

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 973**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/22** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**C07F 7/18** (2006.01)

**C07B 61/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2007 E 07706872 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 1982988**

54 Título: **Método de síntesis de ciguatoxina CTX1B y compuestos útiles para la síntesis de ciguatoxina CTX1B**

30 Prioridad:

**19.01.2006 JP 2006011297**

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

**27.06.2014**

73 Titular/es:

**JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY  
(100.0%)  
1-8, Honcho 4-chome Kawaguchi-shi  
Saitama 332-0012, JP**

72 Inventor/es:

**HIRAMA, MASAHIRO y  
INOUE, MASAYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 471 973 T3

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

Método de síntesis de ciguatoxina CTX1B y compuestos útiles para la síntesis de ciguatoxina CTX1B

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al establecimiento de un método para la síntesis total de ciguatoxina CTX1B que es un homólogo de ciguatoxina. Además, se refiere a proporcionar compuestos útiles para hacer posible un método efectivo de preparación de dicha síntesis total.

10

**Antecedentes de la invención**

La intoxicación alimentaria ciguatera, causada por contaminación de peces no tóxicos originariamente, sucede ampliamente en regiones de islas de arrecifes de coral de zonas tropicales y subtropicales, y más de 50.000 personas padecen ciguatera cada año. Aunque la mortalidad no es demasiado elevada, los síntomas como sensación anormal, diarrea, laxitud, artralgia o picor duran varios meses en algunos casos. Las ciguatoxinas (CTX), que se aíslan y cuya estructura se ha resuelto como un veneno originado principalmente de ciguatera, son macromoléculas caracterizadas por 13 anillos de éter fusionados y su longitud molecular es de aproximadamente 3 nm, además, existen más de 20 tipos de homólogos. Las ciguatoxinas se producen a partir del dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus* y se acumulan en peces a través de la cadena alimentaria. Ya que aproximadamente 400 tipos de peces tóxicos son normales desde el punto de vista de la apariencia, sabor y olor, no es seguro explotar fuentes piscícolas de las regiones de los mares del sur. Por tanto, el desarrollo de un método para detectar ciguatoxinas mediante un método inmunológico de medida sencillo y de alta sensibilidad es muy necesario.

15

20

25

Las ciguatoxinas se unen específicamente a canales de  $\text{Na}^+$  sensibles al voltaje (VSSC) de membranas excitables, los activan y generan toxicidad. Sin embargo, el mecanismo de activación de las ciguatoxinas a nivel estructural todavía no está claro. Las ciguatoxinas existen en la naturaleza en pequeñas cantidades, y al producción en cultivo por dinoflagelados es muy lenta, por lo que la investigación biológica y la preparación de un anticuerpo anti-CTX usando productos naturales es virtualmente imposible. En dichas circunstancias, el suministro cuantitativo de ciguatoxinas naturales mediante la práctica de la síntesis química es elevadamente deseable.

30

Los inventores de la presente invención ya propusieron un método de síntesis total de CTX3C, que es uno de los principales homólogos de la ciguatoxina (documento no patente 1, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101, 12013 12018 (2004)). Además, los inventores desarrollaron un inmunoensayo en sándwich que puede detectar CTX3C con facilidad (documento no patente 2, J. Am. Chem. Soc. 125, 7608-7612 (2003)), y están investigando la aplicación para la identificación de un pez de ciguatera. Sin embargo, ya que CTX3C está contenido principalmente en peces herbívoros, la preparación de un anticuerpo originado para otro homólogo es necesaria para la detección de ciguatoxina en un pez carnívoro.

35

40

El artículo en Science 2001 vol 294 páginas 1904-1907 divulga una síntesis completa de ciguatoxina CTX3C

CTX1B es la ciguatoxina más típicamente contenida en peces carnívoros y tiene una estructura más compleja que CTX3C, y se conoce como la ciguatoxina más importante históricamente cuya estructura se resolvió por primera vez en 1989. En la resolución de la estructura, se usaron 0,3 mg de CTX3B aislado de 4.000 kg de morenas venenosas. Sin embargo, ya que fue realmente imposible obtener una cantidad práctica de muestra de la naturaleza, se espera desarrollar una síntesis total de CTX1B para el uso presente de CTX1B como muestra estándar.

45

En general, en la síntesis total, si la estructura parcial es diferente, se hace necesario el desarrollo de una nueva vía de síntesis. Sin embargo, para el propósito de sintetizar los numerosos homólogos de ciguatoxina existentes en la naturaleza de una forma unificada, los inventores han desarrollado la síntesis total convergente, que se caracteriza por ser extraordinariamente sencilla y más fiable en comparación con los métodos competitivos. Mediante dicho método, el suministro de más de varios mg de CTX3C se hizo posible hasta este momento. De acuerdo con dicho concepto, al existir la posibilidad de que los peces carnívoros acumulen ciguatoxina en mayor concentración que los herbívoros, al estar los carnívoros en una posición más elevada de la cadena alimentaria que los herbívoros, y siendo más peligrosos como peces contaminados con ciguatera, los inventores de la presente invención consideraron desarrollar un nuevo método de síntesis total efectiva de CTX1B con el propósito de investigar CTX1B.

50

55

En el desarrollo de un nuevo método de síntesis total, los inventores de la presente invención consideraron utilizar la secuencia de reacción que ya estaba desarrollada para la síntesis de CTX3C. Es decir, los inventores consideraron aplicar el acoplamiento de segmentos de los anillos ABCDE con segmentos de los anillos HIJKLM y la construcción a continuación del anillo FG a CTX1B. Sin embargo, ya que la estructura E del anillo de 7 miembros, y una cadena lateral existente en los segmentos de anillo A de CTX1B son estructuralmente distintos de CTX3C, la aplicación directa de la metodología usada en CTX3C fue imposible. Por tanto, los inventores planearon desarrollar un proceso de mayor rendimiento desde un punto de vista de preparación efectiva del compuesto pretendido.

60

65

(1) En la formación del anillo de 7 miembros del compuesto D en la reacción de formación de anillos radicales, el proceso de preparación de CTX3C no puede usarse. Por tanto, los inventores diseñaron el compuesto 5 que tiene pentafluoroacrilato en vez del metacrilato usado de manera convencional y el rendimiento de la reacción formadora de anillo mejora significativamente.

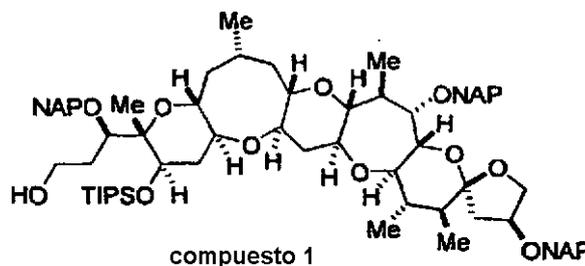
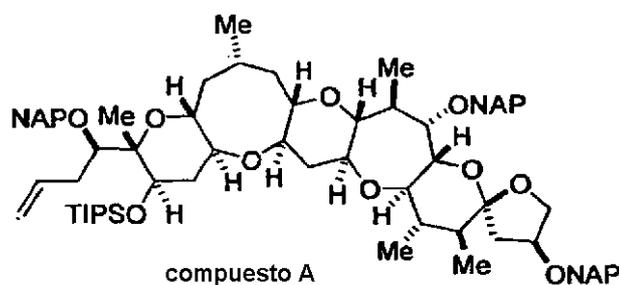
(2) En la desprotección del grupo naftilmetilo (NAP), la cadena lateral del segmento de anillo A es muy inestable al ácido y el compuesto intermediario E acetal se forma en la hidrólisis ácida convencional del acetal. Por tanto, se desarrollan varias investigaciones de condicionamiento, y se entiende que puede eliminarse el acetal condicionando con ácido clorhídrico/metanol 1 N, y la síntesis total de CTX1B puede llevarse a cabo por primera vez. Además, en el desarrollo anteriormente mencionado, los inventores consideraron utilizar los segmentos de anillo HIJKLM del compuesto A, que ya se habían comunicado en un artículo (documento no patente 3, J. Org. Chem. 69, 2797-2804 (2004)), y el compuesto C (documento no patente 4, J. Org. Lett., 6, 751-754 (2004)) como uno de los intermediarios, de acuerdo con la idea de que el O,S-acetal del compuesto 3, que es el intermediario más importante, puede sintetizarse mediante la reacción de acoplamiento desarrollada por los inventores que permite un condicionamiento neutral.

### Objeto de la invención

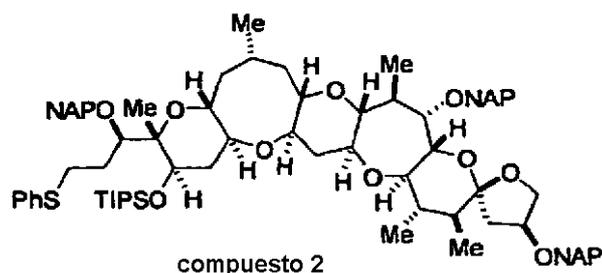
El objeto de la presente invención es proporcionar un método eficaz para la síntesis total de CTX1B por alto rendimiento. Con el objetivo de lograr dicho objeto, los inventores de la presente invención consideraron que el diseño de un producto intermedio que pueda aplicarse a una reacción establecida para ser considerado racional en la síntesis de un compuesto análogo de ciguatoxina es importante. Es decir, el objeto de esta invención es proporcionar un compuesto útil que puede usarse para un método eficaz de síntesis total de CTX1B, además de unirse a una mejora en la síntesis de un compuesto análogo de ciguatoxina. Desde dicho punto de vista, los inventores de la presente invención continuaron investigando y adoptaron la reacción de formación de O,S-acetal que sintetiza el compuesto 3 y la reacción de formación de 9 anillos a partir de los compuestos de 6 a 8. Además, desarrollaron una reacción de formación del anillo radical para obtener el compuesto D anteriormente mencionado y una reacción de desprotección para obtener CTX1B de nuevo, y mediante la síntesis de todos los compuestos los compuestos intermedios nuevos para unirlos formando el compuesto pretendido, y poder lograr el objeto mencionado anteriormente

### Descripción de la Invención

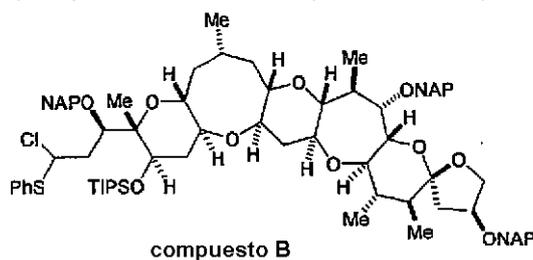
Lo primero de la presente invención es un método para sintetizar el compuesto señalado de CTX1B que incluye seguir 10 procesos. El primer proceso está comprendido de la oxidación de un doble enlace en un compuesto A usando tetraóxido de osmio para cambiar a un derivado de diol del compuesto A, y después transformar el diol en un aldehído mediante escisión por oxidación usando peryodato sódico, reducir el aldehído a alcohol usando borohidruro sódico para obtener el compuesto 1 (proceso 1).



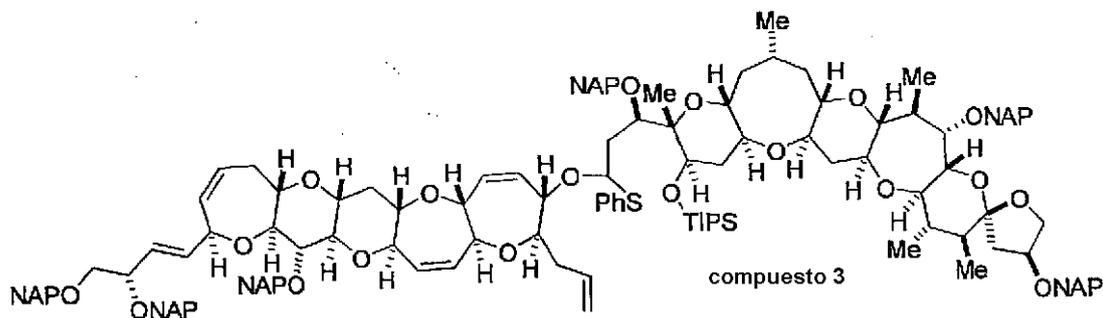
El segundo proceso es la transformación del alcohol del compuesto 1 en el compuesto 2 usando difenilsulfuro·trifenilfosfina (proceso 2).



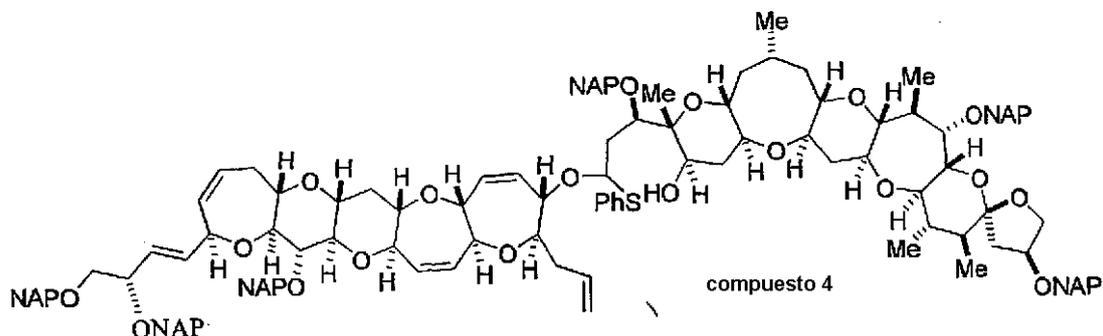
5 El tercer proceso comprende la transformación del compuesto 2 en un  $\alpha$ -clorosulfuro usando N-clorosuccinimida para sintetizar el compuesto B, y sintetizar el compuesto 3 uniendo el compuesto C de segmentos de anillo ABCDE (Referencia a documento no de patente 4, J. Org. Lett., 6 751-754 (2004)) y el compuesto B como O,S-acetal usando triflato de plata (AgOTf) (proceso 3), en presencia de DTBMP (dimetilsulfóxido).



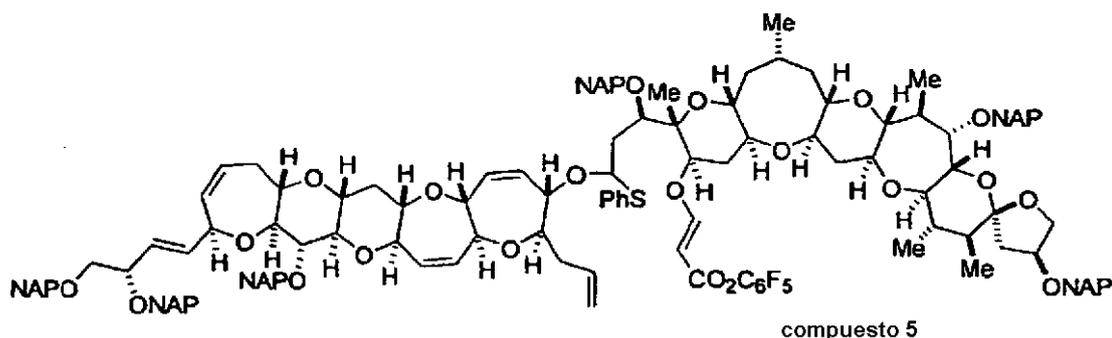
(proceso 3).



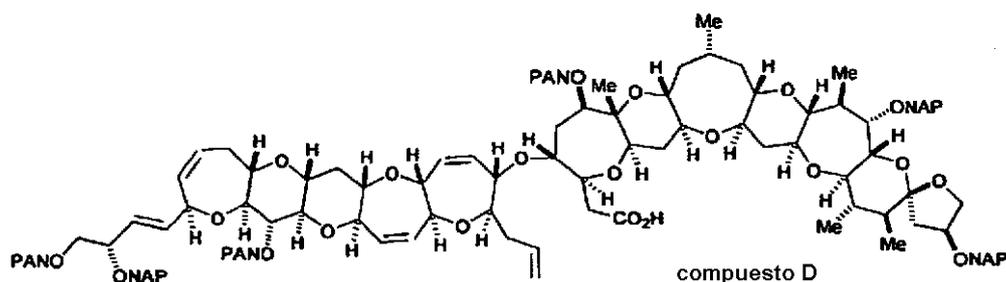
10 El cuarto proceso es la formación del compuesto 4 retirando el grupo TIPS (triisopropilsililo) del compuesto 3 usando TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) (proceso 4).



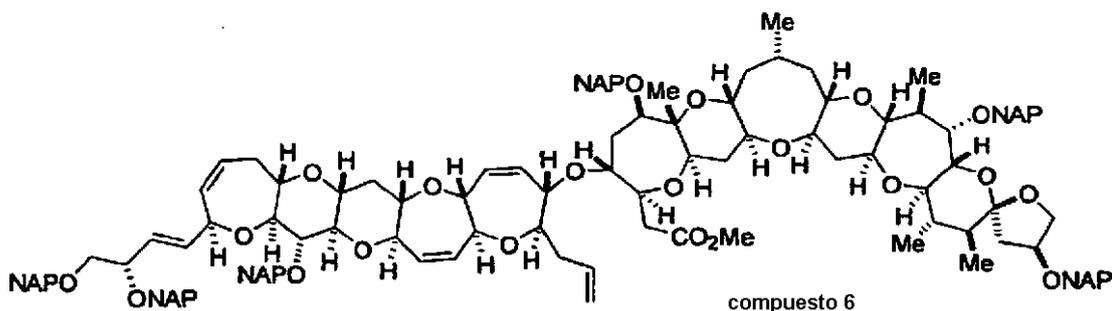
El quinto proceso es la formación del compuesto 5 uniendo pentafluorofenilpropiolato y trimetilfosfina al alcohol del compuesto 4 mencionado anteriormente (proceso 5).



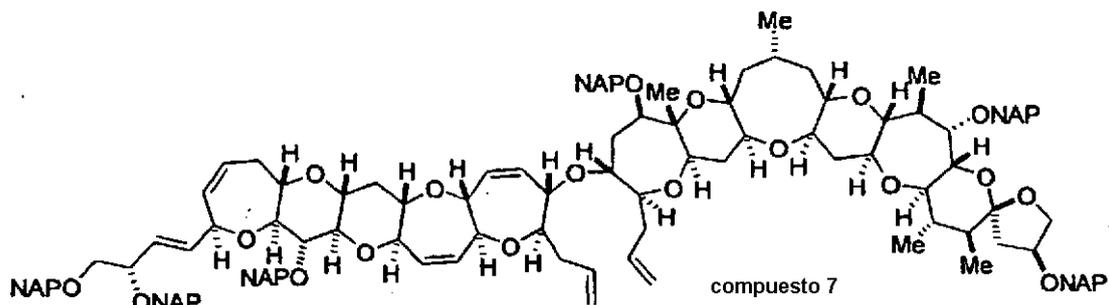
El sexto proceso comprende transformar el compuesto 5 en un compuesto de ácido carboxílico D mediante formación de parte del anillo G realizando una reacción de ciclación de radical en dicho compuesto 5 tratando con AIBN ( $\alpha, \alpha'$ -azobis(isobutironitrilo)) e hidruro de tributilestaño y



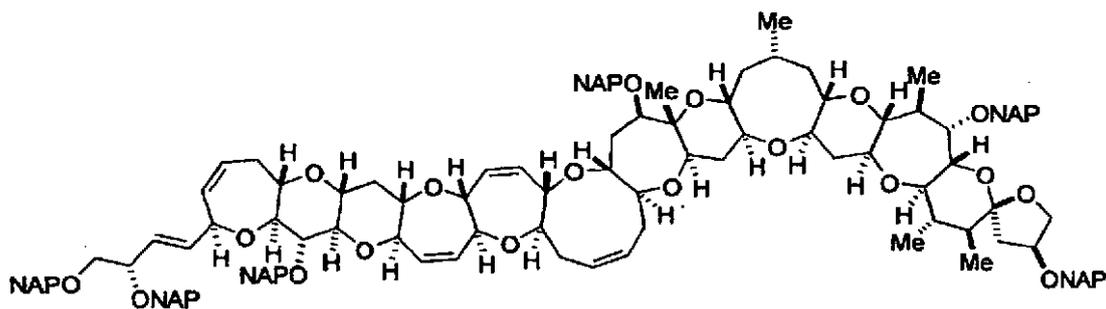
5 y transformando en éster metílico por la actuación de trimetilsilildiazometano y para formar el compuesto 6 (proceso 6).



10 El séptimo proceso es la formación del compuesto 7 reduciendo el éster metílico del compuesto 6 mencionado anteriormente usando hidrato de diisobutilaluminio en condiciones de baja temperatura, que después se transforma en olefina mediante reacción de Wittig (proceso 7).

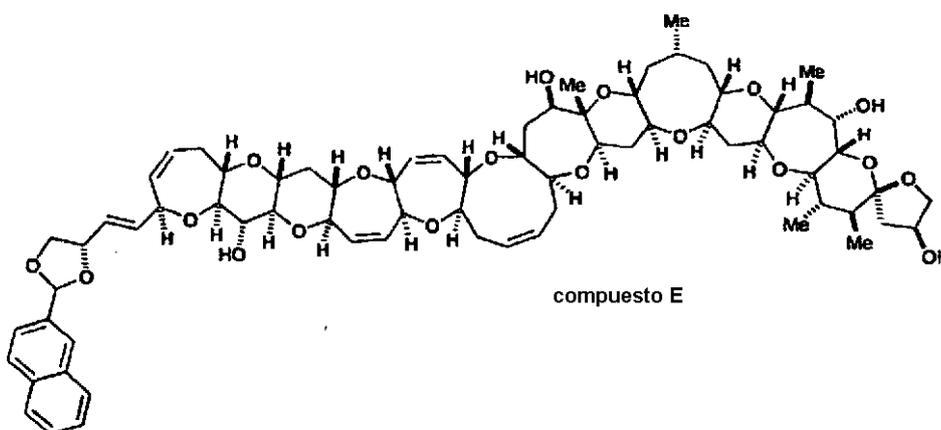


El octavo proceso es la formación del compuesto 8 por formación de parte de anillo de F realizando una reacción de metátesis de cierre de anillo haciendo actuar catalizador de Grubbs en el compuesto mencionado anteriormente 7 (proceso 8).



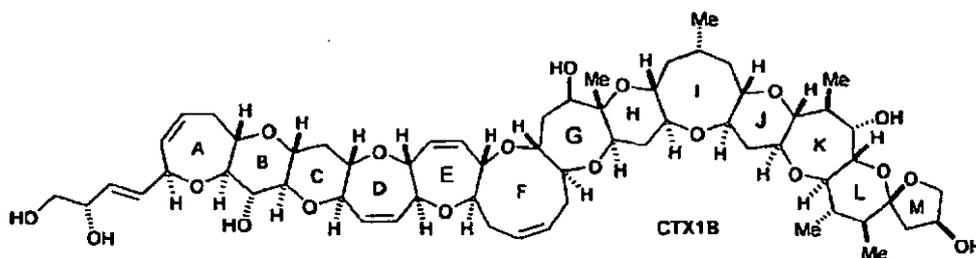
compuesto 8

El noveno proceso es la síntesis del compuesto E, estando el 1,2-diol de cadena lateral del anillo A protegido con naftilacetil, oxidando 6 grupos NAP (2-naftilmetilo) usando DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4 -benzoquinona) y retirando 5 grupos NAP (proceso 9).



compuesto E

5 La décimo proceso es la obtención del compuesto señalado CTX1B mediante tratamiento ácido del compuesto E mencionado anteriormente (proceso 10).



CTX1B

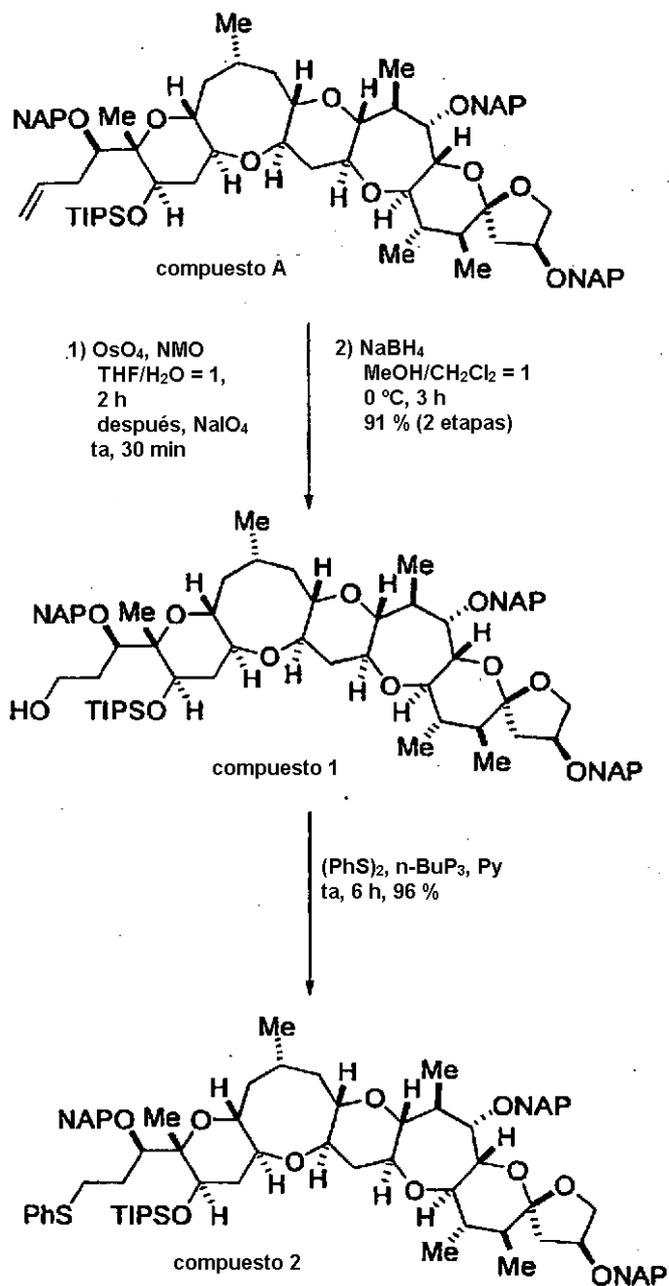
### Efecto de la invención

10 La propuesta de una síntesis total eficaz de CTX1B de la presente invención es importante desde el punto de vista de la cantidad práctica de dicho compuesto para asegurar un avance en la investigación de la ciencia biológica o puede proporcionarse un desarrollo de la detección de del envenenamiento por pescado Ciguatera, y tiene un efecto que puede usarse de forma práctica como espécimen estándar de envenenamiento alimentario por Ciguatera en todo el mundo.

### Realización preferida de la invención

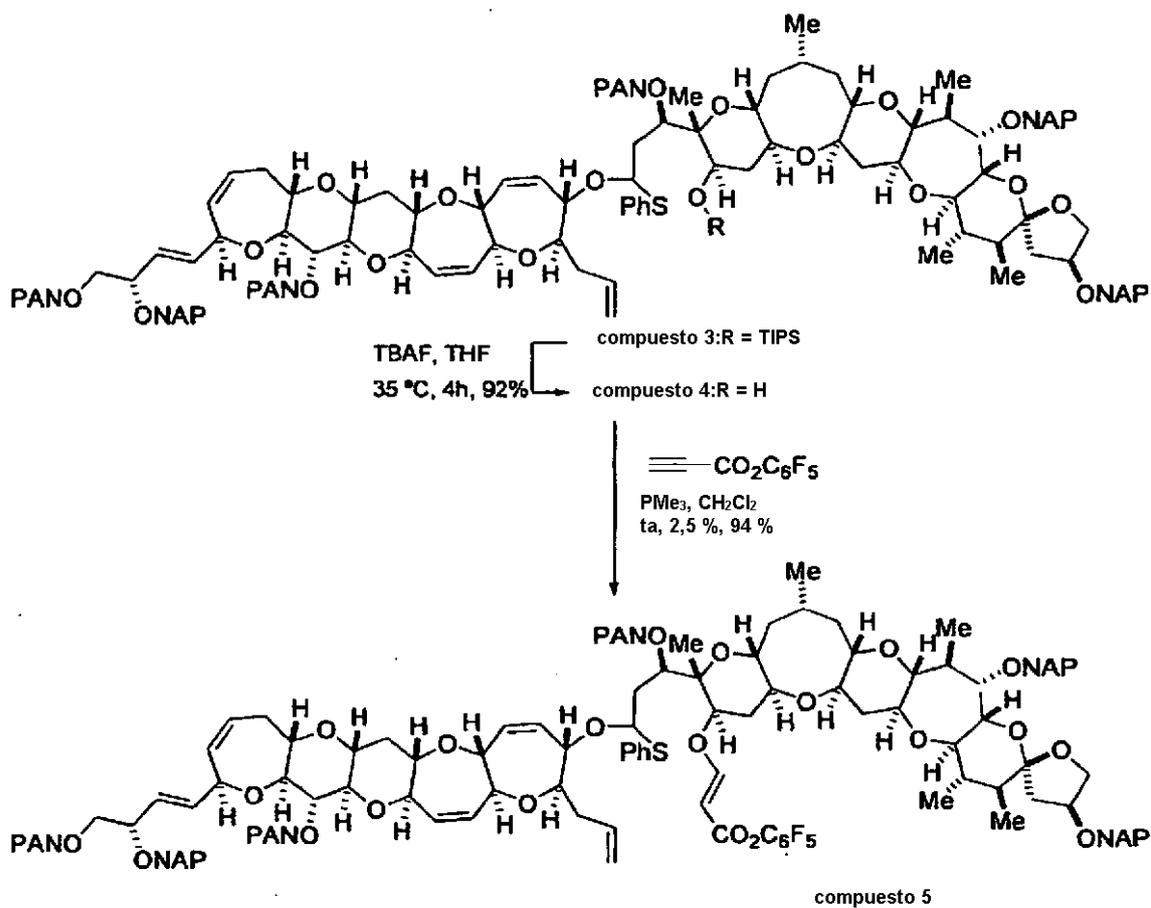
20 La presente invención se ilustrará con mayor detalle. A. Puesto que el compuesto A de segmentos de anillo HIJKLM (J. Org. Chem. 69 2797-2804 (2004)), del que se informó en el documento no de patente 3 mencionado anteriormente, tiene una estructura que corresponde a la mitad de CTX1B, dicho compuesto A se usa como un intermedio para la síntesis de CTX1B. Mediante las condiciones de reacción que se mencionan en la siguiente fórmula reacción, el doble enlace del compuesto A se oxida con tetraóxido de osmio y se transforma en diol, después se transforma en aldehído con escisión por oxidación mediante peryodato sódico (a temperatura ambiente), después de eso, se reduce a alcohol usando borohidruro sódico y se obtiene el compuesto 1 (el rendimiento de estos dos procesos es 91 %).

25 El alcohol del compuesto 1 se transforma en el compuesto 2 usando difenildisulfuro-tributilfosfina (a temperatura ambiente, el rendimiento es 96 %).

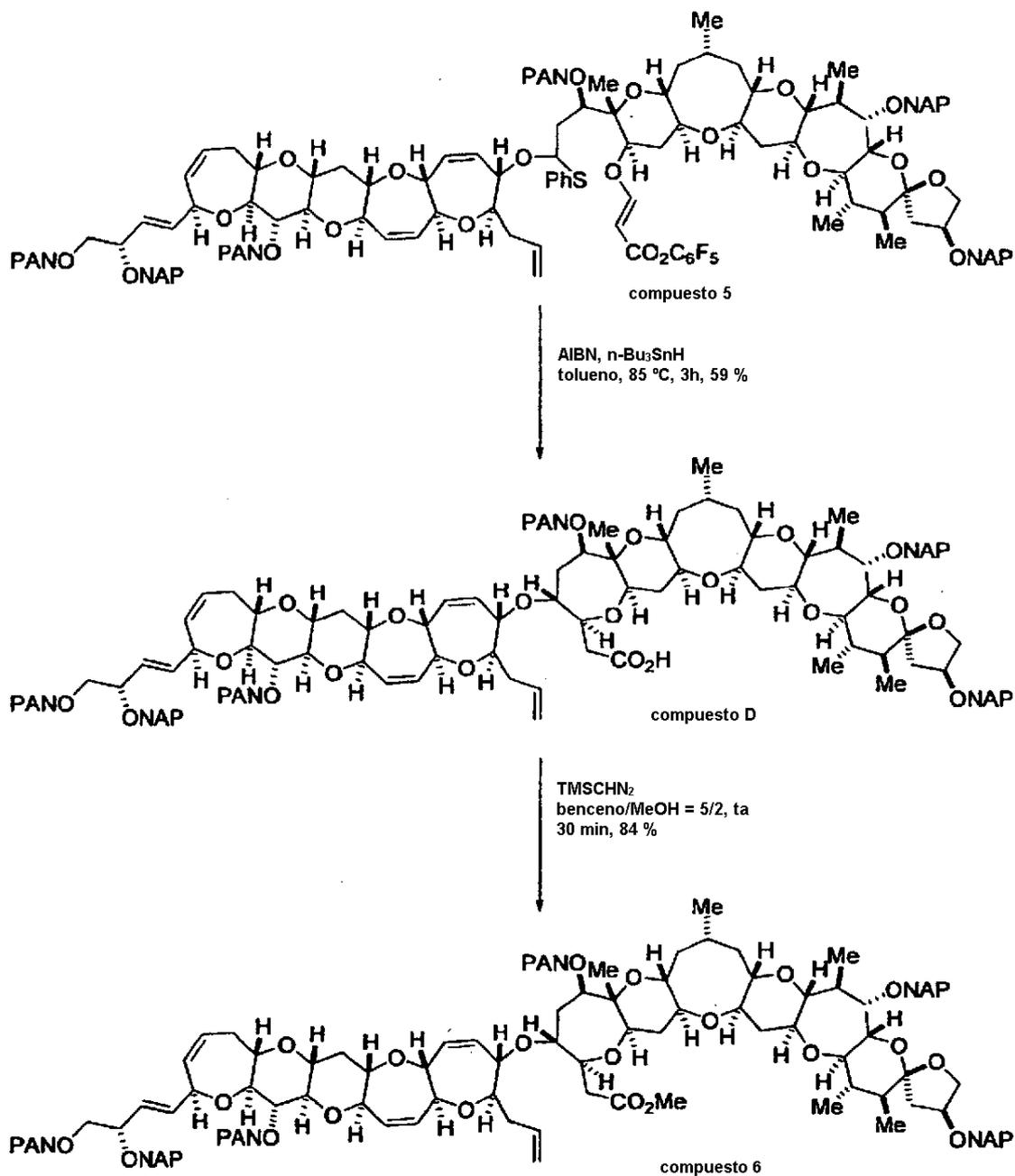


5 El compuesto 2 se transforma en  $\alpha$ -clorosulfuro en un disolvente mixto 6:1 de tetracloruro de carbono y diclorometano usando NCS y se sintetiza el compuesto B. Después, el compuesto C de segmentos de anillo ABCDE, que ya está publicado (documento no de patente 4 mencionado anteriormente, J. Org. Lett., 6 751-754 (2004)), y el compuesto B se unen como O,S-acetal usando triflato de plata (AgOTf) en un disolvente mixto 1:5 de tetracloruro de carbono y diclorometano, en presencia de DTBMP y se obtiene el compuesto 3 (el rendimiento para el compuesto C es 63 %).

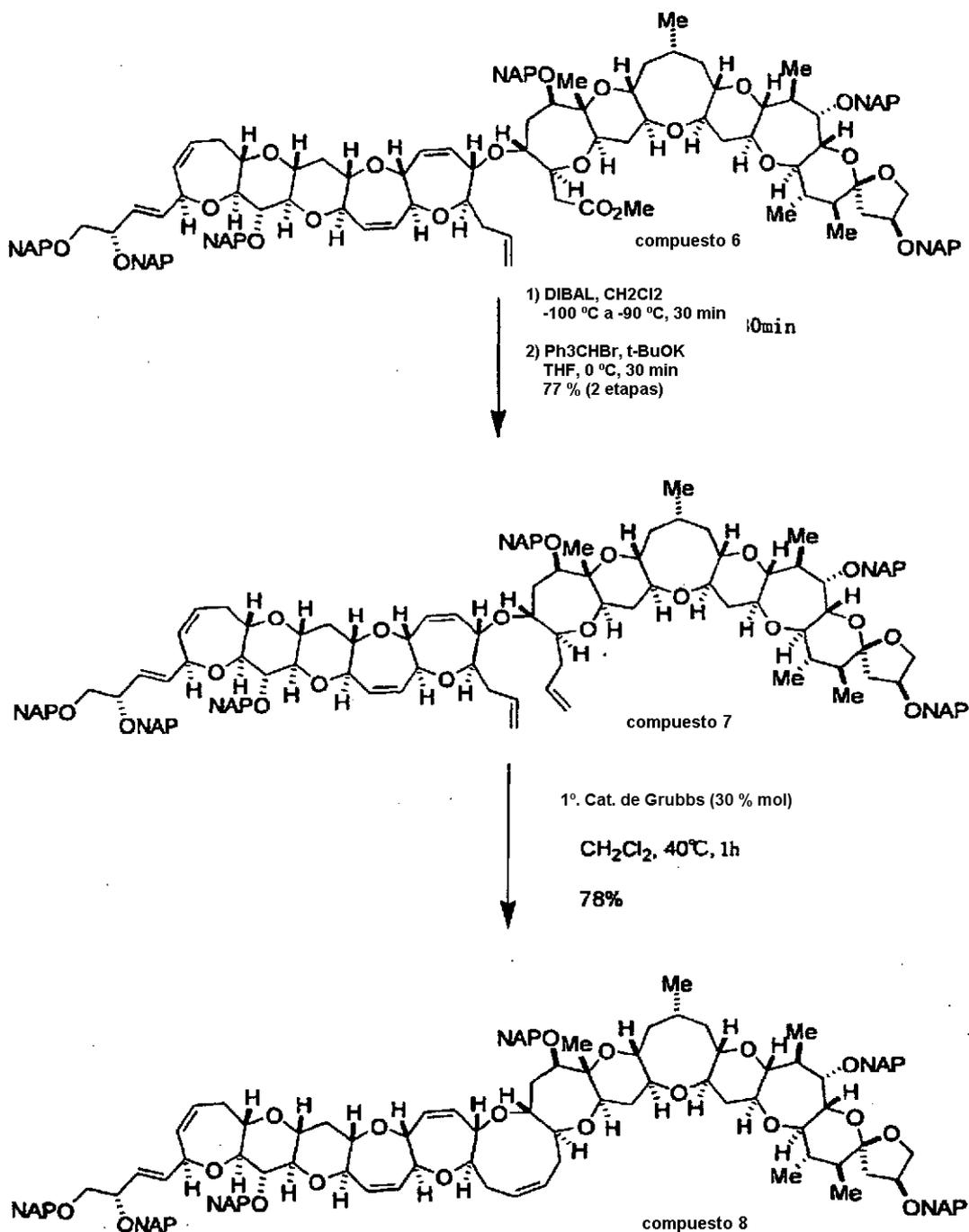




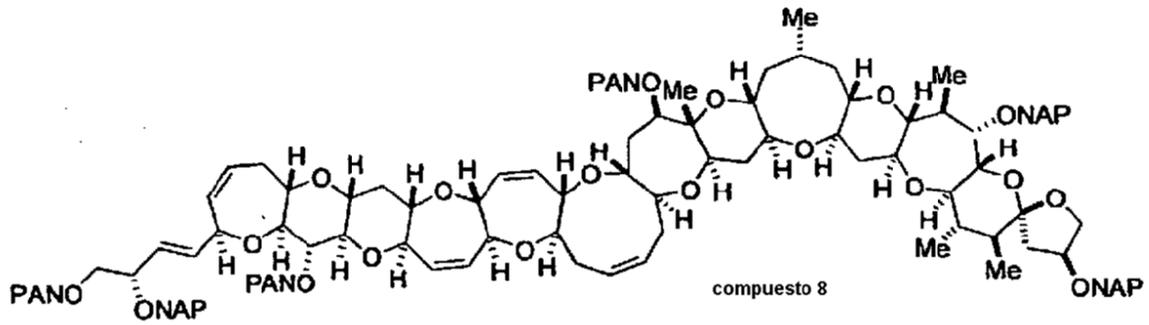
5 La reacción de ciclación de radical se realiza en el compuesto 5 tratando con AIBN e hidruro de tributilestaño en tolueno a 85 °C y se forma la parte de anillo G, así se obtiene el compuesto de ácido carboxílico D. En un disolvente mixto de benceno y metanol, se hace actuar trimetilsililidiazometano con el compuesto D de manera que se transforme en éster metílico, y se forma el compuesto 6.



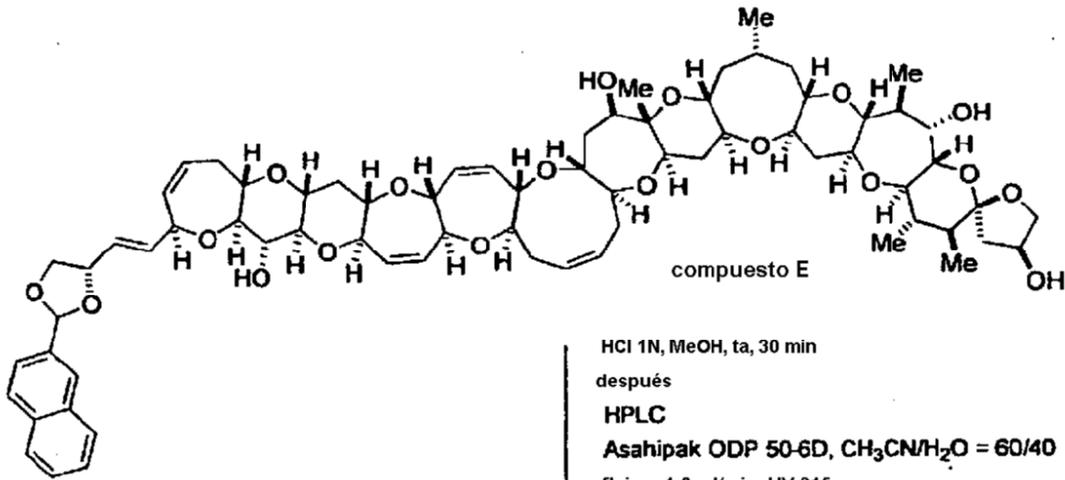
El éster metílico del compuesto 6 se reduce a aldehído con hidruro de diisobutilalminio en condiciones de baja temperatura, después se transforma en olefina mediante reacción de Wittig y se forma el compuesto 7. Se hace actuar catalizador de Grubbs con el compuesto 7 y se forma la parte de anillo F realizando una reacción de metátesis de cierre de anillo, y se obtiene el compuesto 8.



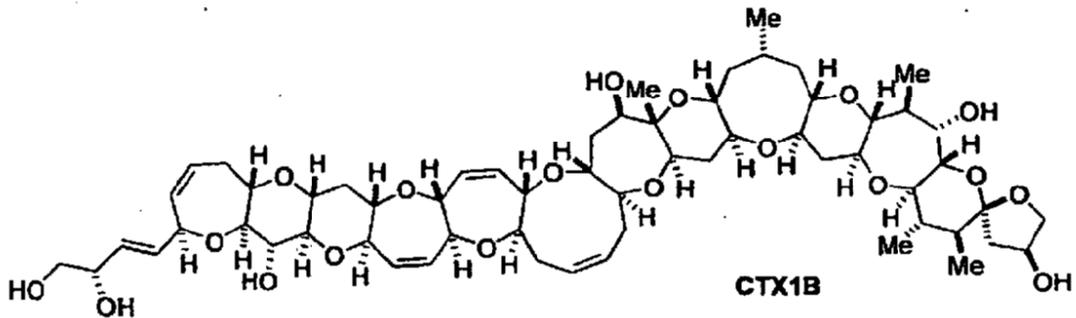
Seis grupos NAP del compuesto 8 se oxidan usando DDQ y se retiran 5 grupos NAP, así se forma el compuesto E caracterizado porque 1,2-diol de cadena lateral de anillo A está protegida con naftilacetil. Finalmente, el compuesto E se trata con ácido clorhídrico 1 N en un disolvente de metanol y se completa la síntesis total de CTX1B, que es el compuesto señalado.



DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /H<sub>2</sub>O = 1, 45 min  
 después  
 HPLC  
 Asahipak ODP 50-6D, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 80/20  
 flujo = 1,0 ml/min, UV 254, 210 nm



HCl 1N, MeOH, ta, 30 min  
 después  
 HPLC  
 Asahipak ODP 50-6D, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 60/40  
 flujo = 1,0 ml/min, UV 215 nm  
 42 % (2 etapas)

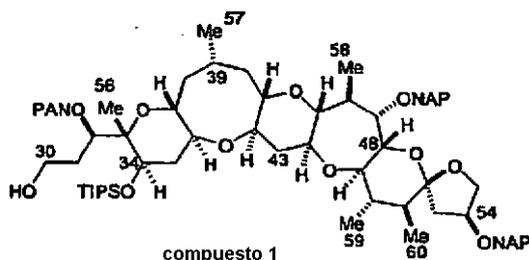


**Ejemplos**

- 5 Se mostrarán síntesis más concretas en forma de Ejemplos, sin embargo, estos Ejemplos se muestran para comprender más fácilmente la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

## Ejemplo 1

## Síntesis del compuesto 1



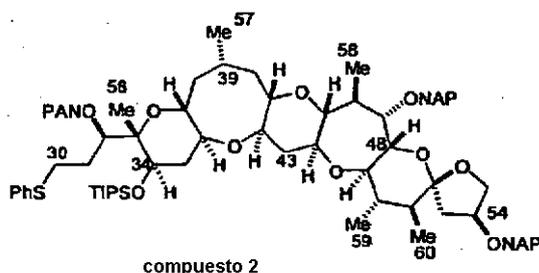
5

El compuesto A con segmentos de anillo HIJKLM (151 mg, 129  $\mu$ mol) se disolvió en un disolvente mixto (0,1 M) de THF (0,86 ml) y agua (0,43 ml), después se añadieron tetraóxido de osmio (19 mM, solución en t-BuOH, 710  $\mu$ l, 13,4  $\mu$ mol) y NMO (solución acuosa al 50 % , 94  $\mu$ l, 402  $\mu$ mol) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución, se le añadieron gradualmente una solución tampón de ácido fosfórico (pH = 7,0, 3,0 ml, 0,04 M) y peryodato sódico (120 mg, 536  $\mu$ mol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo añadiendo una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  a esta solución y se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo, y la fase orgánica saturada se lavó con salmuera saturada, después se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se concentró y el aldehído en bruto se usó para la siguiente reacción sin refinado.

Una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5,0 ml, 0,25 M) de aldehído se enfrió a 0 °C, y se añadió borohidruro sódico (25 mg, 670  $\mu$ mol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo añadiendo una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en esta solución y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo, y la fase orgánica saturada se lavó con salmuera saturada, después se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se concentró y se refinó mediante una columna ultrarrápida, después se obtuvo el alcohol del compuesto 1 (138 mg, 1,17  $\mu$ mol). El rendimiento total de estos 2 procesos es 91 %. Las características del compuesto 1 se muestran en la Tabla 1. (Tabla 1)  $[\alpha]_D^{23}$  -10,3 (c 0,41,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (película)  $\nu$  2926, 2865 1723 1463 1090  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83-7,41 (21H, m, NAP x 3), 4,81 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,79 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,73 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,66 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,61 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,58 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,31 (1H, dd,  $J$  = 11,5, 5,0 Hz, H34), 4,26 (1H, m, H54), 3,97 (1H, dd,  $J$  = 9,5, 1,5 Hz, H55), 3,88-3,80 (4H, m, H30, H32, H44, H55), 3,64 (1H, m, H30), 3,61 (1H, d,  $J$  = 9,5 Hz, H48), 3,43-3,41 (2H, m, H47, H49), 3,39 (1H, ddd,  $J$  = 9,5, 3,5 3,5 Hz, H37), 3,15 (1H, ddd,  $J$  = 11,5, 9,5 5,0 Hz, H36), 3,10 (1H, ddd,  $J$  = 11,5, 9,5 5,0 Hz, H42), 2,98 (1H, ddd,  $J$  = 9,5, 2,5 2,5 Hz, H41), 2,84 (1H, dd,  $J$  = 9,0, 4,0 Hz, H45), 2,25-2,14 (6H, m, H31, H35, H43, H46, H53, H53), 1,95 (1H, m, H31), 1,89-1,77 (3H, m, H38, H39, H40), 1,73 (1H, ddd,  $J$  = 11,5, 11,5 11,5 Hz, H35), 1,67-1,53 (4H, m, H38, H40, H50, H51), 1,39 (1H, ddd,  $J$  = 11,5, 11,5 11,5 Hz, H43), 1,18 (3H, s, Me56), 1,09 (3H, d,  $J$  = 7,5 Hz, Me58), 1,07-1,02 (30H, m, TIPS, Me57, Me59, Me60)

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136,7, 136,3 135,6 133,26 133,24 133,1 132,9 132,8 128,1 127,9 127,86 127,83 127,74 127,72 127,69 127,65 126,2 126,14 126,12 126,0 125,9 125,8 125,68 125,65 108,9 86,7 84,6 82,9 80,8 80,0 79,6 78,5 77,8 74,1 73,7 72,1 71,9 71,8 71,4 71,1 68,0 58,7 42,5 41,6 40,4 40,0 38,4 38,2 31,5 29,9 27,5 22,6 19,9 18,4 18,3 18,19 18,14 15,9 14,1 14,0 13,5 13,4 18,0 12,9 MALDI-TOF MS, calc. para  $\text{C}_{74}\text{H}_{96}\text{NaO}_{10}\text{Si}$  1199,6620 (M+Na $^+$ ), encontrado 1199,6620

## Síntesis del compuesto 2



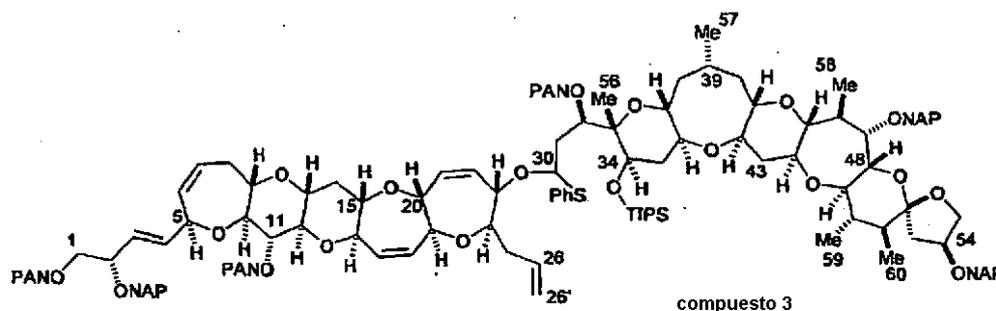
40

En una solución en piridina (1,2  $\mu$ l, 0,1 M) del compuesto 1 (138 mg, 117  $\mu$ mol), se añadieron PhSSP (153 mg, 702  $\mu$ mol) y n-PBu $_3$  (175  $\mu$ l, 702  $\mu$ mol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se detuvo añadiendo una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en esta solución y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo, y la fase orgánica saturada se lavó con salmuera saturada, después se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se concentró y se refinó mediante una columna ultrarrápida, después se obtuvo tiofeniléter del compuesto 2 (143 mg, 113  $\mu$ mol, 96 %). Las características del compuesto 2 se muestran en la Tabla 2.

45

(Tabla 2)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -3,3 (c 0,47, CHCl<sub>3</sub>); IR (película)  $\nu$  2927, 2858 1708 1464 1093 1030 cm<sup>-1</sup>  
 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,83-7,11 (26H, m, NAP x 3, PhS), 4,81 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, NAP), 4,81 (1H, d, *J* = 12,5 Hz, NAP), 4,76 (1H, d, *J* = 12,5 Hz, NAP), 4,75 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, NAP), 4,62 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, NAP), 4,59 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, NAP), 4,27 (1H, m, H54), 4,21 (1H, dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, H34), 3,98 (1H, d, *J* = 9,5 Hz, H55), 3,86 (1H, ddd, *J* = 12,0, 9,0 5,0 Hz, H44), 3,83 (1H, dd, *J* = 9,5, 5,5 Hz, H55), 3,77 (1H, dd, *J* = 7,5, 3,5 Hz, Me56), 3,62 (1H, d, *J* = 9,5 Hz, H48), 3,64 (1H, m, H30), 3,44 (1H, d, *J* = 3,5 Hz, H47), 3,43 (1H, dd, *J* = 9,5, 9,5 Hz, H49), 3,30 (1H, ddd, *J* = 10,0, 10,0 3,0 Hz, H37), 3,17 (1H, ddd, *J* = 13,5, 9,0 4,5 Hz, H30), 3,11 (1H, ddd, *J* = 12,0, 10,0 5,0 Hz, H42), 3,09 (1H, ddd, *J* = 12,0, 10,0 5,0 Hz, H36), 3,00 (1H, ddd, *J* = 10,0, 10,0 2,5 Hz, H41), 2,93 (1H, ddd, *J* = 13,5, 8,5 7,5 Hz, H30), 2,86 (1H, dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, H45), 2,20 (1H, ddd, *J* = 12,0, 5,0 5,0 Hz, H43), 2,18 (1H, m, H46), 2,16 (1H, m, H53), 2,15 (1H, m, H53), 2,13 (1H, ddd, *J* = 12,0, 5,0 5,0 Hz, H35), 2,10 (1H, m, H31), 2,00 (1H, m, H31), 1,86 (1H, m, H40), 1,82 (1H, m, H39), 1,79 (1H, m, H36), 1,72 (1H, ddd, *J* = 12,0, 12,0 12,0 Hz, H35), 1,61 (1H, m, H50), 1,59 (1H, m, H51), 1,56 (1H, m, H36), 1,54 (1H, m, H40), 1,39 (1H, ddd, *J* = 12,0, 12,0 12,0 Hz, H43), 1,12 (3H, s, Me56), 1,09 (3H, d, *J* = 7,5 Hz, Me58), 1,07 (3H, d, *J* = 7,0 Hz, Me57), 1,06 (3H, d, *J* = 7,0 Hz, Me59), 1,04 (21 H, m, TIPS), 1,02 (3H, m, Me60).  
 10 RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136,8, 136,74 136,17 135,6 133,25 133,23 133,1 132,9 132,8 132,7 128,7 128,6 128,1 127,85 127,83 127,73 127,71 127,68 127,63 126,2 126,1 126,0 125,98 125,92 125,8 125,7 125,68 125,64 125,61 125,5 108,9 86,6 84,5 82,9 80,9 80,8 80,1 78,5 77,8 74,2 73,4 72,1 71,8 71,4 71,1 68,5 60,4 42,4 41,5 40,5 40,0 38,4 38,3 30,3 29,6 28,1 27,5 21,0 19,9 18,46 18,43 18,38 18,34 18,2 18,1 15,9,14,17, 14,11 13,8 13,5 13,4 13,0  
 15 MALDI-TOF MS, calc. para C<sub>76</sub>H<sub>102</sub>NaO<sub>10</sub>SSi 1291,6704 (M+Na<sup>+</sup>), encontrado 1291,6624. Síntesis del compuesto 3



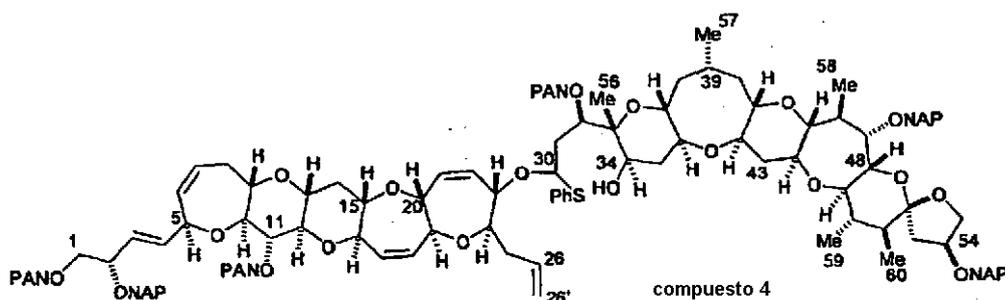
25 Se disolvió N-clorosuccinimida (2,67 mg, 20  $\mu$ mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50  $\mu$ l) y se añadió a una solución de CCl<sub>4</sub> (280  $\mu$ l, 0,07 M) de solución del compuesto 2 (24,6 mg, 19,4  $\mu$ mol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se formó el compuesto B. Esta solución se añadió gota a gota lentamente en una solución enfriada a -80 °C de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) del compuesto C (11,2 mg, 12,1 mol), triflato de plata (7,5 mg, 32,3  $\mu$ mol) DTBMP (13,3 mg, 64,5  $\mu$ mol) y MS4A activado (40 mg), se agitó durante 5 horas y se elevó la temperatura a -10 °C. Esta solución reaccionada se filtró con una columna abierta enfriada a 0 °C y se concentró. Después de eso, se refinó con una columna ultrarrápida y se obtuvo el compuesto 3, O,S-acetal (16,6 mg, 7,57  $\mu$ mol, 63 %). Las características del compuesto 3 se muestran en la  
 30 Tabla 3.

(Tabla 3)

35 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> 4,5 (c 1,00, -CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (película)  $\nu$  2927, 2865 1775 1716 1459 1344 1291 1090 816 cm<sup>-1</sup>;  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  8,02-6,92 (47H, m, NAPx6, PhS), 6,11 (1H, ddd, *J* = 13,0, 2,5 2,5 Hz, H22), 5,98 (1H, dd, *J* = 15,0, 2,5 Hz, H4), 5,93 (1H, dd, *J* = 15,0, 2,5 Hz, H3), 5,84 (1H, dddd, *J* = 17,0, 10,0 5,5 5,5 Hz, H26), 5,79 (1H, d, *J* = 11,5 Hz, H17), 5,78 (1H, d, *J* = 11,5 Hz, H18), 5,70 (1H, add, *J* = 11,5, 3,0 3,0 Hz, H6), 5,61 (1H, ddd, *J* = 13,0, 2,5 2,5 Hz, H21), 5,53 (1H, m, H7), 5,33 (1H, dd, *J* = 10,0, 3,0 3,0 Hz, H30), 5,24 (2H, s, NAP), 5,21 (1H, d, *J* = 12,5 Hz, NAP),  
 40 5,14 (1H, d, *J* = 12,5 Hz, NAP), 5,06 (1H, dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz, H26'), 4,98 (1H, dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, H26'), 4,86 (1H, d, *J* = 12,5 Hz, NAP), 4,82 (1H, d, *J* = 12,5 Hz, NAP), 4,81 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, NAP), 4,62 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, NAP), 4,54 (1H, m, H5), 4,51 (2H, s, NAP), 4,47 (1H, dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, H34), 4,38 (1H, dd, *J* = 10,0, 3,0 Hz, H32), 4,32 (2H, s, NAP), 4,23 (1H, m, H23), 4,20 (1H, m, H2), 4,18 (1H, m, H19), 4,15 (1H, m, H44), 4,08 (1H, m, H54), 4,04 (1H, d, *J* = 10,0 Hz, H55), 3,96 (1H, d, *J* = 9,5 Hz, H48), 3,91 (1H, m, H20), 3,78 (1H, dd, *J* = 10,0, 5,0 Hz, H55), 3,75 (1H, dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, H1), 3,73 (1H, dd, *J* = 9,5, 9,5 Hz, H49), 3,71 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H16), 3,67 (1H, dd, *J* = 9,0, 9,0 Hz, H11), 3,65 (1H, m, H24), 3,62 (1H, d, *J* = 3,0 Hz, H47), 3,56 (1H, dd, *J* = 9,0, 9,0 Hz, H10), 3,52 (1H, dd, *J* = 10,0, 4,5 Hz, H1), 3,32 (1H, m, H37), 3,30 (1H, ddd, *J* = 9,0, 9,0 5,5 Hz, H9), 3,19 (1H, dd, *J* = 9,0, 9,0 Hz, H12), 3,11 (1H, m, H15), 3,10 (1H, m, H41), 3,03 (1H, dd, *J* = 9,5, 5,0 Hz, H45), 3,02 (1H, m, H36), 2,99 (1H, m, H42), 2,93 (1H, ddd, *J* = 11,5, 9,0 4,5 Hz, H13), 2,85 (1H, m, H31), 2,59 (1H, ddd, *J* = 16,0, 9,0 4,5 Hz, H8), 2,53 (1H, m, H25), 2,51 (1H, m, H31), 2,49 (1H, m, H46), 2,47 (1H, m, H43), 2,33 (1H, m, H8), 2,31 (1H, m, H35), 2,29 (1H, m, H14), 2,23 (1H, m, H53), 2,21 (1H, m, H53), 2,20 (1H, m, H25), 2,03 (1H, m, H40), 1,97 (1H, m, H50), 1,95 (1H, m, H35), 1,92 (1H, m, H38), 1,83 (1H, m, H39), 1,77 (1H, ddd, *J* = 12,0, 12,0 12,0 Hz, H43), 1,67 (1H, ddd, *J* = 1,5, 11,5 11,5 Hz, H14), 1,63 (1H, m, H40), 1,59 (1H, m, H38), 1,54 (1H, m, H51), 1,13 (3H, m, Me58), 1,13 (21 H, m, TIPS), 1,12 (3H, m, Me56), 1,11 (3H, d, *J* = 6,5 Hz, Me59), 1,08 (3H, d, *J* = 7,0 Hz, Me60), 0,98 (3H, d, *J* = 7,0 Hz, Me57);  
 45 50 RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  176,5, 137,6 137,5 137,3 136,9 136,7 136,43 136,41 135,1 134,4 134,2 134,05 133,99

133,97 133,95 133,92 133,57 133,54 133,52 133,4 133,3 131,4 131,1 129,2 129,1 128,48 128,45 128,41 128,35  
 128,19 128,16 128,13 128,12 128,0 127,7 126,9 126,67 126,65 126,57 126,55 126,46 126,44 126,34 126,29 126,23  
 126,20 126,15 126,12 126,05 126,02 126,00 125,98 125,92 125,86 125,79 117,4 109,5 89,9 87,3 85,6 84,6 83,5 83,1  
 82,2 81,8 81,5 80,8 80,5 79,9 79,3 79,2 79,1 78,6 78,2 76,8 75,3 74,7 74,3 73,9 73,5 73,1 72,9 72,8 71,7 71,3 71,1 68,9  
 68,1 60,1 43,2 42,2 41,5 40,9 39,2 39,1 38,2 37,6 34,9 34,7 31,7 30,2 29,2 28,1 20,2 18,73 18,69 16,3 14,4 13,9 13,6  
 11,2 MALDI-TOF MS, calc. para C<sub>139</sub>H<sub>158</sub>NaO<sub>19</sub>SSi 2214,0780 (M+Na<sup>+</sup>), encontrado 2213,9349

## Síntesis del compuesto 4



Se añadió TBAF (solución 1,0 M en THF, 23 µl, 23 µmol) a THF (300 µl, 0,02 M) del compuesto 3 (12,6 mg, 5,74 µmol) y se agitó a 35 °C durante 4 horas. Después de que se concentrara esta solución, se refinó usando una columna ultrarrápida y se obtuvo el alcohol del compuesto 4 (10,78 mg, 5,30 µmol, 92%). Las características del compuesto 4 se muestran en la Tabla 4.

## (Tabla 4)

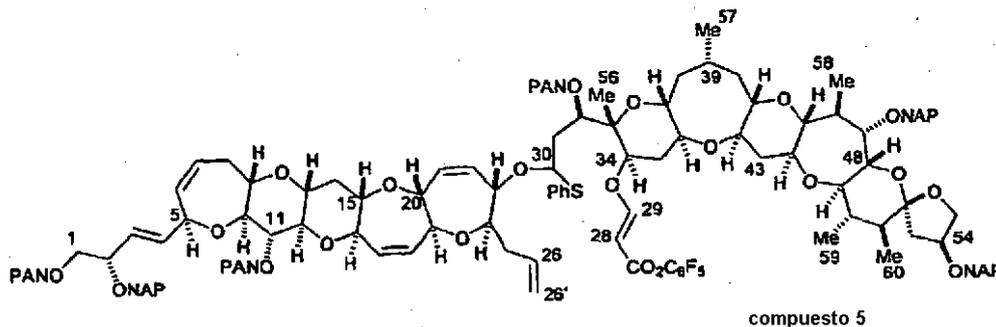
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> 10,2 (c 1,00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; IR (película) ν 3221, 2926 1775 1715 1456 1347 1177 1088 817 cm<sup>-1</sup>;

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7,99-6,98 (47H, m, NAPx6, PhS), 6,14 (1H, ddd, J = 13,0, 3,0 3,0 Hz, H22), 5,99 (1H, dd, J = 16,0, 1,5 Hz, H4), 5,96 (1H, dd, J = 16,0, 1,5 Hz, H3), 5,86 (1H, d, J = 12,5 Hz, H17), 5,84 (1H, d, J = 12,5 Hz, H18), 5,78 (1H, dddd, J = 17,0, 10,5 6,5 6,6 Hz, H26), 5,71 (1H, ddd, J = 13,0, 3,0 3,0 Hz, H21), 5,69 (1H, ddd, J = 11,5, 3,0 3,0 Hz, H6), 5,52 (1H, dddd, J = 11,5, 7,0 4,0 3,5 Hz, H7), 5,23 (2H, s, NAP), 5,20 (1H, dd, J = 7,0, 6,5 Hz, H30), 5,01 (1H, dd, J = 17,0, 2,5 Hz, H26'), 4,98 (1H, dd, J = 10,0, 2,5 Hz, H26'), 4,88 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,85 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,82 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 4,70 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 4,65 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 4,62 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 4,53 (1H, m, H5), 4,52 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 4,49 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 4,40 (1H, ddd, J = 8,0, 3,0 3,0 Hz, H23), 4,34 (2H, s, NAP), 4,28 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz, H19), 4,21 (1H, m, H44), -4,19 (1H, m, H2), 4,09 (1H, m, H54), 4,07 (1H, d, J = 9,5 Hz, H55), 4,01 (1H, m, H20), 3,96 (1H, d, J = 8,5 Hz, H48), 3,96 (1H, m, H32), 3,95 (1H, m, H34), 3,83 (1H, d, J = 8,0 Hz, H16), 3,82 (1H, dd, J = 8,5, 8,5 Hz, H49), 3,81 (1H, dd, J = 9,5, 4,5 Hz, H55), 3,70 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H11), 3,69 (1H, dd, J = 10,5, 3,0 Hz, H1), 3,66 (1H, d, J = 3,0 Hz, H47), 3,61 (1H, ddd, J = 8,0, 4,0 4,0 Hz, H24), 3,53 (1H, dd, J = 10,5, 4,5 Hz, H1), 3,51 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H10), 3,30 (1H, m, H9), 3,28 (1H, m, H37), 3,16 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H12), 3,13 (1H, m, H15), 3,07 (1H, dd, J = 9,5, 4,5 Hz, H45), 3,05 (1H, m, H41), 2,92 (1H, ddd, J = 11,5, 9,0 4,0 Hz, H13), 2,88 (1H, m, H42), 2,71 (1H, m, H31), 2,70 (1H, m, H36), 2,59 (1H, ddd, J = 15,5, 8,0 4,0 Hz, H8), 2,56 (1H, m, H46), 2,49 (1H, m, H25), 2,46 (1H, m, H31), 2,41 (1H, ddd, J = 13,0, 5,0 5,0 Hz, H43), 2,32 (1H, ddd, J = 11,5, 4,0 4,0 Hz, H14), 2,29 (1H, m, H8), 2,24 (1H, m, H53), 2,23 (1H, m, H53), 2,20 (1H, m, H25), 2,16 (1H, m, H35), 2,05 (1H, m, H50), 2,02 (1H, m, H40), 1,78 (1H, m, H39), 1,76 (1H, m, H35), 1,72 (1H, ddd, J = 12,5, 12,5 12,5 Hz, H43), 1,70 (1H, ddd, J = 1,5, 11,5 11,5 Hz, H14), 1,60 (1H, m, H38), 1,56 (1H, m, H51), 1,52 (1H, m, H40), 1,32 (3H, s, Me56), 1,27 (3H, d, J = 6,5 Hz, Me59), 1,18 (1H, m, H38), 1,17 (3H, d, J = 7,5 Hz, Me60), 1,16 (3H, d, J = 6,5 Hz, Me58), 0,93 (3H, d, J = 7,5 Hz, Me57)

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 176,4, 137,6 137,3 136,9 136,7 136,4 135,4 135,0 134,4 134,00 133,99 133,97 133,95 133,94 133,8 133,7 133,58 133,55 133,52 132,8 132,6 131,0 129,3 129,1 128,8 128,47 128,42 128,35 128,2 128,0 127,7 127,5 126,88 126,85 126,67 126,65 126,59 126,56 126,52 126,49 126,47 126,45 126,38 126,33 126,29 126,23 126,14 126,08 126,00 125,93 125,89 117,4 109,6 89,8, 87,34, 87,27 85,57, 85,52 84,4, 83,8, 83,59 83,54 83,49 83,1 82,2 81,8 81,5 80,9 80,04 79,99 79,2 78,6 77,5 76,8 75,4 74,9 73,9 73,6 73,5, 72,9, 71,7 71,3 71,1 67,5 46,7 46,2 43,3 42,3 41,3 40,8 39,2 38,5 37,8 37,6 37,3 34,9 32,0 30,2 28,6 27,9 23,0 20,2 16,3 14,4;

MALDI-TOF MS, calc. para C<sub>130</sub>H<sub>138</sub>NaO<sub>19</sub>SSi 2057,9451 (M+Na<sup>+</sup>), encontrado 2057,5975.

## Síntesis del compuesto 5



A una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300  $\mu\text{l}$ , 0,01 M) del compuesto 4 (6,7 mg, 3,29  $\mu\text{mol}$ ) y propionato de pentafenilo (3,1 mg, 13,2  $\mu\text{mol}$ ), se añadió  $\text{PMe}_3$  (solución 1,0 M en THF, 6,6  $\mu\text{l}$ , 6,6  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, se repitió 4 veces el mismo proceso de añadir un equivalente igual de propionato de pentafenilo y  $\text{PMe}_3$ , y de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se concentrara esta solución, se refinó usando una columna de enjuague y se obtuvo acrilato del compuesto 5 (7,0 mg, 3,08  $\mu\text{mol}$ , 94%). Las características del compuesto 5 se muestran en la Tabla 5.

(Tabla 5)

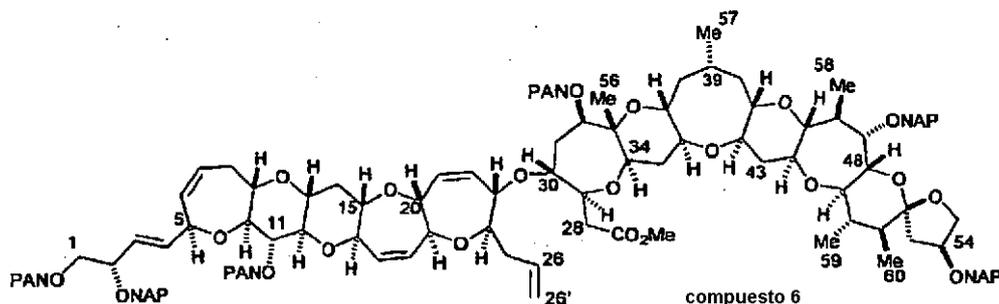
$[\alpha]_D^{24}$  -6,7 (c 1,00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (película)  $\nu$  3055, 2925 1750 1637 1520 1457 1088 817  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,99-7,00 (47H, m, NAPx6, PhS), 7,69 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, H29), 6,14 (1H, ddd,  $J$  = 12,5, 2,5 2,5 Hz, H22), 5,99 (1H, dd,  $J$  = 16,0, 2,5 Hz, H4), 5,96 (1H, dd,  $J$  = 16,0, 2,5 Hz, H3), 5,88 (1H, dddd,  $J$  = 17,0, 10,5 7,0 7,0 Hz, H26), 5,84 (1H, d,  $J$  = 13,0 Hz, H17), 5,82 (1H, d,  $J$  = 13,0 Hz, H18), 5,69 (1H, ddd,  $J$  = 12,5, 2,5 2,5 Hz, H21), 5,67 (1H, ddd,  $J$  = 13,0, 2,0 2,0 Hz, H6), 5,58 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, H28), 5,53 (1H, m, H7), 5,26 (1H, dd,  $J$  = 10,0, 4,5 Hz, H30), 5,24 (2H, s, NAP), 5,10 (1H, dd,  $J$  = 17,0, 2,0 Hz, H26'), 4,98 (1H, dd,  $J$  = 10,5, 2,0 Hz, H26'), 5,00 (1H, d,  $J$  = 11,5 Hz, NAP), 4,92 (1H, d,  $J$  = 11,5 Hz, NAP), 4,85 (2H, s, NAP), 4,81 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,62 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, NAP), 4,53 (1H, m, H5), 4,51 (2H, s, NAP), 4,33 (2H, s, NAP), 4,30 (1H, m, H23), 4,23 (1H, m, H44), 4,21 (1H, m, H2), 4,18 (1H, m, H19), 4,09 (1H, m, H54), 4,06 (1H, m, H34), 3,99 (1H, d,  $J$  = 9,0 Hz, H48), 3,98 (1H, m, H20), 3,97 (1H, m, H32), 3,96 (1H, m, H55), 3,81 (1H, dd,  $J$  = 9,0, 9,0 Hz, H49), 3,80 (1H, dd,  $J$  = 9,5, 4,5 Hz, H55), 3,77 (1H, d,  $J$  = 10,0 Hz, H16), 3,71 (1H, dd,  $J$  = 9,0, 9,0 Hz, H11), 3,68 (1H, dd,  $J$  = 10,0, 7,0 Hz, H1), 3,66 (1H, d,  $J$  = 3,5 Hz, H47), 3,61 (1H, m, H24), 3,56 (1H, dd,  $J$  = 9,0, 9,0 Hz, H10), 3,52 (1H, dd,  $J$  = 10,0, 4,0 Hz, H1), 3,31 (1H, ddd,  $J$  = 9,0, 9,0 4,5 Hz, H9), 3,21 (1H, m, H37), 3,20 (1H, dd,  $J$  = 9,0, 9,0 Hz, H12), 3,12 (1H, ddd,  $J$  = 11,5, 10,0 5,0 Hz, H15), 3,06 (1H, dd,  $J$  = 9,5, 5,0 Hz, H45), 3,03 (1H, m, H41), 2,92 (1H, ddd,  $J$  = 11,5, 9,0 5,0 Hz, H13), 2,89 (1H, m, H42), 2,73 (1H, m, H36), 2,62 (1H, m, H8), 2,60 (1H, m, H31), 2,57 (1H, m, H46), 2,54 (1H, m, H25), 2,40 (1H, m, H31), 2,35 (1H, m, H8), 2,32 (1H, m, H43), 2,29 (1H, m, H14), 2,27 (1H, m, H25), 2,23 (1H, m, H53), 2,22 (1H, m, H53), 2,03 (1H, m, H50), 2,00 (1H, m, H40), 1,86 (1H, m, H35), 1,76 (1H, m, H38), 1,72 (1H, m, H39), 1,68 (1H, ddd,  $J$  = 11,5, 11,5 11,5 Hz, H43), 1,68 (1H, ddd,  $J$  = 1,5, 11,5 11,5 Hz, H14), 1,59 (1H, m, H35), 1,56 (1H, m, H40), 1,54 (1H, m, H51), 1,36 (1H, m, H38), 1,25 (3H, d,  $J$  = 6,0 Hz, Me59), 1,16 (3H, d,  $J$  = 7,5 Hz, Me58), 1,14 (3H, d,  $J$  = 7,0 Hz, Me60), 1,02 (3H, s, Me56), 0,91 (3H, d,  $J$  = 7,5 Hz, Me57);

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  165,21, 163,52 142,9 142,8 141,6 140,9 140,4 139,2 139,1 137,9 137,6 137,1 136,9 136,7 136,5 136,4 135,4 135,0 134,4 134,00 133,99 133,97 133,95 133,93 133,91 133,58 133,56 133,52 133,47 133,37 131,6 130,9 129,4 129,3 129,1 128,7 128,6 128,5 128,42 128,38 128,37 128,35 128,14 128,12 128,0 126,9 126,8 126,65 126,64 126,60 126,58 126,55 126,52 126,48 126,46 126,39 126,37 126,29 126,27 126,23 126,22 126,15 126,10 125,99 125,92 125,88 125,75 125,70 117,6 109,5 95,7 89,0, 87,4, 87,3 85,5 84,6, 83,7, 83,5 83,4 82,4 82,3 81,8 81,7 81,5 80,8 79,34 79,30 79,2 79,1 78,6 78,0 76,8 75,4 74,8 74,4 73,9, 73,8, 73,6 73,5 72,9 72,8 71,8 71,3 71,1 46,57 46,0 43,3 42,2 41,2 40,9 39,2 38,2 37,6 36,5 34,9 34,7 30,5 30,2 28,4 27,9 20,2 16,3 14,0 13,7;

MALDI-TOF MS, calc. para  $\text{C}_{139}\text{H}_{139}\text{F}_5\text{NaO}_{21}\text{S}$  2293,9347 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), encontrado 2293,9377

## Síntesis del compuesto 6

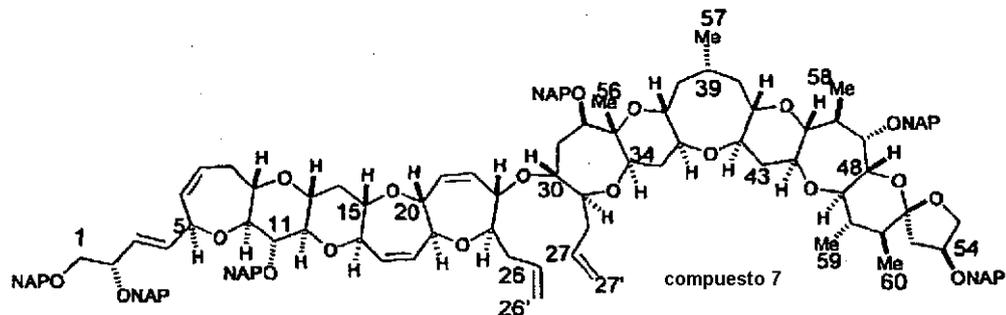


- 5 Se calentaron tolueno desgasificado (4,3 ml, solución 0,001 M del compuesto 5 (9,7 mg, 4,27  $\mu$ mol), AIBN (7,1 mg, 43  $\mu$  mol) y  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (58  $\mu$ l, 215  $\mu$ mol) a 85 °C y se agitaron durante 3 horas. Después de enfriar esta solución, se refinó directamente usando una columna de enjuague y se obtuvo ácido carboxílico del compuesto D (5,0 mg, 2,50  $\mu$ mol, 59 %). El compuesto D no se refinó más y se usó para la siguiente reacción.
- 10 Se añadió  $\text{TMSCHN}_2$  (solución 2,0 M en hexano, 13  $\mu$ l, 25 mol) en una solución mixta (0,01 M) en benceno (0,86 ml) metanol (0,43 ml) de ácido carboxílico (5,0 mg, 2,50  $\mu$ mol) del compuesto D y se agitó durante 30 minutos. Esta solución se diluyó con benceno y agua, y la reacción se detuvo añadiendo gota a gota ácido acético. El acetato de etilo, la solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y la fase acuosa se extrajeron 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se concentró, se refinó con una columna de enjuague y se obtuvo éster metílico (4,2 mg, 2,09  $\mu$ mol, 84 %) del compuesto 6. Las características del compuesto 6 se muestran en la Tabla 6.

(Tabla 6)

- 20  $[\alpha]_D^{25}$  10,6 (c 0,50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  IR (película) v 2924, 2854 1738 1456 1334 1270 1089 817  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,99-7,01 (42H, m, NAPx6), 6,00 (1H, dd,  $J = 16,0, 2,0$  Hz, H4), 5,96 (1H, dd,  $J = 16,0, 2,0$  Hz, H3), 5,95 (1H, dddd,  $J = 17,0, 10,5, 7,0, 7,0$  Hz, H26), 5,86 (1H, d,  $J = 13,0$  Hz, H17), 5,84 (1H, d,  $J = 13,0$  Hz, H18), 5,69 (1H, ddd,  $J = 11,0, 3,0, 3,0$  Hz, H6), 5,53 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz, H21), 5,52 (1H, m, H7), 5,51 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz, H22), 5,23 (2H, s, NAP), 5,23 (1H, d,  $J = 12,5$  Hz, NAP), 5,17 (1H, dd,  $J = 17,0, 3,0$  Hz, H26'), 5,07 (1H, dd,  $J = 10,5, 3,0$  Hz, H26'), 5,01 (1H, d,  $J = 12,5$  Hz, NAP), 4,87 (1H, d,  $J = 12,5$  Hz, NAP), 4,84 (1H, d,  $J = 12,5$  Hz, NAP), 4,81 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz, NAP), 4,62 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz, NAP), 4,54 (1H, m, H5), 4,51 (2H, s, NAP), 5,42 (1H, dd,  $J = 7,0, 7,0$  Hz, H29), 4,33 (2H, s, NAP), 4,27 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz, H19), 4,19 (1H, m, H44), 4,17 (1H, m, H2), 4,09 (1H, m, H54), 4,06 (1H, d,  $J = 10,5$  Hz, H30), 3,99 (1H, d,  $J = 9,5$  Hz, H23), 3,98 (1H, m, H55), 3,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz, H20), 3,83 (1H, d,  $J = 10,0$  Hz, H16), 3,81 (1H, m, H55), 3,80 (1H, m, H32), 3,69 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,5$  Hz, H1), 3,68 (1H, dd,  $J = 9,0, 9,0$  Hz, H11), 3,68 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz, H48), 3,65 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz, H47), 3,63 (1H, m, H34), 3,60 (1H, m, H24), 3,53 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,5$  Hz, H1), 3,52 (1H, dd,  $J = 9,0, 9,0$  Hz, H49), 3,49 (1H, m, H37), 3,43 (1H, dd,  $J = 9,0, 9,0$  Hz, H10), 3,31 (3H, s, MeO), 3,30 (1H, m, H9), 3,15 (1H, ddd,  $J = 11,5, 10,0, 4,5$  Hz, H15), 3,10 (1H, m, H41), 3,09 (1H, dd,  $J = 9,0, 9,0$  Hz, H12), 3,06 (1H, dd,  $J = 9,5, 4,5$  Hz, H45), 2,98 (1H, m, H36), 2,94 (1H, m, H42), 2,92 (1H, m, H13), 2,58 (1H, m, H8), 2,57 (1H, m, H25), 2,55 (1H, m, H46), 2,44 (1H, dd,  $J = 11,0, 7,0$  Hz, H28), 2,40 (1H, m, H14), 2,38 (1H, m, H25), 2,36 (1H, m, H43), 2,34 (1H, m, H8), 2,24 (1H, m, H53), 2,23 (1H, m, H53), 2,14 (1H, dd,  $J = 11,0, 7,0$  Hz, H28), 2,11 (1H, m, H35), 2,08 (1H, m, H50), 2,07 (1H, m, H31), 2,03 (1H, m, H38), 2,01 (1H, m, H40), 1,89 (1H, m, H31), 1,86 (1H, m, H35), 1,85 (1H, m, H39), 1,72 (1H, ddd,  $J = 11,5, 11,5, 11,5$  Hz, H43), 1,70 (1H, ddd,  $J = 1,5, 11,5, 11,5$  Hz, H14), 1,65 (1H, m, H40), 1,59 (1H, m, H38), 1,57 (1H, m, H51), 1,29 (3H, s, Me56), 1,26 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz, Me59), 1,15 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz, Me58), 1,10 (3H, d,  $J = 8,0$  Hz, Me60), 0,96 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz, Me57);
- 30 RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  170,80, 137,9 137,7 137,3 136,9 136,7 136,5 135,3 135,2 134,4 134,3 134,2 134,04 133,99 133,96 133,94 133,61 133,59 133,55 133,53 131,4 130,0 129,3 129,2 128,6 128,46 128,42 128,38 128,35 128,30 128,16 128,14 128,0 126,9 126,8 126,66 126,63 126,58 126,55 126,47 126,44 126,35 126,29 126,22 126,13 126,06 125,99 125,94 125,88 125,7 117,4 109,5 87,4 87,1 85,6 84,2 83,8 83,4 82,4 82,2 81,74 81,66 81,2 80,9 80,26 80,22 80,1 79,4 79,22 79,18 78,6 78,5 76,8 75,3 74,9 74,1 73,9 73,6 73,5 72,9 72,8 71,7 71,3 71,1 47,2 46,3 43,3 42,3 41,4 40,7 39,9 39,2 38,5 37,6 36,1 34,9 32,6 32,4 32,0 28,2 27,1 23,1 20,2 17,3 16,4 14,0 13,8 9,7; MALDI-TOF MS, calc. para  $\text{C}_{128}\text{H}_{138}\text{NaO}_{21}$  2033,9628 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), encontrado 2033,9634

## Síntesis del compuesto 7

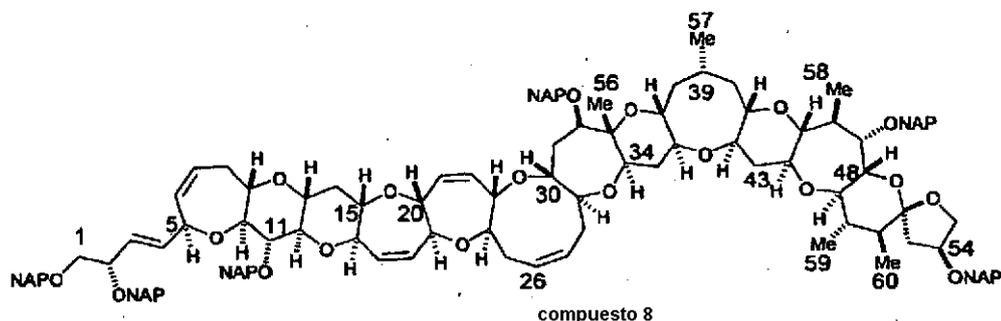


- 5 Se añadió lentamente una solución de DIBAL (solución 0,9 M en hexano, 17  $\mu$ l, 15,1  $\mu$ mol) a una solución en  $\text{CH}_2$  (15 ml, 0,001 M) del compuesto 6 (3,2 mg, 1,51  $\mu$ mol), que se enfrió a  $-100^\circ\text{C}$ , se agitó durante 30 minutos y se elevó la temperatura a  $-90^\circ\text{C}$ . La reacción se detuvo añadiendo acetato de etilo una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se concentró y se obtuvo el aldehído en bruto. Este aldehído
- 10 no se refinó y se usó en la siguiente reacción. Se trató THF (1,0 ml, 0,001 M) de bromuro de trifenilfosfonio (54 mg, 151  $\mu$ mol) con t-BuOK (8,4 mg, 75  $\mu$ mol) a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. Se introdujo una solución en THF (0,5 ml) de aldehído y se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La reacción se detuvo añadiendo una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El
- 15 disolvente se concentró y se refinó con una columna de enjuague y se obtuvo hexaeno (2,3 mg, 1,16  $\mu$ mol, el total de los dos procesos es 77 %) del compuesto 7. Las características del compuesto 7 se muestran en la Tabla 7.

(Tabla 7)

- 20  $[\alpha]_D^{27}$  2,2 (c 0,50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  IR (película)  $\nu$  2924, 1727 1514 1438 1262 1175 1089 818  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,99-7,01 (42H, m, NAPx6), 5,99 (1H, m, H4), 5,97 (1H, m, H3), 5,92 (1H, dddd, J = 17,0,  
 10,0 7,0 7,0 Hz, H26), 5,88 (1H, dddd, J = 17,0, 10,5 7,0 7,0 Hz, H27), 5,86 (1H, d, J = 12,0 Hz, H17), 5,84 (1H, d, J =  
 12,0 Hz, H18), 5,70 (1H, ddd, J = 11,5, 3,0 3,0 Hz, H6), 5,53 (1H, m, H7), 5,51 (1H, d, J = 13,0 Hz, H21), 5,46 (1H, d, J  
 25 = 13,0 Hz, H22), 5,24 (2H, s, NAP), 5,20 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 5,13 (1H, dd, J = 17,0, 2,5 Hz, H26'), 5,06 (1H, dd,  
 J = 10,0, 2,5 Hz, H26''), 5,05 (1H, dd, J = 10,5, 2,0 Hz, H27'), 5,04 (1H, d, J = 12,0 Hz, NAP), 5,01 (1H, dd, J = 17,0, 2,5  
 Hz, H27''), 4,86 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,83 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,81 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,62 (1H, d,  
 J = 12,5 Hz, NAP), 4,54 (1H, m, H5), 4,51 (2H, s, NAP), 4,33 (2H, s, NAP), 4,20 (1H, m, H2), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz,  
 30 H19), 4,17 (1H, m, H44), 4,10 (1H, m, H30), 4,08 (1H, m, H54), 4,06 (1H, m, H55), 3,99 (1H, d, J = 9,5 Hz, H48), 3,94  
 (1H, d, J = 9,0 Hz, H20), 3,89 (1H, dd, J = 7,0, 7,0 Hz, H29), 3,83 (1H, d, J = 9,5 Hz, H16), 3,81 (1H, m, H55), 3,80 (1H,  
 dd, J = 9,5, 9,5 Hz, H49), 3,77 (1H, d, J = 9,0 Hz, H23), 3,70 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz, H11), 3,69 (1H, dd, J = 10,5, 4,0  
 Hz, H1), 3,66 (1H, d, J = 3,5 Hz, H47), 3,57 (1H, dd, J = 8,5, 4,5 Hz, H34), 3,54 (1H, m, H24), 3,52 (1H, dd, J = 10,5, 4,0  
 Hz, H1), 3,52 (1H, m, H32), 3,51 (1H, m, H37), 3,48 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H10), 3,29 (1H, ddd, J = 9,0, 9,0 4,0 Hz,  
 35 H9), 3,16 (1H, ddd, J = 11,5, 9,5 4,5 Hz, H15), 3,14 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H12), 3,11 (1H, m, H41), 3,06 (1H, dd, J =  
 8,5, 4,5 Hz, H45), 2,98 (1H, m, H36), 2,96 (1H, m, H42), 2,93 (1H, m, H13), 2,58 (1H, ddd, J = 16,0, 9,0 4,5 Hz, H8),  
 2,55 (1H, m, H46), 2,53 (1H, m, H25), 2,41 (1H, ddd, J = 11,5, 4,5 4,5 Hz, H43), 2,35 (1H, ddd, J = 11,5, 4,5 4,5 Hz,  
 40 H14), 2,29 (1H, m, H8), 2,27 (1H, m, H25), 2,24 (1H, m, H53), 2,23 (1H, m, H53), 2,22 (1H, m, H28), 2,14 (1H, m, H31),  
 2,13 (1H, m, H35), 2,07 (1H, m, H38), 2,06 (1H, m, H40), 2,04 (1H, m, H50), 2,02 (1H, m, H28), 1,96 (1H, m, H31), 1,93  
 (1H, m, H35), 1,90 (1H, m, H39), 1,73 (1H, ddd, J = 11,5, 11,5 11,5 Hz, H43), 1,71 (1H, ddd, J = 1,5, 11,5 11,5 Hz, H14),  
 1,65 (1H, m, H40), 1,59 (1H, m, H38), 1,56 (1H, m, H51), 1,27 (3H, d, J = 7,0 Hz, Me59), 1,25 (3H, s, Me56), 1,23 (3H,  
 45 d, J = 7,5 Hz, Me60), 1,22 (3H, d, J = 6,5 Hz, Me58), 0,96 (3H, d, J = 6,0 Hz, Me57);  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  137,6, 137,3 136,9 136,7 136,5 135,4 135,2 135,0 134,4 134,2 134,1 134,04 134,01  
 133,99 133,98 133,96 133,95 133,92 133,59 133,55, 133,53, 133,31, 131,5 131,1 130,8 130,4 129,3 129,2 128,47  
 128,42 128,35 128,2 126,9 126,66 126,65 126,58 126,56 126,54 126,48 126,45 126,34 126,29 126,24 126,23 126,21  
 126,13 126,07 126,00 125,94 125,88 125,7 124,93 124,88 117,4 109,5 87,4 87,2 85,6 84,5 83,8 83,50 83,46 82,8 82,2  
 81,8 81,2 80,83 80,77 80,4 79,4 79,22 79,18 78,6 76,8 75,4 74,9 74,0 73,9 73,6 73,51 73,46 72,84 72,81 72,5 71,83  
 71,75 71,3 71,1 63,3 62,4 46,4 43,3 42,3 41,4 40,7 40,3 39,2 38,5 37,6 36,3 34,9 34,4 32,0 27,7 27,3 25,4 24,2 22,0  
 20,2 16,4 14,2 14,0 9,8; MALDI-TOF MS, calc. para  $\text{C}_{128}\text{H}_{138}\text{NaO}_{19}$  2001,9730 (M+Na<sup>+</sup>), encontrado 2001,9711

## Síntesis del compuesto 8



- 5 Se añadió  $(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh$  (catalizador de Grubbs, 0,2 mg, 0,24  $\mu\text{mol}$ ) a una solución en  $CH_2Cl_2$  (1,0 ml, 0,7 mM) del compuesto 7 congelado y desaireado (1,3 mg, 0,66  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó a 40 °C durante 4 horas. En esta solución, se introdujo  $Et_3N$  (0,1 ml) y la reacción se detuvo, el disolvente se concentró y se refinó mediante una columna de enjuague, así se obtuvo pentaeno (1,0 mg, 0,51  $\mu\text{mol}$ , 78 %) del compuesto 8. Las características del compuesto 8 se muestran en la Tabla 8.

10

(Tabla 8)

$[\alpha]_D^{25}$  -6,2 (c 0,10,  $CH_2Cl_2$ ); IR (película) v 2924, 2854 1736 1457 1268 1092  $cm^{-1}$ ;

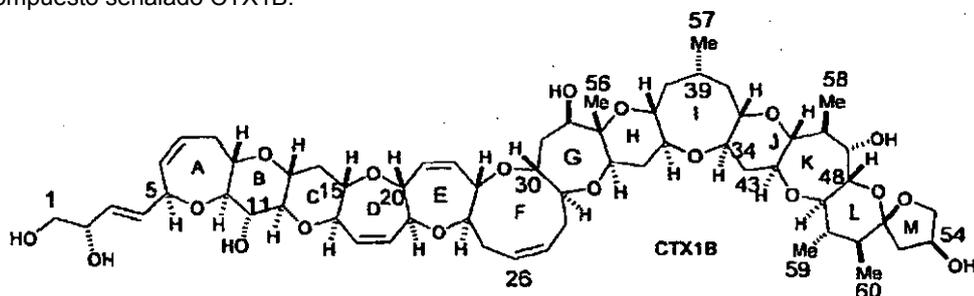
- 15 RMN  $^1H$  (500 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  8,00-7,00 (42H, m, NAPx6), 5,99 (1H, dd, J = 15,5, 3,5 Hz, H4), 5,95 (1H, dd, J = 15,5, 3,5 Hz, H3), 5,89 (1H, d, J = 13,0 Hz, H18), 5,88 (1H, m, H26), 5,88 (1H, m, H27), 5,86 (1H, m, H21), 5,78 (1H, d, J = 13,0 Hz, H17), 5,69 (1H, ddd, J = 11,0, 3,0 3,0 Hz, H6), 5,57 (1H, m, H22), 5,53 (1H, m, H7), 5,26 (2H, s, NAP), 4,99 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,88 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,84 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,83 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,81 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,61 (1H, d, J = 12,5 Hz, NAP), 4,55 (1H, m, H5), 4,50 (2H, s, NAP), 4,34 (2H, s, NAP), 4,26 (1H, m, H44), 4,19 (1H, m, H2), 4,10 (1H, m, H54), 4,07 (1H, d, J = 9,5 Hz, H48), 4,01 (1H, d, J = 10,0 Hz, H55), 4,00 (1H, d, J = 9,0 Hz, H20), 3,98 (1H, m, H23), 3,92 (1H, m, H19), 3,84 (1H, d, J = 9,0 Hz, H16), 3,83 (1H, dd, J = 9,5, 9,5 Hz, H49), 3,81 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 Hz, H55), 3,74 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz, H11), 3,72 (1H, dd, J = 6,5, 6,5 Hz, H30), 3,67 (1H, dd, J = 10,0, 7,0 Hz, H1), 3,67 (1H, d, J = 3,5 Hz, H47), 3,59 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H10), 3,53 (1H, m, H32), 3,52 (1H, dd, J = 10,0, 4,0 Hz, H1), 3,51 (1H, m, H29), 3,49 (1H, m, H24), 3,46 (1H, m, H37), 3,33 (1H, ddd, J = 9,0, 9,0 4,0 Hz, H9), 3,27 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H12), 3,17 (1H, ddd, J = 11,5, 9,0 4,0 Hz, H15), 3,13 (1H, m, H41), 3,10 (1H, dd, J = 9,0, 4,5 Hz, H45), 3,05 (1H, m, H42), 3,03 (1H, m, H34), 2,96 (1H, m, H13), 2,94 (1H, m, H36), 2,87 (1H, m, H25), 2,86 (1H, m, H28), 2,61 (1H, ddd, J = 16,0, 8,0 4,0 Hz, H8), 2,58 (1H, m, H25), 2,58 (1H, m, H28), 2,56 (1H, m, H46), 2,48 (1H, ddd, J = 12,0, 5,0 5,0 Hz, H43), 2,39 (1H, m, H31), 2,34 (1H, m, H14), 2,33 (1H, m, H8), 2,24 (1H, m, H53), 2,23 (1H, m, H53), 2,21 (1H, m, H31), 2,14 (1H, m, H50), 2,09 (1H, m, H40), 2,06 (1H, m, H35), 2,02 (1H, m, H38), 1,87 (1H, m, H39), 1,86 (1H, m, H35), 1,79 (1H, ddd, J = 12,0, 12,0 12,0 Hz, H43), 1,72 (1H, ddd, J = 11,5, 11,5 11,5 Hz, H14), 1,66 (1H, m, H40), 1,60 (1H, m, H38), 1,56 (1H, m, H51), 1,36 (3H, s, Me56), 1,29 (3H, d, J = 6,5 Hz, Me59), 1,17 (3H, d, J = 7,5 Hz, Me58), 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz, Me60), 0,98 (3H, d, J = 7,5 Hz, Me57); MALDI-TOF MS, calc. para  $C_{126}H_{134}NaO_{19}$  1973,9421 (M+Na<sup>+</sup>), encontrado 1973,9417

20

25

30

Síntesis del compuesto señalado CTX1B.



35

- 40 Se añadió DDQ (1,6 mg, 6,9  $\mu\text{mol}$ ) a una solución en  $CH_2Cl_2$  (100  $\mu\text{l}$ ) agua (100  $\mu\text{l}$ ) del compuesto 8 (450  $\mu\text{g}$ , 0,23  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una solución acuosa de  $Na_2S_2O_3$  y la reacción se detuvo, y se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada  $NaHCO_3$ . La fase acuosa se extrajo 5 con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, después el disolvente se concentró. La mezcla obtenida se refinó con HPLC y se obtuvo el compuesto E. Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 50  $\mu\text{l}$ ) a una solución en metanol (200  $\mu\text{l}$ ) del compuesto E y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  a esta solución y la reacción se detuvo, después se concentró. La mezcla se diluyó 5 veces con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se concentró. El CTX1B en bruto se refinó con HPLC y se obtuvo CTX1B (108  $\mu\text{g}$ , 0,097  $\mu\text{mol}$ , 42 %). Las características de CTX1B sintetizado se muestran en la

45

Tabla 9.

(Tabla 9)

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>N) δ 7,30 (1H, d, J = 4,0 Hz, OH11), 6,75 (1H, d, J = 3,5 Hz, OH47), 6,63 (1H, d, J = 4,0 Hz, OH2), 6,52 (1H, d, J = 4,0 Hz, OH54), 6,39 (1H, t, J = 5,0 Hz, OH1), 6,38 (1H, dd, J = 15,0, 3,0 Hz, H4), 6,35 (1H, dd, J = 15,0, 3,0 Hz, H3), 6,03 (1H, d, J = 13,0 Hz, H22), 5,97 (1H, m, H26), 5,97 (1H, m, H27), 5,91 (1H, ddd, J = 11,5, 3,0 3,0 Hz, H6), 5,89 (1H, d, J = 12,5 Hz, H18), 5,53 (1H, dddd, J = 11,5, 8,0 3,0 3,0 Hz, H7), 5,74 (1H, d, J = 12,5 Hz, H17), 5,67 (1H, m, H21), 5,26 (1H, m, OH54), 4,86 (1H, m, H5), 4,86 (1H, m, H54), 4,69 (1H, m, H2), 4,48 (1H, ddd, J = 12,0, 10,0 5,0 Hz, H44), 4,22 (1H, dd, J = 3,5, 3,5 Hz, H47), 4,21 (1H, m, H20), 4,19 (1H, m, H55), 4,17 (1H, m, H55), 4,16 (1H, m, H32), 4,10 (1H, ddd, J = 9,0, 9,0 4,0 Hz, H11), 4,07 (1H, d, J = 10,0 Hz, H48), 4,05 (1H, m, H19), 4,03 (1H, m, H23), 4,02 (1H, d, J = 10,0 Hz, H16), 4,00 (1H, ddd, J = 10,0, 5,0 5,0 Hz, H1), 3,98 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 5,0 Hz, H1), 3,97 (1H, dd, J = 10,0, 10,0 Hz, H49), 3,78 (1H, m, H29), 3,76 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H10), 3,61 (1H, m, H24), 3,57 (1H, m, H30), 3,54 (1H, m, H15), 3,50 (1H, m, H37), 3,49 (1H, ddd, J = 9,0, 9,0 4,0 Hz, H9), 3,44 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz, H12), 3,35 (1H, ddd, J = 12,0, 9,0 4,5 Hz, H13), 3,34 (1H, m, H36), 3,34 (1H, m, H42), 3,32 (1H, dd, J = 12,0, 4,5 Hz, H34), 3,22 (1H, ddd, J = 10,0, 10,0 3,0 Hz, H41), 3,21 (1H, dd, J = 10,0, 5,0 Hz, H45), 2,94 (1H, m, H25), 2,94 (1H, m, H28), 2,73 (1H, ddd, J = 16,0, 8,0 4,0 Hz, H8), 2,60 (1H, m, H31), 2,59 (1H, m, H43), 2,59 (1H, m, H46), 2,57 (1H, m, H31), 2,56 (1H, m, H14), 2,53 (1H, m, H8), 2,40 (1H, dd, J = 9,0, 6,5 Hz, H53), 2,36 (1H, m, H28), 2,34 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz, H53), 2,26 (1H, ddd, J = 12,0, 4,5 4,5 Hz, H35), 2,20 (1H, m, H25), 2,04 (1H, m, H40), 2,00 (1H, m, H50), 1,92 (1H, ddd, J = 12,0, 12,0 12,0 Hz, H35), 1,90 (1H, m, H39), 1,85 (1H, ddd, J = 12,0, 12,0 12,0 Hz, H14), 1,83 (1H, m, H38), 1,78 (1H, ddd, J = 12,0, 12,0 12,0 Hz, H43), 1,73 (1H, m, H40), 1,67 (1H, m, H51), 1,54 (1H, m, H38), 1,38 (3H, s, Me56), 1,32 (3H, d, J = 7,0 Hz, Me59), 1,31 (3H, d, J = 6,0 Hz, Me58), 1,23 (3H, d, J = 6,5 Hz, Me60), 0,93 (3H, d, J = 7,0 Hz, Me57);

10 MALDI-TOF MS, calc. para C<sub>60</sub>H<sub>86</sub>O<sub>19</sub> 1133,5661 (M+Na<sup>+</sup>), encontrado 1133,5583

15

20

25

Ilustración de distintivos abreviados en la presente solicitud

AIBN	α,α'-azobis(isobutironitrilo)
Cy	ciclohexilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMSO	dimetilsulfóxido
DTBMP	2,6-di-butil-4-metilpiridina
Catalizador de Grubbs	bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
Me	Metanol
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida sódica
NAP	2-naftilmetilo
Ph	fenilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
Tf	trifluorometanosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
TIPS	triisopropilsililo

**Aplicabilidad industrial**

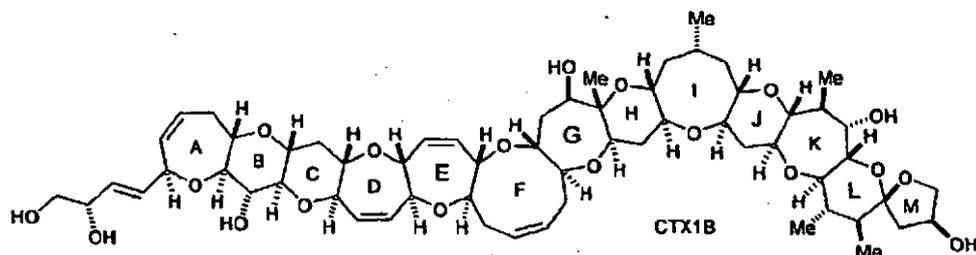
30 La presente invención hace posible proporcionar la cantidad necesaria de dicho compuesto para el avance en la investigación de la ciencia biológica o desarrollo de la detección de del envenenamiento por pescado Ciguatera, y tiene un efecto que puede usarse de forma práctica como espécimen estándar de envenenamiento alimentario por Ciguatera en todo el mundo.

35

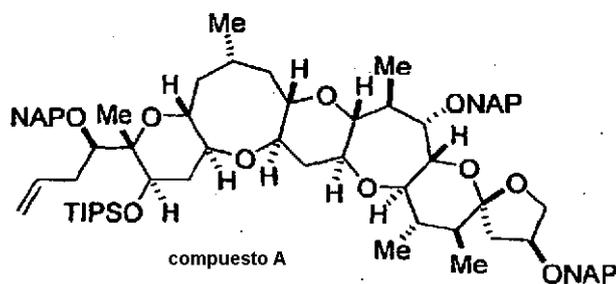
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de CTX1B que incluye seguir 10 procesos,

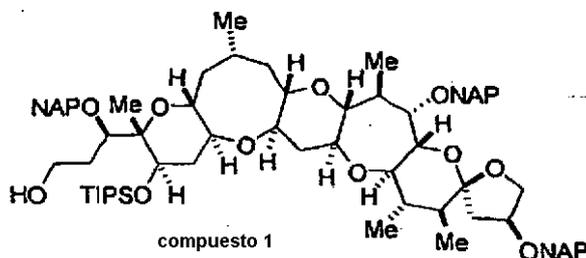
5



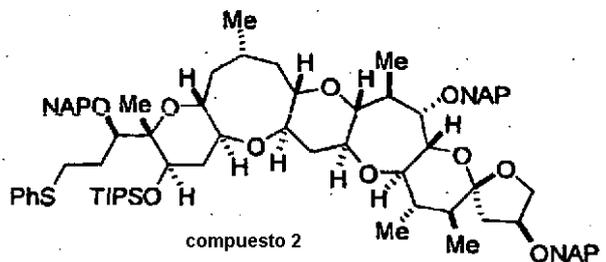
un doble enlace del compuesto A



10 se oxida con tetraóxido de osmio y se transforma en un derivado de diol del compuesto A, se transforma el diol en aldehído mediante oxidación-escisión con peryodato sódico, después se reduce el aldehído a alcohol usando borohidruro sódico y se obtiene el compuesto 1 (proceso 1),

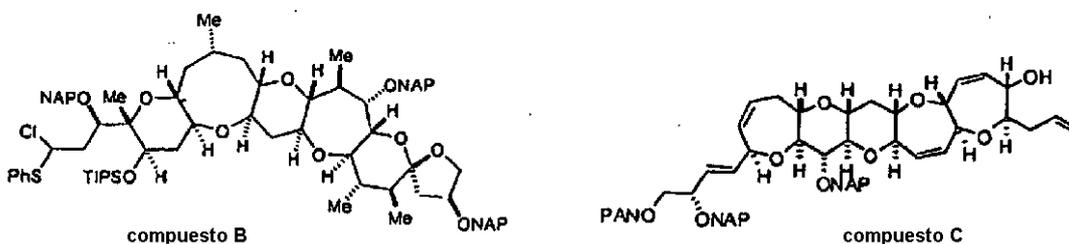


el alcohol del compuesto 1 se transforma en el compuesto 2 usando difenilsulfuro-tributilfosfina (proceso 2),

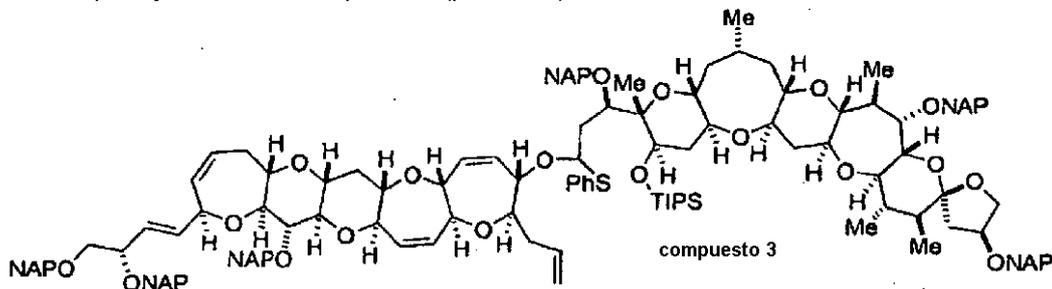


15

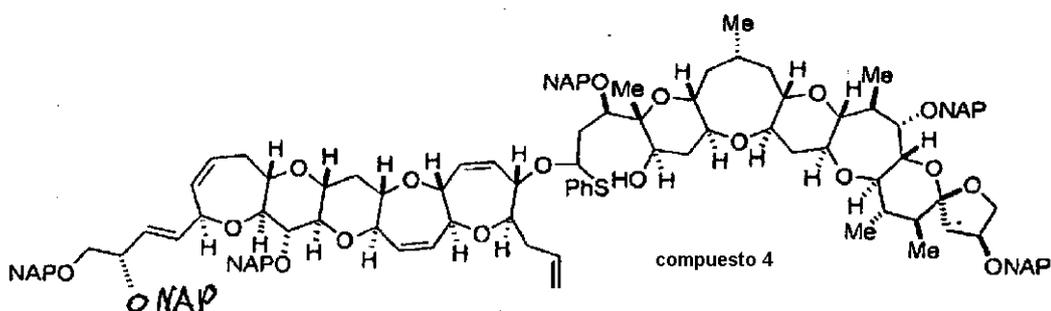
dicho compuesto 2 se transforma en  $\alpha$ -clorosulfuro usando N-clorosuccinimida y se sintetiza el compuesto B,



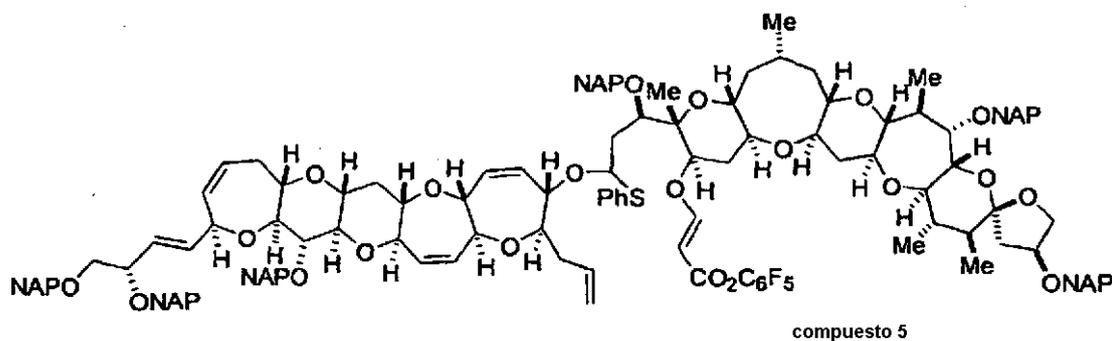
en presencia de DTBMP dicho compuesto B se une al compuesto C de segmentos de anillo ABCDE como O,S-acetal usando triflato de plata y se forma el compuesto 3 (proceso 3),



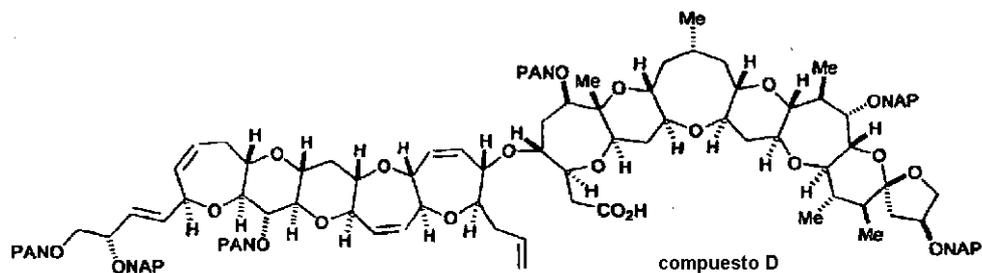
5 El grupo TIPS de dicho compuesto 3 se retira usando TBAF y se forma el compuesto 4 (proceso 4),



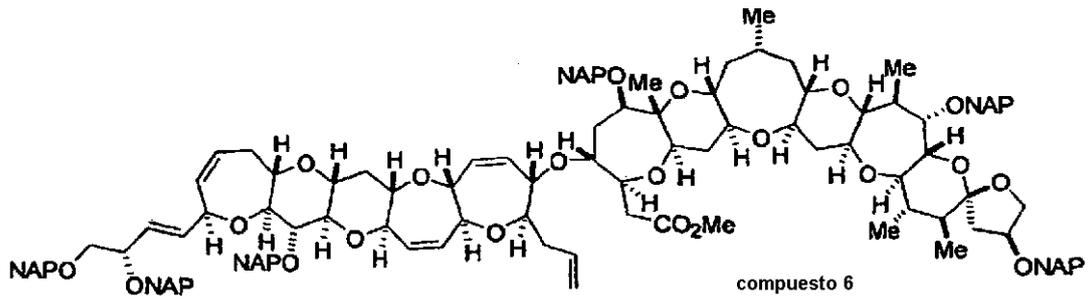
10 se une pentafluorofenilpropiolato a un alcohol de dicho compuesto 4 usando trimetilfosfina y se forma el compuesto 5 (proceso 5),



15 se realiza una reacción de ciclación de radicales en dicho compuesto 5 tratando con AIBN e hidruro de tributilestaño y se forma la parte de anillo de G, para que el compuesto 5 se transforme en el compuesto D de ácido carboxílico, después

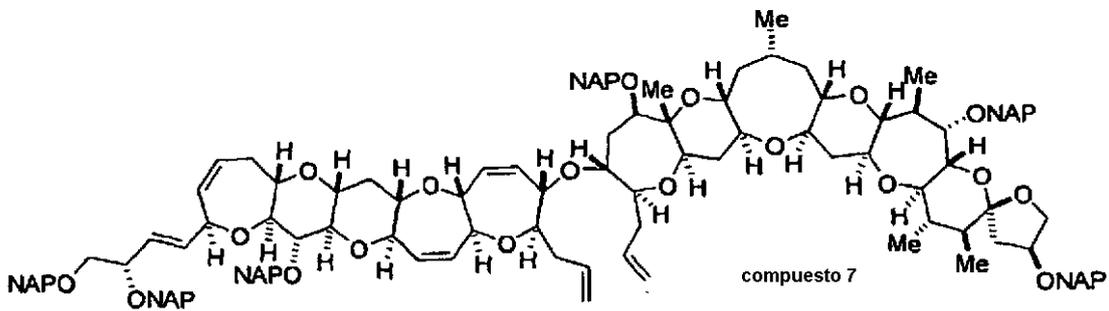


se transforma en éster metílico por la actuación de trimetilsilildiazometano y se forma el compuesto 6 (proceso 6),



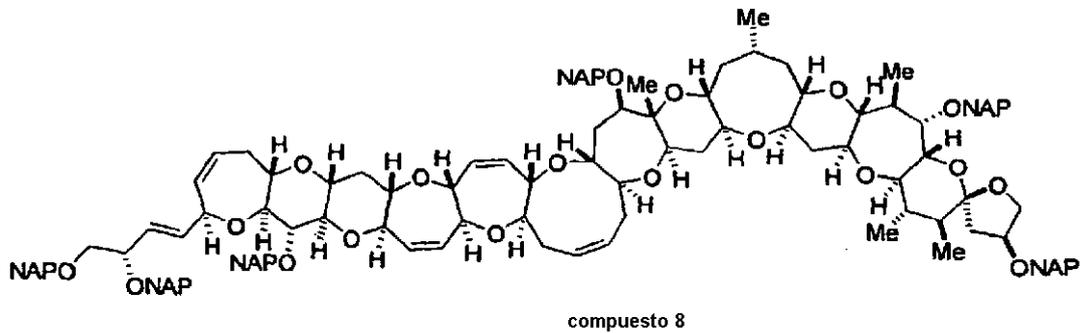
el compuesto 7 se forma (proceso 7) reduciendo éster metílico de dicho compuesto 6 con hidrato de diisobutilaluminio en condiciones de baja temperatura, después se transforma en olefina mediante reacción de Wittig,

5



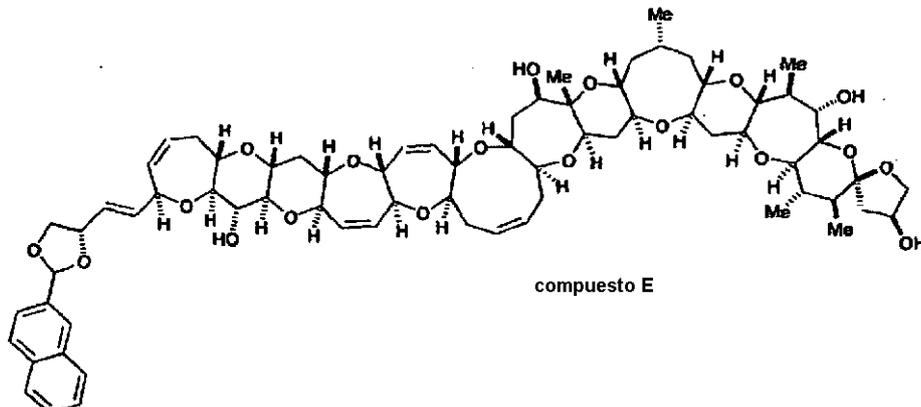
el compuesto 8 se forma (proceso 8) por formación de parte de anillo de F realizando una reacción de metátesis de cierre de anillo haciendo actuar catalizador de Grubbs en dicho compuesto 7,

10



Ç

el compuesto E se sintetiza, estando el 1,2-diol de cadena lateral del anillo A protegido con naftilacetil, oxidando 6 grupos NAP, usando DDQ y retirando 5 grupos NAP (proceso 9). después



15

se realiza tratamiento ácido en dicho compuesto E (proceso 10), donde, en los compuestos A, B, D, E, CTX1B y compuestos 1-8, NAP es un grupo 2-nafitilmetilo, Me es un grupo metilo, TIPS es un grupo triisopropilsililo, Ph es un grupo fenilo, además, la marca abreviada DTBMP es 2,6-di-butil-4-metilpiridina, TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio, AIBN es  $\alpha,\alpha'$ -azobis(isobutironitrilo), DDQ es 2,3-dicloro-5,6-diciano -1,4-benzoquinona.