(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 398 324**

(51) Int. CI.:

C07D 305/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2003 E 09155673 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2077264**

(54) Título: **Derivados de taxano y procedimiento de preparación de los mismos**

(30) Prioridad:

10.09.2002 IT MI20021921

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2013

(73) Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)
VIALE ORTLES, 12
20139 MILANO, IT

(72) Inventor/es:

FONTANA, GABRIELE;
BOMBARDELLI, EZIO;
BATTAGLIA, ARTURO;
BALDELLI, ELEONORA;
GUERRINI, ANDREA;
GELMI, MARIA LUISA;
CARENZI, GIACOMO y
POCAR, DONATO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de taxano y procedimiento de preparación de los mismos

Divulgación

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 13-cetobacatina III y taxano y a los procedimientos para la preparación de los mismos.

Antecedentes tecnológicos

El documento WO 94/22856 divulga 14-hidroxi-taxanos que tienen propiedades antitumorales mejoradas en comparación con los taxanos convencionales. Uno de dichos derivados de 14-hidroxi, denominado IDN 5109, está actualmente en desarrollo clínico avanzado. Dichos derivados 14-hidroxilados pueden prepararse fácilmente a partir de 14-hidroxibacatina natural.

Actualmente se ha encontrado que los análogos de IDN 5109 que tienen sustituyentes distintos del grupo hidroxi en la posición 14 tienen una sorprendente actividad biológica, de manera que son activos no sólo contra tumores resistentes a taxano sino también contra líneas celulares MDR.

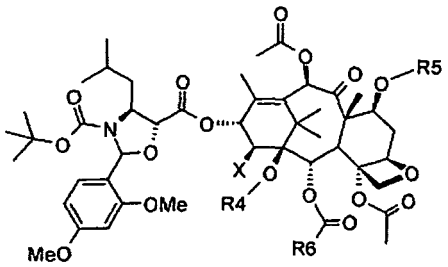
Los derivados de la invención pueden obtenerse por enolización de 13-cetobacatina III y tratamiento con electrófilos adecuados que pueden convertirse en el grupo deseado. La posterior reducción del carbonilo C13 y la esterificación con cadenas de isoserina producen los compuestos de la invención, como se define a continuación.

La 13-cetobacatina III 7-protegida es un compuesto muy interesante como intermedio clave para 12,13-isotaxanos (Wicnienski y col., US 5.821.363), para nuevos taxanos modificados en la posición 13 (Menichincheri y col., WO 9614308) y en el anillo C y D (Dubois y col., Tetrahedr. Lett. 2000, 41, 3331-3334; Uoto y col., Chem. Pharm. Bull. 1997, 45 (12), 2093-2095). La 13-cetobacatina III 7-protegida es un intermedio importante en los estudios sobre la síntesis total de taxol y análogos (Nicolaou y col., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 624-633; Nicolaou y col. 1995, 117, 2409-2420; Nicolaou y col., US 5.504.222). También se ha informado sobre algunas modificaciones de 13-cetobacatina III 7-protegida, tales como formación de hidrazonas y oximas (Menichincheri y col., WO 9614308; Meninchincheri y col., Med. Chem. Res. (1996), 6(4), 264-292), tratamiento directo con agentes oxidantes (Bombardelli y col., WO 0212215; Harriman y col., Tetrahedr. Lett. 1995, 36(49), 8909-8912; o con agentes reductores (Marder y col., Tetrahedr. 1995, 51(7), 1985-1994). No se han descrito reacciones de 13,14-enolización, mientras que sí se han descrito reacciones de transposición en bases (Pinciroli y col., Tetrahedr. Lett. 1996, 37(52), 9365-9368; Yu y Liu, Tetrahedr. Lett. 1997, 38(23), 4133-4136).

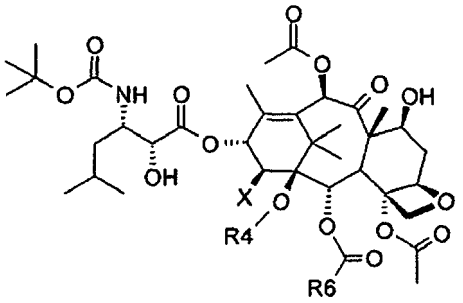
De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la 13,14-enolización de 13-cetobacatina III para dar intermedios suficientemente estables para la elaboración adicional.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención tienen la siguiente fórmula general XI y XIII



XI

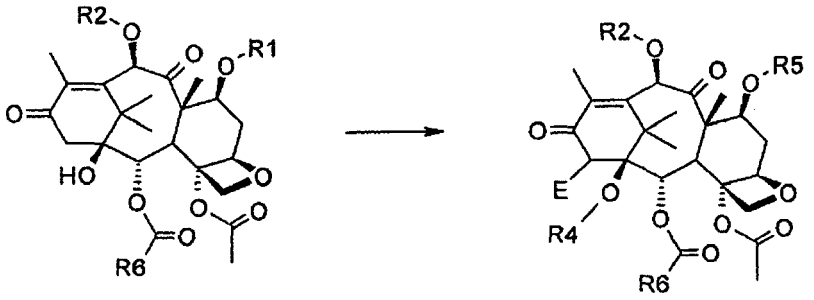


XIII

en las que

X es $-N_3$, $-NH-R_3$, $=CH-R_8$ u $-O-R_3$ cuando R_6 es distinto de fenilo,
R_3 es alcoxicarbonilo o, tomado junto con R_4, forma un grupo carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO_2;
R_4 es hidrógeno o, tomado junto con R_3 o R_8, forma los grupos especificados en las definiciones respectivas de R_3 y R_8;
R_5 es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;
R_6 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo;
R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_1-C_4 o, tomado junto con R_4, forma un grupo carbonilo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II, que pueden obtenerse a su vez por conversión de derivados de 13-cetobacatina III de fórmula I:



I II

En las fórmulas I y II,

R_1 es un grupo protector de alcohol;
R_2 es un grupo acilo o un grupo protector de alcohol;
E es -OH, $-O-R_3$, $=N_2$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH-R_3$, $-NH-NH_2$, -NH-N=N-Ts, -NH-N=N-*Boc*, $-N(CO_2R_7)NHCO_2R_7$, $=CH-R_8$;
Ts es *p*-toluenosulfonilo;
R_3 es alcoxicarbonilo o, tomado junto con R_4, forma un grupo carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO_2;
R_4 es hidrógeno o, tomado junto con R_3 o R_8, forma los grupos especificados en las definiciones respectivas de R_3 y R_8;
R_5 es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;
R_6 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo;
R_7 es un grupo alquilo C_1-C_4, arilo o arilalquilo,
R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_1-C_4 o, tomado junto con R_4, forma un grupo carbonilo.

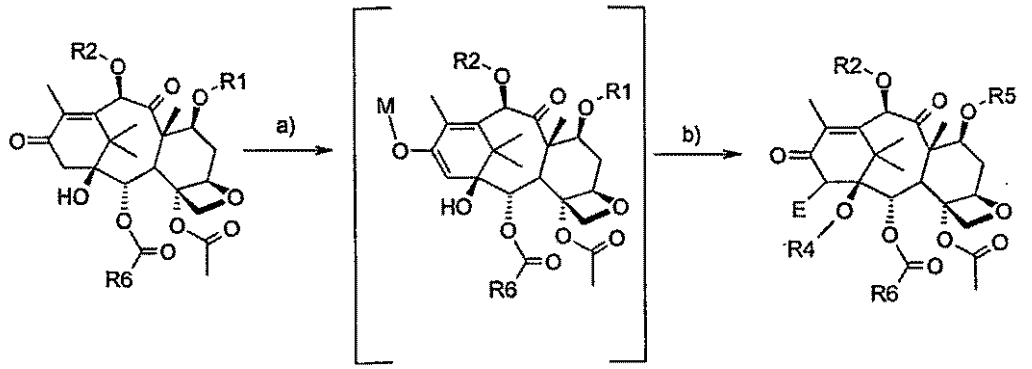
En los compuestos de fórmulas I y II, un grupo acilo es preferiblemente un grupo acilo alifático C_2-C_6 lineal o ramificado, o un grupo benzoílo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_4, grupos alcoxi C_1-C_4, halógenos; arilo es preferiblemente fenilo; arilo sustituido es preferiblemente fenilo sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_4, grupos alcoxi C_1-C_4, halógenos; heteroarilo es preferiblemente 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3- furilo, 2- o 3-tenoílo; arilalquilo es preferiblemente bencilo; un grupo hidroxiaminoacilo es preferiblemente un resto β-isobutilisoserina o fenilisoserina sustituido en el grupo amino con grupos benzoílo o alcoxicarbonilo C_1-C_4.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula II en la que E es -OH, $=N_2$, $-N_3$, -NH-N=N-Ts, -NH-N=N-*Boc*, $-N(CO_2R_7)NHCO_2R_7$, $=CH-R_8$, pueden obtenerse a partir de derivados protegidos de 13-cetobacatina III

adecuados de fórmula I a través de un procedimiento que se muestra en el siguiente esquema e implica:

a) tratamiento con bases para formar un enolato de fórmula IV, en la que M es un metal alcalino;
b) tratamiento del enolato IV con un electrófilo adecuado que puede convertirse en un grupo E para dar un compuesto de fórmula II.

Esquema



I IV II

La formación del enolato en la etapa a) puede obtenerse fácilmente por tratamiento de 13-cetobacatina III protegida con una base tal como *t*-butóxido potásico, *bis*(trimetilsilil)amida potásica, diisopropilamina de litio en disolventes inertes tales como tetrahidrofurano o éter dietílico, también en mezcla con hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2[1*H*]-pirimidinona (DMPU). La reacción se realiza adecuadamente en un intervalo de temperaturas de -40 a -78ºC.

Son grupos protectores particularmente preferidos silil éteres, acetales, éteres, carbonatos y carbamatos.

La 13-cetobacatina III de partida (fórmula I) puede obtenerse fácilmente a partir de la bacatina protegida apropiada por reacción con oxidantes convencionales, como se describe en la bibliografía.

La 13-cetobacatina III 7-protegida que tiene diferentes grupos benzoato en la posición 2 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de Ojima y col. (J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5343-5353).

En los ejemplos informados, R_1 es habitualmente *terc*-butoxicarbonilo (*Boc*), trietilsililo (TES) o 2-metoxipropano (MOP), y R_2 es habitualmente acetilo, pero pueden usarse convenientemente otros grupos equivalentes para preparar compuestos similares.

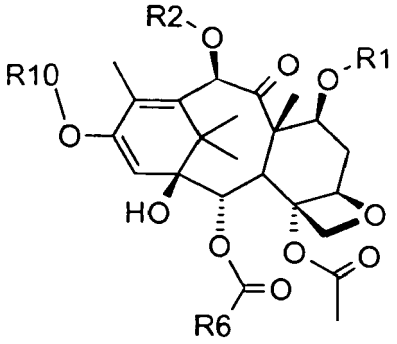
De acuerdo con el esquema anterior, en la etapa b) el enolato IV se trata *in situ* con electrófilos tales como oxaziridinas (por ejemplo, *N*-bencenosulfonil fenil oxaziridina, *N*-bencenosulfonil *m*-nitrofenil oxaziridina y canforsulfoniloxaziridina), diazadicarboxilatos (por ejemplo, diazadicarboxilato de di-*terc*-butilo y diazadicarboxilato de dibencilo), *p*-toluenosulfonilazida, *t*-butoxicarbonilazida, aldehídos (por ejemplo, acetaldehído, glioxilato de etilo) para dar la 13-cetobacatina III de fórmula II en la que E es -OH, -NH-N=N-Ts, -NH-N=N-*Boc,* $-N(CO_2R_7)NHCO_2R_7$, $=CH-R_8$.

Cuando se usa *p*-toluenosulfonilazida como electrófilo, se obtiene el producto en el que E es NH-N=N-Ts (o el tautómero N=N-NHTs), además de productos de descomposición en los que E es N_3 o N_2. Las condiciones de interrupción de la reacción pueden modularse para dirigir la reacción principalmente sólo a uno de los productos. Por lo tanto, el derivado de tosilazido puede recuperarse del producto en bruto por extracción con disolventes apróticos polares tales como diclorometano o acetato de etilo. El derivado de diazo se obtiene después de agitar la reacción en bruto en disolventes apróticos polares durante periodos de tiempo razonablemente prolongados, opcionalmente con calentamiento. El derivado de azido se obtiene por tratamiento de la reacción en bruto con agentes próticos, tales como mezclas de ácido acético en THF con DMPU o HMPA, inmediatamente después de la adición del donador de azida.

Cuando se usa glioxilato de etilo como electrófilo, se produce la condensación crotónica con cierre concomitante del grupo carbetoxi en el grupo hidroxilo C1, para dar una γ-lactona α,β-insaturada.

En todos los casos, la diasteroselección de la reacción es tal que el grupo E se introduce principalmente en la configuración 14β.

Como alternativa, el enolato IV puede tratarse con agentes de sililación (por ejemplo, cloruro de tri-*i*-propilsililo), de acilación (por ejemplo, pirocarbonato de di-*terc*-butilo), de alquilación (por ejemplo, sulfato de dimetilo o yoduro de metilo) o de fosforilación, obteniendo de esta manera derivados de enol de fórmula V



V

en la que
R_{10} es acilo, alquilo, trialquilsililo o fosfato, y
R_1, R_2 y R_6 son como se han definido anteriormente.

Los compuestos V también pueden obtenerse fácilmente por enolización de la cetona de fórmula II con bases particularmente débiles, tales como trietilamina o piridina en disolventes apróticos, tales como cloruro de metileno, tolueno o mezclas de los mismos.

Los compuestos V pueden producir compuestos de fórmula II por tratamiento con electrófilos en condiciones adecuadas.

Los grupos introducidos en la posición 14 con el procedimiento descrito anteriormente pueden transformarse adicionalmente para obtener otros derivados de 13-cetobacatina III funcionalizados en la posición 14.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula II en la que E es $-N(CO_2R_7)NHCO_2R_7$ pueden convertirse en los derivados de hidrazino correspondientes (en los que E es $-NH-NH_2$) por descarboxilación de acuerdo con procedimientos convencionales.

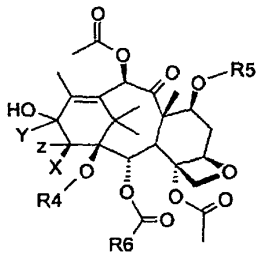
Los compuestos de fórmula II en la que E es $-N_3$ se reducen fácilmente para dar la amina ($E = NH_2$) por medio de sistemas reductores tales como trifenilfosfina en un medio acuoso o H_2-Pd/C en un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula II en la que E es -OH o $-NH_2$ pueden tratarse con agentes de carbonación (por ejemplo, carbonildiimidazol, fosgeno o trifosgeno), tiocarbonación (por ejemplo, tiocarbonildiimidazol, tiofosgeno) o sulforilación (por ejemplo, cloruro de sulforilo o cloruro de tionilo), para obtener compuestos de fórmula II en la que E es $-OR_3$ o $-NHR_3$. La reacción puede realizarse convenientemente en disolventes clorados en presencia de una base (por ejemplo, piridina o trietilamina) en un intervalo de temperaturas de -40ºC a 70ºC.

Como alternativa, los compuestos de fórmula II en la que E es -OH o $-NH_2$ pueden alquilarse con agentes tales como haluros de alquilo o haluros de bencilo en presencia de bases débiles.

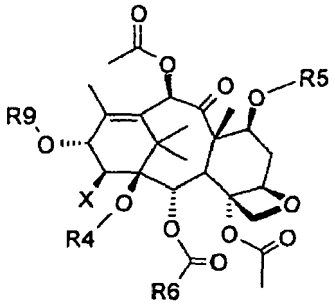
Los compuestos de fórmula II son intermedios clave para la síntesis de los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula II en la que E es $-O-R_3$, $-N_3$, $-NH-R_3$, $=CH-R_8$, R_2 es acetilo y R_1, R_4, R_6 son como se han definido anteriormente; a través de un procedimiento que comprende:

a) reducción del carbonilo C-13 para dar compuestos de fórmula VII



VII

en la que
X es -O-R_3, -N_3, -NH-R_3, -CH_2-R_8;
Y y Z son hidrógeno o, cuando X es -CH_2-R_8, se toman juntos para formar un doble enlace;
y los otros grupos son como se han definido anteriormente;
b) esterificación en la posición 13 con derivados de ácidos de fórmula IX para dar compuestos de fórmula VIII

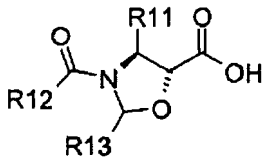


VIII

en la que
R_4, R_5, R_6 son como se han definido anteriormente y R_9 es un grupo acilo o hidroxiaminoacilo;
X es -O-R_3, -N_3, -NH-R_3, =CH-R_8;
c) escisión opcional de los grupos protectores.

La reducción de la cetona C13 de la etapa a) se realiza con hidruros adecuados tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro de tetrabutilamonio, borohidruro de tetraetilamonio, triacetoxiborohidruro sódico. La reacción puede realizarse en una cantidad estequiométrica de un agente reductor, aunque habitualmente se prefiere un exceso. Dependiendo del agente reductor usado, la reacción se realiza en alcoholes, éteres, mezclas de alcoholes y éteres o disolventes inertes, a temperaturas que varían de -50 a 0ºC.

La esterificación de C13 de la etapa b) se realiza habitualmente por acción de ácidos carboxílicos, o las sales correspondientes, de fórmula IX

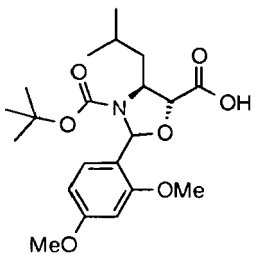


IX

en la que
R_{11} y R_{13}, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo C_1-C_6, arilo o heteroarilo;
R_{12} es alquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo o alcoxi C_1-C_4;
en presencia de agentes de condensación, tales como carbodiimidas (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida o etil dimetilaminopropil carbodiimida). También pueden usarse satisfactoriamente otros procedimientos conocidos para la esterificación en la posición 13 de la bacatina III 7-protegida.

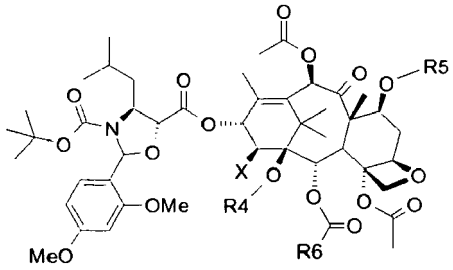
Los grupos protectores de la etapa c) se retiran en las condiciones descritas en la bibliografía para los grupos protectores de interés.

El ácido carboxílico más preferido es el derivado de *N-Boc*-isobutilisoserina de fórmula X



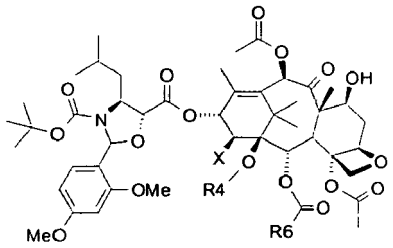
X

En este caso, el acoplamiento con compuestos de fórmula VII en las condiciones ilustradas en los ejemplos produce compuestos de fórmula XI



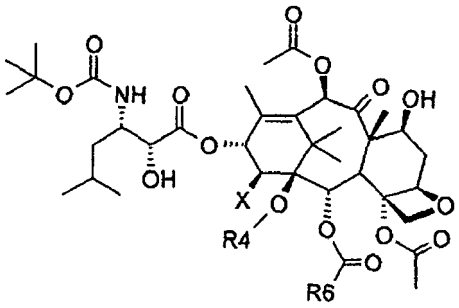
XI

que por desprotección selectiva en la posición 7 produce compuestos de fórmula XII



XII

que se someten a apertura del anillo de oxazolidina, produciendo compuestos de fórmula XIII



XIII

en la que
X, R_3, R_4, y R_6 son como se han definido anteriormente.

En caso de que la esterificación de C13 se realice con el ácido carboxílico de fórmula X, la desprotección de C7 se realiza preferiblemente antes de la apertura de la oxazolidina.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

Ejemplo 1

7-Boc-13-cetobacatina III

A una solución de 13-cetobacatina III (1,10 g, 1,9 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 20ºC se le añade tetracloruro de carbono (14 ml). Se produce la precipitación parcial del derivado de bacatina. Posteriormente, se añaden 1-metilimidazol (23 µl, 0,28 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,03 g, 4,7 mmol), con agitación y en atmósfera de argón. Después de 8 horas, se añade más cantidad de 1-metil-imidazol (16,0 µl, 0,20 mmol). La solución se deja a 25ºC durante 24 horas y después el disolvente se retira por evaporación a presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en una mezcla 1:1 de acetona/agua (10 ml) y se deja a 20ºC durante aproximadamente 16 horas. El precipitado se filtra, se lava con *n*-pentano y se seca para dar 1,12 g de del producto del título. La cromatografía de las aguas madre produce 0,12 g más de producto (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,5:1,0). Se obtienen de esta manera 1,24 g de producto (1,81 mmol, 95%). $[\alpha]_D^{20}$ = -35,6º (c 1,05, $CHCl_3$); IR ($CDCl_3$, cm^{-1}): 3483, 1731, 1676, 1371, 1274;

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,20 (s, 3H, Me), 1,22 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,76 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 14,8 Hz, J_3 = *2,0* Hz), 1,92 (a, 1H, OH), 2,17 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,64 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 14,8 Hz, J_3 = 9,5 Hz), 2,66 (d, 1H, H-14, *J* = 19,6 Hz), 2,94 (d, 1H, H-14, *J* = 19,6 Hz), 4,02 (d, 1H, H-3, *J* = 6,8 Hz), 4,09 (d, 1H, H-20, *J* = 9,0 Hz), 4,32 (d, 1H, H-20, *J* = 9,0 Hz), 4,94 (d, 1H, H-5, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz), 5,39 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 7,2 Hz), 5,67 (d, 1H, H-2, *J* = 6,8 Hz), 6,57 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,61-7,64 (m, 1H, arom.), 8,30 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): β = 10,7, 14,0, 18,4, 21,0, 21,9, 27,9, 33,1, 33,6, 42,7, 46,7, 57,3, 72,8, 74,7, 76,3, 76,5, 77,4, 78,7, 80,5, 83,4, 84,0, 128,9, 129,0, 130,3, 134,3, 141,0, 152,4, 152,5, 167,0, 168,3, 170,3, 198,4, 200,5. Anál. calc. $C_{36}H_{44}O_{13}$: C. 63,15; H. 6,48. Encontrado: C. 63,39; H. 6,60.

Ejemplo 2

7-TES-13-cetobacatina III

Se disuelven 13-cetobacatina III (5 g, 8,5 mmol), cloruro de trietilsililo (3,6 ml, 21,4 mmol, 2,5 equiv.) y *N*-metilimidazol (2,73 ml, 34,3 mmol, 4 equiv.) en cloruro de metileno anhidro (25 ml). La solución se deja en agitación durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se inactiva vertiéndola cuidadosamente en una solución 2 M de $NaHSO_4$ (25 ml). La fase acuosa se extrae repetidamente con DCM (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira por evaporación, dando 4,7 g del producto del título que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. P.f.: 212ºC. TLC: 1:1 de cHex-EtOAc, R_f = 0,57, RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH_2), 0,90-0,98 (t, *J* = 8,4, 9H, CH_2CH_3), 1,21 (s, 3H, 17-Me), 1,27 (s, 3H, 16,-Me), 1,69 (s, 3H, 19-Me), 1,83-1,96 (m, 1H, 6-H), 2,20 (s, 3H, 18-Me), 2,21 (s, 3H, 10-OAc), 2,25 (s, 3H, 4-OAc), 2,48-2,65 (m, 1H, 6-H), 2,81 (ABc, 2H, 14-H), 3,93 (d, *J* = 6,6, 1H, 3-H), 4,25 (ABc, 2H, 20-H), 4,51 (dd, *J* = 10,6, 7,0, 1H, 7-H), 4,94 (d, *J* = 7,7, 1H, 5-H), 5,72 (d, *J* = 7,0, 1H, 2-H), 6,61 (s, 1H, 10-H), 7,52 (t, *J* = 6,2, 2H, Bz), 7,64 (t, *J* = 6,2, 1H, Bz), 8,10 (dd, *J* = 7,4, 1,1, 2H, Bz).

Ejemplo 3

14β-Azido-7-Boc-13-cetobacatina III

Una solución de 7-Boc-13-cetobacatina III (0,149 g, 0,22 mmol) en THF (1,8 ml) y DMPU (0,8 ml) se añade durante 2 minutos a una suspensión de *terc*-butóxido potásico (0,064 g, 0,568 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) a -75ºC, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte. Después de 15 min, se añaden 0,063 g (0,33 mmol) de tosilazida disuelta en 0,7 ml de THF durante dos minutos a -75ºC. Después de dos horas, la temperatura ha aumentado hasta -50ºC y la reacción se interrumpe mediante la adición de 0,057 ml (1,00 mmol) de ácido acético glacial. La temperatura aumenta lentamente hasta 20ºC y después 19 horas la mezcla de reacción se diluye con 15 ml de Et_2O y se extrae con 10 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,7:1,0) produce 0,080 g (0,10 mmol, 50%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 2976, 2935, 2122, 1731, 1272; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,01 (s, 3H, Me), 1,22 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,81 (s, 3H, Me), 1,96 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 10,8 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 2,19 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,24 (s, 3H, Me), 2,62 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 9,6 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 3,11 (s, 1 H, OH), 3,98 (d, 1H, H-3, 6,8 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,26 (s, 1H, H-14), 4,33 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,93 (d, 1H, H-5, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 9,6 Hz), 5,37 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,8 Hz, J_2 = 7,2 Hz), 5,81 (d, 1H, H-2, *J* = 6,8 Hz), 6,56 (s, 1H, H-10), 7,48-7,52 (m, 2H, arom.), 7,60-7,66 (m, 1H, arom.), 8,02-8,05 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 10,8, 14,4, 19,2, 20,9, 21,9, 27,9, 33,5, 33,7, 43,3, 45,8, 54,0, 57,2, 65,4, 72,5, 74,4, 75,5, 75,8, 76,1, 81,0, 83,5, 83,7, 129,1, 129,2, 130,0, 134,1, 138,8, 152,5, 153,8, 165,4, 168,2, 170,0, 196,6, 199,8, Anál. calc. $C_{36}H_{43}N_3O_{13}$: C, 59,58; H, 5,97. Encontrado: C, 59,81; H, 5,85, EM m/z 725,1 (M^+ calc. $C_{36}H_{43}N_3O_{13}$ 725,7), 687,1, 670,0.

Ejemplo 4

14-Diazo-7-Boc-13-cetobacatina III y 14-β-(1-*p*-toluenosulfonil)triazenil-7-Boc-13-cetobacatina III

Una solución de 7-Boc-13-cetobacatina III (0,03 g, 0,04 mmol) en THF (0,7 ml) y HMPA (0,2 ml) se añade durante 2 minutos a una suspensión de *terc*-butóxido potásico (0,013 g, 0,04 mmol) en THF anhidro (0,7 ml) a -75ºC, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte. Después de 15 min, se añaden 0,013 g (0,07 mmol) de tosilazida disuelta en 0,2 ml de THF durante dos minutos a -75ºC. Después de dos horas y después de que la temperatura haya aumentado hasta -50ºC, la reacción se interrumpe mediante la adición de 5,0 ml de una solución saturada de NH_4Cl. La temperatura se aumenta lentamente hasta 20ºC y la mezcla de reacción se diluye con 3,0 ml de Et_2O y se extrae con 6,0 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas se lavan tres veces con agua, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,7:1,0) produce 0,080 g (0,10 mmol, 45%) da 7-Boc-14-diazo-13-cetobacatina III y 14β-(1-*p*-toluenosulfonil)triazenil-7-Boc-13-cetobacatina III (0,025 g, 0,028 mmol, 13%) en forma de una mezcla 3:1 de tautómeros.

14-diazo-7-Boc-*13-cetobacatina III:* IR (KBr, cm^{-1}): 3500-3100, 2982, 2935, 2095, 1734, 1656, 1633, 1272; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,23 (s, 3H, Me), 1,31 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 9H, 3Me), 1,77 (s, 3H, Me), 1,92 (m, 1H, Hβ-6,

J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 10,8 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 2,18 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,63 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 8,0 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 4,04 (d, 1H, H-3, 6,4 Hz), 4,08 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,36 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,95 (d, 1H, H-5, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 8,0 Hz), 5,41 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,8 *Hz,* J_2 = 6,8 Hz), 5,85 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 6,50 (s, 1H, H-10), 7,48-7,54 (m, 2H, arom.), 7,62-7,68 (m, 1H, arom.), 8,40-8,80 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 11,1, 14,4, 18,7, 21,0, 27,9, 32,9, 33,5, 43,0, 46,1, 56,6, 65,4, 73,7, 74,5, 76,2, 76,3, 79,5, 80,4, 83,5, 84,0, 128,3, 129,1,130,4, 134,5, 141,1, 145,7, 152,5, 167,3, 168,3, 170,4, 184,1, 200,9. Anál. calc. $C_{36}H_{42}N_2O_{13}$: C, 60,84; H, 5,96. Encontrado: C, 60,71; H, 5,95, EM m/z 710,2 (M^+ calc. para $C_{36}H_{42}N_2O_{13}$ 710,7), 687,1, 670,0.

14-β-(1-p-toluenosulfonil)triazenil-7-Boc-13-cetobacatina III: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 21ºC): δ = 1,26 (s, 3H, Me), 1,29 (s, 3H, Me), 1,43 (s, 9H, 3Me, secundario), 1,46 (a, 9H, 3Me, principal), 1,54 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 1,85 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 10,0 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 2,05-2,18 (a, 9H, 3Me), 2,86 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 8,0 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 3,98 (d,1H, H-3, J = 11,0 Hz, secundario), 4,10 (d, 1H, H-3, J = 10,8 Hz, principal), 4,39 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,61 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,87 (s, 1H), 4,95 (d, 1H, H-5, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 8,0 Hz), 5,34 (s, 1H), 5,51 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,8 Hz, J_2 = 7,0 Hz), 5,78-5,88 (m, 1H, H-2, principal, J = 10,8 Hz y 1H, H-2, secundario), 6,42-6,46 (a, 1H, H-10, principal), 6,46-6,50 (a, 1H, H-10, secundario), 7,28-7,32 (m, 2H, arom.), 7,48-7,54 (m, 2H, arom.), 7,62-7,68 (m, 1H, arom.), 7,79-7,82 (m, 2H, arom.), 8,26-8,30 (d, 2H, arom.).

Ejemplo 5

14β-Amino-7-Boc-13-cetobacatina III

A una solución de 0,04 g (0,05 mmol) de 14β-azido-7-Boc-13-cetobacatina III en 1,5 ml de 7:3 de acetonitrilo-agua se le añaden 0,013 g (0,05 mmol) de trifenilfosfina. Después de dos horas, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,4:1,0) produce 0,024 g (0,03 mmol, 71%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3500-3100, 3053, 2960, 1726, 1478, 1434, 1090; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 0,89 (s, 3H, Me), 1,25 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 9H, 3Me), 1,84 (s, 3H, Me), 1,98 (m, 1H, HB-6, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 10,8 Hz, J_3 = 14,4 Hz), 2,14 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,61 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 9,6 Hz, J_3 = 14,4 Hz), 3,58 (s, 1 H, C14-H), 4,01 (d, 1H, H-3, 6,4 Hz), 4,26 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,33 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,94 (d, 1H, H-5, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 9,6 Hz), 5,40 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,8 Hz, J_2 = 7,2 Hz), 5,86 (d, 1H, H-2, J = 6,8 Hz), 6,55 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,63 (m, 1H, arom.), 7,8-8,15 (d, 2H, arom.); Anál. calc. $C_{36}H_{45}NO_{13}$: C. 61,79; H. 6,48. Encontrado: C, 61,89; H, 6,42.

Ejemplo 6

14β-Azido-7-TES-13-cetobacatina III

A una solución de 1,40 g (2,0 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 7,5 ml de THF y 3,7 ml de DMPU, en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 5,2 ml de una solución 1,0 M de *terc*-butóxido potásico en THF a -78ºC durante dos minutos y con agitación fuerte. Después de 10 min, se añaden muy lentamente 0,70 g (3,6 mmol) de tosilazida disuelta en 5,8 ml de THF a la misma temperatura. La reacción se interrumpe después de 1 hora y 30 minutos mediante la adición de 0,5 ml (9,2 mmol) de ácido acético. La temperatura alcanza espontáneamente la temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de Et_2O y se extrae con 50 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas resultantes se lavan tres veces con H_2O, se secan, se filtran y se concentran a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/Et_2O, 1,8:0,7:0,4) produce 1,12 g (1,5 mmol, 76%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3600-3100, 2956, 2878, 2117, 1730, 1370, 1238; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,59 (m, 6H, 3 CH_2), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,00 (s, 3H, Me), 1,27 (s, 3H, Me), 1,72 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 10,7 Hz, J_3 = 14,2 Hz), 2,19 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,25 (s, 3H, Me), 2,54 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 9,7 Hz, J_3 = 14,2 Hz), 3,09 (s, 1 H, OH), 3,86 (d, 1H, H-3, J = 6,7 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, J = 8,6 Hz), 4,25 (s, 1H, CHN_3), 4,33 (d, 1H, H-20, J = 8,6 Hz), 4,46 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,7 Hz, J_2 = 6,7 Hz), 4,92 (d, 1H, H-5, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 9,5 Hz), 5,82 (d, 1H, H-2, J = 6,9 Hz), 6,53 (s, 1H, H-10), 7,47-7,53 (m, 2H, arom.), 7,60-7,65 (m, 1H, arom.), 8,02-8,04 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 5,6, 7,2, 10,1, 14,4, 19,4, 21,2, 22,1, 34,0, 37,4, 43,4, 45,7, 59,6, 65,5, 72,5, 72,8, 75,5, 75,6, 76,3, 81,3, 84,0, 129,0, 129,2, 129,9, 134,0, 138,2, 155,4, 165,3, 169,0, 169,9, 196,5, 199,5. Anál. calc. $C_{37}H_{49}N_3O_{11}Si$: C, 60,06; H, 6,68. Encontrado: C, 59,87; H, 6,79, EM (m/z) 740,0 (M^+ calc. $C_{37}H_{49}N_3O_{11}Si$ 739,9), 700,2, 621,0, 242,3.

Ejemplo 7

14-Diazo-7-TES-13-cetobacatina III y 14β-(1-*p*-toluenosulfonil)triazenil-7-TES-13-cetobacatina III

A una solución de 0,22 g (0,32 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 3,5 ml de THF y 0,6 ml de DMPU se le añaden lentamente, con agitación, 0,8 ml de una solución 1,0 M de *terc*-butóxido potásico en THF a -78ºC. Después de 15 min, se añaden 0,11 g (0,58 mmol) de tosilazida disuelta en 0,9 ml de THF con una jeringa a -70ºC. La temperatura se lleva a -50ºC en 20 minutos. La reacción se interrumpe después de 1 hora mediante la adición de 4 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La temperatura se lleva a 20ºC y la mezcla de reacción se diluye con 3 ml de Et_2O y se extrae con 2 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas se lavan tres veces con H_2O, se secan, se filtran y se concentran a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-

hexano/EtOAc, 2,1:1,0) produce 0,092 g (0,13 mmol, 40%) de 7-TES-13-ceto-14-diazo-bacatina III y 0,062 g (0,07 mmol, 23%) de 7-TES-13-ceto-14β-(1-*p*-toluenosulfonil) triazenil-bacatina III en forma de una mezcla tautomérica.

14-diazo-7-TES-13-cetobacatina III: IR (KBr, cm^{-1}): 3600-3100, 2956, 2881, 2098, 1727, 1629, 1370, 1270; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,57 (m, 6H, 3 CH_2), 0,91 (m, 9H, 3Me), 1,26 (s, 3H, Me), 1,28 (s, 3H, Me), 1,65 (s, 3H, Me), 1,85 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 10,7 Hz, J_3 = 14,2 Hz), 2,16 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,53 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 9,7 Hz, J_3 = 14,2 Hz), 3,89 (d, 1H, H-3, *J* = 6,8 Hz), 4,07 (d, 1H, H-20, *J* = 8,2 Hz), 4,33 (d, 1H, H-20, *J* = 8,2 Hz), 4,47 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,5 Hz, J_2 = 6,7 Hz), 4,92 (d, 1H, H-5, J_1 = 2,2 *Hz,* J_2 = 9,7 Hz), 5,84 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,50 (s, 1H, H-10), 7,42-7,50 (m, 2H, arom.), 7,59-7,62 (m, 1H, arom.), 8,10-8,20 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,4, 14,4, 18,9, 21,2, 22,0, 33,1, 37,4, 43,0, 45,9, 59,1, 69,6, 72,3, 74,0, 76,0, 76,5, 79,5, 80,6, 84,2, 127,7, 128,3, 129,0, 130,2, 130,4, 134,3, 140,4, 146,4, 167,0, 168,9, 170,3, 183,9, 200,6. Anál. calc. $C_{37}H_{48}N_2O_{11}Si$: C, 61,31; H, 6,67. Encontrado: C, 61,39; H, 6,75.

14β-(1-p-toluenosulfonil)triazenil-7-TES-13-cetobacatina III: IR (KBr, cm^{-1}): 3600-3100, 2957, 1728, 1625, 1615; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 60ºC) resonancias relevantes a: δ = 0,57-0,64 (m, 6H, 3 CH_2), 0,90-0,96 (m, 9H, 3Me), 1,34 (s, 3H, Me), 1,44 (s, 3H, Me), 1,45 (s, 3H, Me), 1,89 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 3,3 Hz, J_2 = 10,8 Hz, J_3 = 13,9 Hz), 2,06-2,10 (a, 3H, Me), 2,10-2,14 (a, 3H, Me), 2,16-2,18 (a, 3H, Me), 2,39-2,44 (a, 3H, Me), 2,58 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,3 *Hz,* J_2 = 9,5 Hz, J_3 = 13,9 Hz), 3,80-4,02 (a, 1H, H-3), 4,35 (d, 1H, H-20, *J* = 8,8 Hz), 4,62 (d, 1H, H-20, *J* = 8,8 Hz), 4,78 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,8 Hz, J_2 = 6,3 Hz), 4,80 (s, 1H, H-14), 4,94 (d, 1H, H-5, J_1 = 3,3 Hz, J_2 = 9,5 Hz), 5,12-5,30 (a, 1H, NH), 5,80 (d, 1H, H-2, *J* = 10,8 Hz), 6,66-6,70 (a, 1H, H-10), 7,24-7,30 (m, 2H, arom.),7,46-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,60 (m, 1H, arom.), 7,78-7,82 (d, 2H, arom.), 8,24-8,28 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) resonancias relevantes del tautómero principal a: 5,8 (3 CH_2, secundario), 6,1 (3 CH_2, principal), 7,04 (3 Me, secundario), 7,1 (3 Me, principal), 9,1, 20,8, 21,7, 21,8, 25,4, 26,5, 37,5, 42,7, 71,5, 74,7, 74,8, 78,3, 79,2, 84,3, 126,6, 127,5, 128,5, 128,9, 129,3, 129,7, 130,0, 130,7 (2 CH), 133,7, 164,7, 168,5, 170,7, 202,2, 203,8.

Ejemplo 8

14β-Azido-7-TES-bacatina III

A una solución de 0,46 g (0,63 mmol) de 14β-azido-7-TES-13-cetobacatina III en 0,7 ml de THF y 12 ml de etanol se le añaden pequeñas porciones de 0,47 g (12,5 mmol) de borohidruro sódico a -40ºC y con agitación fuerte. La temperatura aumenta espontáneamente hasta -28ºC. Después de 4 días, la reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml de ácido acético y se extrae tres veces con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del producto en bruto (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 2,1:1,0) produce 0,33 g (0,44 mmol, 70%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3600-3300, 2956, 2881, 2112, 1728, 1371, 1233; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,59 (m, 6H, 3 CH_2), 0,93 (m, 9H, 3Me), 0,98 (s, 3H, Me), 1,24 (s, 3H, Me), 1,71 (s, 3H, Me), 1,90 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 10,7 Hz, J_3 = 14,2 Hz), 2,18 (s, 3H, Me), 2,20 (m, 3H, Me), 2,34 (s, 3H, Me), 2,53 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,6 Hz, J_2 = 9,7 Hz, J_3 = 14,2 Hz), 2,82 (a, 1H, OH), 3,00 (s, 1 H, OH), 3,82 (d, 1H, H-3, *J* = 7,1 Hz), 3,98 (d, 1H, CHN_3, *J* = 7,3 Hz), 4,23 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,33 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,46 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 4,80 (m, 1H, C13-H), 4,97 (d, 1H, H-5, J_1 = 1,9 Hz, J_2 = 9,5 Hz), 5,82 (d, 1H, H-2, *J* = 7,1 Hz), 6,41 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,62 (m, 1H, arom.), 8,07-8,1 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,4, 15,2, 21,3, 22,1, 22,8, 26,6, 30,1, 37,5, 43,3, 46,8, 59,0, 68,8, 72,5, 74,6, 75,4, 75,7, 76,6, 76,9, 81,3, 84,3, 128,8, 129,4, 130,1, 133,8, 134,3, 140,9, 165,8, 169,4, 170,4, 201,4. Anál. calc. $C_{37}H_{51}N_3O_{11}Si$: C, 59,90; H, 6,93. Encontrado: C, 60,16; H, 6,89

Ejemplo 9

13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-14β-azido-7-TES-bacatina III

A una solución de 0,074 g (0,18 mmol) de ácido *N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-b-isobutilisoserina en 5 ml de tolueno, enfriada a 0ºC, se le añaden en atmósfera de nitrógeno y con agitación 0,08 g (0,11 mmol) de 7-TES-14β-azido-bacatina III, 0,04 g (0,18 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC), 0,01 g (0,12 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) y 0,003 g (0,02 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA). Después de 1 hora a 70ºC, la mezcla de reacción se enfría y se filtra y el sólido se lava tres veces con diclorometano; las fases orgánicas combinadas se evaporan espontáneamente a presión reducida. La cromatografía de la reacción en bruto (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 2,2:1,0) produce 0,089 g (0,08 mmol, 72%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3491, 2957, 2111, 1731, 1614, 1508, 1368; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) resonancias relevantes a: δ = 0,59 (m, 6H, 3 CH_2), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,71 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 11,2 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 2,11 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,33 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 9,6 *Hz,* J_3 = 14,0 Hz), 3,83 (d, 1H, H-3), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,04 (d, 1H, H-14, *J* = 8,8 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, *J* = 8,0 Hz), 4,32 (d, 1H, H-20), 4,94 (m, 1H, H-5), 5,88 (d, 1H, H-2, *J* = 7,6 Hz), 6,25 (d, 1H, H-13, *J* = 8,8 Hz), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,62 (m, 1H, arom.), 8,07-8,1 (d, 2H, arom.). Anal. Calc. $C_{58}H_{80}N_4O_{17}Si$: C, 61,47; H, 7,11. Encontrado: C, 60,89; H, 7,34.

Ejemplo 10

13-(*N*-Boc-O-isobutilisoserinoil)-14β-azido-bacatina III

A una solución de 0,080 g (0,07 mmol) de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-14β-azido-7-TES-bacatina III en 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de piridina se le añaden, a 0ºC, 0,8 ml (0,1 ml/10 mg de sustrato) de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se lleva a 25ºC. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 4 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con 8 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de $CuSO_4$, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. La reacción resultante en bruto (disuelta en 1,5 ml de diclorometano) se añade a 0ºC con 0,7 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 3 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,0:1,2) produce 0,04 g (0,05 mmol, 70%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3461, 2110, 1734, 1636, 1373, 1242, 1048; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,97 (t, 6H, 2Me), 1,19 (s, 3H, Me), 1,20 (s, 3H, Me), 1,38-1,4 (s a, 11H), 1,68-1,74 (m, 1H, H-5'), 1,71 (s, 3H, Me), 1,88 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,3 Hz, J_2 = 10,7 Hz, J_3 = 14,8 Hz), 2,24 (s, 3H, Me), 2,43 (s, 3H, Me), 2,46-2,52 (a, 1H, OH), 2,57 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,6 Hz, J_2 = 9,6 Hz, J_3 = 14,9 Hz), 3,76 (d, 1H, H-3, J = 7,1 Hz), 3,85 (d, 1H, OH), 4,04 (d, 1H, H-14, J = 8,8 Hz), 4,08 (m, 1H, H-3'), 4,26 (d, 1H, H-20, J = 8,8 Hz), 4,35 (d, 1H, H-20), 4,39 (m, 1H, H-7), 4,72 (d, 1H, H-2'), 4,98 (m, 1H, H-5, J_1 = 2,3 Hz, J_2 = 9,6 Hz), 5,88 (d, 1H, H-2, J = 7,1 Hz), 6,07 (d, 1H, H-13, J = 8,8 Hz), 6,28 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,58-7,62 (m, 1H, arom.), 8,07-8,1 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 10,0, 15,3, 21,3, 22,3, 22,7, 23,6, 23,7, 25,1, 27,1, 28,6, 35,9, 40,8, 43,5, 45,3, 52,0, 59,0, 65,5, 72,3, 74,1, 74,8, 75,5, 76,5, 77,2, 77,6, 80,5, 81,6, 84,5, 128,9, 129,1, 130,1, 133,9, 134,9, 139,1, 156,2, 165,7, 170,0, 171,1, 173,4, 202,9. Anál. calc. $C_{39}H_{53}NO_{11}Si$: C, 62,70; H, 7,34. Encontrado: C, 62,36; H, 7,49.

Ejemplo 11

14β-Amino-7-TES-13-cetobacatina III

A una solución de 0,08 g (0,11 mmol) de 14β-azido-7-TES-13-cetobacatina III en 3,2 ml de una solución mezclada 9/1 de acetonitrilo/agua se le añaden 0,03 g (0,12 mmol) de trifenilfosfina. La reacción se enfría a 5ºC y después de 18 horas se evapora a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2 *n*-hexano/EtOAc/Et_2O, 1,8:0,7:0,3) produce 0,07 g (0,11 mmol, 97%) del producto del título: IR (KBr, cm^{-1}): 3500-3100, 3053, 1730, 1438, 1239, 1063; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH_2), 0,84 (s, 3H, Me), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,27 (s, 3H, Me), 1,73 (s, 3H, Me), 1,90 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 11,2 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 2,12 (s, 3H, Me), 2,19 (m, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 9,2 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 3,57 (s, 1H, H-14), 3,84 (d, 1H, H-3, J = 6,8 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, J = 8,8 Hz), 4,30 (d, 1H, H-20, J = 8,8 Hz), 4,47 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 6,4 Hz), 4,89 (d, 1H, H-5, J_1 = 2 Hz, J_2 = 9,6 Hz), 5,86 (d, 1H, H-2, J = 6,8 Hz), 6,50 (s, 1H, H-10), 7,43-7,45 (m, 2H, arom.), 7,61-7,66 (m, 1H, arom.), 7,99-8,01 (d, 2H, arom.); Anal. Calc. $C_{43}H_{58}N_4O_{15}Si$: C, 59,30; H, 6,71. Encontrado: C, 60,3; H, 7,19.

Ejemplo 12

14,1-Carbamato de 14β-amino-7-TES-13-cetobacatina III

A una solución de 0,18 g (0,26 mmol) de 14β-amino-7-TES-13-cetobacatina III en 6 ml de CH_2Cl_2 a -78ºC se le añaden 0,13 ml (0,26 mmol) de una solución 1,93 M de fosgeno en tolueno y 0,04 ml (0,51 mmol) de piridina con agitación. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 5 ml de agua y se extrae con 10 ml de diclorometano; las fases orgánicas se lavan tres veces con salmuera, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/Et_2O, 1,8:0,7:0,3) produce 0,16 g (0,22 mmol, 86%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3342, 2955, 1731, 1452, 1238, 1090; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,60 (m, 6H, 3 CH_2), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,14 (s, 3H, Me), 1,34 (s, 3H, Me), 1,73 (s, 3H, Me), 1,92 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 10,8 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 2,15 (s, 3H, Me), 2,20 (m, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,6 Hz, J_2 = 9,7 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 3,83 (d, 1H, H-3, J = 6,8 Hz), 4,17 (s, 1H, H-14), 4,23 (d, 1H, H-20, J = 8,8 Hz), 4,32 (d, 1H, H-20, J = 8,8 Hz), 4,46 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,7 Hz, J_2 = 6,5 Hz), 4,90 (d, 1H, H-5, J_1 =1,9 Hz, J_2 = 9,5 Hz), 6,02 (s, 1H, N-H), 6,06 (d, 1H, H-2, J = 6,9 Hz), 6,48 (s, 1H, H-10), 7,42-7,45 (m, 2H, arom.), 7,58-7,61 (m, 1H, arom.), 7,96-7,98 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,4, 14,2, 19,8 21,1, 22,1, 30,1, 32,9, 37,3, 42,6, 45,4, 59,2, 59,3, 69,7, 72,3, 74,9, 76,3, 80,9, 84,2, 86,2, 128,4, 129,0, 129,9, 134,2, 138,9, 151,1, 155,7, 164,6, 168,9, 170,1, 195,6, 199,3. Anál. calc. $C_{39}H_{51}NO_{12}Si$: C, 62,13; H, 6,82. Encontrado: C, 60,16; H, 6,89.

Ejemplo 13

14,1-Carbamato de 14β-amino-7-TES-bacatina III

A una solución de 0,07 g (0,1 mmol) de 14,1-carbamato de 14β-amino-7-TES-13-cetobacatina III en 4 ml de etanol a -40ºC se le añaden, con agitación, 0,056 g (1,49 mmol) de borohidruro sódico. La temperatura se lleva a -18ºC y, después de 4 horas, se añaden 0,04 g más (1,0 mmol) de borohidruro sódico. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml de ácido acético y se extrae con 10 ml de acetato de etilo. Las

fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. El espectro de RMN de ^{1}H del residuo muestra la presencia de 14,1-carbamato de 14β-amino-7-TES-bacatina III y de su epímero 13β en una proporción α/β = 62/38. La cromatografía de la mezcla (SiO_2, diclorometano/EtOAc, 1,0:0,9) produce 0,04 g (0,06 mmol, 62%) del producto del título. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH_2), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,08 (s, 3H, Me), 1,26 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 1,88 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 10,0 Hz, J_3 = 13,2 Hz), 2,15 (s, 3H, Me), 2,17 (m, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 9,6 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 3,66 (a, 1H, OH), 3,75 (d, 1H, H-3, J = 7,2 Hz), 3,98 (d, 1H, H-14 J = 6,0 Hz), 4,15 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,23 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,44 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 6,0 Hz), 4,66 (m, 1H, H-13), 4,93 (d, 1H, H-5, J_1 =2,0 Hz, J_2 = 8 Hz), 5,98 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 6,42 (s, 1H, H-10), 7,41-7,45 (m, 2H, arom.), 7,58-7,61 (m, 1H, arom.), 7,98-8,01 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 5,7, 7,2, 10,6, 15,1, 21,3, 22,1, 22,6, 26,2, 30,1, 37,4, 42,2, 46,5, 58,9, 61,1, 71,1, 72,3, 73,4, 75,4, 80,7, 84,3, 88,9, 128,8, 128,9, 129,9, 132,5, 134,0, 143,1, 158,2, 165,3, 169,2, 170,3, 201,3. Anál. calc. $C_{39}H_{53}NO_{12}Si$: C, 61,97; H, 7,07. Encontrado: C, 62,3; H, 6,93.

Ejemplo 14

14,1-Carbamato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-14β-amino-7-TES-bacatina III

A una solución de 0,124 g (0,30 mmol) de *N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-b-isobutilisoserina en 6 ml de tolueno, enfriada a 0ºC, se le añaden 0,102 g (0,14 mmol) de 14,1-carbamato de 7-TES-14β-amino-bacatina III, 0,06 g (0,30 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC), 0,02 g (0,15 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP), y 0,005 g (0,03 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA), con agitación y en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas a 70ºC, se añaden 0,045 g más (0,11 mmol) de *N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserina y 0,022 g (0,11 mmol) de DCC. Después de 3 horas más, la reacción se enfría y se filtra. El sólido se lava tres veces con diclorometano; posteriormente, las fases orgánicas combinadas se concentran a presión reducida. La cromatografía de la mezcla de reacción (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/CH_2Cl_2, 1,0:0,6:0,6) produce 0,136 g (0,12 mmol, 86%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3435, 2956, 1735, 1454, 1369, 1235; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) resonancias relevantes: δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH_2), 0,93 (m, 9H, 3Me), 1,75 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 10,0 Hz, J_3 = 14,4 Hz), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,22 (d, 1H, H-20, J = 7,6 Hz), 4,26 (d, 1H, H-20), 4,90 (m, 1H, H-5, J = 7,2 Hz), 6,05 (d, 1H, H-2, J = 7,2 Hz), 7,40-7,44 (m, 2H, arom.), 7,56-7,60 (m, 1H, arom.), 7,98-7,99 (d, 2H, arom.). Anal. Calc. $C_{59}H_{80}N_2O_{18}Si$: C, 62,53; H, 7,11. Encontrado: C, 63,3; H, 6,99.

Ejemplo 15

14,1-Carbamato de 13-(*N*-Boc-β-isobutilisoserinoil)-14β-amino-bacatina III

A una solución de 0,114 g (0,10 mmol) de 14,1-carbamato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-14β-amino-7-TES-bacatina III en 1,6 ml de diclorometano se le añaden, a 0ºC, 1,02 ml de una solución 0,01 M de cloruro de acetilo en metanol. Después de 24 horas a 5ºC, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan posteriormente y se concentran a presión reducida. La purificación cromatográfica (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/Et_2O 1:0,7:0,3) produce 0,06 g (0,061 mmol, 66%) del compuesto del título. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,97 (t, 6H, 2Me), 1,25-1,31 (a, 8H, 2Me y 2H de H-4'), 1,37 (s, 9H, 3Me), 1,69-1,72 (s, 4H, Me, H-5'), 1,78-1,96 (m, 4H, Hβ-6, Me), 2,25 (s, 3H, Me), 2,33 (s, 3H, Me), 2,55 (m, 1H, Hα-6), 3,05 (d, 1H, OH, J = 6,4 Hz), 3,76 (d, 1H, H-3, J = 7,2 Hz), 4,15 - 4,22 (m, 3H, H-14, H-2', H3'), 4,28 (d, 1H, H-20), 4,35 (d, 1H, H-20), 4,38 (m, 1H, H-7), 4,73 (d, 1H, N'-H, J = 9,6 Hz), 4,94 (m, 1H, H-5, J_1 = 0,8 Hz, J_2 = 7,6 Hz), 6,02 (d, 1H, H-2, J = 7,6 Hz), 6,11 (d, 1H, H-13, J = 6,8 Hz, J = 1,6 Hz), 6,26 (s, 1H, H-10), 7,42-7,45 (m, 2H, arom.), 7,54-7,58 (m, 1H, arom.), 8,02-8,1 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) resonancias relevantes: 10,2, 15,4, 21,2, 21,8, 22,9, 23,4, 23,8, 25,0, 26,3, 28,7, 30,1, 35,8, 41,8, 42,5, 44,9, 51,8, 57,8, 58,8, 71,2, 72,1, 73,0, 75,3, 76,4, 81,2, 81,7, 84,4, 128,7, 128,9, 130,0, 134,0, 134,1, 140,1, 156,4, 164,9, 173,5, 202,5; Anal. Calc. $C_{44}H_{58}N_2O_{16}$: C, 60,68; H, 6,71. Encontrado: C, 61,2; H, 6,99.

Ejemplo 16

13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III

Se añade cantidad catalítica de paladio sobre carbón a una solución de 0,052 g (0,05 mmol) de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-13-isobutilisoserinoil]-14β-azido-7-TES-bacatina III en 2,0 ml de MeOH, y después se burbujea en ella gas hidrógeno. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de Celite y el sólido se lava con 6 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se calientan a 45ºC durante 20 minutos y posteriormente se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/CH_2Cl_2 0,7:0,3:1,0) produce 0,72 g (0,064 mmol, 70%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3449, 2957, 1726, 1617, 1368, 1237, 1105; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) resonancias relevantes a δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH_2), 0,94 (m, 9H, 3Me), 1,07 (m, 10H), 1,72 (s, 3H, Me), 2,12 (s, 3H, Me), 2,18 (s, 3H, Me), 2,30 (s, 3H, Me), 2,51 (m, 1H, Hα-6), 3,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,26 (m, 2H, 2H-20), 4,53 (m, 3H),

4,93 (d, 1H, H-5), 5,85 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,06 (d, 1H, H-13), 6,45-6,51 (m, 3H), 6,59 (s, 1H, H-10), 7,42-7,45 (m, 2H, arom.), 7,54-7,60 (m, 1H, arom.), 8,00-8,02 (d, 2H, arom.). Anal. Calc. $C_{58}H_{82}N_2O_{17}Si$: C, 62,91; H, 7,46. Encontrado: C, 63,4; H, 6,87.

Ejemplo 17

13-(*N*-Boc-β-isobutilisoserinoil)-14β-amino-bacatina III

A una solución de 0,107 g (0,09 mmol) de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-b-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 2,7 ml de acetonitrilo y 2,7 ml de piridina se le añaden, a 0ºC, 10,7 ml (0,1 ml/10 mg de sustrato) de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se lleva a 25ºC. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 6 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con 8 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de $CuSO_4$, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La reacción resultante en bruto se disuelve en 3,5 ml de diclorometano y después se le añaden, a 0ºC, 1,15 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 5 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con 8 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,0:1,2) produce 0,05 g (0,06 mmol, 70%) del producto del título. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,00 (m, 6H, 2Me), 1,14 (s, 3H, Me), 1,19 (s, 3H, Me), 1,32 (s, 9H, 3Me), 1,62-1,78 (s, 4H, Me, H-5'), 1,84-1,94 (m, 4H, Hβ-6, Me), 2,24 (s, 3H, Me), 2,39 (s, 3H, Me), 2,55 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 9,6 Hz, J_3 = 14,8 Hz), 3,09 (a, 1H, OH), 3,35 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 3,74 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,18 - 4,33 (m, 4H, H-2', H3', 2H-20), 4,41 (m, 1H, H-7), 4,70 (d, 1H, N'-H, *J* = 9,6 Hz), 4,95 (m, 1H, H-5, J_1 = 2 Hz, J_2 = 9,6 Hz), 5,81 (d, 1H, H-2, *J* = 7,6 Hz), 5,90 (d, 1H, H-13, *J* = 9,2 Hz, *J* = 1,2 Hz), 6,27 (s, 1H, H-10), 7,42-7,46 (m, 2H, arom.), 7,52-7,61 (m, 1H, arom.), 8,0-8,06 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 10,1, 15,3, 21,3, 22,3, 23,0, 23,7, 24,4. 25,1, 26,8, 28,6, 30,1, 35,8, 42,2, 43,3, 45,0, 51,4, 53,5, 58,7, 72,3, 72,9, 75,1, 75,3, 75,7, 80,6, 81,5, 84,5, 128,8, 129,8, 130,0, 133,4, 135,0, 138,8, 156,1, 165,6, 169,8, 171,4, 203,3, EM (m/z) (M^+ calc. $C_{43}H_{60}N_2O_{15}$ 844,4), 845,4, 789,5. Anál. calc. $C_{43}H_{60}N_2O_{15}$: C, 61,12; H, 7,16. Encontrado: C, 62,3; H, 6,99.

Ejemplo 18

14,1-Carbamato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-*t*-butoxicarbamoil-bacatina III

A una solución de 0,11 g (0,10 mmol) de 13-[N-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 3 ml de diclorometano se le añaden 0,04 g (0,20 mmol) de BOC_2O, 0,03 ml (0,21 mmol) de trietilamina y 0,006 g (0,05 mmol) de dimetilaminopiridina, a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 4 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con 6 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/$CHCl_3$, 8,0:3,0:5,0) produce 0,09 g (0,06 mmol, 69%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2961, 1803, 1733, 1370, 1239, 1089; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) resonancias relevantes a δ = 0,59 (m, 6H, 3 CH_2), 0,94 (m, 9H, 3Me), 1,37 (s, 9H), 1,72 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,23 (s, 3H, Me), 2,46 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,18 (d, 1H, H-20, *J* = 8 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, *J* = 8 Hz), 4,56 (m, 3H), 4,76 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,93 (d, 1H, H-5), 6,01 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,36(s, 1H, H-10), 6,42 (d, 1H), 6,47-6,51 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 2H, arom.), 7,51-7,58 (m, 1H, arom.), 7,92-7,98 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) resonancias relevantes: 5,7, 7,2, 10,7, 15,5, 21,2, 22,2, 22,4, 22,9, 23,7, 26,7, 28,1, 28,6, 37,4, 42,1, 43,7, 46,3, 55,5, 55,7, 58,7, 59,8, 71,3, 72,1, 74,1, 74,7; 76,2, 80,2, 84,4, 84,8, 104,5, 128,5, 129,0, 129,9, 133,9, 134,1, 139,5, 150,4, 151,2, 159,2, 164,6, 171,0, 200,7; Anal. Calc. $C_{64}H_{94}N_2O_{19}Si$: C, 62,8; H, 7,74. Encontrado: C, 61,3; H, 6,64.

Ejemplo 19

14,1-Carbamato de 13-(*N*-Boc-β-isobutilisoserinoil)-14β-*t*-butoxicarbamoil-bacatina III

A una solución de 0,08 g (0,07 mmol) de 14,1-carbamato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-b-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-*t*-butoxicarbamoil-bacatina III en 2,1 ml de acetonitrilo y 2,1 ml de piridina se le añaden, a 0ºC, 0,8 ml (0,1 ml/10 mg de sustrato) de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se lleva a 25ºC. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 6 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con 7 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de $CuSO_4$, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La reacción resultante en bruto se disuelve en 3 ml de diclorometano y después se le añaden 0,82 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH, a 0ºC. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con 8 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía de la mezcla resultante (SiO_2 *n*-hexano/EtOAc, 1,0:1,2) produce 0,03 g (0,06 mmol, 46%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2961, 1803, 1733, 1506, 1370, 1239, 1089, 732; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) resonancias relevantes a δ = 0,98 (m, 6H, 2Me), 1,28 (s, 3H, Me), 1,31(s, 3H, Me), 1,38 (s, 9H, 3Me), 1,43 (s, 9H, 3Me), 1,66 (m, 1H, H-5'), 1,72 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 4H, Hβ-6, Me), 2,25 (s, 3H, Me), 2,53 (m, 4H, Me, Hα-6), 3,82 (d, 1H, H-3, *J* = 7,2 Hz), 3,95 (a, 1H, OH), 4,07 (m, 1H, H-3'), 4,25 (m, 3H, 2H-

20, H-2'), 4,42 (m, H, H-7), 4,74 (d, 1H, H-14, *J* = 7,6 Hz), 4,89 (d, 1H, N-H, *J* = 8,8 Hz), 4,96 (m, 1H, H-5, J_2 = 7,6 Hz), 6,01 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,26 (m, 2H, H-10, H-13), 7,38-7,42 (m, 2H, arom.), 7,54-7,58 (m, 1H, arom.), 7,95-7,97 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 10,2, 16,0, 21,2, 22,6, 23,3, 23,5, 25,3, 27,0, 28,1, 28,7, 35,9, 42,0, 45,2, 51,6, 58,9, 59,5, 71,2, 72,1, 74,2, 75,3, 76,3, 80,7, 84,6, 85,4, 128,4, 129,0, 129,9, 133,3, 134,0, 141,4, 150,2, 155,9, 164,4, 169,5, 171,0, 171,2, 172,1, 202,5; Anal. Calc. $C_{48}H_{68}N_2O_{17}$: C, 61,00; H, 7,25. Encontrado: C, 61,3; H, 6,64.

Ejemplo 20

14,1-Tiocarbamato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III

A una solución de 0,171 g (0,15 mmol) de 13-[N-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 7 ml de acetonitrilo se le añaden, a temperatura ambiente, 0,14 g (0,61 mmol) de tionocarbonato de di-2-piridilo. Después de dos horas, la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 4 ml de agua y se extrae tres veces con 6 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/CH_2Cl_2, 7,0:5,0:8,0) produce 0,13 g (0,11 mmol, 69%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3446, 2958, 1732, 1694, 1595, 1278, 1167; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 55ºC) resonancias relevantes a: δ = 0,60 (m, 6H, 2 CH_3), 0,95 (m, 9H, 3Me), 1,08 (m, 6 H), 1,18-1,48 (m, 18H), 1,73 (s, 3 H, Me), 2,13 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,23 (s, 3H, Me), 2,51 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,6 Hz, J_2 = 9,7 Hz, J_3 = 14,3 Hz), 3,78 (d, 1H, H-14, J_1 = 7,4 Hz), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,23-4,29 (m, 3H, H-3, 2H-20, *J* = 7,2 Hz), 4,44 (m, 2H, H-7, H-3'), 4,90 (m, 1H, H-5, *J* = 9,8 Hz), 6,09 (d, 1H, H-13, *J* = 7,1 Hz), 6,13 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,48 (m, 4H, arom.), 7,37-7,41 (m, 2H, arom.), 7,54-7,57 (m, 1H, arom.), 7,96-7,98 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 5,69, 7,17, 10,7, 15,0, 21,1, 22,3, 22,6, 22,8, 25,7, 26,2, 28,5, 37,3, 42,7, 46,4, 55,6, 55,7, 58,8, 62,8, 70,6, 72,1, 74,6, 75,7, 76,2, 80,7, 84,3, 86,9, 98,7, 104,3, 128,8, 128,8, 129,1, 129,9, 133,8, 134,7, 137,9, 159,0, 161,6, 164,8, 169,2, 169,9, 171,5, 187,9, 200,4; Anal. Calc. $C_{60}H_{84}N_2O_{17}SSi$: C, 61,83; H, 7,26. Encontrado: C, 61,2; H, 7,3.

Ejemplo 21

14,1-Tiocarbamato de 13-(*N*-Boc-β-isobutilisoserinoil)-14β-amino-bacatina III

A una solución de 0,11 g (0,10 mmol) de 14,1-tiocarbamato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-14β-amino-bacatina III en 2,7 ml de acetonitrilo y 2,7 ml de piridina se le añaden, a 0ºC, 1,1 ml de ácido fluorhídrico-piridina. Después de media hora, la temperatura se aumenta hasta 25ºC. Después de dos horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 6 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con 11 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de $CuSO_4$, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. A la reacción resultante en bruto (disuelto en 4 ml de diclorometano) se le añaden, a 0ºC, 1,2 ml de una solución 0,1 M de cloruro de acetilo en MeOH. Después de tres horas, la reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con 8 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, EtOAc/*n*-hexano, 1,4:1) produce 0,03 g (0,05 mmol, 62%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3343, 2960, 1735, 1686, 1514, 1239, 1088, 733; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,99 (m, 6H, 2Me), 1,29 (s, 3H, Me), 1,41(s, 9H, 3Me), 1,73 (s, 3H, Me), 1,74-1,94 (m, 10H, Hβ-6, H-5', H-4', 2Me), 2,24 (s, 3H, Me), 2,31 (s, 3H, Me), 2,48 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 9,0 Hz, J_3 = 15,0 Hz), 3,72 (d, 1H, H-3, *J* = 7,2 Hz), 4,10 -4,18 (m, 2H, H-2', H3'), 4,28 (m, 2H, H-20), 4,36 (m, 2H, H-7, H-20), 4,78 (d, 1H, N'-H, *J* = 9,2 Hz), 4,94 (m, 1H, H-5, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 9,6 Hz), 6,09 (d, 2H, H-2, H-13, *J* = 7,6 Hz), 6,26 (s, 1H, H-10), 7,40-7,45 (m, 2H, arom.), 7,49-7,52 (m, 1H, arom.), 7,99-8,01 (d, 2H, arom.), 9,33 (s, 1H, NH); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 10,2, 15,3, 21,2, 21,9, 23,1, 23,7, 25,0, 26,2, 28,7, 35,9, 41,6, 42,7, 45,3, 52,0, 58,9, 62,0, 70,7, 72,0, 72,8, 75,3, 76,4, 76,7, 81,2, 82,1, 84,4, 94,8, 128,8, 129,8, 130,0, 133,9, 134,1, 139,9, 156,2, 164,8, 169,5, 171,0, 173,5, 202,3; Anal. Calc. $C_{44}H_{58}N_2O_{15}S$: C, 59,58; H, 6,59. Encontrado: C, 61,3; H, 6,64.

Ejemplo 22

7-TES-14-(Boc)-triazenil-13-cetobacatina III

Se suspenden (0,06 g, 0,52 mmol) de *terc*-butóxido potásico a -75ºC, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte, en 1,5 ml de THF anhidro. Después de 10 minutos, se añade una solución de 0,13 g (0,19 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 1,0 ml de THF y 0,7 ml de DMPU durante 3 minutos a la misma temperatura. Después de 15 min, se añaden 0,06 g (0,41 mmol) de terBoc-azida disuelta en 1 ml de THF durante dos minutos a -70ºC. Después de dos horas y después de que la temperatura haya aumentado hasta -50ºC, la reacción se interrumpe mediante la adición de 5,0 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La temperatura se aumenta lentamente hasta 20ºC y la mezcla de reacción se diluye con 3,0 ml de Et_2O y se extrae con 6,0 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 2,3:1,0) produce 0,022 g (0,26 mmol, 50%) del producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3500-3100, 2962, 1731, 1374, 1238; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): resonancias relevantes δ = 0,58 (m, 6H, 3CH_2), 0,91 (m, 9H, 3Me), 1,11 (s, 3H, Me), 1,31 (s, 3H, Me), 1,55 (s, 9H,

3Me), 1,71 (s, 3H, Me), 1,88 (m, 1H, Hβ-6), 2,20 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,22 (s, 3H, Me), 2,52 (m, 1H, Hα-6), 3,91 (d, 1H, H-3), 4,23 (s, 2H, 2H-20), 4,47 (m, 2H, H-7, H-14), 4,92 (d, 1H, H-5), 5,80 (d, 1H, CH2), 6,54 (s, 1H, H-10), 6,89 (S, 1H), 7,38-7,60 (m, 4H, arom.), 7,96-7,99 (m, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 5,5, 7,0, 10,0, 14,3, 19,2, 21,0, 22,0, 28,3, 33,8, 37,3, 43,1, 45,1, 59,3, 72,5, 73,5, 73,9, 75,6, 76,4, 76,7, 80,8, 83,3, 84,0, 128,9, 129,0, 129,2, 130,3, 130,4, 133,7, 138,6, 150,4, 152,1, 165,7, 169,2, 171,0, 194,7, 200,3; EM (m/z) (M^+ calc. $C_{42}H_{59}N_3O_{13}Si$ 841,4), 842,4, 714, 652, 574; Anal. Calc. $C_{42}H_{59}N_3O_{13}Si$: C, 59,91; H, 7,06, Encontrado: C, 58,9; H, 6,57.

Ejemplo 23

14-[*N,N'-bis*-(benciloxicarbonil)hidrazino]-7-Boc-13-cetobacatina III

Se suspenden 0,16 g (1,47 mmol) de *terc*-butóxido potásico, en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte, a 3,0 ml de THF anhidro a -72ºC. A la mezcla se le añaden, durante dos minutos y a la misma temperatura, 0,37 g (0,54 mmol) de 7-Boc-13-cetobacatina III en 2,5 ml de THF y 1,8 ml de DMPU. Después de 15 minutos, se añaden lentamente 0,32 g (1,19 mmol) de azodicarboxilato de di-*terc*-bencilo disuelto en 3,0 ml de THF y 0,2 ml de DMPU a -68ºC. La temperatura se aumenta hasta -50ºC y después de 8 horas la mezcla de reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml (0,03 mmol) de ácido acético diluido con 10 ml de éter etílico y se extrae con 10 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,3:5,0) produce 0,30 g (0,29 mmol, 55%) del producto del título. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,86 (s, 3H, Me), 1,23 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,82 (s, 3H, Me), 1,97 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,5 Hz, J_2 = 10,9 Hz, J_3 = 14,3 Hz), 2,13 (s, 3H, Me), 2,18 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,59 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 9,5 Hz, J_3 = 14,3 Hz), 4,14 (d, 1H, H-3, 6,2 Hz), 4,24 (d, 1H, H-20, J = 8,6 Hz), 4,37 (d, 1H, H-20, J = 8,6 Hz), 4,90 (s, 1H, H-14), 4,92 (d, 1H, H-5, J_1 = 2,5 Hz, J_2 = 9,5 Hz), 4,99 (d, 1H, CH_2, J = 12,5 Hz), 5,06 (d, 1H, CH_2, J = 12,5 Hz), 5,12 (d, 1H, CH_2, J = 12,5 Hz), 5,18 (d, 1H, CH_2, J = 12,5 Hz), 5,41 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,8 Hz, J_2 = 6,9 Hz), 5,62 (s, 1H), 5,97 (d, 1H, H-2, J = 6,2 Hz), 6,56 (s, 1H, H-10), 6,89 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 10H, arom.), 7,34-7,40 (m, 2H, arom.), 7,50-7,55 (m, 1H, arom.), 8,25 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 10,9, 14,4, 20,1, 21,0, 22,0, 27,9, 33,6, 43,5, 45,9, 57,2, 66,1, 68,8, 69,5, 73,6, 74,4, 75,2, 75,8, 76,8, 80,9, 83,3, 84,2, 127,5, 128,3, 128,5, 128,6, 128,7, 128,8, 128,9, 129,2, 131,1, 133,6, 135,0, 135,3, 138,4, 152,6, 153,3, 157,0, 158,0, 166,2, 168,4, 171,7, 196,4, 200,2; Anal. Calc. $C_{52}H_{58}N_2O_{17}$: C, 63,53; H, 5,95. Encontrado: C, 62,5; H, 6,02.

Ejemplo 24

14-[*N,N'-bis*-(Boc)hidrazino]-7-Boc-13-cetobacatina III

Se suspenden 0,16 g de *terc*-butóxido potásico (1,47 mmol), en atmósfera de nitrógeno y con agitación fuerte, en 3,0 ml de THF anhidro a -72ºC. A la mezcla se le añaden, durante dos minutos y a la misma temperatura, 0,37 g (0,54 mmol) de 7-Boc-13-cetobacatina III en 2,5 ml de THF y 1,8 ml de DMPU. Después de 15 minutos, se añaden lentamente 0,27 g (1,19 mmol) azodicarboxilato de di-*terc*-butilo disuelto en 3,0 ml de THF y 0,2 ml de DMPU a -68ºC. Después de 1 hora, la reacción se interrumpe mediante la adición de 2 ml (0,03 mmol) de ácido acético diluido con 10 ml de éter etílico y se extrae con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Las fases orgánicas se lavan tres veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc, 1,3:5,0) produce 0,35 g (0,37 mmol, 70%) del producto del título. RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,00 (s, 3H, Me), 1,26 (s, 3H, Me), 1,35 (s, 9H, 3Me), 1,40 (s, 9H, 3Me), 1,46 (s, 9H, 3Me), 1,82 (s, 3H, Me), 1,97 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 2,6 Hz, J_2 = 10,7 Hz, J_3 = 14,3 Hz), 2,17 (s, 3H, Me), 2,18 (s, 3H, Me), 2,21 (s, 3H, Me), 2,59 (m, 1H, Hα-6, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 9,7 Hz, J_3 = 14,3 Hz), 4,15 (d, 1H, H-3, 6,3 Hz), 4,23 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,35 (d, 1H, H-20, J = 8,4 Hz), 4,90 (d, 1H, H-5, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 9,7 Hz), 5,14 (s, 1H, H-14), 5,41 (m, 1H, H-7, J_1 = 10,7 Hz, J_2 = 6,9 Hz), 5,58 (s, 1H), 5,97 (d, 1H, H-2, J = 6,4 Hz), 6,53 (s, 1H, H-10), 6,58 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H, arom.), 7,50-7,55 (m, 1H, arom.), 8,29 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 10,9, 14,3, 20,1, 21,0, 21,9, 27,9, 28,1, 28,2, 33,7, 34,6, 43,6, 45,9, 57,3, 65,1, 73,4, 74,5, 75,0, 76,1, 76,8, 80,9, 82,7, 83,2, 83,3, 84,2, 128,4, 129,4, 131,2, 133,3, 138,5, 152,6, 153,2, 155,8, 157,3, 166,2, 168,4, 171,7, 196,9, 200,4; Anal. Calc. $C4_6H_{62}N_2O_{19}$: C, 58,34; H, 6,60, Encontrado: C, 60,3; H, 6,64.

Ejemplo 25

13,14-Triisopropilsilil enoléter de 13-cetobacatina III

A una solución de 0,07 g (0,10 mmol) de 7-TES-13-cetobacatina III en 2 ml de THF anhidro se le añaden 0,25 ml (0,25 mmol) de una solución 1,0 M de *terc*-butóxido potásico, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, a -75ºC. Después de 12 minutos, se añaden muy lentamente 0,04 ml (0,17 mmol) de cloruro de triisopropilsililo con una jeringa a la misma temperatura. Después de 45 minutos, la reacción se interrumpe mediante la adición de 7 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae tres veces con 15,0 ml de Et_2O. Las fases orgánicas se lavan cuatro veces con agua, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida. La cromatografía del residuo (SiO_2, *n*-hexano/EtOAc/Et_2O, 1,8:0,7:0,5) produce 0,035 g (0,04 mmol, 43%) del compuesto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3474, 2948, 1725, 1369, 1239, 1108, 732; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,58 (m, 6H, 3 CH_2), 0,92 (m, 9H, 3Me), 1,05 (s, 3H, Me), 1,14 (m, 18 H, 6Me), 1,25 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 1,88 (m, 1H, Hβ-6, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 11,2 Hz, J_3

= 14 Hz), 2,10 (s, 3H, Me), 2,19 (m, 3H, Me), 2,23 (s, 3H, Me), 2,50 (m, 1H, Hα-6, *J1* = 1,2 Hz, J_2 = 9,5 Hz, J_3 = 14,0 Hz), 3,74 (d, 1H, H-3, *J* = 7,6 Hz), 4,16 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,27 (d, 1H, H-20, *J* = 8,4 Hz), 4,46 (m, 1H, H-7, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 11,2 Hz), 4,82 (s, 1H, H-14), 4,94 (d, 1H, H-5, J_1 =1,2 Hz, J_2 = 8 Hz), 5,76 (d, 1H, H-2, *J* = 7,2 Hz), 6,40 (s, 1H, H-10), 7,43-7,47 (m, 2H, arom.), 7,57-7,60 (m, 1H, arom.), 8,07-8,09 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 5,71, 7,2, 10,7, 13,0, 14,2, 18,1,18,4, 18,5, 19,8, 21,4, 22,3, 28,5, 30,1, 37,5, 41,0, 45,6, 58,4, 72,2, 74,2, 76,2, 75,5, 80,8, 81,9, 84,4, 110,6, 128,7, 129,7, 130,2, 133,6, 134,7, 137,8, 153,5, 166,7, 169,3, 170,0, 201,7, EM (m/z) (M^+ calc. $C_{47}H_{72}O_{10}Si_2$ 854,5), 855,5, 795,5, 735,5, 673,4; Anal. Calc. $C_{47}H_{72}O_{10}Si_2$: C, 66,16; H, 8,51. Encontrado: C, 67,5; H, 8,64.

Ejemplo 26

13,14-Dietilfosfoenolato de 7-TES-13-cetobacatina III

A una solución de 7-TES-13-cetobacatina III (258 mg, P.M. = 698 g/mol, 0,37 mmol) en THF anhidro (7,5 ml) se le añade gota a gota una solución 0,5 M de KHMDS (1,7 ml, 0,85 mmol, 2,3 equiv.) en tolueno, en atmósfera de nitrógeno y a -78ºC. Después de agitar a -78ºC durante 1 hora, se le añade clorofosfosfato de dietilo (80 μl, P.M. = 172,55 g/mol, 0,55 mmol, 1,2 g/ ml, 1,5 equiv.). La mezcla se deja en agitación a -78ºC durante 30 minutos, a 0ºC durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante una noche, después se le añade agua (15 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 15 ml). El material en bruto (300 mg) se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc: hexano), obteniendo el producto deseado (150 mg, P.M. = 834 g/mol, 0,18 mmol) con un rendimiento del 48%. TLC (EtOAc: hexano 1:1) R_f = 0,26

Ejemplo 27

13,14-Boc-Enol éster de 7-Boc-13-cetobacatina III

A una solución de 13-cetobacatina III (0,525 g, 0,9 mmol) y DMAP (9 mg, 70 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml) se le añade anhídrido de Boc (0,236 g, 1,10 mmol) con agitación. La solución se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo oleoso se disuelve en acetona acuosa al 50% (10 ml) y se deja en agitación durante 1 hora. La solución se extrae con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y después se evaporan. El residuo se cromatografía sobre sílice para dar 0,36 g del producto del título (0,52 mmol, 58%), 80 mg de producto sin reaccionar y 50 mg de 7-Boc-13-cetobacatina III.

$[\alpha]_D^{20}$ = -35,6º (c 1,05, $CHCl_3$); IR ($CDCl_3$, cm^{-1}): 3483, 1731, 1676, 1371, 1274; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,20 (s, 3H, Me), 1,22 (s, 3H, Me), 1,47 (s, 9H, 3Me), 1,76 (s, 3H, Me), 1,91 (m, 1H, H?-6, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 14,8 Hz, J_3 = 2,0 Hz), 1,92 (a, 1H, OH), 2,17 (s, 3H, Me), 2,19 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me), 2,64 (m, 1H, H?-6, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 14,8 Hz, J_3 = 9,5 Hz), 2,66 (d, 1H, H-14, *J* = 19,6 Hz), 2,94 (d, 1H, H-14, *J* = 19,6 Hz), 4,02 (d, 1H, H-3, *J* = 6,8 Hz), 4,09 (d, 1H, H-20, *J* = 9,0 Hz), 4,32 (d, 1H, H-20, *J* = 9,0 Hz), 4,94 (d, 1H, H-5, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz), 5,39 (m, 1H, H-7, *J1* = 10,*4* Hz, J_2 = 7,2 Hz), 5,67 (d, 1H, H-2, *J* = 6,8 Hz), 6,57 (s, 1H, H-10), 7,44-7,50 (m, 2H, arom.), 7,61-7,64 (m, 1H, arom.), 8,30 (d, 2H, arom.); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 10,7, 14,0, 18,4, 21,0, 21,9, 27,9, 33,1, 33,6, 42,7, 46,7, 57,3, 72,8, 74,7, 76,3, 76,5, 77,4, 78,7, 80,5, 83,4, 84,0, 128,9, 129,0, 130,3, 134,3, 141,0, 152,4, 152,5, 167,0, 168,3, 170,3, 198,4, 200,5, Anal. Calc. para $C_{36}H_{44}O_{13}$: C. 63,15; H. 6,48. Encontrado: C. 63,39; H. 6,60.

Ejemplo 28

7-TES-13-ceto-14-(*N,N'-bis*-(benciloxicarbonil)hidrazino)-bacatina III

Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina III (450 mg, 0,64 mmol) en THF anhidro (12 ml) y DMPU (2,5 ml) con agitación se enfría a -70ºC en atmósfera de nitrógeno y después se le añade gota a gota *terc*-butóxido potásico (1,61 ml, 1 M en THF, 1,61 mmol). La solución se agita a -65ºC durante 45 minutos y después se añade azadicarboxilato de dibencilo (276 mg, 90%, 0,82 mmol), comprobando la reacción por TLC: después de 2 horas, la conversión aún no se ha completado, así que se añade más cantidad de azadicarboxilato de dibencilo (69 mg, 0,20 mmol). Después de 1 h, la reacción se trata con ácido acético (0,15 ml, al 40% en THF) y se deja calentar a temperatura ambiente, después se diluye con una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml), se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 1→2% en CH_2Cl_2), obteniendo el producto del título (451 mg, 70%) y 13-ceto-7-TES-bacatina III (45 mg, 10%). R_f = 0,6 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 181-182ºC (Et_2O/EtP); RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,19-7,55 (m, 13 H, Bz, Ar), 6,87 (s, 1 H, NH), 6,53 (s, 1H, 10-H), 5,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 2-H), 5,63 (s, 1 H, 14-H), 5,16 (d, *J* = 3,3 Hz, 2 H, CH_2Ph), 5,04 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H, CH_2Ph), 4,88 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,51 (dd, *J* = 6,6, 4,0 Hz, 1 H, 7-H), 4,32 (Abc, 2 H, 20-H), 4,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 3-H), 2,42-2,61 (m, 1 H, 6-H), 2,23 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,15 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,74 (s, 3 H, 19-Me), 1,29 (s, 3 H, 16-Me), 1,28 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,58-0,66 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); RMN de ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 200,1, 196,7, 171,9, 169,3, 166,3, 158,1, 157,1, 138,0, 135,5, 135,2, 133,6, 131,3, 129,5, 129,0, 128,9, 128,7, 128,5, 127,7, 84,6, 81,3, 75,8, 75,3, 74,0, 72,5, 69,6, 68,9, 66,3, 59,6, 46,0, 43,7, 37,6, 34,8, 22,2, 21,1, 20,2, 14,2, 10,2, 7,1, 5,6.

Ejemplo 29

7-TES-13-ceto-14-hidrazino-bacatina III

Una solución de 13-ceto-7-TES-14-(*N,N'-bis*-(benciloxicarbonil)-hidrazino)-bacatina (564 mg, 0,55 mmol) en EtOAc (45 ml) se hidrogena con Pd al 10%/C como catalizador (557 mg) durante 45 minutos. El catalizador se retira por filtración a través de Celite y después el disolvente se retira por evaporación a presión reducida sin calentamiento, obteniendo el producto del título (386 mg, 96%). Este compuesto es instable en varias condiciones (columna cromatográfica) y disolventes ($CDCl_3$). R_f = 0,2 (sílice, EtOAc al 5% en CH_2Cl_2); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H, Bz), 7,41-7,61 (m, 3 H, Bz), 6,54 (s, 1H, 10-H), 5,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 2-H), 5,37 (s, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 4,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H, H-5), 4,51 (dd, *J* = 6,6, 4,1 Hz, 1 H, H-7), 4,29 (s, 2 H, H-20), 3,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H, H-3), 2,47-2,62 (m, 1 H, H-6), 2,25 (s, 3 H, 4-OAc), 2,23 (s, 3 H, 10-OAc), 2,06 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,74 (s, 3 H, 19-Me), 1,31 (s, 3 H, 16-Me), 1,28 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,58-0,66 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$).

Ejemplo 30

7-TES-13-ceto-bacatina III [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona

Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina (600 mg, 0,86 mmol) en THF anhidro (20 ml) con agitación se enfría a -70ºC en atmósfera de nitrógeno, después se añade gota a gota a *terc*-butóxido potásico (2,16 ml, 1 M en THF, 2,16 mmol) y se agita a -65ºC durante 45 minutos. Después, se añade glioxilato de etilo (0,36 ml, 50% en tolueno, 1,29 mmol) comprobando la reacción por TLC: después de 2 horas, la conversión aún no se ha completado, así que se añade más cantidad de azadicarboxilato de dibencilo (0,12 ml, 0,43 mmol). Después de 1 h, la reacción se trata con ácido cítrico anhidro (290 mg), se deja calentar a temperatura ambiente y después se purifica inmediatamente por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 10→20% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (503 mg, 79%) en forma de un sólido amarillo. R_f = 0,55 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 252-253ºC (Et_2O/Etp); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H, Bz), 7,43-7,62 (m, 3 H, Bz), 6,87 (s, 1 H, 21-H), 6,66 (s, 1H, 10-H), 6,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H, 2-H), 4,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H, 5-H), 4,50 (dd, *J* = 6,6, 3,6 Hz, 1 H, 7-H), 4,13-4,24 (Abc, 2H, 20-H), 3,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,39 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 2,14 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,75 (s, 3 H, 19-Me), 1,45 (s, 3 H, 16-Me), 1,27 (s, 3 H, 17-Me), 0,91-0,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,56-0,68 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 199,4, 182,9, 171,0, 169,5, 165,2, 158,7, 156,3, 143,1, 134,7, 130,5, 129,4, 128,7, 127,4, 94,3, 84,4, 77,3, 77,1, 76,4, 72,8, 68,6, 60,8, 47,3, 45,2, 32,9, 22,3, 21,4, 20,8, 14,6, 10,3, 7,4, 5,3; $[\alpha]^{20}_D$ +72 (c 1, $CHCl_3$).

Ejemplo 31

7-TES-13,14-deshidro-bacatina III [14,1-d]-furan-2-ona

Una solución de derivado de 13-ceto-7-TES-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona (90 mg, 0,12 mmol) en EtOAc (10 ml) se hidrogena con Pd al 10%/C como catalizador (90 mg) durante 45 minutos. El catalizador se retira por filtración a través de Celite y después el disolvente se retira por evaporación y el residuo se purifica a través de una columna (sílice, EtOAc al 20→50% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (67 mg, 75%) en forma de un sólido de color blanco. R_f = 0,2 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 235-236ºC (EtOAc/hexano); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H, Bz), 7,44-7,62 (m, 3 H, Bz), 6,43 (s, 1H, 10-H), 6,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 2-H), 4,98 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H, 5-H), 4,44 (dd, *J* = 6,6, 3,6 Hz, 1 H, 7-H), 4,17-4,39 (Abc, 2H, 20-H), 3,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 3-H), 3,13-3,41 (Abc, 2 H, 21-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,23 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,20 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,74 (s, 3 H, 19-Me), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,16 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t, *J* = 8,1 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,56-0,68 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 201,5, 175,0, 170,1, 169,6, 164,9, 148,7, 136,8, 134,9, 133,8, 129,6, 128,8, 128,7, 102,2, 92,4, 84,1, 80,8, 76,1, 75,9, 72,2, 70,4, 58,4, 45,0, 39,6, 37,3, 32,0, 28,1, 21,3, 20,9, 19,6, 13,5, 10,0, 6,7, 5,3.

Ejemplo 32

7-TES-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona

Una solución de Bu_4NBH_4 (180 mg, 0,7 mmol) en MeOH (10 ml) con agitación se enfría a -30ºC y después se añade gota a gota a una solución de 7-TES-13-cetobacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona (200 mg, 0,28 mmol) en THF (1 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trata con ácido cítrico (180 mg) y se deja calentar a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (10 ml), la mezcla se extrae con EtOAc (2 x 10 ml) y la fase orgánica se lava con agua (5 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20→30% en ciclohexano), obteniendo 7-TES-13,14-deshidro-bacatina [14,1-d]-furan-2-ona (103 mg, 52%) y el producto del título (52 mg, 26%) en forma de sólidos de color blanco.

R_f = 0,15 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H, Bz), 7,40-7,63 (m, 3 H, Bz), 6,47 (s, 1 H, 21-H), 6,25 (s, 1H, 10-H), 6,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H, 2-H), 5,14 (m, 1 H, 13-H), 4,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H, 5-H), 4,55 (dd, *J* = 7,0, 3,6 Hz, 1 H, 7-H), 4,15-4,30 (Abc, 2H, 20-H), 4,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H, 3-H),

2,49-2,56 (m, 1 H, 6-H), 2,28 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,13 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,97 (m, 1 H, 6-H), 1,80 (s, 3 H, 19-Me), 1,35 (s, 3 H, 16-Me), 1,27 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,99 (t, *J* = 8,1 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,58-0,65 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$).

Ejemplo 33

13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona

Preparación de N-Boc-*N,O-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserina*

Se disuelve sal sódica de *N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserina (72 mg, 0,168 mmol) en agua (5 ml) y se añade a CH_2Cl_2 (3 ml). Se añade gota a gota una solución acuosa de $NaHSO_4$ (2 M, 0,15 ml) para ajustar el pH a 3,0. Después de agitar durante unos minutos, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (5 ml) y con una solución saturada de NaCl (5 ml), se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan, obteniendo el ácido libre (68 mg, 100%) en forma de un sólido de color blanco.

Esterificación

Se suspende 7-TES-13,14-deshidro-bacatina [14,1-d]-furan-2-ona (100 mg, 0,14 mmol) en tolueno (4 ml) y se añaden gota a gota *N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserina (68 mg, 0,168 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 (2 ml) y después *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) (7 mg) y diciclohexilcarbodiimida (DCC) (35 mg, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70ºC durante 3 horas, después se deja enfriar y se mantiene a temperatura ambiente hasta que se completa la precipitación del DCU. El precipitado se filtra (DCU) y se lava con tolueno (2 x 3 ml) y después el filtrado se lava con $NaHCO_3$ saturado (5 ml), después con HCl 0,4 M (10 ml) para retirar DMAP y finalmente con $NaHCO_3$ saturado (5 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna (EtOAc al 20→30% en ciclohexano), obteniendo una primera fracción que contiene el producto del título (88 mg, 56%). R_f = 0,55 (sílice, EtOAc al 20% en ciclohexano); p.f. 150-153ºC (*i*PR_2O/EtP); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,42-7,60 (m, 3 H, Bz), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,68 (s, 1H, 10-H), 6,46-6,54 (m, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H, 2-H), 5,81 (s, 1H), 5,05-5,13 (m, 1 H, 4,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,42 (m, 1 H, 7-H), 4,28 (s, 2H, 20-H), 3,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 3-H), 3,89 (s, 3 H, O-Me), 3,85 (s, 3 H, O-Me), 2,81 (s, 1 H, 13-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,34 (s, 3 H, 4-OAc), 2,22 (s, 3 H, 10-OAc), 2,08 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,69 (s, 3 H, 19-Me), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,24 (s, 3 H, 17-Me), 1,03-1,13 (, 9 H, N-Boc), 0,90-0,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,54-0,62 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 203,5, 170,6, 170,2, 168,8, 164,5, 161,7, 159,1, 155,7, 139,0, 138,5, 133,9, 130,0, 129,6, 129,0, 128,7, 128,3, 127,8, 118,8, 104,3, 98,6, 90,0, 87,0, 84,3, 81,3, 80,8, 79,5, 75,0, 73,6, 72,9, 72,1, 67,7, 60,1, 58,9, 56,9, 55,4, 50,9, 50,1, 45,4, 43,7, 39,3, 38,3, 37,4, 29,7, 29,1, 28,2, 26,9, 25,5, 22,8, 22,6, 22,5, 21,1, 19,8, 15,9, 9,5, 6,8, 5,6; $[\alpha]^{20}_D$ +44 (c 0,25, $CHCl_3$).

Ejemplo 34

13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona

Una solución de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-7-TES-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona (63 mg, 0,056 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y piridina (3 ml) se agita en un recipiente de polietileno y se enfría a 0ºC. Se añade lentamente una solución de HF-piridina (0,4 ml) y después la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante 24 horas, después se vierte en agua fría (10 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). La fase orgánica se lava con $NaHSO_4$ 2 M a pH 2, después con $NaHCO_3$ al 5% (5 ml) y finalmente con una solución saturada de NaCl (5 ml). La mezcla se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retira por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía en columna (EtOAc al 25→35% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (45 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanco. R_f = 0,3 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H, Bz), 7,43-7,59 (m, 3 H, Bz), 7,22-7,27 (m, 1H), 6,66 (s, 1H, 21-H), 6,51-6,54 (m, 2 H), 5,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 2-H), 5,84 (s, 1 H), 5,57 (s, 1H, 10-H), 5,05-5,13 (m, 1 H), 4,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,70(=), 4,42 (m, 1 H, 7-H), 4,30-4,32 (ABc, 2H, 20-H), 3,89 (s, 3 H, O-Me), 3,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 3-H), 3,84 (s, 3 H, O-Me), 3,03 (s, 1 H, 13-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,34 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 1,88 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,69 (s, 3 H, 19-Me), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,25 (s, 3 H, 17-Me), 1,07-1,12 (9 H, N-Boc). ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 205,6, 172,2, 171,2, 170,1, 169,0, 164,9, 162,1, 159,4, 155,6, 153,5, 139,2, 137,6, 134,3, 130,3, 129,3, 129,1, 128,5, 127,9, 119,0, 114,2, 104,6, 98,9, 90,5, 87,2, 84,7, 81,6, 81,2, 79,8, 76,8, 72,0, 68,3, 59,2, 58,4, 57,5, 55,9, 55,8, 44,0, 39,4, 38,1, 35,8, 30,0, 29,3, 28,5, 25,8, 23,2, 22,9, 22,8, 21,3, 20,8, 16,3, 9,5; $[\alpha]^{20}_D$ +82 (*c* 0,9, $CHCl_3$).

Ejemplo 35

13-(*N*-Boc-β-isobutilisoserinoil)-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidrofuran-2-ona

Una solución de derivado de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-bacatina [14,1-d]-3,4-deshidro-furan-2-ona (44 mg, 0,04 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se enfría con agitación a 0ºC. A la mezcla se le añade

gota a gota una solución de cloruro de acetilo en metanol (0,01 M, 0,7 ml), que después se deja calentar a temperatura ambiente, comprobando la reacción por TLC: después de 18 horas, el producto de partida aún está parcialmente presente, así que se añade una cantidad adicional de solución de cloruro de acetilo (0,3 ml). Después de 3 horas, se añade una solución saturada de NH_4Cl (4 ml) y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna (EtOAc al 25→35% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (30 mg, 85%) en forma de un sólido de color blanco. R_f = 0,2 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); p.f. 149-154ºC (CH_2Cl_2/*i*PR_2O); RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H, Bz), 7,42-7,60 (m, 3 H, Bz), 6,16 (s, 1H, 21-H), 5,99 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 2-H), 5,57 (s, 1H, 10-H), 4,90 (dd, *J* = 3,7, 6,2 Hz, 1 H, 5-H), 4,77 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H, NH), 4,30-4,47 (m, 4 H, 2'-H, 7-H, 20-H, 3'-H), 3,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 3-H, 3,00 (s, 1H, 13-H), 2,49-2,61 (m, 1 H, 6-H), 2,45 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 1,84-1,97 (m, 1H, 6-H), 1,83 (s, 3 H; 18-Me), 1,69 (s, 3 H, 19-Me), 1,44 (s, 9 H, N-Boc), 1,27 (s, 3 H, 16-Me), 1,24 (s, 3 H, 17-Me), 1,01-1,07 (m, 8 H,); 13C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 205,4, 172,0, 171,6, 171,3, 170,0, 164,8, 156,1, 154,8, 139,7, 136,3, 134,0, 130,3, 128,9, 128,4, 115,5, 90,1, 84,6, 81,2, 81,0, 77,8, 76,7, 73,3, 71,9, 68,1, 58,3, 57,4, 51,2, 42,3, 39,1, 38,1, 35,7, 29,9, 29,1, 28,5, 25,0, 23,4, 23,3, 22,4, 21,2, 20,6, 16,4, 9,3.

Ejemplo 36

13-Carbetoxi-7-TES-13,14-deshidro-bacatina

Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina (150 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMPU (1 ml) con agitación se enfría a -70ºC en atmósfera de nitrógeno. Se añade gota a gota *terc*-butóxido potásico (0,54 ml, 1 M en THF, 0,54 mmol) y la mezcla se mantiene con agitación a -65ºC durante 45 minutos y después se le añade ClCOOEt (31l, 0,31 mmol), comprobando la reacción por TLC: después de 2 h y 30 min, a la mezcla se le añade gota a gota ácido acético (0,05 ml, al 40% en THF), que después se calienta a temperatura ambiente. Después de la dilución con una solución saturada de NaCl (5 ml), la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (2 x 5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl (5 ml), se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 1→5% en CH_2Cl_2), obteniendo el producto del título (136 mg, 82%).

R_f = 0,55 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,45-7,62 (m, 3 H, Bz), 6,45 (s, 1H, 10-H), 5,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H, 2-H), 5,38 (s, 1 H, 14-H), 4,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H, 5-H), 4,46 (dd, *J* = 6,9, 3,7 Hz, 1 H, 7-H), 4,16-4,35 (m, 4 H, 20-H, COO*C*$H_2$$CH_3$), 3,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, 3-H), 2,47-2,62 (m, 1 H, 6-H), 2,28 (s, 3 H, 4-OAc), 2,20 (s, 3 H, 10-OAc), 2,04 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,72 (s, 3 H, 19-Me), 1,46 (s, 3 H, 16-Me), 1,37 (s, 3 H, 17-Me), 1,33 (m, 3 H, $COOCH_2CH_3$), 0,90-0,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 9 H, Si(CH_2CH_3)$_3$), 0,57-0,65 (m, 6 H, Si(CH_2CH_3)$_3$); RMN de ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 201,5, 170,3, 169,3, 166,5, 153,0, 151,2, 136,9, 134,6, 133,7, 130,0, 129,3, 128,6, 119,1, 84,0, 80,6, 80,5, 75,3, 73,0, 72,2, 65,3, 58,3, 44,8, 41,0, 37,2, 27,6, 21,7, 21,0, 18,9, 14,2, 13,5, 10,0, 6,8, 5,3.

Ejemplo 37

13-Carbobenciloxi-7-TES-13,14-deshidro-bacatina III

Una solución de 13-ceto-7-TES-bacatina III (150 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMPU (1 ml) con agitación se enfría a -70ºC en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añade gota a gota *terc*-butóxido potásico (0,54 ml, 1 M en THF, 0,54 mmol), que se mantiene con agitación a -65ºC durante 45 minutos y después se le añade $ClCOOCH_2Ph$ (49 μl, 0,31 mmol), comprobando la reacción por TLC: después de 2 h y 30 min a la reacción se le añade ácido acético (0,05 ml, al 40% en THF), que se deja calentar a temperatura ambiente. Después de la dilución con una solución saturada de NaCl (5 ml), la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (2 x 5 ml) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl (5 ml), se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 1→3% en CH_2Cl_2), obteniendo el producto del título (117 mg, 67%).

R_f = 0,6 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,37-7,62 (m, 8 H, Bz, Ar), 6,44 (s, 1H, 10-H), 5,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H, 2-H), 5,39 (s, 1 H, 14-H), 5,25 (s, 2 H, CH_2), 4,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H, 5-H), 4,45 (dd, *J* = 7,0, 3,7 Hz, 1H, 7-H), 4,15-4,30 (Abc, 2H, 20-H), 3,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H, 3-H), 2,47-2,62 (m, 1 H, 6-H), 2,25 (s, 3 H, 4-OAc), 2,20 (s, 3 H, 10-OAc), 2,01 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,72 (s, 3 H, 19-Me), 1,44 (s, 3 H, 16-Me), 1,28 (s, 3 H, 17-Me), 0,90-0,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 9 H, Si(CH_2CH_3)$_3$), 0,57-0,65 (m, 6 H, Si (*C*$H_2$$CH_3$)$_3$); RMN de ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δ 201,5, 170,3, 169,3, 166,5, 153,0, 151,3, 137,0, 134,5, 133,7, 130,1, 129,3, 129,0, 128,8, 128,7, 128,6, 119,1, 84,0, 80,6, 80,5, 76,3, 75,3, 73,0, 72,2, 70,7, 58,3, 44,8, 41,0, 37,2, 27,7, 21,7, 21,0, 18,9, 13,5, 10,0, 6,8, 5,3.

Ejemplo 38

1,14-Sulfito de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III

Una solución de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina (300 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 ml) se añade gota a gota a una solución de $SOCl_2$ (0,092 ml, 1,26 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,52 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 20 minutos, después se vierte en hielo-agua (10 ml) y la fase orgánica separada se lava con agua (10 ml), se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica por

cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10→20% en ciclohexano), obteniendo los dos isómeros de sulfito A (86 mg, 27%) y B (201 mg, 63%) en forma de sólidos de color amarillo.

Isómero A - R_f = 0,65 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,44-7,65 (m, 3 H, Bz), 6,59 (s, 1H, 10-H), 6,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H, 2-H), 5,16 (s, 1 H, 14-H), 4,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H, 5-H), 4,50 (dd, *J* = 6,6, 3,6 Hz, 1 H, 7-H), 4,12-4,38 (Abc, 2H, 20-H), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,25 (s, 3 H, 4-OAc), 2,23 (s, 3 H, 10-OAc), 2,19 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,71 (s, 3 H, 19-Me), 1,39 (s, 3 H, 16-Me), 1,15 (s, 3 H, 17-Me), 0,91-0,99 (t, *J* = 8,7 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,58-0,66 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); EM: 760 M/Z.

Isómero B - R_f = 0,60 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H, Bz), 7,49-7,68 (m, 3 H, Bz), 6,55 (s, 1H, 10-H), 6,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H, 2-H), 4,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H, 5-H), 4,90 (s, 1 H, 14-H), 4,50 (dd, *J* = 6,3, 4,0 Hz, 1 H, 7-H), 4,12-4,37 (Abc, 2H, 20-H), 3,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,26 (s, 3 H, 4-OAc), 2,25 (s, 3 H, 10-OAc), 2,21 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,75 (s, 3 H, 19-Me), 1,35 (s, 6 H, 16,17-Me), 0,91-0,99 (t, *J* = 8,7 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,58-0,66 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$); EM: 760 M/Z.

Ejemplo 39

1,14-Sulfato de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III

Procedimiento A: una solución de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III (300 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 ml) se añade gota a gota a una solución de SO_2Cl_2 (0,1 ml, 1,26 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,52 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 ml) a 0ºC. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 20 minutos, después se vierte en hielo-agua (10 ml) y la fase orgánica separada se lava con agua (10 ml), se seca (Na_2SO_4) y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílice (EtOAc al 10→20% en ciclohexano), obteniendo el producto del título (145 mg, 45%) y un producto menos polar (53 mg) en forma de sólidos de color amarillo.

Procedimiento B: una solución de 1,14-sulfito de 14-hidroxi-13-ceto-7-TES-bacatina III (isómero B) (91 mg, 0,12 mmol) en CCl_4 (2 ml) y CH_3CN (2 ml) se enfría a 0ºC y después se le añaden secuencialmente $RuCl_3$ (1 mg), $NaIO_4$ (38 mg, 0,18 mmol) y finalmente agua (3 ml): la mezcla de reacción se vuelve oscura, se agita durante 15 minutos y después se vierte en éter etílico (10 ml) y las dos fases se separan. La fase acuosa se extrae con éter etílico (5 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se evaporan para obtener el producto del título (90 mg, 97%).

R_f = 0,65 (sílice, EtOAc al 50% en ciclohexano); RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, Bz), 7,46-7,65 (m, 3 H, Bz), 6,59 (s, 1H, 10-H), 6,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 2-H), 5,10 (s, 1 H, 14-H), 4,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H, 5-H), 4,47 (dd, *J* = 6,9, 3,7 Hz, 1 H, 7-H), 4,08-4,38 (Abc, 2H, 20-H), 3,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 3-H), 2,49-2,64 (m, 1 H, 6-H), 2,31 (s, 3 H, 4-OAc), 2,27 (s, 3 H, 10-OAc), 2,24 (s, 3 H; 18-Me), 1,84-1,98 (m, 1 H, 6-H), 1,70 (s, 3 H, 19-Me), 1,44 (s, 3 H, 16-Me), 1,36 (s, 3 H, 17-Me), 0,91-0,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0,58-0,66 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$).

Ejemplo 40

14β-Hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III

Una solución 1 M en THF de *t*-BuOK (2,5 ml, 0,86 mmol) enfriada a -50ºC se añade gota a gota a una solución de 2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III (670 mg, 0,96 mmol) en THF anhidro (9 ml) y DMPU (2 ml), enfriada a -50ºC. La solución se mantiene con agitación a -60ºC durante 45 minutos y después se le añade gota a gota una solución de (±)-canforsulfoniloxaziridina (440 mg, 2 mmol) en THF anhidro (2 ml). La mezcla se agita durante 3 horas a -60ºC y después se trata con una solución al 10% de ácido acético glacial en THF anhidro (2 ml). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y después se extrae con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan sobre Na_2SO_4. El producto en bruto se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH_2); 0,91-0,99 (t, *J* = 8,7, 9H, CH_2CH_3); 1,24 (s, 3H, 17-Me); 1,28 (s, 3H, 16,-Me); 1,75 (s, 3H, 19-Me); 1,83-2,05 (m, 1H, 6-H); 2,14 (s, 3H, 18-Me); 2,24 (s, 3H, 10-OAc); 2,26 (s, 3H, 4-OAc); 2,46-2,61 (m, 1H, 6-H); 3,64 (s, 1H, 1-OH) 3,73 (d, *J* =1,8, 1H, 14-OH); 3,87 (d, *J* =6,9, 1H, 3-H); 4,14 (d, *J* = 1,8, 1H, 14-H); 4,31 (s, 2H, 20-H); 4,49 (dd, *J* =10,7, 6,6, 1H, 7-H); 4,93 (d, *J* =7,3, 1H, 5-H); 5,89 (d, *J* = 7,0, 1H, 2-H); 6,53 (s, 1H, 10-H); 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

Ejemplo 41

1,14-Carbonato de 14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III

Una solución de 14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III (12,2 g) en DCM anhidro (50 ml) y piridina (16 ml) se añade gota a gota a una solución al 20% de fosgeno en DCM (45 ml, 5 equiv.) a -10ºC. Después de 2 horas, se añade gota a gota una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$ (100 ml). La fase acuosa se extrae de nuevo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El producto de reacción en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM-EtOAc = 50:1) para dar el compuesto deseado con un rendimiento del 95%. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,66 (m,

6H, Si-CH_2); 0,91-0,99 (t, *J* = 8,7, 9H, CH_2CH_3); 1,21 (s, 3H, 17-Me); 1,39 (s, 3H, 16,-Me); 1,75 (s, 3H, 19-Me); 1,86-2,13 (m, 1H, 6-H); 2,22 (s, 3H, 18-Me); 2,25 (s, 3H, 10-OAc); 2,26 (s, 3H, 4-OAc); 2,48-2,63 (m, 1H, 6-H); 3,83 (d, *J* =7,0, 1H, 3-H); 4,30 (ABc, 2H, 20-H); 4,49 (dd, *J* =11,0, 7,0, 1H, 7-H); 4,81 (s, 1H, 14-H); 4,93 (d, *J* =7,3, 1H, 5-H); 6,15 (d, *J* = 7,0, 1H, 2-H); 6,54 (s, 1H, 10-H); 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

Ejemplo 42

1,14-Carbonato de 14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III

Una suspensión de borohidruro de tetraetilamonio (12 equiv.) en metanol absoluto (10 ml) se enfría a -50ºC y se añade a una solución de 1,14-carbonato de 14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-13-cetobacatina III (0,5 g, 0,6 mmol) en metanol (10 ml). Después de que desaparezca del material de partida (8 h); la reacción se trata con ácido cítrico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El material en bruto resultante se purifica por cromatografía para dar el compuesto deseado con un rendimiento del 60%. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0,58-0,66 (m, 6H, Si-CH_2); 0,91-0,99 (t, *J* = 8,7, 9H, CH_2CH_3); 1,16 (s, 3H, 17-Me); 1,28 (s, 3H, 16,-Me); 1,74 (s, 3H, 19-Me); 1,85-2,14 (m, 1H, 6-H); 2,06 (s, 3H, 18-Me); 2,21 (s, 3H, 10-OAc); 2,33 (s, 3H, 4-OAc); 2,47-2,65 (m, 1H, 6-H); 3,74 (d, *J* = 7,4, 1H, 3-H); 4,12-4,35 (m, 2H, 20-H); 4,49 (dd, *J* = 10,3, 6,6, 1H, 7-H); 4,82 (d, 1H, 14-H); 4,99 (d, *J* = 7,3, 1H, 5-H); 5,00-5,03 (m, 1H, 13-H); 6,11 (d, *J* = 7,4, 1H, 2-H); 6,45 (s, 1H, 10-H), 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

Ejemplo 43

1,14-Carbonato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-b-isobutilisoserinoil]-14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III

El producto se obtiene a partir de 1,14-carbonato de 14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 33. RMN de ^{1}H: ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,17, (H2, d, 8,5 Hz), 3,78, (H3, d, 8,3 Hz), 4,95, (H5, dd, 9,5, 1,1 Hz), 2,54, (H6α, m), 1,90, (H6β, m), 3,96, (H7, d, 6,7 Hz), 6,51, (H10, s), 6,49, (H13, m), 4,87, (H14, d, 6,8 Hz), 1,40, (H16, s), 1,35, (H17, s), 2,18, (H18, s), 1,76, (H19, s), 4,29, (H20α, Sistema AB, 22,6, 8,3 Hz), 6,51, (H2', m), 7,29, (H3', m), 1,65, (H4', m), 1,88, (H5', m), 1,12, (H6', d, 6,3 Hz), 1,12, (H7', d, 6,3 Hz), 2,34, (4 Ac, s), 2,24, (10 Ac, s), 1,40, (Boc, s), 8,06, 6,51, (2,4-diMeOPhCH, m), 3,91, (MeO Ph, s), 3,86, (MeO Ph, s), 2,81, (OH, s a), 1,56, (OH, s a), 0,97, (CH_3Tes, t, 8,1), 0,62, (CH_2Tes, c, 8,1 Hz), 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

Ejemplo 44

1,14-Carbonato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoilbacatina III

El producto se obtiene a partir de 1,14-carbonato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34. RMN de ^{1}H: ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,16 (H2, d 7,5 Hz), 3,78 (H3, d 7,4 Hz), 4,98 (H5, dd 9,5, 2,2 Hz), 2,59 (H6α, ddd 15,0, 9,8, 6,4 Hz), 1,94 (H6β, ddd 14,9, 11,4, 2,7 Hz), 4,48 (H7, dd 10,9, 6,5 Hz), 6,34 (H10, s), 6,52 (H13, m), 4,87 (H14, d 6,7 Hz), 1,40 (H16, s), 1,33 (H17, s), 2,05 (H18, s), 1,76 (H19, s), 4,33 (H20α, d 8,3), 4,27 (H20β, d 8,3 Hz), 6,53 (H2', m), 7,29 (H3', m), 1,65-1,88 (H4', m), 1,77 (H5', m), 1,11 (H6', d 6,2 Hz), 1,11 (H7', d 6,2 Hz), 2,30 (4 Ac, s), 2,34 (10 Ac, s), 1,40 (Boc, s), 6,51-6,57 (2,4-diMeOPhCH, m), 3,91 (MeO Ph, s), 3,86 (MeO Ph, s), 2,81 (OH, s a) 7,54 (2', 1 H, m), 7,13 (4', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6', 1H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

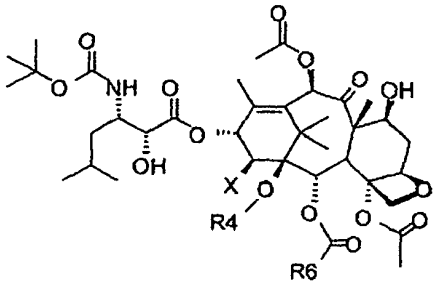
Ejemplo 45

1,14-Carbonato de 13-(*N*-Boc-O-isobutilisoserinoil)-14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoilbacatina III

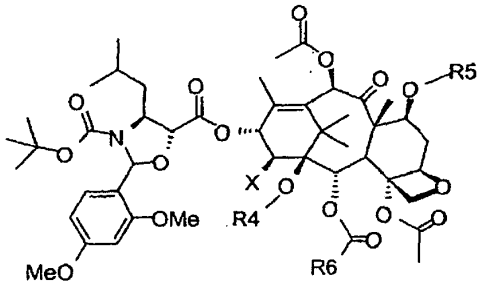
El producto se obtiene a partir de 1,14-carbonato de 13-[*N*-Boc-*N,O*-(2,4-dimetoxibencilideno)-β-isobutilisoserinoil]-14β-hidroxi-2-desbenzoil-2-*m*-metoxibenzoil-7-TES-bacatina III siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 35. RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6,09 (2, 1 H, d, 7,3 Hz), 3,68 (3, 1 H, d, 7,4 Hz), 4,93 (5, 1 H, dd, 9,7, 2,5 Hz), 2,52 (6α, 1 H, ddd, 14,8, 9,8, 6,9 Hz), 1,86 (6β, 1 H, m), 4,37 (7, 1 H, m), 6,25 (10, 1 H, s), 6,44 (13, 1 H, d, ancho, 6,9 Hz), 4,83 (14, 1 H, d, 6,9 Hz), 1,26 (16, 3 H, s), 1,33 (17, 3 H, s), 1,88 (18, 3 H, d, 1,6 Hz), 1,70 (19, 3 H, s), 4,32 (20a, 1 H, d, 8,3 Hz), 4,20 (20b, 1 H, d, 8,3 Hz), 2,46 (4-CO_2CH_3, 3 H, s), 2,23 (10-CO_2CH_3, 3 H, s), 4,30 (2', 1 H, dd, 6,4, 3,2 Hz), 4,08 (3', 1 H, m), 1,21 (4'a, 1 H, m), 1,43 (4'b, 1 H, m), 1,68 (5', 1 H, m), 0,96 (6'a, 3 H, d, 6,3 Hz), 0,95 (6'b, 3 H, d, 6,3 Hz), 1,34 (Boc, 9 H, s), 4,73 (NH, 1 H, d, 9,8, Hz), 7,54 (2'', 1 H, m), 7,13 (4'', 1 H, dd, 7,9, 3,0), 7,36 (5'', 1 H, t, 7,9 Hz), 7,61 (6'', 1 H, d 7,9), 3,85 (OMe, 3 H, s).

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula XI y XIII



XIII



XI

en las que

X es $-N_3$, $-NH-R_3$, $=CH-R_8$ u $-O-R_3$ cuando R_6 es distinto de fenilo.
R_3 es un grupo alcoxicarbonilo o, tomado junto con R_4, forma un grupo carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO_2;
R_4 es hidrógeno o, tomado junto con R_3 o R_8, forma los grupos especificados en las definiciones respectivas de R_3 y R_8;
R_6 es arilo, arilo sustituido o heteroarilo;
R_5 es hidrógeno o un grupo protector de alcohol;
R_8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_1-C_4 o, tomado junto con R_4, forma un grupo carbonilo.