(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 554 649**

(21) Número de solicitud: 201400492

(51) Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A23L 1/303 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A2

(22) Fecha de presentación:

20.06.2014

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

22.12.2015

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE VIGO (100.0%)
Campus Universitario s/n
36310 Vigo (Pontevedra) ES

(72) Inventor/es:

FALL DIOP , Yagamare ;
GÓMEZ PACIOS , Generosa ;
GÁNDARA BARREIRO , Zoila;
CORDEIRO VIDAL , Victoria ;
MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ , Andrea ;
LOIS RIVADULLA , Marcos ;
PÉREZ VÁZQUEZ , Manuel ;
PAZO MISA , Marta ;
ZÚÑIGA GIRÓN, Andrea;
GONZÁLEZ PÉREZ , María y
PAZOS AGUETE , Gonzalo

(54) Título: **Procedimiento de obtención de metabolitos de la vitamina D_3**

(57) Resumen:

La vitamina D_3, sus metabolitos y análogos tienen una importante actividad biológica que ha motivado el desarrollo de un gran número de rutas sintéticas. Además del calcitriol (1α, 25-$(OH)_2$-vitamina D_3), 24R, 25 - $(OH)_2$ - vitamina D_3 es un metabolito activo de la vitamina D_3 pero cuya actividad biológica no es totalmente conocida. Dada su disponibilidad limitada y su precio elevado es necesario desarrollar metodologías más eficientes de este metabolito de la vitamina D_3. La presente invención describe un procedimiento de obtención de metabolitos de la vitamina D_3 hidroxilados en la posición C-24 que aplica la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless para generar la cadena lateral y que utiliza como compuesto de partida el diol de Inhoffen-Lythgoe fácilmente asequible a partir de la vitamina D_2 comercial.

ES 2 554 649 A2

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de metabolitos de la vitamina D_3

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se ubica en el sector de la biotecnología, en concreto en el de la síntesis de proteínas y más en concreto en un nuevo procedimiento de síntesis de análogos de la Vitamina D_3. Dichos análogos de la Vitamina D_3 tienen aplicación en la industria farmacéutica y en la de productos alimenticios.

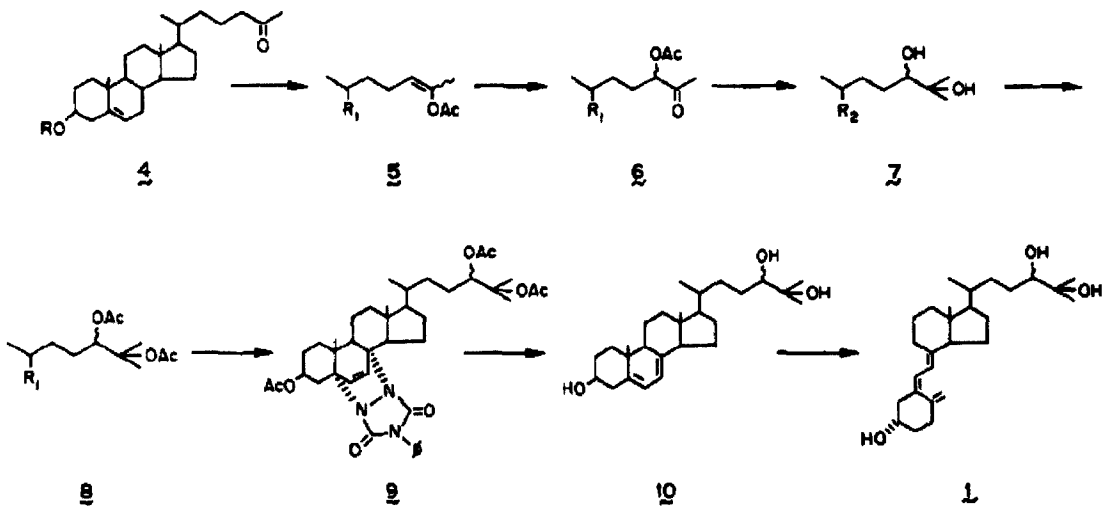
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La vitamina D es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Es una provitamina soluble en grasas y se puede obtener por transformación del colesterol o del ergosterol propio de los vegetales con las radiaciones solares.

Es la encargada de regular el paso de calcio a los huesos. Por ello si falta los huesos empiezan a debilitarse y a curvarse ocasionando malformaciones, osteomalacia y raquitismo, y otros desórdenes. Además representa un papel importante en el mantenimiento de órganos y sistemas por medio de la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre, promoviendo la absorción intestinal de los mismos a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal. Con esto contribuye a la formación y mineralización ósea, siendo esencial para el desarrollo del esqueleto.

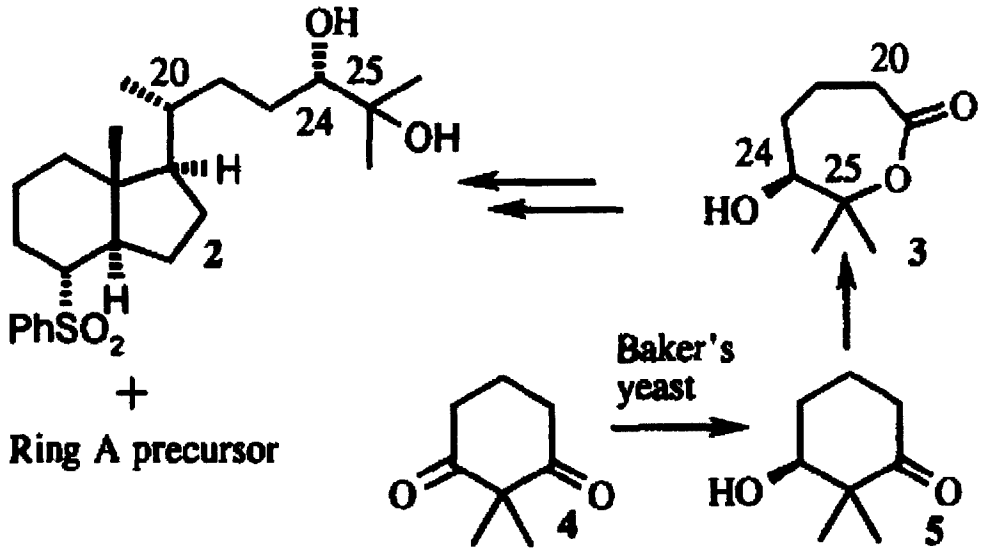
La Vitamina como tal es una pro-hormona, no tiene actividad hormonal por sí misma, pero se convierte en la hormona activa $1\alpha,25\text{-}(OH)_2\text{-}D$ a través de un mecanismo de síntesis muy regulado. Su producción en la naturaleza requiere de la presencia de rayos UV. La forma activa de la vitamina es el calcitriol que se sintetiza a partir de vitamina D_2 ó D_3 por hidroxilaciones en el hígado y en los riñones. Como resultado de su actuación, se produce el mantenimiento mencionado de los niveles de calcio y fósforo en los huesos y en la sangre con la asistencia de la hormona paratiroides y calcitonina.

La presente invención describe la síntesis de metabolitos de vitamina D_3 hidroxilados en la posición C-24. En la bibliografía hay pocas síntesis de estos metabolitos y ninguna patente registrada. Se han descrito algunas síntesis utilizando la ruta biomimética que resulta ser poco eficiente (*Biochemistry 12* (**1973**) 4851–4855; *Tetrahedron Lett. 16* (**1975**) 15–18; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (**1976**) 731–735; *Tetrahedron Lett. 21* (**1980**) 5027–5028; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (**1981**) 115–117; *Chem.Pharm. Bull. 21* (**1973**) 2783–2785)



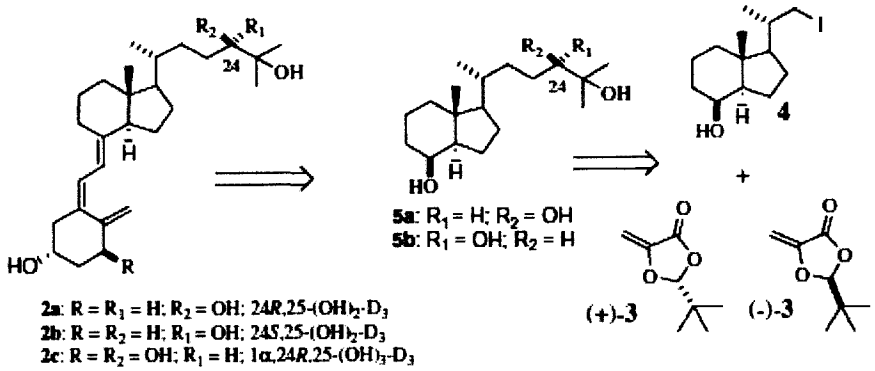
R_1 = steroid nucleus as in 4 with R = Ac
R_2 = steroid nucleus as in 4 with R = H

En 1998, Wicha y colaboradores diseñaron la síntesis total del biciclo CD y de la cadena lateral de 24S,25-$(OH)_2$-D_3 utilizando como sustancia de partida una hidroxilactona ópticamente activa para construir la cadena lateral del metabolito arriba mencionado (W. Stepanenko, J. Wicha *Tetrahedron Lett.* 39 (**1998**) 885-888)

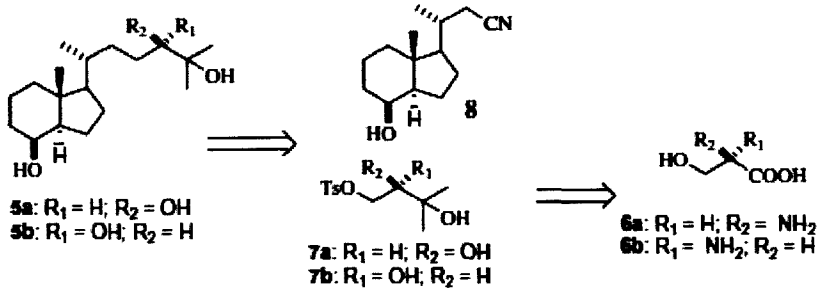


Kütner y colaboradores utilizaron una α-hydroxilación diastereoselectiva de un ester de la cadena lateral para sintetizar la 24*R*,25-$(OH)_2D_3$.(A. Kütner et al. *Chirality 11* (**1999**) 701-706)

Sarendeses y colaboradores sintetizaron la 24*R*,25-dihidroxivitamina D_3 mediante una reacción de adición conjugada inducida por ultrasonidos de un ioduro sobre una dioxolanona (Sarandes et al. *Chem. Eur. J. 8* (**2002**) 2747-2752; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89-90 (**2004**) 19-23.



C. Fernández y col.. Desarrollaron un método de síntesis de la cadena lateral de los metabolitos **1** y **2**, utilizando aminoácidos (C. Fernández y col. *Tetrahedron Lett. 48* (**2007**) 2939-2942)



Recientemente D. Nicoletti et al. sintetizaron la 24*R*,25-dihidroxivitamina D_3 utilizando una reacción de transposición sigmatrópica de un acetato alílico, inducida por Pd(0).(D. Nicoletti y col. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 121 (**2010**) 43-45).

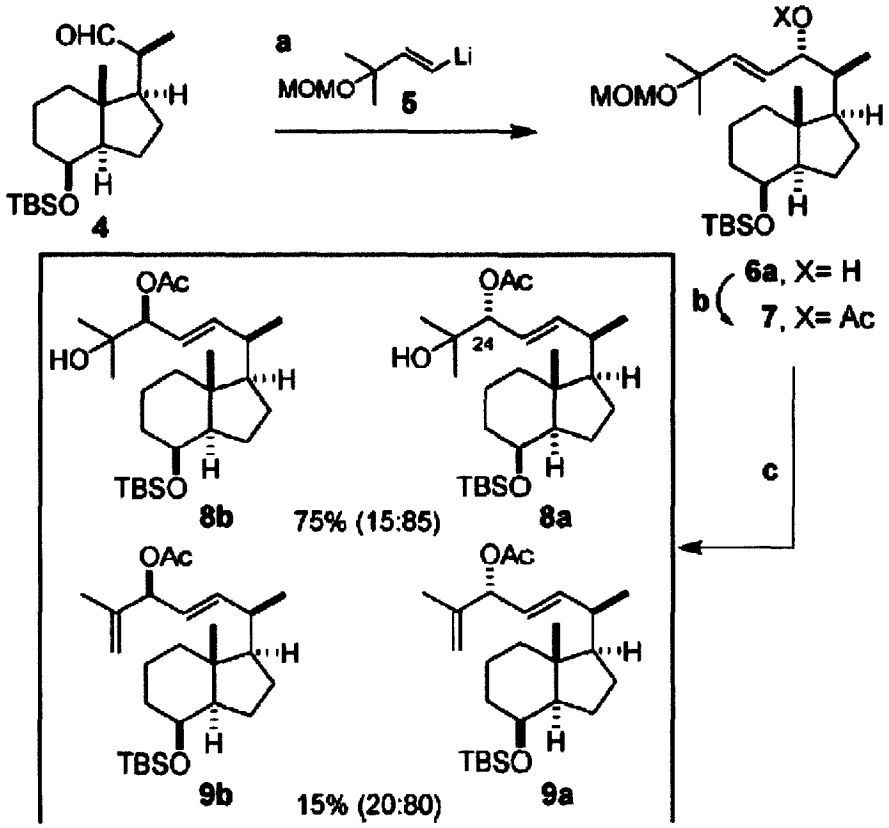


Fig. 3. (a) THF, –78 °C (75%); (b) Ac_2O, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 °C, 30 min (93%); (c) $(CH_3CN)_2PdCl_2$ (8 mol%), THF, rt, 48 h.

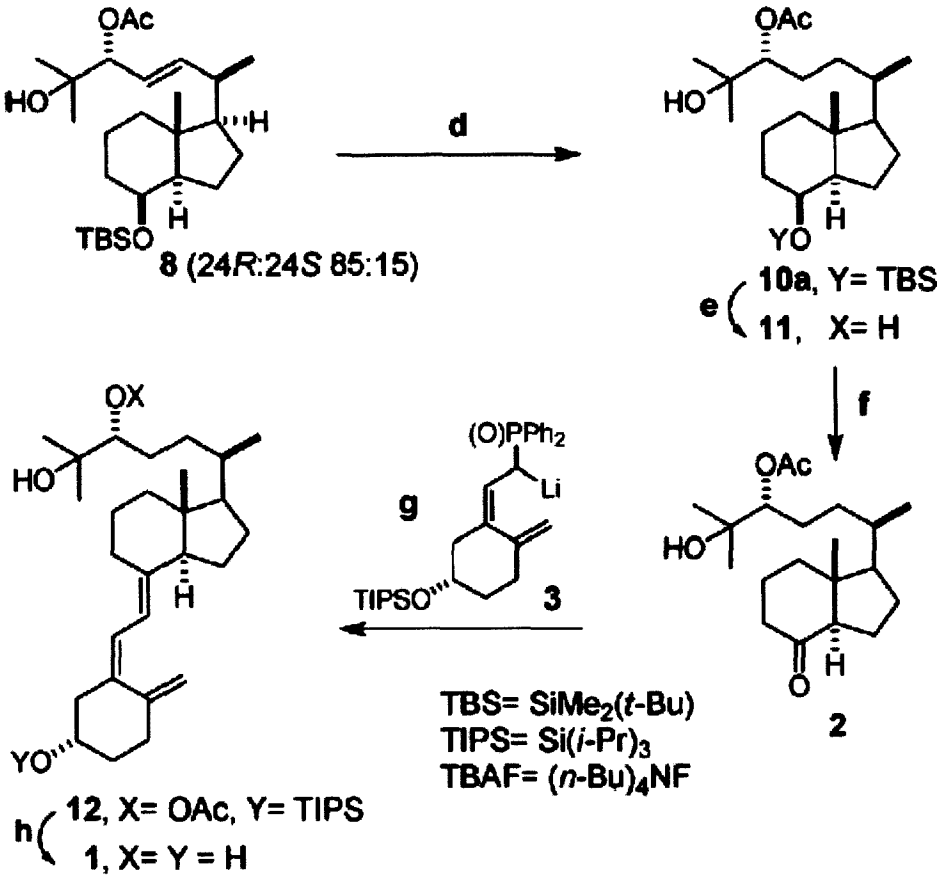
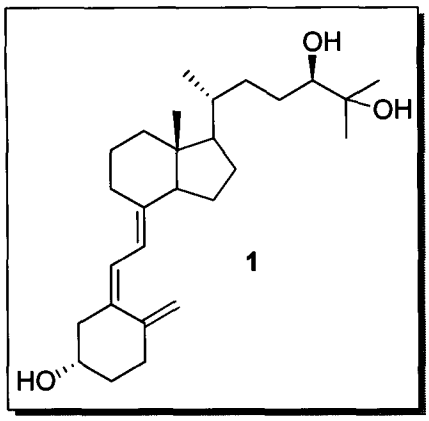
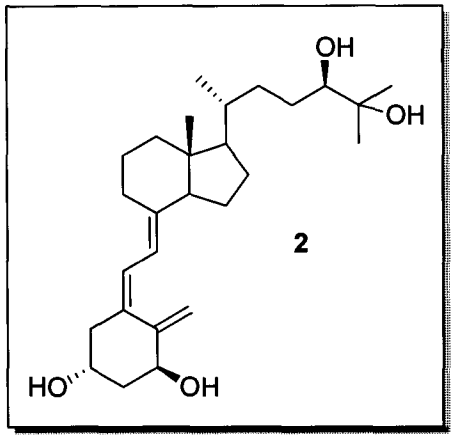


Fig. 4. Synthesis of 24*R*,25(OH)$_2$D$_3$. (d) H_2, PtO_2, EtOAc (85%); (e) HF (48%), CH_3CN–CH_2Cl_2, 72 h (93%); (f) PDC, CH_2Cl_2 (92%); (g) THF, −78 °C (96%); (h) TBAF, THF; NaOMe, THF (88%).

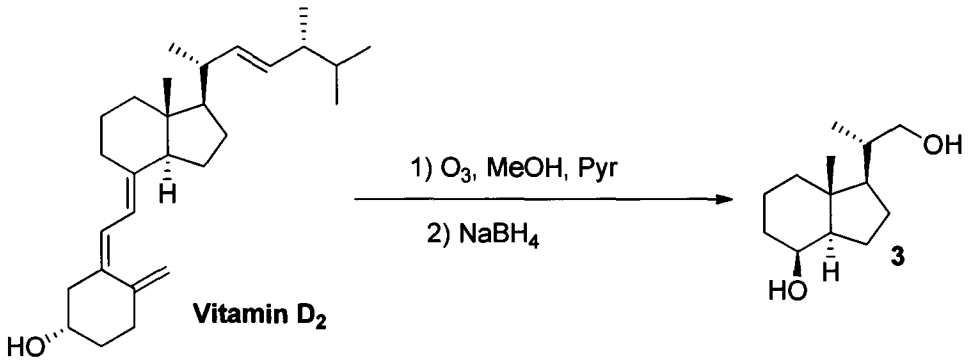
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención es un procedimiento de obtención de análogos de la Vitamina D_3 de fórmula **1**, y **2**, que comprende:



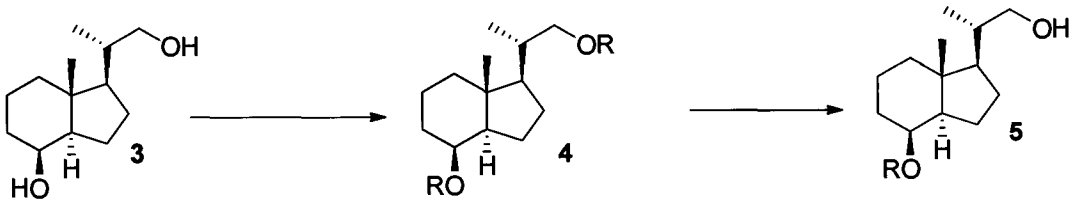


- Ozonolisis reductora de la Vitamina D_2 para dar el compuesto de fórmula **3**, según el esquema siguiente:



En una realización preferible, esta ozonolisis se realiza en dos etapas y en presencia de $NaBH_4$ como agente reductor, y se obtiene un rendimiento del 84%.

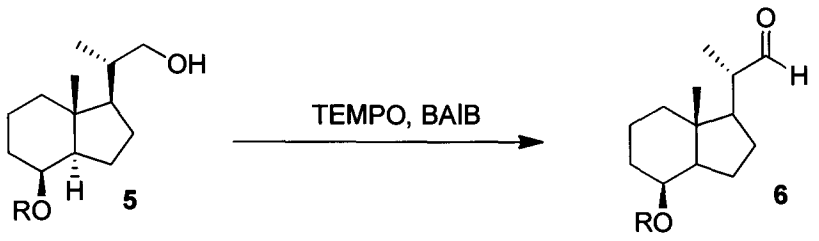
- Protección de los grupos hidroxilo, seguido de desprotección selectiva del hidroxilo primario para dar el compuesto de fórmula **5**, donde R es un grupo protector de alcohol, según el esquema siguiente:



La protección de los grupos alcoholes se realiza a temperatura ambiente. En una realización preferible, la desprotección selectiva se lleva a cabo en condiciones de temperatura creciente desde 0° a temperatura ambiente (ta). En otra realización preferible grupo protector de alcohol R es *terc*-butildimetilsilil)(TBS).

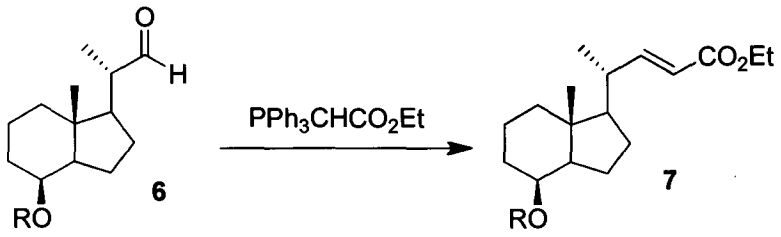
En la presente solicitud se entiende por "grupo protector del alcohol" a aquel grupo o reactivo químico que induce una modificación química del grupo alcohol donde se introduce eliminando su reactividad, con el fin de obtener quimioselectividad en la reacción química subsecuente.

- Oxidación del alcohol de fórmula **5** para dar el compuesto de fórmula **6**, preferiblemente en presencia de TEMPO como agente oxidante.

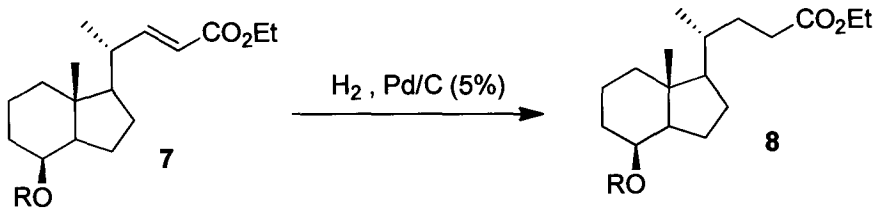


Esta reacción se lleva a cabo con un rendimiento del 81%.

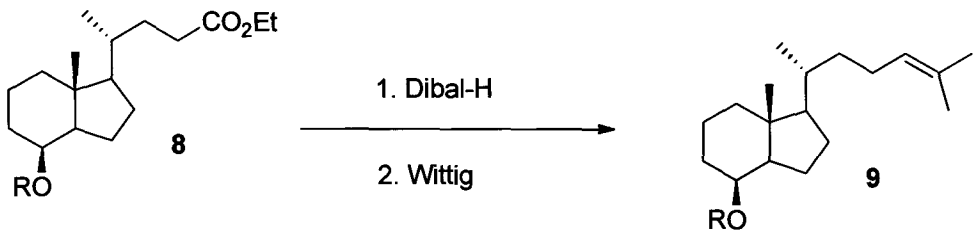
- Reacción de Wittig del aldehído **6** para obtener el éster α,β-insaturado **7** con un rendimiento del 98%.



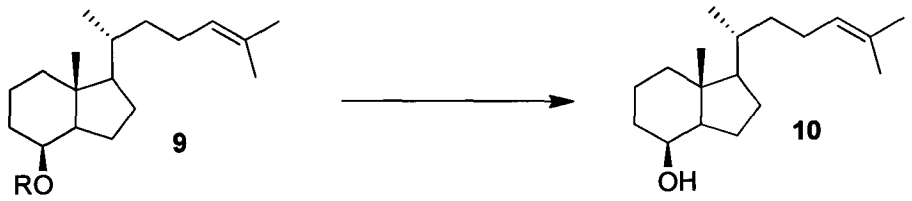
- Hidrogenación catalítica del doble enlace del compuesto **7** para dar el ester **8**, en un rendimiento del 83% según el esquema de reacción:



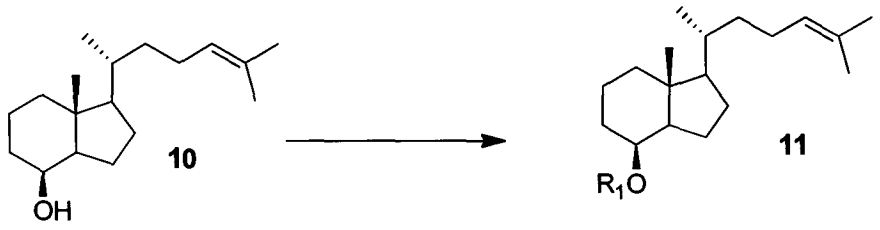
- Reacción del éster **8** con Dibal-H seguido de una reacción de Wittig para dar el alqueno **9**, en un rendimiento global del 60%.



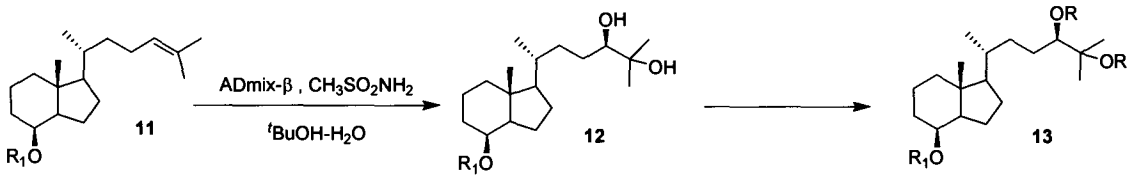
- Desprotección del alcohol protegido del compuesto **9** anterior, para dar el alcohol **10** en un rendimiento del 95%, según el esquema de reacción:



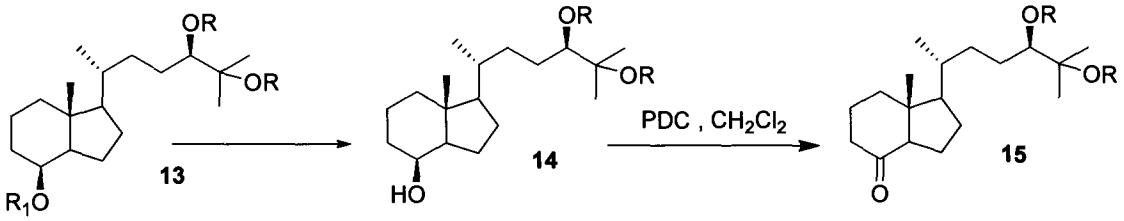
- Protección del grupo hidroxilo del compuesto **10** con un grupo protector R_1 distinto del grupo R anterior para dar el compuesto **11** en un rendimiento del 82%, según el esquema de reacción:



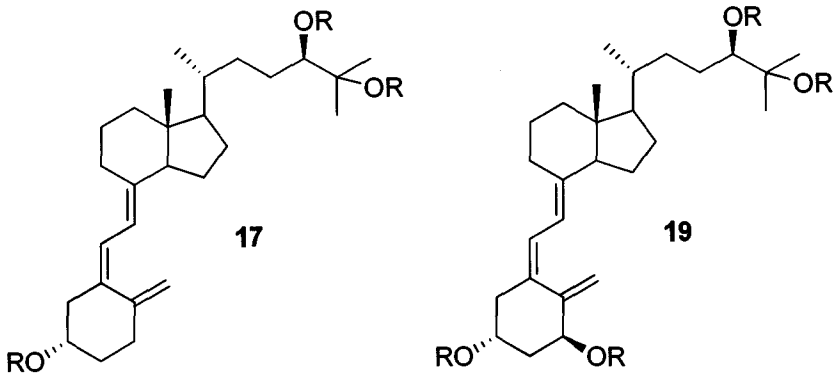
- Dihidroxilación asimétrica del alqueno **11** anterior, para dar el diol **12** que se protegió mediante los grupos protectores R_2.



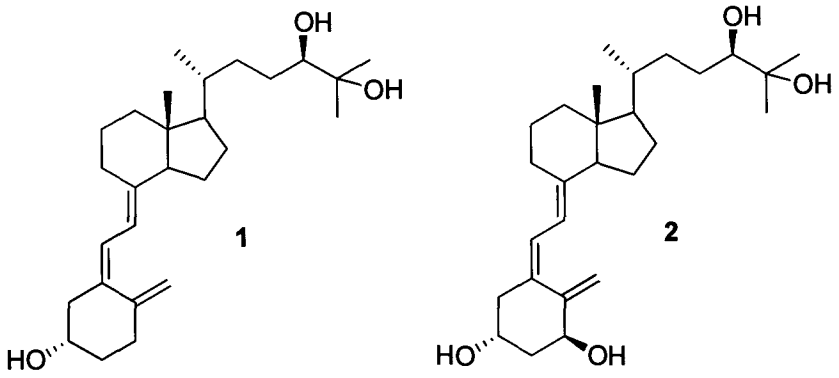
- Desprotección del alcohol protegido por el grupo protector R_1 y oxidación del alcohol **14** resultante para dar la cetona **15**.



- acoplamiento de Wittig-Horner de **15** con los óxidos de fosfina **16** y **18** correspondientes para dar los compuestos de fórmula **17** y **19**:



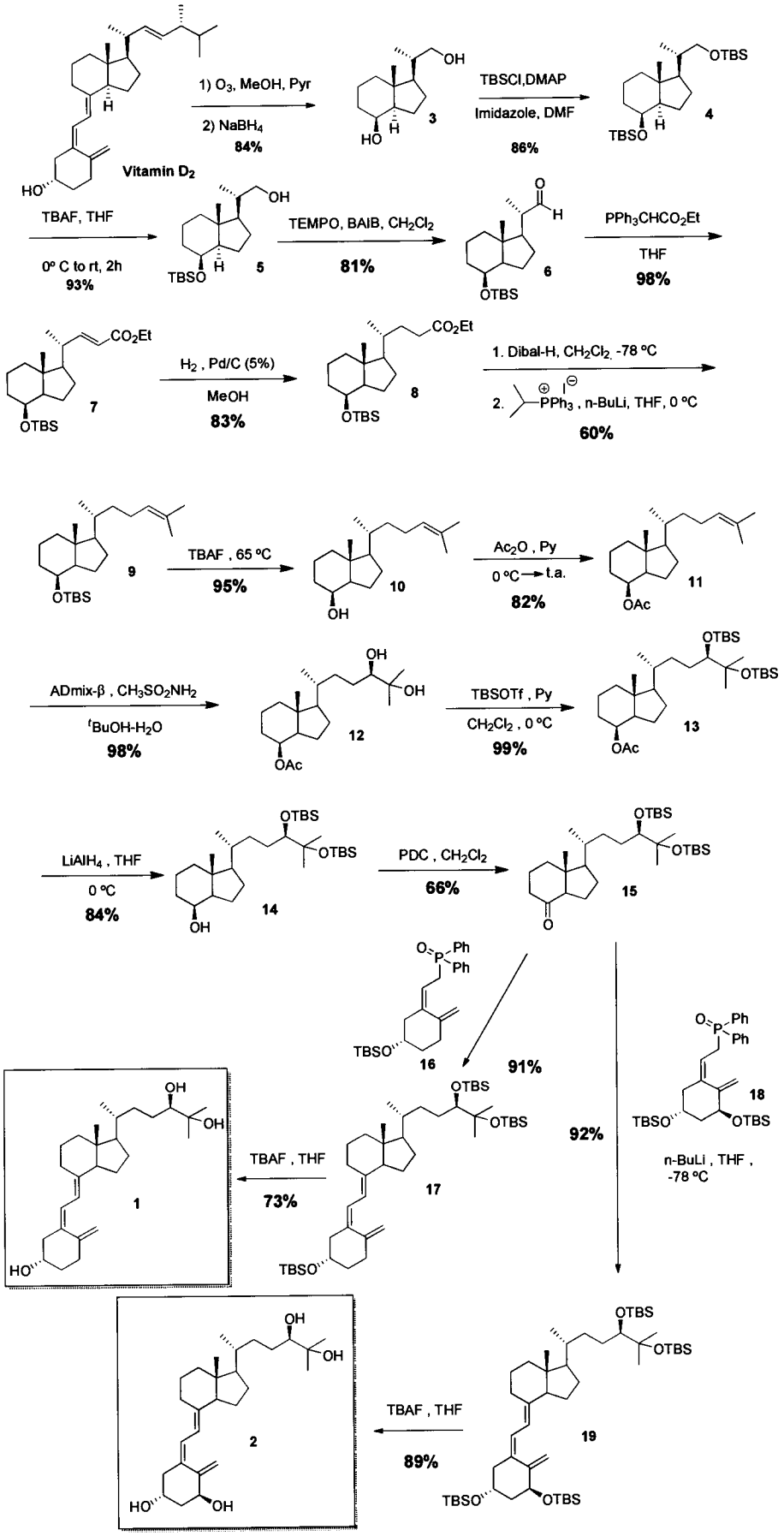
- Desprotección de los grupos protectores de **17** y **19** para dar los compuestos de fórmula **1** y **2**:



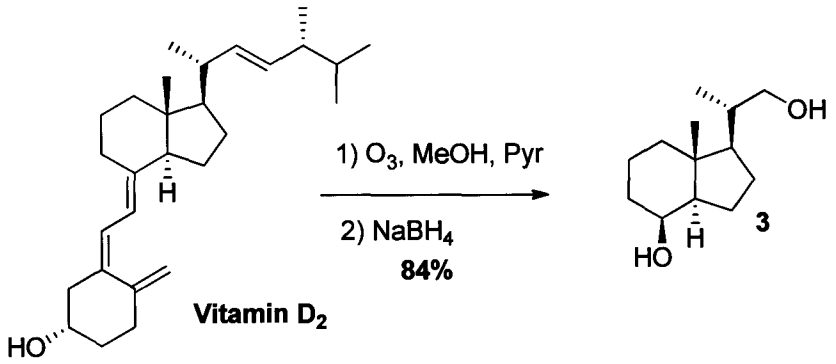
Con la intención de mostrar la presente invención de un modo ilustrativo aunque en ningún modo limitante, se aportan los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

<u>Ejemplo 1:</u> Preparación de los metabolitos 1 y 2 según el esquema siguiente:


Vitamin D2
1) O3, MeOH, Pyr
2) NaBH4
84%
3
TBSCl,DMAP
Imidazole, DMF
86%
4
TBAF, THF
0º C to rt, 2h
93%
5
TEMPO, BAIB, CH2Cl2
81%
6
PPh3CHCO2Et
THF
98%
7
H2 , Pd/C (5%)
MeOH
83%
8
1. Dibal-H, CH2Cl2, -78 ºC
2. PPh3 , n-BuLi, THF, 0 ºC
60%
9
TBAF , 65 ºC
95%
10
Ac2O , Py
0 ºC → t.a.
82%
11
ADmix-β , CH3SO2NH2
tBuOH-H2O
98%
12
TBSOTf , Py
CH2Cl2 , 0 ºC
99%
13
LiAlH4 , THF
0 ºC
84%
14
PDC , CH2Cl2
66%
15
16
91%
17
92%
18
n-BuLi , THF ,
-78 ºC
TBAF , THF
73%
1
19
TBAF , THF
89%
2

Síntesis de 3



Se añadieron 30 mL de piridina a una disolución de Vitamina D_2 (20 g, 50,4 mmol) en MeOH (250 mL) y CH_2Cl_2 (50 mL). Se purgó la disolución resultante con O_2 y se enfrió hasta -78ºC. Después de eso, se pasó una corriente de ozono hasta que tomó color azul grisáceo (3h). El exceso de ozono presente se purgó con corriente de Ar, y se añadió $NaBH_4$ (2 g, 52,86 mmol) en agitación durante 2h. Se añadió de nuevo $NaBH_4$ (2,00 g, 52,86 mmol) y se dejó reposar a temperatura ambiente. Se añadieron por última vez 2g de $NaBH_4$ (16 g, 423 mmol) en agitación durante 12h manteniendo la temperatura ambiente. Se eliminaron los residuos volátiles con rotavapor. Se acidificó añadiendo HCl al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2. Se concentró la fase orgánica y se cromatografió sobre sílica gel (20% AcOEt/hexano) para obtener el diol de Inhoffen-Lythgoe **3** (9,0239 g, 84%) en forma de sólido blanco.

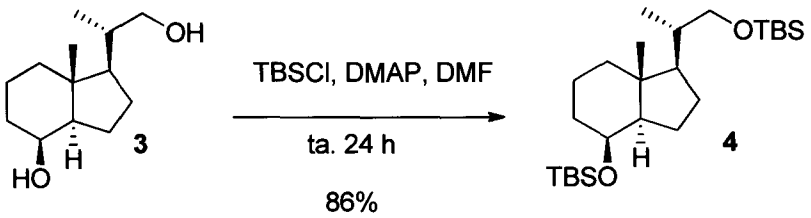
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H 4,07 (s, 1H, C*H*-8); 3,61 (dd, 1H, J_1 = 3,09 Hz; J_2 = 10,5 Hz, C*H*-22); 3,34 (dd, 1H, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 10,5 Hz, C*H*-22); 2,03-1,96 (m, 3H); 1,88-1,78 (m, 3H); 1,63-1,39 (m, 5H); 1,37-1,23 (m, 2H); 1,19-1,12 (m, 2H); 1,01 (d, 3H, J = 7,03 Hz, CH_3-21); 0,94 (s, 3H, CH_3-18).

RMN-^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$): δ_C 69,19 (*CH*-8); 67,70 (*CH_2*-22); 52,95 (*CH*-14 ó 17); 52,37 (*CH*-14 ó 17); 41,86 (*C*-13); 40,23 (*CH_2*); 38,25 (*CH*); 33,53 (*CH_2*); 26,67 (*CH_2*); 22,59 (*CH_2*); 17,41 (*CH_2*); 16,65 (*CH_3*-21); 13,58 (*CH_3*-18).

SM (ESI$^+$) ([m/z], %): 212 ([M]$^+$, 2); 194 (34); 179 (33); 163 (18); 135 (36); 125 (54); 111 (100); 95 (63); 81 (67).

HRMS (ESI$^+$): m/z 235,1671 calculado para $C_{13}H_{24}NaO_2$, obtenido 235,1668.

Síntesis de 4



A una disolución del diol **3** (1 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió imidazol (4 mmol), TBSCl (3 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, SIGMA-ALDRICH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24h. Se añadió entonces una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% EtOAc/hexano) para obtener el compuesto **4** (8,945 g, 86%) en forma de líquido incoloro.

Compuesto 4. Aceite incoloro, **Rf:** 0.86 (30% AcOEt/hexano).

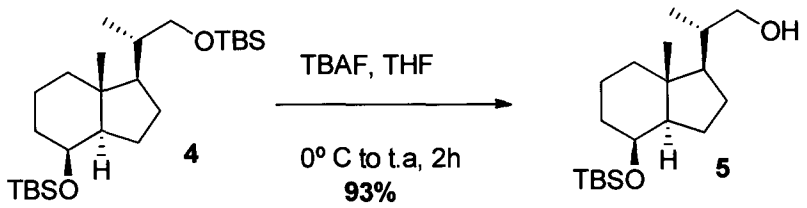
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 4.07 (1H, s, CH-8), 3.63 (1H, dd, *J*=9.5, 3.3 Hz, CH_2-22), 3.34 (1H, dd, *J*= 9.5, 7.1 Hz, CH_2-22), 2.04 (1H, dt, *J*=12.8,3.1Hz, CH), 1.96 – 1.54 (5H, m), 1.52-1.14 (7H, m), 1.05 (3H, d, *J*=6.5Hz, CH_3-21), 1.01 (3H, s, CH_3-18), 0.95 (18H, s, CH_3-^{t}BuSi), 0.09 (12H, s, CH_3-Si).

^{13}C- RMN ($CDCl_3$, δ): 69.48 (CH-8), 67.91 (CH_2-22), 53.48, 52.94 (CH-17, CH-14), 42.23 (C-13), 40.72 (CH_2), 34.58 (CH-20), 34.58 (CH_2), 26.70 (CH_2), 25.90 (CH_3-^{t}BuSi), 23.28 (CH_2) 18.41 (C-^{t}BuSi), 18.08 (C-^{t}BuSi), 17.75 (CH_2), 16.96 (CH_3-20), 13.91 (CH_3-18), -4.74 (CH_3-Si), -5.09 (CH_3-Si), -5.27 (CH_3-Si), -5.32 (CH_3-Si).

EM (EI$^+$) [m/z, (%)]: 441.36 ([M + 1]$^+$, 100); 391.32 (3); 359.24 (3); 309.26 ([M-OTBS]$^+$, 5); 291.19 (9); 259.08 (4); 233.07 (3).

EMAR (EI$^+$): Calculada para $C_{25}H_{52}O_2Si_2$: 441.3578. Encontrada: 441.3572.

Síntesis de 5



Sobre una disolución del diol protegido **4**(1.9g, 4.41mmol) en THF (4 ml), se añadió una disolución 1.0 M en THF de TBAF (4.4ml, 4.4mmol) y la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (2ml) y la fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt (3x5 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano→5% AcOEt/hexano), aislándose así el alcohol **5** (1.33g, **93%**).

Compuesto 5. Aceite incoloro; **Rf:** 0.44 (20% AcOEt/hexano).

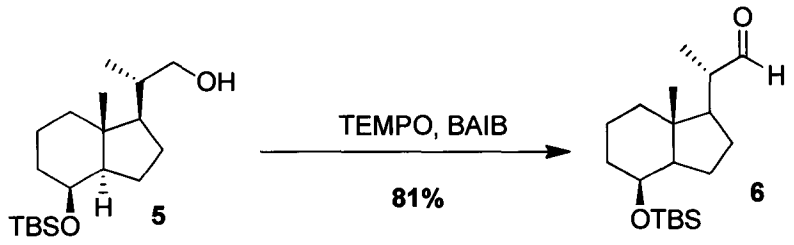
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 3.98 (1H, s, CH-8), 3.59 (1H, dd, *J*=10.6, 3.2Hz, CH_2-22), 3.32 (1H, dd, *J*=10.5, 6.8 Hz, CH_2-22), 1.98-1.83 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.60-1.44 (2H, m), 1.44-1.04 (6H, m), 0.99 (3H, d, *J*=6,6 Hz, CH_3-.21), 0.91 (3H, s, CH_3-18), 0.87 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), -0,01 (3H, s, CH_3-Si), -0.02 (3H, s, CH_3-Si).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δ): 69.26 (CH-8), 67.75 (CH_2-22), 53.06, 52.77 (CH-14, CH-17), 42.07 (C-13), 40.51 (CH_2), 38.25 (CH-20), 34.36 (CH_2), 26.76 (CH_2), 25.75 (CH_3-^{t}BuSi), 23.06 (CH_2), 17.96 (C-^{t}BuSi), 17.58 (CH_2), 16.63 (CH_3-21), 13.72 (CH_3-18), -4.96 (CH_3-Si), -5.22 (CH_3-Si).

EM (ESI$^+$) [m/z, (%)]: 349.26 [$(M+Na)^+$, (100)], 327.21 [$(M+1)^+$, (15)], 227.21 (21).

EMAR (ESI$^+$): Calculada para $C_{19}H_{38}NaO_2Si$: 349.25394; Encontrada: 349.25333.

Síntesis de 6



Sobre una disolución del alcohol monoprotegido **5** (2.1 g, 6.43 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL), se añadió BAIB (2.38g, 7.39 mmol) y TEMPO (200.9 mg, 1.29 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a t.a. durante 6 h. Tras la evaporación del disolvente se le añadió tBuOMe (40 mL) y la fase orgánica se lavó con una disolución de $Na_2S_2O_3$ al 10% (3x20 mL) y posteriormente con una disolución de $NaHCO_3$ al 10% (mL). Los extractos orgánicos reunidos, se secaron, filtraron y concentraron a vacío. El residuo

obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: 3% AcOEt/hexano), aislándose así el aldehído **6** (1.7 g, **81%**).

Compuesto 6. Aceite incoloro; **Rf:** 0.79 (20% AcOEt/hexano).

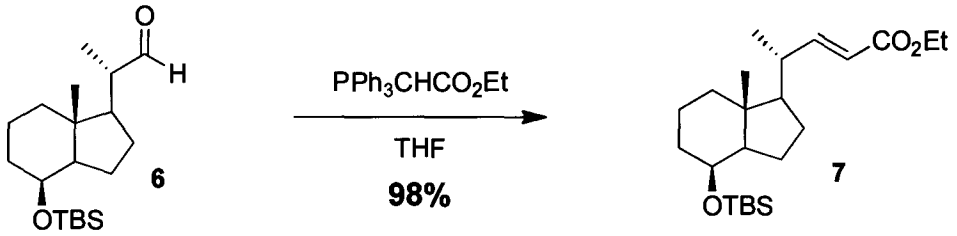
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 9.58 (1H, d, *J*=3.2Hz, CH-22), 4.02 (1H, s, CH-8), 2.34 (1H, m, CH-20), 2.00-1.63 (5H, m), 1.51-1.15 (7H, m), 1.09 (3H, d, *J*=7.1, CH_3-21), 0.95 (3H, s, CH_3-18), 0.87 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), 0.01 (3H, s, CH_3-Si), 0.00 (3H, s, CH_3-Si).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δ): 205.44 (CHO), 69.08 (CH-8), 52.55, 51.72, 49.04 (CH-20,CH-77,CH-14), 42.45 (C-13), 40.36 (CH_2), 34.26 (CH_2),26.22 (CH_2), 25.81 (CH_3-^{t}BuSi), 23.41 (CH_2), 17.56 (CH_2), 14.14, 13,05 (CH_3-21,CH_3-18), -4.90 (CH_3-Si), -5.48 (CH_3-Si).

EM (ESI$^+$) [m/z, (%)]: 347.24 [$(M+Na)^+$, (100)], 325.25 [$(M+1)^+$, (64)], 209.15 (60), 267.26 (77).

EMAR (ESI$^+$): Calculada para: $C_{19}H_{36}NaO_2Si$: 347.233884. Encontrada: 347.23768.

Síntesis de 7



Sobre una disolución del aldehído **6** (90mg, 0.277 mmol) en THF (4ml) se añadió PPh_3CHCO_2(190 mg, 0.555 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación a t.a. durante 15 h. A continuación se evaporó el THF. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: 5% AcOEt/hexano) aislándose así el alqueno **7** (108 mg, **98%**).

Compuesto 7. Aceite incoloro: **Rf:** 0.75(20% AcOEt/hexano).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 6.83 (1H, dd, *J*=9.0, 15.6 Hz, CH-22), 5.73 (1H, dd, *J*=0.7, 15.6 Hz, CH-23), 4.18 (2H, q, *J*=7.1 Hz, CH_2-OEt), 4.01 (1H, s, CH-8), 2.25 (1H, m, CH-20), 1.95 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.39 (3H, m), 1.29 (3H, t, *J*=7.1

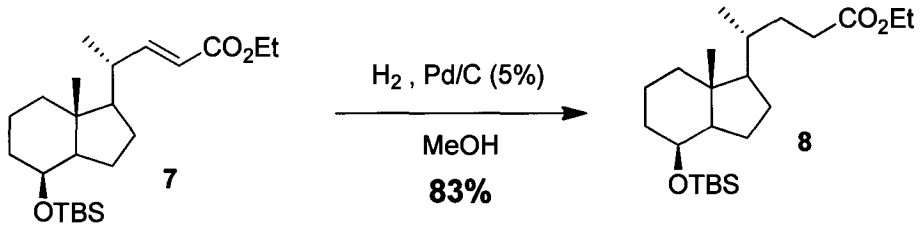
Hz, CH_3-OEt), 1.18 (4H, m) 1.07 (3H, d, *J*=6.6 Hz, CH_3-21), 0.96 (3H, s, CH_3-18), 0.89 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), 0.02 (3H, s, CH_3-Si), -0.009 (3H, s, CH_3-Si).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δ): 167.1 (C=O), 154.8 (CH-22), 118.8 (CH-23), 69.2 (CH-8), 60.0 (CH_2-OEt), 55.5 (CH-17), 52.8 (CH-14), 42.4 (C-13), 40.5 (CH_2-9), 39.4 (CH-20), 34.3 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.8 (CH_3-^{t}BuSi), 23.0 (CH_2), 19.0 (CH_3-21), 18.0 (C-^{t}BuSi), 17.6 (CH_2), 14.2 (CH_3-OEt), 13.9 (CH_3-18), -4.7 (CH_3-Si), -5.1 (CH_3-Si).

EM (ESI) [m/z, (%)]: 395 (M^++1, 40), 394 (M^+, 45), 212 (100), 192 (25).

EMAR (ESI): 394.2909 calculada para $C_{23}H_{42}O_3$. Encontrada: 394.2902.

Síntesis de 8



Sobre una disolución del alqueno **7** (1.73 g, 4.39 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió Pd/C y la suspensión resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de H_2 durante 24 h. A continuación se filtró a vacío para retirar el catalizador y los líquidos filtrados se concentraron a vacío para finalmente purificar el producto obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: 4% AcOEt/hexano), aislándose así el compuesto **8** (1.4 g, **83%**).

Compuesto 8: Aceite incoloro: **Rf:** 0.71(20% AcOEt/hexano).

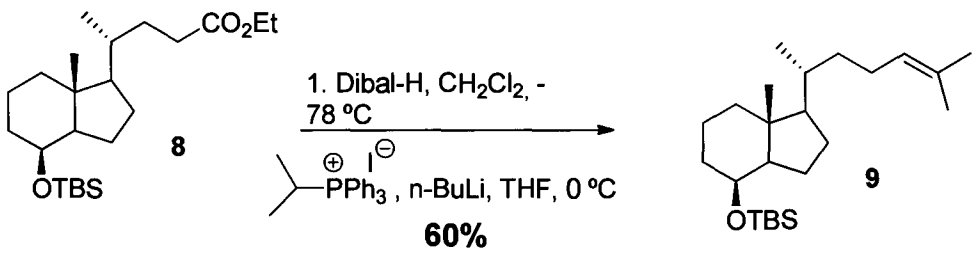
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 4.10 (1H, q, *J*=7.1 Hz, CH_2-OEt), 3.98 (1H, s, CH-8), 2.32 (1H, m, CH-23), 2.18 (1H, m, CH-23), 1.93 (1H, m), 1.78 (3H, m), 1.65 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.35 (4H, m), 1.24 (3H, t, *J*=7.1 Hz, CH_3-OEt), 1.05 (2H, m), 0.89 (6H, s, CH_3-18, CH_3-21), 0.87 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), -0.01 (3H, CH_3-Si), -0.02 (3H, CH_3-Si).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, δ): 174.3 (C=O), 69.4 (CH-8), 60.1 (CH_2-OEt), 56.4 (CH-17), 53.0 (CH-14), 42.1 (C-13), 40.6 (CH_2), 34.9 (CH-20), 34.4 (CH_2), 31.3 (CH_2-23), 30.8 (CH_2-22), 27.2 (CH_2), 25.8 (CH_3-^{t}BuSi), 23.0 (CH_2), 18.2 (C-^{t}BuSi), 18.0 (CH_3-21), 17.6 (CH_2), 14.2 (CH_3-OEt), 13.7 (CH_3-18), -4.7 (CH_3-Si), -5.1 (CH_3-Si).

EM (ESI) [m/z, (%)]: 396 (M^+, 100), 322 (49), 298 (38), 225 (42), 198 (23), 165 (31).

EMAR (ESI): 396.3062 calculado para $C_{23}H_{44}O_3Si$. Encontrado: 396.3055.

Síntesis de 9



Sobre una disolución de **8** (104,7 mg, 0.26 mmol) en DCM anhidro (8ml), se añadió a -78 °C una disolución 1M de Dibal-H (o.53 ml) y se dejó en agitación durante 2h. A continuación se añadió t-BuOMe y H_2O prolongó la agitación hasta la formación de un gel blanco. A continuación se añadió H_2O (0.20 ml) y NaOH 4N (0.17 ml).Una vez formado un sólido blanco se añadió Na_2SO_4, se dejó en agitación durante 30 min, se filtró y concentró a vacío obteniéndose el aldehído que al ser inestable no pudo ser caracterizado.

Sobre una disolución de ioduro de isopropil-trifosfonio (816mg, 1.89 mmol) en THF (10ml) enfriada a 0°C, se añadió una disolución 2,5 M de n-BuLi en hexano (0.75 ml, 1.89 mmol) y se dejó en agitación a t.a durante 30 min. A continuación se añadió una disolución del aldehído en THF (5ml) vía cánula dejándose en agitación a t.a durante 30 min. Finalmente la mezcla se diluyó con una disolución saturada de NH_4Cl y la fase acuosa resultante se extrajo con AcOEt (3x30 ml). Las fases orgánicas resultantes se lavaron con H_2O y NaCl, se secaron, filtraron, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano 2% AcOEt/hexano), aislándose así el alqueno **7** (290 mg, **60%**).

Compuesto 9: aceite incoloro: Rf: 0.8 (10% AcOEt/ hexano).

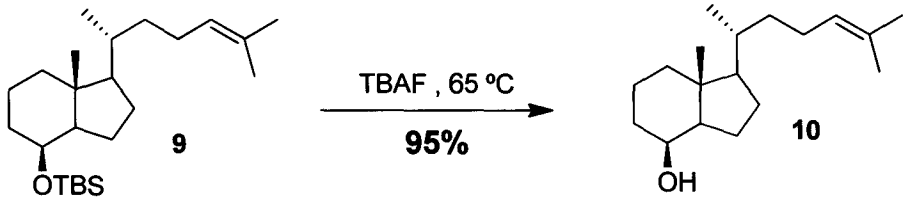
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 5.12 (1H, m, CH-24), 4.02 (1H, m, CH-8), 2.03 (3H, m), 1.84 (3H, m), 1.71 (3H, s, CH_3-26 o CH_3-27), 1.63 (3H, s, CH_3-26 o CH_3-27), 1.56 (1H, m), 1.34 (8H, m), 1.09 (4H, m), 0.94 (3H, CH_3-18), 0.92 (12H, s, CH_3-^{t}Bu y CH_3-21), 0.04 (3H, CH_3-Si), 0.03 (3H, CH_3-Si).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 130.8 (C-25), 125.3 (C-24), 69.5 (CH-8), 56.8 (CH-17), 53.0 (CH-14), 42.1 (C-13), 40.7 (CH_2-9), 35.9 (CH_2), 35.1 (CH-20), 34.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.8 (CH_3-^{t}Bu), 25.7 (CH_3-26 o CH_3-27), 24.7 (CH_2), 23.1 (CH_2), 18.5 (CH_3-21), 18.0 (C-^{t}Bu), 17.7 (CH_2), 17.6 (CH_3-26 o CH_3-27), 13.7 (CH_3-18), -4.7 (CH_3-Si), -5.1 (CH_3-Si).

EM (ESI) [m/z, (%)]: 379 (M^++1, 52), 378 (M^+, 100), 282 (39), 235 (29), 190 (22).

EMAR (ESI): 379.3369 calculado para $C_{24}H_{47}OSi$. Encontrado: 379.3362.

Síntesis de 10



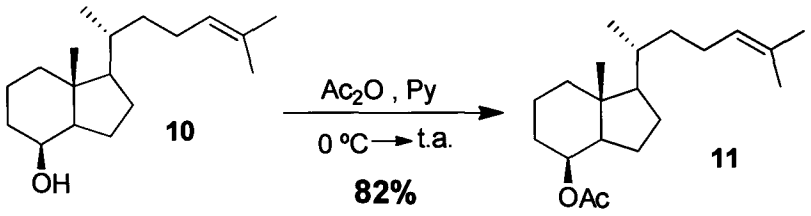
Sobre una disolución de **9** (100 mg, 0.265 mol) en THF (4 ml), se añadió TBAF (1 ml) y se dejó en agitación en placa calefactora a 65 °C durante 16 h. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y la fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3x3 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: 5% AcOEt/hexano), aislándose así el compuesto **10** (68mg, **95%**).

Compuesto 10: Aceite incoloro: **Rf:** 0.49(20% AcOEt/hexano).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ): 5.09 (1H, t, CH-24), 4.09 (1H, s, OH), 2.11 – 1.94 (6H, m, J = 13.2, 7.3, 4.7 Hz), 1.94 – 1.75 (5H, m), 1.68 (3H, s, CH_3-26), 1.59 (3H, s, J = 10.6 Hz, CH_3-27), 1.57 – 1.39 (3H, m), 1.37 – 1.21 (1H, m, CH-20), 1.20 – 0.96 (1H, m, CH-14), 0.93 (3H, s, CH_3-21), 0.91 (3H, s, CH_3-18).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ): 130.93 (CH-25), 125.17 (CH_2-24), 69.41 (CH-OH), 56.62 (CH-17), 52.61 (CH-14), 41.85 (C-13), 40.39 (CH_2-12), 35.90 (CH_2-22), 35.12 (CH-20), 33.53 (CH_2-9), 25.72 (CH_2-15), 25.66 (CH_2-23), 24.69 (CH_3-26), 22.54 (CH_2-16), 18.47 (CH_3-21), 17.99 (CH_2-11), 17.62 (CH_3-27), 13.52 (CH_3-18).

Síntesis de 11



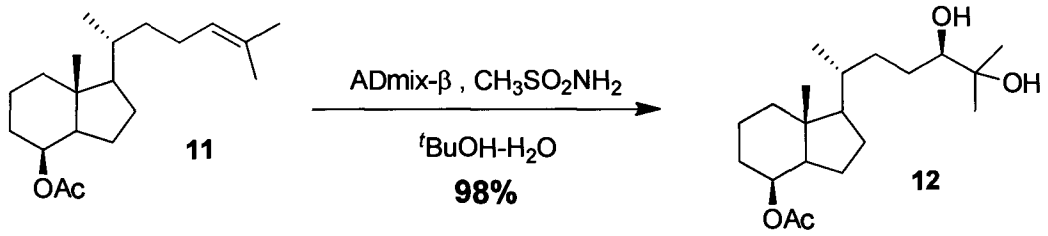
Sobre una disolución de **10** (68 mg, 0.257 mmol)en piridina(1 ml) enfriada a 0°C, se añadió a 0 °C Ac_2O (397 mg, 3.86 mol), se retiró el baño frío y la mezcla se agitó a t.a. durante 12horas. A continuación se añadió H_2O (5ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x3 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron, filtraron y concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: hexano →2% AcOEt/hexano), aislándose así el compuesto **11** (65mg, **82%**).

Compuesto 11: Aceite incoloro: **Rf:** 0.56(30% AcOEt/hexano).

1H RMN ($CDCl_3$, δ): 5.43 (1H, s, CH-8), 4.90 (2H, m, CH-24), 2.02 (3H, s, CH_3-OAc), 1.92-1.76 (2H, m, CH_2), 1.72 (3H, s, CH_3-26 o CH_3-27), 1.68-1.55 (3H, m, CH_3-26 o 27), 1.55-1.34 (7H, m), 1.34-1.15 (4H, m), 1.15-1.01 (1H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH_3-21), 0.88 (3H, s, CH_3-18).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ): 170.86 (C=O), 130.99 (C-25), 125.13 (CH-24), 76.73 (CH-8), 56.41 (CH-17), 51.35 (CH-14), 42.00 (C-13), 40.02 (CH_2), 35.85 (CH_2-22), 35.20 (CH-20), 30.55 (CH-9), 27.08 (CH_2-23), 25.72 (CH_3-26 o 27), 24.66 (CH_2), 22.69 (CH_2), 21.37 (CH_3-OAc), 18.51 (CH_3-21), 17.94 (CH_2), 17.64 (CH_3-26 o 27), 13.00 (CH_3-18).

Síntesis de 12



Sobre una disolución de **11** (55 mg, 0.18 mol) en t-BuOH/H_2O (5ml (1:1)) se añadió ADmix-β (150 mg) y $CH_3SO_2NH_2$ (17.3 mg, 0.18 mol) dejándose en agitación durante 3 días. A continuación se añadió Na_2SO_3(310 mg) sólido a 0 °C y se dejó en agitación durante 1 hora en las mismas condiciones observándose la desaparición del color

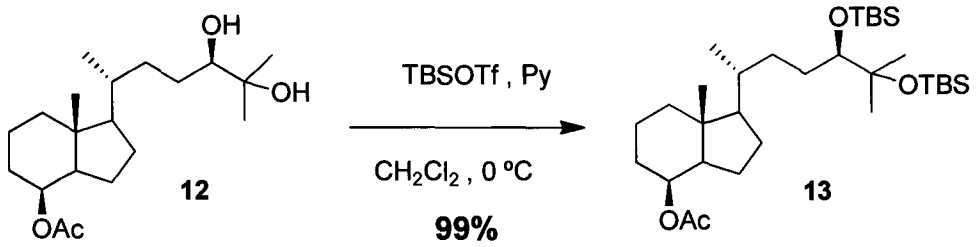
amarillo. Posteriormente se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x3 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron, filtraron y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: 30% AcOEt/hexano), aislándose así el compuesto **12** (60 mg, **98%**).

Compuesto 12: Aceite incoloro: **Rf:** 0.14(30% AcOEt/hexano).

1H RMN ($CDCl_3$, δ): 5.13 (1H, s, CH-8), 3.41-3.12 (1H, m, CH-24), 2.54 (1H,s, OH), 2.45 (1H, s, OH), 2.10-1.98 (3H, m, CH_3-OAc), 1.91-1.55 (10H, m), 1.55-1.21 (6H, m), 1.17 (3H, s, CH_3-26 o 27), 1.14 (3H, s, CH_3-26 o 27), 0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH_3-21), 0.87 (3H, s, CH_3-18).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ): 171.00 (C=O), 78.76 (CH-24), 76.78 (C-25), 73.16 (CH-8), 56.38 (CH-17), 51.28 (CH-14), 41.97 (C-13), 39.97 (CH_2), 35.22 (CH-20), 32.69 (CH_2-22), 30.49 (CH_2), 28.01 (CH_2-23), 27.12 (CH_3-26 o 27), 26.52 (CH_3-26 o 27), 23.20 (CH_2), 22.63 (CH_2), 21.06 (CH_3-OAc), 18.42 (CH_2), 17.89 (CH_3-18), 14.18 (CH_3-21).

Síntesis de 13



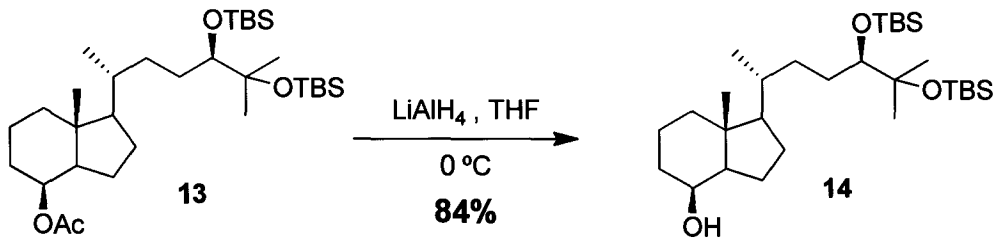
Sobre una disolución de **12** (60mg, 0.176 mol) en DCM (2ml) se añadió piridina (90 ul) y a 0ºC se añadió TBSOTF (170 υl) y se dejó alcanzar la t.a. bajo agitación. Pasadas 12 horas, se añadió $NaHCO_3$ (1ml). A continuación se extrajo la fase acuosa con DCM (3x1 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron, filtraron y concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: 3% AcOEt/hexano), aislándose así el compuesto **13** (99 mg, **99%).**

Compuesto 13: Aceite incoloro: **Rf:** 0.67 (30% AcOEt/hexano).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ):5.18 (1H, s, CH-8), 3.23 (1H, s, CH-24), 2.04 (3H, s, J = 19.7 Hz, CH_3-OAc), 1.93 – 1.59 (10H, m), 1.53 – 1.25 (13H, m), 1.19 (3H, d, J = 11.6 Hz, CH_3-26 o 27), 1.12 (3H, d, J = 5.9 Hz, CH_3-26 o 27)0.91 (9H, d, J = 4.8 Hz, CH_3-^{t}BuSi), 0.87 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), 0.14 – 0.00 (12H, m, CH_3-Si).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ): 170.90 (C=0), 81.04 (CH-24), 77.34 (CH-25), 71.49 (CH-8), 56.47 (CH-17), 51.34 (CH-14), 41.97 (C-13), 40.01 (CH_2), 36.11 (CH-20), 33.72 (CH_2-22), 30.56 (CH_2), 29.51 (C-^{t}BuSi), 28.97 (C-^{t}BuSi), 27.14 (CH_2-23), 25.88 (CH_3-^{t}BuSi),25.87 (CH_3-^{t}BuSi), 24.01 (CH_3-26 o 27), 23.49 (CH_3-26 o 27), 22.69 (CH_2), 21.40 (CH_2), 18.69 (CH_3-OAc), 18.21 (CH_2), 18.13 (CH_3-21) 12.98 (CH_3-18), -1.98 (CH_3-Si),-1.98 (CH_3-Si), -3.19 (CH_3-Si), -4.00 (CH_3-Si).

Síntesis de 14



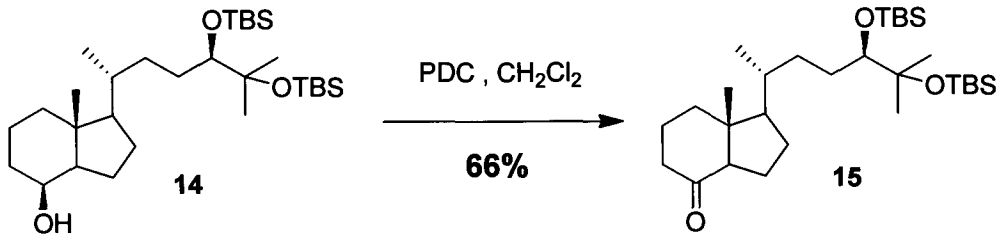
Sobre una disolución de **13** (98 mg, 0.172 mol) en THF (2.5 ml) se añadió a 0ºC $LiAlH_4$ (10.13 mg, 0.26 mol) y se dejó en agitación durante 1 hora. A continuación se añadió éter (2 ml) y posteriormente H_2O (6-7 gotas) para destruir el $LiAlH_4$. Una vez que la disolución tornó de gris a blanco, el residuo obtenido se secó, filtró y concentró a vacío para posteriormente purificarlo por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: 30% AcOEt/hexano), aislándose así el compuesto **14** (75mg, **84%**).

Compuesto 14: Aceite incoloro: **Rf:** 0.23(10% AcOEt/hexano).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ):5.18 (1H, s, CH-8), 3.23 (1H, s, CH-24), 1.91 – 1.76 (1H, m, CH-8), 1.66 – 1.53 (3H, m, CH_3-18), 1.52 – 1.23 (17H, m), 1.19 (3H, d, *J* = 11.6 Hz, CH_3-26 o 27), 1.12 (3H, d, *J* = 5.9 Hz, CH_3-26 o 27), 0.96 (3H, d, *J* = 11.7 Hz, CH_3-21), 0.91 (9H, d, *J* = 4.8 Hz, CH_3-^{t}BuSi), 0.87 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), 0.14 – 0.00 (12H, m, CH_3-SiO).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ):81.04 (CH_2-24), 77.34 (CH-25), 71.49 (CH-8), 56.47 (CH-17), 51.34 (CH-14), 41.97 (C-13), 40.01 (CH_2), 36.11 (CH-20), 33.72 (CH_2), 30.56 (CH_2), 29.51 (C-^{t}BuSi), 28.97 (C-^{t}BuSi), 27.14 (CH_2-23), 25.88 (CH_3-^{t}BuSi),25.87 (CH_3-^{t}BuSi), 23.88 (CH_3-26 o 27), 23.49 (CH_3-26 o 27), 22.69 (CH_2), 21.40 (CH_2), 18.21 (CH_2), 18.13 (CH_3-21) 12.98 (CH_3-18), -1.98 (CH_3-Si),-1.98 (CH_3-Si), -3.19 (CH_3-Si), -4.00 (CH_3-Si).

Síntesis de 15



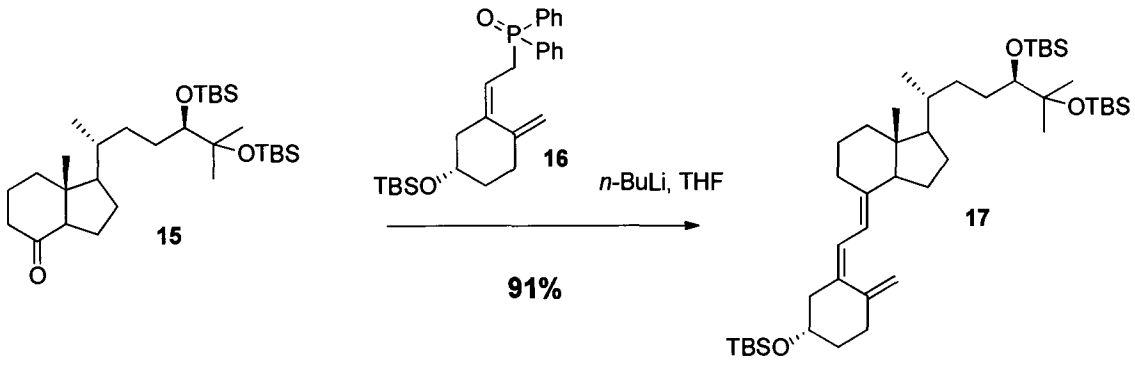
Sobre una disolución de **14** en CH_2Cl_2 (2ml) se añadió PDC (107 mg, 0.285 mmol) y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 4 horas. A continuación se añadióEt_2O (5 ml) y se prolongó la agitación otros 30 minutos. La mezclase filtró sobre una base de celita y se extrajo con Et_2O(3x5 ml). Los líquidos filtrados se concentraron a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano →3% AcOEt/hexano), aislándose así la cetona**15** (71 mg, **66%**).

Compuesto 15: Aceite incoloro: **Rf:** 0.34(10% AcOEt/hexano).

1H RMN ($CDCl_3$, δ): 3.33-3.09 (1H, m, CH-24), 2.47 (1H, dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, CH-14), 2.36-1.86 (10H, m), 1.83-1.24 (6H, m), 1.18 (3H, s, CH_3-26 o 27), 1.11 (3H, s, CH_3-26 o 27), 0.98 (3H, d, *J* = 9.2 Hz, CH_3-18), 0.91 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), 0.87 (9H, s, CH3-^{t}BuSi), 0.65 (3H, s, CH_3-21), 0.17-0.04 (12H, m, CH_3-Si).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ): 212.13 (C=O), 80.94 (CH), 76.72 (C-25), 61.99 (CH-14), 56.65 (CH-17), 49.94 (C-13), 41.01 (CH_2-23), 38.98 (CH_2-24), 36.17 (CH-20), 33.72 (CH_2-22), 29.49 (C-^{t}BuSi), 28.87(C-^{t}BuSi), 27.54 (CH_2-23), 25.88 (CH_3-^{t}BuSi), 24.09 (CH_3-26 o 27), 23.51 (CH_3-26 o 27), 19.08 (CH_2), 19.07 (CH_2), 18.86 (CH_3-21), 12.46 (CH_3-18), -1.95 (CH_3-Si), -3.18 (CH_3-Si),-3.22 (CH_3-Si).

Síntesis de 17



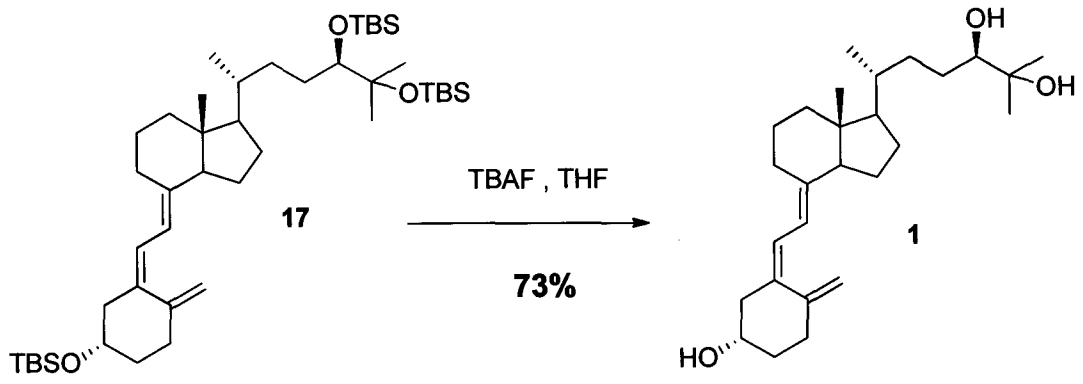
Sobre una disolución del óxido de fosfina **16** (952 mg, 2.10mmol) en THF (4 ml) enfriada a -78ºC y protegida de la luz se añadió gota a gota una disolución 2.5M de n-BuLi en hexano (824µl, 2.061mmol) observándose la aparición progresiva de un color rojo púrpura. Finalizada la adición, la mezcla se mantuvo con agitación a la misma temperatura durante 1hora. A continuación se añadió vía cánula y gota a gota una disolución de la cetona **15** (230mg, 0.44mmol) en THF (4 ml) y se prolongó la agitación en ausencia de luz, a la misma temperatura durante 4 horas. Posteriormente se añadió lentamente una disolución saturada de NH_4Cl (10 ml), se retiró el baño frío y se mantuvo la agitación dejando que la mezcla alcanzase la t.a., se extrajo con AcOEt (3x10ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (10 ml), se secaron, filtraron y concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano →10% AcOEt/hexano) y se obtuvo el trieno**17** (335 mg, **91%**).

Compuesto 17: Aceite incoloro: **Rf:**0.67(10% AcOEt/hexano).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ): 6.30 – 6.13 (1H, d, CH-6), 6.05 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, CH-7), 5.00 (1H, d, *J* = 27.0 Hz, CH-19), 4.81 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, CH-19), 3.91 – 3.79 (1H, m, CH-3), 3.23 (1H, dd, *J* = 11.3, 8.6 Hz, CH-24), 2.86 (2H, d, *J* = 12.3 Hz, CH_2), 2.48 (1H, dd, *J* = 13.1, 3.2 Hz, CH-14), 2.38 (2H, ddd, *J* = 16.6, 10.7, 6.0 Hz, CH_2), 2.30 – 2.21 (2H, m, CH_2-9), 2.20 – 2.08 (1H, m, CH-20), 2.07 – 2.00 (2H, m, CH), 1.96 – 1.84 (2H, m, CH_2), 1.78 – 1.26 (11H, m), 1.28 – 1.19 (3H, m, CH_3), 1.14 (3H, s, CH_3), 0.93 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi),0.92 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi),0.91 (9H, s, CH_3-^{t}BuSi), 0.62 (3H, d, *J* = 36.0 Hz, CH_3-21), 0.09 (18H, dd, *J* = 10.5, 8.0 Hz, CH_3-Si), 0.07 (3H, s, CH_3-18).

13C RMN ($CDCl_3$, δ): 145.38 (C-10), 141.59 (C-8), 136.27 (C-5), 121.41 (CH-6), 117.80 (CH-7), 112.15 (CH_2-19), 81.03 (CH-24), 77.34 (CH-25), 70.63 (CH-3), 56.52 (CH-14), 56.33 (CH-17), 46.93 (CH_2), 45.78 (CH_2),44.84 (C-13), 40.58 (CH_2), 36.90 (CH_2), 36.43 (CH-20), 33.92 (CH_2-22), 29.50 (C-^{t}BuSi), 29.49 (C-^{t}BuSi), 29.02 (C-^{t}BuSi), 29.53 (CH_2), 29.09 (CH_2), 28.96 (CH_2-23), 25.89 (CH_3-^{t}BuSi),25.87 (CH_3-^{t}Bu), 25.85 (CH_3-^{t}Bu), 24.83 (CH_3-26 o 27), 23.8 (CH_3-26 o 27), 19.53 (CH_2), 18.02 (CH_2), 18.00 (CH_3-21), 11.21 (CH_3-18), -1.94 (CH_3-Si), -1.95 (CH_3-Si), -1.97 (CH_3-Si), -3.18 (CH_3-Si),-3.19 (CH_3-Si), -3.20 (CH_3-Si).

Síntesis de 1



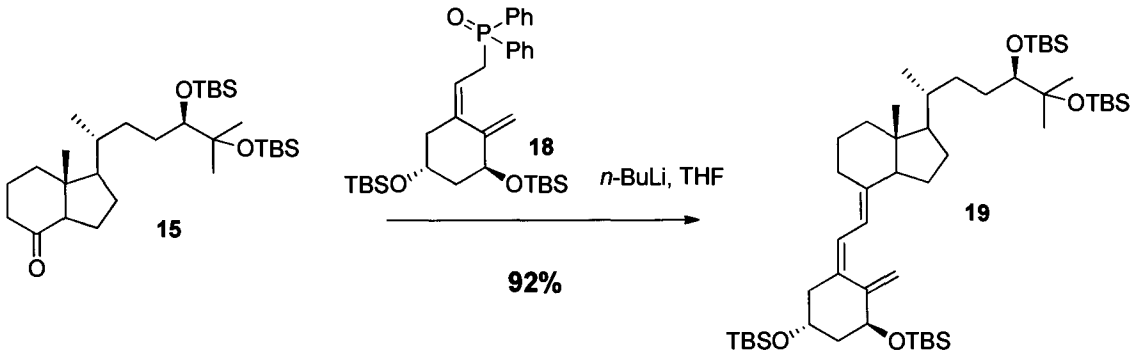
Sobre una disolución de **17** (125 mg, 0.16 mmol) en THF (2 ml), se añadió una disolución 1M de TBAF (1.64 ml, 1.64 mmol) y la mezcla se agitó a t.a protegida de la luz durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x10 ml). Tras el tratamiento habitual de las fases orgánicas reunidas, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano→50% AcOEt/hexano). Aislándose de este modo el análogo **1** (48 mg, 73%).

Compuesto 1: Sólido blanco: **Rf:**0.16(50% AcOEt/hexano).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ): 6.24 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, CH-6), 6.04 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, CH-7), 5.03 (1H, t, *J* = 15.8 Hz, CH-19), 4.83 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, CH-19), 3.96 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, CH-3), 3.34 (1H, dd, *J* = 11.4, 4.6 Hz, CH-24), 2.92–2.78 (1H, m, CH-14), 2.58 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.5 Hz, CH-20), 2.49–2.35 (1H, m, CH-4), 2.28 (1H, dt, *J* = 20.3, 10.2 Hz, CH-1), 2.19 (1H, ddd, *J* = 13.5, 8.5, 4.7 Hz, CH-9), 2.11–1.85 (6H, m), 1.73–1.28 (15H, m), 1.22 (3H, s, CH_3-26 o 27), 1.17 (3H, s, CH_3-26 o 27) , 0.94 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH_3-21), 0.56 (3H, s, CH_3-18).

13C RMN ($CDCl_3$, δ): 145.02 (C-10), 142.18 (C-8), 135.07 (C-5), 122.41 (CH-6), 117.51 (CH-7), 112.46 (CH_2-19), 78.77 (CH-24), 73.18 (C-25), 69.18 (CH-3), 56.42 (CH-17), 47.04 (CH_2-14), 41.01 (C-13), 37.76 (CH_2), 35.02 (CH_2), 35.01(CH_2), 34.35 (CH-20), 33.25 (CH_2-22), 29.02 (CH_2), 28.80 (CH_2-23), 28.75 (CH_2), 25.75 (CH_3-26 o 27), 24.70 (CH_3-26 o 27), 24.69 (CH_2), 23.37 (CH_2), 19.34 (CH_3-21), 12.46 (CH_3-18).

Síntesis de 19



Sobre una disolución del óxido de fosfina **18** (202 mg, 0.346 mol) en THF (4 mL) enfriada a -78ºC se añadió gota a gota una disolución 2.5M de n-BuLi en hexano (136 µL, 0.339 mol) observándose la aparición progresiva de un color rojo púrpura. Finalizada la adición, la mezcla se mantuvo con agitación a la misma temperatura durante 1h. A continuación se añadió vía cánula y gota a gota una disolución de la cetona **15** (37.1 mg, 0.070 mol) en THF (4 mL) y se prolongó la agitación en ausencia de luz, a la misma temperatura durante 4 horas. Posteriormente se añadió lentamente una disolución saturada de NH_4Cl (1 mL), se retiró el baño frío y se mantuvo la agitación dejando que la mezcla alcanzase la t.a., se extrajo con AcOEt (3x10mL) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secaron, filtraron y concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: 10% AcOEt/hexano) y se obtuvo el trieno **19** (58 mg, **92%**).

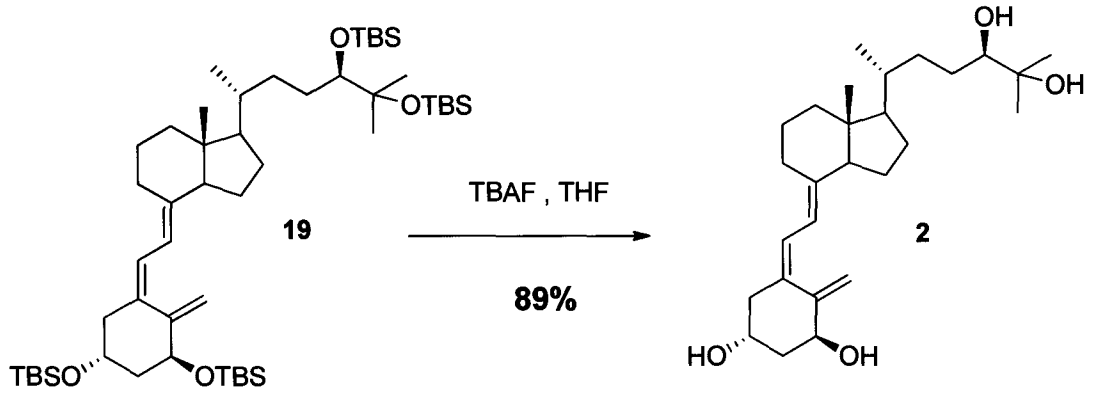
Compuesto 19: Aceite incoloro: **Rf:** 0.6(10% AcOEt/hexano).

1H RMN ($CDCl_3$, δ): 6.37-6.20 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, CH-6), 6.17-5.92 (1H, d, *J* = 35.0, 17.2 Hz, CH-7), 5.25 (1H, d, *J*= 31.7, 15.3 Hz, CH-19), 4.99-4.72 (1H,dd, *J* = 14.1 Hz, CH-19), 4.28-4.16 (1H, m, CH-1), 4.10 (1H, d, *J* = 16.2, 9.6 Hz, CH-3), 2.97-2.73 (1H, t, *J* = 12.8 Hz, CH-24), 2.56-2.14 (9H, m), 2.12-1.26 (11H, m), 1.19 (3H, s, CH_3-26 o CH_3-27),1.11 (3H, s, CH_3-26 o 27) 1.09 (3H, s, CH-18), 0.93 (9H, s, CH_3-tBuSi),0.92 (9H, s, CH_3-tBuSi),0.91 (9H, s, CH_3-tBuSi), 0.90 (9H, s, CH_3-tBuSi), 0.60-0.44 (3H, m, CH-21), 0.07 (24H, m, CH_3-Si).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ): 148.33 (C-10), 141.24 (C-8), 134.87 (C-5), 123.22 (CH-6), 117.79 (CH-7), 111.17 (CH_2-19), 81.08 (CH-24), 76.33 (CH-25), 71.50 (CH-1), 67.45 (CH-3), 56.50 (CH-14), 56.35 (CH-17), 46.06 (CH_2), 45.81 (CH_2), 44.84 (C-13), 40.61 (CH_2),

36.82 (CH-20), 33.92 (CH_2-22), 29.50 (C-^{t}BuSi), 29.49 (C-^{t}BuSi), 29.02 (C-^{t}BuSi), 29.01 (C-^{t}BuSi), 28.93 (CH_2), 27.73 (CH_2), 26.12 (CH_2-23), 25.88 (CH_3-^{t}Bu),25.87 (CH_3-^{t}BuSi), 25.85 (CH_3-^{t}BuSi), 24.83 (CH_3-26 o 27), 23.8 (CH_3-26 o 27), 19.53 (CH_2), 18.02 (CH_2), 18.00 (CH_3-21), 11.21 (CH_3-18), -1.94 (CH_3-Si), -1.95 (CH_3-Si), -1.97 (CH_3-Si), -3.18 (CH_3-Si),-3.19 (CH_3-Si), -3.20 (CH_3-Si), -4.00 (CH_3-Si).

Síntesis de 2



Sobre una disolución de **19** (56 mg, 0.0629 mol) en THFseco (2ml), bajo atmósfera inerte de Argón y en condiciones de oscuridad, se añadió gota a gota una disolución de TBAF 1M (629 μl).Tras 24 h se añadió 2 equivalentes más de TBAF y se dejó 12 h más. Transcurrido ese tiempo se añadió una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x10 mL). Tras el tratamiento habitual de las fases orgánicas reunidas, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano→80% AcOEt/hexano). Aislándose de este modo el compuesto **2** (24 mg, **89%**).

Compuesto 2: Sólido blanco: **Rf:** 0.45(10% AcOEt/hexano).

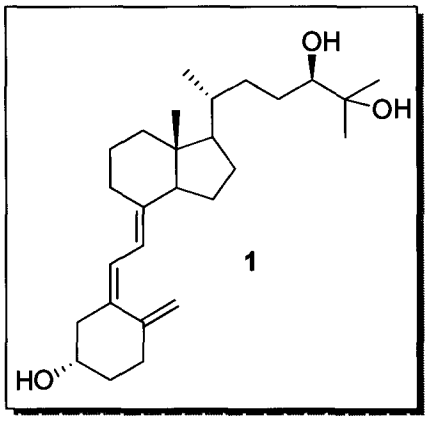
1H RMN (MeOD,δ): 6.32 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, CH-6), 6.08 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, CH-7), 5.50 (1H, d, *J* = 18.3 Hz, CH-19),5.38-5.19 (1H, m, CH-19), 4.35 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, CH-1), 4.10 (1H, d, *J* = 16.2, 9.6 Hz, CH-3), 3.41-3.26 (1H, m, CH-24), 3.25-3.13 (1H, m), 2.94-2.75 (2H, m, *J* = 11.8, 3.5 Hz, CH_2), 2.60-2.41 (2H, m, *J* = 13.5, 3.5 Hz, CH_2-4),2.34-2.15 (5H, m, *J* = 13.8, 6.7 Hz), 2.12-1.75 (5H, m), 1.74-1.18 (5H, m), 1.17 (6H, s, CH_3-26, CH_3-27), 1.12 (3H, s, CH_3-18), 1.01-0.88 (2H, m, CH-12), 0.59 (3H, s, CH_3-21).

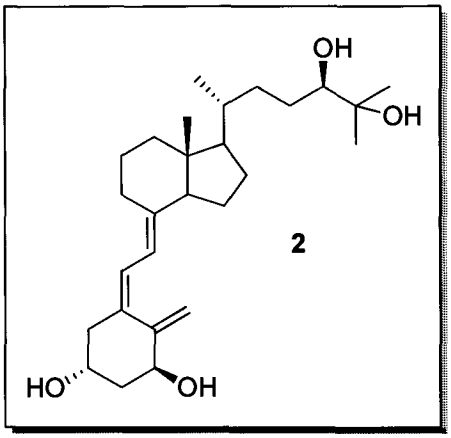
^{13}C RMN (MeOD, δ): 149.88 (C-10), 142.64 (C-8), 135.72 (C-5), 124.95 (CH-6), 119.03 (CH-7), 112.08 (CH-19), 79.82 (CH-24), 73.94 (CH-25), 71.50 (CH-1), 67.45 (CH-3),

58.16 (CH-14), 57.66 (CH-17), 47.04 (CH_2), 46.19 (C-13), 43.76 (CH_2), 41.98 (CH_2), 37.29 (CH-20), 34.25 (CH_2-22), 30.05 (CH_2), 28.80 (CH_2-23), 28.75 (CH_2), 25.75 (CH_3-26 o 27),25.74 (CH_3-26 o 27), 24.69 (CH_2), 23.37 (CH_2), 19.34 (CH_3-21), 12.46 (CH_3-18).

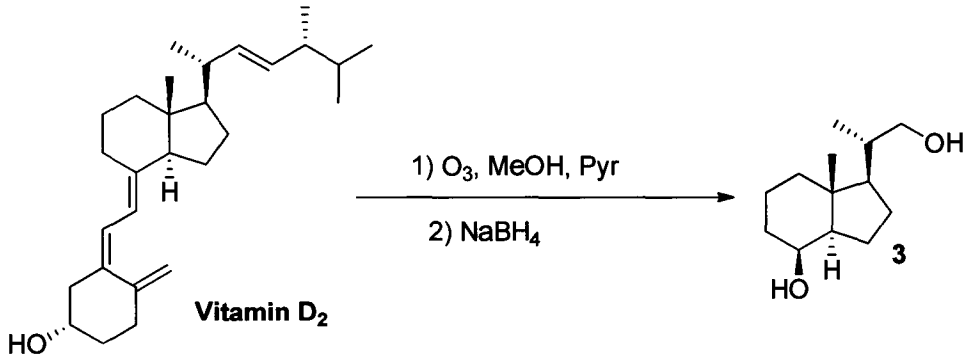
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de obtención de metabolitos de la Vitamina D_3 de fórmula **1**, y **2**, que comprende las etapas de:



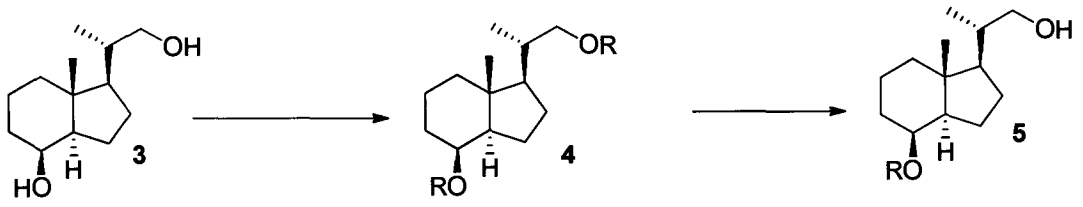


- Ozonolisis reductora de la Vitamina D_2 para dar el compuesto de fórmula **3**, según el esquema siguiente:



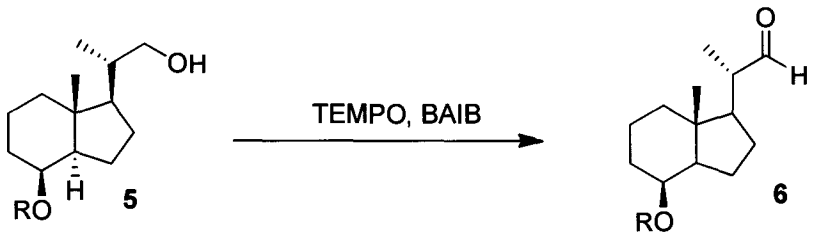
En una realización preferible, esta ozonolisis se realiza en dos etapas y en presencia de $NaBH_4$ como agente reductor.

- Protección de los grupos hidroxilo, seguido de desprotección selectiva del hidroxilo primario para dar el compuesto de fórmula **5**, donde R es un grupo protector de alcohol, según el esquema siguiente:

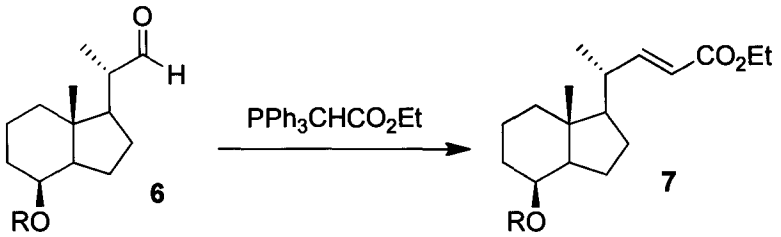


La protección de los grupos alcoholes se realiza a temperatura ambiente. En una realización preferible, la desprotección selectiva se lleva a cabo en condiciones de temperatura creciente desde 0° a temperatura ambiente (ta). En otra realización preferible grupo protector de alcohol R es *terc*-butildimetilsilil)(TBS).

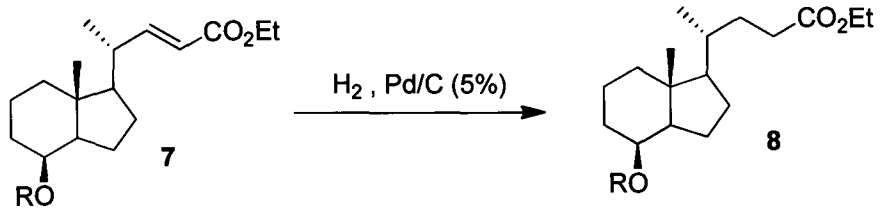
- Oxidación del alcohol de fórmula **5** para dar el compuesto de fórmula **6**, preferiblemente en presencia de TEMPO como agente oxidante.



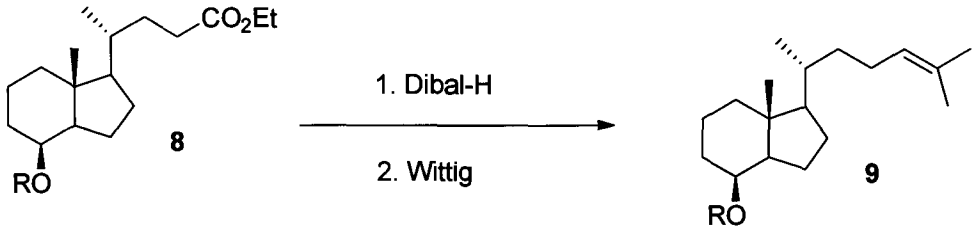
- Reacción de wittig del aldéhido 6 para obtener el éster α,β-insaturado **7**.



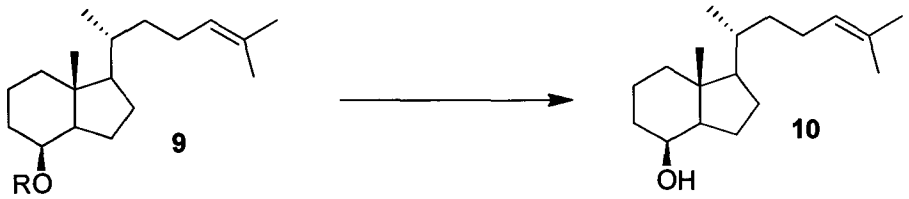
- Hidrogenación catalítica del doble enlace del compuesto **7** para dar el éster **8**.



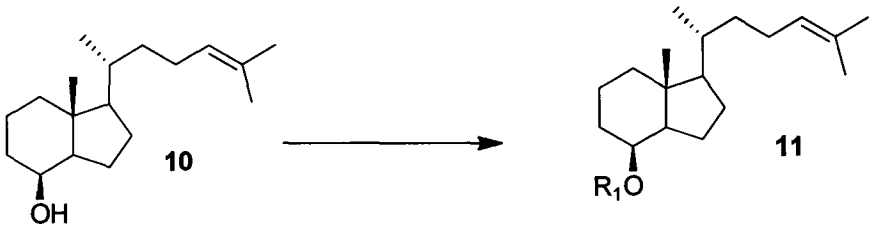
- Reacción del éster **8** con Dibal-H seguido de una reacción de Wittig para dar el alqueno **9**.



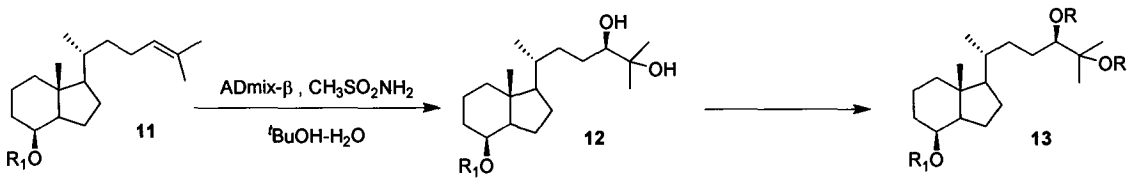
- Desprotección del alcohol protegido del compuesto **9** anterior, para dar el alcohol **10**.



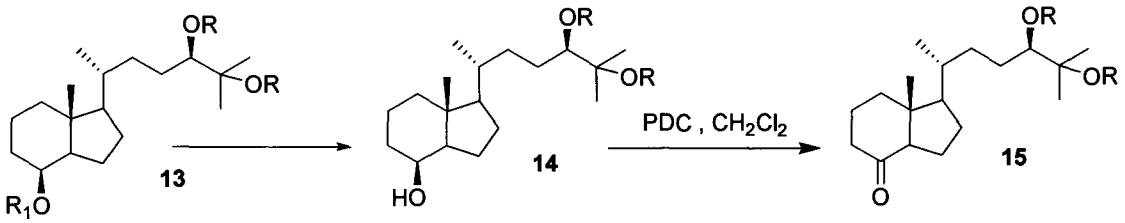
- Protección del grupo hidroxilo del compuesto **10** con un grupo protector R_1 distinto del grupo R anterior para dar el compuesto **11**.



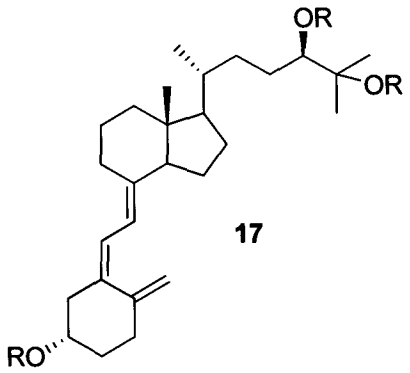
- Dihidroxilación asimétrica del alqueno **11** anterior, para dar el diol **12** que se protegió mediante los grupos protectores R.

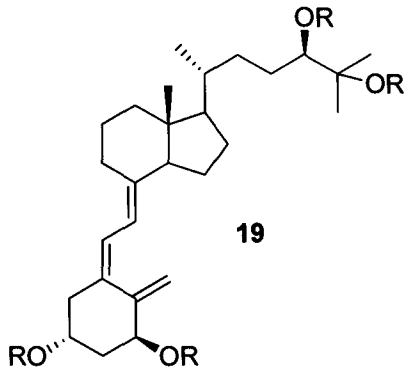


- Desprotección del alcohol protegido por el grupo protector R_1 y oxidación del alcohol **14** resultante para dar la cetona **15**.

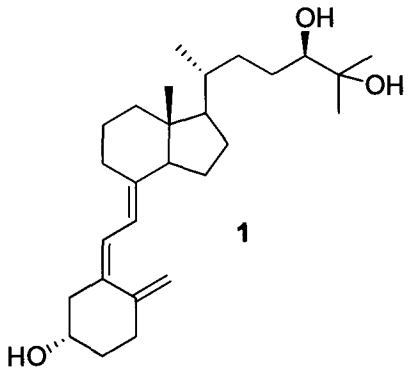


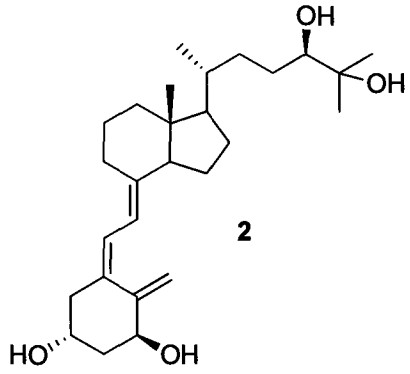
- acoplamiento de Wittig-Horner de **15** con los óxidos de fosfina **16** y **18** correspondientes para dar los compuestos de fórmula **17** y **19**:





- Desprotección de los grupos protectores de **17** y **19** para dar los compuestos de fórmula **1** y **2**:





2. Procedimiento de obtención según reivindicación 1, caracterizado en que la oxidación para obtener el compuesto **15** se realiza en presencia de PDC como agente oxidante.
3. Procedimiento de obtención según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en que dichos grupos protectores de alcohol son TBS o Acetilo.
4. Procedimiento de obtención según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que dicha desprotección de los grupos alcohol se realiza en medio ácido y a temperatura ambiente.