UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Desarrollo de análogos carboránicos y adamantánicos de la vitamina D para la terapia del cáncer

Rocío Otero García

Santiago de Compostela, Abril 2016

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Desarrollo de análogos carboránicos y adamantánicos de la vitamina D para la terapia del cáncer

Memoria que presenta Rocío Otero García para optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela, Abril 2016

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

D. **Antonio Mouriño Mosquera**, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela y D. **Miguel A. Maestro Saavedra**, Profesor Titular del Departamento de Química Fundamental de la Universidad de A Coruña.

Certifican:

Que el trabajo titulado "Desarrollo de análogos carboránicos y adamantánicos de la vitamina D para la terapia del cáncer." fue realizado por Dña. Rocío Otero García bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, Abril 2016



Fdo. Antonio Mouriño Mosquera

Fdo. Miguel A. Maestro Saavedra

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos

Y empiezo con la parte más importante ya que sin esta parte esta tesis no sería posible.
Creo que hay demasiada gente a la que quiero profundamente agradecer.
Empezaré cronológicamente para no dejarme a nadie.
Al Prof. Antonio Mouriño Mosquera, director de este trabajo, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo. Por sus enseñanzas y sugerencias durante todos estos años.
Al Prof. Miguel A. Maestro Saavedra, codirector de este trabajo, por sus enseñanzas y sugerencias durante estos años y por su ayuda en el análisis de muestras.
A Carlos Gregorio por la ayuda brindada.
A mis compañeros de laboratorio de Japón, especialmente Érika, al profesor Tokiwa y como no a la profesora Yamada por su grata amabilidad.
A los que estaban:
A mi familia por esos ánimos constantes, porque siempre me demostraron que estaban ahí, día tras día. A mi madre, por esa fuerza interna que siempre me transmitió, por su confianza, por su apoyo incondicional, por su amistad, por sus consejos….
A mi hermana, que siempre confió en mi, que siempre estuvo fuese la hora que fuese, por ser mi confidente.
A mi prima Ángela por tu confianza. Se que algún día tu también escribirás una tesis.
A Aarón por empezar esta historia conmigo de la mano, muchas experiencias vividas que nunca olvidaré.
A mis compañeros que me recibieron en laboratorio el primer día: Tamara, Borja y Diego.
Mi maestro del laboratorio, Don Diego Carballa, Abu para mi. Por nuestros momentos de pelar la fruta en la papelera, momento de confesiones, por nuestras canciones " sopa de caracol" y porque tu ayuda hasta el ultimo de los días de mi tesis.
Borja, el primero en recibirme en el laboratorio, junto con Diego otro guía espiritual, siempre ahí dándome el mejor consejo.
A mi Patricia Berdullas, por esa alegría, por ese apoyo continuo, por ese cariño, por esa alegría y el buen rollo que siempre generas. Lo nuestro es para siempre.
A Xiao, por esos Km de desconexión detrás de tu rueda, o tu de la mía. Por esa confianza y por siempre hacerme sentir bien.
A mis pupilos Alex y Sema que siempre nos quedará bailar bachata. Con vosotros es imposible perder la sonrisa.
Al resto de mis compañeros del laboratorio laboratorio: Silvia, Borges, Rafa, Rita, Natalia, Sunil, Fabián, Iris, Leti, Mauro, Sabela, Araceli.
Eternamente agradecida a mi club de Ultimate frisbee Polbo A Coruña por esos largos viajes, esos largos torneos donde era imposible no llenarse de energía.
A Pedro, por su apoyo constante, por su serenidad, por su confianza depositada en mi siempre, por estar siempre ahí y nunca fallarme.
A mi club de triatlón Arcade Inforhouse, porque lo mejor del día era vuestra compañía. A Rubén, Paloma, Óscar, Pablo, Pablo Coach, Alberto, Miriam y Alba.
A mis compañeras de piso Rach, Amanda y Stefanie por su amabilidad, su cariño y por aguantar siempre mis tonterías. Gracias por mis super fiestas de cumpleaños.
A mis amigas, las más guapas del mundo entero, Isa, Lore, Bea, Ro, Iria, Neki, Patri porque no estarán para todo lo bueno, pero siempre para lo malo.
Al Ministerio de Educación y Ciencia (FPI) por la financiación concedida.
Al CESGA por la utilización de los superordenadores.
A Ramón Gesto y a Mencha por toda la ayuda con los espectros de RMN. Al personal del CACTUS y los Servicios centrales de investigación de A Coruña por el análisis de muestras.
Al Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación por la financiación concedida (proyectos SAF2010-15291).

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



ÍNDICE

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABREVIATURAS **1**

INTRODUCCIÓN **5**

1 Introducción de la Vitamina D. **7**

2 Fuentes de la vitamina D_3. ..... **8**

3 Activación metabólica de la vitamina D_3. ..... **9**

3.1 Actividad biológica de la hormona 1α,25-dihidroxivitamina D_3 y sus aplicaciones clínicas. 10

4 Transporte de la vitamina D_3. ..... **12**

5 Mecanismo de acción de la vitamina D. **12**

5.1 Mecanismo genómico. 12

5.1.1 Modo de acción. *12*

5.1.2 Receptor nuclear de la vitamina D (VDR). *13*

5.1.3 Estudio de las interacciones entre la 1,25D y su receptor. *16*

6 Análogos de la vitamina D con una unidad adamantánica en la cadena lateral. **18**

7 Miméticos no esteroidales de la vitamina D. **20**

7.1 Miméticos no secoesteroidales de la vitamina D_3. 20

7.2 Miméticos carboránicos no secoesteroidales de la vitamina D_3. 21

7.2.1 Introducción. *24*

7.2.2 Carboranos. *25*

7.2.3 Propiedades de los carboranos. *26*

7.3 Carboranos como farmacóforo único en compuestos biológicamente activos. 32

7.3.1 Receptor de Estrógeno. *33*

7.3.2 Receptor del ácido retinoico y receptor del X-retinoide. *34*

7.4 Síntesis y reactividad de los carboranos. 36

7.4.1 Síntesis de carboranos sustituidos a través del átomo de carbono. *37*

7.4.2 Síntesis de carboranos sustituidos a través del átomo de boro. *40*

7.4.3 Reacciones de desboración. *42*

8 Terapia de captura neutrónica de Boro. **43**

8.1 Compuestos transportadores de boro. 45

8.2 Aplicaciones clínicas. 46

8.3 Compuestos borados para su uso clínico. 46

8.3.1 Borofenilalanina (BPA). ... *47*
8.3.2 GB-10 (decahidrodecaborato de sodio). ... *48*
8.3.3 BSH (mercaptoundecahidro-closo-dodecaborato de sodio). ... *48*

OBJETIVOS ... **49**

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN ... **53**

CAPÍTULO I: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD ADAMANTÁNICA EN LA CADENA LATERAL ... **55**

1 Antecedentes y justificación. ... **57**
1.1 Análogos de la vitamina D. ... 57
*1.1.1 Modificaciones en la cadena lateral y en el anillo **A**.* ... *57*
1.2 Nuevos análogos no secoesteroidales de la vitamina D. ... 58
1.3 Análogos con una unidad adamantánica en la cadena lateral. ... 59
1.3.1 Síntesis estereoselectiva. ... *62*
1.3.2 Diseño, síntesis, caracterización funcional y estructural de una nueva serie de análogos adamantánicos de la vitamina D con una unidad adamantánica. ... *63*

CAPÍTULO II: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD CARBORÁNICA ... **65**

1.4 Análogos con una unidad carboránica en la cadena lateral. ... 67
1.4.1 Diseño, síntesis, caracterización funcional y estructural de nuevos análogos con una unidad carboránica. ... *68*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN ... **71**

CAPÍTULO I: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD ADAMANTÁNICA EN LA CADENA LATERAL ... **73**

1 Análogos con una unidad adamantánica en la cadena lateral. ... **75**
1.1 Síntesis de los análogos (25*S*-1) y (25*R*-2) análisis retrosintético. ... 75
1.1.1 Síntesis del enol triflato 10. ... *76*
*1.1.2 Preparación del alcohol propargílico **11**.* ... *76*
*1.1.3 Síntesis del boronato **9**.* ... *78*
*1.1.4 Síntesis de los compuestos **(25S)-1 y (25R)-2.*** ... *81*

1.2 Ensayos biológicos de los análogos (25*S*)-1 y (25*R*)-2. 85
1.2.1 Estudios de afinidad por el VDR. *85*
1.2.2 Actividad transcripcional de los análogos. *85*
1.2.3 Estudios de cristalización. *86*

CAPÍTULO II: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD CARBORÁNICA..... 89

1 Análogos carboránicos de la Vitamina D. 91
1.1 Estudios de *docking* de análogos carboránicos de la Vitamina D. 91
1.2 Síntesis del análogo 3 con una unidad carboránica en el entorno de la posición C-25. 94
1.2.1 Síntesis de la cadena lateral. *95*
*1.2.2 Síntesis del alcohol **31**, construcción de la cadena lateral.* *95*
*1.2.3 Síntesis del bromuro vinílico **40**.* *96*
*1.2.4 Síntesis del boronato **30**.* *97*
*1.2.5 Síntesis del análogo **3**.* *98*
1.2.6 Ensayos biológicos del análogo 3. ..... *100*
1.3 Síntesis de análogos carboránicos de la vitamina D funcionalizados en la posición *orto*. 103
*1.3.1 Preparación del análogo con hidroxilo en posición orto, vía siloxialquino **42**.* *103*
*1.3.2 Preparación del análogo **4** a través de la formación del benzoato.* *104*
1.3.3 Ensayos sobre el biciclo CD. *108*
1.3.4 Introducción de la unidad o-carboránica en la cadena lateral con un carbono menos. *108*
1.4 Síntesis de análogos de la vitamina D con una unidad carboránica sustituyendo el anillo A. 114
*1.4.1 Síntesis del alcohol **55**.* *115*
*1.4.2 Síntesis del éster **56**.* *116*
*1.4.3 Síntesis del cloruro **53**.* *117*
*1.4.4 Síntesis del análogo **5**.* *118*
1.4.5 Ensayos biológicos del análogo. *119*
1.5 Síntesis de análogos con unidades carboránicas en la cadena lateral y en el anillo A. 120
*1.5.1 Síntesis del éster **66**.* *121*

*1.5.2 Síntesis del diol **61**.* *122*

*1.5.3 Síntesis del análogo **6**.* *123*

PARTE EXPERIMENTAL.....125

(*R*)-3-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il}butanal. 130

terc-Butil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-((*R*)-5',5'-dibromopent-4'-en-2'-il)-7a-metiloctahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}dimetilsilano. 130

(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantanil-1-carbaldehido. 131

(5*R*)-1-{(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il)-5-[(1*R*',3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il}hex-2-in-1-ol. 131

Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il}hex-2-in-1-ilo. 132

Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-hidroxi-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ilo. 133

Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,7a'*R*)-7a'-metil-4'-oxooctahidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ilo. 134

Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,7a'*R*,*E*)-4'-(bromometilen)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ilo. 134

(5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,7a'*R*,*E*)-4'-(bromometilen)-7a'metilocta hidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ol..... 135

(5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il]-5-{(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-7a'-metil-4'-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen]octahidro-1*H*-inden-1'-il}hex-2-in-1-ol. 136

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-25-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il)]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3. 137

[(*S*)-1-(2-Naftil)etil]carbamato de 1,3-bis(*terc*-butildimetilsilil)-25*R*-[(3*R*,5*R*,7*R*)adaman-tan-1-il]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3 y..... 138

[(*R*)-1-(2-naftil)etil]carbamato de 1,3-bis(*terc*-butildimetilsilil)-25*S*-[(3*R*,5*R*,7*R*)adamantan-1-il]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3. 138

25*S*-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il)]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3. 140

25*R*-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il)]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3..... 141

(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-Metil-1-[(*R*)-7'-(trimetilsilil)hept-6'-in-2'-il]octahidro-1H-inden-4-ol. .. 142

(1*R*,3a*R*)-7a-Metil-1-[(*R*)-7'-(trimetilsilil)hept-6'-in-2'-il]hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona. 143

[(6*R*)-6-((1'*R*,3a'*R*,7a'*R*,*E*)-4'-(Bromometilen)-7a'-metiloctahidro-1H-inden-1-il)hept-1-inil] trimetilsilano. 144

[(6*R*)-6-((1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-7a'-Metil-4'-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)octahidro-1H-inden-1-il)hept-1-inil]trimetilsilano. 145

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-26-trimetilsilil-27-nor-25-in-1α-hidroxivitamina D_3..... 146

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-27-nor-25-in-1α-hidroxivitamina D_3. 147

1α-Hidroxi-27-nor-25-*o*-carboranil-vitamina D_3..... 148

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-27-nor-25-benzoato-*o*-carboranil-vitamina-1α-hidroxi vitamina D_3. 149

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-27-nor-25-[hidroxibenciloxi-*o*-carboranil]-vitamina-1α-hidroxi vitamina D_3. 150

terc-Butildimetil(((1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-((*R*)-4´-(*o*-carboranil)butan-2´-il) octahidro-1*H*-inden-4-il)oxi)silano. 151

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(benzoato-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano. 151

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxibenciloxi-*o* carboranil) butan-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano. 152

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(benzoato-*o*-carboranil)butan-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano. 153

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] ... 153

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano. 154

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-6'-((triisopropilsilil)oxi)hex-5'-in-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano. 155

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(triisopropilsililoxi-*o*-carboranil) butan-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano. 156

(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-[(*R*)-4'-(Hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il]-7a-metiloctahidro-1*H* inden-4-ol. 156

terc-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano. 157

terc-Butildimetil{(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il)oxi}silano. 158

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(*R*)-6'-Hidroxi-6'-metilheptan-2'-il]-7a-metiloctahidro-4*H*-inden-4-ona. 158

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-7a-Metil-1-{(*R*)-6'-metil-6'-[(trietilsilil)oxi]heptan-2-il}octahidro-4*H*-inden-4-ona. 159

2-{(1*R*,3a*S*,7a*R*,*E*)-7a-Metil-1'-[(*R*)-6'-metil-6'-[(trietilsilil)oxi]heptan-2-il]octahidro-4*H*-inden-4-ilidenil}acetato de etilo. 159

2-{(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-7a'-Metil-1'-[(*R*)-6''-metil-6''-[(trietilsilil)oxi]heptan-2''-il]octahidro-4*H*-inden-4'-ilidenil}etan-1-ol. 160

(*R*)-6-{[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-*o*-Carboranil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]-2-metilheptan-2-il}-1-ol. 161

(*S*)-2-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il}propanal. 162

(*R*,*E*)-4-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il}pent-2-enoato de etilo. 163

(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-Hidroxi-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il]pent-2-enoato de etilo. 164

(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-Oxo-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il]pent-2-enoato de etilo. 164

(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-Etoxi-2''-oxoetilidenil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il]pent-2-enoato de etilo. 165

(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-Hidroxietilidenil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]pent-2-en-1-ol. 166

(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-*o*-carboraniletilidenil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]pent-2-enil-1-*o*-carborano. 166

CONCLUSIONES 169

RESUMEN 173

1 Diseño de análogos con una unidad adamantánica. 175

1.1 Síntesis de los compuestos (25*S*)-1 y (25*R*)-2. Análisis retrosintéticos. Análisis retrosintético. 176

*1.1.1 Preparación del alcohol propargílico **11**. 177*

*1.1.2 Síntesis del boronato **9**. 178*

*1.1.3 Síntesis de los compuestos **(25S)-1 y (25R)-2**. 179*

*1.1.4 Ensayos biológicos de los análogos **(25S)-1** y **(25R)-2**. 181*

1.1.5 Actividad transcripcional. 181

2 Análogos carboránicos de la Vitamina D. 181

2.1 Síntesis del análogo 3 con una unidad carboránica en el entorno de la posición C-25. 182

*2.1.1 Síntesis del alcohol **31**, construcción de la cadena lateral. 183*

*2.1.2 Síntesis del bromuro vinílico **40**. 184*

*2.1.3 Síntesis del boronato **30**. 184*

*2.1.4 Síntesis del análogo **3**. 185*
*2.1.5 Ensayos biológicos del análogo **3**. 186*
2.2 Síntesis de análogos carboránicos de la vitamina D funcionalizados en la posición *orto*. 187
*2.2.1 Preparación del análogo con hidroxilo en posición orto, vía siloxialquino **42**. 188*
*2.2.2 Preparación del análogo **4** a través de la formación del benzoato. 188*
2.2.3 Ensayos sobre el biciclo CD. 190
2.3 Síntesis de análogos de la vitamina D con una unidad carboránica sustituyendo el anillo A. Análisis retrosintético. 193
*2.3.1 Síntesis del alcohol **55**. 193*
*2.3.2 Síntesis del análogo **5**. 194*
2.4 Síntesis de análogos con unidades carboránicas en la cadena lateral y en el anillo A. 196
*2.4.1 Síntesis del éster **66**. 196*
*2.4.2 Síntesis del diol **61**. 197*
*2.4.3 Síntesis del análogo **6**. 198*

APÉNDICE 201

ESPECTROS DE RMN 203

DIFRACCIÓN DE RX 247

BIBLIOGRAFÍA 251

ÍNDICE DE ESTRUCTURAS 265

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



ABREVIATURAS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Abreviaturas

1α,25-$(OH)_2D_3$	1α,25-Dihidroxivitamina D_3 ó calcitriol
1,25D	1α,25-Dihidroxivitamina D_3 ó calcitriol
1α-OH-asa	25-Hidroxivitamina D_3 1α-hidroxilasa
24-OH-asa	25-Hidroxivitamina D_3 24-hidroxilasa
25-OH-asa	Vitamina D_3 25-hidroxilasa
25-OH-D_3	25-Hidroxivitamina D_3
Asp	Asparagina
BNCT	Terapia de captura neutrónica de boro
^{13}C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
c	Cuadruplete
d	Doblete
DBD	Dominio de unión al DNA (DNA binding domain)
DBP	Proteína transportadora de vitamina D
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete de dobletes
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPMB	Desintegración por minuto de ligando unido
dppf	(Difenilfosfino)ferroceno
dt	Doblete de tripletes
EI	Impacto electrónico
ESI	Ionización por electrospray
Et	Etilo
^{1}H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
H12	Hélice 12
His	Histidina
HMDS	Hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HMRS	Espectroscopía de masas de alta resolución
*h*VDR	Receptor nuclear de la vitamina D humano
Im	Imidazol
J	Constante de acoplamiento
k_D	Constante de afinidad
LBD	Dominio de unión al ligando
LBP	Centro de unión del ligando
LDA	Diisopropilamiduro de litio
Leucina	Leu
M	Multiplete
M^+	Ion molecular
MS	Espectrometría de masas
NBS	*N*-Bromosuccinimida
PDC	Dicromato de piridinio
Phe	Fenilalanina
pin	Pinacolato
pin_2B_2	*Bis*(pinacolato)diborano
^{i}Pr	Isopropilo
PTH	Hormona paratiroidea
py	Piridina
Q	Quintuplete
RAR	Receptor del ácido retinoico
R_f	Factor de retención
*r*VDR	Receptor nuclear de la vitamina D de rata
RXR	Receptor nuclear X del ácido 9-*cis*-retinoico
S	Singulete
SAR	Relación estructura-actividad
Ser	Serina
t	Triplete
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	*terc*-Butilmetil éter
TBS	*terc*-Butildimetilsililo
TES	Trietilsililo
td	Triplete de dobletes
TIPS	Triisopropilsililo
TMS	Trimetilsililo
t_r	Tiempo de retención
tt	Triplete de tripletes
Val	Valina
VDREs	Elementos de respuesta a la vitamina D
VDRmem	Receptor de membrana de la vitamina D
*z*VDR	Receptor nuclear de la vitamina D del pez cebra
)))	Ultrasonidos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

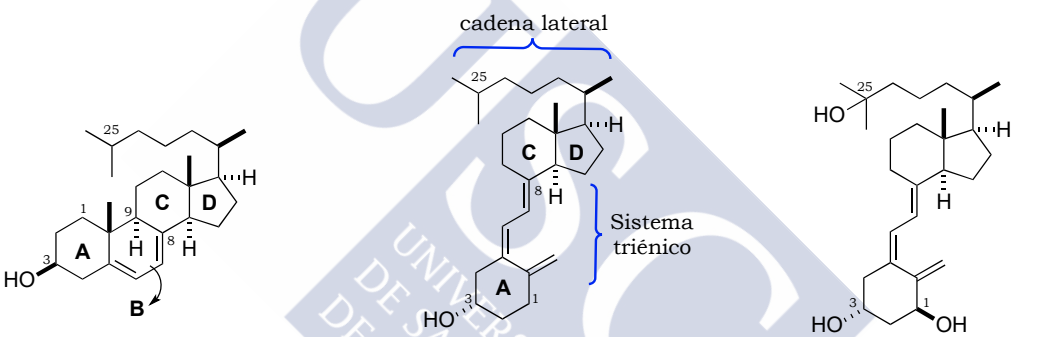
INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1 INTRODUCCIÓN DE LA VITAMINA D.

La importancia de la vitamina D se ha reconocido desde su descubrimiento por Mellanby, que en 1920 relacionó el raquitismo con un factor nutricional, la vitamina A.[1] Sin embargo, tres años más tarde, McCollum *y col*, demostraron que realmente este factor era la vitamina D.[2] Pero no fue hasta 1932 cuando se determinó su estructura química y se clasificó como un esteroide. La vitamina D_3 se considera un secoesteroide ya que presenta un sistema triénico, derivado de la ruptura fotoquímica del enlace C9 y C10 del anillo B del 7-deshidrocolesterol.

Esquema 1. Estructura de la vitamina D_3 y de la 1α,25-dihidroxivitamina D_3 (calcitriol).



7-Deshidrocolesterol — Vitamina D_3 — 1α,25-Dihidroxivitamina D_3

La vitamina D_3 juega un papel importante en procesos fisiológicos, incluyendo la homeostasis del calcio y del fósforo, el metabolismo óseo y el sistema inmune.[3,4]
Su implicación en numerosas enfermedades ha destacado la importancia del desarrollo de numerosos análogos como agentes terapéuticos en enfermedades como la osteoporosis,

(1) (a) Mellanby E, Cantag MD. Experimental investigation on rickets. *Lancet* **1919**, *196*, 407-412. (b) Mellanby E. Experimental rickets. Med Res. (G.B.), *Special Report Series* **1921**, *SRS-61*, 1-78.
(2) McCollum EV, Simmonds N, Becker IE, Shipley PG. Studies on experimental rickets: XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* **1922**, *53*, 293-312.
(3) (a) Spiess YH, Price PA, Deftos JL, Manolagas SC. Phenotype-asociated changes in the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 on alkaline phosphatase and bone GLA-protein of rat osteoblastic cells. *Endocrinology,* **1986**, *16*, 1340-1346. (b) Norman AW. Vitamin D: The Calcium Homeostatic Steroid Hormone. *Academic Press: New York*, **1979**. (c) Chen TC, Castillo L, Korycka-Dahl M, DeLuca HF. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. *J. Nutr.* **1974**, *104*, 1056-1060.
(4) (a) Holick MF. Vitamin D: Physiology, molecular biology and clinical applications. *Humana Press: Totowa, NJ, USA*, **1999**. (b) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 1193-1231. (c) DeLuca HF, Zierold C. Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr. Rev.* **1998**, *56*, 54-75. (d) Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr. Rev.* **1995**, *16*, 200-257.

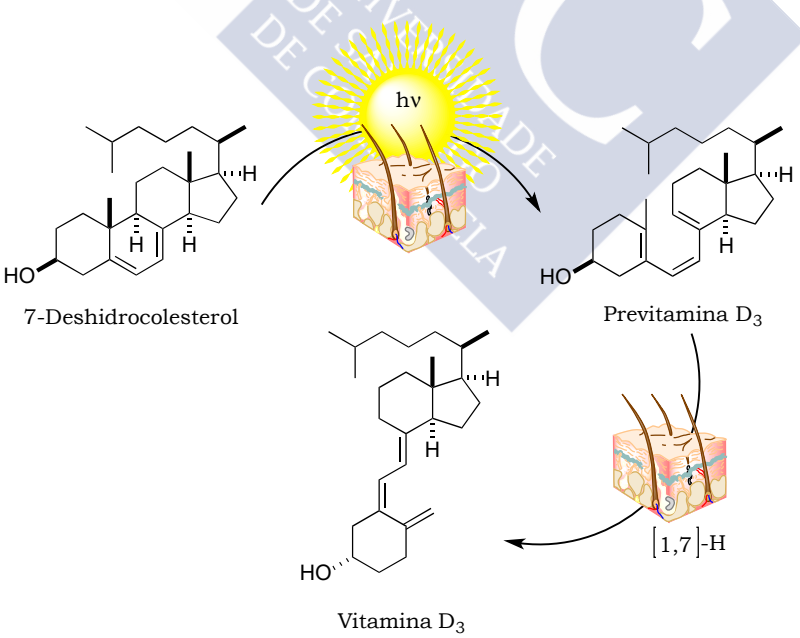
artritis, psoriasis y cáncer, llevando a cabo el estudio de la relación estructura-actividad de cientos de análogos secoesteroidales y no secoesteroidales de la 1α,25-dihidroxivitamina D_3.

2 FUENTES DE LA VITAMINA D_3.

La vitamina D existente en el organismo tiene dos orígenes, endógeno y exógeno. Las cantidades mínimas recomendadas de vitamina D son fáciles de obtener a través de su ingesta en la dieta. El aceite de hígado de bacalao y algunos peces de agua salada (sardinas, salmón, etc.) contienen cantidades apreciables de vitamina D_3.

Su origen endógeno procede de la producción de vitamina D_3 en la piel por irradiación solar sobre el 7-deshidrocolesterol,[5] que se transforma en la vitamina D_3 a través de un proceso en etapas. En la primera etapa se produce la apertura fotoquímica del anillo **B** inducida por acción de la luz UV para dar la previtamina D_3.[6] La segunda etapa es una isomerización térmica espontánea de la previtamina D_3, a través de un desplazamiento sigmatrópico antarafacial [1,7] de hidrógeno dando lugar a la vitamina D_3 (Esquema 2).

Esquema 2. Biosíntesis de la vitamina D_3.



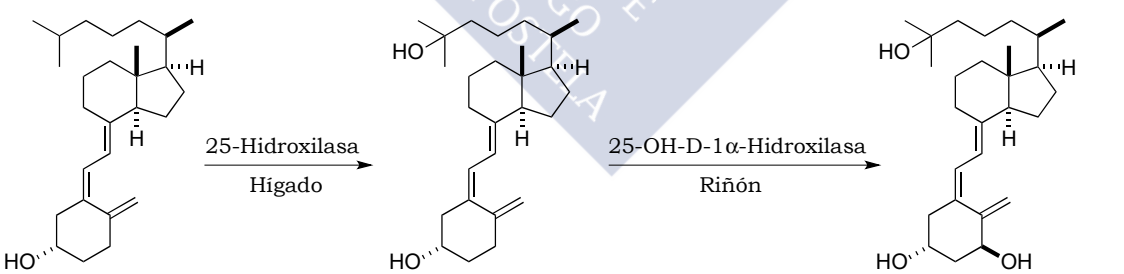
(5) Norman AW. Vitamin D. The calcium homeostatic steroid hormone. *Academic press, New York*, **1979**.
(6) Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D_3: a unique photoendocrine system. *J. Invest. Dermatol.* **1981**, *76*, 51-58.

3 ACTIVACIÓN METABÓLICA DE LA VITAMINA D_3.

La vitamina D_3 se transporta por el torrente sanguíneo hasta el hígado donde se somete a una primera hidroxilación por la enzima 25-hidroxilasa, codificada como CYP2R1, para transformarse en la 25-hidroxivitamina D_3, cuya formación en el hígado está regulada por los niveles de vitamina D_3 y de sus metabolitos en el plasma sanguíneo mediante procesos de retroalimentación.

A concentraciones fisiológicas, la 25-hidroxivitamina D_3 no es la forma activa a nivel de órganos diana sino que es transportada por el torrente sanguíneo asociada a la DBP (proteína transportadora de la vitamina D) hasta el riñón, donde la enzima 25-OH-D-1α-hidroxilasa, codificada como CYP27A1, produce una segunda hidroxilación en la posición 1α, obteniéndose la hormona 1α,25-dihidroxivitamina D_3 (1,25D, calcitriol), el metabolito más activo de la vitamina D_3, que se comporta como una hormona esteroidal (Esquema 3),[7] aunque otros metabolitos, como la 24*R*,25-dihidroxivitamina D_3 [24*R*,25-$(OH)_2D_3$] y la 3-epi-1α,25-$(OH)_2D_3$, se han relacionado con ciertas respuestas biológicas asociadas a la vitamina D_3.[8] La concentración de calcitriol en el plasma sanguíneo está cuidadosamente regulada mediante procesos de retroalimentación con las concentraciones de 25-OH-D_3, de 24*R*,25-$(OH)_2D_3$ y de la hormona paratiroidea. La vitamina D_3 es, por lo tanto, una prohormona y no una verdadera vitamina.

Esquema 3. Activación biológica de la vitamina D_3.



Vitamina D_3 — 25-Hidroxivitamina D_3 — 1α,25-Dihidroxivitamina D_3

(7) Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D_3 in the skin of poikilothermic animals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA **1995**, *92*, 3124-3126.

(8) (a) van Leeuwen JPTM, van den Bemd GJCM, van Driel M, Buurman CJ, Pols HAP. 24,25-Dihydroxyvitamin D_3 and bone metabolism. *Steroids* **2001**, *66*, 375-380. (b) Dean DD, Boyan BD, Schwart Z, Muniz OE, Carreno MR, Maeda S, Howell DS. Effect of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and 24*R*,25-dihydroxyvitamin D_3 on metalloproteinase activity and cell maturation in growth plate cartilage in vivo. *Endocrine* **2001**, *14*, 311-323.

3.1 Actividad biológica de la hormona 1α,25-dihidroxivitamina D_3 y sus aplicaciones clínicas.

La 1α,25-dihidroxivitamina D_3 es responsable del mantenimiento de las concentraciones de calcio y fosfato en los líquidos extracelulares en un rango normal (homeostasis mineral) y varios procesos celulares como la activación de la diferenciación celular, inhibición de la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis y también la inmunomodulación.[9]

Además, el descubrimiento del receptor nuclear (VDR, Vitamin D nuclear receptor) de la hormona 1,25D en una serie de tejidos y órganos no relacionados con las funciones clásicas, ha hecho que se asocie su actividad con la diferenciación y proliferación celular, la respuesta inmune y el cáncer.
Las nuevas formas de la 1,25D la han convertido en un potencial fármaco para el tratamiento de varias enfermedades como la osteoporosis, la psoriasis, la osteodistrofia renal y varios tipos de cáncer (mama, colon, próstata, leucemia, etc). Sin embargo, la utilidad clínica de esta hormona es limitada debido a que la dosis farmacológica necesaria para el tratamiento provoca efectos calcémicos colaterales que producen un aumento de la reabsorción ósea y la calcificación de tejidos blandos (hipercalcemia).[10] Este problema ha llevado al desarrollo de análogos sintéticos de la 1,25D con efectos terapéuticos similares o superiores pero con efectos calcémicos bajos o nulos.

Hasta la fecha se han sintetizado más de 3000 análogos modificados en todas las posiciones de la 1,25D, sobre todo en la cadena lateral y en el anillo **A**.[11]

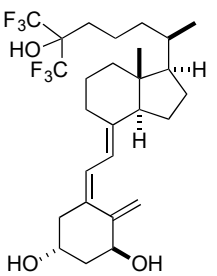
Algunos análogos se encuentran en fase preclínica para el tratamiento del cáncer y la psoriasis (Figura 1). Y otros ya han encontrado aplicación clínica como se muestra en la Figura 2.

(9) (a) Vitamin D. Feldman D, Glorieoux FH, Pike JW, (Eds.). Academic Press: New York, **2005**. (b) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolski E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **2005**, *289*, F8-F28. (c) Proceedings of the 14th Workshop on Vitamin D. Bouillon R, Norman AW, Pasqualini JR, Eds. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *121*, 1-478; **2007**, *103*, 201-822; **2004**, *89-90*, 1-633.

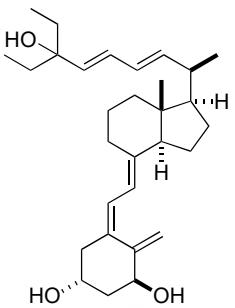
(10) (a) Ettinger RA, Deluca HF. The vitamin D endocrine system and its therapeutical potential. *Adv. Drug Res.* **1996**, *28*, 269-312. (b) Stein MS, Wark DL. An update on the therapeutic potential of the vitamin D analogues. *Expert. Opin. Invest. Drugs.* **2003**, *12*, 825-840. (c) Debb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 684-700.

(11) Calberg C, Molnár F. Current status of vitamin D signaling and its therapeutic applications. *Curr. Top. In Med. Chem.* **2012**, *12*, 528-547.

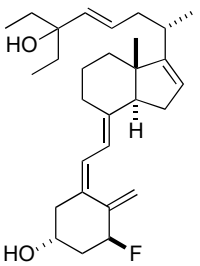
Figura 1. Análogos en fase preclínica para el tratamiento del cáncer y la osteoporosis.



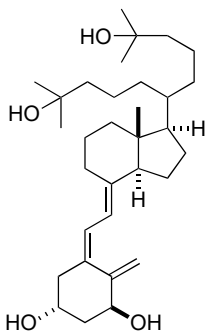
Falecalcitriol
Taisho-Sumimoto
Hiperparatiroidismo
Osteoporosis
Cácer colon



Seocalcitol (EB1089)
Leo
Cáncer de mama
Cáncer colon
Cáncer páncreas

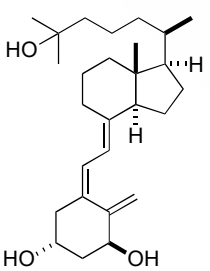


Ro 26-9228
Hoffman-La Roche
Osteoporosis

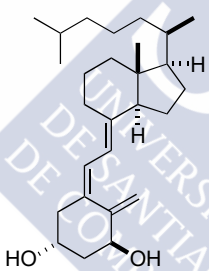


Gemini
Uskokovic
Cáncer

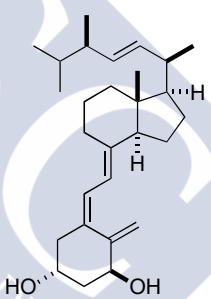
Figura 2. Análogos de vitamina D en fase clínica incluyendo la propia hormona.



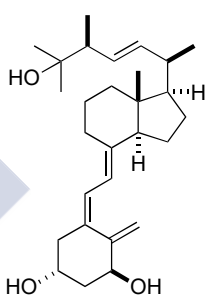
1 α,25-Dihidroxivitamina D_3
(Calcitriol, Rocaltrol)
Hoffman-La Roche
HPT, Fallo renal
Osteoporosis
Raquitismos
Psoriasis



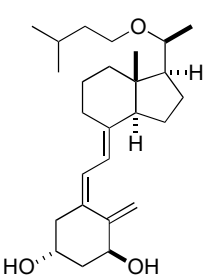
Alfacalcidol
(One-Alpha)
Leo
HPT
Fallo renal
Osteoporosis



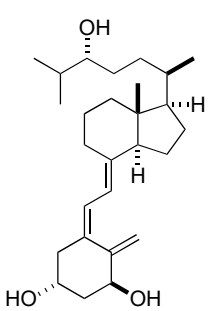
Doxercalciferol
(Hectoral)
Bone Care Int
HPT



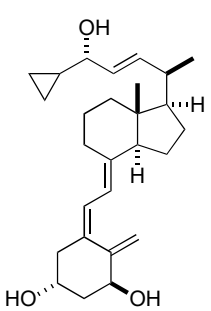
Zemplar
Abbot Lab
HPT



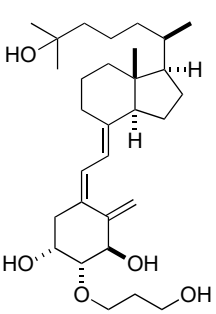
Maxacalcitol
(OCT)
Chugal
Psoriasis



Bonalfa
Teijin-Fujisawa
Psoriasis



Daivonex
(Calcipotriol)
(MC903)
Leo
Psoriasis



ED-71
Eldecalcitol
Chugai
Osteoporosis

4 TRANSPORTE DE LA VITAMINA D_3.

La vitamina D_3 y sus metabolitos [25-OH-D_3, 24*R*,25-$(OH)_2D_3$ y 1,25D] son moléculas altamente lipofílicas por lo que su transporte en el torrente sanguíneo a los distintos tejidos diana requiere la unión a proteínas transportadoras como la DBP (Vitamin D Binding Protein).[12] La DBP protege a las moléculas de la degradación metabólica[13] prolongando su tiempo de vida media in vivo y, por lo tanto, prolongando sus efectos biológicos así como también ejerciendo un control en los niveles de 25-OH-D_3.

5 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D.

Los efectos fisiológicos de la vitamina D se manifiestan a través de *efectos genómicos* (de respuesta tardía), que implican la regulación de la expresión génica en la que el calcitriol interacciona con su receptor nuclear (VDR).

5.1 Mecanismo genómico.

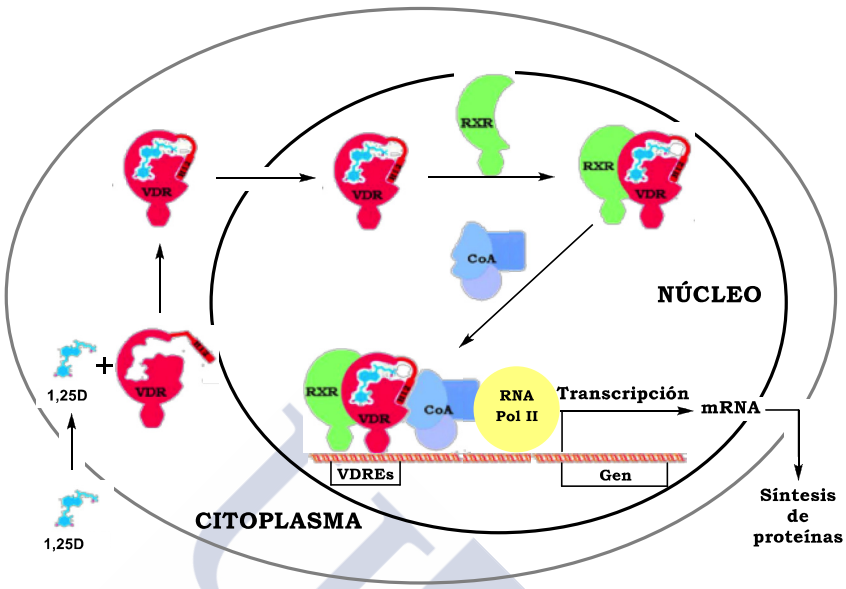
La mayoría de las acciones biológicas que realiza la 1,25D tienen lugar mediante la interacción con su receptor nuclear (VDR) y una posterior transcripción genética que origina la producción de las proteínas responsables de la activación o mediante la represión de la transcripción de estos genes.

5.1.1 Modo de acción.

La hormona 1,25D, una vez que ha atravesado la membrana celular, se une a su receptor nuclear con elevada afinidad (K_D ~ 10^{-10} M). El VDR dentro de la célula puede encontrarse tanto en el citoplasma como en el núcleo celular. Sin embargo, es en el núcleo donde ejerce sus funciones biológicas mediante la interacción con el DNA y con otros factores transcripcionales. Por lo tanto, la 1,25D puede unirse al VDR nuclear o citoplasmático, pero en el segundo caso es transportada rápidamente al núcleo celular para ejercer sus funciones (Esquema 4).[14]

(12) Feldman D, Glorieux FH, Pike JW. Vitamin D. Academic Press: 2nd edition, San Diego, **2005**.
(13) White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D binding protein. *Trends Endocr. Metab*. **2000**, *16*, 320-327.
(14) Kawata M. Subcellular steroid/nuclear receptor dynamics. *Arch. Histol. Cytol.* **2001**, *64*, 353-368.

Esquema 4. Mecanismo de acción de la 1,25D.



La formación del complejo ligando-VDR induce un importante cambio conformacional en el extremo C-terminal del dominio de unión al ligando (LBD) del VDR.

La hormona llega a la célula a caballo de la proteína transportadora y luego atraviesa la membrana celular por un mecanismo todavía no esclarecido y penetra en el dominio de enlace del receptor de la vitamina D donde queda atrapado por cierre de la hélice protéica 12. El complejo calcitriol-VDR no puede inducir la transcripción genética por si solo, para ello es necesario que se una al receptor X del ácido 9-*cis*-retinoico (RXR). El heterodímero resultante, formado por ambos receptores nucleares, con ayuda de cofactores, interacciona con zonas específicas del ADN para poner en marcha la maquinaria transcripcional responsable de la formación de proteínas que inducen las respuestas biologicas.

5.1.2 Receptor nuclear de la vitamina D (VDR).

El VDR es un receptor nuclear que juega un papel importante en la diferenciación, proliferación y homeostasis del calcio. [15] Ha sido identificado como una importante diana farmacéutica para el tratamiento de trastornos, enfermedades de la piel, cáncer y

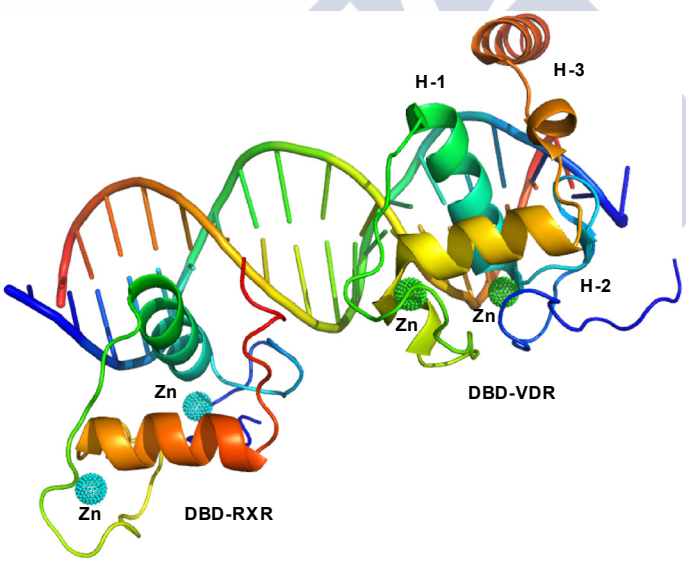
(15) Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2001**, *2*, 203-216.

enfermedades autoinmunes. El VDR es un factor de transcripción, el cual es activado por el calcitriol (1α,25-dihidroxivitamina D_3) y otros metabolitos de la vitamina D.

El VDR humano se divide en dos dominios:

El dominio de unión al DNA (DBD, DNA Binding Domain) cuya principal función es anclar el VDR a ciertas regiones específicas del DNA, llamadas elementos de respuesta de la vitamina D (VDREs), es el responsable de la dimerización del receptor. Aunque el VDR puede dimerizar consigo mismo o con el receptor X del ácido 9-*cis*-retinoico (RXR), solamente su heterodímero con el RXR es biológicamente activo. En el 2004, se determinó la estructura cristalográfica del heterodímero formado por el fragmento correspondiente al DBD del VDR y el DBD del RXR unido a un elemento de respuesta de la vitamina D (Figura 3).[16]

Figura 3. Estructura cristalina del heterodímero formada por DBD-RXR y el DBD-VDR unido a un fragmento de DNA (código PDB: 1YNW).



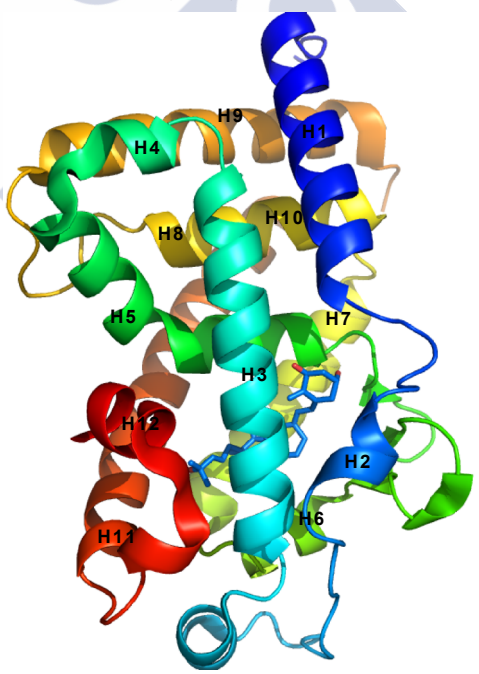
El dominio de unión al ligando (LBD, Ligand Binding Domain) situado en el extremo carboxi-terminal del VDR, es el responsable de la elevada especificidad y afinidad con la que la proteína se une a la hormona 1,25D.

(16) Shaffer PL, Gewirth DT. Structural analysis of RXR-VDR interactions on DR3 DNA. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *89-90*, 215-219.

La estructura cristalina del VDR(LBD) mutado es similar a la estructura del LBD de otros receptores nucleares; posee trece hélices α que se intercalan en tres capas, y tres hebras, que forman una lámina β. La nomenclatura se basa en la utilizada para la estructura del RXR(LBD) humano. Las hélices α se enumeran de H1 a H12 comenzando por el extremo N-terminal. La hélice H12 contiene una región conocida como función de activación dependiente de ligando que permite la interacción del VDR con otras proteínas nucleares, con coactivadores y/o con correpresores de la transcripción al unirse el LBD con el ligando.

En el 2000, Moras *y col.* publicaron la estructura cristalina de un LBD mutado del VDR complejado con la hormona 1,25D (Figura 4).[17] La mutación en el LBD consistió en la eliminación de los residuos 165-215 del dominio de inserción del VDR natural. El VDR-LBD mutado demostró ser plenamente funcional, exhibiendo las mismas propiedades biológicas (unión, transactivación, heterodimerización) que el VDR natural.

Figura 4. Estructura cristalina del VDR(LBD) unido al calcitriol (código PDB: 1DB1).



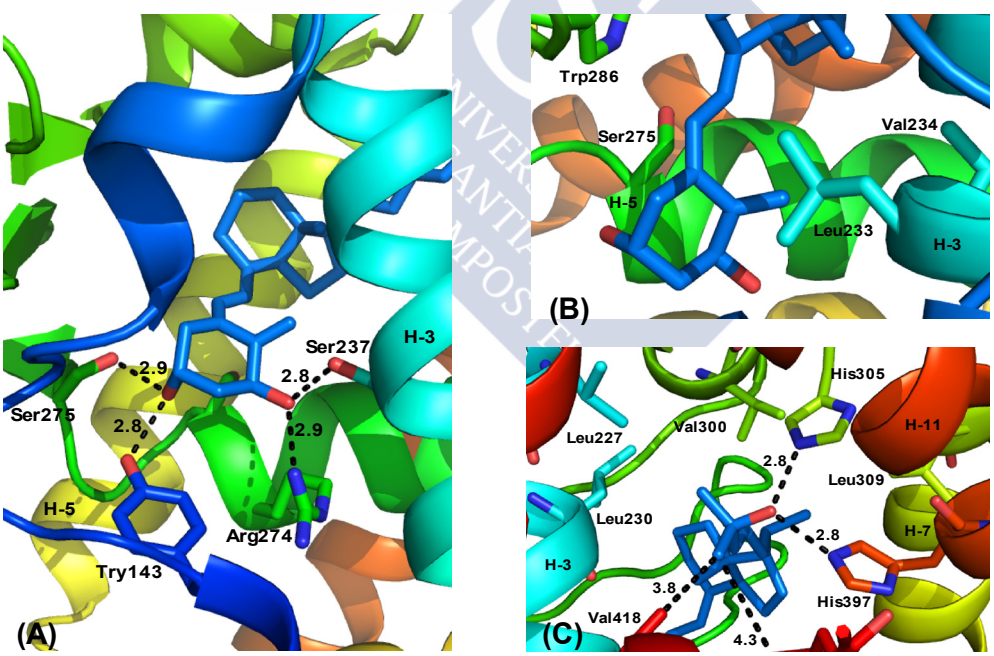
(17) Rochel N, Wurtz JM, Mitschler BK, Moras D. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol. Cell* **2000**, *5*, 173-179.

5.1.3 Estudio de las interacciones entre la 1,25D y su receptor.

La 1α,25-dihidroxivitamina D_3 exhibe sus efectos biológicos a través de la unión al VDR ejerciendo un cambio conformacional en la hélice 12 (H12) que activa la región AF-2 (función de activación dependiente del ligando), provocando una reducción por la afinidad hacia los correpresores y aumentando la afinidad por el reclutamiento de coactivadores.
Este reordenamiento estructural dispone a la AF-2
de tal manera que permite la interacción del VDR con otras proteínas nucleares, con coactivadores y/o correpresores de la transcripción.

Estudios de las interacciones entre la 1,25D en el centro activo de su receptor y análisis de las estructuras cristalinas de complejos ligando-VDR (Figura 5) permiten determinar pequeñas modificaciones en las interacciones ligando-receptor que pueden modular la interacción entre la H12 y los coactivadores y, como consecuencia, su respuesta biológica.

Figura 5. Interacciones más relevantes del calcitriol en el centro activo del receptor.



Al analizar la estructura cristalina del complejo 1α,25D-VDR se observan que las interacciones polares e hidrofóbicas son las que estabilizan la 1α,25-$(OH)_2D_3$ en el bolsillo de unión.[18]

Dentro de las interacciones polares se pueden destacar los enlaces de hidrógeno formados entre el hidroxilo de la posición C-3β, que establece dos enlaces de hidrógeno con la Ser278 (H5) y la Tyr143, mientras que el hidroxilo de la posición C-1α forma enlaces de hidrógeno con la Ser237 (H3) y la Arg274 (H5). La Arg274 contribuye a la estabilización del complejo por formación de enlaces de hidrógeno con una serie de moléculas de agua que se encuentran en las proximidades de la posición C-2 (Figura 5 A).

El sistema triénico de la 1α,25-dihidroxivitamina D_3 se encuentra ubicado en un canal hidrofóbico, rodeado por los aminoácidos Ser275 (bucle H5-β5) y Trp286 (β1) por una de las caras y con la Leu233 (H3) por la otra. La cara α del anillo C también interacciona con el Trp286, mientras que el metilo C-18 lo hace con la Val234 (H3) (Figura 5 B).

Los residuos hidrofóbicos Leu227, Leu230, Val300 y Leu309, no sólo interaccionan con la cadena lateral del ligando sino que también lo hacen con otros aminoácidos de forma que ayudan a mantener la conformación activa del receptor nuclear.[19] El hidroxilo de la posición C-25 se une mediante enlaces de hidrógeno a los aminoácidos His305 (bucle H6-H7) e His397 (H11) (Figura 5 C).

Las interacciones de van der Waals adquieren gran importancia ya que permiten a la hélice H12, en su posición activa, establecer dos interacciones directas con el metilo Me-27 de la cadena lateral a través de los residuos Val418 y Phe422.

(18) (a) Yamada S, Shimizu MN, Yamamoto K. Structure-function relationships of vitamin D including ligand recognition by the vitamin D receptor. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 89-115. (b) Rochel N, Moras D. Ligand binding domain of vitamin D receptor. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1229-1241.

(19) Yamamoto K, Abe D, Yoshimoto N, Choi M, Yamagishi K, Tokiwa H, Shimizu M, Makishima M, Yamada M. Vitamin D receptor: Ligand recognition and allosteric network. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1313-1324.

6 ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D CON UNA UNIDAD ADAMANTÁNICA EN LA CADENA LATERAL.

Análogos sintéticos de vitamina D han sido utilizados con éxito en el tratamiento de trastornos como la psoriasis, la osteoporosis, y el hiperparatiroidismo secundario y tienen un inmenso potencial como agentes terapéuticos para el tratamientno de enfermedades autoinmunes, cánceres, y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, sus efectos adversos, como la hipercalcemia, la reabsorción ósea y la calcificación de tejidos blandos, limitan la aplicación clínica de los agonistas del VDR en el tratamiento de tumores malignos y trastornos del sistema inmune.

La necesidad de ligandos del VDR con potente actividad anti-proliferativa que no ejerzan efectos adversos sobre el metabolismo del calcio ha implementado esfuerzos sintéticos en el área. A fecha de hoy, sigue siendo necesario el desarrollo de ligandos de VDR sin acción hipercalcémica para el desarrollo de nuevas terapias.

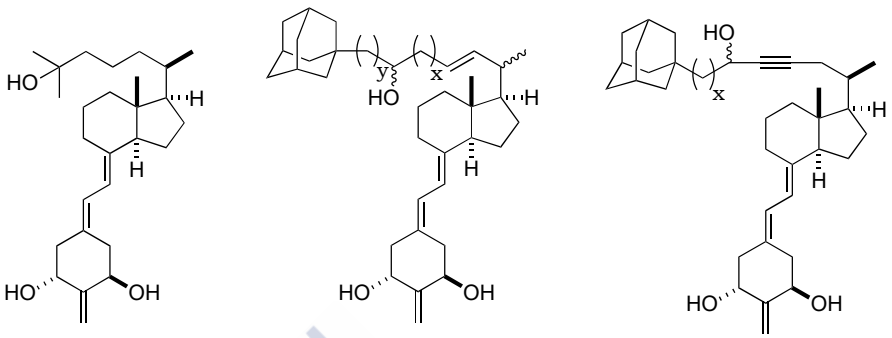
Se han propuesto nuevos análogos con un grupo adamantilo en la posición terminal de la cadena lateral con el fin de modificar la interaccion con la H12 y los residuos Val414 y Phe418, que son importantes para la transcripción.

Tomando como base el superagonista 2MD,[20] Yamada *y col.*[21] diseñaron nuevos análogos de la vitamina D que carecen del grupo metilénico C-19 y poseen un fragmento adamantánico en la cadena lateral (Figura 6).

(20) (a) Shevde NK, Plum LA, Clagett-Dame M, Yamamoto H, Pike JW, DeLuca HF. A potent analog of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 selectively induces bone formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 13487−13491. (b) Plum LA, Fitzpatrick LA, Ma X, Binkley NC, Zella JB, Clagett-Dame M, DeLuca HF. 2MD, a new anabolic agent for osteoporosis treatment. *Osteoporosis Int.* **2006**, *17*, 704−715

(21) Kudo T, Ishizawa M, Maekawa K, Nakabayashi M, Watarai Y, Uchida H, Tokiwa H, Ikura T, Ito N, Makishima M, Yamada S. Combination of triple bond and adamantane ring on the vitamin D side chain produced partial agonists for vitamin D receptor. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4073-4087.

Figura 6. Súper agonista 2MD y análogos de la vitamina D con una unidad adamantánica en la cadena lateral.



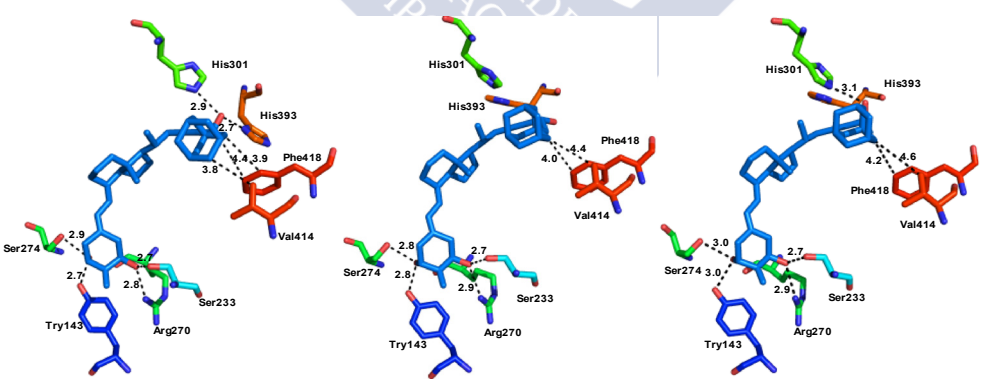
2MD

ADNY: y=0, x=0, 20*R*,24*R*
ADTT: y=1, x=0, 20*S*,25*R*
ADMI1: y=1, x=1, 20*R*,25*S*
ADMI2: y=1, x=1, 20*R*,25*R*
ADMI3: y=1, x=1, 20*S*,25*S*
ADMI4: y=1, x=1, 20*S*,25*R*

ADTK2: x=0, 25*R*
ADTK1: x=0, 25*S*
ADTK3: x=1, 25*R*
ADTK4: x=1, 25*S*

Como se puede observar en la Figura 7 las diferencias estructurales de las cadenas laterales y la posición que adopta el fragmento adamantánico de los ligandos ADTK1, ADTK3, ADTK4 provoca interacciones de distinta intensidad con los residuos Val414 y Phe418 que explican sus propiedades selectivas.

Figura 7. Interacciones del anillo adamantánico con los resíduos en el complejo ligando: rVDR(LBD).



ADTK1 ADTK1 ADTK1

Estos análogos adamantánicos mostraron afinidades significativas por el VDR, actividades agonísticas parciales, y selectividades en la expresión de genes en diversos tipos de células.

Se ha observado que el grupo adamantilo se ubica hacia la H12 modificando el centro activo, permitiendo interacciones con los residuos Phe418 y Val414 situadas en esta hélice. La introducción de un grupo tan voluminoso provoca pequeñas modificaciones en las interacciones ligando-receptor que pueden modular la interacción entre la H12 y los coactivadores y en consecuencia, la actividad biológica.

7 MIMÉTICOS NO ESTEROIDALES DE LA VITAMINA D.

Recientemente se han desarrollado miméticos prometedores de la vitamina D no secoesteroidales,[22,23,24] que presentan propiedades ventajosas en comparación con los análogos secoesteroidales, como la modulación diferencial del VDR, alteraciones del perfil farmacodinámico y/o farmacocinético.

Se han desarrollado ligandos no secoesteroidales, no calcémicos, y de actividad selectiva, de potencial valor terapeutico.

7.1 Miméticos no secoesteroidales de la vitamina D_3.

Se conocen varios análogos secoesteroidales que encuentran aplicación clínica sobre todo en el tratamiento de raquitismo, hiperparatiroidismo, psoriasis y osteoporosis, pero todavía no se ha desarrollado ninguno para el tratamiento del cáncer debido a que las dosis farmacológicas requeridas inducen hipercalcemia.[25] Esta limitación ha despertado el interés de los químicos por el desarrollo de ligandos no secoesteroidales del VDR que mimeticen el comportamiento de la hormona 1,25D sin generar los efectos calcémicos secundarios. Estos compuestos imitan varias actividades *in vitro* de la 1,25D, como la interacción con el VDR, la activación transcripcional, la inhibición a la proliferación celular y a la diferenciación celular. Estos miméticos son de interés potencial como fármacos porque pueden presentar propiedades selectivas ventajosas, como consecuencia de una

(22) Boehm MF, Fitzgerald P, Zou A, Elgort, MG.; Bischoff, ED.; Mere L, Mais DE, Bissonnette RP, Heyman RA, Nadzan AM, Reichman M, Allegretto EA. Novel nonsecosteroidal vitamin D mimics exert VDR-modulating activities with less calcium mobilization than 1, 25-dihydroxyvitamin D_3. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 265-275.

(23) Swann SL, Bergh J, Farach-Carson MC, Ocasio CA, Koh JT. Structure-based design of selective agonists for a rickets-associated mutant of the vitamin D receptor. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13795-13805.

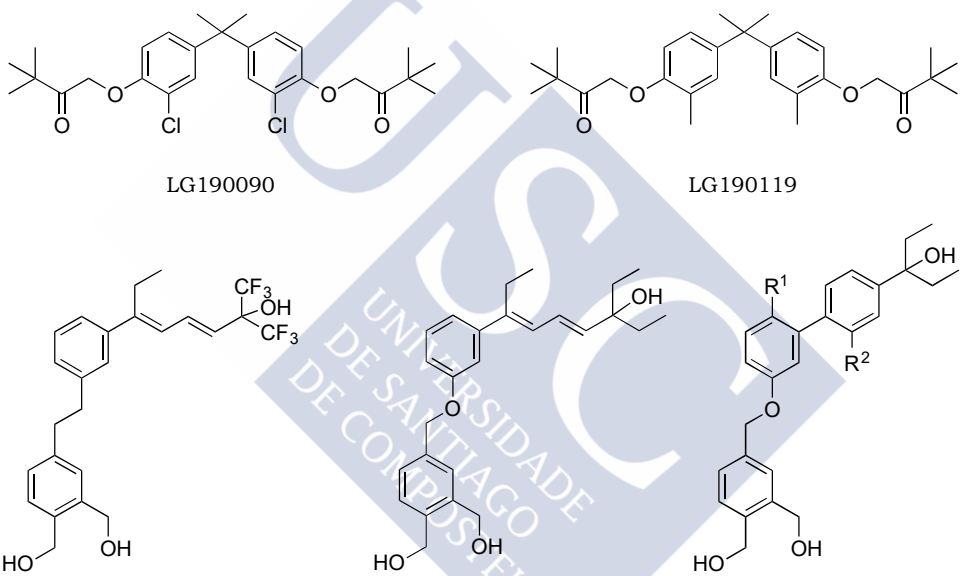
(24) Hosoda S, Tanatani A, Wakabayashi K, Makishima M, Imai K, Miyachi H, Nagasawa K, Hashimoto Y. Ligands with a 3, 3-diphenylpentane skeleton for nuclear vitamin D and androgen receptors: Dual activities and metabolic activation. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5489.

(25) (a) Ettinger RA, Deluca HF. The vitamin D endocrine system and its therapeutical potential. *Adv. Drug Res.* **1996**, *28*, 269-312. (b) Stein MS, Wark DL. An update on the therapeutic potential of the vitamin D analogues. *Expert. Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 825-840. (c) Debb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 684-700.

diferente modulación del VDR o diferentes comportamientos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

Varios miméticos exhiben actividades biológicas similares a la 1,25D en células Hela,[22,26] estabilizando el VDR(LBD) en su conformación agonista (Figura 8). Las bases moleculares para la actividad transcripcional de estos miméticos incluyen la conservación de los enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas de van der Waals del ligando natural en el centro activo del receptor del VDR. Estas propiedades combinadas con sus bajos efectos calcémicos hacen que sean miméticos con potenciales aplicaciones clínicas.

Figura 8. Algunos mímeticos no secoesteroidales de la 1,25D.



7.2 Miméticos carboránicos no secoesteroidales de la vitamina D_3.

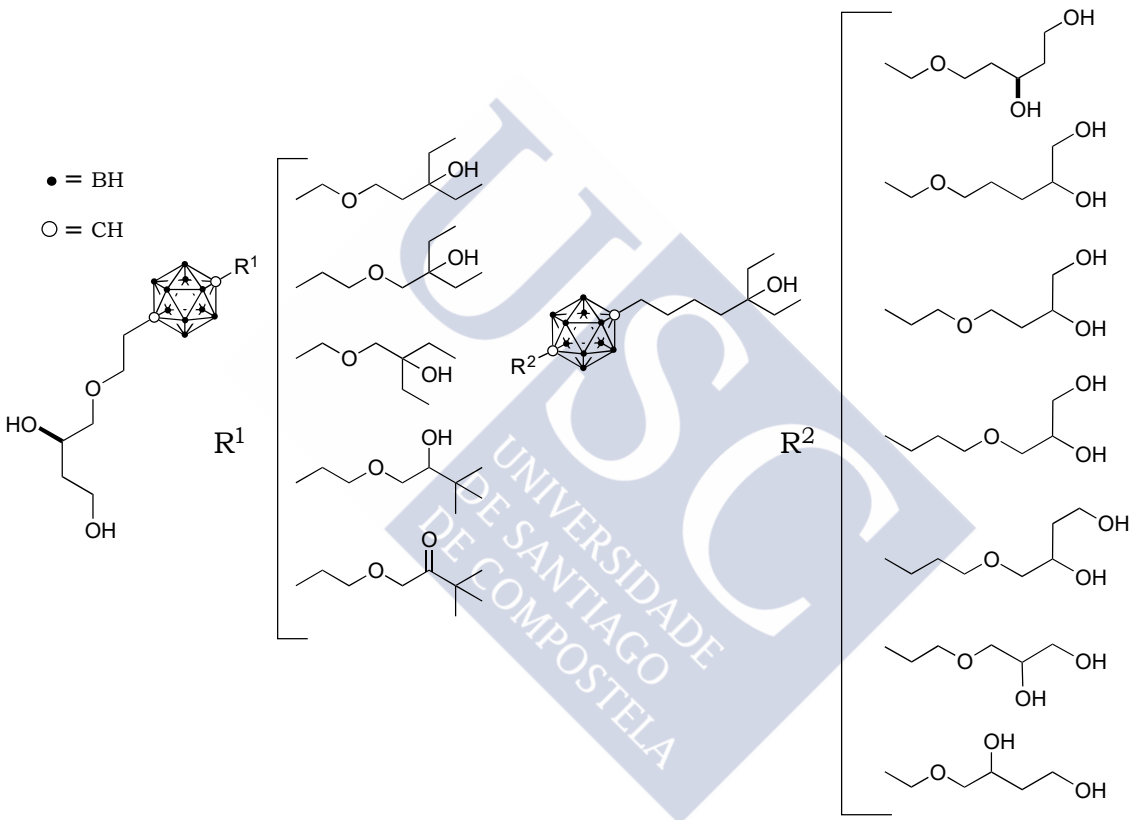
La necesidad de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha llevado al desarrollo de nuevos análogos no secoesteroidales con una unidad *p*-carboránica en su estructura.

(26) Ciesielski F, Sato Y, Chebaro Y, Moras D, Dejaegere A, Rochel N. Structural basis for the accommodation of bis- and tris-aromatic derivatives in vitamin D nuclear receptor. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8440−8449.

Una característica importante de los carboranos es su superficie hidrofóbica compuesta por elementos B-H, ya que las interacciones hidrofóbicas juegan un papel importante entre las proteínas y los compuestos bioactivos.

Fujii *y col.*[27] han sido pioneros en la obtención de mímicos no secoesteroidales de la vitamina D con unidades de 1,2-*closo*-carborano que sustituye al biciclo CD de la hormona natural 1,25D (Figura 9).

Figura 9. Estructura de carboranos como miméticos de la vitamina D.



Estudios de cristalización de estos ligandos en el VDR demostraron que estos miméticos presentan un comportamiento similar al de la vitamina D puesto que el hidroxilo primario y el secundario se corresponden con el 1α-OH y 3α-OH de la 1α,25-dihidroxivitamina D_3 mientras el hidroxilo terciario se corresponde con el de la posición 25.

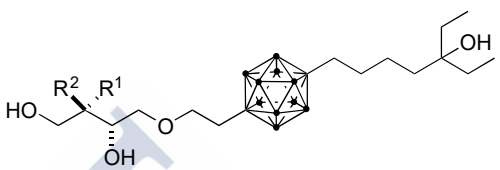
Estos resultados sugirieron que las modificaciones estructurales utilizadas en este tipo de miméticos de vitamina D podrían ser útiles para el desarrollo de nuevos ligandos del VDR

(27) Fujii S, Kano A, Songkram C. Synthesis and structure-activity relationship of *p*-carborane-based non-secosteroidal vitamin D analogs. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1227-1235.

no secoesteroidales.[28] Kagechika y *col* diseñaron y sintetizaron miméticos *p*-carboránicos con unidades estructurales más refinadas para profundizar en el análisis estructura-actividad.[29]

La actividad de los derivados carboránicos sintetizados ha sido evaluada en términos de inducción de diferenciación celular en líneas celulares HL-60 y comparados con la 1α,25-$(OH)_2D_3$ como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Potencial de diferenciación celular de los análogos no secoesteroidales.



Compuesto	R^1	R^2	EC_{50} (nM)
1α,25-$(OH)_2D_3$	-	-	4.4
A	-H	-H	47
B	$=CH_2$		6.1
C	-Me	-H	27
D	-H	-Me	53
E	-Et		78
F	-OH	-H	63
G	-H	-OH	200
H	-OMe	-H	8.4
I	-H	-OMe	34
J	-H	-H	74

(28) (a) Fujii S, Goto T, Ohta K, Hashimoto Y, Suzuki T, Ohta S, Endo Y. Potent androgen antagonists based on carborane as a hydrophobic core structure. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4654-4662; (b) Fujii S, Yamada A, Tomita K, Nagano M, Goto T, Ohta K, Harayama T, Endo Y, Kagechika H. *p*-Carborane-based androgen antagonists active in LNCaP cells with a mutated androgen receptor. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 877-880 (c) Endo Y, Iijima T, Yamakoshi Y, Yamaguchi M, Fukasawa H, Shudo K. Potent estrogenic agonists bearing dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic pharmacophore. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1501-1504; (d) Endo Y, Iijima T, Yamakoshi Y, Fukasawa H, Miyaura C, Inada M, Kubo A, Itai A. Potent estrogen agonists based on carborane as a hydrophobic skeletal structure: A new medicinal application of boron clusters. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 341-355; (e) Iijima T, Endo Y, Tsuji M, Kawachi E, Kagechika H, Shudo K. Dicarba-*closo*-dodecaboranes as a pharmacophore. Retinoidal antagonists and potential agonists. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 398-404; (f) Ohta K, Iijima T, Kawachi E, Kagechika H, Endo Y. Novel retinoid X receptor (RXR) antagonists having a dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5913-5918.

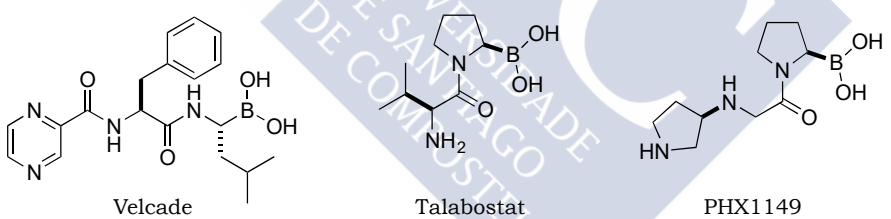
(29) Fujii S, Sekine R, Kano A, Masuno H, Songkram C, Kawachi E, Tomoya H, Tanatani A. Kagechika H. Structural development of *p*-carborane-based potent non-secosteroidal vitamin D analogs. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5891-5901.

El compuesto ***B*** fue el que exhibió una mayor actividad en comparación con la 1α,25-$(OH)_2D_3$, junto con el compuesto ***H.*** Se puede observar una gran diferencia de actividad entre las configuraciones *trans* y *cis* de los compuestos ***C***, ***F*** y ***H*** frente a ***D***, ***G*** y ***I***. La introducción de sustituyentes apróticos consigue mejorar la actividad mientras que la introducción de grupos geminales hacen a los derivados carboránicos no son efectivos.

7.2.1 Introducción.

La química orgánica juega un importante papel en química médica ya que la mayoría de los fármacos actuales son de procedencia orgánica. La utilización de heteroátomos, elementos vecinos al carbono como el oxígeno, nitrógeno y halógenos permiten una gran diversidad en la industria farmacéutica. El interés en este campo ha abierto líneas de trabajo prometedoras en la química médica[30] y recientemente se han desarrollado algunos compuestos de boro que se encuentran en fase de ensayos clínicos en humanos como Velcade (Bortezomib) fue el primer fármaco conteniendo boro que ha sido ensayado clínicamente y ha sido comercializado para el tratamiento del mieloma. Talabostat y PHX1149 se encuentran en fase III de ensayos clínicos para el cáncer de pulmón y diabetes respectivamente (Figura 10).[31]

Figura 10. Compuestos de boro comercializados y en ensayos clínicos.



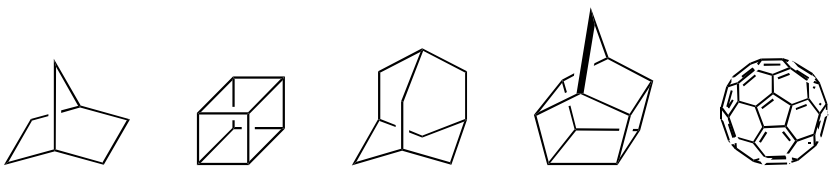
Una de las clases más importantes de los compuestos de boro son los clústers (poliedros) ya que mantienen una estrecha relación con las estructuras clásicas que han sido utilizadas hasta el momento en diseño de fármacos, como el norbornano (***K***), cubano (***L***), adamantano (***M***), pentaciclo [5.4.0.0.0.0] undecano (***N***) y fullerenos (***Ñ***) (Figura 11). Estas estructuras hidrófobas han demostrado una amplia variedad de actividades biológicas en las áreas de inhibición enzimática, canales iónicos, enfermedades neurológicas y en investigación antiviral. La utilización de estas estructuras ha mejorado las propiedades

(30) Jones B, Adams S, Miller GT, Jesson MI, Watanabe T, Wallner BP. Hematopoietic stimulation by a dipeptidyl peptidase inhibitor reveals a novel regulatory mechanism and therapeutic treatment for blood cell deficiencies. *Blood* **2003**, *102*, 1641-1648.

(31) (a) Hunter, P. Not boring at all. Boron is the new carbon in the quest for novel drug candidates. *EMBO Rep.* **2009**, *10*, 125-128. (b) Baker SJ, Ding CZ, Akama T, Zhang YK, Hernandez V, Xia Y. Therapeutic potencial of boron-conatining compounds *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1275-1288.

fisicoquímicas de los fármacos, favoreciendo el transporte a través de las membranas celulares y de la barrera cefalorraquídea, la unión al receptor y la resistencia a la degradación metabólica.[32]

Figura 11. Estructuras clásicas de los carbopoliciclos.



Un extenso conjunto de poliedros de boro denominados dicarba-*closo*-dodecarboranos han sido consideradas unidades estructurales de interés para el desarrollo de nuevos fármacos en el campo de la química médica.[32]

7.2.2 Carboranos.

Los carboranos son poliedros regulares de boros con caras triangulares en los cuales uno o más átomos de boro son sustituidos por átomos de carbono.

El prefijo *closo* indica una estructura deltaédrica (poliedro cerrado con las caras triangulares) con n+1 par de electrones deslocalizados en el clúster.

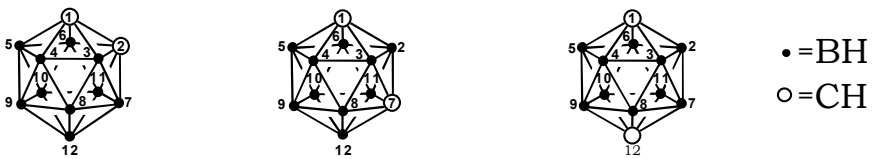
Los isómeros de $C_2B_{10}H_{12}$ son miembros de la serie de los *closo*-carboranos, de fórmula general $C_2B_{n-2}H_n$, donde n= 5-14. Los isómeros, *orto* (*closo*-1,2-carborano), *meta* (*closo*-1,7-carborano) y *para* (*closo*-1,12-carborano) (Figura 12) difieren en la posición de los átomos de carbono en el clúster.

Las reglas de la IUPAC establecen que la numeración de los vértices del clúster se basa en el eje de simetría de mayor orden de B_n original del poliedro, sucesivamente los anillos se enumeran en el sentido de las agujas del reloj. Tanto al carbono como a otros

(32) (a) Van der Schyf CJ, Geldenhuys WJ. Polycyclic compounds: ideal drug scaffolds for the design of multiple mechanism drugs? *Neurotherapeutics*, **2009**, *6*, 175-186. (b) Geldenhuys WJ, Malan SF, Bloomquist, JR, Marchand AP, Van der Schyf CJ. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: a focus on pentacycloundecane derivatives. *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 21-48.

heteroátomos se les asigna el número en función de su localización en el sistema periódico dando prioridad a los átomos de mayor número atómico.[33]

Figura 12. Isómeros de *closo*-carboranos.



closo-1,2-carborano *closo*-1,7-carborano *closo*-1,12-carborano
closo-orto-carborano *closo-meta*-carborano *closo-para*-carborano

7.2.3 Propiedades de los carboranos.

Los carboranos presentan características tanto estéricas como electrónicas para interaccionar con dianas farmacológicas y desencadenar una respuesta biológica mediante la unión a la proteína a través de interacciones hidrofóbicas aprovechando el carácter polar de los enlaces B-H.[34]

7.2.3.1 Geometría.

Los *closo*-carboranos son cluster rígidos con una forma icosaédrica distorsionada procedentes del dianión $B_{12}H_{12}^{2-}$.
Su geometría de jaula cerrada le proporciona una gran estabilidad química y la deficiencia electrónica de los átomos de boro determina las propiedades de los clústers.

Debido a la disposición de los vértices B-H y C-H se generan tres isómeros: *orto*, *meta* y *para*, en los cuales *orto* y *meta* mantienen una simetría C_{2v} mientras que el isómero *para* tiene una simetría D_{5d}.[35]

(33) Grimes RN. Carboranes, 2nd ed. *Elsevier*. **2011**, 7-8.
(34) Lesnikowski ZJ, Collect Czech. Boron units as pharmacophores – new applications and opportunities of boron cluster chemistry. *Chem. Commun*. **2007**, *72*, 1646-1658.
(35) Bohn RK, Bohn MD. The molecular structures of 1,2-, 1,7-, and 1,12-dicarba-*closo*-dodecaborane (12), $B_{10}C_2H_{12}$. *Inorg. Chem*. **1971**, *10*, 350-355.

Tabla 2. Parámetros geométricos de los isómeros de carboranos.

	Carboranos		
Parámetros	*orto*	*meta*	*para*
Simetría	C_{2v}	C_{2v}	D_{5d}

Las distancias B-B varían en presencia de átomos de carbono y en función de los isómeros en un rango de 1.76-1.81 Å.[35,36] Se conoce que las distancias C-H (1.07 Å) son más cortas de las distancias B-H (1.17 Å),[37] sin embargo las distancias C-C ya dependen del isómero y del sustituyente, viendose incrementadas tanto por efectos estéricos como electrónicos con sustituyentes voluminosos y dadores de electrones respectivamente.[38]

La introducción de sustituyentes en los átomos de boro permite obtener estructuras tridimensionales; esta versatilidad sintética permite utilizar las estructuras de los *closo*-carboranos como estructura base en el diseño de fármacos ya que otras estructuras están limitadas en dos dimensiones.

El volumen de todos los isómeros de los carboranos es comparable con el del adamantano y es dos veces mayor que el del benceno; esta relación se ha aprovechado en el diseño de fármacos.

7.2.3.2 Estructura electrónica.

Los *closo*-carboranos son clústers que revelan interacciones de enlace no clásicas dando lugar a una estructura electrónica general muy compleja. Los carboranos pueden describirse como compuestos aromáticos en tres dimensiones.

En las unidades *closo*-carborano tanto los átomos de boro como los átomos de carbono se encuentran hexacoordinados. Al tratarse de compuestos deficientes en carga, la estructura en estos clústeres no puede ser descrita en términos de enlaces covalentes basados

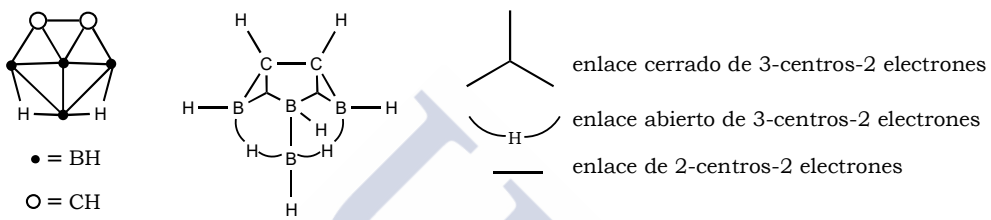
(36) (a) Turner AR. Robertson HE, Borisenko KB, Rankin DWH, Fox MA. Gas-phase electron diffraction studies of the icosahedral carbaboranes, *ortho*-, *meta*- and para-$C_2B_{10}H_{12}$. *Dalton Trans.* **2005**, 1310-1318.

(37) Hitchcock AP, Urquhart SG, Wen AT, Kilcoyne ALD, Tyliszczak T, Rühl, E, Kosugi N, Bozek JD, Spencer JT, McIlroy DN, Dowben PA. *J. Inner-Shell excitation spectroscopy of closo*-carboranes. *Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 3483-3493.

(38) (a) Oliva JM, Serrano-Andrés L, Klein DJ, Schleyer PvR, Michl J. Design of Carborane Molecular Architectures via Electronic Structure Computations. *Int. J. Photoenergy.* **2009**, 1-9. (b) Davidson MG, Hibbert TG, Howard JAK, Mackinnon A, Wade K. Definitive crystal structures of ortho-, meta- and para-carboranes: supramolecular structures directed solely by C-H···O hydrogen bonding to hmpa. *Chem. Commun.* **1996**, 2285-2286.

únicamente en interacciones del tipo 2-centros-2-electrones, sino que tiene que ser descrita mediante una combinación de estas últimas, con interacciones del tipo 3-centros-2-electrones en las que se hace necesario , desde el punto de vista de la TEV, la inclusión de enlaces covalentes dativos y en algunos casos la formación de puentes B-H-B (Figura 13).

Figura 13. Enlaces de los clústers de Boro.



Las reglas que gobiernan la estructura, el enlace y el conteo de electrones en los boranos y heteroboranos fueron estudiadas por Wade, Rudolph, Mingos y Willians, y son conocidas como 'Las reglas de Wade'.[39]

Los átomos de carbono son más electronegativos y prefieren posiciones no adyacentes entre ellos y se sabe que el enlace B-C es mucho más fuerte que el enlace C-C. Debido a esta característica, el isómero *para* es el más estable.[40]
Los derivados *orto* objeto de estudio en esta tesis disponen de dos carbonos contiguos lo que provoca una distribución de carga irregular a través de toda la unidad carboránica generando un momento dipolar permanente de 4.53 Debyes.[41]

El mayor carácter electronegativo de los átomos de C, respeto a los átomos de B, provoca una polarización de los enlaces C–B, dejando una mayor densidad de carga positiva sobre los dos átomos de B unidos simultáneamente a los dos C (posiciones 3 y 6) siendo la densidad de carga sobre los átomos de B más alejados mucho mayor. Por lo que las

(39) a) Williams RE. Carboranes and boranes; Polyhedra and polyhedral fragments. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 210–214. (b) Wade K. Structural significance of number of skeletal bonding electron-pairs in carboranes, Higher boranes and borane anions, and various transition-metal carbonyl cluster compounds. *Chem. Commun* **1971**, 792–793; (c) Mingos DMP. General theory for cluster and ring compounds of main group and transition- elements. *Nature-Physical Science* **1972**, *236*, 99-101.

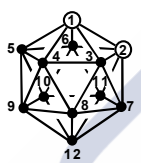
(40) Schleyer PR, Najafian K, Stability and three-dimensional aromaticity of *closo*-monocarbaborane anions, $CB_{n-1}H_n^-$, and *closo*-dicarboranes, $C_2B_{n-2}H_n$. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3454-3470.

(41) Laubengayer AW, Rysz WR. The dipole moments of the isomers of dicarbadecaborane, $B_{10}H_{10}C_2H_2$ *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1513-1514.

posiciones B(9) y B(12) seguidas de las B(8) y B(10) son las más susceptibles de ser atacadas electrofílicamente.

Se ha demostrado que la densidad electrónica en *o*-carborano decrece en el orden 9 (12) >8 (10) > 4 (5,7,11) > 3 (6) > 1 (2) (Figura 14).

Figura 14 Variación electrónica según la posición del *closo-orto*-carborano.



9 (12) >8 (10) > 4 (5,7,11) > 3 (6) > 1 (2)

closo-orto-carborano

La diferencia de densidad electrónica entre varias posiciones de los vértices da lugar a diferentes efectos inductivos y de resonancia, siendo estos últimos menos pronunciados.[42] Los *orto*-carboranos sustituidos en los C presentan un efecto electrón-atrayente debido a su baja densidad electrónica, sin embargo los átomos de B dependen de la posición de dicho átomo. Cuanto más alejado esté el átomo de B respecto al átomo de C mayor será el efecto electrón-dador. Los carboranos sutituidos sobre los átomos de B en las posiciones B3 y B6 son todavía electrón-atrayentes ya que aún están demasiado cerca de los átomos de C. Las posiciones B4 y sus equivalentes (B5,B7,B11) son electroneutros y los más alejados como el B8 y B10 son electrón-donadores debido a su alta densidad electrónica.[42]

7.2.3.3 Hidrofobia.

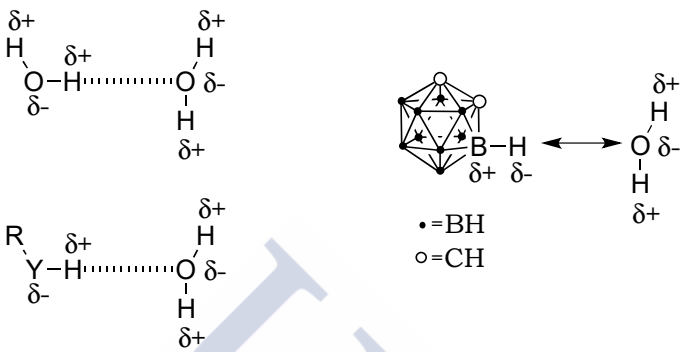
Los carbopoliciclos hidrófobos han demostrado diversos comportamientos biológicos de interés en áreas de inhibición enzimática, en canales iónicos, enfermedades neurológicas e investigación en antivirales.

El enlace B-H adquiere un carácter hidruro debido a la presencia de carga negativa localizada en los átomos de H unidos a los átomos de B, esto impide la formación de

(42) (a) Bregadze VI. Dicarba-*closo*-dodecaboranes $C_2B_{10}H_{12}$ and their derivatives. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 209-223. (b) Kalinin VN, Ol'shevskaya VA. Some aspects of the chemical behavior of icosahedral carboranes. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 815-836.

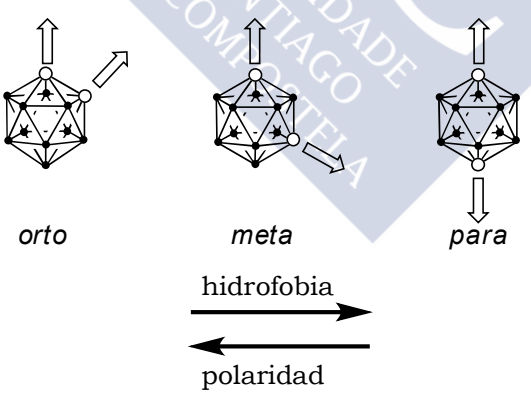
enlaces de hidrógenos clásicos (Figura 15) y en consecuencia le aporta al clúster un carácter lipófilo o hidrófobo.[43,44]

Figura 15. Justificación de la hidrofobia.



La hidrofobia del *closo*-carborano puede reducirse por la presencia de un momento dipolar, el cual es fuertemente dependiente de la posición de los átomos de C en el clúster. La hidrofobia de los isómeros del *closo*-carborano incrementa desde *orto* < *meta* < *para* (Figura 16).

Figura 16. Efecto de la polaridad sobre la hidrofobia de los closo-carboranos.



(43) Lesnikowski ZJ. Boron units as pharmacophores - new applications and opportunities of boron cluster chemistry. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 1646-1658.

(44) a) Hermansson K, Wojcik M, Sjöberg S. *o*-, *m*-, and *p*-Carboranes and their anions: ab initio calculations of structures, electron affinities, and acidities. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 6039-6048. b) Fauchere JL, Quang Do K, Jow PYC, Hansch C. Inusually strong lipophilicity of 'fat' or 'super' amino-acids, including a new reference value for glycine *Experientia* **1980**, *36*, 1203-1204.

7.2.3.4 Acidez.

La acidez de los C-H en el clúster va a depender de los isómeros. Esta acidez disminuye en orden de *orto*, *meta* y *para*,[44] siendo la afinidad por la unión al receptor inversamente proporcional a la acidez. Los protones unidos a los C del clúster son relativamente ácidos con unos valores de p*K*a (orto)= 22.0, p*K*a (meta)= 25.6, p*K*a (para)= 26.8 (Figura 17). Dichos protones son fácilemente desprotonados para generar nucleófilos. Mientras que los hidrógenos unidos al boro poseen un carácter hidruro reaccionando así con electrófilos (Figura 18).

Figura 17. Valores de pKa.

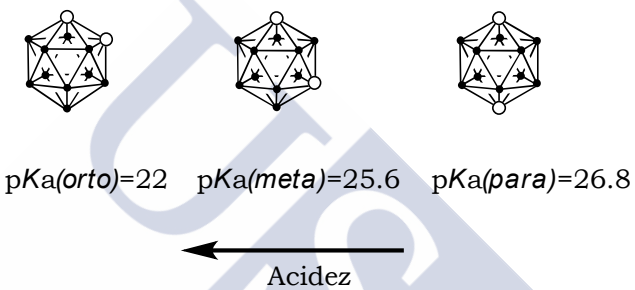
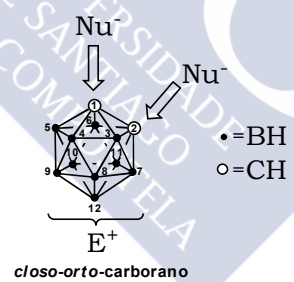


Figura 18. Reactividad del *orto*-carborano.



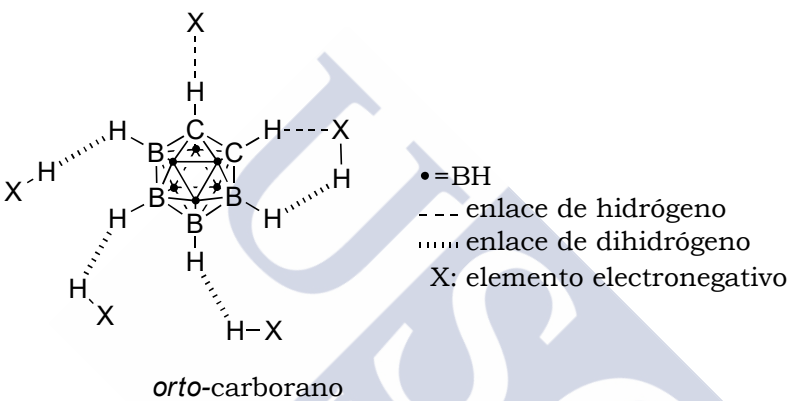
7.2.3.5 Interacciones intermoleculares.

El requisito para ser un farmacóforo es tener la capacidad de interaccionar con dianas biológicas. Los carboranos son una clase especial de compuestos con propiedades inesperadas originadas por las características atómicas del boro.

Los *closo*-carboranos poseen dos grupos diferentes de átomos de hidrógeno, el grupo ácido C-H y el grupo hidruro, B-H. La parte ácida C-H de los carboranos forma enlaces de hidrógeno clásicos del tipo C-H---X (X= O, N, S, F). Por otro lado la electronegatividad de los átomos de H pertenecientes al grupo B-H permiten la formación de enlaces de

hidrógeno no convencionales, es decir, enlaces de dihidrógeno (Figura 19).[45] Este tipo de enlaces se producen entre un átomo de H cargado positivamente unido a un dador de protones AH (A= N, O, S, C, Cl, Br) y un enlace de un aceptor de protones MH (M= átomo electropositivo, B), dando lugar a enlaces tipo NH···HB, CH···HB y SH···HB.[46,47,48]
La hidrofobicidad, el momento dipolar y la capacidad de formación de enlaces de dihidrógeno juegan un papel importante en las interacciones de los clústers de boro con las biomoléculas.

Figura 19. Interacciones intermoleculares.



orto-carborano

7.3 Carboranos como farmacóforo único en compuestos biológicamente activos.

El uso de carboranos como farmacóforos se popularizó a partir del trabajo de Endo y *col.*[49,50] El término farmacóforo fue utilizado por primera vez por Lemont B. Kier.[51] Este término fue definido por la IUPAC como las características estéricas y electrónicas necesarias para garantizar las interacciones supramoleculares óptimas con estructuras diana biológicamente específicas y desencadenar una respuesta biológica. [52] Los

(45) Fanfrlík J, Lepšík M, Horinek D, Havlas Z, Hobza P. Interaction of carboranes with biomolecules: Formation of dihydrogen bonds. *ChemPhysChem.* **2006**, *7*, 1100-1105.
(46) Custelcean R, Jackson JE. Dihydrogen bonding: Structures, energetics, and dynamics. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1963-1980.
(47) Alkorta I, Rozas I, Elguero J. Non-conventional hydrogen bonds. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 163-170.
(48) Dou J, Su F, Nie Y, Li D, Wang D. Self-assembled 2D supramolecular networks of copper (I) carborane complexes through C–H···H–B dihydrogen bonding interactions. *Dalton Trans.* **2008**, 4152-4156.
(49) Endo Y, Yoshimi T, Iijima T, Yamakoshi Y. Estrogenic antagonists bearing dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3387-3392.
(50) Endo Y, Iijima T, Yamakoshi Y, Yamaguchi M, Fukasawa H, Shudo K. Potent estrogenic agonists bearing dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic pharmacophore. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1501-1504.
(51) Kier LB. Molecular orbital calculation of preferred conformations of acetylcholine, muscarine, and muscarone. *Mol. Pharmacol.* **1967**, *3*, 487-494.
(52) Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129-1143.

farmacóforos se utilizan en química computacional para definir las características esenciales de las moléculas que son necesarias para el reconocimiento molecular.

El *closo*-carborano representa un único tipo de farmacóforo que puede unirse al centro activo de la proteína mediante interacciones hidrofóbicas aprovechando el bajo carácter polar de los enlaces B-H. Las características de las estructuras policíclicas, junto con las características del boro proporcionan un *closo*-carborano como farmacóforo único y versátil en el campo del descubrimiento de fármacos, el cual se puede utilizar como entidad para potenciar las interacciones hidrofóbicas entre el fármaco y el receptor. Estas interacciones se pueden mejorar sustituyendo la mayoría o todos los átomos de hidrógeno en los vértices de boro, aumentando el tamaño del farmacóforo y ajustándose a posibles sitios de interacción.

La jaula carboránica se ha utilizado como un núcleo hidrófobo en ligandos sintéticos de varios receptores nucleares, tales como el receptor de andrógenos, los receptores de estrógenos, el receptor del ácido retinoico y el receptor X retinoide. Muchas de las estructuras obtenidas de la difracción de rayos X de los complejos formados entre los receptores y sus agonistas y antagonistas en el dominio de unión al ligando, han sido resueltas proporcionando resultados clave para el diseño de nuevos farmacóforos.

7.3.1 Receptor de Estrógeno.

Endo *y col.* investigaron por primera vez el uso de *closo*-carboranos como fracciones hidrófobas en ligandos de receptores de estrógeno.[53] El diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos agonistas y antagonistas estrogénicos conteniendo carborano ha dado lugar a la producción de los agonistas y antagonistas del receptor de estrógeno, siendo más potentes que la hormona natural 17β-estradiol (Esquema 5).

El esqueleto hidrofóbico *closo*-carborano puede imitar a los anillos C y D del estradiol. Cabe destacar la importancia de funcionalizar los carbonos puesto que la presencia de C-H incrementan la acidez y reducen la hidrofobia.[54] La presencia de un grupo hidroxilo en el anillo **A** en posición *orto* o *meta* disminuye la actividad estrogénica en un valor de 10^3 con

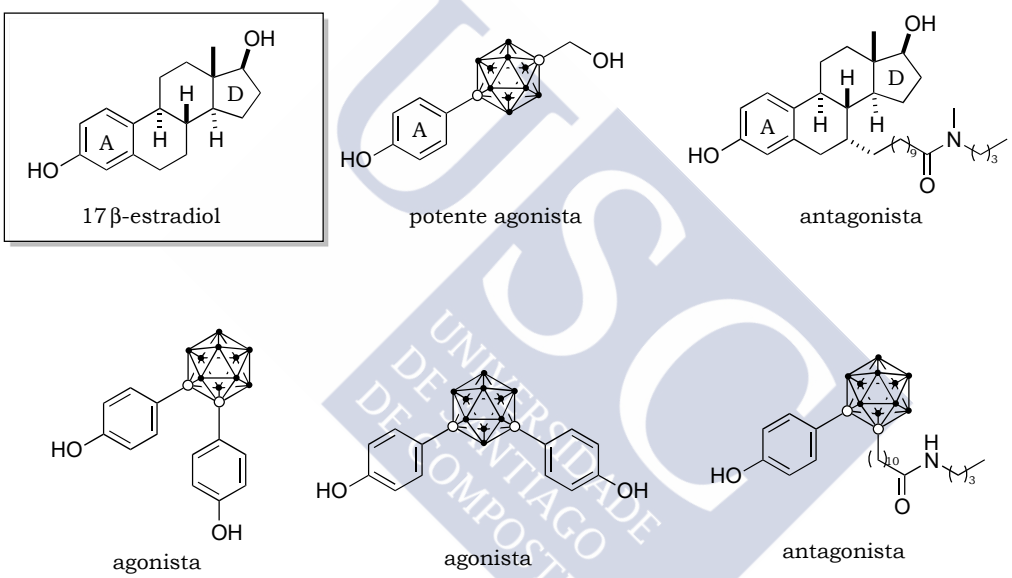
(53) Las imágenes de estructuras cristalinas presentes en esta memoria se representaron usando la aplicación: PyMol, versión 0.99 (http://www.pymol.org), a partir de los archivos obtenidos del *Protein Data Bank*. [Tanenbaum DM, Wang Y, Sigler PB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1998**, *95,* 5998-6003].

(54) Ogawa T, Ohta K, Yoshimi T, Yamazaki H, Suzuki T, Ohta S, Endo Y. *m*-Carborane bisphenol structure as a pharmacophore for selective estrogen receptor modulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3943-3946.

respecto a la posición *para* y la afinidad de unión disminuye a medida que aumenta el tamaño de la cadena.

El carbamato diseñado como potencial antagonista imita clínicamente al tamoxifeno pero, sin embargo, exhibe una potente actividad agonista y una menor afinidad por el receptor. La afinidad de unión por el receptor está correlacionada con la acidez del protón NH, lo que sugiere una interacción entre el grupo NH y un residuo de aminoácido, Asp351 (que se sabe que juega un papel relevante en la actividad antagonista).[55]

Esquema 5. Carboranos como agonistas y antagonistas del receptor del estrógeno.



7.3.2 Receptor del ácido retinoico y receptor del X-retinoide.

Ambos receptores forman parte de la superfamilia de los receptores nucleares. La activación de estos receptores está relacionado con la modulación de la actividad biológica relacionada con la diferenciación y proliferación celular.

El receptor nuclear del ácido retinoico (RARs) es activado por el ácido *trans*-retinoico y el receptor del X-retinoide (RXRs) es activado por el ácido 9-*cis* retinoico.[56] RAR forma un

(55) Ohta K, Ogawa T, Suzuki T, Ohta S, Endo Y. Novel estrogen receptor (ER) modulators: carbamate and thiocarbamate derivatives with *m*-carborane bisphenol structure. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7958-7963.

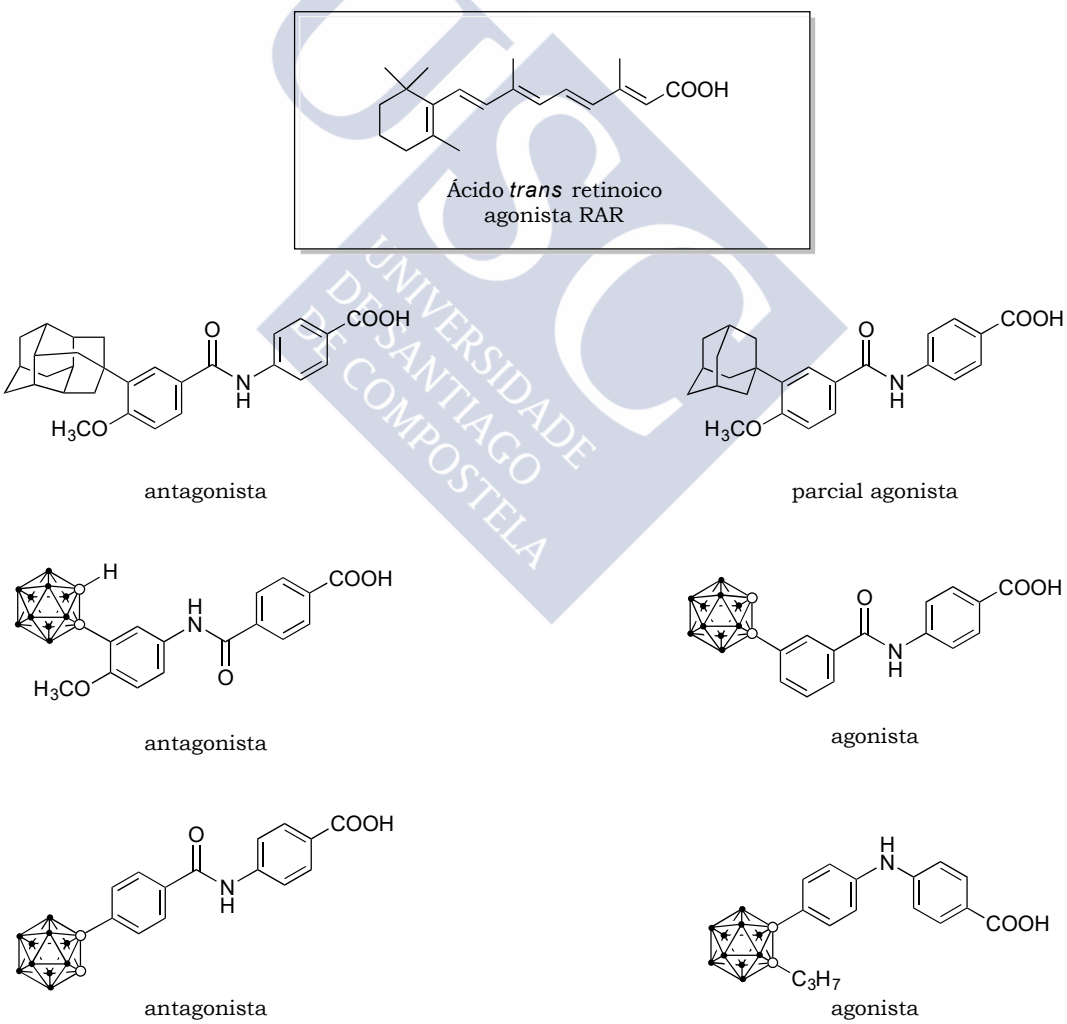
(56) Renaud JP, Rochel N, Ruff M, Vivat V, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of the ligand-binding domain of the human nuclear receptor RXR-a. *Nature.* **1995**, *378*, 681-689.

heterodímero con RXR, al que se une el agonista de RAR resultando una asociación de dímeros con coactivadores que promueven la transcripción genética.

Las diferencias en la selectividad y actividad para el RAR y RXR no sólo dependen de la orientación espacial del grupo carboxilato sino también del volumen óptimo del grupo hidrófobo y de la distancia óptima entre el grupo hidrófobo y el ácido carboxílico.

El diseño de derivados de retinoides que contienen carborano se basa en la estructura del esqueleto de los retinoides sintéticos pertenecientes a polienos, benzanilidas, y ésteres de fenilo (Esquema 6). Los grupos necesarios para la actividad retinoide incluyen cadenas de alquilo, la unión a anillos arilo, a ácidos carboxílicos y a grupos bencilo sustituidos en *meta, orto o para*.

Esquema 6. Carboranos como agonistas y antagonistas del receptor del ácido retinoico.



La hidrofobia del grupo R es importante para una actividad retinoide potente así como el grupo de unión (por ejemplo, amida, éster o amina) tiene un papel importante en la determinación de la planaridad y la orientación de la molécula. Se llevaron a cabo estudios de estructura-actividad de agonistas y antagonistas retinoides conteniendo carborano unido a grupos fenilaminas y benzamidas. La distancia óptima entre el grupo hidrófobo y el grupo ácido carboxílico en los ligandos RXR es relativamente corta y es comparable con los ligandos comparables para RAR.

La introducción de grupos alquilo en los anillos aromáticos provocan una torsión en la conformación, un volumen estérico y la hidrofobia del grupo *closo*-carborano proporciona antagonistas RXR, los cuales distorsionan la hélice 12 desactivando el heterodímero RAR-RXR del coactivador.[57]

Los requisitos estructurales para un agonista RAR son una longitud molecular óptima, un volumen hidrofóbico óptimo y una forma molecular plana. En el caso de fenilaminas, la fracción voluminosa del carboranilo en el anillo arilo se enlaza muy bien en la cavidad de RAR.[58] A medida que aumentan los grupos hidrofóbicos aumenta la potencia agonística. Dentro de la serie de las benzamidas, en los *closo*-carborano la sustitución en la posición *para* del anillo de fenilo proporciona actividad antagonista RAR.

7.4 Síntesis y reactividad de los carboranos.

La primera síntesis del carborano ($C_2B_{10}H_{12}$) se llevó a cabo en 1963 en un proceso de conversión de los hidruros de boro B_2H_6, B_5H_9 y $B_{10}H_{14}$ en derivados orgánicos como combustible para cohetes; hasta entonces se pensaba que los derivados del decaborano serían térmicamente inestables y reactivos frente el agua y el aire.[59,60]

Los alquinos terminales como el acetileno, son los reactivos comúnmente usados para este tipo de inserción. El decaborano reacciona con alquinos, en presencia de bases de Lewis, para dar los correspondientes *orto*-carboranos. La isomerización térmica llevada a cabo en

(57) Bourguet W, Vivat V, Wurtz JM, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of a heterodimeric complex of RAR and RXR ligand-binding domains. *Mol. Cell.* **2000**, *5*, 289-298.

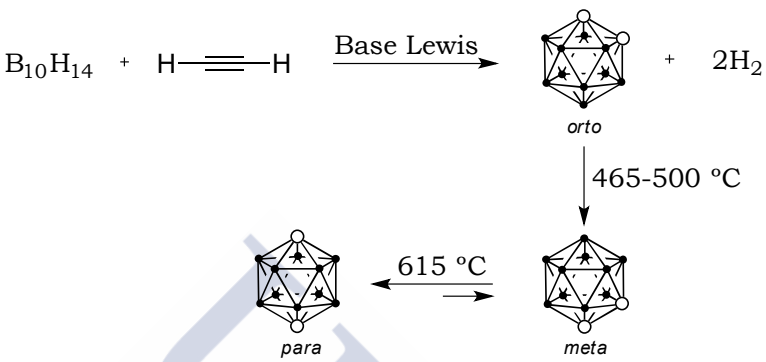
(58) Endo Y, Iijima T, Yaguchi K, Kawachi E, Inoue N, Kagechika H, Kubo A, Itai A. Structure–activity study of retinoid agonists bearing substituted dicarba-*closo*-dodecaborane. Relation between retinoidal activity and conformation of two aromatic nuclei. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1307-1311.

(59) Heying TL, Ager JW, Clark SL, Mangold DJ, Goldstein HL, Hillman M, Polak RJ, Szymanski JW. A New Series of Organoboranes. I. Carboranes from the reaction of decaborane with acetylenic compounds. *Inorg. Chem.* **1963,** *2*, 1089-1092.

(60) Fein MM, Bobinski J, Mayes N, Schwartz N, Cohen MS, Carboranes. I. The Preparation and chemistry of 1-isopropenylcarborane and its derivatives (a new family of stable clovoboranes). *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1111-1115.

condiciones inertes sobre el isómero *orto* proporciona primero irreversiblemente el isómero *meta* (465-500 ºC) y finalmente el isómero *para* (615-700 ºC) (Esquema 7).[61,62]

Esquema 7. Síntesis de isómeros de *closo*-carboranos.



7.4.1 Síntesis de carboranos sustituidos a través del átomo de carbono.

El carborano ($C_2B_{10}H_{12}$) se utiliza como sustancia de partida en la química de los carboranos como alternativa al uso de decaborano, debido a bajos rendimientos, toxicidad y reactividad del decaborano.

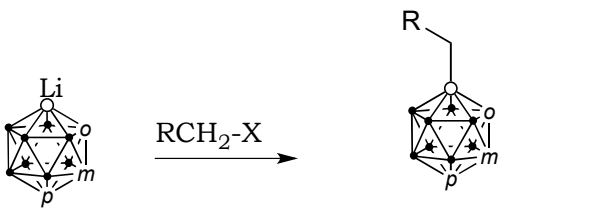
La sustitución nucleofílica es el método favorito para la obtención de clústeres de carboranos sustituidos y se puede aplicar a todos los isómeros.

7.4.1.1 Alquilación con haluros de alquilo, tosilatos y triflatos.

Un método común para la introducción de grupos alquilo o cadenas largas sobre los carbonos del carborano es la reacción del carborano litiado con haluros de alquilo, como bromuros o yoduros más habituales que los tosilatos o triflatos (Figura 20).[63,64,65]

(61) Esvenson GM, Gaines DF. Thermal isomerization of regiospecifically ^{10}B-labeled icosahedral carboranes *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1210-1216.
(62) Grafstein D, Dvorak J. Neocarboranes, a New family of stable organoboranes isomeric with the carboranes. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1128-1133.
(63) Thomas J, Hawthorne MF. Dodeca (carboranyl)-substituted closomers: toward unimolecular nanoparticles as delivery vehicles for BNCT. *Chem. Commun.* **2001**,*18*, 1884-1885.
(64) Jiang W, Chizhevsky IT, Mortimer MD, Chen W, Knobler CB, Johnson SE, Gomez FA, Hawthorne MF. Carboracycles: Macrocyclic compounds composed of carborane icosahedra linked by organic bridging groups. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5417-5426.
(65) Kaszynski P, Pakhomov S, Tesh KF, Young VG. Carborane-containing liquid crystals: Synthesis and structural, conformational, thermal, and spectroscopic characterization of diheptyl and diheptynyl derivatives of *p*-carboranes. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6622-6631.

Figura 20. Alquilación con haluros de alquilo, tosilato y triflatos.



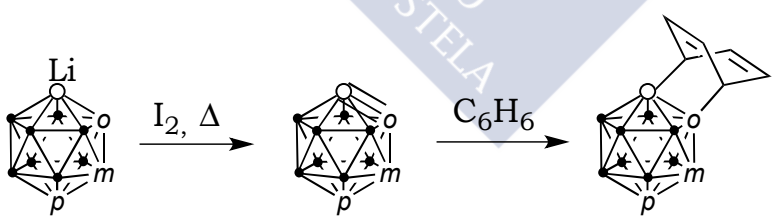
R= alquil, aril
X= Cl, Br, I, OTs, OTf

7.4.1.2 Reacción de cicloadicción [4+2] y [2+2].

Este tipo de reacciones está limitado a los *closo*-*o*-carboranos ya que es el único que posee el fragmento C-C necesario para la cicloadicción. Para preparar el carborano para reaccionar con sistemas π, los átomos de hidrógeno del carborano deben ser eliminados por dilitiación con ^{n}BuLi generando 1,2-dehidro-*orto*-carborano y posterior adicción de yodo, provocando así la eliminación de la sal.

La reacción entre el carborino y el sistema diénico genera un producto cíclico unido a un carbono con hibridación sp^3. La reacción de ciclación [2+2] genera mediante una reacción no estereoespecífica un ciclobutano. Mientras la reacción de ciclación [4+2] ocurre con retención de estereoquímica generando un anillo de seis miembros (Figura 21).

Figura 21. Reacción de cicloadicción [4+2].



7.4.1.3 Reacción de cicloadicción [2+2+2].

En la reacción participan tres componentes como el carboranillitio y dos grupos insaturados. Dicha reacción está catalizada por Niquel.[66,67]

(66) Deng L, Chan HS, Xie Z. Nickel-Mediated Regioselective [2+2+2] Cycloaddition of carboryne with alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7728-7729.
(67) Qiu ZE, Xie Z. Nickel-mediated three-component cycloaddition reaction of carboryne, alkenes, and alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2084-2085.

La reacción de carboranilo con un derivado de etileno proporciona al átomo de carbono una hibridación sp^3 (Figura 22) en posición α al clúster mientras que la reacción con derivados acetilénicos proporciona hibridación sp^2 (Figura 23).

Figura 22. Reacción de carboranilo con un derivado de etileno y un acetileno.

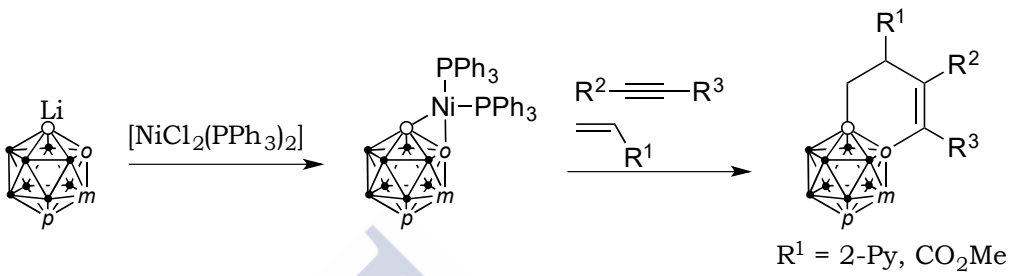
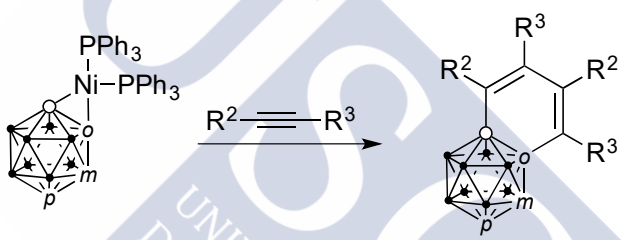


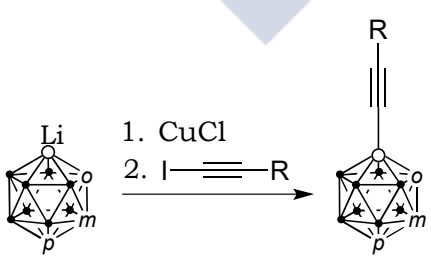
Figura 23. Reacción de carboranilo con un derivado de acetileno.



7.4.1.4 Reacción de obtención de sustituyentes alquinílicos.

La introducción de un sustituyente alquinílico se consigue mediante el uso de cobre con el correspondiente halogenuro de alquino (Figura 24).[68,69]

Figura 24. Reacción de obtención de alquinilcarboranos.



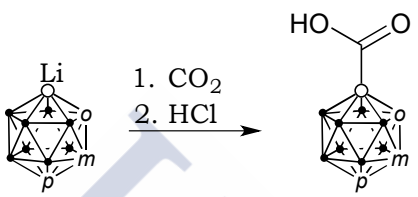
(68) Batsanov AS, Fox MA, Howard JAK, MacBride JAH, Wade K. Synthesis and structure of 1,12-diethynyl-*para*-carborane. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 20-24.

(69) Fox MA, Cameron AM, Low PJ, Paterson MAJ, Batsanov AS, Goeta AE, Rankin DWH, Robertson HE, Schirlin JT. Synthetic and structural studies on C-ethynyl- and C-bromo-carboranes. *Dalton Trans.* **2006**, 3544-3560.

7.4.1.5 Reacción de obtención de sustituyentes carboxílicos.

Los ácidos carboranilcarboxílicos son utilizados en química medicinal y se preparan mediante el tratamiento del carboranilo litiado con dióxido de carbono obteniendo ácidos carboranilcarboxílicos con unos excelentes rendimientos (Figura 25).[70,71]

Figura 25. Reacción de obtención de ácidos carboranilcarboxílicos.



7.4.2 Síntesis de carboranos sustituidos a través del átomo de boro.

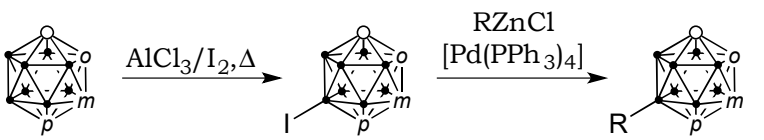
Las reacciones de sustitución nucleófila ocurren en los vértices C-H mientras que las reacciones de sustitución electrófila ocurren en los vértices B-H. La selectividad de modificación de los vértices de boro es más difícil que la selectividad de modificar los vértices C-H. Esta selectividad va a depender tanto del isómero como del sustituyente.

7.4.2.1 Sustitución del B(9) en el carborano.

Los haluros son sustituyentes comunes que directamente se pueden unir al átomo de boro. Las reacciones de sustitución aromática electrófila, usando haluros y trihaluros de aluminio, en *orto* y *meta*-carborano permite una modificación selectiva en el átomo de B(9) (Figura 26).[72,73,74]

(70) Kasar RA, Knudsen GM, Kahl SB. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2936-2940.
(71) Venkatasubramanian U, Donohoe DJ, Ellis D, Giles BT, Macgregor SA, Robertson S, Rosair GM, Welch AJ, Batsanov AS, Boyd LA, Copley RCB, Fox MA, Howard JAK, Wade K. The synthesis and molecular and crystal structures of 1-methyl-2-carboxy-1, 2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12), 1-phenyl-2-carboxy-1,2-dicarba-*closo*- dodecaborane(12) and 1-phenyl-2-benzoyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12). *Polyhedron* **2004**, *23*, 629-636.
(72) Sieckhaus JF, Semenuk NS, Knowles TA, Schroeder H. Icosahedral carboranes. XIII. Halogenation of *p*-carborane *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2452-2457.
(73) Andrews JS, Zayas J, Jones M Jr. 9-Iodo-*o*-carborane *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3715-3716.
(74) Zheng Z, Jiang W, Zinn AA, Knobler CB, Hawthorne MF. Facile electrophilic iodination of icosahedral carboranes. Synthesis of carborane derivatives with boron-carbon bonds via the palladium-catalyzed reaction of diiodocarboranes with grignard reagents. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2095-2100.

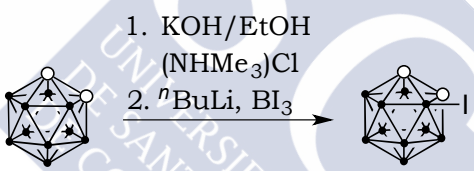
Figura 26. Carboranos sustituidos en B(9).



7.4.2.2 Sustitución del B(3) en el carborano.

Los vértices B(3) y B(6) para el isómero *orto* y los vértices B(2) y B(3) para el isómero *meta* son inertes frente a reacciones de sustitución para obtener el correspondiente haluro.[75] Esta reacción tiene lugar en dos etapas, primero se produce el compuesto *nido* C_2B_9 que reacciona con haluros de boro(III) dando el correspondiente C_2B_{10} con los correspondientes sustituyentes en el B(3) (Figura 27).[76]

Figura 27. Carboranos sustituidos en B(3).



7.4.2.3 Multisustitución en los átomos de boro.

La funcionalización de todos los átomos de boro es una poderosa herramienta para incrementar el tamaño del farmacóforo y, por otro lado, encontrar nuevas interacciones dentro del propio receptor. Reacciones de multihalogenación y de metilación son utilizadas para la realización de sustituciones multiples sobre átomos de boro en los diferentes isómeros.

Reactivos como son el HF y el FCl permiten la obtención del decafluorocarborano decaclorocarborano respectivamente.

(75) Herzog A, Maderna A, Harakas GN, Knobler CB, Hawthorne MF. A camouflaged *nido*-carborane anion: facile synthesis of octa-B-methyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12) and its deboration reaction. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1212-1217.

(76) Ramachandran BM, Knobler CB, Hawthorne MF. Synthesis and structural characterization of symmetrical *closo*-4,7-I_2-1,2-$C_2B_{10}H_{10}$ and [$(CH_3)_3NH$][*nido*-2,4-I_2-7,8-$C_2B_9H_{10}$]. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 336-340.

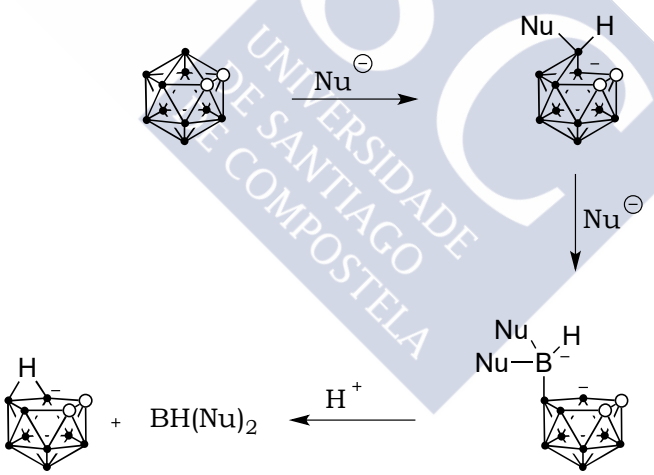
7.4.3 Reacciones de desboración.

La eliminación de los vértices en los *closo*-carboranos presenta en la química médica tanta importancia como la introducción de nuevos sustituyentes.

La eliminación de estos vértices (aquellos más electropositivos) se lleva a cabo a través de la reacción del *closo*-carborano con alcóxidos, aminas y fluoruros para obtener el compuesto aniónico *nido* C_2B_9. Los diferentes isómeros conducen a diferentes productos, la desboración del *orto*-carborano da lugar al *nido* 7,8-$C_2B_9H_{11}^-$, el *meta*-carborano da lugar al 7,9-$C_2B_9H_{11}^-$ y el *para*-carborano al *nido*-2,9-$C_2B_9H_{11}^-$.[77,78]

La desboración se inicia por el ataque de un nucleófilo en el vértice de boro más electrófilo, seguido del ataque de un segundo nucleófilo al mismo átomo de boro. La protonación final provoca una eliminación de $BH(Nu)_2$, obtiendose el *nido*-carborano (Figura 28).[79,80,81] Cabe destacar la importancia de los sustituyentes sobre C1 en la tendencia a la desboración.

Figura 28. Desboración del *orto*-carborano.



(77) Fox MA, Goeta AE, Hughes AK, Johnson AL. Crystal and molecular structures of the *nido*-carborane anions, 7,9- and 2,9-$C_2B_9H_{12}$. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 2132-2141.

(78) Fox MA, Wade K. Deboronation of 9-substituted-*ortho*- and -*meta*-carboranes. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *573*, 279-291.

(79) Taoda Y, Sawabe T, Endo Y, Yamaguchi K, Fujii S, Kagechika H. Identification of an intermediate in the deboronation of *ortho*-carborane: an adduct of *ortho*-carborane with two nucleophiles on one boron atom. *Chem. Commun.* **2008**, 2049-2051.

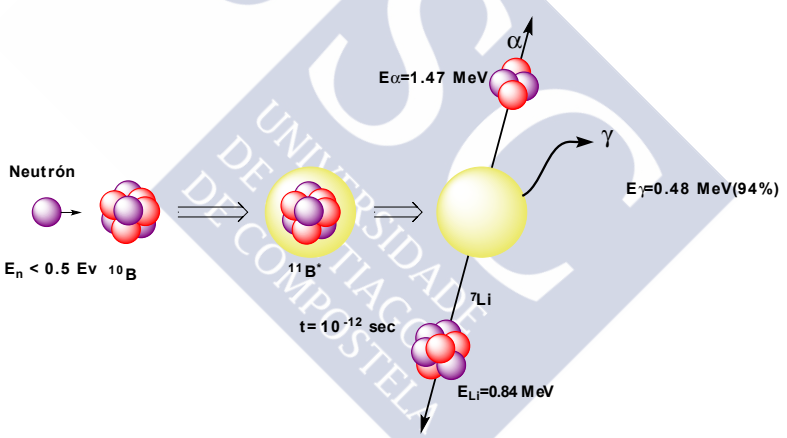
(80) Willans CE, Kilner CA, Fox MA. Deboronation and deprotonation of *ortho*-carborane with *N*-heterocyclic carbenes *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10644-10648.

(81) Batsanov AS, Copley RCB, Davidson MG, Fox MA, Hibbert TG, Howard JAK, Wade KJ. A deboronation intermediate *nido*-$C_2B_{10}H_{12}$ center dot $N(H)P(NMe_2)_3$, deboronation reactions and hydrogen-bonded *closo*-carborane systems. *Cluster Sci.* **2006**, *17*, 119-137.

8 TERAPIA DE CAPTURA NEUTRÓNICA DE BORO.

La terapia por captura neutrónica de boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) es un tratamiento binario propuesta originalmente por Locher en 1936.[82] Consiste en la destrucción selectiva de células tumorales sin dañar al tejido normal circundante. Se basa en las reacciones de captura nuclear y de fisión que ocurren después de la administración de compuestos borados enriquecidos en ^{10}B, un isótopo natural no radiactivo del boro, que al ser irradiados con neutrones térmicos de baja energía (< 0.4 eV) se produce su activación a ^{11}B, que se escinde en 10^{-12} segundos, liberando una partícula α (^{4}He) y un núcleo de ^{7}Li (Figura 29). Estas partículas de alto LET (Linear Energy Transfer) tienen un alcance limitado en el tejido (5-9 μm) y sus efectos destructivos están limitados a un volumen celular promedio por lo que afecta a las células que contienen boro.[83]

Figura 29. Reacción de captura de neutrones térmicos por ^{10}B.



Para conseguir un resultado efectivo se deben cumplir una serie de requisitos. Es necesario que la concentración de boro en el tumor en el momento de la irradiación se encuentre en un rango entre 15 y 25 μg ^{10}B/g de tejido (ppm),[84,85] que la captación del

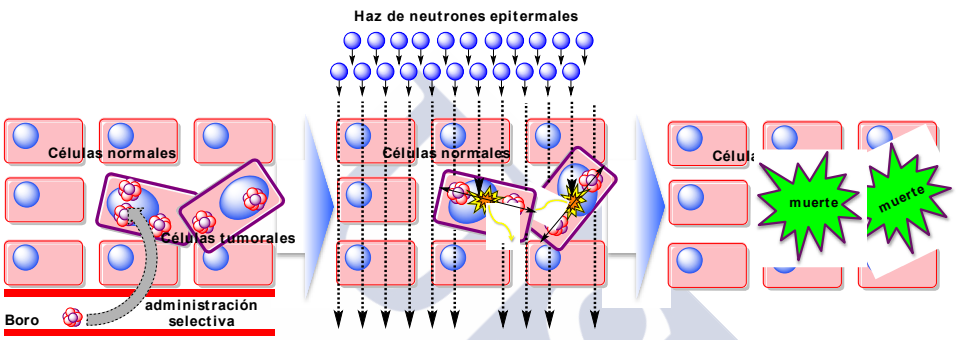
(82) Chadha M, Capala J, Coderre JA, Eric H Elowitz EH, Iwai J, Joel DD, Hungyuan B Liu HB, Wielopolski L, Chanana AD. Boron neutron-capture therapy (bnct) for glioblastoma multiforme (gbm) using the epithermal neutron beam at the brookhaven national laboratory. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **1998,** *40*, 829–834.

(83) Coderre JA, Morris G. The radiation biology of boron neutron capture therapy. *Radiat. Res.* **1999**, *151*, 1-18.

(84) Fairchild RG, Bond VP, Current status of ^{10}B-neutron capture therapy: Enhancement of tumor dose via beam filtration and dose rate, and the effects of these parameters on minimum boron content: A theoretical evaluation *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.***1985**, *11*, 831-840.

compuesto de boro utilizado debería ser al menos tres veces mayor en el tumor que en la sangre y que en los tejidos normales circundantes.[86] La importancia de que el boro esté confinado específicamente en las células tumorales se debe a que el haz de neutrones atraviesa todas las células (Figura 30). La farmacocinética del compuesto, en cuanto a la persistencia de boro en el tumor, debe ser compatible con el tiempo necesario para completar la irradiación así como que el compuesto borado usado no debe ser tóxico.

Figura 30. Reacción de captura neutrónica de átomos de ^{10}B en un tejido.[87]



El haz de neutrones utilizado debe ser el apropiado ya que la energía de los neutrones es atenuada en los tejidos, la energía inicial de los mismos debe ser suficiente para alcanzar la ubicación del tumor con una energía menor a 0.4 eV; por lo que para tumores localizados profundamente en el cuerpo, se requiere un haz de neutrones epitérmicos con energías entre 0.4 eV y 10 KeV, mientras para tumores superficiales un haz de neutrones térmicos es suficiente.

El hidrógeno y el nitrógeno, se encuentran presentes en altas concentraciones en los tejidos, tal que la captura de los neutrones por ellos contribuye significativamente a la dosis de radiación total absorbida. Para poder reducir este efecto, es esencial que el tumor tenga altas concentraciones de ^{10}B para que la fluencia neutrónica ($n*cm^{-2}$) pueda ser mantenida en un mínimo, maximizando la reacción de $^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$ y minimizando la reacción de n,p con nitrógeno [$^{14}N(n,p)^{14}C$] y la reacción n,γ con hidrógeno [$^{1}H(n,\gamma)^{2}H$].

(85) Hawthorne MF, New horizons for therapy based on the boron neutron capture reaction. *Mol. Med. Today* **1998**, *4*, 174-181.
(86) Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 3987-4002.
(87) Byvaltsev V, Kanygin V, Belykh E, Taskaev S. Prospects in Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors. *WNEU*, **2012**, *78*, 8-9.

8.1 Compuestos transportadores de boro.

Ciertos nucleídos radioactivos y no radioactivos poseen una capacidad inusual de absorber neutrones térmicos. Entre los nucleídos posibles, el ^{10}B sería el más ventajoso para terapia de captura neutrónica de boro ya que es no radiactivo, no tóxico y está fácilmente disponible, constituyendo aproximadamente el 20% del boro en la naturaleza.[88]

Las partículas emitidas por la reacción de captura [$^{10}B(n,\alpha)^{7}Li$] son mayoritariamente de alto LET, siendo su alcance de aproximadamente el diámetro de una célula, teóricamente limitando el efecto de radiación a aquellas células que incorporaron suficiente cantidad de ^{10}B dañando selectivamente las células tumorales, no afectando a las normales.

El átomo de boro mantiene uniones estables con otros elementos como el carbono, oxígeno y nitrógeno, incorporándose a una gran cantidad de estructuras químicas. El boro puede reemplazar al carbono en muchas estructuras orgánicas debido a su pequeño número atómico y formar también uniones covalentes con heteroátomos que pueden ser muy estables.

Hasta el presente, pocos compuestos de boro han sido aprobados para su uso en tratamientos clínicos ya que no se ha sintetizado ningún compuesto que cumpla todos los requisitos necesarios para que la BNCT sea exitosa.

Las características que deben mantener los compuestos transportadores de boro deben ser:

- Baja toxicidad para que las dosis administradas sean toleradas.
- Ser un eficiente portador de átomos de boro y específico para el tumor, ya que si es inestable cedería boro a todo el tejido por el que circule.
- La cantidad absoluta de átomos de boro incorporada al tumor debe ser de aproximadamente 10^9 átomos de ^{10}B/célula ó 20 µg ^{10}B/g ó 20 ppm ^{10}B.
- La incorporación de compuesto borado al tumor debe ser selectiva para lograr dañar el tejido tumoral minimizando el efecto en tejido normal. Se describe clásicamente que la relación tumor/tejido normal y tumor/sangre deberá ser idealmente mayor o igual a 3:1.
- Se ha estimado que la concentración de boro celular necesaria podría ser reducida en un factor entre 2 y 5 si el compuesto de boro se localizara en o cerca del núcleo.

(88) Armstrong AF, Valliant JF. The bioorganic and medicinal chemistry of carboranes: From new drug discovery to molecular imaging and therapy. *Dalton Trans.* **2007**, 4240-4251.

8.2 Aplicaciones clínicas.

La terapia de captura neutrónica de boro (BNCT) está siendo utilizada fundamentalmente en Japón, Europa y Estados Unidos para tumores cerebrales malignos del tipo de los glioblastomas multiformes (GBM). [89] Aunque aún no se ha demostrado ventajas significativas de la BNCT comparada con las terapias actuales, se espera que las estrategias en desarrollo logren una mejora sustancial en la supervivencia de los pacientes.

La aplicación de BNCT para melanomas [90] en diferentes localizaciones ha mostrado resultados promisorios en Japón, Estados Unidos y Argentina. Los tumores de cabeza y cuello[91,92] también han tenido respuestas importantes en los tratamientos realizados en Japón y Finlandia. Cabe resaltar la contribución innovativa realizada en Italia para BNCT aplicado a las metástasis hepáticas de cáncer de colon.[93]

8.3 Compuestos borados para su uso clínico.

Una amplia variedad de agentes borados han sido sintetizados (Hiramatsu *y col.* 2011, Miyata *y col.* 2011, Wu *y col.* 2007, Yang *y col.* 2006), pero sólo dos han sido usados clínicamente. El BSH, el borocaptato de sodio y el BPA,[86] la borofenilalanina (Barth *y col.* 2005).[94,95] Este último ha sido utilizado en ensayos clínicos en Japón, Europa y los Estados Unidos, principalmente para el tratamiento de gliomas de alto grado, y más recientemente para tumores de cabeza y la región del cuello (Ariyoshi *y col.* 2007, Haginomori *y col.* 2009, Kimura *y col.* 2009).

(89) Kawabata S, Matsushita Y, Furuse M, Miyatake S, Kuroiwa T, Ono K. Clinical study on modified boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. Kyoto University Research Reactor Institute.

(90) González SJ, Bonomi MR, Santa Cruz GA, Blaumann HR, Calzetta Larrieu OA, Menéndez P, Jiménez Rebagliati R, Longhino J, Feld DB, Dagrosa MA, Argerich C, Castiglia SG, Batistoni DA, Liberman SJ, Roth BM. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome. Australas. *Phys. Eng. Sci. Med.* **2003**, 26, 97-103.

(91) Aihara T, Morita N, Kamitani N, Kumada H, Ono K, Hiratsuka J, Harada T. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Applied Radiation and Isotopes*. **2014**, *88*, 12–15.

(92) Wang LW, Chen YW, Ho CY, Liu YWH, Chou FI, Liud YH, Liu HM, Peir JJ, Jiang SH, Chang CW, Liu CS, Wang SJ, Chu PY, Yen SH. Fractionated BNCT for locally recurrent head and neck cancer: Experience from a phase I/II clinical trial at tsing hua open-pool reactor.*Applied Radiation and Isotopes*. **2014**, *88,* 23–27.

(93) Pozzi ECC, Cardoso JE, Colombo LL, Thorp S, Hughes AM, Molinari AJ, Garabalino MA, Heber EM, Miller M. Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis: therapeutic efficacy in an experimental model. *Radiation and Environmental Biophysics.* **2012**, *51*, 331-339.

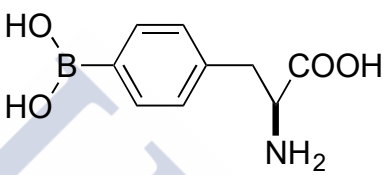
(94) Yokoyama K, Miyatake SI, Kajimoto Y, Kawabata S, Doi A, Yoshida T, Asano T, Kirihata M, Ono K, Kuroiwa T. Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT. *Journal of Neuro-Oncology.* **2006**, *78*, 227-232.

(95) Katoa I, Onob K, Sakuraic Y, Ohmaed M, Maruhashic A, Imahorie Y, Kirihataf M, Nakazawaa M, Yuraa Y. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Applied Radiation and Isotopes*. 2004, *61*, 1069–1073.

8.3.1 Borofenilalanina (BPA).

Es un derivado del aminoácido fenilalanina (Figura 31), sintetizado en finales de 1950 por Snyder *y col.* 1958.[96] Es el compuesto borado más estudiado, dada su capacidad de llevar cantidades absolutas significativas de ^{10}B al tumor con una buena relación tumor/tejido normal y tumor/sangre.

Figura 31. Borofenilalanina (BPA).



Este compuesto fue propuesto inicialmente para el tratamiento de melanomas dado que es un análogo de la tirosina, sustrato para la síntesis de melanina en las células normales, la cual se ve incorporada considerablemente en células tumorales.
El BPA se utilizó posteriormente como portador de boro para el tratamiento del glioblastoma multiforme, el cáncer de cabeza de cuello y las metástasis colorrectales en hígado.

Se siguen realizando diversos experimentos *in vivo* e *in vitro* para estudiar y aumentar la entrada del BPA en las células tumorales y analizar su potencial de utilización en otros tipos de tumores no ensayados a nivel clínico.

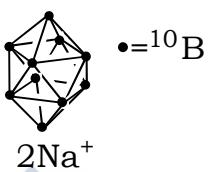
Actualmente se encuentra en estudio distintos procedimientos que potencian la incorporación de BPA en las células malignas.

(96) Snyder HR, Reedy AJ, Lenarz WJ. Synthesis of aromatic boronic acids. Aldehydo boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 835-838.

8.3.2 GB-10 (decahidrodecaborato de sodio).

El GB-10 (decahidrodecaborato de sodio, $Na_2{}^{10}B_{10}H_{10}$) es un compuesto borado difusivo, que en disolución acuosa forma el anión $(B_{10}H_{10})^{2-}$ (Figura 32).

Figura 32. GB-10 (Decahidrodecaborato de sodio).



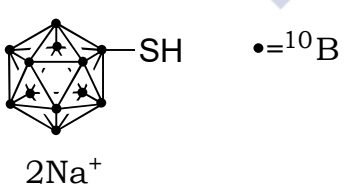
El GB-10 fue propuesto para el tratamiento de tumores de cerebro ya que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) intacta. La incorporación preferencial al tumor se debería a que los tumores de cerebro están rodeados de una BHE defectuosa que permite la incorporación de GB-10.

Se demostró que no era tóxico en estudios con 15 pacientes voluntarios con gliobastoma multiforme y cáncer de células no pequeñas de pulmón.

8.3.3 BSH (mercaptoundecahidro-closo-dodecaborato de sodio).

El BSH (mercaptoundecahidro-*closo*-dodecaborato de sodio, $Na_2{}^{10}B_{12}H_{11}SH$) (Figura 33). Se asoció al tratamiento del glioblastoma multiforme demostrando su baja toxicidad en pacientes con glioblastoma multiforme y su efectividad cuando se emplea como portador de boro en BNCT.

Figura 33. BSH (mercaptoundecahidro-*closo*-dodecaborato de sodio).



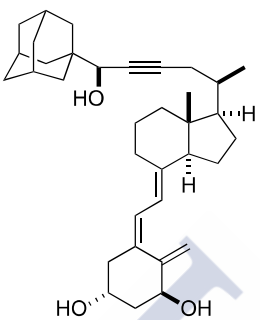
Se intenta ampliar su uso en tumores de cabeza y cuello, combinado con la administración de BPA. A su vez, se realizan diversos experimentos *in vivo* e *in vitro* para estudiar su potencial utilización en otros tipos de tumores como melanoma, para mejorar su selectividad para el tratamiento con BNCT del carcinoma hepatocelular y tumores múltiples en hígado y células de glioma.

OBJETIVOS

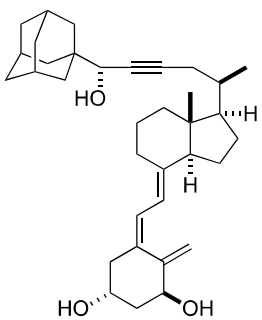
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Los objetivos concretos de este trabajo son:

1. Diseño, síntesis y actividad biológica de análogos adamantánicos con potenciales aplicaciones terapéuticas.

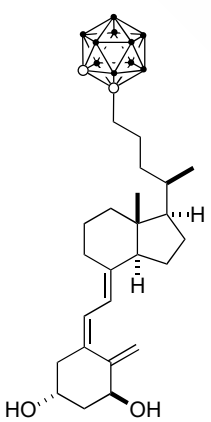


(25*S*)-1

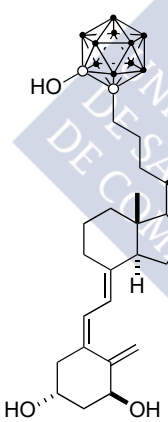


(25*R*)-2

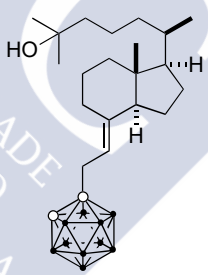
2. Desarrollo de análogos carboránicos de la vitamina D para terapia del cáncer. Síntesis, afinidad por el VDR, actividad biológica y estudios estructurales.



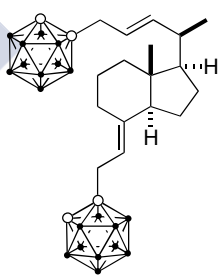
3



4



5



6

En este trabajo se combina la metodología de síntesis puesta a punto en nuestro grupo de investigación con la incorporación de unidades *o*-carboránicas en la estructura de la vitamina D, tanto en la cadena lateral como en el anillo **A**, con el objetivo a largo a plazo de la obtención de nuevos agentes para la posible aplicación en BNCT.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CAPÍTULO I: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD ADAMANTÁNICA EN LA CADENA LATERAL

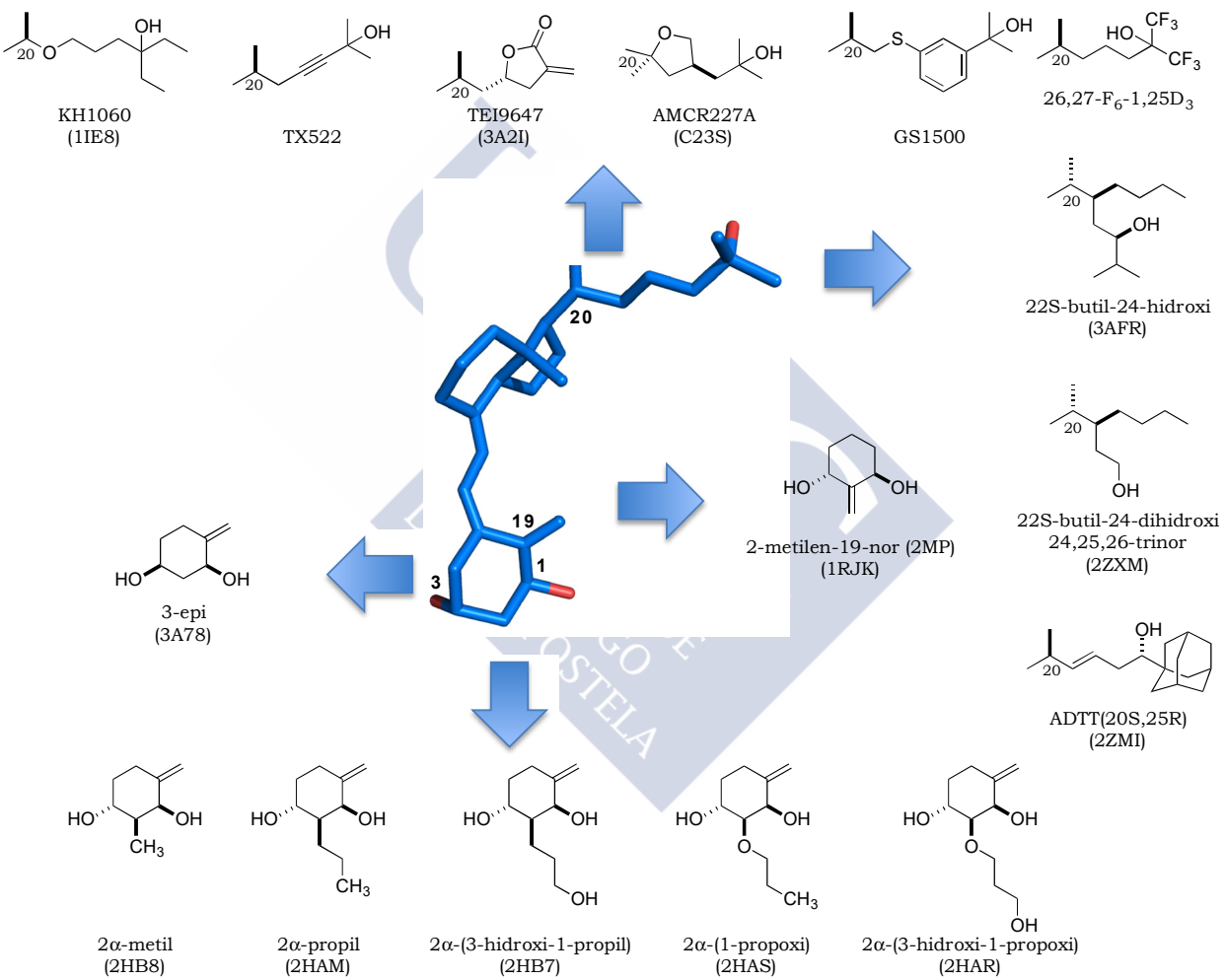
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.

1.1 Análogos de la vitamina D.

1.1.1 Modificaciones en la cadena lateral y en el anillo **A**.

Esquema 8. Análogos de la vitamina D que poseen potencial interés clínico.



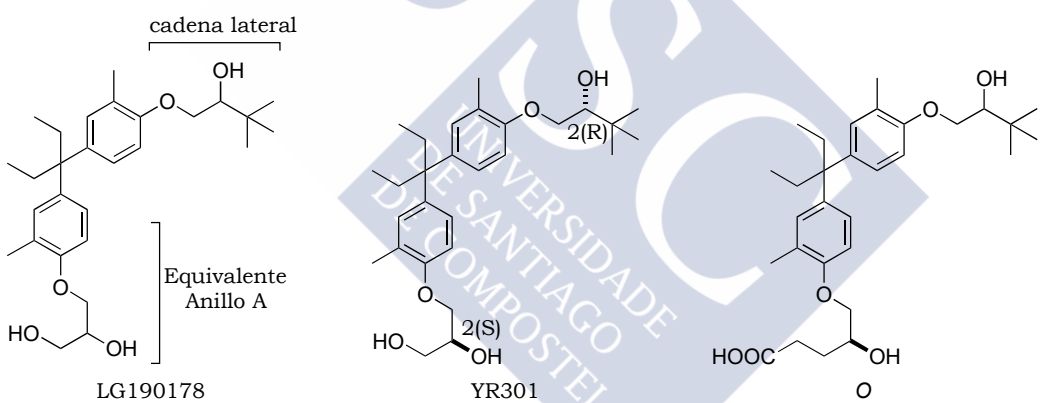
Hasta la fecha se han sintetizado numerosos análogos de vitamina D con el objetivo de mejorar los índices terapéuticos y reducir los efectos calcémicos. La mayoría de los análogos que se han desarrollado hasta el momento se han centrado en modificaciones de la cadena lateral o modificaciones en el anillo **A** (Esquema 8) dando lugar a una amplia gama de derivados.[11]

1.2 Nuevos análogos no secoesteroidales de la vitamina D.

En los últimos años ha surgido un gran interés por el desarrollo de agonistas no secoesteroidales del VDR. Compuestos como el bisfenil LG190178 (Figura 34), con un comportamiento similar a la vitamina D_3 en ensayos *in vitro*.[97,98] La cristalización en el VDR de su estereoisómero YR301, reveló que, el grupo hidroxilo secundario tanto de la cadena lateral actúa como el del anillo **A**, mantienen interacciones semejantes a las interacciones de la posición 1α-OH y 3α-OH de la 1α,25-dihidroxivitamina D_3 con la Ser237 y la Arg274.[99,100]

Estudios de SAR demostraron que la introducción de un grupo carboxílico con un metileno como espaciador influía en la actividad agonista. Estudios de rayos X del compuesto ***O*** en el VDR demostraron la existencia de interacciones polares entre el grupo carboxílico y la Ser274, la cual es un aminoácido esencial para afinidad por el VDR.[101]

Figura 34. Nuevos análogos no secoesteroidales.



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(97) Boehm, MF, Fitzgerald P, Zou A, Elgort MG, Bischoff ED, Mere L, Mais DE, Bissonnette RP, Heyman RA, Nadzan AM, Reichman M, Allegretto EA. Novel nonsecosteroidal vitamin D mimics exert VDR-modulating activities with less calcium mobilization than 1,25-dihydroxyvitamin D_3. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 265-275.

(98) Hosoda S, Tanatani A, Wakabayashi K, Makishima M, Imai K, Miyachi H, Nagasawa K, Hashimoto Y. Ligands with a 3,3-diphenylpentane skeleton for nuclear vitamin D and androgen receptors: Dual activities and metabolic activation. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5489-54502.

(99) Hakamata W, Sato Y, Okuda H, Honzawa S, Saito N, Kishimoto S, Yamashita A, Sugiura T, Kittaka A, Kurihara M. (2*S*,2'*R*)-analogue of LG190178 is a major active isomer. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 120-123.

(100) Kakuda S, Okada K, Eguchi H, Takenouchi K, Hakamata W, Kurihara M, Takimoto-Kamimura M. Structure of the ligand-binding domain of rat VDR in complex with the nonsecosteroidal vitamin D_3 analogue YR301. *Acta Crystallogr., Sect. F* **2008**, *64*, 970-973.

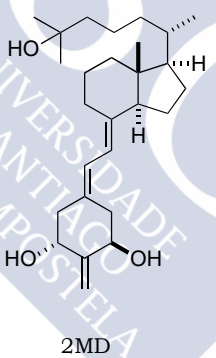
(101) Kashiwagi H, Ono Y, Shimizu K, Haneishi T, Ito S, Iijima S, Kobayashi T, Ichikawa F. Harada S- Sato H, Sekiguchi N, Ishigai M, Takahashi T. Novel nonsecosteroidal vitamin D_3 carboxylic acid analogs for osteoporosis, and SAR analysis. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4721-4729.

1.3 Análogos con una unidad adamantánica en la cadena lateral.

En 1997 el grupo de DeLuca sintetizó un nuevo superagonista, el 2-metilen-20-epi-19-norvitamin D_3 (2MD, Figura 35) que posee configuración S de la posición C-20 y el metileno en la posición C-19 se desplazó a la posición C-2, entre el 3β-hidroxilo y el 1α-hidroxilo. La carencia del grupo metileno en la posición 19 favorece su estabilidad y facilita su obtención desde el punto de vista sintético.[102]

Este análogo demostró un enorme potencial terapéutico comportándose como un súperagonista. El 2MD es un estimulador muy potente en la diferenciación promielocítica en HL-60 *in vitro* y se comporta como un ligando anabólico selectivo del tejido óseo, el cual aumenta la reabsorción ósea 30 veces más que la hormona natural, pero no afecta a la densidad mineral ósea.[103,104] Actualmente, este análogo se encuentra en las primeras etapas de los ensayos clínicos para su uso en el tratamiento de la osteoporosis.

Figura 35. Estructura del superagonista 2-metilen-20-epi-19-norvitamin D (2MD).



2MD

Basándose en estos resultados el grupo de investigación de la profesora Sachiko Yamada (Universidad de Rikkyo, Tokyo) se centró en el desarrollo de análogos de vitamina D como agentes terapéuticos con acción selectiva y no solamente en acción súperagonista. El

(102) Sicinski RR, Prahl JM, Smith CM, DeLuca HF New 1α,25-dihydroxy-19-norvitamin D_3 compounds of high biological activity: synthesis and biological evaluation of 2-hydroxymethyl, 2-methyl, and 2-methylene analogues. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4662–4674.

(103) Shevde NK, Plum, LA, Clagett-Dame M, Yamamoto H, Pike JW, DeLuca HF. A potent analog of 1*R*,25-dihydroxyvitamin D_3 selectively induces bone formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 13487-13491.

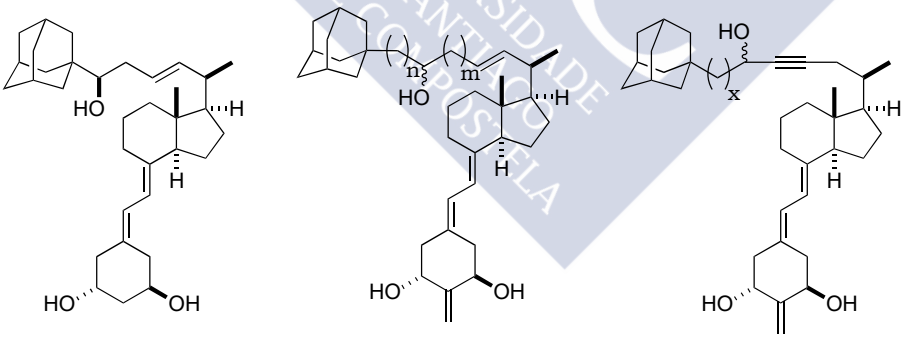
(104) DeLuca HF, Bedale W, Binkley N, Gallagher JC, Bolognese M, Peacock M, Aloia J, Clagett-Dame M, Plum L. The vitamin D analogue 2MD increases bone turnover but not BMD in postmenopausal women with osteopenia: results of a 1-year phase 2 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Bone Miner. Res.* **2011**, *26*, 538–545.

análisis de cristalografía de rayos X de los complejos con el VDR de los análogos sintetizados en el grupo de investigación de Yamada permitieron llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad.

El diseño de los ligandos se basó en el superagonista 2MD y en la 1α,25-dihidroxivitamina D_3. Los grupos metilos de la posición 26 y 27 de la cadena lateral de la 1α,25-dihidroxivitamina D_3 interaccionan con los residuos de Phe422 y Val418 que se encuentran sobre la hélice 12, se cree que estas interacciones son importantes para la actividad agonista.

Estudios previos de *docking* realizados por Yamada *y col.* confirmaron que dichos análogos de vitamina D con un sustituyente adamantánico en C-25 se pueden acomodar en el bolsillo de unión del LBP del VDR a excepción de una parte terminal del anillo de adamantano. Este grupo voluminoso interaccionaría así con los residuos de la H12, y modificaría la conformación de la hélice 12 por interacción estérica. También se incorporaron un doble y un tripe enlace para aportar una mayor rigidez a la cadena lateral (Figura 36).[105,106]

Figura 36. Análogos con una unidad adamantánica en la cadena lateral.



(AD47) antagonista

(ADTT, ADMIs, ADNYs) antagonista

(ADTKs) agonista parcial

(105) Igarashi M, Yoshimoto N, Yamamoto K, Shimizu M, Ishizawa M, Makishima M, DeLuca HF, Yamada S. Identification of a highly potent vitamin D receptor antagonist: (25*S*)-26-adamantyl- 25-hydroxy-2-methylene-22,23-didehydro-19,27-dinor-20-epi-vitamin D_3 (ADMI3). *Arch. Biochem. Biophys.* **2007**, *460*, 240–253.

(106) Watarai Y, Ishizawa M, Ikura T, Zacconi F, Uno S, Ito N, Mouriño A, Tokiwa H, Makishima M, Yamada S. Synthesis, Biological Activities and X-ray Crystal Structural Analysis of 25-Hydroxy-25(or 26)-adamantyl 17-[20(22),23-diynyl]-21-norvitamin D Compounds. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9510-9521.

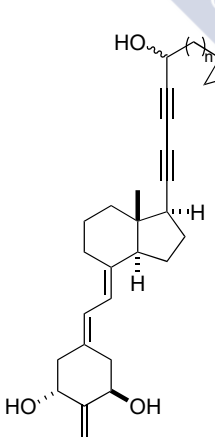
Estos nuevos análogos (ADT47, ADTT, ADMIs, ADNYs) muestran afinidades significativas por el VDR e inducen actividades específicas moduladoras del VDR, inducen una actividad transcripcional un 15% menos que la actividad de la hormonal natural y en base a estudios se cree que, al repeler la H12, actúan como antagonistas.

Los análogosque poseen un triple enlace en la cadena lateral (ADTKs) se unen de manera significativa al VDR, un 90% teniendo como referencia la hormonal natural (100%), muestran actividades agonísticas parciales y selectividad en la expresión de genes de diversos tipos celulares.

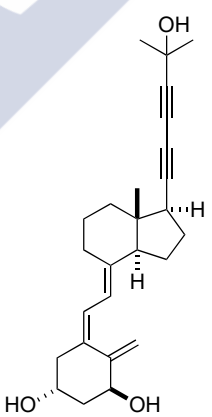
Recientemente y en colaboración con el grupo de investigación de la Prof. Yamada se llevó a cabo el diseño, la síntesis estereoselectiva y la evaluación biológica de una serie de nuevos análogos, como la 25-hidroxi-25(26)-adamantil-20(22),23-diino-21-norvitamina D (Figura 37).[106]

A diferencia de los análogos sintetizados con anterioridad, esta nueva serie posee una alta rigidez en la cadena lateral unida directamente al anillo adamantánico. Las estructuras cristalinas de los complejos con el VDR de estos compuestos mostraron como el enlace diínico se curva por impedimento estérico con la H12, comportamiento similar a la 1,25-dihidroxi-17-[20(22),23-diinil]-21norvitamina D_3 en el zVDR.[107]

Figura 37. Estructuras de 25-hidroxi-25(26)-adamantil-20(22),23-diino-21-norvitamina D y 1,25-dihidroxi-17-[20(22),23-diinil]-21norvitamina D.



25-hidroxi-25(26)-adamantil-20(22),23-diino-21-norvitamina D



1,25-dihidroxi-17-[20(22),23-diinil]-21norvitamina D

(107) Pérez-García, X, Rumbo A, Larriba MJ, Ordóñez P, Muñoz A, Mourinó A. The first locked side-chain analogues of calcitriol (1α,25-dihydroxyvitamin D_3) induce vitamin D receptor transcriptional activity. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4033–4036.

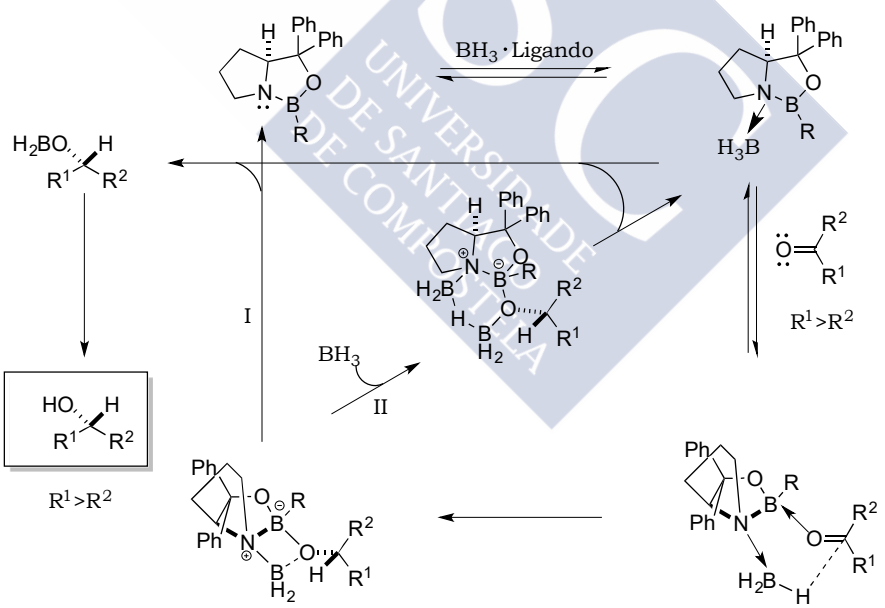
El nuevo análogo adamantánico ADYW2 muestra una sustancial selectividad hacia diferentes células, actuando como un agonista parcial por unión al VDR, por un lado favoreciendo la conformación activa y por el otro la conformación inactiva dependiente de las condiciones celulares. Se cree que estos novedosos análogos podrían ser candidatos a nuevos fármacos de la vitamina D.

1.3.1 Síntesis estereoselectiva.

Compuestos como ADT47, ADTT, ADMIs, ADNYs previamente sintetizados por el grupo de investigación de Yamada se aislaron enantioméricamente puros utilizando la técnica de HPLC equipado con una columna con fase estacionaria quiral.

Para la obtención del compuesto ADYW2 se llevó a cabo una síntesis estereoselectiva vía reducción enantioselectiva de la cetona precursora, mediante la reducción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) (Esquema 9), obteniéndose un 85% de *ee*.[108]

Esquema 9. Mecanismo de reducción Corey-Bakshi-Shibata (CBS).

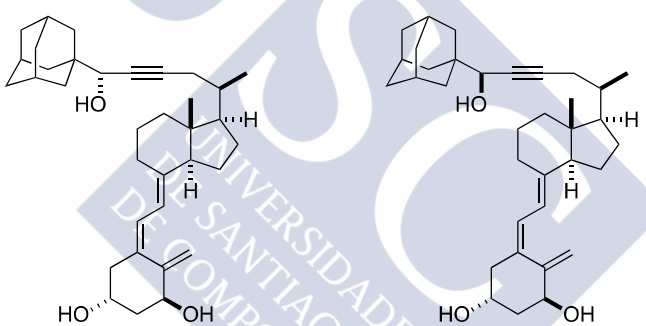


(108) (a) Itsuno S, Ito K, Hirao A, Nakahama S. Asymmetric reduction of aromatic ketones with the reagent prepared from (*S*)-(−)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol and borane. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *8*, 469. (b) Corey EJ, Bakshi RK, Shibata S. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551−5553. (c) Corey EJ, Helal CJ. Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: A new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.

1.3.2 Diseño, síntesis, caracterización funcional y estructural de una nueva serie de análogos adamantánicos de la vitamina D con una unidad adamantánica.

Después de los estudios realizados por Yamada *y col.* recientemente se llevó a cabo en nuestros laboratorios, en colaboración con dicho grupo, el diseño, síntesis y determinación de la configuración de una serie de nuevos análogos adamantánicos. Después de la síntesis se llevó a cabo el análisis cristalográfico de rayos X del complejo en el rVDR. Esta nueva serie de análogos pierden el grupo metileno en la posición 2 manteniendo el sistema triénico de la vitamina D y la unidad voluminosa adamantánica en la cadena lateral (Figura 38). El objetivo de este trabajo es la síntesis y el estudio del comportamiento estructural y biológico de estos análogos, los cuales pueden provocar modificaciones sobre la H12 y los coactivadores, y como consecuencia, modificar la actividad biológica.

Figura 38. Análogos sintetizados con una unidad adamantánica.



USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CAPÍTULO II: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD CARBORÁNICA

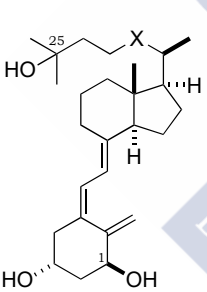
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1.4 Análogos con una unidad carboránica en la cadena lateral.

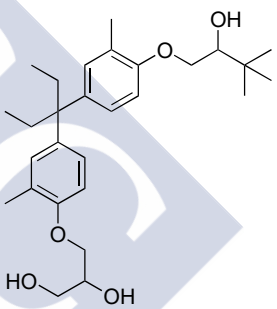
La necesidad de desarrollar nuevos ligandos del VDR sin efectos adversos, como la actividad calcémica, generó un interés sintético hacia el desarrollo de novedosos ligandos del VDR no secoesteroidales. Hasta hace poco, sólo una serie de derivados de bisfenol, tales como *LG190178*, habían sido desarrollados como potentes ligandos no secoesteroidales del VDR.[109]

Después de que Endo y *col.* demostraran que la unidad carboránica podía ser usada como una entidad modificadora de las interacciones hidrofóbicas entre el fármaco y su receptor Fujii *y col.* fueron los pioneros en desarrollar nuevos miméticos de la vitamina D (Figura 39) basados en una unidad carboránica con la intención de aumentar las interacciones hidrofóbicas entre el ligando y el receptor.[110111,112]

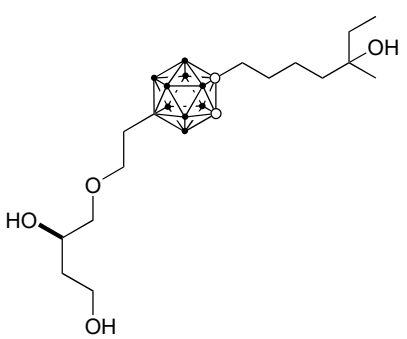
Figura 39. Miméticos de la vitamina D.



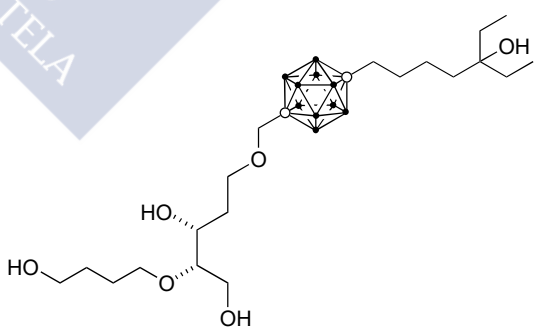
X=CH_2:1α,25-Dihidroxivitamina D_3
X=O: Maxacalcitol



LG190178



P



Q

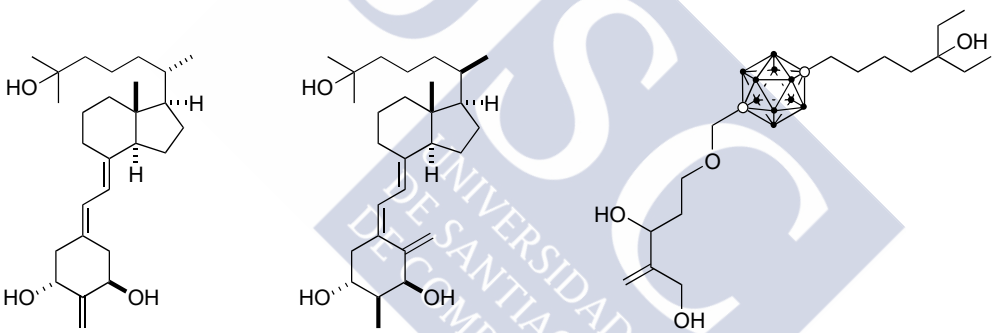
(109) Yamada S, Makishima M. Structure-activity relationship of nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators. *Trends in Pharmacol. Sci.* **2014**, *7*, 324-336.
(110) Fujii S, Masuno H, Taoda, Y, Kano A, Wongmayura A, Nakabayashi M, Ito N, Shimizu M, Kawachi E, Hirano T, Endo Y, Tanatani A, Kagechika H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20933-209411.
(111) Endo Y, Iijima T, Kagechika H, Ohta K, Kawachi E, Shudo K. Dicarba-*closo*-dodecaboranes as a Pharmacophore. Novel potent retinoidal agonists. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 585-587.
(112) Iijima T, Endo Y, Tsuji M, Kawachi E, Kagechika H, Shudo K. Dicarba-*closo*-dodecaboranes as a pharmacophore. Retinoidal antagonists and potential agonists. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 398-404.

Estudios de relación estructura-actividad de ligandos secoesteroidales del VDR como los de la Figura 40, revelaron que la introducción de un pequeño sustituyente hidrófobo, tal como puede ser un grupo metilo o un grupo metileno, en la posición 2 aumenta la potencia ligando, debido a las interacciones de van der Waals entre el ligando y el centro receptor de la vitamina D.[29]

Cuatro elementos estructurales del ligando son esenciales para una efectiva unión al VDR: un núcleo hidrofóbico con un apropiado volumen, como presenta la unidad carboránica, y las tres apropiadas posiciones de los grupos hidroxilos, ya que son críticos para la actividad de los análogos.

En base a estos estudios, Fujii y *col.* diseñaron un nuevo potente análogo no secoesteroidal de la vitamina D que incorpora una unidad central carboránica (compuesto *R*, Figura 40).[29]

Figura 40. Estructuras de potentes ligandos del VDR.



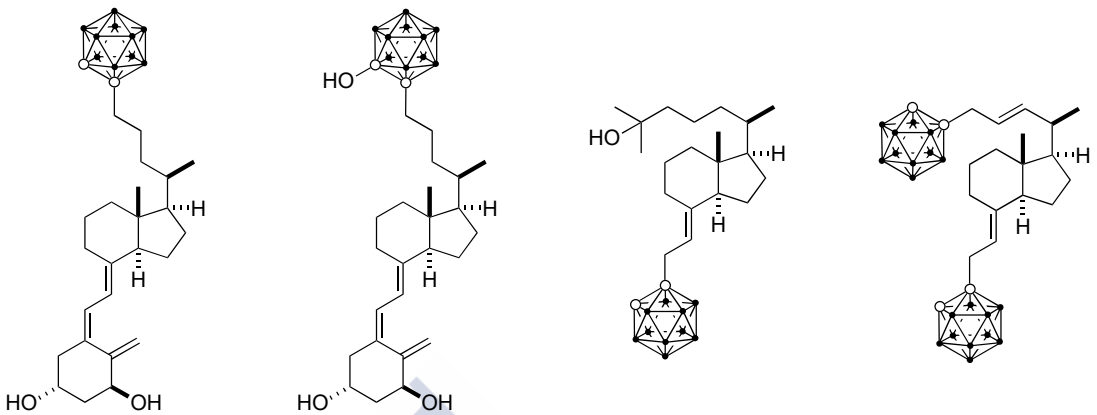
2MD 2αMe-1α,25(OH)$_2$D$_3$ *R*

1.4.1 Diseño, síntesis, caracterización funcional y estructural de nuevos análogos con una unidad carboránica.

En base a los estudios realizados hasta el momento se propuso la síntesis de nuevos análogos carboránicos de la vitamina D (Figura 41).

Con el fin de estudiar tanto su comportamiento biológico como estructural se llevó a cabo un estudio estructura-actividad de ligandos carboránicos con distintas modificaciones, tanto de la posición de la unidad carboránica, como en la introducción de un grupo hidroxilo en la unidad carboránica, como la eliminación del sistema triénico con el objetivo de una mejora de la estabilidad química.
Todas estas modificaciones han sido objeto de estudio en este trabajo.

Figura 41. Análogos sintetizados en este trabajo con una unidad carboránica



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CAPÍTULO I: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD ADAMANTÁNICA EN LA CADENA LATERAL

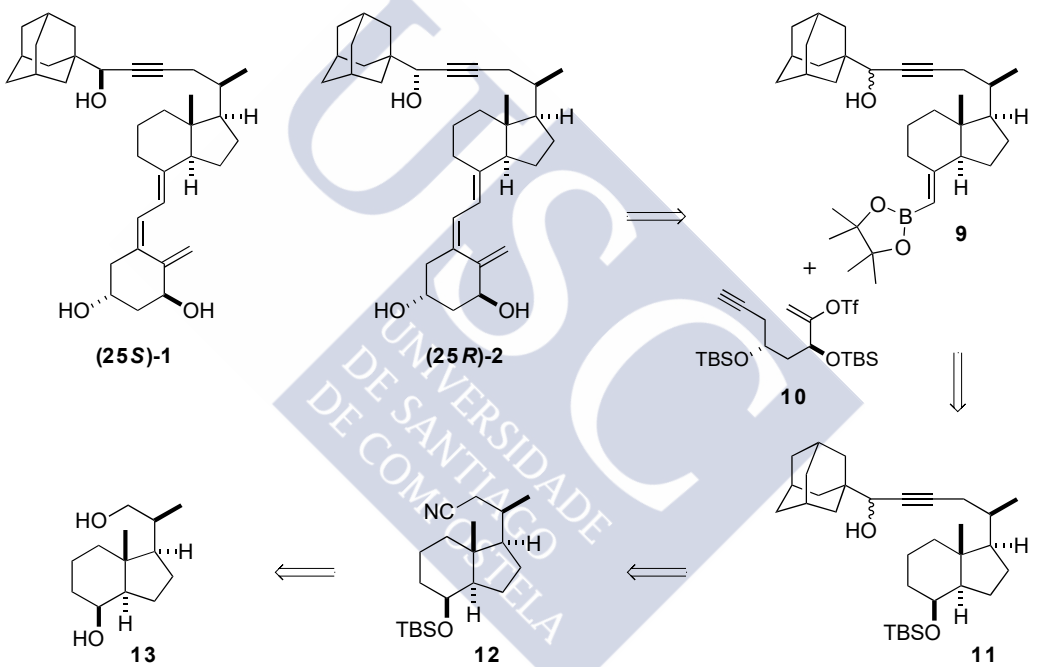
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1 ANÁLOGOS CON UNA UNIDAD ADAMANTÁNICA EN LA CADENA LATERAL.

1.1 Síntesis de los análogos (25*S*-1) y (25*R*-2) análisis retrosintético.

El esquema 10 muestra el análisis retrosintético planteado para los compuestos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2**.

Esquema 10. Análisis retrosintético para los análogos **(25*S*)-1 y (25*R*)-2.**



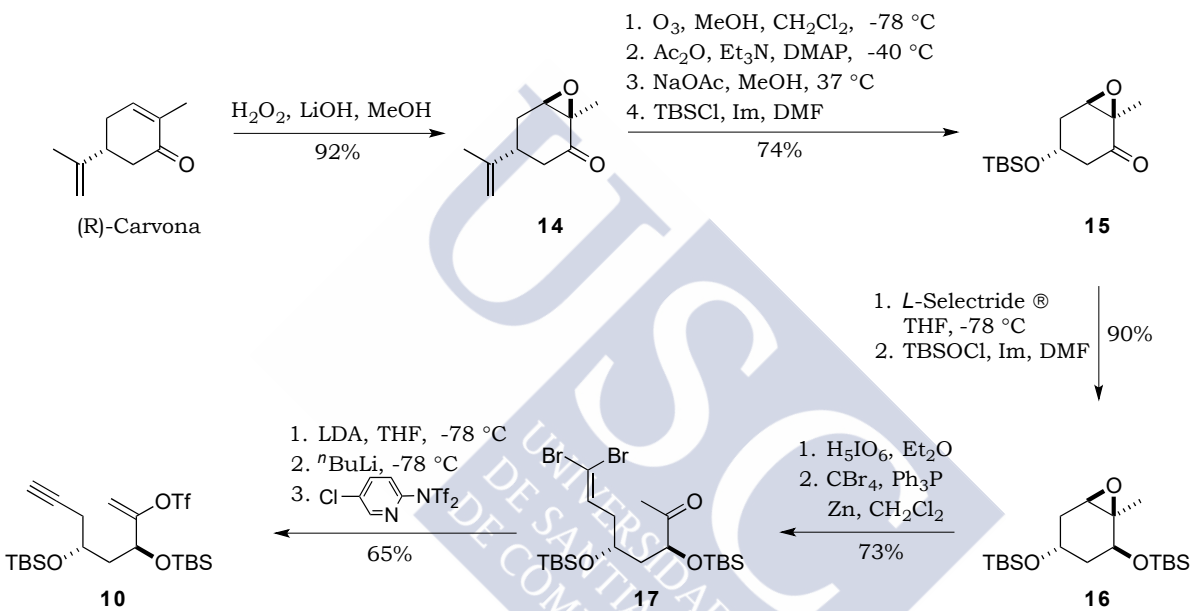
Como se muestra en el análisis retrosintético, la construcción del sistema triénico se lleva a cabo mediante la reacción de ciclación-acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el enol triflato **10** y el éster borónico **9**.[114,113] El boronato **9** se obtiene, vía el alcohol propargilico **11**, a partir del nitrilo **12** procedente del diol de Inhoffen-Lythgoe.

(113) Gogoi P, Sigüeiro R, Eduardo S, Mouriño A. An expeditious route to 1α,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues by an aqueous tandem palladium-catalyzed A-ring closure and Suzuki coupling to the C/D unit. *Chem. Eur. J.* **2009**, *16*, 1432-1435

1.1.1 Síntesis del enol triflato 10.

La síntesis del enol triflato **10**, precursor del anillo **A**, se realizó a partir de la (*R*)-carvona en cinco etapas (rendimiento global: 29%), siguiendo el procedimiento desarrollado en estos laboratorios (Esquema 11).[114]

Esquema 11. Síntesis del enol triflato **10**.

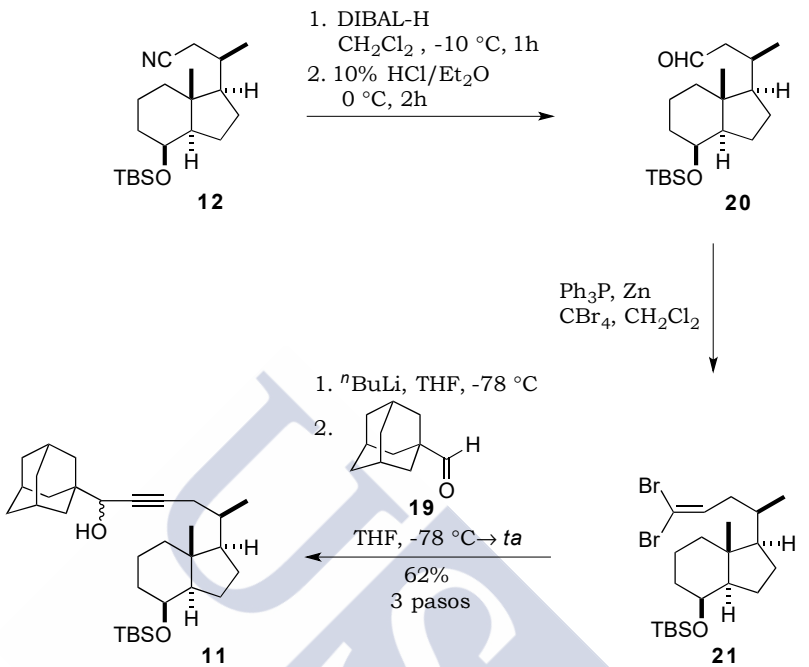


1.1.2 Preparación del alcohol propargílico **11**.

La síntesis del alcohol **11** se llevó a cabo en 3 etapas, se partió del nitrilo **12** y se obtuvo el alcohol propargílico **11** en un rendimiento global del 62% (Esquema 12).

(114) (a) Mouriño A, Torneiro M, Vitale C, Fernández S, Pérez-Sestelo J, Anné S, Gregorio C. Efficient and versatile synthesis of A-ring precursors of 1α,25-dihidroxyvitamin D_3 and analogues. Application to the synthesis of Lythgoe-Roche phosphine oxide. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4713-4716.

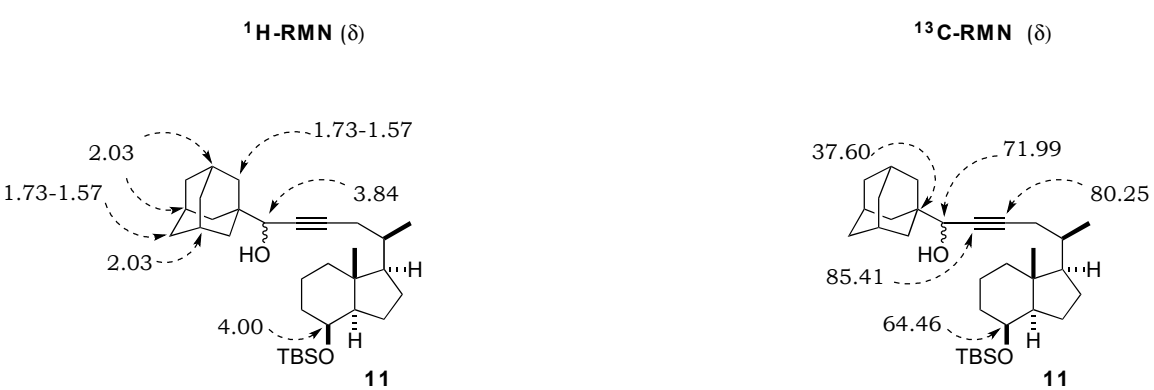
Esquema 12. Síntesis del alcohol propargílico **11**.



El tratamiento del nitrilo **12** con DIBAL-H seguido de hidrólisis ácida proporcionó el aldehído **20**. Este se transformó en el dibromuro **21** mediante una reacción de Corey-Fuchs. A continuación, el dibromuro **21** se trató con ^{n}BuLi generando *in situ* el correspondiente acetiluro de litio que, por reacción con el aldehído **19,** proporcionó el alcohol propargílico **11** como una mezcla diastereomérica.

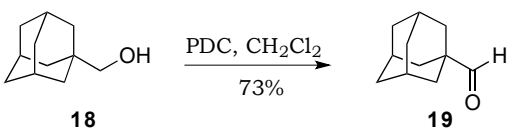
En la Figura 42 se muestran las principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del alcohol propargílico **11**.

Figura 42. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del alcohol **11**.



La oxidación del adamantilmetanol comercial con dicromato de piridinio en CH_2Cl_2 proporcionó el aldehído **19** en un rendimiento del 73%. Se trata de un compuesto volátil, que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

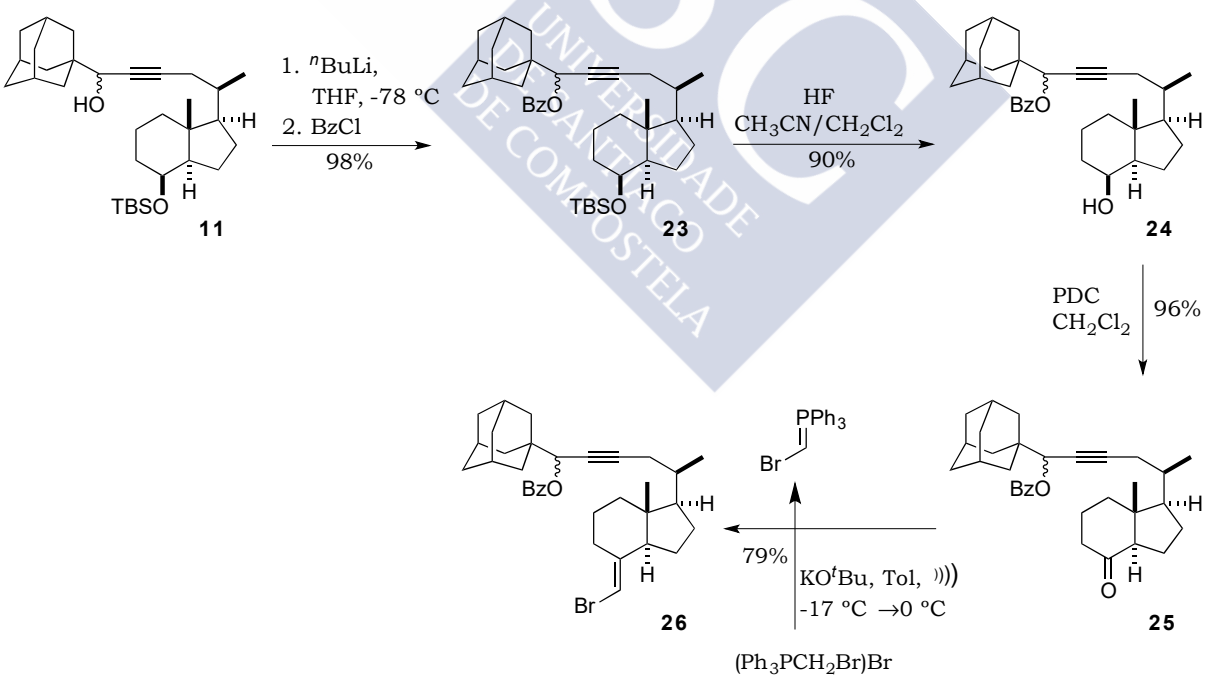
Esquema 13. Síntesis del aldehído **19**.



1.1.3 Síntesis del boronato **9**.

Para la síntesis del boronato **9** en primer lugar se preparó el bromuro vinílico **26** (esquema 14). La síntesis del bromuro **26** se llevó a cabo en cinco etapas con un rendimiento global del 54%, a partir de la mezcla de alcoholes **11** anteriormente preparada.

Esquema 14. Síntesis del bromuro vinílico **26**.

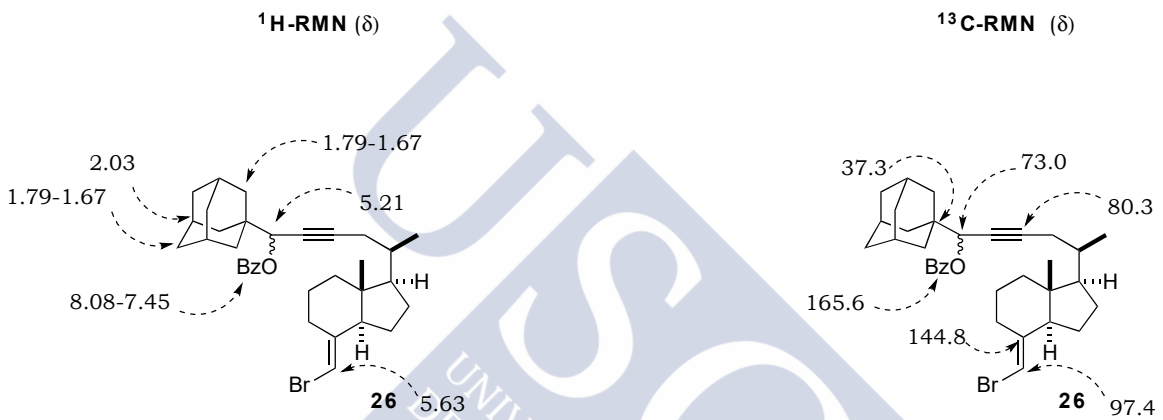


El alcohol **11** se trató con ^{n}BuLi dando lugar al correspondiente alcóxido que, por reacción con cloruro de benzoilo, generó el benzoato **23**. A continuación, la desprotección del éter de

silicio con HF proporcionó el alcohol **24** que se oxidó con PDC en CH_2Cl_2 para dar la correspondiente cetona **25**. La reacción de Wittig entre el iluro de fósforo Ph_3P=CHBr, generado *in situ*, y la cetona **25** dio lugar al bromuro vinílico **26** en un 79%.

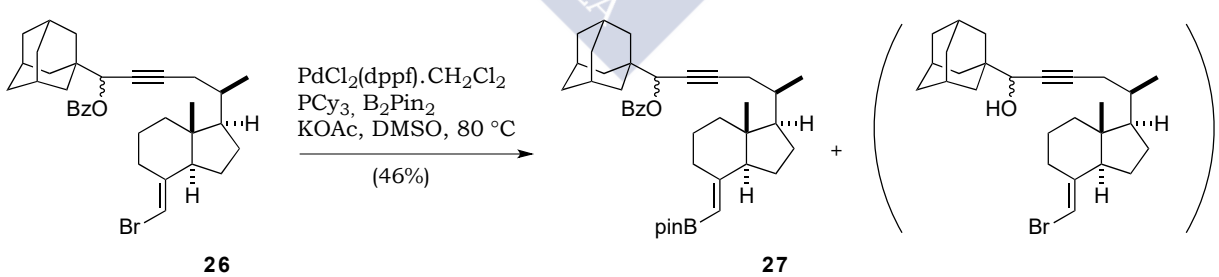
En la Figura 43 se muestran las principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del bromuro **26**.

Figura 43. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del bromuro **26**



Una vez obtenido el bromuro **26** se procedió a la preparación del boronato **9** mediante una borilación de Miyaura con pinacoldiborano (Esquema 15).[113]

Esquema 15. Síntesis del boronato **27**.

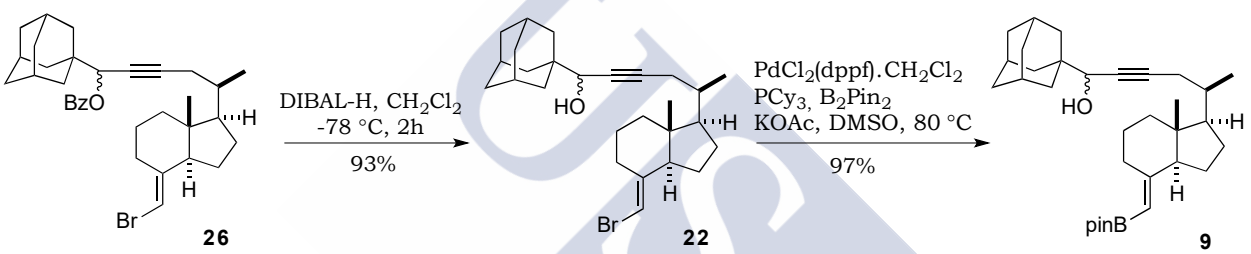


Un primer intento sobre el bromuro vinílico **26** sometido a la reacción de Miyaura con *bis*(pinacolato)diborano en presencia del complejo [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), como catalizador y triciclohexilfosfina, como ligando, proporcionó el

boronato **27** en un rendimiento del 46%, obteniéndose, como producto secundario, el alcohol desprotegido de la sustancia de partida.

En vista de estos resultados, se decidió llevar a cabo la borilacion de Miyaura sobre el bromuro desprotegido. Para ello, en primer lugar se llevó a cabo la desprotección del grupo benzoato con DIBAL-H que generó el bromuro vinílico **22**. El bromuro desprotegido **22** se sometió a las condiciones utilizadas anteriormente proporcionando un excelente rendimiento (97%).

Esquema 16. Síntesis del boronato 9.



En la Figura 44 se muestran las principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del bromuro **22**.

Figura 44. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del bromuro **22**.

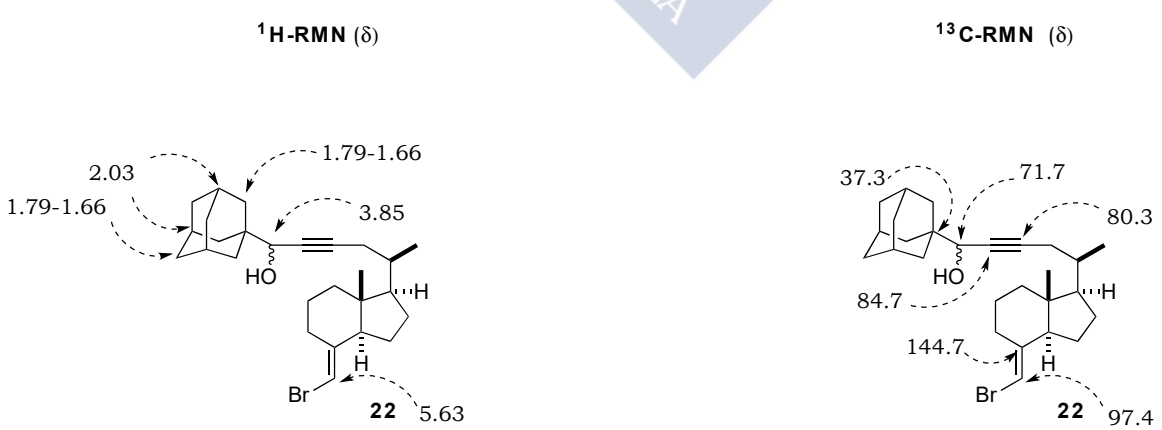
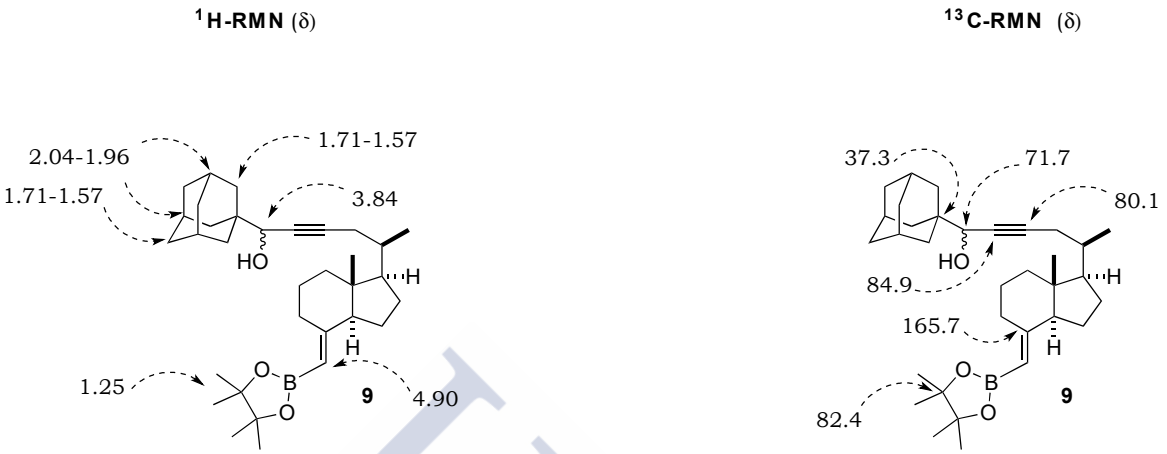


Figura 45. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del boronato **9**.



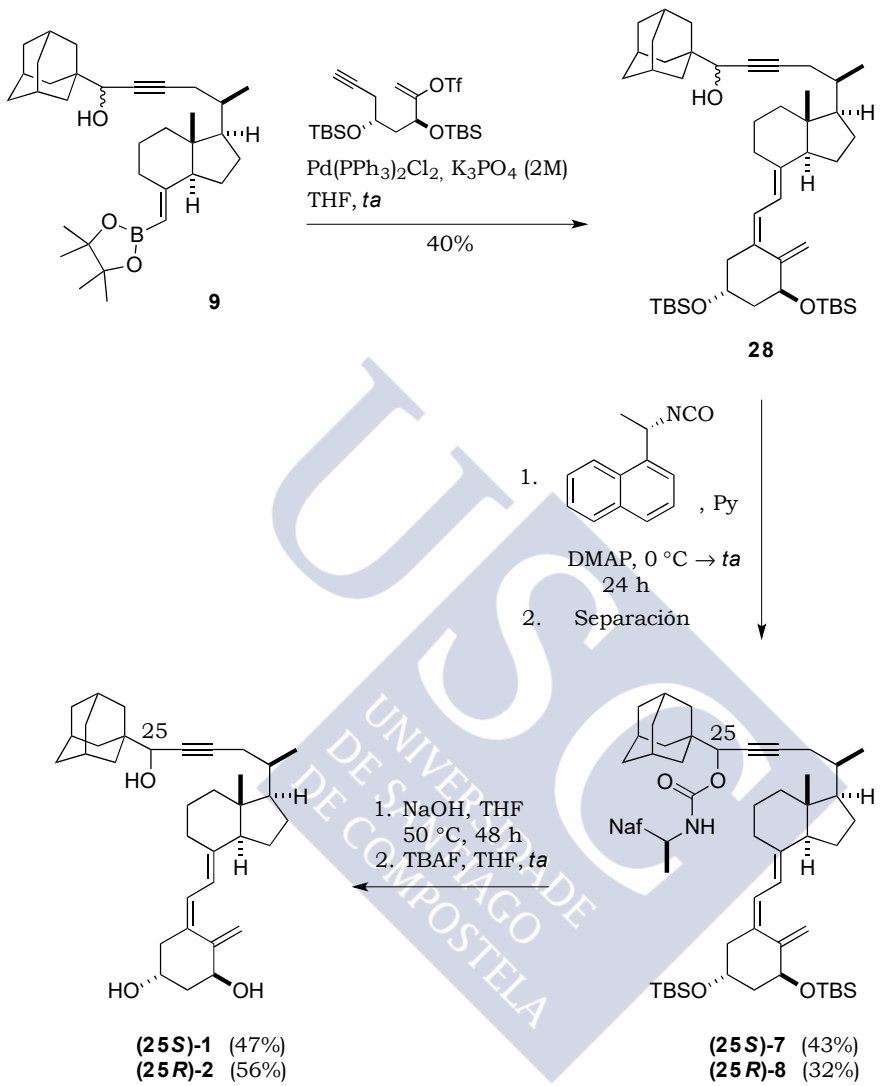
1.1.4 Síntesis de los compuestos **(25*S*)-1 y (25*R*)-2.**

La construcción del sistema triénico mediante la reacción de ciclación-acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el enol triflato **10** y el boronato **9** proporcionó el compuesto deseado **28**, como mezcla de epímeros en la posición C-25. La separación de los diastereoisómeros se logró mediante la metodología de Pirkle,[115,116] la derivatización con isocianato de (*S*)-(+)-1-(1-naftil)etilo proporciona una mezcla de carbamatos diastereoméricos. Posterior separación y desprotección de los hidroxilos condujo a los análogos finales **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** en un rendimiento global del 6% y 9%.

(115) Pirkle WH, Adams PE. Broad-spectrum synthesis of enantiomerically pure lactones. Synthesis of sex pheromones of the carpenter bee, rove beetle, japanese beetle, black-tailed deer, and oriental hornet. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2169-2175.

(116) Gibbs RA, Okamura WH. A Short Enantioselective Synthesis of (+)-Sterpurene: Complete intramolecular transfer of central to axial to central chiral elements. *J. Am. Chem. SOC.* **1988**, *110*, 4062-4063.

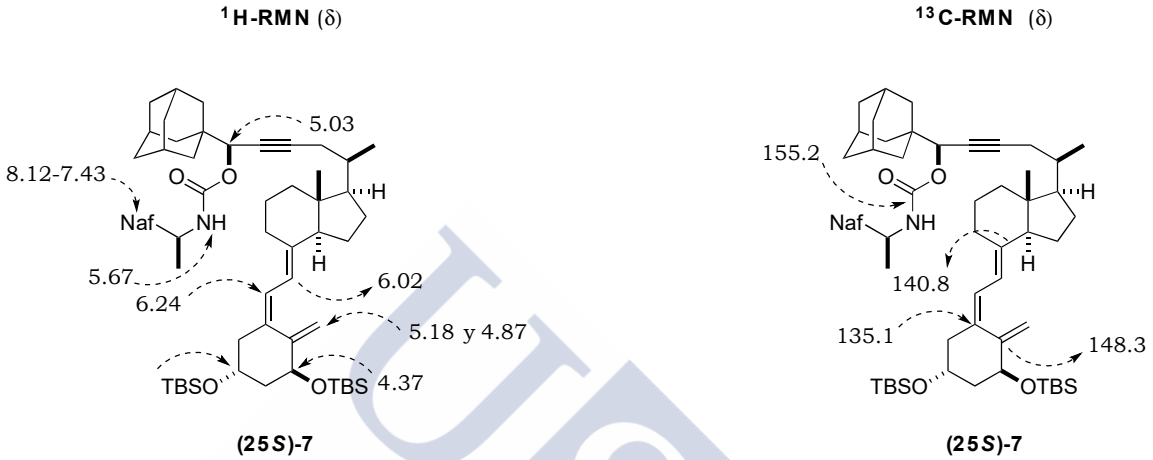
Esquema 17. Preparación del compuesto **(25*S*)-1 y (25*R*)-2.**



El objetivo en esta etapa fue la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante la metodología de Pirkle.[115,116] La utilización de un reactivo quiral, el isocianato de (*S*)-(+)-1-(1-naftil)etilo permitió obtener los dos carbamatos **(25*S*)-7** y **(25*R*)-8**, que presentan factores de retención cuya diferencia permitió una fácil separación mediante cromatografía rápida en columna. Una vez separados los carbamatos **(25*S*)-7** y **(25*R*)-8**, la hidrólisis en condiciones básicas seguida de la desprotección de los éteres silícicos de las posiciones C-1 y C-3 con TBAF condujo a los análogos deseados **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** respectivamente.

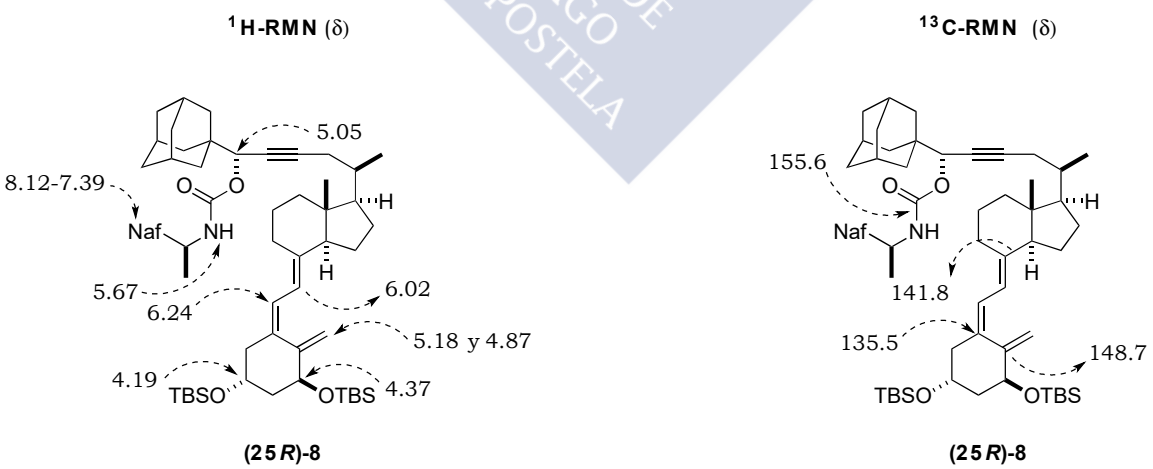
En la Figura 46 se muestran las principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del carbamato **(25*S*)-7**.

Figura 46. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del carbamato **(25*S*)-7.**



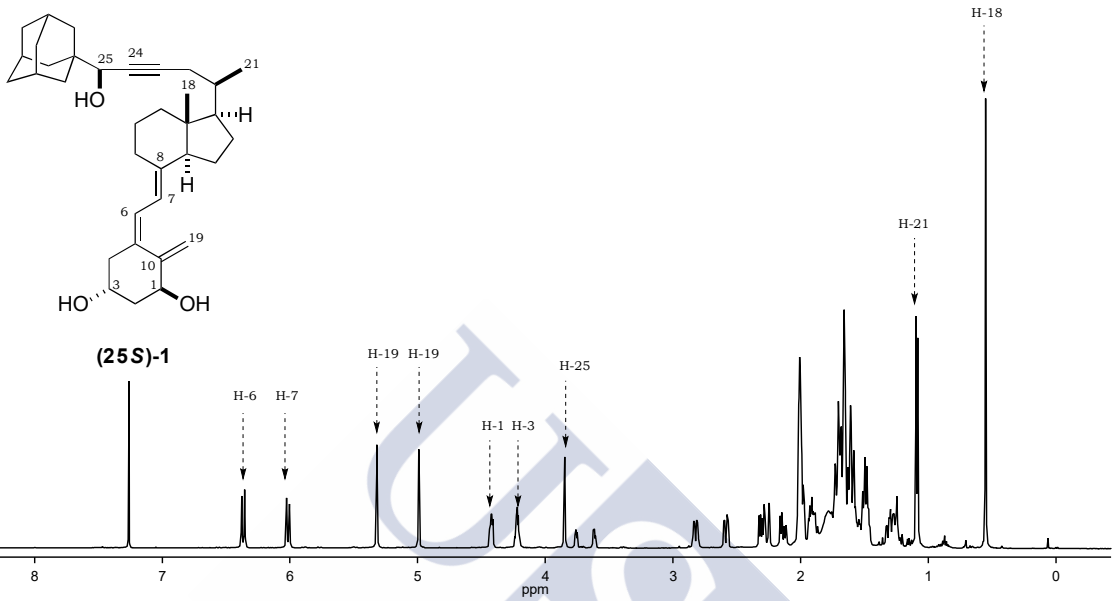
En la Figura 47 se muestran las principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del carbamato **(25*R*)-8**.

Figura 47. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del carbamato **(25*R*)-8.**



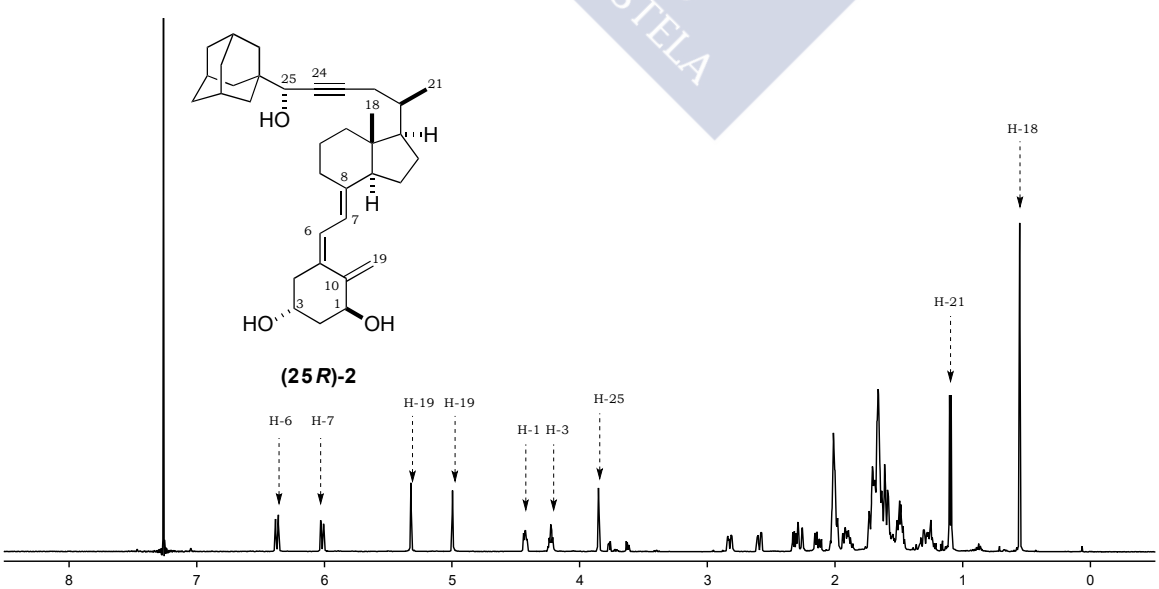
En la Figura 48 se muestra el espectro de ^{1}H-RMN del análogo **(25*S*)-1**.

Figura 48. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **(25*S*)-1** con las señales más relevantes del análogo.



En la Figura 49 se muestra el espectro de ^{1}H-RMN del análogo **(25*R*)-2**.

Figura 49. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **(25*R*)-2** con las señales más relevantes del análogo.



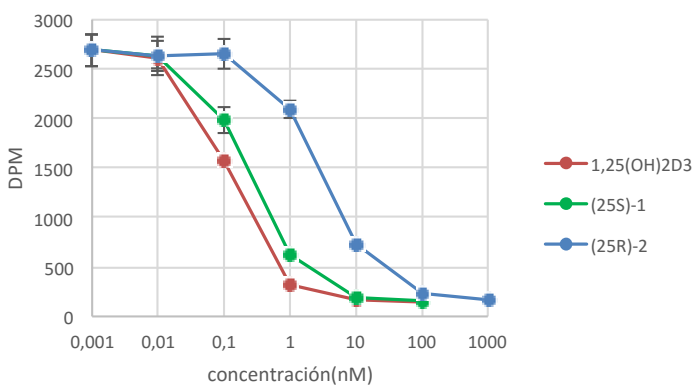
1.2 Ensayos biológicos de los análogos (25*S*)-1 y (25*R*)-2.

Las propiedades biológicas *in vitro* de los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** fueron evaluaron durante una estancia en las universidades Tokyo Medical and Dental University y Nihon University School en Japón en colaboración con el grupo de la Profesora Sachiko Yamada.

1.2.1 Estudios de afinidad por el VDR.

En la Figura 50 se ilustran los resultados obtenidos en los estudios de afinidad por el VDR.

Figura 50. Afinidad por el VDR de los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2**.

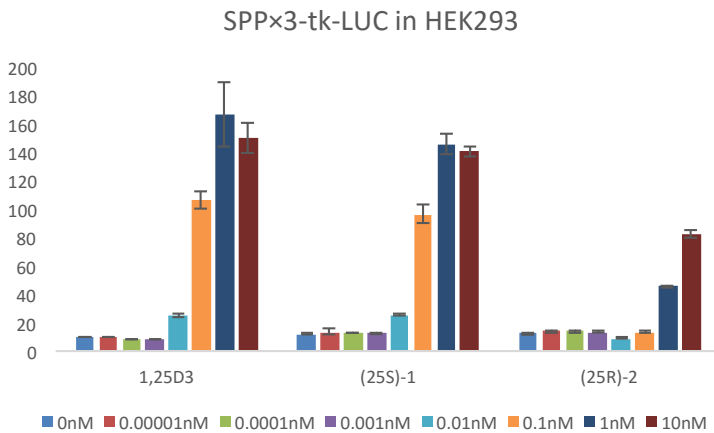


La afinidad por el VDR se determinó mediante un ensayo competitivo, donde se utilizó un ligando marcado isotópicamente (^{3}H-1,25D). Se midió la desintegración por minuto de ligando unido (DPM) al añadir diferentes concentraciones (10^{-12} M a 10^{-6} M) de la 1,25D y los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2**. El análogo **(25*S*)-1** posee una afinidad por el VDR ligeramente menor que la hormona natural, mientras que el análogo **(25*R*)-2** posee una afinidad dos órdenes de magnitud menos que la hormona natural.

1.2.2 Actividad transcripcional de los análogos.

En la Figura 51 se ilustran los resultados obtenidos en los estudios de actividad transcripcional.

Figura 51. Actividad transcripcional.



La actividad transcripcional se comprobó en células HEK293 transfectadas con un gen reportador, TK-Spp × 3-LUC, el cual es activado por la 1,25D o los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** expresando luciferasa. Tras tratar las células con diferentes concentraciones de 1,25D y de **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2**, se determinó la actividad de la luciferasa para cada compuesto mediante la medida de su concentración mediante un fotómetro.

El análogo **(25*S*)-1** posee una actividad ligeramente menor que la hormonal natural, mientras que el análogo **(25*R*)-2** resulto ser menos activo que la hormona natural.

1.2.3 Estudios de cristalización.

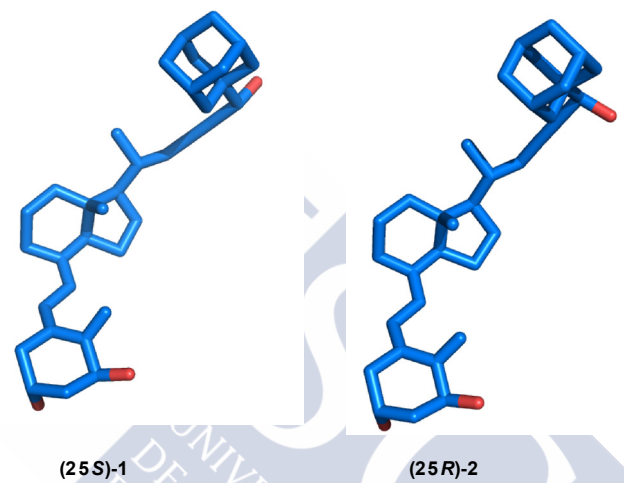
Se llevaron a cabo estudios de cristalización en colaboración con el grupo del Prof. Ito Nobutoshi [Department of Structural Biology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)].

Se realizó la cristalización de los complejos formados entre los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** en el zVDRLBD mutado (Δ165-211). Se llevó a cabo la cristalización de los complejos ligando receptor mediante una técnica de difusión de vapor (el método de la gota invertida).

Los datos de Rayos X fueron procesados utilizando los programas REFMAC5[117], COOT[118] y PHENIX.[119]

La Figura 52 muestra la disposición tridimensional de los ligandos en el bolsillo de unión al VDR.

Figura 52. Representación de las estructuras cristalina de ambos complejos.



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(117) Garib N. Murshudov GN, Skubák P, Lebedev AA, Pannu NS, Steiner RA, Nicholls RA, Winn MD, Long F, Vagin AA. REFMAC5 for the refinement of macromolecular crystal structures, *Acta. Cryst.* **2011**,*67*, 355-367 .

(118) Emsley P, Lohkamp B, Scott WG. Features and Development of Coot, *Acta. Cryst.* **2010**, *66*, 486-501.501.

(119) Adams PD, Afonine PV, Bunkóczi G, Chen VB, Davis IW, Echols N, Headd JJ, Hung L-W, Kapral GJ, Grosse-Kunstleve RW, McCoy AJ, Moriarty NW, Oeffner R, Read RJ, Richardson DC, Richardson JS, Terwilliger TC, Zwart PH. PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution, *Acta Cryst.* **2010**, *66*, 213-221.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CAPÍTULO II: ANÁLOGOS DE LA 1,25D CON UNA UNIDAD CARBORÁNICA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1 ANÁLOGOS CARBORÁNICOS DE LA VITAMINA D.

1.1 Estudios de *docking* de análogos carboránicos de la Vitamina D.

Previamente a la síntesis de los nuevos análogos carboránicos se llevó a cabo un estudio vía cálculos de *docking* para cada unos de ellos.

En primer lugar se construyeron los nuevos análogos propuestos. Para ello, se utilizaron la estructura tridimensional de la hormona natural, extraída del complejo calcitriol VDR(LBD) (código PDB: 1DB1),[17] y el 1,2-*closo*-$C_2B_{10}H_{10}$ extraído del cristal 1-CH_2OCH_3-2-COOH-1,2 *closo*-$C_2B_{10}H_{10}$ (código PDB: LN1176).[120]

Para el ensamblaje de los nuevos análogos se utilizó el módulo Builder del programa InsightII. [121] A continuación, las conformaciones obtenidas se sometieron a una minimización de energía (potenciales cvff), utilizando el módulo de Discover del InsightII.

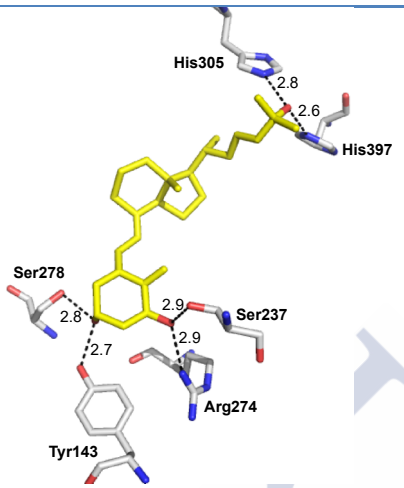
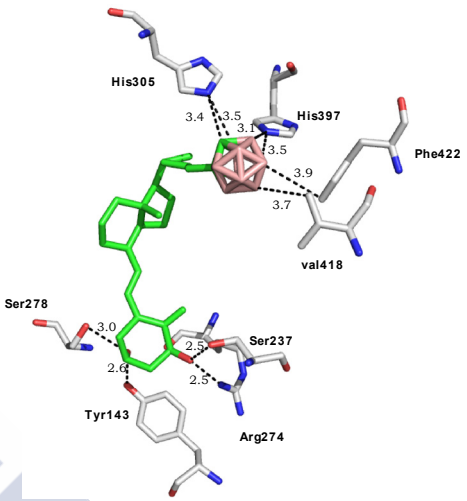
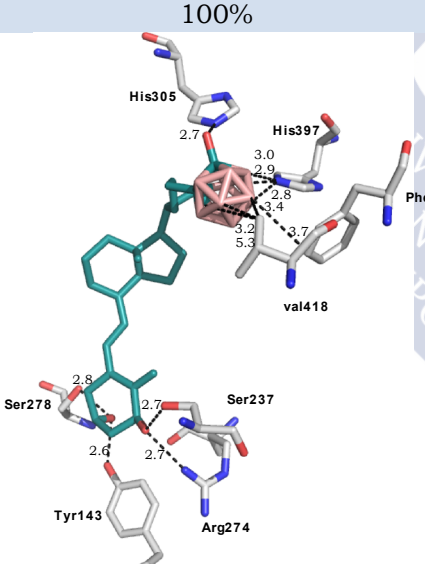
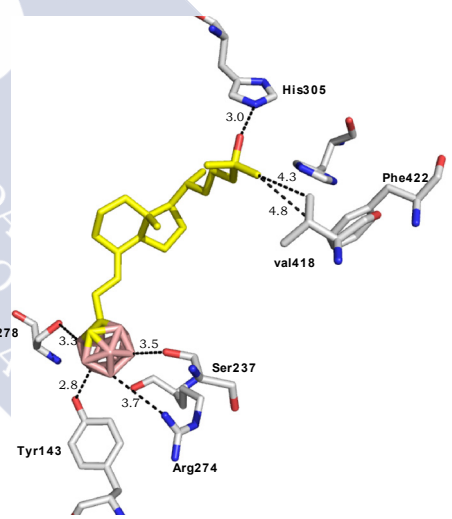
Para determinar la afinidad de cada análogo por el VDR se utilizó el programa GOLD (versión Suite 5.2). Se utilizó el 1,25D-VDR(LBD) (código PBD: 1DB1) mutado y se definió el bolsillo de unión de la hormona con un radio de 10 Å en las coordenadas correspondientes a la posición C8 del calcitriol en el VDR.

Para cada análogo se obtuvieron distintas conformaciones con una puntuación asociada que es el resultado de las interacciones de van der Waals y electrostáticas de dicho análogo con el receptor.

(120) Venkatasubramanian U, Ellis D, Georgina M, Rosair F, Welch AJ, , The synthesis and molecular and crystal structures of 1-methyl-2-carboxy-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12), 1-phenyl-2-carboxy-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12) and 1-phenyl-2-benzoyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12). *Acta Cryst. C* **2003**, *59*, 586-589.

(121) Sussman F, Rumbo A, Villaverde MC, Mouriño A. Predicting the cell differentiation activity of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 side chain analogues from docking simulations. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1613-1616.

Tabla 3. Interacciones polares con el VDR(LBD) y puntuaciones relativas de cada análogo respecto a la hormona natural 1,25D (100%).

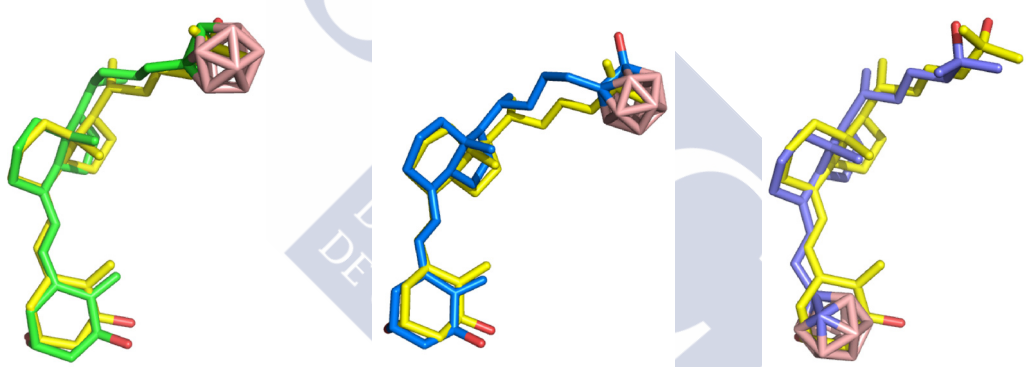
	
1,25D	**3**
100%	116%
	
4	**5**
117%	90%

En la Tabla 4 se muestran las interacciones más relevantes con el VDR, revelando así que la unidad carboránica puede mimetizar las interacciones del hidroxilo 25-OH de la cadena lateral de la hormona 1,25D con la His305 y la His397 del VDR, ambas cruciales para la transcripción. Otras interacciones mediante enlaces de hidrógeno entre los aminoácidos

Ser237 y Arg274 (1-OH), Try143 y Ser278 (3-OH) son cruciales en la estabilización del análogo en el sitio de unión de la misma forma que lo hace la hormona natural.

La afinidad *in silico* de los análogos diseñados por el VDR es, en la mayoría de los casos, superior a la de la hormona 1,25D. Esto lleva a esperar una unión sustancial *in vitro* con el VDR y una disposición muy similar a la de la hormona natural en el centro activo (Tabla 4).

Tabla 4. Superposición de las conformaciones de los análogos y la 1,25D en el centro activo del VDR.



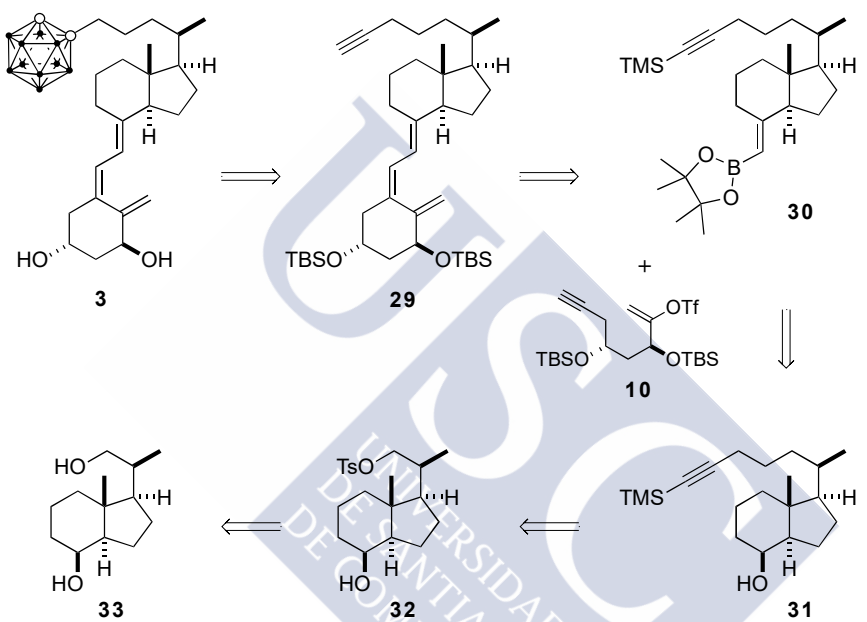
3-1,25D	**4-1,25D**	**5-1,25D**

Tras el análisis de los datos de *docking* obtenidos se decidió afrontar la síntesis de los análogos propuestos.

1.2 Síntesis del análogo 3 con una unidad carboránica en el entorno de la posición C-25.

El esquema 18 muestra el análisis retrosintético planteado para el compuesto **3**.

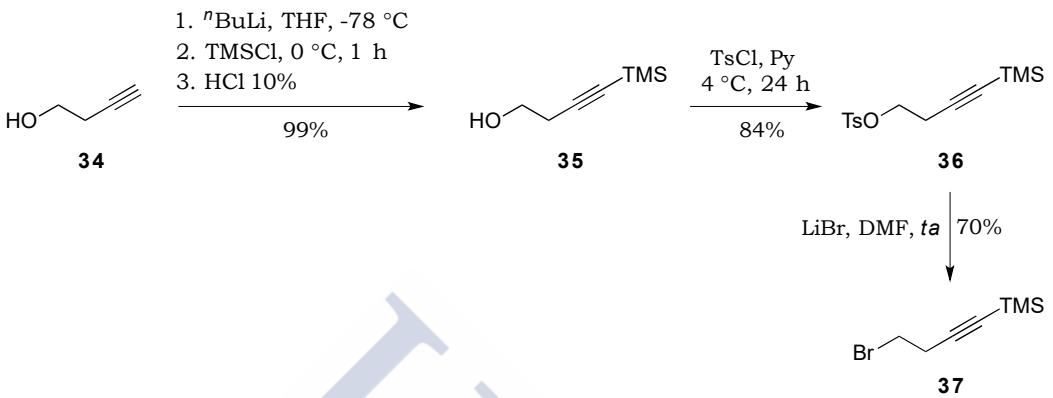
Esquema 18. Análisis retrosintético del análogo **3**.



Como se puede observar en el análisis retrosintético la incorporación de la unidad carboránica en la cadena lateral del precursor del análogo **3**, tiene lugar en la última etapa de la síntesis, con el fin de evitar problemas sintéticos existentes en la química del carborano. La construcción del sistema triénico se lleva a cabo mediante una reacción de ciclación intramolecular catalizada por Pd(0) del enol triflato **10**,[113] seguida de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el intermedio Pd(II) resultante y el boronato **30**. La cadena lateral insaturada se introduce en el segundo paso de la ruta sintética en el tosilato **32**, procedente del diol Inhoffen-Lythgoe.

1.2.1 Síntesis de la cadena lateral.

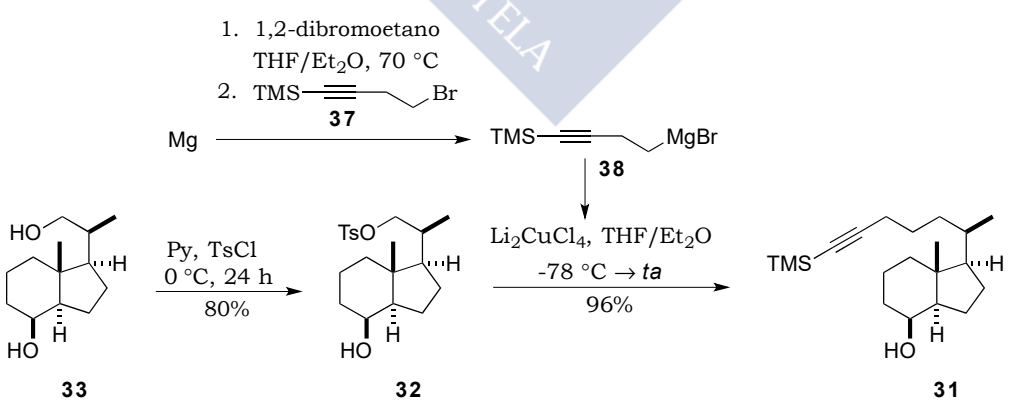
Esquema 19. Síntesis del precursor de la cadena lateral.



El tratamiento del alquinol **34** con ^{n}BuLi y posterior atrapado con TMSCl generó el correspondiente compuesto diprotegido, que en medio ácido dio lugar al alcohol **35** por desprotección selectiva del éter silícico. A continuación, la tosilación del hidroxilo seguida de tratamiento con LiBr generó el bromuro **37**. Este es un precursor clave para la construcción de la cadena lateral. Debido a la alta volatilidad del bromuro, éste fue purificado por destilación.[122,123]

1.2.2 Síntesis del alcohol **31**, construcción de la cadena lateral.

Esquema 20. Síntesis del alcohol **31**.



(122) Dieter RK, Ningyi C, Asymmetric synthesis of enantioenriched (+)-elaeokanine A, Chen. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5674-5678.

(123) Pumar MC, Mouriño A, Castedo L, Estudios en la síntesis de metabolitos de la vitamina D y análogos. Síntesis de triacetato de 1,3,5-trihidroxi-21-nor-colesta-1,7-dieno, *Anal. Quím.* **1988**, *84C*, 105-111.

El tosilato **32** se generó a partir del diol Inhoffen-Lythgoe **33** en un rendimiento del 80%. El magnesiano **38** preparado *in situ* procedente del tratamiento del bromuro **37** con pequeñas porciones de cinta de Mg en éter dietílico a reflujo,[124] se hizo reaccionar con el tosilato **32**, en presencia de Li_2CuCl_4 permitiendo el desplazamiento nucleófilo del tosilato y la formación de la cadena lateral en un rendimiento del 96%.

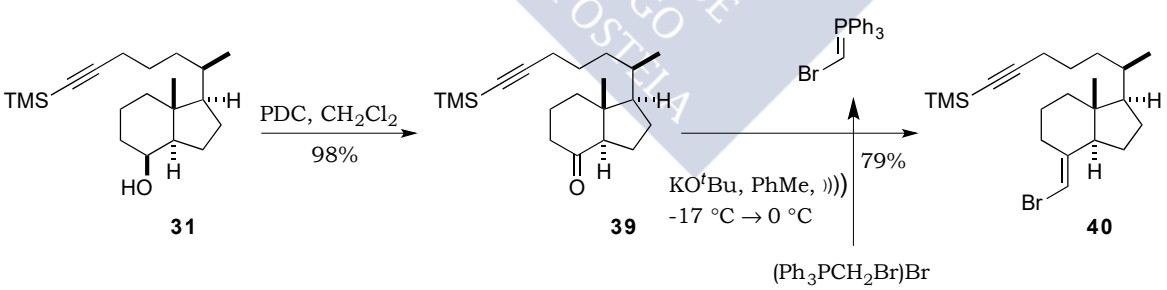
En la Figura 53 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del alcohol **31**.

Figura 53. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del alcohol **31**.



1.2.3 Síntesis del bromuro vinílico **40**.

Esquema 21. Síntesis del bromuro vinílico **40**.



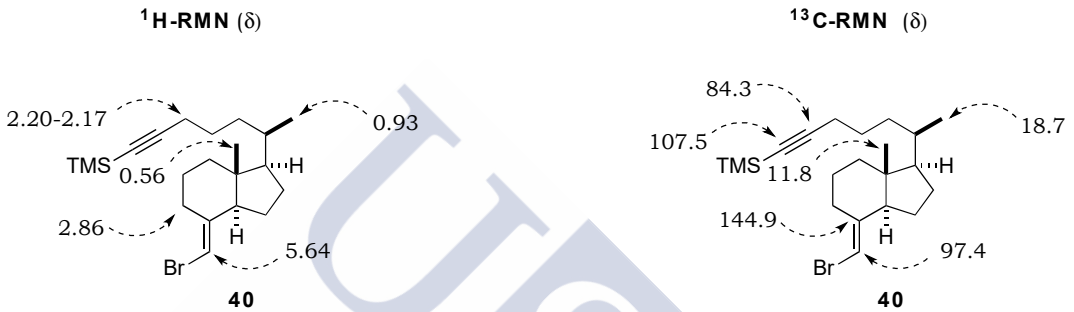
La oxidación del alcohol **31** se realizó con dicromato de piridinio en CH_2Cl_2 obteniéndose la cetona **39** en un rendimiento del 98%. La reacción de Wittig entre el iluro de fósforo

(124) Lawson KV, Rose TE, Harran PG. Synthesis of a designed sesquiterpenoid that forms useful composites with peptides and related oligomers *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 653–654.

Ph_3P=CHBr, generado *in situ* por tratamiento de bromuro de dibromometiltrifenilfosfonio con *terc*-butóxido potásico, y la cetona **39** proporcionó el bromuro vinílico **40** en un 79%.

En la Figura 54 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del bromuro vinílico **40**.

Figura 54. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del bromuro vinílico **40**.



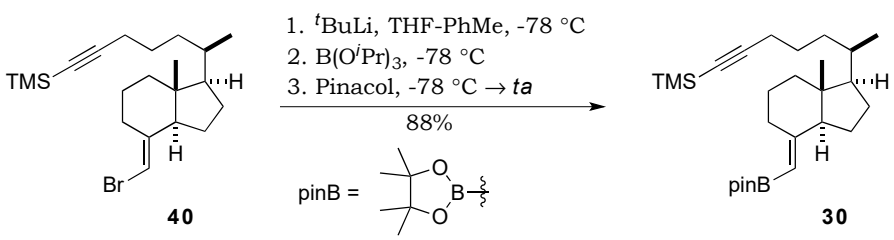
1.2.4 Síntesis del boronato **30**.

En primer lugar, se intentó preparar el boronato **30** a partir del bromuro **40** mediante una borilación de Miyaura utilizando las condiciones desarrolladas en este grupo de investigación, con *bis*(pinacolato)diborano en presencia del complejo [1,1' *bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano, como catalizador y triciclohexilfosfina como ligando. Desafortunadamente, bajo estas condiciones no se obtuvo el boronato deseado sino que se produjo la descomposición de la sustancia de partida.

En vista de estos resultados se decidió preparar el boronato **30** utilizando un procedimiento alternativo (Esquema 22).

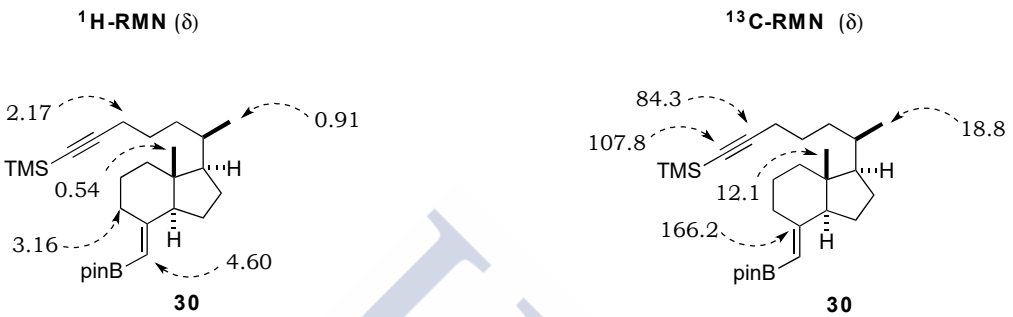
La metalación bromuro con ^{t}BuLi a -78 °C, seguida del atrapado del anión con triisopropóxido de boro y posterior transesterificación con pinacol, proporcionó el boronato **30** deseado, en un rendimiento del 88%.

Esquema 22. Síntesis del boronato **30**.



En la Figura 55 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del boronato **30**.

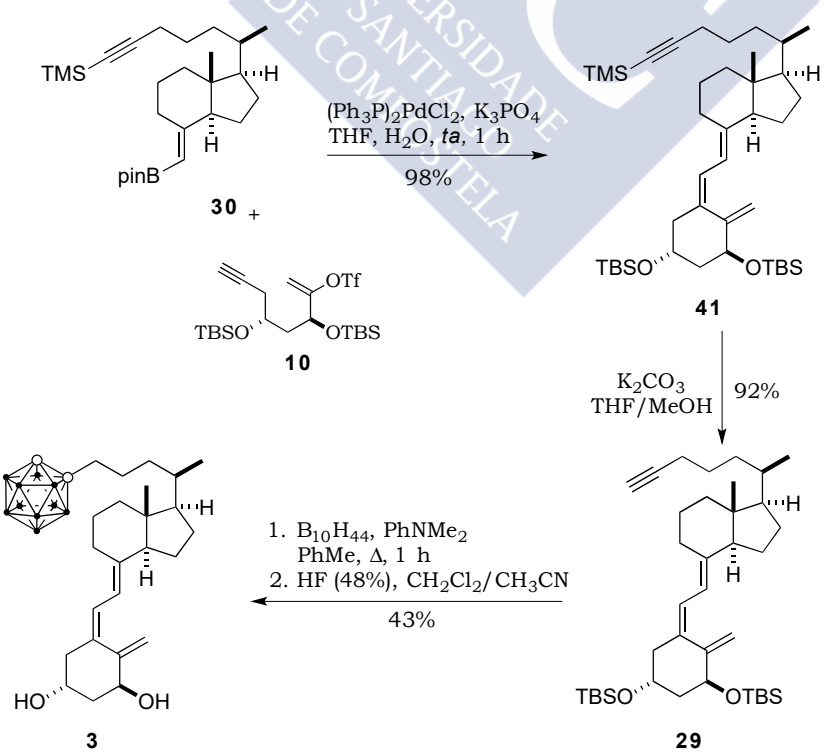
Figura 55. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del boronato **30**.



1.2.5 Síntesis del análogo **3**.

Finalmente, la síntesis del análogo **3** se completó en 3 etapas (Esquema 23).

Esquema 23. Síntesis del análogo **3**.

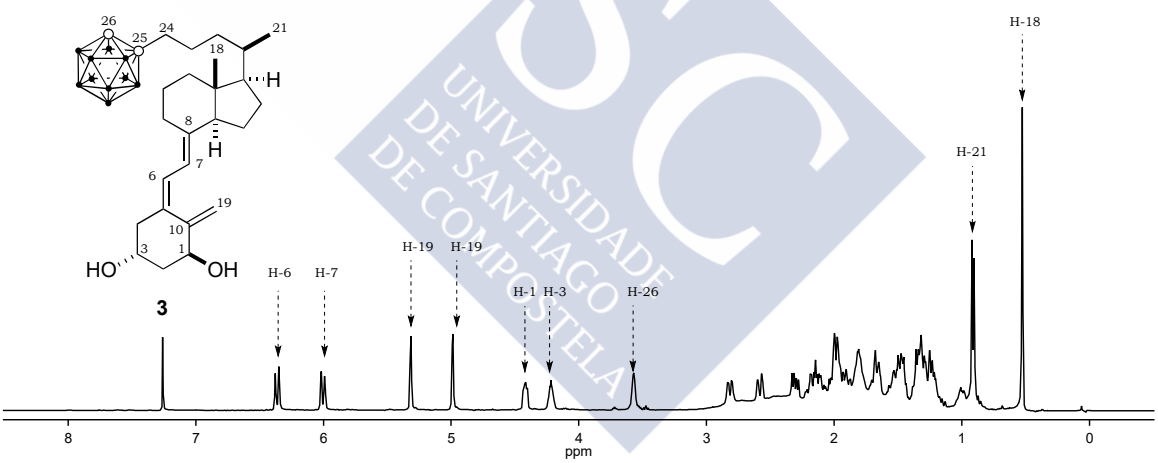


El sistema triénico del análogo **3** se construyó en excelente rendimiento mediante la reacción de ciclación-acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el enol triflato **10** (precursor del anillo **A**) y el boronato **30**.[113,125] A continuación, el tratamiento del compuesto **41** con carbonato potásico en metanol dio lugar a la desprotección selectiva del grupo sililo del alquino de la cadena lateral en un rendimiento del 92%. Por último, la introducción de la unidad carboránica por inserción de decaborano en el alquino, siguiendo el método de Wang. [126] y posterior desprotección con HF proporcionó el análogo **3** deseado, en rendimiento moderado.

La síntesis del análogo **3** se llevó a cabo en 9 etapas con un rendimiento global del 20%.

En la Figura 56 se muestra el espectro de ^{1}H-RMN del análogo **3**.

Figura 56. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **3** con las señales más relevantes.



(125) Mouriño A, Torneiro M, Vitale C, Fernández S, Pérez- Sestelo J, Anné S, Gregorio C. Effident and versatile synthesis of A-ring precursors of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and analogues. Application to the synthesis of lythgoe-roche phosphine oxide. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4713-4716.

(126) Li G, Zhang J, Wu B, Wang .Carborane as a tunable tag for Ru catalysts: generating an anion-appended recyclable and robust catalyst suitable for the noncovalent binding concept. *J. Org.Lett.* **2007**, *9*, 4263-4266.

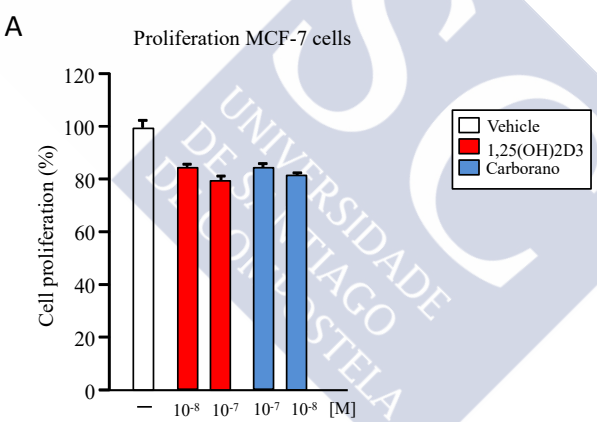
1.2.6 Ensayos biológicos del análogo 3.

El análogo **3** se envió a los laboratorios del Profesor Román Pérez-Fernández (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela) donde se realizaron distintos ensayos para evaluar las propiedades biológicas.

1.2.6.1 Ensayos de proliferación celular.

La proliferación celular se evaluó en las células de cáncer de mama humanas MCF-7 utilizando el ensayo MTT. El análogo **3** redujo significativamente la proliferación celular a concentraciones de 10^{-8} y 10^{-7} M, de manera similar a la 1,25D, con respecto a las células (control) tratadas con vehículo (Figura 57).

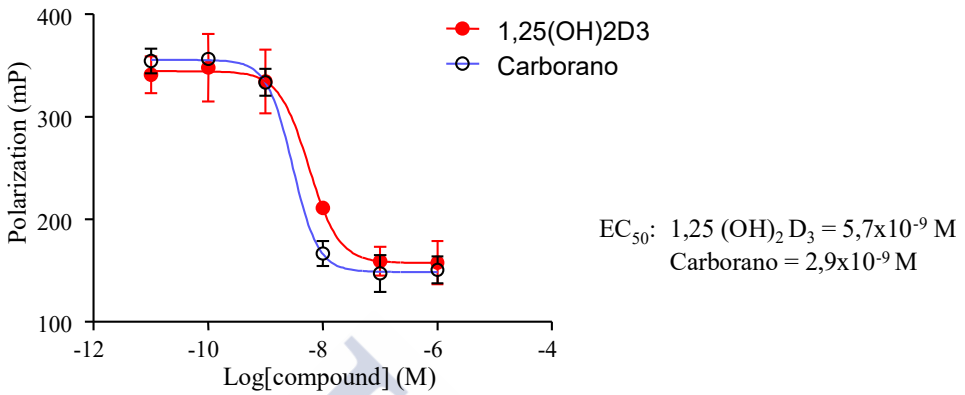
Figura 57. Proliferación en células MCF-7.



1.2.6.2 Estudios de afinidad por el VDR.

Se estudió la capacidad biológica del análogo **3** para unirse a VDR mediante un ensayo de unión competitiva, en comparación con la hormona natural 1,25D. La afinidad del análogo **3** por el VDR es aproximadamente el doble que la de la 1,25D (CI_{50}: 2.9 x10^{-9} M y 5.7 x 10^{-9} M), respectivamente) (Figura 58).

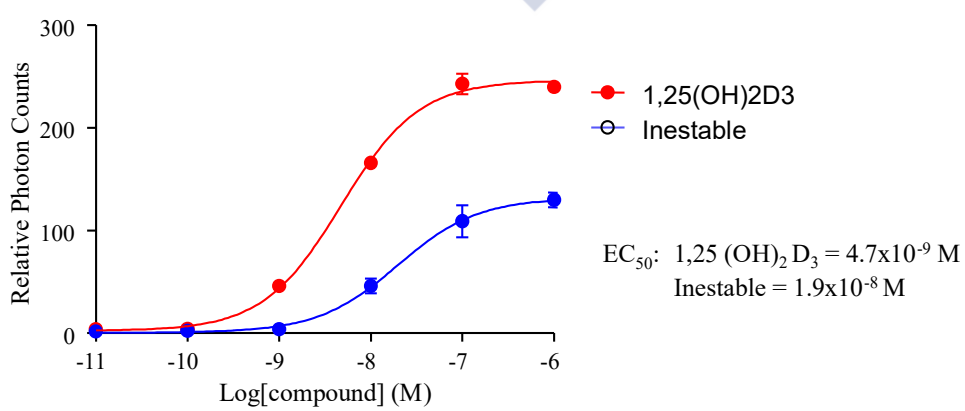
Figura 58. Afinidad de unión al VDR.



1.2.6.3 Actividad transcripcional.

Para estudiar la capacidad del compuesto **3** para inducir la actividad transcripcional en un gen diana de la vitamina D, las células MCF-7 fueron transfectadas con el vector de pCYP24A1-Luc, y 48 horas más tarde fueron tratadas con el compuesto **3** y con la 1,25D, como control. Tanto el compuesto **3** como la 1,25 D, indujeron una activación dependiente de la dosis del gen CYP24A1, tal como se observa por el incremento de la actividad de la luciferasa, pero el análogo es aproximadamente unas 43 veces menos potente que la 1,25D (CI_{50}: 1,1 x 10^{-8} M y 4,7 x 10^{-9} M, respectivamente) (Figura 59).

Figura 59. Actividad transcripcional.

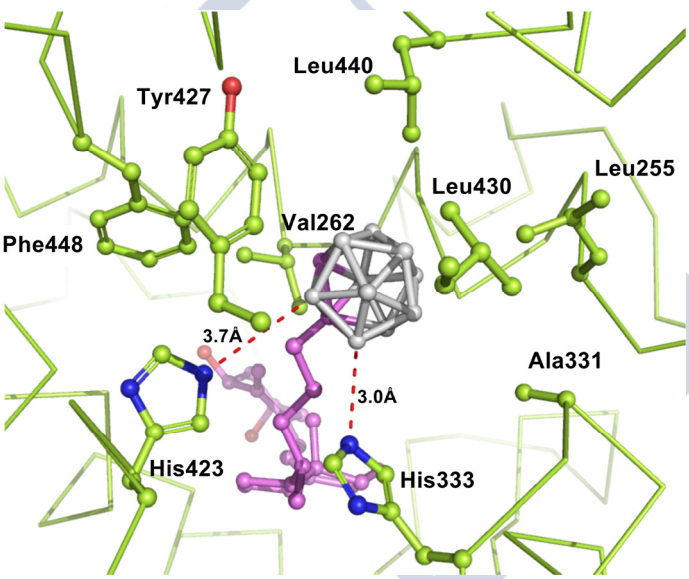


1.2.6.4 Estudios de cristalización.

El análogo sintetizado **3** se envió al IGBMC (Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular - Illkrich, Francia) y se trató con el receptor mutado de Moras, zVDRLBD mutado (Δ165-453) para inducir la cristalización del respectivo complejo ligando-zVDR.

Los datos de Rayos X fueron procesados utilizando los programas BUSTER[127] y COOT.[118] La difracción de rayos X de este complejo permitió deducir su estructura cristalina y su disposición tridimensional de los ligandos en el bolsillo de unión al VDR (Figura 60).

Figura 60. Representación de la estructura cristalina del análogo **3** en el zVDRLDB.



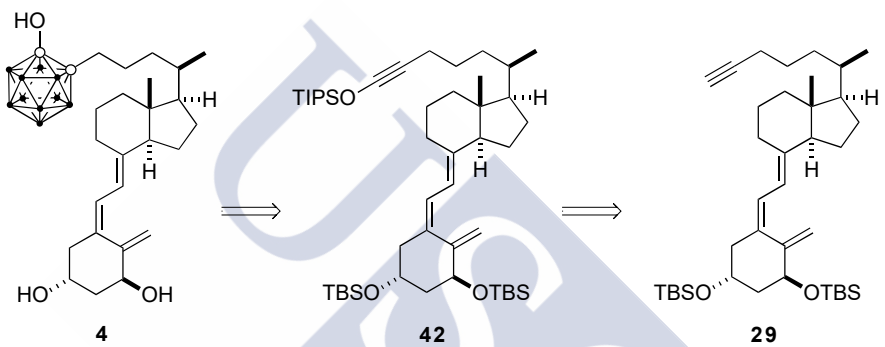
(127) Bricogne G, Blanc E, Brandl M, Flensburg C, Keller P, Paciorek W, Roversi P, Sharff A, Smart OS, Vonrhein C, Womack WO. BUSTER version 2.11.2. Cambridge, United Kingdom: Global Phasing Ltd **2011**.

1.3 Síntesis de análogos carboránicos de la vitamina D funcionalizados en la posición *orto*.

Los estudios de *docking* indicaron que la introducción de un grupo hidroxilo en la posición C-26 (*orto*) permitiría establecer una nueva interacción, a través de un enlace de hidrógeno, con la His305.

Para la síntesis del análogo **4** se propuso el siguiente plan sintético (Esquema 24).

Esquema 24. Análisis retrosintético del análogo **4**.

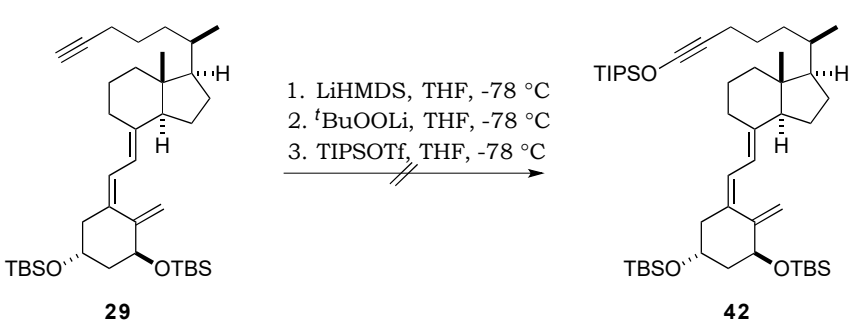


Tras la síntesis del análogo **3** descrito anteriormente, se decidió continuar la serie de análogos carboránicos de la vitamina D, utilizando el compuesto **29** como precursor de futuros análogos modificados en la posición *orto*.

1.3.1 Preparación del análogo con hidroxilo en posición orto, vía siloxialquino **42**.

El primer paso para obtener el análogo **4** fue la preparación del compuesto **42** para ello se siguieron procedimientos descritos en la literatura.

Esquema 25. Intento de síntesis del sililoxialquino **42**.



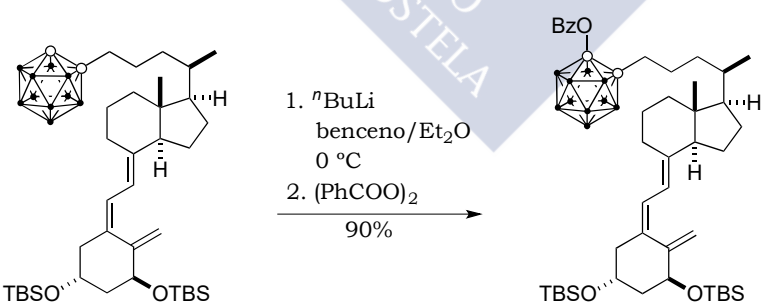
El sililoxialquino **42** se intentó preparar a partir del precursor **29**, mediante la desprotonación del alquino con hexametildisilazanuro de litio (preparado previamente mediante el tratamiento de hexametildisilazano con ^{n}BuLi a -78 °C). El anión resultante se trató con *terc*-butil peróxido de litio,[128] generado *in situ* mediante el tratamiento de hidroperóxido de *terc*-butilo (preparado según K.B. Sharples)[129] con hexametildisilazanuro de litio. El alquinóxido generado se hace reaccionar con TIPSOTf.

Todos los intentos de introducción del grupo sililoxi sobre el alquino resultaron fallidos, por lo que después de varios intentos modificando el tiempo y la temperatura de formación de los intermedios de reacción y obteniendo resultados infructuosos, se decidió cambiar la ruta de síntesis del sililoxialquino **42**.

1.3.2 Preparación del análogo **4** a través de la formación del benzoato.

Tras la infructuosa obtención del siloxialquino **42** se propuso la introducción del benzoato en la posición *orto* mediante la metalación del compuesto **43** (preanálogo carboránico) (Esquema 26).[130]

Esquema 26. Síntesis alternativa para la introducción del hidroxilo en posición *orto* a través del benzoato.



43 **44**

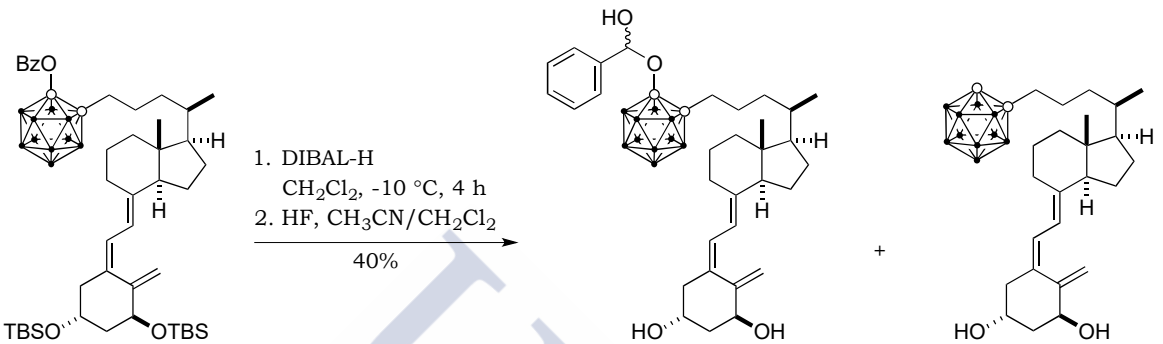
(128) Zhang L, Kozmin SA. Brønsted acid-promoted cyclizations of siloxyalkynes with arenes and alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10204-10205.

(129) Miyano S, Lu DL, Viti SM, Sharpless KB. Kinetic resolution of racemic β-hydroxy amines by enantioselective N-oxide formation. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607-360

(130) Fujii S, Goto T, Ohta K, Hashimoto Y; Suzuki T, Ohta S, Endo Y. Potent androgen antagonists based on carborane as a hydrophobic core structure. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4654-4662.

Con ^{n}BuLi y posterior tratamiento del anión con peróxido de benzoilo. La reacción tuvo lugar en un rendimiento satisfactorio (90%).

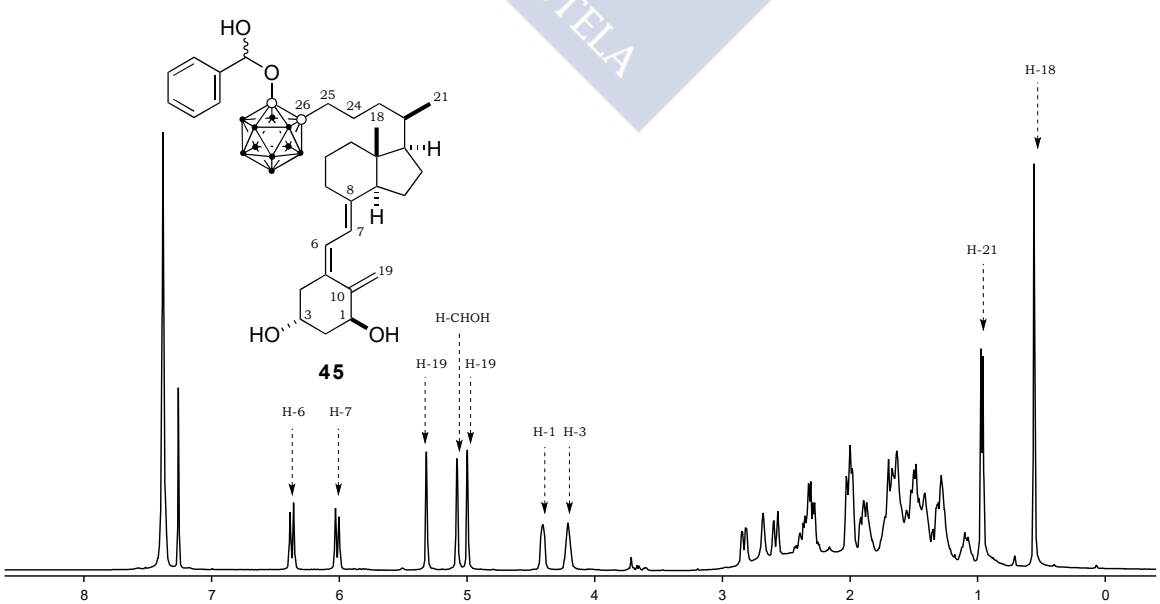
Esquema 27. Desprotección del benzoato.



El tratamiento con DIBAL-H condujo sorprendentemente a la obtención de la mezcla de diastereoisomeros de un hemiacetal estable que, tras la desprotección con HF, proporcionó el hemiacetal estable y el análogo inicial hidrogenado en la posición *orto,* tal y como demuestra la aparición de un singulete a 5.08 procedente del H-27.

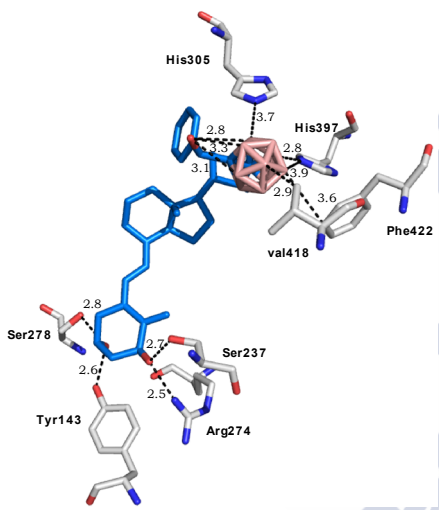
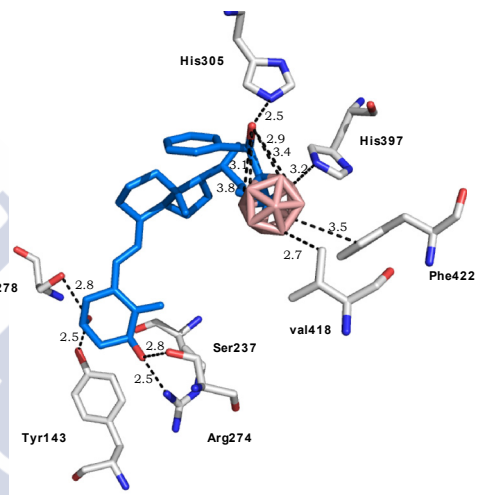
En la Figura 61 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del hemiacetal **45**.

Figura 61. Espectro de ^{1}H-RMN del hemiacetal **45** con las señales más relevantes.



A la vista de los sorprendentes reultados se decidió llevar a cabo cálulos de *docking* para el estudio de las posibles interacciones polares e hidrofóbicas entre el hemiacetal y el bolsillo de unión.

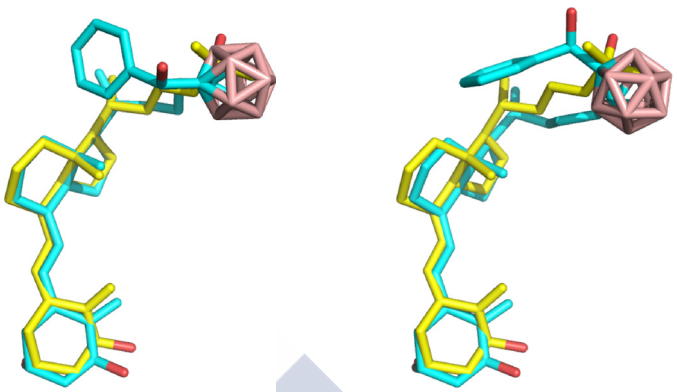
Tabla 5. Interacciones polares con el VDR(LBD) y puntuaciones relativas de cada hemiacetal respecto a la hormona natural 1,25D (100%).

	
45*S*	**45*R***
115%	110%

En la Tabla 5 se muestran las interacciones más relevantes con el VDR. Estos estudios revelan interacciones entre la unidad carboránica y la His305 y la His397 ambas cruciales para la transcripción. Además, la hélice H12 establece dos interacciones directas de tipo Van der Waals con los residuos Val418 y Phe422.

En la Tabla 6 se muestra la superposición de los distintos hemiacetales sobre el calcitriol en el centro activo del receptor. La afinidad *in silico* de los hemiacetales por el VDR es superior a la de la hormona 1,25D. Esto lleva a esperar una unión sustancial *in vitro* con el VDR y una disposición muy similar a la de la hormona natural en el centro activo.

Tabla 6. Superposición de las conformaciones de los hemiacetales y la 1,25D en el centro activo del VDR.



45*S*-1,25D	**45*R*-1,25D**

1.3.2.1 Ensayos biológicos de los análogos.

El análogo **45** se envió a los laboratorios del Prof. Román Pérez (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela), donde se realizarán los estudios de afinidad por el VDR e inducción de la transcripción.

Al mismo tiempo se están realizando ensayos de modelo *in vitro* para su empleo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en colaboración con el Profesor J. Castillo (coordinador del laboratorio de investigación de neurociencias clínicas, área neurovascular de Santiago de Compostela).

1.3.2.2 Estudios de cristalización.

El análogo **45** se ha enviado al IGBMC (Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular, Illkrich, Francia) para el estudio cristalográfico y para su posible separación y caracterización.

1.3.3 Ensayos sobre el biciclo CD.

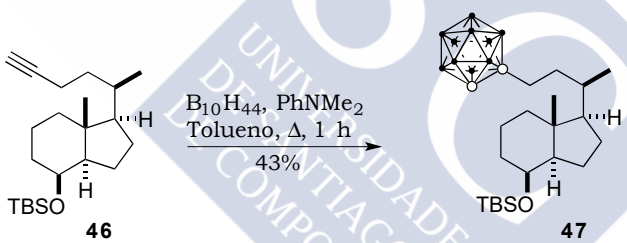
Tras varios intentos sobre el sistema triénico con resultados negativos, se decidió realizar un ensayo metodológico sobre el biciclo CD.

En base a los resultados obtenidos anteriormente se decidió llevar a cabo la síntesis del hemiacetal sobre el biciclo CD, para adquirir experiencia para posteriores aplicaciones de esta metodología a futuros análogos.

Se ensayó sobre un compuesto con un carbono menos en la cadena lateral, que estaba disponible en el laboratorio.

1.3.4 Introducción de la unidad *o*-carboránica en la cadena lateral con un carbono menos.

Esquema 28. Preparación del *o*-carborano.

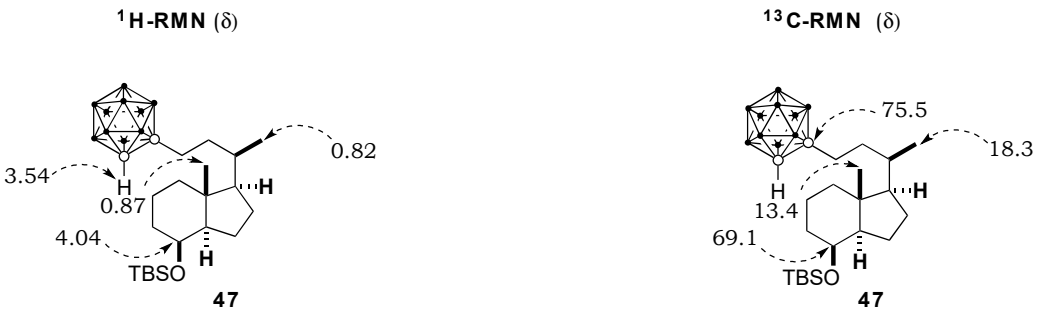


46 **47**

La introducción de la unidad carboránica, se llevó a cabo por inserción de decaborano en el alquino con un carbono menos en la cadena lateral, siguiendo el método de Wang como se describió anteriormente obteniéndose el compuesto **47** en un rendimiento del 43%, compuesto clave para la preparación del benzoato.[126]

En la Figura 62 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del carborano **47**.

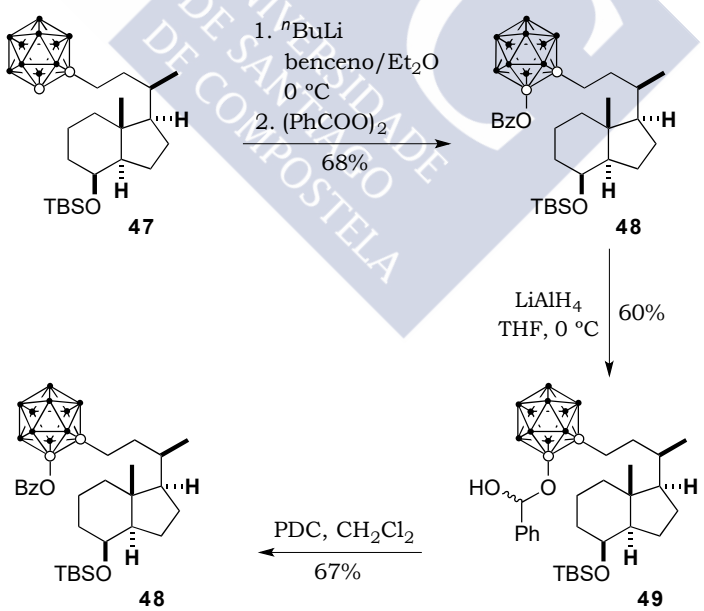
Figura 62. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del carborano **47**.



1.3.4.1.1 Síntesis del benzoato.

Se decidió sintetizar el benzoato **48** para ensayar la metodología de la introducción de un hidroxilo en la posición *orto*-carborano.

Esquema 29. Síntesis del hemiacetal **49**.



El compuesto **48** se obtuvo mediante la metalación del compuesto **47** con ^{n}BuLi y posterior tratamiento con peróxido de benzoilo en un rendimiento moderado (68%). Posteriormente

se trató con $LiAlH_4$ proporcionando el hemiacetal **49** en un rendimiento del 60%. La reacción siguió el mismo camino que en la reacción sobre el sistema triénico generándose el hemiacetal y no el hidroxilo esperado. El hemiacetal se revirtió al benzoato **48** por oxidación con PDC en un rendimiento del 67%, comprobandose así la procedencia y estabilidad de este hemiacetal.

En las Figuras 63 y 64 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del benzoato **48** y del hemiacetal **49**.

Figura 63. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del benzoato **48**.

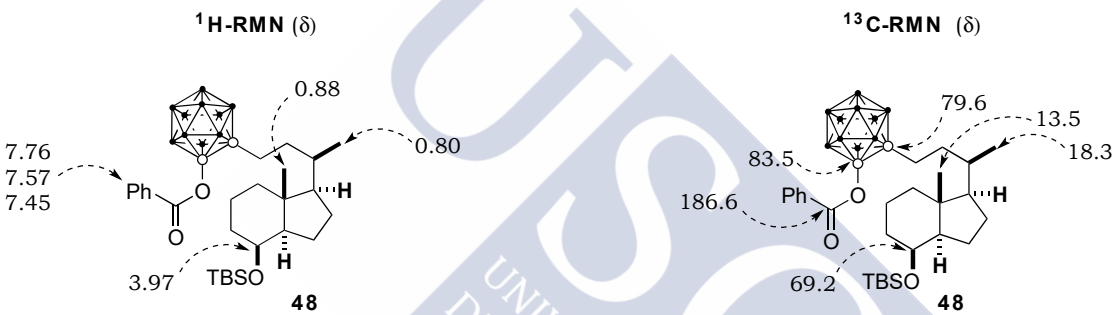
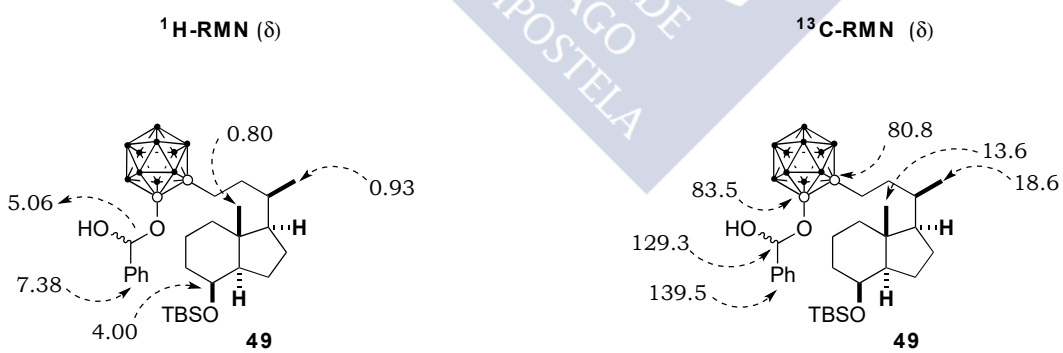


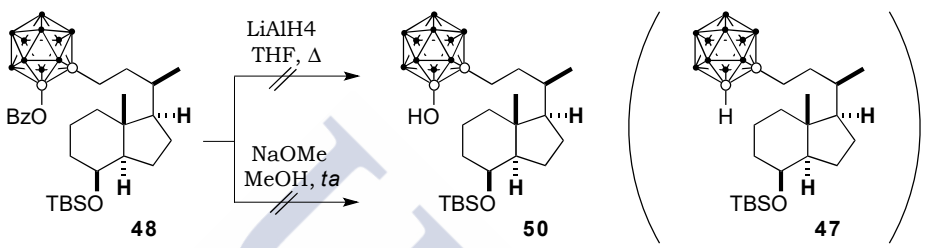
Figura 64. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del hemiacetal **49**.



*1.3.4.1.2 Intento de reducción del benzoato **48** al alcohol **50**.*

Se llevó a cabo un estudio metodológico de la transferencia del benzoato al alcohol deseado **50**.

Esquema 30. Intento de síntesis del alcohol **50**.

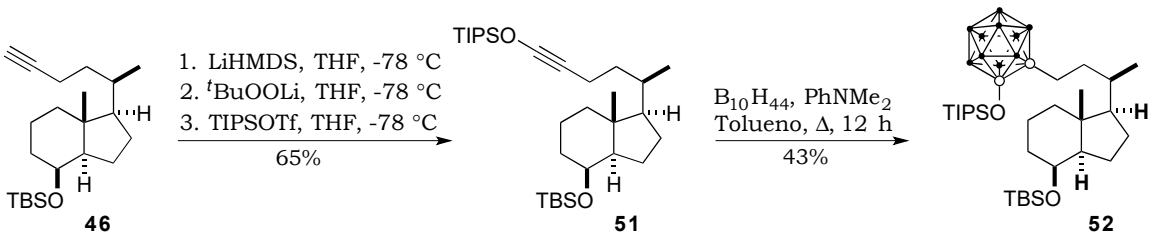


Se intentó la síntesis del compuesto **50** con el hidroxilo en la posición *orto* del carborano a través de la reducción con $LiAlH_4$ o por metanólisis con MeONa del benzoato **48**. Ya se había observado el comportamiento de la reacción de reducción generando, como único producto, un hemiacetal estable en lugar del alcohol **50**. En este caso el aumento de temperatura en la reducción o el uso de MeONa no permitió aislar el hemiacetal sino que favoreció la completa reducción del éster para dar el compuesto **47**, hidrogenado en la posición *orto* tal y como demuestra la aparición de un singulete a 3.55 procedente del H en posición *orto*.

*1.3.4.1.3 Intento de la síntesis del alcohol **50** a partir del siloxicarboranilo **52**.*

En este punto se decidió cambiar de nuevo la estrategia y volver a la ruta inicial partiendo del siloxialquino **51**. Se llevó a cabo un estudio metodológico de la introducción del oxigeno en el alquino en el biciclo CD para posteriormente poder aplicar los resultados sobre el sistema triénico.

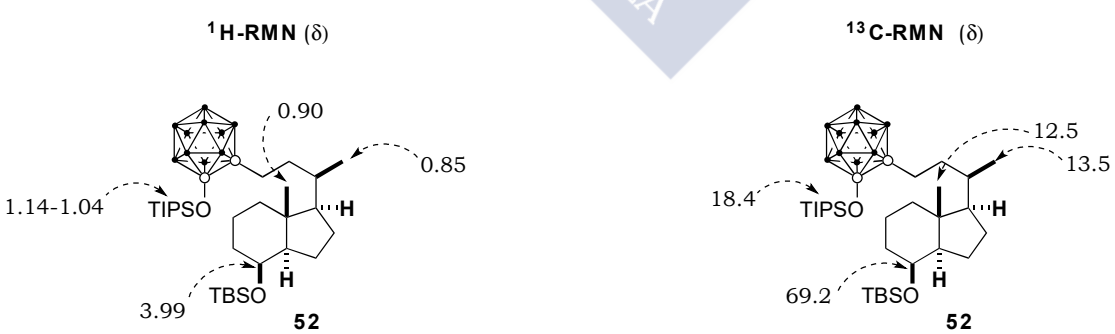
Esquema 31. Síntesis del sililoxicarboranilo **52**.



El sililoxicarborano **52** se preparó a partir del alquino **46**. Mediante la desprotonación con hexametildisilazanuro de litio (preparado previamente mediante el tratamiento de hexametildisilazano con ^{n}BuLia -78 °C). El anión resultante se trató con *terc*-butil peróxido de litio generado *in situ* mediante el tratamiento hidroperóxido de *terc*-butilo con hexametil disilazanuro de litio. El alquinóxido generado se hizo reaccionar con TIPSOTf obteniéndose el sililoxialquino deseado en un rendimiento del 65%. La introducción de la unidad carboránica, se llevó a cabo siguiendo el mismo método de Wang como se describió anteriormente obteniéndose el compuesto **52** en un rendimiento del 43%, compuesto clave para el estudio metodológico de las diferentes transformaciones.[126]

En la Figura 65 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del compuesto **52**.

Figura 65. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del siloxicarboranilo **52**.



*1.3.4.1.4 Ensayos para la obtención del alcohol **50**.*

Una vez obtenido el compuesto **52** se ha decidido ensayar diferentes condiciones para obtener el hidroxilo en la posición *orto*. Se han llevado a cabo varios ensayos con diferentes condiciones y reactivos.

Esquema 32. Intento de obtención del hidroxilo en posición *orto* del carborano.

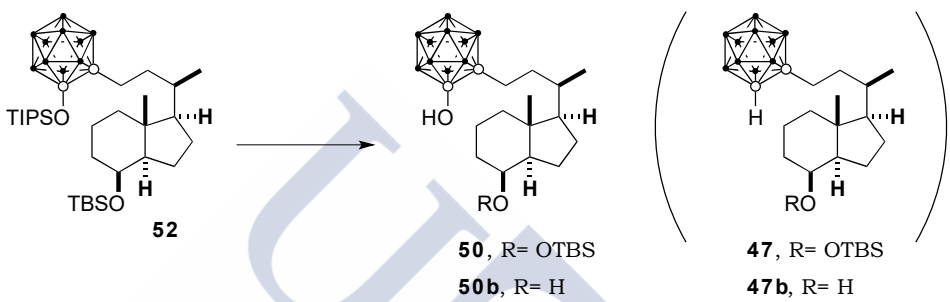


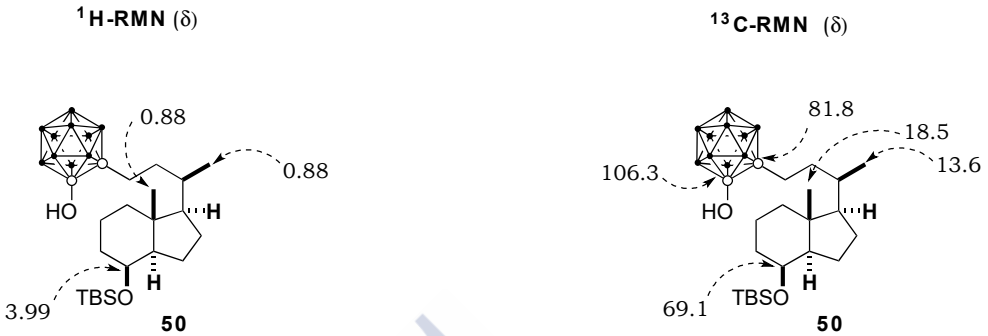
Tabla 7. Condiciones de reacción para el alcohol **50**.

Entrada	Reactivo	Disolvente	Producto
1	HF	CH_2Cl_2/CH_3CN	**47b**
2	AG-50W-X4	MeOH	**50**
3	TBAF	THF	**50**

Como se puede observar en la Tabla 7, mediante el tratamiento con el HF se obtiene el compuesto no deseado **47b**. Mediante RMN se observó la señal característica de 3.55 ppm procedente de H en posición *orto* (entrada 1),mientras que el tratamiento con una resina de intercambio catiónico (AG-50W-X4) o una disolución tetrahidrofuránica de TBAF (entradas 2 y 3) proporcionaron el compuesto deseado **50**, según se deduce por RMN, donde se observa la desaparición de la señal a 3.55 ppm.

En la Figura 66 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del compuesto **50**.

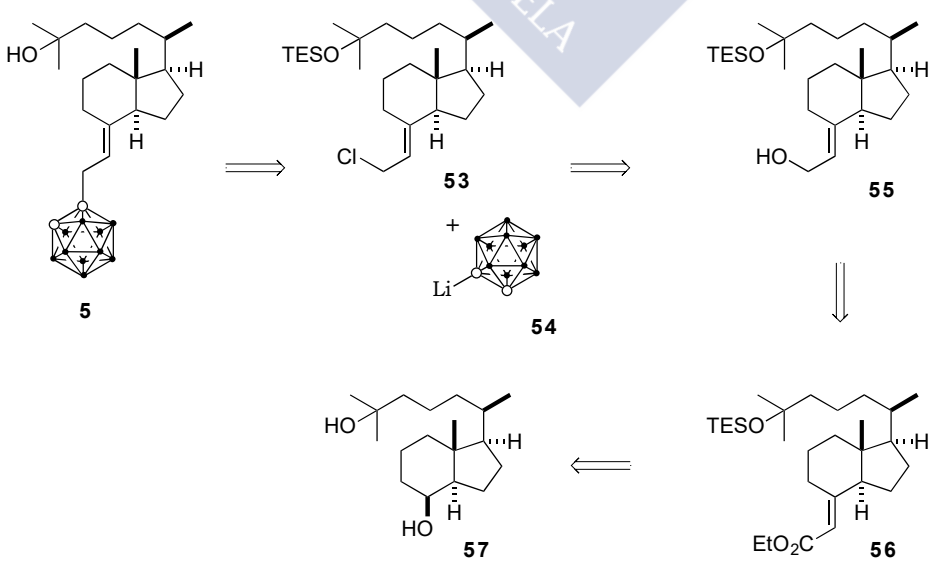
Figura 66. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del alcohol **50**.



1.4 Síntesis de análogos de la vitamina D con una unidad carboránica sustituyendo el anillo A.

Al mismo tiempo que se desarrollaba la síntesis del carborano hidroxilado, se decidió continuar la serie de análogos diseñada con la preparación de otros análogos carboránicos incorporando la unidad carboránica en diferentes posiciones de la estructura de la vitamina D. En el esquema 33 se muestra el análisis retrosintético planteado para la síntesis del compuesto **5**.

Esquema 33. Análisis retrosintético del análogo **5**.

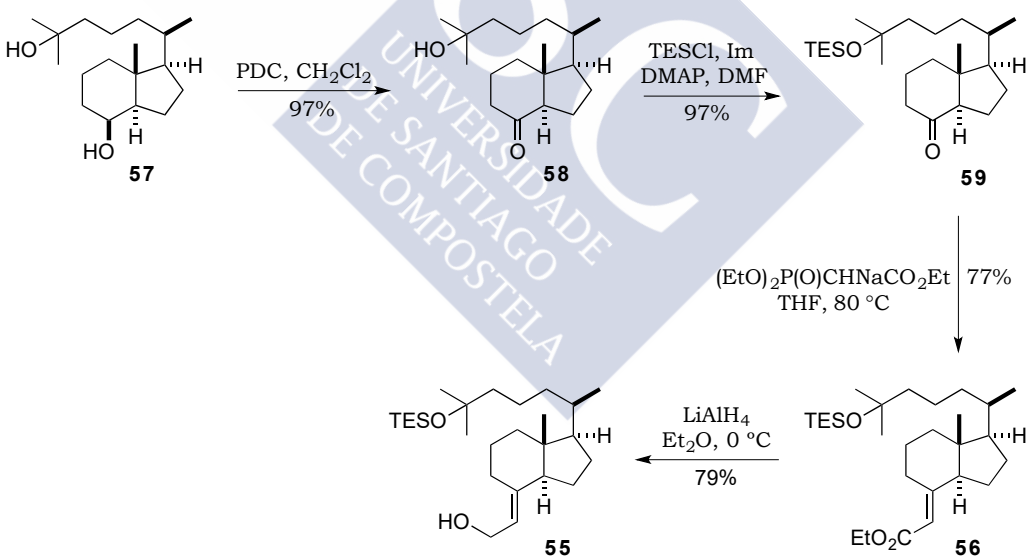


La incorporación de la unidad carboránica en lugar del anillo **A** se lleva a cabo en la última etapa de la síntesis igual que en análogos anteriores para evitar posibles problemas con la química del carborano mediante una reacción entre el carboranil de litio y el cloruro alílico **53** procedente de una sustitución nucleófila del alcohol alílico **55**, este último resultante de una reducción del éster **56**. El éster **56** se obtuvo mediante reacción de Horner-Wadsworth-Emmons sobre la cetona **58** procedente de la oxidación del alcohol conocido **57**.

1.4.1 Síntesis del alcohol **55**.

Para la preparación del alcohol **55** se planteó la retrosíntesis que se muestra en el esquema 34.

Esquema 34. Síntesis del alcohol **55**.



La preparación del alcohol **55** se llevó a cabo a partir del alcohol 25-hidroxi alcohol de Grundmann **57** en 4 etapas con un rendimiento global del 57%. Se llevó a cabo a partir del alcohol **57** que, por oxidación con PDC seguida de la protección del OH de C-25, proporcionó la cetona **59**, que posteriormente mediante una reacción de Horner-

Wadsworth-Emmons permitió obtener el éster **56**. Tras la reducción del éster con $LiAlH_4$ se obtuvo finalmente el alcohol **55**.

1.4.2 Síntesis del éster **56**.

Tabla 8. Condiciones ensayadas para la obtención del éster **56**.

Entrada	Condiciones	Disolvente	Producto	Relación E/Z	Rendimiento(%)
1	$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ NaOEt, 0 °C →Δ	EtOH	Cetona epimerizada		
2	$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ LiCl, DBU, 23 °C	CH_3CN	Cetona epimerizada		
3	$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ NaH, 0 °C	THF	Compuesto **56**	3:1	79

La cetona **59** se sometió a diferentes condiciones para la elongación de la cadena hasta obtener el compuesto de interés **56**.

El tratamiento con el anión del fosfonoacetato de trietilo generado por tratamiento con NaOEt (entrada 1) proporcionó la cetona de partida epimerizada en C-14. Se recurrió a la utilización de LiCl en presencia de una base voluminosa como DBU (entrada 2) pero en este caso se obtuvo también la sustancia de partida epimerizada en C-14. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (entrada 3) permitió obtener el éster **56** en un rendimiento del 77% con una relación E/Z de 3:1. La mezcla de epímeros se separó por HPLC obteniendo el compuesto **56** puro con el cuál se continuó la síntesis para obtener el alcohol **55**.

En la Figura 67 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del éster **56**.

Figura 67. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del éster **56**.



En la Figura 68 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del alcohol alílico **55**.

Figura 68. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del alcohol **55**.



1.4.3 Síntesis del cloruro **53**.

La preparación del cloruro **53** a partir del alcohol **55** se ensayó con el procedimiento de Corey-Kim (entrada 1)[131] pero se produjo la descomposición del material de partida. El tratamiento del alcohol alílico con PBu_3 en CCl_4 (entrada 2)[132] proporcionó el cloruro alílico **55**, que debido a su inestabilidad se utilizó directamente en el siguiente paso.

(131) Corey EJ, Kim CU, Takeda M. *Tetrahedron Lett.* **1972**,4339-4342.
(132) Sikervar V, Fleet JC, Fuchs LP. Fluoride-mediated elimination of allyl sulfones: Application to the synthesis of a 2,4-dimethyl-A-ring vitamin D_3 analogue. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5132–5138.

Esquema 35. Síntesis del cloruro **53**.

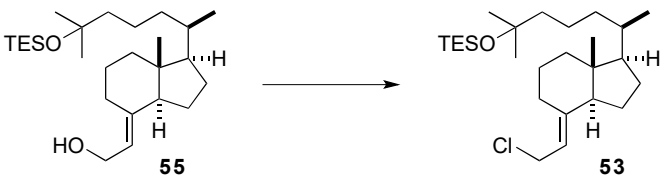


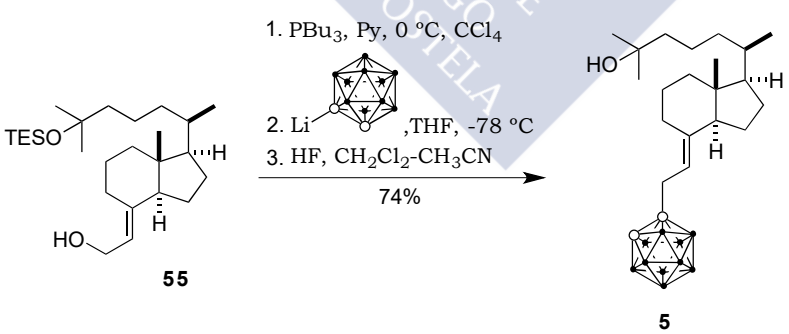
Tabla 9. Condiciones de formación del cloruro.

Entrada	Condiciones	Disolvente	Producto
1	NCS, DMS, 0 → -20 °C	DMF-CH_2Cl_2	Descomposición
2	Bu_3P, Py, 0 °C	CCl_4	**53**

1.4.4 Síntesis del análogo **5**.

La formación del compuesto **5** a partir del alcohol alílico **55** se lleva a cabo en 3 etapas con un rendimiento global del 74%.

Esquema 36. Síntesis del análogo **5**.

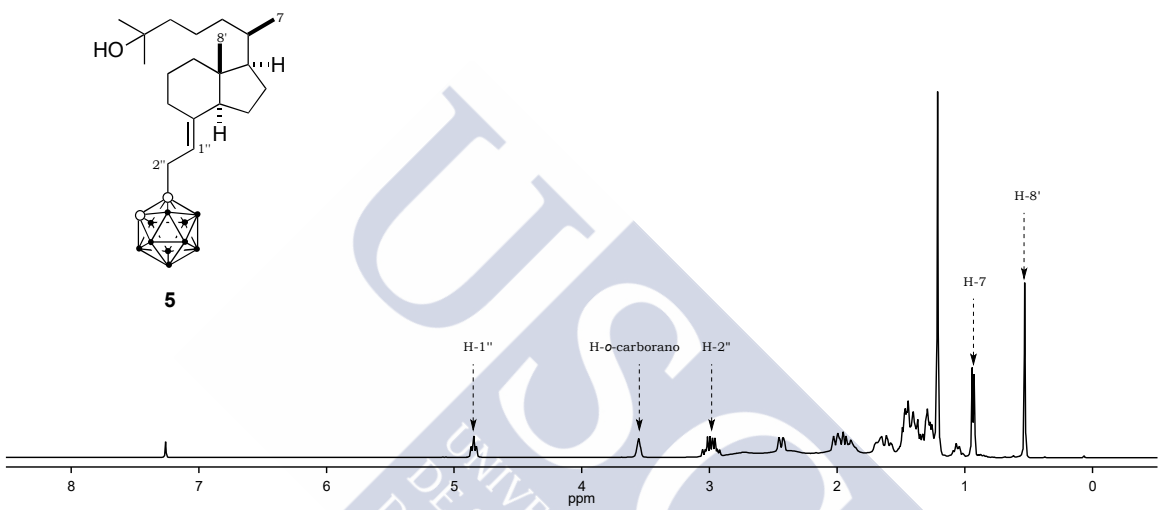


Dada la inestabilidad del cloruro alílico **53** se integró su preparación en la secuencia final de la preparación del análogo **5**: transformación del alcohol alílico **55** en el cloruro alílico **53**, sustitución del cloruro por el *closo-orto*-carborano mediante el desplazamiento nucleófilo con una disolución de *orto*-carboranil litio seguido de la desprotección con HF del hidroxilo proporcionó el análogo **5**. La reacción de introducción del núcleo carboránico

requirió el empleo de un exceso de una disolución de *orto*-carboranil litio (2 equiv) para que la reacción de sustitución resultara con éxito.

En la Figura 63 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del análogo **5**.

Figura 69. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **5** con las señales más relevantes.



1.4.5 Ensayos biológicos del análogo.

El análogo **5** se envió a los laboratorios del Prof. Román Pérez (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela), donde se realizarán los estudios de afinidad por el VDR e inducción de la transcripción.

Al mismo tiempo se están realizando ensayos de modelo *in vitro* para su empleo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en colaboración con el Profesor J. Castillo (coordinador del laboratorio de investigación de neurociencias clínicas, área neurovascular de Santiago de Compostela).

1.4.5.1 Estudios de cristalización.

El análogo **5** se ha enviado al IGBMC (Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular, Illkrich, Francia) para el estudio cristalográfico.

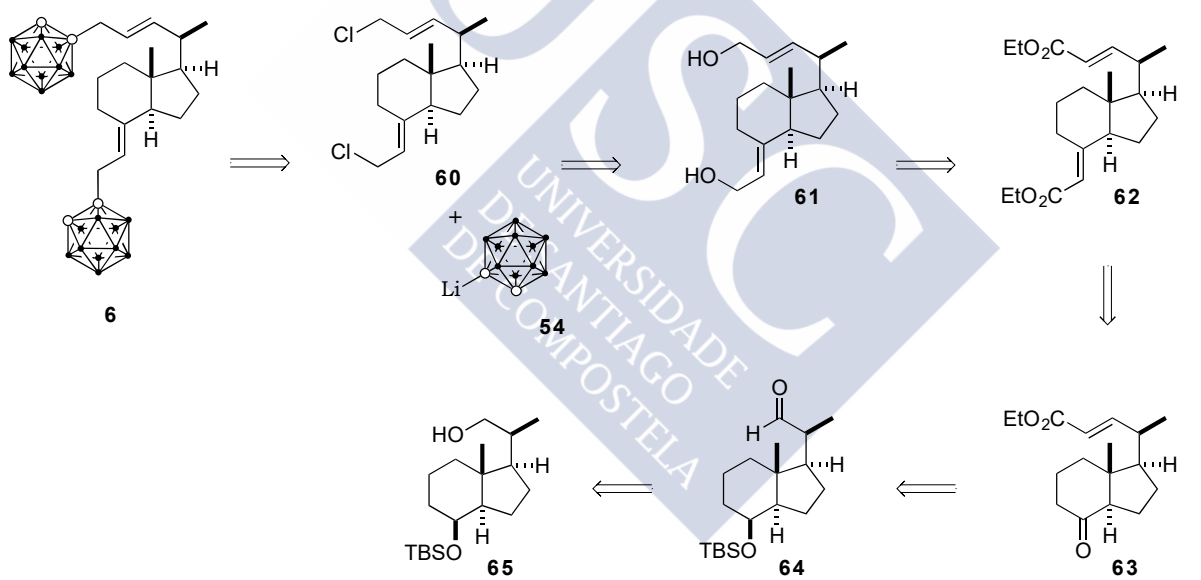
1.5 Síntesis de análogos con unidades carboránicas en la cadena lateral y en el anillo A.

Se decidió abordar la síntesis de un análogo en el que se incorporan dos unidades carboránicas, tanto en la cadena lateral como sustituyendo el anillo **A**.

La preparación de esta serie de análogos carboránicos tiene como objetivo principal mimetizar las interacciones de los hidroxilos con unidades carboránicas, tanto en el anillo **A** como en el OH de la cadena lateral de la 1,25D.

El plan de ruta sintético para el análogo **6** se muestra en el esquema 37.

Esquema 37. Análisis retrosintético del análogo dicarboránico **6**.



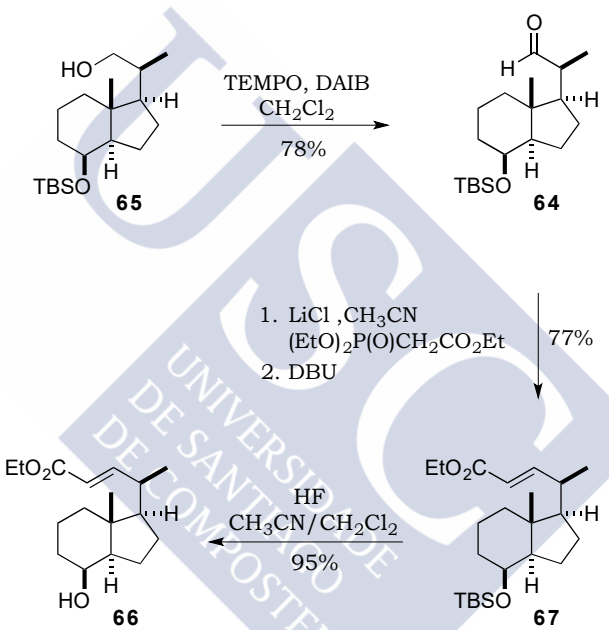
La incorporación de las dos unidades carboránicas se llevó a cabo en la última etapa de la síntesis siguiendo el mismo criterio empleado para los análogos anteriores. La introducción de ambas unidades carboránicas se lleva a cabo en un solo paso mediante una reacción entre el *orto*-carboranil litio y el dicloruro **60** procedente de la sustitución nucleófila sobre el diol **61**, este último resultante de una reducción del diéster **62**. El diéster **62** se obtiene a través de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons en dos etapas, la primera etapa

sobre el aldehído **64**, procedente de la oxidación del alcohol **65** y la segunda etapa sobre la cetona **63**.

1.5.1 Síntesis del éster **66**.

A través de la elongación de la cadena lateral del alcohol **65** se obtuvo el éster **66** en 3 etapas con un rendimiento global del 57%, tal y como se muestra en el esquema 38.

Esquema 38. Preparación del éster **66**.



Para la obtención del éster **66** se partió del alcohol **65** que, mediante una oxidación con TEMPO en presencia de DAIB, proporcionó el aldehído **64**. Mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre el aldehído **64** protegido como un éter de silicio y el anión del fosfonoacetato de trietilo, se obtuvo el éster α,β-insaturado **67**. La desprotección del éster **67** proporcionó el éster **66** en un rendimiento del 95%.

En la figura 70 se muestran las principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del éster **66**.

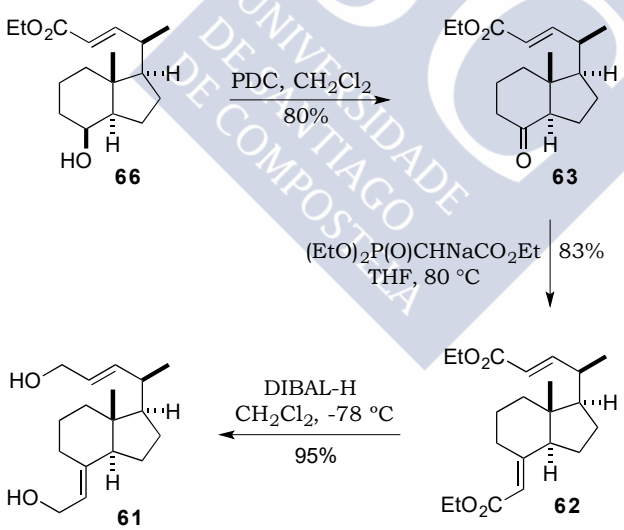
Figura 70. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del éster **66**.



1.5.2 Síntesis del diol **61**.

El esquema 39 muestra la síntesis del diol **61** obtenido en 3 etapas con un rendimiento global del 63%.

Esquema 39. Síntesis del diol alílico **61**.



El tratamiento del diol alílico **61** con el dicromato de piridinio en CH_2Cl_2 condujo a la formación de la cetona **63** que tras someterse a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el anión del fosfonoacetato de trietilo, proporcionó una mezcla del diéster α,β-insaturado **62** con una relación E/Z 3:1. La reducción del diéster **62** con DIBAL-H generó el diol alílico **61**, compuesto clave para la obtención del análogo **6**.

En la figura 71 se muestran las principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del diol alílico **61**.

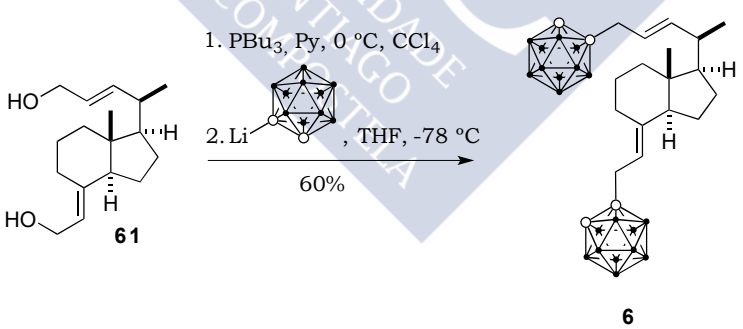
Figura 71. Principales señales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del diol alílico **61**.



1.5.3 Síntesis del análogo **6**.

La preparación del análogo **6** a partir del diol alílico **61** se llevó a cabo en dos etapas con un rendimiento global del 60%.

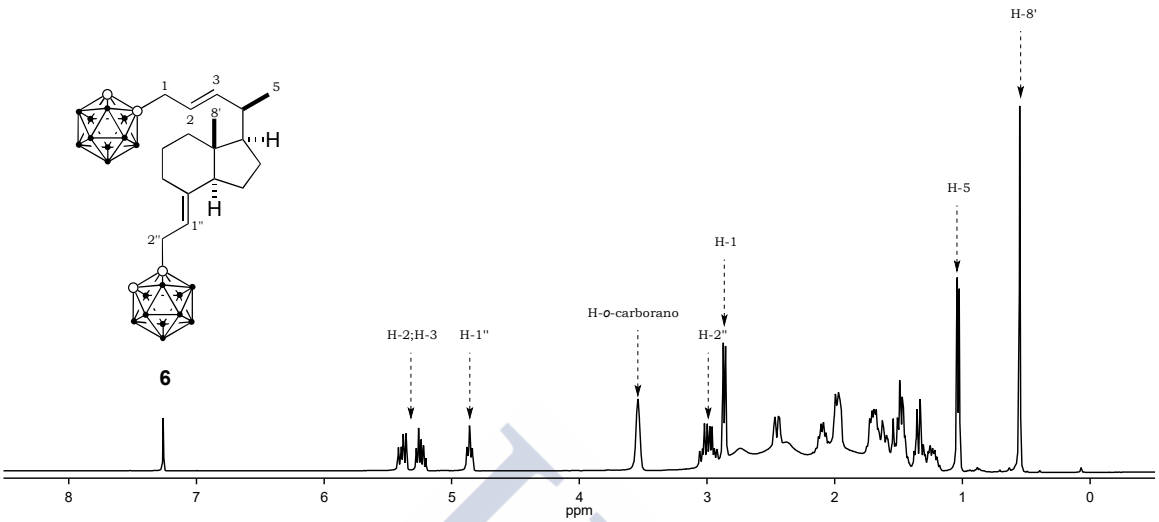
Esquema 40. Síntesis del análogo **6**.



El tratamiento del diol alílico **61** con PBu_3 en CCl_4 y piridina, proporcionó el dicloruro alílico **60** que por reacción con un exceso de *orto*-carboranil litio dio lugar al análogo **6**.

En la Figura 72 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del análogo **6**.

Figura 72. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **6** con las señales más relevantes.



1.5.3.1 Ensayos biológicos del análogo **6**.

El análogo **6** se envió a los laboratorios del Prof. Román Pérez (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela), donde se realizarán los estudios de afinidad por el VDR e inducción de la transcripción.

Al mismo tiempo en colaboración con el Profesor J. Castillo (coordinador del laboratorio de investigación de neurociencias clínicas, área neurovascular de Santiago de Compostela) se están realizando ensayos de modelo *in vitro* para su empleo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

1.5.3.2 Estudios de cristalización.

El análogo **6** se ha enviado al IGBMC (Illkrich, Francia) para el estudio cristalográfico.

PARTE EXPERIMENTAL

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Procedimientos generales

Las reacciones con compuestos o mezclas sensibles al oxígeno o a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón desoxigenado y seco (Argón Alphagaz-1). Los matraces utilizados para las reacciones se secaron en una estufa a 150 ºC, al menos durante 12 h y luego se flamearon o calentaron con un decapador y enfriaron bajo corriente de argón.

Los disolventes utilizados se purificaron según las indicaciones de Brown[133] y se destilaron bajo atmósfera de argón, utilizando un agente desecante adecuado. Et_2O y THF se destilaron de Na-benzofenona, tolueno de Na, piridina, $^iPr_2NH$, Et_3N, Et_2NH y CH_3CN de CaH_2, CH_2Cl_2 de P_2O_5, MeOH de Mg/I_2, DMSO se destiló de CaH_2 a presión reducida y luego se almacenó sobre tamices moleculares de 4 Å y la DMF de calidad de síntesis se secó sobre tamices moleculares de 4 Å.

Las disoluciones comerciales de ^{n}BuLi (disolución en hexanos, Aldrich) ^{t}BuLi (disolución en pentano, Aldrich), ^{n}HexLi (disolución en hexanos, Acros) se valoraron con N-benzilbenzamida (Aldrich) antes de su uso.

El dicromato de piridinio (PDC) se preparó según las indicaciones de Corey.[134]

El bromuro de bromometiltrifenilfosfonio $(Ph_3PCH_2Br)Br$ la *N*-(5-cloro-2-piridil)triflimida y el peryodinano de Dess-Martin (DMP) se prepararon siguiendo la bibliografía. [135,136,137]

Para las reacciones a baja temperatura se utilizaron baños de hielo seco con acetona o baños de metanol enfriados con una sonda de refrigeración Inmersión Cooler EK-90 de Thermo Fisher Scientific, provista de un controlador de temperatura. Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona provistos de termómetro de contacto en el baño. Las temperaturas indicadas se refieren a la temperatura del baño externo.

Las jeringas utilizadas fueron de plástico (Discardit) y de vidrio (Hamilton), con agujas con acoplamiento Luer. La adición de disoluciones o disolventes se realizó con jeringa o cánula. Salvo que se indique lo contrario se utilizó agitación magnética.

Las fases orgánicas procedentes de la elaboración de las diversas reacciones se secaron con Na_2SO_4 anhidro. La concentración de disolventes a presión reducida se realizó en un rotavapor Büchi modelo R-114.

---

(133) Brown HC. Organic synthesis via boranes. *John Wiley & Sons*. New York, 1975.
(134) Corey EJ, Schmidt G. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in approtic media. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402.
(135) Vassilikogiannakis G, Hatzimarinaki M, Orfanopoulos M. Mechanism of the [2 + 2] photocycloaddition of fullerene C60 with styrenes. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8180-8187.
(136) Comins DL, Dehghani A, Foti, CJ, Joseph, SP. Pyridine-derived triflating reagents: N -(2-pyridyl)triflimide and N -(5-chloro-2-pyridyl)triflimide. *Organic Syntheses* **1997**, *74* , 77-83.
(137) Stephen A, Hashmi K, Bats JW, Choi JH, Schwarz L. Isomerizations on silica gel: Synthesis of allenyl ketones and the first Nazarov cyclizations of vinyl allenyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7491- 7494.

El progreso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina. Se utilizaron placas de aluminio con una capa de gel de sílice GF-254 Merck. Después de observar la fluorescencia a la luz ultravioleta de 254 nm, las placas se revelaron tratándolas con distintas disoluciones reveladoras: (a) disolución de *p*-anisaldehído en etanol y (b) disolución de molibdato cérico amónico en etanol y posterior calentamiento con un decapador.

Para la cromatografía rápida en columna se utilizaron las condiciones de Still.[138] Se utilizó gel de sílice (230-400 mesh, Merck). Los disolventes (hexanos, EtOAc y CH_2Cl_2) utilizados para la cromatografía rápida se destilaron antes de su uso. El Et_2O y el *terc*-butilmetiléter (MTBE) se utilizaron sin destilar.

Las separaciones por HPLC se realizaron en un equipo SHIDMADZU modelo LC-8A equipado con un detector de UV THERMO SP modelo Spectra 100 utilizando una columna Phenomenex-LUNA 5µ Silica(2), 10x250 mm. Los disolventes utilizados fueron de grado HPLC (hexanos, EtOAc e ^{i}PrOH) y se desoxigenaron a vacío antes de su uso.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AMX-500 (11.74 T, 500 MHz para ^{1}H y 126 MHz para ^{13}C), Varian Inova-400 (9.39 T, 400 MHz para ^{1}H y 101 MHz para ^{13}C) y Bruker DPX-250 (5.87 T, 250 MHz para ^{1}H y 63 MHz para ^{13}C) pertenecientes al servicio de RMN de la Universidad de Santiago de Compostela. Los espectros se realizaron utilizando $CDCl_3$ como disolvente. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) en la escala del TMS (δ = 0.0 ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. Se utilizó como referencia interna la señal residual del disolvente; $CDCl_3$: 7.26 ppm (^{1}H) y 77.0 ppm (^{13}C, triplete).

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas de sector magnético Thermo MAT95XP (EI^+) y en un espectrómetro de masas en tándem (MS/MS) LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite (ESI) de los Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de A Coruña. Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro de infrarrojo, BRUKER VECTOR 22 de de los Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de A Coruña.

Las reacciones con ultrasonidos se realizaron en un baño JP Selecta Ultrasons.

Los compuestos con biciclo CD se nombraron utilizando la nomenclatura esteroidal y los análogos de la vitamina D_3 se han nombrado utilizando las normas asignadas para derivados de la vitamina D.[139,140] Para nombrar los demás compuestos se ha utilizado la nomenclatura de la IUPAC.

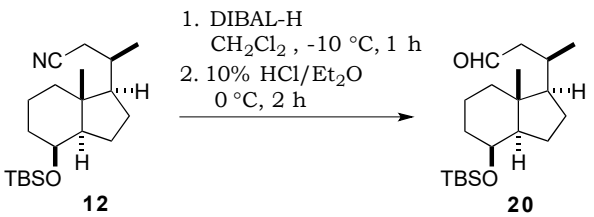
(138) Still WC, Khan MY, Mitra A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolutions. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
(139) (a) Definitive rules for nomenclature of steroids. *Pure Appl. Chem.* 1972, *31*, 283-322. (b) Nomenclature of vitamin D. *Pure Appl. Chem.* 1982, *54*, 1511-1516.
(140) Coffey S. Rodd's chemistry of carbon compounds. *Vol II. Part D: Steroids*. Elsevier. London 1970.

A continuación se recogen las referencias y la casa comercial correspondiente para cada uno de los reactivos utilizados en este trabajo.

AG50W-X4, Aldrich, Ref. 428825
nBuLi, Acros, Ref. 81278000
tBuLi, Aldrich, Ref. 186198
B(OiPr)3, ABCR, 5419
B10H14, Alfa Aesar, Ref. 17702
tBUOOH, Aldrich, Ref. 19997
o-Carborano, Katchem, Ref.16372
CBr4, Acros organics, Ref. 325151000
Cy3P, Aldrich, Ref. 261971
DAIB, Alfa Aesar, Ref. B24531
DIBAL-H, Aldrich, Ref. 214973
DMAP, Fluka, Ref. 29224
Fosfonoacetato de trietilo, Fluka, Ref.79525
1-Hidroximetil-adamantano, Acros,180050025
HCl, Quimipur
HF, Merck, Ref. 1003340500
H5IO6, Aldrich, Ref. 375810
HMDS, Acros, Ref. 1205855000
I2, Fluka, Ref. 57660
Imidazol, Fluka, Ref. 56750
KCN, Merck, Ref. 104965
KOAc, Merck, Ref. 104820
KOtBu disolución, Aldrich, Ref. 328650
K3PO4·3H2O, Aldrich, Ref. P5629
K2CO3, Quimipur, Ref. 584087
LiCl, Alfa Aesar, Ref. 77447
Na, Prolabo, Ref. 27637230
(S)-(+)-(1-Naftil) etilisocianato, Aldrich, Ref. 295957.
NaH, Aldrich, Ref. 45291
NaOH, Sharlan, S004251000
Ortoacetato de trietilo, Aldrich, Ref. T60402
PBu3, Fluka, Ref. 1030149
PdCl2(dppf)·CH2Cl, Aldrich, Ref. 379670
PhNMe2, Aldrich, Ref. 51512
(PhCOO)2, Merck, Ref. 4744475
(Ph3P)2PdCl2, Fluka, Ref. 15253
Ph3P, Aldrich, Ref. T84409
pin2B2, Aldrich, Ref. 473294
Piridina, Merck, Ref. 1097282500
TEMPO, Aldrich, Ref. 216143
TBAF, Aldrich, Ref. 216143
TBSCl, ABCR, Ref. AB110655
TBSOTf, ABCR, Ref. SIB1967
TESCl, Aldrich, Ref. 235067
TIPSOTf, ACROS, Ref. 250700100
TsCl, Fluka, Ref. 89730
Zn, Acros organics, Ref.

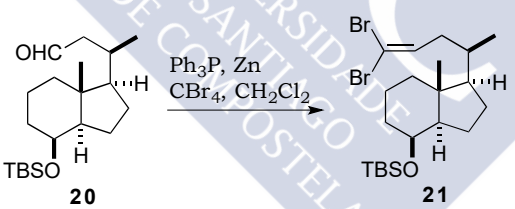
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(*R*)-3-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il}butanal.



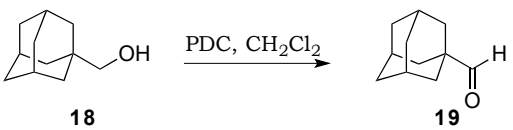
Una disolución de **12** (2.38 g, 7.09 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió vía cánula sobre una disolución de DIBAL-H (14.18 mmol, 1M, 2 equiv) enfriada a -10 ºC. La mezcla obtenida se agitó a esa temperatura. Al cabo de una hora la reacción se vertió sobre una mezcla HCl/Et_2O (1:1, 10%, 100 mL) previamente enfriada a 0 ºC y se agitó durante 2 h. Las fases se decantaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3×15 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido como un aceite amarillo se utilizó directamente en la siguiente reacción.

***terc*-Butil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-((*R*)-5',5'-dibromopent-4'-en-2'-il)-7a-metiloctahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}dimetilsilano.**



CBr_4 (7.05 g, 21.26 mmol, 3 equiv) se añadió sobre una suspensión agitada y enfriada a 0 ºC de Ph_3P (5.58 g, 21.26 mmol, 3 equiv) y Zn (1.39 g, 21.26 mmol, 3 equiv) en CH_2Cl_2 (70 mL). Al cabo de 5 min de reacción, se retiró el baño y la mezcla se agitó durante 2 h a *ta*. A continuación se añadió, vía cánula, una disolución de **20** (2.4 g, 7.09 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (30 mL). Después de 1.5 h, la mezcla se filtró sobre un lecho de gel de sílice, lavando con hexanos. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se utilizó directamente en la siguiente reacción.

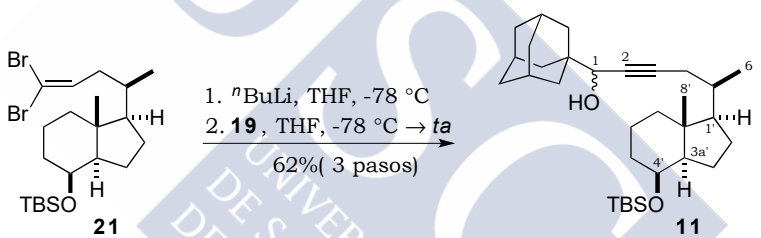
(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantanil-1-carbaldehido.



18 **19**

PDC (6.79 g, 18.04 mmol, 3 equiv) se añadió sobre una disolución de **18** (1.00 g, 6.01 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó en ausencia de luz a *ta* durante 9 h. La mezcla se filtró a través de una capa de sílica gel. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 (50 mL). El filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se usó directamente en la siguiente etapa.

(5*R*)-1-{(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il)-5-[(1*R*',3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il}hex-2-in-1-ol.



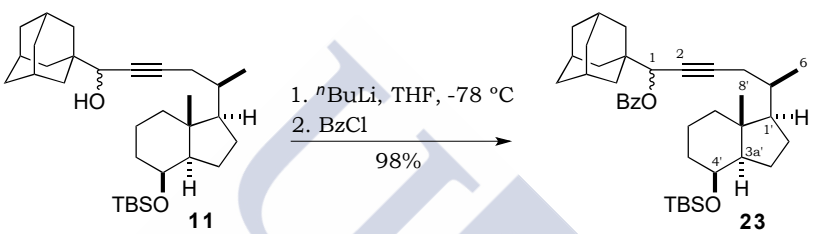
21 **11**

Sobre una disolución de **21** en THF (30 mL) enfriada a -78 ºC se añadió una disolución de ^{n}BuLi en hexanos (13.29 mL, 1.31M, 3 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 ºC. A continuación se añadió vía cánula el compuesto **19** disuelto en THF (8+2 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar *ta* y se agitó durante 9 h. La reacción se detuvo por adición de H_20 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x15 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida (SiO_2, Ø 3x7 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **11** [2.17 g, 62% (3 pasos), R_f = 0.35 (5% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 52.5 (c = 2, $CHCl_3$), sólido espumoso blanco].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 4.00 (1H, s, H-4'), 3.84 (1H, s, H-1), 2.31-2.07 (2H, m), 2.03-1.99 (3H, m), 1.85-1.73 (3H, m), 1.74-1.57 (15H, m), 1.57-1.48 (2H, m), 1.42-1.30 (3H, m), 1.30-1.18 (3H, m), 1.05 (3H, d, *J* = 6.5, CH_3-6), 0.92 (3H, s, CH_3-8'), 0.88 (9H, s, Me_3CSi), 0.04 (6H, s, 2xMeSi). **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 85.4 (C, C-2), 80.3 (C, C-3), 72.0 (CH, C1), 69.5 (CH, C-4'), 55.7 (CH), 53.2 (CH), 42.2 (C, C-7a'), 40.7 (CH_2), 37.9 (3xCH_2, C-Adm), 37.6 (C, C-

Adm), 35.3 (3xCH_2, C-Adm), 35.1 (CH), 34.5 (CH_2), 28.4 (3xCH, C-Adm), 27.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (3xCH_3, Me_3C-Si), 23.2 (CH_2), 19.3 (CH_3, C-6), 18.2 (C, C-Si), 17.8 (CH_2), 14.0 (CH_3, C-8'), -4.7 (CH_3, MeSi), -5.0 (CH_3, MeSi). **IR** (film, cm^{-1}): 3441 (ν_{O-H}), 2928 (ν_{C-H}), 2902 (ν_{C-H}), 2848 (ν_{C-H}). MS ([EI]$^+$, m/z, %): 498 ([M]$^+$, 0.1), 441 ([M-^{t}Bu]$^+$, 2), 349 (15), 135 ([M-Adm]$^+$, 100). **HRMS**: [EI]$^+$, calculado para [$C_{32}H_{54}O_2Si$]$^+$, [M]$^+$: 498.3888; encontrado: 498.3887.

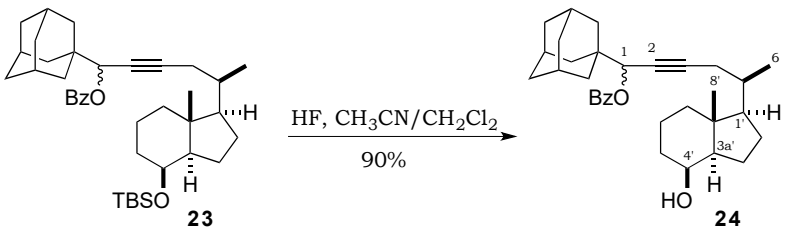
Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il}hex-2-in-1-ilo.



Una disolución de ^{n}BuLi en hexanos (0.795 mL, 1.5 M, 1.2 equiv) se añadió vía jeringa gota a gota sobre una disolución enfriada a -78 ºC de **11** (0.496 g, 0.994 mmol, 1 equiv) en THF (10 mL). La disolución se agitó durante 1 h. A continuación se añadió BzCl (0.139 mL, 1.19 mmol, 1.2 equiv) vía jeringa gota a gota. La reacción se paró al cabo de 3 h por adición de una disolución saturada de NH_4Cl (15 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x7 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **23** [0.526 g, 98%, R_f = 0.75 (hexanos) , $[\alpha]_D^{25}$ = 22.33 (c = 2.4, $CHCl_3$)].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 8.08 (2H, m, H-Ph), 7.55, (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.21 (1H, s, H-1), 4.00 (1H, s, H-4'), 2.23-2.11 (2H, m), 2.07-1.99 (3H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.84-1.65 (15H, m), 1.41-1.14 (8H, m), 1.05 (3H, d, *J* = 6.3, CH_3-6), 0.92 (3H, s, CH_3-8'), 0.88 (9H, s, Me_3CSi), 0.01 (6H, s, 2xMeSi). **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.8 (C, C=O), 133.0 (CH, C-Ph), 130.6 (C, C-Ph), 129.8 (2×CH, C-Ph), 128.4 (2×CH, C-Ph), 86.0 (C, C-2), 76.7 (C, C-3), 73.3 (CH, C-1), 69.5 (CH, C-4'), 55.6 (CH), 53.1 (CH), 42.1 (C, C-7a'), 40.6 (CH_2), 38.3 (3xCH_2, C-Adm), 37.2 (C, C-Adm), 37.1 (3xCH_2, C-Adm), 35.0 (CH), 34.5 (CH_2), 28.3 (3xCH, C-Adm), 27.2 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.9 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.1 (CH_2), 19.3 (CH_3, C-6), 18.1 (C, CSi), 17.7 (CH_2), 14.0 (CH_3 C-8'), -4.7 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi). **IR** (film, cm^{-1}): 2927 (ν_{C-H}), 2904 (ν_{C-H}), 2850 (ν_{C-H}), 1722($\nu_{C=O}$). **MS** ([EI]$^+$, m/z, %): 602 ([M]$^+$, 0.1), 545 ([M-^{t}Bu]$^+$, 0.4), 481 ([M-OBz]$^+$, 0.3), 349 (50), 135 ([M-Adm]$^+$, 100). **HRMS:** [EI]$^+$, calculado para [$C_{39}H_{58}O_3Si$]$^+$, [M]$^+$: 602.4150; encontrado: 602.4141.

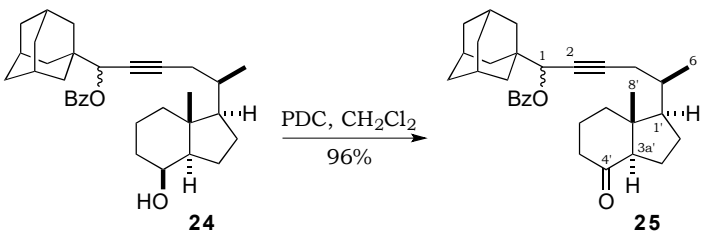
Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-hidroxi-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ilo.



HF (30 gotas, 48%) se añadió sobre una disolución de **23** (0.526 g, 0872 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (2.5 mL) y CH_3CN (13.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 48 h. La reacción se detuvo vertiendo la mezcla lentamente sobre una disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x8 cm, 20% EtOAc/hexanos) para dar **24** [0.401 g, 90%, R_f = 0.50 (20% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 13.2 (c = 1.0, $CHCl_3$)].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 8.07 (2H, m, H-Ph), 7.55 (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.20 (1H, s, H-1), 4.00 (1H, s, H-4'), 2.26-2.07 (2H, m), 2.06-2.00 (3H, m), 1.86-1.64 (15H, m), 1.63-1.47 (3H, m), 1.47-1.33 (4H, m), 1.32-1.15 (4H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.6, CH_3-6), 0.92 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.6 (C, C=O), 132.8 (CH, C-Ph), 130.3 (C, C-Ph), 129.6 (2×CH, C-Ph), 128.2 (2×CH, C-Ph), 85.5 (C, C-2), 76.6 (C, C-3), 73.0 (CH, C-1), 69.1 (CH, C-4'), 55.1 (CH), 52.4 (CH), 41.6 (C, C-7a'), 40.0 (CH_2), 38.0 (3xCH_2, C-Adm), 36.9 (C, C-Adm), 36.84 (3xCH_2, C-Adm), 34.6 (CH), 33.4 (CH_2), 28.0 (3xCH, C-Adm), 26.8 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 19.0 (CH_3, C-6), 17.2 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8'). **IR** (film, cm^{-1}): 3542 (ν_{O-H}) 2904 (ν_{C-H}), 2848 (ν_{C-H}). **MS** ($[EI]^+$, m/z, %): 488 ($[M]^+$, 0.3), 470 ($[M-H_2O]^+$, 0.2), 366 ($[M-OBz]^+$, 9), 348 (10), 135 ($[M-Adm]^+$, 100). **HRMS**: $[EI]^+$, calculado para $[C_{33}H_{44}O_3]^+$, $[M]^+$: 488.3285; encontrado: 488.3282.

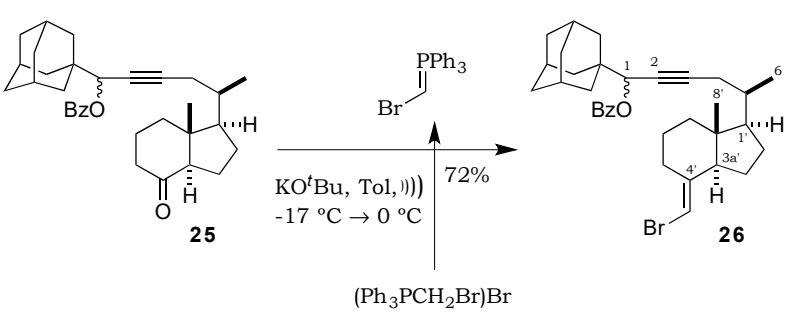
Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,7a'*R*)-7a'-metil-4'-oxooctahidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ilo.



PDC (0.926 g, 2.46 mmol, 3 equiv) se añadió sobre una disolución de **24** (0.401 g, 0.820 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 mL). La mezcla de reacción se agitó en ausencia de luz a *ta* durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una capa de sílica gel. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 (35 mL). El filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x7 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar **25** [0.384 g, 96%, R_f = 0.60 (20% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = -4.0 (c = 4.0, $CHCl_3$)].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 8.08 (2H, m, H-Ph), 7.55 (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.18 (1H, s, H-1), 2.39-2.10 (5H, m), 2.0.9-1.99 (4H, m), 1.99-1.81 (3H, m), 1.81-1.68 (15H, m), 1.63-1.21 (6H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6, CH_3-6), 0.60 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 211.7 (C, C-4'), 165.6 (C, C=O), 132.8 (CH, C-Ph), 130.3 (C, C-Ph), 129.6 (2×CH, C-Ph), 128.2 (2×CH, C-Ph), 85.0 (C, C-2), 73.0 (CH, C-1), 61.7 (CH), 49.5 (C, C-7a'), 40.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.0 (3xCH_2, C-Adm), 36.8 (3xCH_2, C-Adm), 34.8 (CH), 28.0 (3xCH, C-Adm), 27.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.8 (CH_2), 19.1 (CH_3, C-6), 18.9 (CH_2), 12.4 (CH_3, C-8'). **IR** (film, cm^{-1}): 2904 (ν_{C-H}), 2849 (ν_{C-H}), 1713 ($\nu_{C=O}$). **MS** ([EI]$^+$, m/z, %): 486 ([M]$^+$, 0.8), 364 ([M-BzO]$^+$, 18), 135 ([M-Adm]$^+$, 100). **HRMS**: [EI]$^+$, calculado para $[C_{33}H_{42}O_3]^+$, [M]$^+$: 486.3128; encontrado: 486.3132.

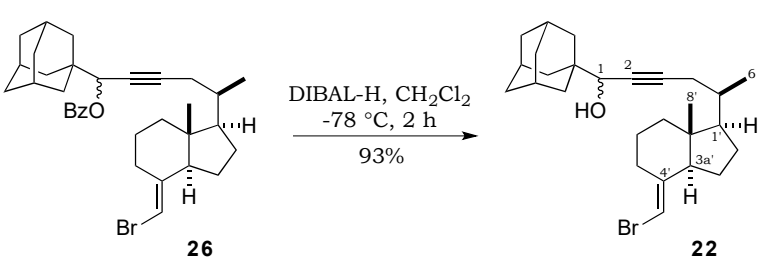
Benzoato de (5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,7a'*R*,*E*)-4'-(bromometilen)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ilo.



Una disolución de KO^{t}Bu en THF (6.24 mL, 1 M, 7.9 equiv) se añadió gota a gota sobre una suspensión de (Ph_3PCH_2Br)Br (2.75 g, 6.32 mmol, 8 equiv) en tolueno (30 mL) enfriada a -17 ºC, sometida previamente a la acción de ultrasonidos durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1.5 h y a 0 ºC durante 30 min. Se volvió a enfriar a -17 ºC y se añadió vía cánula una disolución de **25** (0.384 g, 0.789 mmol, 1 equiv) en tolueno (10 mL) enfriada a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -17 ºC durante 1.5 h y a *ta* durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH_4Cl (1 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de sílica gel, que se lavó a continuación con EtOAc (3x10 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 3x7 cm, hexanos) para dar **26** [0.320 g, 72%, R_f = 0.67 (20% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 52.6 (c = 0.5, $CHCl_3$)].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 8.08 (2H, m, H-Ph), 7.55 (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.63 (1H, s, H-CBr), 5.21 (1H, s, H-1), 2.85 (1H, m), 2,25-2.09 (2H, m), 2.07-2.00 (3H, m), 1.98-1.86 (3H, m), 1.79-1.67 (12H, m), 1.66-1.35 (8H, m), 1.31-1.15 (2H, m) 1.08 (3H, d, *J* = 6.2, CH_3-6), 0.54 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.6 (C, C=O), 144.8 (C, C-4'), 132.8 (CH, C-Ph), 130.2 (C, C-Ph), 129.6 (2×CH, C-Ph), 128.2 (2×CH, C-Ph), 97.4 (C-CHBr), 85.3 (C, C-2), 73.0 (CH, C-1), 63.9 (C, C-3), 55.6 (CH), 54.3 (CH) 45.2 (C, C-7a'), 39.5 (CH_2), 38.0 (3xCH_2, C-Adm), 36.9 (C, C-Adm), 36.8 (3xCH_2, C-Adm), 35.3 (CH), 30.8 (CH_2), 28.0 (3xCH, C-Adm), 27.2 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.8 (CH_2), 19.2 (CH_3, C-6), 11.8 (CH_3, C-8'). **IR** (film, cm^{-1}): 2923 (ν_{C-H}), 2853 (ν_{C-H}). **MS** ([EI]$^+$, m/z, %): 440 ([M-BzO]$^+$, 2), 425 ([M-BzO-CH_3]$^+$, 0.8), 361 (32), 135 ([M-Adm]$^+$, 100). **HRMS**: [EI]$^+$, calculado para [$C_{27}H_{37}Br$]$^+$, [M-BzO]$^+$: 440.2073; encontrado: 440.2068.

(5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il]-5-[(1'*R*,3a'*R*,7a'*R*,*E*)-4'-(bromometilen)-7a'metilocta hidro-1*H*-inden-1'-il]hex-2-in-1-ol.

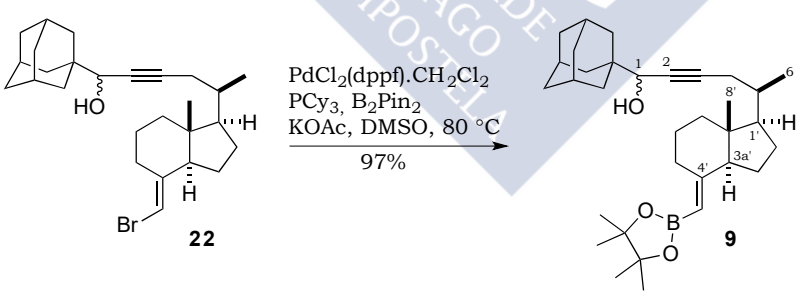


26 **22**

Una disolución de DIBAL-H en CH_2Cl_2 (1.42 mL, 1M, 2.5 equiv) se añadió gota a gota sobre una disolución enfriada a -78 ºC de **26** (0.320 g, 0.568 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La reacción se detuvo por adicción de NH_4Cl (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x6 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **22** [0.243 g, 93%, R_f = 0.6 (20% EtOAc/hexano), $[\alpha]_D^{25}$ = 75.2 (c = 0.9, $CHCl_3$)].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 5.63 (1H, s, H-CBr), 3.85 (1H, s, H-1), 2.86 (1H, s), 2.34-2.13 (2H, m), 2.05-1.9 (6H, m), 1.72-1.69 (15H, m), 1.57-1.39 (5H, m), 1.36-1.25 (2H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.6, CH_3-6), 0.57 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 144.8 (C, C-4'), 97.4 (C, CHBr), 84.7 (C, C-2), 80.2 (C, C-3), 71.7 (CH, C-1), 55.7 (CH), 54.4 (CH) 45.3 (C, C-7a'), 39.5 (CH_2), 37.6 (3xCH_2, C-Adm), 37.3 (C, C-Adm), 37.0 (3xCH_2, C-Adm), 35.5 (CH), 30.9 (CH_2), 28.1 (3xCH, C-Adm), 27.3 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.2 (CH_3, C-6), 11.8 (CH_3, C-8'). **IR** (film, cm^{-1}): 3379 (ν_{O-H}), 2901 (ν_{C-H}), 2846 (ν_{C-H}). **MS** ([EI]$^+$, m/z, %): 458 ([M]$^+$, 0.1), 379 ([M-Br]$^+$, 0.3), 361 ([M-Br-H_2O]$^+$, 1), 323 (1), 135 ([M-Adm]$^+$, 100). **HRMS**: [EI]$^+$, calculado para [$C_{27}H_{39}OBr$]$^+$, [M]$^+$: 458.2179; encontrado: 458.2160.

(5*R*)-1-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il]-5-{(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-7a'-metil-4'-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen]octahidro-1*H*-inden-1'-il}hex-2-in-1-ol.

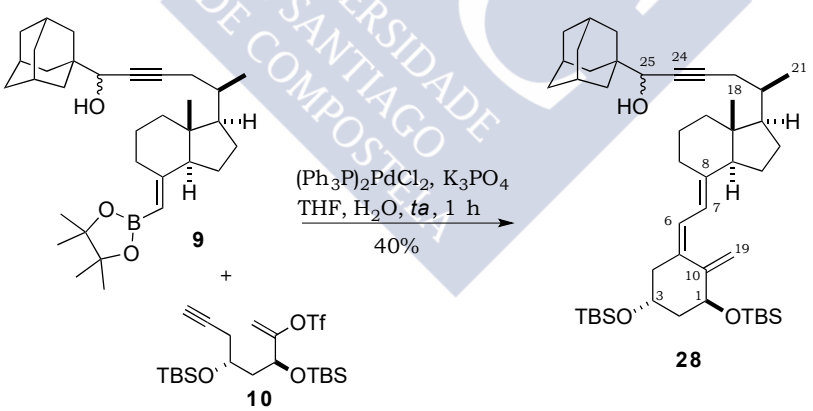


Triciclohexilfosfina (0.03 mg, 0.011 mmol, 0.06 equiv) y $PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2 (0.058 mg, 0.0056 mmol, 0.03 equiv) se disolvieron en DMSO (2 mL). La mezcla se mantuvo durante 25 min bajo agitación controlada, hasta la aparición de una ligera turbidez y un cambio de color de rojo a naranja. A continuación, se añadieron sucesivamente una disolución de **22** (0.086 g, 0.187 mmol) en DMSO (2 mL) vía cánula, KOAc (0.055 g, 0.561 mmol) y B_2Pin_2 (0.088 g, 0.374 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 3 h y posteriormente se dejó

enfriar a *ta*. La reacción se detuvo por adición de H_2O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x7 cm, 4% EtOAc/hexanos) para dar **9** [0.092 g, 97%, R_f = 0.40 (20% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 51.7 (c = 0.2, $CHCl_3$)].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 4.90 (1H, s, H-CBr), 3.84 (1H, s, H-1), 3.16 (1H, s), 2.03-1.97 (4H, m), 1.72-1.57 (18H, m), 1.29-1.23 (8H, m; 12H, s, 2xMe_2C-pin), 1.08 (3H, d, *J* = 6.1, CH_3-6), 0.54 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C-RMN** ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.7 (C, C-4'), 85.0 (C, C-2), 82.4 (C, 2xC-pin), 80.1 (C, C-3), 71.7 (CH, C-1), 57.8 (CH), 55.4 (CH) 46.0 (C, C-7a'), 40.1 (CH_2), 37.6 (3xCH_2, C-Adm), 37.3 (C, C-Adm), 37.0 (3xCH_2, C-Adm), 35.5 (CH), 33.1 (CH_2), 28.1 (3xCH, C-Adm), 27.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 24.7 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.7 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.1 (CH_2), 22.1 (CH_2), 19.2 (CH_3, C-6), 12.0 (CH_3, C-8'). **IR** (film, cm^{-1}): 3501 (ν_{O-H}), 2904 (ν_{C-H}), 2848 (ν_{C-H}),1640 (ν_{B-O}). **MS** ($[EI]^+$, m/z, %): 506 ($[M]^+$, 3), 488 ($[M-H_2O]^+$, 9), 371 (12), 275 (32), 135 ($[M-Adm]^+$, 100). **HRMS**: $[EI]^+$, calculado para $[C_{33}H_{51}BO_3]^+$, $[M]^+$: 506.3926; encontrado: 506.3926.

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-25-[(3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il)]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3.

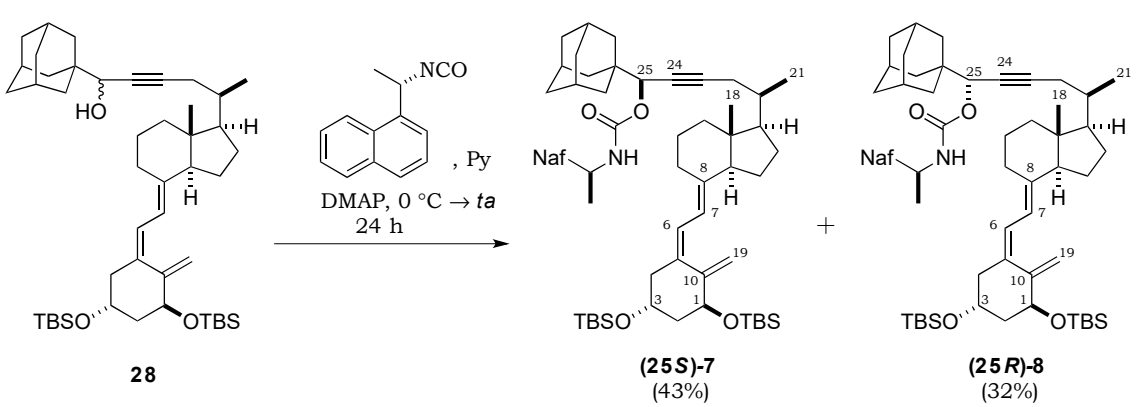


Una disolución acuosa de K_3PO_4 (2.4 mL, 2 M, 27 equiv) se añadió sobre una disolución de **9** (0.124 g, 0.24 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL). Posteriormente se añadió $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (0.087 g, 0.012 mmol, 0.05 equiv). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 3 h en ausencia de luz. La reacción se detuvo por adicción de H_2O (10 mL) y Et_2O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y

concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2x3 cm, hexanos) para dar **28** [0.072 g, 40%, R_f = 0.5 (10% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 69.3 (c = 2.2, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.18 (1H, d, *J* = 2.4, H-19), 4.87 (1H, d, *J* = 2.4, H-19), 4.37 (1H, dd, *J*= 6.8, *J*= 3.6, H-1), 4.19 (1H, dt, *J*= 7.4, *J*= 3.7, H-3), 3.85 (1H, s, H-25), 2.82 (1H, d, *J*= 11.8, *J*= 3.8), 2.45 (1H, d, *J* = 13.3, *J*= 3.8), 2.03-1.99 (4H, m), 1.76-1.55 (22H, m), 1.53-1.44 (4H, m), 1.34-1.22 (3H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-21), 0.88 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.55 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.1 (C, C-10), 140.6 (C, C-8), 134.9 (C, C-5), 122.9 (CH, C-6), 117.8 (CH, C-7), 111.1 (CH_2, C-19), 85.1 (C, C-24), 80.1 (C, C-23), 71.9 (CH, C-1), 71.7 (CH, C-25), 67.4 (CH, C-3), 56.2 (CH, C-17) 55.2 (CH-14), 45.9 (CH_2, C-4) 45.5 (C, C-13), 44.6 (CH_2, C-2), 40.3 (CH_2, C-12), 37.6 (3xCH_2, C-Adm), 37.3 (C, C-Adm), 37.0 (3xCH_2, C-Adm), 28.7 (CH_2, C-15), 28.1 (3xCH, C-Adm), 27.4 (CH_2, C-16), 25.8 (CH_2), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.7 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.3 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.3 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 11.9 (CH_3, C-18), -4.8 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.9 (CH_3, MeSi),-5.2 (CH_3, MeSi). **IR** (film, cm-^{1}): 3438 (ν_{O-H}), 2928 (ν_{C-H}), 2852 (ν_{C-H}). **MS** ([EI]$^+$, m/z, %): 747 ([M]$^+$, 25), 614 ([M-OSi^{t}Bu]$^+$, 100), 135 ([M-Adm]$^+$, 70). **HRMS**: [ESI-TOF]$^+$, calculado para [$C_{47}H_{78}O_3NaSi_2$]$^+$, [M+Na]$^+$: 769.5381; encontrado: 769.5361.

[(*S*)-1-(2-Naftil)etil]carbamato de 1,3-bis(*terc*-butildimetilsilil)-25*R*-[(3*R*,5*R*,7*R*)adamantan-1-il]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3 y [(*R*)-1-(2-naftil)etil]carbamato de 1,3-bis(*terc*-butildimetilsilil)-25*S*-[(3*R*,5*R*,7*R*)adamantan-1-il]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3.



28

(25*S*)-7 (43%)

(25*R*)-8 (32%)

DMAP (0.066 g, 0.544 mmol, 5.5 equiv) y isocianato de (*S*)-(+)-1-(1-naftil)etilo (0.068 g, 0.346 mmol, 3.5 equiv) se añadieron sobre una suspensión enfriada a 0 ºC de **28** (0.074 g, 0.099 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (12 mL). La mezcla de reacción se retiró del baño y se dejó a *ta* durante 12 h. La reacción se vertió sobre una disolución saturada de $NaHCO_3$ (30 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2x3 cm, hexanos) obteniéndose dos productos, **(25*S*)-7** [0.040 g, 43%, R_f = 0.5 (10% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 34.9 (c = 0.7, $CHCl_3$)] y **(25*R*)-8** [0.030 g, 32%, R_f = 0.4 (10% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 31.5 (c = 1.1, $CHCl_3$)].

Carbamato (25*S*)-7.

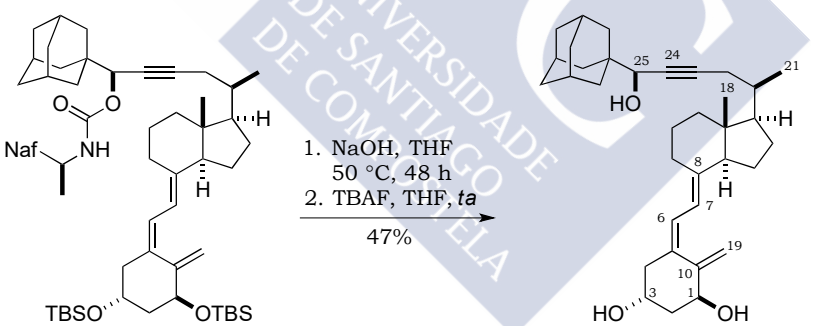
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (1H, d, *J* = 8.1, H-Naft), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.2, *J* = 1.7, H-Naft), 7.79 (1H, d, *J* = 7.9, H-Naft), 7.54-7.43 (4 H, m, H-Naft), 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.67 (1H, m, H-Carb), 5.18 (1H, d, *J* = 2.5, H-19), 5.03 (1H, s, H-25), 4.87 (1H, d, *J* = 2.1, H-19), 4.37 (1H, dd, *J* = 6.9, *J* = 3.5, H-1), 4.19 (1H, m, dt, *J* = 7.5, *J* = 3.6, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 13.5), 2.45 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.7), 1.98-1.92 (4H, m), 1.73-1.51 (23H, m), 1.28 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-21), 0.88 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.55 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.2 (C, C=O), 148.3 (C, C-10), 140.8 (C, C-8), 135.1 (C, C-5), 133.9 (C) 128.8 (CH), 128.2 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 125.3 (CH), 123.4 (CH), 123.1 (CH), 122.7 (CH), 117.9 (CH), 111.2 (CH_2), 73.2 (CH), 72.1 (CH), 67.5 (CH), 56.3 (CH) 55.4 (CH), 46.7 (CH) 46.1 (CH_2), 45.7 (C), 44.8 (CH_2), 40.5 (CH_2), 37.9 (3xCH_2, C-Adm), 37.1 (C, C-Adm), 36.9 (3xCH_2, C-Adm), 35.8 (CH), 28.8 (CH_2), 28.22 (3xCH, C-Adm), 28.18 (CH), 27.5 (CH_2), 26.1 (CH), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 2165 (CH), 19.4 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 12.1 (CH_3, C-18), -4.6 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.7 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi). **MS** ([ESI]$^+$, m/z, %): 966 ([M+Na]$^+$, 0.2), 746 (14), 728 (12), 614 ([M-OSi^{t}Bu]$^+$, 57), 450 (78), 135 ([M-Adm]$^+$, 100). **HRMS**: [ESI-TOF]$^+$, calculado para $[C_{60}H_{89}NO_4NaSi_2]^+$, [M+Na]$^+$: 966.6222; encontrado: 966.6191.

Carbamato (25*R*)-8.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (1H, d, H-Naft), 7.86 (1H, d, *J* = 7, *J* =1.4, H-Naft), 7.79 (1H, d, *J* = 8.9, H-Naft), 7.57-7.39 (4 H, m, H-Naft), 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.1, H-6 y H-7), 5.67 (1H, m, H-Carb), 5.18 (1H, d, *J* = 2.1, H-19), 5.05 (1H, s, H-25),

4.86 (1H, d, *J* = 2.4, H-19), 4.37 (1H, dd, *J* = 6.8, *J* = 3.5, H-1), 4.19 (1H, dt, *J* = 7.5, *J* = 3.8, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 11.2), 2.45 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.7), 2.04-1.80 (7H, m), 1.69-1.61 (10H, m), 1.60-1.56 (6H, m), 1.32-1.18 (4H, m), 1.14-0.96 (7H, m), 0.91-0.84 (21H, s, CH_3-21, 2xMe_3CSi), 0.55 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.6 (C, C=O), 148.7 (C, C-10), 141.2 (C, C-8), 135.5 (C, C-5), 134.3 (C), 131.3 (C) 129.2 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 123.8 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 122.1 (CH), 118.4 (CH), 111.6 (CH_2), 85.9 (C), 73.7 (CH), 72.5 (CH), 67.9 (CH), 56.7 (CH), 55.7 (CH), 47.0 (CH) 46.5 (CH_2), 46.1 (C), 45.2 (CH_2), 40.8 (CH_2), 38.4 (3xCH_2, C-Adm), 37.7 (C, C-Adm), 37.4 (3xCH_2, C-Adm), 36.9 (CH_2), 36.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.6 (3xCH, C-Adm), 28.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.3 (3xCH_3, Me_3CSi), 26.2 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.8 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.1 (CH), 19.8 (CH_3, C-21), 18.6 (C, Me_3CSi), 18.5 (C, Me_3CSi), 12.5 (CH_3, C-18), -4.3 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.4 (CH_3, MeSi),-4.6 (CH_3, MeSi). **MS** ($[ESI]^+$, m/z, %): 966 ($[M+Na]^+$, 0.2), 746 (10), 728 (9), 614 ($[M-OSi^tBu]^+$, 44), 450 (84), 135 ($[M-Adm]^+$, 100). **HRMS**: $[ESI-TOF]^+$, calculado para $[C_{60}H_{89}NO_4NaSi_2]^+$, $[M+Na]^+$: 966.6222; encontrado: 966.6188.

25*S*-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il)]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3.



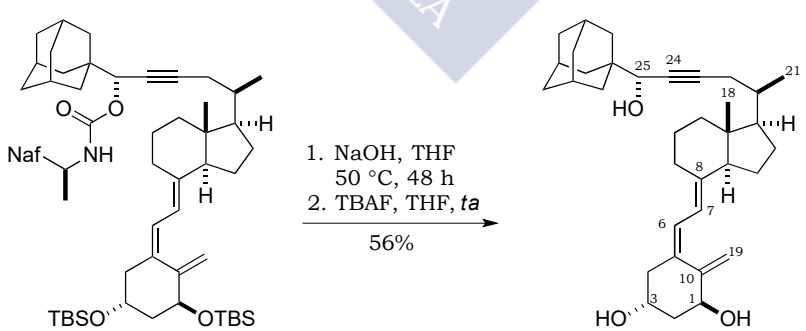
(25*S*)-7 **(25*S*)-1**

NaOH sólido (2 lentejas) se añadió sobre una disolución de **(25*S*)-7** (0.077 g, 0.081 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55 ºC. La mezcla de reacción se retiró del baño y se dejó alcanzar *ta*. Se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se disolvió en THF para posteriormente añadirle una disolución de TBAF en THF (0.23 ml, 1 M, 2.8 equiv). La mezcla se agitó durante 8 h a *ta*. La reacción se detuvo por adicción de una disolución

saturada de NH_4Cl (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x4 cm, 50% EtOAc/hexanos) para dar **(25*S*)-1** [0.020 g, 47%, R_f = 0.6 (100% EtOAc), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 23.5 (c = 1.8, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 y 6.01 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 4.99 (1H, s, H-19), 4.42 (1H, dd, *J* = 7.9, *J*= 4.3, H-1), 4.22 (1H, dt, *J*= 6.8, *J*= 3.5, H-3), 3.85 (1H, s, H-25), 2.82 (1H, d, *J*= 12.3, *J*= 4.3), 2.58 (1H, d, *J* = 13.5, *J*= 3.6), 2.34-2.24 (1H, m), 2.17-2.11 (1H, m), 2.04-1.96 (4H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.74-1.64 (8H, m), 1.64-1.57 (4H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.34-1.19 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.5 CH_3-21), 0.55 (3H, s, CH_3-18). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.5 (C, C-10), 142.3 (C, C-8), 133.1 (C, C-5), 124.8 (CH, C-6), 117.1 (CH, C-7), 111.8 (CH_2, C-19), 85.1 (C, C-24), 80.2 (C, C-23), 71.9 (CH, C-1), 70.8 (CH, C-25), 66.8 (CH, C-3), 56.3 (CH, C-17) 55.3 (CH-14), 45.8 (C, C-13), 45.0 (CH_2, C-4) 42.5 (CH_2, C-2), 40.3 (CH_2, C-12), 37.7 (3xCH_2, C-Adm), 37.5 (C, C-Adm), 37.1 (3xCH_2, C-Adm), 35.7 (CH), 29.1 (CH_2, C-15), 28.2 (3xCH, C-Adm), 27.4 (CH_2, C-16), 26.0 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 19.4 (CH_3, C-21), 12.1 (CH_3, C-18). **UV** (EtOH 96%): λ_{max} = 262 nm (ε = 17.534). **IR** (film, cm^{-1}): 3350 (ν_{O-H}), 2923 (ν_{C-H}), 2852 (ν_{C-H}). **MS** ($[EI]^+$, m/z, %): 518 ($[M]^+$, 2), 500 ($[M-H_2O]^+$, 28), 482 ($[M-2H_2O]^+$, 31), 135 ($[M-Adm]^+$, 100). **HRMS**: $[ESI\text{-}TOF]^+$, calculado para $[C_{35}H_{50}O_3Na]^+$, $[M+Na]^+$: 541.3652; encontrado: 541.3643.

25*R*-[(3*R*,5*R*,7*R*)-Adamantan-1-il)]-26,27-dinor-23-in-1α,25-dihidroxivitamina D_3.



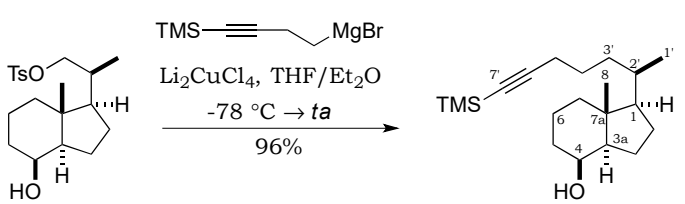
(25*R*)-8 **(25*R*)-2**

NaOH sólido (2 lentejas) se añadió sobre una disolución de **(25*R*)-8** (0.055 g, 0.055 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 55 ºC. La mezcla de

reacción se retiró del baño y se dejó alcanzar *ta*. Se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se disolvió en THF para posteriormente añadirle una disolución de TBAF en THF (0.154 ml, 1M, 2.8 equiv). La mezcla se agitó durante 8 h a *ta*. La reacción se detuvo por adicción de una disolución saturada de NH_4Cl (5 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x4 cm, 50% EtOAc/hexanos) para proporcionar **(25*R*)-2** [0.016 g, 56%, R_f = 0.5 (100% EtOAc), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 29.5 (c = 1.6, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.37 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 5.00 (1H, s, H-19), 4.43 (1H, dd, *J*= 7.9, *J*= 4.3, H-1), 4.22 (1H, dt, *J*= 6.8, *J* = 3.6, H-3), 3.85 (1H, s, H-25), 2.82 (1H, d, *J*= 12.2, *J*= 4.2), 2.58 (1H, d, *J* = 13.4, *J*= 3.6), 2.34-2.24 (1H, m), 2.16-2.10 (1H, m), 2.03-1.97 (6H, m), 1.94-1.87 (2H, m), 1.74-1.57 (21H, m), 1.52-1.46 (3H, m), 1.34-1.29 (1H, m), 1.29-1.21 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.5, CH_3-21), 0.55 (3H, s, CH_3-18). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.6 (C, C-10), 142.9 (C, C-8), 133.0 (C, C-5), 124.9 (CH, C-6), 117.1 (CH, C-7), 111.8 (CH_2, C-19), 85.1 (C, C-24), 80.2 (C, C-23), 71.9 (CH, C-1), 70.8 (CH, C-25), 66.8 (CH, C-3), 56.3 (CH, C-17), 55.3 (CH, C-14), 45.8 (C, C-13), 45.0 (CH_2, C-4) 42.8 (CH_2, C-2), 40.1 (CH_2, C-12), 37.8 (3xCH_2, C-Adm), 37.5 (C, C-Adm), 37.1 (3xCH_2, C-Adm), 35.7 (CH), 29.1 (CH_2, C-15), 28.3 (3xCH, C-Adm), 27.4 (CH_2, C-16), 26.0 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 19.4 (CH_3, C-21), 12.1 (CH_3, C-18). **UV** (EtOH 96 λ = 262 nm (ε = 19.713). **IR** (film, cm^{-1}): 3366 (ν_{O-H}), 2905 (ν_{C-H}), 2848 (ν_{C-H}). **MS** ($[EI]^+$, m/z, %): 518 ($[M]^+$, 2), 500 ($[M-H_2O]^+$, 28), 482 ($[M-2H_2O]^+$, 22), 135 ($[M-Adm]^+$, 100). **HRMS**: $[ESI-TOF]^+$, calculado para $[C_{35}H_{50}O_3Na]^+$, $[M+Na]^+$: 541.3652; encontrado: 541.3655.

(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-Metil-1-[(*R*)-7'-(trimetilsilil)hept-6'-in-2'-il]octahidro-1H-inden-4-ol.



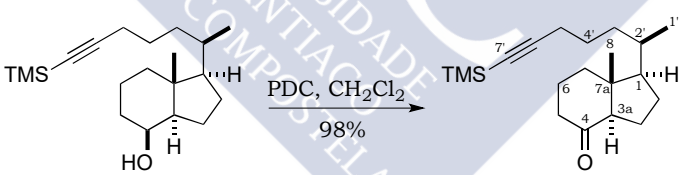
32 **31**

Una disolución de bromuro de [4-(trimetilsilil)but-3-inil]magnesio (14.76 mmol, 4 equiv) en Et_2O/THF (20 mL, 1:1) se añadió gota a gota vía cánula a una disolución de **32** (1.35 g,

3.69 mmol) en Et_2O/THF (20 mL, 1:1) a -78 ºC. Se añadió una disolución de Li_2CuCl_4 (0.36 mL, 0.1 M, 0.036 mmol, 0.1 equiv) en THF. La mezcla de reacción se sacó del baño para llevarla a *ta* toda la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celita. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x50 mL) previo tratamiento con HCl 10% para la eliminación de las emulsiones. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 3.5x10 cm, 8% EtOAc/hexanos) para dar **31** [1.13 g, 3.54 mmol, 96%, R_f = 0.65 (20% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 36.8 (c = 1.5, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07 (1H, s, H-4), 2.17 (2H, td, *J*= 6.5, *J*= 3.2, CH_2-5'), 1.99 (1H, d, *J* = 14.0, H-5), 0.92 (3H, s, CH_3-8), 0.90 (3H, d, *J* = 6.7, CH_3-1'), 0.14 (s, 9H, Me_3Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 107.5 (C, C-6'), 84.0 (C, C-7'), 68.9 (CH, C-4), 56.3 (CH, C-1), 52.5 (CH, C-3a), 41.6 (C, C-7a), 40.3 (CH_2, C-7), 34.6 (CH_2, C-5), 34.5 (CH, C-2'), 33.5 (CH_2, C-3), 27.0 (CH_2, C-2), 24.9 (CH_2, C-5'), 22.5 (CH_2, C-4'), 19.9 (CH_2, C-3'), 18.4 (CH_3, C-1'), 17.3 (CH_2, C-6), 13.3 (CH_3, C-8), 0.0 (3xCH_3, Me_3Si). **IR** (film, cm^{-1}): 3413 (ν_{O-H}), 2944 (ν_{C-H}), 2867 (ν_{C-H}), 2173 ($\nu_{C\equiv C}$). **MS** ([EI]$^+$, m/z, %): 320 ([M]$^+$, 0.5), 305 ([M-Me]$^+$, 8), 302 ([M-H_2O]$^+$, 0.5), 111 (100). **HRMS**: [EI]$^+$, calculado para [$C_{19}H_{33}OSi$]$^+$, [M-Me]$^+$: 305.2295; encontrado: 305.2295.

(1*R*,3a*R*)-7a-Metil-1-[(*R*)-7'-(trimetilsilil)hept-6'-in-2'-il]hexahidro-1H-inden-4(2H)-ona.



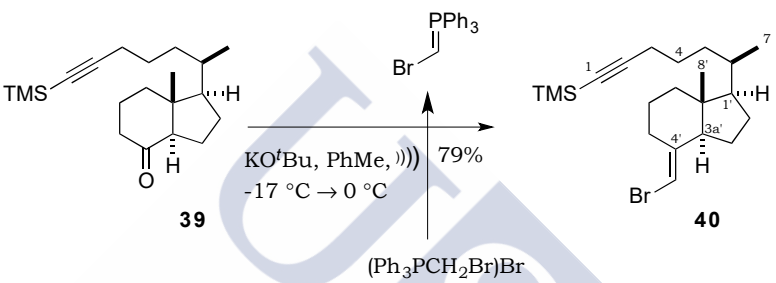
31 **39**

PDC (3.22 g, 8.56 mmol, 3 equiv) se añadió sobre una disolución de **31** (0.913 g, 2.85 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó en ausencia de luz a *ta* durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de sílica gel. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 (25 mL). El filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x5 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **39** [0.89 g, 2.79 mmol, 98%, R_f = 0.75 (20% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 23.3 (c = 1.1, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 2.37 (1H, dd, *J* = 10.6, *J* = 7.5, H-5), 0.88 (3H, d, *J* = 5.2, CH_3-1'), 0.56 (3H, s, CH_3-8), 0.06 (9H, s, Me_3Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 211.7 (C, C-4), 107.3 (C, C-7'), 84.3 (C, C-6'), 61.8 (CH, C-3a), 56.2 (CH, C-1), 49.7 (C, C-7a), 40.8

(CH_2, C-7), 38.8 (CH_2, C-5), 34.7 (CH, C-2'), 34.5 (CH_2, C-3), 27.2 (CH_2, C-2), 24.8 (CH_2, C-5'), 23.9 (CH_2, C-4'), 19.9 (CH_2, C-3'), 18.9 (CH_2, C-6), 18.5 (CH_3, C-1'), 12.3 (CH_3, C-8), 0.0 (3xCH_3, Me_3Si). **IR** (film, cm^{-1}): 2945 (ν_{C-H}), 2890 (ν_{C-H}), 2178 ($\nu_{C\equiv C}$), 1713 ($\nu_{C=O}$). **MS** ($[EI]^+$, m/z, %): 318 ($[M]^+$, 2), 303 ($[M-Me]^+$, 16), 73 (100). **HRMS**: $[EI]^+$, calculado para [$C_{19}H_{31}OSi$], $[M-Me]^+$: 303.2139; encontrado: 303.2141.

[(6*R*)-6-((1'*R*,3a'*R*,7a'*R*,*E*)-4'-(Bromometilen)-7a'-metiloctahidro-1H-inden-1-il)hept-1-inil] trimetilsilano.

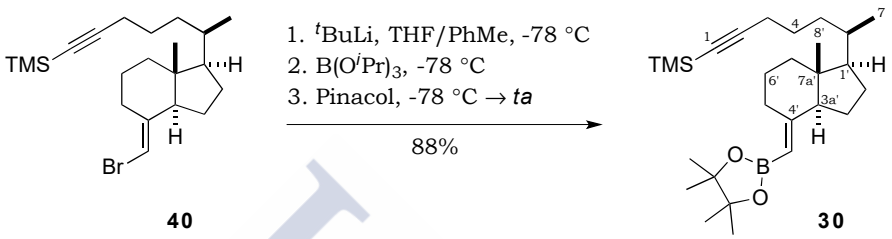


Una disolución de KO^{t}Bu en THF (5.25 mL, 1.7 M, 7.9 equiv) se añadió gota a gota sobre una suspensión de (Ph_3PCH_2Br)Br (3.93 g, 9.02 mmol, 8 equiv) en tolueno (30 mL) enfriada a -17 ºC, sometida previamente a la acción de ultrasonidos durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1.5 h y a 0 ºC durante 30 min. Se volvió a enfriar a -17 ºC y se añadió vía cánula una disolución de **39** (0.36 g, 1.13 mmol) en tolueno (4 mL) enfriada a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a -17 ºC durante 1.5 h y a *ta* durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH_4Cl (1 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de sílica gel, que se lavó a continuación con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica recogida se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 3x7 cm, hexanos) para dar **40** [0.35 g, 0.90 mmol, 79%, R_f = 0.80 (1% EtOAc/hexanos), aceite amarillo, $[\alpha]_D^{25}$ = 58.2 (c=1.6, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.64 (1H, s, HCBr), 2.86 (1H, m, H-5'), 2.20 (1H, d, *J* = 6.2, H-3), 2.17 (1H, d, *J* = 6.6, H-3), 0.93 (3H, d, *J* = 6.2, CH_3-7), 0.56 (3H, s, CH_3-8'), 0.14 (9H, s, Me_3Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (C, C-4'), 107.5 (C, C-1), 97.4 (CH, CHBr), 84.3 (C, C-2), 55.9 (CH, C-3a'), 55.5 (CH, C-1'), 45.4 (C, C-7a'), 39.8 (CH_2, C-7'), 35.4 (CH, C-6), 34.8 (CH_2, C-5'), 31.0 (CH_2, C-3'), 27.4 (CH_2, C-2'), 25.0 (CH_2, C-3), 22.5 (CH_2, C-4), 22.0 (CH_2, C-5), 20.1 (CH_2, C-6'), 18.7 (CH_3, C-7), 11.8 (CH_3, C-8'), 0.14 (3xCH_3, Me_3Si). **IR**

(film, cm^{-1}): 2950 (ν_{C-H}), 2870 (ν_{C-H}), 2174 ($\nu_{C\equiv C}$). **MS** ([EI]$^+$, m/z, %): 393 ([M]$^+$), 10), 315 ([M-Br]$^+$, 80), 227 (80), 73 (100). **HRMS**: [EI]$^+$, calculado para $[C_{21}H_{35}Si]^+$, [M-Br]$^+$: 315.2503; encontrado: 315.2503.

[(6*R*)-6-((1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-7a'-Metil-4'-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)octahidro-1H-inden-1-il)hept-1-inil]trimetilsilano.

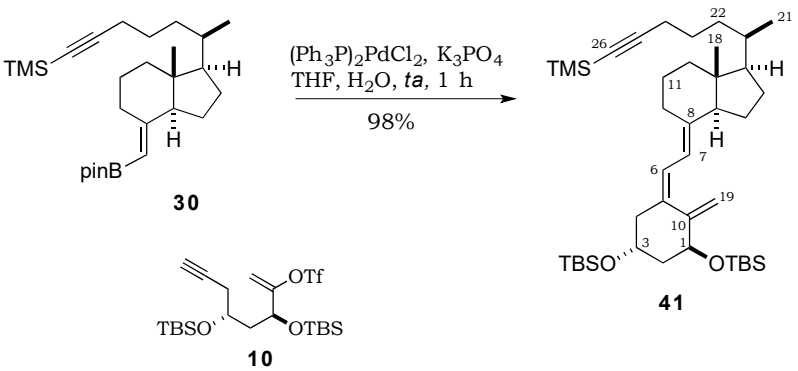


40 **30**

Una disolución de **40** (0.21 g, 0.54 mmol, 1equiv) en THF/tolueno seco (9 mL, 1:3) se enfrió a -78 ºC y se agitó durante 30 min. Una disolución de ^{t}BuLi en pentano (0.78 mL, 1.46 M, 2.1 equiv) se añadió gota a gota para dar una disolución amarilla. La mezcla fué agitada durante 1 h. Se añadió boronato de triisopropilo (0.19 mL, 0.81 mmol, 1.5 equiv) gota a gota. El resultado de la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1.5 h. Se añadió pinacol (0.083 g, 0.70 mmol, 1.3 equiv). La mezcla se dejó alcanzar *ta* durante 4 h. Se añadió H_2O (10 mL) y MTBE (10 mL) a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x30 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 3x9 cm, 0.5-3% EtOAc/hexanos) para dar **30** [0.21 g, 0.47 mmol, 88%, R_f = 0.72 (20% EtOAc/hexanos), aceite amarillo, $[\alpha]_D^{25}$ = 79.1 (c = 1.5, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.90 (1H, s, HCB), 3.16 (1H, dd, *J* = 11.6, *J* = 2.9, H-5'), 2.17 (2H, td, *J* = 6.6, *J* = 2, CH_2-3), 1.26 (12H, s, 4xMeCOB), 1.17-1.04 (1H, m), 0.91 (3H, d, *J* = 5.8, CH_3-7), 0.54 (3H, s, CH_3-8'), 0.12 (9H, s, Me_3Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.2 (C, C-4'), 107.8 (C, C-1), 84.3 (C, C-2), 82.5 (2xC, 2xMeCOB), 58.0 (CH, C-3a'), 56.5 (CH, C-1'), 46.2 (C, C-7a'), 40.4 (CH_2, C-7'), 35.4 (CH, C-6), 34.9 (CH_2, C-5'), 33.2 (CH_2, C-3'), 27.3 (CH_2, C-2'), 25.1 (CH_2, C-3), 24.9 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.8 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.3 (CH_2, C-4), 22.2 (CH_2, C-5), 20.1 (CH_2, C-6'), 18.8 (CH_3, C-7), 12.1 (CH_3, C-8'), 0.2 (3xCH_3, Me_3Si). **IR** (film, cm^{-1}): 2950 (ν_{C-H}), 2870 (ν_{C-H}), 2174 ($\nu_{C\equiv C}$), 1638 (ν_{C-B}). MS ([ESI]$^+$, m/z, %): 443 ([M+H]$^+$, 100). **HRMS**: [ESI]$^+$, calculado para $[C_{27}H_{48}O_2BSi]^+$, [M+H]$^+$: 443.3511; encontrado: 443.3512.

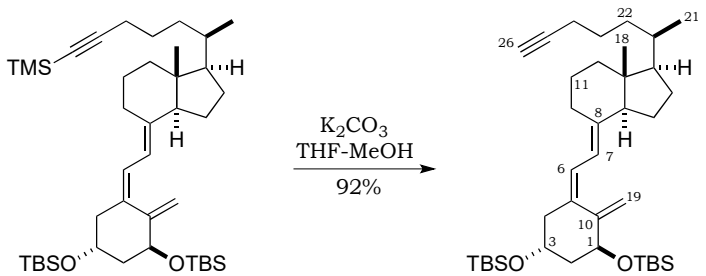
1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-26-trimetilsilil-27-nor-25-in-1α-hidroxivitamina D_3.



Una disolución acuosa de K_3PO_4 (2.41 mL, 2 M, 27 equiv) se añadió sobre una disolución de **30** (0.08 g, 0.18 mmol, 1 equiv) y **10** (0.09 g, 0.18 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL). Posteriormente se añadió $(PPh_3)_2PdCl_2$ (6.2 mg, 0.009 mmol, 0.05 equiv). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h en ausencia de luz. La reacción se detuvo por adicción de H_2O (10 mL) y Et_2O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2x3 cm, hexanos) para dar **41** [0.12 g, 0.17 mmol, 98%, R_f = 0.85 (5% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 44.7 (c = 0.6, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.18 (1H, d, *J* = 2.5, H-19), 4.87 (1H, d, *J* = 2.5, H-19), 4.37 (1H, dd, *J*= 6.7, *J*= 3.6, H-1), 4.19 (1H, dt, *J*= 7.4, *J*= 3.6, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 10.8), 2.45 (1H, dd, *J*= 13.2, *J*= 4), 0.93 (3H, d, *J* = 6.3, CH_3-21), 0.88 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.54 (3H, s, CH_3-18), 0.15 (9H, s, Me_3Si), 0.07 (6H, s, 2xMeSi), 0.06 (6H, s, 2xMeSi). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (C, C-10), 141.0 (C, C-8), 134.9 (C, C-5), 123.2 (CH, C-6), 117.9 (CH, C-7), 111.3 (CH_2, C-19), 107.8 (C, C-26), 84.3 (C, C-25), 72.1 (CH, C-1), 67.5 (CH, C-3), 56.4 (2xCH, C-17 y C-14), 46.1 (C, C-13), 45.8 (CH_2, C-4), 44.8 (CH_2, C-2), 40.6 (CH_2, C-12), 35.5 (CH, C-20), 35.0 (CH_2, C-9), 28.9 (CH_2, C-15), 27.6 (CH_2, C-16), 25.9 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.2 (CH_2, C-24), 23.5 (CH_2, C-23), 22.1 (CH_2, C-22), 20.1 (CH_2, C-11), 18.8 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 12.0 (CH_3, C-18), 0.17 (3xCH_3, Me_3Si), -4.7 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.8 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi). **IR** ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2950 (ν_{C-H}), 2927 (ν_{C-H}), 2855 (ν_{C-H}), 2175 ($\nu_{C\equiv C}$). **MS** ($[ESI]^+$, m/z, %): 683 ($[M+H]^+$, 100). **HRMS**: $[ESI]^+$, calculado para $[C_{41}H_{75}O_2Si_3]^+$, $[M+H]^+$: 683.5069; encontrado: 683.5081.

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-27-nor-25-in-1α-hidroxivitamina D_3.

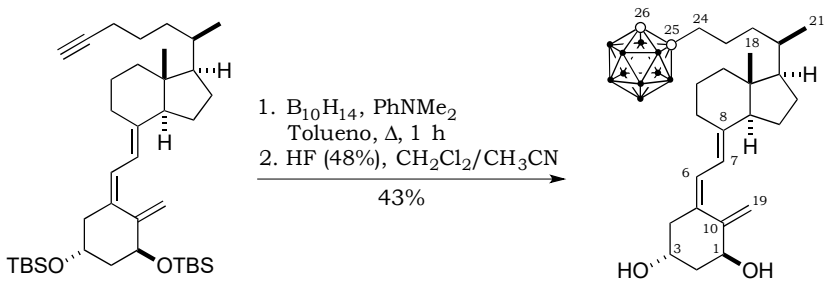


41 **29**

K_2CO_3 (0.052 g, 0.38 mmol, 2.2 equiv) se añadió sobre una disolución de **41** (0.12 g, 0.17 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a *ta* durante 14 h. La reacción se detuvo por adicción de una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla fue concentrada a un pequeño volumen, la fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2x4 cm, hexanos) para dar **29** [0.09 g, 0.16 mmol, 92%, R_f = 0.35 (2% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[[\alpha]_D^{25}$ = 42.5 (c = 2.0, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.18 (d, 1H, *J* = 2.6, H-19), 4.87 (1H, d, *J* = 2.6, H-19), 4.37 (1H, dd, *J*= 6.7, *J*= 3.7, H-1), 4.19 (1H, dt, *J*= 7.4, *J*= 3.6, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 13.2,), 2.45 (1H, d, *J* = 13.3), 1.94 (1H, t, *J* = 2.6, H-27), 0.93 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-21), 0.87 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.54 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (C, C-10), 141.0 (C, C-8), 134.9 (C, C-5), 123.1 (CH, C-6), 117.9 (CH, C-7), 111.2 (CH_2, C-19), 84.8 (C, C-25), 72.0 (CH, C-1), 68.1 (CH, C-26), 67.5 (CH, C-3), 56.4 y 56.3 (CH, C-17 y C-14), 46.0 (CH_2, C-4), 45.8 (C, C-13), 44.8 (CH_2, C-2), 40.6 (CH_2, C-12), 35.7 (CH, C-20), 35.1 (CH_2, C-9), 29.7 (CH_2, C-11), 28.8 (CH_2, C-15), 27.7 (CH_2, C-16), 25.9 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.2 (CH_2, C-24), 23.5 (CH_2, C-23), 22.1 (CH_2, C-22), 18.8 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 12.0 (CH_3, C-18), -4.7 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.8 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi). **IR** ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2926 (ν_{C-H}), 2855 (ν_{C-H}). **MS** ($[ESI]^+$, m/z, %): 610 ($[M]^+$, 16), 595 ($[M-Me]^+$, 4), 553 ($[M-^tBu]^+$, 4), 248 (100). **HRMS**: $[ESI]^+$, calculado para $[C_{38}H_{66}O_2Si_2]^+$, $[M]^+$: 610.4601; encontrado: 610.4596.

1α-Hidroxi-27-nor-25-*o*-carboranil-vitamina D_3.



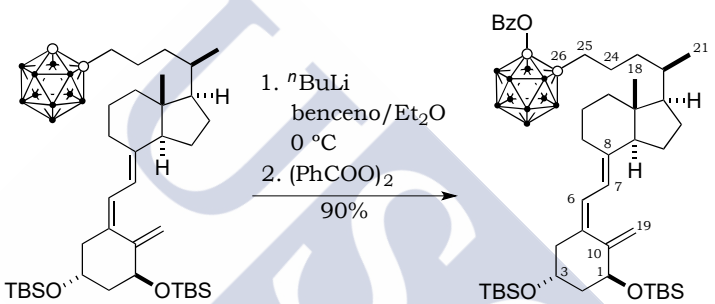
29 **3**

$PhNMe_2$ (0.14 mL, 1.05 mmol, 6.5 equiv) se añadió a una disolución de **29** (0.099 g, 0.16 mmol) en tolueno seco (5 ml) a *ta*. Se añadió decaborano (0.059 g, 0.486 mmol, 3 equiv). La mezcla se calentó a 110 ºC con agitación vigorosa en ausencia de luz durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x4 cm, 0-3% EtOAc/hexanos) para dar el análogo protegido [0.05 g, 0.070 mmol, 43%, R_f = 0.35 (2% EtOAc/hexanos)]. Una disolución del trieno protegido (0.05 g, 0.070 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2/CH_3CN (8 mL, 1:3) se trató con HF (0.15 mL, 48% disolución acuosa). La mezcla se agitó a *ta* en ausencia de luz durante 12 h y se vertió sobre una disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) La mezcla se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó, filtró y concentró a *ta*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2x4 cm, 30-50% EtOAc/hexanos) para dar **3** [0.03 g, 0.16 mmol, 93%, R_f = 0.15 (40% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 6.8 (c = 0.5, EtOH 96%)].

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 y 6.00 (sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 4.99 (1H, s, H-19), 4.42 (1H, m, H-1), 4.22 (1H, m, H-3), 3.57 (1H, s, H-26), 3.05-1.18 (10H, br, BH), 2.82 (1H, br d, *J* = 12.9), 2.58 (1H, br, d, *J* = 13.3), 2.30 (1H, dd, *J*= 13.4, *J*= 6.5), 1.04-0.97 (1H, m), 0.91 (3H, d, *J* = 6.4, CH_3-21), 0.53 (3H, s, CH_3-18). **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 147.5 (C, C-10), 142.8 (C, C-8), 133.0 (C, C-5), 124.9 (CH, C-6), 117.1 (CH, C-7), 111.8 (CH_2, C-19), 75.5 (C, C-25), 70.7 (CH, C-1), 66.8 (CH, C-3), 61.0 (CH, C-26), 56.3 y 56.2 (CH, C-14 y C-17), 45.8 (C, C-13), 45.2 (CH_2, C-4), 42.8 (CH_2, C-2), 40.4 (CH_2, C-12), 38.5 (CH_2, C-24), 35.8 (CH, C-20), 35.1 (CH_2, C-9), 29.0 (CH_2, C-15), 27.6 (CH_2, C-16), 26.1 (CH_2, C-11), 23.5 (CH_2, C-23), 22.2 (CH_2, C-22), 18.7 (CH_3, C-21), 12.0 (CH_3, C-18). **^{11}B RMN** (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -0.68, -4.04, -7.54, -9.41, -10.12, -11.15. **UV** (EtOH 96%): λ_{max} = 254 nm (ε = 30.500), λ_{max}= 276 nm (ε = 26.000). **IR** ($CHCl_3$,

cm^{-1}): 2922 (ν_{C-H}), 2852 (ν_{C-H}). **MS** ([ESI]$^+$, m/z, %): 524 ([M+Na]$^+$, 4), 303 (100). **HRMS**: [ESI]$^+$, calculado para [$C_{26}H_{48}B_{10}O_2Na^+$], [M+Na]$^+$: 525.4477; encontrado: 525.4515.
Una purificación posterior por HPLC (columna Phenomenex-LUNA 5µ Silica(2), Ø 10x250 mm, 20% ^{i}PrOH/hexanos) permitió obtener el compuesto **3** (flujo = 10 mL/min, tr = 12 min) cromatográficamente puro (>99%), el cual se utilizó para los ensayos biológicos posteriores.

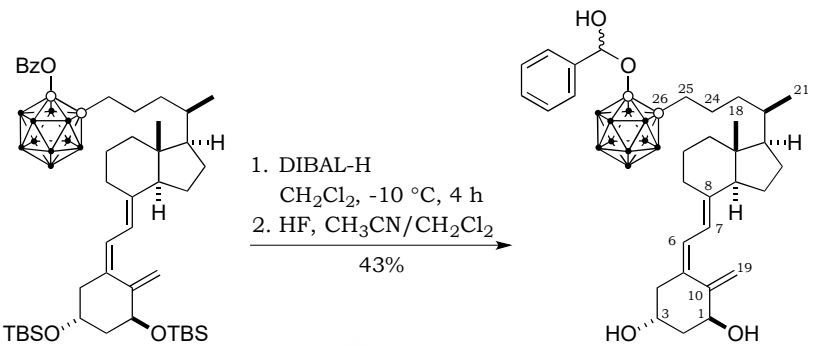
1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-27-nor-25-benzoato-*o*-carboranil-vitamina-1α-hidroxi vitamina D_3.



Una disolución de ^{n}BuLi en hexanos (0.112 mL, 1.3 M, 0.145 mmol, 2 equiv) se añadió gota a gota sobre una disolución de **43** (0.053 g, 0.013 mmol, 1 equiv) en benceno/Et_2O (3:1) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se enfrió a 0 °C para añadir vía cánula $(PhCOO)_2$ (0.044 g, 0.182 mmol, 2.5 equiv) disuelto en bencenoEt$_2$O (5 mL). La mezcla se agitó a *ta* durante 2 h. La reacción se detuvo por adicción de NH_4Cl (25 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5 x 5 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **44** [0.056 g, 90%, *Rf* = 0.73 (10% EtOAc/hexanos).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.45 (5H, s, H-Ph), 6.23 y 6.01 (Sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.18 (1H, s, H-19), 4.86 (1H, s, H-19), 4.33 (1H, m, H-1), 4.12 (1H, m, H-3), 2.86-1.18 (10H, BH), 2.82 (1H, d, *J* = 16.2), 2.68 (1H, s), 2.58 (1H, d, *J* = 13.3), 1.13-1.03 (1H, m), 0.97 (3H, d, *J* = 6.4, CH_3-21), 0.87 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.56 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si).

1,3-bis(*terc*-Butildimetilsilil)-27-nor-25-[hidroxibenciloxi-*o*-carboranil]-vitamina-1α-hidroxi vitamina D_3.

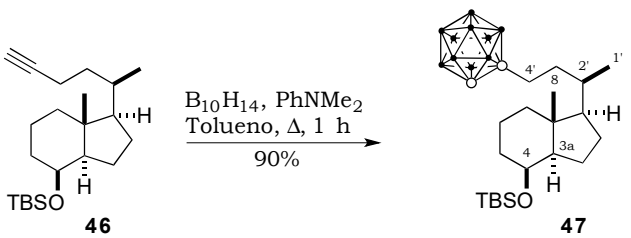


44 **45**

Una disolución de DIBAL-H en CH_2Cl_2 (0.099 mL, 1 M, 0.099 mmol, 1.5 equiv) se añadió gota a gota sobre una disolución enfriada a -78 ºC de **44** (0.056 g, 0.066 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (15 mL), la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 4 h. La reacción se detuvo por adicción de NH_4Cl (5 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5 x 6 cm, 3% EtOAc/hexanos) para dar **45** [0.020 g, 0.023 mmol, 43%, R_f = 0.5 (3% EtOAc/hexanos)]. $[\alpha]_D^{25}$ = 40.6 (c = 2.4, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (5H, s, H-Ph), 6.36 y 6.00 (Sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 5.08 (1H, s, H-CHO), 4.99 (1H, s, H-19), 4.40 (1H, m, H-1), 4.21 (1H, m, H-3), 2.86-1.18 (10H, BH), 2.82 (1H, d, *J* = 16.2), 2.68 (1H, s), 2.58 (1H, d, *J* = 13.3), 1.13-1.03 (1H, m), 0.97 (3H, d, *J* = 6.4, CH_3-21), 0.56 (3H, s, CH_3-18); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$): δ□147.4 (C, C-10), 142.9 (C, C-8), 139.5 (C, C-5), 132.8 (C), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 124.8 (CH, C-6), 117.0 (CH, C-7), 111.7 (CH_2, C-19), 83.5 (C), 80.3 (C), 73.4 (C, C-25), 70.6 (CH, C-1), 66.7 (CH, C-3), 56.3 y 56.1 (CH, C-14 y C-17), 45.7 (C, C-13), 45.0 (CH_2, C-4), 42.6 (CH_2, C-2), 40.3 (CH_2, C-12), 35.8 (CH, C-20), 35.4 (CH_2, C-9), 29.0 (CH_2, C-15), 27.6 (CH_2, C-16), 26.5 (CH_2, C-11), 23.4 (CH_2, C-23), 22.1 (CH_2, C-22), 18.6 (CH_3, C-21), 11.9 (CH_3, C-18). **^{11}B RMN** (160.46 MHz, $CDCl_3$): -4.06, -12.25. **UV** (EtOH 96%): λ_{max} = 266 nm (ε = 14000), λ_{max} = 206 nm (ε = 28.000). **IR** ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2924 (ν_{C-H}), 2577 (ν_{B-H}). **MS** ([ESI]$^+$, m/z, %): 610 ([M-$H_2$0]$^+$, 9), 536 (25), 214 (100); **HRMS**: [EI]$^+$, calculado para [$C_{33}H_{54}B_{10}O_2$], [M-H_2O_2]$^+$: 590.4937; encontrado: 590.4931.

***terc*-Butildimetil(((1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-((*R*)-4´-(*o*-carboranil)butan-2´-il) octahidro-1*H*-inden-4-il)oxi)silano.**

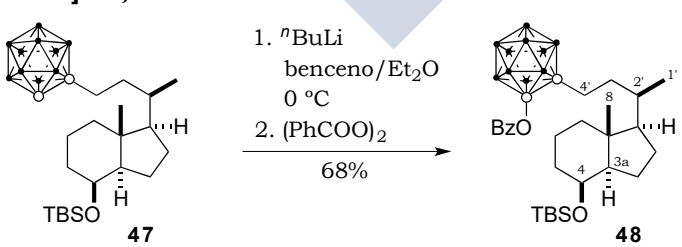


46 **47**

$PhNMe_2$ (0.133 mL, 1.05 mmol, 6.5 equiv) se añadió a una disolución de **46** (0.056 g, 0.161 mmol, 1 equiv) en tolueno seco (10 ml) a *ta*. Se añadió decaborano (0.059 g, 0.483 mmol, 3 equiv). La disolución se calentó a 110 ºC con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2x cm, 100% hexanos) para dar el compuesto **47** [0.084 g, 90%, *Rf* = 0.55 (100% hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 3.55 (1H, s, H-6'), 0.91-0.83 (15H, m, CH_3-1', CH_3-8, Me_3CSi), 0.00 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 75.5 (C, C-5'), 69.1 (CH, C-4), 60.8 (CH), 55.7 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.5 (CH), 34.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.4 (CH_3, C-1'), 17.9 (C, Me_3CSi), 17.4 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).

***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(benzoato-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano.**



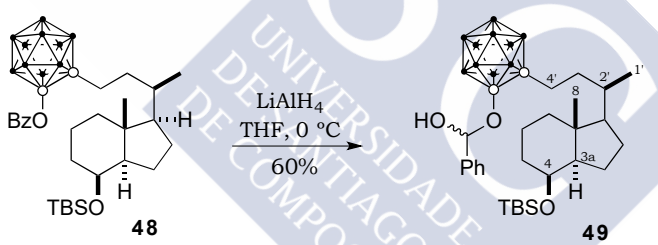
47 **48**

Una disolución de ^{n}BuLi en hexanos (1.3 M, 0.234 mL, 0.304 mmol, 2 equiv) se añadió gota a gota sobre una disolución de **47** (0.071 g, 0.154 mmol, 1 equiv) en benceno-Et_2O (3:1) enfriada a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a esa *ta* durante 1 hora. Se enfrió a 0 ºC para añadir vía cánula $(PhCOO)_2$ (0.093 g, 0.387 mmol, 2.5 equiv) disuelto en benceno-Et_2O (7 mL). La mezcla se agitó a *ta* durante 2 h. La reacción se detuvo por adicción de

NH_4Cl (2 mL) sobre el crudo de reacción. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x6 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **48** [0.061 g, 68%, R_f = 0.5 (hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (2H, m, Ph), 7.57 (1H, dd, *J*= 7.2, *J* = 1.6, Ph), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.5, *J*= 6.7, Ph), 3.97 (1H, s, H-4), 0.88-0.78 (15H, m, Me_3CSi, CH_3-1', CH_3-8), -0.01 (6H, s, Me_2Si); **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 186.6 (C=O), 136.3 (C, Ph), 132.8 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 83.5 (C), 79.6 (C), 69.2 (CH), 55.8 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 34.8 (CH), 34.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.3 (CH_3, C-1'), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.5 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).

***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxibenciloxi-*o* carboranil) butan-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano.**

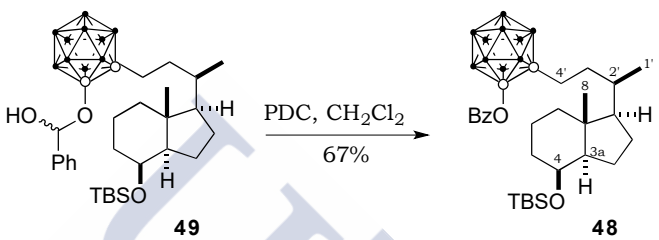


$LiAlH_4$ (0.039 g, 0.105 mmol, 1 equiv) se añadió sobre una disolución enfriada a 0 ºC de **48** (0.061 g, 0.105 mmol, 1 equiv) en THF seco (6 mL). La mezcla se dejó venir a *ta* durante 3 h. Sobre la mezcla enfriada a 0 ºC se añadió EtOAc (5 gotas) y H_2O (0.5 mL). Se concentró en el rotavapor. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x8 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x6 cm, 2% EtOAc/hexanos) obteniéndose **49** [0.029 g, 60%, R_f = 0.33 (5% EtOAc/hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (5H, s, Ph), 5.06 ((1H, s, H-COH), 4.00 (1H, s, H-4), 2.44 (2H, d, *J* = 3.9), 0.95-0.87 (15H, m, Me_3CSi, CH_3-1', CH_3-8), 0.01 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (C, Ph), 129.3 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 126.9 (CH, Ph),

83.5 (C), 80.8 (C), 73.4 (CH), 69.2 (CH), 55.9 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 35.6 (CH_2), 35.0 (CH), 34.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-1'), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.5 (CH_2), 13.6 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).

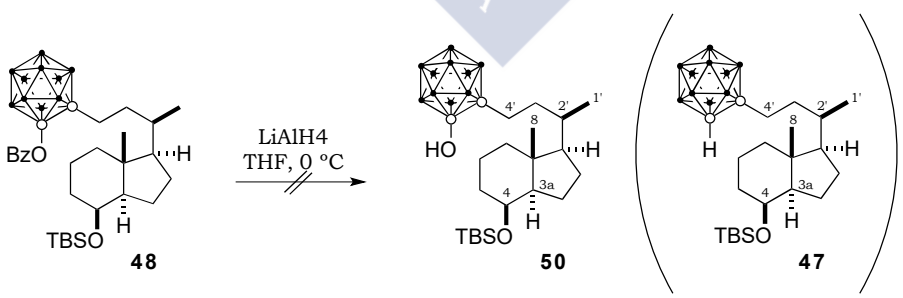
***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(benzoato-*o*-carboranil)butan-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano.**



49 **48**

PDC (0.040 g, 0.107 mmol, 3 equiv) se añadió sobre una disolución de **49** (0.021 g, 0.036 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (3 mL). La mezcla de reacción se agitó en ausencia de luz a *ta* durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una capa de sílica gel. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 (20 mL). El filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x3 cm, 100% hexanos) para dar **48** [0.014 g, 67%, R_f = 0.67 (5% EtOAc/hexanos)].

***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano**.



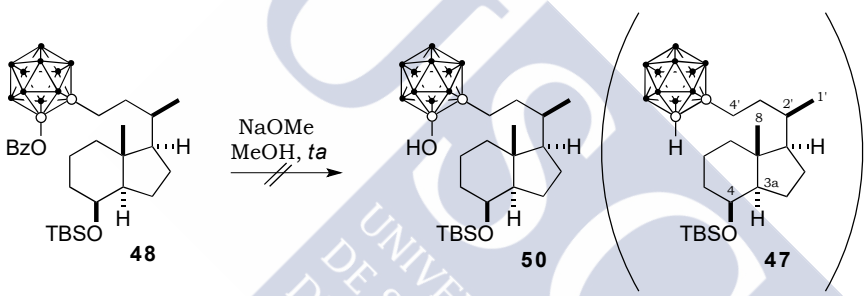
48 **50** **47**

$LiAlH_4$ (0.039 g, 0.105 mmol, 1 equiv) se añadió sobre una disolución de **48** (0.061 g, 0.105 mmol, 1 equiv) en THF seco (6 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Sobre la mezcla se añadió EtOAc (5 gotas) y H_2O (0.5 mL). Se concentró en el rotavapor. La fase

acuosa se extrajo con Et_2O (3x8 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x6 cm, 2% EtOAc/hexanos) obteniéndose **47** [0.029 g, 60%, R_f = 0.33 (5% EtOAc/hexanos)].

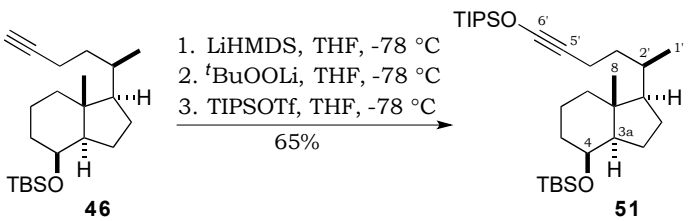
^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 3.55 (1H, s, H-6'), 0.91-0.83 (15H, m, CH_3-1', CH_3-8, Me_3CSi), 0.00 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 75.5 (C, C-5'), 69.1 (CH, C-4), 60.8 (CH), 55.7 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.5 (CH), 34.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.4 (CH_3, C-1'), 17.9 (C, Me_3CSi), 17.4 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).

***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano.**



Una disolución de **48** (0.010 g, 0.017 mmol, 1 equiv) en MeOH seco (3 mL) se añadió vía cánula sobre una disolución de NaOMe en MeOH (1.2 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. Sobre la mezcla de reacción se añadió EtOAc (5 gotas) y H_2O (0.5 mL). Se concentró en el rotavapor. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x5 cm, 100% hexanos) obteniéndose **47** [0.005 g, 64%, R_f = 0.73 (20% EtOAc/hexanos)].

***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-6'-((triisopropilsilil)oxi)hex-5'-in-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano.**

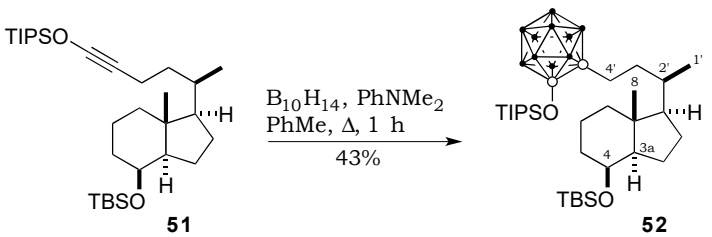


46 **51**

Una disolución de hexametildisilazanuro de litio (1.23 ml, 0.5 M, 0.616 mmol, 1.2 equiv) preparada *in situ* se añadió lentamente sobre una disolución del alquino **46** (0.179 g, 0.513 mmol, 1 equiv) en THF enfriada a -78 ºC, la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 h. Al mismo tiempo se preparó *terc*-butil peróxido de litio (3.08 ml, 0.616 mmol, 0.2 M, 1.2 equiv) mediante el tratamiento de *terc*-butil hidroperóxido (0.187 ml, 3.3 M, 0,616 mmol, 1.2 equiv), con hexametildisilazanuro de litio (1.33 ml, 0.5 M, 0.666 mmol, 1.3 equiv), la mezcla se agitó durante 0.5 h para transferirla vía cánula a la disolución del alquino a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió de nuevo a -78 ºC para añadir gota a gota el trifluorometilsulfonato de triisopropilo (0.179 ml, 0.667 mmol, 1.3 equiv). La reacción se agitó a 0 ºC durante 0.5 h. La reacción se paró por adicción de H_2O (4 mL) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (4 mL). La fase acuosa se extrajo con hexanos (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x5 cm, 100% hexanos) para dar **51** [0.173 g, 65%, R_f = 0.75 (10% EtOAc/hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 1.22 [3H, s, $((C\underline{H}_3)_2CH)_3Si$], 1.16-1.02 [18H, m, 6x$CH_3$, 3x$(C\underline{H}_3)_2CH)_3Si$], 0.93-0.83 (15H, m, 3x$CH_3$, Me_3CSi, 2xCH_3, CH_3-1', CH_3-8), 0.00 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 86.5 (C, C-6'), 77.1 (CH, C-4), 75.5 (C, C-5'), 69.3 (CH), 56.7 (CH), 52.9 (CH), 42.1 (C, C-7a), 40.6 (CH_2), 35.6 (CH_2), 34.3 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.0 (CH), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.9 (CH_2), 17.9 (CH), 17.8 (CH), 17.7 (CH_3, C-1'), 17.5 (CH_2), 17.2 (CH_3, 3x$((\underline{C}H_3)_2CH)_3Si$), 14.1 ($CH_2$), 13.6 ($CH_3$, C-8), 11.7 (C, Me_3CSi), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).

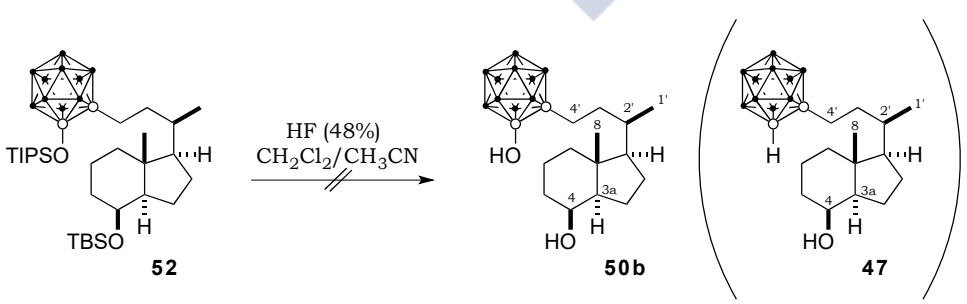
***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(triisopropilsililoxi-*o*-carboranil) butan-2'-il]octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano.**



$PhNMe_2$ (0.115 mL, 0.91 mmol, 6.5 equiv) se añadió a una disolución de **51** (0.073 g, 0.140 mmol) en tolueno seco (15 mL) a *ta*. Se añadió decaborano (0.051 g, 0.420 mmol, 3 equiv). La disolución se calentó a 110 ºC con agitación vigorosa en ausencia de luz durante 1 h. El crudo de reacción se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x4 cm, 100% hexanos) para dar el compuesto **52** [0.039 g, 43%, R_f = 0.67 (100% hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 1.25-1.19 (3H, m), 1.14-1.04 [18H, m, 6xCH_3, 3x($C\underline{H}_3$)$_2$CH)$_3$Si], 0.92-0.83 (15H, m, 3xCH_3, Me_3CSi, 2xCH_3, CH_3-1', CH_3-8), 0.00 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 69.2 (CH, C-4), 55.9 (CH), 52.9 (CH), 41.9 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.9 (CH), 34.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.4 (CH_3, C-1'), 17.8 [CH_3, 3x((C$\underline{H}_3$)$_2$CH)$_3$Si], 17.5 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8), 12.5 [CH, 3x$(CH_3)_2\underline{C}H)_3$Si, y C, Me_3CSi], -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).

(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-1-[(*R*)-4'-(Hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il]-7a-metiloctahidro-1*H* inden-4-ol.

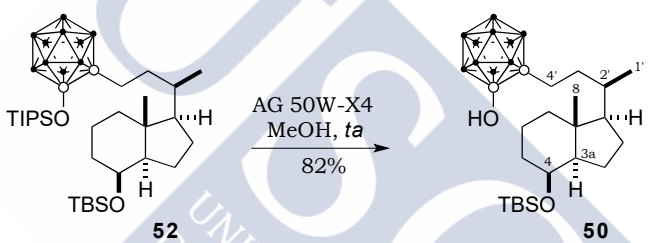


HF (10 gotas, 48%) se añadió sobre una disolución de **52** (0.062 g, 0.097 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (2.5 mL) y CH_3CN (4.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 48 h. La

reacción se detuvo vertiendo la mezcla lentamente sobre una disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5 x 5 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **47** [0.039 g, 96%, R_f = 0.50 (30% EtOAc/hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.04 (1H, s, H-4), 3.54 (1H, s, H-6'), 0.87 (3H, s, CH_3-8), 0.82 (3H, d, J = 6.4, CH_3-1'). **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 75.5 (C, C-5'), 69.1 (CH, C-4), 60.8 (CH), 55.7 (CH), 52.3 (CH), 41.7 (C, C-7a), 40.1 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.5 (CH), 33.4 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 18.3 (CH_3, C-1'), 17.2 (CH_2), 13.4 (CH_3, C-8).

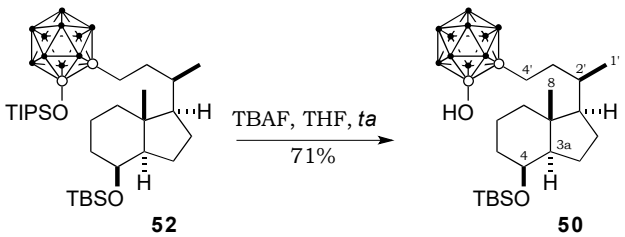
***terc*-Butildimetil{[(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il]oxi}silano.**



La resina ácida de intercambio iónico AG50W-X4 (0.475 g) se añadió sobre una disolución de **52** (0.030 g, 0.047 mmol, 1 equiv) en MeOH seco. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla se filtró a través de una placa filtrante. El filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5 x 5 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **50** [0.020 g, 82 %, R_f = 0.26 (20% EtOAc/hexanos)].

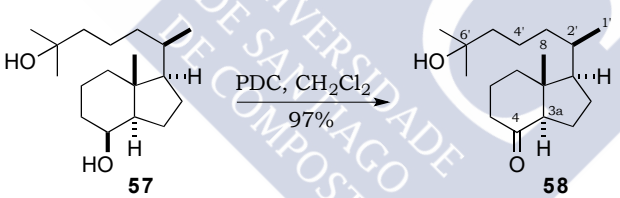
^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 0.88 (15H, s, CH_3-1', CH_3-8, Me_3CSi), 0.00 (6H, s, Me_2Si). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 106.3 (C, C-6'), 81.8 (C, C-5'), 69.1 (CH, C-4), 55.9 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.8 (CH), 34.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.5 (CH_3, C-1'), 17.9 (C, Me_3CSi), 17.5 (CH_2), 13.6 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).

***terc*-Butildimetil{(1*R*,3a*R*,4*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(*R*)-4'-(hidroxi-*o*-carboranil)butan-2'-il] octahidro-1*H*-inden-4-il)oxi}silano.**



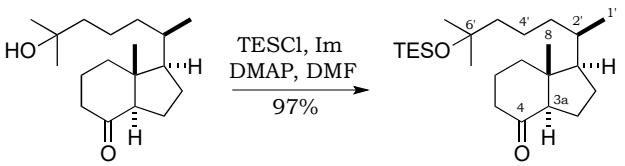
Una disolución de TBAF en THF (0.025 mL, 1 M, 0.025 mmol, 1.5 equiv) se añadió gota a gota sobre una disolución de **52** (0.004 g, 0.006 mmol, 1 equiv) en THF (2 mL). La mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x4 cm, 5-10% EtOAc/hexanos) para dar **50** [0.002 g, 71%, R_f = 0.70 (40% EtOAc/hexanos)].

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-1-[(*R*)-6'-Hidroxi-6'-metilheptan-2'-il]-7a-metiloctahidro-4*H*-inden-4-ona.



PDC (3.39 g, 9.02 mmol, 3 equiv) se añadió sobre una disolución de **57** (0.850 g, 3.00 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó en ausencia de luz a *ta* durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de sílica gel. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 (25 mL). El filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x5 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **58** [0.815 g, 97%, R_f = 0.55 (20% EtOAc/hexanos)].

(1*R*,3a*R*,7a*R*)-7a-Metil-1-{(*R*)-6'-metil-6'-[(trietilsilil)oxi]heptan-2-il}octahidro-4*H*-inden-4-ona.

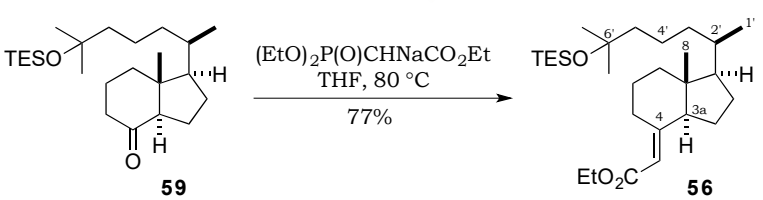


58 **59**

Imidazol (0.989 g, 14.53 mmol, 5 equiv), DMAP (0.071 g, 0.581 mmol, 0.2 equiv) y cloruro de trietilsililo (1.22 mL, 7.26 mmol, 2.5 equiv) se añadieron sucesivamente sobre una disolución de **58** (0.815 g, 2.91 mmol, 1 equiv) en DMF (40 mL). La mezcla se agitó a *ta* durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de H_2O (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3x30 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 3.5x8 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **59** [1.11 g, 97%, R_f = 0.76 (10% EtOAc/hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (6H, s, CH_3-6' y CH_3-7'), 0.94-0.84 [12H, m, CH_3-1', ($C\underline{H}_3CH_2)_3Si$], 0.61-0.45 [9H, m, CH_3-8, ($CH_3C\underline{H}_2)_3Si$]. **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 211.9 (C, C-4), 73.2 (C, C-6'), 61.8 (CH, C-3a), 56.5 (CH, C-1), 49.7 (C, C-7a), 45.2 (CH_2, C-5'), 40.8 (CH_2), 38.8 (CH_2), 36.1 (CH_2), 35.3 (CH, C-1'), 29.8 (CH_3, C-6'), 29.6 (CH_3, C-7'), 27.3 (CH_2), 23.9 (CH_2), 20.5 (CH_2), 18.9 (CH_2), 18.5 (CH_3, C-1'), 12.3 (CH_3, C-8), 6.9 [($\underline{C}H_3CH_2)_3Si$], 6.6 [($CH_3\underline{C}H_2)_3Si$)].

2-{(1*R*,3a*S*,7a*R*,*E*)-7a-Metil-1'-[(*R*)-6'-metil-6'-[(trietilsilil)oxi]heptan-2-il]octahidro-4*H*-inden-4-ilidenil}acetato de etilo.



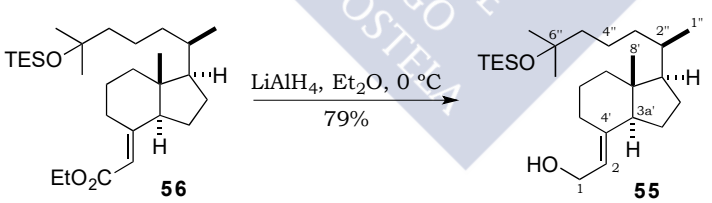
59 **56**

Una disolución de fosfonoacetato de trietilo (2.9 ml, 14.23 mmol, 11.6 equiv) se añadió lentamente sobre una suspensión enfriada a 0 ºC de NaH (0.335 g, 13.96 mmol, 11.08 equiv) en THF (15 mL). La mezcla se retiró del baño frío y se agitó a *ta* durante 1 h. Sobre

esta mezcla se añadió vía cánula una disolución de **59** (0.5 g, 1.26 mmol, 1 equiv) en THF (10 mL). Al cabo de 12 h, la reacción se detuvo por adición de H_2O (10 mL) y NH_4Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x25 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC (Phenomenex-LUNA 5µ Silica(2) column, Ø 10x250 mm, 8% EtOAc/hexanos) permitiendo separar la mezcla E/Z y obtener el compuesto **56** [0.451 g, 77%, R_f = 0.73 (15% EtOAc/hexanos), aceite incoloro, $[\alpha]_D^{25}$ = 89.2 (c = 2.4, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.45 (1H, s, HC_{sp^2}), 4.14 (2H, c, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.85 (1H, m, CH), 1.28 (3H, t, *J* = 7.2, OCH2C<u>H</u>3), 1.18 (6H, s, CH_3-6' y CH_3-7'), 0.97-0.90 [12H, m, CH_3-1', ($C\underline{H}_3CH_2)_3Si$], 0.60-0.50 [9H, m, CH_3-8, ($CH_3C\underline{H}_2)_3Si$]. **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (C, C=O), 163.4 (C, C-4), 111.7 (CH, HC_{sp^2}), 73.3 (C, C-6'), 59.3 (CH_2), 56.7 (CH), 56.6 (CH), 46.9 (C, C-7a), 45.3 (CH_2), 40.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 35.8 (CH), 29.8 (CH), 29.6 (CH), 29.5 (CH_2), 27.3 (CH), 23.7(CH_2), 22.0 (CH_2), 20.6 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-1'), 14.2 (CH), 11.9 (CH_3, C-8), 6.9 [($\underline{C}H_3CH_2)_3Si$], 6.6 [($CH_3\underline{C}H_2)_3Si$]. **IR** (film, cm^{-1}): 2950 (ν_{C-H}), 2909 (ν_{C-H}), 2874 (ν_{C-H}), 2732 (ν_{C-H}), 1715($\nu_{C=O}$). **MS** ([ESI]$^+$, m/z, %): 487 ([M+Na]$^+$, 1), 435 ([M-C_2H_5]$^+$, 100). **HRMS**: [ESI]$^+$, calculado para [$C_{28}H_{52}O_3Na$ Si]$^+$, [M+Na]$^+$: 487.3577; encontrado: 487.3577.

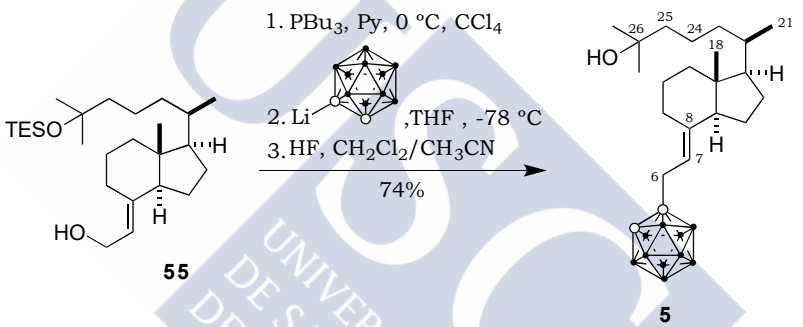
2-{(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-7a'-Metil-1'-[(*R*)-6''-metil-6''-[(trietilsilil)oxi]heptan-2''-il]octahidro-4*H*-inden-4'-ilidenil}etan-1-ol.



$LiAlH_4$ (0.047 g, 1.23 mmol, 2 equiv) se añadió sobre una disolución enfriada a 0 ºC de **56** (0.250 g, 0.618 mmol, 1 equiv) en THF seco (15 mL). La reacción se agitó durante 3 h Sobre la mezcla enfriada a 0 ºC se añadió H_2O (2 mL) y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x15 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x8 cm, 10% EtOAc/hexanos) obteniéndose **55** [0.205 g, 79%, R_f = 0.33 (10% EtOAc/hexanos). $[\alpha]_D^{25}$ = 62.7 (c = 3.0, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.21 (1H, t, *J*= 7.1, H-2), 4.20 (2H, d, *J* = 7.1, H-1), 2.62 (1H, d, *J* = 12.1), 1.18 (6H, s, CH_3-6'' y CH_3-7''), 0.97-0.90 [12H, m, CH_3-1'', $(C\underline{H}_3CH_2)_3Si$], 0.60-0.50 [9H, m, CH_3-8', $(CH_3C\underline{H}_2)_3Si$]. **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 (C, C-4'), 118.9 (CH, C-2), 73.3 (C, C-6''), 58.5 (CH_2, C-1), 56.4 (CH), 55.5 (CH), 45.3 (CH_2), 45.2 (C, C-7a'), 40.2 (CH_2), 36.3 (CH_2), 35.9 (CH), 29.8 (CH), 29.6 (CH), 28.6 (CH_2), 27.5 (CH), 23.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 20.6 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-1''), 11.7 (CH_3, C-8'), 6.9 $[(\underline{C}H_3CH_2)_3Si]$, 6.6 $[(CH_3\underline{C}H_2)_3Si]$. **IR** (film, cm^{-1}): 3339 (ν_{O-H}), 2950 (ν_{C-H}), 2927 (ν_{C-H}), 2874 (ν_{C-H}). **MS** ($[ESI]^+$, m/z, %): 445 ($[M+Na]^+$, 16), 217 (27). **HRMS**: [[ESI-TOF]$^+$, calculado para $[C_{26}H_{50}O_2NaSi]^+$, $[M+Na]^+$: 445.3472; encontrado: 445.3481.

(*R*)-6-{[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-*o*-Carboranil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]-2-metilheptan-2-il}-1-ol.

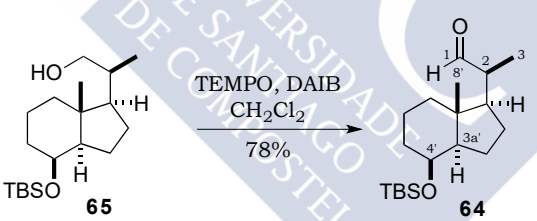


Piridina (0.087 g, 1.11 mmol, 2.96 equiv) y tri-*n*-butilfosfina (0.378 g, 1.87 mmol, 5 equiv) se añadieron sucesivamente sobre una disolución de **55** (0.158 g, 0.373 mmol, 1 equiv) en CCl_4 seco (15 mL) enfriada a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Sobre la mezcla se añadió hielo picado seguido de disolución de NaCl (2 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. Posteriormente el crudo de reacción se disolvió en hexano y se filtró. *In situ*, ^{n}BuLi (0.549 mL, 1.43 M, 0.785 mmol, 2.1 equiv) se goteó lentamente sobre una disolución previamente enfriada a -78 °C de *o*-carborano (0.108 g, 0.748 mmol, 2 equiv) en THF (7 mL), la reacción se agitó a *ta* durante 1 h. Posteriormente se añade vía cánula el crudo del cloruro (0.165 g, 0.374 mmol, 1 equiv) disuelto en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agita a *ta* durante 1 h. Se añadió agua (3 mL) y la fase acuosa se extrajo con MTBE (20 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. Al residuo disuelto en CH_2Cl_2 (4 mL) y CH_3CN (8 mL) se le añadió HF (15 gotas, 48%). La mezcla se agitó durante 2 h a *ta*. La reacción se detuvo vertiendo la mezcla lentamente sobre disolución saturada de

$NaHCO_3$ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x5 cm, 20% EtOAc/hexanos) para dar **5** [0.120 g, 74%, R_f = 0.23 (20% EtOAc/hexanos), espuma blanca, $[\alpha]_D^{25}$ = 50.9 (c = 2.6, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.85 (1H, t, *J* = 8.1, H-7), 3.55 (1H, s, H-$C_{carborano}$), 2.99 (2H, qd, *J* = 14.9, *J* = 8.1), 2.44 (1H, d, *J* = 10.5), 1.21 (6H, s, CH_3-26 y CH_3-27), 0.94 (3H, d, *J* = 6.2, CH_3-21), 0.53 (3H, s, CH_3-18). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 145.6 (C, C-8), 112.9 (CH, C-7), 75.0 (C, $C_{carborano}$), 70.9 (C, C-2), 59.2 (CH, $HC_{carborano}$), 56.3 (CH), 55.5 (CH), 45.3 (CH_2), 44.2 (C, C-13), 39.9 (CH_2), 36.2 (CH_2), 35.9 (CH), 34.7 (CH_2), 29.3 (CH), 29.1 (CH), 28.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 23.3 (CH_2), 22.1 (CH_2), 20.6 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-21), 11.8 (CH_3, C-18). **^{11}B RMN** (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -3.38, -6.87, -10.15, -11.88, -14.19. **UV** (EtOH 96%): λ_{max} = 292 nm (ε = 1000), λ = 206 nm (ε = 10.000). **IR** (film, cm^{-1}): 3378 (ν_{O-H}), 2931 (ν_{C-H}), 2869 (ν_{C-H}), 2581($\nu_{C=C}$). **HRMS**: [[ESI-TOF]$^-$, calculado para $[C_{22}H_{45}B_{10}O]^+$, ([M-H]$^+$): 435.4440; encontrado: 435.4435.

(*S*)-2-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il}propanal.

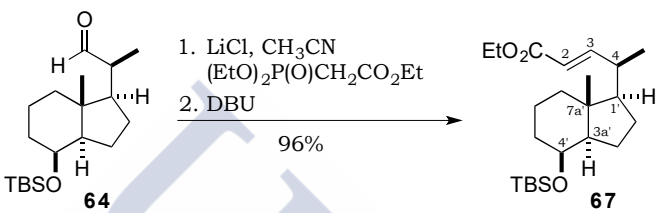


DAIB (0.561 g, 1.74 mmol, 1.1 equiv) y TEMPO (0.025 g, 0.161 mmol, 0.102 equiv) se añadieron sucesivamente sobre una disolución de **65** (0.517 g, 1.58 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 mL) enfriada a 0 ºC. La mezcla aislada de la luz se agitó a 0 ºC durante 20 min y 4 h a *ta*. La reacción se detuvo por adición de una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ (15 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4x15 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL), se secó, filtro y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida (SiO_2, Ø 2.5x7 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar **64** [0.400 g, 78%, R_f = 0.76 (10% EtOAc/hexanos), aceite amarillo].

^{1}H-RMN (250 MHz): δ 9.56 (1H, d, *J* = 3.3, H-1), 4.01 (1H, s, H-4'), 2.34 (2H, m), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9, CH_3-3), 0.95 (3H, s, CH_3-8'), 0.87 (9H, s, Me_3CSi), -0.01 (6H, Me_2Si).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 205.7 (C, CHO), 69.5 (CH, C-4'), 52.7 (CH), 52.1 (CH), 49.6 (CH), 43.0 (C, C-7a'), 40.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.2 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.7 (CH_2), 18.4 (C, Me_3CSi), 17.9 (CH_2), 14.5 (CH_3, C-5), 13.7 (CH_3, C-8'), -4.4 (CH_3, MeSi), -4.7 (CH_3, MeSi).

(*R*,*E*)-4-{(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il}pent-2-enoato de etilo.

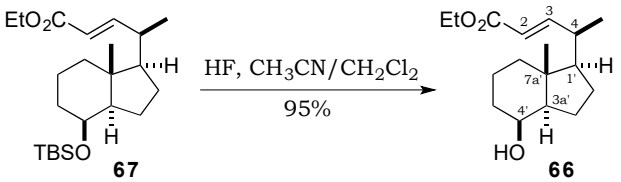


Sobre una disolución de LiCl (0.071 g, 1.67 mmol, 3.2 equiv) en CH_3CN (10 mL) se añadió lentamente fosfonoacetato de trietilo (0.250 ml, 1.24 mmol, 2.4 equiv) y DBU (0.238 g, 1.56 mmol, 3.0 equiv). La mezcla se agitó a *ta* durante 1h. Sobre esta mezcla se añadió vía cánula una disolución de **64** (0.169 g, 0.521 mmol, 1 equiv) en CH_3CN (4 mL). Al cabo de 5 h, se detuvo la reacción por adición de NaCl (3 mL) y HCl (2%, 3 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x20 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x6 cm, 2% EtOAc/hexanos) para dar **67** [0.201 g, 96%, R_f = 0.67 (5% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 57.6 (c = 1.7, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.76 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 8.8, H-3) 5.66 (1H, d, *J* = 15.5, H-2), 4.06 (2H, c, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.94 (1H, s, H-4'), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2, $OCH_2C\underline{H}_3$), 0.99 (3H, d, *J* = 6.5, H-5), 0.89 (3H, s, CH_3-8'), 0.82 (9H, s, Me_3CSi), -0.06 (6H, s, Me_2Si).

^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (C, C=O), 154.5 (C, C-3), 118.7 (CH, C-2), 69.1 (CH, C-4'), 59.7 (CH_2, $O\underline{C}H_2CH_3$), 55.4 (CH), 52.7 (CH), 42.2 (C, C-7a'), 40.3 (CH_2), 39.2 (CH), 34.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.9 (CH_3, $OCH_2\underline{C}H_3$), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.4 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 13.7 (CH_3, C-8'), -5.0 (CH_3, MeSi), -5.4 (CH_3, MeSi).

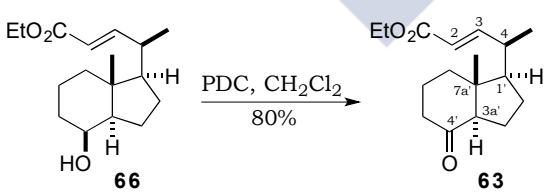
(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-Hidroxi-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il]pent-2-enoato de etilo.



HF (15 gotas, 48%) se añadió sobre una disolución de **67** (0.201 g, 0.509 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (2.5 mL) y CH_3CN (13.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 48 h. La reacción se detuvo vertiendo la mezcla lentamente sobre una disolución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x7 cm, 20% EtOAc/hexanos) para dar **66** [0.135 g, 95%, R_f = 0.33 (10% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 13.2 (c = 10, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.78 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 9.0, H-3), 5.70 (1H, d, *J* = 15.4, H-2), 4.13 (2H, c, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.04 (1H, s, H-4'), 1.24 (3H, t, *J* = 7.2, $OCH_2C\underline{H}_3$), 1.03 (3H, d, *J* = 6.6, H-5), 0.93 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.9 (C, C=O), 154.5 (C, C-3), 118.8 (CH, C-2), 68.9 (CH, C-4'), 59.9 (CH_2), 52.2 (CH), 52.3 (CH), 41.9 (C, C-7a'), 40.1 (CH_2), 39.2 (CH), 33.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.3 (CH_2), 18.9 (CH_3), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.3 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 13.6 (CH_3, C-8').

(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*R*,4'*S*,7a'*R*)-4'-Oxo-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il]pent-2-enoato de etilo.

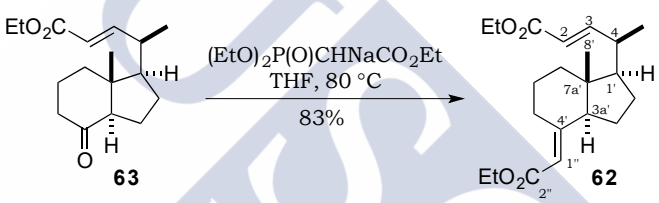


PDC (0.544 g, 1.44 mmol, 3 equiv) se añadió sobre una disolución de **66** (0.135 g, 0.481 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). La mezcla de reacción se agitó en ausencia de luz a *ta* durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de sílica gel. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 (25 mL). El filtrado combinado se concentró a vacío. El residuo se purificó por

cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x5 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar **63** [0.106 g, 80%, R_f = 0.56 (20% EtOAc/hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.79 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 9.0, H-3), 5.72 (1H, d, *J* = 15.6, H-2), 4.14 (2H, c, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2, $OCH_2C\underline{H}_3$), 1.09 (3H, d, *J* = 6.6, H-5), 0.64 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 211.2 (C, C=O), 166.8 (C, C=O), 153.3 (CH, C-3), 119.4 (CH, C-2), 61.5 (C, CH), 60.0 (CH_2), 55.3 (CH), 49.7 (C, C-7a'), 40.7 (CH_2), 39.2 (CH), 38.6 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.8 (CH_2), 19.2 (CH_3), 18.9 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 12.6 (CH_3, C-8').

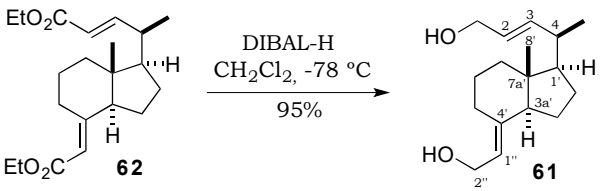
(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-Etoxi-2''-oxoetilidenil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1-il]pent-2-enoato de etilo.



Una disolución de fosfonoacetato de trietilo (2.08 ml, 9.3 mmol, 19.05 equiv) se añadió lentamente sobre una suspensión de NaH (0.213 g, 8.7 mmol, 17.83 equiv) en THF (10 mL) enfriada a 0 ºC. La mezcla se retiró del baño frío y se agitó a *ta* durante 1 h. Sobre esta mezcla se añadió vía cánula una disolución de **63** (0.136 g, 0.488 mmol, 1 equiv) en THF (5 mL). Al cabo de 12 h, la reacción se detuvo por adición de H_2O (10 mL) y NH_4Cl (10 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3x25 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC (Phenomenex-LUNA 5µ Silica(2), Ø 10x250 mm, 2% EtOAc/hexanos) permitiendo separar la mezcla E/Z y obtener el compuesto **62** [0.136 g, 83%, R_f = 0.66 (15% EtOAc/hexanos)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.74 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 9.0, H-3), 5.72 (1H, d, *J* = 15.5, H-2), 5.42 (1H, d, *J* = 1.9, H-1''), 4.14 (4H, c, *J* = 8.5, 2x($OC\underline{H}_2CH_3$), 3.83 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.08 (1H, t, *J* = 9.4), 1.25 (6H, t, *J* = 8.5, 2x($OCH_2C\underline{H}_3$), 1.07 (3H, dd, *J* = 6.5, *J* = 1.8, H-5), 0.57 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (C, C=O), 166.6 (C, C=O), 162.4 (C, C-4'), 153.8 (C, C-3), 119.2 (CH, C-2), 112.1 (CH, C-1''), 59.9 (CH_2), 59.3 (CH_2), 56.4 (CH), 52.3 (CH), 46.9 (C, C-7a'), 39.7 (CH_2), 39.6 (CH), 29.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.5 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.2 (CH_3), 18.9 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 12.2 (CH_3, C-8').

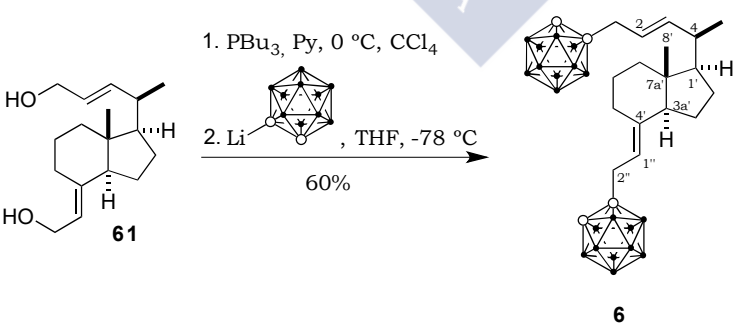
(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-Hidroxietilidenil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]pent-2-en-1-ol.



Una disolución de DIBAL-H en CH_2Cl_2 (1.78 mL, 1 M, 1.78 mmol, 5 equiv) se añadió gota a gota sobre una disolución enfriada a -78 ºC de **62** (0.119 g, 0.356 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (10 mL), la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 5 horas. La reacción se detuvo por adicción de NH_4Cl (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 1.5x5 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **61** [0.089 g, 95%, R_f = 0.33 (20% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 48.7 (c = 1.7, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.49 (2H, m, H-2, H-3), 5.15 (1H, t, *J* = 6.9, H-1''), 4.14 (2H, d, *J* = 6.9), 4.00 (2H, d, *J* = 3.0), 2.57 (1H, m,), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-5), 0.53 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 142.8 (C, C-4'), 138.8 (CH, C-3), 126.5 (CH, C-2), 119.3 (CH, C-1''), 63.5 (CH_2), 58.3 (CH_2), 55.8 (CH), 55.4 (CH), 45.1 (C, C-7a'), 40.1 (CH_2), 39.7 (CH), 28.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 23.2 (CH_2), 21.9 (CH_2), 20.2 (CH_3, C-5), 18.9 (CH_3, C-8').

(*R*,*E*)-4-[(1'*R*,3a'*S*,7a'*R*,*E*)-4'-(2''-*o*-carboraniletilidenil)-7a'-metiloctahidro-1*H*-inden-1'-il]pent-2-enil-1-*o*-carborano.



Piridina (0.161 mL, 1.99 mmol, 5.92 equiv) y tri-*n*-butilfosfina (0.681 g, 3.36 mmol, 10 equiv) se añadieron sucesivamente sobre una disolución de **61** (0.089 g, 0.336 mmol, 1 equiv) en CCl_4 seco (15 mL) enfriada a 0 ºC. La reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Sobre la mezcla se añadieron unos trozos de hielo seguido de disolución de NaCl (5 mL). La

fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. Posteriormente el crudo de reacción se disolvió en hexano y se filtró.

In situ, ^{n}BuLi (0.958 mL, 1.37 mmol, 1.43 M, 4.1 equiv) se goteó lentamente sobre una disolución previamente enfriada a -78 ºC de *o*-carborano (0.193 g, 1.34 mmol, 4 equiv) en THF (10 mL), la reacción se agitó a *ta* durante 1 h. Posteriormente se añade vía cánula el crudo del cloruro (0.165 g, 0.374 mmol, 1 equiv) disuelto en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agita a *ta* durante 1h. Se añadió agua (4 mL) y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3x20 mL). La fase orgánica combinada, se secó, filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (SiO_2, Ø 2.5x7 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar **6** [0.101 g, 60%, R_f = 0.66 (10% EtOAc/hexanos), $[\alpha]_D^{25}$ = 41.6 (c = 2.3, $CHCl_3$)].

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.39 (1H, dd, *J* = 15.1, *J* = 8.6), 5.24 (1H, dt, *J* = 15.0, *J* = 7.3), 4.86 (1H, t, *J* = 8.1), 3.54 (2H, s, $HC_{carborano}$), 2.99 (3H, qd, *J* = 15.0, *J* = 8.1), 2.86 (2H, d, *J* = 7.3), 2.45 (2H, d, *J* = 11.3), 1.03 (3H, s, CH_3-5), 0.55 (3H, s, CH_3-8'). **^{13}C RMN** (63 MHz, $CDCl_3$): δ 145.1 (C, C-4'), 143.2 (CH), 120.5 (CH), 113.2 (CH), 79.9 (C), 74.4 (C), 59.3 (CH), 55.5 (CH), 55.4 (CH), 45.3 (C, C-7a'), 40.6 (CH_2), 40.1 (CH), 39.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.6 (CH_2), 23.2 (CH_2), 22.1 (CH_2), 20.3 (CH_3, C-5), 12.0 (CH_3, C-8'). **^{11}B RMN** (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -3.42, -6.81, -10.17, -12.01, -14.08. **UV (**EtOH 96%): λ_{max} = 292 nm (ε = 2800), λ = 206 nm (ε = 20.000). **IR** (film, cm^{-1}): 2948 (ν_{C-H}), 2869 (ν_{C-H}), 2588($\nu_{C=C}$). **HRMS**: [[ESI-TOF]$^-$, calculado para: $[C_{21}H_{47}B_{20}]^-$, ([M-H]$^-$): 519.5598; encontrado: 519.5547.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CONCLUSIONES.

Se ha realizado el diseño, asistido por cálculos cristalográficos y de *docking* de los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2**, **3**, **4**, **5**, **6**.

Se han sintetizado los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2**, que son diastereómeros, mediante un acoplamiento catalizado por paladio desarrollado en estos laboratorios entre un enol triflato, correspondiente al anillo **A** y sendos boronatos vinílicos, que portan el bicilo **CD** y la cadena lateral.

La configuración absoluta de los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** se ha determinado a partir de la difracción de los cristales de los complejos formados entre los análogos y el zVDRLBD.

Los ensayos biológicos muestran que el análogo **(25*R*)-2** posee una afinidad ligeramente menor por el VDR que la hormona natural, mientras que el análogo **(25*S*)-1** posee una afinidad dos órdenes de magnitud menos que la hormona natural. Al mismo tiempo el análogo **(25*S*)-1** posee una actividad transcripcional ligeramente menor que la hormonal natural, mientras que el análogo **(25*R*)-2** es mucho menos activo que la hormona natural.

Se ha sintetizado el primer análogo de la vitamina D con un *o*-carborano en el extremo de la cadena lateral, el ligando **3**. Se ha cristalizado en el VDR y se observa que el análogo adopta la conformación canónica activa en la cual el anillo **A** y el sistema triénico tienen posiciones similares a la hormona natural 1,25D y la unidad carboránica se une mediante enlaces de dihidrógeno con los residuos His305 y His397 y a los residuos Phe422 y Val418 mediante interacciones de van der Waals.

Los ensayos biológicos mostraron que el análogo **3** reduce significativamente la proliferación celular de manera similar a la 1,25 D y muestra una afinidad de unión al VDR aproximadamente el doble que la 1,25 D.

Se ha sintetizado el análogo **4**, como mezcla diastereomérica. Los resultados de *docking* mostraron un comportamiento similar al del análogo **3**, destacando que cuando el hemiacetal presenta configuración *S*, el hidroxilo del hemiacetal mantiene interacciones tipo enlace dihidrógeno con la unidad carboránica, pudiendo ser el motivo de la estabilidad de dichos compuestos. En el caso del hemiacetal con configuración *S*, su hidroxilo muestra a mayores una interacción con la His305.

En estos momentos el análogo **4** ha sido enviado para realizar los estudios biológicos e intentar su cristalización con VDR para su caracterización estructural y funcional.

Se ha sintetizado el análogo **5**, que presenta una unidad carboránica sustituyendo al anillo **A**. Los resultados de *docking* muestran las interacciones mediante enlaces de hidrógeno entre los aminoácidos Ser-237 y Arg-274, Try-143 y Ser-278 siendo estas cruciales en la estabilización del análogo en el sitio de unión de la misma forma que lo hace la hormona natural.

Se ha sintetizado el análogo **6**, que presenta dos unidades carboránicas, una en la cadena lateral y otra sustituyendo al anillo **A**.
En estos momentos los análogos **5** y **6** han sido enviados para realizar los estudios biológicos e intentar su cristalización con VDR para su caracterización estructural y funcional.

Se ha llevado a cabo la síntesis de los primeros análogos de la vitamina D con una unidad carboránica tanto en la posición de la cadena lateral mimetizando al hidroxilo de la posición 25, como sustituyendo al anillo **A**. Se ha procedido a la evaluación de sus propiedades biológicas y a su cristalización como ligandos del VDR.

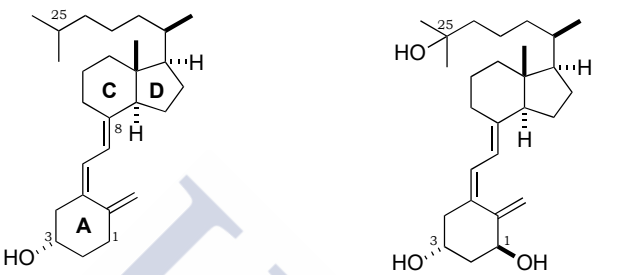
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMEN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

La vitamina D_3 a través de su forma activa la hormona 1α,25-dihidroxivitamina D_3 ó calcitriol (Figura 73) juega un papel importante en procesos fisiológicos, incluyendo la homeostasis del calcio y del fósforo, el metabolismo óseo y el sistema inmune.

Figura 73. Estructura de la vitamina D_3 y de la 1α,25-dihidroxivitamina D_3 (calcitriol).



Vitamina D_3 1α,25-Dihidroxivitamina D_3

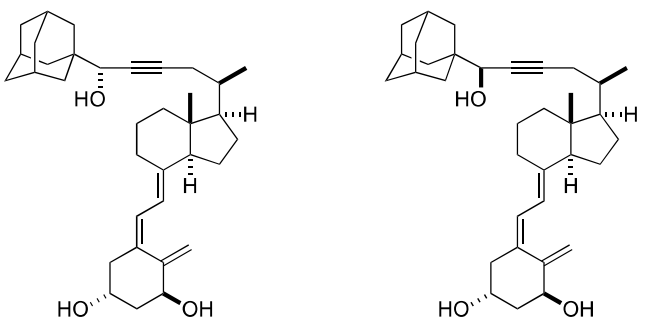
Desafortunadamente la utilidad clínica de esta hormona es limitada debido a que la dosis farmacológica necesaria para el tratamiento provoca efectos calcémicos colaterales que producen un aumento de la reabsorción ósea y la calcificación de tejidos blandos (hipercalcemia). Este problema ha llevado al desarrollo de análogos sintéticos de la 1,25D con efectos terapéuticos similares o superiores pero con efectos calcémicos bajos o nulos.

La mayoría de las acciones biológicas que realiza la 1,25D tienen lugar mediante la interacción con su receptor nuclear (VDR) y una posterior transcripción genética. Para el previo estudio y el diseño de nuevos análogos en nuestros laboratorios se utilizó la estructura tridimensional de la hormona natural, extraída del complejo calcitriol VDR(LBD).

1 DISEÑO DE ANÁLOGOS CON UNA UNIDAD ADAMANTÁNICA.

Recientemente se sintetizaron en estos laboratorios análogos activos de la 1,25D con un grupo voluminoso como el grupo adamantilo (Figura 74) en la posición terminal de la cadena lateral con el objetivo de estudiar el comportamiento estructural y biológico de estos análogos, los cuales pueden provocar modificaciones sobre la H12 y los coactivadores, y como consecuencia, modificar la actividad biológica.

Figura 74. Análogos sintetizados con una unidad adamantánica.

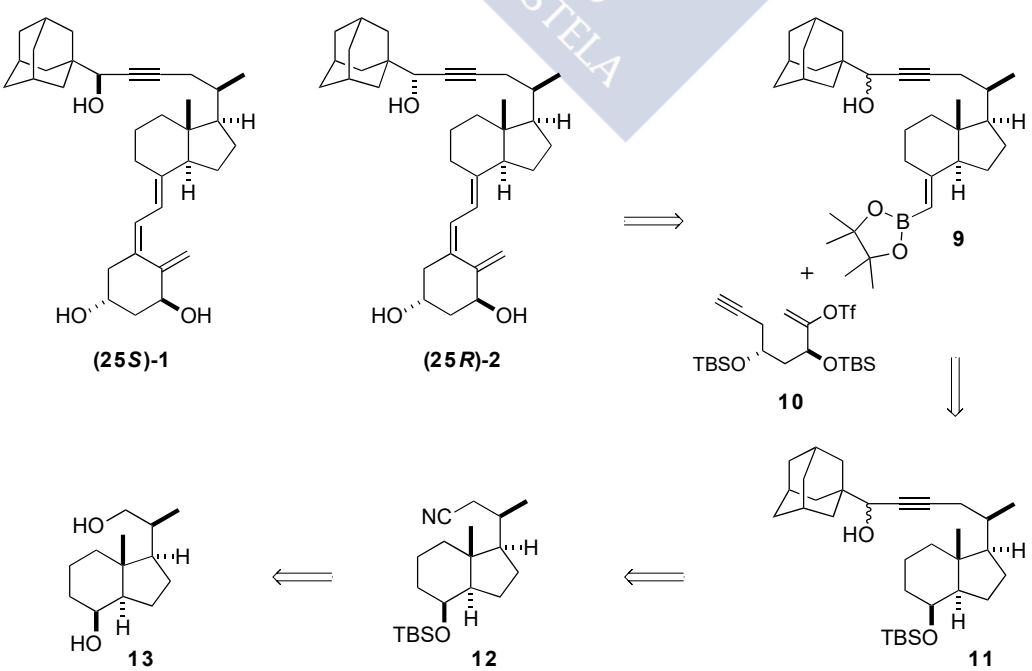


Estudios de cristalización de los complejos formados entre los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** y el zVDRLBD mutado determinaron la configuración.

1.1 Síntesis de los compuestos (25*S*)-1 y (25*R*)-2. Análisis retrosintéticos. Análisis retrosintético.

El esquema 41 muestra el análisis retrosintético planteado para la síntesis de los compuestos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2.**

Esquema 41. Análisis retrosintético para los análogos **(25*S*)-1 y (25*R*)-2.**

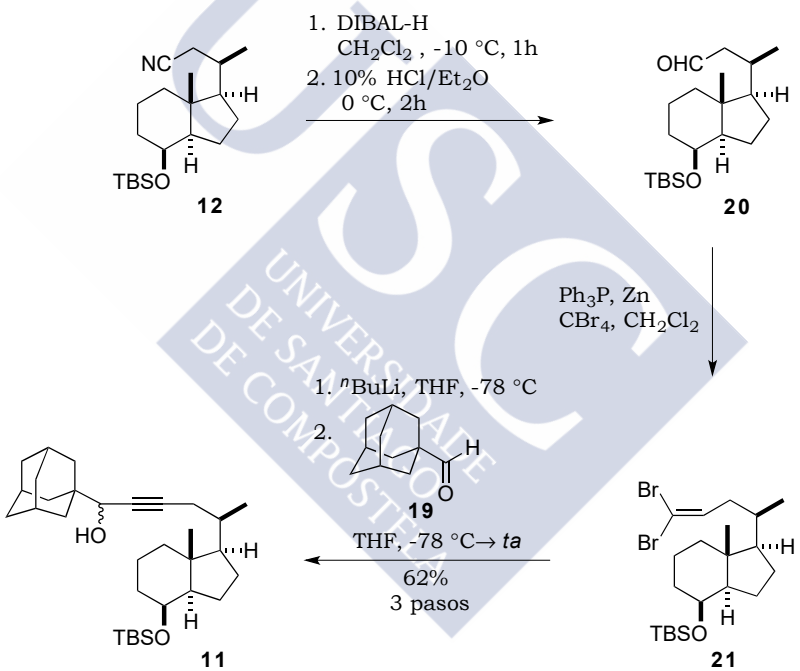


La construcción del sistema triénico se lleva a cabo mediante carbociclación-acoplamiento de Suzuki entre el enol triflato **10** y el éster borónico **9**. El boronato **9** se obtiene, vía el alcohol propargilico **11**, a partir del nitrilo **12** procedente del diol de Inhoffen-Lythgoe.

1.1.1 Preparación del alcohol propargílico **11**.

La síntesis del alcohol **11** se llevó a cabo en 3 etapas, se partió del nitrilo **12** y se obtuvo el alcohol propargílico **11** como una mezcla de diastereomérica (Esquema 42).

Esquema 42. Síntesis del alcohol propargílico **11.**

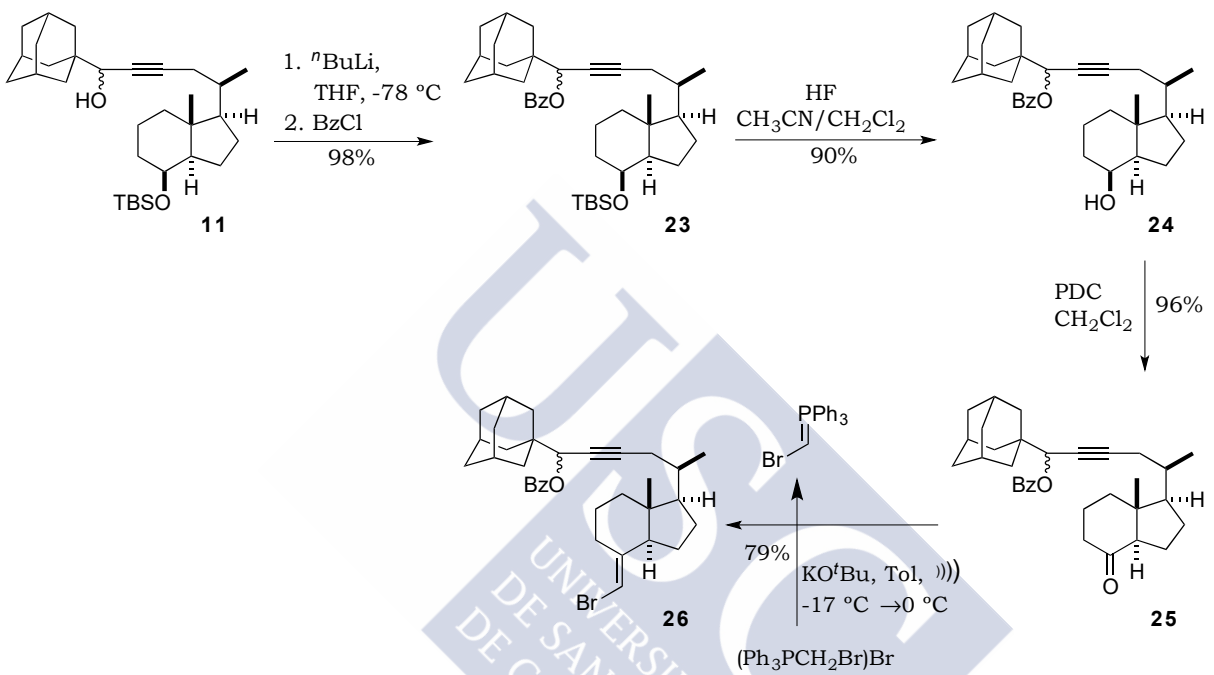


El tratamiento del nitrilo **12** con DIBAL-H seguido de hidrólisis ácida proporcionó el aldehído **20** que mediante una reacción de Corey-Fuchs generó el dibromuro **21** que seguido de tratamiento con ^{n}BuLi generó *in situ* el correspondiente acetiluro de litio que, por reacción con el aldehído **19,** proporcionó el alcohol propargílico **11.**

1.1.2 Síntesis del boronato **9.**

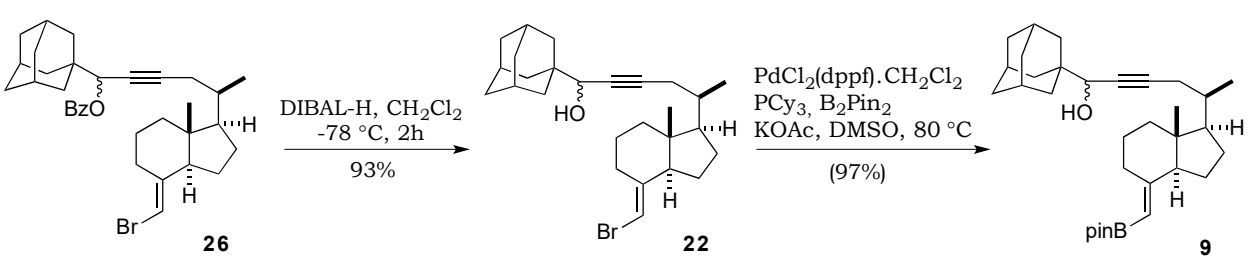
Para la síntesis del boronato **9** se partió del bromuro vinílico **26** (Esquema 43).

Esquema 43. Síntesis del bromuro vinílico **26.**



La formación del benzoato **23** seguido de la desprotección del éter de silicio con HF generó el alcohol **24.** La oxidación del alcohol **24** seguido de la reacción de Wittig entre la cetona **25** y el iluro de fósforo Ph3 P=CHBr dio el correspondiente bromuro vinílico **26**. El bromuro vinílico se desprotegió en el correspondiente bromuro **26** para transformarlo en el correspondiente boronato **9** por reacción de Miyaura con bis (pinacolato)diborano (Esquema 44).

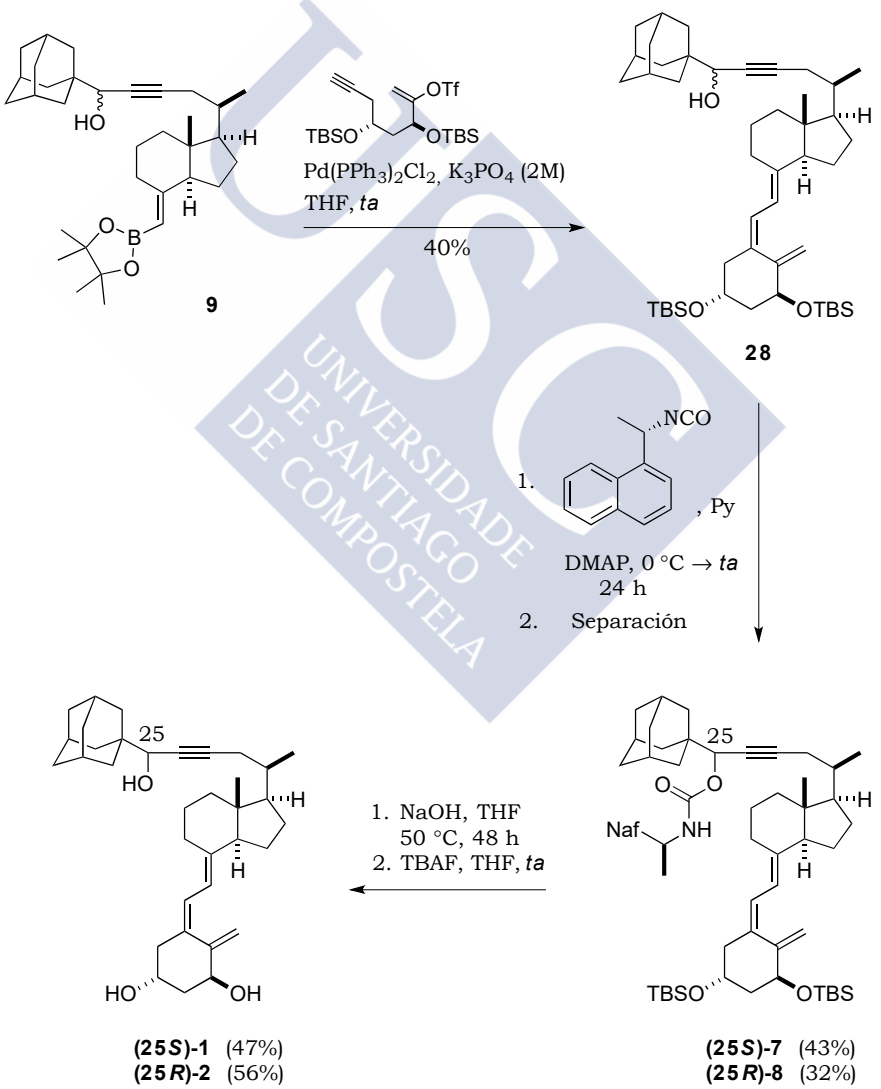
Esquema 44. Síntesis del boronato 9.



1.1.3 Síntesis de los compuestos **(25*S*)-1 y (25*R*)-2.**

Finalmente, se completó la síntesis de los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** con la construcción del sistema triénico mediante la reacción de ciclación-acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el enol triflato **10** y el boronato **9** proporcionando el compuesto deseado **28**, que tras una posterior separación y desprotección de los hidroxilos condujo a los análogos finales **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2**.

Esquema 45. Preparación del compuesto **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2.**



En la Figura 75 y Figura 76 se muestra el espectro de 1H-RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) para los análogo **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** y las principales señales respectivamente.

Figura 75. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **(25*S*)-1** con las señales más relevantes del análogo.

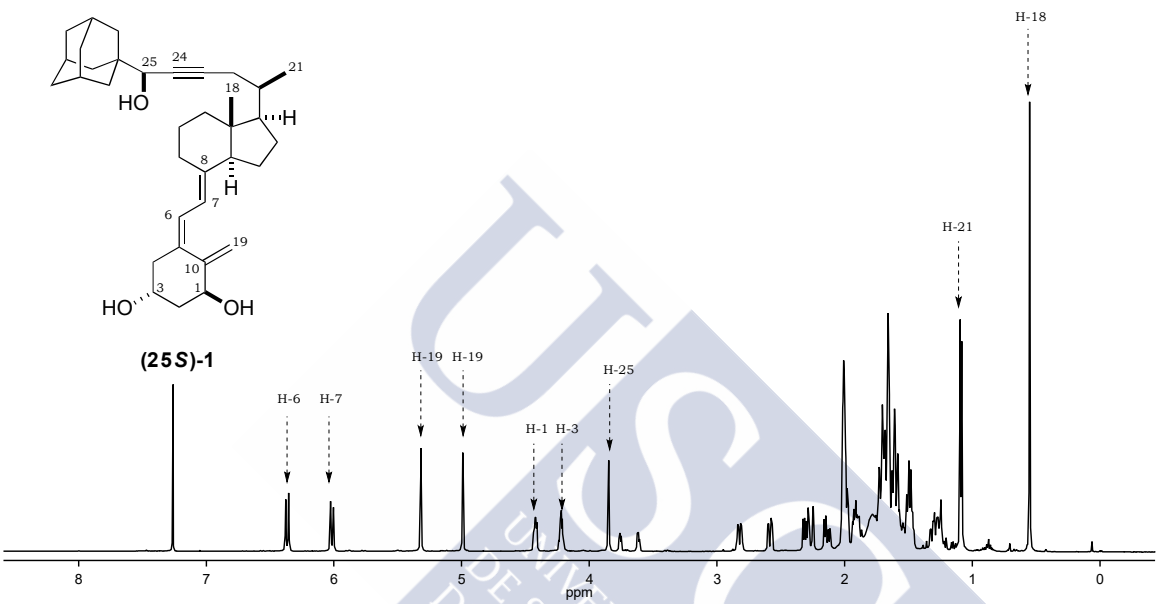
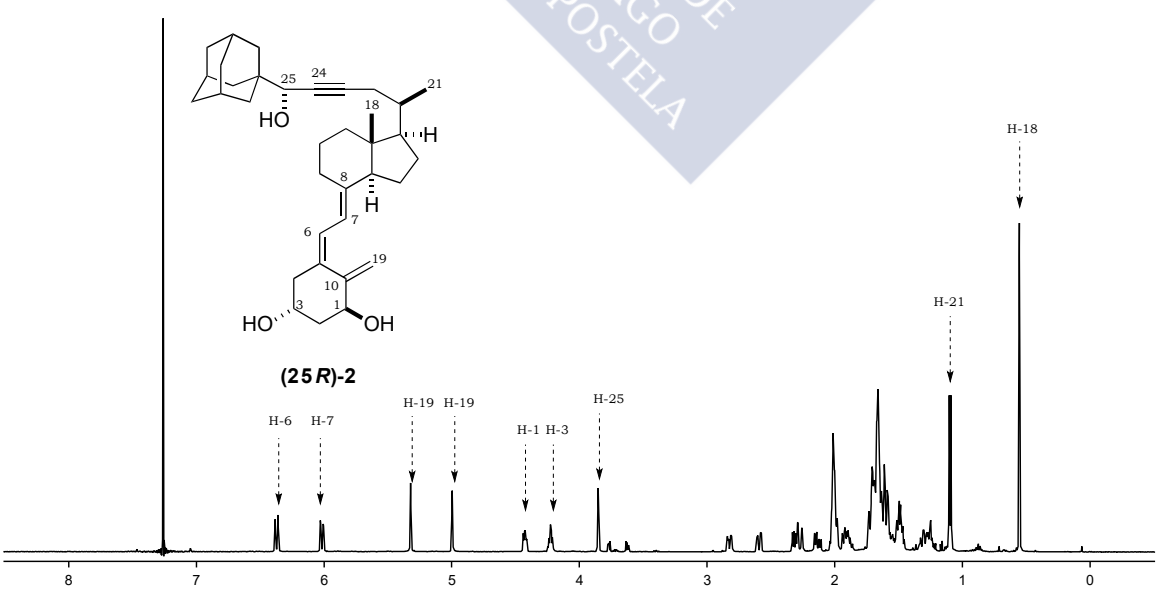


Figura 76. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **(25*R*)-1** con las señales más relevantes del análogo.



1.1.4 Ensayos biológicos de los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2.**

Las propiedades biológicas *in vitro* de los análogos **(25*S*)-1** y **(25*R*)-2** fueron evaluaron durante una estancia en las universidades Tokyo Medical and Dental University y Nihon University School en Japón.

1.1.4.1 Estudios de afinidad por el VDR.

El análogo **(25*S*)-1** posee una afinidad por el VDR ligeramente menor que la hormona natural, mientras que el análogo **(25*R*)-2** posee una afinidad dos órdenes de magnitud menos que la hormona natural.

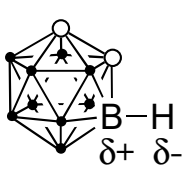
1.1.5 Actividad transcripcional.

El análogo **(25*S*)-1** posee una actividad ligeramente menor que la hormonal natural, mientras que el análogo **(25*R*)-2** resulto ser menos activo que la hormona natural.

2 ANÁLOGOS CARBORÁNICOS DE LA VITAMINA D.

Se demostró que el *closo*-carborano representa un único tipo de farmacóforo que puede unirse al centro activo de la proteína mediante interacciones hidrofóbicas aprovechando el bajo carácter polar de los enlaces B-H (Figura 77). Junto con las características del boro proporcionan posibles farmacóforos en el campo del descubrimiento de fármacos, los cuales se puede utilizar como entidad para potenciar las interacciones hidrofóbicas entre el fármaco y el receptor.

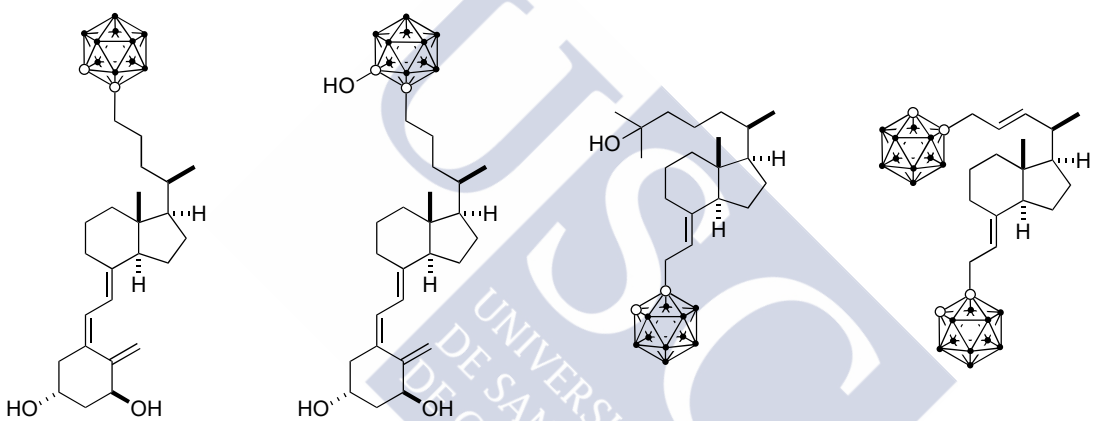
Figura 77. Estructura y polaridad del enlace B-H en el *closo-orto*-carborano.



•=BH
○=CH

Tras un previo estudio vía cálculos de *docking* se comprobó que la unidad carboránica mimetizaba las interacciones de los hidroxilos, tanto en el anillo **A** como en el OH de la cadena lateral de la 1,25D. Recientemente en estos laboratorios se decidió abordar la síntesis de los análogos **3, 4,** y **5** incorporando una unidad carboránica en la posición terminal de la cadena lateral. Además se propuso la síntesis del análogo **6** incorporando a su estructura dos unidades carboránicas, una sustituyendo la posición terminal de la cadena lateral y otra sustituyendo el anillo **A** (Figura 78).

Figura 78. Estructuras de los análogos propuestos para la sintesis con una o dos unidades carboránicas.

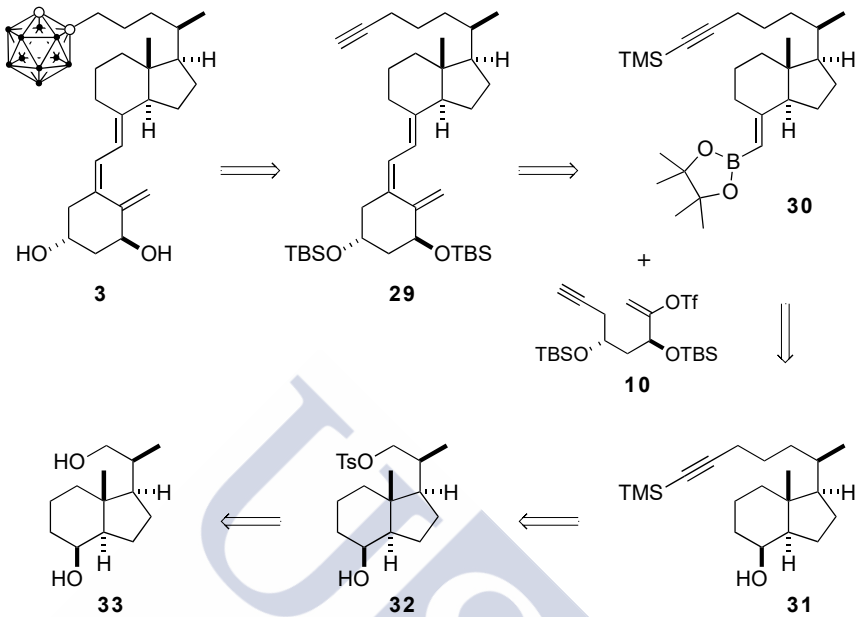


2.1 Síntesis del análogo 3 con una unidad carboránica en el entorno de la posición C-25.

El esquema 46 muestra el análisis retrosintético planteado para el compuesto **3**.

La incorporación de la unidad carboránica en la cadena lateral del precursor del análogo **3** tiene lugar en la última etapa de la síntesis, con el fin de evitar problemas sintéticos existentes en la química del carborano.

Esquema 46. Análisis retrosintético del análogo **3**.

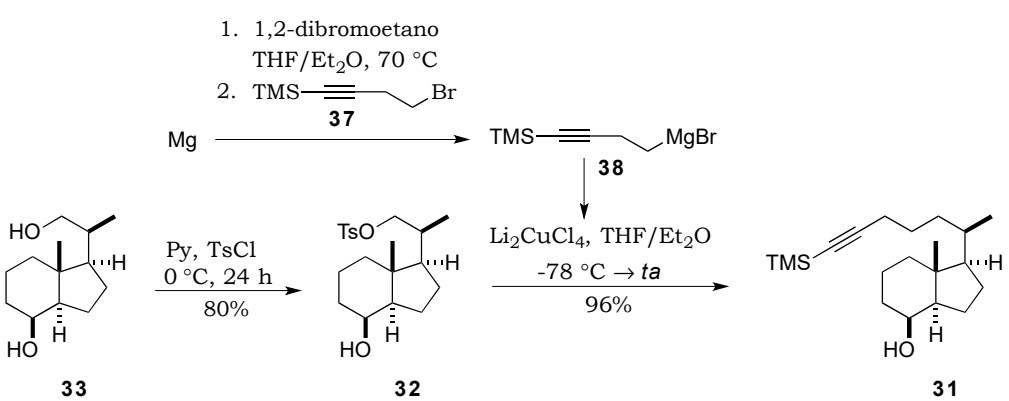


La construcción del sistema triénico se lleva a cabo por reacción de ciclación-acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el enol triflato **10** y el boronato **30.** La cadena lateral insaturada se introduce en el segundo paso de la ruta sintética en el tosilato **32**, procedente del diol Inhoffen-Lythgoe.

2.1.1 Síntesis del alcohol **31**, construcción de la cadena lateral.

La preparación de **37** se llevó a cabo a partir del aquinol **34** siguiendo procedimientos desarrollados en estos laboratorios (Esquema 47).

Esquema 47. Síntesis del alcohol **31.**

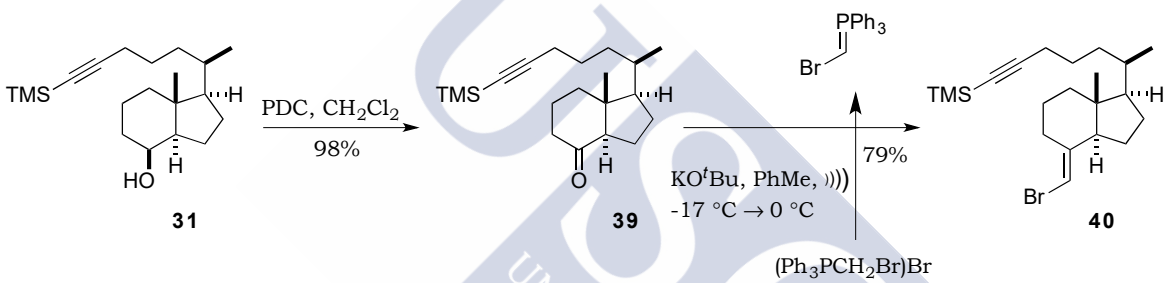


El magnesiano **38** preparado *in situ* procedente del bromuro **37** se hizo reaccionar en presencia de Li_2CuCl_4 con el tosilato **32**, generado a partir del diol Inhoffen-Lythgoe **33**, permitiendo el desplazamiento nucleófilo del tosilato y la formación de la cadena lateral.

2.1.2 Síntesis del bromuro vinílico **40.**

A continuación, se preparó el bromuro vinílico **40** a partir del alcohol **31** en 2 pasos que incluyen oxidación y reacción de Wittig (Esquema 48).

Esquema 48. Síntesis del bromuro vinílico **40**.

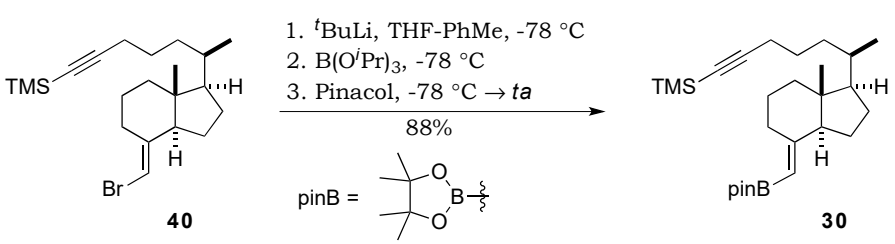


2.1.3 Síntesis del boronato **30**.

Se ensayó la borilación de Miyaura con *bis* (pinacolato)diborano sobre el bromuro **40** en las condiciones habitualmente empleadas en nuestros laboratorios. Sin embargo, la reacción no proporcionó el éster borónico deseado **30** , sino que condujo a la descomposición de la sustanica de partida.

Debido a las dificultades encontradas al realizar la borilación, probamos obtener el boronato **30** utilizando otra metodología.

Esquema 49. Síntesis del boronato **30**.

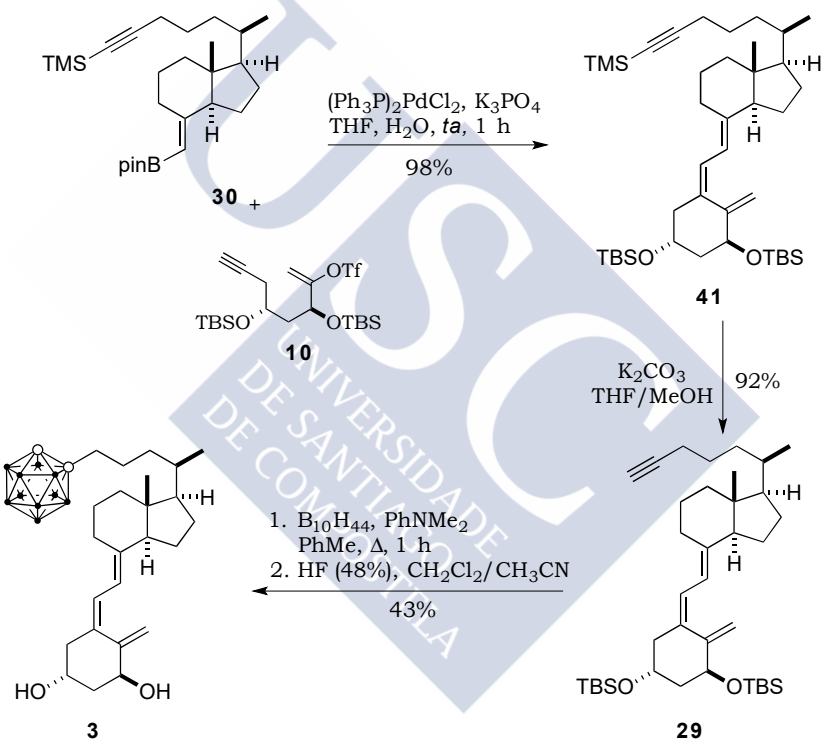


La metalación bromuro con ^{t}BuLi a -78 °C, seguida del atrapado del anión con triisopropóxido de boro y posterior transesterificación con pinacol, proporcionó el boronato **30** deseado.

2.1.4 Síntesis del análogo **3**.

La introducción de la unidad carboránica por inserción del decaborano en el alquino, es el paso clave en esta ruta (Esquema 50).

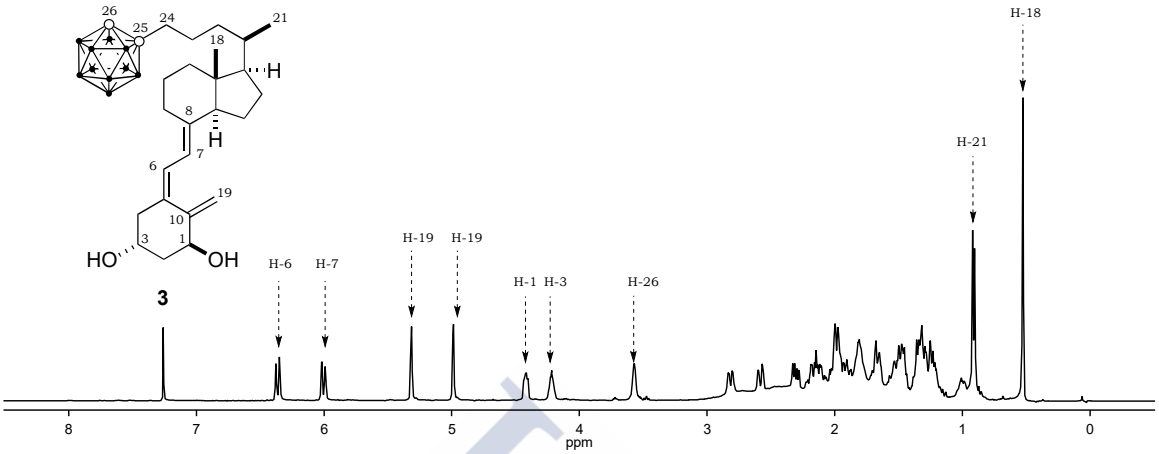
Esquema 50. Síntesis del análogo **3**.



La síntesis del análogo **3** se completó en 3 pasos por carbociclación-acoplamiento de Suzuki seguido de desprotección selectiva del grupo sililo con carbonato potásico en MeOH para la posterior introducción de la unidad carboránica seguido de la desprotección con HF de los hidroxilos del anillo **A**.

En la Figura 79 se muestra el espectro de 1H-RMN (500 MHz, CD_2Cl_2) para el análogo **3** y las principales señales.

Figura 79. **Espectro de ^{1}H-RMN del análogo** 3 **con las señales más relevantes.**



2.1.5 Ensayos biológicos del análogo **3**.

El análogo **3** se envió a los laboratorios del Profesor Román Pérez-Fernández (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela).

2.1.5.1 Ensayos de proliferación celular.

El análogo **3** redujo significativamente la proliferación celular a concentraciones de 10^{-8} y 10^{-7} M, de manera similar a la 1,25D, con respecto a las células (control) tratadas con vehículo.

2.1.5.2 Estudios de afinidad por el VDR.

La afinidad del análogo **3** para unirse al VDR es aproximadamente el doble que la de la 1,25D (CI_{50}: 2.9 x10^{-9} M y 5.7 x 10^{-9} M), respectivamente).

2.1.5.3 Actividad transcripcional.

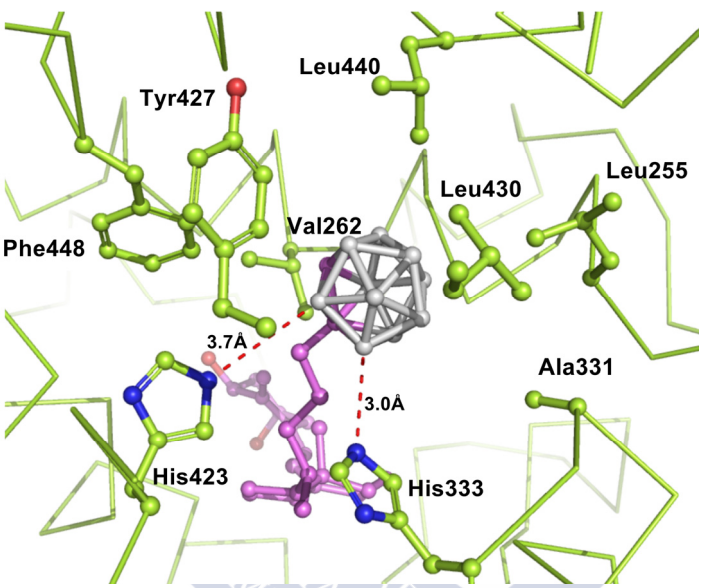
El análogo es aproximadamente unas 43 veces menos potente que la 1,25D (CI_{50}: 1,1 x 10^{-8} M y 4,7 x 10^{-9} M, respectivamente).

2.1.5.4 Estudios de cristalización.

El análogo sintetizado **3** se envió al IGBMC (Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular - Illkrich, Francia).

La difracción de rayos X de este complejo permitió deducir su estructura cristalina y su disposición tridimensional de los ligandos en el bolsillo de unión al VDR (Figura 80).

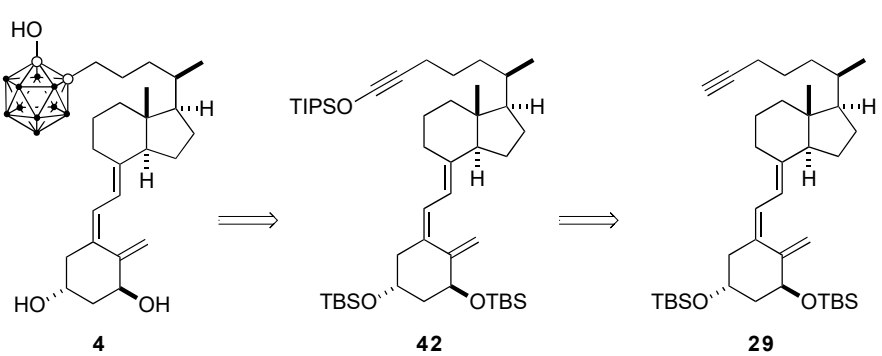
Figura 80. Representación de la estructura cristalina del análogo **3** en el zVDRLDB.



2.2 Síntesis de análogos carboránicos de la vitamina D funcionalizados en la posición *orto*.

Para la síntesis del análogo **4** se propuso el siguiente plan sintético (Esquema 51).

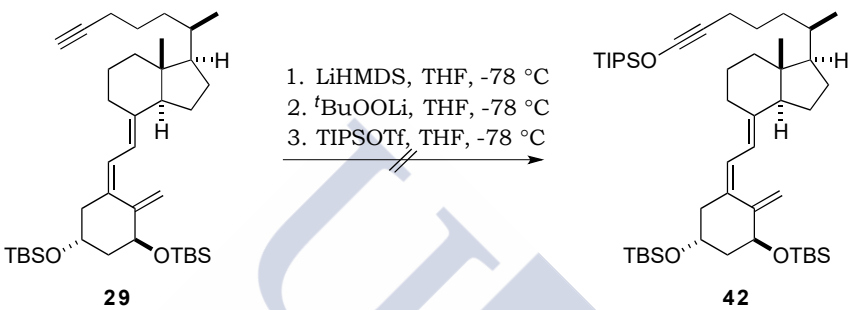
Esquema 51. Análisis retrosintético del análogo **4**.



2.2.1 Preparación del análogo con hidroxilo en posición orto, vía siloxialquino **42**.

El sililoxialquino **42** se intentó preparar utilizando el compuesto **29** como precursor (Esquema 52).

Esquema 52. Intento de síntesis del sililoxialquino **42.**



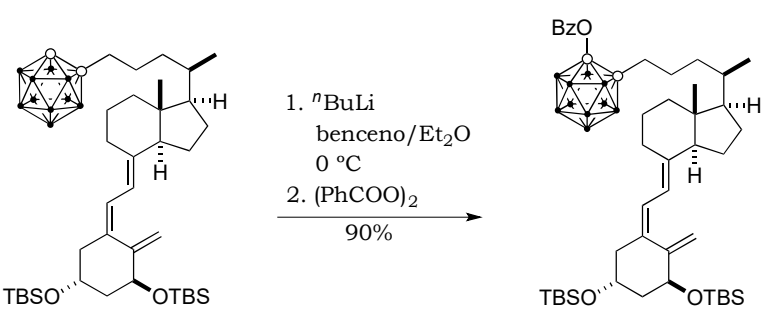
29 **42**

Todos los intentos de introducción del grupo sililoxi sobre el alquino fueron infructuosos por lo que se decidió cambiar la ruta de síntesis.

2.2.2 Preparación del análogo **4** a través de la formación del benzoato.

Se propuso la introducción del benzoato en la posición *orto* mediante la metalación del compuesto **43** (preanálogo carboránico) y posterior tratamiento del anión con peróxido de benzoilo (Esquema 53).

Esquema 53. Síntesis alternativa para la introducción del hidroxilo en posición *orto* a través del benzoato.

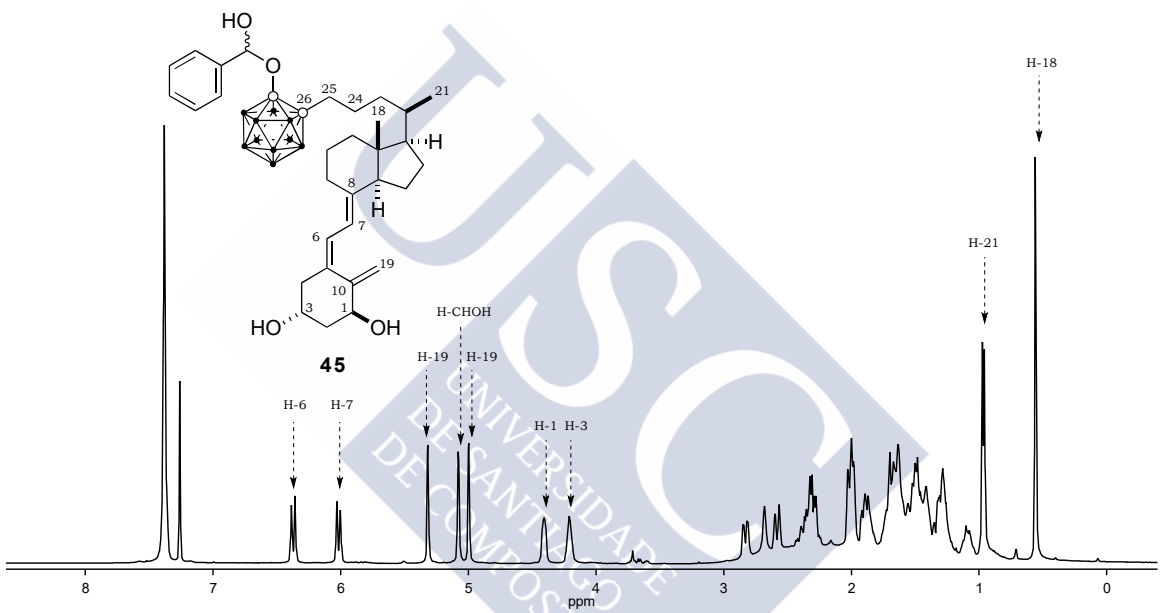


43 **44**

Sorprendentemente el tratamiento con DIBAL-H condujo a la obtención de la mezcla de diastereoisomeros de un hemiacetal estable que, tras la desprotección con HF, proporcionó el hemiacetal estable y el análogo inicial hidrogenado en la posición *orto*.

En la Figura 81 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del hemiacetal **45** donde se observa la aparición de un singulete a 5.08 procedente del H-27.

Figura 81. Espectro de ^{1}H-RMN del hemiacetal **45** con las señales más relevantes.



Estudios de cálulos de *docking* del análogos **45** revelan interacciones entre la unidad carboránica y la His305 y la His397 ambas cruciales para la transcripción. Además, la hélice H12 establece dos interacciones directas de tipo Van der Waals con los residuos Val418 y Phe422.

2.2.2.1 Ensayos biológicos de los análogos.

El análogo **45** se envió a los laboratorios del Prof. Román Pérez (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela), donde se realizarán los estudios de afinidad por el VDR e inducción de la transcripción. Al mismo tiempo se están realizando ensayos de modelo *in vitro* para su empleo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en colaboración con el Profesor J. Castillo

2.2.2.2 Estudios de cristalización.

El análogo **45** se ha enviado al IGBMC (Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular, Illkrich, Francia) para el estudio cristalográfico y para su posible separación y caracterización.

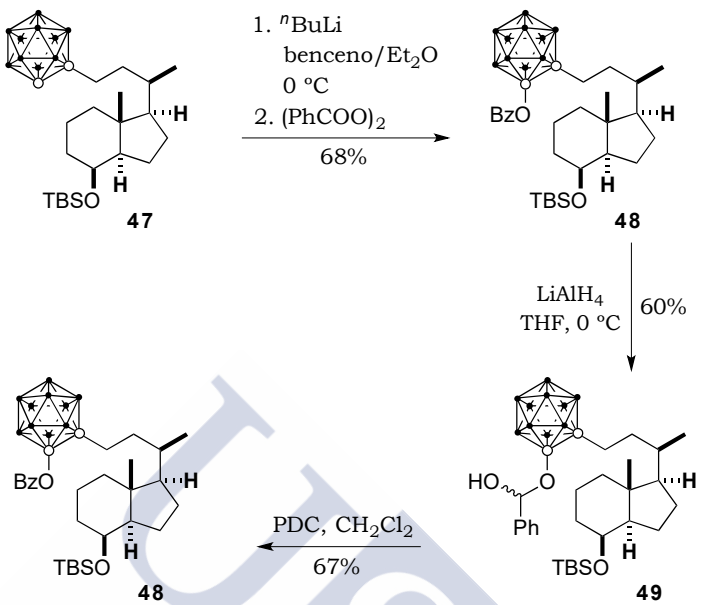
2.2.3 Ensayos sobre el biciclo CD.

Tras varios intentos sobre el sistema triénico con resultados negativos, se decidió realizar un ensayo metodológico sobre el biciclo CD llevando a cabo la síntesis del hemiacetal sobre el biciclo CD. Para adquirir experiencia para posteriores aplicaciones de esta metodología se utilizó un compuesto con un carbono menos en la cadena lateral.
La inserción del decaborano en el alquino con un carbono menos en la cadena lateral se llevó a cabo siguiendo la misma metodología anteriormente descrita.

2.2.3.1.1 Síntesis del benzoato.

Tras la introducción del benzoato en la posición C25 seguido del tratamiento con $LiAlH_4$ se obtuvo el inesperado hemiacetal. Se comprobó que la reacción seguía el mismo camino que en el sistema triénico generándose el hemiacetal y no el hidroxilo esperado. El hemiacetal se revirtió al benzoato **48** por oxidación con PDC comprobandose así la procedencia y estabilidad de este hemiacetal (Esquema 54).

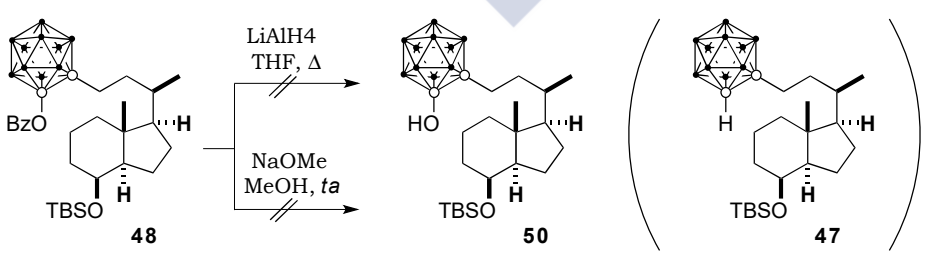
Esquema 54. Síntesis del hemiacetal **49**.



*2.2.3.1.2 Intento de reducción del benzoato **48** al alcohol **50**.*

Tras un estudio metodológico fallido de la transferencia del benzoato al alcohol deseado **51** (Esquema 55) se decidió un nuevo cambio en la estrategia y volver a la ruta inicial partiendo del siloxialquino **51** (Esquema 55).

Esquema 55. Intento de síntesis del alcohol **50**.

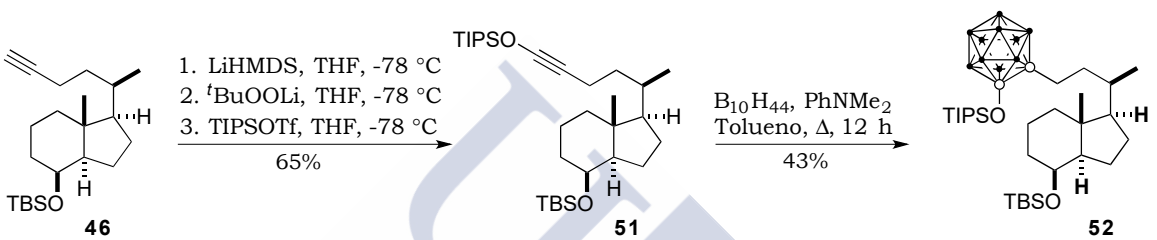


En este caso el aumento de la temperatura en la reducción con $LiAlH_4$ o el uso de MeONa no permitió aislar el hemiacetal sino que favoreció la completa reducción del éster para dar el compuesto **47**, hidrogenado en la posición *orto*.

*2.2.3.1.3 Intento de la síntesis del alcohol **50** a partir del siloxicarboranilo **52**.*

Se llevó a cabo un estudio metodológico de la introducción del oxigeno en el alquino en el biciclo CD para posteriormente poder aplicar los resultados sobre el sistema triénico ya que hasta el momento todos los intentos fueron infructuosos.

Esquema 56. Síntesis del sililoxicarboranilo **52**.



La introducción del grupo sililoxi sobre el alquino **46** y la inserción del decaborano proporcionó el sililoxicarboranilo **52** siguiendo la misma metodología anteriormente descrita.

*2.2.3.1.4 Ensayos para la obtención del alcohol **50**.*

Se han llevado a cabo varios ensayos con diferentes condiciones y reactivos sobre el compuesto **52** para la transferencia del sililoxicarboranilo al alcohol deseado **50** (Tabla 10). Como se puede observar el tratamiento con una resina de intercambio catiónico (AG-50W-X4) o una disolución tetrahidrofuránica de TBAF (entradas 2 y 3) proporcionaron el compuesto deseado **50**, según se deduce por RMN, donde se observa la desaparición de la señal a 3.55 ppm.

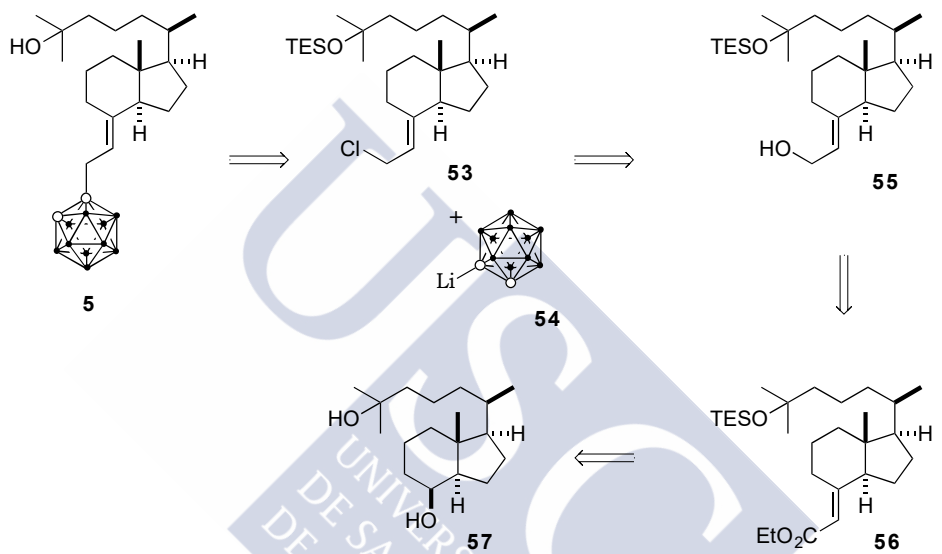
Tabla 10. Condiciones de reacción para el alcohol **51**.

Entrada	Reactivo	Disolvente	Producto
1	HF	CH_2Cl_2/CH_3CN	**47b**
2	AG-50W-X4	MeOH	**50**
3	TBAF	THF	**50**

2.3 Síntesis de análogos de la vitamina D con una unidad carboránica sustituyendo el anillo A. Análisis retrosintético.

En el Esquema 57 se muestra el análisis retrosintético planteado para la síntesis del compuesto **5**.

Esquema 57. Análisis retrosintético del análogo **5**.

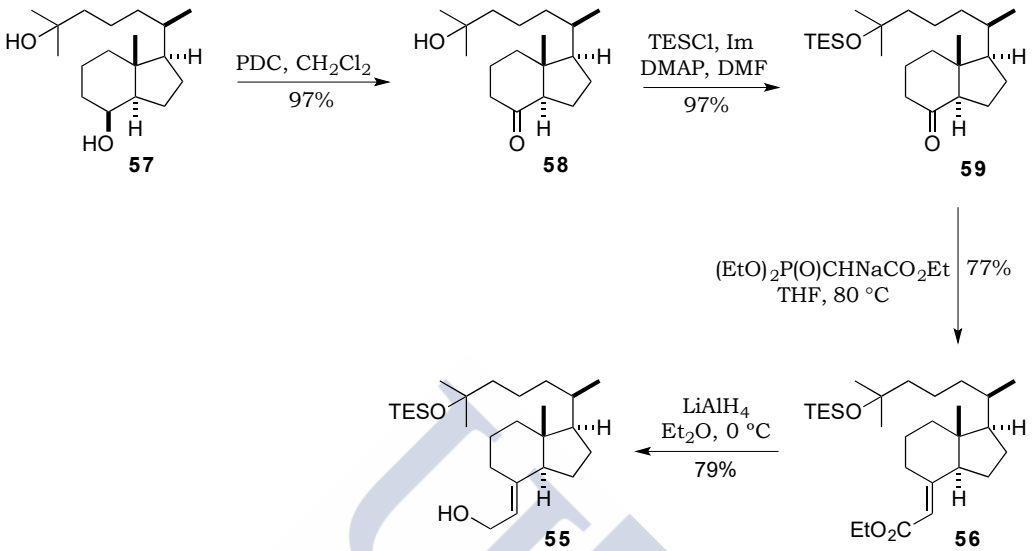


La incorporación de la unidad carboránica en lugar del anillo **A** se lleva a cabo en la última etapa de la síntesis mediante una reacción entre el carboranil de litio y el cloruro alílico **53** procedente de una sustitución nucleófila del alcohol alílico **55**, este último resultante de una reducción del éster **56** que se obtuvo mediante reacción de Horner-Wadsworth-Emmons sobre la cetona **59** procedente de la oxidación del alcohol conocido **57**.

2.3.1 Síntesis del alcohol **55**.

La preparación del alcohol **55** se llevó a cabo a partir del alcohol 25-hidroxi alcohol de Grundmann **57** en 4 etapas.

Esquema 58. Síntesis del alcohol **55**.



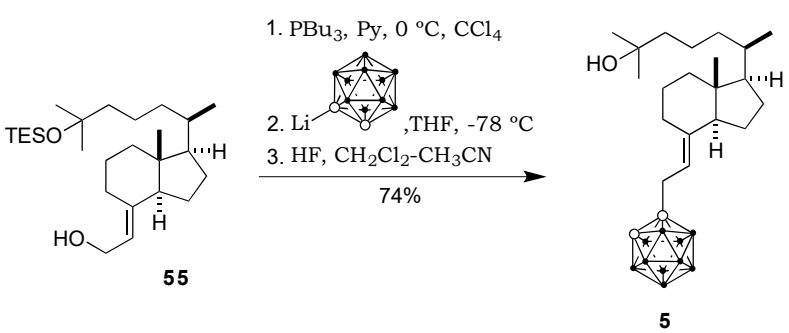
Estas cuatro etapas incluyen oxidación seguida de protección para obtener la cetona **59** que tras una Horner-Wadsworth-Emmons seguida de reducción proporcionó el alcohol **55**.

2.3.2 Síntesis del análogo **5**.

La formación del compuesto **5** a partir del alcohol alílico **55** se lleva a cabo en 3 etapas (Esquema 59).

Dada la inestabilidad del cloruro alílico **53** se integró su preparación en la secuencia final de la preparación del análogo **5.**

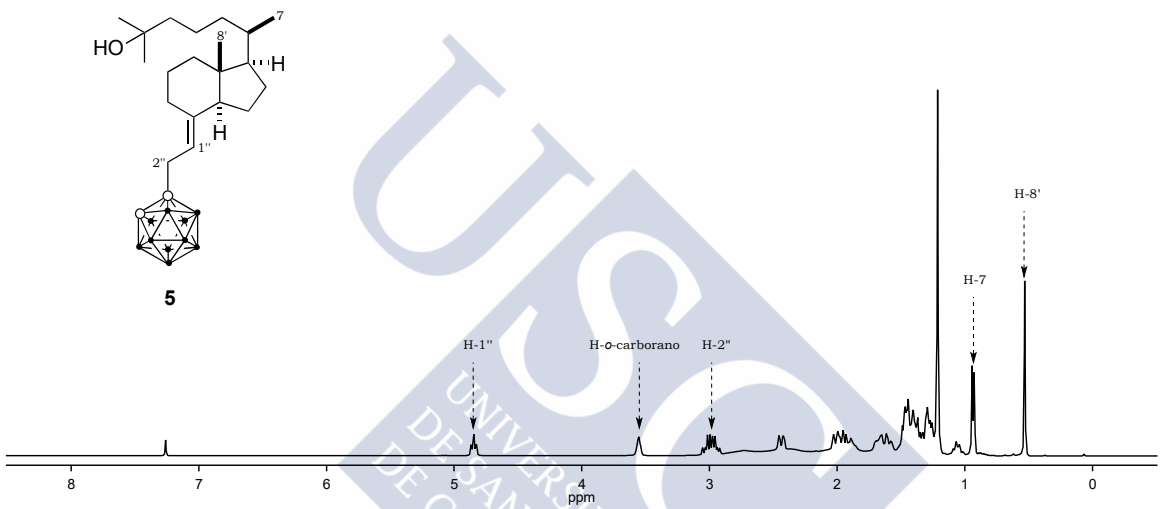
Esquema 59. Síntesis del análogo **5**.



Transformación del alcohol alílico **55** en el cloruro alílico **53**, sustitución del cloruro por el *closo-orto*-carborano seguido de la desprotección con HF del hidroxilo proporcionó el análogo **5**.

En la Figura 82 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del análogo **5**.

Figura 82. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **5** con las señales más relevantes.



2.3.2.1 Ensayos biológicos de los análogos.

El análogo **5** se envió a los laboratorios del Prof. Román Pérez (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela), donde se realizarán los estudios de afinidad por el VDR e inducción de la transcripción. Al mismo tiempo se están realizando ensayos de modelo *in vitro* para su empleo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en colaboración con el Profesor J. Castillo

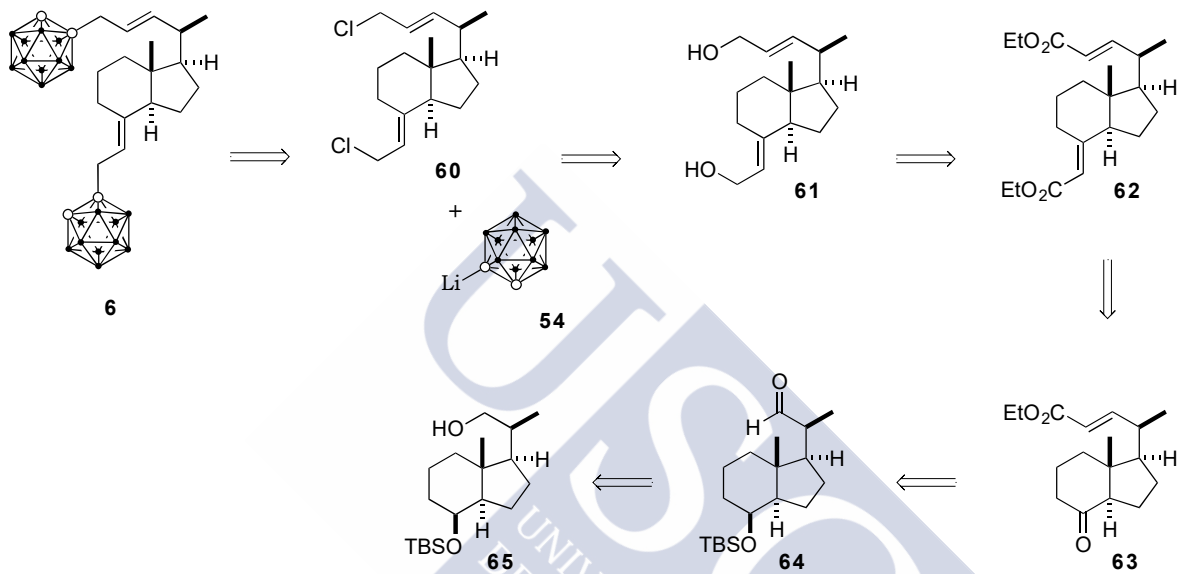
2.3.2.2 Estudios de cristalización.

El análogo **5** se ha enviado al IGBMC (Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular, Illkrich, Francia) para el estudio cristalográfico.

2.4 Síntesis de análogos con unidades carboránicas en la cadena lateral y en el anillo A.

El plan de ruta sintético para el análogo **6** se muestra en el Esquema 60.

Esquema 60. Análisis retrosintético del análogo dicarboránico **6**.

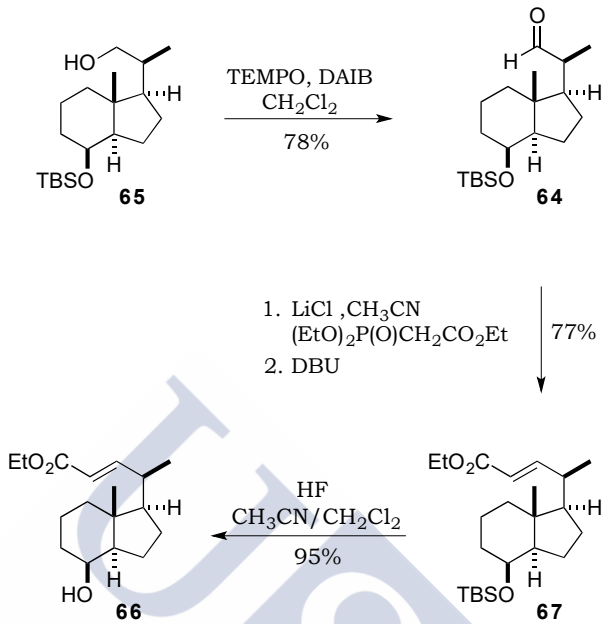


La introducción de las dos unidades carboránicas se llevó a cabo en la última etapa de la síntesis mediante una reacción entre el *orto*-carboranil litio y el dicloruro **60** procedente de la sustitución nucleófila sobre el diol **61**, este último resultante de una reducción del diéster **62** el cual se obtiene a través de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons en dos etapas, la primera etapa sobre el aldehído **64**, procedente de la oxidación del alcohol **65** y la segunda etapa sobre la cetona **63**.

2.4.1 Síntesis del éster **66**.

A través de la elongación de la cadena lateral del alcohol **65** se obtuvo el éster **66** en 3 etapas (Esquema 61).

Esquema 61. Preparación del éster **66**.

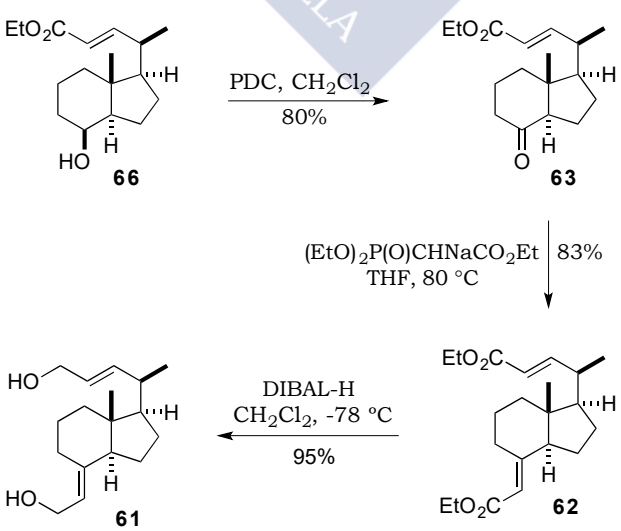


Oxidación con TEMPO seguido de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre el aldehído **64** generó el éster α,β-insaturado **67** que por desprotección proporcionó el éster **66**.

2.4.2 Síntesis del diol **61**.

El Esquema 62 muestra la síntesis del diol **61** obtenido en 3 etapas.

Esquema 62. Síntesis del diol alílico **61**.

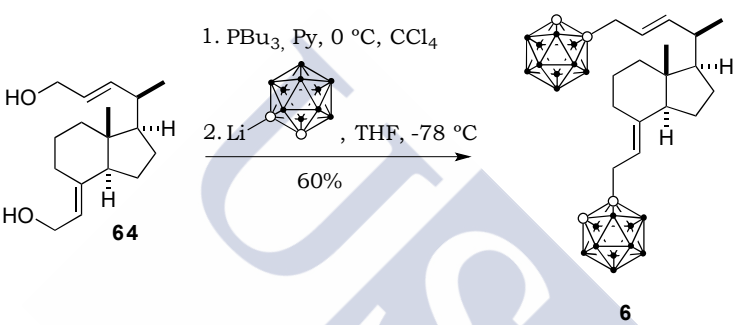


Oxidación del diol alílico **61** seguido de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons proporcionó el diéster **62** que por reducción con DIBAL-H generó el diol alílico **61.**

2.4.3 Síntesis del análogo **6.**

La preparación del análogo **6** a partir del diol alílico **61** se llevó a cabo en dos etapas.

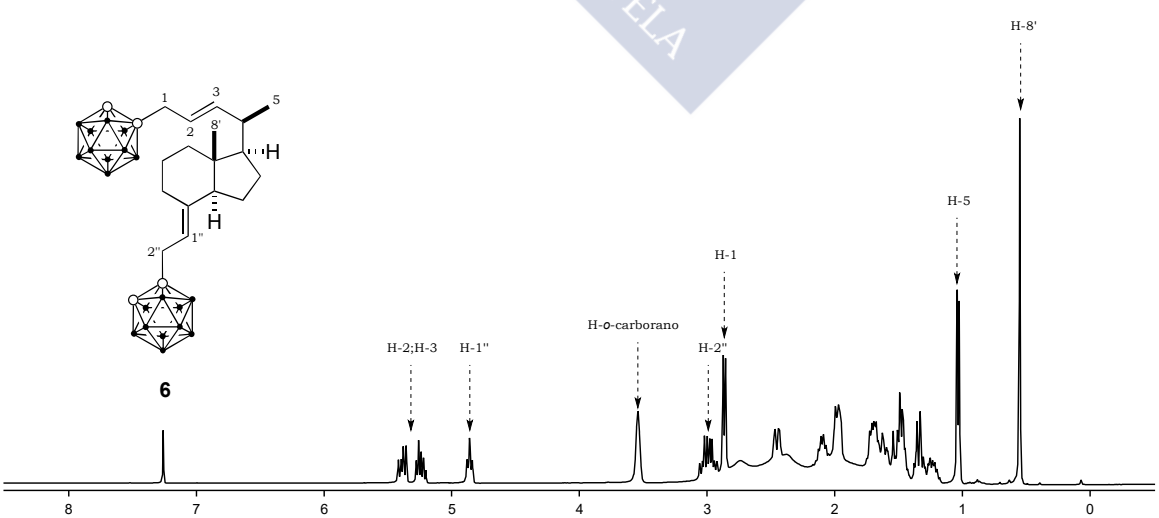
Esquema 63. Síntesis del análogo **6**.



Transformación del alcohol alílico **61** en el dicloruro alílico **60** que por reacción con un exceso de *orto*-carboranil litio dio lugar al análogo **6**.

En la Figura 83 se muestran las señales más significativas de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN del análogo **6**.

Figura 83. Espectro de ^{1}H-RMN del análogo **6** con las señales más relevantes.



2.4.3.1 Ensayos biológicos de los análogos.

El análogo **6** se envió a los laboratorios del Prof. Román Pérez (Departamento de Fisiología-Facultad de Medicina, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela), donde se realizarán los estudios de afinidad por el VDR e inducción de la transcripción. Al mismo tiempo se están realizando ensayos de modelo *in vitro* para su empleo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en colaboración con el Profesor J. Castillo

2.4.3.2 Estudios de cristalización.

El análogo **6** se ha enviado al IGBMC (Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular, Illkrich, Francia) para el estudio cristalográfico.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

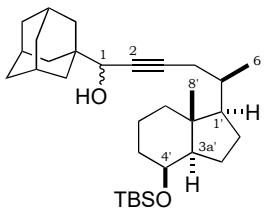
APÉNDICE

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



ESPECTROS DE RMN

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

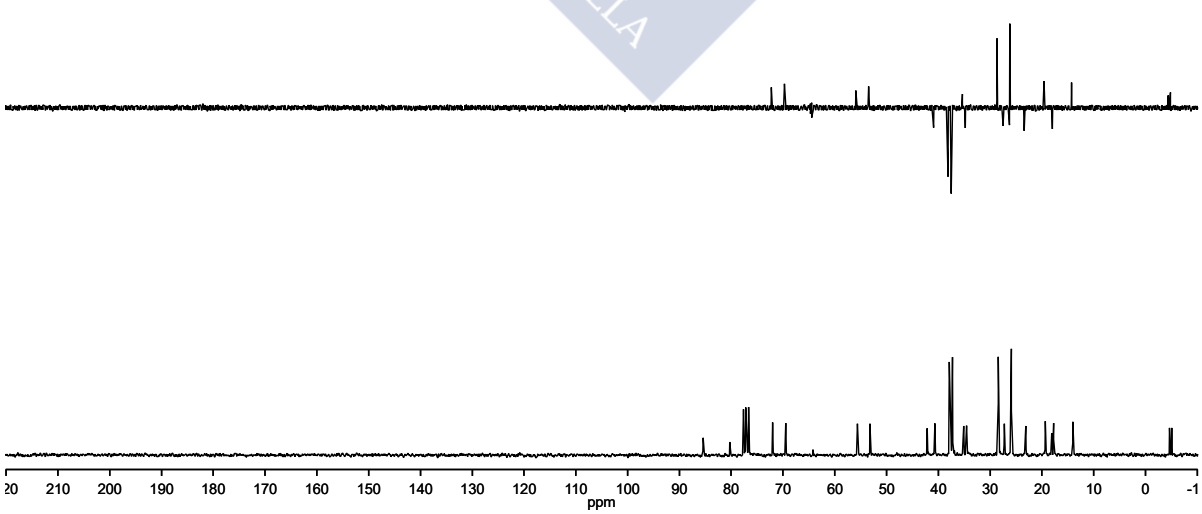


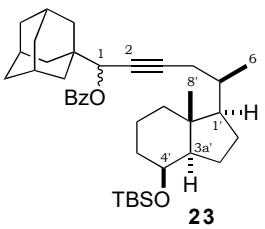
11

^{1}H RMN (250 MHz): δ 4.00 (1H, s, H-4'), 3.84 (1H, s, H-1), 2.31-2.07 (2H, m), 2.03-1.99 (3H, m), 1.85-1.73 (3H, m), 1.74-1.57 (15H, m), 1.57-1.48 (2H, m), 1.42-1.30 (3H, m), 1.30-1.18 (3H, m), 1.05 (3H, d, *J* = 6.5, CH_3-6), 0.92 (3H, s, CH_3-8'), 0.88 (9H, s, Me_3CSi), 0.04 (6H, s, 2xMeSi).



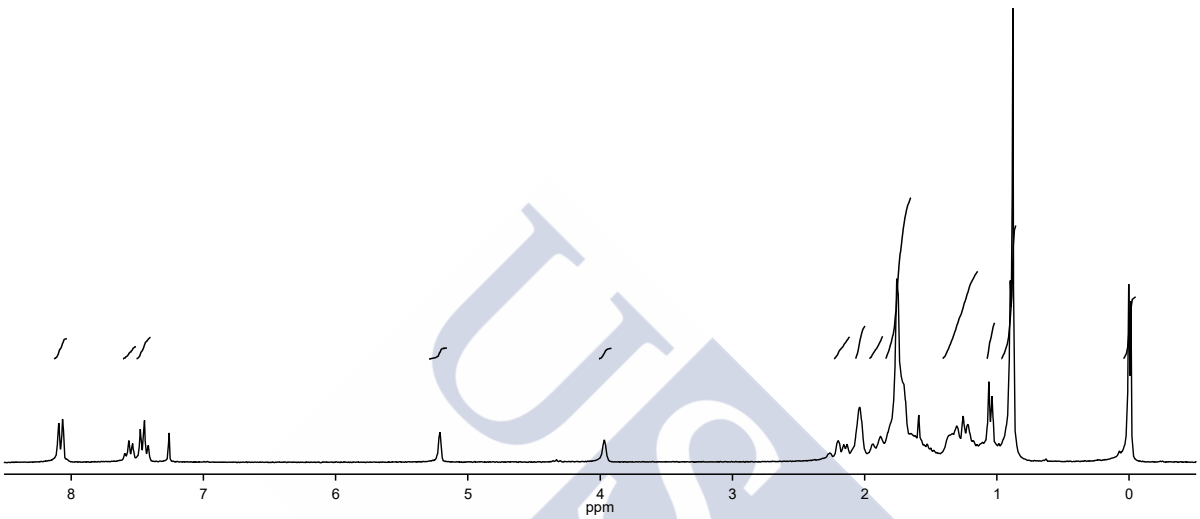
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 85.4 (C, C-2), 80.3 (C, C-3), 72.0 (CH, C1), 69.5 (CH, C-4'), 55.7 (CH), 53.2 (CH), 42.2 (C, C-7a'), 40.7 (CH_2), 37.9 (3xCH_2, C-Adm), 37.6 (C, C-Adm), 35.3 (3xCH_2, C-Adm), 35.1 (CH), 34.5 (CH_2), 28.4 (3xCH, C-Adm), 27.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (3xCH_3, Me_3C-Si), 23.2 (CH_2), 19.3 (CH_3, C-6), 18.2 (C, C-Si), 17.8 (CH_2), 14.0 (CH_3, C-8'), -4.7 (CH_3, MeSi), -5.0 (CH_3, MeSi).



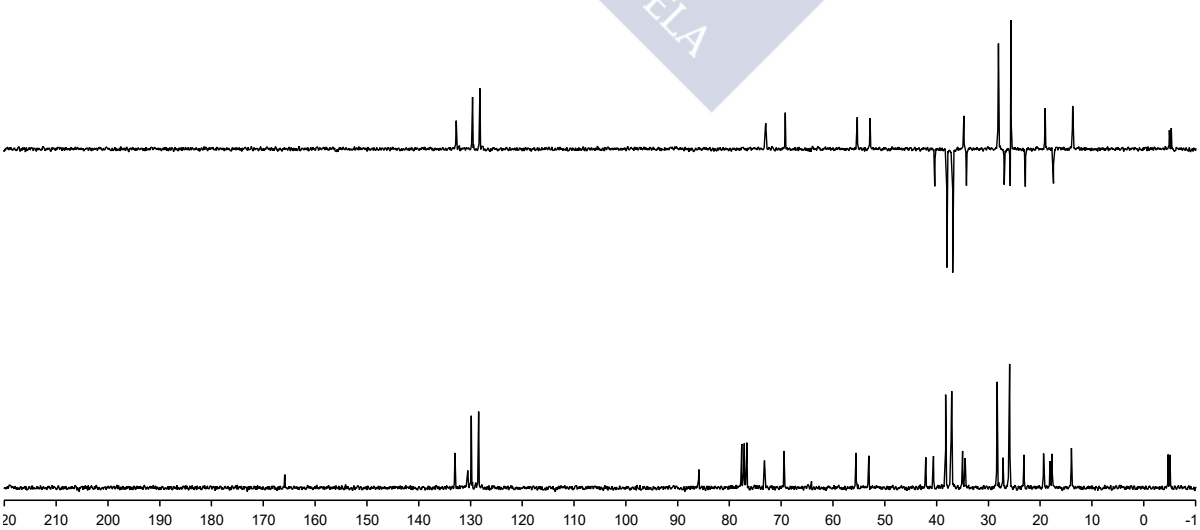


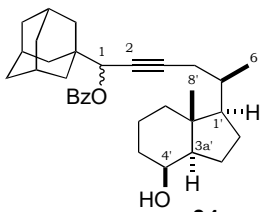
23

^{1}H RMN (250 MHz): δ 8.08 (2H, m, H-Ph), 7.55, (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.21 (1H, s, H-1), 4.00 (1H, s, H-4'), 2.23-2.11 (2H, m), 2.07-1.99 (3H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.84-1.65 (15H, m), 1.41-1.14 (8H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.3, CH_3-6), 0.92 (3H, s, CH_3-8'), 0.88 (9H, s, Me_3CSi), 0.01 (6H, s, 2xMeSi).



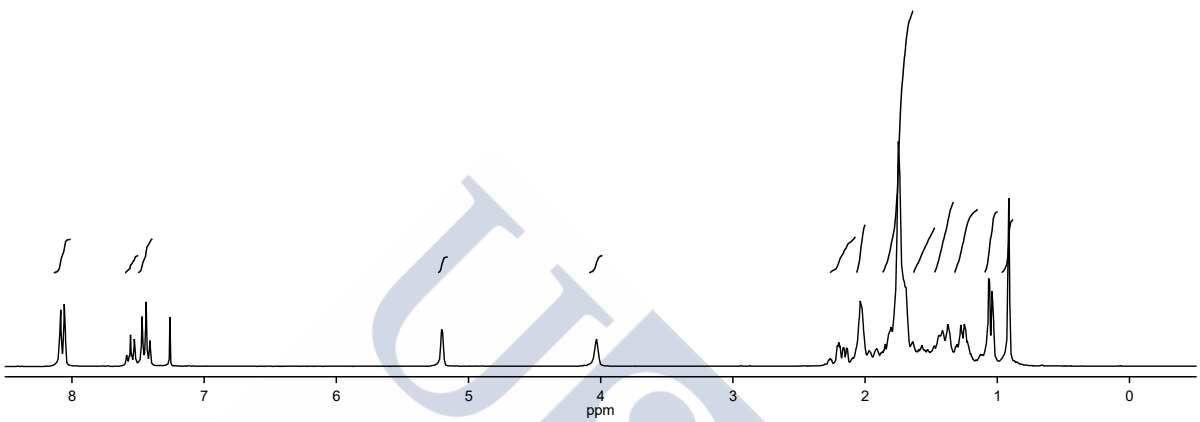
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.8 (C, C=O), 133.0 (CH, C-Ph), 130.6 (C, C-Ph), 129.8 (2×CH, C-Ph), 128.4 (2×CH, C-Ph), 86.0 (C, C-2), 76.7 (C, C-3), 73.3 (CH, C-1), 69.5 (CH, C-4'), 55.6 (CH), 53.1 (CH), 42.1 (C, C-7a'), 40.6 (CH_2), 38.3 (3xCH_2, C-Adm), 37.2 (C, C-Adm), 37.1 (3xCH_2, C-Adm), 35.0 (CH), 34.5 (CH_2), 28.3 (3xCH, C-Adm), 27.2 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.9 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.1 (CH_2), 19.3 (CH_3, C-6), 18.1 (C, CSi), 17.7 (CH_2), 14.0 (CH_3 C-8'), -4.7 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi).



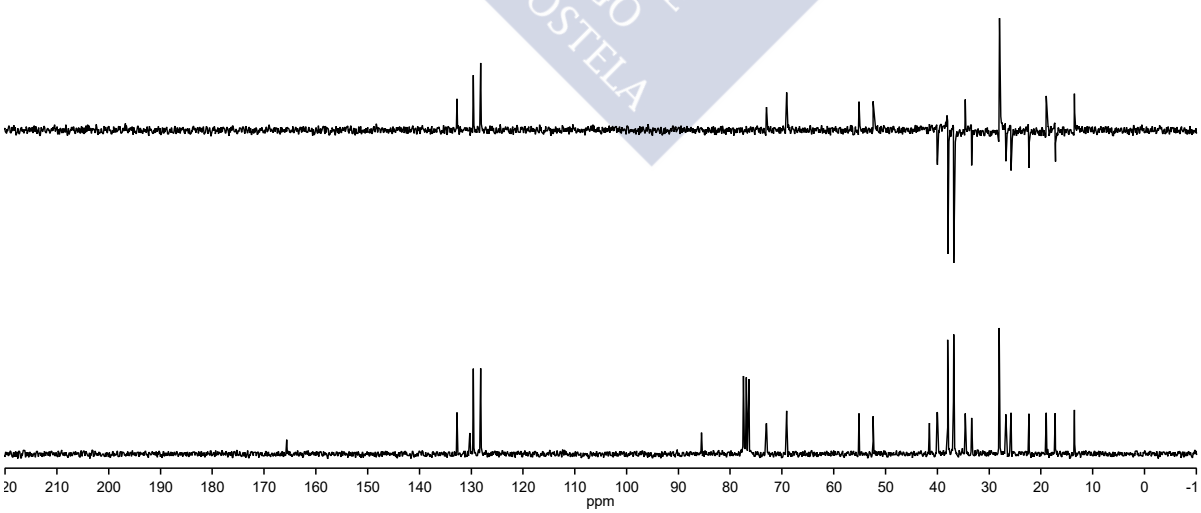


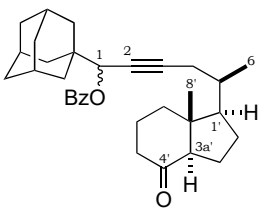
24

^{1}H RMN (250 MHz): δ 8.07 (2H, m, H-Ph), 7.55 (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.20 (1H, s, H-1), 4.00 (1H, s, H-4'), 2.26-2.07 (2H, m), 2.06-2.00 (3H, m), 1.86-1.64 (15H, m), 1.63-1.47 (3H, m), 1.47-1.33 (4H, m), 1.32-1.15 (4H, m), 1.05 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-6), 0.92 (3H, s, CH_3-8').



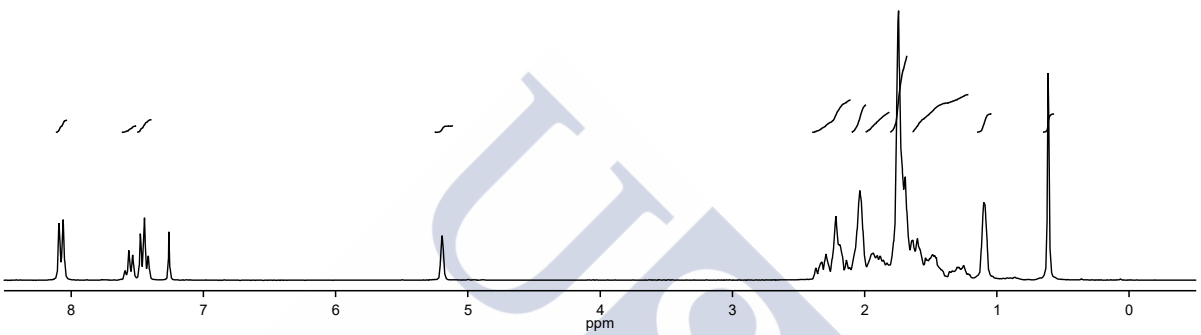
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.6 (C, C=O), 132.8 (CH, C-Ph), 130.3 (C, C-Ph), 129.6 (2×CH, C-Ph), 128.2 (2×CH, C-Ph), 85.5 (C, C-2), 76.6 (C, C-3), 73.0 (CH, C-1), 69.1 (CH, C-4'), 55.1 (CH), 52.4 (CH), 41.6 (C, C-7a'), 40.0 (CH_2), 38.0 (3xCH_2, C-Adm), 36.9 (C, C-Adm), 36.84 (3xCH_2, C-Adm), 34.6 (CH), 33.4 (CH_2), 28.0 (3xCH, C-Adm), 26.8 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 19.0 (CH_3, C-6), 17.2 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8').



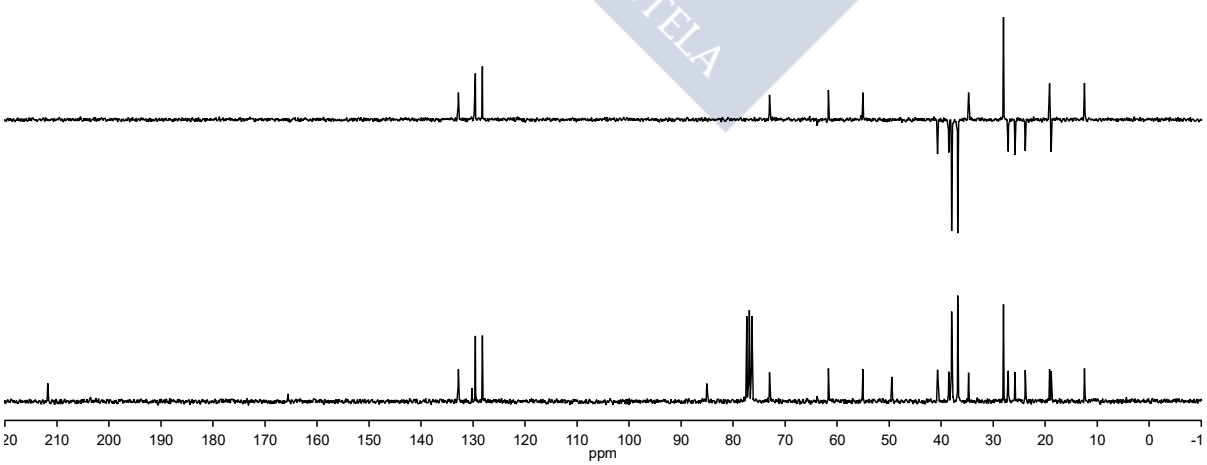


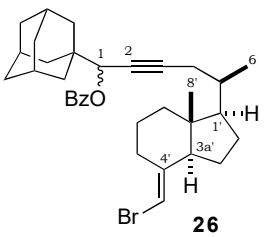
25

^{1}H RMN (250 MHz): δ 8.08 (2H, m, H-Ph), 7.55 (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.18 (1H, s, H-1), 2.39-2.10 (5H, m), 2.0.9-1.99 (4H, m), 1.99-1.81 (3H, m), 1.81-1.68 (15H, m), 1.63-1.21 (6H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6, CH_3-6), 0.60 (3H, s, CH_3-8').



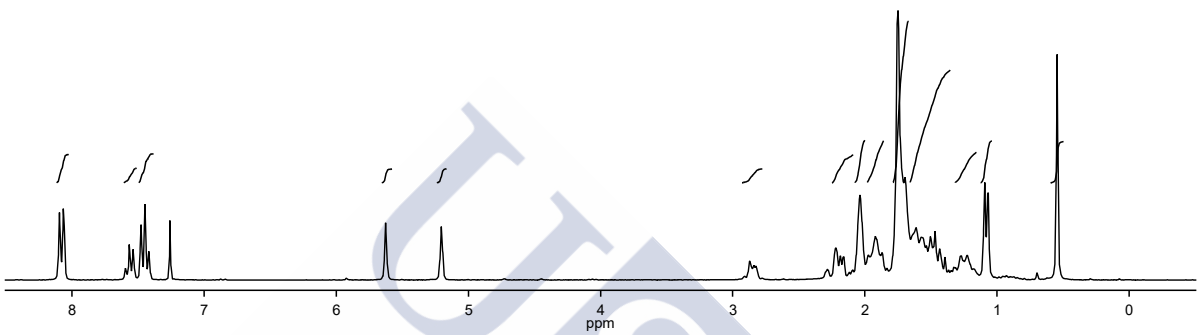
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 211.7 (C, C-4'), 165.6 (C, C=O), 132.8 (CH, C-Ph), 130.3 (C, C-Ph), 129.6 (2×CH, C-Ph), 128.2 (2×CH, C-Ph), 85.0 (C, C-2), 73.0 (CH, C-1), 61.7 (CH), 49.5 (C, C-7a'), 40.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.0 (3xCH_2, C-Adm), 36.8 (3xCH_2, C-Adm), 34.8 (CH), 28.0 (3xCH, C-Adm), 27.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.8 (CH_2), 19.1 (CH_3, C-6), 18.9 (CH_2), 12.4 (CH_3, C-8').



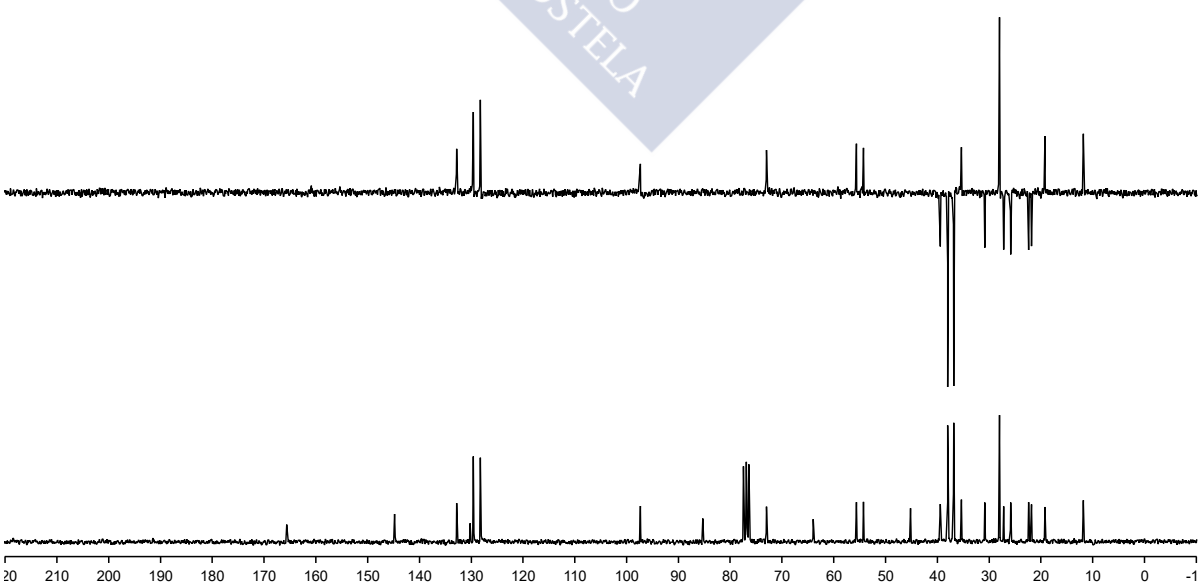


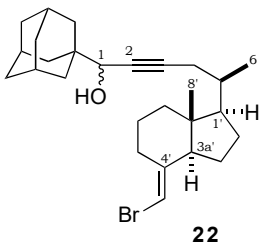
26

^{1}H RMN (250 MHz): δ 8.08 (2H, m, H-Ph), 7.55 (1H, m, H-Ph), 7.45 (2H, m, H-Ph), 5.63 (1H, s, H-CBr), 5.21 (1H, s, H-1), 2.85 (1H, m), 2,25-2.09 (2H, m), 2.07-2.00 (3H, m), 1.98-1.86 (3H, m), 1.79-1.67 (12H, m), 1.66-1.35 (8H, m), 1.31-1.15 (2H, m) 1.08 (3H, d, *J* = 6.2, CH_3-6), 0.54 (3H, s, CH_3-8').



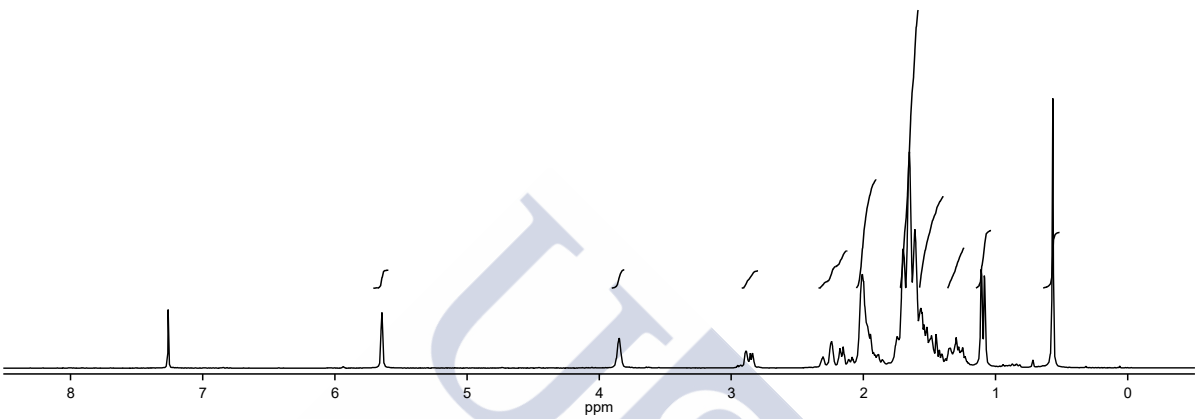
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.6 (C, C=O), 144.8 (C, C-4'), 132.8 (CH, C-Ph), 130.2 (C, C-Ph), 129.6 (2×CH, C-Ph), 128.2 (2×CH, C-Ph), 97.4 (C-CHBr), 85.3 (C, C-2), 73.0 (CH, C-1), 63.9 (C, C-3), 55.6 (CH), 54.3 (CH) 45.2 (C, C-7a'), 39.5 (CH_2), 38.0 (3xCH_2, C-Adm), 36.9 (C, C-Adm), 36.8 (3xCH_2, C-Adm), 35.3 (CH), 30.8 (CH_2), 28.0 (3xCH, C-Adm), 27.2 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.8 (CH_2), 19.2 (CH_3, C-6), 11.8 (CH_3, C-8').



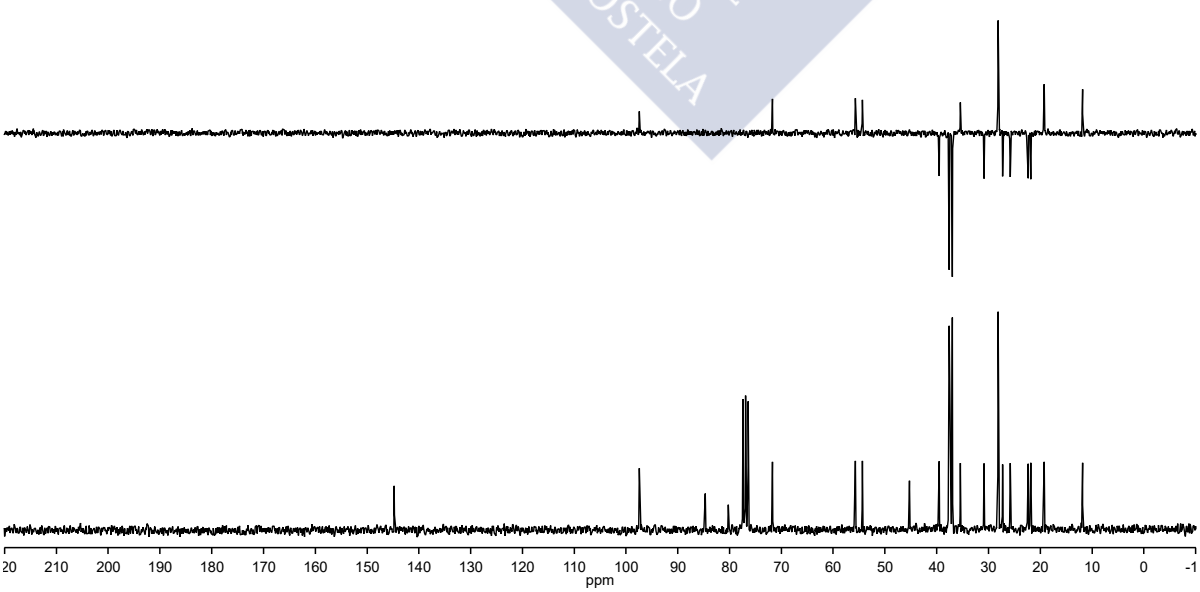


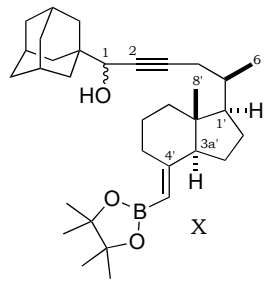
22

^{1}H RMN (250 MHz): δ 5.63 (1H, s, H-CBr), 3.85 (1H, s, H-1), 2.86 (1H, s), 2.34-2.13 (2H, m), 2.05-1.9 (6H, m), 1.72-1.69 (15H, m), 1.57-1.39 (5H, m), 1.36-1.25 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-6), 0.57 (3H, s, CH_3-8').

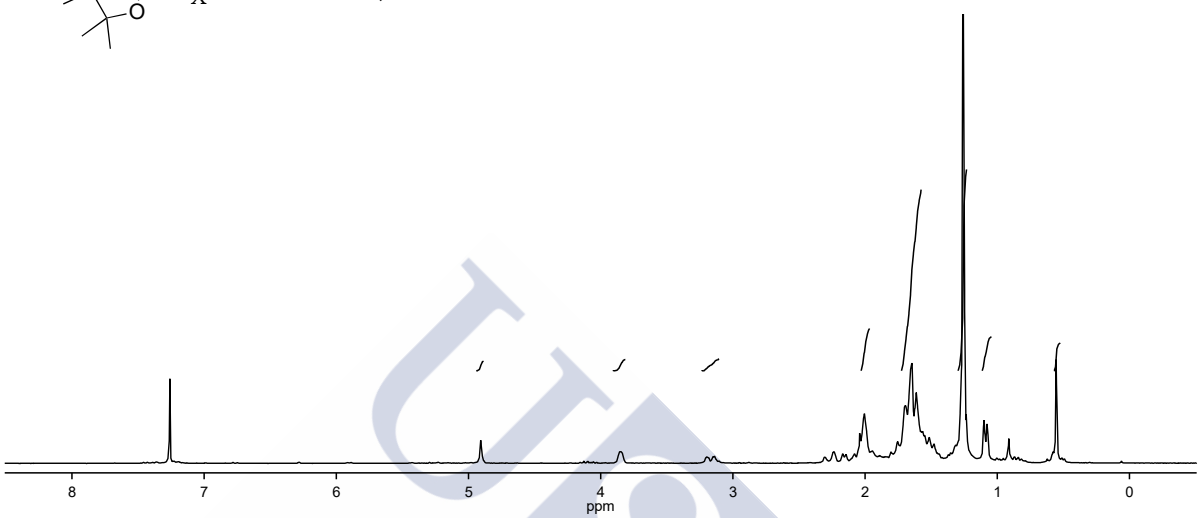


^{13}C RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 144.8 (C, C-4'), 97.4 (C, CHBr), 84.7 (C, C-2), 80.2 (C, C-3), 71.7 (CH, C-1), 55.7 (CH), 54.4 (CH) 45.3 (C, C-7a'), 39.5 (CH_2), 37.6 (3xCH_2, C-Adm), 37.3 (C, C-Adm), 37.0 (3xCH_2, C-Adm), 35.5 (CH), 30.9 (CH_2), 28.1 (3xCH, C-Adm), 27.3 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.2 (CH_3, C-6), 11.8 (CH_3, C-8').

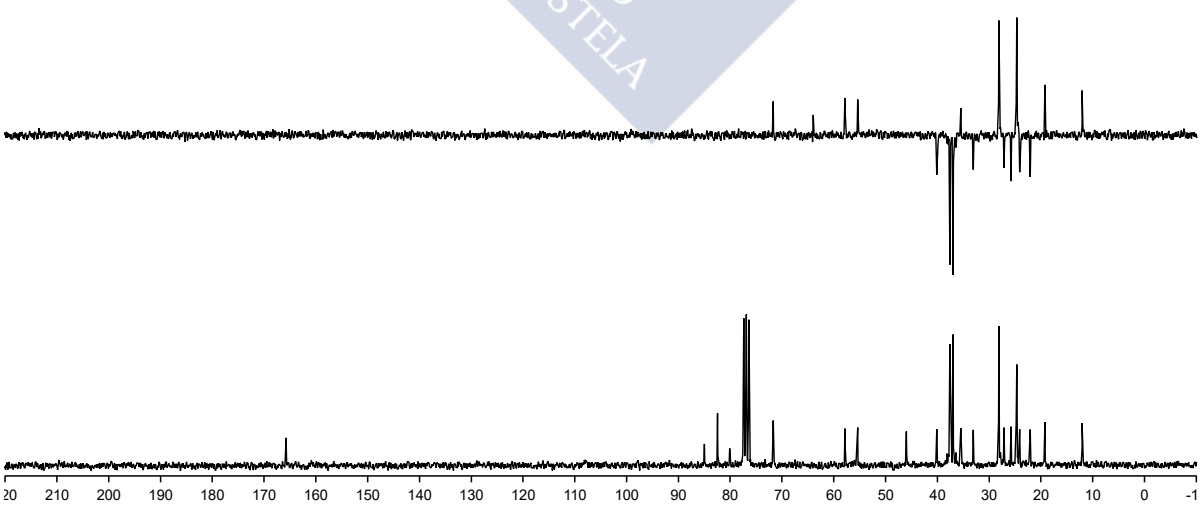


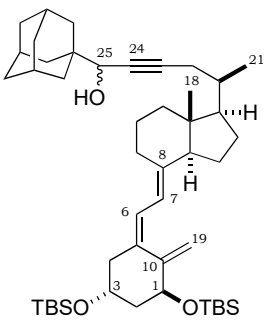


^{1}H RMN (250 MHz): δ 4.90 (1H, s, H-CBr), 3.84 (1H, s, H-1), 3.16 (1H, s), 2.03-1.97 (4H, m), 1.72-1.57 (18H, m), 1.29-1.23 (8H, m; 12H, s, 2xMe_2C-pin), 1.08 (3H, d, *J* = 6.1, CH_3-6), 0.54 (3H, s, CH_3-8').



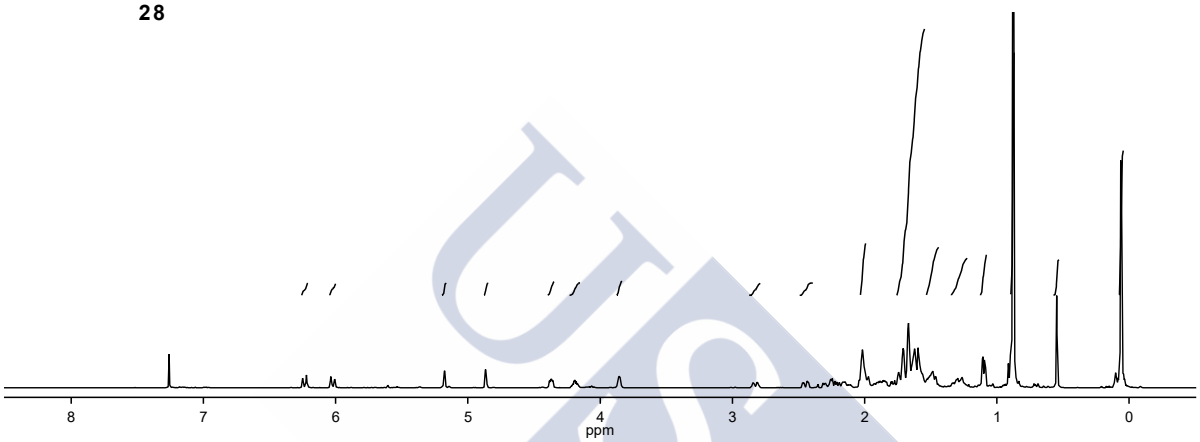
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 165.7 (C, C-4'), 85.0 (C, C-2), 82.4 (C, 2xC-pin), 80.1 (C, C-3), 71.7 (CH, C-1), 57.8 (CH), 55.4 (CH) 46.0 (C, C-7a'), 40.1 (CH_2), 37.6 (3xCH_2, C-Adm), 37.3 (C, C-Adm), 37.0 (3xCH_2, C-Adm), 35.5 (CH), 33.1 (CH_2), 28.1 (3xCH, C-Adm), 27.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 24.7 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.7 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.1 (CH_2), 22.1 (CH_2), 19.2 (CH_3, C-6), 12.0 (CH_3, C-8').



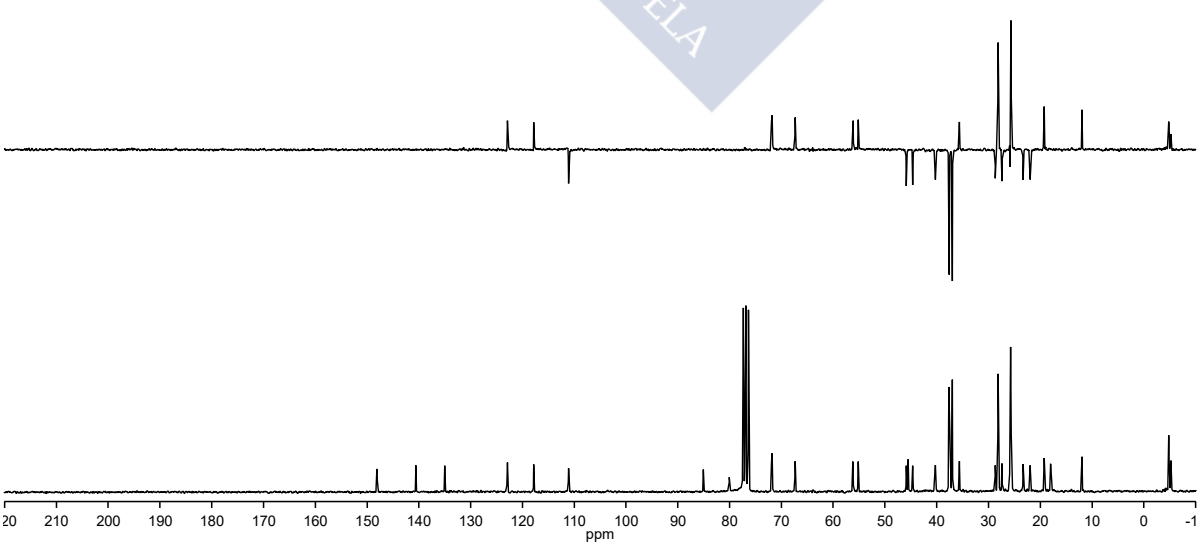


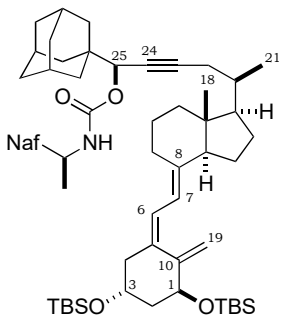
28

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.18 (1H, d, *J* = 2.4, H-19), 4.87 (1H, d, *J* = 2.4, H-19), 4.37 (1H, dd, *J* = 6.8, *J* = 3.6, H-1), 4.19 (1H, dt, *J* = 7.4, *J* = 3.7, H-3), 3.85 (1H, s, H-25), 2.82 (1H, d, *J* = 11.8, *J* = 3.8), 2.45 (1H, d, *J* = 13.3, *J* = 3.8), 2.03-1.99 (4H, m), 1.76-1.55 (22H, m), 1.53-1.44 (4H, m), 1.34-1.22 (3H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-21), 0.88 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.55 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si).).



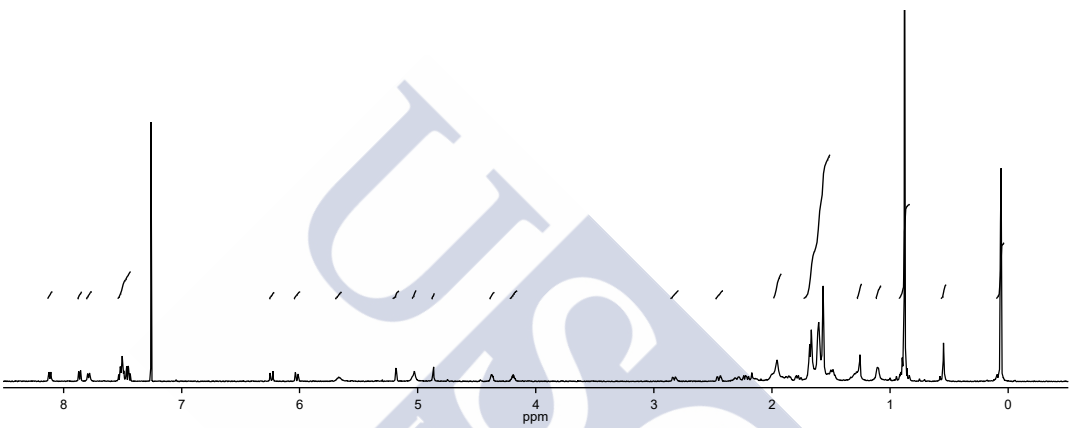
^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.1 (C, C-10), 140.6 (C, C-8), 134.9 (C, C-5), 122.9 (CH, C-6), 117.8 (CH, C-7), 111.1 (CH_2, C-19), 85.1 (C, C-24), 80.1 (C, C-23), 71.9 (CH, C-1), 71.7 (CH, C-25), 67.4 (CH, C-3), 56.2 (CH, C-17) 55.2 (CH-14), 45.9 (CH_2, C-4) 45.5 (C, C-13), 44.6 (CH_2, C-2), 40.3 (CH_2, C-12), 37.6 (3xCH_2, C-Adm), 37.3 (C, C-Adm), 37.0 (3xCH_2, C-Adm), 28.7 (CH_2, C-15), 28.1 (3xCH, C-Adm), 27.4 (CH_2, C-16), 25.8 (CH_2), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.7 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.3 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.3 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 11.9 (CH_3, C-18), -4.8 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.9 (CH_3, MeSi),-5.2 (CH_3, MeSi).



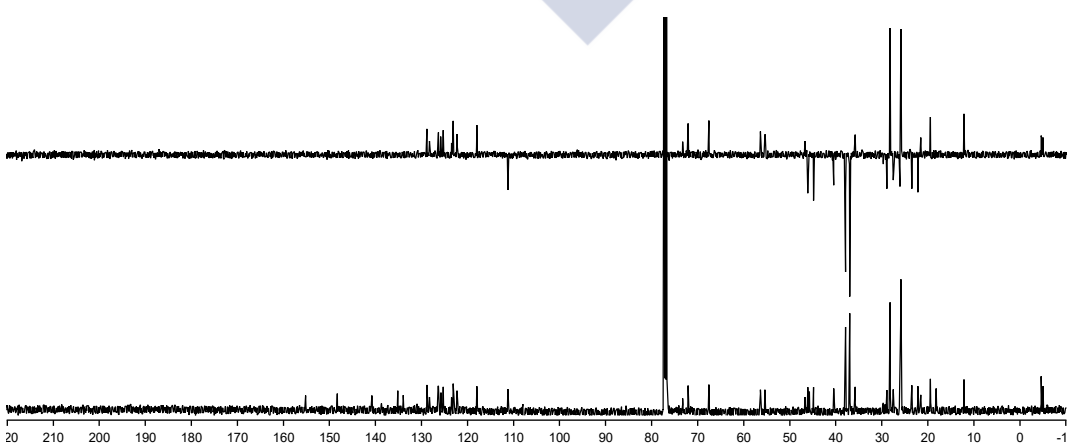


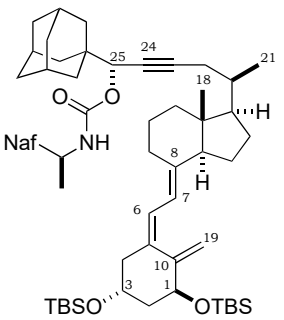
(25*S*)-7

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (1H, d, *J* = 8.1, H-Naft), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.2, *J* = 1.7, H-Naft), 7.79 (1H, d, *J* = 7.9, H-Naft), 7.54-7.43 (4 H, m, H-Naft), 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.67 (1H, m, H-Carb), 5.18 (1H, d, *J* = 2.5, H-19), 5.03 (1H, s, H-25), 4.87 (1H, d, *J* = 2.1, H-19), 4.37 (1H, dd, *J* = 6.9, *J* = 3.5, H-1), 4.19 (1H, m, dt, *J* = 7.5, *J* = 3.6, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 13.5), 2.45 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.7), 1.98-1.92 (4H, m), 1.73-1.51 (23H, m), 1.28 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-21), 0.88 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.55 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si).



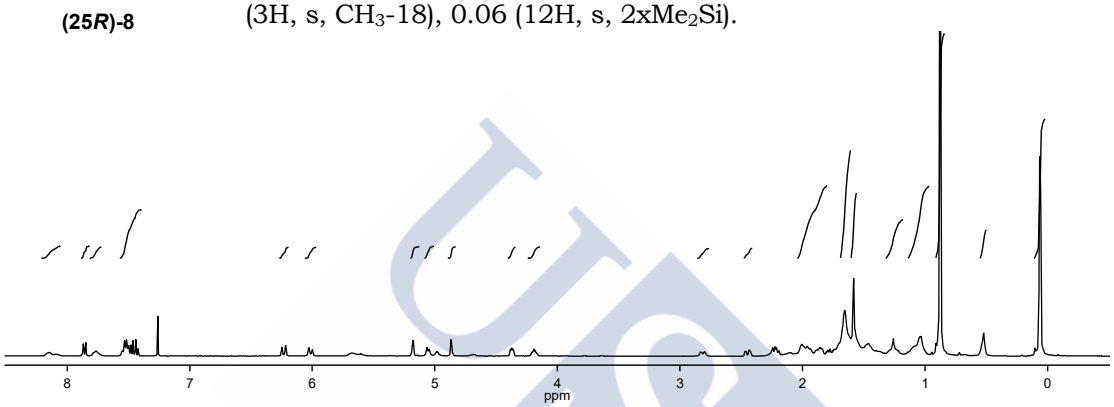
^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.2 (C, C=O), 148.3 (C, C-10), 140.8 (C, C-8), 135.1 (C, C-5), 133.9 (C) 128.8 (CH), 128.2 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 125.3 (CH), 123.4 (CH), 123.1 (CH), 122.7 (CH), 117.9 (CH), 111.2 (CH_2), 73.2 (CH), 72.1 (CH), 67.5 (CH), 56.3 (CH) 55.4 (CH), 46.7 (CH) 46.1 (CH_2), 45.7 (C), 44.8 (CH_2), 40.5 (CH_2), 37.9 (3xCH_2, C-Adm), 37.1 (C, C-Adm), 36.9 (3xCH_2, C-Adm), 35.8 (CH), 28.8 (CH_2), 28.22 (3xCH, C-Adm), 28.18 (CH), 27.5 (CH_2), 26.1 (CH), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 2165 (CH), 19.4 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 12.1 (CH_3, C-18), -4.6 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.7 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi).



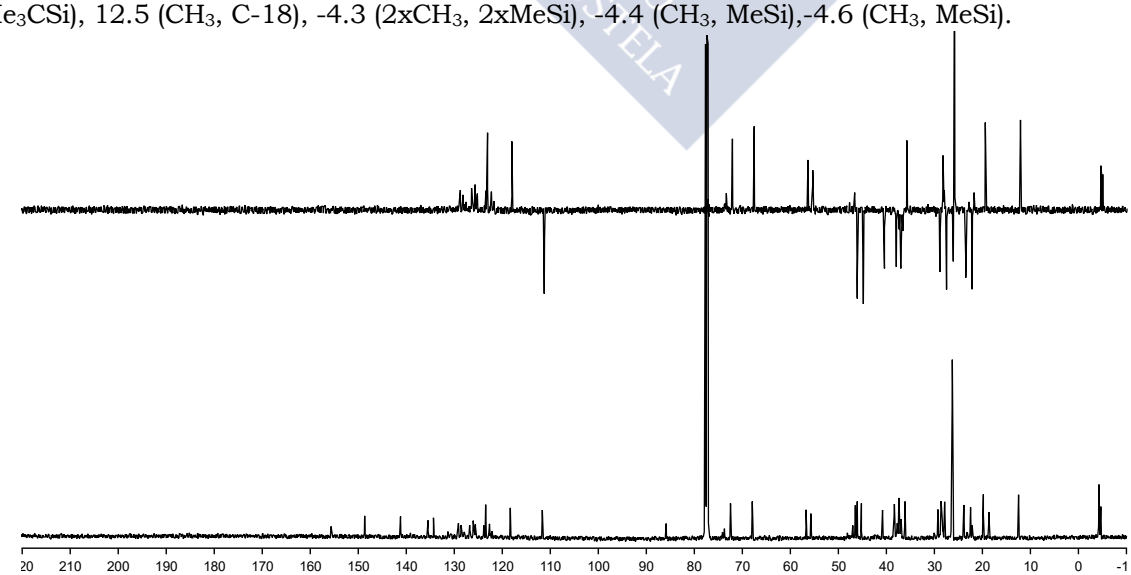


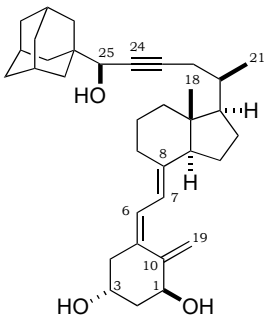
(25*R*)-8

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (1H, d, H-Naft), 7.86 (1H, d, *J* = 7, *J* =1.4, H-Naft), 7.79 (1H, d, *J* = 8.9, H-Naft), 7.57-7.39 (4 H, m, H-Naft), 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.1, H-6 y H-7), 5.67 (1H, m, H-Carb), 5.18 (1H, d, *J* = 2.1, H-19), 5.05 (1H, s, H-25), 4.86 (1H, d, *J* = 2.4, H-19), 4.37 (1H, dd, *J* = 6.8, *J* = 3.5, H-1), 4.19 (1H, dt, *J* = 7.5, *J* = 3.8, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 11.2), 2.45 (1H, dd, *J* = 13.2, *J* = 3.7), 2.04-1.80 (7H, m), 1.69-1.61 (10H, m), 1.60-1.56 (6H, m), 1.32-1.18 (4H, m), 1.14-0.96 (7H, m), 0.91-0.84 (21H, s, CH_3-21, 2xMe_3CSi), 0.55 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si).



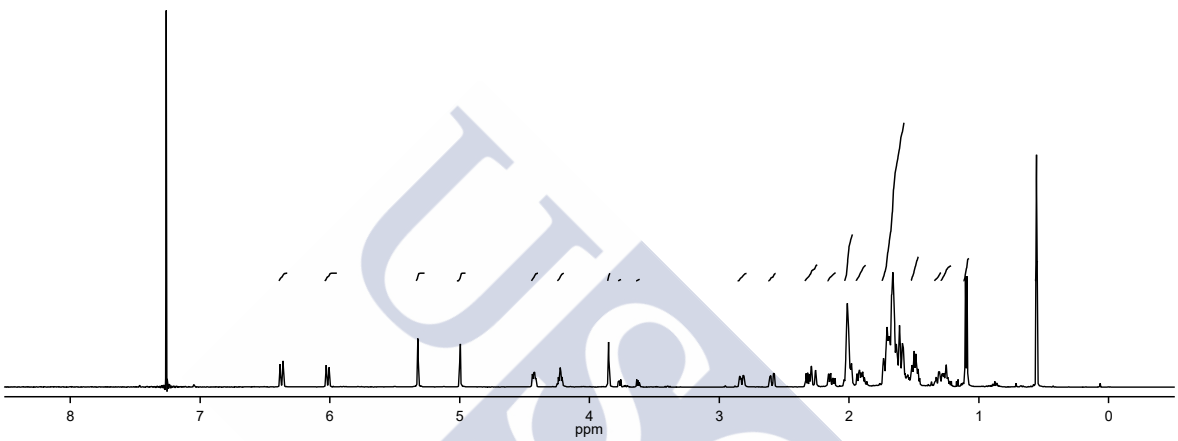
^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.6 (C, C=O), 148.7 (C, C-10), 141.2 (C, C-8), 135.5 (C, C-5), 134.3 (C), 131.3 (C) 129.2 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 123.8 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 122.1 (CH), 118.4 (CH), 111.6 (CH_2), 85.9 (C), 73.7 (CH), 72.5 (CH), 67.9 (CH), 56.7 (CH), 55.7 (CH), 47.0 (CH) 46.5 (CH_2), 46.1 (C), 45.2 (CH_2), 40.8 (CH_2), 38.4 (3xCH_2, C-Adm), 37.7 (C, C-Adm), 37.4 (3xCH_2, C-Adm), 36.9 (CH_2), 36.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.6 (3xCH, C-Adm), 28.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.3 (3xCH_3, Me_3CSi), 26.2 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.8 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.1 (CH), 19.8 (CH_3, C-21), 18.6 (C, Me_3CSi), 18.5 (C, Me_3CSi), 12.5 (CH_3, C-18), -4.3 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.4 (CH_3, MeSi),-4.6 (CH_3, MeSi).



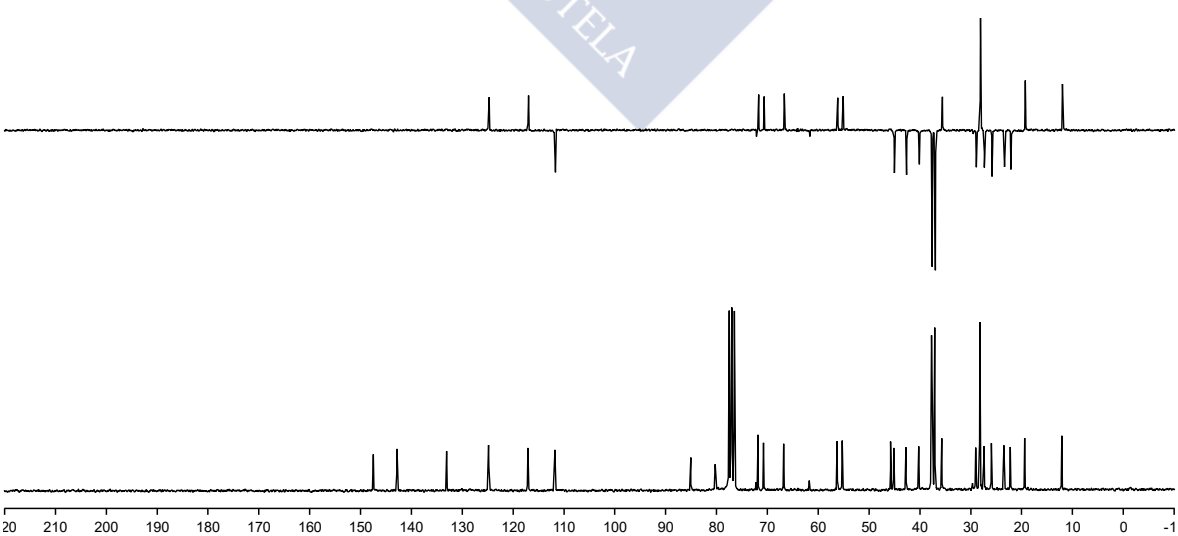


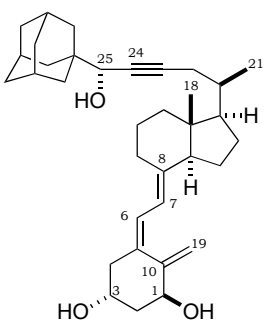
(25*S*)-1

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 y 6.01 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 4.99 (1H, s, H-19), 4.42 (1H, dd, *J* = 7.9, *J*= 4.3, H-1), 4.22 (1H, dt, *J*= 6.8, *J*= 3.5, H-3), 3.85 (1H, s, H-25), 2.82 (1H, d, *J*= 12.3, *J*= 4.3), 2.58 (1H, d, *J* = 13.5, *J*= 3.6), 2.34-2.24 (1H, m), 2.17-2.11 (1H, m), 2.04-1.96 (4H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.74-1.64 (8H, m), 1.64-1.57 (4H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.34-1.19 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J* = 6.5 CH_3-21), 0.55 (3H, s, CH_3-18).

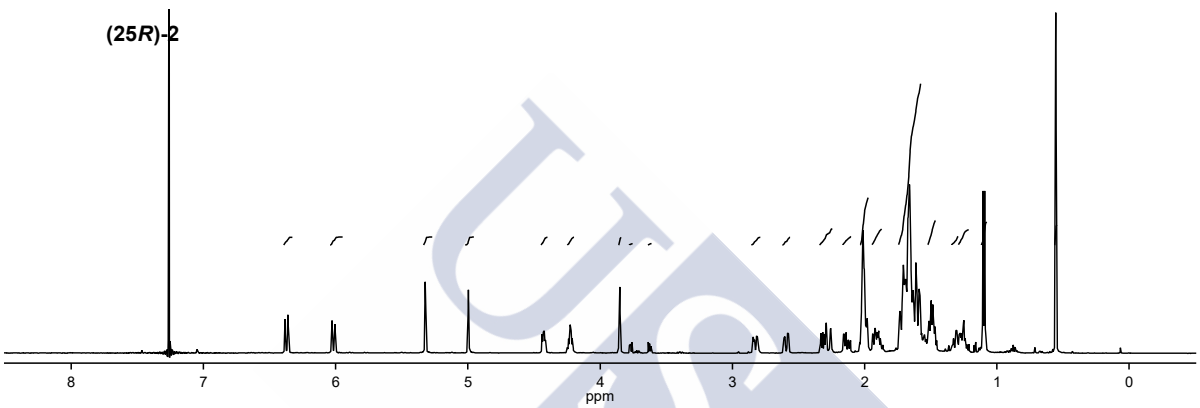


^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.5 (C, C-10), 142.3 (C, C-8), 133.1 (C, C-5), 124.8 (CH, C-6), 117.1 (CH, C-7), 111.8 (CH_2, C-19), 85.1 (C, C-24), 80.2 (C, C-23), 71.9 (CH, C-1), 70.8 (CH, C-25), 66.8 (CH, C-3), 56.3 (CH, C-17) 55.3 (CH-14), 45.8 (C, C-13), 45.0 (CH_2, C-4) 42.5 (CH_2, C-2), 40.3 (CH_2, C-12), 37.7 (3xCH_2, C-Adm), 37.5 (C, C-Adm), 37.1 (3xCH_2, C-Adm), 35.7 (CH), 29.1 (CH_2, C-15), 28.2 (3xCH, C-Adm), 27.4 (CH_2, C-16), 26.0 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 19.4 (CH_3, C-21), 12.1 (CH_3, C-18).

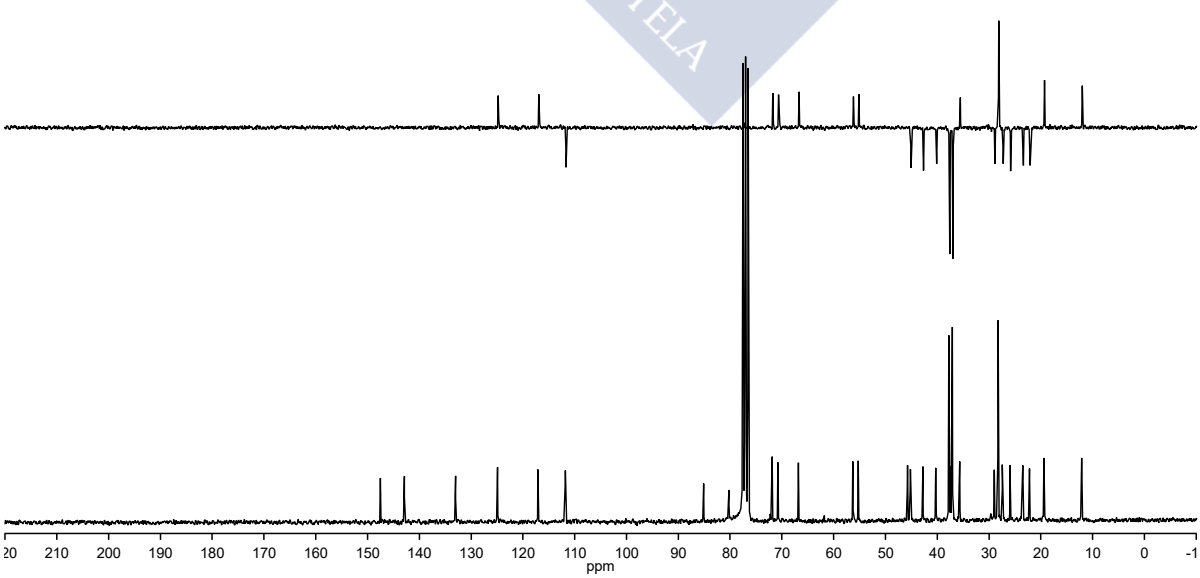


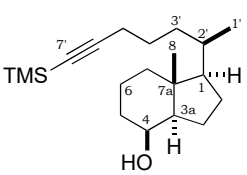


^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.37 y 6.02 (sistema AB, 2H, d, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 5.00 (1H, s, H-19), 4.43 (1H, dd, *J*= 7.9, *J*= 4.3, H-1), 4.22 (1H, dt, *J*= 6.8, *J* = 3.6, H-3), 3.85 (1H, s, H-25), 2.82 (1H, d, *J*= 12.2, *J*= 4.2), 2.58 (1H, d, *J* = 13.4, *J*= 3.6), 2.34-2.24 (1H, m), 2.16-2.10 (1H, m), 2.03-1.97 (6H, m), 1.94-1.87 (2H, m), 1.74-1.57 (21H, m), 1.52-1.46 (3H, m), 1.34-1.29 (1H, m), 1.29-1.21 (2H, m), 1.10 (3H, d, *J*= 6.5, CH_3-21), 0.55 (3H, s, CH_3-18).



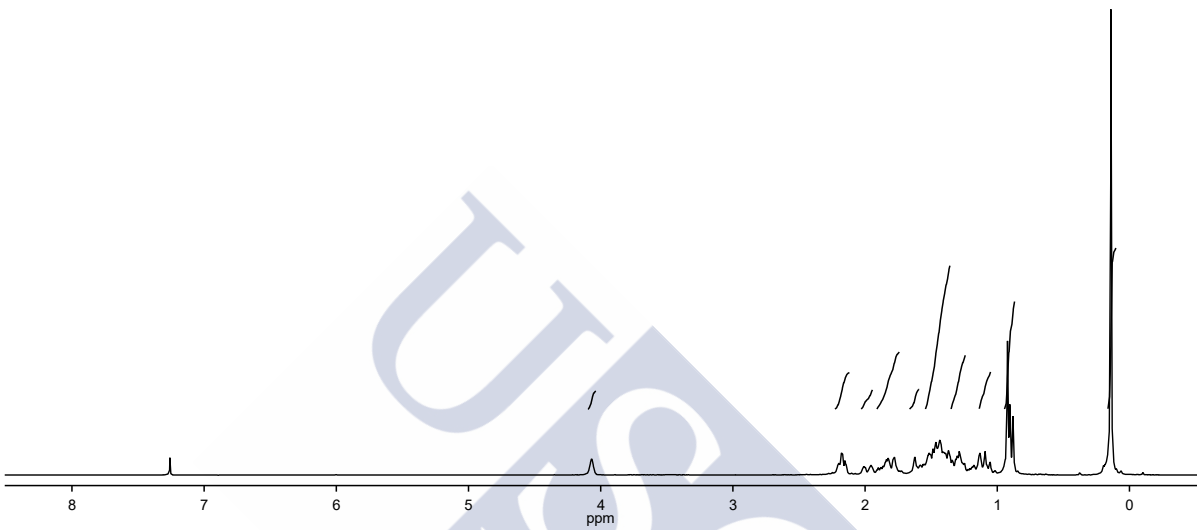
^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.6 (C, C-10), 142.9 (C, C-8), 133.0 (C, C-5), 124.9 (CH, C-6), 117.1 (CH, C-7), 111.8 (CH_2, C-19), 85.1 (C, C-24), 80.2 (C, C-23), 71.9 (CH, C-1), 70.8 (CH, C-25), 66.8 (CH, C-3), 56.3 (CH, C-17), 55.3 (CH, C-14), 45.8 (C, C-13), 45.0 (CH_2, C-4) 42.8 (CH_2, C-2), 40.1 (CH_2, C-12), 37.8 (3xCH_2, C-Adm), 37.5 (C, C-Adm), 37.1 (3xCH_2, C-Adm), 35.7 (CH), 29.1 (CH_2, C-15), 28.3 (3xCH, C-Adm), 27.4 (CH_2, C-16), 26.0 (CH_2), 23.5 (CH_2), 22.2 (CH_2), 19.4 (CH_3, C-21), 12.1 (CH_3, C-18).



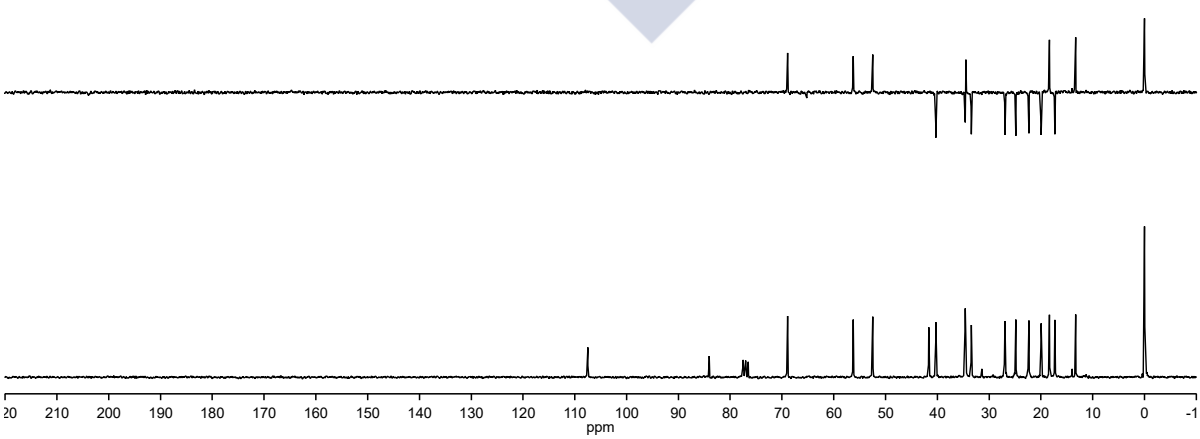


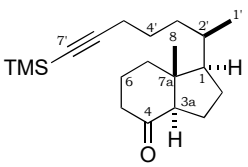
31

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07 (1H, s, H-4), 2.17 (2H, td, *J* = 6.5, *J* = 3.2, CH_2-5'), 1.99 (1H, d, *J* = 14, H-5), 0.92 (3H, s, CH_3-8), 0.90 (3H, d, *J* = 6.7, CH_3-1'), 0.14 (s, 9H, Me_3Si).



^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 107.5 (C, C-6'), 84.0 (C, C-7'), 68.9 (CH, C-4), 56.3 (CH, C-1), 52.5 (CH, C-3a), 41.6 (C, C-7a), 40.3 (CH_2, C-7), 34.6 (CH_2, C-5), 34.5 (CH, C-2'), 33.5 (CH_2, C-3), 27.0 (CH_2, C-2), 24.9 (CH_2, C-5'), 22.5 (CH_2, C-4'), 19.9 (CH_2, C-3'), 18.4 (CH_3, C-1'), 17.3 (CH_2, C-6), 13.3 (CH_3, C-8), 0.0 ($3xCH_3$, Me_3Si).



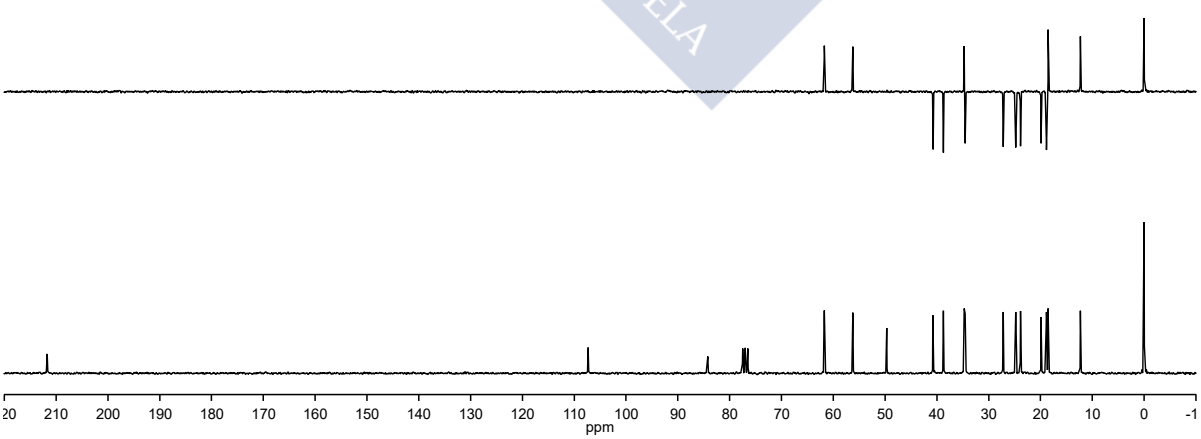


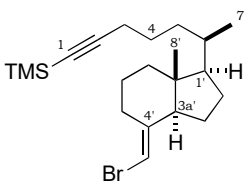
39

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 2.37 (1H, dd, *J* = 10.6, *J* = 7.5, H-5), 0.88 (3H, d, *J* = 5.2, CH_3-1'), 0.56 (3H, s, CH_3-8), 0.06 (9H, s, Me_3Si).



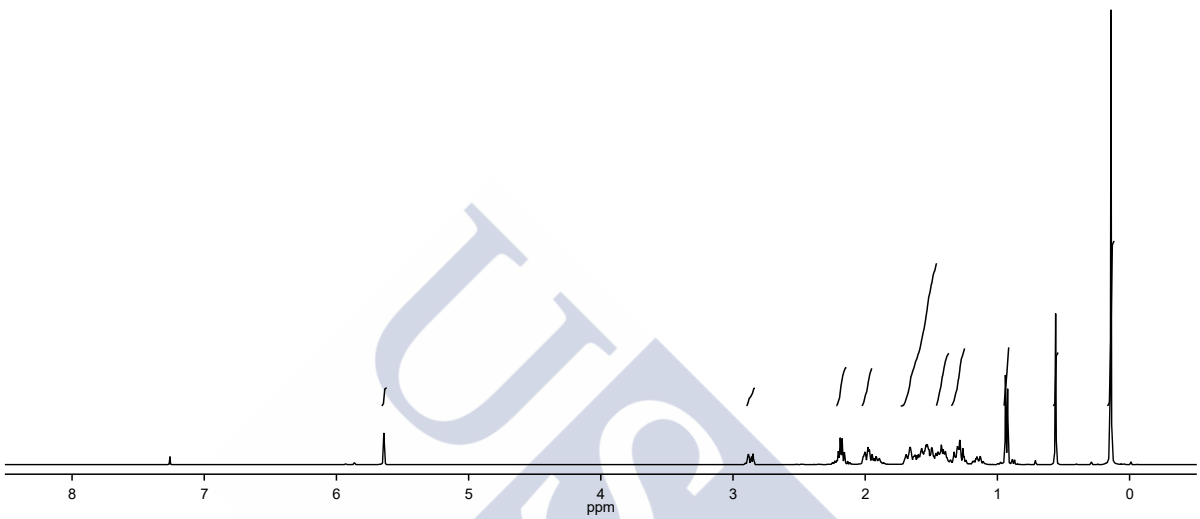
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 211.7 (C, C-4), 107.3 (C, C-7'), 84.3 (C, C-6'), 61.8 (CH, C-3a), 56.2 (CH, C-1), 49.7 (C, C-7a), 40.8 (CH_2, C-7), 38.8 (CH_2, C-5), 34.7 (CH, C-2'), 34.5 (CH_2, C-3), 27.2 (CH_2, C-2), 24.8 (CH_2, C-5'), 23.9 (CH_2, C-4'), 19.9 (CH_2, C-3'), 18.9 (CH_2, C-6), 18.5 (CH_3, C-1'), 12.3 (CH_3, C-8), 0.0 (3xCH_3, Me_3Si).



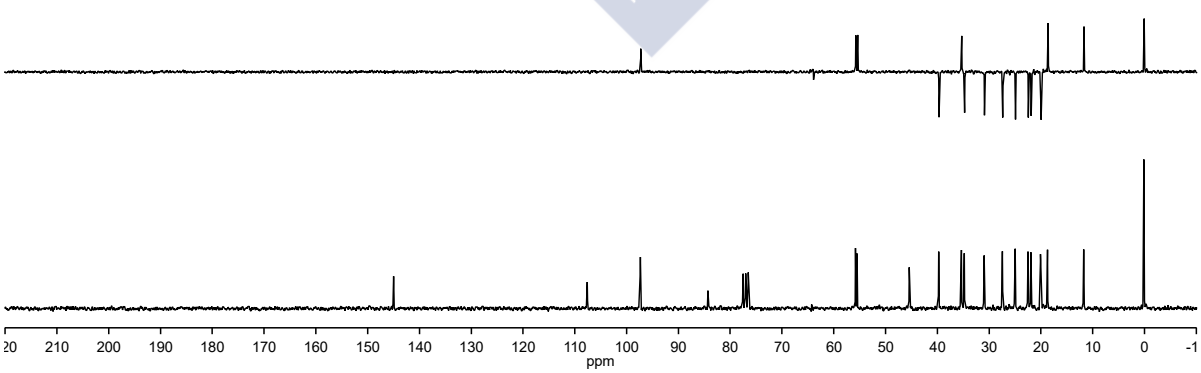


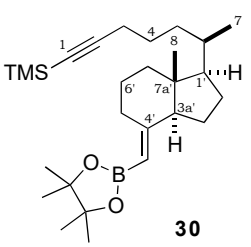
40

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.64 (1H, s, HCBr), 2.86 (1H, m, H-5'), 2.20 (1H, d, *J* = 6.2, H-3), 2.17 (1H, d, *J* = 6.6, H-3), 0.93 (3H, d, *J* = 6.2, CH_3-7), 0.56 (3H, s, CH_3-8'), 0.14 (9H, s, Me_3Si).



^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (C, C-4'), 107.5 (C, C-1), 97.4 (CH, CHBr), 84.3 (C, C-2), 55.9 (CH, C-3a'), 55.5 (CH, C-1'), 45.4 (C, C-7a'), 39.8 (CH_2, C-7'), 35.4 (CH, C-6), 34.8 (CH_2, C-5'), 31.0 (CH_2, C-3'), 27.4 (CH_2, C-2'), 25.0 (CH_2, C-3), 22.5 (CH_2, C-4), 22.0 (CH_2, C-5), 20.1 (CH_2, C-6'), 18.7 (CH_3, C-7), 11.8 (CH_3, C-8'), 0.14 (3xCH_3, Me_3Si).



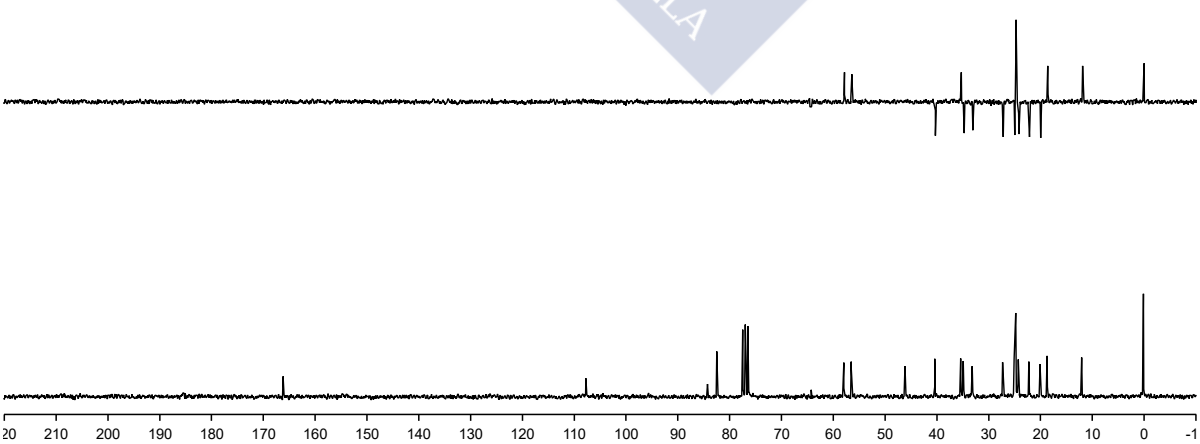


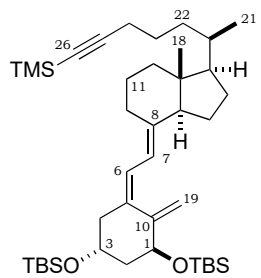
30

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.90 (1H, s, HCB), 3.16 (1H, dd, *J* = 11.6, *J* = 2.9, H-5'), 2.17 (2H, td, *J* = 6.6, *J* = 2, CH_2-3), 1.26 (12H, s, 4xMeCOB), 1.17-1.04 (1H, m), 0.91 (3H, d, *J* = 5.8, CH_3-7), 0.54 (3H, s, CH_3-8'), 0.12 (9H, s, Me_3Si).



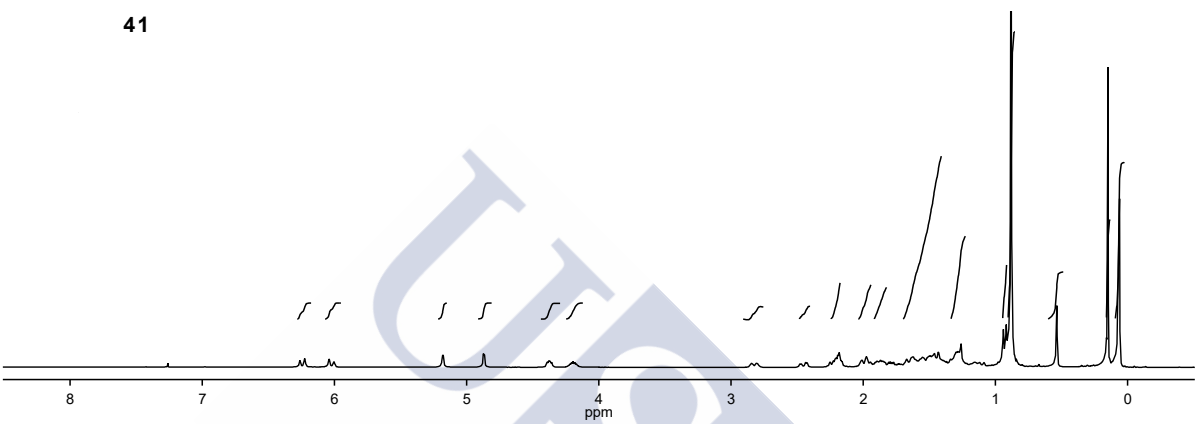
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.2 (C, C-4'), 107.8 (C, C-1), 84.3 (C, C-2), 82.5 (2xC, 2xMeCOB), 58.0 (CH, C-3a'), 56.5 (CH, C-1'), 46.2 (C, C-7a'), 40.4 (CH_2, C-7'), 35.4 (CH, C-6), 34.9 (CH_2, C-5'), 33.2 (CH_2, C-3'), 27.3 (CH_2, C-2'), 25.1 (CH_2, C-3), 24.9 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.8 (2xCH_3, 2xMeCOB), 24.3 (CH_2, C-4), 22.2 (CH_2, C-5), 20.1 (CH_2, C-6'), 18.8 (CH_3, C-7), 12.1 (CH_3, C-8'), 0.2 (3xCH_3, Me_3Si).



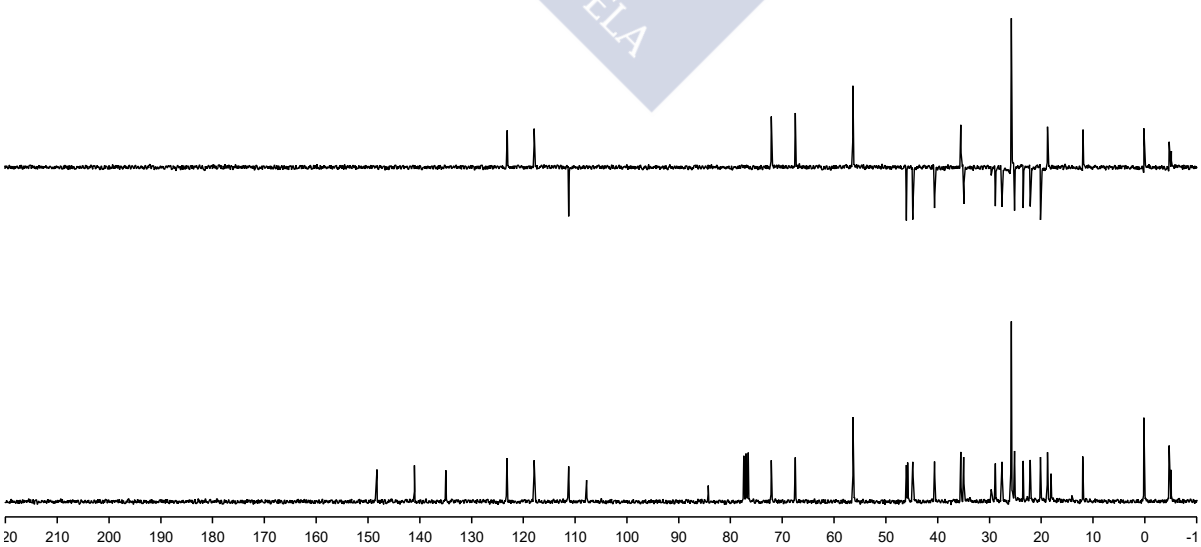


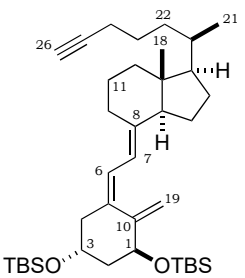
41

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.18 (1H, d, *J* = 2.5, H-19), 4.87 (1H, d, *J* = 2.5, H-19), 4.37 (1H, dd, *J*= 6.7, *J*= 3.6, H-1), 4.19 (1H, dt, *J*= 7.4, *J*= 3.6, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 10.8), 2.45 (1H, dd, *J*= 13.2, *J*= 4), 0.93 (3H, d, *J* = 6.3, CH_3-21), 0.88 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.54 (3H, s, CH_3-18), 0.15 (9H, s, Me_3Si), 0.07 (6H, s, 2xMeSi), 0.06 (6H, s, 2xMeSi).).



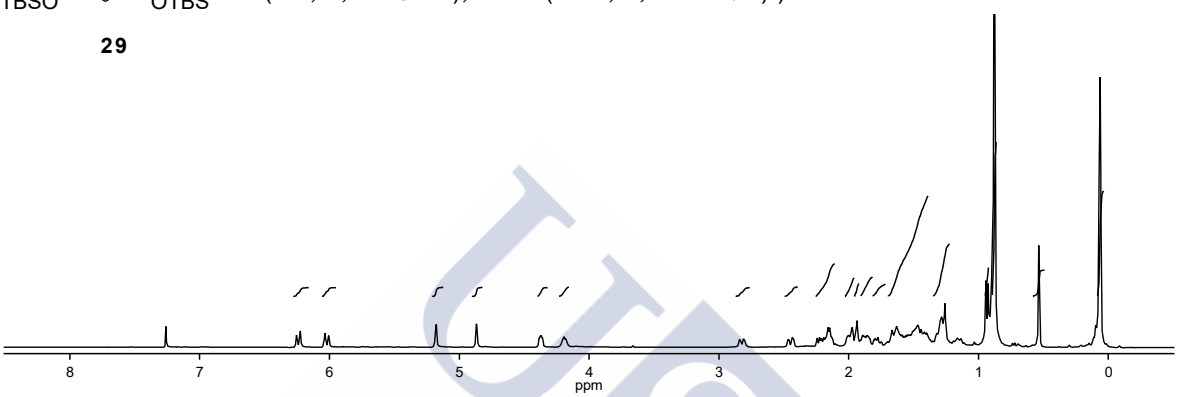
^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (C, C-10), 141.0 (C, C-8), 134.9 (C, C-5), 123.2 (CH, C-6), 117.9 (CH, C-7), 111.3 (CH_2, C-19), 107.8 (C, C-26), 84.3 (C, C-25), 72.1 (CH, C-1), 67.5 (CH, C-3), 56.4 (2xCH, C-17 y C-14), 46.1 (C, C-13), 45.8 (CH_2, C-4), 44.8 (CH_2, C-2), 40.6 (CH_2, C-12), 35.5 (CH, C-20), 35.0 (CH_2, C-9), 28.9 (CH_2, C-15), 27.6 (CH_2, C-16), 25.9 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.2 (CH_2, C-24), 23.5 (CH_2, C-23), 22.1 (CH_2, C-22), 20.1 (CH_2, C-11), 18.8 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 12.0 (CH_3, C-18), 0.17 (3xCH_3, Me_3Si), -4.7 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.8 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi).



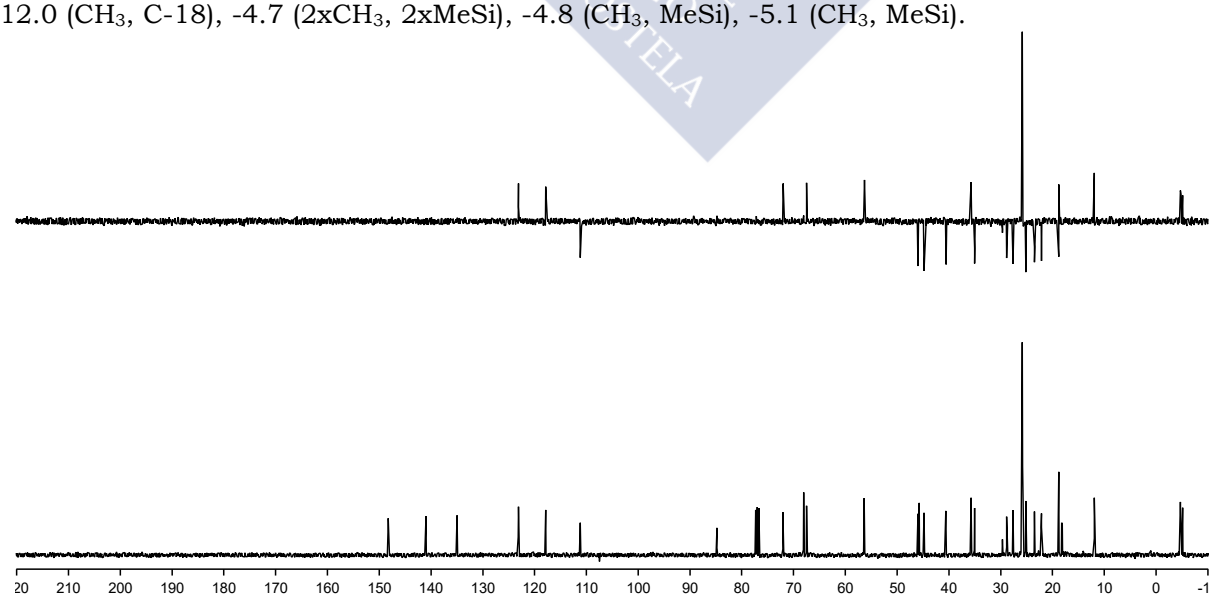


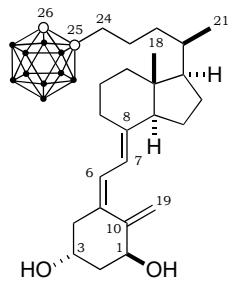
29

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.24 y 6.02 (sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.18 (d, 1H, *J* = 2.6, H-19), 4.87 (1H, d, *J* = 2.6, H-19), 4.37 (1H, dd, *J*= 6.7, *J*= 3.7, H-1), 4.19 (1H, dt, *J*= 7.4, *J*= 3.6, H-3), 2.82 (1H, d, *J* = 13.2,), 2.45 (1H, d, *J* = 13.3), 1.94 (1H, t, *J* = 2.6, H-27), 0.93 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-21), 0.87 (18H, s, 2xMe_3CSi), 0.54 (3H, s, CH_3-18), 0.06 (12H, s, 2xMe_2Si).).



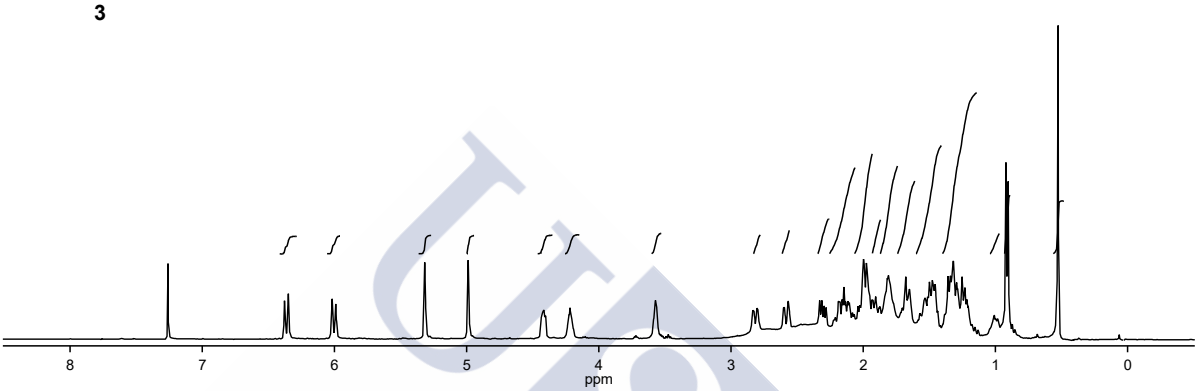
^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (C, C-10), 141.0 (C, C-8), 134.9 (C, C-5), 123.1 (CH, C-6), 117.9 (CH, C-7), 111.2 (CH_2, C-19), 84.8 (C, C-25), 72.0 (CH, C-1), 68.1 (CH, C-26), 67.5 (CH, C-3), 56.4 y 56.3 (CH, C-17 y C-14), 46.0 (CH_2, C-4), 45.8 (C, C-13), 44.8 (CH_2, C-2), 40.6 (CH_2, C-12), 35.7 (CH, C-20), 35.1 (CH_2, C-9), 29.7 (CH_2, C-11), 28.8 (CH_2, C-15), 27.7 (CH_2, C-16), 25.9 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.8 (3xCH_3, Me_3CSi), 25.2 (CH_2, C-24), 23.5 (CH_2, C-23), 22.1 (CH_2, C-22), 18.8 (CH_3, C-21), 18.2 (C, Me_3CSi), 18.1 (C, Me_3CSi), 12.0 (CH_3, C-18), -4.7 (2xCH_3, 2xMeSi), -4.8 (CH_3, MeSi), -5.1 (CH_3, MeSi).



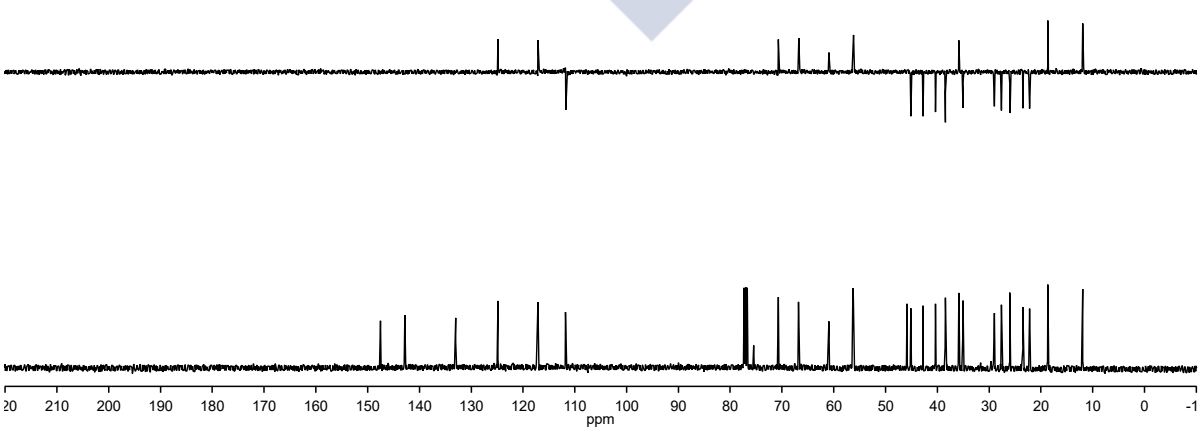


3

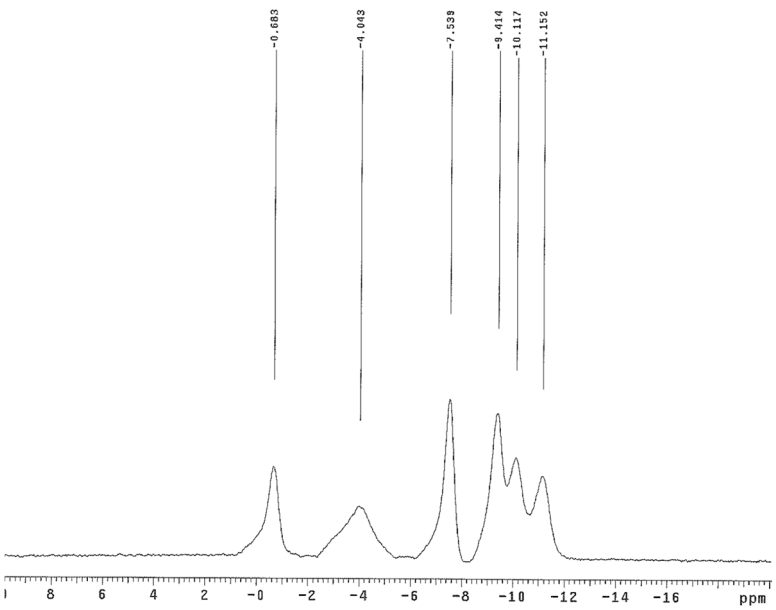
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 y 6.00 (sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 4.99 (1H, s, H-19), 4.42 (1H, m, H-1), 4.22 (1H, m, H-3), 3.57 (1H, s, H-26), 3.05-1.18 (10H, br, BH), 2.82 (1H, br d, *J* = 12.9), 2.58 (1H, br, d, *J* = 13.3), 2.30 (1H, dd, *J*= 13.4, *J*= 6.5), 1.04-0.97 (1H, m), 0.91 (3H, d, *J* = 6.4, CH_3-21), 0.53 (3H, s, CH_3-18).



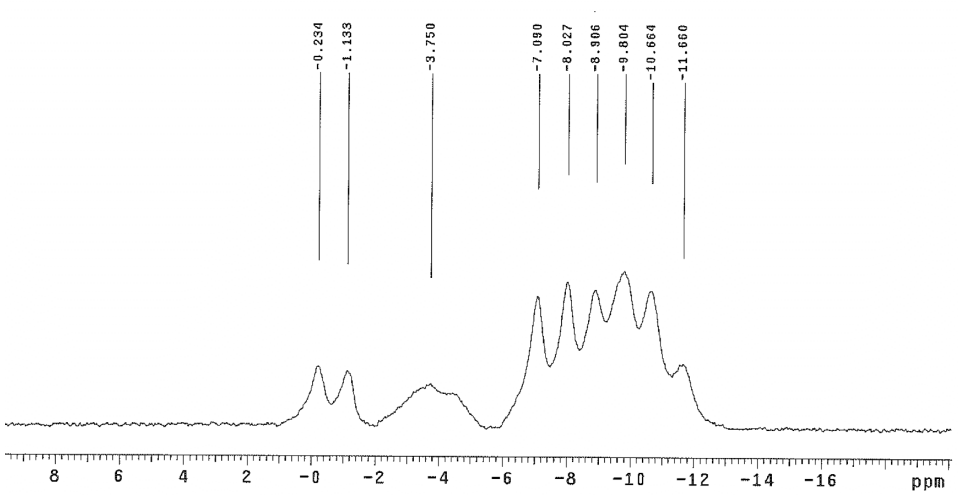
^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 147.5 (C, C-10), 142.8 (C, C-8), 133.0 (C, C-5), 124.9 (CH, C-6), 117.1 (CH, C-7), 111.8 (CH_2, C-19), 75.5 (C, C-25), 70.7 (CH, C-1), 66.8 (CH, C-3), 61.0 (CH, C-26), 56.3 y 56.2 (CH, C-14 y C-17), 45.8 (C, C-13), 45.2 (CH_2, C-4), 42.8 (CH_2, C-2), 40.4 (CH_2, C-12), 38.5 (CH_2, C-24), 35.8 (CH, C-20), 35.1 (CH_2, C-9), 29.0 (CH_2, C-15), 27.6 (CH_2, C-16), 26.1 (CH_2, C-11), 23.5 (CH_2, C-23), 22.2 (CH_2, C-22), 18.7 (CH_3, C-21), 12.0 (CH_3, C-18).

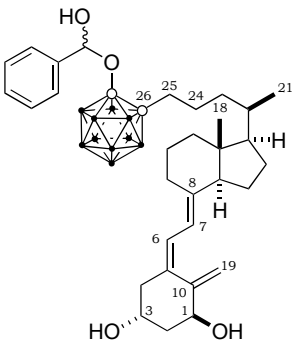


^{11}B RMNac (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -0.23 -1.13, -3.75, -7.09, -8.03, -9.80,-10.67,-11.66.



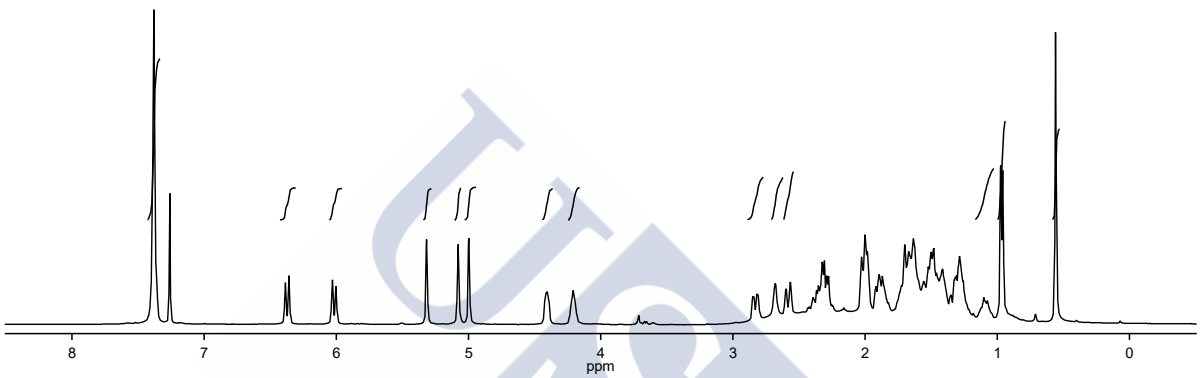
^{11}B RMNdec (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -0.68, -4.04, -7.54, -9.41, -10.12, -11.15.



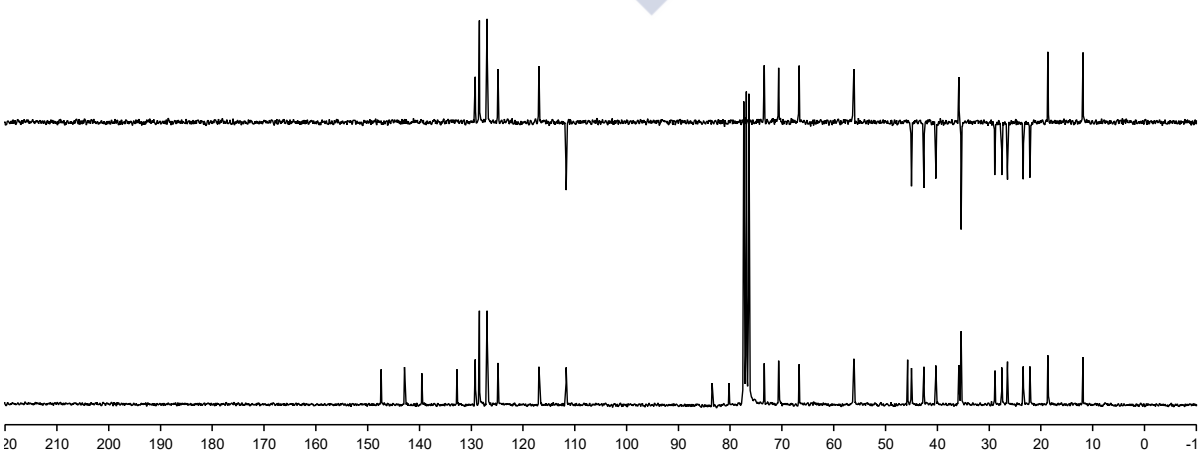


45

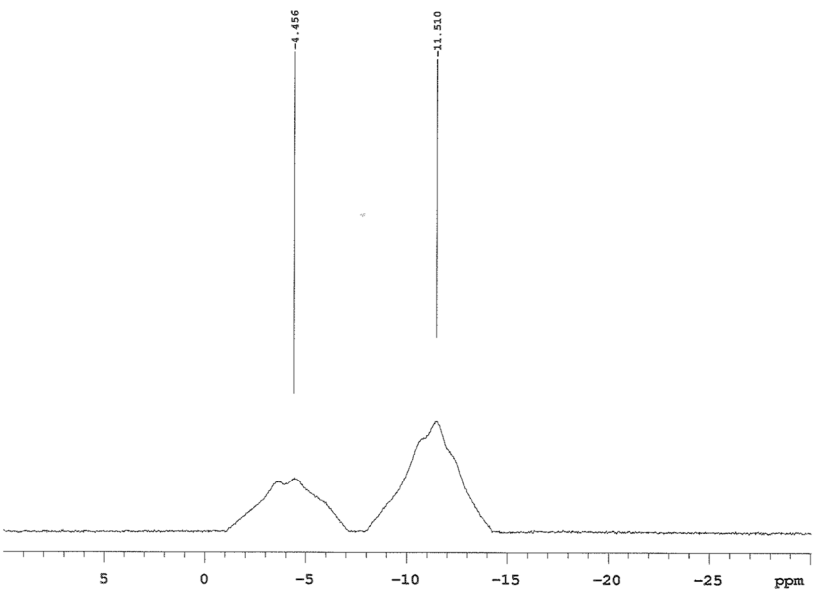
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (5H, s, H-Ph), 6.36 y 6.00 (Sistema AB, 2H, *J* = 11.2, H-6 y H-7), 5.32 (1H, s, H-19), 5.08 (1H, s, H-CHO), 4.99 (1H, s, H-19), 4.40 (1H, m, H-1), 4.21 (1H, m, H-3), 2.86-1.18 (10H, BH), 2.82 (1H, d, *J* = 16.2), 2.68 (1H, s), 2.58 (1H, d, *J* = 13.3), 1.13-1.03 (1H, m), 0.97 (3H, d, *J* = 6.4, CH_3-21), 0.56 (3H, s, CH_3-18).



^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 147.4 (C, C-10), 142.9 (C, C-8), 139.5 (C, C-5), 132.8 (C), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 124.8 (CH, C-6), 117.0 (CH, C-7), 111.7 (CH_2, C-19), 83.5 (C), 80.3 (C), 73.4 (C, C-25), 70.6 (CH, C-1), 66.7 (CH, C-3), 56.3 y 56.1 (CH, C-14 y C-17), 45.7 (C, C-13), 45.0 (CH_2, C-4), 42.6 (CH_2, C-2), 40.3 (CH_2, C-12), 35.8 (CH, C-20), 35.4 (CH_2, C-9), 29.0 (CH_2, C-15), 27.6 (CH_2, C-16), 26.5 (CH_2, C-11), 23.4 (CH_2, C-23), 22.1 (CH_2, C-22), 18.6 (CH_3, C-21), 11.9 (CH_3, C-18).).

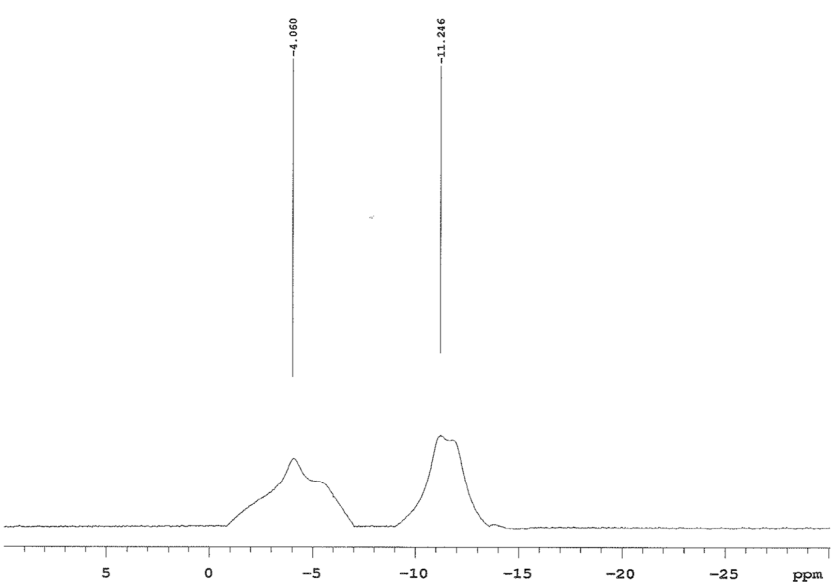


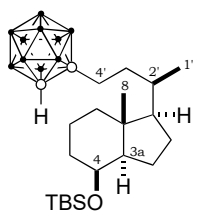
^{11}B RMNac (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -4.46, -11.51.



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

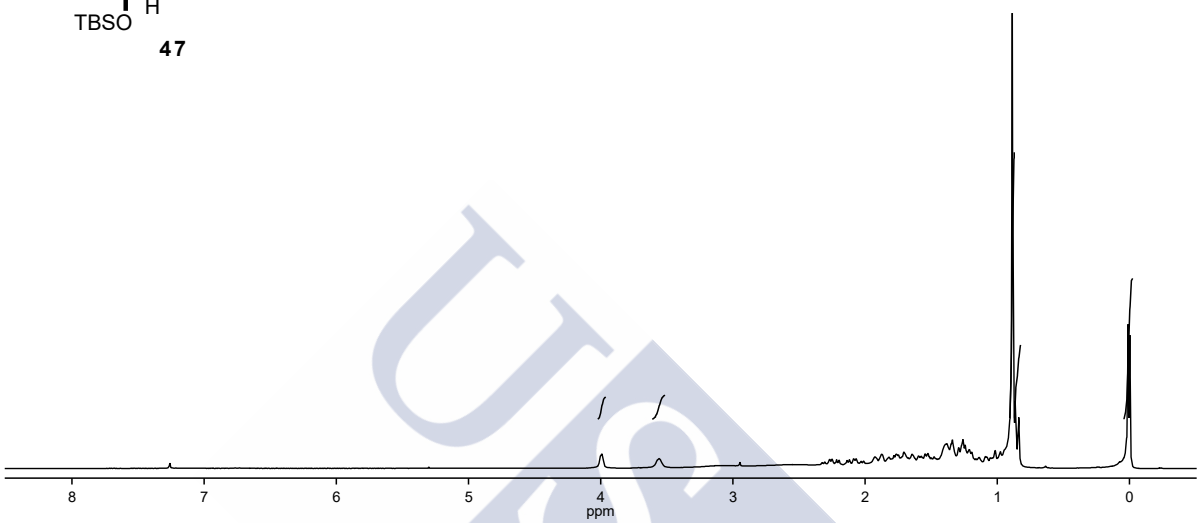
^{11}B RMNac (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -4.06 -11.25.



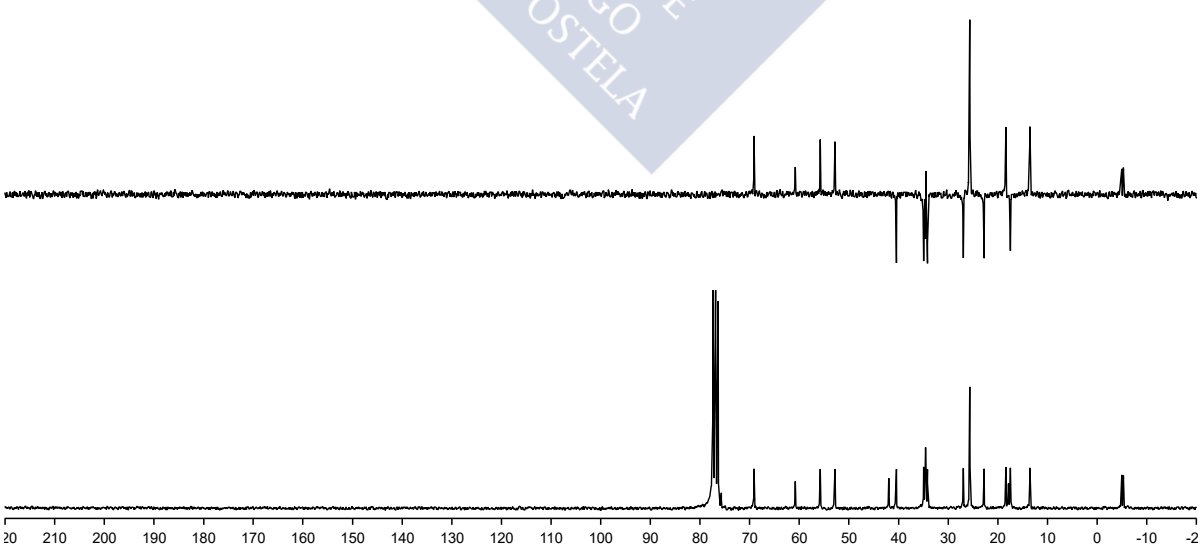


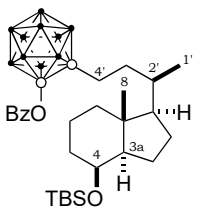
47

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 3.55 (1H, s, H-6'), 0.91-0.83 (15H, m, CH_3-1', CH_3-8, Me_3CSi), 0.00 (6H, s, Me_2Si).



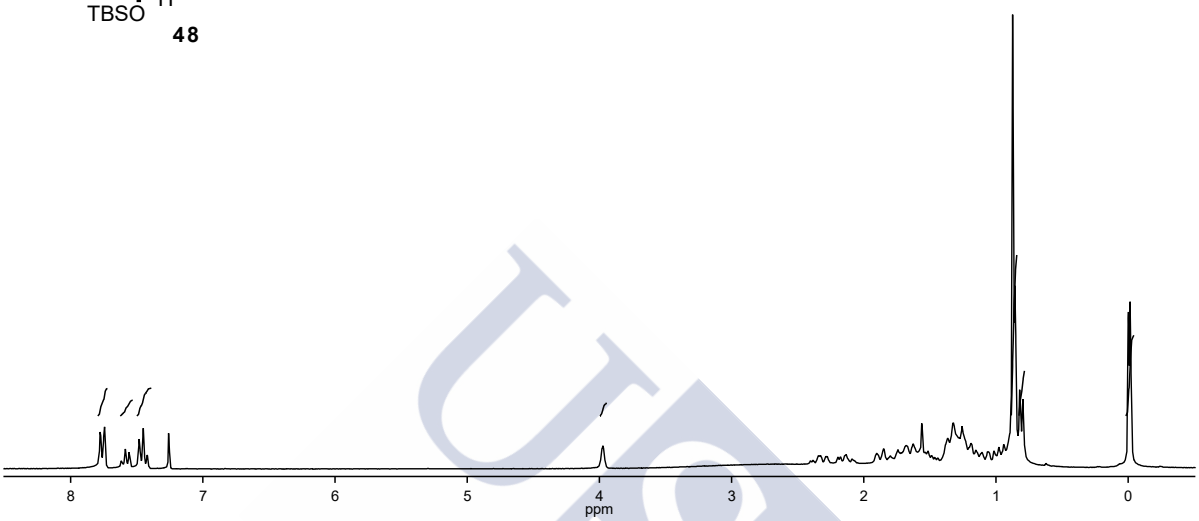
^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 75.5 (C, C-5'), 69.1 (CH, C-4), 60.8 (CH), 55.7 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.5 (CH), 34.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.4 (CH_3, C-1'), 17.9 (C, Me_3CSi), 17.4 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).



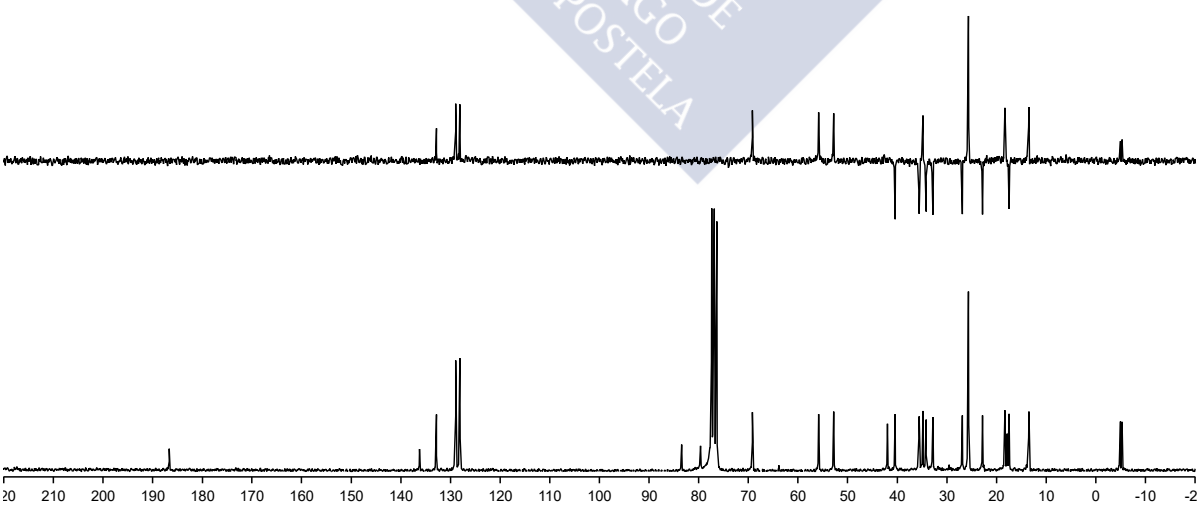


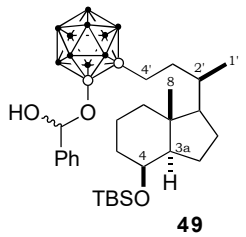
48

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (2H, m, Ph), 7.57 (1H, dd, *J*= 7.2, *J* = 1.6, Ph), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.5, *J*= 6.7, Ph), 3.97 (1H, s, H-4), 0.88-0.78 (15H, m, Me_3CSi, CH_3-1', CH_3-8), -0.01 (6H, d, *J* = 3.3 Me_2Si).



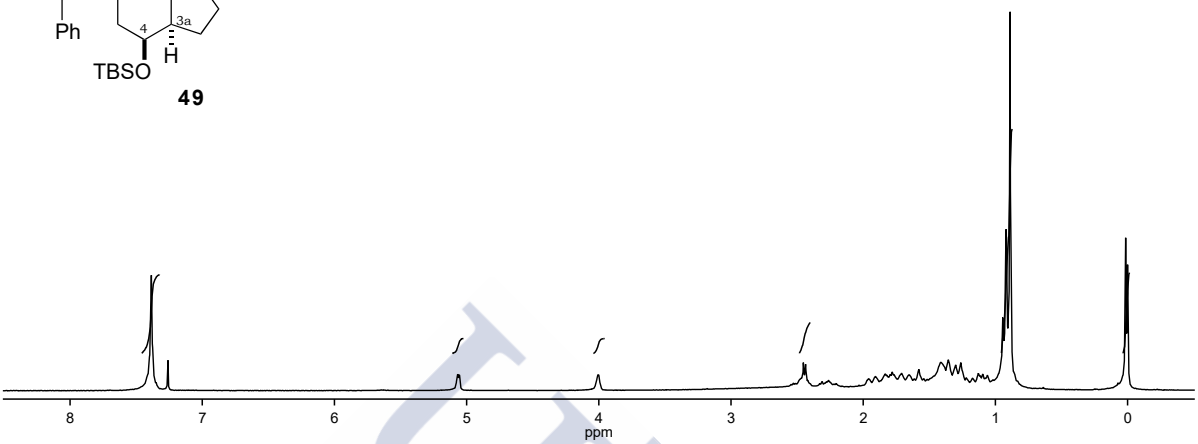
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 186.6 (C=O), 136.3 (C, Ph), 132.8 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 83.5 (C), 79.6 (C), 69.2 (CH), 55.8 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 34.8 (CH), 34.2 (CH_2), 32.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.3 (CH_3, C-1'), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.5 (CH_2), 13.5 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).



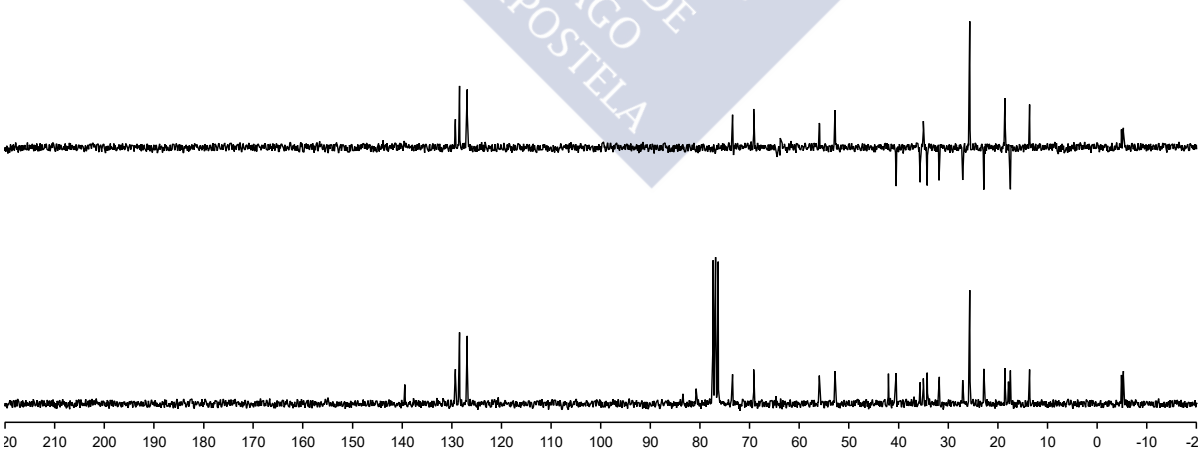


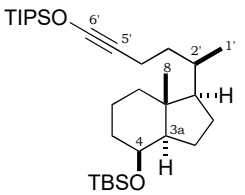
49

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (5H, s, Ph), 5.06 ((1H, s, H-COH), 4.00 (1H, s, H-4), 2.44 (2H, d, *J* = 3.9), 0.95-0.87 (15H, m, Me_3CSi, CH_3-1', CH_3-8), 0.01 (6H, d, *J* = 3.4, Me_2Si).



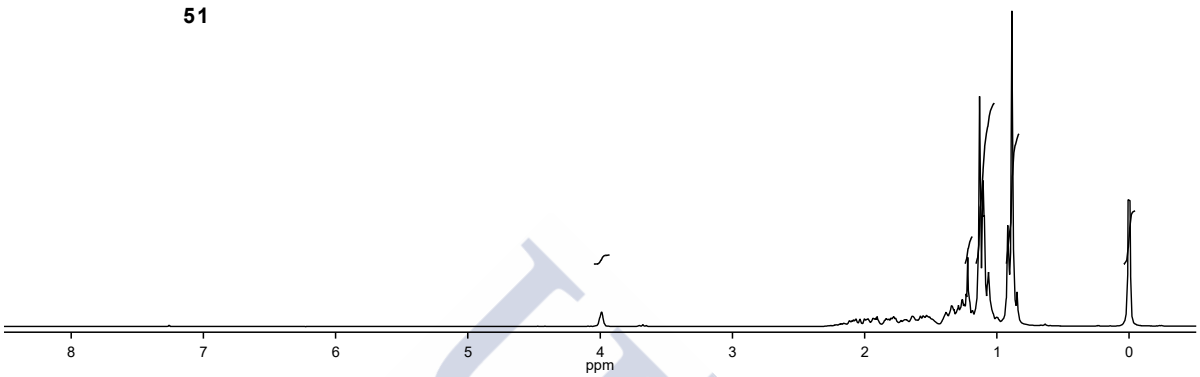
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (C, Ph), 129.3 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 83.5 (C), 80.8 (C), 73.4 (CH), 69.2 (CH), 55.9 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 35.6 (CH_2), 35.0 (CH), 34.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-1'), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.5 (CH_2), 13.6 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).



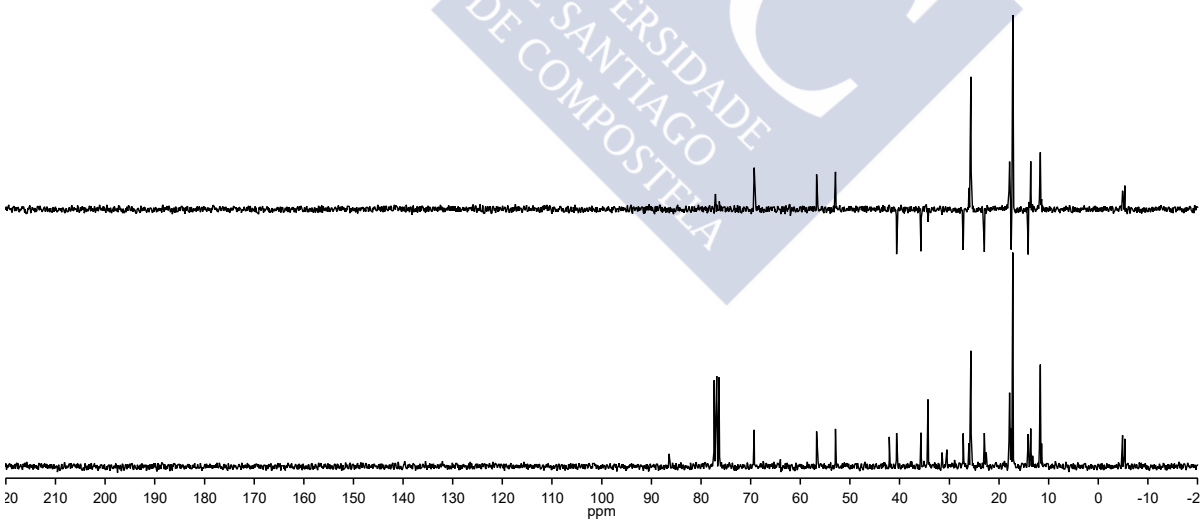


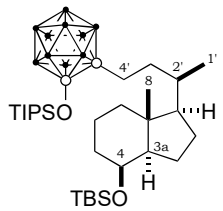
51

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 1.22 [3H, s, $((C\underline{H}_3)_2CH)_3Si$], 1.16-1.02 [18H, m, 6x$CH_3$, 3x$(C\underline{H}_3)_2CH)_3Si$], 0.93-0.83 (15H, m, 3x$CH_3$, Me_3CSi, 2xCH_3, CH_3-1', CH_3-8), 0.00 (6H, s, Me_2Si).



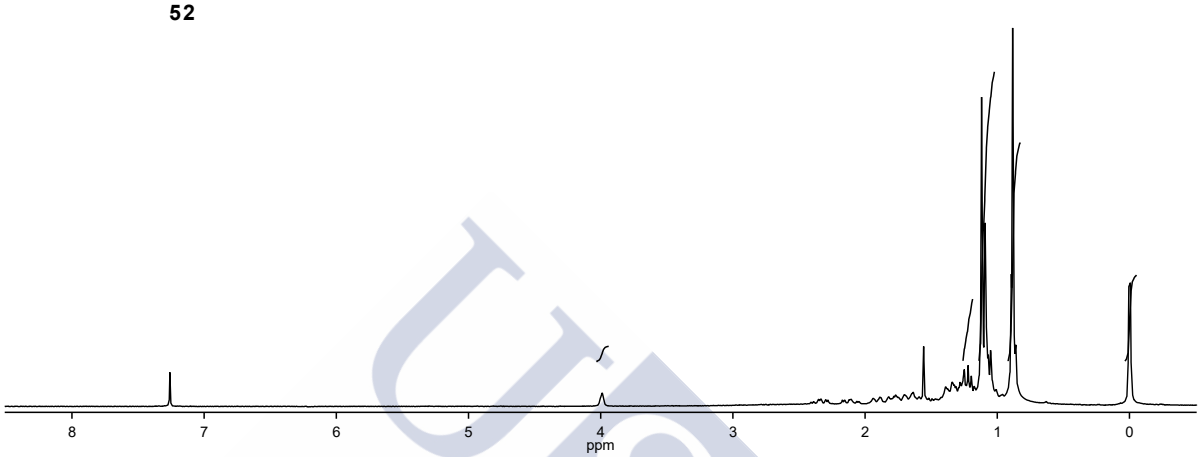
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 86.5 (C, C-6'), 77.1 (CH, C-4), 75.5 (C, C-5'), 69.3 (CH), 56.7 (CH), 52.9 (CH), 42.1 (C, C-7a), 40.6 (CH_2), 35.6 (CH_2), 34.3 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.0 (CH), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.9 (CH_2), 17.9 (CH), 17.8 (CH), 17.7 (CH_3, C-1'), 17.5 (CH_2), 17.2 (CH_3, 3x$((\underline{C}H_3)_2CH)_3Si$), 14.1 ($CH_2$), 13.6 ($CH_3$, C-8), 11.7 (C, Me_3CSi), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).



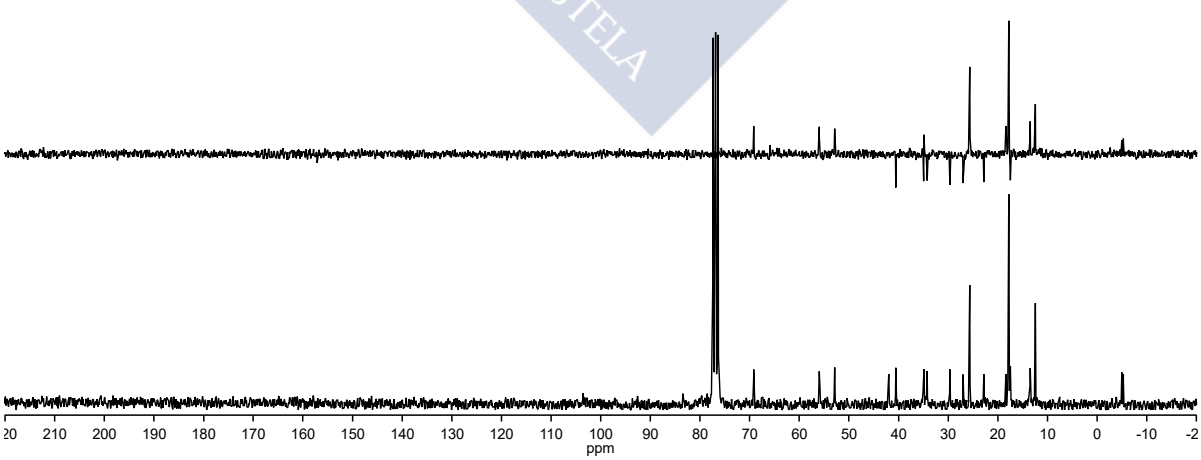


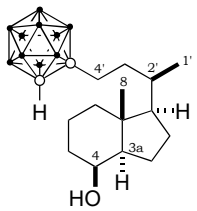
52

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 1.25-1.19 (3H, m), 1.14-1.04 [18H, m, 6xCH_3, 3x$(C\underline{H}_3)_2CH)_3Si$], 0.92-0.83 (15H, m, 3x$CH_3$, Me_3CSi, 2xCH_3, CH_3-1', CH_3-8), 0.00 (6H, s, Me_2Si).



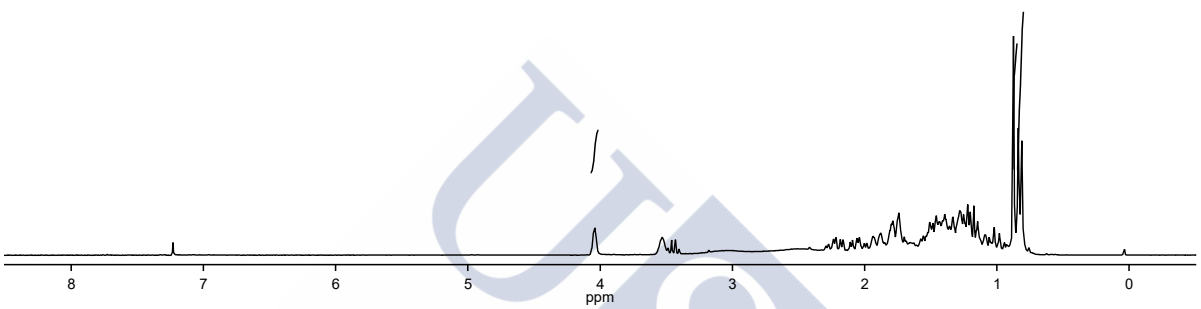
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 69.2 (CH, C-4), 55.9 (CH), 52.9 (CH), 41.9 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.9 (CH), 34.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.4 (CH_3, C-1'), 17.8 [CH_3, 3x$((C\underline{H}_3)_2CH)_3Si$], 17.5 ($CH_2$), 13.5 ($CH_3$, C-8), 12.5 [CH, 3x$(CH_3)_2\underline{C}H)_3Si$, y C, Me_3CSi], -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).



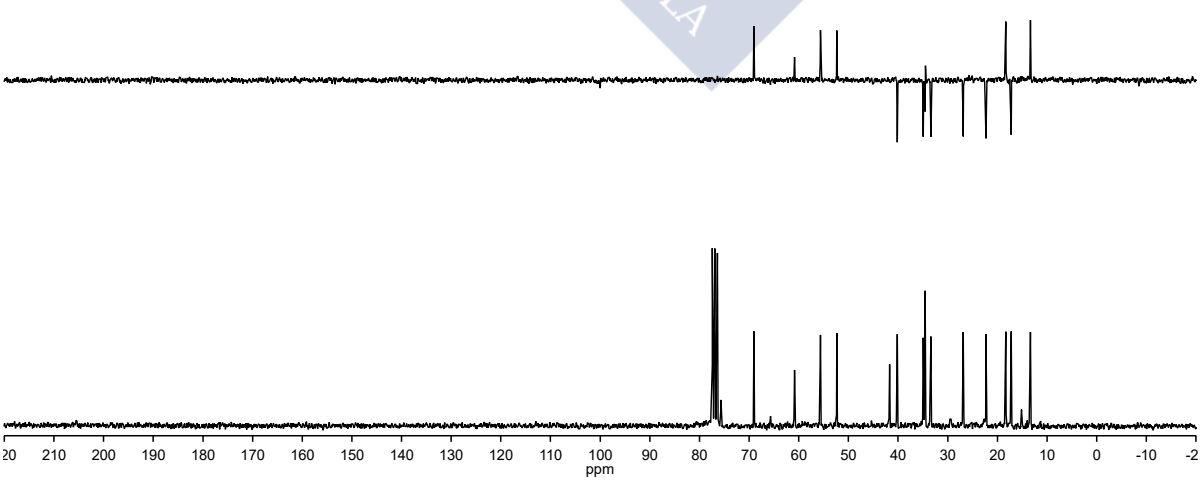


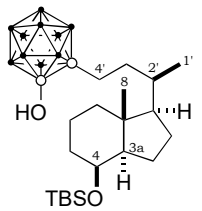
50b

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 4.04 (1H, s, H-4), 3.54 (1H, s, H-6'), 0.87 (3H, s, CH_3-8), 0.82 (3H, d, J = 6.4, CH_3-1').



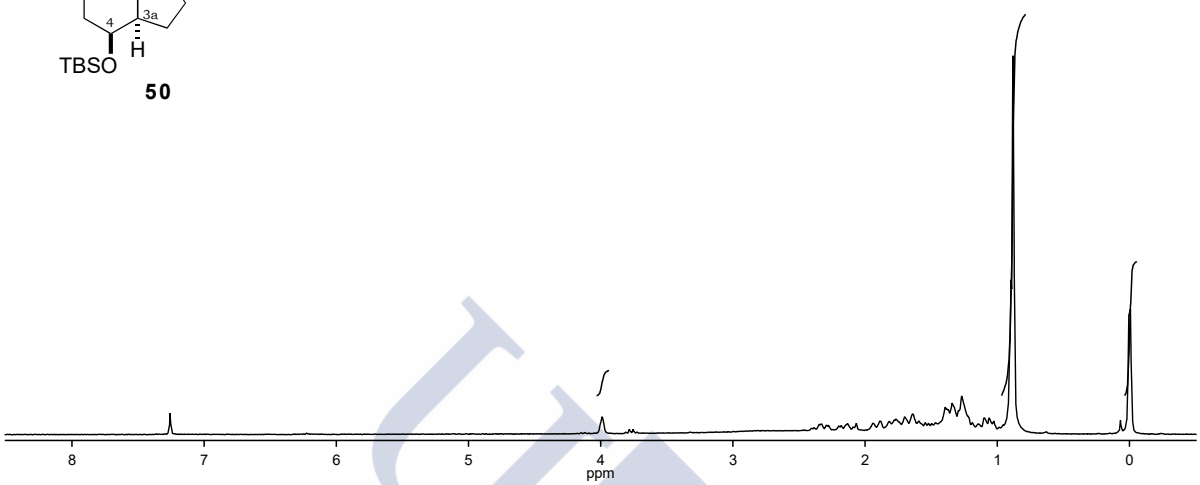
^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 75.5 (C, C-5'), 69.1 (CH, C-4), 60.8 (CH), 55.7 (CH), 52.3 (CH), 41.7 (C, C-7a), 40.1 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 34.5 (CH), 33.4 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 18.3 (CH_3, C-1'), 17.2 (CH_2), 13.4 (CH_3, C-8).



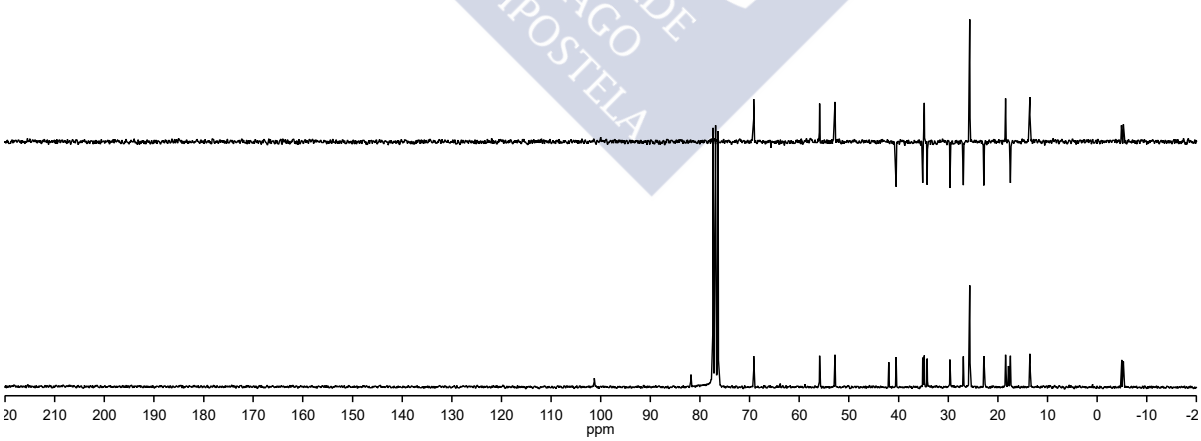


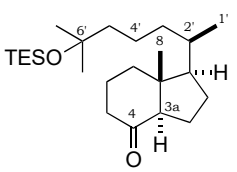
50

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (1H, s, H-4), 0.88 (15H, s, CH_3-1', CH_3-8, Me_3CSi), 0.00 (6H, s, Me_2Si).



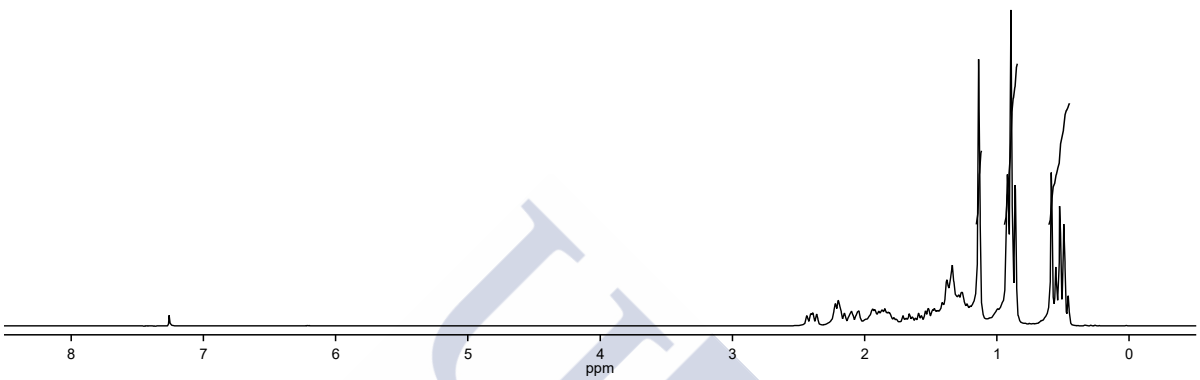
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 106.3 (C, C-6'), 81.8 (C, C-5'), 69.1 (CH, C-4), 55.9 (CH), 52.8 (CH), 42.0 (C, C-7a), 40.5 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.8 (CH), 34.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.5 (CH_3, C-1'), 17.9 (C, Me_3CSi), 17.5 (CH_2), 13.6 (CH_3, C-8), -4.9 (CH_3, MeSi), -5.3 (CH_3, MeSi).



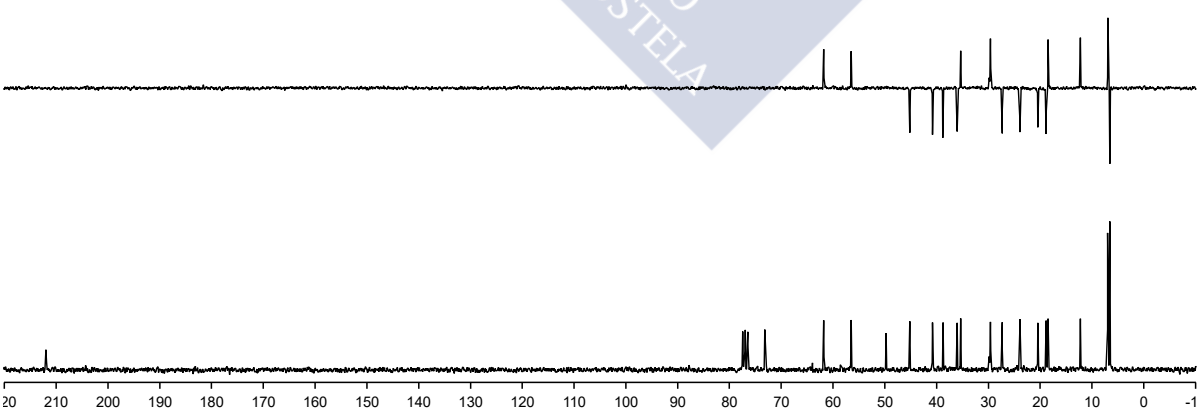


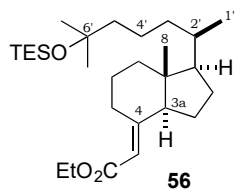
59

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (6H, s, CH_3-6' y CH_3-7'), 0.94-0.84 [12H, m, CH_3-1', ($C\underline{H}_3CH_2)_3Si$], 0.61-0.45 [9H, m, CH_3-8, ($CH_3C\underline{H}_2)_3Si$].



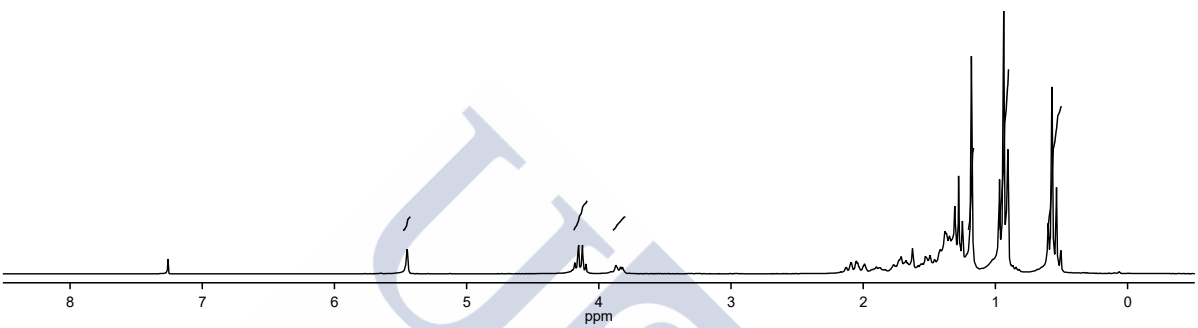
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 211.9 (C, C-4), 73.2 (C, C-6'), 61.8 (CH, C-3a), 56.5 (CH, C-1), 49.7 (C, C-7a), 45.2 (CH_2, C-5'), 40.8 (CH_2), 38.8 (CH_2), 36.1 (CH_2), 35.3 (CH, C-1'), 29.8 (CH_3, C-6'), 29.6 (CH_3, C-7'), 27.3 (CH_2), 23.9 (CH_2), 20.5 (CH_2), 18.9 (CH_2), 18.5 (CH_3, C-1'), 12.3 (CH_3, C-8), 6.9 [($\underline{C}H_3CH_2)_3Si$], 6.6 [($CH_3\underline{C}H_2)_3Si$)].



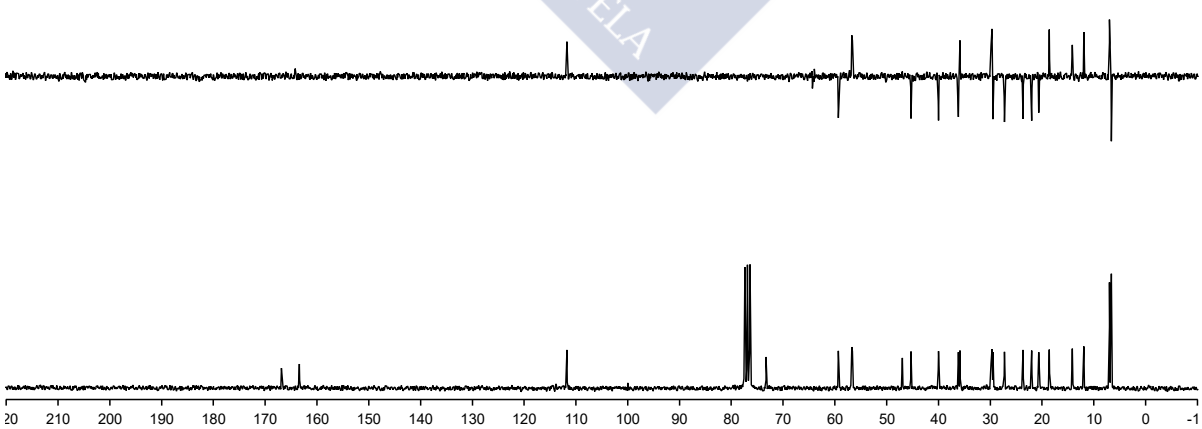


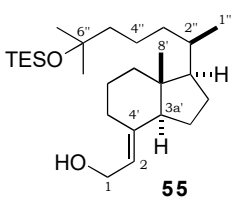
56

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.45 (1H, s, HC_{sp^2}), 4.14 (2H, q, *J* = 7.1, OCH_2CH_3), 3.85 (1H, m, CH), 1.28 (3H, t, *J* = 7.2, OCH2C<u>H</u>3), 1.18 (6H, s, CH_3-6' y CH_3-7'), 0.97-0.90 [12H, m, CH_3-1', ($C\underline{H}_3CH_2)_3Si$], 0.60-0.50 [9H, m, CH_3-8, ($CH_3C\underline{H}_2)_3Si$].



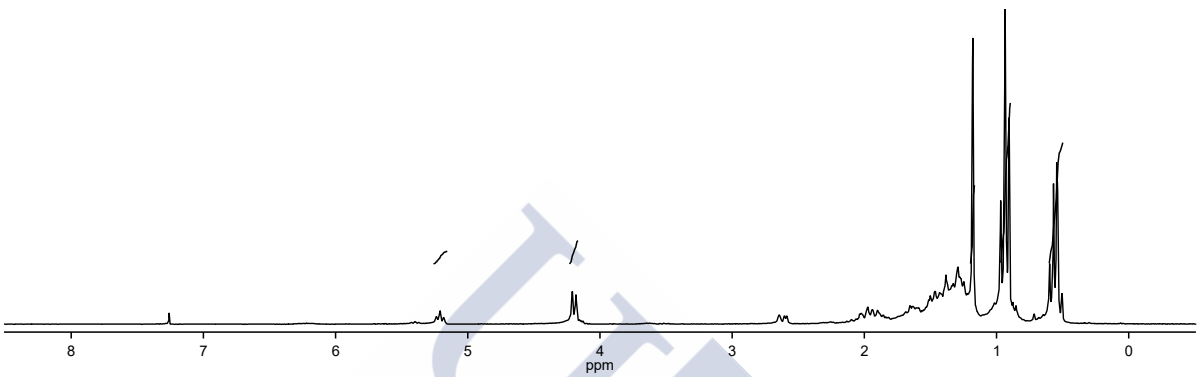
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (C, C=O), 163.4 (C, C-4), 111.7 (CH, HC_{sp^2}), 73.3 (C, C-6'), 59.3 (CH_2), 56.7 (CH), 56.6 (CH), 46.9 (C, C-7a), 45.3 (CH_2), 40.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 35.8 (CH), 29.8 (CH), 29.6 (CH), 29.5 (CH_2), 27.3 (CH), 23.7(CH_2), 22.0 (CH_2), 20.6 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-1'), 14.2 (CH), 11.9 (CH_3, C-8), 6.9 [($\underline{C}H_3CH_2)_3Si$], 6.6 [($CH_3\underline{C}H_2)_3Si$].



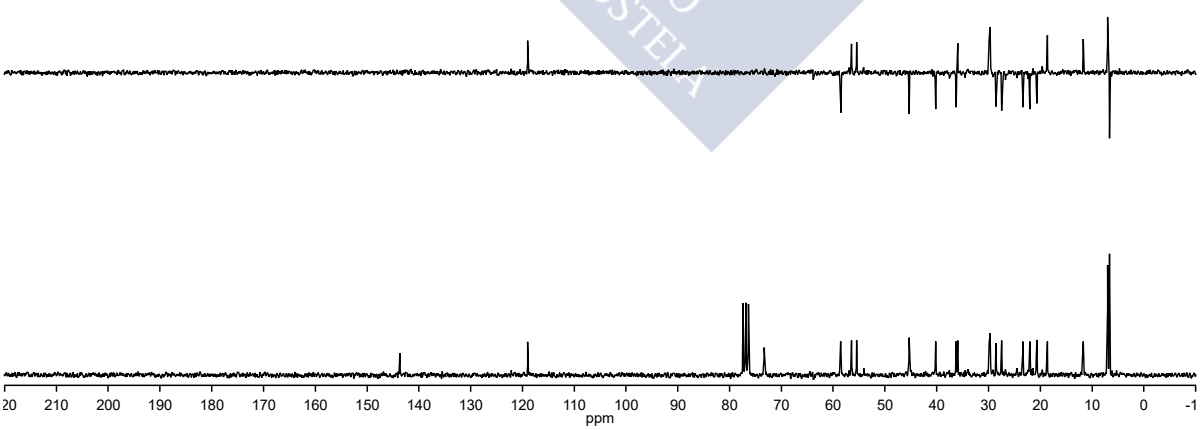


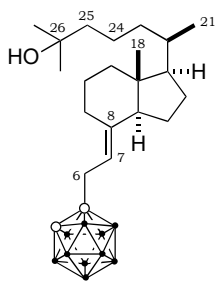
55

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.21 (1H, t, *J*= 7.1, H-2), 4.20 (2H, d, *J* = 7.1, H-1), 2.62 (1H, d, *J* = 12.1), 1.18 (6H, s, CH_3-6'' y CH_3-7''), 0.97-0.90 [12H, m, CH_3-1'', $(C\underline{H}_3CH_2)_3Si$], 0.60-0.50 [9H, m, CH_3-8', $(CH_3C\underline{H}_2)_3Si$].



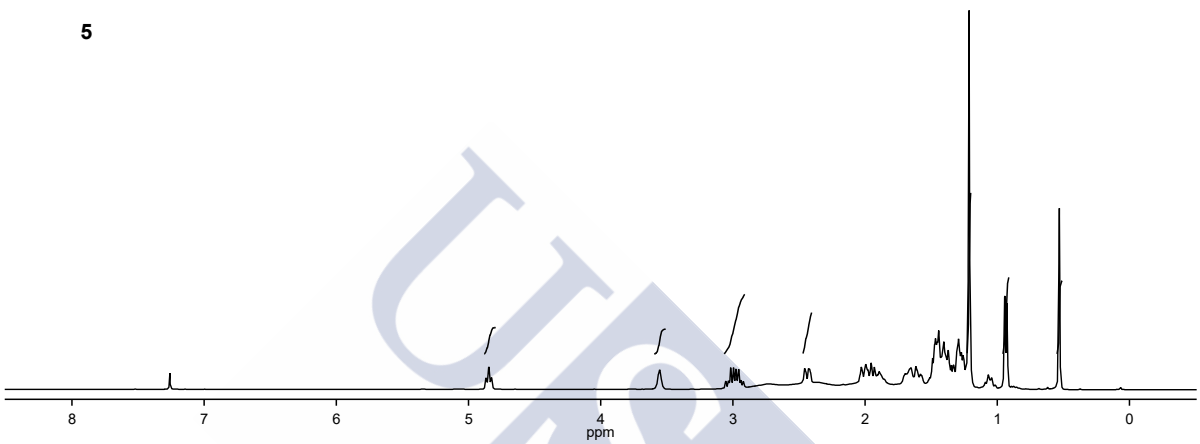
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 (C, C-4'), 118.9 (CH, C-2), 73.3 (C, C-6''), 58.5 (CH_2, C-1), 56.4 (CH), 55.5 (CH), 45.3 (CH_2), 45.2 (C, C-7a'), 40.2 (CH_2), 36.3 (CH_2), 35.9 (CH), 29.8 (CH), 29.6 (CH), 28.6 (CH_2), 27.5 (CH), 23.4 (CH_2), 22.0 (CH_2), 20.6 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-1''), 11.7 (CH_3, C-8'), 6.9 $[(\underline{C}H_3CH_2)_3Si]$, 6.6 $[(CH_3\underline{C}H_2)_3Si]$.



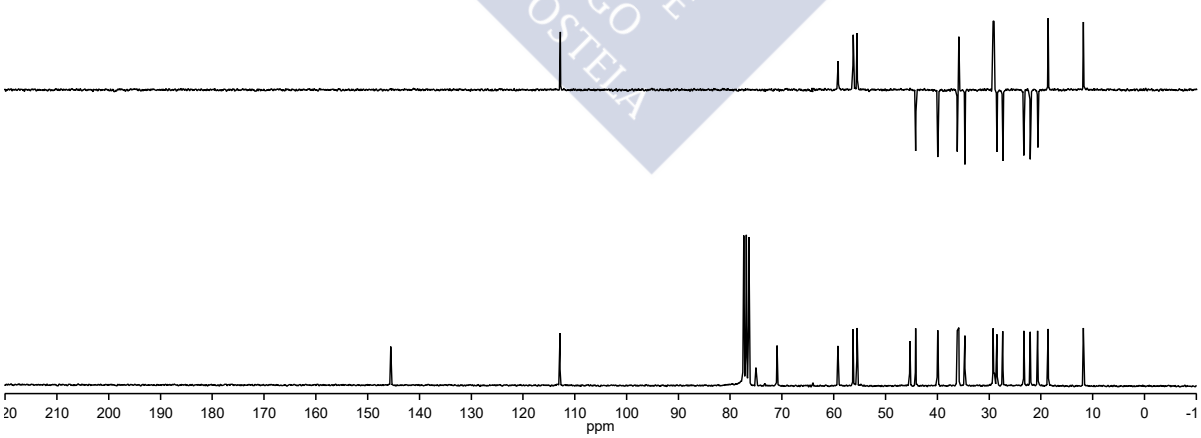


5

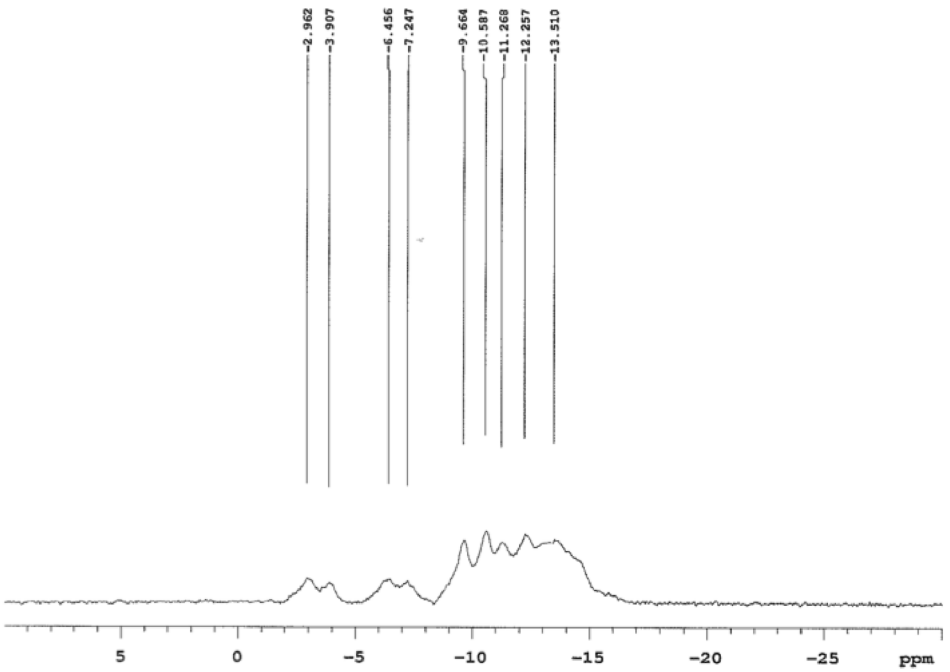
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.85 (1H, t, *J* = 8.1, H-7), 3.55 (1H, s, H-$C_{carborano}$), 2.99 (2H, cd,*J* = 14.9, *J* = 8.1), 2.44 (1H, d, *J* = 10.5), 1.21 (6H, s, CH_3-26 y CH_3-27), 0.94 (3H, d, *J* = 6.2, CH_3-21), 0.53 (3H, s, CH_3-18).



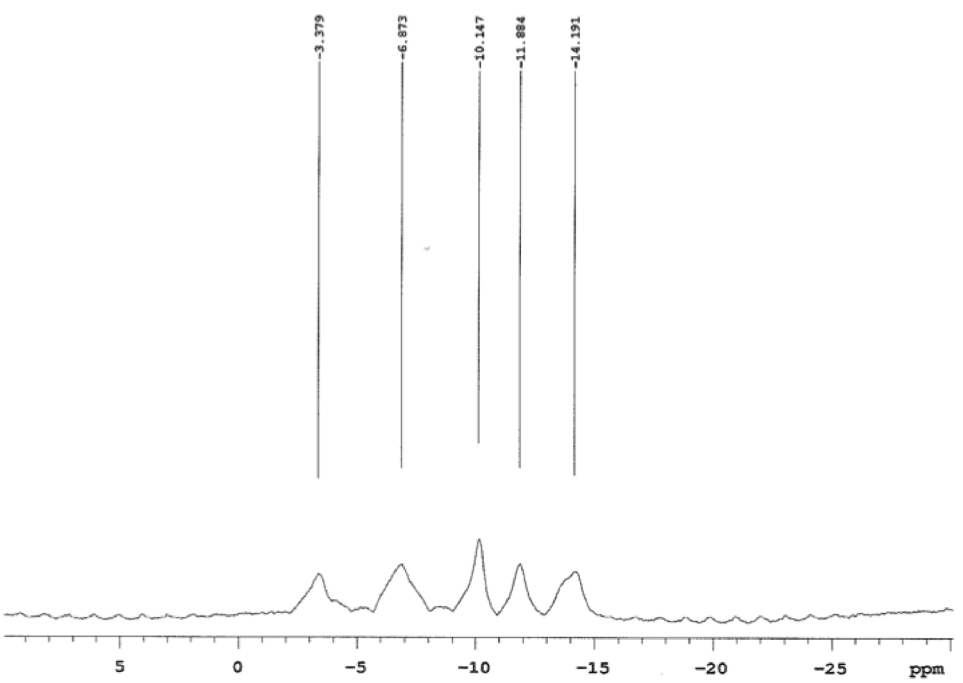
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 145.6 (C, C-8), 112.9 (CH, C-7), 75.0 (C, $C_{carborano}$), 70.9 (C, C-2), 59.2 (CH, $HC_{carborano}$), 56.3 (CH), 55.5 (CH), 45.3 (CH_2), 44.2 (C, C-13), 39.9 (CH_2), 36.2 (CH_2), 35.9 (CH), 34.7 (CH_2), 29.3 (CH), 29.1 (CH), 28.5 (CH_2), 27.4 (CH_2), 23.3 (CH_2), 22.1 (CH_2), 20.6 (CH_2), 18.6 (CH_3, C-21), 11.8 (CH_3, C-18).

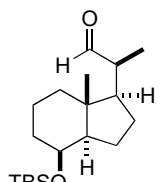


^{11}B RMNac (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -2.96, -3.91, -6.46, -7.25, -9.66, -10.59, -11.27, - 12.26,-13.51.



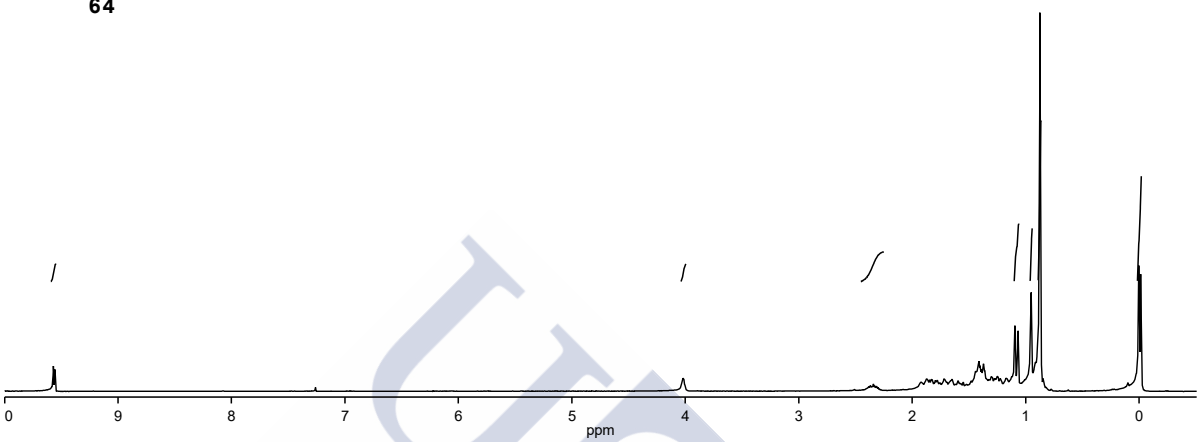
^{11}B RMNdec (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -3.38 -6.87, -10.15, -11.88, -14.19.



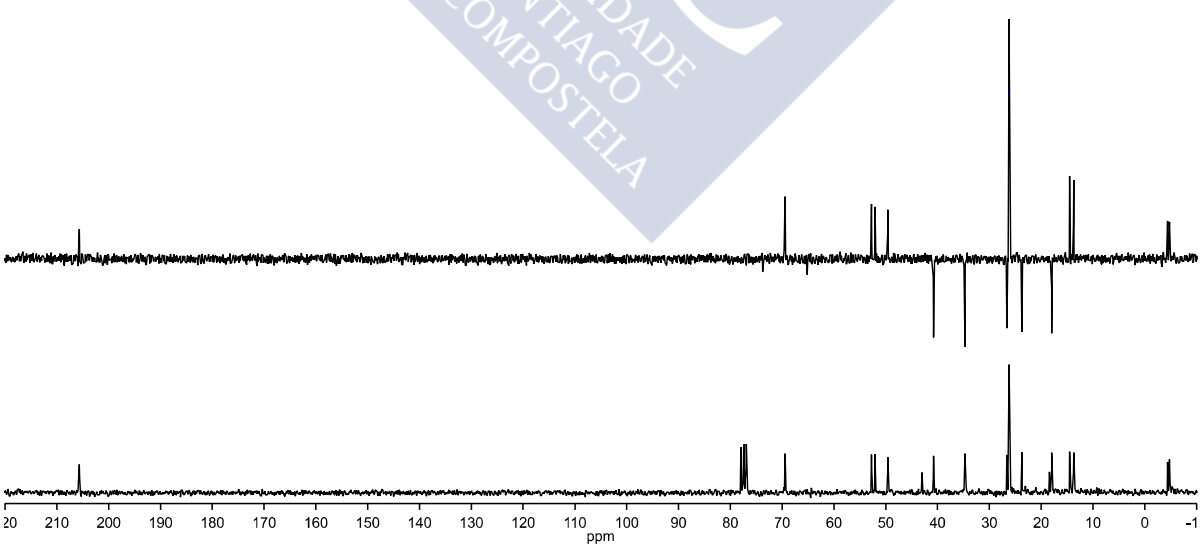


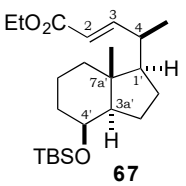
64

^{1}H- RMN (250 MHz): δ 9.56 (1H, d, *J* = 3.3, H-1), 4.01 (1H, s, H-4'), 2.34 (2H, m), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9, CH_3-3), 0.95 (3H, s, CH_3-8'), 0.87 (9H, s, Me_3C-Si), -0.01 (6H, 2xMe-Si).



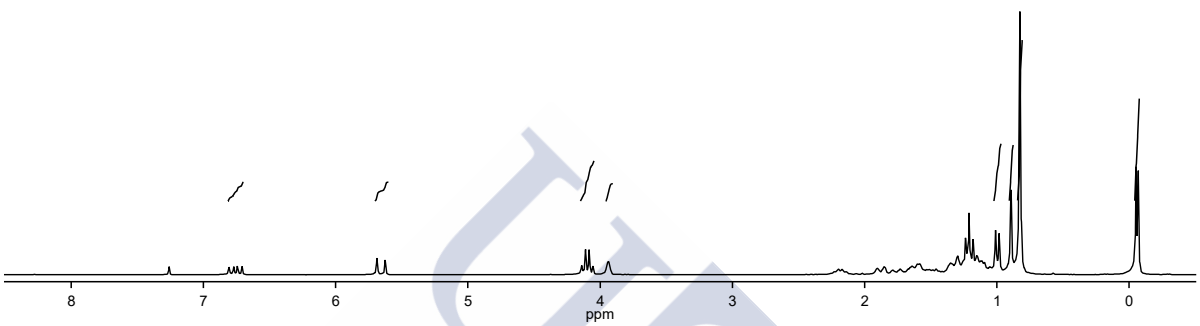
^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 63 MHz): δ 205.7 (C, CHO), 69.5 (CH, C-4'), 52.7 (CH), 52.1 (CH), 49.6 (CH), 43.0 (C, C-7a'), 40.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.2 (3xCH_3, Me_3CSi), 23.7 (CH_2), 18.4 (C, Me_3CSi), 17.9 (CH_2), 14.5 (CH_3, C-5), 13.7 (CH_3, C-8'), -4.4 (CH_3, MeSi), -4.7 (CH_3, MeSi.



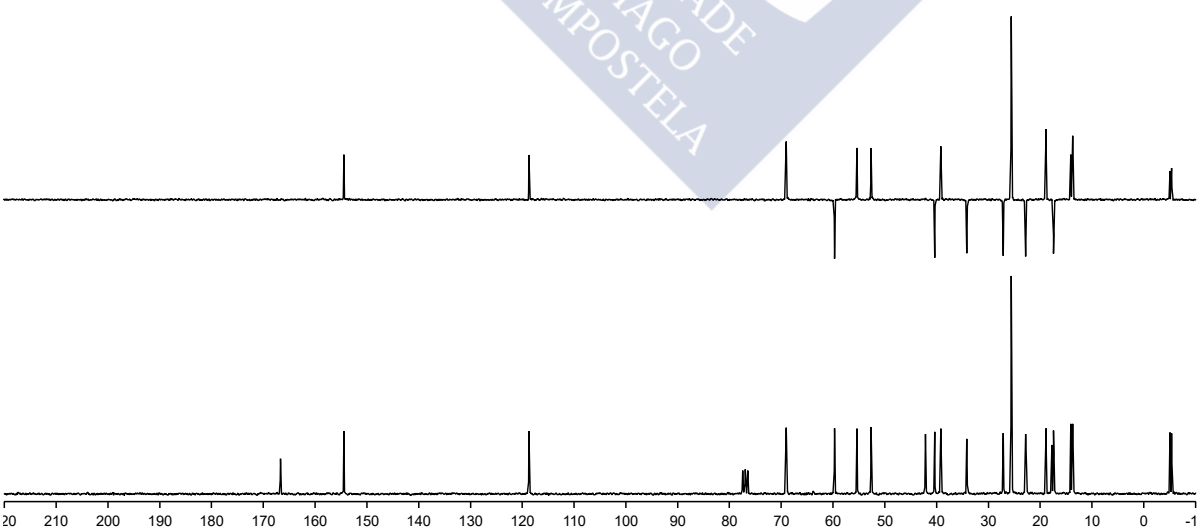


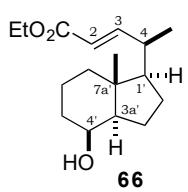
67

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.76 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 8.8, H-3) 5.66 (1H, d, *J* = 15.5, H-2), 4.06 (2H, c, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.94 (1H, s, H-4'), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2, $OCH_2C\underline{H}_3$), 0.99 (3H, d, *J* = 6.5, H-5), 0.89 (3H, s, CH_3-8'), 0.82 (9H, s, Me_3CSi), -0.06 (6H, d, *J* = 4.1, Me_2Si).



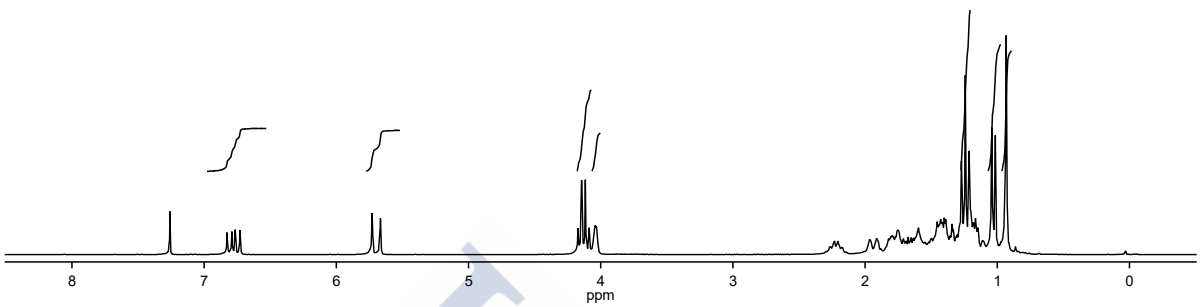
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (C, C=O), 154.5 (C, C-3), 118.7 (CH, C-2), 69.1 (CH, C-4'), 59.7 (CH_2, $O\underline{C}H_2CH_3$), 55.4 (CH), 52.7 (CH), 42.2 (C, C-7a'), 40.3 (CH_2), 39.2 (CH), 34.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.6 (3xCH_3, Me_3CSi), 22.8 (CH_2), 18.9 (CH_3, $OCH_2\underline{C}H_3$), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.4 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 13.7 (CH_3, C-8'), -5.0 (CH_3, MeSi), -5.4 (CH_3, MeSi).



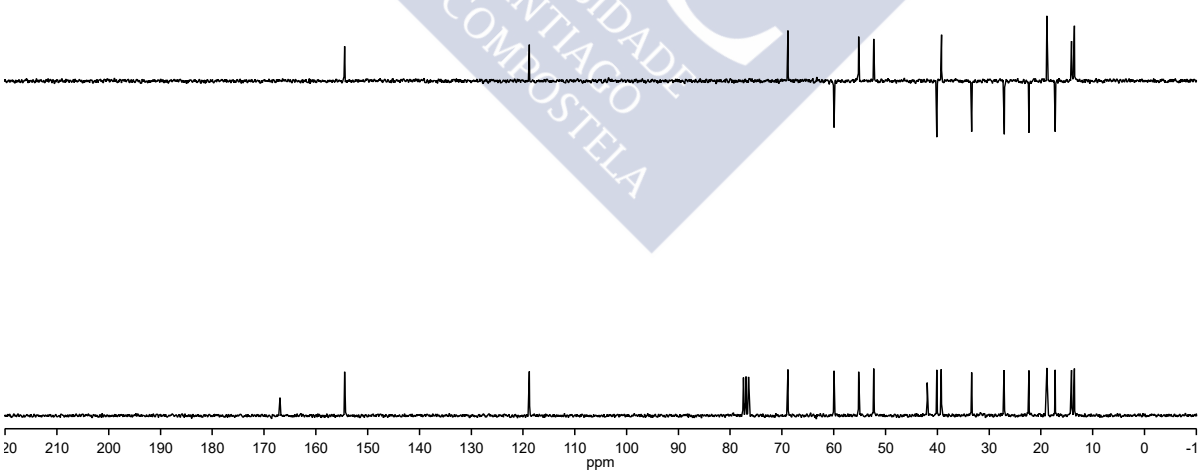


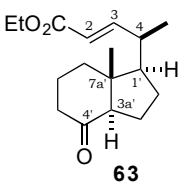
66

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.78 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 9.0, H-3), 5.70 (1H, d, *J* = 15.4, H-2), 4.13 (2H, c, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.04 (1H, s, H-4'), 1.24 (3H, t, *J* = 7.2, $OCH_2C\underline{H}_3$), 1.03 (3H, d, *J* = 6.6, H-5), 0.93 (3H, s, CH_3-8').



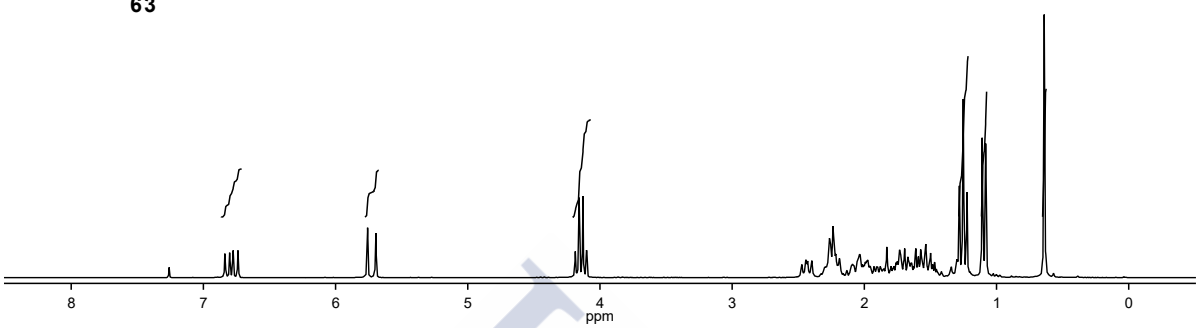
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.9 (C, C=O), 154.5 (C, C-3), 118.8 (CH, C-2), 68.9 (CH, C-4'), 59.9 (CH_2), 52.2 (CH), 52.3 (CH), 41.9 (C, C-7a'), 40.1 (CH_2), 39.2 (CH), 33.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 22.3 (CH_2), 18.9 (CH_3), 17.8 (C, Me_3CSi), 17.3 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 13.6 (CH_3, C-8').



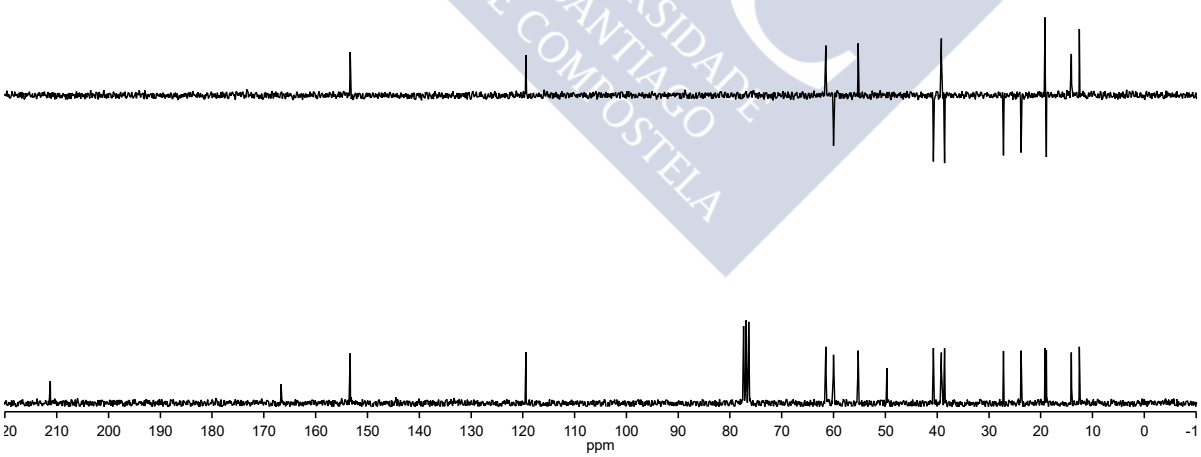


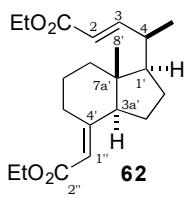
63

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.79 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 9.0, H-3), 5.72 (1H, d, *J* = 15.6, H-2), 4.14 (2H, c, *J* = 7.1, $OC\underline{H}_2CH_3$), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2, $OCH_2C\underline{H}_3$), 1.09 (3H, d, *J* = 6.6, H-5), 0.64 (3H, s, CH_3-8').



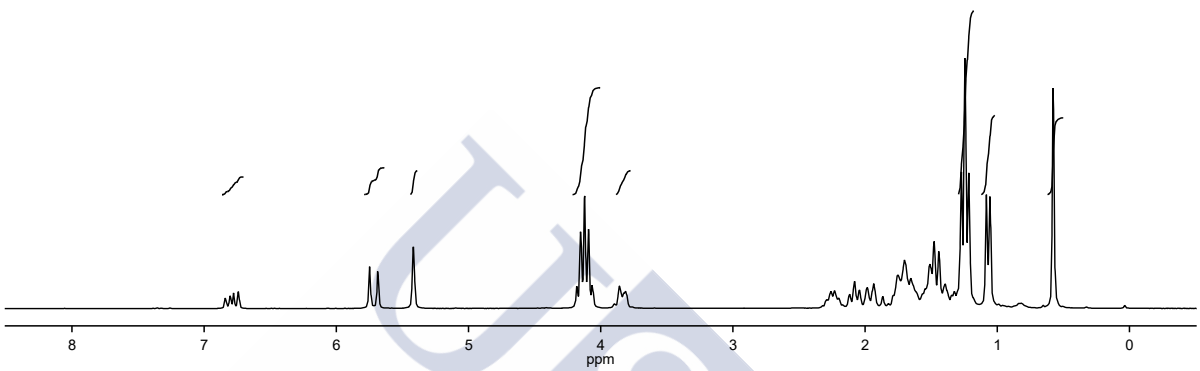
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 211.2 (C, C=O), 166.8 (C, C=O), 153.3 (CH, C-3), 119.4 (CH, C-2), 61.5 (C, CH), 60.0 (CH_2), 55.3 (CH), 49.7 (C, C-7a'), 40.7 (CH_2), 39.2 (CH), 38.6 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.8 (CH_2), 19.2 (CH_3), 18.9 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 12.6 (CH_3, C-8').



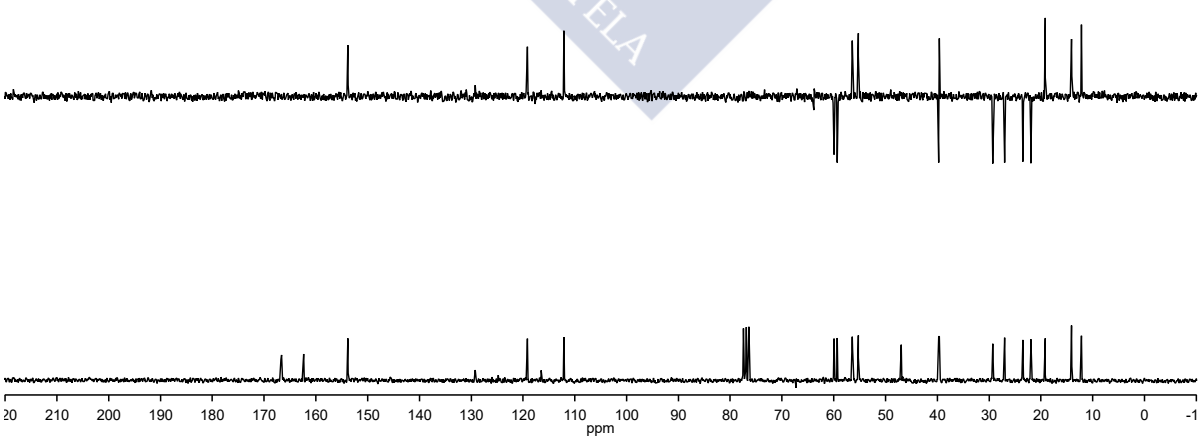


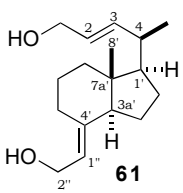
62

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.74 (1H, dd, *J* = 15.6, *J* = 9.0, H-3), 5.72 (1H, d, *J* = 15.5, H-2), 5.42 (1H, d, *J* = 1.9, H-1''), 4.14 (4H, c, *J* = 8.5, 2x($OC\underline{H}_2CH_3$), 3.83 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.08 (1H, t, *J* = 9.4), 1.25 (6H, t, *J* = 8.5, 2x($OCH_2C\underline{H}_3$), 1.07 (3H, dd, *J* = 6.5, *J* = 1.8, H-5), 0.57 (3H, s, CH_3-8').



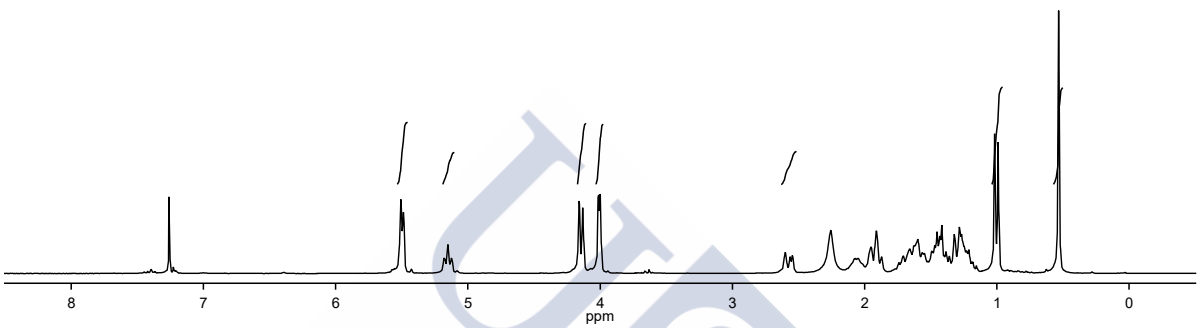
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 166.7 (C, C=O), 166.6 (C, C=O), 162.4 (C, C-4'), 153.8 (C, C-3), 119.2 (CH, C-2), 112.1 (CH, C-1''), 59.9 (CH_2), 59.3 (CH_2), 56.4 (CH), 52.3 (CH), 46.9 (C, C-7a'), 39.7 (CH_2), 39.6 (CH), 29.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 23.5 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.2 (CH_3), 18.9 (CH_2), 14.1 (CH_3, C-5), 12.2 (CH_3, C-8').



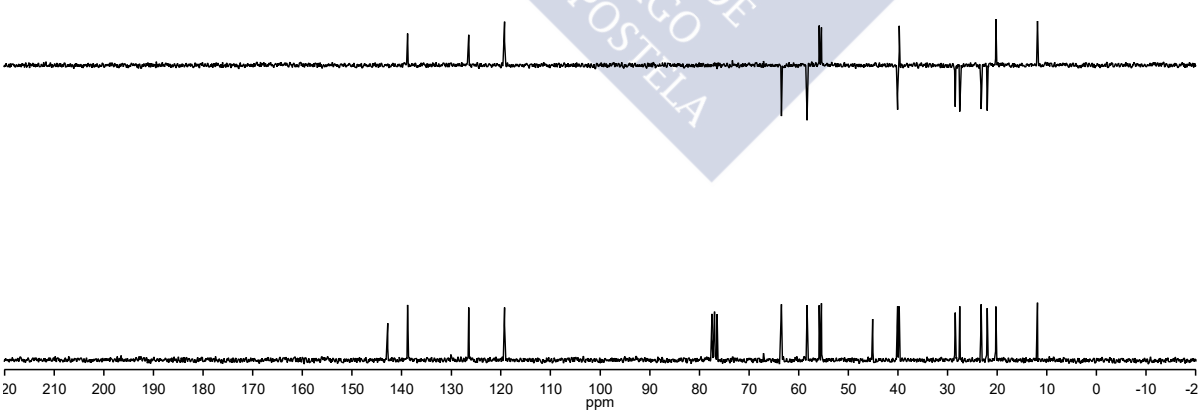


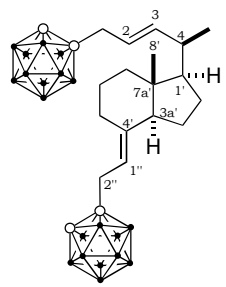
61

^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): δ 5.49 (2H, m, H-2, H-3), 5.15 (1H, t, *J* = 6.9, H-1''), 4.14 (2H, d, *J* = 6.9), 4.00 (2H, d, *J* = 3.0), 2.57 (1H, m,), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6, CH_3-5), 0.53 (3H, s, CH_3-8').



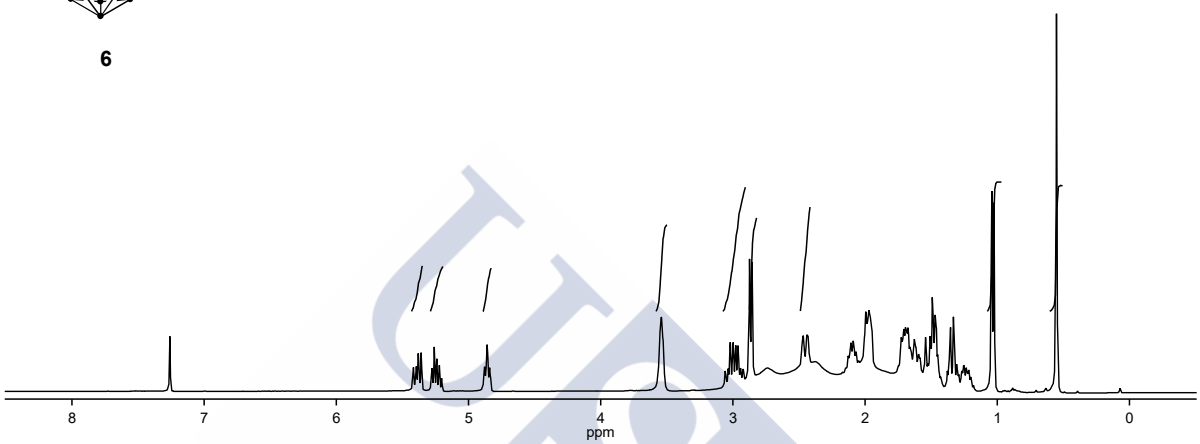
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 142.8 (C, C-4'), 138.8 (CH, C-3), 126.5 (CH, C-2), 119.3 (CH, C-1''), 63.5 (CH_2), 58.3 (CH_2), 55.8 (CH), 55.4 (CH), 45.1 (C, C-7a'), 40.1 (CH_2), 39.7 (CH), 28.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 23.2 (CH_2), 21.9 (CH_2), 20.2 (CH_3, C-5), 18.9 (CH_3, C-8').



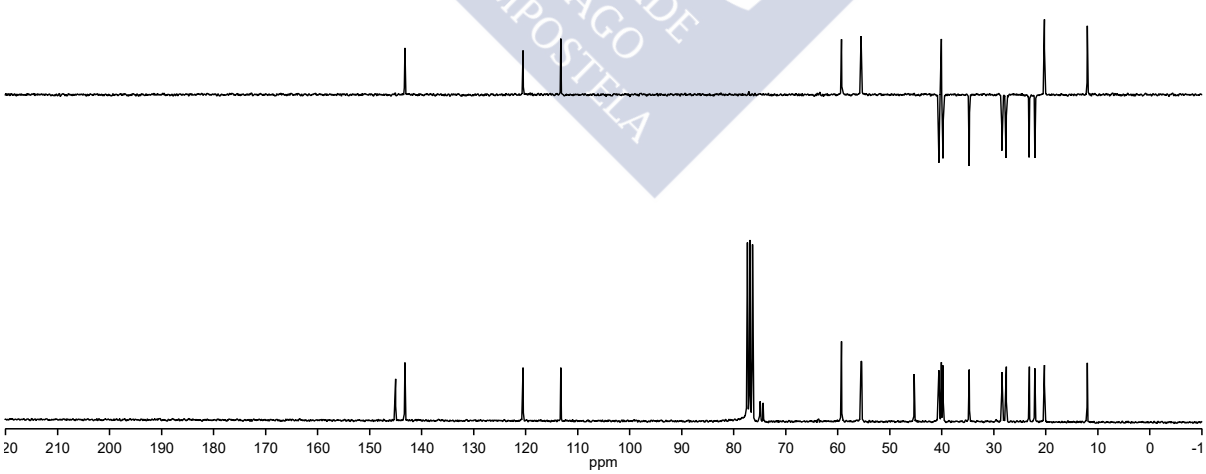


6

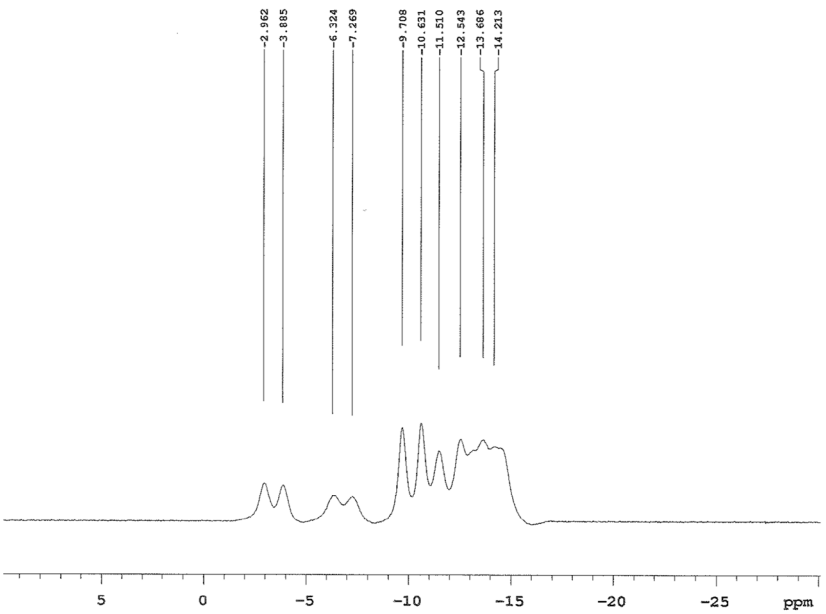
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.39 (1H, dd, *J* = 15.1, *J* = 8.6), 5.24 (1H, dt, *J* = 15.0, *J* = 7.3), 4.86 (1H, t, *J* = 8.1), 3.54 (2H, s, $HC_{carborano}$), 2.99 (3H, qd, *J* = 15.0, *J* = 8.1), 2.86 (2H, d, *J* = 7.3), 2.45 (2H, d, *J* = 11.3), 1.03 (3H, s, CH_3-5), 0.55 (3H, s, CH_3-8').



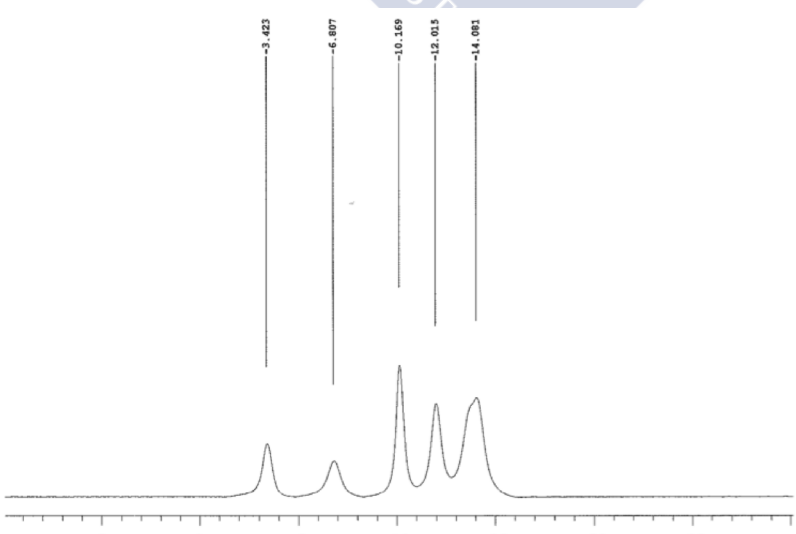
^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$): δ 145.1 (C, C-4'), 143.2 (CH), 120.5 (CH), 113.2 (CH), 79.9 (C), 74.4 (C), 59.3 (CH), 55.5 (CH), 55.4 (CH), 45.3 (C, C-7a'), 40.6 (CH_2), 40.1 (CH), 39.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.6 (CH_2), 23.2 (CH_2), 22.1 (CH_2), 20.3 (CH_3, C-5), 12.0 (CH_3, C-8').



^{11}B RMNac (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -2.96, -3.88, -6.32, -7.27, -9.71,-10.63,-11-51,-12.54, -13.69,-14.21.



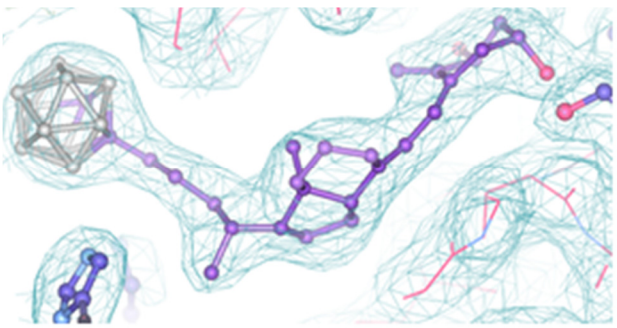
^{11}B RMNdec (160.46 MHz, $CDCl_3$): δ -3.42, -6.81, -10.17, -12.01, -14.08.

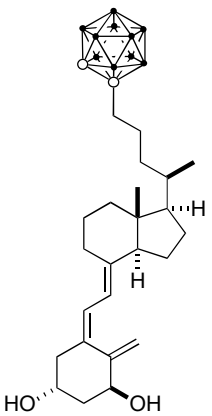




DIFRACCIÓN DE RX

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA





3

zVDR LBD - Análogo 3

Data Processing	
X-ray source	Soleil PX1
Detector	Pilatus CBF
λ	1.07207 Å
Temperatue	100 K
Resolution (Å)	25.0-2.4 (2.49-2.40)
Crystal space group	$P6_522$
Cell parameters (Å)	a=b=66.56 ; c=262.077
Unique reflections	14509
Mean redundancy	8.2 (6.2)
Rsym (%)	8.8 (28.5)
Completeness (%)	97.3 (79.8)
Mean I/σ	24 (4.5)
Refinement	

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



BIBLIOGRAFÍA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

(1) (a) Mellanby E, Cantag MD. Experimental investigation on rickets. *Lancet* **1919**, *196*, 407-412. (b) Mellanby E. Experimental Rickets. Med Res. (G.B.), *Special Report Series* **1921**, *SRS-61*, 1-78.

(2) McCollum EV, Simmonds N, Becker IE, Shipley PG. Studies on experimental rickets: XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* **1922**, *53*, 293-312.

(3) (a) Spiess YH, Price PA, Deftos JL, Manolagas SC. Phenotype-asociated changes in the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 on alkaline phosphatase and bone GLA-protein of rat osteoblastic cells. *Endocrinology,* **1986**, *16*, 1340-1346. (b) Norman AW. Vitamin D: The Calcium Homeostatic Steroid Hormone. *Academic Press: New York*, **1979**. (c) Chen TC, Castillo L, Korycka-Dahl M, DeLuca HF. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. *J. Nutr.* **1974**, *104*, 1056-1060.

(4) (a) Holick MF. Vitamin D: Physiology, molecular biology and clinical applications. *Humana Press: Totowa, NJ, USA,* **1999**. (b) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 1193-1231. (c) DeLuca HF, Zierold C. Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr. Rev.* **1998**, *56*, 54-75. (d) Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr. Rev.* **1995**, *16*, 200-257.

(5 Norman AW. Vitamin D. The calcium homeostatic steroid hormone. *Academic press, New York*, **1979**.

(6) Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D_3: a unique photoendocrine system. *J. Invest. Dermatol.* **1981**, *76*, 51-58.

(7) Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D_3 in the skin of poikilothermic animals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA **1995**, *92*, 3124-3126.

(8) (a) van Leeuwen JPTM, van den Bemd GJCM, van Driel M, Buurman CJ, Pols HAP. 24,25-Dihydroxyvitamin D_3 and bone metabolism. *Steroids* **2001**, *66*, 375-380. (b) Dean DD, Boyan BD, Schwart Z, Muniz OE, Carreno MR, Maeda S, Howell DS. Effect of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and 24*R*,25-dihydroxyvitamin D_3 on metalloproteinase activity and cell maturation in growth plate cartilage in vivo. *Endocrine* **2001**, *14*, 311-323.

(9) (a) Vitamin D. Feldman D, Glorieoux FH, Pike JW, (Eds.). Academic Press: New York, **2005**. (b) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolski E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **2005**, *289*, F8-F28. (c) Proceedings of the 14th Workshop on Vitamin D. Bouillon R, Norman AW, Pasqualini JR, Eds. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *121*, 1-478; **2007**, *103*, 201-822; **2004**, *89-90*, 1-633.

(10) (a) Ettinger RA, Deluca HF. The vitamin D endocrine system and its therapeutical potential. *Adv. Drug Res.* **1996**, *28*, 269-312. (b) Stein MS, Wark DL. An update on the therapeutic potential of the vitamin D analogues. *Expert. Opin. Invest. Drugs.* **2003**, *12*, 825-840. (c) Debb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 684-700.

(11) Calberg C, Molnár F. Current status of vitamin D signaling and its therapeutic applications. *Curr. Top. In Med. Chem.* **2012**, *12*, 528-547.

(12) Feldman D, Glorieux FH, Pike JW. Vitamin D. Academic Press: 2nd edition, San Diego, **2005**.

(13) White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D binding protein. *Trends Endocr. Metab*. **2000**, *16*, 320-327.

(14) Kawata M. Subcellular steroid/nuclear receptor dynamics. *Arch. Histol. Cytol.* **2001**, *64*, 353-368.

(15) Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Haussler CA, Haussler MR. Molecular
nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2001**, *2*, 203-216.

(16) Shaffer PL, Gewirth DT. Structural analysis of RXR-VDR interactions on DR3 DNA. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. **2004**, *89-90*, 215-219.

(17) Rochel N, Wurtz JM, Mitschler BK, Moras D. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol. Cell* **2000**, *5*, 173-179.

(18) (a) Yamada S, Shimizu MN, Yamamoto K. Structure-function relationships of vitamin D including ligand recognition by the vitamin D receptor. *Med. Res. Rev*. **2003**, *23*, 89-115. (b) Rochel N, Moras D. Ligand binding domain of vitamin D receptor. *Curr. Top. Med. Chem*. **2006**, *6*, 1229-1241.

(19) Yamamoto K, Abe D, Yoshimoto N, Choi M, Yamagishi K, Tokiwa H, Shimizu M, Makishima M, Yamada M. Vitamin D receptor: Ligand recognition and allosteric network. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1313-1324.

(20) (a) Shevde NK, Plum LA, Clagett-Dame M, Yamamoto H, Pike JW, DeLuca HF. A potent analog of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 selectively induces bone formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 13487−13491. (b) Plum LA, Fitzpatrick LA, Ma X, Binkley NC, Zella JB, Clagett-Dame M, DeLuca HF. 2MD, a new anabolic agent for osteoporosis treatment. *Osteoporosis Int.* **2006**, *17*, 704−715

(21) Kudo T, Ishizawa M, Maekawa K, Nakabayashi M, Watarai Y, Uchida H, Tokiwa H, Ikura T, Ito N, Makishima M, Yamada S. Combination of triple bond and adamantane ring on the vitamin D side chain produced partial agonists for vitamin D receptor. *J. Med. Chem*. **2014**, *57*, 4073-4087.

(22) Boehm MF, Fitzgerald P, Zou A, Elgort, MG.; Bischoff, ED.; Mere L, Mais DE, Bissonnette RP, Heyman RA, Nadzan AM, Reichman M, Allegretto EA. Novel nonsecosteroidal vitamin D mimics exert VDR-modulating activities with less calcium mobilization than 1, 25-dihydroxyvitamin D_3.*Chem. Biol*. **1999**, *6*, 265-275.

(23) Swann SL, Bergh J, Farach-Carson MC, Ocasio CA, Koh JT. Structure-based design of selective agonists for a rickets-associated mutant of the vitamin D receptor. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 13795-13805.

(24) Hosoda S, Tanatani A, Wakabayashi K, Makishima M, Imai K, Miyachi H, Nagasawa K, Hashimoto Y. Ligands with a 3, 3-diphenylpentane skeleton for nuclear vitamin D and androgen receptors: Dual activities and metabolic activation. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 5489.

(25) (a) Ettinger RA, Deluca HF. The vitamin D endocrine system and its therapeutical potential. *Adv. Drug Res.* **1996**, *28*, 269-312. (b) Stein MS, Wark DL. An update on the therapeutic potential of the vitamin D analogues. *Expert. Opin. Invest. Drugs*

2003, *12*, 825-840. (c) Debb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 684-700.

(26) Ciesielski F, Sato Y, Chebaro Y, Moras D, Dejaegere A, Rochel N. Structural basis for the accommodation of bis- and tris-aromatic derivatives in vitamin D nuclear receptor. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8440–8449.

(27) Fujii S, Kano A, Songkram C. Synthesis and structure-activity relationship of *p*-carborane-based non-secosteroidal vitamin D analogs. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1227-1235.

(28) (a) Fujii S, Goto T, Ohta K, Hashimoto Y, Suzuki T, Ohta S, Endo Y. Potent androgen antagonists based on carborane as a hydrophobic core structure. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4654-4662; (b) Fujii S, Yamada A, Tomita K, Nagano M, Goto T, Ohta K, Harayama T, Endo Y, Kagechika H. *p*-Carborane-based androgen antagonists active in LNCaP cells with a mutated androgen receptor. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 877-880 (c) Endo Y, Iijima T, Yamakoshi Y, Yamaguchi M, Fukasawa H, Shudo K. Potent estrogenic agonists bearing dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic pharmacophore. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1501-1504; (d) Endo Y, Iijima T, Yamakoshi Y, Fukasawa H, Miyaura C, Inada M, Kubo A, Itai A. Potent estrogen agonists based on carborane as a hydrophobic skeletal structure: A new medicinal application of boron clusters. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 341-355; (e) Iijima T, Endo Y, Tsuji M, Kawachi E, Kagechika H, Shudo K. Dicarba-*closo*-dodecaboranes as a pharmacophore. Retinoidal antagonists and potential agonists. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 398-404; (f) Ohta K, Iijima T, Kawachi E, Kagechika H, Endo Y. Novel retinoid X receptor (RXR) antagonists having a dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5913-5918.

(29) Fujii S, Sekine R, Kano A, Masuno H, Songkram C, Kawachi E, Tomoya H, Tanatani A. Kagechika H. Structural development of *p*-carborane-based potent non-secosteroidal vitamin D analogs. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5891-5901.

(30) Jones B, Adams S, Miller GT, Jesson MI, Watanabe T, Wallner BP. Hematopoietic stimulation by a dipeptidyl peptidase inhibitor reveals a novel regulatory mechanism and therapeutic treatment for blood cell deficiencies. *Blood* **2003**, *102*, 1641-1648.

(31) (a) Hunter, P. Not boring at all. Boron is the new carbon in the quest for novel drug candidates. *EMBO Rep.* **2009**, *10*, 125-128. (b) Baker SJ, Ding CZ, Akama T, Zhang YK, Hernandez V, Xia Y. Therapeutic potencial of boron-conatining compounds *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1275-1288.

(32) (a) Van der Schyf CJ, Geldenhuys WJ. Polycyclic compounds: ideal drug scaffolds for the design of multiple mechanism drugs? *Neurotherapeutics*, **2009**, *6*, 175-186. (b) Geldenhuys WJ, Malan SF, Bloomquist, JR, Marchand AP, Van der Schyf CJ. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: a focus on pentacycloundecane derivatives. *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 21-48.

(33) Grimes RN. Carboranes, 2nd ed. *Elsevier*. **2011**, 7-8.

(34) Lesnikowski ZJ, Collect Czech. Boron units as pharmacophores – new applications and opportunities of boron cluster chemistry. *Chem. Commun.* **2007**, *72*, 1646-1658.

(35) Bohn RK, Bohn MD. The molecular structures of 1,2-, 1,7-, and 1,12-dicarba-*closo*-dodecaborane (12), $B_{10}C_2H_{12}$. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 350-355.

(36) (a) Turner AR. Robertson HE, Borisenko KB, Rankin DWH, Fox MA. Gas-phase electron diffraction studies of the icosahedral carbaboranes, *ortho*-, *meta*- and para-$C_2B_{10}H_{12}$. *Dalton Trans.* **2005**, 1310-1318.

(37) Hitchcock AP, Urquhart SG, Wen AT, Kilcoyne ALD, Tyliszczak T, Rühl, E, Kosugi N, Bozek JD, Spencer JT, McIlroy DN, Dowben PA. *J. Inner-Shell excitation spectroscopy of closo*-carboranes. *Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 3483-3493.

(38) (a) Oliva JM, Serrano-Andrés L, Klein DJ, Schleyer PvR, Michl J. Design of Carborane Molecular Architectures via Electronic Structure Computations. *Int. J. Photoenergy*. **2009**, 1-9. (b) Davidson MG, Hibbert TG, Howard JAK, Mackinnon A, Wade K. Definitive crystal structures of ortho-, meta- and para-carboranes: supramolecular structures directed solely by C-H···O hydrogen bonding to hmpa. *Chem. Commun.* **1996**, 2285-2286.

(39) a) Williams RE. Carboranes and boranes; Polyhedra and polyhedral fragments. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 210–214. (b) Wade K. Structural significance of number of skeletal bonding electron-pairs in carboranes, Higher boranes and borane anions, and various transition-metal carbonyl cluster compounds. *Chem. Commun* **1971**, 792–793; (c) Mingos DMP. General theory for cluster and ring compounds of main group and transition- elements. *Nature-Physical Science* **1972**, *236*, 99-101.

(40) Schleyer PR, Najafian K, Stability and three-dimensional aromaticity of *closo*-monocarbaborane anions, $CB_{n-1}H_n^-$, and *closo*-dicarboranes, $C_2B_{n-2}H_n$. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3454-3470.

(41) Laubengayer AW, Rysz WR. The dipole moments of the isomers of dicarbadecaborane, $B_{10}H_{10}C_2H_2$ *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1513-1514.

(42) (a) Bregadze VI. Dicarba-*closo*-dodecaboranes $C_2B_{10}H_{12}$ and their derivatives. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 209-223. (b) Kalinin VN, Ol'shevskaya VA. Some aspects of the chemical behavior of icosahedral carboranes. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 815-836.

(43) Lesnikowski ZJ. Boron units as pharmacophores - new applications and opportunities of boron cluster chemistry. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 1646-1658.

(44) a) Hermansson K, Wojcik M, Sjöberg S. *o*-, *m*-, and *p*-Carboranes and their anions: ab initio calculations of structures, electron affinities, and acidities. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 6039-6048. b) Fauchere JL, Quang Do K, Jow PYC, Hansch C. Inusually strong lipophilicity of 'fat' or 'super' amino-acids, including a new reference value for glycine *Experientia* **1980**, *36*, 1203-1204.

(45) Fanfrlík J, Lepšík M, Horinek D, Havlas Z, Hobza P. Interaction of carboranes with biomolecules: Formation of dihydrogen bonds. *ChemPhysChem.* **2006**, *7*, 1100-1105.

(46) Custelcean R, Jackson JE. Dihydrogen bonding: Structures, energetics, and dynamics. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1963-1980.

(47) Alkorta I, Rozas I, Elguero J. Non-conventional hydrogen bonds. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 163-170.

(48) Dou J, Su F, Nie Y, Li D, Wang D. Self-assembled 2D supramolecular networks of copper (I) carborane complexes through C–H···H–B dihydrogen bonding interactions. *Dalton Trans.* **2008**, 4152-4156.

(49) Endo Y, Yoshimi T, Iijima T, Yamakoshi Y. Estrogenic antagonists bearing dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3387-3392.

(50) Endo Y, Iijima T, Yamakoshi Y, Yamaguchi M, Fukasawa H, Shudo K. Potent estrogenic agonists bearing dicarba-*closo*-dodecaborane as a hydrophobic pharmacophore. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1501-1504.

(51 Kier LB. Molecular orbital calculation of preferred conformations of acetylcholine, muscarine, and muscarone. *Mol. Pharmacol.* **1967**, *3*, 487-494.

(52) Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129-1143.

(53) Las imágenes de estructuras cristalinas presentes en esta memoria se representaron usando la aplicación: PyMol, versión 0.99 (http://www.pymol.org), a partir de los archivos obtenidos del *Protein Data Bank*. [Tanenbaum DM, Wang Y, Sigler PB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1998**, *95,* 5998-6003].

(54) Ogawa T, Ohta K, Yoshimi T, Yamazaki H, Suzuki T, Ohta S, Endo Y. *m*-Carborane bisphenol structure as a pharmacophore for selective estrogen receptor modulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3943-3946.

(55) Ohta K, Ogawa T, Suzuki T, Ohta S, Endo Y. Novel estrogen receptor (ER) modulators: carbamate and thiocarbamate derivatives with *m*-carborane bisphenol structure. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7958-7963.

(56) Renaud JP, Rochel N, Ruff M, Vivat V, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of the ligand-binding domain of the human nuclear receptor RXR-a. *Nature*. **1995**, *378*, 681-689.

(57) Bourguet W, Vivat V, Wurtz JM, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of a heterodimeric complex of RAR and RXR ligand-binding domains. *Mol. Cell*. **2000**, *5*, 289-298.

(58) Endo Y, Iijima T, Yaguchi K, Kawachi E, Inoue N, Kagechika H, Kubo A, Itai A. Structure–activity study of retinoid agonists bearing substituted dicarba-*closo*-dodecaborane. Relation between retinoidal activity and conformation of two aromatic nuclei. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1307-1311.

(59) Heying TL, Ager JW, Clark SL, Mangold DJ, Goldstein HL, Hillman M, Polak RJ, Szymanski JW. A New Series of Organoboranes. I. Carboranes from the reaction of decaborane with acetylenic compounds. *Inorg. Chem.* **1963,** *2*, 1089-1092.

(60) Fein MM, Bobinski J, Mayes N, Schwartz N, Cohen MS, Carboranes. I. The Preparation and chemistry of 1-isopropenylcarborane and its derivatives (a new family of stable clovoboranes). *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1111-1115.

(61) Esvenson GM, Gaines DF. Thermal isomerization of regiospecifically ^{10}B-labeled icosahedral carboranes *Inorg. Chem*. **1990**, *29*, 1210-1216.

(62) Grafstein D, Dvorak J. Neocarboranes, a New family of stable organoboranes isomeric with the carboranes. *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 1128-1133.

(63) Thomas J, Hawthorne MF. Dodeca (carboranyl)-substituted closomers: toward unimolecular nanoparticles as delivery vehicles for BNCT. *Chem. Commun.* **2001**,*18*, 1884-1885.

(64) Jiang W, Chizhevsky IT, Mortimer MD, Chen W, Knobler CB, Johnson SE, Gomez FA, Hawthorne MF. Carboracycles: Macrocyclic compounds composed of carborane icosahedra linked by organic bridging groups. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5417-5426.

(65) Kaszynski P, Pakhomov S, Tesh KF, Young VG. Carborane-containing liquid crystals: Synthesis and structural, conformational, thermal, and spectroscopic characterization of diheptyl and diheptynyl derivatives of *p*-carboranes. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6622-6631.

(66) Deng L, Chan HS, Xie Z. Nickel-Mediated Regioselective [2+2+2] Cycloaddition of carboryne with alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7728-7729.

(67) Qiu ZE, Xie Z. Nickel-mediated three-component cycloaddition reaction of carboryne, alkenes, and alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2084-2085.

(68) Batsanov AS, Fox MA, Howard JAK, MacBride JAH, Wade K. Synthesis and structure of 1,12-diethynyl-*para*-carborane. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 20-24.

(69) Fox MA, Cameron AM, Low PJ, Paterson MAJ, Batsanov AS, Goeta AE, Rankin DWH, Robertson HE, Schirlin JT. Synthetic and structural studies on C-ethynyl- and C-bromo-carboranes. *Dalton Trans.* **2006**, 3544-3560.

(70) Kasar RA, Knudsen GM, Kahl SB. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2936-2940.

(71) Venkatasubramanian U, Donohoe DJ, Ellis D, Giles BT, Macgregor SA, Robertson S, Rosair GM, Welch AJ, Batsanov AS, Boyd LA, Copley RCB, Fox MA, Howard JAK, Wade K. The synthesis and molecular and crystal structures of 1-methyl-2-carboxy-1, 2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12), 1-phenyl-2-carboxy-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12) and 1-phenyl-2-benzoyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12). *Polyhedron* **2004**, *23*, 629-636.

(72) Sieckhaus JF, Semenuk NS, Knowles TA, Schroeder H. Icosahedral carboranes. XIII. Halogenation of *p*-carborane *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2452-2457.

(73) Andrews JS, Zayas J, Jones M Jr. 9-Iodo-*o*-carborane *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3715-3716.

(74) Zheng Z, Jiang W, Zinn AA, Knobler CB, Hawthorne MF. Facile electrophilic iodination of icosahedral carboranes. Synthesis of carborane derivatives with boron-carbon bonds via the palladium-catalyzed reaction of diiodocarboranes with grignard reagents. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2095-2100.

(75) Herzog A, Maderna A, Harakas GN, Knobler CB, Hawthorne MF. A camouflaged *nido*-carborane anion: facile synthesis of octa-B-methyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12) and its deboration reaction. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1212-1217.

(76) Ramachandran BM, Knobler CB, Hawthorne MF. Synthesis and structural characterization of symmetrical *closo*-4,7-I_2-1,2-$C_2B_{10}H_{10}$ and $[(CH_3)_3NH][$*nido*-2,4-I_2-7,8-$C_2B_9H_{10}]$. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 336-340.

(77) Fox MA, Goeta AE, Hughes AK, Johnson AL. Crystal and molecular structures of the *nido*-carborane anions, 7,9- and 2,9-$C_2B_9H_{12}$. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 2132-2141.

(78) Fox MA, Wade K. Deboronation of 9-substituted-*ortho*- and -*meta*-carboranes. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *573*, 279-291.

(79) Taoda Y, Sawabe T, Endo Y, Yamaguchi K, Fujii S, Kagechika H. Identification of an intermediate in the deboronation of *ortho*-carborane: an adduct of *ortho*-carborane with two nucleophiles on one boron atom. *Chem. Commun.* **2008**, 2049-2051.

(80) Willans CE, Kilner CA, Fox MA. Deboronation and deprotonation of *ortho*-carborane with *N*-heterocyclic carbenes *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10644-10648.

(81) Batsanov AS, Copley RCB, Davidson MG, Fox MA, Hibbert TG, Howard JAK, Wade KJ. A deboronation intermediate *nido*-$C_2B_{10}H_{12}$ center dot $N(H)P(NMe_2)_3$, deboronation reactions and hydrogen-bonded *closo*-carborane systems. *Cluster Sci.* **2006**, *17*, 119-137.

(82) Chadha M, Capala J, Coderre JA, Eric H Elowitz EH, Iwai J, Joel DD, Hungyuan B Liu HB, Wielopolski L, Chanana AD. Boron neutron-capture therapy (bnct) for glioblastoma multiforme (gbm) using the epithermal neutron beam at the brookhaven national laboratory. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. **1998,** *40*, 829–834.

(83) Coderre JA, Morris G. The radiation biology of boron neutron capture therapy. *Radiat. Res.* **1999**, *151*, 1-18.

(84) Fairchild RG, Bond VP, Current status of ^{10}B-neutron capture therapy: Enhancement of tumor dose via beam filtration and dose rate, and the effects of these parameters on minimum boron content: A theoretical evaluation *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.***1985**, *11*, 831-840.

(85) Hawthorne MF, New horizons for therapy based on the boron neutron capture reaction. *Mol. Med. Today* **1998**, *4*, 174-181.

(86) Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 3987-4002.

(87) Byvaltsev V, Kanygin V, Belykh E, Taskaev S. Prospects in Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors. *WNEU*, **2012**, *78*, 8-9.

(88) Armstrong AF, Valliant JF. The bioorganic and medicinal chemistry of carboranes: From new drug discovery to molecular imaging and therapy. *Dalton Trans*. **2007**, 4240-4251.

(89) Kawabata S, Matsushita Y, Furuse M, Miyatake S, Kuroiwa T, Ono K. Clinical study on modified boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. Kyoto University Research Reactor Institute.

(90) González SJ, Bonomi MR, Santa Cruz GA, Blaumann HR, Calzetta Larrieu OA, Menéndez P, Jiménez Rebagliati R, Longhino J, Feld DB, Dagrosa MA, Argerich C, Castiglia SG, Batistoni DA, Liberman SJ, Roth BM. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome. Australas. *Phys. Eng. Sci. Med.* **2003**, 26, 97-103.

(91) Aihara T, Morita N, Kamitani N, Kumada H, Ono K, Hiratsuka J, Harada T. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Applied Radiation and Isotopes*. **2014**, *88*, 12–15.

(92) Wang LW, Chen YW, Ho CY, Liu YWH, Chou FI, Liud YH, Liu HM, Peir JJ, Jiang SH, Chang CW, Liu CS, Wang SJ, Chu PY, Yen SH. Fractionated BNCT for locally recurrent head and neck cancer: Experience from a phase I/II clinical trial at tsing hua open-pool reactor.*Applied Radiation and Isotopes.* **2014**, *88,* 23–27.

(93) Pozzi ECC, Cardoso JE, Colombo LL, Thorp S, Hughes AM, Molinari AJ, Garabalino MA, Heber EM, Miller M. Boron neutron capture therapy (BNCT) for liver metastasis: therapeutic efficacy in an experimental model. *Radiation and Environmental Biophysics.* **2012**, *51*, 331-339.

(94) Yokoyama K, Miyatake SI, Kajimoto Y, Kawabata S, Doi A, Yoshida T, Asano T, Kirihata M, Ono K, Kuroiwa T. Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT. *Journal of Neuro-Oncology.* **2006**, *78*, 227-232.

(95) Katoa I, Onob K, Sakuraic Y, Ohmaed M, Maruhashic A, Imahorie Y, Kirihataf M, Nakazawaa M, Yuraa Y. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Applied Radiation and Isotopes*. 2004, *61*, 1069–1073.

(96) Snyder HR, Reedy AJ, Lenarz WJ. Synthesis of aromatic boronic acids. Aldehydo boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 835-838.

(97) Boehm, MF, Fitzgerald P, Zou A, Elgort MG, Bischoff ED, Mere L, Mais DE, Bissonnette RP, Heyman RA, Nadzan AM, Reichman M, Allegretto EA. Novel nonsecosteroidal vitamin D mimics exert VDR-modulating activities with less calcium mobilization than 1,25-dihydroxyvitamin D_3. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 265-275.

(98) Hosoda S, Tanatani A, Wakabayashi K, Makishima M, Imai K, Miyachi H, Nagasawa K, Hashimoto Y. Ligands with a 3,3-diphenylpentane skeleton for nuclear vitamin D and androgen receptors: Dual activities and metabolic activation. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5489-54502.

(99) Hakamata W, Sato Y, Okuda H, Honzawa S, Saito N, Kishimoto S, Yamashita A, Sugiura T, Kittaka A, Kurihara M. (2*S*,2'*R*)-analogue of LG190178 is a major active isomer. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18*, 120-123.

(100) Kakuda S, Okada K, Eguchi H, Takenouchi K, Hakamata W, Kurihara M, Takimoto-Kamimura M. Structure of the ligand-binding domain of rat VDR in complex with the nonsecosteroidal vitamin D_3 analogue YR301. *Acta Crystallogr., Sect. F* **2008**, *64*, 970-973.

(101) Kashiwagi H, Ono Y, Shimizu K, Haneishi T, Ito S, Iijima S, Kobayashi T, Ichikawa F. Harada S- Sato H, Sekiguchi N, Ishigai M, Takahashi T. Novel nonsecosteroidal vitamin D_3 carboxylic acid analogs for osteoporosis, and SAR analysis. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4721-4729.

(102) Sicinski RR, Prahl JM, Smith CM, DeLuca HF New 1α,25-dihydroxy-19-norvitamin D_3 compounds of high biological activity: synthesis and biological evaluation of 2-hydroxymethyl, 2-methyl, and 2-methylene analogues. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4662–4674.

(103) Shevde NK, Plum, LA, Clagett-Dame M, Yamamoto H, Pike JW, DeLuca HF. A potent analog of 1*R*,25- dihydroxyvitamin D_3 selectively induces bone formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 13487-13491.

(104) DeLuca HF, Bedale W, Binkley N, Gallagher JC, Bolognese M, Peacock M, Aloia J, Clagett-Dame M, Plum L. The vitamin D analogue 2MD increases bone turnover but

not BMD in postmenopausal women with osteopenia: results of a 1-year phase 2 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Bone Miner. Res.* **2011**, *26*, 538–545.

(105) Igarashi M, Yoshimoto N, Yamamoto K, Shimizu M, Ishizawa M, Makishima M, DeLuca HF, Yamada S. Identification of a highly potent vitamin D receptor antagonist: (25*S*)-26-adamantyl- 25-hydroxy-2-methylene-22,23-didehydro-19,27-dinor-20-epi-vitamin D_3 (ADMI3). *Arch. Biochem. Biophys.* **2007**, *460*, 240–253.

(106) Watarai Y, Ishizawa M, Ikura T, Zacconi F, Uno S, Ito N, Mouriño A, Tokiwa H, Makishima M, Yamada S. Synthesis, Biological Activities and X-ray Crystal Structural Analysis of 25-Hydroxy-25(or 26)-adamantyl 17-[20(22),23-diynyl]-21-norvitamin D Compounds. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9510-9521.

(107) Pérez-García, X, Rumbo A, Larriba MJ, Ordóñez P, Muñoz A, Mourinó A. The first locked side-chain analogues of calcitriol (1α,25-dihydroxyvitamin D_3) induce vitamin D receptor transcriptional activity. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4033–4036.

(108) (a) Itsuno S, Ito K, Hirao A, Nakahama S. Asymmetric reduction of aromatic ketones with the reagent prepared from (*S*)-(−)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol and borane. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *8*, 469. (b) Corey EJ, Bakshi RK, Shibata S. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. (c) Corey EJ, Helal CJ. Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: A new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.

(109) Yamada S, Makishima M. Structure-activity relationship of nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators. *Trends in Pharmacol. Sci.* **2014**, *7*, 324-336.

(110) Fujii S, Masuno H, Taoda, Y, Kano A, Wongmayura A, Nakabayashi M, Ito N, Shimizu M, Kawachi E, Hirano T, Endo Y, Tanatani A, Kagechika H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20933-209411.

(111) Endo Y, Iijima T, Kagechika H, Ohta K, Kawachi E, Shudo K. Dicarba-*closo*-dodecaboranes as a Pharmacophore. Novel potent retinoidal agonists. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 585-587.

(112) Iijima T, Endo Y, Tsuji M, Kawachi E, Kagechika H, Shudo K. Dicarba-*closo*-dodecaboranes as a pharmacophore. Retinoidal antagonists and potential agonists. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 398-404.

(113) Gogoi P, Sigüeiro R, Eduardo S, Mouriño A. An expeditious route to 1α,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues by an aqueous tandem palladium-catalyzed A-ring closure and Suzuki coupling to the C/D unit. *Chem. Eur. J.* **2009**, *16*, 1432-1435.

(114) (a) Mouriño A, Torneiro M, Vitale C, Fernández S, Pérez-Sestelo J, Anné S, Gregorio C. Efficient and versatile synthesis of A-ring precursors of 1α,25-dihidroxyvitamin D_3 and analogues. Application to the synthesis of Lythgoe-Roche phosphine oxide. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4713-4716.

(115) Pirkle WH, Adams PE. Broad-spectrum synthesis of enantiomerically pure lactones. Synthesis of sex pheromones of the carpenter bee, rove beetle, japanese beetle, black-tailed deer, and oriental hornet. *J. Org. Chem.,* **1979**, *44*, 2169-2175.

(116) Gibbs RA, Okamura WH. A Short Enantioselective Synthesis of (+)-Sterpurene: Complete intramolecular transfer of central to axial to central chiral elements. *J. Am. Chem. SOC.* **1988**, *110*, 4062-4063.

(117) Garib N. Murshudov GN, Skubák P, Lebedev AA, Pannu NS, Steiner RA, Nicholls RA, Winn MD, Long F, Vagin AA. REFMAC5 for the refinement of macromolecular crystal structures, *Acta. Cryst.* **2011**,*67*, 355-367 .

(118) Emsley P, Lohkamp B, Scott WG. Features and Development of Coot, *Acta. Cryst.* **2010**, *66*, 486-501.501.

(119) Adams PD, Afonine PV, Bunkóczi G, Chen VB, Davis IW, Echols N, Headd JJ, Hung L-W, Kapral GJ, Grosse-Kunstleve RW, McCoy AJ, Moriarty NW, Oeffner R, Read RJ, Richardson DC, Richardson JS, Terwilliger TC, Zwart PH. PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure. solution, *Acta Cryst.* **2010**, *66*, 213-221.

(120) Venkatasubramanian U, Ellis D, Georgina M, Rosair F, Welch AJ, , The synthesis and molecular and crystal structures of 1-methyl-2-carboxy-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12), 1-phenyl-2-carboxy-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12) and 1-phenyl-2-benzoyl-1,2-dicarba-*closo*-dodecaborane(12). *Acta Cryst. C* **2003**, *59*, 586-589.

(121) Sussman F, Rumbo A, Villaverde MC, Mouriño A. Predicting the cell differentiation activity of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 side chain analogues from docking simulations. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1613-1616.

(122) Dieter RK, Ningyi C, Asymmetric synthesis of enantioenriched (+)-elaeokanine A, Chen. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5674-5678.

(123) Pumar MC, Mouriño A, Castedo L, Estudios en la síntesis de metabolitos de la vitamina D y análogos. Síntesis de triacetato de 1,3,5-trihidroxi-21-nor-colesta-1,7-dieno, *Anal. Quím.* **1988**, *84C*, 105-111.

(124) Lawson KV, Rose TE, Harran PG. Synthesis of a designed sesquiterpenoid that forms useful composites with peptides and related oligomers *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 653–654.

(125) Mouriño A, Torneiro M, Vitale C, Fernández S, Pérez- Sestelo J, Anné S, Gregorio C. Effident and versatile synthesis of A-ring precursors of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 and analogues. Application to the synthesis of lythgoe-roche phosphine oxide. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4713-4716.

(126) Li G, Zhang J, Wu B, Wang .Carborane as a tunable tag for Ru catalysts: generating an anion-appended recyclable and robust catalyst suitable for the noncovalent binding concept. *J. Org.Lett.* **2007**, *9*, 4263-4266.

(127) Bricogne G, Blanc E, Brandl M, Flensburg C, Keller P, Paciorek W, Roversi P, Sharff A, Smart OS, Vonrhein C, Womack WO. BUSTER version 2.11.2. Cambridge, United Kingdom: Global Phasing Ltd **2011**.

(128) Zhang L, Kozmin SA. Brønsted acid-promoted cyclizations of siloxyalkynes with arenes and alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10204-10205.

(129) Miyano S, Lu DL, Viti SM, Sharpless KB. Kinetic resolution of racemic β-hydroxy amines by enantioselective N-oxide formation. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3607-360

(130) Fujii S, Goto T, Ohta K, Hashimoto Y; Suzuki T, Ohta S, Endo Y. Potent androgen antagonists based on carborane as a hydrophobic core structure. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4654-4662.

(131) Corey EJ, Kim CU, Takeda M. *Tetrahedron Lett.* **1972**,4339-4342.

(132) Sikervar V, Fleet JC, Fuchs LP. Fluoride-mediated elimination of allyl sulfones: Application to the synthesis of a 2,4-dimethyl-A-ring vitamin D_3 analogue. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5132−5138.

(133) Brown HC. Organic synthesis via boranes. *John Wiley & Sons*. New York, 1975.

(134) Corey EJ, Schmidt G. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in approtic media. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402.

(135) Vassilikogiannakis G, Hatzimarinaki M, Orfanopoulos M. Mechanism of the [2 + 2] photocycloaddition of fullerene C60 with styrenes. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8180-8187.

(136) Comins DL, Dehghani A, Foti, CJ, Joseph, SP. Pyridine-derived triflating reagents: N -(2-pyridyl)triflimide and N -(5-chloro-2-pyridyl)triflimide. *Organic Syntheses* **1997**, *74* , 77-83.

(137) Stephen A, Hashmi K, Bats JW, Choi JH, Schwarz L. Isomerizations on silica gel: Synthesis of allenyl ketones and the first Nazarov cyclizations of vinyl allenyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7491- 7494.

(138) Still WC, Khan MY, Mitra A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolutions. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

(139) (a) Definitive rules for nomenclature of steroids. *Pure Appl. Chem.* 1972, *31*, 283-322. (b) Nomenclature of vitamin D. *Pure Appl. Chem.* 1982, *54*, 1511-1516.

(140) Coffey S. Rodd's chemistry of carbon compounds. *Vol II. Part D: Steroids*. Elsevier. London 1970.

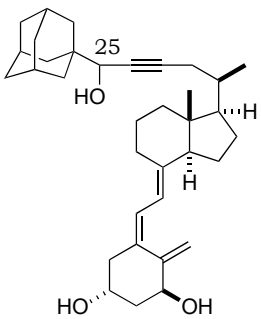
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

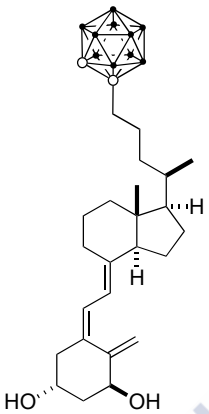


ÍNDICE DE ESTRUCTURAS

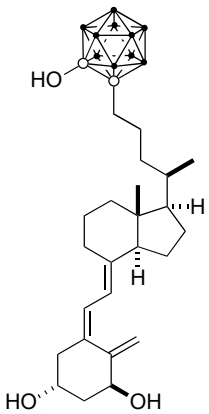
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA



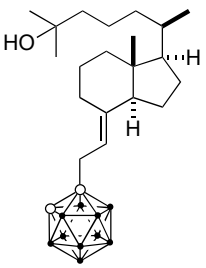
(25*S*)-1
(25*R*)-2



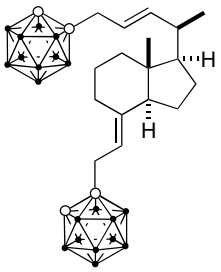
3



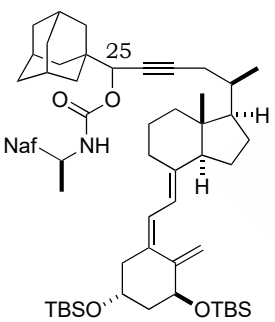
4



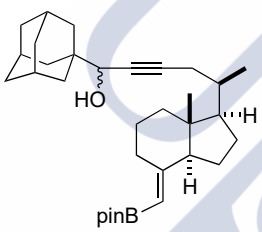
5



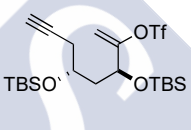
6



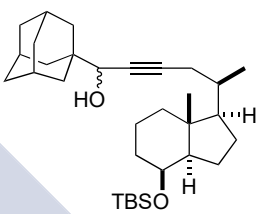
(25*S*)-7
(25*R*)-8



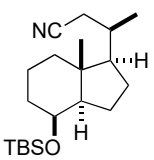
9



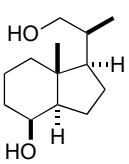
10



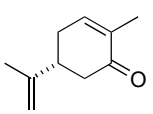
11



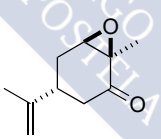
12



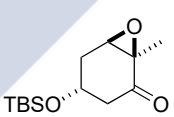
13



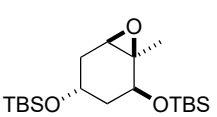
(R)-Carvona



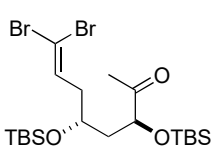
14



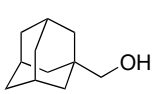
15



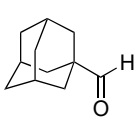
16



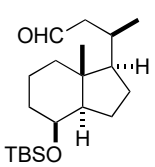
17



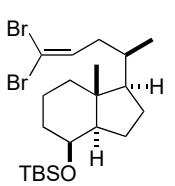
18



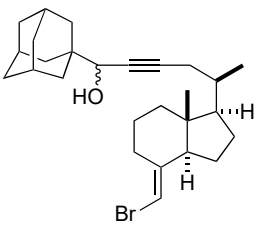
19



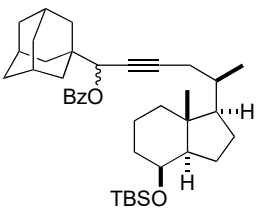
20



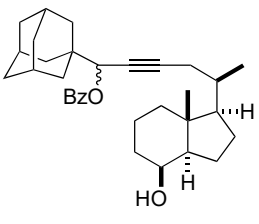
21



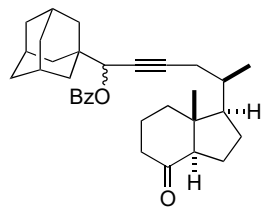
22



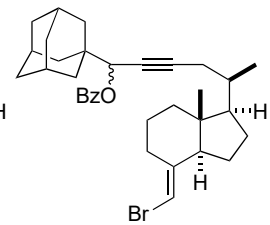
23



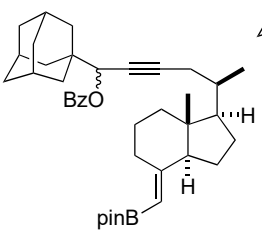
24



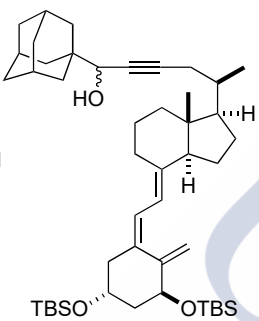
25



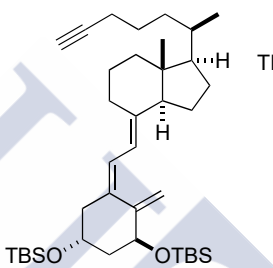
26



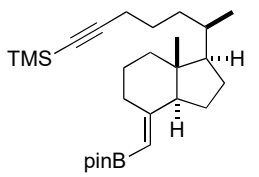
27



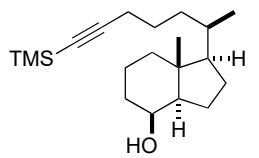
28



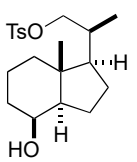
29



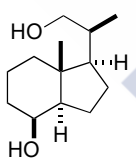
30



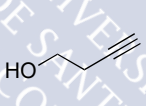
31



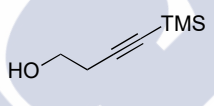
32



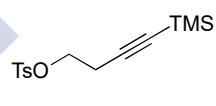
33



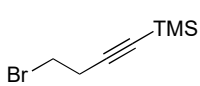
34



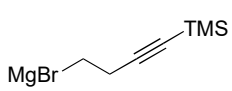
35



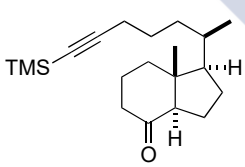
36



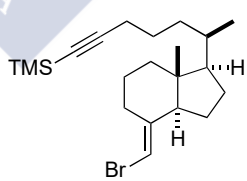
37



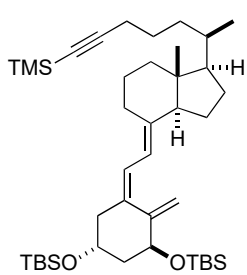
38



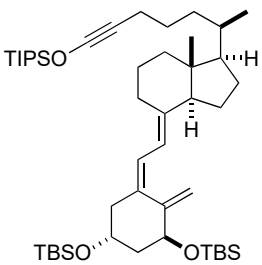
39



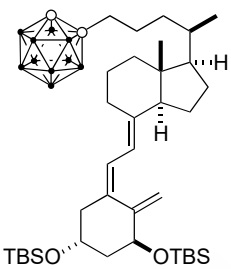
40



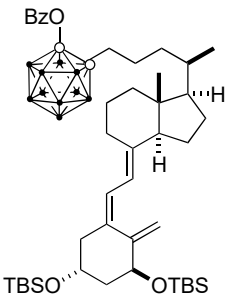
41



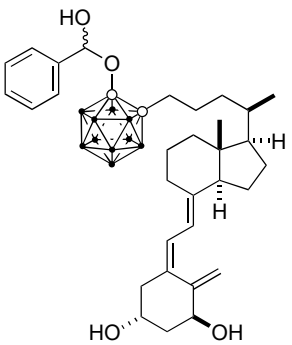
42



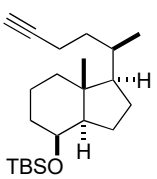
43



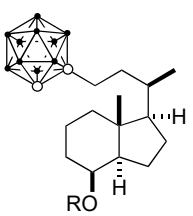
44



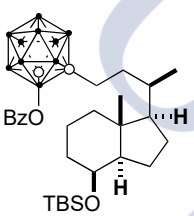
45



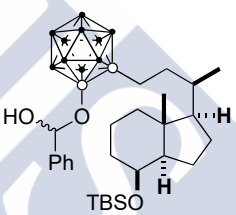
46



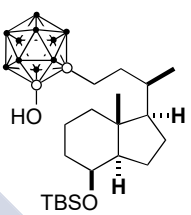
47, R= OTBS
47b, R= H



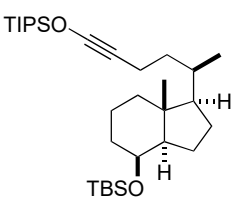
48



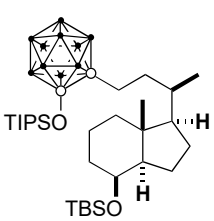
49



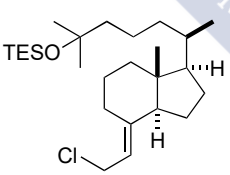
50, R= OTBS
50b, R= H



51



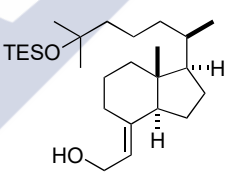
52



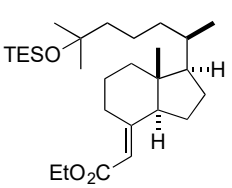
53



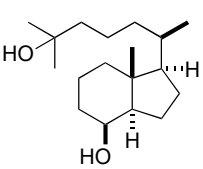
54



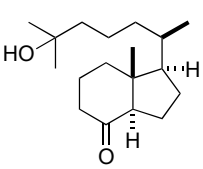
55



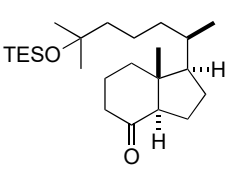
56



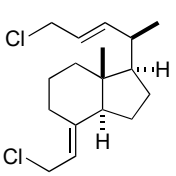
57



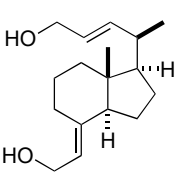
58



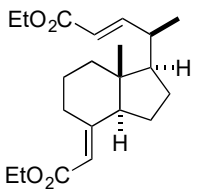
59



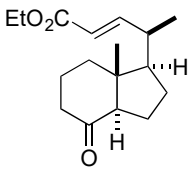
60



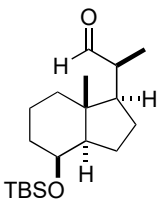
61



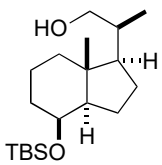
62



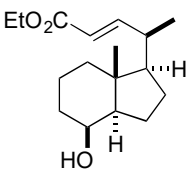
63



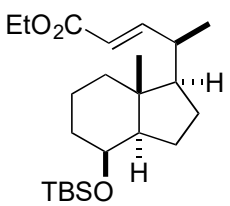
64



65



66



67

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA