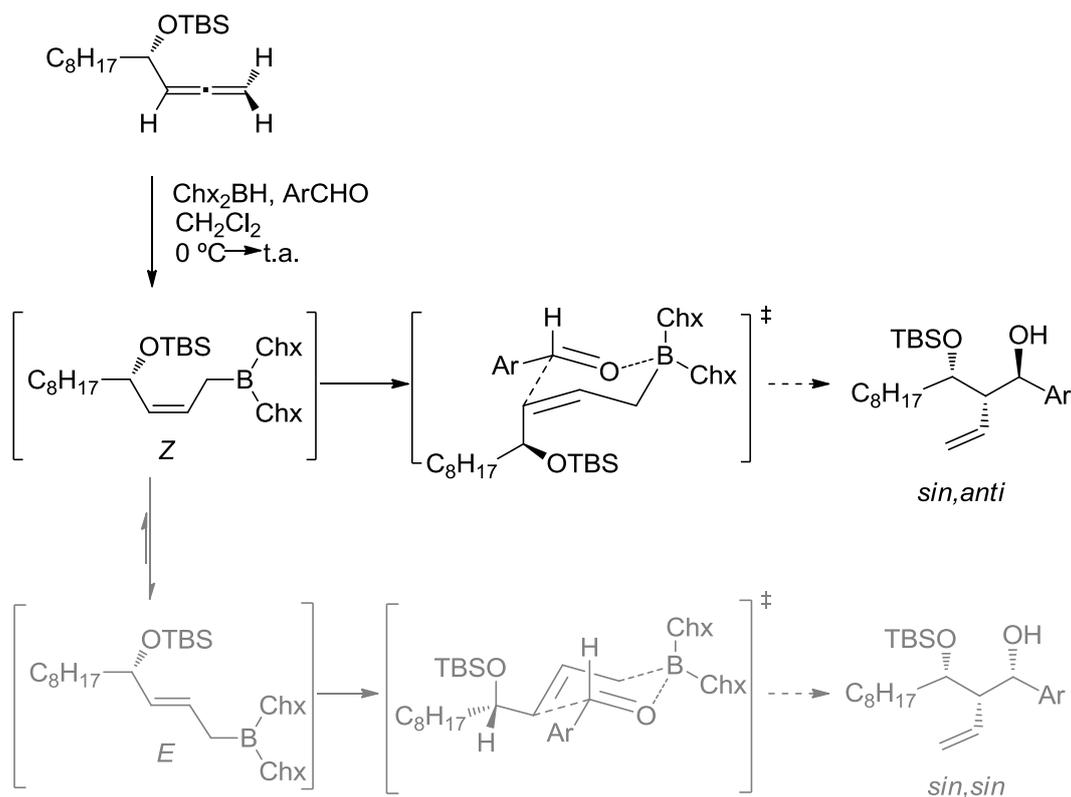


Esquema 17. Obtención del alenol (S)-15

En la siguiente etapa sintética, aplicamos nuestra metodología de hidroborcación de 2,3-alenoles protegidos-adición a aldehídos. El control de determinados aspectos de las condiciones de reacción, nos permite obtener mayoritariamente el alcohol homoalílico de estereoquímica *sin,anti* requerida para la síntesis de la forma natural de la Isoavenaciolida, tal y como se detalla a continuación.

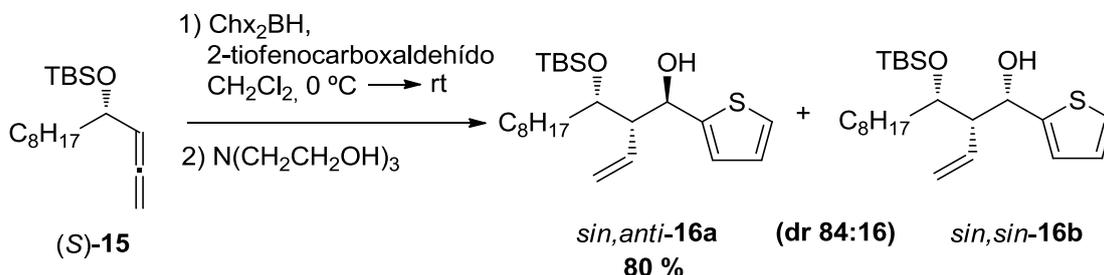
Tras la adición del borano sobre la cara menos impedida del aleno, se forma el (*Z*)-2-alquenilborano en presencia de 2-tiofenocarboxaldehído, sobre el cual se adiciona automáticamente a través de un estado de transición cíclico de 6 miembros. La estereoquímica *anti* entre el hidroxilo libre y el grupo vinilo es debida a la configuración *Z* en la olefina, mientras que la relación *sin*, entre los grupos vinilo y sililoxi, está vinculada a la cara del aldehído sobre la que se adiciona el 2-alquenilborano, consecuencia directa de la naturaleza aromática del aldehído en este caso (Esquema 18).

Inevitablemente, una pequeña parte del alquenilborano cinético isomeriza, a temperatura ambiente, a la olefina *E* termodinámicamente más estable, antes de adicionarse sobre el aldehído. El resultado es la formación minoritaria del estereoisómero *sin, sin* (Esquema 18).



Esquema 18. Adición de 2,3-alenos protegidos a aldehídos

Por tanto, tras proteger el alcohol, empleamos nuestra metodología “one-pot” para hidroborar el aleno protegido (*S*)-**15** en presencia de 2-tiofenocarboxaldehído. La suma de factores detallados en el apartado anterior conduce a una mezcla diastereomérica⁴⁷ (dr: 84:16) de los aductos *sin,anti* y *sin,sin*. El esperado isómero *sin,anti*-**16a** se consiguió aislar de la mezcla con un 80% de rendimiento (Esquema 19).



Esquema 19. Hidroborcación de aleno (*S*)-**15** en presencia de 2-tiofenocarboxaldehído

A continuación desprotegimos el grupo TBS del aducto *sin,anti*-**16a** y acetilamos cuantitativamente el respectivo diol para obtener el diacetato *sin,anti*-**18** que nos conduce al producto diacetilado de manera cuantitativa (Esquema 21). El siguiente

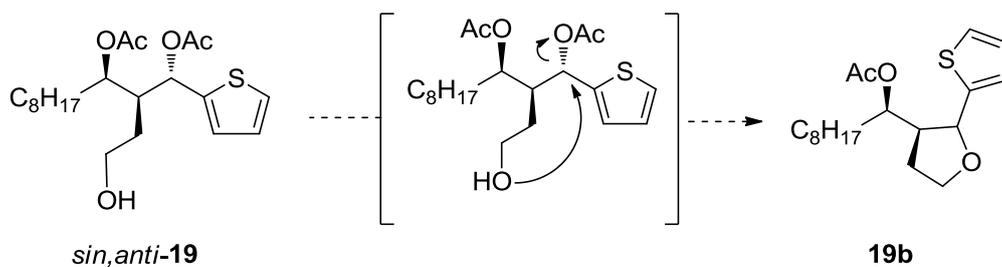
objetivo sintético fue transformar la olefina terminal en alcohol primario. Para ello realizamos una serie de pruebas de hidrobtoración-oxidación sobre el doble enlace, utilizando diferentes agentes hidrobtorantes en diversas condiciones oxidativas, las cuales fuimos modificando en vista de los resultados obtenidos (Tabla 1).

Tabla 1. Pruebas de hidrobtoración-oxidación de olefina terminal

Entrada	Agente hidrobtorante	Condiciones oxidantes	Rto ^b (%)
1	BH ₃ :SMe ₂	H ₂ O ₂ /NaOH	----
2	BH ₃ :SMe ₂	H ₂ O ₂ , tampón fosfato pH=7	----
3	Catecolborano/Rh cat. ^a	O ₂ /Et ₃ N	40
4	Catecolborano/Rh cat. ^a	H ₂ O ₂ , pH=8	----
5	Catecolborano/Rh cat. ^a	H ₂ O ₂ , tampón fosfato pH=7	50
6	Diciclohexilborano	H ₂ O ₂ , tampón fosfato pH=7	87

^aCatalizador de Wilkinson; ^bentradas 1, 2 y 4 mezcla compleja de productos

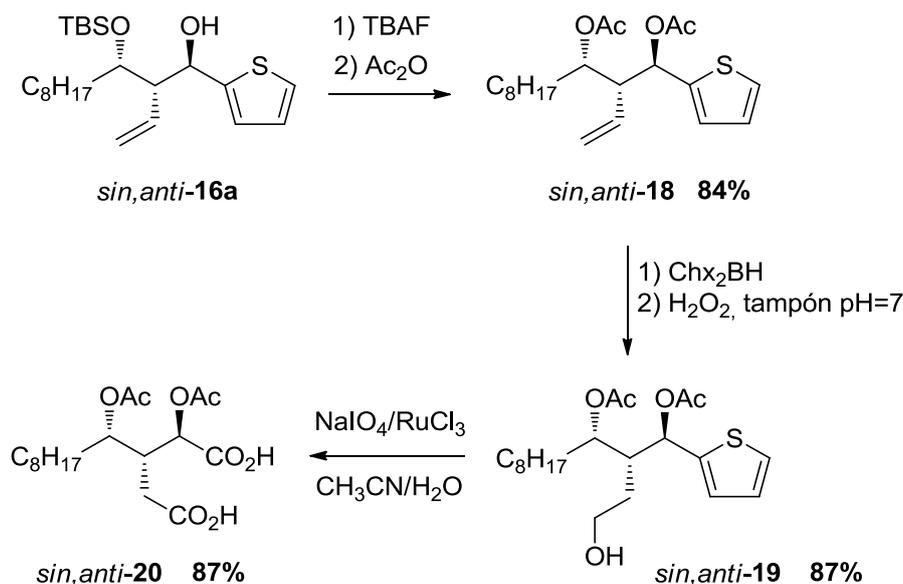
La primera opción fue aplicar las condiciones tradicionales que emplea BH₃ como agente hidrobtorante y H₂O₂ para oxidar el alquencilborano al correspondiente alcohol primario. No obstante, la reacción conducía a una mezcla de naturaleza compleja sin posibilidad de recuperar material de partida (entrada 1). De todos los ensayos realizados fue el catecolborano bajo catálisis de rodio,⁴⁸ seguido de una oxidación a pH neutro el que consiguió un rendimiento aproximado del 40% (entrada 3). Sin embargo, este protocolo presentaba importantes contraindicaciones. Por un lado, la oxidación en medio básico del alquencilborano, promovía la migración del grupo acetilo al alcohol generado. Por otra parte, debía trabajarse en un tiempo de reacción muy acotado o el producto se ciclaba automáticamente generando el acetato **19b** mayoritariamente. Además, el crudo tenía que purificarse por cromatografía de forma inmediata o el alcohol primario se degradaba por completo.



Esquema 20. Ciclación espontánea de *sin,anti*-19 en medio ácido

En vista del escaso rendimiento y la cuidadosa ejecución que comportaba el proceso, decidimos explorar otras metodologías y agentes hidroborantes, encontrando que el uso de dicitclohexilborano, seguido de una oxidación a pH neutro, ofrecía un transformación del 87% y flexibilidad el tratamiento de la mezcla de reacción.

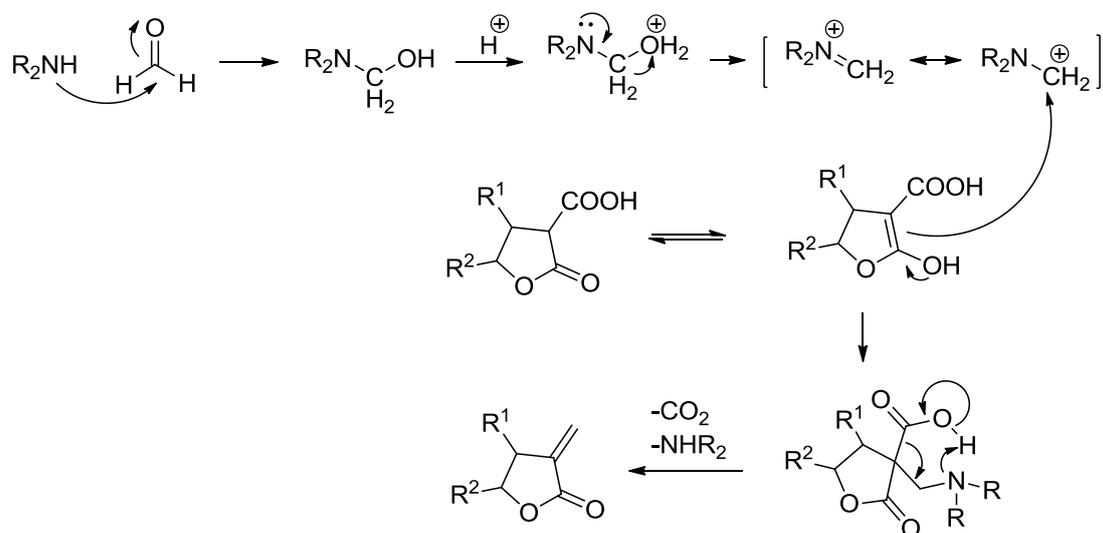
En la siguiente etapa oxidamos simultáneamente el hidroxilo recién generado y el grupo tiofeno con $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ proporcionando el ácido dicarboxílico³⁸ *sin,anti*-20 (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis del ácido dicarboxílico *sin,anti*-20

Afortunadamente, las etapas finales de la síntesis fueron bastante directas. En primer lugar se hidrolizó el crudo del producto diacetilado, proporcionando el respectivo dihidroxiácido que se cicló *in situ* para dar exclusivamente la estructura bislactónica precursora del producto final.

22). Los datos espectroscópicos así como la rotación específica coinciden plenamente con los valores descritos en la literatura.^{43d}



Esquema 24. α -Metilación de lactonas. Etapa de descarboxilación-eliminación

La síntesis enantioselectiva aquí descrita de la (-)-Isoavenaciolida, constituye nuestra segunda aplicación del protocolo estereodivergente a 1,3-dioles basado en el proceso tándem de hidroborcación de alenos-adición a aldehídos.⁷ Dicha metodología proporciona el paso clave en la obtención de un producto natural de alto valor añadido.^B Animados por los excelentes resultados, decidimos sintetizar otro componente de esta familia de productos naturales.

^B Santos, D.; Ariza, X.; García, J.; Lloyd-Williams, P.; Sánchez, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1519.

1.5 EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO DE HIDROBORACIÓN-ADICIÓN HACIA LA CONFIGURACIÓN *anti,anti* EN LA SÍNTESIS DE LA (-)-AVENACIOLIDA

El mejor candidato como nuevo objetivo sintético resultó ser la Avenaciolida (Figura 6). Este compuesto bislactónico, presenta las mismas analogías estructurales que la Isoavenaciolida, difiriendo únicamente en su estereoquímica. Aislado del hongo *Aspergillus avenaceus*, ha demostrado una actividad antifúngica más potente que todos sus homólogos α -metilén-bis-butirolactonas, razón por la cual su síntesis total ha sido descrita numerosas veces en la literatura.⁵¹

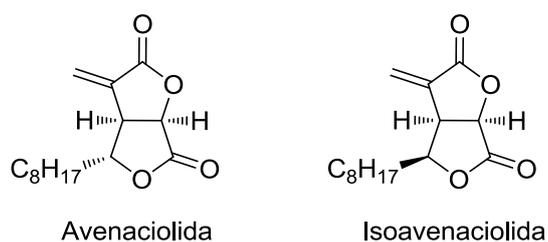
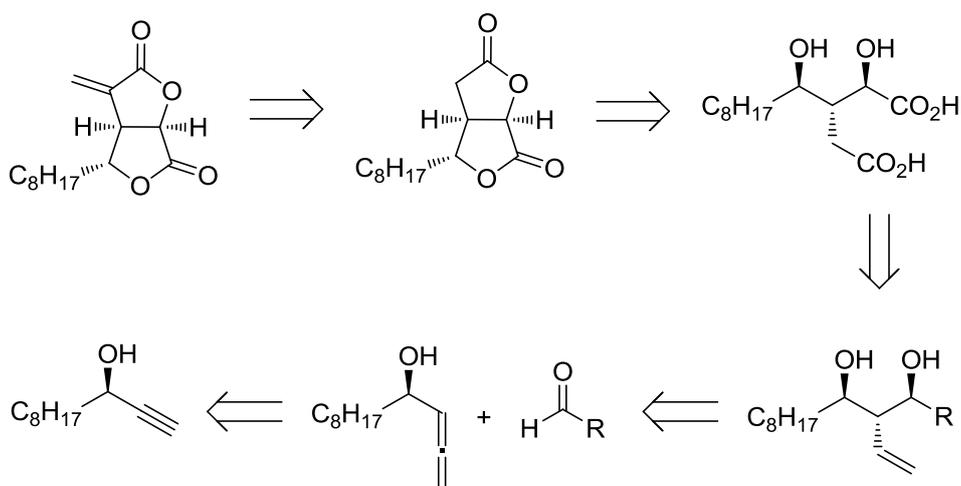


Figura 6. Estructura α -metilén-bis[butirolactona]

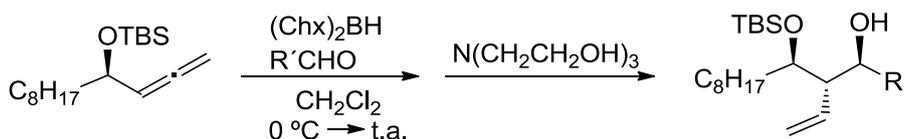
En el análisis retrosintético se observa un procedimiento similar a la Isoavenaciolida, dado que únicamente difieren en la estereoquímica de un centro estereogénico. La configuración absoluta de la forma natural de Avenaciolida, se puede alcanzar fácilmente a partir del diol *anti,anti*. La obtención mayoritaria de dicho isómero se ha observado en el uso de aldehídos alifáticos durante el protocolo “one-pot” (Esquema 25).



Esquema 25. Análisis retrosintético de la (-)-Avenaciolida

Los resultados descritos por Carolina Sánchez durante su Tesis doctoral, ofrecen buenos rendimientos en la obtención mayoritaria de isómeros *anti,anti* y selectividades moderadas para un gran número de aldehídos de naturaleza alifática. Sin embargo, ninguno de estos aldehídos mostraba utilidad sintética en nuestro caso, ya que presentan cadenas laterales alifáticas difícilmente transformables en grupos carboxílicos. Precisábamos por tanto, un aldehído alifático con funcionalidades oxidables que actuase de equivalente sintético del grupo carboxilato y nos permitieran acceder a la estructura bislactónica mediante un proceso de doble lactonización. Por ello, ensayamos el protocolo “one-pot” con una amplia variedad de aldehídos, estructuralmente adecuados a nuestras necesidades sintéticas (Tabla 2).

Tabla 2. Adiciones “one-pot” de alenos a aldehídos alifáticos y α,β -insaturados



Entrada	Producto	Isómero mayoritario	dr ^a	Rto ^b
1	R' = CH ₂ OTBS	<i>anti,anti</i> -23a	46 : 45 : 9 : 1 aa : as : sa : ss	64%
2	R' = CO ₂ Et	<i>sin,anti</i> -24a	75 : 15 : 10 sa : as : ss	50%
3	R' = CH=CHPh	<i>sin,anti</i> -25a	64 : 24 : 12 sa : as : ss	61%
4	R' = CH(OCH ₃) ₂	----- ^c	-----	-----
5	R' = CH ₂ Ph	<i>anti,anti</i> -26a	66 : 34 aa : as	56%
6	R' = C≡CTMS	<i>sin,sin</i> -27a	56 : 27 : 18 ss : as : sa	41%
7	R' = CH ₂ OCH ₂ Ph	<i>anti,anti</i> -28a	50 : 30 : 20 aa : sa : ss	51%
8	R' = CH ₂ CH ₂ Ph	<i>anti,anti</i> -29a	70 : 30 aa : as	57%

^a Las relaciones diastereoméricas y la asignación de la estereoquímica relativa, fueron determinados a partir del espectro crudo de ¹H-RMN. ^b Isómero mayoritario. ^c Material de partida

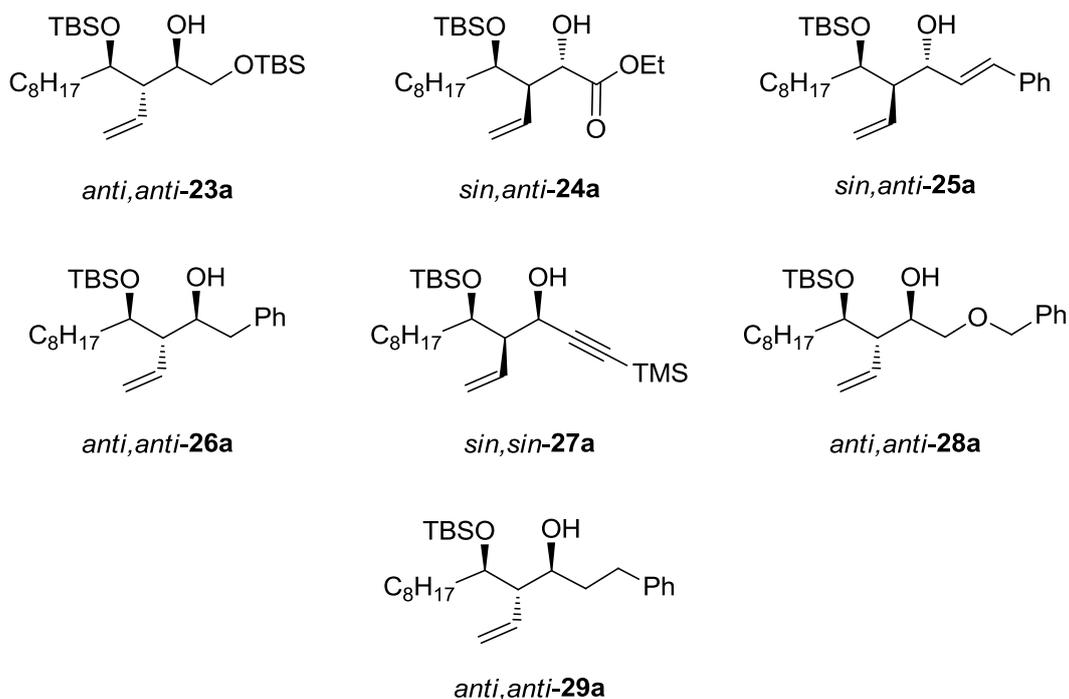


Figura 7. Isómeros mayoritarios del protocolo “one-pot”

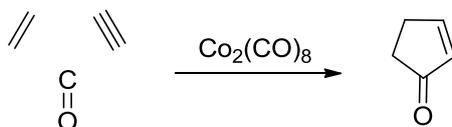
Analizando los resultados obtenidos, concluimos que ninguno de los ensayos satisfacía los parámetros de selectividad requerida como para constituir la etapa clave en la síntesis total de la Avenaciolida. La nula evolución en el caso del 2,2-dimetoxicetaldehído (entrada 4) puede explicarse en base a que este reactivo se comercializa en disolución acuosa, por lo que la reacción transcurre en un sistema heterogéneo, donde además, la presencia de agua hidroliza instantáneamente el diciclohexilborano impidiendo la hidroborcación del aleno. Por otro lado, la baja selectividad corrobora los argumentos expuestos en el apartado 1.2, constatando que el proceso funciona mejor con aldehídos aromáticos (tanto para aquellos con sustituyentes electrodonadores como electroatrayentes) que en las adiciones a aldehídos alifáticos, como es el caso. La estereoquímica mayoritaria *sin,anti* de las entradas 2 y 3 responden a la estereoquímica propia de aldehídos aromáticos, consecuencia de la presencia de un C_{sp^2} en α al carbonilo. Más sorprendente es la estereoquímica mayoritaria *sin,sin* de la entrada 6 que puede tener su origen en una menor reactividad del aldehído de partida facilitando el proceso de isomerización del alilborano resultante.

Haciéndonos cargo de los resultados, decidimos emplear un procedimiento diferente para llevar a cabo la síntesis total de la Avenaciolida. Como se ha

mencionado en la introducción, la cicloadición [2+2+1] es un método de preparación muy extendido en la obtención de α -metilén- γ -butirolactonas⁵² con actividad biológica, por lo cual la consideramos como alternativa sintética.

1.6 SÍNTESIS DE LA (\pm)-AVENACIOLIDA VÍA CICLOCARBONILACIÓN

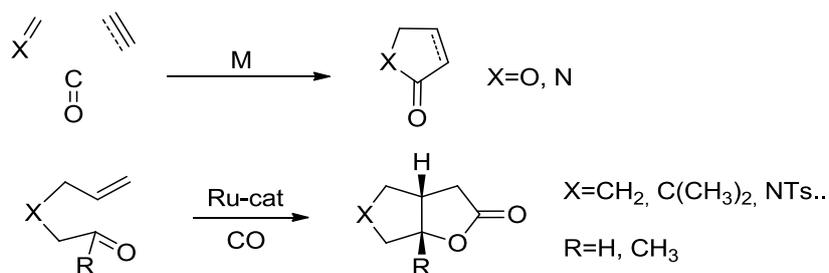
El proceso de cicloadición [2+2+1] es una forma convergente y directa de sintetizar α -metilén- γ -butirolactonas. Constituye una variante de la reacción tradicional de Pauson-Khand (PKR) publicada en 1973, la cual fue llevada a cabo calentando una mezcla estequiométrica de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, un grupo alquino y un sistema olefínico para generar ciclopentenonas⁵³ (Esquema 26). Con el paso de los años, la reacción se fue desarrollando y ampliando la diversidad de sus promotores para fusionarse a bajas temperaturas, mejorando drásticamente el alcance sintético del proceso. Haciendo un repaso bibliográfico de este protocolo podemos observar la trayectoria de mejoras y variantes que ha experimentado el proceso de ciclocarbonilación hasta nuestros días.



Esquema 26. Reacción tradicional de Pauson-Khand

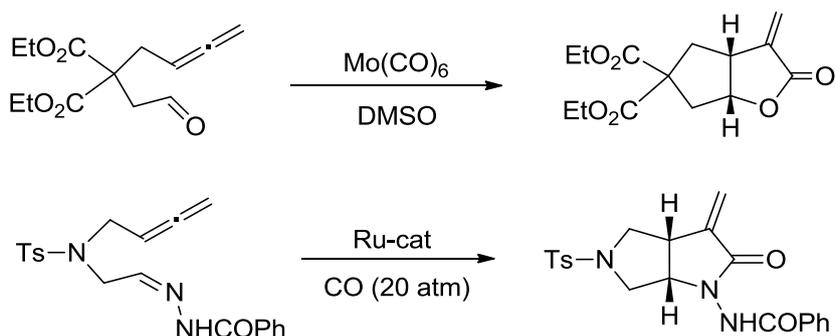
Durante la década de los 90, el uso de diferentes metales de transición implicados en la PKR fue objeto de estudio,⁸ gracias a lo cual se describieron procesos que incluían la participación de especies tipo Ti, Co, Ni, Fe, W, Rh, Ru, Zr e incluso Ir.

Otra línea de investigación paralela descubrió que si el enlace- π de los tradicionales sistemas olefínicos o acetilénicos son reemplazados por grupos carbonilo o imina, la cicloadición transcurre hacia la construcción de γ -lactonas⁹ y γ -lactamas¹⁰ respectivamente (Esquema 27). El primer ejemplo en la obtención de compuestos heterocíclicos fue logrado por Buchwald⁵⁴ en 1996, al fusionar una alquilcetona en atmósfera de CO promovido por Ti en cantidad estequiométrica, extendida a su versión catalítica por Murai un año más tarde.⁹ Paralelamente Crowe y *col.* consiguieron introducir aldehídos insaturados en el proceso, describiendo por primera vez la obtención de γ -butirolactonas bicíclicas⁵⁵ bajo catálisis de Ru (Esquema 27).



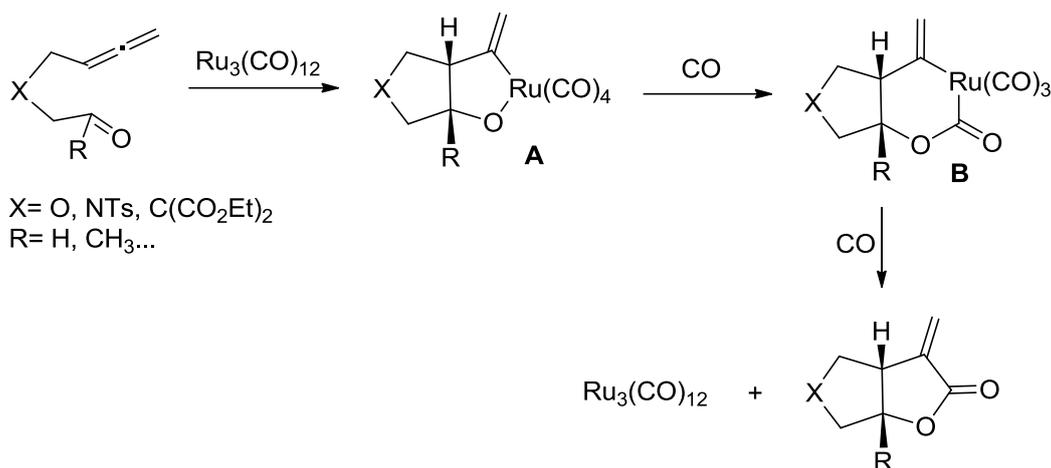
Esquema 27. Preparación de γ -lactonas

En 2002, Kang y *col.* publican la obtención de bislactonas funcionalizadas a través de procesos catalíticos de ciclocarbonilación de γ -alenilcarbonilos.⁵⁶ Llegando incluso a explorar carbonilaciones de γ -aleniliminas para obtener estructuras bicíclicas con el sistema α -metilén- γ -butirolactama incorporado y una estereoquímica *cis*-preferente común en todos los resultados obtenidos (Esquema 28).



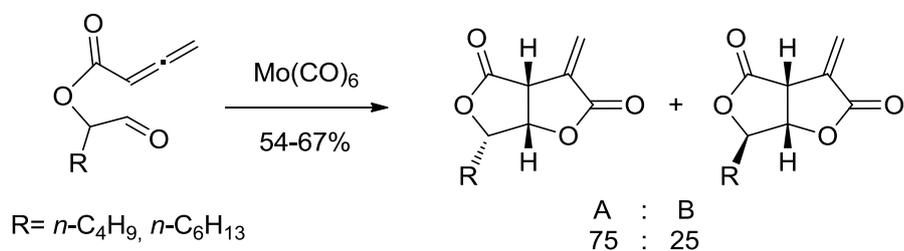
Esquema 28. Ciclocarbonilación de γ -alenilcarbonilos

El mecanismo aceptado para el proceso de ciclocarbonilación que conduce al sistema bicíclico, transcurre a través de la formación intermedia del metalociclo **A**. A continuación se produce la inserción de una molécula de CO en la posición contigua al metal, generando el respectivo metalociclo carbonilado **B**. Entonces, tiene lugar una eliminación reductiva que proporciona la α -metilén- γ -butirolactona bicíclica y la consiguiente recuperación del catalizador (Esquema 29).



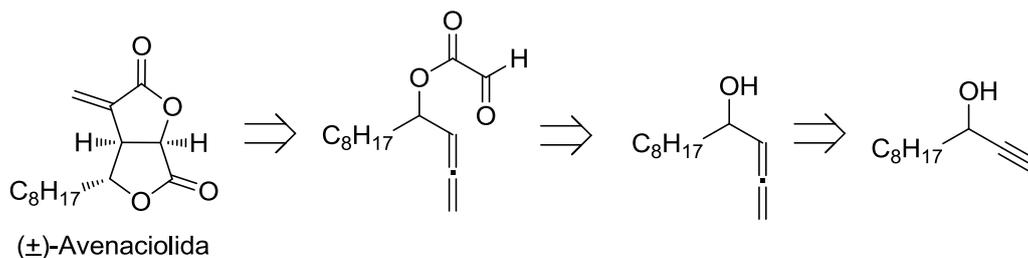
Esquema 29. Mecanismo de cicloadición [2+2+1] catalizada por Ru

En 2009, Yu y *col.* describieron un protocolo intramolecular promovido por Mo para construir directamente α -metilén- γ -butirolactonas a partir de alenos conjugados con grupos éster⁵⁷ y obtener bislactonas naturales relacionadas con la familia de la Avenaciolida (Esquema 30). La estereoquímica de esta transformación es más favorable hacia la formación de la bislactona A, justificado según los autores, a que atraviesa un estado de transición cíclico estéricamente menos congestionado respecto al diastereómero B.



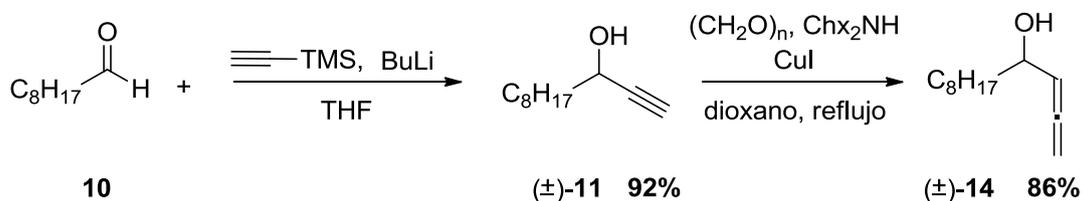
Esquema 30. Ciclocarbonilaciones con Mo(CO)₆

Con estos antecedentes y aprovechando nuestros recientes estudios sobre aplicación de grupos alénicos en la obtención de sistemas funcionalizados complejos, decidimos emplearlos en la síntesis racémica de la bislactona natural Avenaciolida (Esquema 31), a fin de constatar la viabilidad del proceso sintético, y extenderlo a su versión enantiopura si fuera necesario. Para acceder a la bislactona racémica empleamos un sustrato tipo alenilgloxilato, no descrito hasta la fecha en procesos de cicloadición [2+2+1] que fue sintetizado a partir del 2,3-alenol correspondiente.



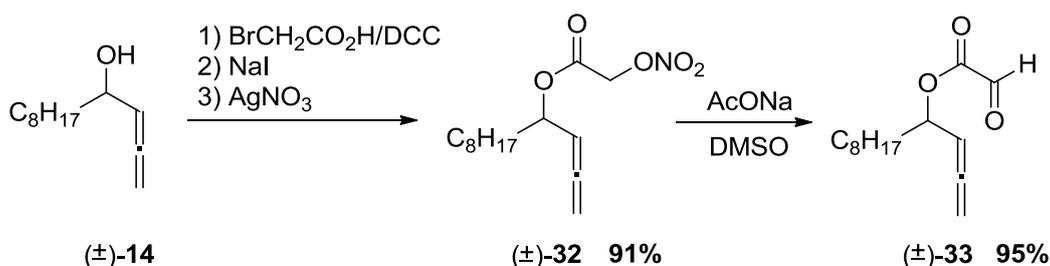
Esquema 31. Retrosíntesis de la (±)-Avenaciolida

La síntesis comienza con la preparación del alcohol propargílico a partir de nonanal y etiniltrimetilsilano de forma cuantitativa, antes de ser homologado con paraformaldehído³⁶ bajo catálisis de Cu al correspondiente 2,3-alenol con un rendimiento del 86% (Esquema 32).



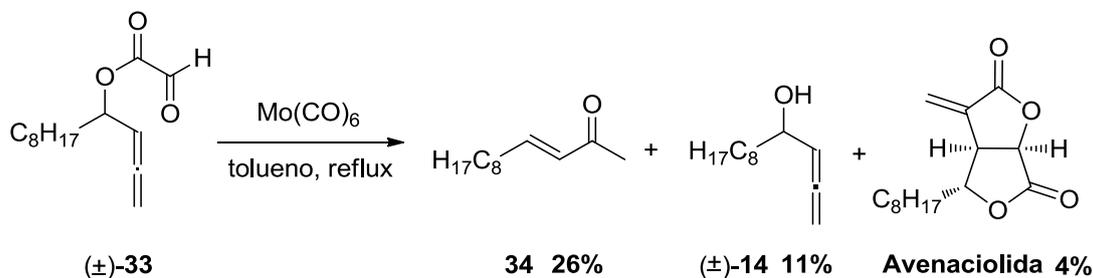
Esquema 32. Preparación del 2,3-alenol

En etapas posteriores, acilamos el hidroxilo con ácido bromoacético cuantitativamente y sustituimos el bromuro a través de una S_N2 para conseguir el esperado iodoéster (±)-31. Un tratamiento posterior con nitrato de plata nos conduce al correspondiente nitratoéster⁵⁸ con un rendimiento cuantitativo. La presencia de una base débil tipo AcONa, arranca un hidrógeno en posición α, desencadenando la formación del aldehído (±)-33 conjugado con el grupo éster^{58,59} (Esquema 33). Dada la consabida inestabilidad de los glioxilatos, el producto requiere ser manipulado bajo atmósfera inerte y purificado mediante destilador Kugelrohr.



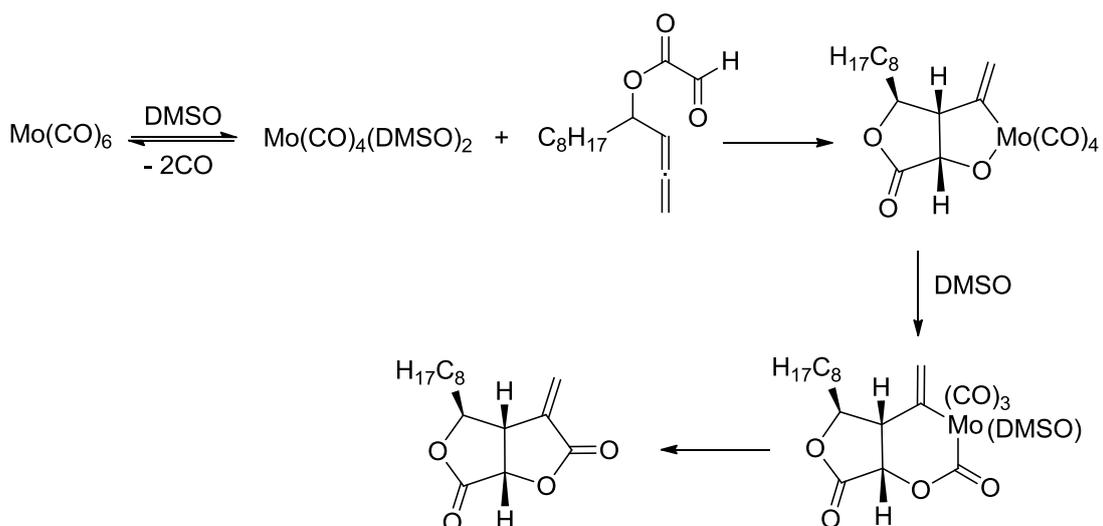
Esquema 33. Síntesis del glioxilato (±)-33

Una vez sintetizado el sustrato (\pm)-**33** sobre el que llevaríamos a cabo la ciclocarbonilación, decidimos usar las condiciones descritas por Yu, con las que obtuvieron mejores rendimientos en la preparación de bislactonas.⁶⁰ Para ello empleamos una cantidad estequiométrica del complejo $\text{Mo}(\text{CO})_6$.



Esquema 34. Ciclocarbonilación de (\pm)-**33**

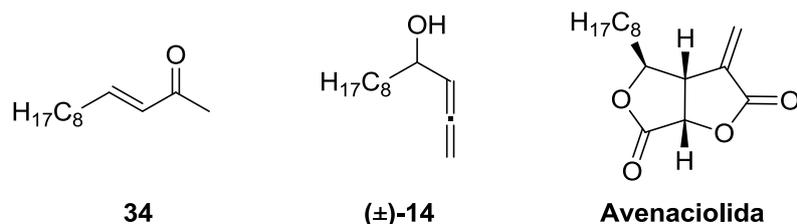
En vista del rendimiento sorprendentemente bajo que obtuvimos, decidimos recurrir al empleo de aditivos, que en muchos casos han ayudado a mejorar el rendimiento en reacciones de ciclocarbonilación.^{59,60} Concretamente, para carbonilaciones promovidas por Mo, el DMSO resulta un excelente aditivo, aumentando dramáticamente el rendimiento en productos de cicloadición. Aunque los aspectos mecanísticos del papel que juega este aditivo no están rigurosamente elucidados, podemos asegurar que mejora la reactividad del complejo al intercambiarse con los ligandos carbonilo del centro metálico, generando una vacante de coordinación y favoreciendo la coordinación con el sistema alénico (Esquema 35).



Esquema 35. Efecto del DMSO en ciclocarbonilación con $\text{Mo}(\text{CO})_6$

Además de usar DMSO como aditivo, sometimos la reacción bajo atmósfera de CO como suministro en la carbonilación. Con estas condiciones, mejoramos ligeramente las relaciones entre los productos obtenidos a favor de la estructura bislactónica. Aun así, seguía representando un rendimiento considerablemente bajo (Tabla 3, entrada 3).

Tabla 3. Estudio de las condiciones de reacción en la cicloadición [2+2+1]



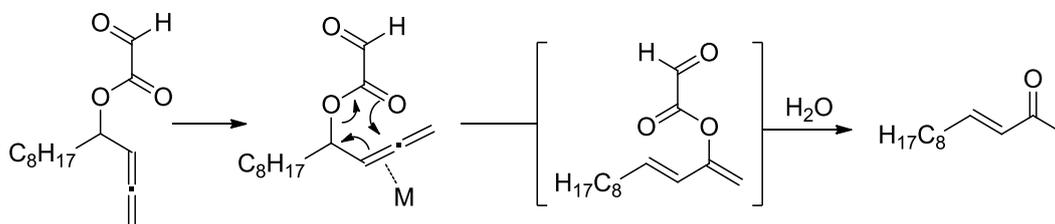
Ent.	M (eq.)	Disolv./Aditivo	T/°C	t/h	34(%)	(±)-14(%)	Avena.(%)
1	Mo(CO) ₆ (1.1)	tolueno	120	6	>26	11	4
2	Mo(CO) ₆ (1.5)	tolueno/DMSO	120	6	>26	10	11
3	Mo(CO) ₆ (1.5)	tolueno/DMSO ^a	120	6	>23	11	18
4	Mo(CO) ₆ (1.5)	tolueno/DMSO ^{a,d}	60	12	---	---	---
5	Mo(CO) ₆ (5)	tolueno/DMSO ^a	120	6	>23	11	18
6	Mo(CO) ₆ (0.5)	tolueno/DMSO ^a	120	12	trazas	Trazas	---
7	Ru ₃ (CO) ₁₂ (0.01)	dioxano ^{a, b, e}	110	12	---	---	---
8	Mo(CO) ₆ (5)	CH ₂ Cl ₂ ^c	120	3	>26	11	4
9	Mo(CO) ₆ (1.5)	MeOH ^d	60-70	6	---	---	---
9	Mo(CO) ₆ (1.5)	THF ^d	70-80	6	---	---	---
9	Mo(CO) ₆ (1.5)	CH ₃ CN ^d	70-80	6	---	---	---
9	Mo(CO) ₆ (1.5)	dioxano ^d	110	6	---	---	---
10	Co ₂ (CO) ₈ (1.1)	tolueno ^e	120	12	---	---	---
11	Fe(CO) ₅ (1.1)	tolueno ^e	120	6	---	---	---
12	Fe ₂ (CO) ₉ (1.1)	tolueno ^e	120	6	---	---	---

^a Reacciones bajo atmósfera de CO. ^b Reacción a 20 atm. ^c Reacción en tubo cerrado. ^d Recuperación de material de partida. ^e Degradación de material de partida.

Llegados a este punto, decidimos llevar a cabo un estudio sobre los diferentes parámetros de reacción, usando otros complejos metálicos descritos para procesos análogos, modificando la naturaleza del disolvente e incluso realizando la reacción a distintos valores de presión (Tabla 3).

En conclusión podemos afirmar, que la reacción tuvo los rendimientos más altos cuando se empleó un complejo de Mo (entradas 2, 3 y 5). La conjunción de DMSO como aditivo junto con el uso de atmósfera de CO, juega un papel relevante al conseguir aumentar ligeramente la formación de C. En el mejor de los casos obtuvimos un 18% de producto de carbonilación (entrada 3), independientemente del exceso de Mo(CO)₆ empleado. El uso de otros complejos metálicos tales como Co₂(CO)₈, Fe(CO)₅, Fe₂(CO)₉ o incluso Ru₃(CO)₁₂ no mostraron conversión de ningún tipo, conduciendo al material de partida a una degradación total (entradas 7, 10, 11 y 12). El estudio con diferentes disolventes fue infructuoso, así pues el empleo de MeOH, THF, dioxano o CH₃CN, a varios tiempos de reacción, tampoco mostraron conversión alguna, recuperándose material de partida en cada caso (entrada 9).

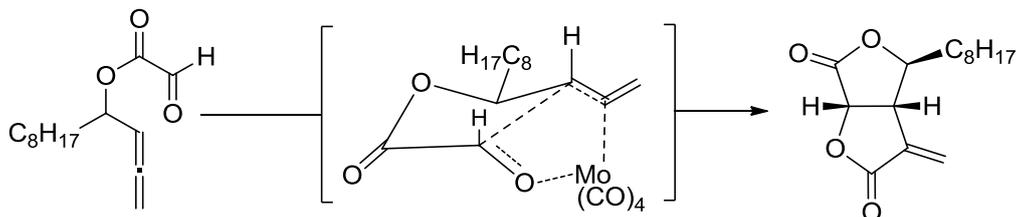
En todas las entradas en la que se detectó conversión (1, 2, 3, 5 y 8), se observó de manera recurrente la formación de la cetona **34** como producto mayoritario. Este hecho nos indujo a pensar que antes de generarse el metalociclo, el glioxilato posiblemente sufre una transposición [3,3] a consecuencia de su inestabilidad con la temperatura, ya que bajo las mismas condiciones pero a temperatura más suave, se recupera la totalidad del material de partida, como refleja la entrada 4. Por ello, planteamos como hipótesis que la eliminación sufrida por el glioxilato imposibilita la ciclometalación y en consecuencia la bislactona deseada.



Esquema 36. Transposición sigmatrópica [3,3]

Cabe destacar, la formación exclusiva de un solo diastereómero bicíclico con estereoquímica *cis*, coincidente con la Avenaciolida. Esta selectividad se puede

explicar atendiendo a la preferencia por el acomodamiento pseudoecuatorial de los sustituyentes en el estado de transición correspondiente.



Esquema 37. Ciclocarbonilación estereoselectiva

En vista de no conseguir aumentar el rendimiento del proceso a pesar de embarcarnos en un profundo estudio sobre las condiciones de reacción, concluimos soterrar esta vía de investigación y proceder a evaluar la Avenaciolida racémica obtenida por esta vía como posible agente antitumoral.

1.7 RESUMEN Y CONCLUSIONES

En la primera parte de este capítulo hemos aplicado con éxito la metodología estereodivergente hacia la preparación de 2-vinil-1,3-dioles basada en la hidrobtoración de alenos-adición a aldehídos en dos procesos sintéticos. Este protocolo, se alza como etapa clave en ambas síntesis al generar en un solo paso dos centros estereogénicos con elevada selectividad.

- 1) La síntesis del fragmento lactol de la Halichoblelida constituye la primera aplicación de nuestra reacción tándem en un intento por demostrar el alcance y viabilidad del proceso hacia la síntesis de productos naturales. La preparación del alcohol homoalílico *sin, sin*-**3a**, con un ratio de selectividad 9:1 respecto a los isómeros minoritarios, se alcanzó a través de la hidrobtoración del 2,3-alenol enantiopuro con posterior adición del *E*-alquencilborano sobre un aldehído de naturaleza aromática. A pesar de que la estereoquímica de este alcohol no coincide con la requerida en la lactona (-)-**9**, invertimos con éxito la configuración de uno de los centros estereogénicos gracias a la reacción de Mitsunobu.
- 2) La síntesis total de la (-)-Isoavenaciolida confirma la eficacia de nuestra metodología. En esta aproximación, aplicamos el protocolo “one-pot” sobre un aldehído aromático para obtener selectivamente el alcohol *sin, anti*-**16a**. Las etapas posteriores de protección y oxidación nos conducen al diácido precursor de la α -metilén- γ -butirolactona natural con excelentes rendimientos.

La limitación para obtener una selectividad elevada con aldehídos alifáticos hacia la formación de aductos *anti, anti* nos obligó a buscar alternativas en la síntesis de la Avenaciolida.

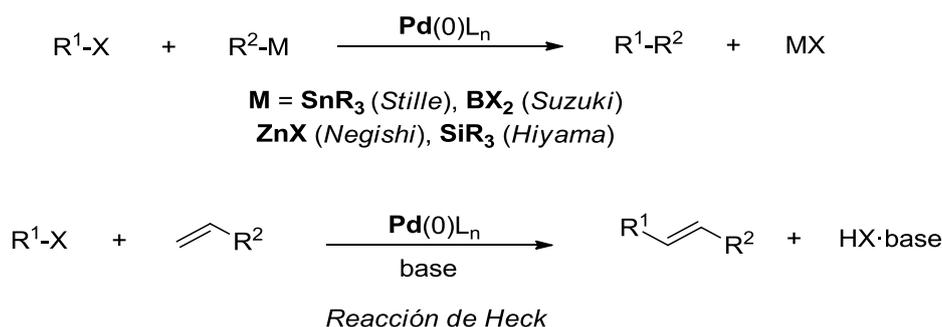
En la segunda parte de este capítulo, la aplicación de cicloadición [2+2+1] promovido por Mo(CO)₆ nos permitió acceder de forma directa y exclusiva a la bislactona natural a costa de un bajo rendimiento. A pesar de realizar un estudio sobre diferentes condiciones de reacción para aumentar la conversión, el sustrato empleado se descomponía con la temperatura antes de llegar a formar el metalociclo, por esta causa y pese al esfuerzo realizado por optimizar los

parámetros del protocolo, la naturaleza inestable del glioxilato conducía reiteradamente hacia un producto de eliminación en el mejor de los casos.

**2. ACTIVACIÓN C–H: APROXIMACIÓN
SINTÉTICA AL ANTITUMORAL C75 Y
ANÁLOGOS NITROGENADOS**

2.1 ANTECEDENTES

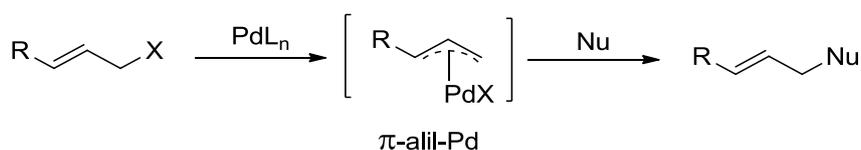
La creación de nuevos enlaces C–C a través de catálisis de paladio es uno de los efectivos más potentes en el arsenal del químico orgánico sintético. Su importancia y reconocimiento ha sido notable desde su descubrimiento, alcanzando su punto álgido en 2010 a través del Premio Nobel concedido a Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por su contribución al desarrollo de procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio (Esquema 1).



Esquema 1. Reacciones de acoplamiento cruzado (Stille, Suzuki, Negishi y Hiyama) y alquenilación de Heck

A pesar de que los albores de estas reacciones de acoplamiento se sitúan en torno a las décadas sesenta y setenta, los procesos de activación promovidos por paladio han permanecido entre las metodologías más usadas y estudiadas desde entonces, lo que ha contribuido sobremanera al desarrollo y mejora de sus limitaciones.

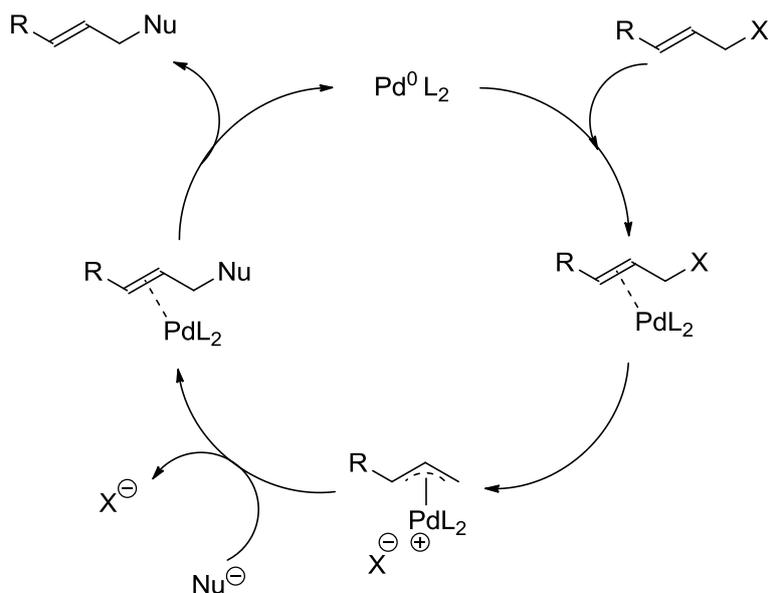
Este es el caso de una de las transformaciones más emblemáticas en Síntesis Orgánica que ha evolucionado en paralelo a las reacciones de acoplamiento y que permite generar un nuevo enlace C–C: *la reacción de Tsuji-Trost*^{61,62} (también denominada *alquilación alílica de Trost* o *alquilación alílica*). La alquilación alílica de Tsuji-Trost es, a grandes rasgos, una reacción de sustitución promovida por paladio sobre sustratos portadores de un grupo saliente en posición alílica. La presencia de especies nucleófilas genera como resultado el correspondiente producto de sustitución, a través de la formación del complejo π -alil-paladio (Esquema 2).



Esquema 2. Alquilar alílica de Tsuji-Trost

Los precedentes de esta reacción arrancan en 1962 cuando Smidt y *col.* publican un trabajo basado en la oxidación de alquenos hacia grupos carbonilo bajo catálisis de paladio.⁶³ La activación del sistema alílico por parte del catalizador, favorece el ataque de especies nucleófilas. A raíz de ello, Tsuji plantea como hipótesis que una activación similar también puede tomar forma en enlaces simples C–C. Tres años más tarde, publica un artículo confirmando dicha hipótesis al conseguir una alquilación sobre malonato de dietilo bajo catálisis de cloruro de alilpaladio.⁶¹ Posteriormente, el alcance de esta reacción fue mejorada por Trost extendiéndola a alquenos no funcionalizados en 1973, quien además, introdujo en el catalizador ligandos fosfina⁶⁴ para estabilizar el intermedio π -alilo, consiguiendo ampliar las fronteras del proceso y asentando las bases de una poderosa herramienta sintética. Desde entonces, el desarrollo de esta reacción se ha expandido dramáticamente tanto a nivel de sustrato y nucleófilo, como de ligando. Además, si bien es cierto que han aparecido muchos metales consagrándose como firmes catalizadores de procesos análogos, los complejos de paladio siguen constituyendo el buque insignia de la alquilación alílica. La reacción de Tsuji-Trost abarca un amplio rango de sustratos alílicos portadores de diferentes grupos salientes como acetatos, haluros, carbonatos, epóxidos o fosfonatos. Los parámetros de la reacción también tolera un holgado abanico de agentes nucleófilos tales como carboxilatos, aminas, enaminas o enolatos entre otros.

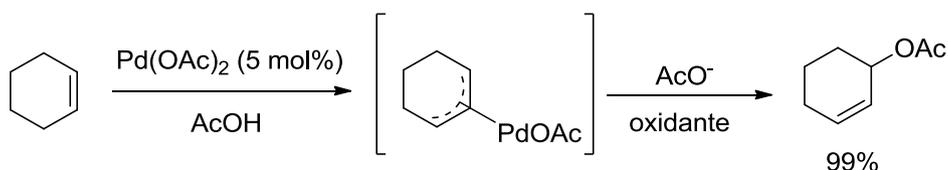
Tras muchos estudios y diferentes propuestas, el mecanismo aceptado para la transformación alílica de Tsuji-Trost (Esquema 3), comienza con la coordinación de la especie catalítica Pd(0) sobre la olefina para generar el complejo alqueno-Pd(0). A continuación, tiene lugar la adición oxidante con la consiguiente eliminación del grupo saliente y creación del complejo π -alil-Pd(II) con las posiciones terminales activadas. En este punto, se produce el ataque nucleófilo sobre una de las posiciones alílicas creándose un nuevo enlace C–C y regenerando el complejo alqueno-Pd(0). La conversión se completa con la obtención del producto de alquilación y la escisión del catalizador para reiniciar un nuevo ciclo.⁶⁵



Esquema 3. Ciclo catalítico de alquilación alílica

El éxito de su gran aplicabilidad sintética radica en alto nivel de quimio, regio y estereoselectividad que despliega el proceso, cuyo origen está íntimamente vinculado a la naturaleza del catalizador y ligandos empleados.^{66,67,68} Sin embargo, desde el punto de vista de eficiencia atómica, la transformación de Tsuji-Trost está limitada por la necesidad de introducir un grupo saliente que posibilite la sustitución.

Una alternativa a la activación alílica que no precisa grupo saliente, fue descrita por Åkemark en 1984, al reportar el primer trabajo sobre oxidación alílica de olefinas⁶⁹ no funcionalizadas bajo catálisis de Pd(II). Este proceso de funcionalización alílica, empleaba directamente Pd(II) como especie catalítica, requiriendo el uso estequiométrico de un agente oxidante, que facilitase la reoxidación de Pd(0) a Pd(II), en un proceso, que ya en sus inicios, comportaba rendimientos cuantitativos y elevada selectividad.



Esquema 4. Oxidación alílica de olefinas no funcionalizadas

A pesar de ser Åkemark el padre de este proceso, han emergido grupos de investigación que han tomado el testigo de su evolución, mejorando y ampliando las fronteras tanto de su reactividad como del entendimiento de su realidad mecanística. El ejemplo más inmediato es la investigación liderada por White, que ha dedicado buena parte de su trabajo a estudiar el proceso de activación alílica. A lo largo de su trayectoria, White ha publicado un gran número de trabajos basados en la funcionalización⁷⁰ de enlaces C–H (Figura 1), aumentando sobremanera el alcance del proceso.

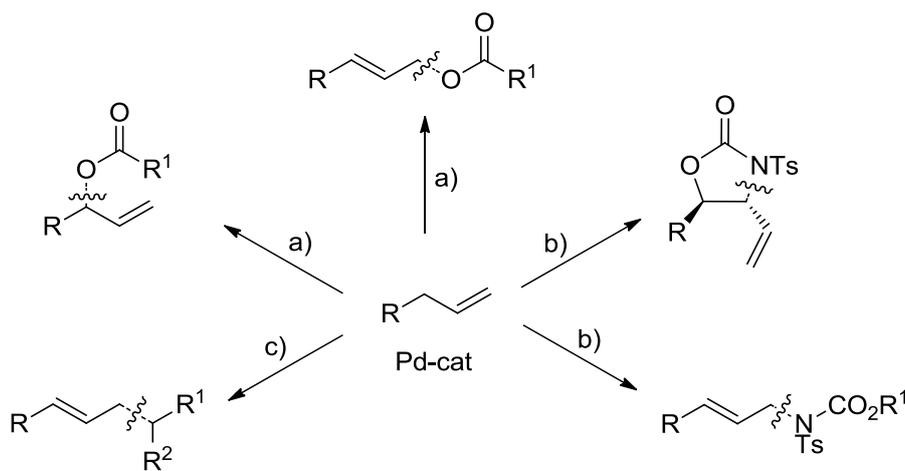
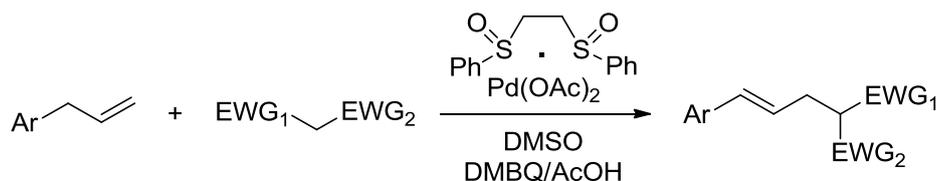


Figura 1. Ejemplos de funcionalización alílica: a) oxidación b) aminación c) alquilación

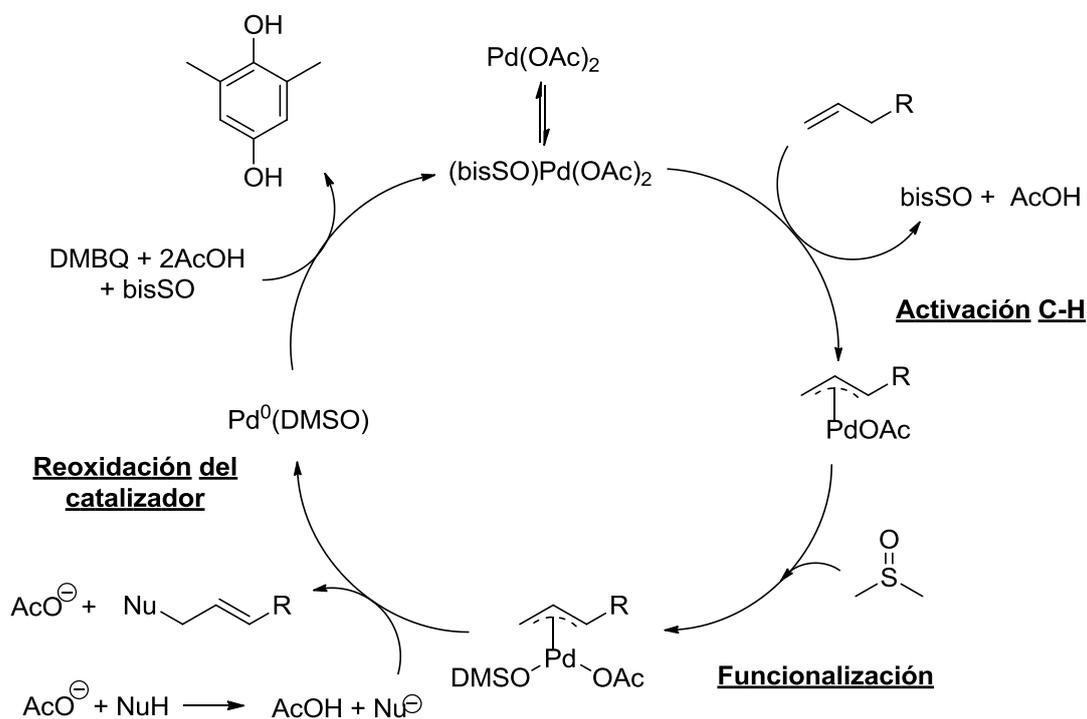
De todas las funcionalizaciones descritas, nos centraremos primeramente en la metodología de alquilación alílica, al estar en concordancia con nuestras perspectivas sintéticas, proporcionándonos una vía directa para construir el esqueleto funcionalizado γ -butirolactónico que nos devendrá la obtención de la molécula C75 y sus derivados nitrogenados.

En 2008, White y *col.* publica una alquilación alílica intermolecular⁷¹ que supone un gran impacto en el campo de la activación C–H. En su trabajo expone el empleo de un novedoso catalizador de Pd(OAc)₂ con ligando bisulfóxido en combinación con DMSO, 2,6-dimetilbenzoquinona (DMBQ) y AcOH, conduciendo de manera efectiva hacia la obtención de productos de alquilación alílica intermolecular bajo suaves condiciones de reacción y ausencia de base (Esquema 5).



Esquema 5. Alquilación alílica intermolecular descrita por White

A pesar de que su mecanismo no está del todo elucidado, se ha propuesto la siguiente hipótesis en cuanto a las posibles etapas implicadas en el proceso catalítico de alquilación.⁷¹



Esquema 6. Mecanismo de la alquilación alílica de White

White postula que el ligando bisulfóxido (bisSO) aumenta el carácter electrófilo de la especie Pd(II), justificado con una disminución del rendimiento en ausencia del mismo para transformaciones análogas. Sin embargo, también se ha demostrado que la presencia de DMSO como cosolvente es esencial para el proceso, al ejercer de ligando adicional π -aceptor y activar el complejo π -alil-Pd con sustratos tipo malonato,⁷² hasta el punto de no completarse la alquilación en ausencia del mismo.

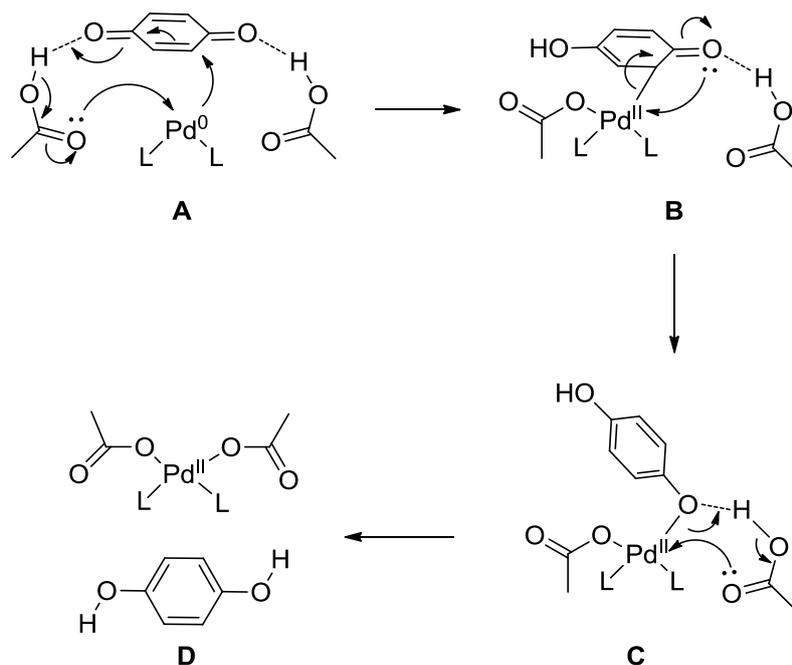
Activación C-H. El mecanismo comienza con la coordinación a la olefina por parte del complejo de Pd(II). El ligando bisulfóxido promueve este proceso al generar *in situ* una especie catalítica altamente electrófila. Dicha especie, en su coordinación al

doble enlace acidifica las posiciones adyacentes, permitiendo al acetato abstraer un protón⁷³ y desencadenando la formación del catión π -alil-Pd. En este punto, una molécula de DMSO entra en la esfera de coordinación activando aún más el complejo π -alilo.⁷⁴

Funcionalización. White hace especial hincapié en la importancia de la combinación DMBQ/AcOH, ya que actúan como fuente catalítica de acetato, el cual, actúa como base generando *in situ* la especie nucleófila. Dicho nucleófilo ataca al carbono alílico del complejo π -alilo, provocando la eliminación reductiva del catalizador y liberación del producto de alquilación.

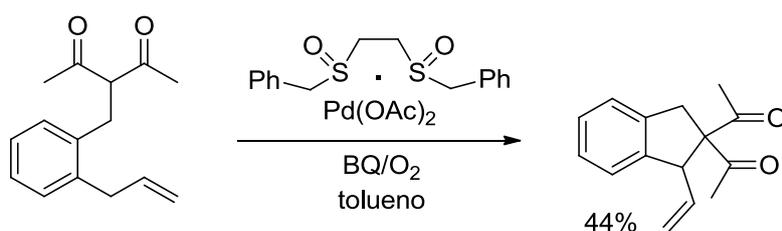
Reoxidación del catalizador. La DMBQ cumple además una función oxidante regenerando la especie catalítica de Pd(II). Es interesante destacar, que el uso de benzoquinona (BQ), oxidante habitual en procesos similares, resulta infructuoso con determinados sustratos, al manifestar adiciones conjugadas sobre nucleófilos suaves⁷¹ con valores de pK_a menores de 6 (tipo benzoinitrometano o nitroacetato de metilo), frenando la nueva formación del enlace C-C. La oxidación de Pd(0) a Pd(II) por el uso de DMBQ u oxidantes similares han sido estudiados recientemente por Poli y *col.* consiguiendo elucidar el proceso de oxidación gracias a un profundo análisis computacional.⁷⁵

En el estadio **A** inicial, se produce una adición conjugada de Pd(0) a la 2,6-dimetilbenzoquinona para generar el intermedio **B**, donde ha lugar la oxidación del Pd(0) a Pd(II) desencadenándose la coordinación simultánea del metal al ligando, al acetato y a su agente oxidante. Una transposición del Pd genera el intermedio **C**, que experimenta un intercambio de ligandos regenerando el Pd(OAc)₂ y la correspondiente 2,6-dimetildihidroquinona en la etapa **D**. La investigación llevada a cabo por Poli, muestra que el AcOH actúa simultáneamente como dador de protones, ligando del Pd y juega un papel fundamental durante proceso redox del ciclo catalítico (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo de reoxidación del catalizador

Paralelamente a los trabajos desempeñados por White, otro grupo de investigación con Shi a la cabeza, consagrado por su estudio de la activación C-H, publica un trabajo detallando un protocolo de alquilación alílica intramolecular.⁷⁶ En dicha publicación, se describe el uso de un complejo de Pd(II) con ligando bisulfóxido muy similar al descrito por White, pero en unas condiciones ligeramente distintas, que excluyen AcOH/DMSO como disolventes y emplea O₂/benzoquinona como fórmula oxidante.



Esquema 8. Alquilación alílica intramolecular descrita por Shi

Con estos precedentes, decidimos aplicar esta metodología de alquilación alílica intramolecular para preparar de forma directa estructuras lactónicas, que a su vez nos permitiría acceder a sistemas tipo α -metilén- γ -butirolactona de posible actividad biológica. La capacidad que manifiesta la transformación de Tsuji-Trost para crear nuevos enlaces C-C, C-O o inclusive C-N, supone una potente

herramienta para la construcción de moléculas complejas, más si cabe, cuando esta transformación lleva implícito un elevado grado de enantio y diastereoselectividad en las denominadas variantes asimétricas.^{66,67,68} Con ello, decidimos emprender la obtención del compuesto antitumoral C75, sintetizando *a priori*, su forma racémica para comprobar la eficacia y accesibilidad del proceso alílico y posteriormente extenderlo a su versión enantioselectiva si se diera la necesidad.

2.2 APROXIMACIÓN SINTÉTICA DEL C75 VIA ALQUILACIÓN ALÍLICA Y SÍNTESIS DEL CATALIZADOR DE SHI

El C75 es una molécula sintética de estructura α -metilén- γ -butirolactona que presenta una marcada actividad antitumoral *in vivo* e *in vitro* frente a células cancerígenas.⁷⁷ Se ha demostrado que actúa como inhibidor de dos enzimas, la Carnitina Palmitoiltransferasa 1 (CPT1) y la enzima Ácido Graso Sintasa (FAS, Fatty Acid Synthase). Ambas implicadas en la biosíntesis de lípidos que proporciona la fuente de ácidos grasos necesarios para la proliferación celular y por tanto consideradas potenciales dianas terapéuticas de cáncer y obesidad, tal y como se detallará en el siguiente Capítulo (Capítulo 3, pág. 116).

Kamil Makowsky basó una parte de su trabajo doctoral en la síntesis de cada uno de los enantiómeros del isómero *trans*-C75 para estudiar sus propiedades biológicas por separado, encontrando que:

- Cada enantiómero presenta notables diferencias en cuanto a bioactividad. Por un lado, (+)-C75 provoca reducción de peso, disminución de la ingesta y de la actividad CPT1 en el hipotálamo de ratones, mientras que (-)-C75 demuestra actividad citotóxica hacia células tumorales (Figura 2).

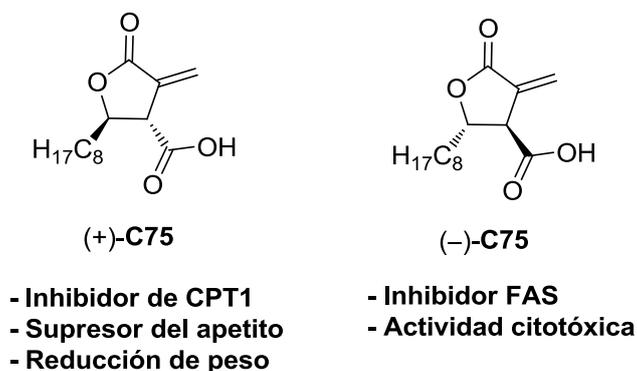


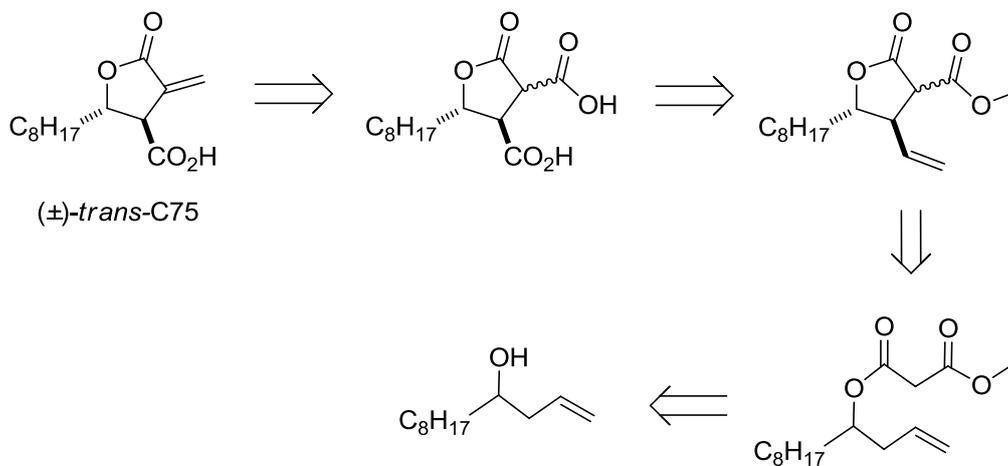
Figura 2. Actividades biológicas de los enantiómeros de C75

En un esfuerzo por elucidar el mecanismo de acción y tener fármacos más específicos y activos sobre las dianas terapéuticas, Kamil emprendió la síntesis de nuevos compuestos basados en la estructura α -metilén- γ -butirolactona de C75 para su evaluación como posibles agentes antineoplásicos y observó que:

- Cuando el grupo carboxílico de la posición β es sustituido por la función alcohólica, se produce un notable aumento en la inhibición de la FAS *in vitro* y un aumento en la actividad antitumoral frente a varias líneas celulares de cáncer humano.

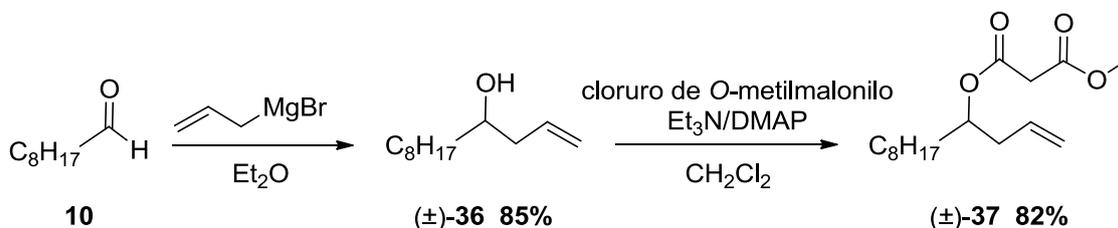
Continuando su trayectoria de investigación y acorde con los objetivos del presente trabajo, concluimos embarcarnos en una nueva síntesis del fármaco C75, *a priori* más directa y eficiente, a través de una ruta innovadora cuya etapa clave fuera la alquilación alílica catalizada por paladio, bajo la cual, se construyese el esqueleto lactónico del antitumoral. El objetivo inmediato fue preparar la forma racémica del diastereómero *trans*-C75 para comprobar la viabilidad de la síntesis.

En el análisis retrosintético (Esquema 9), la olefina exocíclica se introduce en la etapa final a partir de la γ -butirolactona precursora, la cual podría obtenerse directamente por alquilación intramolecular sobre un sustrato tipo malonato que integre en su estructura la especie pronucleófila y el sistema olefínico. La transformación alílica respondería a las diferentes condiciones de White y Shi antes mencionadas, mientras que el correspondiente malonato sería fácilmente accesible a partir del alcohol homoalílico precursor.



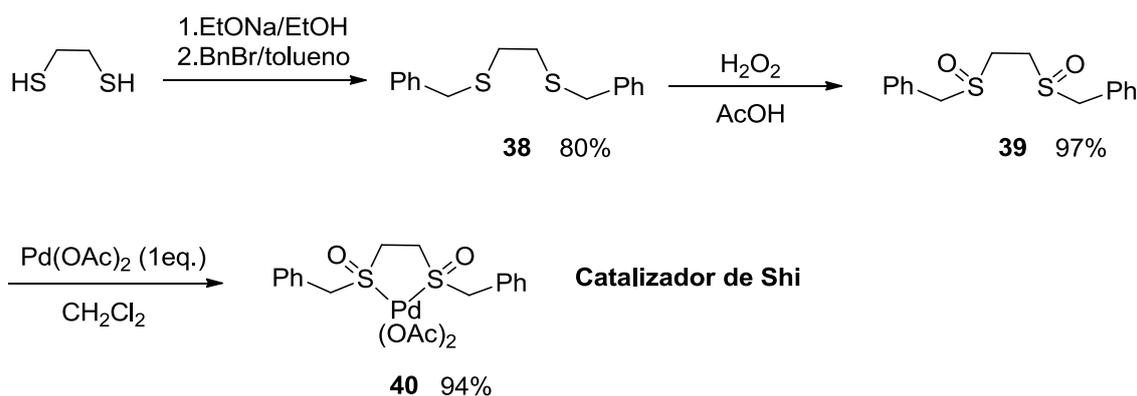
Esquema 9. Análisis retrosintético de C75 vía alquilación alílica

La síntesis comienza con la preparación del alcohol homoalílico (\pm)-**36** a partir de nonanal y bromuro de alilmagnesio. El correspondiente alcohol racémico se esterifica con cloruro de *O*-metilmalonilo en presencia de Et₃N como base y 4-dimetilaminopiridina como catalizador, accediendo al esperado malonato mixto (\pm)-**37** con rendimientos elevados.



Esquema 10. Síntesis del malonato (\pm)-**37**

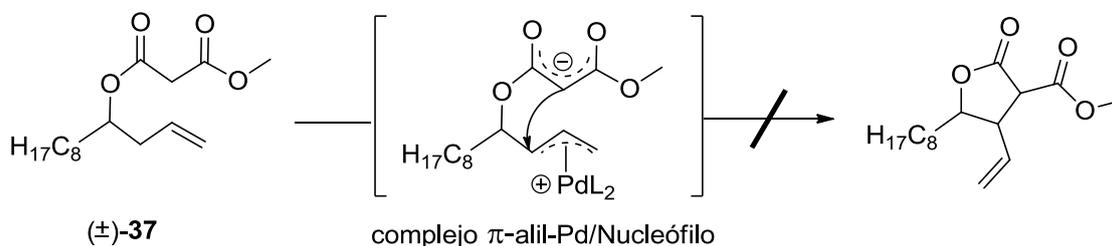
Paralelamente a la síntesis del sustrato alílico, preparamos el catalizador de Shi que posteriormente utilizaríamos bajo sus condiciones para abordar la alquilación intramolecular.⁷⁶ Dicho catalizador, estructuralmente análogo al empleado por White, incluye en su esfera de coordinación un ligando bisulfóxido, y al igual que otros ligandos fuertemente coordinantes como el DMSO, provocan un aumento en la electrofilia del centro metálico, clave para el desarrollo catalítico. Su obtención comienza con la preparación del tioéter a partir de 1,2-etanoditiol. La oxidación controlada del disulfuro **38** nos conduce al compuesto bisulfóxido que es incorporado al acetato de paladio de manera cuantitativa en la etapa final.



Esquema 11. Síntesis del Catalizador de Shi

Sobre el malonato (\pm)-**37**, se llevaron a cabo las pruebas de alquilación alílica intramolecular bajo diferentes parámetros de reacción, a fin de acceder a una mayor conversión. Por una parte, las condiciones descritas por White, emplea el catalizador

(bisSO)Pd(OAc)₂ y AcOH/DMSO como mezcla de disolventes, así como DMBQ que actúa como agente oxidante y promotor de la especie nucleófila.⁷¹ Estas condiciones se han descrito en la bibliografía para reacciones intermoleculares entre nitroésteres y olefinas no activadas, por lo que podrían encajar en un proceso intramolecular sobre un sustrato tipo (±)-**37**. Como posible alternativa, también pensamos en implicar las condiciones descritas por Shi que prescinde del uso de AcOH y DMSO y reemplaza la DMBQ como oxidante por una nueva fórmula⁷⁶ a base de O₂/BQ. El sustrato, al integrar conjuntamente en su estructura el sistema alílico y el grupo malónico como pronucleófilo podría desencadenar un proceso intramolecular (Esquema 12) en ambos casos.



Esquema 12. Alquilación alílica intramolecular

En ninguna de las condiciones obtuvimos producto de alquilación intramolecular, recuperando material de partida en ambas aproximaciones (Tabla 1, entradas 1 y 2). En el mejor de los casos, cuando empleamos la variante Shi detectamos producto de oxidación alílica en forma de producto ramificado (Entrada 2). Decidimos entonces, llevar a cabo un estudio del proceso bajo diferentes condiciones de reacción, empleando diversos sistemas catalíticos y, en algunos casos, preformando la especie nucleófila con el fin de impulsar la transformación.

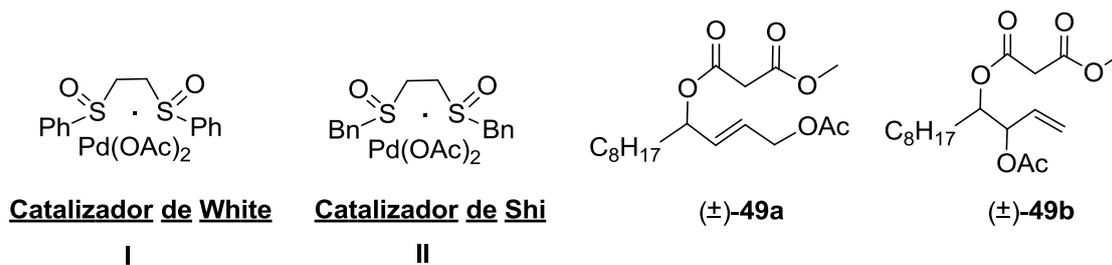


Tabla 1. Estudio de las condiciones de reacción de alquilación alílica

Ent	Cataliz. (2.5-10%)	Oxidante (1.5-2 eq.)	Base (1.1 eq.)	Disolvente	t/h	T/° C	Producto ^a
1	I	DMBQ		DMSO/AcOH/diox.	48-72	45-60	----
2	II	BQ/O ₂		tolueno	72-98	60	(±)-49 ^a 10%
3	CoCl ₂ /CuBr	TBHP		decano	24-36	80	----
4	I	DMBQ	BSA	DMSO/AcOH/diox.	24	60-80	----
5	I	DMBQ	NaH	DMSO/diox.	24	45-60	----
6	Pd(OAc) ₂	BQ	AcONa	AcOH	72	40	(±)-49 ^b 39%

^a Entradas 1, 3, 4 y 5 recuperación de material de partida.

La primera alternativa que tomamos por similitud de sustratos, fue la aplicación de una metodología descrita⁷⁸ por Li y *col.*, mediante la cual, se llevan a cabo alquilaciones alílicas intermoleculares entre sistemas dicarbonílicos y olefinas no activadas bajo catálisis conjunta de CuBr/CoCl₂. El proceso se inicia con la formación del complejo π -alil-metal por abstracción de un protón alílico que precede a la coordinación, desencadenando la activación C-H. El uso de *tert*-butilhidroperóxido como agente oxidante regenera la especie catalítica. La aplicación de estas condiciones sobre nuestro sustrato no comportó conversión de ningún tipo, recuperándose la totalidad del sustrato utilizado (entrada 3).

El fracaso continuado lo atribuimos, por una parte, a la limitación que supone generar simultáneamente el catión π -alilo y la especie nucleófila. Pero resultaba desconcertante observar la recuperación del material de partida sin indicios que confirmasen la formación del complejo π -alilo. Sin embargo, la detección de producto de oxidación alílica al aplicar las condiciones de Shi arrojó algo de luz sobre el proceso (entrada 2). Esto nos indujo a creer que el malonato, bajo estas condiciones de reacción, quizás no demostraba la suficiente acidez para

experimentar la abstracción del H en α que generase el nucleófilo. En base a estas observaciones, pensamos que preformando el enolato y adicionándolo posteriormente sobre el medio de reacción, estimularíamos la transformación. La primera opción fue destinar las condiciones de Trost⁷⁹ que emplea *N,O*-Bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) para generar el trimetilsilil enolato cuya adición no comportó conversión alguna, recuperándose íntegramente el sustrato de partida (entrada 4). La segunda propuesta fue emplear NaH, pero el resultado siguió la misma pauta que su predecesor y volvimos a recuperar material inicial (entrada 5). Como última alternativa, concluimos aplicar unas condiciones descritas por White en forma de sal de paladio (II) en AcOH, desaconsejada para olefinas monosustituidas que predominantemente experimentan oxidación Wacker.⁸³ A expensas de ello, probamos estas condiciones empleando AcONa para facilitar la formación del complejo π -alilo a la par que actúa como base precursora de la especie nucleófila. Bajo estas condiciones, observamos con sorpresa una significativa conversión hacia la formación del producto de oxidación lineal (entrada 6).

En un intento por propulsar la transformación, pensamos que introduciendo un grupo funcional que aumentase la acidez de la posición adyacente al sistema carbonílico, la generación de la especie nucleófila sería más factible.

2.2.1 SÍNTESIS DE MATERIALES DE PARTIDA

Los nuevos sustratos sobre los que aplicaríamos ambas condiciones de reacción deberían facilitar la formación del enolato y mantener determinadas funcionalidades que no nos alejasen del objetivo sintético. Para ello, preparamos sustratos análogos permutando el componente malónico por ésteres conjugados con funciones tipo sulfona y nitro que aumentasen la acidez en α , o bien tipo sulfóxido que pudiese coordinarse con el catalizador y, desencadenar la funcionalización alílica, a expensas de una menor acidez (Figura 3).

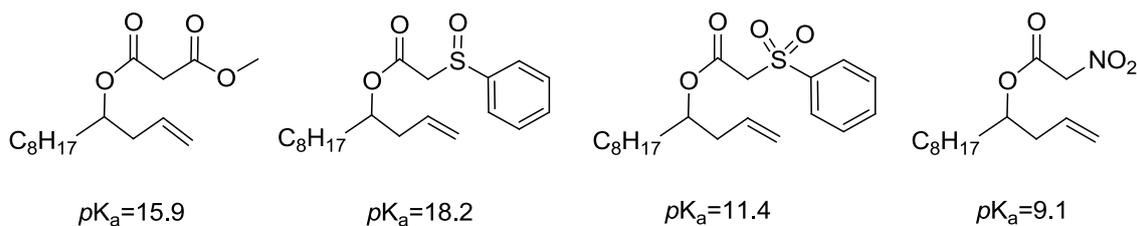
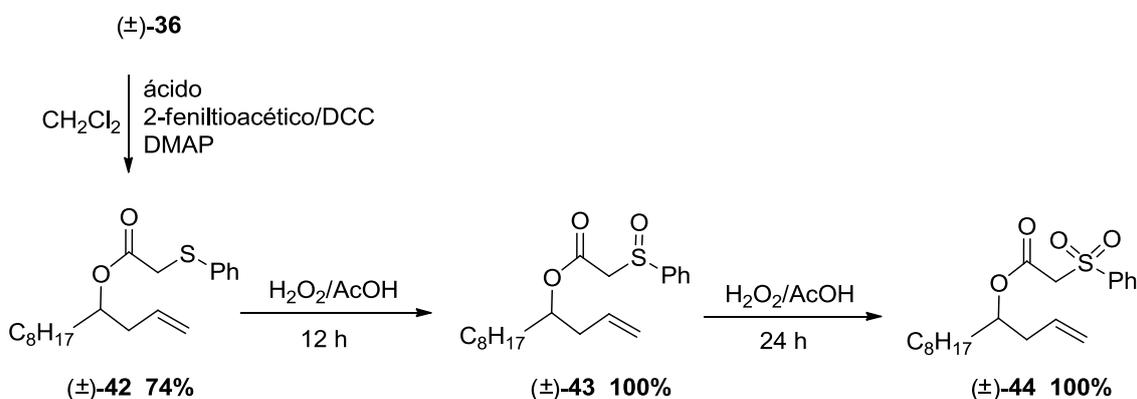


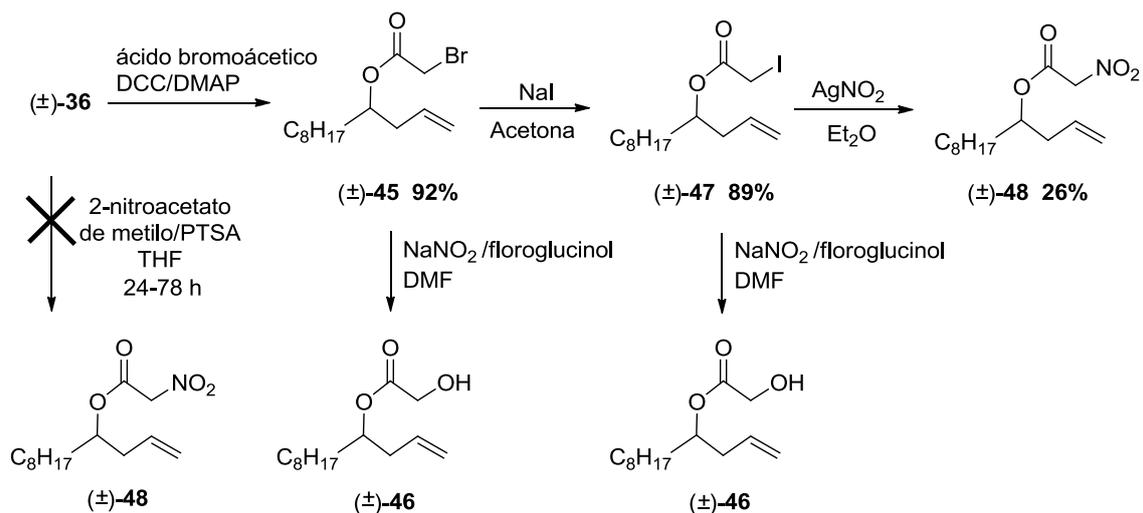
Figura 3. Sustratos precursores de alquilación alílica

Los compuestos organosulfurados se prepararon rápidamente a partir de la misma ruta sintética que comienza con la esterificación del alcohol (\pm)-**36** con el ácido 2-feniltioacético. La oxidación controlada con H_2O_2 del tioéter (\pm)-**42** nos permite obtener de forma secuencial el sulfóxido (\pm)-**43** y la sulfona (\pm)-**44** respectivamente y de manera cuantitativa (Esquema 13).



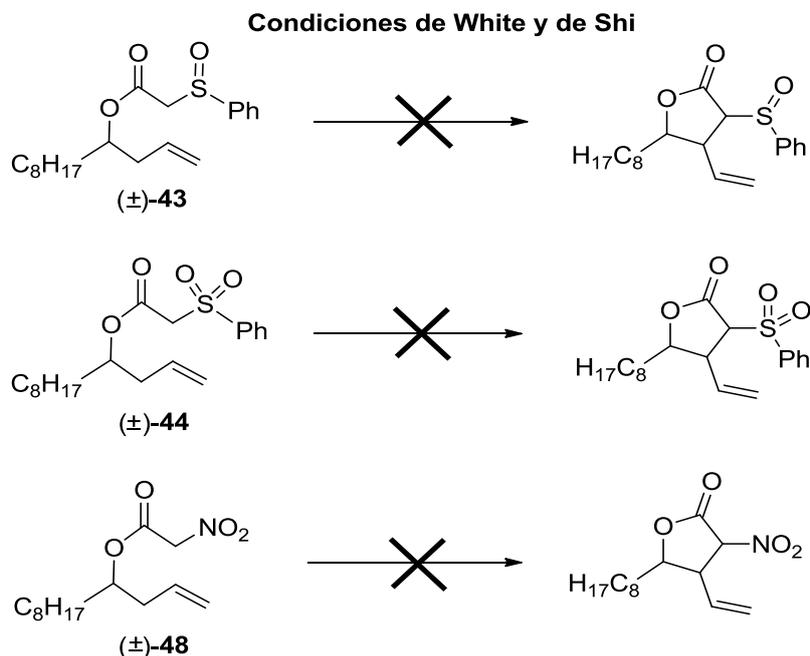
Esquema 13. Síntesis de los derivados organosulfurados

La obtención del nitroéster (\pm)-**48** conllevó más problemas de preparación. En el primer intento, tratamos de acceder a su estructura a través de un proceso de transesterificación con 2-nitroacetato de metilo en presencia del ácido orgánico *p*-toluensulfónico (PTSA). Sin embargo, recuperamos material de partida en reiteradas ocasiones a pesar de llevar el proceso a diferentes condiciones de tiempo y temperatura. Decidimos entonces, modificar la estrategia e intentar acceder al nitroéster mediante reacciones de sustitución.⁸⁰ El correspondiente tratamiento de los haloésteres (\pm)-**45** y (\pm)-**47** con nitrito de sodio y floroglucinol nos derivó en sendas reacciones al hidroxiéster (\pm)-**46** de forma mayoritaria. Sin embargo, el tratamiento del iodoéster con nitrito de plata⁸¹ proporcionó, con bajo rendimiento, el esperado producto de sustitución (\pm)-**48**.



Esquema 14. Obtención de nitroéster (±)-48

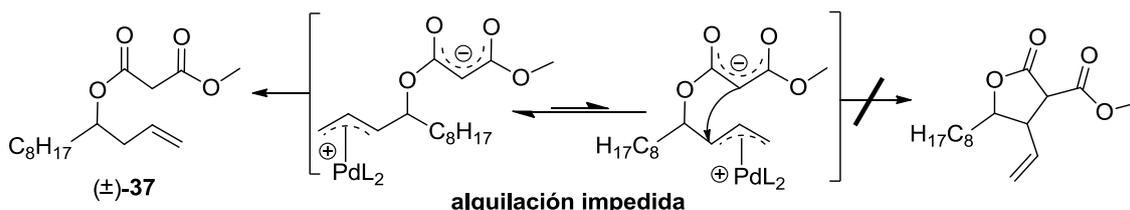
Una vez sintetizados los materiales de partida, procedimos a probar cada uno de ellos en las diferentes condiciones descritas por White y Shi. En ningún caso obtuvimos producto de funcionalización, ni de alquilación intramolecular ni oxidación alílica, recuperando material de partida en cada proceso.



Esquema 15. *Condiciones de White:* DMBQ (1.5 eq.), (bisSO)Pd(OAc)₂ (0.1 eq.) y DMSO/AcOH (1:1), dioxano, 48-72 h a 60° C. *Condiciones de Shi:* BQ (1.3 eq.), **40** (0.1 eq.), tolueno/O₂, 72-98 h a 80° C.

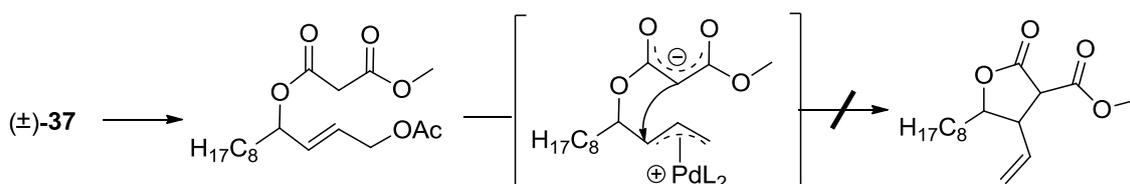
Concluimos que la formación concomitante del anión enolato y el catión π -alil-Pd capaces de desencadenar la creación de un enlace C-C intramolecular, no está favorecida en este sistema concreto.⁸² Revisando la bibliografía más reciente,

encontramos un trabajo publicado por Poli y *col.* donde se recogen las reacciones no deseadas más frecuentes⁷⁵ que sufren los sustratos tipo malonato (Esquema 16). Atendiendo a las características estructurales de sistemas carbonílicos, suele existir una restricción conformacional y estérica en determinados malonatos que disminuye sobremanera el número de conformeros hábiles cuya geometría espacial sea la requerida para desencadenar alquilación intramolecular. Esta situación suele desembocar en la recuperación del sustrato de partida.



Esquema 16. Intento de ciclación alílica

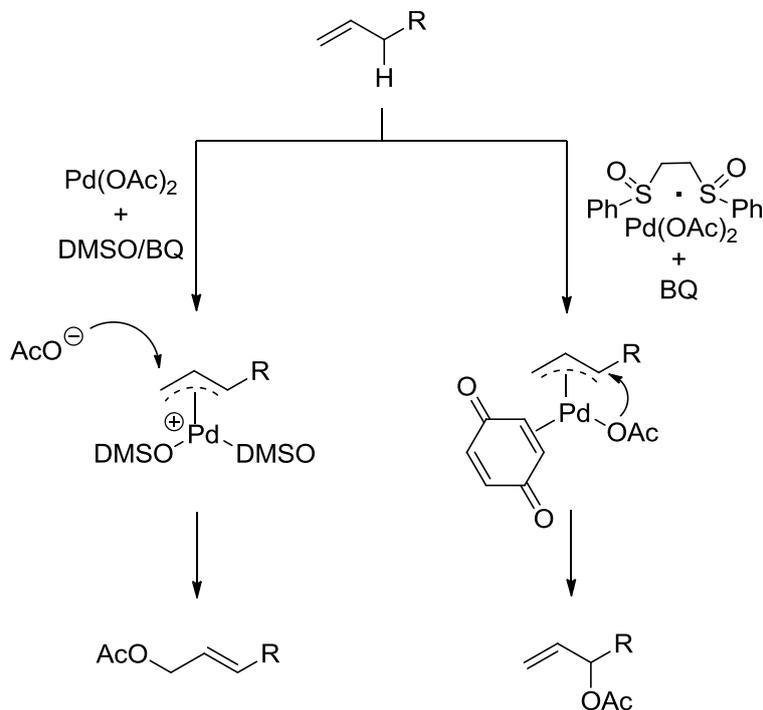
En vista de los reiterados fracasos y sin ahondar más en el tema, decidimos cambiar de estrategia y modificar el sustrato para favorecer la alquilación intramolecular. La pauta que a continuación seguimos, vino dada gracias los productos de oxidación detectados en las entradas 2 y 6 de la Tabla 1. En base a ello, decidimos aprovechar la presencia de un grupo saliente en posición alílica para intentar desarrollar una alquilación intramolecular de Tsuji-Trost. Para conseguir la ciclación, nuestro siguiente objetivo fue la optimización de la obtención de dichos sustratos acetoxilados a partir del malonato (±)-37.



Esquema 17. Intento de alquilación alílica intramolecular

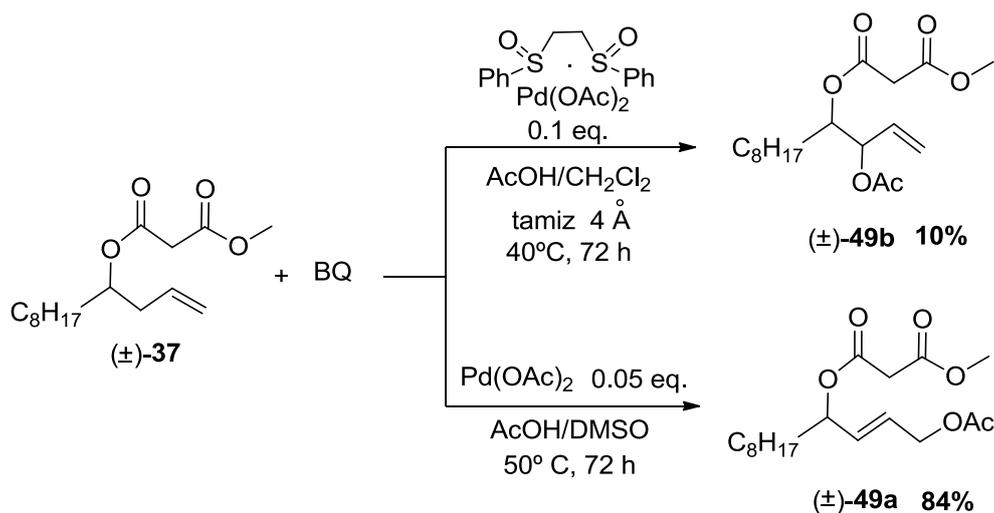
Retomando nuevamente los trabajos de White sobre oxidación de olefinas inactivadas,^{74,83} nos propusimos utilizar sus condiciones de reacción para introducir un grupo acetoxilo con alto porcentaje de conversión. Los resultados de su investigación sugieren que una variación sutil de las condiciones de reacción puede dirigir la regioselectividad de la oxidación hacia la formación de productos lineales o ramificados. La razón de esta diferencia de selectividad reside en el tipo de ligando

sulfóxido involucrado y su interacción con el átomo de Pd en diferentes momentos del ciclo catalítico.



Esquema 18. Regioselectividad en función del ligando

Para los procesos de acetoxilación, White postula que según el carácter coordinante del ligando, el ataque nucleófilo procederá desde la misma esfera de coordinación, como en caso de ligandos tipo bisulfóxido, generando productos de oxidación ramificada. Por el contrario, con ligandos como el DMSO, el nucleófilo en forma de acetato ataca desde el exterior de la esfera, desencadenando la formación de productos de oxidación lineal.^{82,83,84} De acuerdo con sus trabajos, tratamos de aplicar diferentes protocolos de acetoxilación a fin de introducir un grupo acetoxilo regioselectivamente (Esquema 19).



Esquema 19. Oxidación alílica de (\pm) -37

Tal y como se esperaba, cuando empleamos DMSO como cosolvente la regioselectividad dirigida por el ligando nos derivó hacia la formación mayoritaria del producto lineal de acetoxilación. Sin embargo, en la aproximación que hace uso del catalizador con ligando bisulfóxido, recuperamos material de partida y una pequeña proporción de producto ramificado, totalmente en sintonía con la hipótesis de White. Nos llamó la atención la baja conversión de acetoxilación ramificada, poniendo de manifiesto la dificultad para funcionalizar dicha posición, lo que hace pensar en algún tipo de impedimento estérico o electrónico que limita su accesibilidad.

Los compuestos de alilo con un grupo saliente adecuado (acetoxilo, carbonato, halogenuro...) experimentan reacciones con complejos de Pd(0) vía adición oxidante para generar intermedios π -alil-Pd(II). Entre los catalizadores más frecuentes destacan $\text{Pd(PPh}_3)_4$ o complejos sintetizados *in situ* como en el caso de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ en combinación con trifenilfosfina u otro tipo de ligando coordinante. Otra fuente muy común de paladio es $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ ya descrita por Tsuji en 1965 como una de las primeras aplicaciones sintéticas de literatura, al observar que este tipo de complejos son fácilmente atacados por nucleófilos habitualmente ya presentes en el medio de reacción.⁶¹ Cabe destacar que la eficiencia del proceso está supeditada a las condiciones bajo las que tiene lugar, el sustrato y por supuesto del disolvente.

Centrándonos en el acetato (\pm)-**49a**, abordamos una evaluación del proceso en diferentes condiciones de reacción, catalizador y base para generar el nucleófilo.

Tabla 2. Estudio de las condiciones de reacción en la transformación alílica

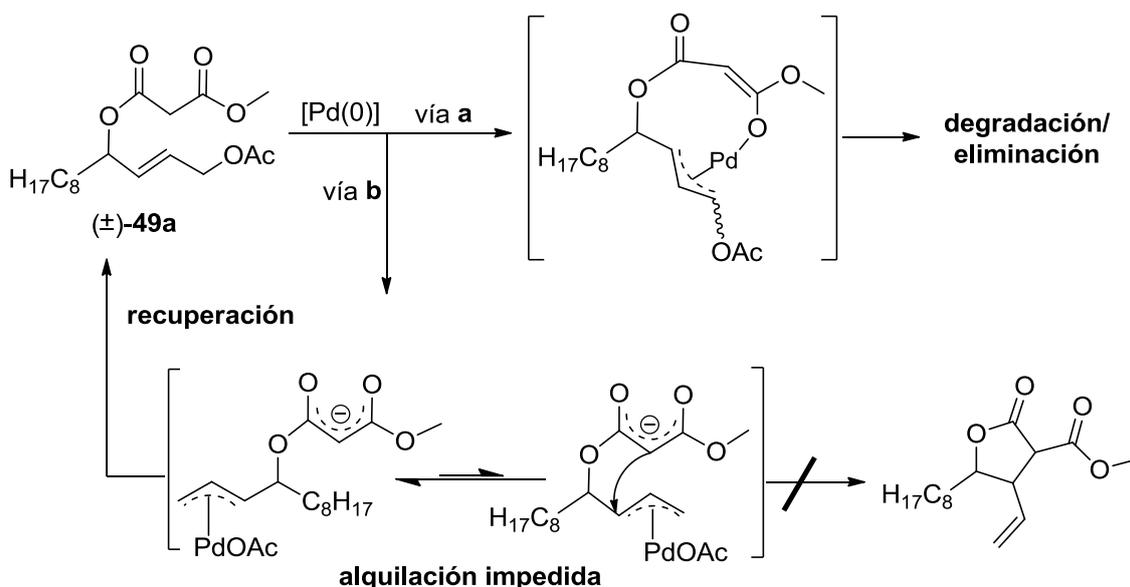


Ent.	Catalizador	Ligando	Base	Producto ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄		Cs ₂ CO ₃	Degradación
2	Pd(PPh ₃) ₄		NaH	(\pm)- 49c (60%)
3	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	dppe	Cs ₂ CO ₃	49d (>70%)
4	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	dppe	Cs ₂ CO ₃	49d (>70%)
5	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	dppe	BSA	(\pm)- 49a
6	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	PPh ₃	BSA/AcOK	(\pm)- 49e (80%)

^a Cat. (0.05-0.1 mmol), ligando (0.11 mmol, 0.5 mmol para PPh₃), base (1.1 mmol), THF, 60-70° C, 12-24 h.

En las entradas 1-4 empleamos como bases Cs₂CO₃ o NaH para formar el enolato nucleófilo. En la primera entrada, observamos degradación total de material de partida, mientras que si usamos una base como el NaH que produce la desprotonación irreversible (Entrada 2), tiene lugar la hidrólisis del acetato generando el alcohol (\pm)-**49c**. En las entradas 3 y 4 se utilizó 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe) como ligando. Bajo estas condiciones se observó una doble eliminación que condujo en ambos casos a la formación mayoritaria del dieno conjugado **49d**. Alternativamente, pensamos que el empleo de BSA como agente siliante facilitaría la alquilación intramolecular.⁷⁹ Sin embargo, condujo hacia la recuperación del material de partida (entrada 5) y sorprendentemente al producto de alquilación/eliminación (\pm)-**49e** cuando incorporamos al proceso AcOK como base (entrada 6).

A raíz de la observación de los procesos anteriores y asegurándonos de la formación del enolato, podemos afirmar que la eliminación/degradación está favorecida frente a la alquilación intramolecular en este tipo de sustrato. El trabajo recientemente descrito por el grupo de investigación de Poli, expone determinadas reactividades no deseadas, que podrían quizás explicar la reiteración de nuestros resultados. Uno de estos procesos observados, es la coordinación inusual del oxígeno adyacente al enolato con la especie catalítica de Pd generando el complejo π -alil-paladio que dirige el sistema hacia productos de eliminación o, en el peor de los casos, a la degradación total.⁸² Además, como ya se mencionó con anterioridad, la restricción conformacional puede llegar a bloquear la geometría óptima para el correcto desarrollo de la adición intramolecular. Esta situación suele desembocar en la recuperación del sustrato de partida.

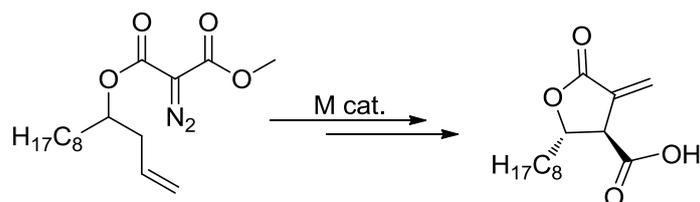


Esquema 20. Intento de ciclación de (\pm) -49a

Tanto el malonato (\pm) -37 como su versión acetoxilada (\pm) -49a han desplegado cada uno de los procesos no deseados anteriormente citados, predominando en todo momento la alta competitividad de procesos de eliminación y/o degradación, sin mostrar en ningún caso la deseada reactividad.

Tras varios intentos, nos replanteamos la estrategia sintética con objeto de acceder a la estructura γ -butirolactona. A tenor de ello, decidimos recurrir a otro tipo de metodologías que involucrasen mayor reactividad sin implicar una modificación excesiva del sustrato. Es aquí donde surge la idea de emplear un diazocompuesto

fácilmente accesible a partir del malonato (\pm)-**37**, capaz de combinarse con un holgado número de metales de transición que conduzcan a la formación de carbenos. Éstos, considerados como especies intermedias altamente reactivas, están involucradas en un amplio espectro de transformaciones químicas incluida la activación, permitiendo en último término la creación de nuevos enlaces C–C, que quizás pudieran sintonizar con nuestros intereses sintéticos.

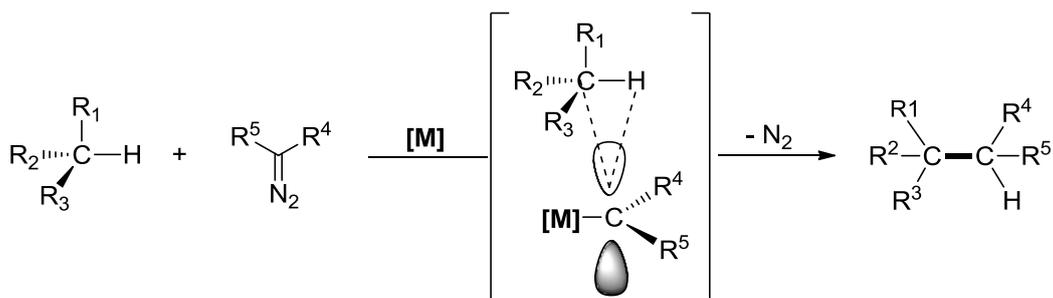


Esquema 21. Ciclación de carbenos

2.3. INSERCIÓN C–H INTRAMOLECULAR VÍA CARBENO

Aunque el primer diazocompuesto⁸⁵ del que se tiene constancia, fue preparado por Curtius en 1883, estos peculiares compuestos continúan siendo actualmente de gran utilidad en Síntesis Orgánica, permitiendo el desarrollo de nuevas transformaciones químicas de alto interés sintético gracias a su extraordinaria versatilidad.⁸⁶ Una de las aplicaciones más extendidas en las últimas décadas es su uso como precursores de especies carbenoides involucradas en una miríada de transformaciones catalíticas como la inserción⁸⁷ en enlaces C–H, ciclopropanación,⁸⁸ cicloadiciones⁸⁹ o metátesis de olefinas.^{90,91}

Como precursores de especies electrófilas tipo carbenoide, son capaces de interactuar con agentes nucleófilos presentes en el medio de reacción, incluso con la densidad electrónica de enlaces C–H para generar productos resultantes de la inserción carbénica.



Esquema 22. Proceso de inserción C–H y creación de enlace C–C

La presencia de grupos carbonílicos en posición α a la función diazo tiene un efecto estabilizante. Dicha estabilidad radica en la deslocalización electrónica a través de la función carbonilo (Figura 4).

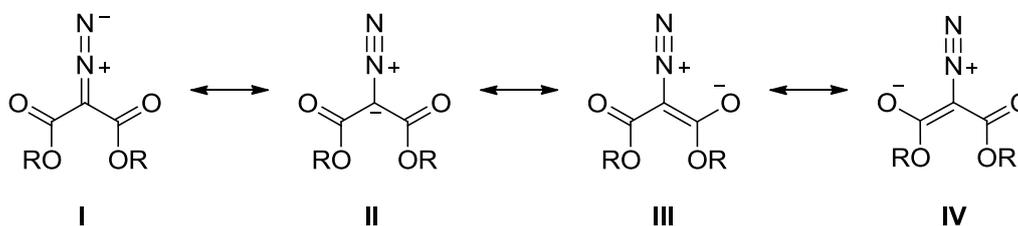
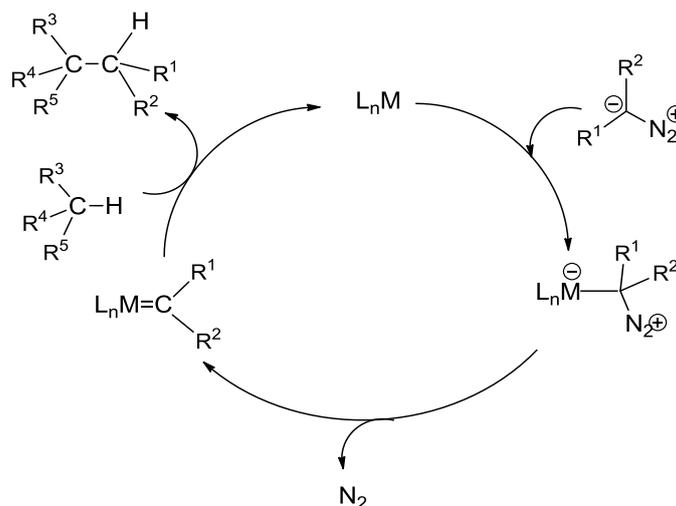


Figura 4. Estructuras resonantes en diazomalonatos

En consecuencia, los diazocompuestos estabilizados por dos grupos atractores tipo éster, debido a una mayor deslocalización electrónica en comparación con sus análogos monosustituídos, precisan de catalizadores muy activos para generar el correspondiente carbenoide. En general, grupos que tienen un efecto estabilizante, muestran el efecto opuesto sobre el carbeno metálico conduciendo a especies de electrofilia y reactividad aumentada, lo que promueve reacciones laterales no deseadas. La doble estabilización en diazomalonatos los convierte en las especies más manejables a expensas de, *a priori*, una menor selectividad.

Los catalizadores utilizados en reacciones de inserción C-H se basan principalmente en Rh, Cu y Au, desarrollándose complejos muy selectivos⁹² derivados del sistema dinuclear de Rh(II). Los complejos de metales de transición que catalizan la descomposición de diazocompuestos se comportan como ácidos de Lewis.^{86b,93} La actividad catalítica depende de la insaturación coordinativa del centro metálico, convirtiéndolos en buenos electrófilos en las reacciones con diazocompuestos.

En el Esquema 23, se muestra el mecanismo comúnmente aceptado para la descomposición catalítica de este tipo de reactivos.⁹⁴ El ciclo comienza con la adición electrófila del complejo metálico sobre el diazocompuesto, generando un supuesto aducto ion diazonio que precede a la consiguiente pérdida de una molécula de N₂. Dicha pérdida conlleva la formación del carbenoide metálico, proceso que se asume como etapa limitante del proceso.⁹⁵ La transferencia del carbeno electrofílico hacia enlaces C-H ricos en electrones del sustrato, regeneraría la especie catalítica cerrando el ciclo, con la respectiva formación del producto de inserción C-H.



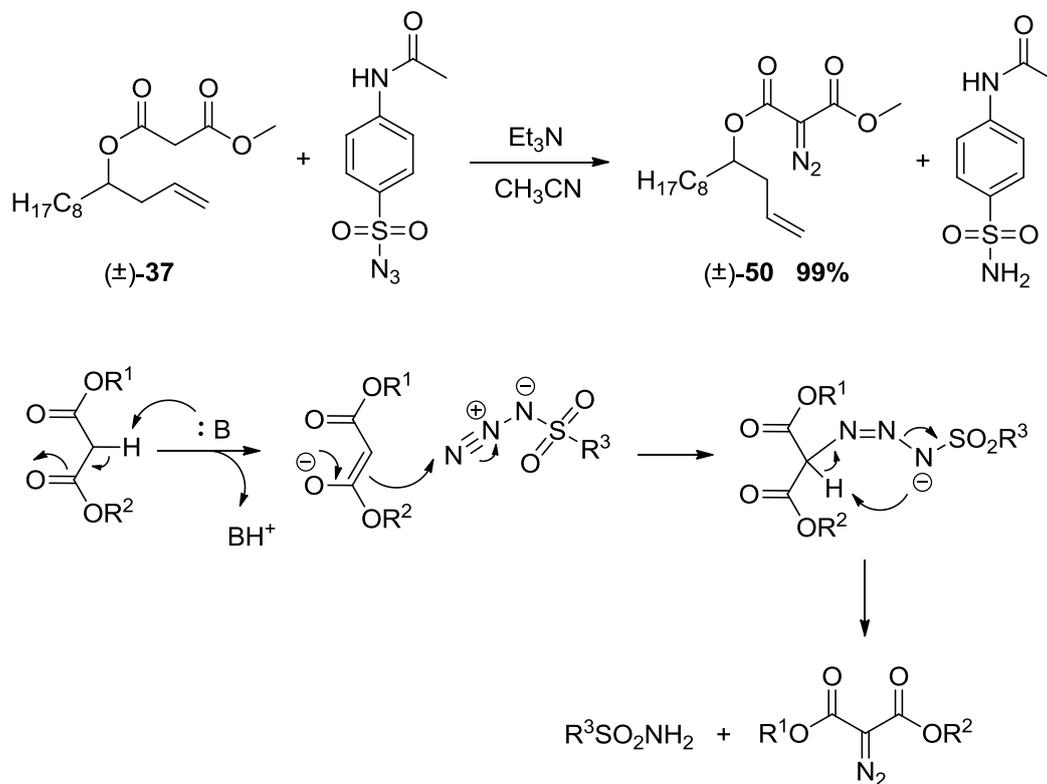
Esquema 23. Descomposición catalítica de diazocompuestos

La inserción se produce manteniendo la configuración del átomo de carbono y dependiendo del tipo de enlace C–H desplegarán una reactividad creciente a medida que aumenta el grado de sustitución. Buscando un vínculo en la literatura con nuestra línea de investigación, hemos encontrado trabajos que describen procesos intramoleculares mediados por carbenoides de Rh(II) derivados de diazomalonatos, donde la inserción C–H ocurre preferentemente en las posiciones δ y γ respecto al centro carbénico, desencadenando la formación de sistemas β y γ -lactona. Sin embargo, es necesario resaltar de antemano, que la estereo y regioselectividad que gobierna este proceso, depende de la suma de varios factores como el tipo y reactividad del catalizador, estructura del sustrato, disolvente y la naturaleza del enlace C–H reactivo. Cabe destacar que especies tipo diazomalonato no muestran reactividad frente a determinados catalizadores de rodio (II), especialmente los que presentan ligandos quirales carboxamido.^{86b,96}

En el caso que nos concierne, hemos pensado que el uso de diazomalonato, a pesar de su baja reactividad, podría ser un posible candidato como precursor de carbenoides metálicos, capaz de desencadenar una transformación intramolecular a través de un proceso de inserción formal sobre el enlace C_{sp³}–H del sistema alílico. Haciendo uso de catalizadores adecuados, podríamos intentar modular y conducir la selectividad implícita hacia la formación mayoritaria de γ -butirolactonas.

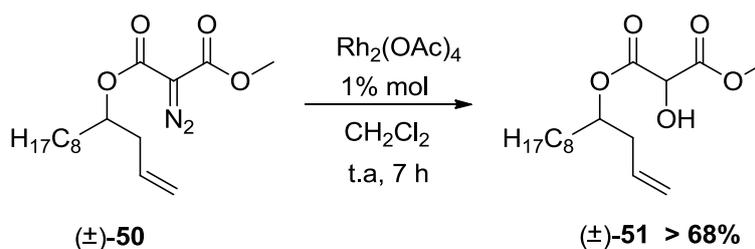
La estrategia dispuesta, comienza con la formación del diazocompuesto a partir del malonato (\pm)-**37** a través de la reacción de Regitz,⁹⁷ fundamentada en la

transferencia del grupo diazo por parte de un compuesto azida en presencia de base. El uso de *para*-acetamidobencenosulfonil azida⁹⁸ (*p*-ABSA) y Et₃N, comportó un rendimiento cuantitativo y flexibilidad en las condiciones de reacción y purificación.



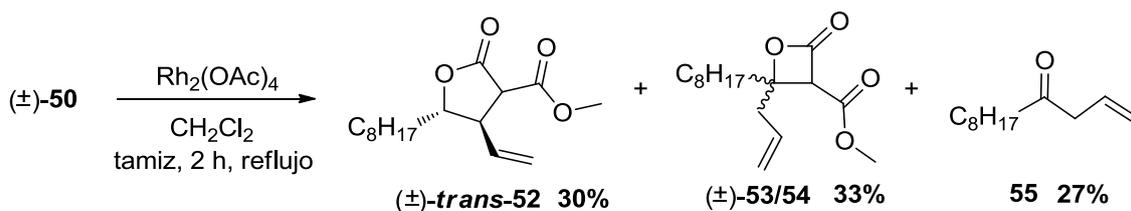
Esquema 24. Transferencia del grupo diazo a sistemas 1,3-dicarbonílicos

El uso de tetraacetato de dirodio como catalizador en la formación de carbenos metálicos a partir de diazocompuestos dicarbonílicos es un procedimiento largamente usado por Taber y Doyle,⁹⁹ para la creación de nuevos enlaces C–C. Por ello, sobre el diazomalonato (±)-50 ensayamos la preparación de lactonas por inserción intramolecular, siguiendo la metodología estándar descrita en la bibliografía para sistemas análogos,¹⁰⁰ donde una disolución de Rh₂(OAc)₄ en CH₂Cl₂ es adicionada sobre el diazocompuesto a temperatura ambiente.



Esquema 25. Ciclación de (±)-50

La formación mayoritaria del alcohol (\pm)-**51** revela que bajo estas condiciones de reacción, la inserción O–H está favorecida frente a la inserción C–H intramolecular. Existen precedentes en la literatura¹⁰¹ donde se afirma que determinadas condiciones relacionadas con la estabilidad del diazocompuesto sumada a la naturaleza polar de los sustituyentes y del propio catalizador, podría incrementar la interacción H₂O-catalizador desencadenando una quimioselectividad mayoritaria hacia la inserción O–H. Sin embargo, cuando repetimos el proceso aumentando la temperatura en presencia de tamiz molecular para erradicar la presencia de agua, obtuvimos para nuestra sorpresa, la formación mayoritaria de productos de inserción intramolecular y un subproducto minoritario que parecía proceder de la oxidación/eliminación del grupo malónico (Esquema 26). La mezcla de lactonas, difícilmente separables por cromatografía, estaba constituida por un solo diastereómero γ -butirolactónico y una relación equimolecular de β -propiolactonas diastereoméricas.

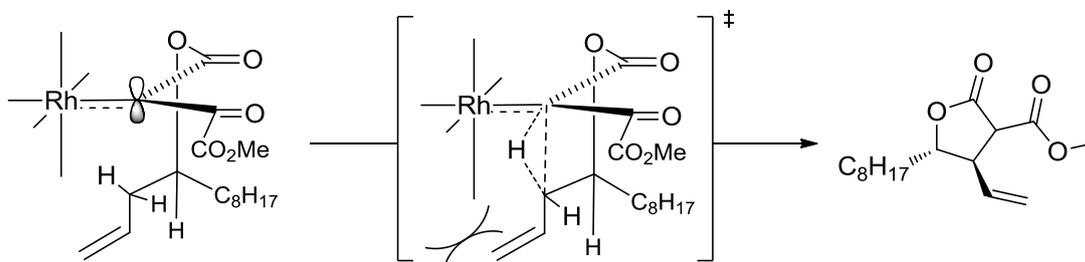


Esquema 26. Ciclación de (\pm)-**50** en condiciones anhidras

La obtención simultánea de β y γ -lactonas no es casual. Existen en la literatura numerosos trabajos que describen procesos promovidos por carbenoides de Rh (II) derivados de α -diazocetonas, ésteres y amidas, donde la inserción intramolecular se produce preferentemente en la posición γ y δ del centro carbénico, accediendo a compuestos cíclicos de 4 y 5 eslabones.^{102,103,104,100} Si bien es cierto, que existe una tendencia hacia la formación de anillos γ -lactónicos, los puntos de funcionalización observados en nuestro sustrato, responden a centros de potencial inserción,¹⁰⁵ tanto la posición O-activada por el grupo malónico como el enlace C–H alílico.

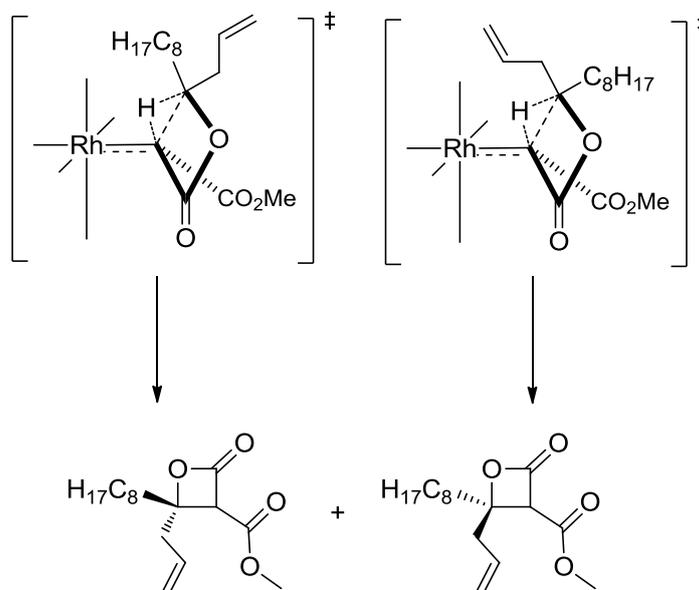
El mecanismo aceptado para la inserción C–H que conlleva a la formación de γ -butirolactonas, se inicia por el solapamiento entre el orbital p del carbenoide y el orbital σ del enlace C–H reactivo. La estereoselectividad del proceso está gobernada por la migración de un H hacia el centro carbénico, obligando a los sustituyentes del

carbono donde se produce la inserción, a adoptar una configuración específica.¹⁰⁶ Además, la repulsión estérica entre las cadenas laterales del sustrato y los ligandos del catalizador dirigen la inserción hacia la formación de un único estereoisómero en nuestro caso.



Esquema 27. Mecanismo de inserción intramolecular de γ -butirolactonas

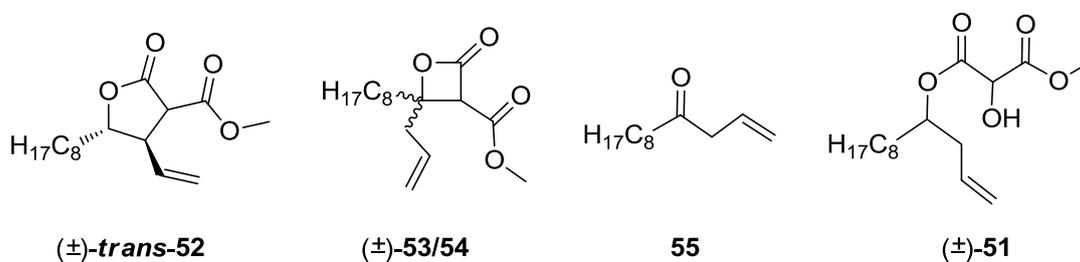
Sin embargo, la formación de β -propiolactonas se desarrolla con nula diastereoselectividad, a consecuencia de los dos estados de transición viables por los que transcurre el proceso de inserción¹⁰⁴ sobre la posición γ . Si bien es cierto que la orientación del grupo éster se encuentra bien definida en ambos estados, el acomodamiento de las cadenas laterales correspondientes a los grupos octilo y alilo pueden adoptar sendas posiciones energéticamente favorables, generando una mezcla equimolecular de β -lactonas (Esquema 28).



Esquema 28. Mecanismo de inserción intramolecular de β -propiolactonas

A pesar de lograr por primera vez la síntesis de la estructura γ -butirolactona, demandábamos un regioselectividad más destacada. Basándonos en estudios previos donde establecen que la regio y estereoselectividad del proceso es fuertemente dependiente de la naturaleza del catalizador y disolvente empleados, así como de la estabilidad del diazocompuesto, decidimos llevar a cabo un estudio de regioselectividad modificando las condiciones de reacción. La primera propuesta fue abordar el proceso catalítico en varios disolventes, tomando como referencia un trabajo publicado en 2006 por Afonso y *col.* donde logran incrementar la selectividad hacia la formación de γ -lactonas bajo el empleo de disolventes polares.¹⁰¹

Tabla 3. Estudio de las condiciones de reacción en procesos de inserción C–H



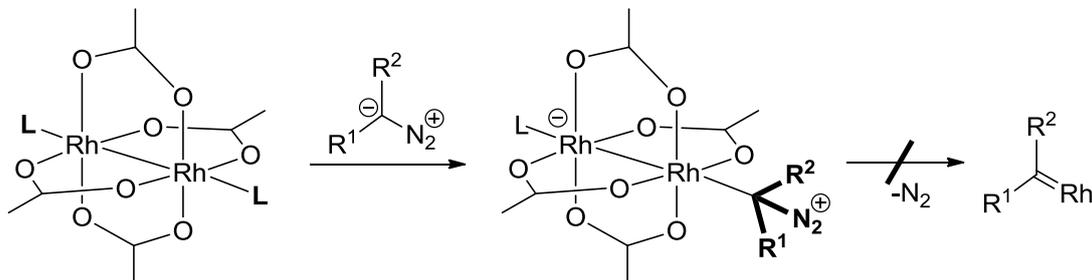
Ent.	Disolvente ^a	t/h	T/° C	52 (%)	53/54 (%)	55 (%)	51 (%)
1	CH ₂ Cl ₂ /tamiz	2	40	30	33	27	0
2	THF/tamiz ^b	30	80-100	----	----	----	----
3	AcOEt/tamiz ^b	24-48	60-80	----	----	----	----
4	Dioxano/tamiz ^b	24-48	110	----	----	----	----
5	CHCl ₃ /tamiz	30	70-90	30	33	27	~10
6	CCl ₄ /tamiz	30	70-90	30	33	27	0

^a cat. (1-3 mol%) en disolvente anhidro. ^b Recuperación de material de partida

Durante el estudio observamos que existe un preferencia plausible hacia la inserción O–H en detrimento de la inserción intramolecular, por ello es preciso llevar a cabo el proceso bajo condiciones escrupulosamente anhidras. Además, es necesario calentar para promover la descomposición, de lo contrario recuperamos diazocompuesto de partida. Este comportamiento ha sido observado previamente por Doyle, confirmando que diazocarbonilos doblemente sustituidos son más estables frente a la descomposición. De esta manera postula, que sustratos tipo diazoacetato y diazomalonato, requieren unas temperaturas de reacción con

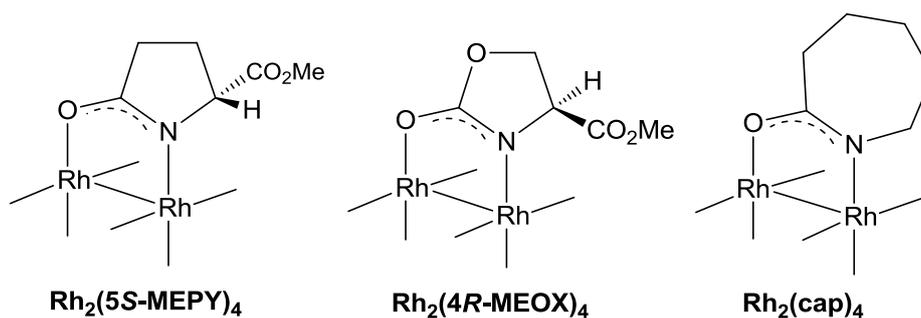
complejos metálicos más elevadas en comparación con diazoacetatos, susceptibles de perder N₂ a una temperatura igual o por debajo de la ambiente.⁹⁴

El empleo de disolventes como THF, AcOEt y dioxano no comportaron conversión de ningún tipo, recuperando la totalidad del sustrato inicial. Debido a la mencionada acidez del catalizador metálico, su interacción con bases de Lewis suele provocar su desactivación, inhibiendo la descomposición del diazocompuesto.^{86b} Es sabido que la presencia de aminas, sulfuros, nitrilos e incluso olefinas y éteres, entre otros, originan tal efecto. Este razonamiento ha sido avalado por Afonso y *col.*, quienes describen que el THF puede complejarse con el catalizador de Rh(II), aumentando dramáticamente una estabilidad ya de por sí elevada e impidiendo la formación del carbenoide metálico¹⁰¹ (Esquema 29). Comparativamente, podemos pensar que el dioxano por analogía con el THF y el AcOEt con el grupo carbonilo coordinado, podría estabilizar de forma semejante la especie catalítica, justificando el resultado de las entradas 2, 3 y 4. A parte de estas consideraciones, en aquellas entradas en las que se produjo inserción C-H, no conseguimos mejorar el valor de regioselectividad a favor de la γ -butirolactona.



Esquema 29. Desactivación del catalizador de Rh

Varios autores han descrito el uso catalizadores quirales basados en carboxamidatos de Rh (II) para desarrollar metodologías intramoleculares altamente selectivas. En un intento por estimular el regiocontrol del proceso, llevamos a cabo un estudio con diferentes catalizadores, algunos de los cuales con ligandos quirales carboxamidato con objeto de inducir algún tipo de regiocontrol.

Tabla 4. Estudio del efecto del catalizador en procesos de inserción C-H

Ent.	Catalizador ^b	Disolvente	t/h	52(%)	53/54(%)	55(%)	51(%)
1	$\text{Rh}_2(5\text{R-MEPY})_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{tamiz}^a$	98	----	----	----	----
2	$\text{Rh}_2(5\text{R-MEPY})_4$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}/\text{tamiz}^a$	98	----	----	----	----
3	$\text{Rh}_2(4\text{S-MEOX})_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{tamiz}^a$	98	----	----	----	----
4	$\text{Rh}_2(\text{cap})_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{tamiz}$	30	51	20	19	0
5	$\text{Rh}_2(\text{cap})_4$	$\text{CHCl}_3/\text{tamiz}$	98	51	20	19	0

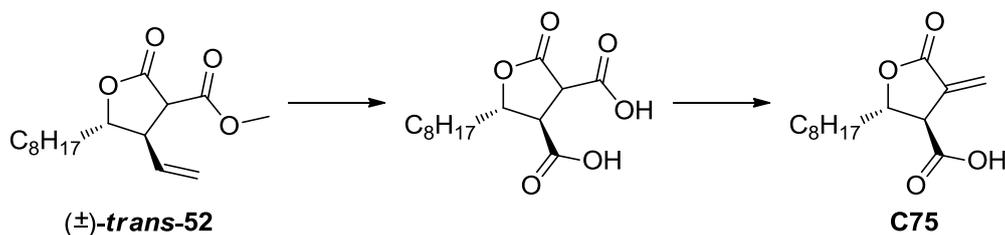
^a Recuperación de material de partida. ^b Condiciones de reacción: cat. (1 mol%), 40-70° C, 98 h.

Acorde a la literatura, la descomposición del diazomalonato con catalizadores quirales basados en ligandos carboxamidato ($\text{Rh}_2(5\text{R-MEPY})_4$, $\text{Rh}_2(4\text{S-MEOX})_4$) no condujo a la formación del carbenoide metálico y por ende, ningún tipo de transformación tuvo lugar.^{86b,96} Sin embargo, el uso de $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, consiguió mejorar moderadamente la regioselectividad hacia la formación mayoritaria de la γ -butirolactona.

La diferencia de reactividad observada entre los catalizadores quirales y el caprolactamato de rodio, podría justificarse por la tensión anular.¹⁰⁷ Se han descrito estudios sobre catalizadores con ligando tipo azetidina, donde la tensión del anillo, repercute en un aumento en la distancia de enlace Rh-Rh, experimentando un aumento considerable de reactividad. Asimismo, Doyle postula que el tamaño del anillo y la conformación juegan un papel determinante en la regioselectividad de la reacción.⁹⁶

A partir de la lactona (\pm)-**52** podría accederse fácilmente a la forma racémica de C75. Una etapa de ozonólisis en presencia de NaOH metanólico nos derivaría al correspondiente éster de metilo, cuya saponificación nos situaría en el paso anterior

a la incorporación de la olefina exocíclica, ya empleada durante la síntesis de la (-)-Isoavenaciolida.



Esquema 30. Últimas etapas de la síntesis de C75

Sin embargo, a pesar de obtener el producto deseado a través de la inserción C–H, el rendimiento y regioselectividad del proceso no alcanzan unos valores mínimos para formar parte de una síntesis total iniciada con el objetivo de definirse como eficiente y novedosa. El fracaso de la alquilación alílica catalizada por paladio nos obligó a tomar la alternativa de un proceso de inserción que solo genera resultados moderados con mezcla de lactonas. Todo ello contribuyó a alejarnos de los objetivos iniciales y a disipar la esperanza de una nueva vía de acceso al antitumoral C75. A pesar de ello, la tendencia a la eliminación observada en el malonato, nos hizo pensar que la sustitución de la función éster por amida, podría abrir una nueva línea de investigación al estimar una reactividad sustancialmente más moderada frente a la alquilación alílica. Además, la síntesis de análogos nitrogenados de C75 fue un objetivo planteado en nuestro grupo de investigación que no ha sido descrito hasta la fecha, por lo que la preparación de γ -butirolactamas se planteó como nuevo reto cuyo destino final sería la evaluación de una posible actividad antitumoral.

2.4 SÍNTESIS RACÉMICA DE ANÁLOGOS NITROGENADOS DE C75 VÍA ALQUILACIÓN ALÍLICA

De acuerdo a los principios básicos del diseño de fármacos, llevamos a cabo la sustitución de determinadas funcionalidades en el C75 en un intento por potenciar su citotoxicidad, manteniendo intactas aquellas, cuya interacción con el receptor son clave para desencadenar la respuesta biológica, como la olefina exocíclica.¹⁰⁸

Habiéndose demostrado que la olefina exocíclica y la presencia de un grupo polar donador de puentes de hidrógeno en la posición β del anillo, son claves para la inhibición de la lipogénesis,¹⁰⁸ concluimos rediseñar el compuesto C75 de manera

racional, modulando ciertos segmentos de la molécula cuya implicación en la inhibición no han sido investigados hasta la fecha.

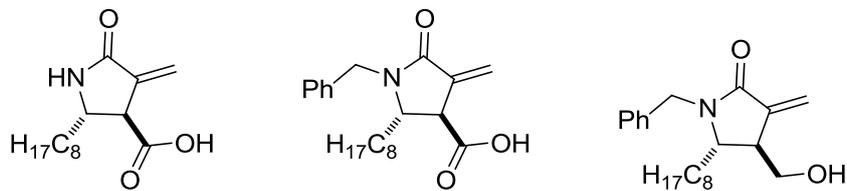


Figura 5. Derivados nitrogenados del C75

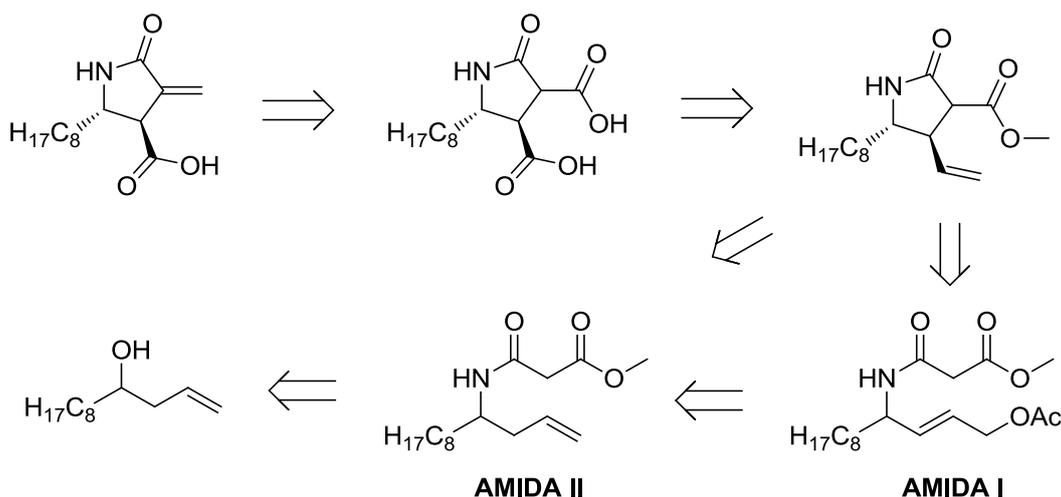
A pesar de que la unidad γ -lactama está presente en un importante número de moléculas con marcada actividad farmacológica, la descripción de derivados nitrogenados del antitumoral C75 no tiene constancia en la literatura. A tenor de ello, concluimos que su síntesis y posterior evaluación terapéutica podría suponer un nuevo reto de alto interés añadido. Por una parte, pensamos que la sustitución de la función éster por amida nos facilitaría llevar a término la alquilación alílica intramolecular, al limitar la posibilidad de sufrir procesos de eliminación observados con el malonato. La preparación de lactamas *N*-sustituidas derivadas de C75 aportaría un nuevo punto de diversidad sobre el N. La ventaja añadida de acceder a lactamas *N*-sustituidas, nos permitiría disponer de una mayor colección de derivados nitrogenados y estudiar el efecto estérico sobre la diana terapéutica.

El primer reto que perseguimos fue la construcción de los sistemas α -metilén- γ -butirolactama con el N sin sustituir y si fuera factible, análogos *N*-alquilados. De esta manera, la modificación estereoelectrónica del compuesto líder C75 sería perceptible pero moderada. En un primer momento observamos con interés la accesibilidad de la lactama secundaria, ya que la presencia de un grupo NH podría proporcionar mucha información al disponer de la capacidad de establecer puentes de hidrógeno en los dominios proteicos del receptor, lo que podría repercutir sustancialmente en la actividad citotóxica.

2.4.1 APROXIMACIÓN SINTÉTICA AL ÁCIDO 4-METILÉN-2-OCTIL-5-OXOPIRROLIDINA-3-CARBOXÍLICO

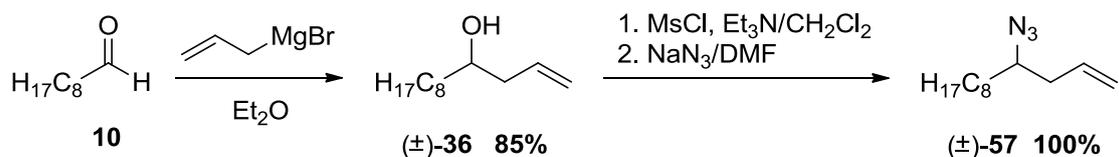
En el análisis retrosintético que establecimos inicialmente, se accede al sistema lactámico a través de una ruta similar a la descrita para el C75 en la primera parte de este Capítulo, donde la olefina exocíclica es incorporada al anillo en la última

etapa (Esquema 31). El proceso clave a través del cual que se genera la lactama antecesora del producto final, corresponde a la funcionalización alílica, a priori factible a partir de dos posibles precursores. La amida I con un grupo saliente en posición alílica es sintetizada a partir de la amida II mediante oxidación alílica. Estos amidoésteres son fácilmente accesibles desde la amina primaria que deriva del alcohol homoalílico vía sustitución.



Esquema 31. Retrosíntesis de la lactama derivada de C75

La síntesis comienza nuevamente a partir de nonanal tratado con bromuro de alilmagnesio para generar el alcohol homoalílico (\pm)-**36**. En la siguiente etapa activamos el alcohol como sulfonato (\pm)-**56** de manera cuantitativa y lo tratamos con NaN_3 para obtener la correspondiente azida (\pm)-**57**.



Esquema 32. Síntesis de la azida (\pm)-**57**

A continuación se reduce la función azida con LiAlH_4 , conduciendo a la amina primaria (\pm)-**58** con un rendimiento del 83%. A partir de dicha amina accedemos al amidoéster (\pm)-**59** por adición de cloruro de *O*-metilmalonilo y Et_3N como base, bajo catálisis de 4-dimetilaminopiridina.

Tabla 5. Estudio de las condiciones en la transformación alílica intramolecular

Ent.	Catalizador	Ligando	Disolvente desgasificado	Base	Producto ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄		THF	Cs ₂ CO ₃	(±)-60
2	Pd(PPh ₃) ₄		tolueno	Cs ₂ CO ₃	(±)-60
3	Pd(PPh ₃) ₄		THF	NaH	(±)-60
4	Pd(PPh ₃) ₄		tolueno	NaH	(±)-60
5	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	dppe	THF	Cs ₂ CO ₃	Degradación
6	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	dppe	THF	NaH	(±)-60
7	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	dppe	THF	BSA	(±)-60
8	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	dppp	THF	BSA	(±)-60
9	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	PPh ₃	THF	BSA/AcOK	(±)-60

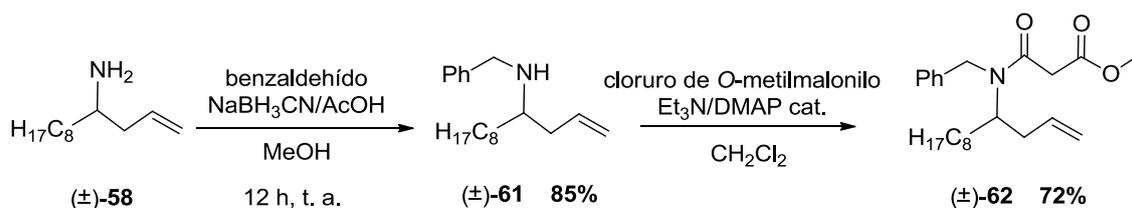
^aCat. (0.05-0.1 mmol), ligando (0.11 mmol, 0.5 mmol para PPh₃), base (1.1 mmol, 2.5 mmol para BSA), 80-100° C, 12-24 h.

La primera opción fue trabajar con Pd(PPh₃)₄, un catalizador de Pd(0) habitualmente descrito para alquilaciones catalíticas. El uso de diferentes bases para generar el enolato, o incluso la formación previa del mismo en disolventes desgasificados de naturaleza variada, no lograron desencadenar en modo alguno el proceso intramolecular (Entradas 1-4). Determinamos entonces, cambiar de catalizador y observar su reactividad con diferentes ligandos. Para ello empleamos dppe, ya usado con anterioridad, 1,3-bis-(difenílfosfino)propano (dppp), e incluso PPh₃. En ningún caso consiguieron estimular la actividad del catalizador Pd₂(dba)₃CHCl₃ (Entradas 5-9). Haciendo una rápida revisión bibliográfica, reparamos en los escasos trabajos reportados sobre alquilaciones intramoleculares con participación de amidas secundarias. La mayoría de los trabajos descritos, hacen alusión a excelentes conversiones que implican el uso de *N*-bencilamidas hacia la construcción de pirrolidonas catalizada por Pd, destacando también, la ausencia de reacciones no deseadas.^{82,109} Además, los autores informan claramente de los problemas reiterados y nulos rendimientos obtenidos con amidas secundarias.¹¹⁰ La baja reactividad del sustrato (±)-60 y la competencia ácida que ofrece el hidrógeno

amídico son quizás factores determinantes a los que podemos atribuir nuestros resultados. Dicho sea de paso, la acidez NH, podría comportar cierto grado de competitividad en transformaciones posteriores como la introducción de la olefina exocíclica, obligándonos a trabajar entonces con grupos protectores. La suma de estos factores, nos indujo a tomar la decisión de emprender una nueva síntesis enmarcada en el trabajo con amidas terciarias, con objeto de evitar reacciones no deseadas y atendiendo a las expectativas creadas por los trabajos precedentes.

2.4.2 SÍNTESIS DEL ÁCIDO *N*-BENCIL-4-METILÉN-2-OCTIL-5-OXOPIRROLIDÍN-3-CARBOXÍLICO

El siguiente objetivo sintético fue embarcarnos en la preparación de la α -metilén- γ -butirolactama *N*-bencilada cuyas etapas iniciales son similares a su análoga *N*-libre, dado que solo difieren en el sustituyente amídico. Aprovechando el excedente de amina primaria (\pm)-**58** de la síntesis anterior, llevamos a cabo una aminación reductiva con benzaldehído y cianoborohidruro sódico en presencia de ácido acético.¹¹¹ La consabida estabilidad del reductor en medio ácido y su solubilidad en disolventes alcohólicos, permite una rápida transferencia de hidruro hacia el grupo imino, llegando a alcanzar conversiones cuantitativas. Sobre la bencilamina (\pm)-**58** se adiciona cloruro de *O*-metilmalonilo en presencia de Et₃N, bajo catálisis de 4-dimetilaminopiridina (Esquema 36), para preparar la amida trisustituida correspondiente.



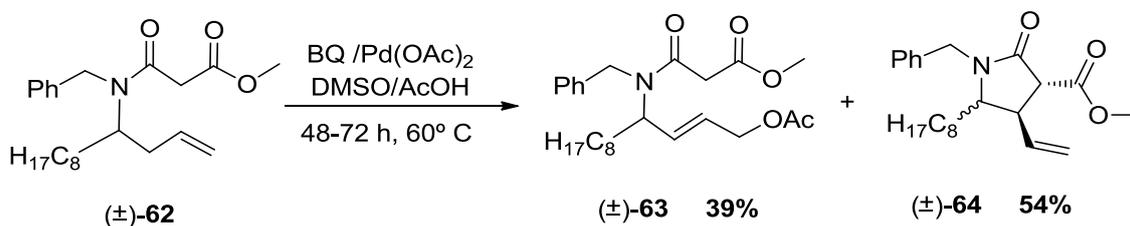
Esquema 36. Síntesis de la amida (\pm)-**62** precursora de alquilación alílica

Sobre el sustrato (\pm)-**62** aplicamos paralelamente las condiciones de White y Shi y nuevamente volvimos a recuperar material de partida sin indicios de conversión. Cada vez resultaba más evidente que este tipo de metodología catalítica no es apta para sistemas similares al nuestro, debido probablemente a la suma de varios factores que se han ido mencionando a lo largo de este Capítulo. Es probable que la gestión estérica existente entre los ligandos del catalizador y el sustrato obligue

a la molécula a adoptar una geometría que limita la alquilación intramolecular. Otro efecto podría asociarse a que el sistema de enolización no es lo suficientemente potente para compuestos dicarbonílicos, ya que en ningún caso, tras varios intentos sobre diferentes sustratos no observamos conversión alguna.

Sea como fuere, dejamos atrás esta metodología y procedimos a aplicar las condiciones publicadas por Poli y *col.* donde emplean la combinación de BSA/AcOK como agente de enolización y un complejo catalítico de Pd(0) en presencia del ligando PPh₃. Semejante protocolo intramolecular está descrito para amidas terciarias, más concretamente *N*-bencilamidas,¹⁰⁹ donde el sistema alílico se encuentra activado con un grupo saliente, fácilmente alcanzable por oxidación.

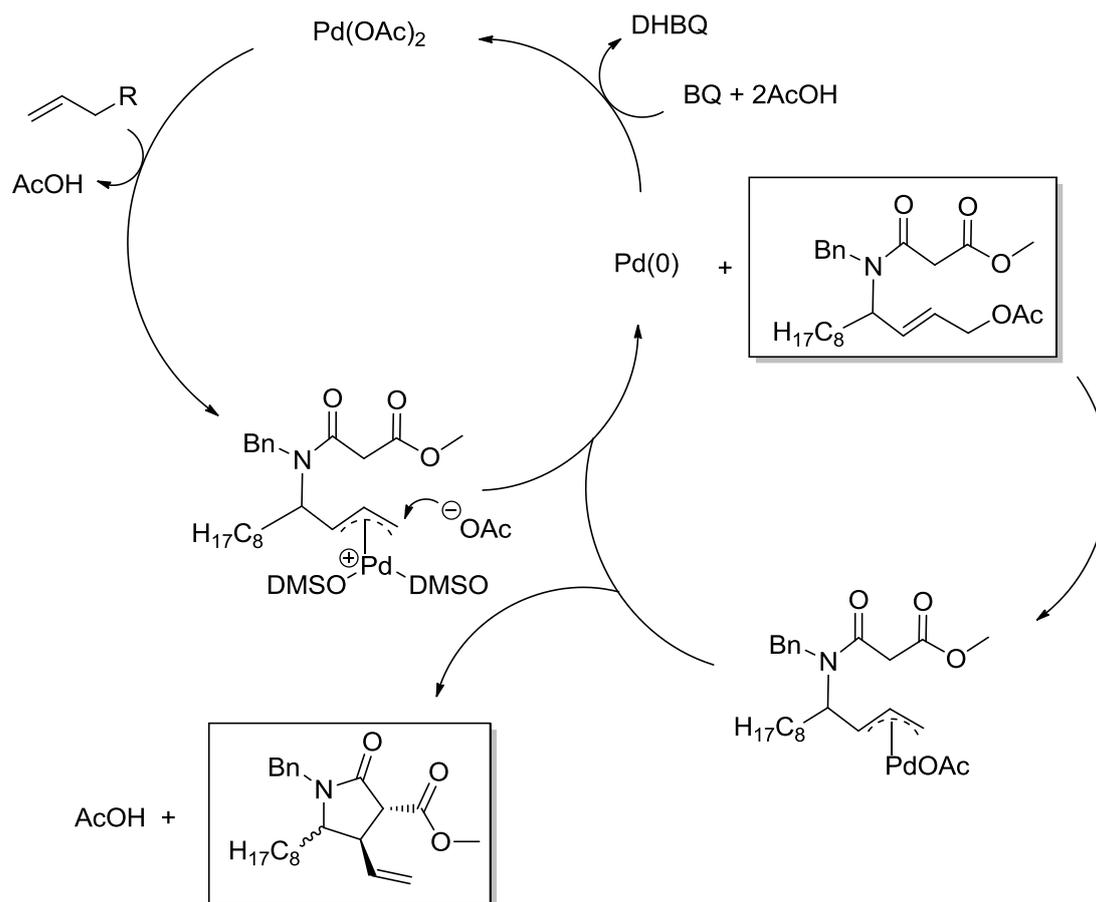
Nuestro objetivo inmediato fue preparar el producto de acetoxilación lineal a partir de la amida (±)-**62**, a través del procedimiento habitual de oxidación alílica catalizada por Pd(II) (Esquema 37). Para nuestro asombro, observamos por primera vez la obtención equimolecular de una mezcla diastereomérica de γ -butirolactamas en presencia de una proporción menor de producto acetoxilado.



Esquema 37. Funcionalización alílica de (±)-**62**

La explicación a este hecho puede razonarse a través de un proceso de catálisis secuencial, donde primero tiene lugar la oxidación alílica promovida por Pd(II) que conduce el acetato (±)-**63**. La presencia de Pd(0) en el medio de reacción, hace posible su coordinación con la olefina del acetato (±)-**63** recién generado por adición oxidante, experimentando una segunda activación del sistema alílico que evoluciona hacia la esperada alquilación intramolecular (Esquema 38).

Alternativamente, también pudiera ser que una vez formado el sistema π -alilo en estas condiciones, existiese una competencia de reactividad entre la adición nucleófila intramolecular y la adición del acetato que conduce a la mezcla de productos arriba indicada (Esquema 37).



Esquema 38. Ciclo catalítico secuencial

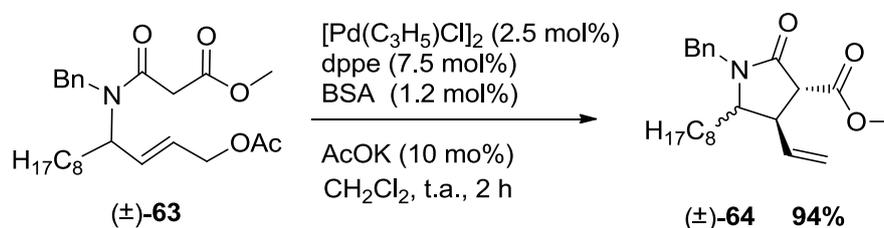
En un esfuerzo por desplazar la secuencia hacia la formación de γ -butirolactamas, llevamos a cabo una modulación de las condiciones de reacción, siguiendo el curso de la transformación mediante $^1\text{H-RMN}$. Este estudio implicaba los siguientes cambios:

- Disminuir progresivamente la proporción de AcOH hasta cantidades catalíticas, a fin de observar la conversión total de pirrolidona, ya que es bien sabido que el AcOH juega un papel esencial durante la reoxidación del catalizador.
- Repetir el proceso en ausencia total de AcOH.
- Añadir progresivamente cantidades catalíticas de Pd(0) y prolongar el tiempo de reacción.
- Observar la evolución del proceso a diferentes temperaturas.

En el mejor de los casos, mantuvimos las proporciones iniciales de alquilación/acetoxilación. Cuando redujimos la proporción de AcOH, también disminuimos drásticamente la conversión del proceso, recuperando en cada caso

material de partida, hasta el punto en que su eliminación total no comportó conversión alguna. Esto pone de absoluto manifiesto la relevancia que supone la presencia de AcOH en las diferentes etapas catalíticas. Asimismo, la adición secuencial de catalizador no supuso una mejora hacia la formación de pirrolidona, por lo que intuimos que el exceso de agente oxidante en el medio, neutraliza la especie catalítica antes de iniciar el ciclo.

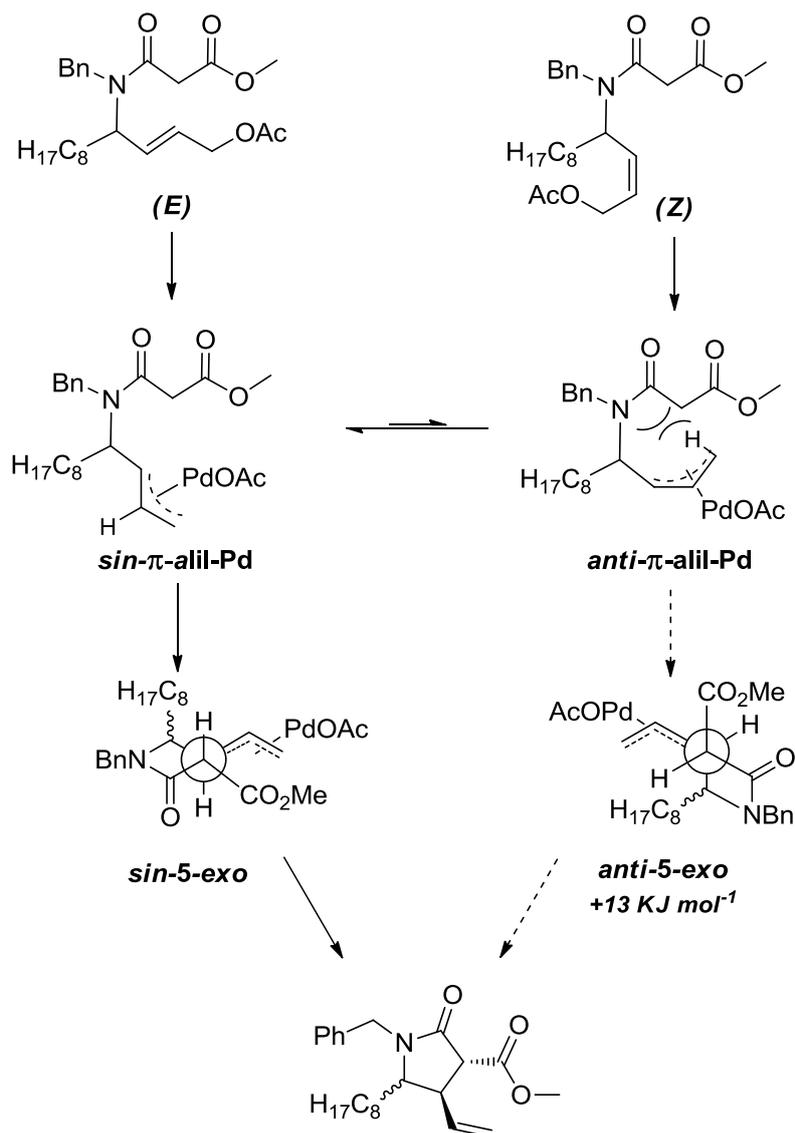
Optamos entonces por emplear las condiciones descritas por Poli sobre el sustrato de acetoxilación, recurriendo a un catalizador de Pd(0) en presencia de dppe como fosfina estabilizante y la fórmula de enolización conformada por BSA/AcOK. Tras dos horas de reacción y sin suministro de calor obtuvimos una conversión superior al 90% de la mezcla diastereomérica de γ -butirolactamas.



Esquema 39. Alquilación alílica intramolecular de (±)-63

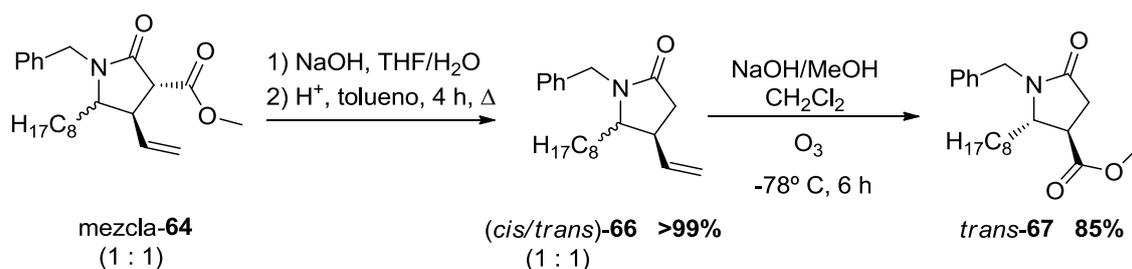
La formación de dos únicos diastereómeros nos hizo pensar que la transformación transcurre con cierto grado de estereocontrol. En el trabajo publicado por Poli y *col.* en 2014 llevaron a cabo una serie de estudios computacionales para avalar la estereoespecificidad intrínseca en la formación de lactamas, tanto para sustratos con isomería-*E* olefínica como el nuestro, como en isómeros *Z*. Observaron que la exclusiva estereoquímica *trans* de los sustituyentes sobre el nuevo enlace C-C, es accesible a través de dos vías posibles, en función de la isomería *sin* o *anti* que adopta el complejo π -alil-Pd. Los cálculos teóricos confirman que la ruta transcurrida a través del intermedio *sin*-5-*exo*, es más baja en energía en comparación con la ruta que atraviesa el intermedio *anti*, debido a las interacciones estéricas que surgen entre el sistema alílico y el grupo malónico.

Por tanto, la alquilación tiene lugar a través del complejo π -alilo más estable cuya ruta implica intermedios de menor energía, independientemente de la isomería *Z* o *E* del sustrato.⁸² Así, el isómero *trans* es generado rápida y favorablemente por el intermedio *sin*-5-*exo*, a temperatura ambiente (Esquema 40).



Esquema 40. Estereoselectividad de la transformación alílica intramolecular

Quedaba patente que el proceso transcurriría con un elevado grado de estereocontrol respecto a los dos centros estereogénicos creados en la alquilarción alílica. Por otra parte, pensamos que la presencia de una función éster contigua al centro estereogénico, podría impulsar la epimerización del mismo ante la presencia de base durante las etapas finales, desdoblando el número de isómeros y limitando la eficiencia de una síntesis estereoconvergente. Por tanto, sacrificamos el centro estereogénico portador del grupo éster, a través de una secuencia de saponificación/descarboxilación que permite eliminar el carboxilo en forma de CO₂ y obtener la mezcla diastereomérica **66** (Esquema 41).



Esquema 41. Obtención del estereoisómero *trans*-67

En la siguiente etapa llevamos a cabo la ozonólisis del sistema olefínico empleando NaOH metanólico, para transformar el doble enlace en éster de metilo.¹¹² Paralelamente, el exceso de base, además de intervenir en la transformación del alqueno, promueve la isomerización de la mezcla diastereomérica hacia la formación mayoritaria del estereoisómero *trans*. La reacción también puede ser llevada a cabo con MeONa con resultados comparables, sin embargo, en nuestro caso alcanzamos una mayor conversión/isomerización con el empleo de NaOH metanólico, destacando además la ausencia de impurezas y subproductos no deseados que nos eximía de proceder a su purificación cromatográfica.

Cuando la ozonólisis se completa pero la isomerización no muestra una conversión total, tratamos la mezcla de ésteres con 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) a reflujo de tolueno. Esta base no nucleófila isomeriza la pirrolidona *cis* a su isómero *trans*, termodinámicamente más estable, con una conversión de 20:1 estimada por H¹-RMN.

En el siguiente paso, saponificamos el éster con NaOH, con el objetivo de introducir el grupo carboxilo presente en la molécula final, responsable último en la inhibición de la actividad enzimática.

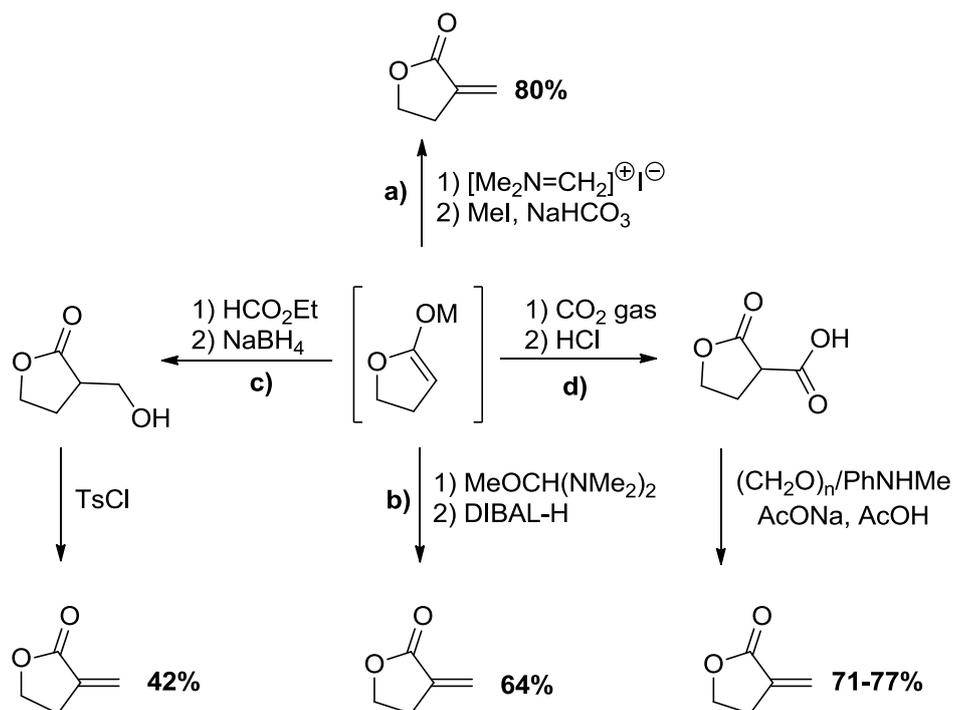
La última etapa de la síntesis consiste en la incorporación de la olefina exocíclica en la posición α al grupo amida. Para ello, recurrimos al protocolo descrito *vide supra* en la síntesis de la Isoavenaciolida (Capítulo 1, esquema 22). Sin embargo en este caso, el uso del reactivo de Stille como agente de carboxilación (carbonato de metilmagnesio, MCC) no consiguió introducir la función carboxílica contigua al carbonilo. Pensamos que la posición α de la amida al tener un menor pK_a que el correspondiente éster, la carboxilación no estaba favorecida en nuestro sustrato. En vista de ello, decidimos explorar otras metodologías descritas en la literatura.

La metilación de lactonas es uno de los métodos que más trabajos bibliográficos ha rellenado en la preparación de α -metilén- γ -butirolactonas bioactivas. Por esta razón, a lo largo de los años se han descrito múltiples variantes involucrando la formación de un enolato a partir de la γ -butirolactona. Uno de los protocolos originales fue la adición de formaldehído gas sobre el enolato, accediendo directamente a la unidad α -metileno.¹¹³ Con el tiempo y debido a las complicaciones que conlleva el trabajo con formaldehído, fue sustituido por la sal de Eschenmoser. Este reactivo conduce a la amina terciaria y por extensión a la olefina exocíclica, previa metilación-eliminación de Hofmann¹¹⁴ (Esquema 42).

Otra metodología adicional fue descrita por Ziegler y *col.*, quienes obtuvieron con éxito estructuras semejantes al tratar directamente la γ -lactona con el reactivo de Brederick (bis(dimetilamino)metoximetano) seguido de la reducción del aminoalqueno resultante¹¹⁵ (Esquema 42).

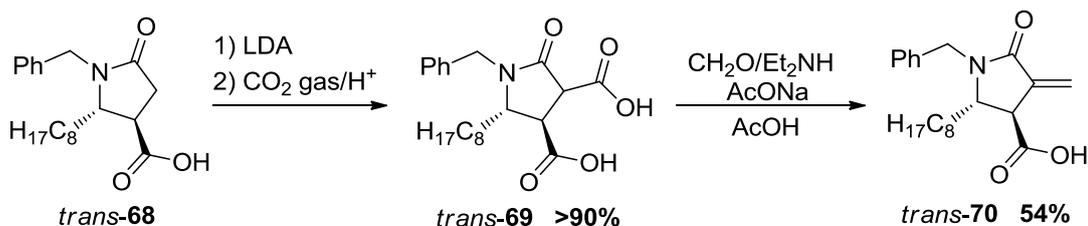
Una alternativa al formaldehído es el formiato de etilo, donde el aldehído intermedio se reduce al correspondiente alcohol que es tratado con cloruro de tosilo para generar el sistema α -metileno vía eliminación.¹¹⁶

El protocolo publicado por Greene⁵⁰ ha sido ampliamente utilizado para metilurar γ -lactonas en dos etapas (Esquema 42). Se basa en introducir un grupo carboxilato en posición α , mediante la formación del enolato con LDA y aplicando sobre el mismo una corriente anhidra de CO₂ gas. Un posterior tratamiento con *N*-metilanilina y formaldehído conduce a la especie insaturada.



Esquema 42. Métodos de metilación: **a)** sal de Eschenmoser/metilación-eliminación **b)** reactivo de Bredereck/reducción, **c)** formiato de etilo/reducción, **d)** protocolo de Greene

Decidimos primero aplicar aquellas metodologías que comportasen mejor rendimiento, descartando de antemano el trabajo con formaldehído por su tendencia a polimerizar y elevada toxicidad. La primera opción fue emplear la sal de Eschenmoser sobre el enolato de litio generado por tratamiento con LHMDs (bis(trimetilsilil)amidiuro de litio). Sin embargo, recuperamos la lactama original sin conseguir introducir la amina terciaria cuya eliminación daría paso a la olefina exocíclica. El siguiente intento, fue borbotear una corriente anhidra de CO_2 gas sobre el enolato de litio. Tras la pertinente acidificación del medio, comprobamos con éxito la introducción de la función carboxilo en posición α . Motivados por el resultado, tratamos el ácido con una solución preparada a base de formalina y *N*-metilanilina en presencia de AcOH , conduciendo al producto de metilación con un rendimiento inferior al 10%. En un intento por mejorar la conversión de esta segunda etapa, repetimos el protocolo empleando una amina más básica y menos impedida.⁴⁹ El uso de Et_2NH aumentó la conversión del proceso hasta un 54% debido a su capacidad para generar un aducto de Mannich más reactivo y accesible (Esquema 43).



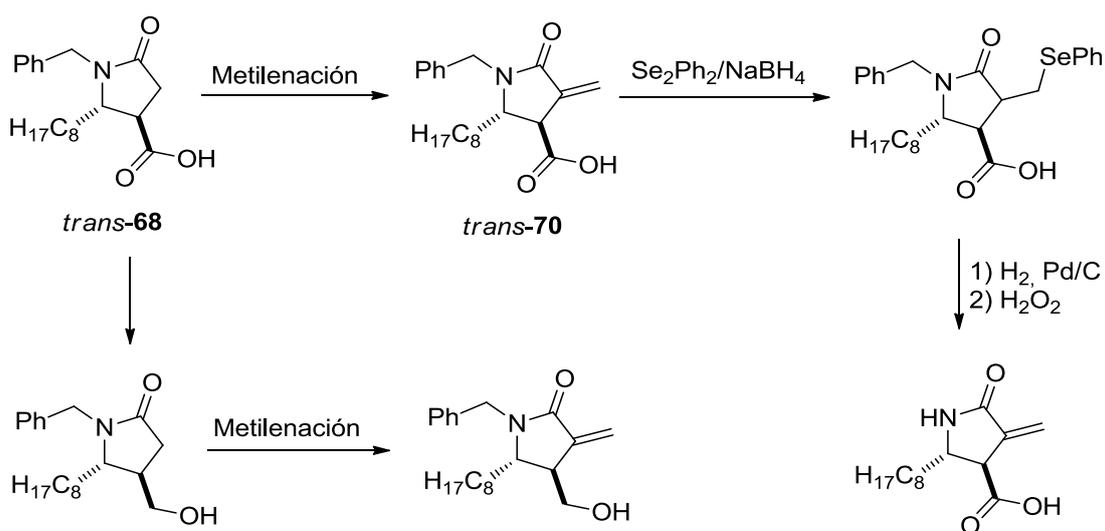
Esquema 43. Obtención de la α -metilén- γ -butirolactama.

Con la obtención del ácido **70** conseguimos acceder al primer análogo nitrogenado del antitumoral C75, sobre el que depositamos ciertas esperanzas en cuanto a actividad antitumoral a partir de sus analogías estructurales.

Llegados a este punto, pensamos en la posibilidad de preparar otros derivados lactámicos a partir del precursor **68** y del ácido **70**, cuya obtención no implicase muchas etapas sintéticas, ni transformaciones laboriosas que ralentizasen su accesibilidad.

2.4.3 APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE NUEVOS DERIVADOS LACTÁMICOS

Nos planteamos en primera instancia, liberar el grupo bencilo del ácido **70**, mediante hidrogenólisis catalítica con Pd/C, previa protección de la olefina exocíclica para evitar su reducción. De forma paralela pensamos en la posibilidad de preparar el derivado alcohólico por reducción del precursor **68** e introducir secuencialmente el doble enlace mediante el protocolo de α -metilación.

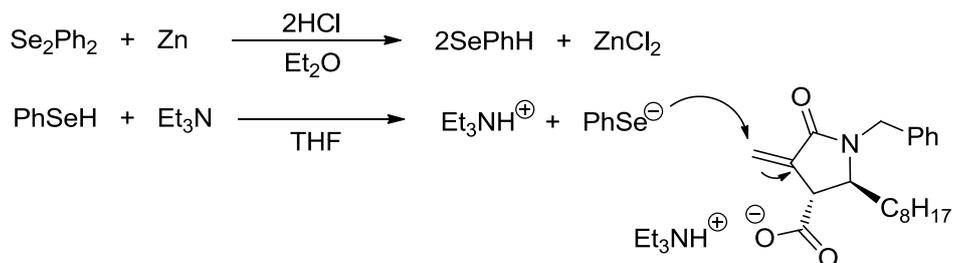


Esquema 44. Aproximación sintética de nuevos derivados lactámicos

2.4.3.1 Aproximación sintética del ácido 4-metilén-2-octil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico

Kamil Makowsky durante su Tesis Doctoral, recurrió a la química del selenio en diversas ocasiones para llevar a cabo la protección olefínica de C75 y sus derivados. La reducción de la especie Se_2Ph_2 con NaBH_4 en presencia de sistemas α -metilén- γ -butirolactona, genera la base conjugada del bencenoselenol, favoreciendo la adición reversible al doble enlace exocíclico a través de un proceso tipo Michael. La posterior oxidación del selenoéter con H_2O_2 , proporciona el correspondiente selenóxido de consabida inestabilidad, debido a la cual, tiende a experimentar una β -eliminación a temperatura ambiente para regenerar el sistema olefínico.¹¹⁷ Este protocolo de protección-desprotección permitiría efectuar la hidrogenólisis bajo catálisis heterogénea de Pd/C, con objeto de escindir el grupo bencilo y obtener la lactama secundaria, sin que el doble enlace exocíclico se viese afectado.

Empleamos el protocolo citado para proteger la olefina como selenoéter. Sin embargo, no detectamos producto de adición nucleófila sobre el doble enlace. Una posible justificación puede atribuirse a una menor electrofilia exhibida por la olefina conjugada con el grupo amida en comparación con ésteres α,β -insaturados análogos. También barajamos la posibilidad de repetir el proceso incorporando una fuente de protones que capturase al enolato intermedio que se genera tras la adición y que evitase la reversibilidad de la reacción. Para tal efecto, redujimos la especie Se_2Ph_2 en presencia de Zn/HCl generando *in situ* el bencenoselenol, tomando las precauciones necesarias a consecuencia de su rápida oxidación en condiciones ambientales. De forma inmediata, lo adicionamos sobre una disolución anhidra del sustrato y Et_3N en THF. La reacción ácido-base da lugar al correspondiente nucleófilo que debería adicionarse sobre el doble enlace conjugado, mientras la sal de amonio resultante actúa como fuente de protones hacia a un enolato incipiente (Esquema 45). Sin embargo, en vista del resultado, todo parecía indicar que en ningún momento se producía la esperada adición Michael sobre la olefina, recuperándose material de partida en su totalidad.

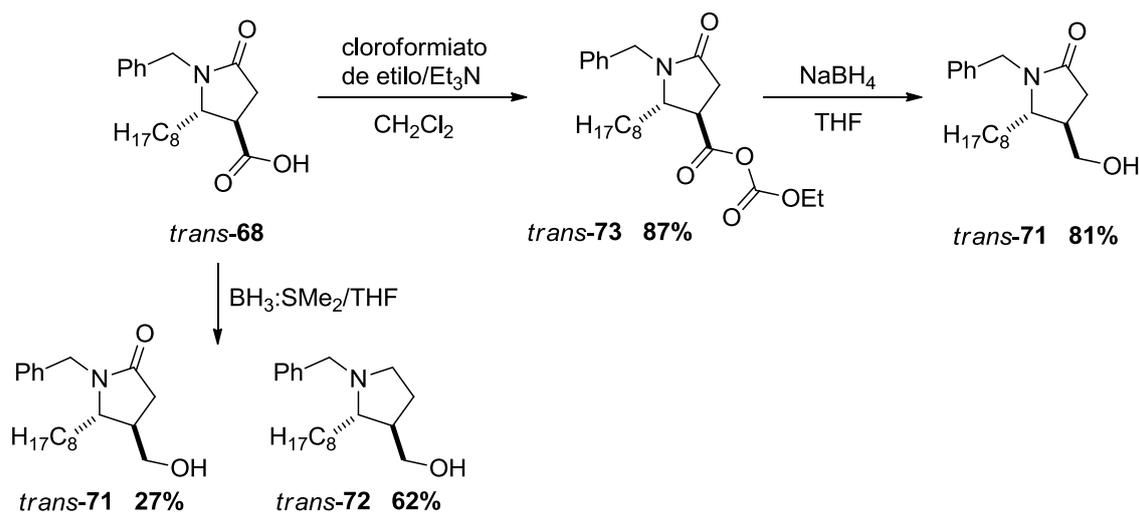


Esquema 45. Intento fallido de adición nucleófila sobre olefina exocíclica

En vista de no conseguir una protección efectiva sobre el doble enlace, abandonamos la síntesis de la amida secundaria, ya que sería del todo improbable escindir el grupo bencilo sin afectar a la olefina conjugada. Decidimos por tanto, centrarnos en la preparación del derivado alcohólico a partir del ácido **68**.

2.4.3.2 Aproximación sintética a *N*-bencil-4-hidroxi-3-metilén-5-octil-2-pirrolidona

La síntesis del derivado alcohólico parte del ácido **68** antes de introducir la olefina exocíclica con la reducción de la función carboxílica empleando BH_3 . Si bien es cierto, que dicha reducción llegaba a término, también detectábamos irremediablemente reducción concomitante del grupo amida a su correspondiente amina cíclica. Decidimos emplear una metodología selectiva hacia el grupo ácido que mantuviese intacto el anillo lactámico. Surgió entonces la idea de transformar previamente el grupo ácido en un anhídrido mixto y emplear un agente reductor de carácter suave. El NaBH_4 actúa regioselectivamente sobre el carbonilo de electrofilia más marcada y nos brinda el correspondiente alcohol primario *trans*-**71** como producto mayoritario con rendimiento del 81%.



Esquema 46. Preparación del alcohol *trans*-71

Con el alcohol **71** a nuestra disposición, únicamente precisábamos incorporar la olefina exocíclica, repitiendo para ello las condiciones empleadas para el derivado ácido. El uso de LDA como agente de enolización seguido de una corriente anhidra de CO_2 gas, no dio como resultado la introducción del carboxilo en la posición α . Asimismo, el empleo del reactivo de Stille, tampoco dio lugar al producto deseado. Llegados a este punto, decidimos hacer una prueba para confirmar si la enolización tenía lugar. La prueba consistió en probar sobre el sustrato las condiciones óptimas de enolización. La adición posterior de $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ introduciría un deuterio en posición α , cuyo efecto sería visible por ^1H -RMN, verificando así la formación del enolato. Sin embargo, recuperamos el alcohol primario sin posiciones deuteradas en α al carbonilo, lo cual parecía indicar que la enolización no tenía lugar mediante las condiciones empleadas.

2.5 RESUMEN Y CONCLUSIONES

A lo largo de este Capítulo nos hemos embarcado en varios intentos de obtención de moléculas bioactivas. En la primera aproximación intentamos acceder a la estructura α -metilén- γ -butirolactónica del antitumoral C75 a través de una ruta sintética que enmarcase la alquilación alílica como etapa clave del proceso de preparación. Sin embargo, y a pesar de numerosos intentos fallidos, las condiciones bibliográficas descritas para sistemas estructuralmente análogos, no favorecieron la transformación alílica deseada. La causa de dicho resultado puede atribuirse a una posible restricción conformacional y/o estérica del sustrato malónico que limite la adopción de una geometría espacial adecuada para desencadenar la alquilación intramolecular.

Como alternativa decidimos modificar estructuralmente el sustrato a fin de inducir algún principio de reactividad. A pesar de ello, la estabilización del enolato e incluso la activación alílica mediante la introducción de un grupo saliente, no comportó mejores resultados. Observamos que bajo determinadas condiciones de reacción, el sustrato mostraba una clara tendencia a la eliminación de la función malónica y en el peor de los casos sufría una degradación total del material de partida. Decidimos aquí recurrir a la química de carbenos de destacada reactividad, para poder construir sistemas lactónicos.

El trabajo con carbenoides metálicos implicados en la descomposición de nuestro diazomalonato, nos dio a conocer la fuerte dependencia del proceso hacia determinados parámetros de la reacción, como la naturaleza del catalizador, la estabilidad del diazocompuesto y el uso obligado de disolventes poco o nada coordinantes. La confluencia y modulación de estos parámetros nos permitieron acceder a la estructura γ -butirolactona con una regioselectividad moderada. A pesar de los esfuerzos destinados a mejorar el regiocontrol de la conversión, la presencia de sistemas β -propiolactónicos fue recurrente, así como una pequeña proporción del producto resultante de la oxidación/eliminación del grupo malonato. En base a ello, decidimos abandonar la síntesis del antitumoral C75 y emprender la preparación de análogos nitrogenados con posible actividad citotóxica hacia células tumorales.

La segunda parte del presente Capítulo aborda la aproximación sintética de una colección de derivados lactámicos basados en la estructura del compuesto líder C75. Nuevamente las condiciones de alquilación intramolecular catalizada por paladio fallaron cuando se aplicaron sobre la amida secundaria en un intento de obtener la correspondiente lactama *N*-libre. Sin embargo, la aplicación de esta metodología sobre la amida *N*-bencilada logró desencadenar la transformación alílica generando simultáneamente la γ -butirolactama deseada y el producto de acetoxilación alílica fácilmente transformable en la anterior. La posterior conversión del doble enlace en éster de metilo y la introducción de la olefina exocíclica condujeron favorablemente al derivado nitrogenado del C75. Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos dedicados a sintetizar el derivado lactámico *N*-libre y el derivado alcohólico del ácido **70**, no conseguimos acceder a sendos objetivos. En el caso de la lactama *N*-libre, la formación reversible del selenoéter que permitiría proteger la olefina para liberar el grupo bencilo, no pareció llevarse a cabo bajo ninguna de las condiciones empleadas. La razón puede atribuirse a la baja electrofilia del doble enlace exocíclico que demuestra nuestro sistema α -metilén- γ -butirolactama particular, no favoreciendo la adición conjugada del nucleófilo en ningún caso. Por otro lado, la α -metilación ensayada sobre el alcohol **71** no resultó efectiva, recuperando reiteradamente material de partida en las condiciones descritas, obligándonos a abandonar la síntesis de derivados nitrogenados de manera definitiva.

**3. EVALUACIÓN DE ESTRUCTURAS
 α -METILÉN- γ -BUTIROLACTÓNICAS Y
ANÁLOGOS NITROGENADOS COMO POSIBLES
AGENTES ANTITUMORALES**

3.1 EL CÁNCER: UNA VISIÓN GENERAL

El cáncer es una de las primeras causas de mortalidad en occidente y si bien el índice de supervivencia ha aumentado drásticamente en los últimos años, existen variantes de esta enfermedad que aún no presentan cura. Por esta razón la búsqueda y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para combatirla es causa de primera necesidad.

El cáncer consiste en la proliferación descontrolada de células malignas, con una tendencia particular a invadir, de manera indiscriminada, tejidos adyacentes. La aparición de esta enfermedad está asociada a la aparición de anomalías en el material genético de las células y es consecuencia directa de determinados factores. Si bien es cierto que puede presentar una importante componente genética, también está relacionada con la exposición continuada a agentes carcinógenos externos (tabaco, radiación, productos químicos, virus...) e incluso nutricionales. Poseen la particularidad de tener origen en cualquier tipo celular de los tejidos que forman parte de nuestro organismo y extenderse por el mismo hasta causar la muerte del individuo. Las células cancerosas presentan una serie de características que las diferencian de las células sanas:¹¹⁸

- Evasión de la apoptosis o muerte celular programada
- Ausencia de control reproductivo
- Evasión de los supresores de crecimiento
- Capacidad de colonizar tejidos adyacentes o distantes -metástasis- y proliferar en ellos
- Habilidad de la inmortalidad replicativa
- Formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes -angiogénesis- a fin de consumir nutrientes y energía del organismo
- Escape a la destrucción inmunológica
- Reprogramación del metabolismo energético

Estas características hacen posible que su crecimiento y división sobrepasen los límites normales del tejido original, garantizando su supervivencia en condiciones metabólicamente distintas.

De todas las características que conforma una célula cancerosa, nos vamos a centrar en la reprogramación del metabolismo energético y, más concretamente en el aumento de la lipogénesis y las enzimas que la hacen posible, consideradas actualmente dianas terapéuticas, conceptos alrededor de los cuales se dirige la aplicación de moléculas α -metilén- γ -butirolactona y análogos nitrogenados expuestos a lo largo de los Capítulos anteriores.

3.2 METABOLISMO LIPÍDICO: SOBREENPRESIÓN DE ENZIMAS IMPLICADAS

Los ácidos grasos son biomoléculas de naturaleza lipídica que juegan un importante papel biológico en células vivas. Además de cumplir la conocida función energética a través de su oxidación en el catabolismo, desempeñan una importante función estructural, formando parte de los fosfolípidos y glicolípidos que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares. Asimismo, demuestran una función reguladora al actuar como precursores de otras moléculas bioactivas que moderan el control de procesos vitales. También se ha descrito su papel como ligando de receptores, tanto intracelulares como de membrana, participando por tanto, en la transducción de señales celulares.

Las células pueden obtener ácidos grasos mediante tres vías: a) de la dieta, b) a partir de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo y c) mediante lipogénesis, también conocida como síntesis *de novo*, a partir de la cual las células generan sus propios ácidos grasos con la participación de determinadas enzimas y acetyl-CoA. Numerosos estudios han demostrado que los tejidos de individuos adultos sanos obtienen los ácidos grasos directamente de la dieta, y por tanto, la lipogénesis o síntesis *de novo*, así como la expresión de las enzimas implicadas, es baja y depende de la nutrición del individuo. En 1953 Medes y *col.* demostraron que la síntesis de ácidos grasos se encuentra acelerada en células tumorales.¹¹⁹ Esta investigación pone de manifiesto que las células cancerosas con alta tasa de proliferación tienden a obtener los ácidos grasos de la síntesis *de novo* preferentemente, en lugar de las fuentes extracelulares existentes, con objeto de cubrir sus necesidades lipídicas para la formación de nuevas membranas celulares, construcción de moléculas señalizadoras, generación de nuevos vasos sanguíneos y recurso energético mediante el proceso de β -oxidación. En consecuencia, todas las enzimas que participan en la lipogénesis de las células tumorales se encuentran sobreexpresadas

y son de hecho investigadas como potenciales dianas contra el cáncer en terapia antineoplásica, al ofrecer una vía relativamente selectiva de acción hacia células cancerígenas. Las enzimas implicadas en la síntesis *de novo*, se describen a continuación.

3.2.1 ATP-citrato liasa (ACLY, ATP citrate lyase)

La ATP-citrato liasa es una enzima que cataliza la conversión de citrato a acetil-CoA citosólico en un proceso dependiente de ATP y que vincula el metabolismo de los hidratos de carbono y la biosíntesis de ácidos grasos. En 2005, Bauer y *col.* descubrieron que esta enzima se encuentra sobreexpresada en células cancerosas.¹²⁰ La inhibición de dicha enzima por parte del inhibidor farmacológico SB-204990 provoca apoptosis en células tumorales *in vivo* e *in vitro*.¹²¹

3.2.2 Acetil-CoA carboxilasa (ACC, acetil-CoA carboxylase)

Esta enzima regula la biosíntesis de ácidos grasos y su oxidación, catalizando la adición de bicarbonato al acetil-CoA en presencia de ATP, para generar malonil-CoA. En el ser humano existen dos isozimas de la acetil-CoA carboxilasa. La ACC1, localizada en el citoplasma, se encuentra expresada en el cerebro, músculo esquelético, páncreas y tejidos adiposos, participando en la biogénesis de los ácidos grasos de cadena larga. Por otro lado, la isozima ACC2, se localiza en la superficie de las mitocondrias, expresada principalmente en tejidos oxidativos y participando en la provisión de malonil-CoA así como en la regulación de la oxidación de ácidos grasos.

ACC1 está sobreexpresada en varios tipos tumorales incluyendo el cáncer de mama, hígado, próstata y liposarcoma.¹²² Su inhibición mediante RNA interferente, frena el crecimiento y conduce a las células cancerosas a una muerte programada.¹²³ Wang y *col.* descubrieron que la administración del ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furoico (TOFA) es convertido *in vivo* a su correspondiente éster Coenzima A, inhibiendo la ACC1 e induciendo apoptosis en cáncer de pulmón y colon.¹²⁴ Varios grupos de investigación han diseñado potentes inhibidores derivados de fenilpiridina y una serie de espirocromanonas que presentan selectividad frente ACC1 y ACC2 en concentraciones nanomolares de inhibición efectiva.¹²⁵

3.2.3 Monoacilglicerol lipasa (MAGL, *monoacylglycerol lipase*)

MAGL es una enzima que cataliza la rotura de monoacilglicérido a ácidos grasos libres (FFA, *free fatty acids*) y glicerol durante la hidrólisis consecutiva de los triglicéridos en el tejido adiposo. Se demostró que la MAGL está altamente expresada en algunos cánceres agresivos donde regula la red de los ácidos grasos señalizadores y ayuda a la migración, invasión, supervivencia y crecimiento tumoral *in vivo*. En cambio, la actividad de las lipasas de di y triacilglicéridos resultó ser baja en comparación con la MAGL y sin diferencia significativa entre las células cancerosas agresivas y no agresivas.

3.2.4 Ácido Graso Sintasa (FAS, *fatty acid synthase*)

La FAS, es una enzima multifuncional que cataliza la biosíntesis de ácidos grasos en el citoplasma de células del tejido adiposo (adipocitos) e hígado (hepatocitos). Esta enzima citosólica, sintetiza palmitato¹²⁶ a partir de acetil-CoA y malonil-CoA en presencia de NADH. El proceso involucra una cascada de 7 reacciones enzimáticas, llevadas a cabo en los 7 centros catalíticos de la FAS, gracias a la presencia de una proteína portadora de grupos acilo, que transporta el sustrato entre los diferentes centros activos.

Tipos

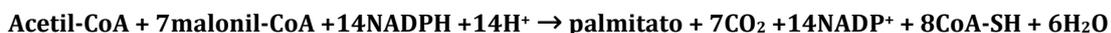
El enzima FAS existe principalmente en dos formas en la naturaleza. La FAS I es un multienzima constituida por una única cadena polipeptídica que integra todos los centros activos implicados en la catálisis de reacciones individuales. Dicha enzima puede ser dividida en dos subgrupos, FAS homodimérica presente en animales superiores, y FAS hexamérica o dodecamérica, presente en organismos microbianos. En animales superiores el palmitato puede ser alargado en el retículo endoplasmático a sus homólogos conocidos como ácidos grasos de cadena muy larga. Un doble enlace de estereoquímica *cis* en la posición C9 puede ser introducido mediante la enzima estearoil-CoA desaturasa-1. La FAS tipo II, en cambio, está presente en bacterias, plantas y mitocondrias de eucariotas, componiéndose de proteínas individuales monofuncionales.¹²⁷ Mientras la FAS I produce sólo palmitato o estearato, FAS II es capaz de sintetizar ácidos grasos de diferentes longitudes y

grados de saturación,¹²⁸ siendo este proceso objeto de investigación para la obtención de nuevos fármacos con actividad antibiótica.¹²⁹

Función

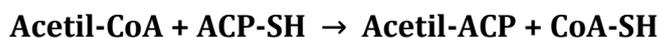
El primer paso en la biosíntesis de ácidos grasos es la obtención de palmitato, ácido graso saturado de 16 carbonos, a partir del cual, se obtienen los demás (más largos o insaturados) por modificación de éste. El cuerpo humano puede biosintetizar casi todos los ácidos grasos que requiere, a excepción de los ácidos esenciales linoleico y linolénico que se obtienen exclusivamente de la dieta.

La biosíntesis de palmitato tiene lugar a partir de acetil-CoA procedente en su mayoría a partir de glucosa y malonil-CoA. La reacción global requiere 8 unidades de acetilo hasta la obtención de palmitato. Sólo el primer grupo acetilo es aportado directamente por el acetil-CoA, el resto provienen del malonil-CoA formado a partir de acetil-CoA y HCO_3^- mediante una reacción de carboxilación catalizada por la acetil-CoA carboxilasa. Un residuo de acetilo y siete de malonilo sufren sucesivas etapas de condensación con liberación de 7 moléculas de CO_2 hasta la formación de palmitato. El poder reductor viene dado por la presencia de NADPH. La estequiometría de la reacción se muestra a continuación:

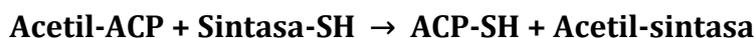


La reacción global se realiza en 7 ciclos donde intervienen las siete unidades catalíticas del enzima con las siguientes reacciones implicadas:

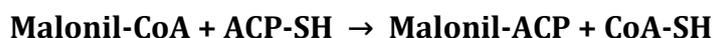
Iniciación. El acetil-CoA reacciona con el grupo tiol de la ACP (Acyl Carrier Protein) por acción de la acetil-CoA-ACP transacilasa (AT):



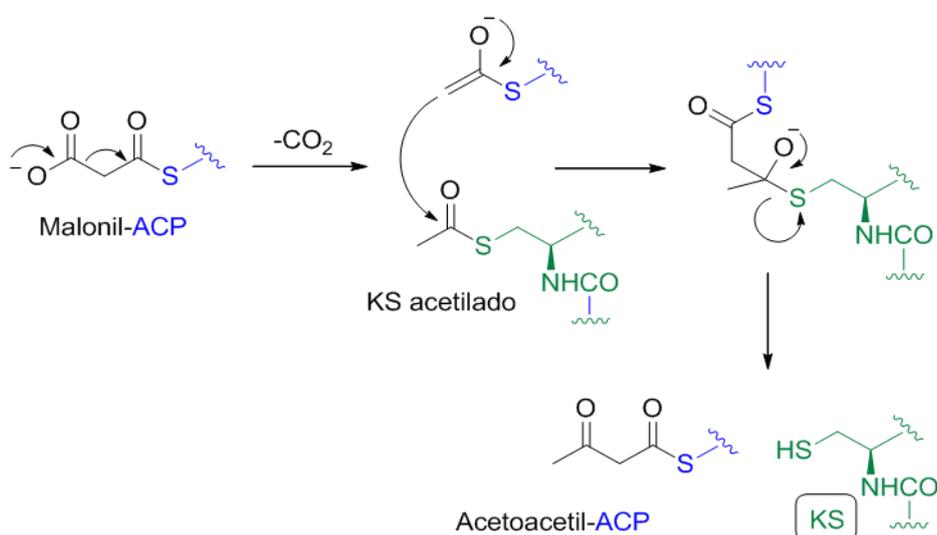
Este grupo acetil no permanece unido a la ACP sino que se transfiere a un residuo de cisteína específico perteneciente a la β -cetoacil-ACP sintasa (KS):



Transferencia de malonil. El malonil-CoA sintetizado por la acetil-CoA carboxilasa reacciona con el grupo tiol de la ACP en una reacción catalizada por la malonil-CoA-ACP transferasa (MAT):



Condensación. Reacción catalizada por la β -cetoacil-ACP sintasa (KS). El grupo acetil unido a un residuo de KS se transfiere al carbono 2 del malonil unido a la ACP, con la liberación del grupo carboxilo libre del resto del malonil en forma de CO_2 (Esquema 1). El proceso químico puede definirse como una condensación de Claisen.



Esquema 1. Conversión de malonil-ACP a acetoacetyl-ACP

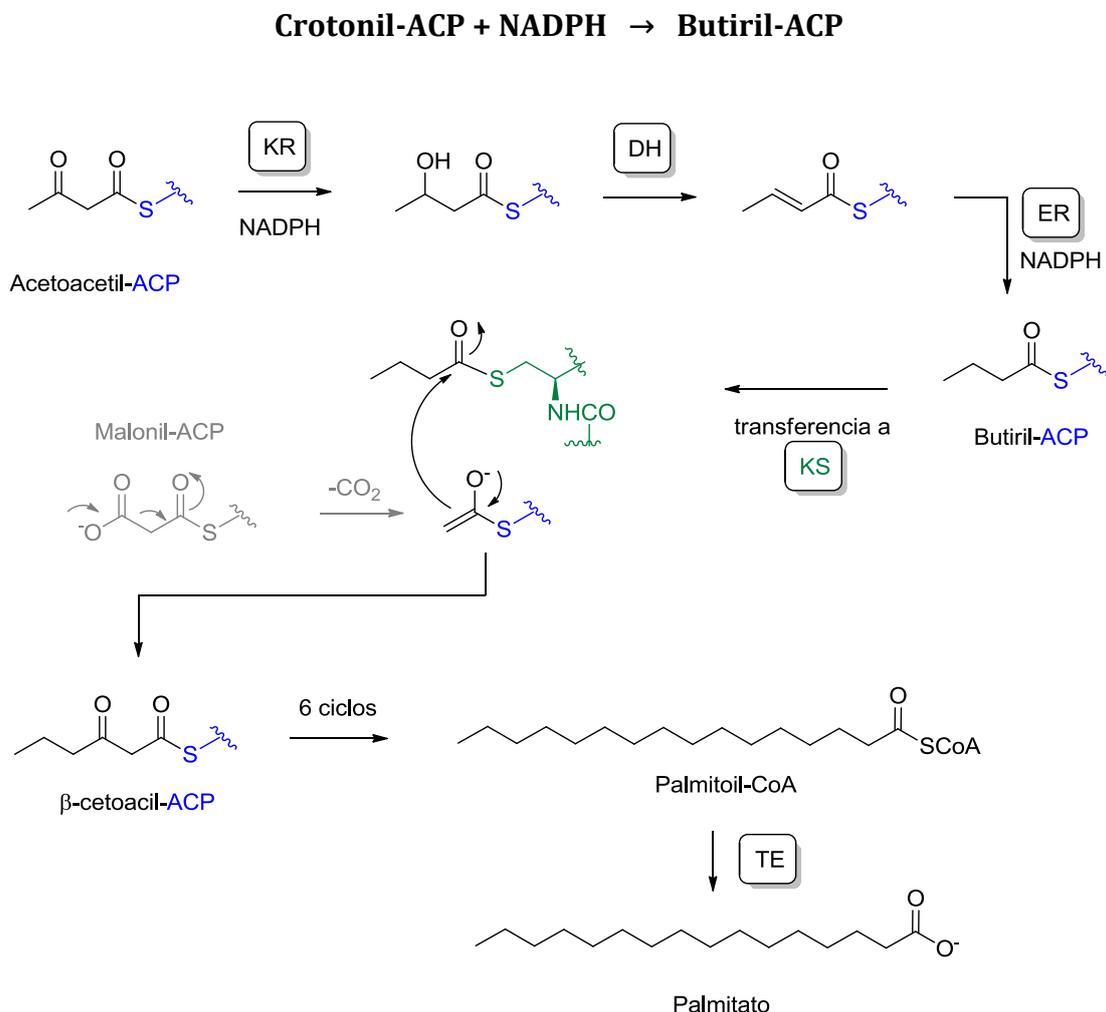
Reducción. El acetoacetyl-ACP es reducido por el NADPH para formar β -hidroxibutiril-ACP. La reacción es catalizada por la β -cetoacil-ACP reductasa (KR).



Deshidratación. El β -hidroxibutiril-ACP es deshidratado al correspondiente *trans*- Δ^2 -enoil-ACP (crotonil-ACP), por acción de la β -hidroxiacil deshidratasa (DH).



Reducción. Finalmente se produce otra reacción de reducción en la que el crotonil-ACP es reducido a butiril-ACP para el enoil-ACP reductasa (ER), donde el donador de electrones es el NADPH.



Esquema 2. Conversión de acetoacetyl-ACP a palmitato

En el primer ciclo de elongación el acetoacetyl-ACP es transformado en butiril-ACP (Esquema 2). La nueva cadena de 4 carbonos es transferida desde el ACP al grupo tiol (residuo de cisteína) de la β -cetoacil-ACP sintasa permitiendo al ACP aceptar un nuevo grupo malonilo procedente de malonil-CoA para iniciar el siguiente ciclo, hasta que se completan los 7 ciclos añadiendo 2 carbonos cada vez, y el producto final es palmitoil-ACP. Por último, este palmitoil se libera de la ACP por hidrólisis catalizada por la palmitoil tioesterasa (TE) formando ácido palmítico, o transfiriéndolo de la ACP al CoA formando palmitoil-CoA. La especificidad de longitud del ácido graso es conferida al sistema por la β -cetoacil-ACP sintasa que es

muy efectiva en aceptar el grupo tetradecanoil (14C) de la ACP pero que, en cambio, no acepta grupos hexadecanoilos (16C). Además, el palmitoil-CoA funciona como un retroinhibidor¹³⁰ del complejo FAS.

La regulación de la lipogénesis ocurre tanto por vía hormonal, como a través de la alimentación y de la actividad física. Como se ha mencionado antes, las células sanas obtienen ácidos grasos libres preferentemente de la dieta y las reservas de lípidos. Sin embargo, las células tumorales recurren a la síntesis *de novo* para conseguirlos, con lo cual la biosíntesis de ácidos grasos en este tipo celular está acelerada y las enzimas implicadas en la lipogénesis sobreexpresadas.

Estructura

La FAS en mamíferos está constituida por un dímero con dos cadenas polipeptídicas idénticas de ~250 kDa, cuya actividad solo es viable como tal, nunca en forma monomérica. Ambas cadenas poseen actividad portadora de acilos, la ACP y seis actividades para la síntesis del ácido graso: β -cetoacil sintasa, β -cetoacil reductasa, aciltransacilasa, malonil-acetil transferasa, β -hidroxiacil deshidratasa y enoilreductasa. Se requiere además una séptima proteína con actividad hidrolítica, tioesterasa, que libera el palmitato del complejo enzimático. Su elucidación estructural, mediante difracción de rayos X, ha permitido localizar los aminoácidos responsables de las distintas actividades,¹³¹ contribuyendo al diseño de fármacos más específicos.

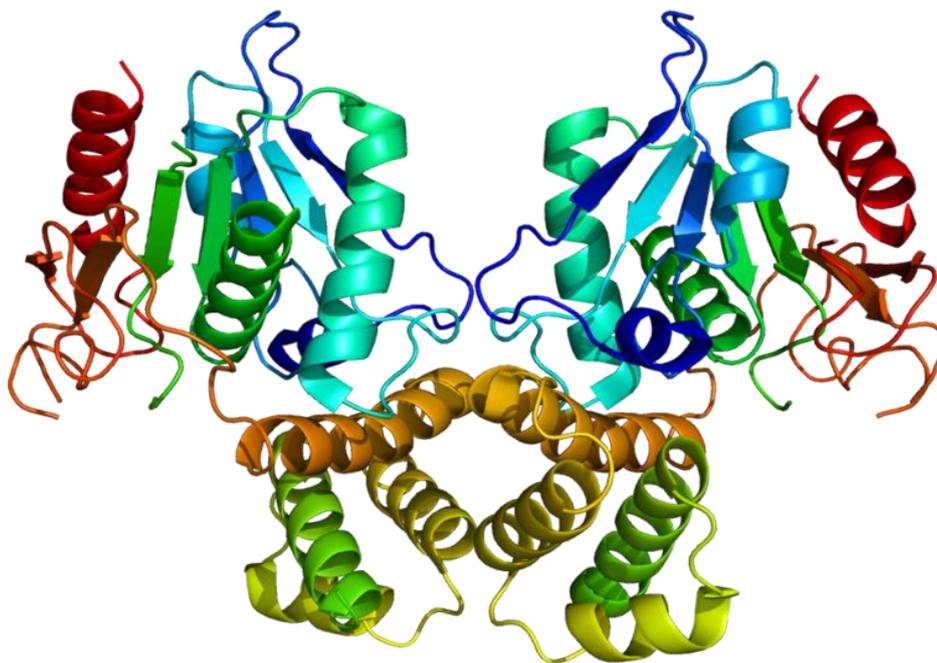


Figura 1. Estructura 3D de las cadenas polipeptídicas de la enzima FAS

3.3 METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LA CÉLULA DE CÁNCER

Con el fin de obtener energía, la glucosa es oxidada a piruvato, a través de la glicólisis aeróbica. El piruvato es metabolizado a citrato dentro de la mitocondria mediante el ciclo de Krebs, liberando energía utilizable en forma de ATP. El exceso de citrato es dirigido al citosol donde entra en la vía lipogénica, activando la enzima ATP-citrato liasa que cataliza la obtención de acetyl-CoA. En este punto la acción de la enzima acetyl-CoA carboxilasa, acelera la carboxilación de acetyl-CoA, generando el correspondiente malonil-CoA. A continuación la FAS cataliza la biosíntesis de palmitato a partir de acetyl-CoA y malonil-CoA, generados en la primera secuencia de la lipogénesis. Este proceso, actúa como fuente prioritaria de suministro lipídico en células tumorales, capaces de autoabastecerse de ácidos grasos necesarios para el crecimiento, proliferación e invasión de tejidos adyacentes. Además, las reservas lipídicas acumuladas en el tejido adiposo, pueden ser utilizadas para aumentar el excedente de FFA gracias a la actividad enzimática de la monoacilglicerol lipasa.

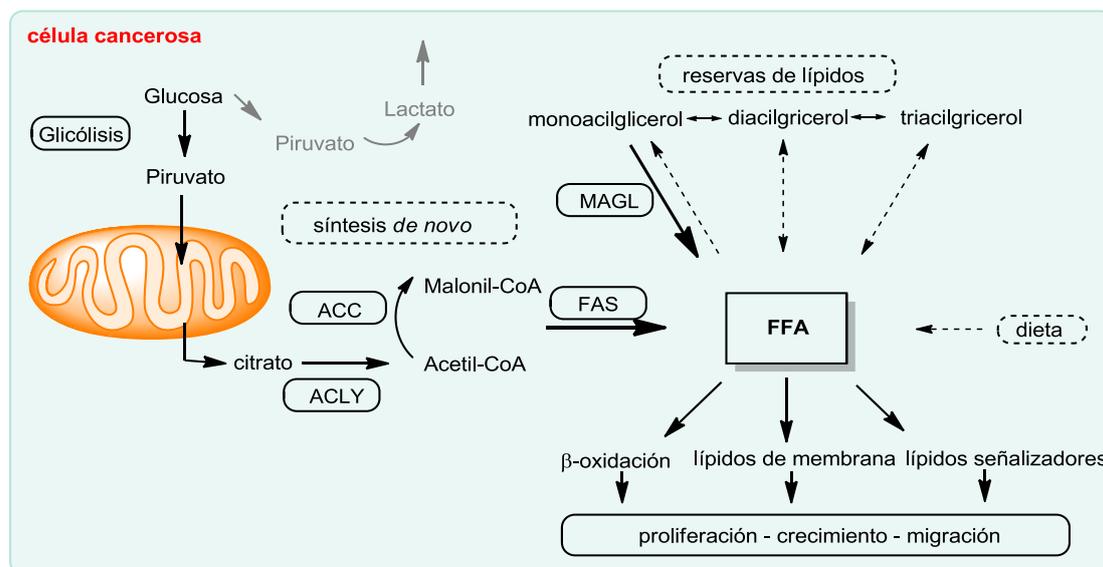


Figura 2. Metabolismo anabólico de ácidos grasos en células de cáncer

3.4 INHIBIDORES DE LA ÁCIDO GRASO SINTASA (FAS)

La enzima FAS, ha sido profundamente estudiada por varios grupos de investigación en los últimos 20 años, constatando su sobreexpresión en multitud de cánceres, tales como mama, endometrio, próstata, ovarios, tiroideo, colorrectal, vejiga, pulmón, boca, lengua, esófago, hepatocarcinoma, páncreas, gástrico, melanoma, mesotelioma, nefroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de partes blandas, tumor gastrointestinal y meningioma.

La FAS no sólo está sobreexpresada en las células cancerosas sino que también juega un papel importante en el crecimiento y supervivencia del tumor. Por ello, la inhibición farmacológica de FAS induce apoptosis en células cancerosas *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, la inhibición de la FAS en células sanas es mucho menos agresiva, al no encontrarse en estas sobreexpresada. Por ello, la diferencia de expresión, así como la diferencia de respuesta en la inhibición de la enzima FAS entre células cancerosas y sanas, ha centrado la atención de muchos grupos de investigación, describiéndose un gran número de moléculas con capacidad inhibitoria de la FAS (Figura 3).

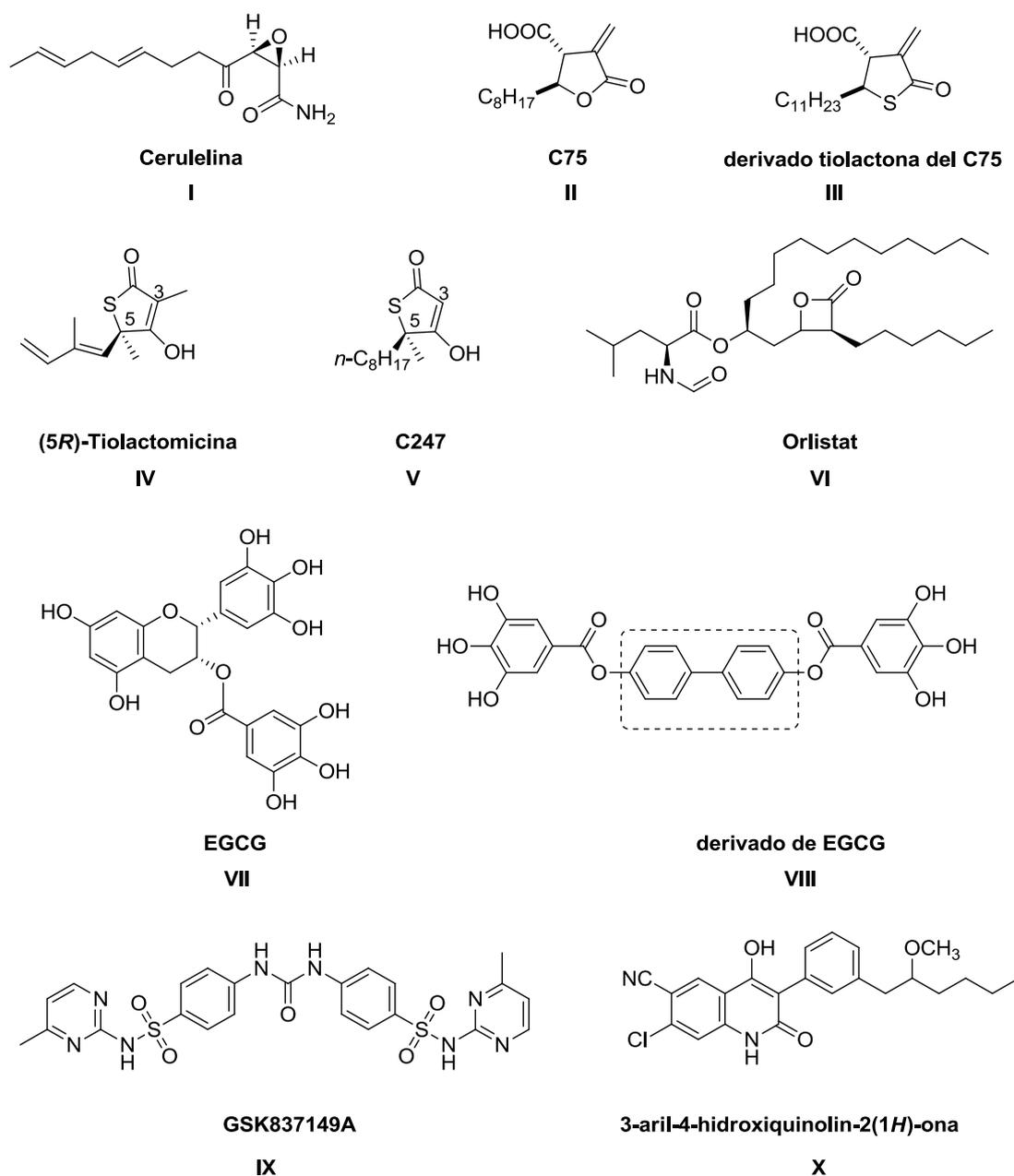


Figura 3. Algunas moléculas inhibidoras de la FAS

El primer inhibidor conocido fue la denominada Cerulelina ((2*R*,3*S*,*E*,*E*)2,3-epoxi-4-oxo-7,10-dodecadienamida, **I**, Figura 3), un compuesto antifúngico aislado del hongo *Cephalosporium caerulens*. Empleado habitualmente como antibiótico, es un inhibidor irreversible¹³² de ambos tipos de FAS al unirse al dominio β -acetil sintasa por adición nucleófila de la cisteína sobre el grupo epóxido de la Cerulelina, bloqueando¹³³ la condensación del malonil-CoA. El tratamiento con este inhibidor provoca apoptosis en varias líneas de cáncer.¹³⁴ Sin embargo, la elevada reactividad

del grupo epoxi interacciona paralelamente con otros enzimas biológicos, limitando su relevancia clínica.

A partir de entonces han ido apareciendo un modesto número de moléculas inhibidoras de FAS. Algunas de ellas de origen natural¹³⁵ (EGCG, **VII**; (5*R*)-*tiolactomicina*, **IV**, Figura 3) o por modificación estructural de productos naturales conocidos¹³⁶ (*Orlistat*, **VI**; derivado de EGCG, **VIII**; C247, **V** Figura 3).

En el presente Capítulo y siguiendo la tradición de nuestro grupo de investigación, nos centraremos en inhibidores tipo α -metilén- γ -butirolactona semejantes al C75 y derivados estructurales.

C75

En 1997 Kuhajda y *col.* patentaron una familia de compuestos con capacidad inhibidora¹³⁷ de la FAS. Entre ellos se encontraba la molécula C75, una α -metilén- γ -butirolactona que exhibe propiedades antitumorales al bloquear irreversiblemente la FAS en mamíferos. Su acción inhibitoria puede transcurrir a través de dos posibles uniones sobre el dominio KS de la FAS:

- Unión al enolato del grupo *S*-acil producido por descarboxilación de malonil-ACP.
- Unión al grupo tiol de la cisteína.

Ambas uniones son desencadenadas por el carácter electrófilo de la olefina exocíclica, jugando un papel crucial en la inhibición de la FAS.

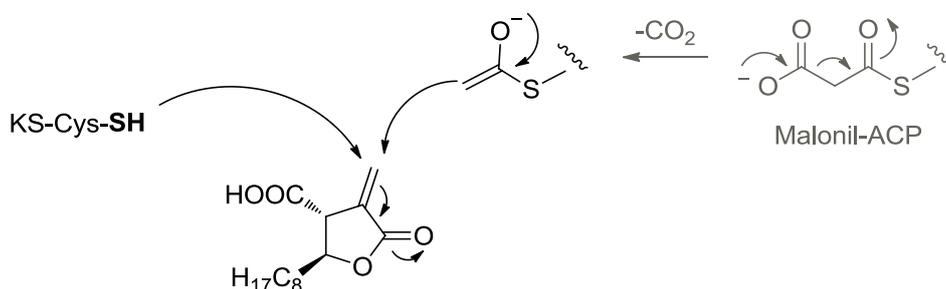


Figura 4. Adición conjugada sobre olefina exocíclica del inhibidor C75

Hay constancia de moléculas semejantes al C75 con el doble enlace reducido¹³⁸ o inexistente¹³⁹ que resultaron inactivas frente a la inhibición de la FAS. Esto ratifica

que la presencia de olefina exocíclica es determinante para que la inhibición de la enzima tenga lugar.

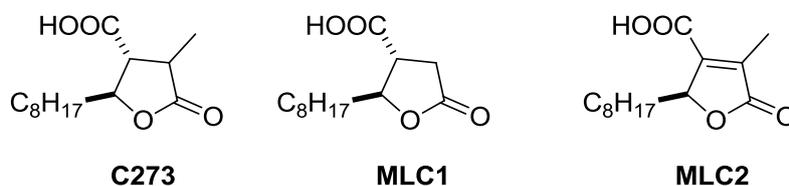


Figura 5. Derivados de C75 con ausencia de olefina exocíclica

3.5 MECANISMOS MOLECULARES DE LA ACCIÓN ANTITUMORAL DE C75

Gracias al estudio desempeñado por numerosos grupos de investigación durante los últimos 20 años, se han podido esclarecer algunas de las incógnitas que giran en torno al mecanismo de acción del inhibidor C75, permitiendo un conocimiento más profundo sobre su especificidad y proponiéndose como un firme inhibidor de esta diana terapéutica. La acción antitumoral mostrada por los inhibidores de la enzima FAS, es consecuencia de una respuesta biológica que afecta a múltiples vías implicadas en el crecimiento del tumor:

- a) Síntesis de fosfatidilcolina, lípido esencial para la generación de nuevas membranas celulares, y por tanto imprescindible en el crecimiento celular.
- b) Síntesis de fosfolípidos, repercutiendo sobre la función de la membrana celular, especialmente en los microdominios o *lipid rafts*, que altera la funcionalidad de los receptores hormonales EGFR (factor de crecimiento epidérmico) y del receptor de estrógenos ERBB2.
- c) Replicación del DNA, intrínsecamente relacionado con la síntesis de fosfolípidos implicados en la progresión del ciclo celular.
- d) Síntesis de ácidos grasos, provocando apoptosis celular por inhibición de la síntesis *de novo*, en función del estado del gen supresor de tumores conocido como p53.
- e) Inhibición de FAS, provocando un aumento tóxico de la concentración de malonil-CoA, inhibidor fisiológico que por un lado disminuye la obtención de ATP a través de la β -oxidación y por otro, aumenta la concentración de ceramidas, reclamando la inducción pro-apoptótica de diversos genes.

f) Afección de la transducción de señal y cascada de fosforilación de la quinasa AKT con disminución de actividad, lo que reduciría la expresión de genes anti-apoptóticos, dando lugar a una mayor apoptosis y menor supervivencia de la célula tumoral.

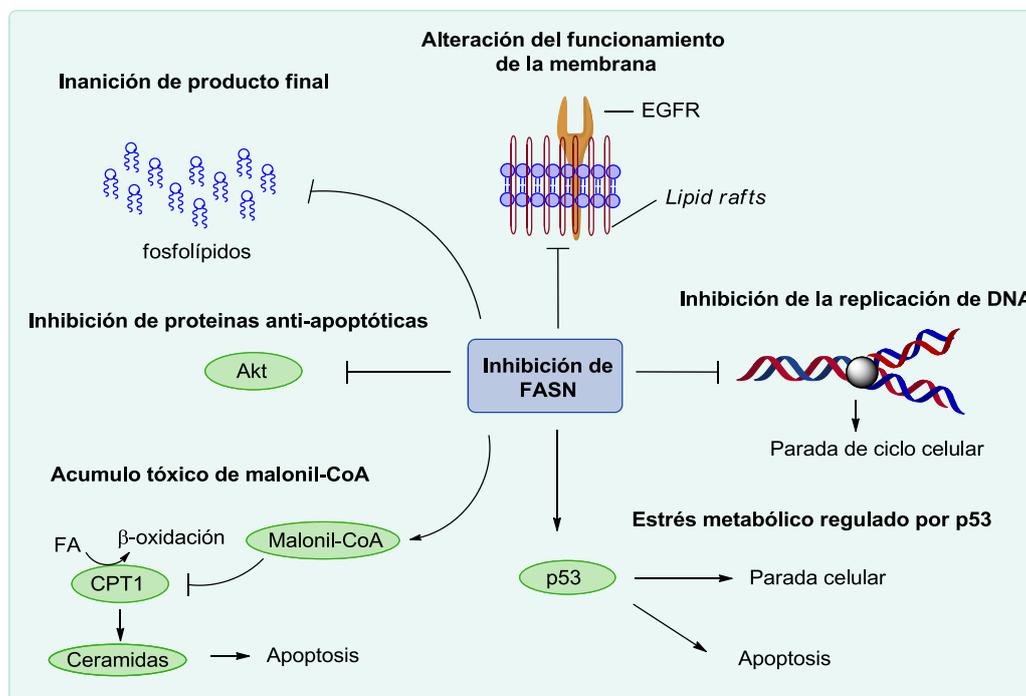


Figura 6. Inhibición de la FASN y muerte de la célula cancerosa

3.6 EVALUACIÓN DE CITOTOXICIDAD DE LOS NUEVOS DERIVADOS DE C75

Como se ha explicado a lo largo de este Capítulo, muchos tipos de células tumorales se caracterizan por una mayor expresión de FASN en comparación con células normales por lo que su inhibición desemboca en una menor viabilidad de células cancerosas, dejando constancia de una patente selectividad hacia las mismas. Existen múltiples estudios que demuestran la citotoxicidad del C75 en varias líneas celulares de diferentes tejidos.¹⁴⁰ Kamil Makowsky se basó en los estudios biológicos publicados sobre la molécula C75 para desempeñar su trabajo de investigación,¹⁴¹ fundamentado en la síntesis de nuevos derivados y posterior evaluación bioquímica y fisiológica de los mismos, con la finalidad de obtener fármacos más específicos y activos sobre las dianas terapéuticas FASN y CPT1.

En primera instancia, Kamil cuantificó la expresión de la enzima FASN en las líneas celulares utilizadas, tanto tumorales como de tejidos no tumorales, para tener una

idea global de la sensibilidad mostrada frente a inhibidores de su actividad enzimática. La cuantificación del enzima, se llevó a cabo utilizando una técnica analítica denominada *Western Blot*, que separa proteínas específicas por electroforesis en función de una propiedad determinada como el peso molecular, permitiendo analizar entonces su cantidad relativa, usando como referencia los valores siempre constantes de la proteína β -actina. La cuantificación se estudió sobre las líneas SKBR3, MCF7 y MBA-MD-231 (cáncer de mama), OVCAR3 (cáncer de ovario), HCT116 (cáncer de colon), PC3 (cáncer de próstata) y MIAPACA2 (cáncer de páncreas), observando una mayor expresión en las líneas SKBR3, OVCAR3 y HCT116 respectivamente. Por otro lado, las células de fibroblastos gingivales procedentes de tejido no tumoral, demostraron una expresión basal de la enzima, notablemente inferior a las tumorales (Figura 7).

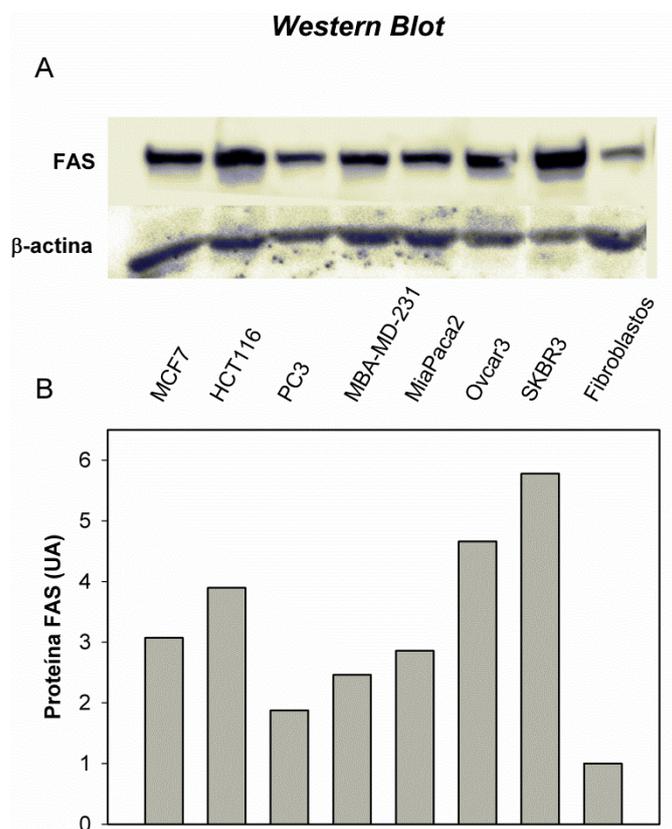


Figura 7. Expresión de FAS en distintas líneas celulares (UA, unidades arbitrarias)

A tenor de estos resultados, nos propusimos estudiar el efecto citotóxico de moléculas derivadas del C75 sobre las células tumorales con mayor expresión de FAS (SKBR3, OVCAR3 y HCT116) y establecer como control la inhibición mostrada

hacia una línea celular no tumoral de fibroblastos gingivales aportados por un paciente de la Clínica Odontológica de la Universitat Internacional de Catalunya.

La gama de posibles agentes antitumorales que fue objeto de estudio, estaba constituida por los derivados α -metilén- γ -butirolactona preparados durante el Capítulo 1 (véase Avenaciolida e Isoavenaciolida), así como dos análogos de C75 obtenidos por Nerea Mercadal durante su Máster Experimental,¹⁴² con la peculiaridad de poseer un grupo metilhidroxilo protegido en posición β (Figura 8). Por otro lado, contábamos con los derivados nitrogenados, que incluían el ácido DS70 descrito en el Capítulo 2 y un derivado alcohólico preparado por Marta Font durante su Máster Experimental¹⁴³ (Figura 8).

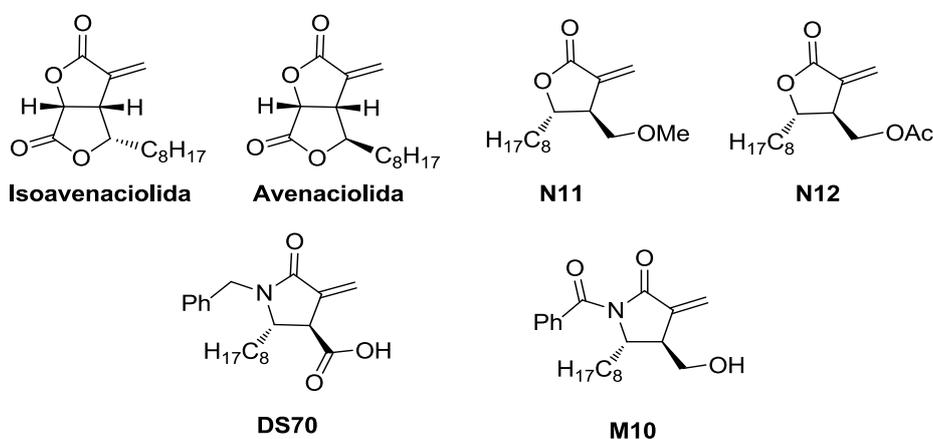


Figura 8. Estructuras α -metilén- γ -butirolactona y análogos nitrogenados

De esta manera, procedimos a evaluar una gama de lactonas sintéticas y bislactonas naturales con ausencia de un grupo prótico en la posición β del anillo y dos derivados lactámicos *N*-sustituidos.

La evaluación consistió en un ensayo de citotoxicidad basado en la incubación de las diferentes líneas celulares durante tres días con concentraciones crecientes de productos. Para cuantificar el orden de toxicidad empleamos un ensayo colorimétrico de MTT. Este método consiste en la reducción de un tetrazol hidrofílico de color amarillo por parte de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa, presente en células metabólicamente vivas, a un compuesto hidrofóbico de color azul intenso conocido como MTT-formazán en su forma reducida. La cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazán producido, que se cuantifica por medidas de absorbancia. Por lo tanto, este ensayo

nos permite medir la supervivencia y proliferación celular y por extensión, la citotoxicidad de posibles agentes terapéuticos.

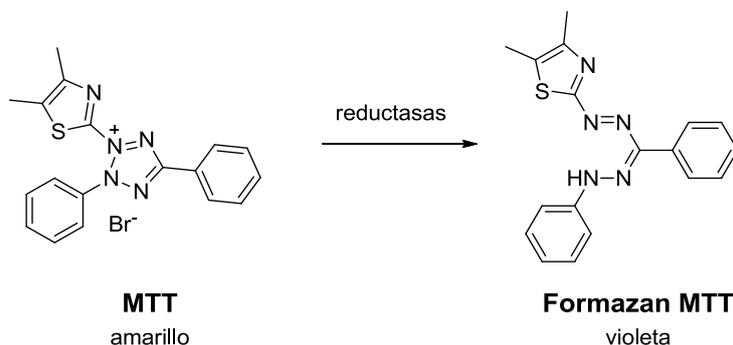


Figura 9. Ensayo colorimétrico de toxicidad

Los primeros derivados que estudiamos fueron los compuestos N11 y N12 desarrollados con el objetivo de estudiar cómo repercutiría en la inhibición enzimática de FAS la protección del grupo hidroxilo (Figura 10).

La capacidad citotóxica de ambas moléculas sobre la línea OVCAR3 se vio dramáticamente reducida con sendos protectores, hasta el punto de no disminuir en modo alguno la proliferación celular. Kamil Makowsky durante el período de evaluación de agentes antitumorales, observó que la reducción del grupo carboxilo en el compuesto C75 al correspondiente alcohol aumenta de forma notable la citotoxicidad, especialmente hacia las líneas celulares SKBR3 y OVCAR3, proporcionando unas valores de IC_{50} en torno a 1 y 0,5 μ M respectivamente. Esto pone de manifiesto el papel que juega en la inhibición enzimática la presencia de un grupo funcional de esta naturaleza, siendo testigos de que su protección no provoca cambios perceptibles en la proliferación celular.

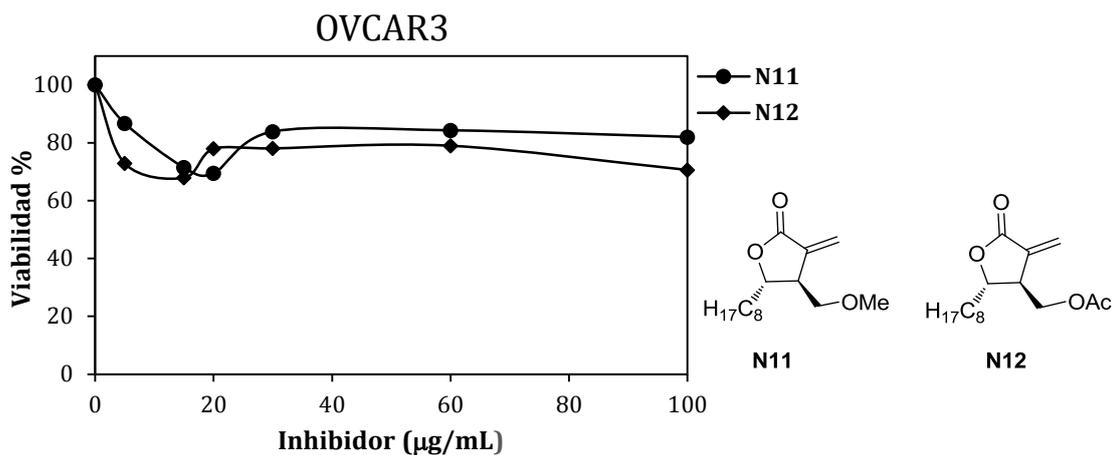
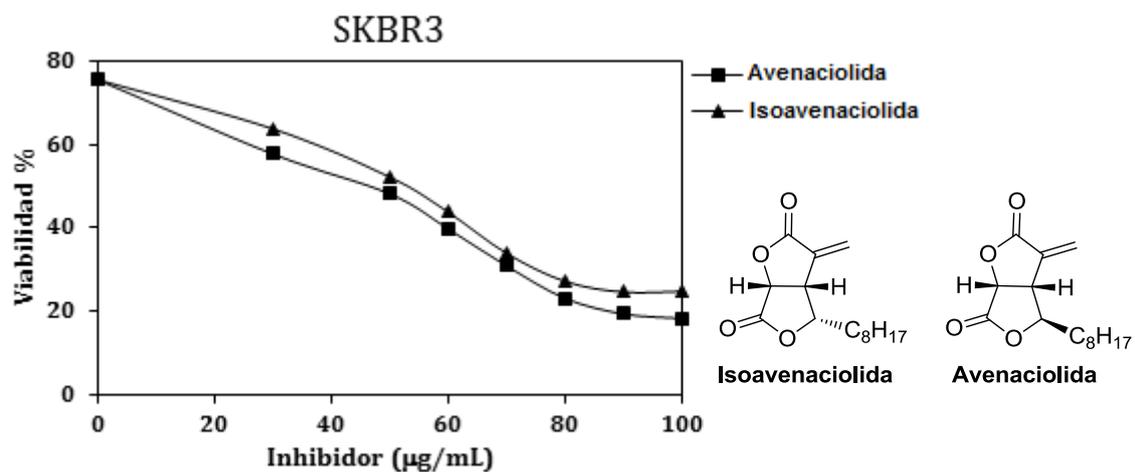


Figura 10. Citotoxicidad de los derivados de C75 con la función hidroxilo protegida

En la evaluación del efecto citotóxico de las bislactonas naturales (Figura 11) pudimos observar que son peores inhibidores que el C75, necesitando dosis mucho más elevadas de compuesto para disminuir la viabilidad en las líneas OVCAR3, SKBR3 y HCT116, mostrando valores de IC_{50} superiores a 60 $\mu\text{g/mL}$ en todos los casos.



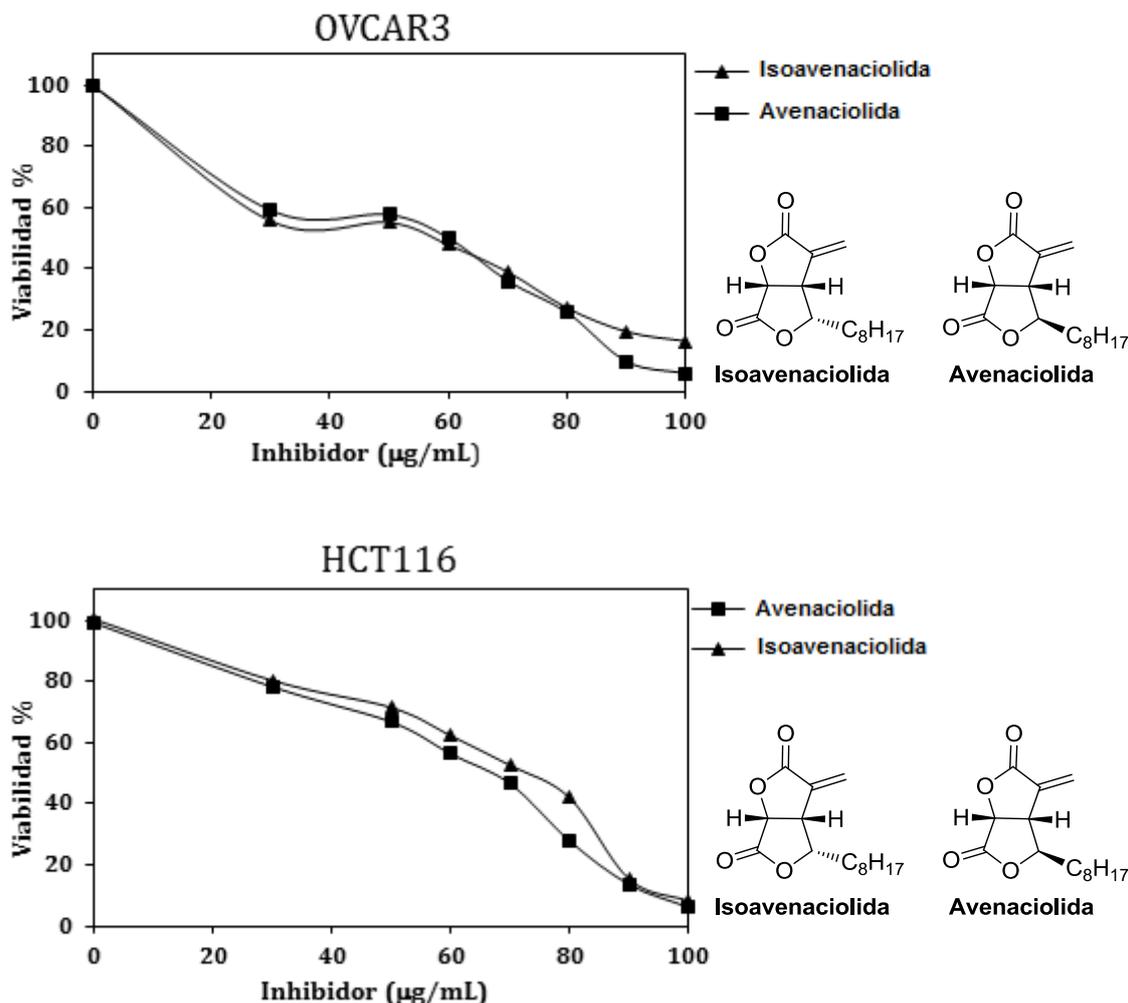


Figura 11. Citotoxicidad de bislactonas naturales sobre las líneas SKBR3, OVCAR3 y HCT116

Con el ensayo de citotoxicidad de los compuestos bicíclicos Avenaciolida e Isoavenaciolida pudimos comprobar que demuestran un inhibición enzimática más baja que el C75, aun así a determinados valores se observa un descenso total de la viabilidad celular. Sin embargo dichos valores, se salen de los parámetros establecidos para ser considerados como potenciales agentes antitumorales, ya que precisan una alta concentración de producto para inducir la apoptosis, lo cual desde el punto de vista clínico es desaconsejable.

A continuación llevamos a cabo el estudio de citotoxicidad con los derivados nitrogenados M10 y DS70, que incorporan la función hidroxilo y carboxilo respectivamente en la sustitución β de anillo. Además, hasta la fecha nunca se había evaluado la actividad biológica de moléculas α -metilén- γ -butirolactama, por lo que su estudio se desarrolló con ciertas expectativas.

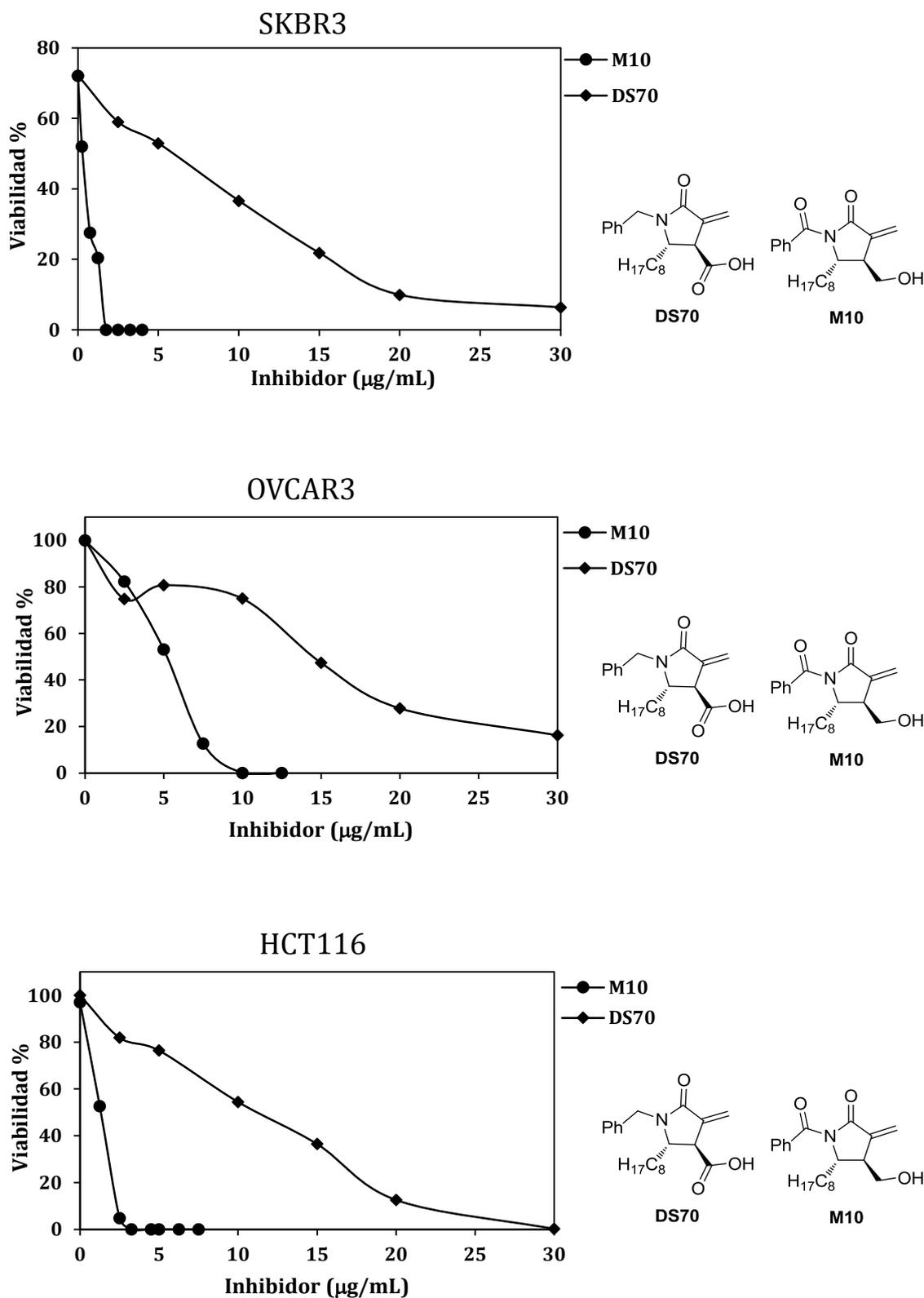


Figura 12. Citotoxicidad de los derivados nitrogenados sobre líneas tumorales

Con los compuestos nitrogenados derivados del C75 observamos una marcada actividad citotóxica frente a las tres líneas celulares. Por un lado, el derivado ácido

mostró unos valores de citotoxicidad similares en los tres perfiles de viabilidad celular y significativamente inferiores a los obtenidos con C75, lo que representa que el derivado DS70 induce apoptosis con una dosis más baja que su predecesor. Sin embargo, el derivado alcohólico demostró ser un agente citotóxico muy potente, especialmente con las líneas celulares SKBR3 y HCT116, alcanzando los valores más bajos de IC₅₀ registrados hasta la fecha en nuestro equipo de investigación. Ya teníamos constancia de que la presencia de un grupo alcohol disminuía notablemente las tasas de proliferación celular en comparación con el derivado ácido, sin embargo, con el análogo lactámico dichas tasas se vieron aún más disminuidas, alcanzando valores próximos al umbral de concentración nanomolar, rango de aplicación clínica hoy en día utilizado. Los valores obtenidos, puedan posiblemente atribuirse a una mejora en la biodisponibilidad del compuesto nitrogenado.

El ensayo con fibroblastos gingivales, procedentes de tejido no tumoral, dieron valores de citotoxicidad comparativamente bajos en relación a las líneas tumorales. Especialmente el derivado DS70 cuya relación de citotoxicidad entre líneas tumorales y fibroblastos gingivales es aproximadamente 45-50. La potencia del derivado alcohólico se ve reflejada también el tratamiento con fibroblastos, sin embargo, presenta valores mucho más moderados en cuestiones de citotoxicidad requiriendo dosis más elevadas para frenar la proliferación celular en tejidos sanos.

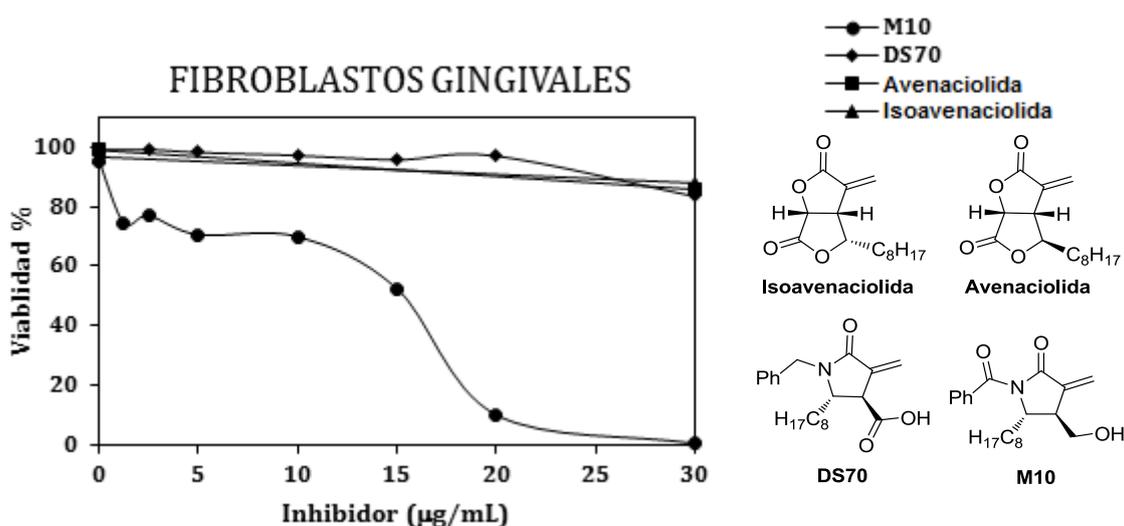


Figura 13. Citotoxicidad sobre fibroblastos gingivales

A continuación se muestran los valores respectivos de IC₅₀, obtenidos tras el tratamiento de las diferentes líneas celulares con los compuestos descritos. Este parámetro en nuestro caso, informa de la concentración necesaria de inhibidor capaz de reducir la actividad enzimática al 50%, reflejado sobre la viabilidad celular, poniendo de manifiesto la diferente citotoxicidad mostrada por moléculas con una unidad estructural común.

Tabla 1. Citotoxicidad de estructuras α -metilén- γ -butirolactónicas y lactama

	SKBR3	OVCAR3	HCT116	Fibroblastos
(±)-M10	0.28±0.1	4.1±0.2	0.85±0.1	17.8±0.6
(±)-DS70	10.2±0.9	17.6±1.0	13.9±0.8	>60
(±)-Avenaciolida	61.4±1.8	72.1±2.2	75.5±1.9	>>100
(±)-Isoavenaciolida	68.0±1.5	73.3±2.5	87.6±2.1	>>100

Valores de concentración expresados en $\mu\text{g}/\text{mL}$. Resultados expresados como media \pm SEM de tres experimentos.

3.7 RESUMEN Y CONCLUSIONES

La evaluación biológica de moléculas derivadas del C75 nos ha permitido ir elucidando poco a poco las características estructurales necesarias para desencadenar una potente actividad citotóxica hacia líneas tumorales de diferentes tejidos. En base a ello, hemos conseguido diseñar estructuras α -metilén- γ -butirolactónicas y lactámicas racémicas capaces de proporcionar una respuesta anticancerígena mayor que el C75. El ácido **DS70** y especialmente el alcohol **M10** han conseguido alcanzar unos valores de citotoxicidad importantes para una gama de derivados nitrogenados no estudiados hasta la fecha, poniendo de manifiesto que la presencia de un grupo polar donador de puentes de hidrógeno en la posición β del anillo, es determinante para frenar la actividad de la enzima FAS y por extensión, la proliferación celular. Este hecho, se ha visto respaldado por los elevados valores de viabilidad obtenidos con moléculas donde el grupo polar, ya fuese ácido o hidroxilo, se encontraba protegido (**N11** y **N12**) o ausente (**Avenaciolida** e **Isoavenaciolida**), al no inducir apoptosis en ningún rango de concentración o hacerlo a dosis muy elevadas en cada una de las líneas celulares.

Una vez más, se ha observado una marcada selectividad, por parte de esta gama de moléculas, hacia células tumorales, llegando a alcanzarse valores absolutos de apoptosis con dosis nanomolares en comparación con los valores obtenidos en células sanas. Este hecho es quizás, el más notable desde el punto de vista clínico para posibles aplicaciones en terapia antineoplásica, presentando así una familia de compuestos capaces de proporcionar selectivamente una respuesta citotóxica destacable hacia células cancerígenas.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS ORGÁNICA

4.1.1 INSTRUMENTACIÓN, DISOLVENTES Y TÉCNICAS

Los **disolventes** utilizados en las reacciones se han purificado y secado según las técnicas rutinarias, mientras que los empleados en las cromatografías en columna, filtraciones y otros métodos de purificación, se han destilado.

Las **cromatografías en capa fina (CCF)** se han llevado a cabo utilizando placas analíticas de gel de sílice, de 0.20 mm de grosor (F₂₅₄ Merk), y los eluyentes empleados se indican en cada caso. Como reveladores, se han utilizado disoluciones ácidas de *p*-anisaldehído, permanganato potásico y luz UV (259 nm). Los factores de retención (**R_f**) son aproximados.

Las **cromatografías en columna** se han realizado utilizando la técnica de media presión (*flash*), de gel de sílice de tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm, y los eluyentes empleados se indican en cada caso.

Los **puntos de fusión (P_f)** se han determinado con un aparato Gallenkamp, y no se han corregido.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear (RMN)** de ¹H (300 MHz) y ¹³C (75 MHz) se han registrado en un aparato Varian 300 Unity Plus. Los espectros de ¹H (400 MHz) y de ¹³C (100 MHz) se han registrado en un aparato Mercury 400. Se han utilizado como disolventes el CDCl₃, CD₃OD, y el D₂O, y como referencia, tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz, los desplazamientos en partes por millón (ppm), y las multiplicidades de las señales se indican con las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), sex (sextuplete), m (multiplete), sa (singulete ancho). Los sistemas más complejos se describen como una combinación de las abreviaturas indicadas: dd (doble de doblete), dt (doble de triplete), etc. Para confirmar las asignaciones y las estereoquímicas, en algunos casos se han llevado a cabo experimentos bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC).

Los **espectros de infrarrojo (IR)** se han registrado en un aparato Jasco FT/IR 4200 o Nicolet 510 FT-IR. En la caracterización de compuestos sólo se indican las absorciones en cm⁻¹ más significativas.

Las **rotaciones específicas ($[\alpha]_D$)** se han determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC empleando la longitud de onda correspondiente a la línea D del sodio (589 nm), a temperatura ambiente, y la concentración y el disolvente utilizados se indican en cada caso.

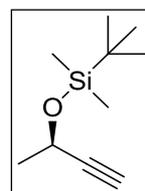
Los **espectros de masas de alta resolución (ESI)** se han realizado en un aparato Agilent LC/MSD-TOF, en los Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona (SCT-UB). Los análisis HPLC se han realizado en un cromatógrafo Shimadzu SPD-20A con detector del UV/VIS, acoplado a una columna Chiralpak IA. Los disolventes empleados se indican en cada caso.

4.2 SÍNTESIS ENANTIOPURA DE LA LACTONA (-)-9

4.2.1 Síntesis de (*R*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-1-butino ((*R*)-1)

A un balón que contiene 2.42 mL (40 mmol) de (*R*)-3-butín-2-ol y 6.30 g (92.4 mmol) de imidazol, se adiciona vía cánula y bajo atmósfera de nitrógeno, 9.30 g (62.5 mmol) cloruro de *tert*-butildimetilsililo en 40 mL de THF anhidro. La reacción se agita durante 6 h a temperatura ambiente, tras lo cual se adiciona una disolución acuosa de NH₄Cl (10 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae tres veces con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida obteniendo 7.37 g (40 mmol, 100%) de (*R*)-1.

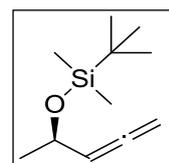
Compuesto (*R*)-1: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 98:2) 0.60; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.42 (3H, d, *J*=6.6 Hz, CH₃CH), 2.36 (1H, d, *J*=2.0 Hz, C≡CH), 4.51 (1H, cd, *J*=6.6, 2.0 Hz, CHOTBS); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): -3.89, -3.55, 19.3, 26.4, 26.9, 59.9, 72.3, 87.5; **IR** (film): 3312, 2963, 2225, 1435; **[α]_D²⁵** +54.6 (c 1.00, CHCl₃).



4.2.2 Síntesis de (*R*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-1,2-pentadieno ((*R*)-2)

A un balón seco con atmósfera de nitrógeno que contiene una disolución de 1.88 g (62.5 mmol) de paraformaldehído y 2.38 g (12.5 mmol) de CuI en 25 mL de dioxano anhidro, se adicionan bajo agitación vigorosa una disolución de 8.95 mL (45 mmol) de dicitclohexilamina y 4.6 mL (25 mmol) de (*R*)-1 en 40 mL de dioxano anhidro. Se calienta a reflujo durante 4 h y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2) obteniendo 4.12 g (20.5 mmol, 82%) de (*R*)-2.

Compuesto (*R*)-2: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 98:2) 0.40; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.07 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.26 (3H, d, *J*=6.4 Hz, CH₃CH₂), 4.37 (1H, m, CHOTBS), 4.76 (2H, m, C=CH₂), 5.16 (1H, c, *J*=6.4 Hz, CH=C); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100



MHz): δ -4.9, -4.5, 18.2, 24.5, 25.9, 67.2, 76.3, 96.2, 206.9; **IR** (film): 3030, 2976, 1923, 1447, 1376, 842, 733; $[\alpha]_D^{25} = +15.7$ (c 1.00, CHCl₃).

4.2.3 Obtención de dicitohexilborano

En un matraz bien limpio y seco, se añaden bajo atmósfera de nitrógeno 6.00 mL (58.64 mmol) de ciclohexeno seguidos de 20 mL de éter dietílico anhidro. A continuación, bajo agitación magnética y a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 2.95 mL (28.61 mmol) de BH₃:SMe₂. Se agita durante una hora hasta la formación de un precipitado blanco que se deja reposar durante 24 horas en el congelador. Posteriormente, se elimina el sobrenadante y el sólido formado se lava con éter dietílico anhidro (3x10 mL). El disolvente residual se elimina a presión reducida y el producto se conserva bajo atmósfera de nitrógeno para evitar la hidrólisis del borano. Se obtienen así 4.841 g (27.17 mmol, 95%) de dicitohexilborano.

4.2.4 Síntesis de *sin,sin*-3a

En un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se pesan en una *dry-bag* 4.43 g (24.9 mmol) de dicitohexilborano. Sobre el borano sólido y a 0 °C, se adiciona una disolución de 4.12 g (20.8 mmol) de (*R*)-**2** en 20 mL de CH₂Cl₂. Se deja reaccionar 10 min a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se baja la temperatura del sistema a -78 °C y se adiciona gota a gota vía jeringa 2.06 mL (5.6 mmol) de 2-furfural destilado. Tras 10 min a -78 °C se deja agitando 2 horas a temperatura ambiente. Al término de ese periodo, se añade gota a gota, una disolución de 5.2 mL (44.4 mmol) de trietanolamina en 10 mL de CH₂Cl₂, y se deja agitando durante 10 min. Se eliminan directamente los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 95:5), obteniéndose 5.28 g (17.9 mmol, 86%) de los productos de adición *sin,sin*-**3a**, *anti,sin*-**3b** y *sin,anti*-**3c** en una proporción distereomérica 89:8:3.

Compuesto *sin, sin*-3a: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt

98:2) 0.15; **RMN de 1H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.00 (3H, s, SiCH₃),

0.02 (3H, s, SiCH₃), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.09 (3H, d, $J=6.4$

Hz, CH₃CHOTBS), 2.43 (1H, ddd, $J=9.6, 7.6, 2.2$ Hz, CHCH=CH₂),

2.63 (1H, d, $J=2.4$ Hz, OH), 3.84 (1H, cd, $J=6.4, 2.0$ Hz, CHOTBS),

4.82 (1H, dd, $J=7.6, 2.4$ Hz, CHOH), 5.17 (1H, dd, $J=17.4, 2.2$ Hz, CH=CH₂), 5.34 (1H,

dd, $J=10.2, 2.2$ Hz, CH=CH₂), 6.00 (1H, dt, $J=17.4, 10.2$ Hz, CH=CH₂), 6.29 (1H, d, $J=3.2$

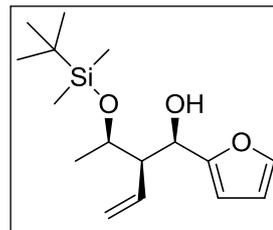
Hz, ArH), 6.33 (1H, dd, $J=3.2, 1.8$ Hz, ArH), 7.37 (1H, dd, $J=1.8, 0.8$ Hz, ArH); **RMN de**

^{13}C (CDCl₃, 100 MHz): δ -5.1, -3.7, 17.9, 22.6, 25.8, 56.7, 68.7, 69.1, 107.5, 110.1,

120.8, 133.8, 141.8, 154.8; **IR** (film): 3400-3200, 3041, 2990, 2959, 1452, 1375,

1148; **HRMS** (ESI+) calculada para C₁₆H₂₈NaO₃Si [M+Na]⁺ 319.1700, encontrada

319.1696; $[\alpha]_D^{25} +49.9$ (c 1.00, CHCl₃).



Compuesto *anti, sin*-3b: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt

98:2) 0.20; **RMN de 1H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.09 (6H, s,

SiCH₃), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.27 (3H, d, $J=6.4$ Hz,

CH₃CHOTBS), 2.45 (1H, ddd, $J=8.8, 4.8, 3.0$ Hz, CHCH=CH₂),

3.68 (1H, d, $J=3.0$ Hz, OH), 4.07 (1H, cd, $J=6.4, 2.0$ Hz,

CHOTBS), 5.02 (1H, m, $J=17.6, 2.0$ Hz, CH=CH₂), 5.13 (1H, dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, CH=CH₂),

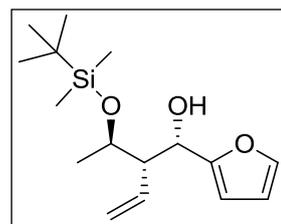
5.16 (1H, t, $J=3.0$ Hz, CHOH) 5.95 (1H, dt, $J=17.6, 10.0$ Hz, CH=CH₂), 6.23 (1H, d, $J=3.2$

Hz, ArH), 6.30 (1H, dd, $J=3.2, 2.0$ Hz, ArH), 7.36 (1H, dd, $J=2.0, 0.8$ Hz, ArH); **RMN de**

^{13}C (CDCl₃, 100 MHz): δ -4.3, 17.9, 22.0, 25.7, 54.7, 67.8, 71.2, 106.2, 110.4, 118.2,

135.5, 141.2, 155.7; **HRMS** (ESI+) calculada para C₁₆H₂₈NaO₃Si [M+Na]⁺ 319.1700,

encontrada 319.1697; $[\alpha]_D^{25} +9.45$ (c 1.00, CHCl₃).



Compuesto *sin, anti*-3c: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt

98:2): 0.23; **RMN de 1H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.10 (3H, s,

SiCH₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.22 (3H, d,

$J=6.4$ Hz, CH₃CHOTBS), 2.69 (1H, td, $J=9.2, 2.8$, CHCH=CH₂),

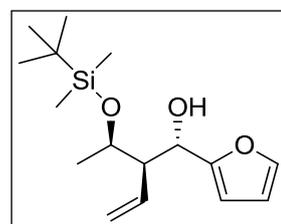
4.04 (1H, d, $J=3.4$ Hz, OH), 4.18 (1H, cd, $J=6.4, 2.8$ Hz,

CHOTBS), 4.84 (1H, d, $J=9.4, 3.4$ Hz, CHOH), 4.97 (1H, m, $J=17.4, 1.8$ Hz, CH=CH₂),

5.00 (1H, dd, $J=10.4, 1.8$ Hz, CH=CH₂), 5.56 (1H, ddd, $J=17.4, 10.4, 9.4$ Hz, CH=CH₂),

6.22 (1H, d, $J=3.2$ Hz, ArH), 6.28 (1H, dd, $J=3.2, 1.6$ Hz, ArH), 7.35 (1H, dd, $J=1.6, 0.8$

Hz, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl₃, 100 MHz): δ -5.0, -4.4, 17.9, 19.6, 25.8, 54.4, 68.6,



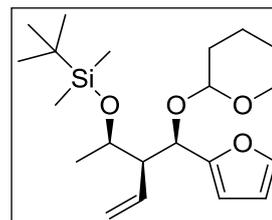
70.6, 107.1, 109.8, 118.3, 134.4, 141.8, 155.8; **HRMS** (ESI+) calculada para $C_{16}H_{28}NaO_3Si$ $[M+Na]^+$ 319.1700, encontrada 319.1697; $[\alpha]_D^{25} +27.3$ (c 1.00, $CHCl_3$).

4.2.5 Síntesis de *sin, sin*-4

En un matraz bien seco que contiene 5.28 g (17.8 mmol) de *sin, sin*-3a y 0.13 g (0.5 mmol) del catalizador *p*-toluensulfonato de piridinio, se introduce bajo atmósfera de nitrógeno vía jeringa 25 mL de THF anhidro. Se agita fuertemente la disolución y se añaden 4.77 mL (55.8 mmol) de 3,4-dihidro-2*H*-pirano. Tras 16 h de agitación a temperatura ambiente, se añade una disolución saturada de NaCl (10 mL). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$ anhidro. Se filtra la disolución y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/ $AcOEt$, 95:5), obteniendo 5.30 g (13.9 mmol, 78%) de *sin, sin*-4 como mezcla 1:1 de diastereómeros.

Compuesto *sin, sin*-4: aceite incoloro; **R_f** (hexano/ $AcOEt$ 9:1):

0.60; **RMN de ¹H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ -0.07 (1.5H, s, $SiCH_3$), -0.08 (1.5H, s, $SiCH_3$), -0.05 (1.5H, s, $SiCH_3$), -0.04 (1.5H, s, $SiCH_3$) 0.90 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$), 1.05 (1.5H, d, $J=6.4$ Hz, $CH_3CHOTBS$), 1.07 (1.5H, d, $J=6.4$ Hz, $CH_3CHOTBS$), 1.37-1.80



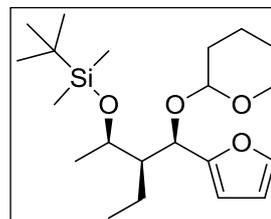
(6H, m, $(CH_2)_3$), 2.55 (1H, td, $J=9.6, 2.0$ Hz, $CHCH=CH_2$), 3.29 (0.5H, m, OCH_2CH_2), 3.46-3.58 (2H, m, $CHOTBS$ y OCH_2CH_2), 3.87 (0.5H, td, $J=11.2, 2.8$ Hz, OCH_2CH_2), 4.49 (0.5H, t, $J=2.8$ Hz, $OCHO$), 4.66-4.68 (1H, m, $OCHO$ y $CHOTHP$), 4.82 (0.5H, d, $J=9.6$ Hz, $CHOTHP$), 5.14-5.26 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.86-5.99 (1H, m, $CHCH_2$), 6.26-6.32 (2H, m, ArH), 7.37 (0.5H, s, ArH), 7.39 (0.5H, s, ArH); **RMN de ¹³C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ -5.1, -3.8, -3.7, 18.1, 18.6, 19.0, 22.4, 22.5, 25.4, 25.7, 25.9, 29.8, 30.3, 55.7, 56.4, 61.0, 61.6, 67.5, 67.6, 69.4, 73.4, 93.6, 99.7, 107.9, 109.8, 109.9, 110.0, 118.2, 119.0, 135.0, 135.7, 141.6, 142.3, 152.9, 154.9; **IR** (film): 3028, 2912, 2878, 1462, 1371, 1233; **HRMS** (ESI+) calculada para $C_{21}H_{36}NaO_4Si$ $[M+Na]^+$ 403.2275, encontrada 403.2278.

4.2.6 Síntesis de *sin, sin*-5

En un matraz limpio y seco que contiene 5.09 g (13.4 mmol) de *sin, sin*-4 y 0.100 g (5%, 0.01mmol) de platino sobre carbón activo, se añaden bajo atmósfera de hidrógeno 2 mL de AcOEt y se somete a agitación mecánica durante 45 min a temperatura ambiente. Se sigue la reacción por TLC hasta la desaparición del material de partida. Se filtra la disolución sobre Celite® y se evaporan directamente los disolventes a presión reducida obteniéndose así 5.01 g (13.2 mmol, 98%) de *sin, sin*-5.

Compuesto *sin, sin*-5: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt

9:1) 0.65; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ -0.06 (1.5H, s, SiCH₃), -0.05 (1.5H, s, SiCH₃), -0.03 (1.5H, s, SiCH₃), -0.02 (1.5H, s, SiCH₃), 0.86 (4.5H, s, SiC(CH₃)₃), 0.88 (4.5H, s, SiC(CH₃)₃), 0.98 (1.5H, t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.04 (1.5H,



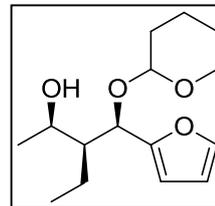
t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.13 (1.5H, d, *J*=6.4 Hz, CH₃CHOTBS), 1.16 (1.5H, d, *J*=6.0 Hz, CH₃CHOTBS), 1.45-1.80 (9H, m, (CH₂)₃ y CHCH₂CH₃), 3.25 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 3.49-3.56 (1H, m, OCH₂CH₂), 3.62-3.71 (1H, m, CHOTBS), 3.89 (0.5H, ddd, *J*=11.2, 9.2, 4.0 Hz, OCH₂CH₂), 4.45 (0.5H, t, *J*=3.2 Hz, OCHO), 4.64 (0.5H, d, *J*=7.6 Hz, CHOTHP), 4.74 (0.5H, t, *J*=3.2 Hz, OCHO), 4.79 (0.5H, d, *J*=8.4 Hz, CHOTHP), 6.22-6.25 (1H, m, ArH), 6.29-6.31 (1H, m, ArH), 7.34 (0.5H, m, ArH), 7.37 (0.5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ -5.0, -3.9, 13.7, 14.2, 18.1, 18.9, 19.2, 19.2, 19.3, 21.6, 22.0, 25.4, 25.6, 25.9, 30.5, 30.6, 51.1, 51.2, 61.8, 61.8, 68.1, 68.3, 71.6, 75.1, 94.5, 99.9, 107.2, 109.2, 109.7, 109.9, 141.2, 142.0; **IR** (film): 3013, 2967, 2923, 1467, 1375, 1239; **HRMS** (ESI+) calculada para C₂₁H₃₈NaO₄Si [M+Na]⁺ 405.2432, hallada 405.2432.

4.2.7 Síntesis de *sin, sin*-6

En un matraz bien seco que contiene 5.01 g (13.01 mmol) de *sin, sin*-5 y 20.68 g (65.5 mmol) de TBAF·3H₂O, se añade bajo atmósfera de nitrógeno 50 mL de THF anhidro y se agita vigorosamente a temperatura ambiente. La reacción se sigue por TLC hasta desaparición total del material de partida. En cuanto finaliza la reacción, se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). Se separan las fases y se extrae la acuosa con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se

purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 8:2), obteniéndose 2.5 g (9.24 mmol, 71%) de *sin, sin*-6 de la mezcla 1:1 de diastereómeros.

Compuesto *sin, sin*-6: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2):

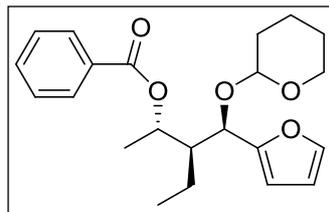


0.25; **RMN de ¹H:** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.84 (1.5H, t, *J*=7.2 Hz, CH₃CH₂), 0.93 (1.5H, t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.16 (1.5H, d, *J*=6.4 Hz, CH₃CH), 1.20 (1.5H, d, *J*=6.4 Hz, CH₃CH), 1.41-1.81 (9H, m, (CH₂)₃ y CHCH₂CH₃) 2.49 (1H, bs, OH), 3.30 (0.5H, dt, *J*=11.6, 4.8 Hz, OCH₂CH₂), 3.49 (0.5H, dt, *J*=12.0, 4.8 Hz, OCH₂CH₂), 3.61 (0.5H, ddd, *J*=11.6, 8.8, 3.2 Hz, OCH₂CH₂), 3.89 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 3.92 (0.5H, m, CHOH), 4.03 (0.5H, cd, *J*=6.4, 2.0 Hz, CHOH), 4.49 (0.5H, dd, *J*=5.2, 2.8 Hz, OCHO), 4.70 (0.5H, d, *J*=5.2 Hz, CHOTHP), 4.75 (0.5H, t, *J*=3.6 Hz, OCHO), 4.94 (0.5H, d, *J*=5.2 Hz, CHOTHP), 6.23 (0.5H, d, *J*=3.2 Hz, Ar*H*), 6.28 (0.5H, d, *J*=3.2 Hz, Ar*H*), 6.30 (0.5H, dd, *J*=3.2, 1.8 Hz, Ar*H*), 6.32 (0.5H, dd, *J*=3.2, 1.6 Hz, Ar*H*), 7.34 (0.5H, dd, *J*=1.8, 0.8 Hz, Ar*H*), 7.37 (0.5H, dd, *J*=1.6, 0.8 Hz, Ar*H*); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13.7, 14.1, 16.8, 17.7, 19.2, 20.0, 21.1, 21.3, 25.2, 30.6, 30.7, 50.4, 50.5, 62.2, 63.2, 67.7, 69.2, 74.2, 75.2, 96.6, 99.2, 107.3, 107.9, 110.1, 110.1, 141.4, 142.0, 153.7, 154.9; **IR** (film): 3400-3200, 3024, 2956, 1442, 1370, 1212, 1155; **HRMS** (ESI+) calculada para C₁₅H₂₄NaO₄ [M+Na]⁺ 291.1567, encontrada 291.1565.

4.2.8 Síntesis de *anti, sin*-7a

A una disolución de 0.88 g (2.59 mmol) de *sin, sin*-5, 0.63 g (5.18 mmol) de ácido benzoico y 0.63 g (5.18 mmol) de trifenilfosfina en 10 mL de tolueno anhidro, se enfría a -78 °C y se adiciona gota a gota vía jeringa 0.95 mL (5.18 mmol) de DEAD. Se agita la disolución 30 min a -78 °C, tras lo cual se mantiene la agitación durante 1 hora a 0 °C. Entonces, se sigue la reacción por TLC hasta la desaparición del material de partida. Cuando la reacción ha finalizado, se añaden 5 mL de *tert*-butil dimetil éter y se lava sucesivamente con NaHCO₃ (10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2). Se obtienen 0.79 g (2.09 mmol, 81%) de *anti, sin*-7 de la mezcla de diastereómeros.

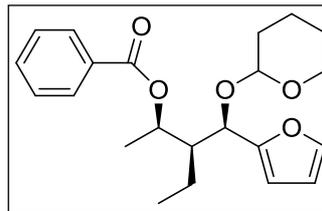
Compuesto *anti,sin-7a*: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 98:2): 0.53; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.00 (1.5H, t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.05 (1.5H, t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.21 (1.5H, d, *J*=6.2 Hz, CH₃CHOBz), 1.23 (1.5H, d, *J*=6.2 Hz, CH₃CHOBz), 1.44-1.84 (8H, m, (CH₂)₃ y CH₂CH₃), 2.18 (0.5H, c, *J*=6.2 Hz, CHCHOTHP), 2.24 (0.5H, c, *J*=6.4 Hz, CHCHOTHP), 3.27 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 3.40 (0.5H, dt, *J*=10.4, 4.4 Hz, OCH₂CH₂), 3.61 (0.5H, ddd, *J*=11.2, 8.8, 2.8 Hz, OCH₂CH₂), 3.79 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 4.47 (0.5H, t, *J*=3.6 Hz, OCHO), 4.71 (0.5H, t, *J*=3.6 Hz, OCHO), 4.77 (0.5H, d, *J*=6.0 Hz, CHOTHP), 4.87 (0.5H, d, *J*=6.4 Hz, CHOTHP), 5.14 (0.5H, q, *J*=6.4 Hz, CHOBz), 5.21 (0.5H, q, *J*=6.4 Hz, CHOBz), 6.29 (0.5H, m, ArH), 6.32 (1.5H, m, ArH), 7.36-7.45 (3H, m, ArH), 7.54 (1H, m, ArH), 8.02 (2H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.9, 13.2, 16.7, 17.1, 19.2, 19.4, 19.6, 19.9, 25.3, 25.4, 30.5, 30.5, 48.5, 48.7, 62.1, 62.3, 71.3, 71.4, 71.6, 74.0, 95.3, 99.6, 107.0, 108.6, 110.0, 110.2, 128.2, 128.3, 129.5, 132.6, 132.7, 141.3, 142.1, 153.4, 155.0, 165.8; **IR** (film): 3023, 2984, 2967, 1723, 1443, 1381, 1275, 1212; **HRMS** (ESI+) calculada para C₂₂H₂₈NaO₅ [M+Na]⁺ 295.1829, encontrada 395.1827.



4.2.9 Síntesis de *sin,sin-7b*

En un matraz bien seco que contiene 0.035 g (0.13 mmol) de *sin,sin-6* y 0.005 g (0.01 mmol) del catalizador 4-dimetilaminopiridina se añaden bajo atmósfera de nitrógeno 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro, a continuación se disminuye la temperatura hasta 0 °C y se adicionan vía jeringa 0.045 mL (0.39 mmol) de cloruro de benzoílo y 0.05 mL (0.39 mmol) de Et₃N. Tras la adición, se deja reaccionar la mezcla durante 6 h a temperatura ambiente. Al término, se añade una disolución saturada de NaCl (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL). Se separan las fases y se extrae tres veces la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x5 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. A continuación se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 0.037 g (0.10 mmol, 76%) de *sin,sin-7b*.

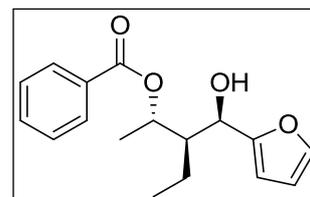
Compuesto *sin, sin-7b*: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 9:1): 0.33; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.00 (1.5H, t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.06 (1.5H, t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.24 (3H, d, *J*=6.4 Hz, CH₃CHOBz), 1.82-1.95 (6H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.15 (0.5H, q, *J*=4.0 Hz, CHCHOTHP), 2.32 (0.5H, q, *J*=5.6 Hz, CHCHOTHP), 3.27 (0.5H, dt, *J*=11.2, 4.4 Hz, OCH₂CH₂), 3.40 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 3.77 (1H, m, OCH₂CH₂), 4.48 (0.5H, t, *J*=3.6 Hz, OCHO), 4.71 (0.5H, t, *J*=3.2 Hz, OCHO), 4.77 (0.5H, d, *J*=5.6 Hz, CHOTHP), 4.88 (0.5H, d, *J*=6.8 Hz, CHOTHP), 5.14 (0.5H, q, *J*=6.4 Hz, CHOBz), 5.21 (0.5H, q, *J*=6.2 Hz, CHOBz), 6.29 (1H, d, *J*=3.0 Hz, Ar*H*), 6.32 (1H, dd, *J*=3.0, 1.6 Hz, Ar*H*), 7.39 (1H, dd, *J*=1.6, 0.8 Hz, Ar*H*), 7.52 (2H, dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, Ar*H*), 7.67 (1H, td, *J*=8.0, 1.2 Hz, Ar*H*), 8.16 (2H, dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, Ar*H*); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.2, 17.8, 18.2, 20.3, 20.5, 20.7, 21.5, 26.4, 26.5, 31.6, 31.8, 49.6, 49.7, 63.2, 63.4, 72.4, 72.5, 72.7, 75.1, 96.4, 100.7, 108.1, 109.7, 111.1, 111.3, 129.3, 129.4, 129.5, 129.9, 130.6, 131.6, 133.6, 135.8, 142.2, 143.4, 154.5, 156.1, 163.2, 166.9.



4.2.10 Síntesis de *anti, sin-7c*

En un matraz seco que contiene una disolución de 0.018 g (0.05 mmol) de *anti, sin-7a* en 1 mL de MeOH anhidro, se añaden 0.002 g (0.01 mmol) de *p*-toluensulfonato de piridinio y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h, tras lo cual se añade una disolución saturada de NaCl (1 mL). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x5 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro. Se filtra la disolución y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo 0.013 g (0.05 mmol, 93%) de *anti, sin-7c*.

Compuesto *anti, sin-7c*: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 95:5): 0.35; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.93 (3H, t, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.38 (3H, d, *J*=6.4 Hz, CH₃CHOBz), 1.48 (1H, q, *J*=7.6 Hz, CH₃CH₂), 1.59 (1H, m, CH₃CH₂), 2.05 (1H, m, CHCH₂CH₃), 5.00 (1H, d, *J*=3.2 Hz, CHOH), 5.34 (1H, q, *J*=6.4 Hz, CHOBz), 6.28 (1H, d, *J*=3.2 Hz, Ar*H*), 6.33 (1H, dd, *J*=3.2, 1.8 Hz, Ar*H*), 7.36 (1H, dd, *J*=1.8, 0.8, Ar*H*), 7.43



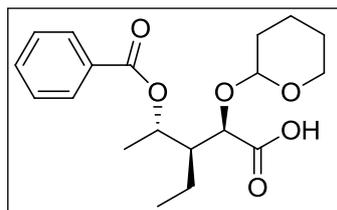
(2H, td, $J=7.4, 1.4$ Hz, ArH), 7.67 (1H, tt, $J=7.4, 1.4$ Hz, ArH), 8.02 (2H, dd, $J=7.4, 1.4$ Hz, ArH).

4.2.11 Síntesis de *anti,sin-8*

Disolvemos 0.063 g (0.176 mmol) de *anti,sin-7a* en la siguiente mezcla de disolventes, 0.6 mL de CCl₄, 1.0 mL de H₂O y 0.6 mL de CH₃CN. A continuación se añaden 0.190 g (1.60 mmol) de NaIO₄ y 0.003 g (0.017 mmol) del catalizador RuCl₃·H₂O. La mezcla se deja reaccionando a temperatura ambiente y bajo agitación magnética hasta desaparición total del producto de partida, tras lo cual se añade CH₂Cl₂ (2 mL) y H₂O (2 mL). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 mL). Se juntan las fases orgánicas, se filtran sobre celite® y se secan con MgSO₄ anhidro. A continuación se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Se obtienen 0.051 g (0.15 mmol, 82%) de *anti,sin-8*.

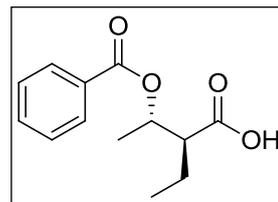
Compuesto *anti,sin-8*: aceite incoloro; **R_f**

(CH₂Cl₂/MeOH 95:5): 0.13; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.99 (1.5H, t, $J=7.2$ Hz, CH₃CH₂), 1.03 (1.5H, t, $J=7.6$ Hz, CH₃CH₂), 1.40 (1.5H, d, $J=6.0$ Hz, CH₃CHOBz),



1.44 (1.5H, d, $J=6.4$ Hz, CH₃CHOBz), 1.52-1.83 (8H, m, (CH₂)₃ y CH₂CH₃), 2.27 (0.5H, m, CHCH₂CH₃), 2.42 (0.5H, m, CHCH₂CH₃), 3.25 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 3.53 (0.5H, ddd, $J=11.6, 10.8, 3.2$ Hz, OCH₂CH₂), 3.63 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 3.97 (0.5H, m, OCH₂CH₂), 4.26 (0.5H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, OCHO), 4.38 (0.5H, d, $J=2.4$ Hz, CHOTHP), 4.60 (0.5H, $J=5.2, 2.8$ Hz, OCHO), 4.71 (0.5H, d, $J=2.4$ Hz, CHOTHP), 5.17-5.24 (1H, m, CHOBz), 7.39-7.48 (2H, m, ArH), 7.52-7.60 (1H, m, ArH), 8.03-8.06 (2H, m, ArH), 10.0-12.0 (1H, sa, OH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13.6, 13.7, 19.4, 19.9, 20.9, 21.2, 22.3, 26.0, 26.5, 31.7, 32.2, 48.5, 49.0, 64.3, 67.3, 72.6, 72.8, 72.9, 74.9, 99.5, 105.5, 129.6, 129.7, 130.9, 131.0, 134.1, 134.5, 167.3, 167.3, 175.5, 179.4; **IR** (film): 3300-3000, 3028, 2912, 1725, 1698, 1439, 1376, 1266.

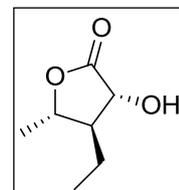
Compuesto *anti*-8a: aceite incoloro; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 95:5): 0.15; **Señales más significativas de RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.67 (1H, m, CHCH₂CH₃), 5.34 (1H, q, $J=6.4$ Hz, CHOBz).



4.2.12 Síntesis de (-)-9

En un balón que contiene 0.051 g (0.144 mmol) de *anti,sin*-8 se añaden 1 mL de THF y 2 mL de una disolución de LiOH 8 M. Bajo agitación magnética, se calienta la reacción 70-80 °C durante 6 h, se sigue por TLC hasta desaparición total del material de partida. A continuación se añade gota a gota una disolución acuosa de HCl 37% hasta alcanzar pH=1, se agita la mezcla durante 24 h a reflujo hasta que se produce la lactonización. Se añade a la reacción una disolución saturada de NaCl (1 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x2 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida, teniendo en cuenta la elevada volatilidad del producto final, y se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 9:1), aislándose 0.017 g (0.117 mmol, 81%) de (-)-9.

Compuesto (-)-9: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 7:3): 0.08; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.08 (3H, t, $J=7.6$ Hz, CH₃CH₂), 1.45 (3H, d, $J=6.4$ Hz, CH₃CH), 1.55-1.74 (2H, m, CH₂CH₃), 1.94-2.02 (1H, m, CHCH₂), 2.70 (1H, d, $J=2.4$ Hz, OH), 4.17 (1H, q, $J=6.4$ Hz, CHCH₃), 4.18 (1H, d, $J=10.4$ Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 11.4, 19.6, 23.1, 52.3, 73.7, 78.4, 176.7; **IR** (film): 3360, 2936, 2872, 1766, 1444, 1031; **HRMS** (ESI+) calculada para C₇H₁₂NaO₃ [M+Na]⁺ 167.0679, hallada 167.0678; $[\alpha]_D^{25}$ -0.4 (c 1.00, CHCl₃).

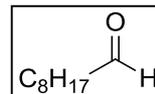


4.3 SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE LA (-)-ISOAVENACIOLIDA

4.3.1 Purificación de nonanal (10)

Se lavan 10 mL de nonanal con NaHCO_3 (3x30 mL), hasta que se observa la cesión del burbujeo. Se separan las fases y se seca la orgánica con MgSO_4 anhidro, se eliminan disolventes a presión reducida y el crudo se purifica mediante destilación simple obteniendo 9.42 mL de nonanal.

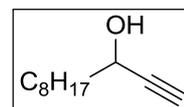
Compuesto 10: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.78; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.25-1.35 (10H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$), 1.50-1.60 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 2.35-2.48 (2H, m, CH_2CHO), 9.88 (1H, d, $J=d3.0$ Hz, CHO).



4.3.2 Síntesis de (\pm)-undec-1-in-3-ol ((\pm)-11)

A una disolución de 4.57 mL (33 mmol) de etiniltrimetilsilano en 20 mL de THF anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno y a -40 °C, se añaden 13.2 mL de *n*-butillitio (2.5 M en hexano, 33 mmol). Se agita la mezcla durante 10 min y entonces se añade 5.15 mL (30 mmol) de nonanal destilado a -40 °C. Tras 10 min, se lleva la reacción a temperatura ambiente y se mantiene bajo agitación vigorosa durante 45 min. Entonces, se añaden a la mezcla 20 mL de agua y 2.5 g. de K_2CO_3 . Se agita durante 2 h adicionales y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO_4 anhidro y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2), obteniendo 4.64 g (27.6 mmol, 92%) of (\pm)-11.

Compuesto (\pm)-11: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.58; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.25-1.35 (10H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$), 1.40-1.50 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$), 1.67-1.75 (2H, m, CH_2CHOH), 1.80 (1H, sa, OH), 2.45 (1H, $J=3.0$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.36 (1H, td, $J=6.4, 3.0$ Hz, CHOH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.0, 29.2, 29.2, 29.5, 31.8, 37.7, 62.3, 72.8, 85.0; **IR** (film): 3406, 3302, 2928, 2157, 1098; **HRMS** (ESI+): calcd.. para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169.1587, hallada 169.1592.



4.3.3 Resolución cinética enzimática con *CAL-B*. Obtención de (*R*)-undec-1-in-3-ol ((*R*)-**11**) y Acetato de (*S*)-undec-1-in-3-ilo ((*S*)-**12**)

El alcohol racémico (\pm)-**11** (4.64 g, 27.6 mmol) se disuelve en 30 mL acetato de vinilo en presencia de Novozym 435[®] (0.250 g). La mezcla se agita bajo atmósfera de nitrógeno hasta que su seguimiento bajo RMN de ¹H confirma una conversión del 35%. Entonces, la mezcla se filtra y los disolventes se eliminan bajo presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 9:1) para dar 2.704 g (16.1 mmol, 58%) de (*R*)-**11** y 2.05 g (9.8 mmol, 35%) de (*S*)-**12**.

Compuesto (*S*)-12: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.83;

$[\alpha]_D^{25}$ -58.6 (c 0.99, CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.88

(3H, t, $J=6.8$ Hz, CH₃CH₂), 1.25-1.35 (10H, m, CH₃(CH₂)₅), 1.39-1.48

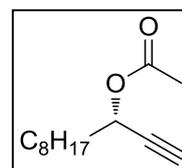
(2H, m, CH₂CH₂CHOAc), 1.73-1.80 (2H, m, CH₂CHOAc), 2.09 (3H, s,

COCH₃), 2.44 (1H, d, $J=2.2$ Hz, C \equiv CH), 5.33 (1H, td, $J=6.9, 2.2$ Hz, CHOAc); **RMN de**

¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.1, 21.0, 22.6, 24.9, 29.1, 29.2, 29.4, 31.8, 34.6, 63.8, 73.3,

81.3, 169.9; **IR** (film): 3311, 2924, 2166, 1740, 1226; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para

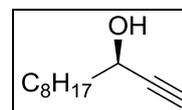
C₁₃H₂₂NaO₂ [M+Na]⁺ 233.1512, hallada 233.1519.



Compuesto (*R*)-11: aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ -0.7 (c 0.99, CHCl₃, e.e.

64%); R_f , **RMN de ¹H**, **RMN de ¹³C**, **IR** y **HRMS** ver **compuesto (\pm)-**

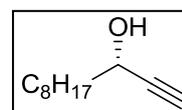
10.



En un balón limpio y seco que contiene 1.20 g (5.71 mmol) de (*S*)-**12** se añade una disolución de 1.5 g (28 mmol) de MeONa disueltos en 20 mL de MeOH. La mezcla se agita durante 2 h. Entonces, se elimina el disolvente a presión reducida y sobre el residuo se añaden 10 mL de CH₂Cl₂ y 10 mL de HCl 2N. Se separan las fases y la acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Se seca con MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes bajo presión reducida para dar 0.959 g (5.70 mmol, 100%) de (*S*)-**11**.

Compuesto (*S*)-11: aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ $+4.8$ (c 0.99, CHCl₃, e.e.

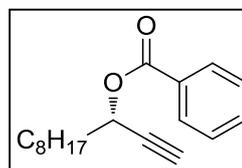
98%); R_f , **RMN de ¹H**, **RMN de ¹³C**, **IR** y **HRMS** ver **compuesto (\pm)-11**.



4.3.4 Determinación de la pureza enantiomérica por HPLC

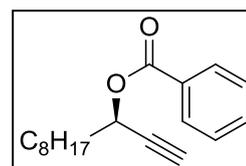
La determinación de la pureza enantiomérica del alcohol (*S*)-**11** fue obtenida mediante HPLC, analizando su respectivo benzoato preparado con cloruro de benzoilo. El éster racémico fue separado en dos picos análogos con t_R 6.3 min (*R* enantiómero) y 7.3 min (*S* enantiómero) empleando una columna CHIRALPAK® IA (0.46 cm \varnothing x 25 cm) con mezcla de eluyentes hexano/isopropanol 98:2 y una velocidad de flujo (F_c) de 1 mL/min. La configuración absoluta de los alcoholes (+)-**13** y (-)-**13** fue determinada por comparación de sus respectivos valores de rotación específica extraídos de la literatura. El exceso enantiomérico fue del 98%.

Compuesto (-)-(*S*)-13: aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ -31.3 (c 0.99, CHCl₃, e.e. 98%); R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.6; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, $J=6.4$ Hz, CH₃), 1.25-1.40 (10H, m, CH₃(CH₂)₅), 1.53 (2H, q, $J=7.6$ Hz, CH₂), 1.92 (2H, m,



CH₂CHOH), 2.48 (1H, $J=2.4$ Hz, C \equiv CH), 5.59 (1H, td, $J=6.8, 2.0$ Hz, CHOBz), 7.45 (2H, td, $J=7.2, 1.4$ Hz, ArH), 7.57 (1H, td, $J=7.2, 1.4$ Hz, ArH), 8.07 (2H, dd, $J=7.2, 1.4$ Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 24.9, 29.1, 29.2, 29.4, 31.8, 34.7, 64.4, 73.6, 81.3, 128.4, 129.9, 133.1, 165.5; **IR** (film): 3308, 3063, 2923, 2197, 1720, 1261; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₁₈H₂₅O₂ [M+H]⁺ 273.1849, hallada 273.1844.

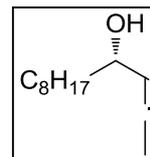
Compuesto (+)-(*R*)-13: aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25}$ +10.6 (c 0.99, CHCl₃, e.e. 65%); R_f , **RMN de ¹H**, **RMN de ¹³C**, **IR** y **HRMS** ver compuesto (-)-**13**.



4.3.5 Síntesis de (*S*)-dodeca-1,2-dien-4-ol ((*S*)-14)

Sobre una disolución de 2.23 mL de dicitclohexilamina (11.3 mmol) y 0.95 g (5.6 mmol) de (*S*)-**13** en 20 mL de dioxano anhidro se añaden secuencialmente y bajo atmósfera de nitrógeno, 0.42 g (14.1 mmol) de paraformaldehído y 0.538 g (2.82 mmol) de CuI. Entonces, la mezcla se agita vigorosamente durante 4 h. Al término, se eliminan los disolventes a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2) para dar 0.885 g (4.8 mmol, 86%) de (*S*)-**14**.

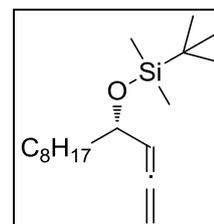
Compuesto (S)-14: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.5; $[\alpha]_D^{25} +2.6$ (c 0.99, CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.86 (3H, t, $J=6.4$ Hz CH₃), 1.25-1.48 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.54-1.60 (3H, m, CH₂CHOH), 4.16 (1H, m, CH=C=CH₂), 4.85 (2H, m, CH₂=C=CH), 5.24 (1H, q, $J=6.4$ Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.4, 29.2, 29.5, 29.5, 31.8, 37.5, 69.7, 77.4, 94.9, 207.0; **IR** (film): 3334, 2921, 1955, 1035; **HRMS** (ESI+) calcd. para C₁₂H₂₃O [M+H]⁺ 183.1743, hallada 183.1742.



4.3.6 Síntesis de (-)-(S)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-1,2-undecadieno ((S)-15)

Una disolución de 1.1 g (7.3 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo en 15 mL THF se añade, bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 0.665 g (3.6 mmol) de (S)-14, 0.62 g de imidazol (9.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 3 h. Tras ello, se añade a la reacción 10 mL de una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre Mg₂SO₄, se filtran y los disolventes se eliminan bajo presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 98:2) para dar 0.962 g (3.2 mmol, 89%) de (S)-15.

Compuesto (S)-15: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.9; $[\alpha]_D^{25} -9.6$ (c 0.99, CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.05 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.06 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.88-0.92 (12H, m, CH₃CH₂ y SiC(CH₃)₃), 1.24-1.40 (12, m, CH₃(CH₂)₆), 1.47-1.57 (2H, m, CH₂CHOH), 4.14 (1H, m, CH=C=CH₂), 4.72 (2H, m, CH₂=C=CH), 5.09 (1H, q, $J=6.6$ Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ -4.9, -4.3, 14.1, 18.2, 22.7, 25.5, 25.9, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 38.7, 71.6, 75.7, 95.0, 207.4; **IR** (film): 2925, 1956, 1078; **HRMS** (ESI+) calcd. para C₁₈H₃₇OSi [M+H]⁺ 297.2608, hallada 297.2599.



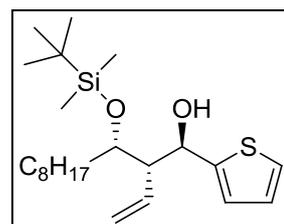
4.3.7 Síntesis de *sin,anti*-16a

En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de diciclohexilborano en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de (S)-15 (0.962 g, 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10

mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de 2-tiofenocarboxaldehído a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y el crudo purificado mediante cromatografía de columna *flash* (Hexano/AcOEt, 8:2) de gel de sílice para dar 1.06 g (2.6 mmol, 80%) de *sin,anti*-**16a** y 0.153 g (0.3 mmol, 12%) de *sin,sin*-**16b**.

Compuesto *sin,anti*-16a: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt

95:5): 0.3; **[α]_D²⁵** -4.4 (c 0.99, CHCl₃); **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.89 (3H, t, *J*=7.2 Hz, CH₃CH₂), 0.95 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.24-1.34 (10H, m, CH₃(CH₂)₅), 1.35-1.45 (2H, m, CH₂CH₂OTBS), 1.55-1.65 (2H,



m, CH₂CH₂OTBS), 2.59 (1H, td, *J*=9.0, 2.7 Hz, CHCH=CH₂), 3.99 (1H, ddd, *J*=7.8, 5.6, 2.7 Hz, CHOTBS), 4.34 (1H, d, *J*=1.0 Hz, OH), 4.92 (1H, ddd, *J*=17.2, 1.6, 0.4 Hz, CH=CH₂), 5.01 (1H, dd, *J*=10.4, 1.6 Hz, CH=CH₂), 5.09 (1H, dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, CHOH), 5.60 (1H, ddd, *J*=17.2, 10.4, 9.2 Hz, CH=CH₂), 6.90 (2H, m, ArH), 6.21 (1H, dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ -4.4, -4.3, 14.1, 18.0, 22.7, 25.9, 26.1, 29.2, 29.5, 29.6, 31.8, 33.0, 56.2, 71.5, 75.5, 118.4, 124.1, 124.5, 126.1, 134.8, 148.3; **IR** (film): 3446, 3073, 2926, 1252; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₂₃H₄₂NaO₂SSi [M+H]⁺ 433.2567, hallada 433.2564.

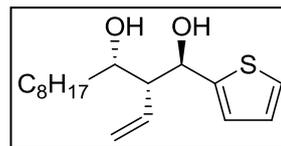
4.3.8 Síntesis de *sin,anti*-17

Una disolución de 1.06 g (2.6 mmol) de *sin,anti*-**16a** y 4.07 g (12.9 mmol) de TBAF·3H₂O en THF anhidro se agita durante 24 h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces, se añade a la reacción una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL) y las respectivas fases se separan. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3) para dar 0.642 g (2.2 mmol, 84%) de *sin,anti*-**17**.

Compuesto *sin,anti*-17: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt

8:2): 0.28; $[\alpha]_D^{25} -3.2$ (c 0.99, CHCl_3); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400

MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.4$ Hz, CH_3CH_2), 1.23-1.35 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.38-1.48 (2H, m, CH_2CHOH), 2.31 (1H, sa, OH), 2.48 (1H, ddd, $J=8.8, 6.4, 2.0$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 3.48 (1H, sa, OH), 3.98 (1H, m, CHAr), 4.34 (1H, m, $\text{CHC}_8\text{H}_{17}$), 5.10 (1H, dd, $J=17.2, 1.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13 (1H, d, $J=6.2$ Hz, CHOH), 5.18 (1H, dd, $J=10.4, 1.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.89 (1H, ddd, $J=17.2, 10.4, 9.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.98 (2H, m, ArH), 7.24 (1H, dd, $J=4.4, 1.6$ Hz, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.8, 29.2, 29.5, 29.5, 31.9, 34.8, 55.4, 71.6, 72.9, 119.2, 123.9, 124.5, 126.6, 134.1, 147.7; **IR** (film): 3337, 3073, 2924, 1027; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 319.1702, hallada 319.1714.



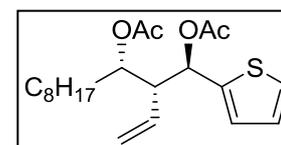
4.3.9 Síntesis de *sin,anti*-18

A una disolución de 0.642 g de *sin,anti*-17 (2.2 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 se añaden secuencialmente 2.25 mL de Et_3N (16.5 mmol), 1.55 mL de Ac_2O (16.5 mmol) y 0.006 g (0.1 mmol) 4-dimetilaminopiridina bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita hasta la desaparición total del material de partida, mostrada por TLC. Entonces, se añaden 10 mL de HCl 2 N. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x10 mL) y la fase orgánica se lava con NaOH 1 N (10 mL). El combinado de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida obteniendo 0.799 g (2.1 mmol, 95%) de *sin,anti*-18.

Compuesto *sin,anti*-18: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt

9:1): 0.88; $[\alpha]_D^{25} +9.7$ (c 0.99, CHCl_3); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400

MHz): δ 0.87 (3H, t, $J=6.4$ Hz, CH_3CH_2), 1.16-1.34 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.42-1.62 (2H, m, CH_2CHOAc), 2.03 (3H, s, CH_3CO), 2.04 (3H, s, CH_3CO), 2.75 (1H, td, $J=10.0, 2.4$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 4.94 (1H, (1H, ddd, $J=17.2, 1.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.11 (1H, dd, $J=10.2, 1.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29 (1H, ddd, $J=8.8, 2.4, 1.6$ Hz, $\text{CHC}_8\text{H}_{17}$), 5.60 (1H, dt, $J=17.2, 10.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.97 (1H, d, $J=10.2$ Hz, CHOAc) 6.90 (1H, dd, $J=5.0, 3.6$ Hz, ArH), 6.99 (1H, dd, $J=3.6, 0.8$ Hz, ArH), 7.23 (1H, dd, $J=5.0, 0.8$ Hz, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 21.0, 21.0, 22.6, 25.3, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8, 32.7, 53.0, 69.5, 71.3, 121.1, 125.5, 126.3, 127.0, 131.9, 142.1, 170.0, 170.6; **IR** (film):



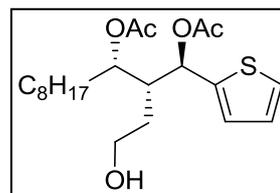
3076, 2925, 1740, 1237; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{21}H_{32}NaO_4S$ $[M+Na]^+$ 403.1914, hallada 403.1920.

4.3.10 Síntesis de *sin,anti*-19

Una disolución de 0.300 g (0.78 mmol) de *sin,anti*-18 en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro fue añada lentamente y bajo atmósfera inerte, sobre una suspensión de 0.297 g (1.7 mmol) de diciclohexilborano en 3 mL CH_2Cl_2 anhidro a 0 °C. Tras 10 min, la reacción se lleva a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 4 h. Entonces, se añade una solución de 1.5 mL de H_2O_2 al 33%, seguido de 1.5 mL de tampón fosfato y se mantiene la agitación durante dos horas adicionales. Tras ello, se eliminan los disolventes a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 85:15) consiguiendo 0.270 g (0.68 mmol, 87%) de producto *sin,anti*-19 aislado.

Compuesto *sin,anti*-19: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt

85:15): 0.5; $[\alpha]_D^{25} +22.1$ (c 0.99, $CHCl_3$); **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.4$ Hz, CH_3CH_2), 1.26-1.35 (12H, m, $CH_3(CH_2)_6$), 1.50-1.60 (3H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 2.03 (3H, s,



CH_3CO), 2.04 (3H, s, CH_3CO), 2.23 (1H, dtd, $J=10.0, 4.8, 2.4$ Hz, $CHCH_2CH_2OH$), 3.47 (2H, m, CH_2OH), 5.26 (1H, ddd, $J=8.0, 5.6, 2.4$ Hz, CHC_8H_{17}), 5.94 (1H, d, $J=10.0$ Hz, $CHAr$), 6.95 (1H, dd, $J=4.6, 3.6$ Hz, ArH), 7.07 (1H, dd, $J=3.6, 0.8$ Hz, ArH), 7.27 (1H, dd, $J=4.6, 0.8$ Hz, ArH); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.1, 21.1, 25.8, 29.1, 29.2, 29.4, 29.4, 29.4, 31.8, 32.1, 43.4, 60.8, 70.8, 72.5, 125.7, 126.6, 127.0, 142.1, 167.0, 170.7; **IR** (film): 3467, 3075, 2923, 1736, 1235; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{21}H_{34}NaO_5S$ $[M+Na]^+$ 421.2019, hallada 421.205.

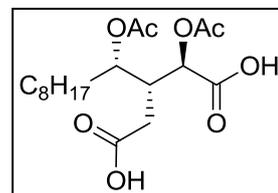
4.3.11 Síntesis de *sin,anti*-20

A una disolución que contiene 0.760 g (3.55 mmol) de $NaIO_4$ en 3 mL de CCl_4 , 3 mL de CH_3CN y 4 mL de H_2O se adiciona secuencialmente 5 mg (0.020 mmol) de cloruro de rutenio (III) monohidratado seguido de 0.147 g (0.39 mmol) de *sin,anti*-19 (0.39 mmol). La mezcla se agita vigorosamente hasta la desaparición completa del material de partida mostrado por TLC. Entonces, se añade a la reacción 5 mL de una

disolución saturada de Na_2CO_3 . Se separan las fases, y la acuosa se acidifica con HCl 1 N, hasta alcanzar pH fuertemente ácido, entonces se extrae con AcOEt (3x5 mL). El combinado de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para dar 0.121 g (0.323 mmol, 82%) de *sin,anti*-**20**.

Compuesto *sin,anti*-20: aceite incoloro; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

9:1): 0.1; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_3CH_2), 1.23-1.34 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.55-1.69 (2H, m, CH_2CHOAc), 2.03 (3H, s, CH_3CO), 2.11 (3H, s, CH_3CO), 2.49 (2H,



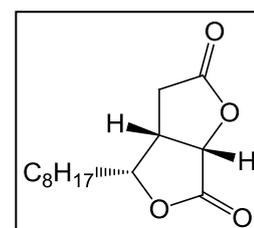
d, $J=6.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.81 (1H, q, $J=6.4$ Hz, $\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5.04 (1H, d, $J=5.2$ Hz, CHCO_2H), 5.13 (1H, q, $J=5.2$ Hz, $\text{CHC}_8\text{H}_{17}$); **RMN de ^{13}C** (CD_3OD , 100 MHz): δ 14.5, 20.6, 20.9, 23.8, 26.6, 30.1, 30.3, 30.6, 32.1, 33.1, 33.3, 40.9, 73.6, 74.1, 171.9, 172.2, 172.3, 175.6; **IR** (film): 3100-2500, 1737, 1702, 1248; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_8$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 397.1833, hallada 397.1841.

4.3.12 Síntesis de (–)-21

En un matraz que contiene 0.070 g (0.19 mmol) de *sin,anti*-**20** se añaden 2 mL de H_2SO_4 1 N seguido de 4 mL de dioxano. La mezcla se refluxe durante 24 horas. Entonces, los disolventes se eliminan directamente bajo presión reducida. Se añaden 5 mL de CH_2Cl_2 y 5 mL de una disolución saturada de Na_2CO_3 y se mantiene la agitación durante 30 min. Pasado el tiempo, se separan las fases y la acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x5 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO_4 , se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1) para dar 0.036 g (0.14 mmol, 71%) de (–)-**21**.

Compuesto (–)-21: sólido blanco; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2): 0.9;

$[\alpha]_D^{25}$ –8.6 (c 0.99, CHCl_3); **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.24-1.37 (10H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$), 1.47-1.59 (3H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 2.63 (2H, d, $J=9.6$ Hz, CH_2CO), 3.46 (1H, cd, $J=9.6, 5.8$ Hz, CHCH_2CO_2), 4.60 (1H, td, $J=8.4, 5.8$ Hz,



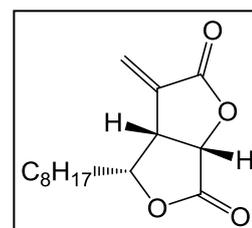
$\text{CHC}_8\text{H}_{17}$), 5.14 (1H, d, $J=5.2$ Hz, CHO_2C); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.4, 26.8, 29.1, 29.2, 29.3, 31.4, 31.7, 39.4, 76.9, 78.7, 170.5, 173.6; **IR** (film): 2914,

2847, 1780, 1733; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{14}H_{26}NO_4$ $[M+NH_4]^+$ 272.1856, hallada 272.1851.

4.3.13 Síntesis de la (-)-Isoavenaciolida

Sobre 0.045 g (0.18 mmol) of (-)-**21** se añade 3.5 mL de carbonato de metilo y metóxido de magnesio y la mezcla se calienta a 140 °C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. Tras enfriarse, se añaden 5 mL de HCl 6 N y 5 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla se agita hasta que cesa la generación de gas. Entonces, se separan las fases y la acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (4x10 mL). El combinado de fases orgánicas se lava con H_2O (10 mL), se seca sobre $MgSO_4$ y los disolventes se eliminan a presión reducida. El aceite amarillo residual se trata con una disolución stock preparada de ácido acético glacial (1 mL), formalina (1mL), *N*-metilanilina (0.5 mL) and acetato de sodio (0.040 g). La reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. Tras ello, la reacción se diluye añadiendo 5 mL una mezcla 5:1 de HCl y CH_2Cl_2 y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre $MgSO_4$. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/ $AcOEt$ 7:3) para dar 0.038 g (0.14 mmol, 78%) de (-)-**Isoavenaciolida**.

Compuesto (-)-Isoavenaciolida: solido blanco; **pf** 126.0-128.0 °C (pf lit. 127.0-128.0 °C); **R_f** (Hexano/ $AcOEt$ 8:2): 0.05; **[α]_D²⁵** -153.9 (c 0.99, EtOH), ([α]_D²⁵ lit. -154.0 (c 1.1, EtOH)); **RMN de ¹H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.4 Hz, CH_3CH_2), 1.25-1.50 (10H, m, $CH_3(CH_2)_5$), 1.52-1.71 (4H, m, CH_2CH), 3.99

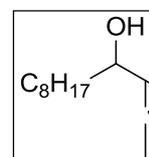


(1H, tt, *J*=8.4, 2.2 Hz, $CHC=CH_2$), 4.78 (1H, ddd, *J*=9.6, 8.4, 3.2 Hz, $C_8H_{17}CH$), 5.10 (1H, d, *J*=8.4 Hz, CO_2CHCO_2), 5.88 (1H, d, *J*=2.2 Hz, $CH_2=C$), 6.61 (1H, d, *J*=2.2 Hz, $CH_2=C$); **RMN de ¹³C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 26.0, 29.1, 29.1, 29.3, 31.8, 32.4, 41.7, 74.2, 80.4, 128.9, 130.8, 167.8, 170.0; **IR** (film): 3021, 2932, 2843, 1793; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{15}H_{26}NO_4$ $[M+NH_4]^+$ 284.1856, hallada 284.1854.

4.4 SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE LA (±)-AVENACIOLIDA**4.4.1 Síntesis de (±)-dodeca-1,2-dien-4-ol ((±)-22)**

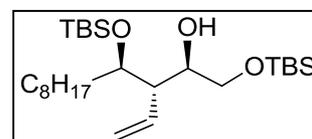
Sobre una disolución de 2.23 mL de dicitclohexilamina (11.3 mmol) y 0.95 g (5.6 mmol) de (±)-11 en 20 mL de dioxano anhidro se añaden secuencialmente y bajo atmósfera de nitrógeno, 0.42 g (14.1 mmol) de paraformaldehído y 0.538 g (2.82 mmol) de CuI. Entonces, la mezcla se agita vigorosamente durante 4 h. Al término, se eliminan los disolventes a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2) para dar 0.885 g (4.8 mmol, 86%) de (±)-22.

Compuesto (±)-22: aceite incoloro; R_f , RMN de 1H ; RMN de ^{13}C , IR y HRMS ver compuesto (S)-14.

**Adiciones “one-pot” sobre el alquenilborano derivado de (±)-22****4.4.2 Adición sobre 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído: aducto *anti,anti*-23a**

En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de dicitclohexilborano en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de (±)-22 (0.962 g, 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se obtiene un crudo que contiene la mezcla *anti,anti*-23a, *anti,sin*-23b, *sin,anti*-23c y *sin,sin*-23d, con una relación diastereomérica de 46:45:9:1. El crudo resultante se purifica parcialmente mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose 0.960 g (64%) de una fracción donde el aducto *anti,anti*-23a es muy mayoritario.

Compuesto *anti,anti*-23a: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.6; Señales más significativas de

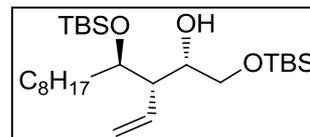


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.05 (6H, s, SiCH_3), 0.07 (6H, s, SiCH_3), 0.89 (18H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.17-1.34 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 2.39 (1H, td, $J=9.0, 4.6$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 2.76 (1H, d, $J=2.8$ Hz, OH), 5.62 (1H, dt, $J=17.1, 10.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

Compuesto *anti,sin-23b*: sólido blanco; **R_f**

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.65; **Señales más significativas**

de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.06 (6H, s, SiCH_3), 0.08

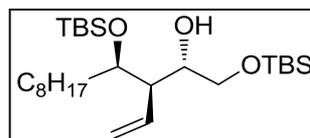


(6H, s, SiCH_3), 0.90 (18H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.20-1.32 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 2.32 (1H, td, $J=6.4, 3.6$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 2.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz, OH), 3.53 (1H, dd, $J=9.5, 4.8$ Hz, CHHOTBS), 3.60 (1H, dd, $J=9.5, 5.6$ Hz, CHHOTBS), 5.09 (1H, dd, $J=17.2, 2.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.24 (1H, dd, $J=10.4, 2.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.90 (1H, dt, $J=17.2, 10.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

Compuesto *sin,anti-23c*: aceite transparente; **R_f**

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.55; **Señales más significativas**

de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.06 (6H, s, SiCH_3), 0.07

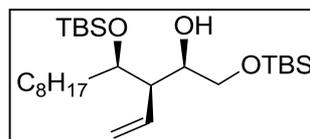


(6H, s, SiCH_3), 0.90 (18H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.16-1.32 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 2.18 (1H, dt, $J=9.0, 1.8$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 2.90 (1H, d, $J=2.8$ Hz, OH), 5.66 (1H, dt, $J=17.2, 10.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

Compuesto *sin,sin-23d*: aceite transparente; **R_f**

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.5; **Señales más significativas de**

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.06 (6H, s, SiCH_3), 0.08



(6H, s, SiCH_3), 0.89 (18H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.20-1.30 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 2.23-2.29 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 2.84 (1H, d, $J=2.8$ Hz, OH).

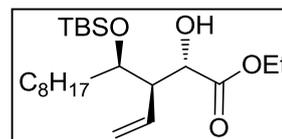
4.4.3 Adición sobre 2-oxoacetato de etilo: aducto *sin,anti-24a*

En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de diciclohexilborano en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de (\pm)-**22** (0.962 g, 3.2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de 2-oxoacetato de etilo a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo

presión reducida y se obtiene un crudo que contiene la mezcla *sin,anti*-**24a**, *anti,sin*-**24b** y *sin,sin*-**24c**, con una relación diastereomérica de 75:15:10. El crudo resultante se purifica parcialmente mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose 0.640 g (50%) de una fracción donde el aducto mayoritario es *sin,anti*-**24a**.

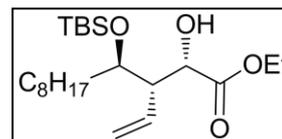
Compuesto *sin,anti*-24a: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.53; **Señales más significativas de**

RMN de 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.16-1.31 (15H, m, CH₃(CH₂)₆+CH₃CH₂O), 1.44-1.51 (2H, m, CH₂CHOTBS), 2.33 (1H, td, $J=10.0, 2.0$ Hz, CHCH=CH₂), 3.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz, OH), 3.97-4.03 (1H, m, CHOTBS), 4.17 (2H, c, $J=7.1$ Hz, CH₃CH₂O), 5.04 (1H, dd, $J=17.3, 1.9$ Hz, CH₂=CH), 5.13 (1H, dd, $J=10.3, 1.9$ Hz, CH₂=CH), 5.66-5.87 (1H, m, CH=CH₂).



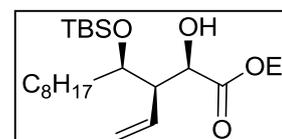
Compuesto *anti,sin*-24b: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.58; **Señales más significativas de**

RMN de 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.21-1.30 (15H, m, CH₃(CH₂)₆+CH₃CH₂O), 2.59 (1H, ddd, $J=9.6, 5.4, 2.8$ Hz, CHCH=CH₂), 3.06 (1H, sa, OH), 3.86 (1H, c, $J=5.4$ Hz, CHOTBS), 4.45 (1H, m, CHOH), 5.06 (1H, dd, $J=17.3, 1.9$ Hz, CH₂=CH), 5.17 (1H, dd, $J=10.2, 1.9$ Hz, CH₂=CH), 5.84 (1H, dt, $J=17.3, 10.2$ Hz, CH=CH₂).



Compuesto *sin,sin*-24c: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.63; **Señales más significativas de**

RMN de 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.15-1.32 (15H, m, CH₃(CH₂)₆+CH₃CH₂O), 2.59-2.65 (1H, m, CHCH=CH₂), 3.07 (1H, d, $J=2.3$ Hz, OH).



4.4.4 Adición sobre *trans*-cinnamaldehído. Aducto *sin,anti*-25a

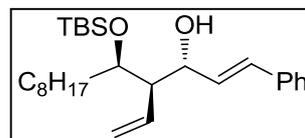
En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de dicitclohexilborano en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 0.962 g (3.2 mmol) de (\pm)-**22** en CH₂Cl₂ (10 mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de *trans*-cinnamaldehído a 0 °C. La mezcla

se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se obtiene un crudo que contiene la mezcla *sin,anti*-**25a**, *anti,sin*-**25b** y *sin,sin*-**25c**, con una relación diastereomérica de 64:24:12. El crudo resultante se purifica parcialmente mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) obteniéndose 0.820 g (61%) de una fracción donde el aducto *sin,anti*-**25a** es muy mayoritario.

Compuesto *sin,anti*-25a: aceite transparente; **R_f**

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.48; **Señales más significativas de**

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.10 (3H, s, SiCH₃), 0.17

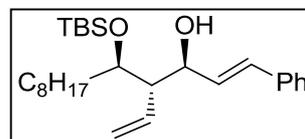


(3H, s, SiCH₃), 0.93 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.22-1.33 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.37 (1H, td, *J*=9.2, 2.8 Hz, CHCH=CH₂), 3.68 (1H, d, *J*=2.2 Hz, OH), 3.92-4.00 (1H, m, CHOTBS), 4.39-4.50 (1H, m, CHOH), 5.08 (1H, dd, *J*=17.2, 1.6 Hz, CH₂=CH), 5.13 (1H, dd, *J*=10.4, 1.6 Hz, CH₂=CH), 5.66 (1H, m, CH=CH₂), 6.17 (1H, dd, *J*=15.8, 6.4 Hz, CH=CHAr), 6.60 (1H, d, *J*=15.8 Hz, CH=CHAr), 7.12-7.38 (5H, m, ArH).

Compuesto *anti,anti*-25b: aceite transparente; **R_f**

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.51; **Señales más significativas de**

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.12 (3H, s, SiCH₃), 0.15

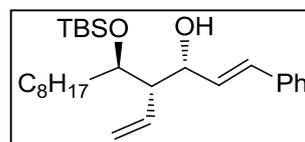


(3H, s, SiCH₃), 0.93 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.22-1.30 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.49 (1H, dt, *J*=8.8, 7.2 Hz, CHCH=CH₂), 5.56 (1H, dt, *J*=16.9, 10.2 Hz, CH=CH₂).

Compuesto *anti,sin*-25c: aceite transparente; **R_f**

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.45; **Señales más significativas de**

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.12



(3H, s, SiCH₃), 0.92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 2.20 (1H, ddd, *J*=9.6, 6.0, 2.0 Hz, CHCH=CH₂), 5.99 (1H, dt, *J*=17.4, 10.1 Hz, CH=CH₂).

4.4.5 Adición sobre 2-fenilacetaldeído: aducto *anti,anti*-26a

En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de diciclohexilborano en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de (±)-**22** (0.962 g, 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10

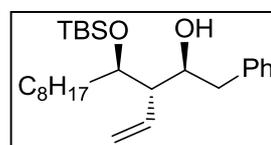
mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de 2-fenilacetaldehído a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se obtiene un crudo que contiene la mezcla *anti,anti*-**26a**, *anti,sin*-**26b**, con una relación diastereomérica de 64:34. El crudo resultante se purifica parcialmente mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3) generando 0.749 g (56%) de una fracción donde el aducto *anti,anti*-**26a** es muy mayoritario.

Compuesto *anti,anti*-26a: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt

95:5): 0.64; **Señales más significativas de RMN de ¹H**

(CDCl₃, 300 MHz): δ 0.05 (6H, s, 2xSiCH₃), 0.85 (9H, s,

SiC(CH₃)₃), 1.17-1.26 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.33 (1H, m, CHCH=CH₂), 2.90 (1H, d, J=2.6 Hz, OH), 5.63 (2H, dt, J=17.1, 10.0 Hz, CH=CH₂), 7.10-7.27 (5H, m, ArH).

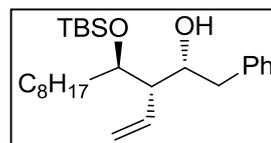


Compuesto *anti,sin*-26b: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt

95:5): 0.60; **Señales más significativas de RMN de ¹H**

(CDCl₃, 300 MHz): δ 0.03 (6H, s, 2xSiCH₃), 0.83 (9H, s,

SiC(CH₃)₃), 1.17-1.26 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.05 (1H, dt, J=10.0, 3.0 Hz, CHCH=CH₂), 2.95 (1H, d, J=2.8 Hz, OH), 5.94 (1H, dt, J=17.2, 10.1 Hz, CH=CH₂), 7.10-7.27 (5H, m, ArH).

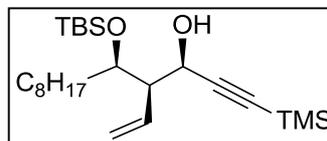


4.4.6 Adición sobre 3-(trimetilsilil)propionaldehído: aducto *sin,sin*-27a

En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de dicalohexilborano en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de (±)-**22** (0.962 g, 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de 3-(trimetilsilil)propionaldehído a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se obtiene un crudo que contiene la mezcla *anti,anti*-**27a**, *anti,sin*-**27b** y *sin,anti*-**27c**, con una relación diastereomérica de

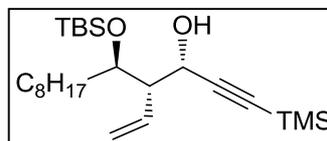
56:27:18. El crudo resultante se purifica parcialmente mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 85:15) obteniéndose 0.559 g (41%) de una fracción donde el aducto *sin,sin*-27a es muy mayoritario.

Compuesto *sin,sin*-27a: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.54; **Señales significativas de RMN de 1H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.10



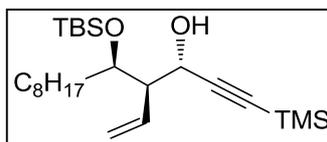
(3H, s, SiCH₃), 0.18 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.88 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.19-1.32 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.12 (1H, sa, OH), 2.27 (1H, ddd, $J=6.0, 5.1, 3.0$ Hz, CHCH=CH₂), 4.09 (1H, ddd, $J=9.1, 5.1, 3.0$ Hz, CHOTBS), 4.35 (1H, d, $J=6.0$ Hz, CHOH), 5.22 (1H, dd, $J=17.4, 2.0$ Hz, CH₂=CH), 5.35 (1H, dd, $J=10.3, 2.0$ Hz, CH₂=CH), 5.78-5.94 (1H, m, CH=CH₂).

Compuesto *anti,sin*-27b: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.59; **Señales más significativas de RMN de 1H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.09 (3H, s, SiCH₃),



0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.16 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.19-1.32 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.4 (1H, m, CHCH=CH₂), 3.14 (1H, d, $J=2.8$ Hz, OH), 4.45 (1H, m, CHOH), 5.13-5.21 (1H, m, CH₂=CH), 5.23 (1H, dd, $J=10.0, 1.9$ Hz, CH₂=CH), 5.84 (1H, dt, $J=17.3, 10.0$ Hz, CH=CH₂).

Compuesto *sin,anti*-27c: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 95:5): 0.63; **Señales más significativas de RMN de 1H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.11 (3H, s, SiCH₃),



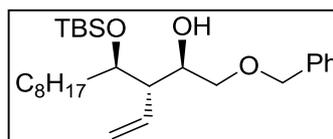
0.15 (3H, s, SiCH₃), 0.17 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.19-1.32 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.25 (1H, td, $J=9.3, 2.0$ Hz, CHCH=CH₂), 3.67 (1H, d, $J=2.6$ Hz, OH), 4.53 (1H, dd, $J=6.4, 2.0$ Hz, CHOH).

4.4.7 Adición sobre 2-benciloxiacetaldehído: aducto *anti,anti*-28a

En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de dicalohexilborano en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de (\pm)-22 (0.962 g, 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de 2-benciloxiacetaldehído a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH₂Cl₂

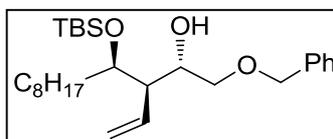
(10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se obtiene un crudo que contiene la mezcla *anti,anti-28a*, *sin,anti-28b* y *sin,sin-28c* con una relación diastereomérica 50:30:20. El crudo resultante se purifica parcialmente mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) para dar 0.672 g (50%) de una fracción donde el aducto *anti,anti-28a* es muy mayoritario.

Compuesto *anti,anti-28a*: aceite transparente; **R_f** (Hexano/AcOEt 95:5): 0.9; **Señales significativas de RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.09



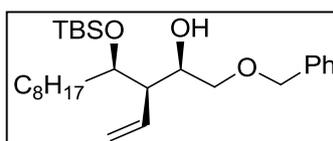
(3H, s, SiCH₃), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.21-1.35 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.42-1.55 (2H, m, CH₂CHOTBS), 2.43 (1H, m, CHCH=CH₂), 3.09 (1H, d, *J*=3.2 Hz, OH), 3.36 (1H, dd, *J*=9.7, 6.8 Hz, CHHOCH₂Ar), 3.58 (1H, dd, *J*=9.7, 2.9 Hz, CHHOCH₂Ar), 3.86-3.96 (2H, m, CHOH+CHOTBS), 4.52 (2H, s, OCH₂Ar), 5.02-5.12 (2H, m, CH₂=CH), 5.51-5.56 (1H, m, CH=CH₂), 7.28-7.36 (5H, m, ArH).

Compuesto *sin,anti-28b*: aceite transparente; **R_f** (Hexano/AcOEt 95:5): 0.69; **Señales significativas de RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.10



(3H, s, SiCH₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.21-1.35 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.42-1.55 (2H, m, CH₂CHOTBS), 2.24 (1H, td, *J*=10.0, 2.0 Hz, CHCH=CH₂), 3.04 (1H, d, *J*=3.2 Hz, OH), 3.36 (1H, dd, *J*=9.7, 6.9 Hz, CHHOCH₂Ar), 3.55 (1H, dd, *J*=9.7, 2.9 Hz, CHHOCH₂Ar), 3.90 (1H, ddd, *J*=9.8, 6.6, 3.2 Hz, CHOH), 4.01 (1H, td, *J*=6.8, 2.0 Hz, CHOTBS), 4.51 (1H, d, *J*=11.9 Hz, OCHHAr), 4.56 (1H, d, *J*=12.0 Hz, OCHHAr), 5.04 (1H, dd, *J*=17.3, 2.1 Hz, CH₂=CH), 5.10 (1H, dd, *J*=10.3, 2.1 Hz, CH₂=CH), 5.65 (1H, dt, *J*=17.3, 10.3 Hz, CH=CH₂), 7.28-7.36 (5H, m, ArH).

Compuesto *sin,sin-28c*: aceite transparente; **R_f** (Hexano/AcOEt 95:5): 0.62; **Señales significativas de RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.04 (3H, s, SiCH₃), 0.05



(3H, s, SiCH₃), 0.87 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.21-1.35 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.42-1.55 (2H, m, CH₂CHOTBS), 2.28 (1H, m, CHCH=CH₂), 2.90 (1H, d, *J*=2.0 Hz, OH), 3.45 (1H, dd, *J*=9.5, 6.3 Hz, CHHOCH₂Ar), 3.51 (1H, dd, *J*=9.5, 4.8 Hz, CHHOCH₂Ar), 3.80 (1H, m, CHOH), 4.98 (1H, c, *J*=4.8 Hz, CHOTBS), 4.55 (2H, s, OCHHAr), 5.07 (1H, dd, *J*=17.4,

2.1 Hz, $CH_2=CH$), 5.24 (1H, dd, $J=10.3$, 2.1 Hz, $CH_2=CH$), 5.91 (1H, dt, $J=17.4$, 10.3 Hz, $CH=CH_2$), 7.28-7.36 (5H, m, ArH).

4.4.8 Adición sobre 3-fenilpropanal: aducto *anti,anti*-29a

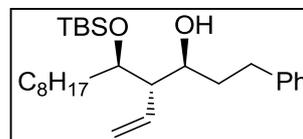
En un matraz bien seco que contiene una suspensión de 0.807 g (4.5 mmol) de dicitclohexilborano en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Se añade, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de (\pm)-22 (0.962 g, 3.2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) seguido de 0.36 mL (3.9 mmol) de 3-fenilpropanal a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente hasta que alcanza la homogeneidad. Entonces, se añade una disolución de trietanolamina (1.01 mL, 8.1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) y se mantiene en agitación durante 1 hora. Se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se obtiene un crudo que contiene la mezcla *anti,anti*-29a y *anti,sin*-29b con una relación diastereomérica 70:30. El crudo resultante se purifica parcialmente mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3) para dar 0.817 g (57%) de una fracción donde el aducto *anti,anti*-29a es muy mayoritario.

Compuesto *anti,anti*-29a: aceite transparente; R_f

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.70; **Señales más significativas de**

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.01 (6H, s, 2xSiCH₃), 0.84

(9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.10-1.27 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.25 (1H, m, CHCH=CH₂), 3.34 (1H, sa, OH), 3.59-3.76 (2H, m, CHOTBS+CHOH), 4.95-5.03 (2H, m, CH₂=CH), 7.03-7.21 (5H, m, ArH).

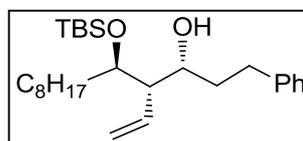


Compuesto *anti,sin*-29b: aceite transparente; R_f

(Hexano/AcOEt 95:5): 0.75; **Señales más significativas de**

RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.04 (6H, s, 2xSiCH₃), 0.83

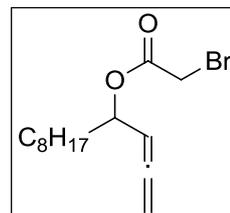
(9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.10-1.27 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.74 (1H, td, $J=15.6$, 10.8, 4.8 Hz, CHCH=CH₂), 3.34 (1H, sa, OH), 3.59-3.76 (2H, m, CHOTBS+CHOH), 4.95-5.03 (2H, m, CH₂=CH), 7.03-7.21 (5H, m, ArH).



4.5 SÍNTESIS DE LA (±)-AVENACIOLIDA VÍA CICLOCARBONILACIÓN**4.5.1 Síntesis de (±)-30**

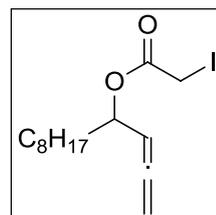
En un balón bien seco y bajo atmósfera de nitrógeno que contiene una disolución de 0.160 g (0.88 mmol) de (±)-**22**, 0.240 g (1.15 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminapiridina (cantidad catalítica) en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se adiciona gota a gota y bajo agitación vigorosa 0.220 g (1.31 mmol) de ácido bromoacético. Se agita durante 4 h hasta la consumición total del material de partida. Entonces, se añade a la reacción una disolución saturada de Na₂CO₃. Se separan las fases y la acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL). El combinado de fases orgánicas se lava secuencialmente con HCl 1 N (10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se eliminan disolventes bajo presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 8:2) para dar 0.201 g (0.67 mmol, 76%) de (±)-**30**.

Compuesto (±)-30: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2): 0.78; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.9 Hz, CH₃CH₂), 1.21-1.37 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.61-1.77 (2H, m, CH₂CH), 3.82 (2H, s, CH₂Br), 4.87 (2H, m, CH=C=CH₂), 5.22 (1H, c, *J*=6.5 Hz, CHCH=C), 5.28 (1H, m, CH=C=CH₂).

**4.5.2 Síntesis de (±)-31**

A un balón que contiene 0.200 g (0.66 mmol) de (±)-**30** y 0.346 g (2.31 mmol) de NaI bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan lentamente 5 mL de acetona anhidra. Se agita vigorosamente durante 4 h hasta la consumición total del material de partida revelada por TLC. Entonces, se eliminan disolventes bajo presión reducida obteniendo 0.221 g (0.63 mmol) de (±)-**31**.

Compuesto (±)-31: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2): 0.80; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.9 Hz, CH₃CH₂), 1.21-1.37 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.61-1.77 (2H, m, CH₂CH), 3.82 (2H, s, CH₂Br), 4.87 (2H, m, CH=C=CH₂), 5.22 (1H, c, *J*=6.5 Hz, CHCH=C),



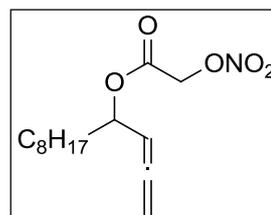
5.28 (1H, m, CH=C=CH₂); **HRMS** (ESI⁺): C₁₄H₂₄IO₂ [M+H]⁺ 351.0815, hallada 351.0828.

4.5.3 Síntesis de (±)-32

En un balón que contiene 0.220 g (0.63 mmol) de (±)-31 bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona una disolución de 0.230 g (1.38 mmol) de AgNO₃ en 2 mL CH₃CN anhidro. La mezcla se agita vigorosamente durante 24 h en ausencia de luz, debido a la fotosensibilidad de AgNO₃. Pasado el tiempo, se eliminan los disolventes a presión reducida y se añaden 10 mL de Et₂O y 10 mL de H₂O. Se separan las fases y se extrae la acuosa con Et₂O (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas, se seca con MgSO₄, se filtran y se eliminan los disolventes a presión reducida obteniendo 0.180 g (0.63 mmol, 100%) de (±)-32.

Compuesto (±)-32: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2):

0.70; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, *J*=6.9 Hz, CH₃CH₂), 1.18-1.38 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.60-1.76 (2H, m, CH₂CH), 4.82-4.91 (4H, m, CH=C=CH₂ y CH₂ONO₂), 5.18 (1H, c, *J*=6.9 Hz, CHCH=C), 5.31-5.37 (1H, m, CH=C=CH₂); **RMN de ¹³C**



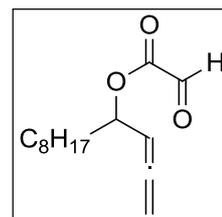
(CDCl₃, 100 MHz): δ 14.0, 22.6, 25.0, 29.1, 29.1, 29.3, 31.8, 33.9, 67.1, 74.1, 77.5, 90.0, 166.2, 208.6; **HRMS** (ESI⁺): C₁₄H₂₄NO₅ [M+H]⁺ 286.1649, hallada 286.1642.

4.5.4 Síntesis de (±)-33

En un balón seco que contiene 0.500 g (1.75 mmol) de (±)-32 y 0.290 g (3.5 mmol) de AcONa anhidro bajo atmósfera inerte se adicionan 12 mL de DMSO anhidro. Agitamos vigorosamente hasta la desaparición del material de partida mostrada por TLC. Al cabo de 1 h, se añade a la reacción una disolución saturada de NaCl (10 mL) a 0 °C y Et₂O. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con Et₂O (5x10 mL). Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se seca con MgSO₄, se filtra y se eliminan disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante destilador Kugelrohr obteniendo 0.387 g (1.53 mmol, 87%) de (±)-33.

Compuesto (±)-33: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 80:20):

0.10; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.9 Hz, CH₃CH₂), 1.21-1.40 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.70-1.86 (2H, m, CH₂CH), 4.85-4.94 (2H, m, CH=C=CH₂), 5.25 (1H, c, *J*=6.7 Hz, CHCH=C), 5.40 (1H, m, CH=C=CH₂), 9.40 (1H, s, CHO); **RMN de ¹³C**



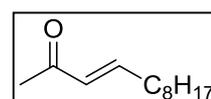
(CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.1, 29.2x2, 29.4, 31.8, 33.9, 75.4, 77.7, 89.7, 158.8, 183.9, 208.9; **HRMS** (ESI⁺): calc. C₁₄H₂₁O₃ [M-H]⁻ 237.1496, hallada 237.1499.

4.5.5 Síntesis de (±)-Avenaciolida

En un matraz de 3 bocas que contiene 0.300 g (1.19 mmol) de (±)-33, 0.471 g (1.79 mmol) de Mo(CO)₆ bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan secuencialmente y bajo agitación 0.845 mL (11.9 mmol) de DMSO anhidro y 10 mL de tolueno anhidro. Purgamos el sistema con CO y agitamos vigorosamente a 120 °C bajo atmósfera de CO durante 6 h. Se eliminan disolventes bajo presión reducida y se añade una disolución saturada de NaCl (10 mL) a 0 °C seguido de AcOEt. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas, se seca con MgSO₄ anhidro y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) obteniendo 0.056 g (0.21 mmol, 18%) de (±)-Avenaciolida, 0.051 g (0.27 mmol, 23%) de **34** y 0.013 g (0.23 mmol, 11%) de (±)-14.

Compuesto 34: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 9:1): 0.85;

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.8 Hz, CH₃CH₂),

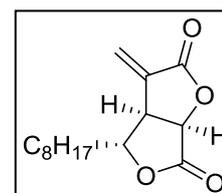


1.21-1.35 (10H, m, CH₃(CH₂)₅), 1.46 (2H, q, *J*=7.3 Hz, CH₂CH₂CH=), 2.21 (2H, c, *J*=7.3 Hz, CH₂CH=), 2.24 (3H, s, CH₃CO), 6.06 (1H, d, *J*=16.0 Hz, COCH=), 6.80 (1H, dt, *J*=16.0, 6.8 Hz, CH=CCH₂).

Compuesto (±)-Avenaciolida: aceite incoloro; **R_f**

(Hexano/AcOEt 8:2): 0.15; **pf** 55.0-57.0 °C (pf lit. 56.0-57.0 °C);

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.89 (3H, t, *J*=6.7 Hz, CH₃CH₂),



1.16-1.39 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.75-1.85 (2H, m, CH₂CH), 3.55 (1H, m, CHC=CH₂), 4.43 (1H, td, *J*=6.5, 4.0 Hz, CHC₈H₁₇), 5.04 (1H, d, *J*=8.5 Hz, CHO₂C) 5.87 (1H, d, *J*=2.4 Hz, CH₂=C), 6.48 (1H, d, *J*=2.4 Hz, CH₂=C); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100

MHz): δ 14.0, 22.6, 24.8, 29.1, 29.3, 29.6, 31.8, 36.0, 44.2, 74.2, 85.1, 126.2, 134.6, 167.4, 169.6; **HRMS** (ESI+): $C_{15}H_{23}NO_4$ $[M+H]^+$ 267.1602, hallada 267.1625.

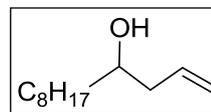
4.6 APROXIMACIÓN SINTÉTICA DE (±)-C75

4.6.1 Síntesis de dodec-1-en-4-ol ((±)-36)

En un matraz limpio y seco que contiene 2.55 mL (15.0 mmol) de nonanal destilado bajo atmósfera inerte se añaden 30 mL de dietiléter anhidro. Se enfría la disolución a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y lentamente se añade 15 mL (15.0 mmol) de una disolución 1 M de bromuro de alil magnesio en dietiléter. Tras 15 min a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Pasado el tiempo, se añade a la reacción una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$, se filtran y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna *flash* con hexano puro obteniendo 2.013 g (10.90 mmol, 73%) de producto (±)-36.

Compuesto (±)-36: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 9:1): 0.48;

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_3), 1.18-1.38 (12H, m, $CH_3(CH_2)_6$), 1.46 (2H, m, CH_2CHOH), 2.14 (1H, dtt,



$J=16.0, 8.0, 1.2$ Hz, $CH_2CH=CH_2$), 2.30 (1H, m, $CH_2CH=CH_2$), 3.64 (1H, m, $CHOH$), 5.14 (2H, m, $CH_2=CH$), 5.83 (1H, m, $CH_2=CH$); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.0, 22.6, 25.6, 29.2, 29.5, 29.6, 31.8, 36.8, 41.9, 70.7, 117.9, 134.9; **IR** (ATR): 3341, 3075, 2922, 2852; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{12}H_{24}O$ $[M+NH_4]^+$ 202.2165, hallada 202.2169.

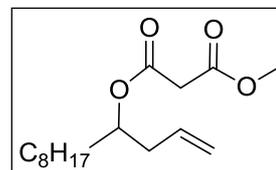
4.6.2 Síntesis malonato de metilo y de dodec-1-en-4-ilo ((±)-37)

En un matraz limpio y seco que contiene 0.804 g (4.36 mmol) de alcohol (±)-36 y 0.020 g (0.44 mmol) de 4-dimetilaminopiridina bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Bajo agitación vigorosa y a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añaden gota a gota y sucesivamente 1.19 mL (8.72 mmol) de Et_3N destilada y 0.94 mL (8.72 mmol) de 3-cloro-3-oxopropionato de metilo. Tras 10 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se deja la reacción 1 h a temperatura ambiente y se añade una disolución de HCl 1 M (10 mL). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con una

disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Se seca con MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes a vacío. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 95:5) para aislar 1.017 g (3.58 mmol, 82%) de producto (±)-**37**.

Compuesto (±)-37: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2):

0.58; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.6 Hz, CH₃CH₂), 1.16-1.36 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.56 (2H, m, CH₂CHO), 2.32 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 3.36 (2H, s, CH₂CO₂CH₃),



3.74 (3H, s, OCH₃), 4.96 (1H, q, *J*=6.6 Hz, CHC₈H₁₇), 5.07 (2H, m, CH₂=CH), 5.74 (1H, ddt, *J*=17.2, 10.4, 6.6 Hz, CH=CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.1, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8, 33.4, 38.4, 41.7, 52.4, 74.9, 117.8, 133.4, 166.1, 167.0; **IR** (ATR): 3017, 2946, 1738, 1210; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₁₆H₂₈NaO₄ [M+Na]⁺ 307.1880, hallada 307.1875.

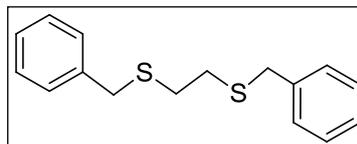
Síntesis del catalizador de Shi: Pd[1,2-bis(fenilsulfinil)etano](OAc)₂

4.6.3 Síntesis de 1,2-Bis(benciltio)etano (**38**)

En un matraz limpio y seco que contiene 3.40 g (50.0 mmol) de EtONa se añaden 50 mL de EtOH bajo atmósfera de nitrógeno y agitación vigorosa. Cuando la mezcla es homogénea, se añaden gota a gota 1.67 mL (20.0 mmol) de 1,2-etanoditiol y se agita durante 20 min, tras lo cual se adiciona lentamente vía jeringa una disolución formada por 4.8 mL (40.0 mmol) de bromuro de bencilo y 50 mL de benceno. La mezcla se deja hasta el día siguiente bajo agitación constante y a temperatura ambiente. Se eliminan directamente los disolventes a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lava con una disolución saturada de NaCl (20 mL). La fase acuosa resultante se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL), se juntan las fases orgánicas, y se secan sobre MgSO₄. Se filtra y se eliminan los disolventes a vacío, obteniéndose un aceite amarillo. Este aceite se disuelve en la mínima cantidad de EtOH y se deja en baño de hielo durante una hora aproximadamente hasta la formación de cristales amarillentos. Cuando la formación de cristales no evoluciona, se filtra sobre una placa fritada y se lava el sólido hasta que alcanza un color blanco.

A continuación, se seca el sólido bajo presión reducida y se obtienen 4.40 g (16.0 mmol, 80%) del producto **38** como sólido puro.

1,2-Bis(benciltio)etano (38): sólido blanco; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.57 (4H, s, $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$), 2.69 (4H, s, $2 \times \text{ArCH}_2\text{S}$), 7.24-7.33 (10H, m, ArH); **RMN de ^{13}C**

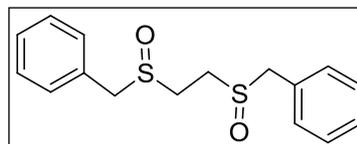


(CDCl_3 , 100 MHz): δ 30.9, 36.2, 127.0, 128.5, 128.8, 138.1; **IR** (ATR): 3034, 2925, 1436; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.0923, hallada 275.0927.

4.6.4 Síntesis de 1,2(bencilsulfinil)etano (39)

En un matraz limpio y seco que contiene 0.517 g (1.88 mmol) de 1,2-bis(benciltio)etano (**38**), se añaden 5 mL de ácido acético glacial. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que sea homogénea y se enfría a 0 °C. Se añaden lentamente 4.28 mL de H_2O_2 (33% aq., 3.60 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se elimina el ácido acético bajo presión reducida hasta la precipitación de un sólido blanco que se lava con EtOH a -8 °C. Dicho sólido se seca a presión reducida obteniendo 0.509 g (1.74 mmol, 97%) de 1,2(bencilsulfinil)etano **39** como mezcla de diastereómeros.

1,2(bencilsulfinil)etano (39): sólido blanco; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.82-2.92 (2H, m, CH_2CH_2), 3.00-3.09 (2H, m, CH_2CH_2), 4.02 (2H, d, $J=13.2$ Hz, ArCH_2SO), 4.03 (2H, d, $J=13.2$ Hz, ArCH_2SO), 7.26-7.28 (5H, m, ArH), 7.35-7.40 (5H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 42.7, 43.5, 58.5, 58.9, 128.7, 128.7, 129.1, 129.3, 130.1; **IR** (ATR): 3028, 2963, 1490, 1014; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.0821, hallada 307.0816.



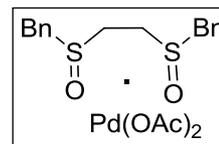
4.6.5 Síntesis $\text{Pd}[1,2\text{-bis(bencilsulfinil)etano}](\text{OAc})_2$ (**40**)

En un matraz limpio y seco que contiene 0.050 g (0.17 mmol) de 1,2(bencilsulfinil)etano y 0.038 g (0.17 mmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bajo atmósfera de nitrógeno se añaden vía jeringa 1.5 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla se agita vigorosamente y a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado el tiempo, se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se seca el sólido resultante

mediante una corriente de nitrógeno durante 4 h, obteniendo 0.084 g (0.16 mmol, 94%) de complejo Pd[1,2-bis(bencilsulfinil)etano](AcO)₂.

Precaución: Este complejo de paladio se degrada lentamente a temperatura ambiente y por exposición continua a las condiciones ambientales de humedad. Debe almacenarse rigurosamente en atmósfera de nitrógeno y a una temperatura inferior a 4 °C.

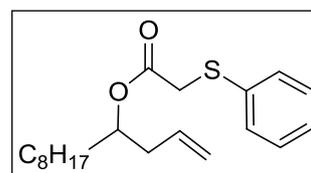
Pd[1,2-bis(bencilsulfinil)etano](OAc)₂ (40): sólido rojo oscuro; **RMN de ¹H** (C₆D₆, 400 MHz): δ 2.10 (6H, s, 2xCH₃CO), 3.96 (2H, d, J=16.8 Hz, CH₂Ar), 4.06 (2H, d, J=16.8 Hz, CH₂Ar), 5.92 (1H, d, J=12.8 Hz, CH₂SO), 6.53 (2H, d, J=12.8 Hz, CH₂SO), 6.59 (1H, d, J=12.8 Hz, CH₂SO), 6.28-7.55 (10H, m, ArH).



4.6.6 Síntesis de (±)-42

En un matraz limpio y seco que contiene 0.200 g (1.08 mmol) de (±)-**36**, 0.282 g (1.62 mmol) de ácido feniltioacético, 0.269 g (1.20 mmol) de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0.014 g (0.16 mmol) de 4-dimetilaminopiridina bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 12 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se agita vigorosamente y a temperatura ambiente hasta la desaparición completa del producto de partida. Entonces, se añade a la reacción una disolución saturada de Na₂CO₃ (10 mL) y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL), a continuación se juntan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano:AcOEt 98:2) para dar 0.312 g (0.80 mmol, 74%) de (±)-**42**.

Compuesto (±)-42: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2): 0.7; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz, CH₃CH₂), 1.13-1.33 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.50 (2H, m, CH₂CH), 2.27 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 3.63 (2H, s, CH₂SAr),



4.92 (1H, q, J=6.6 Hz, CH₂CHO), 5.03 (2H, m, CH₂=CH), 5.68 (1H, ddt, J=17.2, 10.4, 7.2 Hz, CH=CH₂), 7.21 (1H, tt, J=6.8, 1.6 Hz, ArH), 7.29 (2H, m, ArH), 7.39 (2H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.1, 29.2, 29.4, 29.4, 31.8, 33.4, 36.7,

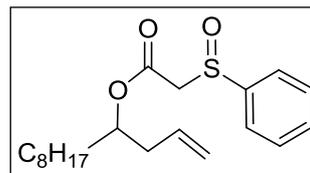
38.4, 74.8, 117.7, 126.7, 128.9, 129.5, 133.5, 135.2, 169.3; **IR** (ATR): 3076, 2922, 1728, 1266; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{20}H_{31}O_2S$ $[M+H]^+$ 335.2039, hallada 335.2046.

4.6.7 Síntesis de (\pm)-43

En un matraz limpio y seco provisto con 0.050 g (0.16 mmol) del compuesto (\pm)-42, se añaden 4 mL de ácido acético glacial seguido de 2 mL de peróxido de hidrógeno (33% aq.), y se agita a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa. La reacción se sigue por TLC hasta la desaparición completa del material de partida, tras lo cual, se añade a la mezcla una disolución acuosa de NaOH 1 M (2x5 mL) y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$, se filtra y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. Se obtienen 0.056 g (0.16 mmol, 100%) de (\pm)-43 como mezcla 1:1 de diastereómeros.

Compuesto (\pm)-43: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt

8:2): 0.35; **RMN de ¹H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz, $2 \times CH_3CH_2$), 1.16-1.26 (24H, s, $2 \times CH_3(CH_2)_6$), 1.46-1.53 (4H, m, $2 \times CH_2CHOC=O$), 2.19-2.32 (4H, m, $2 \times CH_2CH=CH_2$),



3.66 (2H, d, $J=13.6$ Hz, $2 \times CH_2S=O$), 3.85 (2H, d, $J=13.6$ Hz, $2 \times CH_2S=O$), 4.93 (2H, m, $2 \times CHOC=O$), 5.05 (4H, m, $2 \times CH=CH_2$), 5.59-5.76 (2H, m, $2 \times CH=CH_2$), 7.52-7.72 (10H, m, ArH); **RMN de ¹³C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 164.5, 164.4, 143.4, 133.2, 133.1, 131.7, 129.3, 129.3, 124.3, 118.1, 118.0, 75.7, 75.7, 61.9, 61.9, 38.3, 38.2, 33.3, 33.3, 31.8, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 25.1, 25.0, 22.6, 14.1 **IR** (ATR): 3060, 2923, 1726, 1262; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{20}H_{31}O_3S$ $[M+H]^+$ 351.1988, hallada 351.1986.

4.6.8 Síntesis de (\pm)-44

A un matraz limpio y seco que contiene 0.150 g (0.43 mmol) de la mezcla diastereomérica de los sulfóxidos (\pm)-43 obtenidos en el apartado anterior y 3 mL de ácido acético glacial, se añaden bajo agitación vigorosa, 4 mL de de peróxido de hidrógeno (33% aq.), la mezcla de reacción se sigue mediante TLC hasta la desaparición completa del producto de partida. En este punto, se añade una disolución saturada de Na_2CO_3 (5 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 (3x5 mL), se juntan las

fases orgánicas y se secan con MgSO_4 , a continuación se eliminan los disolventes bajo presión reducida obteniendo 0.158 g (0.43 mmol, 100%) de (\pm)-**44**.

Compuesto (\pm)-44: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt

8:2): 055; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$

Hz, CH_3CH_2), 1.14-1.34 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.48 (2H, m,

CH_2), 2.25 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.11 (2H, s, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ar}$),

4.89 (1H, q, $J=6.4$ Hz, CHO), 5.03 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.66 (1H, ddt, $J=16.8, 9.6, 7.2$ Hz,

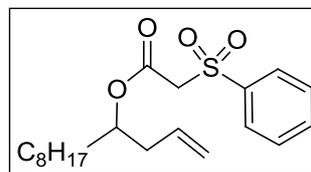
$\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.58 (1H, tt, $J=8.4, 1.6$ Hz, ArH), 7.69 (2H, tt, $J=8.4, 1.6$ Hz, ArH), 7.96 (2H,

m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162.0, 134.2, 133.0, 129.2, 128.5, 118.1,

76.2, 60.9, 38.1, 33.2, 31.8, 31.8, 29.4, 29.4, 29.2, 25.0, 22.6, 14.1; **IR** (ATR): 3021,

2920, 1724, 1202; **HRMS** (ESI+): calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 384.2203,

hallada 384.2206.



4.6.9 Síntesis de (\pm)-45

En un matraz bien limpio y seco que contiene 0.230 g (1.25 mmol) de alcohol homoalílico (\pm)-**36**, 0.339 g (2.44 mmol) de ácido bromoacético y 0.032 g (0.26 mmol) de 4-dimetilaminopiridina como catalizador, se añaden lentamente 12 mL de CH_2Cl_2 anhidro. A continuación, se agita vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno y se baja la temperatura del sistema a 0°C , tras lo cual, se añaden 0.280 mL (1.79 mmol) de diisopropilcarbodiimida. Pasados 10 min, se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente. Cuando la TLC muestra la desaparición total del producto de partida, se añade una disolución saturada de NaHCO_3 (10 mL), la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x10 mL), se juntan las fases orgánicas y se lavan con HCl 1 N (10 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna (Hexano/AcOEt, 98:2) obteniendo 0.350 g (1.15 mmol, 92%) de (\pm)-**45**.

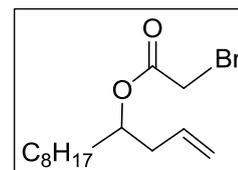
Compuesto (\pm)-45: aceite transparente; R_f (Hexano/AcOEt 8:2):

0.83; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz,

CH_3CH_2), 1.26 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.58 (2H, m, CH_2CH), 2.34

(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.80 (2H, s, CH_2Br), 4.97 (1H, q, $J=6.4$ Hz,

CHO), 5.09 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.74 (1H, ddt, $J=16.8, 10.0, 6.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); **RMN de**



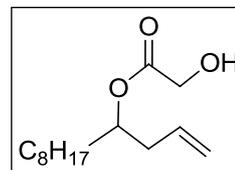
^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.1, 29.2, 29.3, 29.4, 31.8, 33.4, 38.4, 41.1, 75.7, 118.0, 133.2, 166.9; **IR** (ATR): 3047, 2932, 1736, 1278; **HRMS** (ESI+): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BrNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 327.0930, hallada 327.0921.

4.6.10 Obtención de (\pm)-46

En un matraz bien limpio y seco que contiene una disolución 0.180 g (0.6 mmol) de (\pm)-45, 5 mL de DMF anhidra sobre tamiz molecular, se adiciona una disolución de 0.07 g de NaNO_2 (1.0 mmol), 0.107 g (0.66 mmol) de floroglucinol en 2 mL de DMF anhidra. La mezcla se agita durante 6 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se sigue la evolución de la reacción por capa fina hasta la conversión total del material de partida. Entonces, se añade una mezcla de agua-hielo y 10 mL de dietiléter y se separan las fases, extrayendo la fase acuosa con dietiléter (10x3 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se eliminan los disolventes a presión reducida, obteniendo 0.124 g (0.514 mmol, 86%) de alcohol (\pm)-46.

Compuesto (\pm)-46: aceite transparente; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2):

0.48; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.26 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.58 (2H, m, CH_2CHO), 2.34 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.03 (2H, s, CH_2OH), 5.00 (1H, q, $J=6.8$ Hz,



CHO), 5.10 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.75 (1H, ddt, $J=17.2, 10.4, 6.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 22.7, 25.2, 29.2, 29.4, 29.4, 31.8, 33.5, 38.6, 60.6, 75.1, 118.0, 133.3, 173.1; **IR** (ATR): 3443, 3078, 2923, 1734, 1205; **HRMS** (ESI+): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 260.2220, hallada 260.2228.

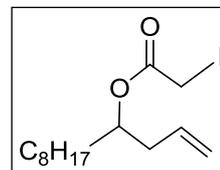
4.6.11 Síntesis de (\pm)-47

En un balón que contiene 0.132 g (0.43 mmol) de (\pm)-8 y 0.220 g (1.50 mmol) de NaI , se adicionan 5 mL de acetona anhidra. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente. El curso de la reacción se sigue mediante ^1H -RMN, cuando la formación del producto es cuantitativa se evaporan los disolventes a vacío y se añade sobre el crudo CH_2Cl_2 (5 mL) y una disolución saturada de NaCl (5 mL). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x5 mL), se juntan las fases

orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtra y se eliminan los disolventes mediante presión reducida obteniéndose 0.135 g (0.38 mmol, 89%) de producto (\pm)-**47**.

Compuesto (\pm)-47: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.83;

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3), 1.27 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.57 (2H, m, CH_2CHO), 2.33 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.67 (2H, s, CH_2Br), 4.93 (1H, q, $J=6.8$ Hz, CHCO),



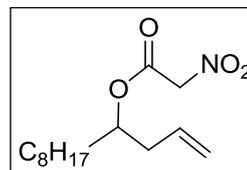
5.09 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76 (1H, ddt, $J=16.8, 10.0, 6.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 5.0, 14.1, 22.6, 25.1, 29.2, 29.4, 29.4, 31.8, 33.4, 38.3, 75.2, 118.0, 133.2, 168.4; **IR** (ATR): 3064, 2923, 1731, 1207; **HRMS** (ESI+): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{INO}_2$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 370.1237, hallada 370.1238.

4.6.12 Síntesis de (\pm)-48

Sobre una suspensión de nitrito de plata (0.100 g, 0.66 mmol) en dietil éter anhidro (3 mL) y atmósfera de nitrógeno, se añaden lentamente y a 0°C , una disolución de (\pm)-**47** (0.100 g, 0.27 mmol) en dietil éter anhidro (1 mL). Tras dicha adición, la mezcla se agita vigorosamente y a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, se filtra sobre Celite[®] y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 99:1) para dar 0.022 g (0.07 mmol, 26%) de producto aislado (\pm)-**48**.

Compuesto (\pm)-48: aceite amarillento; R_f (Hexano/AcOEt

8:2): 0.65; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_3), 1.26 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.60 (2H, m, CH_2CHO), 2.36 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.03-5.13 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.75 (1H, ddt,

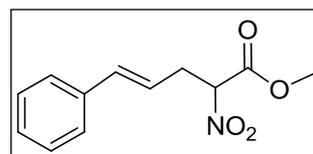


$J=17.2, 9.6, 7.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 22.7, 25.2, 29.2, 29.4, 29.4, 31.8, 33.5, 38.6, 60.6, 75.1, 118.0, 133.3, 173.1; **IR** (ATR): 2924, 1748, 1563, 1214; **HRMS** (ESI+): calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 294.1676, hallada 294.1676.

4.6.13 Síntesis de (E)-2-nitro-5-fenilpent-4-enoato de metilo

En un matraz limpio y seco que contiene 0.059 g (0.50 mmol) de alilbenceno, 0.102 g (0.75 mmol) de 2,6-dimetilbenzoquinona, 0.139 mL (1.50 mmol) nitroacetato de metilo y 0.010 g (0.05 mmol) del catalizador Pd[1,2-bis(fenilsulfinil)etano](AcO)₂ se añade secuencialmente 15 mL (0.25 mmol) de ácido acético glacial, 1.2 mL de dioxano y 0.3 mL de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 24 h a 45 °C. Se sigue la reacción por capa fina hasta la desaparición total del producto de partida, tras lo cual se añade una disolución saturada de NH₄Cl (2 mL) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3x5 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2) para dar 0.068 g (0.31 mmol, 62%) de producto aislado.

(E)-2-nitro-5-fenilpent-4-enoato de metilo: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2): 0.38; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.06 (1H, m, CH₂CHNO₂), 3.16 (1H, m, CH₂CHNO₂), 3.85 (3H, s, CH₃O), 5.23 (1H, dd, *J*=8.8, 5.2 Hz, CHNO₂), 6.08 (1H, dt, *J*=15.9, 7.2 Hz, CH=CHCH₂), 6.56 (1H, d, *J*=15.9 Hz, CH=CHAr), 7.29-7.41 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 33.7, 53.6, 87.4, 121.0, 126.4, 128.0, 128.6, 135.4, 136.2, 164.4; **IR** (ATR): 2922, 1749, 1558, 1205; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₁₂H₁₇N₂O₄ [M+NH₄]⁺ 253.1183, hallada 253.1188.



4.6.14 Síntesis de (±)-49a

En un matraz limpio y seco que contiene 0.300 g (1.05 mmol) de (±)-**37**, 0.238 g (2.20 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.023 g (0.10 mmol) de Pd(OAc)₂ se añaden 1.5 mL de DMSO anhidro y 1.5 mL de ácido acético glacial. Se agita vigorosamente durante 72 h a 40 °C, tras lo cual se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3x5 mL), se juntan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se eliminan los disolventes a vacío. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2) obteniendo 0.298 g (0.87 mmol, 83%) de (±)-**49a**.

Compuesto (±)-49a: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt 8:2):

0.38; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3),

1.26 (12H, m, $CH_3(CH_2)_6$), 1.56-1.69 (2H, m, CH_2CHO), 2.08

(3H, s, CH_3CO), 3.89 (2H, s, $CH_2CO_2CH_3$), 3.75 (3H, s, OCH_3),

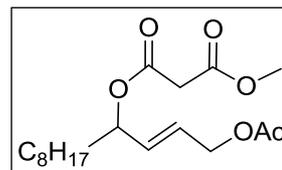
4.56 (2H, d, $J=5.8$ Hz, CH_2OAc), 5.30 (1H, c, $J=6.6$ Hz, $CHCH=CH$), 5.69 (1H, ddt, $J=15.6$,

6.6, 1.2 Hz, $CH=CHCH_2$), 5.81 (1H, dtd, $J=15.6$, 5.8, 1.2 Hz, $CH=CHCH_2$); **RMN de ^{13}C**

($CDCl_3$, 100 MHz): δ 13.9, 20.7, 22.5, 24.8, 29.1, 29.1, 29.3, 31.7, 34.0, 41.4, 52.3, 63.8,

74.9, 126.8, 131.6, 165.6, 166.8, 170.4; **IR** (ATR): 3073, 2924, 1733, 1223; **HRMS**

(ESI+): calcd. para $C_{18}H_{30}NaO_6$ $[M+Na]^+$ 365.1935, hallada 365.1937.



4.6.15 Obtención de (±)-49c

A un matraz limpio y seco a $0^\circ C$ que contiene 0.100 g (0.333 mmol) de (±)-49a en 2 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota una disolución de que contiene 25 g (0.366 mmol) de NaH en 2 mL de THF anhidro. Tras una hora bajo agitación vigorosa, se adiciona sobre el enolato una disolución que contiene 0.1 equivalentes de $Pd(PPh_3)_4$ en 1 mL de THF anhidro. Se agita vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno hasta la desaparición total del material de partida. Entonces, se añade una disolución de HCl 1 M (2 mL) y se separan las fases, extrayendo la acuosa con Et_2O (3x2 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$ anhidro, se eliminan los disolventes a presión reducida para dar 0.066 g (0.213 mmol, 64%) del alcohol (±)-49c.

Compuesto (±)-49c: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt 8:2):

0.15; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz,

CH_3C), 1.26 (12H, m, $CH_3(CH_2)_6$), 1.62 (2H, m, CH_2CHO), 3.38

(2H, s, $CH_2CO_2CH_3$), 3.75 (3H, s, CO_2CH_3), 4.16 (2H, d, $J=5.0$ Hz,

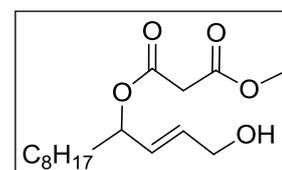
CH_2OH), 5.30 (1H, c, $J=6.8$ Hz, CHO), 5.67 (1H, dd, $J=15.6$, 6.8 Hz, $CHCH=CHCH_2$), 5.88

(1H, dt, $J=15.6$, 5.0 Hz, $CH=CHCH_2$); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.0, 22.6, 25.0,

29.2, 29.3, 29.4, 31.8, 34.2, 41.6, 52.4, 62.6, 75.5, 128.7, 132.3, 165.8, 167.0; **IR** (ATR):

3448, 2923, 1731, 1149; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{16}H_{28}NaO_5$ $[M+Na]^+$ 323.1828,

hallada 323.1826.



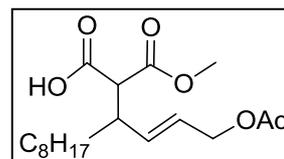
4.6.16 Obtención de (±)-49e

A un matraz limpio y seco a 0° C que contiene 0.080 g (0.230 mmol) de (±)-49a en 2 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota una disolución que contiene 0.07 mL (0.28 mmol) de BSA, 0.003 g (0.023 mmol) de AcOK en 2 mL de THF anhidro. Tras dos horas bajo agitación vigorosa, se adiciona sobre el enolato una disolución que contiene 0.012 g de Pd₂(dba)₃·CHCl₃ y 0.030 g (0.12 mmol) del ligando PPh₃ en 1 mL de THF anhidro. Se agita vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno hasta la desaparición total del material de partida. Entonces, se adiciona una disolución de HCl 1 M (2 mL) y se separan las fases, extrayendo la acuosa con Et₂O (3x2 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro, se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice para dar 0.072 g (0.20 mmol, 88%) del ácido (±)-49e.

Compuesto (±)-49e: aceite transparente; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH

99:1): 0.10; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, *J*=6.8 Hz, CH₃CH₂), 1.19-1.35 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.62 (2H, m, CH₂CHO), 2.05 (3H, s, CH₃O), 2.72-2.80 (1H, m, CHCH=CH),

3.41 (1H, d, *J*=8.4 Hz, CHCO₂), 3.72 (3H, s, CH₃O), 4.46-4.55 (2H, m, CH₂OAc), 5.55-5.68 (2H, m, CH=CH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 20.9, 22.6, 27.0, 27.1, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 31.8, 32.3, 42.9, 43.1, 52.4, 52.6, 56.2, 56.2, 56.4, 64.4, 64.5, 127.3, 134.3, 134.3, 169.0, 169.0, 170.8, 170.9; **IR** (ATR): 2922, 1736, 1231; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₁₈H₃₀NaO₆ [M+Na]⁺ 365.1935, hallada 365.1937.



4.7 SÍNTESIS DE (±)-C75 VÍA CARBENOIDE METÁLICO

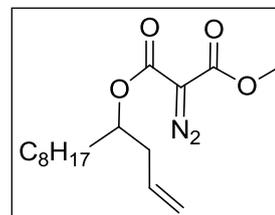
4.7.1 Síntesis de (±)-50

En un matraz bien limpio y seco que contiene 0.400 g (1.41 mmol) de (±)-37 y 0.340 g (1.41 mmol) de 4-acetamidobencensulfonil azida bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 10 mL de acetonitrilo vía jeringa. A continuación, bajo agitación vigorosa y a temperatura ambiente se adicionan lentamente 0.20 mL (1.44 mmol) de Et₃N. La mezcla se deja a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La reacción se concentra eliminando disolventes bajo presión reducida añadiéndose entonces

CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (10 mL), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, se eliminan disolventes y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 98:2) aislando 0.383 g (1.23 mmol, 99%) de producto (±)-**50**.

Compuesto (±)-50: aceite amarillento; **R_f** (Hexano/AcOEt

8:2): 0.6; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.8 Hz, CH₃CH₂), 1.15-1.35 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.59 (2H, m, CH₂CHO), 2.35 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 5.06



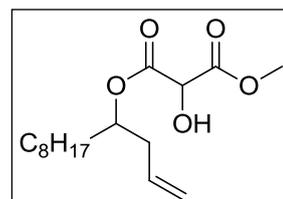
(3H, m, CHOCH₂+CH=CH₂), 5.75 (1H, ddt, *J*=17.6, 10.8, 7.2 Hz, CH=CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13.9, 22.6, 25.1, 29.1, 29.3, 29.3, 31.7, 33.5, 38.5, 52.4, 74.9, 117.9, 133.2, 160.3, 161.6; **IR** (ATR): 3017, 2946, 2015, 1728, 1210; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₁₆H₂₆N₂NaO₄ [M+Na]⁺ 333.1785, hallada 333.1781.

4.7.2 Síntesis de (±)-51

A un matraz bien seco que contiene 0.007 g (0.01 mmol) de Rh₂(OAc)₄, se añaden 3 mL de CH₂Cl₂ y bajo agitación vigorosa se va adiciona una disolución formada por 0.097 g (0.32 mmol) del diazomalonato (±)-**50** y 3 mL de CH₂Cl₂ anhidro durante 1 h. Tras lo cual, sigue el curso de la conversión a temperatura ambiente mediante TLC hasta que no muestra evolución. Entonces, se añaden 10 mL de agua y se agita la mezcla durante 10 min, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL), se juntan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 8:2) para dar 0.066 g de (0.224) del alcohol (±)-**51**.

Compuesto (±)-51: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2):

0.40; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.87 (6H, t, *J*=6.4 Hz, 2xCH₃CH₂), 1.25 (24H, m, 2xCH₃(CH₂)₆), 1.58 (4H, m, 2xCH₂CHO), 2.28-2.40 (4H, m, 2xCH₂CH=CH₂), 3.43 (2H, sa,



OH), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 4.68 (1H, d, *J*=4.8 Hz, CHOH), 4.70 (1H, d, *J*=4.8 Hz, CHOH), 4.98-5.10 (6H, m, 2xCHOCH₂ + 2xCHCH₂), 5.64-5.77 (2H, ddt, *J*=17.2, 10.4, 7.2 Hz, 2xCH=CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 25.0,

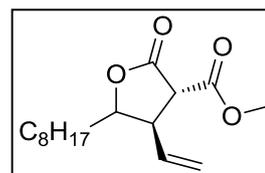
25.2, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 30.9, 31.8, 33.4, 38.5, 53.0, 71.4, 71.5, 76.3, 76.4, 118.0, 118.2, 132.9, 133.0, 168.1, 168.2, 168.9, 168.9; **IR** (ATR): 3482, 3076, 2926, 1764, 1742, 1119; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{16}H_{28}NaO_5$ $[M+Na]^+$ 323.1829, hallada 323.1830.

4.7.3 Síntesis de (±)-52, (±)-53/54 y 55

En un matraz bien seco que contiene 0.007 g (0.01 mmol) de $Rh_2(OAc)_4$ en atmósfera de nitrógeno se añaden 3 mL de CH_2Cl_2 anhidro y bajo agitación vigorosa se va adiciona una disolución formada por 0.097 g (0.32 mmol) del diazomalonato (±)-50 y 3 mL de CH_2Cl_2 anhidro durante 1 h. Tras lo cual, se calienta la reacción y sigue el curso de la conversión mediante TLC hasta desaparición completa del producto de partida. Entonces, se añaden 10 mL de agua y se agita la mezcla durante 10 min, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x10 mL), se juntan las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$, se filtra y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 8:2) para dar una mezcla de tres productos mayoritarios separables, 0.030 g (0.086 mmol, 27%) de la cetona **54**, 0.032 g (0.096 mmol, 30%) de la mezcla 1:1 de β-propiolactonas (±)-**53** y 0.025 g (0.105 mmol, 33%) de γ-butirolactona (±)-**52**.

Compuesto (±)-52: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2):

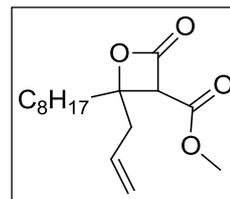
0.48; **RMN de ¹H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.15-1.25 (10H, m, $CH_3(CH_2)_5$), 1.48-1.57 (2H, m, CH_2CHO), 1.62-1.80 (2H, m, $CHOCH_2CH_2$), 3.22 (1H, m,



$CHCH=CH_2$), 3.50 (1H, d, $J=7.2$ Hz, $CHCO_2CH_3$), 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.14 (1H, td, $J=8.4$, 3.6 Hz, CHC_8H_{17}), 5.23-5.29 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.71 (1H, ddd, $J=17.2$, 10.4, 8.4 Hz, $CH=CH_2$); **RMN de ¹³C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 170.6, 167.5, 133.3, 119.9, 83.2, 53.1, 50.4, 33.2, 31.8, 29.3, 29.3, 29.1, 25.7, 22.6, 14.1; **IR** (ATR): 3079, 2954, 1741; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{16}H_{27}O_4$ $[M+H]^+$ 283.1900, hallada 283.1902.

Compuesto (±)-53/54: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 8:2):

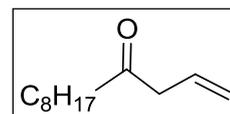
0.55; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (6H, t, $J=6.8$ Hz, $2 \times CH_3CH_2$), 1.27-1.42 (24H, m, $2 \times CH_3(CH_2)_6$), 1.74-2.01 (4H, m, $2 \times CH_2CHO$), 2.65 (4H, m, $2 \times CH_2CH=CH_2$), 3.78 (3H, s, OCH_3), 3.79



(3H, s, OCH_3), 4.19 (1H, s, $CHCO_2CH_3$), 4.27 (1H, s, $CHCO_2CH_3$), 5.16-5.30 (4H, m, $2 \times CH=CH_2$), 5.69-5.83 (2H, m, $2 \times CH=CH_2$); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.0, 22.6, 23.5, 29.1, 29.4, 29.3, 29.4, 29.6, 31.7, 33.8, 37.4, 37.8, 52.6, 52.7, 60.5, 61.0, 82.3, 82.6, 120.4, 121.2, 130.1, 163.0, 163.1, 163.6, 163.7; **IR** (ATR): 3027, 2924, 2854, 1830, 1739; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{16}H_{30}NO_4$ $[M+NH_4]^+$ 300.2165, hallada 300.2165.

Compuesto 55: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.75;

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.17-1.37 (10H, m, $CH_3(CH_2)_5$), 1.52-1.60 (2H, m, CH_2CHO), 2.43



(2H, t, $J=7.6$ Hz, $COCH_2CH_2$), 3.16 (2H, d, $J=7.2$ Hz, $CH_2CH=CH_2$), 5.11-5.19 (2H, m, $CH=CH_2$), 5.92 (1H, ddt, $J=17.2, 10.4, 7.2$ Hz, $CH=CH_2$); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.1, 22.6, 23.7, 29.1, 29.2, 29.3, 31.8, 42.4, 47.7, 118.6, 130.7, 209.1; **IR** (ATR): 3079, 2954, 1715; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{12}H_{23}O$ $[M+H]^+$ 183.1743, hallada 183.1738.

4.8 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS NITROGENADOS

4.8.1 Síntesis de (±)-56

En un matraz limpio y seco que contiene 0.970 g (5.1 mmol) de (±)-36 se añade CH_2Cl_2 anhidro (15 mL). Se enfría a 0 °C y se adiciona gota a gota 0.60 mL de cloruro de mesilo (7.60 mmol). Bajo agitación vigorosa, se añaden 1.40 mL de Et_3N . La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente hasta que se consume el material de partida. Entonces, se adiciona una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$, se filtran y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía de columna *flash* con hexano puro obteniendo 1.450 g (5.1 mmol, 100%) de mesilato (±)-56.

Compuesto (±)-56: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2): 0.60;

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, *J*=7.2 Hz, CH₃CH₂),

1.42–1.13 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.72–1.59 (2H, m, CH₂CHOMs),

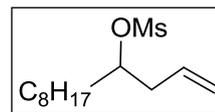
2.44 (2H, ddd, *J*=12.4, 8.9, 2.9 Hz, CH₂CH=CH₂), 2.97 (3H, s, CH₃SO₂), 4.71 (1H, q,

CHOMs), 5.21–5.08 (2H, m, CH=CH₂), 5.87–5.68 (1H, m, CH=CH₂); **RMN de ¹³C**

(CDCl₃, 100 MHz): δ 13.7, 22.3, 24.6, 28.9, 29.0, 29.1, 31.5, 33.9, 38.5, 38.8, 82.9,

119.1, 132.9; **IR** (ATR): 3028, 2922, 1345; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₁₃H₂₆NaO₃S

[M+Na]⁺ 285.1495, hallada 285.1491.



4.8.2 Síntesis de (±)-57

A un balón que contiene 1.25 g de mesilato (±)-56 (4.75 mmol) se le añaden 10 mL de DMF y bajo agitación vigorosa se añade lentamente 0.770 g de NaN₃. La mezcla se agita durante 12 h a 90 °C. Se sigue por cromatografía de capa fina hasta la desaparición total de material de partida, entonces se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se añade una disolución saturada de NaCl (10 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄, se filtran y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. El crudo de reacción se emplea en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificar mediante cromatografía de columna, obteniendo 0.98 g (4.70 mmol, 99%) de azida (±)-57.

Compuesto (±)-57: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt 8:2): 0.13;

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.6 Hz, CH₃CH₂)

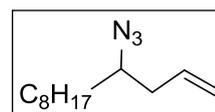
1.23–1.37 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.40–1.57 (2H, m, CH₂CHN₃), 2.44

(2H, t, *J*=6.4 Hz, CH₂CH=CH₂), 3.32 (1H, q, *J*=6.4 Hz, CHN₃), 5.10–5.17 (2H, m,

CH=CH₂), 5.87–5.68 (1H, m, CH=CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1, 22.6,

26.0, 29.2, 29.4, 29.4, 31.2, 33.9, 38.8, 62.3, 118.0, 134.0; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para

C₁₂H₂₃N₃ [M+H]⁺ 210.1892, hallada 210.1973.



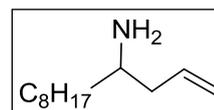
4.8.3 Síntesis de (±)-58

En un balón limpio y seco que contiene 0.18 g LiAlH₄ (4.77 mmol), se añaden 5 mL de dietil éter anhidro. La mezcla se enfría a 0 °C y entonces se adiciona gota a gota una disolución que contiene (±)-57 (0.844 g, 3.98 mmol) en 5 mL de dietil éter. La

reacción se agita durante 30 min a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente. Tras ello, la mezcla se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una disolución saturada de NaHCO₃, se separan las fases y se extrae la acuosa con dietil éter (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida obteniendo 0.620 g (3.39 mmol, 85%) de (±)-**58**.

Compuesto (±)-58: aceite transparente; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 99:1):

0.10; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.9 Hz, CH₃CH₂), 1.18–1.33 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.90–2.02 (3H, m, CHCH₂



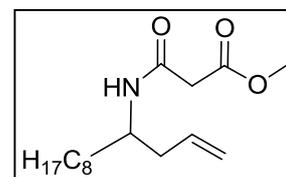
+ NH₂), 2.16–2.27 (1H, m, CHCH₂) 2.70–2.80 (1H, m, CHNH₂), 5.00–5.13 (2H, m, CH=CH₂), 5.72–5.85 (1H, m, CH=CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13.7, 22.3, 25.7, 28.9, 29.1, 29.2, 31.6, 33.6, 38.5, 62.2, 118.2, 134.4; **IR** (ATR): 3500–3250, 2925, 1579, 1465; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₁₂H₂₆N [M+H]⁺184.206, hallada 184.206.

4.8.4 Síntesis de (±)-59

En un matraz limpio y seco que contiene una disolución de 1.500 g (8.20 mmol) de (±)-**58** y 0.004 g de DMAP en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se adicionan secuencialmente 1.68 mL (12.30 mmol) de Et₃N y 1.68 mL (12.30 mmol) de 3-cloro-3oxo-propanoato de metilo a 0 °C. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno hasta la consumición total del material de partida. Entonces, se adiciona una disolución de HCl 1 M (10 mL). Se separan las fases y se extrae la acuosa con CH₂Cl₂ (3x10 mL). El combinado de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de NaCl (10 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 1:1) para dar 1.78 g (6.30 mmol, 77%) de la amida secundaria (±)-**59**.

Compuesto (±)-59: aceite transparente; **R_f** (Hexano/AcOEt

1:1): 0.40; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.9 Hz, CH₃CH₂), 1.20–1.33 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.36–1.53 (2H, m, CH₂CHN), 2.16–2.32 (2H, m, CH₂CH=CH₂), 3.30 (2H, s,



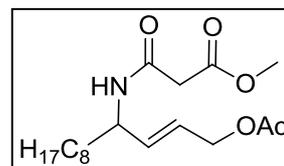
$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.97-4.01 (1H, m, CHNH), 5.01-5.09 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.77 (1H, ddt, $J=16.8, 9.6, 7.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz, NH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 21.0, 22.6, 25.6, 29.2, 29.3, 29.4, 31.8, 34.8, 40.8, 50.4, 52.4, 64.3, 124.5, 134.7, 170.2, 170.7; **IR** (ATR): 3500-3250, 2925, 1579, 1465; **HRMS** (ESI+): calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.2200, hallada 284.2209.

4.8.5 Síntesis de (\pm)-60

En un matraz que contiene 0.160 g (0.56 mmol) de (\pm)-59 disueltos en una mezcla de 1.5 mL de AcOH y 1.5 mL de DMSO anhidro, se adicionan 0.02 g (0.084 mmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 0.091 g (0.84 mmol) de benzoquinona. La reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 h a 60 °C. Al cabo del tiempo, se eliminan los disolventes bajo presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 85:15) para dar 0.115 g (0.35 mmol) del acetato (\pm)-60.

Compuesto (\pm)-60: aceite transparente; **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

99:1): 0.10; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.87 (3H, t, $J=6.9$ Hz, CH_3CH_2), 1.19-1.33 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.47-1.59 (2H, m, CH_2CHN), 2.05 (3H, m, CH_3CO), 3.33 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$),



3.75 (3H, s, OCH_3), 4.45-4.55 (1H, m, CHNH), 4.53 (2H, d, $J=2.8$ Hz, CH_2OAc), 5.68 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.10 (1H, d, $J=8.5$ Hz, NH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 20.9, 22.6, 25.6, 29.2, 29.3, 29.4, 31.8, 34.8, 40.8, 50.4, 52.4, 64.3, 124.4, 134.6, 164.1, 170.1, 170.7; **IR** (ATR): 3500-3250, 2925, 1579, 1465.

4.8.6 Síntesis de (\pm)-61

En un matraz seco que contiene 0.622 g de (\pm)-58 (3.40 mmol) bajo atmósfera inerte añadimos secuencialmente 15 mL de metanol anhidro, 0.195 mL de AcOH (3.40 mmol) y 380 mL de benzaldehído (3.74 mmol). Con agitación vigorosa, se baja la temperatura a 0 °C y se añade gota a gota una disolución de NaBH_3CN (0.750 g, 12 mmol) en metanol (5 mL). Se deja a temperatura ambiente hasta que se consume el material de partida. Se eliminan el disolvente a presión reducida, se añaden 10 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y 10 mL de CH_2Cl_2 , se separan las fases y se

extrae la acuosa con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se filtra. A continuación se eliminan los disolventes a vacío y obteniéndose 0.618 g (3.38 mmol, 99%) de (\pm)-**61** que se emplea en la siguiente reacción sin necesidad de purificar.

Compuesto (\pm)-61: aceite amarillo; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:2): 0.33;

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz, CH_3CH_2)

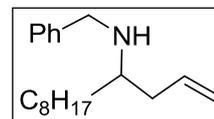
1.12–1.32 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.37–1.48 (2H, m, CH_2CHN), 2.17–

2.31 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.61 (1H, q, $J=6.4$ Hz, CHNH_2), 3.77 (2H, s, ArCH_2), 5.00–

5.10 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.70–5.86 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.30–7.86 (5H, m, ArH); **RMN de**

^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.1, 22.7, 25.7, 29.3, 29.6, 29.9, 31.9, 33.8, 38.2, 55.1, 56.2,

117.2, 126.9, 128.2, 128.4, 135.7, 137.3; **IR** (ATR): 3062, 2855.



4.8.7 Síntesis de (\pm)-62

A un matraz limpio y seco que contiene 1.60 g (8.74 mmol) de (\pm)-**61** y 0.004 g (0.80 mmol) de 4-dimetilaminopiridina bajo atmósfera inerte, se añaden 20 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla se enfría a 0 °C y se añade gota a gota 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (1.47 mL, 13.70 mmol) seguido de Et_3N (1.9 mL, 13.70 mmol). Tras 10 min a 0 °C, la disolución se agita vigorosamente durante 2 h. Se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO_4 , se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/ AcOEt , 8:2) proporcionando 2.34 g (6.29 mmol, 72%) de (\pm)-**62**.

Compuesto (\pm)-62, mezcla equimolecular de rotámeros:

aceite transparente; R_f (Hexano/ AcOEt 8:2): 0.35; **RMN de**

^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2), 1.10–

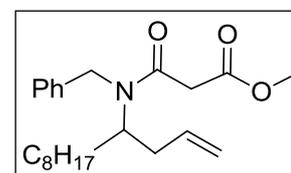
1.30 (12H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.41–1.52 (2H, m, CH_2CHN), 2.10–

2.35 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.55 (1H, s, COCH_2CO_2), 3.58 (1H, s, COCH_2CO_2), 3.65

(0.5H, q, $J=7.2$ Hz, CHNH), 3.71 (1.5H, s, OCH_3), 3.77 (1.5H, s, OCH_3), 4.38–4.48 (1.5H,

m, CHNH y ArCH_2), 4.63 (1H, d, $J=15.6$ Hz, ArCH_2), 5.08–4.94 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.56–

5.80 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.20–7.38 (5H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz): 13.7,



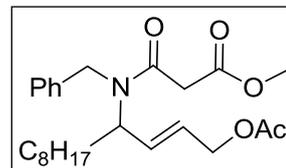
22.2, 24.5, 28.8, 28.8, 29.0, 29.0, 29.3, 29.3, 31.5, 31.5, 44.4, 44.7, 44.9, 45.0, 52.5, 52.5, 52.9, 54.2, 58.2, 60.0, 117.9, 118.8, 128.2, 128.3, 129.0, 129.0, 134.1, 136.4, 137.2, 169.7, 169.9, 170.4, 170.5; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{23}H_{36}NO_3$ $[M+H]^+$ 374.2700, hallada 374.2703.

4.8.8 Síntesis de (±)-63 y (±)-64

A un matraz que contiene 0.100 g (0.27 mmol) de (±)-62, se añaden bajo atmósfera inerte 4 mL de AcOH seguido de 4 mL de DMSO anhidro. Bajo agitación vigorosa añadimos una disolución de 0.006 g (0.03 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y 0.058 g (0.54 mmol) de benzoquinona en 1 mL de AcOH. Agitamos a 65 °C durante 72 h. A partir de entonces se hace un seguimiento de la reacción mediante RMN de 1H , hasta la conversión total del material de partida. Entonces, se eliminan los disolventes bajo presión reducida y se purifica el crudo mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 9:1) obteniéndose 0.054 g (0.14 mmol) de una mezcla diastereomérica de alquilación alílica intramolecular (±)-*cis*-64 y (±)-*trans*-64 y 0.045 g (0.11 mmol) del producto de acetoxilación alílica (±)-63, lo que supone un 54% y 39% respectivamente.

Compuesto (±)-63: aceite amarillo; **R_f** (Hexano/AcOEt 6:4):

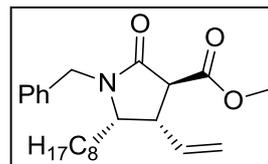
0.50; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.80 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2) 0.99-1.26 (12H, m, $CH_3(CH_2)_6$), 1.46-1.57 (2H, m, CH_2CHN), 2.01 (1.5H, s, $COCH_3$), 2.05 (1.5H, s, $COCH_3$), 3.25



(0.5H, d, $J=16.0$ Hz, $COCH_2CO_2$), 3.30 (0.5H, d, $J=16.0$ Hz, $COCH_2CO_2$), 3.50 (1H, s, $COCH_2CO_2$) 3.64 (1.5H, s, OCH_3), 3.70 (1.5H, s, OCH_3), 4.11 (0.5H, q, $J=7.2$ Hz, CHN), 4.32-4.43 (3H, m, $CH_2OAc+ArCHH$), 4.61 (1H, d, $J=15.6$ Hz, $ArCHH$), 4.93 (0.5H, m, CHN), 5.51-5.66 (2H, m, $CH=CH_2$), 7.20-7.38 (5H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.1, 20.8, 22.6, 26.2, 29.1, 29.3, 29.4, 31.8, 41.8, 45.6, 48.4, 52.3, 52.4, 56.6, 60.0, 63.8, 64.1, 126.2, 126.5, 126.9, 127.3, 127.5, 127.6, 128.2, 128.8, 132.6, 137.2, 138.5, 166.7, 167.0, 168.0, 170.5; **IR** (ATR): 3045, 2913, 1745, 1739, 1702; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{25}H_{38}NO_5$ $[M+H]^+$ 432.2735, hallada 432.2718.

Compuesto (±)-cis-64: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt

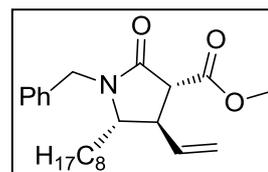
8:2): 0.35; **RMN de 1H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH₃), 1.18-1.31 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.51-1.73 (2H, m, CH₂CHN), 3.37-3.41 (1H, m, CHCH=CH₂), 3.48 (1H, d, $J=9.2$ Hz,



COCHCO), 3.54-3.61 (1H, m, CHN), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.96 (1H, d, $J=15.2$ Hz, CH₂Ar), 5.03 (1H, d, $J=15.2$ Hz, CH₂Ar), 5.07-5.16 (2H, m, CH=CH₂), 5.77 (1H, ddt, $J=18.2, 10.0, 8.0$ Hz, CH=CH₂), 7.21-7.34 (5H, m, ArH).

Compuesto (±)-trans-64: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt

8:2): 0.30; **RMN de 1H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH₃), 1.18-1.31 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.51-1.73 (2H, m, CH₂CHN), 3.08-3.28 (1H, m, CHCH=CH₂), 3.18 (1H, td, $J=7.2, 3.2$



Hz, CHN), 3.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz, COCHCO), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.95 (1H, d, $J=15.2$ Hz, CH₂Ar), 4.98 (1H, d, $J=15.2$ Hz, CH₂Ar), 5.07-5.16 (2H, m, CH=CH₂), 5.67 (1H, ddt, $J=18.2, 10.0, 8.0$ Hz, CH=CH₂), 7.21-7.34 (5H, m, ArH).

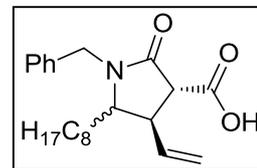
Compuestos (±)-trans-64 y (±)-cis-64: **RMN de ^{13}C** (CDCl₃, 100 MHz): δ 13.7x2, 22.2x2, 23.4, 24.5, 28.5, 28.8, 28.8, 28.9, 29.0, 29.3, 29.3, 30.5, 31.5, 31.5, 44.4, 44.7, 44.9, 45.0, 52.4, 52.5, 52.9, 54.2, 58.2, 60.0, 117.9, 118.8, 127.9, 127.9, 128.2, 128.3, 129.0, 129.0, 134.1, 134.6, 136.4, 137.1, 169.8, 169.9, 170.4, 170.5; **IR** (ATR): 2930, 1742, 1698; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₂₃H₃₄NO₃ [M+H]⁺ 372.2506, hallada 372.2526.

4.8.9 Síntesis de (±)-65 y (±)-66

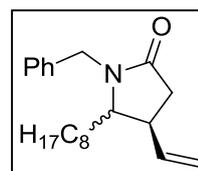
En un balón que contiene 0.054 g (0.14 mmol) de la mezcla de lactonas (±)-63 y (±)-64, se adicionan 2 mL de una disolución de NaOH 1 M y 2 mL de THF. La mezcla se agita vigorosamente a reflujo hasta que la TLC muestra una conversión total. Entonces, se atempera la mezcla y se añade gota a gota una disolución de HCl 1 M hasta pH fuertemente ácido. La disolución se deja bajo agitación vigorosa durante 30 min y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con Et₂O (5x5 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida para dar 0.051 g (0.13 mmol) de (±)-65. El HMRS confirma la saponificación del éster de metilo al ácido (±)-65. A continuación, se

disuelven 0.051 g (0.13 mmol, 99%) de (\pm)-**65** en 2 mL de tolueno y se refluje hasta la conversión total del material de partida. Entonces, se eliminan los disolventes a presión reducida obteniéndose 0.049 (0.13 mmol, 100%) de (\pm)-**66**, confirmado mediante HRMS.

Compuesto (\pm)-65: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.10; **HRMS** (ESI-): calcd. para $C_{22}H_{30}NO_3$ $[M+H]^-$ 356.2224, hallada 356.2218.



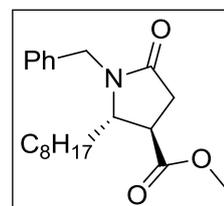
Compuesto (\pm)-66: aceite amarillo; R_f (Hexano/AcOEt 8:2): 0.63; **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{21}H_{31}NO$ $[M+H]^+$ 313.2420, hallada 313.2417.



4.8.10 Síntesis de (\pm)-*trans*-67

A un balón que contiene 0.178 g (0.48 mmol) de la mezcla de γ -butirolactonas *cis/trans* (\pm)-**66** bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 10 mL de MeOH seguido de 5 mL de CH_2Cl_2 . Paralelamente se disuelven 0.095 g (2.39 mmol) de NaOH en 5 mL de MeOH bajo atmósfera inerte y se añaden gota a gota sobre la disolución anterior. A continuación se baja la temperatura a $-78^\circ C$ y se borbotea una corriente de ozono. La reacción se sigue mediante TLC hasta la desaparición total del material de partida. Entonces se eliminan disolventes bajo presión reducida y se añaden 5 mL de HCl 1 M y 5 mL de CH_2Cl_2 . Se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x5 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ anhidro y se elimina el disolvente bajo presión reducida obteniendo 0.162 g (0.470 mmol, 98%) de (\pm)-*trans*-**67** que no precisa purificación cromatográfica.

Compuesto (\pm)-*trans*-67: aceite incoloro; R_f (Hexano/AcOEt 6:4): 0.38; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2) 1.11-1.33 (12H, m, $CH_3(CH_2)_6$), 1.39-1.51 (1H, m, $CHHCHN$), 1.62-1.72 (1H, m, $CHHCHN$), 2.73 (2H, d, $J=7.2$ Hz, $NCOCH_2$), 2.85-2.90 (1H, m, $CHCO_2CH_3$), 3.61-3.67 (1H, m, $CHNCH_2Ar$), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.93 (1H, d, $J=15.2$ Hz, $ArCH_2$), 4.99 (1H, d, $J=15.2$ Hz, $ArCH_2$), 7.20-7.34 (5H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.1, 22.7, 25.7, 29.3, 29.6, 29.9, 31.9, 33.8,



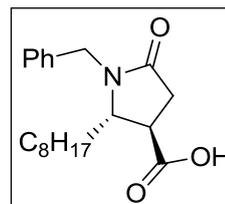
38.2, 51.1, 56.2, 117.2, 126.9, 128.2, 128.4, 135.7, 137.3; **IR** (ATR): 3024, 2977, 1741, 1698; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₂₁H₃₂NO₃ [M+H]⁺ 346.2377, hallada 346.2374.

4.8.11 Síntesis de (±)-*trans*-68

En un balón limpio y seco que contiene 0.162 g (0.47 mmol) de (±)-*trans*-67, se añade sucesivamente 2 mL de THF y 2 mL de una disolución de NaOH 1 M. La mezcla se agita vigorosamente a reflujo hasta la desaparición total del material de partida. Una vez hidrolizado el éster de metilo, se atempera la reacción y se añade HCl 1 M hasta pH ácido. Se deja 30 min bajo agitación y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (5x5 mL), el combinado de fases orgánicas se seca con MgSO₄, se eliminan disolventes bajo presión reducida obteniéndose 0.158 g (0.48 mmol) de (±)-*trans*-68, crudo que se usa en la siguiente etapa sin necesidad de purificar mediante cromatografía de columna.

Compuesto (±)-*trans*-68: aceite incoloro; **R_f** (Hexano/AcOEt

6:4): 0.13; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, *J*=6.8 Hz, CH₃CH₂), 1.16-1.33 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.40-1.50 (1H, m, CHHCHN), 1.61-1.73 (1H, m, CHHCHN), 2.80 (2H, d, *J*=7.6 Hz,



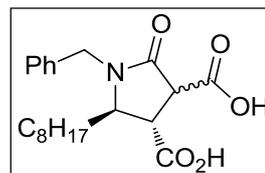
COCH₂), 2.91 (1H, m, CHCO₂H), 3.70 (1H, m, CHNCH₂Ar), 3.97 (1H, d, *J*=15.0 Hz, ArCH₂), 4.97 (1H, d, *J*=15.0 Hz, ArCH₂), 7.20-7.33 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 Hz): δ 14.1, 22.6, 23.7, 29.1, 29.3, 29.4, 31.8, 32.0, 33.5, 40.9, 44.5, 59.9, 127.6, 127.9, 128.7, 135.8, 173.0, 177.0; **IR** (ATR): 3300-2500, 2923, 1691, 1650; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para C₂₀H₃₀NO₃ [M+H]⁺ 332.222, hallada 332.2224.

4.8.12 Síntesis de (±)-*trans*-69

En un balón bien seco y bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 0.085 mL de diisopropilamina anhidra (0.60 mmol), seguido de 4 mL de THF. Se disminuye la temperatura de la mezcla hasta -40 °C y bajo agitación vigorosa se añaden gota a gota 0.24 mL de una disolución 2.5 M de *n*-butillitio (0.60 mmol). Se deja reaccionar durante 20 min y a -40 °C y entonces se adiciona lentamente una disolución de 0.080 g de (±)-*trans*-68 (0.24 mmol) en 2 mL de THF anhidro. La mezcla se mantiene bajo agitación a -20 °C durante 2 horas, tras lo cual, se lleva la reacción a temperatura

ambiente y se borbotea una corriente de hielo seco durante 45 min. Pasado el tiempo de rigor, se adiciona lentamente sobre el crudo de reacción una disolución de HCl 1 M, hasta alcanzar un pH ácido. Pasados 10 min en agitación a pH ácido, añadimos 5 mL de AcOEt y separamos las fases. La correspondiente fase acuosa se extrae con AcOEt (5x5 mL) y el combinado de fases orgánicas se lava con 5 mL de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se seca con MgSO₄ y se eliminan los disolventes a presión reducida, dando lugar a 0.087 g (0.23 mmol, 96%) de (±)-*trans*-**69**.

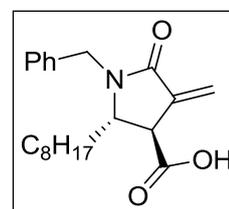
Compuesto (±)-*trans*-69: aceite amarillo; **IR** (ATR): 3300-2500, 3014, 2853, 1730, 1690, 1650; **HRMS** (ESI+): calcd. para C₂₁H₂₈NO₅ [M-H]⁻ 374.1973, hallada 374.196.



4.8.13 Síntesis de (±)-*trans*-70

Sobre el crudo del diácido (±)-*trans*-**69** se añade 1 mL de una disolución preparada a partir de 0.104 g de AcONa, 2.3 mL de formalina, 4 mL de AcOH y 1 mL de Et₂NH. La mezcla de reacción se deja 30 min a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa seguido de 30 min a reflujo. Se adicionan 2 mL de mezcla 10:1 de una disolución saturada de NaCl y HCl 6 N. Se separan las fases correspondientes y se extrae la acuosa con dietiléter (5x5 mL). El combinado de fases orgánicas se seca con MgSO₄ y los disolventes se eliminan a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt, 9:1) obteniéndose 0.046 g de producto (±)-*trans*-**70** aislado, lo que supone un 55% de rendimiento.

Compuesto (±)-*trans*-70: aceite incoloro; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 95:5): 0.15; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.83 (3H, t, J=6.8 Hz, CH₃CH₂), 1.10-1.29 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 1.30-1.40 (1H, m, CHHCHN), 1.60-1.70 (1H, m, CHHCHN), 3.42-3.46 (1H, m, CHCO₂H), 3.75-3.81 (1H, m, CHNCH₂Ar), 4.08 (1H, d, J=15.2 Hz, ArCH₂), 5.02 (1H, d, J=15.2 Hz, ArCH₂), 5.67 (1H, d, J=2.0 Hz, C=CH₂), 6.22 (1H, d, J=2.0 Hz, C=CH₂), 7.18-7.30 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz): 14.1, 22.6, 23.6, 29.1, 29.3, 29.4, 29.7, 31.8, 32.2, 45.0, 56.9, 119.5, 127.6, 128.0, 135.7, 137.4, 166.2, 174.5; **IR** (ATR):

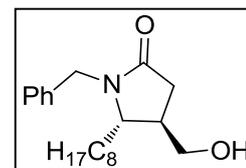


3300-2600, 3045, 2947, 1695, 1668 **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{21}H_{30}NO_3$ $[M+H]^+$ 344.2196, hallada 344.2231.

4.8.14 Síntesis de (\pm)-*trans*-71

A un matraz bien seco que contiene una disolución de 0.080 g (0.24 mmol) de (\pm)-*trans*-68 en 2 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona gota a gota una disolución de 0.045 mL (0.48 mmol) de $BH_3:SMe_2$ en 1 mL de dietiléter a 0 °C. Tras la adición, se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición completa del material de partida. Entonces, se añaden 5 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con Et_2O (3x5 mL), se juntan las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía de columna *flash* de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1) para dar 19.2 g (0.06 mmol, 27%) de alcohol (\pm)-*trans*-71.

Compuesto (\pm)-*trans*-71: aceite incoloro; R_f ($CH_2Cl_2/MeOH$ 99:1): 0.15; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.17-1.33 (12H, m, $CH_3(CH_2)_6$), 1.42-1.49 (2H, m, CH_2CHN), 2.18-2.27 (2H, m, CH_2CO), 2.62-2.69 (1H, m, $CHCHN$),



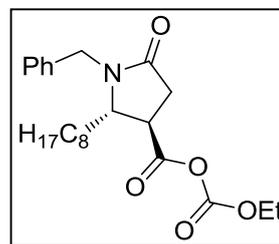
3.22 (1H, td, $J=7.6, 2.8$ Hz, $CHNBn$), 3.47 (2H, d, $J=6.4$ Hz, CH_2OH), 3.89 (1H, d, $J=14.8$ Hz, CH_2Ar), 5.01 (1H, d, $J=14.8$ Hz, CH_2Ar), 7.22-7.34 (5H, m, ArH); **HRMS** (ESI+): calcd. para $C_{20}H_{32}NO_2$ $[M+H]^+$ 318.2428, hallada 318.2436.

4.8.15 Síntesis de (\pm)-*trans*-73

A un matraz seco y limpio que contiene 0.065 g (0.187 mmol) de (\pm)-*trans*-68 en 2 mL de CH_2Cl_2 anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se adiciona de forma secuencial y a 0 °C, 0.04 mL (0.375 mmol) de cloroformiato de etilo y 0.05 mL (0.375 mmol) de Et_3N anhidra. La mezcla se agita vigorosamente durante 3 h a temperatura ambiente. Tras ello, se añaden 5 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . Se separan las fases y la acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x5 mL). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de $NaCl$ (5 mL). Se seca con $MgSO_4$ anhidro y se eliminan disolventes a presión reducida. El crudo se purifica mediante

cromatografía de columna *flash* de gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) para dar 0.065 g (0.162 mmol, 87%) de (\pm)-*trans*-73.

Compuesto (\pm)-*trans*-73: aceite incoloro; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 99:1): 0.15; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, t, $J=6.7$ Hz, CH₃CH₂), 1.11 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH₃CH₂O), 1.17-1.33 (12H, m, CH₃(CH₂)₆), 2.73 (1.5H, m, CH₂CO+CHN), 2.89-2.94 (1H, m, CHCO), 3.00-3.06 (1.5H, m, CHN+CHCH₂CO), 3.89 (1H, d, $J=15.2$ Hz, CH₂Ar), 4.05 (2H, c, $J=7.2$ Hz, CH₃CH₂O), 4.92 (1H, d, $J=15.2$ Hz, CH₂Ar), 7.14-7.28 (5H, m, ArH).



4.9 MATERIALES Y MÉTODOS BIOQUÍMICOS

4.9.1 LÍNEAS CELULARES

La línea celular de cáncer SKBR3 fue gentilmente cedida por el Dr. Carlos Ciudad, de la Universidad de Barcelona. Las células OVACR3 y HCT116 fueron cedidas por *Leitat Technological Centre* y los fibroblastos gingivales de un paciente de la clínica odontológica de la Universitat Internacional de Catalunya.

4.9.2 CULTIVOS

Todas las líneas se cultivaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂ en un medio completo. Los cultivos se trataron de dos a tres veces por semana con tripsinización suave y se hicieron crecer las células hasta su punto de confluencia óptimo en placas de cultivo de 10 cm o en botellas de 75 cm³.

Se han utilizado 3 distintos medios de cultivos comerciales:

HAM's F12 (con L-glutamina) suplementado con un 10% de suero fetal bovino inactivado al calor, 100 u/mL de penicilina y 100 mg/mL de estreptomicina. Este medio de cultivo fue utilizado exclusivamente para la línea celular SKBR3.

DMEM 41965 (4.5 g/L-glucosa y glutamina) suplementado con un 10% de suero fetal bovino inactivado al calor, 100 unidades/mL de penicilina y 100 mg/mL de estreptomicina. Este medio de cultivo fue utilizado para líneas celulares HCT116, OVCAR3 y fibroblastos gingivales.

4.9.3 RECUENTO DE CÉLULAS

Para mantener unas condiciones de cultivo reproducibles entre pases y experimentos, es necesario sembrar las células a una densidad conocida. La manera más común de determinar su número y diferenciar entre células vivas y muertas es utilizando colorante vital. Se utilizó Azul de Triptano (Trypan Blue) y el contaje se realizó en un aparato de contar Counter-Beckman ACT 5 Diff autoloader.

4.9.4 ENSAYO DE CITOTOXICIDAD (MTT)

Para determinar la citotoxicidad en células tumorales de los distintos compuestos obtenidos durante esta tesis se utilizó un método colorimétrico conocido como MTT. Se incubaron las líneas celulares durante 3 días, con su respectivo medio y concentraciones crecientes de fármaco en función de la actividad de cada compuesto:

N11/N12: Usamos la misma concentración creciente de ambos productos para la línea OVCAR3 (5, 15, 20, 30, 60 y 100 µg/mL), usando un valor constante de DMSO correspondiente al 0.23%.

Avenaciolida/Isoavenaciolida: En todas las líneas celulares se empleó el mismo rango de concentración (30, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 µg/mL) y un valor constante de DMSO correspondiente al 0.23%.

DS70: En las líneas celulares de origen tumoral se empleó un rango de concentración común (2.5, 5, 10, 15, 20 y 30 µg/mL) y en Fibroblastos Gingivales se aumentó el límite superior (2.5, 5, 10, 15, 20, 30 y 60 µg/mL), usando un valor constante de DMSO correspondiente al 0.23%.

M10: Con este fármaco empleamos distintos rangos de concentración en función de la línea celular utilizada, SKBR3 (0.25, 0.75, 1.25, 1.75, 2.5, 3.25 y 4.5 µg/mL), OVCAR3 (2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 µg/mL), HCT116 (1.25, 2.5, 3.25, 4.5, 6 y 7.5 µg/mL) y Fibroblastos Gingivales (1.25, 2.5, 5, 10, 15, 20 y 30 µg/mL), usando un valor constante de DMSO correspondiente al 0.23%.

El compuesto MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolio) es un tetrazol de color amarillo. La reducción de este compuesto da lugar a su forma abierta (formazán MTT, 1-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-3,5-difenilformazán) de color violeta muy intenso. La reducción está ligada a actividad de los enzimas tipo reductasas, así sólo las células metabólicamente viables son capaces de realizar la conversión de MTT al correspondiente formazán MTT.

El reactivo utilizado MTT fue obtenido de *Sigma Aldrich* (ref. M2128-250mg). Se prepara una disolución a 5 mg/mL con PBS autoclavado y esterilizado por filtración (filtro 0.22 µm). Una vez preparada la disolución de MTT se guarda en la nevera envuelto en papel de plata atendiendo a sus condiciones fotosensibles.

Los compuestos disueltos en DMSO se prepararon a partir de una alícuota 100 mM con agua autoclavada. La concentración final de DMSO fue siempre 0.23%.

El protocolo que se siguió se detalla a continuación:

1. Se cuentan las células y se prepara una solución a densidad 4×10^4 – 8×10^4 células/mL (depende de la línea celular utilizada)
2. Se siembran las células en la placa de 96 pocillos, en volumen 100 μ L, (4000-8000 células/pocillo) y se deja reposar durante toda la noche para que se adhieran al fondo de la placa.
3. Se cambia el medio (100 μ L) y se añaden 10 μ L del stock previamente preparado de los compuestos a diferentes concentraciones, generalmente: 1.25, 2.5, 5, 10, 15, 20, 30 μ g/mL (concentración final). Para el control se utiliza H₂O autoclavada con DMSO a concentración final a 0.23%. Todos los puntos se hacen por cuadruplicado.
4. Se incuban durante 3 días.
5. Se cambia el medio (100 μ L de medio/ pocillo) y se añaden 20 μ L de MTT (stock 5mg/mL) – concentración final 0.83 mg/mL).
6. Se deja en incubadora durante 3 h.
7. Se aspira el medio con mucho cuidado para no llevarse los cristales de MTT-formazán formados.
8. Se añaden 100 μ L de DMSO para disolver los cristales de formazán. Asegurar de que los cristales están disueltos y que no hay burbujas que puedan interferir durante la lectura de absorbancia. A continuación, se mide la absorbancia en un espectrofotómetro tipo *Multireader* a 560 nM.

Los resultados obtenidos se utilizaron para calcular la IC₅₀ de cada compuesto, que se define como la concentración máxima a la que se produce un 50% de inhibición de la actividad. El cálculo se realizó utilizando el programa Excel de Microsoft por linealización de los datos, utilizando la respectiva ecuación y consiguiente fórmula:

$$\text{Actividad} = f(\log[\text{inhibidor}]) \qquad \text{IC}_{50} (\mu\text{M}) = 10^{(150-b)/a}$$

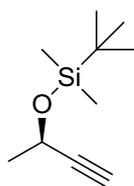
Donde:

- a:** pendiente de la recta resultante de la representación indicada.
- b:** valor de la intersección de la recta con el eje de ordenadas.

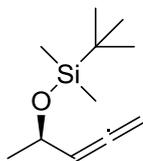
4.9.5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los datos se expresan como la media \pm SEM. La comparación de los resultados se realizó utilizando el test estadístico de la t-Student. Para todos los análisis estadísticos y representación de las gráficas se utilizaron los programas Excel de Microsoft y SigmaPlot v.11.0.

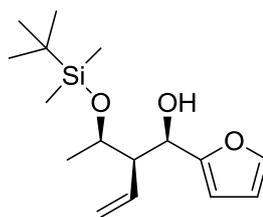
ÍNDICE DE COMPUESTOS



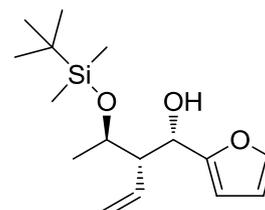
(R)-1



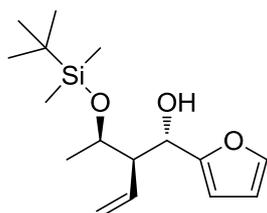
(R)-2



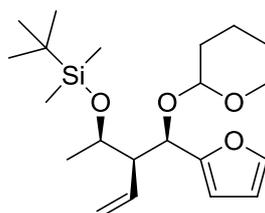
sin,sin-3a



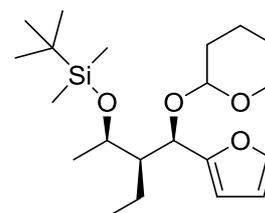
anti,sin-3b



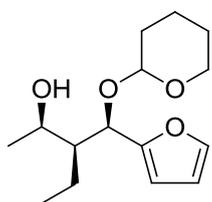
sin,anti-3c



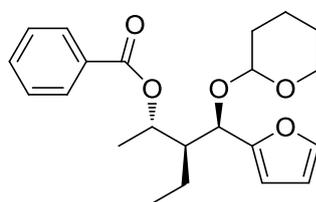
sin,sin-4



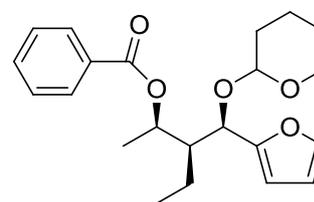
sin,sin-5



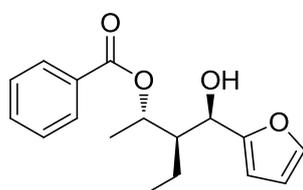
sin,sin-6



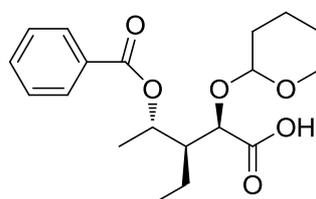
anti,sin-7a



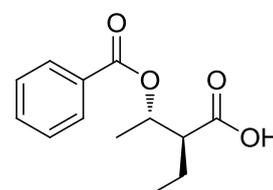
sin,sin-7b



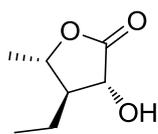
anti,sin-7c



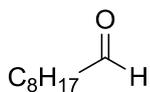
anti,sin-8



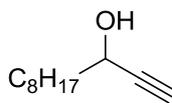
anti-8a



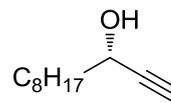
(-)-9



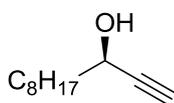
10



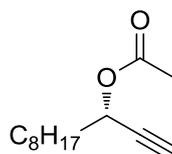
(±)-11



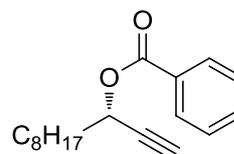
(S)-11



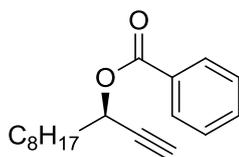
(R)-11



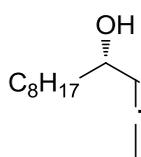
(S)-12



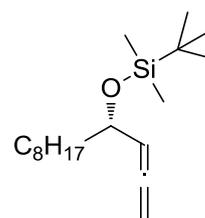
(S)-13



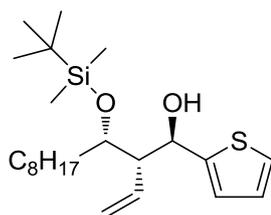
(R)-13



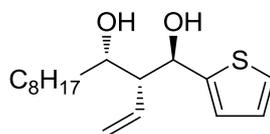
(S)-14



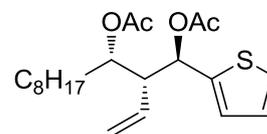
(S)-15



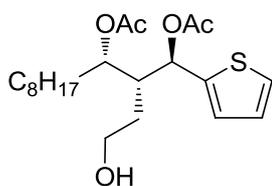
sin,anti-16a



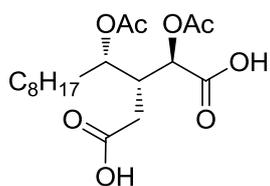
sin,anti-17



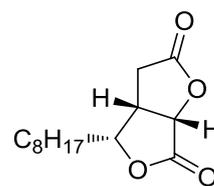
sin,anti-18



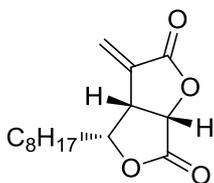
sin,anti-19



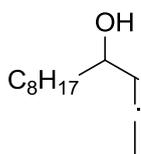
sin,anti-20



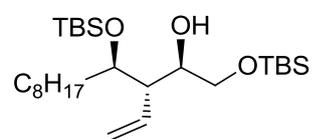
(-)-21



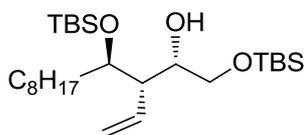
(-)-Isoavenaciolida



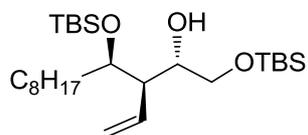
(±)-22



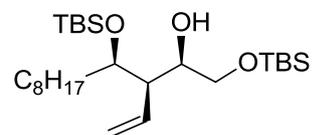
anti,anti-23a



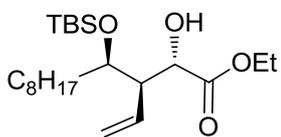
anti,sin-23b



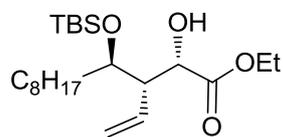
sin,anti-23c



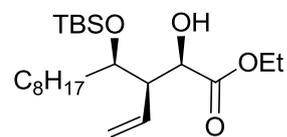
sin,sin-23d



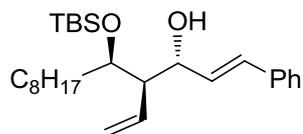
sin,anti-24a



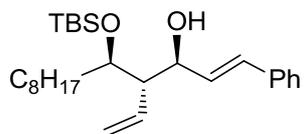
anti,sin-24b



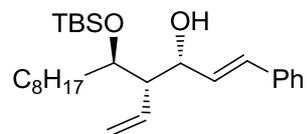
sin,sin-24c



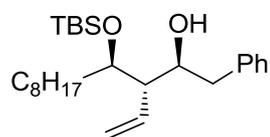
sin,anti-25a



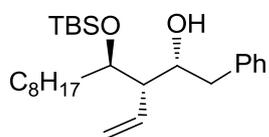
anti,anti-25b



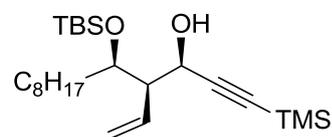
anti,sin-25c



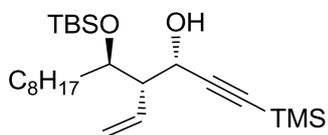
anti,anti-26a



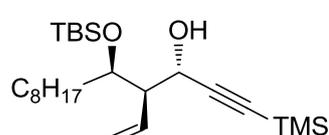
anti,sin-26b



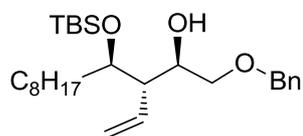
sin,sin-27a



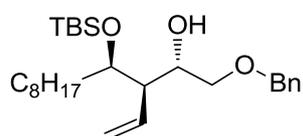
anti,sin-27b



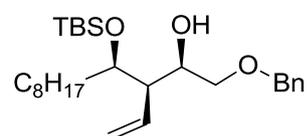
sin,anti-27c



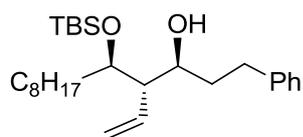
anti,anti-28a



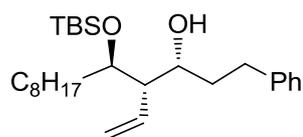
sin,anti-28b



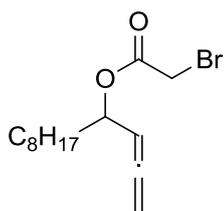
sin,sin-28c



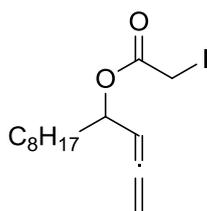
anti,anti-29a



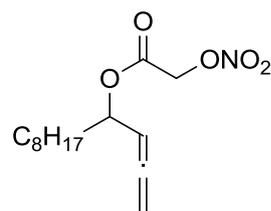
anti,sin-29b



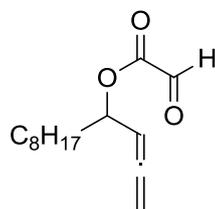
(±)-30



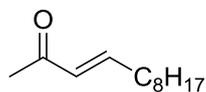
(±)-31



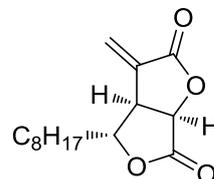
(±)-32



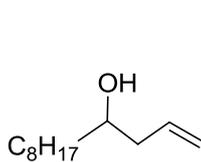
(±)-33



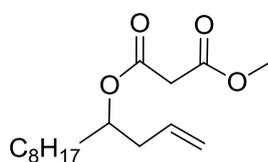
34



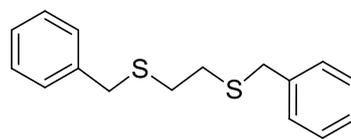
(±)-Avenaciolida



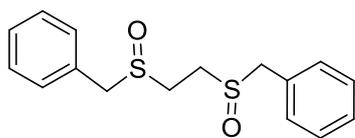
(±)-36



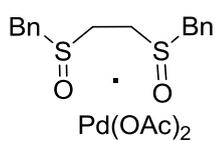
(±)-37



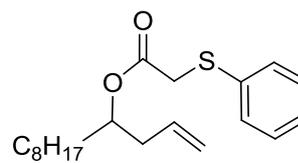
38



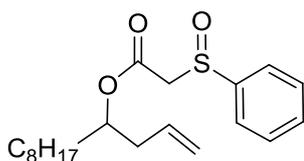
39



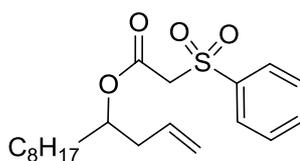
40



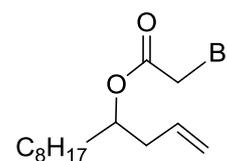
(±)-42



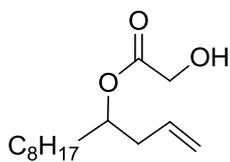
(±)-43



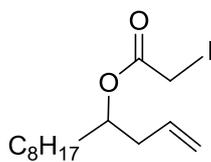
(±)-44



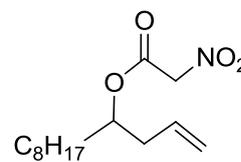
(±)-45



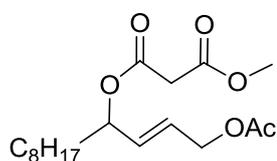
(±)-46



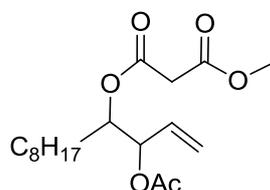
(±)-47



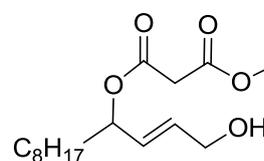
(±)-48



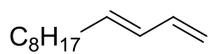
(±)-49a



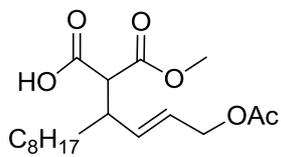
(±)-49b



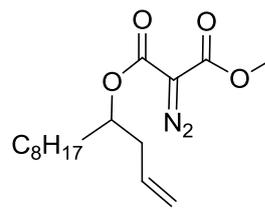
(±)-49c



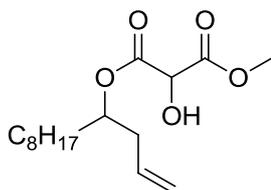
(±)-49d



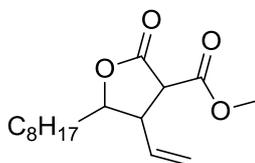
(±)-49e



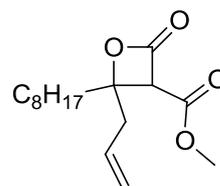
(±)-50



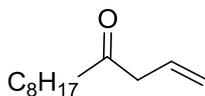
(±)-51



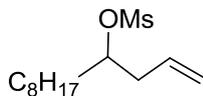
(±)-52



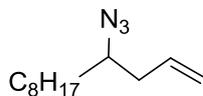
(±)-53/54



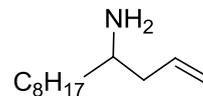
55



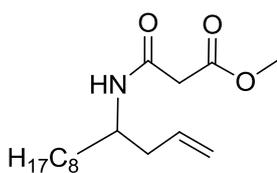
(±)-56



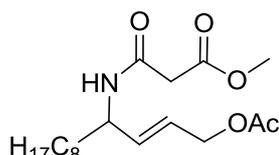
(±)-57



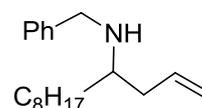
(±)-58



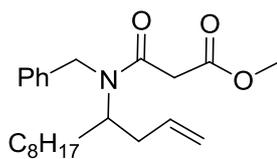
(±)-59



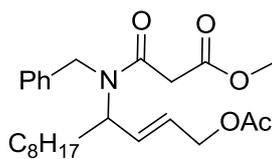
(±)-60



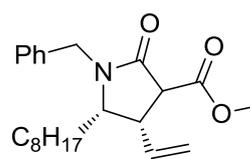
(±)-61



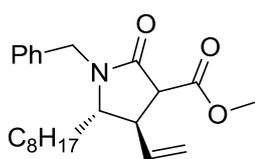
(±)-62



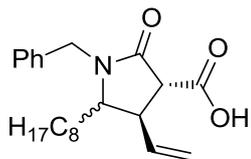
(±)-63



(±)-cis-64



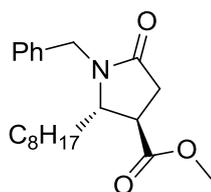
(±)-trans-64



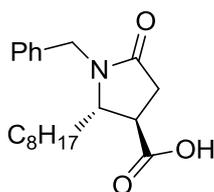
(±)-65



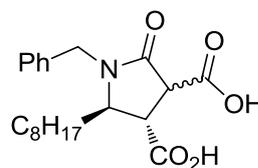
(±)-66



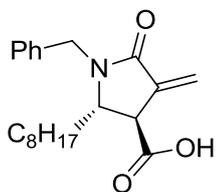
(±)-trans-67



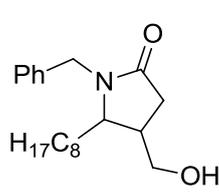
(±)-trans-68



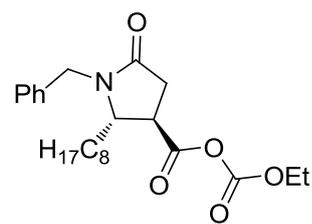
(±)-trans-69



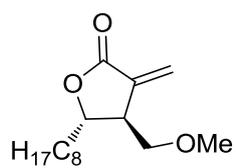
(±)-trans-70



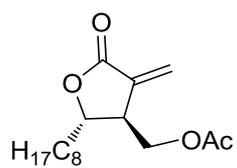
(±)-trans-71



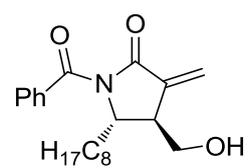
(±)-trans-73



N11



N12



M10

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

[α]_D: rotación específica

Abs: absorbancia

Ac: acetilo

ACC1: acetil-CoA carboxilasa, isoforma 1

ACC2: acetil-CoA carboxilasa, isoforma 2

ACL: ATP-citrato liasa

ACS: acil-CoA sintasa

anh.: anhidro

ATP: adenosintrifosfato

BisSO: ligando 1,2(bencilsulfonil)etano

Bn: bencilo

BQ: benzoquinona

BSA: *N,O*-Bis(trimetilsilil)acetamida

Bz: benzoilo

C75: ácido *trans*-4-metilen-2-octil-5-oxotetrahidrofurano-3 carboxílico

cap: caprolactamato

CCF: cromatografía en capa fina

Chx: ciclohexilo

CoA-SH: coenzima A

col.: colaboradores

CPT1: carnitina palmitoiltransferasa 1

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

DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

DHBQ: 1,4-dihidrobenzoquinona

DHP: 3,4-dihidro-2*H*-pirano

DIPA: diisopropilamina

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMBQ: 2,6-dimetilbenzoquinona

DMF: *N,N'*-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

dppe: 1,2-bis(difenilfosfino)etano

dppp: 1,3-bis-(difenilfosfino)propano

e.e.: exceso enantiomérico

equiv.: equivalentes

ESI: ionización por electrospray

EWG: grupo electroattractor

FAS: ácido graso sintasa

FASN: gen de ácido graso sintasa

FFA: ácido graso libre

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución

LDA: diisopropilamiduro de litio

LHDMS: bis(trimetilsilil)amiduro de litio

MCD: malonil-CoA descarboxilasa

MEPY: metil-2-pirrolidona carboxilato

MEOX: metil-2-oxazolidona carboxilato

MMC: carbonato de metilmagnesio

MTT: bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio

Ph: fenilo

PKR: reacción de Pauson-Khand

PPTS: *para*-toluensulfonato de piridinio

PTSA: ácido *para*-toluensulfónico

RE: retículo endoplasmático

R_f: factor de retención

RMN: resonancia magnética nuclear

sat.: disolución saturada

t. a.: temperatura ambiente

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

TBS: *tert*-butildimetilsililo

TBHP: *tert*-butilhidroperóxido

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropiraniolo

TMS: trimetilsililo

Ts: tosilo

UA: unidades arbitrarias

VHC: virus de la Hepatitis C

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9626.
- ² a) Thoms, H. *Ver. Dtsch. Pharm. Ges.* **1891**, *1*, 241; b) Gabe, E. J.; Neidle, S.; Rogers, D.; Nordman, C. E. *J. Chem. Soc. D*, **1971**, 559.
- ³ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94.
- ⁴ Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 255.
- ⁵ Hu, J.-F.; Patel, R.; Li, B.; Garo, E.; Hough, G. W.; Goering, M. G.; Yoo, H.-D.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 604.
- ⁶ a) P. A., Grieco *Synthesis* **1975**, 67; b) Sharma, J. C.; Sharma, R. P. *Heterocycles* **1986**, *24*, 441; c) Petragani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silva, G. V. J. *Synthesis* **1986**, 157.
- ⁷ Sánchez, C.; Ariza, X.; Cornellà, J.; Farràs, J.; Garcia, J.; Ortiz, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11535.
- ⁸ Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 139.
- ⁹ Chatani, N.; Marimoto, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5335.
- ¹⁰ Chatani, N.; Marimoto, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *579*, 177.
- ¹¹ Makowsky, K.; Mera, P.; Paredes, D.; Herrero, L.; Ariza, X.; Asins, G.; Hegardt, F. G.; García, J.; Serra, D. *Chirality*, **2013**, *25*, 281.
- ¹² Burton, B. S.; Von Pechman, H. *Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1887**, *20*, 145.
- ¹³ Van't Hoff, J. H. *La Chimie dans l'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.
- ¹⁴ a) Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, **2004**, *2*; b) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196; c) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Pop. Rep.* **2006**, *23*, 26; d) Dembitsky, V. M.; Maoka, T. *Prog. Lipid Res.* **2007**, *46*, 228; e) Wang, S.; Xu, Z.; Mao, W.; She, Z.; Tan, N.; Li, C.-R.; Lin, Y.-C. *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 612; f) Zhang, F.; Liu, S.; Lu, X.; Guo, L.; Zhang, H.; Che, Y. *Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1782.
- ¹⁵ a) Para cetoalenos, ver: Kang, S.-K.; Kim, K.-J.; Hong, Y.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1584; b) Para alenoatos, ver: Kwon, J.; Gong, S.; Woo, S.-H.; Yu, C.-M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 773.

- ¹⁶ Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.
- ¹⁷ de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, **2004**.
- ¹⁸ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**.
- ¹⁹ a) López, B.; Rodríguez, A.; Santos, D.; Albert, J.; Ariza, X.; García, J.; Granell, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1054; b) Albert, J.; Calvet, T.; Font-Bardia, M.; Ariza, X.; García, J.; Granell, J.; Lamela, A.; López, B.; Ortega, L.; Rodríguez, A.; Santos, D. *Organometallics* **2013**, *32*, 649.
- ²⁰ Young, A. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090.
- ²¹ Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901.
- ²² Flavin, R.; Peluso, S.; Nguyen, P.; Loda, M. *Future Oncol.* **2010**, *6*, 551.
- ²³ a) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH Ed., **2008**, 153; b) Roush, W. R.; Hoppe, D. *Methods of Organic Chemistry*, Thieme, **1995**, E21b, 1410; c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- ²⁴ Kaumann, D. E. *Science of Synthesis: Boron compounds*, Thieme Verlag, **2004**.
- ²⁵ Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. *Organic Reactions: The Aldol Condensation*, Wiley-VCH, **2004**.
- ²⁷ a) Roush, W. R.; Adam, M. A.; Walts, A. E.; Harris, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422; b) Mikhailov, B. M. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A*, **1972**, *8*, 1; c) Kramer, G. W.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, 9; d) Yamaguchi, M.; Mukaiyama, T. *Chem Lett.* **1980**, 933; e) Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Pellchia, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868.
- ²⁸ Chen, M.; Handa, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 146.
- ²⁹ Narla, G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 219.
- ³⁰ Cornellà, J. *Máster Experimental* **2008**, Universitat de Barcelona.
- ³¹ Sánchez, C. *Tesis Doctoral* **2010**, Universitat de Barcelona.
- ³² Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- ³³ Hoppe, D. "Methods of Organic Chemistry in Stereoselective Synthesis", Houben-Weyl, **1996**, *3*, 1361.
- ³⁴ Yamada, T.; Minoura, K.; Numata, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1721.
- ³⁵ Satoh, Y.; Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11733.

-
- ³⁶ Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763.
- ³⁷ a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380; b) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.
- ³⁸ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.
- ³⁹ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- ⁴⁰ Pappenberger, G.; J. Benz, J. *J. Mol. Biol.* **2010**, *397*, 508.
- ⁴¹ Aldrige, D. C.; Turner, W. B. *J. Chem. Soc., C* **1971**, 2431.
- ⁴² Para una revisión, ver: Martín, V. S.; Rodríguez, C. M.; Martín, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30* 291.
- ⁴³ a) Suzuki, K.; Miyazawa, M.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6237; b) Suzuki, K.; Miyazawa, M.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 4061; c) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2228; d) Rodríguez, C. M.; Martín, V. S.; Martín T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8448; e) Para síntesis formal, ver: Ito, K.; Fukuda, T. *Synlett* **1997**, 387; f) Ito, K.; Fukuda, T. *Heterocycles* **1997**, *46*, 401.
- ⁴⁴ a) Yu, C. M.; Youn, J.; Jung, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1553; b) Para una síntesis formal, ver: Labeeuw, O.; Blanc, D.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352; c) Para una aproximación sintética, ver: Blot, V.; Reboul, V. Metzner, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1934.
- ⁴⁵ a) Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3117; b) Xu, D.; Li, Z.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6343.
- ⁴⁶ Exceso enantiomérico determinado (e.e. 98%) sobre el derivado benzoilado.
- ⁴⁷ La estereoquímica relativa fue determinada mediante el análisis de las constantes de acoplamiento en ¹H-RMN.
- ⁴⁸ Evans, D. A.; Fu, G. C.; Anderson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679.
- ⁴⁹ Martin, J.; Watts, P.; Johnson, F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1676.
- ⁵⁰ Murta, M. M.; de Azevedo, B. M. B.; Greene, A. E. *Synth Commun.* **1993**, *23*, 495.

- ⁵¹ a) Aggarwal, V. K.; Davies, P. W.; Schmidt, A. T. *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 1232; b) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2228; c) Suzuki, K.; Miyazawa, M.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6237.
- ⁵² Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9626.
- ⁵³ Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1973**, *1*, 975.
- ⁵⁴ a) Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6785; b) Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3182; c) Kablaoui, N. M.; Hick, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5818; d) Kablaoui, N. M.; Hick, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4424.
- ⁵⁵ a) Crowe, W. E.; Vu, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1557; b) Crowe, W. E.; Rachita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6787.
- ⁵⁶ Kang, S.-K.; Kim, K.-J.; Hong, Y.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 9, 1584.
- ⁵⁷ Kwon, J.; Gong, S.; Woo, S.-H.; Yu, C.-M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 4, 773.
- ⁵⁸ Kornblum, N.; Frazier, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 865.
- ⁵⁹ Tobisu, M.; Chatani, N.; Asaumi, T.; Amako, K.; Ie, Y.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12663.
- ⁶⁰ Yu, C.-M.; Hong, Y.-T.; Lee, J.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8506.
- ⁶¹ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387.
- ⁶² Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385.
- ⁶³ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93.
- ⁶⁴ Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.
- ⁶⁵ Trost, B. M.; Zhang, T.; Sieber, J. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427.
- ⁶⁶ Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355.
- ⁶⁷ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545.
- ⁶⁸ Trost, M. B.; Machacek, M. R. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747.
- ⁶⁹ Heumann, A.; Åkemark, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 453.

-
- ⁷⁰ a) Para oxidación, ver: Fraunhoffer, K. J.; Bachovchin, D. A.; White, M. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 223; Covell, D. J.; Vermeulen, N. A.; Labenz, N. A.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8217; Fraunhoffer, K. F.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032; Covell, D. J.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448; Vermeulen, N. A.; Delcamp, J. H.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1133; Gormisky, P. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12584; b) Para aminación, ver: Fraunhoffer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274; Reed, S. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *132*, 3316; c) Para deshidrogenación, ver: Stang, E. M.; White, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14892.
- ⁷¹ Young, A. J.; White, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090.
- ⁷² Collins, D. J.; Jackson, W. R.; Timms, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 495.
- ⁷³ Balcells, S.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.
- ⁷⁴ Chen, M. S.; Prabakaran, N.; Labenz, N. A.; White, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970.
- ⁷⁵ Nahra, F.; Liron, F.; Prestat, G.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11078.
- ⁷⁶ Lin, S.; Song, C.-X.; Cai, G.-X.; Wang, W.-H.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901.
- ⁷⁷ Loftus, T. M.; Jaworsky, D. E. *Science*, **2000**, *288*, 2379.
- ⁷⁸ Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 56.
- ⁷⁹ Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics*, **1985**, *4*, 1143.
- ⁸⁰ Melnick, M. J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 850.
- ⁸¹ Meyer, V.; Stuber, O. *Chem. Ber.* **1872**, *5*, 203.
- ⁸² Kammerer, C.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3439.
- ⁸³ Chen, M.; White, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346.
- ⁸⁴ Covell, D.; White, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1.
- ⁸⁵ Curtius, T. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2230.
- ⁸⁶ a) Zollinger, H. "Diazo Chemistry", VCH Weinheim, 1994; b) Doyle, M. P.; McKervey, M. A. "Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds", Wiley, New York, 1998.

⁸⁷ a) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417; b) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. *J. Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379; c) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, R.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.

⁸⁸ a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *93*, 977; b) Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183. c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041; d) Caballero, A.; Prieto, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1137.

⁸⁹ a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; b) Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; c) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y. M.; Goddard III, W. A.; Toste, F. A. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482; d) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1027; e) Garayalde, D.; Nevado, C.; Beilstein, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 767; f) Franssen, N. M. G.; Walters, A. J. C.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 153.

⁹⁰ a) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592; b) Meek, S. J.; O'Brien, R. V.; Llavería, J.; Schrock, R.R.; Hoveyda, H. A. *Nature* **2011**, *471*, 461.

⁹¹ a) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7171; b) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *32*, 1746.

⁹² Davies, H. M. L.; Morton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857.

⁹³ Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919

⁹⁴ Doyle, M. P. "Comprehensive Organometallic Chemistry II", Hegedus L. S., Pergamon Press, New York, **1995**, *12*, 1.

⁹⁵ Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162; b) Pirrung, M. C.; Morehead, A. T.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1014.

⁹⁶ Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.

⁹⁷ Regitz, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *676*, 101.

⁹⁸ Baum, J. S.; Shook, D.A.; Davies, H. L. M.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709.

- ⁹⁹ a) Padwa, A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *3*, 617; b) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063; c) Metha, G.; Muthusamy, S. *Tetrahedron* **2000**, *58*, 9477.
- ¹⁰⁰ Gois, P. M. P.; Alfonso, C. A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3798.
- ¹⁰¹ Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Alfonso, C. A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5489.
- ¹⁰² a) Davies, H. M. L.; Loe, O. *Synthesis* **2004**, 2595; b) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- ¹⁰³ a) Yoon, C. H.; Zaworotko, M. J.; Moulton, B.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3539; b) Wee, A. G. H.; Duncan, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6173.
- ¹⁰⁴ a) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1159; b) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.
- ¹⁰⁵ a) Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3035; b) Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 619; c) Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Oon, S.-M.; Pho, H. Q. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3384.
- ¹⁰⁶ Bode, J. W.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Zhou, Q.-Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9146.
- ¹⁰⁷ Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145.
- ¹⁰⁸ Kuhajda, F. P.; Pizer, E. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 3450.
- ¹⁰⁹ Giambastiani, G.; Pacini, B.; Porcelloni, M.; Poli, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 804.
- ¹¹⁰ Johnson, E. P.; Chen, G.-P.; Fales, K. R.; Lenk, B. E.; Szendroi, R. J.; Wang, X.-J.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6595.
- ¹¹¹ Lane, C. F. *Synthesis* **1975**, 135.
- ¹¹² Marshall, J. A.; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675.
- ¹¹³ Dai, M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3498.
- ¹¹⁴ a) Para síntesis de la Argabin, ver: Kalidindi, S.; Jeong, W. B.; Schall, A.; Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6361; b) Para síntesis de la (–)-Diversifolin, ver: Nakamura, T.; Tsuboi, K.; Oshida, M.; Nomura, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2835.

- 115 Ziegler, F. E.; Fang, J.-M.; Tam, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7174.
- 116 Tada, M.; Yamada, H.; Kanamor, A.; Chiba, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 239.
- 117 Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1935.
- 118 Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell*, **2000**, *100*, 57; Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell*, **2010**, *144*, 646.
- 119 Medes, G.; Thomas, A. *Cancer Res.*, **1953**, *13*, 27.
- 120 Bauer, D. E.; Hatzivassiliou, G. *Oncogene*, **2005**, *24*, 6314.
- 121 Hatzivassiliou, G.; Zhao, F. *Cancer Cell* **2005**, *8*, 311.
- 122 a) Swinnen, J. V.; Vanderhoydonc, F. *Int. J. Cancer* **2002**, *88*, 176; b) Yahagi, N., Shimano, H. *Eur. J. Cancer* **2005**, *41*, 1316; c) Olsen, A. M., Eisenberg, B. L. *Int. J. Onc.* **2010**, *36*, 1309.
- 123 Yoon, S., Lee, M. Y. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 26122.
- 124 Wang, C.; Xu, C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *385*, 302.
- 125 a) Shinde, P.; Srivastava, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 949; b) Haque, T. S., Liang, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5872.
- 126 Semenkovich, C. F. *Prog. Lipid Res.* **1997**, *36*, 43.
- 127 Lomakin, I. B.; Xiong, Y. *Cell* **2007**, *129*, 319.
- 128 White, S. W.; Zheng, J. *Annu. Rev. Biochem.* **2005**, *74*, 791.
- 129 Wright, H. T.; Reynolds, K. A. *Curr. Op. Microbial.* **2007**, *10*, 447.
- 130 Abramson, H. N. *J. Med. Chem.* **2011**, *16*, 5615.
- 131 a) Maier, T.; Jenni, S. *Science*, **2006**, *311*, 1258; b) Maier, T.; Leibundgut, M. *Science* **2008**, *321*, 1315.
- 132 Omura, S. *Bacteriol. Rev.* **1976**, *40*, 681.
- 133 Johansson, P.; Wiltschi, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 12803.
- 134 Pizer, E. S.; Jackisch, C. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 2745.
- 135 a) Para (5R)-tiolactomicina, ver: Hayashi, T.; Yamamoto, O. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *115*, 1108; b) Para EGCG, ver: Zhang, R.; Xiao, W. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2006**, *43*, 1; c) Zhang, S. Y.; Ma, X. F. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, *24*, 623.

-
- ¹³⁶ a) Para *Orlistat*, ver: Kridel, S. J.; Axelrod, F. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 2070; b) Para *derivado de EGCG*, ver: Turrado, C.; Puig, T. J. *Med. Chem.* **2012**; c) Para *C247*, ver: Alli, P. M.; Pinn, M. L. *Oncogene*, **2005**, *24*, 39.
- ¹³⁷ Kuhajda, F. P.; Pizer, E. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 3450.
- ¹³⁸ Zhou, W.; Simpson, P. J. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7330.
- ¹³⁹ Pozo, M. *Màster Nutrició i Metabolisme*, **2009**, Universitat de Barcelona.
- ¹⁴⁰ a) Pizer, E. S.; Pflug, B. R. *Prost.* **2001**, *47*, 102; b) Chen, H. W.; Chang, Y. F. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2012**; c) Gabrielson, E. W.; Pinn, M. L. *Clinical Cancer Res.* **2001**, *7*, 153; d) Wang, C. Q.; Altomare, D. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *385*, 302; e) Alli, P. M.; Pinn, M. L. *Oncogene* **2005**, *24*, 39; f) Ho, T. S.; Ho, Y. P. *Biomed. Pharma.* **2007**, *61*, 578; g) Udin, S.; Siraj, A. K. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2008**, *93*, 4088; h) Flavin, W.; Peluso, S. *Future Oncol.* **2010**, *6*, 551.
- ¹⁴¹ Makowsky, K. *Tesis Doctoral*, **2012**, Universitat de Barcelona.
- ¹⁴² Mercadal, N. *Máster Experimental*, **2013**, Universitat de Barcelona.
- ¹⁴³ Font, M. *Máster Experimental*, **2013**, Universitat de Barcelona.