



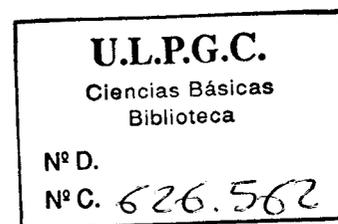
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA ORGÁNICA

C.P.N.O. ANTONIO GONZÁLEZ
INSTITUTO UNIVERSITARIO
DE BIO-ORGÁNICA

**ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS CONVERGENTE PARA LA
CONSTRUCCIÓN DE FRAGMENTOS DE POLIÉTERES
TÓXICOS TRANSFUSIONADOS.**

MEMORIA
presentada para aspirar
al Grado de Doctora en Ciencias Químicas por
Milagros Rico Santos



La Laguna, Octubre de 1994

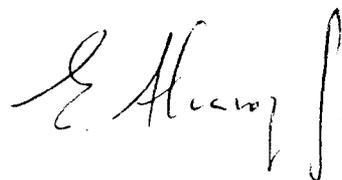
**D. JULIO DELGADO MARTÍN, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA
ORGÁNICA Y ELEUTERIO ÁLVAREZ GONZÁLEZ, PROFESOR
TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE LA
LAGUNA**

CERTIFICAN: Que el presente trabajo titulado "ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS CONVERGENTE PARA LA CONSTRUCCIÓN DE FRAGMENTOS DE POLIÉTERES TÓXICOS TRANSFUSIONADOS" ha sido realizado bajo nuestra dirección en los laboratorios del Instituto Universitario de Bio-Organica, centro de Productos Naturales "Antonio González", durante los cursos académicos 1990-1991, 1991-1992, 1992-1993 y 1993-1994 constituyendo la memoria que presenta Dña. Milagros Rico Santos para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas.

La Laguna, Octubre de 1994.



Fdo.: Julio Delgado Martín



Fdo.: Eleuterio Álvarez González.

Los trabajos que constituyen la presente Memoria fueron realizados bajo la dirección de los Drs. D. Julio Delgado Martín y D. Eleuterio Alvarez González a quienes quiero expresar mi más profundo agradecimiento.

Agradecimientos:

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la Beca de Formación de Personal Investigador que me permitió la realización de mis estudios de tercer ciclo.

A todos mis compañeros del grupo de "Marinos", así como al personal auxiliar del mismo, por el apoyo, la amistad y ayuda que me han brindado en todo momento.

Al Dr. Cirilo Pérez y Pérez, Investigador del C.S.I.C., por su colaboración en la parte correspondiente a las reacciones de expansión de oxiranos en cicloalquenos de la cual es coautor.

A la Dra. Carmen Rosa Fagundo por su colaboración en la realización del primer capítulo de esta memoria.

Al Dr. Ricardo Pérez Afonso por la realización de la espectroscopía de masas.

Al Lcdo. Juan Ignacio Padrón por su apoyo incondicional, su inestimable ayuda, su comprensión y su paciencia.

A la Dra. Alicia Regueiro por su amistad, su apoyo y su confianza.

A la Lcda. Rosa M^a Rodríguez por su ayuda y su amistad.

A todos los que han hecho posible de alguna manera la realización de esta memoria.

*A mis padres, a su sacrificio y
esfuerzo.*

ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PARTE TEÓRICA.....	4
I. CAPÍTULO I.....	4
i. OBJETIVOS.....	4
ii. ANTECEDENTES.....	9
iii. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	11
iv. CONCLUSIONES.....	17
II. CAPÍTULO II.....	18
i. OBJETIVOS.....	18
ii. ANTECEDENTES.....	20
iii. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	24
iv. CONCLUSIONES.....	29
III. CAPÍTULO III.....	30
i. OBJETIVOS.....	30
ii. ANTECEDENTES.....	32
iii. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	35
iv. CONCLUSIONES.....	44
IV. ABREVIATURAS.....	45
PARTE EXPERIMENTAL.....	46
I. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.....	46
II. DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES.....	49
i. Capítulo I.....	49
ii. Capítulo II.....	68
iii. Capítulo III.....	83
III. APÉNDICE DE ESPECTROS.....	114

PARTE TEÓRICA

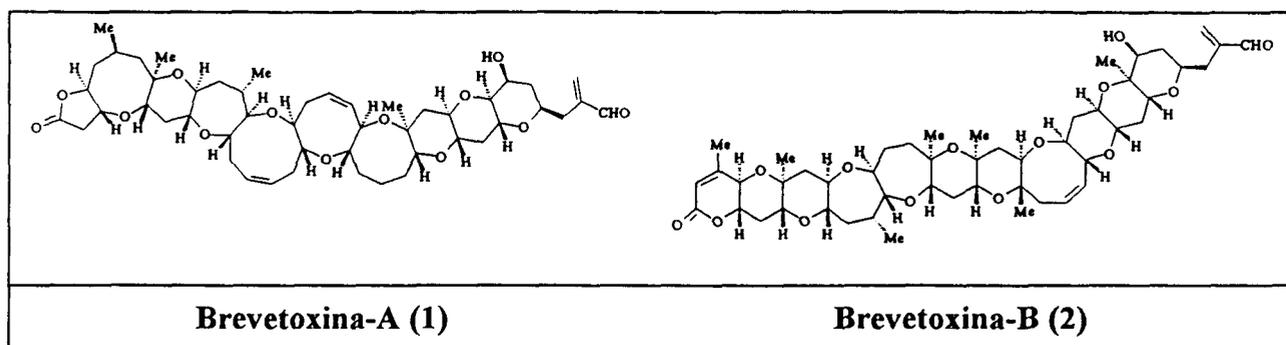
INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN:

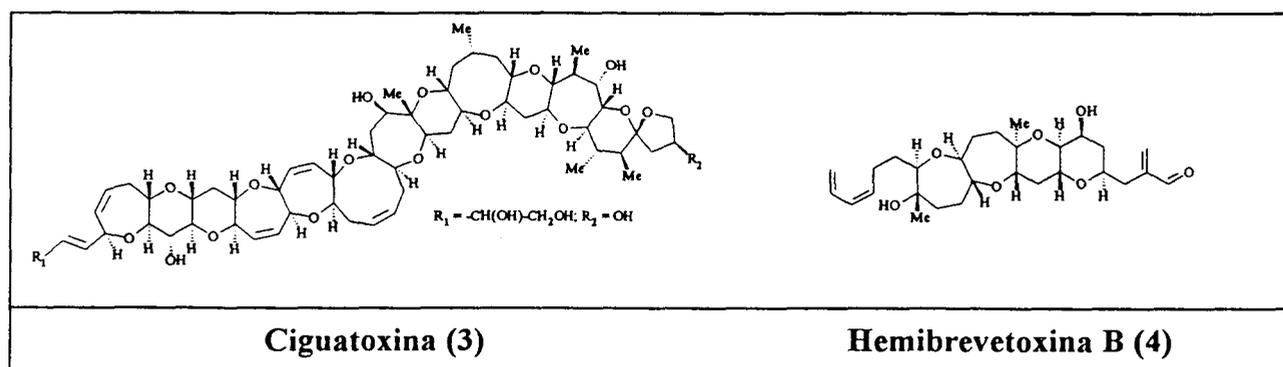
La complejidad estructural de los poliéteres fusionados de origen marino, la bioactividad que presentan, y la dificultad y escasez con que se aislan del mundo natural los hacen muy atractivos desde el punto de vista sintético.¹ Respondiendo a tal expectativa en los últimos años se ha dedicado un esfuerzo considerable al diseño de una metodología sintética lineal² o convergente³ que permita preparar este tipo de sustancias.

-
1. Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897-1909.
 2. Metodología lineal: a) Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Somers, P.K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1359. b) Bartlett, P.A.; Ting, P.C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2230. c) Nicolaou, K.C.; Mc Garry, D.G.; Somers, P.K.; Veale C.A.; Furst, G.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2504. d) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330. e) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335. f) Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666. g) Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676. h) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682. i) Nicolaou, K.C.; Mc Garry, D.G.; Somers, P.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3696. j) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Ogilvie W.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4988. k) Nicolaou, K.C.; Mc Garry, D.G.; Somers, P.K.; Kmi, B.H.; Ogilvie W.W.; Yiannikouros, G.; Prasad, C.V.C.; Veale C.A.; Hark, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6263. l) Yamada, J.; Asano, T.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6066. m) Susuki, T.; Sato, O.; Hirama, M.; Yamamoto, Y.; Murana, M.; Yasumoto, T.; Harada, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4505. n) Yamamoto, Y.; Yamada, J.; Kadota, I. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7069. o) Sato, O.; Hirama, M.; *Synlett*, **1992**, 705. p) Nicolaou, K.C.; Reddy, K.R.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935. q) Nicolaou, K.C.; Reddy, K.R.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558. r) Kadota, I.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1638. s) Soler, M.A.; Palazón J.M.; Martin, V.S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5471. t) Sasaki, M.; Inone, M.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 715. v) Moody, C.J.; Sie, E.-R.H.B.; Kulagowski, J.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1994**, 501.
 3. Metodología convergente: a) Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *08*, 2468. b) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Bal Reddy, M.; Marron, B.E.; Mc Garry, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6800. c) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Carroll, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3801. d) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Nugiel, D.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1362. e) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Somers, P.K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136. f) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M.E.; Veale C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321. g) Nicolaou, K.C.; De Frees, S.A.; Hwang, C.-K.; Stylianides, N.; Carroll, P.J.; Snyder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3029. h) Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Marron, B.E.; De Frees, S.A.; Couladouros, E.A.; Abe, Y.; Carroll, P.J.; Snyder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040. i) Nicolaou, K.C.; Veale, C.A.; Hwang, C.-K.; Hutchinson, J.; Prasad, C.V.C.; Ogilvie W.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 299.

El desarrollo de estrategias lineales de síntesis para toxinas como la Brevetoxina A,⁴ Brevetoxina B,⁵ la Ciguatoxina,⁶ y otras de peso molecular similar es algo de limitado interés práctico debido al elevado número de pasos que tal diseño conlleva. Hasta el momento sólo se ha logrado por esta metodología la síntesis de la Hemibrevetoxina B^{2P-q}, poliéter de menor masa molecular.



Estas sustancias tienen en común la naturaleza policíclica de sus esqueletos, donde se encuentran acoplados entre sí heterociclos oxigenados mediante una fusión trans en una secuencia trans-sin-trans que se repite a lo largo de todo el esqueleto.

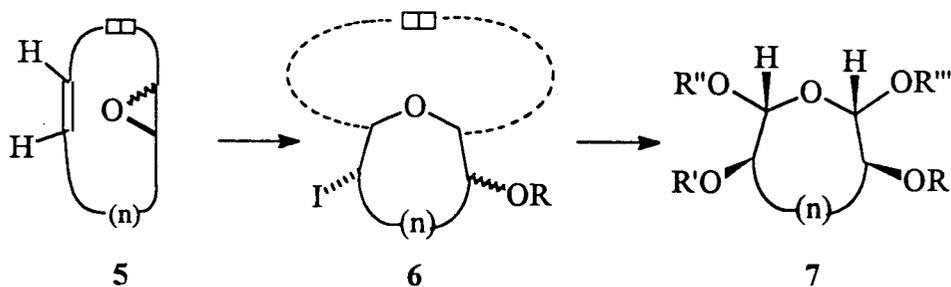


Un aspecto de máximo interés en nuestro proyecto es la síntesis de subunidades heterocíclicas de tamaño medio que constituyan modelos útiles sobre los que ensayar reacciones de acoplamiento inter- e intramolecular, y que nos permita analizar la viabilidad de una metodología convergente hacia los poliéteres naturales trans-fusionados.

4. Shimizu, Y.; Chou, H.-N.; Bando, H.; VanDuyne, G.; Clardy, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514.
5. Brevetoxin B: Lin, Y. Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; VanEngen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.
6. Murata, M.; Legrand, A.-M.; Ishibashi, Y.; Fukui, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* 4380. b) Murata, M.; Legrand, A.-M.; Scheuer, P.J.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 525. c) Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1975. d) Lewis, R.J.; Norton, R.S.; Brereton, I.M.; Eccles, C.D. *Toxicon* **1993**, *31*, 637.

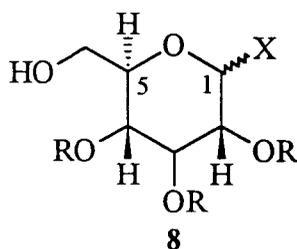
La presente memoria se ha dividido en tres capítulos bien diferenciados:

Capítulo I: Aplicación de nuestra metodología convencional de expansión de oxiranos en cicloalquenos de tamaño medio y grande para obtener sistemas oxabíciclicos puentes (6) con las heterosustituciones adecuadas para la preparación de subunidades oxocíclicas del tipo 7 donde es posible realizar heterociclaciones sobre ambos lados del anillo (**Esquema 1**).



Esquema 1

Capítulo II: Desarrollo de una nueva metodología sintética basada en la interconversión de la función hidroximetilénica en la más reactiva C_1-X para un compuesto del tipo 8, con el fin de inducir en C_5 reactividad equivalente al centro anomérico C_1 .



Capítulo III: Aplicabilidad del acoplamiento reductivo hidroxi-cetona en presencia de trialquilsilanos y ácido de Lewis (Si-La), para la obtención de éteres fusionados a partir de oxaciclos unidos mediante puentes carbonados (**Figura 1**).

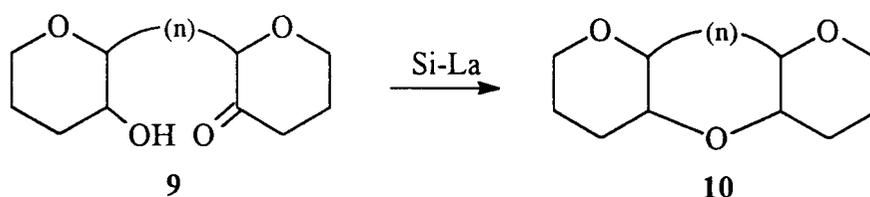


Figura 1

CAPÍTULO I

CAPÍTULO I:

OBJETIVOS:

Nuestro proyecto de síntesis de poliéteres fusionados en trans de estructura general 11 (Figura 2) se simplifica en los tres objetivos que se reúnen en el Esquema 2.

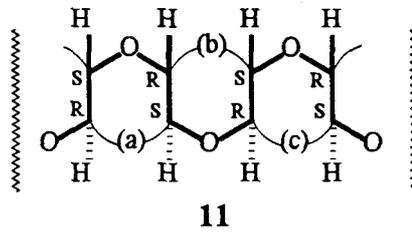
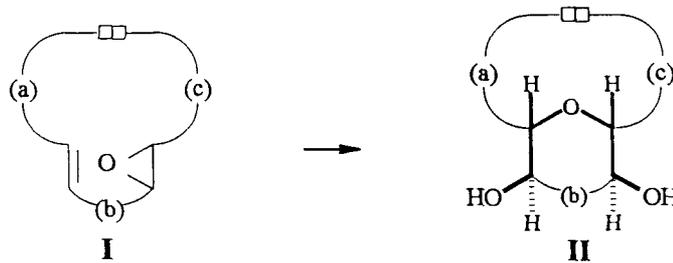
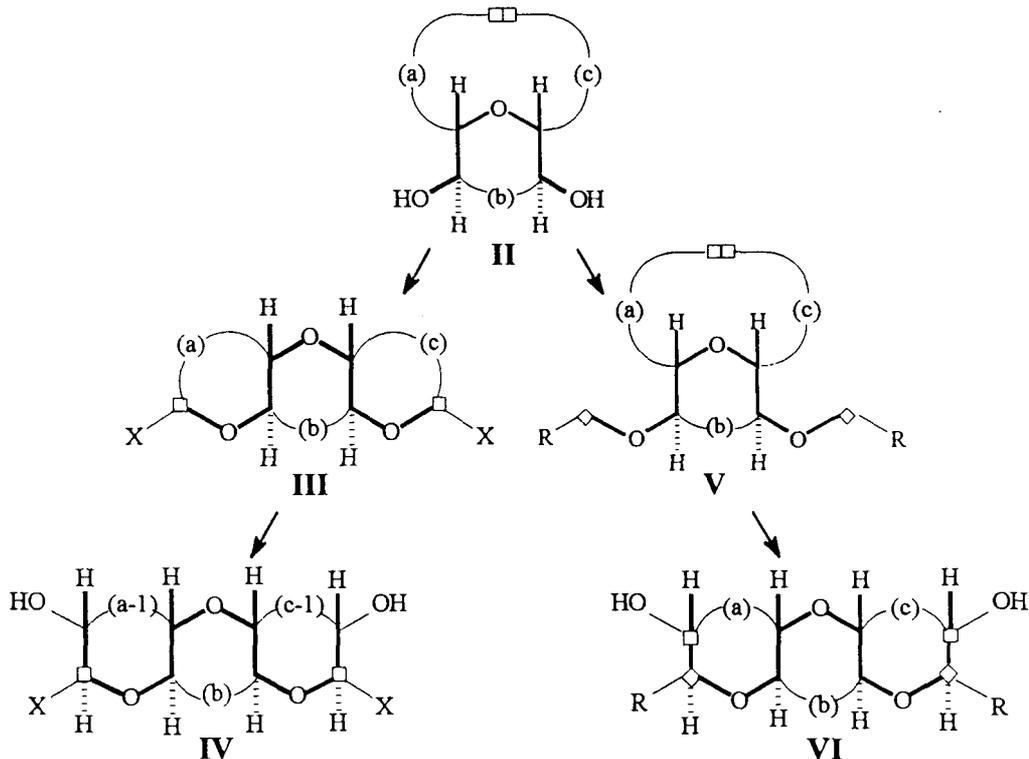


Figura 2: generalización de los poliéteres tóxicos fusionados en trans que se aíslan del medio marino.

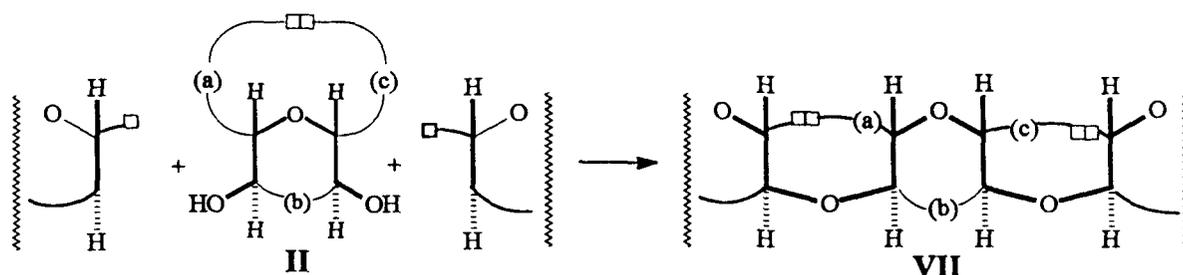
Objetivo A:



Objetivo B:

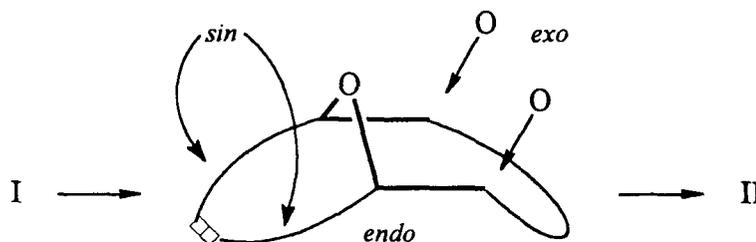


Objetivo C:



Esquema 2

El **objetivo A** hace referencia a la formación de sistemas oxabicyclicos puentes **II** mediante reacción de expansión de oxiranos en cicloalquenos **I**. La ventaja que proporciona esta metodología es que por imposición de la propia estructura del bicyclo origina como opción más asequible la relación trans-sin-trans entre los centros metínicos, que coincide con la requerida en el poliéter, debido a: i) la favorable disposición sin de los puentes carbonados; y, ii) la más accesible generación exo de los enlaces C-O (**Figura 3**) por transformación posterior (**Ecuación 1**).



Ecuación 1

El **objetivo B** (**Esquema 2**) consiste en la producción, mediante fragmentación de un enlace C-C en el puente carbonado no hidroxilado del oxabicyclo **II**, de apéndices susceptibles de ser utilizados en subsiguientes heterociclaciones sobre ambos lados del anillo. El resultado es la formación de oxatriciclos trans fusionados tipos **IV** a **VI** variando el tamaño de los heterociclos externos, en función de que las ciclaciones se realicen mediante procesos de formación de enlaces C-O (**II**→**IV**) ó C-C (**II**→**VI**). Esta metodología y su aplicación reiterada permite obtener poliéteres mediante un proceso que puede generalizarse como lineal. Ofrece, además, la ventajosa simplificación sintética de ser operativa en dos direcciones y con posibilidades de desarrollo simultáneo o secuencial.

El **objetivo C** utiliza el oxabicyclo **II** en un proceso intermolecular convergente, pudiendo ser operativo en una o dos direcciones.

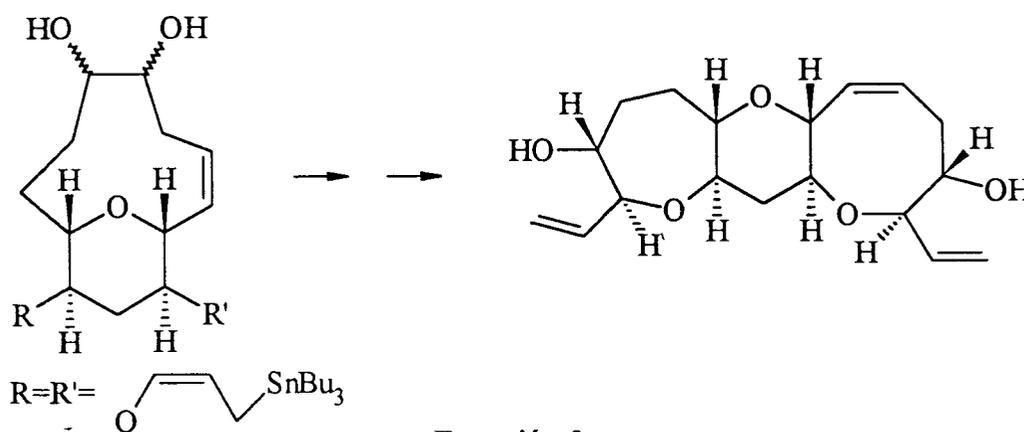
El trabajo que a continuación se describe, cumplimenta desarrollos metodológicos relacionados con los **objetivos A** y **C** del **Esquema 2**. Se distribuye en tres apartados bien

diferenciados y se aportan ejemplos originales que generalizan o suministran nuevas soluciones metodológicas dentro de este esquema general de síntesis.

La generalización mostrada en 11 (Figura 2), donde se ha simplificado la estructura carbonada de los poliéteres mediante la eliminación de funciones y apéndices específicos de moléculas naturales, reduce a la alternancia R/S de los centros oximetínicos como único factor de asimetría a considerar en la síntesis de modelos simplificados de estas sustancias. Es éste un factor de asimetría que a su vez viene asociado a la no equivalencia entre los valores a, b y c en 11; esto es, al diferente número de átomos de carbono de cada anillo particular.

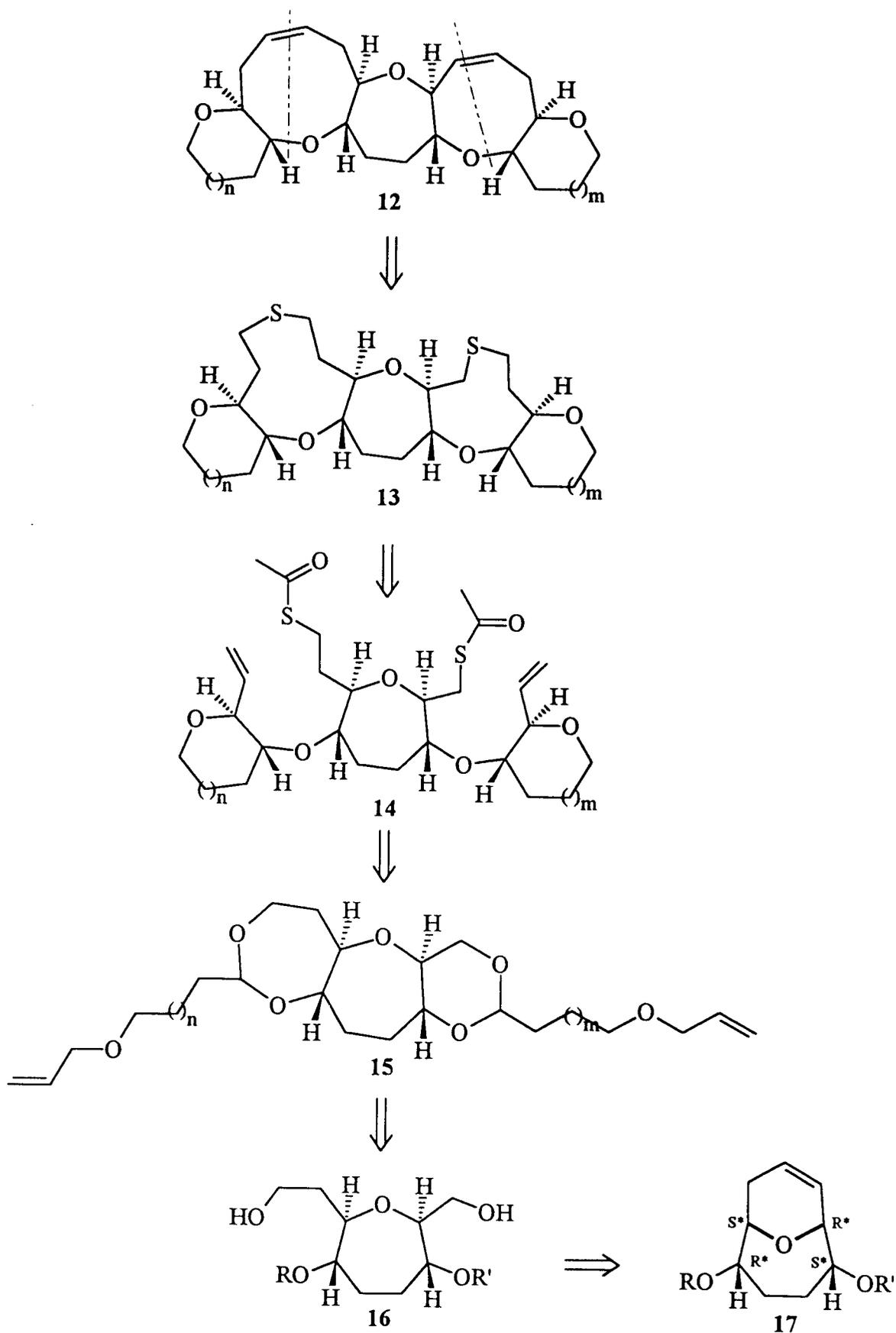
En el diseño general de síntesis expuesto en el Esquema 2, donde el progreso sintético se sustenta en la viabilidad de acceso a los sustratos oxabíclicos de estructura general II (objetivo A), la diferenciación entre a y c ($a \neq c$) es un factor de control asimétrico importante, sobre todo si se quiere explotar la posibilidad del diseño de operar de manera simultánea y bidireccional, tanto en procesos de desarrollo lineal como convergente (objetivos B y C del Esquema 2).

En la Ecuación 2 se muestra un ejemplo de desarrollo lineal en dos direcciones recientemente publicado por nuestro grupo de investigación^{1,2}. El resultado es la generación de un sistema trans-fusionado oxatricíclico de oxocano-oxano-oxepano, mediante la formación simultánea de dos enlaces C-C en un único paso de reacción, a partir de una molécula oxabíclica puente tipo II en la que a y c están diferenciados: $a=3$, $b=2$.



El esquema en retrosíntesis que a continuación se expone (Esquema 3), es una aplicación bidireccional de metodología convergente en desarrollo por nuestro grupo de investigación y de la que recientemente ha sido publicado un ejemplo unidireccional.³

1. Ravelo, J.L.; Regueiro, A.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3389-3392.
2. Alvarez, E.; Díaz, M.T.; Pérez, R.; Ravelo, J.L.; Regueiro, A.; Vera, J.A.; Zurita, D.; Martín, J.D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2848-2878.
3. Alvarez, E.; Díaz, M.T.; Hanxing, L.; Martín, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* (publicación enviada).



Esquema 3

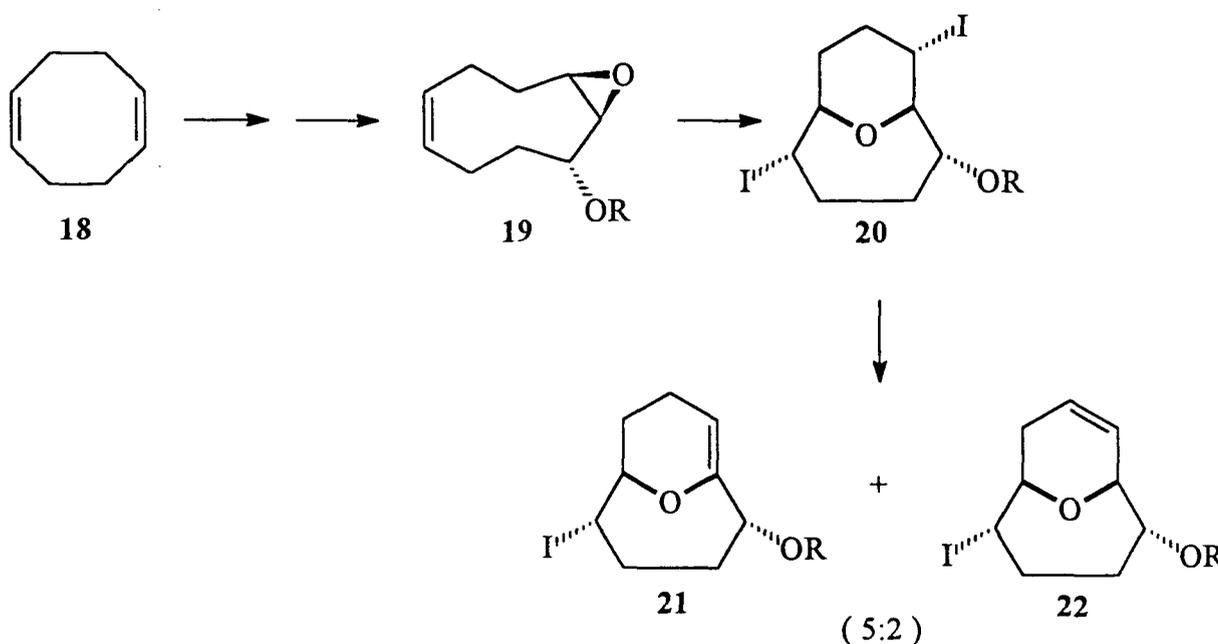
El proceso es formalmente convergente, la desconexión de los enlaces C-O y C-C indicada en **12** (líneas de puntos) generan sintones equivalentes a los expuestos de manera general en el **Esquema 2 (objetivo C)**. La sustancia **14** es asimétrica y, sin embargo, siendo $m=n$, todos los pasos sintéticos pueden realizarse en duplicado y de forma simultánea, a partir de la sustancia de partida **16**. La asimetría, como en el ejemplo expuesto en la **Ecuación 2**, se transmite al producto final desde el oxabicyclo original **17** (de estructura tipo **II**, $a=1$, $c=0$, **Esquema 2**) debido a la no equivalencia entre a y c ($a \neq c$).

Alternativamente, el proceso se puede realizar de manera secuencial en la transformación sintética **16** a **15**, lo que permitiría la no equivalencia entre m y n ($m \neq n$) y continuar hasta la molécula objetivo **12** en transformaciones simultáneas. El control necesario para conseguir este último desarrollo requiere la diferenciación de los grupos hidroxílicos en **17**; esto es la introducción de grupos protectores que distingan ambas funciones hidroxiladas en **17** ($R \neq R'$).

En este capítulo resumimos la síntesis del oxabicyclo **17** ($R \neq R'$).

ANTECEDENTES:

La síntesis de sistemas oxabíclicos mediante reacciones de expansión de oxiranos en cicloalquenos inducida por yodo, ha sido extensamente estudiada en nuestro laboratorio.⁴ La secuencia ya publicada que transforma el ciclooctadieno (**18**) en los oxabíclicos **21** y **22** (**Esquema 4**) está íntimamente relacionada con el trabajo que se describe a continuación. Estos resultados muestran la viabilidad de conseguir mediante la expansión de oxiranos, sistemas 10-oxa [4.3.1] bicíclicos **20** y la posibilidad de eliminar selectivamente los átomos de yodo para generar dobles enlaces.



Esquema 4

4. Para estudios previos de nuestros laboratorios: (a) Alvarez, E.; Manta, E.; Martín, J.D.; Rodríguez, M.L.; Ruiz-Pérez, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2093. (b) Alvarez, E.; Manta, E.; Martín, J.D.; Rodríguez, M.L.; Ruiz-Pérez, C. Zurita, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2097. (c) Zárraga, M.; Rodríguez, M.L.; Ruiz-Pérez, C.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3729. (d) Alvarez, E.; Díaz, M.T.; Rodríguez, M.L.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1629. (e) Zárraga, M.; Alvarez, E.; Ravelo, J.L.; Rodríguez, V.; Rodríguez, M.L.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1633. (f) Alvarez, E.; Díaz, M.T.; Zurita, D.; Zárraga, M.; Martín, J.D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, *99*, 635. (g) Alvarez, E.; Díaz, M.T.; Pérez, R.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2241. (h) Alvarez, E.; Zurita, D.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2245. (i) Zárraga, M.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2249. (j) Alvarez, E.; Rodríguez, M.L.; Zurita, D.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2253. (k) Alvarez, E.; Rico, M.; Rodríguez, R.M.; Zurita, D.; Martín, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3385.

La **Figura 3** se corresponde con los estudios realizados en estado sólido por difracción de rayos-X del benzoil derivado de **20** ($R=Bz$)^{4a}. La accesibilidad por bases del protón oximetínico C₁-H, así como la *a priori* inesperada estabilidad del vinil éter **21** justifican la eliminación preferente a este último compuesto generándose en una relación 5:2 frente a la alternativa alílica **22**^{4a}.

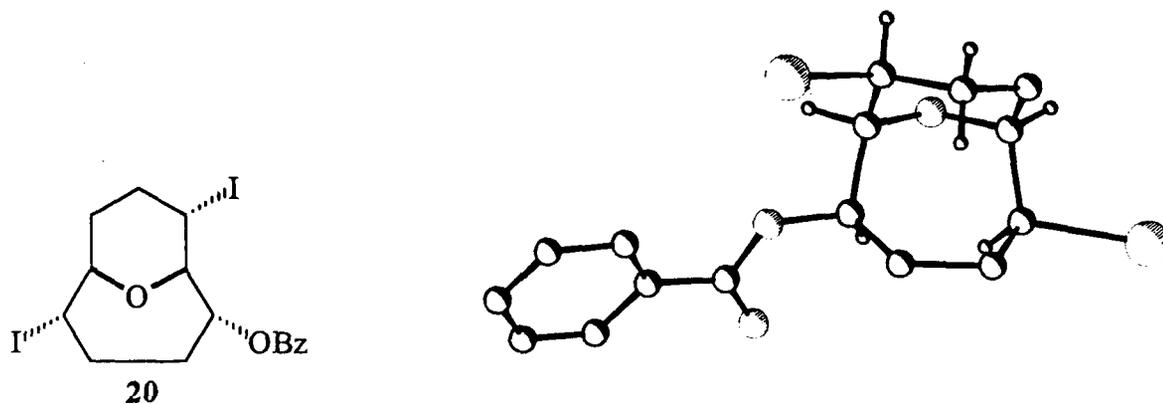
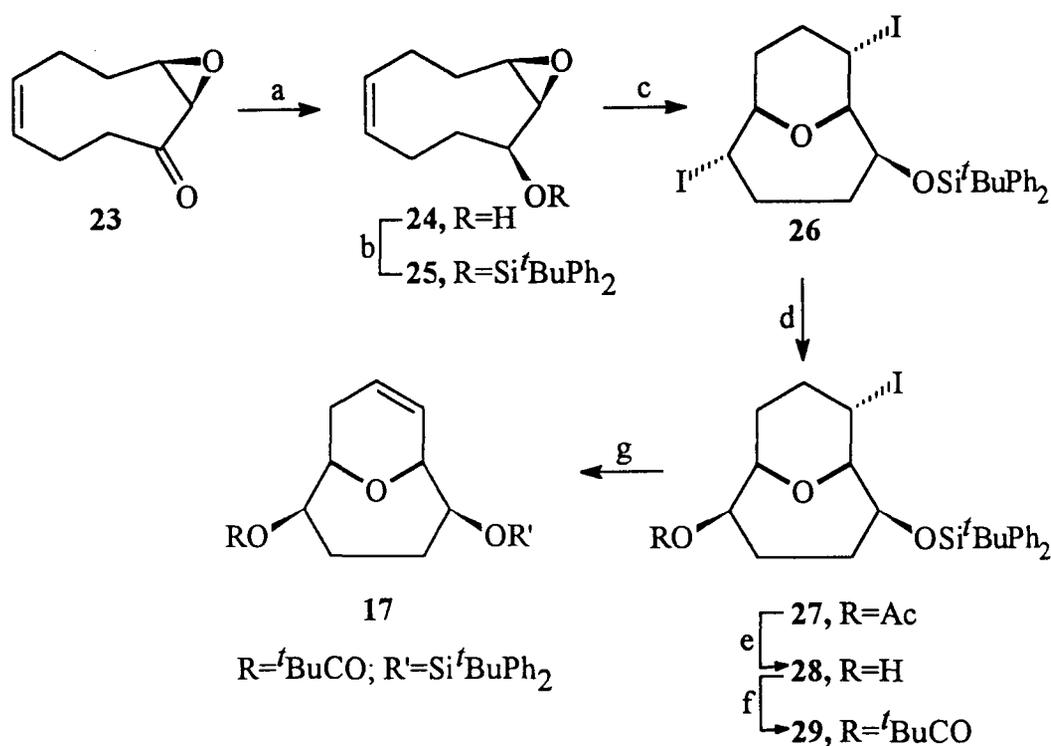


Figura 3

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:

La síntesis del compuesto 17 ($R \neq R'$) realizada por nosotros se resume en el Esquema 5, donde se incluyen todos los datos relacionados con las condiciones de reacción y reactivos utilizados en cada transformación, así como el rendimiento obtenido en cada uno de los pasos sintéticos realizados.



Esquema 5

Reactivos y condiciones de reacción: (a) i) $Zn(BH_4)_2$ (1.1 equiv.), THF (0.22 M), 24h, ii) 160 mL H_2O , 480 mL NaOH 3M, 160 mL H_2O_2 , por mmol de $Zn(BH_4)_2$, (87%), (b) $tBuPh_2SiCl$ (1.1 equiv.), imidazol (2.0 equiv.), CH_2Cl_2 (0.1M), 12h., (96%), (c) I_2 (1.1 equiv.), CH_2Cl_2 (0.01 M), 25°C, 1h, (65%), (d) AcOH/ $CHCl_3$ (1/3, 0.1M), AcOAg (1.1 equiv.), 24h, reflujo (68%), (e) KOH (exceso), MeOH (0.5 M), 1h, 98%, (f) $tBuCOCl$ (1.2 equiv.), piradina (0.1 M), DMAP cat., 2 h, 95%, (g) DBU (4 equiv.), Benceno (0.1 M), 80°C, 12 h, 88%.

La previsión de las selectividades observadas y descritas en el Esquema 5: i) sustitución selectiva yodo-acetato (26→27); y ii) eliminación preferencial de IH generando el doble enlace en la requerida posición alílica (29→17), es deducible por estudio en modelos moleculares del sistema oxabicyclico 26. La disposición conformacional preferente en estado sólido de 26 se determinó por estudios de difracción de rayos-X⁵ (Figura 4), donde se observa claramente la dificultad de acceso del grupo acetoxi por la cara endo de la molécula, lo que justifica la sustitución del átomo de yodo con inversión por ataque del nucleófilo en la dirección exo.

5. Agradecemos al profesor Matías Lopez Rodríguez los estudios realizados de difracción de Rayos X. Instituto de Bio-Orgánica, Universidad de La Laguna.

El voluminoso grupo protector sililado presente en **26** es responsable de la sustitución selectiva, por acción del ión Ag^+ , del átomo de yodo menos impedido estéricamente, al tiempo que justifica también la imposibilidad de acceso de la base al protón oximetínico en C_1 favoreciéndose la eliminación alílica ($29 \rightarrow 17$).

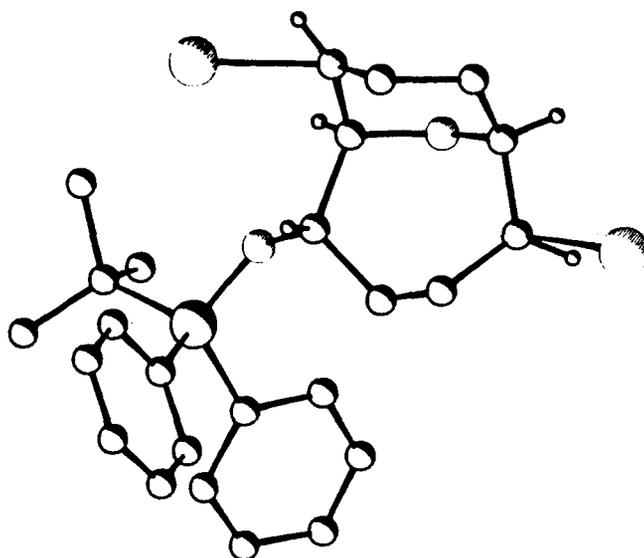
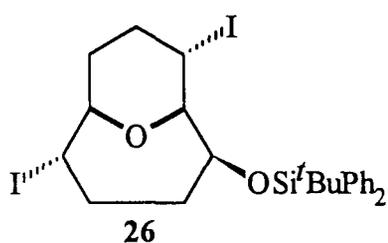


Figura 4

La ciclación de **25** en condiciones $\text{I}_2/\text{H}_2\text{O}$ genera el oxabicyclo **30** en 88% de rendimiento. Este resultado da viabilidad sintética a la sustitución alternativa de I/O en la posición de mayor impedimento estérico. En la **Figura 5** se expone el estudio del compuesto **30** por difracción de rayos-X,⁵ donde es interesante observar la conformación en bote del anillo oxánico del oxabicyclo debido a la interacción por puente de hidrógeno del hidroxilo con el sustituyente O-sililado.

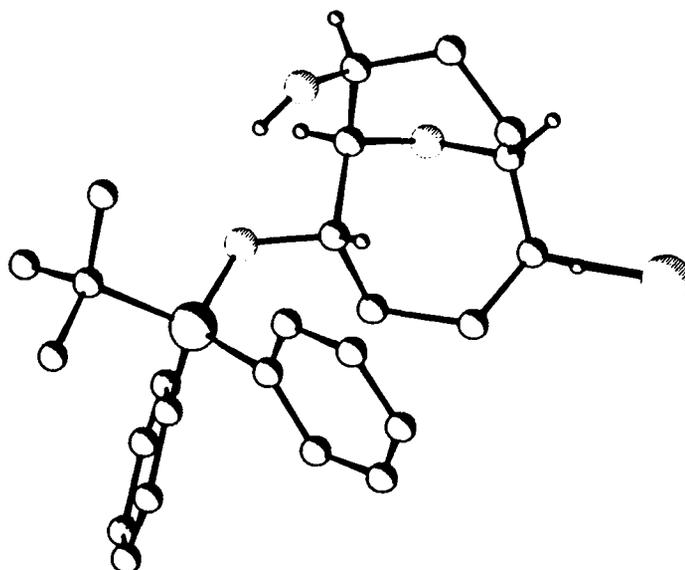
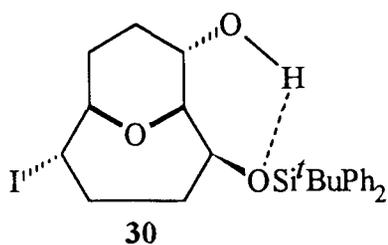
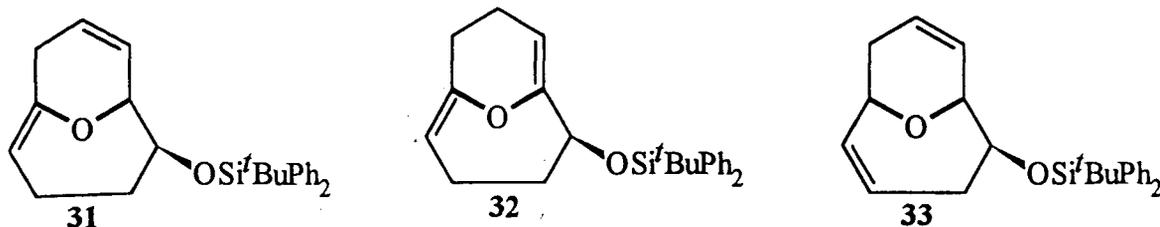


Figura 5

Con el fin de estudiar la posibilidad de eliminar selectivamente los átomos de yodo en el compuesto **26**, se trató en las condiciones de reacción de eliminación de HI, por acción de bases, recogidas en la **Tabla 1** obteniéndose mezclas de los compuestos **31**, **32** y **33**.



Entrada	Condiciones de reacción	Rendimiento (%)	Dienos formados (%)		
			31	32	33
1	DBU/PhH/80°C/12h	67	51	41	8
2	DBN/PhH/40°C/12h	66	61	39	—
3	^t BuOK/THF/0°C/6h	87	100	—	—

Tabla 1

Sorprende la formación del sistema "doble" anti-Bredt⁶ de divinil-éter presente en el compuesto **32** y su aparente estabilidad térmica. La generalización de Wiseman⁷ para sistemas bicíclicos con dobles enlaces situados en cabeza de puente establece que la estabilidad de la molécula estará asociada a la estabilidad del E-cicloalqueno contenido en la molécula bicíclica ([ac] en la **Figura 6**, trazo grueso).

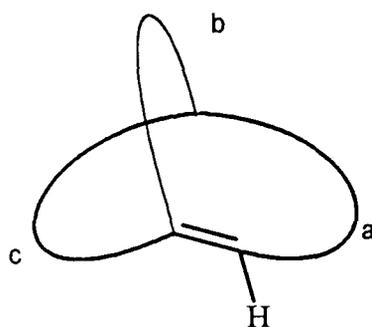


Figura 6

Hasta el momento no se ha encontrado nada en la bibliografía que permita correlacionar la estabilidad del compuesto **32** con su correspondiente cicloalqueno E,E-1,5-ciclononadieno, (ya que la síntesis o detección de este compuesto no ha sido publicada).

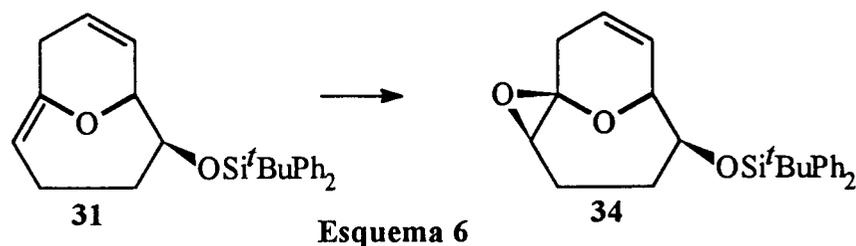
En las entradas 1 y 2 de la **Tabla 1** la eliminación de HI se produce por calentamiento en presencia de bases, y las diferentes conformaciones que puede adoptar la molécula **26** aumentarán

6. Bredt, ; Houben, J.; Levy, P. *Ber.* 1902, 35, 1286.

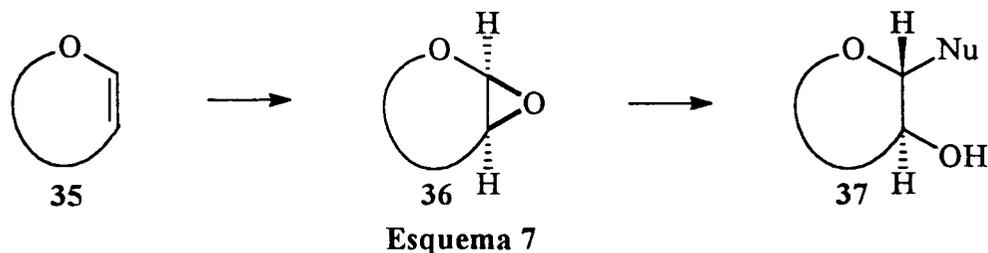
7. Wiseman, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5966.

la accesibilidad por parte de las bases del protón C₁-H. Sin embargo los resultados de la eliminación de IH realizada a 0°C están de acuerdo con los esperados para la conformación preferente en estado sólido descrita por rayos X (Figura 4).

Dado que preveíamos una mayor reactividad del doble enlace vinil-éter en el compuesto 31, se realizó la epoxidación con MCPBA (1.1 equiv.) en metanol a 0°C obteniéndose el producto 34 con total quimio- y estereoselectividad (Esquema 6).



Contrasta la inestabilidad de los epoxiéteres de estructura general 36 (Esquema 7), cuya preparación ha sido posible únicamente en medios rigurosamente neutros por acción del dimetildioxirano, con la gran estabilidad del epoxiéter 34 preparado en este trabajo.



El epóxido 34 se trató en las condiciones de apertura reductiva recogidas en la Tabla 2, siguiendo el procedimiento descrito en la parte experimental. En la mayoría de los casos se recuperó inalterado el producto de partida.

Reactivos	Disolvente	Temperatura (°C)
Zn(BH ₄) ₂	THF	25
LiAlH ₄	THF	25
BF ₃ / LiBH ₄	THF	25
BH ₃ ·SMe ₂ / BF ₃ ·Et ₂ O	THF	-78
TBTH / AIBN	Benceno	60
TBTH / AIBN	Xileno	120
TPTH / AIBN	Xileno	120
Al-Hg	THF	25
Na-Hg	EtOH	25

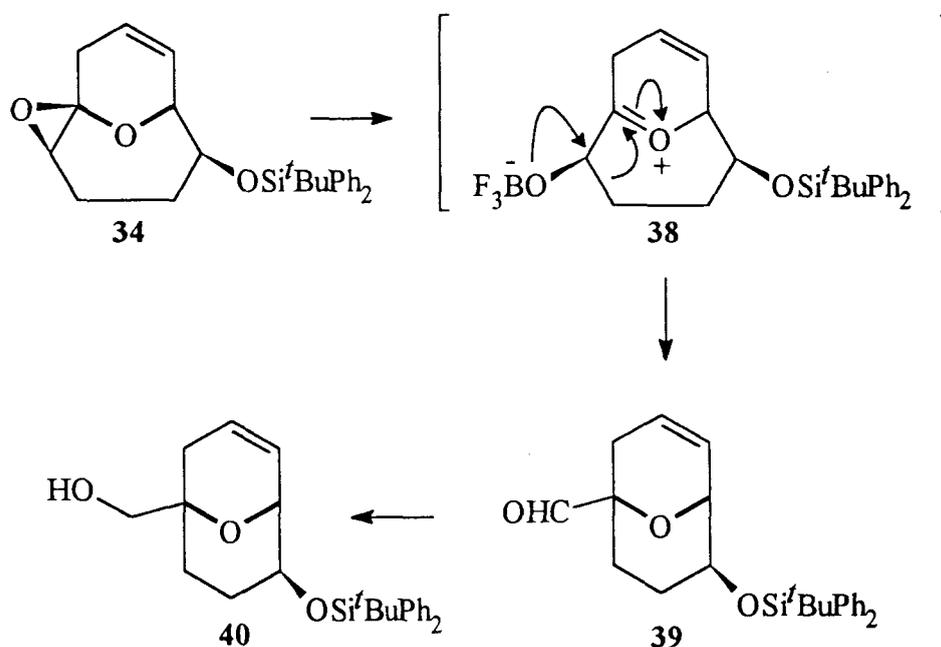
Tabla 2

La razón de la estabilidad del sistema en **34** estriba muy probablemente en la imposibilidad de que el reactivo nucleófilo pueda operar desde el interior de la cavidad molecular siendo así imposible en los casos estudiados, la aproximación del hidruro en una dirección anti al enlace C-O y en el ángulo requerido para que la ruptura del oxirano concluya con éxito. La apertura reductiva del anillo oxiránico puede realizarse, sin embargo, mediante la acción catalítica de ácidos de Lewis (**Tabla 3**), pero en todos los casos estudiados la reacción ocurre con reagrupamiento para producir finalmente el derivado hidroximetilénico **40**, resultado que puede ser convincentemente racionalizado en términos iónicos: acortamiento del anillo-reducción del aldehído **39** resultante (**Esquema 8**).

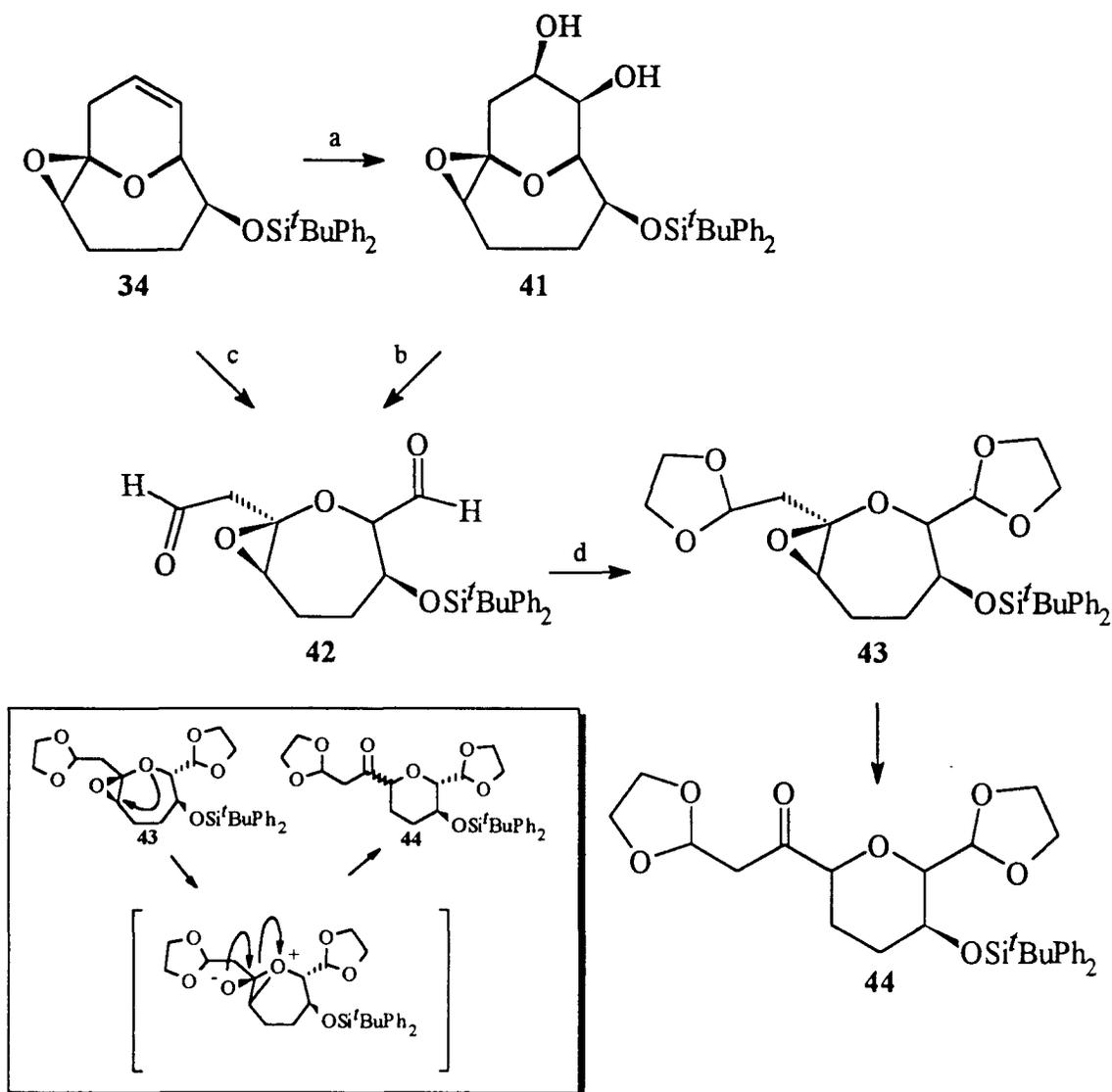
Entrada	Reactivos	Disolvente	Temperatura
A	Et ₃ SiH/BF ₃	CH ₂ Cl ₂	-78°C
B	Et ₃ SiH/TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	-20°C
C	1. <i>n</i> -Bu ₄ NF	THF	25°C
	2. Ac ₂ O/TEA/DMAP	CH ₂ Cl ₂	25°C
	3. EtSiH/BF ₃ ·Et ₂ O	CH ₂ Cl ₂	-78°C

Tabla 3

El compuesto **40**, que puede tener interés en la síntesis de moléculas funcionalizadas que contengan anillos de oxano, carece de interés para nuestro proyecto de trabajo. En la entrada C de la **Tabla 3** se hace un cambio del sustituyente de silicio por un grupo acetato, con el objeto de comprobar si la presencia de ese grupo voluminoso influye de alguna manera en la orientación de la reacción, pero también en este caso se produce reagrupamiento (**Esquema 8**).



En relación al objetivo B del Esquema 2 se produjo la fragmentación del doble enlace cis presente en la estructura 34, (Esquema 9) con el fin de obtener el compuesto 43 que contiene apéndices susceptibles de ser transformados para ser utilizados en subsiguientes heterociclaciones. Suponíamos que el epóxido sería muy reactivo y de fácil apertura sobre el sistema monocíclico 43. El único producto que se aisló fue el compuesto 44, resultado del reagrupamiento del epóxido en 42 ó 43 (desconocemos en qué etapa se produce el reagrupamiento ya que ninguna de esas dos estructuras pudieron ser aisladas debido a su elevada reactividad). El rendimiento global (desde 34) es del 8%.



Esquema 9

Reactivos y condiciones de reacción: (a) OsO_4 cat., NMO (33.8 equiv.), THF:Acetona: H_2O (1:1:1, 0.01M), 25°C , 24h, (65%); (b) NaIO_4 (1.5 equiv.), THF:MeOH: H_2O (2:2:1, 0.1M), 25°C , 20h; (c) i) O_3 , CH_2Cl_2 :MeOH (2:1, 0.1M), -78°C , 30 min. ii) Me_2S (0.3 mL, 4 mmol) (d) $(\text{HOCH}_2)_2$ (4 equiv.), CSA catalítico, Benceno (0.1M), 80°C , 24h.

CONCLUSIONES:

La síntesis del compuesto 17, R≠R' tiene la clara justificación de ser una sustancia de partida necesaria para particularizar a ejemplos concretos el desarrollo sintético generalizado en el **Esquema 2**. Es un ejemplo más que aplica una metodología de síntesis investigada en profundidad por nuestro grupo de investigación, y que demuestra la versatilidad y aplicabilidad del método en la síntesis de complejas estructuras polietéricas.⁸

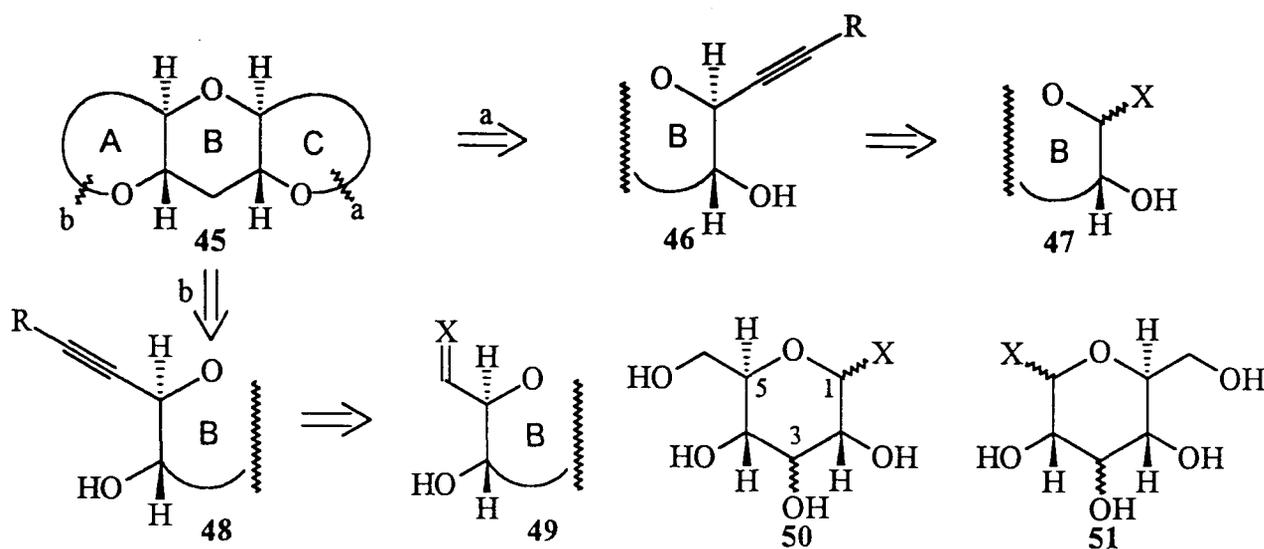
8. Para trabajos recientes de síntesis de núcleos de oxepano sustituidos en trans ver: (a) Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.; Somers, P.K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335.; (b) Molander, G.A.; Andrews, S.W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3114.; (c) Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5153.; (d) Suzuki, T.; Sato, O.; Hirama, M.; Yamamoto, Y.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Harada, N. *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 4505.; (e) Overman, L. E.; Berger, D. *Synlett.* **1992**, 811.; (f) Nicolaou, K. C.; Reddy, K.R.; Skokota, G.; Sato, F.; Xiao, X.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935.; (g) Soler, M.A.; Palazón, J.M.; Martín, V.S. *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 5471.

CAPÍTULO II

CAPÍTULO II

OBJETIVOS:

El desarrollo en síntesis del proceso retrosintético expresado en el **Esquema 10**, nos interesa en el progreso de los diseños lineal, en una o dos direcciones, y convergente de éteres fusionados en trans, por dos motivos principales:



Esquema 10

- i. Es una simplificación que permite utilizar, tomando como anillo base el oxano, la excelente metodología sintética desarrollada en C-alkilación de glicósidos.¹
- ii. La especificidad del grupo alquínico, su equivalencia sintética a dobles enlaces cis y útil reactividad permite la introducción de los apéndices carbonados y funcionalidades oxigenadas presentes en este tipo de sustancias.

La desconexión $45 \Rightarrow 46$, extendida a **47** (secuencia a), permitirá aplicar la química recientemente desarrollada de introducción de apéndices alquínicos en la posición anomérica de glicósidos y glicoles convenientemente activados,^{2,3} haciendo posible la utilización de

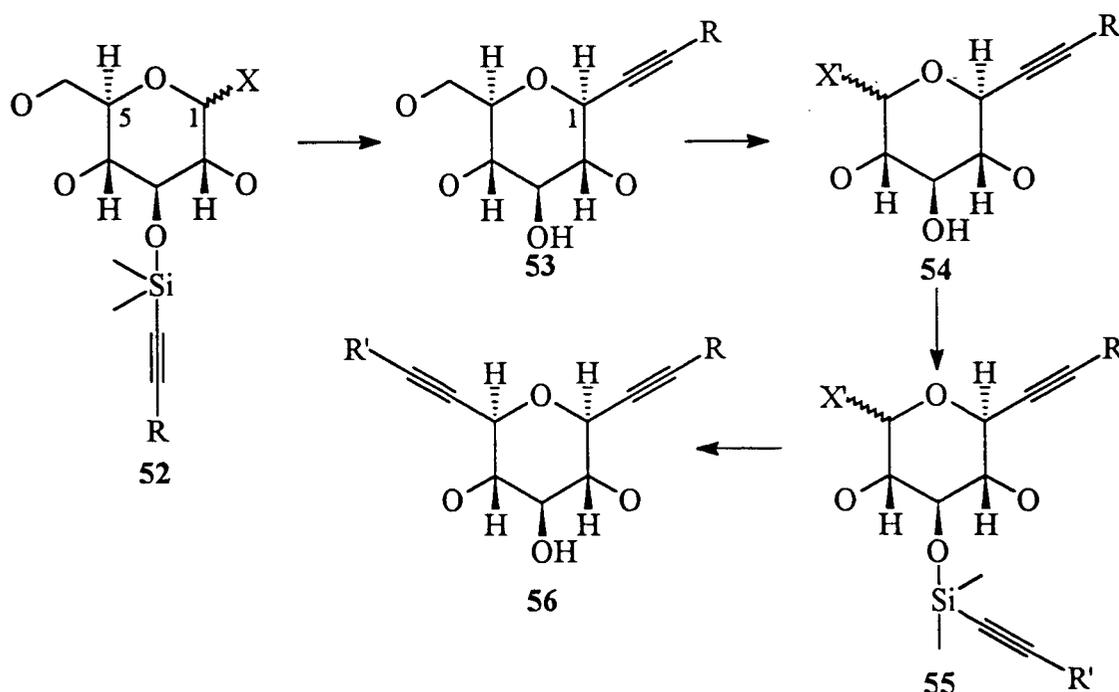
1. Revisiones recientes sobre metodología de C-glicosidación, ver: (a) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, 1; (b) Postema, M.H.D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8545; (c) Antonakis, J.H.K. en "*Studies in Natural Products Chemistry*", Vol.10 (Ed.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1992**, 337-403.
2. Reacciones de C₁-alkinilación intermolecular en monosacáridos (a) Ichicawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydrate Research* **1987**, 171, 193. (b) Tsukiyama, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7911; (c) Tanaka, S.; Isobe, M.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 5633.
3. Reacciones de C₁-alkinilación intramolecular en monosacáridos: (a) Stork, S.; Suh, H.S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7056; (b) Mazeás, D.; Skrydstrup, T.; Doumeix, O.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1383.

monosacáridos comerciales y de bajo costo tipo **50** como sustancias de partida válidas para el objetivo sintético. El mismo proceso, operando en la otra dirección (secuencia b), desconexión **45** \Rightarrow **48**, requeriría la utilización de precursores no comerciales o de alto costo tipo **51**, a menos que esta desconexión pueda extenderse a **49** mediante el desarrollo y aplicación de metodología sintética adecuada.

En nuestro propósito de encontrar métodos sintéticos asequibles, de aplicabilidad general y de bajo coste económico que permita llegar a través del menor número de pasos posible, a subestructuras oxocíclicas válidas en nuestros objetivos sintéticos, nos centraremos inicialmente en la búsqueda de metodología que complete el diseño expuesto en el **Esquema 10**. Esto es, utilizando precursores naturales del tipo **50**, homologar secuencialmente en ambas direcciones, aplicando metodología susceptible de operar en uno u otro lado del anillo de oxano.

Nuestro primer objetivo es, por tanto, desarrollar métodos de síntesis que permitan la equivalencia entre la funcionalidad C_1-X y la C_5-CH_2OH en compuestos del tipo **50**, lo que obliga a la interconversión previa de la función hidroximetilica a la más reactiva C_5-X .

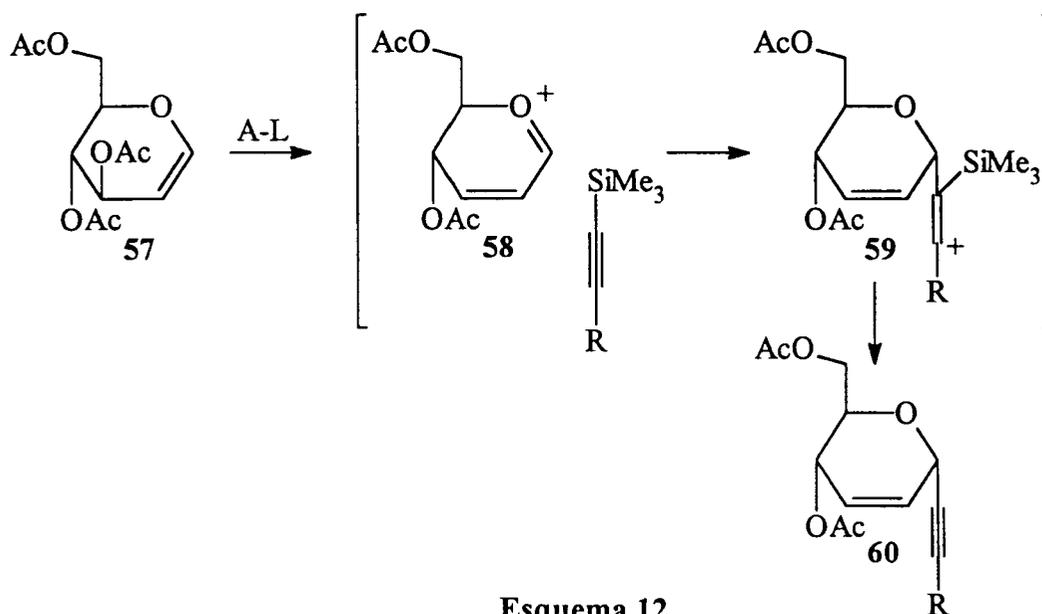
La consecución de este propósito nos permitirá afrontar con posibilidad de éxito, la hipotética ruta sintética que se expone en el **Esquema 11**, un diseño de aplicabilidad general, tanto en procesos lineales bidireccionales, como en procesos convergentes. Los excelentes resultados publicados por Stork y colaboradores,³ utilizando silil-alquinos en reacciones intramoleculares, podrían utilizarse en nuestro diseño, permitiendo la generalización estereoquímica trans-sin-trans presente en los poliéteres naturales fusionados mediante la asimetría inducida desde el centro estereogénico oxigenado al que se ancla el grupo sililalquino.



Esquema 11

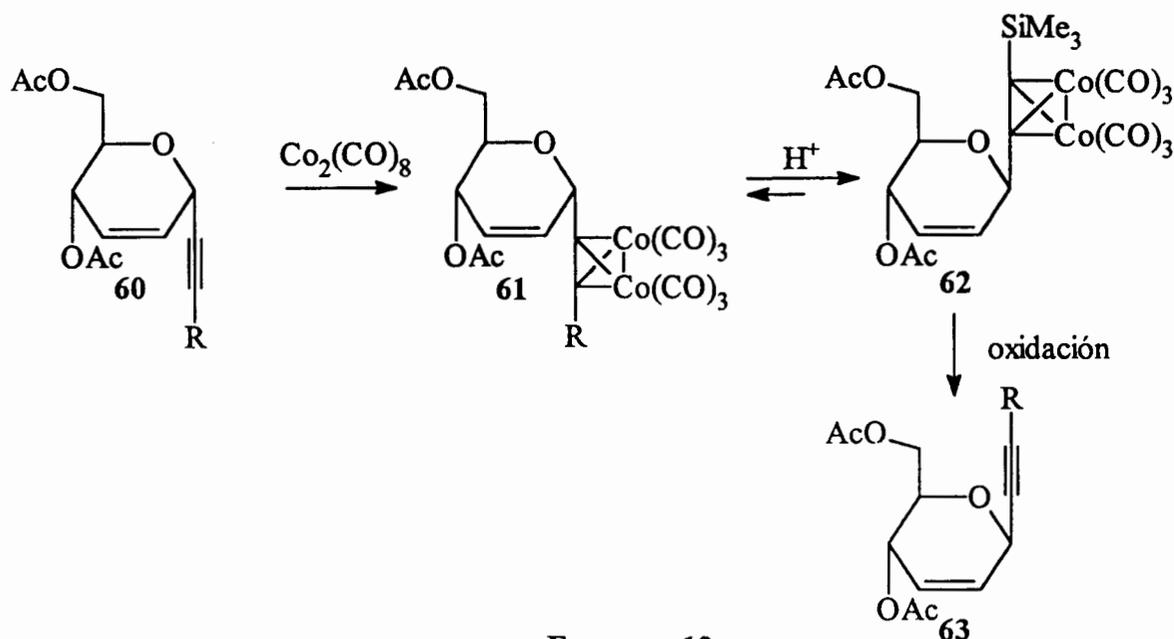
ANTECEDENTES:

Recientemente, ha sido desarrollado por Isobe y colaboradores,² una generalización de la reacción de C-glicosidación de Ferrier^{4,5} que permite la introducción de grupos acetilénicos en el carbono C₁ en glucales. La C-alkilación ocurre en presencia de ácidos de Lewis (A-L) usando trialquilil acetilenos⁶ (Esquema 12). La reacción se supone evoluciona a través del oxocarbenio **58** por eliminación del grupo acetoxi en catalisis ácida. Se puede generar una posible carga catiónica en el carbono vinílico en β que se estabiliza por el átomo de silicio.⁷

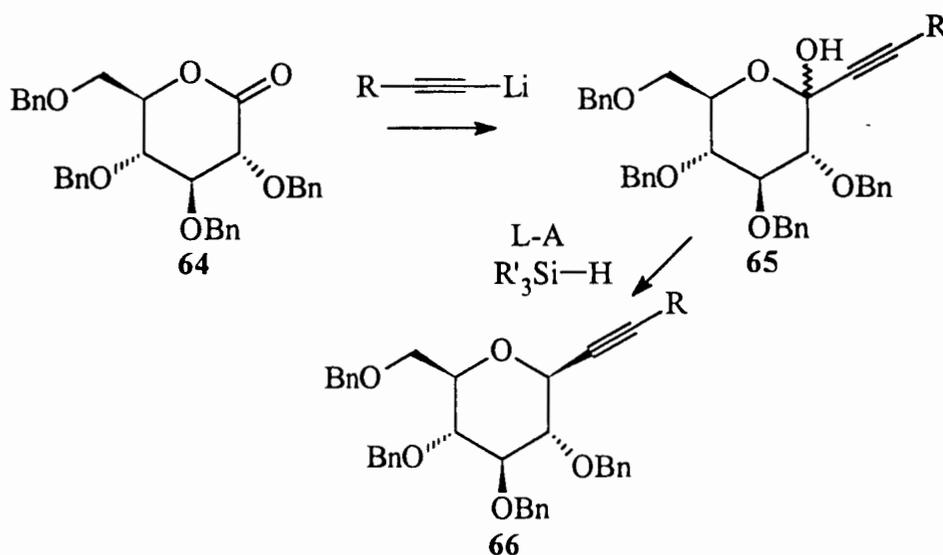


4. Ferrier, R. *J. Chem. Soc.* 1964, 5443; (b) Ferrier, R.; Prasad, N. *J. Chem. Soc.* 1969, 570.
5. Algunas referencias relevantes sobre la reacción de C-alkilación tipo Ferrier: (a) Danishefsky, S.; Kerwin, J.F. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3803; (b) Nicolaou, K.C.; Duggan, M.E.; Hwang, C.-K.; Somers, P.K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1359; (c) Wincott, F.E.; Danishefsky, S.J.; Schultz, G. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 4951; (d) Danishefsky, S.J.; DeNinno, S.; Lartey, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2082; (e) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Goto, T. *Tetrahedron* 1987, 43, 4749; (f) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydrate Research* 1987, 171, 193; (g) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Chem. Lett.* 1993, 2013. (h) Paquette, L.A.; Dullweber, V.; Cowgill, L.D. *Tetrahedron Lett.* 1993, 50, 8019.
6. Ejemplos de reacciones de formación de enlaces C-acetilénicos en acetales y cetales son: (a) Hayashi, M.; Inubushi, A.; Mukaiyama, Y. *Chemistry Lett.* 1987, 1975; (b) Johnson, W.S.; Elliott, R.; Elliott, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 2904.
7. Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* 1976, 1295. (b) Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 963. (c) Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Bai, D.; Masaki, H.; Goto, T. *Tetrahedron* 1987, 43, 4767. (d) Danishefsky, S.; Kerwin, J.F.Jr. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3805. (e) Fleming, I. *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon Press (1979).

El intermedio alquilado 59 se neutraliza al producto final 60, por eliminación del grupo trimetilsililo. En todos los ejemplos estudiados^{2a} la reacción se comporta de forma estereoselectiva, introduciéndose el apéndice alquínico en posición α -axial. El mismo grupo de investigación,⁸ publica en un trabajo posterior la epimerización favorable a β -ecuatorial del agrupamiento alquínico en catálisis ácida utilizando complejos de cobalto (Esquema 13).



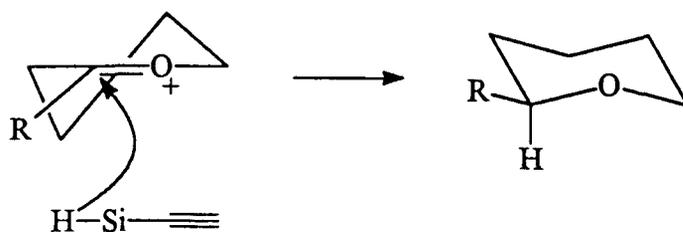
Una metodología que se complementa a la anterior,⁹ consiste en la adición de acetiluros de litio a δ -lactonas seguido de la reducción de la mezcla hemiacetálica resultante con alquilsilanos en presencia de ácidos de Lewis (Esquema 14).



8. Tanaka, S.; Tsukiyama, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5757.

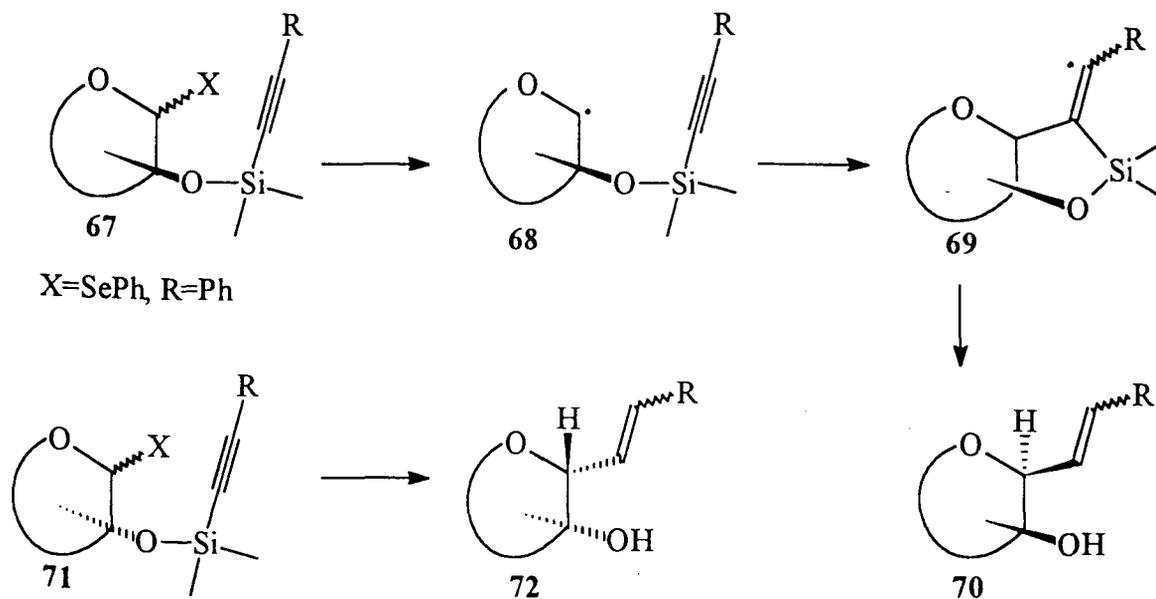
9. Rouzand, D.; Sinay, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1353. (b) Lancellesi, J.-M.; Zollo, P.H.A.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4833. (c) Daly, S.M.; Armstrong R.W. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5713. (d) Sutherlini, D.P.; Armstrong, R.W. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4897.

El acoplamiento que transcurre de manera estereoselectiva, se justifica a través de la preferente adición α (axial) del nucleófilo ($\text{Nu}:=\text{H}^-$) al intermedio de oxonio generado por la acción catalítica del ácido de Lewis sobre el hemiacetal (Ecuación 3).¹⁰ La reducción estereoselectiva de hemiacetales en C_1 en piranosas ha sido estudiada de manera extensiva en sustituyentes alquínicos, arílicos y alquínílicos, dando siempre excelentes rendimientos en la formación de β -C-glicósidos.^{10,11}



Ecuación 3

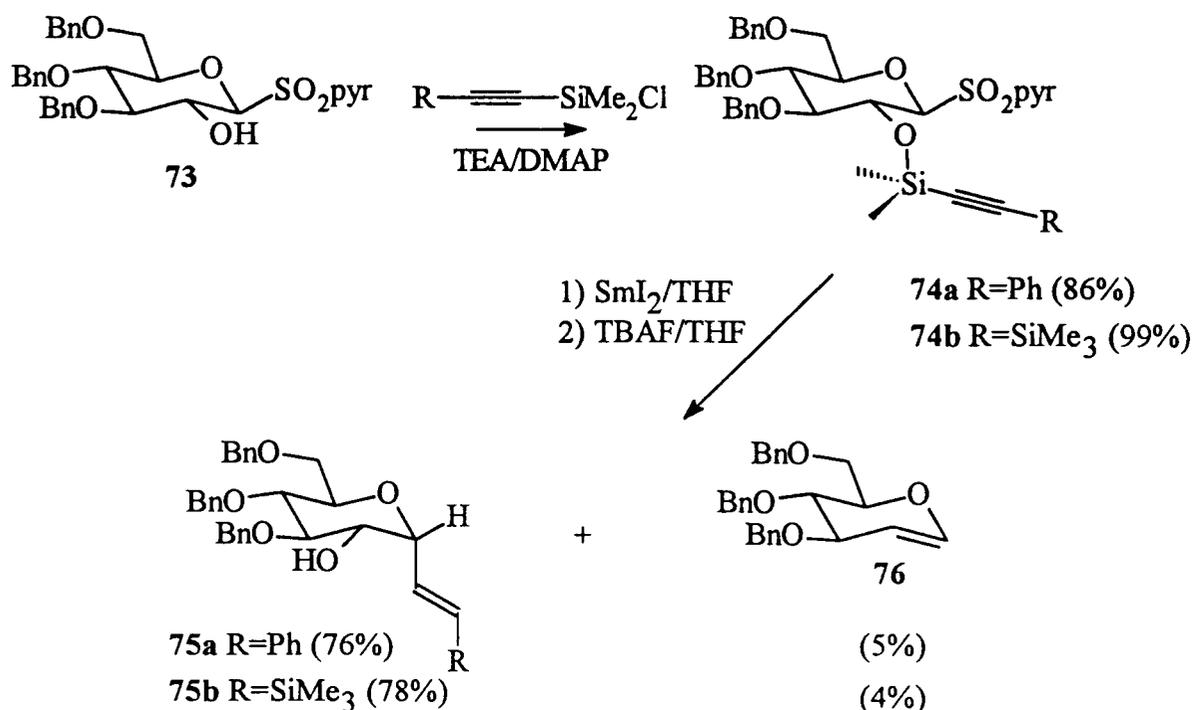
El proceso intramolecular de introducción estereoselectiva en la posición anomérica de grupos alquínicos desarrollada por Stork,¹² es del mayor interés desde nuestro punto de vista, ya que gran parte de la metodología desarrollada en la formación de C-glicósidos es empírica,¹ con resultados imprevisibles en los ejemplos no estudiados previamente. El método descrito por Stork, que se simplifica en el Esquema 15, orienta estereo- y regioselectivamente la introducción alquínica en C_1 mediante control de la función oxigenada que se elija en el anclaje del sililacetileno.



Esquema 15

10. Lewis, M.D.; Cha, J.K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.
11. Giannis, A.; Sandhoff, K.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479.
12. Stork, G.; Suh, H.S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054.

La reacción se realiza en presencia de hidruro de tributilestaño y AIBN en benceno a reflujo, seguido de desililación con fluoruro de tetrabutilamonio en THF. El procedimiento de generar radicales en el centro anomérico mediante la reacción de hidruro de estaño en fenilselenoglicósidos ha sido ampliamente utilizado.¹³ Una generalización interesante de la reacción de Stork consiste en la desulfonilación reductiva de fenilsulfonas con SmI_2/HMPA y atrape intramolecular del radical generado con sililacetileno,^{14,15} (Esquema 16).

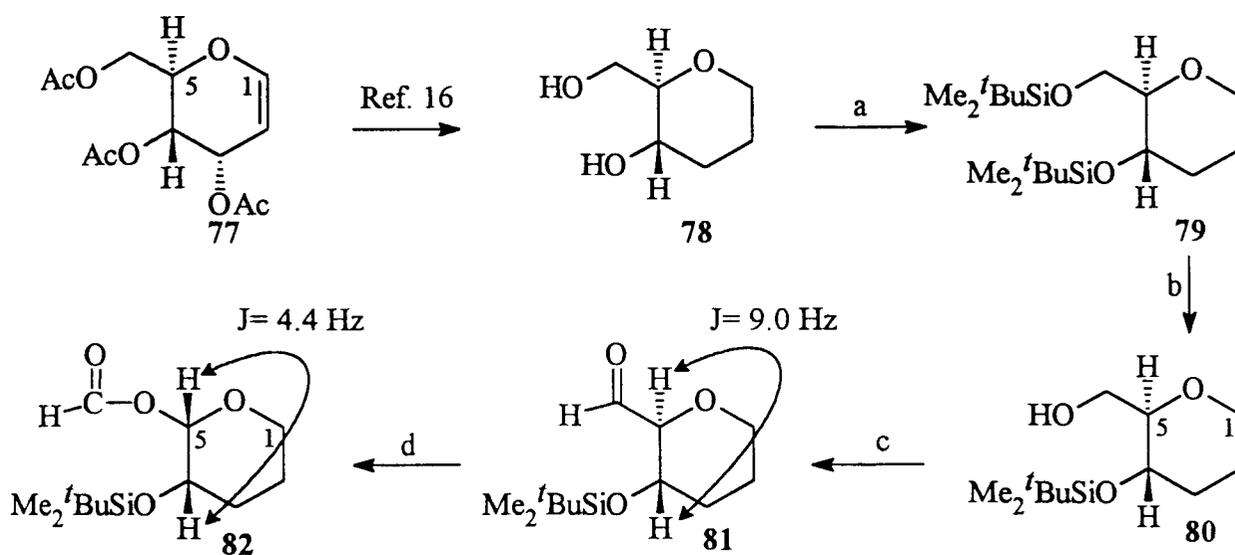


Esquema 16

13. Xin, Y.C.; Mallet, J.-M.; Sinay, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 864. (b) Vanzeilles, B.; Cravo, D.; Mallet, J.-M.; Sinay, P. *Synlett* 1993, 522.
14. Mazeas, D.; Skrydstrup, T.; Doumeix, O.; Beau, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33 1383.
15. Dos revisiones recientes sobre la aplicación y aspectos mecanísticos de las reacciones con SmI_2 son: (a) Molander, G.A. *Chem. Rev.* 1992, 92, 29-68. (b) Curran, D.P.; Fevig, T.L.; Jasperse, C.P.; Tottleben, M.J. *Synlett* 1992, 943-961.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

La sustancia de partida utilizada en el trabajo que se describe a continuación, es el diol **78**, sustancia que se obtiene a partir del producto comercial tri-O-acetil-D-glucal (**77**) mediante un proceso reductivo descrito en la bibliografía¹⁶ (Esquema 17). Desprotección selectiva del grupo hidroxílico primario en el derivado disililado **79** conduce a **80** que se sometió a dos oxidaciones consecutivas con $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$ / DMSO / Et_3N (para dar **81**)¹⁷ y Baeyer-Villiguer, resultando el formil ester **82**.¹⁸



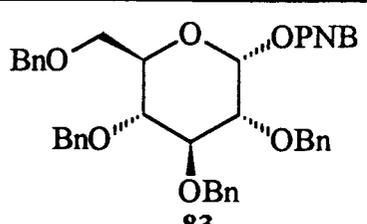
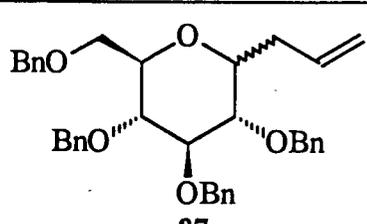
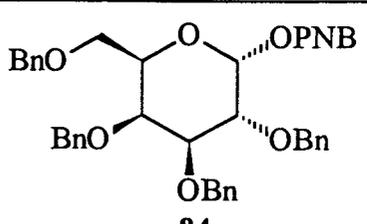
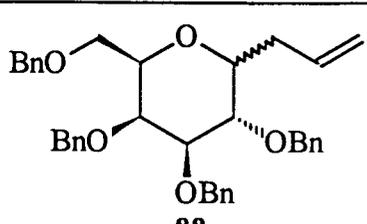
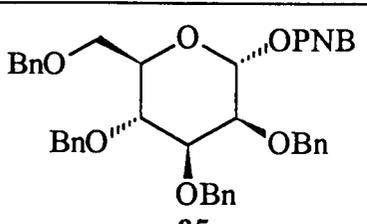
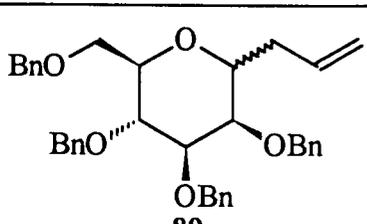
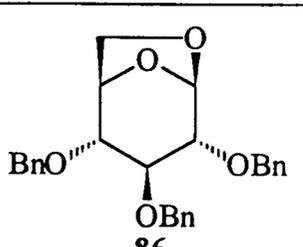
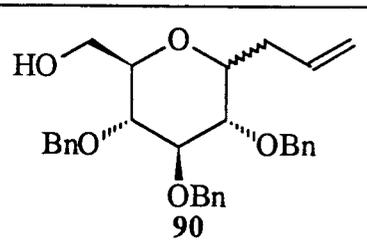
Esquema 17

Reactivos y condiciones de reacción: (a) $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (2.2 equiv), Imidazol (2.5 equiv.), DMF (1M), 45°C , 12h, (92%); (b) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (7 equiv.), THF: H_2O (1:1, 0.4M), 0°C , 5 min. (72%); (c) $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$ (4 equiv.), Et_3N (7 equiv.), DMSO (9 equiv.), CH_2Cl_2 (0.25 M), 3h, (73%); (d) MCPBA (4 equiv.), CH_2Cl_2 (0.1 M), (76%).

El intercambio de funcionalidad $\text{C}_5\text{-CH}_2\text{OH}$ (en **80**) a $\text{C}_5\text{-O-CHO}$ (en **82**) permite obtener sobre C_5 una reactividad equivalente al carbono anomérico activado (C_1) de piranosas, por lo que el formil ester **82** se sometió a reacciones de alquilación bajo condiciones similares a las publicadas para estas sustancias. Hay que destacar que la constante de acoplamiento entre los protones señalados en el compuesto **82** es $J = 4.4 \text{ Hz}$ (Esquema 17), lo que supone un cambio de estereoquímica trans en el compuesto **81** a cis en el compuesto **82**.

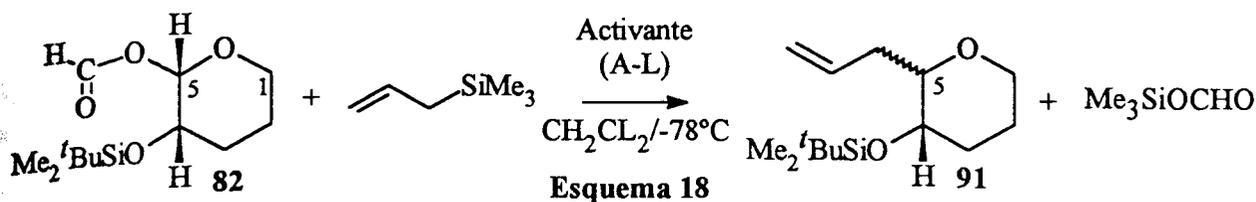
16. Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Marron, B.E.; DeFrees, S.A.; Couladourus, E.A.; Abe, Y.; Carroll, P.J.; Snyder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3040.
17. Parikh, J.R.; Doering, W. von E. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 5505.
18. Para un ejemplo reciente de sobreoxidación con ruptura del enlace carbono-carbono $\text{C}_5\text{CH}_2\text{OH}$ en oxanos para dar δ -lactonas ver, ref.2c.

Los resultados obtenidos en las reacciones ensayadas confirmaron las expectativas previstas. Así por ejemplo, la **Tabla 4** muestra los resultados obtenidos de la literatura¹⁰ para la alilación en C₁ de 2,3,4,6-tetrabencil- α -(*p*-nitrobenzoil) glucopiranososa (**83**), los derivados equivalentes de la galactosa (**84**) y manosa (**85**), y el 2,3,4-tribencil-1,6-anhidroglucopiranososa (**86**).

Sustancia de partida	Producto de reacción	Rendimiento (%)
 <p style="text-align: center;">83</p>	 <p style="text-align: center;">87</p>	80
 <p style="text-align: center;">84</p>	 <p style="text-align: center;">88</p>	79
 <p style="text-align: center;">85</p>	 <p style="text-align: center;">89</p>	79
 <p style="text-align: center;">86</p>	 <p style="text-align: center;">90</p>	60
PNB= <i>p</i> -nitrobenzoato Condiciones de reacción: CH ₂ =CHCH ₂ SiMe ₃ / BF ₃ ·OEt ₂ / MeCN / 0°C→25°C / 3h→20h.		
Tabla 4¹⁰		

En la **Tabla 5** se reúnen los resultados obtenidos por nosotros en la alilación de **82** en C₅ bajo catalisis ácida inducida por diferentes ácidos de Lewis en condiciones de reacción similares: CH₂=CHCH₂SiMe₃ / A-L / CH₂Cl₂ / -78°C / 15-20 min.¹⁹ (**Esquema 18**).

19. En la numeración de los carbonos en el compuesto **82** y derivados se mantiene la original del producto usado como sustancia de partida **77**.



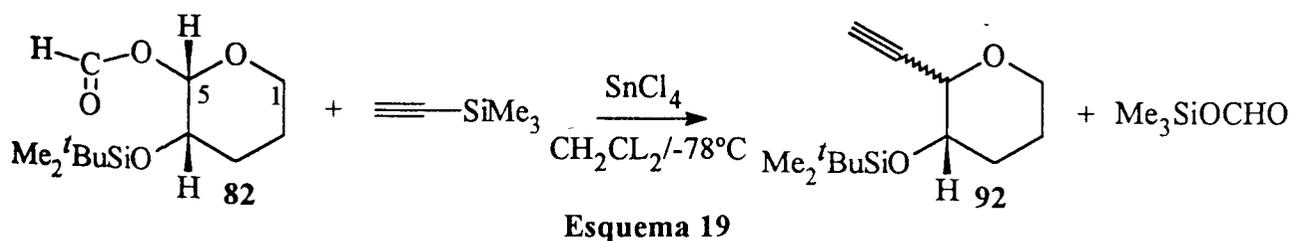
Entrada ^a	Activante	Temperatura	tiempo (min.)	Rendimiento ^b	Relación α/β ^c
1	TiCl ₄	0°C	5	70%	3/1
2	TiCl ₄	-20°C	15	85%	3/1
3	SnCl ₄	-20°C	15	93%	5/1
4	TMSOTf	-20°C	15	68%	2/1
5	BF ₃ ·Et ₂ O	-20°C	15	87%	4/1

a Todas las reacciones se realizaron usando 1.5 equivalentes de aliltrimetilsilano.
b Los rendimientos se refieren a productos aislados y purificados en columna cromatográfica.
c Las relaciones α/β (trans/cis) se determinaron mediante espectroscopía de ¹H-RMN (400 MHz).

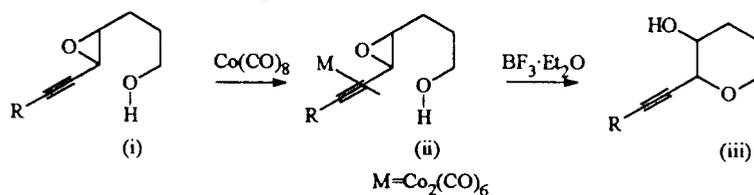
Tabla 5

En general, todos los ácidos de Lewis ensayados en la reacción de alilación ofrecen buena estereoselectividad. En la entrada 4 de la **Tabla 5**, el TMSOTf da peor rendimiento y la estereoselección más baja. En todos los casos el epímero mayoritario es el que incorpora el grupo alilo con inversión de configuración y por la cara α de la molécula.

La alquilación de **82** procede también con rendimientos equiparables a los publicados en la introducción de grupos acetilénicos en D-glucales en presencia de ácidos de Lewis.^{2b} La **Tabla 6** resume los resultados obtenidos en esta nueva reacción que se generaliza en el **Esquema 19**.²⁰ La elección del SnCl₄ como ácido de Lewis, se hizo en base a que dió, en la reacción de alilación, la mayor estereoselectividad y mejor rendimiento.



20. En una reciente publicación, Hanaoka y colaboradores publican la síntesis estereoselectiva de compuestos 3-hidroxi-2-etiniltetrahidropiránicos de tipo general (iii) a través de la ciclación 6-endo de los complejos de cobalto (ii) derivados de 4,5-epoxi-6-heptin-1-oles (i):



Mukai, C.; Ikeda, Y.; Sugimoto, Y.-I.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2179.

Entrada	Agente alquilante	Productos (relación α/β)	Rendimiento (%)
1(a)		<p>(1.5:1)</p>	92
2(a)		<p>94</p>	60
3(a)		<p>(2:1)</p>	74
4(b)		<p>(2:1)</p>	81
5(a)		<p>(3.4:1)</p>	66
6(a)		<p>(3.5:1)</p>	64

Tabla 6

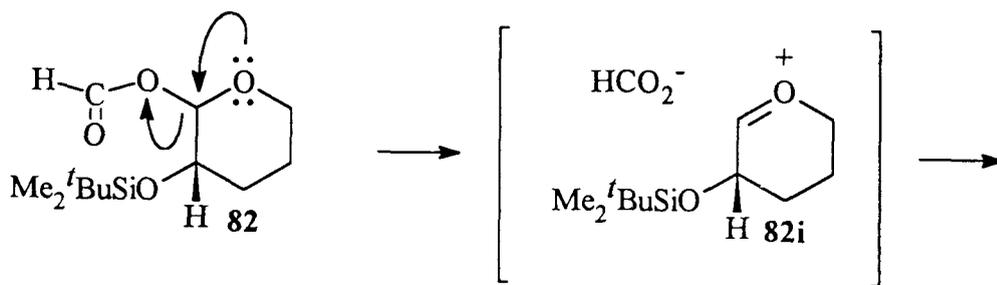
(a) Se utiliza SnCl_4 ; (b) Se utiliza TiCl_4 : 96a/96b : 2/1 ó SnCl_4 : 96a/96b : 99/1

A medida que el sustituyente del acetileno aumenta de tamaño, la reacción se hace más estereoselectiva hacia la formación del isómero trans. Hay que señalar que cuando el sustituyente del acetileno es un átomo de hidrógeno, se obtiene únicamente el producto de reacción con estereoquímica cis, es decir, en este caso el grupo entra únicamente con retención por la cara α (entrada 2 de la Tabla 6).

En la entrada 4 de la Tabla 6 las proporciones en que se obtienen los compuestos 96a y 96b se refieren a la utilización de TiCl_4 como ácido activante. Cuando se utiliza SnCl_4 sólo se obtiene el compuesto 96a, de estereoquímica trans.

Cuando se coloca sobre el acetileno un sustituyente muy voluminoso como el *terc*butildifenilsililoximetilo la reacción de acoplamiento no es efectiva y se recupera el producto de partida.

En correspondencia con las reacciones de alilación y alquilación de D-glucales, las reacciones indicadas en los Esquemas 18 y 19 pueden interpretarse que transcurren a través del intermedio de oxocarbenio 82i (Ecuación 4), probablemente estabilizado desde el agrupamiento sililoxi-situado en la posición β .⁷

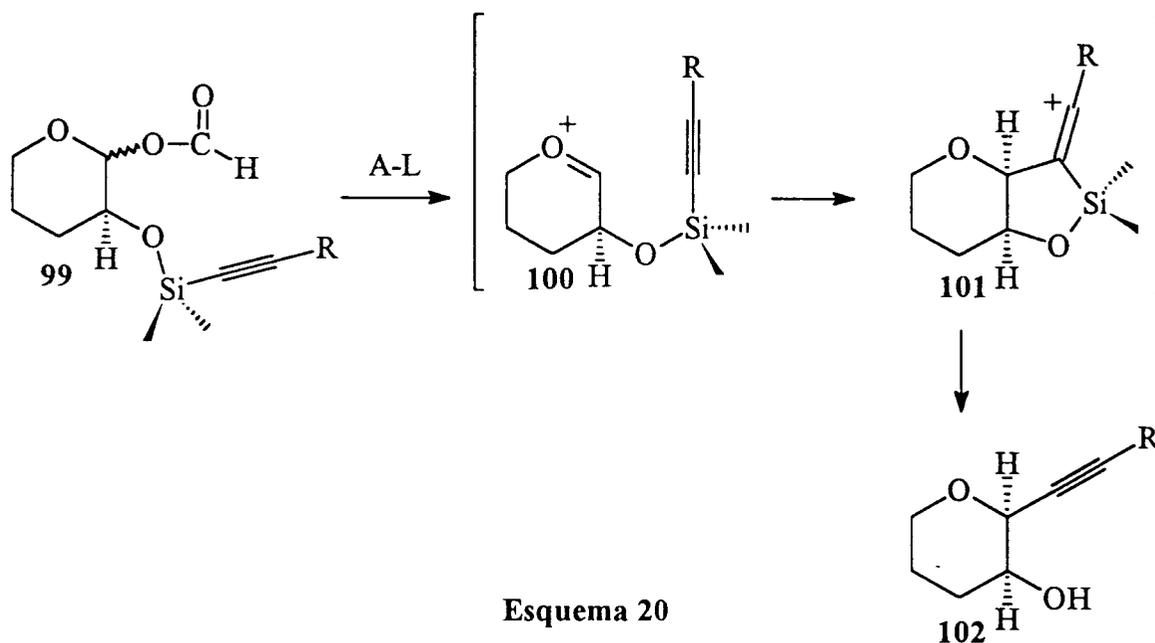


Ecuación 4

CONCLUSIONES:

La reactividad resumida en los **Esquemas 18 y 19** y los resultados recogidos en las **Tablas 5 y 6** demuestran la viabilidad de inducir sobre el carbono C_5 de piranosas reactividad equivalente a la que el carbono anomérico (C_1) de estos compuestos es capaz de desarrollar. Los buenos resultados aquí obtenidos generan expectativas favorables hacia la investigación sintética expuesta en el **Esquema 11** de este capítulo.

Como actividad sintética inmediata a seguir en esta línea, se propone la evaluación intramolecular del proceso con la intencionalidad que transcurre según se muestra en el **Esquema 20** y se cumplan las expectativas de alquilación estereoselectiva a **102** a través de los intermedios **100**→**101**.

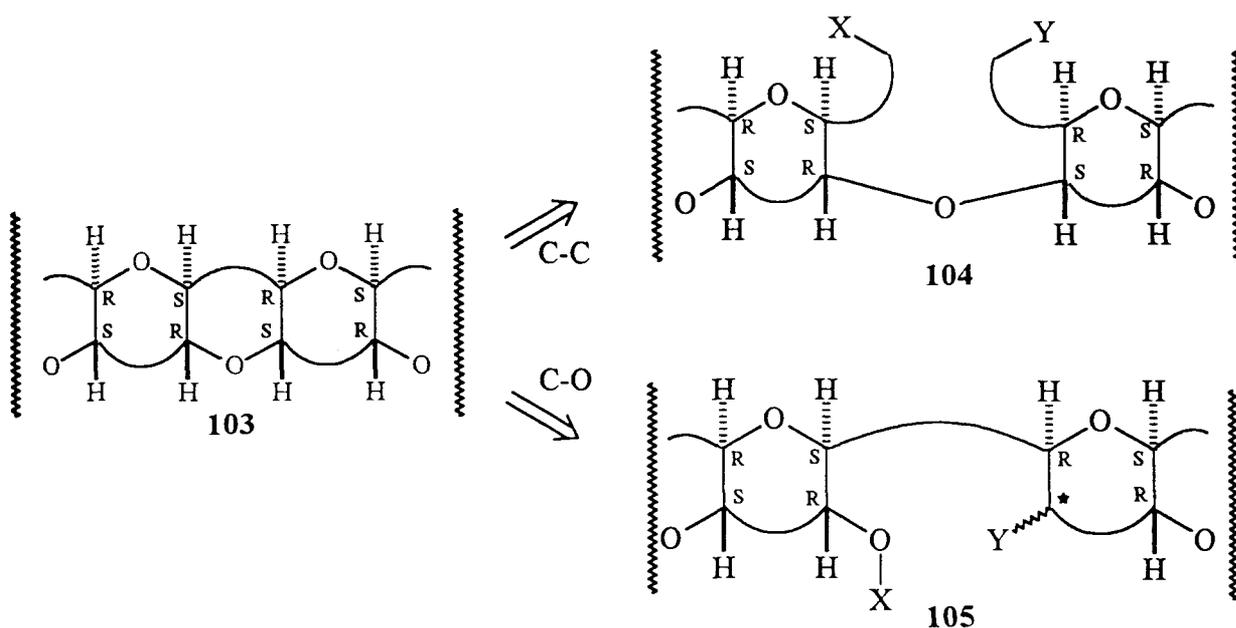


CAPÍTULO III

CAPÍTULO III

OBJETIVOS:

Nuestro interés por elaborar una metodología para la construcción estereocontrolada de poliéteres transfusionados de estructura general **103**, nos induce a realizar el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 21.



Esquema 21

- la desconexión C-C ($103 \Rightarrow 104$) plantea la síntesis de la subunidad **104**, donde se encuentran dos oxociclos unidos entre sí por un heteroátomo y donde están presentes todos los centros estereogénicos de la molécula final **103**;
- la desconexión C-O ($103 \Rightarrow 105$) implica la síntesis de la subestructura **105** donde se encuentran dos oxociclos unidos por una cadena carbonada y debe generarse al menos uno de los centros estereogénicos presentes en la molécula en el último paso de la síntesis.

Para que el último paso de la síntesis, la ciclación del sistema, sea efectivo y proporcione parámetros satisfactorios de aplicabilidad (rendimientos, estereoselectividad,...), debe existir una aproximación suficiente entre los centros implicados.

En la actualidad se estudia en nuestro laboratorio la viabilidad de las dos desconexiones recogidas en el **Esquema 21**. En esta memoria se exponen algunos de los resultados correspondientes al desarrollo de la desconexión C-O sobre modelos muy simples. El método es de general aplicabilidad y conduce a oxociclos ortocondensados con alta estereoselectividad y altos rendimientos.

1. En el Capítulo I, el **Esquema 3** simplifica un análisis retrosintético para la desconexión C-C.

ANTECEDENTES:

El acoplamiento reductivo entre un grupo hidroxilo y un grupo carbonilo en presencia de trialkil silanos y ácidos de Lewis (condiciones Si-La), es un conocido método para generar éteres² (Figura 1) y ha sido aplicado en la síntesis de modelos de poliéteres ortocondensados.^{3,4}

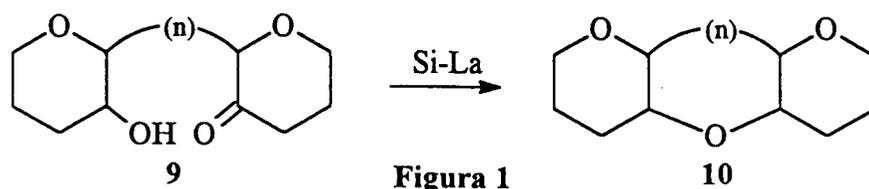
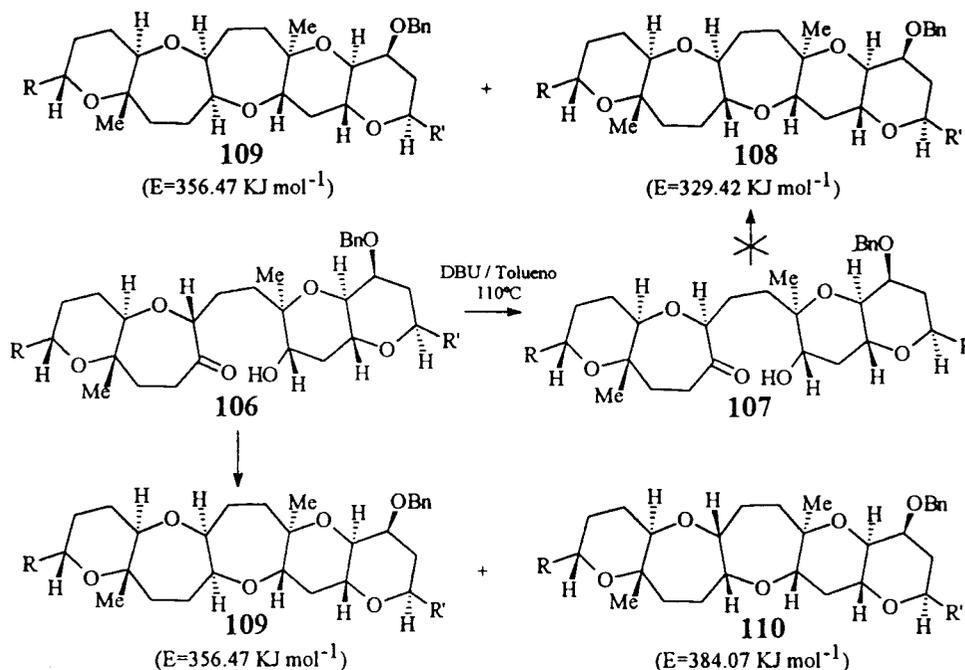


Figura 1

En el acoplamiento se genera un centro asimétrico que debe cumplir la alternancia R/S de los centros estereogénicos presente en el esqueleto carbonado de las toxinas (ver estructura general 103). Esto limita la aplicabilidad de la reacción debido a la dificultad observada para dirigir la estereoselectividad hacia el epímero deseado, tal y como describen Nicolaou y colaboradores⁴ en una reciente publicación de la síntesis de la (7 α)-epi-Hemibrevetoxina B. Dicho grupo de investigación encuentra que cuando los compuestos 106 y 107 (Esquema 22) se tratan con Ph₂MeSiH-TMSOTf, únicamente reacciona 106 para conducir a los sistemas 109 y 110.

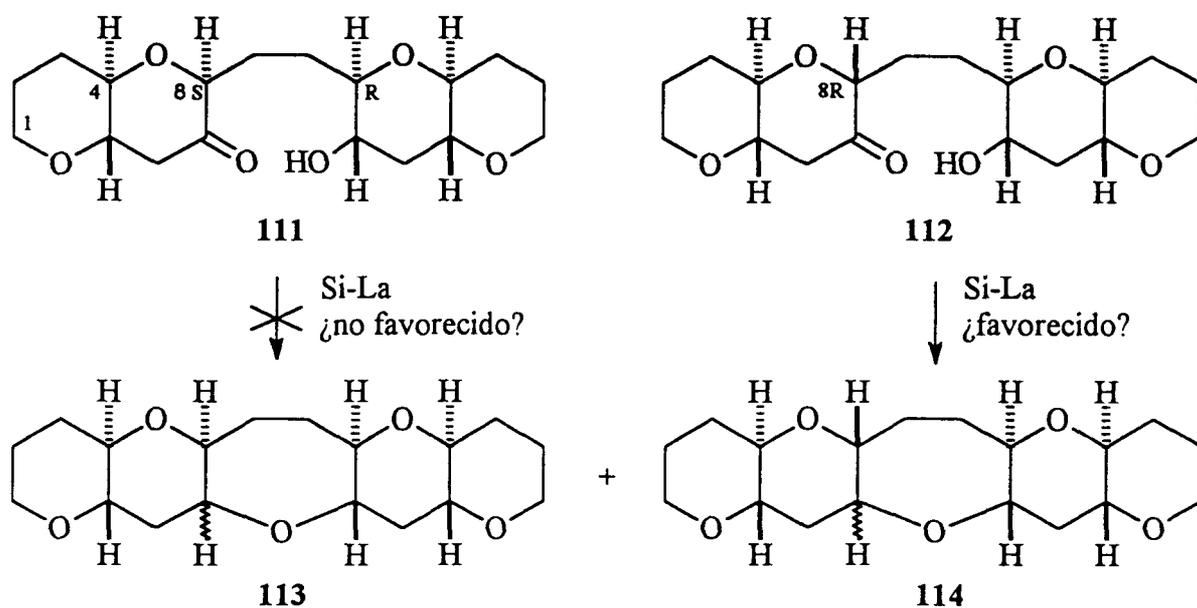


Esquema 22

2. Sassaman, M.B.; Kotian, K.D.; Prakash, G.K.S.; Olah, G.A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4314. (b) Sassaman, M.B.; Prakash, G.K.S.; Olah, G.A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3371.
3. Nicolaou, K.C.; Prasad, C.V.V.; Somers, P.K.; Hwang, C.-K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4136.
4. Nicolaou, K.C.; Reddy, K.R.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558.

Los autores no encuentran una explicación razonable para la no formación del sistema trans-dioxepano 108 (termodinámicamente más estable que 109 y 110) a partir de 107.

Con objeto de aplicar las predicciones conformacionales establecidas por Kishi y colaboradores⁵ para C-glicósidos en disolución, se analiza una versión simplificada del proceso de ciclación Si-La que involucra subunidades de oxano transfusionadas tales como los compuestos 111 (isómero 8S*) y 112 (isómero 8R*) (Esquema 23). Estos compuestos se espera que adopten las conformaciones 111-A y 112-A respectivamente (Figura 7).



Esquema 23

Esta interpretación está de acuerdo con la observación experimental⁶ y con los cálculos teóricos⁷ que han demostrado que para los C-glicósidos el ángulo torsional equivalente a C₇-C₈-C₉-C₁₀ y C₉-C₁₀-C₁₁-C₁₂ en 111 y 112 exhibe siempre una fuerte tendencia a la disposición antiperiplanar. Este comportamiento conformacional, interpretado como una manifestación directa del efecto exo-anomérico,⁸ predice que las distancias de enlace para el acoplamiento reductivo hidroxil-cetona se alcanzan más fácilmente en 112 (isómero 8R*) a través de la conformación preferida 112-A (Figura 7) para dar 114. En el compuesto 111 (isómero 8S*) la disposición de los componentes a reaccionar en la conformación de menor energía (111-A) no

5. Goekjian, P.G.; Wu, T.-C.; Kang, H.-Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6422.

6. Martin, O.R.; Lai, W. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 176. Ver también ref. 5

7. López-Herrera, F.J.; Pino-gonzález, M.S.; Planas-Ruiz, F. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 465.

8. Para un tratamiento teórico del efecto exo-anomérico, ver: (a) Jeffrey, G. A.; Pople, J.A.; Binkley, J.S.; Vishveshwara, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 373. (b) Thorgersen, H.; Lermieux, R.V.; Bock, K.; Meyer, B. *Can. J. Chem.* 1982, 60, 44. (c) Tvaroska, I. *Carbohydr. Res.* 1984, 125, 155 y referencias allí citadas.

proporciona la geometría correcta para inducir el acoplamiento intramolecular Si-La, por lo que las reacciones de acoplamiento intermoleculares serán una alternativa importante frente a la ciclación intramolecular.

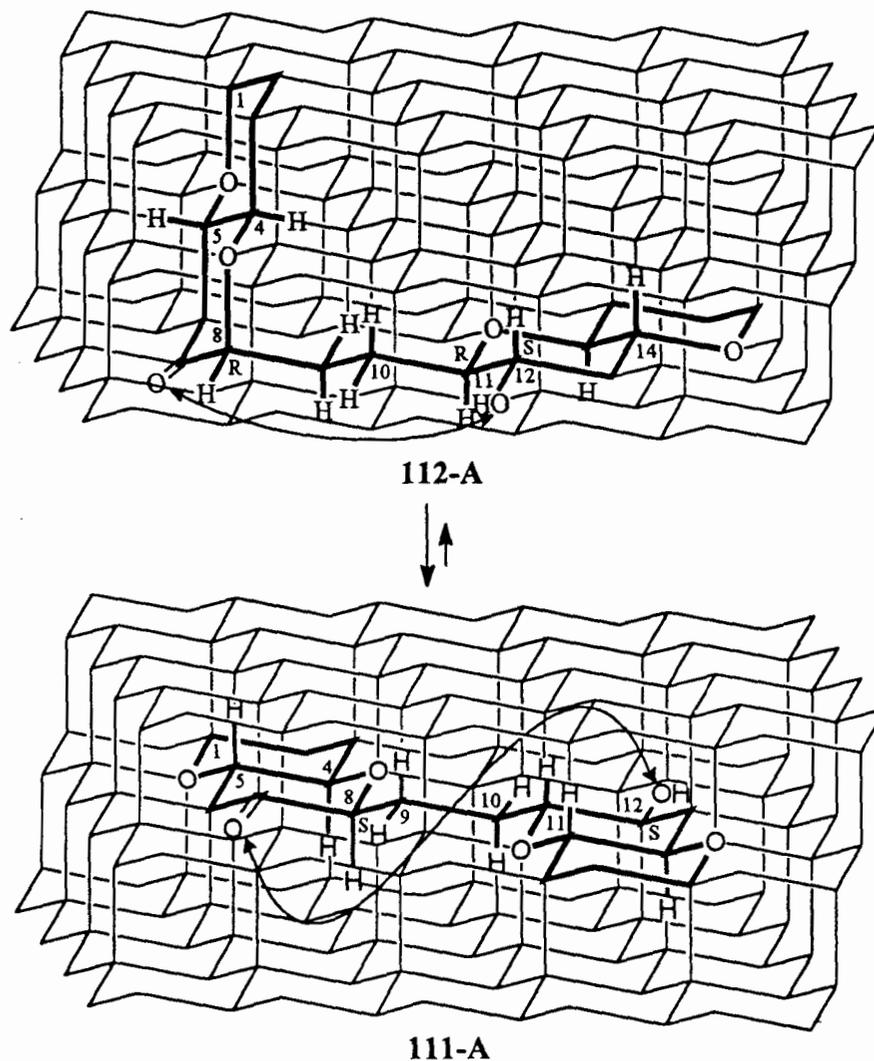
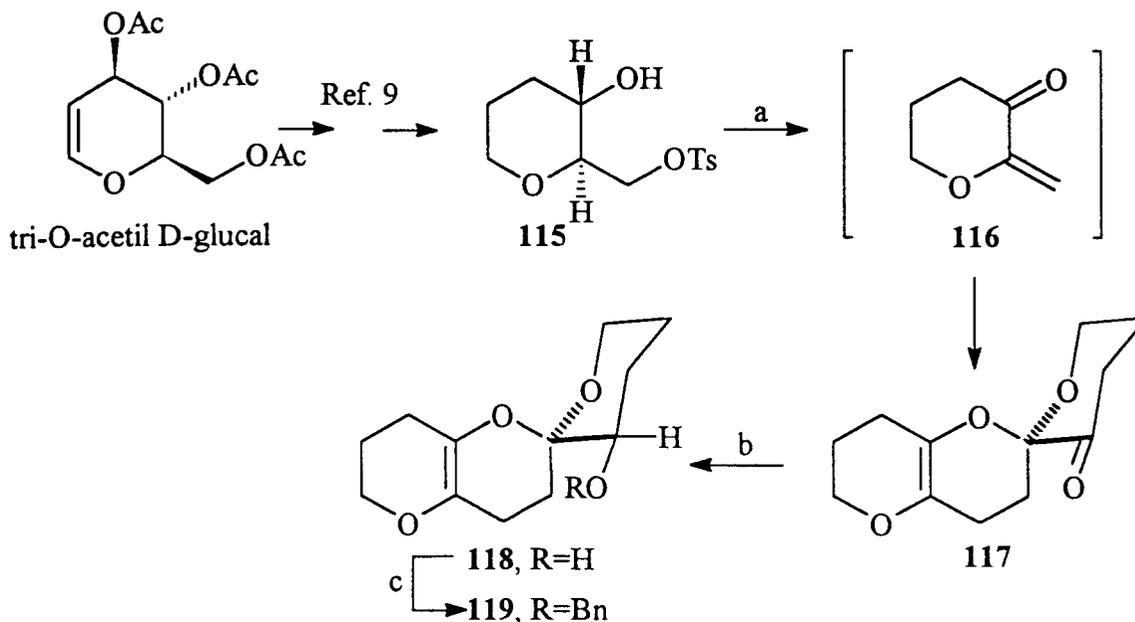


Figura 7

Las condiciones de ciclación Si-La pueden ir acompañadas de isomerización $8R^*/8S^*$ y la estereoquímica del producto final de ciclación en ese centro, no tiene por qué corresponderse con la presente en el producto de partida. Así, se debe esperar que por tratamiento ácido (o básico) de **112** se obtenga el más estable **111** con una conformación con ocho átomos de carbono en zig-zag (**111-A**). Los resultados de la ciclación e isomerización observados por Nicolaou y colaboradores se pueden entender por aplicación de estas predicciones al homólogo oxepano utilizado para la síntesis convergente de la (7 α)-epi-hemibrevetoxina.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

La oxidación del tosil derivado¹ **115** bajo condiciones de Swern² produce la cetona α,β -insaturada **116** por eliminación del grupo tosilato en presencia de Et₃N. El compuesto **116** es muy reactivo, no se aísla, y en las condiciones de reacción empleadas para la oxidación dimeriza hacia el racemato **117** (Esquema 24).



Esquema 24

Reactivos y condiciones de reacción: (a) Swern, 76%. (b) NaBH₄ (2 equiv.), MeOH (0.1M), 0°C, 30 min., 97%. (c) NaH (1.1 equiv.), BnBr (1.1 equiv.), TBAI (catalítico), THF (0.4M), 12 horas, 85%.

El compuesto carbonílico **117** se reduce en diferentes condiciones recogidas en la **Tabla 7** y explicadas en la parte experimental.

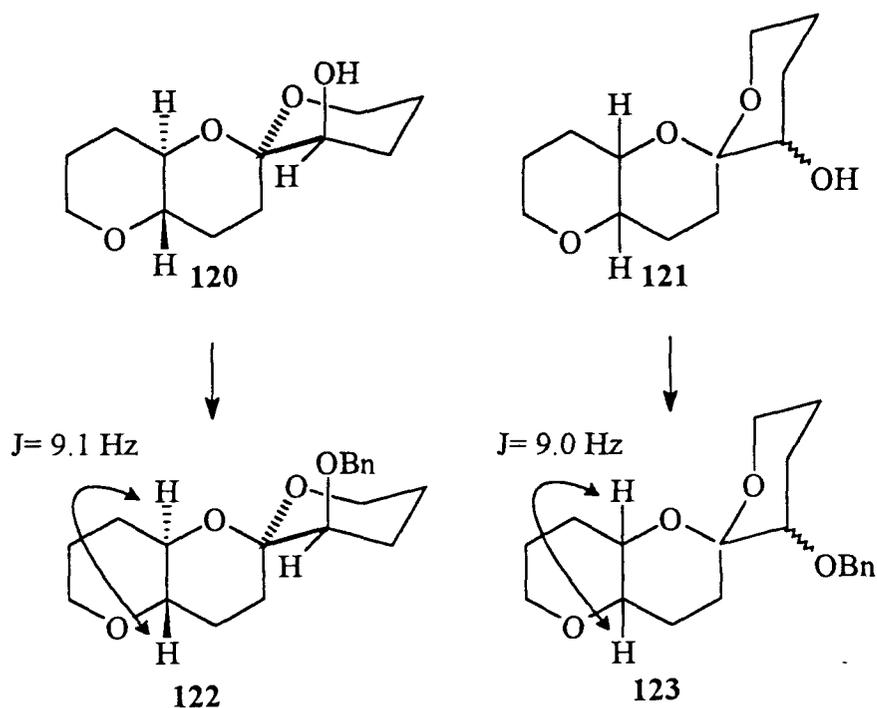
Entrada	Reactivo/Temperatura/tiempo	Rendimiento	Relación de H ($\alpha:\beta$)
1	NaBH ₄ / 0°C / 30 min	95%	99:1
2	Zn(BH ₄) ₂ / 0°C / 30 min	95%	99:1
3	DIBAL / 0°C / 6 horas	80%	4:1
4	L-selectride / 0°C / 45 min	74%	3:1
5	L-selectride / -78°C / 45 min	82%	3:1

Tabla 7

- Nicolaou, K.C.; Hwang, C.-K.; Marron, B.E.; De Frees, S.A.; Couladouros, E.A.; Abe, Y.; Caroll, P.J.; Snyder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3040.
- Huang, S.L.; Mancurso, A.J.; Swern, D. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2480.

Las relaciones α/β se determinan de los experimentos de ^1H -RMN de las mezclas resultantes al bencilar en condiciones estandar³ el crudo de cada reacción. El compuesto 119, con el bencilo en disposición ecuatorial (^1H -RMN, $\text{C}_5\text{-H}$, $J = 8.2$ y 8.0 Hz), es el producto mayoritario en todos los casos, siendo el único producto aislado cuando se utiliza NaBH_4 o $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.

Tratamiento del compuesto 118 con diferentes trialquilsilanos y ácidos de Lewis⁴ da mezclas de los productos de hidrogenación 120 y 121 (Esquema 25), en los que el grupo hidroxílico se bencila para comparar los datos espectroscópicos de estos compuestos con los obtenidos posteriormente por hidrogenación de 119 (compuestos 131 y 122, Esquema 27). La estereoquímica de adición de los átomos de hidrógeno es anti, tal y como reflejan las constantes de acoplamiento $\text{H}_8\text{-H}_{13}$.



Esquema 25

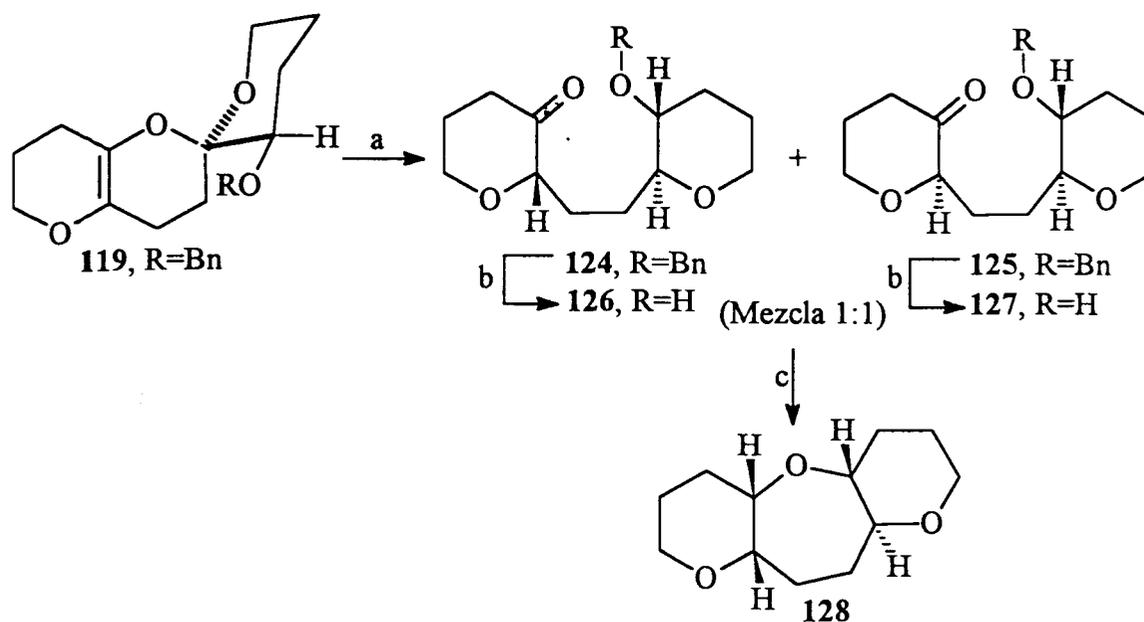
Reactivos y condiciones de reacción: La bencilación de los compuestos 120 y 121 se realiza en las mismas condiciones descritas para el compuesto 118.

Al tratar el compuesto 119 con $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TiCl}_4$ se obtiene una mezcla inseparable de benciloxicetonas (124:125) en unas proporciones (1:1) por lo que se ha producido epimerización en posición α al grupo carbonilo (Esquema 26). El bajo rendimiento de esta reacción (29%) se debe a que en este caso se obtienen los compuestos hidrogenados 122 y 123 en un rendimiento

3. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.*, 1976, 39, 3535.

4. (a) Yun-bo Zhao; Albizati, K.F. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 575. (b) Oikawa, H.; Oikawa, M.; Ichihara, A.; Kobayashi, K.; Uramoto, M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 5303.

del 46%. La hidrogenación del compuesto bencílico 119 a los compuestos 122 y 123 no es del todo bien entendida ya que, en principio, es un proceso que requiere transferencia protónica.⁹



Esquema 26

Reactivos y condiciones de reacción: (a) Et_3SiH (4 equiv.), TiCl_4 (1.2 equiv.), CH_2Cl_2 (0.25M), -78°C , 10 min., 29%. (b) H_2 , Pd-C (10%), AcOEt (0.5M), 4 horas, 85 %, (c) Ph_2MeSiH (3.1 equiv.), TMSOTf (3 equiv.), CH_3NO_2 (0.01M), 0°C , 77%.

Debencilación de la mezcla 124:125 por hidrogenación⁵ conduce a la mezcla (1:1) de hidroxi-cetonas 126:127, que por ciclación¹¹ en las condiciones Si-La relacionadas en el Esquema 26, producen únicamente el triciclo 128 en un 77% de rendimiento. Estos resultados están de acuerdo con las predicciones conformacionales descritas en los antecedentes de este capítulo. La estereoquímica del compuesto 128 se ha obtenido por estudio de sus constantes de acoplamiento de protón (H_5/H_4 , $J=2.1$ Hz; H_8/H_9 , $J=10.2$ Hz) y por experimentos NOE-DIFF. (Figura 8).

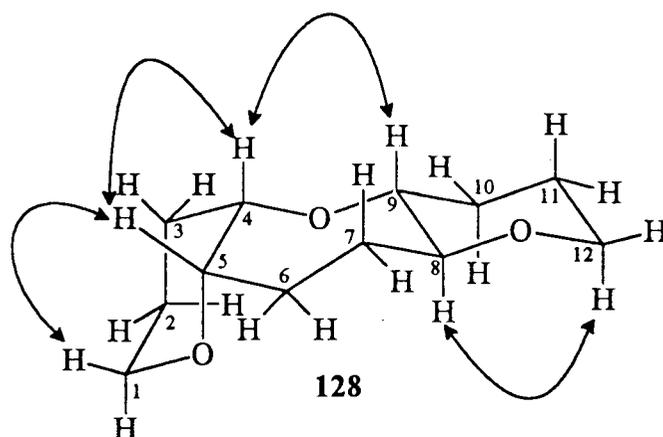
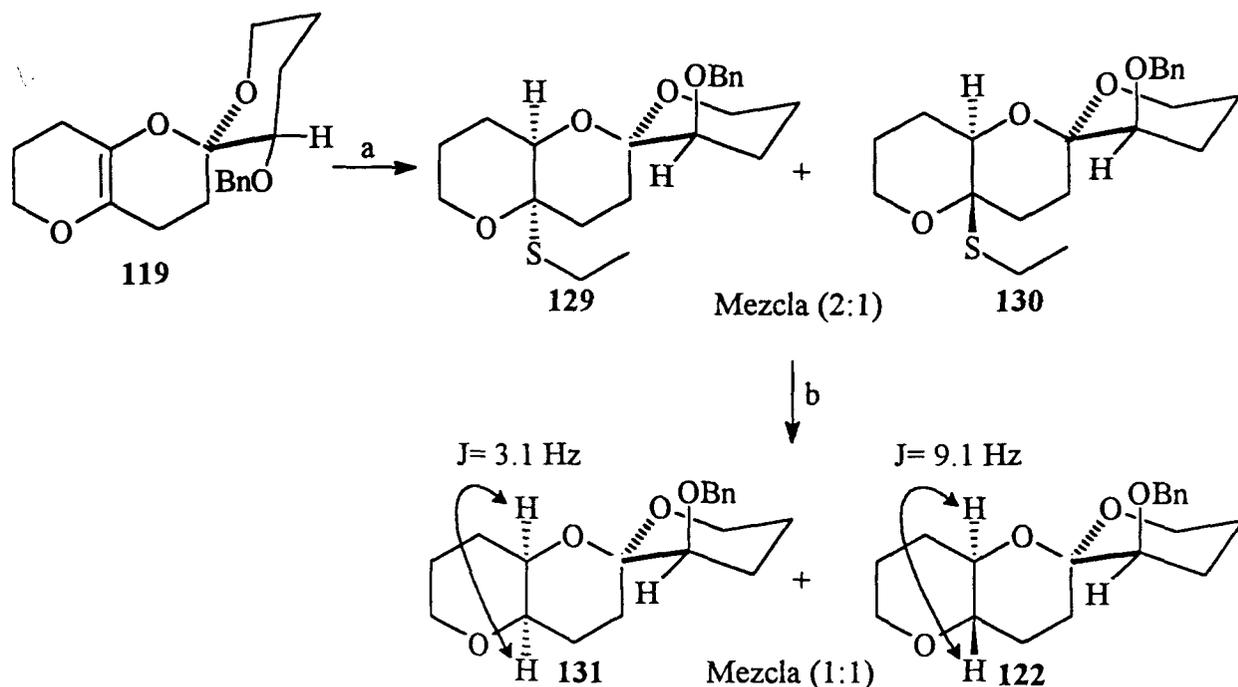


Figura 8

5. Heathcock, C.H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1746.

Con el propósito de aumentar los rendimientos en la etapa de apertura del espirocetal y sintetizar por separado los compuestos precursores del triciclo 126 y 127, se hidrogena previamente el doble enlace presente en el compuesto bencilado 119 siguiendo la secuencia de reacciones indicada en el Esquema 27. El tratamiento de 119 con EtSH en medio ácido produce una mezcla 2:1 de los tiocetales 129 y 130.

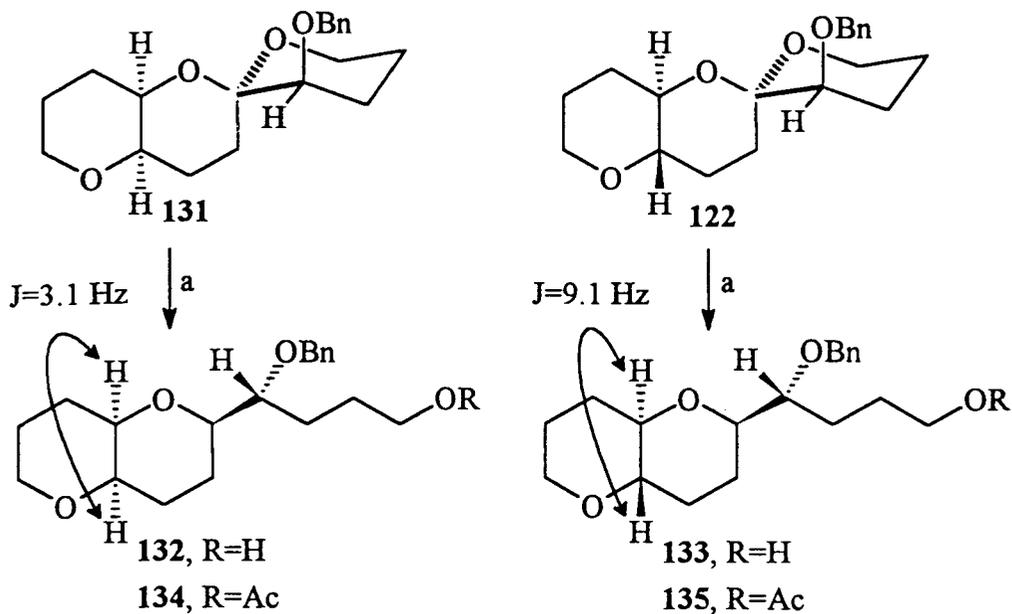


Esquema 27

Reactivos y condiciones de reacción: (a) EtSH (4 equiv.), CH₂Cl₂ (0.1M), BF₃·Et₂O (1 equiv.), 12 horas, -78°C, 87%. (b) Ph₃SnH (3 equiv.), Tolueno (0.1M), AIBN (catalítico), 2 horas, 110°C, 93%.

La interconversión ecuatorial-axial (¹H-RMN, C₅H, J=3.0, 3.0 Hz) del grupo benciloxi puede ser interpretada como debida al cambio conformacional silla-silla del anillo oxánico sobre el que este grupo se sustenta, ocasionada por la transformación sp²→sp³ de los átomos de C que forman el sistema fusionado. Esta mezcla se separa por cromatografía en columna de gel de sílice y cada uno de los isómeros se trata por separado en las condiciones de ruptura homolítica del enlace C-S señaladas en el Esquema 27. En ambos casos se obtiene una mezcla (1:1) de los compuestos 131 y 122. Al tratar la mezcla 2:1 de los compuestos 129 y 130 con Ph₃SnH se obtiene de nuevo la mezcla 1:1 de 131:122. La esteoquímica trans y cis se deduce de las constantes de acoplamiento de ¹H-RMN (131, J_{H8,H13}=3.1 Hz; 122, J_{H8,H13}=9.1 Hz; el compuesto 122 se había obtenido anteriormente por bencilación de 120 (Esquema 25).

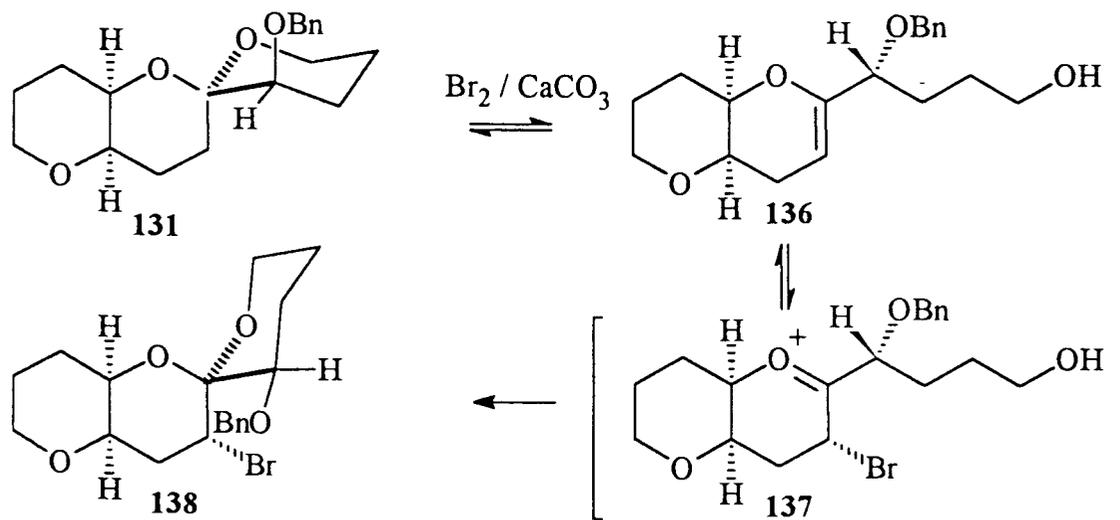
La reducción del espirocetal bajo condiciones Si-La procede exclusivamente con retención y conduce respectivamente a los sistemas cis y trans fusionados oxano-oxano 132 y 133 (Esquema 28).



Esquema 28

Reactivos y condiciones de reacción: (a) Et_3SiH (4 equiv.), TiCl_4 (1.1 equiv.), CH_2Cl_2 (0.25 M), 30min., 86%.

La especificidad de migración de O_1 frente a O_7 en los compuestos 131 y 122 en la reacción de reducción se puede atribuir a la preferente ruptura del enlace $\text{C}_6\text{-O}_1$ axial en la apertura del espirocetales inducida por un electrófilo.⁶ Esta preferencia queda confirmada al tratar los compuestos 131 y 122 en condiciones $\text{Br}_2/\text{CaCO}_3$ tal y como se indica en el Esquema 29. Para el compuesto 131 se obtiene el derivado monobromado 138, donde nuevamente se produce reorientación del grupo bencilo debido a la introducción del voluminoso átomo de bromo. El compuesto 122 no evoluciona en las mismas condiciones de reacción.

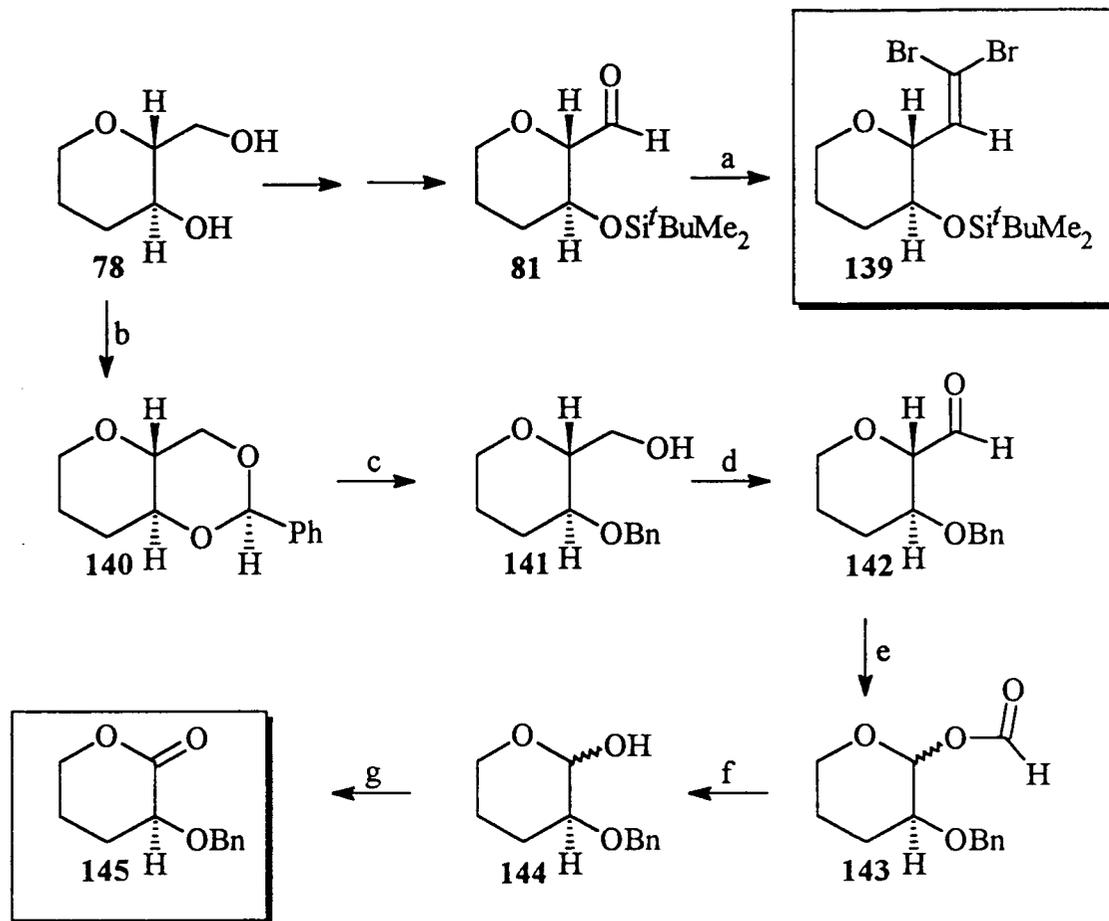


Esquema 29

Reactivos y condiciones de reacción: Br_2 (1.05 equiv., 1M en CCl_4), CaCO_3 (1.5 equiv.), CCl_4 (0.06M), 30 min., 85%.

6. Lawson, E.N.; Kitching, W.; Kennard, C.H.L.; Byriel, K.A. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2501.

Con el objetivo de introducir un factor de control que permita dirigir la reacción de acoplamiento Si-La de manera que produzca el estereoisómero trans-sin-trans fusionado del triciclo **128** se prepararon los sintones **139** y **145** del modo en que se describe en el Esquema 30.

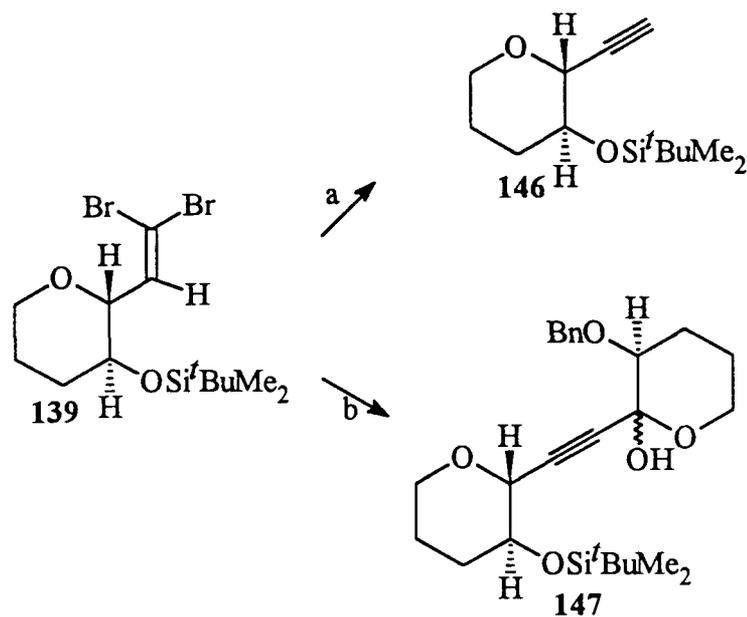


Esquema 30

Reactivos y condiciones de reacción: (a) Ph_3P (4 equiv.), CBr_4 (2 equiv.), CH_2Cl_2 (0.28M), 0°C , 10 min., 71%. (b) bencildimetilacetal (1.5 equiv.), $p\text{TsOH}$ (0.01 equiv.), DMF (1M), 50°C , 3 h., 95%; (c) DIBAL (5 equiv.), CH_2Cl_2 (0.5M), 24 h., 93%; (d), Swern, 77%; (e) MCPBA (4 equiv.), CH_2Cl_2 (0.1 M), 3 h., 77%; (f) K_2CO_3 , MeOH (0.5M), 30 min., 71%; (g) PCC (1.5 equiv.), AcONa (0.2 equiv.), CH_2Cl_2 (0.1 M), 18 h., 68%.

La oxidación del compuesto **141** se realizó con los métodos tradicionales PCC, $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ y Swern. En los dos primeros casos se obtuvo mezclas de epímeros en el carbono C_2 en muy bajos rendimientos. La reacción de Swern dió buenos rendimientos y transcurre sin isomerización. La oxidación posterior se realizó con MCPBA en las mismas condiciones descritas para el compuesto **81** en el *Capítulo II*. El tratamiento con K_2CO_3 en MeOH del formiato **143** da una mezcla de productos epímeros en el carbono C_2 , inseparable y de difícil resolución por ^1H -RMN. Cuando la mezcla se oxida con PCC se obtiene la lactona **145** como único producto de reacción en un rendimiento del 70%.

El compuesto dibromado 139,⁷ por tratamiento con 2 equivalentes de *n*BuLi genera un **carbanión acetiluro** capaz de reaccionar con la lactona 145 para producir la mezcla inseparable de **isómeros 147**. En medio acuoso el acetiluro nos conduce al compuesto 146 (**Esquema 31**).

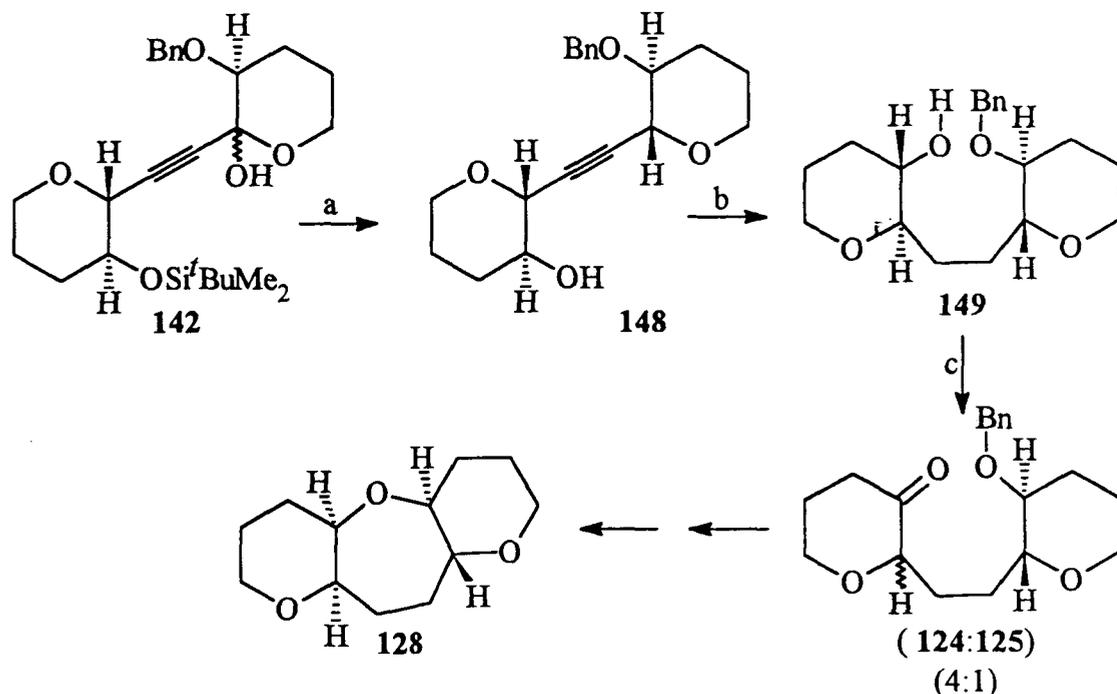


Esquema 31

Reactivos y condiciones de reacción: (a) i) *n*BuLi (2 equiv.), THF (0.1 M), -78°C→-35°C, 1 hora; ii) H₂O, 74%; (b) i) *n*BuLi (2 equiv.), THF (0.1 M), -78°C→-35°C, 1 hora; ii) 140 (1 equiv.) 90%.

La mezcla de hemiacetales 147 se trata con hidruro de trialquilsilano y ácido de Lewis en **condiciones** muy diluidas con el fin de evitar la desprotección del grupo hidroxílico bencilado. Se **obtiene** como único producto de reducción el compuesto 148, habiéndose producido en el **proceso** de reacción la desprotección del grupo hidroxílico sililado (**Esquema 32**). Entre los hidrógenos H₂ y H₂, hay una constante de acoplamiento J=1.5 Hz, de lo que se deduce la **estereoquímica** dibujada para 148. La reducción total del triple enlace con Pd-C 5%⁸ nos conduce al compuesto 149, que se oxida en las condiciones de Swern para producir una mezcla de **benciloxicetonas** (124:125) en unas proporciones 4:1. Siguiendo la secuencia de reacciones ya **ensayadas** anteriormente (**Esquema 26**) para esta mezcla de compuestos, se obtiene nuevamente como único producto de ciclación el triciclo 128 en un 87% de rendimiento. Este compuesto 128 es ópticamente activo ya que en ningún paso de la síntesis ha habido racemización [[α]_D²⁵=+37° (c=1.62, CHCl₃)].

7. Corey, E.J.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 36, 3369.
8. Bindra, J.S.; Grodski, A. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3240.

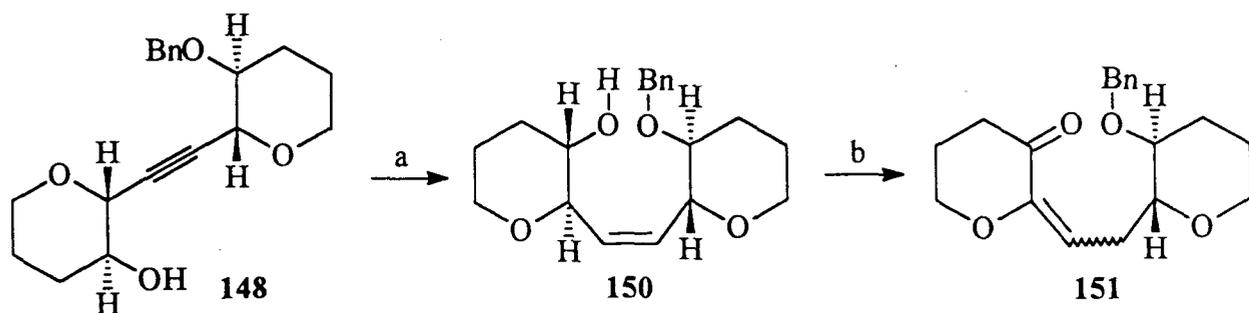


Esquema 32

Reactivos y condiciones de reacción: (a) Et_3SiH (4 equiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.8 equiv.), CH_3CN (0.08 M), 0°C , 45 min, 96%; (b) H_2 , Pd-C 5%, AcOEt (0.5 M), 2.5 horas, 95% (c) Swern, 89%.

Los ensayos de oxidación del alcohol libre en el compuesto **148** resultaron infructuosos recuperándose bajo las condiciones de oxidación estándar ensayadas el producto de partida.

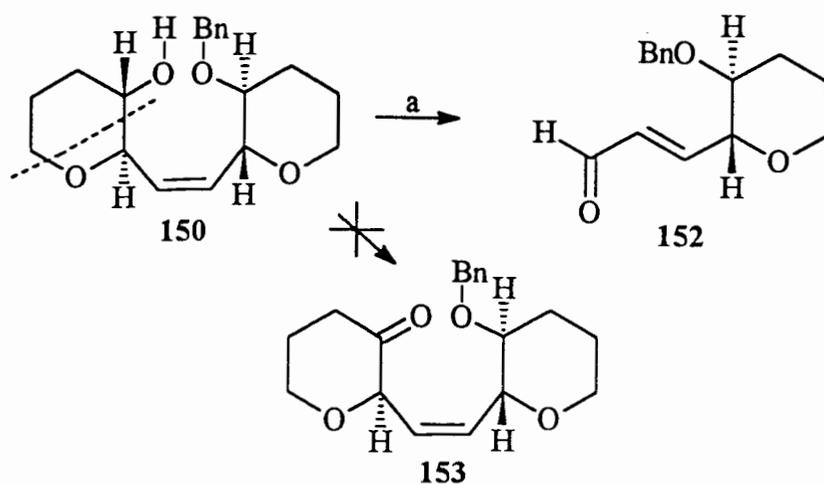
La reducción parcial del triple enlace presente en el compuesto **148**, a doble enlace Z no garantiza una geometría adecuada para que los centros implicados en el acoplamiento reductivo Si-La, en la última etapa de la síntesis, estén lo suficientemente próximos para que dicho acoplamiento sea efectivo. Para la reducción del triple enlace se ensayó la hidrogenación utilizando diferentes catalizadores, tal y como se relata en la parte experimental, y se obtuvo el compuesto **150** (Esquema 33). La constante de acoplamiento entre los protones vinílicos $J=11.4$ Hz, lo que corrobora la estereoquímica Z del doble enlace.



Esquema 33

Reactivos y condiciones de reacción: (a) H_2 , Pd-BaSO₄ 10%, AcOEt (0.5M), 1 hora, 95% (b) Swern, 70%.

Una vez reducido parcialmente el triple enlace se ensaya la oxidación del hidroxilo en condiciones de Swern y se obtiene la cetona α,β -insaturada 151. Aún cuando el compuesto 151 responde con un solo producto, la naturaleza E o Z del doble enlace no ha sido determinada. Cuando se trata el compuesto 150 en condiciones oxidativas con PCC la reacción va hacia la formación del sistema 152 a través de la fragmentación señalada en el Esquema 34, habiendo sido posible la obtención del compuesto 153 bajo las condiciones oxidativas mencionadas.

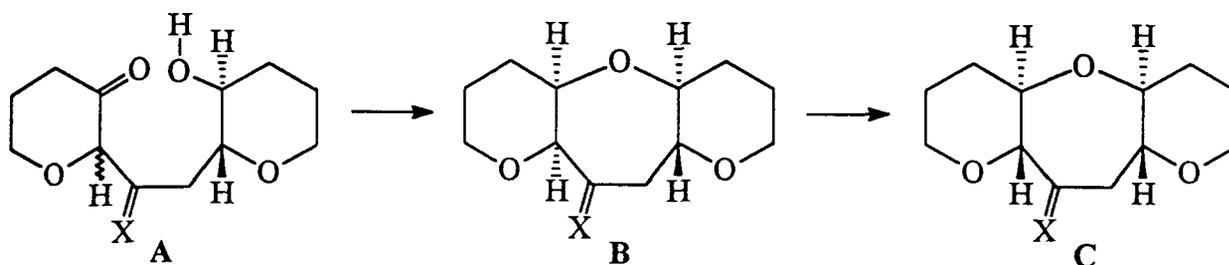


Esquema 34

Reactivos y condiciones de reacción: (a) ver apartado (g) del Esquema 30.

CONCLUSIONES:

La reacción de acoplamiento reductivo hidroxi-cetonas bajo condiciones Si-La aplicada a sistemas del tipo A, $X=H_2$, produce subunidades oxotricíclicas fusionadas de oxano-oxepano-oxano en alto rendimiento. La reacción es estereoselectiva generando, de los cuatro isómeros posibles, el epímero cis-sin-trans B, $X=H_2$.



La conversión de B, $X=H_2$ al isómero requerido C, $X=H_2$, trans-sin-trans, de mayor estabilidad termodinámica, implica la introducción de una segunda función oxigenada $X=O$ seguida de isomerización inducida por catálisis ácida ó básica. El compuesto α,β -insaturado 151 podría ser utilizado para tal fin, mediante protección de la función carbonílica e hidroboración-oxidación del doble enlace. La síntesis de B, $X=O$ y epimerización a C, $X=O$, es un objetivo sintético que se propone como continuación de los resultados obtenidos en este trabajo.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS:

AIBN: azo-bis-isobutironitrilo.

9-BBN: 9-borabicyclo [3.3.1] nonano

BnBr: bromuro de bencilo.

BEt₃: trietilboro.

CCF: cromatografía en capa fina.

CSA: ácido canforsulfónico.

DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio.

DMF: dimetilformamida.

DMSO: dimetilsulfóxido.

DBN: 1,5-diazabicyclo [4.3.0] nonano.

DBU: 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undecano.

HMPA: hexametilfosforamida

L-selectride: tri-*sec*butilborohidruro de litio.

NMO: N-óxido de N-metilmorfolina.

MCPBA: ácido metacloroperbenzoico.

PCC: clorocromato de piridinio.

TBAI: yoduro de tetrabutilamonio.

TBAF: fluoruro de tetra-*n*-butilamonio.

TBTH: hidruro de tributilestaño.

TEA: trietilamina.

THF: tetrahidrofurano.

TMS: trimetilsilano.

TMSOTf: triflato de trimetilsilano.

TPTH: hidruro de trifenilestaño.

PARTE EXPERIMENTAL

TÉCNICAS EXPERIMENTALES

DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES

TÉCNICAS EXPERIMENTALES:

Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.):

Los espectros de R.M.N. fueron realizados en disolución de CDCl_3 ó de C_6D_6 según se indica en cada caso. Se utilizó como referencia interna CHCl_3 , C_6D_6 o TMS. Estos espectros, tanto de ^1H como de ^{13}C fueron realizados en espectrómetros BRUKER AC 200 ó AMX 400 MHz según las necesidades. Se utilizaron programas de COSY, DEPT, HMQC, HMBC, NOE y ROESY convencionales, suministrados por la casa BRUKER.

En los experimentos de ^{13}C -RMN se asocia una letra a cada señal que indica el número de átomos de hidrógeno a que se encuentra unido cada carbono: $\text{CH}_3=\text{q}$; $\text{CH}_2=\text{t}$; $\text{CH}=\text{d}$; $\text{C}=\text{s}$.

Infrarrojo (I.R.):

Los espectros de infrarrojo se llevaron a cabo en disolución de cloroformo seco, en células de NaCl de 0.1 mm. Se utilizó un espectrofotómetro PERKIN ELMER, modelo 1605 (F.T.I.R.).

Espectrometría de masas (E.M.):

Los espectros de masas de baja y alta resolución (A.R.) fueron realizados en los espectrómetros HEWLETT-PACKARD, modelo 5930 y VG MICROMASS, modelo ZAB-2F.

Rotación óptica:

La determinación de las actividades ópticas se realizó en un polarímetro PERKIN-ELMER, modelo 241, a 25°C , usando la línea D del sodio y en disolución de cloroformo anhidro con células de 1 dm.

Puntos de fusión (Pf):

Se obtuvieron por medio de un aparato BUCHI, modelo 535, y están sin corregir.

TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS:

Cromatografía en capa fina (C.C.F.):

La evolución de las reacciones y de las cromatografías se observó mediante placas de tipo F-1500/LS254 de la casa SCHLEICHER&SCHULL. Para el revelado se siguieron varios procedimientos:

- a. exposición a luz ultravioleta de 254 nm.,
- b. pulverización con disolución de $H_2O:H_2SO_4:AcOH$ (1:4:20) y calentamiento a 140°C,
- c. pulverización con disolución de ácido fosfomolibdico en etanol (10%) y por posterior calentamiento a 140°C.

Cromatografía en Columna:

Se utilizó gel de sílice 60, tipos G y H (casa MERCK), de distintos tamizados según las necesidades. La preparación de las columnas se hizo mediante los procedimientos habituales de compactación en seco a vacío, o previa mezcla de la gel con el eluyente y compactación mediante una bomba de presión.

En algunos casos se utilizó columnas preempaquetadas LOBAR GRÖBE B (310-25) LICHROPREP Si 60 (43-63 μ m.) suministradas por la casa MERCK.

Para HPLC se utilizaron los siguientes sistemas según las necesidades:

- a. Una bomba HPLC PUMP LKB, modelo 2248, con un detector 2MD RAPID SPECTRAL LKB de longitud de onda variable, fijada a 254 nm. y a una μ -Porasil de 15 cm. de longitud y 19 mm. DI de Waters, siendo el sistema isocrático de disolventes utilizado mezclas de acetato de etilo y n-hexano.
- b. HPLC-PROCHOROM LC-50 VE., con detectores de índice de refracción ERMA 7562/7562-32 y ultravioleta-visible SPECTRA-Physic, Spectra-100 de longitud de onda variable; con una columna de empaquetado hidráulico, con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0.015-0.040 mm., suministrada por la casa MERCK), de 40 cm. de longitud y 6 cm de diámetro y flujo 100 mL./min.

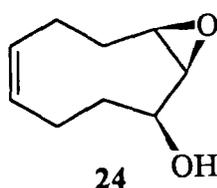
DISOLVENTES Y REACTIVOS:

Los disolventes utilizados fueron destilados y secados mediante los métodos tradicionales (reflujo sobre Na, CaH, CuSO₄ ...). Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. Los reactivos se usaron normalmente en su forma comercial sin purificación, excepto cuando las condiciones de extrema sequedad lo requerían.

DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES:

CAPÍTULO I

Preparación del compuesto (1S*,2S*,9R*)-10-oxabicyclo [7.1.0] deca-5-en-2-ol (24).



En un matraz flameado bajo atmósfera de argón, se disuelve el compuesto **23** (170 mg., 1.12 mmol.) en THF (1 mL.). Se enfría a 0°C y se añade una disolución de Zn(BH₄)₂ en THF (4 mL.). Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente y se añaden 0.2 mL. de H₂O, 0.6 mL. de NaOH 3M y 0.2 mL. de H₂O₂. Al cabo de una hora se filtra sobre celita, se seca con MgSO₄ y se concentra en el rotavapor. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) para dar el compuesto **24** puro (147 mg., 87%).

Datos físicos y espectroscópicos de 24:

Sólido amorfo.

R_f=0.20 (sílica, 20 % AcOEt/n-hexano).

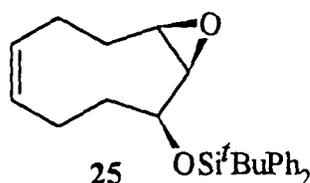
I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3350, 2900, 1045.

E.M. a m/z (int. rel.): 154 [M⁺, 1], 136 (8) 110 (9), 95 (31) 110 (9), 95 (31).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 5.61 (m, 2H), 4.50 (br s, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.18 (m, 5H), 1.70 (m, 1H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 133.3 (d), 127.1 (d), 67.3 (d), 58.6 (d), 58.4 (d), 30.2 (t), 26.1 (t), 21.8 (t), 21.2 (t).

Preparación del compuesto (1R*,8S*,9R*)-8-tercbutildifenilsiloxi-10-oxabicyclo[7.1.0] deca-4-eno (25).



En un matraz previamente flameado bajo atmósfera de argón seco se disuelve el compuesto **24** (2.5 g., 16 mmol.) en CH_2Cl_2 destilado y anhidro (16 mL.). Se añade a continuación imidazol (2.5 g., 32 mmol.) y $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, Janssen Chemical, (4.57 mL., 17.6 mmol.) en ese orden. Al cabo de 12 horas se comprueba por C.C.F. que la reacción ha terminado. Se añade disolución acuosa saturada de NH_4Cl (7 mL.) y se extrae con AcOEt (3x50 mL.). Las fases orgánicas una vez reunidas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 primero y de NaCl a continuación. Se seca sobre MgSO_4 anhidro y después de filtrar y concentrar a vacío se obtiene el compuesto **25** (5.9 g., 95.8%) por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano).

Datos físicos y espectroscópicos de 25:

Sólido blanco cristalino. P.f.: 78-80°C.

R_f=0.80 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).

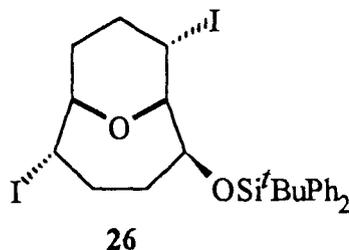
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3050, 3000, 1540, 1460, 1240, 1220, 1130.

E.M. a m/z (int. rel.): 335 [$\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 3], 139 (47), 137 (4), 57 (63).

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.65 (ddd, J=5.8, 3.8, 2.4 Hz, 2H), 7.73 (dd, J=5.1, 2.2 Hz, 2H), 7.41 (m, 6H), 5.56 (m, 2H), 4.54 (ddd, J=4.8, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J=10.0, 4.8, 3.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=3.6, 2.3 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.08 (s, 9H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 136.4 (2xd), 135.9 (2xd), 134.4 (s), 132.5 (d), 132.8 (s), 129.6 (d), 129.5 (d), 127.5 (2xd), 127.4 (2xd), 127.2 (d), 66.8 (d), 58.3 (d), 57.2 (d), 31.3 (t), 26.9 (3xq), 25.6 (t), 21.6 (t), 21.2 (t), 19.2 (s).

Preparación del compuesto (1S*,2S*,5S*,6S*,7S*)-5-tercbutildifenilsililoxi-2,7-di-yodo-10-oxabicyclo [4.3.1] decano (26).



En un matraz flameado bajo atmósfera inerte se disuelve el compuesto **25** (10 g., 25 mmol.) en CH_2Cl_2 seco (800 mL.) y se añade a continuación yodo (7 g., 27.5 mmol.). La evolución de la reacción se sigue por CCF completándose en una hora. Se añade disolución acuosa al 10% de NaS_2O_3 y se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre MgSO_4 . Se concentra a vacío después de filtrar y se obtiene un residuo que por cromatografía en columna de gel de sílice (20% benceno/n-hexano) permite purificar el compuesto **26** puro (10.7 g., 65%).

Datos físicos y espectroscópicos de 26:

Sólido blanco cristalino. P.f.: 138-140°C.

$R_f=0.75$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

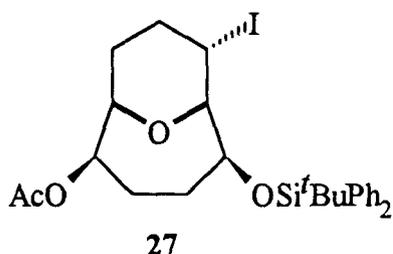
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3050, 2950, 1450, 1420, 1125, 1060.

E.M. a m/z (int. rel.): 589 [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$, 12], 519 (2), 335 (18), 181 (44), 136 (21), 57 (73).

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.80 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 4.44 (m, 2H), 4.32 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.09 (s, 9H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 136.2 (2×d), 136.0 (2×d), 134.8 (s), 133.6 (s), 129.8 (d), 129.6 (d), 127.6 (2×d), 127.5 (2×d), 81.2 (d), 76.5 (d), 73.9 (d), 36.2 (t), 35.6 (d), 34.1 (t), 30.2 (t), 27.2 (3×q), 26.9 (t), 25.0 (d), 19.2 (s).

Preparación del compuesto (1R*,2R*,5S*,6R*,7S*)-acetato de 5-terc-butildifenilsililo-10-oxabicyclo [4.3.1] deca-2-ilo (27).



En un matraz flameado bajo atmósfera de argon se introduce una disolución de AcOH/CHCl₃ (1.5 mL., 1:3), AcOAg (27.5 mg., 0.16 mmol.) y el compuesto diiodado (98 mg., 0.15 mmol.). La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas y cuando se observa desaparición del producto de partida por cromatografía en capa fina se neutraliza con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae la mezcla con CH₂Cl₂ y se purifica el producto por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) obteniéndose el compuesto puro (60 mg., 68%).

Datos físicos y espectroscópicos de 27:

Aceite.

R_f=0.52 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3015, 2946, 2854, 1250, 1207, 1085, 1032, 991.

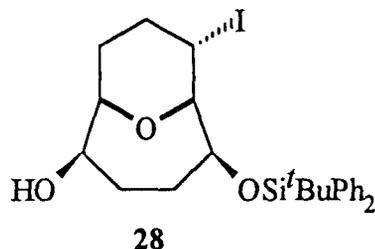
E.M. a m/z (int. rel.): 521 [M⁺-C₄H₉, 51], 461 (100), 391 (20), 309 (8), 199 (89), 171 (72), 57 (24).

E.M. (A.R.) calculada para C₂₃H₂₅O₄Si (M⁺-C₄H₁₀I): 393.15221; observada: 393.15221.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.73 (m, 4H), 7.37 (m, 6H), 4.70 (ddd, J=8.6, 3.1, 2.9 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J=7.2, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (ddd, J=11.7, 6.3, 5.0 Hz, 1H), 4.18 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 3.90 (br d, J=3.6 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.07 (m, 6H), 1.68 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 170.9 (s), 136.4 (2×d), 136.4 (2×d), 134.7 (s), 134.2 (s), 130.0 (d), 129.9 (d), 127.9 (2×d), 127.9 (2×d), 80.7 (d), 78.8 (d), 74.6 (d), 74.5 (d), 32.2 (t), 29.6 (t), 29.4 (t), 27.5 (3×q), 25.3 (d), 24.9 (t), 21.7 (q), 19.6 (s).

Preparación del compuesto (1R*,2R*.5S*,6R*,7S*)-5-tercbutildifenilsililoxi-7-yodo-10-oxabicyclo [4.3.1] deca-2-ol (28).



El compuesto 27 (100 mg., 0.17 mmol.) se disuelve en MeOH (2 mL.) y se añade exceso de KOH. Por C.C.F. se comprueba que la reacción ha finalizado, se neutraliza el medio con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se concentra en el rotavapor para eliminar el MeOH. Se extrae con CH₂Cl₂ y se obtiene el compuesto 28 puro (88 mg., 95%) por cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano).

Datos físicos y espectroscópicos de 28:

Aceite.

R_f=0.34 (sílica, 50% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3018, 2946, 2854, 1250, 1205, 1067, 1043, 983.

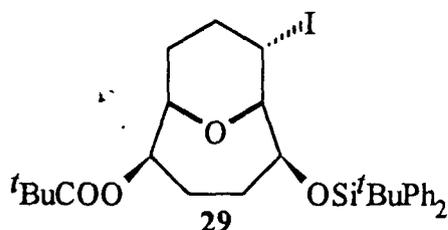
E.M. a m/z (int. rel.): 479 [M⁺-^tBu, 0.6], 402 (1.5), 351 (2.6), 199 (100).

E.M. (A.R.) calculada para C₂₁H₂₄O₃SiI (M⁺-^tBu): 479.05395, observada: 479.05338.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.76 (m, 4H), 7.44 (m, 6H), 4.42 (ddd, J=15.8, 3.4, 2.4 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J=12.3, 6.2, 5.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=6.1, 4.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=6.1, 3.7 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.65 (br s, O-H), 2.13 (m, 5H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.04 (br s, 9H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 136.0 (2×d), 135.9 (2×d), 133.6 (s), 133.2 (s), 129.9 (d), 129.8 (d), 127.7 (2×d), 127.6 (2×d), 78.3 (d), 74.9 (d), 74.6 (d), 74.2 (d), 28.9 (t), 28.5 (t), 28.5 (t), 28.2 (t), 27.0 (3×q), 26.5 (s), 24.1 (d).

Preparación del compuesto (1R*,2R*,5S*,6R*,7S*)-2,2-dimetilpropionato de *terc*butildifenilsiloxi-7-yodo-10-oxabicyclo [4.3.1] deca-2-ilo (29).



La preparación del compuesto 29 se realiza en condiciones estándar de acetilación, disolviendo el compuesto 28 (100 mg., 0.18 mmol.) en piridina anhidra (1.8 mL.) y añadiendo a la disolución $t\text{BuCOCl}$ (0.03 mL., 0.22 mmol.) y DMAP en cantidades catalíticas. Al cabo de una hora la reacción ha terminado por lo que se extrae con CH_2Cl_2 y se concentra y cromatografía el residuo en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 29 puro (104 mg., 90%).

Datos físicos y espectroscópicos de 29:

Aceite.

$R_f=0.70$ (sílice, 30% AcOEt/n-hexano).

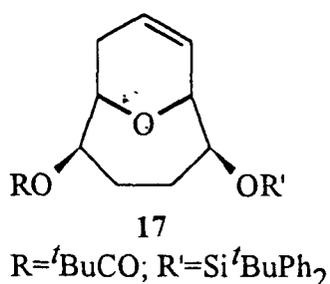
E.M. a m/z (int. rel.): 521 [$M^+-C_7H_{18}$, 4.1], 461 (16), 307 (0.3), 241 (52.3).

E.M. (A.R.) calculada para $C_{23}H_{26}O_4SiI$ ($M^+-C_7H_{15}$): 521.06451, observada 521.06423.

$^1\text{H-R.M.N.}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (m, 4H), 7.43 (m, 6H), 4.70 (ddd, $J=8.8, 3.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J=8.1, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.33 (ddd, $J=11.6, 6.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.18 (br d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.09 (br d, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.02 (s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C-R.M.N.}$ (CDCl_3) δ : 170.6 (s), 136.1 (2xd), 136.0 (2xd), 134.3 (s), 133.8 (s), 129.6 (d), 129.5 (d), 127.6 (2xd), 127.5 (2xd), 80.3 (d), 78.4 (d), 74.3 (d), 74.2 (d), 31.8 (t), 29.2 (t), 28.9 (t), 27.1 (3xq), 24.9 (d), 24.6 (d), 21.3 (3xq), 19.2 (s).

Preparación del compuesto (1R*,2R*,5S*,6S*)-2,2-dimetilpropionato de 5-*terc*butil-difenilsililoxi-10-oxabicyclo [4.3.1] deca-7-en-2-ilo (17).



Se añade el compuesto **29** (100 mg., 0.16 mmol.) a una disolución de DBU (95 μ L., 0.64 mmol.) en benceno (1.6 mL.) y se refluxa a 80°C durante 12 horas, al cabo de las cuales se añade, a temperatura ambiente, disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrae la mezcla con éter y las fases orgánicas se reúnen y se lavan con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO₃ primero y de NaCl después, y se secan sobre MgSO₄.

Por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) del residuo resultante al concentrar en el rotavapor se obtiene el compuesto **17** puro (69 mg., 88%).

Datos físicos y espectroscópicos de 17:

Aceite.

R_f=0.58. (sílice, 30% AcOEt/n-hexano).

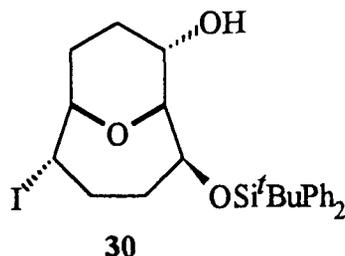
E.M. a m/z (int. rel.): 435 [M⁺-^tBu, 12.8], 391 (1.4), 333 (58.8), 283 (100), 135 (81).

E.M. (A.R.) calculada para C₂₆H₃₁O₄Si (M⁺): 435.19916, observada 435.20022.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ : 7.70 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 5.86 (m, 1H), 5.44 (ddd, J=10.5, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (ddd, J=11.5, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.03 (dd, J=5.7, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=2.7, 2.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J=24.1, 11.8 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.95 (dd, J=17.1, 6.6 Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.42 (dd, J=12.7, 7.5 Hz, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 0.88 (m, 1H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ : 178.0 (s), 135.8 (4xd), 134.3 (s), 134.1 (s), 129.7 (d), 129.6 (d), 127.6 (4xd), 126.7 (d), 125.1 (d), 80.7 (d), 75.9 (d), 72.3 (d), 72.1 (d), 38.6 (s), 29.5 (t), 28.6 (t), 27.1 (t), 27.0 (3xq), 26.9 (3xq), 19.3 (s).

Preparación del compuesto (1R*,2S*,5S*,6S*,7S*)-5-tercbutildifenilsiloxi-2-yodo-10-oxabicyclo [4.3.1] decan-7-ol (30).



Se disuelve el compuesto **25** (100 mg., 0.25 mmol.) en acetona (25 mL.) y se añade yodo (70 mg., 0.27 mmol.). Por C.C.F. se observa que la reacción termina en 1.5 horas. Se concentra y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) para obtener el compuesto **30** puro (96 mg., 88%).

Datos físicos y espectroscópicos de 30:

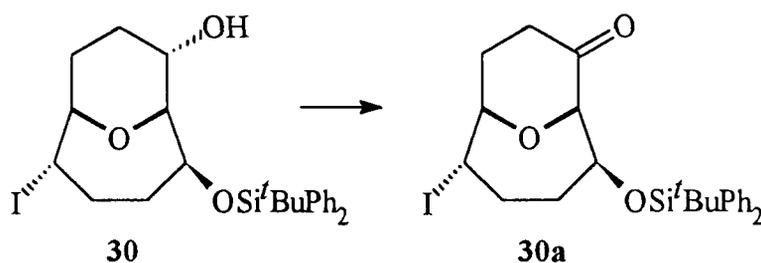
Aceite.

R_f=0.23 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.71 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 4.14 (m, 4H), 4.19 (dd, J=12.0, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=13.1, 7.2, 5.9 Hz, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.02 (s, 9H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 136.2 (2×d), 135.9 (2×d), 134.3 (s), 134.2 (s), 130.0 (d), 130.2 (d), 128.3 (2×d), 128.0 (2×d), 80.8 (d), 75.8 (d), 75.1 (d), 65.8 (d), 36.3 (t), 34.5 (d), 34.3 (t), 27.3 (3×q), 26.8 (t), 20.3 (s), 19.4 (t).

Preparación del compuesto (1R*,2S*,5S*,6S*,7S*)-5-tercbutildifenilsiloxi-2-yodo-10-oxabicyclo [4.3.1] deca-7-ona (30a).



La oxidación de **30** (100 mg., 0.18 mmol.) se hace utilizando PCC (70.2 mg., 0.2 mmol.), AcONa (5 mg, 0.06 mmol) en CH₂Cl₂ (2.7 mL.). Una vez que se observa la desaparición

El compuesto 30 por C.C.F., se filtra la reacción a través de celita y se concentra. Cromatografía del residuo resultante en columna de gel sílice (25% AcOEt/n-hexano) permite obtener el compuesto 30a puro (87 mg., 90%). Este producto se prepara con el objetivo de corroborar la estructura del compuesto 30, ya que las señales correspondientes a los protones metínicos aparecen solapadas en el experimento de ^1H -R.M.N.

Datos físicos y espectroscópicos de 30a:

Aceite.

R_f=0.42 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

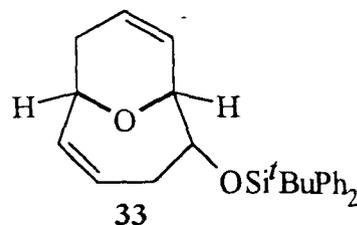
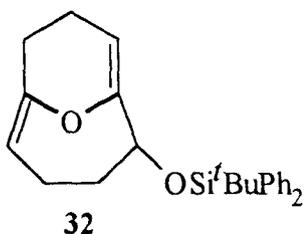
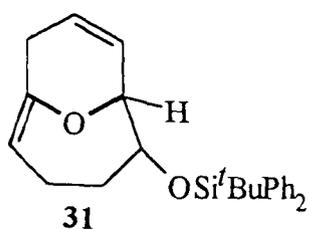
^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ :

7.71 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 4.14 (m, 4H), 4.19 (dd, J=12.0, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=13.1, 7.2, 5.9 Hz, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.02 (s, 9H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ :

208.7 (s), 136.1 (2×d), 135.8 (2×d), 134.2 (s), 132.5 (s), 139.9 (d), 129.7 (d), 127.7 (2×d), 127.5 (2×d), 85.1 (d), 76.8 (d), 75.5 (d), 36.1 (t), 34.2 (t), 32.7 (t), 30.6 (d), 26.9 (3×q), 20.0 (t).

Preparación de los compuestos (5S*,6R*)-5-tercbutildifenilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-1, 7-dieno (31), (1S*,5S*,6R*)-2-tercbutildifenilsililoxi-10-oxa biciclo [4.3.1] deca-1(9), 4-dieno (32) y (1R*,6S*)-2-tercbutildifenilsililoxi-10-oxa-biciclo [4.3.1] deca-1(9), 5-dieno (33).



A) Se añade el compuesto diyodado 26 (0.5 g., 0.77 mmol.) a una disolución de DBU (0.46 mL., 3.09 mmol.) en benceno (1.54 mL.) y se refluxa a 80°C durante 12 horas, al cabo de las cuales se hidroliza a temperatura ambiente con disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Se extrae la mezcla con éter y las fases orgánicas se reúnen y se lavan con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 primero y de NaCl después, y se secan sobre MgSO_4 .

Por cromatografía en columna de gel de sílice, del residuo resultante al concentrar al vacío, utilizando una mezcla de benceno/n-hexano al 20% como eluyente, se obtienen los compuestos 31, 32 y 33 puros en las proporciones reflejadas en la Tabla 2 de la parte teórica.

B) Se añade el compuesto **26** (0.5 g., 0.77 mmol.) a una disolución de benceno (1.54 mL.) que contiene DBN (0.38 mL., 3.09 mmol.). Se refluja la mezcla a 80°C durante 12 horas. Se hidroliza una vez fría como en el caso anterior. Los resultados están recogidos en la **Tabla 2**.

C) Se disuelve el compuesto **26** (1 g., 1.54 mmol.) en THF seco (15.5 mL.) en un matraz previamente flameado bajo atmósfera inerte y se introduce en un baño de hielo. Se añade ^tBuOK (1.13 g., 13.3 mmol.) y al cabo de 6 horas comprobamos por C.C.F. que la reacción ha terminado. Se añade disolución acuosa saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄ y se concentra a vacío después de filtrar.

Cromatografía en columna de gel de sílice da únicamente el compuesto **31** y el alcohol resultante de la pérdida del grupo protector *terc*butildifenilsilicio en el mismo compuesto. Ese alcohol se protege nuevamente en las condiciones ya descritas para el compuesto **24**. (Rendimiento: 80%).

Datos físicos y espectroscópicos de **31**:

Aceite.

R_f=0.70 (sílica, 30% benceno/n-hexano).

E.M. a m/z (int. rel.): 390 [M⁺, 1], 333 (77), 256 (4), 179 (3), 135 (26), 57 (28).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.74 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 5.91 (dd, J=9.5, 5.4 Hz, 1H), 5.55 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=7.1, 4.5 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.00 (dd, J=7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.89 (br d, J=16.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, J=16.4, 5.4 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), .

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 154.7 (s), 136.1 (4×d), 134.3 (s), 129.6 (2×d), 129.6 (s), 127.8 (2×d), 127.5 (2×d), 114.4 (d), 113.6 (d), 110.1 (d), 83.3 (d), 75.7 (d), 32.1 (2t), 27.1 (3×q), 19.9 (t), 19.4 (s).

Datos físicos y espectroscópicos de **32**:

Aceite.

R_f=0.74 (sílica, 30% benceno/n-hexano).

E.M. a m/z (int. rel.): 333 [M⁺-^tBu, 23], 179 (2), 151 (2), 135 (12), 57 (30).

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.72 (m, 4H), 7.36 (m, 6H), 5.07 (ddd, $J=7.0, 6.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J=7.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=3.1, 2.8$ Hz, 1H), 3.53 (dddd, $J=13.8, 13.8, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J=13.0, 10.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.56 (C_8H , dddd, $J=10.0, 10.8, 5.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J=10.8, 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.14 (dddd, $J=10.8, 8.8, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J=14.0, 3.1, 2.3$ Hz, 1H), 1.76 (ddd, $J=13.8, 7.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.43 (dddd, $J=14.0, 13.8, 3.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.02 (s, 9H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 163.9 (s), 163.1 (s), 138.1 (2 \times d), 135.9 (2 \times d), 134.8 (s), 134.2 (s), 129.8 (d), 129.6 (d), 127.6 (2 \times d), 127.5 (2 \times d), 114.4 (d), 110.4 (d), 71.8 (d), 38.9 (t), 27.8 (3 \times q), 26.9 (t), 22.0 (t), 20.5 (t), 19.5 (s).

Datos físicos y espectroscópicos de 33:

Aceite.

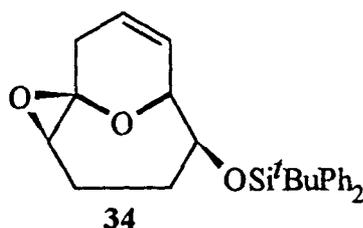
Rf=0.68 (sílica, 30% benceno/n-hexano).

E.M. a m/z (int. rel.): 333 [$\text{M}^+ - \text{tBu}$, 100], 256 (3), 179 (3), 151 (2), 135 (40), 57 (32).

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.72 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 5.46 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.80 (br dd, $J=6.9, 2.2$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=3.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J=10.0, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J=14.0, 12.0, 4.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.07 (ddd, $J=14.0, 10.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J=17.2, 6.3, 1.0$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 136.0 (4 \times d), 134.4 (s), 134.2 (s), 133.5 (d), 129.8 (d), 129.7 (d), 129.2 (d), 127.8 (2 \times d), 127.7 (2 \times d), 124.2 (d), 121.0 (d), 78.5 (d), 75.8 (d), 71.1 (d), 32.7 (t), 29.1 (t), 29.8 (s), 27.1 (3 \times q).

Preparación del compuesto (1S*,3R*,6S*,7R*)-6-*terc*butildifenilsiloxi-2,11-dioxicotriciclo [5.3.1.0.1³] undeca-8-eno (34).



Desde un embudo de presión compensada se añade una disolución de MCPBA (Janssen Chemical), (263 mg., 1.07 mmol.) en MeOH (2.5 mL.) a otra disolución del compuesto 31 (200 mg., 0.51 mmol.) en MeOH (2.5 mL.) a 0°C. La temperatura de la reacción se deja subir hasta temperatura ambiente y al cabo de 2 horas se comprueba por C.C.F. que la reacción está terminada. Se añade disolución acuosa de Na₂SO₃, se concentra al vacío para eliminar el MeOH y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución acuosa de NaHCO₃ y otra de NaCl posteriormente. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra en el rotavapor.

Por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/n-hexano) se obtiene el compuesto 34 puro (197 mg., 95%).

Datos físicos y espectroscópicos de 34:

Sólido amorfo.

R_f=0.30, (sílica, 5% AcOEt/n-hexano)

E.M. a m/z (int. rel.): 406 [M⁺, 5], 349 (30), 272 (10), 195 (6), 167 (5), 157 (20).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.73 (m, 4H), 7.45 (m, 6H), 5.92 (dddd, J=9.8, 6.0, 2.1, 2.0 Hz, 1H), 5.42 (dddd, J=9.8, 3.0, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.99 (ddd, J=3.9, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J=16.7, 3.0, 2.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=7.6, 6.7 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J=13.6, 12.6, 7.6 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J=13.6, 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.64 (ddd, J=13.6, 12.6, 3.9 Hz, 1H), 1.12 (br s, 9H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 135.9 (4×d), 134.2 (s), 133.9 (s), 129.9 (d), 129.8 (d), 129.7 (d), 127.8 (4×d), 128.5 (d), 83.8 (d), 83.3 (s), 73.3 (d), 63.5 (d), 31.1 (t), 29.0 (t), 21.7 (t), 19.4 (s), 27.1 (3×q).

Ensayos de apertura reductiva del compuesto 34:

Todos los ensayos relatados a continuación se llevaron a cabo en matraces previamente flameados y bajo atmósfera inerte de argón. En todos los casos se comprueba por espectroscopía de $^1\text{H-R.M.N.}$ que se recupera el producto de partida.

1) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{THF}/25^\circ\text{C}$

Se disuelve el compuesto 34 (100 mg., 0.25 mmol.) en THF anhidro (3 mL.) y se enfría a 0°C . Desde un embudo de presión compensada se añade una disolución de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (86.8 mg., 0.72 mmol.) en THF anhidro (3 mL.). La reacción se sigue por C.C.F. y no se observa evolución. Se sube la temperatura a 25°C y la situación no cambia, recuperándose el epóxido después de añadir agua, extraer y cromatografiar.

2) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}/25^\circ\text{C}$

Se disuelve del compuesto 34 (100 mg., 0.25 mmol.) en THF anhidro (1 mL.) y se canula una dispersión de LiAlH_4 (28 mg., 0.74 mmol.) en THF anhidro (1.5 mL.) preparada previamente. Al cabo de 20 horas y tras comprobar que la reacción no ha evolucionado por C.C.F. se sube la temperatura a 60°C . Después de 6 horas la situación es la misma y se recupera el producto de partida.

3) $\text{BEt}_3/\text{LiBH}_4/\text{THF}/25^\circ\text{C}$

Se añade LiBH_4 (5.4 mg., 0.25 mmol.) a 1 mL. de THF seco y a continuación BEt_3 (0.065 mL. de disolución 1M en THF). Finalmente se añade, gota a gota, el compuesto 34 (100 mg., 0.25 mmol.) disuelto en THF (1.5 mL.). La reacción se sigue por C.C.F., observándose que no hay evolución. Se recupera el compuesto de partida.

4) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$

En un matraz se añade $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.27 mmol., 2M en THF) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (Aldrich) (6 μL ., 0.05 mmol.). Esta mezcla se introduce en el "cryocool" enfriando a -78°C , para añadir, gota a gota, el compuesto 34 (100 mg., 0.25 mmol.) disuelto en THF (2.5 mL.). Al cabo de dos horas la reacción, seguida por capa fina, no ha evolucionado y se sube la temperatura a -20°C primero y más tarde a temperatura ambiente sin resultado positivo. Se recupera el epóxido de partida.

5) A- TBTH/AIBN/Benceno/ 60°C .

Se disuelve el compuesto 34 (100 mg., 0.25 mmol.) en benceno (4 mL.) y se desgasifica la disolución mediante una toma de vacío y otra de argón que se conectan alternativamente, con fuerte agitación, para eliminar el oxígeno. Se añade TBTH (0.13 mL., 0.5 mmol.) y AIBN en cantidad catalítica, se desgasifica nuevamente la reacción y se deja bajo atmósfera de argón. Al

cabo de 3 horas y por C.C.F. se comprueba que no se produce reacción y se eleva la temperatura a 60°C calentando el matraz de reacción, provisto de un refrigerante, en un baño de glicerina. Al cabo de 12 horas se recupera el compuesto 34.

5) B- TBTH/AIBN/Tolueno/110°C.

Se repite el procedimiento descrito en el apartado 5) A, sustituyendo el benceno por tolueno y calentando a 110°C. No se produce reacción en estas condiciones.

6) TPTH/AIBN/Tolueno/110°C

Se repite el procedimiento descrito en el apartado 5) A sustituyendo el TBTH por TPTH (170 mg., 0.5 mmol.) y el benceno por tolueno. Al cabo de 48 horas refluendo a 110°C la reacción no ha evolucionado. Se recupera nuevamente el producto de partida.

7) Al-Hg

Se disuelve el compuesto 34 (200 mg., 0.25 mmol.) en 4.75 mL. de THF y 0.5 mL. de H₂O. Se añade a esta mezcla 82.5 mg. de papel aluminio sometido previamente al siguiente proceso:

1. inmersión 30 segundos en una disolución acuosa de HgCl₂ al 2%,
2. lavado en EtOH,
3. lavado en Et₂O.

Al cabo de 38 horas se comprueba por C.C.F. que la reacción no evoluciona.

8) Na-Hg

A) Se prepara una amalgama de Na al 2%, calentando el sodio a la llama con el mercurio.

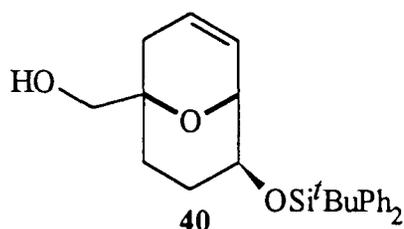
Se añade a una disolución del compuesto 34 (100 mg., 0.25 mmol.) en EtOH (1mL.). Al cabo de 24 horas se comprueba que la reacción no evoluciona por cromatografía en capa fina y se recupera el epóxido de partida.

B) Se prepara una amalgama de sodio al 12% y se repite el procedimiento A. Después de 24 horas se recupera el producto de partida.

9) DIBAL

Se disuelve el compuesto 34 (100 mg., 0.25 mmol.) en THF anhidro (0.1 mL.). Se añade DIBAL (0.75 mL., 1M en n-hexano). Se deja reaccionar durante 24 horas, pero no se observa evolución de la reacción por C.C.F.

Preparación del compuesto (1R*,5R*,6S*)-6-tercbutildifenilsiloxi-9-oxabicyclo [3.3.1] non-3-en-1-il-metanol (40).



A) A una disolución del compuesto **34** (100 mg., 0.25 mmol.) y Et_3SiH (0.061 mL., 0.37 mmol.) en THF (0.75 mL.) a -78°C se añade lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.034 mL., 0.27 mmol.). Al cabo de 20 minutos se comprueba por C.C.F. que la reacción ha terminado. Se diluye con AcOEt y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 primero y con otra disolución de NaCl . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra en el rotavapor después de filtrar. Por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) se obtiene el compuesto **40** puro (77 mg., 77%).

B) A una disolución del compuesto **34** (100 mg., 0.25 mmol.) y Et_3SiH (0.12 mL., 0.75 mmol.) en CH_2Cl_2 (0.75 mL.) a -78°C se le añade TMSOTf (0.058 mL., 0.3 mmol.). Al cabo de una hora se comprueba que la reacción ha terminado por C.C.F. y se hidroliza como en el caso anterior. Se obtiene el compuesto **40** (68 mg., 68%).

Datos físicos y espectroscópicos de 40:

Aceite.

$R_f=0.20$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

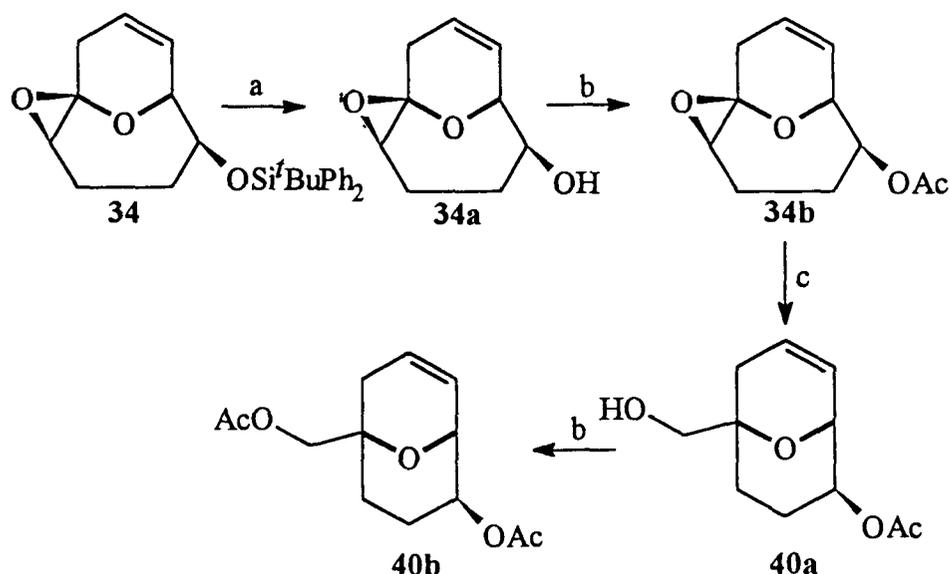
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3600, 3100, 2950, 1450, 1130, 1060.

E.M. a m/z (int. rel.): 351 [$\text{M}^+ - t\text{Bu}$, 59], 333 (11), 135 (29), 57 (13).

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.74 (m, 4H), 7.36 (m, 6H), 5.90 (ddd, $J=10.1, 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=10.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.71 (br d, $J=7.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J=14.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (dd, $J=14.0, 3.3$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (br s, 9H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 135.9 (2×d), 135.8 (2×d), 134.5 (s), 134.2 (s), 129.7 (2×d), 128.0 (d), 127.8 (2×d), 127.7 (2×d), 127.5 (d), 73.9 (d), 67.3 (d), 71.6 (t), 31.1 (t), 27.7 (t), 23.6 (t), 27.1 (3×q), 19.4 (s).

El grupo voluminoso $\text{Ph}_2^t\text{BuSiO}$ se sustituye por acetato para analizar el efecto que causa en la orientación de la reacción de apertura del epóxido hacia el compuesto reagrupado **40**.



(a) Desprotección del grupo hidroxílico en el compuesto **34**:

Se trata el compuesto **34** (200 mg., 0.5 mmol.) con Bu_4NF (144 mg., 0.55 mmol.) en THF anhidro (5 mL.) con el fin de eliminar el protector de silicio. Se diluye con AcOEt y se lava con disolución acuosa saturada de NaCl . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra a vacío después de filtrar sobre celita. Por cromatografía en columna de gel de sílice se obtiene el alcohol libre **34a** (77 mg., 92%).

(b) Acetilación del grupo hidroxílico en el compuesto **34a**:

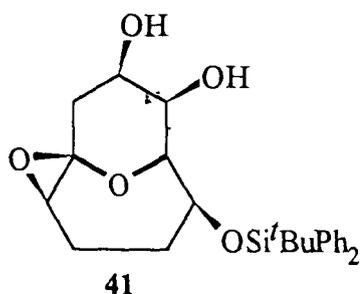
El compuesto **34a** (77 mg., 0.46 mmol.) se disuelve en CH_2Cl_2 (0.4 mL.). A esta disolución se añade Et_3N (0.19 mL., 1.38 mmol.), Ac_2O (0.07 mL., 0.69 mmol.) y una cantidad catalítica de DMAP. Al cabo de media hora se observa la desaparición del producto de partida por C.C.F., se añade agua y se extrae. Se obtiene el compuesto **34b** puro (92 mg., 95%).

(c) Apertura del epóxido en el compuesto **34b**:

Con el compuesto acetilado **34b** se lleva a cabo el mismo procedimiento descrito en el apartado A ($\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) y el producto obtenido (**40a**) se acetila para obtener el compuesto **40b** cuya estructura se comprueba mediante experimentos de $^1\text{H-R.M.N.}$ (CDCl_3) δ : 6.0 (H_3 , m), 5.9 (H_4 , m), 4.7 (H_5 , m), 4.4 (H_6 , br s), 4.0 (H_{10} , m, 2H) 2.0 ($2 \times \text{q}$).

La obtención del compuesto reagrupado **40a** confirma que el grupo protector *terc*butildifenilsilicio no es responsable de que la reacción de apertura del epóxido no se produzca en la dirección deseada.

Preparación del compuesto (1R*,2R*,6S*,7R*,8R*,9R*)-6-tercbutildifenilsiloxi-2,11-dioxatriciclo [5.3.1.0^{1,3}] undeca-8,9-diol (41).



Se disuelve el compuesto **34** (400 mg., 1 mmol.) en una mezcla (1:1) de THF:Acetona (50 mL.). Se añade a esta disolución otra de NMO (4.5 g., 33.8 mmol.) y OsO₄ (catalítico) en H₂O (25 mL.). Por C.C.F. se comprueba que al cabo de 14 horas la reacción ha terminado. Se adiciona disolución acuosa saturada de NaHSO₃ y se extrae con AcOEt varias veces. Las fases orgánicas reunidas se lavan con NaHCO₃ primero y NaCl después. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío después de filtrar sobre celita. Por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla al 50% AcOEt/n-hexano se obtiene el diol **41** puro (286 mg., 65%).

Datos físicos y espectroscópicos de 41:

Sólido cristalino. P.f.: 165-169°C.

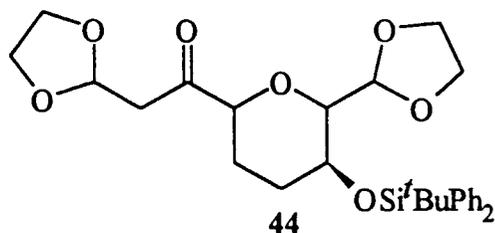
R_f=0.60, (sílica, 75% AcOEt/n-hexano)

E.M. a m/z (int. rel.): 404 [M⁺-2×OH, 1), 383 (2), 365 (13), 349 (3), 195 (26), 185 (17), 151 (7), 57 (62).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.67 (m, 4H), 7.43 (m, 6H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (br s, 2H), 2.7 (br s, 2 OH), 2.6 (dd, J=3.7, 6.2 Hz, 1H), 2.3 (dd, J=13.1, 8.0 Hz, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.6 (m, 3H), 1.07 (s, 9H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 135.8 (4×d), 133.7 (s), 133.4 (s), 130.1 (d), 129.9 (d), 127.9 (2×d), 127.8 (2×d), 96.7 (s), 84.1 (d), 82.5 (t), 71.2 (d), 68.2 (d), 68.0 (d), 60.0 (d), 35.4 (t), 28.2 (t), 28.2 (3×q), 22.7 (t).

Preparación del compuesto 1-(5'-*terc*butildifenilsiloxi-6'-[1,3] dioxolan-2''-il-tetrahidropiran-2''-il)-2-[1,3] dioxolan-2'''-il-etanona (44).



Dos procedimientos diferentes proporcionan la cetona 44:

A) Se disuelve el compuesto 34 (200 mg., 0.5 mmol.) en una disolución (2:1) de CH₂Cl₂:MeOH (5 mL.) a -78°C y se burbujea O₃ en el seno de la disolución hasta que ésta toma coloración azul. Se añade entonces Me₂S (0.3 mL., 4 mmol.), para reducir el ozónido que se debe haber formado. Después de agitar durante una hora se concentra al vacío para eliminar el disolvente y se adiciona benceno (5 mL.) al residuo. Se añade a esa disolución etilenglicol (0.11 mL., 2 mmol.) y CSA en cantidades catalíticas. Se refluja durante 24 horas a 80°C separando el agua producida en la reacción mediante un "Dean-Stark". A continuación se concentra a vacío para eliminar el benceno y el residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice para obtener la cetona 44 pura (22.5 mg., 8%).

En la ozonolisis se utilizan indicadores del tipo SUDAN RED 7 B ó SUDAN III (Fluka) que señalan el final de la reacción, pero también en esos casos los rendimientos son bajos.

B) Se disuelve el compuesto 41 (200 mg., 0.46 mmol.) en una mezcla de THF, MeOH y H₂O en unas proporciones 2:2:1 (4.6 mL.) y se añade NaIO₄ (148 mg., 0.68 mmol.). Se deja reaccionar durante 20 horas. Al finalizar la reacción, se filtra y se concentra al vacío para eliminar el disolvente. Ese residuo se trata como en el caso anterior con etilenglicol y CSA en benceno a reflujo eliminando el agua producida del mismo modo. El rendimiento global coincide con el obtenido en el apartado A.

Datos físicos y espectroscópicos de 44:

Aceite.

R_f=0.45, (sílica, 50% AcOEt/n-hexano)

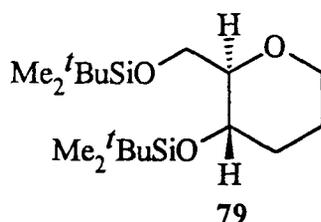
I.R. (cm.⁻¹, CDCl₃): 2931, 2890, 1742, 1392, 1362, 1264, 1112.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 5.2 (m, 2H), 4.9 (dd, J=4.6, 4.6 Hz, 1H), 4.6 (ddd, J=5.4, 5.4, 3.2 Hz, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 8H), 2.6 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.6 (m, 4H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 168.4 (s), 136.2 (2xd), 136.1 (2xd), 134.2 (s), 133.4 (s), 129.6 (2xd), 127.5 (4xd), 104.4 (d), 101.3 (d), 101.0 (d), 74.3 (d), 72.2 (d), 65.2 (t), 65.0 (t), 64.9 (t), 64.5 (t), 39.9 (t), 29.2 (t), 27.2 (t), 26.9 (3xq), 19.4 (s).

CAPITULO II:

Preparación del compuesto (2R,3S)-3-tercbutildimetilsililoxi-2-tercbutildimetilsililoximetil-tetrahidropirano (79).



En un balón flameado y bajo atmósfera de argón se introduce el compuesto **78** (805 mg., 6.1 mmol.) disuelto en CH₂Cl₂ (6.1 mL.), imidazol (1.0 g., 15.4 mmol.) y finalmente ^tBuMe₂SiCl (2.0 g., 13.5 mmol.). Al cabo de 36 horas la reacción ha terminado. Se añade agua y se extrae con CH₂Cl₂, se concentra la fase orgánica una vez que se ha secado sobre MgSO₄ y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/n-hexano) para obtener el compuesto **79** puro (2.0 g., 95%).

Datos físicos y espectroscópicos de 79:

Aceite.

R_f=0.8 (sílica, 5% AcOEt/n-hexano).

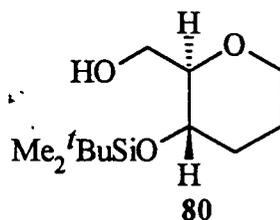
I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 2950, 2930, 2867, 1482, 1245, 1099, 1073, 1026, 960.

E.M. a m/z (int. rel.): 245 [M⁺-2×^tBu, 39], 231 (34), 214 (10), 189 (10), 171 (14), 57 (51).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 3.89 (m, 2H), 3.68 (dd, J=11.1, 5.9, 1H), 3.48 (ddd, J=10.4, 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.31 (ddd, J=11.1, 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J=6.9, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J=12.3, 8.2, 3.1 Hz, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.41 (ddd, J=12.1, 6.6, 5.4 Hz; 1H), 0.88 (s, 18H), 0.04 (s, 6H), 0.00 (s, 6H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 84.0 (d), 67.8 (t), 67.4 (d), 64.0 (t), 33.9 (t), 26.4 (3×q), 26.1 (3×q), 25.9 (t), 10.9 (s), 10.8 (s), -2.6 (q), -3.8 (q), -4.5 (q), -4.6 (q).

Preparación del compuesto (2R,3S)-(3-*tert*butildimetilsililoxi-tetrahidropiran-2-ilo)metanol (80).



El compuesto 79 (2.2 g., 6 mmol.) se disuelve en una mezcla THF:H₂O (1:1) (25 mL.) se enfría a 0°C. Se añade gota a gota F₃CCO₂H (3.3 mL., 42 mmol.) en un período de tiempo 5 minutos, se neutraliza la mezcla con NaHCO₃ sólido y se concentra en el rotavapor para eliminar el THF y extraer con CH₂Cl₂. El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano) para obtener el compuesto 80 puro (1.60 g., 90%).

Datos físicos y espectroscópicos de 80:

Aceite.

R_f=0.6 (sílice, 30% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵=+50.9 (c=1.60, CHCl₃).

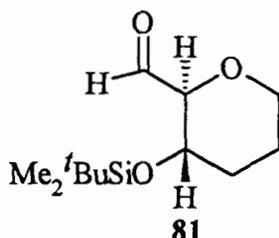
I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 2952, 2930, 2858, 1472, 1253, 1099, 1073, 1026, 960.

E.M. (int. rel.): 245 [M⁺-^tBu, 0.8], 215 (0.6), 189 (4.6), 171 (2.4), 145 (6.6), 107 (5.4), 97 (14), 75 (70.7).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 3.91 (dddd, J=11.2, 3.8, 2.0, 1.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, J=11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, J=11.4, 5.9 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J=10.6, 9.1, 4.7 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.03 (ddd, J=8.8, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 2.58 (br s, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 83.1 (d), 67.9 (t), 67.8 (d), 63.1 (t), 33.6 (t), 26.1 (3×q), 25.8 (t), 10.8 (s), -3.7 (q), -4.0 (q).

Preparación del compuesto (2S,3S)-3-tercbutildimetilsiloxi-tetrahidropiran-2-carbaldehído (81).



En un matraz flameado bajo atmósfera de argón se introduce el compuesto **80** (1.41 g., 5.88 mmol.), DMSO (3.9 mL., 55 mmol.), Et₃N (5.7 mL., 41 mmol.) y CH₂Cl₂ (23 mL.). Se enfría la disolución a 0°C y se añade SO₃·py (3.74 g., 23 mmol.). Al cabo de 4 horas se diluye con 50 mL. de CH₂Cl₂ y se adicionan 20 mL. de disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae la mezcla con CH₂Cl₂ (2x50 mL.), se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/n-hexano) se obtiene el compuesto carbonílico **81** puro (1.2 g., 84%).

El compuesto **80** se oxida en condiciones de Swern (ver preparación del compuesto **112**) y con PCC (ver preparación del compuesto **30a**) pero los rendimientos son muy bajos y se obtiene gran cantidad de subproductos.

Datos físicos y espectroscópicos de 81:

Aceite.

R_f=0.4 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵=+58.8 (c=0.67, CHCl₃).

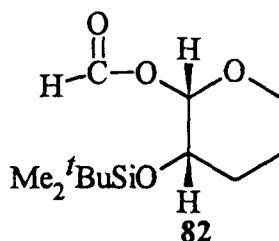
I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 2950, 2858, 1738, 1472, 1406, 1253, 1100, 1079, 1026, 960.

E.M. a m/z (int. rel.): 215 [M⁺-COH, 17], 187 (100), 185 (59), 173 (5.7).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 8.38 (s, COH), 3.95 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J=9.2, 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.35 (ddd, J=11.4, 6.6, 3.9 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 199.9 (s), 85.9 (d), 68.2 (d), 67.7 (t), 33.9 (t), 26.1 (3×q), 24.8 (t), 10.8 (s), -3.7 (q), -4.6 (q).

Preparación del compuesto (2S,3S)-formiato de 3-*terc*butildimetilsililoxi-tetrahidropiran-2-il (82).



El aldehído **81** (238 mg., 1 mmol.) se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL.) y se enfría a 0 °C. Se añade a la disolución MCPBA (1.4 g., 4 mmol., MERCK 75%) y al cabo de 2.5 horas se adiciona disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ para reducir el exceso de perácido. Después de 30 minutos se añade disolución acuosa 3M de NaOH y se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄ y se concentran en el rotavapor. Por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/n-hexano) se obtiene el compuesto **82** puro (180 mg., 76%).

Datos físicos y espectroscópicos de 82:

Aceite.

R_f=0.46 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano)

[α]_D²⁵=+17.7 (c=0.94, CHCl₃).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 2948, 2860, 1731, 1208, 1172, 1150, 1079, 838.

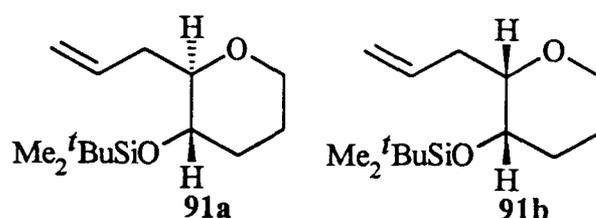
E.M. a m/z (int. rel.): 215 [M⁺-CO₂H, 17.6], 214 (8.1), 203 (4.7), 185 (1.4), 171 (2.2), 157 (100), 129 (71.9), 101 (27.9).

E.M. (A.R.) calculada para C₁₁H₂₃O₂Si (M⁺-CO₂H): 215.14673, observada: 215.14336.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 8.12 (s, CO₂-H), 5.63 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J=11.4, 7.7, 3.3 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J=11.4, 3.6, 3.2 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J=8.0, 4.5, 3.1 Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 160.1 (d), 96.1 (d), 67.5 (d), 64.5 (t), 29.1 (t), 26.1 (3×q), 21.8 (t), 18.4 (s), -4.40 (2×q).

Preparación de los compuestos (2S/2R,3S)-2-alil-3-*tert*butildimetilsililoxi-tetrahidropirano (91a/91b).



Se disuelve el compuesto **82** (130 mg., 0.5 mmol.) en CH_2Cl_2 (5 mL.), se añade aliltrimetilsilano (0.11 mL., 0.75 mmol.) y se enfría a 0°C . Se adiciona TiCl_4 (0.5 mmol., 1M en CH_2Cl_2) y al cabo de 15 minutos se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL.) y se añade NaHCO_3 en disolución acuosa saturada (5 mL.). Se extrae con CH_2Cl_2 y después de secar y concentrar la fase orgánica, se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/n-hexano) para obtener la mezcla de epímeros **91a:91b** en proporciones 1:3 (60 mg., 50%). La separación de los epímeros se realiza por cromatografía en columna Lobar recogiendo fracciones de 2.5 mL. y eluyendo con una mezcla al 2.5% de AcOEt/n-hexano.

Esta reacción se repite a -20°C utilizando diferentes ácidos de Lewis y dejando reaccionar durante 15 minutos siguiendo siempre el mismo procedimiento.

Acido de Lewis	91a:91b	Rendimiento (%)
SnCl_4	4.8:1	93
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	3.4:1	87
TiCl_4	3:1	85
TMSOTf	2:1	68

Datos físicos y espectroscópicos de 91a:

Aceite.

$R_f=0.62$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=+7.27$ ($c=1.54$, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2959, 2930, 2856, 1463, 1436, 1367, 1254, 1208, 1219, 1096, 1069, 1022, 1006, 918.

E.M. a m/z (int. rel.): 241 [M^+ -CH₃, 0.5], 215 (4.6), 199 (38.5), 158 (1.1), 145 (28.8), 131 (6.4), 75 (80.4).

E.M. (A.R.) calculada para C₁₃H₂₅O₂Si (M^+ -CH₃): 241.16238, observada: 241.16584.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 5.90 (dddd, J=17.2, 10.2, 7.2, 6.4 Hz, 1H), 5.10 (ddd, J=17.2, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J=10.2, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (dddd, J=11.3, 4.0, 2.0, 1.8 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=11.4, 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (ddd, J=8.7, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 2.58 (dddd, J=14.6, 6.1, 3.0, 1.6, 1.4 Hz, 1H), 2.12 (dddd, J=14.6, 7.3, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.88 (m, 9H), 0.07 (m, 6H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 136.0 (d), 116.8 (t), 82.7 (d), 71.3 (d), 68.3 (t), 37.0 (t), 34.0 (t), 26.2 (3×q), 26.1 (t), 18.3 (s), -3.51 (2×q).

Datos físicos y espectroscópicos de 91b:

Aceite.

R_f=0.60 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵=-10.8 (c=0.63, CHCl₃).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 2953, 2929, 2856, 1463, 1363, 1254, 1223, 1096, 1022, 956, 919.

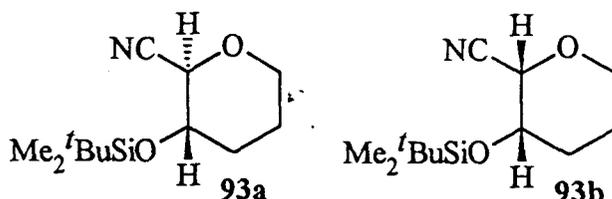
E.M. a m/z (int. rel.): 241 [M^+ -CH₃, 0.7], 215 (5.8), 199 (43), 181 (2.3), 157 (10.3), 145 (33.7).

E.M. (A.R.) calculada para C₁₃H₂₅O₂Si (M^+ -CH₃): 241.16238, observada: 241.16109.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 5.84 (dddd, J=17.1, 10.2, 7.0, 6.9 Hz, 1H), 5.09 (dddd, J=17.2, 3.3, 3.3, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (ddd, J=10.2, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 3.95 (dddd, J=11.3, 4.0, 2.2, 1.9 Hz, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.43 (ddd, J=11.6, 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=8.1, 5.3, 1.4 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J=14.4, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J=14.4, 6.8, 5.6 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.66 (s, 6H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 136.0 (d), 116.8 (t), 80.2 (d), 68.1 (t), 67.7 (d), 36.7 (t), 31.7 (t), 26.3 (3×q), 21.0 (t), 18.6 (s), -4.00 (q), -4.4 (q).

Preparación de los compuestos (2R/2S,3S)-3-*terc*butildimetilsililoxi-tetrahidropiran-2-carbonitrilo (93a/93b).



El procedimiento seguido es el mismo que para la preparación de los compuestos 91a/91b utilizando las siguientes cantidades de reactivos: 82 (90 mg., 0.35 mmol.), trimetilsililcarbonitrilo (170 μ L., 1.4 mmol.), CH_2Cl_2 (3.5 mL.) y SnCl_4 (0.42 mmol., 1M en CH_2Cl_2) a -20°C . Se obtienen los compuestos 93a y 93b en proporciones 1.5:1 (84 mg., 92%).

Datos físicos y espectroscópicos de 93a:

Aceite.

$R_f=0.43$ (sílica, 2.5% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=+26.9^\circ$ ($c=1.35$, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2955, 2931, 2859, 1255, 1224, 1205, 1133, 1110, 1023, 954, 951.

E.M. a m/z (int. rel.): 226 [M^+-CH_3 , 0.2], 215 (1.3), 199 (5), 185 (6.5), 184 (43.3), 157 (100), 129 (48), 127 (22), 126 (2), 114 (23), 113 (2.8).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{SiN}$ (M^+-CH_3): 226.12633, observada: 226.12454.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 3.97 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.92 (dddd, $J=11.6, 4.1, 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J=8.8, 7.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J=11.6, 9.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 117.8 (s), 71.8 (d), 68.7 (d), 67.8 (t), 32.1 (t), 26.0 (3 \times q), 23.5 (t), 18.3 (s), 4.10 (q), -4.50 (q).

Datos físicos y espectroscópicos de 93b:

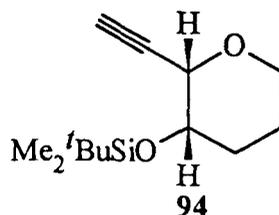
Aceite.

$R_f=0.41$ (sílica, 2.5% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=-51.1$ ($c=0.71$, CHCl_3).

I.R. (cm. ⁻¹ , CHCl ₃):	2954, 2931, 2859, 1260, 1214, 1096, 994.
E.M. a m/z (int. rel.):	226 [M ⁺ -CH ₃ , 0.1], 215 (1.7), 184 (22.6), 129 (33), 84 (16.4).
E.M. (A.R.) calculada para	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ SiN (M ⁺ -CH ₃): 226.12633, observada: 226.12720.
¹ H-R.M.N. (CDCl ₃) δ:	4.61 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J=11.8, 3.3 1.9 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J=11.8, 11.6, 2.4 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).
¹³ C-R.M.N. (CDCl ₃) δ:	116.4 (s), 70.9 (d), 66.9 (d), 64.6 (t), 29.9 (t), 26.0 (3×q), 23.9 (t), 18.3 (s), 4.20 (q), -4.50 (q).

Preparación del compuesto (2S,3S)-2-etinil-3-*terc*butildimetilsililoxi-tetrahidropirano (94).



El compuesto **82** (50 mg., 0.2 mmol.) se trata en las mismas condiciones descritas para los compuestos anteriores, con SnCl₄ (0.24 mmol., 1M en CH₂Cl₂) y trimetilsililacetileno (56 μL., 0.4 mmol.) en CH₂Cl₂ (2 mL.) a -20°C, durante 15 minutos. Después de neutralizar con disolución acuosa de NaHCO₃ y extraer, se cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto **94** puro (27 mg., 60%).

Datos físicos y espectroscópicos de 94:

Aceite.

R_f=0.51 (sílica, 2.5% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵=-79.1° (c=0.46, CHCl₃).

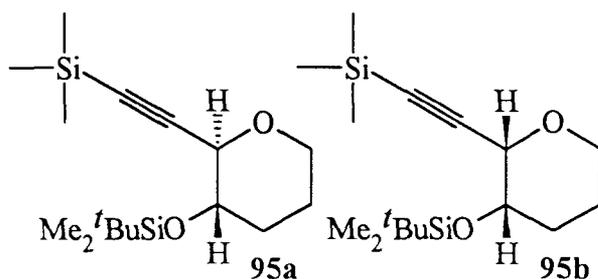
I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 2955, 2930, 2857, 1255, 1220, 1119, 1076, 1023, 996.

E.M. a m/z (int. rel.): 215 [M⁺-C₂H, 33], 183 (10), 141 (29.4), 101 (33.3), 73 (100), 57 (26.9).

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 4.48 (dd, $J=4.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J=11.4, 10.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J=9.0, 4.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.59 (dddd, $J=11.5, 4.3, 3.4, 0.9$ Hz, 1H), 2.44 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, d, $J=2.2$ Hz, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 80.3 (s), 75.7 (s), 70.8 (d), 68.5 (d), 63.2 (t), 29.5 (t), 26.2 (3 \times q), 24.2 (t), 18.5 (s), 4.20 (q), 4.30 (q).

Preparación de los compuestos (2R/2S,3S)-3-*terc*butildimetilsiloxi-2-trimetilsilil-etinil-tetrahidropirano (95a/95b).



La mezcla de compuestos **95a/95b** se obtiene siguiendo el mismo procedimiento descrito para los compuestos anteriores, utilizando el formiato **82** (85 mg., 0.33 mmol.), bistrimetilsililacetileno (0.22 mL., 0.99 mmol.), SnCl_4 (0.5 mmol., 1M en CH_2Cl_2) y CH_2Cl_2 (3.3 mL.). La temperatura de reacción es -20°C y el tiempo 20 minutos. Se obtiene la mezcla de epímeros **95a/95b** en proporciones 2:1 (75 mg., 74%). La separación se hace por cromatografía en columna Lobar (2.5% AcOEt/n-hexano) y recogiendo fracciones de 2 mL.

Datos físicos y espectroscópicos de 95a:

Aceite.

$R_f=0.46$ (sílica, 2.5% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=+34.6^\circ$ ($c=0.43$, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2955, 2931, 1252, 1126, 1106, 1088, 1030, 950.

E.M. a m/z (int. rel.): 312 [M^+ , 0.1], 298 (0.1), 297 (0.6), 255 (21.6), 169 (8.1), 145 (0.7).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}_2$ (M^+): 312.19409, observada: 312.19396.

$^1\text{H-R.M.N. (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.91 (dddd, $J=11.4, 3.1, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J=9.7, 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J=11.4, 10.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

$^{13}\text{C-R.M.N. (CDCl}_3\text{)} \delta$: 104.2 (s), 91.0 (s), 74.1 (d), 70.8 (d), 67.6 (t), 33.1 (t), 26.2 (3 \times q), 24.8 (t), 18.5 (s), 0.22 (3 \times q), -4.0 (q), -4.1 (q).

Datos físicos y espectroscópicos de 95b:

Aceite.

$R_f=0.50$ (silica, 2.5% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=-14.4^\circ$ ($c=1.35$, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2956, 2930, 2857, 1252, 1210, 1122, 1072, 898.

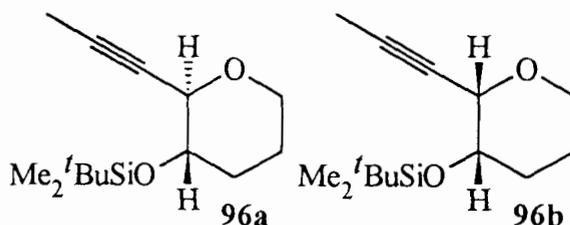
E.M. (int. rel.): 312 [M^+ , 0.8], 311 (8), 255 (5), 169 (2), 101 (2.8).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si (M}^+ \text{-}^t\text{Bu)}$: 255.21442, observada: 255.21454.

$^1\text{H-R.M.N. (CDCl}_3\text{)} \delta$: 4.42 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J=11.6, 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J=8.0, 4.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.57 (dddd, $J=11.4, 5.0, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C-R.M.N. (CDCl}_3\text{)} \delta$: 102.4 (s), 92.3 (s), 71.5 (d), 68.4 (d), 64.1 (t), 29.9 (t), 26.1 (3 \times q), 23.6 (t), 18.4 (s), 0.3 (3 \times q), -4.2 (2 \times q).

Preparación de los compuestos (2R/2S,3S)-3-tercbutildimetilsililoxi-2-prop-1-ynil-tetrahidropirano (96a/96b).



Se realiza la reacción siguiendo el mismo procedimiento que en los casos anteriores, utilizando el compuesto **82** (50 mg., 0.2 mmol.), 1-trimetilsilil-1-propino (59 μ L., 0.4 mmol.) y CH_2Cl_2 (2 mL.). Cuando se utiliza el SnCl_4 se obtiene únicamente el epímero **2R** en un rendimiento del 60%. Cuando se utiliza el TiCl_4 se obtiene una mezcla de epímeros **96a/96b** en proporciones 2:1 y en un rendimiento del 81%. La separación de los epímeros se hace por cromatografía en columna Lobar (5% AcOEt/n-hexano).

Datos físicos y espectroscópicos de **96a**:

Aceite.

R_f=0.63 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=+31.4^\circ$ (c=1, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2929, 2856, 1374, 1251, 1220, 1210, 1129, 1083, 1031, 966.

E.M. a m/z (int. rel.): 253 [M^+ , 0.1], 240 (0.2), 239 (0.9), 198 (10.6), 179 (5.4), 169 (18.2), 155 (16.3), 100 (2).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 253.16238, observada: 215.16436.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 3.89 (dddd, J=11.4, 4.3, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J=7.9, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 3.55 (ddd, J=9.5, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J=11.4, 10.6, 3.1 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.84 (d, J=2.1 Hz, CH_3), 1.62 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 82.1 (s), 78.1 (s), 73.8 (d), 71.3 (d), 67.3 (t), 32.9 (t), 26.1 (3 \times q), 24.9 (t), 18.5 (s), 3.98 (q), 4.20 (q), -4.30 (q).

Datos físicos y espectroscópicos de **96b**:

Aceite.

R_f=0.65 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-77.7^\circ$ (c=0.53, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2953, 2930, 2856, 1463, 1355, 1253, 1220, 1210, 1128, 1091, 1024, 982.

E.M. a m/z (int. rel.): 253 [M^+ , 21.4], 228 (0.4), 197 (15.7), 196 (3.2), 169 (40.3), 154 (8.1).

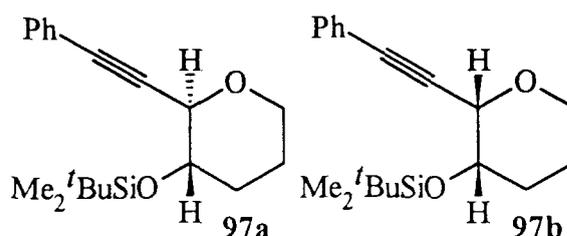


E.M. (A.R.) calculada para $C_{11}H_{23}O_2Si$ (M^+): 253.16238, observada: 253.15983.

1H -R.M.N. ($CDCl_3$) δ : 4.38 (dd, $J=4.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J=11.5, 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.74 (ddd, $J=8.1, 4.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.54 (dddd, $J=11.4, 4.8, 3.9, 0.9$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J=2.2$ Hz, CH_3), 1.76 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. ($CDCl_3$) δ : 83.5 (s), 75.9 (s), 71.3 (d), 68.9 (d), 63.9 (t), 29.9 (t), 26.2 ($3\times q$), 23.7 (t), 18.6 (s), 4.00 (q), 4.30 ($2\times q$).

Preparación de los compuestos (2R/2S,3S)-3-*tert*butildimetilsiloxi-2-feniletinil-tetrahidropirano (97a/97b).



La reacción se realiza como en los casos anteriores, utilizando como producto de partida el compuesto **82** (60 mg., 0.23 mmol.) y los reactivos: feniltrimetil-sililacetileno (168 μ L., 0.92 mmol.), CH_2Cl_2 (2.3 mL.) y $SnCl_4$ (0.23 mmol., 1M en CH_2Cl_2) a $-20^\circ C$. Se obtiene la mezcla de epímeros **97a/97b** en proporciones 3.4/1y con un rendimiento del 65%. La separación de los epímeros se realiza por cromatografía utilizando un equipo de HPLC descrito en las técnicas instrumentales (5% AcOEt/n-hexano, flujo: 2.5 mL./min.).

Datos físicos y espectroscópicos de 97a:

Aceite.

$R_f=0.44$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=+38.1^\circ$ ($c=0.53$, $CHCl_3$).

I.R. (cm^{-1} , $CHCl_3$): 2929, 2856, 1252, 1212, 1129, 1085, 1030, 947.

E.M. a m/z (int. rel.): 316 [M^+ , 0.5], 301 (1.3), 259 (100), 241 (2.9), 159 (25.4).

E.M. (A.R.) calculada para $C_{19}H_{28}O_2Si$ (M^+): 316.18586, observada: 316.18665.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 4.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J=11.4, 3.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J=9.2, 7.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.45 (ddd, $J=11.2, 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.09 (dddd, $J=8.0, 7.7, 4.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.92 (br s, 9H), 0.13 (s, 6H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 131.7 (2 \times d), 128.2 (d), 128.1 (2 \times d), 122.8 (s), 87.5 (s), 85.5 (s), 73.7 (d), 70.6 (d), 67.1 (t), 32.5 (t), 29.7 (t), 25.8 (3 \times q), 18.1 (s), 4.40 (q), -4.50 (q).

Datos físicos y espectroscópicos de 97b:

Aceite.

Rf=0.47 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -49^\circ$ ($c=0.17$, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2928, 2855, 2358, 2343, 1256, 1228, 1122, 1072.

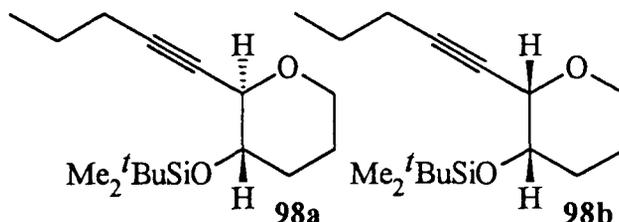
E.M. a m/z (int. rel.): 316 [M^+ , 0.4], 259 (100), 241 (3), 231 (8.5), 159 (31.1), 129 (38.9), 101 (63.6).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ (M): 316.18586, observada: 316.18445.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.47 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 4.68 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J=11.6, 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.85 (ddd, $J=9.0, 4.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.63 (ddd, $J=11.1, 4.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H) 0.10 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 131.7 (2 \times d), 128.2 (d), 128.1 (2 \times d), 123.1 (s), 87.2 (s), 85.8 (s), 71.2 (d), 68.4 (d), 63.4 (t), 29.5 (t), 29.3 (t), 25.9 (3 \times q), 23.6 (s), 4.60 (2 \times q).

Preparación de los compuestos (2R/2S,3S)-3-tercbutildimetilsiloxi-2-pent-1-ino tetrahidropirano (98a/98b).



La reacción se realiza en las mismas condiciones descritas para los compuestos 97a/97b. Se obtiene la mezcla de los compuestos 98a/98b en proporciones 3.5:1 y con un rendimiento del 64%.

Datos físicos y espectroscópicos de 98a:

Aceite.

$[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$ ($c=0.17$, CHCl_3).

$R_f=0.83$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2958, 2930, 2857, 1463, 1251, 1128, 1105, 1083, 1029, 961.

E.M. a m/z (int. rel.): 282 [M^+ , 0.4], 267 (0.88), 225 (68.4), 215 (1.4), 197 (11.5), 171 (8.9), 101 (100).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+): 282.20151, observada: 282.20174.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 3.90 (dddd, $J=11.4, 4.4, 4.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J=8.8, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J=9.3, 7.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J=11.2, 10.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J=7.2, 7.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.00 (dddd, $J=12.6, 7.5, 4.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 0.98 (dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, 3H), 0.90 (br s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 86.7 (s), 78.4 (s), 73.4 (d), 70.8 (d), 66.8 (t), 32.4 (t), 25.8 (3xq), 24.3 (t), 21.9 (t), 20.8 (t), 13.6 (s), 4.50 (q), 4.60 (2xq).

Datos físicos y espectroscópicos de 98b:

Aceite.

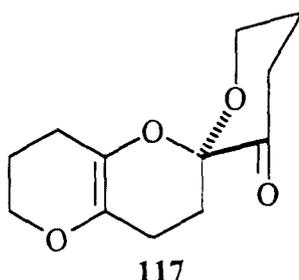
$R_f=0.85$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$ (c=0.05, CHCl₃).

- I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 2958, 2857, 1463, 1252, 1252, 1113, 1073, 1023, 981.
- E.M. a m/z (int. rel.): 267 [M⁺-CH₃, 0.94], 225 (53.4), 207 (08), 197 (8.2), 183 (6.14), 169 (1.8), 139 (1.5), 129 (17), 101 (59).
- E.M. (A.R.) calculada para C₁₅H₂₇O₂Si (M⁺): 282.20151, observada: 282.19677.
- ¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 4.45 (dd, J=4.2, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J=11.5, 10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J=8.8, 4.2, 4.0 Hz, 1H), 3.55 (ddd, J=11.5, 5.0, 3.8 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J=7.0, 7.0, 2.0 Hz, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.00 (dd, J=7.4, 7.3 Hz, H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).
- ¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 87.8 (2×s), 70.8 (d), 68.5 (d), 63.0 (t), 29.3 (t), 25.7 (3×q), 23.6 (t), 22.1 (t), 20.8 (t), 18.1 (s), 13.5 (q), 4.65 (2×q).

CAPITULO III.

Preparación del compuesto (±)-espiro-2,3,4,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b]-pirano-2,2'-tetrahidropiran-3'-ona (117).



Una disolución de cloruro de oxalilo (6 mL., 69 mmol.) en CH_2Cl_2 seco (153 mL.) se enfría a -78°C y se añade DMSO (14.6 mL., 207 mmol.). Después de 10 minutos de agitación se adiciona el derivado tosilado **115** (6.2 g., 23 mmol.) disuelto en CH_2Cl_2 (77 mL.) a -78°C y la mezcla se agita a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación se añade Et_3N (48 mL., 345 mmol.) y se mantiene durante 36 horas con agitación constante a temperatura ambiente. Una vez que se comprueba que la reacción finaliza por cromatografía en capa fina, se añaden 50 mL. de agua y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente en el rotavapor para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/n-hexano) para obtener el compuesto **117** puro (1.95 g., 76%).

Datos físicos y espectroscópicos de 117:

Sólido amorfo.

$R_f=0.55$ (sílica, 10 % AcOEt/n-hexano)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3026, 2956, 2929, 2359, 1732, 1445, 1234, 1155, 1083, 1004, 976.

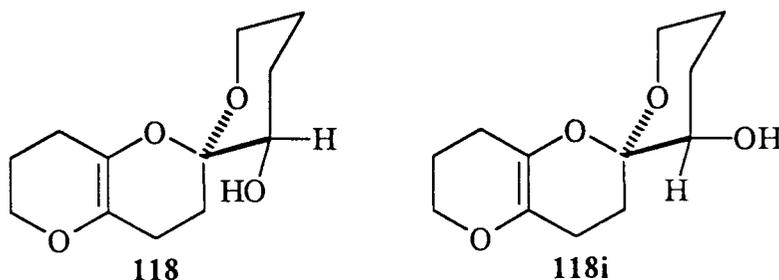
E.M. a m/z (int. rel.): 223 [M^+ , 13], 196 (4), 154 (34), 126 (15), 113 (11), 84 (2).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (M^+): 224.10486, observada 224.10391.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 4.15 (ddd, $J=12.1, 11.5, 3$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J=10.5, 4.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.80 (ddd, $J=11.4, 6.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.70 (dddd, $J=11.4, 4.9, 1.8, 1.8$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=14.2, 13.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.45 (dddd, $J=14.2, 4.6, 2.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.14 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.81 (ddd, $J=13.4, 6.6, 1.7$ Hz, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 203 (s), 134.2 (s), 128.0 (s), 96.9 (s), 65.9 (t), 60.5 (t), 36.1 (t), 29.1 (t), 25.7 (t), 23.3 (t), 23.2 (t), 19.9 (t).

Preparación de los compuestos (2R*,3'R*/3'S*)-espiro-2,3,4,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] pirano-2,2'-tetrahidropiran 3'-ol (118/118i).



A) A una disolución de la cetona **117** (700 mg., 2.43 mmol.) en MeOH (24.3 mL.) a 0°C se añade NaBH_4 (136 mg., 4.86 mmol.). Después de 30 minutos se añaden 20 mL. de agua, se concentra en el rotavapor y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre MgSO_4 y el residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) para obtener únicamente el alcohol **118** (686 mg., 97%).

B) La cetona **117** (100 mg., 0.34 mmol.) se disuelve en THF seco (3 mL.) y se enfría la disolución a 0°C. Se añade entonces $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (0.34 mmol., dispersión 1M en THF) y al cabo de 30 minutos se comprueba por C.C.F. que la reacción ha terminado. Se obtiene el compuesto **118** puro (98 mg., 95%).

C) La cetona **117** (100 mg., 0.34 mmol.) se disuelve en CH_2Cl_2 y se añade DIBAL (1.36 mmol., disolución 1M en n-hexano) a 0°C. Después de 6 horas la reacción ha terminado por C.C.F. y se adiciona lentamente MeOH y disolución acuosa 3M de NaOH. Se obtiene una mezcla 1:4 de los compuestos **118** y **118i** (82 mg., 80%).

D) A una disolución de la cetona **117** (100 mg., 0.34 mmol.) en CH_2Cl_2 (3.4 mL.) se le añade Li-selectride a -78 °C. Al cabo de 5 horas se comprueba por C.C.F. que la reacción ha finalizado y se añade agua. Se extrae la mezcla con éter y, por el procedimiento habitual de secado y purificación, se obtiene la mezcla de epímeros **118** y **118i** (76 mg., 74%) que se separan por cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano).

El compuesto **118i** se bencila para resolver su estructura por experimentos de R.M.N.

Datos físicos y espectroscópicos de 118:

Sólido amorfo.

R_f=0.40 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3577, 3016, 2949, 2852, 1226, 1208, 1169, 1157, 1093, 1059, 1038, 992, 956.

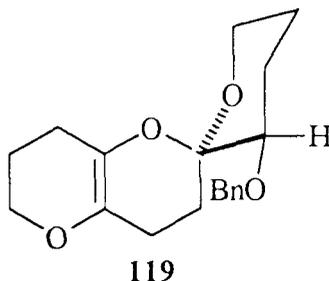
E.M. a m/z (int. rel.): 226 [M⁺, 100], 208 (37), 180 (3.0), 163 (13), 150 (18), 136 (17), 126 (35), 114 (69), 87 (34).

E.M. (A.R.) calculada para C₁₂H₁₈O₄ (M⁺): 226.12051, observada 226.12133.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 3.93 (ddd, J=11.5, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.80 (ddd, J=12.0, 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J=11.5, 3.0, 2.7 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.45 (dddd, J=14.2, 4.6, 2.6, 1.9 Hz, 1H), 2.14 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.70 (m, 3H), 1.27 (m, 1H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 133.4 (s), 127.7 (s), 96.5 (s), 71.6 (d), 65.4 (t), 60.5 (t), 28.3 (t), 27.7 (t), 25.2 (t), 22.9 (t), 19.7 (t), 19.6 (t).

Preparación del compuesto (2R*,3'R*)-espiro-2,3,4,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b]-pirano-2,2'-tetrahidro-3'-benciloxi-pirano (119).

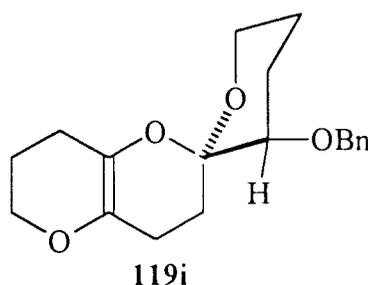


A una suspensión de NaH (117 mg., 60% dispersión en aceite, 2.9 mmol.), en THF (20 mL.) a 0°C se añade el compuesto 118 (600 mg., 2.65 mmol.), en THF (6 mL.), BnBr (0.35 mL., 2.9 mmol.) y una cantidad catalítica de TBAI. La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y al finalizar la reacción por C.C.F. se añade agua (3 mL.), se concentra para eliminar el THF y se extrae con éter (3x50 mL.). El extracto se seca sobre MgSO₄ y se concentra en el rotavapor, después de filtrar para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano). Se obtiene el compuesto 119 puro (717 mg., 85%).

Datos físicos y espectroscópicos de 119:

	Aceite.
	R _f =0.65 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).
I.R. (cm. ⁻¹ , CHCl ₃):	2954, 2881, 2359, 1599, 1454, 1273, 1227, 1175, 1069, 987.
E.M. a m/z (int. rel.):	316 [M ⁺ , 17.4], 263 (2), 187 (0.5), 154 (14).
E.M. (A.R.) calculada para	C ₁₉ H ₂₄ O ₄ (M ⁺): 316.16746, observada 316.16710.
¹ H-R.M.N. (CDCl ₃) δ:	7.31 (m, 5H), 4.68 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.81 (ddd, J=11.1, 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.26 (dd, J=8.2, 8.0 Hz, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.91 (m, 5H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 2H).
¹³ C-R.M.N. (CDCl ₃) δ:	138.7 (s), 133.6 (s), 128.7 (2×d), 128.6 (2×d), 128.4 (s), 128.1 (d), 96.5 (s), 78.7 (d), 71.6 (t), 65.8 (t), 60.8 (t), 28.3 (t), 25.7 (t), 23.9 (t), 23.4 (t), 23.3 (t), 20.3 (t).

Preparación del compuesto (2R*,3'S*)-espiro- 2,3,4,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b]-pirano-2,2'-tetrahydro-3'-benciloxi-pirano (119i).



Se trata el compuesto **118i** en las condiciones de bencilación descritas para el alcohol **118** y se obtiene el compuesto **119i** en un rendimiento del 96%.

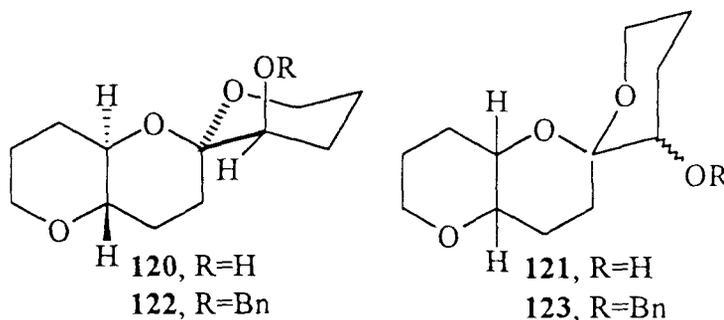
Datos físicos y espectroscópicos de 119i:

	Aceite.
	R _f =0.68 (sílica, 20% AcOEt/n-hexano).
I.R. (cm. ⁻¹ , CHCl ₃):	2952, 2874, 2363, 1231, 1178, 1046, 987.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.34 (m, 5H), 4.62 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.88 (ddd, $J=10.2, 5.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.68 (ddd, $J=11.0, 3.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J=2.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.55 (m, 2H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 138.2 (s), 134.2 (s), 128.7 (2 \times d), 128.4 (2 \times d), 128.0 (d), 127.9 (s), 96.5 (s), 75.1 (d), 71.6 (t), 65.8 (t), 61.7 (t), 28.4 (t), 23.4 (t), 23.3 (t), 22.4 (t), 20.3 (t), 20.2 (t).

Preparación de los compuestos (2R*,4aS*,8aR*,3'R*)-espiro-perhidropirano [3,2-b] pirano-2,2'-tetrahidropirano-3'-ol (120), espiro-2,4,8-perhidropirano [3,2-b]-pirano-2,2'-tetrahidropirano-3-ol (121) y sus derivados bencilados (2R*,4aS*,8aR*,3'R*)-espiro-perhidropirano [3,2-b] pirano-2,2'-tetrahidro-3'-benciloxi-pirano (122) y espiro-2,4,8-perhidropirano [3,2-b] pirano-2,2'-tetrahidro-3'-benciloxi-pirano (123).



A) A una disolución del compuesto **118** (130 mg., 0.5 mmol.) en CH_2Cl_2 (2.5 mL.) a -78°C se añade Et_3SiH (0.37 mL., 2.3 mmol.) y TiCl_4 (1.14 mL. 1M en CH_2Cl_2 , 1.14 mmol.). Al cabo de 10 minutos de agitación a la misma temperatura se añade disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 . Cromatografía en columna de gel de sílice (40% AcOEt/n -hexano) proporciona los compuestos **120** y **121** en unas proporciones 1:1 (42 mg., 32%).

B) Cuando la reacción se realiza a -40°C con Ph_2MeSiH (0.1 mL., 0.5 mmol.), TMSOTf (0.07 mL., 0.36 mmol.) y el compuesto **118** (28 mg., 0.12 mmol.) en CH_3NO_2 (1.2 mL.) se obtiene únicamente el compuesto **121** (18 mg., 64%).

Los compuestos **120** y **121** se bencilan siguiendo el procedimiento descrito para **118**, con el objetivo de comparar sus datos espectroscópicos de R.M.N. con los obtenidos para los compuestos preparados posteriormente por tratamiento de **119** en las mismas condiciones ($\text{Ph}_2\text{MeSiH}/\text{TMSOTf}$).

Datos físicos y espectroscópicos de 120:

Aceite.

Rf=0.44 (sílica, 50% AcOEt/n-hexano).

$^1\text{H-R.M.N. (CDCl}_3\text{)}$ δ : 3.91 (ddd, J=11.2, 2.2, 2.0 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J=11.3, 12.0, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (ddd, J=11.1, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.38 (dd, J=4.5, 1.4 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J=10.8, 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.70 (m, 6H), 1.30 (m, 3H).

$^{13}\text{C-R.M.N. (CDCl}_3\text{)}$ δ : 97.1 (s), 78.7 (d), 70.2 (d), 70.1 (d), 68.4 (t), 60.4 (t), 31.4 (t), 29.7 (t), 26.3 (t), 26.2 (t), 25.3 (t), 19.6 (t).

Datos físicos y espectroscópicos de 121:

Aceite.

Rf=0.39 (sílica, 50% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm. $^{-1}$, CHCl₃): 2943, 2924, 1101, 1007, 962.

E.M. a m/z (int. rel.): 228 [M⁺, 4.9], 211 (0.4), 157 (100), 139 (27), 111 (19), 97 (97).

E.M. (A.R.) calculada para C₁₂H₂₀O₄ (M⁺): 228.13616, observada 228.13738.

$^1\text{H-R.M.N. (CDCl}_3\text{)}$ δ : 3.91 (ddd, J=11.2, 2.2, 2.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.47 (m, 1H).

$^{13}\text{C-R.M.N. (CDCl}_3\text{)}$ δ : 97.4 (s), 78.6 (d), 71.6 (d), 70.2 (d), 68.4 (t), 60.0 (t), 30.6 (t), 29.8 (t), 28.7 (t), 26.3 (t), 26.2 (t), 25.6 (t), 25.3 (t).

Datos físicos y espectroscópicos de 122:

Aceite.

Rf=0.39 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm. $^{-1}$, CHCl₃): 3013, 2948, 2917, 1857, 1101, 1027, 1008, 962.

E.M. a m/z (int. rel.): 318 [M⁺, 0.1], 317 (0.1), 281 (1), 227 (9), 162 (11), 157 (95), 112 (10), 91 (100).

E.M. (A.R.) calculada para $C_{19}H_{26}O_4$ (M^+): 318.18311, observada 318.18199.

1H -R.M.N. ($CDCl_3$) δ : 7.33 (m, 5H), 4.67 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J=11.4, 3.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.41 (ddd, $J=10.2, 9.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J=11.4, 11.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=3.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J=9.9, 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J=13.8, 3.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.77 (m, 6H), 1.40 (m, 1H), 1.34 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. ($CDCl_3$) δ : 138.9 (s), 128.7 (2 \times d), 128.4 (2 \times d), 128.0 (d), 96.9 (s), 78.9 (d), 76.3 (d), 71.5 (t), 69.9 (d), 68.4 (t), 60.6 (t), 32.2 (t), 29.8 (t), 26.3 (t), 25.4 (t), 22.3 (t), 20.1 (t).

Datos físicos y espectroscópicos de 123:

Aceite.

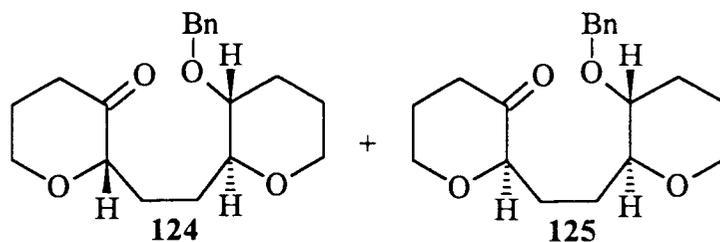
Rf=0.32 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

1H -R.M.N. ($CDCl_3$) δ : 7.33 (m, 5H), 4.68 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J=10.8, 2.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J=11.2, 10.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (br dd, $J=10.1, 7.3$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J=15.9, 8.9$ Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 0.88 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. ($CDCl_3$) δ : 138.9 (s), 128.7 (2 \times d), 128.4 (2 \times d), 128.0 (d), 96.9 (s), 78.9 (d), 76.3 (d), 71.5 (t), 69.9 (d), 68.4 (t), 60.6 (t), 32.2 (t), 29.8 (t), 26.3 (t), 25.4 (t), 22.3 (t), 20.1 (t).

1H -R.M.N. (C_6D_6) δ : 7.22 (m, 5H), 4.52 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=11.2, 1.7$ Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J=11.7, 9.4, 2.3$ Hz), 3.11 (dd, $J=11.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J=11.6, 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.43 (m, 5H), 0.88 (m, 1H).

Preparación de los compuestos (2S*/2R*,2''S*,3''R*)-2-[2'-(3''-benciloxi-tetrahidropiran-2''-il)-etil]-tetrahidropiran-3-ona (124/125).



A una disolución del compuesto **119** (290 mg., 3.7 mmol.) y Et_3SiH (0.6 mL., 3.7 mmol.) en CH_2Cl_2 (9.2 mL.) a -78°C , se añade gota a gota TiCl_4 (0.46 mmol., disolución 1M en CH_2Cl_2) y la reacción se agita a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla se diluye con 150 mL. de éter y se procede a lavar con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2×20 mL.) en primer lugar y con una disolución saturada de NaCl (20 mL.) después. A continuación se reúnen las fases orgánicas y se secan sobre MgSO_4 . Se concentra en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) para obtener una mezcla no separable de los diastereoisómeros **124/125** (87 mg., 29%) en unas proporciones 1:1. Los datos espectroscópicos para **124** y **125** se determinan de la mezcla. Además se obtiene la mezcla de compuestos **122:123** en proporciones 1:1 (95 mg., 46%).

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla 124/125:

Aceite incoloro.

$R_f=0.45$ (sílica, 20% AcOEt/n-hexano)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3011, 2942, 2860, 1726, 1246, 1090, 1043.

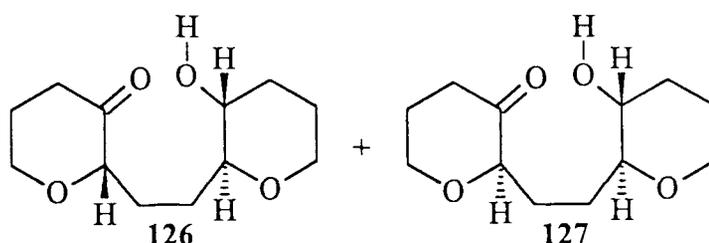
E.M. (int. rel.): 318 [M^+ , 0.2], 247 (1), 226 (0.6), 209 (1.3), 139 (2), 107 (1), 98 (5), 91 (100), 86 (1).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (M^+): 318.18311, observada 318.18296.

$^1\text{H-R.M.N.}$ (CDCl_3) δ : 7.25 (m, 5H), 4.61 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.04 (dddd, $J=11.3, 3.2, 2.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.83 (ddd, $J=11.4, 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.81 (ddd, $J=7.9, 4.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.65 (dddd, $J=11.7, 9.8, 3.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.30 (dddd, $J=11.3, 11.1, 4.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J=16.0, 9.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J=12.3, 1.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.41 (m, 2H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 209.5 (s), 209.4 (s), 138.9 (s), 138.9 (s), 128.7 (2 \times d), 128.7 (2 \times d), 127.9 (d), 127.9 (d), 83.9 (d), 83.5 (d), 81.4 (d), 80.9 (d), 77.7 (d), 77.7 (d), 71.2 (t), 71.2 (t), 67.9 (t), 67.9 (t), 65.6 (t), (65.4 (t), 37.9 (t), 37.8 (t), 29.7 (t), 29.7 (t), 28.3 (t), 28.0 (t), 26.6 (t), 26.4 (t), 26.4 (t), 26.11 (t), 25.8 (t), 25.8 (t).

Preparación de los compuestos (2S*/2R*,2"S*,3"R*)-2-[2'-(3"-hidroxitetrahidropiran-2"-il)-etil]-tetrahidropiran-3-ona (126/127).



A una disolución de la mezcla (1:1) **124/125** (70 mg., 0.22 mmol.) se añade catalizador de Pd/C al 10% (7 mg.) a 25°C y bajo atmósfera de H_2 . Cuando todo el producto de partida desaparece por seguimiento de la reacción por C.C.F., la reacción se filtra a través de celita. Después de concentrar en el rotavapor el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (50% AcOEt/n-hexano) para obtener los compuestos **126** y **127** en proporciones 1:1 (59 mg., 85%). Los datos espectroscópicos se determinan de la mezcla.

Datos físicos y espectroscópicos de la mezcla 126/127:

Aceite.

R_f =0.30 (sílica, 50% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2990, 2944, 2857, 1724, 1261, 1224, 1215, 1092, 1045, 1027, 937, 908.

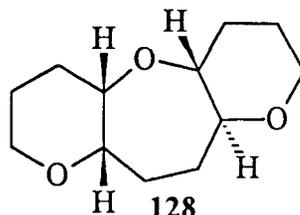
E.M. a m/z (int. rel.): 228 [M^+ , 8], 210 (4), 181 (0.1), 157 (0.1), 154 (1), 111 (11), 97 (27).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (M^+): 228.13616, observada 228.13700.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 4.05 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.50 (dddd, $J=13.3, 10.0, 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.55 (ddd, $J=15.8, 5.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J=15.9, 9.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.37 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 209.4 (s), 209.3 (s), 83.8 (d), 83.4 (d), 82.8 (d), 82.3 (d), 70.7 (d), 70.5 (d), 67.9 (t), 67.8 (t), 65.8 (t), 65.7 (t), 38.0 (t), 37.9 (t), 33.1 (t), 33.1 (t), 28.0 (t), 27.6 (t), 26.7 (t), 26.5 (t), 26.0 (t), 25.9 (t), 25.8 (t), 25.5 (t).

Preparación del compuesto (4aS*,5aR*,9aS*,11aS*)-dodecahidropirano [3,2-b] pirano [3',2'-f] oxepano (128).



Se añade TMSOTf (66 mL., 0.36 mmol.) a una disolución de la mezcla 1:1 **126:127** (30 mg., 0.12 mmol.) y Ph_2MeSiH (80 μL ., 0.38 mmol.) en nitrometano seco (12 mL.) a 0°C . La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y se añade entonces disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL.). Se elimina el MeNO_2 en el rotavapor y se extrae con éter (3 \times 25 mL.). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra para dar un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice (40% AcOEt/n-hexano) para obtener el compuesto **128** puro (21.6 mg., 77%).

Datos físicos y espectroscópicos de **128**:

Aceite.

$R_f=0.60$ (sílica, 50% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3015, 2946, 2854, 1250, 1207, 1085, 1032, 991.

E.M. a m/z (int. rel.): 212 [M^+ , 8], 194 (5), 168 (2), 111 (11), 97 (27).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (M^+): 212.14124, observada 212.14111.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 3.92 (dddd, $J=11.3, 4.4, 2.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.86 (dddd, $J=11.3, 3.9, 2.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.51 (ddd, $J=5.8, 3.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J=11.3, 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.31 (ddd, $J=11.3, 11.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.18 (ddd, $J=13.6, 7.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.16 (br d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.96 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.88

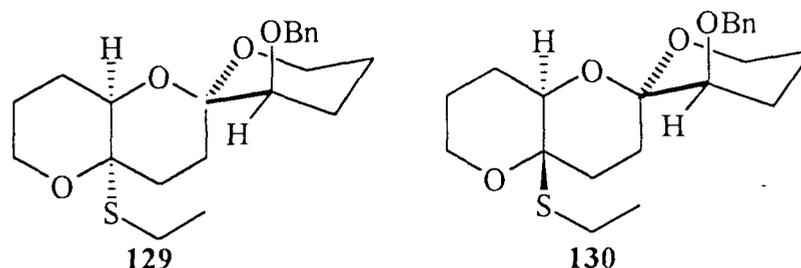
(dddd, $J=13.9, 12.8, 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.52 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 84.1 (d), 81.9 (d), 77.5 (d), 76.7 (d), 67.9 (t), 67.3 (t), 31.4 (t), 29.7 (t), 28.9 (t), 28.4 (t), 26.0 (t), 21.3 (t).

^1H -R.M.N. (C_6D_6) δ : 3.85 (dddd, $J=11.2, 4.1, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.74 (dddd, $J=11.1, 4.4, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J=7.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.23 (ddd, $J=11.2, 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.95 (ddd, $J=10.2, 10.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.20 (dddd, $J=11.0, 7.0, 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.83 (dddd, $J=11.4, 7.3, 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.60 (dddd, $J=11.0, 9.0, 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.39 (dddd, $J=13.1, 13.1, 4.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.05 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H).

^{13}C -R.M.N. (C_6D_6) δ : 84.1 (d), 81.5 (d), 77.2 (d), 76.7 (d), 67.4 (t), 66.9 (t), 31.9 (t), 30.1 (t), 28.9 (t), 28.6 (t), 26.2 (t), 21.4 (t).

Preparación de los compuestos (4aR*/4aS*,2R*,8aR*,3'R*)-espiro-octahidro-4a-etilsulfanil-pirano [3,2-b]-pirano-2,2'-3'-benciloxi-tetrahidropirano (129/130).



Se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.85 mL., 6.9 mmol.) a una mezcla del compuesto **119** (2.2 g., 6.9 mmol.), EtSH (2 mL., 27.1 mmol.) y CH_2Cl_2 (70 mL.) a -78°C . Después de 12 horas de agitación a esa temperatura, la mezcla se diluye con 100 mL. de AcOEt, se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2x20 mL.), y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 . El disolvente se elimina en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano) para dar en primer lugar **129** (1.51 g., 58%) y a continuación **130** (760 mg., 29%). (**129/130**:2/1).

Datos físicos y espectroscópicos de 129:

Aceite.

Rf=0.63 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3011, 2934, 2932, 1455, 1442, 1261, 1218, 1118, 1089, 1065, 1009.

E.M. a m/z (int. rel.): 378 [M⁺, 1], 317 (9), 287 (1), 247 (3), 217 (4), 209 (36), 157 (8), 91 (100).

E.M. (A.R.) calculada para C₂₁H₃₀O₄S (M⁺): 378.18648, observada 378.18749.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.32 (m, 5H), 4.65 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J=13.4, 11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=2.8, 2.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.29 (dd, J=3.0, 3.0 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (ddd, J=13.6, 13.6, 4.5 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.72 (dd, J=13.6, 4.5 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J=13.6, 13.6, 4.5 Hz), 1.63 (br d, J=14.2 Hz, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.25 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 3H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 139.1 (s), 128.7 (2×d), 128.2 (2×d), 127.9 (d), 96.7 (s), 84.8 (s), 76.7 (d), 71.8 (t), 67.0 (d), 62.1 (t), 61.2 (t), 32.6 (t), 28.5 (t), 25.5 (t), 22.6 (t), 20.5 (t), 20.3 (t), 20.1 (t), 15.4 (q).

Datos físicos y espectroscópicos de 130:

Aceite.

Rf=0.50 (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3010, 2959, 2926, 1870, 1257, 1115, 1090, 1053, 1003.

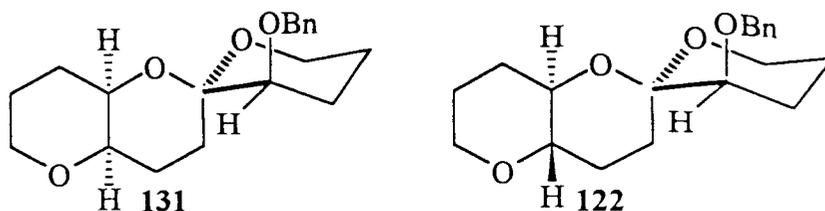
E.M. a m/z (int. rel.): 378 [M⁺, 0.9], 317 (12), 287 (1), 247 (2), 209 (32), 91 (100).

E.M. (A.R.) calculada para C₂₁H₃₀O₄S (M⁺): 378.18648, observada 378.18611.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.33 (m, 5H), 4.64 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.14 (ddd, J=11.4, 11.3, 4.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=11.7, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.58 (br dd, J=11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, J=3.0, 3.0 Hz, 2H), 2.38 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.28 (ddd, J=11.7, 2.3 2.2 Hz, 1H), 1.24 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 3H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 139.0 (s), 128.7 (2×d), 128.2 (2×d), 127.9 (d), 97.6 (s), 89.8 (s), 77.0 (d), 72.4 (d), 71.9 (t), 61.4 (t), 60.7 (t), 31.4 (t), 31.1 (t), 26.3 (t), 25.0 (t), 22.5 (t), 20.0 (t), 19.9 (t), 15.2 (q).

Preparación de los compuestos (4aR*/4aS*,2R*,8aR*,3'R*)-espiro-perhidropirano [3,2-b] pirano-2,2'-tetrahidro-3'-benciloxi-pirano (131/122).



Se trata una disolución de la mezcla **129/130** (2/1, 180 mg., 0.47 mmol.) en tolueno seco (0.5 mL.) con Ph_3SnH (520 mg., 1.5 mmol.) y una cantidad catalítica de AIBN. La reacción se calienta durante 2 horas a 110°C y se enfría posteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 150 mL. de AcOEt, se lava con agua (2×20 mL.) y se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 . Evaporación del disolvente seguida de cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) da una mezcla 1:1 de los compuestos **131** y **122** (140 mg., 93%). Estos compuestos se aíslan por sucesivas purificaciones cromatográficas en columna de gel de sílice (10% de AcOEt/n-hexano).

Datos físicos y espectroscópicos de 131:

Aceite.

$R_f=0.4$ (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3008, 2953, 2928, 1462, 1442, 1355, 1275, 1255, 1097, 1008, 968, 894.

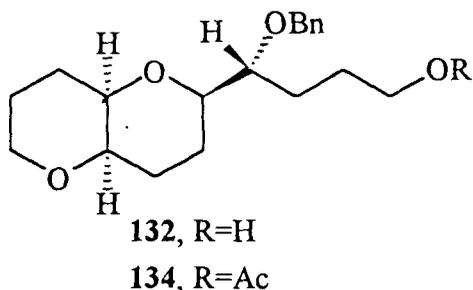
E.M. a m/z (int. rel.): 318 [M^+ , 0.2], 317 (0.1), 281 (1), 247 (10), 227 (10), 211 (0.3), 168 (0.1), 157 (84), 139 (14), 99 (2).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (M^+): 318.19093, observada 318.19164.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.32 (m, 5H), 4.64 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J=13.2, 2.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=3.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (ddd, $J=13.2, 11.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=3.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=2.7, 2.1$ Hz, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 139.2 (s), 128.7 ($2 \times d$), 128.2 ($2 \times d$), 127.9 (d), 97.4 (s), 77.0 (d), 71.9 (t), 71.9 (d), 68.4 (t), 64.4 (d), 61.0 (t), 29.0 (t), 25.9 (t), 24.9 (t), 22.6 (t), 21.0 (t), 20.4 (t).

Preparación del compuesto (4R*,2'R*,4'aR*,8'aR*)-4-benciloxi-4-(perhidropirano [3,2-b] piran-2'-il)-butan-1-ol (132).



Se disuelve el compuesto **131** (30 mg., 0.094 mmol.) en CH_2Cl_2 seco (0.4 mL.) y se enfría la disolución a -78°C para añadir en primer lugar Et_3SiH (60 μL ., 0.38 mmol.) y a continuación TiCl_4 (0.11 mmol., 1M en CH_2Cl_2). Después de 30 minutos a -78°C la mezcla se diluye con 100 mL. de éter, se lava con 10 mL. de disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 . El residuo resultante al concentrar se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (50% $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$) para proporcionar el compuesto **132** puro (26 mg., 86%).

Datos físicos y espectroscópicos de 132:

Aceite.

$R_f=0.33$ (sílica, 40% $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3008, 2953, 2856, 1240, 1226, 1106, 1060, 1028, 790.

$^1\text{H-R.M.N.}$ (C_6D_6) δ : 7.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.15 (m, 5H), 4.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J=11.3, 2.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.43 (ddd, $J=7.9, 3.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.27 (ddd, $J=11.1, 4.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J=12.8, 11.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J=2.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=2.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 0.94 (m, 1H).

$^1\text{H-R.M.N.}$ (CDCl_3) δ : 7.35 (M, 5H), 4.79 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.00 (ddd, $J=11.3, 2.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.62 (br d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.43 (ddd, $J=11.2, 4.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J=2.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=2.8, 2.6$ Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 139.1 (s), 128.7 (2xd), 128.6 (2xd), 127.9 (d), 81.9 (d), 80.4 (d), 73.1 (t), 72.9 (d), 72.2 (d), 68.6 (t), 63.4 (t), 29.8 (t), 29.7 (t), 29.4 (t), 28.0 (t), 21.6 (t), 21.2 (t).

Acetato (134):

Se disuelve el alcohol **132** (28 mg., 0.9 mmol.) en CH_2Cl_2 (0.9 mL.) y se añade Et_3N (0.19 mL., 1.35 mmol.), Ac_2O (0.1 mL., 1.08 mmol.) y una cantidad catalítica de DMAP. Cuando se observa por C.C.F. que la reacción finaliza se añade agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Cromatografía en columna de gel de sílice (40% AcOEt /n-hexano) proporciona el compuesto **134** puro (28 mg., 95%).

Datos físicos y espectroscópicos de 134:

Aceite.

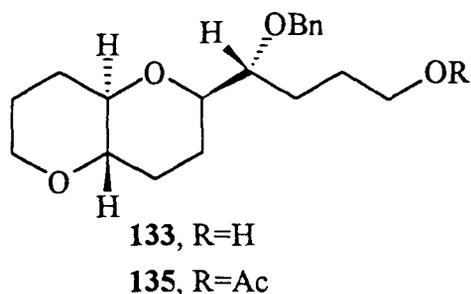
$R_f=0.72$ (sílica, 40% AcOEt /n-hexano).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3016, 2954, 2854, 1731, 1367, 1257, 1235, 1106, 1057, 1012, 926.

E.M. a m/z (int. rel.): 362 [M^+ , 0.7], 256 (8), 141 (51), 127 (14), 107 (4), 91 (100).

^1H -R.M.N. (C_6D_6) δ : 7.37 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.70 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J=6.5, 6.4$ Hz, 2H), 3.90 (ddd, $J=11.2, 2.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J=8.1, 4.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J=11.2, 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.19 (ddd, $J=13.1, 11.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J=2.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=2.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 7H), 1.53 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 0.92 (m, 1H).

Preparación del compuesto (4R*,2'R*,4'aS*,8'aR*)-4-benciloxi-4-(perhidropirano [3,2-b] piran-2'-il)-butan-1-ol (133).



Para la preparación de 133 se sigue el mismo procedimiento que para el compuesto 131 utilizando como producto de partida el compuesto 122 (30 mg., 0.094 mmol.). Se obtienen 27 mg. del compuesto 133 (92%).

Datos físicos y espectroscópicos de 133:

Aceite.

R_f=0.30 (sílica, 40% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3005, 2941, 1277, 1230, 1098, 1060, 1025, 941.

¹H-R.M.N. (C₆D₆) δ: 7.34 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.60 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J=11.3, 2.2, 1.9 Hz, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.27 (ddd, J=10.8, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J=11.8, 11.7, 2.3 Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 5H), 1.33 (m, 1H), 1.22 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 0.94 (m, 1H).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.34 (m, 5H), 4.66 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J=11.1, 2.2, 1.9 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.65 (m, 7H), 1.57 (m, 1H), 1.48 (m, 1H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 138.9 (s), 128.7 (2×d), 128.4 (2×d), 128.0 (d), 81.3 (d), 80.0 (d), 79.0 (d), 78.8 (d), 73.0 (t), 68.4 (t), 63.3 (t), 30.2 (t), 29.7 (t), 29.1 (t), 27.9 (t), 27.1 (t), 26.1 (t).

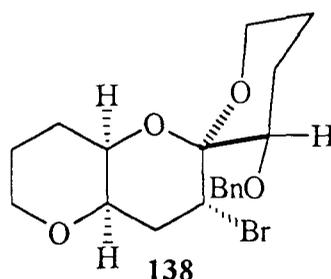
Acetato (135):

I.R. (cm.⁻¹, CHCl₃): 3013, 2948, 2857, 1729, 1254, 1199, 1095, 1028, 964.

E.M. a m/z (int. rel.): 362 [M⁺, 0.5], 256 (12), 141 (22), 127 (4), 97 (100), 91 (100).

¹H-R.M.N. (C₆D₆) δ: 7.33 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.57 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=6.5, 6.4 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J=11.3, 2.3, 1.8 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=8.4, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J=8.4, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J=8.4, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J=12.3, 11.3, 2.2 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J=17.2, 8.8, 4.2 Hz, 1H), 2.84 (br dd, J=8.8, 2.7 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (br d, J=12.1 Hz, 1H), 1.65 (m, 8H), 1.46 (m, 3H), 1.33 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.23 (br d, J=13.2 Hz, 1H).

Preparación del compuesto (2R*,3R*,4aR*,8aR*,3'R*)-espiro-perhidro-3-bromopirano [3,2-b] piran-2,2'-tetrahidro-3'-benciloxipirano (138).



A una disolución del compuesto **131** (30 mg., 0.094 mmol.) en CCl₄ (0.15 mL.) en la que se suspende CaCO₃ (13.5 mg., 0.14 mmol.) se añade Br₂ (0.1 mmol., disolución 1M en CCl₄). Después de 30 minutos se filtra la mezcla, se diluye con éter (199 mL.) y se lava varias veces (3×20 mL.) con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n-hexano). Se obtiene el compuesto **138** puro (31 mg., 85%).

Datos físicos y espectroscópicos de **138**:

Aceite.

R_f=0.55 (sílica, 15% AcOEt/n-hexano).

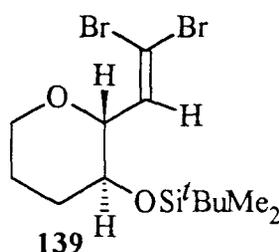
E.M. a m/z (int. rel.): 396 [M⁺, 0.5], 317 (1), 307 (1), 257 (3), 157 (7), 112 (2), 91 (80).

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.34 (m, 5H), 4.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=2.7, 2.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=13.4, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=11.3, 4.2 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J=11.9, 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J=11.2, 2.3, 2.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J=11.3, 3.3, 1.5

Hz, 1H), 3.39 (ddd, J=11.3, 11.3, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=3.0, 2.7Hz, 1H), 2.80 (ddd, J=13.4, 13.4, 3.2, 1H), 2.32 (ddd, J=13.4, 5.4, 3.0 Hz, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.25 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 138.8 (s), 128.8 (2 \times d), 128.2 (2 \times d), 128.0 (d), 97.7 (s), 81.4 (d), 74.4 (d), 72.1 (t), 68.8 (d), 68.3 (t), 61.2 (t), 53.1 (d), 39.8 (t), 28.6 (t), 25.5 (t), 24.7 (t), 20.2 (t).

Preparación del compuesto 2R-(2',2'-dibromovinil)-3S-tercbutildimetil tetrahidropirano (139).



Se añade el compuesto **81** (2 g., 8.2 mmol.) a una disolución de Ph_3P (8.6 g., 32.8 mmol.) y CBr_4 (5.44 g., 16.4 mmol.) en CH_2Cl_2 (29.3 mL.). La reacción se agita a 0°C durante 5 minutos y se adiciona Et_3N (5.9 mL., 42.6 mmol.) y hexano (100 mL.). Al cabo de una hora de agitación constante la mezcla se filtra y se concentra el filtrado, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt/n -hexano) para obtener el derivado dibromado **139** (2.47 g., 76%).

Datos físicos y espectroscópicos de 139:

Aceite.

$R_f=0.75$ (sílica, 10% AcOEt/n -hexano)

$[\alpha]_D^{25}=-5.0$ ($c=3.2$, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2940, 2929, 2858, 1474, 1464, 1259, 1226, 1221, 1207, 1117, 1103, 977.

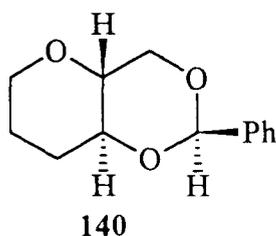
E.M. a m/z (int. rel.): 402 [M^+ , 0.4], 400 (0.1), 398 (0.2), 386 (0.4), 345 (1.5), 344 (10.4), 341 (2), 340 (11.8), 263 (19.7), 262 (11).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{SiBr}_2$ (M^+): 402.99496, observada 402.99130.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 6.34 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.88 (dddd, $J=11.3, 3.5, 1.6, 1.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J=8.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J=8.7, 8.3, 5.1$ Hz), 3.39 (ddd, $J=11.3, 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.04 (br dd, $J=12.4, 3.2$ Hz), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 137.8 (d), 94.5 (t), 83.1 (d), 70.8 (d), 67.9 (t), 33.7 (t), 26.1 (3 \times q), 25.6 (t), 18.3 (s), -4.0 (q), -4.3 (q).

Preparación del compuesto (2R,4aR,8aS)-2-fenil-hexahidropirano[3,2-d]-1,3-dioxano (140).



Una disolución del compuesto **78** (4 g., 30 mmol.), benzaldehído dimetil acetal (6.7 mL., 45 mmol.) y TsOH (57 mg., 0.3 mmol.) en DMF (30 mL.) se mantiene a 50°C durante cuatro horas bajo presión reducida (en el rotavapor). Se neutraliza el ácido con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y, aumentando la temperatura en el rotavapor, se elimina la DMF. El residuo se purifica por cristalización en CH_2Cl_2 /n-hexano para obtener el compuesto **140** (6.13 g., 92%).

Datos físicos y espectroscópicos de 140:

Sólido cristalino. Pto. de fusión: 134-136°C.

$R_f=0.60$, (sílica, 10% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=-3.9^\circ$ ($c=1.17$, CHCl_3)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3013, 2948, 2872, 1456, 1382, 1236, 1222, 1144, 1101, 1008, 978.

E.M. a m/z (int. rel.): 220 [M^+ , 1.5], 132 (3.4), 121 (5.8), 144 (14.5), 105 (11.1).

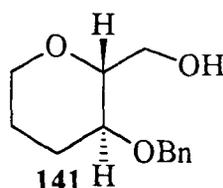
E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+): 220.10994, observada 220.10944.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.46 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.26 (dd, $J=10.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.97 (dddd, $J=11.5, 4.5, 1.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=10.5, 10.3$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J=11.2, 8.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.51 (ddd,

J=11.8, 11.8, 3.1 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J=10.1, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J=12.0, 4.2, 3.6 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J=8.6, 3.9, 3.6 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71 (ddd, J=12.1, 11.2, 4.2 Hz, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 137.7 (s), 128.9 (d), 128.3 (2 \times d), 126.2 (2 \times d), 101.8 (d), 78.6 (d), 74.1 (d), 69.4 (t), 68.1 (t), 28.8 (t), 25.6 (t).

Preparación del compuesto (2R,3S)-(3-benciloxi-tetrahidropiran-2-il)-metanol (141).



A una disolución del compuesto **140** (4 g., 18.2 mmol.) en CH_2Cl_2 (36 mL.) a 0°C se le añade DIBAL (182 mmol., 1M en hexano) y se deja agitando la mezcla durante 30 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se añade MeOH (7.4 mL., 182 mmol.) gota a gota y posteriormente, 25 mL. de disolución acuosa 3M de NaOH. Se forma una pasta blanca que se lava varias veces con éter. Las fases etéreas se concentran y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20%, AcOEt/n-hexano) para proporcionar el compuesto **141** puro (3.7 g., 93.6%).

Datos físicos y espectroscópicos de 141:

Aceite.

R_f=0.3 (silica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +65° (c=2.7, CHCl_3)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3501, 3012, 2944, 1495, 1454, 1357, 1220, 1101, 1077, 1029, 984.

E.M. (int. rel.): 222 [M^+ , 0.9], 204 (0.1), 191 (1.2), 160 (1.1), 135 (0.6), 116 (11.5), 97 (2.5), 91 (100).

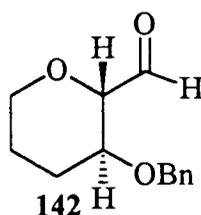
E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M^+): 222.12559, observada 222.12613.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.31 (m, 5H), 4.64 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.92 (dddd, J=11.4, 4.2, 1.7, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (ddd, J=11.4, 5.6, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J=11.7, 6.4, 5.3 Hz, 1H), 3.38 (ddd,

J=11.8, 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J=10.5, 9.1, 4.4 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J=8.9, 5.1, 3.2 Hz, 1H), 2.37 (OH, dd, J=6.3, 6.3 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J=13.2, 4.4, 3.3 Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.43 (dddd, J=12.3, 12.3, 10.7, 5.0 Hz, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 183.3 (s), 128.4 (2xd), 127.7 (3xd), 80.8 (d), 74.0 (d), 70.8 (d), 67.7 (t), 63.1 (t), 29.1 (t), 25.2 (t).

Preparación del compuesto (2R,3S)-3-benciloxi-tetrahidropiran-2-carbaldehido (142).



Una disolución de $(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ (2.3 mL., 27 mmol.) en CH_2Cl_2 (80 mL.) se enfría a -78°C . Desde un embudo de presión compensada se añade gota a gota DMSO (5.7 mL., 81 mmol.). Se agita la mezcla durante 10 minutos a -78°C y se añade entonces el alcohol 141 (2 g., 9 mmol.) disuelto en CH_2Cl_2 (10 mL.). Al cabo de 30 minutos se añade Et_3N (19 mL., 135 mmol.) y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se adicionan 20 mL. de agua y se extrae con AcOEt. Por cromatografía en columna de gel de sílice (20% AcOEt/n-hexano) se obtiene el compuesto 142 puro (1.53 g., 77%).

Datos físicos y espectroscópicos de 142:

Aceite amarillo.

Rf=0.40 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +66.3^\circ$ (c=1.8, CHCl_3)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3011, 2945, 2862, 1732, 1464, 1440, 1359, 1274, 1144, 1082, 1029, 1019, 958.

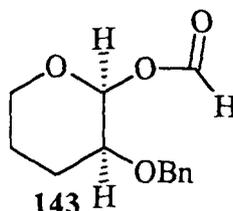
E.M. a m/z (int. rel.): 220 [M^+ , 0.8], 191 (0.6), 150 (12), 132 (0.4), 114 (3.4), 91 (100).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+): 220.10958, observada 220.10994.

$^1\text{H-R.M.N. (CDCl}_3\text{)} \delta$: 9.8 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 4.65 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J=11.3, 3.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=8.8$, Hz), 3.55 (m, 1H), 3.47 (ddd, $J=11.4, 11.0, 2.4$ Hz), 2.26 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 2H).

$^{13}\text{C-R.M.N. (CDCl}_3\text{)} \delta$: 199.7 (s), 137.7 (s), 128.5 (2×d), 127.9 (d), 127.8 (2×d), 83.4 (d), 73.2 (d), 70.8 (t), 67.3 (t), 28.9 (t), 23.8 (t).

Preparación del compuesto (2S,3S)-formiato de 3-benciloxi-tetrahidropirano-2-il (143).



Se disuelve el aldehído **142** (2 g., 9.1 mmol.) en CH_2Cl_2 (91 mL.), se enfría la disolución a 0°C y se añade entonces MCPBA (10.4 g., 75%, 36.4 mmol.). Al cabo de 3 horas de agitación constante se observa por C.C.F. que la reacción ha terminado y se añade Na_2SO_3 (3.74 g., 36.4 mmol.) en disolución acuosa. Se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava ese extracto con disolución acuosa de NaOH 3M. Finalmente se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentra en el rotavapor. El residuo se cromatografía (10% AcOEt/n-hexano) para proporcionar el compuesto deseado **143** puro (1.65 g., 77%).

Datos físicos y espectroscópicos de 143:

Aceite.

$R_f=0.65$ (sílica, 20% AcOEt/n-hexano)

$[\alpha]_D^{25}=+32.6$ ($c=1.6$, CHCl_3)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2953, 2864, 1732, 1230, 1209, 1173, 1144, 1112, 1084, 1060, 886.

E.M. a m/z (int. rel.): 235 [M^+ , 0.4], 191 (0.2), 148 (0.1).

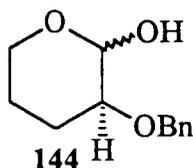
E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$ ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{H}$): 191.10720, observada 191.10748.

$^1\text{H-R.M.N. (CDCl}_3\text{)} \delta$: 8.12 (s, CO-H), 7.33 (m, 5H), 5.95 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.87 (ddd, $J=11.5, 9.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.71 (ddd, $J=11.6, 4.4, 3.6$

Hz, 1H), 3.43 (ddd, J=6.5, 3.4, 3.1 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 159.8 (s), 138.0 (s), 128.4 (2 \times d), 127.8 (d), 127.6 (2 \times d), 93.3 (d), 72.4 (d), 71.4 (t), 63.2 (t), 24.4 (t), 20.8 (t).

Preparación de la mezcla (2R/2S,3S)-3-benciloxi-tetrahidropiran-2-ol (144).



Se disuelve el compuesto **143** (1.5 g., 6.36 mmol.) en MeOH (31.8 mL.) y se añade a la disolución Na_2CO_3 (736 mg., 6 mmol.). Se agita la mezcla durante media hora y por C.C.F. se comprueba que la reacción ha terminado. Se elimina el MeOH en el rotavapor, se diluye el residuo con CH_2Cl_2 y se lava con agua (1 \times 10 mL.). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra en el rotavapor. Cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) proporciona una mezcla no separable de los compuestos **144** puros (1.32 g., 71%).

Datos físicos y espectroscópicos de 144:

Aceite.

R_f =0.33 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3396, 3010, 2949, 2862, 1496, 1466, 1454, 1356, 1328, 1274, 1080, 1027, 991.

E.M. a m/z (int. rel.): 208 [M^+ , 0.01], 117 (1.7), 91 (100).

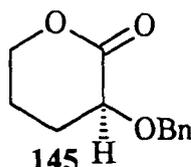
E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+): 208.10994, observada 208.10900.

^1H -R.M.N. (CDCl_3 : D_2O) δ : 7.34 (m, 10H), 4.94 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.76 (d, 5.3 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.67 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 3.25 (ddd, J=9.0, 4.8, 3.3 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.50 (m, 2H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 138.6 (s), 138.1 (s), 128.5 (2 \times d), 128.3 (2 \times d), 127.8 (2 \times d), 127.8 (2 \times d), 127.7 (d), 127.5 (d) 96.5 (d), 92.3 (d), 77.5 (d), 74.6 (d),

71.7 (t), 70.7 (t), 63.4 (t), 61.6 (t), 26.3 (t), 24.2 (t), 23.1 (t), 22.6 (t).

Preparación del compuesto 3S-benciloxi-tetrahidropiran-2-ona (145).



Se disuelve los compuestos **144** (1 g., 4.8 mmol.) en CH_2Cl_2 anhidro (48 mL.) en un balón previamente flameado que contiene zeolita y AcONa (79 mg., 0.96 mmol.). Se añade PCC (1.56 g., 0.96 mmol.) y se deja la reacción agitando durante 18 horas. Se diluye la mezcla con éter, se filtra a través de celita y se concentra en el rotavapor. Purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (30% $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$) proporciona el compuesto **145** puro (673 mg., 68%).

Datos físicos y espectroscópicos de **145**:

Aceite.

$R_f=0.42$ (sílica, 30% $\text{AcOEt}/n\text{-hexano}$).

$[\alpha]_D^{25}=-35.2^\circ$ ($c=1.42$, CHCl_3)

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3020, 2965, 2866, 1748, 1455, 1399, 1309, 1272, 1253, 1161, 1132, 1114, 1067, 961.

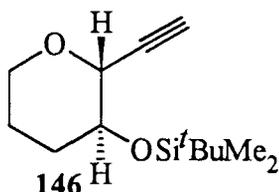
E.M. a m/z (int. rel.): 179 [M^+-CO , 0.4], 105 (42.7), 91 (100).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$ (M^+): 205.08647, observada 205.08672.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.33 (m, 5H), 4.93 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.38 (ddd, $J=11.3, 4.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J=11.5, 7.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=8.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.98 (m, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 171.4 (s), 137.4 (s), 128.5 (2 \times d), 128.0 (2 \times d), 127.9 (d), 72.7 (d), 72.5 (t), 67.9 (t), 26.1 (t), 20.8 (t).

Preparación del compuesto (2R,3S)-2-etinil-3-*terc*butildimetilsiloxi-tetrahidropirano (146).



Se disuelve el derivado dibromado 139 (116 mg., 0.3 mmol.) en THF (3mL.) y se enfría la disolución a -78°C . Se añade *n*-BuLi (0.6 mmol., 2M en THF) y al cabo de media hora se comprueba por C.C.F. que la reacción ha terminado. Se añade agua y se deja subir la temperatura a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 y se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 . El residuo obtenido después de filtrar y concentrar se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt/*n*-hexano) para proporcionar el compuesto 146 puro (56 mg., 80%).

Datos físicos y espectroscópicos de 146:

Aceite.

$R_f=0.4$ (sílica, 5% AcOEt/*n*-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=+29.3$ ($c=1.18$, CHCl_3).

I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 3014, 2930, 2885, 1472, 1362, 1320, 1258, 1208, 1130, 1088, 1026, 950.

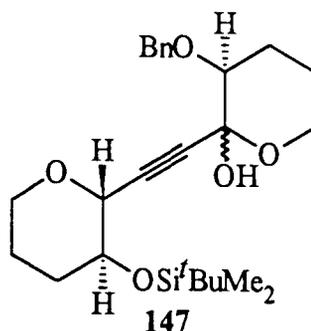
E.M. a m/z (int. rel.): 239 [M^+ , 0.6], 215 (5.2), 214 (2.5), 183 (5.8), 141 (1.1).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (M^+): 239.14638, observada 239.14673.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 3.91 (dddd, $J=11.4, 4.2, 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=7.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.61 (ddd, $J=9.1, 7.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J=11.4, 10.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.04 (dddd, $J=13.1, 5.1, 4.2, 3.8, 1.1$ Hz, 1H), 1.72 (br ddd, $J=11.8, 4.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (dddd, $J=13.1, 11.2, 9.1, 4.2$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 82.1 (d), 73.7 (s), 72.8 (d), 70.3 (d), 66.7 (t), 32.1 (t), 25.7 (3 \times q), 24.0 (t), 18.0 (s), 4.47 (q), 4.60 (q).

Preparación de los compuestos (2S/2R,3S,3'S,2'R)-3-benciloxi-2-(3'-*terc*butildimetilsililoxi-tetrahidropirano-2'-iletinil)-tetrahidropirano-2-ol (147).



En un matraz flameado bajo atmósfera de argon se disuelve el compuesto dibromado **139** (1 g., 2.5 mmol.) en THF seco (24 mL.) y se enfría la disolución a -78°C . Se añade *n*-BuLi (2.94 mL. 1.7 M en THF, 5 mmol.) y se deja que la temperatura alcance -35°C en un período de una hora aproximadamente. Se adiciona entonces el compuesto **145** (500 mg., 2.4 mmol.) disuelto en THF (2 mL.) y se deja alcanzar temperatura ambiente. Por C.C.F. se comprueba que la reacción ha terminado y se añade agua (2 mL.), se elimina el THF en el rotavapor y el residuo se extrae varias veces con éter (3×50 mL.). Las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 y el residuo resultante de filtrar y concentrar se cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/*n*-hexano) para obtener los compuestos **147** (980 mg., 90%) como una mezcla de epímeros en el carbono C_2 , no separables por cromatografía, además del producto de apertura del hemicetal.

Datos físicos y espectroscópicos de 147:

Aceite.

$R_f=0.32$ (sílice, 30% AcOEt/*n*-hexano).

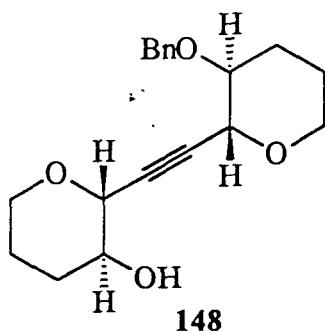
I.R. (cm^{-1} , CHCl_3): 2854, 2929, 2858, 1471, 1455, 1362, 1321, 1260, 1220. 1105, 1027.

E.M. a m/z (int. rel.): 416 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6$, 0.8], 389 (3.3), 371 (0.1), 297 (17.3), 209 (4), 105 (45), 91 (100).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{tBu}$): 389.17843, observada 389.17865.

La espectroscopía de ^1H -R.M.N. y ^{13}C -R.M.N. debido a la compleja mezcla es de difícil resolución, pero aparece recogida en el apéndice de espectros.

Preparación del compuesto (2R,3S,2'R,3'S)-2-(3'-benciloxi-tetrahidropiran-2'-il-etinil)-tetrahidropiran-3-ol (148).



Los compuestos **147** (500 mg., 1.12 mmol.) se disuelven en CH₃CN seco (140 mL.) y la disolución se enfría a 0°C para añadir Et₃SiH (0.58 mL., 3.6 mmol.) en primer lugar y BF₃.Et₂O (0.2 mL., 1.6 mmol.). Al cabo de 90 minutos se observa por C.C.F. que el producto de partida ha desaparecido, se añade disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL.) y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra en el rotavapor. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano) para proporcionar el compuesto **148** puro (340mg., 88%).

Datos físicos y espectroscópicos 148:

Aceite.

R_f=0.5 (sílice, 30% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵=+28.96 (c=1.25, CHCl₃)

I.R. (cm⁻¹, CHCl₃): 3009, 2949, 2859, 1266, 1224, 1208, 1005, 1032, 948.

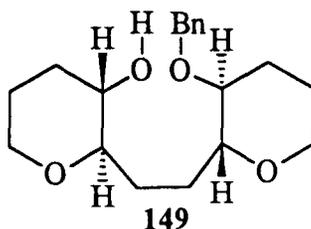
E.M. a m/z (int. rel.): 225 [M⁺-C₇H₇, 0.5], 208 (1), 179 (2), 151 (15.9), 137 (92.4), 123 (35).

E.M. (A.R.) calculada para C₁₉H₂₂O₄ (M⁺-H): 314.15181, observada 314.15178.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.35 (m, 5H), 4.69 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=6.3, 1.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=6.9, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.51 (ddd, J=11.3, 8.1, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J=8.8, 8.7, 3.1 Hz, 1H), 2.41 (br s, O-H), 2.12 (dddd, J=11.4, 7.0, 3.6, 3.1 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 138.2 (s), 128.4 (2xd), 127.7 (2xd), 127.6 (d), 84.6 (s), 83.3 (s), 75.8 (d), 72.6 (d), 71.5 (t), 69.9 (d), 69.5 (d), 66.2 (t), 65.8 (t), 29.4 (t), 27.4 (t), 23.4 (t), 23.1 (t).

Preparación del compuesto (2R,3S,2''R,3''S)-2-[2'-(3''-benciloxi-2''-il)-etil]-tetrahidropiran-3-ol (149).



El compuesto **148** (150 mg., 0.34 mmol.) se disuelve en AcOEt (10 mL.) y se añade catalizador de Pd-C al 5%. El sistema se conecta a dos tomas, una de vacío y otra de hidrógeno alternativamente, de modo que al final la reacción queda bajo atmosfera de hidrógeno. Al cabo de dos horas y media se comprueba por R.M.N. que el triple enlace se ha hidrogenado totalmente. Se filtra la reacción sobre celita y se concentra para obtener el compuesto **149** (133 mg., 88%).

Datos físicos y espectroscópicos de 149:

Aceite.

$R_f=0.22$ (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

$[\alpha]_D^{25}=+48.6$ ($c=1.07$, CHCl_3)

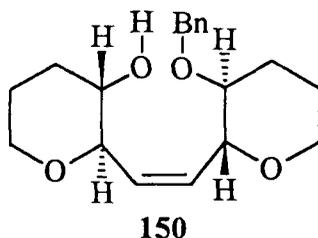
E.M. a m/z (int. rel.): 320 [M^+ , 0.02], 302 (0.05), 212 (8.4), 196 (3.9), 184 (1.1), 141 (11.2).

E.M. (A.R.) calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (M^+): 320.19876, observada 320.19634.

^1H -R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.33 (m, 5H), 4.61 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.87 (br dd, $J=10.9$, 1.7 Hz, 2H), 3.12 (ddd, $J=9.0$, 8.8, 4.1 Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J=8.8$, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 2.24 (br d, $J=12.1$, 2.2 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 1.40 (m, 2H).

^{13}C -R.M.N. (CDCl_3) δ : 138.5 (s), 128.3 (2xd), 127.8 (2xd), 127.6 (d), 82.1 (d), 81.0 (d), 77.5 (d), 70.9 (t), 69.8 (d), 67.6 (t), 67.5 (t), 32.4 (t), 29.3 (t), 27.4 (t), 26.9 (t), 25.7 (t), 25.4 (t).

Preparación del compuesto (2R,3S,2''R,3''S)-2-[2'-(3''-benciloxi-tetrahidropiran-2''-il)-vinil]-tetrahidropiran-3-ol (150).



El compuesto **148** (150 mg., 0.34 mmol.) se disuelve en AcOEt (10 mL.) y se añade Pd-BaSO₄ al 10% en cantidad catalítica. Se deja la reacción bajo atmósfera de hidrógeno y al cabo de dos horas de agitación constante se comprueba por C.C.F. que la reacción ha terminado. Se filtra la reacción a través de celita y se concentra en el rotavapor para cromatografiar el residuo en columna de gel de sílice (30% AcOEt/n-hexano). Se obtiene el compuesto **150** puro (142 mg., 96%).

Datos físicos y espectroscópicos de 150:

Aceite.

R_f=0.47 (sílice, 50% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵=-45.3 (c=3.8, CHCl₃)

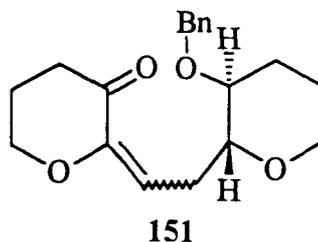
E.M. a m/z (int. rel.): 210 [M⁺, -C₇H₈O, 1.5], 189 (1.1), 139 (22.4), 124 (2.9).

E.M. (A.R.) calculada para C₁₂H₁₈O₃ (M⁺-C₇H₈O): 210.12559, observada 210.12325.

¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 7.30 (m, 5H), 5.75 (dd, J=11.4, 7.6 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=11.4, 8.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.46 (br s, O-H), 3.43 (ddd, J=11.6, 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.24 (dddd, J=10.3, 9.4, 5.5, 4.6 Hz, 2H), 2.28 (ddd, J=12.4, 7.8, 3.2 Hz, 2H), 2.18 (ddd, J=12.6, 12.0, 3.2 Hz, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 138.3 (s), 134.6 (d), 131.8 (d), 128.3 (2×d), 127.8 (2×d), 127.7 (d), 79.4 (d), 77.4 (d), 76.4 (d), 71.1 (t), 68.6 (d), 67.3 (t), 67.3 (t), 31.8 (t), 29.2 (t), 25.2 (t), 24.9 (t).

Preparación del compuesto (2'R,3'S)-2-[2'-(3''-benciloxi-tetrahidropiran-2''-il)-etil]-dihidropiran-3-ona (151).



Se trata el compuesto **150** en condiciones de oxidación de Swern (ver preparación del compuesto **117**) ó con $\text{SO}_3 \cdot \text{py}/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$ (ver preparación del compuesto **81**) y se obtiene en ambos casos el producto **151**, con rendimientos del 70% y 48% respectivamente.

Datos físicos y espectroscópicos de 151:

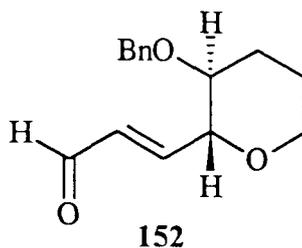
Aceite.

R_f=0.45 (sílica, 30% AcOEt/n-hexano).

¹H-R.M.N. (CDCl_3) δ : 7.33 (m, 5H), 6.18 (dd, J=7.5, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 2H), 3.88(m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (ddd, J=10.4, 9.0, 4.2 Hz, 1H), 2.68 (ddd, J=16.3, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.51 (dd, J=6.8, 6.7 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J=15.9, 8.2, 7.8 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.39 (m, 1H).

¹³C-R.M.N. (CDCl_3) δ : 193.4 (s), 150.7 (s), 138.4 (s), 128.4 (2×d), 127.7 (2×d), 127.6 (d), 114.0 (d), 80.0 (d), 77.1 (d), 70.9 (t), 67.8 (t), 66.0 (t), 35.9 (t), 29.3 (t), 27.9 (t), 25.3 (t), 22.9 (t).

Preparación del compuesto (2'R,3'S)-3-(3'-benciloxi-tetrahidropiran-2'-il)-prop-2-en-1-al. (152).



El compuesto **152** se obtiene al tratar el producto **150** (40 mg., 0.13 mmol.) en condiciones oxidativas con PCC (ver preparación del compuesto **140**). Se recupera parte del producto de partida (26 mg.) y el resto (14 mg.) conduce a la formación del compuesto **152** (7 mg., 70% sobre la conversión). La reacción es muy lenta (36 horas) y no se obtienen productos secundarios.

Datos físicos y espectroscópicos de 152:

Aceite.

R_f=0.82 (sílica, 40% AcOEt/n-hexano).

[α]_D²⁵=+114.9 (c=0.67, CHCl₃)

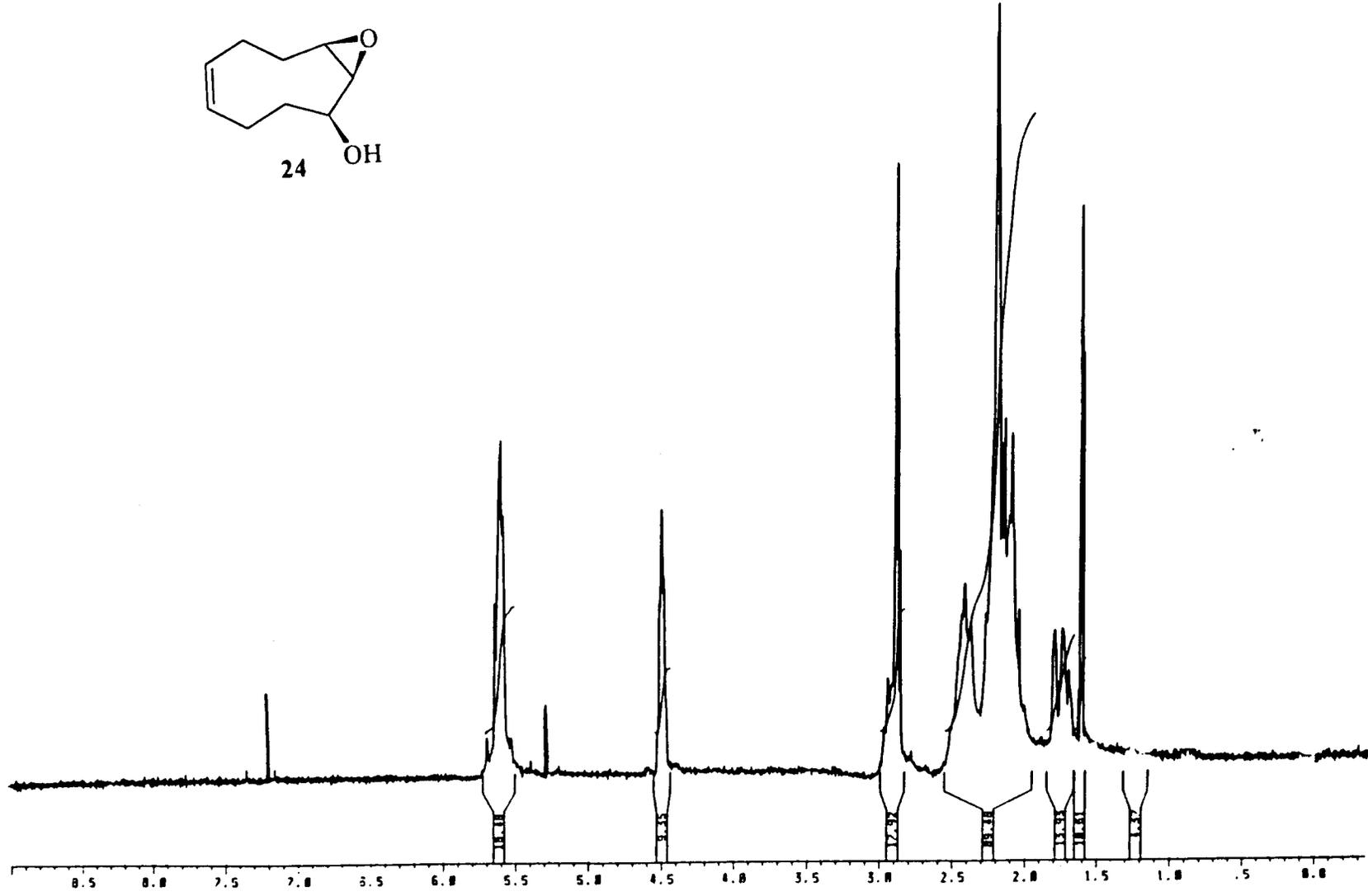
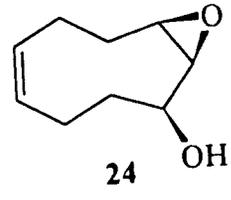
E.M. a m/z (int. rel.): 246 [M⁺, 0.7], 217 (0.6), 176 (4), 108 (2.2), 91 (68.5).

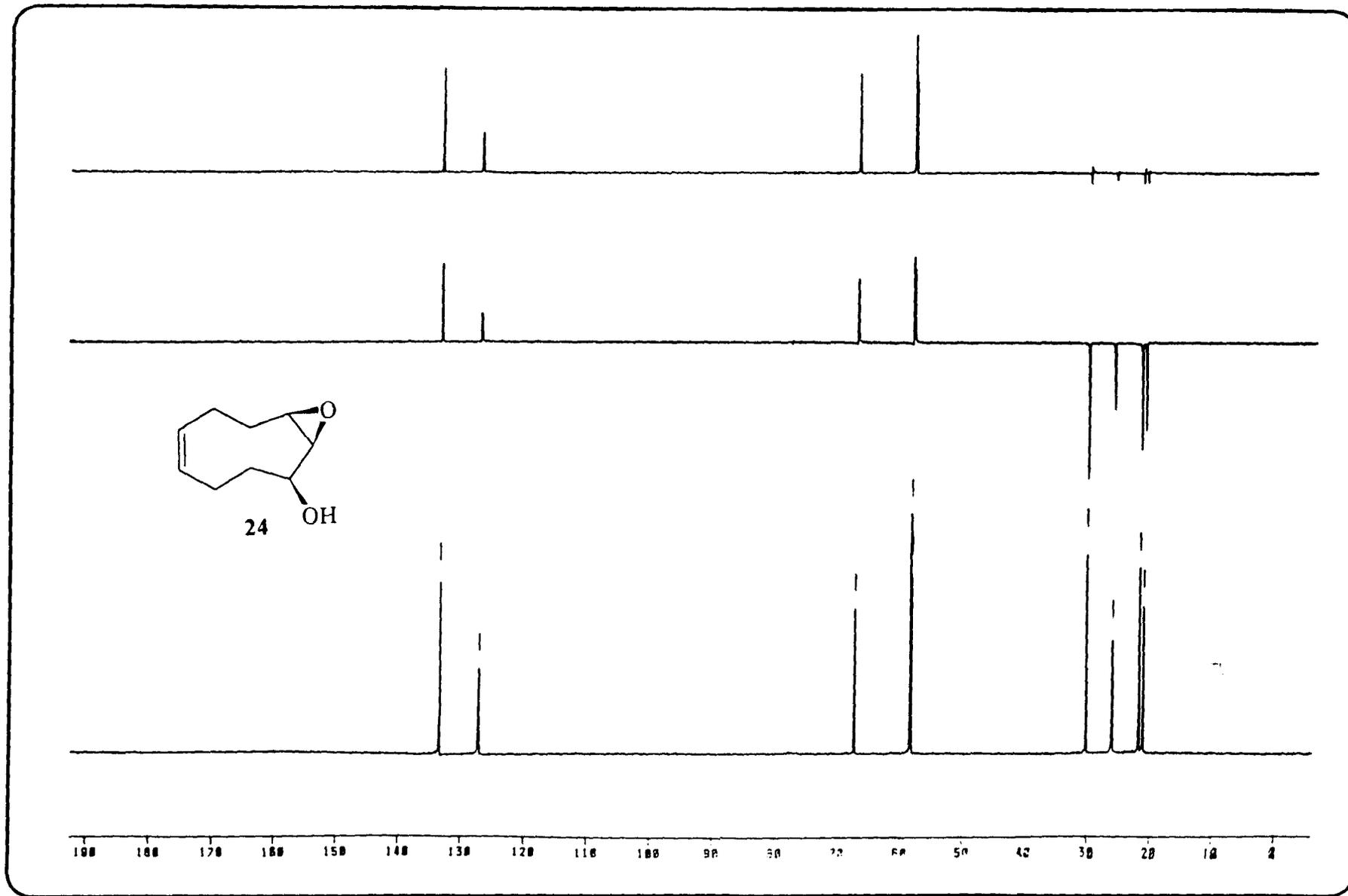
E.M. (A.R.) calculada para C₁₅H₁₈O₃ (M⁺): 246.12559, observada 246.12690.

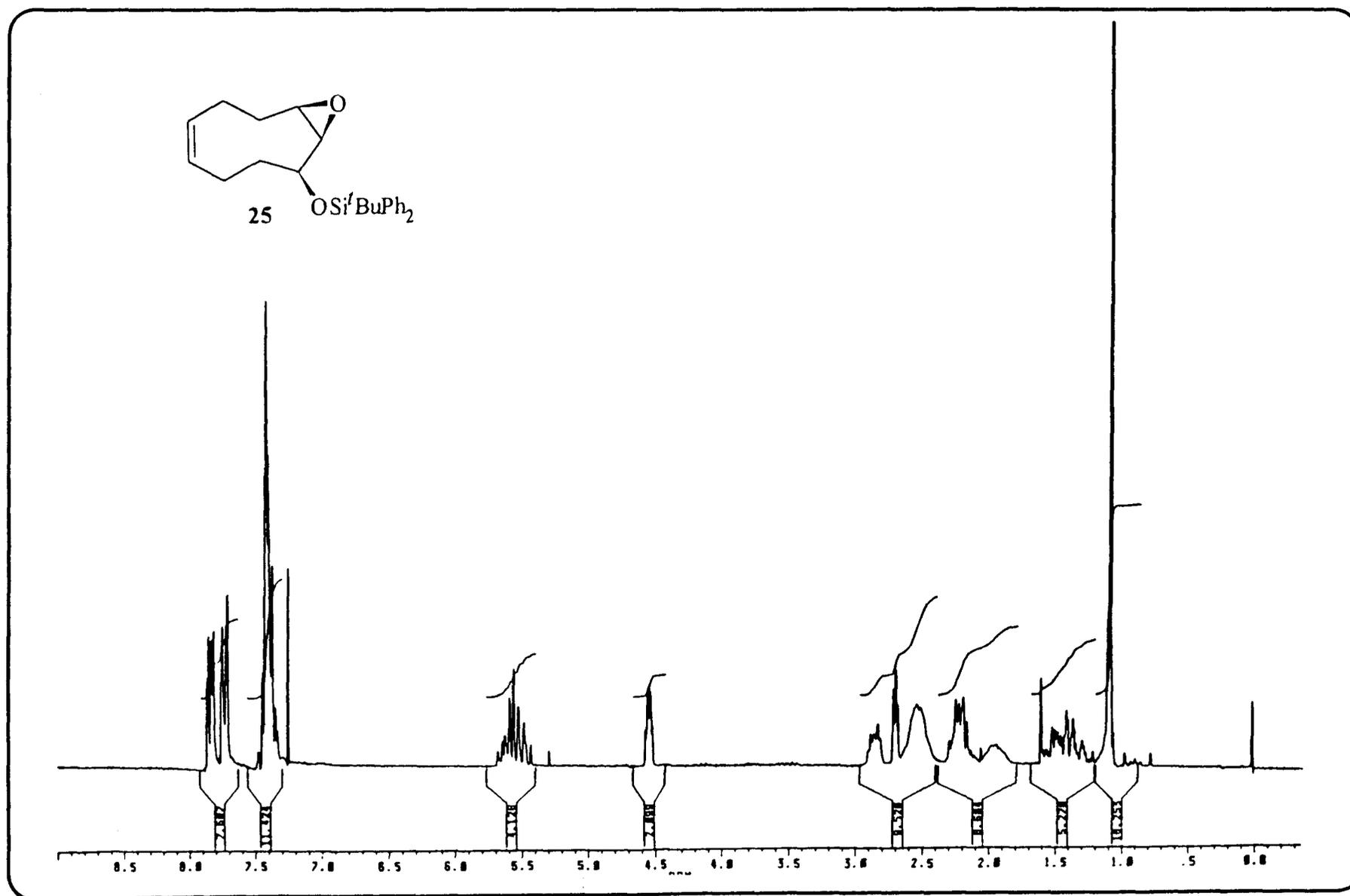
¹H-R.M.N. (CDCl₃) δ: 9.52 (d, J=8.0 Hz), 7.36 (m, 5H), 6.98 (dd, J=15.8, 4.0 Hz, 1H), 6.44 (ddd, J=15.7, 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J=11.5, 2.4, 1.9 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J=9.3, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J=11.6, 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J=9.5, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=12.2, 7.7, 3.4 Hz, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.53 (m, 1H).

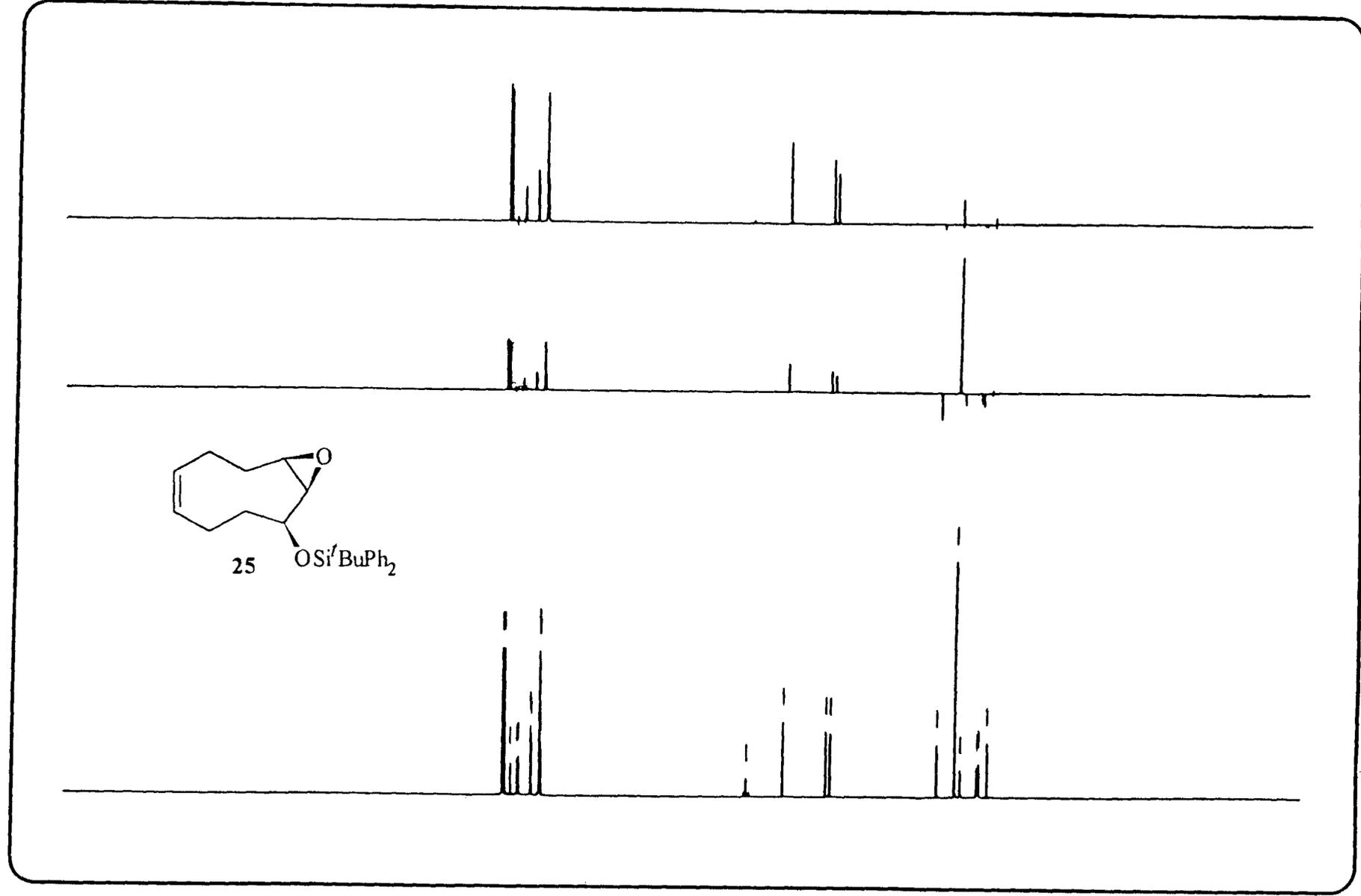
¹³C-R.M.N. (CDCl₃) δ: 193.8 (s), 154.5 (d), 137.8 (s), 131.6 (d), 128.5 (2×d), 127.9 (d), 127.7 (2×d), 79.0 (d), 76.9 (d), 71.0 (t), 67.6 (t), 29.7 (t), 24.0 (t).

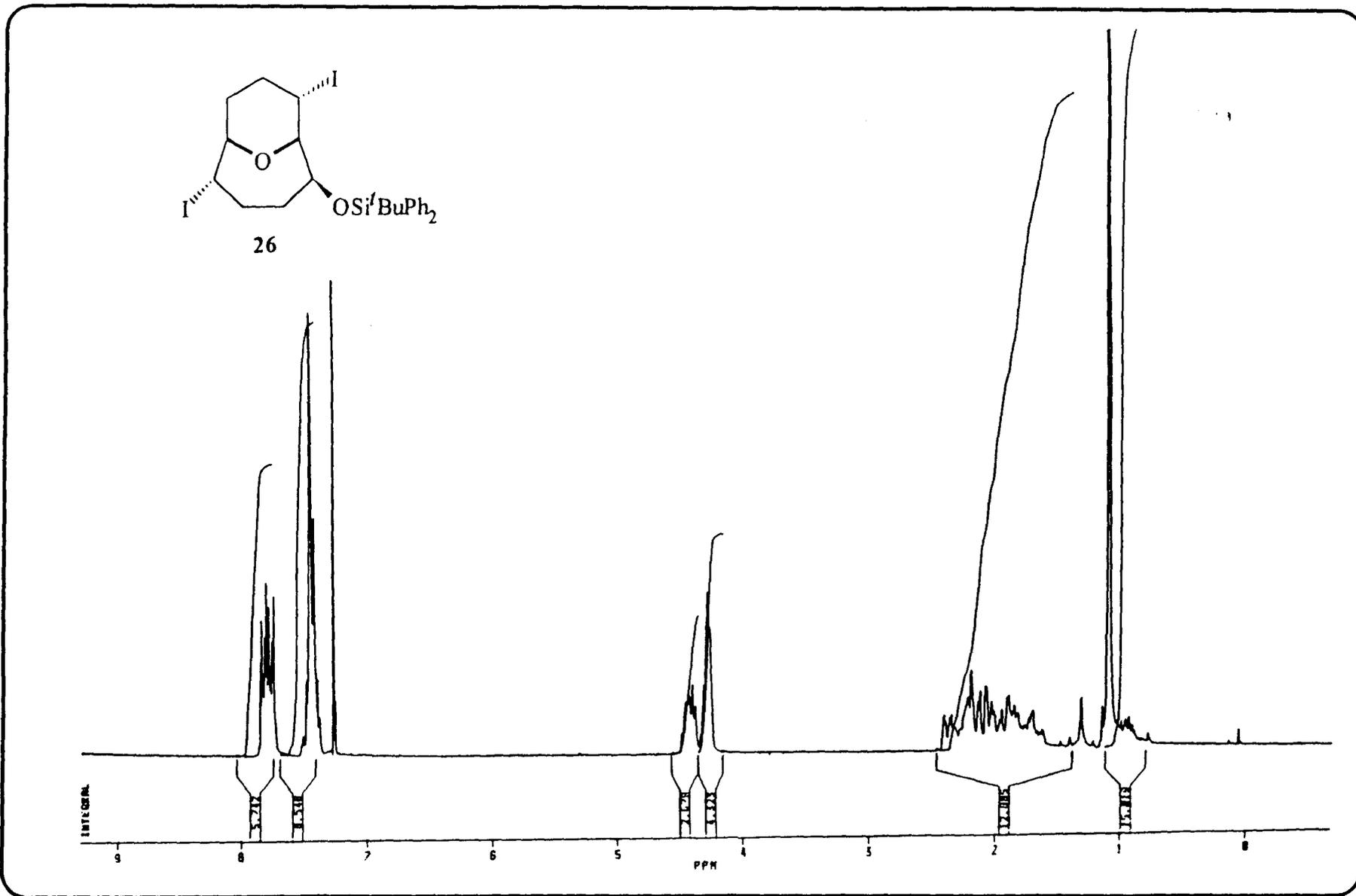
APÉNDICE DE ESPECTROS

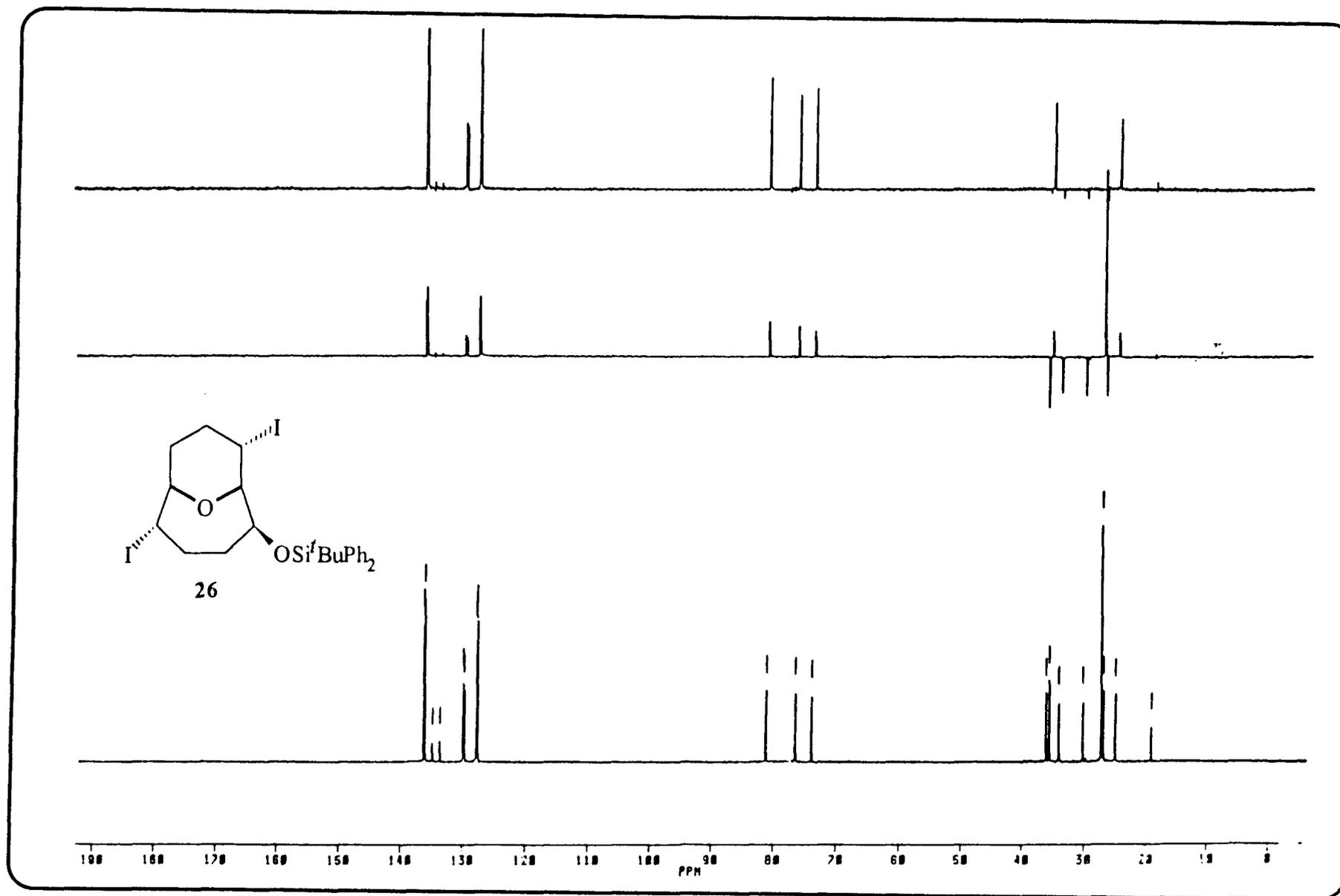


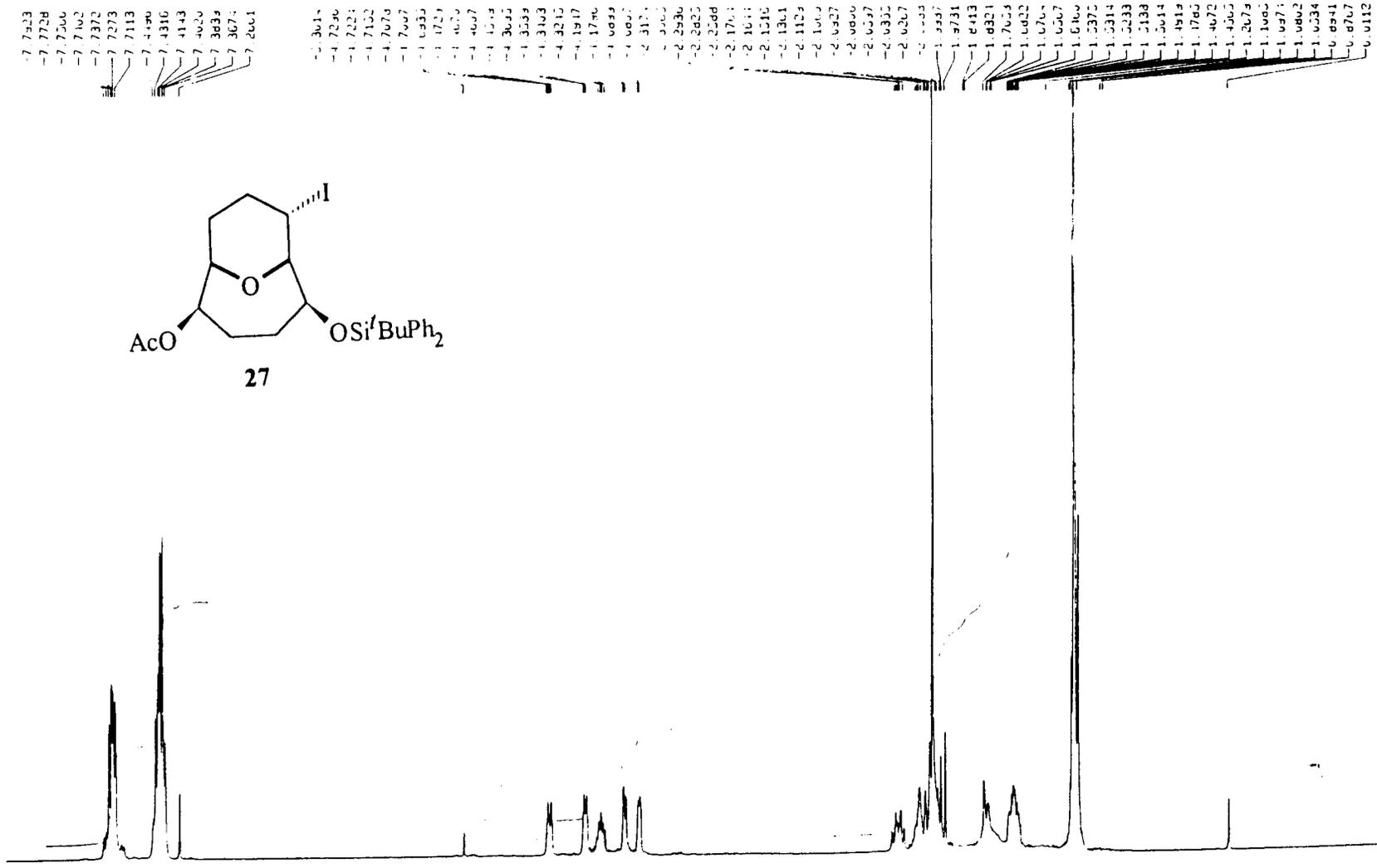
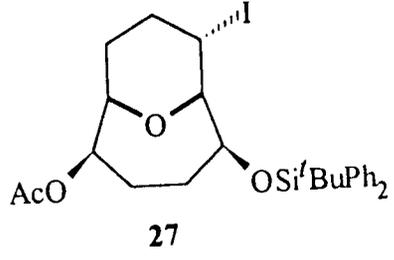


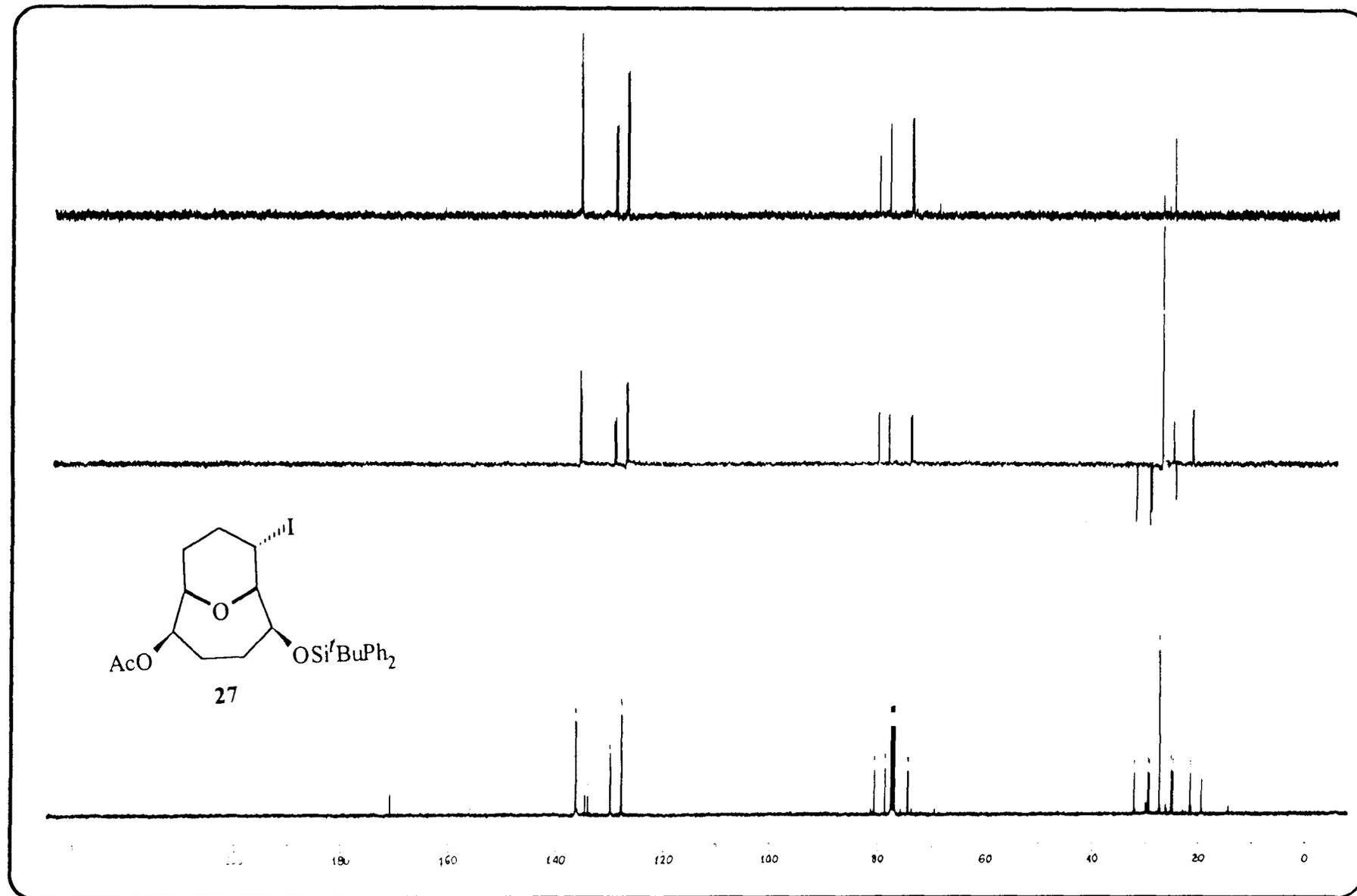


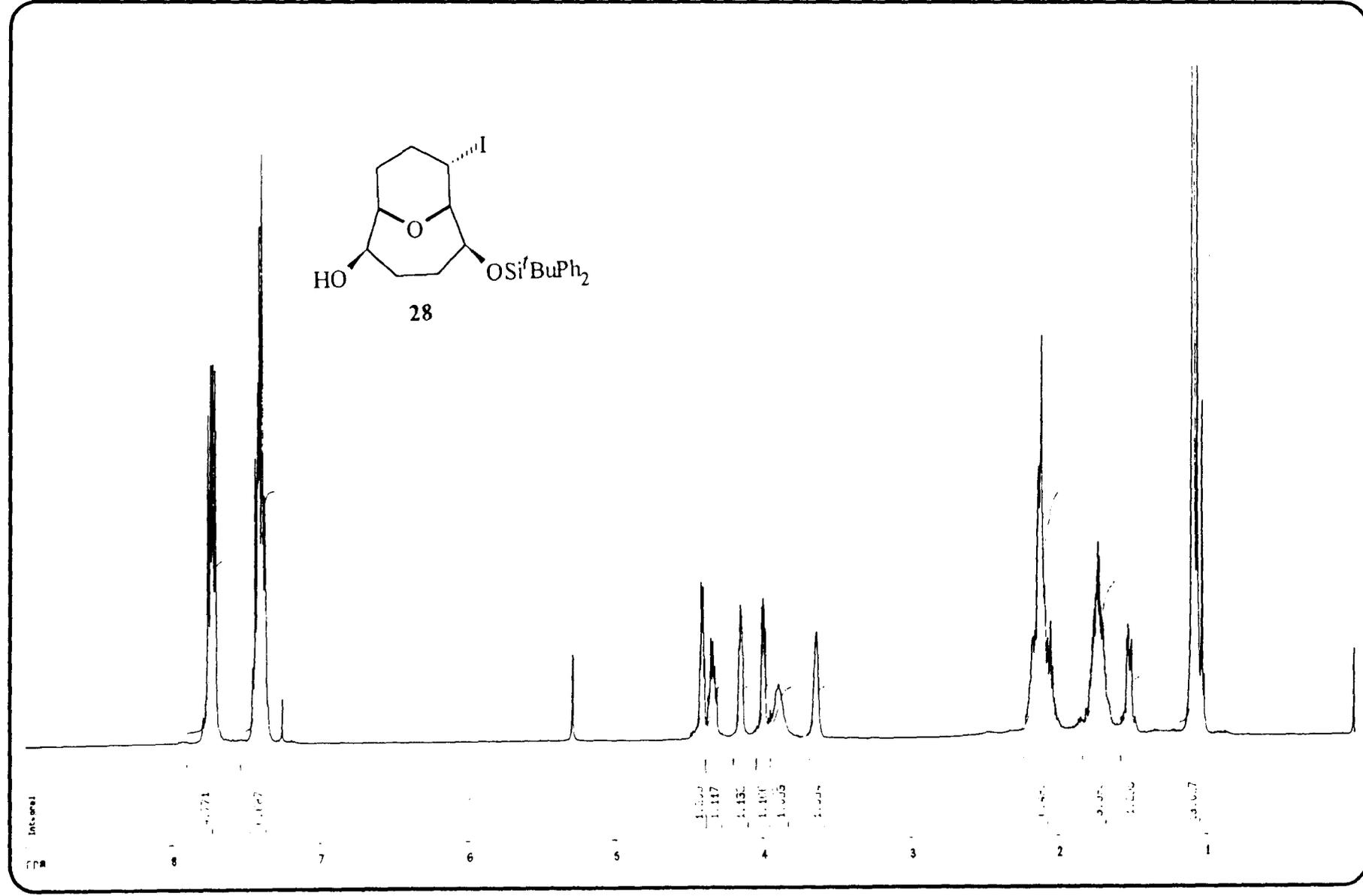


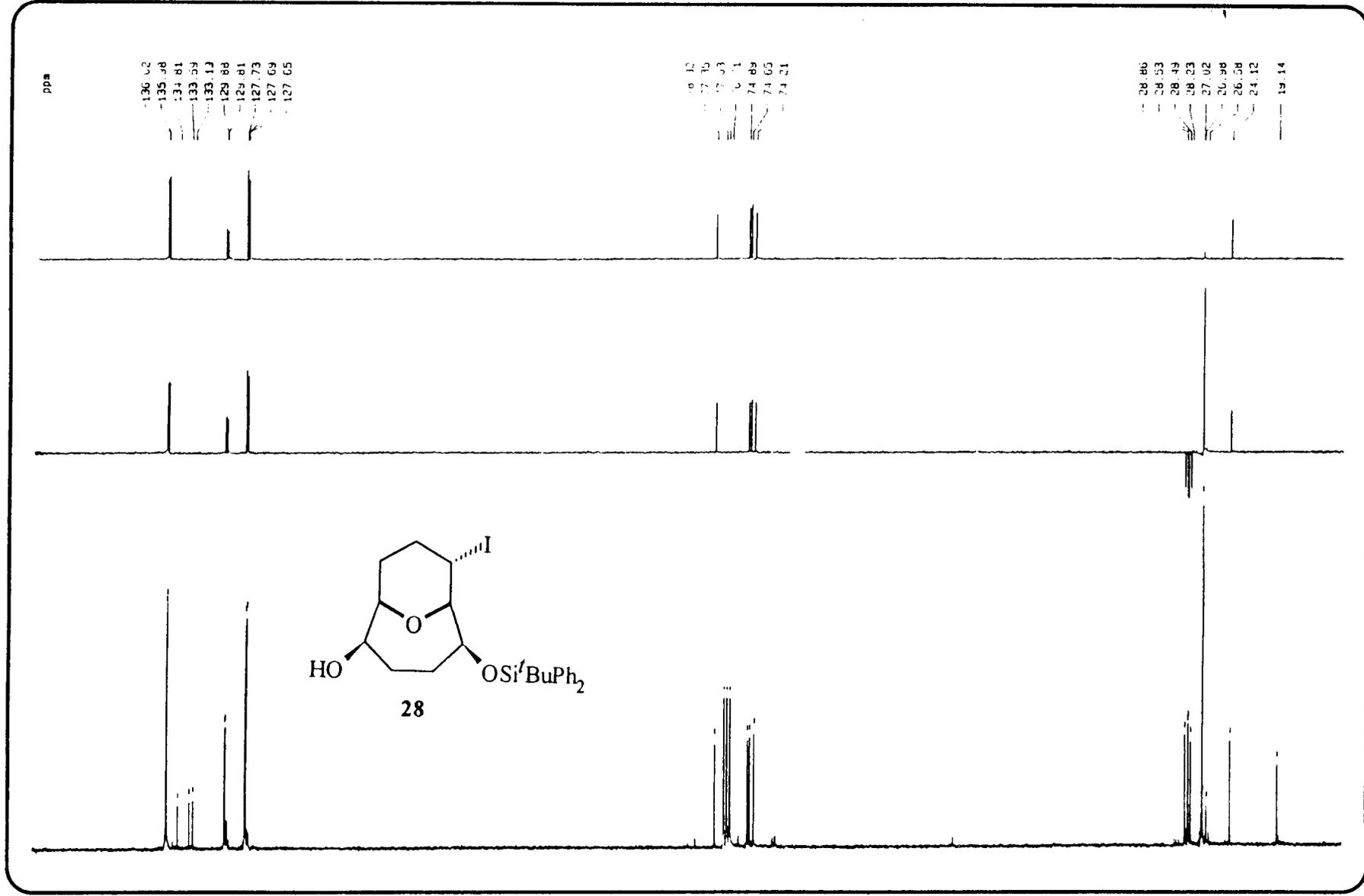


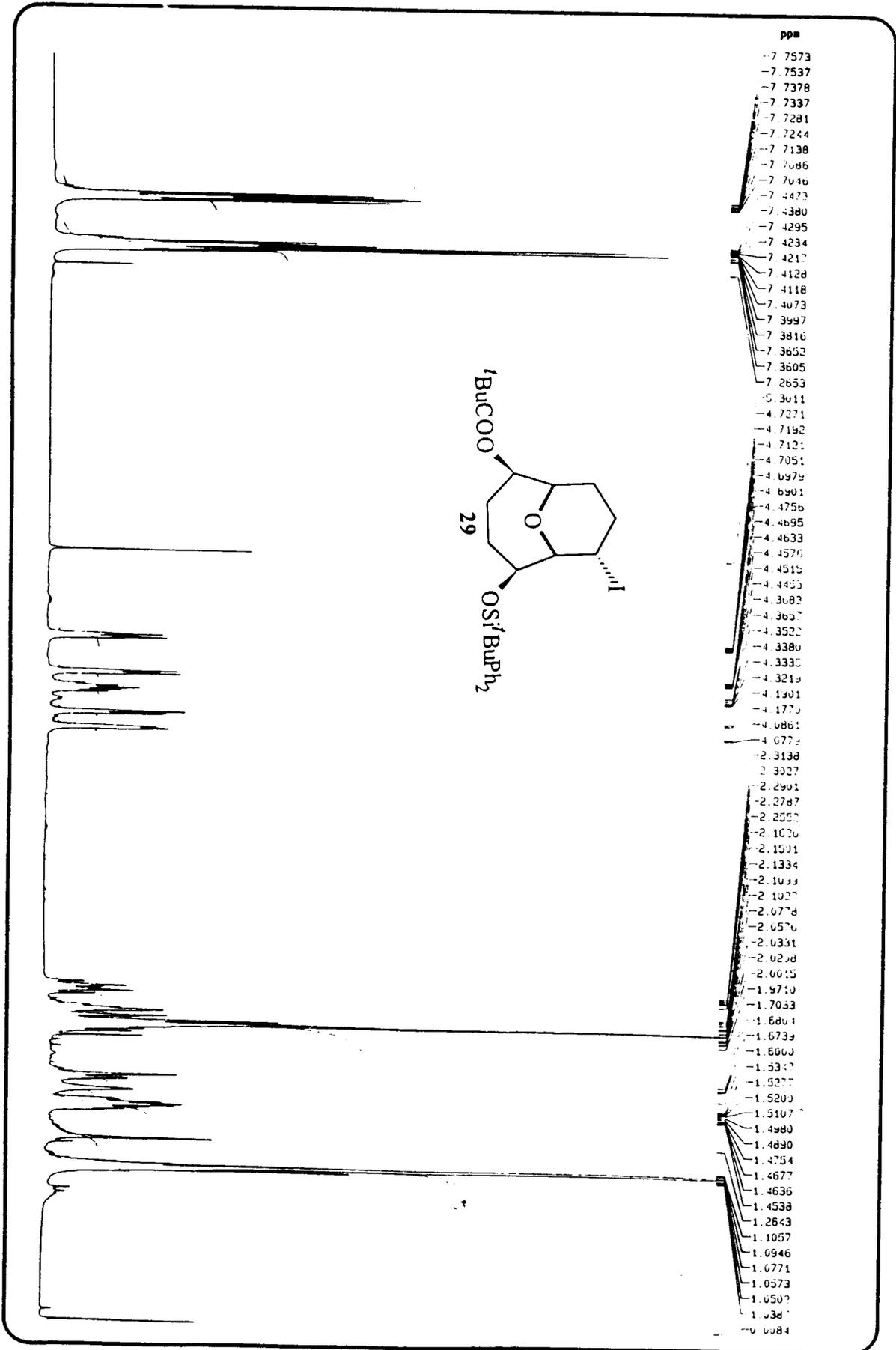


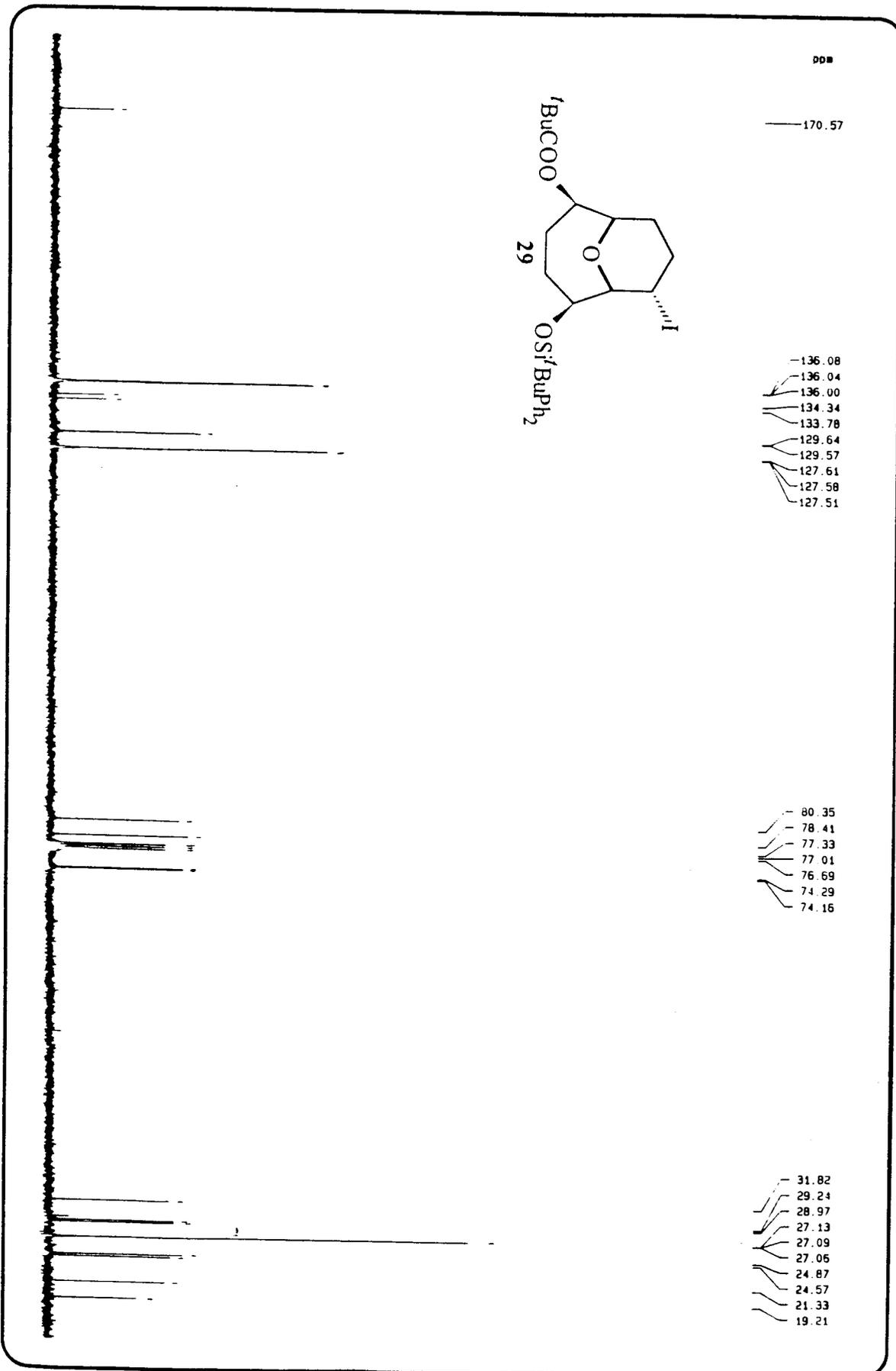


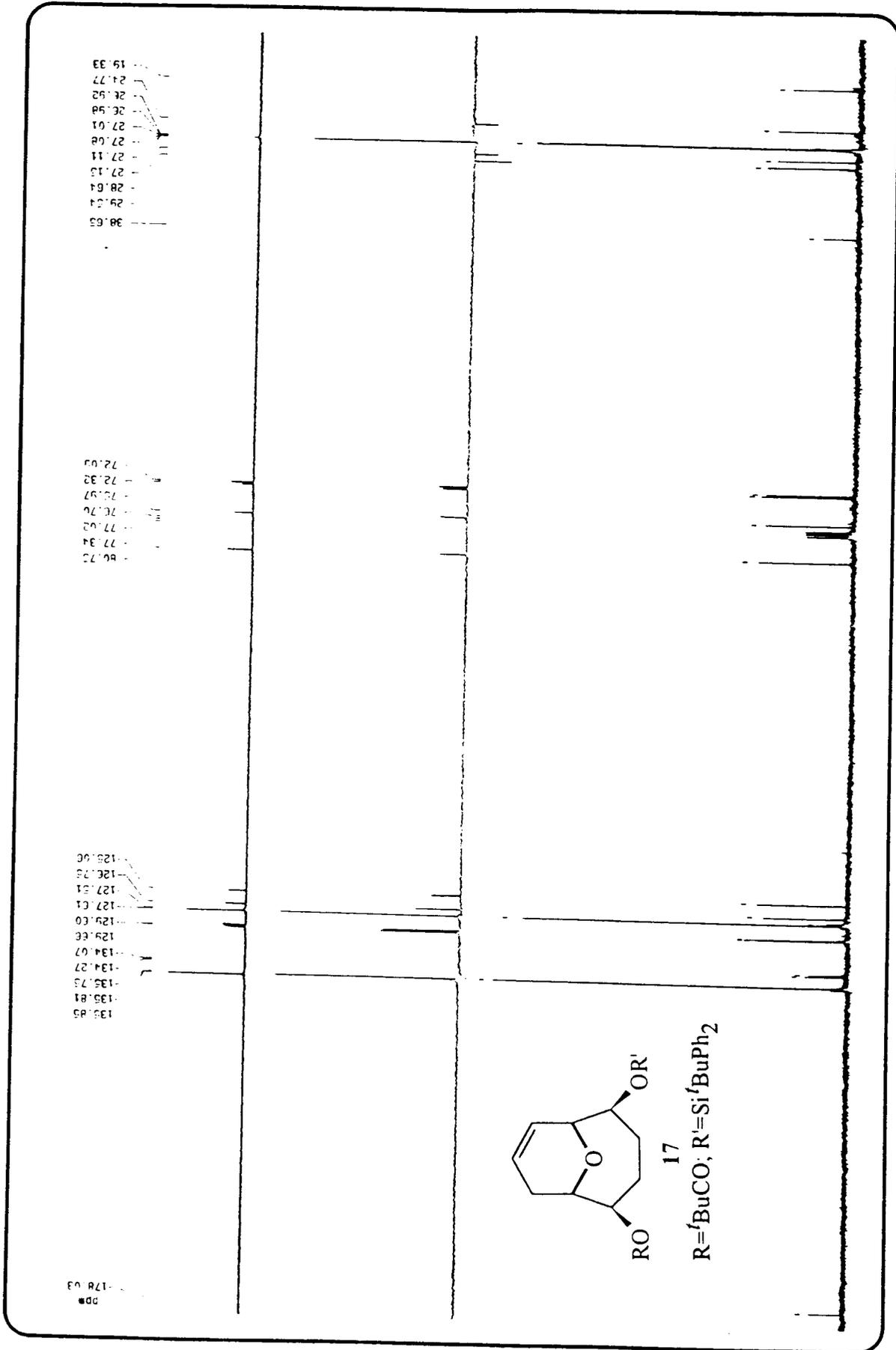


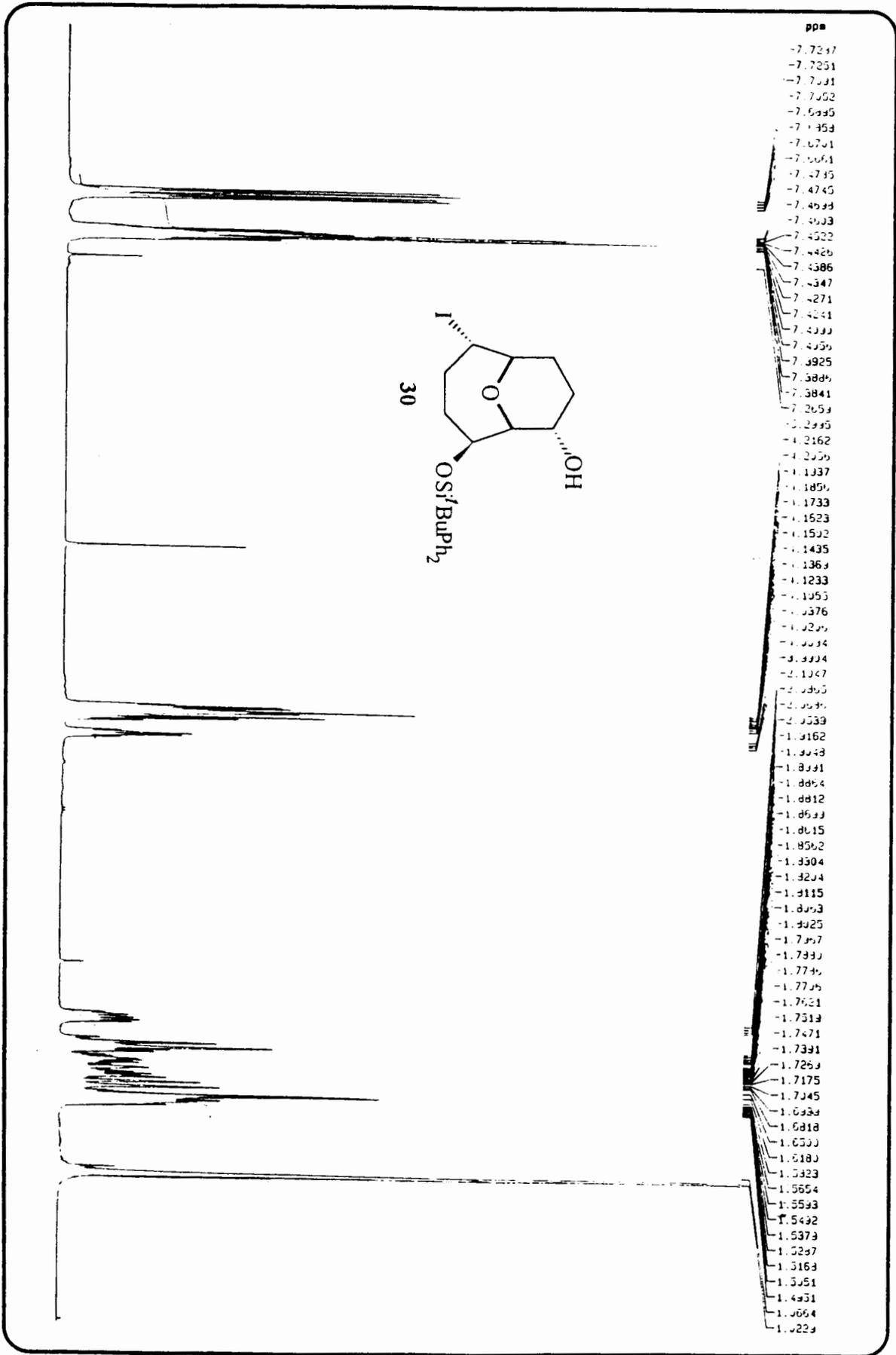


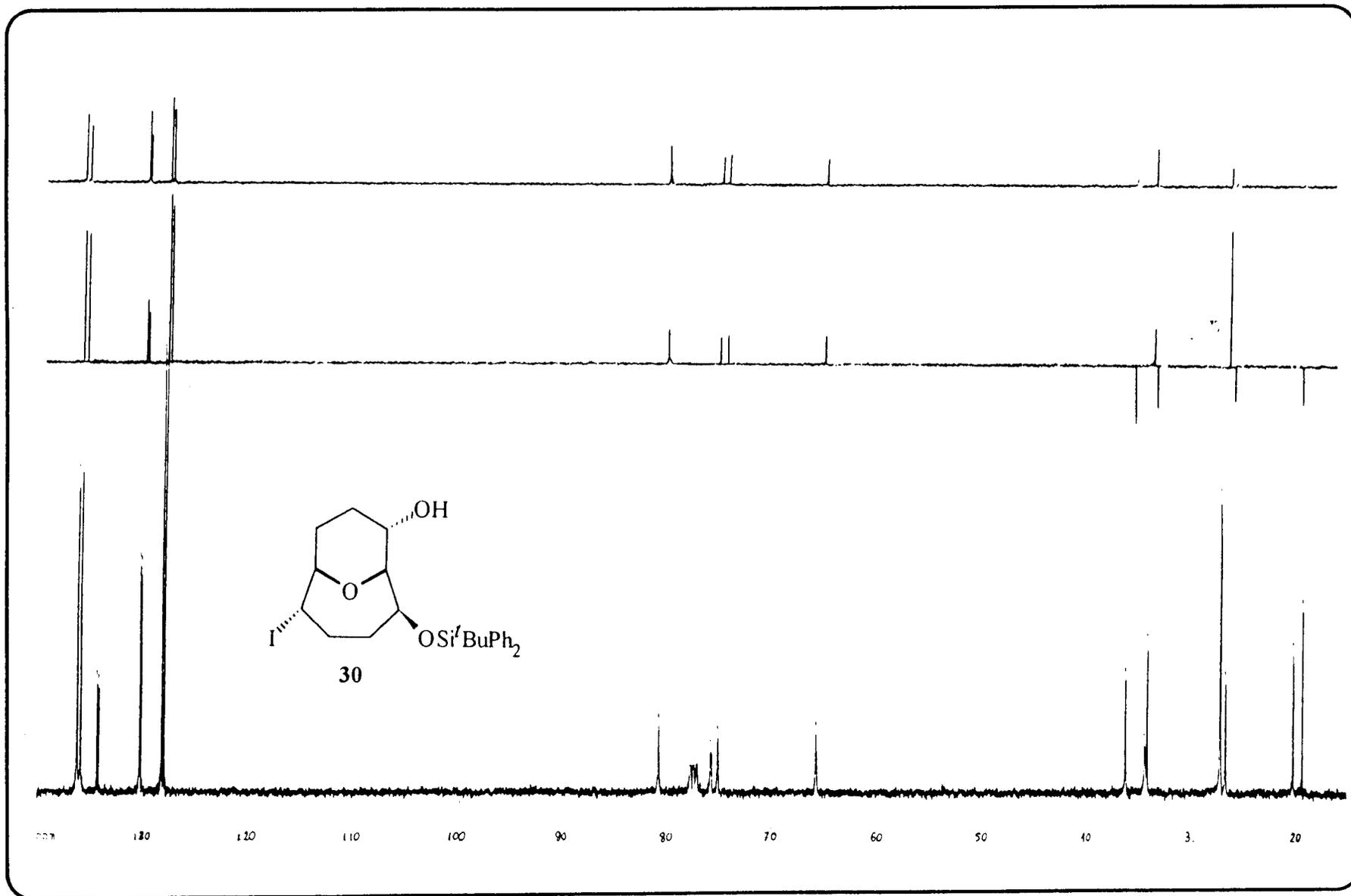


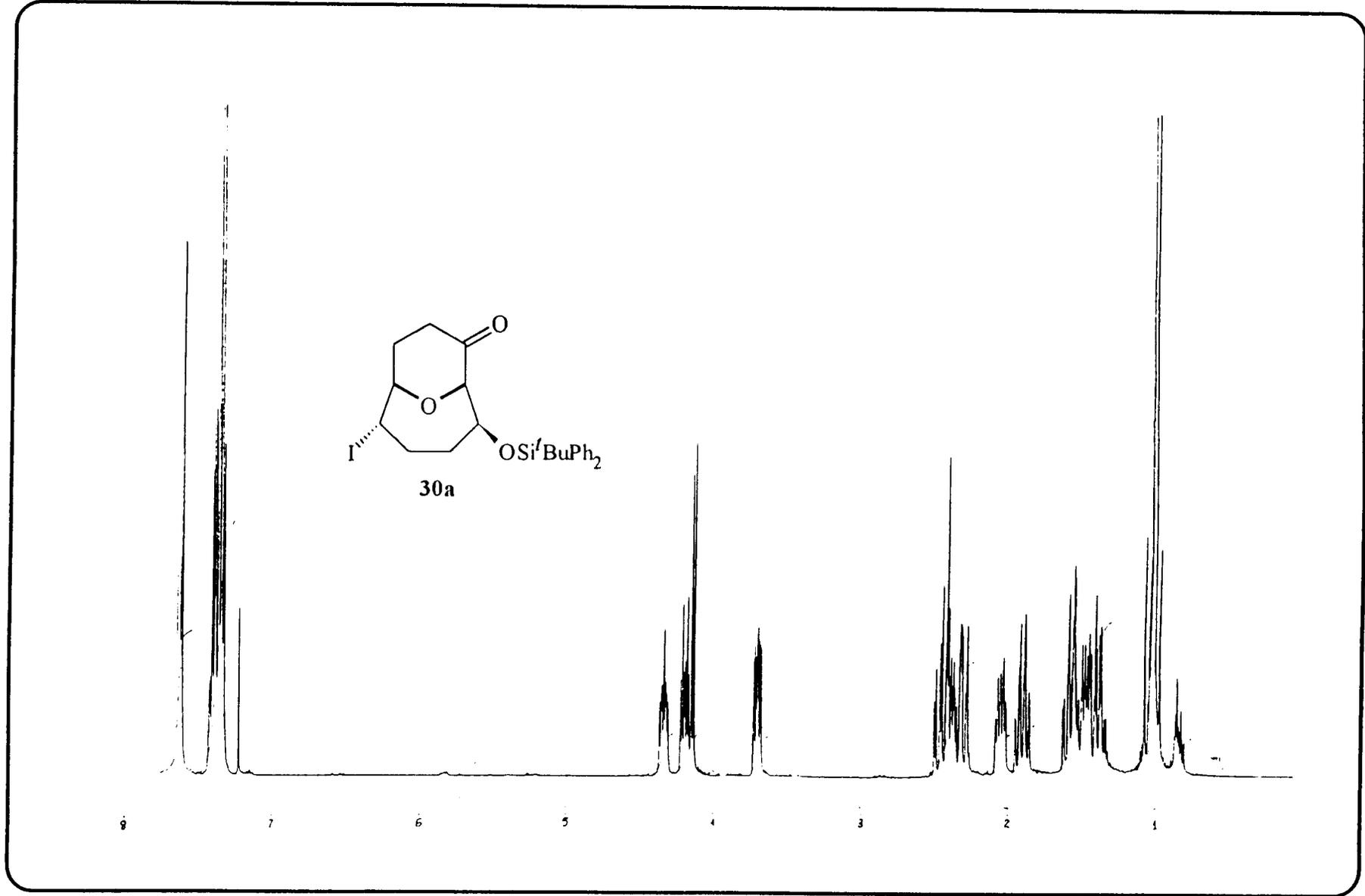


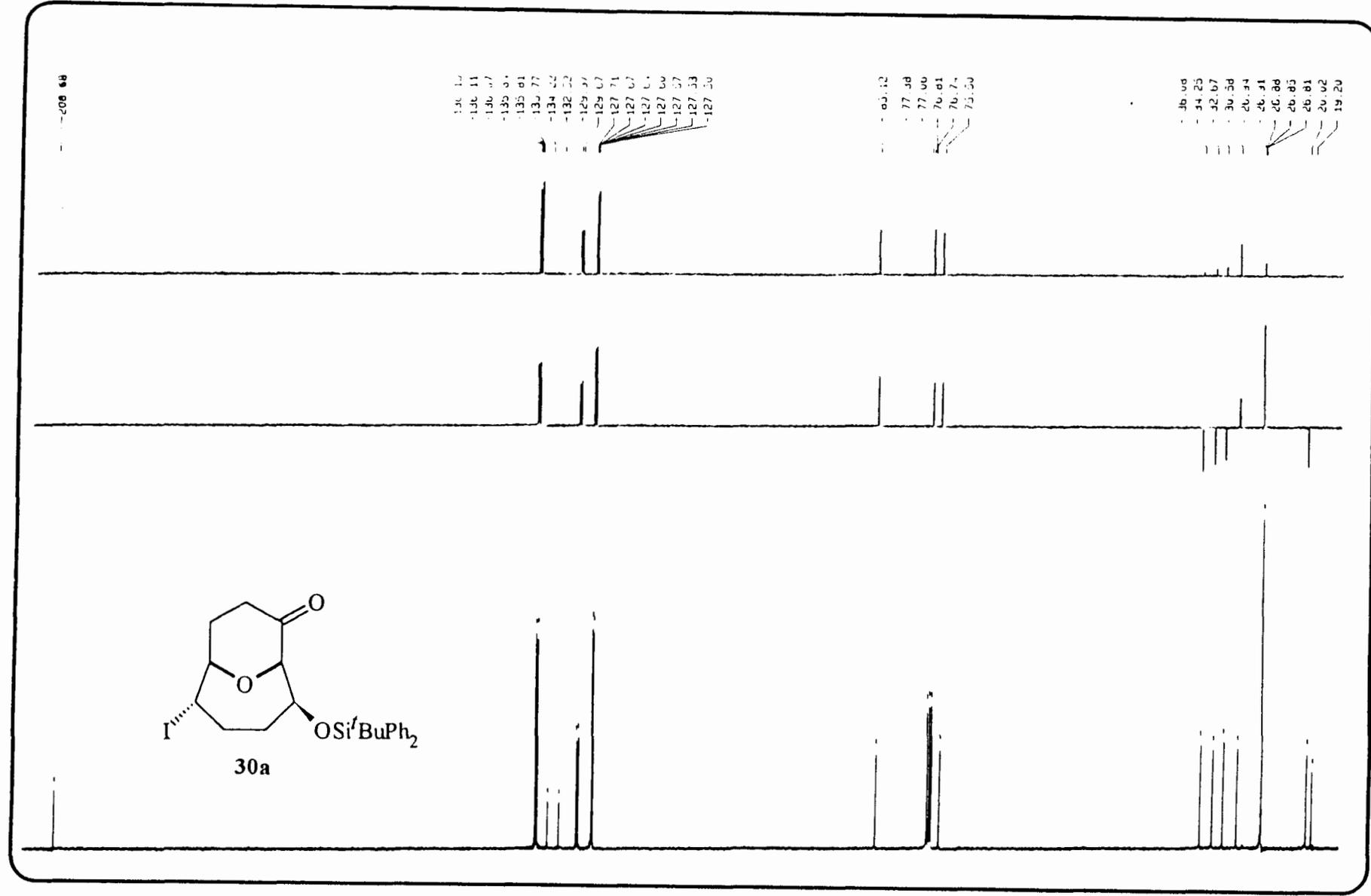


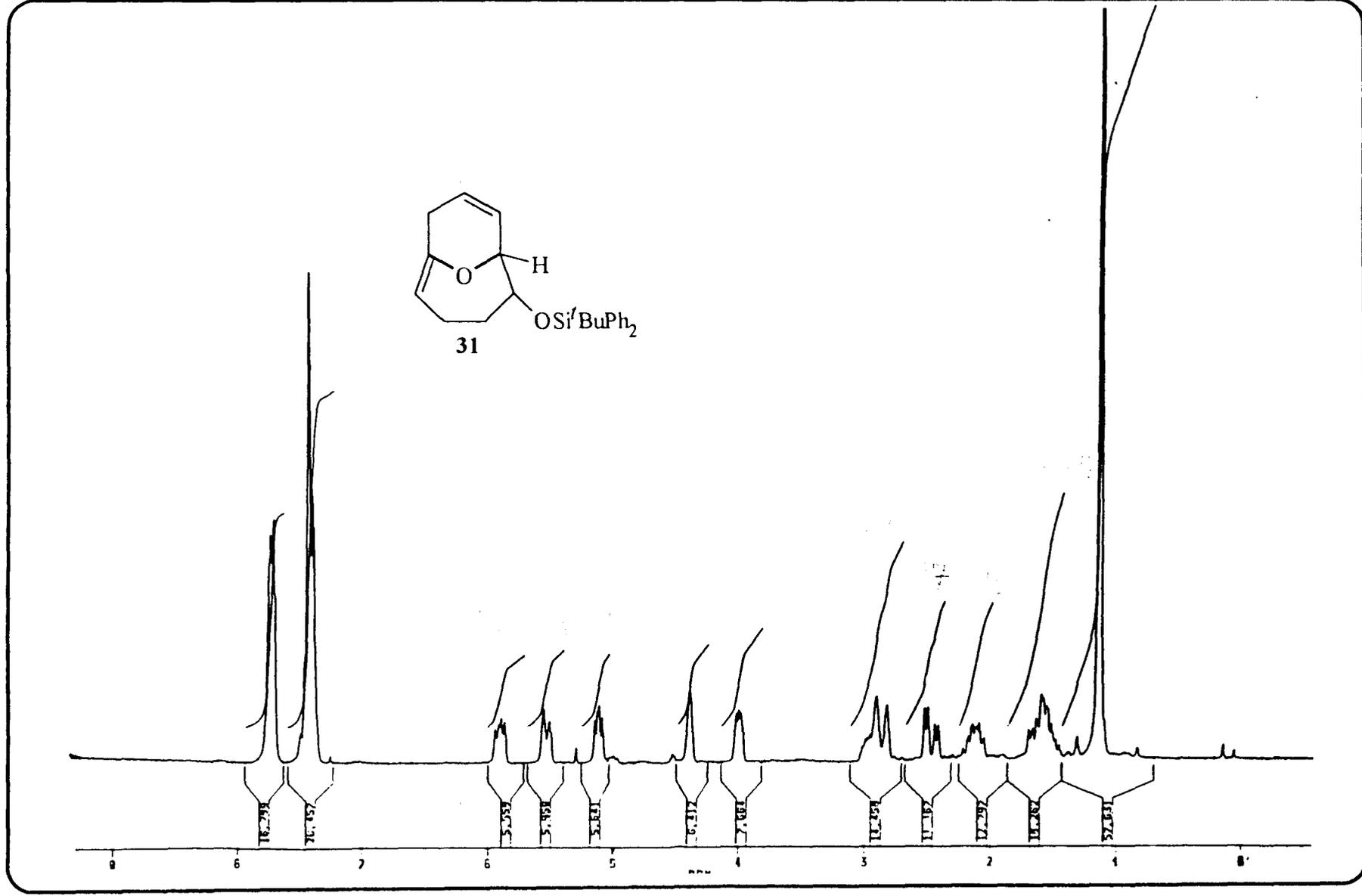


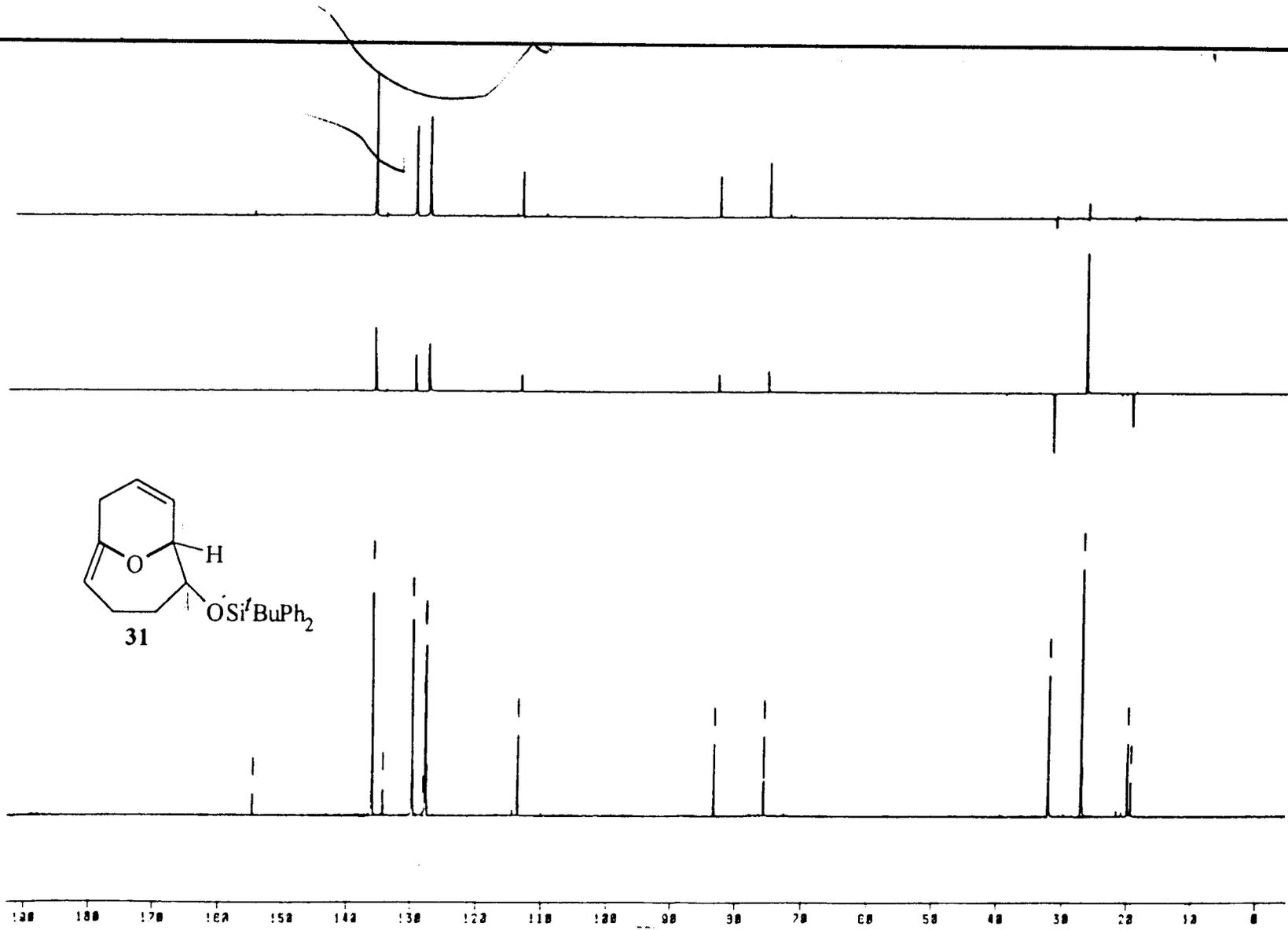


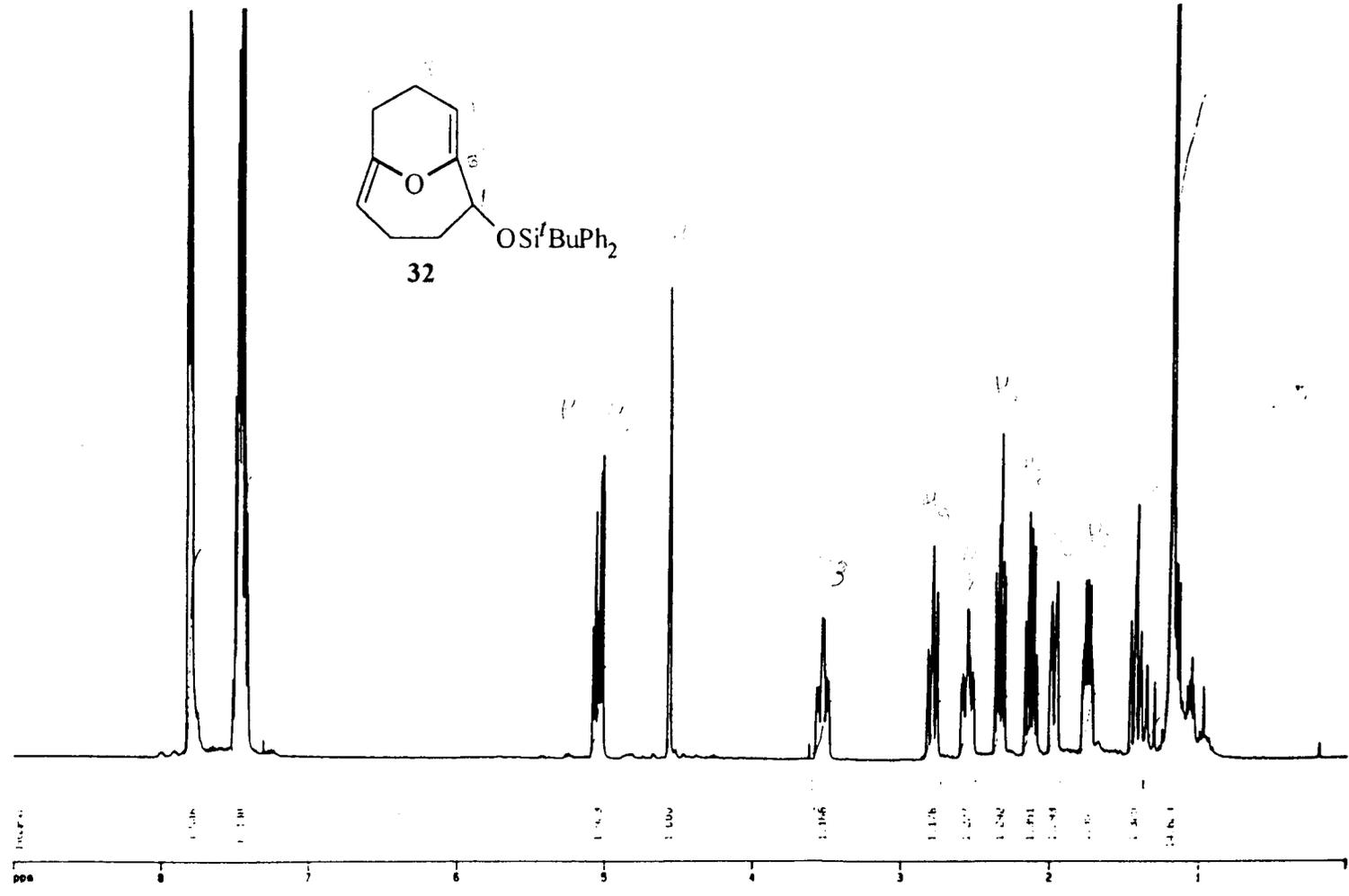


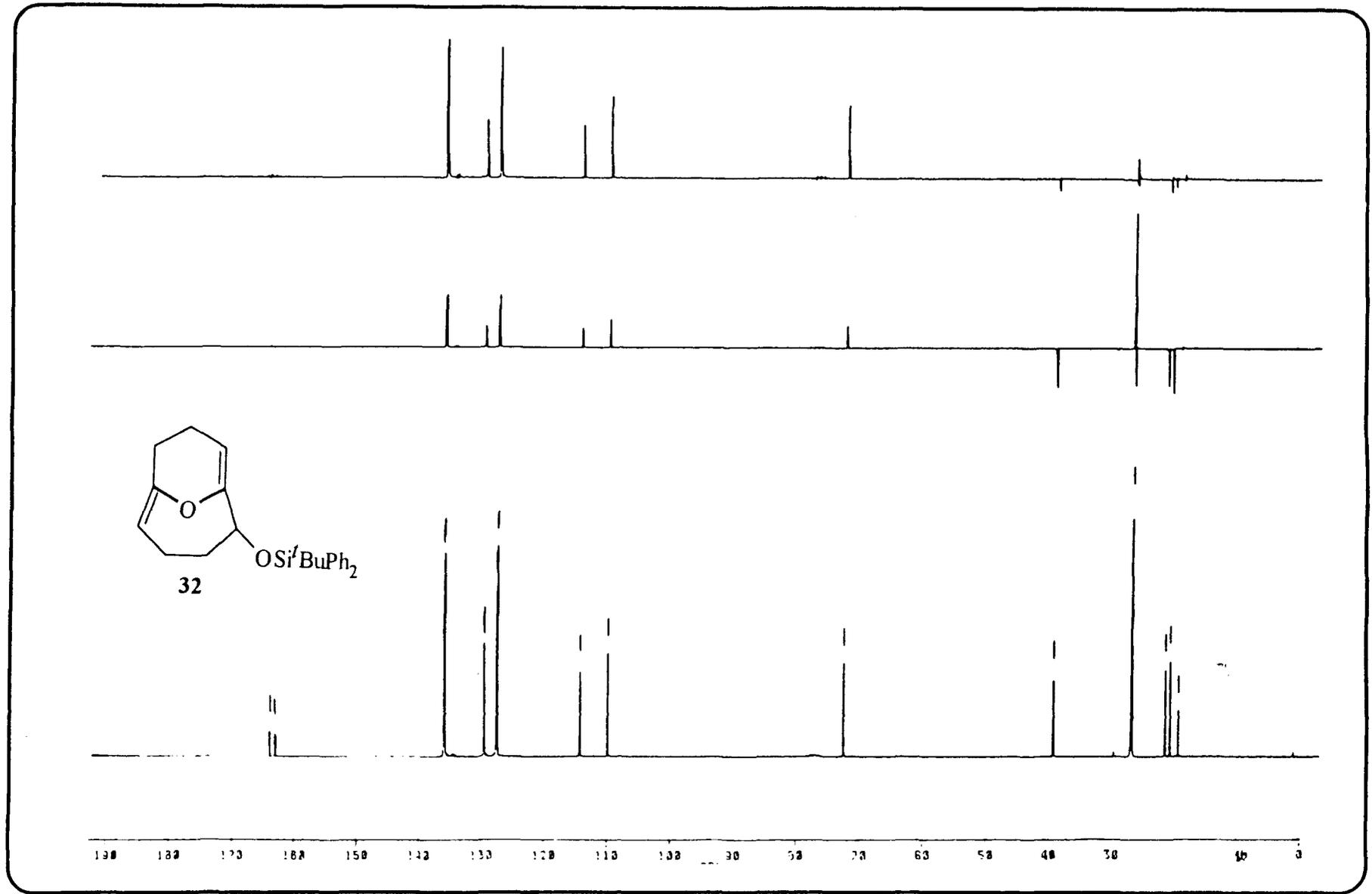


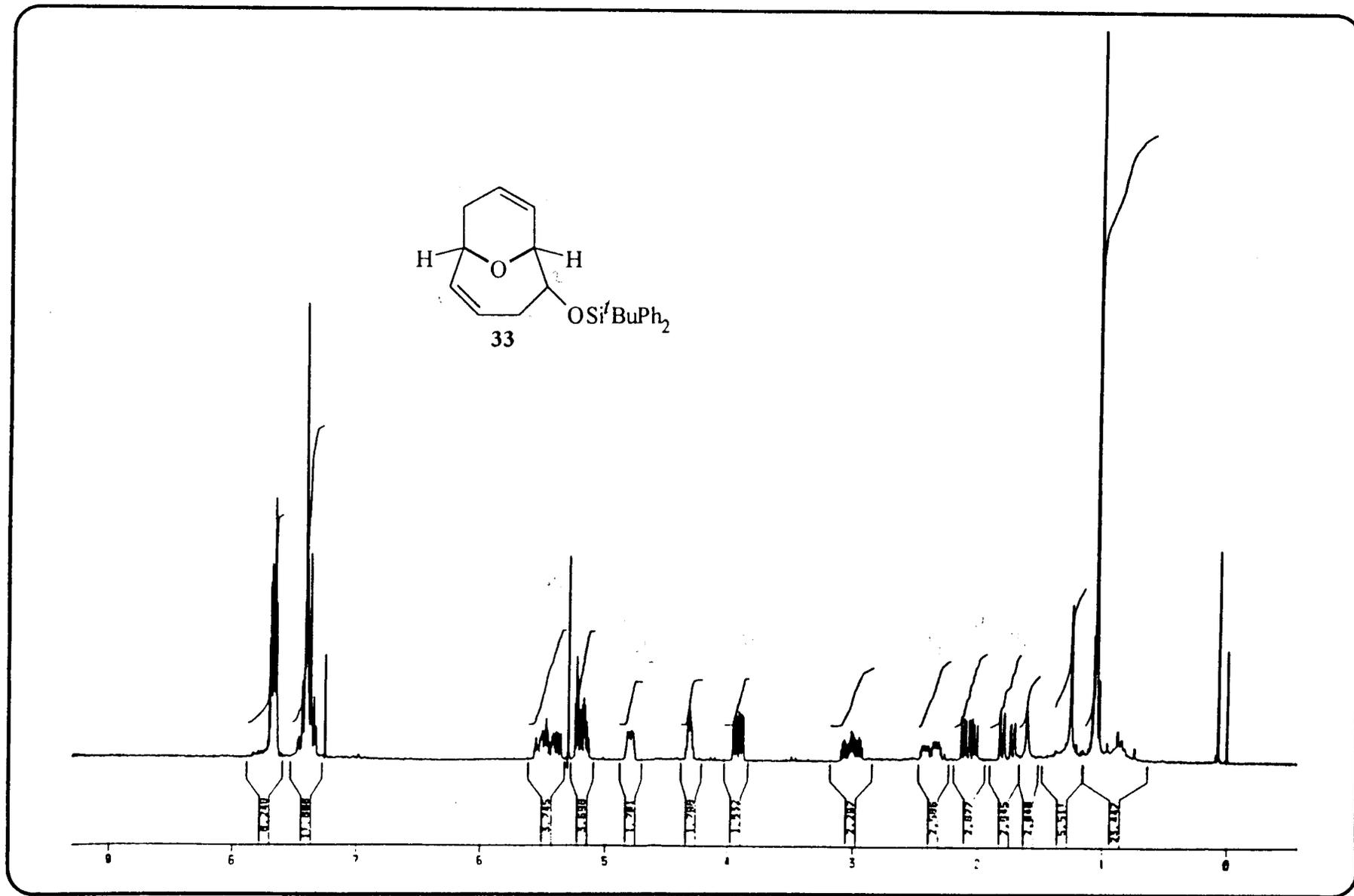


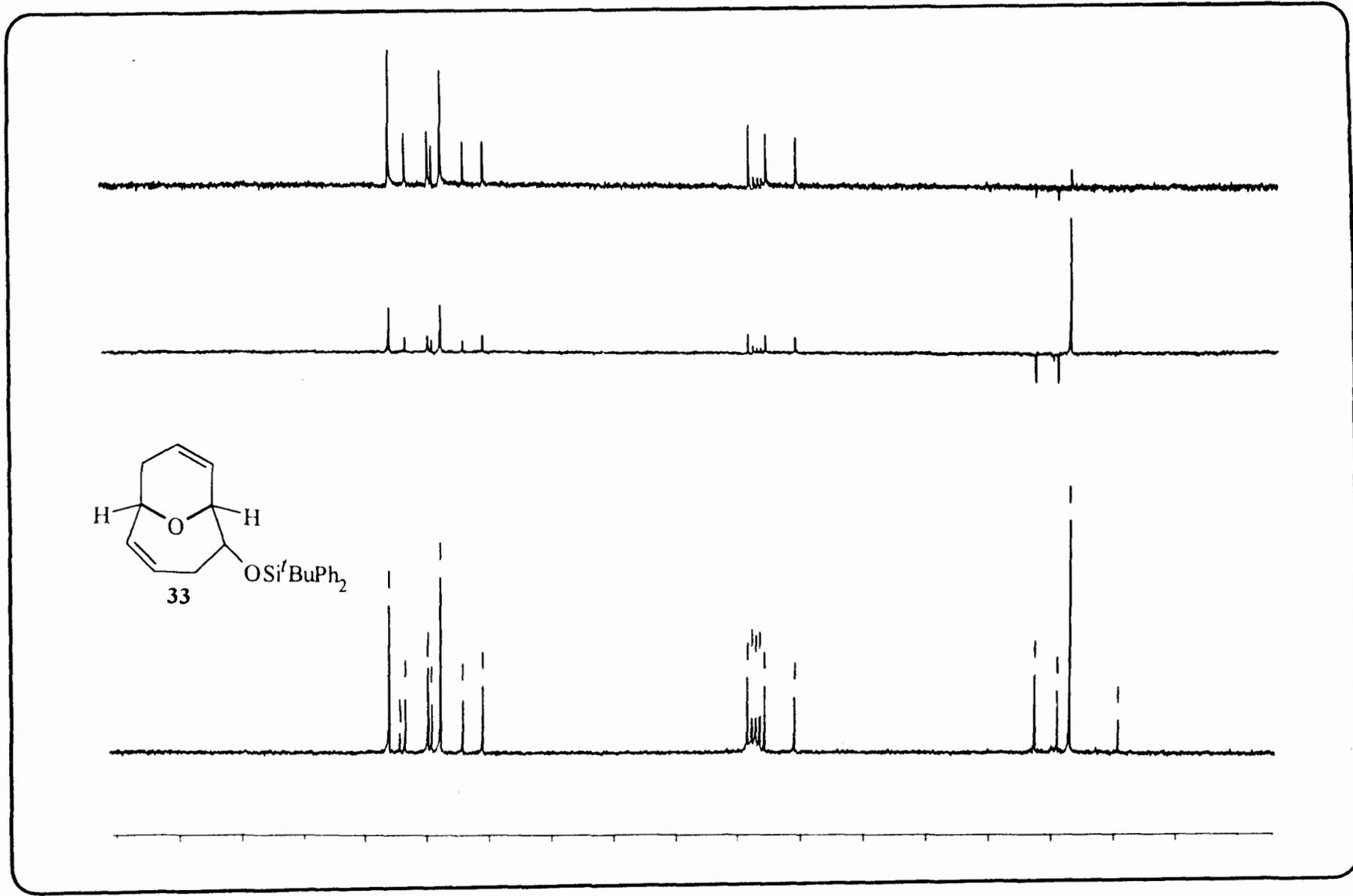


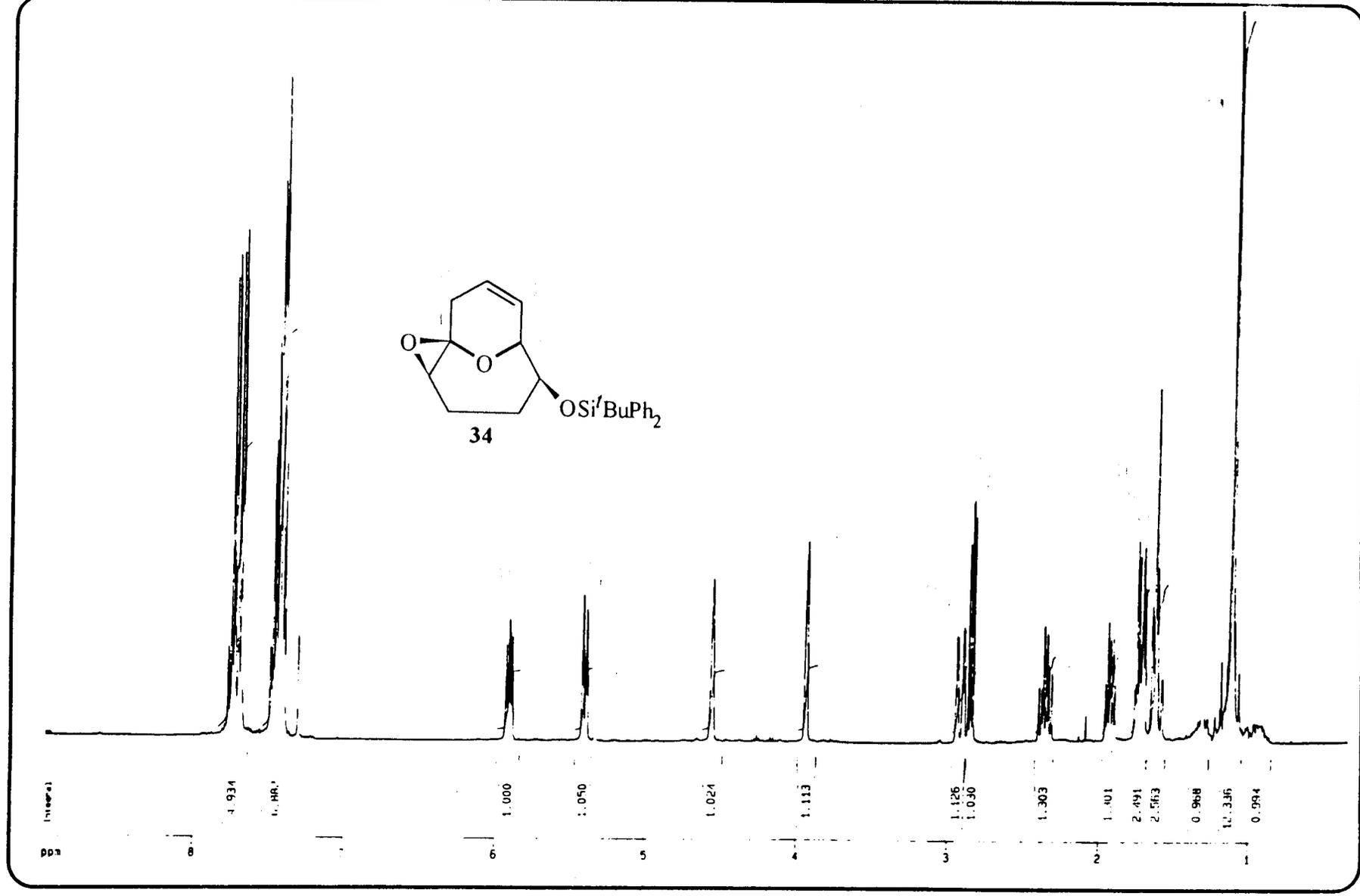


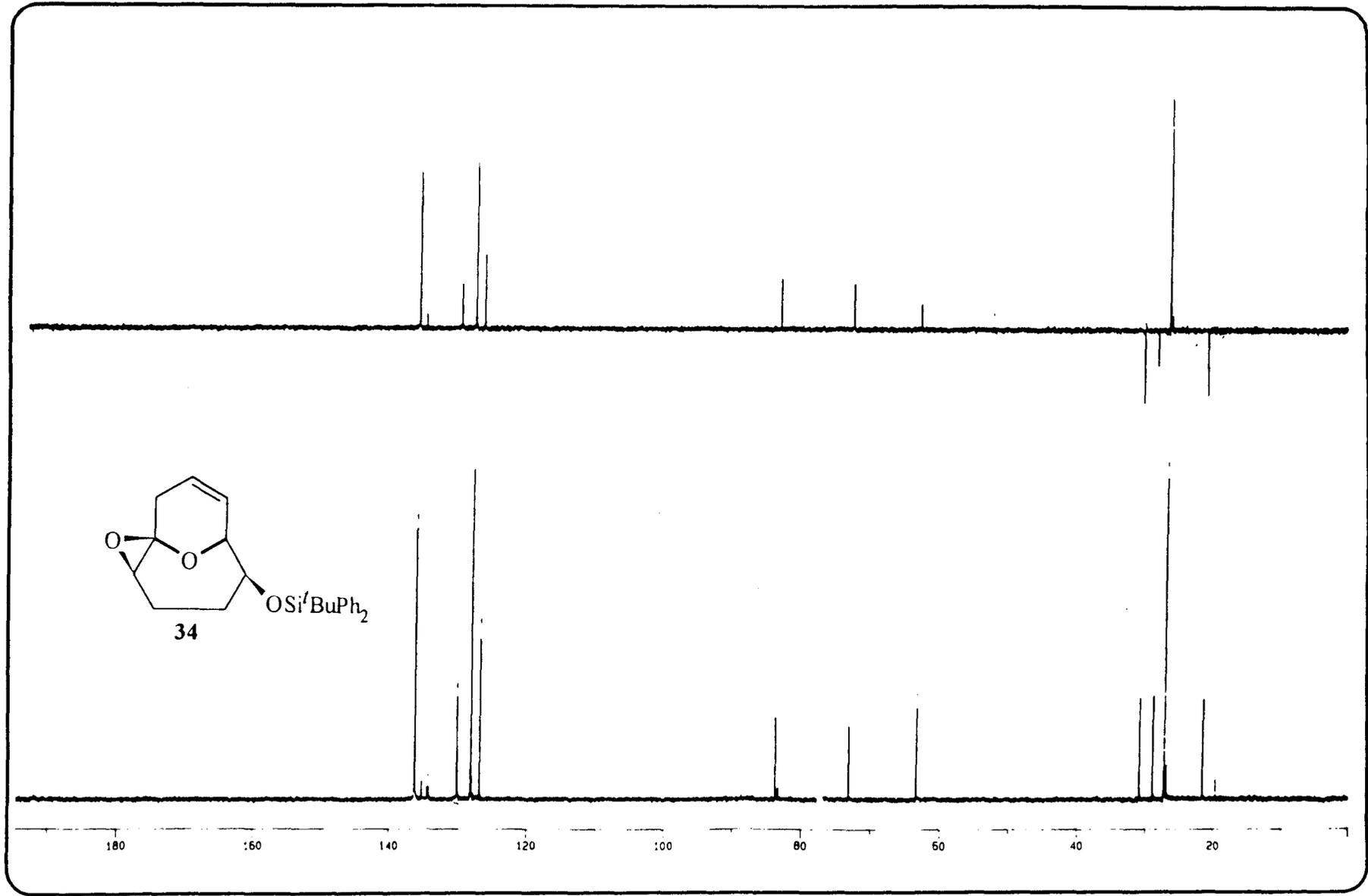


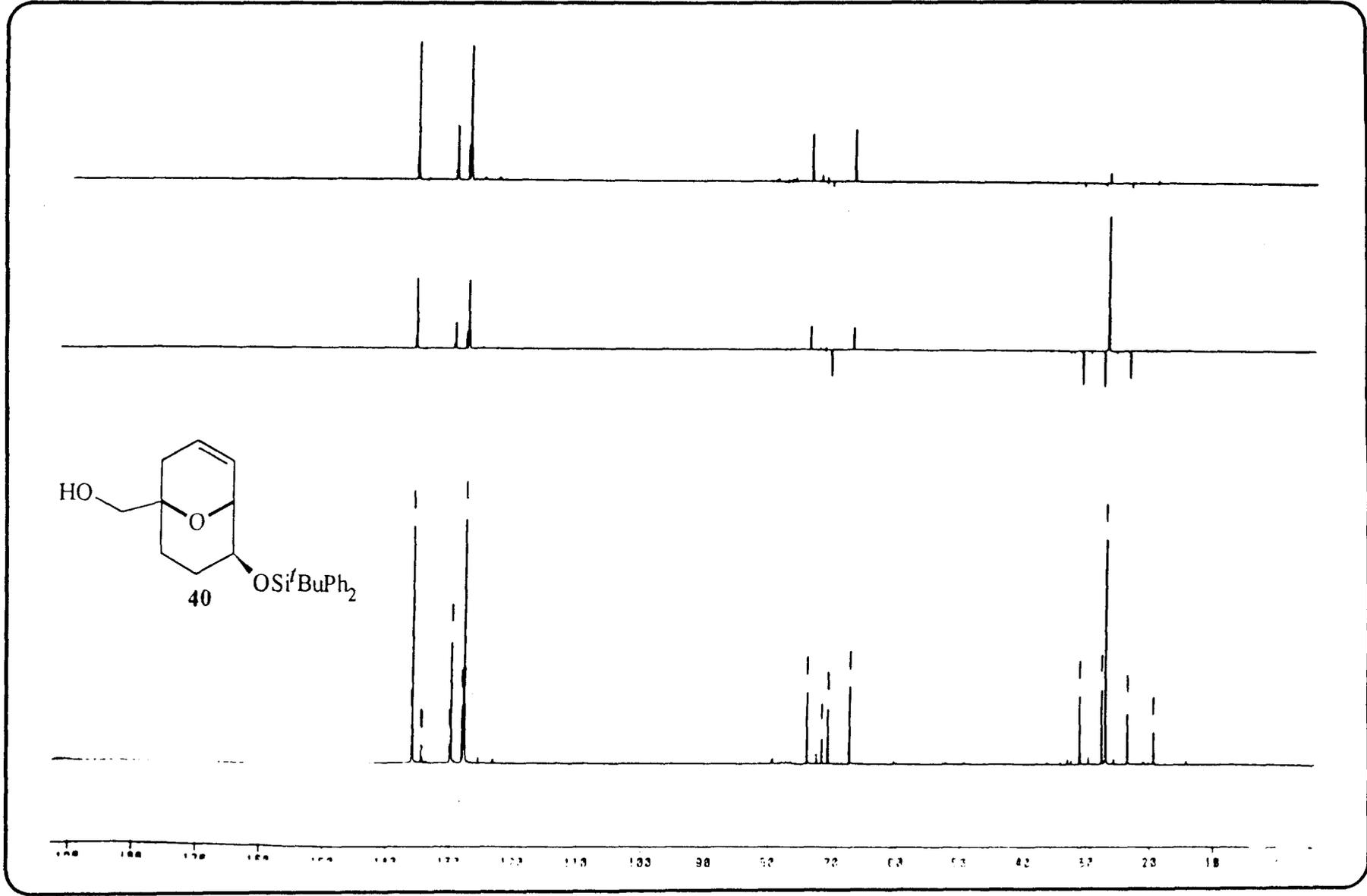


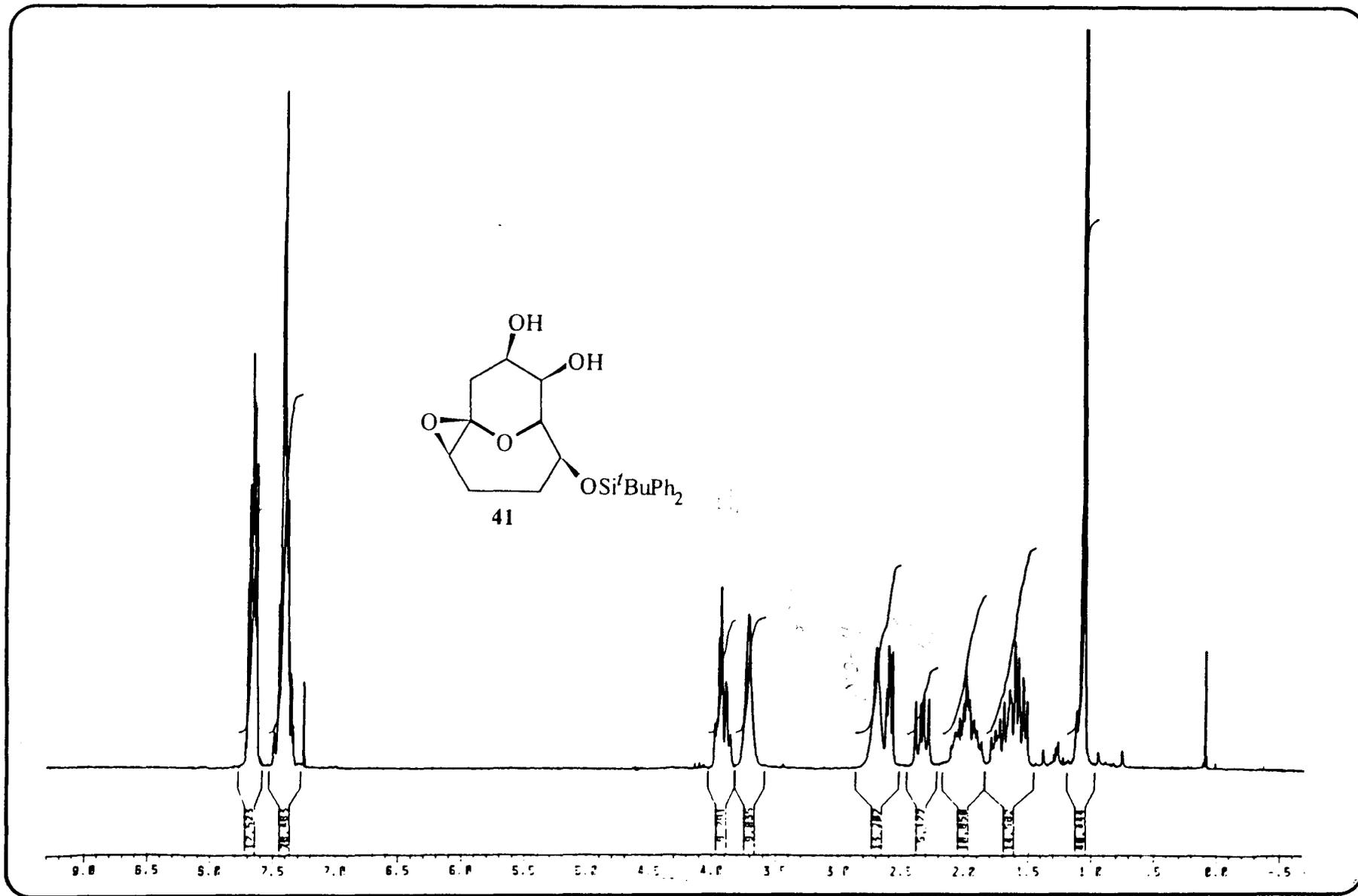


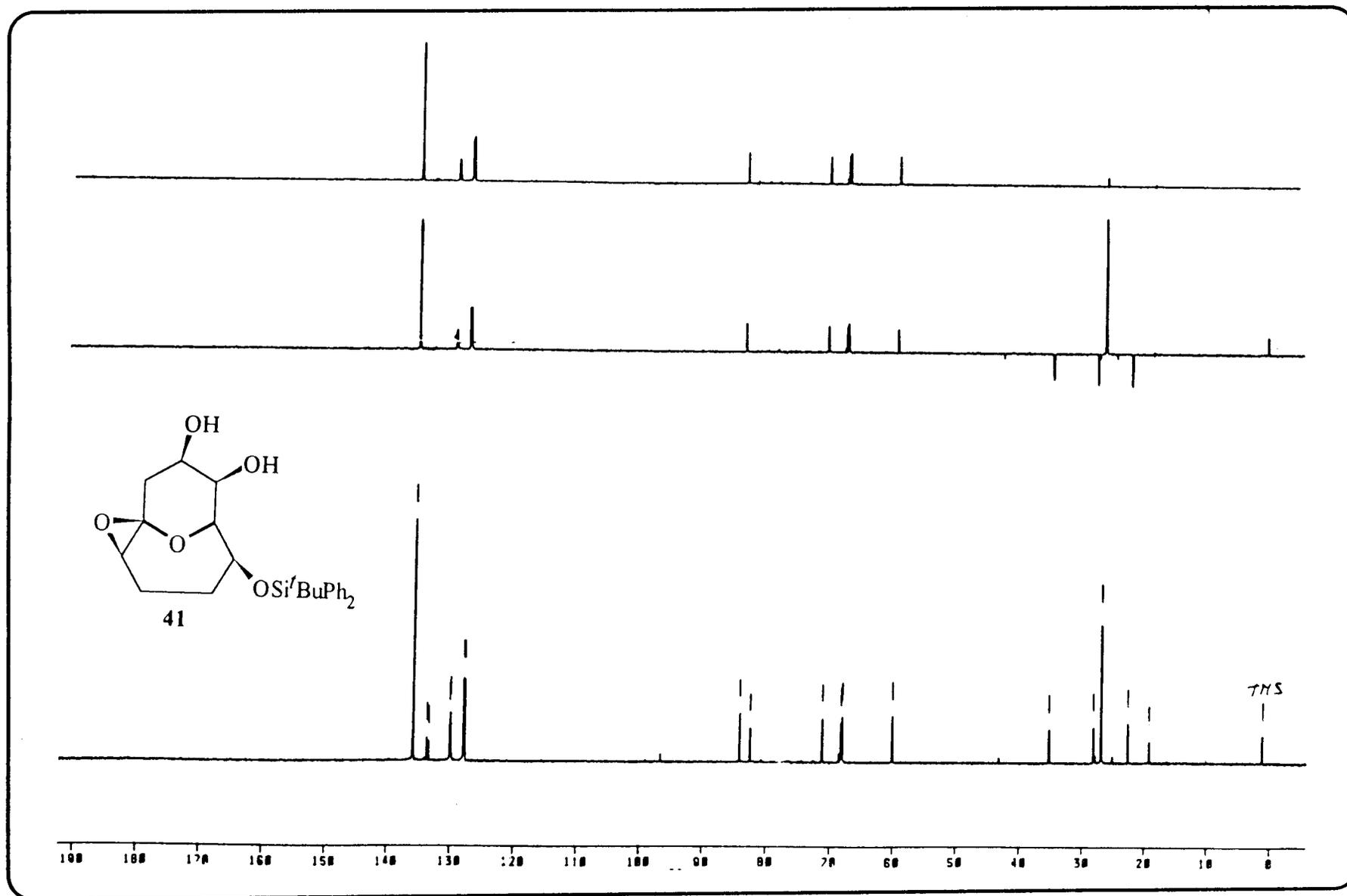


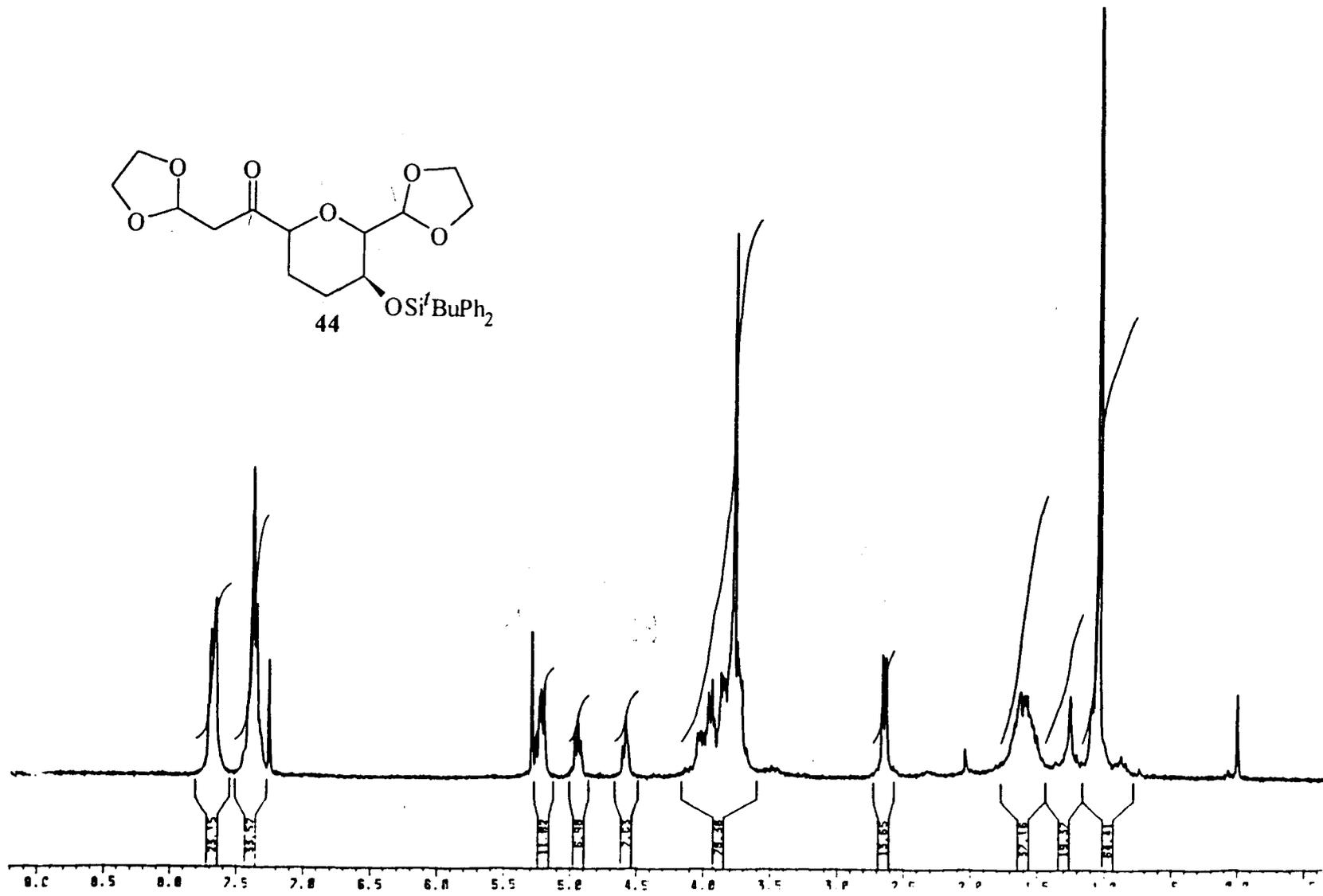


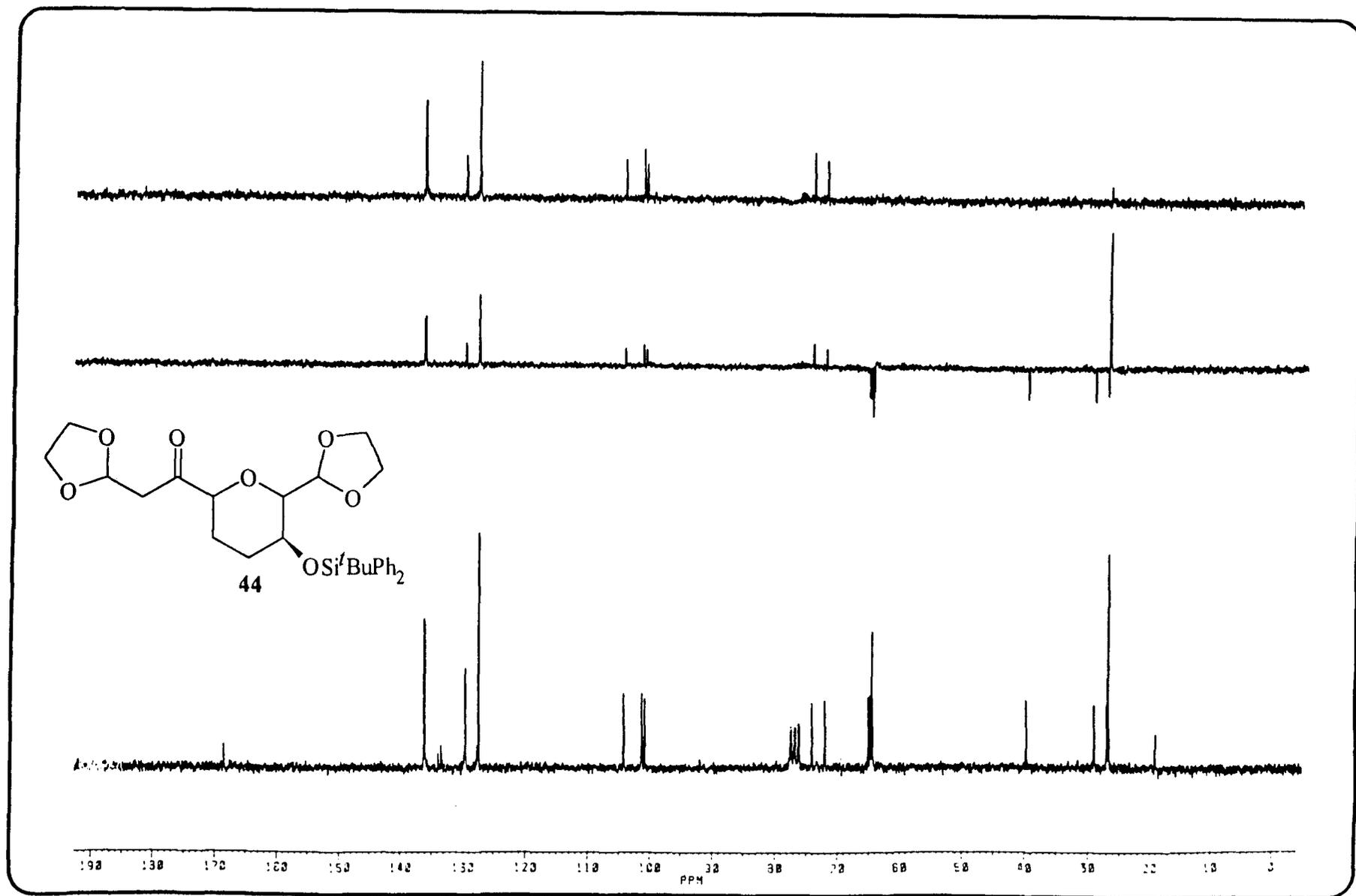


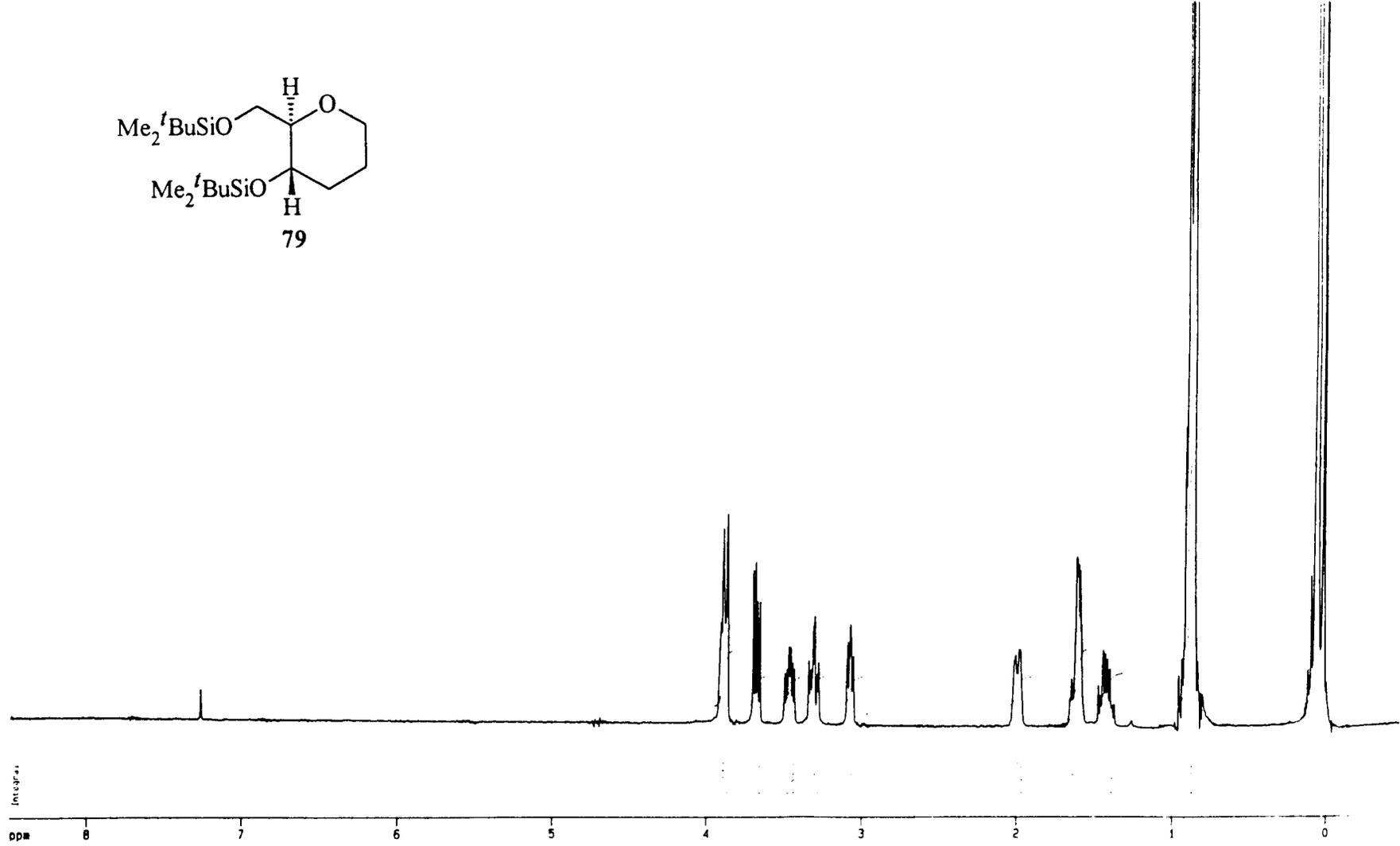
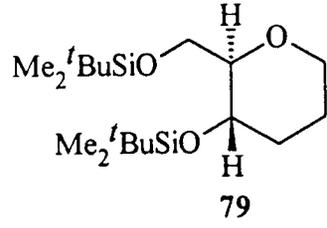


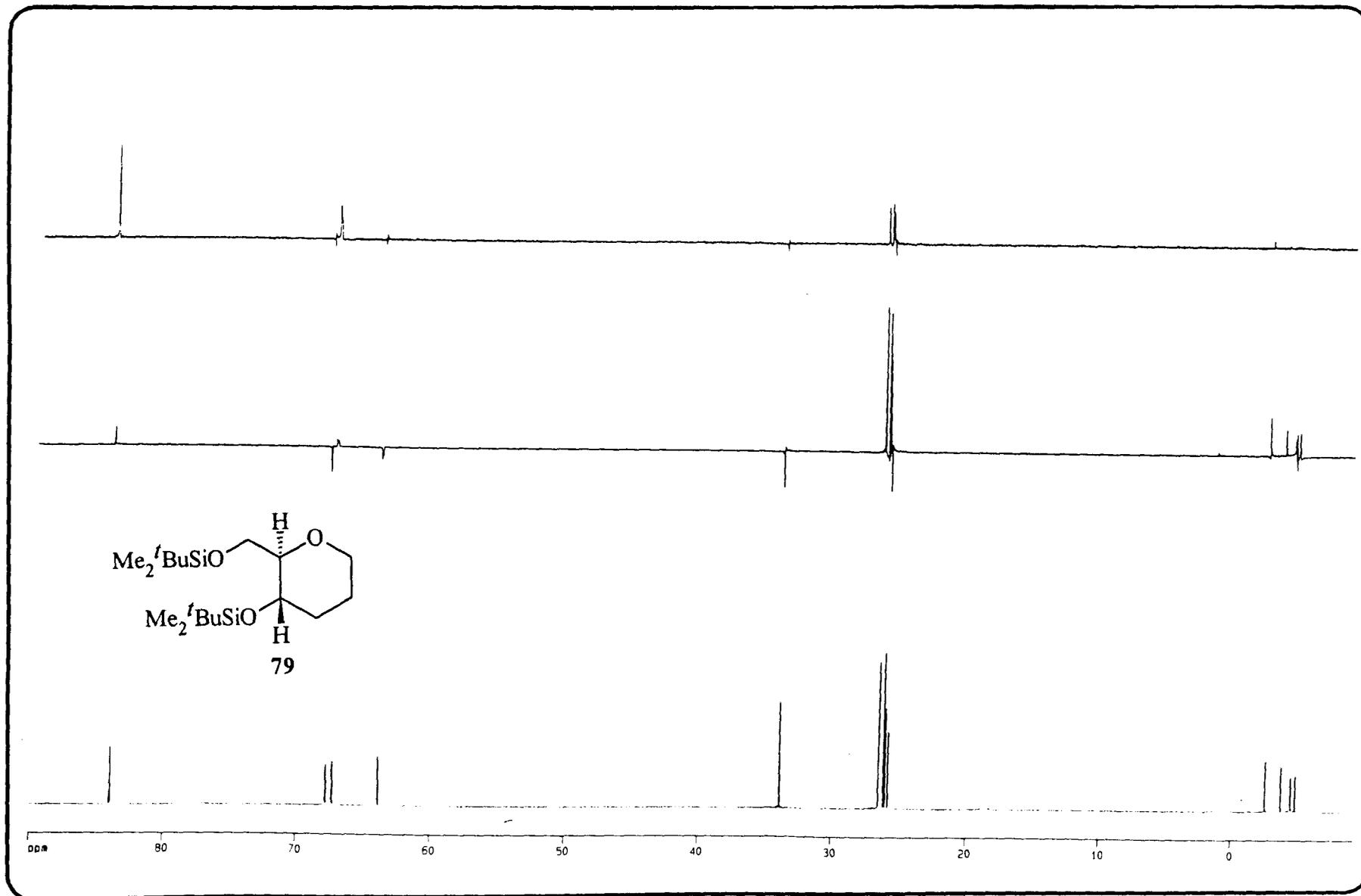


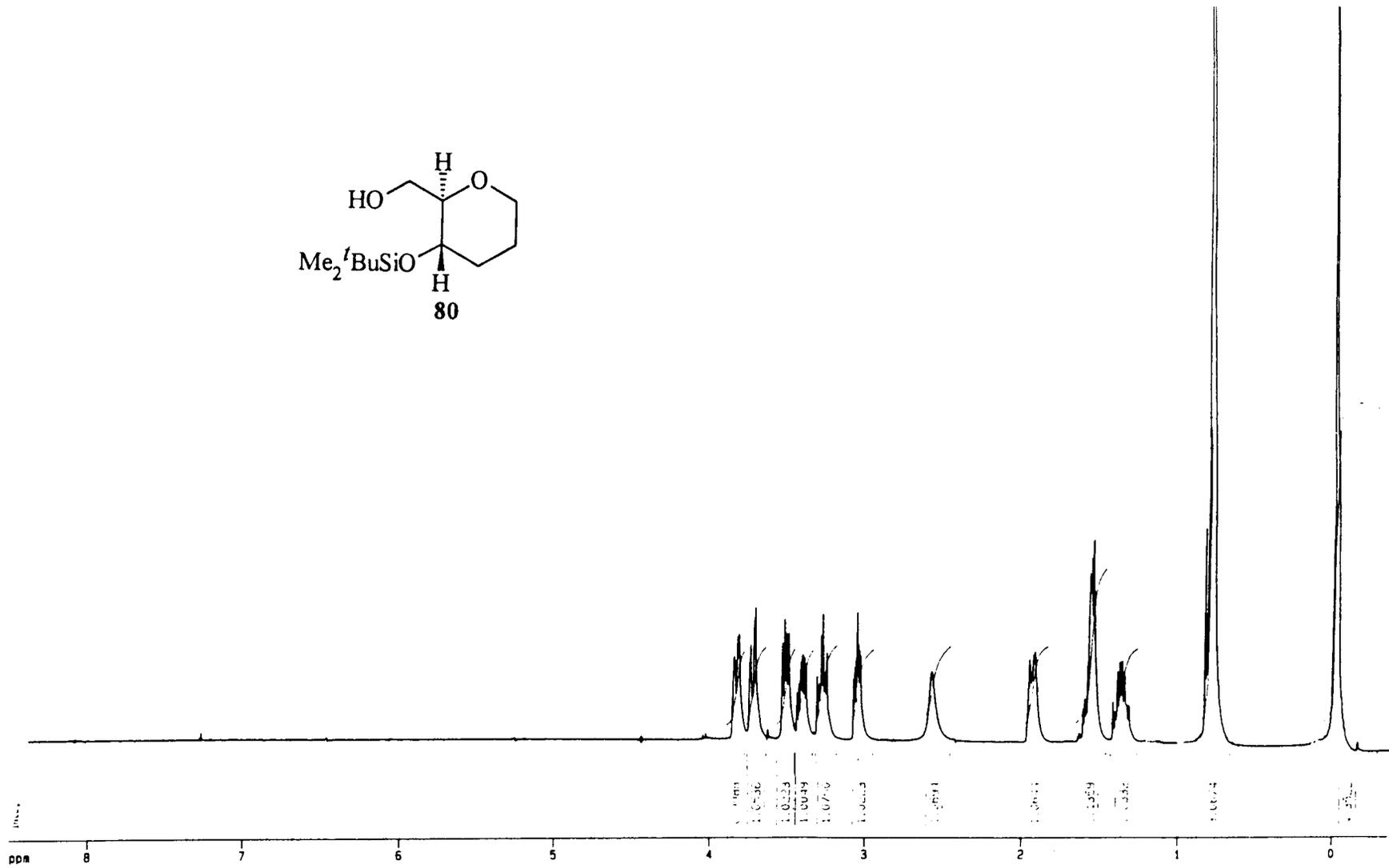
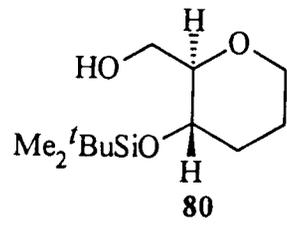


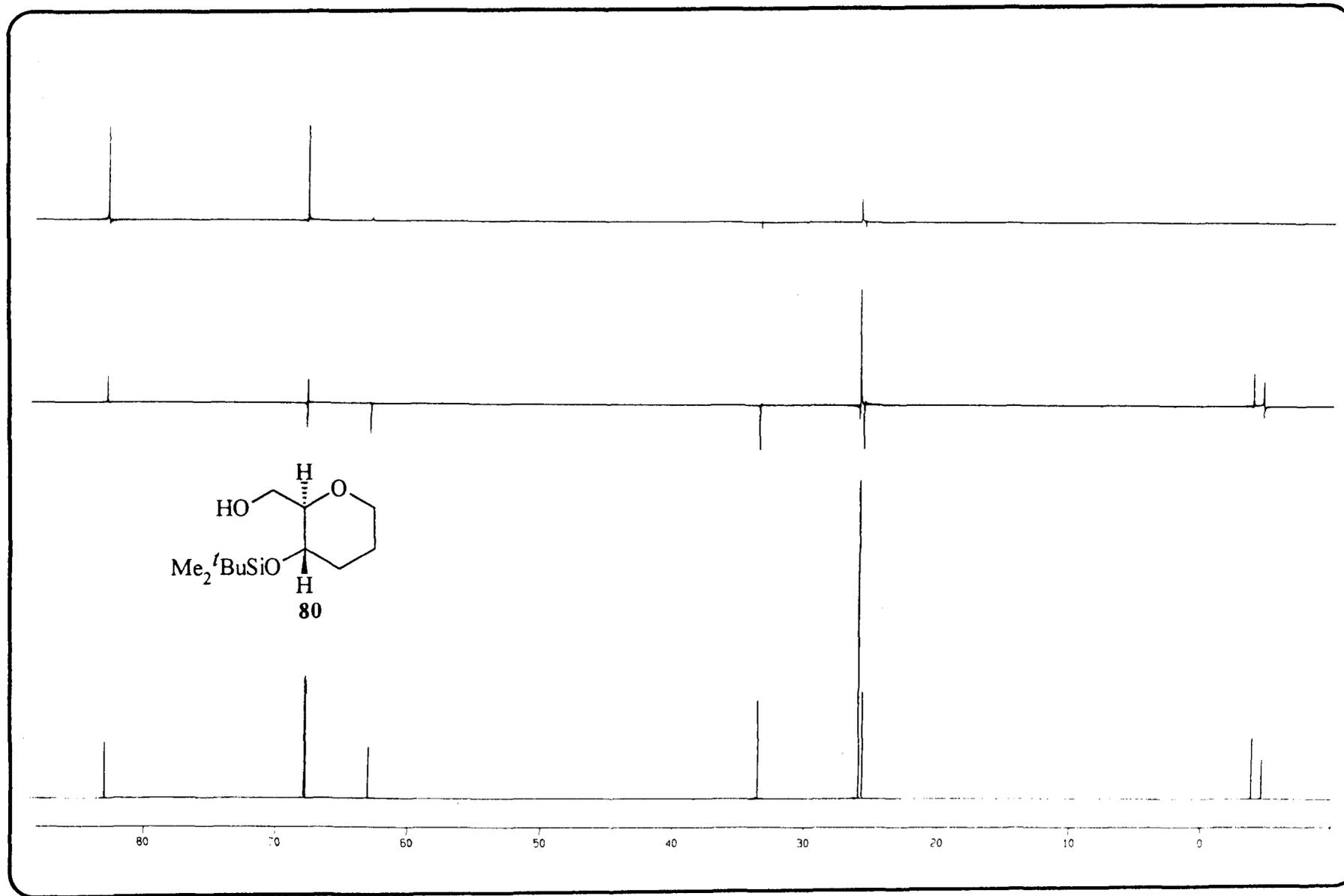


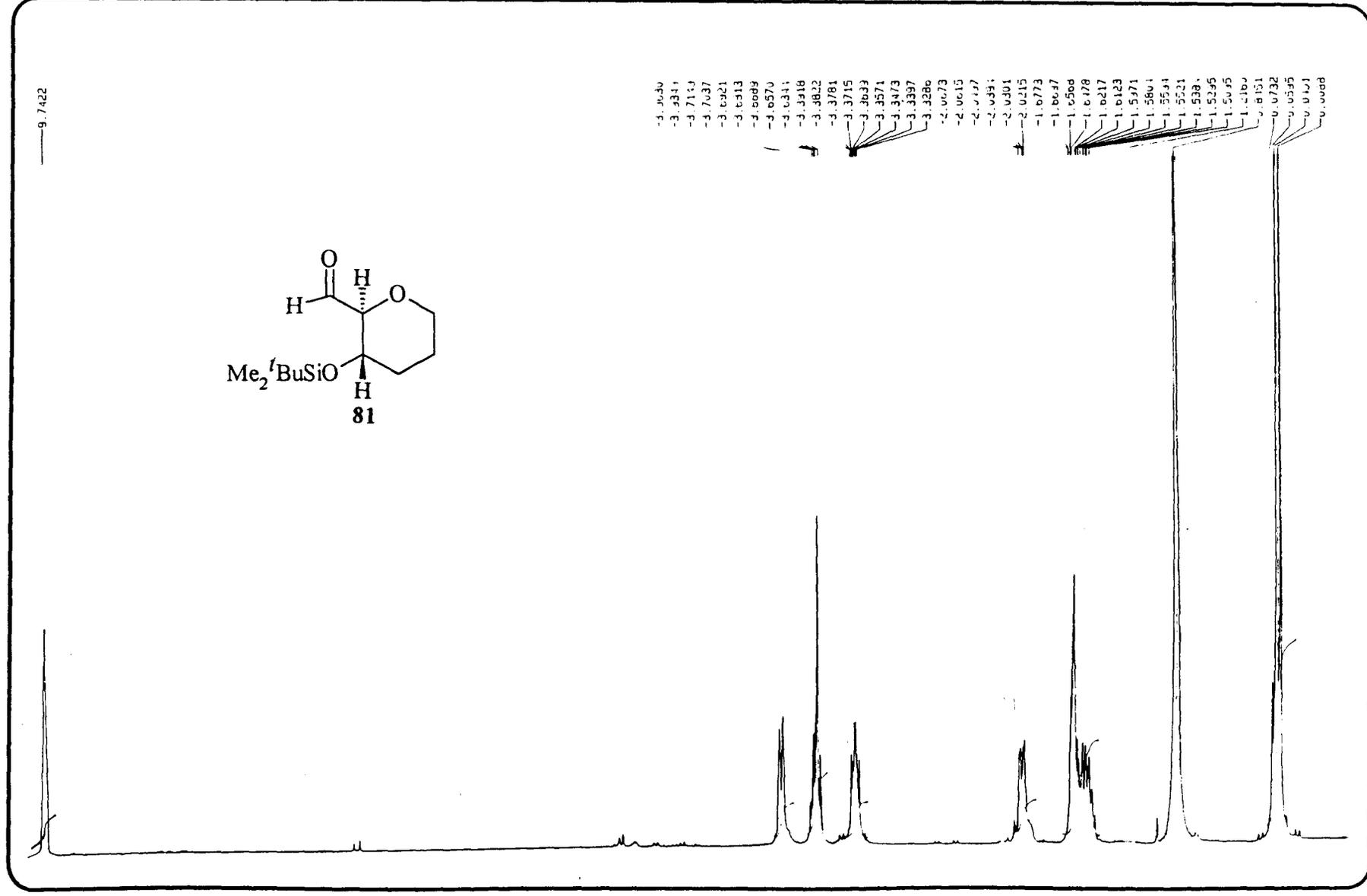


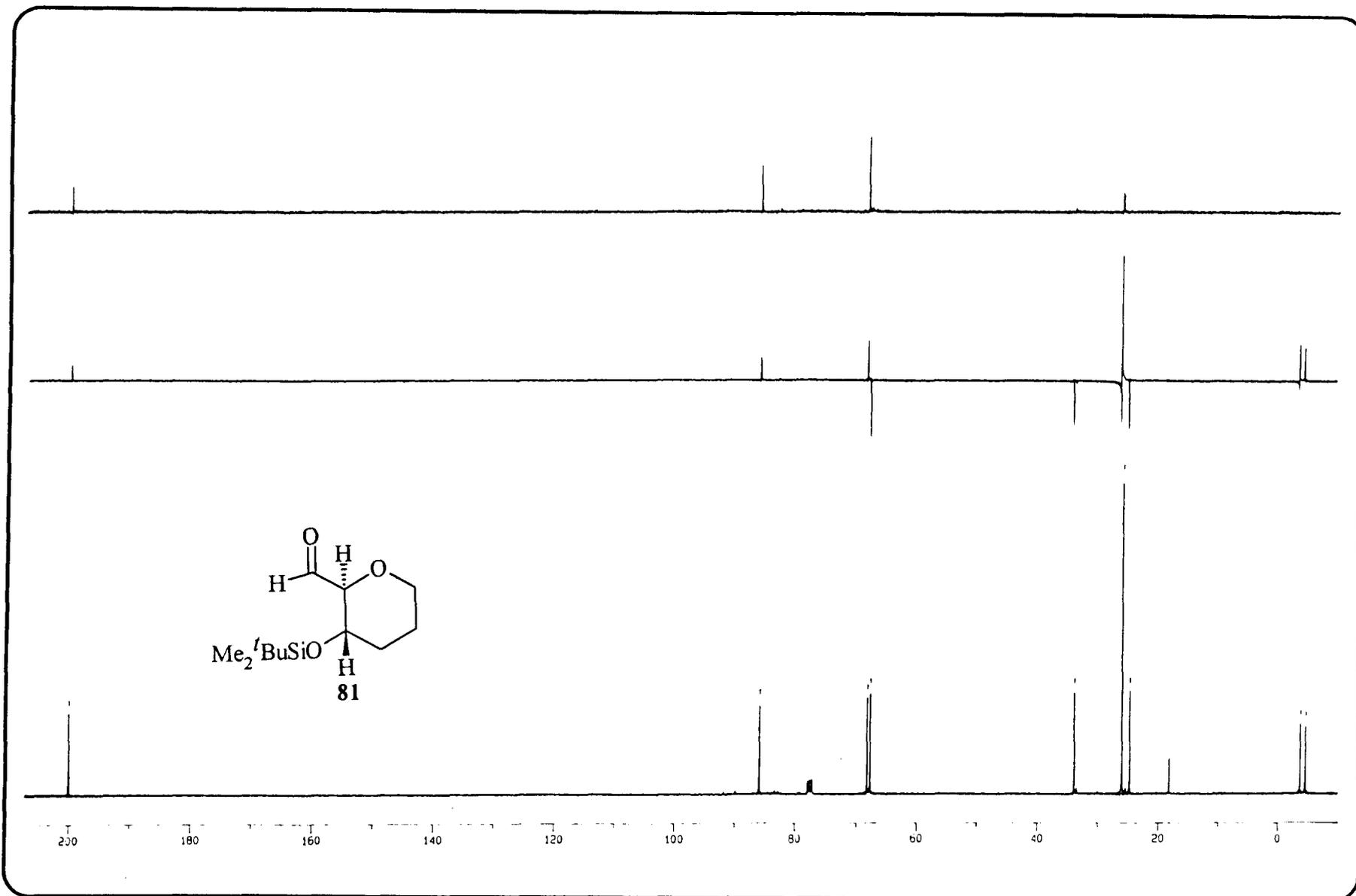


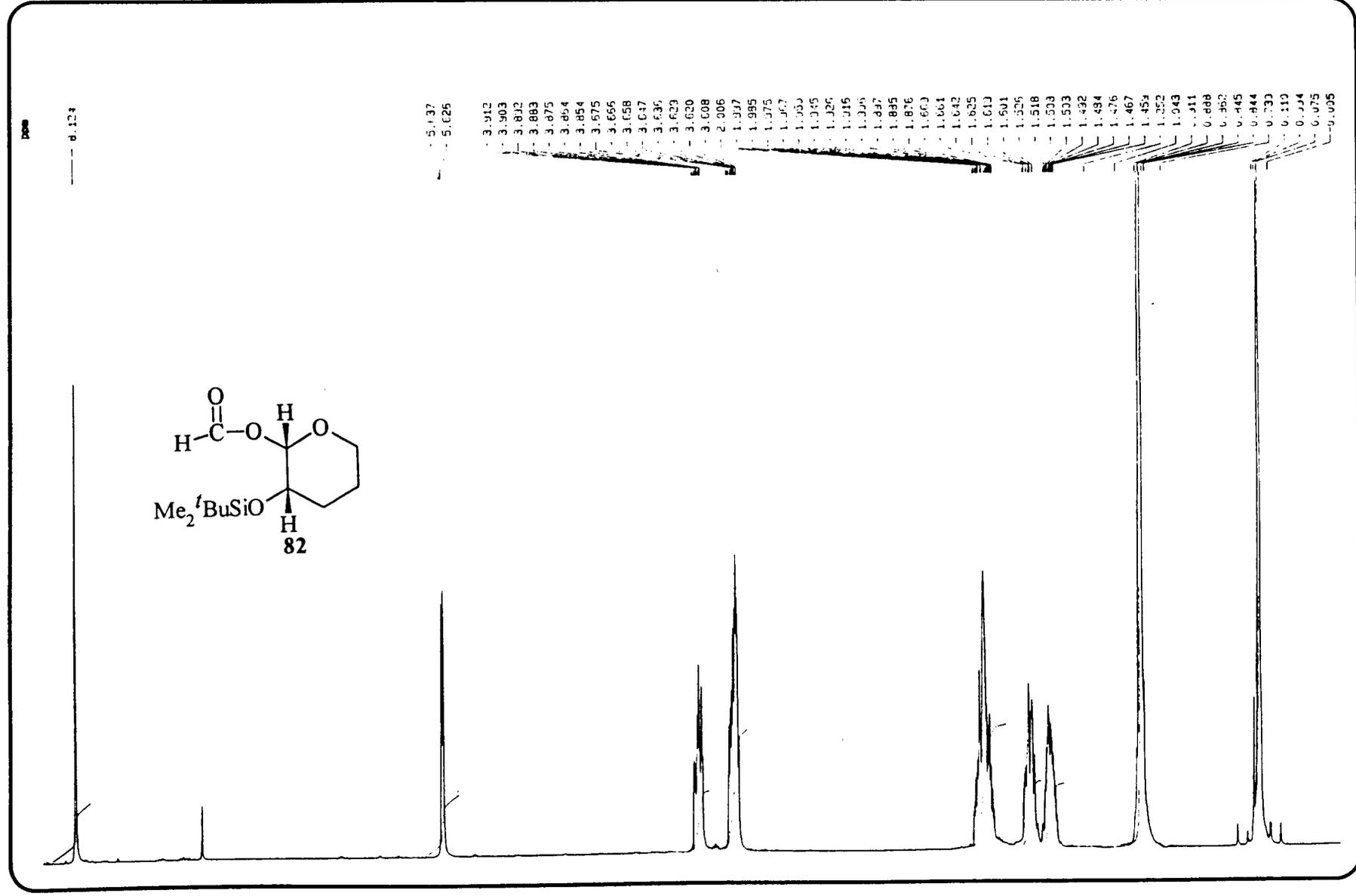


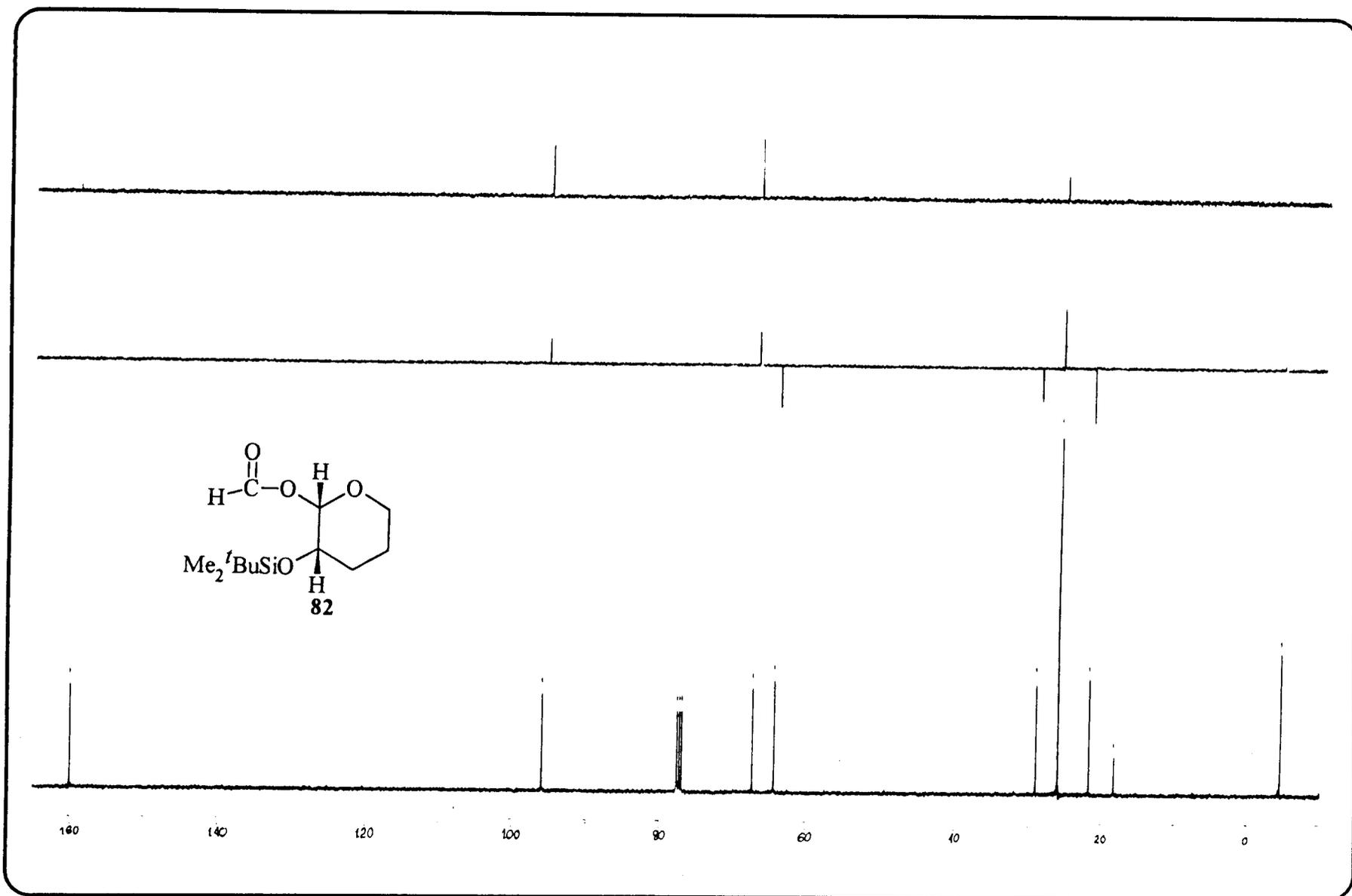


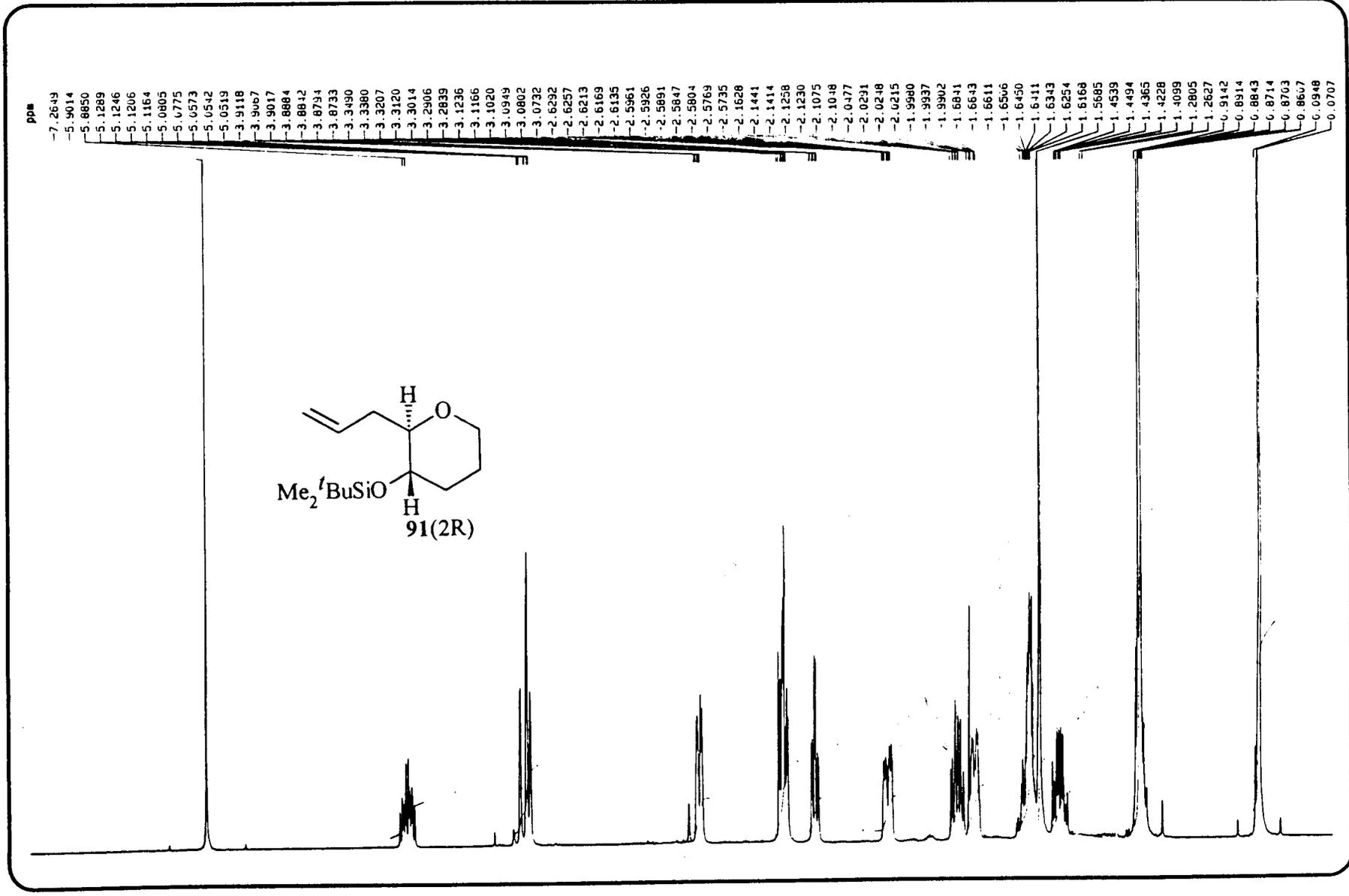


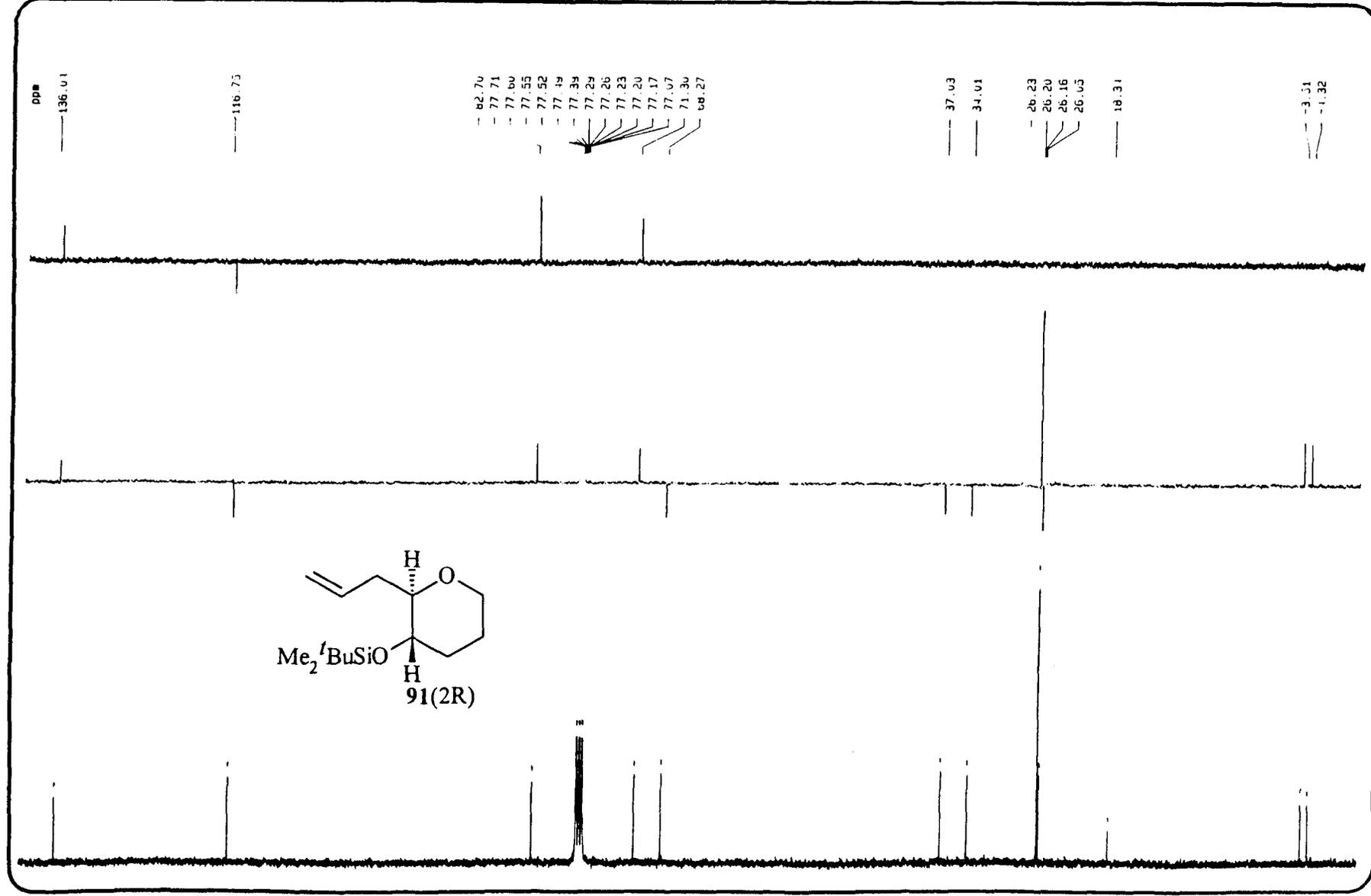


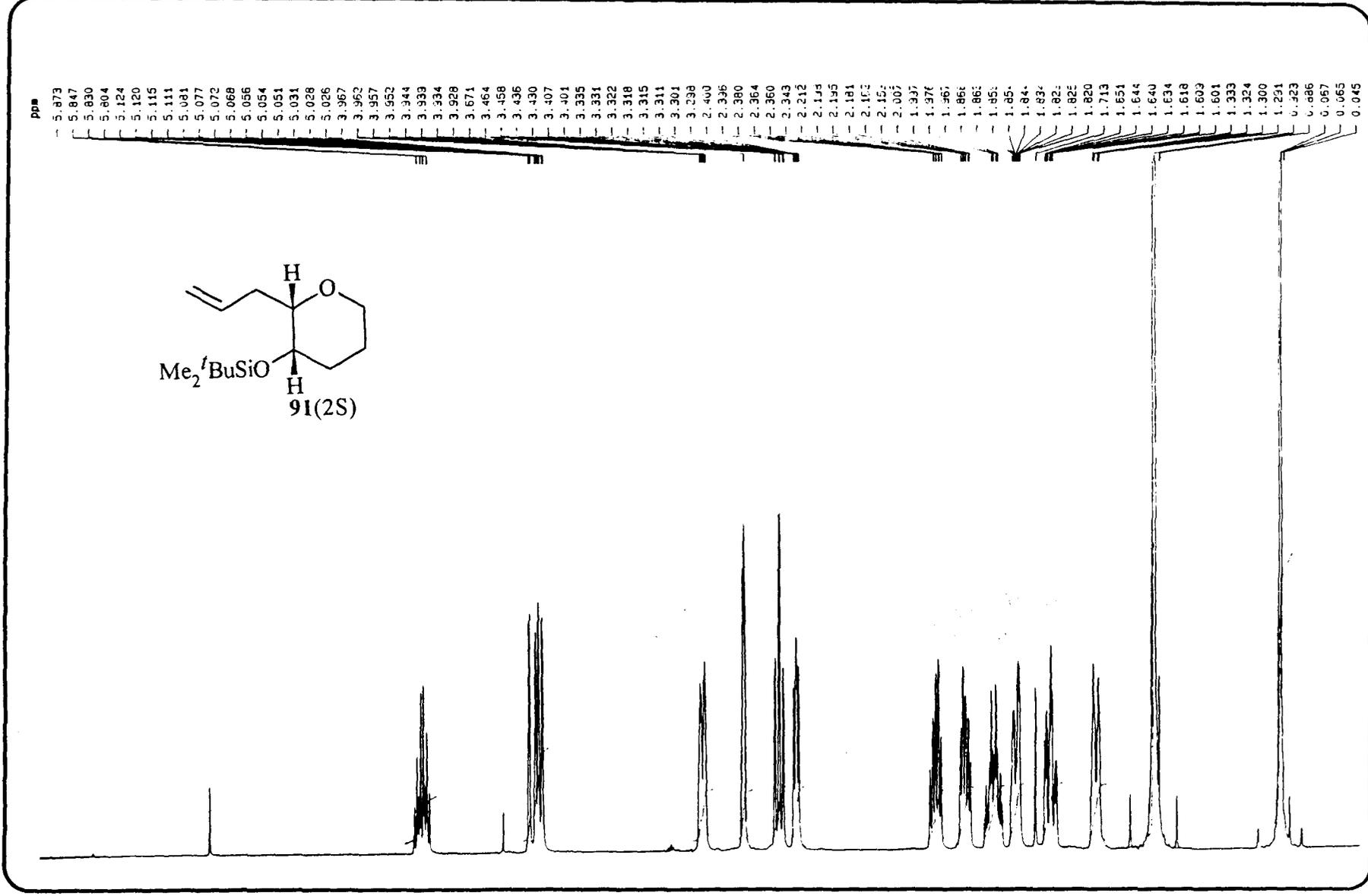


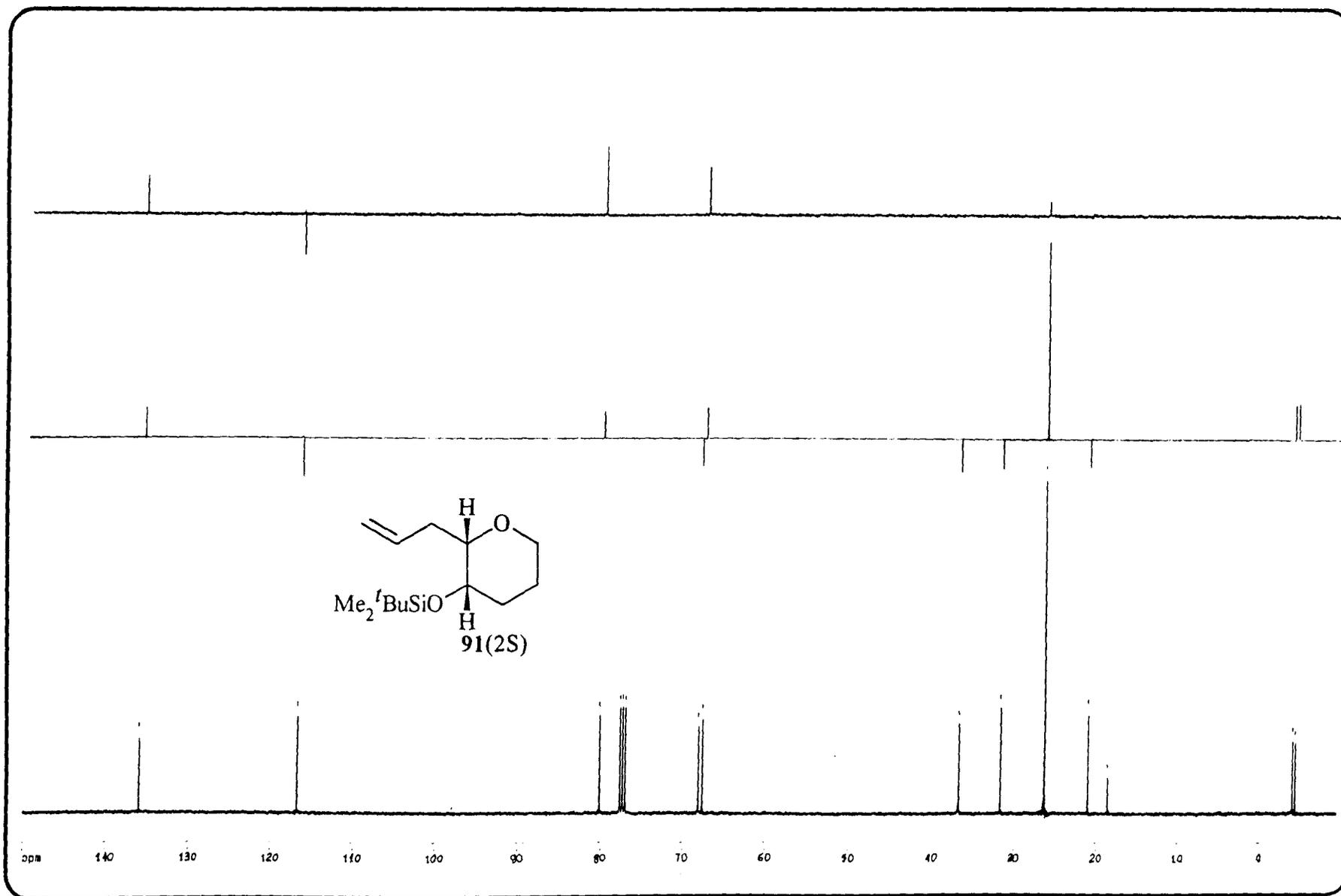


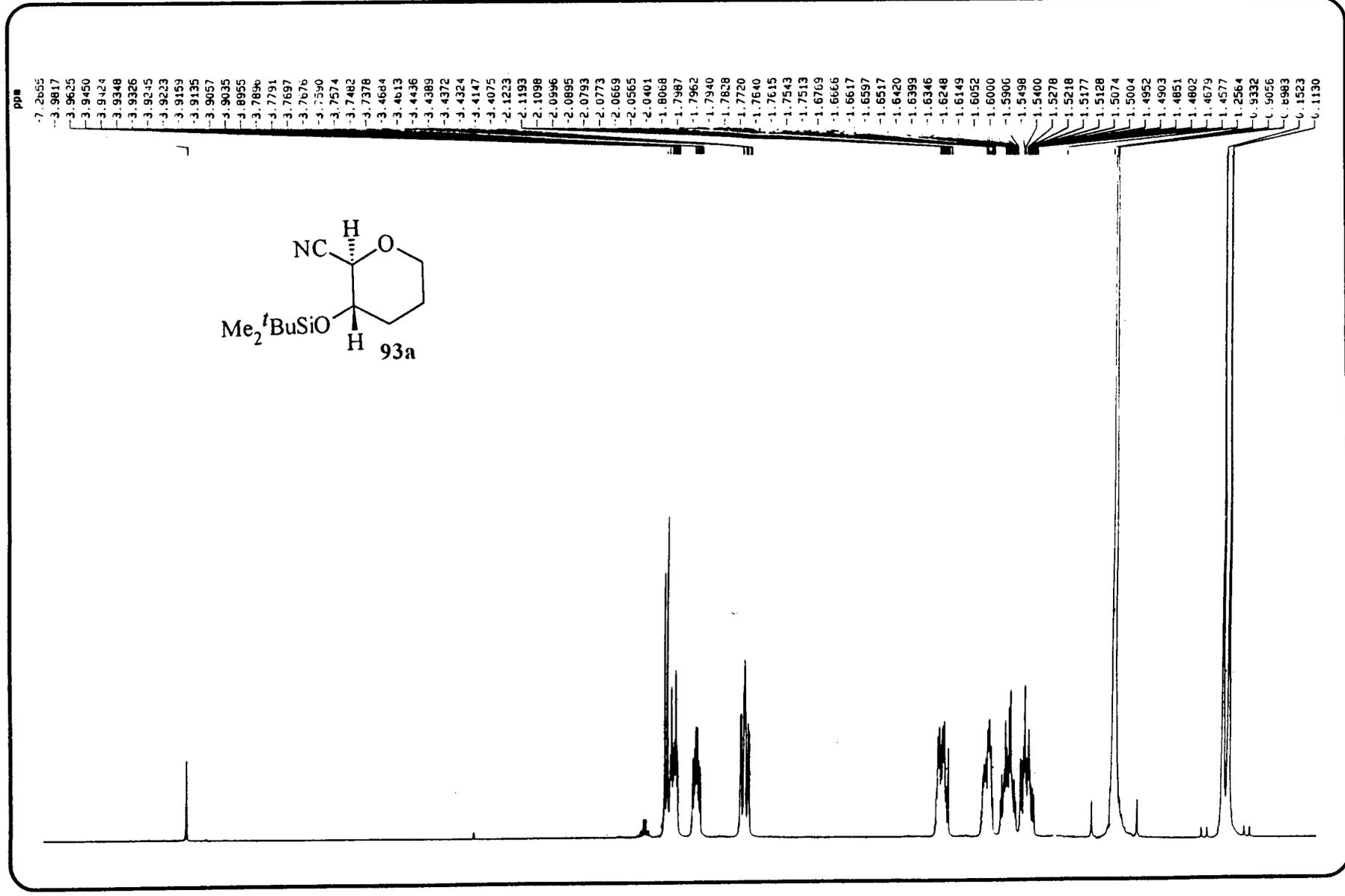


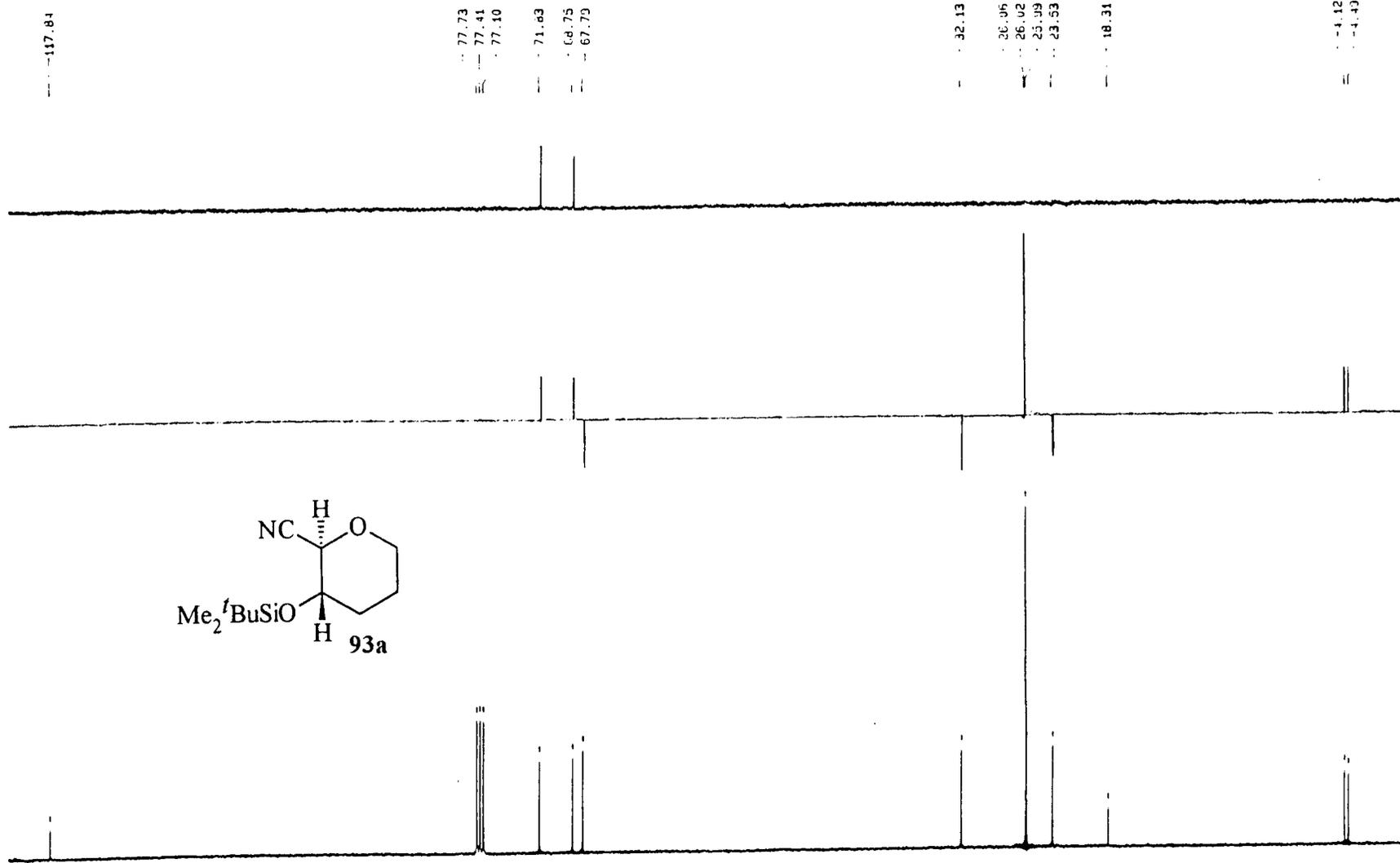
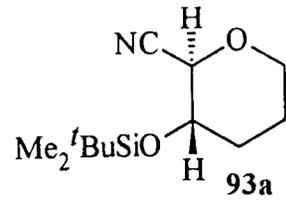


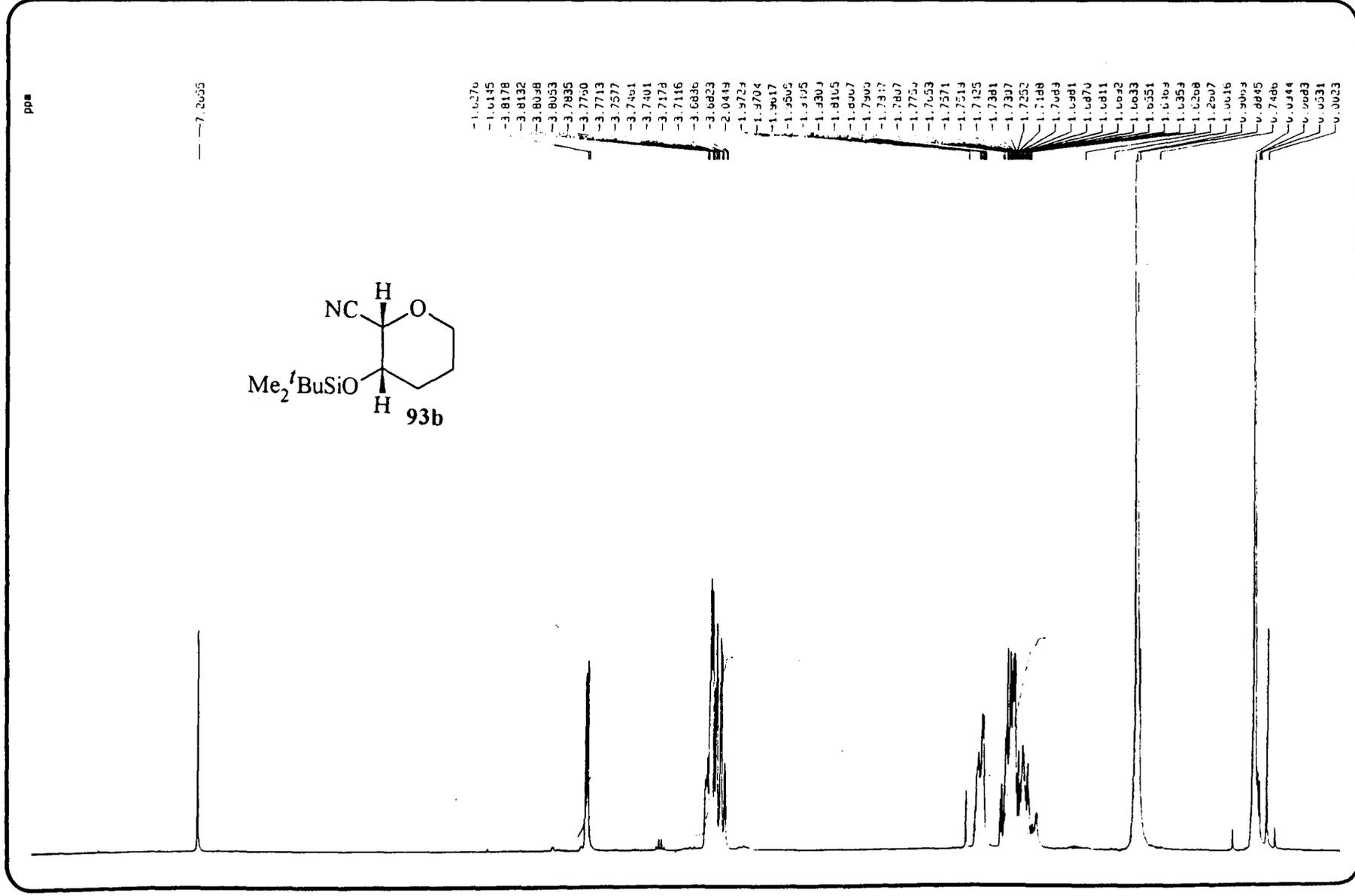


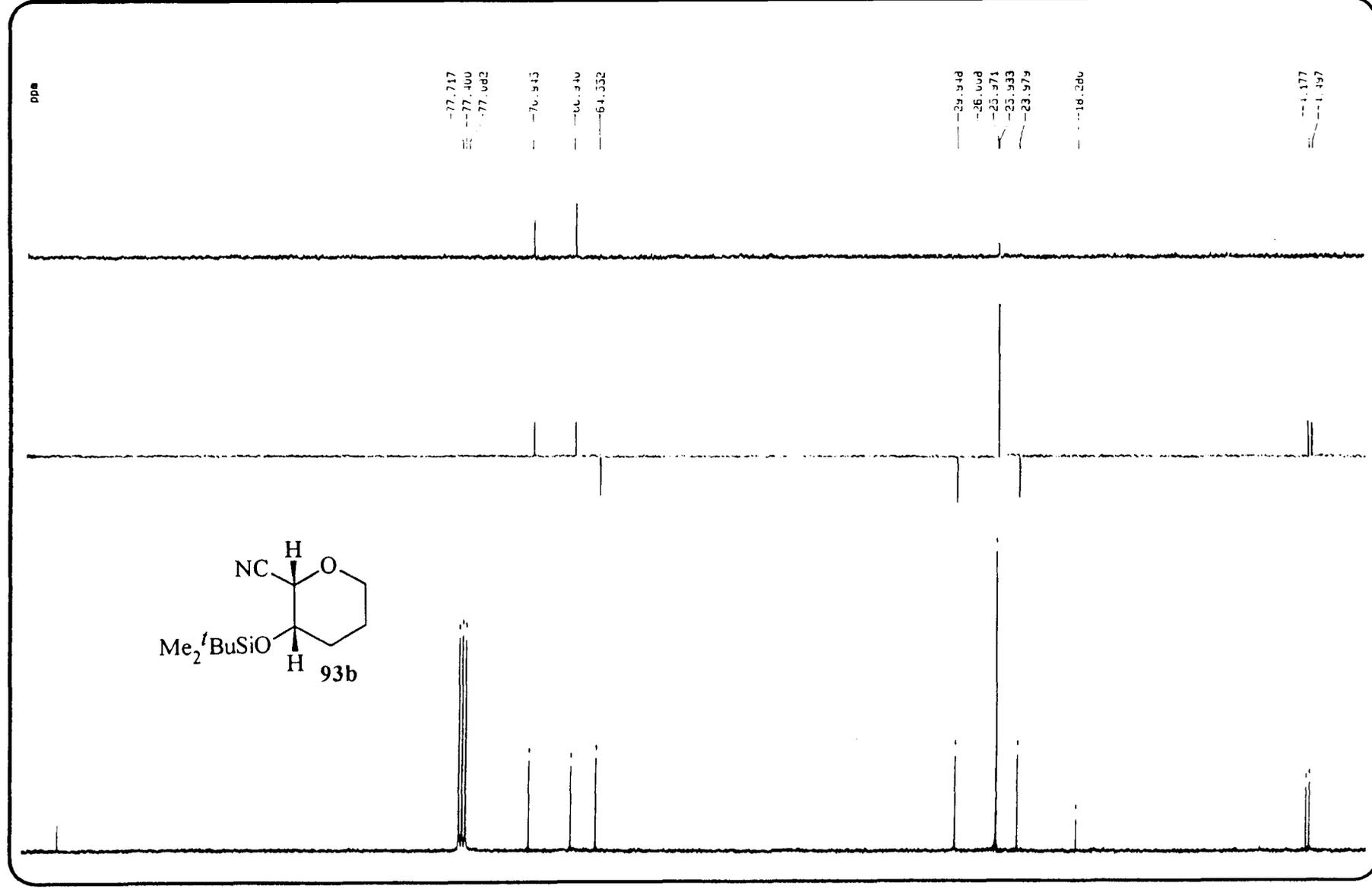


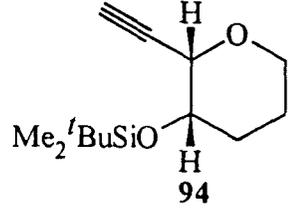






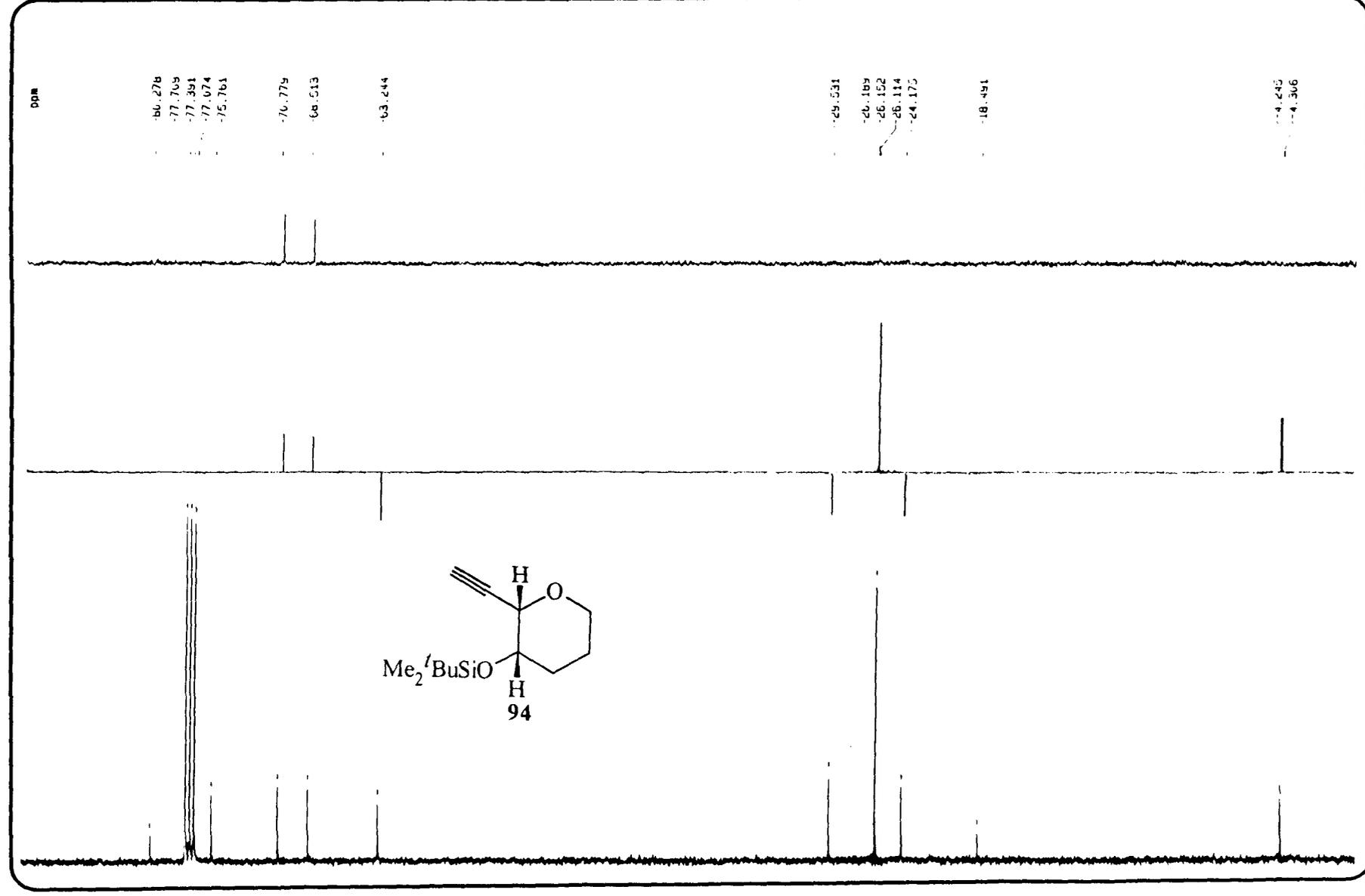


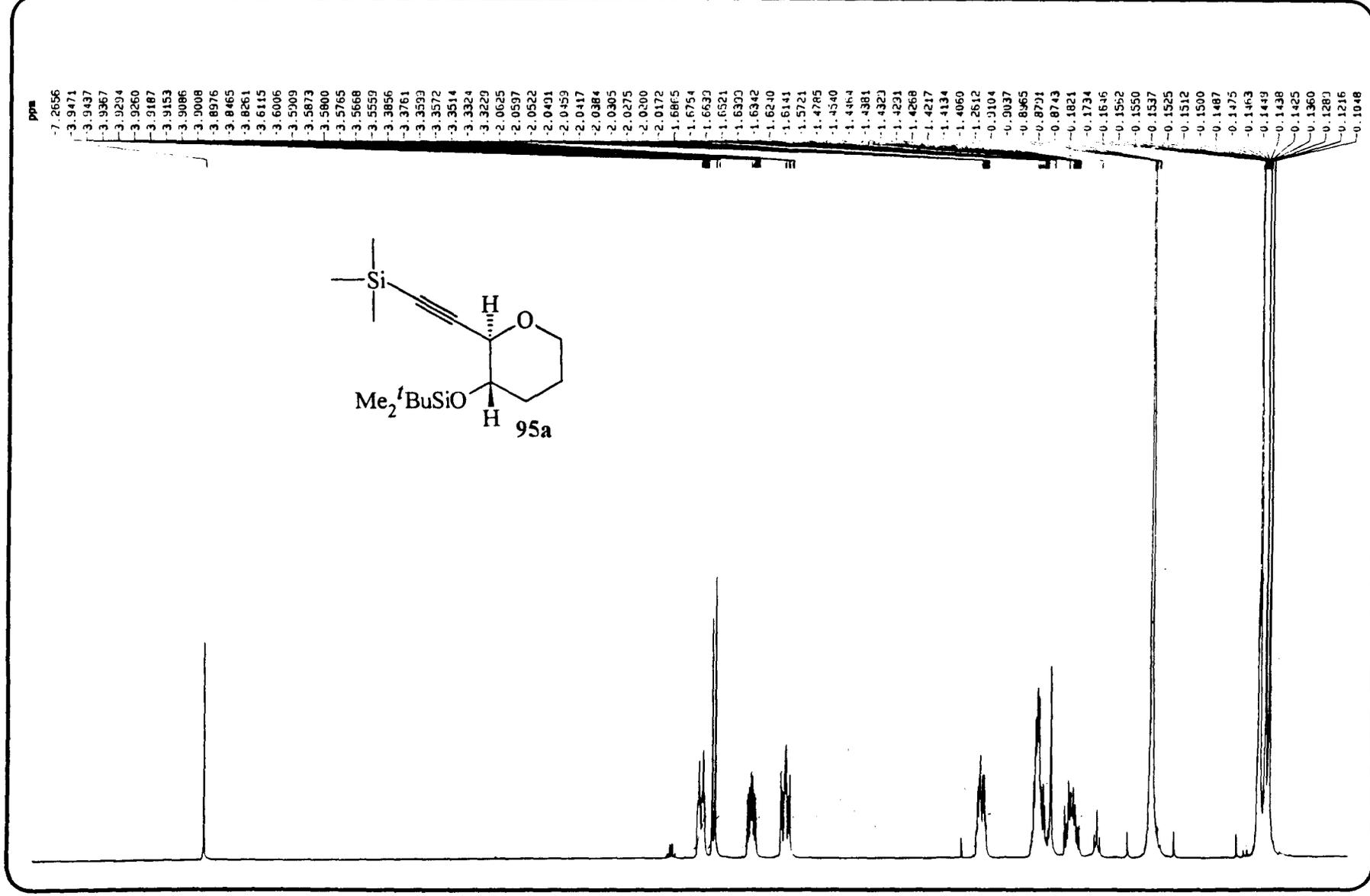


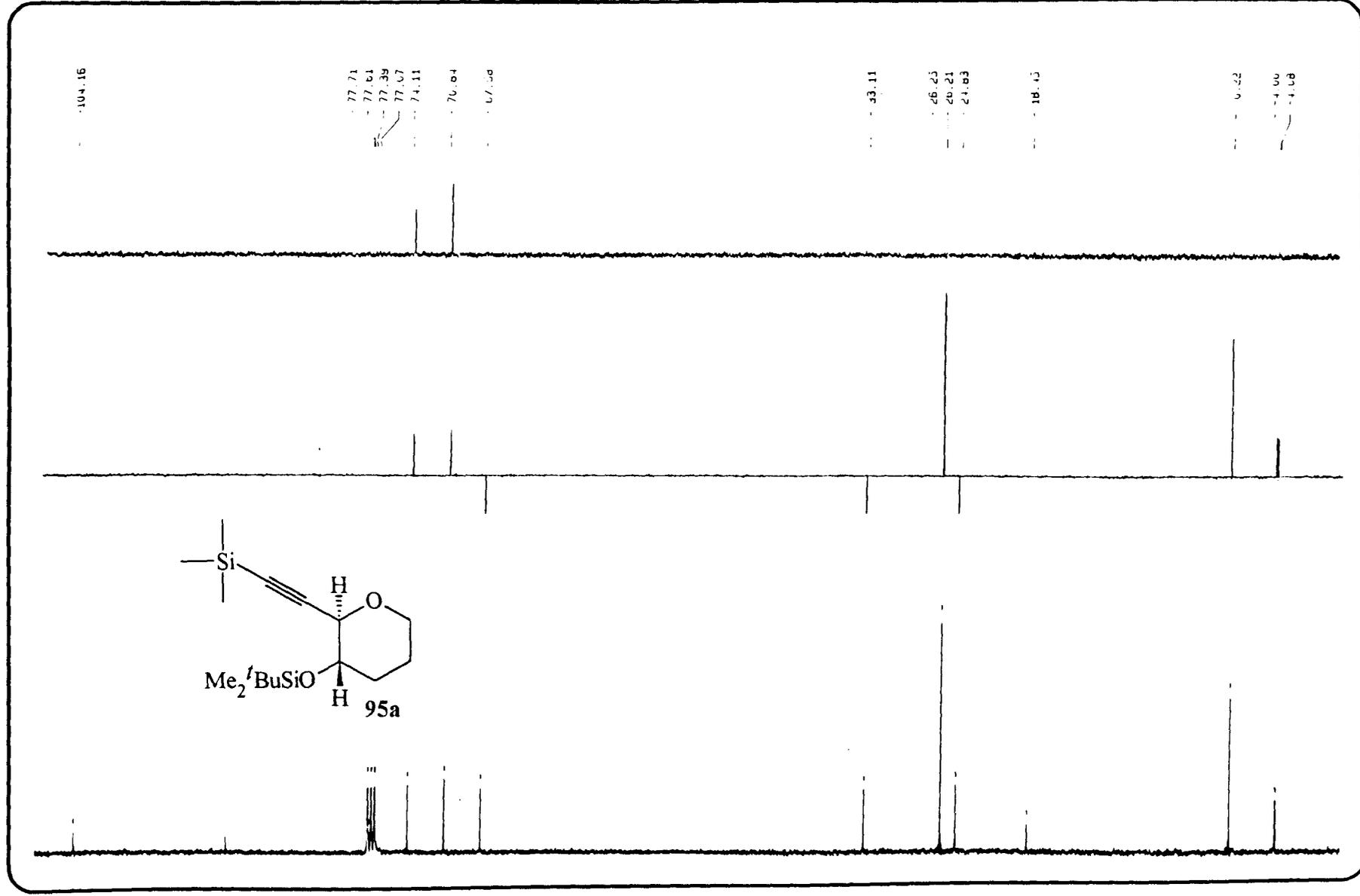


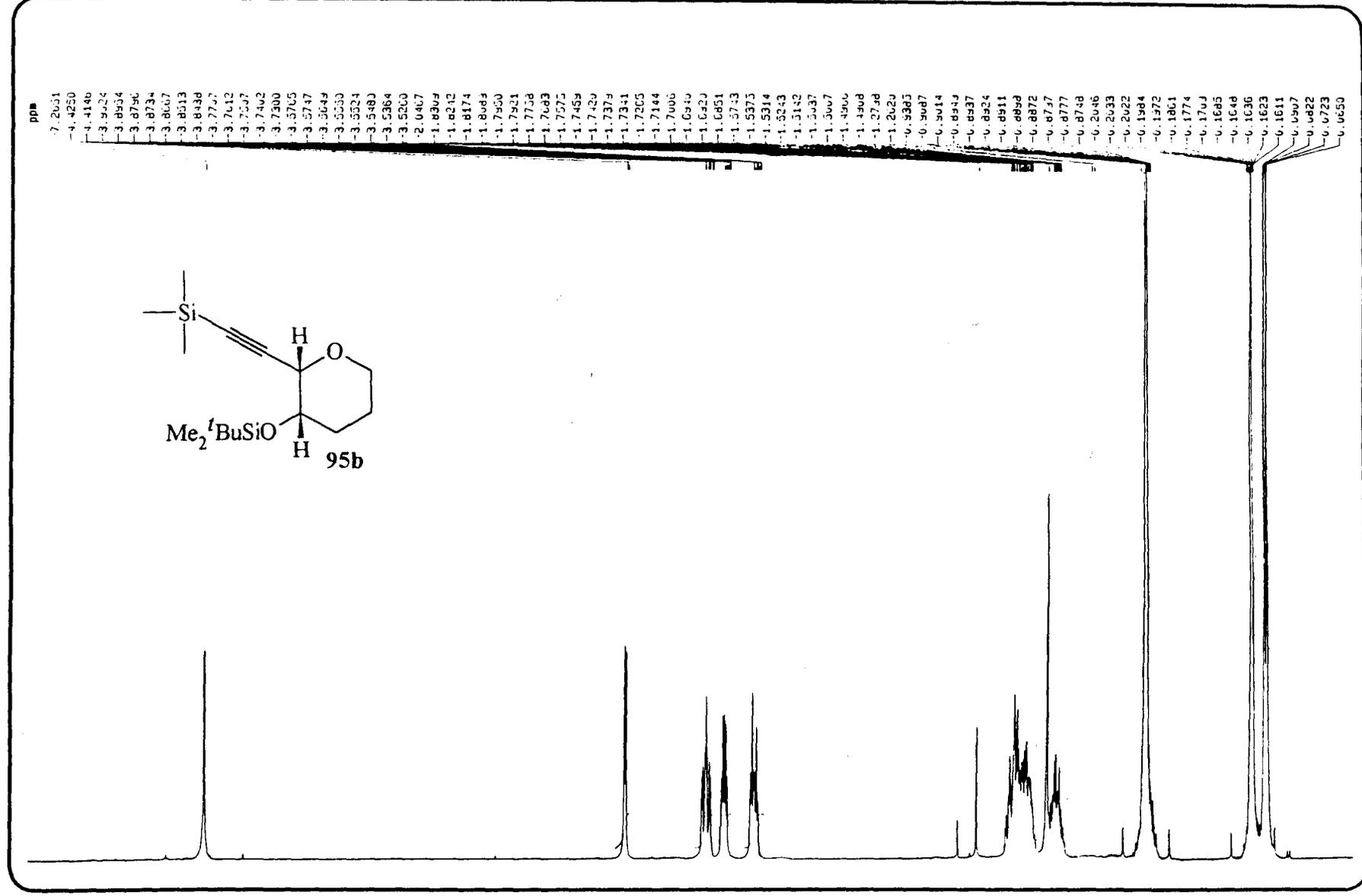
7.2703

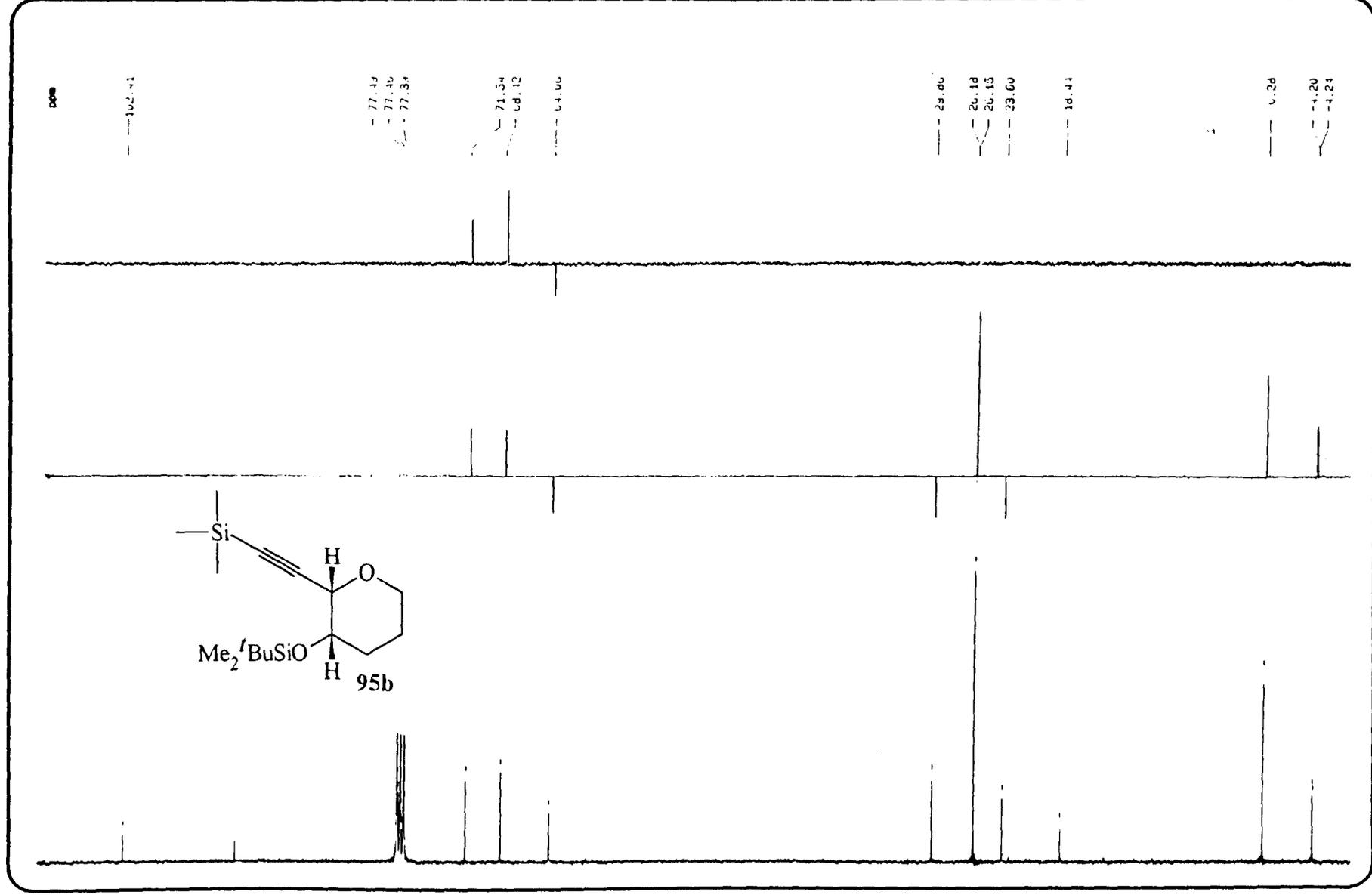
1.4910
1.4848
1.4806
3.8872
3.8802
3.8588
3.8534
3.8320
3.8256
3.7828
3.7721
3.7606
3.7488
3.7381
3.6199
3.6106
3.6020
3.5999
3.5945
3.5817
3.5733
3.5711
2.4420
2.4365
1.9616
1.8472
1.8393
1.8331
1.8301
1.8160
1.8118
1.8074
1.7986
1.7892
1.7823
1.7741
1.7600
1.7514
1.7475
1.7382
1.7291
1.7218
1.7128
1.7022
1.6279
1.6156
1.6014
1.5913
1.5778
1.5705
1.5653
1.5607
1.5533
1.5417
1.5274
1.0636
0.9328
0.9092
0.8761
0.8641
0.7510
0.0932
0.0838

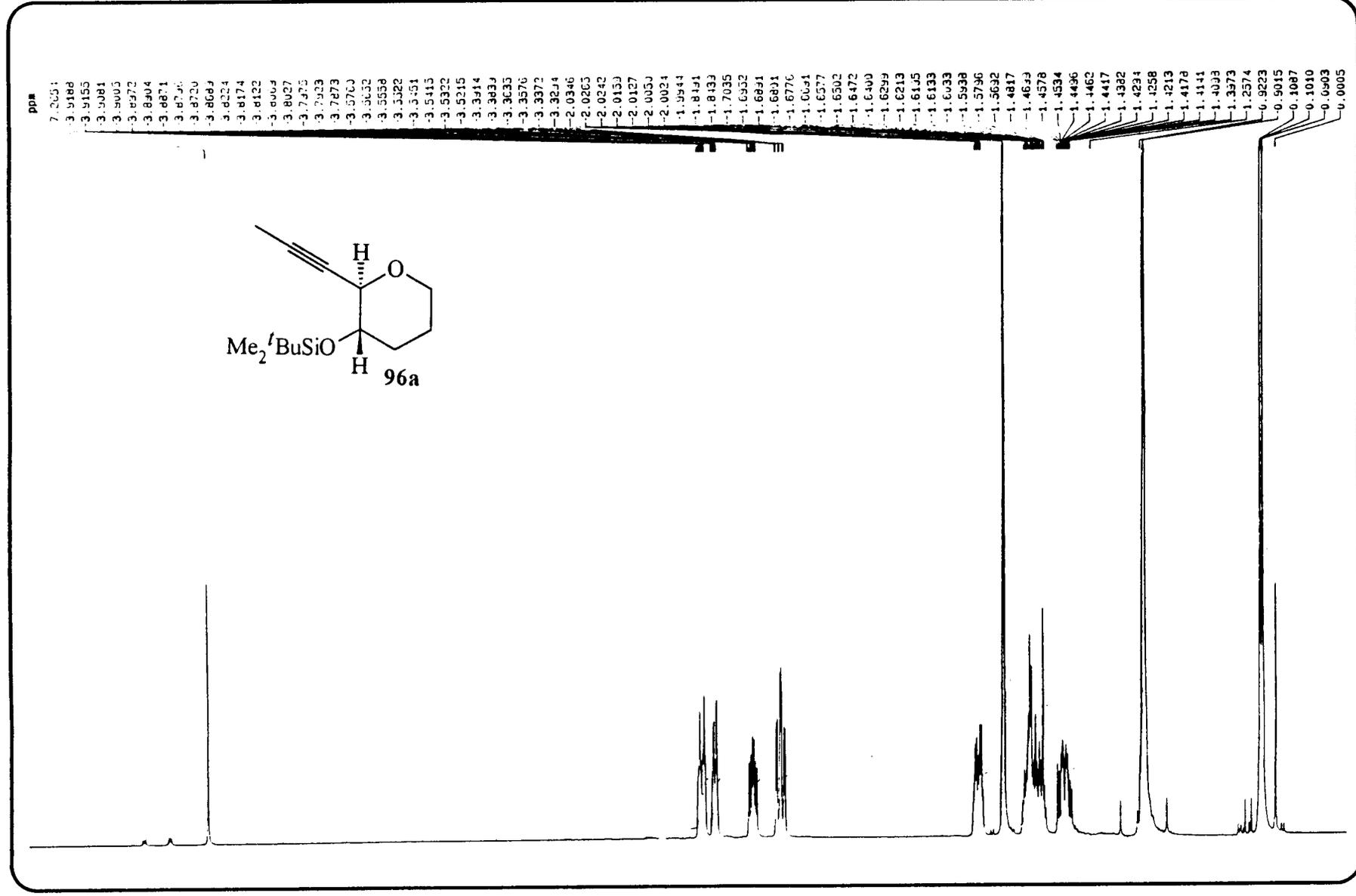


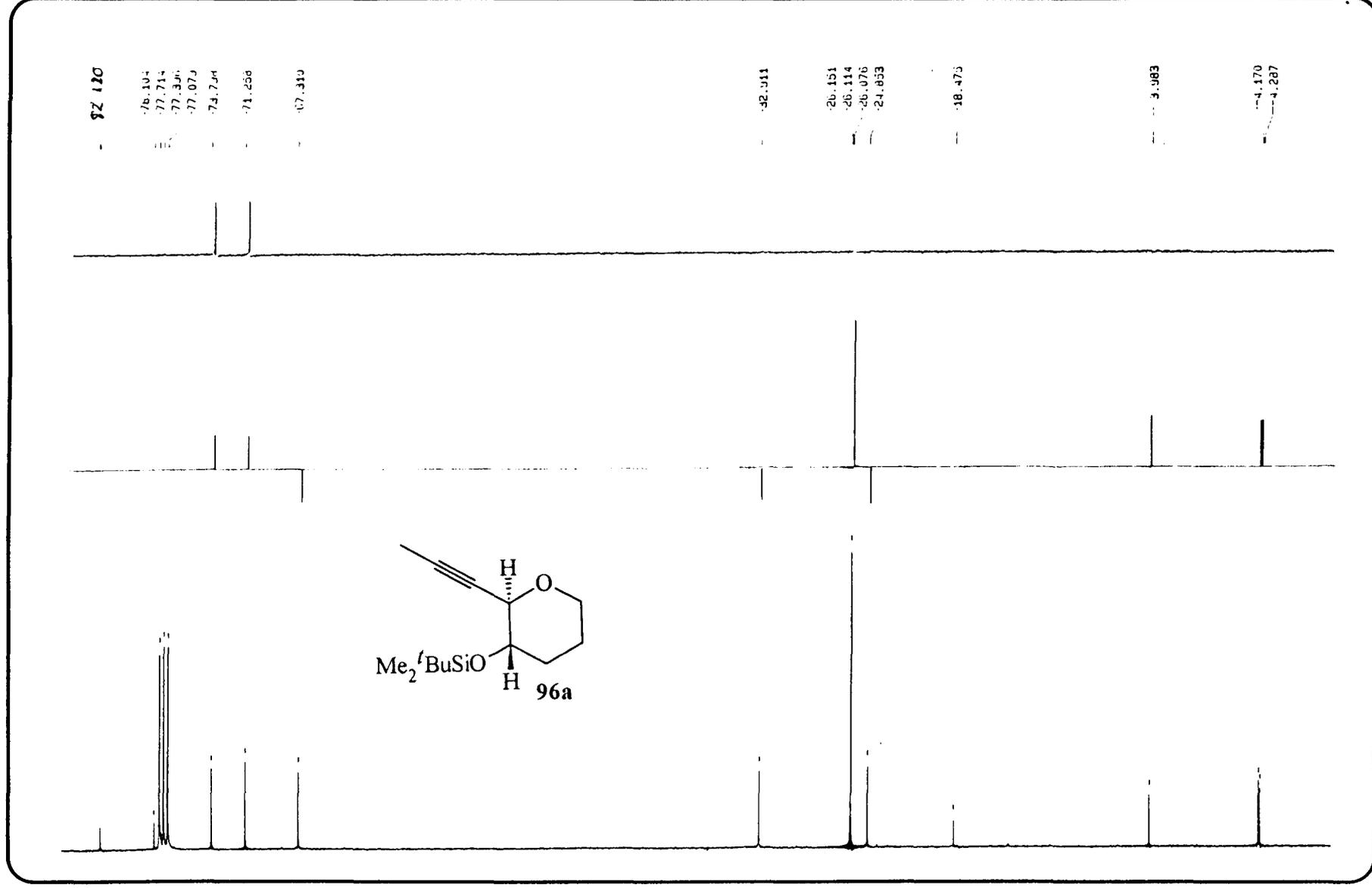


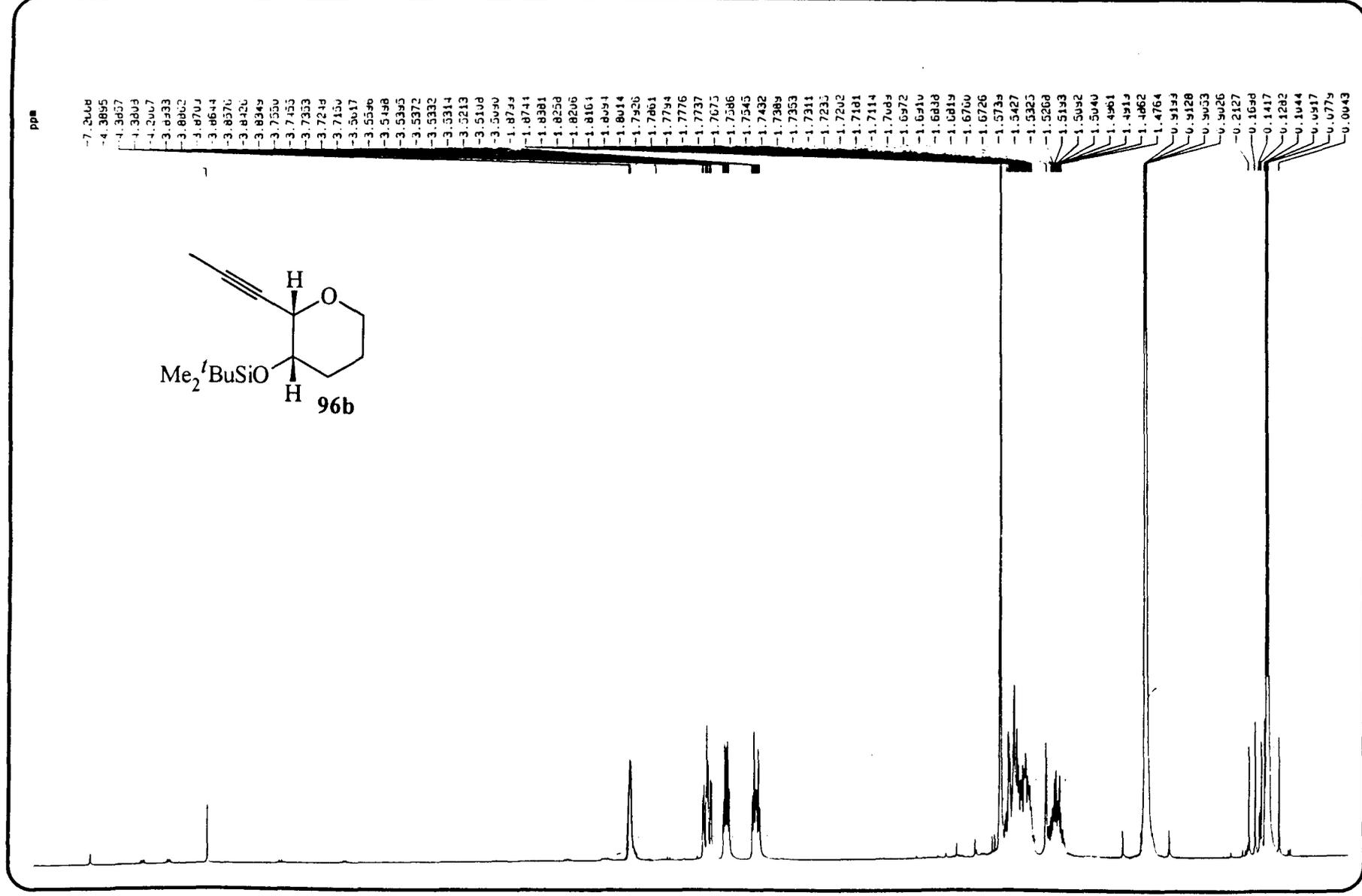


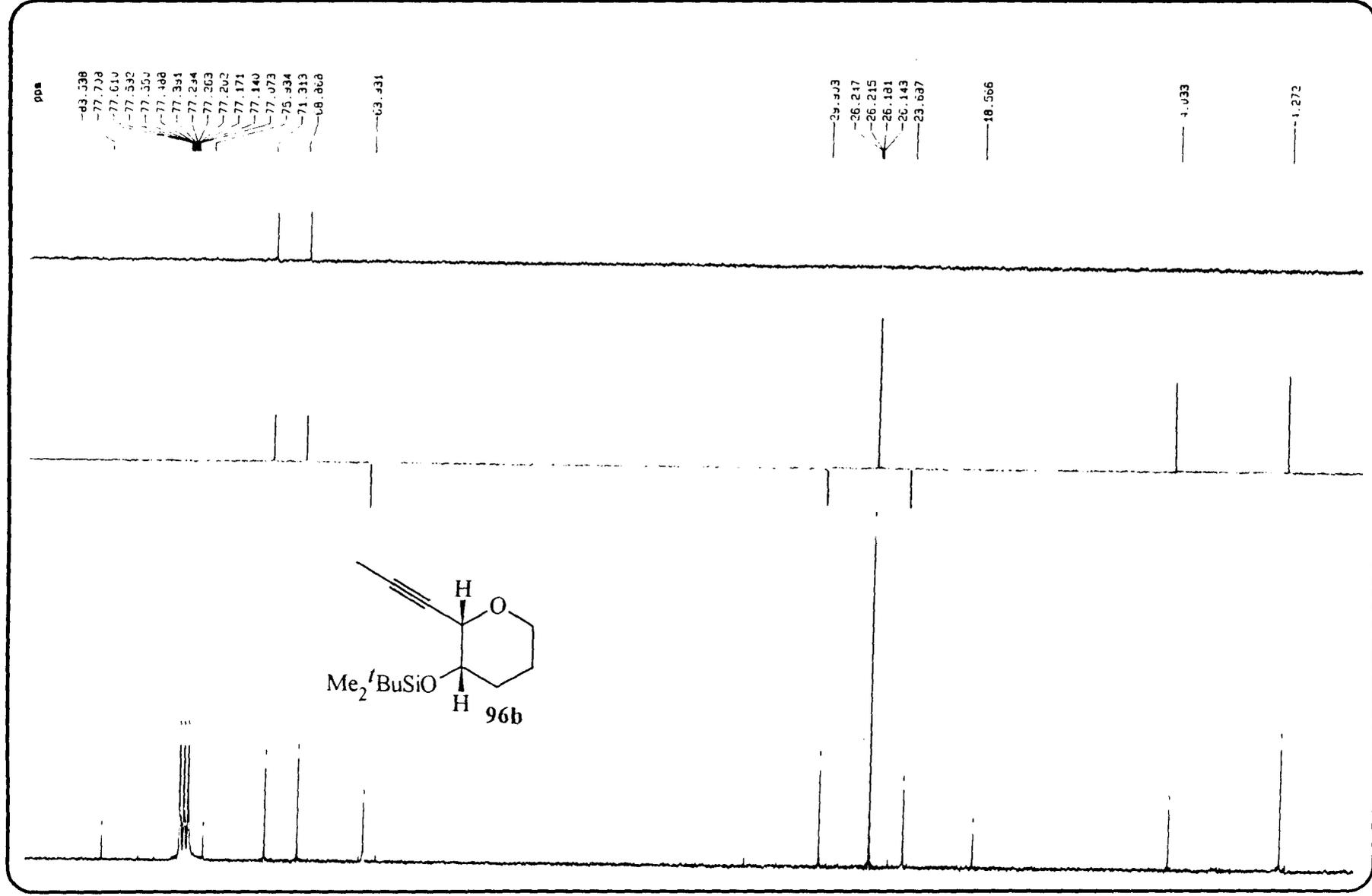


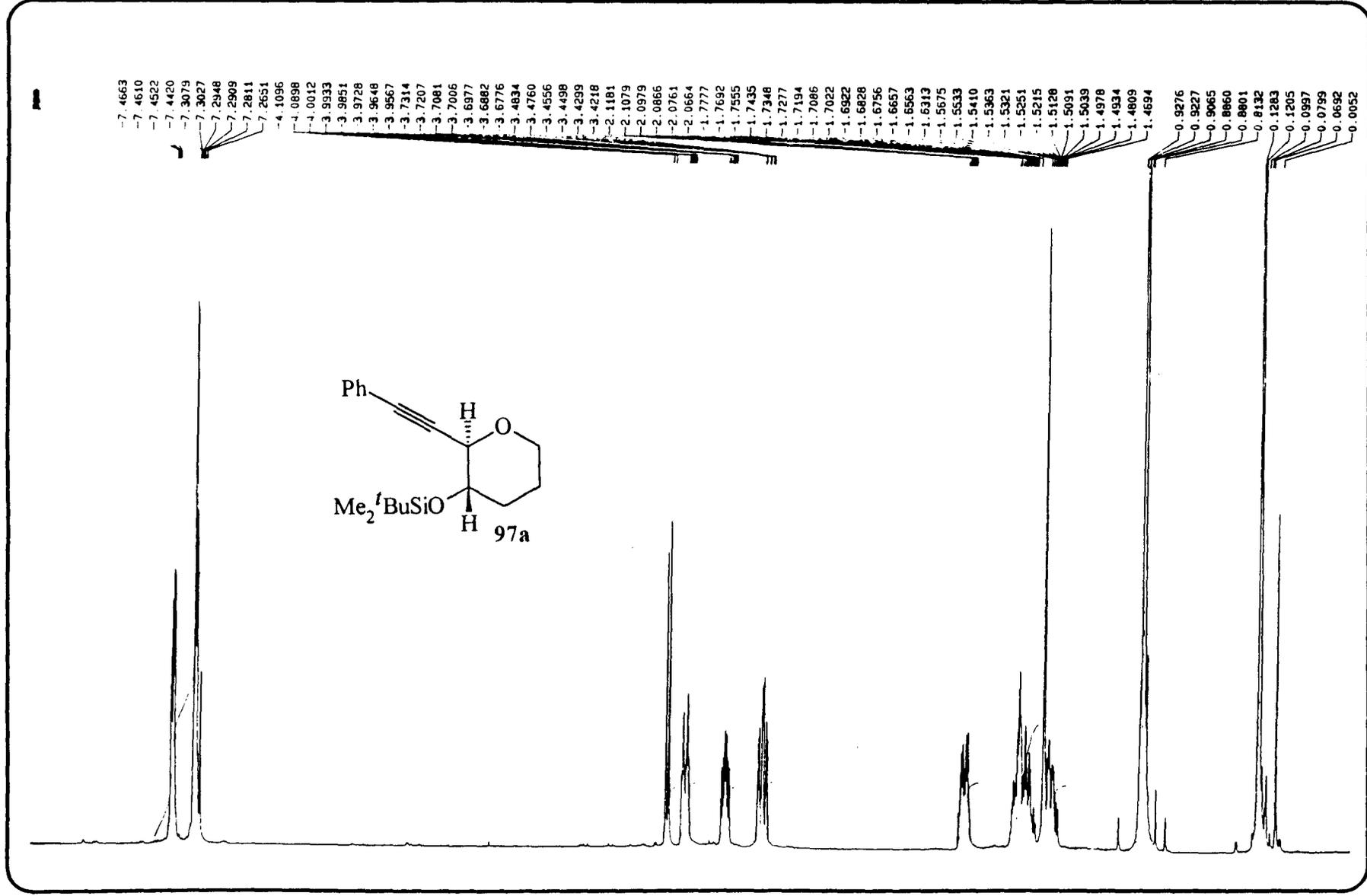


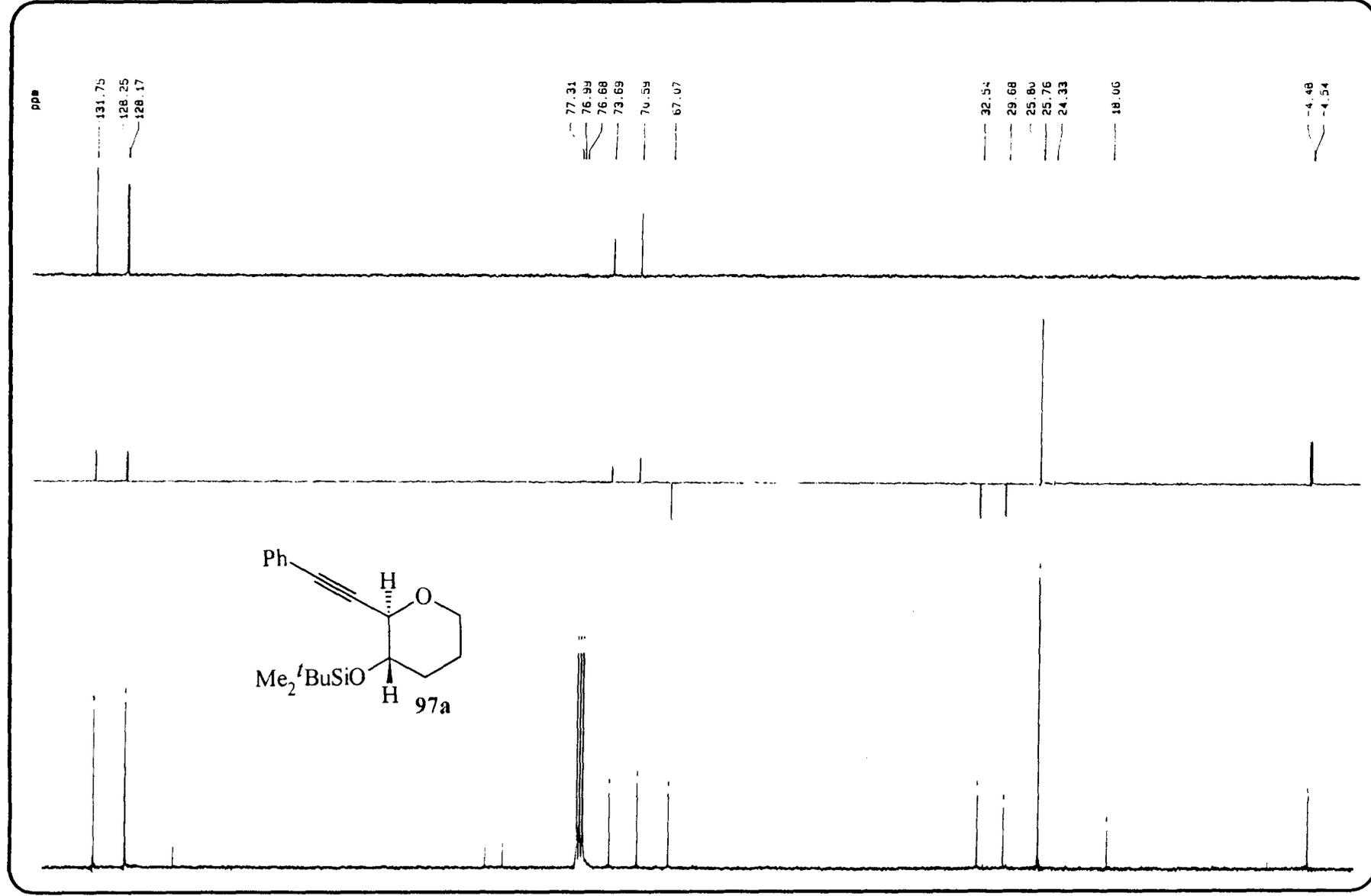


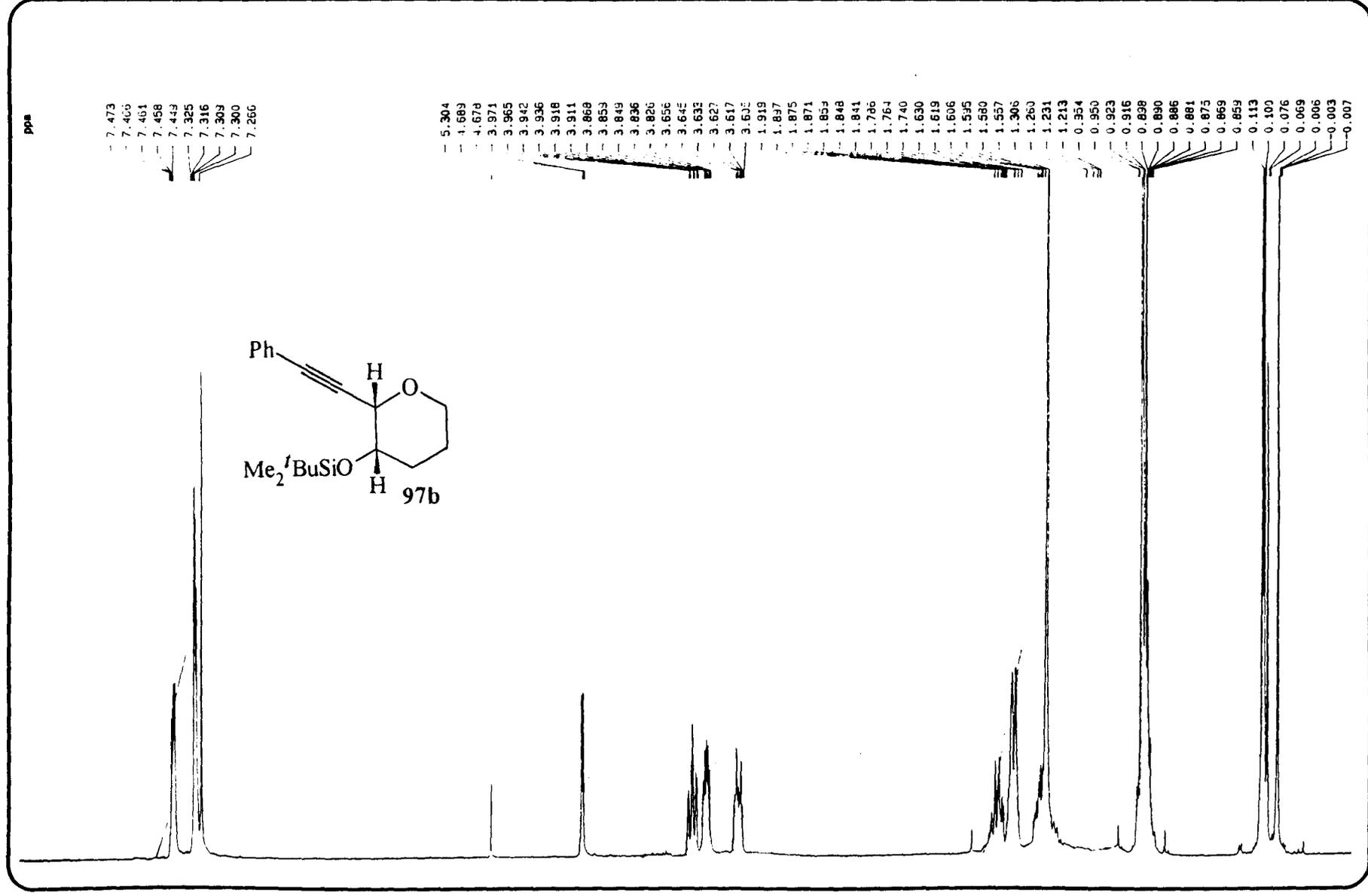


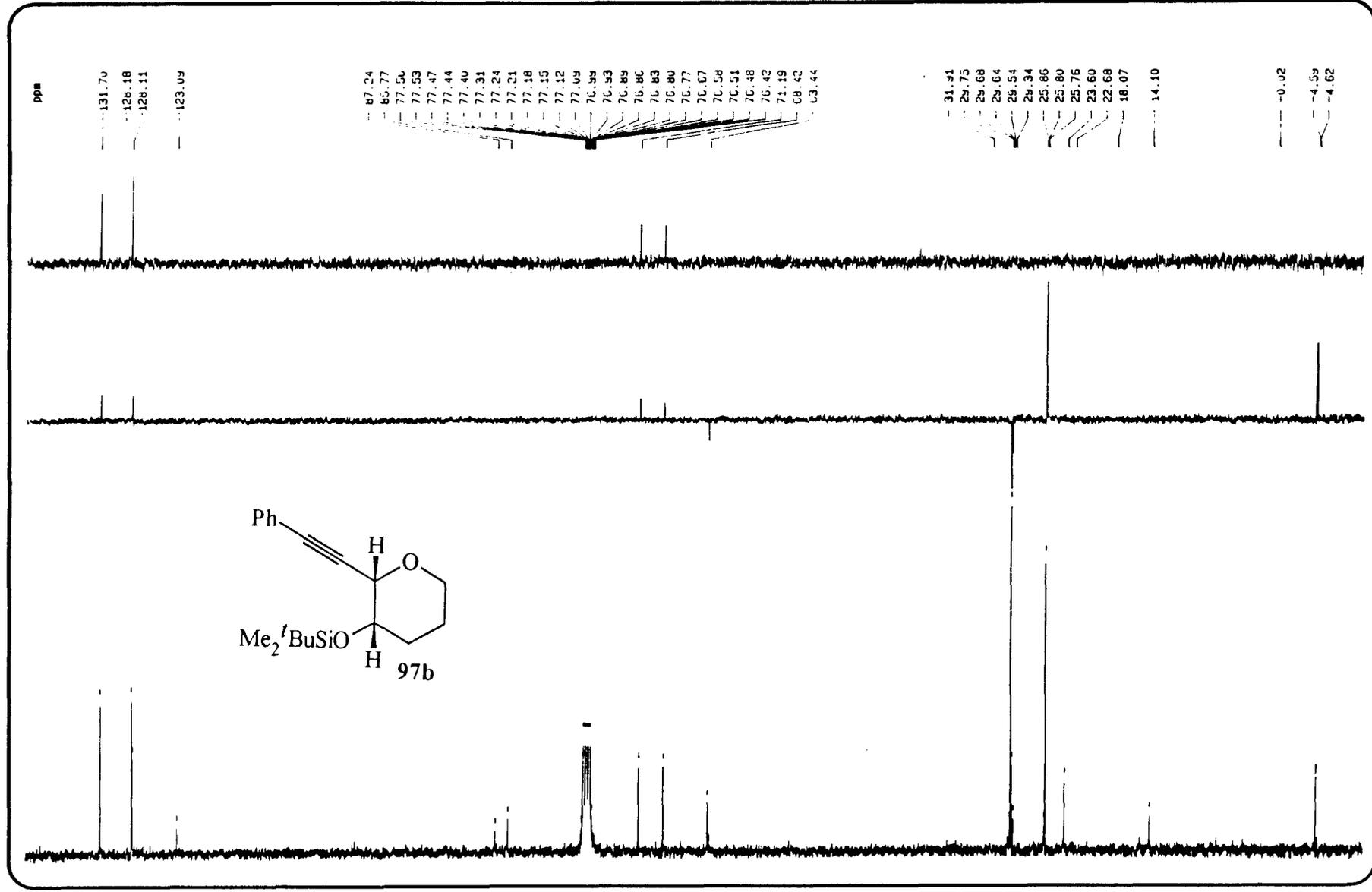


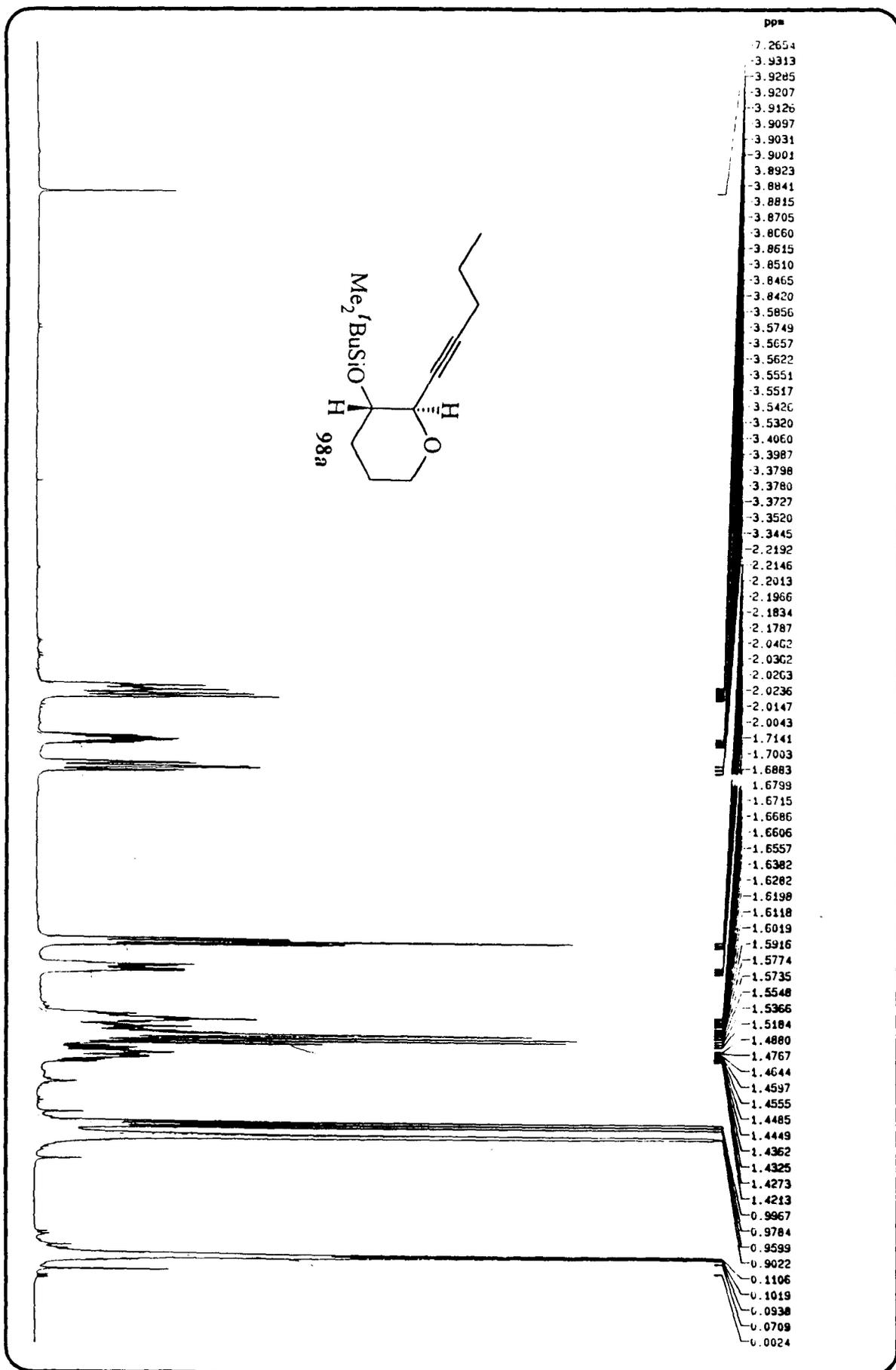


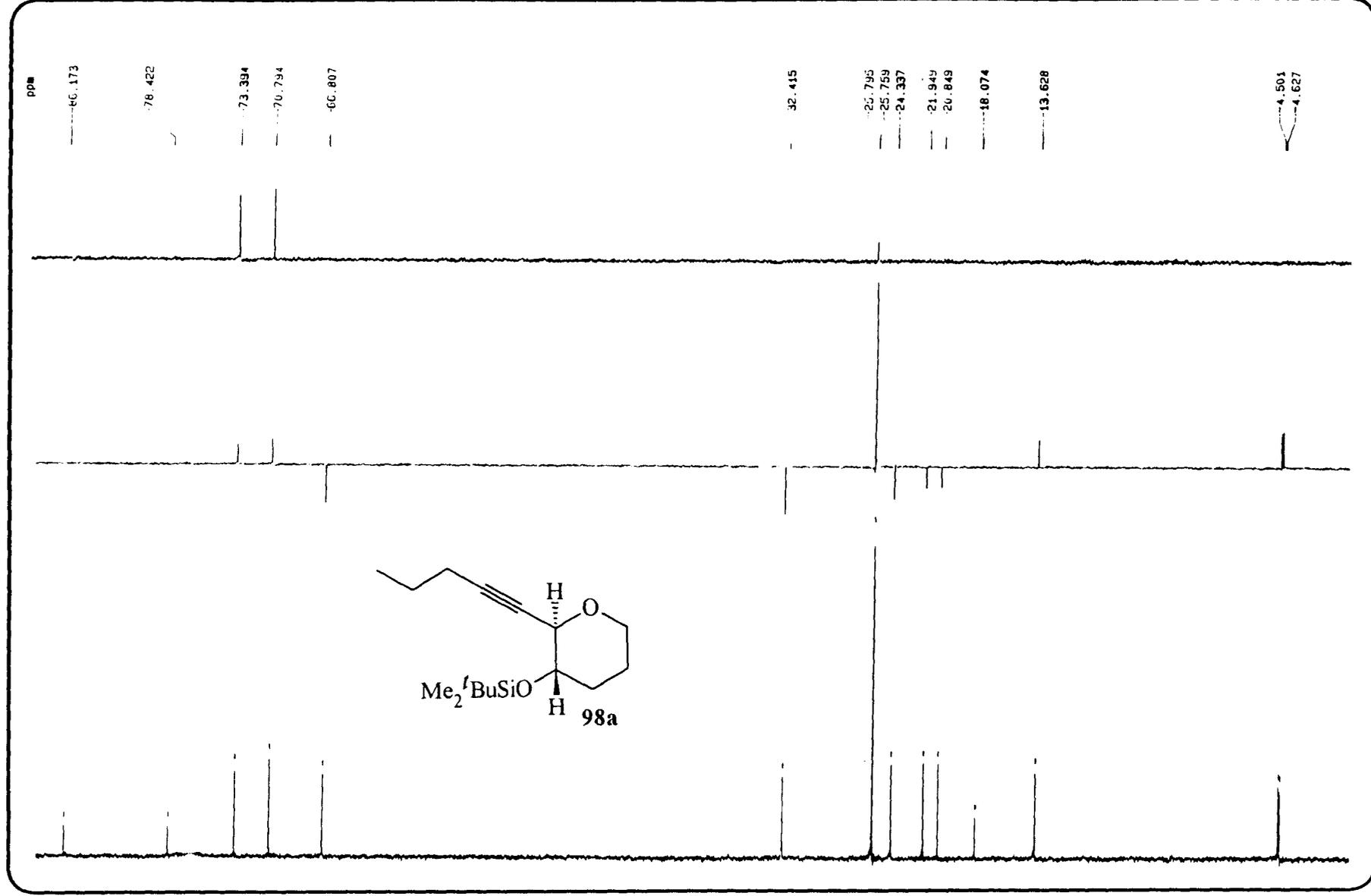


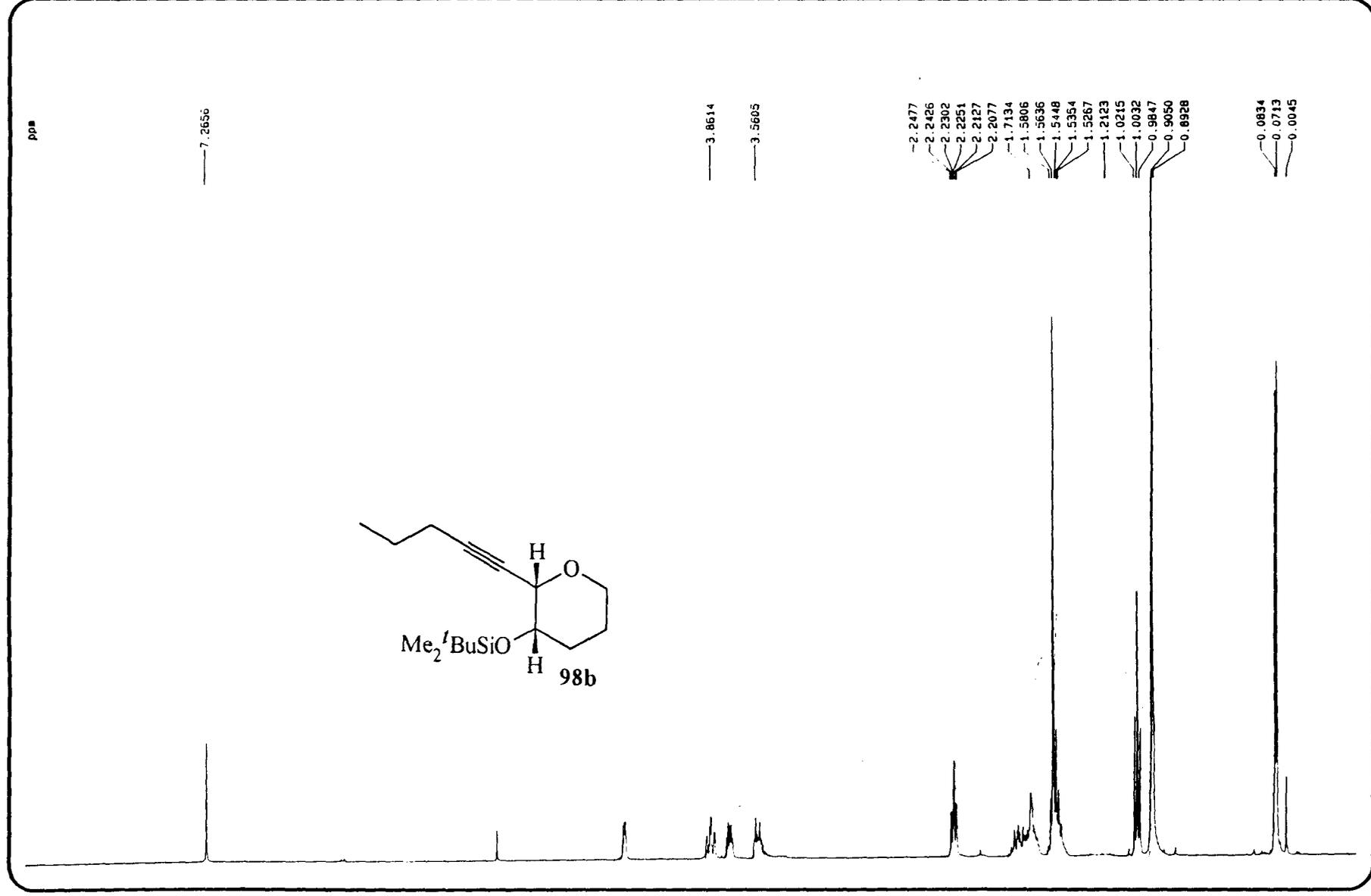


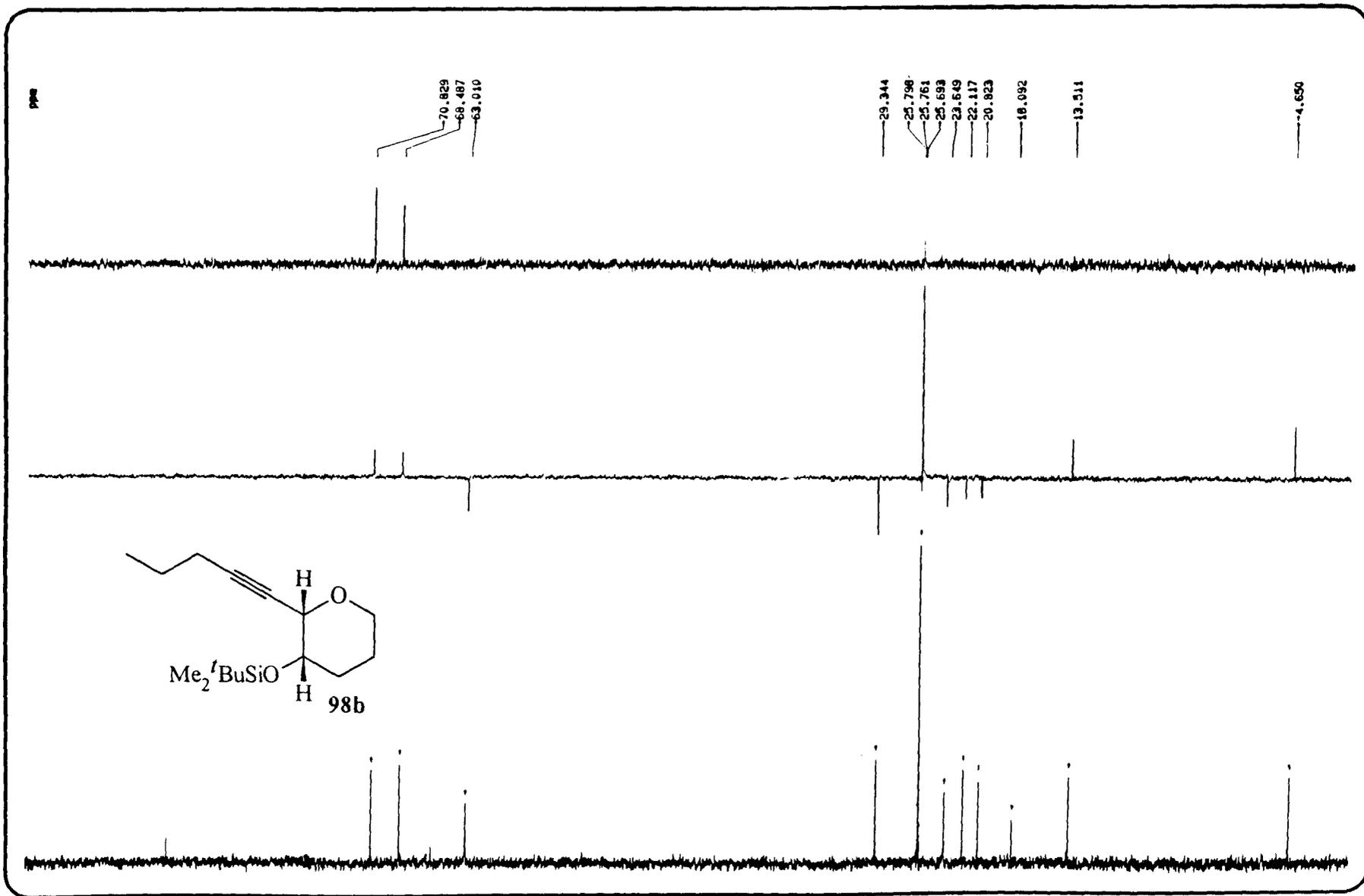


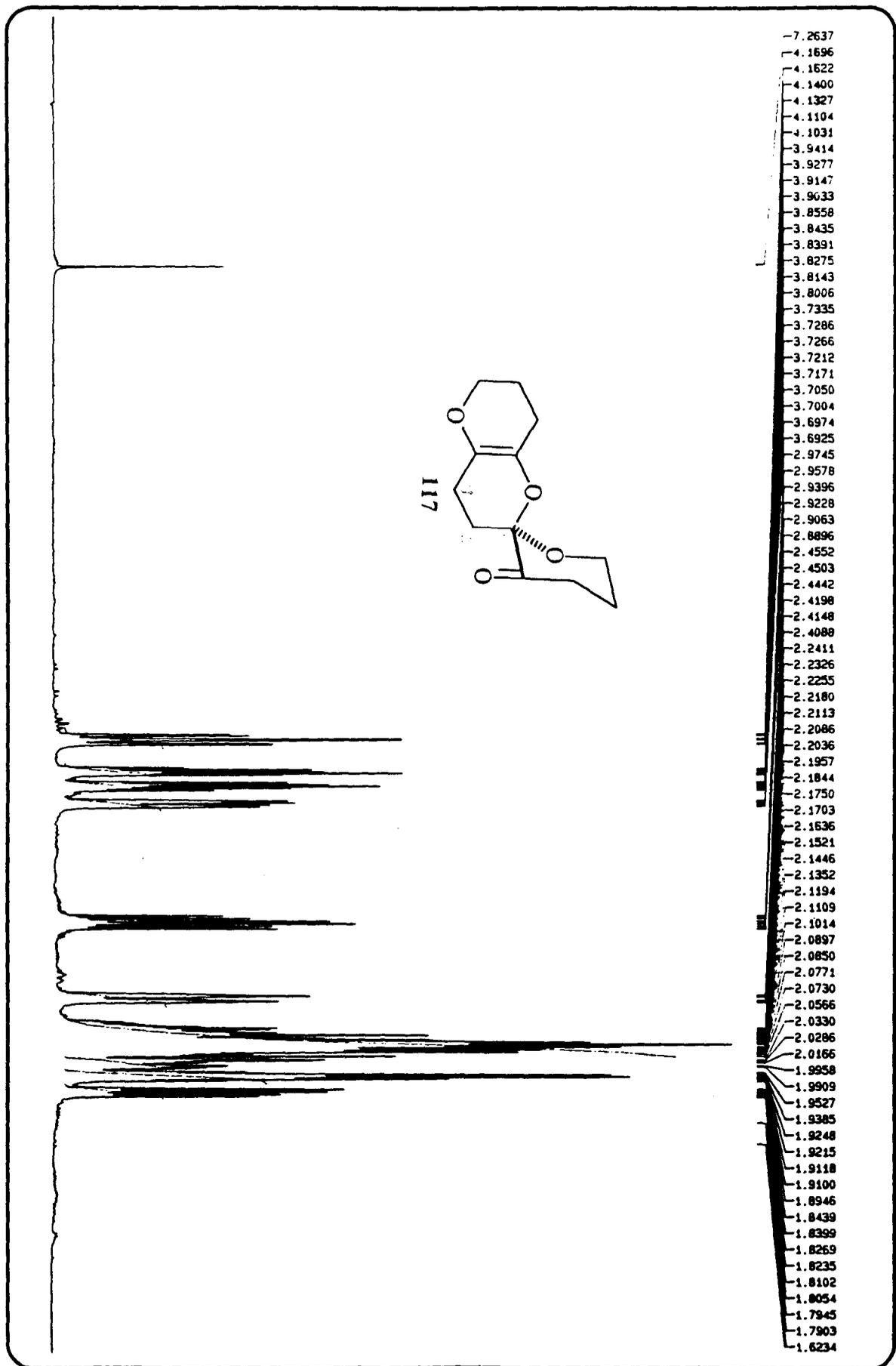


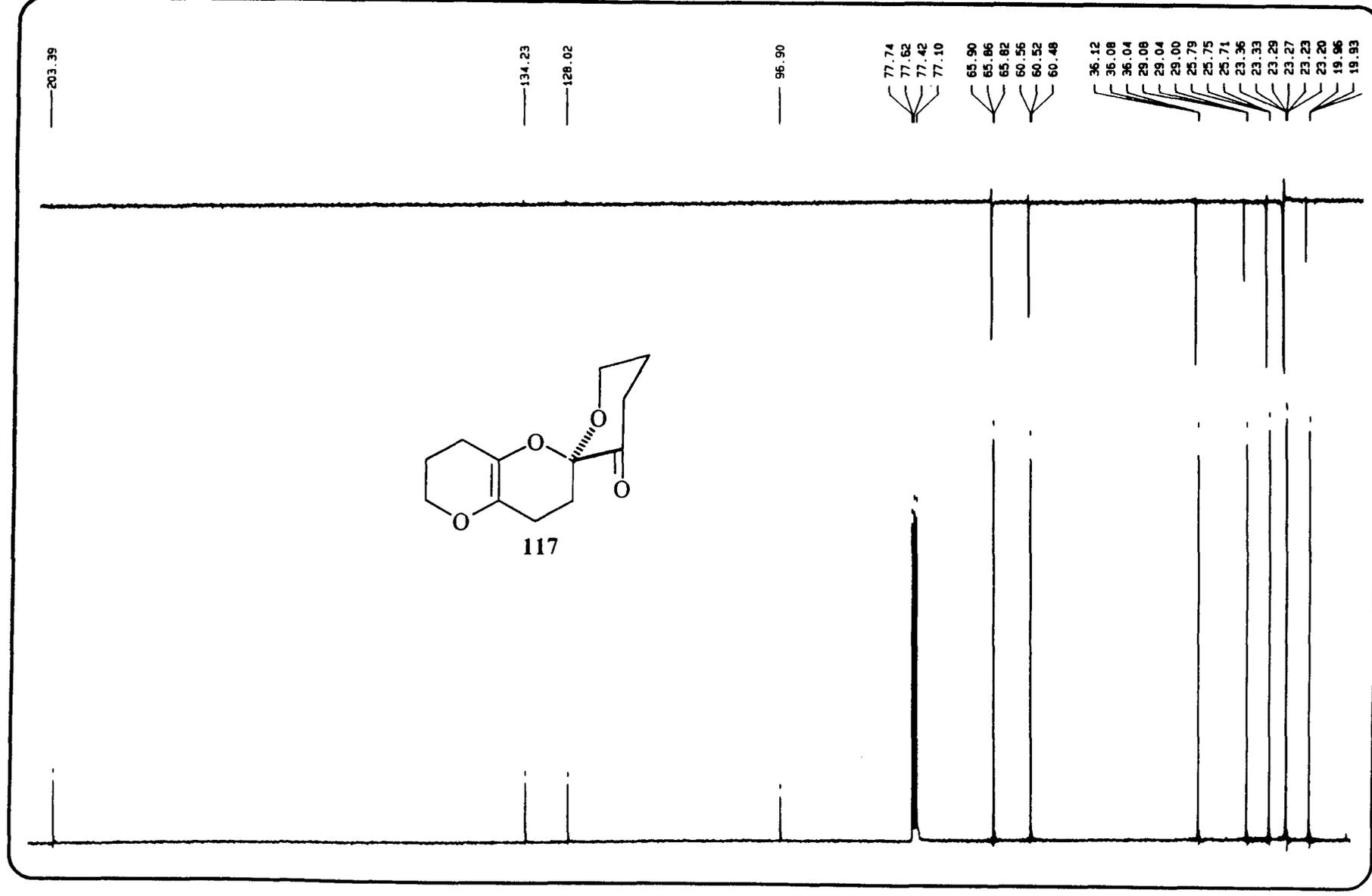


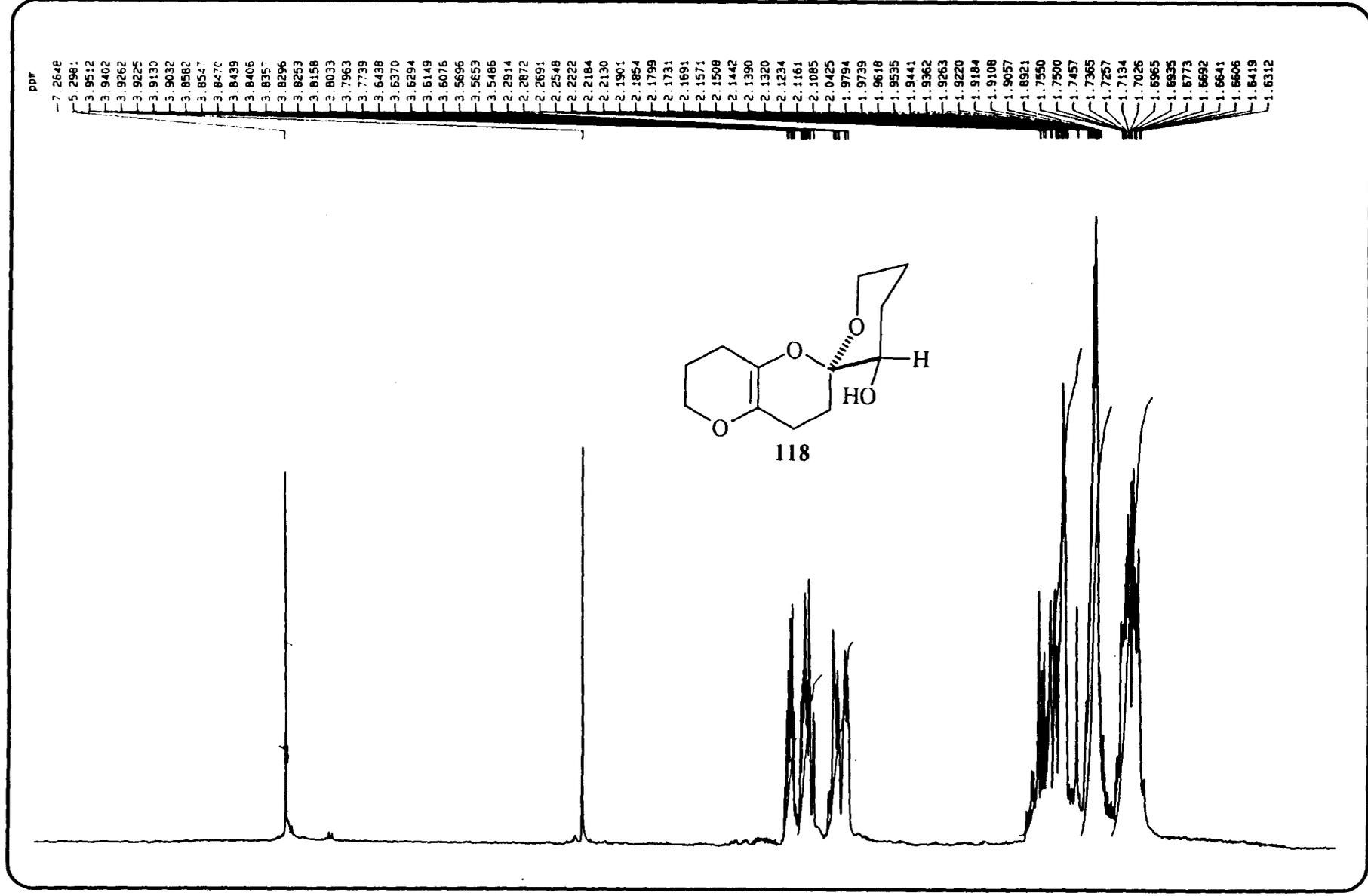


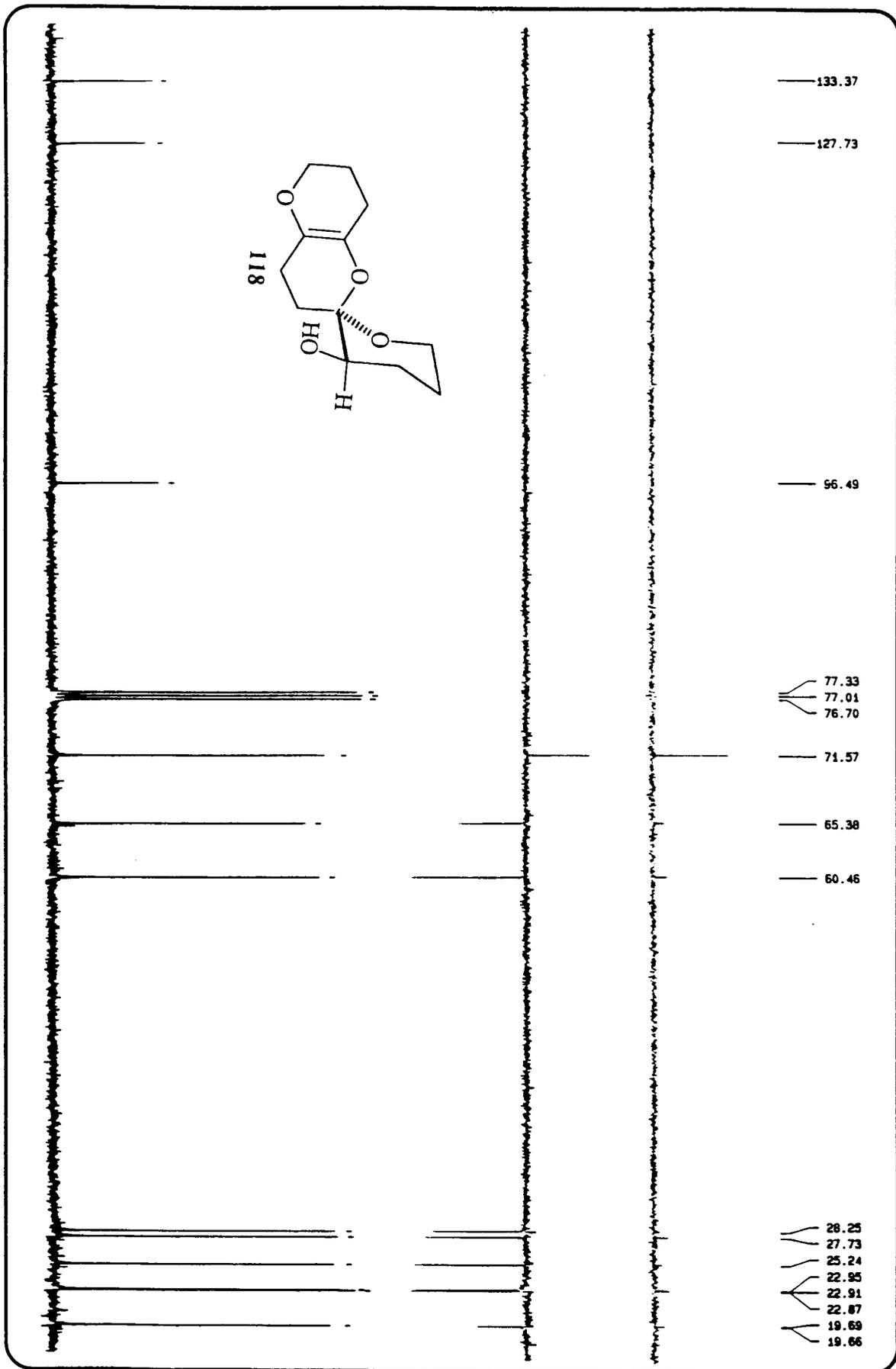


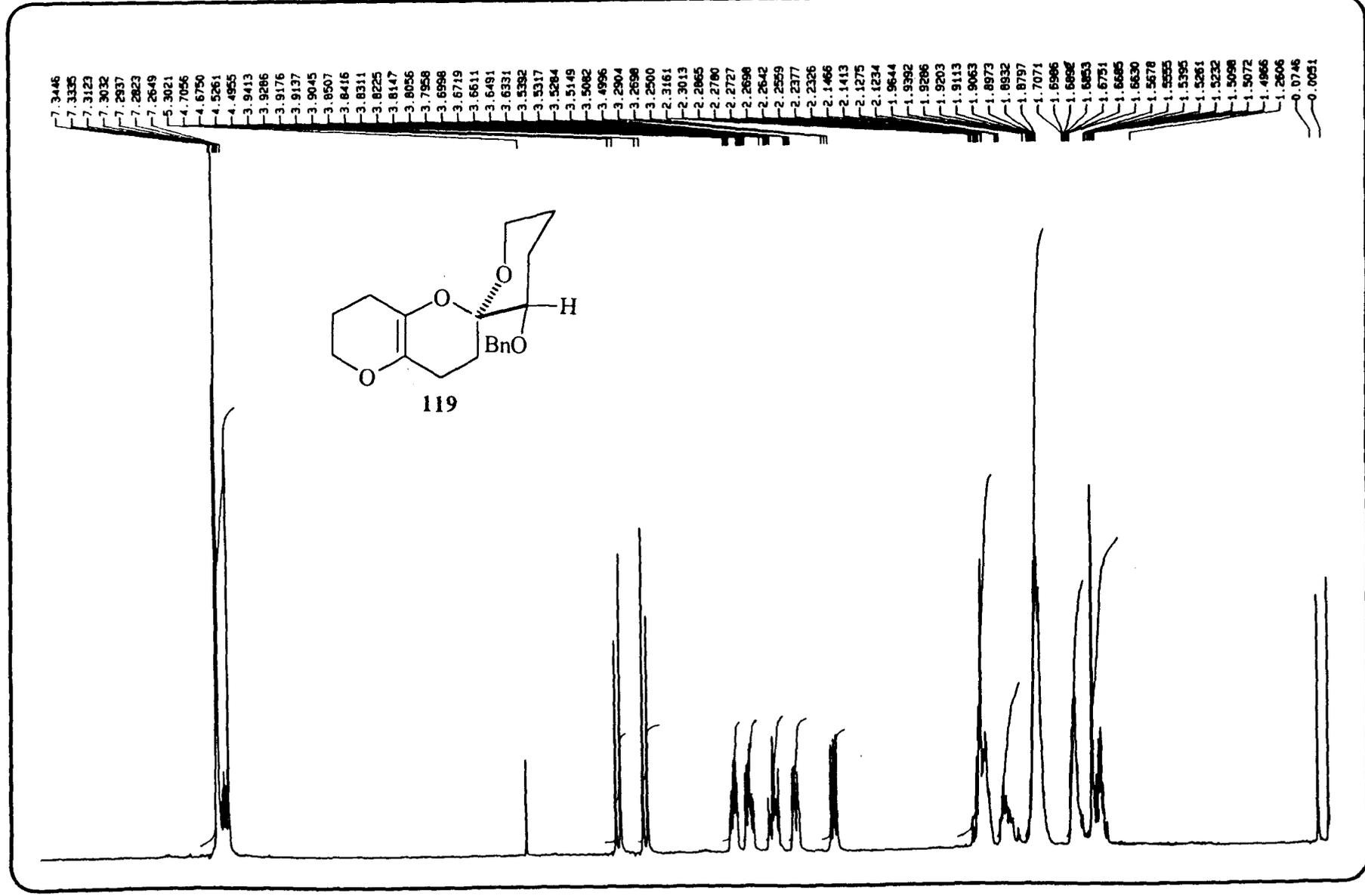


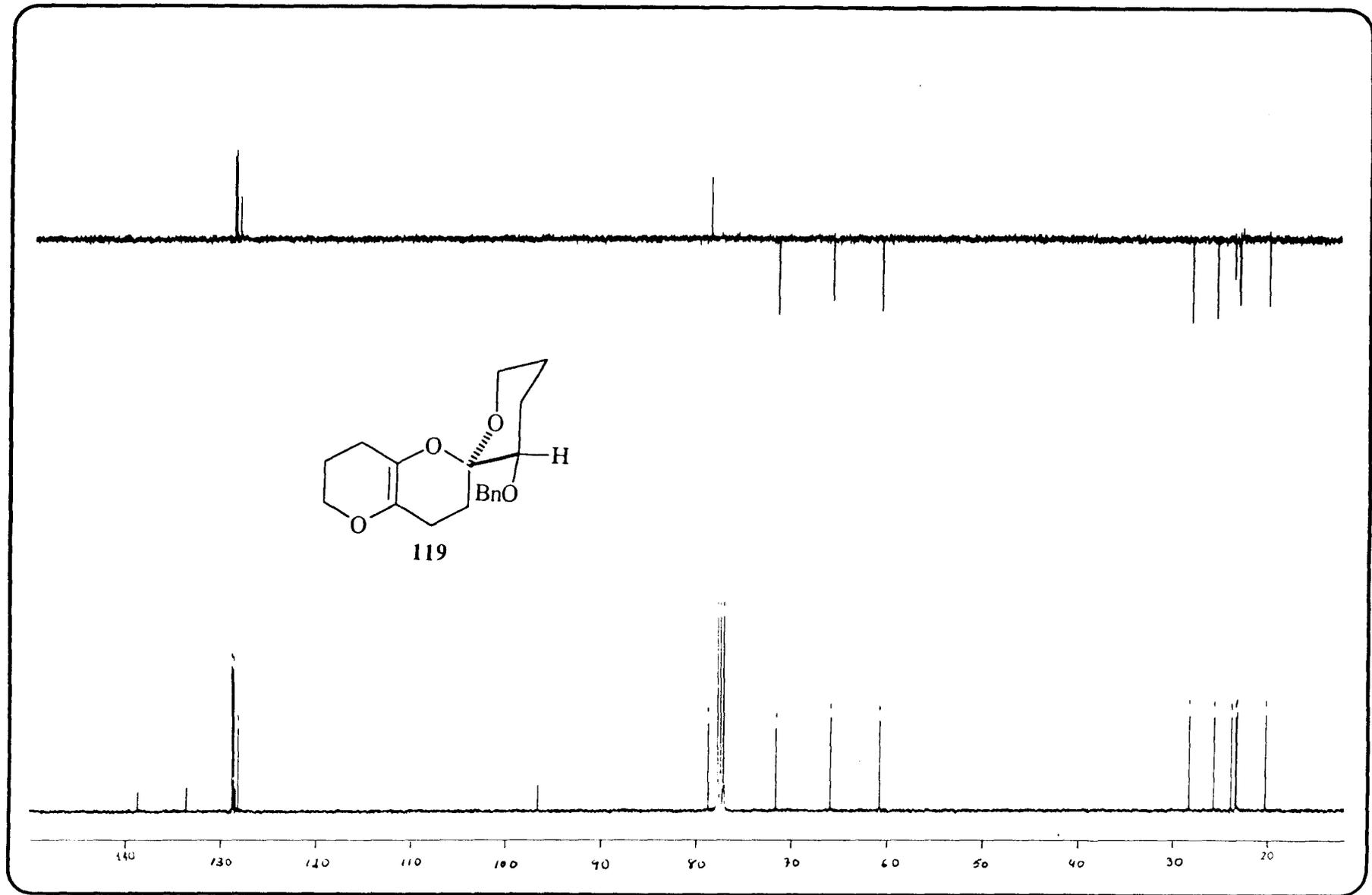


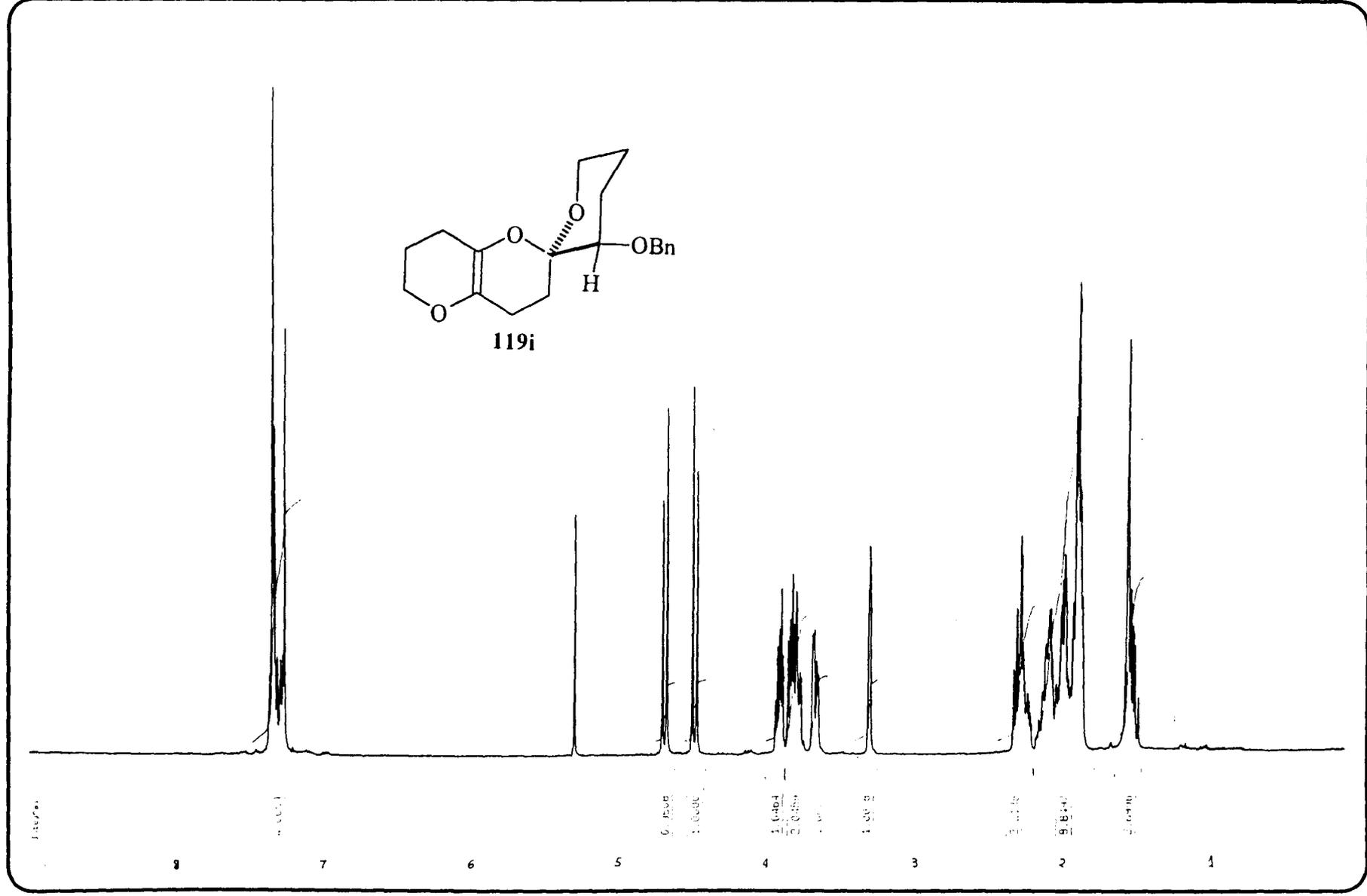


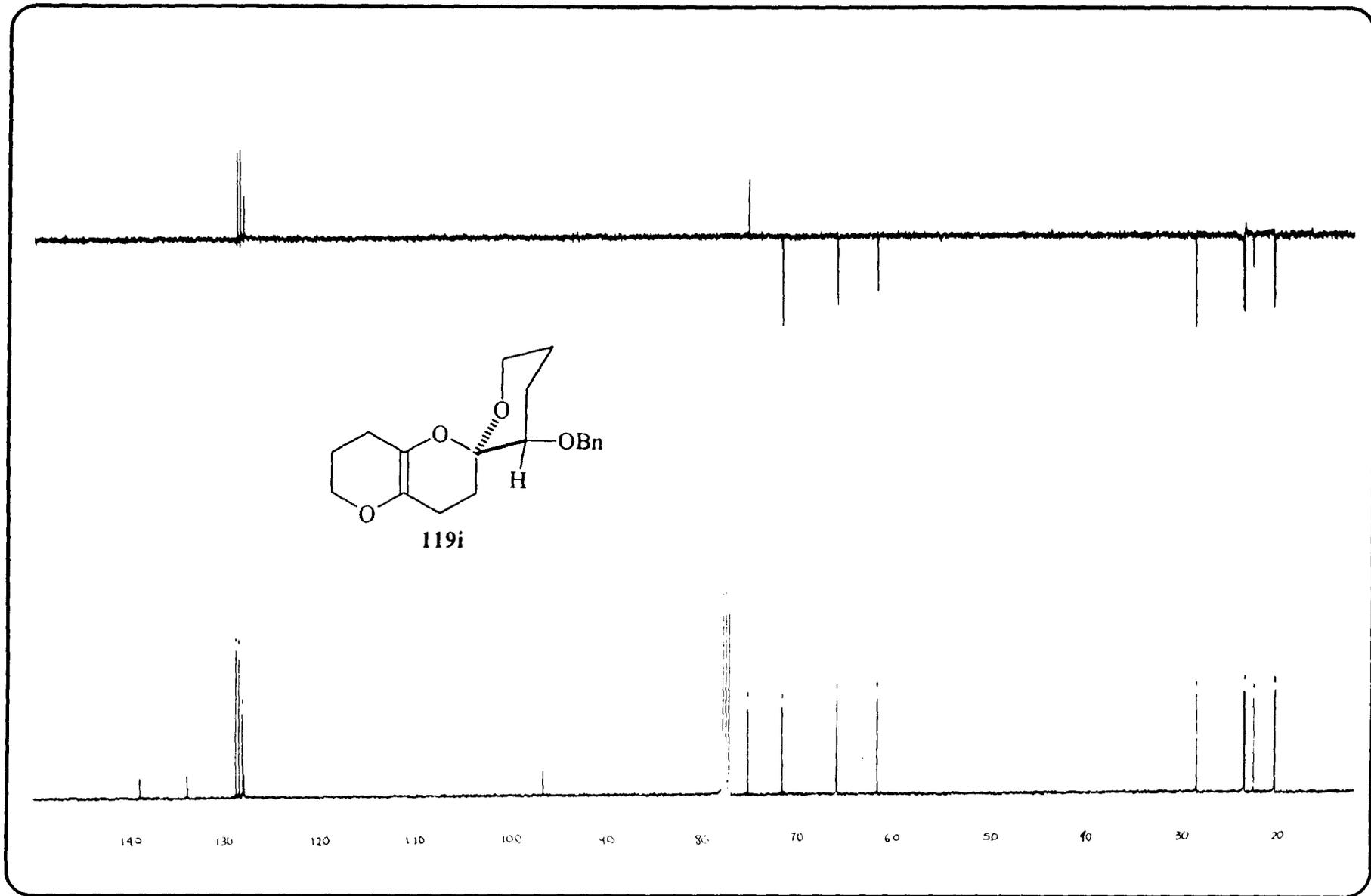


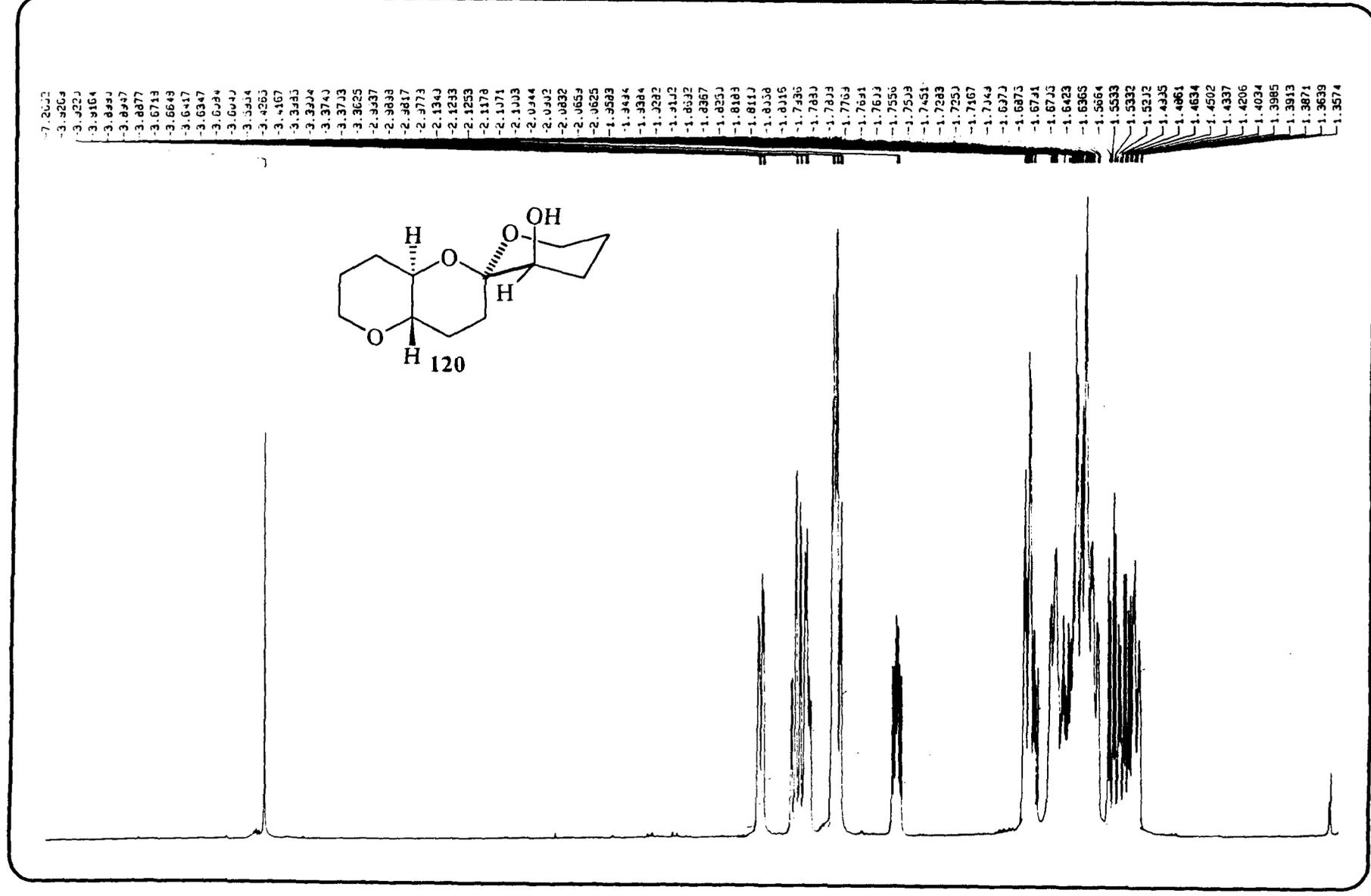


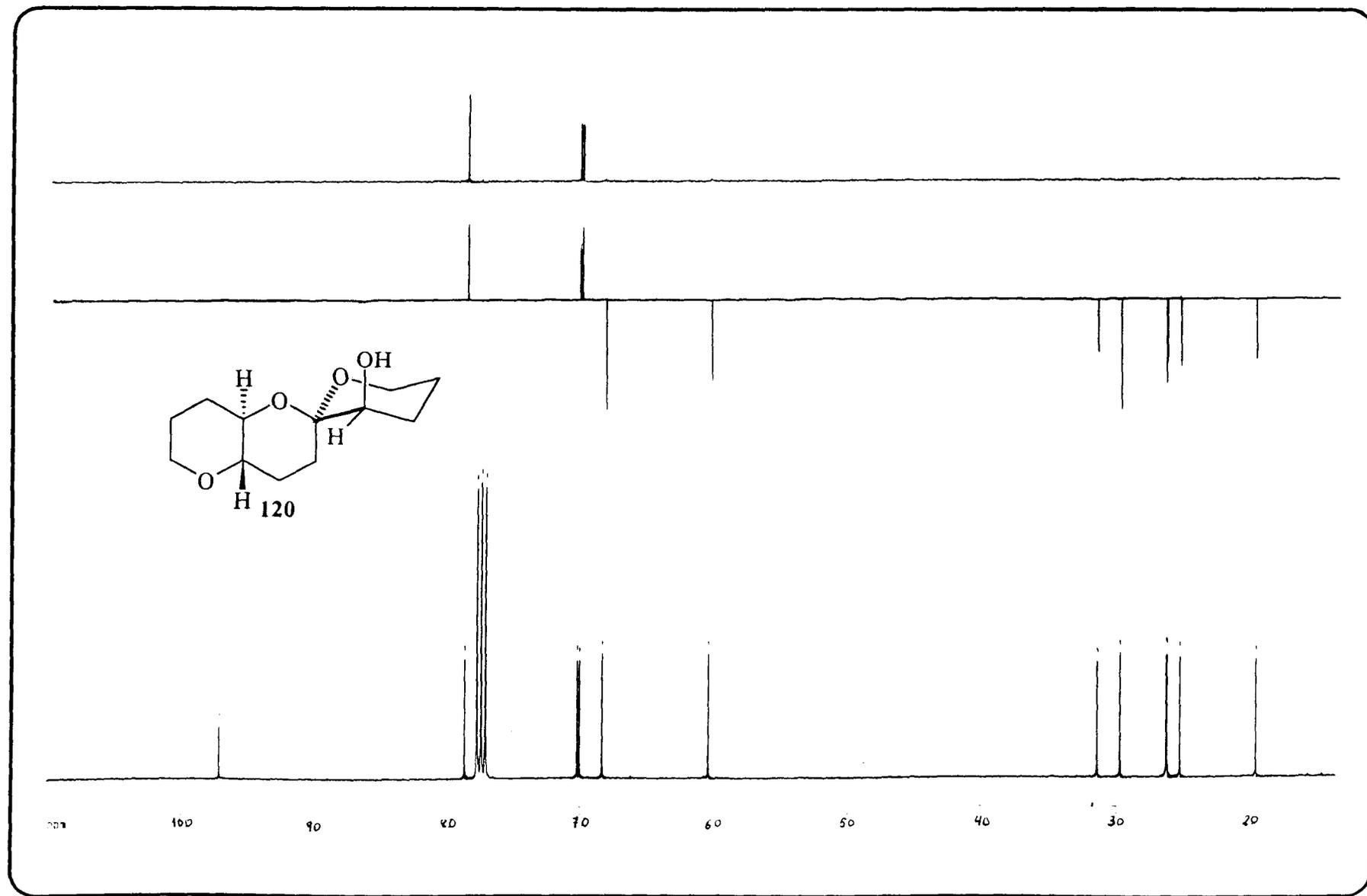


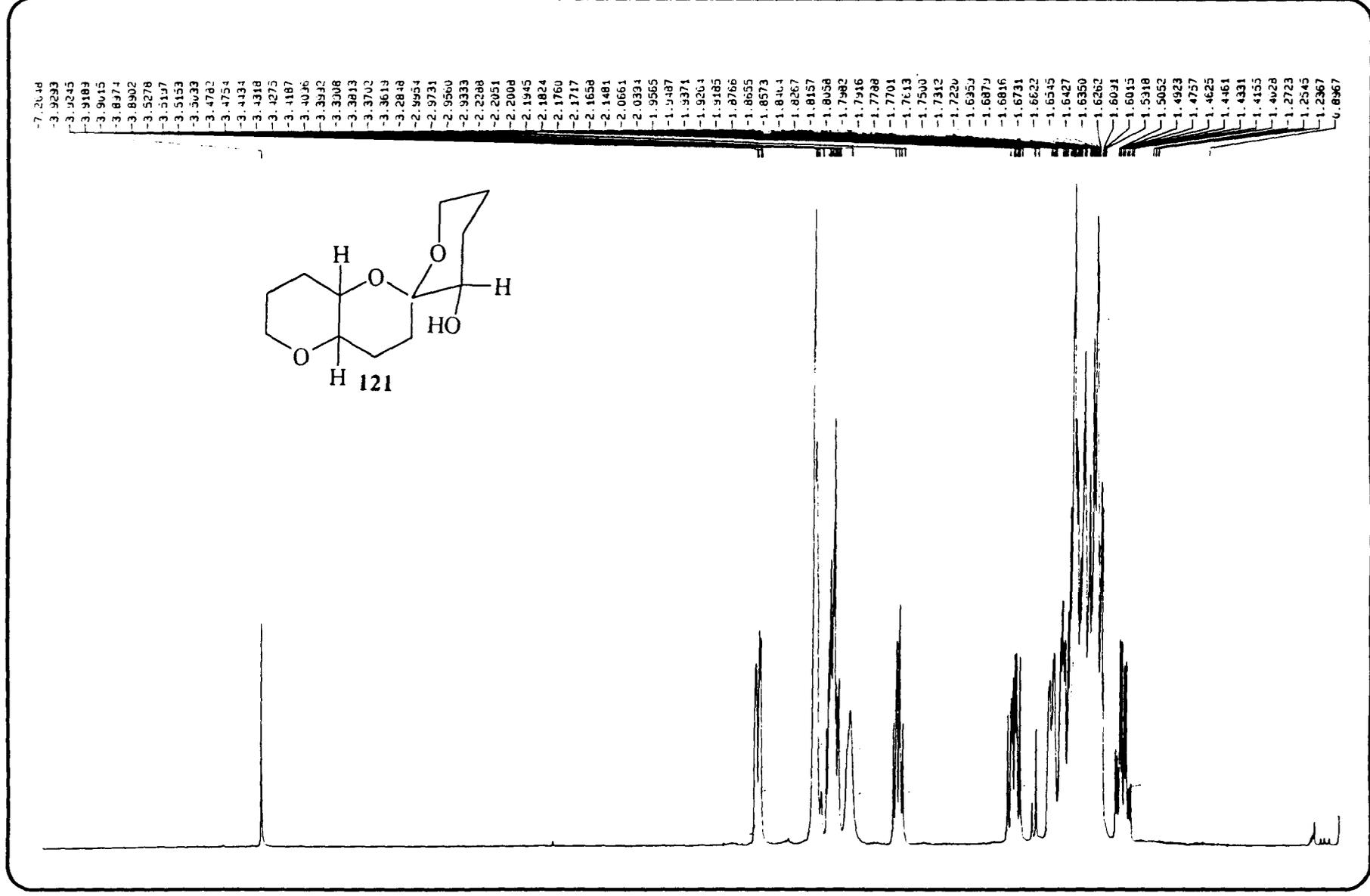


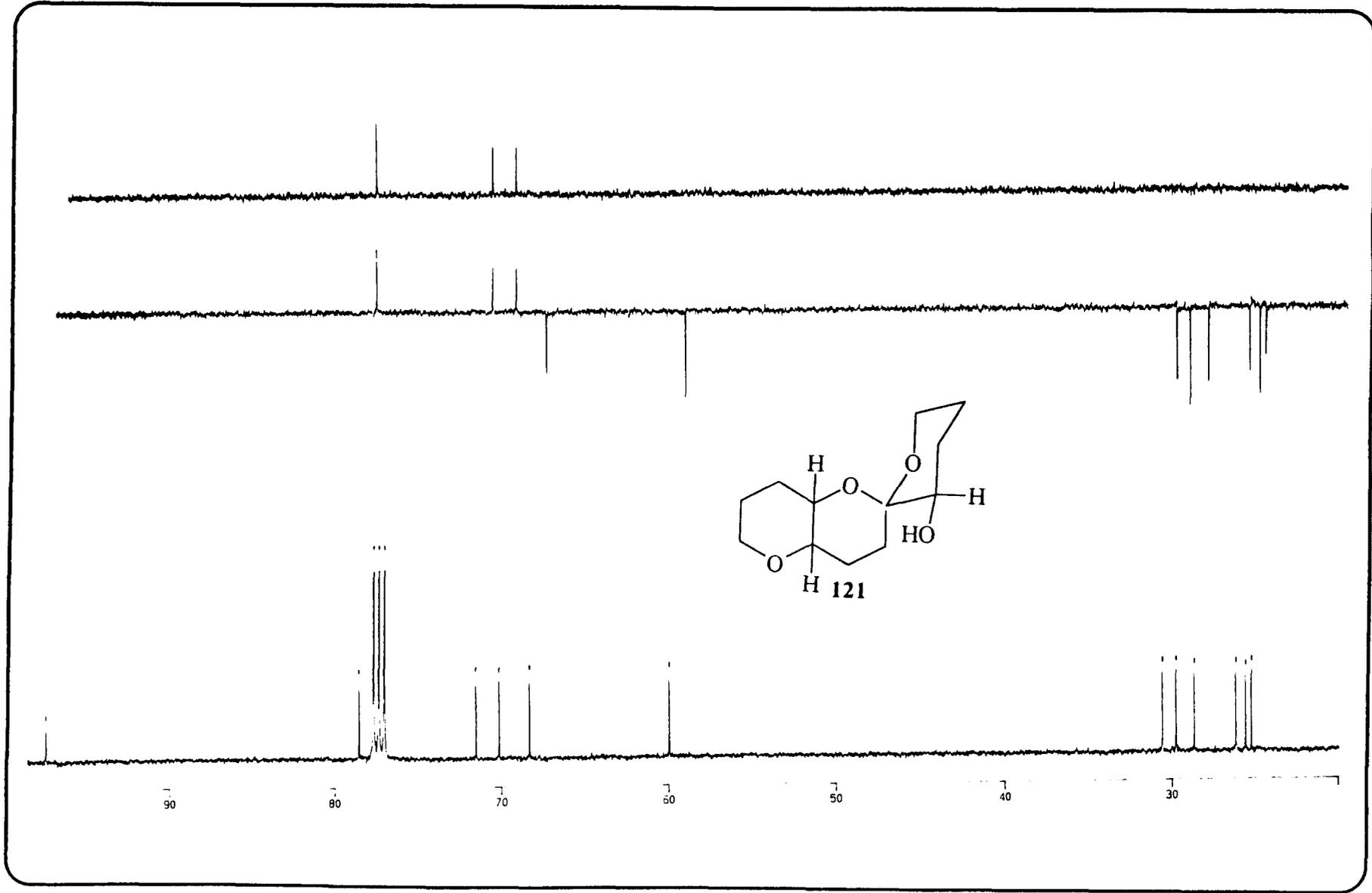


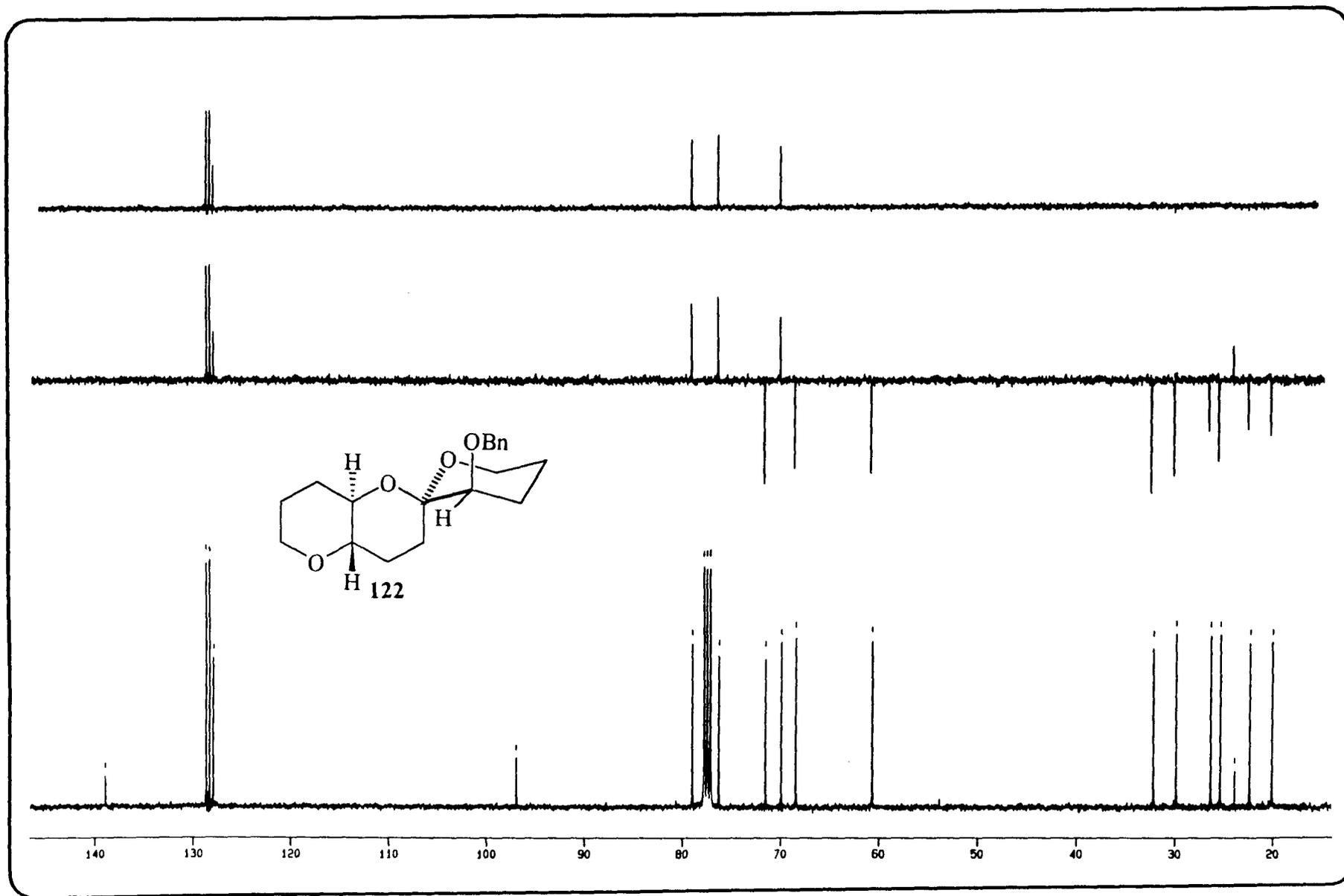


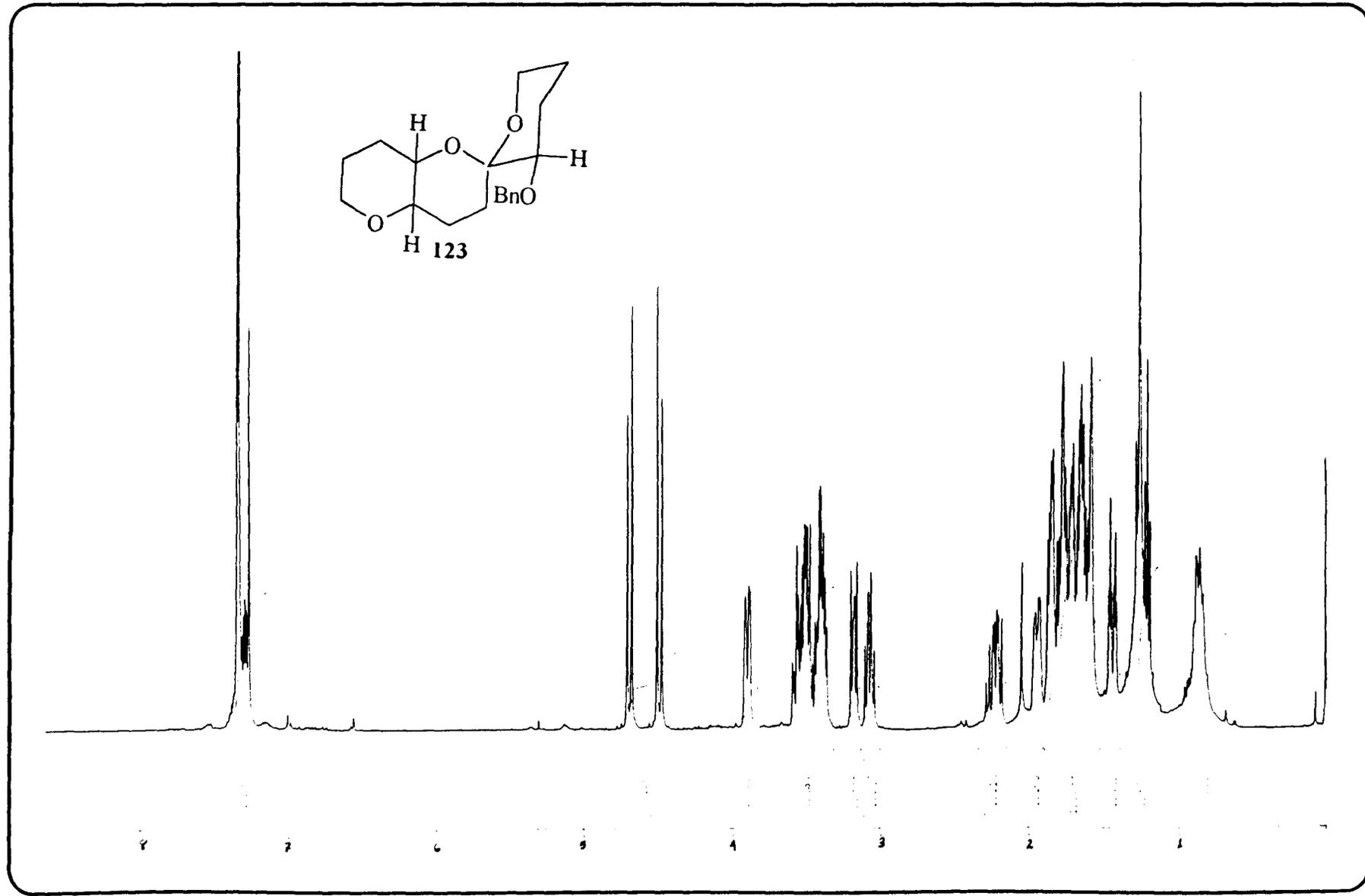


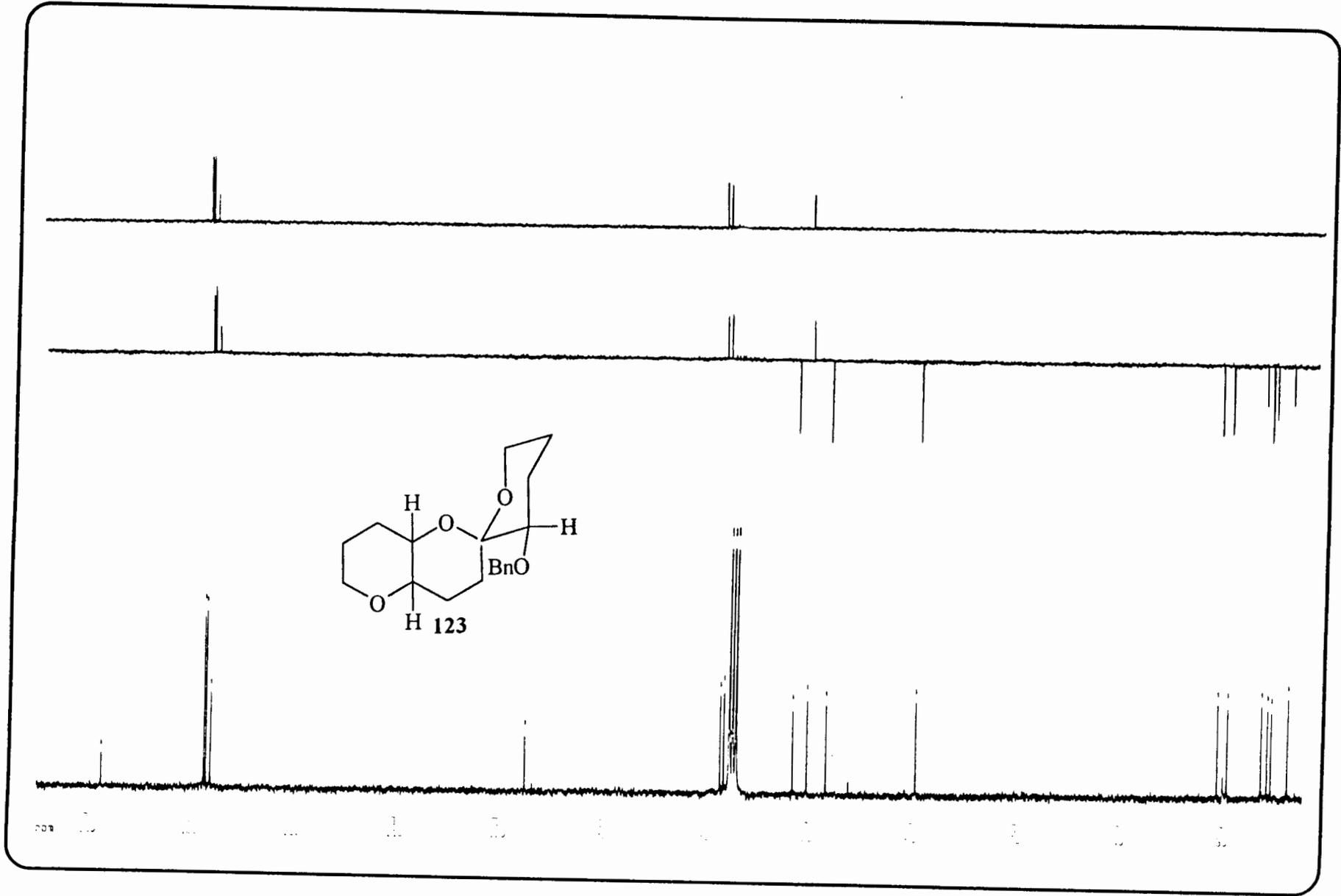


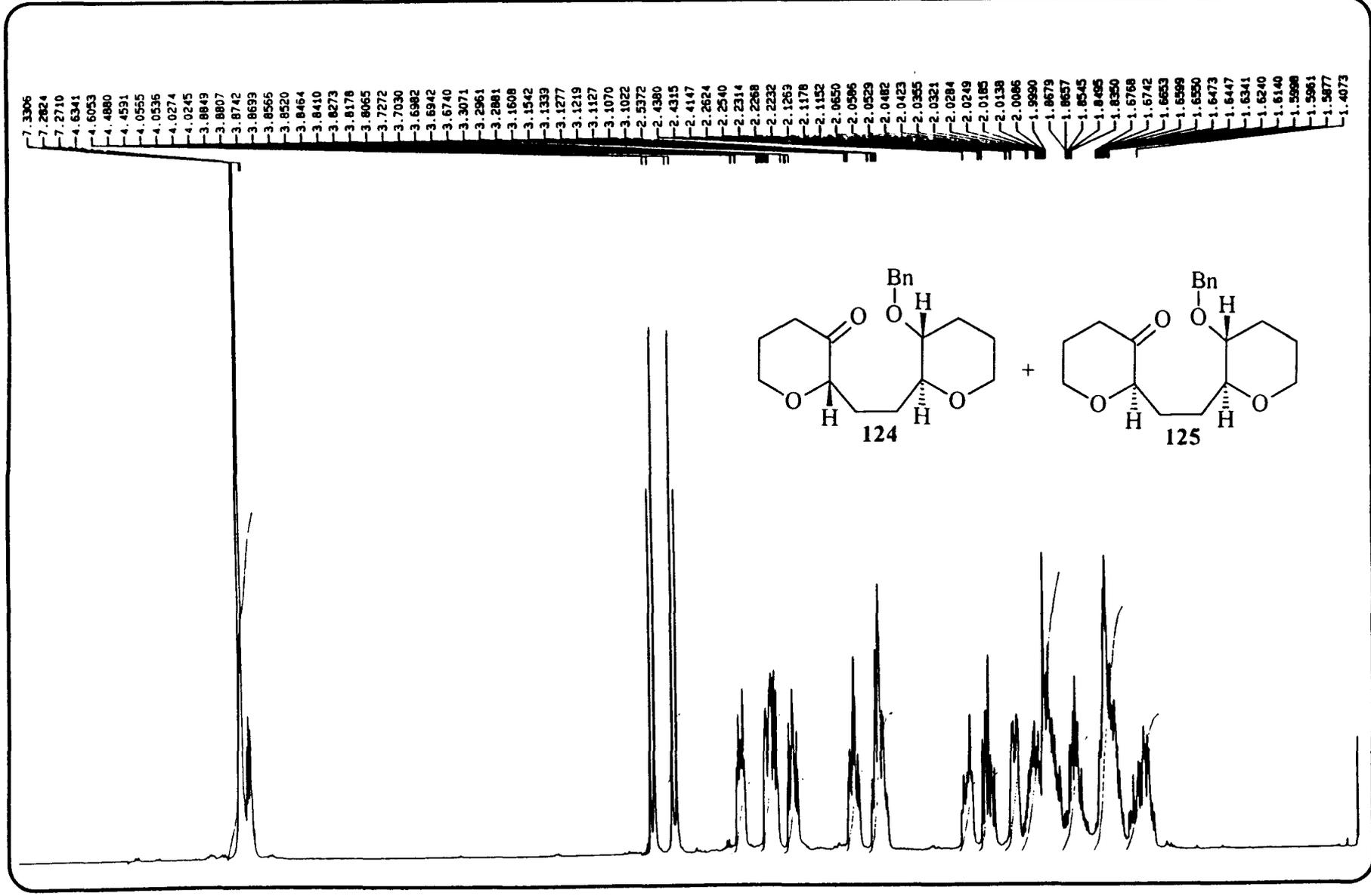


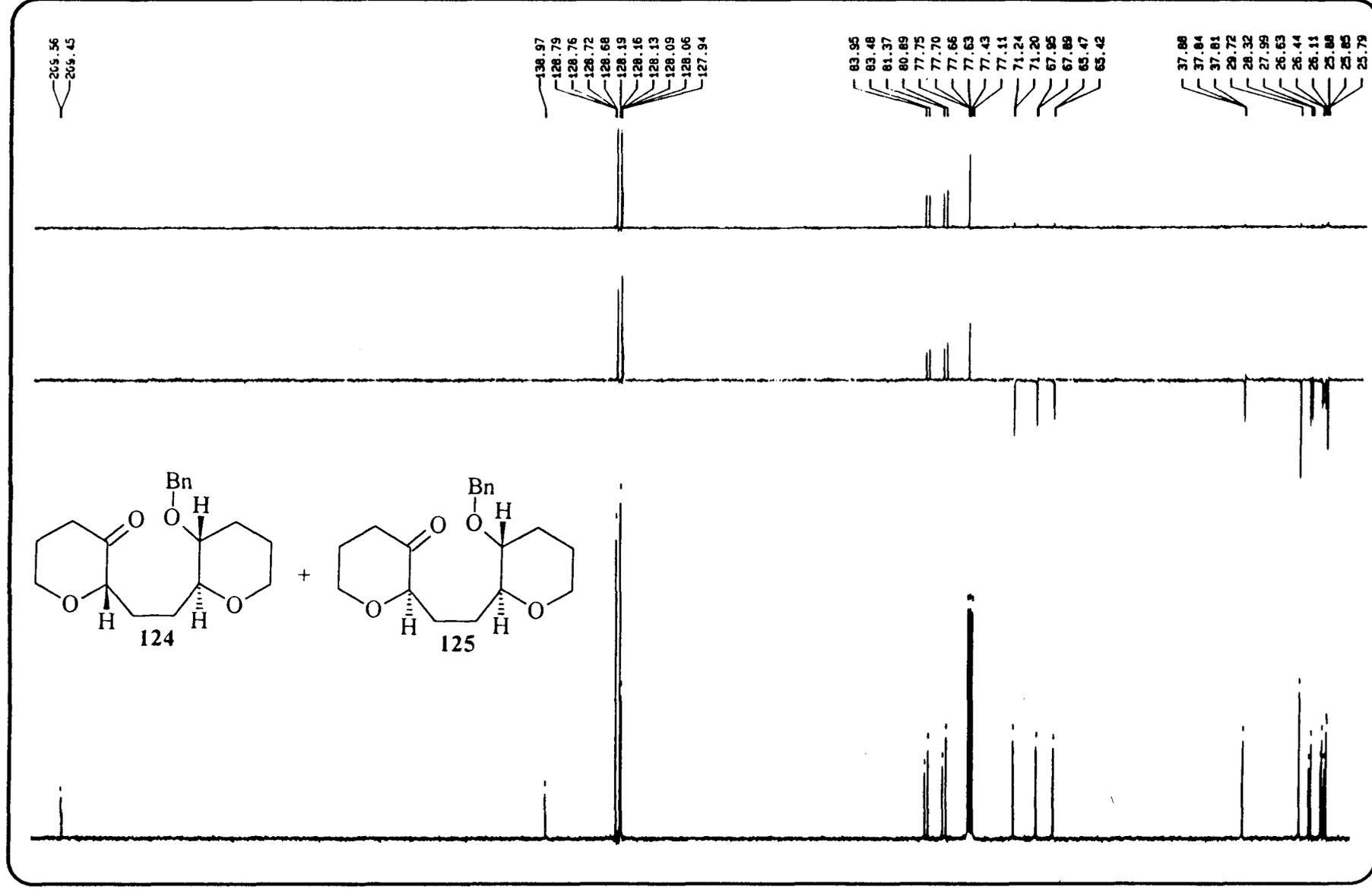


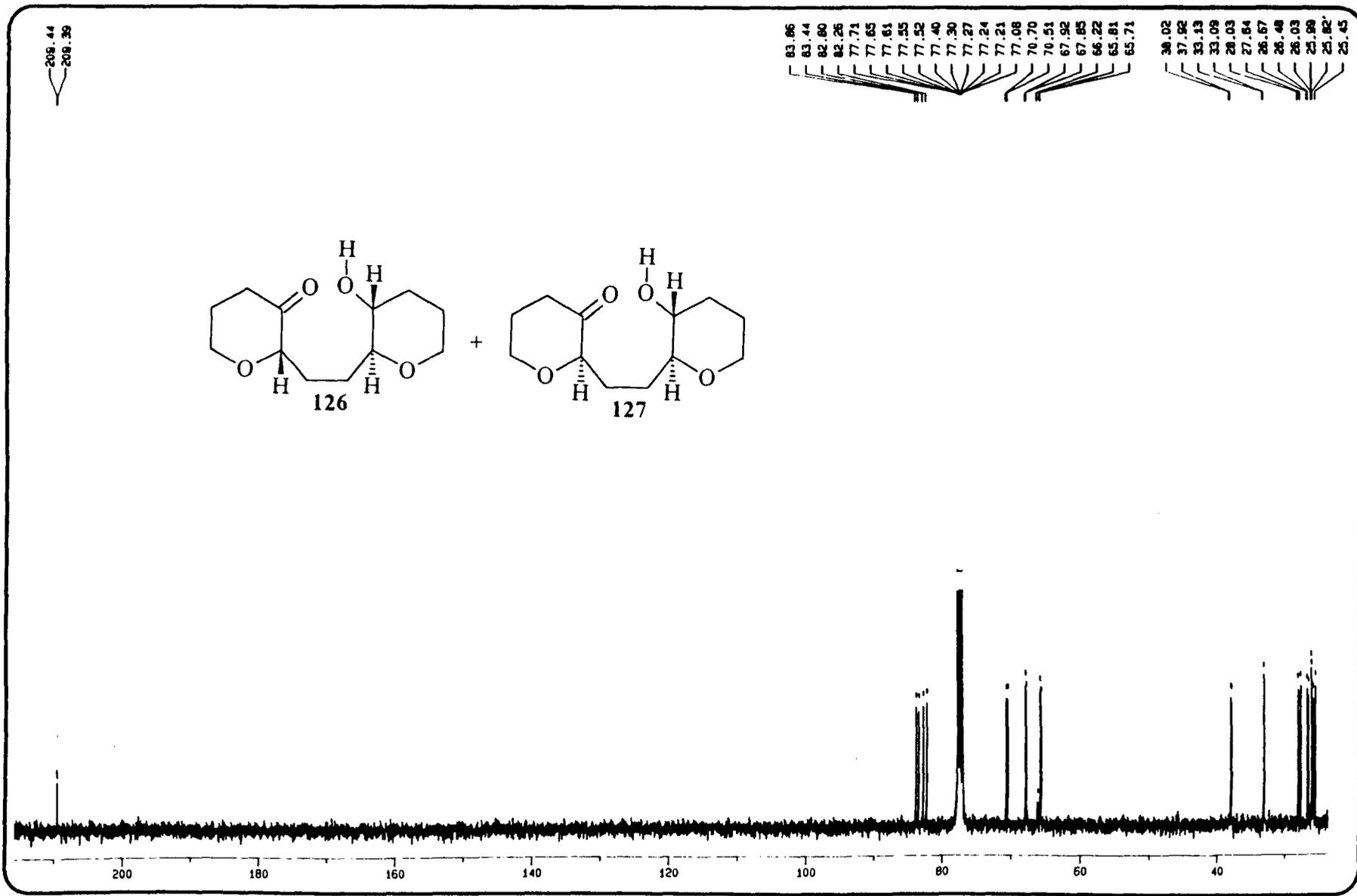


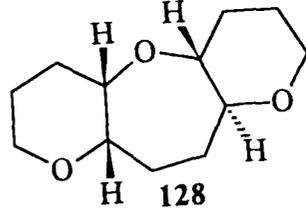




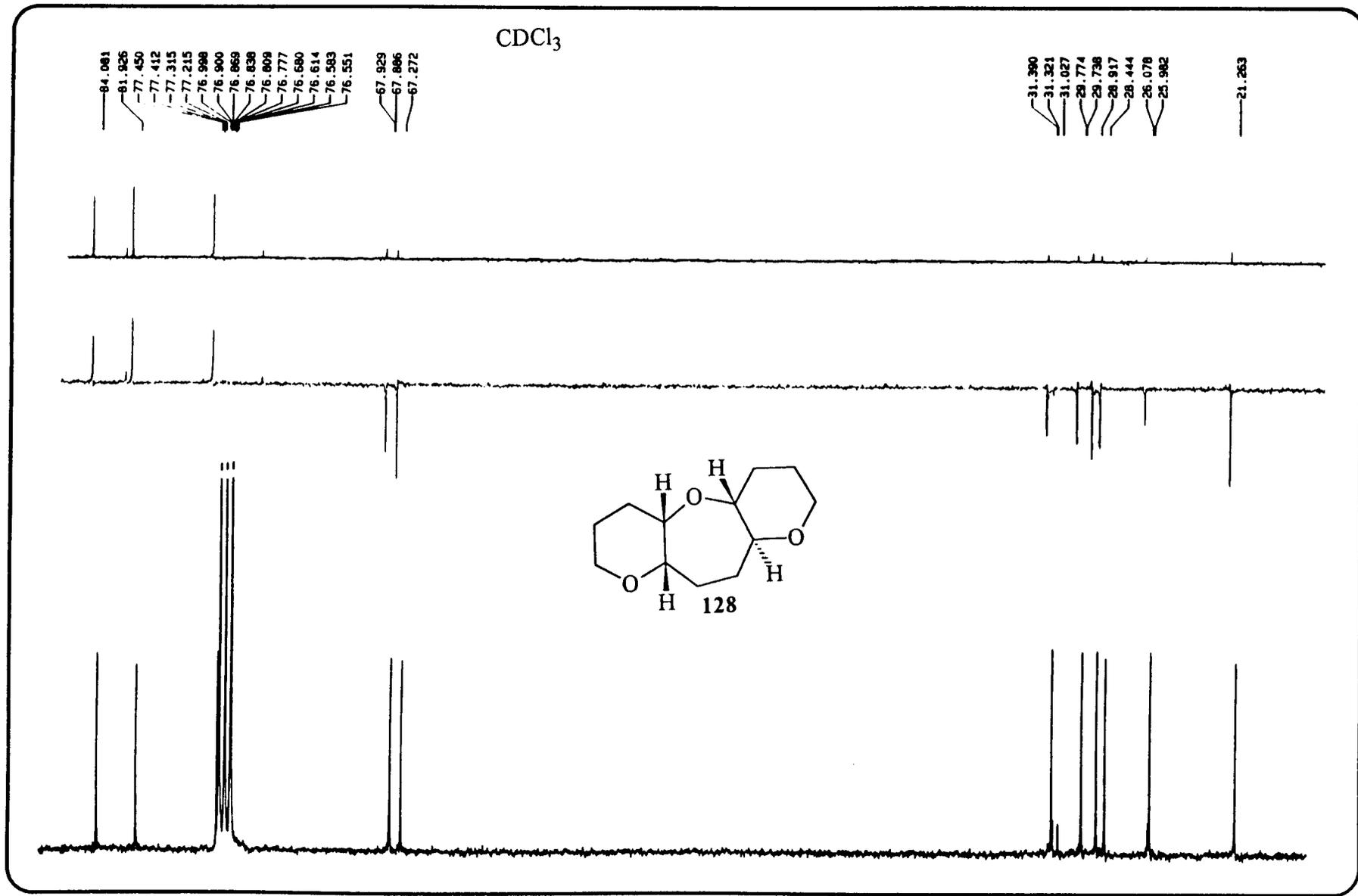


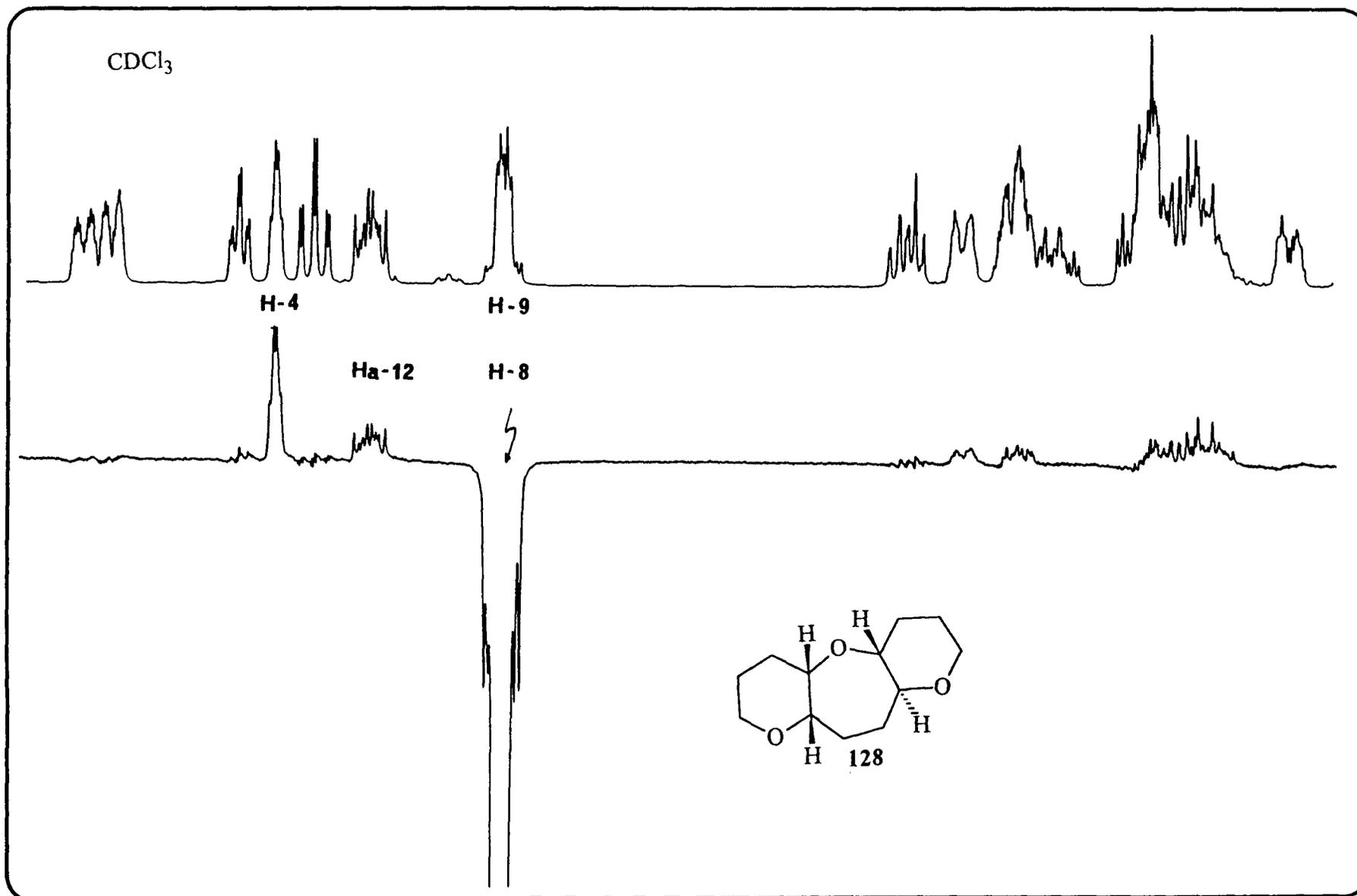


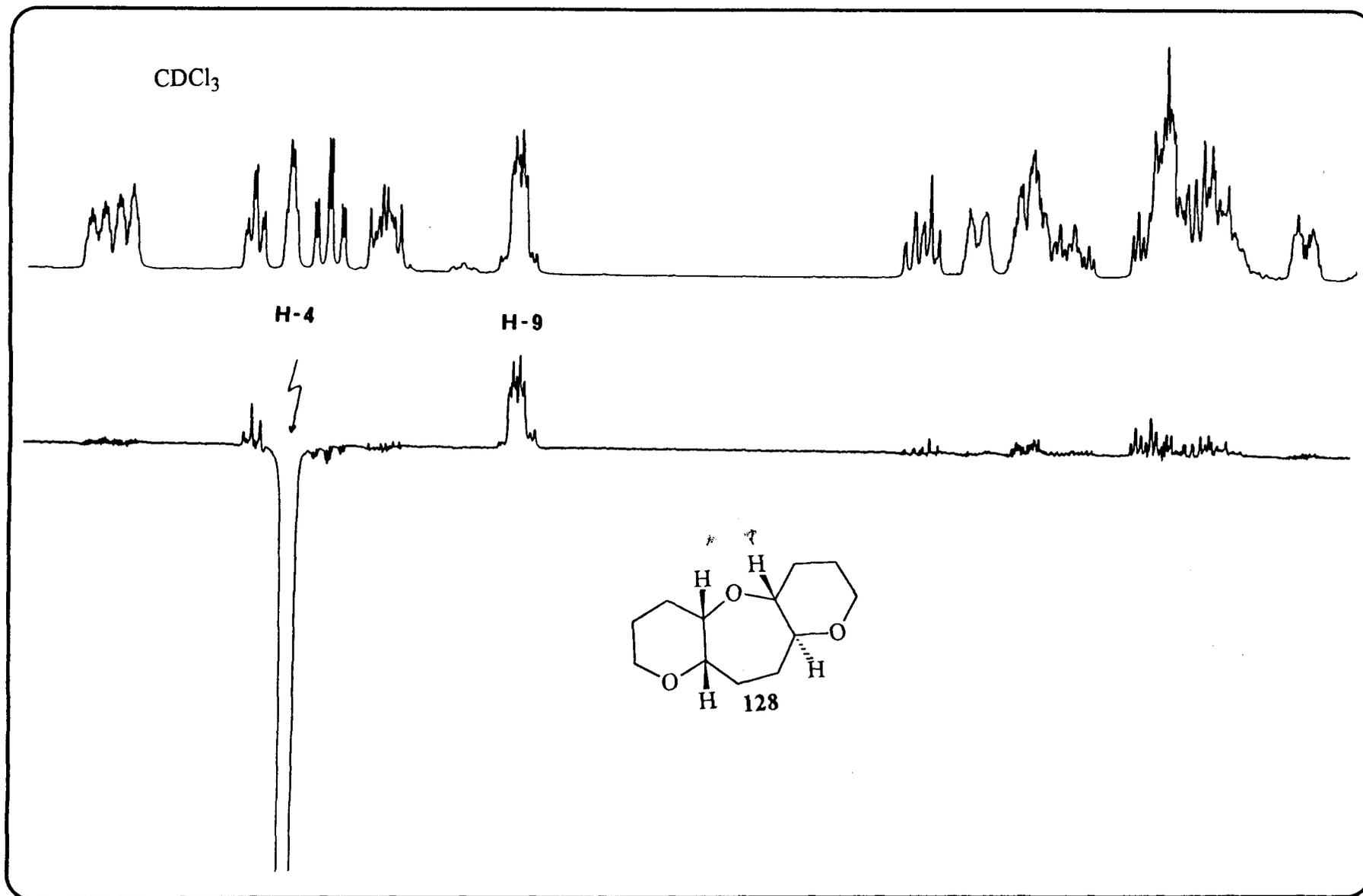


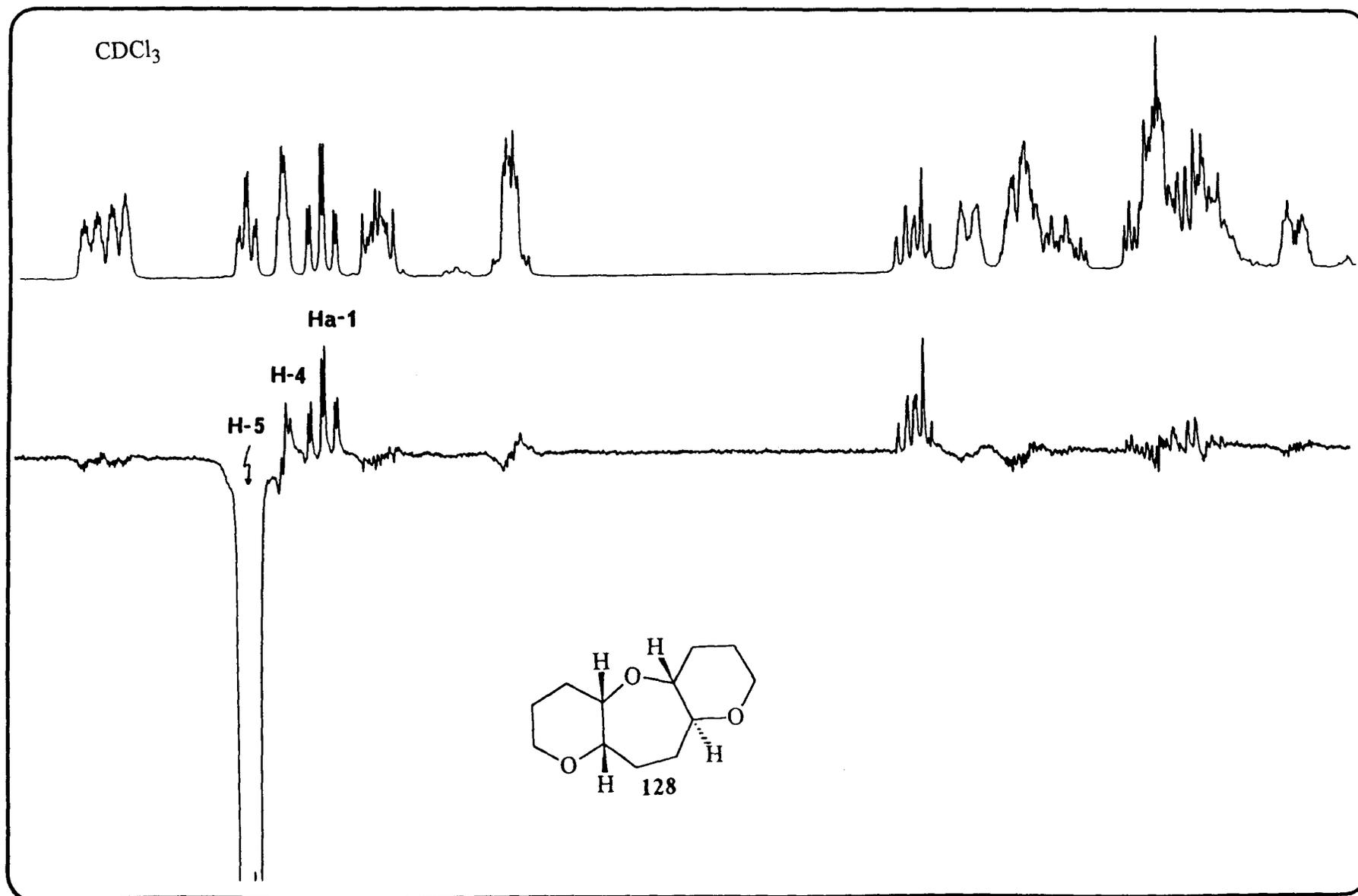
CDCl_3 

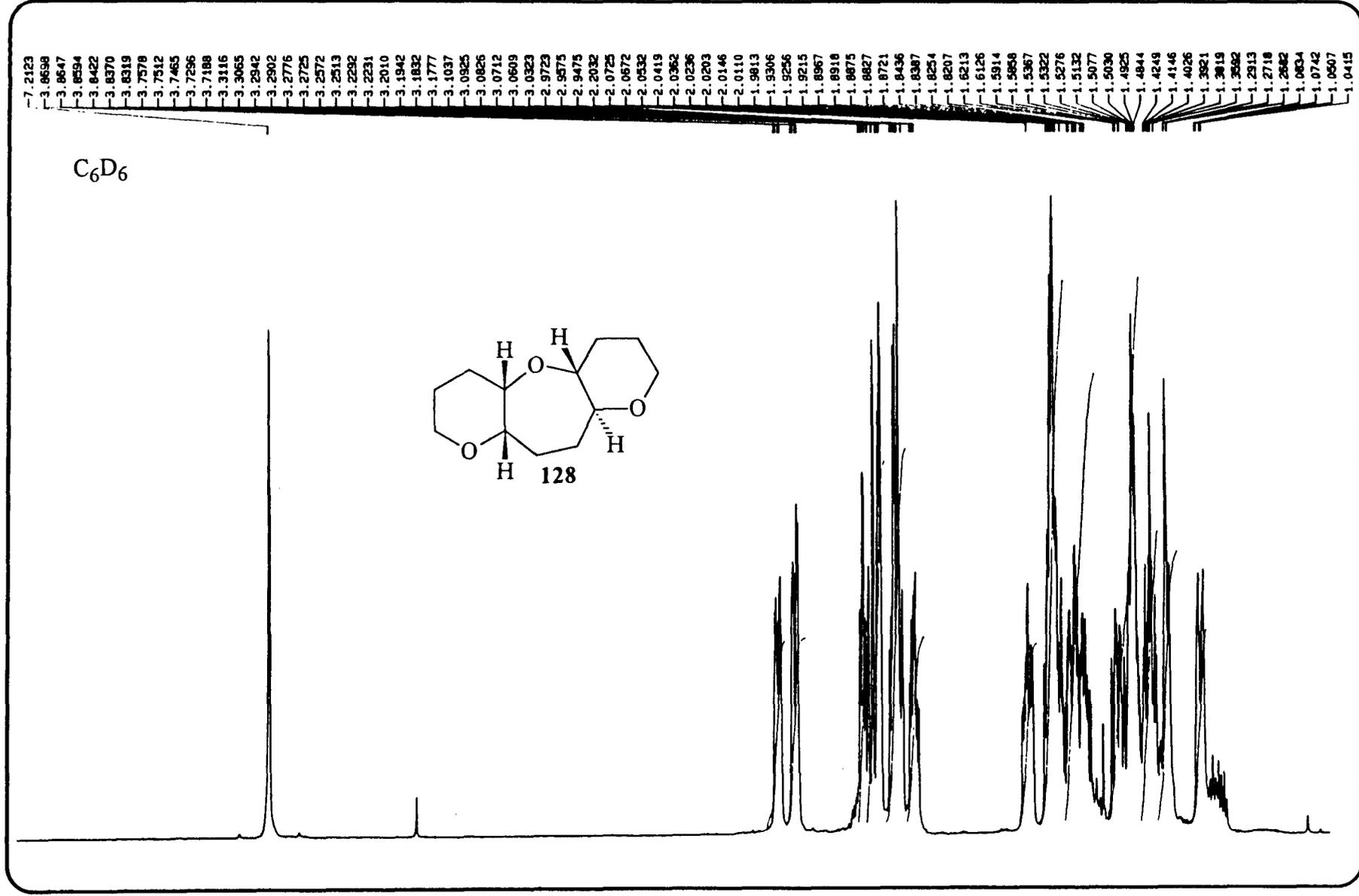
3.9331
3.9157
3.9103
3.9051
3.8845
3.8783
3.8743
3.8700
3.8545
3.8508
3.5972
3.5919
3.5793
3.5741
3.5283
3.5198
3.5141
3.5054
3.4668
3.4604
3.4386
3.4322
3.4103
3.4043
3.3501
3.3315
3.3224
3.3133
3.3093
3.3051
3.2982
3.2851
3.0502
3.0449
3.0380
3.0308
3.0211
2.1976
2.1803
2.1778
2.1635
2.0810
2.0465
1.9877
1.9827
1.9776
1.9739
1.9694
1.9641
1.9542
1.9491
1.9460
1.9400
1.9313
1.9246
1.8904
1.8608
1.7259
1.7030
1.6931
1.6821
1.6740
1.6663
1.6604
1.6570
1.6513
1.6413
1.6309
1.6246
1.6214
1.6061
1.5992
1.5793
1.5780
1.5660
1.5543
1.5480
1.5437
1.5353
1.5223
1.3073
1.3555

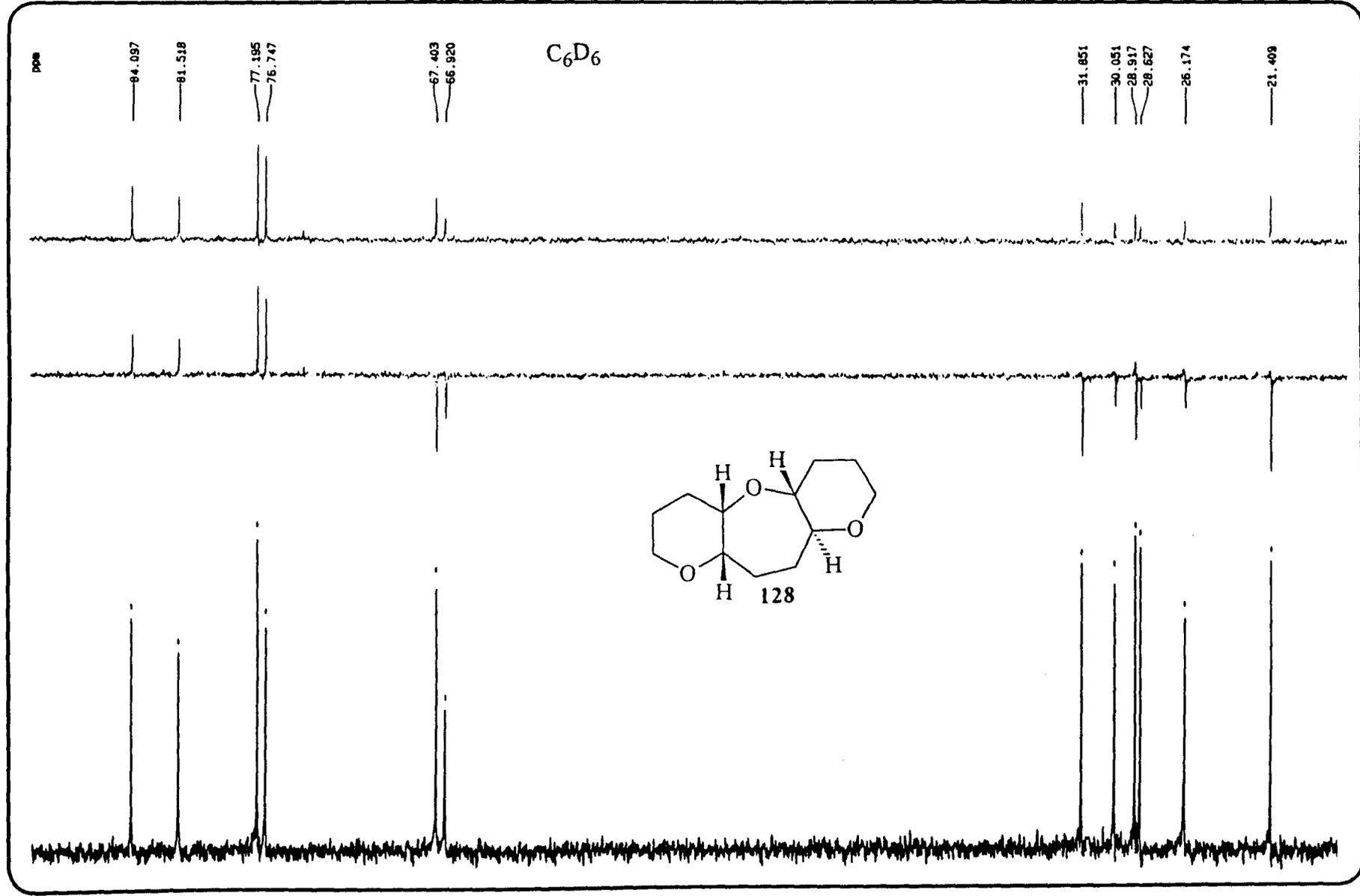


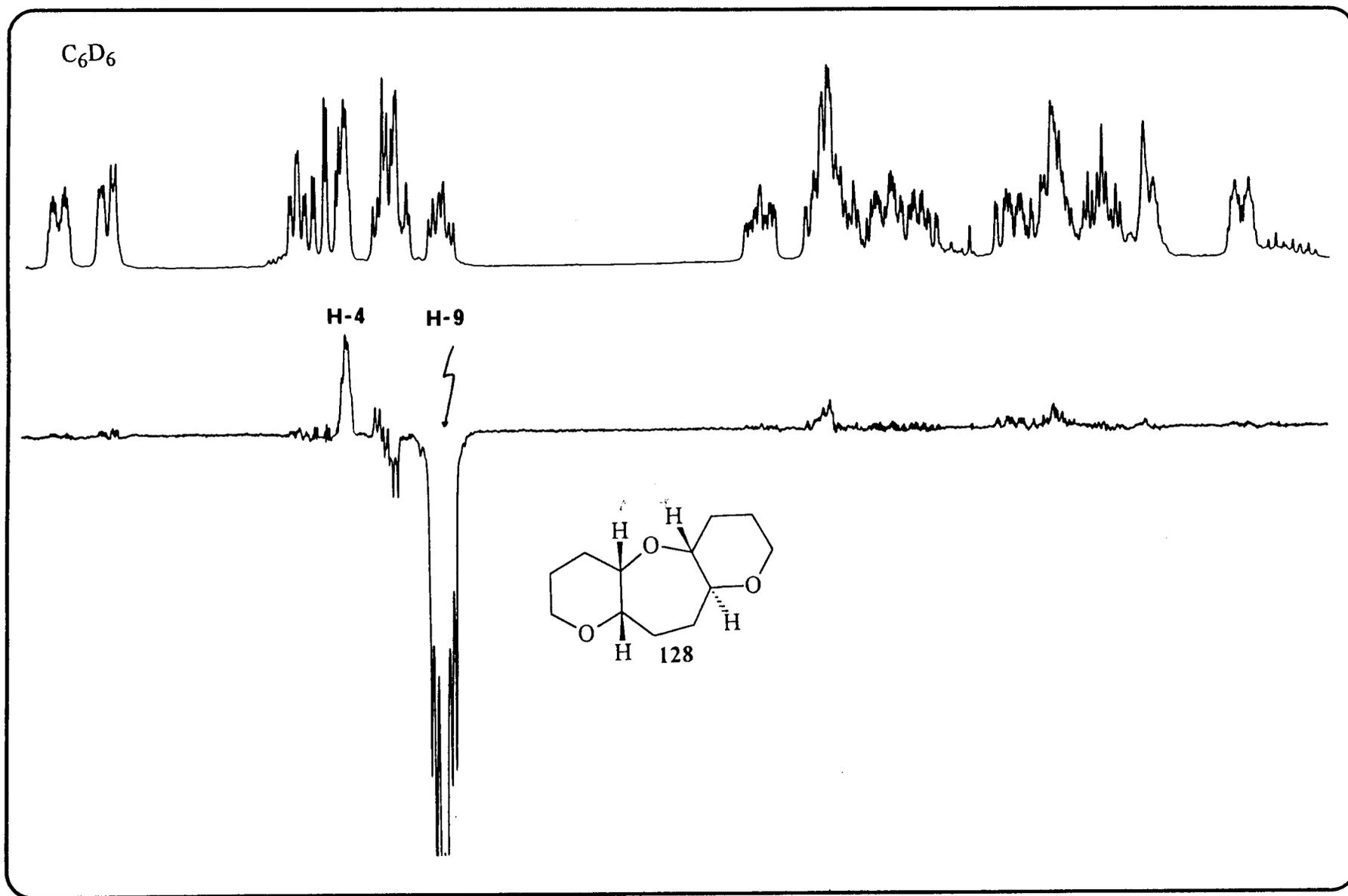


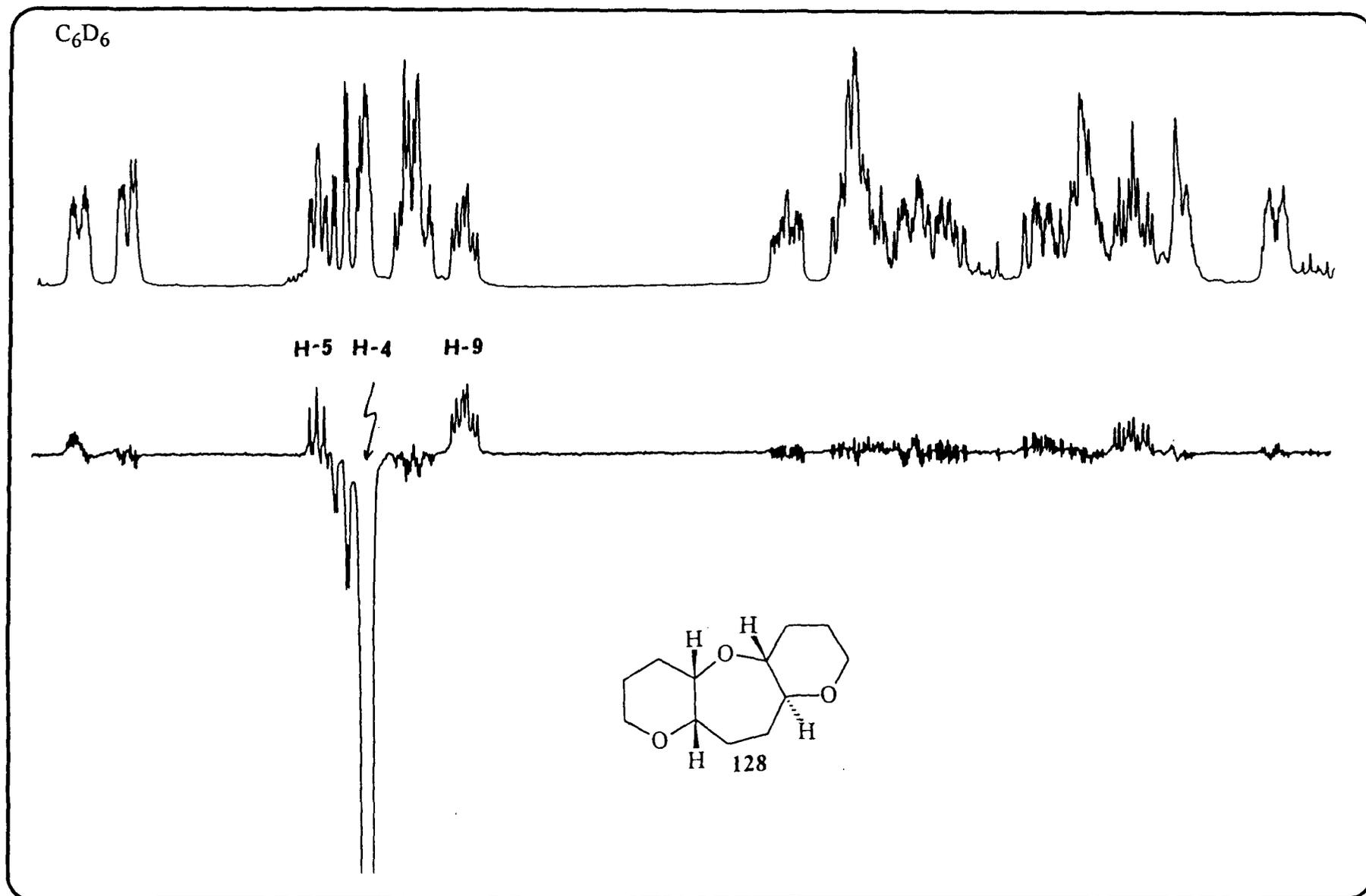


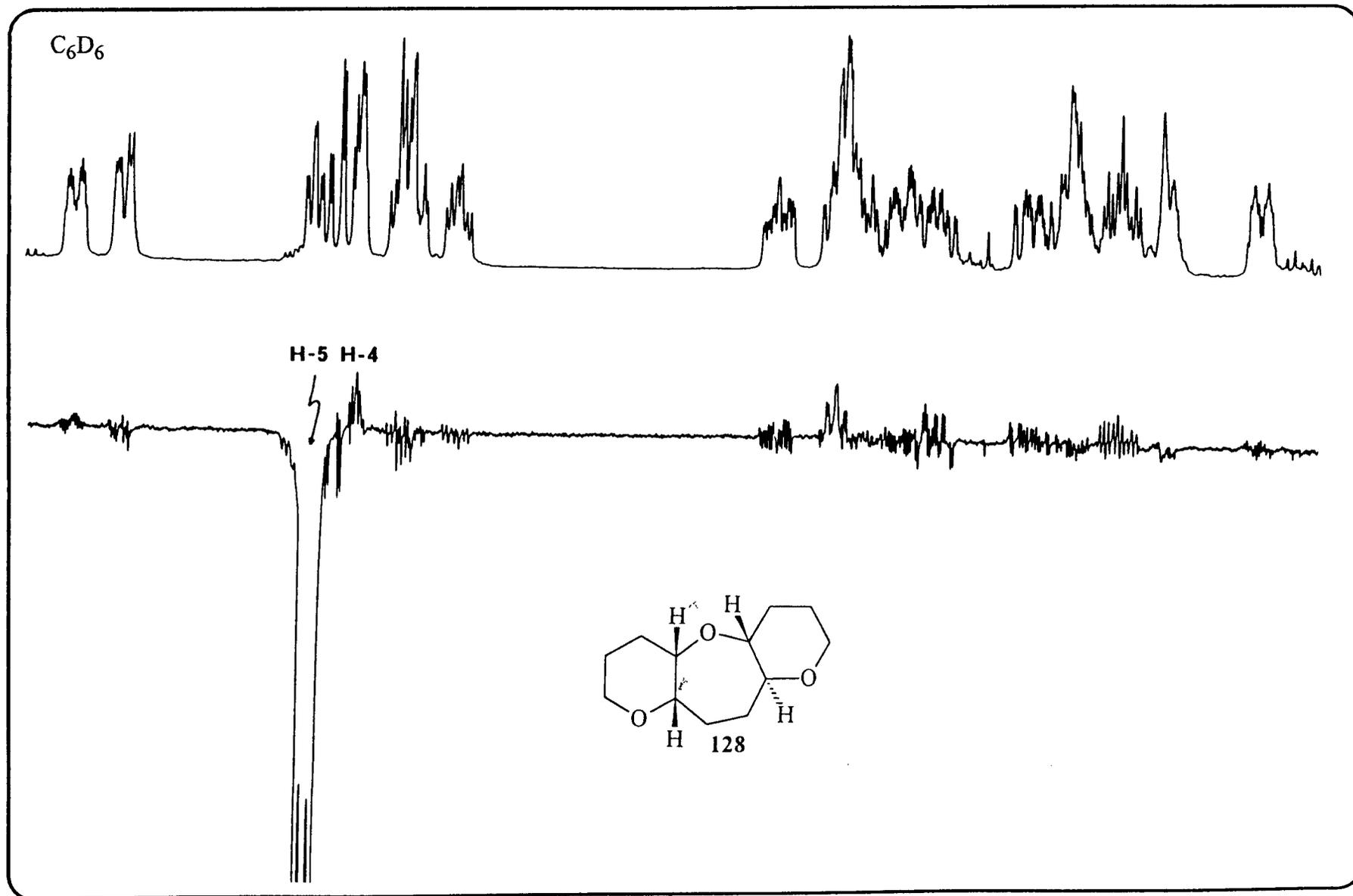


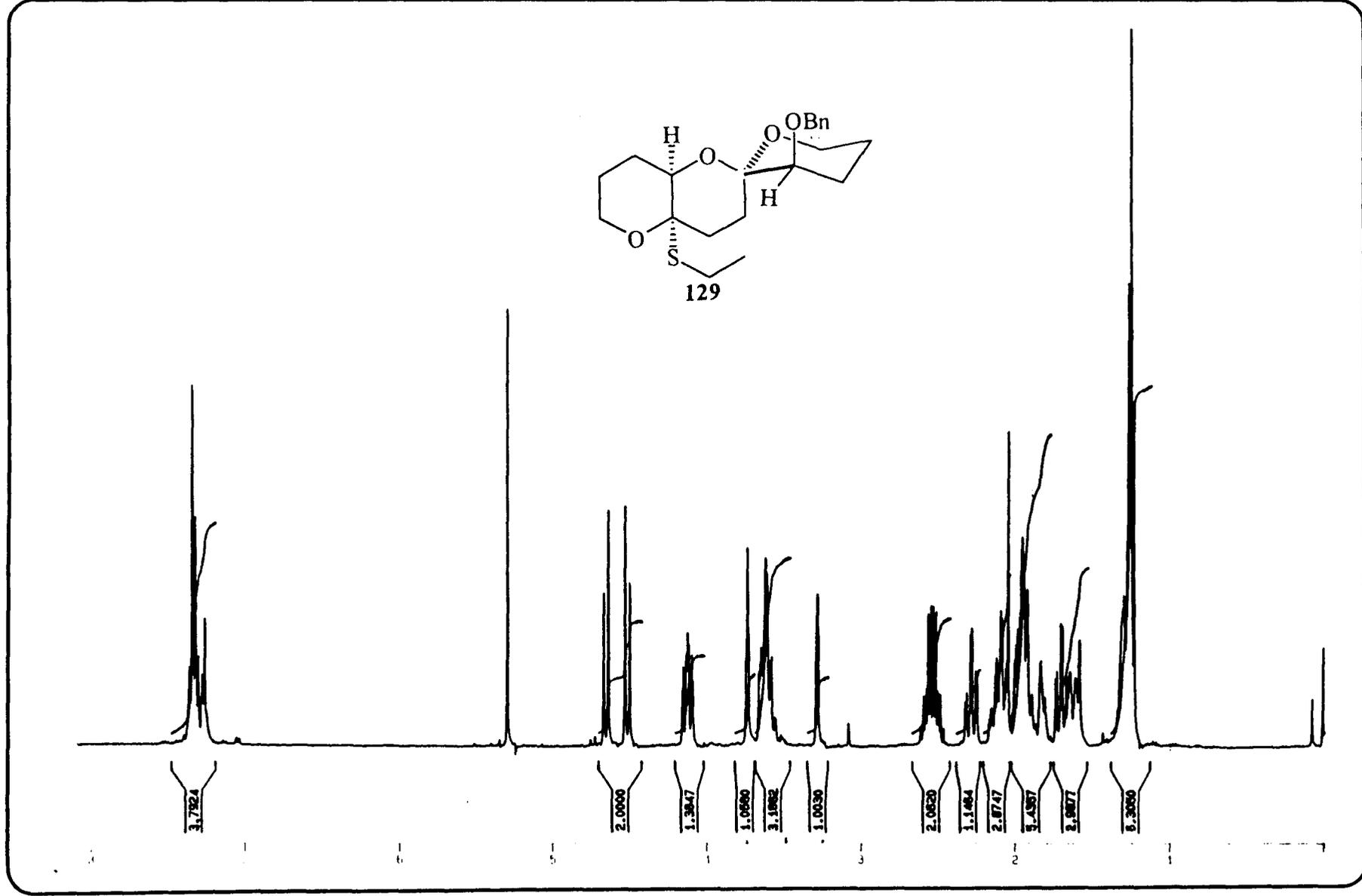


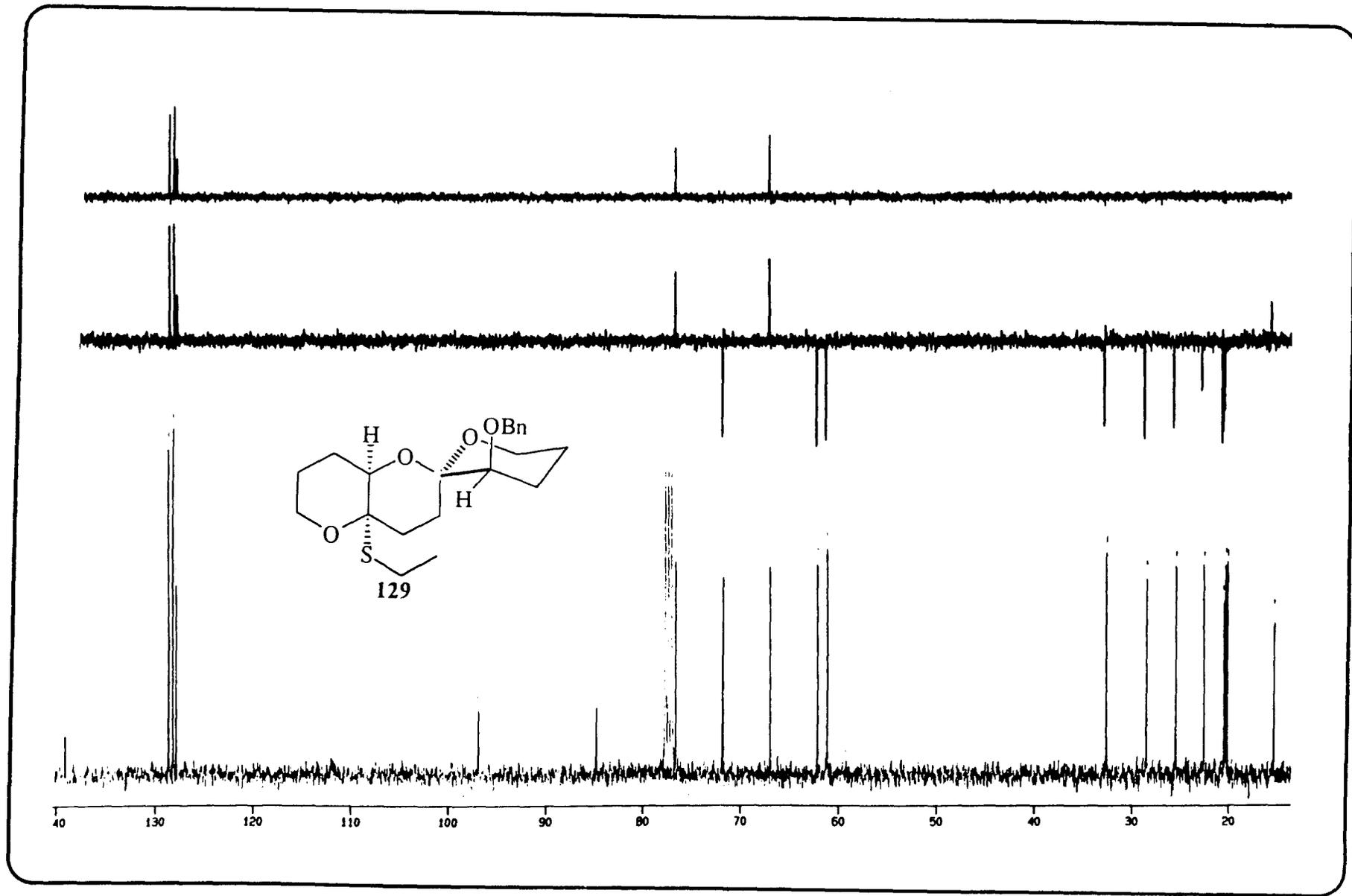


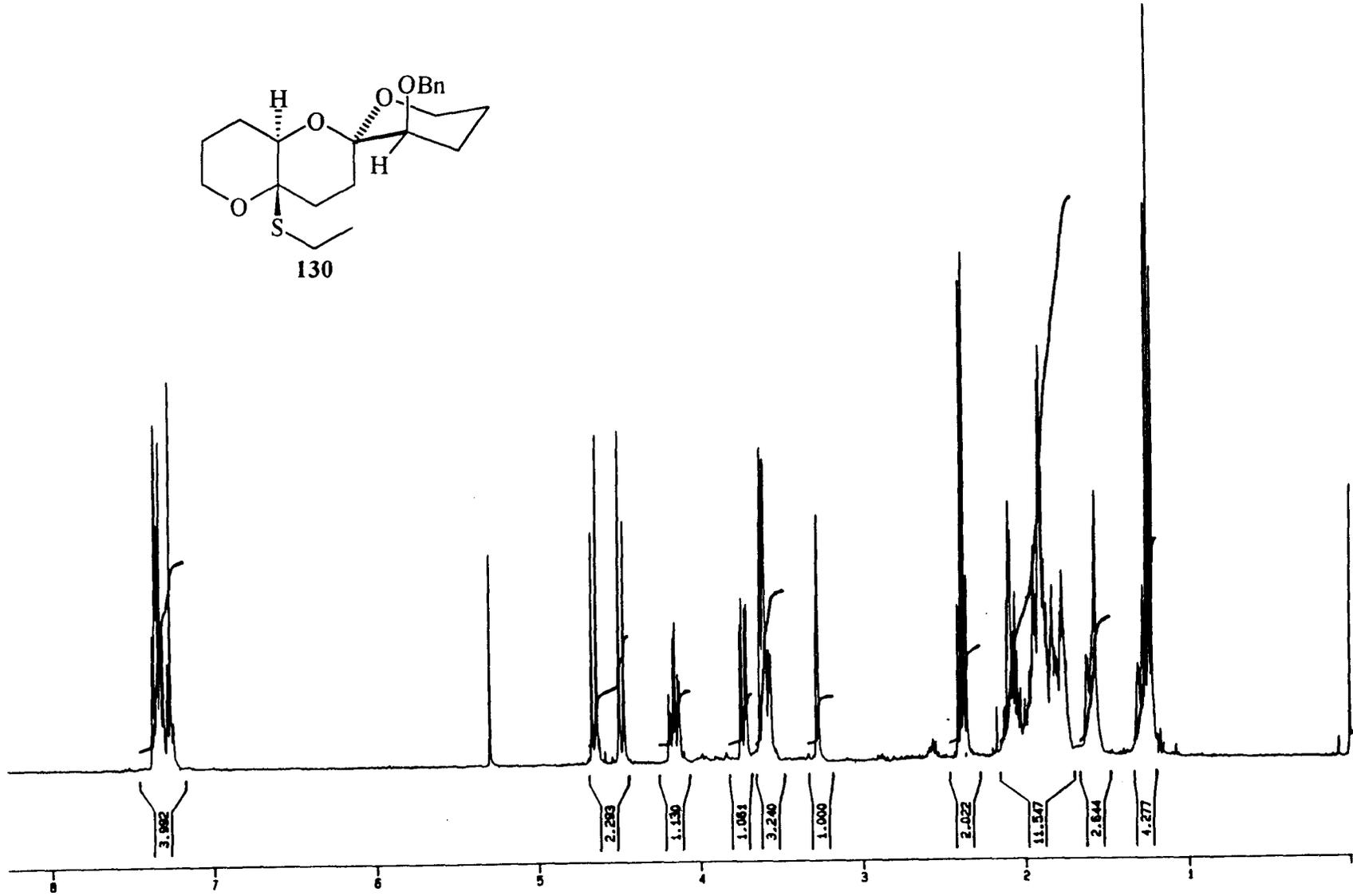
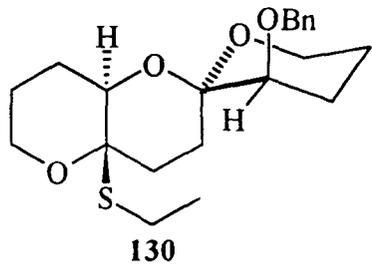


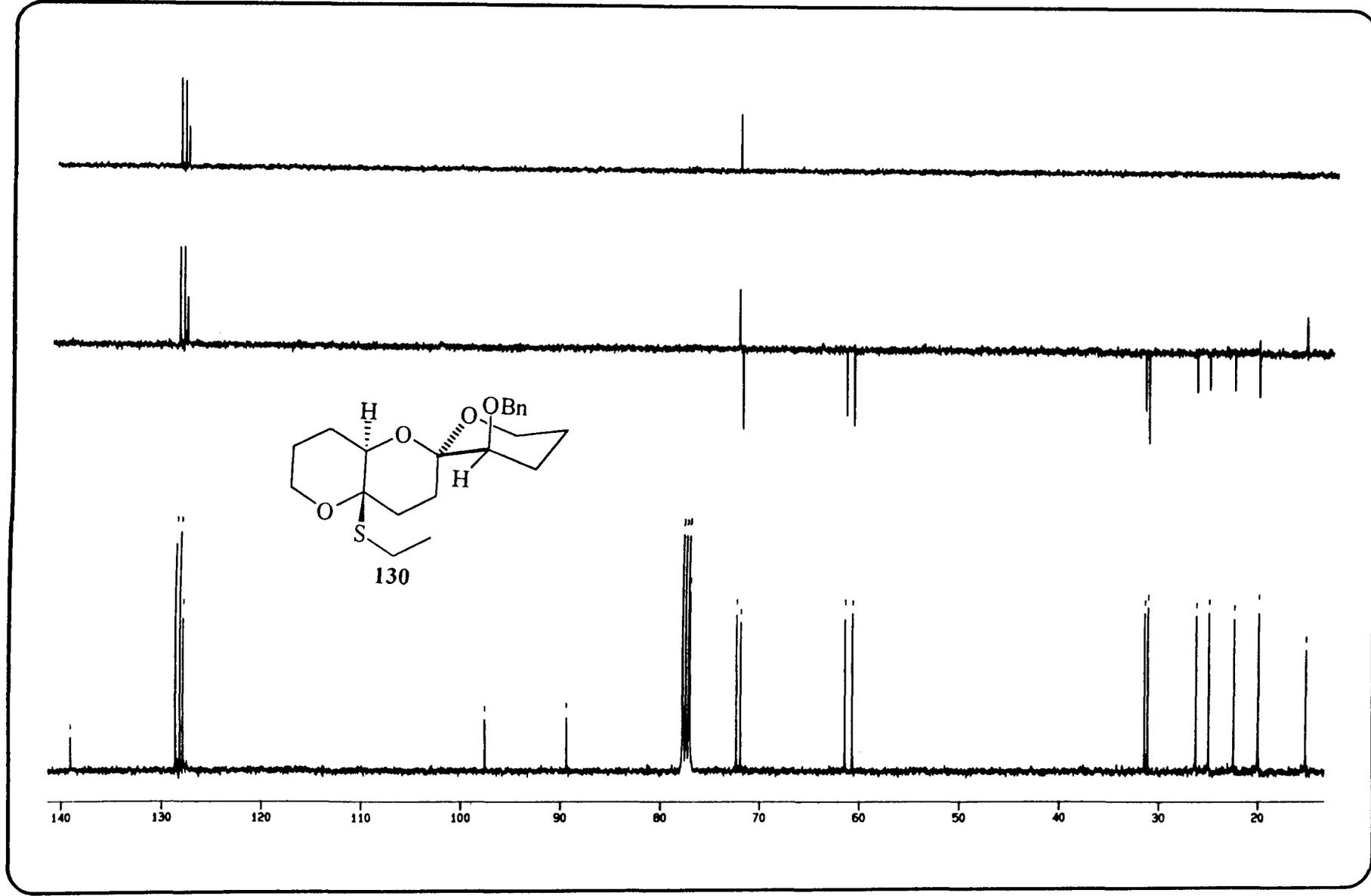


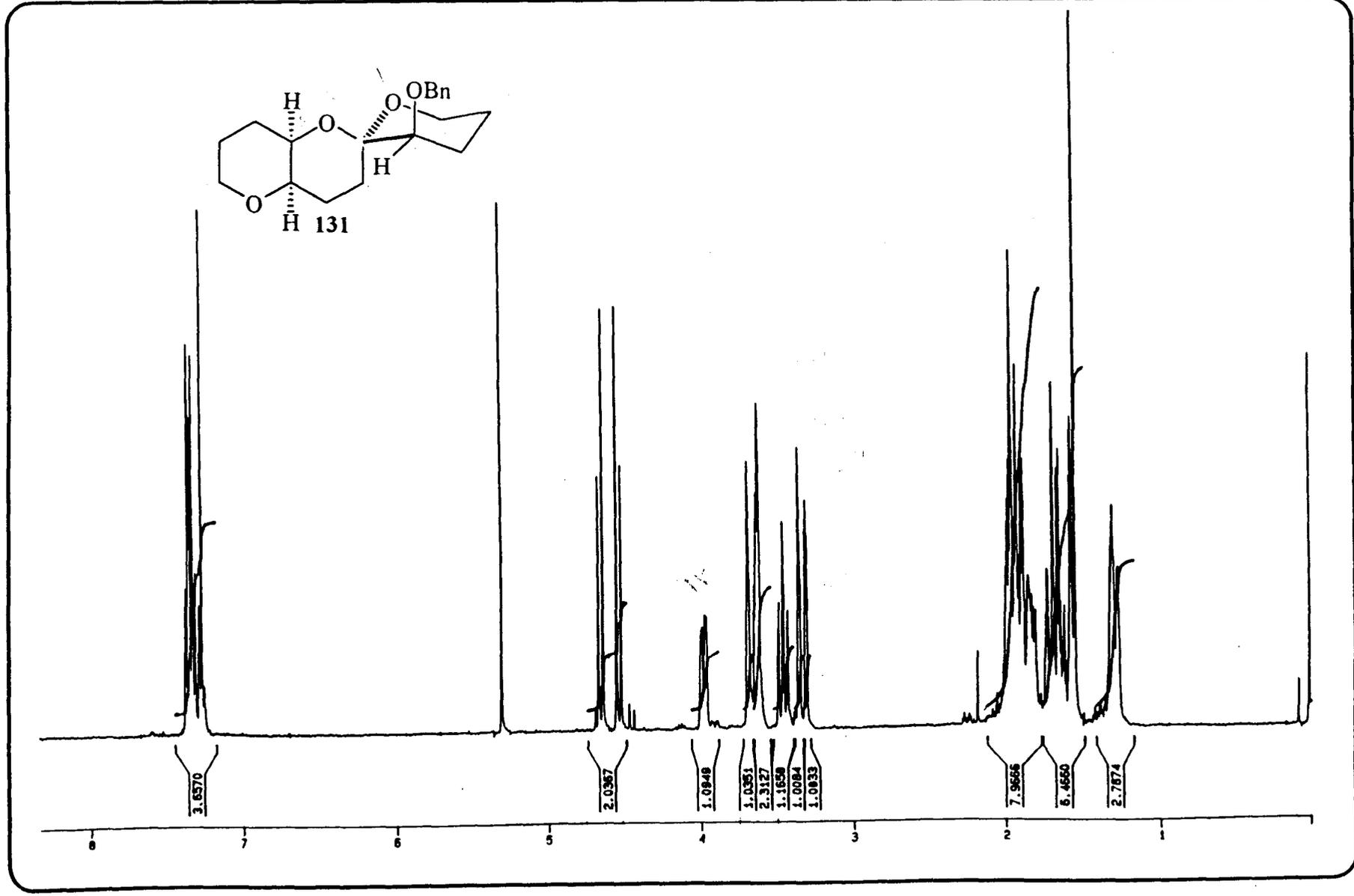


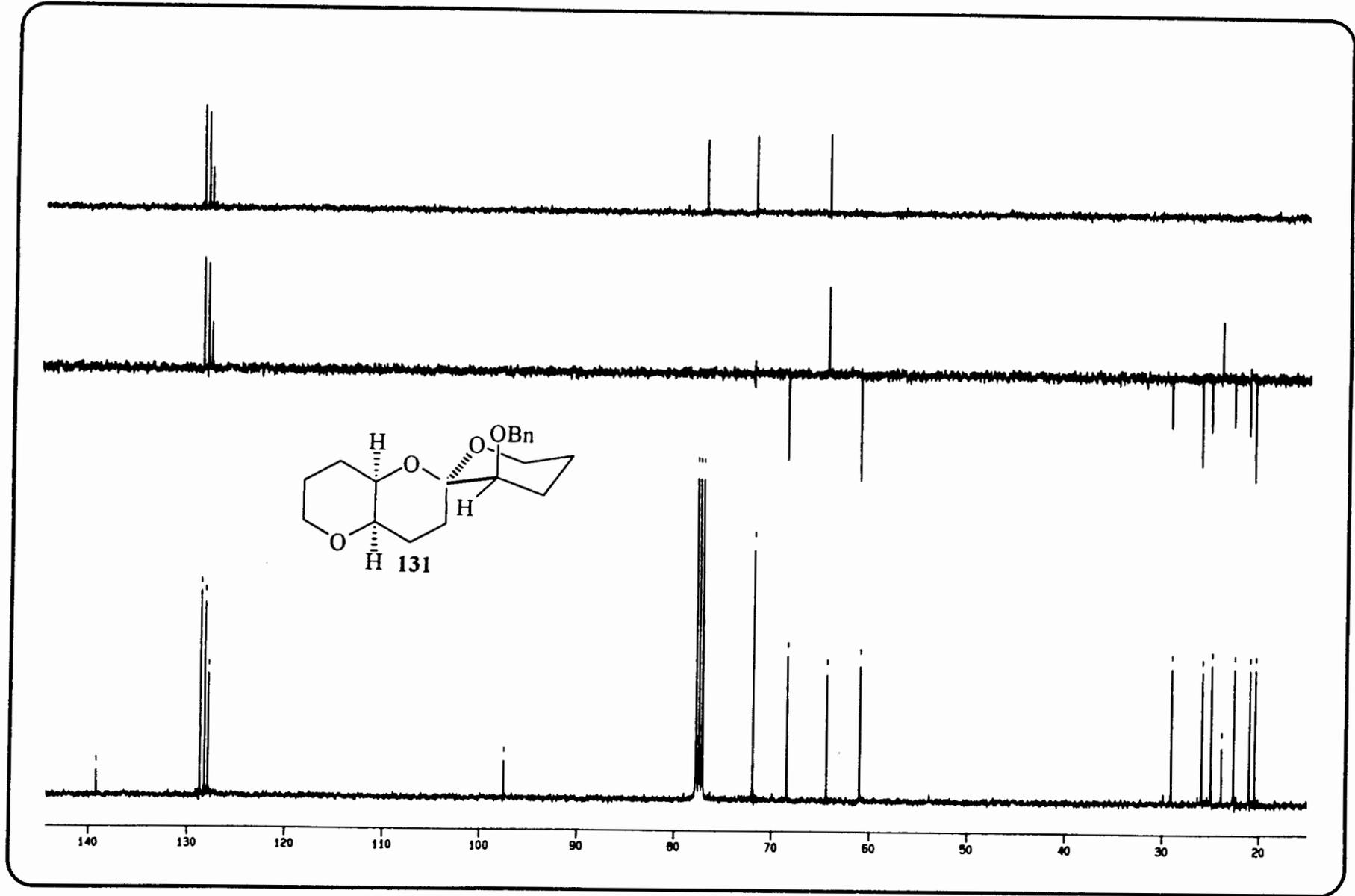


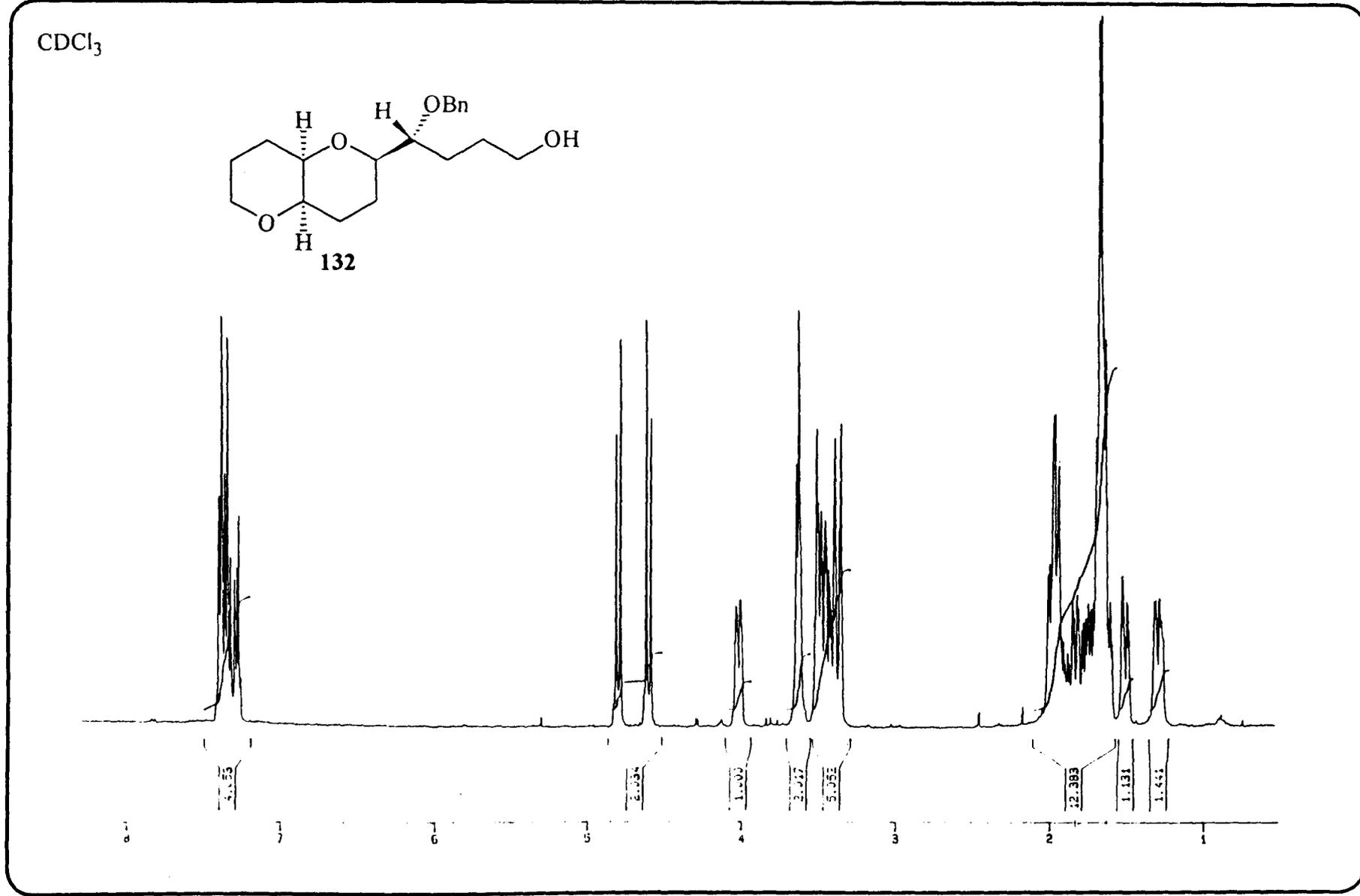




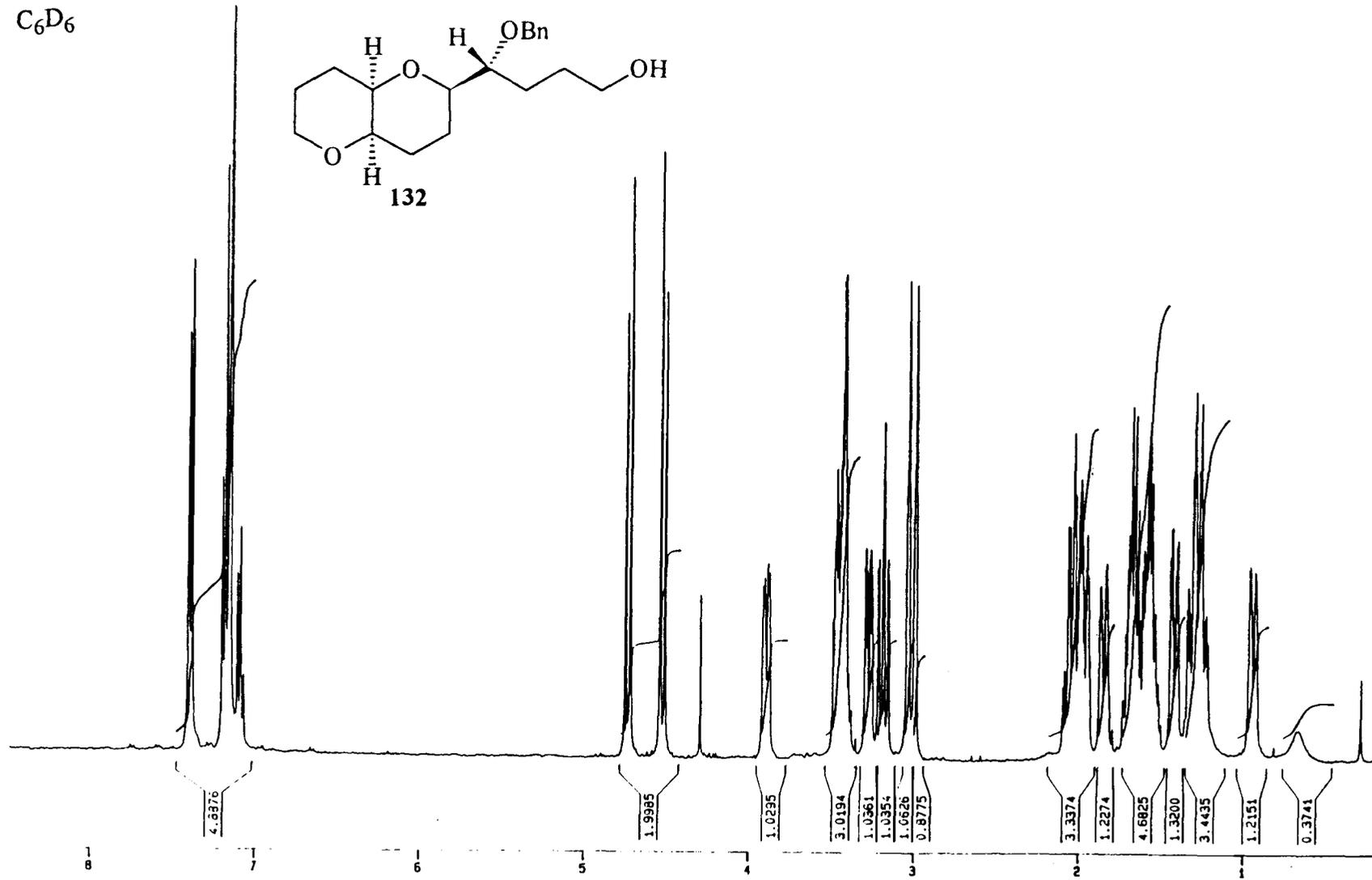
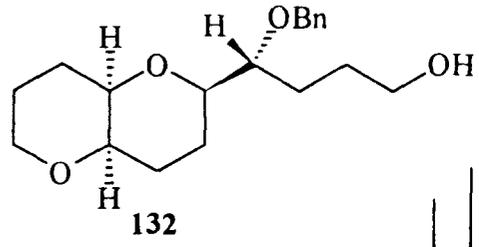


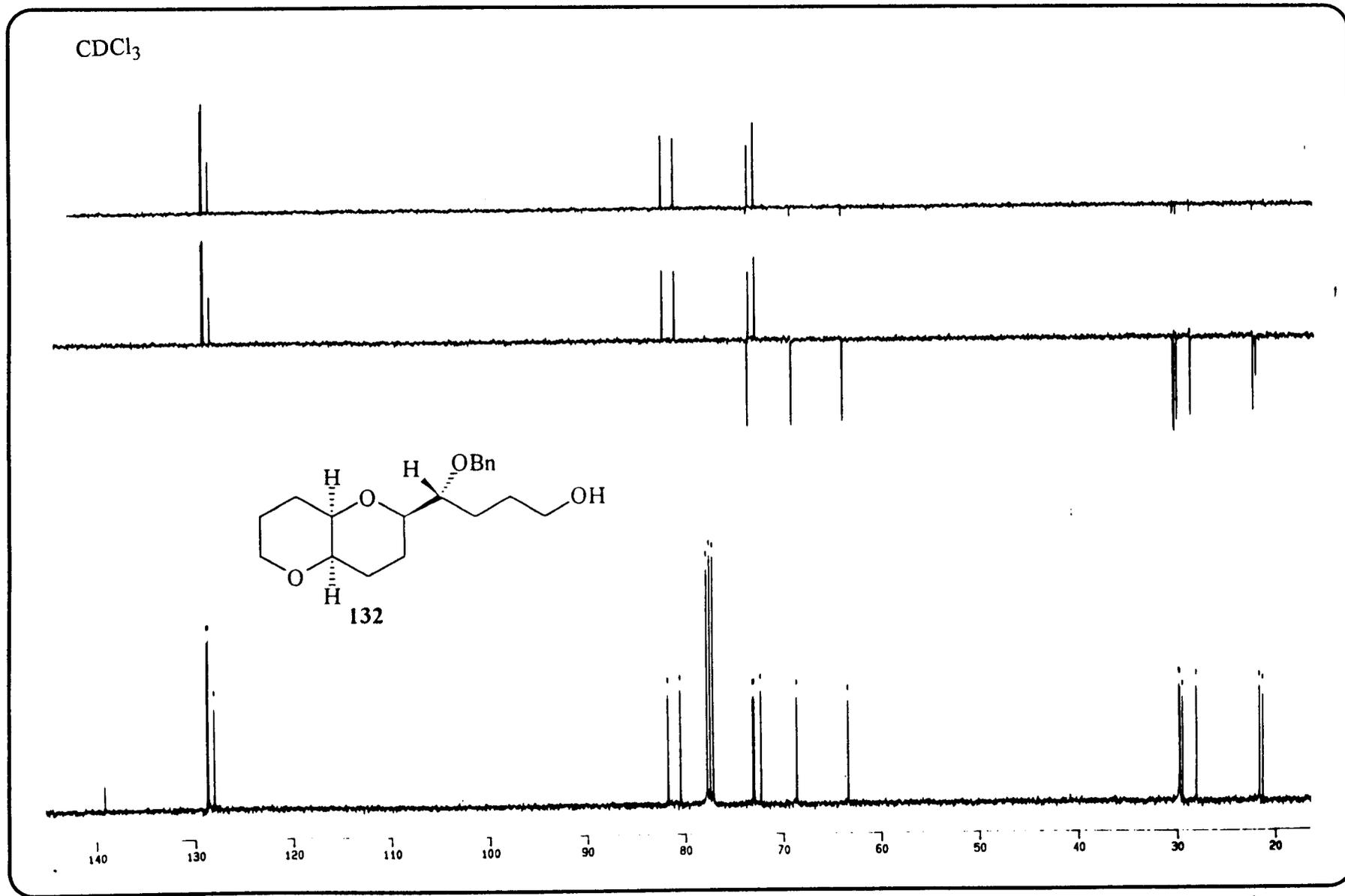


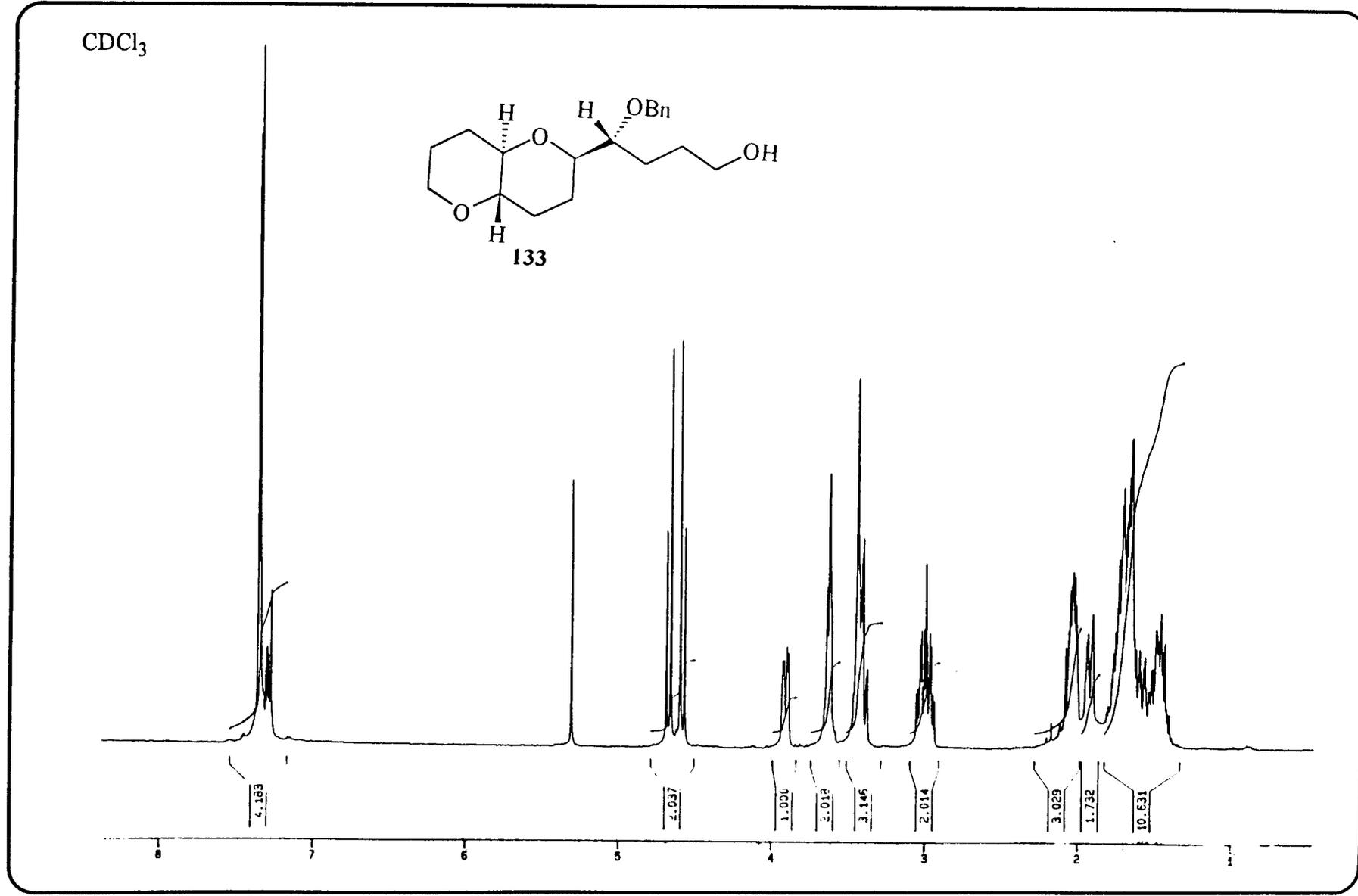


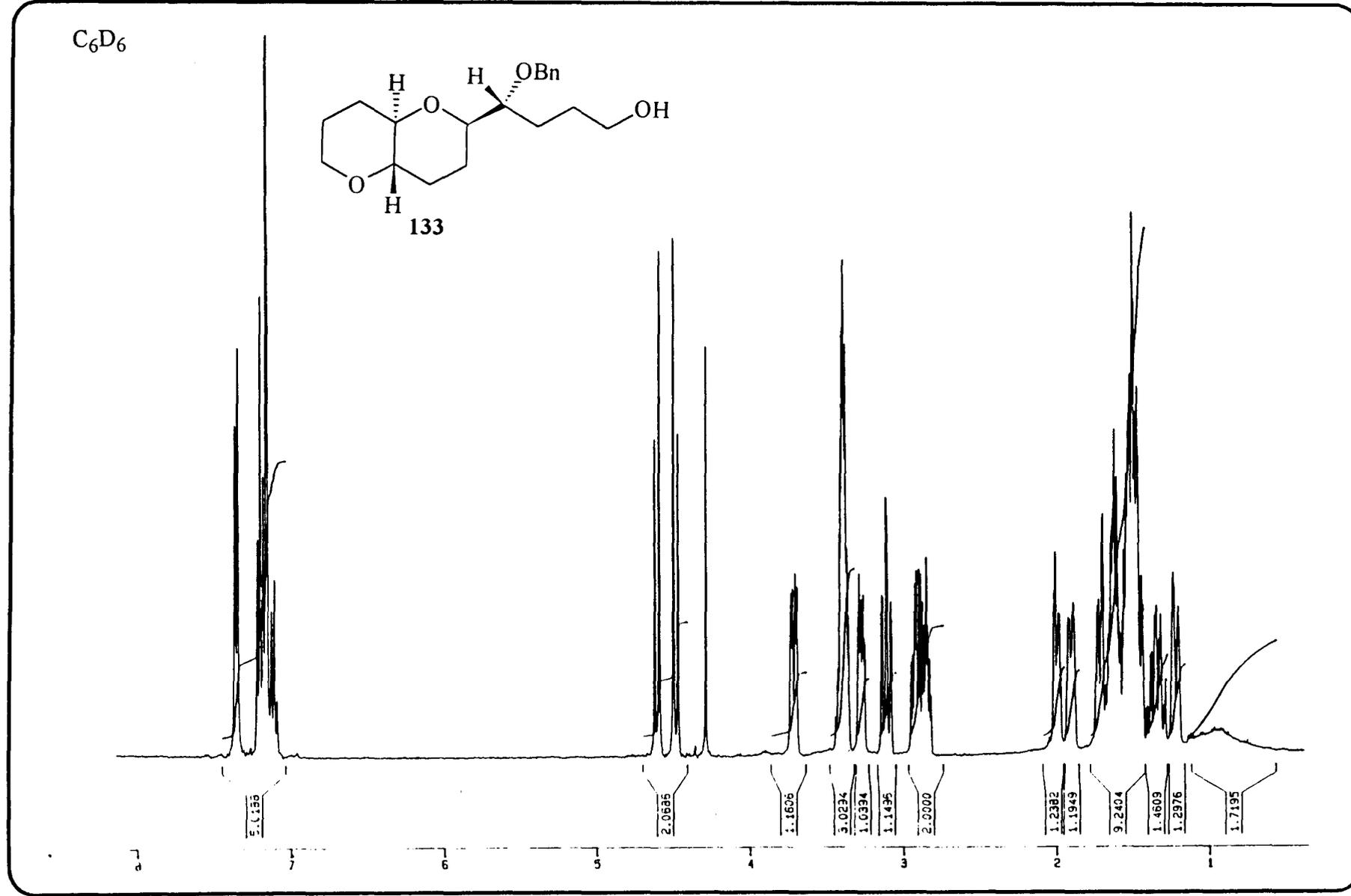


C₆D₆

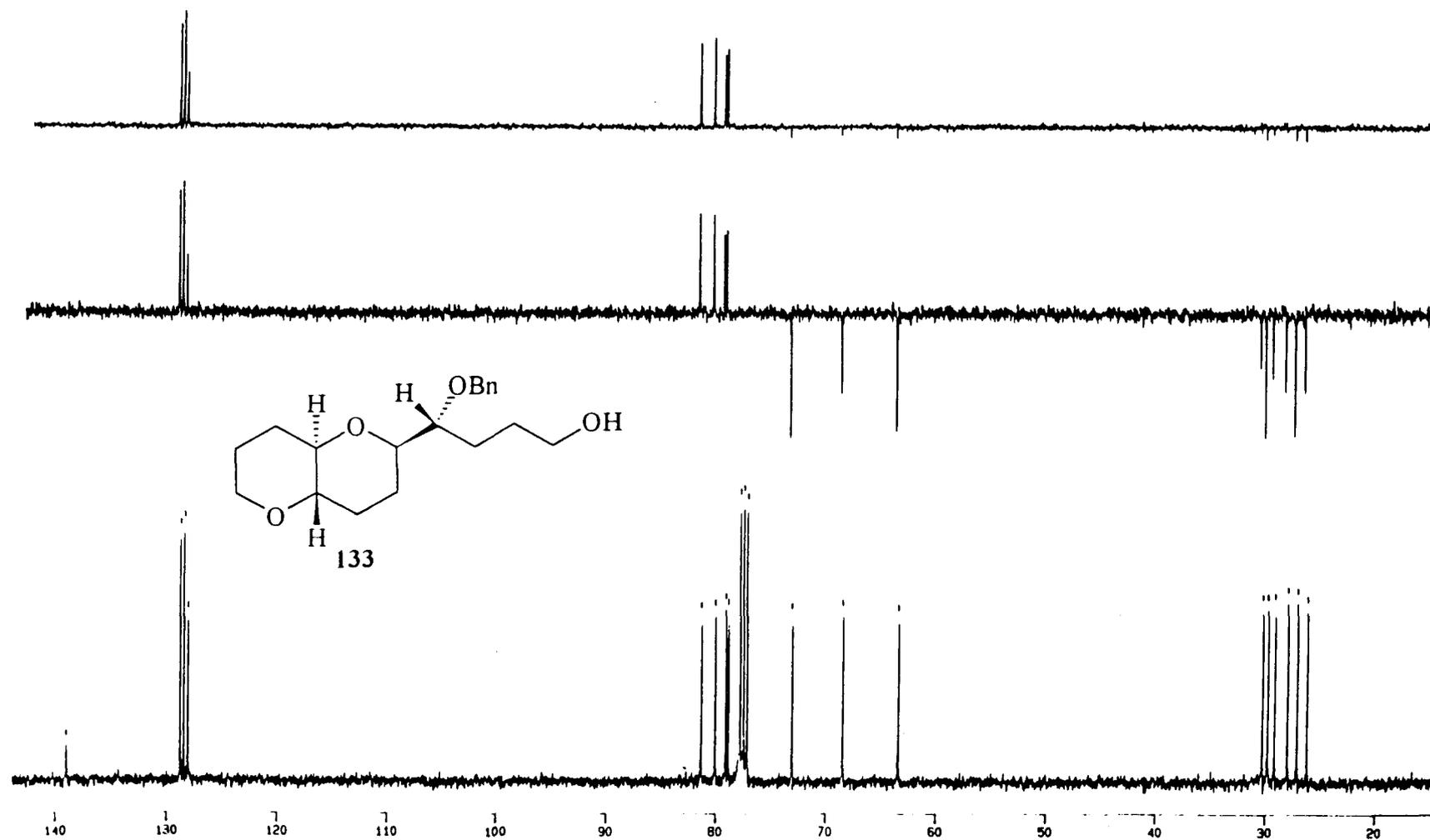




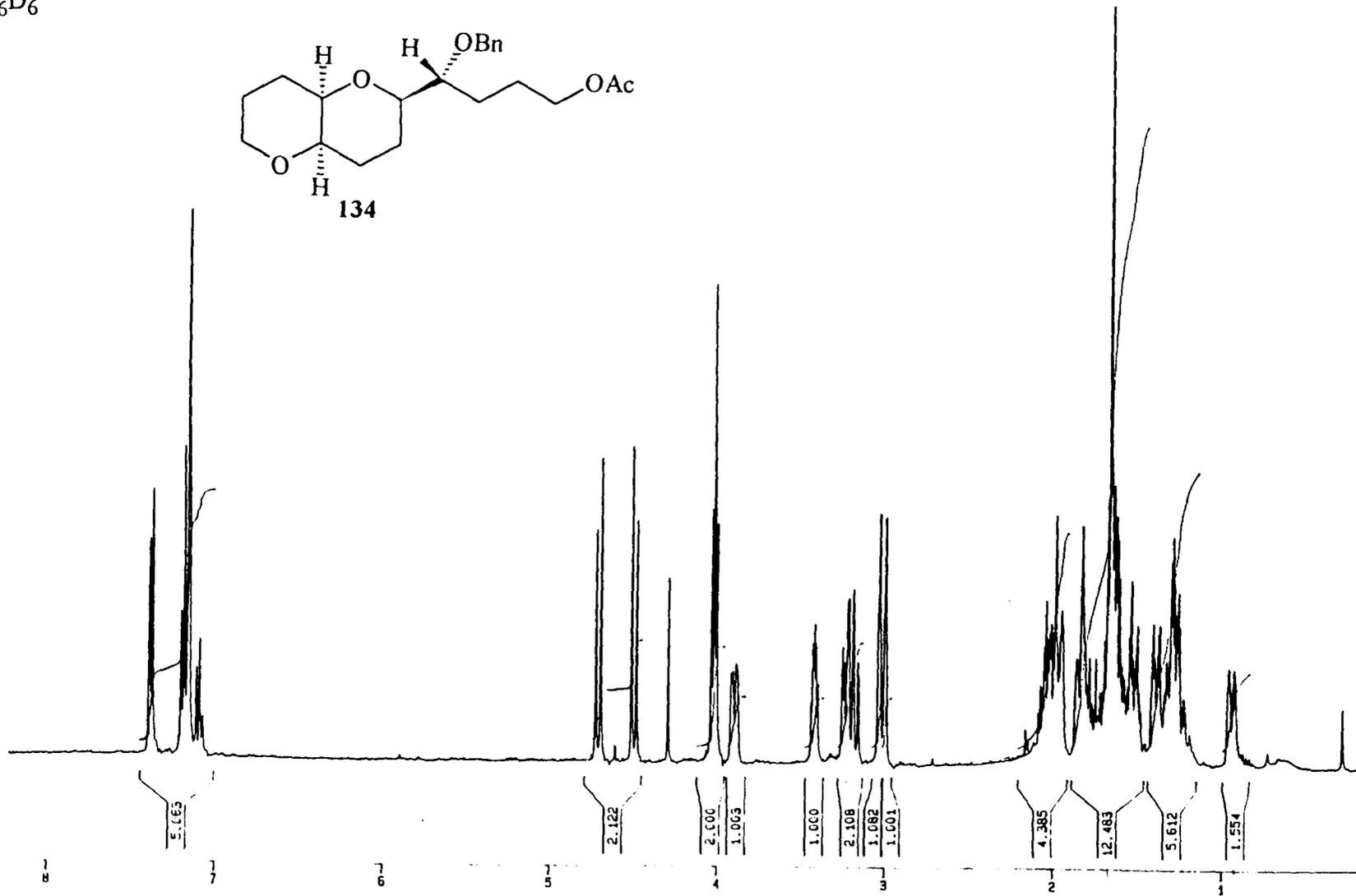
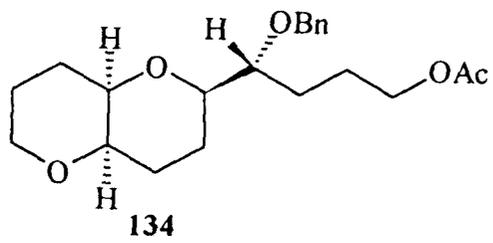


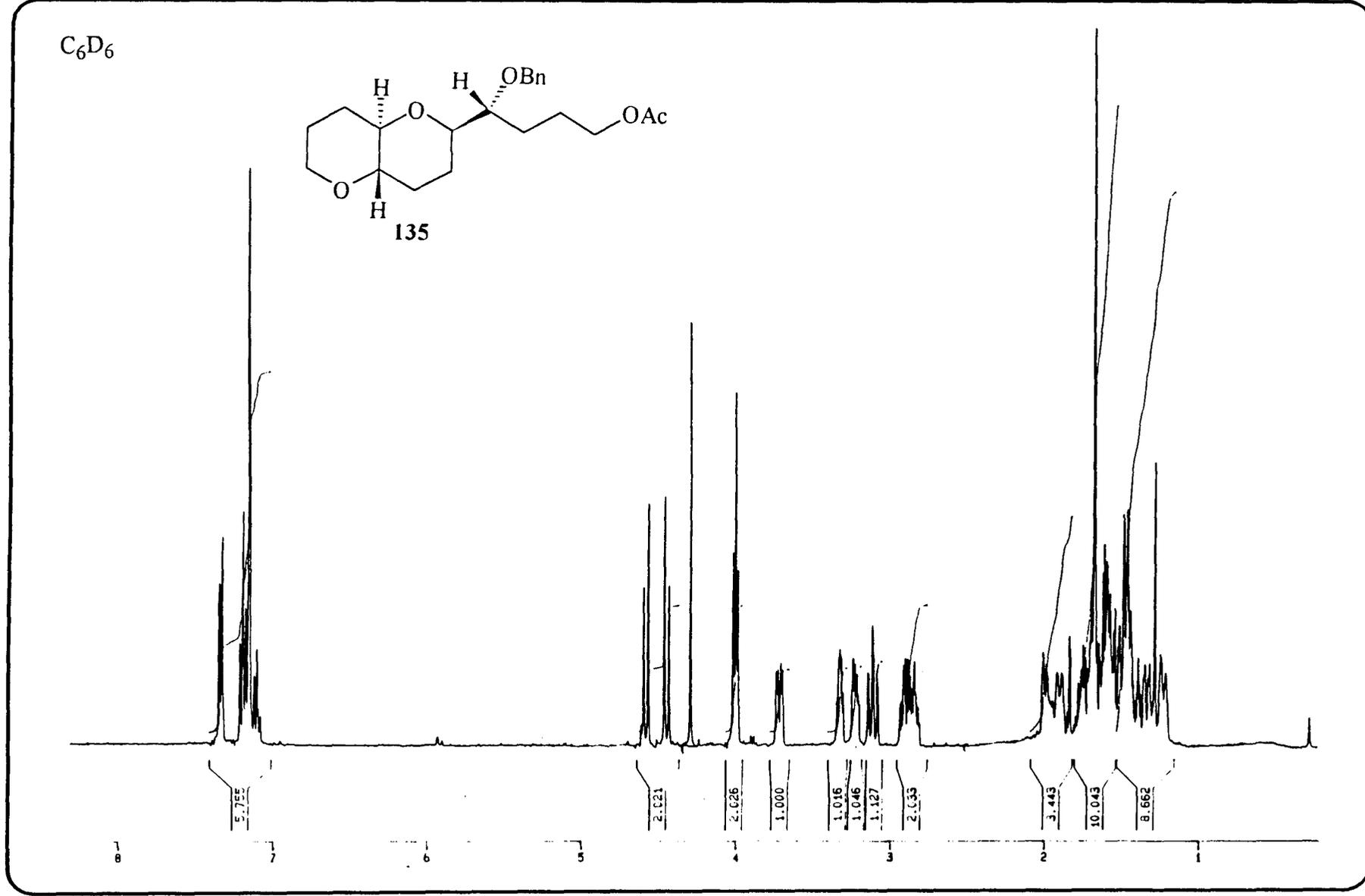


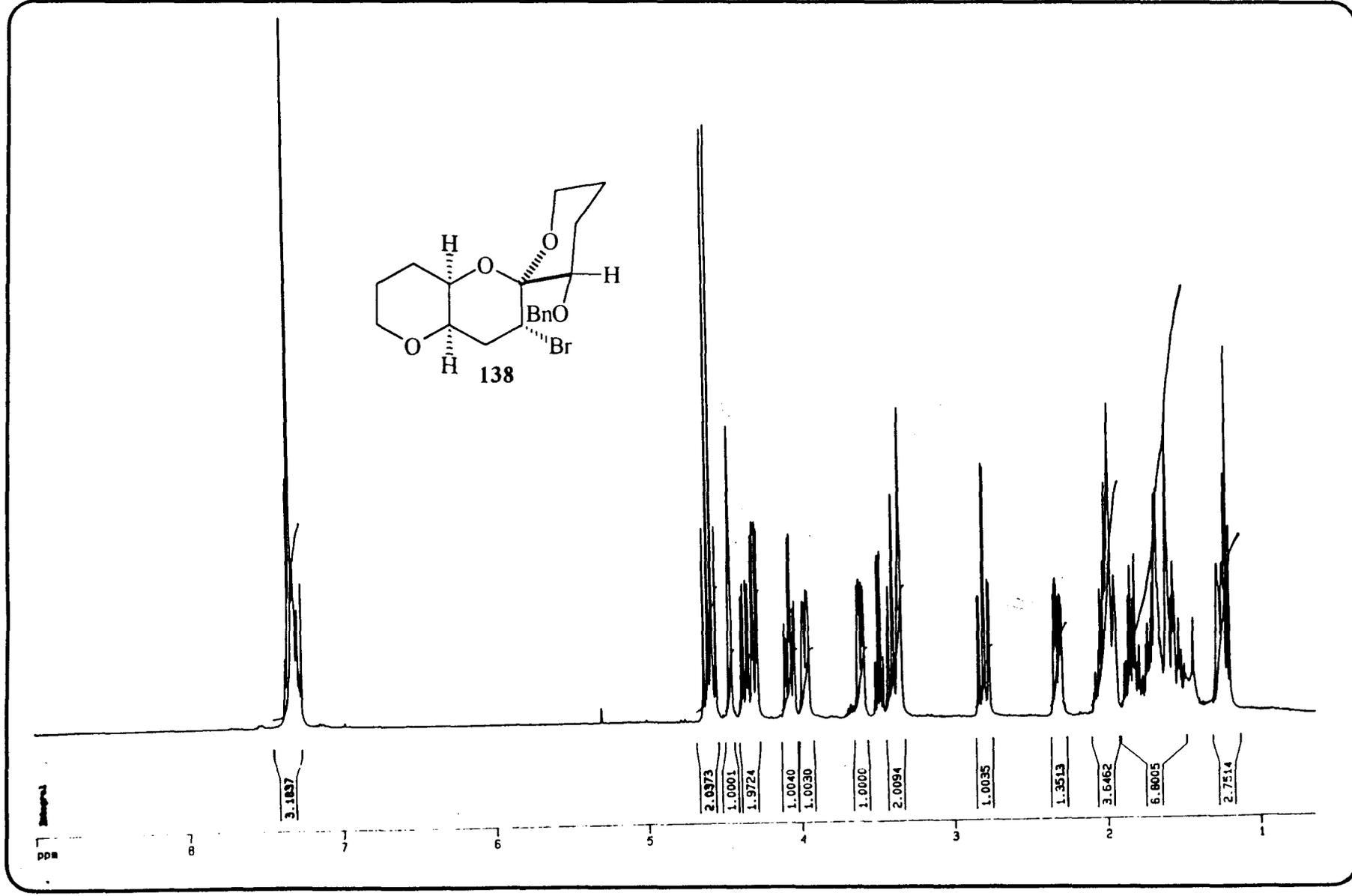
CDCl₃

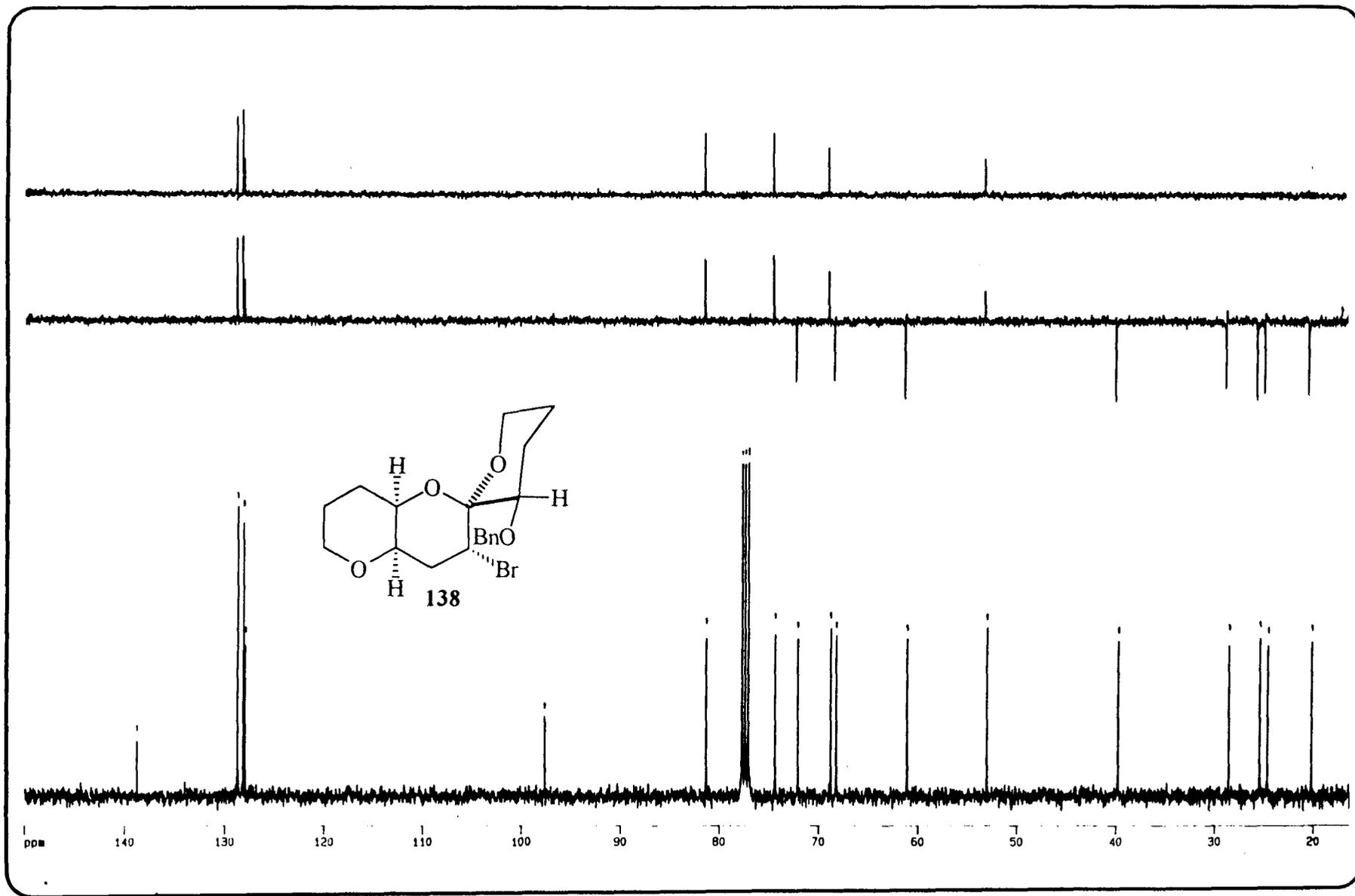


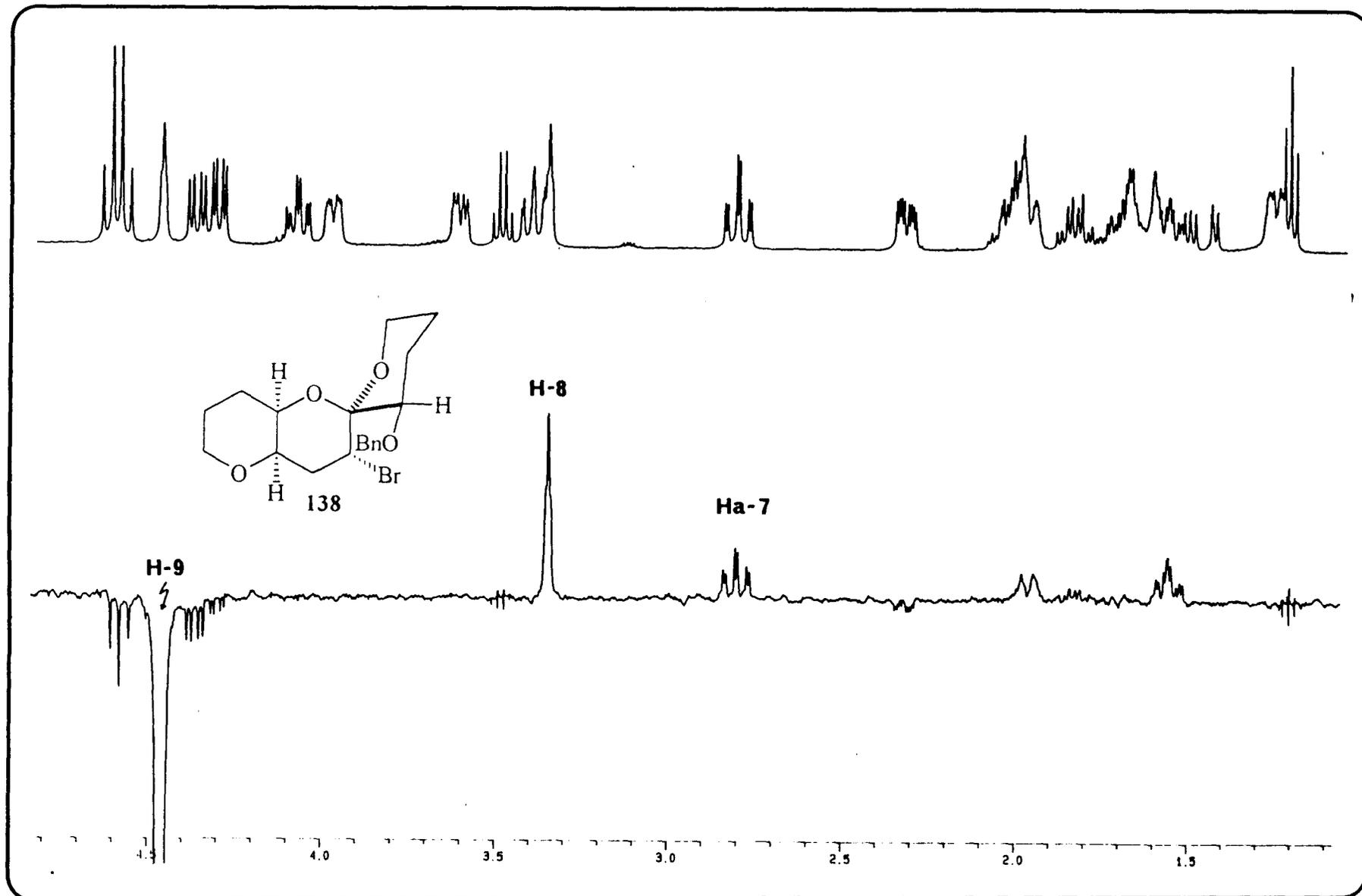
C₆D₆

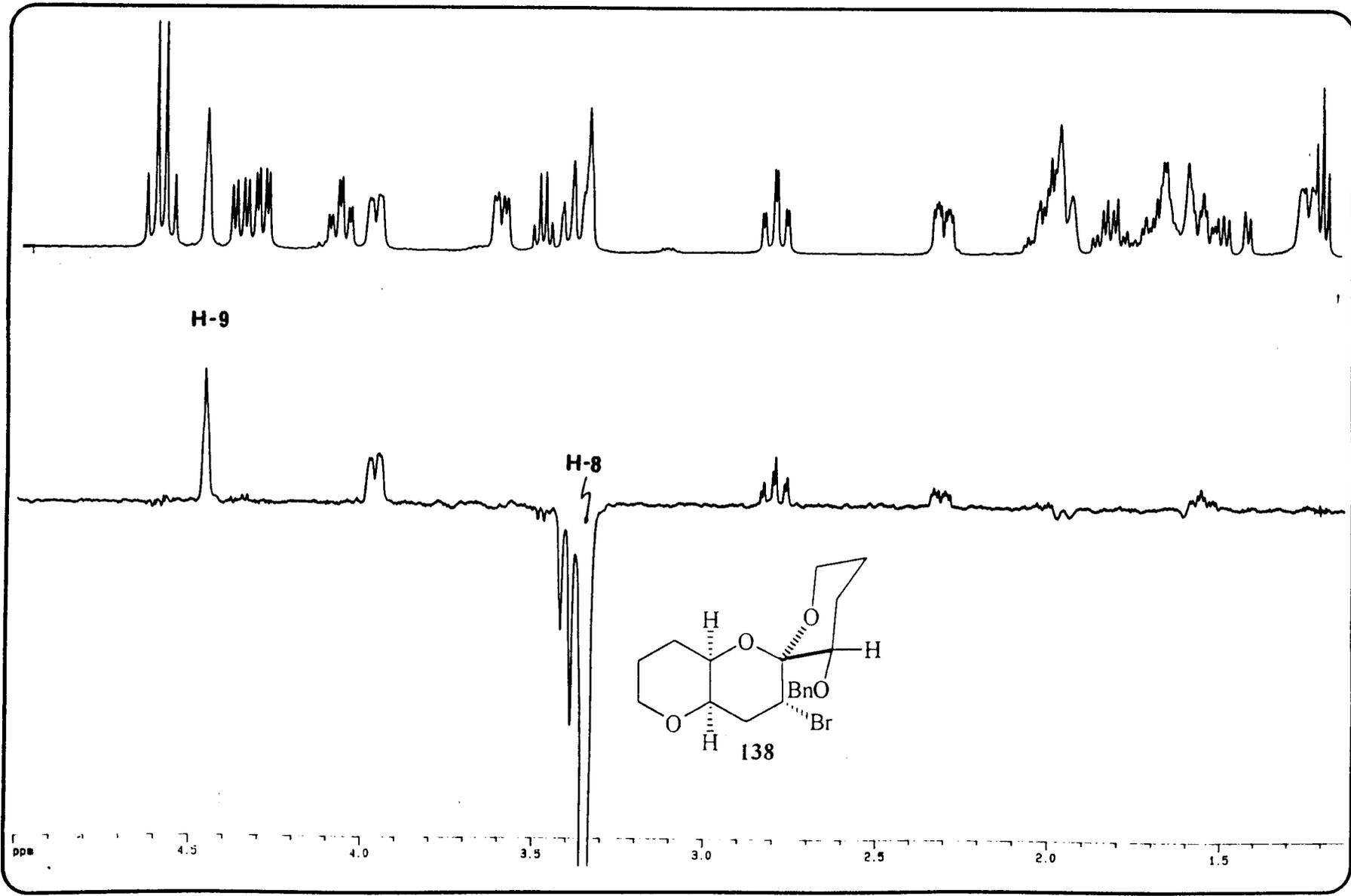


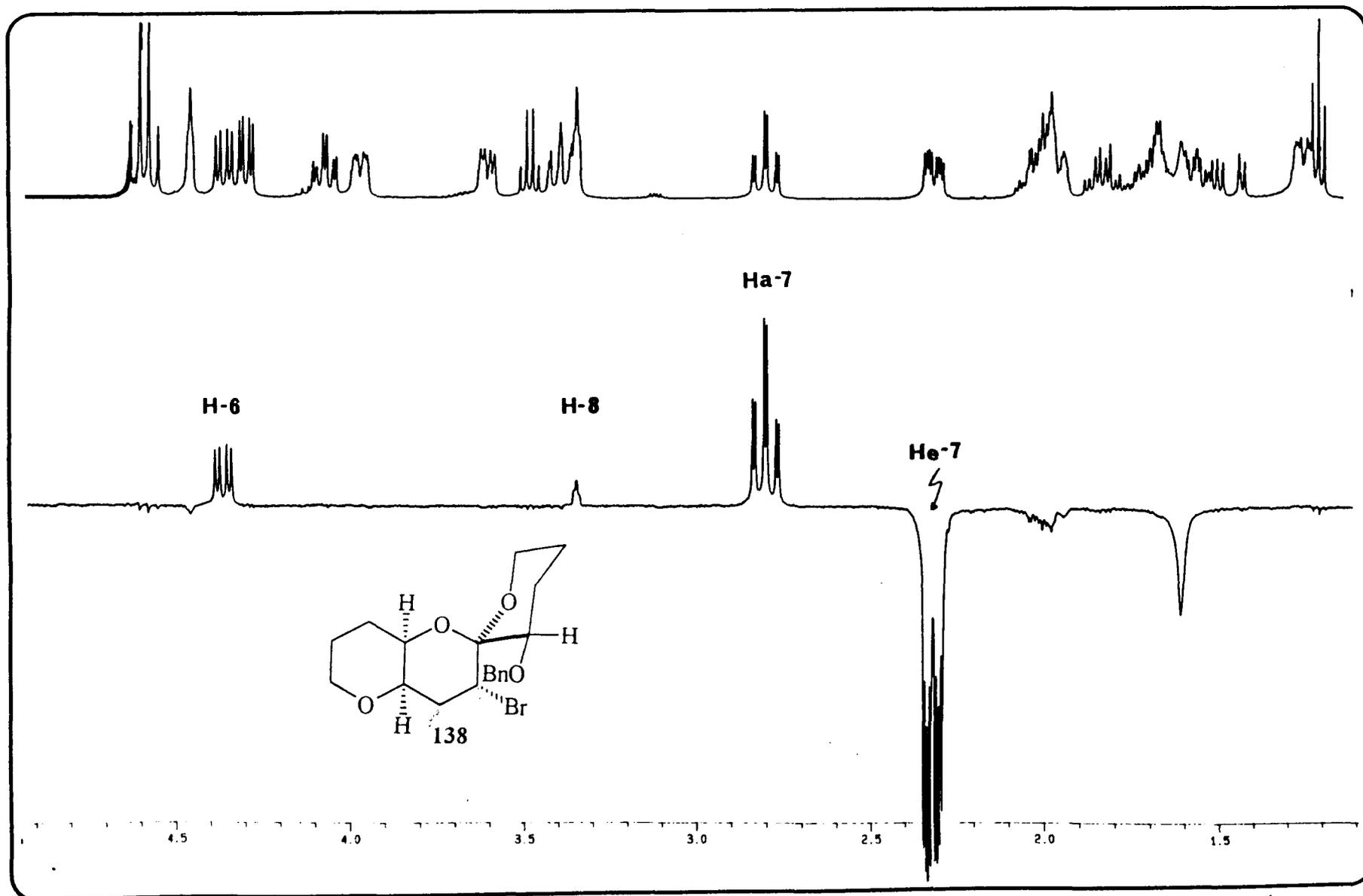


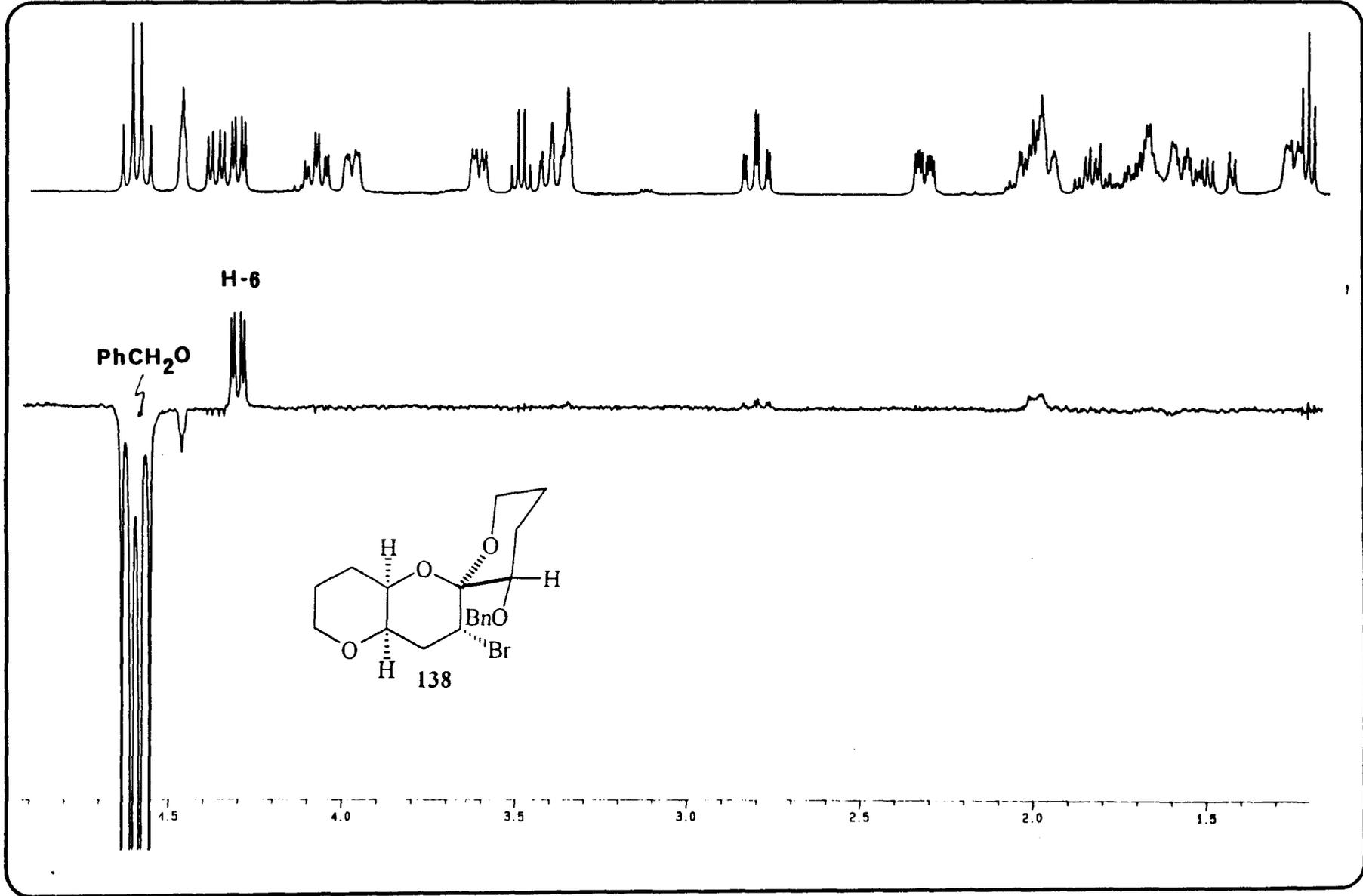


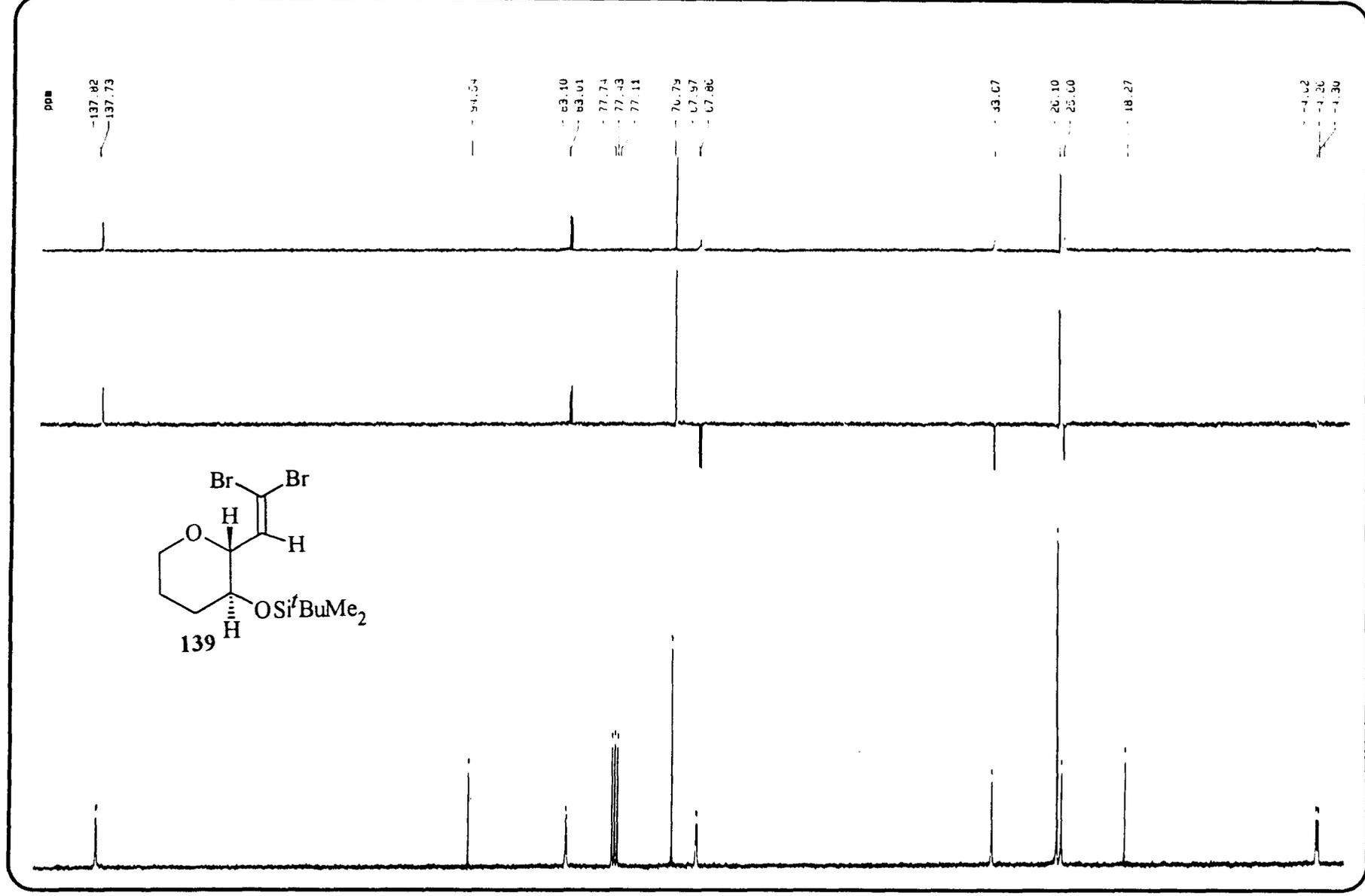


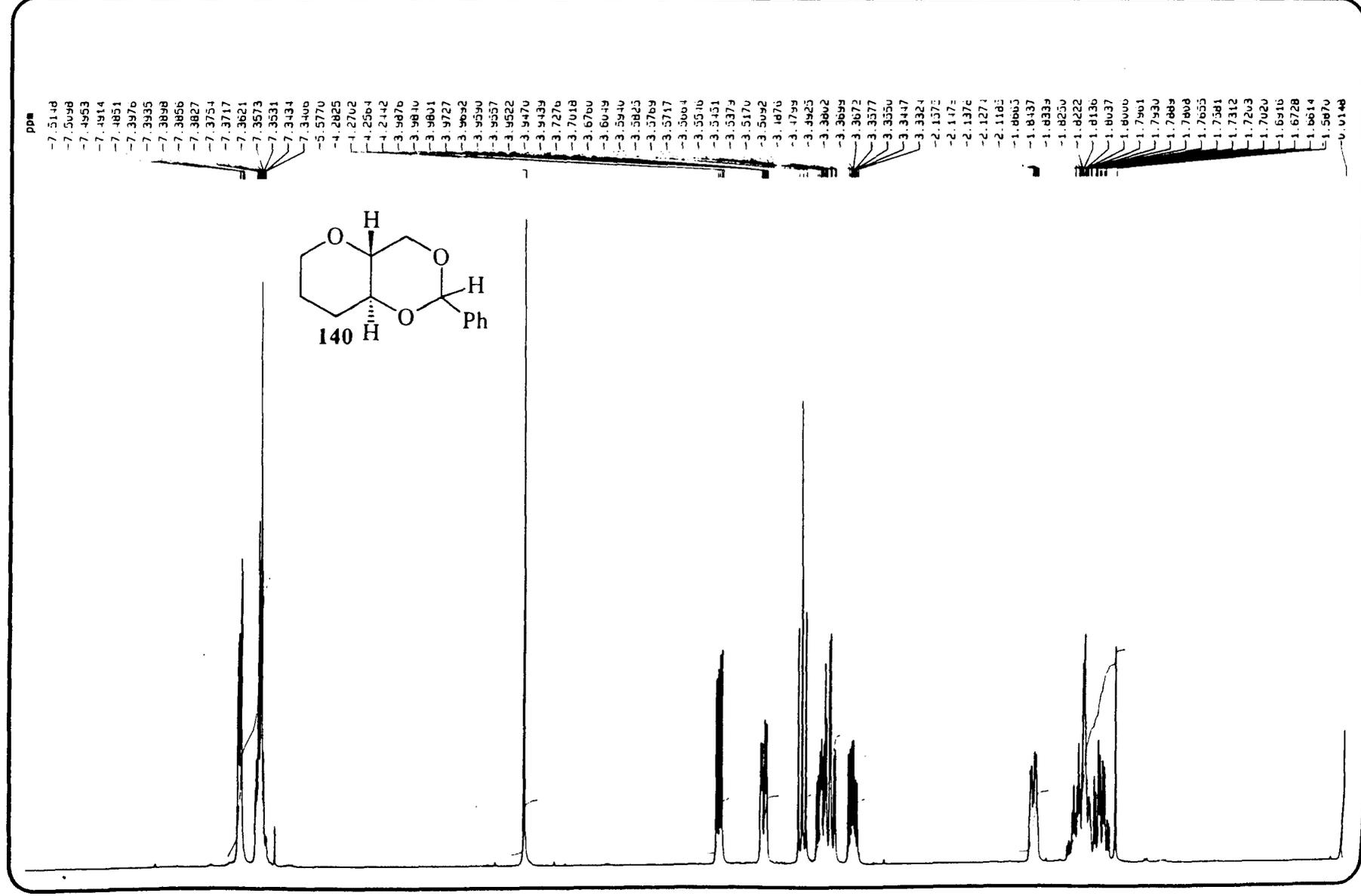


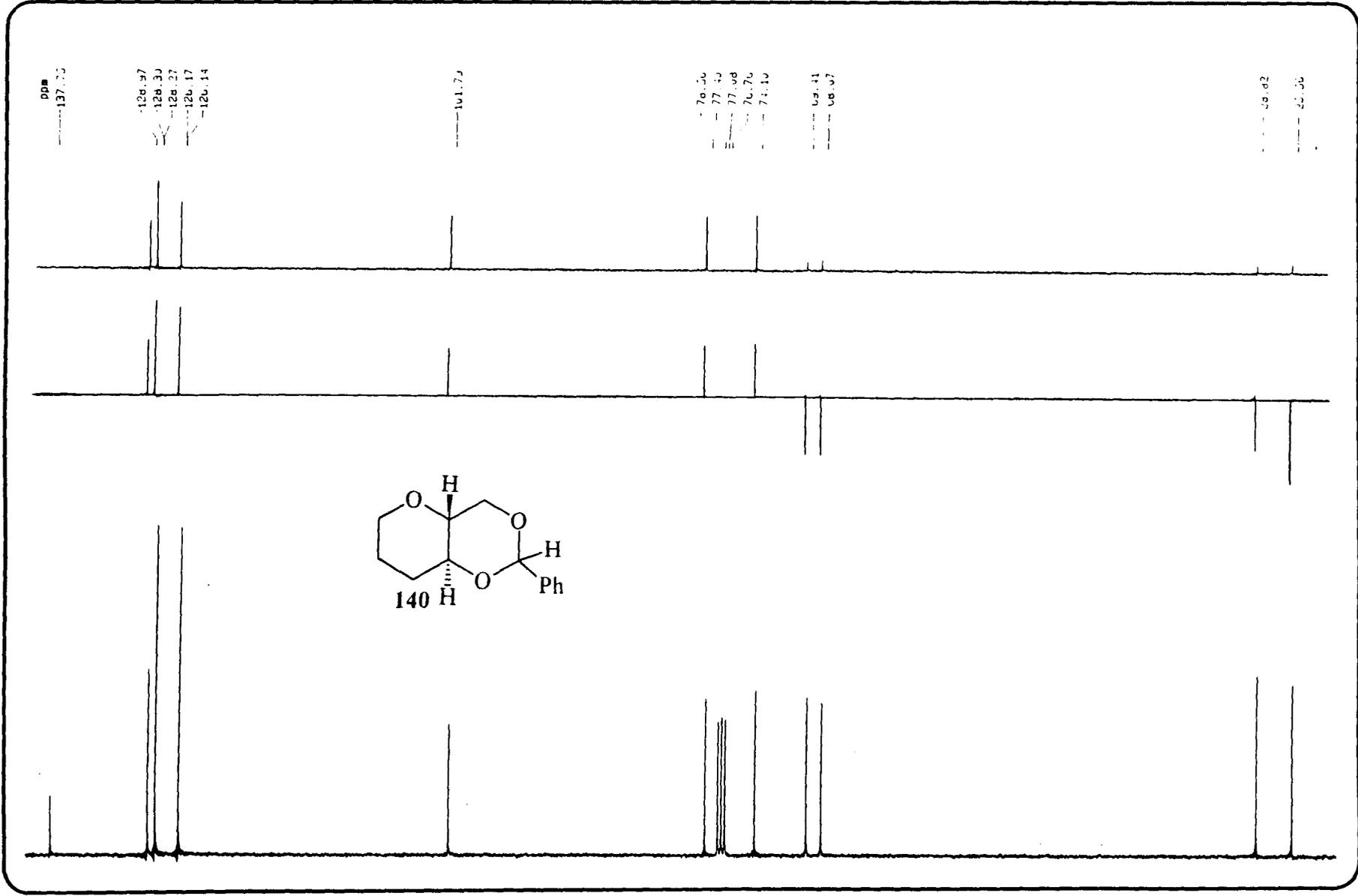


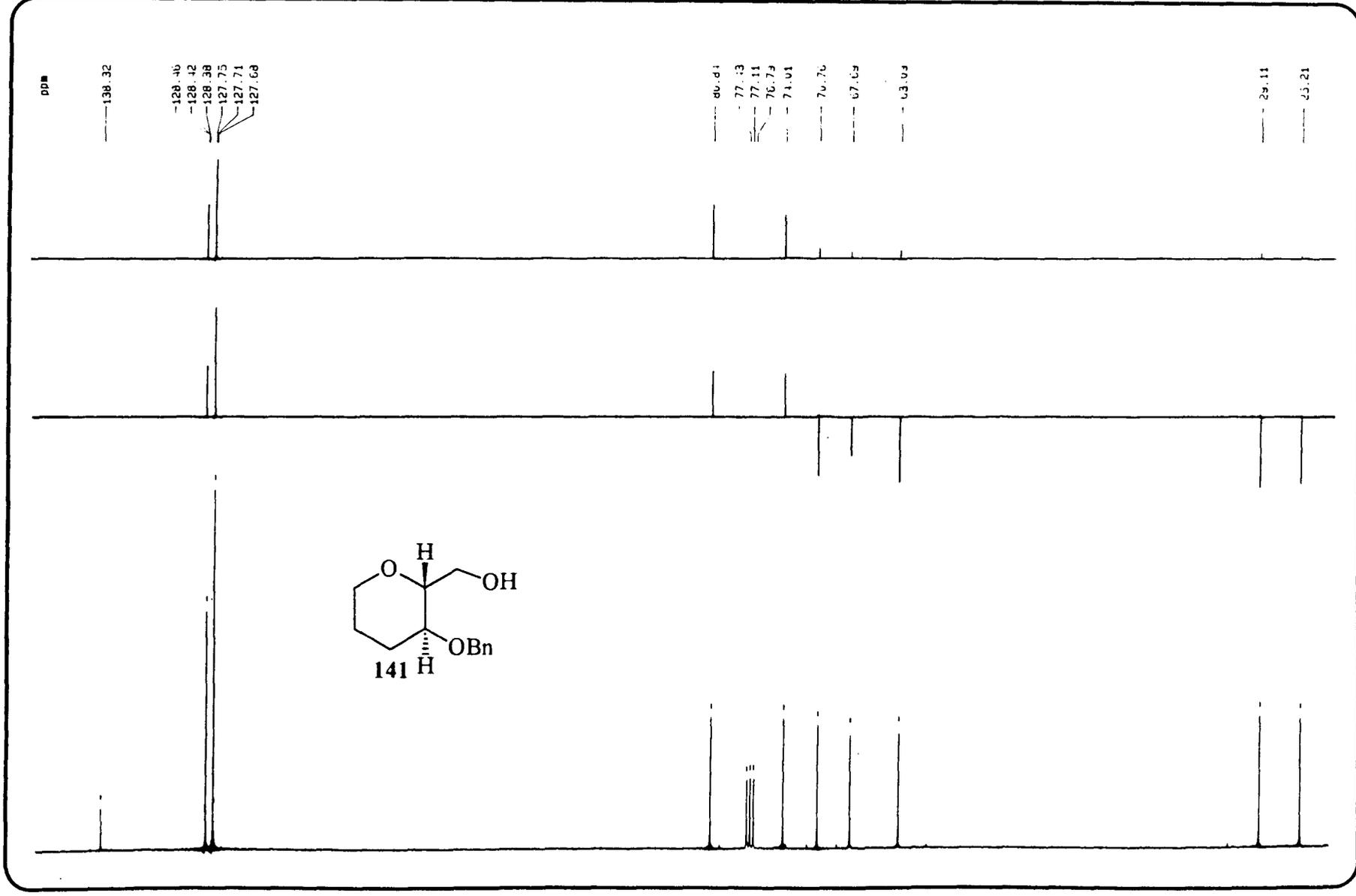


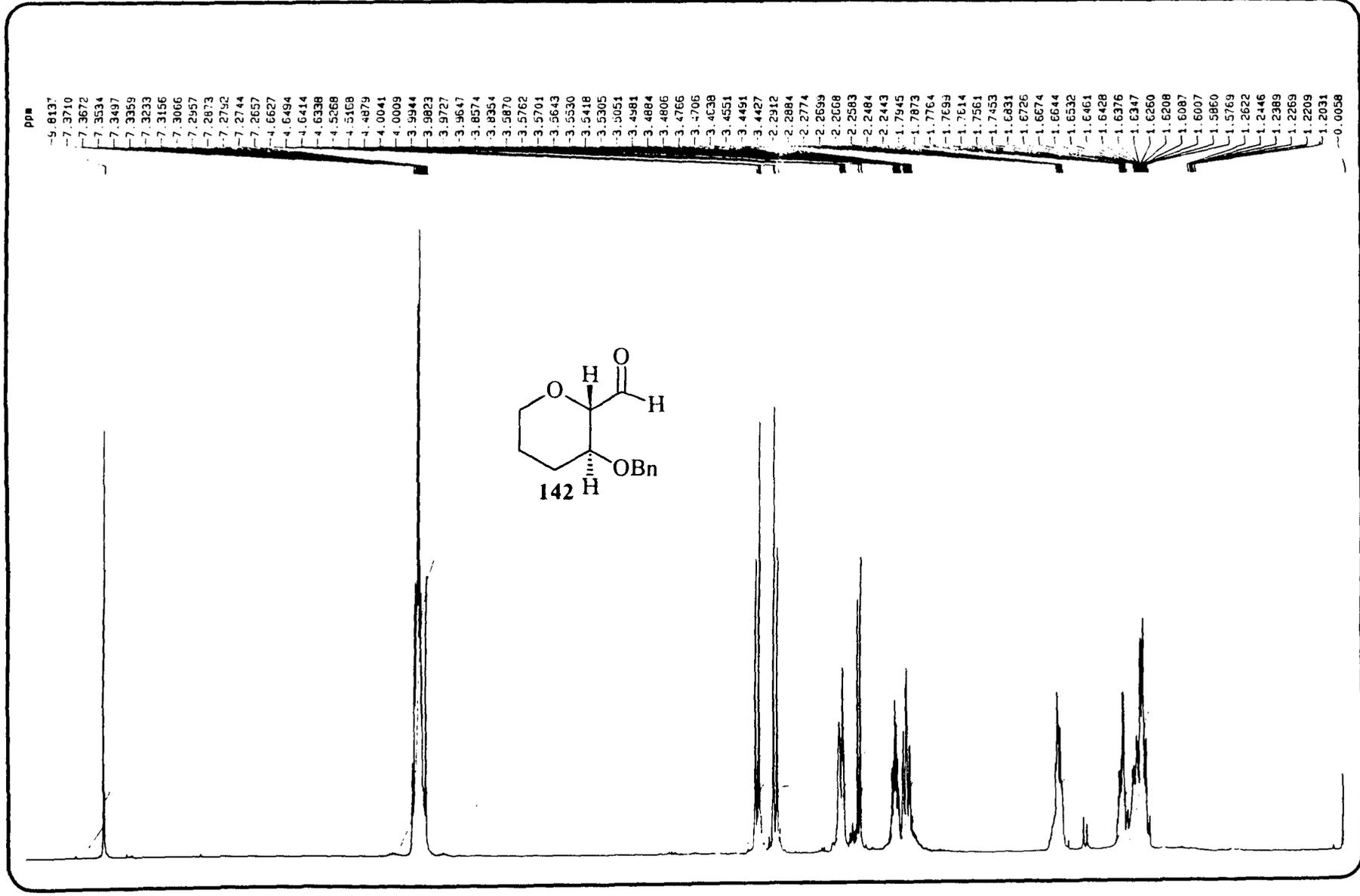


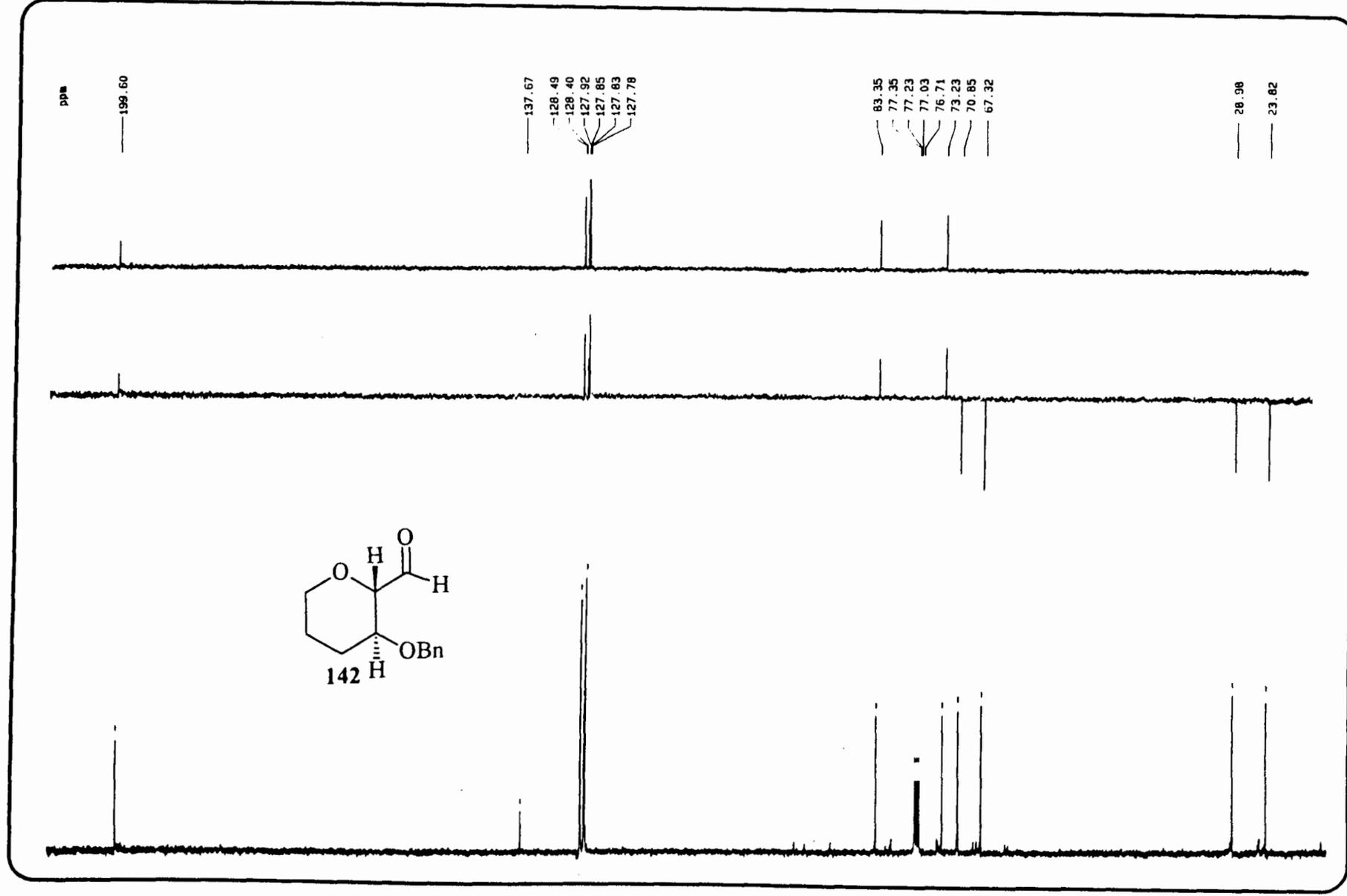


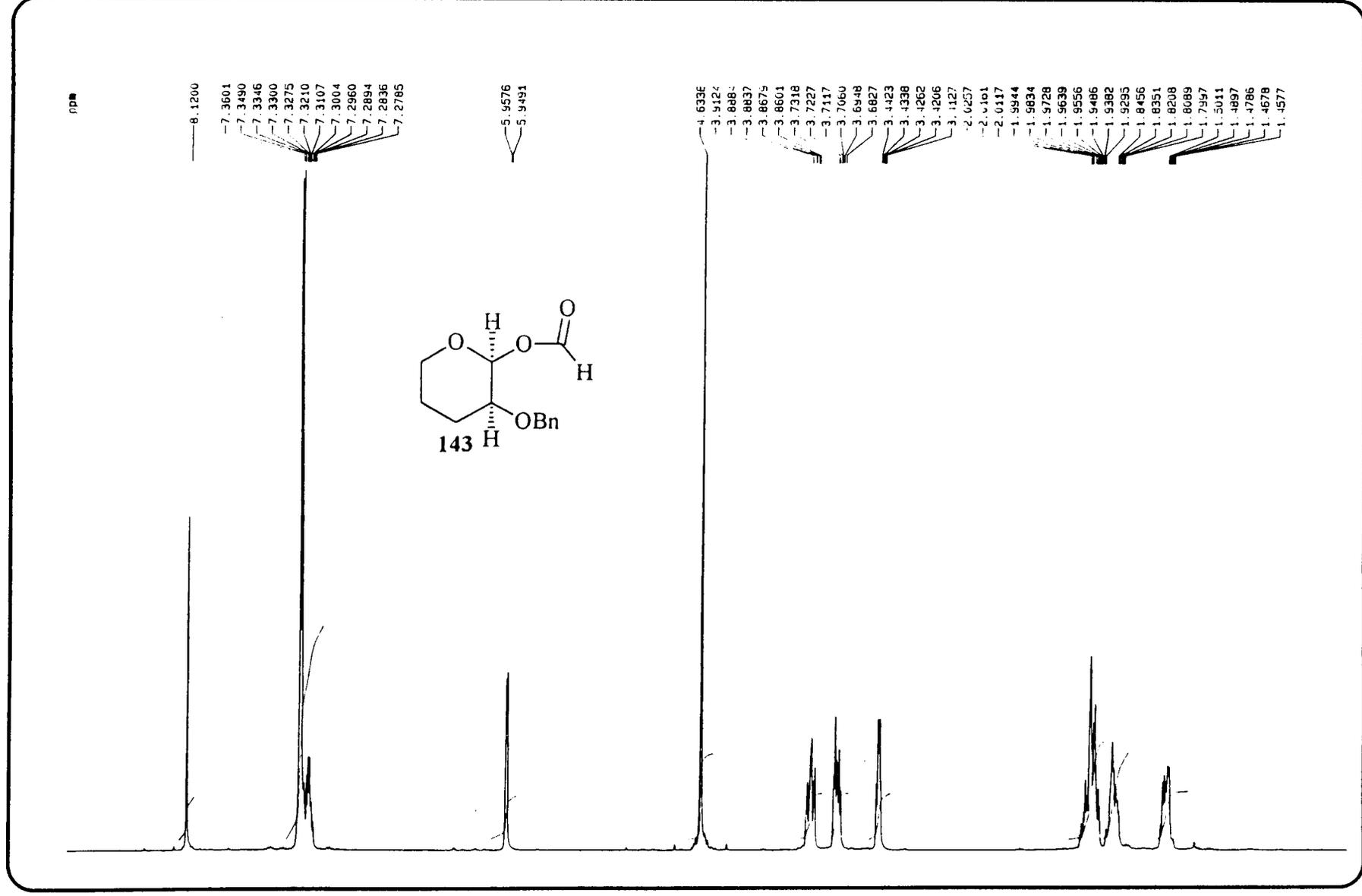


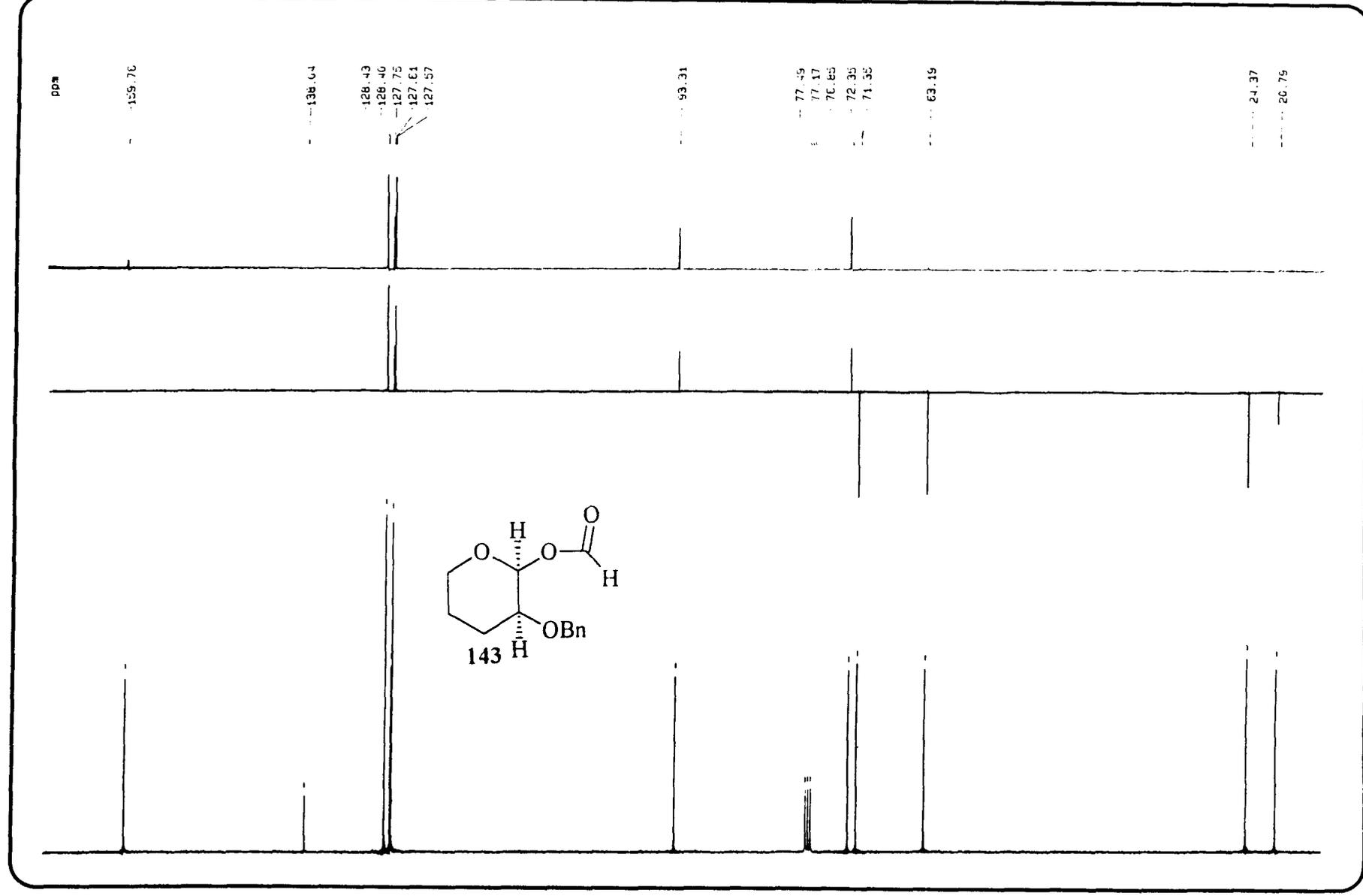


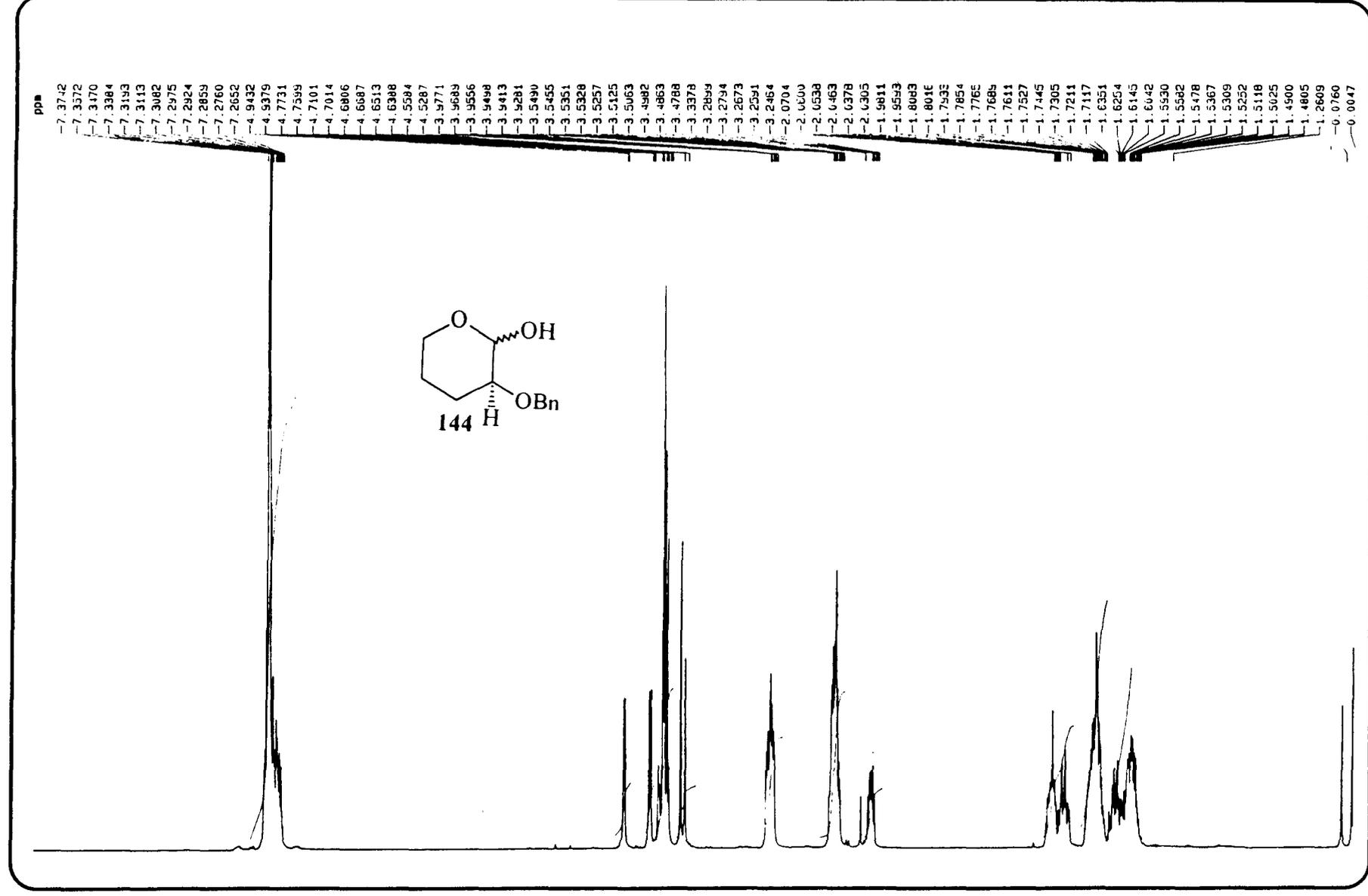


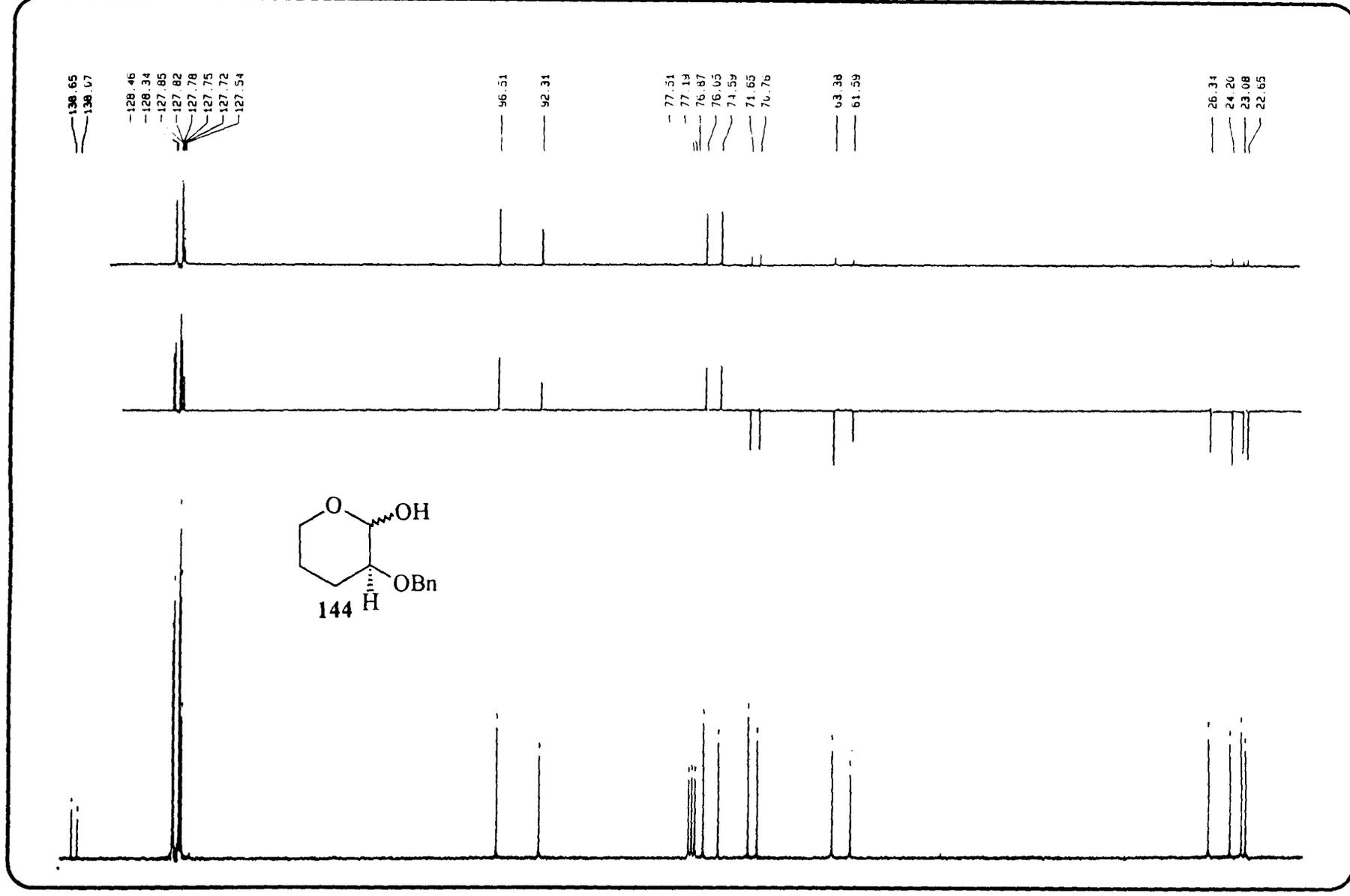


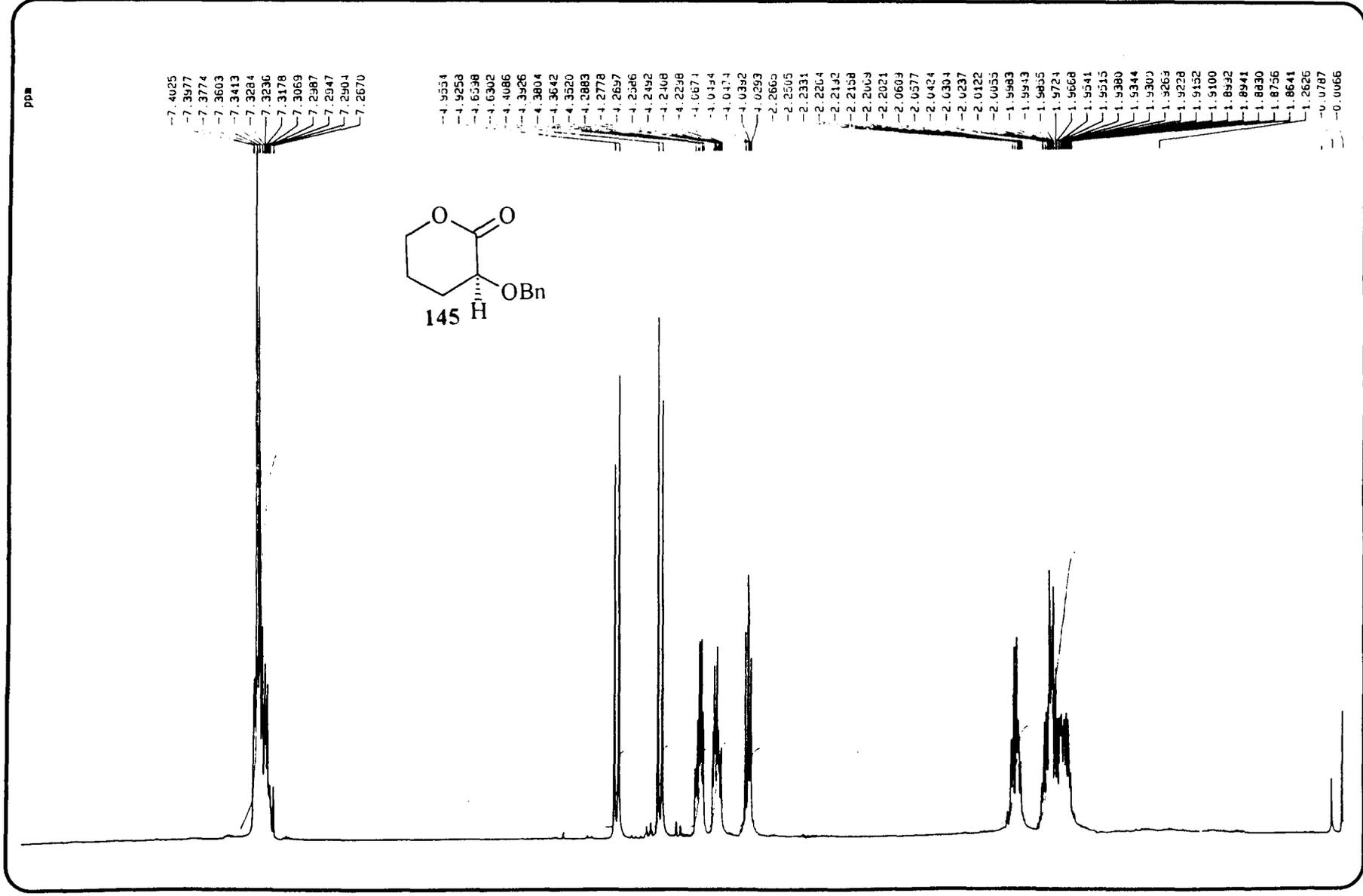


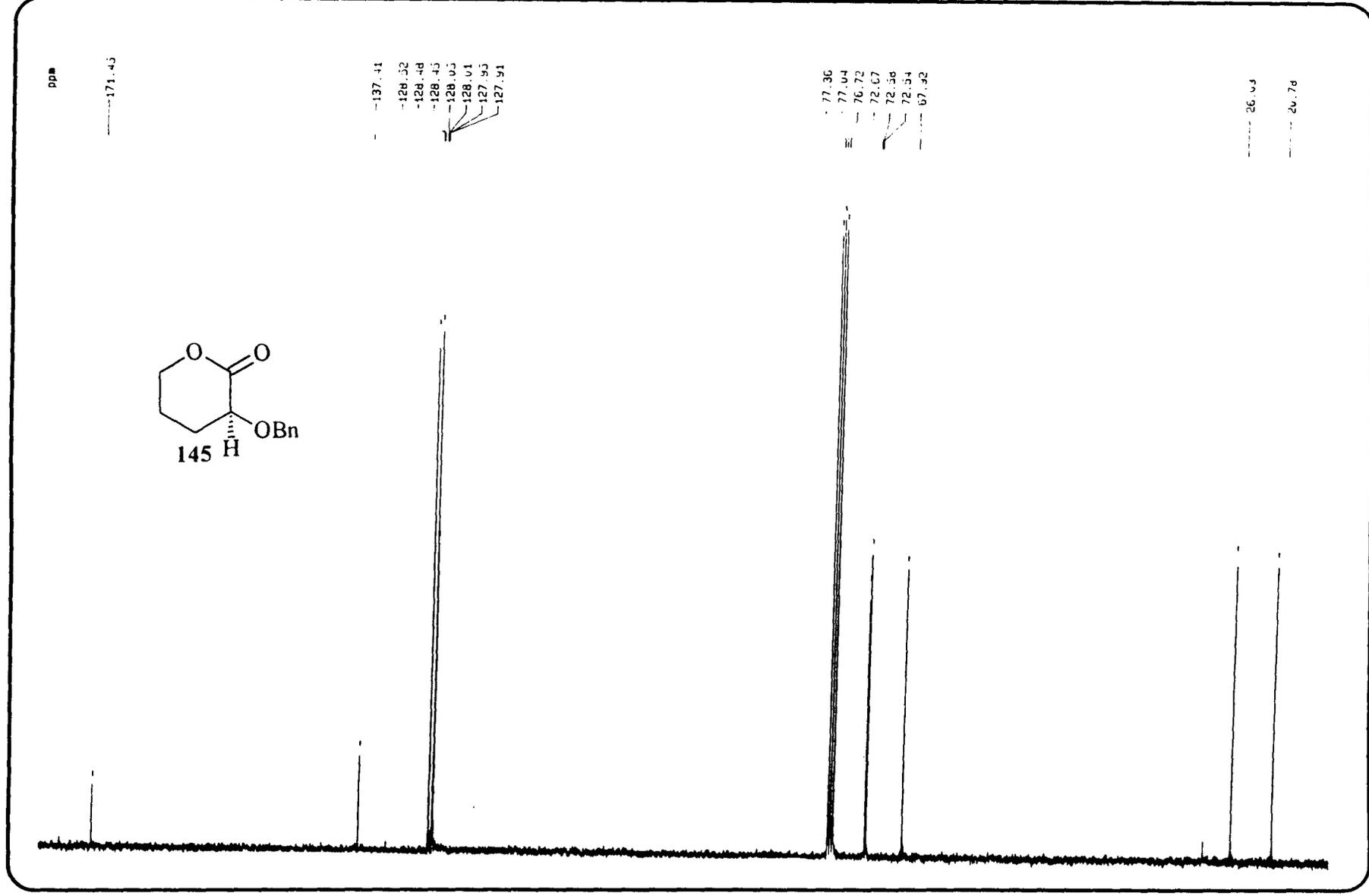


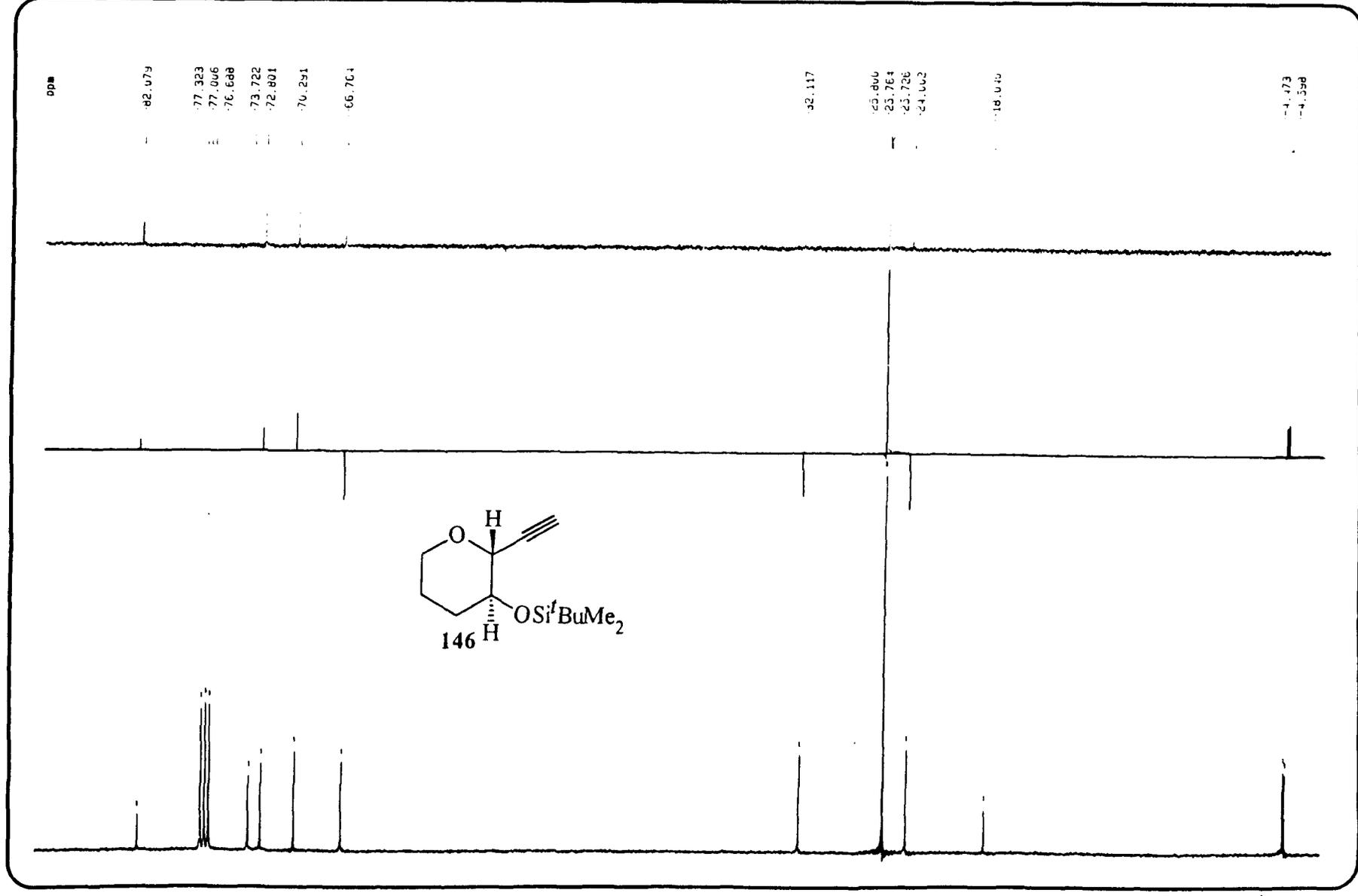


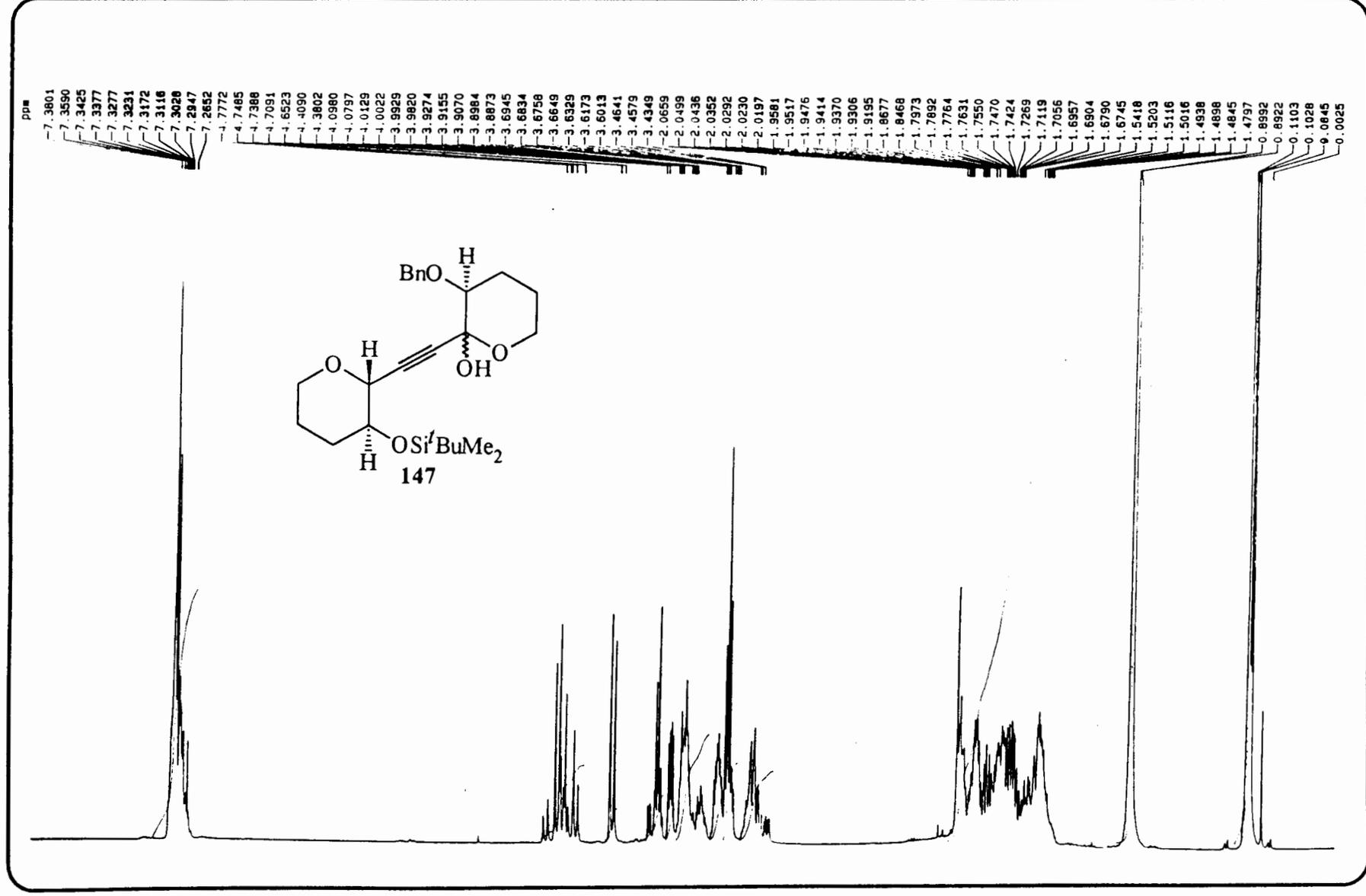


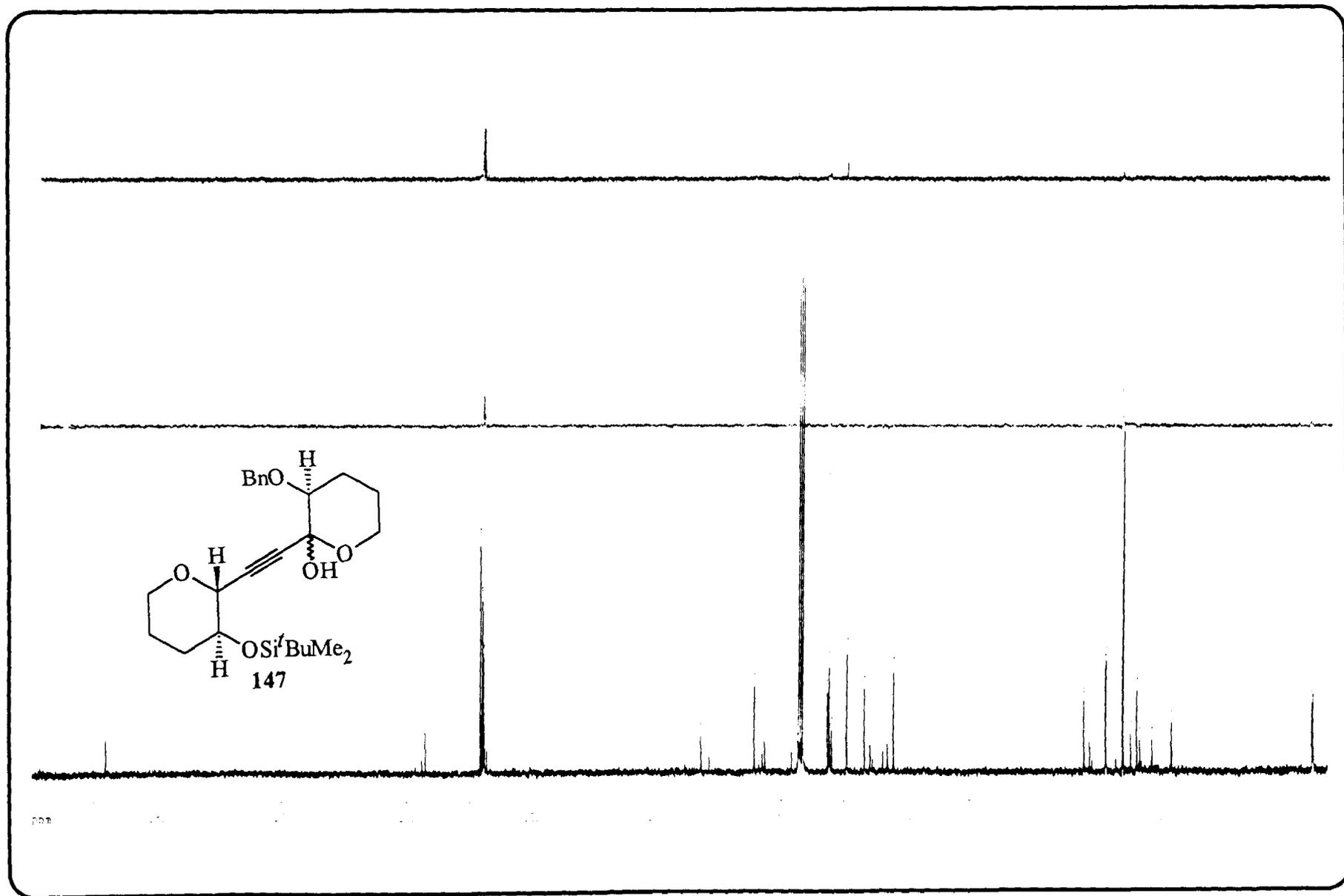












ppm
 -7.3861
 -7.3817
 -7.3651
 -7.3616
 -7.3584
 -7.3564
 -7.3507
 -7.3388
 -7.3198
 -7.2962
 -7.2782
 -7.2636
 -4.7097
 -4.6800
 -4.6666
 -4.6369
 -4.2929
 -4.2897
 -4.2772
 -4.2739
 -1.0650
 -1.0615
 -1.0477
 -1.0442
 -3.9614
 -3.9507
 -3.9454
 -3.9339
 -3.9227
 -3.9168
 -3.9089
 -3.6183
 -3.5326
 -3.5246
 -3.5124
 -3.5044
 -3.4823
 -3.4740
 -3.4662
 -3.4528
 -3.4455
 -3.4377
 -3.4237
 -3.4158
 -2.1443
 -2.1352
 -2.1280
 -2.1216
 -2.1133
 -2.1037
 -2.0965
 -2.0887
 -2.0432
 -2.0432
 -1.8394
 -1.8311
 -1.8224
 -1.7637
 -1.7579
 -1.7462
 -1.7366
 -1.7330
 -1.7251
 -1.6352
 -1.6250
 -1.6147
 -1.6027
 -1.5924
 -1.5805
 -1.5780
 -1.5723
 -1.5607
 -1.5520
 -1.5432
 -1.5396
 -1.5232
 -1.5218
 -1.5111
 -1.4977
 -1.2764
 -1.2586
 -0.8849
 -0.0721
 -0.0017

