



**UNIVERSITAT
JAUME I**

UNIVERSITAT JAUME I

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

**APROXIMACIÓN A LA SINTESIS DE CLORIÓLIDO
MEDIANTE ESTRATEGIAS DE METÁTESIS
CICLANTE**

Tesis Doctoral

Carne Rubert Monzó

Castellón de la Plana, 2013

D. J. Alberto Marco Ventura, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y D^a. Eva Falomir Ventura, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad Jaume I, hacen constar que:

D^a. Carme Rubert Monzó ha realizado bajo su dirección el trabajo que se recoge en esta memoria para optar al grado de Doctor.

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

J. Alberto Marco Ventura

Eva Falomir Ventura

Agradecimientos

El desarrollo de la presente Tesis Doctoral ha sido realizado en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Escuela Superior de Tecnología y Ciencias Experimentales de la Universitat Jaume I, bajo la dirección del Dr. J. Alberto Marco y de la Dra. Eva Falomir Ventura a quienes quiero agradecer por su paciencia, sus consejos, su apoyo y por la dirección de este trabajo. Hago extensivo este agradecimiento al profesor Miguel Carda Usó por su inestimable atención, colaboración y dedicación para que este proyecto saliera adelante.

Asimismo quiero expresar mi agradecimiento por la beca concedida por la Universidad Jaume I y por el apoyo financiero de esta institución (proyecto P1·1B2011-37) y del Ministerio de Economía y Competitividad (proyecto CTQ2011-27560).

Del mismo modo quiero agradecer:

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

Al Dr. Santiago Diaz Oltra por su experiencia siempre que lo he precisado y por dedicarme su tiempo y apoyo cuando ha sido necesario.

A mis compañeros de grupo por hacer de cada día mejor que el anterior. Marieta, gracias por tener un sí siempre como respuesta y que sepas que la sonrisa que llevas siempre dibujada hace que las cosas sean mucho más fáciles. Sandra, mi dragón, transmites la misma fuerza que uno de verdad, gracias por haber coincidido contigo estos años y aprender tantas cosas de ti. Rosa, gracias por toda la ayuda y el interés que me has mostrado siempre, por tus ideas originales y por tu ejemplo de constancia.

Juli, gracias por poder contar contigo constantemente, por tu buen humor y por tus ganas de enseñar. Conxín, gracias por toda la paciencia y todo el ánimo que me has transmitido durante estos años. Gracias por el apoyo y otras tantas cosas más. Gracias por poder compartir contigo los buenos y los malos momentos, pero sobretodo gracias por la amistad que me llevo.

A Pilar, Steven, Laura, Adrià, M^a José, Rocío, Alejandro y Marina que me han soportado estos últimos meses.

A mis amig@s, que aunque no entiendan bien a lo que me dedico, siempre puedo contar con ellos.

A Anna Sebastià y Belén Sebastià, gracias por estar siempre a mi lado y ayudarme cuando os necesito. Teneros como amigas es todo un privilegio.

Y por supuesto a mi familia incluyendo a mi manada.

A mis padres, por todo el apoyo brindado a lo largo de mi vida, porque sin ellos esto no hubiese sido posible. Gracias por vuestra confianza, ánimo, consejos y tanto, tanto cariño.

A mi hermana Paula, por su fe ciega en mí y por ser un gran ejemplo de trabajo y constancia. De ti he aprendido que las cosas se ganan con esfuerzo y sacrificio. Eres el espejo en el que me he de mirar.

Y por último, a ti Francisco, por tu perfecta mezcla de paciencia, comprensión, cariño y sentido del humor. Por ser mi pilar y mi parte racional, por animarme incondicionalmente y por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo. Por toda tu ayuda y principalmente, por hacerme feliz.

A todos los que vais a hojear y leer esta Tesis, gracias.

Abreviaturas

Ac = acetato	m = multiplete
ac. = acuoso	MeCN = acetonitrilo
9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonano	MOM = metoximetilo
Bn = bencilo	Mes = 1,3,5-trimetilfenilo
bmpr = Basado en el material de partida recuperado	Ms = mesilo (metansulfonilo)
br = banda o señal ancha	NMO = <i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
Bu = butilo	PCC = clorocromato de piridinio
Bz = benzoílo	Ph = fenilo
CAN = nitrato de cerio y amonio	PMB = <i>p</i> -metoxibencilo
CSA = ácido canforsulfónico	PPTS = <i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
d = doblete	q = cuadruplete
DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec- 7-eno	Red-Al = bis(2-metoxietoxi)aluminio hidruro sódico
DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio	s = singulete
DCC = dicitclohexil carbodiimida	t = triplete
DCE = 1,2-dicloroetano	T = temperatura
DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano- 1,4-benzoquinona	t. a. = temperatura ambiente
d.e. = exceso diastereoisomérico	TASF = difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
DIAD = azocarboxilato de diisopropilo	TBAF = fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
DIP-Cl = diisopinocanfeilcloroborano	TBAI = yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
DIPEA = <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	TBS = <i>t</i> -butildimetilsililo
DMAP = 4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina	TEMPO = (2,2,6,6-tetrametilpiperidin -1-il)oxidanilo
DME = 1,2-dimetoxietano	Teoc = tricloroetoxicarbonilo
DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida	TES = trietilsililo
DMP = periodinano de Dess-Martin	Tf = triflato
DMSO = dimetilsulfóxido	THF = tetrahidrofurano
d.r. = relación de diastereoisómeros	TMS = trimetilsililo
e.e. = exceso enantiomérico	Ts = tosilo (<i>p</i> -toluensulfonilo)
eq = equivalente	TPAP = perrutenato de tetra- <i>n</i> - propilamonio
F-moc = 9-fluorenil-metoxicarbonilo	TPS = <i>t</i> -butildifenilsililo
IBX = ácido 2-iodoxibenzoico	Tr = trifenilmetilo (tritilo)
Ipc = isopinocanfeílo	
<i>i</i> -Pr = isopropilo	
LiHMDS = hexametildisililamiduro de litio	

A mis Padres y a mi hermana.

A Francisco.

Índice

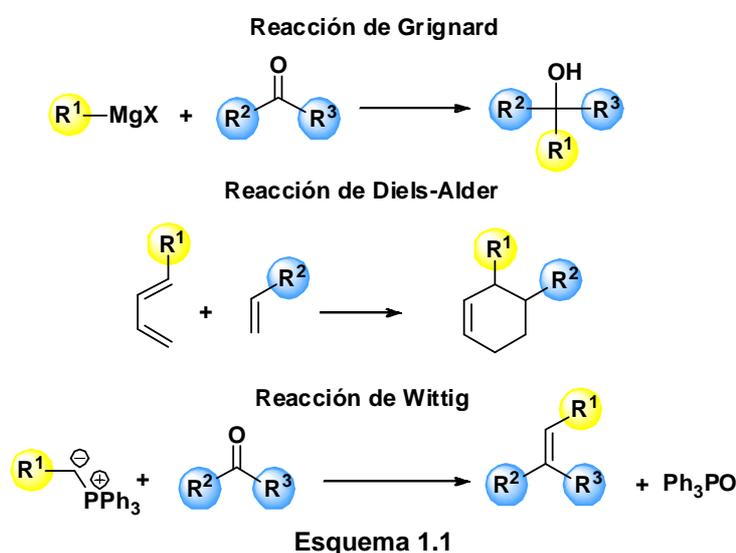
1. Introducción	1
1.1. Creación de enlaces carbono-carbono mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio	2
1.2. Creación de enlaces carbono-carbono mediante reacciones de metátesis	21
1.2.1. Reacciones RCM	24
1.2.2. Aplicación de las reacciones RCM en la síntesis de productos naturales	31
1.2.3. Productos naturales sintetizados en el grupo de investigación mediante ciclaciones RCM	44
1.2.4. Reacciones RCAM	51
1.2.5. Aplicación de las reacciones RCAM en la síntesis de productos naturales	58
1.2.6. Catalizadores RCAM de 2ª generación	71
1.2.7. Reacciones RCM Z-selectivas	78
2. Objetivos	87
2.1. Introducción	87
2.2. Síntesis previas de clorólido	89
2.3. Objetivos	97
3. Aproximación a la síntesis de clorólido mediante reacciones RCAM	99
3.1. Introducción	99
3.2. Síntesis del inol 3.1 (fragmento C6-C12)	99
3.3. Síntesis del ácido acetilénico 3.19 (fragmento C1-C5)	105
3.4. Síntesis del éster acetilénico 3.28 (fragmento C1-C5)	107

3.5. Conexión de los fragmentos C1-C5 y C6-C12 y ensayos de reacción RCAM	110
3.6. Sección experimental	117
3.6.1. Técnicas generales	117
3.6.2. Procedimientos experimentales	119
3.7. Espectros seleccionados	147
4. Aproximación a la síntesis de cloriólido mediante reacciones RCM	165
4.1. Introducción	165
4.2. Síntesis del alcohol 4.1 (fragmento C6-C12)	165
4.3. Síntesis del ácido 4.7 (fragmento C1-C5)	171
4.4. Conexión de los fragmentos C1-C5 y C6-C12 y ensayos de reacción RCM	173
4.5. Conexión de los hidroxilos C4 y C7 mediante puente conector de sililo y ensayos de reacción RCM	175
4.6. Ensayos de reacción RCM mediante catalizadores de Hoveyda-Schrock	178
4.7. Sección experimental	185
4.7.1. Técnicas generales	185
4.7.2. Procedimientos experimentales	185
4.8. Espectros seleccionados	205
5. Resumen y conclusiones	221

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Muchos químicos orgánicos consideran la preparación de la urea, conseguida por Wöhler en 1828, como el hito fundacional de la síntesis orgánica. Desde entonces se han sintetizado miles de compuestos orgánicos de mayor o menor complejidad estructural y funcional. La base de la síntesis orgánica es la creación de enlaces carbono-carbono y en este sentido las reacciones de Grignard,¹ Diels-Alder² y Wittig³ son tres de las más importantes metodologías desarrolladas en síntesis orgánica para la construcción de tal tipo de enlaces (véase el esquema 1.1).



¹ (a) Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, 130, 1322. (b) Shirley, D. A. *Org. React.* **1954**, 8, 28. (c) Lai, H. Y. *Synthesis* **1981**, 585. (d) Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, 2, 205. (e) Huryn, D. M. *Comp. Org. Syn.* **1991**, 1, 49. (f) Garst, J. F.; Soriaga, M. P. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 62.

² (a) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1928**, 460, 98. (b) Para una revisión de la aplicación de las reacciones de Diels-Alder en síntesis orgánica, véase: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.

³ (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318. (b) Maercker, A. *Org. Synth.* **1965**, 14, 270. (c) Beeker, K. B. *Tetrahedron* **1980**, 36, 1717. (d) Murphy, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 1. (e) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. (f) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochemistry* **1994**, 21, 1. (g) Murphy, P. J.; Lee, S. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 3049.

El último cuarto del siglo pasado ha presenciado el desarrollo de dos nuevas e importantísimas metodologías para la construcción de enlaces carbono-carbono. Una de ellas es la que basa la creación de este tipo de enlaces en acoplamientos catalizados por complejos de paladio y la otra la que crea enlaces carbono-carbono mediante reacciones de metátesis de olefinas, eninos y alquinos.

1.1. Creación de enlaces carbono-carbono mediante acoplamientos catalizados por paladio

El paladio es uno de los metales de transición más empleados en procesos de formación de enlaces carbono-carbono debido a que es capaz de catalizar una amplia gama de reacciones. Los complejos de Pd(0) son muy ricos en densidad electrónica (d^{10}), lo que explica su facilidad para participar en procesos de adición oxidante que los convierten en complejos de paladio(II). El Pd(0) forma complejos preferentemente con ligandos neutros de tipo donador σ , tales como las fosfinas, mientras que el Pd(II) forma complejos estables usualmente con ligandos negativamente cargados, aunque también se puede coordinar con ligandos neutros.

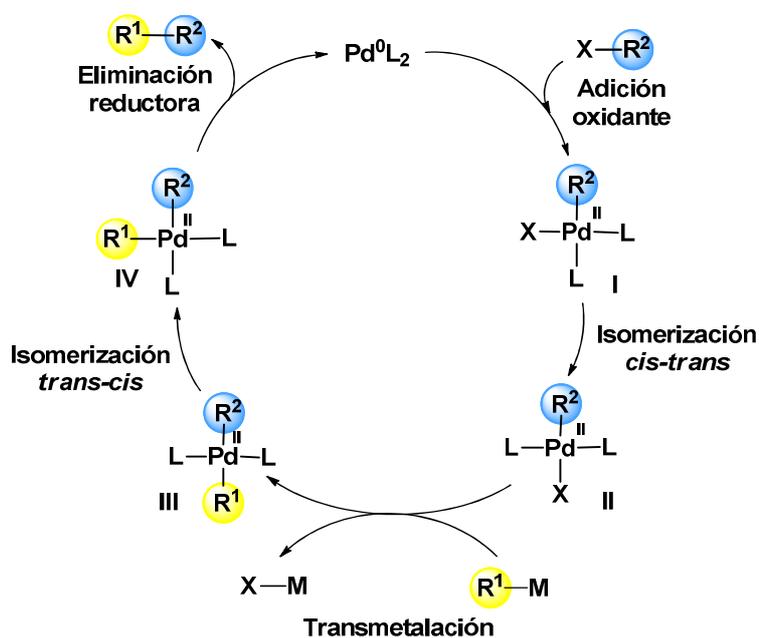
En los acoplamientos catalizados por complejos de Pd(0) se emplea un reactivo organometálico R^1-M (componente nucleofílico) que reacciona con un agente alquilante $X-R^2$ (componente electrofílico), dando lugar al nuevo compuesto formado por unión covalente de los fragmentos hidrocarbonados R^1-R^2 . En el esquema 1.2 se muestran los tipos de nucleófilos y electrófilos más empleados en esta clase de reacciones.



Esquema 1.2

En el esquema 1.3 se indican los intermedios que aparecen en el ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por

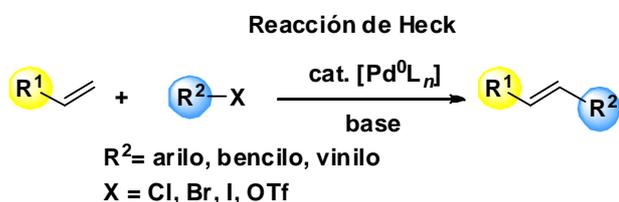
complejos de Pd(0). El ciclo comienza con la etapa de adición oxidante del componente electrofílico X-R² al complejo de paladio(0), simbolizado en el esquema 1.3 como PdL₂. La reacción de adición oxidante genera el complejo I, *cis*-plano cuadrado de paladio(II) que experimenta una rápida isomerización al complejo *trans* II. Este intermedio es el que reacciona con el componente nucleofílico R¹-M, en un proceso denominado de transmetalación, y se convierte en el complejo III, *trans*-plano cuadrado de paladio(II). Una etapa de isomerización al complejo *cis* IV, seguida de eliminación reductora, forma el producto de acoplamiento y regenera la especie catalítica PdL₂.



Esquema 1.3

En el área de la química de paladio se enmarcan las reacciones de Heck, Stille, Suzuki, Sonogashira, Tsuji-Trost y Negishi.

En la reacción de Heck, un haluro o triflato insaturado reacciona con un alqueno, en presencia de una base y del catalizador de paladio, para dar lugar a un alqueno sustituido:⁴



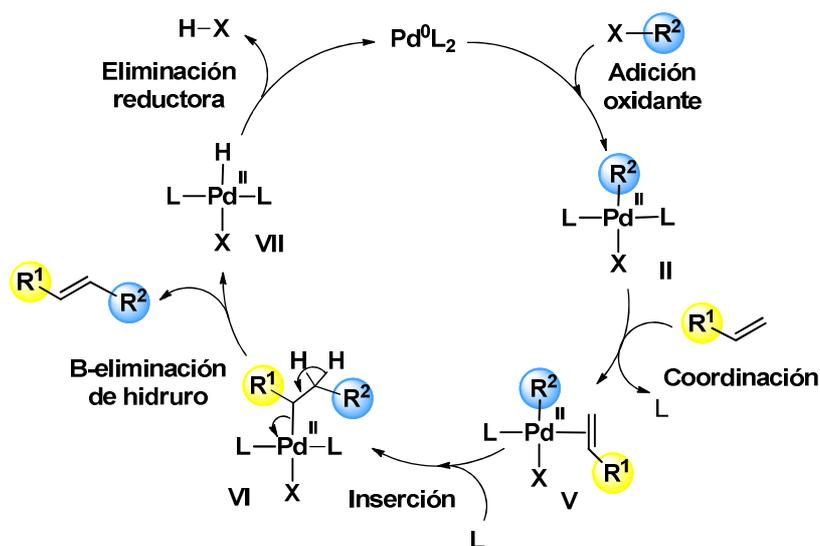
Esquema 1.4

La reacción de Heck no sigue el mecanismo general indicado en el esquema 1.3 puesto que en esta reacción no se emplea como componente nucleofílico una especie organometálica sino un alqueno. El mecanismo de la reacción de Heck se indica en el esquema 1.5 y se inicia con la etapa de inserción oxidante formando el complejo **II** (en este esquema no se han representado las etapas de isomerización *cis-trans*).

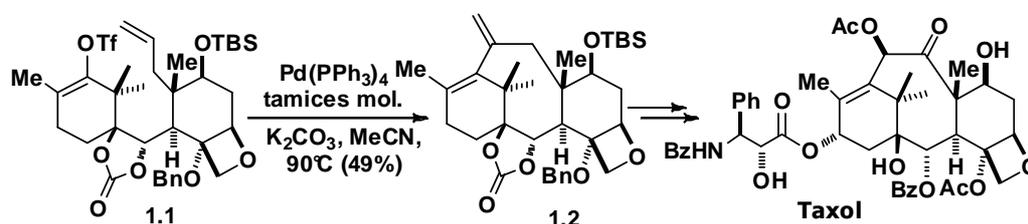
El complejo **II** se coordina con el alqueno y forma un complejo π (complejo **V**) que se inserta, a continuación, en el enlace paladio-carbono y forma el complejo **VI**. Este intermedio experimenta un proceso de eliminación de hidruro y forma el producto de acoplamiento junto con el hidruro de paladio **VII**, que se convierte en el complejo Pd(0)L₂ mediante eliminación reductora.

En la reacción se forma el ácido XH, de ahí que se requiera la presencia de una cantidad estequiométrica de una base para neutralizar el ácido formado en el proceso de acoplamiento.

⁴ (a) Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320. (b) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, 27, 345. Para revisiones de la reacción de Heck véase: (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009. (d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945.



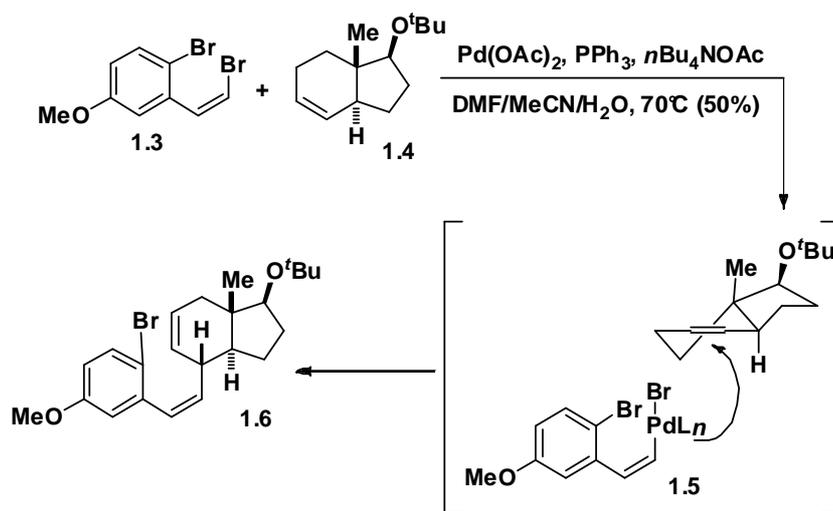
La reacción de Heck se ha aplicado ampliamente en síntesis de productos naturales. Por ejemplo, el grupo de S. J. Danishefsky construyó el anillo octogonal presente en el taxol mediante una reacción de Heck intramolecular (véase el esquema 1.6).⁵



Otro ejemplo de la aplicación de la reacción de Heck en síntesis de productos naturales es el de la síntesis de la estrona conseguida por Tietze y

⁵ (a) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843. (b) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.

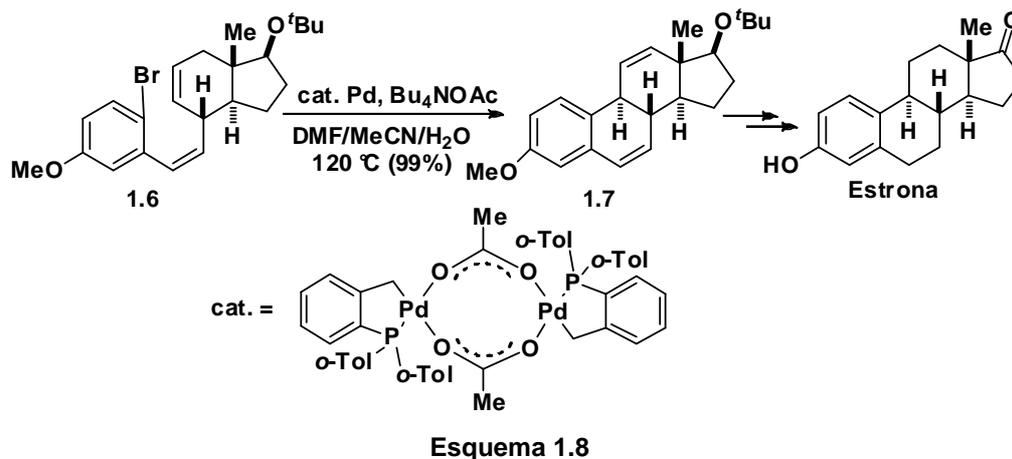
colaboradores.⁶ En la síntesis total de esta hormona, el grupo de Tietze llevó a cabo dos reacciones de Heck. La primera de ellas, de tipo intermolecular, es la que se indica en el esquema 1.7. En esta reacción se consigue la unión quimioselectiva del fragmento dibromado **1.3** con el fragmento hexahidroindénico **1.4**.



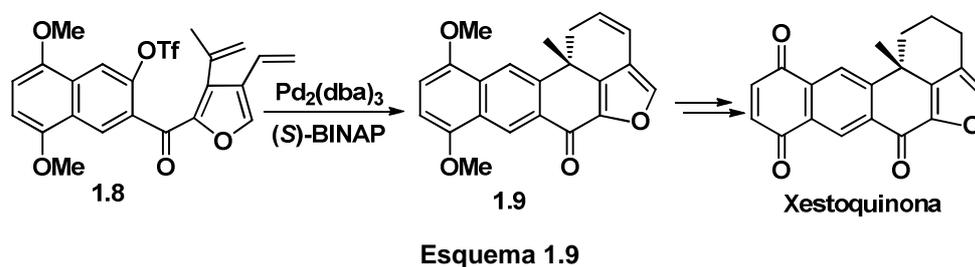
Esquema 1.7

Tras la obtención del compuesto **1.6**, Tietze y colaboradores aplicaron sobre este compuesto otra reacción de Heck, esta vez de tipo intramolecular, lo que les permitió la construcción del sistema tetracíclico de la estrona (véase el esquema 1.8).

⁶ Tietze, L. F.; Nöbel, T.; Spescha, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971.



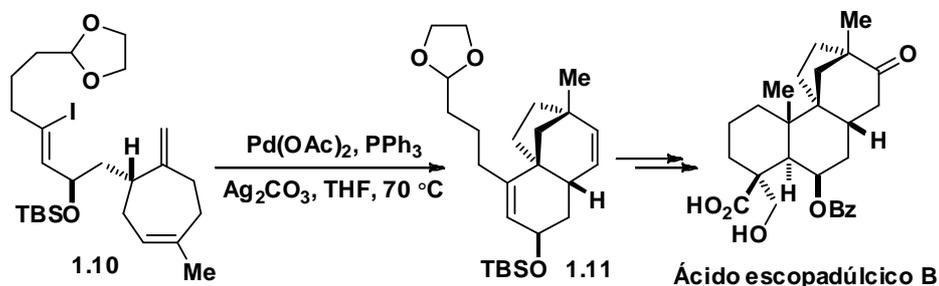
En el ejemplo que se comenta a continuación, tomado de una síntesis de xestoquinona, se lleva a cabo una reacción de Heck intramolecular sobre el sustrato tricíclico **1.8** con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y una fosfina quiral en presencia de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina.⁷ El resultado es la formación del compuesto tetracíclico **1.9** con un 82% de rendimiento y un 70% de exceso enantiomérico (véase el esquema 1.9).



Un ejemplo espectacular de la aplicación de Heck en síntesis de productos naturales se debe al grupo de L. E. Overman, que sintetizó el ácido

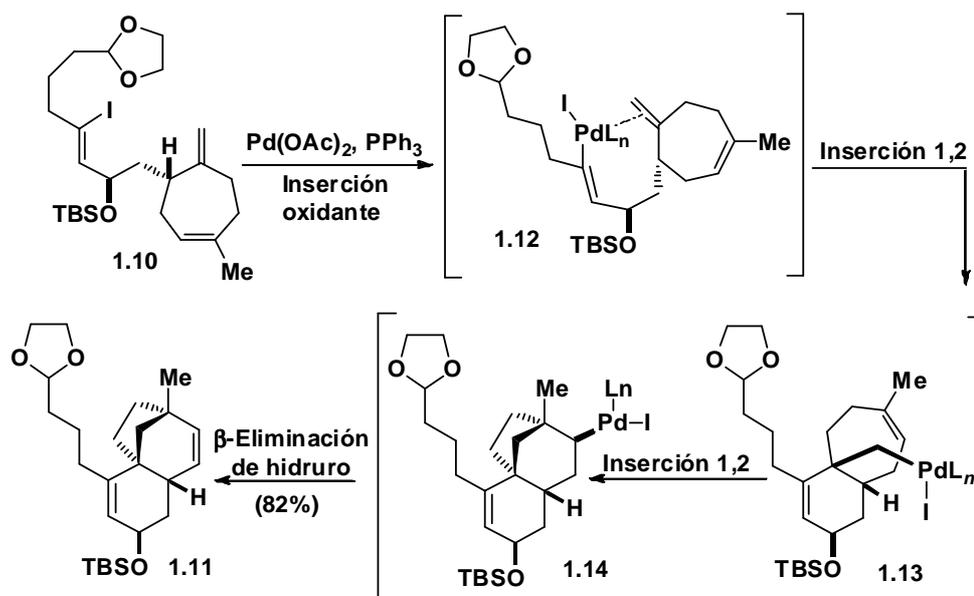
⁷ Maddaford, S. P.; Andersen, N. G.; Cristofoli, W. A.; Keay, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766.

escopadúlcico B aplicando la reacción de Heck intramolecular que se indica en el esquema 1.10.⁸



Esquema 1.10

El mecanismo que explica la formación del compuesto tricíclico 1.11 se indica en el esquema 1.11 y se inicia con el proceso de adición oxidante.

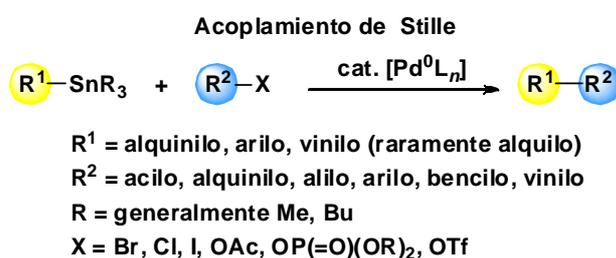


Esquema 1.11

⁸ (a) Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042. (b) Kucera, D. J.; O'Connor, S. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5304.

El intermedio resultante del proceso de adición oxidante, compuesto **1.12**, experimenta una reacción de inserción de paladio 1,2-intramolecular que forma el intermedio bicíclico **1.13**, el cual experimenta una nueva inserción 1,2-intramolecular y genera el complejo de paladio tetracíclico **1.14**. La β -eliminación de hidruro en este intermedio forma el compuesto tetracíclico **1.11**.

La reacción de Stille es otra de las metodologías de formación de enlaces carbono-carbono basada en la utilización de complejos de paladio. En estas reacciones se consigue el acoplamiento de estannanos con electrófilos orgánicos de muy variada naturaleza (véase el esquema 1.12).⁹



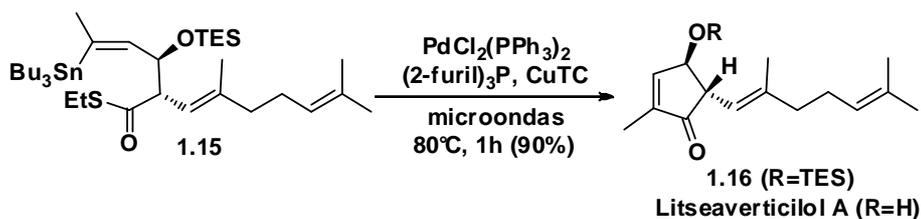
Esquema 1.12

En el esquema 1.13 se indica el acoplamiento de Stille intramolecular que llevaron a cabo A. Morita y S. Kuwahara en una síntesis de litseaverticilol A.¹⁰ El compuesto **1.15** se trató en presencia de cantidades catalíticas de PdCl₂(PPh₃)₂, (2-furil)₃P y tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (CuTC) bajo irradiación con microondas a 80°C durante 1 h, lo que permitió obtener el compuesto **1.16** (R = TES) con un 90% de rendimiento. La desililación de este compuesto proporcionó el litseaverticilol A (**1.16**, R =H).¹¹

⁹ (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508. (b) Scott, W. J.; McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 47. (c) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803. (d) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, 50, 1. (e) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4704.

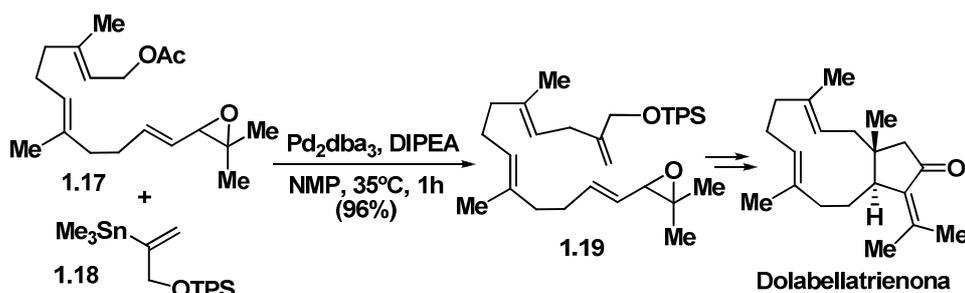
¹⁰ Morita, A.; Kuwahara, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1613.

¹¹ En esta reacción el CuTC se coordina con el átomo de azufre del tioéster y facilita la etapa de inserción oxidante. En la etapa de transmetalación se forma 2-tiofenocarboxilato de tributilestaño y EtSCu: Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egl, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3033.



Esquema 1.13

En una síntesis de dolabellatrienona, S. A. Snyder y E. J. Corey aplicaron la reacción de Stille que se indica en el esquema 1.14.¹² Hay que señalar que en esta reacción se consigue un acoplamiento $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ entre el alquenilestannano **1.18** y el acetato alílico **1.17**. Cuando se emplean ésteres alílicos como electrófilos del proceso la etapa de inserción oxidante genera complejos π -alílicos catiónicos de paladio(II), en lugar de los usuales complejos cuadrado-planos.

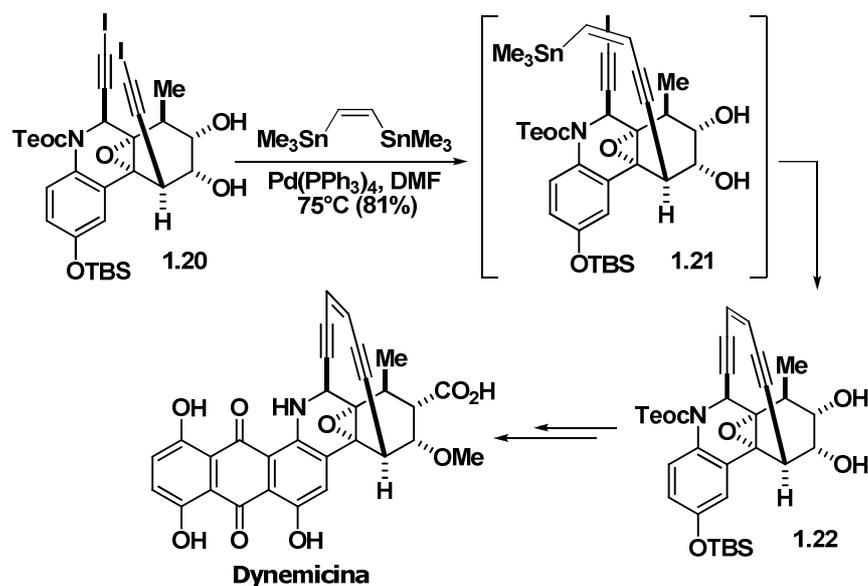


Esquema 1.14

En el esquema 1.15 se indica una reacción en tandem de Stille (inter/intramolecular) aplicada por el grupo de Danishefsky en la síntesis del antibiótico dynemicina.¹³

¹² Snyder, S. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 740.

¹³ (a) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509.

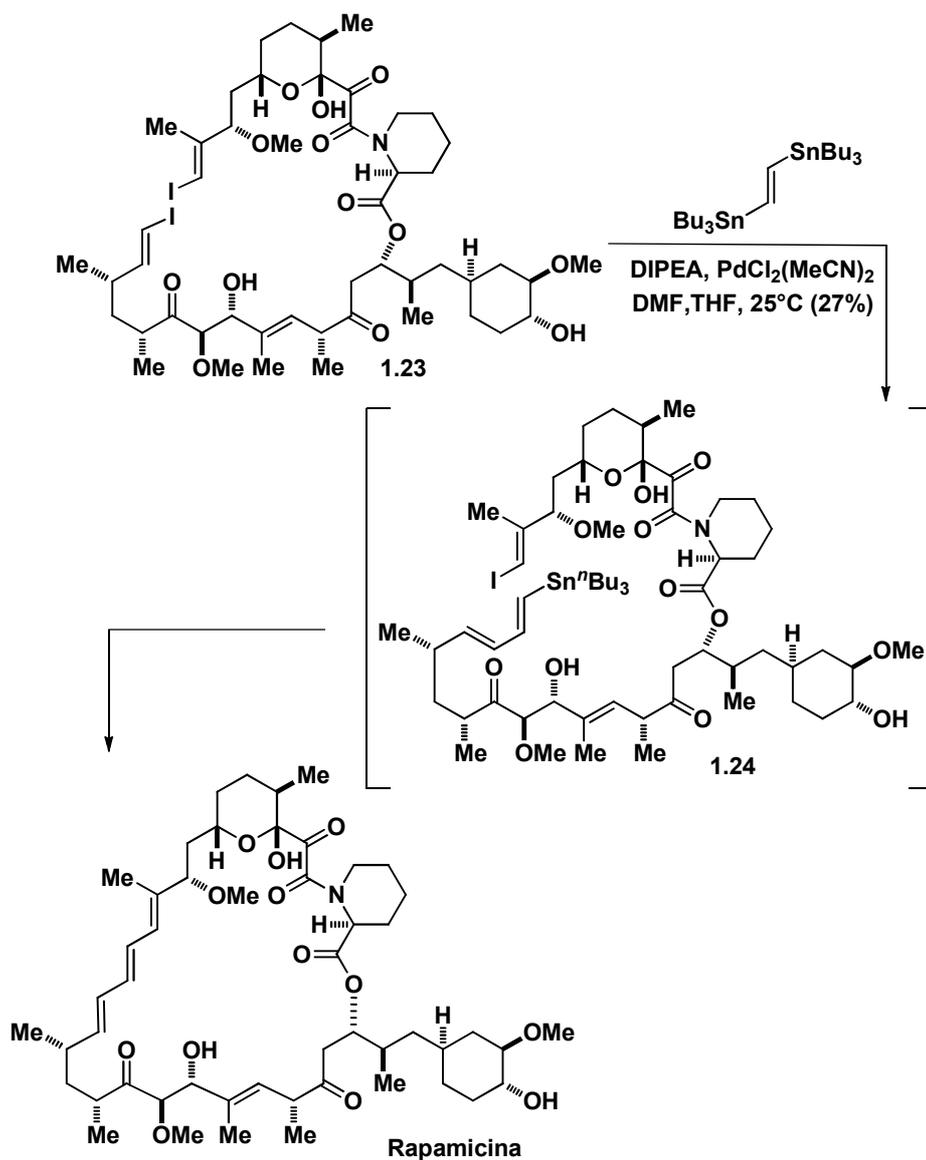


Esquema 1.15

Los sustratos que se emplean en el acoplamiento son el (*Z*)-1,2-bis(trimetilestannil)etano y el bisyoduro diacetilénico **1.20**. En la reacción se llevan a cabo dos acoplamientos de Stille consecutivos y se obtiene el compuesto **1.22**, que contiene un sistema endiínico conjugado.

Otro impresionante ejemplo de aplicación del acoplamiento de Stille se encuentra en la síntesis de la rapamicina conseguida por K. C. Nicolaou y colaboradores (véase el esquema 1.16).¹⁴ El reactivo organometálico empleado en esta reacción es el (*E*)-1,2-bis(tri-*n*-butilestannil)etano y el componente electrofílico es el bisyoduro vinílico **1.23**. La reacción genera el intermedio **1.24** que experimenta una reacción de Stille intramolecular y proporciona la rapamicina.

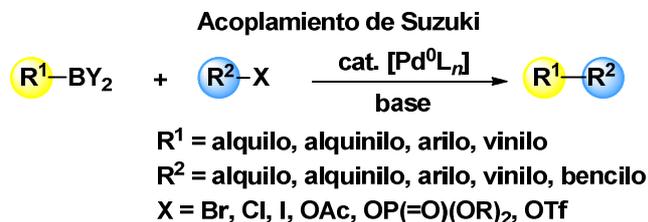
¹⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419. (b) Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.



Esquema 1.16

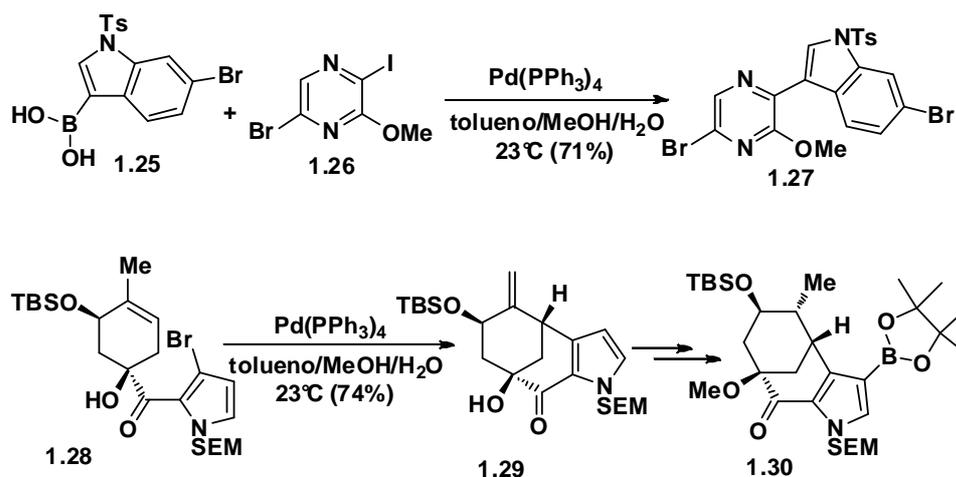
La principal desventaja del acoplamiento de Stille es que requiere el uso de los relativamente tóxicos estannanos como componentes organometálicos del proceso. Esta desventaja no la ofrece el acoplamiento de Suzuki, también

conocido como acoplamiento de Suzuki-Miyaura. En esta reacción se emplean los menos tóxicos organoboranos como nucleófilos del proceso.¹⁵



Esquema 1.17

En una síntesis de dragmacidina, F. Stoltz y colaboradores obtuvieron el indol **1.27** mediante reacción de Suzuki entre el ácido borónico **1.25** y la yodopirazina **1.26** (véase el esquema 1.18). Por otra parte, una reacción de Heck intramolecular sirvió para preparar el intermedio **1.29**, que fue luego convertido en el dioxaborolano **1.30**.¹⁶

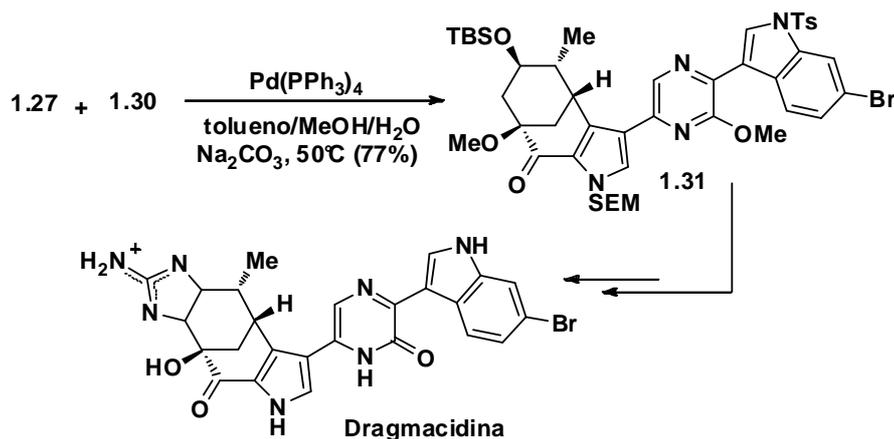


Esquema 1.18

¹⁵ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. Para una revisión de la aplicación de la reacción de Suzuki en síntesis de productos naturales, véase: Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.

¹⁶ Garg, N. K.; Capsi, D. D.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9552.

El acoplamiento entre el dioxaborolano **1.30** y el dibromuro **1.27** se consiguió mediante una reacción de Suzuki quimioselectiva en la que reacciona el bromo del anillo de pirazol, quedando intacto el bromo unido al sistema de indol. El acoplamiento proporcionó el compuesto **1.31** que fue un intermedio sintético clave en la síntesis de la dragmacidina (véase el esquema 1.19).



Esquema 1.19

Una de las ventajas de la reacción de Miyaura-Suzuki es que permite acoplamientos $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$.¹⁷ Esta clase de acoplamientos no suele funcionar bien con la reacción de Stille, debido al proceso competitivo de β -eliminación de hidruro que tiene lugar empleando haluros de alquilo como componentes electrofílicos del proceso.¹⁸

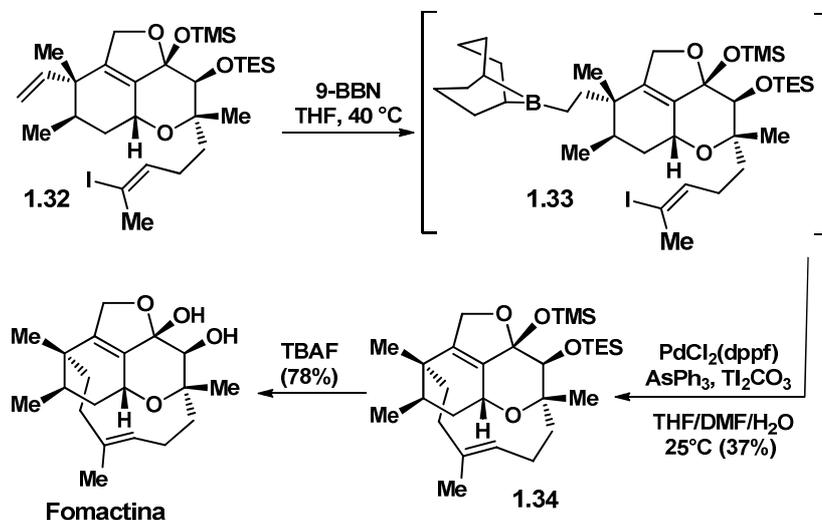
En los pasos finales de la síntesis de fomactina, Mohr y Halcomb emplearon la reacción de acoplamiento de Miyaura-Suzuki que se indica en el esquema 1.20.¹⁹ Así, el compuesto **1.32** se convirtió, mediante hidroborcación con 9-BBN, en el trialquilborano **1.33**. Cuando éste se sometió a las condiciones indicadas en el esquema 1.20 se provocó el acoplamiento

¹⁷ Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6369.

¹⁸ Para una revisión de acoplamientos de haluros de alquilo catalizados por paladio véase: Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 674.

¹⁹ Mohr, P. J.; Halcomb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1712.

intramolecular de Suzuki, con la subsiguiente formación del compuesto **1.34**. La desililación de **1.34** permitió la obtención de la fomactina.



Esquema 1.20

El acoplamiento de acetilenos terminales con haluros de alquilo, bencilo o vinilo, catalizado por paladio y sales cuprosas, recibe el nombre de acoplamiento de Sonogashira.²⁰ Esta reacción se puede considerar como una versión de la desarrollada en 1963 por Castro y Stephens, quienes consiguieron la síntesis de alquinos disustituídos mediante acoplamiento de acetiluros de cobre(I) con haluros de arilo.²¹

Acoplamiento de Sonogashira



R¹ = alquilo, arilo, vinilo

R² = alquilo, bencilo, vinilo

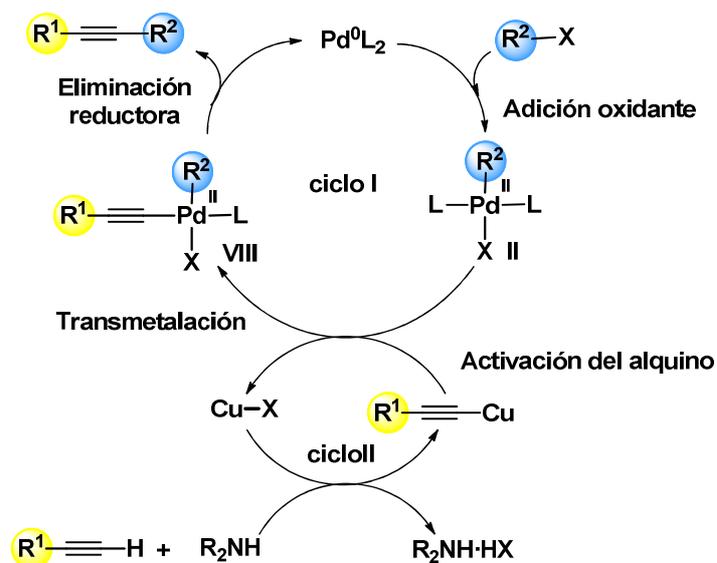
X = Br, Cl, I, OTf

Esquema 1.21

²⁰ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.

²¹ Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313.

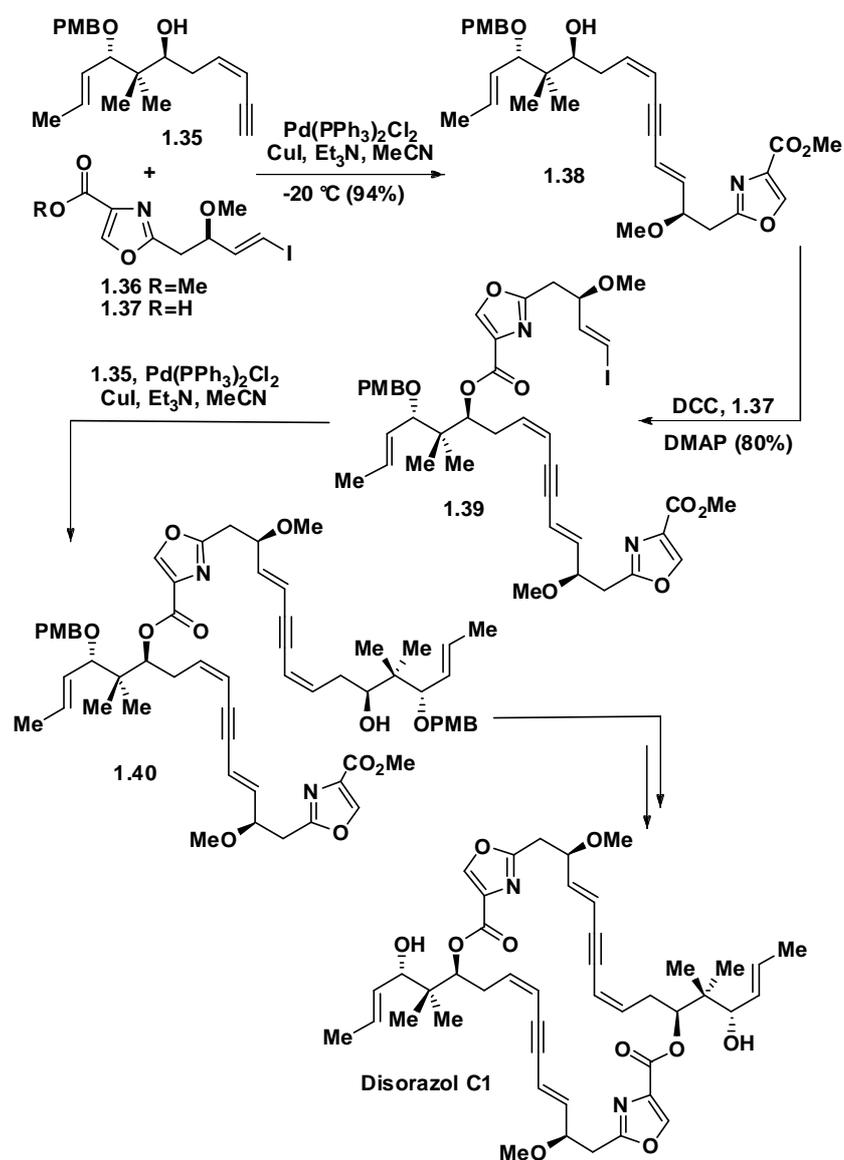
En el acoplamiento de Sonogashira se emplea un complejo de paladio y una sal de cobre(I) para generar *in situ* un reactivo de tipo organocuprato a partir del componente acetilénico, de ahí que, a diferencia del ciclo catalítico que se establece en los acoplamientos de Stille y Suzuki, se establezcan en el acoplamiento de Sonogashira dos ciclos catalíticos (véase el esquema 1.22).



Esquema 1.22

Un ejemplo ilustrativo del uso de reacciones de Sonogashira en síntesis total se encuentra en la síntesis del disorazol C1 conseguida por Wipf y colaboradores (Esquema 1.23), que muestra dos de dichos acoplamientos.²²

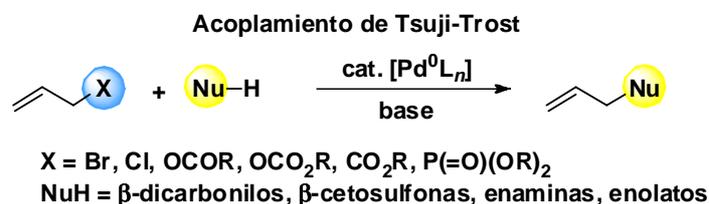
²² Wipf, P.; Graham, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346.



Esquema 1.23

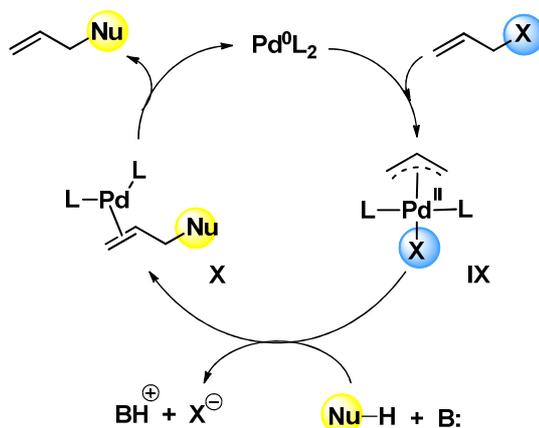
En dicha síntesis se lleva a cabo el primero de los dos acoplamientos de Sonogashira entre el alquino terminal **1.35** y el yoduro de alqueno **1.36** (Esquema 1.23). El producto de acoplamiento, compuesto **1.38**, se convierte en el éster **1.39**, que es sometido a un nuevo acoplamiento de Sonogashira con el alquino terminal **1.35**.

La sustitución nucleofílica de compuestos alílicos, catalizada por paladio, fue descubierta independientemente por Tsuji²³ y Trost.²⁴



Esquema 1.24

En esta reacción el complejo de paladio(0) reacciona con el compuesto alílico y forma un complejo π-alílico de paladio (intermedio **IX** del esquema 1.25). El precursor nucleofílico NuH reacciona con la base presente en el medio y genera la especie nucleofílica, que ataca al intermedio π-alílico de paladio y forma el complejo **X**. Finalmente, la descomplejación del paladio proporciona el producto de acoplamiento y regenera el catalizador.²⁵



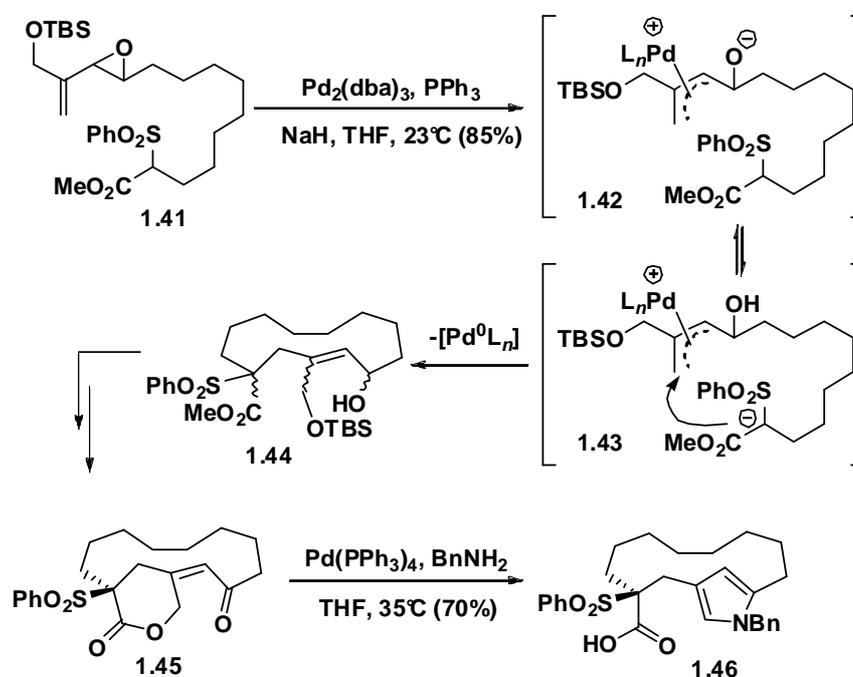
Esquema 1.25

²³ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.

²⁴ Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292.

²⁵ Para revisiones de la reacción de Tsuji-Trost, véase: (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395. (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

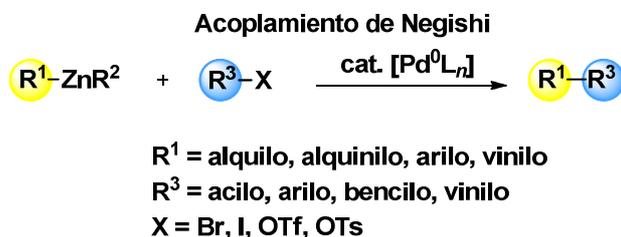
Un ejemplo particularmente ingenioso de la aplicación de la reacción de Tsuji-Trost en síntesis de productos naturales lo constituye la preparación de la roseofilina conseguida por Fürstner y colaboradores.²⁶ En la secuencia sintética se lleva a cabo una primera reacción Tsuji-Trost intramolecular sobre el epóxido alílico **1.41** en presencia del complejo de paladio $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PPh_3 e hidruro sódico (véase el esquema 1.26). En las condiciones de la reacción el epóxido alílico genera el complejo paladio/catión alcoxi-alílico **1.42**, el cual experimenta, tras la ionización de la parte de fenilsulfona, ataque nucleofílico intramolecular, convirtiéndose en el macrociclo **1.44**. Este compuesto es transformado en la cetolactona bicíclica **1.45**, convertida luego en el pirrol **1.46** por reacción de Tsuji-Trost intermolecular con bencilamina como nucleófilo del proceso.



Esquema 1.26

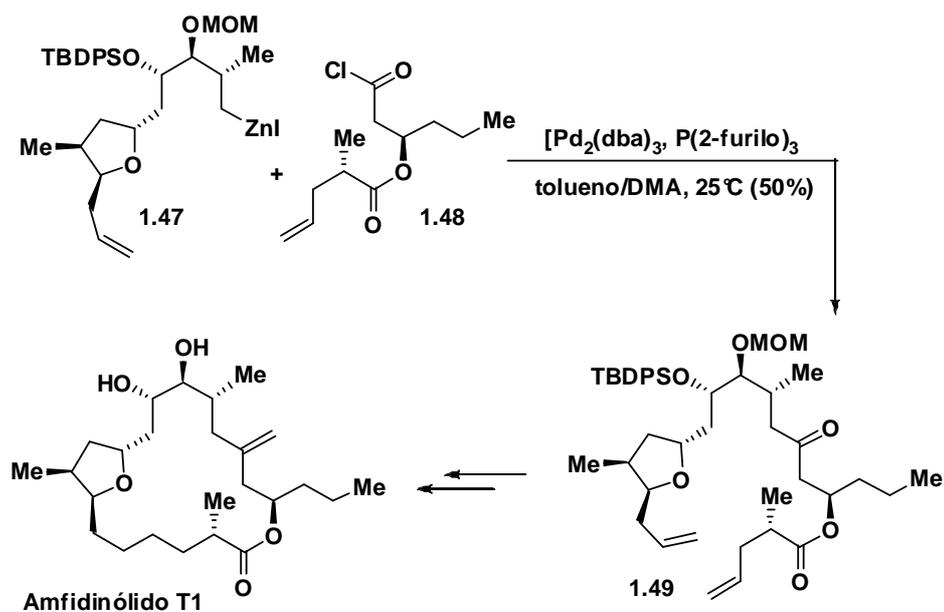
²⁶ (a) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817. (b) Fürstner, A.; Gastner, T., Weintritt, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361.

La reacción, catalizada por paladio, de reactivos de organozinc con haluros de acilo, arilo, bencilo o vinilo recibe el nombre de acoplamiento de Negishi.²⁷



Esquema 1.27

El ejemplo de acoplamiento de Negishi que se indica en el esquema 1.28 está tomado de la síntesis total del amfidinólido T1 llevada a cabo por el grupo de Fürstner.²⁸



Esquema 1.28

²⁷ (a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (b) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340. (c) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 71.

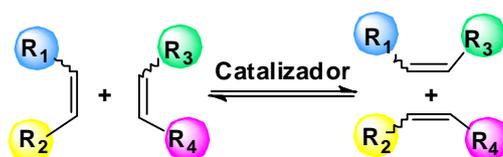
²⁸ Aïssa, C.; Riveiros, R.; Ragot, J.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15 512 .

En el acoplamiento anterior, catalizado por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, se obtiene la cetona **1.49** mediante acilación del reactivo de organozinc **1.47** con el cloruro de ácido **1.48**.

Richard F. Heck, Akira Suzuki y Ei-ichi Negishi fueron distinguidos con el premio Nobel de Química del año 2010 por sus investigaciones sobre las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.²⁹

1.2. Creación de enlaces carbono-carbono mediante reacciones de metátesis

Se denominan reacciones de metátesis aquellas en las que dos entidades moleculares intercambian una parte de sus estructuras. En esta definición se engloban las reacciones de metátesis de olefinas en las cuales dos olefinas intercambian sus fragmentos alquilideno, tal y como se indica en el esquema 1.29.



Esquema 1.29

El proceso anterior no ocurre de manera espontánea y requiere de un catalizador adecuado. La reacción de metátesis es un equilibrio que puede desplazarse hacia uno de los lados si uno de los componentes es eliminado irreversiblemente debido a su volatilidad, lo cual se produce cuando una de las olefinas que se forman es etileno o propileno.

Las reacciones de metátesis de olefinas se pueden clasificar en los siguientes tipos:

1) *ROMP*, del acrónimo inglés *Ring Opening Metathesis Polymerization*, (metátesis con apertura de anillo y polimerización). Este es un proceso de

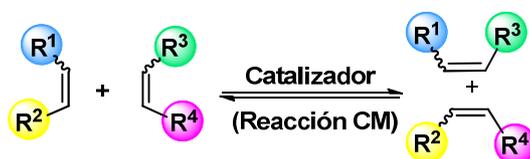
²⁹ Para una revisión de la aplicación de las reacciones catalizadas por paladio en síntesis de productos naturales véase: Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.

interés predominantemente industrial, en el cual una olefina cíclica, usualmente tensa, se abre y a continuación se polimeriza (esquema 1.30).



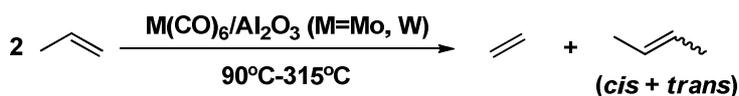
Esquema 1.30

2) *CM*, del acrónimo inglés *Cross Metathesis* (metátesis cruzadas). En estas reacciones se produce la *trans*-alquilidenación entre dos olefinas (esquema 1.31). Puede tener interés tanto a nivel industrial como en el laboratorio de investigación básica.



Esquema 1.31

Las reacciones de metátesis cruzada ya se llevaban a cabo hace casi 50 años, de hecho R. L. Banks y G. C. Bailey, de Phillips Petroleum Company, publicaron en 1964 un método que permitía conseguir 2-buteno mediante metátesis cruzada sobre el propileno con catalizadores de molibdeno o wolframio hexacarbonilo soportados sobre alúmina (esquema 1.32).³⁰



Esquema 1.32

3) *RCM* (del acrónimo inglés *Ring Closing Metathesis*, metátesis con cierre de anillo). Estas reacciones de metátesis se emplean con profusión en síntesis

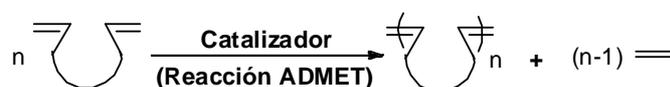
³⁰ Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development* **1964**, 3, 170.

orgánica desde que en 1995 se publicara la preparación de catalizadores definidos y estables que permiten llevarlas a cabo en condiciones controladas (esquema 1.33).³¹



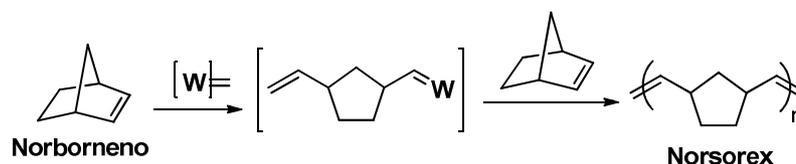
Esquema 1.33

4) *ADMET*, del acrónimo inglés *Acyclic Diene Metathesis* (metátesis de dienos acíclicos). Este es un proceso de interés industrial, en el cual una diolefina acíclica se polimeriza con expulsión de una olefina de bajo peso molecular (esquema 1.34).



Esquema 1.34

Las reacciones ADMET se vienen empleando en la industria química desde hace tiempo. Por ejemplo, el polímero denominado Norsorex® se prepara mediante reacción tipo ROMP/ADMET sobre el norborneno (esquema 1.35).³²



Esquema 1.35

³¹ (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2039. (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.

³² Truett, W. L.; Johnson, D. R.; Robinson, I. M.; Montague, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2337.

1.2.1. Reacciones RCM

El desarrollo de catalizadores definidos que permiten llevar a cabo reacciones de metátesis en condiciones controladas ha supuesto un enorme impacto en síntesis orgánica. Baste señalar que en el año 2005, Yves Chauvin, Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock fueron galardonados con el premio Nobel de Química por el desarrollo de los métodos de metátesis en síntesis orgánica.

En 1971 Chauvin logró explicar con detalle el mecanismo de la reacción de metátesis.³³ Por otro lado, Schrock investigó durante muchos años la posibilidad de construir catalizadores conteniendo diferentes metales como el tántalo, el tungsteno o el molibdeno. En 1990 comunicó que su grupo había logrado la síntesis del catalizador de molibdeno **Mo-I** (véase la figura 1.1) capaz de catalizar las reacciones de metátesis de una amplia variedad de sustratos.³⁴

Dos años después de la aparición del catalizador de Schrock, Grubbs desarrolló catalizadores que contenían rutenio como elemento metálico. Estos catalizadores eran estables al aire, mostraban una alta selectividad y eran capaces de iniciar reacciones de metátesis en presencia de alcoholes, agua y ácidos carboxílicos. Los catalizadores de Grubbs más empleados en síntesis orgánica son los indicados con las estructuras **Ru-I**, **Ru-II** y **Ru-III** en la figura 1.1.³⁵

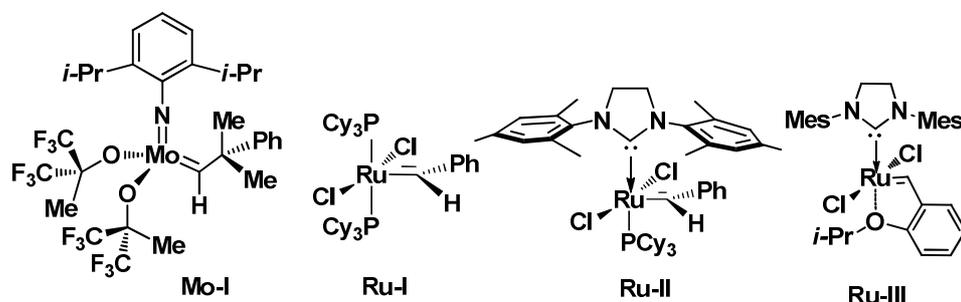


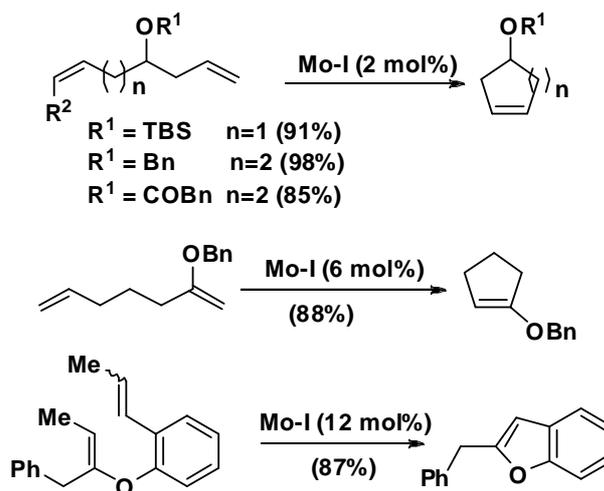
Figura 1.1

³³ Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

³⁴ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

³⁵ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324. (b) Wagener, K. B.; Brzezinska, K.; Bauch, C.G. *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1992**, *13*, 75. (c) Forbes, M. D. E.; Patton, J. T.; Myers, T. L.; Maynard, H. D.; Smith, D. W.; Schulz, G.R.; Wagener, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978.

El catalizador **Mo-I**, desarrollado por Schrock y colaboradores, fue el primer complejo de tipo alquilideno-metal de estructura bien definida utilizado en reacciones RCM.³³ El principal inconveniente de este catalizador estriba en su gran sensibilidad al oxígeno y al agua, lo que obliga a su manipulación y almacenamiento en caja seca. En el esquema 1.36 se indican algunas de las transformaciones químicas que se pueden conseguir con el catalizador **Mo-I**.



Esquema 1.36

En el esquema 1.36 se puede observar que el catalizador **Mo-I** es capaz de ciclar dienos para formar anillos de cinco y seis miembros en presencia de funciones éter, silil éter, enol éter y éster.³⁶

El catalizador **Ru-I** fue desarrollado por Grubbs y colaboradores y es conocido también con la denominación de catalizador de Grubbs de 1ª generación. Este catalizador exhibe una amplia reactividad en procesos ROMP, RCM y CM y muestra una remarcable tolerancia a muchos grupos funcionales. Los ligandos triciclohexilfosfina, electrónicamente ricos, unidos al centro metálico Ru(II) d^6 , son los responsables de la alta reactividad de este catalizador.³⁷ El catalizador **Ru-I**, al contrario que el catalizador **Mo-I**, muestra

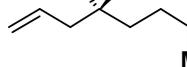
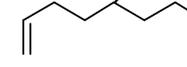
³⁶ (a) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800. (b) Fujimura, O.; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029.

³⁷ Para revisiones véase: (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (b) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243. (a) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R.

poca sensibilidad al aire, a la humedad y a impurezas de los disolventes y su manipulación no exige la utilización de una caja seca.

El catalizador **Ru-I** es menos activo que el **Mo-I**, como se puede apreciar en la tabla 1.1, en la que este catalizador consigue mejores rendimientos químicos en todos los casos.³⁸

Tabla 1.1. Comparación de la reactividad de los catalizadores Mo-I y Ru-I

Entrada	Sustrato ^a	Producto	Rto Cat. Ru-I (%) ^b	Rto Cat. Mo-I (%) ^c	
1		R=CH ₃		93	100
2		<i>i</i> -Pr		98	100
3		<i>t</i> -Bu	No reacciona	96	
4		Ph	25	97	
5		Br	No reacciona	No reacciona	
6		CH ₂ OH	98	98	
7			97	100	
8			96	100	
9		—	No reacciona	No reacciona	
10			No reacciona	93	

a) E = COOEt. b) 0.01 M, CH₂Cl₂, 5 mol%. c) 0.1 M, C₆H₆, 5 mol%.

H. Chem. Rev. **2010**, 110, 1746. (d) Grubbs, R. H., *Handbook of Metathesis*. Wiley-VCH, **2003**, Germany.

³⁸ Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7310.

El catalizador **Mo-I** consigue catalizar la reacción RCM en casos en los que el catalizador **Ru-I** falla por completo (véanse las entradas 3 y 10 de la tabla 1.1). Es de destacar la formación de enlaces dobles tetrasustituidos con el empleo del catalizador **Mo-I** (véase la entrada 10 de la tabla 1.1), cosa no factible con el catalizador **Ru-I**.

El catalizador **Ru-II** resulta de la sustitución formal de un ligando triciclohexilfosfina en el catalizador **Ru-I** por el ligando de tipo carbeno *N*-heterocíclico 1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno.³⁹ Este ligando es un fuerte donador σ y un pobre aceptor π y estabiliza el intermedio de rutenio de 14 electrones que se forma en el ciclo catalítico, lo que explica la mayor reactividad de este catalizador en comparación con el catalizador **Ru-I**.

A diferencia de los carbenos de Fischer y los de Schrock, que se suelen representar mediante un enlace doble entre el metal y el carbeno (véase la figura 1.2), los carbenos *N*-heterocíclicos son carbenos persistentes, esto es compuestos estables de carbono divalente, fuertemente estabilizados por la presencia de los átomos de nitrógeno contiguos que estabilizan al átomo carbenoide por donación π . Como los carbenos *N*-heterocíclicos son buenos donadores σ pero pobres aceptores π , su unión al átomo metálico se representa con un enlace dativo, tal y como se indica en las figuras 1.1 y 1.2.



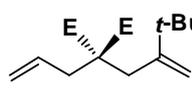
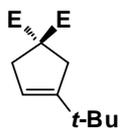
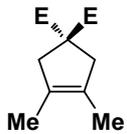
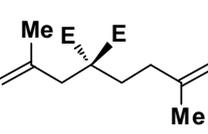
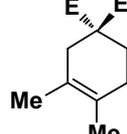
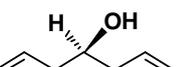
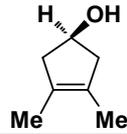
Figura 1.2

Los carbenos *N*-heterocíclicos, al igual que las fosfinas, participan como ligandos espectadores, influenciando la catálisis mediante una combinación de efectos electrónicos y estéricos, pero debido a que son buenos donadores σ pero pobres aceptores π , su tendencia a la disociación del centro metálico es muy baja.

³⁹ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

En la tabla 1.2 se recogen algunas de las reacciones RCM que es capaz de catalizar el complejo **Ru-II**.

Tabla 1.2. Reactividad del catalizador Ru-II

Entrada	Sustrato ^a	Producto	Rto Cat. Ru-II (%) ^b
1			100
2			31
3			90
4			100

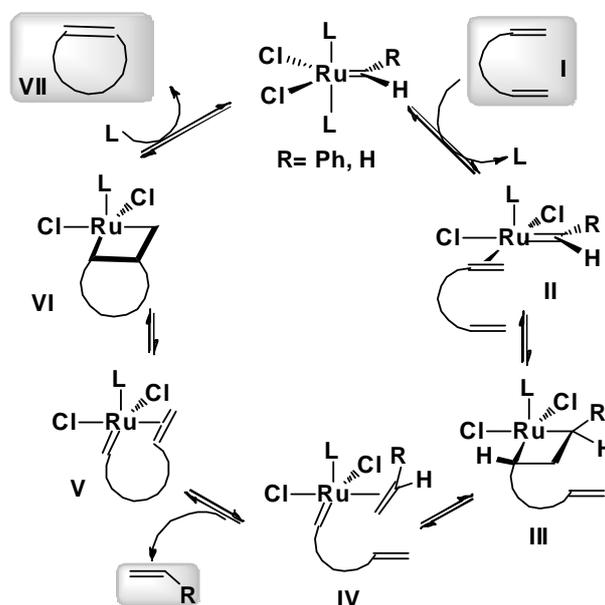
a) E = COOEt. b) 0.01 M, CH₂Cl₂, 5 mol%.

Con el catalizador **Ru-II** se puede conseguir en algunos casos la síntesis de alquenos tetrasustituidos (véanse las entradas 2, 3 y 4 de la tabla 1.2). Si se compara la entrada 2 de la tabla 1.2 con la entrada 10 de la tabla 1.1 se puede apreciar que el catalizador **Ru-II** es menos eficiente que el **Mo-I** en la formación de anillo ciclopenténico tetrasustituido.

El catalizador **Ru-III** se denomina también catalizador de Hoveyda-Grubbs y se diferencia del complejo **Ru-II** por la presencia de un ligando 2-isopropoxibencilideno cuyo átomo de oxígeno se coordina intramolecularmente con el átomo de rutenio. El catalizador **Ru-III** muestra un periodo de iniciación más lento que el **Ru-II**, pero su mayor estabilidad en

relación a éste último lo ha convertido en un catalizador muy popular entre los químicos sintéticos, a pesar de su mayor precio.⁴⁰

En el esquema 1.37 se describe el mecanismo de la reacción de metátesis RCM catalizada por complejos de rutenio. Así, la diolefina **I** entra en la esfera de coordinación del complejo de rutenio mediante intercambio con un ligando fosfina. El complejo **II** se convierte en un rutenociclobutano **III** que se transforma luego en el carbeno de rutenio **IV** mediante una cicloadición [2+2]. La expulsión de la olefina va seguida de una coordinación intramolecular con el doble enlace remanente. Este proceso forma el intermedio **V**, que por cicloadición [2+2] se convierte en el rutenociclobutano **VI**, el cual, mediante ciclorreversión, forma la olefina cíclica **VII** y regenera el catalizador.⁴¹



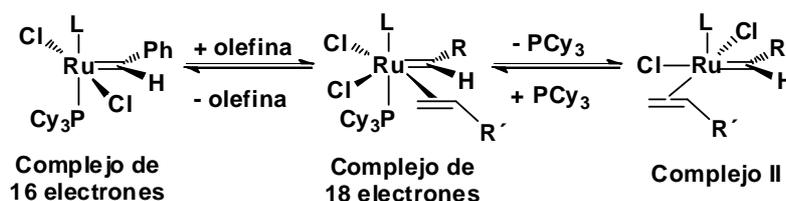
Esquema 1.37

⁴⁰ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168.

⁴¹ (a) Dias, E. L.; Nguyen, S.-B. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887. (b) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 749. (c) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6543. (d) Booyens, S.; Roots, A.; Wendt, O. F. *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 5508. (e) Para una revisión del mecanismo véase: Mitan, I. C.; Dragutan, V.; Dragutan, I. *Rev. Roum. Chim.* **2011**, 56, 299.

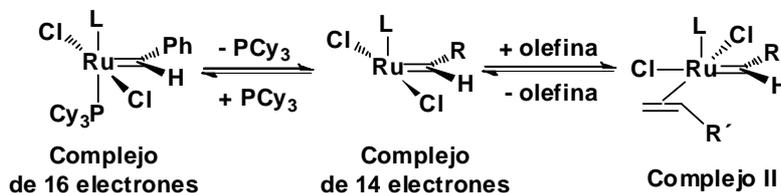
Conviene señalar que en el primer ciclo del proceso se elimina estireno ($\text{PhCH}=\text{CH}_2$) debido a que el catalizador es $(\text{Cl}_2)(\text{L}_2)\text{Ru}=\text{CHPh}$. En los siguientes ciclos el catalizador que interviene en el proceso es $(\text{Cl}_2)(\text{L}_2)\text{Ru}=\text{CH}_2$ y la olefina que se forma a partir del intermedio **IV** es etileno.

La etapa de iniciación puede ser de tipo asociativo o disociativo. Si el mecanismo es asociativo la olefina se coordina al complejo inicial (complejo de rutenio con 16 electrones) y forma un complejo de rutenio de 18 electrones que pierde el ligando para dar lugar al complejo **II** (esquema 1.38).



Esquema 1.38

Si el mecanismo es disociativo el ligando triciclohexilfosfina sale en primer lugar y se forma un complejo de rutenio de 14 electrones, que se coordina a continuación con la olefina y forma el complejo **II** (esquema 1.39).



Esquema 1.39

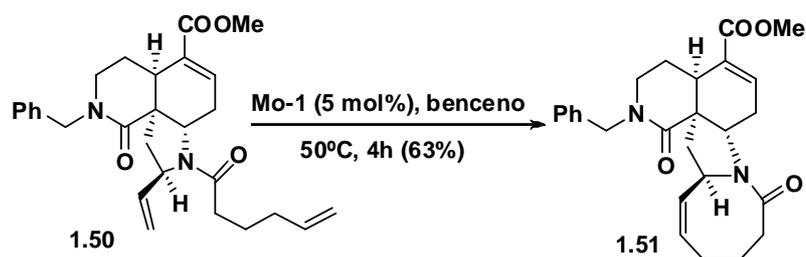
Los ligandos *N*-heterocíclicos disminuyen la velocidad de la etapa de iniciación pero aumentan la velocidad de la etapa de propagación debido a la estabilidad térmica del complejo de 14 electrones π .⁴²

⁴² (a) Albrecht, M. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3445. (b) Tapu, D.; Dixon, D. A.; Roe, C. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3385.

1.2.2. Aplicación de las reacciones RCM en la síntesis de productos naturales

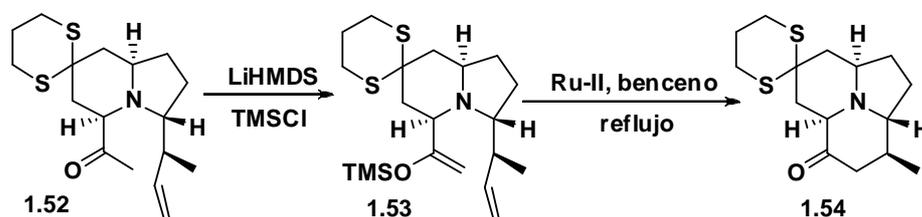
Los catalizadores **Mo-I**, **Ru-I** y **Ru-II** se han empleado intensivamente en síntesis de productos naturales, sobre todo estos dos últimos.⁴³

En el esquema 1.40 se indica la reacción RCM que el grupo de S. F. Martin utilizó en una aproximación a la síntesis del alcaloide manzamina.⁴⁴ La ciclación se consiguió empleando el catalizador **Mo-I** y permitió construir el anillo de cicloocteno presente en la molécula del alcaloide.



Esquema 1.40

En el siguiente ejemplo, tomado de la síntesis del alcaloide (-)-205B de A. B. Smith III y colaboradores, se construyó un anillo de ciclohexanona mediante una reacción RCM en un sililenol éter insaturado (véase el esquema 1.41).⁴⁵



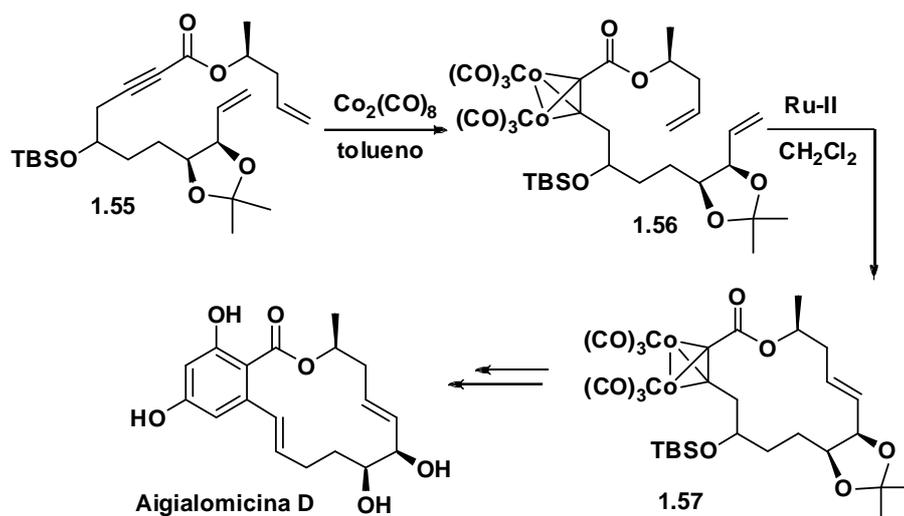
Esquema 1.41

⁴³ Para revisiones sobre la aplicación de las reacciones de metátesis en síntesis de productos naturales véase: (a) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (c) Blechert, S.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. (d) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490. (e) Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Christophe, M. *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts* (1st ed.). Wiley-VCH **2010**. (f) Prunet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634.

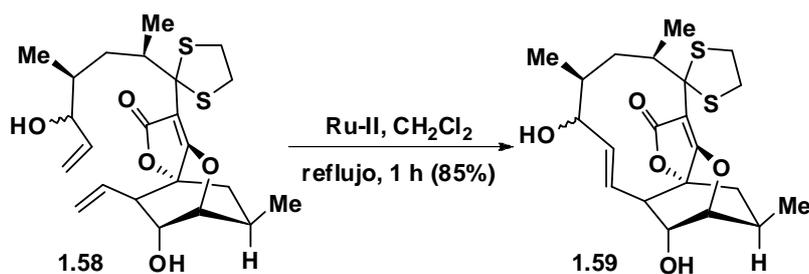
⁴⁴ Martin, S. F.; Liao, Y.; Wong, Y.; Rein, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 691.

⁴⁵ Smith III, A. B.; Kim, D.-S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3247.

En una síntesis del antimalárico aigialomicina D, llevada a cabo por Geng y Danishefsky, se convirtió el dienino **1.55** en el complejo de cobalto **1.56** (esquema 1.42). Esta conversión protege el triple enlace de la subsiguiente reacción de metátesis y reorganiza el sustrato de manera que la reacción RCM con el catalizador **Ru-II** proporciona exclusivamente la macrolactona **1.57** de configuración *E*.⁴⁶



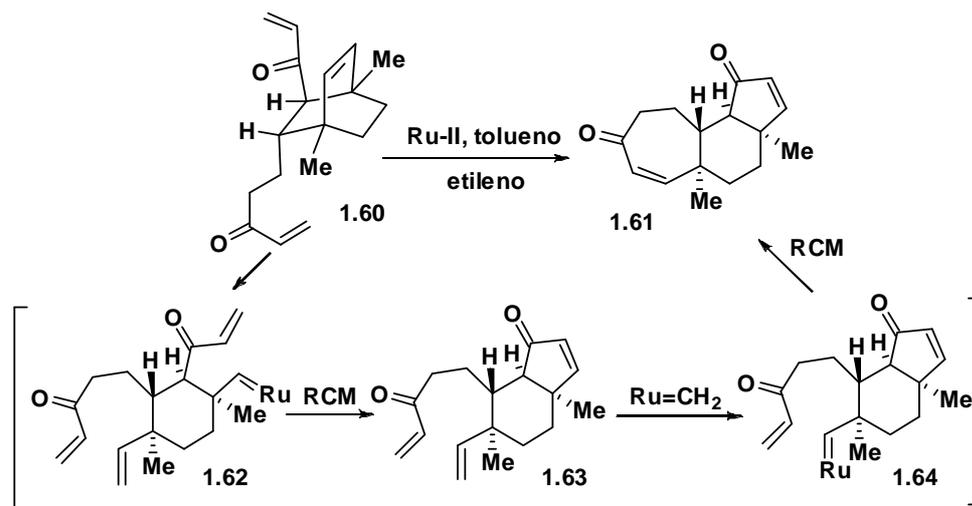
La abyssomicina C, compuesto con potente actividad antibiótica, ha sido sintetizada por Nicolaou y Harrison, quienes construyeron el anillo de once eslabones mediante la reacción RCM que se indica en el esquema 1.43.⁴⁷



⁴⁶ Geng, X.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 413.

⁴⁷ Nicolaou, K. C.; Harrison, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 429.

La síntesis del diterpeno cyanthivigina U, llevada a cabo por Pfeiffer y Phillips, ilustra la potencialidad del complejo **Ru-II** en las reacciones de metátesis.⁴⁸ El paso clave de la síntesis fue la conversión de la bis-dienona bicíclica **1.60** en la bis-dienona tricíclica **1.61** (véase el esquema 1.44). La síntesis se llevó a cabo mediante calentamiento, bajo atmósfera de etileno, del compuesto **1.60** en presencia de 20 mol% del catalizador **Ru-II**.



Esquema 1.44

La conversión de **1.60** en **1.61** se puede explicar mediante la intervención del carbeno de rutenio **1.62**, formado por cicloadición/ciclorreversión en el doble enlace del sistema de biciclo[2.2.2]octeno, seguida de dos reacciones RCM en cascada.

La síntesis de olefinas trisustituidas mediante reacción de metátesis es un proceso que no siempre da buenos rendimientos, debido a la descomposición del catalizador como consecuencia de los prolongados tiempos de reacción y de las temperaturas elevadas que se necesitan en este tipo de metátesis.

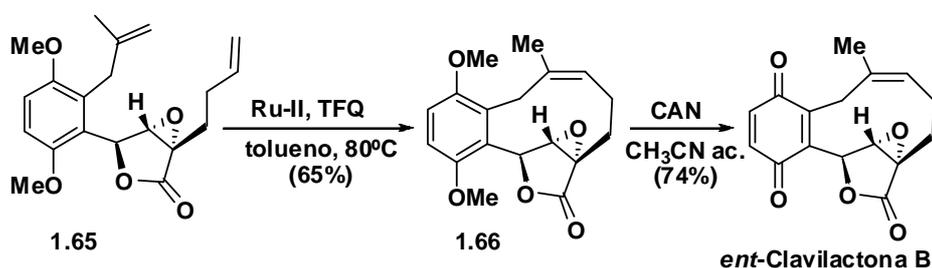
La descomposición del catalizador está relacionada con la formación de hidruros de rutenio, cuya generación se evita si se añaden *p*-benzoquinonas a la mezcla de reacción.⁴⁹

⁴⁸ Pfeiffer, M. W. B.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5334.

⁴⁹ Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160.

La *ent*-clavilactona B es un compuesto tricíclico que contiene un anillo central de diez eslabones con un doble enlace trisustituido de configuración *E*. En el esquema 1.45 se indican los pasos finales en la síntesis de dicho producto natural llevada a cabo por Barrett y colaboradores.⁵⁰

La reacción RCM se llevó a cabo sobre la diolefina **1.65** mediante adición lenta del catalizador **Ru-II** a una disolución 0.03 M de la diolefina, calentada en tolueno a 80°C, en presencia de tetrafluoro-1,4-benzoquinona (TFQ). En estas condiciones se obtuvo el compuesto **1.66** con un 65% de rendimiento. El compuesto **1.66** se transformó en *ent*-clavilactona B por oxidación CAN.

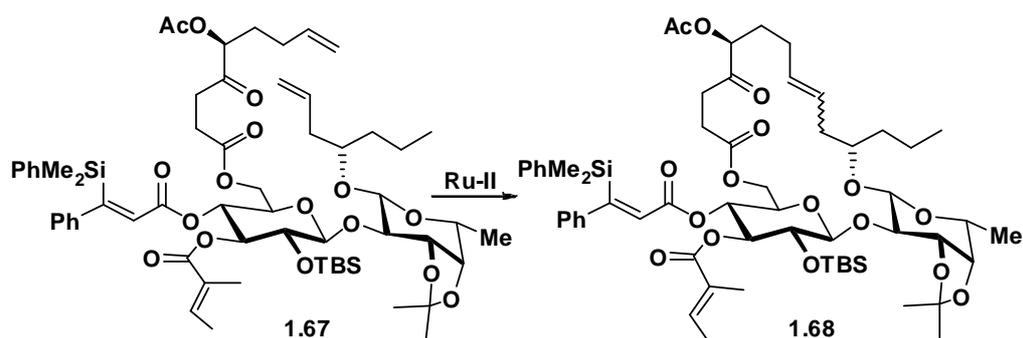


Esquema 1.45

La ipomoeasina E, aislada de la planta *Ipomoea squamosa*, es capaz de inhibir el crecimiento de células de cáncer de ovario humano A2780 en concentraciones de orden nanomolar ($IC_{50} = 35$ nM). En una síntesis de este compuesto, llevada a cabo por A. Fürstner y T. Nagano, se sometió el compuesto **1.67** a la reacción RCM (véase el esquema 1.46).

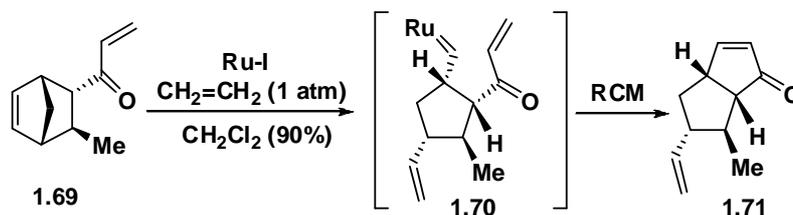
La reacción RCM se llevó a cabo mediante calentamiento de **1.67** a reflujo en diclorometano con el catalizador **Ru-II** y proporcionó el compuesto **1.68** con un 85% de rendimiento como mezcla de isómeros *E/Z*. La formación de mezclas en la reacción RCM no tuvo consecuencias prácticas porque la mezcla de isómeros *E/Z* fue hidrogenada en un paso posterior.

⁵⁰ Larrosa, I.; Da Silva, M. I.; Gómez, P. M.; Hannen, P.; Ko, E.; Lenger, S. R.; Linke, S. R.; White, A. J. P.; Wilton, D.; Barrett, A. G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.



Esquema 1.46

La aburatubolactama es un producto natural aislado del caldo de cultivos de una bacteria del género *Streptomyces*. Contiene en su estructura un sistema de octahidrociclopentaleno, que se sintetizó por Henderson y Phillips mediante la reacción RCM indicada en el esquema 1.47.⁵¹ La reacción se llevó a cabo sobre la dienona **1.69** empleando el catalizador **Ru-I** en atmósfera de etileno y proporcionó, con un 90% de rendimiento, la dienona bicíclica **1.71**. En ausencia de atmósfera de etileno el rendimiento fue de tan solo el 41%.



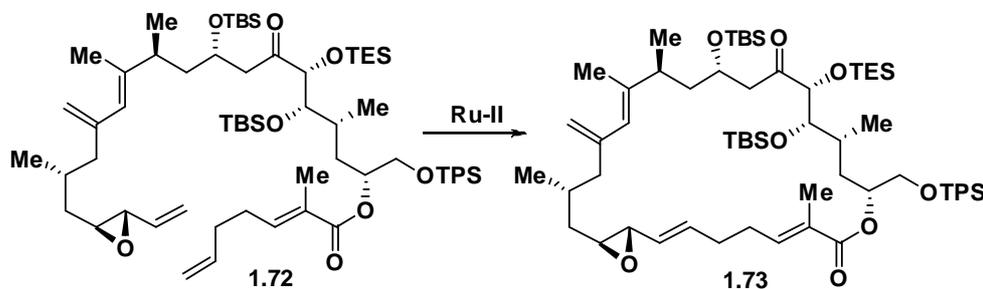
Esquema 1.47

El amphidinólido H es un compuesto macrolactónico de 26 eslabones que exhibe citotoxicidad en el rango nanomolar. El primer grupo en conseguir su síntesis fue el de Fürstner, que construyó el anillo macrolactónico mediante una reacción RCM sobre el compuesto **1.72** (véase el esquema 1.48).⁵² La reacción se llevó a cabo con el catalizador **Ru-II** (10 mol%) en benceno y

⁵¹ Henderson, J. A.; Phillips, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8499.

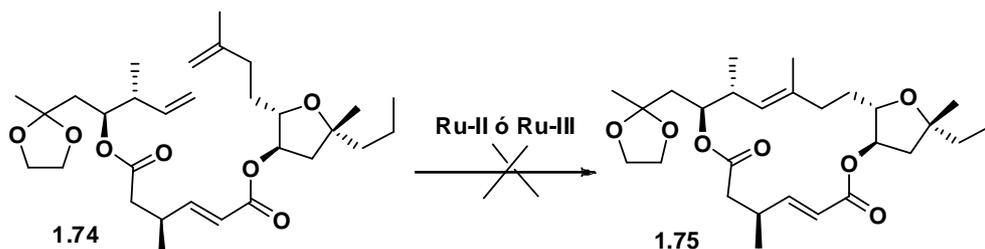
⁵² Fürstner, A.; Bouchez, L. C.; Funel, J.-A.; Liepins, V.; Porée, F.-H.; Gilmour, R.; Beaufils, F.; Laurich, D.; Tamiya, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9265.

proporcionó el compuesto **1.73** con rendimientos entre 68-72% y como isómero *E* exclusivamente.



Esquema 1.48

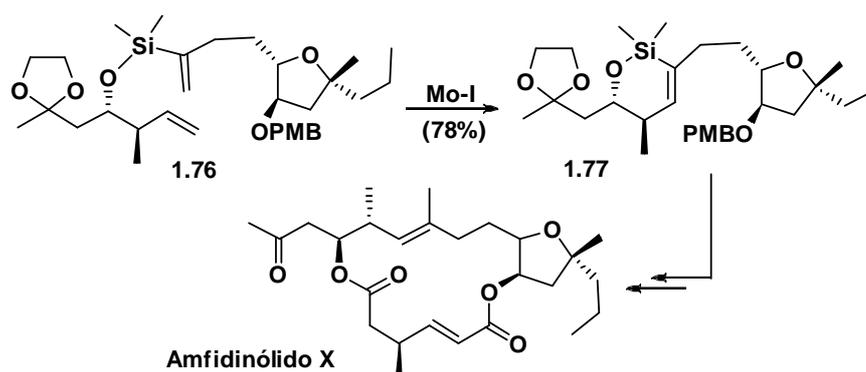
En una síntesis del compuesto denominado amphidinólido X, Vilarrasa y colaboradores intentaron la construcción del anillo macrolactónico mediante reacción RCM sobre el compuesto **1.74**.⁵³ La reacción no funcionó con el catalizador **Ru-II** ni tampoco con el catalizador **Ru-III** (esquema 1.49).



Esquema 1.49

El fallo de la reacción RCM obligó a cambiar completamente la estrategia sintética. El doble enlace trisustituido se instaló mediante reacción RCM sobre el compuesto **1.76** en el cual un puente dimetilsililo conecta los fragmentos olefínicos. La reacción RCM se consiguió tratando el compuesto **1.76** con el catalizador de Schrock **Mo-I**, en benceno a temperatura ambiente durante 48 horas (esquema 1.50).

⁵³ Rodríguez-Esrich, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5191.



Esquema 1.50

Las briostatinas se han aislado del organismo marino *Bugula neritina*. Estos compuestos presentan una amplia variedad de actividades biológicas entre las que destaca su actividad anticáncer, que se atribuye a su capacidad para modular la función de las isozimas de la proteína quinasa C.

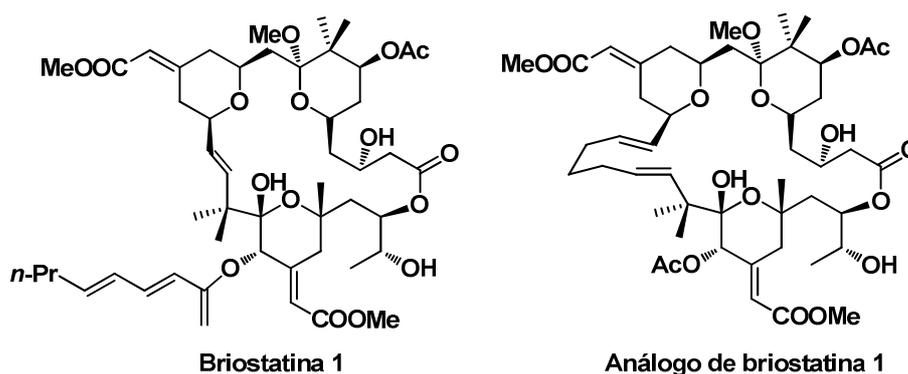
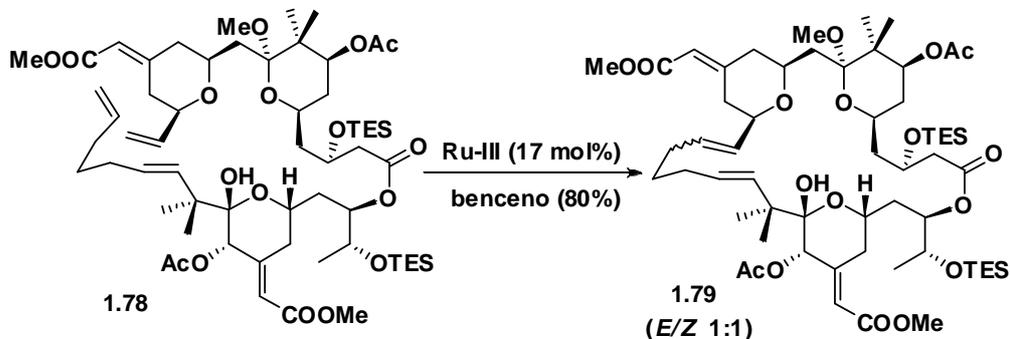


Figura 1.3

El grupo de Trost ha sintetizado el análogo de la briostatina 1 que se indica en la figura 1.3.⁵⁴ La construcción del anillo macrolactónico se consiguió mediante reacción RCM sobre el intermedio **1.78** empleando como catalizador de metátesis **Ru-III** a reflujo en benceno (esquema 1.51). La reacción proporcionó el compuesto **1.79** con un 80% de rendimiento, en forma de

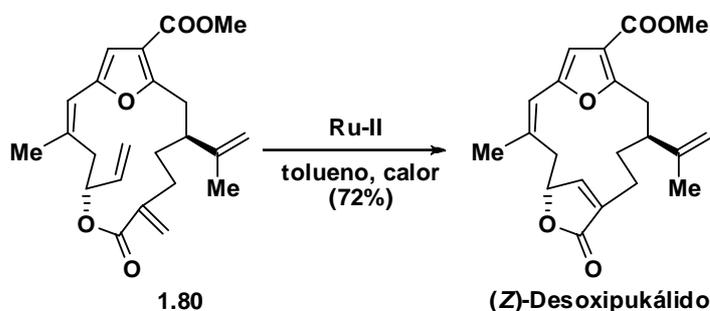
⁵⁴ Trost, B. M.; Yang, H.; Thiel, O. R.; Frontier, A. J.; Brindle, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206.

mezcla de alquenos *E/Z* en relación 1:1. Los isómeros se separaron cromatográficamente después de una etapa de desililación.



Esquema 1.51

El (*Z*)-desoxipukárido es un cembranólido que se ha aislado de *Leptogorgia* sp., un coral blando (octocoral) que se encuentra en el océano Pacífico. La síntesis total de este compuesto fue conseguida por el grupo de Donohoe.⁵⁵ La última etapa de la secuencia sintética es una reacción RCM sobre el compuesto **1.80**, que se lleva a cabo en presencia del catalizador **Ru-II** en tolueno y proporciona (*Z*)-desoxipukárido con un 70% de rendimiento (véase el esquema 1.52).

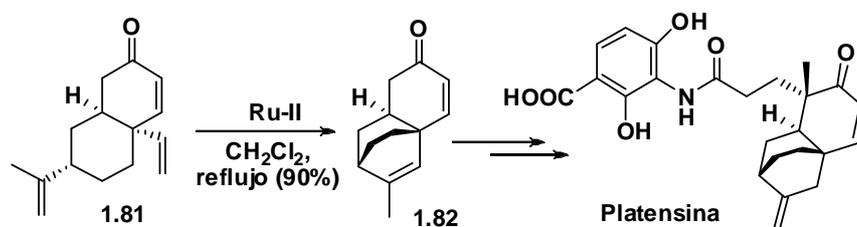


Esquema 1.52

La platensina es un potente agente antibiótico aislado de una cepa de la bacteria *Streptomyces platensis* MA7339. Mulzer y Tiefenbacher construyeron

⁵⁵ Donohoe, T. J.; Ironmonger, A.; Kershaw, N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7314.

el sistema tricíclico de este metabolito mediante reacción RCM sobre el compuesto **1.81** (véase el esquema 1.53).⁵⁶ Es de destacar el elevado rendimiento de la reacción (90%) a pesar de que en ella se forma un doble enlace trisustituido.



Esquema 1.53

De la planta medicinal china *Artemisia annua* L. se extrae la droga antimalárica artemisinina junto con la arteannuina B y otros metabolitos secundarios como la dihidro-*epi*-desoxiarteannuina B (DEDAB, figura 1.4).

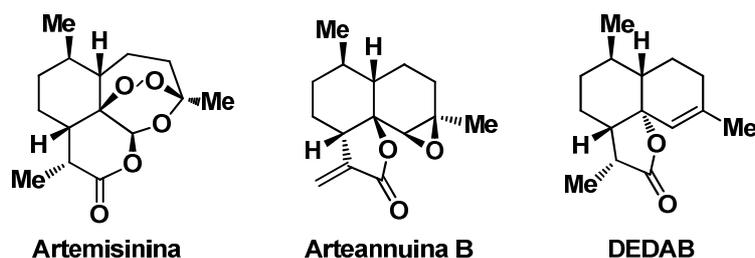
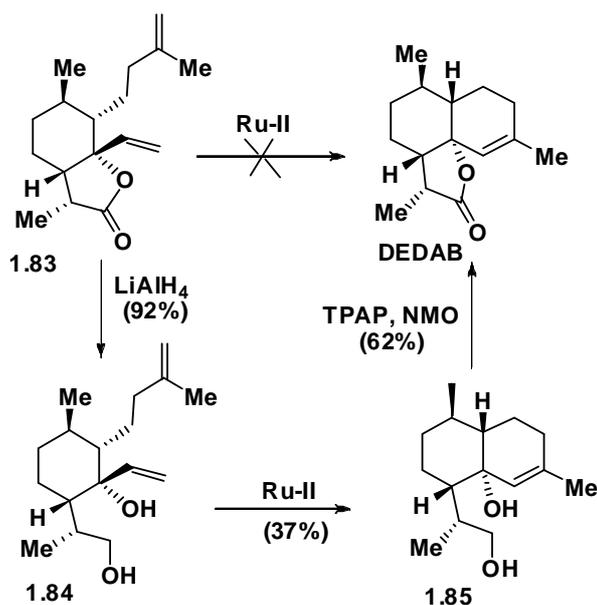


Figura 1.4

En una síntesis de DEDAB, Dudley y colaboradores intentaron la construcción del sistema de octahidronaftaleno mediante reacción RCM sobre el compuesto **1.83**. Sin embargo, todas las reacciones de metátesis sobre el sustrato **1.83** no dieron resultado (esquema 1.54).

⁵⁶ Tiefenbacher, K.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2937.



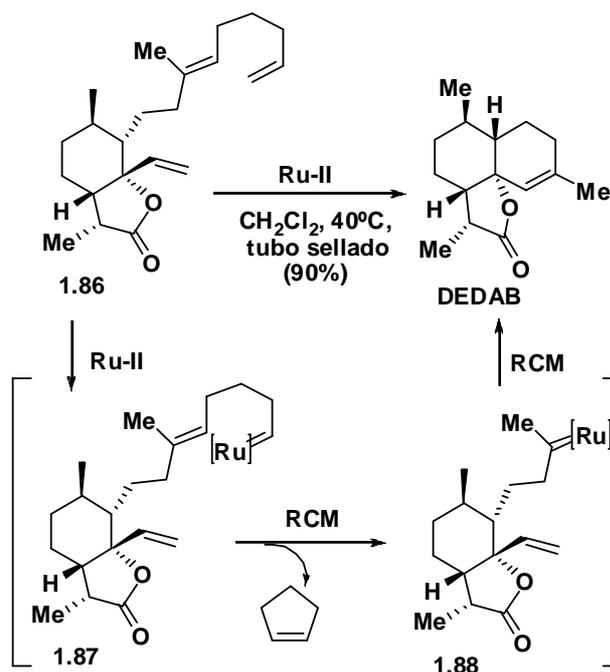
Esquema 1.54

El fracaso de la reacción RCM se puede atribuir a la dificultad en la iniciación del proceso RCM debido a la falta de reactividad de los enlaces dobles frente al complejo **Ru-II**, ya sea porque uno de ellos es disustituido y/o porque el otro está en una posición estéricamente congestionada (esquema 1.54).⁵⁷

La dihidro-*epi*-desoxiarteannuina B (DEDAB) se pudo sintetizar de manera indirecta, mediante una secuencia de tres pasos sintéticos (véase el esquema 1.54). Así, la diolefina **1.83** se convirtió en el diol **1.84** por reducción con LiAlH_4 , y el producto de reducción se transformó, con un 37% de rendimiento, en el compuesto **1.85** mediante reacción RCM con el catalizador de Grubbs de 2^a generación (**Ru-II**). La oxidación quimioselectiva del diol **1.85**, con TPAP y NMO, proporcionó la dihidro-4-*epi*-desoxiarteannuina B (DEDAB).

El bajo rendimiento químico de la reacción de metátesis ciclante llevó al grupo de Dudley a intentar la síntesis del producto aplicando la reacción de metátesis sobre la lactona triolefínica **1.86** (esquema 1.55).

⁵⁷ Dudley, G. B.; Engel, D. A.; Ghiviriga, I.; Lam, H.; Poon, K. W. C.; Singletary, J. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2839.



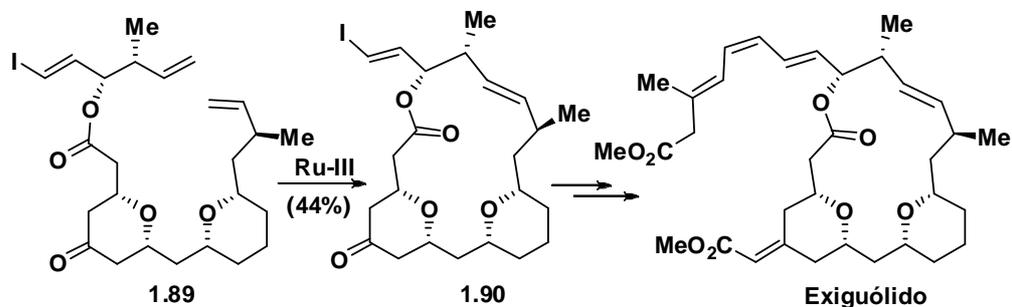
Esquema 1.55

De hecho, el calentamiento de **1.86** en diclorometano a 40°C en tubo sellado en presencia del catalizador **Ru-II**, proporcionó directamente el DEDAB con un 90% de rendimiento (esquema 1.55). Esta conversión se explica del siguiente modo. El compuesto **1.86** forma el carbeno de rutenio **1.87** por adición del complejo **Ru-II** al doble enlace terminal, que es el estéricamente más accesible. La formación de **1.87** va seguida de una rápida reacción RCM sobre el doble enlace trisustituido, inicialmente menos reactivo. Este proceso causa la extrusión de ciclopenteno y la formación del carbeno de rutenio **1.88**, que da lugar a una nueva reacción RCM con formación de DEDAB. Esta estrategia recibe el nombre de “relay RCM”.⁵⁸

El exiguólido es una macrolactona de 16 eslabones que se ha aislado de la esponja marina *Geodia exigua* Thiele. Lee y colaboradores construyeron el anillo macrolactónico mediante reacción RCM sobre **1.89** empleando el catalizador de Hoveyda-Grubbs **Ru-III** (10 mol%) en benceno a reflujo. La

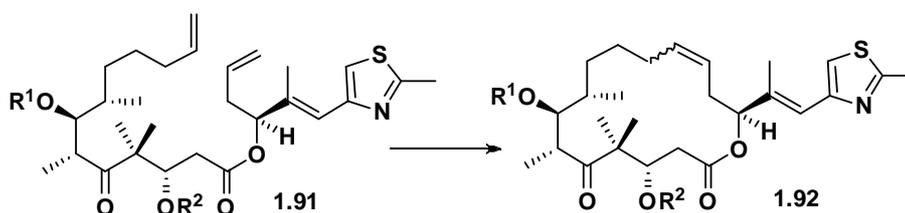
⁵⁸ Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210.

RCM instaló el doble enlace *E* con un 44% de rendimiento (véase el esquema 1.56).⁵⁹



Esquema 1.56

Como ya se ha puesto de manifiesto en ejemplos sintéticos anteriores, al construir anillos de diez o más eslabones es posible la formación de mezclas de isómeros *E/Z* en las reacciones RCM. Pequeños cambios en la estructura o la funcionalidad del sustrato influyen marcadamente en la relación de isómeros. En el esquema 1.57 se indica la conversión del sustrato **1.91** en el compuesto macrocíclico **1.92**, intermedio sintético en la síntesis de la epitolona C llevada a cabo por los grupos de Nicolaou,⁶⁰ Danishefsky⁶¹ y Schinzer.⁶²



Esquema 1.57

⁵⁹ Kwon, M. S.; Woo, S. K.; Na, S. W.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1733.

⁶⁰ Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960.

⁶¹ Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11073.

⁶² Schinzer, D.; Bauer, A.; Bohm, O. M.; Limberg, A.; Cordes, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483.

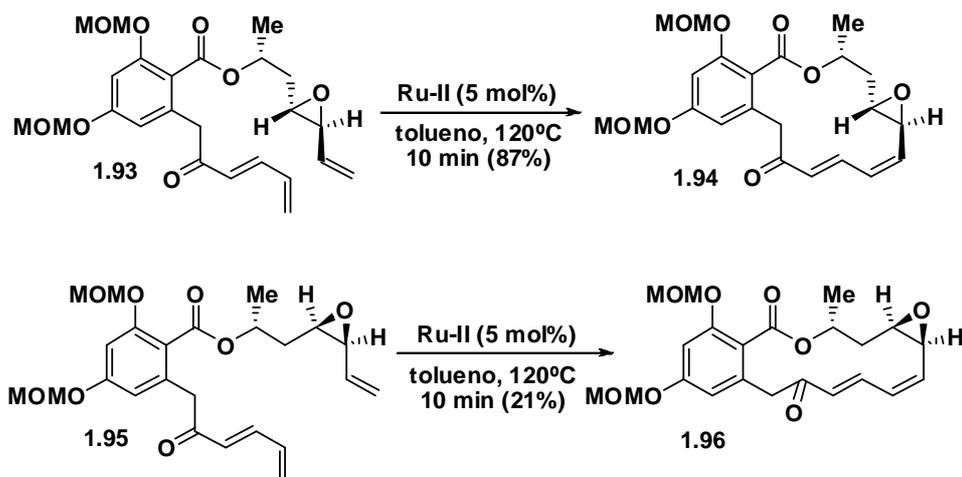
Tabla 1.3. Relaciones *E/Z* en la ciclación de los sustratos 1.91

Entrada	R ¹	R ²	Catalizador	Condiciones	Rto (%)	<i>E/Z</i>
1	H	H	Mo-I	50 mol%, C ₆ H ₆ , 55°C	65	2:1
2	H	TBS	Ru-II	10 mol%, CH ₂ Cl ₂ , 25°C	85	1:1.2
3	TBS	TBS	Ru-II	6 mol%, CH ₂ Cl ₂ , 25°C	94	1:1.7
4	TBS	TBS	Mo-I	50 mol%, C ₆ H ₆ , 55°C	86	1:1.7

En la tabla 1.3 se recogen los resultados obtenidos por los grupos anteriores en la reacción RCM. Como se puede observar en la tabla, la relación *E/Z* depende del sustrato y del catalizador empleado en la ciclación. Así, para el mismo catalizador (**Mo-I**, entradas 1 y 4), la relación *E/Z* es mayoritaria a favor del isómero *E* cuando el sustrato presenta los hidroxilos libres (entrada 1), pero la tendencia se invierte a favor del isómero *Z* cuando el sustrato contiene los grupos hidroxilo protegidos en forma de *t*-butildimetilsilil éter (entrada 4). Conviene señalar que para el mismo sustrato (entradas 3 y 4) el catalizador potencialmente más activo **Mo-I** requiere la adición de 50 mol% y proporciona el compuesto de ciclación con un 86% de rendimiento, mientras que el catalizador **Ru-II** consigue la ciclación a menor temperatura (25°C), con menor carga de catalizador (6 mol%) y mayor rendimiento (94%).

La preorganización del sustrato puede afectar de manera notable a la eficiencia de la reacción RCM. En el esquema 1.58 se describe la ciclación de dos sustratos de tipo epoxitriénico. Cuando la configuración del epóxido es *trans* (sustrato **1.93**) la reacción RCM con el catalizador **Ru-II** proporciona el producto de ciclación **1.94** con un 87% de rendimiento. Sin embargo, si la configuración del epóxido es *cis* (sustrato **1.95**) el rendimiento de la RCM es de sólo el 21%.⁶³

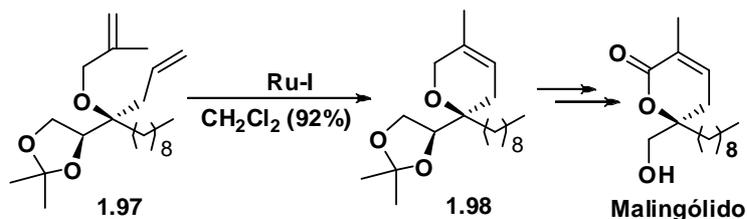
⁶³ Barluenga, S.; Lopez, P.; Moulin, E.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2367.



Esquema 1.58

1.2.3. Productos naturales sintetizados en el grupo de investigación mediante ciclaciones RCM

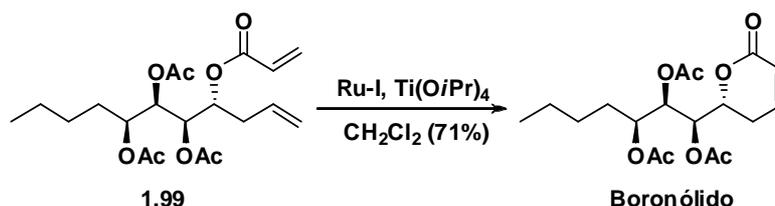
Una de las líneas de nuestro grupo de investigación ha estado dirigida a la síntesis de productos naturales. De entre los compuestos sintetizados en nuestro grupo algunos lo han sido mediante la utilización, entre otras, de reacciones RCM. El primer producto natural preparado en nuestro grupo empleando tal metodología fue el malingólido, δ -lactona aislada del alga *Lyngbya majuscula* Gomont, que ha mostrado poseer actividad antibiótica. La reacción RCM se llevó a cabo sobre el sustrato **1.97** con el catalizador **Ru-I** y proporcionó el ciclohexeno **1.98** con un 92% de rendimiento (véase el esquema 1.59).⁶⁴



Esquema 1.59

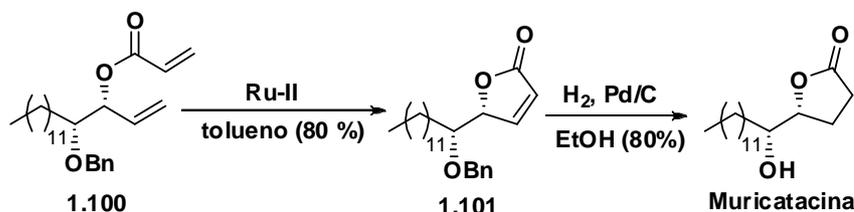
⁶⁴ Carda, M.; Castillo, E.; Rodríguez, S.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5511.

Otro producto natural sintetizado en nuestro grupo es el boronólido, metabolito aislado de la especie *Tetradenia fruticosa* Benth. El anillo de dihidropiranona se construyó mediante reacción RCM sobre el compuesto **1.99** en presencia del catalizador **Ru-I** y de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (esquema 1.60).⁶⁵ El ácido de Lewis se adiciona a la reacción para evitar la interrupción del ciclo catalítico por complejación con átomos dadores, como los átomos de oxígeno de los grupos acetoxilo. El $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ se compleja reversiblemente con estos grupos e impide su coordinación con el centro metálico del catalizador.⁶⁶



Esquema 1.60

La muricatacina, aislada de semillas de *Annona muricata*, es un compuesto citotóxico que fue preparado en nuestro grupo por RCM del acrilato **1.100**, lo que se llevó a cabo mediante calentamiento a reflujo en diclorometano durante 48 h, con 50 mol% del catalizador **Ru-I** y en presencia de 1 equivalente de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (esquema 1.61).



Esquema 1.61

El producto de metátesis **1.101** se obtuvo con sólo 45% de rendimiento. Sin embargo, cuando la reacción de metátesis se llevó a cabo con el

⁶⁵ Carda, M.; Rodríguez, M.; Segovia, B.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6560.

⁶⁶ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130

catalizador de Grubbs de 2^a generación (**Ru-II**), en tolueno a 80°C, se obtuvo la lactona **1.101** con un 80% de rendimiento. Este compuesto se convirtió en muricatacina mediante hidrogenación.⁶⁷

La estrategia de acroilación y metátesis ha sido aplicada en nuestro grupo en la síntesis de otros productos naturales como el espicigerólido,⁶⁸ el hiptólido,⁶⁹ la anamarina,⁷⁰ la passifloricina A,⁷¹ y la dodoneina⁷² (véase la figura 1.5).

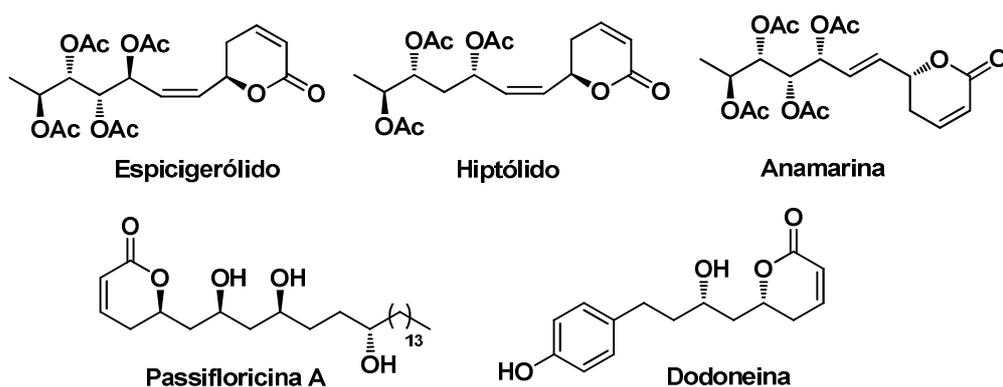


Figura 1.5

Nuestro grupo de investigación fue el primero en publicar la síntesis de la microcarpalida, una lactona de diez eslabones aislada de un hongo no identificado que crece en la corteza del árbol *Ficus microcarpa* L.⁷³ La microcarpalida exhibe una potente acción disruptora de microtúbulos. La lethaloxina es otra lactona de diez eslabones, aislada del hongo *Mycosphaerella lethalis*, que también ha sido sintetizada en nuestro grupo.⁷⁴

⁶⁷ Carda, M.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Villanueva, A.; Marco, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2649.

⁶⁸ Falomir, E.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 539.

⁶⁹ Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1737.

⁷⁰ Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2979.

⁷¹ Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7277.

⁷² Álvarez-Bercedo, P.; Falomir, E.; Murga, J.; Marco, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4015.

⁷³ Murga, J.; Falomir, E.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3447.

⁷⁴ García-Fortanet, J.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9822.

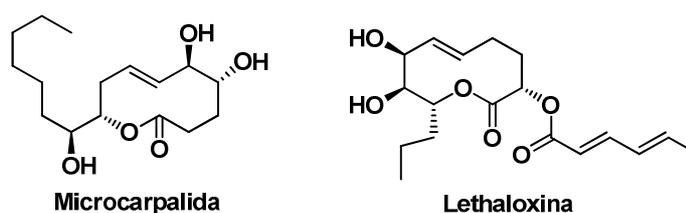
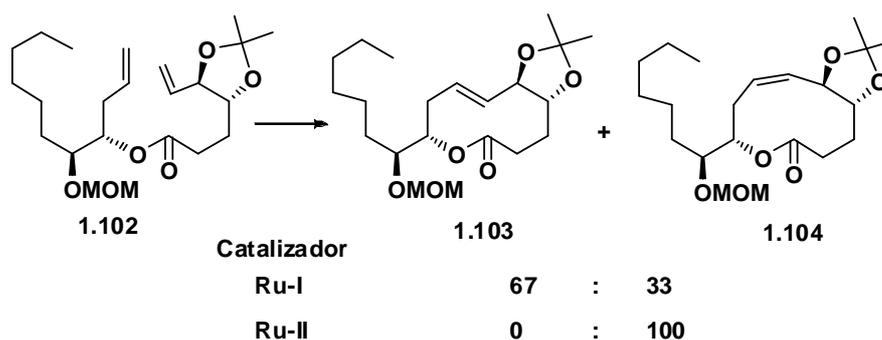


Figura 1.6

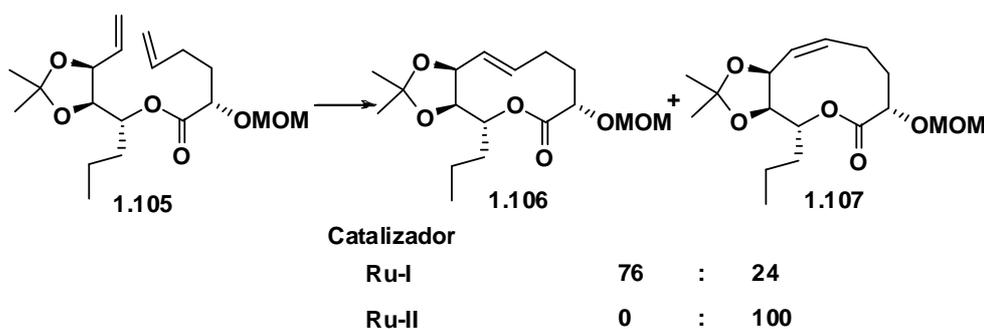
El anillo macrolactónico de la microcarpalida se construyó mediante reacción RCM sobre el éster diolefínico **1.102**. Cuando la metátesis se llevó a cabo en presencia del catalizador de Grubbs de 1^a generación (**Ru-I**), a reflujo de diclorometano durante 24 h, se obtuvo con un 67% de rendimiento la mezcla de decanólidos **1.103/1.104** en relación 67:33. Cuando el éster diolefínico **1.102** se trató en las mismas condiciones pero en presencia del catalizador de Grubbs de 2^a generación (**Ru-II**), se obtuvo únicamente el isómero *Z* **1.104** (esquema 1.62).



Esquema 1.62

Esta diferencia de comportamiento entre los dos catalizadores se explica por la mayor reactividad del catalizador **Ru-II**, que es capaz de isomerizar el doble enlace C=C del producto de la reacción RCM. De esta forma la relación de isómeros *E/Z* no está controlada por la cinética, sino que es el resultado de un equilibrio termodinámico, así el decanólido de configuración *Z* **1.104**, más estable que el isómero *E*, es el que se forma mayoritariamente en condiciones de control termodinámico cuando se emplea el catalizador **Ru-II**.

El anillo lactónico de la lethaloxina se construyó mediante reacción RCM sobre el éster diolefínico **1.105**. El calentamiento de este compuesto, en diclorometano a reflujo durante 6 horas, en presencia del catalizador **Ru-I**, proporcionó una mezcla de lactonas **1.106/1.107** en relación 76:24 con predominio del isómero de configuración *E* (esquema 1.63).



Esquema 1.63

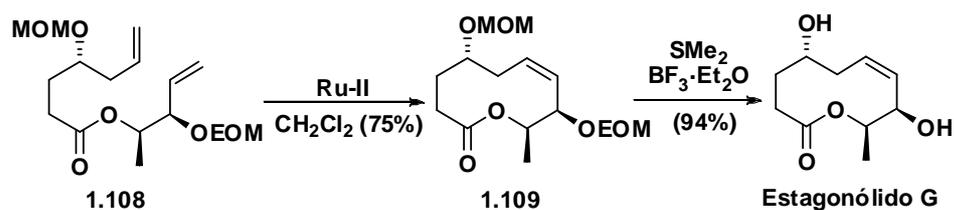
Como en el caso de la microcarpalida, el catalizador **Ru-II** proporcionó solo la lactona no deseada **1.107**, de configuración *Z*, termodinámicamente más estable.⁷⁵ Es interesante mencionar que la correcta elección de los grupos protectores sobre los hidroxilos del anillo lactónico de 10 miembros puede hacer que, en algunos casos, el isómero *E* sea termodinámicamente más estable que el *Z* y, por tanto, sea el producto mayoritario de la metátesis cuando se utiliza el catalizador **Ru-II**.⁷⁶

El estagonólido es otro decanólido que ha sido sintetizado en nuestro grupo. El anillo lactónico se construyó mediante reacción RCM sobre el sustrato **1.108** en presencia del catalizador **Ru-II**. En este caso la reacción RCM proporcionó exclusivamente el compuesto lactónico **1.109** con el doble enlace de configuración *Z* (véase el esquema 1.64).⁷⁷

⁷⁵ Jorge García Fortanet. Tesis Doctoral, Universidad Jaume I, **2006**.

⁷⁶ Díez, E.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Polara, A.; Rodríguez, F. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3717.

⁷⁷ Angulo-Pachón, C. A.; Díaz-Oltra, S.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5752.



Esquema 1.64

Los metabolitos citotóxicos denominados aspergillidas A y B se han aislado de cultivos del hongo marino *Aspergillus ostianus*.

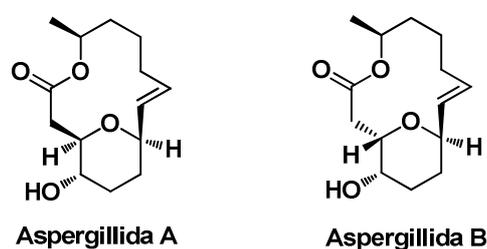
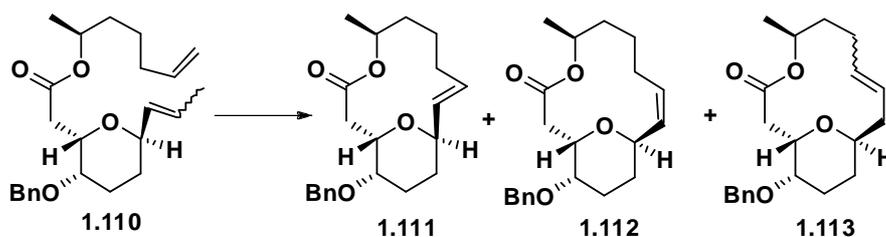


Figura 1.7

En investigaciones conducentes a la síntesis total de estos compuestos nuestro grupo estudió la construcción del anillo lactónico de 14 eslabones mediante reacciones RCM (esquema 1.65). Los resultados de estas macroclicaciones fueron muy dependientes de la naturaleza del catalizador y de las condiciones de reacción, como se pone de manifiesto en la tabla 1.4.⁷⁸



Esquema 1.65

⁷⁸ Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 675.

Tabla 1.4

Catalizador	Tiempo	1.111 (%)	1.112 (%)	1.113 (%)
Ru-I	2 h	33	48	—
Ru-II	3 h	—	48	20
Ru-II	8 h	—	35	29
Ru-II	16 h	—	11	40

Todas las reacciones se efectuaron bajo reflujo de CH₂Cl₂

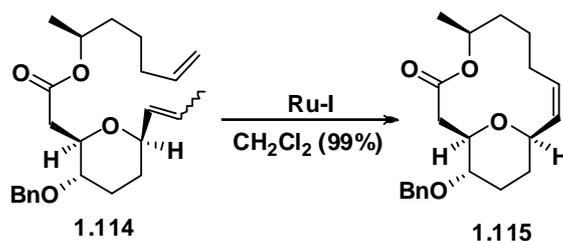
Cuando el sustrato **1.110** se sometió a la reacción RCM, en presencia del catalizador **Ru-I**, se obtuvo la mezcla de lactonas **1.111/1.112**, con ligero predominio de la lactona de configuración *Z*.

Cuando se empleó el catalizador **Ru-II** se formó una mezcla de lactonas constituida por la lactona **1.112** y la **1.113** (como mezcla *E/Z* ~85:15), resultante del proceso de migración del doble enlace. Como se puede observar en la tabla **1.4**, la formación de la lactona **1.113** aumentaba con el aumento del tiempo de reacción. La migración del doble enlace, en los procesos de metátesis catalizada por carbenos de rutenio, ha sido atribuida a la formación *in situ* de hidruros de rutenio.⁷⁹

El sustrato epimérico **1.114** mostró en las reacciones RCM un comportamiento diferente al del sustrato **1.110**. Cuando **1.114** se calentó en diclorometano en presencia del catalizador de Grubbs de 1ª generación (**Ru-I**) se obtuvo, con un rendimiento prácticamente cuantitativo, únicamente la macrolactona **1.115** de configuración *Z* (véase el esquema 1.66). La reacción RCM con el catalizador **Ru-II** proporcionó también la lactona **1.115**, aunque con menor rendimiento (67%).⁸⁰

⁷⁹ Para revisiones de reacciones de complejos de rutenio diferentes a las de metátesis véase: (a) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. (b) Schmidt, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4996. (c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258. (d) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865. (e) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa M.; Nishida, A. *Chem. Rev.* **2007**, *7*, 238.

⁸⁰ Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1775.



Esquema 1.66

Los ejemplos anteriores ponen de manifiesto el aspecto menos favorable de las reacciones RCM con complejos de rutenio pues, al aplicarlas a la construcción de anillos de tamaño medio, proporcionan a menudo mezclas de isómeros *E/Z*.

1.2.4. Reacciones RCAM

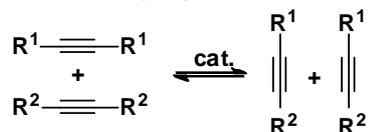
El espectacular desarrollo conseguido en los últimos años en las reacciones de metátesis de dienos no ha venido acompañado por un avance comparable en el campo de las metátesis de diinos. Ello se debe en parte a la formación de productos de polimerización⁸¹ y en parte también, cuando se emplean alquinos terminales, a la degradación del catalizador por formación de deprotiometala-ciclobutadienos intermedios.⁸² Estos hechos explican la utilización de alquinos no terminales en las reacciones de metátesis de alquinos.

Los diferentes tipos de metátesis de alquinos se indican en el esquema 1.67.

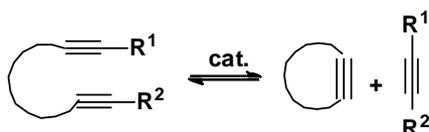
⁸¹ Bray, A.; Morteux, A.; Petit, F.; Petit, M.; Szymanska-Buzar, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 197.

⁸² McCullough, L. G.; Listemann, M. L.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6729.

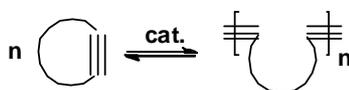
Reacción ACM (Alkyne Cross Metathesis)



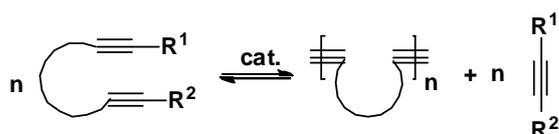
Reacción RCAM (Ring Closing Alkyne Metathesis)



Reacción ROAMP (Ring Opening Alkyne Metathesis Polymerization)



Reacción ADIMET (Acyclic Diyne Metathesis Polymerization)



Esquema 1.67

La reacción RCAM, del inglés *Ring Closing Alkyne Metathesis* (cierre de anillos mediante metátesis de diinos), permite la construcción de cicloalquinos. La limitación más importante el proceso RCAM reside en el tamaño del ciclo, que debe ser de 12 o más eslabones, porque las restricciones geométricas y la tensión asociada a la formación de un cicloalquino impiden la instalación de un triple enlace en anillos más pequeños. A pesar de esta limitación, la reacción RCAM ofrece una solución a la falta de estereoselectividad asociada con las reacciones RCM de dienos, ya que la formación del cicloalquino puede venir seguida de procesos de hidrogenación estereoselectiva que permiten convertir el triple enlace en un enlace doble de configuración definida.

Las primeras reacciones de metátesis de alquinos se basaban en el empleo de catalizadores no identificados, generados in situ mediante la

mezcla de ingredientes simples. Aunque estas condiciones eran operacionalmente sencillas, requerían de condiciones de reacción duras y por tanto tenían un valor preparativo limitado.⁸³

La síntesis de complejos metálicos de alta valencia estructuralmente definidos ha permitido la aplicación de las reacciones de metátesis de diinos en la síntesis de moléculas estructural y funcionalmente complejas.⁸⁴ La primera generación de catalizadores, más usualmente empleados en metátesis de alquinos, se indica en la figura 1.8.

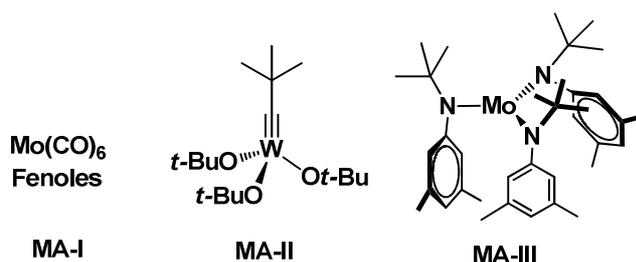


Figura 1.8

El sistema catalítico formado por Mo(CO)_6 /fenoles se conoce desde 1974, cuando Mortreux empleó un catalizador, generado in situ a partir de Mo(CO)_6 y resorcinol a 160°C , en la metátesis cruzada de compuestos acetilénicos.⁸⁵

El catalizador de wolframio **MA-II** fue diseñado por el grupo de Schrock,⁸⁶ y el catalizador de molibdeno **MA-III** fue diseñado originalmente por el equipo de Cummins para la ruptura del enlace triple N-N en la molécula de dinitrógeno.⁸⁷

⁸³ Para una revisión de las reacciones de metátesis de alquinos véase: (a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307. (b) Wu, X.; Tamm, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 82.

⁸⁴ (a) Schrock, R. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145. (b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.

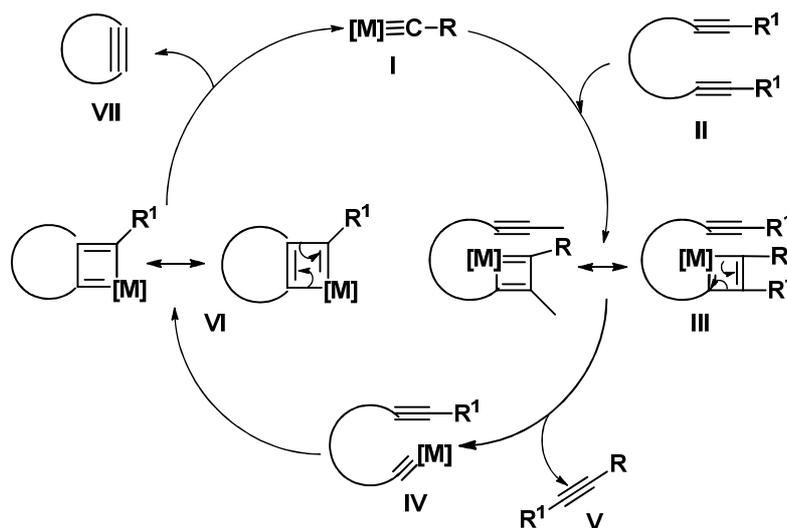
⁸⁵ (c) Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786. (b) Mortreux, A.; Dye, N.; Blanchard, M. *J. Mol. Catal.* **1975/1976**, *1*, 101.

⁸⁶ (a) Schrock, R. R.; Clark, D. N.; Sancho, J.; Wengrovius, J. H.; Rocklage, S. M.; Pedersen, S. F. *Organometallics* **1982**, *1*, 1645. (b) Freudenberger, J. H.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; L. Rheingold, A. L.; Ziller, J. W. *Organometallics* **1984**, *3*, 1563. (c) Listemann, M. L.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1985**, *4*, 74.

⁸⁷ (a) Laplaza, C. E.; Odom, A. L.; Davis, W. M.; Cummins, C. C.; Protasiewicz, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4999. (b) Laplaza, C. E.; Cummins, C. C. *Science* **1995**, *268*, 861. (c) Cummins, C. C. *Chem. Commun.* **1998**, 1777.

En las metátesis de alquinos los compuestos alquilsustituídos son más reactivos que los arilalquinos, y los arilalquinos electrónicamente deficientes son menos reactivos que los arilalquinos electrónicamente ricos.⁸⁸

El ciclo catalítico de la metátesis RCAM se indica en el esquema 1.68 y es similar al de la metátesis RCM de dienos.



Esquema 1.68

El catalizador del proceso es un complejo metal-alquilidino, representado en el esquema 1.68 con la estructura I. El catalizador se cicloadiciona a uno de los enlaces triples del diino II y forma el metalacíclobutadieno III. Esta especie, mediante ciclorreversión, forma el alquilidino IV y el alquino V. El subsiguiente proceso de cicloadición intramolecular genera el metalacíclobutadieno VI que por ciclorreversión se convierte en el cicloalquino VII y regenera el catalizador.

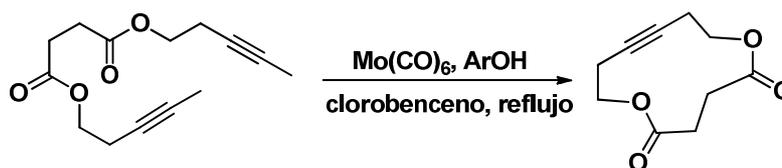
Conviene señalar que el alquilidino metálico inicial $[M]\equiv CR$ se debe considerar como un precatizador ya que en el primer ciclo catalítico se forma $[M]\equiv CR^1$ que es el catalizador que en realidad interviene en los siguientes ciclos catalíticos.

⁸⁸ Zhang, W.; Jeffrey S. Moore, J. S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93.

Si la metátesis forma subproductos pequeños, como 2-butino ó 3-hexino, el catalizador tiende a reaccionar preferentemente con estos subproductos, originándose una vía no productiva que puede dominar el ciclo catalítico. En estos casos los subproductos alquínicos deben ser eliminados del medio si se desean obtener buenos rendimientos en la reacción de metátesis.

El sistema $\text{Mo}(\text{CO})_6$ /fenoles aplicado por primera vez por Mortreux y colaboradores en la metátesis de alquinos fue mejorado por Mori quien utilizó el sistema $\text{Mo}(\text{CO})_6$ /4-clorofenol en la preparación de alquinos asimétricamente sustituidos.⁸⁹ Bunz y colaboradores demostraron que la utilización de 4-trifluorometilfenol, de mayor carácter ácido, mejoraba el proceso de metátesis.⁹⁰

En el año 2002 K. Grela y J. Ignatowska estudiaron sistemáticamente la influencia de diversos fenoles en las reacciones RCAM con $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Sus conclusiones fueron que 2-fluorofenol era superior al 4-clorofenol y al 4-trifluorometilfenol en las reacciones RCAM cuando se llevaban a cabo en presencia de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ a reflujo de clorobenceno (esquema 1.69 y tabla 1.5).⁹¹



Esquema 1.69

Tabla 1.5

Entrada	ArOH	Rto (%)
1	4-Clorofenol	53%
2	4-Trifluorometilfenol	51%
3	2-Fluorofenol	83%

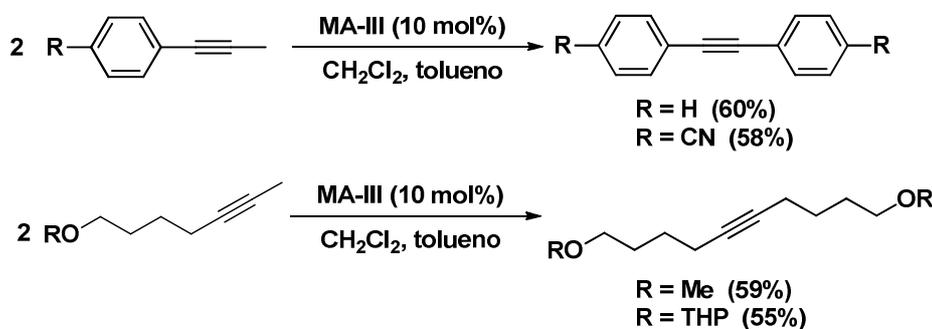
⁸⁹ (a) Kaneta, N.; Hirai, T.; Mori, M. *Chem. Lett.* **1995**, 627. (b) Kaneta, N.; Hikichi, K.; Asaka, S.; Uemura, M.; Mori, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1055.

⁹⁰ a) Kloppenburg, L.; Song, D.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7973. (b) Pschirer, N. G.; Bunz, U. H. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2481. (c) Brizius, G.; Pschirer, N. G.; Steffen, W.; Stitzer, K.; zur Loye, H. C.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12435. (d) Bunz, U. H. F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 998.

⁹¹ (a) Grela, K.; Ignatowska, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3747. (b) Sashuk, V.; Ignatowska, J.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7748.

El catalizador **MA-II**, $(t\text{-BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3$, es activo bajo condiciones de reacción suaves y se puede emplear en un rango de temperaturas que van desde la ambiente hasta 90°C . Aunque este catalizador tolera una amplia variedad de grupos funcionales, la metátesis puede peligrar cuando se emplean sustratos con funciones tioéter, aminas o éteres corona, ya que estas funciones electrón-donantes pueden desactivar al catalizador por coordinación con el átomo de wolframio de alta valencia.

El catalizador **MA-III** no es activo en la metátesis de diinos pero Fürstner y colaboradores demostraron que la disolución de este complejo en diclorometano produce una mezcla que es activa en el proceso de metátesis cruzada de diinos (véase el esquema 1.70).⁹²



Esquema 1.70

Fürstner y colaboradores analizaron los productos derivados de la reacción del complejo de molibdeno **MA-III** con CH_2Cl_2 y comprobaron la formación de una mezcla constituida por diversas especies de molibdeno, de las cuales el monoclورو **1.116** y el complejo metilidin-molibdeno **1.117** (formadas en relación 1:2) eran las dos mayoritarias (véase la figura 1.9).

⁹² Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453.

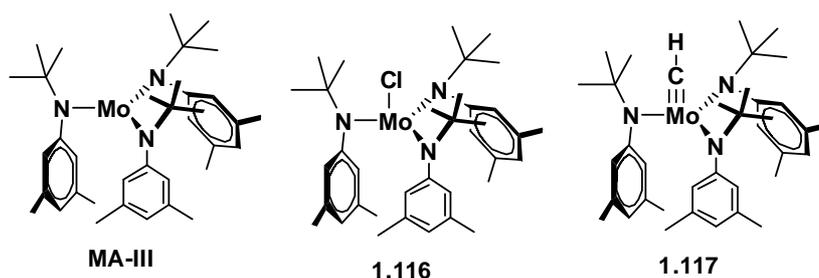


Figura 1.9

El grupo de Fürstner estudió el comportamiento catalítico de las dos especies anteriores y demostró que el monoclóruo **1.116** era la especie catalíticamente activa, mientras que el alquilidino **1.117** era mucho menos activo, lo que se explica por la tendencia que presentan los alquilidinos terminales a experimentar pérdida de ligando, dando lugar a complejos del tipo deprotiometalaciclobutadienos.⁹³

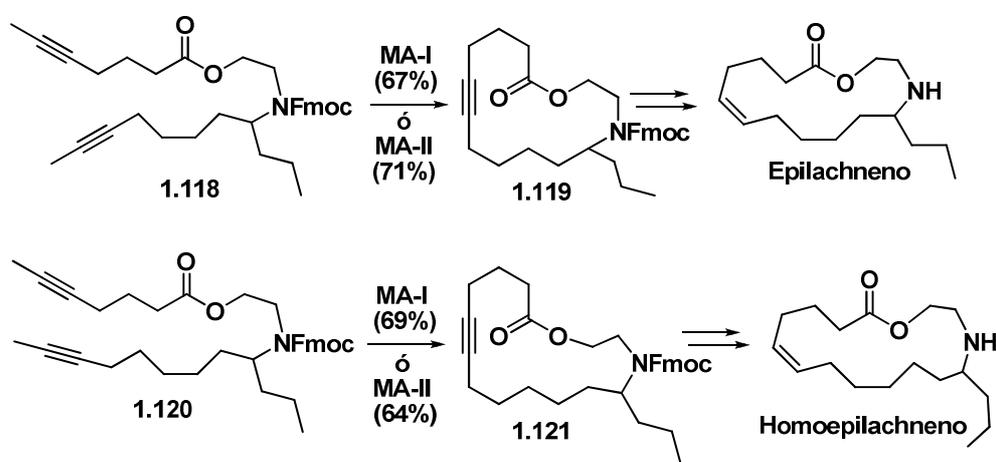
La mezcla del catalizador **MA-III** con diclorometano genera un sistema catalítico que es operativo a 80°C y además es compatible con una amplia variedad de grupos funcionales, entre los que se encuentran los tioéteres, los éteres corona y las aminas, funciones que desactivan completamente el catalizador **MA-II**.

La reactividad del sistema **MA-III/CH₂Cl₂** se debe a la congestionada esfera de coordinación alrededor del molibdeno que disminuye la acidez de Lewis del centro metálico impidiendo su desactivación mediante la coordinación con átomos electrón-dadores.

⁹³ (a) McCullough, L. G.; Schrock, R. R.; Dewan, J. C.; Murdzek, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5987. (b) Freudenberger, J. H.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1986**, *5*, 1411.

1.2.5. Aplicación de las reacciones RCAM en la síntesis de productos naturales

El grupo de Fürstner es el que se ha mostrado más activo en la aplicación de las reacciones RCAM en la síntesis de productos naturales. En el año 1999 Fürstner y colaboradores consiguieron la síntesis de lactonas y azalactonas mediante reacciones RCAM con el empleo de los catalizadores **MA-I**, $\text{MO}(\text{CO})_6/4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$, y **MA-II**, $(t\text{-BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3$.⁹⁴ Por ejemplo, los anillos macrolactónicos del epilachneno y del homoepilachneno se sintetizaron mediante reacción RCAM sobre los diinos **1.118** y **1.120**, respectivamente (esquema 1.71).



Esquema 1.71

Tanto el sistema de Mortreux **MA-I** como el catalizador de wolframio **MA-II** fueron capaces de conseguir la macrociclación (véase el esquema 1.71). Los cicloalquinos **1.119** y **1.121** fueron convertidos en epilachneno y en homoepilachneno, respectivamente, mediante semihidrogenación de Lindlar seguida de desprotección con TBAF.

Los turrianos son una familia de ciclofanos de origen natural capaces de provocar la ruptura del ADN. Fürstner y colaboradores construyeron el sistema

⁹⁴ Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108.

macrocíclico de los turrianos **1.122** y **1.123** (figura 1.10) mediante reacciones RCAM.⁹⁵

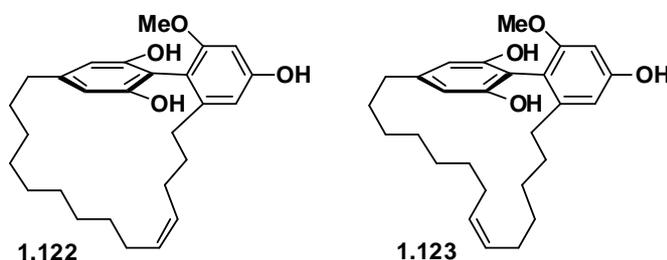
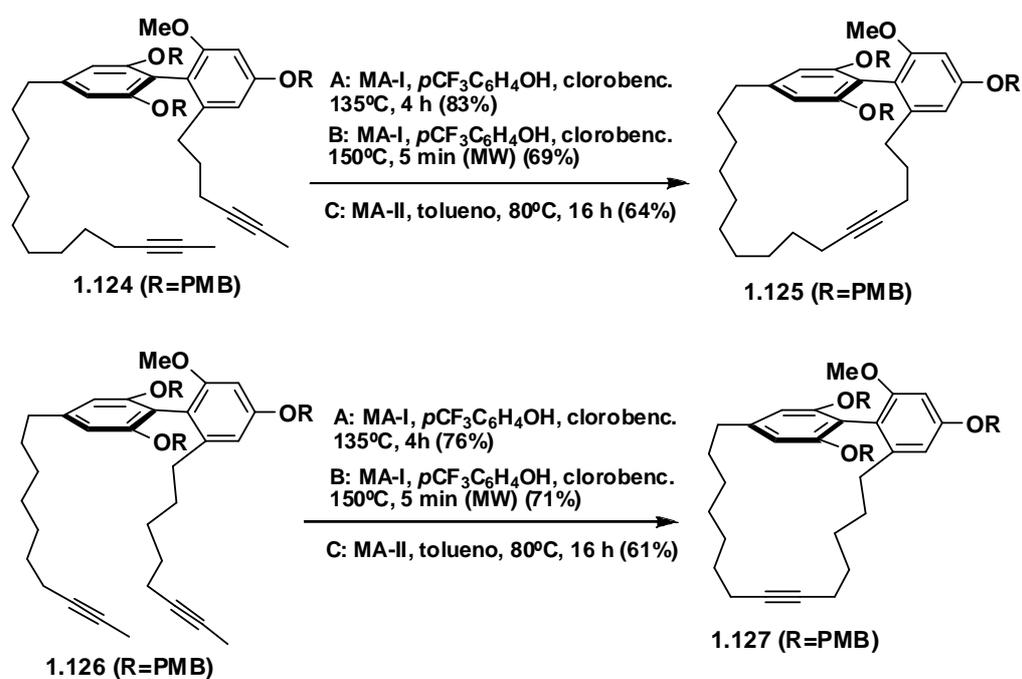


Figura 1.10

Las reacciones RCAM se llevaron a cabo sobre los diinos **1.124** y **1.126** (véase el esquema 1.72).



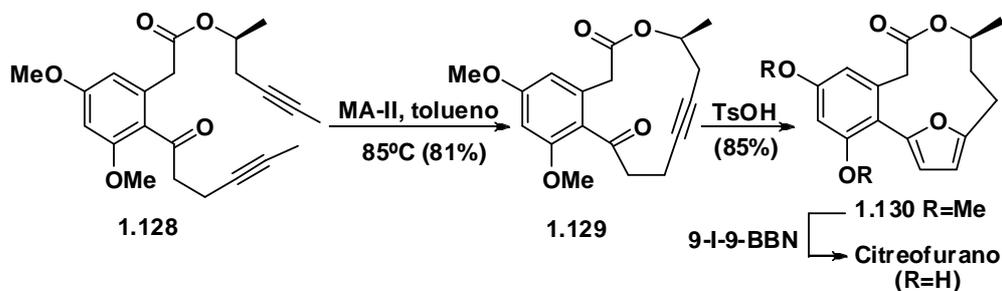
Esquema 1.72

⁹⁵ Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856.

Para cada sustrato se probaron dos sistemas catalizadores diferentes. Uno de ellos fue el sistema de Mortreux $\text{Mo}(\text{CO})_6/p\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ que se aplicó en clorobenceno a 135°C durante 4 horas (condiciones A). Un significativo acortamiento del tiempo de reacción (5 minutos) se consiguió cuando la reacción RCAM se llevó a cabo bajo irradiación con microondas (condiciones B). El catalizador de Schrock **MA-II** también se ensayó sobre los diinos **1.124** y **1.126** (condiciones C) aunque los rendimientos con este catalizador fueron ligeramente inferiores a los conseguidos con el sistema de Mortreux.

Los cicloalquinos **1.125** y **1.127** se transformaron en los turrianos **1.122** y **1.123**, respectivamente, mediante semihidrogenación con el catalizador de Lindlar seguida de desprotección del grupo PMB con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y etanotiol.

El citreofurano es un metabolito policetídico perteneciente a la familia de las curvularinas que contiene un anillo macrolactónico de 11 eslabones en el que se encuentran insertados un anillo bencénico y un anillo furánico. El grupo de Fürstner ha sintetizado el citreofurano mediante una estrategia sintética consistente en la creación, mediante reacción RCAM, de un anillo cicloalquínico cuya función 4-inona es convertida posteriormente en anillo furánico.⁹⁶ La reacción RCAM se llevó a cabo sobre el sustrato diínico **1.128** mediante calentamiento en presencia del catalizador **MA-II** en tolueno a 85°C (esquema 1.73). El producto de ciclación, compuesto **1.129** se transformó en el furano macrocíclico **1.130** mediante tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico. La *O*-desmetilación con 9-*I*-9-BBN proporcionó el citreofurano.

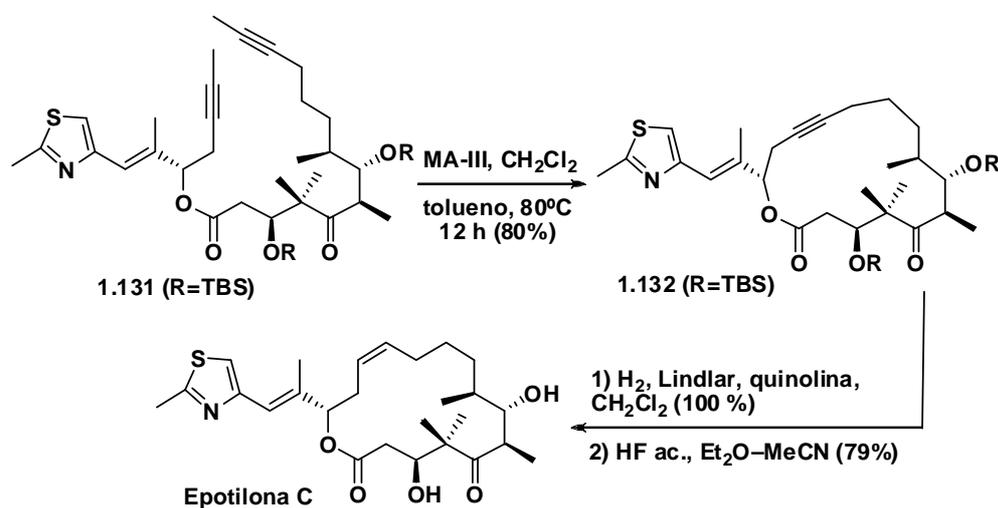


Esquema 1.73

⁹⁶ Fürstner, A.; Castanet, A.; Radkowski, K.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521.

Muchos grupos de investigación han conseguido la formación del anillo de 16 eslabones de las epotilonas aplicando la reacción RCM, pero estas macroclicaciones proporcionan mezclas de alquenos *E/Z* lo que obliga a la separación del alqueno *Z*, con la consiguiente disminución de la eficiencia sintética.⁶¹⁻⁶²

La potencialidad de la reacción RCAM queda de manifiesto en la síntesis de la epotilona C llevada a cabo por Fürstner y colaboradores.⁹⁷ En esta síntesis, el grupo de Fürstner convirtió el diino **1.131** en el cicloalquino **1.132** mediante reacción RCAM con el sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 (véase el esquema 1.74). La semihidrogenación del triple enlace, seguida de desprotección, proporcionó la epotilona C con total control estereoquímico sobre la estereoquímica del doble enlace disustituido.

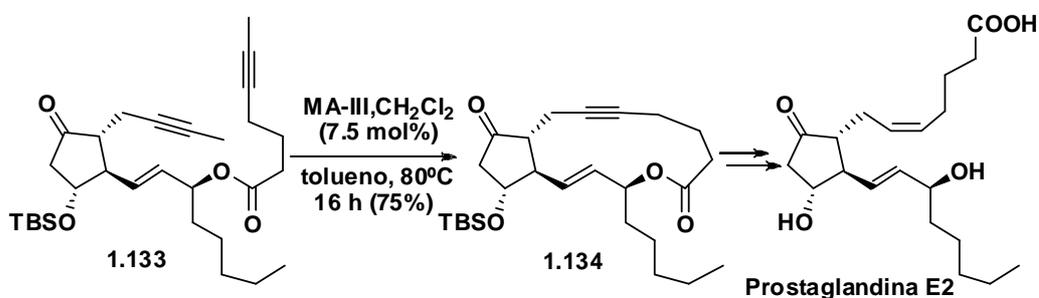


Esquema 1.74

El sistema catalítico **MA-III**/ CH_2Cl_2 ha sido aplicado por el grupo de Fürstner en otras síntesis de productos naturales. Así, el diino **1.133** se convirtió en el macrociclo **1.134**, con un 75% de rendimiento, mediante tratamiento con el sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 (véase el esquema 1.75). La hidrogenación de Lindlar de **1.134**, seguida de desililación con HF acuoso, proporcionó la

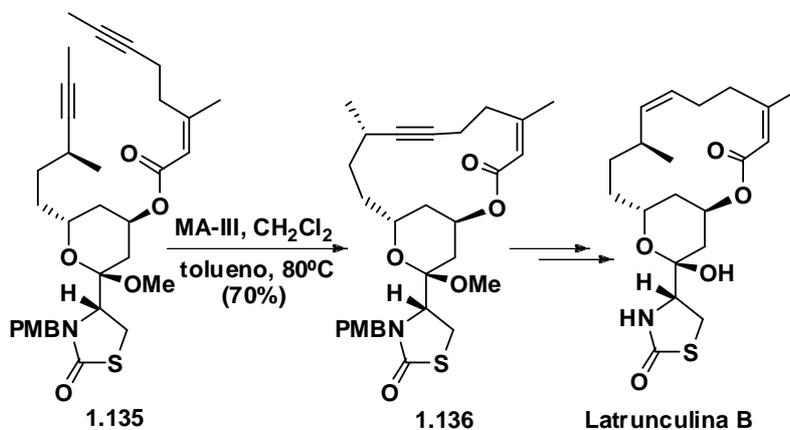
⁹⁷ Fürstner, A.; Mathes, C.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1057.

prostaglandina E2.⁹⁸ Esta síntesis demuestra que es posible conseguir la metátesis de alquinos en presencia de alquenos sin que estas funciones se vean afectadas.



Esquema 1.75

El anillo macrocíclico de la latrunculina B ha sido sintetizado por el grupo de Fürstner mediante reacción RCAM del diino **1.135** con el sistema MA-III/ CH_2Cl_2 (véase el esquema 1.76). El producto de ciclación, compuesto **1.136**, fue convertido en latrunculina B mediante semihidrogenación del triple enlace con el catalizador de Lindlar, seguida de tratamiento con CAN en acetonitrilo acuoso, lo que causó desprotección del grupo PMB e hidrólisis de la función acetálica.⁹⁹

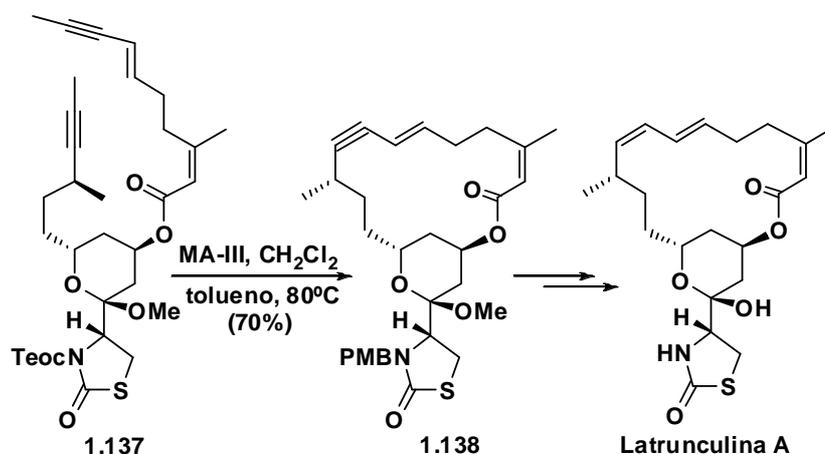


Esquema 1.76

⁹⁸ Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234.

⁹⁹ Fürstner, A.; De Souza, D.; Parra-Rapado, L.; Jensen, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358.

La latrunculina A ha sido sintetizada por Fürstner y colaboradores empleando también la metodología RCAM en la construcción del anillo macrocíclico. La reacción RCAM se llevó a cabo sobre el diino **1.137** en presencia del sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 y proporcionó el macrociclo insaturado **1.138** con un 70% de rendimiento. La hidrogenación de Lindlar del triple enlace, seguida de desprotección del grupo Teoc con TBAF y de hidrólisis ácida, condujo a la latrunculina A (esquema 1.77).¹⁰⁰ Merece la pena destacar la quimioselectividad del sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 que consigue la metátesis sobre el sistema de enino conjugado sin afectar al doble enlace.



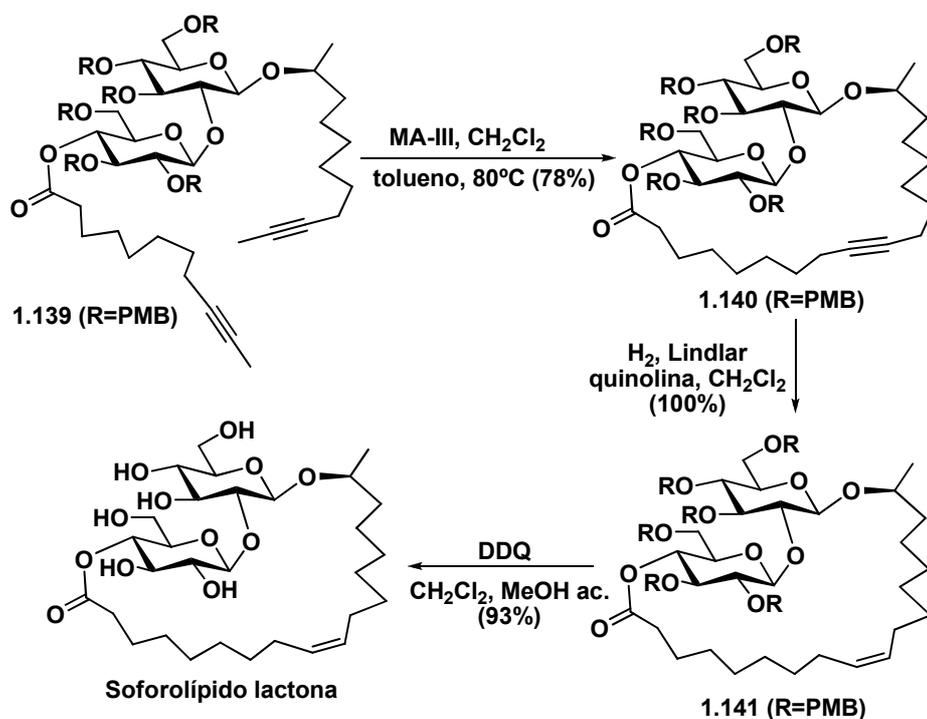
Esquema 1.77

La soforolípido lactona es un biosurfactante de origen microbiano que ha sido sintetizado también por Fürstner y colaboradores mediante aplicación de una reacción RCAM (véase el esquema 1.78).¹⁰¹ La macrociclación se consiguió calentando el diino **1.139** en presencia del sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 en tolueno a 80°C . El cicloalquino **1.140**, que se obtuvo con un rendimiento del 78%, se convirtió en el *Z*-cicloalqueno **1.141** mediante semihidrogenación en

¹⁰⁰ (a) Fürstner, A.; Turet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462. (b) Fürstner, A.; De Souza, D.; Turet, L.; Fenster, M. D. B.; Parra-Rapado, L.; Wirtz, C.; Mynott, R.; Lehmann, C. W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115.

¹⁰¹ Fürstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758. Para una revisión de las reacciones de metátesis en síntesis de carbohidratos véase: López, J. C.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1803.

presencia del catalizador de Lindlar. La desprotección de las funciones *p*-metoxibenciléter se consiguió por reacción de **1.141** con DDQ en una mezcla de diclorometano/metanol/agua, lo que proporcionó la soforólido lactona con un rendimiento del 93%.

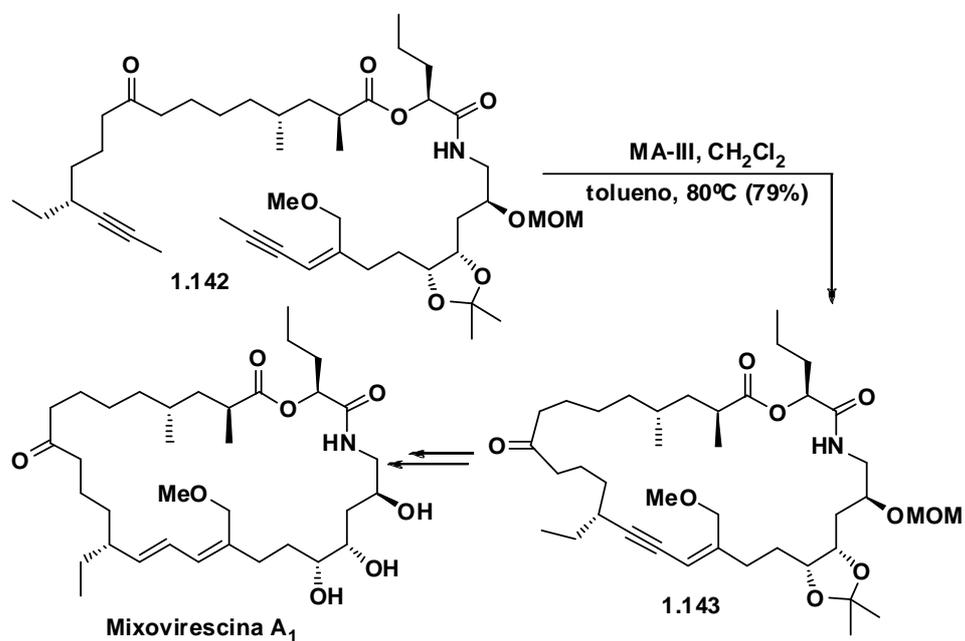


Esquema 1.78

El anillo macrocíclico de la mixovirescina A₁ es otro ejemplo de sistema cíclico sintetizado por Fürstner y colaboradores mediante el empleo de la reacción RCAM. En este caso el dieno **1.142** se convirtió en el macrociclo **1.143** mediante reacción con el catalizador **MA-III/CH₂Cl₂** en tolueno a reflujo (esquema 1.79).¹⁰² El triple enlace resultante del proceso RCAM se convirtió

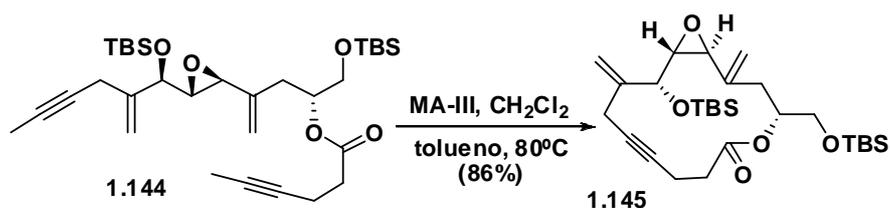
¹⁰² Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762.

en enlace doble de configuración *E* mediante reacción de *trans*-hidrosililación seguida de protodesililación.¹⁰³



Esquema 1.79

El anillo macrolactónico del amphidinólido V fue construido por el grupo de Fürstner mediante reacción RCAM sobre el dieno **1.144**. La reacción se llevó a cabo con el sistema **MA-III/CH₂Cl₂** y proporcionó el cicloalquino **1.145** con un 86% de rendimiento (véase el esquema 1.80).¹⁰⁴

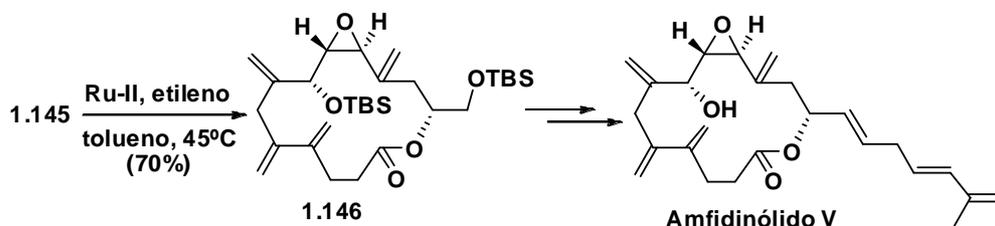


Esquema 1.80

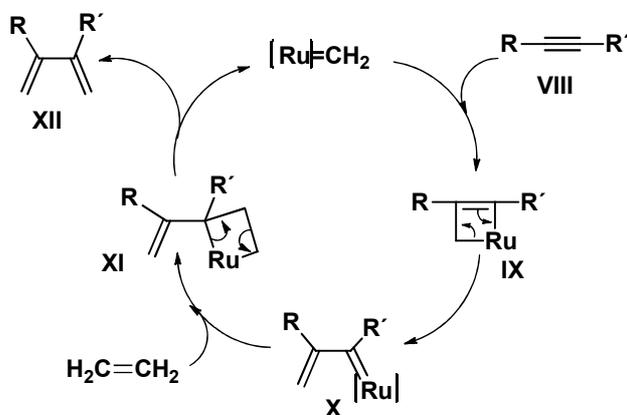
¹⁰³ Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644.

¹⁰⁴ Fürstner, A.; Flügge, S.; Larionov, O.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011.

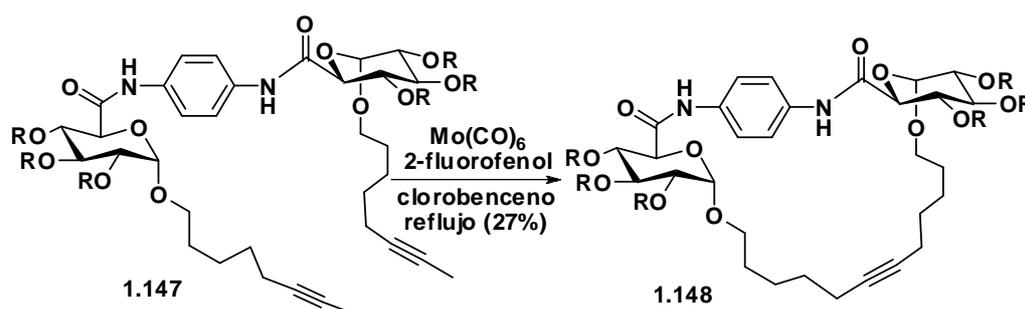
Es interesante comentar que el triple enlace del cicloalquino **1.145** fue transformado en un sistema 1,3-diénico conjugado mediante reacción de metátesis con etileno en presencia del catalizador de Grubbs de 2ª generación (**Ru-II**, véase el esquema 1.81).



La conversión de **1.145** en **1.146** se puede explicar mediante el mecanismo dibujado en el esquema 1.82. Así, el carbeno de rutenio, representado como $[\text{Ru}]=\text{CH}_2$ en el esquema 1.82, se cicloadiciona al alquino **VIII** y forma el rutenociclobuteno **IX**, que por ciclorreversión se convierte en el carbeno de rutenio **X**. Este intermedio se cicloadiciona al etileno y forma el rutenociclobutano **XI**, que por ciclorreversión forma el dieno **XII** y regenera el catalizador.



Además del grupo de Fürstner, otros grupos de investigación han aplicado las reacciones RCAM en la síntesis de productos naturales y análogos. Por ejemplo, D. Doyle y P. V. Murphy consiguieron la síntesis de glicofanos derivados del ácido glucurónico mediante reacción RCAM sobre diinos, como el indicado con la estructura **1.147** en el esquema 1.83. La macrociclación se llevó a cabo mediante el sistema de Mortreux, $\text{Mo}(\text{CO})_6/2$ -fluorofenol, por calentamiento a reflujo de clorobenceno.¹⁰⁵

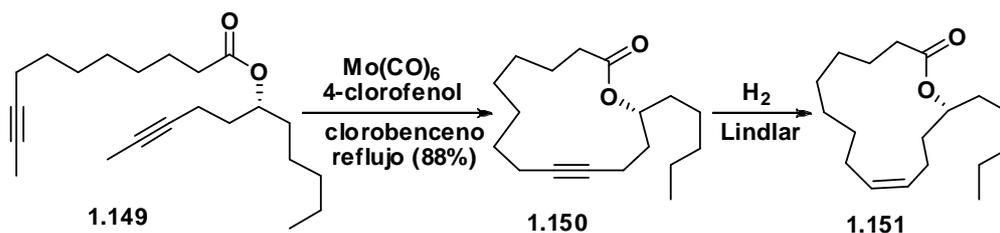


Esquema 1.83

La metodología RCAM ha sido aplicada por S. Schulz y colaboradores en la síntesis de la macrolactona **1.51**, un metabolito aislado de las glándulas odorosas de las mariposas tropicales *Heliconius cydno* y *Heliconius pachinus*. La macrolactona **1.51** se preparó mediante reacción RCAM del diino **1.149** en presencia del sistema de Mortreux $\text{Mo}(\text{CO})_6/4$ -clorofenol. La semihidrogenación del cicloalquino **1.150** permitió la obtención del producto natural **1.51** (esquema 1.84).¹⁰⁶

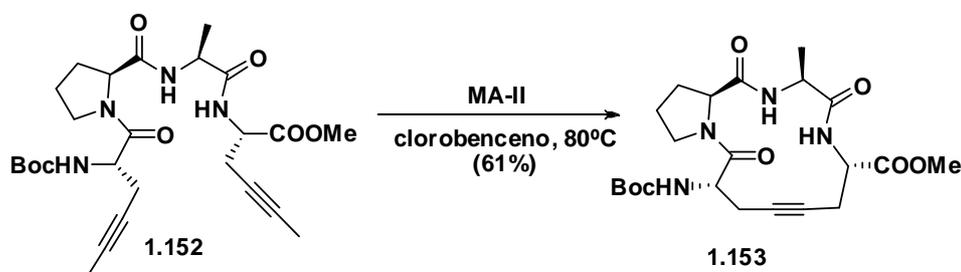
¹⁰⁵ Doyle, D.; Murphy, P. V. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2535.

¹⁰⁶ Schulz, S.; Yildizhan, S.; Stritzke, K.; Estrada, C.; Gilbert, L. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3434.



Esquema 1.84

El grupo de Rutjes y van Delft ha aplicado la reacción RCAM en la preparación de péptidomiméticos cíclicos, como el que se indica con la estructura **1.153** en el esquema 1.85. La ciclación se llevó a cabo mediante calentamiento del diino **1.152** en clorobenceno, en presencia del catalizador de Schrock **MA-II**.¹⁰⁷

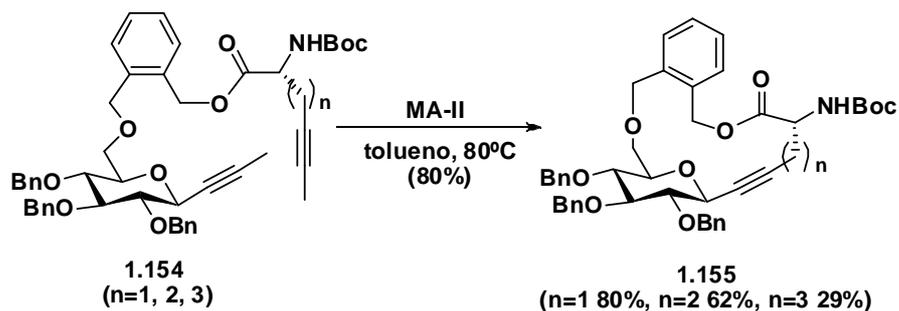


Esquema 1.85

El mismo grupo anterior también aplicó la reacción RCAM a la síntesis de glic aminoácidos enlazados con un puente alquino. Las macrociclaciones se llevaron a cabo mediante calentamiento de los correspondientes diinos **1.154** en tolueno a reflujo en presencia del catalizador de Schrock **MA-II** (esquema 1.86).¹⁰⁸

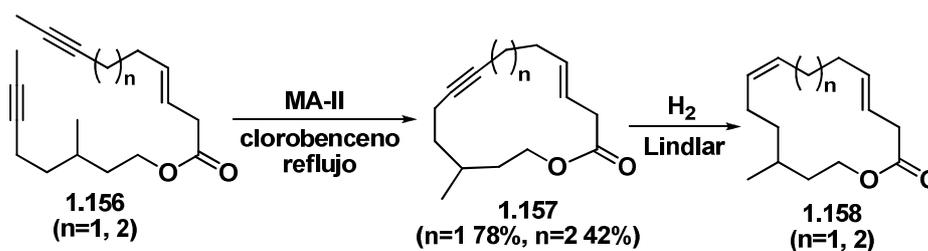
¹⁰⁷ IJsselstijn, M.; Aguilera, B.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; van Delft, F. L.; Schoemaker, H. E.; S. Overkleeft, H. S.; Rutjes, F. P. J. T., Overhand, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4379.

¹⁰⁸ Groothuys, S.; van den Broek, S. A. M. W.; Kuijpers, B. H. M.; IJsselstijn, M.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Synlett* **2008**, 111.



Esquema 1.86

Las macrolactonas con estructura **1.158** (véase el esquema 1.87) se diseñaron mediante modelización molecular como compuestos con olor a almizcle. Su síntesis se efectuó mediante reacción RCAM, en presencia del catalizador de Schrock (**MA-II**), de los diinos **1.156**, seguida de semihidrogenación con el catalizador de Lindlar.¹⁰⁹



Esquema 1.87

El macrólido denominado cruentareno A (véase la estructura en la figura 1.11) es un potente inhibidor de F-ATPasa (adenosina trifosfatasa tipo F).

¹⁰⁹ Kraft, P.; Berthold, C. *Synthesis* **2008**, 543.

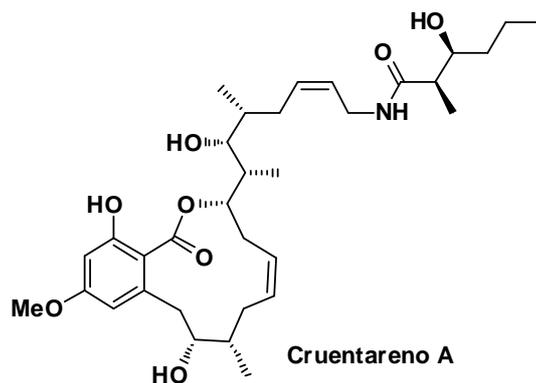
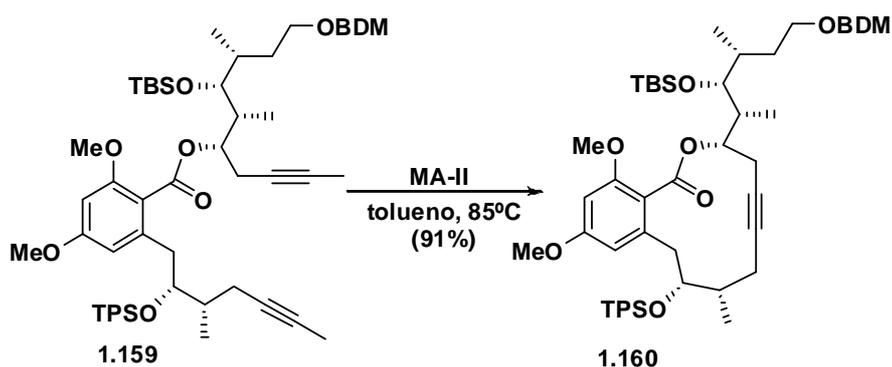


Figura 1.11

El anillo macrolactónico que contiene el cruentareno A fue sintetizado por Maier y colaboradores mediante reacción RCAM sobre el diino **1.159** empleando el catalizador de Schrock (**MA-II**) en tolueno a 85°C (véase el esquema 1.88).¹¹⁰



¹¹⁰ (a) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 655. (b) Vintonyak, V. V.; Calà, M.; Lay, F.; Kunze, B.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3709.

1.2.6. Catalizadores RCAM de 2ª generación

El catalizador **MA-II**, $(t\text{-BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3$, tiene un apreciable carácter de ácido de Lewis y es incompatible con sustratos que contengan átomos dadores como los de azufre divalente, los átomos de nitrógeno de los anillos heterocíclicos o los átomos de oxígeno de los poliéteres. Los alquilidinos de molibdeno con estructura **MA-IV** (véase la figura 1.12) muestran mayor tolerancia a grupos funcionales que el catalizador **MA-II**. De hecho, el catalizador **MA-IV** con $\text{X}=\text{NR}^3$ se genera mediante activación in situ a partir del tris(amido)molibdeno **MA-III**.

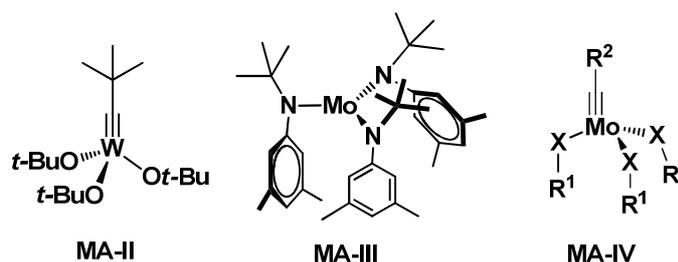
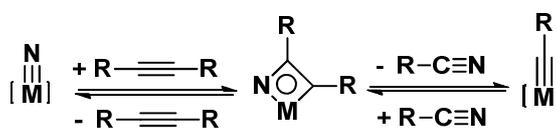


Figura 1.12

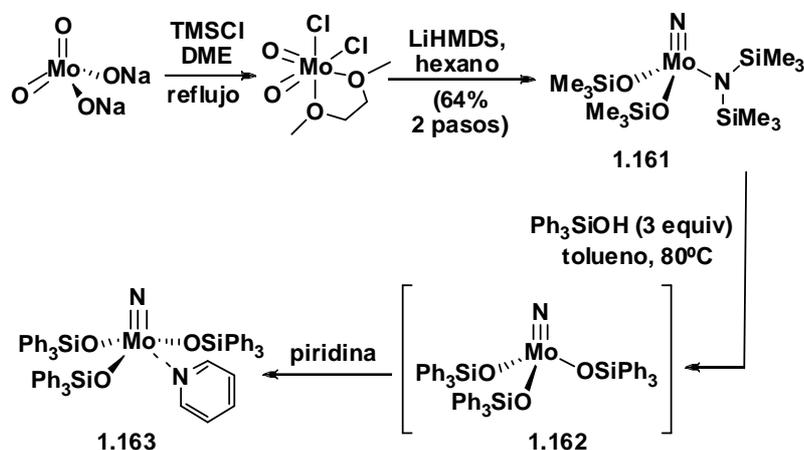
El precatalizador **MA-III**, precursor de **MA-IV**, requiere también de una cuidadosa manipulación bajo condiciones inertes (atmósfera de argón), ya que este complejo es capaz de activar moléculas tan inertes como N_2 .⁸⁷

Füerstner y colaboradores han conseguido la síntesis de una nueva generación de precatalizadores para la metátesis de diinos que son estables al aire y por tanto fáciles de manipular. Estos precatalizadores son nitruros de molibdeno que se equilibran con las especies alquilidinometálicas correspondientes, que son los verdaderos catalizadores del proceso de metátesis (véase el esquema 1.89).



Esquema 1.89

Uno de estos precatalizadores es el complejo **1.161**, que se prepara a partir de molibdato sódico mediante la secuencia sintética indicada en el esquema 1.90.¹¹¹



Esquema 1.90

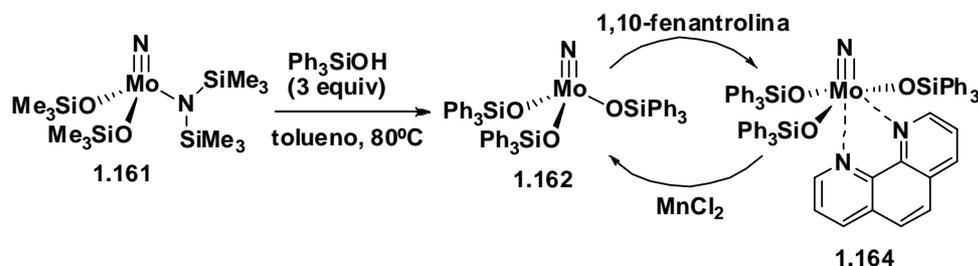
El complejo **1.161** es totalmente inactivo en las reacciones RCAM pero la adición de Ph_3SiOH genera una mezcla cuya actividad catalítica se debe a la presencia del complejo **1.162**.

La adición de piridina precipita el complejo **1.163** cuya actividad catalítica, al ser calentado a 80°C , es comparable a la del sistema **1.161**/ Ph_3SiOH . Aunque el complejo **1.163** debe ser almacenado bajo atmósfera inerte, su relativa estabilidad permite su pesaje al aire. Además, presenta una amplia tolerancia a una gran variedad de grupos funcionales como grupos éster, cetona, amida, carbamato, sulfonato, nitro, éter, tioéter, silil éter, alqueno, acetal, glicósido, tiazol, piridina y tiofeno. Los únicos grupos funcionales incompatibles con este complejo son los epóxidos, los aldehídos y los cloruros de ácido, ya que reaccionan con la función nitruro destruyendo el catalizador.

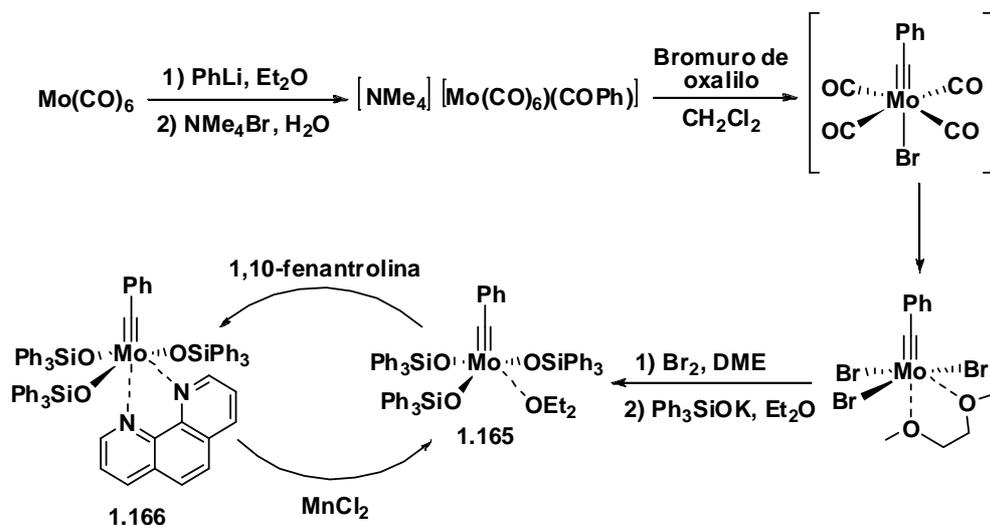
El grupo de Fürstner ha preparado el complejo **1.164**, más robusto que **1.163**, mediante complejación de **1.162** con 1,10-fenantrolina (véase el

¹¹¹ Bindl, M.; Stade, R.; Heilmann, E. K.; Picot, A.; Goddard, R.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9468.

esquema 1.91).¹¹² El complejo **1.164** es inactivo en la reacción de metátesis de alquinos pero se convierte en la forma catalíticamente activa **1.162** mediante descomplejación de la parte de fenantrolina con MnCl_2 .



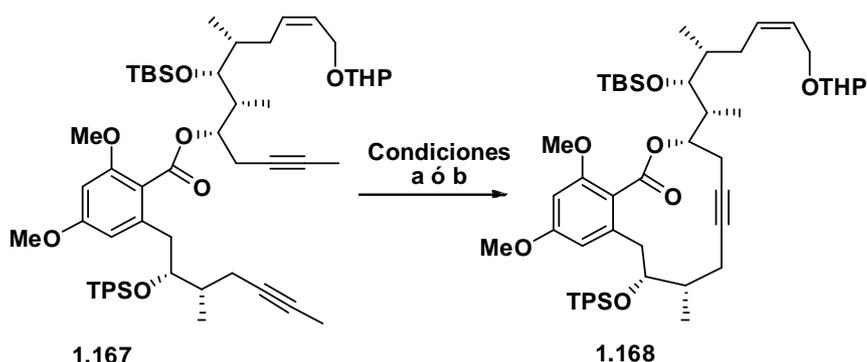
Otros precatalizadores diseñados por Fürstner y colaboradores son los alquilidinos **1.165** y **1.166**, que se sintetizan a partir de molibdeno hexacarbonilo mediante la secuencia de reacciones indicada en el esquema 1.92. El complejo **1.166** se convierte en la forma catalíticamente activa **1.165** mediante descomplejación de la parte de fenantrolina con MnCl_2 .



¹¹² Heppekausen, J.; Stade, R.; Goddard, R.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045.

El complejo **1.165** es sensible al aire y a la humedad, y aunque su manipulación no ofrece ventajas respecto de otros catalizadores, su actividad catalítica es incluso superior a la del catalizador de Schrock **MA-II**.¹¹³

El grupo de Fürstner ha aplicado estos nuevos catalizadores en reacciones RCAM, como en el caso de la síntesis de cruentareno A en la que se construyó el anillo macrolactónico del producto natural mediante reacción de metátesis sobre el diino **1.167** (esquema 1.93).¹¹⁴



Condiciones a: **MA-III** (10 mol%), CH_2Cl_2 , tolueno, 80°C (87%)

Condiciones b: **1.161** (20 mol%), Ph_3SiOH (40 mol%), tamices 4 Å, tolueno, 80°C (81%)

Esquema 1.93

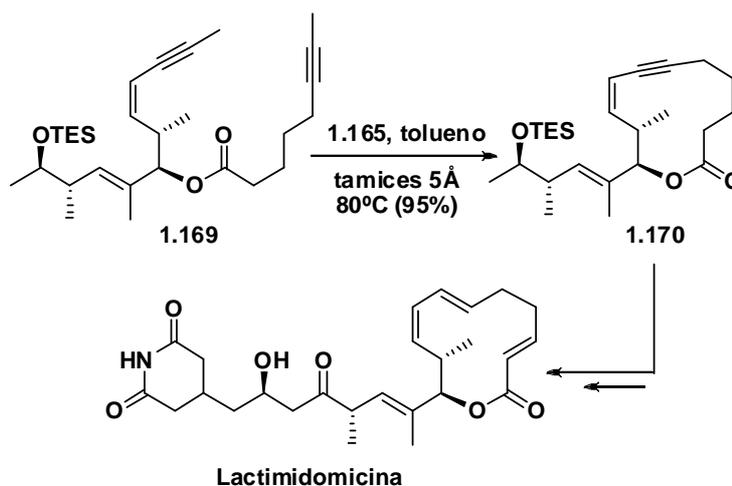
La macrociclación se consiguió en primer lugar empleando el sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 en tolueno a 80°C. En estas condiciones se obtuvo el cicloalquino **1.168** con un 87% de rendimiento. Fürstner y colaboradores demostraron que también era posible la macrociclación empleando el complejo **1.161** en presencia de Ph_3SiOH . La reacción transcurrió en este caso con un rendimiento químico del 81%, similar al conseguido con el sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 (87%). Este resultado demuestra que el sistema **1.161**/ Ph_3SiOH es capaz de distinguir eficientemente los triples de los dobles enlaces del

¹¹³ Para una revisión reciente de los métodos de metátesis y de los nuevos catalizadores para reacciones RCAM véase: Fürstner, A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6505. Para un trabajo completo sobre síntesis y evaluación de estos catalizadores véase: Heppekausen, J.; Stade, R.; Kondoh, A.; Seidel, G.; Goddard, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 10281.

¹¹⁴ Bindl, M.; Jean, J.; Herrmann, J.; Müller, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12310.

sustrato. Conviene señalar que la reacción RCAM de **1.167** con el catalizador de Schrock **MA-II** no formó el cicloalquino. En su lugar se obtuvo el producto de ruptura del THP, un resultado que se achaca a la acidez de Lewis de dicho catalizador.

La lactimidomicina es un potente inhibidor de la migración celular. Fürstner y colaboradores han construido el anillo macrolactónico de este producto natural mediante la reacción RCAM sobre el diino **1.169** (esquema 1.94).¹¹⁵



Esquema 1.94

El catalizador empleado en el proceso de metátesis fue el alquilideno **1.165**. La reacción se llevó a cabo en tolueno a 80°C, en presencia de tamices moleculares de 5 Å, y proporcionó el cicloalquino **1.170** con un 95% de rendimiento. Los tamices moleculares incrementan la velocidad y el rendimiento de la reacción. Su efecto beneficioso se basa en la captación del 2-butino, el alquino que resulta liberado en la reacción RCAM.¹¹²

Las ecklonialactonas A y B, son dos metabolitos pertenecientes a la familia de las oxilipinas que han sido aislados del alga *Ecklonia stolonifera* (figura 1.13).

¹¹⁵ Micoine, K.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064.

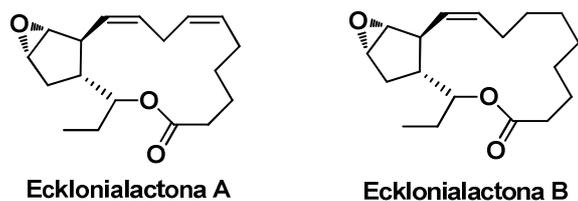
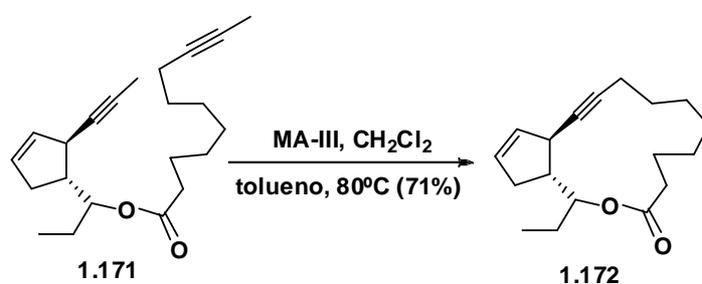


Figura 1.13

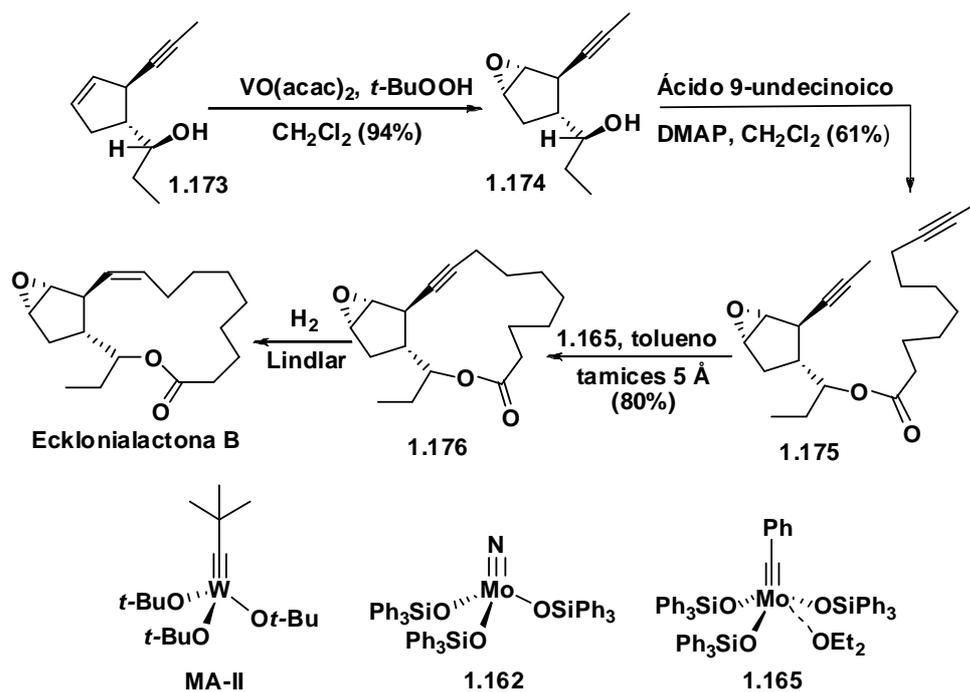
El anillo macrolactónico de estos compuestos ha sido sintetizado por el grupo de Fürstner mediante reacción RCAM. En el caso de la ecklonialactona B la reacción RCAM se llevó a cabo sobre el diino **1.171** en presencia del sistema **MA-III**/ CH_2Cl_2 calentado en tolueno a 80°C (esquema 1.95).¹¹⁶



Esquema 1.95

El cicloalquino resultante de la reacción RCAM, compuesto **1.172**, se sometió a reacción de epoxidación, pero este proceso proporcionó una mezcla de epóxidos diastereoisoméricos, de la que se obtuvo la ecklonialactona B por separación cromatográfica y semihidrogenación. La preparación de este producto natural se consiguió de manera más estereocontrolada mediante epoxidación del sustrato **1.173**, conversión del epoxialquino **1.174** en el epoxidiino **1.175**, reacción RCAM con el complejo **1.165** y semihidrogenación de Lindlar del cicloalquino **1.176** (esquema 1.96).

¹¹⁶ (a) Hickmann, V.; Alcarazo, M.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042. (b) Hickmann, V.; Kondoh, A.; Gabor, B.; Alcarazo, M.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13471.

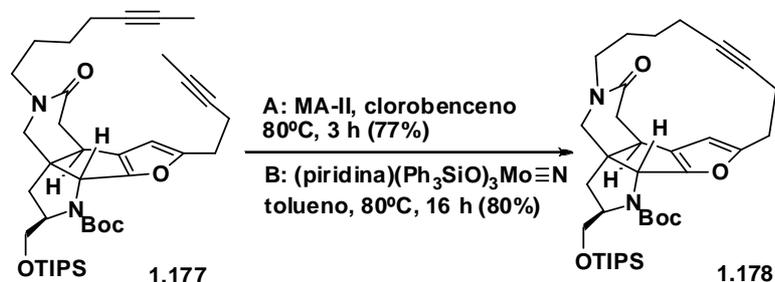


Esquema 1.96

Conviene señalar que la reacción RCAM del epoxidiino **1.175** con el catalizador de Schrock **MA-II** (véase el esquema anterior) falló por completo debido a la elevada acidez de Lewis de este catalizador. Con el precatalizador **1.162** la reacción RCAM sobre **1.175** tampoco funcionó debido a la tendencia de los nitruros a reaccionar con oxiranos. El proceso RCAM se consiguió con el alquilidino **1.165**, en tolueno en presencia de tamices moleculares de 5 Å. El éxito del catalizador **1.165** se explica por la baja acidez de Lewis de su centro metálico y por la baja nucleofilia de los ligandos silanolato.

En una síntesis del alcaloide nakadomarina A. M. G. Nilson y R. L. Funk construyeron el anillo macrocíclico del producto natural mediante reacción RCAM sobre el diino **1.177** (esquema 1.97). La reacción se llevó a cabo con el catalizador de Schrock **MA-II** y con el catalizador de Fürstner **1.163**. El catalizador de Fürstner se mostró ligeramente superior al catalizador de Schrock en lo referente al rendimiento y a la carga de catalizador (77% de

rendimiento y 25 mol% de catalizador en el primer caso frente a 80% de rendimiento y 20 mol% de catalizador en el segundo).¹¹⁷



Esquema 1.97

1.2.7. Reacciones RCM Z-selectivas

Cuando se construyen anillos de tamaño medio y grande mediante metátesis de dienos se hace difícil predecir cuál será la geometría que adquirirá el doble enlace. Las reacciones RCM exhiben mínima selectiva cinética y cuando se emplean catalizadores basados en rutenio la distribución de isómeros *E/Z* se corresponde con las diferencias energéticas entre ellos, siendo el producto mayoritario el termodinámicamente más estable.

En los últimos años se ha venido investigando por algunos grupos la preparación de catalizadores capaces de exhibir selectividad por el producto de control cinético. Los grupos de Schrock y Hoveyda investigaron la preparación *Z*-selectiva de macrolactonas de 16 eslabones mediante el empleo de los catalizadores **1.179-1.183**, indicados en la figura 1.14.¹¹⁸

¹¹⁷ Nilson, A. M. G.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4912.

¹¹⁸ Yu, M.; Wang, Wang, C.; C.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *479*, 88.

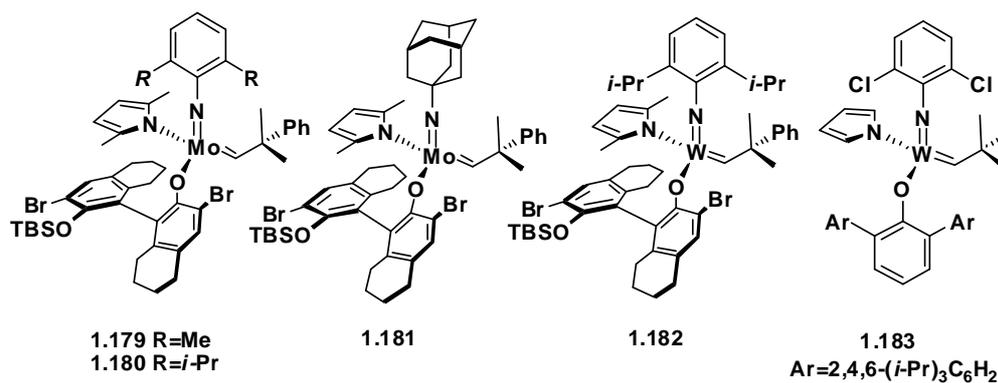
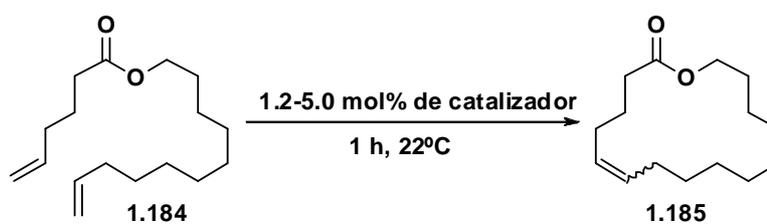


Figura 1.14

En la tabla 1.6 se recogen los resultados obtenidos por los grupos de Schrock y Hoveyda en la reacción RCM del éster diolefínico 1.184.



Esquema 1.98

Tabla 1.6

Entrada	Catalizador	Carga (mol %)	Presión	Conv(%) Rto(%)	Z/E
1	Mo-I	5.0	ambiente	85, 69	22:78
2	Ru-II	5.0	ambiente	75, 61	21:79
3	1.179	5.0	ambiente	56, 45	70:30
4	1.179	5.0	7.0 torr	97, 56	77:23
5	1.180	5.0	7.0 torr	91, 55	72:28
6	1.181	3.0	7.0 torr	80, 62	85:15
7	1.181	1.2	7.0 torr	75, 56	92:8
8	1.182	5.0	7.0 torr	80, 62	85:15
9	1.183	5.0	7.0 torr	14, 10	95:5

Los cálculos computacionales habían revelado que la *E*-lactona **1.185** era 1.2 kcal/mol más estable que el isómero *Z* y que en un proceso de equilibrio termodinámico la relación *Z/E* debería ser de 12:88.

Las reacciones indicadas en la tabla 1.6 se llevaron a cabo en tolueno (5.0 mM) a 22°C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno gas, o bajo vacío, excepto la reacción de la entrada 2 que se llevó a cabo en CH₂Cl₂ a 40 °C.

En las entradas 1-2 de la tabla 1.6 se pone de manifiesto que el isómero *E* es el producto mayoritario cuando se emplea el catalizador de Schrock **Mo-I** y el catalizador de Grubbs de 2ª generación **Ru-II** (véase la figura 1.1 para las estructuras de estos dos catalizadores). Por el contrario, con los catalizadores **1.179** y **1.180** el isómero *Z* es el mayoritario (entradas 3, 4 y 5).

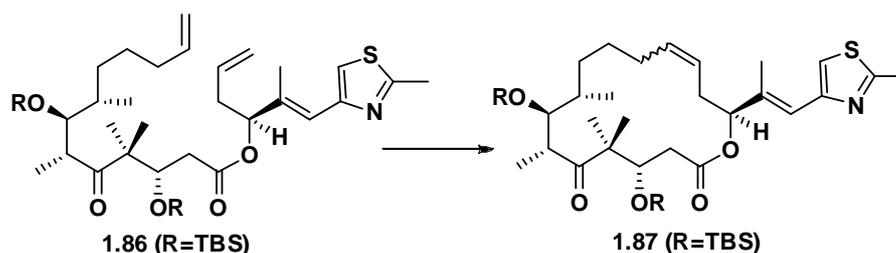
El adamantilimido **1.181** proporciona un 85% del isómero *Z* cuando la reacción RCM se lleva a cabo bajo vacío (entrada 6). La estereoselectividad se incrementa hasta el 92% de isómero *Z* con cargas de 1.2 mol% (entrada 7) debido, muy probablemente, a que la isomerización del alqueno *Z* se ve reducida cuando hay menos catalizador disponible.

La reacción RCM con el alquilideno de wolframio **1.182** también proporciona un buen estereocontrol (85% de isómero *Z*) y rendimiento (62%, entrada 8).

La mejor estereoselectividad se consigue con el catalizador **1.183** (95% *Z*, entrada 9) pero la conversión es de tan solo el 14%, debido al gran impedimento estérico alrededor del centro metálico de este catalizador.¹¹⁹

En la tabla 1.7 se recogen los resultados obtenidos en la conversión mediante reacción RCM del sustrato diolefínico **1.186** en la macrolactona **1.187**, precursor éste de la epotilona C (para otras reacciones RCM de esta clase de sustratos véase la tabla 1.3).

¹¹⁹ Los catalizadores **1.179-1.183** también consiguen reacciones de metátesis cruzada *Z*-selectivas, véase: Meek, S. J.; O'Brien, R. V.; Llaveria, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *471*, 461.



Esquema 1.99

Tabla 1.7

Ent.	Cat.	Carga (mol%)	Presión	Concentr.	Tiempo	Conv(%) Rto(%)	Z/E
1	Ru-III	5.0	ambiente	1.0 mM	16 h	96, ND	34:66
2	1.179	10.0	1.0 torr	1.0 mM	3.0 h	57, ND	64:36
3	1.181	10.0	ambiente	1.0 mM	1.5 h	87, ND	85:15
4	1.181	10.0	1.0 torr	1.0 mM	1.5 h	91, ND	90:10
5	1.183	10.0	1.0 torr	1.0 mM	2.5 h	97, 85	96:4
6	1.183	3.0	1.0 torr	0.05 mM	3.0 h	97, 63	97:3
7	1.183	7.5	0.02 torr	6.0 mM	4.0 h	98, 82	94:6

Las reacciones indicadas en la tabla 1.7 se llevaron a cabo a 22°C en benceno (bajo atmósfera de nitrógeno gas) o tolueno (vacío), excepto en la entrada 7 en la que se empleó mesitileno.

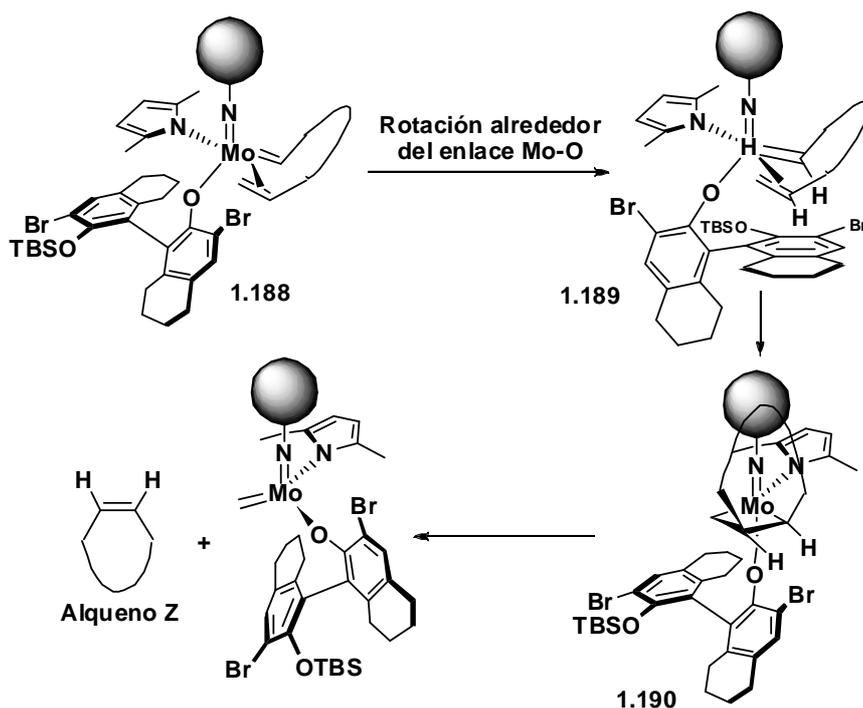
El tratamiento del compuesto **1.86** con el catalizador de Hoveyda-Grubbs **Ru-III** (véase la figura 1.1 para la estructura de este catalizador) proporciona una mezcla de macrolactonas en la que predomina el isómero *E* (66%, entrada 1 de la tabla 1.7).

Cuando la reacción RCM se lleva a cabo con el catalizador arilimidoalquilidencromo **1.179** la conversión es del 57% y el isómero mayoritario pasa a ser el de configuración *Z* (64%, entrada 2 de la tabla 1.7).

Cuando se utiliza el adamantanilimidocomplejo **1.181** aumenta la eficiencia (87% de conversión) y la selectividad en favor del isómero *Z* (85%, entrada 3 de la tabla 1.7). Si la reacción se lleva a cabo con el mismo catalizador pero a presión reducida (entrada 4 de la tabla 1.7) la conversión (91%) y la selectividad *Z* (90%) aumentan ligeramente.

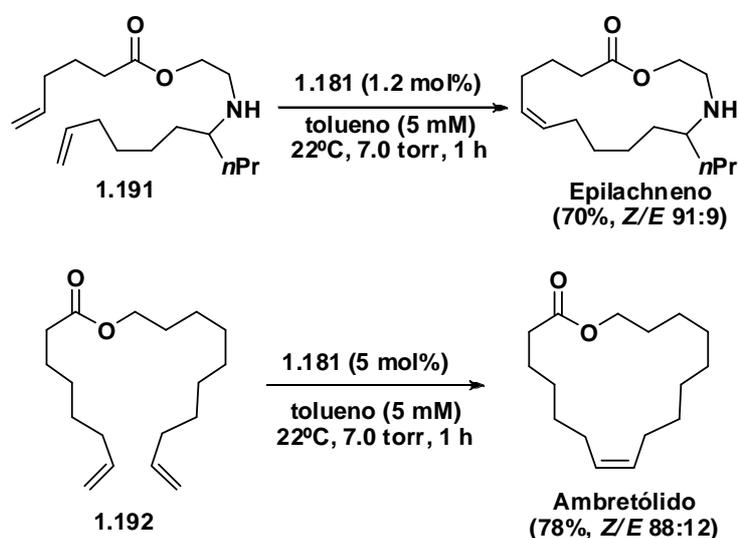
Cuando la reacción RCM se lleva a cabo con el catalizador **1.183**, que contiene un ligando 2,6-diclorofenilimido y un voluminoso ligando 2,5-di-[2,4,6-(*i*-Pr)₃]-fenóxido, la reacción es casi completa (97% de conversión, entrada 5 de la tabla 1.7) y la macrolactona es casi exclusivamente de configuración *Z* (96%). Si la reacción es 5 veces más concentrada (0.05 M, entrada 6 de la tabla 1.7) la selectividad *Z* es del 97% pero el grado de conversión baja al 63%, lo que se debe a la oligomerización producida en el seno de la reacción facilitada por la mayor concentración del sustrato.

Una explicación para la formación preferente de los alquenos *Z* con los catalizadores **1.179-1.181** se indica en el esquema 1.100. Así, la *trans*-alquilidenación entre la diolefina y el complejo metálico genera en primer lugar el alquilideno **1.188**. La libertad de rotación del voluminoso ligando arilóxido forma el complejo **1.189** en el cual cadena conectora de las funciones olefínicas se sitúa en conformación *sin*. La ciclación intramolecular forma el *sin*-metalaciclobutano **1.190** cuya ciclorreversión forma el alqueno de configuración *Z*.



Esquema 1.100

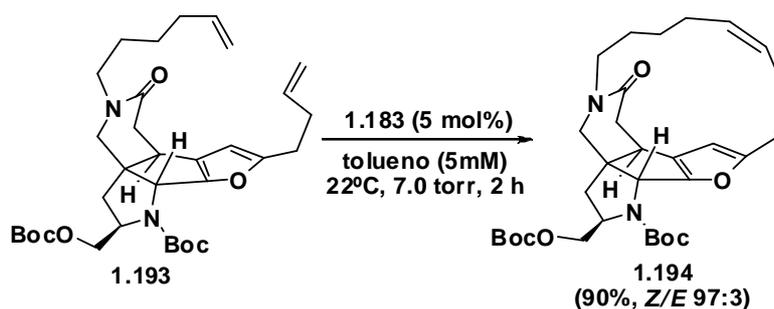
En una reciente publicación, los grupos de Hoveyda y Schrock han demostrado la aplicabilidad de sus catalizadores para la consecución de reacciones RCM *Z*-selectivas en la síntesis de productos naturales.¹²⁰ Por ejemplo, la reacción RCM del sustrato **1.191** en presencia del catalizador **1.181** proporciona el epilachneno con una relación *Z/E* 91:9, mientras que el sustrato **1.192** reacciona en presencia del catalizador **1.181** para dar el ambretólido con un rendimiento del 78% y una relación *Z/E* de 88:12 (esquema 1.100). Es de destacar el funcionamiento del catalizador **1.181** en el sustrato **1.191**, en el que no se hace necesaria la protección de la función de amina secundaria básica.



Esquema 1.101

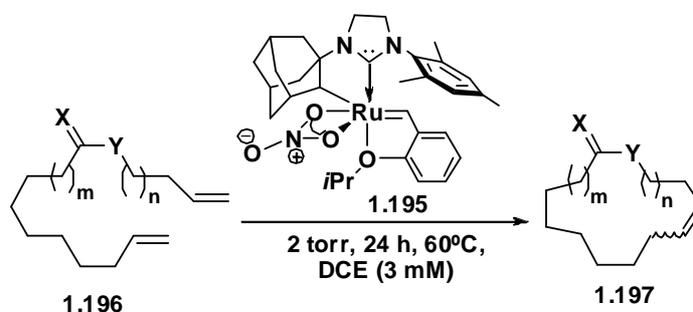
En la publicación acabada de mencionar, Hoveyda y colaboradores convirtieron el sustrato **1.193** en el compuesto **1.194** (un precursor sintético del alcaloide nakadomarina A) mediante reacción RCM con el catalizador **1.183** (esquema 1.102). La reacción transcurrió con excelente rendimiento químico (90%) y estereoselectividad (97% *Z*).

¹²⁰ Wang, C.; Yu, M.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2726.



Esquema 1.102

Grubbs y colaboradores han desarrollado el catalizador **1.195**, que es capaz de llevar a cabo reacciones RCM Z-selectivas (véase el esquema 1.103).¹²¹



Esquema 1.103

Las reacciones de macrociclación están entrópicamente desfavorecidas pero además, en el caso de las reacciones RCM con el catalizador **1.195**, la ciclación está también entálpicamente desfavorecida debido a las interacciones estéricas que experimentan los intermedios de reacción con la parte de carbeno *N*-heterocíclico, lo que tiene como consecuencia la disminución del número de ciclos. A fin de favorecer el cierre del anillo sobre las reacciones de oligomerización, las reacciones se han de llevar a cabo en condiciones diluidas (3 mM) a 60°C, en 1,2-dicloroetano anhidro desgasificado. La aplicación de vacío (20 mTorr) también se hace necesaria a fin de disminuir la oligomerización. El calentamiento a 80°C provoca la

¹²¹ Marx, V. M.; Herbert, M. B.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94.

descomposición del catalizador y la disminución del porcentaje de isómero Z, mientras que el aumento de la dilución a 1 mM provoca un alargamiento improductivo del tiempo de reacción. Mayores cargas de catalizador (10 mol%) o del tiempo de reacción (48 h) tampoco mejoran el porcentaje de isómero Z.

En la tabla 1.8 se indican los resultados obtenidos en las reacciones RCM llevadas a cabo con el catalizador **1.195** en las condiciones indicadas en el esquema 1.103.

Tabla 1.8

Entrada	X	Y	m	n	Rto (%)	Z(%)
1	O	O	8	2	58	85
2	O	O	7	2	40	86
3	O	O	3	9	72	84
4	O	O	8	8	75	94
5	O	O	5	8	71	89
6	O	CH ₂	6	6	50	68
7	OCH ₂ CH ₂ O	CH ₂	7	6	60	65
8	OH	CH ₂	7	6	56	75
9	OTBS	CH ₂	7	6	56	75
10	OAc	CH ₂	7	6	59	75
11	O	NH	3	8	30	84
12	O	NBoc	3	8	59	83

Los mayores rendimientos químicos se consiguen en las reacciones que forman lactonas con anillos de 16, 17 y 20 eslabones (entradas 3, 4 y 5 de la tabla 1.8). La reacción es menos eficiente cuando se forman lactonas con anillos más pequeños, como la lactona de 13 eslabones (entrada 2, 40% de rendimiento). En general, la selectividad Z es alta en todas las macrociclaciones (75-94%). La presencia de la función cetónica disminuye la selectividad Z (entrada 6, isómero Z 68%). Si la función carbonílica cetónica se modifica en forma de grupos OH, OTBS o OAc, la selectividad Z aumenta (entradas 8, 9 y 10, isómero Z 75%).

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Introducción

Los compuestos lactónicos de origen natural presentan un amplio espectro de propiedades biológicas,¹²² lo que convierte a este tipo de compuestos en moléculas objetivo de muchos grupos dedicados a la síntesis orgánica.

En nuestro grupo se viene desarrollando desde hace varios años una línea de investigación enfocada a la síntesis de lactonas de origen natural con diversos tamaños de anillo. En el apartado 1.2.3 se ha comentado brevemente la metodología sintética, basada en reacciones RCM, que se ha aplicado en nuestro grupo para la síntesis de dihidropiranonas de origen natural como el malingólido, el boronólido, el espicigerólido, el hiptólido, la anamarina, la passifloricina y la dodoneina (véase la figura 1.5 para las estructuras de estas lactonas).

Además de estos compuestos, también se han comentado en el apartado 1.2.3 las reacciones RCM que se aplicaron en nuestro grupo en la síntesis de la microcarpalida, la lethaloxina (véase la figura 1.6), el estagonólido (véase el esquema 1.64) y las aspergillidas A y B (véase la figura 1.7).

Aparte de estos compuestos, se ha conseguido también en nuestro grupo la síntesis de otros tipos de lactonas como el Sch 642305¹²³ y el FD-891.¹²⁴

¹²² Las siguientes propiedades farmacológicas han sido observadas, entre otras adicionales, en lactonas de diversos tipos estructurales: (a) efectos vasodilatadores y antiarrítmicos: Leite, L.; Jansone, D.; Veveris, M.; Cirule, H.; Popelis, Y.; Melikyan, G.; Avetisyan, A.; Lukevics, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 859. (b) inhibición de la transcripción del factor NF-KB: Heinrich, M. *Phytother. Res.* **2000**, *14*, 479; Heinrich, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 141. (c) reacciones alérgicas eczematosas: Reider, N.; Komericki, P.; Hausen, B. M.; Fritsch, P.; Aerer, W. *Contact Dermatitis* **2001**, *45*, 269; Schempp, C. M.; Schopf, E.; Simon, J. C. *Hautarzt* **2002**, *53*, 93. (d) inhibición ribonucleótica de la reductasa: Hakimelahi, G. H.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Sambaiah, T.; Zhu, J. L.; Ethiraj, K. S.; Pasdar, M.; Hakimelahi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 207. (e) efectos anti-inflamatorios: Siedle, B.; Cisielski, S.; Murillo, R.; Loser, B.; Castro, V.; Klaas, C. A.; Hucke, O.; Labahn, A.; Melzig, M. F.; Merfort, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2855. (f) citotoxicidad: Lee, K. H.; Huang, B. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 333; Hilmi, F.; Gertsch, J.; Bremner, P.; Valovic, S.; Heinrich, M.; Sticher, O.; Heilmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3659. (g) Otras propiedades: Ishigami, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **2009**, *73*, 971; Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N.; Darwiche, N. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 668.

¹²³ García-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12131.

En la síntesis del Sch 642305 se construyó el anillo lactónico mediante una reacción de Mitsunobu intramolecular mientras que en el caso del FD-891 el anillo se sintetizó mediante una macrolactonización de Yamaguchi.

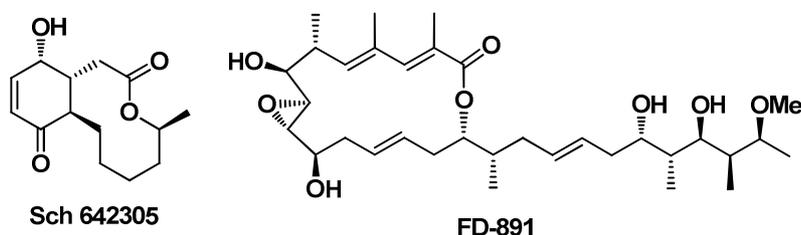


Figura 2.1

En el año 2006, Gloer y colaboradores aislaron del hongo *Cloridium virescens* var. *chlamydosporum* una lactona de 12 eslabones a la que denominaron cloriólido.¹²⁵

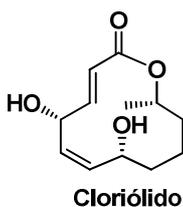


Figura 2.2

El cloriólido pertenece a una familia de metabolitos policetídicos a la que también pertenecen los patulólidos A-C, aislados de *Penicillium urticae*¹²⁶ y los cladospólidos A-D, producidos por *Cladosporium* spp.¹²⁷

¹²⁴ (a) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; J. A. Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7499. (b) Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; J. A. Marco, J. A. *Synlett* **2004**, 2830. (c) García-Fortanet, J.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2695.

¹²⁵ Jiao, P.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Wicklow, T. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 636.

¹²⁶ (a) Sekiguchi, J.; Kuroda, H.; Yamada, Y.; Okada, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2341. (b) Rodphaya, D.; Sekiguchi, J.; Yamada, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 629.

¹²⁷ (a) Hirota, A.; Sakai, H.; Isogai, A. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 731. (b) Fujii, Y.; Fukuda, A.; Hamasaki, T.; Ichimoto, I.; Nakajima, H. *Phytochemistry* **1995**, *5*, 1443. Hirota, A.; Sakai, H.; Isogai, A.; Kitano, Y.; Ashida, Y.; Hirota, H.; Takahashi, T. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 903.

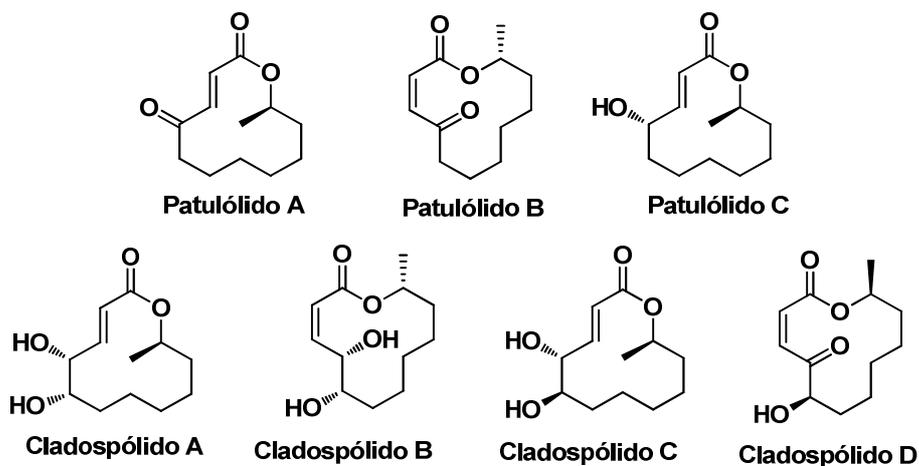


Figura 2.3

Aunque cladospólidos y patulólidos muestran actividad antibacteriana y antifúngica, el cloriólido es inactivo frente a *Aspergillus flavus* (NRRL 6541) y *Fusarium verticillioides* (NRRL 25457).¹²⁸ El cloriólido también es inactivo contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922) y *Bacillus subtilis* (ATCC 6051).

2.2. Síntesis previas de cloriólido

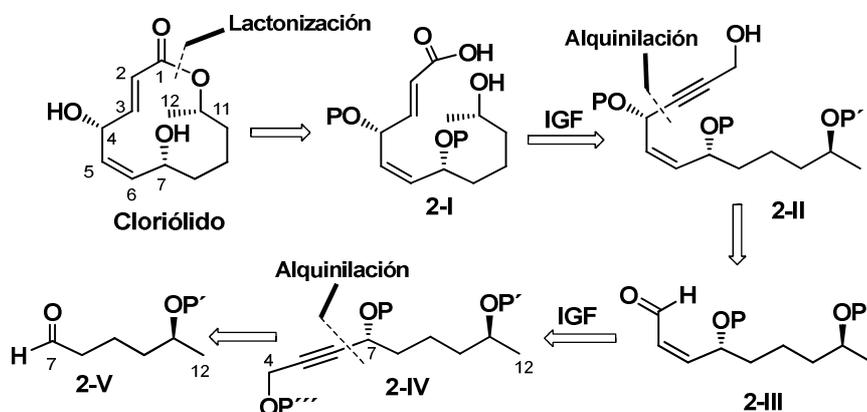
Hasta la fecha sólo se han publicado dos síntesis totales de cloriólido, ambas aparecidas casi simultáneamente en el año 2010.

La síntesis llevada a cabo por Nanda y colaboradores basa su estrategia sintética en la formación del anillo lactónico mediante una reacción de macrolactonización.¹²⁹ En el esquema 2.1 se indica un análisis retrosintético del cloriólido basado en la síntesis del grupo de Nanda. Así, la escisión del enlace éster del cloriólido genera el secoácido **2-I** cuyo sistema de ácido conjugado de configuración *E* se sintetiza a partir del alcohol propargílico **2-II**. La desconexión de la parte de propinol conduce al aldehído **2-III** que se obtiene a partir del alcohol propargílico **2-IV**. Finalmente, la desconexión de la

¹²⁸ Wicklow, D. T.; Joshi, B. K.; Gamble, W. R.; Gloer, J. B.; Dowd, P. F. *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 4482.

¹²⁹ Das, T.; Jana, N.; Nanda, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2644.

parte de propinol en el intermedio **2-IV** origina el alcoxialdehído **2-V** (fragmento C7-C12).

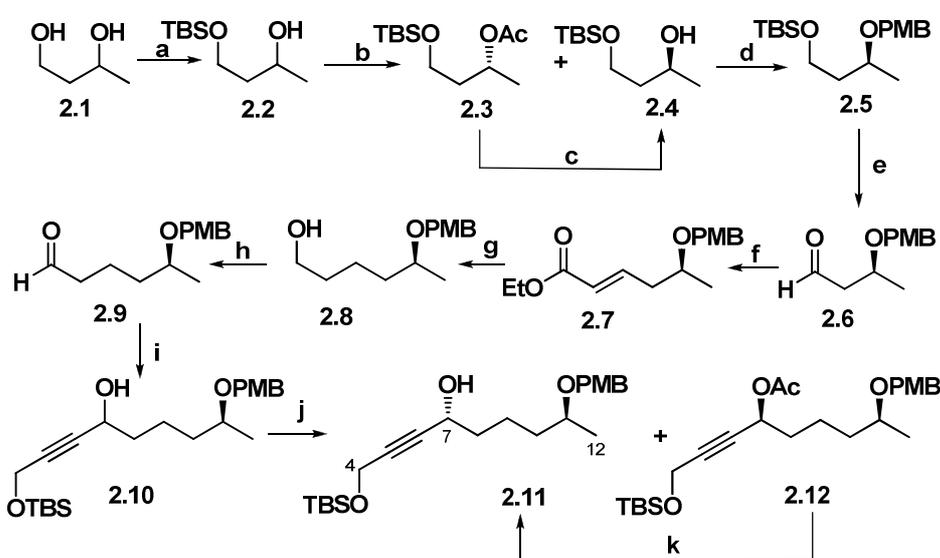


Esquema 2.1

Para la síntesis del fragmento C7-C12, Nanda y colaboradores eligieron como compuesto de partida 1,3-butanodiol racémico (compuesto **2.1** del esquema 2.2). Este compuesto se convirtió en el sililéter **2.2**, el cual se sometió a resolución cinética enzimática mediante reacción con CAL-B (Lipasa de *Candida antarctica*) en acetato de vinilo/diisopropil éter (DIPE) como disolventes. La reacción proporcionó el acetato **2.3** de configuración *R* (48% de rendimiento químico y 99% de exceso enantiomérico) y el alcohol **2.4** de configuración *S* (48% de rendimiento químico y 97% de exceso enantiomérico).

El acetato **2.3** se convirtió en el alcohol **2.4** mediante metanólisis básica seguida de inversión de Mitsunobu y metanólisis del correspondiente acetato. El grupo hidroxilo fue protegido como PMB éter y la función sililéter del compuesto **2.5** desprotegida mediante reacción con *p*-toluensulfonato de piridinio en metanol. La oxidación de Swern del correspondiente alcohol condujo al aldehído **2.6** que fue convertido en el éster conjugado **2.7** mediante olefinación de Wittig. La reducción del doble enlace con $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ en MeOH proporcionó el correspondiente éster saturado el cual, por reducción con LiAlH_4 , se convirtió en el alcohol **2.8**. La oxidación de Swern de este alcohol condujo al aldehído **2.9** (fragmento C7-C12).

El aldehído **2.9** se trató con el anión lítico generado por ionización del alcohol propargílico TBS protegido. Esta reacción proporcionó una mezcla de alcoholes propargílicos diastereoisoméricos que no se pudieron separar. Por ello, la mezcla de alcoholes **2.10** se sometió a resolución cinética enzimática como en el caso anterior mediante reacción con CAL-B en acetato de vinilo/diisopropil éter. La transesterificación proporcionó el alcohol **2.11**, de configuración *R* (47% de rendimiento) y el acetato **2.12** (48% de rendimiento). Este acetato se convirtió en el alcohol **2.11** mediante saponificación, inversión de Mitsunobu e hidrólisis.

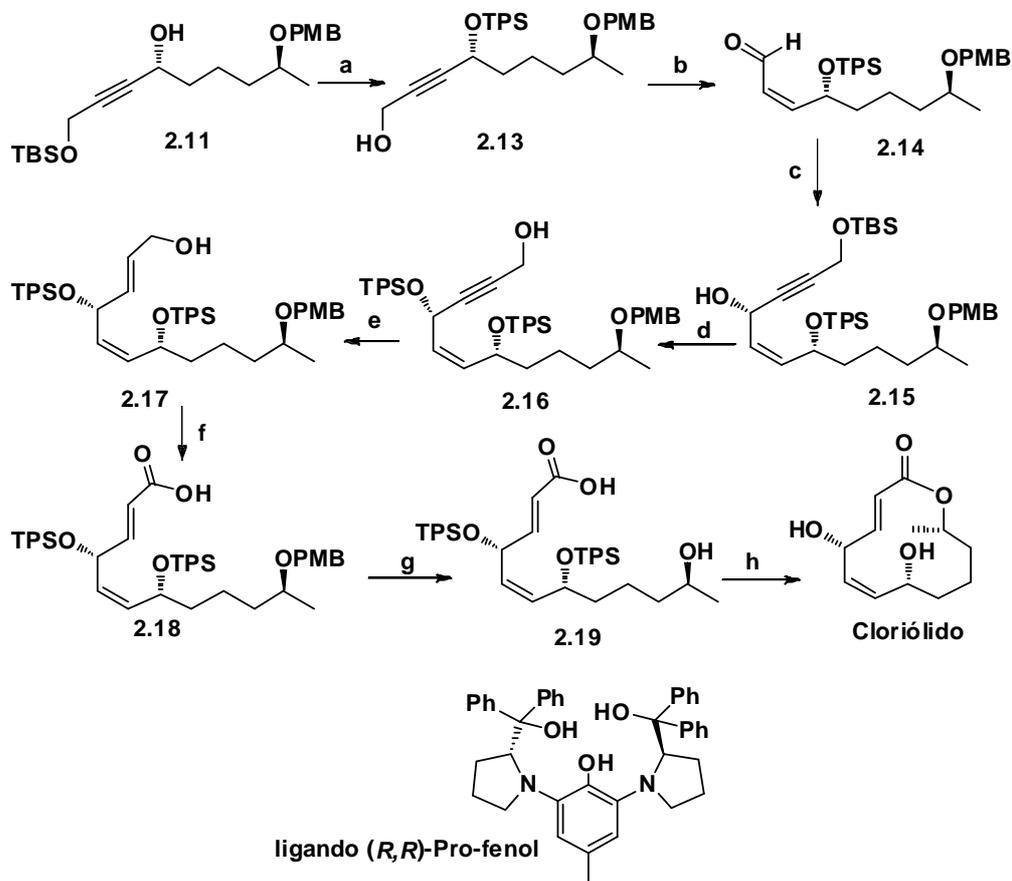


Esquema 2.2

Reactivos y condiciones. (a) NaH, THF, TBSCl, (90%). (b) CAL-B, DIPE, acetato de vinilo, 1 h; (c) (1) K₂CO₃/MeOH; (2) Ph₃P/DIAD/AcOH; (3) K₂CO₃/MeOH. (d) PMBO(C=NH)CCl₃, CSA, 82%; (e) (1) PPTS, MeOH; (2) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C. (f) Ph₃P=CHCO₂Et, CH₂Cl₂, t. a. (98%). (g) (1) NiCl₂, NaBH₄, MeOH (97%); (2) LiAlH₄, 45 min (88%). (h) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C; (i) *t*-butil dimetil prop-2-iniloxisilano, *n*-BuLi, -78°C (80%). (j) CAL-B, DIPE, acetato de vinilo, 72 h. (k) (1) K₂CO₃/MeOH; (2) Ph₃P/DIAD/ AcOH; (3) K₂CO₃/MeOH (70%).

La secuencia anterior conduce al fragmento C4-C12 del clorólido (compuesto **2.11**) e instala los estereocentros en C7 y C11 mediante

resolución cinética enzimática. La síntesis del cloriólido se completó del siguiente modo (véase el esquema 2.3).



Esquema 2.3

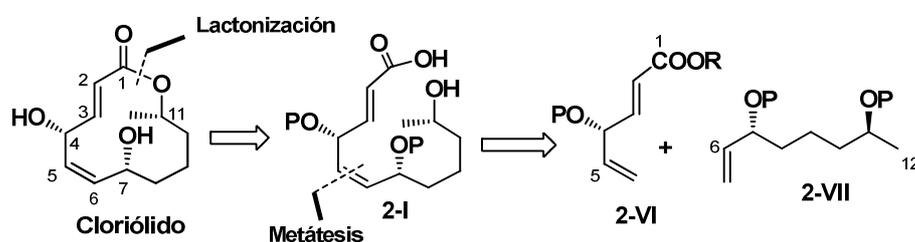
Reactivos y condiciones. (a) (1) TPSCl, imidazol (90%); (2) PPTS, MeOH (78%). (b) (1) H₂, catalizador de Lindlar (92%); (2) peryodinato de Dess–Martin, CH₂Cl₂ (93%). (c) *t*-butil-dimetil-prop-2-iniloxi-silano, Me₂Zn, (*R,R*)-Pro-fenol (72%). (d) (1) TPSCl, imidazol (88%); (2) PPTS, MeOH. (e) Red-Al, THF, -78°C (70% dos pasos). (f) (1) peryodinato de Dess–Martin, CH₂Cl₂ (92%); (2) NaH₂PO₄, NaClO₂, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, H₂O, t. a., 1 h (92%). (g) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (20:1) (78%). (h) (1) cloruro de 2,4,6-triclorobenzóilo, DIPEA, DMAP, tolueno, 60°C, 24 h (64%); (2) NH₄F/MeOH, t. a., 48 h (55%).

El hidroxilo libre de **2.11** se convirtió en *t*-butildifenilsilil éter y el compuesto resultante se desililó selectivamente en el hidroxilo secundario por tratamiento

con *p*-toluensulfonato de piridinio en metanol. Esta secuencia condujo al alcohol propargílico **2.13** que por semihidrogenación en presencia del catalizador de Lindlar y oxidación proporcionó el (*Z*)-aldehído conjugado **2.14**.

La instalación del estereocentro en C4 se llevó a cabo mediante proparginilación asimétrica de **2.14** en presencia del ligando quiral (*R,R*)-Profenol y de dimetilzinc.¹³⁰ Esta reacción proporcionó el compuesto **2.15** con un 72% de rendimiento químico y una relación diastereoisomérica de 10:1. Por silitación del hidroxilo secundario y desililación selectiva, **2.15** se convirtió en el alcohol **2.16** que se sometió a reducción con Red-Al, lo que condujo al (*E*)-alcohol **2.17**. Este alcohol se transformó en dos pasos en el ácido **2.18**, el cual por eliminación del grupo *p*-metoxibencil éter dio lugar al hidroxiácido **2.19**. La macrolactonización de **2.19** se llevó a cabo con el método de Yamaguchi y la lactona obtenida se convirtió en cloriólido mediante desililación con fluoruro amónico.

La segunda síntesis de cloriólido se debe a T. T. Haug y S. F. Kirsch.¹³¹ En el esquema 2.4 se indica un análisis retrosintético del cloriólido basado en la síntesis de dichos autores. La desconexión se inicia con la escisión del enlace lactónico, operación que conduce al seco-ácido **2-I**. Éste, por desconexión del doble enlace *Z*, basada en una reacción de metátesis, forma el éster diinsaturado **2-VI** (fragmento C1-C5) y la olefina **2-VII** (fragmento C6-C12).



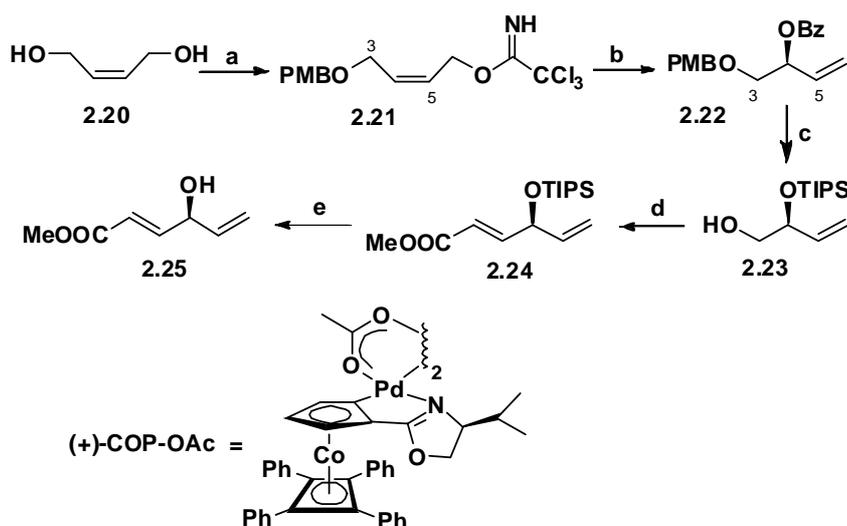
Esquema 2.4

Para la síntesis del fragmento C1-C5, Haug y Kirsch utilizaron como compuesto de partida (*Z*)-but-2-en-1,4-diol **2.20** (esquema 2.5). Este

¹³⁰ (a) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; Von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8. (b) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4461.

¹³¹ Haug, T. T.; Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 991.

compuesto se monoprotegió por ionización con NaH y *O*-alquilación con bromuro de *p*-metoxibencilo. La reacción del producto monoprotegido con tricloroacetnitrilo en presencia de DBU condujo al tricloroacetimidato **2.21**. Este compuesto se sometió a esterificación de Overman mediante reacción con ácido benzoico en presencia del complejo bimetálico quiral (+)-COP-OAc. Esta reacción proporcionó el benzoato **2.22** con 95% de rendimiento y 96% de exceso enantiomérico.¹³²



Esquema 2.5

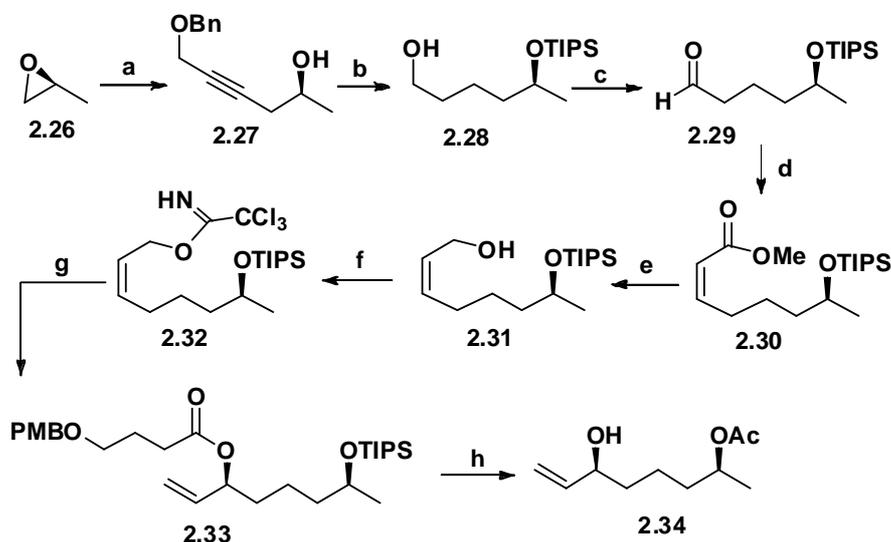
Reactivos y condiciones: (a) (1) PMBBr, *n*Bu₄NI, NaH, THF, 15 h, 23°C (93%); (2) Cl₃CCN, DBU, CH₂Cl₂, 23°C (89%). (b) PhCOOH, (+)-COP-OAc (1 mol%), CH₂Cl₂, 23°C, (95%, 96% ee). (c) (1) K₂CO₃, MeOH, 23°C, (89%); (2) TIPSCl, imidazol, DMF, 23°C (96%); (3) DDQ, 23°C, pH 7, buffer-CH₂Cl₂ (99%). (d) (1) IBX, EtOAc, 80°C; (2) Ph₃P=CHCOOMe, CH₂Cl₂, 23°C (78% (dos pasos)). (e) HF, MeCN/H₂O, 23°C, (88%).

El alcohol resultante de la eliminación del grupo PMB no se pudo convertir eficazmente en el correspondiente aldehído por lo que se procedió a la hidrólisis del grupo benzoato de **2.22**, conversión del alcohol secundario en triisopropilsilil éter y escisión oxidante del grupo PMB. El sustrato resultante,

¹³² Kirsch, S. F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2866. Para una revisión sobre la aplicación de esta reacción en síntesis de productos naturales véase: Kirsch, S. F.; Klahn, P.; Menz, H. *Synthesis* **2011**, 3592.

2.23, se oxidó al aldehído **2.24** con ácido *o*-yodoxibenzoico (IBX) en acetato de etilo. La olefinación de Wittig de **2.24** seguida de desililación condujo al compuesto **2.25** (fragmento C1-C5).

Para la síntesis del fragmento C6-C12 se utilizó como compuesto de partida (*S*)-óxido de propileno **2.26** (esquema 2.6). La reacción del epóxido con el anión lítico derivado del alcohol propargílico bencilado proporcionó el alcohol **2.27** que por sililación e hidrogenación condujo al alcohol **2.28**. Este compuesto se oxidó al aldehído **2.29**, el cual se sometió a olefinación con (difenilfosfeno)acetato de metilo en presencia de NaH en THF. El *Z*-éster **2.30** se obtuvo con un 75% de rendimiento tras la separación cromatográfica del isómero minoritario de configuración *E*.



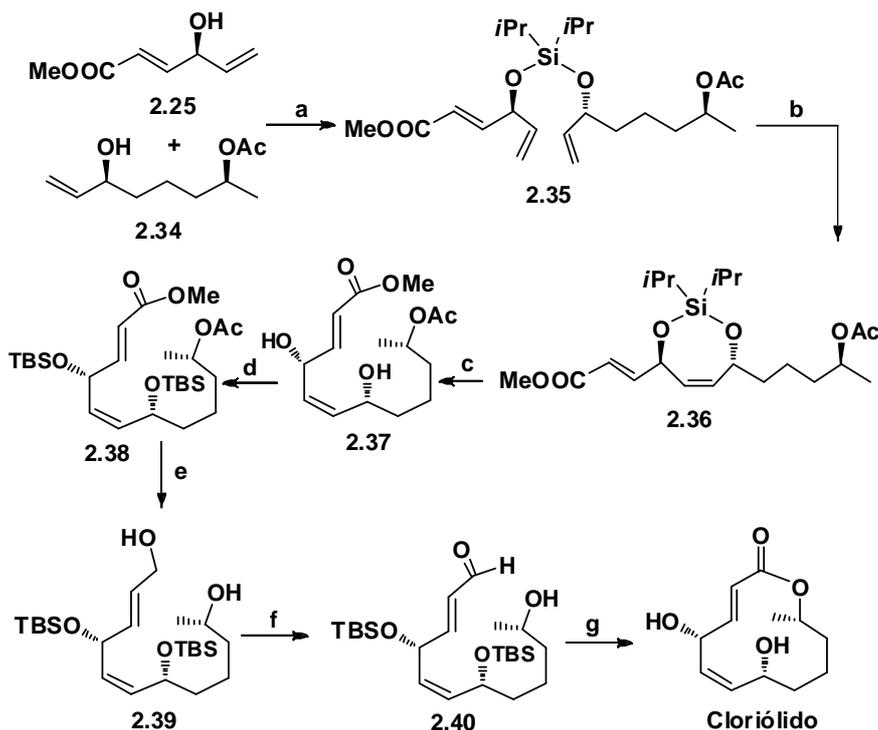
Esquema 2.6

Reactivos y condiciones: (a) $\text{BnOCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $n\text{BuLi}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ luego (*S*)-(-)-óxido de propileno, THF, -78°C (93%). (b) (1) TIPSCl, imidazol, DMF, 23°C (98%) (2) H_2 , Pd/C (5 mol%), EtOH, 23°C (100%). (c) $(\text{COCl})_2$, Et_3N , DMSO, CH_2Cl_2 , de -78°C a 23°C (94%). (d) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, NaH, THF, de -78°C a -20°C (75%). (e) DIBAL-H, THF, -78°C (97%). (f) $\text{Cl}_3\text{CC}\equiv\text{N}$, DBU, CH_2Cl_2 , (10 mol%), 23°C (97%). (g) $\text{PMBO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, (+)-COP-OAc (5 mol%), CH_2Cl_2 , 23°C (83%, d.r. >99:1). (h) (1) HF, MeCN/ H_2O , 23°C (79%); (2) Ac_2O , piridina, 23°C , (83%). (3) DDQ, pH 7 buffer/ CH_2Cl_2 , 23°C ; (4) KO^tBu (15 mol%), THF, 23°C (87%).

La reducción de **2.30** con DIBAL-H proporcionó el alcohol **2.31** que se convirtió en el tricloacetimidato **2.32**. La reacción de este compuesto con ácido 4-(*p*-metoxibenciloxi)butírico en presencia de (+)-COP-OAc creó el estereocentro C7 y condujo al éster **2.33** con una diastereoselectividad de >99:1. La escisión del grupo TIPS seguida de esterificación con anhídrido acético en piridina llevó a un éster que fue selectivamente transformado en el acetato **2.34** mediante escisión del PMB y lactonización con *t*-butóxido de potasio. Merece la pena comentar que la introducción del éster del ácido 4-(*p*-metoxibenciloxi)butírico permitió su posterior eliminación selectiva en presencia de acetato mediante oxidación y lactonización.

La síntesis del cloríolido se completó del siguiente modo. Los alcoholes alílicos **2.25** y **2.34** se conectaron mediante un puente de sililo por reacción con cloruro de bis(diisopropilsililo) (véase el esquema 2.7). El disiloxano **2.35** se sometió a reacción RCM mediante calentamiento en tolueno en presencia del catalizador de Grubbs de 2ª generación (**Ru-II**). El producto de reacción, compuesto **2.36**, fue desililado al *Z*-diol **2.37** que por resililación condujo al (*Z*)-bis-silil éter **2.38**.

Los intentos de saponificación del éster metílico **2.38** dieron lugar únicamente a la descomposición del material de partida. La conversión del diéster **2.38** en el correspondiente hidroxiaácido se consiguió mediante la aplicación de una secuencia alternativa de tres pasos. Así, el diéster **2.38** se transformó en el diol **2.39** por reducción con DIBAL-H a -78°C en diclorometano. La oxidación quimioselectiva del hidroxilo alílico se llevó a cabo con MnO_2 en diclorometano y el aldehído resultante se oxidó hasta ácido carboxílico con NaClO_2 tamponado. El hidroxiaácido resultante, compuesto **2.40**, se lactonizó mediante aplicación de la metodología de Yamaguchi. Finalmente, la escisión de los grupos sililéter con HF proporcionó el cloríolido.



Esquema 2.7

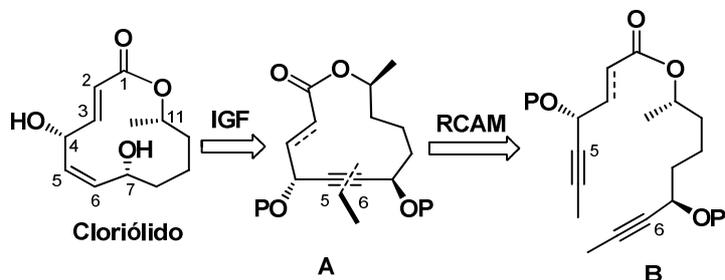
Reactivos y condiciones: (a) $(iPr)_2SiCl_2$, 23°C, piridina (77%). (b) **Ru-II** (5 mol%), 80°C, tolueno, (86%). (c) HF, 23°C, MeCN/H₂O (85%). (d) TBSCl, imidazol, 23°C, DMF (80%). (e) DIBAL-H, -78°C, CH₂Cl₂ (100%). (f) (1) MnO₂, 23°C, CH₂Cl₂; (2) NaClO₂, 2-metil-2-buteno, NaH₂PO₄, tBuOH-H₂O (87% dos pasos). (g) (1) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, 23°C, THF luego DMAP, 23°C, benceno (65%); (2) HF, 23°C, MeCN/H₂O (100%).

2.3. Objetivos

Como continuación de la línea de investigación que nuestro grupo viene desarrollando sobre síntesis de lactonas de origen natural, se ha propuesto como objetivo de la presente Tesis Doctoral la síntesis del cloriólido.

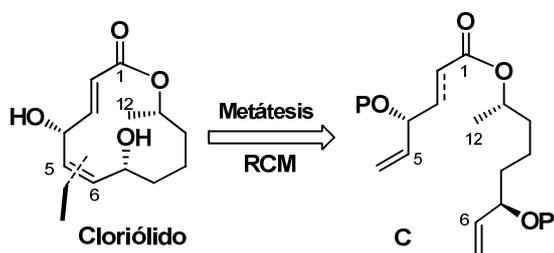
a) El primero de los objetivos abordará la síntesis del cloriólido mediante una estrategia sintética basada en la construcción del anillo macrolactónico de este compuesto mediante reacción de metátesis de diinos (RCAM). Este proceso se llevará a cabo sobre ésteres diínicos con la estructura **B** indicada en el esquema 2.8, y deberá dar la lactona cicloalquínica **A**. La

semihidrogenación del triple enlace permitirá conseguir el doble enlace C5-C6 de configuración *Z*.



Esquema 2.8

b) El segundo de los objetivos se centrará en la síntesis del cloriólido mediante reacción RCM en un sustrato con la estructura general **C** indicada en el esquema 2.9. Al contrario que en el primer objetivo, en este segundo objetivo la reacción de metátesis RCM puede dar lugar a la formación de mezclas de cicloalquenos *E/Z*. En este objetivo se investigará la influencia de las condiciones de reacción y de los catalizadores en la relación isomérica *E/Z*.



Esquema 2.9

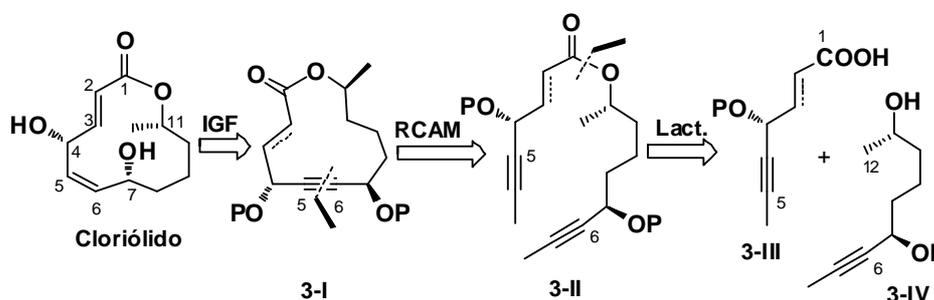
3. APROXIMACIÓN A LA SINTESIS DE CLORIÓLIDO MEDIANTE CICLACIONES RCAM

3. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE CLORIÓLIDO MEDIANTE CICLACIONES RCAM

3.1. INTRODUCCIÓN

El cloriólido contiene un anillo macrolactónico de 12 eslabones. En su perímetro se encuentra un sistema de éster conjugado, de configuración *E* en el doble enlace, y un doble enlace aislado, situado entre los carbonos C5-C6, de configuración *Z*. Aparte de ello, el cloriólido contiene tres estereocentros oxigenados en los carbonos C4, C7 y C11.

El tamaño de anillo de 12 eslabones establece el mínimo conseguido hasta la fecha de un cicloalquino generado mediante una ciclación de tipo RCAM. A pesar de los reparos que pudiese implicar esta circunstancia, se pensó que una reacción RCAM sobre el éster diínico **3-II** (véase el esquema 3.1) podría dar lugar al cicloalquino **3-I**, cuya semihidrogenación debería proporcionar estereoselectivamente el doble enlace *Z* entre C5-C6. El precursor **3-II** se sintetizaría mediante esterificación del ácido acetilénico **3-III** (fragmento C1-C5) con el inol **3-IV** (fragmento C6-C12).



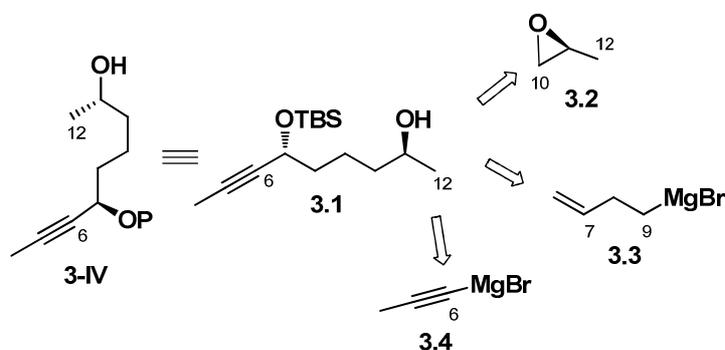
Esquema 3.1

3.2. Síntesis del inol **3-IV** (fragmento C6-C12)

El fragmento alquínic C6-C12 (estructura **3-IV** del esquema anterior) contiene dos de los estereocentros oxigenados del cloriólido, los situados en C7 y C11. La síntesis de este fragmento exige la protección ortogonal de los

hidroxilos en C7 y C11 pues al final de la secuencia sintética se deberá desproteger el hidroxilo en C11 en presencia del protector del grupo hidroxilo en C7. Como se verá a continuación, los protectores que se han empleado fueron el grupo metoximetilo (MOM) para el hidroxilo en C-11 y el grupo *t*-butildimetilsililo para el hidroxilo en C7. El equivalente sintético del compuesto **3-IV** fue el inol **3.1** indicado en el esquema 3.2. Las fuentes de carbono que se han empleado para la construcción de este fragmento fueron:

- (S)-2-metiloxirano **3.2**, que aporta los carbonos C10-C12 y el estereocentro oxigenado en C11.
- Bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio **3.3**, que aporta los carbonos C7-C9.
- Bromuro de prop-1-in-1-ilmagnesio **3.4**, que aporta el carbono C6 y la funcionalidad alquínica necesaria para la proyectada reacción RCAM.



Esquema 3.2

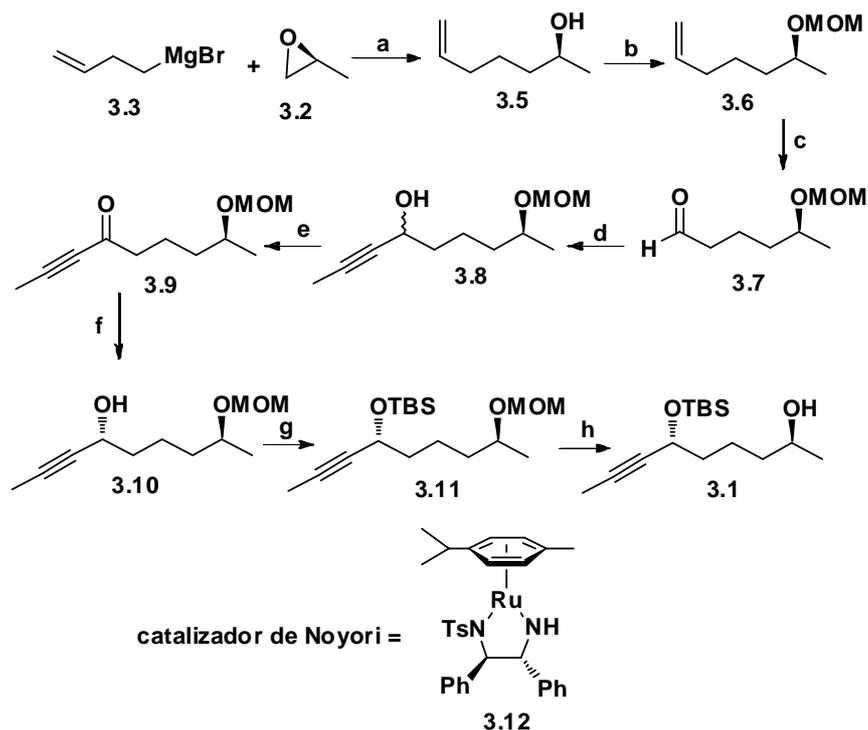
La síntesis del fragmento C6-C12 se inició con la reacción de apertura del oxirano **3.2** con el reactivo de Grignard **3.3** mediada por CuI (esquema 3.3). El proceso se llevó a cabo en THF y proporcionó el alcohol **3.5** con un 90% de rendimiento.

El alcohol **3.5** se protegió en el hidroxilo mediante reacción con cloruro de metoximetilo en diclorometano en presencia de diisopropil etil amina y de una cantidad catalítica de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. El rendimiento global en la obtención del compuesto **3.6** a partir del oxirano **3.2** fue del 86%.

La ozonólisis del doble enlace proporcionó el aldehído volátil **3.7**, que se convirtió en el alcohol propargílico **3.8** por reacción con bromuro de prop-1-in-

1-ilmagnesio **3.4**. El alcohol **3.8** se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros en relación aproximada 1:1 con un rendimiento global del 66% a partir del compuesto **3.6**.

Para la instalación estereocontrolada del centro estereogénico en C7 se oxidó la mezcla de alcoholes diastereoisoméricos **3.8** a la inona **3.9** por tratamiento con dióxido de manganeso en diclorometano.



Esquema 3.3

Reactivos y condiciones: (a) CuI, THF, 0°C, 3.5 h (90%). (b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, reflujo, 2 h (95%). (c) O₃, CH₂Cl₂, -78°C luego Ph₃P, -78°C, 2 h (d) **3.4**, THF, -20°C, 1 h (66% dos pasos). (e) MnO₂, CH₂Cl₂, 50°C, 3 h (80%). (f) **3.12**, *i*-PrOH, t. a., 16 h (95%). (g) TBSOTf, lutidina, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h (93%). (h) B-clorocatecolborano, DIPEA, CH₂Cl₂, -78°C, 5 h (65%).

La inona **3.9** se sometió al proceso de reducción asimétrica de Noyori.¹³³ Para ello se preparó el catalizador de rutenio quiral **3.12** por agitación en diclorometano, a temperatura ambiente durante 20 minutos, de una mezcla formada por $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$, (1*R*,2*R*)-*N*-(*p*-toluensulfonyl)-1,2-difenil-etilendiamina y KOH. Después de la adición de agua y de la separación de las fases se obtuvo el complejo de rutenio **3.12** como un sólido de color morado. Para la reducción de la inona **3.9** se disolvió ésta en isopropanol y se adicionó el complejo **3.12**. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del procesado de la reacción se obtuvo el alcohol propargílico **3.10** con un rendimiento del 95% y como un único diastereoisómero detectable en RMN de ^1H y ^{13}C . El alcohol **3.10** se transformó en el sililderivado **3.11** por reacción con triflato de *t*-butildimetilsililo en diclorometano en presencia de lutidina (2,6-dimetilpiridina).

La síntesis del fragmento C6-C12 se finalizó por escisión del grupo MOM de **3.11**. Para conseguir esta desprotección se probó en primer lugar con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en SMe_2 ,¹³⁴ pero con estos reactivos se dio lugar a la desprotección simultánea del grupo TBS. A continuación se ensayó la eliminación con Me_2BBr ¹³⁵ pero la desprotección de la función MOM era incompleta. Finalmente se consiguió la eliminación quimioselectiva del grupo MOM mediante reacción de **3.11** con B-clorocatecolborano en diclorometano en presencia de DIPEA.¹³⁶

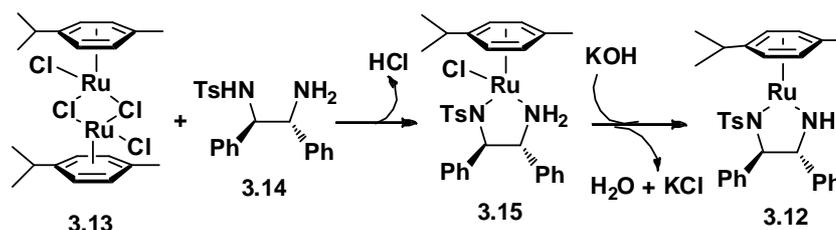
En el esquema 3.4 se indican las reacciones implicadas en la síntesis del complejo **3.12** por reacción entre el $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ **3.13** y (1*R*,2*R*)-*N*-(*p*-toluensulfonyl)-1,2-difenil-etilendiamina **3.14**.

¹³³ (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. (b) Matsumura, K.; Hasiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738. (c) Noyori, R.; Asiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.

¹³⁴ (a) Fuji, K.; Kawabata, T.; Fujita, E. *Chem. Phar. Bull.* **1980**, *28*, 3662. (b) Naito, H.; Kawahara, E.; Maruta, K.; Maeda M.; Sasaki, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4419.

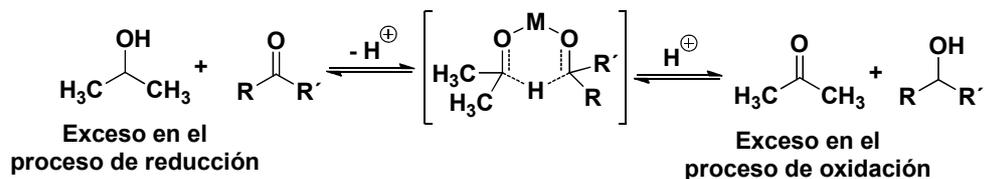
¹³⁵ Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3912

¹³⁶ Boeckman, R. K.; Potenza, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1411.



Se puede considerar el proceso de reducción asimétrica de Noyori como la versión enantioselectiva del método clásico de reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley, en el cual un alcohol utilizado en exceso, usualmente isopropanol, reacciona con una cetona (RCOR') en presencia de un catalizador metálico (un alcóxido de aluminio en el método original), para dar lugar al producto de oxidación del alcohol (acetona) y al producto de reducción de la cetona ($\text{RCH(OH)R}'$).¹³⁷

En el esquema 3.5 se indica el proceso de Meerwein-Ponndorf-Verley, que tiene lugar mediante la intervención de un estado de transición concertado cíclico de seis eslabones (en el método original, $\text{M} = \text{Al(OR)}_2$).

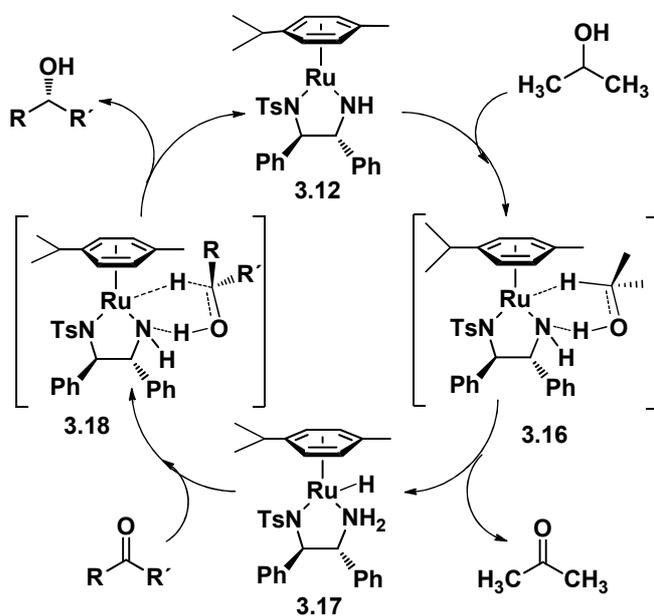


El proceso anterior puede tener lugar en sentido inverso. En este caso se emplea un exceso de acetona para oxidar un alcohol $\text{RCH(OH)R}'$ a la correspondiente cetona RCOR' . En este caso el proceso se conoce como oxidación de Oppenauer.¹³⁸

¹³⁷ (a) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1925**, 444, 221. (b) Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138. (c) Verley, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, 37, 537. (d) Cohen, R.; Graves, C. R.; Nguyen, S. T.; Martin, J. M. L.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14796.

¹³⁸ Oppenauer, R. V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1937**, 56, 137.

El ciclo catalítico que opera en la reacción de transferencia de hidrógeno con el catalizador de Noyori se indica en el esquema 3.6 y se inicia con la generación de un hidruro de rutenio por reacción del complejo **3.12** con isopropanol. Esta reacción tiene lugar mediante un proceso concertado que implica un estado de transición de seis eslabones como el representado con la estructura **3.16** en el esquema 3.6, en el cual un protón y un hidruro son transferidos desde el isopropanol al ligando y al átomo metálico dando lugar al intermedio **3.17**. En el siguiente paso el protón y el hidruro son transferidos a la cetona RCOR' , mediante la intervención del estado de transición de seis eslabones **3.18**, lo que forma el alcohol $\text{RCH(OH)R}'$ y regenera el catalizador.¹³⁹



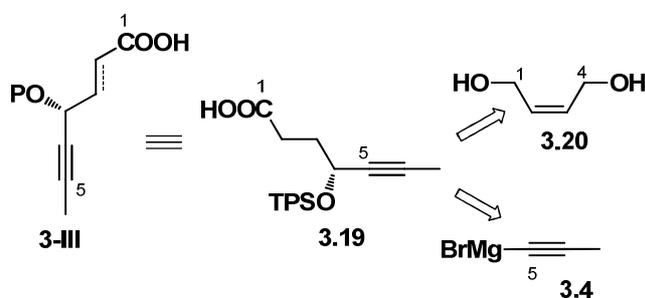
Esquema 3.6

¹³⁹ (a) Alonso, D. A.; Brandt, O.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580. (b) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 146. (c) Petra, D. G. I.; Reek, J. N. H.; Handgraaf, J.-W.; Meijer, E. J.; Dierkes, P.; Kamer, P. C.; Brusse, J.; Schoemaker, H. E.; vanLeeuwen, P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2818. (d) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393. (e) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J. E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237.

3.3. Síntesis del ácido acetilénico 3.19 (fragmento C1-C5)

El fragmento C1-C5 contiene uno de los estereocentros del cloriólido, el situado en C4, y también el doble enlace de configuración *E* entre los carbonos C2-C3 (véase la estructura **3-III** del esquema 3.7). Por motivos que se verán más adelante, el primer fragmento C1-C5 que se sintetizó es el indicado con la estructura **3.19** (esquema 3.7) que no contiene el doble enlace C2-C3. Las fuentes de carbono que se emplearon para la construcción de este fragmento se indican en el esquema 3.7 y fueron:

- (*Z*)-but-2-ene-1,4-diol **3.20**, que aporta los carbonos C1-C4.
- Bromuro de prop-1-ino-1-ilmagnesio **3.4**, que aporta el carbono C5 y la funcionalidad alquínica necesaria para la proyectada reacción RCAM.



Esquema 3.7

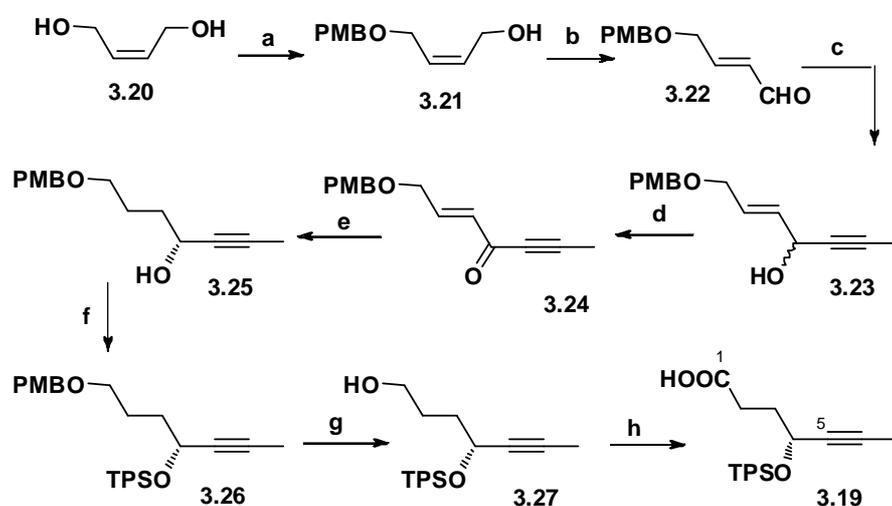
La síntesis del ácido acetilénico **3.19** se inició con la monoprotección de (*Z*)-but-2-ene-1,4-diol **3.20**. Este proceso se llevó a cabo mediante ionización del diol **3.20** (6 eq) con NaH (1.2 eq) en THF, seguida de adición de cloruro de *p*-metoxibencilo (1 eq) y una cantidad catalítica de yoduro de tetra-*n*-butilamonio, con agitación a temperatura ambiente toda la noche. Operando en estas condiciones se obtuvo el compuesto **3.21** con un 75% de rendimiento respecto de PMBCl.¹⁴⁰

El siguiente paso sintético fue la oxidación del alcohol **3.21** con clorocromato de piridinio (PCC). La reacción se llevó a cabo mediante agitación del alcohol **3.21** (1 eq) y PCC (1.5 eq) en diclorometano seco a

¹⁴⁰ (a) Chong, J. M.; S. Wong, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2596. (b) Trost, B. M.; Chisholm, J. D., Wroblewski, S. T.; Jung, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420.

temperatura ambiente durante 4 días. En estas condiciones se obtuvo el (*E*)-aldehído conjugado **3.22** con un rendimiento del 52%.¹⁴¹ La reacción de **3.22** con bromuro de prop-1-in-1-ilmagnesio **3.4** condujo al alcohol propargílico **3.23** en forma racémica.

Para la instalación estereocontrolada del centro estereogénico en C4 se siguió la misma metodología que se había aplicado en la síntesis del fragmento C6-C12. Así, el alcohol **3.23** se oxidó a la inona **3.24** con dióxido de manganeso y la inona se sometió luego al proceso de reducción asimétrica de Noyori por reacción con un exceso de isopropanol en presencia del complejo de rutenio **3.12** (véase el esquema 3.8).



Esquema 3.8

Reactivos y condiciones: (a) NaH, THF luego PMBCl, t. a., 16 h (76%). (b) PCC, CH₂Cl₂, t. a., 4 días (52%). (c) **3.4**, THF, -20°C, 1 h (94%). (d) MnO₂, CH₂Cl₂, 50°C, 3 h (83%). (e) **3.12**, *i*-PrOH, t. a., 16 h (80%). (f) TPSCl, imidazol, DMF, t. a., 24 h. (g) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O, t. a., 1 h (63% dos pasos). (h) (1) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min., luego Et₃N, -78°C, 30 min. y 0°C, 1 h. (2) NaClO₂, *t*-BuOH, buffer NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno, t. a., 1 h (87% dos pasos).

La reducción estereoselectiva del carbonilo cetónico de **3.24** provocó también la hidrogenación simultánea del doble enlace. El resultado fue la

¹⁴¹ (a) Danishefsky, S. J.; Berman, E. M.; Ciufolini, M.; Etheredge, S. J.; Segmuller, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3891. (b) Murga, J.; Garcia-Fortanet, J.; Carda, M; Marco, J. A. *Synlett* **2004**, 2830.

formación, con un rendimiento químico del 80%, del alcohol propargílico **3.25** en forma enantioméricamente pura.

La determinación de la pureza óptica del compuesto **3.25** se llevó a cabo mediante su conversión en éster de Mosher. Para ello, el ácido (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoico se convirtió, mediante reacción con DMF y dicloruro de oxalilo en hexano seco, en el correspondiente cloruro de ácido, que se hizo reaccionar con el alcohol **3.25** en diclorometano en presencia de trietilamina y de *N,N*-dimetilaminopiridina. El éster resultante no mostró, en RMN, ningún desdoblamiento de señales.

El alcohol **3.25** se convirtió en el silil éter **3.26** mediante reacción con cloruro de *t*-butildifenilsililo (TPSCI) en DMF en presencia de imidazol. La escisión del grupo *p*-metoxibenciléter se consiguió mediante tratamiento de **3.26** con DDQ en diclorometano humedecido.¹⁴² El producto de esta reacción, **3.27**, se oxidó secuencialmente hasta el ácido **3.19** mediante conversión de **3.27** en el correspondiente aldehído por oxidación con el método de Swern,¹⁴³ seguida de oxidación del aldehído con NaClO₂ tamponado.¹⁴⁴

3.4. Síntesis del éster acetilénico **3.28** (fragmento C1-C5)

La secuencia anterior proporciona el fragmento C1-C5 aunque carente del doble enlace conjugado en la posición C2-C3. En este punto se pensó que el ácido **3.19** podría servir todavía para la síntesis del cloriólido, con tal de instalar el doble enlace C2-C3 en los últimos pasos de la síntesis, después de construido el anillo macrolactónico. No obstante lo anterior, rediseñamos la secuencia sintética a fin de poder obtener el éster **3.28**. En esta nueva secuencia sintética se emplearon las fuentes de carbono indicadas en el esquema 3.9.

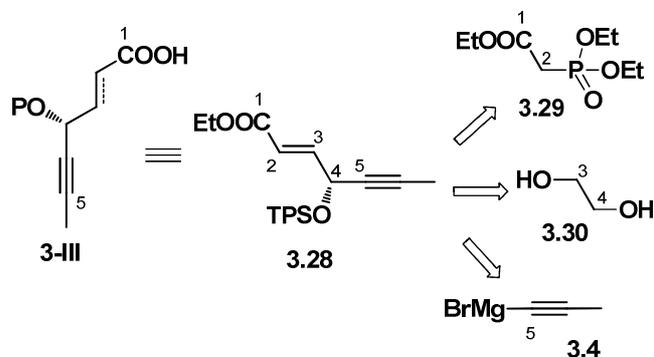
- a) El fosfonato **3.29**, que aporta los carbonos C1-C2.
- b) Etilenglicol **3.30**, que aporta los carbonos C3-C4.

¹⁴² (a) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885. (b) Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.

¹⁴³ Omura, K.; Swern, D., *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651. Para una comparación de los métodos de oxidación más usuales en química orgánica véase: Lenoir, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3206.

¹⁴⁴ (a) Lindgren, B. O.; Nilsson T. *Acta Chem. Scan.* **1973**, 27, 888. (b) Bal, B. S.; Childer, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.

c) Bromuro de prop-1-in-1-ilmagnesio **3.4**, que aporta el carbono C5 y la funcionalidad alquínica necesaria para la proyectada reacción RCAM.

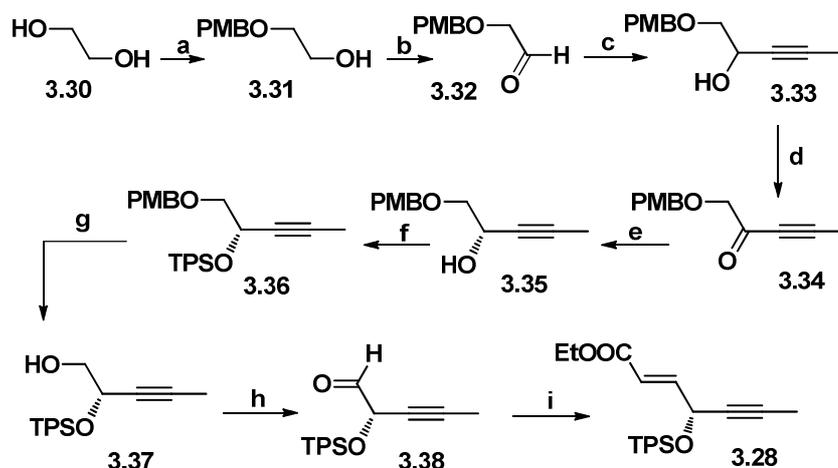


Esquema 3.9

La síntesis del éster acetilénico **3.28** se inició con la monoprotección del etilenglicol **3.30** (esquema 3.10), que se llevó a cabo de forma similar a la monoprotección del (*Z*)-but-2-ene-1,4-diol **3.20**, dando el monoalcohol **3.31** con un rendimiento del 76% (respecto de PMBCl como reactivo limitante).

La oxidación de **3.31** por el método de Swern proporcionó el aldehído **3.32** que se trató con bromuro de prop-1-in-1-ilmagnesio **3.4**, dando lugar al alcohol propargílico **3.33** en forma racémica. La oxidación de este compuesto por el método de Swern permitió la obtención de la inona **3.34**, que se convirtió enantioselectivamente en el alcohol propargílico **3.35** mediante reducción asimétrica por el método de Noyori.¹⁴⁵

¹⁴⁵ La determinación de la pureza óptica se llevó a cabo como se ha explicado anteriormente mediante la conversión de **3.35** en el éster del ácido (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoico.



Esquema 3.10

Reactivos y condiciones: (a) NaH, THF luego PMBCl, t. a., 18 h (75%). (b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min., luego Et₃N, -78°C, 30 min. y 0°C, 1 h. (c) **3.4**, THF, -20°C, 1 h (60%, dos pasos). (d) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min., luego Et₃N, -78°C, 30 min. y 0°C, 1 h. (e) **3.12**, *i*PrOH, t. a., 16 h (89%, dos pasos). (f) TPSCl, imidazol, DMF, t. a., 1 h (92%). (g) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O, t. a., 1 h (75%). (h) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min., luego Et₃N, -78°C, 30 min. y 0°C, 1 h. (i) (EtO)₂P(O)CH₂COOEt, LiCl, DIPEA, CH₃CN, t. a., 16 h (19% dos pasos).

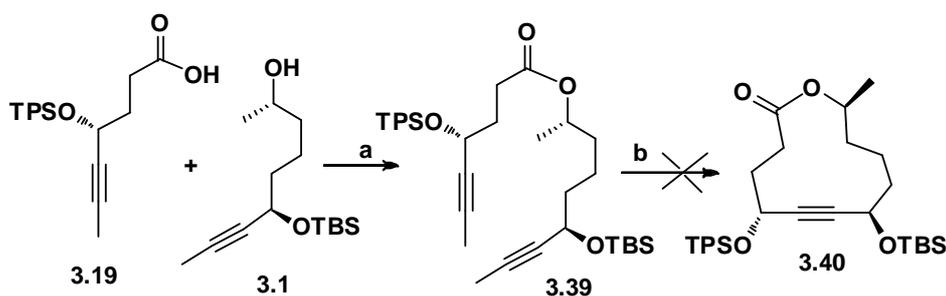
El alcohol propargílico **3.35** se transformó por sililación y desprotección en el alcohol primario **3.37**, que se oxidó al aldehído **3.38**. El éster **3.28** se obtuvo finalmente por olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons¹⁴⁶ del aldehído **3.38** con (EtO)₂P(O)CH₂COOEt. El proceso se llevó a cabo bajo las condiciones de Masamune-Roush, a fin de evitar la eventual racemización del estereocentro en α al carbonilo aldehídico.¹⁴⁷

¹⁴⁶ (a) Horner L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Ber.* **1958**, *91*, 61-63. (b) Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Ber.* **1959**, *92*, 2499. (c) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. (d) Wadsworth, W. *Org. React.* **1977**, *25*, 73.

¹⁴⁷ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.

3.5. Conexión de los fragmentos C1-C5 y C6-C12 y ensayos de reacción RCAM

La conexión del ácido acetilénico **3.19** con el alquínol **3.1** se llevó a cabo mediante esterificación de Yamaguchi.¹⁴⁸ Así, una disolución del alquínol **3.1** y del ácido **3.19** en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en presencia de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y DMAP. Tras el procesado de la reacción se obtuvo el éster **3.39** con un rendimiento del 81% (esquema 3.11).



Esquema 3.11

Reactivos y condiciones: (a) Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, DMAP, CH_2Cl_2 , t. a., 16 h (81%). (b) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, 2-fluorofenol (véase texto y tabla 3.1).

Una vez obtenido el éster **3.39** nos dispusimos a ensayar las reacciones RCAM sobre este sustrato para lo cual decidimos emplear el sistema de Mortreux que utiliza una combinación de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ y fenoles de variada naturaleza. El fenol empleado en estas reacciones fue el 2-fluorofenol, del cual Grela e Ignatowska habían demostrado que era superior al 4-clorofenol y al 4-trifluorometilfenol en las reacciones RCAM que se llevaban a cabo en presencia de $\text{Mo}(\text{CO})_6$.⁹¹

En la tabla 3.1 se reúnen los resultados obtenidos en los ensayos de ciclación RCAM del éster **3.39** con $\text{Mo}(\text{CO})_6$ /2-fluorofenol.

¹⁴⁸ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; M. Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. Para una modificación del método de esterificación de Yamaguchi véase: Dhimitruka, I.; Santa Lucia, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47.

Tabla 3.1

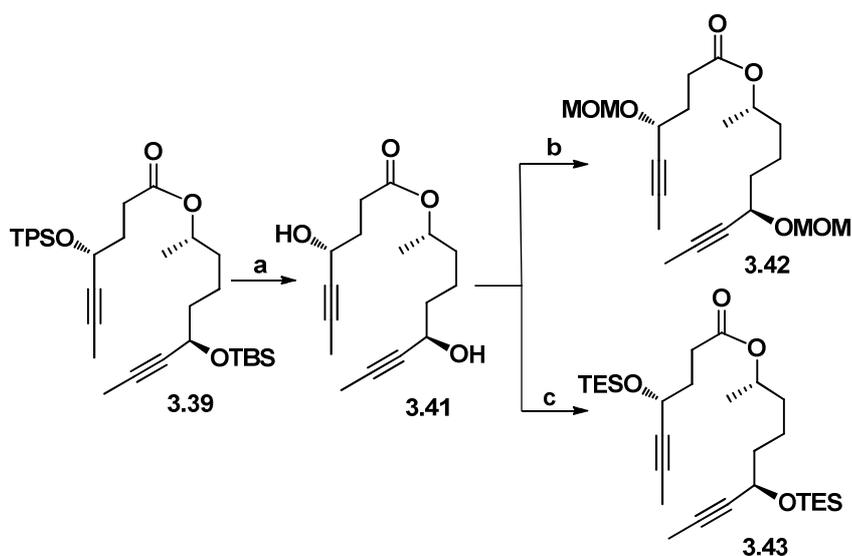
Entrada	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Resultado
1	PhCl	135°C	16 h	No reacciona
2	PhCl	135°C	72 h	Descomposición
3	DCE	85°C	14 h	No reacciona
4	DCE, 3-hexino	85°C	8 h	No reacciona

Como se puede observar en la entrada 1, cuando la reacción se llevó a cabo en las condiciones descritas por Grela no se observó reacción. Al alargar el tiempo de reacción se dio lugar únicamente a la descomposición del material de partida (entrada 2). El cambio del disolvente clorobenceno por 1,2-dicloroetano no permitió tampoco conseguir la ciclación (entradas 3 y 4).

En un intento por activar la reacción de metátesis se llevó ésta a cabo en presencia de 3-hexino. Brizius y Bunz han demostrado que la adición de alquinos simples a la reacción de metátesis provoca la activación del sistema de Mortreux y permite la obtención de los correspondientes productos con elevados rendimientos.¹⁴⁹ Sin embargo, la aplicación de las condiciones de Brizius-Bunz a la reacción RCAM sobre el éster **3.39** tampoco condujo al esperado producto de ciclación (véase la entrada 4 de la entrada 3.1).

Una posible explicación para el fallo de la reacción RCAM podría estar en el tipo de grupos protectores que contiene el sustrato **3.39**, que podrían dificultar la reacción de metátesis mediante impedimentos de tipo estérico. Por ello decidimos preparar los sustratos **3.41**, **3.42** y **3.43** (esquema 3.12) a fin de ensayar sobre ellos las reacciones RCAM.

¹⁴⁹ Brizius, G.; Bunz, U. H. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2829.



Esquema 3.12

Reactivos y condiciones: (a) TASF, THF/DMF, t. a., 1 h (64%). (b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂, 55°C, 1 h (92%). (c) TESOTf, lutidina, CH₂Cl₂, t. a., 1 h (100%).

El compuesto **3.41** se sintetizó por desililación de **3.39** con difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (TASF).¹⁵⁰ Esta reacción proporcionó el dihidroxiéster **3.41** que se transformó luego en sus derivados protegidos **3.42** y **3.43**.

En la tabla 3.2 se reúnen los resultados obtenidos en las ensayos de ciclación RCAM de los ésteres **3.41**, **3.42** y **3.43** con el sistema Mo(CO)₆/2-fluorofenol. Para cada sustrato se ensayaron tres condiciones de reacción en las que la diferencia fundamental era el disolvente empleado en el proceso. Así, uno de los ensayos se llevaba a cabo en clorobenceno a 135°C, otro se realizaba en 1,2-dicloroetano a 85°C y otro en 1,2-dicloroetano a 85°C en presencia de 3-hexino. Como se puede apreciar en la tabla 3.2 en ninguno de los ensayos se consiguió la reacción RCAM. Cuando la reacción se efectuaba a 135°C en clorobenceno se provocaba la descomposición y a 85°C en 1,2-dicloroetano, bien en ausencia o bien en presencia de 3-hexino, no se observaba ninguna reacción.

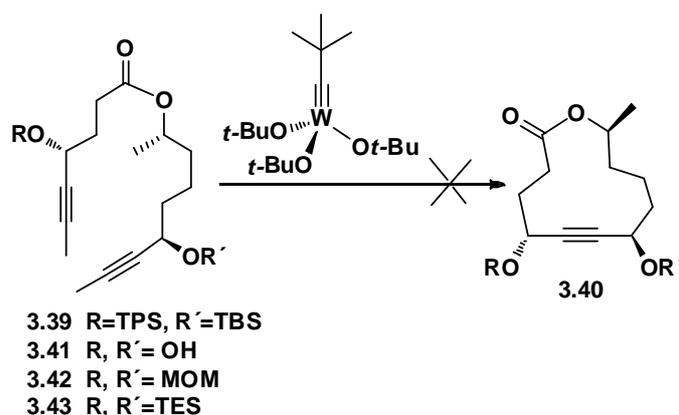
¹⁵⁰ Scheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6436.

Tabla 3.2

Entr.	Sustrato	Disolvente	Temp.	Tiempo	Resultado
1	3.41	PhCl	135°C	14 h	Descomposición
2	3.41	DCE	85°C	14 h	No reacciona
3	3.41	DCE 3-hexino	85°C	90 h	No reacciona
4	3.42	PhCl	135°C	14 h	Descomposición
5	3.42	DCE	85°C	14 h	No reacciona
6	3.42	DCE 3-hexino	85°C	8 h	No reacciona
7	3.43	PhCl	135°C	14 h	Descomposición
8	3.43	DCE	85°C	14 h	No reacciona
9	3.42	DCE 3-hexino	85°C	14 h	No reacciona

La incapacidad demostrada por el sistema $\text{Mo}(\text{CO})_6/2\text{-fluorofenol}$ en la reacción RCAM de los ésteres diacetilénicos **3.41**, **3.42** y **3.43** nos llevó a probar otros catalizadores. El siguiente catalizador que ensayamos fue el de Schrock **MA-II**, $(t\text{-BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3$, que está comercialmente disponible (véase la estructura de dicho catalizador en el esquema 3.13).¹⁵¹ Las reacciones se llevaron a cabo calentando el éster apropiado en tolueno a 85°C durante 16 horas en presencia del catalizador **MA-II**. Los intentos realizados con el catalizador de Schrock también resultaron fallidos (véase la tabla 3.3).

¹⁵¹ El catalizador de Schrock se compró a Strem Chemicals, Inc.



Esquema 3.13

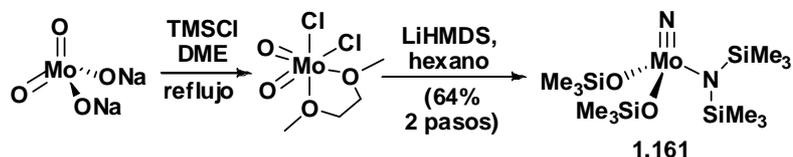
Tabla 3.3

Entrada	Sustrato	Cat (mol%)	Resultado
1	3.39	10	Eliminación de TBS éter
2	3.39	100	Eliminación de TBS éter
3	3.41	10	No reacciona
4	3.42	10	No reacciona
5	3.43	10	Eliminación de TES éter

Tanto empleando cantidades catalíticas (10 mol%) como estequiométricas del catalizador de Schrock, se provocó la escisión de los grupos protectores TBS y TES (entradas 1, 2 y 5). Cuando la reacción RCAM se intentó sobre el dihidroxiéster **3.41**, o bien sobre el éster protegido **3.42**, se recuperaron los materiales de partida inalterados (entradas 3 y 4).

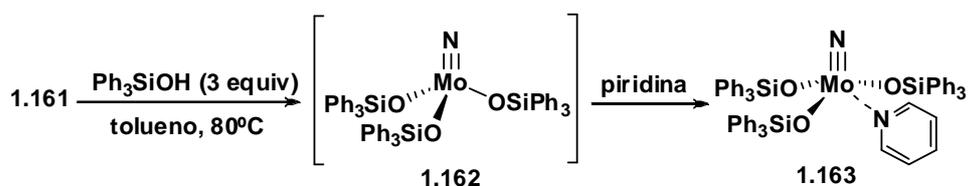
Los siguientes catalizadores que ensayamos fueron los diseñados por Fürstner. Así, preparamos el catalizador **1.161** a partir de molibdato sódico siguiendo el protocolo de Fürstner y colaboradores.¹¹¹ Para ello, se calentó molibdato sódico con TMSCl en 1,2-dimetoxietano a reflujo durante 16 horas (véase el esquema 3.14). Tras evaporar el disolvente, se suspendió el residuo sólido en hexano y se añadió $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, agitando la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró bajo nitrógeno a través de un lecho de celite, se concentró el filtrado y después se destiló a

presión reducida (horno de bolas) para proporcionar el complejo de molibdeno **1.161** en forma de líquido amarillo.



Esquema 3.14

El complejo **1.161**, disuelto en tolueno, se calentó a 80°C durante 30 minutos en presencia de Ph₃SiOH. Después se añadió piridina a temperatura ambiente, agitando la disolución a esta temperatura durante 18 horas. Luego se evaporó el disolvente y se obtuvo el compuesto **1.163** como sólido amorfo de color amarillo, que se recrystalizó de tolueno (esquema 3.15).¹¹¹



Esquema 3.15

Las reacciones con el catalizador **1.161** (10 mol%) se llevaron a cabo en presencia de Ph₃SiOH (2 eq) y del sustrato (1 eq) en tolueno (0.02 M) a 85°C. Las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía de capa fina. No se observó la formación de ningún compuesto definido después de 18 horas de reacción sino únicamente descomposición del material de partida (véase la tabla 3.4).

Las reacciones con el catalizador **1.163** (10 mol%) se llevaron a cabo en presencia del sustrato (1 eq) en tolueno (0.02 M) a 85°C. Las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía de capa fina. No se observó la formación de ningún compuesto definido. Después de 18 horas de reacción se observaba descomposición del material de partida (véase la tabla 3.4).

Tabla 3.4

Entrada	Sustrato	Cat (mol%)	Aditivo	Resultado
1	3.39	1.161	Ph ₃ SiOH	Descomposición
2	3.42	1.161	Ph ₃ SiOH	Descomposición
3	3.43	1.161	Ph ₃ SiOH	Descomposición
4	3.39	1.163	–	Descomposición
5	3.42	1.163	–	Descomposición
6	3.43	1.163	–	Descomposición

El fallo de las reacciones RCAM sobre los sustratos diínicos anteriores nos llevó a abandonar la síntesis del clorólido mediante la aplicación de esta metodología.

3.6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.6.1. TÉCNICAS GENERALES

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

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

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

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

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

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

Los disolventes tetrahidrofurano, diclorometano, éter, acetonitrilo y tolueno se secaron antes de su uso por medio de un sistema de purificación de solventes MBRAUN modelo MB-SPS-800 series. La trietilamina se destiló

sobre hidróxido potásico. La DMF y DMSO se destilaron y se guardaron sobre tamices de 3Å.

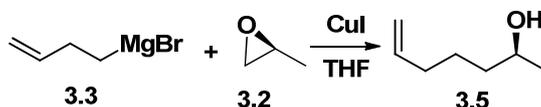
Los reactivos disponibles comercialmente se utilizaron sin tratamiento previo, directamente de Aldrich, Fluka, Acros o Strem.

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

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

3.6.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Síntesis del alcohol 3.5



A una suspensión de CuI (1.9 g, 10.0 mmol, 0.2 eq) en THF seco (150 mL) se le añadió bajo nitrógeno y a -30°C el (S)-óxido de propileno **3.2** (5.0 g, 86 mmol, ~ 1.72 eq) y seguidamente, poco a poco vía jeringa, el magnesiano **3.3** (0.5 M en THF, 100 mL, 50 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo N_2 y a 0°C durante 3.5 horas. Una vez transcurrido este tiempo se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (300 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL). Los residuos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el residuo aceitoso resultante se cromatografió sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 7:3 como eluyente, lo que proporcionó 8.8 g (90%) del alcohol **3.5** como aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +11.84^{\circ}$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

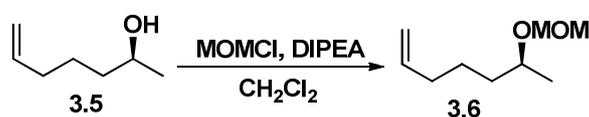
IR ν_{max} 3500 cm^{-1} (br, OH)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 2H), 3.81 (dd, $J = 12.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, cdcl_3) δ 138.64, 67.96 (CH), 114.54, , 38.70, 33.63, 24.99 (CH_2), 23.47 (CH_3), 1.21-1.17 (m, 3H).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 114.1045 (M^+). Calc. Para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$, 114.1033.

Síntesis del compuesto 3.6



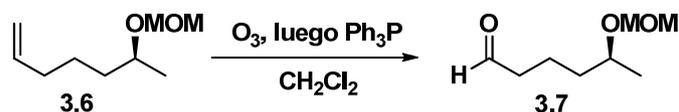
A una disolución del alcohol **3.5** (8.5 g, 0.07 mol) en diclorometano seco (150 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a 0°C, DIPEA (36.7 mL, 0.21 mol, 3 eq), DMAP (ca. 50 mg) y finalmente MOMCl (10.6 mL, 0.14 mol, 2 eq). La mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño a 55°C) y bajo N₂ durante 2 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los residuos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 mL) se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente en el rotavapor, el residuo aceitoso generado se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con Hexano/Et₂O 8:2, lo que proporcionó 10.5 g (95%) del compuesto **3.6** puro como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D +18.1$ (c 1.33, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.36-1.61 (m, 4 H), 2.06 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.68 (sextete, J = 3.3 Hz, 1H), 4.62, 4.69 (ABq, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.93-5.05 (m, 2 H), 5.81 (ddt, J = 17.0, 10.4, 6.6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 73.1 (CH), 114.6, 94.9, 36.7, 34.0, 25.1 (CH₂), 55.5, 20.5 (CH₃).

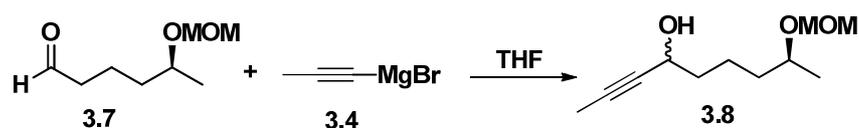
Síntesis del aldehído 3.7



A una disolución del compuesto **3.6** (4.74 g, 30 mmol, 1 eq) en diclorometano (150 mL) se le burbujeó, a -78°C, O₃ hasta que la disolución cogió una tonalidad azulada. A continuación se burbujeó nitrógeno a través de la disolución hasta que desapareció la coloración azulada y se añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, Ph₃P (15.74 g, 60 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se vertió sobre salmuera (200 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y

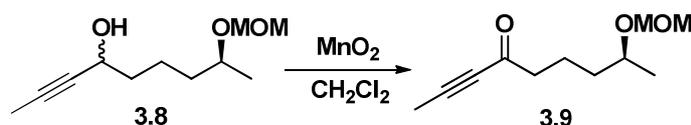
evaporar el disolvente en el rotavapor, el residuo orgánico obtenido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con Hexano/Et₂O 1:1, lo que proporcionó el aldehído volátil **3.7** puro como un aceite incoloro del que no se calculó el rendimiento debido a su volatilidad.

Síntesis de la mezcla de alcoholes propargílicos **3.8**



A una disolución del aldehído **3.7** (~30 mmol, 1 eq) en THF seco (150 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a -78°C , el magnesiano **3.4** (0.5 M en THF, 72 mL, 36 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo N₂ y a -20°C , durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (200 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). Los residuos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente en el rotavapor, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 7:3 como eluyente, lo que proporcionó 3.94 g de la mezcla de alcoholes diastereoisoméricos **3.8** (mezcla de diastereoisómeros ~1:1, 66% de rendimiento global desde el compuesto **3.6**)

Síntesis de la inona **3.9**



A una disolución de la mezcla de diastereoisómeros **3.8** (3.94 g, 19.7 mmol, 1 eq) en diclorometano seco (200 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, MnO₂ (17.1 g, ~197 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó (temperatura del baño a 50 °C) bajo N₂ durante 3 horas. A

continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtro se lavó a fondo con diclometano. El filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Et₂O 1:1 como eluyente, lo que proporcionó 3.12 g (80%) de la inona **3.9**, como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D +19.3$ (c=1.3, CHCl₃)

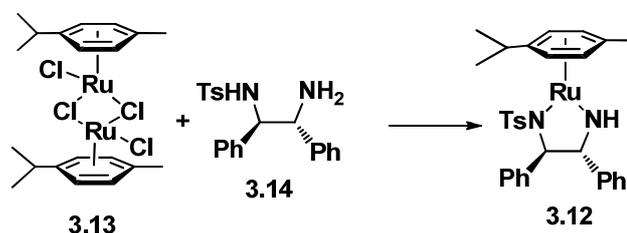
IR ν_{\max} 1674 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.52 (d, J=7Hz, 2H), 4.47 (d, J=7Hz, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.38 (t, J=7Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.5Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 187.27, 89.40, 79.82 (C), 72.26 (CH), 94.48, 44.82, 35.76, 19.67 (CH₂), 54.80, 19.77, 3.46 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 183.1018 (M⁺-Me). Calc. Para C₁₁H₁₈O₃-Me, 183.1021.

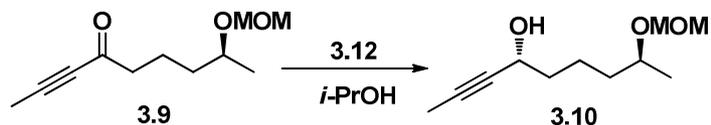
Síntesis del complejo 3.12 (catalizador de Noyori)



A una disolución de {RuCl₂(η^6 -p-cimeno)}₂ **3.13** (500 mg, 0.8165 mmol, 1 eq) y (*R,R*)-(-)-TsDPEN **3.14** (600 mg, 1.633 mmol, 2 eq) en diclometano seco (12 mL) se le añadió, bajo N₂ y a temperatura ambiente, KOH (655 mg, 11.60 mmol, ~7.1 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se adicionó H₂O (12 mL). La mezcla de reacción cambió inmediatamente de color naranja a color morado y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. A continuación se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con H₂O (12 mL), se secó sobre CaH₂, se filtró

y se eliminó el disolvente en el rotavapor, obteniéndose 920 mg (cuantitativa) del complejo **3.12** como un sólido de color morado.

Síntesis del alcohol **3.10**



A una disolución de la inona **3.9** (3.12 g, 15.76 mmol, 1 eq) en 2-propanol (previamente desgasificado, 175 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, el catalizador de Rutenio **3.12** (178 mg, 0.315, 0.02 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo Ar y a temperatura ambiente, durante 16 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo generado se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Et₂O 1:1 como eluyente, lo que proporcionó 3.0 g (95%) de alcohol propargílico **3.10** como un único diastereoisómero detectable por RMN (¹H y ¹³C).

$[\alpha]_D +9.50$ (c=1.25, CHCl₃)

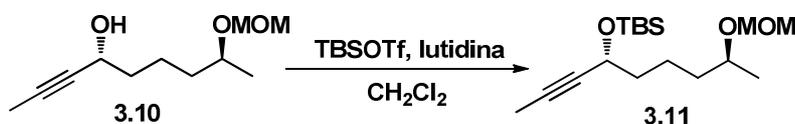
IR ν_{\max} 3443 (br, OH) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.53 (d, J=7Hz, 1H), 4.46 (d, J=7Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 1.67 (d, J=2.5Hz, 3H), 1.54-1.27 (m, 6H), 1.01 (d, J=6Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 80.47, 79.87 (C), 72.83, 61.71, (CH), 94.36, 37.71, 36.23, 20.95 (CH₂), 54.76, 36.23, 3.03(CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 183.1389 (M⁺-OH) Calc. para C₁₁H₂₀O₃-OH, 183.1385.

Síntesis de 3.11



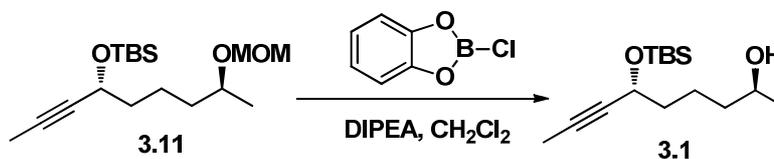
A una disolución del alcohol **3.10** (3.0 g, 15.0 mmol, 1 eq) en diclorometano (150 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a 0°C, lutidina (2.65 mL, ~22.5 mmol, 1.5 eq) y TBSOTf (4.15 mL, ~18 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y a 0°C, durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (150 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los residuos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 85:15 como eluyente, lo que proporcionó 4.38 g (93%) del sililéter **3.11**, como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D +39.8$ (c=1.3, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.56 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.23 (td, J= 2Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.76 (d, J=2.2Hz, 3H), 1.54-1.52 (m, 3H), 1.4 (m, 3H), 1.11 (d, J=6Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 80.47, 79.70, 18.13 (C), 72.89, 62.99 (CH), 94.75, 38.84, 36.61, 21.32 (CH₂), 55.08, 25.73 (x3), 20.14, 3.30, -4.59, -5.13 (CH₃).

HR EIMS *m/z* (% int. rel.): 283.2107 (M⁺-CH₂OMe). Calc. Para C₁₇H₃₄O₃Si-CH₂OMe, 283.2093.

Síntesis del alcohol 3.1

A una disolución del sililéter **3.11** (1.57 g, 5.0 mmol, 1 eq) en diclometano seco (30 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a -78°C , DIPEA (6.9 mL, ~ 40.0 mmol, 8 eq) y clorocatecolborano (3.09 g, 20.0 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a -78°C , durante 5 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (150 mL) y se extrajo con diclometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 7:3 como eluyente, lo que proporcionó 878 mg (3.25 mmol, 65%) del alcohol **3.1** como aceite amarillento.

$[\alpha]_{\text{D}} +38.4$ (c=1.5, CHCl_3)

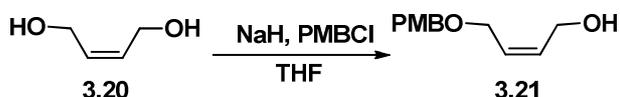
IR ν_{max} 3366 (br, OH) cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (dt, $J=6$ Hz, 2Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 1.83 (d, $J=2$ Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.19 (d, $J=6$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (d, $J=10.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 80.95, 80.02, 18.26(C), 68.05, 63.09 (CH), 38.89 (x2), 21.48 (CH_2), 25.85 (x3), 23.40, 3.47, -4.48, -4.99 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 213.1300 (M^+ -tBu). Calc. Para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si-tBu}$, 213.1310.

Síntesis del alcohol 3.21

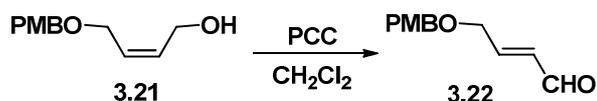


Una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 2.88 g, 72 mmol, 1.2 eq) se lavó con hexano (2 x 20 mL). A continuación, se añadió THF (60 mL) y luego, bajo nitrógeno y a 0°C, se añadió poco a poco *cis*-2-buten-1,4-diol **3.20** (30 mL, 360 mmol, 6 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió, bajo nitrógeno y a 0°C, TBAI (cat.) y PMBCl (8.4 mL, 60 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (300 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron con MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 7:3 como eluyente, lo que proporcionó 9.36 g (75% con respecto a PMBCl) del alcohol **3.21** como aceite incoloro.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃+CCl₄) δ 7.28 (d, J=6Hz, 2H), 5.90-5.71 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (d, J=6Hz, 2H), 4.10 (d, J=6Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.24, 129.79 (C), 132.44, 129.43 (x2), 127.98, 113.77 (x2) (CH), 96.09, 72.04, 65.20, 58.42 (CH₂), 55.09 (CH₃)

Síntesis del aldehído 3.22



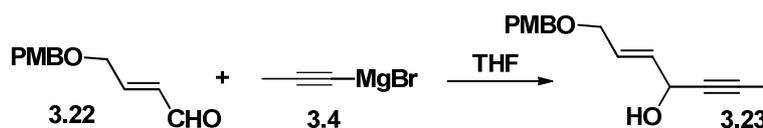
A una disolución del alcohol **3.21** (1.17 g, 5.63 mmol, 1 eq) en diclorometano seco (15 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, PCC (1.76 g, 8.44 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó,

bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 4 días. Luego se filtró a través de Celite y el filtro se lavó a fondo con diclorometano. El filtrado se concentró en el rotavapor y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 8:2 como eluyente, lo que proporcionó 603 mg (52%) de aldehído **29** (*E/Z* 100/0) como aceite incoloro.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (dt, *J* = 15.5, 4.0 Hz, 1H), 6.29 (ddt, *J* = 17.5, 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 4.5, 2.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

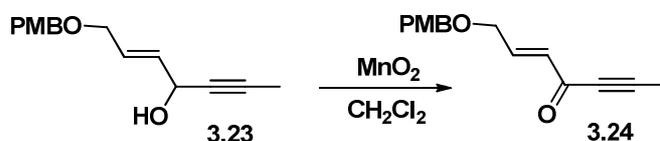
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 129.2 (C), 192.7, 153.0, 131.0, 128.8 (x2), 113.4 (x2) (CH), 72.1, 67.8 (CH₂), 54.6 (CH₃).

Síntesis del alcohol **3.23**



A una disolución de aldehído **3.22** (20.6 g, 10.0 mmol, 1 eq) en THF seco (50 mL) se le adicionó, bajo nitrógeno y a -78°C , el magnesiano **3.4** (0.5 M en THF, 24 mL, 12 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a 0°C , durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (150 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 1:1 lo que proporcionó 2.32 g (94%) de alcohol **3.23** racémico como un aceite amarillento.

Síntesis de la inona



A una disolución del alcohol racémico **3.23** (2.25 g, 9.15 mmol, 1 eq) en diclorometano seco (90 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, MnO_2 (7.96 g, ~91.5 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se calentó (temperatura del baño, 35°C) bajo N_2 durante 3 horas. A continuación la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtro se lavó a fondo con diclorometano. Después de evaporar el disolvente en el rotavapor, el residuo aceitoso amarillento se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando como eluyente Hexano/AcOEt 8:2, lo que proporcionó 1.85 g (83%) de la inona **3.24**, como un aceite incoloro.

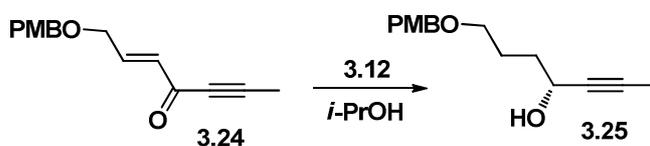
IR ν_{max} 1649 (C=O) cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.10 (dt, $J=16$ Hz, 4.21 Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.61$ Hz, 2H), 6.35 (dt, $J=16$ Hz, 2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.17 (dd, $J=4$ Hz, 2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 177.82, 159.10, 129.35, 90.43, 78.02 (C), 148.35, 130.85, 129.01 (x2), 113.57 (x2) (CH), 72.30, 67.98 (CH_2), 54.88, 3.62 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 244.1101 (M^+). Calc. Para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 244.1099

Síntesis del alcohol 3.25



A una disolución de la inona **3.24** (1.85 g, 7.58 mmol, 1 eq) en 2-propanol (previamente degasificado, 80 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a

temperatura ambiente, el catalizador de rutenio **3.12** (85 mg, 0.152, 0.02 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 16 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo generado se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con Hexano/Et₂O 1:1), lo que proporcionó 1.49 g (80%) de alcohol propargílico **3.25** enantioméricamente puro.

$[\alpha]_D +10.20$ (c=1.1, CHCl₃).

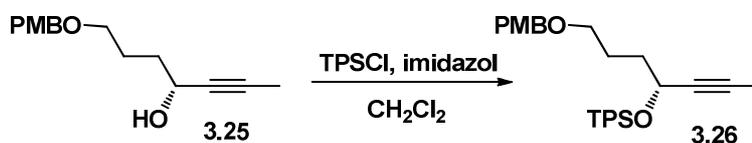
IR ν_{\max} 3411 (br, OH) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.61 Hz, 2H), 6.35 (dt, J=16Hz, 2Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (d, J=2Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.83 (d, J=5Hz, 1H), 1.8 (s, 3H), 1.76 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.10, 130.20 (C), 129.23 (x2), 113.73 (x2), 80.62, 80.34, 62.21 (CH), 72.51, 69.75, 35.34, 25.48 (CH₂), 55.16, 3.43 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 248.1417 (M⁺). Calc. para C₁₅H₂₀O₃, 248.1412.

Síntesis del compuesto 3.26



A una disolución del alcohol **3.25** (1.49 g, 6.0 mmol, 1 eq) en DMF seco (30 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, imidazol (820 mg, 12 mmol, 2 eq) y TPSCI (1.9 mL, ~7.2 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 24 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (150 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 9:1, lo que proporcionó el compuesto **3.26** parcialmente contaminado con

impurezas derivadas del TPSCI. Se eligieron las fracciones más puras con fines de caracterización. El resto se sometió a la siguiente transformación sintética sin más purificación.

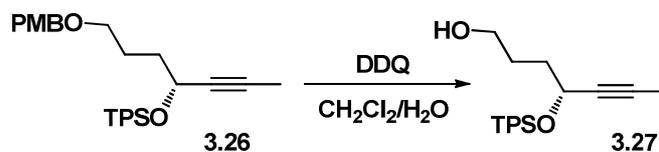
$[\alpha]_D +46.25$ (c=1.3, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, J=6.75 Hz, 2H), 7.73 (d, J=6.75Hz, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.27 (d, J=9Hz, 2H), 6.90 (d, J=9Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (d, J=2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.68 (d, J=2Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.10, 134.04, 133.92, 130.75, 81.03, 80.49, 19.27 (C), 136.02 (x2), 135.79 (x2), 129.53, 129.37, 129.11 (x2), 127.45 (x2), 127.19 (x2), 113.71 (x2), 63.88 (CH), 72.33, 69.82, 35.27, 25.21 (CH_2), 55.23, 26.94 (x3), 3.32 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 486.2598 (M^+). Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$, 486.2590

Síntesis del alcohol 3.27



A una disolución del compuesto **3.26** crudo (~6.0 mmol, 1 eq) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (20:1, 90 mL) se le adicionó, a temperatura ambiente, DDQ (1.5 g, ~6.6 mmol, 1.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (150 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/ AcOEt 9:1, lo que proporcionó 1.38 g del alcohol **3.27** puro como un aceite incoloro (63% rendimiento global desde el alcohol **3.25**).

$[\alpha]_D +67.89$ (c=1.0, CHCl_3).

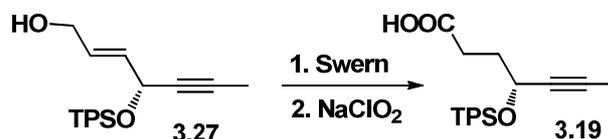
IR ν_{\max} 3363 (br, OH) cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.4 (m, 6H), 4.41 (d, $J=2$ Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.68 (d, $J=2$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 133.80, 133.73, 81.34, 80.20, 19.22 (C), 136.02 (x2), 135.77 (x2), 129.63, 129.45, 127.50 (x2), 127.23 (x2), 63.87 (CH), 62.59, 34.87, 28.14 (CH_2), 26.89 (x3), 3.30 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 309.1311 (M^+ -tBu). Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ -tBu, 309.1310

Síntesis del ácido 3.19



A una disolución de DMSO (170 μL , 2.4 mmol, 2.4 eq) en diclorometano seco (4 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a -78°C , cloruro de oxalilo (120 μL , 1.2 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y luego se añadió el alcohol **3.27** (364 mg, 1.0 mmol, 1 eq) disuelto en diclorometano seco (1 mL). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos. A continuación se añadió Et_3N (730 μL , 5.0 mmol, 5 eq) y se agitó bajo nitrógeno y a -78°C durante 30 minutos y a 0°C durante 1 hora. Finalmente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad.

El aldehído obtenido en la reacción anterior se disolvió en t -BuOH (20 mL) y se le añadió a 0°C 2-metil-2-buteno (5.0 mL). A esta disolución se le añadió a 0°C una disolución de NaH_2PO_4 (1.0 g, 6.37 mmol) en H_2O (5 mL) y NaClO_2 (al 25% en H_2O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada

de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/ AcOEt 3:7, lo que proporcionó 330 mg del inoácido **3.19** como un aceite incoloro (87% de rendimiento global desde **3.27**).

$[\alpha]_{\text{D}} +48.9$ (c=0.98, CHCl_3).

IR ν_{max} 1712 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J=7Hz, 2H), 7.70 (d, J=7Hz, 2H), 7.4 (m, 6H), 4.46 (s, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 179.40, 133.73, 133.51, 81.87, 79.48, 19.24 (C), 136.00 (x2), 135.76 (x2), 129.68, 127.48, 127.55 (x2), 127.25 (x2), 62.94 (CH), 33.19, 29.47 (CH_2), 26.88 (x3), 3.27 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 323.1095 (M^+ -tBu). Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ -tBu, 323.1103.

Síntesis del alcohol 3.31



A una suspensión de NaH (1.92 g, 48 mmol, 1.2 eq) en DMF seca (50 mL) se le añadió poco a poco, bajo nitrógeno y a 0°C , etilenglicol **3.30** (13.5 mL, 67.8 mmol, 1.7 eq) La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 45 minutos. Luego se añadió TBAI (catalítico ca. 50 mg) a 0°C y seguidamente PMBCl (5.6 mL, 40 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente durante, 16 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (300 mL) y se extrajo con Et_2O (5 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando

Hexano/Et₂O 3:7, lo que proporcionó 5.17 g (76%) de alcohol **3.31** como un aceite amarillento.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃ + CCl₄) δ 7.25 (d, J=6Hz, 2H), 6.86 (d, J=6Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.13 (s, 1H).

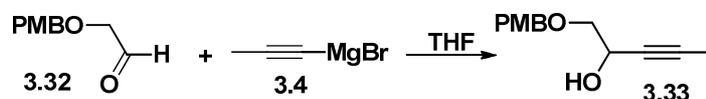
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.13, 129.86 (C), 129.29 (x2), 113.65 (x2) (CH), 95.99, 71.04, 61.50 (CH₂), 54.99 (CH₃).

Síntesis del aldehído 3.32



A una disolución de DMSO (2.55 mL, ~36 mmol, 2.4 eq) en diclorometano seco (60 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a -78°C , dicloruro de oxalilo (1.75 mL, ~18 mmol, 1.2 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió el alcohol **3.31** (2.55 g, 15 mmol, 1 eq) disuelto en diclorometano seco (5 mL) y se agitó a -78°C durante 15 minutos. Luego se añadió Et₃N (10.9 mL, 75 mmol, 5 eq) y se agitó, bajo nitrógeno y a -78°C durante 30 minutos y a 0°C durante 1 hora. Finalmente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (250 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (250 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar se evaporó el disolvente y el residuo resultante se empleó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis del alcohol 3.33



A una disolución del aldehído **3.32** en THF seco (75 mL) se le adicionó, bajo nitrógeno y a -78°C , el magnesiano **3.4** (0.5 M en THF, 36 mL, 18 mmol,

1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a 0°C, durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (150 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Et₂O 4:6, lo que proporcionó 1.85 g del alcohol **3.33** como un aceite amarillento (60% rendimiento global desde **3.31**).

Síntesis de la inona **3.34**



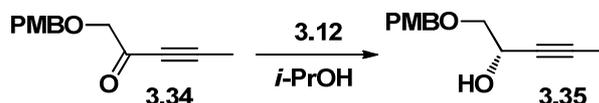
A una disolución de DMSO (1.5 mL, ~21.34 mmol, 2.4 eq) en diclorometano seco (35 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a -78°C, dicloruro de oxalilo (1.05 mL, 10.67 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y luego se añadió el alcohol **3.33** (1.85 g, 8.89 mmol, 1 eq) disuelto en diclorometano seco (5 mL). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se añadió Et₃N (6.46 mL, 44.45 mmol, 5 eq) y se agitó bajo nitrógeno y a -78°C durante 30 minutos y a 0°C durante 1 hora. Finalmente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (250 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (250 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Et₂O 1:1, lo que proporcionó 1.13 g de la inona **3.34** como un aceite amarillento.

IR ν_{\max} 1687 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 184.96, 159.42, 129.05, 92.96, 78.01 (C), 129.56 (x2), 75.34, 72.86 (CH_2), 55.14, 4.04 (CH_3).

Síntesis del alcohol 3.35



A una disolución de la inona **3.34** (374 mg, 1.72 mmol, 1 eq) en 2-propanol (previamente desgasificado, 20 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, el catalizador de rutenio **3.12** (20 mg, 0.034 mmol, 0.02 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 16 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo generado se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando como eluyente Hexano/AcOEt 7:3, lo que proporcionó 337 mg (89%) de alcohol propargílico **3.35** enantioméricamente puro.

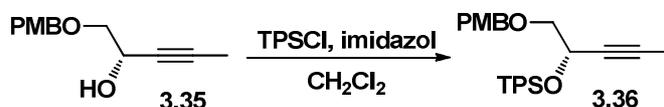
$[\alpha]_{\text{D}} +2.69$ (c= 1.75, CHCl_3)

IR ν_{max} 3440 (br, OH) cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.52 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (dd, J=4.75, 3.5 Hz, 1H), 3.49 (t, J=8Hz, 1H), 2.6 (s, 1H), 1.83 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.33, 129.74, 81.87, 67.88 (C), 129.40 (x2), 113.83 (x2), 61.75, 73.61, 72.96 (CH_2), 55.21, 3.5 (CH_3)

Síntesis del compuesto 3.36



A una disolución del alcohol **3.35** (330 mg, 1.5 mmol, 1 eq) en diclorometano (15 mL) se le adicionó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, imidazol (154

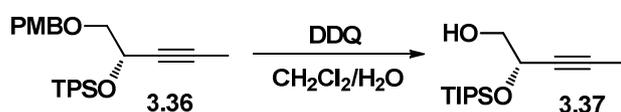
mg, 2.25 mmol, 1.5 eq) y TPSCI (470 μ L, 1.8 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/ Et_2O 95:5 como eluyente, lo que proporcionó 632 mg (92%) de compuesto **3.36** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +29.90$ (c= 2.6, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.04, 133.70, 133.60, 133.31, 81.77, 78.42, 19.24 (C), 136.03 (x2), 135.85 (x2), 129.50, 129.43, 129.14 (x2), 127.38 (x2), 127.22 (x2), 113.59 (x2), 63.65 (CH), 74.34, 72.72 (CH_2), 55.12, 26.87, 3,38 (CH_3).

Síntesis del alcohol 3.37



A una disolución del compuesto 3.36 (628 mg, 1.37 mmol, 1 eq) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (20:1, 21 mL) se le adicionó a temperatura ambiente DDQ (345 mg, \sim 1.51, 1.1 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente durante, 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna

sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 95:5 como eluyente, lo que proporcionó 347 mg (75%) de alcohol **3.37** como un aceite amarillento.

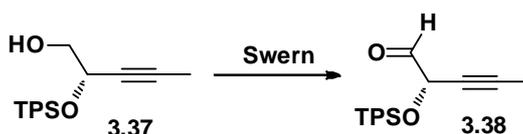
$[\alpha]_D +66.10$ (c= 1.00, CHCl₃)

IR ν_{\max} 3450 (br, OH) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J=8 Hz, 2H), 7.4 (d, J=8 Hz, 2H), 7.42 (m, 6H), 4.48 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.78 (d, J=3 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H).

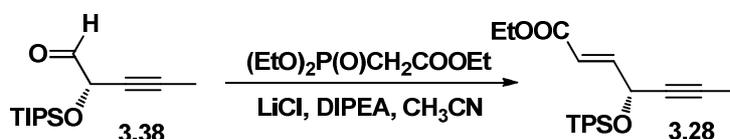
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 133.39, 133.31, 82.87, 77.55, 19.26 (C), 135.96 (x2), 135.69 (x2), 129.77, 129.60 (x2), 127.63 (x2), 127.33 (x2), 65.11 (CH), 67.15 (CH₂), 26.90 (x3), 3.31 (CH₃).

Síntesis del aldehído 3.38



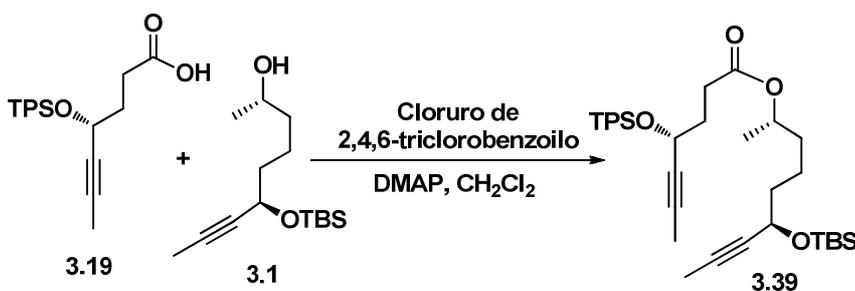
A una disolución de DMSO (170 μ L, 2.4 mmol, 2.4 eq) en diclorometano seco (35 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a -78°C , dicloruro de oxalilo (100 μ L, 1.2 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y luego se añadió el alcohol **3.37** (338 mg, 1.0 mmol, 1 eq) disuelto en diclorometano seco (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos. A continuación se añadió Et₃N (700 μ L, \sim 5.0 mmol, 5 eq) y se agitó la mezcla, bajo nitrógeno y a -78°C , durante 30 minutos y a 0°C durante 1 hora. Finalmente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron en el rotavapor. El residuo obtenido se empleó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis del éster enínico 3.28



A una suspensión de LiCl (90 mg, 2.1 mmol, 2.1 eq) en acetonitrilo seco (10 mL) se le adicionó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{COOEt}$ (380 μL , 1.9 mmol, 1.9 eq) y DIPEA (260 μL , 1.5 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo N_2 y a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se adicionó a temperatura ambiente el aldehído 3.38 disuelto en acetonitrilo seco (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 mL), y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 95:5 como eluyente, lo que proporcionó 77 mg del eninoéster **3.28** como un aceite amarillento. (19% de rendimiento global desde **3.37**).

Síntesis del éster diacetilénico 3.39



A una disolución del ácido **3.19** (282 mg, 0.746 mmol, 1.25 eq) y del alcohol **3.1** (160 mg, 0.593 mmol, 1 eq) en diclorometano seco (8 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, DMAP (145 mg, ~ 1.19

mmol, 2 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo. La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 16 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 95:5 como eluyente, lo que proporcionó 303 mg (81%) del dinoéster **3.39** como aceite amarillento.

$[\alpha]_D +49.80$ (c= 1.56, CHCl_3)

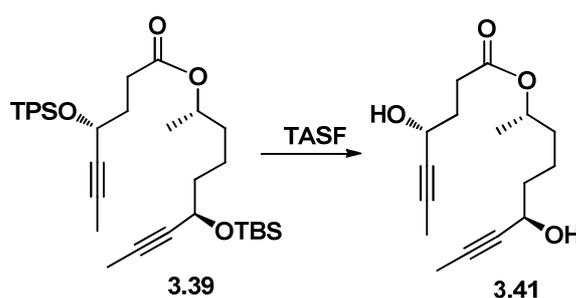
IR ν_{max} 1732 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J= 7.32 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.32 Hz, 2H), 7.36-7.46 (m, 6H), 4.91 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 2H), 1.92-2.2 (m, 2H), 1.82 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.64 (d, J=1.6 Hz, 3H), 1.6-1.7 (m, 5H), 1.42-1.54 (m, 5H), 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.1 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H) .

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.96, 133.88, 133.64, 81.63, 80.35, 79.97, 79.69, 19.26 , 18.20 (C), 135.98 (x2), 137.75 (x2), 129.61, 129.41, 127.512 (x2), 127.21 (x2), 70.74, 63.13, 62.92 (CH), 38.63, 35.49, 33.61, 30.14, 21.09 (CH_2), 26.90 (x3), 25.81 (x3), 19.80, 3.41, 3.28, -4.51, -5.02 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 632.3715 (M^+). Calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2$, 632.3717

Síntesis del dihidroxiéster **3.41**



A una disolución del éster **3.39** (250 mg, 0.397 mmol, 1 eq) en THF/DMF (9:1, 10 mL) se le adicionó, bajo nitrógeno y a 0°C, TASF (230 mg, 0.833 mmol, 2.1 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo ultrasonidos hasta la disolución completa del TASF. Luego se agitó, bajo N₂ y a temperatura ambiente, durante 1 hora. A continuación se evaporó el disolvente en el rotavapor y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con Hexano/AcOEt 3:7 como eluyente, lo que proporcionó 72 mg (64%) del dihidroxiéster **3.41** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +25.25$ (c= 1.5 CHCl₃)

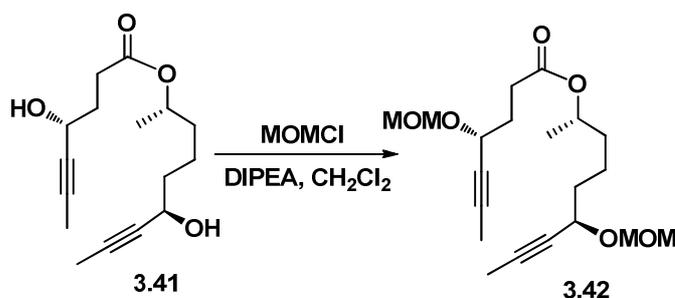
IR ν_{\max} 1728 (C=O) cm⁻¹, 3412 (br, OH) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.94-4.86 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.82 (s, 6H), 1.71-1.56 (m, 4H), 1.53-1.4 (m, 4H), 1.21 (d, J=6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.33, 81.29, 80.90, 80.25, 79.59 (C), 70.94, 62.28, 61.54 (CH), 37.63, 35.37, 32.82, 30.38, 20.97 (CH₂), 19.86, 3.42, 3.41 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 280.1648 (M⁺). Calc. para C₁₆H₂₄O₄, 280.1674

Síntesis del éster **3.42**



A una disolución del dihidroxiéster **3.41** (30 mg, 0.107 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, DMAP (ca. 5 mg), DIPEA (0.429 mmol, 4 eq) y finalmente MOMCl (0.321

mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno durante 1 hora (temperatura del baño, 55°C). Luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 7:3 como eluyente, lo que proporcionó 36 mg (92%) del éster **3.42** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D +170.6$ (c= 1.5 CHCl₃)

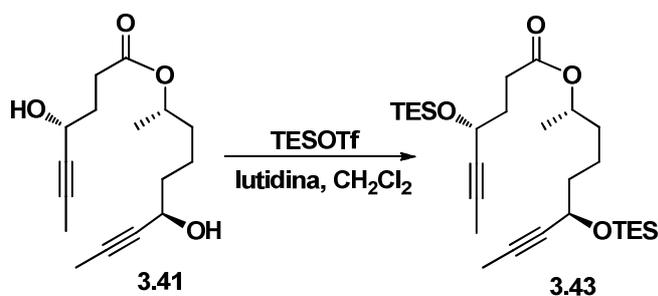
IR ν_{\max} 1730 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.92-4.87 (m, 2H), 4.53 (dd, J= 6.7 Hz, 2.6 Hz), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.44 (t, J=7.69 Hz, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.73-1.56 (m, 5H), 1.53-1.43 (m, 5H), 1.19 (d, J= 6.23 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.62, 82.14, 81.65, 77.50, 76.75 (C), 70.74, 65.52, 64.676 (CH), 93.80, 93.77, 35.63, 35.47, 31.00, 30.37 (CH₂), 55.50, 55.45, 19.82, 3.40, 3.39 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 337.2019 (M⁺-OMe). Calc. para C₂₀H₃₂O₆, 337.2014

Síntesis del diinoéster TES protegido **3.43**



A una disolución del dihidroxiéster **3.41** (30 mg, 0.107 mmol, 1 eq) en diclorometano seco (5 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, lutidina (38 μ L, 0.321 mmol, 3 eq) y TESOTf (60 μ L, 0.268 mmol,

~2.5 eq). La mezcla de reacción se agitó, bajo nitrógeno y temperatura ambiente, durante 1 hora. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/ AcOEt 9:1 como eluyente, lo que proporcionó 54 mg (100%) del éster **3.43** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +36.1$ ($c= 1.8 \text{ CHCl}_3$)

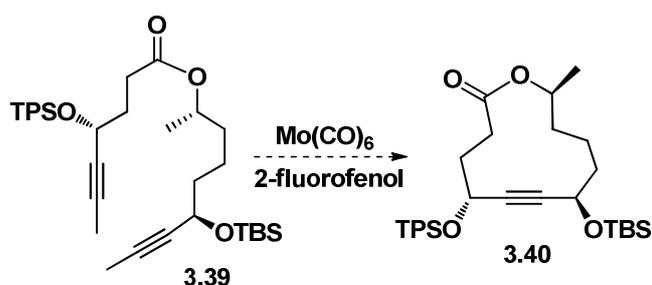
IR ν_{max} 1733 (C=O) cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.92-4.86 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 2.43 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.65-1.56 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 5H), 1.19 (d, $J= 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 0.98-0.95 (t, $J= 8\text{Hz}$, 18H), 0.65-0.59 (m, 12H)

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.95, 80.71, 80.36, 80.08, 79.91 (C), 70.74, 62.64, 61.79 (CH), 38.68, 35.53, 33.90, 30.24, 21.09, 4.76 (x6) (CH_2), 19.80, 6.70 (x6), 3.39 (x2) (CH_3).

HR FABMS m/z 509.3506 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_6$, 509.3482

Ensayos de reacciones RCAM con el sistema $\text{Mo}(\text{CO})_6$ /2-fluorofenol



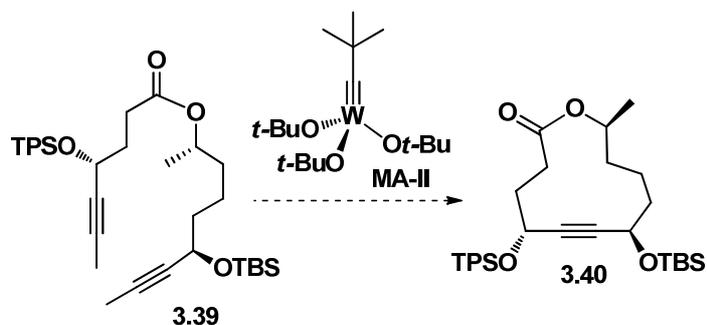
a) A una disolución del diacetileno **3.39** (52 mg, 0.83 mmol) en clorobenceno, previamente desgasificado (2 mL), se le añadió 2-fluorofenol (75 μl , 0.63 mmol) y $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (2.3 mg, 0.008 mmol). La mezcla resultante se

calentó a 135°C bajo Ar durante 3 horas. La cromatografía de capa fina de la reacción no mostraba ninguna conversión en el material de partida por lo que se añadió más Mo(CO)₆ (6 mg, 0.023 mmol) y 2-fluorofenol (10 µl, 0.08 mmol) y la reacción se continuó agitando, a 135°C, durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se analizó la mezcla de reacción mediante cromatografía de capa fina, lo que mostró la presencia del producto de partida inalterado, por lo que se continuó la agitación, a 135°C, durante 72 horas más. Transcurrido este tiempo la cromatografía de capa fina de la reacción mostró descomposición del material de partida.

b) A una disolución de **3.39** (20 mg, 0.032 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL), se le añadió 2-fluorofenol (90 µl, 0.099 mmol) y Mo(CO)₆ (2.5 mg, 0.009 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85°C bajo nitrógeno durante 14 horas. La cromatografía de capa fina de la reacción no mostraba ninguna conversión en el material de partida.

c) A una disolución de **3.39** (20 mg, 0.032 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL), se le añadió 2-fluorofenol (90 µl, 0.099 mmol) y Mo(CO)₆ (2.5 mg, 0.009 mmol) y 3-hexino (1 µL, 0.010 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85°C bajo nitrógeno durante 8 horas. La cromatografía de capa fina de la reacción no mostraba ninguna conversión en el material de partida.

Ensayos de reacciones RCAM con el catalizador de Schrock

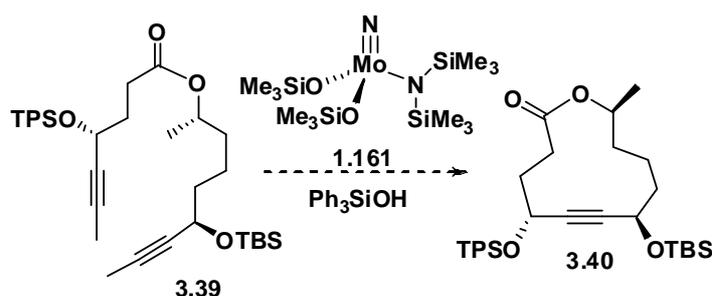


a) A una disolución de **3.39** (20 mg, 0.032 mmol) en tolueno (3 mL) se le añadió el catalizador de Schrock **MA-II** (1.5 mg, 10 mol%) y la mezcla

resultante se calentó, a 80°C bajo nitrógeno, durante 16 horas. La cromatografía de capa fina de la reacción mostraba la formación de un compuesto más polar que el éster de partida. Un análisis por RMN de ^1H del crudo de reacción mostró señales que se explican mediante la presencia en el crudo del éster resultante de eliminación del grupo TBS.

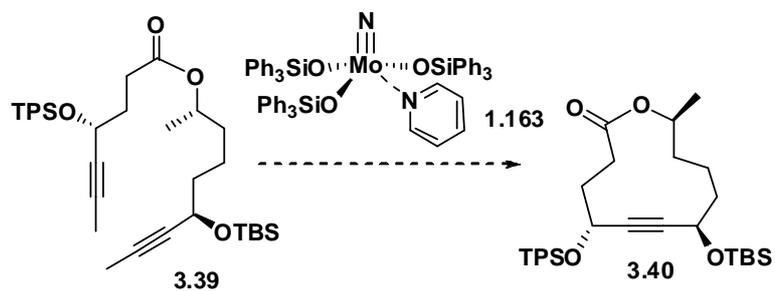
b) A una disolución del éster **3.39** (20 mg, 0.032 mmol) en tolueno (3 mL) se le añadió el catalizador de Schrock **MA-II** (15 mg, 100 mol%) y la mezcla resultante se calentó, a 80°C bajo nitrógeno. La evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina. Al cabo de unas 3 horas de reacción se detectó la formación del éster resultante de la eliminación del grupo TBS. El calentamiento durante 6 horas más de la reacción no mostró la formación de ningún otro producto.

Ensayos de reacciones RCAM con el catalizador de Fürstner **1.161**



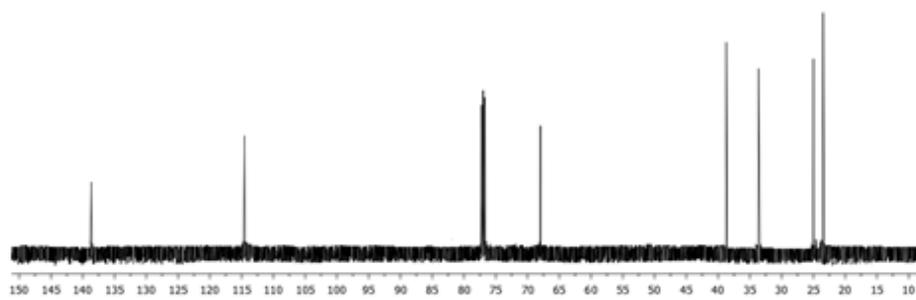
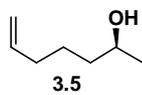
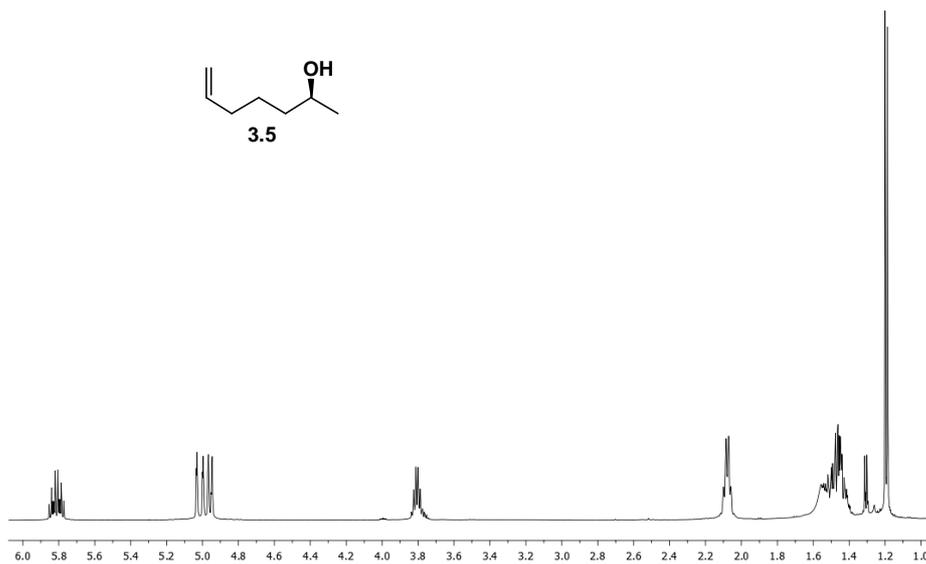
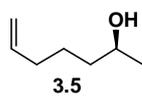
A una disolución del complejo **1.161** (36 mg, 0.08 mmol) en tolueno (1.3 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, Ph_3SiOH (44 mg, 0.16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió el dieno **3.39** (0.8 mmol, 1 eq) disuelto en tolueno (37 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C. La evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina. No se observó la formación de ningún compuesto definido. Después de 18 horas de reacción se observaba descomposición del material de partida.

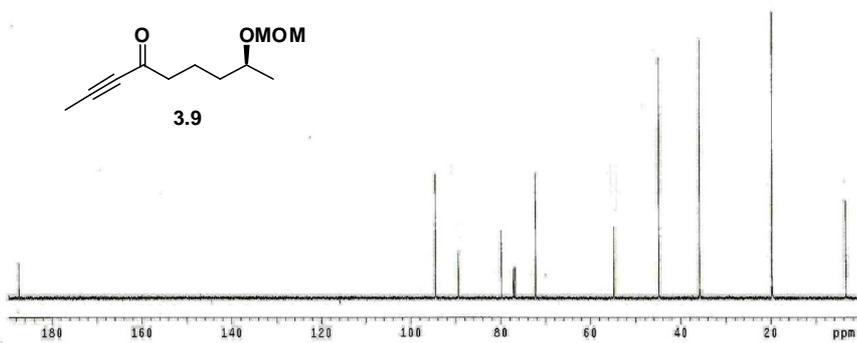
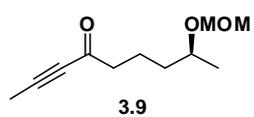
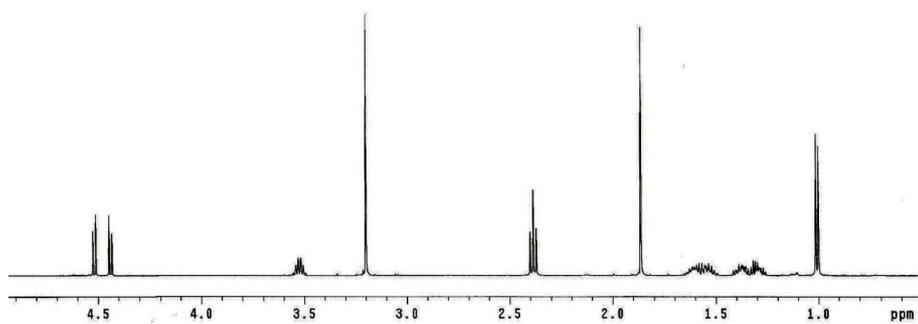
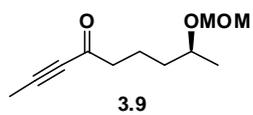
Ensayos de reacciones RCAM con el catalizador de Fürstner 1.163

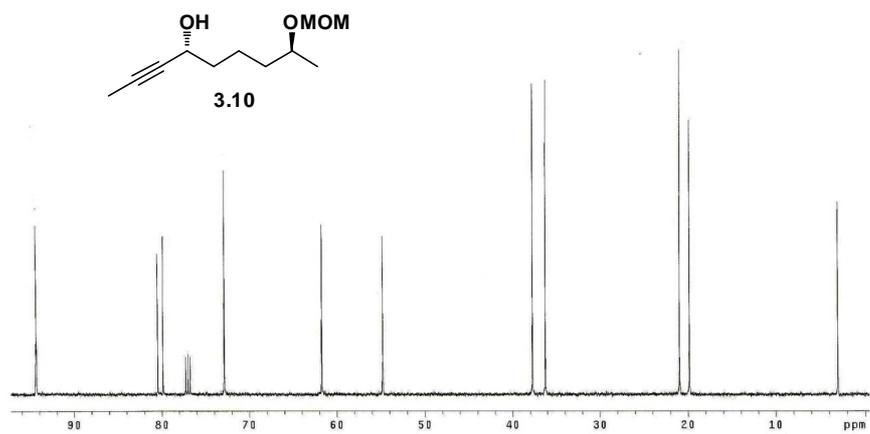
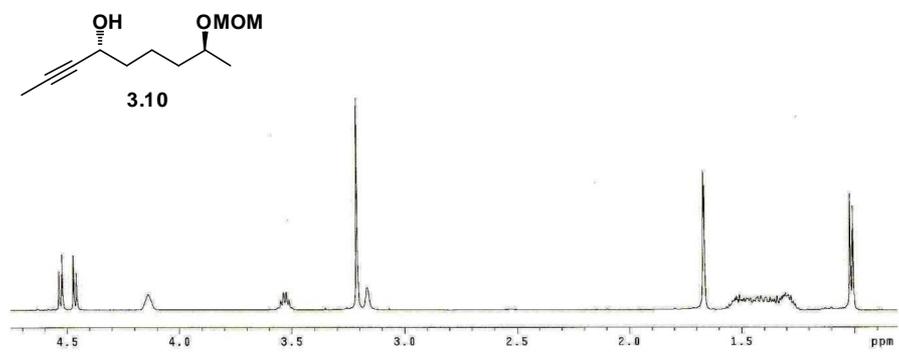


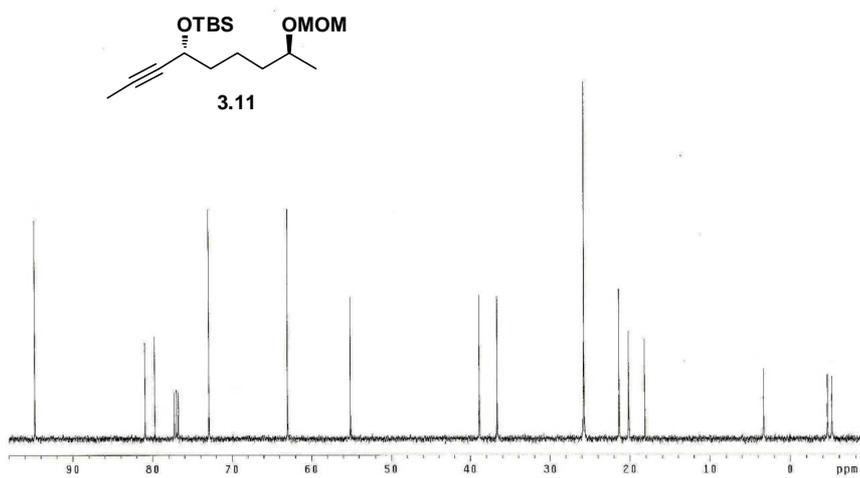
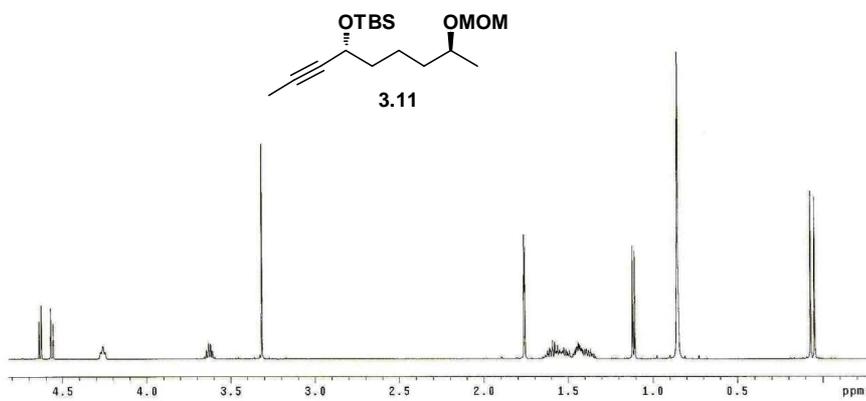
A una disolución del complejo **1.163** (24.0 mg, 21.4 μmol) en tolueno (21 mL) se le añadió, bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, el dieno **3.39** (0.21 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 85°C. La evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina. No se observó la formación de ningún compuesto definido. Después de 18 horas de reacción se observaba descomposición del material de partida.

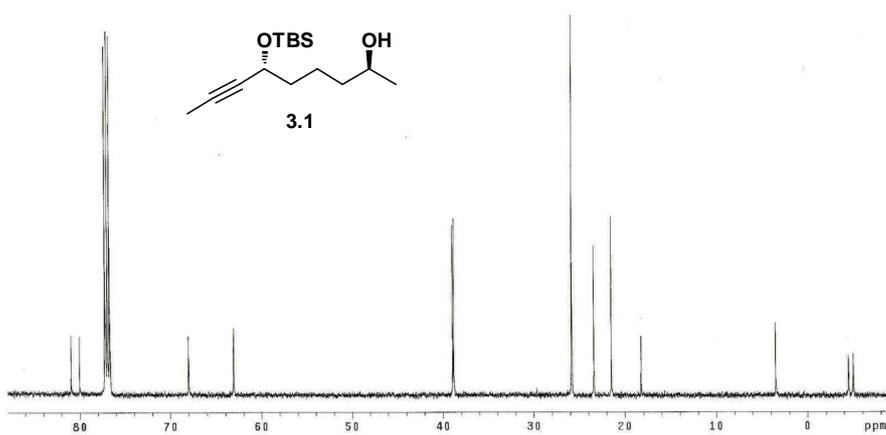
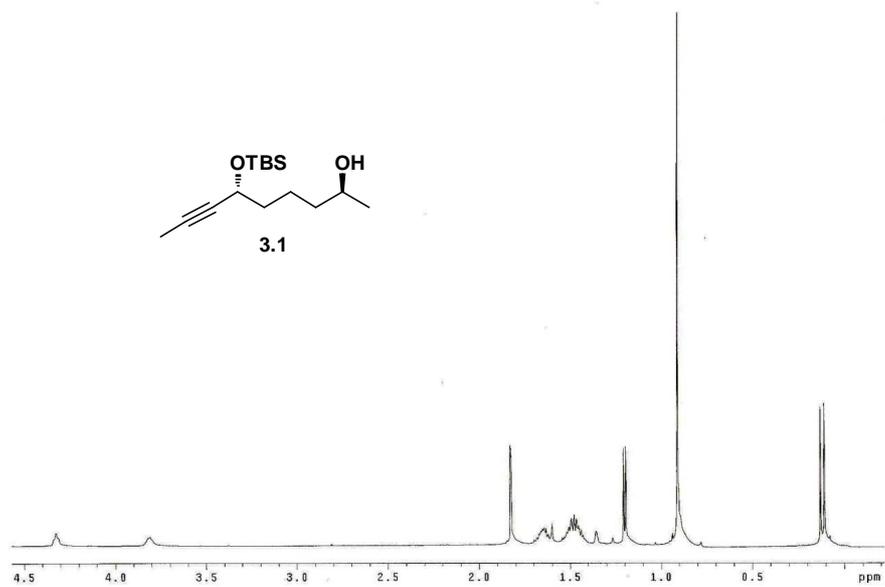
3.7. Espectros seleccionados

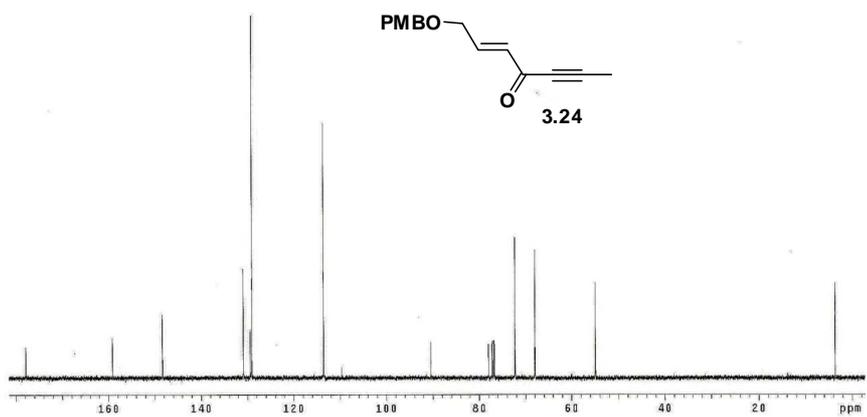
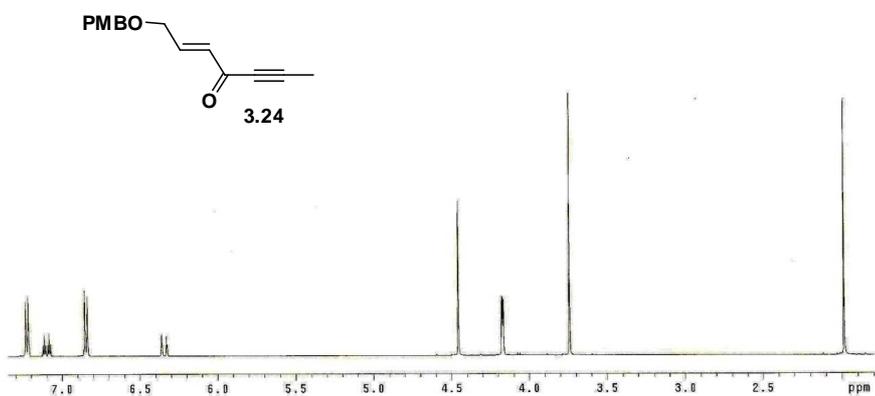


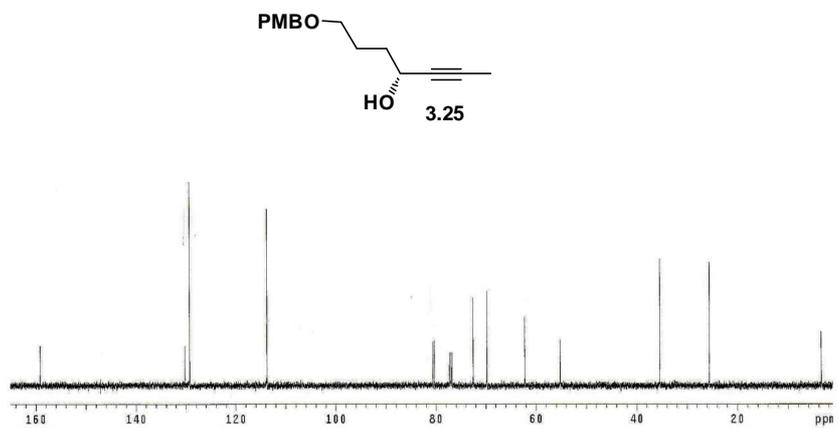
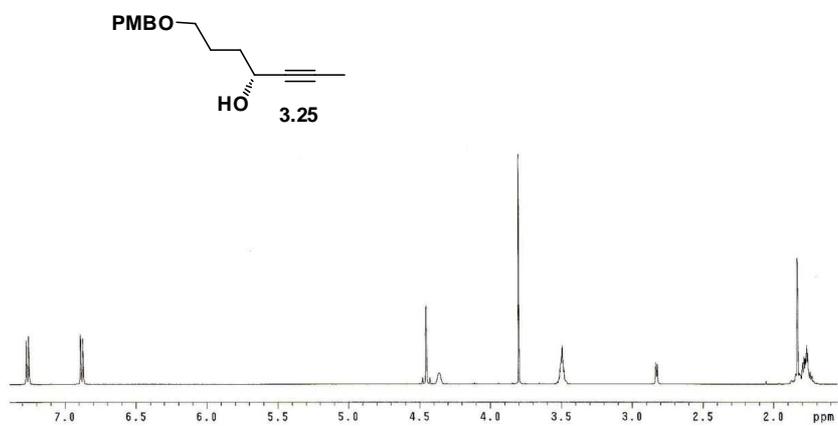


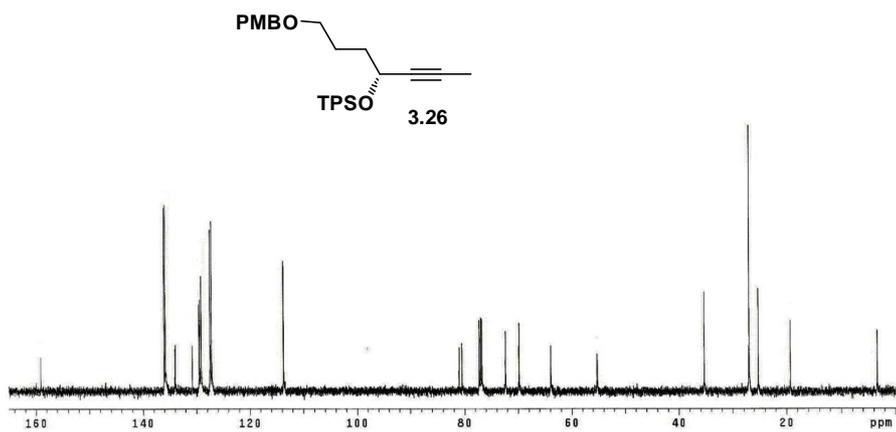
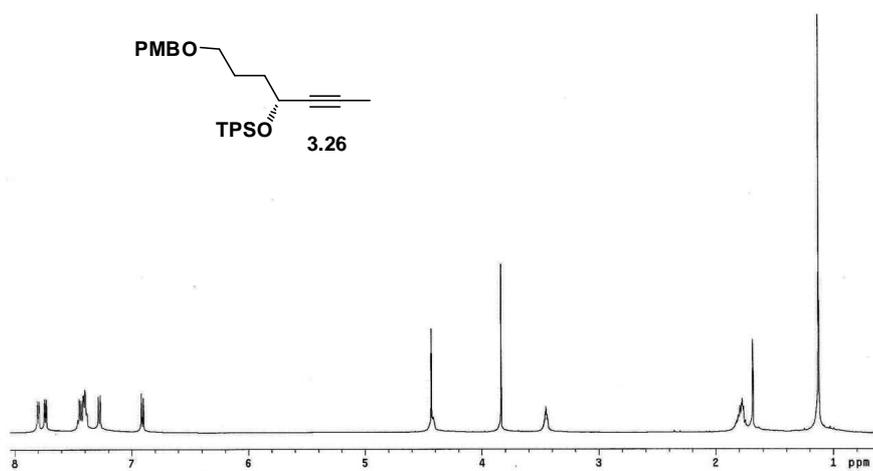


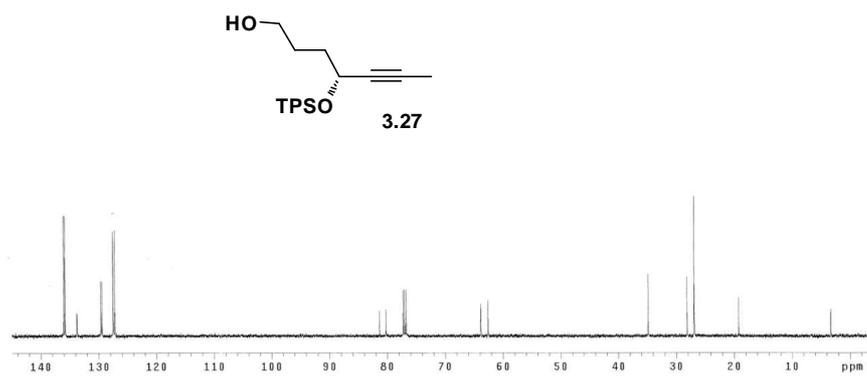
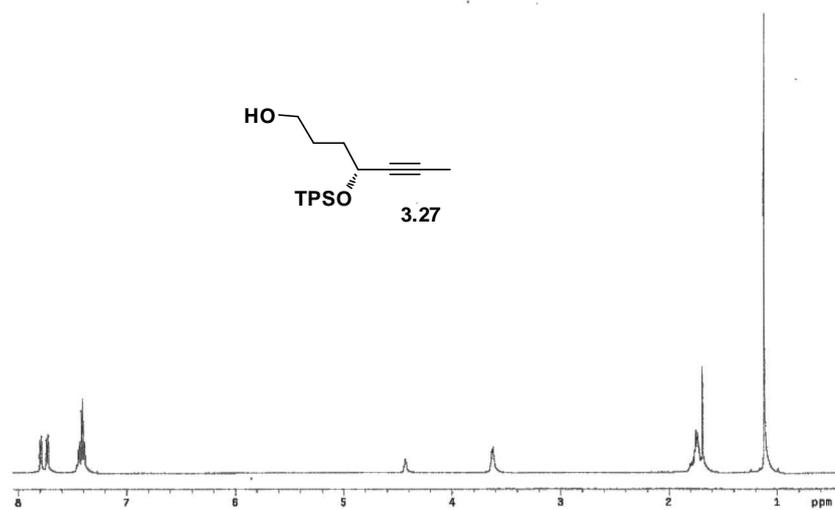


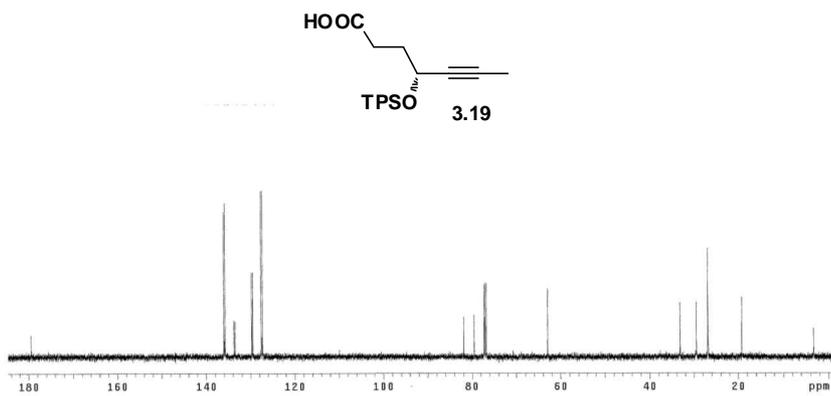
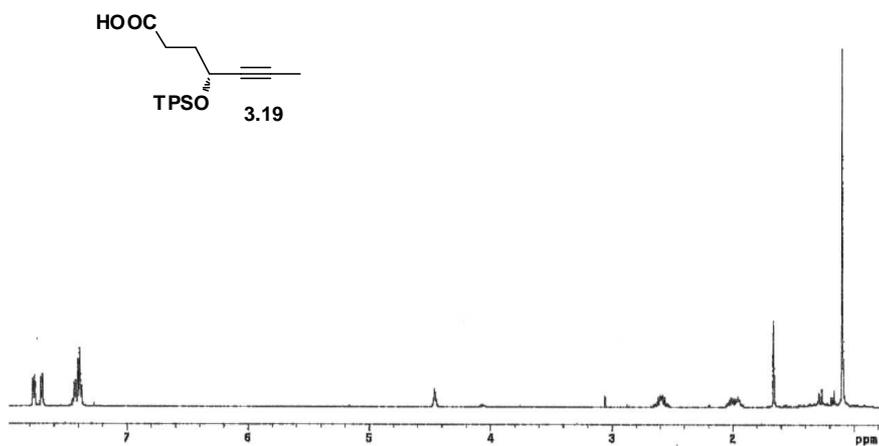


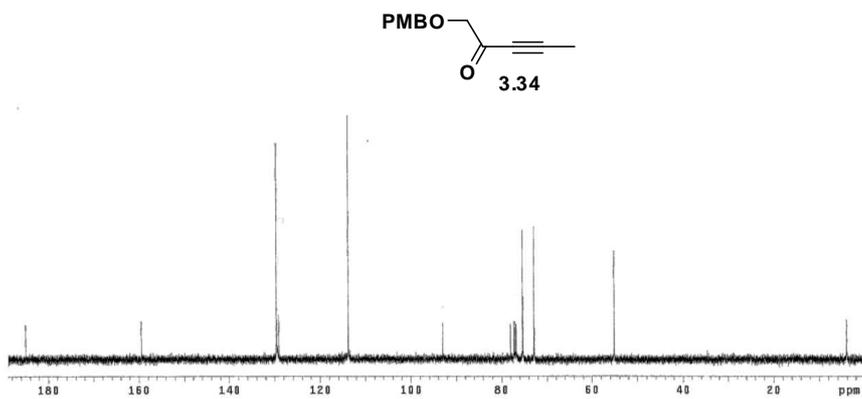
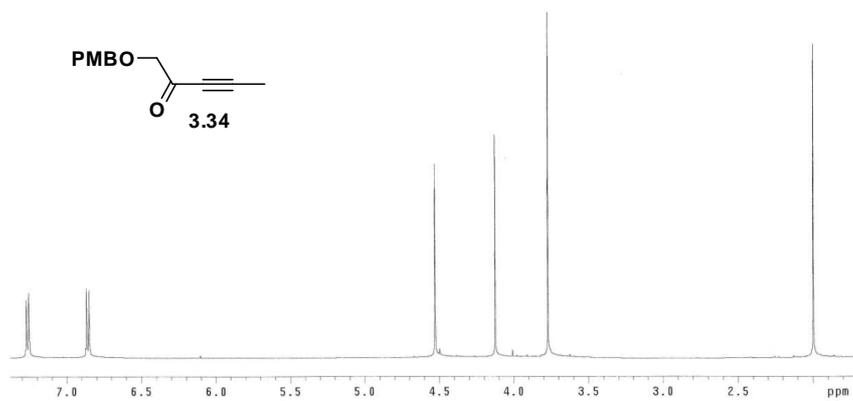


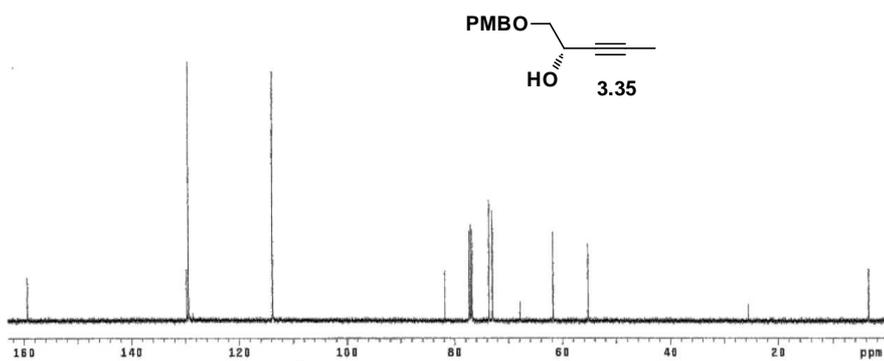
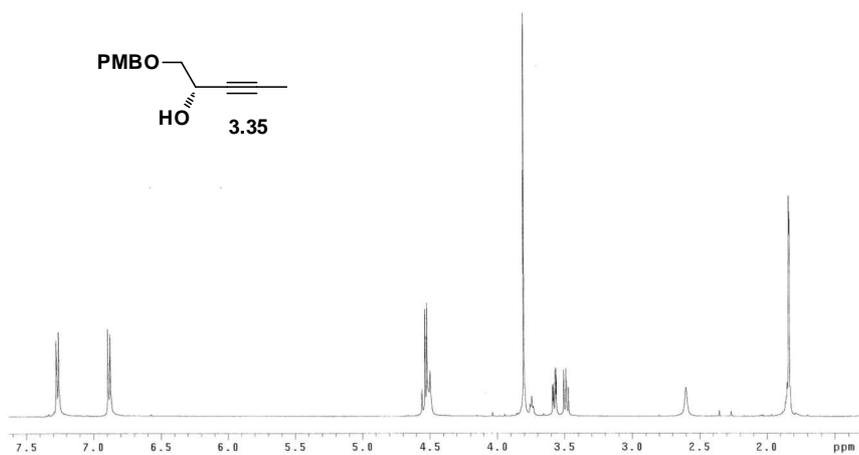


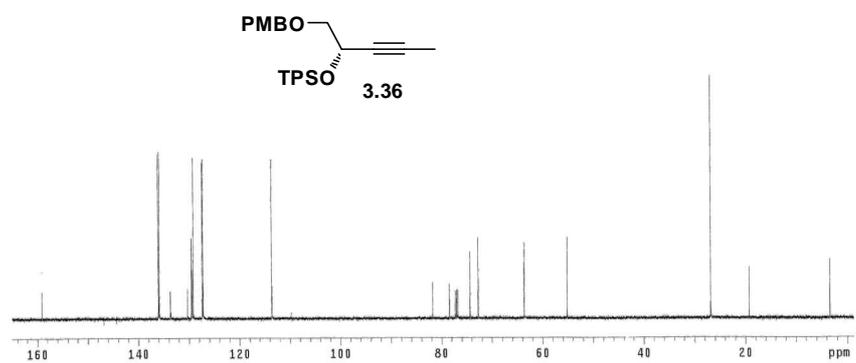
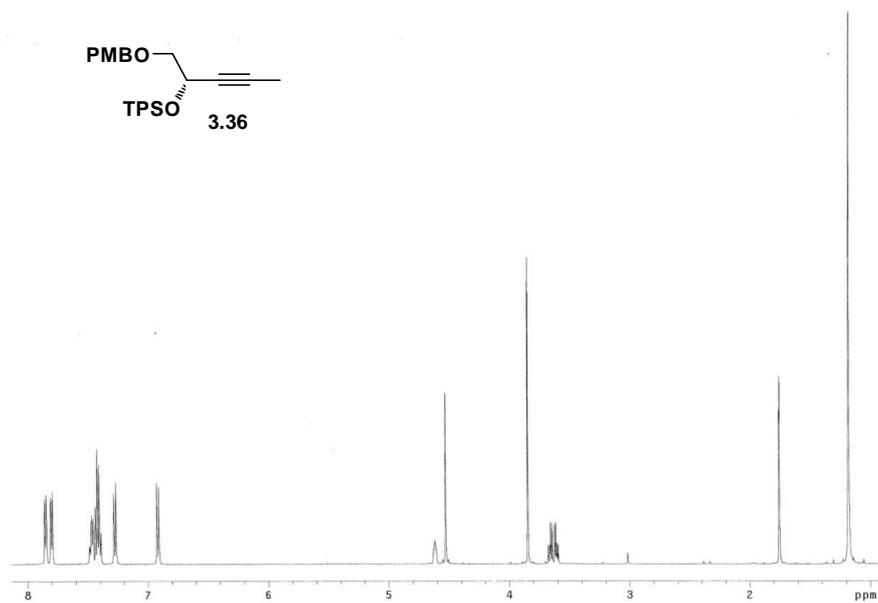


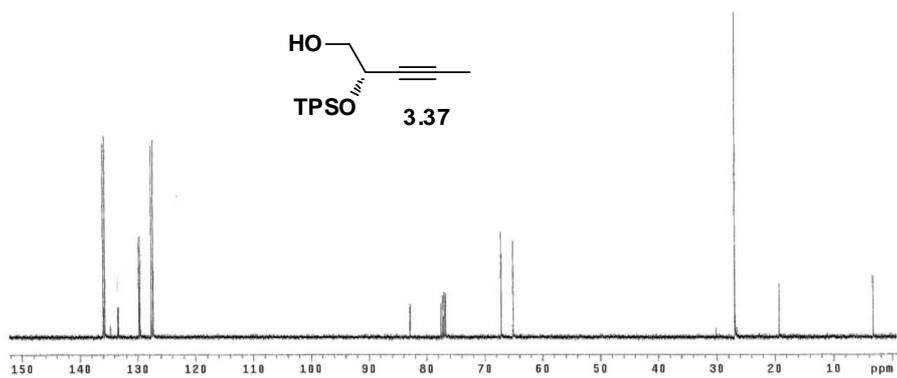
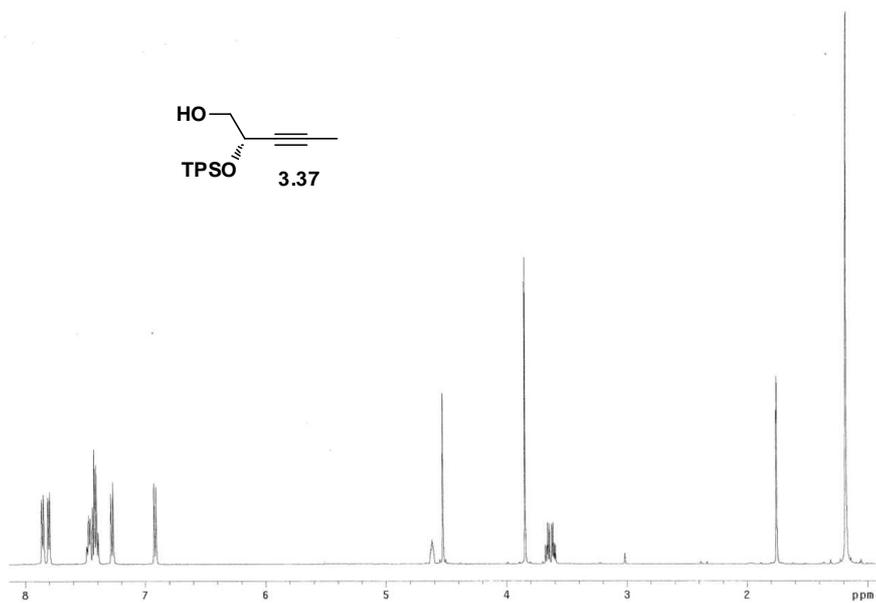


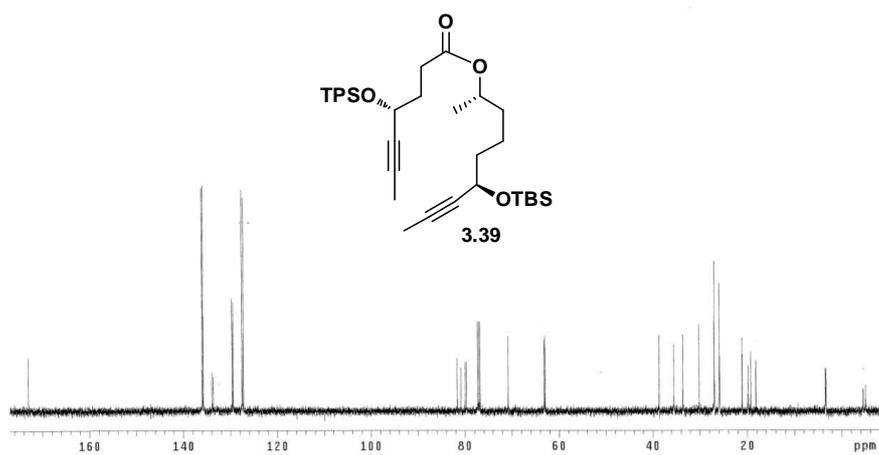
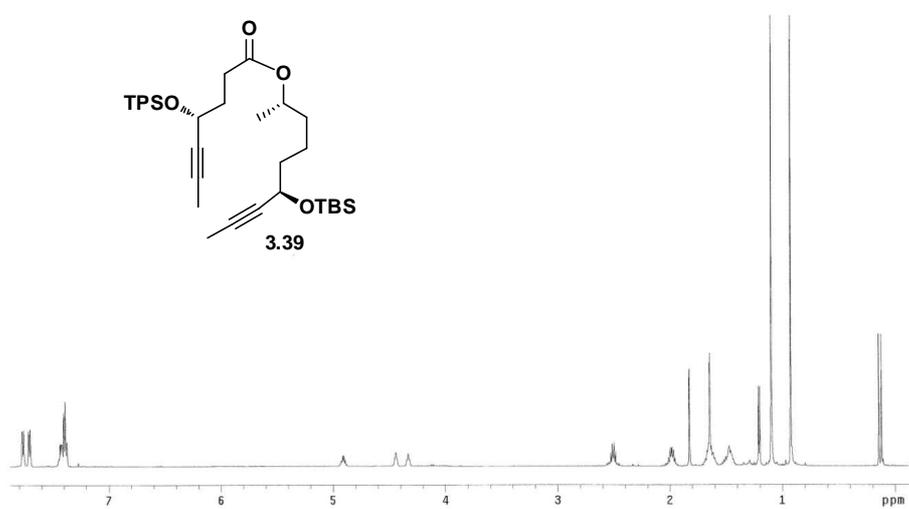


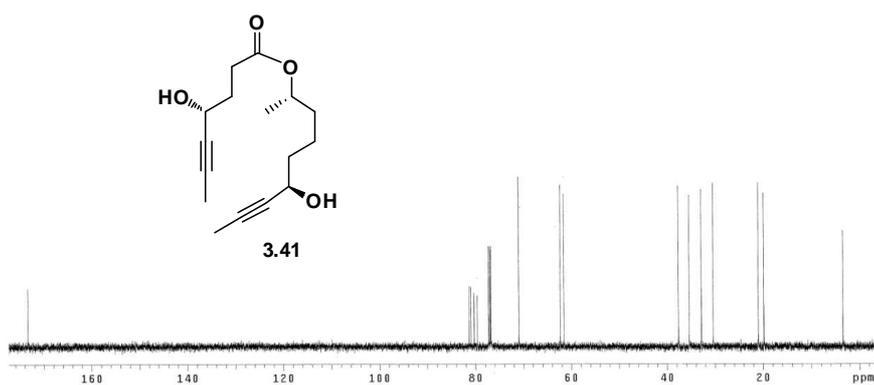
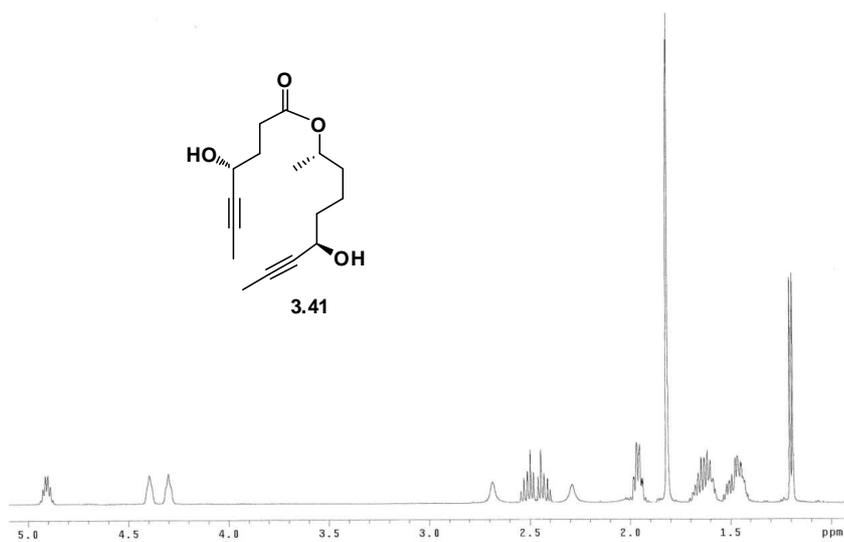


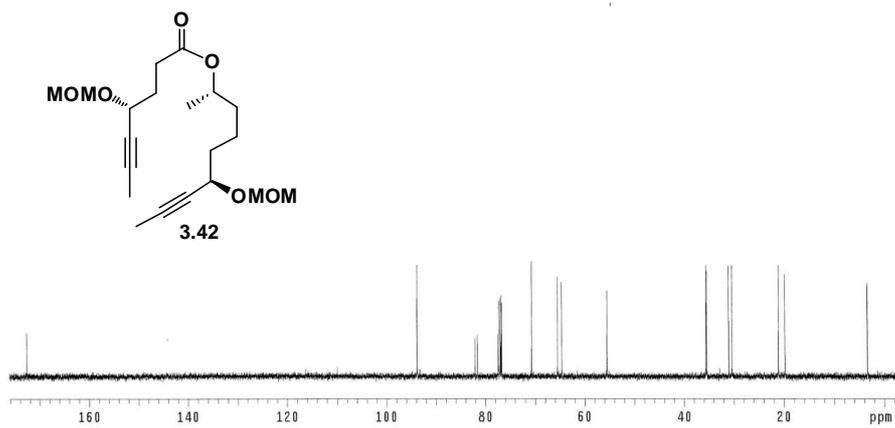
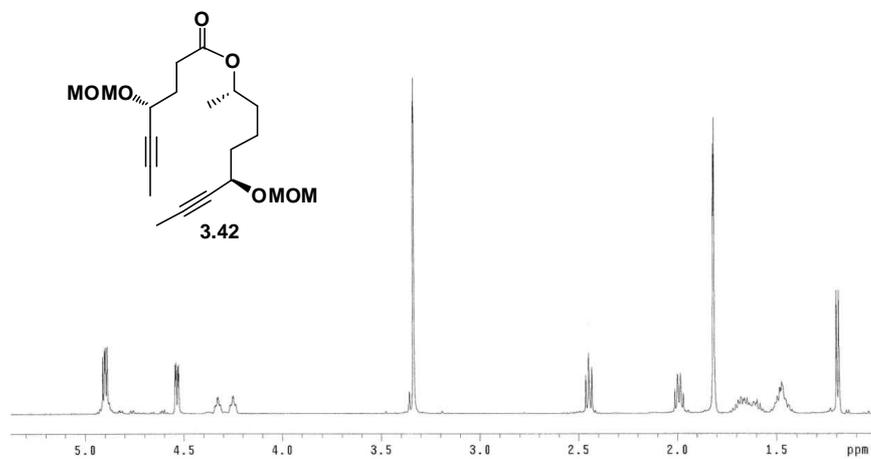


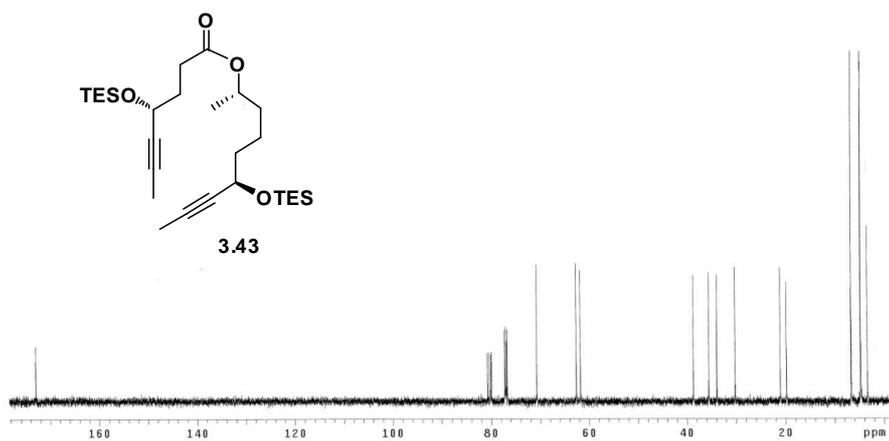
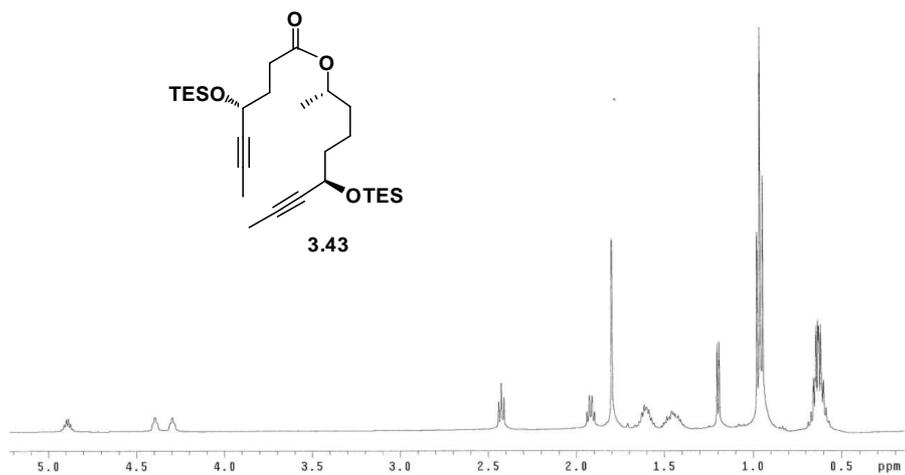












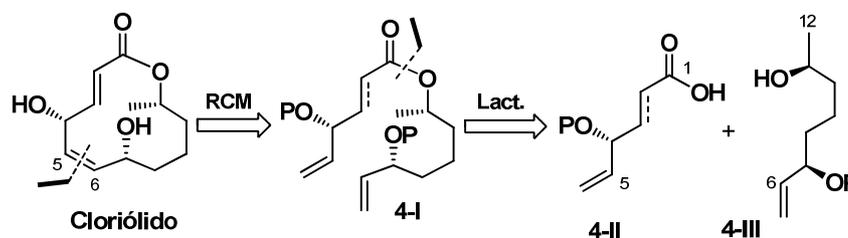
4. APROXIMACIÓN A LA SINTESIS DE CLORIÓLIDO MEDIANTE CICLACIONES RCM

4. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE CLORIÓLIDO MEDIANTE CICLACIONES RCM

4.1. Introducción

En el apartado anterior se han explicado todos los intentos que se llevaron a cabo para conseguir la formación del anillo macrolactónico del cloriólido mediante reacciones RCAM. El fallo de este tipo de reacciones nos llevó a abandonar esta estrategia sintética y centrar nuestros esfuerzos en la síntesis del anillo macrolactónico mediante reacciones de tipo RCM.

En el esquema 4.1 se indica un análisis retrosintético del cloriólido basado en la reacción RCM de un éster diolefínico de estructura **4-I** que se preparará mediante esterificación del ácido **4-II** con el alcohol **4-III**.



Esquema 4.1

4.2. Síntesis del alcohol 4.1 (fragmento C6-C12)

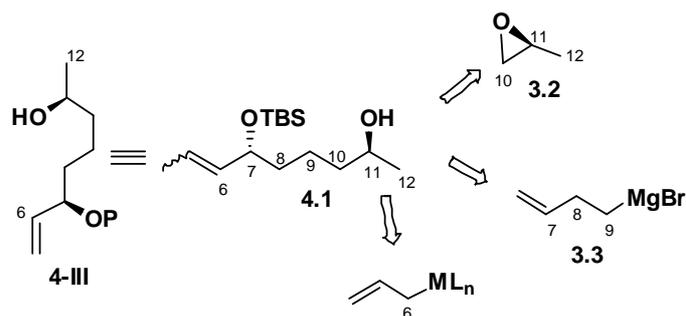
El fragmento olefínico C6-C12 (estructura **4-III** del esquema anterior) contiene dos de los estereocentros oxigenados del cloriólido, los situados en C7 y C11. La síntesis de este fragmento exige la protección ortogonal de los hidroxilos en C7 y C11 pues, al final de la secuencia sintética, se deberá desproteger el hidroxilo en C11 en presencia del protector del grupo hidroxilo en C7.

En la síntesis del inol **3.1**, el fragmento C6-C12 del apartado 3 que es funcionalmente similar a **4-III**, se empleó el grupo metoximetilo (MOM) para la protección del hidroxilo en C-11 y el grupo *t*-butildimetilsililo para el hidroxilo en C7. La desprotección quimoselectiva del grupo MOM se llevó a cabo con B-clorocatecolborano y DIPEA en diclorometano (véase el esquema 3.3). En

este caso, se decidió preparar como equivalente sintético del alcohol **4-III** la hidroiolefina **4.1** (véase el esquema 4.2), empleando como protector del hidroxilo en C-11 el grupo *p*-metoxibencilo (PMB), dado que su desprotección puede llevarse a cabo con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, reactivo mucho más barato que la combinación clorocatecolborano/DIPEA requerida para la desprotección del grupo MOM.

Las fuentes de carbono que se emplearon para la construcción de la hidroiolefina **4.1** se indican en el esquema 4.2 y fueron:

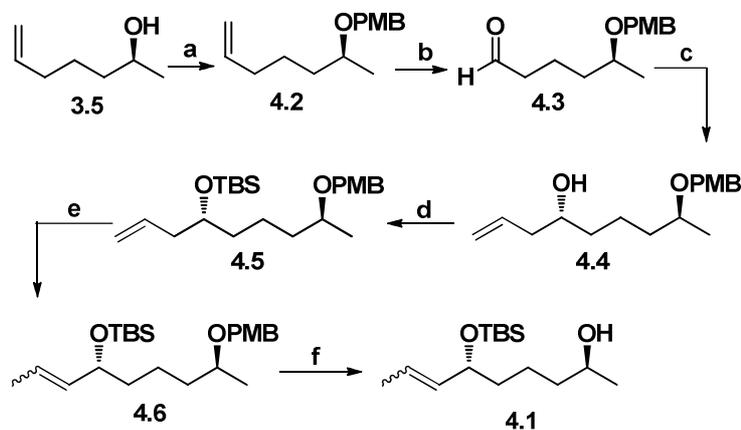
- (*S*)-2-metiloxirano **3.2**, que aporta los carbonos C10-C12 y el estereocentro oxigenado en C11.
- Bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio **3.3**, que aporta los carbonos C7-C9.
- El carbono C-6 y la funcionalidad olefínica necesaria para la proyectada reacción RCM serán aportados por un reactivo alilmetálico, simbolizado en el esquema 4.2 como $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{ML}_n$. Más adelante se explicará con detalle la naturaleza de este reactivo.



Esquema 4.2

Para la síntesis del alcohol **4.1** (fragmento C6-C12) se utilizó como compuesto de partida el alcohol insaturado **3.5**, cuya preparación ya se ha explicado en el apartado 3.2 de esta memoria. El compuesto **3.5** se protegió en el hidroxilo libre por ionización de éste con NaH y tratamiento del correspondiente alcóxido con PMBCl (esquema 4.3). La ruptura oxidante del doble enlace en el compuesto **4.2** se intentó en primer lugar mediante ozonólisis, pero en estas condiciones se provocaba la oxidación del grupo metileno del resto *p*-metoxibencilo. Por esta razón, se llevó a cabo la ruptura

oxidante del doble enlace de **4.2** mediante dihidroxilación con OsO₄ y NMO, seguida de reacción del correspondiente diol con Pb(OAc)₄. Esta secuencia permitió la obtención del aldehído **4.3**.



Esquema 4.3

Reactivos y condiciones: (a) NaH, PMBCl, THF, t. a., 18 h (66%). (b) (i) OsO₄, NMO, *t*-BuOH, THF, H₂O, t. a., 18 h; (ii) Pb(OAc)₄, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h. (c) alilBIPC₂ generado con (-)-DIPCl y bromuro de alilmagnesio, Et₂O, -78°C, 2 h (55% desde **4.2**). (d) TBSOTf, lutidina, CH₂Cl₂, 0°C, 7 min. (75%). (e) **Ru-II** (5% molar), *N*-tritol allilamina, DIPEA, CH₂Cl₂, reflujo, 16 h (76%); (f) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (63%).

Para la instalación del estereocentro en C7 se recurrió a la reacción de alilación asimétrica de Brown.¹⁵² Así, el aldehído **4.3** se trató con el agente alilante quiral generado *in situ* mediante reacción del bromuro de alilmagnesio con (-)-DIPCl en éter a -78°C. En estas condiciones se obtuvo el alcohol homoalílico **4.4** con una relación diastereoisomérica superior a 95:5 (no se detectaron por RMN señales del diastereoisómero minoritario).

El alcohol **4.4** se protegió en el hidroxilo por tratamiento con triflato de *t*-butildimetilsililo (TBSOTf) en presencia de lutidina. A continuación, el compuesto sililado **4.5** se sometió a un proceso de isomerización del doble enlace. Para conseguir este propósito empleamos la adaptación de Wipf del

¹⁵² (a) Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2417. (b) Ramachandran, P. V. *Aldrichim. Acta* **2002**, 35, 23.

método original de R. Roy y colaboradores,¹⁵³ que emplea complejos de tipo rutenio-carbeno.¹⁵⁴ La isomerización se llevó a cabo mediante calentamiento a reflujo de diclorometano del compuesto **4.5** en presencia de DIPEA, *N*-tritolil amina y el catalizador de Grubbs de 2ª generación, **Ru-II**. En estas condiciones se obtuvo el alqueno **4.6** como mezcla de olefinas *E/Z* en relación aproximada 9:1. Esta mezcla de olefinas era difícil de separar por lo que decidimos utilizar la mezcla como tal, ya que los dos isómeros son sintéticamente útiles dado que el segmento de etilideno, que es el que genera la isomería *E/Z*, será eliminado en la proyectada reacción RCM.

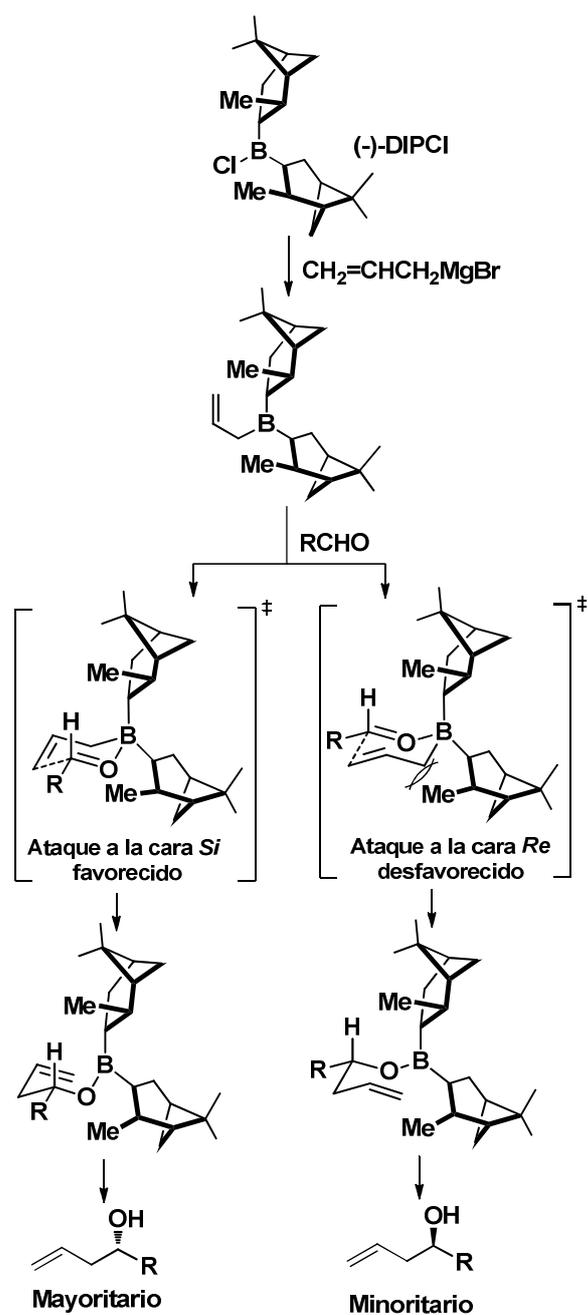
La síntesis del fragmento C6-C12 se completó mediante escisión quimioselectiva de la función *p*-metoxibencil éter, lo que se consiguió mediante tratamiento de **4.6** con DDQ en una mezcla CH₂Cl₂/H₂O.

En el esquema 4.4 se indica la estructura del (-)-DIPCl y la del reactivo de alilación que se genera cuando este compuesto reacciona con bromuro de alilmagnesio. El agente alilante se adiciona al aldehído RCHO mediante la intervención de un estado de transición de seis eslabones en conformación de silla. El grupo voluminoso R del aldehído ocupa la posición pseudoaxial y la adición del resto alílico se produce desde la cara *Si* del aldehído, lo que explica la configuración *R* del nuevo estereocentro formado en la alilación del aldehído **4.3**. En la adición alternativa, en la que se ataca la cara *Re* del aldehído, se produce una interacción estérica desestabilizante entre el grupo metilo de la parte de isopinocanfeilo y el metileno de la agrupación alílica, lo que explica la formación minoritaria del alcohol homoalílico de configuración *S*.¹⁵⁵

¹⁵³ (a) Hu, Y.-J.; Dominique, R.; Das, S. K.; Roy, R. *Can. J. Chem.* 2000, 78, 838. (b) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14848. (c) Sieng, B.; Ventura, O. L.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Synlett* 2008, 1216.

¹⁵⁴ Para revisiones sobre isomerización de olefinas terminales, véase: Donohoe, T. J.; O'Riordan, T. J. C.; Rosa, C. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 1014.

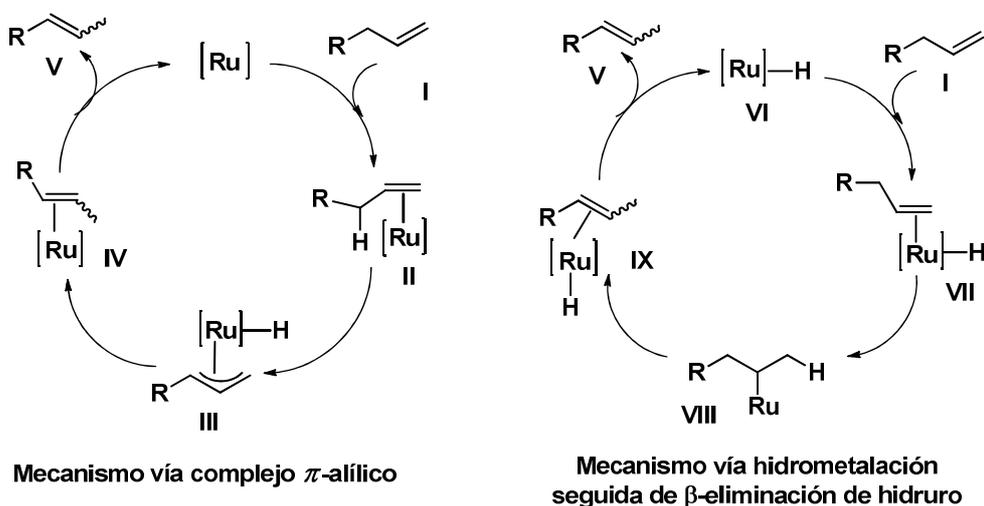
¹⁵⁵ Carreira, E.; Kvaerno, L. en *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, 2009, pag. 158.



Esquema 4.4

En el esquema 4.5 se indican los dos mecanismos de reacción propuestos para explicar la isomerización del doble enlace vía hidruros de rutenio.¹⁵⁶ En el mecanismo de la izquierda del esquema 4.5, se forma el complejo **II** por coordinación del alqueno **I** con el catalizador de rutenio. El complejo **II** forma un hidruro de rutenio π -alílico **III** que por hidrorrutenación se convierte en el complejo **IV**. Finalmente, la descoordinación del átomo de rutenio en **IV** forma el alqueno regioisomérico **V** y regenera el catalizador.

En el mecanismo de la derecha del esquema 4.5, la especie que propaga el ciclo de isomerización es un hidruro de rutenio **VI** que, por coordinación de la olefina seguida de hidrorrutenación, forma el intermedio **VIII**. La β -eliminación de hidruro forma el hidruro de rutenio **IX** que, por descoordinación del átomo de metal, conduce a la olefina regioisomérica **V**.



Esquema 4.5

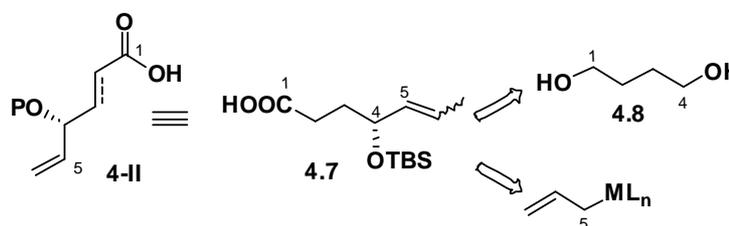
¹⁵⁶ Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865.

4.3. Síntesis del ácido 4.7 (fragmento C1-C5)

Como fragmento C1-C5 se decidió preparar el ácido insaturado **4.7**. Este compuesto contiene el estereocentro en C4 del cloriólido, siendo las fuentes de carbono empleadas para la construcción de este fragmento las que se indican en el esquema 4.6.

a) Butano-1,4-diol **4.8**, que aporta los carbonos C1-C4.

b) El carbono C-5 y la funcionalidad olefínica necesaria para la proyectada reacción RCM serán aportados por un reactivo alilmetálico, simbolizado en el esquema **4.6** como $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{ML}_n$. Como se explicará a continuación, el agente alilante será el mismo alilborano quiral empleado en la síntesis del alcohol **4.1**.



Esquema 4.6

La síntesis del ácido **4.7** se inició con la monoprotección del butano-1,4-diol **4.8**, lo que se consiguió mediante ionización del diol **4.8** con NaH en DMF seguida de reacción con PMBCl (esquema 4.7).¹⁵⁷ La oxidación de Swern del alcohol **4.9** proporcionó el aldehído **4.10**, que se sometió a alilación asimétrica de Brown con el agente alilante quiral generado in situ por tratamiento de bromuro de alilmagnesio con (-)-DIPCl.

El alcohol **4.11**, que se obtuvo con más del 99% de exceso enantiomérico. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC en columna de fase reversa ChiralCel® OD-R utilizando como eluyente $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (10:90, flujo 1 mL/min, t.r 3.73 min).¹⁵⁸

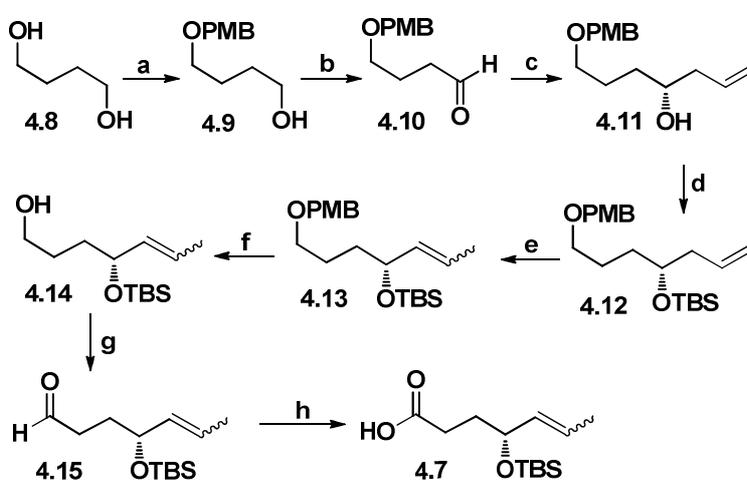
El alcohol **4.11** se convirtió en el sililéter **4.12** mediante reacción con triflato de *t*-butildimetilsililo en presencia de lutidina. El compuesto **4.12** se sometió al

¹⁵⁷ Onoda, T.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Iwasaki, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14543.

¹⁵⁸ El racemato mostraba en las condiciones indicadas en el texto dos señales a t.r. de 3.62 min. y 5.70 min.

proceso de isomerización del doble enlace mediante calentamiento en diclorometano en presencia del catalizador de Grubbs de 2ª generación **Ru-II**, DIPEA y *N*-tritol alil amina. Esta reacción proporcionó el alqueno **4.13** como mezcla de olefinas *E/Z*, en relación aproximada 95:5. Esta mezcla de olefinas era difícil de separar por lo que decidimos utilizar la mezcla como tal.

La escisión quimioselectiva del grupo *p*-metoxibencil éter se consiguió mediante tratamiento de **4.13** con DDQ en CH₂Cl₂/H₂O. El alcohol resultante, compuesto **4.14**, se convirtió por oxidación de Swern en el aldehído **4.15**, que se oxidó luego al ácido carboxílico **4.7** con NaClO₂ tamponado.

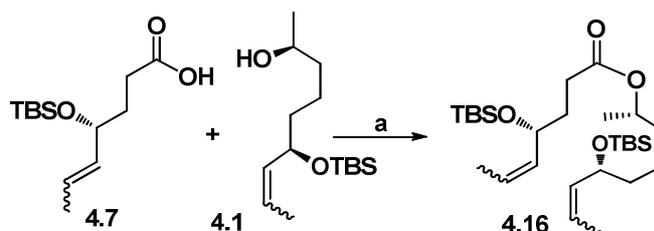


Esquema 4.7

Reactivos y condiciones: (a) NaH, PMBCl, THF, t. a., 18 h (84%). (b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min., luego Et₃N, -78°C, 30 min. y 0°C, 1 h. (c) alilBIPC₂ generado con (-)-DIPCl y bromuro de alilmagnesio, Et₂O, -78°C, 2 h (66% desde **4.9**). (d) TBSOTf, lutidina, CH₂Cl₂, 0°C, 8 min (88%); (e) **Ru-II** (5% molar), *N*-tritol alilamina, DIPEA, CH₂Cl₂, reflujo, 16 h (84%). (f) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (50%). (g) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min., luego Et₃N, -78°C, 30 min. y 0°C, 1 h. (h) NaClO₂, *t*-BuOH, buffer NaH₂PO₄, 2-metil-2-butenol, t. a., 18 h (97% desde **4.14**).

4.4. Conexión de los fragmentos C1-C5 y C6-C12 y ensayos de reacción RCM

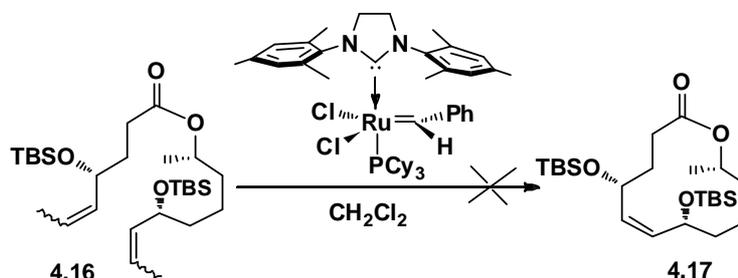
La conexión del ácido **4.7** (fragmento C1-C5) con el alcohol **4.1** (fragmento C6-C12) se llevó a cabo mediante esterificación de Yamaguchi, lo que dio el éster **4.16** con un rendimiento del 78% (véase el esquema 4.8).



Esquema 4.8

Reactivos y condiciones: (a) Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, DMAP, CH_2Cl_2 , t. a., 16 h (78%).

Una vez obtenido el éster **4.16** se ensayaron las reacciones RCM sobre este sustrato para lo cual se empleó el catalizador de Grubbs de 2^a generación **Ru-II** (véase el esquema 4.9). En la tabla 4.1 se reúnen los resultados obtenidos en los ensayos de ciclación RCM del éster **4.16**.



Esquema 4.9

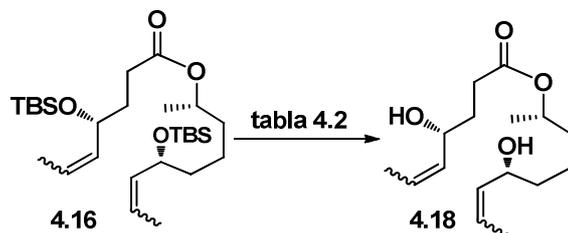
Los ensayos de reacción RCM sobre el sustrato **4.16** se llevaron a cabo por calentamiento a reflujo de una disolución aproximadamente 0.001 M del sustrato **4.16** en diclorometano en presencia de 20 mol% de catalizador (entrada 1 de la tabla 4.1) o bien de 50 mol% de catalizador (entrada 2 de la tabla 4.1). En los dos ensayos se recuperó el éster de partida inalterado.

Tabla 4.1

Entrada	Cat (mol%)	Tiempo (h)	Resultado
1	20	4	No reacciona
2	50	18	No reacciona

El fallo de la reacción RCM sobre el éster disililado **4.16** podría deberse al impedimento estérico que provocan las funciones sililoxi en las posiciones alílicas. Por este motivo se procedió a eliminar los grupos sililo a fin de disminuir la compresión estérica en las proximidades de las funciones olefínicas. En el apartado 3 de esta memoria ya se había planteado una situación similar y el proceso de desililación, que se había efectuado sobre el éster diacetilénico **3.39**, se había llevado a cabo con el empleo de TASF. El rendimiento en el proceso de doble desililación del éster **3.39** era del 64% (véase el esquema 3.12).

A fin de intentar mejorar el rendimiento del proceso de desililación del éster **4.16**, se ensayaron tres reactivos: HF-piridina, HF acuoso y TBAF. En la tabla 4.2 se recogen los resultados obtenidos en este proceso.



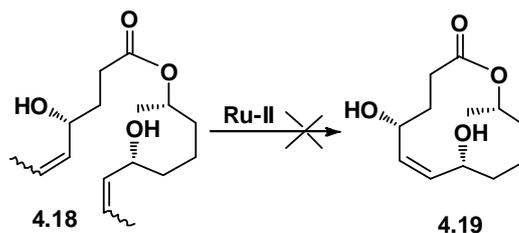
Esquema 4.10

Tabla 4.2

Entrada	Reactivo	Disolvente	Temp.	Tiempo	Rto
1	HF-piridina	Piridina	23°C	4 h	No reacc.
2	HF acuoso 48%	Acetonitrilo	23°C	18	48%
3	TBAF	THF	23°C	19 h	65%

El mejor método para la desililación fue la reacción del éster **4.16** con TBAF disuelto en THF. En las condiciones descritas en la entrada 3 de la tabla 4.2 el dihidroxiéster **4.18** se obtuvo con un rendimiento del 65%.

Una vez obtenido el dihidroxiéster **4.18**, se procedió a ensayar sobre este sustrato las reacciones RCM empleando el catalizador de Grubbs de 2ª generación **Ru-II** (esquema 4.11 y tabla 4.3).



Esquema 4.11

Tabla 4.3

Entr.	Cat (mol%)	Disolvente	Temp.	Tiempo	Resultado
1	100	CH ₂ Cl ₂	Reflujo	30 h	Prod. partida + prod. descomposición
2	10	Benceno	Reflujo	4 h	No reacciona

Como se puede apreciar en la tabla 4.3, no se consiguió en ningún caso la reacción RCM sobre el dihidroxiéster **4.18**.

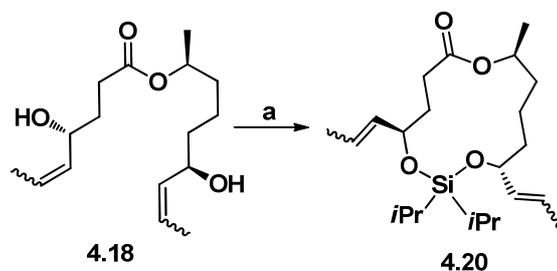
4.5. Conexión de los hidroxilos C4 y C7 mediante puente conector de sililo y ensayos de reacción RCM

Una posible explicación para el fallo de la reacción RCM sobre el dihidroxiéster **4.18** podría estar en la naturaleza acíclica de este compuesto, cuyo movimiento conformacional mantendría alejadas las extremidades olefínicas, imposibilitando la reacción de ciclación.

A fin de forzar la aproximación de las funciones olefínicas decidimos disminuir el movimiento conformacional del éster **4.18** uniendo

intramolecularmente las funciones hidroxilo mediante un puente conector de tipo sililo. Una estrategia similar había sido aplicada eficazmente por Haug y Kirsch en su síntesis del cloriólido (véase el esquema 2.7). Además del mencionado efecto beneficioso, la conexión de las funciones hidroxilo en C4 y C7 mediante un puente de éter de silicio debería conducir, mediante la reacción RCM, a la formación de un silildioxacicloalqueno de siete eslabones, con lo que se obtendría exclusivamente el doble enlace C5-C6 de configuración Z, que es el que se requiere para la síntesis del cloriólido.

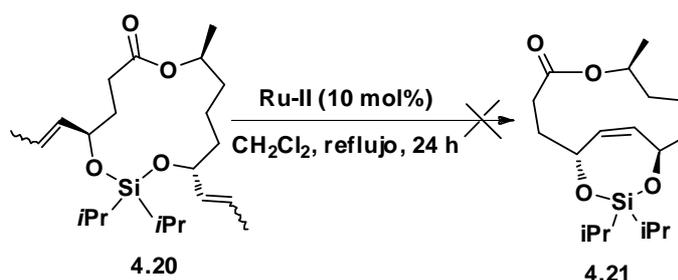
De acuerdo con lo anterior, el dihidroxiéster **4.18** se convirtió en el silil éter **4.20** mediante reacción con $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ en DMF a temperatura ambiente (véase el esquema 4.12). Aunque el rendimiento en la formación del compuesto **4.20** fue muy bajo (19%), decidimos ensayar sobre este compuesto la reacción RCM a fin de comprobar la hipótesis acabada de explicar.



Esquema 4.12

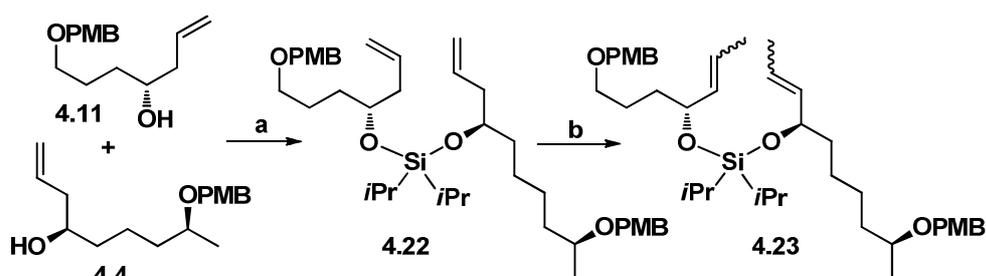
Reactivos y condiciones: (a) $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$, imidazol, DMF, temp. amb., 2 h (19%).

El ensayo de reacción RCM se llevó a cabo mediante calentamiento de una disolución del silil éter **4.20** (1 eq, 0.0018 M) en diclorometano en presencia del catalizador de Grubbs de 2^a generación **Ru-II** (10 mol%, esquema 4.13). La reacción se mantuvo a reflujo durante 24 horas, transcurridas las cuales se evaporó el disolvente y se analizó el crudo mediante RMN, mostrando la presencia del silil éter **4.20** inalterado.



Esquema 4.13

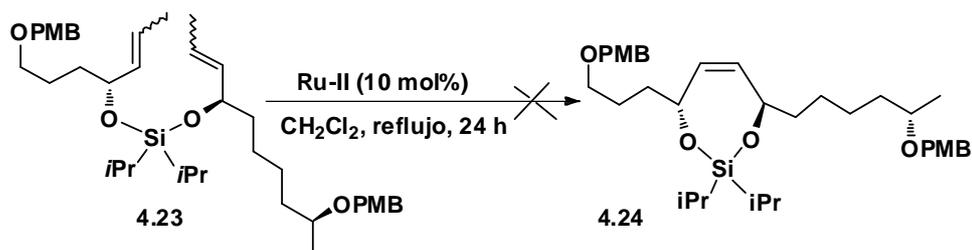
El fallo de la anterior reacción RCM podría deberse a la formación de un sistema bicíclico tensionado, por lo que decidimos sintetizar el silil éter **4.23** (véase el esquema 4.14) y probar sobre este compuesto la reacción RCM. El compuesto **4.23** se obtuvo mediante conexión de los alcoholes **4.11** y **4.4** con $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ seguida de isomerización de los enlaces dobles.



Esquema 4.14

Reactivos y condiciones: (a) $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$, imidazol, DMF, t. a., 1.5 h (45%). (b) (1) **Ru-II** (5% molar), *N*-tritol alilamina, DIPEA, CH_2Cl_2 , reflujo, 18 h. (2) **Ru-II** (5% molar), *N*-tritol alilamina, DIPEA, CH_2Cl_2 , reflujo, 24 h (92%).

El ensayo de reacción RCM sobre el silildioxano **4.23** se llevó a cabo mediante calentamiento de una disolución diclorometánica de este compuesto (1 eq, 0.0018 M) en presencia del catalizador de Grubbs de 2ª generación **Ru-II** (10 mol%, esquema 4.15). La reacción se calentó durante 24 horas y se monitorizó mediante cromatografía de capa fina, observándose únicamente la descomposición del material de partida.



Esquema 4.15

4.6. Ensayos de reacción RCM mediante catalizadores de Hoveyda-Schrock

La modificación de los fragmentos de carbeno-*N*-heterocíclico, empleados como ligandos del rutenio, ha permitido la obtención de catalizadores de metátesis más activos, capaces incluso de conseguir la síntesis de alquenos tetrasustituídos.¹⁵⁹ Las estructuras de algunos de estos nuevos catalizadores se indican en la figura 4.1.¹⁶⁰ Por ejemplo, el catalizador **Ru-V**, desarrollado por Blechert, consigue la síntesis de olefinas heterocíclicas tetrasustituídas, con elevados rendimientos, cuando la reacción RCM se lleva a cabo en hexafluorobenceno.¹⁶¹

Plenio y colaboradores han desarrollado una serie de catalizadores que contienen dos ligandos de tipo carbeno-*N*-heterocíclico, uno de los cuales es el catalizador **Ru-VI**, que permite la síntesis de olefinas tetrasustituídas con altos rendimientos.¹⁶²

El grupo de Grela sintetizó el catalizador **Ru-VII**, conocido como nitro-Grela, que es capaz también de conseguir la síntesis de olefinas tetrasustituídas con excelentes rendimientos. La alta reactividad de este catalizador reside en la presencia del grupo nitro, cuyo efecto electron-

¹⁵⁹ Paek, S-M. *Molecules* **2012**, *17*, 3348.

¹⁶⁰ (a) Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339. (b) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrod, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589. (c) Deshmukh, P. H.; Blechert, S. *Dalton Trans.* **2007**, 2479. (d) Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968. (e) Vorfalt, T.; Leuthäuser, S.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191. (f) Szadkowska, A.; Samojłowicz, C.; Grela, K. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 553.

¹⁶¹ Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968.

¹⁶² Sashuk, V.; Peeck, L.H.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3983.

atrayerente facilita la primera etapa de inserción de la olefina en el carbeno de rutenio.¹⁶³

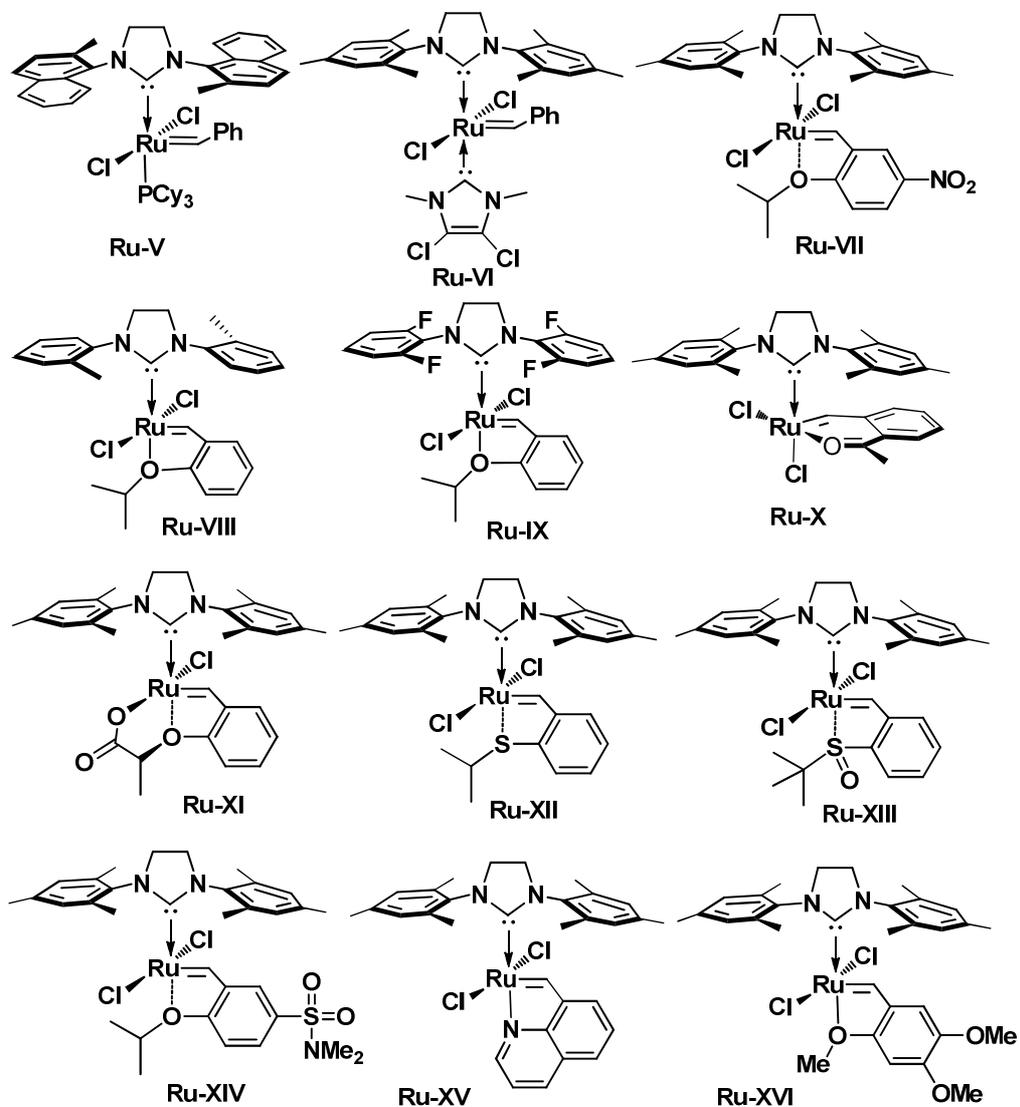


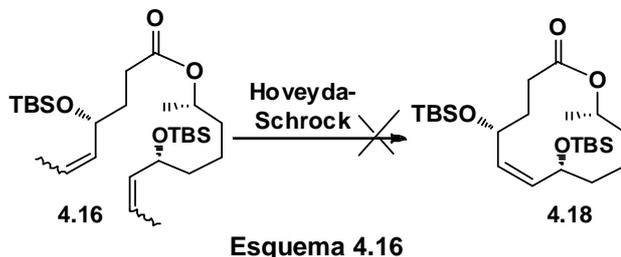
Figura 4.1

¹⁶³ Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318.

El cambio de los grupos mesitilo por grupos *o*-tolilo genera el catalizador **Ru-VIII**, menos exigente desde el punto de vista estérico que el catalizador **Ru-II** y mucho más reactivo que éste.¹⁶⁴ Este catalizador es capaz de conseguir la síntesis de azaciclos con enlaces dobles tetrasustituidos con cargas de catalizador tan bajas como 5.000 ppm.¹⁶⁵

Llegados a este punto se decidió que no era conveniente ensayar en los sustratos en estudio algunos de los catalizadores anteriores, cuya actividad catalítica era elevada pero cuya selectividad *E/Z* no está controlada por el propio catalizador. En lugar de ello se decidió probar los nuevos catalizadores diseñados por los grupos de Hoveyda y Schrock y cuya selectividad *Z* en las reacciones RCM ha sido demostrada por los mismos.^{118,120}

Como estos catalizadores no son comercialmente accesibles, se contactó con el profesor A. Hoveyda, del Boston College, y se le planteó la posibilidad de someter el sustrato en estudio a la reacción RCM en sus propios laboratorios y con los nuevos catalizadores *Z*-selectivos desarrollados por él. El profesor Hoveyda aceptó amablemente nuestra petición, por lo que le fueron enviados unos 130 mg del éster **4.16**. Sin embargo, este sustrato tampoco reaccionó con ninguno de los catalizadores *Z*-selectivos **1.179-1.183** ensayados en el mencionado grupo.



La explicación de la falta de reactividad, o en algunos casos descomposición, del sustrato **4.16** en las reacciones RCM podría estar en la presencia de los dos enlaces dobles disustituidos. Esta mayor sustitución, en

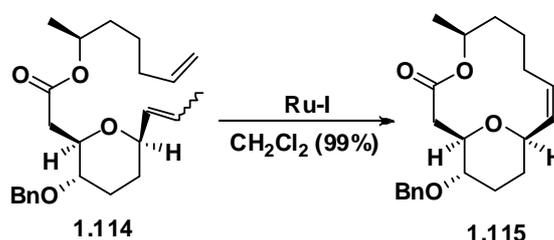
¹⁶⁴ Stewart, I.C.; Ung, T.; Pletnev, A.A.; Berlin, J.M.; Grubbs, R.H.; Schrodri, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589.

¹⁶⁵ Kuhn, K.M.; Champagne, T.M.; Hong, S.H.; Wei, W.H.; Nickel, A.; Lee, C.W.; Virgil, S.C.; Grubbs, R.H.; Pederson, R.L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984.

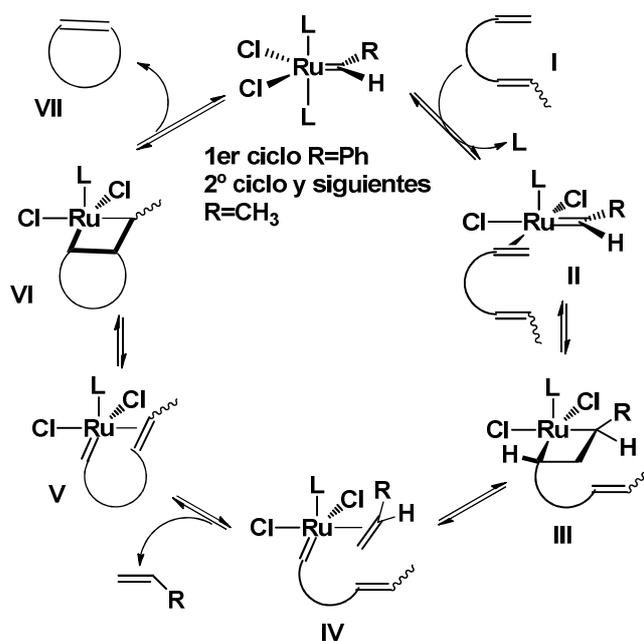
comparación con los usuales enlaces dobles monosustituídos (terminales), provoca un inicio lento de la reacción RCM y una propagación asimismo lenta del ciclo catalítico, razón por la cual los metal-alquilidenos intermedios tienen tiempo suficiente para experimentar reacciones colaterales improductivas. Además, las dos restos olefínicos del sustrato **4.16** son mayoritariamente de configuración *E*. Esta estereoquímica es aceptada con lentitud por los catalizadores *Z*-selectivos de Hoveyda-Schrock, y la reacción RCM sólo puede ser iniciada por la pequeña proporción de isómero *Z*.

Si se emplean catalizadores muy activos, capaces de reaccionar con alquenos disustituídos, el anillo resultante de la reacción RCM será escindido por el catalizador causando una rápida isomerización. Para lograr la formación del alqueno macrocíclico de configuración *Z* se necesita un sustrato que, reaccionando rápida y fácilmente, permita el empleo de catalizadores suaves que no den lugar a apertura del anillo y a la subsiguiente isomerización. Las hipótesis anteriores vienen corroboradas por los siguientes hechos.

1) En la reacción RCM del sustrato **1.114**, llevada a cabo con anterioridad en nuestro grupo de investigación, se obtuvo el producto de ciclación con un rendimiento prácticamente cuantitativo con el catalizador Ru-I y un rendimiento del 67% con el catalizador Ru-II.⁸⁰



En el esquema 4.18 se propone el ciclo catalítico que debe operar en la reacción RCM del sustrato **1.114**.

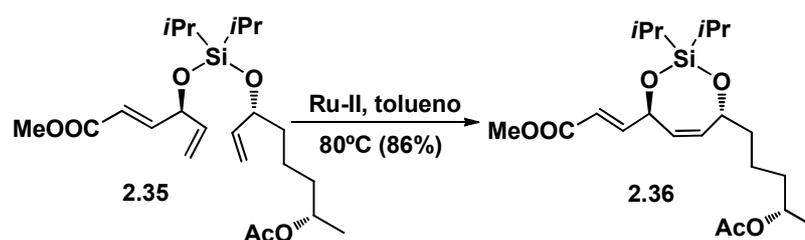


Esquema 4.18

A diferencia del sustrato **4.16**, el compuesto **1.114** contiene un enlace doble monosustituido. El ciclo catalítico se debe iniciar con una rápida coordinación y cicloadición del catalizador sobre dicho doble enlace monosustituido, dando lugar al rutenociclobutano **III**, cuya ciclorreversión conduce al alquilideno **IV**. La cicloadición intramolecular sobre el doble enlace disustituido forma el rutenociclobutano **VI** cuya ciclorreversión conduce al producto final de RCM.

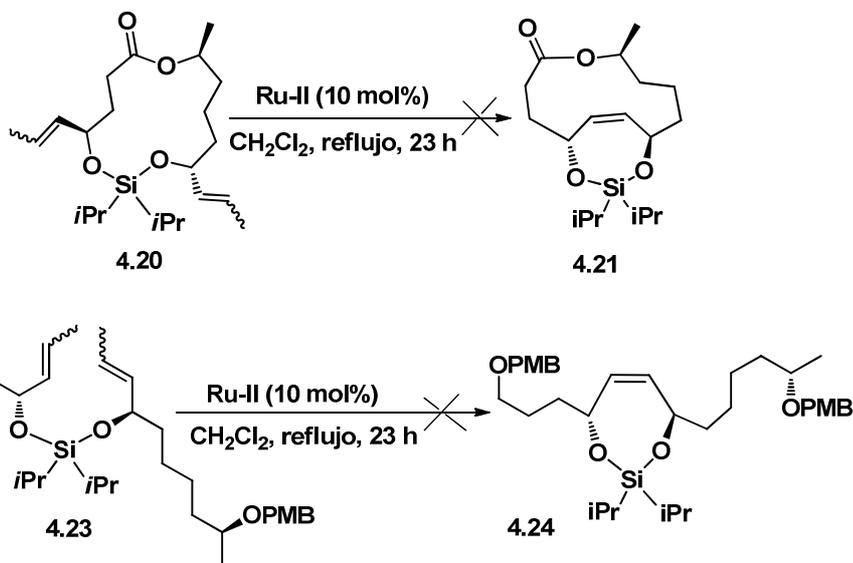
Cuando el sustrato para la reacción RCM es el **4.16** la reacción no se puede iniciar favorablemente porque los dos enlaces dobles son disustituidos.

2) En la síntesis del cloróido de Haug y Kirsch se lleva a cabo la reacción RCM que se indica en el esquema 4.19.¹³¹ El éxito de la reacción se puede atribuir a la presencia de los dos enlaces dobles monosustituidos en el sustrato **2.35**, que permiten una rápida y fácil iniciación así como una rápida propagación del ciclo catalítico.



Esquema 4.19

Sin embargo, nuestros sustratos **4.20** y **4.23**, que contienen ambos sendos enlaces dobles disustituidos, fueron incapaces de experimentar el proceso RCM (véase el esquema 4.20). En estos sustratos el catalizador debe encontrar serias dificultades para iniciar el ciclo catalítico por la presencia en los mismos de los enlaces dobles disustituidos.



Esquema 4.20

Nuestras hipótesis quedarían confirmadas si un sustrato del tipo **4.25**, con los dos enlaces dobles monosustituidos, experimentase favorablemente la reacción RCM.

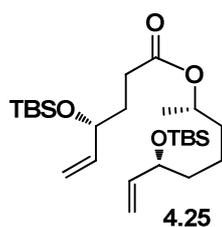
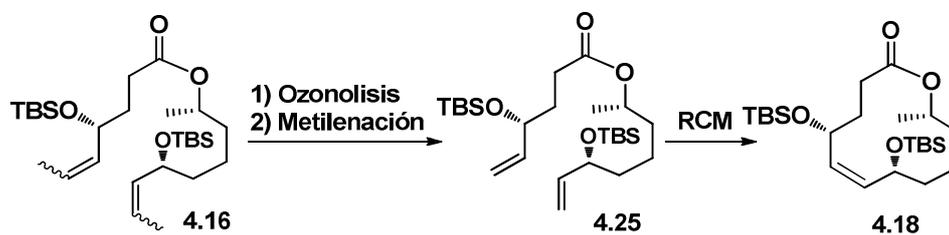


Figura 4.2

El compuesto **4.25** se podría obtener de **4.16** mediante la secuencia sintética que se indica en el esquema 4.21.



Esquema 4.21. Propuesta de conversión de **4.16** en **4.25** e hipotética reacción RCM sobre este sustrato

La propuesta sintética anterior se le ha planteado al profesor A. Hoveyda quien ha accedido a probarla sobre el sustrato **4.16** que obra en su poder.

4.7. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.7.1. TÉCNICAS GENERALES

Véase la sección 3.6.1.

4.7.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Síntesis del compuesto 4.2



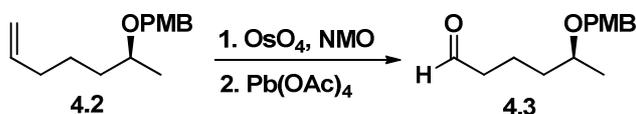
Una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 5.4 g, 135 mmol, 3 eq) se lavó con hexano (2 x 20 mL). A continuación, se añadió THF (100 mL) y luego, bajo N₂ y a 0°C, se añadió poco a poco el alcohol **3.5** (5.1 g, 45 mmol, 1.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió, bajo N₂ y a 0°C, TBAI (8.3 g, 0.5 eq) y PMBCl (6.12 mL, 45 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (300 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron con MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano:Éter 9:1, lo que proporcionó 6.96 g del compuesto **4.2** (66%) como aceite incoloro.

$[\alpha]_D +14.24$ (c= 1.28, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 23.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 24.3 Hz, 2H), 5.87 – 5.75 (m, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.62 – 1.39 (m, 4H), 1.19 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.01, 130.04 (C), 138.89, 129.15 (x2), 113.71 (x2), 69.91 (CH), 114.40, 74.33, 36.12, 33.78, 24.84 (CH₂), 55.27 19.63 (CH₃).

Síntesis del aldehído 4.3



1) Dihidroxilación del doble enlace

A una disolución del compuesto **4.2** (3.58 g, 16.04 mmol, 1 eq) en THF (33 mL) se le adicionó *t*BuOH (81 mL) y agua destilada (8 mL por mmol de alqueno). La mezcla resultante se agitó, bajo N₂, y una vez homogeneizada se añadió NMO (2.35 g, 20.05 mmol, 1.25 eq) y OsO₄ (1.96 mL, 8.02 mmol, 0.5 eq). La reacción se agitó temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se vertió sobre una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio y se agitó durante una hora. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (300 mL) y se secaron con MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando AcOEt→CH₂Cl₂:MeOH 95:5, lo que proporcionó 3.08 g (77%) del correspondiente diol, cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

IR ν_{max} 3400 (br, OH) cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 – 3.32 (m, 5H), 2.82 (s, 2H), 1.61 – 1.33 (m, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.09, 131.00 (C), 129.23 (x2), 113.76 (x2), 74.24 (CH), 72.17, 69.97, 66.76, 36.53, 33.09, 21.56 (CH₂) 55.28, 19.62 (CH₃).

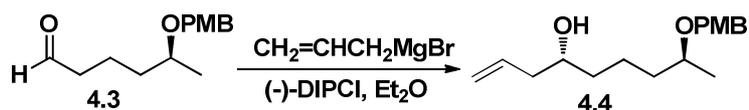
HR EIMS *m/z* (% int. rel.): 291.1568 (M+Na⁺). Calc. para C₁₅H₂₃O₄Na, 291.1572.

2) Ruptura oxidante del diol

A una disolución del diol (3.26 g, 12.17 mmol, 1 equivalente) en diclorometano (158 mL) se le añadió, a 0°C y bajo N₂, tetracetato de plomo (5.94 g, 13.39 mmol, 1.1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente

durante seis horas. Luego se añadió carbonato potásico (5.05 g, 36.53 mmol, 3 equivalentes), se agitó durante 5 minutos y se filtró. El filtro se lavó a fondo con AcOEt y el filtrado se concentró en el rotavapor obteniéndose el aldehído crudo (2.3 g), que no se purificó.

Síntesis del alcohol homoalílico 4.4



A una disolución de (-)-DIPCl (5.56 g, 17.35 mmol, 1.5 eq) en éter (70 mL) se le añadió, a -78°C bajo nitrógeno, bromuro de alilmagnesio (14.14 mL 1 M en éter, 14.14 mmol). Luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Las sales de magnesio precipitadas se filtraron cuidadosamente bajo atmósfera de nitrógeno. El líquido filtrado se enfrió a -78°C y se añadió el aldehído **4.3** (2.73 g, 11.57 mmol, 1 eq) disuelto en éter (12 mL) y se agitó a -78°C durante una hora. Acabado este tiempo, se añadió una disolución tampón de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$ de $\text{pH}=7.01$ (70 mL), metanol (70 mL) y 30 mL de peróxido de hidrógeno (30 mL de una disolución acuosa al 30%). La mezcla resultante se agitó durante treinta minutos y luego se extrajo con AcOet (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se lavaron secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano:AcOEt 7:3, lo que proporcionó 2.41 g del alcohol **4.4** como aceite incoloro (55% desde el compuesto **4.2**).

$[\alpha]_{\text{D}} +41.62$ ($c= 1.28$, CHCl_3)

IR ν_{max} 3400 (br, OH) cm^{-1}

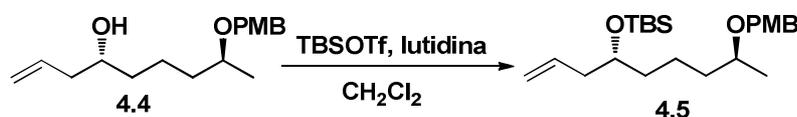
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, cdCl_3) δ 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 5.15 – 5.13 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.52

– 3.48 (m, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.51 – 1.38 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, cdCl_3) δ 159.00, 131.10 (C), 134.85, 129.19 (x2), 113.70 (x2), 74.41, 69.96 (CH), 117.98, 70.54, 41.92, 36.76, 36.62, 21.70 (CH_2), 55.24, 19.62 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 301.1783 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$, 301.1780.

Síntesis del compuesto 4.5



A una disolución del alcohol **4.4** (2.31 g, 8.28 mmol, 1 equivalente) en diclorometano (42 mL) se le añadió, a 0°C y bajo nitrógeno, lutidina (1.45 mL 12.42 mmol, 1.5 eq.) y, a continuación, triflato de *t*-butildimetilsililo (2.28 mL, 9.94 mmol, 1.2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se vertió sobre una disolución acuosa de cloruro amónico y se extrajo diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Éter (9:1) como eluyente, lo que proporcionó 2.42 g (75%) del compuesto **4.5**, como aceite incoloro.

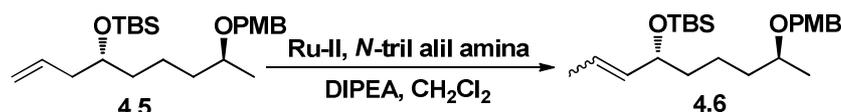
$[\alpha]_{\text{D}} +22.37$ ($c = 1.075$, CHCl_3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.83 (ddt, $J = 17.4, 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 5.07 – 5.02 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 158.93, 131.12, 18.05 (C), 135.25, 129.04 (x2), 113.61 (x2), 74.36, 71.90 (CH), 116.52, 69.87, 41.92, 36.79, 21.45, 19.58, (CH₂), 55.08, 25.84 (x3), -4.42, -4.56 (x2) (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 393.2829 (M+H⁺). Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, 393.2825

Isomerización del doble enlace: síntesis de 4.6



A una disolución de *N*-tritol alilamina (3.34 g, 11.17 mmol, 2.0 eq), en diclorometano anhidro y desoxigenado (14 mL), se le añadió el catalizador de Grubbs de 2^a generación **Ru-II** (0.24 g, 0.28 mmol, 0.05 eq). A continuación se añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución formada por el compuesto **4.5** (2.19 g, 5.58 mmol, 1 eq) y DIPEA (0.96 mL, 5.58 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado (100 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Tras filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo aceitoso se cromatografió sobre gel de sílice con Hexano/AcOEt 9:1, lo que proporcionó 1.67 g (76%) del compuesto **4.6**.

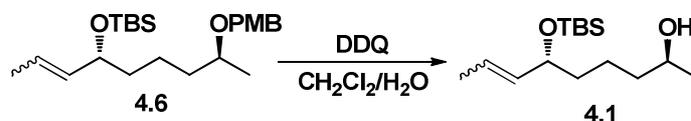
$[\alpha]_{\text{D}} +13.93$ (c= 1.14, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.53 – 5.46 (m, 1H), 5.38 (ddd, $J = 15.2, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.78 (s, $J = 1.9$ Hz, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.61 – 1.30 (m, 6H), 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, $J = 1.5$ Hz, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.00 (s, $J = 4.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 158.98, 131.25, 17.57 (C), 134.94, 129.14 (x2), 124.79, 113.70 (x2), 74.56, 73.70 (CH), 69.94, 38.48, 36.67, 21.54 (CH₂), 55.26, 25.94 (x3), 19.63, 18.26, -4.19, -4.71 (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 393.2829 (M+H⁺). Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, 393.2825.

Síntesis del alcohol 4.6



A una disolución del compuesto **4.6** (1.67 g, 4.24 mmol, 1 eq) en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (20:1, 63 mL), se le añadió, a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, DDQ (1.06 g, 4.67 mmol, 1.1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Éter 8:2 como eluyente, lo que proporcionó 750 mg (63%) del alcohol **4.1**.

$[\alpha]_{\text{D}} +7.25$ ($c= 1.34$, CHCl_3)

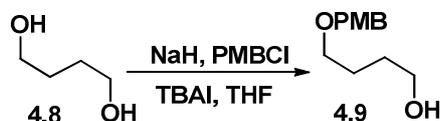
IR ν_{max} 3350 (br, OH) cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.57 – 5.49 (m, 1H), 5.44 – 5.36 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.65 – 1.31 (m, 7H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 – 0.89 (m, 9H), 0.03 (d, $J = 10.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 17.53 (C), 134.83, 124.94, 73.61, 68.10 (CH), 39.33, 38.36, 21.54 (CH_2), 25.92 (x3), 23.41, 18.24, -4.19, -4.72 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 273.2253 ($\text{M}+\text{H}^+$). Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{O}_2$, 273.2250

Síntesis del alcohol 4.9



Una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1.56 g, 39.70 mmol, 1.2 eq) se lavó con hexano (2 x 20 mL). A continuación, se

añadió DMF (100 mL) y luego, bajo N₂ y a 0°C, se añadió poco a poco el alcohol **4.8** (5 mL, 56.26 mmol, 1.7 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadió, bajo N₂ y a 0°C, TBAI (6.1 g, 16.54 mmol, 0.5 eq) y PMBCl (4.5 mL, 33.08 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (300 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron con MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano:AcOEt 3:7, lo que proporcionó 5.85 g del compuesto **4.9** (84%) como aceite incoloro.

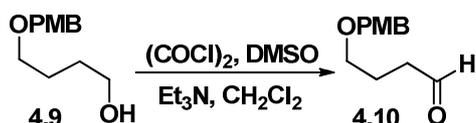
IR ν_{\max} 3400 (br, OH) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.22, 130.22 (C), 129.30 (x2), 113.81 (x2) (CH), 72.70, 70.03, 62.72, 30.24, 26.76 (CH₂), 55.24 (CH₃).

HR EIMS *m/z* (% int. rel.): 233.1154 (M+H⁺). Calc. para C₁₂H₁₈O₃, 233.1155.

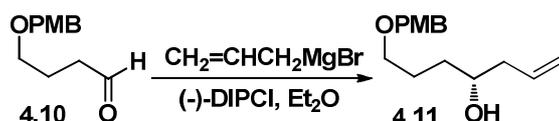
Síntesis del aldehído 4.10



A una disolución de (COCl)₂ (2.5 mL, 28.55 mmol, 5 eq) en CH₂Cl₂ seco (40 mL) se le añadió, bajo atmósfera de N₂ y a -78°C, DMSO (4.05 mL, 57.08 mmol, 3 eq) disueltos en diclorometano (8 mL). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se añadió una disolución del alcohol **4.10** (4 g, 19.03 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ seco (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos y, a continuación, se añadió Et₃N (10.6 mL, 76.11 mmol, 4 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a

0°C. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Tras filtrar y concentrar a presión reducida, se obtuvo el aldehído **4.10**, que se empleó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis del alcohol homoalílico



A una disolución de (-)-DIPCl (6.93 g, 21.61 mmol, 1.5 equivalentes) en éter (87 mL) se le añadió, a -78°C bajo N_2 , bromuro de alilmagnesio (18 mL, 1 M en éter, 1.25 eq). Luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Las sales de magnesio precipitadas se filtraron cuidadosamente bajo atmósfera de nitrógeno. El líquido filtrado se enfrió a -78°C y se añadió el aldehído **4.10** crudo (~3.0 g, ~14.0 mmol, 1 eq) disuelto en éter (15 mL) y se agitó a -78°C durante una hora. Acabado este tiempo, se añadió una disolución tampón de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$ de $\text{pH}=7.01$ (87 mL), metanol (87 mL) y 43 mL de peróxido de hidrógeno (30 mL de una disolución acuosa al 30%). La mezcla resultante se agitó durante treinta minutos y luego se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se lavaron secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano: AcOEt 7:3, lo que proporcionó 2.32 g del alcohol **4.11** como aceite incoloro (66% desde el alcohol **4.9**).

$[\alpha]_{\text{D}} +2.16$ ($c= 1.15$, CHCl_3)

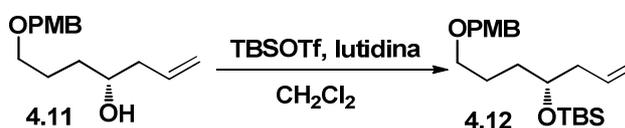
IR ν_{max} 3400 (br, OH) cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.88 – 5.78 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.49 (td, $J = 6.0, 2.7$ Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.18, 130.27 (C), 129.30 (x2), 117.67, 113.79 (x2), 70.57 (CH), 135.05, 72.65, 70.14, 41.95, 34.10, 26.24 (CH_2), 55.25 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 273.1467 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 273.1464.

Síntesis del compuesto 4.12



A una disolución del alcohol **4.11** (2.37 g, 9.45 mmol, 1 equivalente) en diclorometano (50 mL) se le añadió, a 0°C y bajo nitrógeno, lutidina (1.65 mL 12.17 mmol, 1.5 eq.) y, a continuación, triflato de *t*-butildimetilsililo (2.61 mL, 11.35 mmol, 1.2 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se vertió sobre una disolución acuosa de cloruro amónico y se extrajo diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Éter (9:1) como eluyente, lo que proporcionó 3.04 g (88%) del compuesto **4.12**, como aceite incoloro.

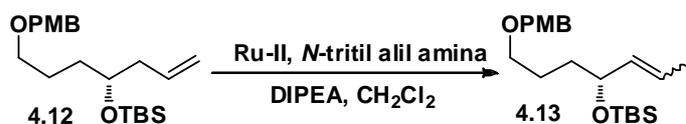
$[\alpha]_{\text{D}} +8.27$ ($c = 1.07$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 7.25$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 7.25$ Hz, 2H), 5.82 – 5.72 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.40 (td, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 1.75 – 1.28 (m, 4H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.10, 130.79, 18.11 (C), 116.66, 72.43 (CH), 135.25 (x2), 129.16, (x2), 113.74, 71.77, 70.25, 41.92, 33.26, 25.90 (CH_2), 55.26, 25.62 (x3), -4.38, -4.53 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 365.2512 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$, 365.2516.

Isomerización del doble enlace: síntesis de 4.13



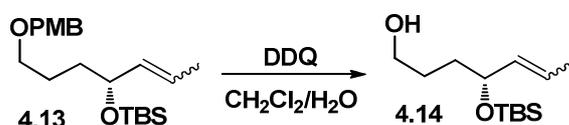
A una disolución de *N*-tritol alilamina (4.97 g, 16.61 mmol, 2.0 eq), en diclorometano anhidro y desoxigenado (21 mL), se le añadió el catalizador de Grubbs de 2^a generación **Ru-II** (0.35 g, 0.42 mmol, 0,05 eq). A continuación se añadió, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución formada por el compuesto **4.12** (3.03 g, 8.30 mmol, 1 eq) y DIPEA (1.42 mL, 8.30 mmol, 1.0 eq) en CH_2Cl_2 anhidro y desoxigenado (150 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Tras filtrar y concentrar a presión reducida, el residuo aceitoso se cromatografió sobre gel de sílice con Hexano/AcOEt 9:1, lo que proporcionó 2.52 g (84%) del compuesto **4.13**.

$[\alpha]_{\text{D}} +2.64$ ($c= 1.08$, CHCl_3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J= 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J= 8.7$ Hz, 2H), 5.57 – 5.46 (m, 1H), 5.44 – 5.33 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 3H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.11, 130.82, 18.23 (C), 134.78, 129.19 (x2), 124.97, 113.75 (x2), 72.46, (CH), 73.49, 70.21, 34.94, 25.68 (CH_2), 55.26, 25.93(x3), 17.53, -4.20, -4.74 (CH_3).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 365.2512 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$, 365.2511.

Síntesis del alcohol 4.14

A una disolución del compuesto **4.13** (2.38 g, 6.52 mmol, 1 eq) en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (20:1, 100 mL), se le añadió, a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, DDQ (1.63 g, 7.17 mmol, 1.1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/Éter 8:2 como eluyente, lo que proporcionó 790 mg (50%) del alcohol **4.14**.

$[\alpha]_D +6.55$ ($c= 1.20$, CHCl_3)

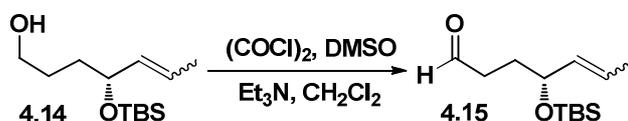
IR ν_{max} 3400 (br, OH) cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.58 – 5.52 (m, 1H), 5.47 – 5.40 (m, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.68 (ddd, $J = 6.4, 1.4, 0.7$ Hz, 3H), 1.65 – 1.52 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 28.39 (C), 134.23, 125.31, 73.43 (CH), 63.07, 34.98, 18.23 (CH_2), 25.90 (x3), 17.53, -4.26, -4.80 (CH_3).

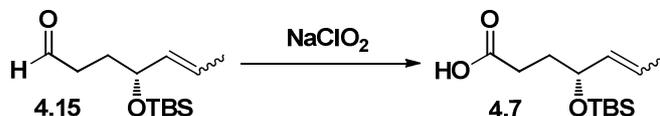
HR EIMS m/z (% int. rel.): 245.1937 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$: 245.1938.

Síntesis del aldehído 4.15



A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (0.56 mL, 6.38 mmol, 1.5 eq) en CH_2Cl_2 seco (9 mL) se le añadió, bajo atmósfera de N_2 y a -78°C , DMSO (0.91 mL, 12.78 mmol, 3 eq) disueltos en diclorometano (3 mL). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se añadió una disolución del alcohol **4.14** (1.04 g, 4.26 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 seco (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos y, a continuación, se añadió Et_3N (2.37 mL, 17.03 mmol, 4 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0°C . A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Tras filtrar y concentrar a presión reducida, se obtuvo el aldehído **4.10** (0.85 g) que se emplearon directamente en la siguiente reacción.

Síntesis del ácido 4.7



El aldehído crudo obtenido en la reacción anterior (0.85 g) se disolvió en *t*-BuOH (85 mL) y se le añadió, a 0°C , 2-metil-2-buteno (21.30 mL). A esta disolución se le añadió a 0°C una disolución de NaH_2PO_4 en agua al 20% (3.78 mL) y una disolución acuosa de NaClO_2 al 25% (17.40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 1:1 y luego

CH₂Cl₂/MeOH, lo que proporcionó 1.06 g del ácido **4.7** como un aceite incoloro (97% de rendimiento global desde **4.14**).

$[\alpha]_D +4.93$ (c= 1.62, CHCl₃)

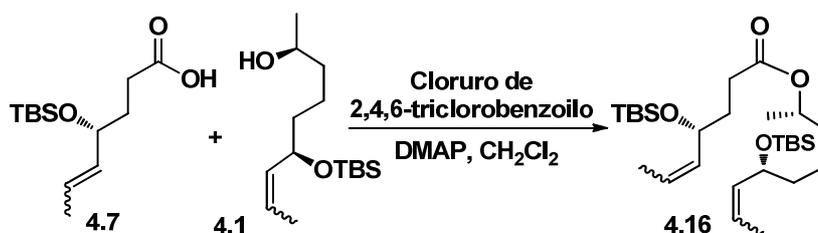
IR ν_{\max} 2900 (br, OH) cm⁻¹, 1703 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.64 – 5.52 (m, 1H), 5.44 – 5.35 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.23, 29.70 (C), 133.74, 125.95, 72.46 (CH), 32.82, 18.17 (CH₂), 17.52, 25.87 (x3), -4.28, -4.86 (CH₃).

ESI-QTOF *m/z*: 257.1572 (M-H)⁻. Calc. para C₁₃H₂₆O₃Si, 257.1573.

Síntesis del éster **4.16**



A una disolución del ácido insaturado **4.7** (0.43 g, 1.68 mmol, 1 eq) en diclorometano (6 mL) se le añadió, bajo N₂ y a temperatura ambiente, Et₃N (0.7 mL, 5.02 mmol, 3 eq) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0.93 mL, 2.51 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 1 hora y luego se añadió el alqueno **4.1** (0.50 g, 1.84 mmol, 1,1 eq) disuelto en diclorometano (2 mL) y seguidamente DMAP (0.31g, 2.51 mmol, 1.5 eq) disuelta en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, durante 3 horas. A continuación se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía

de columna sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 9:1, lo que proporcionó 1.32 g (78%) del éster **4.16**.

$[\alpha]_D +4.93$ (c=1.1, CHCl₃)

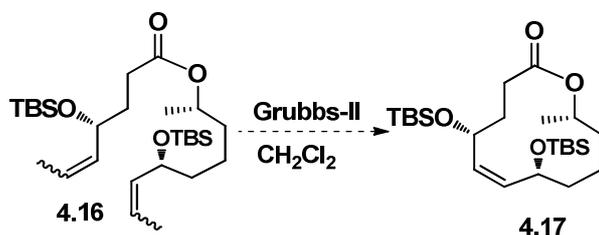
IR ν_{\max} 1733 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.59 – 5.51 (m, 2H), 5.44 – 5.31 (m, 2H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 6H), 1.53 – 1.29 (m, 6H), 1.20 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.04 – 0.04 (m, 6H), 0.02 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.40, 18.23, 18.19 (C), 134.80, 134.12, 125.58, 124.92, 73.46, 72.59, 70.76 (CH), 38.19, 35.90, 33.31, 30.39, 21.20 (CH₂), 25.90 (x6), 19.88, 17.53 (x2), -4.19 (x2), -4.74 (x2) (CH₃).

HR EIMS m/z (% int. rel.): 535.3615 (M+Na⁺). Calc. para C₂₈H₅₆O₄Si₂Na, 535.36.

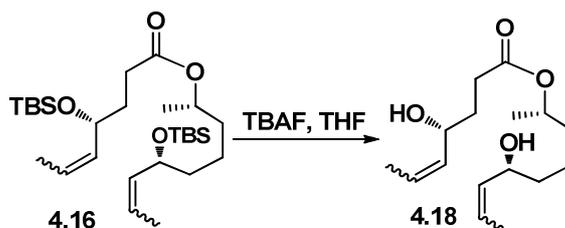
Ensayos de reacciones RCM sobre el éster **4.16**



a) A una disolución del catalizador de Grubbs de 2^a generación **Ru-II** (16.5 mg, 0.019 mmol, 0.2 eq) en diclorometano seco y desoxigenado (80 mL) se le añade el éster **4.16** (50 mg, 0.097 mmol, 1 eq) disuelto en diclorometano seco y desoxigenado (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo de diclorometano, siguiendo la evolución de la reacción mediante cromatografía de capa fina. No se observó la formación de ningún compuesto definido. Tras 4 horas de reacción se eliminó el disolvente en el rotavapor y se analizó el crudo mediante RMN, lo que mostró la presencia del éster de partida inalterado.

b) Un segundo ensayo, empleando 50 mol% de catalizador y calentando durante 18 horas, tampoco provocó el proceso de metátesis, recuperándose el éster de partida sin reaccionar.

Síntesis del dihidroxiéster 4.18



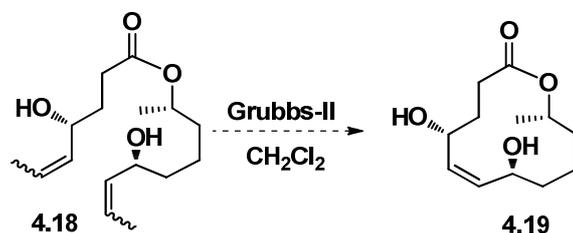
A una disolución del éster **4.16** (75 mg, 0.146 mmol, 1 eq) en THF seco (2 mL) se le añadió TBAF (1.15g, 3.65 mmol, 25 equivalentes) disuelto en THF (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente en el rotavapor y el crudo resultante se cromatografía mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1, lo que proporcionó y 27 mg (65%) del dihidroxiéster **4.18**, como aceite incoloro.

IR ν_{max} 1710 (C=O) cm^{-1} , 3400 (br, OH) cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.71 – 5.62 (m, 2H), 5.49 (ddd, $J = 15.3, 7.1, 1.4$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 12.9, 6.7$ Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.20 (dd, $J = 10.0, 7.4$ Hz, 6H), 0.93 – 0.78 (m, 2H).

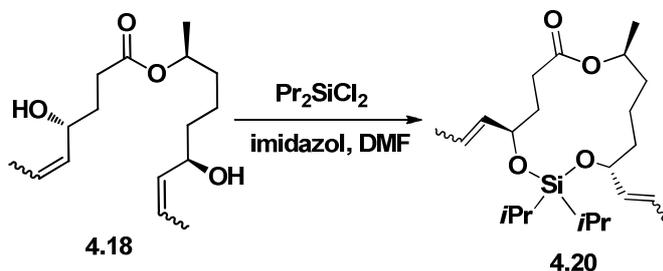
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.74 (C), 134.22 (x2), 126.82 (x2), 72.96, 67.95 (x2) (CH), 39.04, 37.06, 29.68, 14.08, 21.66 (CH_2), 23.49(x2), 17.63 (CH_3).

ESI-QTOF m/z: 307.1885 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$, 307.18

Ensayos de reacciones RCM sobre el dihidroxiéster 4.18

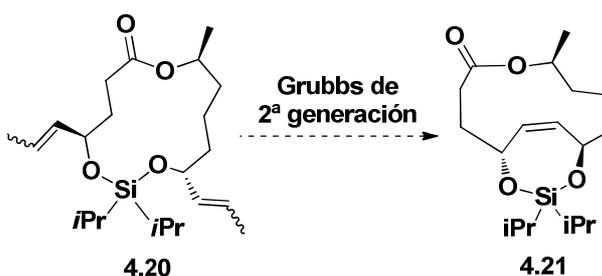
a) Se preparó una disolución del catalizador **Ru-II** (87 mg, 0.10 mmol, 1 eq) en diclorometano seco y desoxigenado (20 mL). Por otro lado se preparó una disolución del dihidroxiéster **4.18** (29 mg, 0.10 mmol, 1 eq) en diclorometano seco y desoxigenado (80 mL). A la disolución anterior se le añadieron 5 mL de la disolución del catalizador **Ru-II** y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El resto de la disolución se añadió en fracciones de 5 mL cada dos horas. Después de la adición de la última fracción, la mezcla de reacción se calentó durante 22 horas más. Transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente y se analizó el crudo mediante RMN, observándose la permanencia del compuesto de partida y la formación de una compleja mezcla de productos no identificados.

b) Metátesis en benceno. A una disolución del catalizador de Grubbs de 2^a generación **Ru-II** (4.15 mg, 0.0049 mmol, 0.1 eq) en benceno seco (53 mL) se le añade el dihidroxiéster **4.18** (14 mg, 0.049 mmol, 1 eq) disuelto en benceno seco (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. La evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina. Como no hubo evolución, se llevó la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo de benceno durante 3 h y como no se observó la formación de ningún compuesto definido se eliminó el disolvente en el rotavapor y se analizó el crudo mediante RMN, lo que mostró la presencia del éster de partida inalterado.

Síntesis del silil éter 4.20

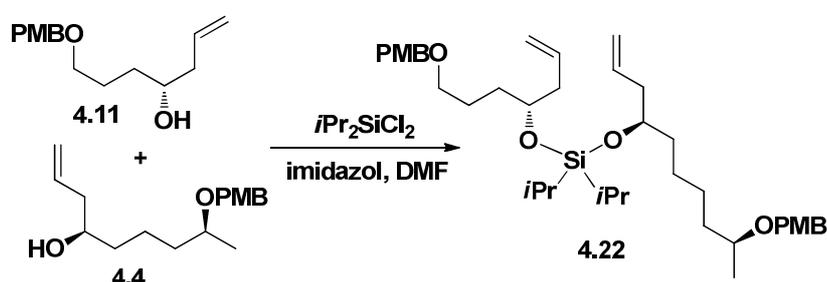
A una disolución del dihidroxiéster **4.18** (52 mg, 0.183 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se le añadió $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ (0.067 mL, 0.36 mmol, 2 eq) e imidazol (43 mg, 0.64 mmol, 3.5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando como eluyente Hexano/Éter 98:2, lo que permitió la obtención de 14 mg (19%) del silil éter **4.20**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.75 – 5.62 (m, 2H), 5.55 – 5.45 (m, 2H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.32 – 2.18 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 4H), 1.46 – 1.25 (m, 6H), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 11.8$ Hz, 12H).

Ensayo de reacción RCM sobre el silil éter 4.20

A una disolución del catalizador **Ru-II** (24 mg, 0.0027 mmol, 0.1 eq) en diclorometano seco y desoxigenado (11 mL), se le añadió el compuesto **4.20** (11 mg, 0.027 mmol, 1 equivalente) disuelto en diclorometano seco y desoxigenado (5 mL). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo de diclorometano durante 24 horas. Luego se evaporó el disolvente y se analizó el crudo de reacción mediante RMN, mostrando la presencia del compuesto de partida inalterado.

Síntesis del silil éter **4.22**



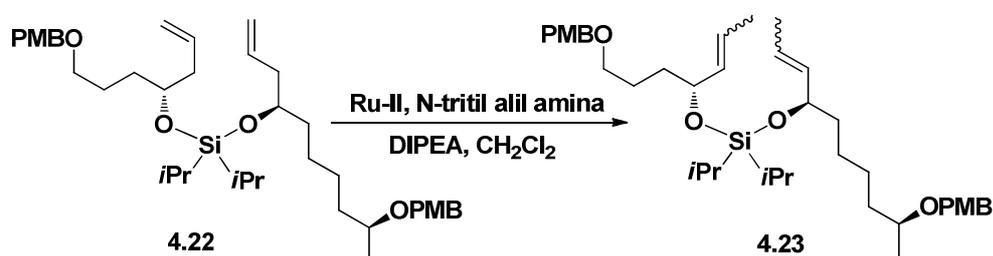
A una disolución del alcohol **4.11** (119 mg, 0.43 mmol, 1 eq) en diclorometano seco (1 mL) se le añadió $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ (0.08 mL, 0.43 mmol, 1 eq) e imidazol (145 mg, 2.14 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente y bajo N_2 durante 2 horas. Luego se añadió lentamente el alcohol **4.4** (119 mg, 0.43 mmol, 1 eq) disuelto en diclorometano (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Luego se añadió sobre agua y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar y evaporar el disolvente, el residuo aceitoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando como eluyente Hexano/Éter 80:20, lo que permitió la obtención de 123 mg (45%) del silildioxano **4.22**.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 5.92 – 5.79 (m, 2H), 5.11 – 5.02 (m, 4H), 4.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.53 – 3.48

(m, 1H), 3.45 (td, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 4H), 1.75 – 1.38 (m, 12H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.06 (s, 6H).

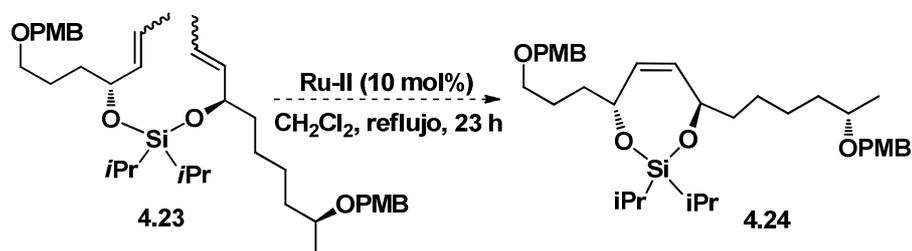
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.03 (x2), 131.20, 130.73 (C) 134.99, 134.86, 129.04 (x2), 129.00 (x2), 113.66 (x2), 113.64 (x2), 74.48, 71.73 71.48, 12.98, 12.96. (CH) 116.74, 116.64, 72.35, 70.24, 69.88, 41.35 (x2), 36.84, 36.47, 32.82, 25.13, 20.97 (CH_2) 55.14 (x2), 19.59, 17.56 (x4) (CH_3).

Isomerización de los dobles enlaces: síntesis del silil éter 4.23



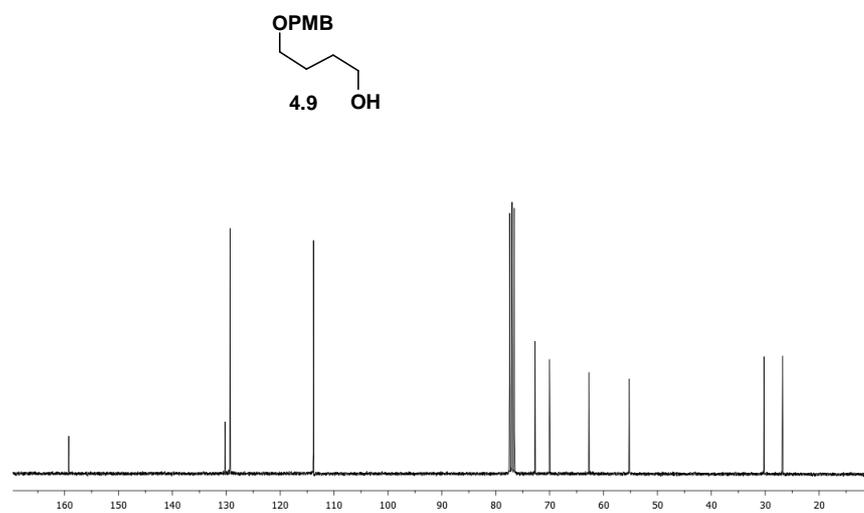
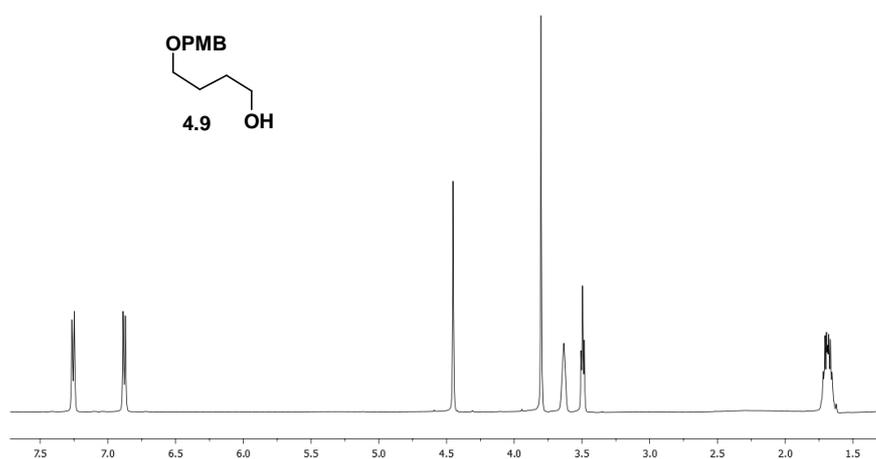
A una disolución del catalizador **Ru-II** (163 mg, 0.019 mmol, 0.1 equivalentes) y *N*-tritil alil amina (230 mg, 0.77 mmol, 4 eq) diclorometano seco y desoxigenado (1 mL) se le añadió, después de homogeneizar la reacción, el compuesto **4.22** (123 mg, 0.192 mmol, 1 eq) y DIPEA (0.065 mL, 0.384 mmol, 2 eq) disueltos en diclorometano seco y desoxigenado (4 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Transcurrido este tiempo se eliminó el disolvente en el rotavapor y el producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice empleando como eluyente Hexano/ AcOEt 9:1, lo que proporcionó 120 mg de un compuesto que, analizado por RMN, mostró isomerización en un solo de los enlaces dobles.

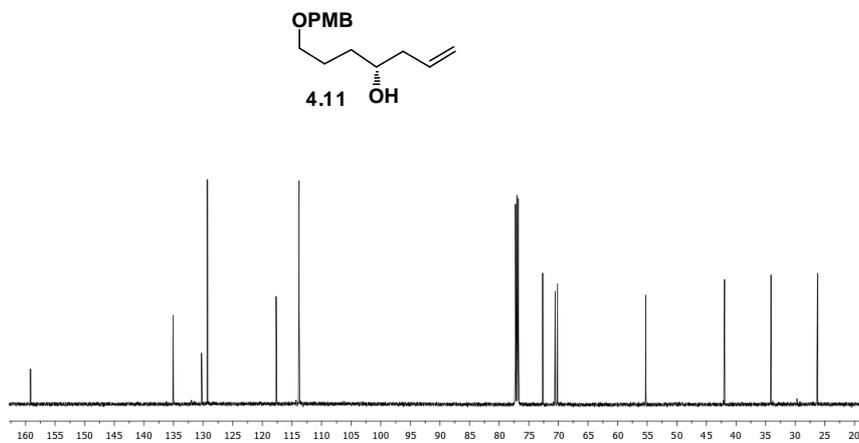
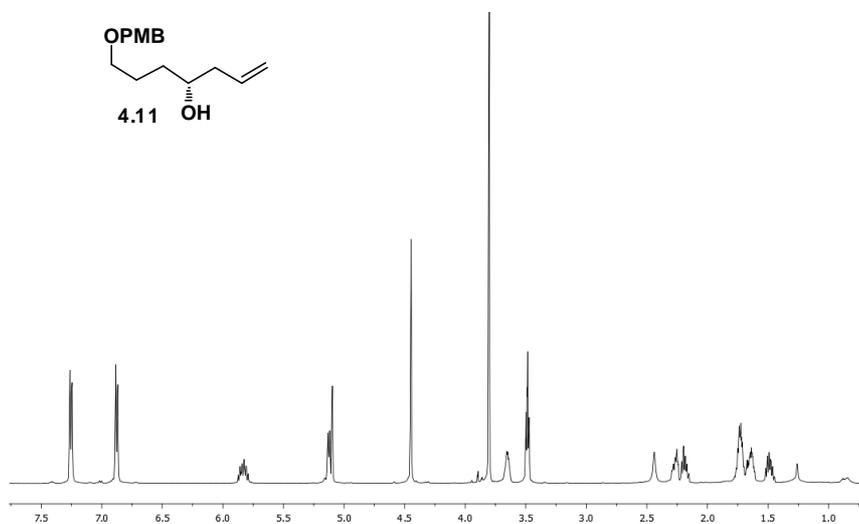
El producto de reacción se volvió a tratar en las mismas condiciones experimentales. Después de 24 horas de reacción, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó sobre gel de sílice empleando como eluyente Hexano/ AcOEt 9:1, lo que proporcionó 113 mg (92%) del compuesto **4.23**.

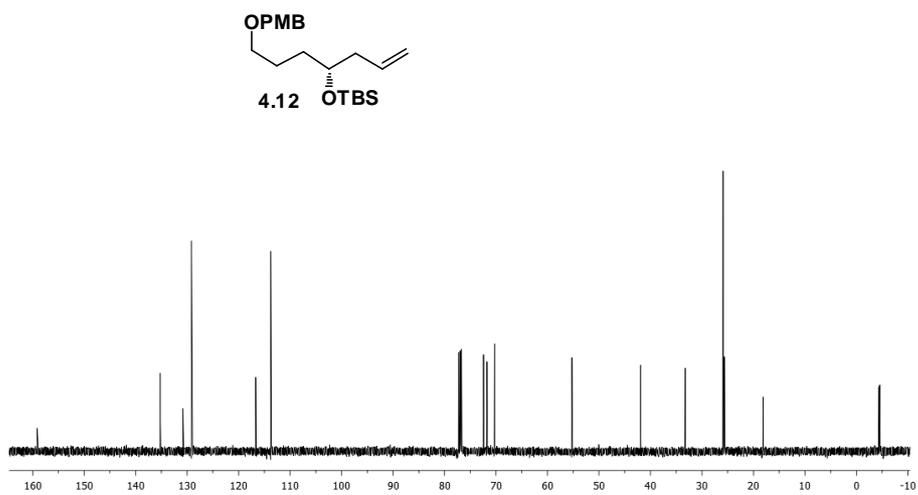
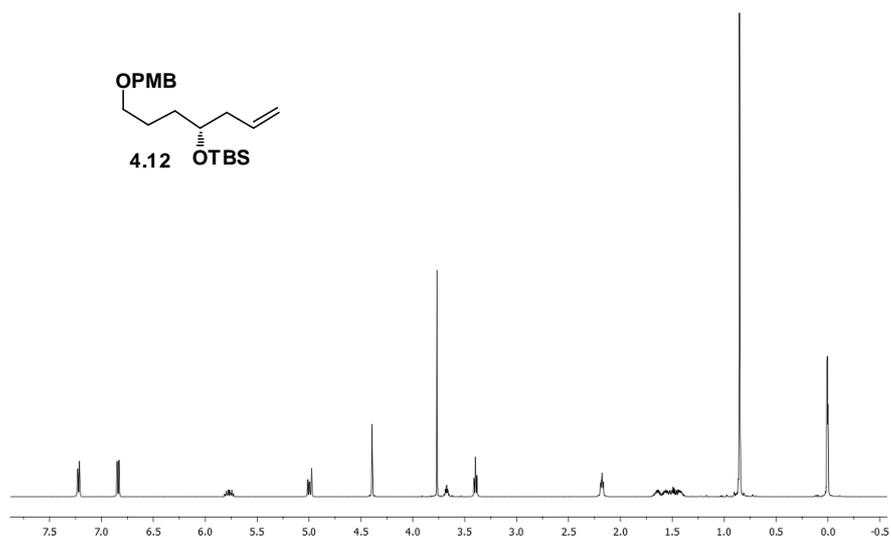
Ensayo de reacción RCM sobre el silil éter 4.23

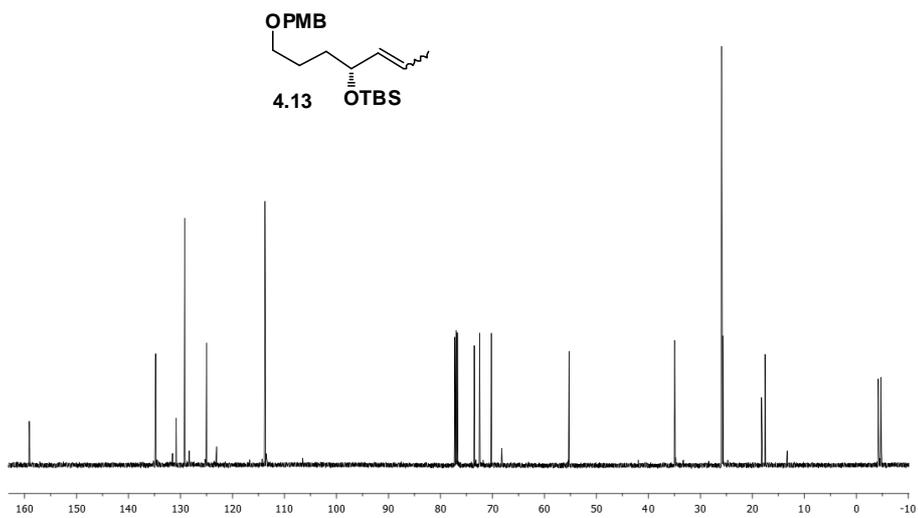
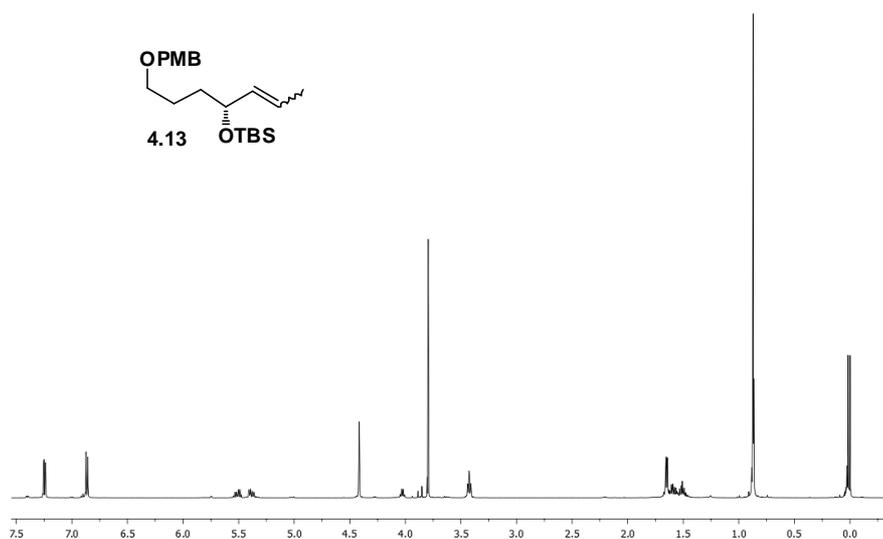
A una disolución del catalizador **Ru-II** (149 mg, 0.0018 mmol, 0.1 eq) en diclorometano seco y desoxigenado (71 mL), se le añadió el compuesto **4.23** (113 mg, 0.18 mmol, 1 equivalente) disuelto en diclorometano seco y desoxigenado (33 mL). La reacción se calentó durante 24 horas y se monitorizó mediante cromatografía de capa fina, observándose la descomposición del material de partida.

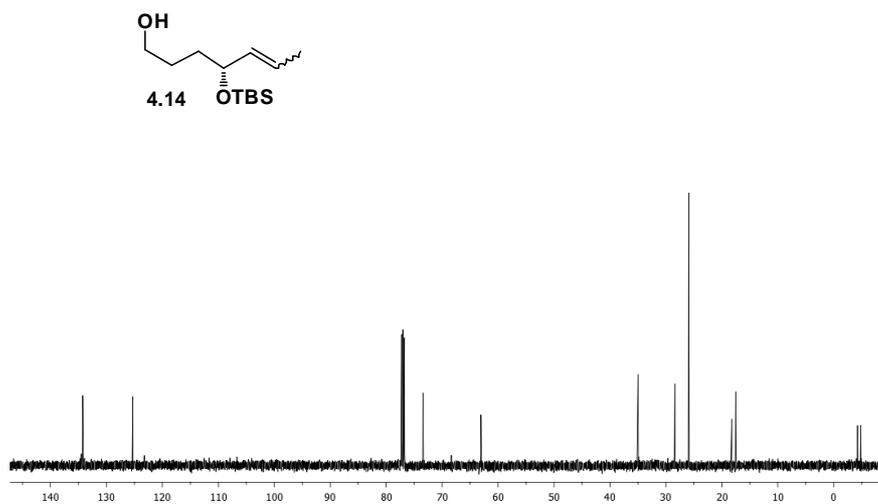
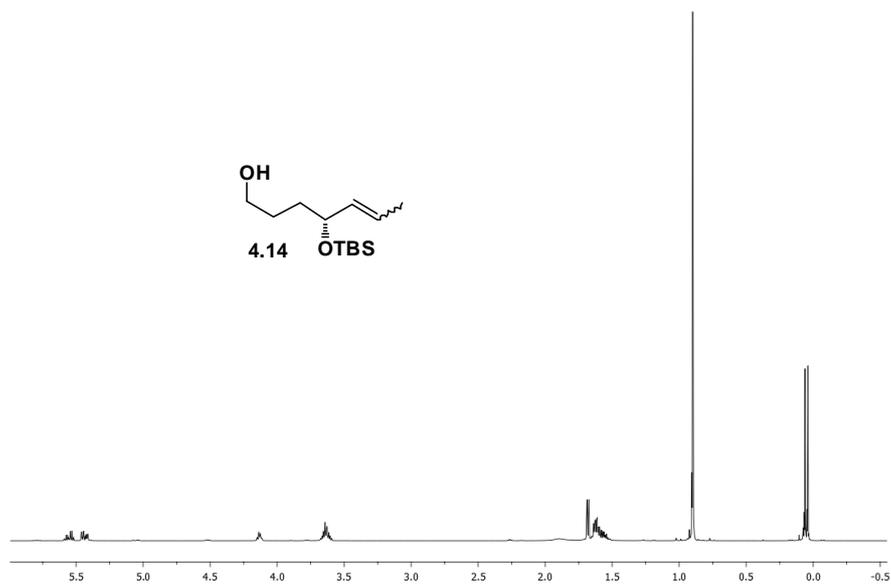
4.8. Espectros seleccionados

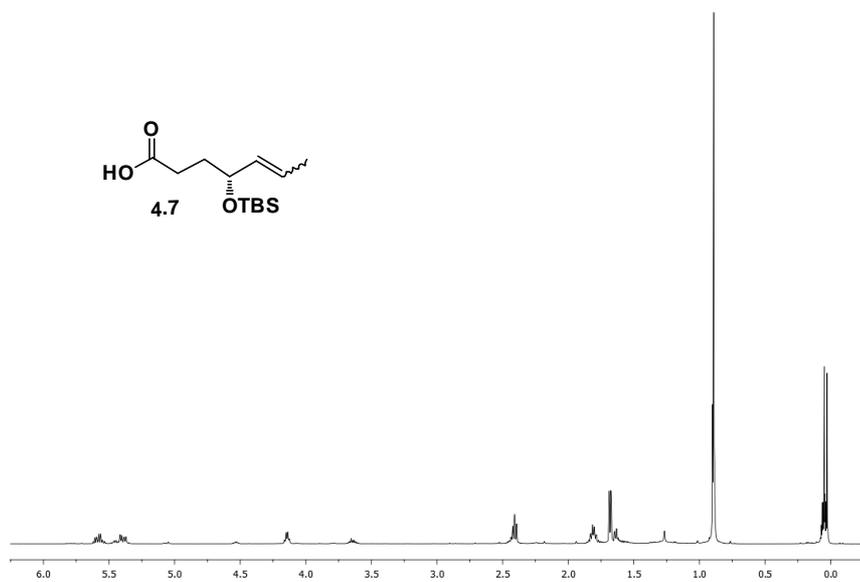


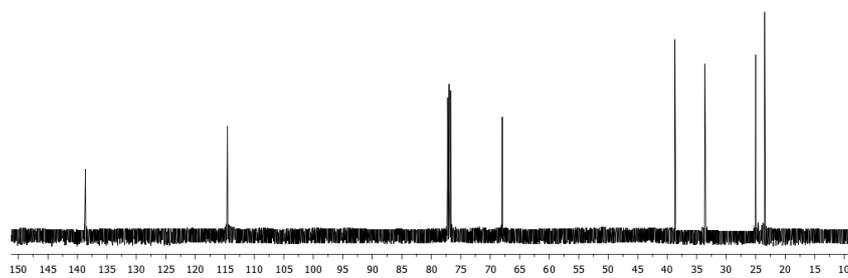
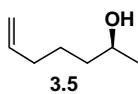
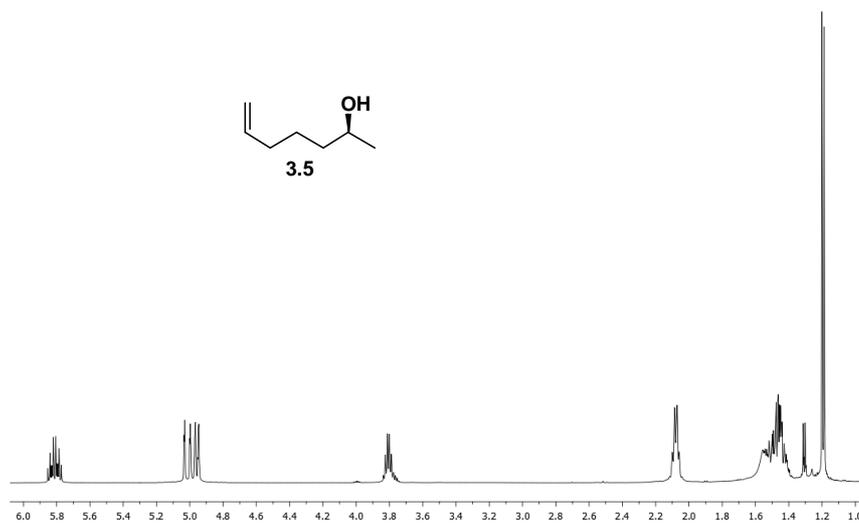
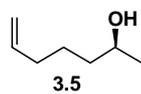


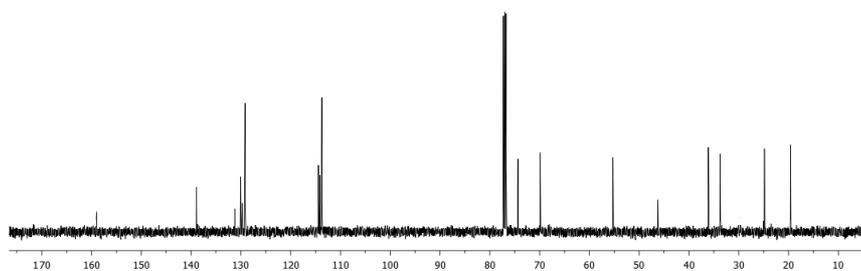
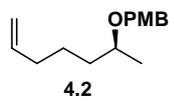
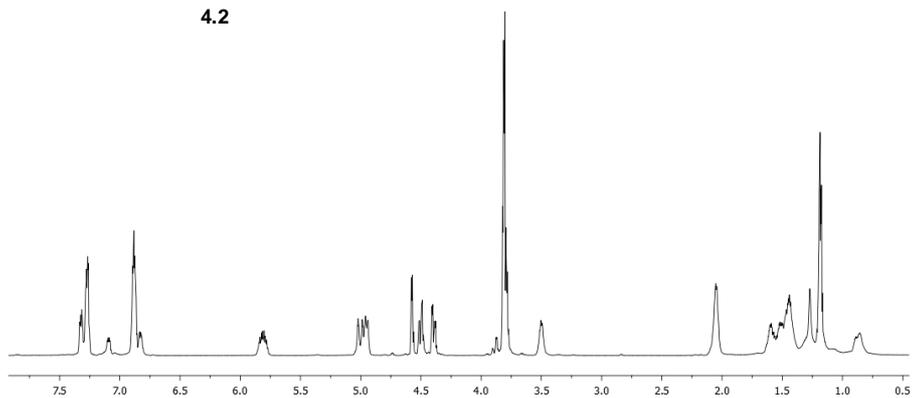
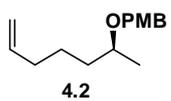


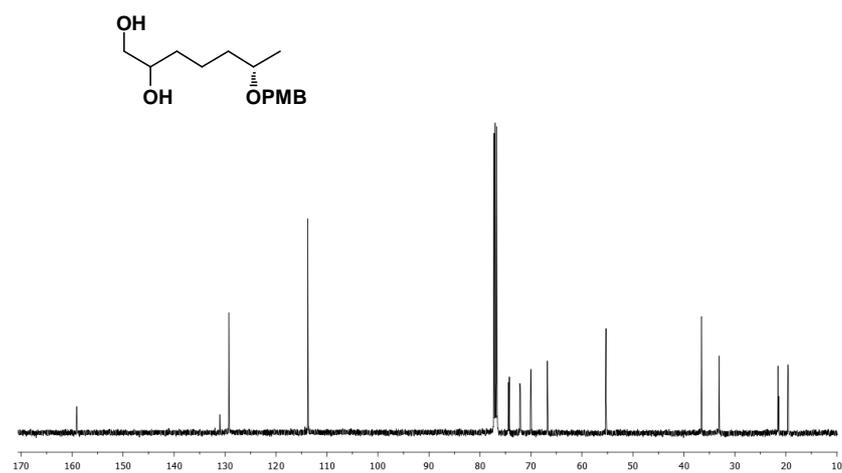
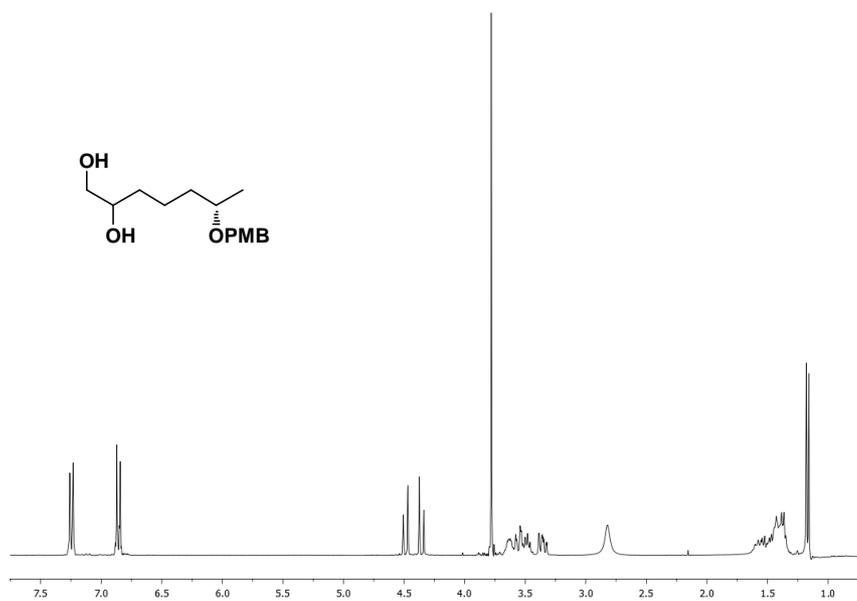


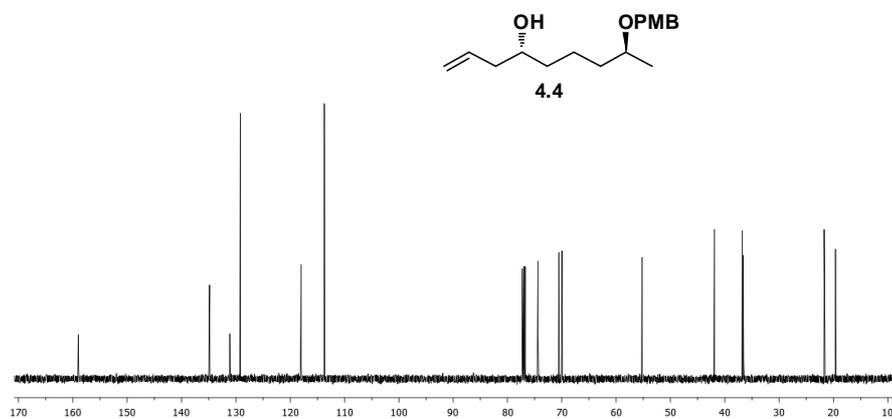
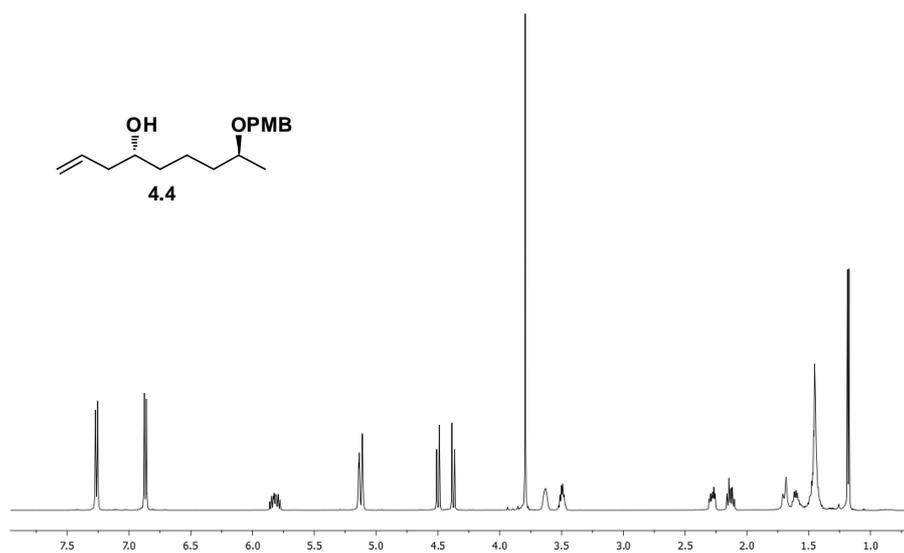


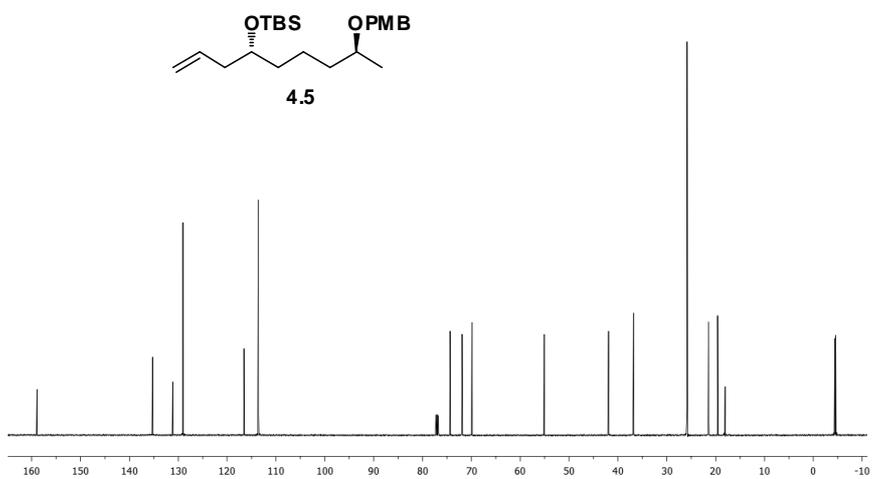
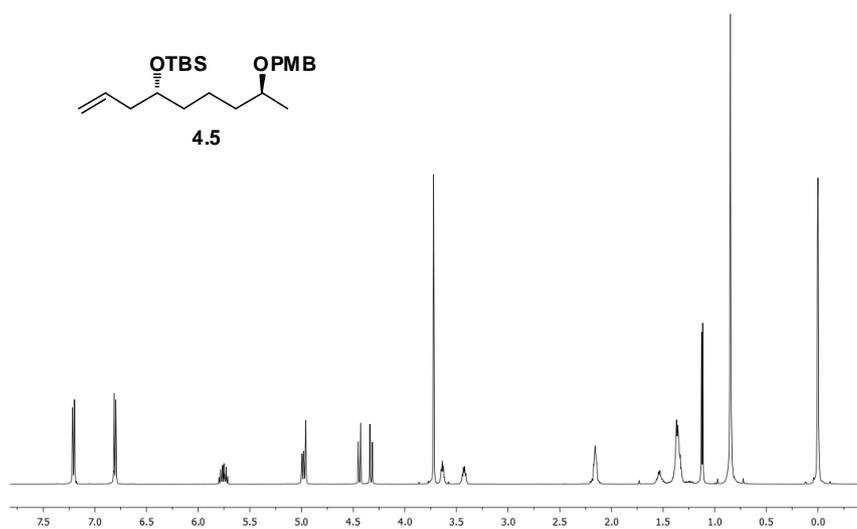


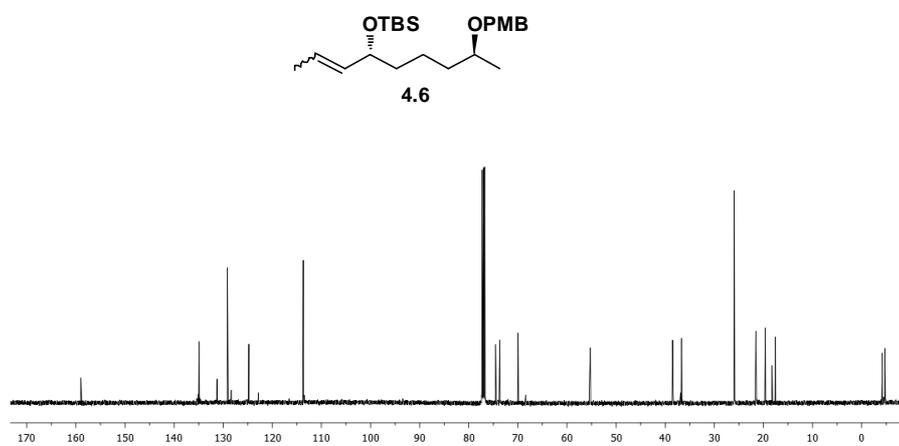
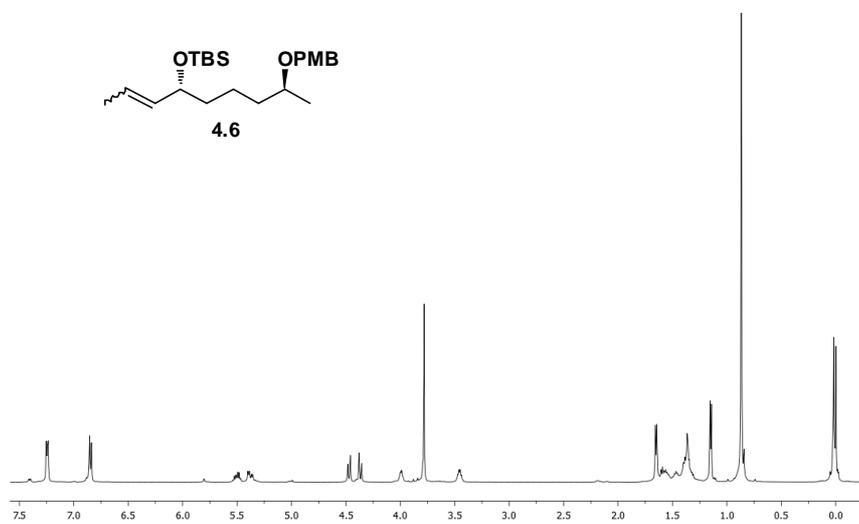


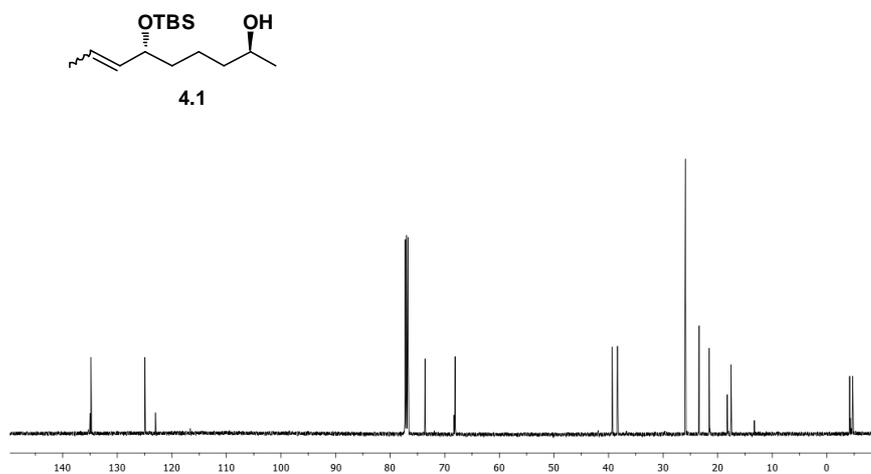
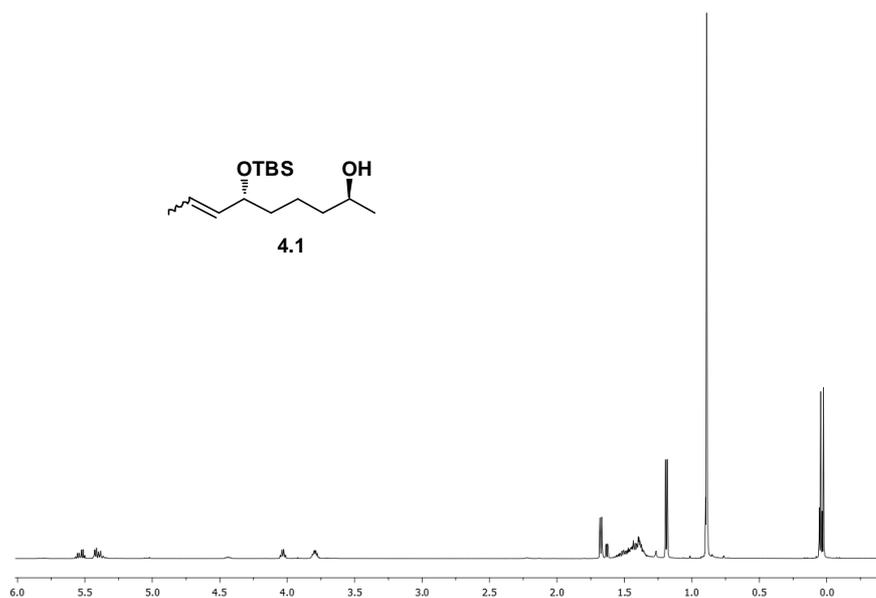


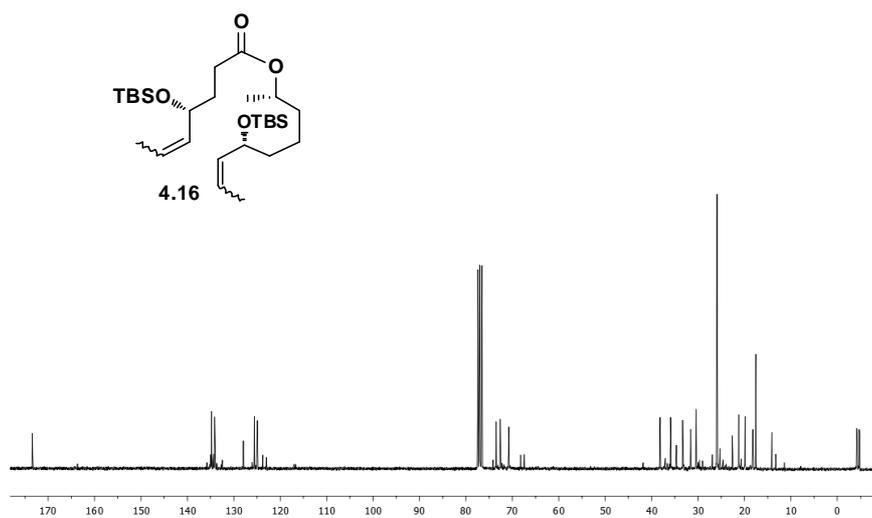
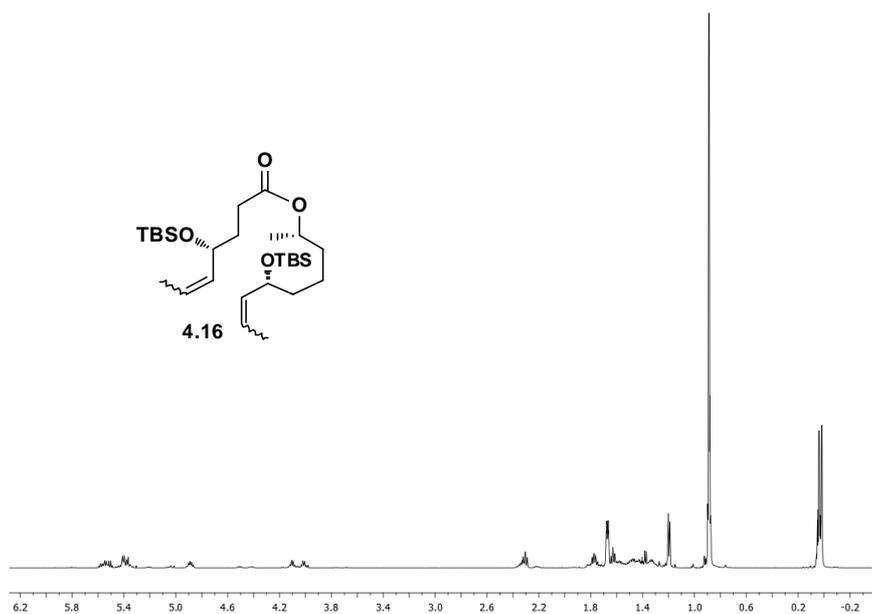


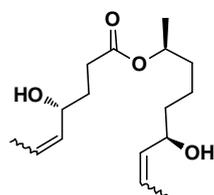




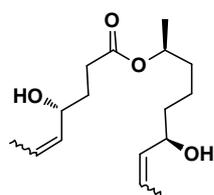
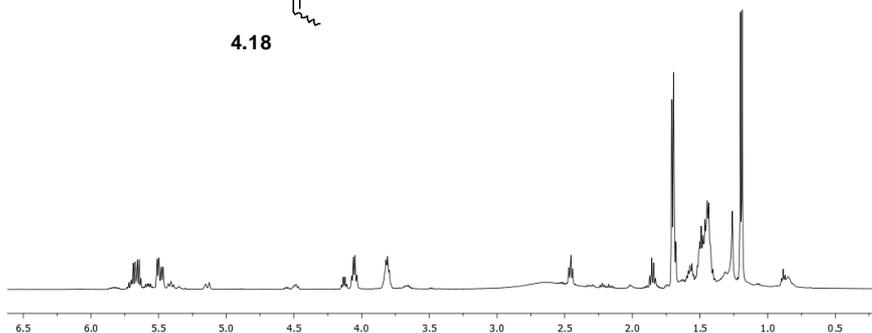




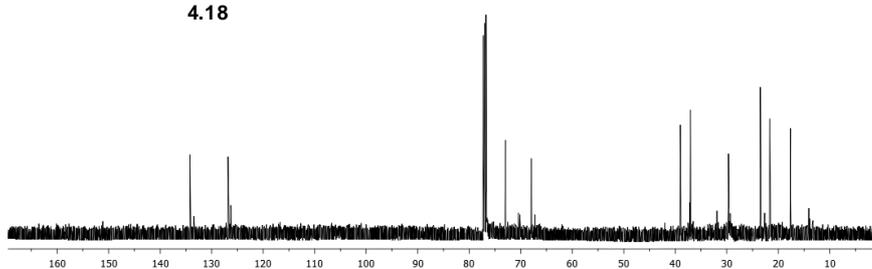


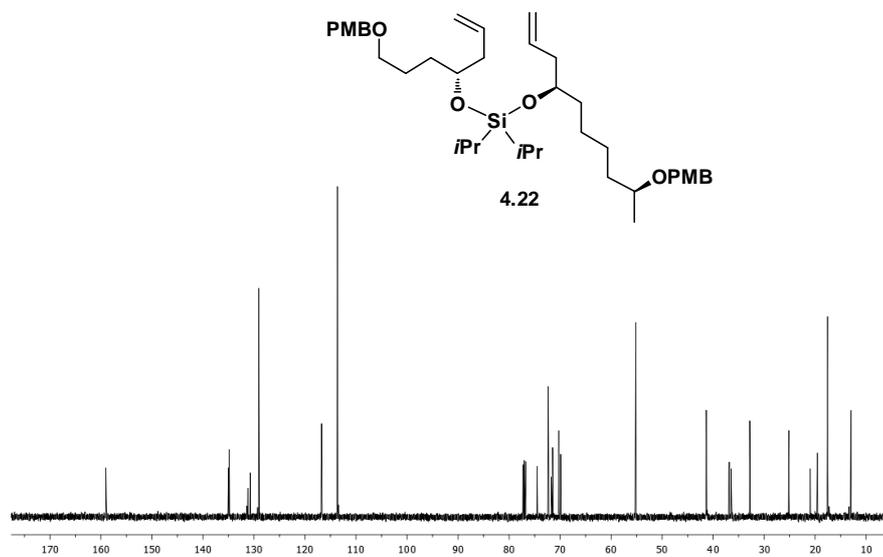
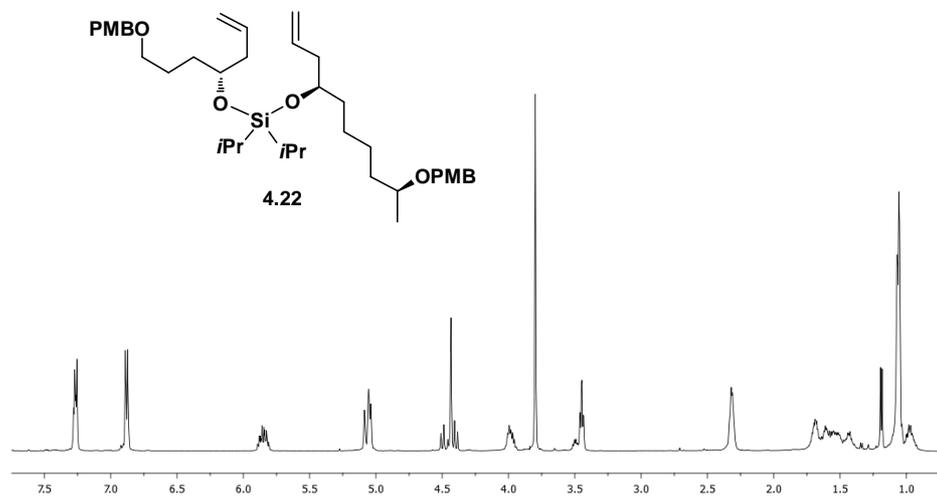


4.18



4.18





5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado de manera enantiocontrolada dos fragmentos acetilénicos, el inol **3.1** (fragmento C6-C12) y el ácido acetilénico **3.19** (fragmento C1-C5) cuya esterificación ha permitido obtener el éster diacetilénico **3.39**. Mediante desililación se ha obtenido el dihidroxiéster **3.41** y mediante protección de éste los compuestos **3.42** y **3.43** (véase la figura 5.1).

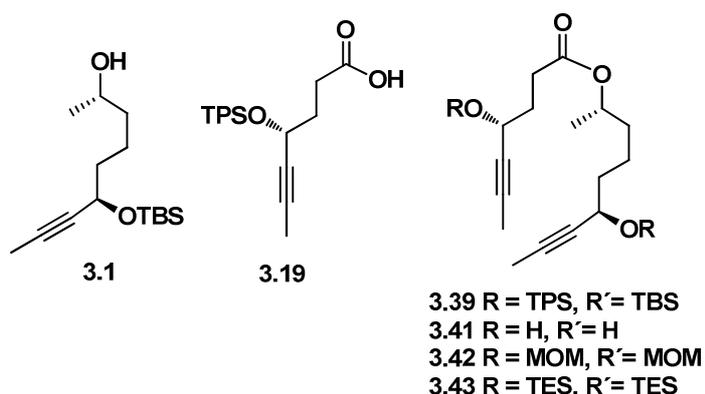


Figura 5.1

2. Sobre los sustratos anteriores se ensayó la reacción RCAM empleando diferentes catalizadores o sistemas catalíticos tales como el sistema de Mortreux (modificación de Grela e Ignatowska) $\text{Mo}(\text{CO})_6/2$ -fluofenol, el catalizador de Schrock $[(t\text{-BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3]$ o los sistemas catalíticos de Fürstner $[(\text{Me}_3\text{SiN})(\text{Me}_3\text{SiO})_2]\text{Mo}\equiv\text{N}/\text{Ph}_3\text{SiOH}$ y $(\text{Ph}_3\text{SiO})_3(\text{piridina})\text{Mo}\equiv\text{N}$. En los ensayos de reacción RCAM los sustratos se mostraron reticentes a la reacción o bien experimentaron descomposición.

La falta de reactividad del sustrato **3.19** se atribuyó en principio a la congestión estérica producida por la presencia de los voluminosos grupos *t*-butildifenilsililoxi (TPSO) y *t*-butildimetilsililoxi (TBSO) contiguos a los enlaces triples, lo que dificultaría la interacción del catalizador con la funcionalidad alquínica. Sin embargo, esta hipótesis pierde base por el hecho de que el sustrato **3.41**, con los grupos hidroxilo libres, o los sustratos **3.42** y **3.43**, con

grupos protectores relativamente poco voluminosos, tampoco experimentaron la reacción RCAM.

3. Se han sintetizado de manera enantio y estereocontrolada dos fragmentos olefínicos, denominados alcohol **4.1** (fragmento C6-C12) y ácido **4.7** (fragmento C1-C5), cuya esterificación ha permitido obtener el éster diolefínico **4.16**. Mediante desililación de este último se ha obtenido el dihidroxiéster **4.18** (véase la figura 5.2).

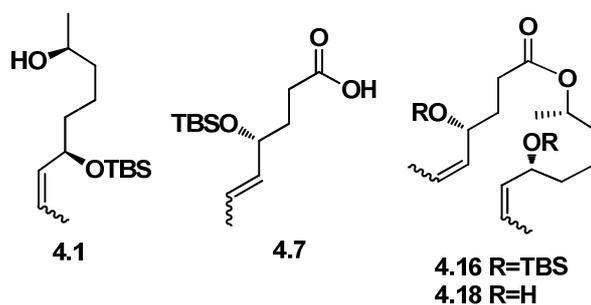


Figura 5.2

4. Sobre los sustratos anteriores se ensayó la reacción RCM empleando el catalizador de Grubbs de 2^a generación. Con el compuesto **4.16** no hubo reacción y con el **4.18** se observó la descomposición del material de partida.

Sobre el sustrato **4.16** se han ensayado, en los laboratorios del profesor A. Hoveyda, los catalizadores **1.179-1.183** pero el sustrato **4.16** no reaccionó.

5. Se han sintetizado los compuestos con puente de silicio **4.20** y **4.23** (véase la figura 5.3). Sobre estos compuestos también se intentó la reacción RCM con el catalizador de Grubbs de 2^a generación, pero con resultados infructuosos.

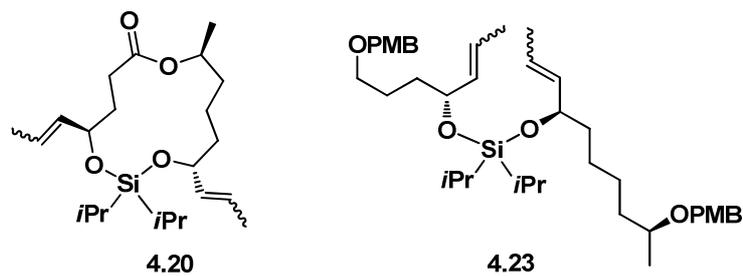


Figura 5.3

6. La falta de reactividad de los sustratos **4.16**, **4.20** y **4.23** en la reacción RCM podría atribuirse a la presencia de los dos enlaces dobles disustituídos, que retardan y/o impiden el proceso de iniciación del ciclo catalítico. Una solución a este problema sería la utilización del sustrato **4.25**, que contiene dos enlaces dobles monosustituídos (véase la figura 5.4).

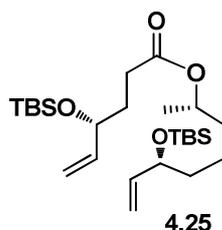


Figura 5.4

La síntesis del compuesto **4.25** a partir del éster **4.16** y los ensayos de reacción RCM con catalizadores Z-selectivos se llevarán a cabo en los laboratorios del profesor A. Hoveyda. Si el sustrato **4.25** experimenta la reacción RCM la hipótesis sobre el grado de sustitución de los enlaces dobles quedaría confirmada.