

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA I



\* 5 3 0 9 6 5 6 6 0 4 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

SINTESIS DE CICLITOLES NATURALES  
Y COMPUESTOS RELACIONADOS  
A PARTIR DE 7-OXANORBORNENOS

Memoria que presenta

JOSE LUIS ACEÑA BONILLA

para optar al título de  
Doctor en Ciencias Químicas

DIRECTORES:

Dr. JOAQUIN PLUMET ORTEGA

Dr. ODON ARJONA LORAQUE



Archive

MADRID, 1996

*A mi familia*

"Cualquiera puede tocar de forma rara, eso es fácil.  
Lo que es difícil es ser tan simple como Bach.  
Hacer lo simple complicado es lo normal; hacer  
simple, terriblemente simple, lo complicado...  
Eso es la creatividad."

Charles Mingus

Esta Memoria ha sido realizada durante los años 1992-1996 en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección de los doctores D. Joaquín Plumet Ortega y D. Odón Arjona Loraque, a los que quiero agradecer sinceramente la confianza que han depositado en mí, así como el interés mostrado y la ayuda prestada sin los que este trabajo no hubiera sido posible.

Asimismo, agradezco al Dr. Ian Paterson de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) la extraordinaria acogida que recibí durante la estancia predoctoral que allí realicé.

Un buen número de personas ha contribuido en mayor o menor medida a la realización de este trabajo, de entre las que cabe citar a los doctores Roberto Fernández de la Pradilla y Alma Viso por su inestimable ayuda en los comienzos de mi labor investigadora; Eva de Alba y Fátima Iradier, que colaboraron en el trabajo experimental con ilusión e interés, y por último el resto de mis compañeros de laboratorio a lo largo de estos años, principalmente el Dr. Alfonso de Dios, Beatriz Sáez, María Garranzo, Marisa León y Susana Conde, siempre dispuestos a echar una mano y por crear el ambiente que entre todos hizo más fácil el trabajo diario.

Finalmente, agradecer la concesión de una beca predoctoral y de una ayuda para la estancia predoctoral al Ministerio de Educación y Ciencia, así como a la empresa PharmaMar S.A. por la realización de las pruebas farmacológicas.

El trabajo que se expone a continuación ha sido publicado parcialmente en los siguientes artículos:

"Síntesis total de carba- y amino-carba-azúcares a partir de derivados de (fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano". J. L. Aceña, O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso. *An. Quím.* **1993**, *89*, 145-148.

"A Stereodivergent Access to Naturally Occurring Aminocarbasugars from (Phenylsulfonyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives. Total Synthesis of *N,O*-Pentaacetyl ( $\pm$ )-Validamine and its C-1 and C-2 Stereoisomers". J. L. Aceña, O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6419-6424.

"A Convenient Approach to the Aminocyclitol Fragment of Pancreatistatin from 7-Oxanorbornenes". J. L. Aceña, O. Arjona, F. Iradier, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 105-106.

"A Stereodivergent Synthesis of ( $\pm$ )-Cyclophellitol and ( $1R^*$ , $6S^*$ )-Cyclophellitol from the 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-*endo*-carboxylic Acid". J. L. Aceña, E. de Alba, O. Arjona, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3043-3044.

## INDICE

### CAPITULO I. Introducción.

1. - Síntesis de ciclitoles. Química de 7-oxanorbomenos.	2
2. - Aperturas del puente oxigenado en sistemas oxabícliclos.	10
3. - Objetivos y plan de trabajo.	17

### CAPITULO II. Síntesis totales de la validamina y el ciclofelitol.

1. - Antecedentes.	
1.1. - Carba-azúcares y derivados.	22
1.2. - Síntesis previas de la validamina.	25
1.3. - Síntesis previas del ciclofelitol.	29
2. - Plan de síntesis.	32
3. - Resultados.	
3.1. - Epoxidación nucleófila de ciclohexenil sulfonas.	35
3.2. - Síntesis de la validamina y sus tres diastereoisómeros en C <sub>1</sub> y C <sub>2</sub> .	40
3.3. - Intentos de isomerización del doble enlace en β'-alcoxíciclohexenil sulfonas.	47
3.4. - Síntesis del ciclofelitol y el (1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-ciclofelitol.	51
4. - Conclusiones.	56

### CAPITULO III. Aproximación a la síntesis de alcaloides de la familia *Amaryllidaceae*. Síntesis del (+)-pinitol.

1. - Antecedentes. Síntesis previas de la pancratistatina y la 7-desoxipancratistatina.	60
2. - Plan de síntesis.	67
3. - Resultados.	
3.1. - Adición de organolíticos a la sulfona 7-oxanorbornénica <b>71a</b> .	69
3.2. - Síntesis del análogo del anillo C de la pancratistatina.	73

3.3. - Aproximación sintética a la 7-desoxipancratistatina.	78
3.4. - Resolución óptica de alcoholes 7-oxanorbornánicos.	82
4. - Síntesis total del (+)-pinitol.	
4.1. - Antecedentes. Síntesis previas del pinitol.	84
4.2. - Plan de síntesis.	87
4.3. - Resultados.	88
5. - Conclusiones.	95

#### **CAPITULO IV. Síntesis de fragmentos de polipropionatos.**

1. - Antecedentes. Síntesis de polipropionatos a partir de sistemas oxabíclicos.	98
2. - Plan de síntesis.	107
3. - Resultados.	109
4. - Conclusiones.	121

#### **CAPITULO V. Parte experimental.**

1. - Materiales, reactivos y técnicas generales.	124
2. - Síntesis de la validamina.	126
3. - Síntesis del ciclofelitol.	144
4. - Síntesis de alcaloides de la familia <i>Amaryllidaceae</i> .	165
5. - Síntesis del (+)-pinitol.	190
6. - Síntesis de fragmentos de polipropionatos.	202

<b>APENDICE. Estudio de actividades farmacológicas.</b>	222
---	-----

<b>COLECCION DE ESPECTROS.</b>	226
--------------------------------	-----

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Ac</b>	acetilo	<b>MEM</b>	2-metoxietoximetilo
<b>acac</b>	acetilacetono	<b>Men</b>	mentilo
<b>AIBN</b>	2,2'-azoisobutironitrilo	<b>MMPP</b>	monoperoxiftalato de magnesio
<b>Bn</b>	bencilo	<b>MOM</b>	metoximetilo
<b>BOC</b>	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	<b>MoOPH</b>	peróxido de molibdeno- piridina-hexametilfosforamida
<b>BTSP</b>	peróxido de bis-(trimetilsililo)	<b>Ms</b>	metanosulfonilo
<b>Bz</b>	benzoilo	<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimida
<b>canf</b>	canfanoilo	<b>Ni-Ra</b>	níquel Raney
<b>CoA</b>	coenzima A	<b>NMO</b>	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
<b>CSA</b>	ácido canforsulfónico	<b>NOE</b>	efecto nuclear Overhauser
<b>cuant.</b>	rendimiento cuantitativo	<b>NOE</b>	efecto nuclear Overhauser
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec- 7-eno	<b>Nu</b>	nucleófilo
<b>DCC</b>	1,3-diciclohexilcarbodiimida	<b>PCC</b>	clorocromato de piridinio
<b>DDQ</b>	2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4- benzoquinona	<b>piv</b>	pivaloilo
<b>DEAD</b>	azodicarboxilato de dietilo	<b>PMB</b>	<i>p</i> -metoxibencilo
<b>DEIPS</b>	dietilisopropilsililo	<b>PPTS</b>	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
<b>DET</b>	tartrato de dietilo	<b>psi</b>	libras por pulgada cuadrada
<b>DIBAL-H</b>	hidruro de diisobutilaluminio	<b>pyr</b>	piridina ó 2-piridilo
<b>DMAP</b>	4-dimetilaminopiridina	<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear
<b>DMF</b>	<i>N, N</i> -dimetilformamida	<b>t. a.</b>	temperatura ambiente
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido	<b>TBAF</b>	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butil amonio
<b>e. d.</b>	exceso diastereomérico	<b>TBAI</b>	yoduro de tetra- <i>n</i> -butil amonio
<b>e. e.</b>	exceso enantiomérico	<b>TBS</b>	<i>tert</i> -butildimetilsililo
<b>HMPA</b>	hexametilfosforamida	<b>TES</b>	trietilsililo
<b>HPLC</b>	cromatografía en fase líquida de alta presión	<b>Tf</b>	trifluorometanosulfonilo
<b>Im</b>	2-imidazolilo	<b>TFA</b>	ácido trifluoroacético
<b>Ipc</b>	isopinocanfenilo	<b>TFAA</b>	anhídrido trifluoroacético
<b>KHMDS</b>	hexametildisilaziduro de potasio	<b>THF</b>	tetrahidrofurano
<b>LDA</b>	diisopropilamiduro de litio	<b>TIPS</b>	triisopropilsililo
<b>LHMDS</b>	hexametildisilaziduro de litio	<b>TMEDA</b>	<i>N, N, N', N'</i> -tetrametiletilen- diamina
<b>L-selectride</b>	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio	<b>TMS</b>	trimetilsililo
<b><i>m</i>-CPBA</b>	ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico	<b>TPAP</b>	perrutenato de tetra- <i>n</i> -propil- amonio
		<b>TPS</b>	<i>tert</i> -butildifenilsililo
		<b>Ts</b>	<i>p</i> -toluensulfonilo



## **CAPITULO I**

### **INTRODUCCION**

- |  |    |
|--|----|
| 1. - Síntesis de ciclitales. Química de 7-oxanorbornenos.      | 2  |
| 2. - Aperturas del puente oxigenado en sistemas oxabíciclicos. | 10 |
| 3. - Objetivos y plan de trabajo.                              | 17 |

## 1. - SINTESIS DE CICLITOLES. QUIMICA DE 7-OXANORBORNENOS.

Con el nombre genérico de ciclitolos se suele denominar a la gran variedad existente de compuestos cíclicos polihidroxilados, tratándose en ocasiones de productos naturales que realizan funciones biológicas de importancia en los seres vivos.<sup>1</sup> Así, entre otros ejemplos, los derivados de inositolos actúan como segundos mensajeros de la comunicación intercelular,<sup>2</sup> los conduritolos son metabolitos de especies vegetales<sup>3</sup> y los carba-azúcares, que poseen una cadena lateral carbonada, son importantes inhibidores enzimáticos<sup>4</sup> (Figura 1.1). Aunque también existen ciclopentanos polifuncionalizados en la Naturaleza, la mayor parte de los ciclitolos son anillos de seis eslabones.

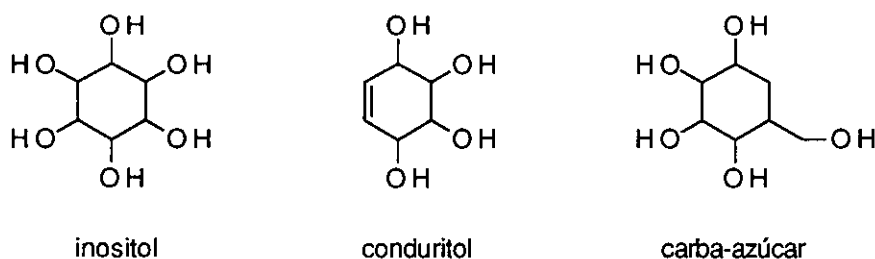


Figura 1.1

En otros casos, un fragmento de ciclitol o derivado forma parte de la estructura de un producto natural más complejo, como ocurre en algunos de los alcaloides de la familia

<sup>1</sup> a) T. Posternak. "Les Cyclitols". Hermann, París, 1962.

b) T. Hudlicky, M. Cebulak. "Cyclitols and their Derivatives: A Handbook of Physical, Spectral and Synthetic Data". VCH, New York, 1993.

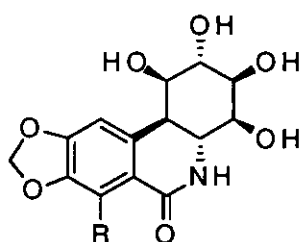
<sup>2</sup> a) "Inositol Phosphates and Derivatives: Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential". A. B. Reitz, Ed. ACS Symposium Series vol. 463, Washington, 1991.

b) B. V. L. Potter, D. Lampe. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1933-1972.

<sup>3</sup> M. Balci, Y. Sütbeyaz, H. Seçen. *Tetrahedron* 1990, 46, 3715-3742.

<sup>4</sup> T. Suami, S. Ogawa. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1990, 48, 21-90.

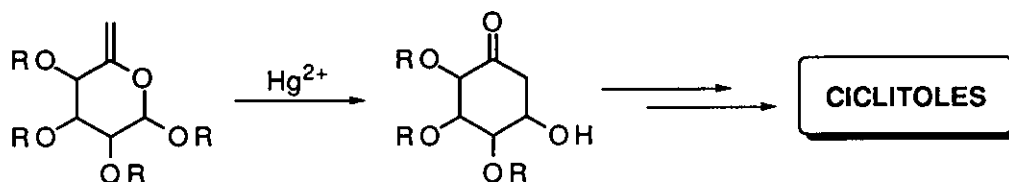
*Amarillydaceae*, de los cuales la pancratistatina **1**<sup>5</sup> y la 7-desoxipancratistatina **2**<sup>6</sup> son ejemplos representativos (Figura 1.2).



- 1** R= OH pancratistatina  
**2** R= H 7-desoxipancratistatina

**Figura 1.2**

Las aproximaciones sintéticas a ciclitoles y derivados son muy numerosas, motivado en parte a que su abundancia natural en ocasiones no es elevada. Además, siempre interesa la obtención de análogos no naturales con el fin de estudiar la posible modificación de la actividad biológica derivada de los cambios estructurales realizados. En general, la mayor dificultad que suele encontrarse es el control de la estereoquímica de los centros quirales que se deben crear. Por ello, los principales productos de partida que se han empleado son los carbohidratos, puesto que unen su alta información estereoquímica a su disponibilidad.<sup>7</sup> Aunque hay varios métodos que conducen a un esqueleto de ciclitol a partir de un monosacárido, quizás el más utilizado sea la transposición de Ferrier, que permite convertir un derivado de 6-desoxi-5-en-piranosas en una ciclohexanona por reacción con sales de mercurio<sup>8</sup> (Esquema 1.1).



**Esquema 1.1**

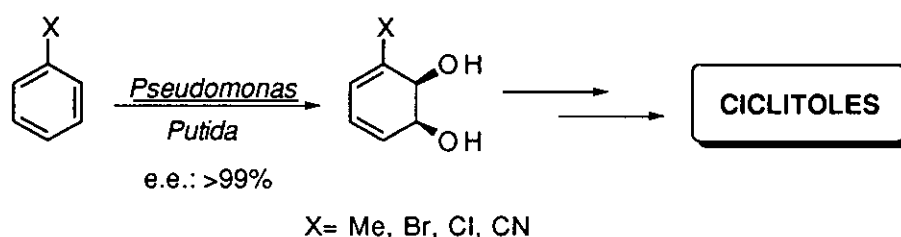
<sup>5</sup> G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, D. L. Herald, Y. Sagawa. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1984**, 1693-1694.

<sup>6</sup> S. Ghosal, S. Shing, Y. Kumar, R. S. Srivastava. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 611-613.

<sup>7</sup> R. J. Ferrier, S. Middleton. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779-2831.

<sup>8</sup> R. J. Ferrier. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1979**, 1455-1458.

Como inconvenientes, hay que señalar que la disponibilidad de los monosacáridos en escala multigramo y a bajo coste está limitada realmente a unos pocos casos (D-glucosa, D-manosa y D-fructosa, principalmente). Además, siempre se hace necesario realizar varios pasos de protección y desprotección de grupos funcionales, lo que puede alargar considerablemente la ruta sintética. Por estos motivos, en los últimos años están adquiriendo importancia creciente otros métodos de acceso a ciclitales de forma enantioselectiva que no implican el uso de carbohidratos.<sup>9</sup> Entre ellos destaca la oxidación biológica de compuestos aromáticos, que proporciona ciclohexa-3,5-dien-1,2-dioles ópticamente puros, precursores directos de una extensa variedad de ciclitales<sup>10</sup> (Esquema 1.2). Otra posibilidad es la utilización de ciclitales relativamente abundantes en la Naturaleza, como el quebrachitol, el *mio*-inositol o el ácido quínico, para su transformación en los objetivos sintéticos propuestos.<sup>11</sup>



Esquema 1.2

En este contexto, el empleo alternativo de los compuestos derivados del 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (7-oxanorborno) como intermedios sintéticos puede competir con ventaja en aquellos casos en que las mencionadas vías no proporcionen un acceso eficaz a los ciclitales. De ello dan fe las numerosas rutas desarrolladas, entre las que cabe reseñar la preparación de carba-azúcares,<sup>4</sup> conduritales,<sup>12</sup> C-glicósidos de conduritales y

<sup>9</sup> T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. K. Pitzer, A. J. Thorpe. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220.

<sup>10</sup> a) H. A. J. Carless. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 795-826.

b) T. Hudlicky. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3-30.

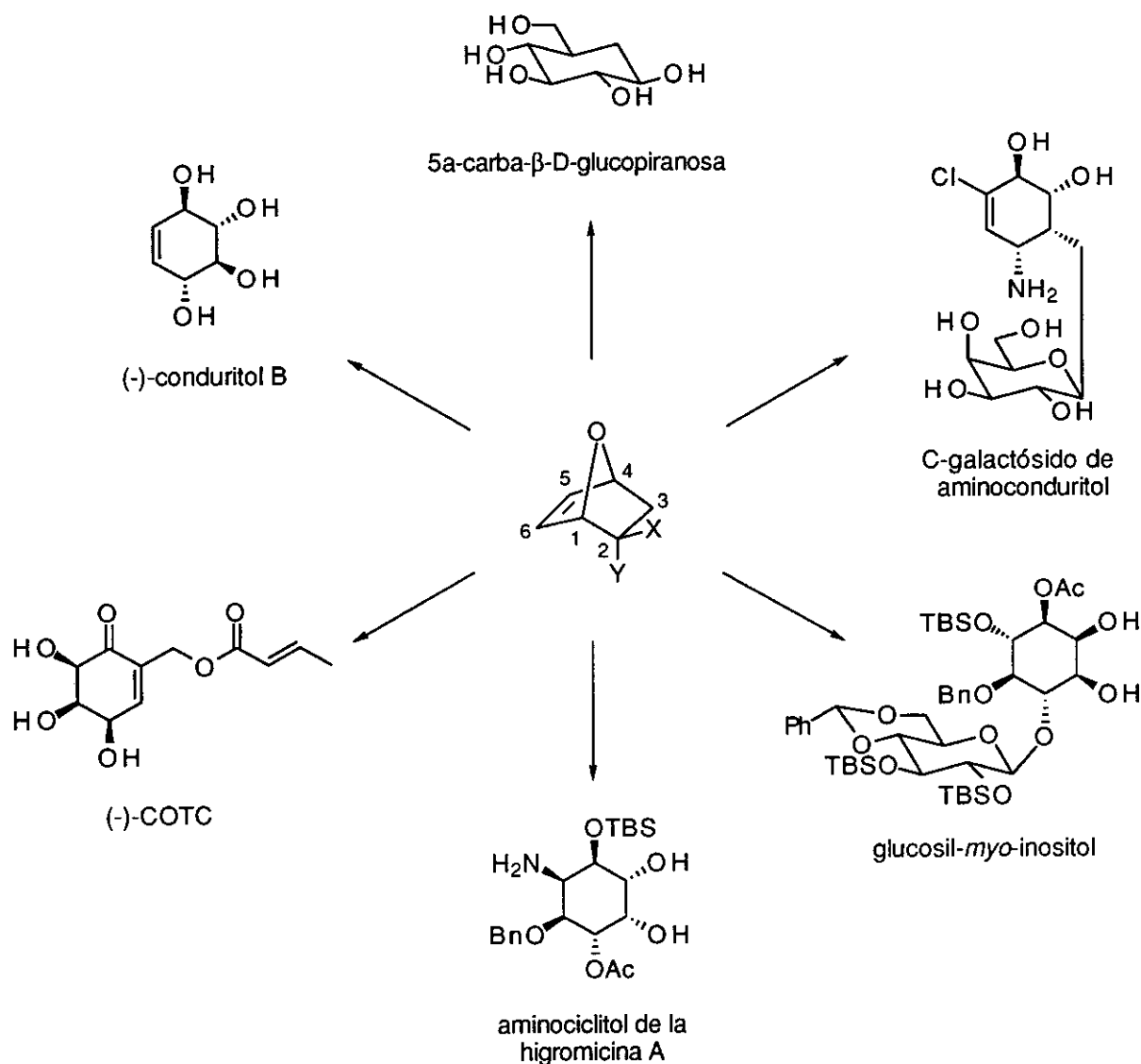
<sup>11</sup> a) D. F. McComsey, B. E. Maryanoff. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2652-2654.

b) J. J. Kiddle. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2189-2202.

c) T. K. M. Shing, E. K. W. Tam. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 353-356.

<sup>12</sup> C. Le Drian, E. Vieira, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 338-347.

aminoconduritoles,<sup>13</sup> el (-)-COTC,<sup>14</sup> glicosil-inositoles<sup>15</sup> o el fragmento de aminociclitol de la higromicina A<sup>16</sup> (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

<sup>13</sup> R. Ferritto, P. Vogel. *Synlett* **1996**, 281-282.

<sup>14</sup> a) H. Takayama, K. Hayashi, T. Koizumi. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5509-5512.

b) Y. N. Yamakoshi, W.-Y. Ge, J. Sugita, K. Okayama, T. Takahashi, T. Koizumi. *Heterocycles* **1996**, *42*, 129-133.

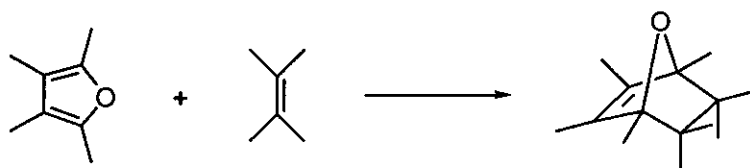
<sup>15</sup> a) O. Arjona, A. Candilejo, A. de Dios, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6097-6099.

b) O. Arjona, A. de Dios, C. Montero, J. Plumet. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9191-9200.

<sup>16</sup> O. Arjona, A. de Dios, J. Plumet, B. Sáez. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1319-1320.

Además, otros muchos tipos de productos naturales o de importancia biológica son accesibles a partir de derivados 7-oxanorbornénicos, lo que pone de manifiesto su versatilidad.<sup>17</sup> El grupo de P. Vogel es el que más ha destacado en la utilización de estos compuestos, habiéndolos denominado "azúcares desnudos" por la presencia en la molécula de varias posiciones sin sustituir cuya funcionalización proporciona la misma información estereoquímica que un monosacárido.<sup>18</sup>

La preparación de los 7-oxanorbornenos tiene lugar de forma sencilla por medio de cicloadiciones Diels-Alder de furanos con los dienófilos apropiados (Esquema 1.4). A excepción del caso de dienófilos con más de un grupo electroattractor, el carácter aromático del anillo furánico hace necesario el uso de altas presiones o largos tiempos de reacción. No obstante, es posible obviar esta limitación utilizando como catalizadores diferentes ácidos de Lewis, principalmente sales de cobre o cinc, lo que permite realizar la cicloadición a presión atmosférica y en tiempos de reacción relativamente cortos.<sup>19</sup>



Esquema 1.4

Por su parte, hay descritos en la bibliografía numerosos ejemplos de cicloadiciones intramoleculares de furanos convenientemente sustituidos (IMDAF), lo que permite obtener compuestos policíclicos que contienen en su estructura una subunidad 7-oxanorbornénica.<sup>20</sup>

<sup>17</sup> a) J. Cossy, J.-L. Ranaivosata, V. Bellosta. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1205-1208; *Tetrahedron* **1996**, 52, 629-638.

b) F. Emery, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5843-5854.

c) G. Mandville, M. Ahmar, R. Bloch. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1122-1124.

d) P. Metz, U. Meiners, E. Cramer, R. Fröhlich, B. Wibbeling. *Chem. Commun.* **1996**, 431-432.

<sup>18</sup> a) P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. Le Drian. *Synlett* **1990**, 173-185.

b) P. Vogel. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, 99, 395-439.

<sup>19</sup> a) F. Brion. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5299-5302.

b) J. A. Moore, E. M. Partain III. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1105-1106.

c) K. A. Black, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1612-1615.

<sup>20</sup> a) F. Nuyttens, G. Appendino, P. J. De Clercq. *Synlett* **1991**, 526-528.

b) M. E. Jung, J. Gervay. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224-232.

c) B. J. McNelis, D. D. Sternbach, A. T. MacPhail. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6767-6782.

Con respecto a la preparación en forma ópticamente pura de estos compuestos, las metodologías más usuales implican la resolución de mezclas racémicas por vía enzimática<sup>21</sup> o química,<sup>22</sup> aunque existen también algunos ejemplos de cicloadiciones Diels-Alder asimétricas, empleando dienófilos o catalizadores quirales.<sup>23</sup> Es de destacar que, habitualmente, ambas formas enantiómeras son igualmente accesibles, lo que no ocurre al utilizar los carbohidratos como precursores.

Como ya se ha indicado, una de las características principales de los derivados del 7-oxanorborneno es la fácil y secuencial funcionalización de las posiciones no sustituidas, pudiéndose conseguir un control total de la estereoquímica de los grupos funcionales introducidos debido al carácter rígido de la estructura bicíclica, en la cual se diferencian dos caras distintas, *exo* y *endo* (Figura 1.3).

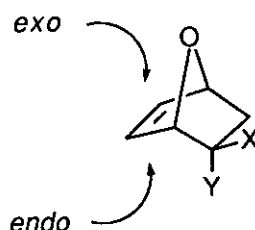


Figura 1.3

Como regla general, aunque hay excepciones, la aproximación de un reactivo por la cara *exo* se encuentra más favorecida por motivos estéricos. Por ejemplo, la dihidroxilación del doble enlace C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> con OsO<sub>4</sub> da lugar al diol 5-*exo*, 6-*exo*<sup>24</sup> (Esquema 1.5).

d) T. Hudlicky, G. Butora, S. P. Fearnley, A. G. Gum, P. J. Persichini III, M. R. Stabile, J. S. Merola. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1995**, 2393-2398.

e) S. Woo, B. A. Keay. *Synlett* **1996**, 135-137.

<sup>21</sup> a) R. Saf, K. Faber, G. Penn, H. Griengl. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 389-392.

b) G. Asensio, C. Andreu, J. A. Marco. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2233-2258.

c) S. Kobayashi, M. Sato, Y. Eguchi, M. Ohno. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1081-1084.

<sup>22</sup> a) E. Vieira, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865-1871.

b) S. Ogawa, Y. Iwasawa, T. Nose, T. Suami, S. Ohba, M. Ito, Y. Saito. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1985**, 903-906.

c) K. Matsuki, H. Inoue, M. Takeda. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1167-1170.

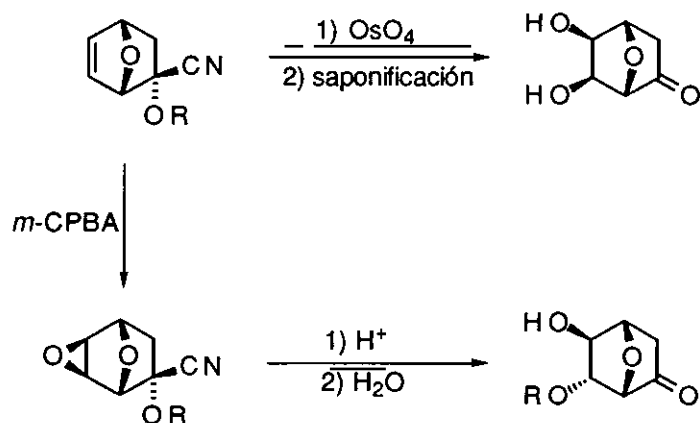
d) J.-L. Reymond, P. Vogel. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 729-736.

<sup>23</sup> a) H. Takayama, A. Iyobe, T. Koizumi. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1986**, 771-772.

b) B. Ronan, H. B. Kagan. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 75-90.

c) E. J. Corey, T.-P. Loh. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3979-3982.

<sup>24</sup> E. Vieira, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1700-1706.



Esquema 1.5

La reacción con *m*-CPBA conduce de forma análoga al epóxido con configuración *exo*. Ello posibilita la funcionalización *trans* del doble enlace cuando, por tratamiento en medio ácido, el sustituyente *endo* en C<sub>2</sub> experimenta una transposición con apertura del epóxido para dar lugar al diol 5-*exo*, 6-*endo*.<sup>25</sup> No obstante, la forma más usual de funcionalización *trans* del doble enlace es la adición de electrófilos.<sup>26</sup> Al ataque *exo* del electrófilo le sigue la entrada *endo* del contraíón correspondiente que, en ausencia de otros factores, se encuentra dirigida por los efectos estereoelectrónicos del sustituyente en C<sub>2</sub>.<sup>26a</sup> Así, es posible el acceso a distintos regioisómeros según la naturaleza de dicho sustituyente (Esquema 1.6).

La funcionalización 5-*endo*, 6-*endo* se puede conseguir a través de otros métodos,<sup>27</sup> además de la utilización de 3,4-dialcoxifuranos en la cicloadición Diels-Alder.<sup>28</sup> Por último, la funcionalización estereoselectiva en C<sub>3</sub> también puede lograrse en función de los sustituyentes en C<sub>2</sub>, por ejemplo a través de la  $\alpha$ -alquilación de 7-oxanorbornanonas.<sup>29</sup>

<sup>25</sup> a) C. Le Drian, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1703-1720.

b) C. Le Drian, J. P. Vionnet, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 161-168.

<sup>26</sup> a) K. A. Black, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5341-5348.

b) P.-A. Carrupt, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1008-1028.

c) O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4565-4578.

d) O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, I. Pita-Romero, J. Plumet, A. Viso. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8199-8206.

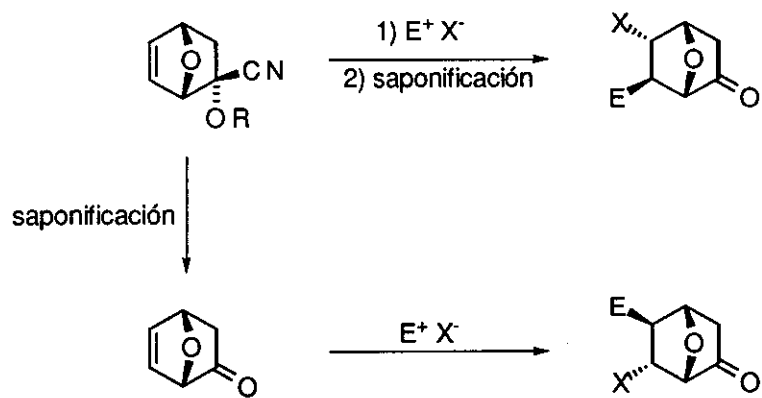
<sup>27</sup> F. Emery, P. Vogel. *Synlett* **1995**, 420-422.

<sup>28</sup> M. Koreeda, K.-Y. Jung, J. Ichita. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1989**, 2129-2130.

<sup>29</sup> a) A. Warm, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5348-5353.

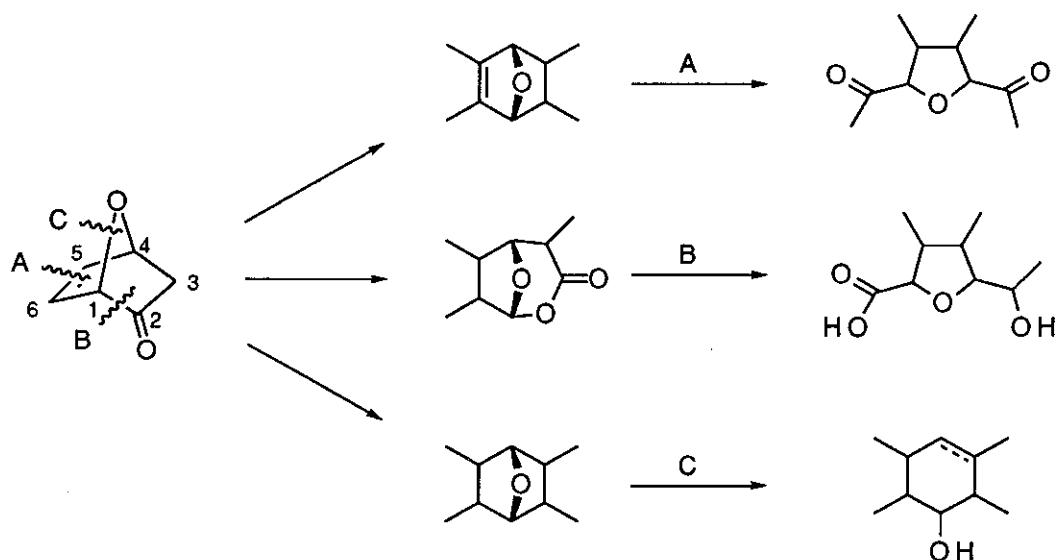
b) Y. Auberson, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 278-286.



**Esquema 1.6**

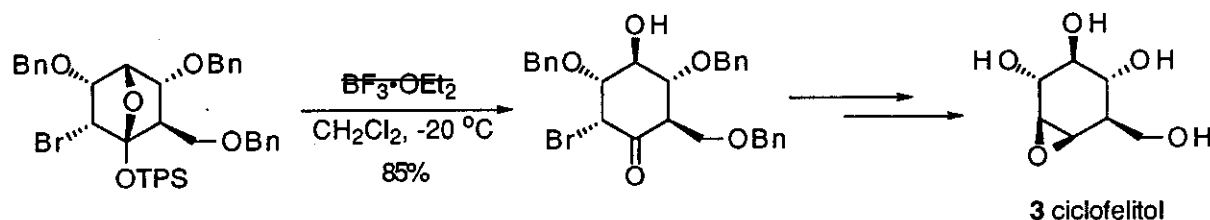
## 2. - APERTURAS DEL PUENTE OXIGENADO EN SISTEMAS OXABICICLICOS.

Una vez completada la funcionalización de un compuesto 7-oxanorbornénico, existen tres modificaciones posibles de la estructura bicíclica (Esquema 1.7). La primera (A) consiste en la ruptura por ozonólisis del doble enlace C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> (o bien del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> después de formar un enol éter), lo que conduce a un derivado tetrahidrofuránico, que también puede obtenerse por oxidación de Baeyer-Villiger de una 7-oxanorbomanona e hidrólisis de la lactona resultante (B). Estos métodos se han utilizado en la síntesis de monosacáridos, nucleósidos y análogos.<sup>18</sup> Sin embargo, el proceso más utilizado consiste en la ruptura de un enlace C-O puente (C), que da lugar, según los casos, a ciclohexanoles o ciclohexenoles. Por tanto, esta transformación puede constituir el paso clave en las rutas que acceden a ciclitoles y derivados a partir de 7-oxanorbornenos.



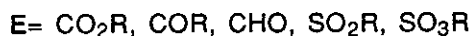
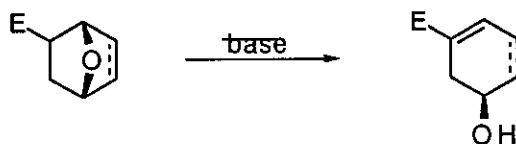
Esquema 1.7

Son varias las posibilidades que permiten llevar a cabo la apertura del puente oxigenado. En primer lugar, la hidrólisis del mismo cuando existe un grupo funcional adecuado en C<sub>1</sub> conduce a hidroxiciclohexanonas.<sup>14,30</sup> Un ejemplo de este tipo de apertura es el realizado por R. H. Schlessinger en su síntesis del ciclofelitol **3**<sup>30c</sup> (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

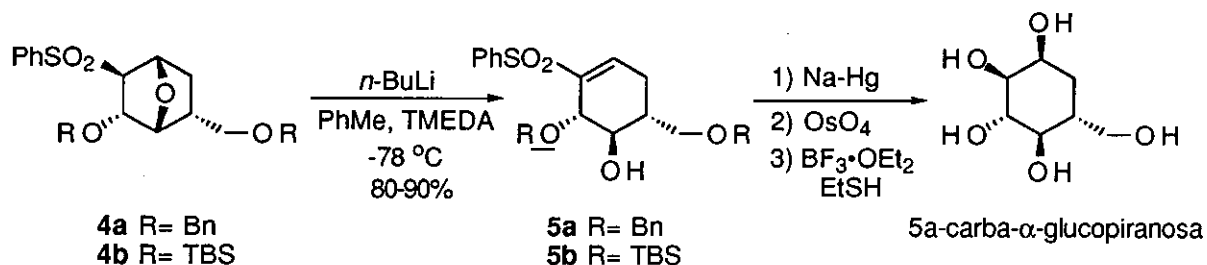
Un procedimiento ampliamente utilizado cuando existe un grupo funcional electroattractor en C<sub>2</sub> es la desprotonación en posición  $\alpha$  al mismo por tratamiento con base provocando así la  $\beta$ -eliminación del oxígeno puente (Esquema 1.9). Esta isomerización a los correspondientes ciclohexenoles o ciclohexadienoles se ha llevado a cabo utilizando distintos tipos de grupos electroattractores: ésteres,<sup>19a,28,31</sup> cetonas,<sup>32</sup> aldehídos,<sup>33</sup> sulfonas<sup>34</sup> o sultonas.<sup>35</sup>



Esquema 1.9

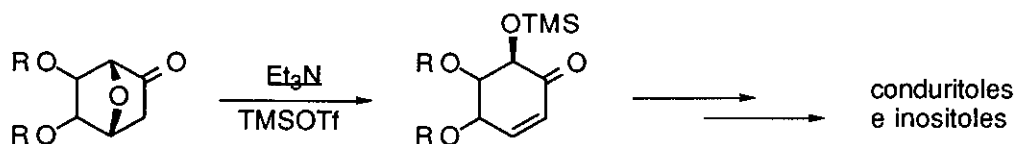
- <sup>30</sup> a) S. Hanessian, P. Beaulieu, D. Dubé. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5071-5074.  
 b) C.-K. Sha, C.-Y. Shen, R.-S. Lee, S.-R. Lee, S.-L. Wang. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1283-1286.  
 c) R. H. Schlessinger, C. P. Bergstrom. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 16-17.
- <sup>31</sup> a) M. M. Campbell, A. D. Kaye, M. Sainsbury, R. Yavarzadeh. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2461-2470.  
 b) T. Takahashi, A. Iyobe, Y. Arai, T. Koizumi. *Synthesis* **1989**, 189-191.  
 c) J. Leroy, N. Fisher, C. Wakselman. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1990**, 1281-1287.  
 d) W. Yang, M. Koreeda. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3836-3839.  
 e) A. Padwa, V. P. Sandanayaka, E. A. Curtis. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2667-2668.
- <sup>32</sup> a) L. A. Van Royen, R. Mijngheer, P. J. De Clercq. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3145-3148.  
 b) E. A. Curtis, V. P. Sandanayaka, A. Padwa. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1989-1992.
- <sup>33</sup> J. Gustafsson, O. Sterner. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3994-3997.
- <sup>34</sup> A. J. Guildford, R. W. Turner. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1983**, 466-467.
- <sup>35</sup> P. Metz, E. Cramer. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6371-6374.

En nuestro grupo de trabajo empleamos esta metodología en las sulfonas 7-oxanorbornánicas **4**, en las cuales la ruptura del enlace C-O puente tuvo lugar de forma regioselectiva debido a la mayor tensión del mismo con respecto al otro sustituyente oxigenado que flanqueaba a la sulfona<sup>36</sup> (Esquema 1.10). Las hidroxiciclohexenil sulfonas **5** así obtenidas se utilizaron en la síntesis total de la 5a-carba- $\alpha$ -glucopiranososa, por medio de su desulfonilación, seguido de la dihidroxilación estereoselectiva del doble enlace y desprotección.



**Esquema 1.10**

Este mismo concepto de desprotonación se observa también en la apertura de 7-oxanorbornanonas desarrollada por P. Vogel.<sup>12</sup> Utilizando una base débil ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) y TMSOTf como activador del proceso por formación del correspondiente trimetilsilil éter se llegó a ciclohexenonas precursoras de conduritoles e inositoles<sup>12,37</sup> (Esquema 1.11).



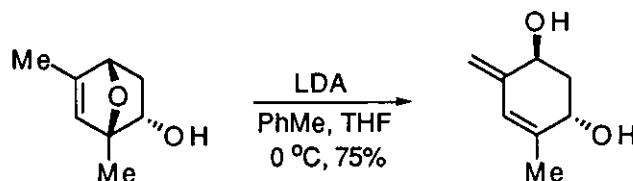
**Esquema 1.11**

Otra apertura en medio básico que hemos desarrollado recientemente en nuestro grupo de trabajo aprovechó la acidez de un metilo vinflico en un 7-oxanorbornenol, que al ser tratado con

<sup>36</sup> J. L. Aceña, O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1945-1946.

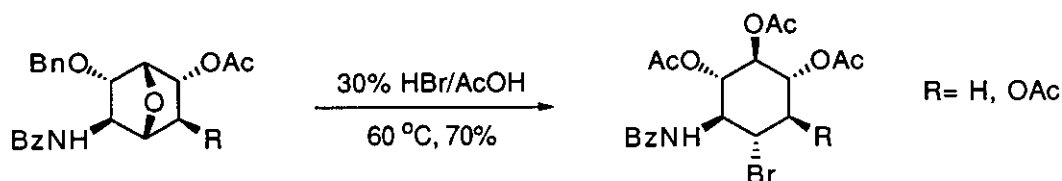
<sup>37</sup> O. Arjona, A. de Dios, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7309-7312.

LDA se isomerizó a un metilenciclohexendiol<sup>38</sup> (Esquema 1.12). Un caso similar de desprotonación alílica ha sido observado con posterioridad por M. Lautens.<sup>39</sup>



Esquema 1.12

La ruptura del enlace C-O puente se puede lograr también por la acción de ácidos próticos o de Lewis.<sup>40</sup> No obstante, la regioselectividad del proceso no suele ser elevada excepto en los casos en que un grupo vecino puede actuar como nucleófilo de forma intramolecular, o bien si la entrada de un nucleófilo externo está favorecida por factores estéricos<sup>41</sup> (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

Cuando en posición contigua al puente existe un halógeno, la eliminación reductora del mismo puede promover la apertura. Entre otros, existen ejemplos de esta metodología realizados por M. E. Jung<sup>42</sup> y J. S. Yadav<sup>43</sup> en estudios sintéticos de avermectinas y del taxol, respectivamente (Esquema 1.14).

<sup>38</sup> O. Arjona, S. Conde, J. Plumet, A. Viso. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6157-6158.

<sup>39</sup> M. Lautens, S. Ma. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727-1730.

<sup>40</sup> a) Y. Guindon, M. Therien, Y. Girard, C. Yoakim. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1680-1686.

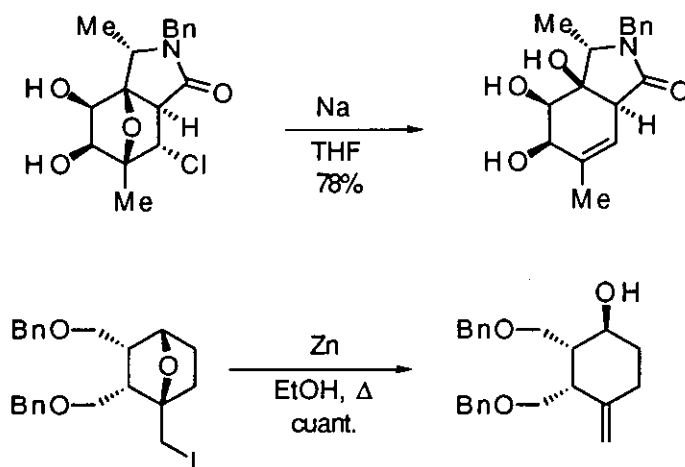
b) M. Koreeda, K.-Y. Jung, M. Hirota. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7413-7414.

c) L. M. Harwood, B. Jackson, K. Prout, F. J. Witt. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1885-1888.

<sup>41</sup> E. Reynard, J.-L. Reymond, P. Vogel. *Synlett* **1991**, 469-471.

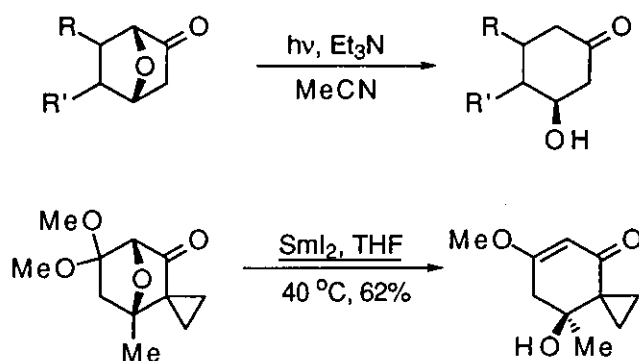
<sup>42</sup> M. E. Jung, L. J. Street. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8327-8329.

<sup>43</sup> J. S. Yadav, R. Ravishankar, S. Lakshman. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3617-3620; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3621-3624.



Esquema 1.14

Otros procesos descritos transcurren en condiciones radicálicas, por vía fotoquímica<sup>44</sup> o bien por reacción con un iniciador de radicales ( $\text{SmI}_2$ <sup>31e,45</sup> o  $\text{Li}/\text{NH}_3$ <sup>39</sup>) (Esquema 1.15).



Esquema 1.15

Finalmente, la apertura del puente oxigenado se puede conseguir a través de la adición  $\text{S}_{\text{N}}2'$  de nucleófilos al doble enlace en 7-oxanorbornenos.<sup>46</sup> Este planteamiento tiene la ventaja añadida de que permite la formación de un nuevo enlace C-C en el proceso de apertura. Así, en nuestro grupo de trabajo se describió la adición de reactivos organolíticos al doble enlace en 7-

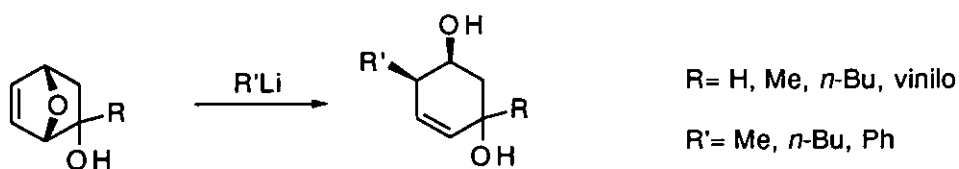
<sup>44</sup> a) J. Cossy, P. Aclinou, V. Bellosta, N. Furet, J. Baranne-Lafont, D. Sparfel, C. Souchaud. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1315-1316.

b) J. Cossy, J.-L. Ranaivosata, V. Bellosta, J. Ancerewicz, R. Ferritto, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8351-8359.

<sup>45</sup> J. De Schrijver, P. J. De Clercq. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4369-4372.

<sup>46</sup> S. Woo, B. A. Keay. *Synthesis* **1996**, 669-686.

oxanorbornenos *endo* o *exo* de forma regio- y estereoselectiva<sup>47</sup> (Esquema 1.16). Sin embargo, sólo fue posible obtener de forma selectiva uno de los dos regioisómeros posibles, puesto que se llegó a mezclas de ambos cuando el grupo hidroxilo no se encontraba libre y directamente unido al biciclo.



**Esquema 1.16**

Una estrategia similar es la desarrollada por el grupo de M. Lautens, utilizando organolíticos, organocupratos o DIBAL-H sobre sistemas oxabíclicos [2.2.1] y [3.2.1].<sup>48</sup> En los antecedentes del capítulo IV de esta Memoria se recogen algunas aplicaciones prácticas de estas aperturas. No obstante, en ocasiones aparecen los mismos problemas de falta de regioselectividad cuando se emplean sustratos no simétricos.

Esta limitación se pudo solventar introduciendo un grupo fenilsulfonilo en las posiciones C<sub>5</sub> ó C<sub>6</sub> del sistema 7-oxanorbornénico. El carácter aceptor de Michael de la vinil sulfona así creada hizo posible la obtención a voluntad de los dos regioisómeros según la posición de la sulfona<sup>49</sup> (Esquema 1.17). De esta forma, se han podido adicionar con total regio- y estereoselectividad nucleófilos carbonados con hibridación  $sp^3$ ,  $sp^2$  y  $sp$ , además de restos aromáticos y heteroaromáticos. Otra posibilidad es la adición de hidruro por reacción con

<sup>47</sup> a) O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, E. García, A. Martín-Domenech, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6437-6440.

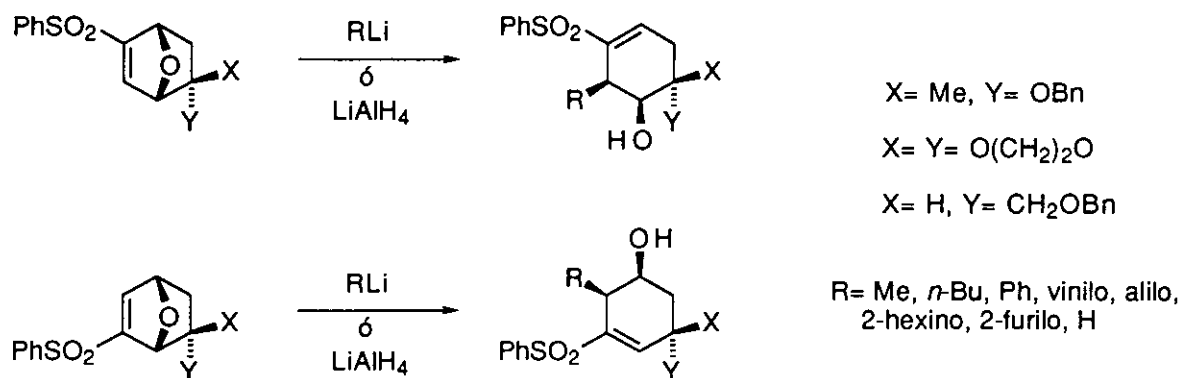
b) O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, A. Martín-Domenech, J. Plumet. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8187-8198.

<sup>48</sup> M. Lautens. *Synlett* **1993**, 177-185.

<sup>49</sup> a) O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, A. Mallo, J. Plumet, A. Viso. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1475-1478.

b) O. Arjona, A. de Dios, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3906-3916.

$\text{LiAlH}_4$ . Estas metodologías fueron también aplicadas a sistemas derivados de 8-oxabicyclo-[3.2.1]octeno.<sup>49b,50</sup>



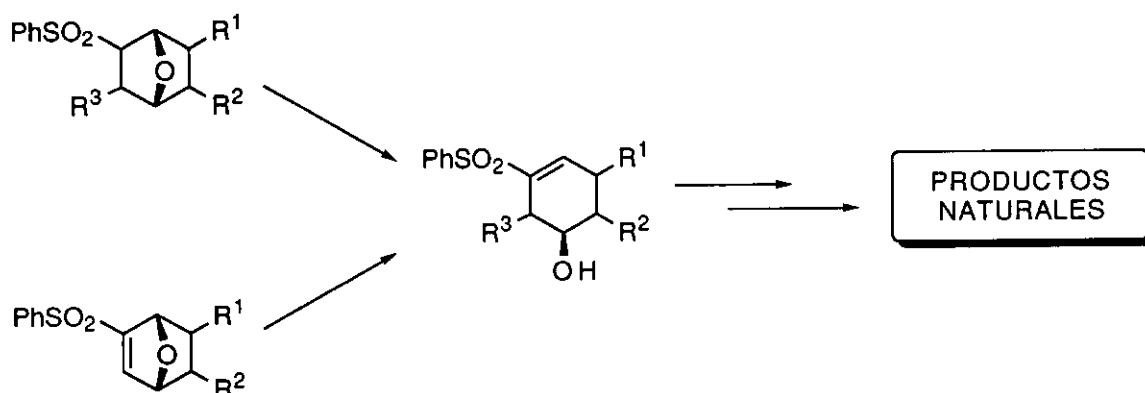
Esquema 1.17

<sup>50</sup> O. Arjona, A. de Dios, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7451-7454.



### 3. - OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

El objetivo común en cada uno de los capítulos de que consta esta Memoria es el aprovechamiento de algunas de las metodologías desarrolladas por nuestro grupo de trabajo en los últimos años y que han quedado reflejadas en esta introducción, con el fin de sintetizar productos naturales y análogos, principalmente diferentes tipos de ciclitoles y derivados. En concreto, los dos procedimientos que se han empleado son la desprotonación en  $\alpha$  de sulfonas 7-oxanorbornánicas y la adición de organolíticos a sulfonas 7-oxanorbornánicas (Esquema 1.18). En ambos casos, la presencia de una funcionalidad vinil sulfona en los productos de apertura aumenta el potencial sintético de estos compuestos, dada la versatilidad de este grupo funcional.<sup>51</sup>



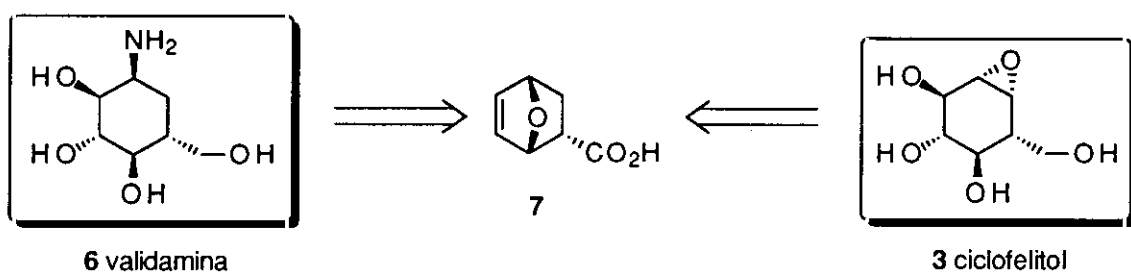
Esquema 1.18

Las nuevas rutas sintéticas que se describen en cada capítulo son las que a continuación se enumeran:

<sup>51</sup> a) N. S. Simpkins. "Sulphones in Organic Synthesis". Pergamon Press, Oxford, 1993.  
 b) "The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides". S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling, Eds. John Wiley and Sons, New York, 1988.  
 c) P. L. Fuchs, T. F. Braish. *Chem. Rev.* 1986, 86, 903-917.  
 d) S. Cossu, O. De Lucchi, D. Fabbri, G. Licini, L. Pasquato. *Org. Prep. Proced. Int.* 1991, 23, 571-592.

## - CAPITULO II:

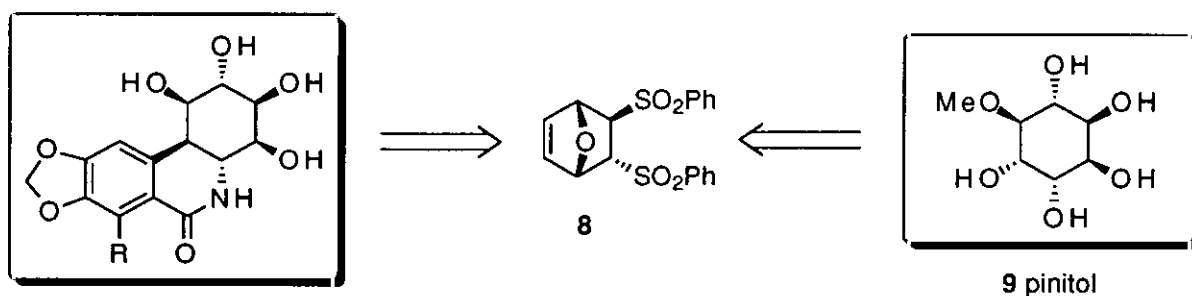
Síntesis de derivados de carba-azúcares, como continuación de la ruta que condujo a la 5a-carba- $\alpha$ -glucopiranososa.<sup>36</sup> Se describe el acceso a la validamina **6**, el ciclofelitol **3** y a varios isómeros no naturales de estos compuestos a partir del ácido **7**, cicloaducto *endo* del furano y el ácido acrílico (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

## - CAPITULO III:

Aproximación sintética a la pancratistatina **1** y la 7-desoxipancratistatina **2** desde la disulfona **8**, cicloaducto del furano y el *trans*-1,2-bis-(fenilsulfonil)-etileno (Esquema 1.20). Otras rutas que parten de **8** llegan a inositolos y derivados como el pinitol **9**.



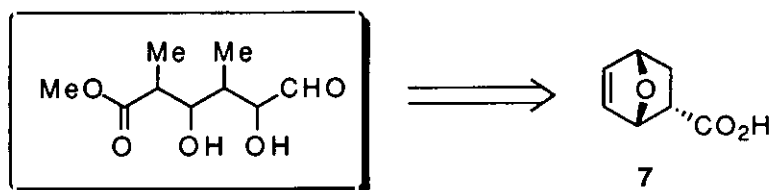
- 1** R= OH pancratistatina  
**2** R= H 7-desoxipancratistatina

Esquema 1.20

---

- CAPITULO IV:

Obtención de cadenas cortas de polipropionatos, partiendo nuevamente del ácido 7 (Esquema 1.21). A diferencia de los objetivos anteriores, los derivados ciclohexénicos que resultan de abrir el puente oxigenado son transformados en compuestos de cadena abierta.



Esquema 1.21



## CAPITULO II

### SINTESIS TOTALES DE LA VALIDAMINA Y EL CICLOFELITOL

1. - Antecedentes.	
1.1. - Carba-azúcares y derivados.	22
1.2. - Síntesis previas de la validamina.	25
1.3. - Síntesis previas del ciclofelitol.	29
2. - Plan de síntesis.	32
3. - Resultados.	
3.1. - Epoxidación nucleófila de ciclohexenil sulfonas.	35
3.2. - Síntesis de la validamina y sus tres diastereoisómeros en C <sub>1</sub> y C <sub>2</sub> .	40
3.3. - Intentos de isomerización del doble enlace en β'-alcoxíciclohexenil sulfonas.	47
3.4. - Síntesis del ciclofelitol y el (1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-ciclofelitol.	51
4. - Conclusiones.	56

## 1. - ANTECEDENTES.

### 1.1. - Carba-azúcares y derivados.

Los carba-azúcares son compuestos cuya estructura deriva de sustituir el átomo de oxígeno endocíclico de un monosacárido por un grupo metileno (Figura 2.1). En un principio recibieron el nombre de pseudo-azúcares dada esta similitud estructural,<sup>52</sup> y precisamente debido a ella en muchos casos son aceptados por enzimas u otros sistemas biológicos en lugar de un verdadero azúcar, pudiendo así inhibir el crecimiento de células patógenas. También hay estudios sobre la posibilidad de usarlos como edulcorantes artificiales o en el tratamiento de la diabetes.<sup>4</sup>

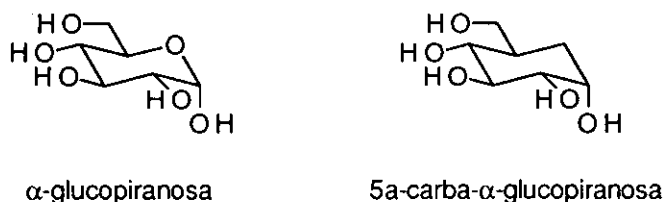


Figura 2.1

El único de los carba-azúcares sencillos que se ha aislado de fuentes naturales es la 5a-carba- $\alpha$ -D-galactopiranososa, aunque casi todos son accesibles por medio de diversas metodologías. Con diferencia, la mayor parte de estas rutas han sido realizadas por el grupo de S. Ogawa, utilizando para ello precursores derivados del 7-oxanorborneno.<sup>4</sup> No obstante, son numerosos los grupos de investigación que han elegido los carba-azúcares como objetivos sintéticos.<sup>11a,53</sup>

<sup>52</sup> G. E. McCasland, S. Furuta, L. J. Durham. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516-1521.

<sup>53</sup> a) T. K. M. Shing, Y. Tang. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4571-4578.

b) S. V. Ley, L. L. Yeung. *Synlett* **1992**, 291-292.

c) S. Cai, M. R. Stroud, S. Hakomori, T. Toyokuni. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6693-6696.

d) H. Redlich, W. Sudau, A. K. Szardenings, R. Vollerthun. *Carbohydr. Res.* **1992**, *226*, 57-78.

De entre los derivados de los carba-azúcares destacan los que aparecen sustituidos por un grupo amino en la posición C<sub>1</sub>, ya que se encuentran formando parte de varios antibióticos naturales como las validamicinas y la acarbosa (Figura 2.2). La validamicina A es el componente más activo del complejo antibiótico de las validamicinas, aislado de cultivos de la levadura *Streptomyces hygroscopicus* var. *limoneus*,<sup>54</sup> y que ha sido utilizado para proteger cultivos de arroz al inhibir la acción de algunas enfermedades bacterianas.<sup>55</sup> En su estructura se unen una molécula de validamina **6** y otra de valienamina **10** por medio de un átomo de nitrógeno común, junto a una molécula de  $\beta$ -glucosa. El resto de aminocarba-azúcares presentes en otras validamicinas son la valiolumina **11** y la hidroxivalidamina **12**.

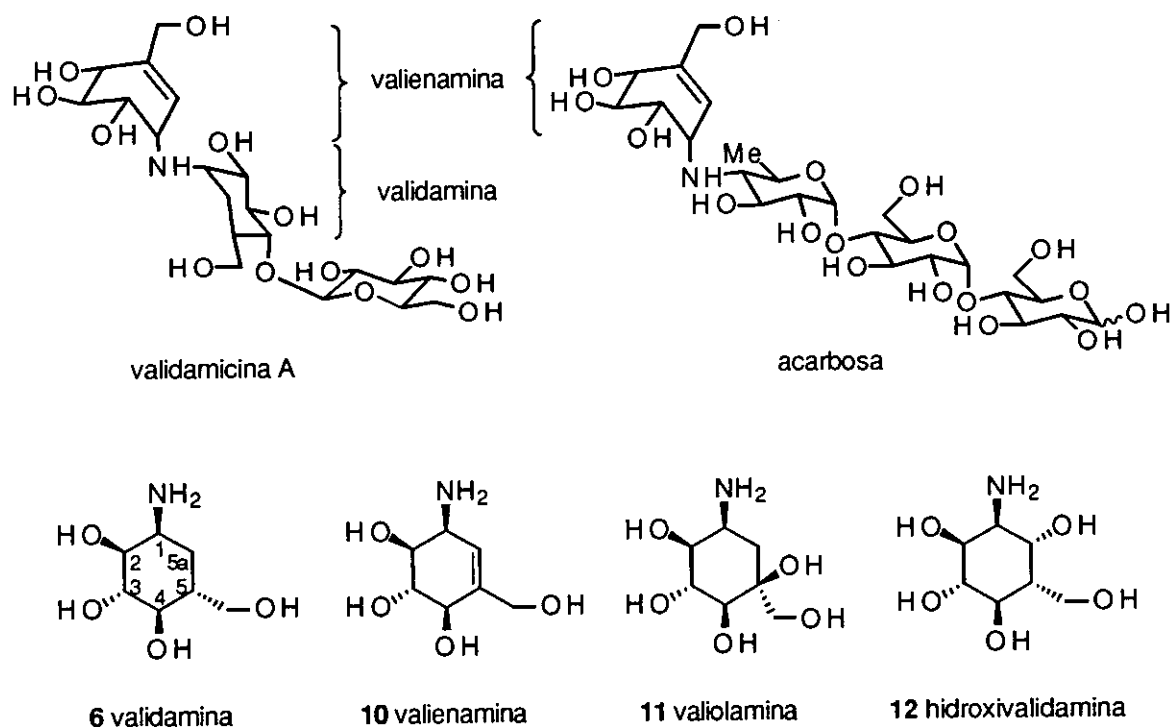


Figura 2.2

e) L. Pingli, M. Vandewalle. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7061-7074.

f) D. A. Entwistle, T. Hudlicky. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2591-2594.

g) H. A. J. Carless, S. S. Malik. *J. Chem. Soc.: Chem. Commun.* **1995**, 2447-2448.

<sup>54</sup> a) T. Iwasa, H. Yamamoto, M. Shibata. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 595-602.

b) T. Suami, S. Ogawa, N. Chida. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 98-99.

<sup>55</sup> N. Asano, T. Yamaguchi, Y. Kameda, K. Matsui. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 526-532.

Los aminocarpa-azúcares se han aislado por degradación química de las validamicinas o bien directamente de cultivos bacterianos.<sup>56</sup> Por sí solos poseen propiedades inhibitoras de  $\alpha$ -glucosidasas, sacarasa y maltasa.<sup>57</sup> Poco después de su aislamiento se iniciaron los intentos de obtener aminocarpa-azúcares y análogos por vía sintética, y la atención prestada a este tópico ha aumentado considerablemente en los últimos años.<sup>58</sup> Asimismo se han descrito varias síntesis totales de validamicinas.<sup>58d,59</sup>

No obstante, el derivado más importante de los carba-azúcares sin duda es el ciclofelitol **3**, compuesto aislado del musgo *Phellinus sp.*<sup>60</sup> (Figura 2.3). Estructuralmente es un anhidrocarba-azúcar y, posiblemente, la presencia y disposición del fragmento epóxido<sup>61</sup> es la causa de su potente actividad inhibitora de la  $\beta$ -glucosidasa ( $IC_{50}$  = 0.8  $\mu$ g/ml). De manera análoga a otros destacados inhibidores de glicosidasas del tipo de los aza-azúcares, entre las aplicaciones terapéuticas del ciclofelitol se incluye su posible uso contra el virus VIH. Por otra parte, su diastereoisómero no natural (1*R*,6*S*)-ciclofelitol **13**, aunque en menor medida, es inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa ( $IC_{50}$  = 10  $\mu$ g/ml).<sup>62</sup>

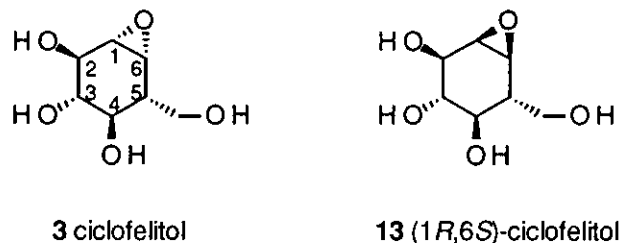


Figura 2.3

<sup>56</sup> S. Horii, T. Iwasa, E. Mizuta, Y. Kameda. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 59-63.

<sup>57</sup> a) Y. Kameda, N. Asano, M. Yoshikawa, M. Takeuchi, T. Yamaguchi, K. Matsui, S. Horii, H. Fukase. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1301-1307.

b) M. Takeuchi, N. Takai, N. Asano, Y. Kameda, K. Matsui. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1970-1972.

<sup>58</sup> a) H. Paulsen, F. R. Heiker. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 904-905.

b) R. R. Schmidt, A. Köhn. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 482-483.

c) S. Knapp, A. B. J. Naughton, T. G. M. Dhar. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1025-1028.

d) H. Fukase, S. Horii. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3651-3658.

e) T. K. Park, S. J. Danishefsky. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2667-2670.

f) T. K. M. Shing, L. H. Wan. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1643-1645.

<sup>59</sup> a) S. Ogawa, T. Nose, T. Ogawa, T. Toyokuni, Y. Iwasawa, T. Suami. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1985**, 2369-2374.

b) Y. Miyamoto, S. Ogawa. *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 299-301.

<sup>60</sup> S. Atsumi, K. Umezawa, H. Iinuma, H. Naganawa, H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Takeuchi. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49-53.

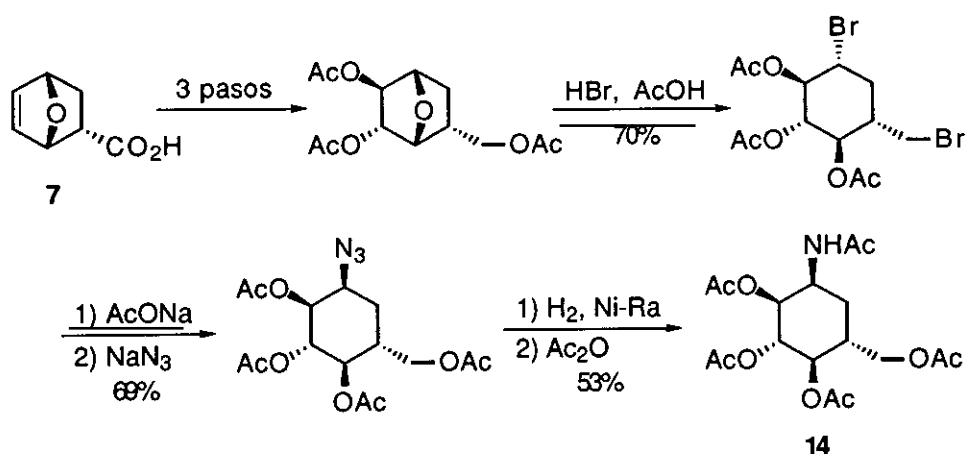
<sup>61</sup> P. Lalégerie, G. Legler, J. M. Yon. *Biochimie* **1982**, *64*, 977-1000.

<sup>62</sup> K. Tatsuta, Y. Niwata, K. Umezawa, K. Toshima, M. Nakata. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 456-458.



## 1.2. - Síntesis previas de la validamina.

La validamina (en su forma peracetilada **14**) ha sido sintetizada por S. Ogawa en cuatro ocasiones,<sup>63</sup> todas ellas a partir del ácido **7**. La más efectiva implicó la apertura del puente oxigenado en medio ácido, y la posterior sustitución del bromo primario por un grupo acetato y del secundario por un grupo azido<sup>63c</sup> (Esquema 2.1). Mediante un procedimiento parecido también se ha descrito la síntesis de la 1-epivalidamina.<sup>64</sup>



Esquema 2.1

Aunque en un principio estas síntesis se realizaron en forma racémica, los mismos autores llevaron a cabo la resolución óptica del ácido **7** por reacción del mismo con (+) ó (-)- $\alpha$ -metilbencilamina y separación cristalográfica de la mezcla resultante de sales diastereoméricas,<sup>22b</sup> lo que permitió la síntesis de la validamina en forma enantioméricamente pura así como de muchos miembros más de la familia de los carba-azúcares.

<sup>63</sup> a) T. Suami, S. Ogawa, K. Nakamoto, I. Kasahara. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 240-244.

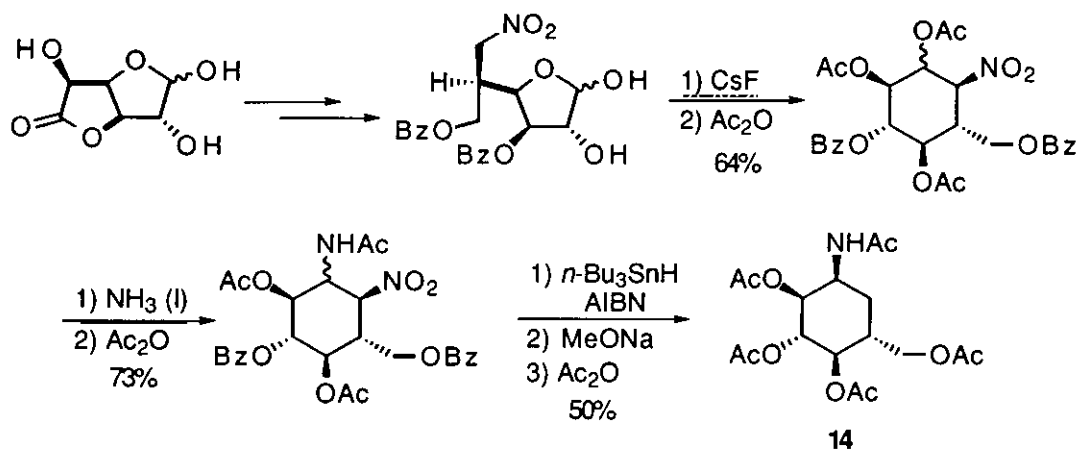
b) S. Ogawa, I. Kasahara, T. Suami. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 118-123.

c) S. Ogawa, K. Nakamoto, M. Takahara, Y. Tanno, N. Chida, T. Suami. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1174-1176.

d) S. Ogawa, M. Suzuki, T. Tonegawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1824-1826.

<sup>64</sup> S. Ogawa, M. Oya, T. Toyokuni, N. Chida, T. Suami. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1441-1445.

Otras síntesis de la validamina han sido descritas por I. Kitagawa utilizando carbohidratos como productos de partida.<sup>65</sup> La más reciente y eficaz utilizó como precursor un derivado de nitrofuranosa, obtenido a partir de D-glucuronolactona, siendo el paso clave la transformación de aquél en un nitrociclitol por reacción con CsF (Esquema 2.2). La sustitución de un grupo acetoxi con amoníaco y posterior eliminación del grupo nitro condujo a la validamina peracetilada **14**.<sup>65b,c</sup>



Esquema 2.2

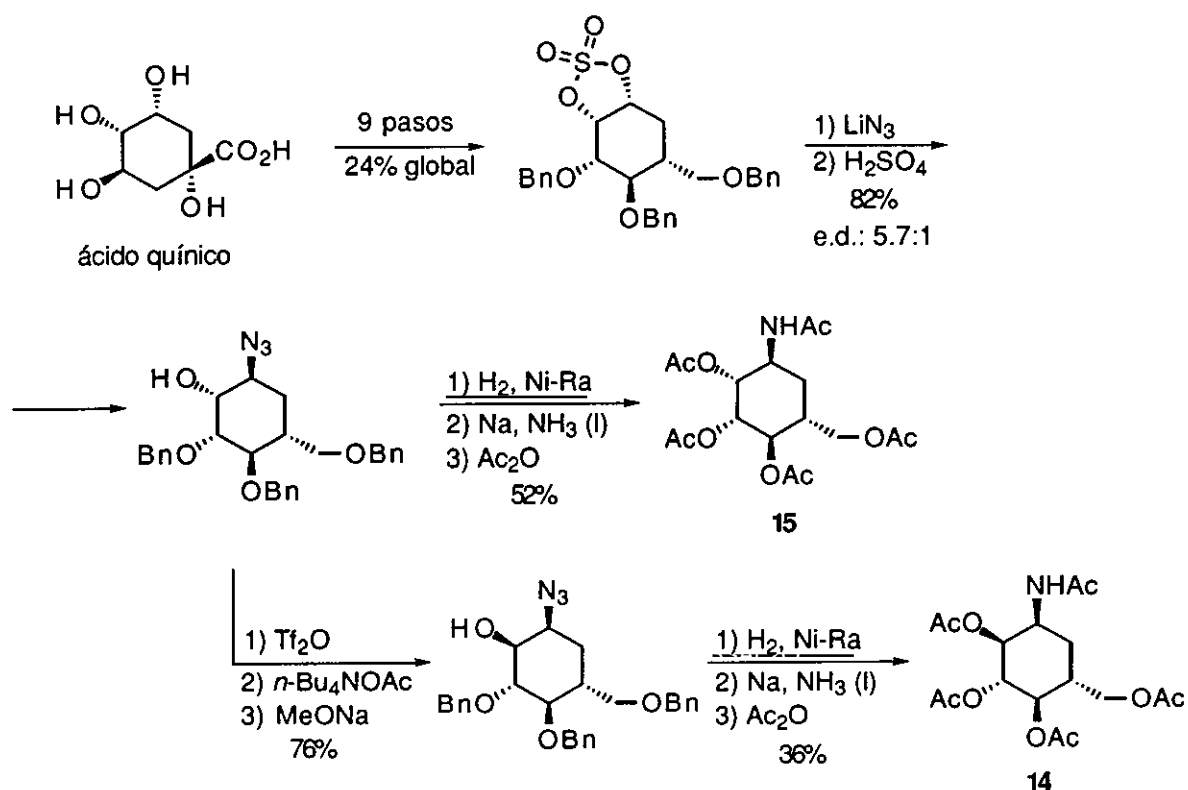
Con posterioridad a la realización de nuestra propia síntesis, T. K. M. Shing describió el acceso a la validamina y la 2-epivalidamina a partir del ácido quínico<sup>66</sup> (Esquema 2.3). La introducción de un grupo azido se llevó a cabo por sustitución en un sulfato cíclico, obteniéndose un precursor de la 2-epivalidamina. Para llegar al producto natural se hizo necesaria además la inversión de configuración del grupo hidroxilo en C<sub>2</sub>.

<sup>65</sup> a) M. Yoshikawa, B. C. Cha, Y. Okaichi, Y. Takinami, Y. Yokokawa, I. Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 4236-4239.

b) M. Yoshikawa, N. Murakami, Y. Inoue, Y. Kuroda, I. Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1197-1199.

c) M. Yoshikawa, N. Murakami, Y. Yokokawa, Y. Inoue, Y. Kuroda, I. Kitagawa. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9619-9628.

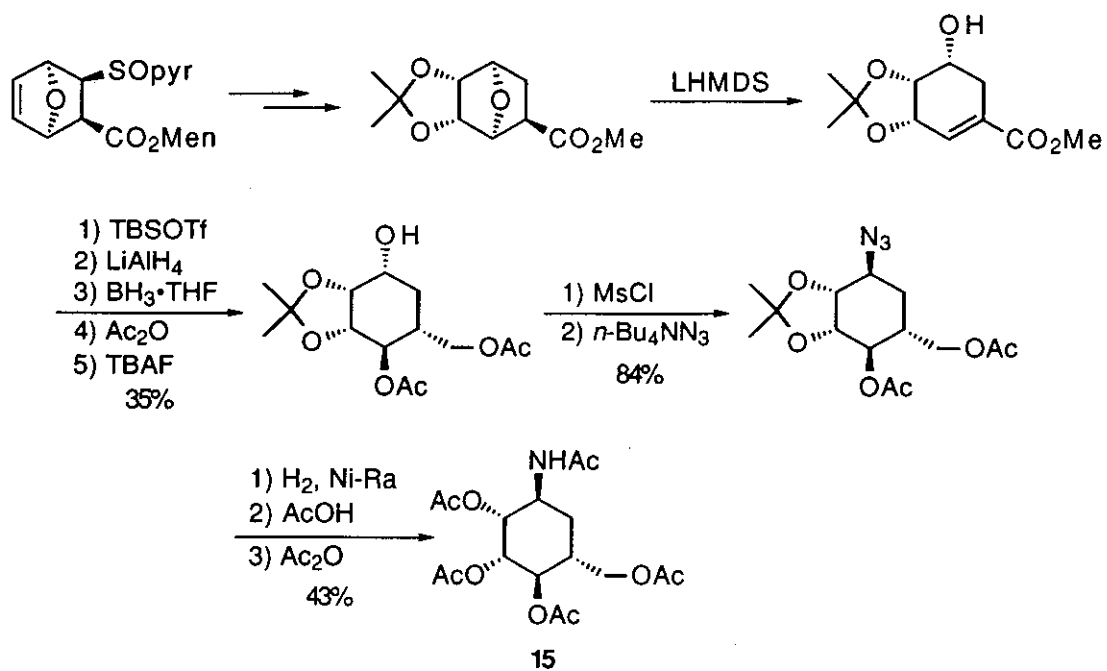
<sup>66</sup> T. K. M. Shing, V. W.-F. Tai. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5332-5334.



Esquema 2.3

Por último, es de destacar la síntesis de la 2-epivalidamina realizada por T. Koizumi a partir de 7-oxanorborenos ópticamente puros, preparados mediante una cicloadición Diels-Alder asimétrica.<sup>67</sup> La apertura del puente oxigenado se llevó a cabo por desprotonación en posición  $\alpha$  a un grupo éster, y a continuación se introdujeron el resto de grupos funcionales por hidroboración y por sustitución de un mesilato con azida (Esquema 2.4).

<sup>67</sup> T. Takahashi, H. Kotsubo, A. Iyobe, T. Namiki, T. Koizumi. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* 1990, 3065-3072.

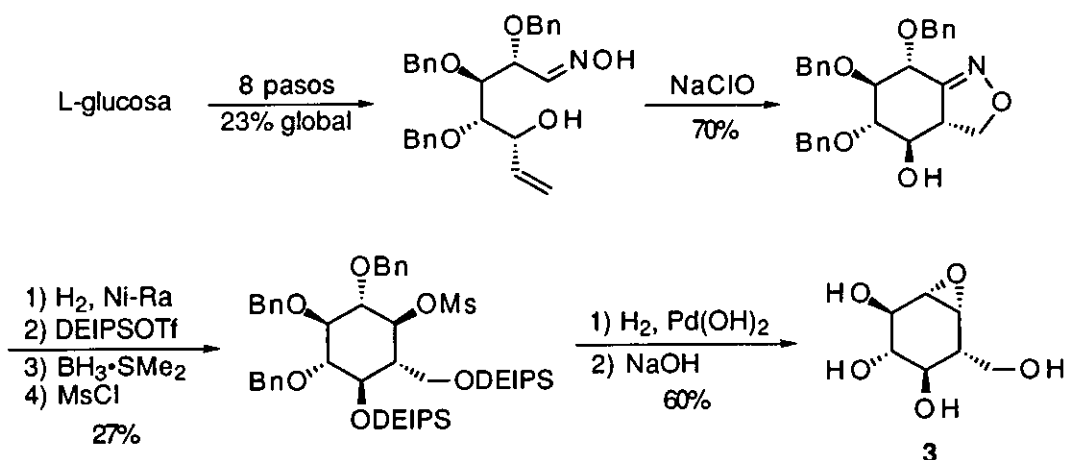


Esquema 2.4

### 1.3. - Síntesis previas del ciclofelitol.

El interés alcanzado por el ciclofelitol desde su aislamiento queda reflejado en el elevado número de síntesis descritas en la bibliografía. Para la construcción del anillo oxiránico se han utilizado dos procedimientos: una sustitución nucleófila intramolecular ( $S_Ni$ ) o bien la epoxidación de una olefina. Sólo la segunda opción permite el acceso tanto al producto natural como al (1*R*,6*S*)-ciclofelitol sin modificar sustancialmente la ruta.

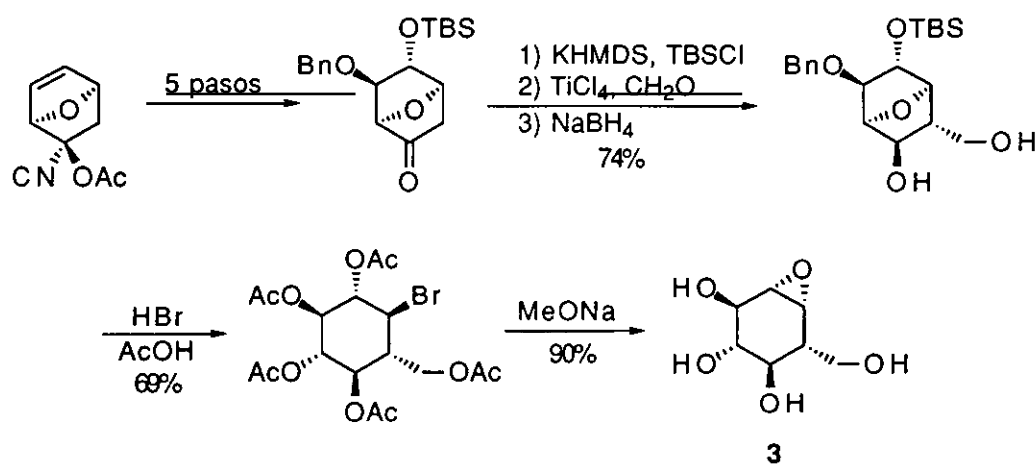
Entre las secuencias que utilizan un proceso  $S_Ni$  destaca la primera síntesis del ciclofelitol, debida a K. Tatsuta, quien construyó el esqueleto de ciclohexano por medio de la cicloadición intramolecular de un óxido de nitrilo derivado de L-glucosa<sup>68</sup> (Esquema 2.5). Los mismos autores lograron también la primera síntesis del (1*R*,6*S*)-ciclofelitol reproduciendo básicamente el mismo plan a partir de D-galactosa.<sup>62</sup>



Esquema 2.5

<sup>68</sup> K. Tatsuta, Y. Niwata, K. Umezawa, K. Toshima, M. Nakata. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1171-1172; *Carbohydr. Res.* 1991, 222, 189-203.

Otras síntesis enantioselectivas que utilizaron la misma estrategia fueron desarrolladas por S. Ozaki<sup>69</sup> y B. Fraser-Reid<sup>70</sup> a partir de L-quebrachitol y D-glucosa, respectivamente. Otros autores como R. H. Schlessinger<sup>30c</sup> y P. Vogel<sup>71</sup> han logrado el acceso al ciclofelitol utilizando 7-oxanorbornos como precursores. La síntesis de R. H. Schlessinger se ha mencionado en el capítulo anterior. Igualmente cabe destacar la de P. Vogel por su brevedad, siendo el paso clave la apertura selectiva del puente oxigenado en medio ácido (Esquema 2.6). Aunque la secuencia se describió en forma racémica, su vertiente homoquiral sería posible dada la fácil resolución óptica del material de partida.<sup>22a</sup>



Esquema 2.6

Por su parte, en las síntesis que emplean la epoxidación de un doble enlace con *m*-CPBA, la estereoselectividad del proceso depende de los grupos protectores de los sustituyentes oxigenados (Tabla 2.1). La obtención selectiva del (1*R*,6*S*)-ciclofelitol tiene lugar cuando se mantiene libre el hidroxilo alílico debido al efecto director del mismo.<sup>72</sup> Para llegar al isómero natural, los mejores resultados se lograron protegiendo este hidroxilo con un grupo voluminoso a la vez que se dejaron libres los demás. Las síntesis que utilizaron este

<sup>69</sup> T. Akiyama, M. Ohnari, H. Shima, S. Ozaki. *Synlett* **1991**, 66, 831-832.

<sup>70</sup> R. E. McDevitt, B. Fraser-Reid. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3250-3252.

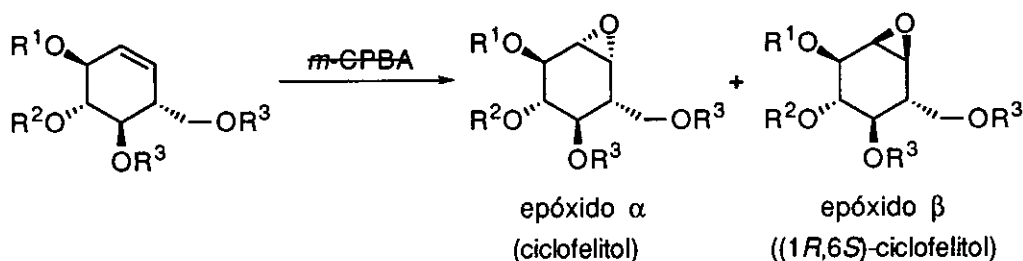
<sup>71</sup> V. Moritz, P. Vogel. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5243-5244.

<sup>72</sup> a) H. B. Henbest, R. A. L. Wilson. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958-1965.

b) P. Kocovsky. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. I* **1994**, 1759-1763.

procedimiento fueron las de T. K. M. Shing,<sup>73</sup> K. Sato<sup>74</sup> y M. E. Jung,<sup>75</sup> partiendo del ácido quínico, D-glucosa y D-manosa, respectivamente. Sin llegar a realizar la epoxidación, también se ha descrito el acceso al tetra-acetil derivado de la olefina de partida en forma racémica.<sup>76</sup>

**Tabla 2.1. Obtención del ciclofelitol mediante epoxidación.**



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	proporción α/β	ref.
H	Bn	Bn	6:94	73
Bz	Bn	Bn	30:70	73,75
TBS	Bn	Bn	61:39	73
TBS	Bz	Ac	78:22	74
TBS	H	H	100:0	74

Por último, es de destacar que, previamente al aislamiento del ciclofelitol, S. Ogawa había preparado derivados tanto del ciclofelitol como del (1R,6S)-ciclofelitol como intermedios sintéticos en su ruta hacia la valienamina.<sup>77</sup>

<sup>73</sup> T. M. K. Shing, V. W.-F. Tai. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1993**, 995-997; *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1994**, 2017-2025.

<sup>74</sup> K. Sato, M. Bokura, H. Moriyama, T. Igarashi. *Chem. Lett.* **1994**, 37-40.

<sup>75</sup> M. E. Jung, S. W. T. Choe. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3280-3281.

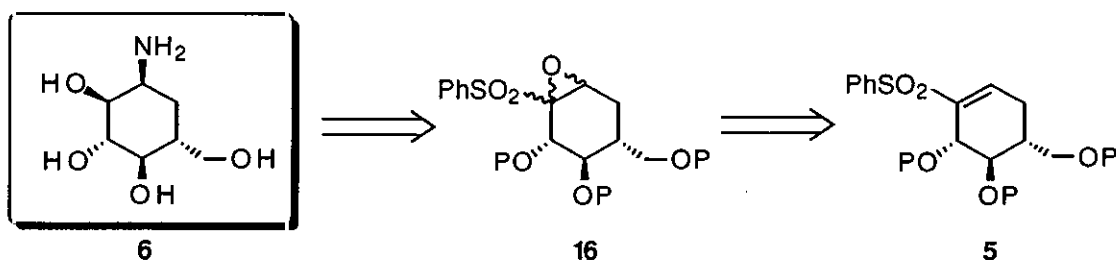
<sup>76</sup> D. H. R. Barton, P. Dalko, S. D. Gero. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2471-2474.

<sup>77</sup> S. Ogawa, N. Chida, T. Suami. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1203-1207.

## 2. - PLAN DE SINTESIS.

Para aprovechar en toda su extensión la metodología de apertura del puente oxigenado que se utilizó en la síntesis de la 5a-carba- $\alpha$ -glucopiranososa,<sup>36</sup> nos planteamos la preparación de derivados de carba-azúcares que tuvieran importancia tanto desde un punto de vista sintético como biológico. Por los motivos que se han reseñado en los antecedentes de este capítulo, finalmente elegimos a la validamina y el ciclofelitol.

Nuestro plan sintético para la validamina se basaría en la apertura de la  $\alpha,\beta$ -epoxisulfona **16** por reacción con los nucleófilos adecuados (Esquema 2.7). A su vez, **16** se obtendría por medio de la epoxidación nucleófila de las sulfonas vinílicas **5**. En la mayoría de los casos precedentes no se había llevado a cabo la preparación de más de un isómero de la validamina en la misma ruta sintética, debiéndose realizar para ello un importante número de modificaciones en la misma. No obstante, nuestro razonamiento posee la ventaja añadida de que controlando la estereoquímica de la epoxidación y por posterior modificación de grupos funcionales lograríamos también el acceso a los tres diastereoisómeros de la validamina en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>, **17**, **18** y **19** (Figura 2.4) dentro del mismo esquema global de síntesis. Se trataría, por tanto, de un ejemplo típico de secuencia sintética estereodivergente.



Esquema 2.7



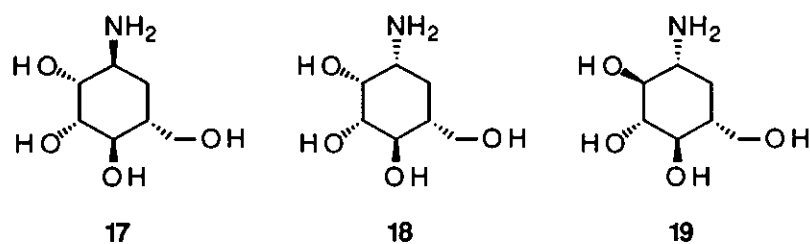
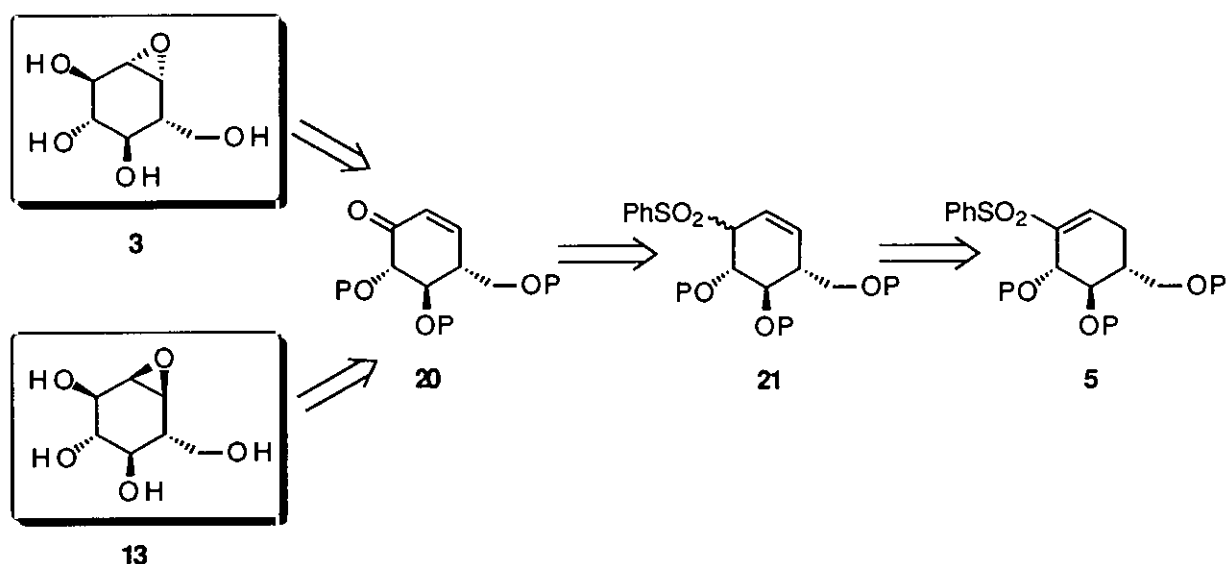


Figura 2.4

Para el segundo objetivo sintético, el ciclofelitol, nuestra ruta transcurriría a través de la enona **20**, a partir de la cual la epoxidación del doble enlace se dirigiría mediante la diferente naturaleza de los grupos protectores de los hidroxilos, lo que permitiría obtener selectivamente tanto el ciclofelitol como el (1*R*,6*S*)-ciclofelitol (Esquema 2.8). El acceso a la enona **20** se conseguiría por desulfonilación oxidativa<sup>78</sup> de la sulfona alílica **21** y ésta, a su vez, se habría preparado por isomerización del doble enlace en las sulfonas ciclohexénicas de partida **5**.

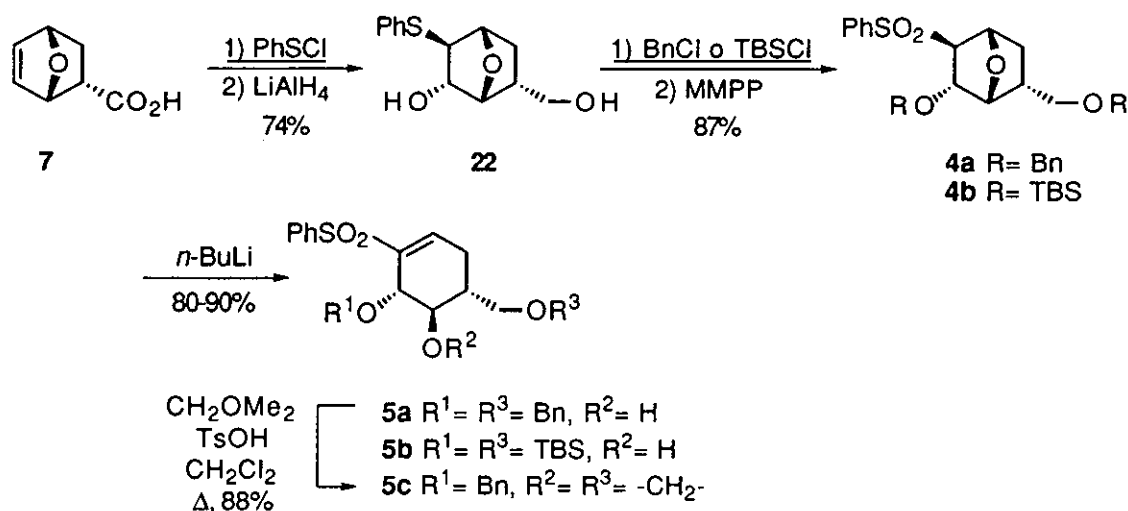


Esquema 2.8

La síntesis de las sulfonas **5** se realizó en cinco pasos a partir del ácido **7** (Esquema 2.9). La sulfenolactonización de **7** y posterior reducción con  $\text{LiAlH}_4$  condujo al diol **22**. La

<sup>78</sup> a) R. D. Little, S. O. Myong. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3339-3342.  
b) J. R. Hwu. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4432-4433.

protección de éste y oxidación con MMPP dio lugar a las sulfonas **4a-b**, sobre las que se llevó a cabo la apertura del puente oxigenado por reacción con *n*-BuLi para obtener **5a-b**. Otro compuesto útil a nuestros propósitos sería el metilén acetal **5c**, preparado por tratamiento de **5a** con CH<sub>2</sub>OMe<sub>2</sub>.<sup>36</sup>



**Esquema 2.9**

El ácido **7** se prepara por cicloadición Diels-Alder del furano con ácido acrílico catalizada por Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y en presencia de hidroquinona como inhibidor de la polimerización.<sup>19b</sup> La reacción se puede llevar a cabo en escala de 1 mol, y la mezcla resultante de ácidos *endo* y *exo* se separa fácilmente por cristalización. Por otra parte y como se ha comentado anteriormente, la resolución óptica del ácido **7** está documentada en la bibliografía,<sup>22b</sup> por lo que las rutas sintéticas que se describen en este capítulo se podrían realizar igualmente de forma enantioselectiva aunque los productos aquí empleados sean racémicos.

### 3. - RESULTADOS.

#### 3.1. - Epoxidación nucleófila de ciclohexenil sulfonas.

La epoxidación nucleófila de sulfonas vinílicas es un proceso bien conocido, habiéndose utilizado como reactivos  $H_2O_2$  en medio básico<sup>79</sup> o *tert*-butilperóxido de litio (*t*-BuOOLi), generado *in situ* por reacción de *t*-BuOOH con *n*-BuLi.<sup>80</sup> Durante el transcurso de este trabajo se describieron en la bibliografía diferentes estudios sobre la diastereoselectividad de esta reacción en sustratos que poseían sustituyentes oxigenados en posición  $\beta'$ , como era nuestro caso. Así, R. F. W. Jackson determinó sobre compuestos acíclicos que la presencia de un grupo hidroxilo libre podía dirigir la estereoselectividad del proceso por coordinación del átomo de litio con los oxígenos del sustrato y del reactivo, o bien por formación de un enlace de hidrógeno entre el protón hidroxílico y el anión *tert*-butilperóxido.<sup>81</sup> Sin embargo, M. C. Carreño y J. L. García Ruano, utilizando ciclohexenil sulfonas  $\beta'$ -oxigenadas sugirieron que el factor principal que controla la reacción es la conformación del sustrato de partida, descartando los efectos coordinativos.<sup>82</sup> Así, la obtención exclusiva del epóxido *sin* con respecto al sustituyente oxigenado se produjo con independencia de que el hidroxilo estuviera protegido o no, con la única excepción del triisopropilsilil éter derivado, que dio lugar a una mezcla de los dos epóxidos (Esquema 2.10).

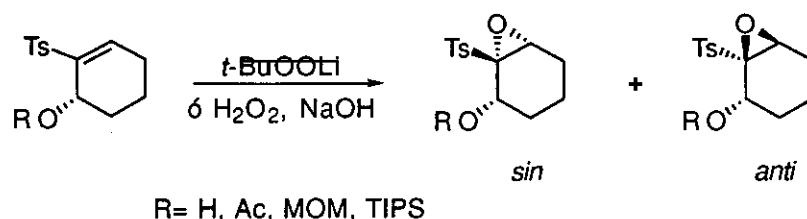
Con estos datos procedimos a la epoxidación de las ciclohexenil sulfonas **5a-c**, así como de los silil éter derivados de **5a** y **5b** (Tabla 2.2). El primer compuesto estudiado, el metilén acetal **5c**, al ser tratado con *t*-BuOOLi desde -78 °C hasta temperatura ambiente condujo a una mezcla 60:40 de ambos epóxidos diastereoméricos **23c** y **24c** (entrada 3). En cambio, la

<sup>79</sup> B. Zwanenburg, J. ter Wiel. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 935-936.

<sup>80</sup> C. Clark, P. Hermans, O. Meth-Cohn, C. Moore, H. C. Taljaard, G. van Vuuren. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1986**, 1378-1380.

<sup>81</sup> R. F. W. Jackson, S. P. Standen, W. Clegg, A. McCamley. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6197-6200; *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1995**, 141-148.

<sup>82</sup> A. B. Bueno, M. C. Carreño, J. L. García Ruano. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5007-5010.



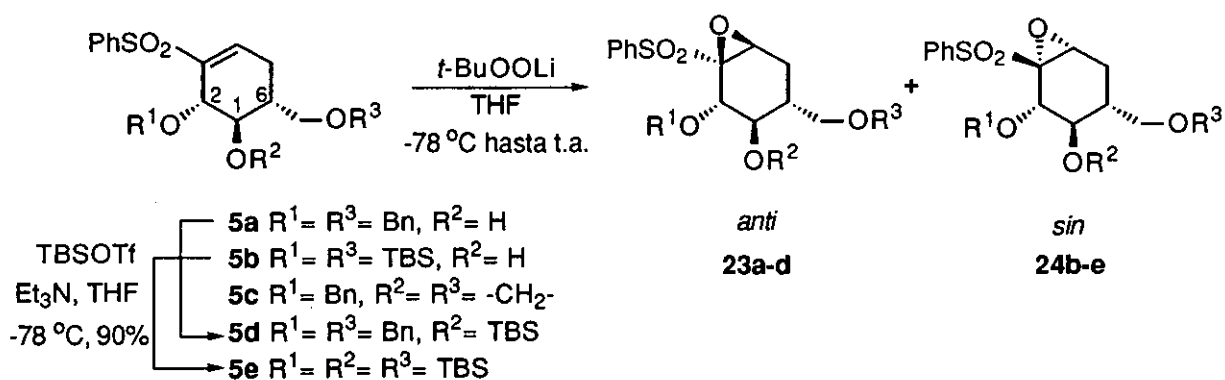
Esquema 2.10

sulfona **5a**, que presentaba un grupo hidroxilo homoalílico libre, dio lugar en las mismas condiciones al oxirano *anti* **23a** como único producto (entrada 1). De igual forma, **5b** presentó un comportamiento similar a **5a**, obteniéndose con alta selectividad (95:5) el epóxido *anti* **23b**, aunque en este producto se observó la migración total de uno de los grupos TBS desde OR<sup>1</sup> a OR<sup>2</sup> (entrada 2). Por último, se llevó a cabo la epoxidación de **5d** y **5e**, preparados por sililación (TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, THF, -78 °C) de **5a** y **5b**, respectivamente. En estos productos se encontró un cambio total de comportamiento, puesto que se obtuvieron los correspondientes epóxidos *sin* **24d** y **24e** con muy alta (90:10) o total diastereoselectividad, respectivamente (entradas 4 y 5).

La determinación estructural de estos compuestos se realizó por estudio de sus espectros de <sup>1</sup>H RMN. Dado que en los epóxidos *sin* **24b-e** el protón H-2 se encuentra en disposición relativa *sin* respecto a la sulfona se produce un desapantallamiento del mismo en 0.5 ppm aproximadamente con respecto a los correspondientes epóxidos *anti* **23a-d** (Tabla 2.3). No obstante, con el fin de comprobar esta asignación se llevó a cabo una correlación química con los epóxidos tribencilados **25** y **26** descritos en la bibliografía.<sup>83</sup> Así, **23a** se benciló (BnBr, NaH, THF) y desulfoniló (Na-Hg, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MeOH, -20 °C hasta t.a.) para dar lugar a **25**, mientras que **24e** se desililó (TBAF, THF), benciló y desulfoniló, llegando a **26** (Esquema 2.11). El resto de epoxisulfonas se correlacionó por interconversiones con **23a** y **24e**. De esta forma se confirmó la asignación estereoquímica previamente realizada.

<sup>83</sup> S. Ogawa, T. Tonegawa. *Carbohydr. Res.* 1990, 204, 51-64.

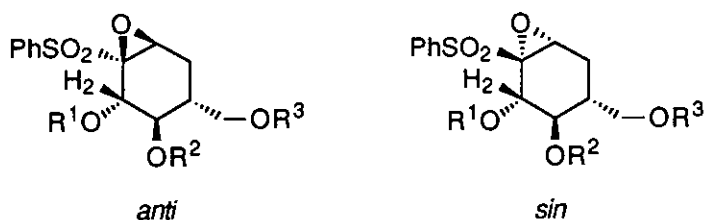
Tabla 2.2. Epoxidación nucleófila de las ciclohexenil sulfonas 5a-e.



entrada	sustrato	$J_{1,2}^a$	$J_{1,6}^a$	epóxido <i>anti</i>	epóxido <i>sin</i>	proporción <i>anti:sin</i> <sup>b</sup>	rendimiento <sup>c</sup>
1	<b>5a</b>	6.8	9.8	<b>23a</b>		100:0	92%
2	<b>5b</b>	4.9	7.4	<b>23b<sup>d</sup></b>	<b>24b</b>	95:5	85%
3	<b>5c</b>	7.6	11.0	<b>23c</b>	<b>24c</b>	60:40	82%
4	<b>5d</b>	2.9	2.9	<b>23d</b>	<b>24d</b>	10:90	88%
5	<b>5e</b>	2.7	2.7		<b>24e</b>	0:100	80%

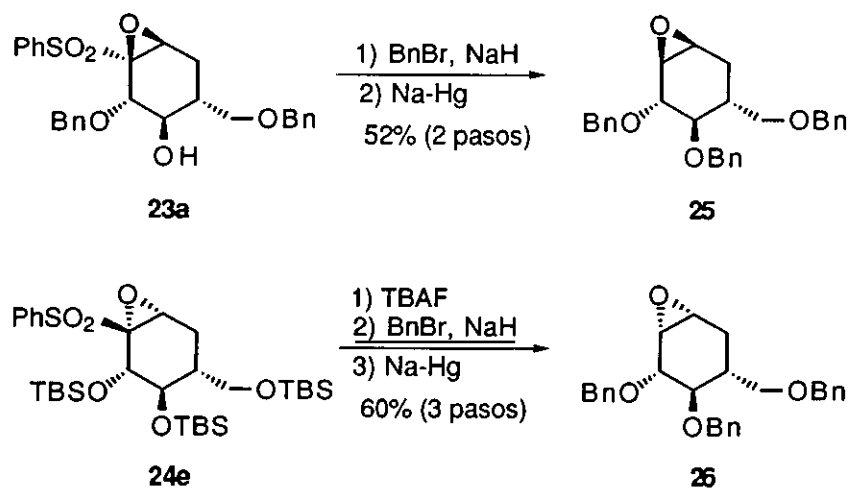
<sup>a</sup>Medidas en Hz; la numeración de los protones es arbitraria. <sup>b</sup>Medida por integración en el espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento global de los productos puros. <sup>d</sup>El compuesto **23b** experimentó una migración del grupo TBS desde OR<sup>1</sup> a OR<sup>2</sup>.

Tabla 2.3. Desplazamientos químicos de los protones H-2 en las α,β-epoxisulfonas 23 y 24.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	epóxidos <i>anti</i>	$\delta_{H-2}$	epóxidos <i>sin</i>	$\delta_{H-2}$
Bn	H	Bn	<b>23a</b>	3.89		
TBS	H	TBS	<b>23b<sup>a</sup></b>	3.83	<b>24b</b>	4.39
Bn	-CH <sub>2</sub> -		<b>23c</b>	3.97	<b>24c</b>	4.66
Bn	TBS	Bn	<b>23d</b>	3.91	<b>24d</b>	4.39
TBS	TBS	TBS			<b>24e</b>	4.61

<sup>a</sup>El compuesto **23b** experimentó una migración del grupo TBS desde OR<sup>1</sup> a OR<sup>2</sup>.



Esquema 2.11

La migración del grupo TBS en el producto **23b** se dedujo al mostrar la señal correspondiente al protón H-2 dos constantes de acoplamiento de igual magnitud (6.8 Hz) con los protones H-3 y el hidroxílico (asignado a su vez al realizar el espectro en CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O), mientras que en el epóxido diastereomérico **24b** el mismo protón H-2 sólo presentó una constante de magnitud comparable (5.4 Hz) con H-3, a la vez que éste se acopló también con el protón hidroxílico con una constante de igual valor (Figura 2.5).

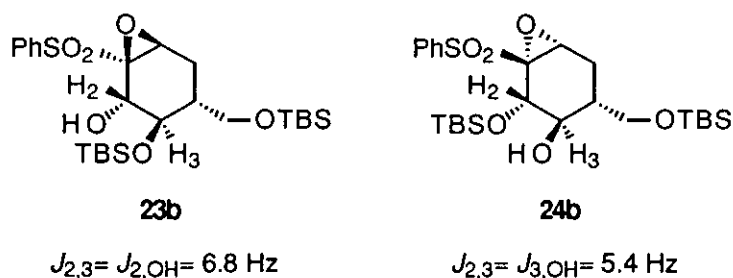


Figura 2.5

La diastereoselectividad de estas epoxidaciones puede explicarse de acuerdo con los efectos coordinativos y conformacionales mencionados anteriormente. Los compuestos **5a-c** presentan una conformación similar A (Figura 2.6) con todos los sustituyentes en disposición pseudo-ecuatorial, como puede deducirse del orden de magnitud en sus constantes de

acoplamiento  $J_{1,2}$  y  $J_{1,6}$  (Tabla 2.2). De hecho, en el caso del bicyclo rígido **5c**, la modelización de esta conformación (PC-Model 4.3) arrojó valores de constantes de acoplamiento calculadas ( $J_{1,2}= 6.8$  Hz,  $J_{1,6}= 11.0$  Hz) en razonable concordancia con las experimentales. Por tanto, la diferencia de estereoselectividad observada entre estos compuestos sugiere algún tipo de coordinación del hidroxilo homoalílico libre con el reactivo en el caso de **5a** y **5b**, lo que condujo de forma mayoritaria a los epóxidos *anti*. Por su parte, en las sulfonas triprotegidas **5d** y **5e** el cambio de estereoselectividad debe ser consecuencia de la diferente conformación que poseen (**B**), con los sustituyentes en disposición pseudo-axial como parece deducirse de los valores de las mismas constantes  $J_{1,2}$  y  $J_{1,6}$ . Aparentemente, y de acuerdo con la inspección de modelos moleculares de estos compuestos, un sustituyente muy voluminoso  $OR^2$  establece interacciones estéricas con  $OR^1$  y  $CH_2OR^3$  en la conformación **A** superiores a las interacciones 1,3-diseudo-axiales presentes en la **B**. Esta conformación es análoga a la que presentan los sustratos de M. C. Carreño y J. L. García Ruano, en la cual está más favorecido el ataque del reactivo al doble enlace por la cara inferior, dando lugar preferentemente a los epóxidos *sin*.<sup>82</sup> En todo caso, sería necesario admitir una dirección de ataque del reactivo que minimizara, en la medida de lo posible, las interacciones con  $OR^1$  y  $CH_2OR^3$ .

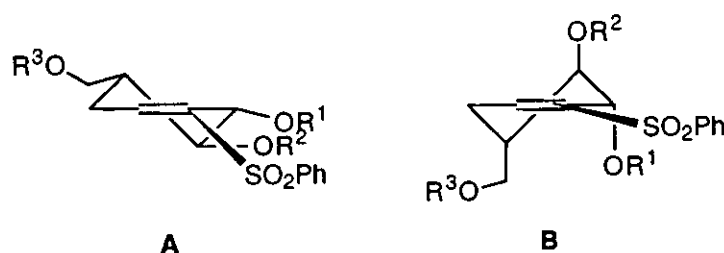
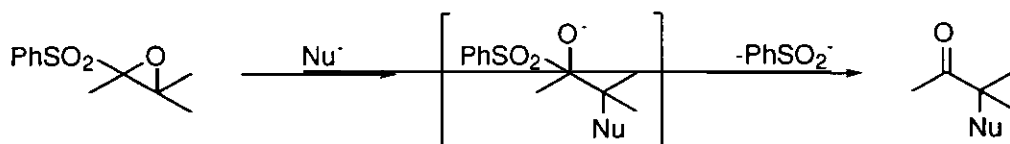


Figura 2.6

### 3.2. - Síntesis de la validamina y sus tres diastereoisómeros en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>.

En general, la apertura de  $\alpha,\beta$ -epoxisulfonas con nucleófilos da lugar al producto de sustitución con salida concomitante de la sulfona y formación de un grupo carbonilo (Esquema 2.12). Se han descrito reacciones de este tipo utilizando como nucleófilos Br,<sup>84</sup> PhS,<sup>84</sup> N<sub>3</sub>,<sup>85</sup> OH<sup>86</sup> ó RNH.<sup>87</sup> Puesto que la estereoquímica del producto resultante vendría definida en función de la  $\alpha,\beta$ -epoxisulfona de partida, pensamos que a partir de **24e** se lograría introducir un grupo azido con la misma estereoquímica presente en la validamina. Sin embargo, al hacer reaccionar este producto con NaN<sub>3</sub> en DMF a 100 °C se aisló la enona **27** con buen rendimiento (Esquema 2.13). Por su parte, el tratamiento con NaN<sub>3</sub> de otros sustratos tampoco resultó efectivo; por ejemplo, a partir de **23a** se obtuvo una mezcla compleja de productos sin que tampoco se detectara la correspondiente  $\alpha$ -azidocetona **28**. Aunque en este momento no tenemos una explicación satisfactoria para el curso de reacción que conduce a **27**, parece probable que la migración observada del grupo TBS modifica el mecanismo habitual que llevaría a la esperada  $\alpha$ -azidocetona, lo que se encuentra apoyado por el hecho de que el epóxido dibencilado **23a** no originó el producto análogo a **27**, al no poder experimentar en esas



Esquema 2.12

<sup>84</sup> T. Durst, K.-C. Tin, F. de Reinach-Hirtzbach, J. M. Decesare, M. D. Ryan. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 258-266.

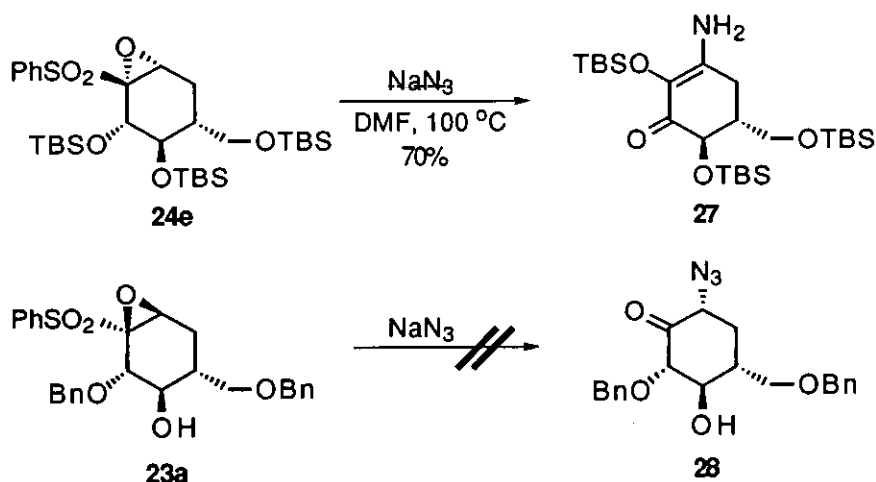
<sup>85</sup> a) A. D. Barone, D. L. Snitman, D. S. Watt. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2066-2068.

b) T. T. Thang, M. A. Laborde, A. Olesker, G. Lukacs. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1988**, 1581-1582.

<sup>86</sup> M. Adamczyk, E. K. Dolence, D. S. Watt, M. R. Christy, J. H. Reibenspies, O. P. Anderson. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1378-1382.

<sup>87</sup> E. C. Taylor, C. A. Maryanoff, J. S. Snotnicki. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2512-2515.





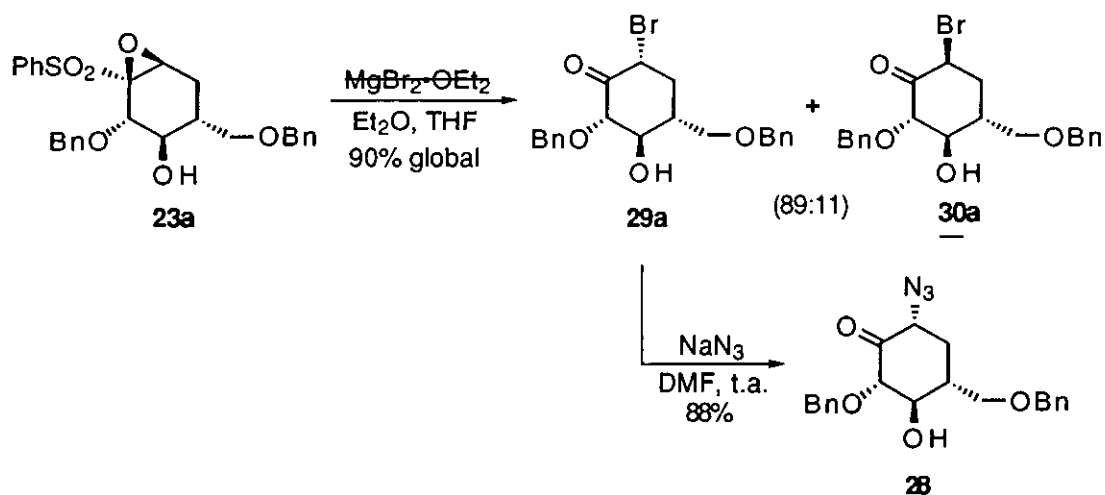
Esquema 2.13

condiciones la migración del grupo protector. Por otra parte, otros ensayos realizados con  $\text{NaNH}_2$  o aminas resultaron igualmente infructuosos, recuperándose el producto de partida inalterado.

En vista de la dificultad de introducir directamente un sustituyente nitrogenado, se pensó acceder a la  $\alpha$ -azidocetona a través de la  $\alpha$ -bromocetona **29a**, obtenida fácilmente por tratamiento de **23a** con  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>84</sup> (Esquema 2.14). Es de destacar que se aisló también una pequeña cantidad (10%) del producto de epimerización en  $\text{C}_6$  **30a**. Seguidamente, **29a** se hizo reaccionar con  $\text{NaN}_3$ , y aunque la presencia del grupo carbonilo en posición  $\alpha$  facilitó que la reacción tuviera lugar en condiciones suaves, provocó a su vez que en el producto obtenido **28** el grupo azido quedara en disposición ecuatorial (opuesta a la validamina) debido probablemente a un proceso de equilibración<sup>88</sup> que dio lugar a una retención global en la configuración.

La disposición ecuatorial del bromo en **29a** se dedujo al observar en el protón H-6 una constante de acoplamiento axial-axial (13.6 Hz) y otra ecuatorial-axial (6.1 Hz), a la vez que en la azidocetona **28** las mismas constantes de acoplamiento presentaron unos valores similares (13.2 y 5.3 Hz, respectivamente) (Figura 2.7). La presencia del grupo azido en **28** se confirmó por su banda a  $2110 \text{ cm}^{-1}$  observada en el espectro de IR. Por su parte, en la bromocetona axial

<sup>88</sup> T. M. Krülle, B. Davis, H. Ardrón, D. D. Long, N. A. Hindle, C. Smith, D. Brown, A. L. Lane, D. J. Watkin, D. G. Marquess, G. W. J. Fleet. *Chem. Commun.* 1996, 1271-1272.



Esquema 2.14

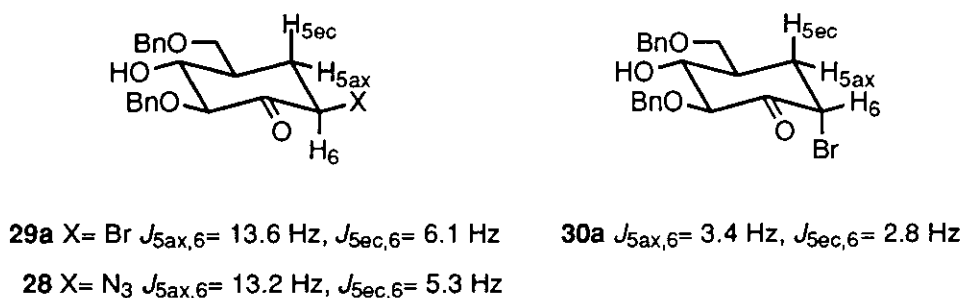


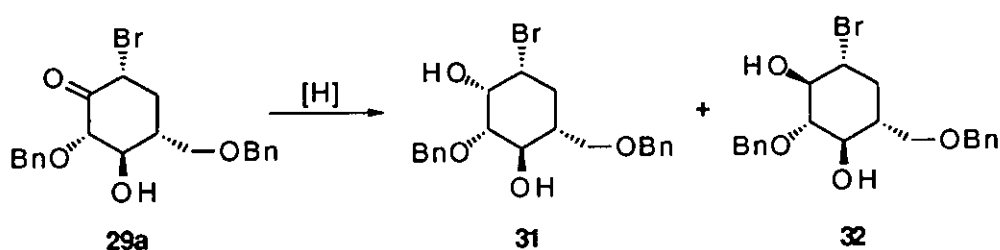
Figura 2.7

**30a**, el mismo protón H-6 presentó dos constantes de acoplamiento de 3.4 y 2.8 Hz, indicando el carácter ecuatorial del mismo.

Aunque por reducción selectiva del grupo carbonilo en **28** se lograría el acceso a los diastereoisómeros de la validamina **18** y **19**, para llegar al producto natural se hizo necesario el intercambio en el orden de los pasos de reacción, reduciendo el carbonilo antes de desplazar el bromo por azida para que esta sustitución transcurriera con inversión en la configuración. De esta forma, se ensayaron diferentes condiciones (agente reductor, temperatura) sobre la bromocetona **29a** con el fin de lograr la reducción de forma estereoselectiva (Tabla 2.4). El diol **31**, con el grupo hidroxilo en C<sub>1</sub> en disposición axial (opuesta a la validamina) se pudo conseguir de forma totalmente selectiva por reacción con  $(t\text{-BuO})_3\text{AlLiH}$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (rendimiento: 85%) (entrada 1). Asimismo, este producto se obtuvo mayoritariamente con otros hidruros

(NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub>, DIBAL-H) (entradas 2-4). La proporción de ataque axial del hidruro aumentó al emplear las condiciones de Luche<sup>89</sup> (NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O), llegando a una mezcla equimolecular de ambos epímeros cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (entrada 6). Finalmente, la obtención mayoritaria del diol ecuatorial **32** se logró por tratamiento con BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> a temperatura ambiente, en una mezcla 82:18 favorable al producto deseado (rendimiento global: 94%) (entrada 8). Los dioles **31** y **32** resultaron fácilmente separables por cromatografía en columna.

Tabla 2.4. Estereoquímica de la reducción de la cetona **29a**.

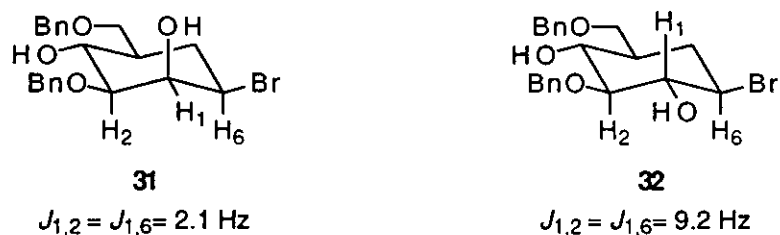


entrada	reactivo	temperatura (°C)	proporción <b>31:32</b> <sup>a</sup>
1	( <i>t</i> -BuO) <sub>3</sub> AlLiH	-78	100:0
2	NaBH <sub>4</sub>	0	91:9
3	LiAlH <sub>4</sub>	0	91:9
4	DIBAL-H	0	91:9
5	NaBH <sub>4</sub> /CeCl <sub>3</sub>	-78	71:29
6	NaBH <sub>4</sub> /CeCl <sub>3</sub>	t.a.	50:50
7	BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	-78	40:60
8	BH <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	t.a.	18:82

<sup>a</sup>Medida por integración en el espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

La diferente disposición del grupo hidroxilo en C<sub>1</sub> en ambos dioles se dedujo de las constantes de acoplamiento observadas (Figura 2.8). El protón H-1 (ecuatorial) en **31** presentó dos constantes de 2.1 Hz con los protones adyacentes H-2 y H-6, mientras que en el mismo protón (axial) en **32** las constantes fueron de 9.2 Hz.

<sup>89</sup> A. L. Gemal, J.-L. Luche. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.

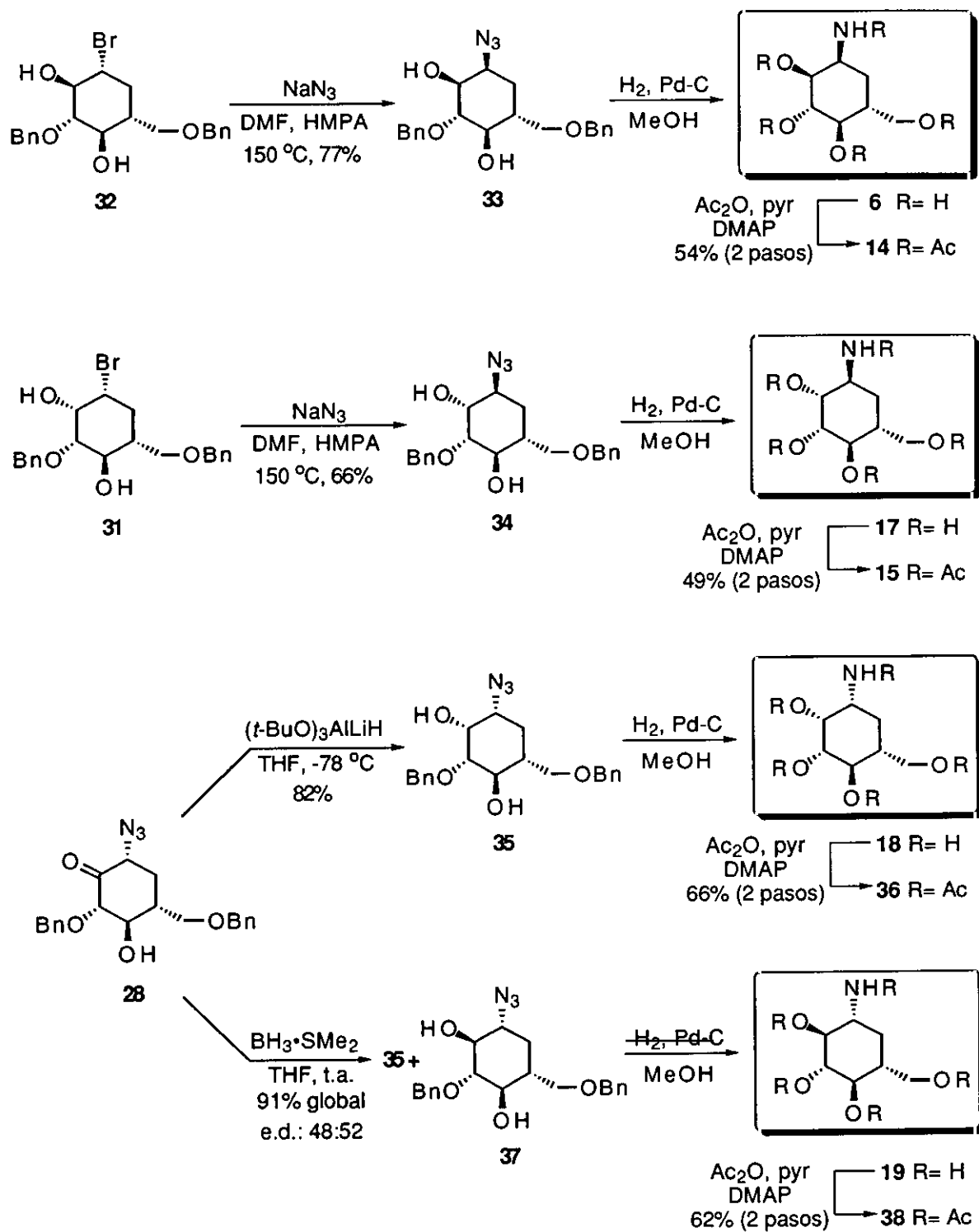


**Figura 2.8**

Para lograr la sustitución del bromo por azida, al desaparecer el grupo carbonilo en  $\alpha$  se hizo necesario el empleo de condiciones enérgicas, muy diferentes a las empleadas en la  $\alpha$ -bromocetona **29a**. Por reacción de **32** con  $\text{NaN}_3$  en DMF a  $150^\circ\text{C}$  se obtuvo el producto de sustitución **33**, con inversión en la configuración aunque con rendimiento moderado (50%). El empleo de HMPA como codisolvente permitió aumentar el rendimiento hasta el 77% (Esquema 2.15). Finalmente, la reducción del grupo azido a amino así como la desbencilación de los grupos hidroxilo se realizó en un mismo paso por hidrogenación catalítica, llegando de esta forma a la validamina **6**, que fue peracetilada para su mejor aislamiento e identificación. Las características espectroscópicas de **14** resultaron idénticas a las encontradas en la bibliografía.<sup>56</sup>

Es de destacar que la síntesis de T. K. M. Shing transcurrió por un intermedio similar a **33** sobre el que no se pudo realizar simultáneamente la hidrogenación de la azida y el desbloqueo de los bencilos, haciéndose necesarios dos pasos de reacción<sup>66</sup> (Esquema 2.3).

Una vez completada la síntesis de la validamina, dirigimos nuestra atención a los tres distereoisómeros restantes en  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_2$ . La sustitución del bromo por azida en **31** utilizando condiciones análogas a las anteriores condujo a **34**, que fue hidrogenado para dar lugar a la 2-epivalidamina **17**. Por su parte, la reducción de la  $\alpha$ -azidocetona **28** con  $(t\text{-BuO})_3\text{AlLiH}$  proporcionó el diol **35** exclusivamente que, al ser hidrogenado, produjo la 5a-carba- $\beta$ -manopiranosilamina **18**. Finalmente, al utilizar  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  como agente reductor sólo se consiguió obtener una mezcla prácticamente equimolecular de ambos epímeros **35** y **37**, separables por cromatografía en columna. La hidrogenación de **37** dio lugar a la 1-epivalidamina **19**. Estos tres aminocarpa-azúcares fueron caracterizados como sus correspondientes penta-acetatos, y sus características espectroscópicas comparadas con las



Esquema 2.15

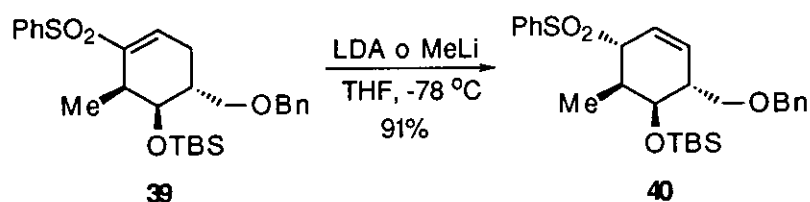
bibliográficas en el caso de **15**<sup>67</sup> y **38**.<sup>64</sup> El producto **36** no se encontraba descrito previamente en la bibliografía, aunque sí se había logrado la síntesis de un derivado con grupos protectores diferentes.<sup>90</sup>

---

<sup>90</sup> S. Ogawa, T. Tonegawa, K. Nishi, J. Yokoyama. *Carbohydr. Res.* **1992**, 229, 173-182.

### 3.3. - Intentos de isomerización del doble enlace en $\beta'$ -alcoxi-ciclohexenil sulfonas.

Tal como se ha mencionado, en nuestro plan de síntesis del ciclofelitol el primer paso consistía en la isomerización del doble enlace en las sulfonas vinílicas **5** por tratamiento con base, transformación bien documentada en la bibliografía.<sup>91</sup> El proceso ha sido descrito como un equilibrio en el cual el isómero alílico está más favorecido termodinámicamente, aunque en algunos casos la sustitución del sistema puede modificar el equilibrio.<sup>92</sup> No obstante, también es posible utilizar condiciones de control cinético para llevar a cabo la reacción. Así, en nuestro grupo de trabajo se había descrito este tipo de isomerización en la  $\beta'$ -metilciclohexenil sulfona **39** utilizando como bases MeLi o LDA, lo que condujo a la sulfona alílica **40** como único producto<sup>93</sup> (Esquema 2.16). En el capítulo IV de esta Memoria se utiliza esta transformación en sustratos análogos con el fin de preparar fragmentos de polipropionatos.

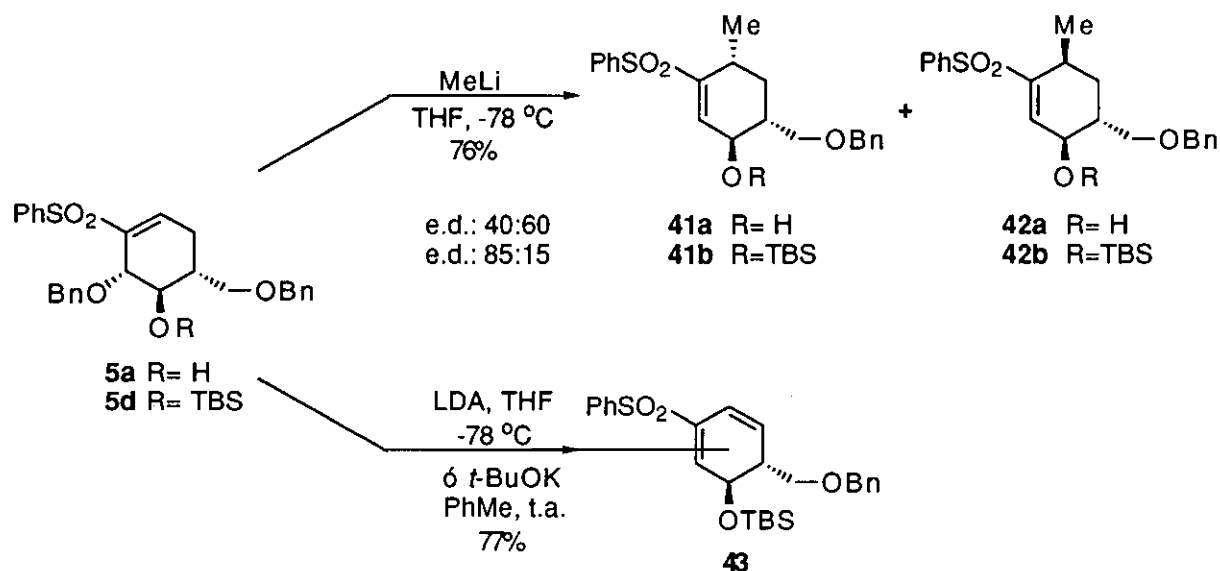


Esquema 2.16

Cuando se intentaron reproducir estos procesos en las sulfonas  $\beta'$ -alcoxi sustituidas **5** se encontraron resultados completamente diferentes. Así, la reacción de **5d** con MeLi a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

- <sup>91</sup> a) K. Inomata, T. Hirata, H. Suhara, H. Kinoshita, H. Kotake, H. Senda. *Chem. Lett.* **1988**, 2009-2112.  
 b) S. W. Lee, P. L. Fuchs. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2861-2864.  
 c) B. M. Trost, M. R. Ghadiri. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 433-442.  
 d) J. M. Fox, C. M. Morris, G. D. Smyth, G. M. Whitham. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1994**, 731-737.  
 e) C. Marot, P. Rollin. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8377-8380.  
 f) K. M. Short, C. B. Ziegler, Jr. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 355-356.  
 g) Z. Jin, S. H. Kim, P. L. Fuchs. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5247-5248.
- <sup>92</sup> P. D. Magnus. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2019-2045.
- <sup>93</sup> A. de Dios. Tesis Doctoral. Universidad Complutense, **1994**.

condujo a la adición  $S_N2'$  de metilo con formación de **41b** junto a su epímero en  $C_6$  **42b** en proporción 85:15 (Esquema 2.17). Es de destacar que al utilizar como sustrato la hidroxisulfona **5a** la proporción en la mezcla de isómeros **41a** y **42a** fue 40:60, deducida al sililar (TBSOTf,  $Et_3N$ ) el crudo de reacción. Por otra parte, el empleo de bases no nucleófilas como LDA sobre **5d** dio lugar a la isomerización acompañada de la eliminación del grupo  $\beta'$ -benciloxi,<sup>94</sup> aislándose el dieno **43**. Este mismo producto se obtuvo también en condiciones de control termodinámico (*t*-BuOK, PhMe, t.a.).



Esquema 2.17

Las distintas conformaciones que presentan las sulfonas **5a** y **5d** fueron de nuevo las responsables de los diferentes excesos diastereoméricos que se observaron en la adición de MeLi. En la bibliografía existían resultados análogos realizados por P. L. Fuchs utilizando  $\beta'$ -aminociclohexenil sulfonas o sus correspondientes sales de amonio, en las cuales la dirección de ataque del nucleófilo dependía de la conformación del sustrato.<sup>94c</sup> La disposición pseudoecuatorial del metilo en el producto mayoritario de adición **41b** se dedujo al observar en el

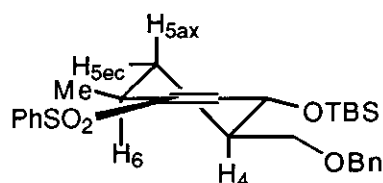
<sup>94</sup> a) J. C. Saddler, P. L. Fuchs. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2112-2114.

b) S. A. Hardinger, P. L. Fuchs. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2739-2749.

c) Y. Pan, S. A. Hardinger, P. L. Fuchs. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 403-416.



protón adyacente H-5<sub>ax</sub> tres constantes de acoplamiento de elevada magnitud con los protones H-4, H-5<sub>ec</sub> y H-6 (Figura 2.9).



**41b**

$$J_{5ax,5ec} = 13.4 \text{ Hz}$$

$$J_{4,5ax} = J_{5ax,6} = 10.6 \text{ Hz}$$

**Figura 2.9**

A pesar de que estos resultados no nos eran útiles en nuestra ruta hacia el ciclofelitol decidimos explorar brevemente la reactividad de **43**. Este tipo de 2-sulfonil-1,3-dienos, accesibles también a partir de dienos<sup>95</sup> o por extrusión de SO<sub>2</sub> en arilsulfonil sulfolenos,<sup>96</sup> ofrecen importantes posibilidades sintéticas, tanto en cicloadiciones Diels-Alder<sup>95a</sup> como por el hecho de que cada uno de los dobles enlaces puede ser diferenciado en reacciones de epoxidación o ciclopropanación.<sup>97</sup> Así, mientras que por reacción con *m*-CPBA se obtuvo una mezcla inseparable 67:33 de los epóxidos **44**, el tratamiento con *t*-BuOOLi afectó al otro doble enlace con formación regio- y estereoselectiva de **45** (Esquema 2.18). La apertura de este epóxido con MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> condujo a continuación a la α-bromocetona insaturada **46**, cuyas posibilidades sintéticas se continúan estudiando en la actualidad. La configuración relativa del epóxido en **45** se dedujo al no observar acoplamiento entre los protones H-5 y H-6, mientras que los mismos protones en **46** presentaron un acoplamiento de 3.0 Hz debido a su disposición relativa *sin*.

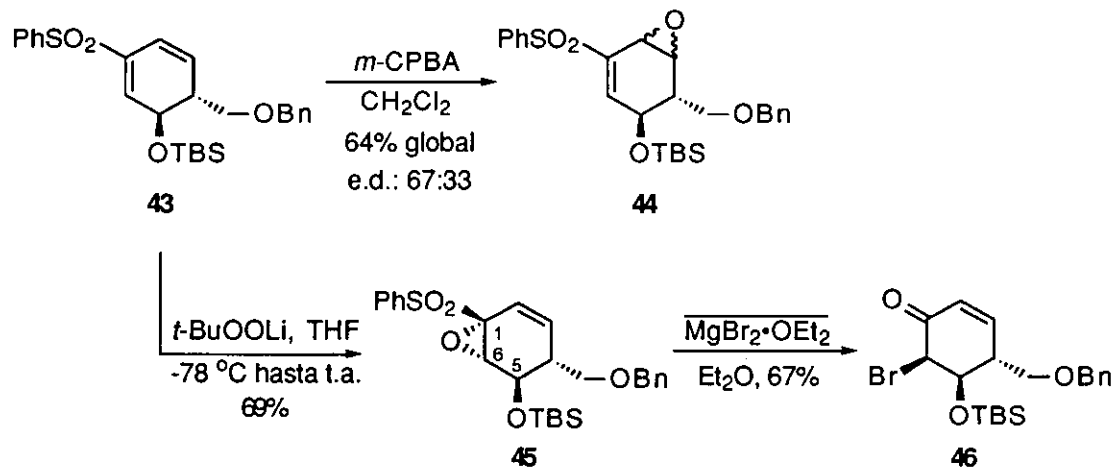
<sup>95</sup> a) J.-E. Bäckvall, S. K. Juntunen. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6396-6403.

b) J.-E. Bäckvall, C. Nájera, M. Yus. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1445-1448.

<sup>96</sup> T.-S. Chou, S.-J. Lee, M.-L. Peng, D.-J. Sun, S.-S. P. Chou. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3027-3031.

<sup>97</sup> a) J.-E. Bäckvall, A. M. Ericsson, S. K. Juntunen, C. Nájera, M. Yus. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5221-5225.

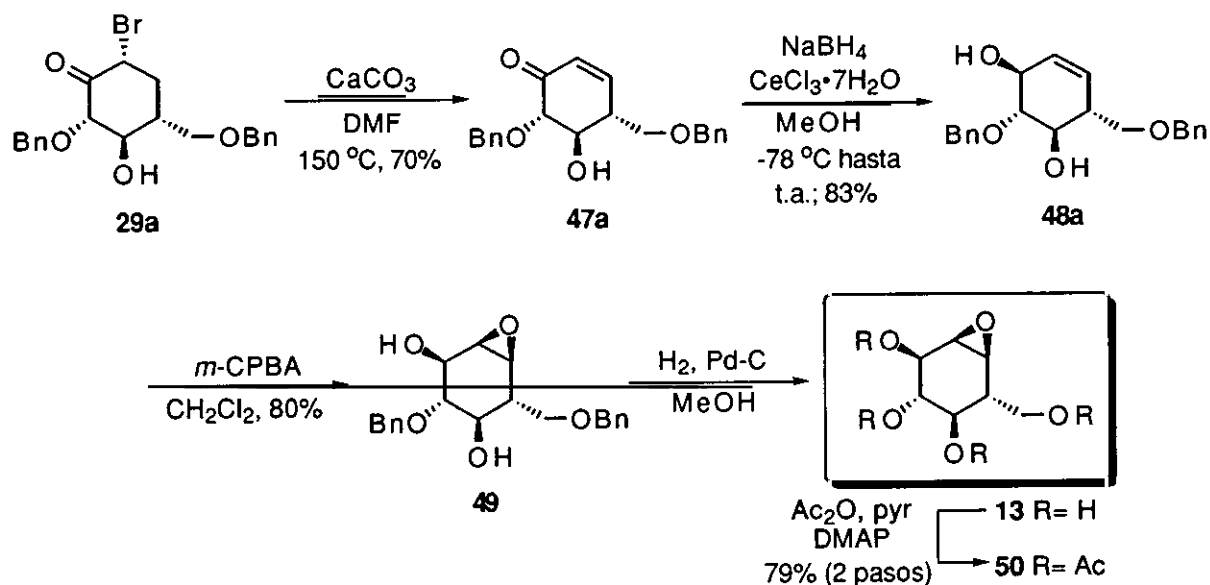
b) C. M. G. Löfström, A. M. Ericsson, L. Bourrinet, S. K. Juntunen, J.-E. Bäckvall. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3586-3591.



Esquema 2.18

### 3.4. - Síntesis del ciclofelitol y el (1*R*,6*S*)-ciclofelitol.

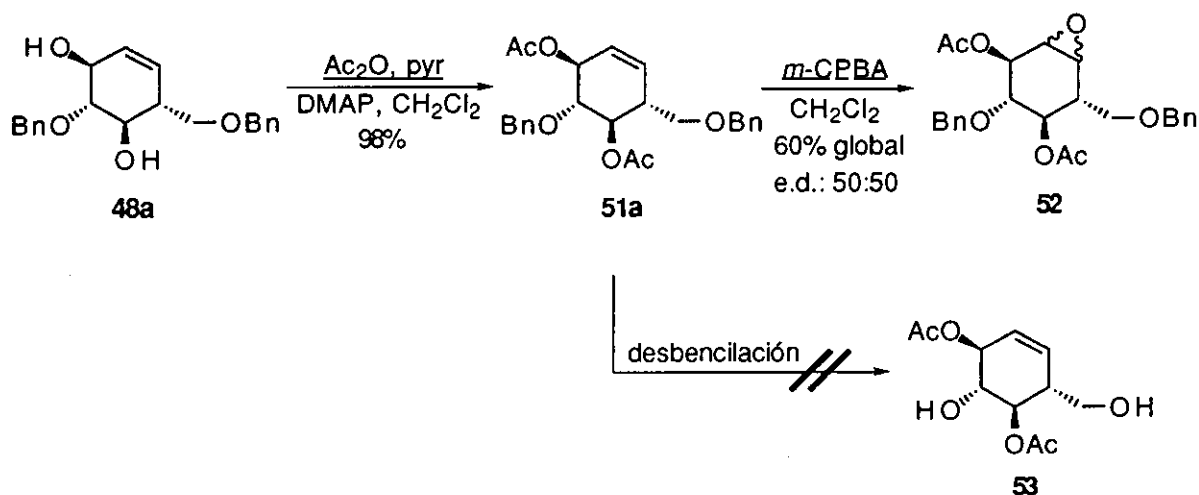
Al no poder llevar a cabo la isomerización prevista decidimos eludir ese paso en un plan alternativo. Pensamos que el acceso a la enona necesaria podría lograrse por deshidrohalogenación de la bromocetona **29a**, ya utilizada en la síntesis de la validamina. Así, por tratamiento de **29a** con CaCO<sub>3</sub> en DMF a reflujo se obtuvo la enona **47a** con buen rendimiento (Esquema 2.19). La reducción del grupo carbonilo en las condiciones de Luche<sup>89</sup> condujo estereoselectivamente al diol **48a**. Por último, la epoxidación de **48a** con *m*-CPBA transcurrió dirigida por el grupo hidroxilo alílico libre<sup>72</sup> dando lugar a **49**, que al ser desbencilado proporcionó el (1*R*,6*S*)-ciclofelitol **13**. Las características espectroscópicas de su tetra-acetil derivado **50** coincidieron con las bibliográficas.<sup>73</sup>



Esquema 2.19

Para invertir la estereoquímica de la epoxidación con vistas a la obtención del isómero natural se pensó en el intercambio de los grupos protectores en el diol **48a**, protegiendo sus dos grupos hidroxilo libres y desbloqueando a continuación los protegidos como éteres bencílicos.

Por tanto, se preparó en primer lugar el diacetil derivado **51a**, cuya epoxidación con *m*-CPBA daba lugar a una esperable mezcla equimolecular de ambos epóxidos **52** (Esquema 2.20). Se intentaron a continuación diversos métodos de desbencilación sobre **51a** (Li/NH<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>/EtSH,<sup>98</sup> TMSCl/NaI,<sup>99</sup> PhSSiMe<sub>3</sub>/ZnI<sub>2</sub>/TBAI,<sup>100</sup> BCl<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub><sup>101</sup>), pero ninguno de ellos resultó compatible con los grupos acetato, detectándose migraciones y pérdidas de los mismos sin poder aislar el producto deseado **53**. Resultados análogos se observaron utilizando grupos TBS en lugar de los acetatos.



Esquema 2.20

En la búsqueda de un protector adecuado se encontró que por reacción de **48a** con MeOCH<sub>2</sub>Cl y NaH no se obtuvo el esperado bis-(metoximetil) éter derivado, sino el acetal bicíclico **54** con aceptable rendimiento (Esquema 2.21). La epoxidación de este producto transcurrió selectivamente debido al bloqueo de la cara  $\beta$  del doble enlace por el acetal, dando lugar a un único diastereoisómero **55** cuya estereoquímica se determinó mediante experimentos NOE (Figura 2.10). La desprotección de **55** hubiera conducido al ciclofelitol, pero las severas condiciones necesarias para hidrolizar metilén acetales no resultaron compatibles con el

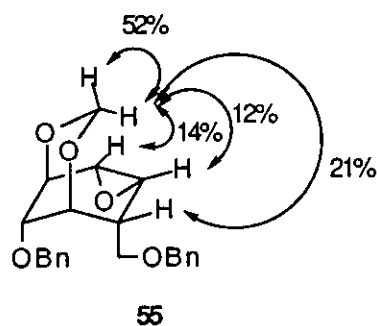
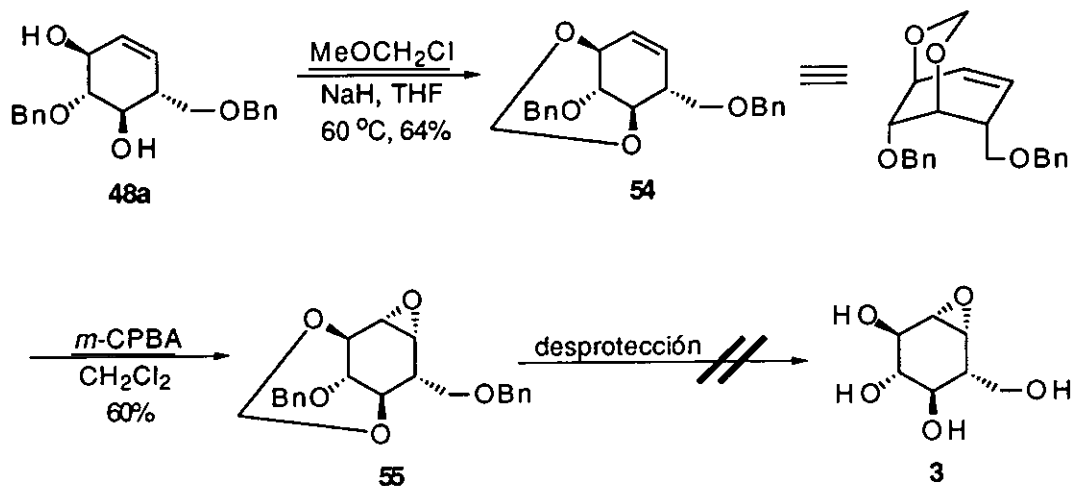
<sup>98</sup> K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661-1664.

<sup>99</sup> G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotra. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247-1251.

<sup>100</sup> S. Hanessian, Y. Guindon. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2305-2308.

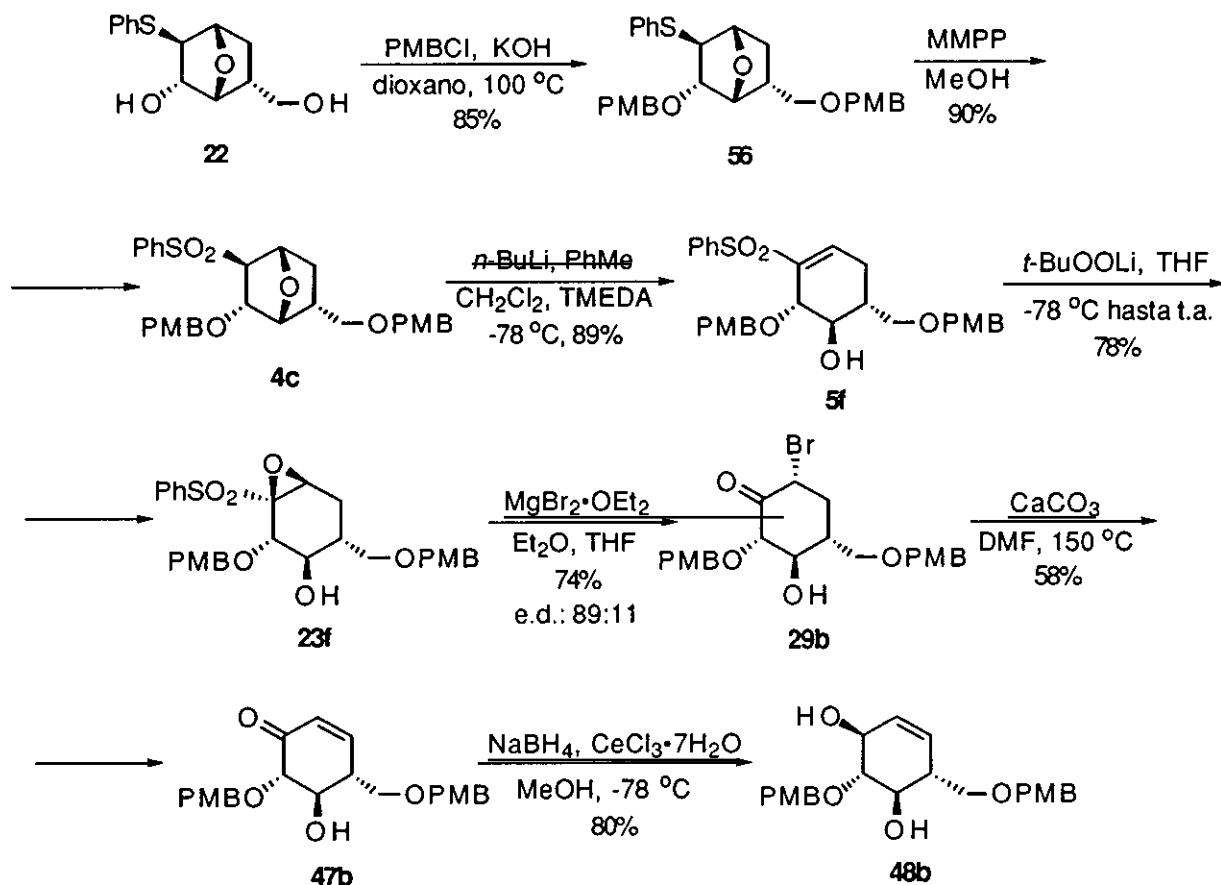
<sup>101</sup> M. S. Congreve, E. C. Davison, M. A. M. Fuhry, A. B. Holmes, A. N. Payne, R. A. Robinson. S. E. Ward. *Synlett* **1993**, 663-664.

epóxido, y en todos los ensayos realizados (HCl 2 N, TsOH, PPTS, CSA, TFA,  $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , Amberlita-15, Dowex 50x8) se observó la descomposición del producto cuando no la recuperación inalterada del sustrato de partida.



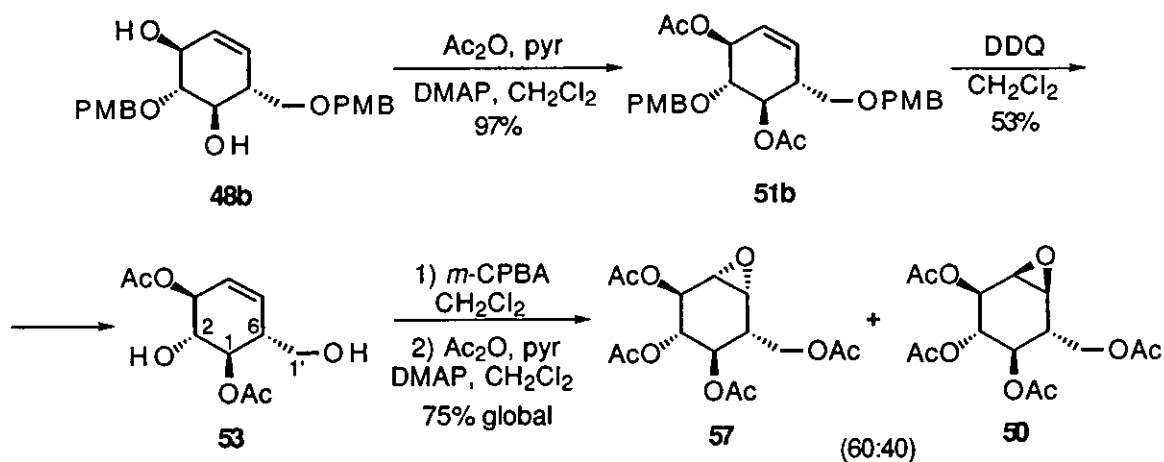
**Figura 2.10**

La síntesis del ciclofelitol se completó finalmente cuando se repitió la secuencia con unos grupos protectores más fáciles de desbloquear que los bencilos. Así, se reprodujo la ruta utilizando los correspondientes bis-(*p*-metoxibencil) éter derivados partiendo del diol **22**, transcurriendo el resto de la síntesis hasta llegar al diol **48b** de igual forma a la ya desarrollada y con rendimientos comparables (Esquema 2.22).



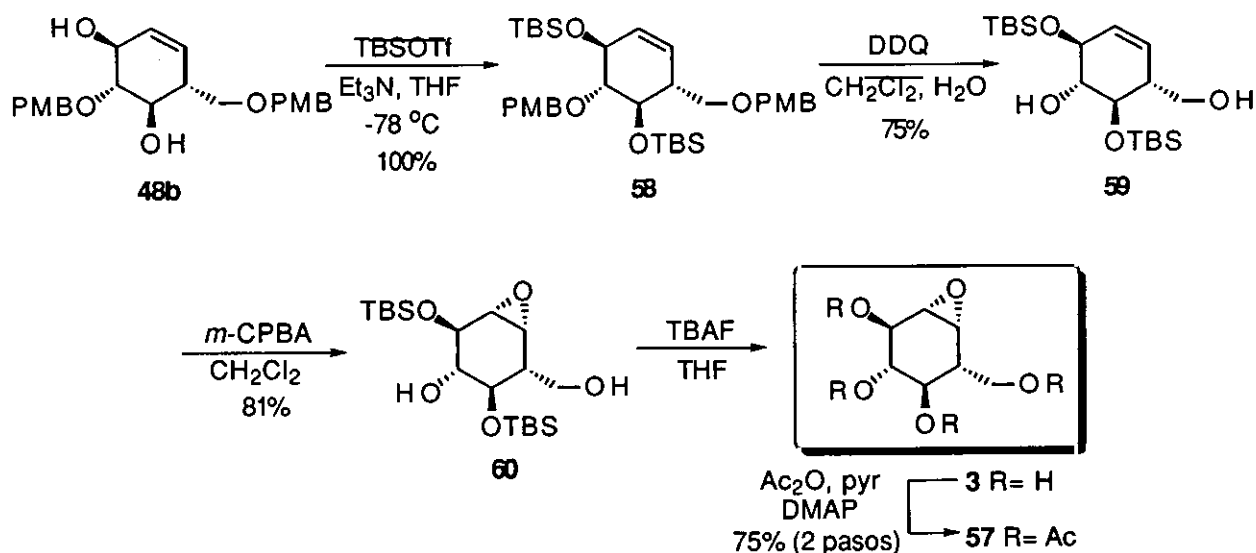
Esquema 2.22

La acetilación de **48b** condujo a **51b**, cuya desbencilación por reacción con DDQ dio lugar al producto deseado **53** (Esquema 2.23). Es de destacar que esta reacción debió realizarse en condiciones anhidras, puesto que en la mezcla usual de disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  se observó la migración casi total del grupo acetilo desde el hidroxilo secundario en  $\text{C}_1$  al primario en  $\text{C}_1'$ . Sin embargo, la epoxidación de **53** con *m*-CPBA sólo mejoró ligeramente la estereoselectividad con respecto a **51a**, obteniéndose una mezcla de epóxidos 60:40. Cuando se acetiló esta mezcla se encontró la misma proporción entre el ciclofelitol peracetilado **57** y su diastereoisómero **50**. De este resultado se dedujo que el tamaño del grupo protector en el hidroxilo alílico debía ser el factor determinante para lograr una selectividad aceptable, con independencia de que los hidroxilos en  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_1'$  se encuentren protegidos o no.



Esquema 2.23

Finalmente se preparó el diol **59**, por protección de **48b** con TBSOTf y desbencilación con DDQ, sin que se detectara migración de los grupos TBS (Esquema 2.24). La epoxidación con *m*-CPBA transcurrió esta vez con total estereoselectividad. El epóxido así obtenido **60** se desililó con TBAF para dar lugar al ciclofelitol **3**, que se aisló como su peracetil derivado **57**, siendo sus datos espectroscópicos coincidentes con los hallados en la bibliografía.<sup>73</sup>



Esquema 2.24

#### 4. - CONCLUSIONES.

La diastereoselectividad de la epoxidación nucleófila en las ciclohexenil sulfonas polifuncionalizadas **5a-f** es función de los grupos protectores de los sustituyentes oxigenados. La adecuada elección de éstos ha permitido un control total en la distereoselectividad, tanto en una dirección como en la otra.

La apertura de las  $\alpha,\beta$ -epoxisulfonas **23a** y **23f** así obtenidas por reacción con  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  condujo a las  $\alpha$ -bromocetonas **29a-b**. La reducción axial del grupo carbonilo, sustitución del bromo por azida e hidrogenación catalítica completaron la síntesis total de la validamina, en diez pasos de reacción desde el ácido **7** y con un rendimiento global del 14%. Si bien no es tan corta como la de S. Ogawa,<sup>63c</sup> resulta igual de eficaz en términos de rendimiento.

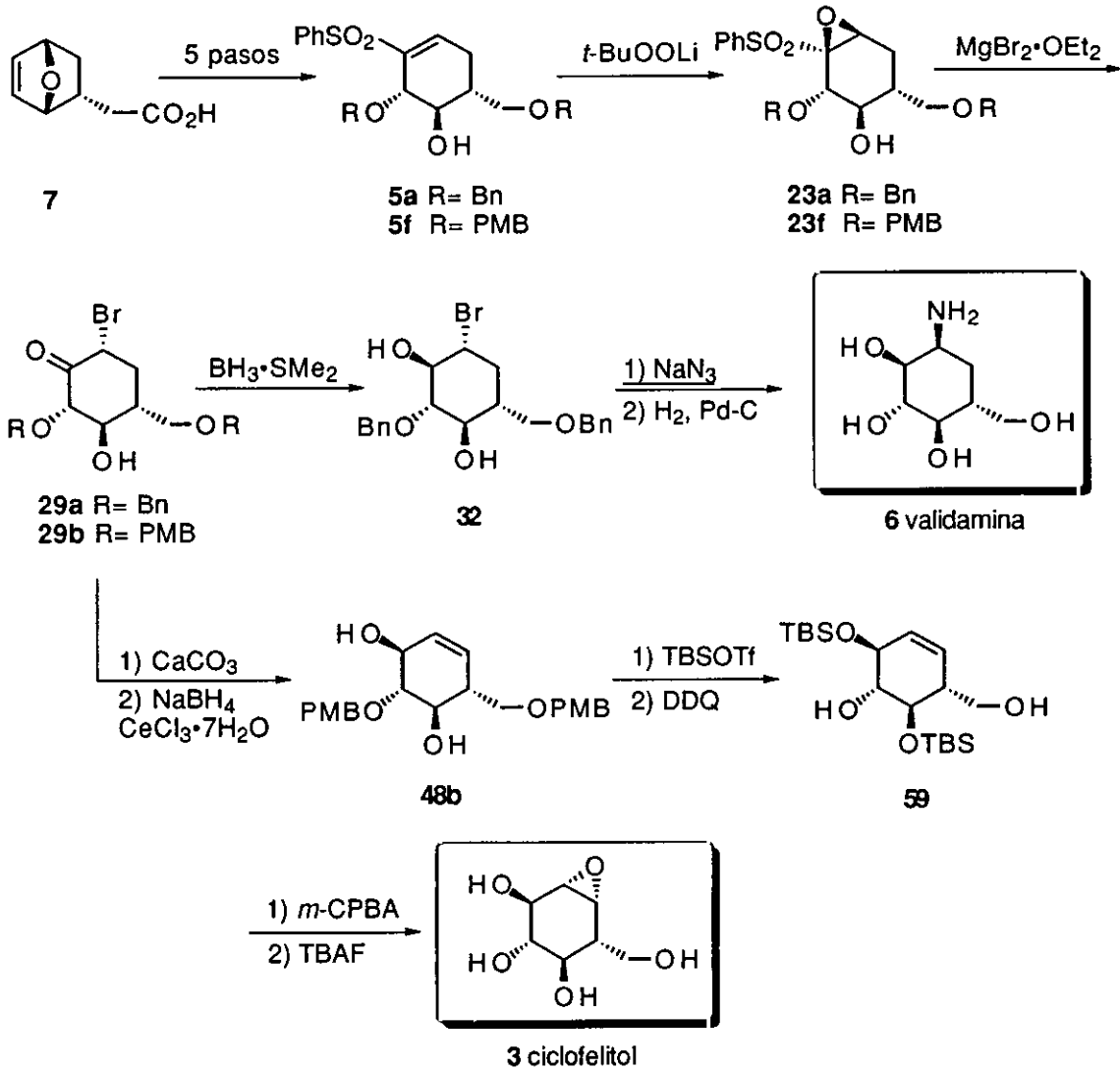
La reducción ecuatorial del carbonilo en **29a**, así como el intercambio en el orden de los pasos de sustitución y reducción permitió el acceso a los tres diastereoisómeros de la validamina en las posiciones  $C_1$  y  $C_2$ , uno de los cuales no se encontraba previamente descrito en la bibliografía. Hay que destacar que ésta es la única de las rutas descritas que permite la preparación de los cuatro isómeros mencionados sin alterar sustancialmente la secuencia.

La isomerización del doble enlace en la sulfona vinílica **5d** a la posición alílica estuvo acompañada de la eliminación del sustituyente oxigenado en posición  $\beta'$ , tanto en condiciones de control cinético como termodinámico.

La deshidrohalogenación de las  $\alpha$ -bromocetonas **29a-b** y posterior reducción del grupo carbonilo dio lugar a los dioles **48a-b**. La epoxidación de **48a**, dirigida por el grupo hidroxilo alílico libre proporcionó el (1*R*,6*S*)-ciclofelitol, mientras que el intercambio en la protección de los hidroxilos en **48b** motivó un cambio total en la selectividad de la epoxidación, conduciendo al ciclofelitol, en trece pasos de reacción desde el ácido **7** y con un rendimiento global del 6%. Aunque no es la más eficiente de las síntesis descritas, sí es la que permite llegar en mejores condiciones tanto al ciclofelitol como a su diastereoisómero no natural.



Por último, en el Esquema 2.25 se recogen las secuencias de reacción completas que han conducido a la síntesis de las dos biomoléculas objetivo de este capítulo.



Esquema 2.25



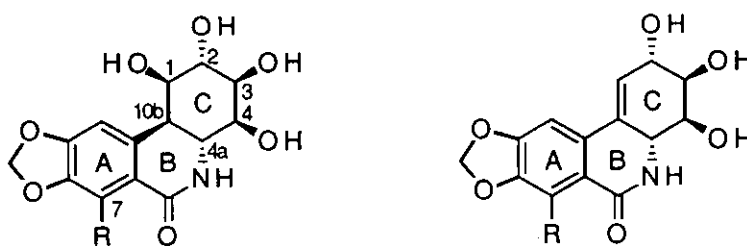
### CAPITULO III

#### APROXIMACION A LA SINTESIS DE ALCALOIDES DE LA FAMILIA *AMARYLLIDACEAE*. SINTESIS DEL (+)-PINITOL

1. - Antecedentes. Síntesis previas de la pancratistatina y la 7-desoxipancratistatina.	60
2. - Plan de síntesis.	67
3. - Resultados.	
3.1. - Adición de organolíticos a la sulfona 7-oxanorbornénica <b>71a</b> .	69
3.2. - Síntesis del análogo del anillo C de la pancratistatina.	73
3.3. - Aproximación sintética a la 7-desoxipancratistatina.	78
3.4. - Resolución óptica de alcoholes 7-oxanorbornánicos.	82
4. - Síntesis total del (+)-pinitol.	
4.1. - Antecedentes. Síntesis previas del pinitol.	84
4.2. - Plan de síntesis.	87
4.3. - Resultados.	88
5. - Conclusiones.	95

## 1. - ANTECEDENTES. SINTESIS PREVIAS DE LA PANCRATISTATINA Y LA 7-DESOXIPANCRATISTATINA.

La familia de plantas *Amaryllidaceae* está compuesta por más de un millar de especies, de las que se han aislado casi un centenar de alcaloides.<sup>102</sup> De entre éstos destaca especialmente el grupo que componen la pancratistatina **1**,<sup>5</sup> la 7-desoxipancratistatina **2**,<sup>6</sup> la narciclasina **61**<sup>103</sup> y la licoricidina **62**<sup>104</sup> (Figura 3.1). Su estructura consiste en un esqueleto de fenantridona, siendo el anillo C un derivado de aminociclitol saturado o insaturado que contiene seis o cuatro centros quirales, respectivamente. Asimismo, existen también algunos glicósidos naturales de estos alcaloides.<sup>105</sup>



**1** R= OH pancratistatina  
**2** R= H 7-desoxipancratistatina

**61** R= OH narciclasina  
**62** R= H licoricidina

Figura 3.1

La importancia de estos compuestos radica en su amplio espectro de propiedades biológicas, en algunos casos con posible utilización práctica: antitumorales, antivirales, reguladores del crecimiento vegetal, etc. El más interesante de esta clase de alcaloides es la

<sup>102</sup> a) S. F. Martin. "The Amaryllidaceae Alkaloids", en "The Alkaloids", vol. 30. A. Brossi, Ed. Academic Press: New York, 1987, págs. 251-376.

b) J. R. Lewis. *Nat. Prod. Rep.* 1996, 13, 171-176.

<sup>103</sup> F. Piozzi, C. Fuganti, R. Mondelli, G. Ceriotti. *Tetrahedron* 1968, 24, 1119-1131.

<sup>104</sup> T. Okamoto, Y. Torii, Y. Isogai. *Chem. Pharm. Bull.* 1968, 16, 1860-1864.

<sup>105</sup> a) S. Ghosal, R. Lochan, K. Y. Ashutosh, R. S. Srivastava. *Phytochemistry* 1985, 24, 1825-1828.

b) S. Ghosal, K. Datta, S. K. Shing, Y. Kumar. *J. Chem. Res.* 1990, 334-335.

pancratistatina **1**, aislada de las raíces de la planta *Hymenocallis littoralis* (anteriormente denominada *Pancratium littoralis*), originaria de Hawaii.<sup>5</sup> Es un potente agente antitumoral, en mayor medida que el resto de alcaloides afines, debido a su fuerte actividad inhibidora de la síntesis proteica en los ribosomas. No obstante, el bajo rendimiento con que se aísla de sus fuentes naturales (0.0019%) ha impedido realizar estudios clínicos en profundidad. El compuesto análogo 7-desoxipancratistatina **2** fue aislado posteriormente de la especie *Haemanthus kalbreyeri* y se ha mostrado como un importante agente antiviral con menor actividad citotóxica que la pancratistatina, lo que favorece en principio su utilidad terapéutica.<sup>6</sup>

De los motivos reseñados se deduce la importancia de obtener mayores cantidades de la pancratistatina de las que se dispone actualmente. Una posibilidad podría ser su síntesis parcial a partir de la narciclasina **61** que, aunque presenta menor actividad antitumoral, se puede conseguir en cantidades multigramo de varias especies de la familia *Amaryllidaceae*. Sin embargo, este objetivo no se ha logrado aún a pesar de los intentos dados en esta dirección.<sup>106</sup>

Por el contrario, los esfuerzos encaminados hacia la síntesis *de novo* de estos alcaloides son numerosos en la bibliografía, desafiando las dificultades que conlleva la construcción del sistema de fenantridona a la vez que se controla la estereoquímica de los diferentes centros quirales. La menor complejidad estructural de la licoricidina **62** ha hecho de ella el objetivo más asequible, y hasta la fecha se han descrito cinco síntesis totales<sup>107</sup> y dos más de derivados protegidos.<sup>108</sup> En la mayoría de ellas,<sup>107c-e,108b</sup> la unión del fragmento aromático al aminoconduritol que forma el anillo C de la fenantridona se realizó por medio de una reacción de Heck intramolecular (Esquema 3.1).

<sup>106</sup> G. R. Pettit, N. Melody, M. O'Sullivan, M. A. Thompson, D. L. Herald, B. Coates. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1994**, 2725-2726.

<sup>107</sup> a) S. Ohta, S. Kimoto. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2279-2282; *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2977-2984.

b) H. Paulsen, M. Stubbe. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3171-3174; *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 535-556.

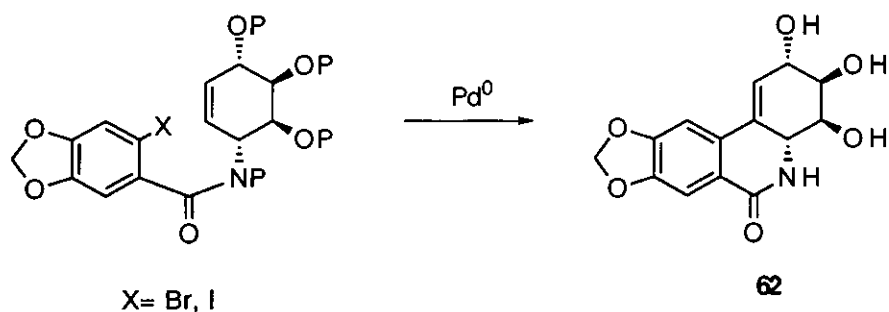
c) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4525-4528; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4441-4447.

d) T. Hudlicky, H. F. Olivo. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694-9696.

e) S. F. Martin, H.-H. Tso. *Heterocycles* **1993**, *35*, 85-88.

<sup>108</sup> a) R. C. Thompson, J. Kallmerten. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6076-6078.

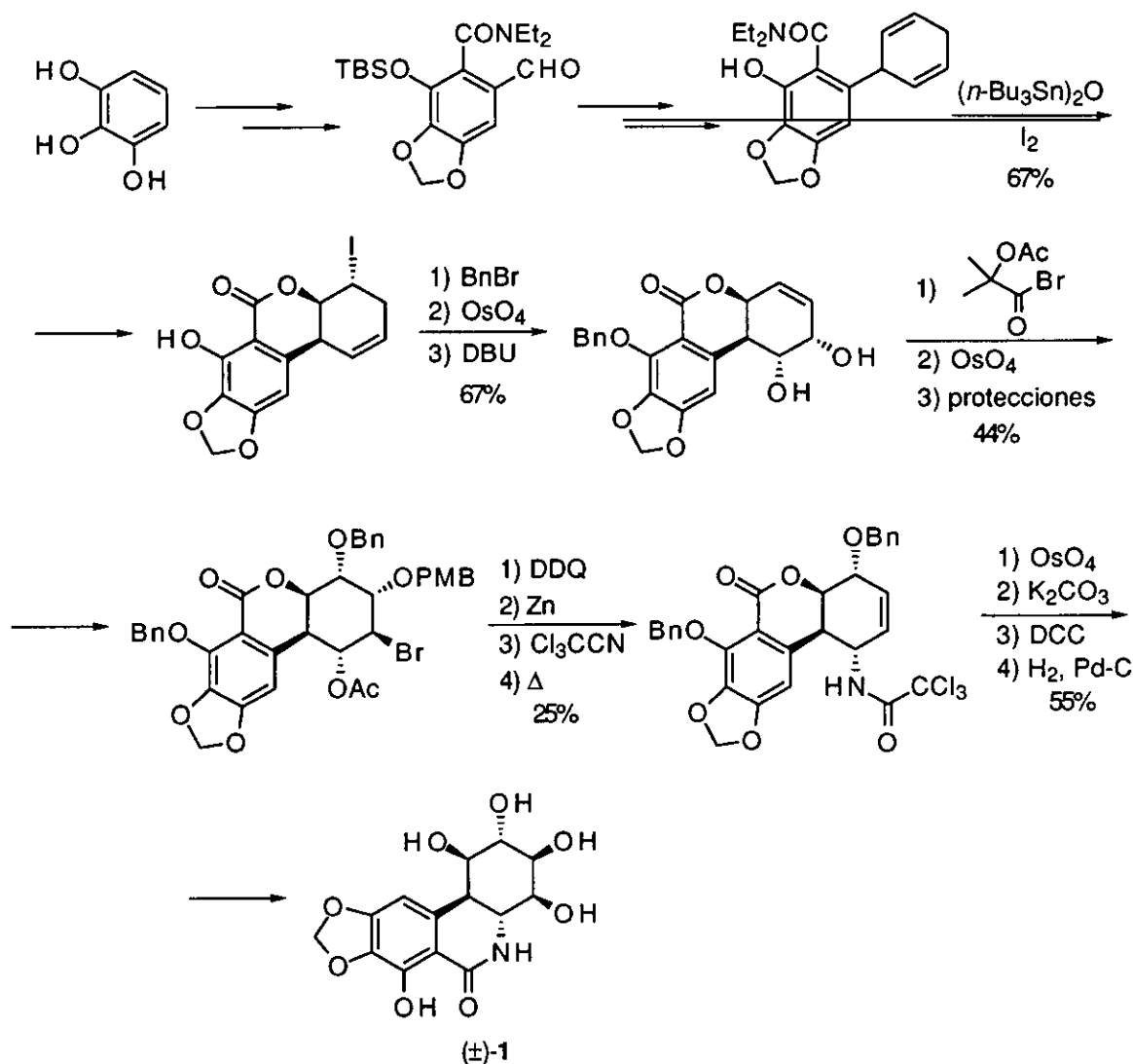
b) M. C. McIntosh, S. M. Weinreb. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4823-4832.



Esquema 3.1

Aunque la 7-desoxipancratistatina se había obtenido con anterioridad a su aislamiento como intermedio en algunas síntesis de la licoricidina,<sup>107a-b</sup> el acceso a la pancratistatina se ha revelado mucho más difícil, puesto que el grupo hidroxilo adicional en C7 fue motivo suficiente para no poder reproducir las secuencias mencionadas. A pesar de los numerosos intentos realizados,<sup>108a,109</sup> sólo existen tres síntesis totales de este alcaloide. La primera de ellas, en forma racémica, fue descrita en 1989 por S. J. Danishefsky<sup>110</sup> empleando para ello una larga secuencia desde el pirogalol, que sirvió de base para el anillo A (Esquema 3.2). Uno de los pasos claves fue una yodolactonización que permitió fijar la relación *cis* entre los sustituyentes en C1 y C10b. El resto de centros quirales se configuraron por medio de reacciones que permitieran crear relaciones *cis* vecinales, principalmente a través de dihidroxilaciones con OsO<sub>4</sub>. Finalmente, se realizó la conversión de lactona a lactama, completando la síntesis de la (±)-pancratistatina en 26 pasos con un rendimiento global del 0.13%.

- <sup>109</sup> a) R. D. Clark, M. Souchet. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 193-196.  
 b) R. S. C. Lopes, C. C. Lopes, C. H. Heathcock. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6775-6778.  
 c) S. R. Angle, M. S. Louie. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4751-4754.  
 d) M. G. Banwell, C. J. Cowden, R. W. Gable. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1994**, 3515-3518.  
 e) T. K. Park, S. J. Danishefsky. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 195-196.  
 f) J. H. Rigby, V. Gupta. *Synlett* **1995**, 547-548.  
 g) T. J. Doyle, D. VanDerveer, J. Haseltine. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6197-6200.  
 h) D. R. Gauthier, Jr.; S. L. Bender. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 13-16.
- <sup>110</sup> S. J. Danishefsky, J. Y. Lee. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4829-4837.

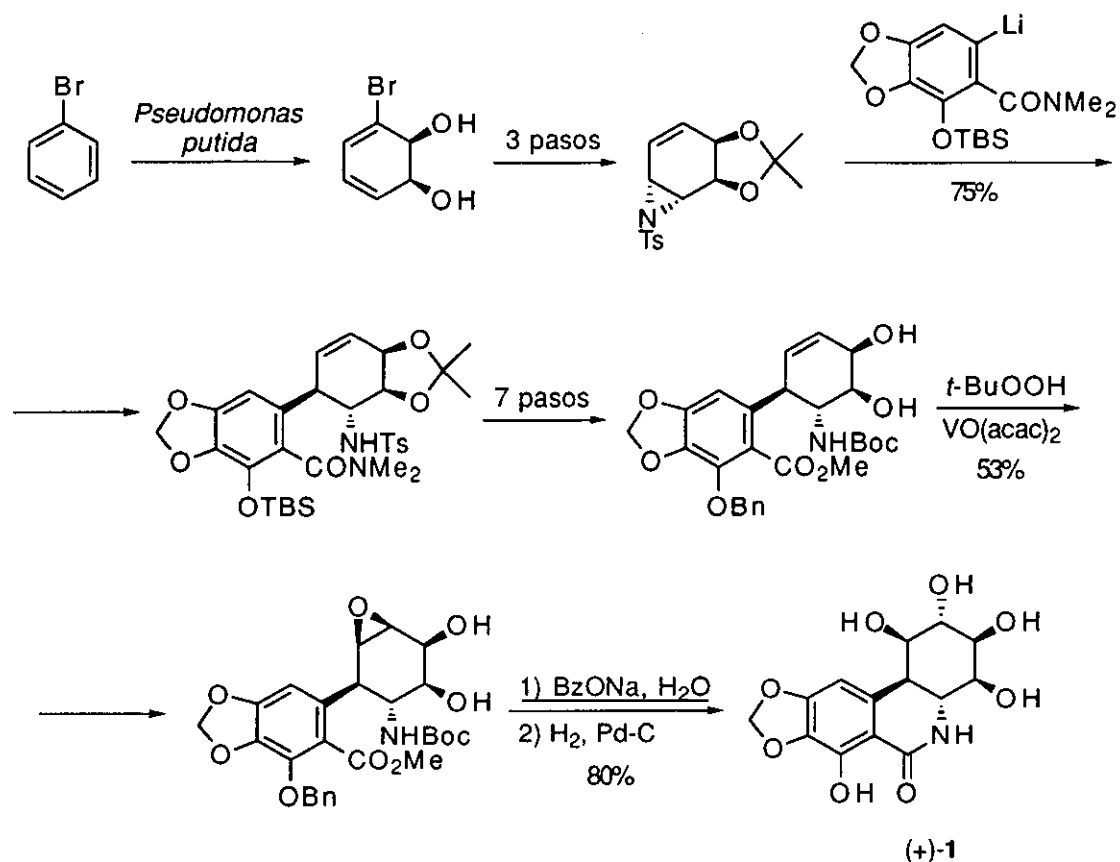


Esquema 3.2

Hubo que esperar hasta 1995 para que tuviera éxito la primera síntesis enantioselectiva de la (+)-pancratistatina, realizada por T. Hudlicky<sup>111</sup> haciendo uso de su metodología de oxidación biológica de compuestos aromáticos.<sup>10b</sup> El diol ópticamente puro resultante de la oxidación del bromobenceno con *Pseudomonas putida* fue transformado en una tosilaziridina, la cual se trató con un aril-litio convenientemente funcionalizado para dar lugar al acoplamiento de ambas unidades con la necesaria disposición relativa *anti* entre los sustituyentes en C<sub>4a</sub> y C<sub>10b</sub>

<sup>111</sup> X. Tian, T. Hudlicky, K. Königsberger. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3643-3644.

(Esquema 3.3). La presencia de la funcionalidad dimetilamida en el anillo aromático, necesaria para el proceso de *o*-metalación, obligó a realizar varios pasos de manipulación de grupos protectores. Seguidamente, el doble enlace se epoxidó de forma estereoselectiva, el oxirano resultante experimentó una apertura regioselectiva *trans*-diaxial y por último se formó la lactama que cierra el anillo B. Por medio de una estrategia sintética similar los mismos autores han logrado también el acceso a la (+)-7-desoxipancratistatina.<sup>112</sup>



Esquema 3.3

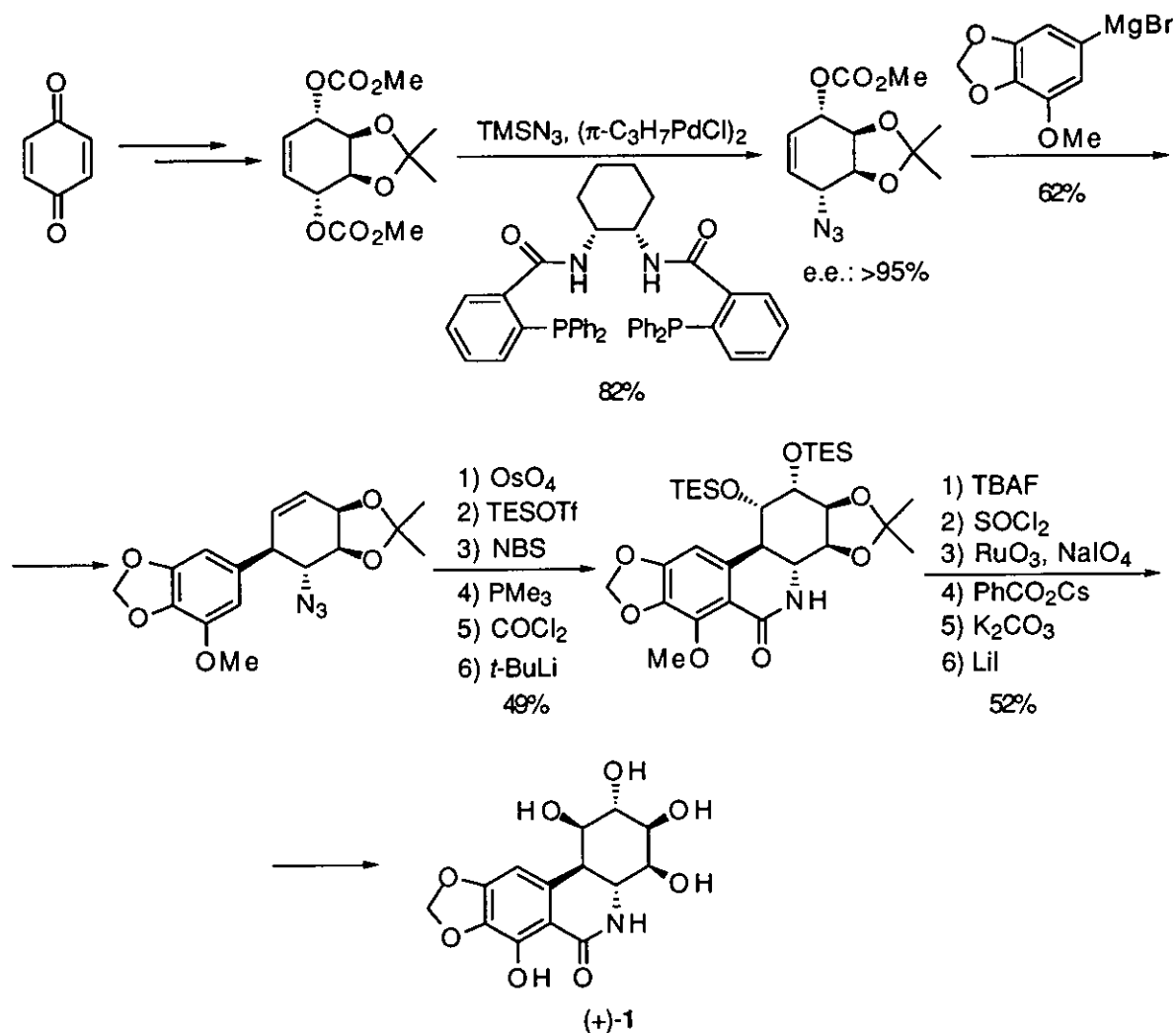
Con posterioridad, B. M. Trost<sup>113</sup> describió la síntesis de la (+)-pancratistatina a través de la desimetrización de un compuesto *meso*. Este proceso consistió en la reacción de un derivado del conduritol A con TMSN<sub>3</sub> en presencia de un catalizador quiral de paladio, obteniendo un azidoconduritol con un exceso enantiomérico mayor del 95% (Esquema 3.4). El

<sup>112</sup> X. Tian, R. Maurya, K. Königsberger, T. Hudlicky. *Synlett* 1995, 1125-1126.

<sup>113</sup> B. M. Trost, S. R. Pulley. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10143-10144.



resto de transformaciones incluyeron la introducción del anillo aromático por medio del desplazamiento  $S_N2'$  de un carbonato alílico con un magnesiano y la formación de la lactama por reducción de la azida a isocianato seguido de una acilación intramolecular. Para finalizar, fue necesario además invertir la configuración en el grupo hidroxilo en  $C_1$ .

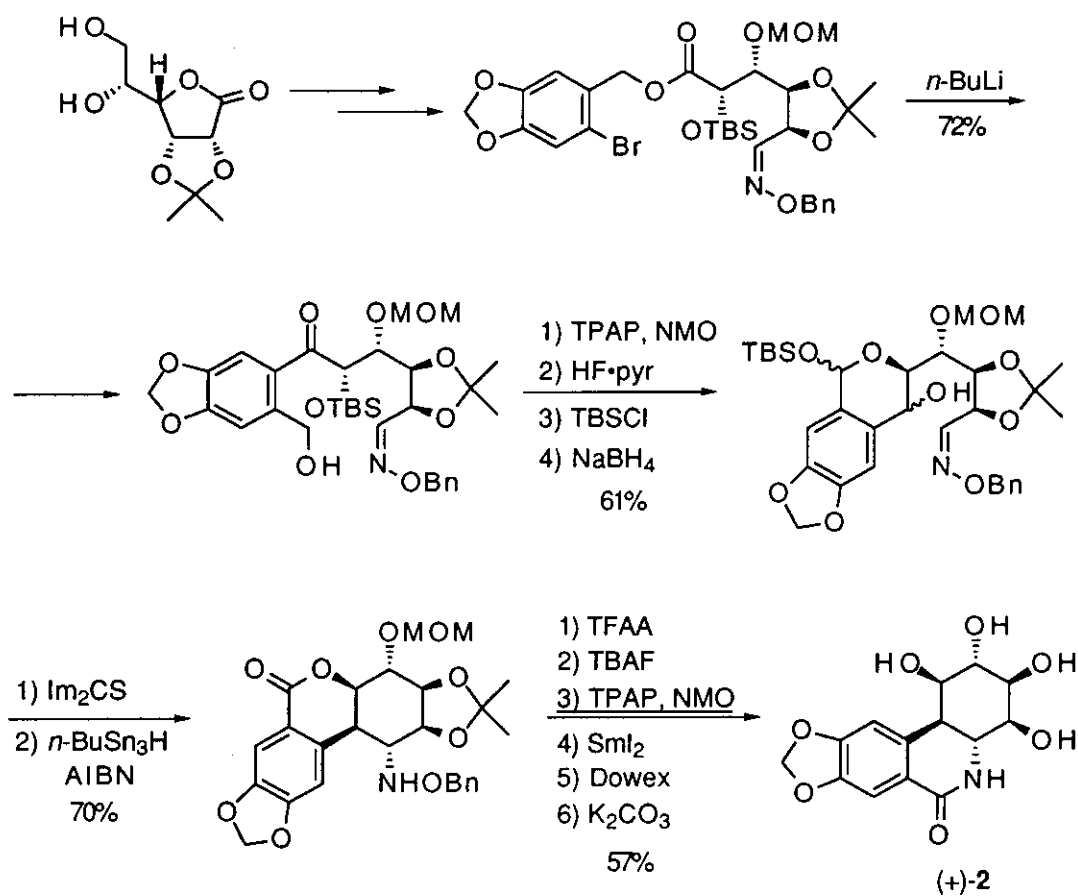


Esquema 3.4

Finalmente, es de destacar la síntesis de la (+)-7-desoxipancratistatina realizada recientemente por G. E. Keck<sup>114</sup> a partir de monosacáridos (Esquema 3.5). El paso clave fue la

<sup>114</sup> G. E. Keck, S. F. McHardy, J. A. Murry. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7289-7290.

formación del anillo C por medio de la reacción intramolecular de un radical benéfico con una oxima.

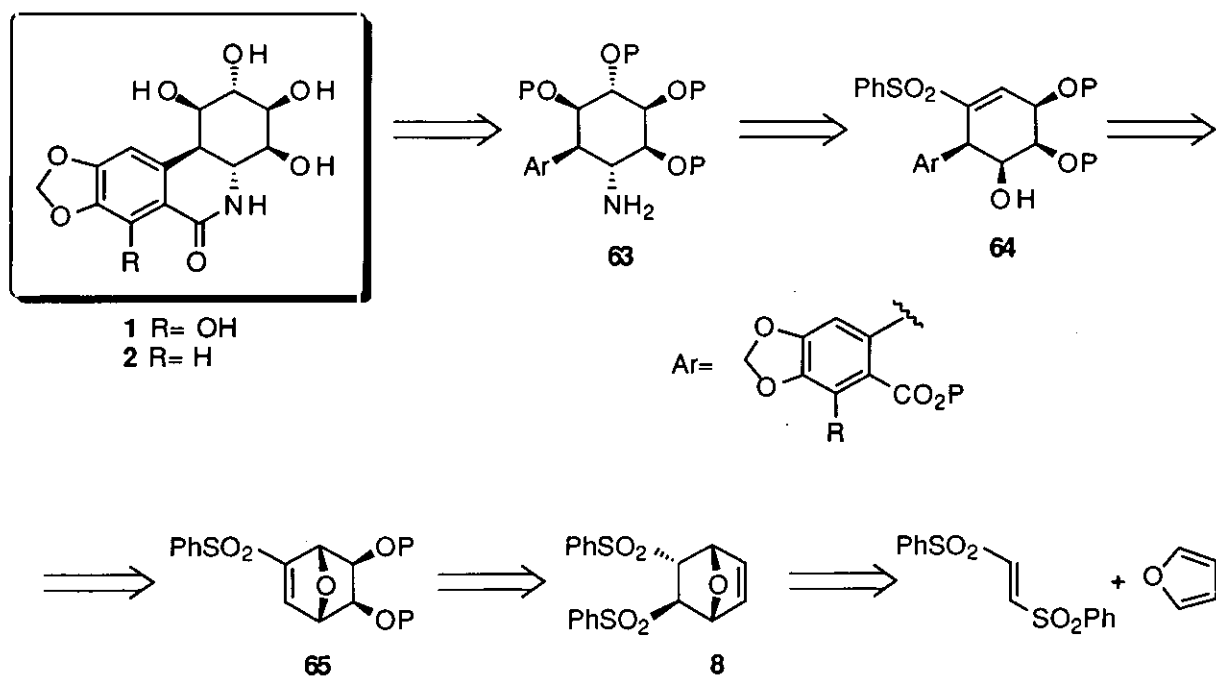


Esquema 3.5

## 2. - PLAN DE SÍNTESIS.

Nuestra experiencia en la síntesis de ciclitoles nos hizo elegir a la pancratistatina y a la 7-desoxipancratistatina como objetivos sintéticos, puesto que la preparación de su anillo C sería posible mediante el empleo de precursores derivados del 7-oxanorborneno. Además, el anillo aromático se podría introducir por medio de nuestra metodología de apertura de sulfonas 7-oxanorbornénicas,<sup>49</sup> utilizando para ello un aril-litio que contuviera los sustituyentes apropiados. Por tanto, la estrategia sintética a seguir consistiría en la elaboración del aminociclitol **63** desde la sulfona ciclohexénica **64**, en la cual se sustituiría el hidroxilo libre por un grupo amino o un precursor del mismo, se eliminaría el grupo fenilsulfonilo y se crearía un diol *anti* en el doble enlace (Esquema 3.6). A su vez, **64** procedería de la apertura regio- y estereoselectiva de la sulfona 7-oxanorbornénica **65** por medio de la adición del aril-litio adecuado. Finalmente, la obtención de **65** tendría lugar a partir de la disulfona **8**, producto resultante de la cicloadición Diels-Alder del furano con el *trans*-1,2-bis-(fenilsulfonil)-etileno. Aunque este producto se encontraba descrito previamente en la bibliografía,<sup>115</sup> su utilización en síntesis había sido hasta ahora muy limitada. Es de destacar que en el proceso de cicloadición no se precisa añadir ningún catalizador, al estar suficientemente activado el dienófilo por los dos grupos electroattractores.

<sup>115</sup> O. De Lucchi, V. Lucchini, L. Pasquato, G. Modena. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 596-604.



Esquema 3.6

### 3. - RESULTADOS.

#### 3.1. - Adición de organolíticos a la sulfona 7-oxanorbornénica **71a**.

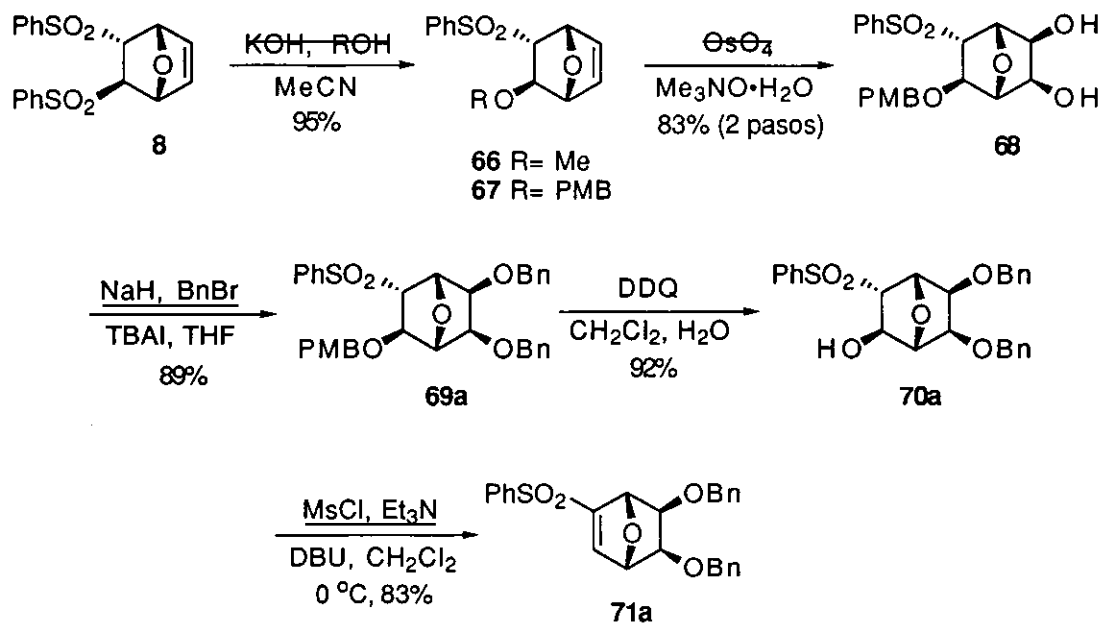
La obtención de la sulfona 7-oxanorbornénica **71a** sobre la que se intentaría el proceso de apertura, empleando grupos bencilos como protectores, se llevó a cabo en cinco pasos de reacción desde la disulfona **8** con un rendimiento global del 56% (Esquema 3.7). En la bibliografía se encontraba descrita la preparación de la metoxisulfona **66** a partir de **8**, por eliminación en medio básico de uno de los grupos fenilsulfonilo y adición *in situ* de MeOH.<sup>116</sup> Sin embargo, pensando en introducir un resto alcóxido más fácil de desbloquear, decidimos llevar a cabo la reacción análoga utilizando alcohol *p*-metoxibencílico (PMBOH), lo que condujo a **67**. Debido a la dificultad de separar el exceso de PMBOH, este producto no fue caracterizado, realizándose la siguiente etapa directamente sobre el crudo de reacción. La disposición *endo* del grupo fenilsulfonilo en **66** y **67** probablemente refleja la posición de equilibrio cuando el sustituyente contiguo se dispone con orientación *exo*.<sup>116</sup>

La olefina **67** fue dihidroxilada por reacción con OsO<sub>4</sub>, y el diol resultante **68** se trató a continuación con NaH y BnBr para obtener el dibencil éter derivado **69a**. La desprotección selectiva del grupo PMB se realizó por reacción con DDQ, y por último se llevó a cabo la deshidratación del alcohol obtenido **70a**, por formación de su correspondiente mesilato y eliminación con DBU en el mismo paso de reacción.

Sobre la sulfona 7-oxanorbornénica **71a** se ensayó a continuación el proceso de apertura con distintos aril-litios, generados por intercambio metal-halógeno desde los correspondientes

---

<sup>116</sup> S. Mirsadeghi, B. Rickborn. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4340-4345.

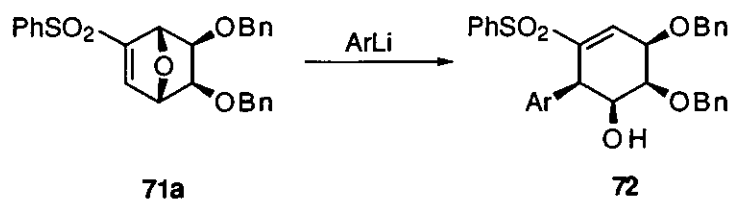


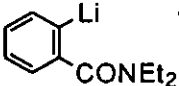
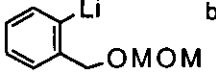
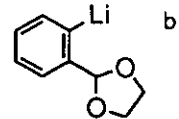
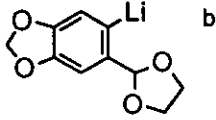
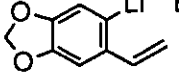
Esquema 3.7

bromuros, por *o*-metalación de amidas terciarias aromáticas<sup>117</sup> o simplemente con PhLi comercial (Tabla 3.1). Tras varios ensayos infructuosos, empleando THF como disolvente, en los que se recuperó el producto de partida o bien se obtuvieron mezclas complejas de productos al dejar subir la temperatura (entradas 1-6), finalmente se pudo introducir un anillo aromático *o*-sustituido por reacción con el etilén acetal del *o*-bromobenzaldehído y *t*-BuLi en una mezcla tolueno/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78 °C con rendimiento moderado (49%, 64% basado en el producto de partida recuperado) (entrada 7). La elección del tolueno como disolvente se debió a que en experimentos anteriores de nuestro grupo de trabajo resultó ser el más adecuado cuando el reactivo organolítico era distinto del MeLi.<sup>49</sup> Sin embargo, la baja solubilidad de **71a** en tolueno obligó a utilizar una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como codisolvente, puesto que esta mezcla había dado buenos resultados en la eliminación de sulfonas 7-oxanorbornánicas.<sup>36</sup> A pesar de este esperanzador resultado no se pudo reproducir con bromuros aromáticos funcionalizados con un puente metilendioxi (entradas 8-9).

<sup>117</sup> V. Snieckus. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.

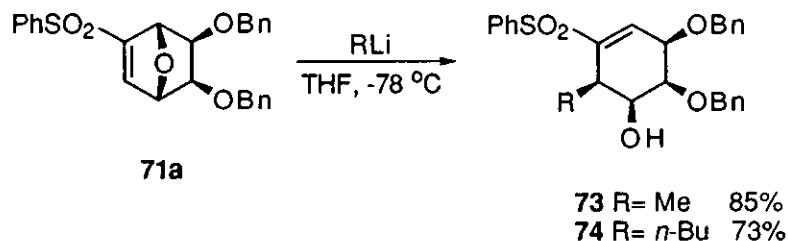
Tabla 3.1. Ensayos de adición de aril-litios sobre la sulfona 71a.



entrada	ArLi	disolvente	temperatura (°C)	proporción 72:71a
1	PhLi	THF	-78 hasta t.a.	mezcla compleja
2	 <sup>a</sup>	THF	-78	0:100
3	"	THF	-78 hasta t.a.	0:100
4	 <sup>b</sup>	THF	-78	0:100
5	"	THF	-78 hasta t.a.	mezcla compleja
6	 <sup>b</sup>	THF	-78 hasta t.a.	mezcla compleja
7	"	PhMe, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	70:30
8	 <sup>b</sup>	PhMe, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	0:100
9	 <sup>b</sup>	PhMe, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	mezcla compleja

<sup>a</sup>Preparado por reacción de la *N,N*-dietilbenzamida con *s*-BuLi y TMEDA en THF a -78 °C. <sup>b</sup>Preparado por reacción del correspondiente bromuro y *n*-BuLi o *t*-BuLi en THF o Et<sub>2</sub>O a -78 °C.

A la vez que se efectuaron estos ensayos se intentó también la adición de alquil-litios sobre la sulfona vinílica **71a**. En contraste con los resultados anteriores, por reacción con MeLi y *n*-BuLi en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se llegó fácilmente a los correspondientes productos de apertura **73** y **74**, respectivamente, con buen rendimiento en ambos casos (Esquema 3.8).



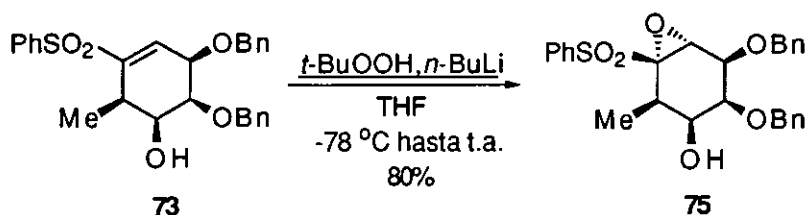
Esquema 3.8

Llegados a este punto y ante la dificultad de conseguir en óptimas condiciones el proceso de apertura con introducción de un sustituyente aromático, decidimos posponer el estudio de adición de aril-litios y continuar la síntesis planteada a partir de la sulfona ciclohexénica **73**, con el fin de comprobar en un compuesto modelo las reacciones proyectadas y la estereoquímica resultante de ellas, lo que nos serviría de base a la hora de abordar la síntesis del producto natural.



### 3.2. - Síntesis del análogo del anillo C de la pancratistatina.

Con vistas a crear un diol *anti* en el doble enlace, el siguiente paso a realizar fue la epoxidación nucleófila de **73**. En las condiciones habituales (*t*-BuOOLi, THF, -78 °C hasta t.a.), aunque con un exceso superior de reactivo y mayor tiempo de reacción, se obtuvo la  $\alpha,\beta$ -epoxisulfona **75** como único diastereoisómero (Esquema 3.9). En este caso, la presencia del grupo hidroxilo libre en posición homoalílica no influyó en la entrada del nucleófilo, presumiblemente por el mayor impedimento estérico de la cara  $\beta$  en relación a los casos estudiados en el capítulo anterior.



Esquema 3.9

La determinación de la estereoquímica del anillo oxiránico se dedujo por comparación de los desplazamientos químicos del grupo metilo y del protón adyacente al mismo en las sulfonas **73** y **75**. El metilo experimentó un desapantallamiento de 1.11 a 1.50 ppm, que se justifica por su mayor alineamiento con el grupo fenilsulfonilo en el epóxido **75** (Figura 3.2). Debido al efecto contrario, el protón mencionado se apantalló de 2.70 a 2.30 ppm.

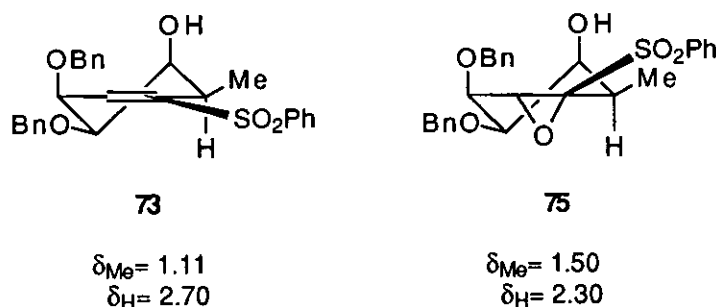
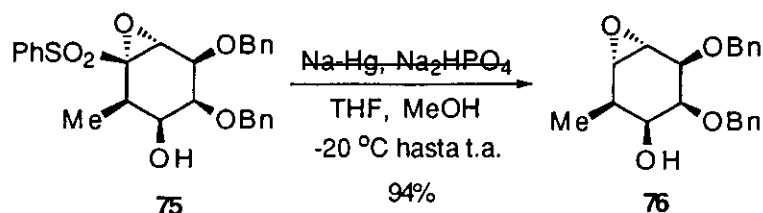


Figura 3.2

La desulfonilación de **75** se logró fácilmente por reacción con Na-Hg, obteniendo el epóxido **76** con excelente rendimiento (Esquema 3.10). Es de destacar que el orden inverso en los procesos de epoxidación y desulfonilación no fue posible, ya que el tratamiento de **73** con Na-Hg condujo a mezclas de productos, debido a isomerizaciones parciales del doble enlace junto a desoxigenaciones alílicas, habituales en este tipo de sistemas.<sup>118</sup>



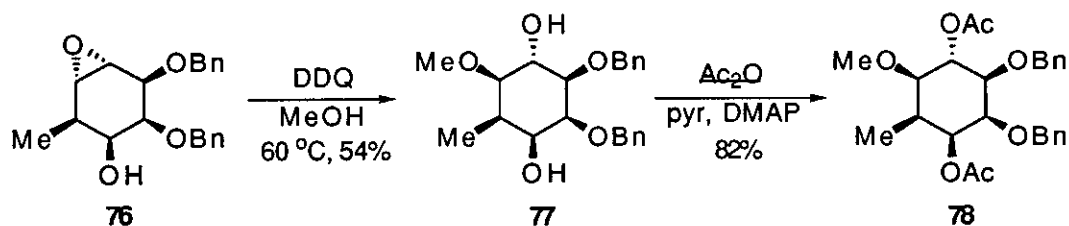
Esquema 3.10

En este punto de la síntesis únicamente restaba la apertura regioselectiva del epóxido y la sustitución del hidroxilo libre por un grupo amino. Para la primera transformación, cabría suponer que la sustitución directa sobre **76** con un nucleófilo oxigenado daría lugar a mezclas de ambos regioisómeros, aunque una apertura *trans*-diaxial condujera al producto con la regioquímica deseada. En vez de eso, decidimos intentar en primer lugar las condiciones descritas por N. Iranpoor para la alcoholisis de epóxidos catalizada por DDQ,<sup>119</sup> que habían sido empleadas anteriormente con éxito en nuestro grupo de trabajo.<sup>120</sup> Así, al hacer reaccionar **76** con 0.5 equivalentes de DDQ en MeOH a 60 °C se obtuvo el diol **77** como único producto (Esquema 3.11). La regioselectividad total observada debe ser consecuencia de la estabilidad del catión radical intermedio,<sup>119</sup> favorecido por la diferente naturaleza de los sustituyentes que flanquean al epóxido. Para facilitar la asignación estereoquímica del diol **77** se preparó su correspondiente diacetil derivado **78**. En ambos casos, el único protón que presentó dos constantes de acoplamiento axial-axial fue H-6 (Figura 3.3).

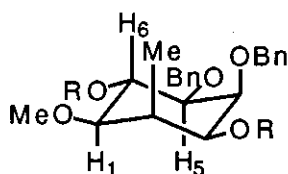
<sup>118</sup> N. S. Simpkins. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 989-992.

<sup>119</sup> N. Iranpoor, I. M. Baltork. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 735-738.

<sup>120</sup> O. Arjona, A. Martín-Domenech, J. Plumet. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7929-7931.



Esquema 3.11



77 R= H  $J_{1,6} = J_{5,6} = 9.1$  Hz

78 R= Ac  $J_{1,6} = J_{5,6} = 10.0$  Hz

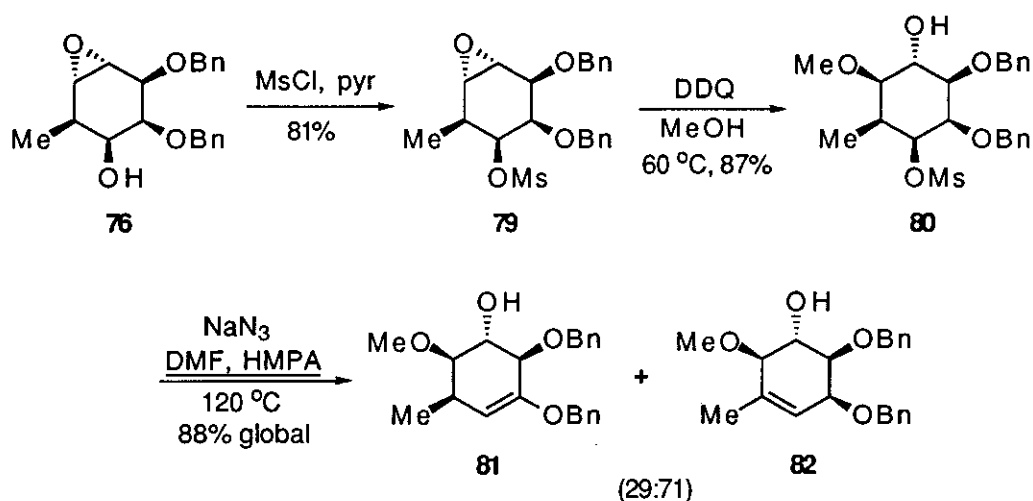
Figura 3.3

Una vez controlada la estereoquímica en la apertura del epóxido, se realizó la misma transformación sobre el mesilato **79**, preparado fácilmente a partir de **76** (Esquema 3.12). Sobre el producto de apertura **80**, obtenido al igual que antes con total regioselectividad, se intentó a continuación la sustitución del mesilato por azida. Sin embargo, por reacción con  $\text{NaN}_3$  en DMF y HMPA a reflujo no se detectó cantidad alguna del producto esperado de sustitución, sino que se obtuvieron únicamente mezclas de los productos de eliminación **81** y **82**. Se probaron también condiciones más suaves a temperatura ambiente con el fin de favorecer la sustitución frente a la eliminación, pero tanto la reacción con  $n\text{-Bu}_4\text{NN}_3$ <sup>121</sup> como con  $\text{TMSN}_3/\text{CsF}$ <sup>122</sup> condujeron únicamente a la recuperación del producto de partida inalterado.

<sup>121</sup> a) A. Brändström, B. Lamm, I. Palmertz. *Acta Chem. Scand. B* **1974**, *28*, 699-701.

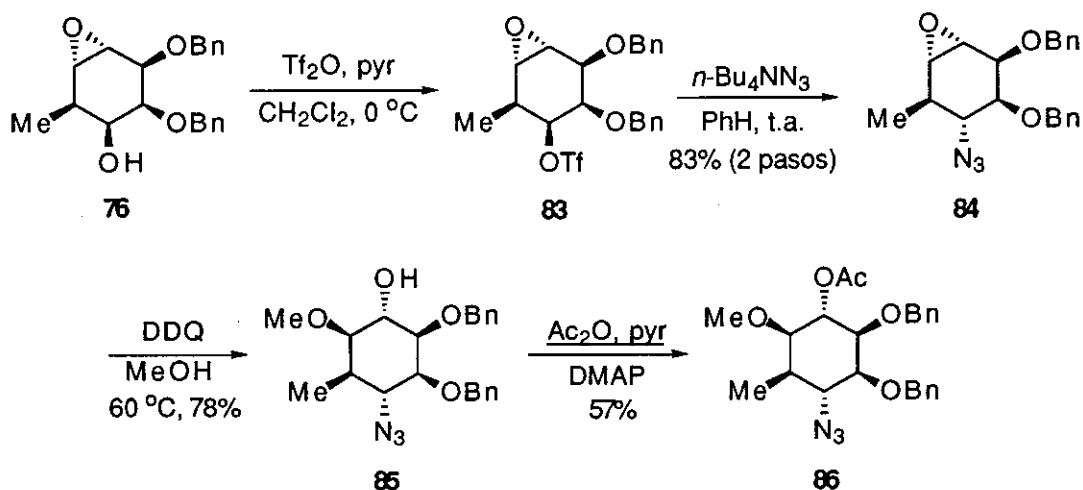
b) S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, S. Chen. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929-3940.

<sup>122</sup> T. Sato, J. Otera. *Synlett* **1995**, 336-338.



Esquema 3.12

Pensamos, por tanto, en el empleo de un grupo saliente más eficaz para poder utilizar estas condiciones menos enérgicas, preparándose así el triflato **83** a partir del epóxido **76** (Esquema 3.13). El tratamiento de este triflato con  $n\text{-Bu}_4\text{NN}_3$  dio lugar al producto de sustitución **84** con buen rendimiento. Seguidamente, la apertura de **84** con MeOH/DDQ resultó de nuevo totalmente regioselectiva, conduciendo al azidoalcohol **85**.



Esquema 3.13

Una vez más, la acetilación del producto de apertura del epóxido sirvió para confirmar su estereoquímica. No obstante, esta acetilación originó un cambio a la conformación de silla

opuesta. Así, la única señal con dos constantes de acoplamiento axial-axial en el alcohol **85** pertenecía al protón H-6, mientras que en el acetato **86** el mismo protón presentó dos constantes de acoplamiento ecuatorial-ecuatorial (Figura 3.4).

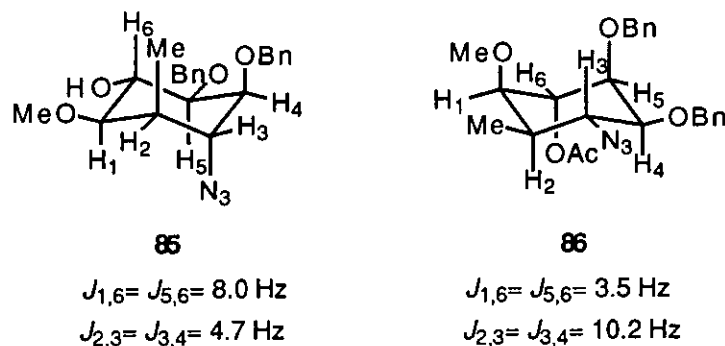
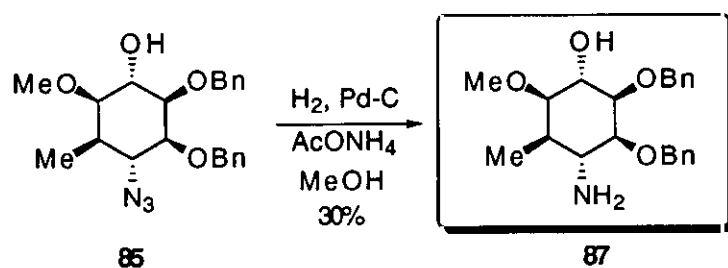


Figura 3.4

Por último, se intentó la reducción del grupo azido a amino en **85** por medio de condiciones usuales ( $\text{PPh}_3$  y  $\text{LiAlH}_4$ ), pero en ambos casos se recuperó el producto de partida sin reaccionar. Finalmente se procedió a la hidrogenación selectiva de la azida en presencia de los grupos bencilo utilizando  $\text{AcONH}_4$  como aditivo,<sup>123</sup> que presumiblemente actúa como veneno del catalizador. Aunque la amina resultante **87** se obtuvo como único producto de la reacción, el bajo rendimiento con que se aisló fue debido probablemente a pérdidas del producto durante el proceso de purificación (Esquema 3.14).

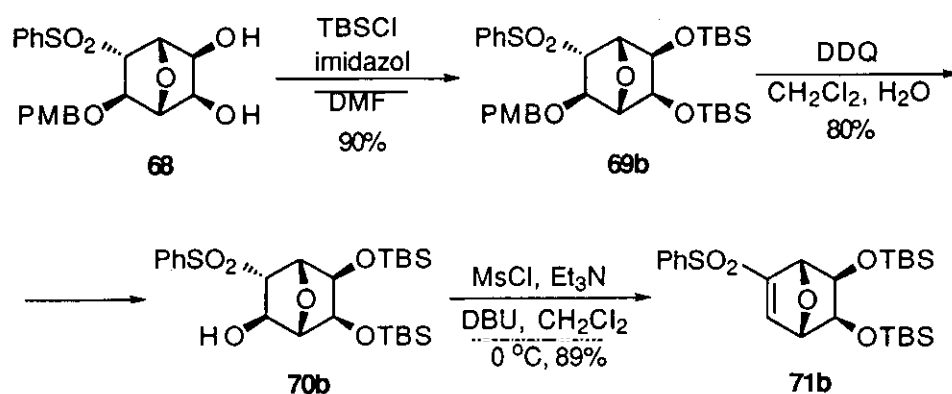


Esquema 3.14

<sup>123</sup> H. Sajiki. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3465-3468.

### 3.3. - Aproximación sintética a la 7-desoxipancratistatina.

Tras conseguir la preparación del análogo **87** como primer objetivo, las síntesis de la pancratistatina y la 7-desoxipancratistatina resultaban factibles repitiendo la secuencia sintética desarrollada a partir del producto resultante de la adición del aril-litio adecuado. En principio, no cabría encontrar demasiadas diferencias de reactividad a las observadas en la síntesis de **87**. Al retomar los intentos de introducir un anillo aromático en la molécula, y después de los repetidos fracasos con la dibencil sulfona **71a**, optamos por utilizar el disilil éter derivado **71b**, obtenido desde el diol **68** de forma análoga a la anterior (Esquema 3.15), y que al ser completamente soluble en tolueno debería dar resultados más reproducibles.

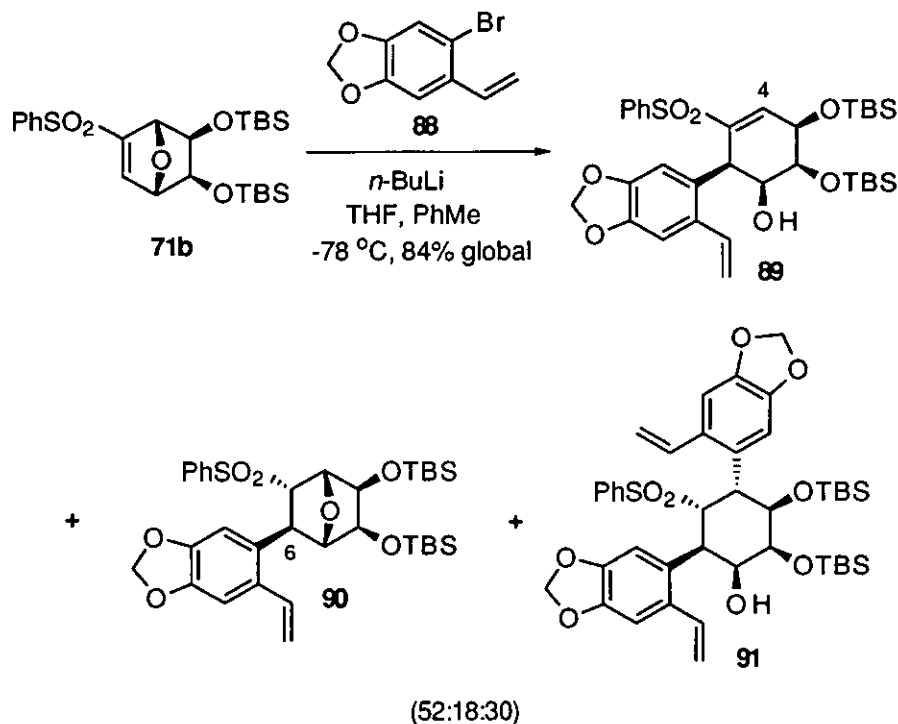


Esquema 3.15

Después de varios ensayos, la adición de 3 equivalentes del aril-litio derivado del bromuro **88** (preparado en dos pasos a partir del piperonal<sup>124</sup>) sobre una disolución de la sulfona **71b** en tolueno a -78 °C condujo al producto de apertura **89** con rendimiento moderado (44%) (Esquema 3.16). No obstante, se obtuvieron dos productos más, el de adición sin apertura **90** (15%) y el de sobreadición de una segunda molécula de aril-litio sobre la nueva

<sup>124</sup> P. C. Conrad, P. L. Kwiatkowski, P. L. Fuchs. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 586-591.

sulfona vinílica creada **91** (25%). Al disminuir a 1.5 el número de equivalentes del aril-litio con el propósito de que el porcentaje de sobreadición fuese menor, el producto mayoritario fue la sulfona de partida **71b**, aislándose únicamente en proporción minoritaria el producto de adición sin apertura **90**.



Esquema 3.16

La estructura de los tres productos obtenidos **89-91** se determinó a partir de los datos de sus espectros de <sup>1</sup>H RMN. En el caso de **89**, se dedujo por comparación con los productos de apertura **72**, **73** y **74** descritos anteriormente. Tal como ocurrió en el compuesto **72**, el protón vinílico H-4 no se pudo observar al utilizar CDCl<sub>3</sub> como disolvente deuterado puesto que quedó solapado por los protones aromáticos (7.21-7.33 ppm), mientras que en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> pasó a ser la señal más desapantallada (7.53 ppm) en forma de duplete (*J* = 4.9 Hz). Por su parte, el producto de adición sin apertura **90** mostró un espectro similar a los de los intermedios de la síntesis con los que guarda una disposición estereoquímica análoga (por ejemplo, **69b**), con la única diferencia de que el protón H-6 apareció ligeramente más apantallado al reemplazar el sustituyente oxigenado por el grupo arilo. Finalmente, la estereoquímica de los centros quirales

creados en **91** se dedujo de sus constantes de acoplamiento (Figura 3.5). Así, entre los protones H-4 y H-5 existe una disposición relativa axial-axial ( $J_{4,5} = 12.8$  Hz), mientras que H-6 se orienta de forma ecuatorial ( $J_{5,6} = 5.5$  Hz). Como era previsible, la entrada del segundo anillo aromático transcurrió con orientación *anti* respecto al grupo TBSO alílico.

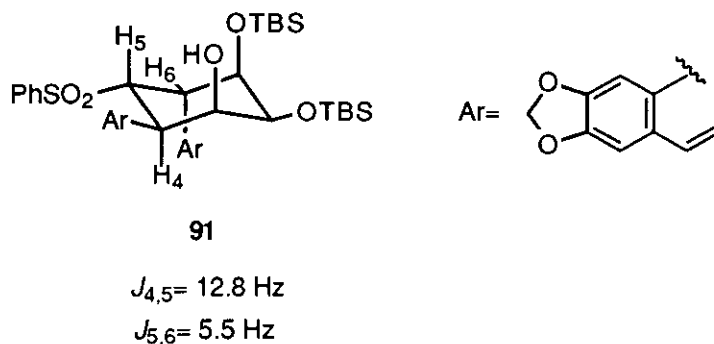
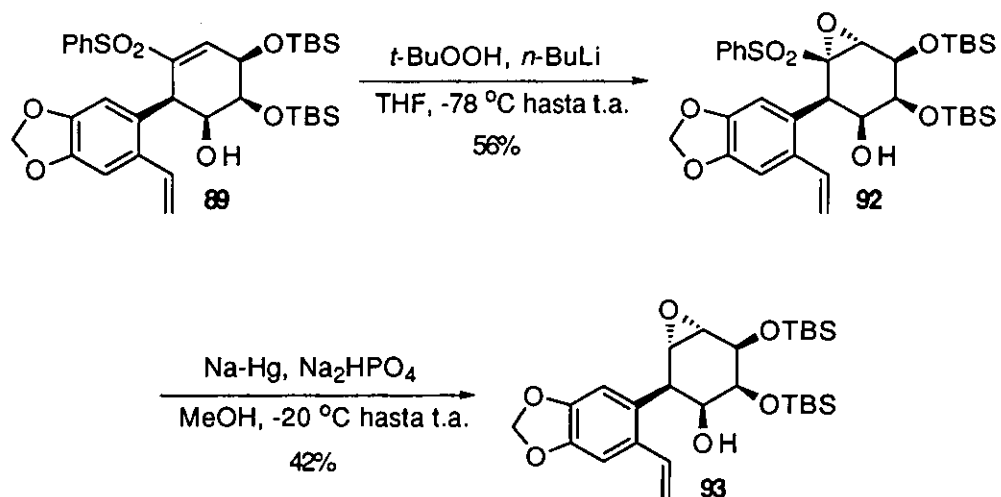


Figura 3.5

A pesar de no haber conseguido un rendimiento óptimo del producto de apertura **89**, decidimos avanzar en algunos pasos más la secuencia prevista. Además, **90** pudo transformarse en **89** por tratamiento con *n*-BuLi en PhMe/TMEDA a  $-78$  °C, lo que permitió aumentar la cantidad disponible del producto de apertura. Hay que tener en cuenta que con el fragmento aromático introducido se llegaría en este caso a la 7-desoxipancratistatina. Así, la epoxidación nucleófila de **89** con *t*-BuOOLi dio lugar a la  $\alpha,\beta$ -epoxisulfona **92** con total diastereoselectividad, y la desulfonilación de la misma condujo al oxirano **93** (Esquema 3.17). No obstante, en ambas reacciones se detectaron migraciones de los grupos TBS, lo que limitó los rendimientos obtenidos. En la desulfonilación, el producto de migración pasó a ser el mayoritario cuando se prolongó el tiempo de reacción.

Al encontrar de nuevo problemas con los grupos protectores, la síntesis quedó interrumpida en este punto. En la actualidad se sigue trabajando en nuestro grupo de investigación para optimizar la reacción de apertura del puente y proseguir hasta el final las síntesis proyectadas de la pancratistatina y la 7-desoxipancratistatina.

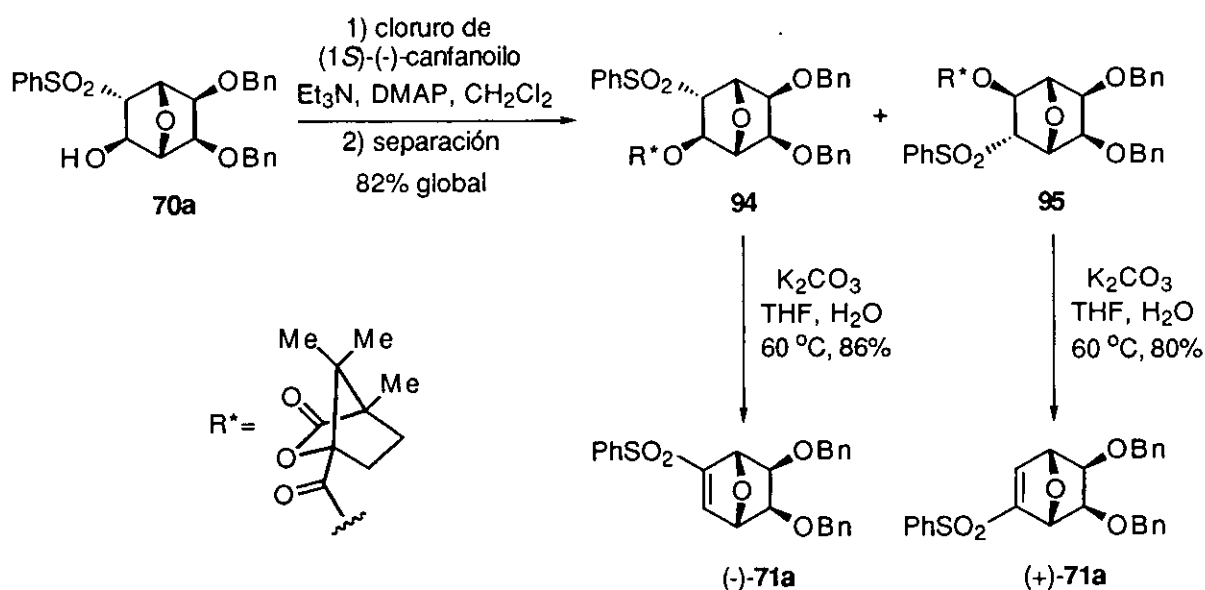




Esquema 3.17

### 3.4. - Resolución óptica de alcoholes 7-oxanorbornánicos.

La cuestión que se nos planteó a la hora de abordar las síntesis enantioselectivas de estos alcaloides fue la no disponibilidad de los materiales de partida en forma ópticamente pura. La solución obvia a este problema consistió en la resolución óptica de alguno de los intermedios de la síntesis. Así, se llevó a cabo la reacción del alcohol racémico **70a** con cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoilo, y la mezcla resultante de ésteres diastereoméricos **94** y **95** resultó separable por cromatografía en columna (**94**,  $R_f = 0.32$ , hexano:AcOEt, 1:1; **95**,  $R_f = 0.29$ , hexano:AcOEt, 1:1) (Esquema 3.18). La eliminación del resto quiral se realizó por tratamiento con  $K_2CO_3$ , lo que condujo directamente a las sulfonas vinílicas ópticamente puras (-)-**71a** ( $[\alpha]_D -95.2^\circ$ ,  $c$  1.0,  $CHCl_3$ ) y (+)-**71a** ( $[\alpha]_D +95.4^\circ$ ,  $c$  0.8,  $CHCl_3$ ), desde **94** y **95** respectivamente.



Esquema 3.18

La determinación de la configuración absoluta de cada enantiómero se intentó en primer lugar por difracción de rayos X. No obstante, no se pudo obtener un monocristal adecuado de

ninguno de estos compuestos a pesar de tratarse de productos sólidos. Una solución alternativa sería realizar una correlación química con un compuesto sencillo ópticamente activo que se pudiera sintetizar a partir de las sulfonas vinílicas (+) ó (-)-**71a**. En ese momento desarrollábamos un proyecto paralelo de síntesis de inositoles y derivados partiendo igualmente de la disulfona **8**, por lo que decidimos enlazar ambas rutas para llevar a cabo nuestro propósito.

#### 4. - SINTESIS TOTAL DEL (+)-PINITOL.

##### 4.1. - Antecedentes. Síntesis previas del pinitol.

De entre todos los isómeros posibles de un inositol, el único que presenta dos formas enantiómeras D y L es el *quiro*-inositol (Figura 3.6). Todos los demás son formas *meso*, a no ser que determinados grupos hidroxilo se encuentren sustituidos.

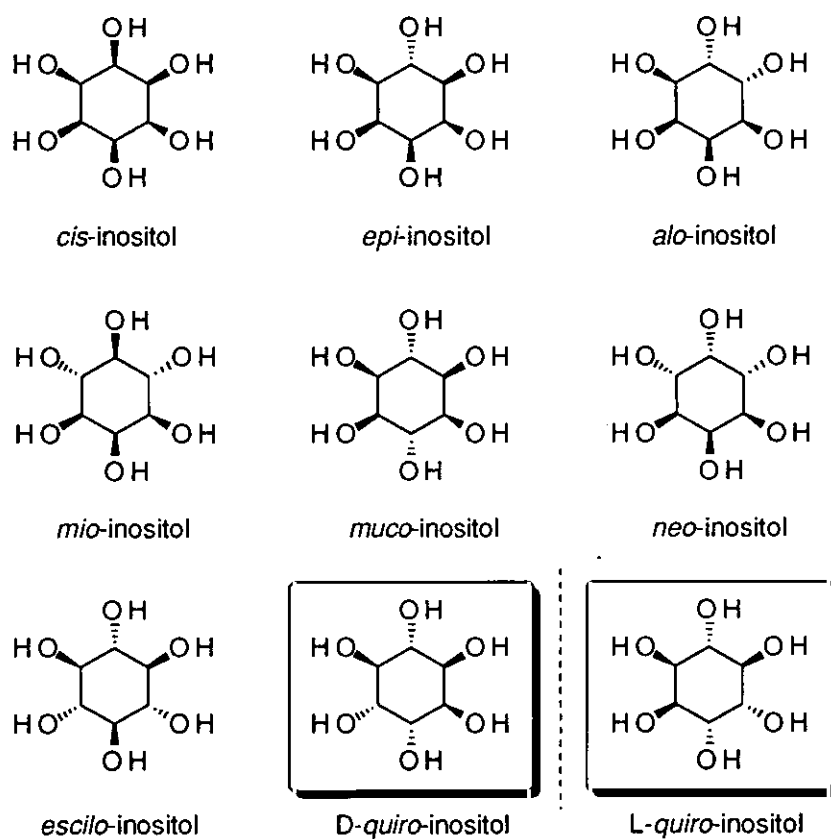
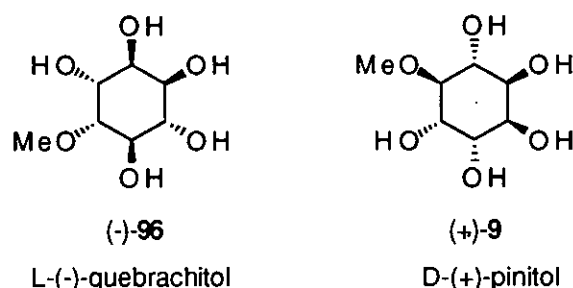


Figura 3.6

Existen algunos derivados del *quiro*-inositol que son productos naturales. El más importante es el L-quebrachitol **96** (1L-2-O-metil-*quiro*-inositol), que se obtiene en grandes cantidades como subproducto en la fabricación del caucho, y es habitualmente utilizado como

material de partida en síntesis<sup>11b</sup> (Figura 3.7). No obstante, a la hora de optar por un inositol ópticamente activo finalmente elegimos el pinitol **9** (3-*O*-metil-*qui*ro-inositol), cuya forma dextrógira ha sido aislada de diferentes especies vegetales, aunque principalmente se obtiene de varias coníferas.



**Figura 3.7**

Existen en la bibliografía tres síntesis totales del pinitol, en las cuales se utilizaron como precursores productos de oxidación biológica de compuestos aromáticos. La primera de ellas fue descrita por S. V. Ley<sup>125</sup> a partir del diol resultante de la oxidación del benceno con *Pseudomonas putida*, llegando al pinitol racémico en cinco pasos y un rendimiento global del 49% (Esquema 3.19). Posteriormente, y puesto que el diol de partida era una forma *meso*, los mismos autores realizaron la resolución óptica del condiritol F intermedio por reacción con el cloruro del ácido mentoxiacético. La separación de los diastereoisómeros resultantes por HPLC permitió obtener ambos enantiómeros del pinitol.<sup>126</sup>

A partir del mismo diol derivado del benceno, H. A. J. Carless<sup>127</sup> preparó el pinitol en forma racémica utilizando como paso clave una transformación foto-oxidativa (Esquema 3.20).

Finalmente, T. Hudlicky<sup>128</sup> desarrolló una ruta enantiodivergente hacia el (+) y el (-)-pinitol con sólo intercambiar el orden en los pasos de reacción (Esquema 3.21). Al igual que en su síntesis de la (+)-pancratistatina, el producto de partida fue el diol ópticamente puro que resulta de la oxidación biológica del bromobenceno.

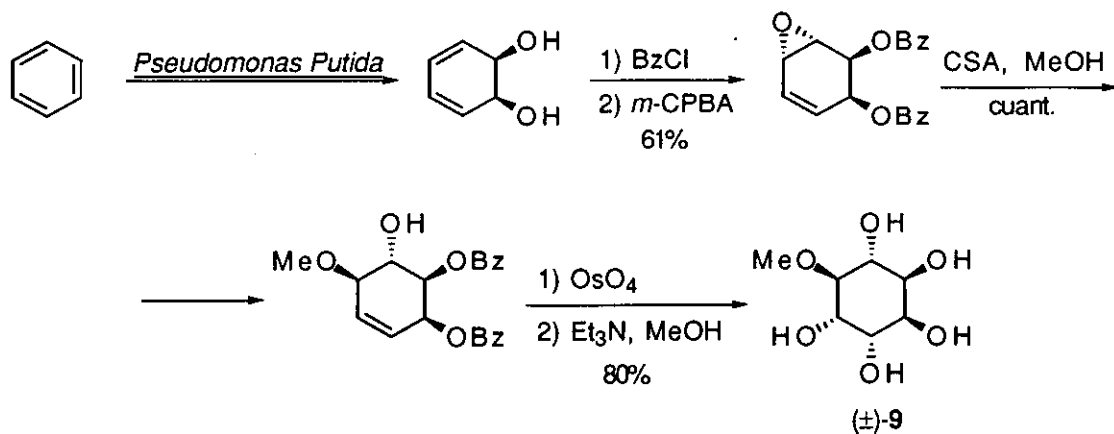
<sup>125</sup> S. V. Ley, F. Sternfeld, S. Taylor. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 225-226.

<sup>126</sup> S. V. Ley, F. Sternfeld. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3463-3476.

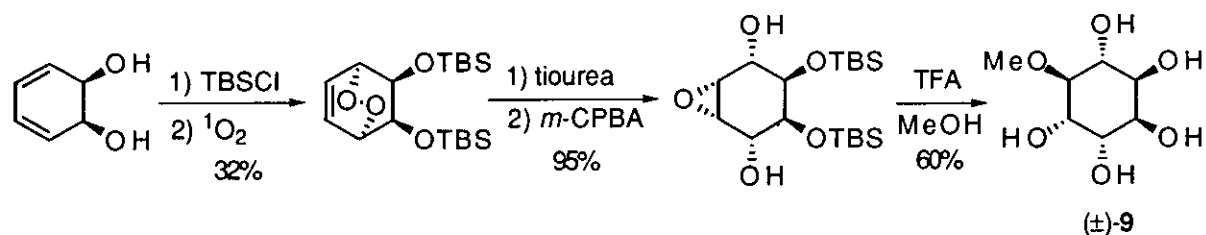
<sup>127</sup> H. A. J. Carless, J. R. Billinge, O. Z. Oak. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3113-3116.

<sup>128</sup> a) T. Hudlicky, J. D. Price, F. Rulin, T. Tsunoda. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9439-9440.

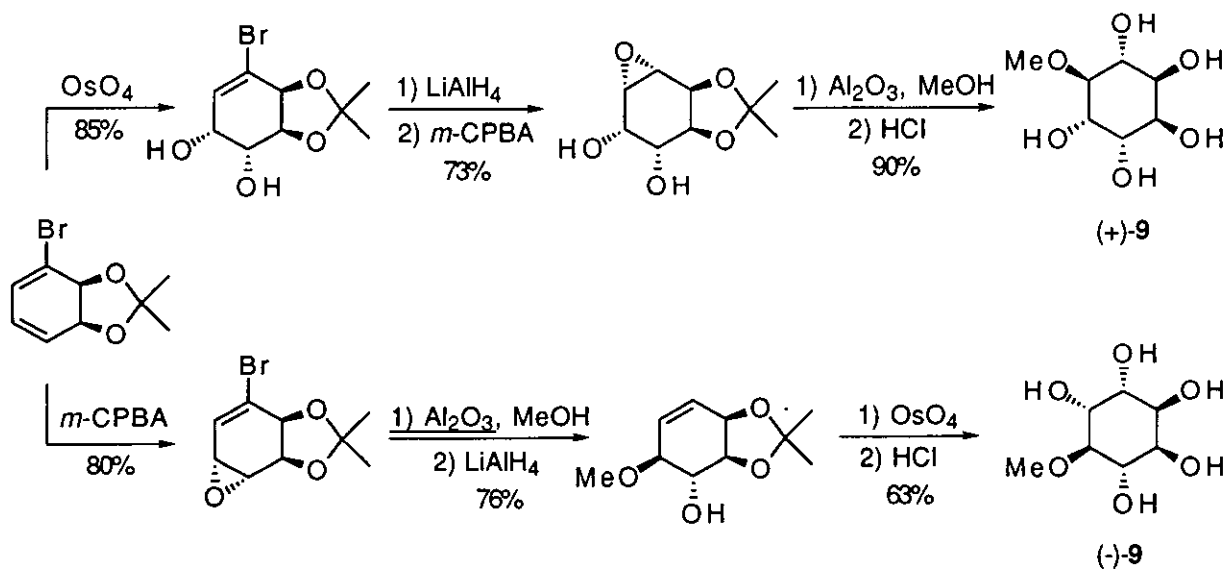
b) T. Hudlicky, F. Rulin, T. Tsunoda, H. Luna, C. Andersen, J. D. Price. *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 229-238.



Esquema 3.19



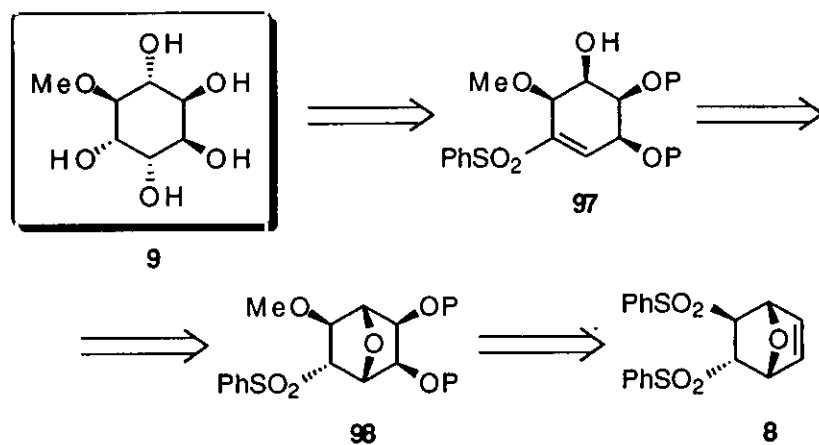
Esquema 3.20



Esquema 3.21

#### 4.2. - Plan de síntesis.

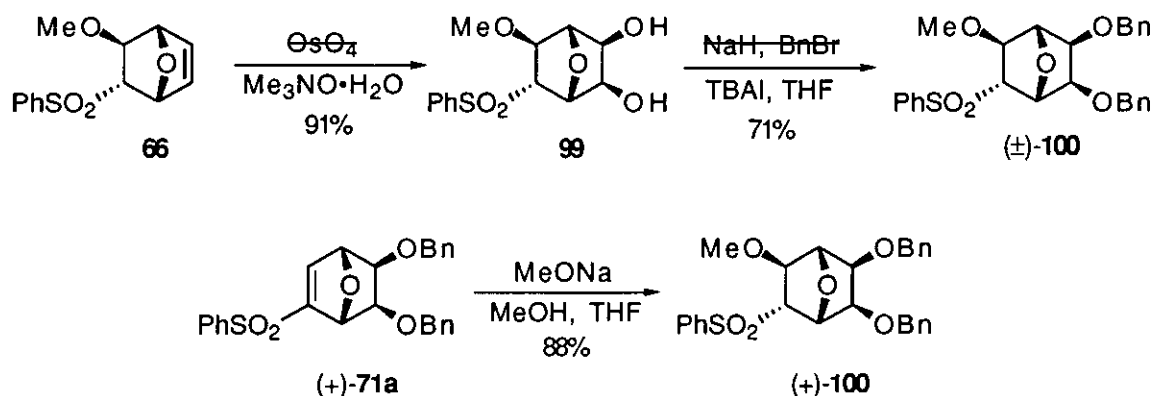
El paso clave para la obtención de los diferentes inositolos sería la apertura de sulfonas 7-oxanorbornánicas por desprotonación en  $\alpha$  y eliminación del puente oxigenado.<sup>36</sup> En concreto, para la obtención del pinitol se utilizaría la ciclohexenil sulfona **97**, que sería transformada fácilmente en la molécula objetivo mediante su desulfonilación, dihidroxilación estereoselectiva del doble enlace e inversión de la configuración en el grupo hidroxilo libre (Esquema 3.22). El grupo metoxi presente en el pinitol quedaría incorporado en la sulfona 7-oxanorbornánica **98**, que a su vez se obtendría desde la disulfona **8** tanto en forma racémica como ópticamente pura.



Esquema 3.22

### 4.3. - Resultados.

La correlación química con el pinitol se inició desde la sulfona vinílica (+)-**71a**. La adición de MeONa sobre este producto dio lugar a la sulfona 7-oxanorbornánica (+)-**100** (Esquema 3.23). Este compuesto se había preparado en forma racémica en tres pasos a partir de la disulfona **8**, por medio de la dihidroxilación del doble enlace en **66**<sup>116</sup> y posterior dibencilación, conduciendo a (±)-**100** con un rendimiento global del 61%. Aunque en primer lugar se efectuó la síntesis racémica del pinitol a partir de (±)-**100**, los productos descritos en esta Memoria serán los que se prepararon en forma ópticamente pura.



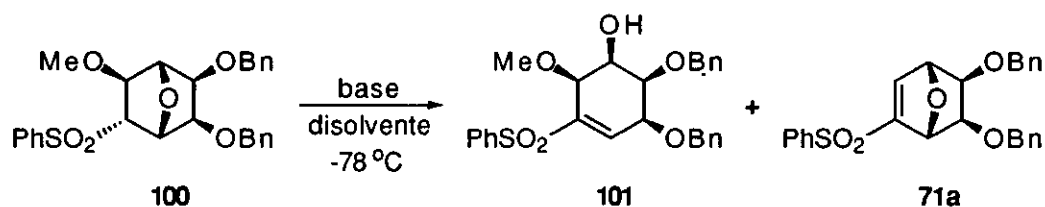
Esquema 3.23

A continuación, se intentó la apertura del puente oxigenado en la sulfona **100** (Tabla 3.2). En las condiciones que habíamos optimizado para la síntesis de carba-azúcares y derivados ( $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{PhMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{TMEDA}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) se obtuvo una cantidad minoritaria del producto de apertura **101**, junto a la sulfona de partida sin reaccionar y trazas del otro producto posible de eliminación **71a** (entrada 1). El cambio de disolvente por THF condujo a la recuperación total de **100** (entradas 2-3). Se probó también el empleo de bases diferentes, y mientras que con  $s\text{-BuLi}$  se logró mayor proporción de la sulfona abierta **101** (entrada 4), al utilizar  $\text{LDA}$  se llegó a la



sulfona 7-oxanorbornénica **71a** como producto mayoritario (entrada 5). Finalmente, optamos por añadir al medio de reacción un ácido de Lewis, buscando que su coordinación con el oxígeno puente promoviera la apertura. Así, cuando se utilizó *n*-BuLi en presencia de BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> se llegó al producto de apertura de forma mayoritaria, aunque la proporción de **71a** también aumentó (entrada 6). El mejor resultado se consiguió con el empleo de *n*-BuLi y TiCl<sub>4</sub>, que condujo a un 54% de la sulfona **101** junto a un 23% de **71a** (entrada 7). En cualquier caso, la separación de estos compuestos fue fácil por cromatografía en columna y la cantidad obtenida de **71a** pudo reciclarse por transformación de nuevo en **100**. Es de destacar que en los casos en que el tiempo de reacción aumentó se detectaron cantidades variables de la sulfona **74**, que resultó de la adición del exceso de *n*-BuLi a **71a** sin que, a su vez, aumentara la proporción del producto deseado **101**.

Tabla 3.2. Ensayos de apertura de la sulfona **100**.

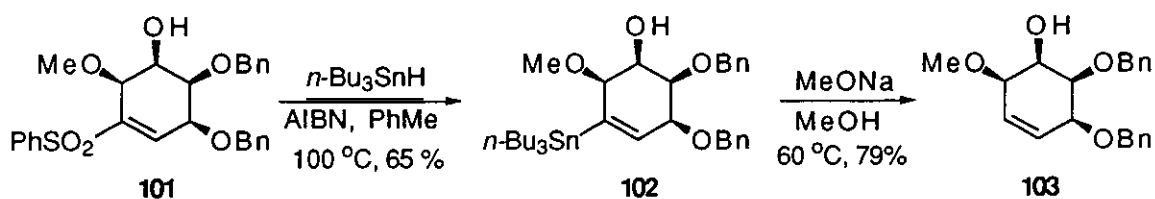


entrada	base	disolvente	aditivo	proporción <b>100:101:71a</b> <sup>a</sup>
1	<i>n</i> -BuLi	PhMe/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TMEDA	67:33:trazas
2	<i>n</i> -BuLi	THF		100:0:0
3	<i>n</i> -BuLi	THF	TMEDA	100:0:0
4	<i>s</i> -BuLi	PhMe/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		30:40:25
5	LDA	THF		0:33:67
6	<i>n</i> -BuLi	PhMe/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub>	20:60:20
7	<i>n</i> -BuLi	PhMe/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TiCl <sub>4</sub>	0:70:30

<sup>a</sup>Medida por integración en el espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo de reacción.

El descenso en la regioselectividad de la apertura, comparada con la que se observó en las sulfonas de la ruta de los carba-azúcares, fue consecuencia de la disposición *exo* que presentaba el grupo metoxi. De esto se concluye que la mayor tensión del enlace C-O puente no logra dirigir su ruptura con total selectividad cuando ambos grupos eliminables se disponen con la misma orientación relativa.

El siguiente paso a realizar fue la desulfonilación de **101**. En las condiciones habituales (Na-Hg, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MeOH, -20 °C hasta t.a.), al igual que ocurrió en la síntesis del análogo de la pancratistatina no fue posible llegar al producto esperado debido a migraciones del doble enlace y desoxigenaciones alílicas. Por tanto, se intentó una ruta alternativa de desulfonilación a través del estannano **102**, preparado por sustitución radicalica de **101** con *n*-Bu<sub>3</sub>SnH en presencia de AIBN (Esquema 3.24). El tratamiento posterior de **102** con MeONa<sup>129</sup> dio lugar al condiritol D protegido **103**.



Esquema 3.24

Hay que indicar que, por otro lado, el estannano **102** puede ser utilizado en reacciones de acoplamiento tipo Stille con haluros o triflatos vinílicos o arílicos en presencia de Pd<sup>0</sup>.<sup>130</sup> De esta forma, se hicieron ensayos preliminares de acoplamiento con yoduros aromáticos *o*-sustituidos que hubieran conducido a compuestos modelo para la síntesis de la licoricidina y análogos. Sin embargo, el único producto que se aisló en estas condiciones fue de nuevo el condiritol D **103**, sin detectarse el producto esperado de acoplamiento. En la actualidad se sigue

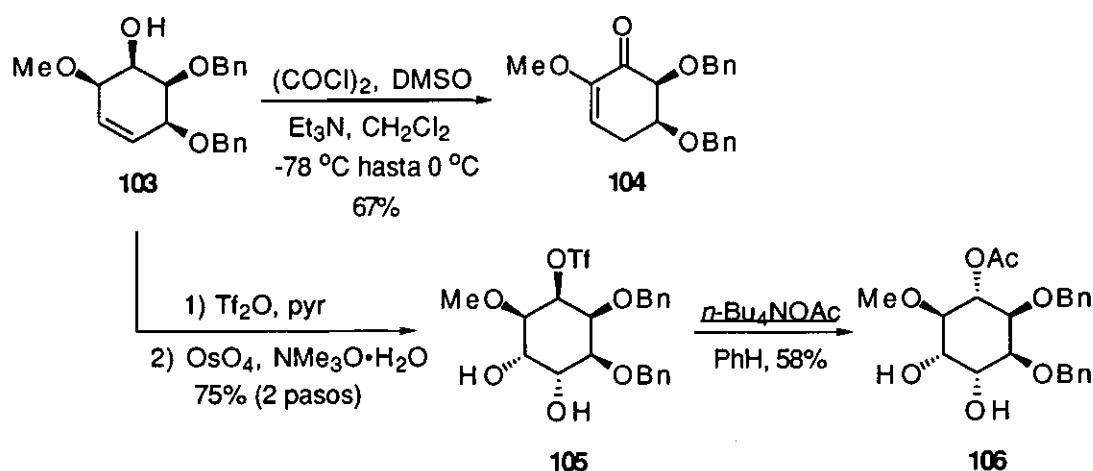
<sup>129</sup> J. R. McCarthy, E. W. Huber, T.-B. Le, F. M. Laskovics, D. P. Matthews. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 45-58.

<sup>130</sup> a) J. K. Stille. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

b) T. N. Mitchell. *Synthesis* **1992**, 803-815.

trabajando en esta línea dentro de nuestro grupo de investigación, con éste y otros sustratos similares.

La inversión de la configuración en el hidroxilo libre se intentó en primer lugar por medio de una secuencia de oxidación-reducción. Desafortunadamente, el alcohol **103** no se pudo transformar en la correspondiente cetona utilizando diversos métodos de oxidación ( $\text{CrO}_3$ , PCC, TPAP/NMO<sup>131</sup>), mientras que en las condiciones de Swern<sup>132</sup> ( $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) se obtuvo la enona **104**, en la cual el doble enlace se isomerizó a la posición conjugada lo que invalidaba la idea inicial (Esquema 3.25). La siguiente posibilidad era la activación del hidroxilo en **103** y su posterior sustitución con un nucleófilo oxigenado. Así, la formación del triflato derivado de **103** seguido de la dihidroxilación del doble enlace dio lugar al derivado de alo-inositol **105**. La estereoselectividad encontrada en la osmilación cumple la regla de Kishi.<sup>133</sup> A continuación, la reacción del triflato **105** con *n*- $\text{Bu}_4\text{NOAc}$  condujo al acetato **106** junto a pequeñas cantidades de productos de eliminación (10%).



Esquema 3.25

<sup>131</sup> S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden. *Synthesis* 1994, 639-666.

<sup>132</sup> A. J. Mancuso, D. Swern. *Synthesis* 1981, 165-185.

<sup>133</sup> J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi. *Tetrahedron* 1984, 40, 2247-2255.

La inversión de la configuración en C<sub>4</sub> en el acetato **106** se comprobó mediante el análisis de su espectro de <sup>1</sup>H RMN. El protón H-4 presentó dos constantes de acoplamiento axial-axial (9.8 Hz), indicando el carácter ecuatorial del grupo acetoxi (Figura 3.8).

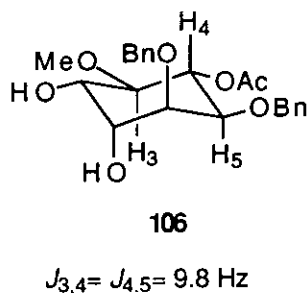
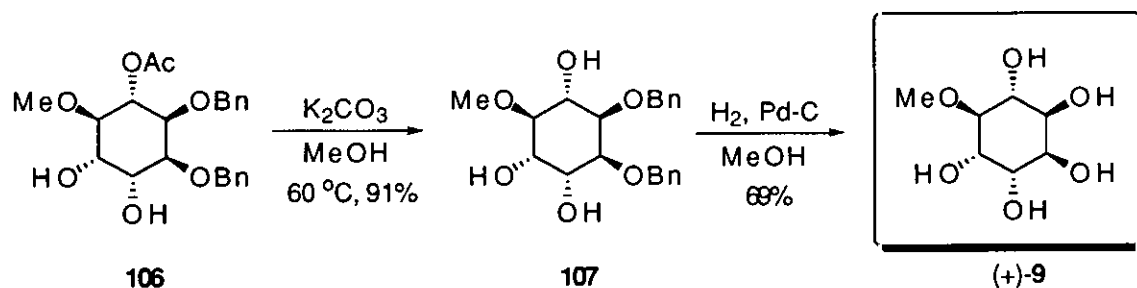


Figura 3.8

Por último, se llevó a cabo el desbloqueo de los grupos acetilo y bencilo en **106** para dar lugar al (+)-pinitol (+)-**9** (Esquema 3.26), cuyos datos espectroscópicos así como su poder rotatorio coincidieron con los descritos en la bibliografía<sup>126</sup> ( $[\alpha]_D +60.2^\circ$  (c 0.5, H<sub>2</sub>O); lit:<sup>126</sup>  $[\alpha]_D +61.5^\circ$  (c 0.27, H<sub>2</sub>O)).

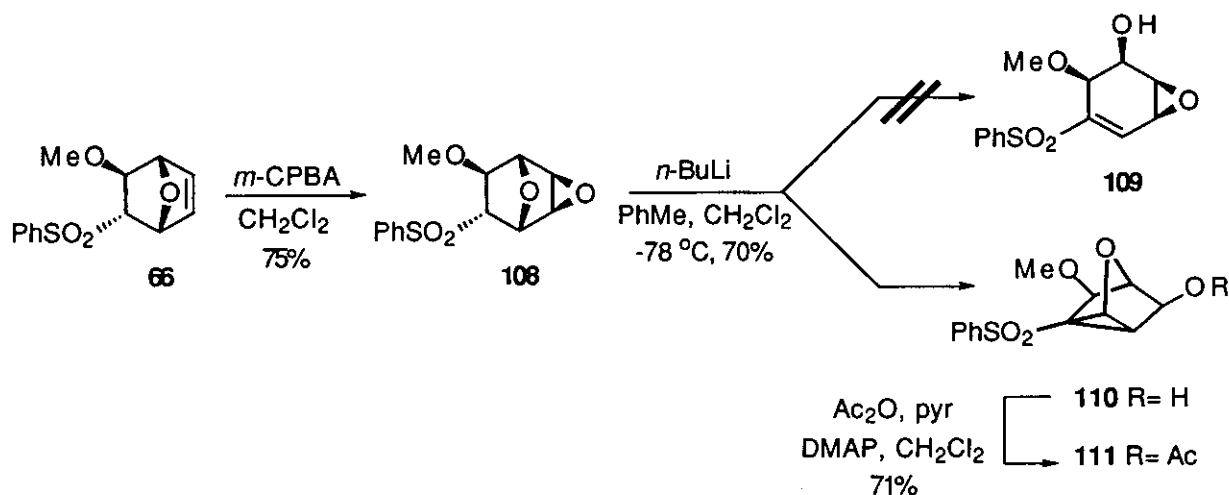


Esquema 3.26

De esta forma, la configuración absoluta de las sulfonas vinlicas de partida (+) y (-)-**71a** quedó asignada con vistas a la realización en el futuro de las síntesis totales de (+)-pancratistatina y (+)-7-desoxipancratistatina.

Como objetivo secundario, nos planteamos a continuación la posibilidad de acceder a otros inosoles por medio de variaciones en el plan inicial. Así, se preparó el epóxido **108**

desde la metoxisulfona **66**, pero al intentar seguidamente la apertura del puente por reacción con *n*-BuLi no se detectó el producto de apertura esperado **109**, sino que se obtuvo el ciclopropano **110** (Esquema 3.27). Para confirmar la estructura de este compuesto se preparó también su acetil derivado **111**.



Esquema 3.27

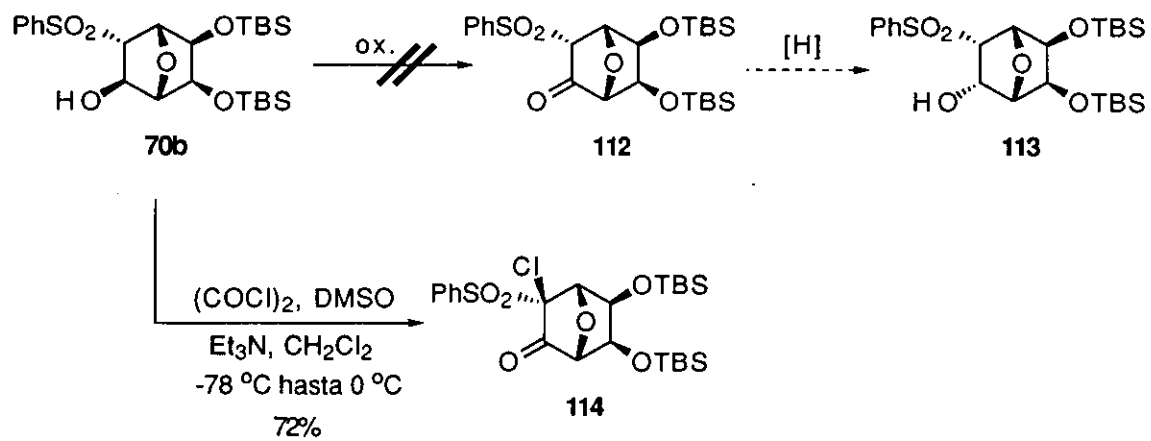
La eliminación preferente del anillo oxiránico se explica por su mayor tensión con respecto al puente oxigenado. Es de destacar que existen en la bibliografía varios antecedentes de transformaciones análogas, empleando sulfonas o ésteres 7-oxanorbornánicos.<sup>134</sup>

Por último, se intentó también la preparación del alcohol *endo* **113**, epímero de **70b**, a través de la cetona intermedia **112**, pero los diversos métodos de oxidación empleados para ello (PCC, CrO<sub>3</sub>, TPAP/NMO) resultaron infructuosos, recuperándose siempre el producto de partida inalterado (Esquema 3.28). Mediante las condiciones de Swern se pudo acceder al producto de oxidación, pero en la cetona obtenida **114** se introdujo un átomo de cloro en posición  $\alpha$  a la sulfona. Cabe suponer que el curso de esta reacción transcurre a través de la cetona **112**, en la cual la presencia del grupo fenilsulfonilo en posición  $\alpha$  favorece, en las condiciones de reacción, la formación del correspondiente enolato que experimenta la adición del ión cloruro presente en el medio.

<sup>134</sup> a) D. Rajapaksa, B. A. Keay, R. Rodrigo. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 826-827.

b) M. Campbell, M. Sainsbury, R. West. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3865-3868.

c) M. E. Jung, V. C. Truc. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6059-6062.



Esquema 3.28

## 5. - CONCLUSIONES.

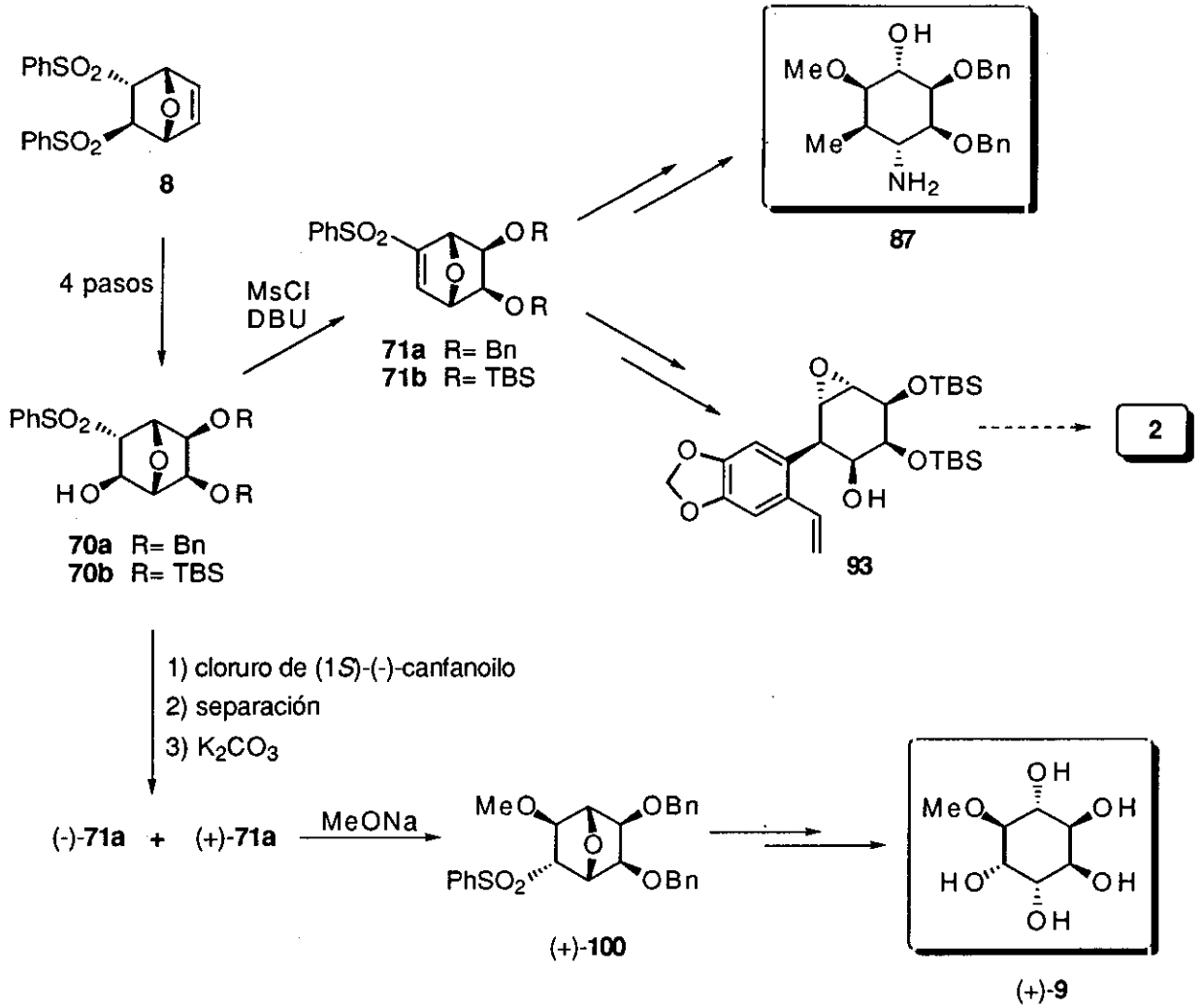
La adición de compuestos organolíticos sobre las sulfonas 7-oxanorbornénicas **71a-b**, accesibles en cinco pasos desde la disulfona **8**, proporcionó los correspondientes productos de apertura, si bien el empleo de aril-litios como paso clave de las síntesis de los alcaloides pancratistatina y 7-desoxipancratistatina no ha proporcionado resultados óptimos.

A partir del producto de apertura con MeLi **73** se ha descrito la síntesis del aminociclitol **87**, análogo del anillo C de los alcaloides mencionados, reemplazando el sustituyente aromático por un grupo metilo. Los pasos claves de la ruta fueron la epoxidación nucleófila de **73**, sin que la presencia del hidroxilo libre homoalílico dirigiera la estereoquímica de la reacción, la sustitución del hidroxilo por un grupo azido y la apertura regioselectiva del anillo oxiránico mediante su metanolisis catalizada por DDQ. En total se han empleado trece etapas de reacción desde la disulfona **8**, consiguiendo un control total de la estereoquímica en cada uno de los pasos.

Se ha llevado a cabo la resolución óptica del alcohol intermedio **70a** por reacción con cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoilo. La eliminación del auxiliar quiral en cada uno de los diastereoisómeros resultantes ha permitido la preparación en forma ópticamente pura de la sulfona **71a**.

La configuración absoluta de cada uno de los enantiómeros de **71a** se ha determinado por medio de la síntesis total del pinitol. La apertura de la sulfona 7-oxanorbornánica intermedia **100** no resultó totalmente regioselectiva debido a la disposición *exo* del grupo metoxi.

Para finalizar, en el Esquema 3.29 se recoge un resumen de las rutas sintéticas desarrolladas en este capítulo.



Esquema 3.29



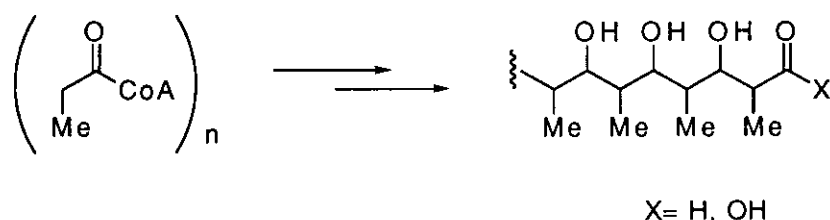
## **CAPITULO IV**

### **SINTESIS DE FRAGMENTOS DE POLIPROPIONATOS**

1. - Antecedentes. Síntesis de polipropionatos a partir de sistemas oxabíclicos.	98
2. - Plan de síntesis.	107
3. - Resultados.	109
4. - Conclusiones.	121

## 1. - ANTECEDENTES. SINTESIS DE POLIPROPIONATOS A PARTIR DE SISTEMAS OXABICICLICOS.

Existen varias clases de productos naturales (ionóforos<sup>135</sup> y macrólidos,<sup>136</sup> entre otros) que poseen en su estructura cadenas acíclicas en las cuales se alternan grupos metilo e hidroxilo en una determinada secuencia estereoquímica. Desde un punto de vista biogénético, estos compuestos derivan de la condensación formal tipo Claisen de unidades de propionil-CoA seguidas de la reducción de los grupos carbonilo formados<sup>137</sup> (Esquema 4.1). Por ello reciben el nombre genérico de polipropionatos.



**Esquema 4.1**

Las fuentes naturales de estos compuestos son microorganismos (bacterias y hongos, principalmente), y también algunas especies animales inferiores, casi siempre de origen marino. Sus propiedades biológicas y farmacológicas son muy extensas, y así entre esta familia de compuestos se encuentran antibióticos, antivirales, antitumorales, inmunomoduladores, etc.

<sup>135</sup> C. J. Dutton, B. J. Banks, C. B. Cooper. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165-181.

<sup>136</sup> a) I. Paterson, M. M. Mansuri. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569-3624.

b) R. D. Norcross, I. Paterson. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114.

<sup>137</sup> D. O'Hagan. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 1-32.

Algunos ejemplos representativos que han sido objeto de amplios estudios sintéticos son las eritronolidas,<sup>138</sup> las rifamicinas,<sup>139</sup> la caliculina A<sup>140</sup> y la swinholida A<sup>141</sup> (Figura 4.1).

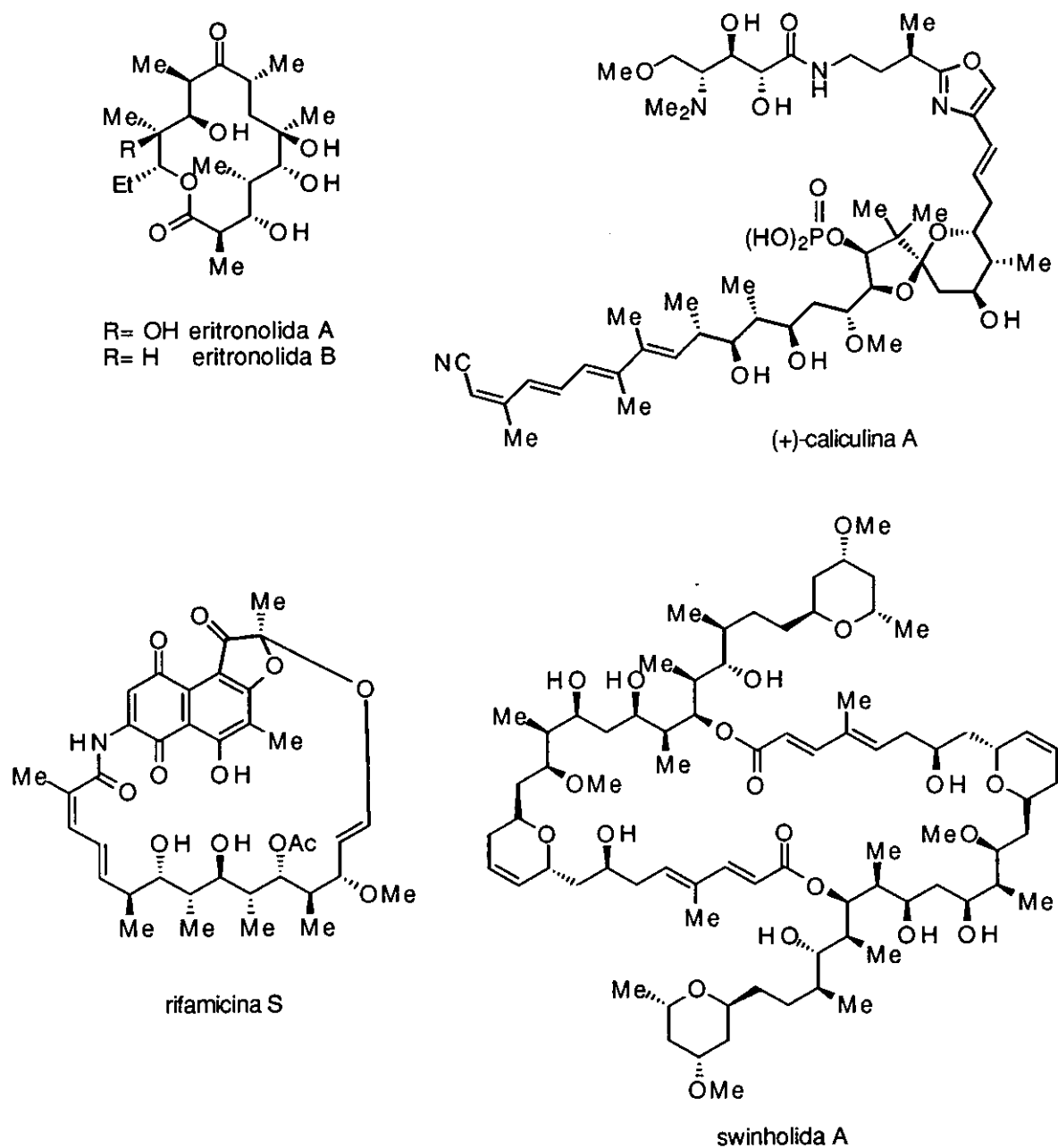


Figura 4.1

- <sup>138</sup> E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr.; D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620-4622.
- <sup>139</sup> H. Iio, H. Nagaoka, Y. Kishi. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965-7967.
- <sup>140</sup> D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- <sup>141</sup> I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. G. Cumming, J. D. Smith. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9391-9392.

La preparación de cadenas de polipropionato se lleva a cabo habitualmente por medio de síntesis lineales (biomiméticas), por introducción iterativa de equivalentes sintéticos de propionato, lo que suele dar como resultado secuencias de gran longitud y complejidad. Esto es así porque en las síntesis convergentes basadas en la unión de fragmentos de tamaño medio no siempre se logra un control total de la estereoquímica en los nuevos centros quirales creados.<sup>142</sup> Otra posibilidad de reciente desarrollo es la elongación de la cadena en ambas direcciones simultáneamente para efectuar después un proceso de desimetrización en los extremos.<sup>143</sup> Esta estrategia es particularmente útil para sintetizar productos con elevado grado de simetría.

En 1987, R. W. Hoffmann postuló que un compuesto polipropiónico podría ser analizado en función de las unidades de tres centros quirales consecutivos o estereotriadas que contuviera.<sup>144</sup> De esta forma, sería posible encontrar cuatro posibles estereotriadas A-D (Figura 4.2), que serían ocho si se atendiera también a la configuración absoluta cuando los dos extremos de la cadena fueran diferentes. La síntesis de los polipropionatos podría entonces plantearse una vez asegurada la obtención sistemática de todos los isómeros posibles de una secuencia dada, lo que además permitiría el acceso a análogos no naturales o la determinación de configuraciones estereoquímicas desconocidas. Aunque se ha descrito la preparación de todas las estereotriadas a partir de un precursor común utilizando diversas metodologías,<sup>145</sup> el siguiente paso sería realizar estudios análogos dirigidos a la obtención de fragmentos de mayor tamaño junto con el diseño de métodos eficaces para unirlos. Como un ejemplo significativo cabe destacar la síntesis de todos los isómeros posibles de una cadena de cinco centros quirales (estereopentadas) llevada a cabo por I. Paterson.<sup>146</sup>

<sup>142</sup> S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-30.

<sup>143</sup> a) C. S. Poss, S. L. Schreiber. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9-17.

b) S. R. Magnuson. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2167-2213.

<sup>144</sup> R. W. Hoffmann. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 489-503.

<sup>145</sup> a) G. Stork, S. D. Rychnovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1564-1565.

b) F. E. Ziegler, A. Kneisley, J. K. Thottathil, R. T. Wester. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5434-5442.

c) R. W. Hoffmann, G. Dahmann, M. W. Andersen. *Synthesis* **1994**, 629-638.

d) E. Domínguez, J. C. Carretero. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7557-7566.

e) J. A. Marshall, J. F. Perkins, M. A. Wolf. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5556-5559.

f) L. Domon, F. Vogeleisen, D. Uguen. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2773-2776.

<sup>146</sup> I. Paterson, J. A. Channon. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797-800.

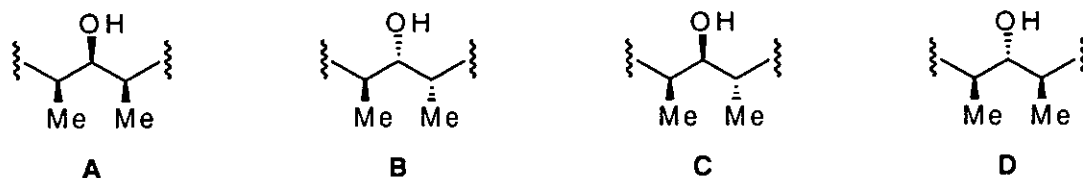


Figura 4.2

De entre las metodologías sintéticas que permiten acceder a los polipropionatos las más empleadas son las que conllevan estereocontrol acíclico, y la más importante de ellas es, sin duda, la condensación aldólica entre un aldehído y un equivalente sintético de propionato. Para sus diversas variantes diastereo- y enantioselectivas se han empleado reactivos o auxiliares quirales en uno o ambos fragmentos a unir, o bien ácidos de Lewis quirales que actúan como catalizadores en condensaciones tipo Mukaiyama.<sup>147</sup> Otras posibilidades de uso más restringido son la adición de compuestos alil-metálicos a aldehídos<sup>148</sup> o la apertura de epóxidos derivados de alcoholes alílicos.<sup>149</sup> Por otra parte, la utilización de los carbohidratos como productos de partida ha permitido el acceso a varios productos naturales con estructura total o parcial de polipropionato.<sup>150</sup>

La alternativa a estos métodos consiste, una vez más, en el empleo de precursores oxabíciclicos, ya que sería posible la introducción en la molécula de grupos hidroxilo y metilo con total estereocontrol, para traducir a continuación esta información estereoquímica en una secuencia de polipropionato por medio de las transformaciones adecuadas.

<sup>147</sup> A. S. Franklin, I. Paterson. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 317-338.

<sup>148</sup> a) R. W. Hoffmann. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 555-566.

b) H. C. Brown, K. S. Bhat. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.

c) W. R. Roush, A. D. Palkowitz, K. Ando. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348-6359.

d) J. A. Marshall. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31-47.

<sup>149</sup> H. Nagaoka, Y. Kishi. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873-3888.

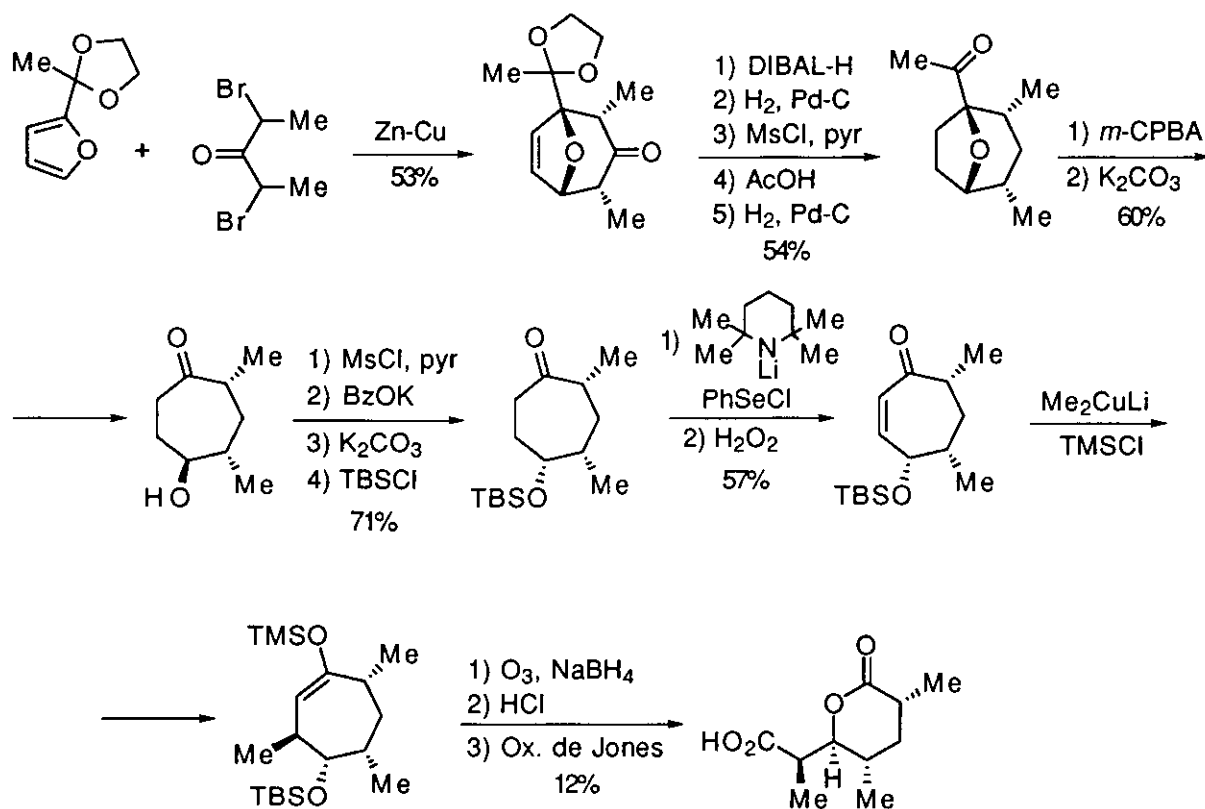
<sup>150</sup> a) M. Nakata, N. Akiyama, J. Kamata, K. Kojima, H. Masuda, M. Kinoshita, K. Tatsuta. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4629-4652.

b) A. F. Sviridov, V. S. Borodkin, M. S. Ermolenko, D. V. Yashvasky, N. K. Kochetkov. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2291-2316.

c) S.-H. Chen, R. F. Horvath, J. Joglar, M. J. Fisher, S. J. Danishefsky. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5834-5845.

d) K. Toshima, T. Jyojima, H. Yamaguchi, H. Murase, T. Yoshida, S. Matsumura, M. Nakata. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1069-1072.

Son varios los ejemplos recogidos en la bibliografía sobre la utilización de derivados oxabíclicos en la preparación de polipropionatos. Cronológicamente, la primera síntesis fue la realizada por J. D. White<sup>151</sup> a partir de una 8-oxabicyclo[3.2.1]octanona, resultado de la cicloadición [3+2] entre el etilén acetal del 2-acetilfurano y el catión oxalilo que se obtiene de la 2,4-dibromopentan-3-ona por reacción con el par Zn-Cu<sup>152</sup> (Esquema 4.2). La apertura del puente oxigenado se realizó por saponificación del resto acetilo dando lugar a una hidroxicicloheptanona. Tras la correcta localización de los grupos metilo e hidroxilo, la ozonólisis del doble enlace introducido condujo a la lactona de Prelog-Djerassi, que es un producto de degradación de varios antibióticos naturales a la vez que un importante intermedio de síntesis.<sup>153</sup>



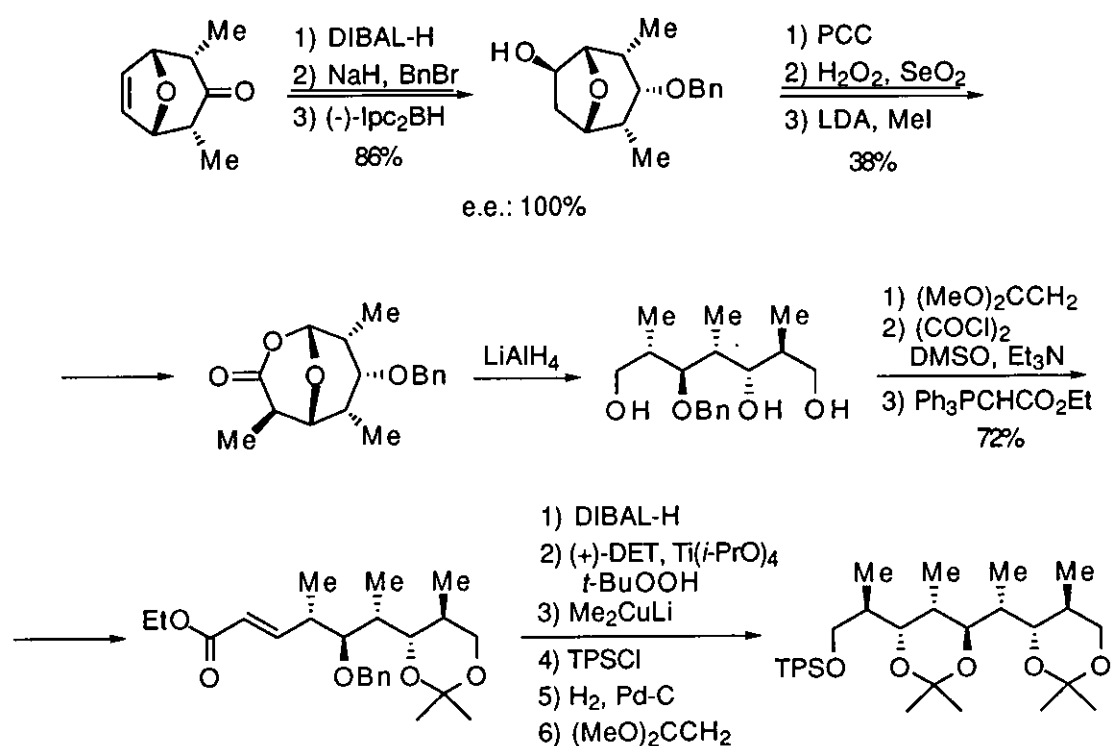
Esquema 4.2

<sup>151</sup> J. D. White, Y. Fukuyama. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 226-228.

<sup>152</sup> H. M. R. Hoffmann. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1-19.

<sup>153</sup> S. F. Martin, D. E. Guinn. *Synthesis* **1991**, 245-262.

Posteriormente, J. S. Yadav<sup>154</sup> ha descrito la obtención del fragmento C<sub>19</sub>-C<sub>27</sub> de la rifamicina S partiendo asimismo de derivados del 8-oxabicyclo[3.2.1]octano. Tras funcionalizar el bicyclo en forma ópticamente pura mediante una hidroboración asimétrica, su reducción con LiAlH<sub>4</sub> condujo a un fragmento acíclico de cinco centros quirales que se homologó en dos carbonos más por medio de una olefinación y una epoxidación asimétrica de Sharpless (Esquema 4.3).



Esquema 4.3

A partir de los mismos precursores, M. Lautens ha preparado el fragmento C<sub>21</sub>-C<sub>27</sub> de la rifamicina S<sup>155</sup> así como el fragmento C<sub>17</sub>-C<sub>23</sub> de la ionomicina.<sup>156</sup> En el primer caso, la apertura del puente oxigenado tuvo lugar por medio de la adición estereoselectiva de MeLi al doble enlace, mientras que en el segundo ejemplo se utilizó DIBAL-H (Esquema 4.4). El doble enlace de cada uno de los cicloheptenoles resultantes se ozonizó para dar lugar a los productos

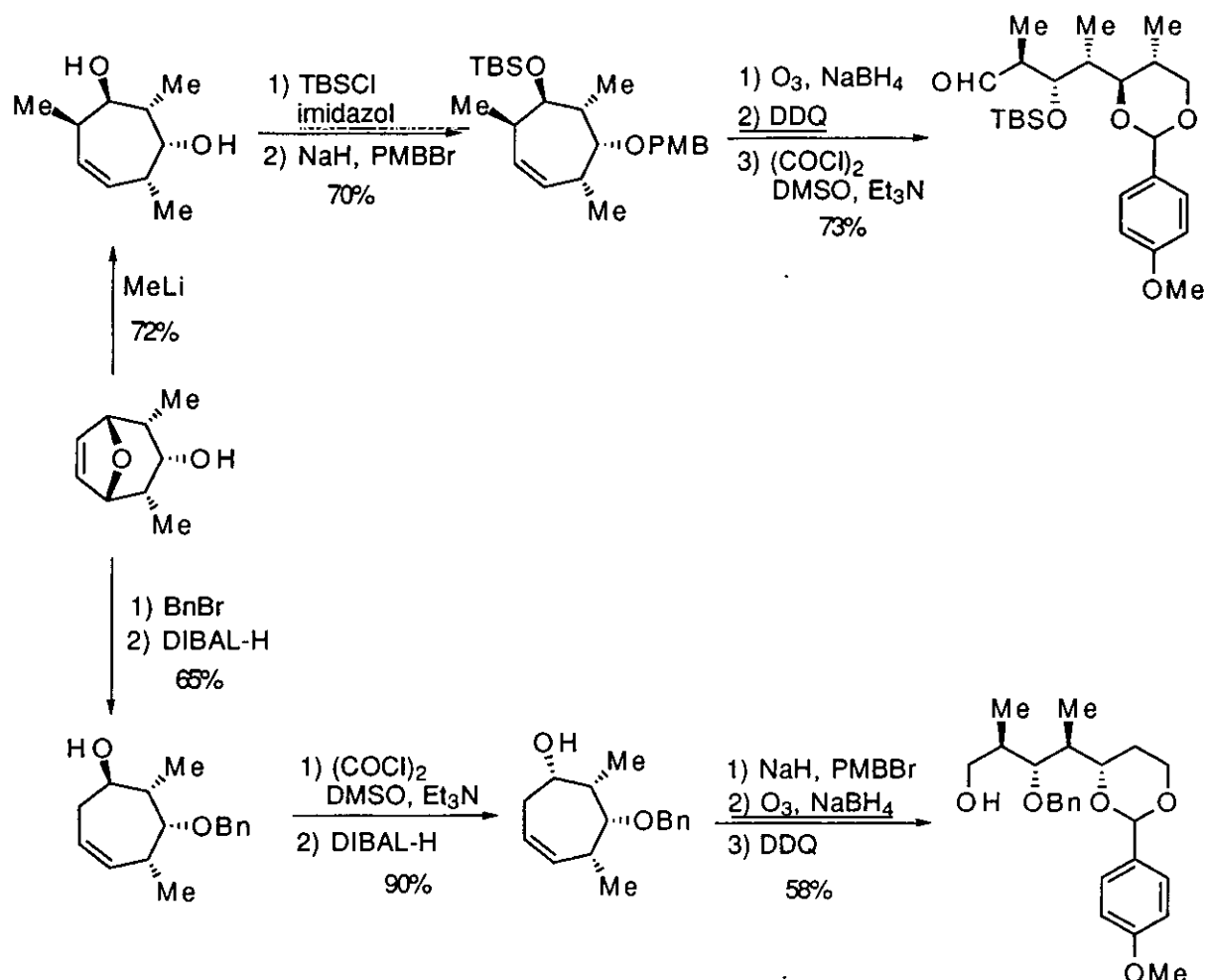
<sup>154</sup> a) A. V. Rama Rao, J. S. Yadav, V. Vidyasagar. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1985**, 55-56.

b) J. S. Yadav, C. S. Rao, S. Chandrasekhar, A. V. Rama Rao. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717-7720.

<sup>155</sup> M. Lautens, R. K. Belter. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2617-2620.

<sup>156</sup> M. Lautens, P. Chiu, J. T. Colucci. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 281-283.

finales. Aunque estas secuencias se han llevado a cabo a partir de compuestos *meso*, se han dado los primeros pasos para realizar estas aperturas en forma quiral.<sup>157</sup>



Esquema 4.4

Finalmente, P. Vogel ha utilizado derivados 7-oxanorbornónicos fácilmente accesibles en forma ópticamente pura utilizando el 2,4-dimetilfurano como dieno ("azúcares desnudos de la segunda generación"), y que han servido de precursores para la preparación de varias cadenas de polipropionatos conteniendo de cuatro a once centros quirales.<sup>158</sup> Así, por ejemplo, se han preparado sulfonas 7-oxanorbornónicas, cuyo tratamiento con  $\text{LiAlH}_4$  proporcionó los

<sup>157</sup> a) M. Lautens, C. Gajda, P. Chiu. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1993**, 1193-1194.

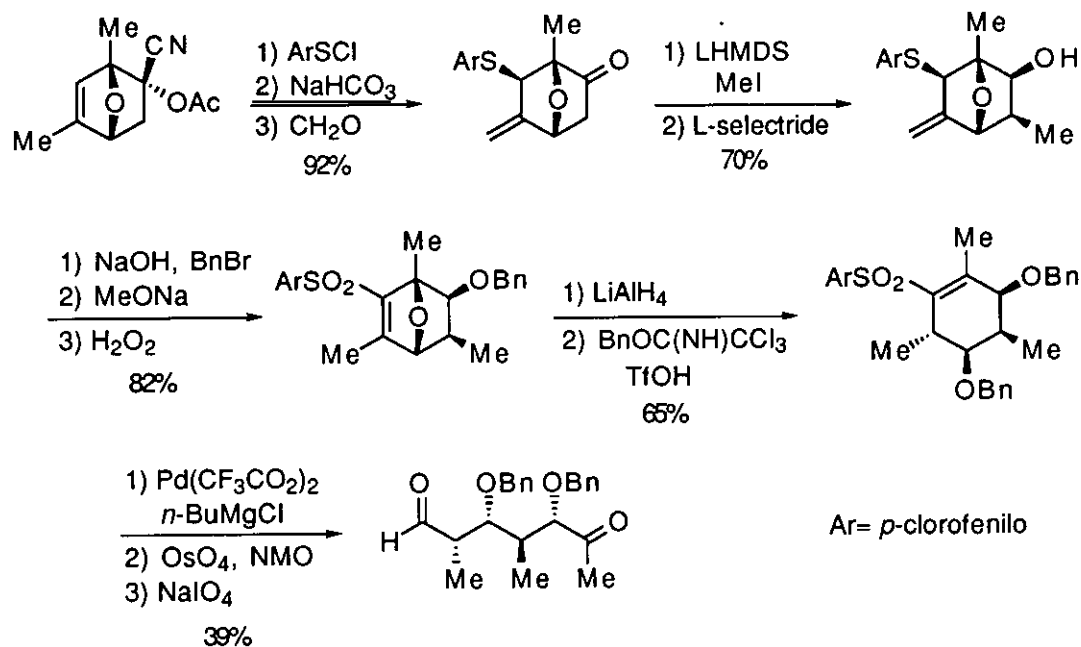
b) M. Lautens, P. Chiu, S. Ma, T. Rovis. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532-533.

<sup>158</sup> a) P. Kernén, P. Vogel. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2473-2476; *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 301-324.

b) A.-F. Sevin, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5920-5926.



correspondientes productos de apertura (Esquema 4.5). Por posterior desulfonilación y ruptura del doble enlace se llegó a fragmentos de polipropionatos con cuatro centros quirales.<sup>159</sup>



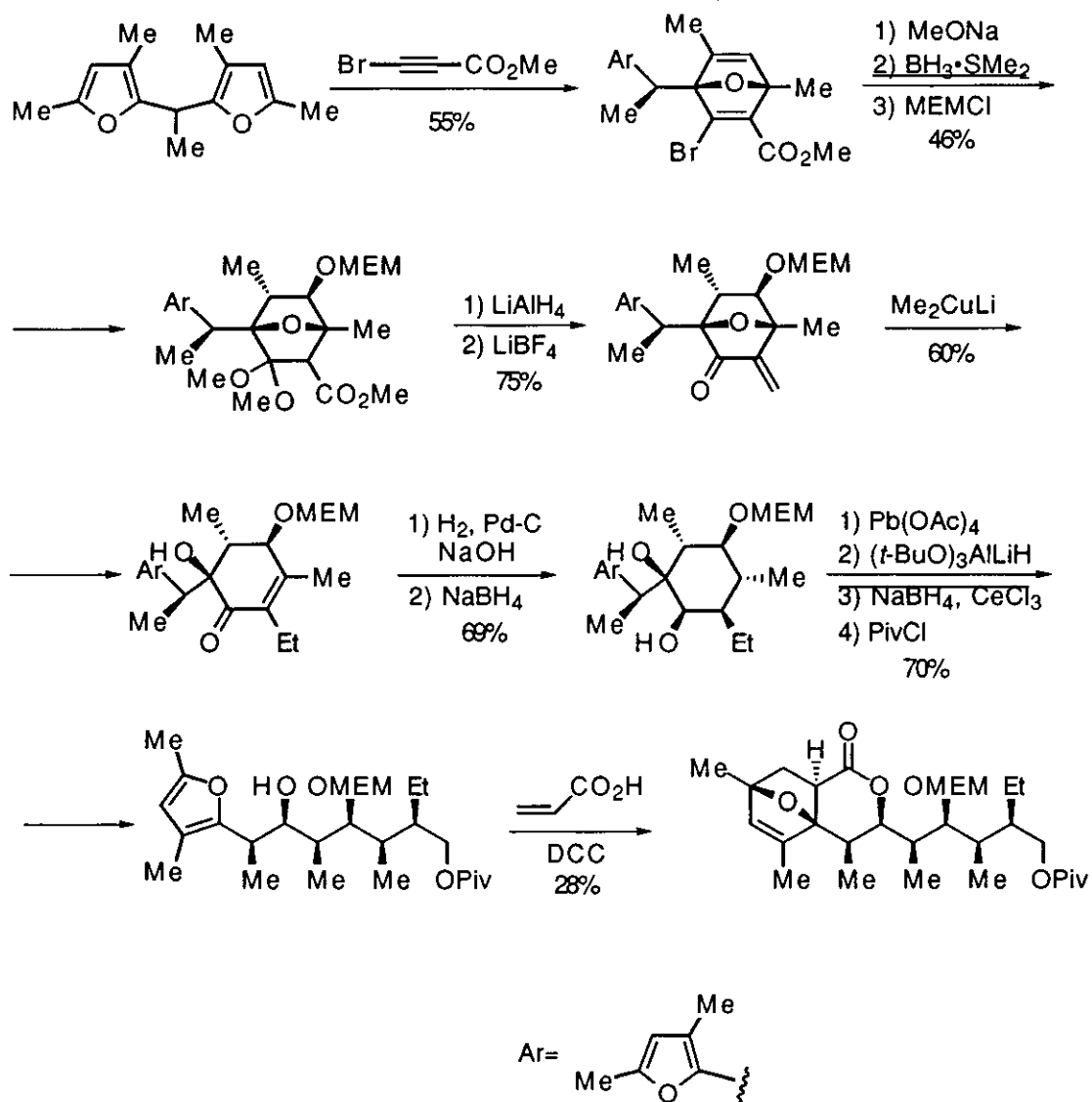
Esquema 4.5

Recientemente, P. Vogel ha desarrollado también una nueva estrategia consistente en la utilización de una cadena aquiral poliinsaturada para su conversión en polipropionatos por medio de la introducción quemo- y estereoselectiva de grupos hidroxilo y metilo.<sup>160</sup> La cicloadición del 2,2'-etilidén-bis-(3,5-dimetilfurano) con un equivalente de bromopropionato de metilo condujo a un derivado 7-oxanorbodiénico que fue transformado en una cadena de polipropionato de seis centros quirales (Esquema 4.6). A destacar en esta secuencia el proceso de apertura del puente oxigenado, que transcurrió por adición S<sub>N</sub>2' de Me<sub>2</sub>CuLi sobre una enona. El anillo furánico restante puede experimentar a continuación una segunda cicloadición para construir un nuevo sistema 7-oxanorbodiénico, aunque este procedimiento aún necesita ser optimizado.

<sup>159</sup> M. Bialecki, P. Vogel. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5213-5216; *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 325-343.

<sup>160</sup> a) C. Marchionni, P. Vogel, P. Roversi. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4149-4152.

b) J. Ancerewicz, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1393-1414.

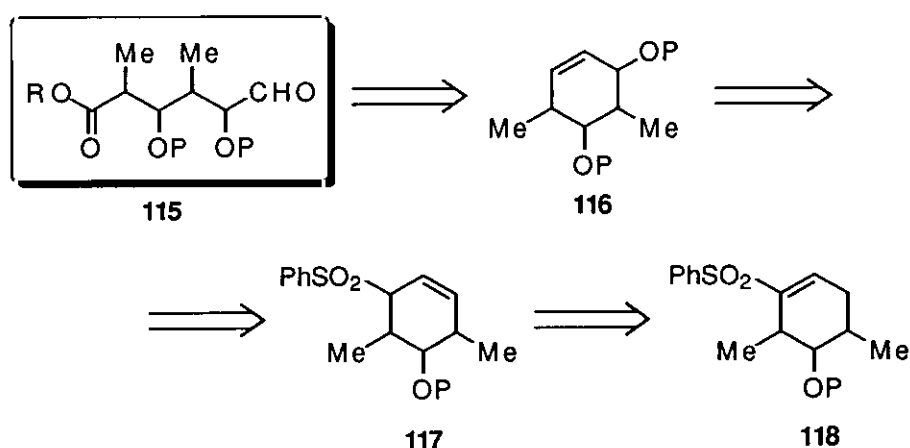


Esquema 4.6

## 2. - PLAN DE SÍNTESIS.

El objetivo de este capítulo consiste en la preparación de algunas cadenas acíclicas que contengan cuatro centros quirales alternando grupos metilo e hidroxilo (estereotetradas) a partir de compuestos 7-oxanorbornénicos. La secuencia estereoquímica resultante vendría definida por la disposición que presentaran los sustituyentes del precursor cíclico, introducidos en la molécula por medio de reacciones estereoselectivas. El objetivo último de este proyecto sería el acceso a todos los isómeros posibles partiendo de los mismos precursores o análogos.

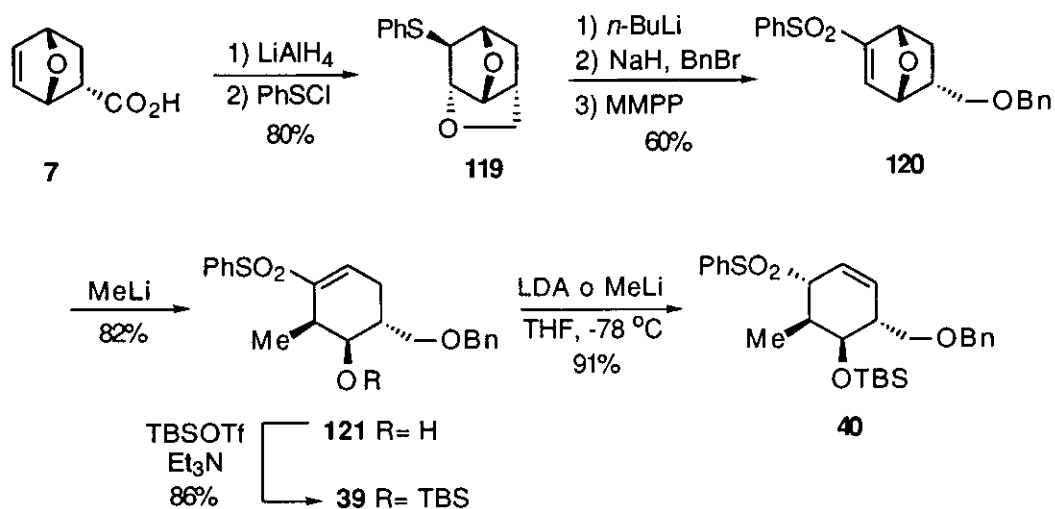
Nuestra estrategia de síntesis se basaría en la construcción de los fragmentos de polipropionato **115** por medio de la ozonólisis del ciclohexeno **116**, que alternaría sustituyentes hidroxilo y metilo (Esquema 4.7). El empleo de condiciones de ozonólisis no simétrica<sup>161</sup> permitiría diferenciar los extremos de la cadena en los productos finales. La olefina **116** se habría preparado a partir de la sulfona alílica **117**, que a su vez provendría de la sulfona vinílica isómera **118**.



Esquema 4.7

<sup>161</sup> a) S. L. Schreiber, R. E. Claus, J. Reagan. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867-3870.  
 b) R. Hayes, T. W. Wallace. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3355-3356.

Como se indicó en el capítulo II de esta Memoria, la isomerización del doble enlace en una sulfona vinílica era nuestro plan inicial para la síntesis del ciclofelitol, de acuerdo con los resultados encontrados previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>93</sup> En concreto, partiendo del triciclo **119**,<sup>26d</sup> preparado en dos pasos desde el ácido **7**, se llegó a la sulfona 7-oxanorbornénica **120**, que fue transformada en la ciclohexenil sulfona **121** por adición de MeLi<sup>49b</sup> (Esquema 4.8). Puesto que la presencia del grupo hidroxilo libre impidió la isomerización, ésta se logró finalmente sobre la sulfona sililada **39** en condiciones de control cinético por reacción con MeLi o LDA en THF a -78 °C, llegando así a la sulfona alílica **40** como único diastereoisómero. Es de destacar que utilizando condiciones de control termodinámico se obtuvieron mezclas de **39** y **40**, en la proporción que refleja la posición de equilibrio de ambos isómeros.

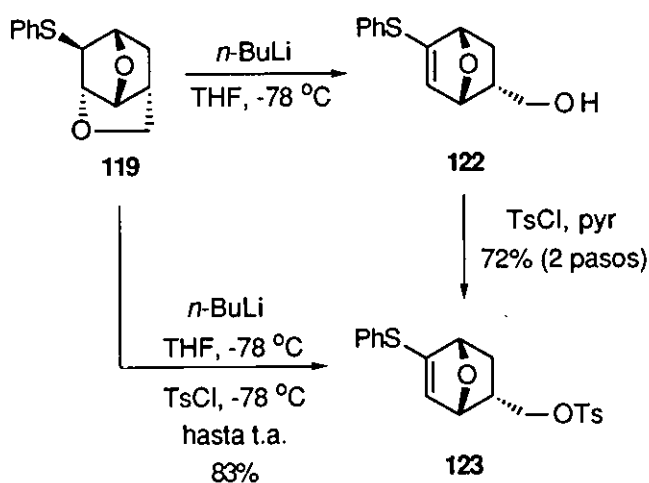


Esquema 4.8

Por tanto, el plan a seguir sería la obtención de un producto análogo a **40**, reemplazando el grupo benciloximetilo por un metilo, para introducir después selectivamente un nuevo sustituyente oxigenado en el anillo y realizar por último su ruptura por ozonólisis. Hay que comentar de nuevo que la resolución óptica del ácido de partida **7**<sup>22b</sup> proporcionaría los productos finales en cualquiera de sus formas enantiómeras, aunque en un primer paso esta síntesis se ha llevado a cabo con compuestos racémicos.

## 3. - RESULTADOS.

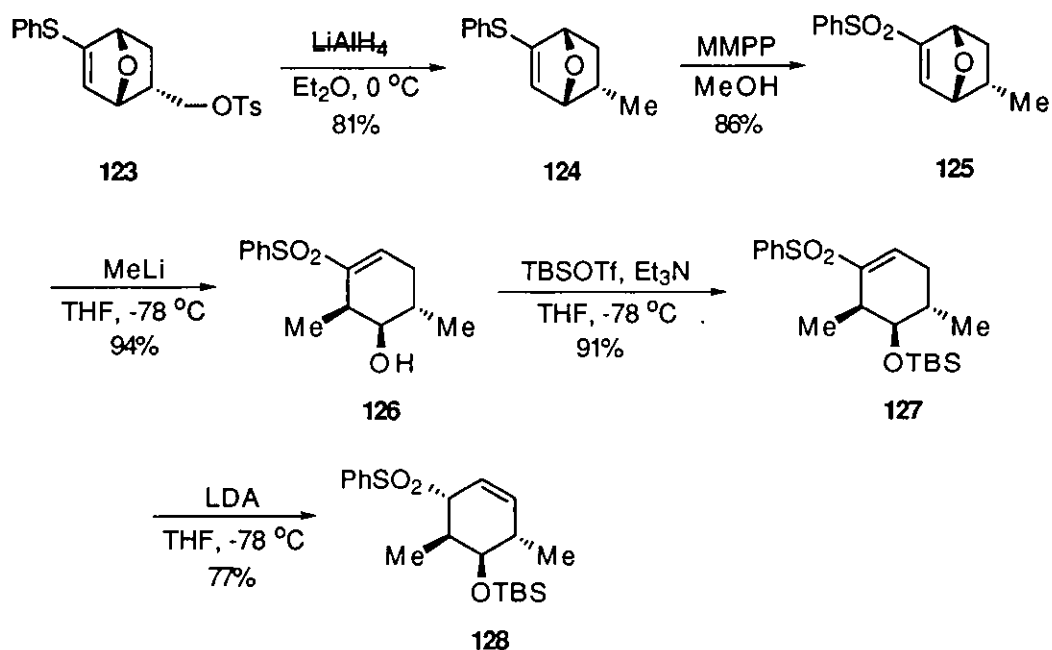
La preparación del alcohol **122** se realizó por tratamiento del triciclo **119**<sup>26d</sup> con 1.5 equivalentes de *n*-BuLi en THF a -78 °C<sup>49b</sup> (Esquema 4.9). La apertura regioselectiva del anillo tetrahidrofuránico se produjo debido a su mayor tensión respecto al puente oxigenado. Con la intención de transformar el grupo hidroximetilo en metilo se preparó el tosilato **123** por reacción de **122** con TsCl en piridina. No obstante, se pudo acceder finalmente a este tosilato en un solo paso desde **119** por adición de TsCl al medio de reacción.



Esquema 4.9

A continuación, la reducción del tosilato se efectuó por reacción con  $\text{LiAlH}_4$  sin que el doble enlace resultara afectado (Esquema 4.10). El aislamiento del sulfuro vinílico **124** se vio dificultado por la formación de gran cantidad de sales de aluminio y, al no poder acidular el medio debido a la descomposición del producto en esas condiciones, se hizo necesaria la extracción en continuo del crudo de reacción para lograr un rendimiento aceptable. Este sulfuro se transformó en la correspondiente sulfona **125** por el procedimiento habitual de oxidación (MMPP, MeOH). La apertura del puente oxigenado por adición de MeLi dio lugar regio- y

estereoselectivamente a la ciclohexenil sulfona **126**, que fue protegida como su silil éter derivado **127** por reacción con TBSOTf y Et<sub>3</sub>N. Finalmente, por tratamiento de **127** con LDA en THF a -78 °C se obtuvo la sulfona alílica objetivo **128**. La orientación pseudo-axial del grupo fenilsulfonilo se asignó en una primera aproximación por analogía con **40**, aunque se confirmó en las posteriores transformaciones llevadas a cabo a partir de **128**.

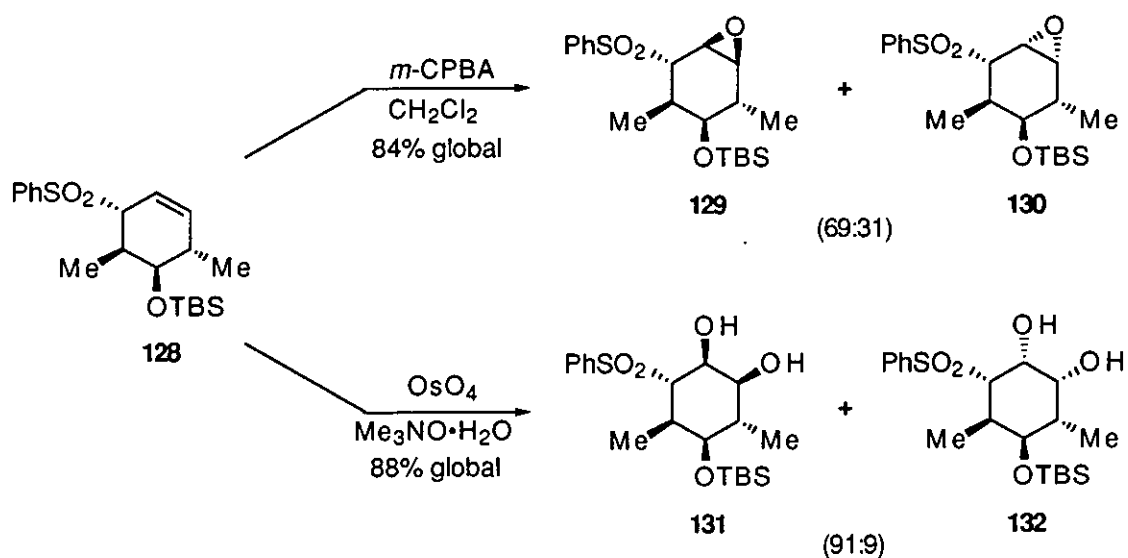


**Esquema 4.10**

El siguiente paso a realizar era la funcionalización diastereoselectiva del doble enlace en **128** que, en principio, no sería difícil dado que los dos sustituyentes alílicos se disponían con la misma orientación. Recientemente, B. M. Trost<sup>162</sup> describió funcionalizaciones de sulfonas alílicas cíclicas, encontrando que la epoxidación del 3-(fenilsulfonil)-ciclohex-1-eno con *m*-CPBA daba lugar a una mezcla 84:16 favorable al epóxido *anti*, mientras que su dihidroxilación con OsO<sub>4</sub> conducía al diol *anti* como único diastereoisómero. Este diferente comportamiento frente a ambos reactivos fue consecuencia de la menor selectividad del *m*-CPBA respecto al OsO<sub>4</sub>. No obstante, los resultados que observamos al llevar a cabo estas

<sup>162</sup> B. M. Trost, M. G. Organ, G. A. O'Doherty. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9662-9670.

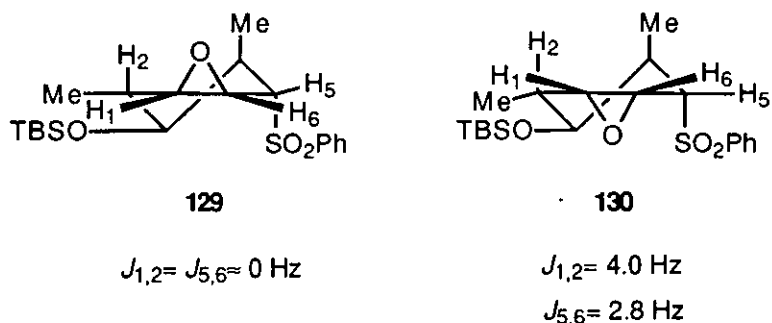
transformaciones en nuestro sustrato fueron algo peores. Así, por tratamiento de **128** con *m*-CPBA se llegó a una mezcla 69:31 de los epóxidos **129** y **130**, y por reacción con OsO<sub>4</sub> se obtuvo el diol **131** como producto mayoritario de una mezcla 91:9 (Esquema 4.11). Este ligero descenso en los excesos diastereoméricos con relación a los ejemplos mencionados anteriormente cabe atribuirlo al volumen estérico que ejerce el grupo TBSO homoalílico. De todas formas, la cantidad obtenida de los productos mayoritarios **129** y **131**, fácilmente separables de sus respectivos diastereoisómeros por cromatografía en columna, resultó suficiente para continuar con el proyecto de síntesis.



Esquema 4.11

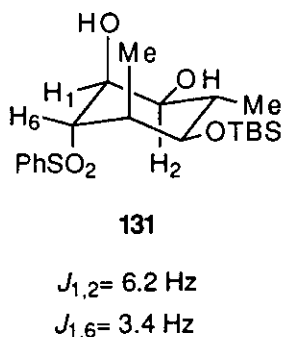
Las diferentes estereoquímicas en los productos **129-132** se asignaron a partir de sus datos de <sup>1</sup>H RMN. El grupo voluminoso TBSO se dispuso con orientación pseudoecuatorial en los epóxidos y ecuatorial en los dioles, puesto que se observó en el protón unido al mismo átomo de carbono una constante de acoplamiento axial-axial (7.5-9.1 Hz) y otra axial-ecuatorial (2.7-6.4 Hz). En los epóxidos **129** y **130** el aspecto de las señales de los protones H-1 y H-6 varía en función de la orientación del anillo oxiránico. Así, en **129** ambos protones presentaron un ángulo diedro cercano a los 90° con sus dos protones adyacentes H-2 y H-5, por lo que no

se observó acoplamiento entre ellos (Figura 4.3). Por el contrario, al variar esos ángulos en el epóxido diastereomérico **130** sí existió acoplamiento.



**Figura 4.3**

Por su parte, en el diol mayoritario **131** el protón H-1 mostró una constante de acoplamiento ecuatorial-axial (6.2 Hz) con H-2 y otra ecuatorial-ecuatorial (3.4 Hz) con H-6, demostrando que la dihidroxilación transcurrió preferentemente de forma *anti* al grupo fenilsulfonilo, adoptando éste orientación axial (Figura 4.4). La disposición estereoquímica de los sustituyentes no se pudo estudiar en el diol minoritario **132**, al aparecer las señales de H-1 y H-2 en forma de multiplete.

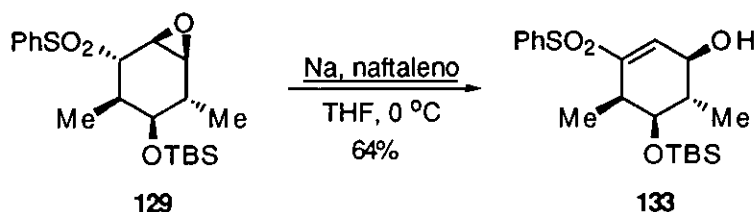


**Figura 4.4**

A continuación se ensayaron condiciones de eliminación reductora sobre la epoxisulfona mayoritaria **129**, ya que la apertura del anillo oxiránico estaría promovida por la eliminación del grupo fenilsulfonilo. Sin embargo, en las condiciones empleadas por B. M. Trost<sup>162</sup>



(Na/naftaleno) únicamente se obtuvo la sulfona vinílica **133** (Esquema 4.12). Aunque este producto presentaba interesantes propiedades sintéticas, puesto que se regeneró la funcionalidad vinil sulfona con un centro quiral adicional con respecto a **127**, no era el resultado que buscábamos. Por otra parte, **133** se podría preparar igualmente desde el diol **131** por formación de un sulfito o un carbonato cíclico y eliminación promovida por  $\text{SiO}_2$ .<sup>93,163</sup>



Esquema 4.12

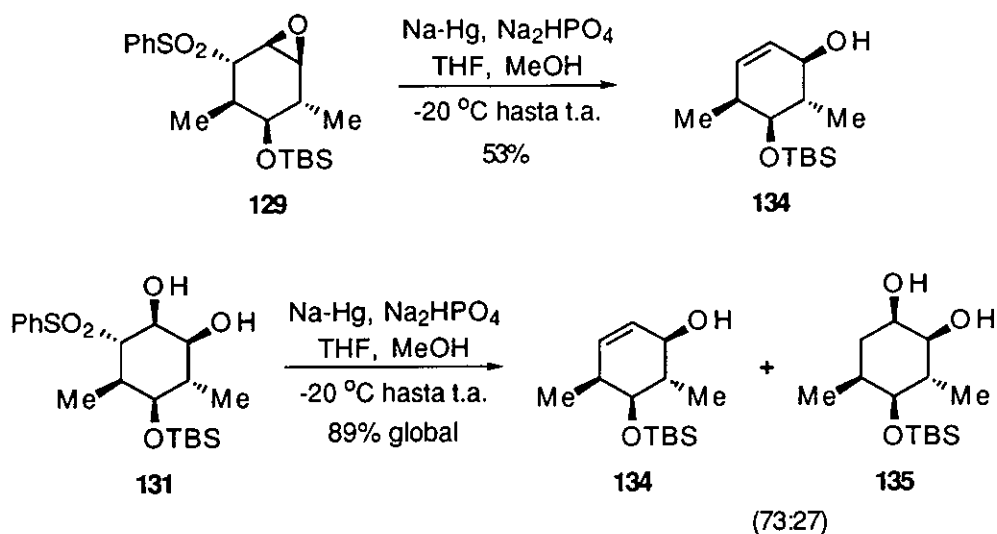
La síntesis del alcohol alílico **134** se consiguió por tratamiento de **129** con Na-Hg, si bien con rendimiento moderado (Esquema 4.13). Una vez asegurado el acceso a este producto como precursor de los fragmentos de polipropionato objetivos de este capítulo, nos planteamos su preparación desde el diol **131**, puesto que la obtención de éste resultaba más eficaz. Además, se tuvo en cuenta que la eliminación de la funcionalidad  $\beta$ -hidroxisulfona (olefinación de Julia<sup>164</sup>) estaría favorecida al disponerse el grupo hidroxilo con orientación axial.<sup>165</sup> Sin embargo, por tratamiento de **131** en las condiciones usuales de desulfonilación se llegó al alcohol **134** en proporción minoritaria, junto a producto de partida sin reaccionar y de nuevo la sulfona vinílica **133**. La activación de los grupos hidroxilo como sus correspondientes acetatos no mejoró apreciablemente la cantidad obtenida del producto deseado. Finalmente, al aumentar el tiempo de reacción y añadir en el transcurso de la misma más cantidad de amalgama se logró completar la reacción aislando el alcohol **134** con un rendimiento del 65%, aunque con el inconveniente de la aparición minoritaria del producto de simple desulfonilación **135**.

<sup>163</sup> S.-K. Kang, Y.-W. Park, S.-G. Kim, J.-H. Jeon. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1992**, 405-406.

<sup>164</sup> M. Julia, J.-M. Paris. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836.

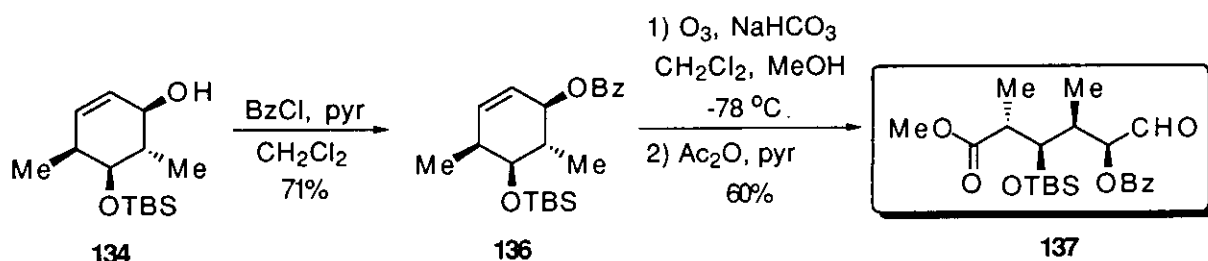
b) P. J. Kocienski. *Chem. Ind.* **1981**, 548-551.

<sup>165</sup> J. C. Carretero, R. Gómez Arrayás. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6000-6001.



Esquema 4.13

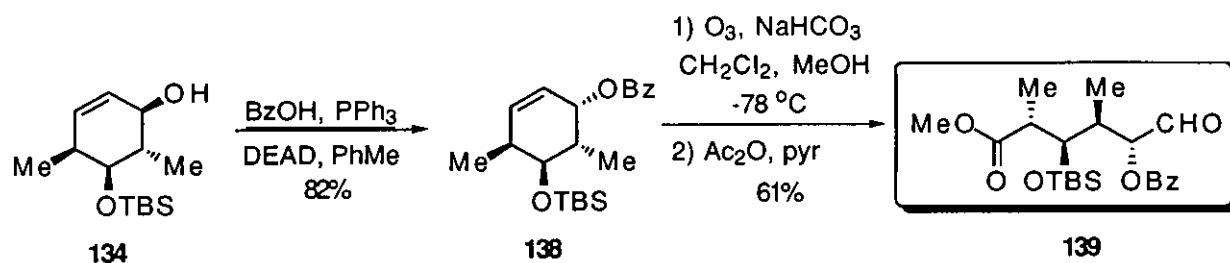
A partir del alcohol **134** se preparó su correspondiente benzoato **136** para evitar la formación de productos de ciclación en el proceso de ruptura del doble enlace (Esquema 4.14). Así, al llevar a cabo la ozonólisis de **136** en las condiciones de S. L. Schreiber<sup>161</sup> se llegó al oxoester **137** con total regioselectividad.



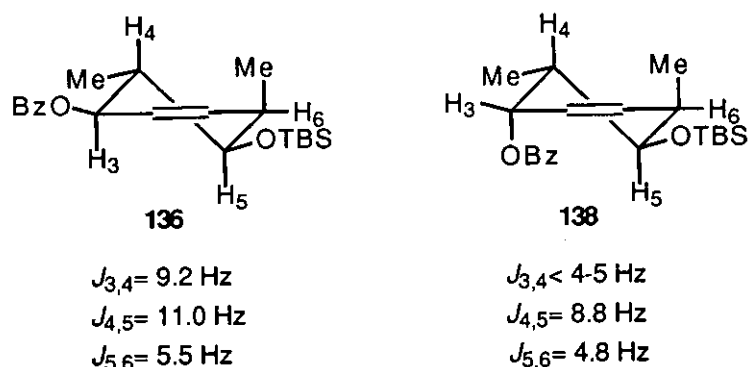
Esquema 4.14

La obtención del epímero del compuesto **137** en la posición  $\alpha$  al aldehído fue posible realizando una inversión de Mitsunobu<sup>166</sup> en el alcohol **134**. De esta forma, por reacción de este compuesto con BzOH, PPh<sub>3</sub> y DEAD se llegó al benzoato **138**, epímero del anteriormente preparado **136** (Esquema 4.15). Al repetir sobre **138** el proceso de ozonólisis se obtuvo la estereotetrada **139**.

<sup>166</sup> O. Mitsunobu. *Synthesis* 1981, 1-28.



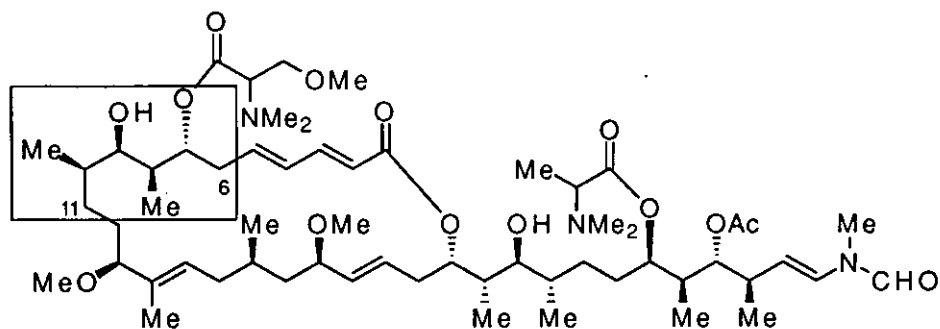
En los benzoatos **136** y **138**, el grupo TBSO de nuevo se dispuso con orientación pseudoecuatorial, puesto que el protón H-5 presentó una constante de acoplamiento axial-axial con H-4 (11.0 y 8.8 Hz, respectivamente) y otra ecuatorial-axial con H-6 (5.5 y 4.8 Hz) (Figura 4.5). La diferente orientación del grupo benzoiloxi se comprobó al mostrar el protón H-3 en el producto **136** una constante de acoplamiento axial-axial (9.2 Hz) con H-4, mientras en el epímero **138**, aunque no se pudo determinar el valor de la constante entre H-3 y H-4 al aparecer sus señales correspondientes en forma de multiplete, la anchura de las mismas no podía contener una constante superior a 4-5 Hz.



**Figura 4.5**

Como ejemplo de la utilidad práctica de estas secuencias, cabe señalar que el compuesto **139** presenta la misma disposición relativa de sus centros quirales que el fragmento C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub> de la aplironina A, un macrólido de propiedades antitumorales<sup>167</sup> (Figura 4.6).

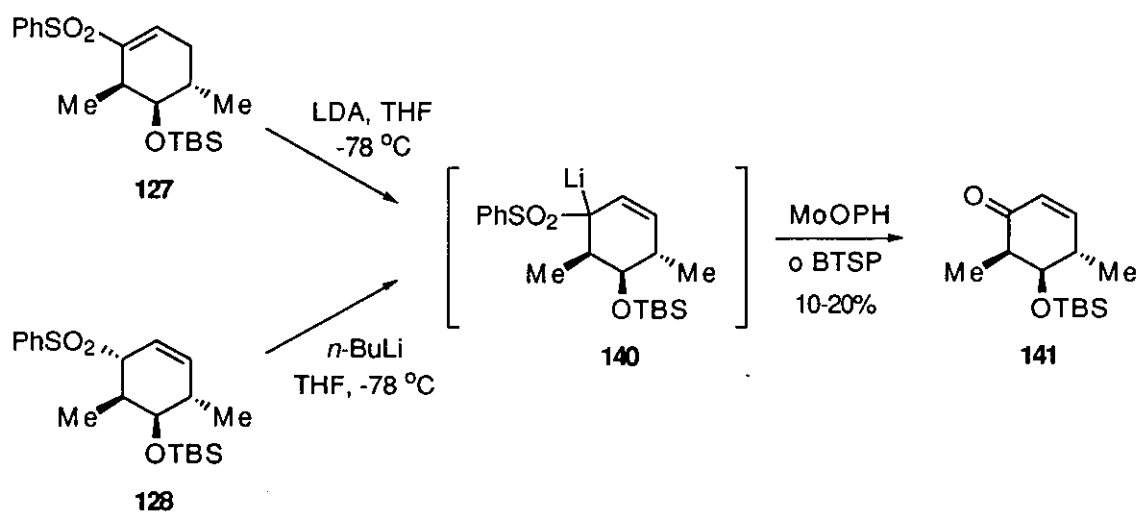
<sup>167</sup> H. Kigoshi, M. Ojika, T. Ishigaki, K. Suenaga, T. Mutou, A. Sakakura, T. Ogawa, K. Yamada. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7443-7444.



aplironina A

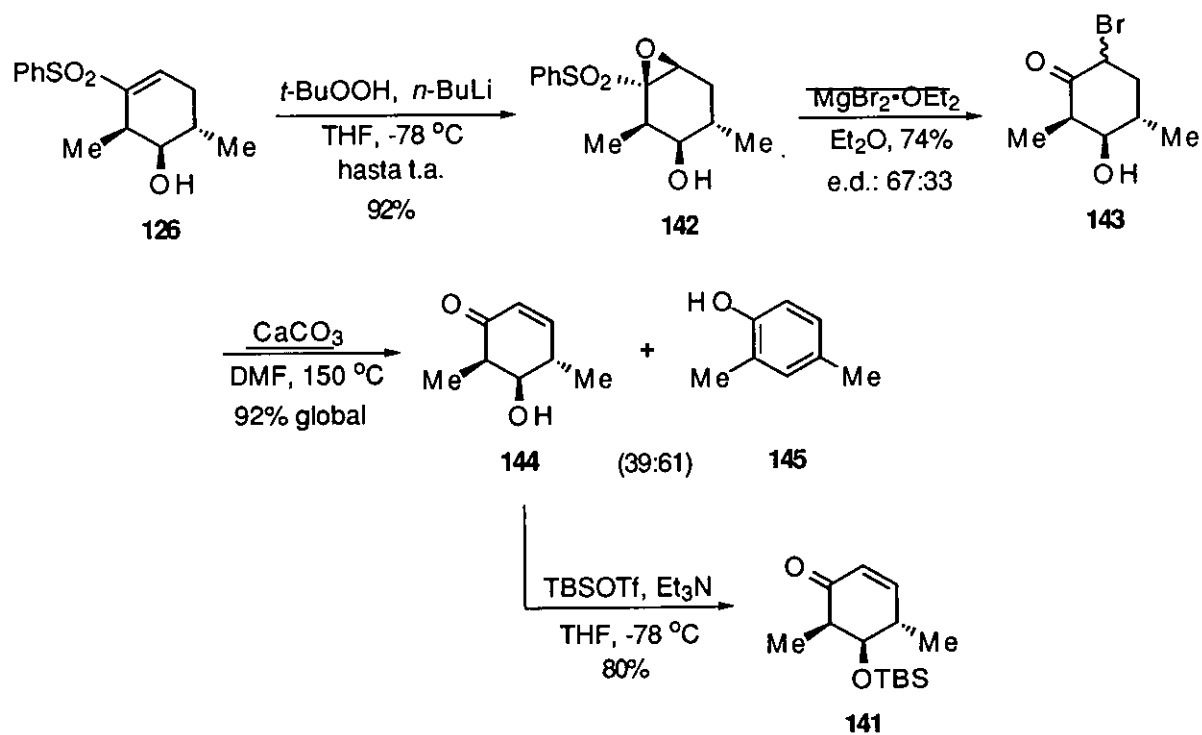
Figura 4.6

Seguidamente, ensayamos la posibilidad de obtener otros fragmentos con distinta estereoquímica. Así, consideramos que la oxidación del carbanión **140**, accesible desde cualquiera de las dos sulfonas **127** ó **128**, daría lugar a la enona **141** (Esquema 4.16). Para esta transformación se utilizaron métodos descritos en la bibliografía, pero tanto el tratamiento con MoOPH<sup>78a</sup> como con BTSP<sup>78b</sup> condujeron a pobres rendimientos de la enona objetivo, recuperando la sulfona alílica **128** como producto mayoritario. Variaciones en el orden de adición de los reactivos o incrementos de la temperatura no mejoraron los resultados anteriores.



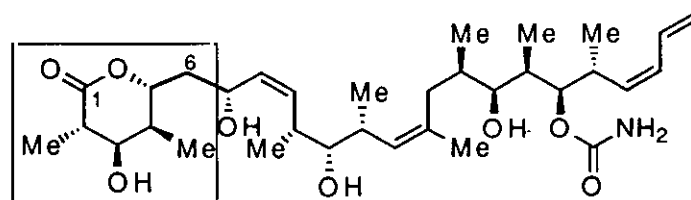
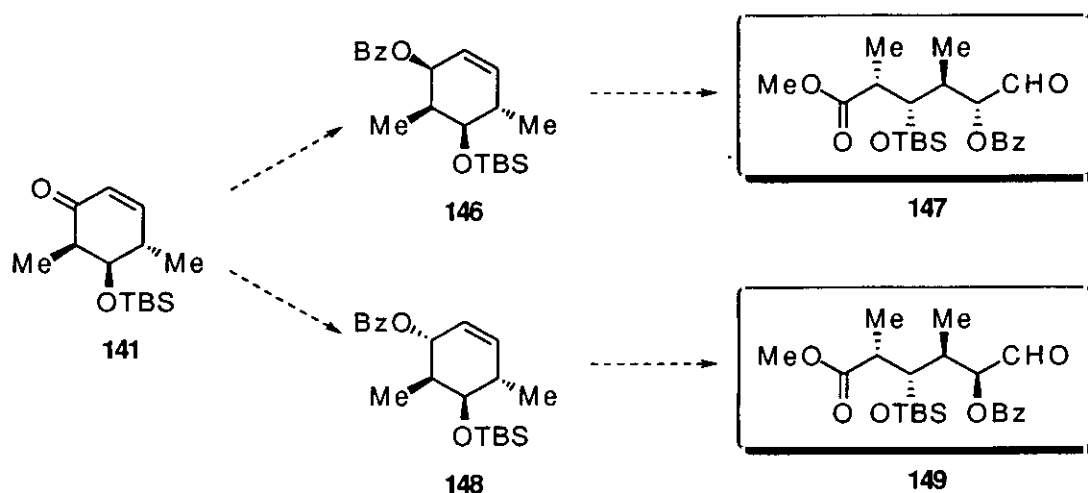
Esquema 4.16

Una posibilidad alternativa para la obtención de **141** hubiera sido repetir la estrategia que condujo al ciclofelitol. Así, a partir de **126** se preparó la  $\alpha,\beta$ -epoxisulfona **142** en las condiciones habituales (Esquema 4.17). La obtención de un único diastereoisómero se debió nuevamente a la presencia del grupo hidroxilo libre en posición homoalílica. En cambio, la apertura de este epóxido por reacción con  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  no resultó selectiva, llegando a una mezcla inseparable de las  $\alpha$ -bromocetonas **143** en proporción 67:33. Al intentar la deshidrobromación de esta mezcla sólo se obtuvo una cantidad minoritaria de la enona esperada **144**, puesto que el producto mayoritario de la reacción resultó ser el fenol **145**. Este comportamiento diferente con respecto a los productos de la ruta del ciclofelitol se debió a la facilidad de enolización de las bromocetonas **143** al tener un grupo metilo en posición  $\alpha$  a la cetona, mientras que un grupo benciloxi no favorecía esta enolización. Al disminuir la temperatura de la reacción con el propósito de minimizar la aromatización del producto se recuperaron las bromocetonas de partida. Finalmente, la enona **144** se sililó para dar lugar al producto anteriormente obtenido **141**.



Esquema 4.17

La exigua cantidad disponible de la enona **141** nos impidió finalizar la ruta de acuerdo al plan previsto. Este consistiría, tras controlar la estereoquímica de la reducción del grupo carbonilo, en la preparación selectiva de los benzoatos **146** y **148**, que en las condiciones de ozonólisis empleadas anteriormente darían lugar a los fragmentos de polipropionato **147** y **149**, respectivamente (Esquema 4.18). Al realizar la ozonólisis sobre el compuesto **146** sin benzoilar y en ausencia de MeOH se llegaría a una lactona con la misma estructura que el fragmento C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> del agente inmunosupresor discodermolida<sup>168</sup> (Figura 4.7).



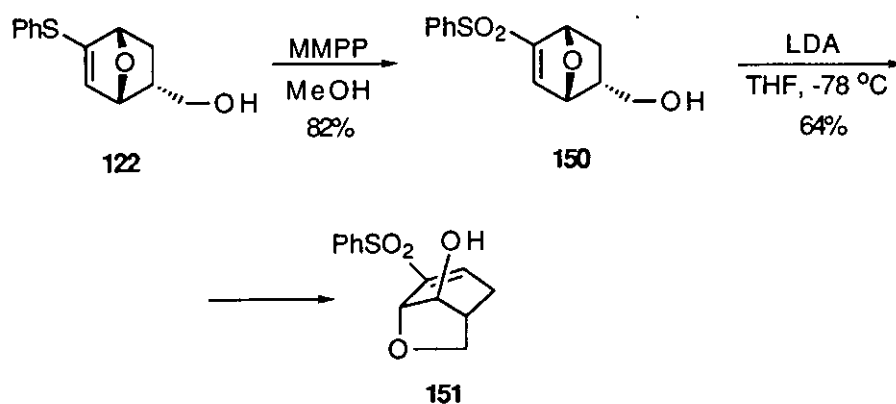
discodermolida

**Figura 4.7**

<sup>168</sup> a) J. B. Nerenberg, D. T. Hung, P. K. Somers, S. L. Schreiber. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622.

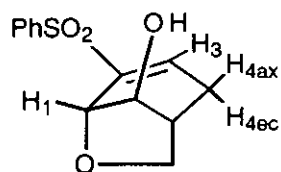
b) A. B. Smith III, Y. Qiu, D. R. Jones, K. Kobayashi. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011-12012.

Para finalizar, se recoge un resultado aislado que se observó aprovechando los productos de partida utilizados en este capítulo. A la vista de los numerosos ejemplos existentes de adiciones intramoleculares de nucleófilos sobre sulfonas vinílicas,<sup>51a,c</sup> la idea inicial era comprobar si en la sulfona **150** (preparada por oxidación con MMPP del sulfuro **122**) era posible la adición del alcóxido que resultara de su desprotonación por reacción con una base no nucleófila, lo que evitaría el proceso de adición intermolecular. Así pues, hicimos reaccionar **150** con LDA en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , obteniendo un único producto que se caracterizó como el biciclo **151** (Esquema 4.19). La obtención de este compuesto no habría sido posible de una forma más directa puesto que, como se vio, el tratamiento con base del sulfuro **119** o su correspondiente sulfona provocaba la apertura del anillo tetrahidrofuránico, el más tenso de los dos. Además, hay que tener en cuenta que la adición de nucleófilos heteroatómicos sobre sulfonas 7-oxanorbornénicas no conduce habitualmente a los productos de apertura del puente oxigenado, como se da cuenta en el capítulo anterior en la adición de metóxido a **71a**.



**Esquema 4.19**

La confirmación de la estructura de **151** estuvo avalada por sus datos de  $^1\text{H}$  RMN. Así, en el producto precursor **150** el protón vinílico (7.10 ppm) únicamente presentaba una constante de acoplamiento de pequeña magnitud (1.8 Hz) con uno de los protones puente, mientras que en **151** (7.22 ppm) mostraba hasta tres acoplamientos con H-1 (1.3 Hz), H-4ax (4.0 Hz) y H-4ec (3.4 Hz) (Figura 4.8).

**151**

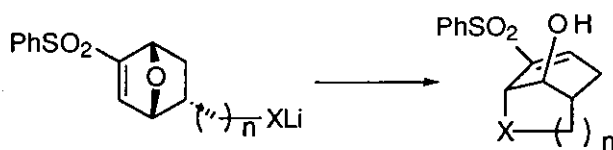
$$J_{1,3} = 1.3 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4ax} = 4.0 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4ec} = 3.4 \text{ Hz}$$

**Figura 4.8**

El único caso relacionado descrito en la bibliografía es la apertura intramolecular de 8-oxabicyclo[3.2.1]octenos realizada por M. Lautens,<sup>169</sup> aunque el nucleófilo interno que se empleó fue una cadena carbonada unida a una de las posiciones puente. En la actualidad hemos iniciado un estudio general de adiciones intramoleculares en distintos sustratos con estructura **152**, variando la longitud de la cadena y el tipo de nucleófilo, que darían lugar a los compuestos bicíclicos **153** (Esquema 4.20). Al mantenerse la funcionalidad vinil sulfona en los productos de adición, el potencial sintético de estos compuestos permitiría realizar diferentes transformaciones que llevarían como objetivo final a la preparación de distintas clases de productos naturales.

**152****153**

$$n = 0, 1, 2, \dots$$

$$X = \text{O, S, NH, CH}_2$$

**Esquema 4.20**

<sup>169</sup> M. Lautens, S. Kumanovic. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1954-1964.



#### 4. - CONCLUSIONES.

La isomerización del doble enlace en las  $\beta'$ -metilciclohexenil sulfonas **39** y **127**, accesibles desde las sulfonas 7-oxanorbornénicas **120** y **125** por medio de su apertura alquilativa, transcurrió en condiciones de control cinético por reacción con LDA. Esta transformación se pudo llevar a cabo a diferencia de lo observado en el capítulo II en la sulfona  $\beta$ -oxigenada **5d**.

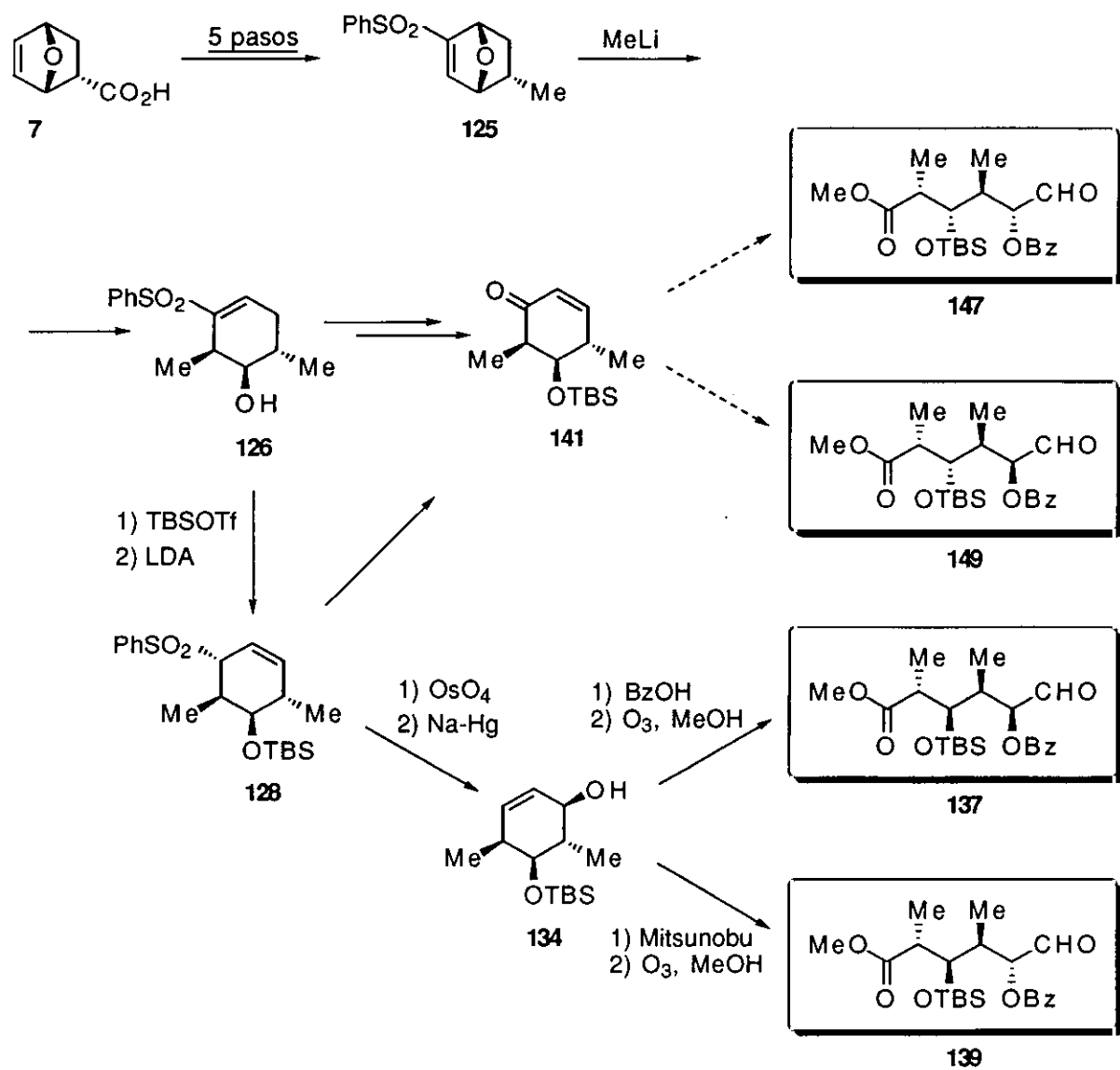
La dihidroxilación de la sulfona alílica **128** y la posterior eliminación de la  $\beta$ -hidroxi sulfona así formada dio lugar a la olefina **134**, alternando consecutivamente grupos hidroxilo y metilo. La ozonólisis de los benzoatos **136** y **138**, preparados por benzoilación o por inversión de Mitsunobu de **134**, condujo a los fragmentos de polipropionato **137** y **139**, respectivamente.

El acceso a la enona **141**, precursora de dos nuevas estereotetradas **147** y **149**, no ha sido posible con buenos rendimientos por ninguna de las dos rutas intentadas: la oxidación del litiocarbanión derivado de la sulfona alílica **128** o la adaptación de la secuencia que permitió la síntesis del ciclofelitol.

La extensión de esta metodología, variando la estereoquímica de los productos de partida o por introducción de otros grupos funcionales, puede servir para la preparación de diferentes fragmentos cuyo fin último sería la aproximación sintética a polipropionatos naturales.

Se ha contemplado la posibilidad de efectuar adiciones intramoleculares en sulfonas 7-oxanorbornénicas que contuvieran cadenas de diferente longitud y naturaleza. El único ejemplo intentado hasta ahora utilizando la sulfona **150** ha conducido al oxabicyclo **151**. El alcance de esta metodología, junto con la preparación de los sustratos adecuados, se encuentra actualmente en estudio en nuestro grupo de investigación.

Por último, en el Esquema 4.21 se resumen las reacciones desarrolladas a lo largo de este capítulo.



Esquema 4.21

## CAPITULO V

### PARTE EXPERIMENTAL

1. - Materiales, reactivos y técnicas generales.	124
2. - Síntesis de la validamina.	126
3. - Síntesis del ciclofelitol.	144
4. - Síntesis de alcaloides de la familia <i>Amaryllidaceae</i> .	165
5. - Síntesis del (+)-pinitol.	190
6. - Síntesis de fragmentos de polipropionatos.	202

## 1. - MATERIALES, REACTIVOS Y TECNICAS GENERALES.

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón. Los reactivos líquidos se transfirieron utilizando jeringas y a través de un septum de caucho ajustado al matraz de reacción. Las reacciones a 0 °C, -20 °C y -78 °C se realizaron utilizando un baño de agua/hielo, CCl<sub>4</sub>/hielo seco o acetona/hielo seco, respectivamente. Cuando no se hace mención de la temperatura, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Los siguientes disolventes y reactivos líquidos se purificaron por destilación: tetrahidrofurano (THF) y éter dietílico sobre sodio y benzofenona; metanol sobre tamices moleculares; y tolueno, acetonitrilo, cloruro de metileno, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA), hexametilfosforamida (HMPA), piridina, trietilamina y diisopropilamina sobre hidruro cálcico. El ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) (70%) fue preconcentrado antes de su uso por lavado con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. El MeLi (1.6 M en Et<sub>2</sub>O), el *n*-BuLi (1.6 M en hexano), el *t*-BuLi (1.7 M en pentano), el *s*-BuLi (1.3 M en ciclohexano/Et<sub>2</sub>O) y el PhLi (1.8 M en ciclohexano) fueron valorados antes de su uso.<sup>170</sup>

Los crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna utilizando gel de sílice E. Merck 230-400 mesh (gel de sílice flash), y como eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F-254), utilizando espectroscopía UV ( $\lambda = 254$  nm) e inmersión en disolución ácida de vainillina o de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi 512 y están sin corregir.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H RMN) y de carbono 13 (<sup>13</sup>C RMN) se realizaron en aparatos Brüker AM-250 o Varian VXR-300S, utilizando CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> o D<sub>2</sub>O como disolventes, y tetrametilsilano o el propio disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón ( $\delta$ ). En cada

<sup>170</sup> S. C. Watson, J. E. Eastham. *J. Organomet. Chem.* 1967, 9, 165-168.

caso se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, duplete; t, triplete; q, cuadruplete; quint, quintuplete; m, multiplete, ax, axial; ec, ecuatorial; x, *exo*; n, *endo*.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en aparatos Perkin-Elmer 781 ó 257. Se indican las bandas características en  $\text{cm}^{-1}$ .

Las rotaciones específicas,  $[\alpha]_D$ , se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 en células de cuarzo de 1 dm de longitud, empleando las concentraciones y disolventes indicados en cada caso.

Los análisis elementales se realizaron en el servicio de microanálisis de la Facultad de Farmacia (UCM).

Se han utilizado las recomendaciones de la IUPAC para la nomenclatura de ciclitoles, entendiendo como tales aquellos compuestos que poseen al menos tres grupos hidroxilo directamente unidos al ciclo.<sup>171</sup> La excepción son los casos en que el producto es un sistema bicíclico, donde se utiliza la nomenclatura sistemática, y los compuestos **15**, **36** y **38**, que se nombran por la nomenclatura propia de los carba-azúcares.

---

<sup>171</sup> *Biochem. J.* **1976**, *153*, 23-31.

## 2. - SINTESIS DE LA VALIDAMINA.

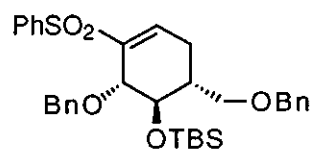
### 2.1. - Síntesis de (4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-6-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(fenilsulfonil)-ciclohex-1-eno, **5d**.

A una disolución de 140 mg (0.30 mmol) de **5a**<sup>36</sup> en 3 ml de THF se añadieron 0.13 ml (0.91 mmol) de Et<sub>3</sub>N y se enfrió la mezcla a -78 °C. A continuación se añadieron 0.21 ml (0.91 mmol) de TBSOTf. Después de 1 hora la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniéndose 150 mg de **5d** como un aceite transparente. Rendimiento: 86%.

Datos de **5d**:

$R_f$  = 0.24 (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2940, 2860, 1450, 1370, 1310, 1160, 1100, 850.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -0.08 (s, 3 H, 1 Me), 0.00 (s, 3 H, 1 Me), 0.78 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.20-2.30 (m, 1 H, H-4), 2.42 (ddd, 1 H,  $J$  = 19.8, 5.2, 1.1 Hz, H-3<sub>ax</sub>), 2.59 (ddt, 1 H,  $J$  = 19.7, 6.3, 2.2 Hz, H-3<sub>ec</sub>), 3.37 (t, 1 H,  $J$  = 9.3 Hz, 1 H-1'), 3.47 (dd, 1 H,  $J$  = 9.4, 5.9 Hz, 1 H-1'), 4.00 (s ancho, 1 H, H-6), 4.11 (t, 1 H,  $J$  = 2.9 Hz, H-5), 4.38 (sistema AB, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.57 (sistema AB, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.05-7.09 (m, 2 H, H-4, 1 Har-CH<sub>2</sub>), 7.23-7.39 (m, 11 H, 9 Har-CH<sub>2</sub>, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.49 (t, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.62 (d, 2 H,  $J$  = 7.2 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.1, -5.0, 17.8, 24.9, 25.6, 37.6, 67.4, 69.8, 72.7, 73.0, 74.1, 127.5, 127.5, 127.6, 128.1, 128.3, 128.7, 132.6, 137.6, 138.2, 141.1, 142.2.

**2.2. - Síntesis de (4R\*,5R\*,6S\*)-5,6-bis-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-1-(fenilsulfonil)-ciclohex-1-eno, 5e.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.1, a partir de 800 mg (1.56 mmol) de **5b**<sup>36</sup> se obtuvieron 880 mg de **5e** como un aceite transparente. Rendimiento: 90%.

Datos de **5e**:

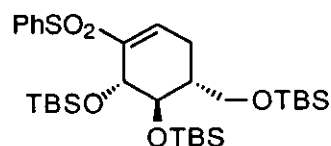
$R_f = 0.34$  (hexano:AcOEt, 10:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2930, 2890, 2860, 1640, 1470, 1360,

1310, 1260, 1160, 1090, 1010, 900.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -0.16 (s, 3 H, 1 Me), -0.04 (s, 3 H, 1 Me), -0.01 (s, 3 H, 1 Me), 0.00 (s, 3 H, 1 Me), 0.07 (s, 3 H, 1 Me), 0.10 (s, 3 H, 1 Me), 0.67 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.79 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.86 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 1.97-2.02 (m, 1 H, H-4), 2.19-2.28 (m, 2 H, 2 H-3), 3.58 (dd, 1 H,  $J = 10.3, 4.4$  Hz, 1 H-1'), 3.64 (t, 1 H,  $J = 10.3$  Hz, 1 H-1'), 3.82 (t, 1 H,  $J = 2.7$  Hz, H-5), 4.04 (d, 1 H,  $J = 2.7$  Hz, H-6), 7.17 (dd, 1 H,  $J = 4.4, 2.9$  Hz, H-2), 7.40-7.56 (m, 3 H, 3 Har), 7.78 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.4, -5.3, -5.2, -5.0, -4.8, -3.6, 17.7, 17.8, 18.3, 24.5, 25.5, 25.8, 25.9, 40.6, 62.8, 67.1, 71.2, 127.3, 128.9, 132.6, 138.1, 141.0, 143.0.



**2.3. - Síntesis de (1S\*,2S\*,3R\*,4R\*,6S\*)-2-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 23a.**

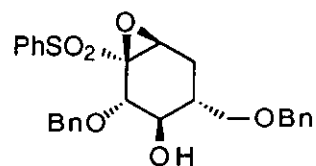
A una disolución de 0.34 ml (2.72 mmol) de *t*-BuOOH (disolución al 80% en (*t*-BuO)<sub>2</sub>) en 4 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 1.70 ml (2.72 mmol) de *n*-BuLi. A los 15 minutos se añadieron 630 mg (1.36 mmol) de **5a**<sup>36</sup> disueltos en 4 ml de THF. Se dejó subir la temperatura, y a las 12 horas la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El

producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 560 mg de **23a** como un sólido blanco. Rendimiento: 86%.

Datos de **23a**:

$R_f = 0.19$  (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 58-60 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2960, 2940, 1450, 1330, 1160, 1100.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.80-1.90 (m, 2 H, H-4, H-5ax), 2.12 (dd, 1 H,  $J = 10.5, 2.7$  Hz, H-5ec), 3.05 (s ancho, 1 H, OH), 3.39 (dd, 1 H,  $J = 9.3, 5.9$  Hz, 1 H-1'), 3.54 (dd, 1 H,  $J = 9.3, 3.9$  Hz, 1 H-1'), 3.63 (dd, 1 H,  $J = 9.5, 6.8$  Hz, H-3), 3.66 (s ancho, 1 H, H-6), 3.89 (dd, 1 H,  $J = 6.8, 1.0$  Hz, H-2), 4.45 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.60 (d, 1 H,  $J = 11.2$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.82 (d, 1 H,  $J = 11.2$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.23-7.35 (m, 10 H, 10 Har-CH<sub>2</sub>), 7.40 (t, 2 H,  $J = 7.8$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.58 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.79 (d, 2 H,  $J = 7.3$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.0, 33.6, 57.0, 71.7, 72.1, 73.3, 75.1, 75.2, 79.8, 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 128.7, 129.1, 133.7, 137.4, 137.5, 137.9.

Microanálisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>S: C, 67.48; H, 5.87. Encontrado: C, 66.90; H, 5.93.

**2.4. - Síntesis de (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol, **23b**, y (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **24b**.**

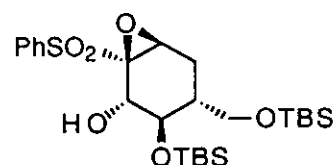
Según el procedimiento descrito en el apartado 2.3, a partir de 1 g (1.95 mmol) de **5b**<sup>36</sup> se obtuvo una mezcla de 835 mg de **23b** como un sólido blanco (rendimiento: 81%) y 40 mg de **24b** como un aceite transparente (rendimiento: 4%).



Datos de **23b**:

$R_f$  = 0.26 (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 87-88 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3700-3300, 2960, 2940, 2860, 1470, 1310, 1260, 1150, 1100.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -0.01 (s, 6 H, 2 Me), 0.02 (s, 3 H, 1 Me), 0.04 (s, 3 H, 1 Me), 0.80 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.85 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 1.44-1.60 (m, 1 H, H-4), 1.90 (ddd, 1 H,  $J$  = 15.5, 12.7, 1.0 Hz, H-5ax), 2.15 (ddd, 1 H,  $J$  = 15.5, 4.4, 2.7 Hz, H-5ec), 3.14 (d, 1 H,  $J$  = 7.1 Hz, OH), 3.44 (dd, 1 H,  $J$  = 10.4, 6.7 Hz, H-3), 3.51 (dd, 1 H,  $J$  = 10.0, 3.2 Hz, 1 H-1'), 3.62 (dd, 1 H,  $J$  = 10.0, 5.4 Hz, 1 H-1'), 3.73 (s ancho, 1 H, H-6), 3.83 (t, 1 H,  $J$  = 6.8 Hz, H-2), 7.54 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har), 7.66 (t, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz, 1 Har), 7.94 (d, 2 H,  $J$  = 7.3 Hz, 2 Har).

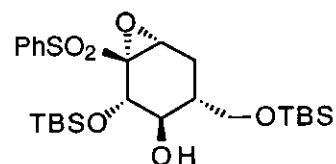
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.6, -5.3, -5.1, -4.0, 18.2, 25.5, 25.9, 25.9, 36.2, 57.5, 62.5, 72.2, 72.7, 74.7, 128.9, 129.6, 134.3, 135.8.

Microanálisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub>: C, 56.78; H, 8.39. Encontrado: C, 56.64; H, 8.01.

Datos de **24b**:

$R_f$  = 0.18 (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2980, 2960, 2870, 1470, 1450, 1330, 1260, 1150, 1110.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.01 (s, 6 H, 2 Me), 0.20 (s, 3 H, 1 Me), 0.28 (s, 3 H, 1 Me), 0.85 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.96 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 1.62-1.78 (m, 1 H, H-4), 1.79 (dd, 1 H,  $J$  = 14.5, 11.4 Hz, H-5ax), 1.98 (ddd, 1 H,  $J$  = 14.5, 4.6, 3.1 Hz, H-5ec), 2.91 (d, 1 H,  $J$  = 5.4 Hz, OH), 3.27 (d, 1 H,  $J$  = 3.1 Hz, H-6), 3.50 (dd, 1 H,  $J$  = 10.1, 6.3 Hz, 1 H-1'), 3.51 (td, 1 H,  $J$  = 5.4, 3.1 Hz, H-3), 3.64 (dd, 1 H,  $J$  = 10.1, 5.4 Hz, 1 H-1'), 4.39 (dd, 1 H,  $J$  = 5.4, 1.0 Hz, H-2), 7.50 (t, 2 H,  $J$  = 7.8 Hz, 2 Har), 7.62 (t, 1 H,  $J$  = 7.5 Hz, 1 Har), 7.89 (d, 2 H,  $J$  = 7.0 Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.6, -5.6, -4.8, -3.9, 18.1, 18.4, 24.4, 25.7, 26.1, 36.6, 57.2, 65.7, 72.1, 73.0, 75.7, 128.6, 129.9, 134.0, 135.3.

**2.5. - Síntesis de (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-2-(benciloxi)-4-(hidroximetil)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 3,1'-di-*O*-metilén acetal, 23c, y (1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-2-(benciloxi)-4-(hidroximetil)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 3,1'-di-*O*-metilén acetal, 24c.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.3, a partir de 100 mg (0.26 mmol) de **5c**<sup>36</sup> se obtuvo una mezcla de 50 mg de **23c** (rendimiento: 48%) y 35 mg de **24c** (rendimiento: 34%), ambos como aceites transparentes.

Datos de **23c**:

$R_f = 0.28$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2930, 2860, 1450, 1330, 1190, 1150, 1000.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.54 (dd, 1 H,  $J = 14.9, 12.6$  Hz, H-5ax), 1.82-1.98 (m, 1 H, H-4), 2.02 (ddd, 1 H,  $J = 14.9, 4.2, 2.7$  Hz, H-5ec), 3.26 (t, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, H-1'ax), 3.49 (dd, 1 H,  $J = 10.9, 7.7$  Hz, H-3), 3.73 (s, 1 H, H-6), 3.97 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz, H-2), 3.98 (dd, 1 H,  $J = 11.2, 3.5$  Hz, H-1'ec), 4.37 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.60 (d, 1 H,  $J = 6.4$  Hz, H-acetal-ax), 4.83 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 5.02 (d, 1 H,  $J = 6.4$  Hz, H-acetal-ec), 7.28-7.40 (m, 7 H, 5 Har-CH<sub>2</sub>, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.57 (t, 1 H,  $J = 7.5$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.78 (d, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

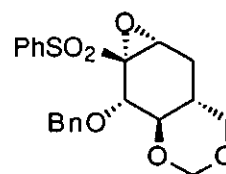
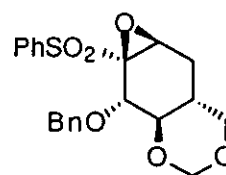
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 24.2, 28.4, 55.8, 70.3, 71.9, 75.3, 76.3, 82.9, 93.6, 127.4, 127.5, 128.1, 128.7, 129.0, 133.7, 137.5, 137.7.

Datos de **24c**:

$R_f = 0.32$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2940, 2900, 1450, 1320, 1190, 1160, 1000.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (dd, 1 H,  $J = 14.3, 11.1$  Hz, H-5ax), 1.98-2.18 (m, 2 H, H-4, H-5ec), 3.23 (t, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, H-1'ax), 3.53 (dd, 1 H,  $J = 10.2, 8.4$  Hz, H-3), 4.02 (dd, 1 H,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, H-1'ec), 4.14 (d, 1 H,  $J = 5.2$  Hz, H-6), 4.56 (d, 1 H,  $J = 6.4$  Hz, H-acetal-ax), 4.63 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.66 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, H-2), 4.93 (d, 1



H,  $J= 10.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.05 (d, 1 H,  $J= 6.4$  Hz, H-acetal-ec), 7.01-7.03 (m, 2 H, 2  $\text{Har-CH}_2$ ), 7.21-7.35 (m, 5 H, 3  $\text{Har-CH}_2$ , 2  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.44 (t, 1 H,  $J= 7.6$  Hz, 1  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.77 (d, 2 H,  $J= 8.1$  Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 24.4, 34.8, 58.8, 69.9, 74.6, 75.6, 76.4, 80.8, 93.5, 127.3, 127.3, 127.6, 127.9, 128.5, 129.0, 133.6, 137.9.

**2.6. - Síntesis de (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-2-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 23d, y (1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-2-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 24d.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.3, a partir de 100 mg (0.17 mmol) de **5d** se obtuvo una mezcla de 8 mg de **23d** (rendimiento: 8%) y 82 mg de **24d** (rendimiento: 80%), ambos como aceites transparentes.

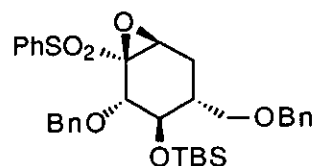
Datos de **23d**:

$R_f = 0.23$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2970, 2880, 1450, 1330, 1260, 1100, 840.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -0.16 (s, 3 H, 1 Me), -0.10 (s, 3 H, 1 Me), 0.73 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.82-1.94 (m, 1 H, H-4), 2.03 (ddd, 1 H,  $J= 15.3, 8.9, 2.4$  Hz, H-5ax), 2.21 (ddd, 1 H,  $J= 15.3, 5.6, 2.6$  Hz, H-5ec), 3.28 (dd, 1 H,  $J= 9.2, 7.0$  Hz, 1 H-1'), 3.34 (dd, 1 H,  $J= 9.2, 5.0$  Hz, 1 H-1'), 3.67 (t, 1 H,  $J= 2.5$  Hz, H-6), 3.74 (dd, 1 H,  $J= 6.1, 4.0$  Hz, H-3), 3.91 (d, 1 H,  $J= 4.0$  Hz, H-2), 4.38 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.67 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.22-7.33 (m, 10 H, 10  $\text{Har-CH}_2$ ), 7.40 (t, 2 H,  $J= 7.8$  Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.57 (t, 1 H,  $J= 7.4$  Hz, 1  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.81 (d, 2 H,  $J= 7.1$  Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ).

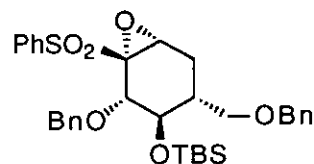
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.6, -4.5, 17.8, 24.2, 25.7, 37.8, 56.1, 70.4, 71.1, 71.9, 73.1, 74.0, 78.8, 127.6, 127.7, 128.2, 128.4, 128.7, 129.3, 133.7, 137.2, 137.7, 138.3.



Datos de **24d** :

$R_f$  = 0.20 (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2950, 1450, 1370, 1260, 1100, 850.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.01 (s, 3 H, 1 Me), 0.02 (s, 3 H, 1 Me), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.00-2.12 (m, 2 H, H-4, H-5<sub>ax</sub>), 2.25 (ddd, 1 H,  $J$  = 16.0, 6.9, 2.6 Hz, H-5<sub>ec</sub>), 3.34 (dd, 1 H,  $J$  = 9.2, 7.0 Hz, 1 H-1'), 3.57 (dd, 1 H,  $J$  = 9.2, 7.4 Hz, 1 H-1'), 3.94 (s ancho, 1 H, H-6), 4.01 (dd, 1 H,  $J$  = 4.0, 3.3 Hz, H-3), 4.27 (d, 1 H,  $J$  = 11.2 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.32 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.39 (d, 1 H,  $J$  = 2.9 Hz, H-2), 4.46 (d, 1 H,  $J$  = 11.2 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 6.92 (d, 2 H,  $J$  = 7.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.14-7.32 (m, 8 H, 8 Har-CH<sub>2</sub>), 7.45 (t, 2 H,  $J$  = 8.3 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.57 (t, 1 H,  $J$  = 7.5 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.91 (d, 2 H,  $J$  = 7.0 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -5.0, -4.8, 17.9, 21.7, 25.7, 38.2, 57.4, 66.4, 70.7, 72.2, 72.6, 72.8, 75.3, 127.3, 127.3, 127.5, 128.0, 128.2, 129.0, 129.1, 134.0, 136.9, 137.3, 138.5.

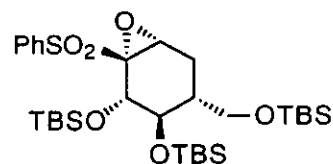
### 2.7. - Síntesis de (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-2,3-bis-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptano, **24e**.

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.3, a partir de 500 mg (0.80 mmol) de **5e** se obtuvieron 410 mg de **24e** como un aceite transparente (rendimiento: 80%).

Datos de **24e**:

$R_f$  = 0.33 (hexano:AcOEt, 10:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2920, 2850, 1460, 1310, 1250, 1100, 1050, 830.



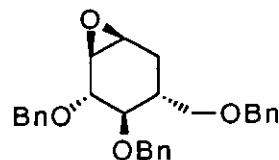
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -0.02 (s, 3 H, 1 Me), 0.01 (s, 3 H, 1 Me), 0.02 (s, 3 H, 1 Me), 0.04 (s, 3 H, 1 Me), 0.08 (s, 3 H, 1 Me), 0.12 (s, 3 H, 1 Me), 0.78 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.83 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.84 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 1.80-1.90 (m, 1 H, H-4), 1.99 (ddd, 1 H,  $J$  =

15.7, 6.6, 2.4 Hz, H-5ec), 2.08 (td, 1 H,  $J= 15.7, 1.5$  Hz, H-5ax), 3.53 (dd, 1 H,  $J= 10.3, 5.6$  Hz, 1 H-1'), 3.54 (s ancho, 1 H, H-6), 3.64 (dd, 1 H,  $J= 10.3, 9.3$  Hz, 1 H-1'), 3.72 (dd, 1 H,  $J= 3.2, 2.7$  Hz, H-3), 4.61 (dd, 1 H,  $J= 2.7, 1.0$  Hz, H-2), 7.51 (t, 2 H,  $J= 8.1$  Hz, 2 Har), 7.62 (t, 1 H,  $J= 7.3$  Hz, 1 Har), 7.88 (d, 2 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -5.3, -5.3, -5.0, -4.7, -3.6, 17.9, 18.3, 19.7, 25.7, 25.8, 25.9, 40.9, 57.9, 63.3, 67.8, 69.6, 129.0, 129.5, 134.0, 136.4.

## 2.8. - Síntesis de (1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-2,3-bis-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 25.

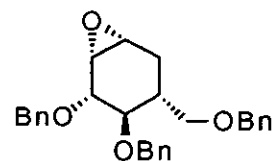
A una suspensión de 13 mg (0.33 mmol) de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) en 0.8 ml de THF enfriada a 0 °C se le añadió una disolución de 80 mg (0.17 mmol) de **23a**



en 0.8 ml de THF, y a continuación 0.04 ml (0.33 mmol) de BnBr. La reacción se agitó durante 4 horas y después se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1) para dar lugar a 75 mg del derivado tribencilado de **23a**. Este producto se disolvió en 1.5 ml de MeOH y se añadieron 71 mg (0.50 mmol) de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . La disolución se enfrió a -20 °C y a continuación se añadieron 330 mg de Na-Hg recientemente preparada y finamente dividida. Se dejó subir la temperatura y se agitó durante 4 horas. La reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl, se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 37 mg de **25** como un aceite transparente, cuyas características espectroscópicas coincidieron con las halladas en la bibliografía.<sup>83</sup> Rendimiento global de los dos pasos: 52%.

**2.9. - Síntesis de (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-2,3-bis-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 26.**

A una disolución de 150 mg (0.23 mmol) de **24e** en 1.5 ml de THF se añadieron 1.4 ml (1.4 mmol) de TBAF (disolución 1 M en THF). La reacción se agitó durante 1 hora. A



continuación se añadieron unas gotas de H<sub>2</sub>O y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se benciló y desulfoniló como se describe en el apartado anterior, obteniéndose 60 mg de **26** como un aceite transparente, cuyas características espectroscópicas coincidieron con las halladas en la bibliografía.<sup>83</sup> Rendimiento global de los tres pasos: 60%.

**2.10. - Síntesis de (5*R*\*,6*R*\*)-3-amino-2,6-bis-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-ciclohex-2-en-1-ona, 27.**

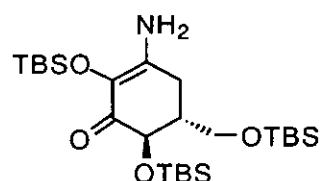
A una suspensión de 58 mg (0.90 mmol) de NaN<sub>3</sub> en 0.9 ml de DMF se añadió una disolución de 115 mg (0.18 mmol) de **24e** en 0.9 ml de DMF. Tras agitar la mezcla durante 1 hora a 100 °C, la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con una mezcla Et<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 7:3, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniéndose 65 mg de **27** como un sólido blanco. Rendimiento: 70%.

Datos de **27**:

$R_f$  = 0.25 (hexano:AcOEt, 10:1). Pf: 134-135 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3500, 3390, 2940, 2920, 2840, 1660, 1610, 1470, 1400, 1250, 1100, 840.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.03 (s, 6 H, 2 Me), 0.05 (s, 3 H, 1 Me), 0.16 (s, 3 H, 1 Me), 0.18 (s, 3 H, 1 Me), 0.20 (s, 3 H, 1 Me), 0.87 (s, 18 H, 2 *t*-Bu), 0.93 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 2.07-



2.19 (m, 1 H, H-5), 2.42 (d, 2 H,  $J=7.6$  Hz, 2 H-4), 3.66 (dd, 1 H,  $J=9.9, 6.4$  Hz, 1 H-1'), 3.76 (dd, 1 H,  $J=9.9, 3.8$  Hz, 1 H-1'), 3.95 (d, 1 H,  $J=10.3$  Hz, H-6), 4.28 (s ancho, 2 H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.6, -5.5, -5.4, -4.1, -3.8, -3.6, 18.3, 18.6, 18.8, 25.9, 26.1, 26.3, 29.7, 43.9, 63.3, 73.8, 126.3, 146.0, 188.1.

Microanálisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>: C, 58.20; H, 10.35; N, 2.71. Encontrado: C, 58.19; H, 9.93; N, 2.38.

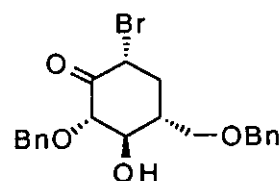
**2.11. - Síntesis de (2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-2-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-6-bromo-3-hidroxiciclohexan-1-ona, 29a, y (2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-2-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-6-bromo-3-hidroxiciclohexan-1-ona, 30a.**

A una suspensión de 357 mg (1.38 mmol) de MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> en 4.6 ml de Et<sub>2</sub>O se añadió una disolución de 442 mg (0.927 mmol) de 23a en 4.6 ml de THF. La mezcla se agitó durante 4 horas, y a continuación se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 310 mg de 29a (rendimiento: 80%) y 40 mg de 30a (rendimiento: 10%), ambos como aceites transparentes.

Datos de 29a:

$R_f=0.28$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2920, 2850, 1740, 1450, 1360, 1120, 1030, 700.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.93 (q, 1 H,  $J=13.4$  Hz, H-5ax), 2.11-2.17 (m, 1 H, H-4), 2.61 (ddd, 1 H,  $J=13.4, 6.1, 3.5$  Hz, H-5ec), 2.92 (s ancho, 1 H, OH), 3.58 (dd, 1 H,  $J=9.2, 5.7$  Hz, 1 H-1'), 3.67 (dd, 1 H,  $J=9.2, 3.7$  Hz, 1 H-1'), 3.68 (t, 1 H,  $J=9.4$  Hz, H-3), 4.00 (dd, 1 H,  $J=9.5, 1.3$  Hz, H-2), 4.46 (d, 1 H,  $J=11.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.50 (s, 2 H, 2

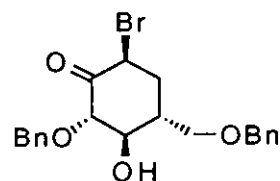
$\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.59 (ddd, 1 H,  $J= 13.6, 6.1, 1.1$  Hz, H-6), 4.93 (d, 1 H,  $J= 11.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.27-7.42 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 36.6, 41.9, 52.1, 69.9, 73.1, 73.4, 74.0, 86.1, 127.5, 127.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 137.0, 137.8, 197.2.

Datos de **30a**:

$R_f= 0.38$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2920, 2880, 1740, 1480, 1460, 1440, 1370, 1130, 1070.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.09 (ddd, 1 H,  $J= 15.9, 12.1, 3.7$  Hz, H-5ax), 2.23 (ddd, 1 H,  $J= 15.9, 3.9, 2.6$  Hz, H-5ec), 2.48-2.62 (m, 1 H, H-4), 3.61 (dd, 1 H,  $J= 9.3, 3.7$  Hz, 1 H-1'), 3.70 (t, 1 H,  $J= 9.8$  Hz, H-3), 3.73 (dd, 1 H,  $J= 9.3, 2.7$  Hz, 1 H-1'), 4.38 (dd, 1 H,  $J= 3.4, 2.8$  Hz, H-6), 4.49 (d, 1 H,  $J= 11.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.50 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.78 (d, 1 H,  $J= 9.8$  Hz, H-2), 4.92 (d, 1 H,  $J= 11.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.25-7.43 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 32.6, 37.6, 49.1, 69.5, 73.2, 73.3, 73.6, 82.3, 127.4, 127.6, 128.1, 128.3, 128.3, 128.5, 137.1, 138.0, 200.6.

## 2.12. - Síntesis de (2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-6-azido-2-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-3-hidroxiciclohexan-1-ona, **28**.

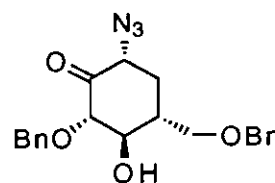
A una suspensión de 194 mg (2.98 mmol) de  $\text{NaN}_3$  en 3 ml de DMF se añadió una disolución de 250 mg (0.60 mmol) de **29a** en 3 ml de DMF. Tras agitar la mezcla durante 1 hora, la reacción se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con una mezcla  $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 7:3, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 200 mg de **28** como un sólido blanco. Rendimiento: 88%.



Datos de **28**:

$R_f$  = 0.37 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 102-104 °C.

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2900, 2110, 1740, 1450, 1360, 1130, 1050.



**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1.24 (q, 1 H,  $J$  = 13.2 Hz, H-5ax), 1.61-1.70 (m, 1 H, H-4), 1.89 (ddd, 1 H,  $J$  = 13.2, 6.2, 3.7 Hz, H-5ec), 2.81 (s ancho, 1 H, OH), 3.03 (dd, 1 H,  $J$  = 13.2, 5.3 Hz, H-6), 3.24 (dd, 1 H,  $J$  = 8.9, 6.3 Hz, 1 H-1'), 3.37 (t, 1 H,  $J$  = 9.6 Hz, H-3), 3.42 (dd, 1 H,  $J$  = 9.1, 3.8 Hz, 1 H-1'), 3.52 (d, 1 H,  $J$  = 9.4 Hz, H-2), 4.23 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.28 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.84 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.08-7.21 (m, 10 H, 10 Har).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.9, 39.1, 63.5, 69.9, 73.0, 73.2, 74.0, 85.9, 127.4, 127.7, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 136.9, 137.7, 200.9.

**Microanálisis**: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.13; H, 6.08; N, 11.02. Encontrado: C, 65.86; H, 6.04; N, 10.35.

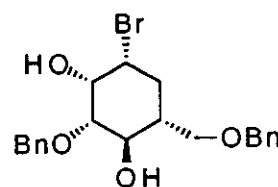
### 2.13. - Síntesis de DL-(1,2,4,6/3)-2-*O*-bencil-4-*C*-(benciloximetil)-6-*C*-bromociclohexano-1,2,3-triol, **31**.

A una suspensión de 115 mg (0.48 mmol) de (*t*-BuO)<sub>3</sub>AlLiH en 1 ml de THF enfriada a -78 °C se añadió una disolución de 100 mg (0.24 mmol) de **29a** en 1 ml de THF. Tras agitar durante 1 hora, la reacción se hidrolizó con unas gotas de HCl 0.5 N, y se añadió H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) obteniéndose 85 mg de **31** como un aceite transparente. Rendimiento: 85%.

Datos de **31**:

$R_f$  = 0.27 (hexano:AcOEt, 2:1).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2900, 1450, 1360, 1100, 1030, 700.



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.68-1.82 (m, 1 H, H-4), 2.04-2.21 (m, 2 H, 2 H-5), 2.58 (s ancho, 2 H, 2 OH), 3.30 (dd, 1 H,  $J= 9.1, 2.8$  Hz, H-2), 3.51 (dd, 1 H,  $J= 9.2, 6.0$  Hz, 1 H-1'), 3.62 (dd, 1 H,  $J= 9.1, 5.4$  Hz, 1 H-1'), 3.85 (dd, 1 H,  $J= 10.4, 9.1$  Hz, H-3), 4.05 (ddd, 1 H,  $J= 12.0, 5.5, 2.2$  Hz, H-6), 4.27 (t, 1 H,  $J= 2.1$  Hz, H-1), 4.50 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.63 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.74 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.27-7.37 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 32.2, 42.3, 50.7, 70.1, 70.6, 72.0, 72.1, 73.4, 82.9, 127.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.4, 128.7, 137.6, 137.9.

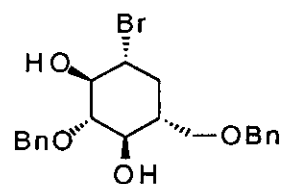
#### 2.14. - Síntesis de DL-(1,3/2,4,6)-2-O-bencil-4-C-(benciloximetil)-6-C-bromociclohexano-1,2,3-triol, **32**.

A una disolución de 419 mg (1 mmol) de **29a** en 5 ml de THF se añadieron 0.19 ml (2 mmol) de  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ . La reacción se agitó durante 1 hora, y después se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$ . El crudo se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. Tras purificar el crudo por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :AcOEt:hexano, 10:2:1) se obtuvo una mezcla de 325 mg de **32** (rendimiento: 77%) como un sólido blanco y 72 mg de **31** (rendimiento: 17%) como un aceite transparente.

Datos de **32** :

$R_f= 0.32$  (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 102-104 °C.

IR (KBr): 3500-3300, 2900-2850, 1450, 1360, 1110, 740, 700.



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.71-1.83 (m, 2 H, H-4, H-5ax), 2.31 (dd, 1 H,  $J= 10.0, 4.5$  Hz, H-5ec), 2.68 (d, 1 H,  $J= 2.2$  Hz, OH), 2.99 (d, 1 H,  $J= 1.7$  Hz, OH), 3.24 (dd, 1 H,  $J= 8.9, 7.7$  Hz, H-2), 3.53-3.60 (m, 3 H, H-3, 2 H-1'), 3.64 (td, 1 H,  $J= 9.2, 2.1$ , Hz, H-1),

3.88 (ddd, 1 H,  $J= 12.0, 10.0, 4.4$  Hz, H-6), 4.51 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.83 (d, 1 H,  $J= 11.5$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.95 (d, 1 H,  $J= 11.5$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.29-7.38 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 35.2, 41.8, 54.0, 71.4, 73.5, 73.7, 75.3, 78.1, 85.7, 127.6, 127.8, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 137.9, 138.5.

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrO}_4$ : C, 59.87; H, 5.98. Encontrado: C, 59.48; H, 5.86.

### 2.15. - Síntesis de DL-(1,3,4/2,6)-4-C-azido-2-O-bencil-6-C-(benciloximetil)-ciclohexano-1,2,3-triol, 33.

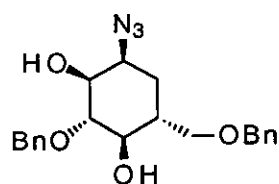
A una disolución de 324 mg (0.77 mmol) de **32** en 3.8 ml de DMF se añadieron 500 mg (7.7 mmol) de  $\text{NaN}_3$ , y a continuación 3.8 ml de HMPA. La reacción se calentó a  $150^\circ\text{C}$  durante 1.5 horas, y después se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con una mezcla  $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 7:3, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) obteniéndose 227 mg de **33** como un aceite transparente. Rendimiento: 77%.

Datos de **33**:

$R_f= 0.25$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2910, 2850, 2100, 1490, 1450, 1365, 1095, 700.

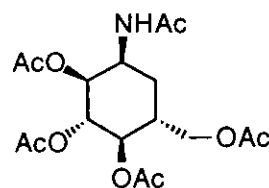
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 0.80 (ddd, 1 H,  $J= 14.3, 12.8, 2.9$  Hz, H-5ax), 1.30 (dt, 1 H,  $J= 14.4, 3.7$  Hz, H-5ec), 1.98-2.10 (m, 1 H, H-6), 2.22 (s ancho, 1 H, OH), 2.99 (s ancho, 1 H, OH), 3.11 (dd, 1 H,  $J= 9.2, 6.1$  Hz, 1 H-1'), 3.28 (dd, 1 H,  $J= 9.2, 4.5$  Hz, 1 H-1'), 3.28 (dd, 1 H,  $J= 9.2, 4.5$  Hz, H-3), 3.40 (q, 1 H,  $J= 3.2$  Hz, H-4), 3.42 (t, 1 H,  $J= 9.4$  Hz, H-1), 3.63 (t, 1 H,  $J= 9.1$  Hz, H-2), 4.17 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.68 (d, 1 H,  $J= 11.6$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.93 (d, 1 H,  $J= 11.6$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.07-7.21 (m, 8 H, 8 Har), 7.28 (d, 2 H,  $J= 7.9$  Hz, 2 Har).



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.5, 37.4, 61.0, 72.5, 73.5, 74.0, 75.4, 75.7, 83.7, 127.6, 127.8, 128.0, 128.5, 128.6, 137.8, 138.6.

### 2.16. - Síntesis de penta-*N,O*-acetil-(±)-validamina, **14**.

A una disolución de 120 mg (0.31 mmol) de **33** en 10 ml de MeOH se añadieron 333 mg de Pd-C al 10% y unas gotas de AcOH. La mezcla se agitó durante 24 horas en un hidrogenador



Parr a una presión de 60 psi. A continuación, el crudo se filtró en gel de sílice con MeOH y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se acetiló con 1.5 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 1.5 ml de piridina y una cantidad catalítica de DMAP durante 3 días. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) obteniendo 65 mg de **14**. Rendimiento: 54%. Sus características espectroscópicas coincidieron con las encontradas en la bibliografía.<sup>56</sup>

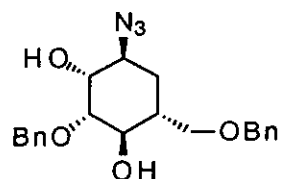
### 2.17. - Síntesis de DL-(1,4/2,3,6)-4-*C*-azido-2-*O*-bencil-6-*C*-(benciloximetil)-ciclohexano-1,2,3-triol, **34**.

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.15, a partir de 200 mg (0.48 mmol) de **31** se obtuvieron 120 mg de **34** como un aceite transparente. Rendimiento: 66%.

Datos de **34**:

$R_f$  = 0.21 (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2910, 2850, 2100, 1490, 1450, 1365, 1095, 700.



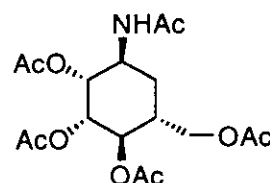
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.71 (ddd, 1 H,  $J$  = 14.4, 3.9, 3.1 Hz, H-5ec), 1.84 (td, 1 H,  $J$  = 14.4, 2.9 Hz, H-5ax), 1.96-2.10 (m, 1 H, H-6), 2.51 (s, 1 H, OH), 3.03 (d, 1 H,  $J$  = 1.3 Hz, OH), 3.52 (dd, 1 H,  $J$  = 9.0, 3.1 Hz, H-2). 3.55 (dd, 1 H,  $J$  = 9.2, 5.9 Hz, 1 H-1'), 3.60

(dd, 1 H,  $J= 9.2, 5.0$  Hz, 1 H-1'), 3.80 (t, 1 H,  $J= 9.5$  Hz, H-1), 3.95 (q, 1 H,  $J= 3.2$  Hz, H-4), 3.98 (t, 1 H,  $J= 3.2$  Hz, H-3), 4.53 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.70 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.27-7.38 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 25.8, 37.2, 59.8, 68.5, 71.4, 72.4, 72.7, 73.3, 81.1, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.4, 128.6, 137.8, 137.9.

### 2.18. - Síntesis de penta-*N,O*-acetil-5a-carba- $\alpha$ -DL-manopiranosilamina (penta-*N,O*-acetil-( $\pm$ )-2-epivalidamina), 15.

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.16, a partir de 80 mg (0.21 mmol) de 34 se obtuvieron 40 mg de 15 como un aceite transparente. Rendimiento: 49%. Sus características espectroscópicas coincidieron con las encontradas en la bibliografía.<sup>67</sup>



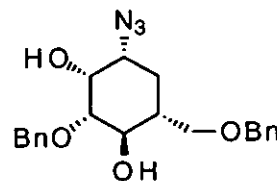
### 2.19. - Síntesis de DL-(1/2,3,4,6)-4-*C*-azido-2-*O*-bencil-6-*C*-(benciloximetil)-ciclohexano-1,2,3-triol, 35.

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.13, a partir de 100 mg (0.26 mmol) de 28 se obtuvieron 82 mg de 35 como un aceite transparente. Rendimiento: 82%.

Datos de 35:

$R_f = 0.19$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3200, 2900, 2100, 1450, 1360, 1100, 1070.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.71-1.79 (m, 1 H, H-6), 1.83-1.95 (m, 2 H, 2 H-5), 3.20-3.26 (m, 2 H, H-2, H-4), 3.56 (dd, 1 H,  $J= 9.1, 5.6$  Hz, 1 H-1'), 3.66 (dd, 1 H,  $J= 9.2, 5.5$  Hz, 1 H-1'), 3.82 (t, 1 H,  $J= 9.7$  Hz, H-1), 4.21 (t, 1 H,  $J= 2.5$  Hz, H-3), 4.53 (s, 2 H, 2

$\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.66 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.73 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.27-7.38 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 27.7, 39.7, 59.4, 69.2, 70.9, 72.2, 72.3, 73.5, 82.8, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.4, 128.7, 137.7, 137.9.

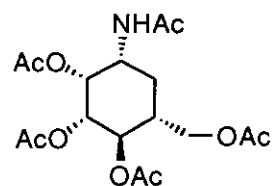
## 2.20. - Síntesis de penta-*N,O*-acetil-5a-carba- $\beta$ -DL-manopiranosilamina, **36**.

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.16, a partir de 150 mg (0.39 mmol) de **35** se obtuvieron 100 mg de **36** como un sólido blanco. Rendimiento: 66%.

Datos de **36**:

$R_f = 0.35$  (AcOEt). Pf: 174-176 °C.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500-3300, 2980, 2940, 1750, 1670, 1510, 1430, 1380, 1250, 1150.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 (q, 1 H,  $J= 12.6$  Hz, H-5a-ax), 1.95 (s, 3 H, 1 Me), 1.96 (s, 3 H, 1 Me), 1.97-2.10 (m, 2 H, H-5, H-5a-ec), 2.04 (s, 3 H, 1 Me), 2.06 (s, 3 H, 1 Me), 2.20 (s, 3 H, 1 Me), 3.97 (dd, 1 H,  $J= 11.3, 3.7$  Hz, 1 H-1'), 4.05 (dd, 1 H,  $J= 11.3, 6.1$  Hz, 1 H-1'), 4.27 (dddd, 1 H,  $J= 12.7, 8.5, 4.3, 2.6$  Hz, H-1), 4.95 (dd, 1 H,  $J= 10.2, 2.9$  Hz, H-3), 5.17 (t, 1 H,  $J= 10.5$  Hz, H-4), 5.45 (t, 1 H,  $J= 2.7$  Hz, H-2), 5.49 (d, 1 H,  $J= 8.7$  Hz, NH).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.4, 20.6, 20.6, 20.9, 23.1, 28.8, 38.1, 46.9, 63.8, 69.1, 71.6, 72.7, 169.2, 169.6, 170.1, 170.2, 170.6.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_9$ : C, 52.71; H, 6.50; N, 3.62. Encontrado: C, 52.68; H, 6.31; N, 3.35.

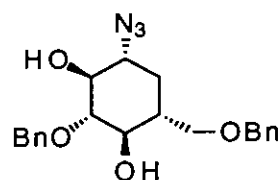
**2.21. - Síntesis de DL-(1,3/2,4,6)-4-C-azido-2-O-bencil-6-C-(benciloxi-metil)-ciclohexano-1,2,3-triol, 37.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.14, a partir de 170 mg (0.45 mmol) de **28** se obtuvo una mezcla de 80 mg de **37** (rendimiento: 47%) y 75 mg de **35** (rendimiento: 44%), ambos como aceites transparentes.

Datos de **37**:

$R_f = 0.24$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3700-3300, 2910, 2880, 2110, 1450, 1360, 1100, 1030.

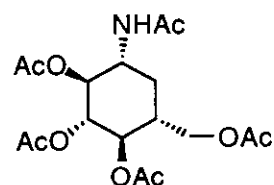


<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (q, 1 H,  $J = 12.6$  Hz, H-5ax), 1.78-1.87 (m, 1 H, H-6), 1.91 (dt, 1 H,  $J = 13.1, 4.0$  Hz, H-5ec), 2.58 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, OH), 3.20 (d, 1 H,  $J = 1.7$  Hz, OH), 3.24 (t, 1 H,  $J = 8.9$  Hz, H-2), 3.36 (td, 1 H,  $J = 9.6, 4.4$  Hz, H-4), 3.42 (td, 1 H,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, H-3), 3.49-3.60 (m, 3 H, H-1, 2 H-1'), 4.50 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.86 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.91 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.26-7.36 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.5, 39.5, 62.6, 72.2, 73.5, 74.7, 75.3, 76.1, 85.8, 127.6, 127.9, 128.0, 128.5, 128.7, 137.7, 138.5.

**2.22. - Síntesis de penta-N,O-acetil-5a-carba-β-DL-glucopiranosilamina (penta-N,O-acetil-(±)-1-epivalidamina), 38.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.16, a partir de 80 mg (0.21 mmol) de **37** se obtuvieron 50 mg de **38** como un aceite transparente. Rendimiento: 62%. Sus características espectroscópicas coincidieron con las encontradas en la bibliografía.<sup>64</sup>



### 3. - SINTESIS DEL CICLOFELITOL.

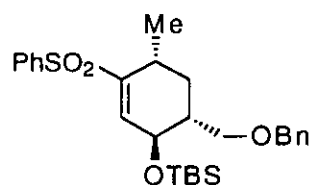
#### 3.1. - Síntesis de (3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-4-(benciloximetil)-3-(*terc*-butildimetil-sililoxi)-1-(fenilsulfonil)-6-metilciclohex-1-eno, **41b**.

A una disolución de 39 mg (0.07 mmol) de **5d** en 0.5 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 0.13 ml (0.21 mmol) de MeLi. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, y después se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1) para obtener 25 mg de una mezcla inseparable de **41b** y **42b** en proporción 85:15 determinada por integración de las señales de los grupos metilo a 1.11 y 1.17 ppm, respectivamente, en el espectro de <sup>1</sup>H RMN. Rendimiento global: 76%.

Datos de **41b**:

*R<sub>f</sub>* = 0.26 (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2950, 2870, 1480, 1370, 1310, 1260, 1150, 1100, 840.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.04 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.05 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.86 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.11 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me-C), 1.37 (td, 1 H, *J* = 13.4, 10.6 Hz, H-5<sub>ax</sub>), 1.67-1.77 (m, 1 H, H-4), 1.99 (ddd, 1 H, *J* = 13.7, 5.4, 2.6 Hz, H-5<sub>ec</sub>), 2.55-2.60 (m, 1 H, H-6), 3.50 (d, 2 H, *J* = 4.6 Hz, 2 H-1'), 4.31 (ddd, 1 H, *J* = 9.4, 3.2, 1.7 Hz, H-3), 4.42 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.52 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 6.62 (s ancho, 1 H, H-2), 7.29-7.35 (m, 5 H, 5 Har-CH<sub>2</sub>), 7.54 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.62 (t, 1 H, *J* = 7.2 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.88 (d, 2 H, *J* = 7.0 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.0, -4.5, 18.0, 20.3, 25.7, 30.6, 34.6, 42.3, 68.6, 70.3, 73.2, 89.2, 127.6, 128.0, 128.4, 129.0, 133.2, 138.3, 140.2, 142.5, 144.6.



### 3.2. - Síntesis de (5*R*\*,6*R*\*)-5-(benciloximetil)-6-(*tert*-butildimetil-sililoxi)-2-(fenilsulfonil)-ciclohexa-1,3-dieno, 43.

A una disolución de 107 mg (0.19 mmol) de **5d** en 1.6 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 0.28 ml de LDA (2.0 M, 0.57 mmol). Tras agitar a -78 °C durante 1 hora, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1) obteniéndose 68 mg de **43** como un sólido blanco. Rendimiento: 77%.

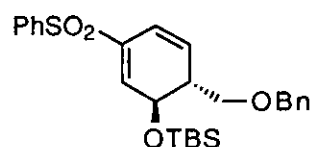
Datos de **43**:

$R_f$  = 0.25 (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 59-60 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2950, 2870, 1370, 1320, 1160, 1100, 840.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.06 (s, 3 H, 1 Me), 0.11 (s, 3 H, 1 Me), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.62-2.72 (m, 1 H, H-5), 3.39 (dd, 1 H,  $J$  = 9.1, 5.4 Hz, 1 H-1'), 3.45 (dd, 1 H,  $J$  = 9.1, 5.4 Hz, 1 H-1'), 4.43 (d, 1 H,  $J$  = 12.1 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.53 (d, 1 H,  $J$  = 12.1 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.70 (dd, 1 H,  $J$  = 11.4, 3.0 Hz, H-6), 5.98 (dd, 1 H,  $J$  = 10.1, 3.4 Hz, H-4), 6.08 (d, 1 H,  $J$  = 10.1 Hz, H-3), 6.75 (s ancho, 1 H, H-1), 7.25-7.28 (m, 5 H, 5 Har-CH<sub>2</sub>), 7.52 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.61 (t, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.87 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.0, -4.3, 17.9, 25.7, 43.1, 67.6, 68.7, 73.1, 118.4, 127.6, 127.7, 127.9, 128.4, 129.2, 132.9, 133.4, 136.6, 137.8, 137.9, 139.3.



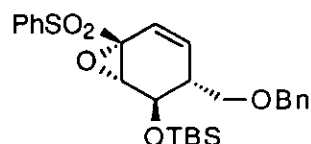
**3.3. - Síntesis de (1*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-4-(benciloximetil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-eno, 45.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.3, a partir de 24 mg (0.05 mmol) de **43** se obtuvieron 17 mg de **45** como un aceite transparente. Rendimiento: 69%.

Datos de **45**:

$R_f = 0.27$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2960, 2870, 1460, 1370, 1340, 1270, 1160, 1100.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.07 (s, 3 H, 1 Me), 0.13 (s, 3 H, 1 Me), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.62-2.70 (m, 1 H, H-4), 3.37 (d, 2 H,  $J = 5.9$  Hz, 2 H-1'), 4.01 (s, 1 H, H-6), 4.21 (d, 1 H,  $J = 4.4$  Hz, H-5), 4.41 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.47 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 6.02-6.12 (m, 2 H, H-2, H-3), 7.25-7.35 (m, 5 H, 5 Har-CH<sub>2</sub>), 7.56 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.69 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.94 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.0, -4.6, 18.1, 25.8, 43.9, 62.2, 65.9, 68.0, 70.4, 73.1, 118.8, 127.6, 127.8, 128.5, 129.3, 129.4, 134.5, 136.5, 137.6, 138.1.

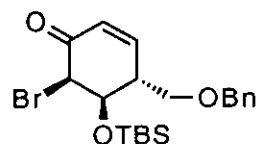
**3.4. - Síntesis de (4*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-4-(benciloximetil)-6-bromo-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-ciclohex-2-en-1-ona, 46.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.11, a partir de 17 mg (0.03 mmol) de **45** se obtuvieron 10 mg de **46** como un aceite transparente. Rendimiento: 67%.

Datos de **46**:

$R_f = 0.31$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2950, 2870, 1720, 1690, 1425, 1370, 1250, 1125, 850.



$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.04 (s, 3 H, 1 Me), 0.09 (s, 3 H, 1 Me), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu), 2.72-2.82 (m, 1 H, H-4), 3.67 (dd, 1 H,  $J=9.1, 3.3$  Hz, 1 H-1'), 3.72 (dd, 1 H,  $J=9.1, 4.0$  Hz, 1 H-1'), 3.98 (dd, 1 H,  $J=8.4, 3.4$  Hz, H-5), 4.34 (d, 1 H,  $J=3.0$  Hz, H-6), 4.43 (d, 1 H,  $J=11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.56 (d, 1 H,  $J=11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 6.09 (ddd, 1 H,  $J=10.4, 2.8, 1.0$  Hz, H-2), 6.85 (dd, 1 H,  $J=10.4, 2.1$  Hz, H-3), 7.26-7.35 (m, 5 H, 5 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -5.0, -4.6, 18.0, 25.6, 43.1, 56.7, 67.8, 69.0, 73.4, 127.4, 127.7, 127.9, 128.5, 137.6, 151.3, 192.3.

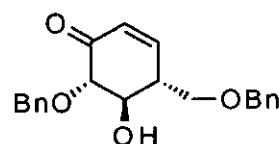
### 3.5. - Síntesis de (4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-6-(benciloxi)-4-(benciloximetil)-5-hidroxiciclohex-2-en-1-ona, 47a.

A una disolución de 310 mg (0.74 mmol) de **29a** en 3.7 ml de DMF se añadieron 370 mg (3.7 mmol) de  $\text{CaCO}_3$ . La reacción se calentó a 150 °C durante 2.5 horas, y después se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) obteniéndose 175 mg de **47a** como un aceite transparente. Rendimiento: 70%.

Datos de **47a**:

$R_f=0.23$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2860, 1700, 1620, 1500, 1460, 1360, 1170, 1080.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.74-2.80 (m, 1 H, H-4), 2.81 (s ancho, 1 H, OH), 3.67 (dd, 1 H,  $J=9.0, 6.0$  Hz, 1 H-1'), 3.79 (dd, 1 H,  $J=9.2, 4.3$  Hz, 1 H-1'), 3.93-4.01 (m, 2 H, H-5, H-6), 4.55 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.66 (d, 1 H,  $J=11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 5.17 (d, 1 H,  $J=11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 6.07 (dd, 1 H,  $J=10.1, 3.0$  Hz, H-2), 6.86 (dd, 1 H,  $J=10.1, 2.0$  Hz, H-3), 7.29-7.45 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 44.9, 69.2, 71.4, 73.5, 74.2, 84.6, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 137.8, 137.9, 148.8, 197.5.

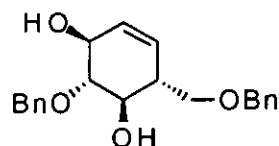
### 3.6. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-2-*O*-bencil-6-*C*-(benciloximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, **48a**.

A una disolución de 373 mg (1.00 mmol) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en 2 ml de MeOH enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadieron 23 mg (0.60 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . A los 30 minutos se añadió una disolución de 170 mg (0.50 mmol) de **47a** en 3 ml de MeOH. Se dejó subir la temperatura y la reacción se hidrolizó al cabo de 2.5 horas con disolución acuosa de HCl 0.5 N. El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexano:AcOEt, 10:1:1), obteniéndose 141 mg de **48a** como un sólido blanco. Rendimiento: 83%.

Datos de **48a**:

$R_f = 0.12$  (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 156-157  $^\circ\text{C}$ .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3200, 2940, 2840, 1600, 1550, 1500, 1360, 1110, 1030, 1020.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.97 (d, 1 H,  $J = 4.8$  Hz, OH), 2.55-2.65 (m, 1 H, H-6), 3.12 (d, 1 H,  $J = 1.3$  Hz, OH), 3.47 (dd, 1 H,  $J = 9.9, 7.7$  Hz, H-2), 3.57 (dd, 1 H,  $J = 8.8, 6.6$  Hz, 1 H-1'), 3.63 (dd, 1 H,  $J = 8.9, 5.4$  Hz, 1 H-1'), 3.79 (td, 1 H,  $J = 10.1, 1.3$  Hz, H-1), 4.27-4.32 (m, 1 H, H-3), 4.55 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.87 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.96 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 5.51 (dt, 1 H,  $J = 10.1, 2.1$  Hz, H-4 ó H-5), 5.61 (dt, 1 H,  $J = 10.1, 2.4$  Hz, H-4 ó H-5), 7.31-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 44.4, 71.9, 72.2, 72.4, 73.4, 74.8, 85.6, 126.9, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.4, 128.6, 129.2, 137.8, 138.6.

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 74.09; H, 7.11. Encontrado: C, 73.99; H, 7.03.

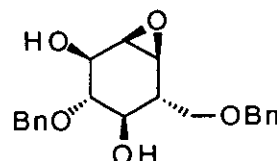
**3.7. - Síntesis de (1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2,4-diol, 49.**

A una disolución de 36 mg (0.11 mmol) de **48a** en 1.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 46 mg (0.26 mmol) de *m*-CPBA. La reacción se hidrolizó al cabo de 36 horas con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 27 mg de **49** como un sólido blanco. Rendimiento: 71%.

Datos de **49**:

$R_f$  = 0.27 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 116-117 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2950, 1450, 1370, 1110, 1090, 1030, 1010.



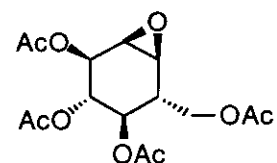
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.11 (d, 1 H,  $J$  = 6.7 Hz, OH), 2.24 (dt, 1 H,  $J$  = 9.6, 4.9 Hz, H-5), 2.63 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz, OH), 3.17 (d, 1 H,  $J$  = 4.0 Hz, H-6), 3.37 (dd, 1 H,  $J$  = 4.5, 2.1 Hz, H-1), 3.40 (dd, 1 H,  $J$  = 10.0, 8.1 Hz, H-3), 3.54 (td, 1 H,  $J$  = 9.9, 2.0 Hz, H-4), 3.70 (m, 2 H, 2 H-1'), 4.00 (ddd, 1 H,  $J$  = 8.4, 6.6, 2.1 Hz, H-2), 4.55 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.78 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.90 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.29-7.38 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 42.6, 54.7, 56.9, 69.4, 70.3, 72.7, 73.5, 75.4, 82.8, 127.6, 127.8, 128.0, 128.1, 128.5, 128.7, 137.9, 138.3.

Microanálisis: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>: C, 70.77; H, 6.79. Encontrado: C, 70.68; H, 6.64.

**3.8. - Síntesis de (1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-2,3,4-tris-(acetoxi)-5-(acetoximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, (tetra-*O*-acetil-(±)-(1*R*,6*S*)-ciclofelitol), 50.**

A una disolución de 17 mg (0.05 mmol) de **49** en 2 ml de MeOH se añadieron 51 mg de Pd-C al 10%. La mezcla se agitó durante 24 horas en un hidrogenador Parr a una presión de



60 psi. A continuación, el crudo se filtró a través de gel de sílice con MeOH y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se acetiló con 1 ml de Ac<sub>2</sub>O, 1 ml de piridina y una cantidad catalítica de DMAP. Después de 12 horas se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:Et<sub>2</sub>O, 1:2), obteniéndose 13 mg de **50** cuyas características espectroscópicas coincidieron con las encontradas en la bibliografía.<sup>73</sup> Rendimiento: 79%.

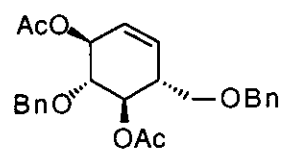
**3.9. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-1,3-di-*O*-acetil-2-*O*-bencil-6-*C*-(benciloximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 51a.**

A una disolución de 60 mg (0.18 mmol) de **48a** en 0.9 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 0.10 ml (0.72 mmol) de Ac<sub>2</sub>O, 0.08 ml (0.72 mmol) de piridina y una punta de espátula de DMAP. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 73 mg de **51a** como un sólido blanco. Rendimiento: 98%.

Datos de **51a** :

$R_f = 0.37$  (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 89-90 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2920, 2860, 1700, 1380, 1120, 1060.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 (s, 3 H, 1 Me), 1.98 (s, 3 H, 1 Me), 2.62–2.73 (m, 1 H, H-6), 3.35 (dd, 1 H,  $J=9.2, 6.6$  Hz, 1 H-1'), 3.50 (dd, 1 H,  $J=9.2, 4.9$  Hz, 1 H-1'), 3.80 (dd, 1 H,  $J=10.1, 7.7$  Hz, H-2), 4.47 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.67 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.23 (dd, 1 H,  $J=9.9, 9.3$  Hz, H-4), 5.51 (ddd, 1 H,  $J=7.4, 5.1, 2.1$  Hz, H-3), 5.59 (dt, 1 H,  $J=10.1, 2.6$  Hz, H-4 ó H-5), 5.75 (dt, 1 H,  $J=10.1, 2.0$  Hz, H-4 ó H-5), 7.27–7.33 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.9, 21.0, 42.7, 70.2, 71.3, 73.3, 74.2, 74.2, 79.9, 125.6, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 129.1, 137.9, 138.3, 170.2, 170.2.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$ : C, 70.74; H, 6.65. Encontrado: C, 70.24; H, 6.65.

### 3.10. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-2-*O*-bencil-6-*C*-(benciloximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 1,3-di-*O*-metilén acetal, 54.

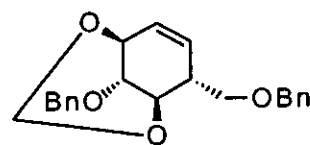
A una disolución de 75 mg (0.22 mmol) de **48a** en 2.2 ml de THF se añadieron 26 mg (0.66 mmol) de NaH (dispersión mineral al 60%) y 0.05 ml (0.66 mmol) de  $\text{MeOCH}_2\text{Cl}$ . Tras agitar a 60 °C durante 24 horas, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 50 mg de **54** como un aceite transparente. Rendimiento: 64%.

Datos de **54**:

$R_f=0.34$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2950, 1450, 1360, 1110, 1030, 700.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.73 (tt, 1 H,  $J=7.8, 2.9$  Hz, H-6), 3.52 (d, 2 H,  $J=7.7$  Hz, 2 H-1'), 3.97 (td, 1 H,  $J=3.7, 0.9$  Hz, H-2), 4.34 (d, 1 H,  $J=4.0$  Hz, H-1), 4.42–4.45 (m, 1 H, H-3), 4.46 (d, 1 H,  $J=12.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.47 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.55 (d, 1 H,  $J=12.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.63 (d, 1 H,  $J=6.3$  Hz, H-acetal-ax), 5.01 (d, 1 H,  $J=6.3$  Hz, H-



acetal-ec), 5.78 (ddd, 1 H,  $J= 10.0, 6.1, 3.1$  Hz, H-4 ó H-5), 6.38 (ddd, 1 H,  $J= 10.0, 3.4, 1.2$  Hz, H-4 ó H-5), 7.20-7.36 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 41.1, 66.5, 68.7, 70.6, 70.9, 71.4, 72.8, 81.9, 120.2, 127.3, 127.5, 127.6, 128.3, 136.2, 137.8, 138.0.

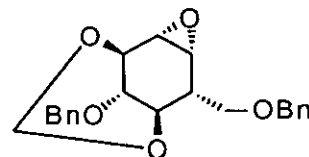
**3.11. - Síntesis de (1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2,4-diol, 2,4-di-*O*-metilén acetal, **55**.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 3.7, a partir de 56 mg (0.16 mmol) de **54** se obtuvieron 35 mg de **55** como un aceite transparente. Rendimiento: 60%.

Datos de **55**:

$R_f= 0.26$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2980-2940, 1450, 1275, 1180, 1110, 1030, 820.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.73 (td, 1 H,  $J= 7.6, 4.5$  Hz, H-5), 3.32 (t, 1 H,  $J= 3.4$  Hz, H-6), 3.56 (t, 1 H,  $J= 4.0$  Hz, H-1), 3.60 (dd, 1 H,  $J= 9.1, 7.9$  Hz, 1 H-1'), 3.83 (dd, 1 H,  $J= 9.1, 7.6$  Hz, 1 H-1'), 3.90 (t, 1 H,  $J= 3.5$  Hz, H-3), 3.99 (d, 1 H,  $J= 3.9$  Hz, H-4), 4.42-4.52 (m, 4 H, H-2, 3  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.57 (d, 1 H,  $J= 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.65 (d, 1 H,  $J= 6.4$  Hz, H-acetal-ec), 5.31 (d, 1 H,  $J= 6.5$  Hz, H-acetal-ax), 7.24-7.36 (m, 10 H, 10 Har). NOE entre H-1 y H-acetal-ax: 14%; entre H-5 y H-acetal-ax: 21%; entre H-6 y H-acetal-ax: 12%; entre H-acetal-ec y H-acetal-ax: 52%.

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 39.3, 48.9, 51.7, 66.8, 68.1, 69.4, 71.5, 73.3, 73.6, 83.7, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 128.4, 128.4, 137.9, 138.3.



**3.12. - Síntesis de (±)-2-*exo*-(fenilsulfenil)-3-*endo*-(*p*-metoxibenciloxi)-5-*endo*-(*p*-metoxibenciloximetil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 56.**

A una suspensión de 5.60 g (100 mmol) de KOH en 20 ml de dioxano se añadieron 3.15 g (12.5 mmol) de **22**,<sup>36</sup> y la mezcla se agitó y calentó a 100 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 6.8 ml (50 mmol) de PMBCl gota a gota. La reacción se calentó a 100 °C durante 8 horas, y después se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 5.23 g de **56** como un aceite transparente. Rendimiento: 85%.

Datos de **56**:

$R_f = 0.29$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2950, 2870, 1620, 1590, 1520, 1470, 1310,

1250, 1180, 1100, 1040, 830.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.36 (dd, 1 H,  $J = 12.4, 5.8$  Hz, H-6n), 2.23 (td, 1 H,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, H-6x), 2.54-2.68 (m, 1 H, H-5), 3.19 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 3.71 (t, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, 1 H-1'), 3.79 (s, 6 H, 2 Me), 3.88 (t, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, 1 H-1'), 3.99 (t, 1 H,  $J = 4.0$  Hz, H-3), 4.32-4.40 (m, 3 H, H-1, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.41 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.52 (t, 1 H,  $J = 4.8$  Hz, H-4), 6.84 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 6.85 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.16 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.19 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.22-7.37 (m, 5 H, 5 Har-S).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 35.2, 42.6, 55.2, 55.8, 70.2, 72.6, 72.9, 78.5, 83.4, 88.2, 113.7, 126.5, 129.0, 129.1, 129.2, 129.8, 130.1, 130.5, 135.7, 159.1, 159.2.



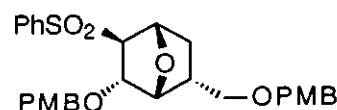
**3.13. - Síntesis de ( $\pm$ )-2-*exo*-(fenilsulfonil)-3-*endo*-(*p*-metoxibenciloxi)-5-*endo*-(*p*-metoxibenciloximetil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 4c.**

A una disolución de 5.23 g (10.6 mmol) de **56** en 125 ml de MeOH enfriada a 0 °C se añadieron 10.52 g (21.3 mmol) de MMPP. Después de 12 horas, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y se evaporó el MeOH a vacío. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 5.01 g de **4c** como un sólido blanco. Rendimiento: 90%.

Datos de **4c**:

$R_f$  = 0.22 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 119-120 °C.

IR (KBr): 2960, 2850, 1610, 1520, 1310, 1250, 1150, 820.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (dd, 1 H,  $J$  = 12.5, 5.6 Hz, H-6n), 2.24 (td, 1 H,  $J$  = 12.1, 6.0 Hz, H-6x), 2.52-2.66 (m, 1 H, H-5), 3.23 (d, 1 H,  $J$  = 4.7 Hz, H-2), 3.62 (t, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H-1'), 3.76-3.82 (m, 1 H, 1 H-1'), 3.78 (s, 3 H, Me), 3.80 (s, 3 H, Me), 4.30 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.30-4.39 (m, 3 H, H-3, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.40 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.45 (t, 1 H,  $J$  = 4.7 Hz, H-4), 4.89 (d, 1 H,  $J$  = 6.0 Hz, H-1), 6.81 (d, 2 H,  $J$  = 8.1 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 6.84 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.02 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.16 (d, 2 H,  $J$  = 7.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.55 (t, 2 H,  $J$  = 7.6 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.66 (t, 1 H,  $J$  = 7.3 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.88 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 35.3, 42.4, 55.1, 69.6, 72.5, 72.8, 74.1, 78.0, 78.4, 82.0, 113.6, 128.7, 129.1, 129.2, 129.2, 130.2, 133.8, 137.8, 159.0, 159.2.

Microanálisis: Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>S: C, 66.39; H, 6.15. Encontrado: C, 66.20; H, 5.75.

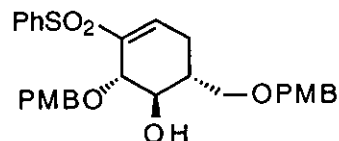
**3.14. - Síntesis de (1*R*\*,2*S*\*,6*R*\*)-3-(fenilsulfonil)-2-(*p*-metoxibenciloxi)-6-(*p*-metoxibenciloximetil)-ciclohex-3-en-1-ol, 5f.**

A una disolución de 630 mg (1.28 mmol) de 4c en 5.4 ml de PhMe, 1.8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1.8 ml de TMEDA enfriada a -78 °C se añadieron 2.4 ml (3.84 mmol) de *n*-BuLi. Tras agitar a -78 °C durante 2 horas, la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 560 mg de 5f como un sólido blanco. Rendimiento: 89%.

Datos de 5f:

$R_f$  = 0.15 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 102-103 °C.

IR (KBr): 3600-3400, 2960-2840, 1620, 1520, 1460, 1290, 1250, 1150, 1120, 1040.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.04-2.12 (m, 1 H, H-6), 2.22 (dd, 1 H,  $J$  = 19.1, 9.2 Hz, H-5ax), 2.42 (dt, 1 H,  $J$  = 19.0, 5.1 Hz, H-5ec), 3.04 (s ancho, 1 H, OH), 3.45 (dd, 1 H,  $J$  = 9.4, 5.9 Hz, 1 H-1'), 3.52 (dd, 1 H,  $J$  = 9.6, 5.0 Hz, 1 H-1'), 3.77 (s, 6 H, 2 Me), 3.86 (dd, 1 H,  $J$  = 9.1, 6.5 Hz, H-1), 4.38-4.42 (m, 1 H, H-2), 4.38 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.61 (d, 1 H,  $J$  = 10.7 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.76 (d, 1 H,  $J$  = 10.7 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 6.78 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 6.85 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.04 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.09-7.15 (m, 1 H, H-4), 7.19 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.27 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.43 (t, 1 H,  $J$  = 7.2 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.73 (d, 2 H,  $J$  = 7.9 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.2, 38.2, 55.1, 70.8, 72.8, 73.9, 74.5, 78.7, 113.4, 113.7, 127.2, 128.4, 129.2, 129.3, 129.6, 130.2, 132.4, 139.8, 141.5, 141.7, 158.9, 159.1.

Microanálisis: Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>S: C, 66.39; H, 6.15. Encontrado: C, 66.33; H, 5.78.

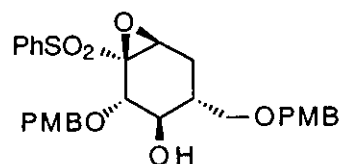
**3.15. - Síntesis de (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-1-(fenilsulfonil)-2-(*p*-metoxibenciloxi)-4-(*p*-metoxibenciloximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 23f.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.3, a partir de 450 mg (0.86 mmol) de **5f** se obtuvieron 362 mg de **23f** como un aceite transparente. Rendimiento: 78%.

Datos de **23f**:

$R_f = 0.26$  (hexano:AcOEt, 1:1).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2950, 1620, 1510, 1450, 1310, 1260, 1160, 1040.



**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.70-1.85 (m, 2 H, H-4, H-5ax), 2.10 (dd, 1 H,  $J = 10.6, 2.0$  Hz, H-5ec), 3.07 (d, 1 H,  $J = 2.9$  Hz, OH), 3.36 (dd, 1 H,  $J = 9.3, 5.3$  Hz, 1 H-1'), 3.50 (dd, 1 H,  $J = 9.3, 3.7$  Hz, 1 H-1'), 3.54-3.60 (m, 1 H, H-3), 3.62 (s, 1 H, H-6), 3.79 (s, 3 H, Me), 3.81 (s, 3 H, Me), 3.89 (d, 1 H,  $J = 7.0$  Hz, H-2), 4.38 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.59 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.74 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 6.85 (d, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 6.88 (d, 2 H,  $J = 7.3$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.19 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.30 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.42 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.59 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.80 (d, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.0, 33.4, 55.2, 57.0, 71.4, 72.1, 72.9, 74.9, 75.3, 79.5, 113.7, 113.7, 128.7, 129.2, 129.2, 129.3, 129.5, 130.0, 133.7, 137.2, 159.2, 159.2.

**3.16. - Síntesis de (2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*R*\*)-6-bromo-3-hidroxi-2-(*p*-metoxibenciloxi)-4-(*p*-metoxibenciloximetil)-ciclohexan-1-ona, 29b, y (2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,6*S*\*)-6-bromo-3-hidroxi-2-(*p*-metoxibenciloxi)-4-(*p*-metoxibenciloximetil)-ciclohexan-1-ona, 30b.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 2.11, a partir de 520 mg (0.96 mmol) de 23f se obtuvieron 341 mg de 29b (rendimiento: 74%) y 43 mg de 30b (rendimiento: 9%), ambos como aceites transparentes.

Datos de 29b:

$R_f = 0.28$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2980, 2850, 1750, 1620, 1520,

1470, 1310, 1255, 1180, 1130, 1040.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.90 (q, 1 H,  $J = 13.3$  Hz, H-5ax), 2.08-2.21 (m, 1 H, H-4), 2.60 (ddd, 1 H,  $J = 13.3, 5.9, 3.7$  Hz, H-5ec), 3.53 (dd, 1 H,  $J = 9.1, 5.9$  Hz, 1 H-1'), 3.64 (t, 1 H,  $J = 9.4$  Hz, H-3), 3.65 (dd, 1 H,  $J = 9.2, 4.7$  Hz, 1 H-1'), 3.80 (s, 6 H, 2 Me), 3.97 (d, 1 H,  $J = 9.6$  Hz, H-2), 4.40 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.43 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.59 (dd, 1 H,  $J = 13.6, 6.2$  Hz, H-6), 4.85 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 6.86 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz, 2 Har), 6.88 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz, 2 Har), 7.21 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz, 2 Har), 7.33 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 36.6, 41.9, 52.2, 55.3, 69.7, 72.7, 73.0, 74.0, 85.7, 113.8, 113.9, 129.0, 129.2, 129.9, 130.0, 159.2, 159.6, 197.3.

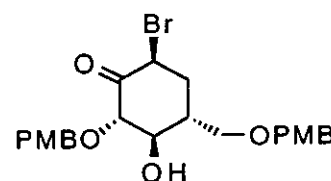
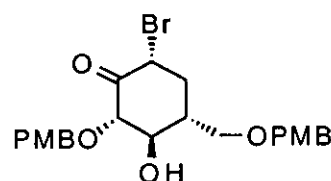
Datos de 30b:

$R_f = 0.37$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2980, 1750, 1620, 1520, 1470,

1310, 1255, 1180, 1130, 1040.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.06 (ddd, 1 H,  $J = 15.9, 12.1, 3.9$  Hz, H-5ax), 2.21 (dt, 1 H,  $J = 15.8, 3.0$  Hz, H-5ec), 2.45-2.58 (m, 1 H, H-4), 2.83 (s, 1 H, OH), 3.58 (dd, 1 H,  $J = 9.3,$



3.8 Hz, 1 H-1'), 3.66 (t, 1 H,  $J= 9.0$  Hz, H-3), 3.68 (dd, 1 H,  $J= 8.9, 4.0$  Hz, 1 H-1'), 3.81 (s, 6 H, 2 Me), 4.37 (dd, 1 H,  $J= 3.0, 2.5$  Hz, H-6), 4.43 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 4.43 (d, 1 H,  $J= 10.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 4.75 (d, 1 H,  $J= 9.7$  Hz, H-2), 4.84 (d, 1 H,  $J= 10.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 6.86 (d, 2 H,  $J= 9.1$  Hz, 2 Har), 6.89 (d, 2 H,  $J= 9.2$  Hz, 2 Har), 7.21 (d, 2 H,  $J= 8.4$  Hz, 2 Har), 7.33 (d, 2 H,  $J= 8.4$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 32.7, 37.6, 49.1, 55.2, 69.3, 72.9, 73.7, 81.9, 113.7, 113.9, 129.1, 129.2, 130.1, 159.2, 159.6, 200.8.

### 3.17. - Síntesis de (4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-5-hidroxi-6-(*p*-metoxibenciloxi)-4-(*p*-metoxibenciloximetil)-ciclohex-2-en-1-ona, 47b.

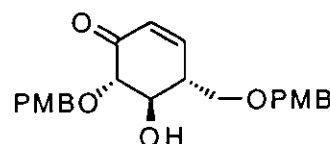
Según el procedimiento descrito en el apartado 3.5, a partir de 276 mg (0.58 mmol) de 29b se obtuvieron 134 mg de 47b como un aceite transparente. Rendimiento: 58%.

Datos de 47b:

$R_f= 0.27$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3200, 2950, 2870, 1700, 1620, 1520,

1470, 1360, 1310, 1250, 1180, 1130, 1040, 830.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.71-2.78 (m, 1 H, H-4), 2.76 (s, 1 H, OH), 3.62 (dd, 1 H,  $J= 8.9, 6.0$  Hz, 1 H-1'), 3.75 (dd, 1 H,  $J= 9.0, 4.2$  Hz, 1 H-1'), 3.81 (s, 6 H, 2 Me), 3.90-3.95 (m, 2 H, H-5, H-6), 4.47 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 4.59 (d, 1 H,  $J= 10.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 5.09 (d, 1 H,  $J= 10.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 6.06 (dd, 1 H,  $J= 10.2, 3.0$  Hz, H-2), 6.83 (d, 1 H,  $J= 10.2$  Hz, H-3), 6.87 (d, 2 H,  $J= 8.1$  Hz, 2 Har), 6.90 (d, 2 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har), 7.23 (d, 2 H,  $J= 8.6$  Hz, 2 Har), 7.36 (d, 2 H,  $J= 8.4$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 44.7, 55.3, 68.8, 71.2, 73.0, 73.7, 84.0, 113.8, 113.9, 128.9, 129.2, 130.1, 148.9, 159.5, 197.8.

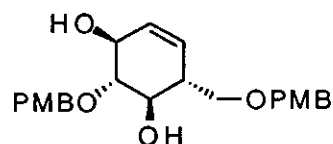
**3.18. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-2-O-(*p*-metoxibencil)-6-C-(*p*-metoxibenciloximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 48b.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 3.6, a partir de 740 mg (1.86 mmol) de **47b** se obtuvieron 595 mg de **48b** como un sólido blanco. Rendimiento: 80%.

Datos de **48b**:

$R_f = 0.17$  (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 124-125 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2980, 2930, 1620, 1510, 1360, 1250, 1040.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.12 (s ancho, 1 H, OH), 2.49-2.61 (m, 1 H, H-6), 3.15 (s ancho, 1 H, OH), 3.43 (dd, 1 H,  $J = 9.7, 7.9$  Hz, H-2), 3.53 (t, 1 H,  $J = 8.9$  Hz, 1 H-1'), 3.58 (dd, 1 H,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1 H-1'), 3.72 (t, 1 H,  $J = 9.5$  Hz, H-1), 3.79 (s, 6 H, 2 Me), 4.20-4.27 (m, 1 H, H-3), 4.47 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.78 (d, 1 H,  $J = 11.2$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.86 (d, 1 H,  $J = 11.2$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 5.47 (d ancho, 1 H,  $J = 10.1$  Hz, H-4 ó H-5), 5.58 (d ancho, 1 H,  $J = 10.2$  Hz, H-4 ó H-5), 6.87 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 2 Har), 6.89 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz, 2 Har), 7.21 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2 Har), 7.32 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 44.3, 55.2, 71.7, 72.1, 72.5, 73.0, 74.5, 85.2, 113.8, 114.0, 126.9, 129.2, 129.2, 129.6, 129.9, 130.7, 159.2, 159.3.

Microanálisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>: C, 68.98; H, 7.05. Encontrado: C, 68.75; H, 6.64.

**3.19. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-1,3-di-O-acetil-2-O-(*p*-metoxibencil)-6-C-(*p*-metoxibenciloximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 51b.**

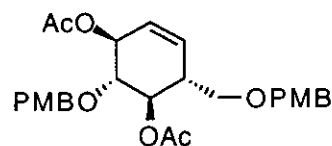
Según el procedimiento descrito en el apartado 3.9, a partir de 59 mg (0.15 mmol) de **48b** se obtuvieron 69 mg de **51b** como un sólido blanco. Rendimiento: 97%.

Datos de **51b**:

$R_f$  = 0.21 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 78-79 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2950, 1740, 1710, 1610, 1520, 1370,

1110, 1040.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.97 (s, 3 H, 1 Me-CO), 2.00 (s, 3 H, 1 Me-CO), 2.58–2.70 (m, 1 H, H-6), 3.31 (dd, 1 H,  $J$  = 9.1, 6.5 Hz, 1 H-1'), 3.46 (dd, 1 H,  $J$  = 9.1, 4.9 Hz, 1 H-1'), 3.77 (dd, 1 H,  $J$  = 9.7, 7.7 Hz, H-2), 3.79 (s, 6 H, 2 Me-O), 4.40 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.59 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ar), 5.19 (t, 1 H,  $J$  = 9.6 Hz, H-1), 5.49 (d ancho, 1 H,  $J$  = 7.6 Hz, H-3), 5.56 (d ancho, 1 H,  $J$  = 10.2 Hz, H-4 ó H-5), 5.72 (d ancho, 1 H,  $J$  = 10.1 Hz, H-4 ó H-5), 6.85 (d, 2 H,  $J$  = 8.6 Hz, 2 Har), 6.86 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2 Har), 7.19 (d, 2 H,  $J$  = 8.6 Hz, 2 Har), 7.24 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.0, 21.1, 42.6, 55.2, 70.0, 71.3, 73.0, 73.8, 74.2, 79.4, 113.7, 125.5, 129.0, 129.1, 129.4, 130.0, 130.4, 159.1, 159.1, 170.2, 170.2.

Microanálisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>: C, 66.93; H, 6.66. Encontrado: C, 66.58; H, 6.40.

### 3.20. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-1,3-di-*O*-acetil-6-*C*-(hidroximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, **53**.

A una disolución de 56 mg (0.12 mmol) de **51b** en 2.3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 79 mg (0.35 mmol) de DDQ. Después de 6 horas, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica se lavó con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1) obteniéndose 15 mg de **53** como un aceite transparente. Rendimiento: 53%.



Datos de **53**:

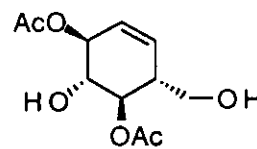
$R_f = 0.13$  (hexano:AcOEt, 1:2).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2980, 2940, 1740, 1380, 1250,

1040, 960.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.14 (s, 3 H, 1 Me), 2.18 (s, 3 H, 1 Me), 2.44–2.51 (m, 1 H, H-6), 3.00-3.20 (m, 2 H, 2 OH), 3.59 (dd, 1 H,  $J = 11.8, 4.2$  Hz, 1 H-1'), 3.68 (dd, 1 H,  $J = 11.8, 3.0$  Hz, 1 H-1'), 3.96 (dd, 1 H,  $J = 10.2, 7.7$  Hz, H-2), 5.06 (dd, 1 H,  $J = 10.1, 9.8$  Hz, H-1), 5.42 (d ancho, 1 H,  $J = 7.7$  Hz, H-3), 5.65 (d ancho, 1 H,  $J = 9.9$  Hz, H-4 ó H-5), 5.75 (d ancho, 1 H,  $J = 10.2$  Hz, H-4 ó H-5).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.0, 21.1, 44.1, 61.7, 72.0, 73.1, 75.6, 126.4, 130.2, 171.6, 172.2.



### 3.21. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-1,3-bis-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-2-*O*-(*p*-metoxibencil)-6-*C*-(*p*-metoxibenciloximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, **58**.

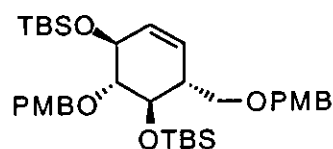
A una disolución de 168 mg (0.42 mmol) de **48b** en 4 ml de THF se añadieron 0.23 ml (1.68 mmol) de Et<sub>3</sub>N y se enfrió la mezcla a -78 °C. A continuación se añadieron 0.39 ml (1.68 mmol) de TBSOTf. Después de 1 hora la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O; se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniéndose 264 mg de **58** como un aceite transparente. Rendimiento: 100%.

Datos de **58**:

$R_f = 0.41$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2940, 2870, 1620, 1520, 1470, 1250,

1070, 840.



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -0.09 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.01 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.03 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.10 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.85 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.87 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 2.42-2.51 (m, 1 H, H-6), 3.40-3.48 (m, 2 H, H-2, 1 H-1'), 3.56 (dd, 1 H,  $J= 8.7, 3.4$  Hz, 1 H-1'), 3.73 (t, 1 H,  $J= 9.4$  Hz, H-1), 3.81 (s, 6 H, 2 Me-O), 4.36 (d, 1 H,  $J= 11.8$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.36-4.42 (m, 1 H, H-3), 4.53 (d, 1 H,  $J= 12.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.74 (d, 1 H,  $J= 11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.89 (d, 1 H,  $J= 11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 5.53 (d ancho, 1 H,  $J= 10.4$  Hz, H-4 ó H-5), 5.60 (d ancho, 1 H,  $J= 10.4$  Hz, H-4 ó H-5), 6.85 (d, 2 H,  $J= 8.7$  Hz, 2 Har), 6.89 (d, 2 H,  $J= 8.4$  Hz, 2 Har), 7.26 (d, 2 H,  $J= 8.7$  Hz, 2 Har), 7.27 (d, 2 H,  $J= 8.4$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -5.0, -4.5, -4.3, -3.5, 18.0, 18.2, 25.9, 26.0, 46.1, 55.1, 55.2, 69.2, 71.1, 72.6, 74.3, 86.0, 113.1, 113.7, 127.9, 128.0, 129.2, 129.9, 130.4, 131.6, 158.3, 159.1.

### 3.22. - Síntesis de DL-(1,3/2,6)-1,3-bis-*O*-(*terc*-butildimetilsilil)-6-*C*-(hidroximetil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 59.

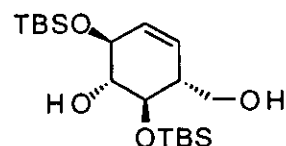
A una disolución de 150 mg (0.24 mmol) de **58** en 4.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 0.25 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  se añadieron 163 mg (0.72 mmol) de DDQ. Después de 4 horas, la reacción se hidrolizó con disolución saturada de NaCl. El crudo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la fase orgánica se lavó con disolución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 70 mg de **59** como un aceite transparente. Rendimiento: 75%.

Datos de **59** :

$R_f= 0.22$  (hexano:AcOEt, 5:1).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2960, 2930, 2890, 2850, 1470, 1260, 1070, 840.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.10 (s, 3 H, 1 Me), 0.10 (s, 3 H, 1 Me), 0.12 (s, 3 H, 1 Me), 0.14 (s, 3 H, 1 Me), 0.89 (s, 18 H, 2 *t*-Bu), 1.56 (s, 1 H, OH), 2.19 (s, 1 H, OH), 2.38-2.48



(m, 1 H, H-6), 3.52 (t, 1 H,  $J= 8.9$  Hz, H-2), 3.68 (t, 1 H,  $J= 9.4$  Hz, H-1), 3.72-3.78 (m, 2 H, 2 H-1'), 4.15 (d ancho, 1 H,  $J= 8.7$  Hz, H-3), 5.49 (d ancho, 1 H,  $J= 10.4$  Hz, H-4 ó H-5), 5.58 (d ancho, 1 H,  $J= 10.1$  Hz, H-4 ó H-5).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.8, -4.5, -4.4, -3.6, 18.2, 18.3, 25.9, 26.0, 47.2, 62.3, 71.5, 73.6, 77.9, 127.0, 131.6.

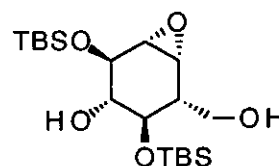
### 3.23. - Síntesis de (1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-2,4-bis-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-5-(hidroximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 60.

Según el procedimiento descrito en el apartado 3.7, a partir de 45 mg (0.11 mmol) de **59** se obtuvieron 38 mg de **60** como un sólido blanco. Rendimiento: 81%.

Datos de **60**:

$R_f= 0.36$  (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 79-80 °C.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2960, 2930, 2850, 1470, 1390, 1250, 1100, 880, 840.



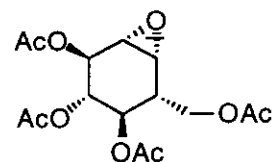
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.09 (s, 6 H, 2 Me), 0.14 (s, 3 H, 1 Me), 0.15 (s, 3 H, 1 Me), 0.88 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.91 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 1.96-2.04 (m, 1 H, H-5), 3.02 (d, 1 H,  $J= 4.0$  Hz, H-1), 3.30 (dd, 1 H,  $J= 9.4, 8.4$  Hz, H-3), 3.37 (d ancho, 1 H,  $J= 3.7$  Hz, H-6), 3.43 (t, 1 H,  $J= 9.4$  Hz, H-4), 3.75 (d, 1 H,  $J= 8.1$  Hz, H-2), 3.84 (dd, 1 H,  $J= 10.7, 6.4$  Hz, 1 H-1'), 3.99 (dd, 1 H,  $J= 10.7, 3.4$  Hz, 1 H-1').

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.7, -4.7, -4.5, -3.7, 18.2, 18.3, 25.8, 26.0, 44.9, 55.8, 56.0, 62.1, 68.4, 72.6, 77.8.

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}_2$ : C, 56.39; H, 9.96. Encontrado: C, 56.08; H, 9.40.

**3.24. - Síntesis de tetra-*O*-acetil-(±)-ciclofelitol, 57.**

A una disolución de 14 mg (0.03 mmol) de **60** en 0.2 ml de THF se añadieron 0.1 ml (0.10 mmol) de TBAF (disolución 1 M en THF). Después de 30 minutos se añadieron unas gotas de



H<sub>2</sub>O y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se acetiló con 1 ml de Ac<sub>2</sub>O, 1 ml de piridina y una punta de espátula de DMAP. Después de 12 horas se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano/Et<sub>2</sub>O, 1:2), obteniéndose 9 mg de **57**, cuyas características espectroscópicas coincidieron con las encontradas en la bibliografía.<sup>73</sup> Rendimiento: 75%.

#### 4. - SINTESIS DE ALCALOIDES DE LA FAMILIA AMARYLLIDACEAE.

##### 4.1. - Síntesis de ( $\pm$ )-5-endo-(fenilsulfonil)-6-exo-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-exo-diol, **68**.

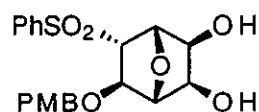
A una disolución de 500 mg (1.33 mmol) de **8**<sup>115</sup> en 20 ml de MeCN se añadieron 500 mg (8.9 mmol) de KOH y 1.66 ml (13.3 mmol) de PMBOH. Al cabo de 24 horas la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en 12 ml de acetona y 1.5 ml de H<sub>2</sub>O, y a continuación se añadieron 304 mg (2.66 mmol) de NMe<sub>3</sub>O•H<sub>2</sub>O y 0.33 ml (0.03 mmol) de OsO<sub>4</sub> (disolución al 2.5% en *t*-BuOH). Después de 48 horas, la reacción se hidrolizó con unas gotas de disolución acuosa al 10% de NaHSO<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo se filtró sobre gel de sílice con MeOH. A continuación, el producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniendo 450 mg de **68** como un sólido blanco. Rendimiento: 83%.

Datos de **68**:

$R_f$  = 0.21 (hexano:AcOEt, 1:2). Pf: 209-210 °C.

IR (KBr): 3350, 2960, 1600, 1520, 1450, 1310, 1250, 1150, 1120, 1080, 1000, 830.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.80-3.00 (m, 2 H, 2 OH), 3.57 (dd, 1 H,  $J$  = 5.4, 3.4 Hz, H-5), 3.80 (s, 3 H, Me), 4.04-4.07 (m, 2 H, H-2, H-6), 4.22 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.34 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ar), 4.44 (s, 1 H, H-1), 4.53 (d, 1 H,  $J$  = 5.7 Hz, H-4), 4.83 (d, 1 H,  $J$  = 5.7 Hz, H-3), 6.82 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.00 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2 Har-CH<sub>2</sub>), 7.60 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.72 (t, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.88 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 55.3, 70.2, 70.7, 71.4, 71.5, 78.3, 81.5, 87.8, 113.8, 127.9, 129.6, 129.6, 129.7, 134.3, 139.2, 159.4.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$ : C, 59.10; H, 5.46. Encontrado: C, 58.47; H, 5.45.

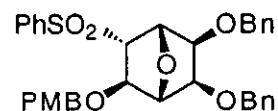
#### 4.2. - Síntesis de ( $\pm$ )-2,3-*exo*-bis-(benciloxi)-5-*endo*-(fenilsulfonil)-6-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **69a**.

A una disolución de 305 mg (0.75 mmol) de **68** en 7.5 ml de THF enfriada a 0 °C se añadieron 60 mg (1.50 mmol) de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral), 0.36 ml (3.00 mmol) de BnBr y 69 mg (0.19 mmol) de *n*-Bu<sub>4</sub>NI. La reacción se agitó durante 24 horas y a continuación se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1). Se obtuvieron 390 mg de **69a** como un sólido blanco. Rendimiento: 89%.

Datos de **69a**:

$R_f$  = 0.38 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 158-159 °C.

IR (KBr): 2980, 2930, 1600, 1515, 1310, 1155, 935, 675.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.53 (dd, 1 H,  $J$  = 5.6, 3.2 Hz, H-5), 3.79 (s, 3 H, Me), 3.85 (d, 1 H,  $J$  = 5.9 Hz, H-2), 3.99 (d, 1 H,  $J$  = 3.2 Hz, H-6), 4.20 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ar), 4.27 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ar), 4.47 (s, 1 H, H-1), 4.49 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ar), 4.61 (d, 1 H,  $J$  = 11.8 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ar), 4.62 (d, 1 H,  $J$  = 5.5 Hz, H-4), 4.67 (d, 1 H,  $J$  = 11.9 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ar), 4.68 (d, 1 H,  $J$  = 11.8 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ar), 4.69 (d, 1 H,  $J$  = 5.9 Hz, H-3), 6.81 (d, 2 H,  $J$  = 8.6 Hz, 2  $\text{Har-CH}_2$ ), 7.00 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2  $\text{Har-CH}_2$ ), 7.27-7.38 (m, 10 H, 10  $\text{Har-CH}_2$ ), 7.53 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.68 (t, 1 H,  $J$  = 7.7 Hz, 1  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.74 (d, 1 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 55.2, 71.2, 71.4, 73.0, 78.3, 78.8, 79.5, 85.5, 113.8, 127.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.4, 128.6, 129.6, 134.1, 137.5, 137.6, 139.3, 159.4.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{S}$ : C, 69.61; H, 5.84. Encontrado: C, 69.25; H, 5.78.

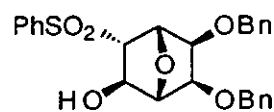
#### 4.3. - Síntesis de ( $\pm$ )-5,6-*exo*-bis-(benciloxi)-3-*endo*-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-ol, 70a.

A una disolución de 1.39 g (2.37 mmol) de **69a** en 47 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 2.5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  se añadieron 808 mg (3.56 mmol) de DDQ. La reacción se agitó durante 24 horas y a continuación se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la fase orgánica se lavó con disolución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 1.12 g de **70a** como un sólido blanco. Rendimiento: 92%.

Datos de **70a**:

$R_f$  = 0.16 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 142-143 °C.

**IR** (KBr): 3600-3300, 2980, 2930, 1455, 1300, 1155, 1085, 905, 735, 695.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.02 (d, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, OH), 3.38 (dd, 1 H,  $J$  = 5.7, 3.0 Hz, H-3), 3.95 (d, 1 H,  $J$  = 5.9 Hz, H-6), 4.34 (dd, 1 H,  $J$  = 8.4, 3.0 Hz, H-2), 4.45 (s, 1 H, H-1), 4.55 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.64 (d, 1 H,  $J$  = 11.8 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.67-4.70 (m, 3 H, H-4, 2  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.72 (d, 1 H,  $J$  = 5.9 Hz, H-5), 7.29-7.40 (m, 10 H, 10 Har- $\text{CH}_2$ ), 7.58 (t, 2 H,  $J$  = 7.8 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.69 (t, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.82 (d, 2 H,  $J$  = 7.1 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 72.5, 72.7, 72.8, 77.9, 79.6, 88.5, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.3, 129.4, 134.0, 137.3, 137.4, 139.2.

**Microanálisis:** Calculado para  $C_{26}H_{26}O_6S$ : C, 66.93; H, 5.62. Encontrado: C, 66.40; H, 5.64.

**4.4. - Síntesis de ( $\pm$ )-5,6-*exo*-bis-(benciloxi)-2-(fenilsulfonil)-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-eno, 71a.**

A una disolución de 845 mg (1.81 mmol) de **70a** en 18 ml de  $CH_2Cl_2$  enfriada a 0 °C se añadieron 0.38 ml (2.72 mmol) de  $Et_3N$  y 0.21 ml (2.72 mmol) de  $MsCl$ . A los 30 minutos se añadieron 0.41 ml (2.72 mmol) de  $DBU$ . Después de 30 minutos la reacción se hidrolizó con  $HCl$  0.5 N. El crudo se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se dejó secar sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 674 mg de **71a** como un sólido blanco. Rendimiento: 83%.

Datos de **71a**:

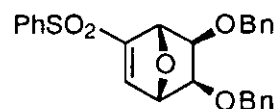
$R_f = 0.36$  (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 139-140 °C.

IR (KBr): 1500, 1370, 1330, 1165, 1100, 1035, 925.

$^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 3.78 (d, 1 H,  $J = 5.6$  Hz, H-5 ó H-6), 3.94 (d, 1 H,  $J = 5.6$  Hz, H-5 ó H-6), 4.55 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $CH_2$ -Ph), 4.66 (d, 1 H,  $J = 11.6$  Hz, 1  $CH_2$ -Ph), 4.73 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $CH_2$ -Ph), 4.73 (d, 1 H,  $J = 11.6$  Hz, 1  $CH_2$ -Ph), 4.80 (d, 1 H,  $J = 1.2$  Hz, H-1), 5.00 (t, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, H-4), 6.98 (d, 1 H,  $J = 1.7$  Hz, H-3), 7.28-7.44 (m, 10 H, 10 Har- $CH_2$ ), 7.54 (t, 2 H,  $J = 7.8$  Hz, 2 Har- $SO_2$ ), 7.66 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz, 1 Har- $SO_2$ ), 7.82 (d, 2 H,  $J = 7.2$  Hz, 2 Har- $SO_2$ ).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 72.9, 73.2, 74.7, 75.6, 81.5, 84.0, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 129.5, 134.1, 137.4, 137.4, 138.5, 143.4, 149.7.

**Microanálisis:** Calculado para  $C_{26}H_{24}O_5S$ : C, 69.62; H, 5.39. Encontrado: C, 69.36; H, 5.42.





**4.5. - Síntesis de DL-(1,2,3,6)-2,3-di-*O*-bencil-6-*C*-[(2-etilendioxi-  
metil)-fenil]-5-*C*-(fenilsulfonil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 72.**

A una disolución de 22 mg (0.10 mmol) de 1-bromo-2-(etilendioximetil)-benceno en 0.5 ml de Et<sub>2</sub>O enfriada a -78 °C se añadieron 0.11 ml (0.19 mmol) de *t*-BuLi. A los 30 minutos, la disolución de aril-litio se añadió a través de una cánula sobre una disolución de 21.5 mg (0.05 mmol) de **71a** en 0.1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 0.5 ml de PhMe enfriada a -78 °C. Después de 2 horas, la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1). Se obtuvieron 14 mg de **72** como un aceite transparente, junto a 5 mg de **71a**. Rendimiento: 49% (64% basado en el producto de partida recuperado).

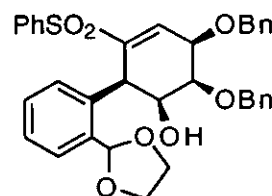
Datos de **72**:

$R_f = 0.25$  (hexano:AcOEt, 1:1).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2930, 2860, 1660, 1430, 1160, 1100.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 3.04-3.32 (m, 4 H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>), 3.57 (s ancho, 1 H, H-3), 3.63 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, H-1), 3.68 (d, 1 H,  $J = 3.2$  Hz, H-2), 3.94 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 3.99 (s ancho, 1 H, OH), 4.12 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.27 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.63 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, H-6), 5.95 (t, 1 H,  $J = 7.6$  Hz, Har), 6.07 (s, 1 H, CHO<sub>2</sub>), 6.19 (t, 2 H,  $J = 7.6$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 6.37 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 6.51 (t, 1 H,  $J = 7.6$  Hz, Har), 6.71-7.04 (m, 13 H, 10 Har-CH<sub>2</sub>, 2 Har-SO<sub>2</sub>, 1 Har), 7.35 (s ancho, 1 H, H-4), 7.39 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, Har).

**<sup>13</sup>C RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 40.6, 65.1, 65.3, 70.8, 71.4, 72.8, 73.3, 74.3, 102.2, 124.9, 126.7, 129.5, 127.8, 127.8, 128.0, 128.1, 128.1, 128.4, 128.5, 128.5, 132.3, 132.5, 133.5, 135.7, 137.1, 138.2, 139.3, 140.2, 142.8.



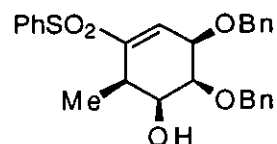
#### 4.6. - Síntesis de DL-(1,2,3,6)-2,3-di-O-bencil-5-C-(fenilsulfonil)-6-C-metilciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 73.

A una disolución de 261 mg (0.58 mmol) de **71a** en 5 ml de THF enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadieron 0.55 ml (0.87 mmol) de MeLi. Después de 1 hora, la reacción se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1). Se obtuvieron 230 mg de **73** como un sólido blanco. Rendimiento: 85%.

Datos de **73**:

$R_f = 0.12$  (hexano:AcOEt, 2:1). Pf:  $63\text{-}64\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500, 2930, 1450, 1370, 1310, 1150, 1090, 675.



$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.11 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz, Me), 2.64-2.75 (m, 1 H, H-6), 3.15 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, OH), 3.68-3.72 (m, 1 H, H-2), 3.89-3.96 (m, 1 H, H-1), 4.30 (t, 1 H,  $J = 4.4$  Hz, H-3), 4.68 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.75 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.76 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.85 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.06 (d, 1 H,  $J = 4.8$  Hz, H-4), 7.26-7.40 (m, 10 H, 10 Har- $\text{CH}_2$ ), 7.52 (t, 2 H,  $J = 7.6$  Hz, 2 Har- $\text{SO}_2$ ), 7.63 (t, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Har- $\text{SO}_2$ ), 7.82 (d, 2 H,  $J = 7.5$  Hz, 2 Har- $\text{SO}_2$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.4, 36.3, 70.4, 72.0, 72.9, 73.7, 76.8, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2, 133.3, 134.9, 137.3, 137.9, 140.3, 144.9.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ : C, 69.80; H, 6.08. Encontrado: C, 69.99; H, 5.69.

**4.7. - Síntesis de DL-(1,2,3,6)-2,3-di-*O*-bencil-6-*C*-*n*-butil-5-*C*-(fenilsulfonil)-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, 74.**

A una disolución de 20 mg (0.045 mmol) de **71a** en 0.45 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 0.04 ml (0.067 mmol) de *n*-BuLi. Después de 30 minutos la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniendo 16 mg de **74** como un aceite transparente. Rendimiento: 73%.

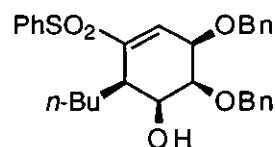
Datos de **74**:

$R_f = 0.46$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3500, 2960, 1350, 1230, 1165, 1100, 650.

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.79 (t, 3 H,  $J = 6.7$  Hz, Me), 1.06-1.79 (m, 6 H, 6 CH<sub>2</sub>), 2.48-2.53 (m, 1 H, H-6), 3.51 (dd, 1 H,  $J = 4.0, 2.1$  Hz, H-2), 3.66 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz, OH), 4.23-4.28 (m, 1 H, H-1), 4.34 (t, 1 H,  $J = 5.5$  Hz, H-3), 4.64 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.74 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.75 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.92 (d, 1 H,  $J = 11.8$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.08 (dd, 1 H,  $J = 5.7, 2.4$  Hz, H-4), 7.30-7.38 (m, 10 H, 10 Har-CH<sub>2</sub>), 7.51 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.58 (t, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.77 (d, 2 H,  $J = 6.9$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.8, 22.4, 27.1, 28.7, 42.4, 67.1, 70.8, 71.6, 74.0, 76.8, 127.3, 127.7, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 129.1, 133.2, 134.7, 137.4, 137.6, 140.8, 145.2.



**4.8. - Síntesis de (1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*S*\*,6*R*\*)-4,5-bis-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-2-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 75.**

A una disolución de 0.30 ml (2.38 mmol) de *t*-BuOOH (disolución al 80% en (*t*-BuO)<sub>2</sub>) en 4 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 1.49 ml (2.38 mmol) de *n*-BuLi. A los 15 minutos se añadieron 443 mg (0.95 mmol) de 73 disueltos en 4 ml de THF. Se dejó subir la temperatura, y a las 48 horas la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 367 mg de 75 como un sólido blanco. Rendimiento: 80%.

Datos de 75:

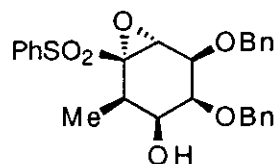
$R_f$  = 0.35 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 134-135 °C.

IR (KBr): 3500, 3030, 2900, 1460, 1320, 1160, 1100, 920.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.50 (d, 3 H,  $J$  = 7.5 Hz, Me), 2.30 (qd, 1 H,  $J$  = 7.5, 4.2 Hz, H-2), 3.48 (t, 1 H,  $J$  = 2.7 Hz, H-4), 3.58-3.62 (m, 2 H, H-5, OH), 3.81-3.84 (m, 1 H, H-3), 4.16 (s ancho, 1 H, H-6), 4.57 (d, 1 H,  $J$  = 11.9 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.69 (d, 1 H,  $J$  = 11.9 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.70 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.93 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.28-7.40 (m, 10 H, 10 Har-CH<sub>2</sub>), 7.52 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.65 (t, 1 H,  $J$  = 7.3 Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.89 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.0, 37.1, 58.8, 69.5, 71.8, 72.7, 73.7, 74.9, 75.4, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.9, 129.2, 134.0, 136.8, 137.0, 137.8.

Microanálisis: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>S: C, 67.48; H, 5.88. Encontrado: C, 67.47; H, 5.46.



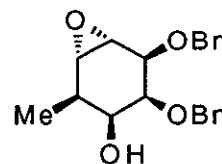
**4.9. - Síntesis de (1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*S*\*,6*R*\*)-4,5-bis-(benciloxi)-2-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 76.**

A una disolución de 24 mg (0.05 mmol) de **75** en 0.3 ml de THF y 0.3 ml de MeOH enfriada a -20 °C se añadieron 38 mg (0.19 mmol) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 125 mg de Na-Hg al 6% recientemente preparada y finamente dividida. Tras dejar subir la temperatura, la reacción se agitó durante 6 horas. A continuación se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniendo 16 mg de **76** como un aceite transparente. Rendimiento: 94%.

Datos de **76**:

$R_f = 0.33$  (hexano:AcOEt, 2:1).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2940, 2880, 1500, 1455, 1435, 1340, 1100, 1070, 1030, 700.



**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (d, 3 H,  $J = 7.5$  Hz, Me), 1.98 (qd, 1 H,  $J = 7.5, 4.0$  Hz, H-2), 2.81 (d, 1 H,  $J = 3.6$  Hz, H-1), 3.31 (t, 1 H,  $J = 2.8$  Hz, H-6), 3.46 (s ancho, 1 H, H-4), 3.82 (d, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, OH), 3.87-3.92 (m, 1 H, H-3), 4.27 (s ancho, 1 H, H-5), 4.52 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.72 (sistema AB, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.99 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.27-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

**<sup>13</sup>C RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.9, 36.1, 55.2, 55.3, 69.3, 71.0, 74.4, 75.2, 75.8, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4, 128.6, 128.7, 137.6, 138.2.

#### 4.10. - Síntesis de DL-4,5-di-O-bencil-2-desoxi-1-O-2-C-dimetil-*epi*-inositol, 77.

A una disolución de 17 mg (0.05 mmol) de **76** en 0.5 ml de MeOH se añadieron 3 mg (0.01 mmol) de DDQ. Después de agitar a 60 °C durante 6 horas, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniendo 10 mg de **77** como un aceite transparente. Rendimiento: 54%.

Datos de **77**:

$R_f$  = 0.11 (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2920, 2850, 1460, 1360, 1100, 700.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.00 (d, 3 H,  $J$  = 7.2 Hz, Me-C),

2.37-2.55 (m, 3 H, H-2, 2 OH), 3.03 (dd, 1 H,  $J$  = 9.2, 5.2 Hz, H-1), 3.32 (d ancho, 1 H,  $J$  = 9.4 Hz, H-5), 3.36 (s, 3 H, Me-O), 3.54-3.62 (m, 1 H, H-3), 3.96 (s ancho, 1 H, H-4), 4.09 (t, 1 H,  $J$  = 9.1 Hz, H-6), 4.50 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.77 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 5.05 (d, 1 H,  $J$  = 11.6 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.26-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.4, 35.7, 56.9, 69.0, 69.2, 73.0, 75.1, 79.6, 80.9, 81.9, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.5, 128.5, 138.1, 138.7.



#### 4.11. - Síntesis de DL-3,6-di-O-acetil-4,5-di-O-bencil-2-desoxi-1-O-2-C-dimetil-*epi*-inositol, 78.

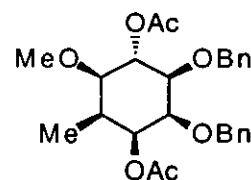
A una disolución de 5 mg (0.013 mmol) de **77** en 0.2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 0.01 ml (0.054 mmol) de piridina, 0.01 ml (0.054 mmol) de Ac<sub>2</sub>O y una punta de espátula de DMAP. La reacción se agitó durante 3 horas y después el disolvente se evaporó a vacío. El

producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 5 mg de **78** como un aceite transparente. Rendimiento: 82%.

Datos de **78**:

$R_f = 0.27$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2940, 1740, 1710, 1450, 1370, 1100, 1060, 1030, 700.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (d, 3 H,  $J = 7.2$  Hz, Me-C<sub>2</sub>), 2.05 (s, 6 H, 2 Me-CO), 2.54-2.66 (m, 1 H, H-2), 3.20 (dd, 1 H,  $J = 9.9, 5.4$  Hz, H-1), 3.30 (s, 3 H, Me-O), 3.37 (dd, 1 H,  $J = 10.1, 2.7$  Hz, H-5), 4.06 (s ancho, 1 H, H-4), 4.49 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.62 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.63 (d, 1 H,  $J = 12.4$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.68 (dd, 1 H,  $J = 5.0, 2.9$  Hz, H-3), 4.84 (d, 1 H,  $J = 12.4$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 5.55 (t, 1 H,  $J = 10.0$  Hz, H-6), 7.25-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.0, 21.1, 21.2, 34.3, 57.3, 71.0, 71.3, 72.1, 74.6, 77.2, 78.4, 79.8, 127.3, 127.6, 128.1, 128.4, 138.0, 138.8, 170.2, 170.4.

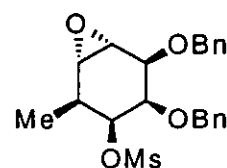
#### 4.12. - Síntesis de (1R\*,2S\*,3R\*,4S\*,5S\*,6S\*)-2,3-bis-(benciloxi)-5-metil-4-(metilsulfoniloxi)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, **79**.

A una disolución de 29 mg (0.08 mmol) de **76** en 0.4 ml de piridina se añadieron 0.03 ml (0.43 mmol) de MsCl. La mezcla se agitó durante 2 horas, y a continuación el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 29 mg de **79** como un aceite transparente. Rendimiento: 81%.

Datos de **79**:

$R_f = 0.30$  (hexano:AcOEt 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2970, 1720, 1450, 1340, 1180, 1100, 950, 850.



<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (d, 3 H,  $J = 7.5$  Hz, Me-C), 2.27 (qd, 1 H,  $J = 7.5, 4.2$  Hz, H-5), 2.93-2.95 (m, 4 H, H-6, Me-SO<sub>3</sub>), 3.39 (dd, 1 H,  $J = 3.5, 1.4$  Hz, H-1), 3.59 (dd,

1 H,  $J= 4.7, 1.5$  Hz, H-2), 4.18 (d, 1 H,  $J= 4.7$  Hz, H-3), 4.53 (d, 1 H,  $J= 11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.71 (d, 1 H,  $J= 11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.73 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.76 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.89 (d, 1 H,  $J= 4.0$  Hz, H-4), 7.30-7.38 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.9, 34.1, 38.8, 55.0, 55.5, 71.9, 72.5, 74.3, 75.4, 79.1, 127.9, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 137.3, 137.8.

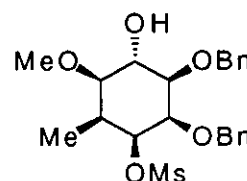
#### 4.13. - Síntesis de DL-4,5-di-*O*-bencil-2-desoxi-1-*O*-2-*C*-dimetil-3-*O*-(metilsulfonil)-*epi*-inositol, **80**.

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.10, a partir de 29 mg (0.07 mmol) de **79** se obtuvieron 27 mg de **80** como un aceite transparente. Rendimiento: 87%.

Datos de **80**:

$R_f= 0.19$  (hexano:AcOEt 1:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2970, 1720, 1450, 1340, 1180, 1100, 950, 850.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 (d, 3 H,  $J= 7.4$  Hz, Me-C), 2.65-2.78 (m, 1 H, H-2), 2.97 (s, 3 H, Me- $\text{SO}_3$ ), 3.11 (dd, 1 H,  $J= 9.4, 5.0$  Hz, H-1), 3.26 (dd, 1 H,  $J= 9.7, 2.7$  Hz, H-5), 3.40 (s, 3 H, Me-O), 4.10 (t, 1 H,  $J= 9.7$  Hz, H-6), 4.19 (s ancho, 1 H, H-4), 4.59 (dd, 1 H,  $J= 5.4, 3.0$  Hz, H-3), 4.65 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.71 (d, 1 H,  $J= 12.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.83 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.28-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.7, 35.4, 38.6, 57.1, 68.9, 72.5, 75.0, 77.5, 77.6, 79.7, 81.0, 127.5, 127.7, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5, 137.7, 138.4.



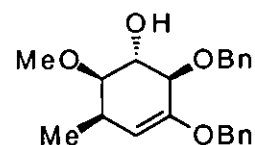
**4.14. - Síntesis de DL-(1,3,6/2)-3,4-di-O-bencil-1-O-6-C-dimetilciclohex-4-eno-1,2,3,4-tetraol, 81, y DL-(1,2,4/3)-1,2-di-O-bencil-4-O-5-C-dimetilciclohex-4-eno-1,2,3,4-tetraol, 82.**

A una disolución de 10 mg (0.02 mmol) de **80** en 0.1 ml de DMF y 0.1 ml de HMPA se añadieron 14 mg (0.22 mmol) de NaN<sub>3</sub>. La reacción se agitó a 120 °C durante 3.5 horas y a continuación se añadió H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniendo 2 mg de **81** (rendimiento: 25%) y 5 mg de **82** (rendimiento: 63%), ambos como aceites transparentes.

Datos de **81**:

$R_f = 0.22$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2940, 1710, 1660, 1455, 1360, 1190, 1100, 700.



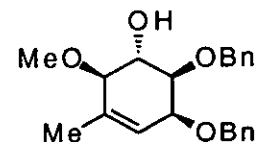
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.00 (d, 3 H,  $J = 6.7$  Hz, Me-C), 2.64 (s, 1 H, OH), 2.67-2.78 (m, 1 H, H-6), 3.27 (dd, 1 H,  $J = 10.7, 5.9$  Hz, H-1), 3.41 (s, 3 H, Me-O), 3.99 (dd, 1 H,  $J = 10.3, 7.1$  Hz, H-2), 4.10 (d, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, H-3), 4.73 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.79 (s, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.84 (d, 1 H,  $J = 6.3$  Hz, H-5), 4.89 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.22-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.5, 29.2, 56.6, 69.4, 71.3, 73.8, 80.5, 80.6, 101.0, 127.5, 127.8, 128.2, 128.2, 128.4, 137.1, 138.9, 152.2.

Datos de **82**:

$R_f = 0.18$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2930, 1710, 1450, 1365, 1265, 1100, 1060.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.78 (s, 3 H, Me-C), 2.71 (s, 1 H, OH), 3.33 (dd, 1 H,  $J = 10.3, 3.6$  Hz, H-2), 3.49 (s, 3 H, Me-O), 3.69 (d, 1 H,  $J = 7.5$  Hz, H-4), 4.01 (dd, 1 H,  $J =$

5.2, 4.0 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1 H,  $J= 10.7, 7.5$  Hz, H-3), 4.51 (d, 1 H,  $J= 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.61 (d, 1 H,  $J= 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.68 (d, 1 H,  $J= 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.70 (d, 1 H,  $J= 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 5.66 (d, 1 H,  $J= 5.6$  Hz, H-6), 7.24-7.42 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.3, 57.1, 68.9, 70.2, 71.0, 71.4, 79.4, 83.4, 122.1, 127.6, 127.9, 127.9, 128.3, 128.5, 137.8, 138.6, 140.4.

#### 4.15. - Síntesis de (1*S*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*S*\*,6*R*\*)-3-azido-4,5-bis-(benciloxi)-2-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, **84**.

A una disolución de 13 mg (0.04 mmol) de **76** en 0.4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a 0 °C se añadieron 0.01 ml (0.08 mmol) de piridina y 0.01 ml (0.06 mmol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$ . A los 30 minutos la reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$ . El crudo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. Sobre el residuo se añadió una disolución de 54 mg (0.21 mmol) de  $n\text{-Bu}_4\text{NN}_3$ <sup>121a</sup> en 0.3 ml de benceno. Tras agitar durante 30 minutos se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 12 mg de **84** como un aceite transparente. Rendimiento: 83%.

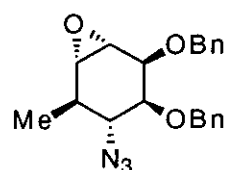
Datos de **84**:

$R_f= 0.24$  (hexano:AcOEt 5:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2920, 2860, 2110, 1490, 1450, 1360, 1100,

1050, 1025, 900, 700.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (d, 3 H,  $J= 7.4$  Hz, Me), 1.89 (dq, 1 H,  $J= 8.6, 7.9$  Hz, H-2), 2.85 (d, 1 H,  $J= 3.5$  Hz, H-1), 3.21 (t, 1 H,  $J= 3.2$  Hz, H-6), 3.49 (dd, 1 H,  $J= 10.4, 9.2$  Hz, H-3), 3.58 (dd, 1 H,  $J= 10.6, 2.7$  Hz, H-4), 4.23 (dd, 1 H,  $J= 2.9, 2.0$  Hz, H-5), 4.61 (d, 1 H,  $J= 11.6$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.63 (d, 1 H,  $J= 11.7$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.71 (d, 1 H,  $J= 11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.91 (d, 1 H,  $J= 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.28-7.42 (m, 10 H, 10 Har).



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 17.4, 35.6, 54.8, 56.1, 63.8, 72.3, 72.8, 74.2, 79.2, 127.1, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 137.9, 138.3.

**4.16. - Síntesis de DL-3-C-azido-4,5-di-O-bencil-2,3-didesoxi-1-O-2-C-dimetil-*muco*-inositol, 85.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.10, a partir de 13 mg (0.03 mmol) de **84** se obtuvieron 11 mg de **85** como un aceite transparente. Rendimiento: 78%.

Datos de **85**:

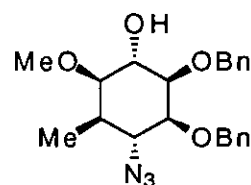
$R_f = 0.24$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2930, 2110, 1450, 1370, 1120,

1100, 1030, 700.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (d, 3 H,  $J = 7.4$  Hz, Me-C), 2.23-2.37 (m, 2 H, H-2, OH), 3.28 (dd, 1 H,  $J = 7.9, 5.0$  Hz, H-1), 3.41 (s, 3 H, Me-O), 3.60 (dd, 1 H,  $J = 8.0, 3.2$  Hz, H-5), 3.72 (dd, 1 H,  $J = 4.5, 3.7$  Hz, H-4), 3.84 (t, 1 H,  $J = 4.7$  Hz, H-3), 4.11 (t, 1 H,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 4.59 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.64 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.65 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 7.28-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.7, 34.6, 57.6, 62.7, 68.5, 72.9, 73.0, 77.2, 79.0, 81.5, 127.8, 127.8, 127.9, 128.4, 128.4, 137.9, 138.2.



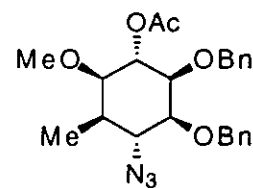
**4.17. - Síntesis de DL-6-O-acetil-3-C-azido-4,5-di-O-bencil-2,3-dideoxi-1-O-2-C-dimetil-*muco*-inositol, 86.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.11, a partir de 8 mg (0.02 mmol) de **85** se obtuvieron 5 mg de **86** como un aceite transparente. Rendimiento: 57%.

Datos de **86**:

$R_f = 0.35$  (hexano:AcOEt 2:1).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 2930, 2110, 1740, 1450, 1370, 1120, 1100, 1030, 700.



**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.16 (d, 3 H,  $J = 6.9$  Hz, Me- $\text{C}_2$ ), 1.70-1.80 (m, 1 H, H-2), 1.99 (s, 3 H, Me-CO), 3.20 (t, 1 H,  $J = 3.2$  Hz, H-1), 3.42 (s, 3 H, Me-O), 3.46 (dd, 1 H,  $J = 9.3, 3.4$  Hz, H-4), 3.74 (t, 1 H,  $J = 3.5$  Hz, H-5), 3.81 (t, 1 H,  $J = 10.2$  Hz, H-3), 4.54 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.69 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2$ -Ph), 5.32 (t, 1 H,  $J = 3.5$  Hz, H-6), 7.25-7.40 (m, 10 H, 10 Har).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.9, 21.0, 36.7, 58.5, 62.8, 66.8, 72.1, 72.7, 74.5, 79.5, 80.5, 127.6, 127.7, 127.9, 128.3, 137.9, 138.1, 169.5.

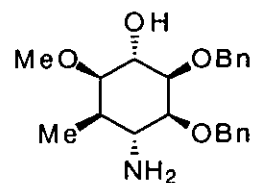
#### 4.18. - Síntesis de DL-3-C-amino-4,5-di-O-bencil-2,3-didesoxi-1-O-2-C-dimetil-*muco*-inositol, **87**.

A una disolución de 15 mg (0.04 mmol) de **85** en 2 ml de MeOH se añadieron 1 mg (0.02 mmol) de  $\text{AcONH}_4$  y 20 mg de Pd-C al 10%. La mezcla se agitó en un hidrogenador Parr durante 2 horas a una presión de 40 psi, y a continuación se filtró con MeOH a través de gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniendo 4 mg de **87** como un aceite transparente. Rendimiento: 30%.

Datos de **87**:

$R_f = 0.35$  (hexano:AcOEt, 2:1).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2930, 1450, 1370, 1120, 1100, 1030, 700.



**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.17 (d, 3 H,  $J = 7.7$  Hz, Me-C), 2.55-2.65 (m, 2 H, H-2, OH), 3.19 (d, 2 H,  $J = 14.8$ ,  $\text{NH}_2$ ), 3.41 (s, 3 H, Me-O), 3.58 (dd, 1 H,  $J = 9.2, 5.4$  Hz, H-1), 3.86 (dd, 1 H,  $J = 9.6, 3.3$  Hz, H-5), 3.93 (t, 1 H,  $J = 3.1$  Hz, H-4), 4.12 (t, 1 H,  $J = 9.5$

Hz, H-6), 4.29 (t, 1 H,  $J= 2.7$  Hz, H-3), 4.61 (s, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.62 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 7.24-7.32 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.7, 30.9, 38.0, 57.3, 59.5, 69.5, 72.8, 73.2, 77.7, 80.4, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 137.7, 138.2.

#### 4.19. - Síntesis de ( $\pm$ )-2,3-*exo*-bis-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-*endo*-(fenilsulfonil)-6-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **69b**.

A una disolución de 830 mg (2.04 mmol) de **68** en 5.2 ml de DMF se añadieron 556 mg (8.18 mmol) de imidazol y 1.23 g (8.18 mmol) de TBSCl. La reacción se agitó durante 24 horas y a continuación se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1). Se obtuvieron 1.17 g de **69b** como un aceite transparente. Rendimiento: 90%.

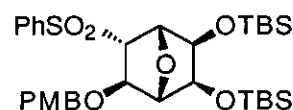
Datos de **69b**:

$R_f = 0.15$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2930, 2850, 1510, 1310, 1250, 1150, 840.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.10 (s, 6 H, 2 Me-Si), 0.12 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.13 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.91 (s, 18 H, 2 *t*-Bu), 3.52 (dd, 1 H,  $J= 5.4, 3.0$  Hz, H-5), 3.77 (s, 3 H, Me-O), 3.94 (d, 1 H,  $J= 3.0$  Hz, H-6), 3.95 (d, 1 H,  $J= 6.0$  Hz, H-2), 4.12 (d, 1 H,  $J= 11.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 4.20 (d, 1 H,  $J= 11.8$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 4.31 (s, 1 H, H-1), 4.58 (d, 1 H,  $J= 5.7$  Hz, H-4), 4.73 (d, 1 H,  $J= 6.0$  Hz, H-3), 6.77 (d, 2 H,  $J= 8.4$  Hz, 2 Har- $\text{CH}_2$ ), 6.91 (d, 2 H,  $J= 8.4$  Hz, 2 Har- $\text{CH}_2$ ), 7.55 (t, 2 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har- $\text{SO}_2$ ), 7.67 (t, 1 H,  $J= 7.4$  Hz, 1 Har- $\text{SO}_2$ ), 7.83 (d, 1 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har- $\text{SO}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.9, -4.9, -4.3, -4.3, 18.3, 18.5, 26.0, 26.1, 55.2, 71.1, 71.3, 72.4, 73.0, 79.1, 82.3, 87.8, 113.8, 127.8, 128.6, 129.4, 129.5, 134.0, 139.7, 159.3.



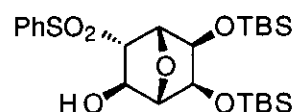
**4.20. - Síntesis de ( $\pm$ )-5,6-*exo*-bis-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-*endo*-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-ol, 70b.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.3, a partir de 649 mg (1.02 mmol) de **69b** se obtuvieron 421 mg de **70b** como un sólido blanco. Rendimiento: 80%.

Datos de **70b**:

$R_f$  = 0.15 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 134-135 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2960, 2930, 2860, 1425, 1370, 1160, 840.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.11 (s, 12 H, 4 Me), 0.90 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.91 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 2.42 (s ancho, 1 H, OH), 3.33 (dd, 1 H,  $J$  = 5.7, 2.7 Hz, H-3), 4.03 (d, 1 H,  $J$  = 6.0 Hz, H-6), 4.19 (s, 1 H, H-1), 4.26 (dd, 1 H,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz, H-2), 4.55 (d, 1 H,  $J$  = 5.7 Hz, H-4), 4.66 (d, 1 H,  $J$  = 5.7 Hz, H-5), 7.55 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har), 7.65 (t, 1 H,  $J$  = 7.4 Hz, 1 Har), 7.89 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.8, -4.8, -4.2, -4.1, 18.5, 18.7, 26.2, 26.2, 72.1, 72.9, 73.6, 73.9, 82.9, 91.5, 127.8, 129.8, 134.4, 139.9.

Microanálisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub>: C, 55.99; H, 8.22. Encontrado: C, 55.35; H, 7.83.

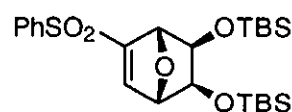
**4.21. - Síntesis de ( $\pm$ )-5,6-*exo*-bis-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 71b.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.4, a partir de 589 mg (1.15 mmol) de **70b** se obtuvieron 504 mg de **71b** como un sólido blanco. Rendimiento: 89%.

Datos de **71b**:

$R_f = 0.23$  (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 125-126 °C.

IR (KBr): 2960, 2930, 2860, 1480, 1320, 1265, 1170, 1120, 1100, 900, 850.



$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.10 (s, 3 H, 1 Me), 0.11 (s, 3 H, 1 Me), 0.13 (s, 3 H, 1 Me), 0.15 (s, 3 H, 1 Me), 0.90 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.93 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 3.96 (d, 1 H,  $J = 5.5$  Hz, H-5 ó H-6), 4.12 (d, 1 H,  $J = 5.5$  Hz, H-5 ó H-6), 4.59 (d, 1 H,  $J = 1.0$  Hz, H-1), 4.83 (t, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, H-4), 7.03 (d, 1 H,  $J = 1.7$  Hz, H-3), 7.56 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har), 7.66 (t, 1 H,  $J = 7.0$  Hz, 1 Har), 7.87 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.8, -4.7, -4.3, -4.2, 18.5, 18.8, 26.2, 69.8, 69.9, 84.6, 87.0, 128.0, 129.7, 134.3, 138.7, 143.8, 149.7.

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SSi}_2$ : C, 58.02; H, 8.12. Encontrado: C, 57.65; H, 7.94.

**4.22.** - Síntesis de DL-(1,2,3,6)-2,3-bis-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-*C*-(fenilsulfonil)-6-*C*-[6-vinil-3,4-(metilendioxi)-fenil]-ciclohex-4-eno-1,2,3-triol, **89**, ( $\pm$ )-2,3-*exo*-bis-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-*endo*-(fenilsulfonil)-6-*exo*-[6-vinil-3,4-(metilendioxi)-fenil]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **90**, y DL-(1,2,3,4/5,6)-1,2-bis-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-*C*-(fenilsulfonil)-4,6-bis-*C*-[6-vinil-3,4-(metilendioxi)-fenil]-ciclohexano-1,2,3-triol, **91**.

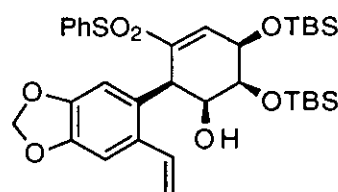
A una disolución de 146 mg (0.64 mmol) de **88**<sup>124</sup> en 2.6 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 0.50 ml (0.80 mmol) de *n*-BuLi. Después de 1 hora, la disolución de aril-litio se añadió a través de una cánula sobre una disolución de 106 mg (0.21 mmol) de **71b** en 2.1 ml de PhMe enfriada a -78 °C. Después de 1 hora, la reacción se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1). Se obtuvieron 61 mg de **89**

(rendimiento: 44%) y 21 mg de **90** (rendimiento: 15%), ambos como aceites transparentes, y 39 mg de **91** (rendimiento: 25%) como un sólido blanco.

Datos de **89**:

$R_f = 0.26$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2980, 2950, 1490, 1270, 1160, 850.



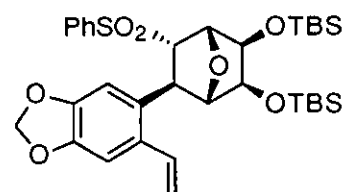
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): -0.06 (s, 3 H, 1 Me), 0.07 (s, 3 H, 1 Me), 0.10 (s, 6 H, 2 Me), 0.90 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.92 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 3.13 (s ancho, 1 H, OH), 3.73 (s ancho, 1 H, H-2), 3.84 (t, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, H-1), 4.12-4.17 (m, 1 H, H-3), 4.72 (d, 1 H,  $J = 6.2$  Hz, H-6), 5.11 (sistema AB, 2 H, 2 OCH<sub>2</sub>O), 5.22 (d, 1 H,  $J = 11.2$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH *cis*), 5.40 (d, 1 H,  $J = 11.1$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH *trans*), 6.42 (s, 1 H, 1 Har), 6.74-6.80 (m, 3 H, 3 Har-SO<sub>2</sub>), 6.83 (s, 1 H, 1 Har), 7.38 (dd, 1 H,  $J = 17.3, 10.9$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7.47 (d, 2 H,  $J = 7.4$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.53 (d, 1 H,  $J = 4.9$  Hz, H-4).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.7, -4.5, 18.1, 18.2, 25.8, 25.8, 42.2, 69.3, 71.3, 100.7, 105.7, 112.7, 116.4, 125.1, 127.5, 128.4, 132.4, 132.5, 134.6, 138.6, 140.4, 144.2, 145.5, 147.1.

Datos de **90**:

$R_f = 0.22$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2950, 2880, 1490, 1270, 1160, 1050, 920, 850.



<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.09 (s, 3 H, 1 Me), 0.10 (s, 3 H, 1 Me), 0.16 (s, 3 H, 1 Me), 0.19 (s, 3 H, 1 Me), 0.87 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.94 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 3.54 (d, 1 H,  $J = 6.0$  Hz, H-6), 3.61 (t, 1 H,  $J = 5.1$  Hz, H-5), 4.06 (d, 1 H,  $J = 1.6$  Hz, H-1), 4.18 (d, 1 H,  $J = 5.9$  Hz, H-2), 4.74 (dd, 1 H,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, H-4), 4.96 (d, 1 H,  $J = 5.9$  Hz, H-3), 5.28 (dd, 1 H,  $J = 10.9, 1.1$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH *cis*), 5.38 (dd, 1 H,  $J = 17.1, 1.1$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH *trans*), 5.83 (sistema AB, 2 H, 2 OCH<sub>2</sub>O), 6.64 (s, 1 H, 1 Har), 6.68 (s, 1 H, 1 Har), 6.89 (dd, 1 H,  $J = 17.1, 10.9$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7.31 (t, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.45 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.69 (t, 2 H,  $J = 7.2$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).



$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.9, -4.8, -4.4, -4.2, 18.3, 18.5, 26.1, 26.1, 42.4, 71.7, 72.9, 76.6, 83.5, 91.8, 101.1, 105.8, 105.8, 116.4, 127.4, 129.1, 130.2, 132.7, 133.7, 134.0, 139.6, 146.6, 147.8.

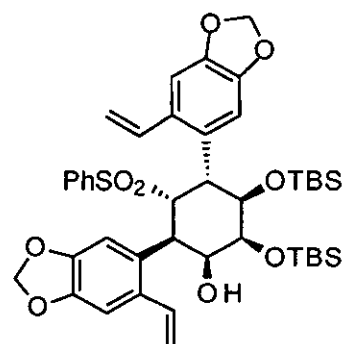
Datos de **91**:

$R_f$  = 0.18 (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 220-221 °C.

IR (KBr): 3600-3400, 2950, 2880, 1500, 1260, 1160, 1130, 1090, 1050, 850.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -0.10 (s, 3 H, 1 Me), -0.09 (s, 3 H, 1 Me), 0.15 (s, 3 H, 1 Me), 0.24 (s, 3 H, 1 Me), 0.76 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 1.01 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 3.69-3.76 (m, 1 H, H-3), 3.87 (s ancho, 1 H, H-1), 3.96 (d, 1 H,  $J$  = 7.2 Hz, OH), 4.02 (t, 1 H,  $J$  = 2.7 Hz, H-2), 4.25 (dd, 1 H,  $J$  = 5.5, 3.0 Hz, H-6), 4.32 (dd, 1 H,  $J$  = 12.9, 2.9 Hz, H-4), 4.50 (dd, 1 H,  $J$  = 12.8, 5.5 Hz, H-5), 5.30 (dd, 1 H,  $J$  = 10.8, 1.3 Hz, 1  $\text{CH}_2=\text{CH}$  *cis*), 5.42 (dd, 1 H,  $J$  = 10.8, 1.6 Hz, 1  $\text{CH}_2=\text{CH}$  *cis*), 5.47 (dd, 1 H,  $J$  = 16.9, 1.6 Hz, 1  $\text{CH}_2=\text{CH}$  *trans*), 5.50 (dd, 1 H,  $J$  = 17.1, 1.4 Hz, 1  $\text{CH}_2=\text{CH}$  *trans*), 5.72 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.99 (sistema AB, 2 H, 2  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.30 (s, 1 H, 1 Har), 6.77 (s, 1 H, 1 Har), 6.92 (s, 1 H, 1 Har), 7.08 (dd, 1 H,  $J$  = 17.1, 10.8 Hz, 1  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.17-7.29 (m, 6 H, 4 Har- $\text{SO}_2$ , 1 Har, 1  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.34-7.42 (m, 1 H, 1 Har- $\text{SO}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -5.0, -4.8, -4.6, 18.0, 18.2, 25.8, 25.8, 40.7, 45.1, 61.4, 67.4, 74.1, 79.0, 100.7, 101.3, 106.5, 108.5, 109.2, 110.7, 117.0, 117.3, 127.1, 127.7, 128.3, 128.5, 132.2, 133.4, 135.4, 136.2, 142.0, 145.5, 146.7, 146.8, 146.9.



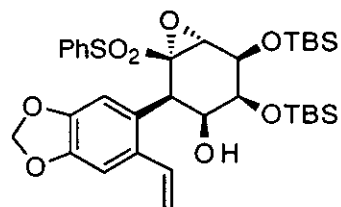
#### 4.23. - Síntesis de (1*R*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*5*R*\*,6*R*\*)-4,5-bis-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-1-(fenilsulfonil)-2-[6-vinil-3,4-(metilendioxi)-fenil]-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-3-ol, **92**.

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.8, a partir de 45 mg (0.07 mmol) de **89** se obtuvieron 26 mg de **92** como un aceite transparente. Rendimiento: 56%.

Datos de **92**:

$R_f = 0.27$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3400, 2980, 2950, 2880, 1490, 1330, 1260, 1160, 1100, 850.



<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -0.02 (s, 3 H, 1 Me), 0.02 (s, 3 H, 1 Me), 0.20 (s, 3 H, 1 Me), 0.24 (s, 3 H, 1 Me), 0.84 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.97 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 3.52-3.58 (m, 2 H, H-3, OH), 3.69 (t, 1 H,  $J = 2.7$  Hz, H-4), 4.12 (d, 1 H,  $J = 2.6$  Hz, H-6), 4.19 (d, 1 H,  $J = 6.5$  Hz, H-2), 4.47 (t, 1 H,  $J = 2.6$  Hz, H-5), 4.98 (dd, 1 H,  $J = 10.8, 1.4$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH *cis*), 5.11 (dd, 1 H,  $J = 17.1, 1.4$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH *trans*), 5.88 (d, 1 H,  $J = 1.4$  Hz, 1 OCH<sub>2</sub>O), 5.99 (d, 1 H,  $J = 1.4$  Hz, 1 OCH<sub>2</sub>O), 6.19 (dd, 1 H,  $J = 17.1, 10.8$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6.60 (s, 1 H, 1 Har), 7.28-7.38 (m, 5 H, 1 Har, 4 Har-SO<sub>2</sub>), 7.51 (t, 1 H,  $J = 6.6$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.9, -4.8, -4.7, -4.5, 18.0, 18.2, 25.7, 25.9, 44.3, 60.5, 68.6, 70.1, 72.2, 72.5, 101.0, 105.7, 115.0, 116.6, 124.5, 128.6, 128.7, 133.1, 133.8, 134.6, 137.2, 145.8, 147.3.

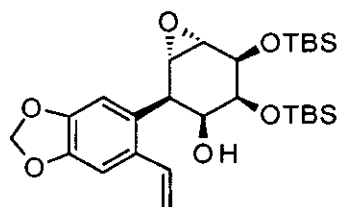
#### 4.24. - Síntesis de (1*S*\*,2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*5*R*\*,6*S*\*)-4,5-bis-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-2-[6-vinil-3,4-(metilendioxi)-fenil]-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **93**.

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.9, a partir de 21 mg (0.03 mmol) de **92** se obtuvieron 7 mg de **93** como un aceite transparente. Rendimiento: 42%.

Datos de **93**:

$R_f = 0.21$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2980, 2960, 2880, 1500, 1270, 1160, 1100, 850.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.05 (s, 3 H, 1 Me), 0.06 (s, 3 H, 1 Me), 0.17 (s, 3 H, 1 Me), 0.19 (s, 3 H, 1 Me), 0.88 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.92 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 3.28 (d, 1 H,  $J = 3.5$  Hz, H-

1), 3.40-3.44 (m, 2 H, H-2, H-6), 3.69 (d, 1 H,  $J= 4.4$  Hz, H-3), 3.73 (d, 1 H,  $J= 3.3$  Hz, H-4), 4.22 (d, 1 H,  $J= 6.4$  Hz, OH), 4.41 (s, 1 H, H-5), 5.20 (dd, 1 H,  $J= 11.0, 1.4$  Hz,  $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}$  *cis*), 5.47 (dd, 1 H,  $J= 17.0, 1.4$  Hz,  $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}$  *trans*), 5.92 (sistema AB, 2 H, 2 OCH<sub>2</sub>O), 6.75 (s, 1 H, 1 Har), 6.87 (dd, 1 H,  $J= 17.0, 11.0$  Hz,  $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$ ), 6.94 (s, 1 H, 1 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.8, -4.7, -4.2, 18.0, 18.3, 25.8, 26.0, 44.3, 54.7, 57.3, 68.7, 70.9, 72.4, 101.0, 106.3, 110.5, 115.5, 130.8, 130.9, 134.5, 146.8, 147.2.

**4.25.** - Síntesis de (-)-(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-2,3-*exo*-bis-(benciloxi)-5-*exo*-[(1*S*)-canfanoiloxi]-6-*endo*-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **94**; y (+)-(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-2,3-*exo*-bis-(benciloxi)-5-*exo*-[(1*S*)-canfanoiloxi]-6-*endo*-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **95**.

A una disolución de 1.69 g (3.63 mmol) de **70a** en 27 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriada a 0 °C se añadieron 1 ml (7.25 mmol) de Et<sub>3</sub>N, 1.57 g (7.25 mmol) de cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoilo y una punta de espátula de DMAP. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se hidrolizó con HCl 0.5 N. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla de diastereoisómeros resultante se separó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) obteniéndose 972 mg de **94** y 960 mg de **95**, ambos como sólidos blancos. Rendimiento global: 82%.

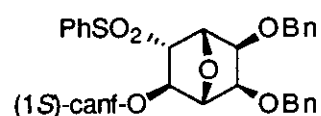
Datos de **94**:

$[\alpha]_D -29.8^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

$R_f = 0.32$  (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 74-75 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980-2940, 1790, 1710, 1420, 1360, 1150, 1090, 1060.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.65 (s, 3 H, 1 Me), 0.89 (s, 3 H, 1 Me), 1.05 (s, 3 H, 1 Me), 1.55-1.65 (m, 1 H, 1 CH<sub>2</sub>), 1.68-1.87 (m, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.00-2.10 (m, 1 H, 1 CH<sub>2</sub>), 3.64 (t, 1 H,  $J= 4.5$  Hz, H-6), 4.08 (d, 1 H,  $J= 5.9$  Hz, H-3), 4.47 (s, 1 H, H-4), 4.59 (d, 1 H,  $J=$



11.6 Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.64-4.76 (m, 4 H, H-1, 3  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.83 (d, 1 H,  $J= 5.5$  Hz, H-2), 5.30 (d, 1 H,  $J= 3.7$  Hz, H-5), 7.25-7.42 (m, 10 H, 10  $\text{Har-CH}_2$ ), 7.54 (t, 2 H,  $J= 7.8$  Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.67 (t, 1 H,  $J= 7.4$  Hz, 1  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.81 (d, 2 H,  $J= 7.1$  Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ).

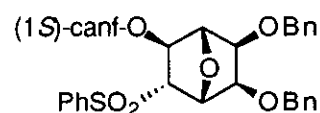
$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.6, 16.4, 16.6, 28.8, 30.4, 54.2, 54.7, 69.4, 69.5, 73.3, 73.3, 75.2, 77.4, 78.2, 86.6, 90.1, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 129.7, 134.5, 137.4, 137.5, 139.2, 166.6, 177.4.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_9\text{S}$ : C, 66.86; H, 5.92. Encontrado: C, 66.28; H, 5.90.

Datos de **95**:

$[\alpha]_{\text{D}} +25.9^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$R_f = 0.29$  (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 165-166 °C.



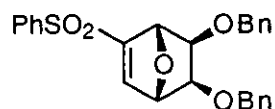
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 2980-2940, 1790, 1710, 1420, 1360, 1150, 1090, 1060.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.71 (s, 3 H, 1 Me), 0.78 (s, 3 H, 1 Me), 1.04 (s, 3 H, 1 Me), 1.55-1.65 (m, 1 H, 1  $\text{CH}_2$ ), 1.72-1.88 (m, 2 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.16-2.28 (m, 1 H, 1  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (dd, 1 H,  $J= 5.2, 3.7$  Hz, H-6), 4.08 (d, 1 H,  $J= 5.9$  Hz, H-3), 4.45 (s, 1 H, H-4), 4.59 (d, 1 H,  $J= 11.6$  Hz, 1  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.66-4.76 (m, 4 H, H-1, 3  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.81 (d, 1 H,  $J= 6.5$  Hz, H-2), 5.33 (d, 1 H,  $J= 3.5$  Hz, H-5), 7.25-7.42 (m, 10 H, 10  $\text{Har-CH}_2$ ), 7.56 (t, 2 H,  $J= 7.8$  Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.67 (t, 1 H,  $J= 7.4$  Hz, 1  $\text{Har-SO}_2$ ), 7.81 (d, 2 H,  $J= 7.1$  Hz, 2  $\text{Har-SO}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.6, 16.5, 28.7, 30.4, 54.2, 54.7, 69.3, 73.2, 74.9, 76.8, 78.0, 79.8, 86.6, 90.2, 127.9, 128.2, 128.4, 129.8, 134.5, 137.3, 139.0, 166.6, 177.5.

#### 4.26. - Síntesis de (-)-(1S,4S,5R,6S)-5,6-*exo*-bis-(benciloxi)-2-(fenil-sulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, (-)-71a.

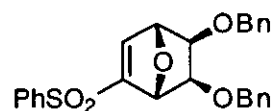
A una disolución de 601 mg (0.93 mmol) de **94** en 9.5 ml de THF y 0.5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  se añadieron 643 mg (4.65 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Tras calentar a 60 °C durante 6 horas, la reacción se



hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 360 mg de (-)-**71a** como un sólido blanco. Rendimiento: 86%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -95.2° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Pf: 153-154 °C. Sus datos espectroscópicos resultaron idénticos a los del racemato obtenido en el apartado 4.4.

**4.27. - Síntesis de (+)-(1R,4R,5S,6R)-5,6-*exo*-bis-(benciloxi)-2-(fenil-sulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, (+)-71a.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.26, a partir de 800 mg (1.24 mmol) de **95** se obtuvieron 444 mg de (+)-**71a** como un sólido blanco. Rendimiento: 80%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +95.4°



(c 0.8, CHCl<sub>3</sub>). Pf: 154-155 °C. Sus datos espectroscópicos resultaron idénticos a los del racemato obtenido en el apartado 4.4.

## 5. - SINTESIS DEL (+)-PINITOL.

### 5.1. - Síntesis de ( $\pm$ )-5-*endo*-(fenilsulfonil)-6-*exo*-(metoxi)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-*exo*-diol, **99**.

A una disolución de 700 mg (2.63 mmol) de **66**<sup>116</sup> en 23.5 ml de acetona y 3 ml de H<sub>2</sub>O se añadieron 601 mg (5.26 mmol) de NMe<sub>3</sub>O•H<sub>2</sub>O y 0.66 ml (0.05 mmol) de OsO<sub>4</sub> (disolución al 2.5% en *t*-BuOH). Después de 48 horas la reacción se hidrolizó con unas gotas de disolución acuosa al 10% de NaHSO<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo se filtró en gel de sílice con MeOH. A continuación, el producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:10), obteniéndose 720 mg de **99** como un sólido blanco. Rendimiento: 91%.

Datos de **99**:

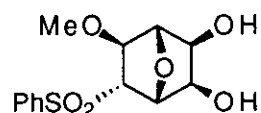
$R_f$  = 0.18 (hexano:AcOEt, 1:5). Pf: 131-132 °C.

IR (KBr): 3500, 1430, 1300, 1110, 700, 680.

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.65 (s ancho, 2 H, 2 OH), 3.15 (s, 3 H, Me), 3.47 (dd, 1 H,  $J$  = 5.5, 3.0 Hz, H-5), 3.90 (d, 1 H,  $J$  = 3.0 Hz, H-6), 4.10 (d, 1 H,  $J$  = 6.0 Hz, H-2), 4.44 (s, 1 H, H-1), 4.50 (d, 1 H,  $J$  = 5.5 Hz, H-4), 4.85 (d, 1 H,  $J$  = 6.0 Hz, H-3), 7.62 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har), 7.72 (t, 1 H,  $J$  = 7.2 Hz, 1 Har), 7.93 (d, 2 H,  $J$  = 7.0 Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 57.5, 70.2, 70.7, 71.1, 80.9, 81.6, 87.7, 127.8, 129.7, 134.4, 139.2.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>SO<sub>6</sub>: C, 51.99; H, 5.37. Encontrado: C, 51.78; H, 5.30.



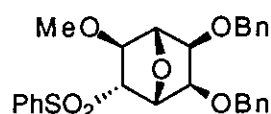
**5.2. - Síntesis de ( $\pm$ )-2,3-*exo*-bis-(benciloxi)-5-*endo*-(fenilsulfonil)-6-*exo*-(metoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, ( $\pm$ )-100.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 4.2, a partir de 520 mg (1.73 mmol) de **99** se obtuvieron 590 mg de **100** como un sólido blanco. Rendimiento: 71%.

Datos de **100**:

$R_f$  = 0.29 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 134-135 °C.

IR (KBr): 2950, 1500, 1450, 1365, 1310, 1155, 1100, 700, 670.



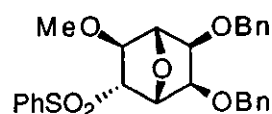
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.10 (s, 3 H, Me), 3.44 (dd, 1 H,  $J$  = 5.7, 3.0 Hz, H-5), 3.85 (d, 1 H,  $J$  = 3.0 Hz, H-6), 3.91 (d, 1 H,  $J$  = 5.8 Hz, H-2), 4.51 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz, H-1), 4.54 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.59 (dd, 1 H,  $J$  = 5.6, 2.0 Hz, H-4), 4.61 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.67 (d, 1 H,  $J$  = 11.8 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.69 (d, 1 H,  $J$  = 5.9 Hz, H-3), 4.74 (d, 1 H,  $J$  = 11.6 Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 7.29-7.38 (m, 10 H, 10 Har- $\text{CH}_2$ ), 7.55 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har- $\text{SO}_2$ ), 7.68 (t, 1 H,  $J$  = 7.6 Hz, 1 Har- $\text{SO}_2$ ), 7.79 (d, 2 H,  $J$  = 7.2 Hz, 2 Har- $\text{SO}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 57.2, 70.8, 72.9, 73.0, 78.3, 79.4, 81.2, 85.4, 127.6, 127.8, 128.0, 128.3, 129.5, 134.2, 137.4, 137.5, 139.1.

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$ : C, 67.48; H, 5.87. Encontrado: C, 66.85; H, 5.82.

**5.3. - Síntesis de (+)-(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-2,3-*exo*-bis-(benciloxi)-5-*endo*-(fenilsulfonil)-6-*exo*-(metoxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, (+)-100.**

A una disolución de 147 mg (0.33 mmol) de (+)-**71a** en 4 ml de THF se añadió una disolución de 15 mg (0.66 mmol) de Na en 4 ml de MeOH. A las 4 horas la reacción se hidrolizó con



H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 139 mg de (+)-**100** como un sólido blanco. Rendimiento: 88%.  $[\alpha]_D +45.8^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Pf: 146-147 °C. Sus datos espectroscópicos resultaron idénticos a los del racemato obtenido en el apartado 5.2.

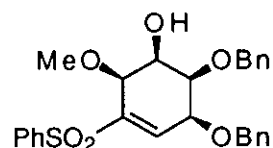
#### 5.4. - Síntesis de 1D-(1,2,3,4)-1,2-di-O-bencil-4-O-metil-5-C-(fenil-sulfonil)-ciclohex-5-eno-1,2,3,4-tetraol, **101**.

A una disolución de 175 mg (0.36 mmol) de (+)-**100** en 0.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2 ml de PhMe enfriada a -78 °C se añadieron 0.68 ml (1.09 mmol) de *n*-BuLi y 1.09 ml (1.09 mmol) de TiCl<sub>4</sub> (disolución 1 M en PhMe). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 95 mg de **101** (rendimiento: 54%) como un aceite transparente, y 40 mg de (+)-**71a** (rendimiento: 23%) como un sólido blanco.

Datos de **101**:

$[\alpha]_D +116.6^\circ$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

$R_f = 0.25$  (hexano:AcOEt, 1:1).



IR (CHCl<sub>3</sub>): 3500, 2920, 1505, 1365, 1310, 1155, 1095, 700.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.25 (d, 1 H,  $J = 9.7$  Hz, OH), 3.35 (s, 3 H, Me), 3.74 (dd, 1 H,  $J = 3.4, 2.5$  Hz, H-2), 4.06 (ddd, 1 H,  $J = 9.7, 5.4, 2.2$  Hz, H-3), 4.17 (dt, 1 H,  $J = 5.4, 1.5$  Hz, H-4), 4.21 (td, 1 H,  $J = 3.7, 1.5$  Hz, H-1), 4.68 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.74 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.81 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.83 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.13 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-6), 7.24-7.39 (m, 10 H, 10 Har-CH<sub>2</sub>), 7.47 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>), 7.58 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz, 1 Har-SO<sub>2</sub>), 7.85 (d, 2 H,  $J = 7.2$  Hz, 2 Har-SO<sub>2</sub>).



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 59.9, 67.9, 72.7, 72.8, 74.3, 75.4, 75.6, 127.3, 127.4, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4, 128.7, 132.9, 137.3, 138.4, 141.7, 141.7.

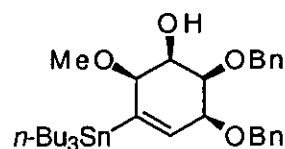
### 5.5. - Síntesis de 1D-(1,2,3,4)-1,2-di-O-bencil-4-O-metil-5-C-(tri-*n*-butilestannil)-ciclohex-5-eno-1,2,3,4-tetraol, 102.

A una disolución de 148 mg (0.31 mmol) de **101** en 1.5 ml de PhMe se añadieron 0.25 ml (0.92 mmol) de *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y una punta de espátula de AIBN. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 10% de KF y después de agitar durante 12 horas, el crudo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt 2:1), obteniendo 126 mg de **102** como un aceite transparente. Rendimiento: 65%.

Datos de **102**:

$[\alpha]_{\text{D}} +50.6^\circ$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

$R_f = 0.29$  (hexano:AcOEt 5:1).



IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3400, 2960, 2930, 2880, 1410, 1120, 1090, 1040, 1030, 700.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (t, 9 H,  $J = 7.1$  Hz, 3 Me-C), 1.17-1.29 (m, 12 H, 12  $\text{CH}_2$ ), 1.35-1.45 (m, 6 H, 6  $\text{CH}_2$ ), 3.36 (dd, 1 H,  $J = 4.2, 1.8$  Hz, H-2), 3.38 (s, 3 H, Me-O), 3.46-3.51 (m, 1 H, H-4), 3.66 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz, OH), 4.02 (t, 1 H,  $J = 4.4$  Hz, H-1), 4.43 (dt, 1 H,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, H-3), 4.60 (d, 1 H,  $J = 12.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.66 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.69 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.81 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 5.89 (dd, 1 H,  $J = 4.9, 2.5$  Hz, H-6), 7.21-7.34 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.9, 13.7, 27.3, 29.1, 56.1, 66.6, 70.1, 72.1, 72.8, 75.9, 83.4, 127.6, 127.7, 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 132.5, 138.2, 138.3, 149.3.

**5.6. - Síntesis de 1D-(1,2,3,4)-1,2-di-O-bencil-4-O-metil-ciclohex-5-eno-1,2,3,4-tetraol, 103.**

A una disolución de 70 mg (0.11 mmol) de **102** en 1 ml de MeOH se añadió 1 ml de una disolución 1 M de MeONa en MeOH. Después de agitar durante 4 horas a 60 °C la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt 1:1), obteniendo 30 mg de **103** como un aceite transparente. Rendimiento: 79%.

Datos de **103**:

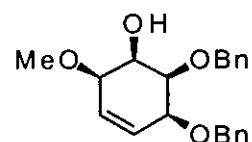
$[\alpha]_D^{25} +33.0^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

$R_f = 0.20$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2950, 1460, 1270, 1100, 680.

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.43 (s, 3 H, Me), 3.46 (dd, 1 H,  $J = 3.9, 1.9$  Hz, H-2), 3.59-3.63 (m, 1 H, H-4), 3.81 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, OH), 4.07 (t, 1 H,  $J = 4.1$  Hz, H-1), 4.31-4.36 (m, 1 H, H-3), 4.62 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.65 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.70 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.76 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 5.77 (dt, 1 H,  $J = 10.3, 1.5$  Hz, H-5), 5.88 (ddd, 1 H,  $J = 10.3, 4.5, 2.0$  Hz, H-6), 7.20-7.34 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 56.7, 67.4, 70.7, 72.2, 72.6, 75.6, 78.1, 126.0, 127.6, 127.7, 127.8, 127.8, 128.4, 128.4, 129.2, 137.9, 138.1.



**5.7. - Síntesis de DL-(5,6)-5,6-di-O-bencil-2-O-metil-2,5,6-trihidroxi-ciclohex-2-en-1-ona, 104.**

A una disolución de 0.02 ml (0.16 mmol) de  $(\text{COCl})_2$  en 0.7 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadieron 0.02 ml (0.19 mmol) de DMSO. Después de 30 minutos se añadió una disolución de 12 mg (0.035 mmol) de  $(\pm)$ -103 en 0.2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la mezcla se agitó durante 1 hora a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación se añadieron 0.05 ml (0.35 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se dejó subir la temperatura hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . A los 15 minutos la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt 1:1), obteniendo 8 mg de 104 como un aceite transparente. Rendimiento: 67%.

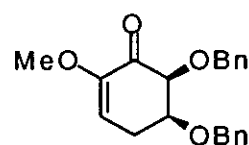
Datos de 104:

$R_f = 0.33$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500, 2960, 1710, 1630, 1450, 1160, 1030, 700.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.47 (dt, 1 H,  $J = 17.9, 4.4$  Hz, H-4ax), 2.72 (ddd, 1 H,  $J = 17.9, 5.9, 4.5$  Hz, H-4ec), 3.53 (s, 3 H, Me), 3.89-3.94 (m, 1 H, H-5), 4.06 (d, 1 H,  $J = 2.5$  Hz, H-6), 4.48 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.54 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.59 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 4.81 (d, 1 H,  $J = 12.4$  Hz, 1  $\text{CH}_2$ -Ph), 5.55 (t, 1 H,  $J = 4.5$  Hz, H-3), 7.21-7.41 (m, 10 H, 10 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 27.9, 55.0, 71.4, 72.2, 76.1, 80.5, 113.3, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.4, 137.6, 138.0, 150.3, 191.5.



### 5.8. - Síntesis de 1D-1,2-di-O-bencil-4-O-metil-3-O-(trifluorometil-sulfonil)-*α*-inositol, 105.

A una disolución de 51 mg (0.15 mmol) de **103** en 1.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriada a 0 °C se añadieron 0.02 ml (0.30 mmol) de piridina y 0.04 ml (0.225 mmol) de Tf<sub>2</sub>O. A los 30 minutos la reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en 1.3 ml de acetona y 0.2 ml de H<sub>2</sub>O, y a continuación se añadieron 34 mg (0.30 mmol) de NMe<sub>3</sub>O·H<sub>2</sub>O y 0.188 ml (0.015 mmol) de OsO<sub>4</sub> (disolución al 2.5% en *t*-BuOH). La mezcla se agitó durante dos días. Se hidrolizó con unas gotas de disolución acuosa al 10% de NaHSO<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniendo 57 mg de **105** como un aceite transparente. Rendimiento: 75%.

Datos de **105**:

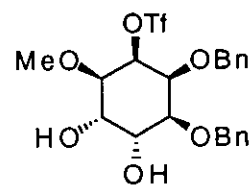
[α]<sub>D</sub> -4.8° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.18 (hexano:AcOEt, 1:2).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2930, 1450, 1410, 1140, 1100, 1030, 930, 700.

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.45 (s ancho, 2 H, 2 OH), 3.39 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 2.8 Hz, H-4), 3.43 (s, 3 H, Me), 3.77 (t, 1 H, *J* = 2.7 Hz, H-2), 3.92 (t, 1 H, *J* = 2.9 Hz, H-1), 4.04 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 2.9 Hz, H-5), 4.10 (t, 1 H, *J* = 3.2 Hz, H-6), 4.49 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.55 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.66 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.77 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 5.39 (s ancho, 1 H, H-3), 7.20-7.30 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 58.3, 67.8, 69.9, 71.9, 73.5, 73.7, 76.3, 77.2, 77.7, 82.2, 127.5, 127.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.5, 137.2, 138.3.



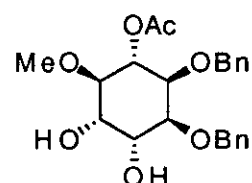
### 5.9. - Síntesis de 1D-4-O-acetil-5,6-di-O-bencil-3-O-metil-*qui*ro- inositol, 106.

A una disolución de 57 mg (0.113 mmol) de **105** en 1.5 ml de benceno se añadieron 85 mg (0.28 mmol) de *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc. Tras agitar durante 1 hora se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:2), obteniendo 27 mg de **106** como un aceite transparente. Rendimiento: 58%.

Datos de **106**:

$[\alpha]_D +16.8^\circ$  (c 0.25, CHCl<sub>3</sub>).

$R_f = 0.19$  (hexano:AcOEt, 1:2).



IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3400, 2950, 1750, 1430, 1110, 910.

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.00 (s, 3 H, Me-CO), 2.38-2.64 (m, 2 H, 2 OH), 3.37 (t, 1 H,  $J = 9.6$  Hz, H-3), 3.41 (s, 3 H, Me-O), 3.73 (dd, 1 H,  $J = 10.0, 2.8$  Hz, H-5), 3.87 (t, 1 H,  $J = 3.4$  Hz, H-6), 3.88 (dd, 1 H,  $J = 9.6, 3.2$  Hz, H-2), 4.02 (t, 1 H,  $J = 3.5$  Hz, H-1), 4.43 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.52 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.53 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.74 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 5.42 (t, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-4), 7.20-7.29 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.2, 59.6, 69.8, 70.6, 72.5, 73.0, 73.5, 74.9, 77.8, 81.3, 127.4, 127.6, 127.6, 127.7, 128.3, 128.3, 138.2, 138.2, 170.1.

### 5.10. - Síntesis de 1D-5,6-di-O-bencil-3-O-metil-*qui*ro- inositol, 107.

A una disolución de 22 mg (0.053 mmol) de **106** en 0.8 ml de MeOH se añadieron 110 mg (0.79 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Tras agitar a 60 °C durante 2 horas la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a

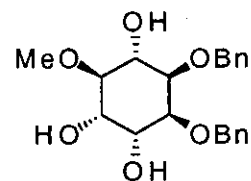
vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt 1:2), obteniendo 18 mg de **107** como un aceite transparente. Rendimiento: 91%.

Datos de **107**:

$[\alpha]_D +26.5^\circ$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

$R_f = 0.14$  (hexano:AcOEt, 1:5).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2950, 1460, 1050, 910.

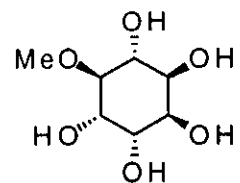


<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.60-2.75 (m, 3 H, 3 OH), 3.27 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-3), 3.58 (s, 3 H, Me), 3.62 (dd, 1 H,  $J = 9.7, 2.8$  Hz, H-5), 3.78 (dd, 1 H,  $J = 9.4, 2.2$  Hz, H-2), 3.89 (t, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-6), 3.93 (t, 1 H,  $J = 9.4$  Hz, H-4), 4.08 (t, 1 H,  $J = 3.3$  Hz, H-1), 4.45 (d, 1 H,  $J = 11.6$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.52 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.55 (d, 1 H,  $J = 11.6$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 4.62 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, 1 CH<sub>2</sub>-Ph), 7.19-7.29 (m, 10 H, 10 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 60.5, 69.5, 70.8, 72.3, 72.5, 73.1, 74.3, 79.9, 82.6, 127.6, 127.7, 127.9, 127.9, 128.4, 128.5, 137.9, 138.1.

### 5.11. - Síntesis de (+)-pinitol, (+)-**9**.

A una disolución de 28 mg (0.075 mmol) de **107** en 3 ml de MeOH se añadieron 80 mg de Pd-C al 10%. La mezcla se agitó en un hidrogenador Parr a una presión de 60 psi durante 24



horas. A continuación se filtró con MeOH a través de gel de sílice y se evaporó el disolvente a vacío, obteniendo 10 mg de (+)-**9** como un aceite transparente.  $[\alpha]_D +60.2^\circ$  (c 0.5, H<sub>2</sub>O), (lit:<sup>126</sup>  $[\alpha]_D +61.5^\circ$  (c 0.27, H<sub>2</sub>O)). Rendimiento: 69%. Sus características espectroscópicas coincidieron con las bibliográficas.<sup>126</sup>

**5.12. - Síntesis de ( $\pm$ )-5-*endo*-(fenilsulfonil)-6-*exo*-(metoxi)-7,8-dioxatriciclo[2.2.1.0<sup>2,3</sup>]octano, 108.**

A una disolución de 500 mg (1.80 mmol) de **66**<sup>116</sup> en 19 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 1.18 g (3.76 mmol) de *m*-CPBA. La reacción se agitó durante 14 horas y después se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 400 mg de **108** como un sólido blanco. Rendimiento: 75%.

Datos de **108**:

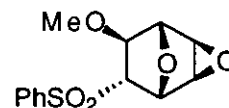
$R_f$  = 0.19 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 163-164 °C.

IR (KBr): 2950, 2840, 1450, 1320, 1160, 1120, 860, 690.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.12 (s, 3 H, Me), 3.44 (d, 1 H,  $J$  = 3.2 Hz, H-6), 3.58 (dd, 1 H,  $J$  = 4.5, 3.4 Hz, H-5), 3.97 (d, 1 H,  $J$  = 3.0 Hz, H-2 ó H-3), 3.98 (d, 1 H,  $J$  = 3.0 Hz, H-2 ó H-3), 4.53 (s, 1 H, H-1), 4.59 (d, 1 H,  $J$  = 4.7 Hz, H-4), 7.59 (t, 2 H,  $J$  = 7.2 Hz, 2 Har), 7.68 (t, 1 H,  $J$  = 7.1 Hz, 1 Har), 7.90 (d, 2 H,  $J$  = 7.2 Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 46.8, 48.8, 57.7, 74.8, 75.5, 79.0, 81.9, 127.6, 129.6, 134.3, 139.3.

Microanálisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S: C, 55.31; H, 5.00. Encontrado: C, 55.08; H, 5.03.



**5.13. - Síntesis de ( $\pm$ )-6-(fenilsulfonil)-5-*exo*-(metoxi)-7-oxatriciclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptan-3-*exo*-ol, 110.**

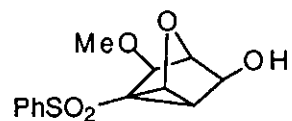
A una disolución de 50 mg (0.18 mmol) de **108** en 0.4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1.4 ml de PhMe enfriada a -78 °C se añadieron 0.33 ml (0.53 mmol) de *n*-BuLi. La reacción se agitó durante 2

horas a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a continuación se hidrolizó con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 35 mg de **110** como un sólido blanco. Rendimiento: 70%.

Datos de **110**:

$R_f = 0.17$  (hexano:AcOEt, 1:5). Pf: 180-181  $^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr): 3500-3300, 1530, 1440, 1100, 1050, 890.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.68 (d, 1 H,  $J = 4.0$  Hz, H-2), 3.19 (s, 3 H, Me), 3.66 (s, 1 H, H-5), 3.96 (s ancho, 1 H, H-3), 4.24 (s, 1 H, H-4), 4.73 (d, 1 H,  $J = 4.0$  Hz, H-1), 7.51 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz, 2 Har), 7.62 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz, 1 Har), 7.88 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 29.1, 49.5, 57.7, 58.0, 69.2, 77.6, 78.9, 128.2, 129.0, 133.8, 140.1.

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ : C, 55.31; H, 5.00. Encontrado: C, 55.19; H, 4.79.

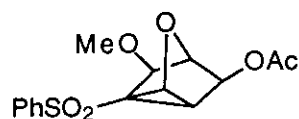
#### 5.14. - Síntesis de ( $\pm$ )-5-*exo*-(acetoxi)-2-(fenilsulfonil)-3-*exo*-metoxi-7-oxatriciclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptano, **111**.

A una disolución de 20 mg (0.07 mmol) de **110** en 0.35 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadieron 0.01 ml (0.14 mmol) de piridina, 0.01 ml (0.14 mmol) de  $\text{Ac}_2\text{O}$  y una punta de espátula de DMAP. La reacción se agitó durante 4 horas y después se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 14 mg de **111** como un aceite transparente. Rendimiento: 61%.

Datos de **111**:

$R_f = 0.20$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2950, 1730, 1550, 1450, 1350, 1160, 1110, 1050, 890.





**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.07 (s, 3 H, Me-CO), 2.81 (d, 1 H, *J*= 4.0 Hz, H-6), 3.23 (s, 3 H, Me-O), 3.77 (s, 1 H, H-3), 4.48 (s, 1 H, H-4), 4.78 (s, 1 H, H-5), 4.82 (d, 1 H, *J*= 4.0 Hz, H-1), 7.56 (t, 2 H, *J*= 7.7 Hz, 2 Har), 7.66 (t, 1 H, *J*= 7.0 Hz, 1 Har), 7.92 (d, 2 H, *J*= 7.7 Hz, 2 Har).

**<sup>13</sup>C RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.8, 26.8, 48.5, 57.8, 58.7, 69.9, 75.5, 79.2, 128.2, 129.0, 133.9, 140.0, 170.4.

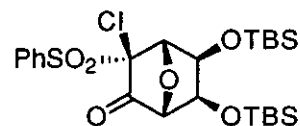
**5.15. - Síntesis de (±)-5,6-*exo*-bis-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-*exo*-cloro-3-*endo*-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona, **114**.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 5.7, a partir de 95 mg (0.18 mmol) de **70b** se obtuvieron 73 mg de **114** como un sólido blanco. Rendimiento: 72%.

Datos de **114**:

*R<sub>f</sub>* = 0.41 (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 123-124 °C.

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2930, 2860, 1780, 1330, 1260, 1150, 840.



**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.15 (s, 3 H, 1 Me), 0.17 (s, 3 H, 1 Me), 0.18 (s, 3 H, 1 Me), 0.22 (s, 3 H, 1 Me), 0.94 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 0.96 (s, 9 H, 1 *t*-Bu), 4.46 (d, 1 H, *J*= 2.0 Hz, H-1), 4.52 (d, 1 H, *J*= 5.9 Hz, H-6), 4.79 (d, 1 H, *J*= 2.2 Hz, H-4), 5.20 (d, 1 H, *J*= 5.9 Hz, H-5), 7.59 (t, 2 H, *J*= 7.7 Hz, 2 Har), 7.72 (t, 1 H, *J*= 7.4 Hz, 1 Har), 7.99 (d, 2 H, *J*= 7.9 Hz, 2 Har).

**<sup>13</sup>C RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.9, -4.9, -4.3, -4.3, 18.4, 18.5, 26.1, 72.7, 73.0, 77.5, 89.3, 92.2, 128.9, 131.3, 135.1, 135.3, 196.0.

**Microanálisis:** Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>ClO<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub>: C, 52.67; H, 7.18. Encontrado: C, 53.03; H, 7.09.

## 6. - SINTESIS DE FRAGMENTOS DE POLIPROPIONATOS.

### 6.1. - Síntesis de (±)-2-(fenilsulfenil)-5-endo-(*p*-toluensulfoniloximetil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **123**.

A una disolución de 1.43 g (6.11 mmol) de **119**<sup>26d</sup> en 30 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 5.73 ml (9.17 mmol) de *n*-BuLi. Después de agitar durante 1 hora a -78 °C se añadieron 3.50 g (18.3 mmol) de TsCl y se dejó subir la temperatura. Transcurrida 1 hora, la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 1.96 g de **123** como un aceite transparente. Rendimiento: 83%.

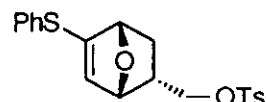
Datos de **123**:

$R_f$  = 0.31 (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2980, 2920, 1710, 1365, 1190, 1180, 960.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (dd, 1 H,  $J$  = 11.6, 4.2 Hz, H-6n), 1.86 (ddd, 1 H,  $J$  = 11.9, 9.4, 4.9 Hz, H-6x), 2.38 (s, 3 H, Me), 2.48-2.60 (m, 1 H, H-5), 3.42 (t, 1 H,  $J$  = 10.2 Hz, 1 H-1'), 3.91 (dd, 1 H,  $J$  = 9.9, 5.7 Hz, 1 H-1'), 4.62 (d, 1 H,  $J$  = 4.7 Hz, H-1), 4.90 (d, 1 H,  $J$  = 4.5 Hz, H-4), 5.72 (s, 1 H, H-3), 7.20-7.36 (m, 7 H, 7 Har), 7.70 (d, 2 H,  $J$  = 8.1 Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.6, 28.0, 40.1, 71.9, 80.3, 80.9, 127.5, 127.8, 127.9, 129.1, 129.3, 129.9, 130.8, 131.2, 144.3, 145.0.



### 6.2. - Síntesis de (±)-2-(fenilsulfenil)-5-*endo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-eno, 124.

A una suspensión de 124 mg (3.25 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 6.5 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  enfriada a 0 °C se añadió una disolución de 505 mg (1.30 mmol) de **123** en 6.5 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . Después de agitar durante 5 horas a 0 °C la reacción se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo en continuo con  $\text{Et}_2\text{O}$  durante 12 horas. La fase orgánica se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniendo 230 mg de **124** como un aceite transparente. Rendimiento: 81%.

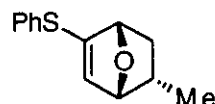
Datos de **124**:

$R_f = 0.35$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2980, 2950, 2870, 1460, 1270, 1100.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (dd, 1 H,  $J = 11.1, 4.4$  Hz, H-6n), 0.83 (d, 3 H,  $J = 6.7$  Hz, Me), 2.01 (ddd, 1 H,  $J = 11.1, 9.1, 5.0$  Hz, H-6x), 2.26-2.36 (m, 1 H, H-5), 4.68 (d, 1 H,  $J = 5.0$  Hz, H-1), 4.81 (d, 1 H,  $J = 4.7$  Hz, H-4), 6.10 (s, 1 H, H-3), 7.34-7.46 (m, 3 H, 3 Har), 7.41 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16.9, 33.2, 34.7, 81.2, 83.3, 127.4, 129.0, 129.2, 129.6, 131.0, 142.9.



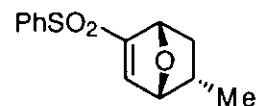
### 6.3. - Síntesis de (±)-2-(fenilsulfonil)-5-*endo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-eno, 125.

A una disolución de 490 mg (2.25 mmol) de **124** en 22 ml de MeOH enfriada a 0 °C se añadieron 2.22 g (4.50 mmol) de MMPP. Después de 12 horas la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se

purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniendo 485 mg de **125** como un sólido blanco. Rendimiento: 86%.

Datos de **125**:

$R_f$  = 0.22 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 71-72 °C.



IR (KBr): 2980, 1580, 1440, 1300, 1150, 1100, 850.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (d, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz, Me), 0.87 (dd, 1 H,  $J$  = 11.1, 4.0 Hz, H-6n), 2.10 (ddd, 1 H,  $J$  = 11.4, 9.1, 4.7 Hz, H-6x), 2.28-2.40 (m, 1 H, H-5), 4.87 (d, 1 H,  $J$  = 5.0 Hz, H-4), 4.90 (d, 1 H,  $J$  = 5.0 Hz, H-1), 6.97 (s, 1 H, H-3), 7.51 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har), 7.60 (t, 1 H,  $J$  = 7.1 Hz, 1 Har), 7.88 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16.6, 33.2, 33.5, 79.3, 83.3, 128.0, 129.5, 134.0, 142.7, 147.0, 150.2.

Microanálisis: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ : C, 62.38; H, 5.64. Encontrado: C, 62.62; H, 5.49.

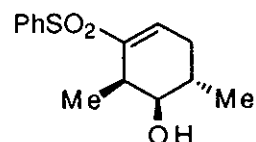
#### 6.4. - Síntesis de (1*R*\*,2*R*\*,6*S*\*)-3-(fenilsulfonil)-2,6-dimetilciclohex-3-en-1-ol, **126**.

A una disolución de 471 mg (1.88 mmol) de **125** en 9.4 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 3.53 ml (5.63 mmol) de MeLi. Después de agitar 1 hora a -78 °C la reacción se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniendo 470 mg de **126** como un sólido blanco. Rendimiento: 94%.

Datos de **126**:

$R_f$  = 0.12 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 112-113 °C.

IR (KBr): 3400-3200, 2980, 2930, 1450, 1310, 1150, 720, 700, 650.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.97 (d, 3 H,  $J= 6.4$  Hz, 1 Me), 1.00 (d, 3 H,  $J= 6.7$  Hz, 1 Me), 1.80-1.98 (m, 3 H, H-5ax, H-6, OH), 2.46-2.65 (m, 2 H, H-2, H-5ec), 3.29 (dd, 1 H,  $J= 10.4, 5.0$  Hz, H-1), 6.90 (dd, 1 H,  $J= 4.0, 2.7$  Hz, H-4), 7.48 (t, 2 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har), 7.57 (t, 1 H,  $J= 7.4$  Hz, 1 Har), 7.80 (d, 2 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.7, 17.7, 28.3, 33.9, 34.4, 74.5, 128.0, 129.3, 133.3, 138.2, 140.2, 143.5.

**Microanálisis:** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ : C, 63.13; H, 6.81. Encontrado: C, 62.78; H, 6.32.

### 6.5. - Síntesis de (4*S*\*,5*R*\*,6*R*\*)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(fenil-sulfonil)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, 127.

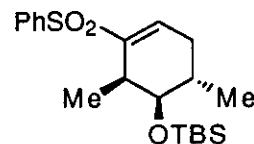
A una disolución de 170 mg (0.64 mmol) de **126** en 6 ml de THF se añadieron 0.18 ml (1.28 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se enfrió la mezcla a  $-78$  °C. A continuación se añadieron 0.29 ml (1.28 mmol) de TBSOTf. Después de agitar durante 1 hora a  $-78$  °C, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniéndose 221 mg de **127** como un aceite transparente. Rendimiento: 91%.

Datos de **127**:

$R_f= 0.26$  (hexano:AcOEt, 5:1).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 2930, 1450, 1310, 1260, 1150, 1100, 890, 840, 700.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -0.17 (s, 3 H, 1 Me-Si), -0.10 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.80 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.89 (d, 3 H,  $J= 6.0$  Hz, 1 Me-C), 1.01 (d, 3 H,  $J= 7.1$  Hz, 1 Me-C), 1.80-1.96 (m, 2 H, H-3ax, H-4), 2.40-2.58 (m, 2 H, H-3ec, H-6), 3.18 (dd, 1 H,  $J= 10.1, 4.7$  Hz, H-5), 6.89



(dd, 1 H,  $J = 4.4, 2.4$  Hz, H-2), 7.49 (t, 2 H,  $J = 7.0$  Hz, 2 Har), 7.57 (t, 1 H,  $J = 7.0$  Hz, 1 Har), 7.83 (d, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.9, -4.6, 14.0, 18.2, 18.4, 25.9, 28.7, 34.0, 35.1, 75.1, 128.0, 129.2, 133.2, 138.0, 140.3, 143.6.

### 6.6. - Síntesis de (3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*R*\*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-6-(fenilsulfonil)-3,5-dimetilciclohex-1-eno, **128**.

A una disolución de 0.08 ml (0.55 mmol) de *i*-Pr<sub>2</sub>NH en 1.25 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 0.35 ml (0.55 mmol) de *n*-BuLi. A los 15 minutos se añadió una disolución de 70 mg (0.18 mmol) de **127** en 1.25 ml de THF gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a -78 °C, la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniéndose 54 mg de **128** como un sólido blanco. Rendimiento: 77%.

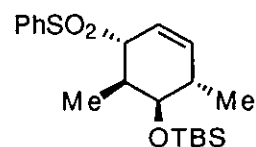
Datos de **128**:

$R_f = 0.26$  (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 118-119 °C.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 2930, 1460, 1450, 1310, 1260, 1150, 1090, 840.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.01 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.07 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.86 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.88 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Me-C), 0.98 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Me-C), 2.02-2.12 (m, 1 H, H-3 ó H-5), 2.32-2.45 (m, 1 H, H-3 ó H-5), 3.56-3.61 (m, 2 H, H-4, H-6), 5.50 (td, 1 H,  $J = 10.0, 3.0$  Hz, H-1 ó H-2), 5.79 (ddd, 1 H,  $J = 10.0, 2.4, 1.8$  Hz, H-1 ó H-2), 7.54 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har), 7.64 (t, 1 H,  $J = 7.4$  Hz, 1 Har), 7.87 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.8, -4.4, 13.5, 17.7, 17.9, 25.7, 32.4, 34.4, 69.2, 72.4, 115.7, 128.8, 128.9, 133.6, 138.0, 139.0.



**Microanálisis:** Calculado para  $C_{20}H_{32}O_3SSi$ : C, 63.11; H, 8.47. Encontrado: C, 63.37; H, 8.05.

**6.7. - Síntesis de (1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,5*S*\*,6*S*\*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(fenilsulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 129, y (1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*R*\*,5*S*\*,6*R*\*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(fenilsulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, 130.**

A una disolución de 291 mg (0.77 mmol) de **128** en 8 ml de  $CH_2Cl_2$  se añadieron 330 mg (1.91 mmol) de *m*-CPBA. La reacción se hidrolizó al cabo de 36 horas con disolución acuosa al 5% de  $NaHCO_3$ . El crudo se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se dejó secar sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 175 mg de **129** (rendimiento: 58%) y 80 mg de **130** (rendimiento: 26%), ambos como sólidos blancos.

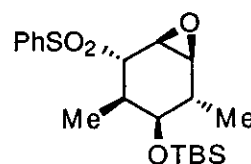
Datos de **129**:

$R_f = 0.20$  (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 137-138 °C.

IR (KBr): 2940, 2870, 1470, 1330, 1310, 1160, 1090, 840, 780.

$^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ): 0.09 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.10 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.04 (d, 3 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Me-C), 1.12 (d, 3 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Me-C), 1.96-2.12 (m, 1 H, H-2), 2.37-2.49 (m, 1 H, H-4), 2.99 (d, 1 H,  $J = 3.5$  Hz, H-1), 3.39 (d, 1 H,  $J = 3.4$  Hz, H-6), 3.62 (s ancho, 1 H, H-5), 3.73 (dd, 1 H,  $J = 9.1, 4.4$  Hz, H-3), 7.62 (t, 2 H,  $J = 7.6$  Hz, 2 Har), 7.71 (t, 1 H,  $J = 7.2$  Hz, 1 Har), 7.96 (d, 2 H,  $J = 6.9$  Hz, 2 Har).

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ): -4.7, -4.3, 14.5, 17.0, 17.9, 25.7, 31.3, 32.2, 50.0, 57.9, 65.5, 72.3, 128.4, 129.5, 134.1, 138.3.



Datos de **130**:

$R_f$  = 0.16 (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 122-123 °C.

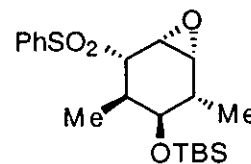
IR (KBr): 2940, 2870, 1470, 1330, 1310, 1160, 1090, 840,

780.

$^1\text{H RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -0.01 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.02 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.84 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.92 (d, 3 H,  $J$  = 7.2 Hz, 1 Me-C), 1.15 (d, 3 H,  $J$  = 6.9 Hz, 1 Me-C), 1.85-1.99 (m, 2 H, H-2, H-4), 3.10 (td, 1 H,  $J$  = 4.0, 0.7 Hz, H-1), 3.26 (dd, 1 H,  $J$  = 3.8, 2.8 Hz, H-6), 3.33 (dd, 1 H,  $J$  = 3.5, 2.2 Hz, H-5), 3.46 (dd, 1 H,  $J$  = 7.5, 2.7 Hz, H-3), 7.56 (t, 2 H,  $J$  = 7.6 Hz, 2 Har), 7.63 (t, 1 H,  $J$  = 7.2 Hz, 1 Har), 7.98 (d, 2 H,  $J$  = 7.0 Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.8, -4.7, 13.8, 16.5, 17.9, 25.7, 29.2, 33.9, 51.0, 55.5, 66.0, 74.9, 128.9, 129.1, 133.7, 138.2.

**Microanálisis**: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SSi}$ : C, 60.57; H, 8.13. Encontrado: C, 60.51; H, 7.65.



**6.8. - Síntesis de DL-(1,2,4,5/3,6)-4-*O*-*tert*-butildimetilsilil-6-*C*-(fenilsulfonil)-3,5-di-*C*-metilciclohexano-1,2,4-triol, **131**, y DL-(1,2,3,6/4,5)-4-*O*-*tert*-butildimetilsilil-6-*C*-(fenilsulfonil)-3,5-di-*C*-metilciclohexano-1,2,4-triol, **132**.**

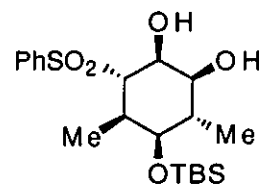
A una disolución de 324 mg (0.85 mmol) de **128** en 8 ml de acetona y 1 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  se añadieron 195 mg (1.71 mmol) de  $\text{NMe}_3\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$  y 0.53 ml (0.043 mmol) de  $\text{OsO}_4$  (disolución al 2.5% en *t*-BuOH). La mezcla se agitó durante dos días. Se hidrolizó con unas gotas de disolución acuosa al 10% de  $\text{NaHSO}_3$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 282 mg de **131** (rendimiento: 80%) como un sólido blanco y 30 mg de **132** (rendimiento: 8%), como un aceite transparente.



## Datos de 131:

$R_f = 0.14$  (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 141-142 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2970, 2940, 1460, 1310, 1260, 1150, 840.



<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.07 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.09 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.98 (d, 3 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Me-C), 1.20 (d, 3 H,  $J = 6.8$  Hz, 1 Me-C), 2.01-2.12 (m, 1 H, H-3), 2.26-2.33 (m, 1 H, H-5), 3.20 (d ancho, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, 1 OH), 3.28 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 6.4$  Hz, H-4), 3.64-3.73 (m, 3 H, H-2, H-6, 1 OH), 4.06 (td, 1 H,  $J = 6.2, 3.4$  Hz, H-1), 7.55 (t, 2 H,  $J = 7.6$  Hz, 2 Har), 7.64 (t, 1 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Har), 7.91 (d, 2 H,  $J = 6.9$  Hz, 2 Har).

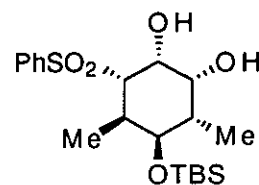
<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.8, -4.7, 14.8, 16.5, 17.8, 25.7, 31.6, 37.8, 66.9, 69.4, 74.0, 76.5, 128.3, 129.1, 133.7, 139.0.

Microanálisis: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SSi: C, 57.94; H, 8.27. Encontrado: C, 57.32; H, 7.94.

## Datos de 132:

$R_f = 0.17$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200, 2970, 2940, 1460, 1310, 1260, 1150, 840.



<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 0.06 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.09 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.04 (d, 6 H,  $J = 6.9$  Hz, 2 Me-C), 1.67 (s ancho, 1 H, 1 OH), 1.90 (q, 1 H,  $J = 7.2$  Hz, H-3), 1.97-2.09 (m, 1 H, H-5), 2.35 (s ancho, 1 H, 1 OH), 3.46 (t, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-6), 3.65-3.78 (m, 1 H, H-1), 3.82 (dd, 1 H,  $J = 7.5, 4.1$  Hz, H-4), 4.24-4.35 (m, 1 H, H-2), 7.57 (t, 2 H,  $J = 7.6$  Hz, 2 Har), 7.66 (t, 1 H,  $J = 7.2$  Hz, 1 Har), 7.90 (d, 2 H,  $J = 7.0$  Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): -4.6, -4.4, 14.0, 15.4, 18.1, 22.5, 25.9, 29.7, 67.1, 67.5, 73.3, 74.3, 128.7, 129.3, 133.8, 138.6.

**6.9. - Síntesis de (1*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,6*S*\*)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(fenilsulfonil)-4,6-dimetilciclohex-2-en-1-ol, 133.**

A una disolución de 43 mg (0.33 mmol) de naftaleno en 1 ml de THF enfriada a 0 °C se añadieron 15 mg de Na. Después de 1 hora, la disolución de naftaleno de sodio se añadió a través de una cánula sobre una disolución de 22 mg (0.056 mmol) de **129** en 0.6 ml de THF enfriada a 0 °C. Después de 1.5 horas, la reacción se hidrolizó con H<sub>2</sub>O. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 14 mg de **133** como un aceite transparente. Rendimiento: 64%.

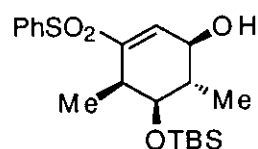
Datos de **133**:

$R_f$  = 0.29 (hexano:AcOEt, 2:1).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2960, 2930, 1470, 1260, 1140, 1110, 1070, 1030, 850.

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -0.12 (s, 3 H, 1 Me-Si), -0.04 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.82 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.03 (d, 6 H,  $J$  = 6.9 Hz, 2 Me-C), 1.74-1.90 (m, 1 H, H-6), 1.96 (d, 1 H,  $J$  = 7.9 Hz, OH), 2.48-2.60 (m, 1 H, H-4), 3.30 (dd, 1 H,  $J$  = 10.2, 4.8 Hz, H-5), 3.87-3.97 (m, 1 H, H-1), 6.48 (d, 1 H,  $J$  = 3.1 Hz, H-2), 7.52 (t, 2 H,  $J$  = 7.5 Hz, 2 Har), 7.61 (t, 1 H,  $J$  = 7.1 Hz, 1 Har), 7.86 (d, 2 H,  $J$  = 8.1 Hz, 2 Har).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.9, -4.6, 14.0, 14.8, 18.1, 25.8, 34.9, 38.5, 72.8, 73.4, 128.1, 129.2, 133.4, 138.0, 139.9, 145.3.



**6.10. - Síntesis de (1*R*\*,4*S*\*,5*S*\*,6*S*\*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,6-dimetilciclohex-2-en-1-ol, **134**, y DL-(1,2,4,5/3)-4-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-3,5-di-*C*-metilciclohexano-1,2,4-triol, **135**.**

A una disolución de 25 mg (0.06 mmol) de **131** en 0.45 ml de THF y 0.45 ml de MeOH enfriada a -20 °C se añadieron 33 mg (0.24 mmol) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y 151 mg de Na-Hg al 6% recientemente preparada y finamente dividida. Se dejó subir la temperatura y a las 4 horas se añadieron 151 mg más de Na-Hg. Después de 12 horas la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 10 mg de **134** (rendimiento: 65%) y 4 mg de **135** (rendimiento: 24%), ambos como aceites transparentes.

Datos de **134**:

$R_f = 0.21$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2960, 2930, 1470, 1260, 1140, 1110, 1070, 1030, 850.

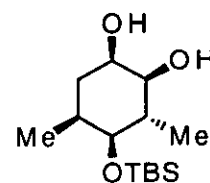
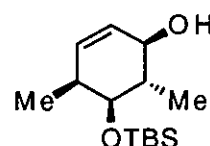
<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.05 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.08 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu-Si), 0.95 (d, 3 H,  $J = 7.0$  Hz, 1 Me-C), 1.01 (d, 3 H,  $J = 7.2$  Hz, 1 Me-C), 2.03 (qd, 1 H,  $J = 6.9, 4.5$  Hz, H-6), 2.22-2.35 (m, 1 H, H-4), 2.54 (d, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, OH), 3.64-3.74 (m, 2 H, H-1, H-5), 5.49 (dd, 1 H,  $J = 10.1, 3.0$  Hz, H-2 ó H-3), 5.71 (ddd, 1 H,  $J = 10.1, 3.5, 2.1$  Hz, H-2 ó H-3).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.6, -4.5, 15.0, 15.9, 18.1, 25.9, 32.9, 40.0, 71.1, 74.1, 127.6, 131.4.

Datos de **135**:

$R_f = 0.22$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 2960, 2930, 1470, 1260, 1140, 1110, 1070, 1030, 850.



**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.06 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.11 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.90 (m, 9 H, *t*-Bu), 0.91 (d, 3 H, *J* = 7.6 Hz, 1 Me-C), 0.92 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz, 1 Me-C), 1.50-1.64 (m, 2 H, 2 H-6), 1.71-1.87 (m, 1 H, H-5), 2.35 (qt, 1 H, *J* = 7.6, 2.4 Hz, H-3), 2.52 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, 1 OH), 3.55 (s ancho, 1 H, H-4), 3.59-3.75 (m, 2 H, H-1, H-2), 3.91 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, 1 OH).

**<sup>13</sup>C RMN** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -5.0, -4.5, 14.7, 18.0, 18.5, 25.8, 30.5, 32.4, 41.1, 67.7, 74.7, 76.9.

### 6.11. - Síntesis de (3*R*\*,4*S*\*,5*S*\*,6*S*\*)-3-(benzoiloxi)-5-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, **136**.

A una disolución de 10 mg (0.039 mmol) de **134** en 0.4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> enfriada a 0 °C se añadieron 0.01 ml (0.078 mmol) de piridina y 0.01 ml (0.078 mmol) de BzCl. Después de 2 horas la reacción se hidrolizó con HCl 0.5 N. El crudo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniendo 10 mg de **136** como un aceite transparente. Rendimiento: 71%.

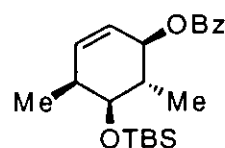
Datos de **136**:

*R<sub>f</sub>* = 0.50 (hexano:AcOEt, 10:1).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2930, 2860, 1710, 1460, 1280, 1100,

1070, 1030, 970, 840.

**<sup>1</sup>H RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.06 (s, 6 H, 2 Me-Si), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.01 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, 1 Me-C), 1.05 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz, 1 Me-C), 2.01-2.18 (m, 1 H, H-4), 2.30-2.43 (m, 1 H, H-6), 3.66 (dd, 1 H, *J* = 11.0, 5.5 Hz, H-5), 5.26 (dq, 1 H, *J* = 9.2, 1.8 Hz, H-3), 5.57 (d, 1 H, *J* = 10.1 Hz, H-2), 5.79 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, 5.2, 1.8 Hz, H-1), 7.42 (t, 2 H, *J* = 7.6 Hz, 2 Har), 7.54 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 1 Har), 8.04 (d, 2 H, *J* = 7.0 Hz, 2 Har).



$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.8, -4.3, 14.3, 14.9, 18.2, 25.9, 35.9, 36.1, 72.7, 76.6, 125.2, 128.3, 129.6, 130.4, 132.9, 134.6, 166.5.

**6.12. - Síntesis de (2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*S*\*)-5-(benzoiloxi)-3-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, 137.**

A una disolución de 10 mg (0.028 mmol) de **136** en 1.6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 0.4 ml de MeOH se añadieron 13 mg (0.15 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$ , y tras enfriar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se burbujeó  $\text{O}_3$  durante 30 minutos. A continuación se diluyó con benceno, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en 0.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadieron 0.01 ml (0.11 mmol) de piridina y 0.01 ml (0.14 mmol) de  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Después de 24 horas se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniendo 7 mg de **137** como un aceite transparente. Rendimiento: 60%.

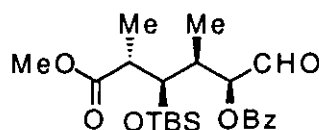
Datos de **137**:

$R_f = 0.27$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2960, 2930, 2860, 1720, 1460, 1270, 1100, 840.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.06 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.10 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.11 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Me-C), 1.19 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Me-C), 2.43-2.56 (m, 1 H, H-4), 2.72-2.83 (m, 1 H, H-2), 3.55 (s, 3 H, Me-O), 4.07 (t, 1 H,  $J = 5.1$  Hz, H-3), 5.31 (d, 1 H,  $J = 4.2$  Hz, H-5), 7.47 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har), 7.60 (t, 1 H,  $J = 7.5$  Hz, 1 Har), 8.06 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har), 9.59 (s, 1 H, H-6).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.4, -4.3, 11.4, 13.1, 18.2, 25.9, 37.7, 44.8, 51.6, 74.2, 79.1, 128.5, 129.5, 129.8, 133.4, 165.9, 174.1, 197.7.



**6.13. - Síntesis de (3*S*\*,4*S*\*,5*S*\*,6*S*\*)-3-(benzoiloxi)-5-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, 138.**

A una disolución de 13 mg (0.05 mmol) de **134** en 0.5 ml de PhMe se añadieron 12 mg (0.10 mmol) de PPh<sub>3</sub>, 27 mg (0.10 mmol) de BzOH y 0.016 ml (0.10 mmol) de DEAD. Después de 12 horas el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniendo 15 mg de **138** como un aceite transparente. Rendimiento: 82%.

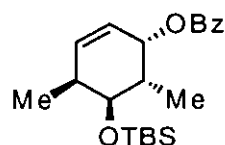
Datos de **138**:

$R_f$  = 0.50 (hexano:AcOEt, 10:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2930, 2860, 1710, 1460, 1280, 1100, 1070, 1030, 970, 840.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.08 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.12 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.92 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.98 (d, 3 H,  $J$  = 7.0 Hz, 1 Me-C), 1.00 (d, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz, 1 Me-C), 2.22-2.36 (m, 1 H, H-4), 2.37-2.48 (m, 1 H, H-6), 3.96 (dd, 1 H,  $J$  = 8.8, 4.8 Hz, H-5), 5.55-5.61 (m, 1 H, H-3), 5.67-5.79 (m, 2 H, H-1, H-2), 7.42 (t, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har), 7.54 (t, 1 H,  $J$  = 7.3 Hz, 1 Har), 8.02 (d, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.7, -4.6, 12.6, 14.3, 18.2, 25.9, 34.7, 35.4, 72.3, 72.5, 123.5, 128.3, 128.3, 129.5, 132.8, 136.0, 166.1.



**6.14. - Síntesis de (2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*,5*R*\*)-5-(benzoiloxi)-3-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, 139.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 6.12, a partir de 21 mg (0.058 mmol) de **138** se obtuvieron 15 mg de **139** como un aceite transparente. Rendimiento: 61%.

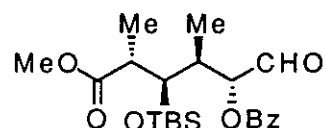
Datos de **139**:

$R_f = 0.26$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2960, 2930, 2860, 1720, 1460, 1270, 1100, 840.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz CDCl<sub>3</sub>): -0.08 (s, 3 H, 1 Me-Si), -0.08 (s, 3 H, 1 Me-Si), 0.85 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.06 (d, 3 H,  $J = 7.0$  Hz, 1 Me-C), 1.16 (d, 3 H,  $J = 7.1$  Hz, 1 Me-C), 2.19-2.33 (m, 1 H, H-4), 2.69-2.81 (m, 1 H, H-2), 3.68 (s, 3 H, Me-O), 4.38 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, H-3), 4.94 (d, 1 H,  $J = 9.9$  Hz, H-5), 7.47 (t, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har), 7.61 (t, 1 H,  $J = 7.3$  Hz, 1 Har), 8.07 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, 2 Har), 9.67 (s, 1 H, H-6).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -4.8, -4.5, 9.0, 14.2, 18.4, 26.0, 36.2, 45.0, 51.8, 72.1, 79.3, 128.5, 128.6, 129.8, 133.7, 166.0, 175.5, 198.0.



### 6.15. - Síntesis de (1*S*\*,2*R*\*,3*R*\*,4*S*\*,6*S*\*)-1-(fenilsulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **142**.

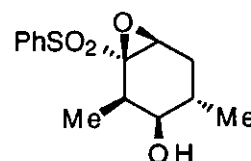
A una disolución de 0.10 ml (0.77 mmol) de *t*-BuOOH (disolución al 80% en (*t*-BuO)<sub>2</sub>) en 1.5 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 0.48 ml (0.77 mmol) de *n*-BuLi. A los 15 minutos se añadieron 1.03 mg (0.39 mmol) de **126** disueltos en 1.5 ml de THF. Se dejó subir la temperatura, y a las 12 horas la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se dejó secar sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 100 mg de **142** como un aceite transparente. Rendimiento: 92%.

Datos de **142**:

$R_f = 0.16$  (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300, 3000, 2950, 1460, 1330, 1160, 1060, 700.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.55 (d, 3 H,  $J = 7.0$  Hz, 1 Me), 0.88 (d, 3 H,  $J = 5.9$  Hz, 1 Me), 1.49-1.63 (m, 2 H, H-4, H-5ec), 1.83-1.90 (m, 1 H, OH), 2.21 (q, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, H-



5ax), 2.96 (quint, 1 H,  $J= 6.8$  Hz, H-2), 3.31-3.39 (m, 1 H, H-3), 3.76 (s, 1 H, H-6), 7.55 (t, 2 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har), 7.67 (t, 1 H,  $J= 7.3$  Hz, 1 Har), 7.88 (d, 2 H,  $J= 7.7$  Hz, 2 Har).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.7, 16.9, 25.7, 31.4, 32.0, 56.8, 73.6, 75.1, 129.2, 129.3, 134.4, 136.1.

#### 6.16. - Síntesis de (4*S*\*,5*R*\*,6*R*\*)-5-hidroxi-4,6-dimetilciclohex-2-en-1-ona, **144**.

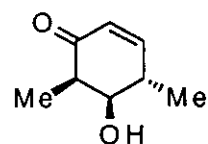
A una suspensión de 379 mg (1.47 mmol) de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  en 5 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  se añadió una disolución de 276 mg (0.98 mmol) de **142** en 8 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla se agitó durante 4 horas, y a continuación se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 161 mg de una mezcla inseparable de las  $\alpha$ -bromocetonas **143** en proporción 67:33 determinada por integración de las señales de sus protones H-2 (a 4.75 ppm y 4.62 ppm, respectivamente) en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN. La mezcla de **143** se disolvió en 3.6 ml de DMF y se añadieron 364 mg (3.64 mmol) de  $\text{CaCO}_3$ . La reacción se calentó a 150 °C durante 2.5 horas, y a continuación se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1) obteniéndose 37 mg de **144** (rendimiento: 27%) como un aceite transparente, junto a 50 mg de 2,4-dimetilfenol **145** (rendimiento: 42%).

Datos de **144**:

$R_f = 0.22$  (hexano:AcOEt, 1:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 3000, 2960, 2900, 1740, 1690, 1460, 1160.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 (d, 3 H,  $J= 7.1$  Hz, 1 Me), 1.23 (d, 3 H,  $J= 7.3$  Hz, 1 Me), 2.16 (s ancho, 1 H, OH), 2.55-2.68 (m, 1 H, H-4), 2.69 (qd, 1 H,  $J= 7.1, 3.6$  Hz, H-





6), 3.85-3.95 (m, 1 H, H-5), 5.93 (dd, 1 H,  $J= 10.1, 1.8$  Hz, H-2), 6.68 (ddd, 1 H,  $J= 10.1, 3.7, 0.7$  Hz, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.4, 16.7, 36.7, 45.1, 75.8, 127.5, 151.4, 201.5.

**6.17. - Síntesis de (4*S*\*,5*R*\*,6*R*\*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,6-dimetilciclohex-2-en-1-ona, 141.**

Según el procedimiento descrito en el apartado 6.5, a partir de 33 mg (0.23 mmol) de **144** se obtuvieron 48 mg de **141** como un aceite transparente. Rendimiento: 80%.

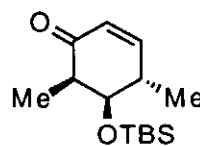
Datos de **141**:

$R_f= 0.30$  (hexano:AcOEt, 5:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3000, 2960, 2900, 1740, 1690, 1460, 1160.

$^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.03 (s, 6 H, 2 Me-Si), 0.85 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.11 (d, 3 H,  $J= 7.1$  Hz, 1 Me-C), 1.16 (d, 3 H,  $J= 7.3$  Hz, 1 Me-C), 2.44-2.65 (m, 2 H, H-4, H-6), 3.77 (dd, 1 H,  $J= 6.5, 3.9$  Hz, H-5), 5.89 (dd, 1 H,  $J= 10.1, 2.1$  Hz, H-2), 6.63 (dd, 1 H,  $J= 10.1, 3.2$  Hz, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -4.9, -4.5, 10.5, 17.0, 18.0, 25.7, 36.6, 46.5, 76.2, 127.5, 151.8, 202.3.



**6.18. - Síntesis de (±)-2-(fenilsulfonil)-5-*endo*-(hidroximetil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 150.**

A una disolución de 92 mg (0.39 mmol) de **119**<sup>26d</sup> en 2 ml de THF enfriada a  $-78$  °C se añadieron 0.37 ml (0.58 mmol) de *n*-BuLi. Después de 1 hora, la reacción se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en 3.9 ml de MeOH y tras enfriar a  $0$  °C se añadieron 386 mg

(0.78 mmol) de MMPP. Después de 12 horas, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó el disolvente a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:2), obteniendo 85 mg de **150** como un aceite transparente. Rendimiento: 82%.

Datos de **150**:

$R_f = 0.22$  (hexano:AcOEt, 1:2).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600-3300, 2970, 2900, 1600, 1460, 1260, 1160, 1100, 1050, 930.



**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (dd, 1 H,  $J = 11.7, 4.4$  Hz, H-6n), 1.63 (s ancho, 1 H, OH), 2.10 (ddd, 1 H,  $J = 11.7, 9.2, 4.7$  Hz, H-6x), 2.60-2.75 (m, 1 H, H-5), 3.18 (t, 1 H,  $J = 10.6$  Hz, 1 H-1'), 3.69 (dd, 1 H,  $J = 10.6, 6.0$  Hz, 1 H-1'), 5.00 (d, 1 H,  $J = 4.7$  Hz, H-1), 5.19 (dd, 1 H,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, H-4), 7.10 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz, H-3), 7.58 (t, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, 2 Har), 7.67 (t, 1 H,  $J = 7.2$  Hz, 1 Har), 7.94 (d, 2 H,  $J = 7.2$  Hz, 2 Har).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.5, 41.7, 63.7, 78.5, 81.6, 127.7, 129.4, 134.0, 139.1, 142.8, 149.7.

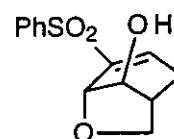
### 6.19. - Síntesis de (1S\*,5S\*,8S\*)-2-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[3.2.1]-oct-2-en-8-ol, **151**.

A una disolución de 0.039 ml (0.28 mmol) de  $i\text{-Pr}_2\text{NH}$  en 0.6 ml de THF enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  se añadieron 0.18 ml (1.28 mmol) de  $n\text{-BuLi}$ . A los 15 min se añadió una disolución de 50 mg (0.19 mmol) de **150** en 0.6 ml de THF gota a gota. Después de 30 minutos, la reacción se hidrolizó con  $\text{H}_2\text{O}$ . El crudo se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se dejó secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:2), obteniéndose 32 mg de **151** como un sólido blanco. Rendimiento: 64%.

Datos de **151**:

$R_f = 0.16$  (hexano:AcOEt, 1:2). Pf: 168-169 °C.

IR (KBr): 3500-3300, 2900, 1640, 1460, 1300, 1160, 1100, 1020.



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.28 (ddd, 1 H,  $J = 19.8, 4.0, 2.2$  Hz, H-4ax), 2.42-2.50 (m, 1 H, H-5), 2.84 (dq, 1 H,  $J = 19.6, 3.4$  Hz, H-4ec), 3.64 (d, 1 H,  $J = 8.9$  Hz, H-6ax), 4.06 (ddd, 1 H,  $J = 8.6, 5.5, 2.7$  Hz, H-6ec), 4.42 (dd, 1 H,  $J = 4.7, 1.3$  Hz, H-1), 4.45 (t, 1 H,  $J = 5.0$  Hz, H-8), 7.20-7.25 (m, 1 H, H-3), 7.54 (t, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, 2 Har), 7.62 (t, 1 H,  $J = 7.2$  Hz, 1 Har), 7.90 (d, 2 H,  $J = 7.2$  Hz, 2 Har).

<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.9, 35.3, 69.5, 70.4, 73.2, 127.9, 129.2, 133.4, 139.6, 140.0, 141.4.

Microanálisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S: C, 58.63; H, 5.30. Encontrado: C, 58.41; H, 5.05.



**APENDICE**

**ESTUDIO DE ACTIVIDADES  
FARMACOLOGICAS**

Dentro del estudio sistemático que se lleva a cabo en nuestro grupo de trabajo en colaboración con la empresa PharmaMar S.A. para evaluar la potencial actividad farmacológica de los productos sintetizados en las diferentes líneas de investigación, se han realizado distintas pruebas *in vitro* de los productos con características más adecuadas para tales fines, fundamentalmente por su fácil obtención con alto grado de pureza.

Las líneas celulares ensayadas fueron:

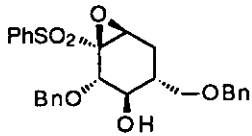
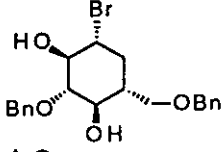
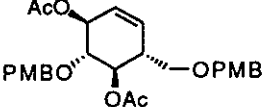
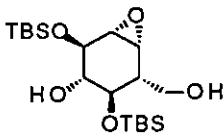
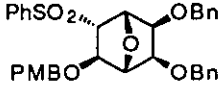
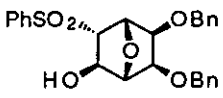
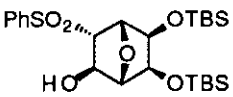
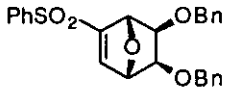
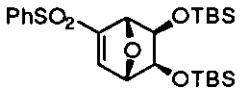
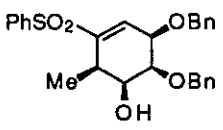
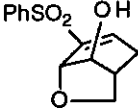
**P-388:** Línea derivada de un neoplasma linfoide inducido por metilcolantreno en un ratón de raza DBA/2. Esta línea celular ha sido muy empleada en programas de screening rutinario de citotoxicidad para compuestos procedentes de síntesis y para productos naturales, constituyendo también una de las líneas celulares más empleadas por el National Cancer Institute.

**A-549:** Línea derivada de un cultivo de tejido carcinomatoso de pulmón en un varón caucasiano de 58 años.

**HT-29:** Línea aislada directamente de un tumor primario mediante explantación de tejido de adenocarcinoma de colon humano en grado II. Estas células expresan multirresistencia como una propiedad intrínseca.

Las muestras en extracto seco fueron disueltas en una mezcla 1:1 de metanol y acetona a una concentración de 1mg/ml y a continuación se dejó evaporar el disolvente. Los resultados obtenidos, en la evaluación de la capacidad de los compuestos sintetizados en esta Memoria para inhibir el crecimiento de las células descritas anteriormente, se recogen en la siguiente Tabla, donde la actividad citostática se expresa como IC<sub>50</sub>, es decir, como la concentración de producto necesaria para reducir en un 50% el crecimiento celular. Se reflejan únicamente, de todos los compuestos ensayados, los que presentaron alguna capacidad antitumoral (IC<sub>50</sub> < 10 µg/ml).

Tabla. Determinación de IC<sub>50</sub> (μg/ml).

compuesto	estructura	P-388	A-549	HT-29
23a		10	10	>10
32		10	>10	>10
51b		5	5	5
60		2.5	2.5	2.5
69a		5	5	5
70a		2.5	5	5
70b		1.2	1.2	1.2
71a		2	2	2
71b		0.12	0.25	0.25
73		1	2.5	2.5
151		1	2.5	2.5

Como queda patente, a excepción de los compuestos **32**, **51b** y **60**, la característica principal de los productos que mostraron alguna actividad antitumoral es la presencia en su estructura de un grupo fenilsulfonilo, tanto en sistemas bicíclicos como ciclohexénicos, y casi siempre con un doble enlace conjugado. Estas observaciones se encuentran en la misma línea de otros resultados anteriores de nuestro grupo de investigación.<sup>93,172</sup> Cabe destacar la sulfona bicíclica **151**, uno de los compuestos estudiados más activos, puesto que no habíamos obtenido anteriormente ningún producto con este tipo de estructura.

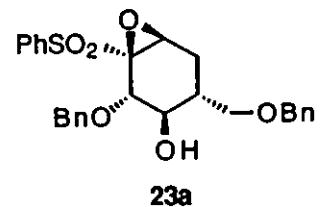
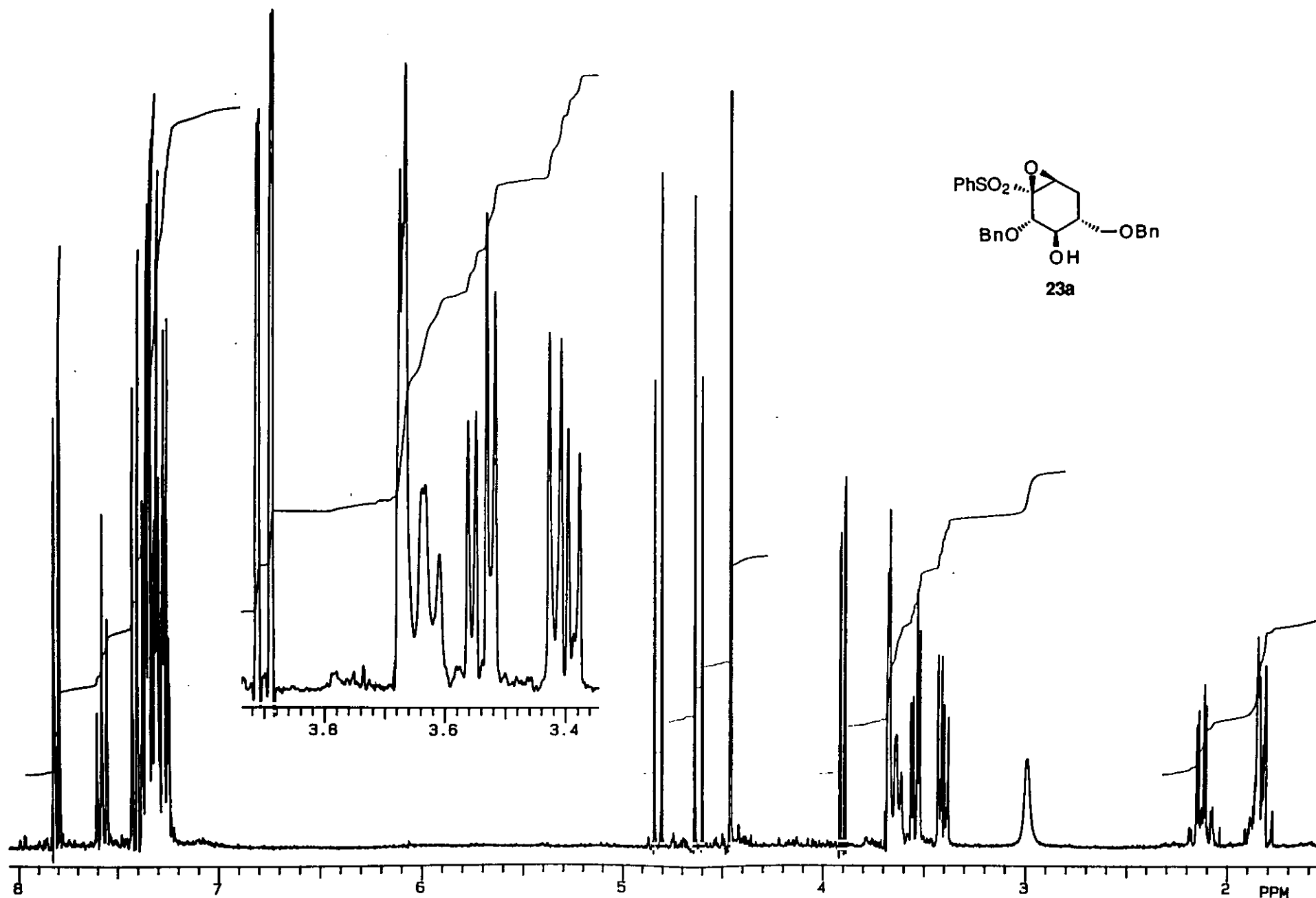
---

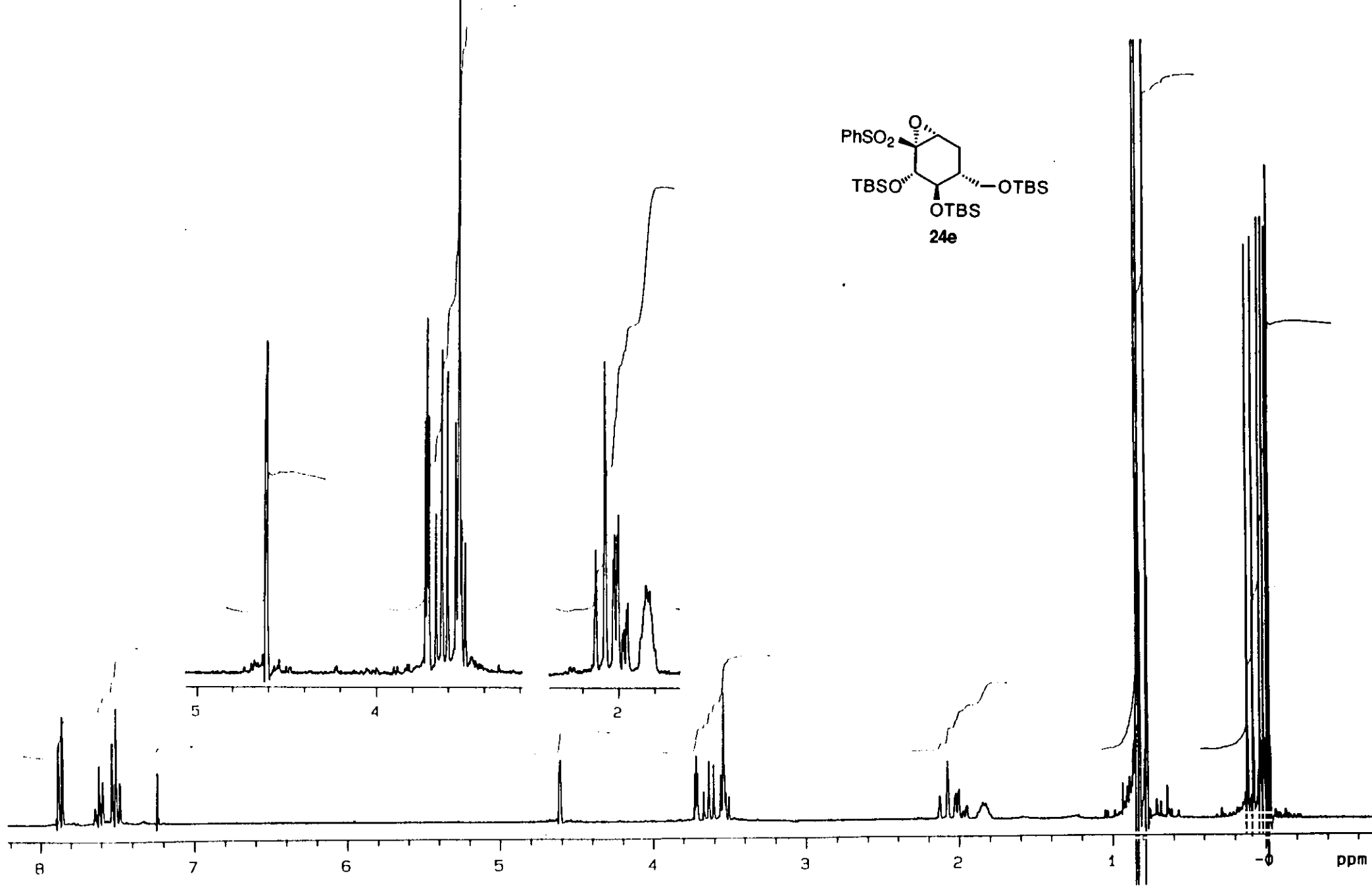
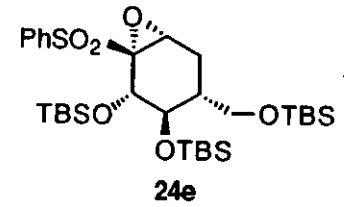
<sup>172</sup> O. Arjona, M. D. García Grávalos, J. Plumet. II Congreso Conjunto Italiano-Español de Química Terapéutica, Ferrara (Italia), 1995.

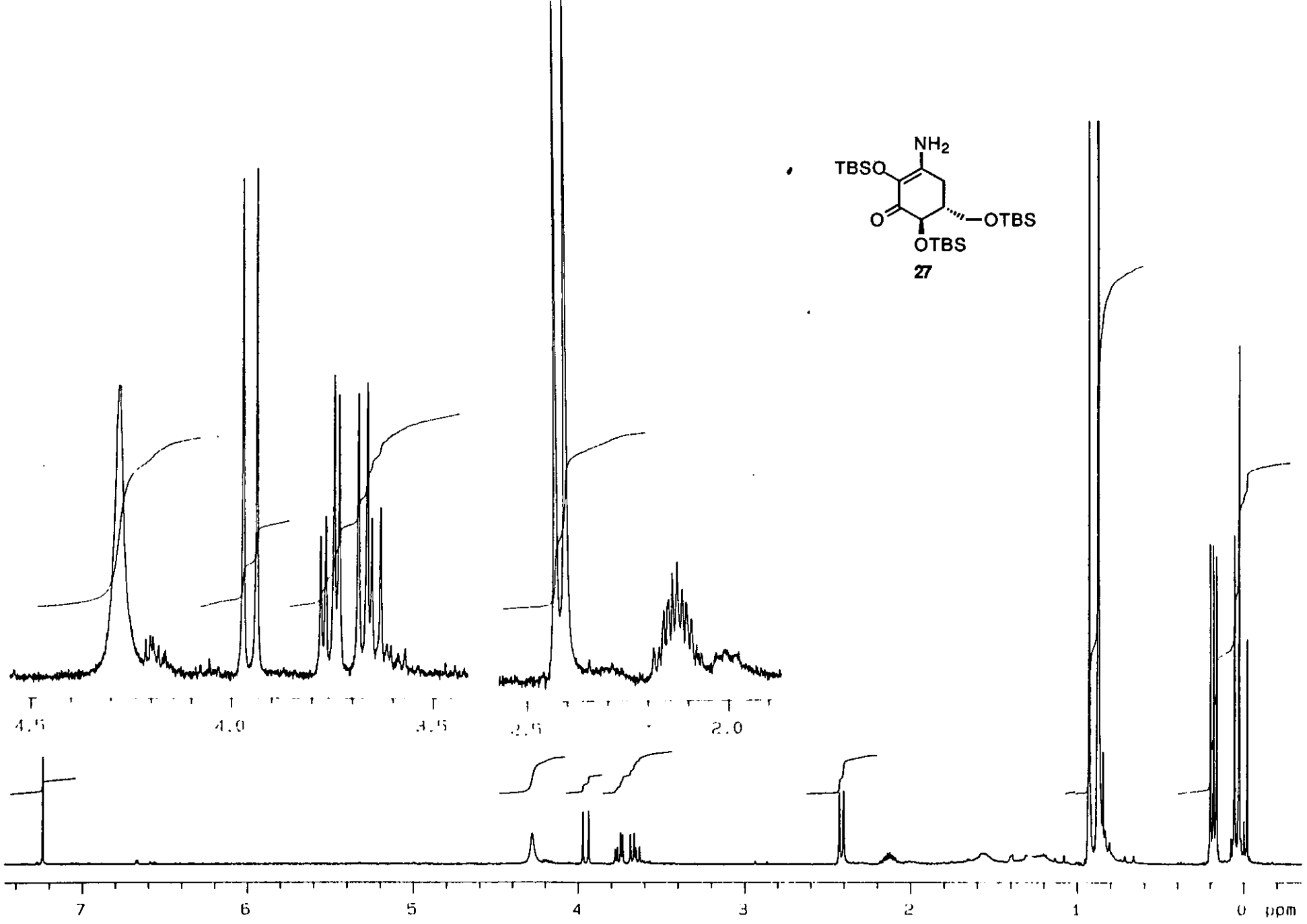
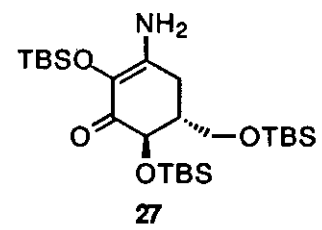


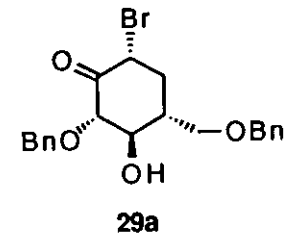
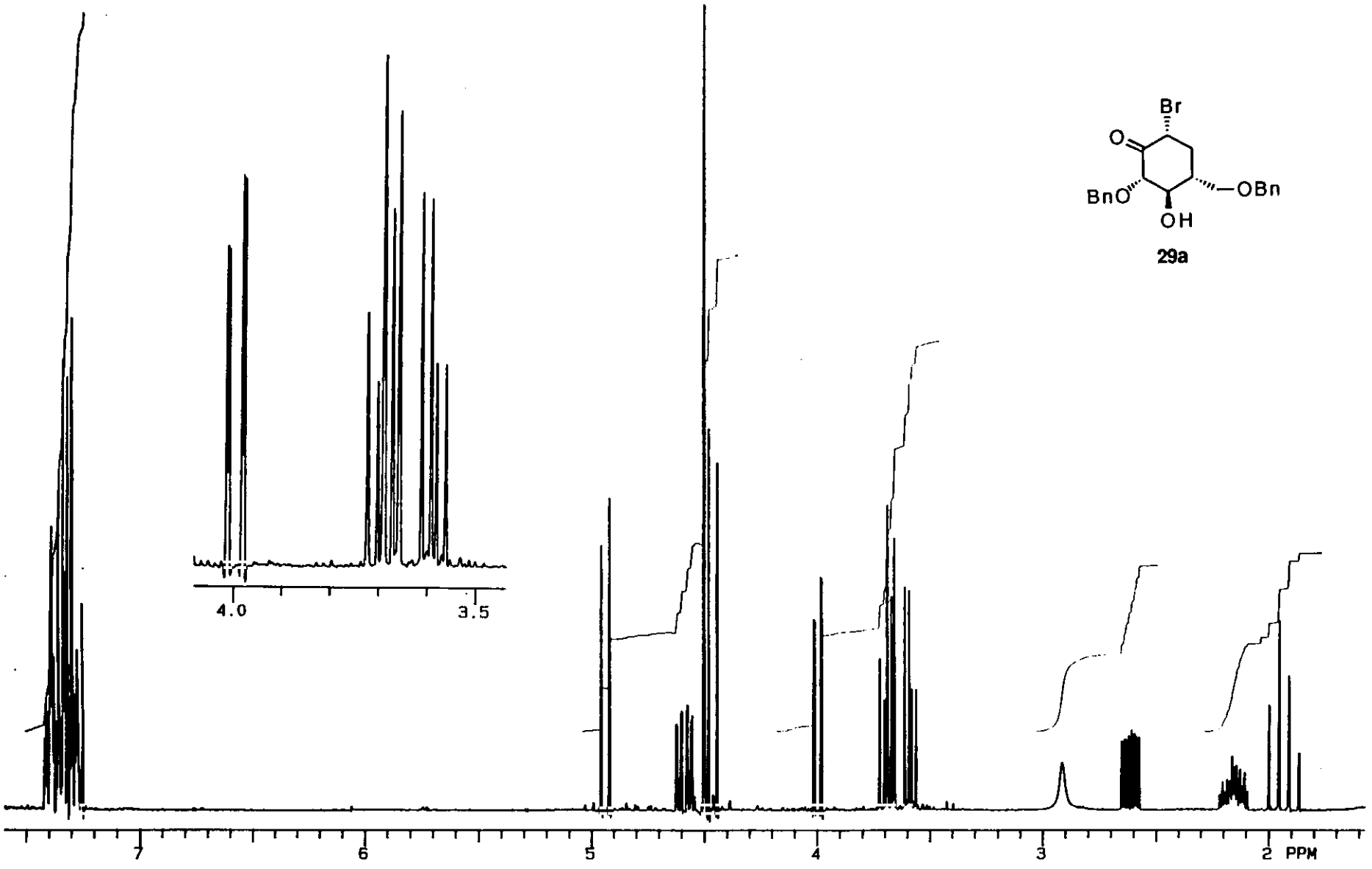
**COLECCION DE ESPECTROS**

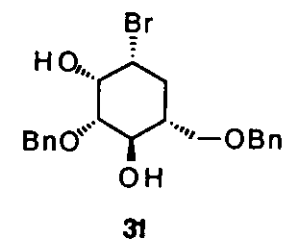
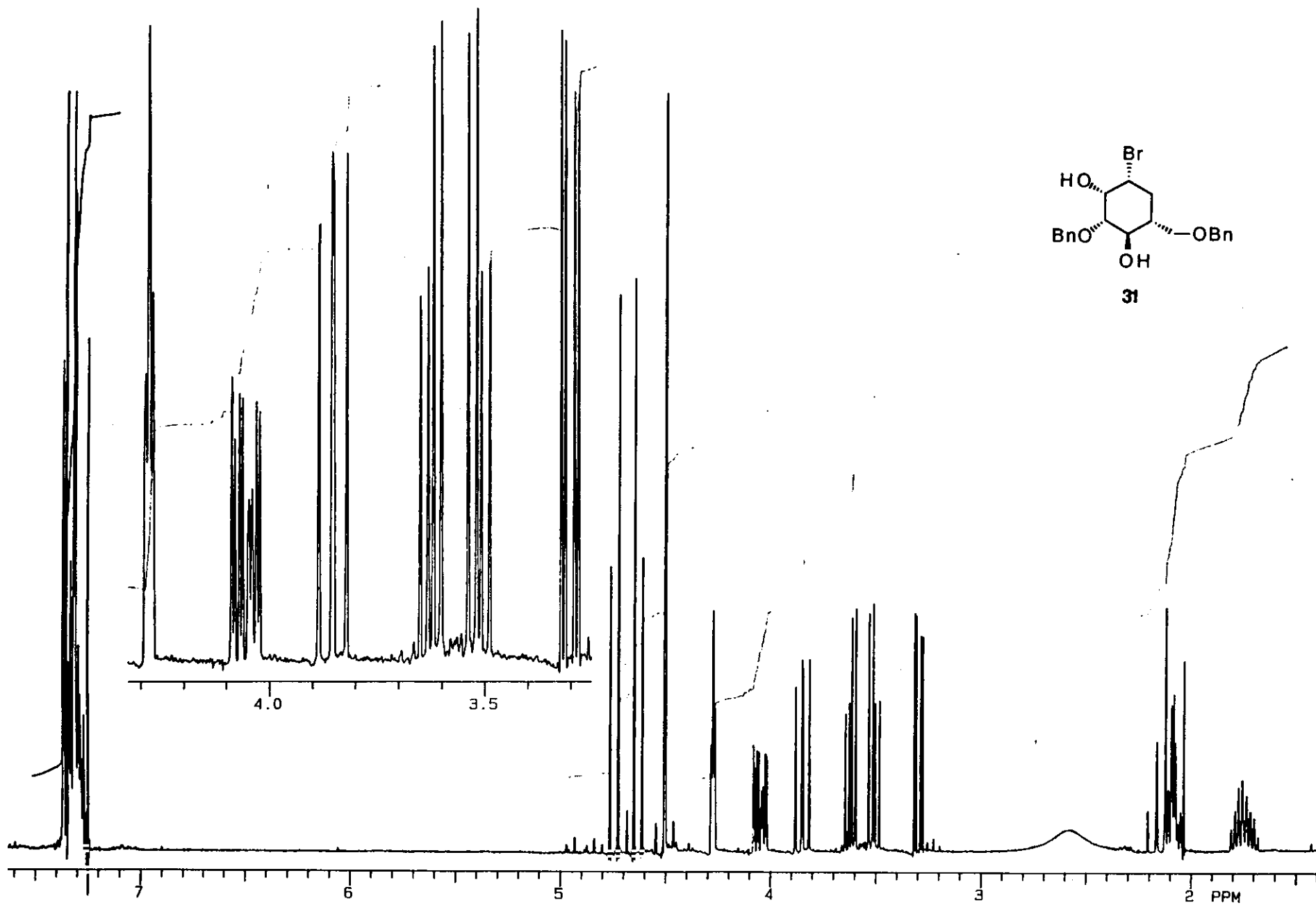


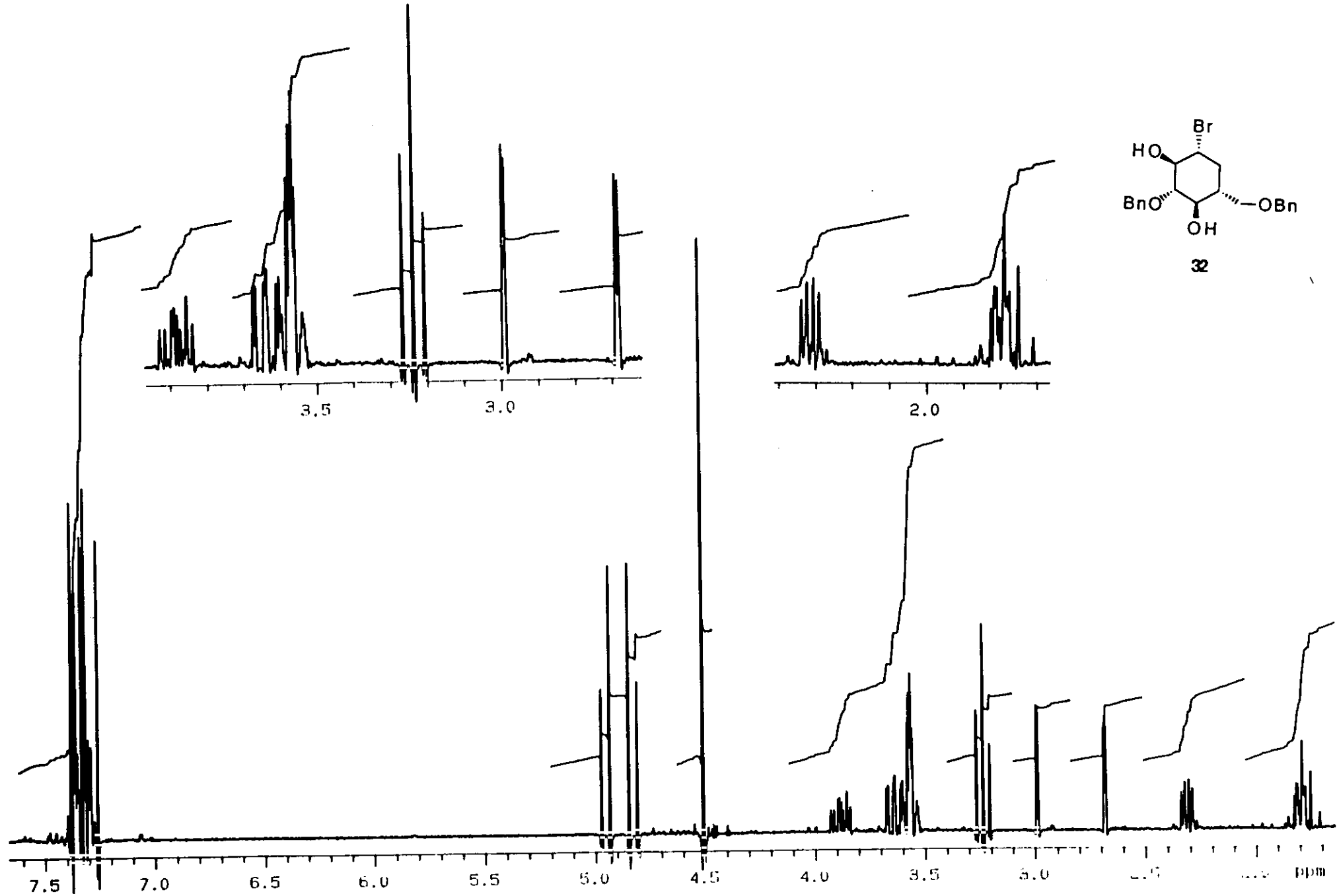




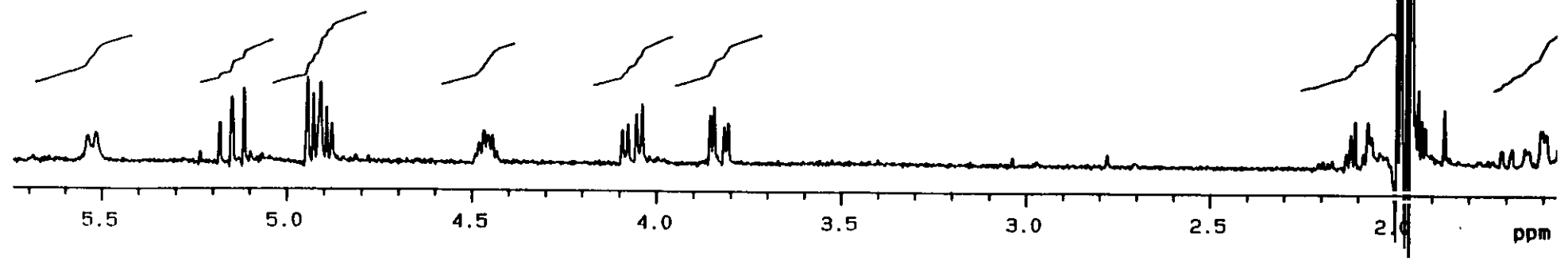
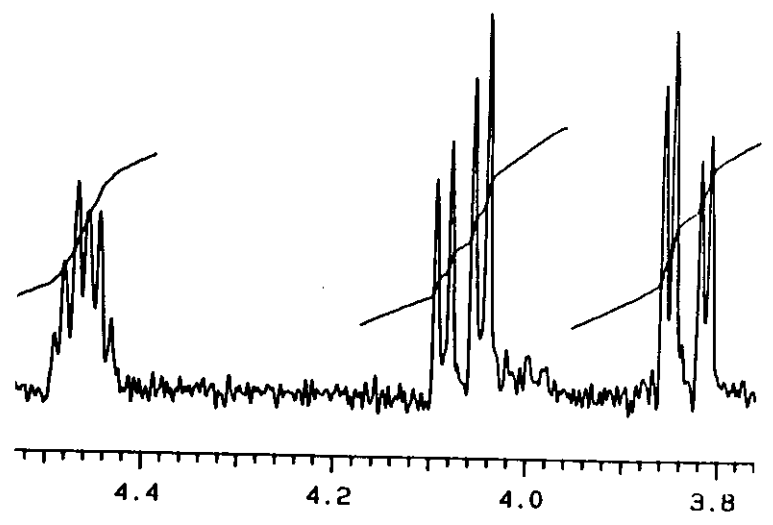
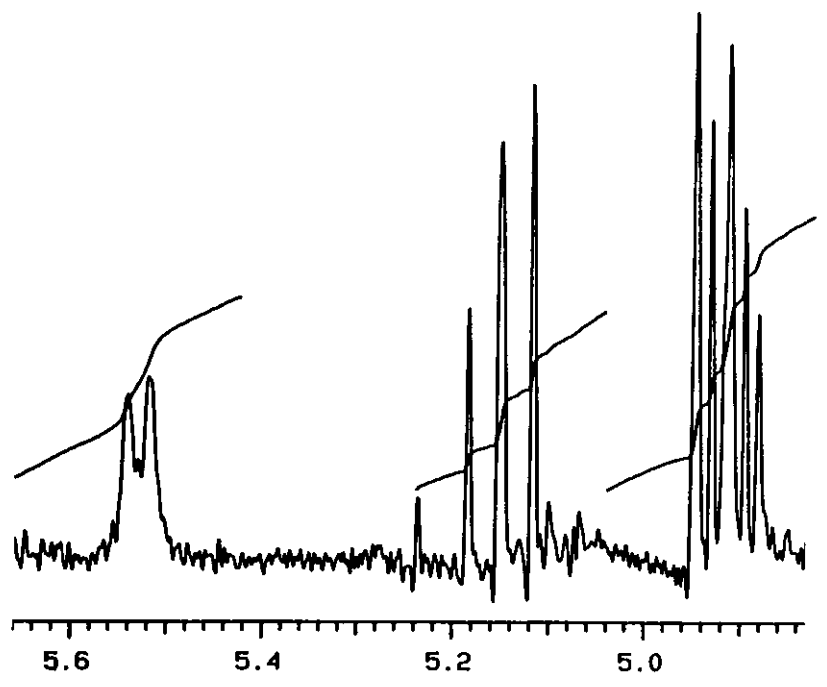
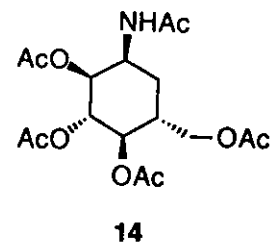


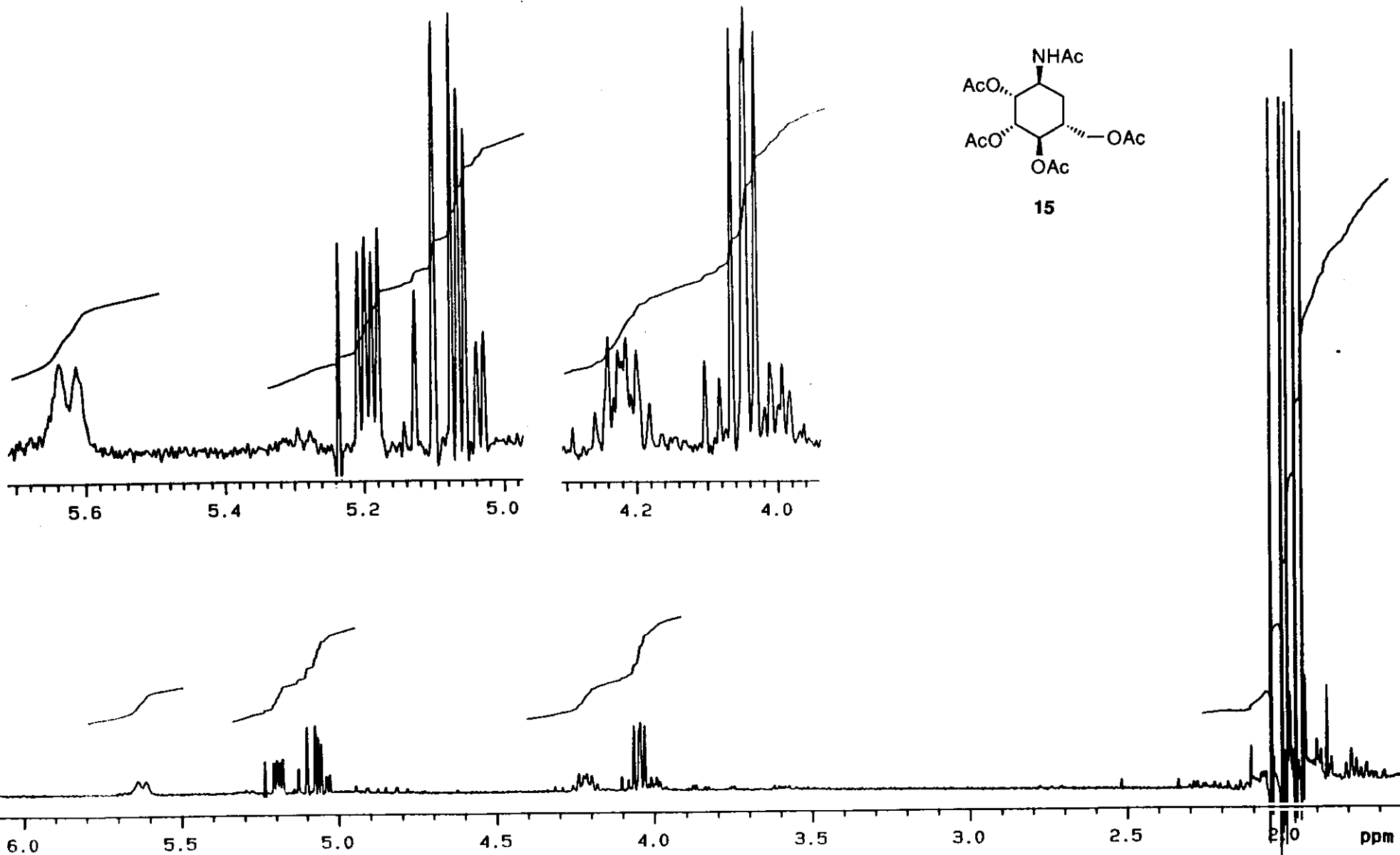


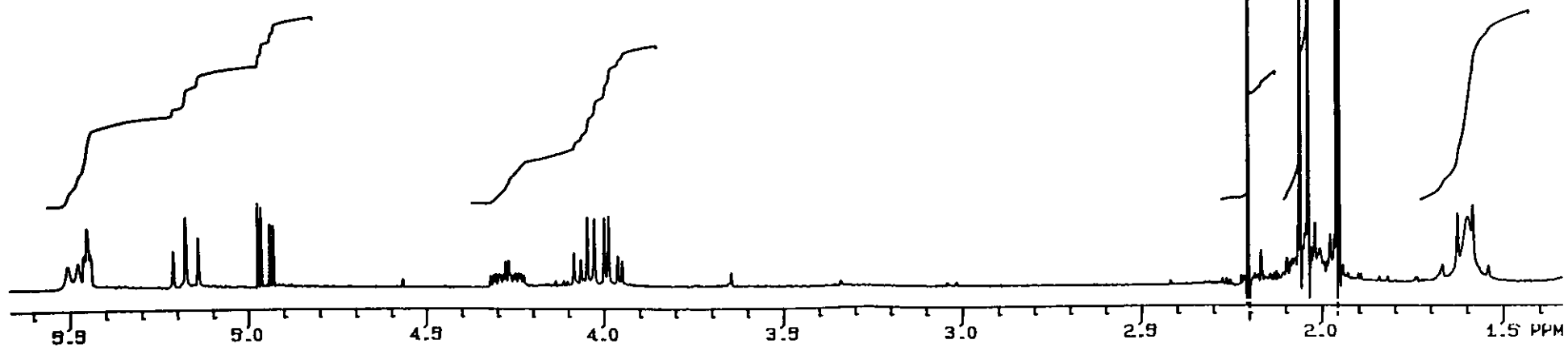
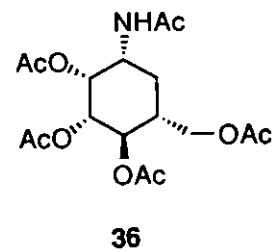
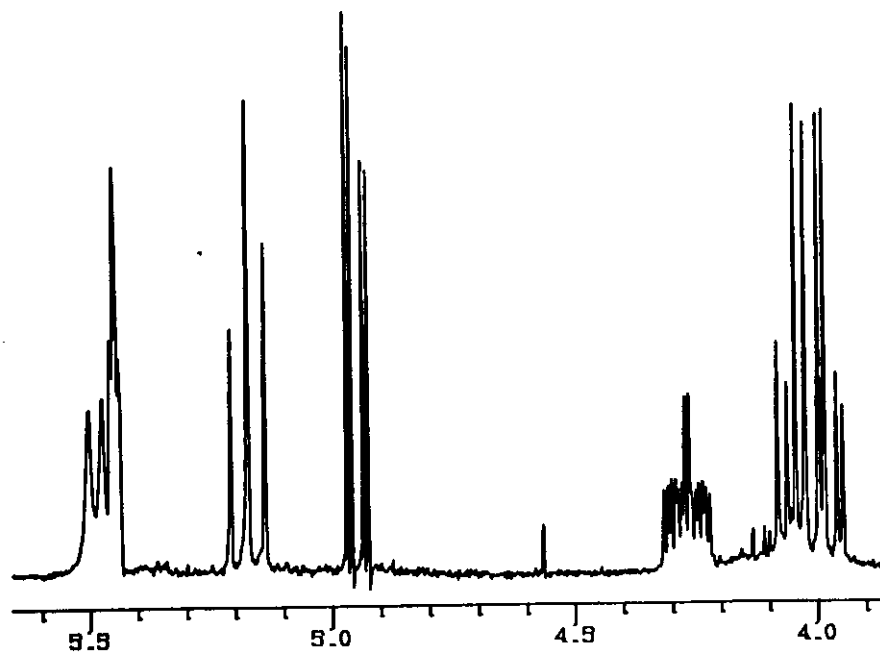


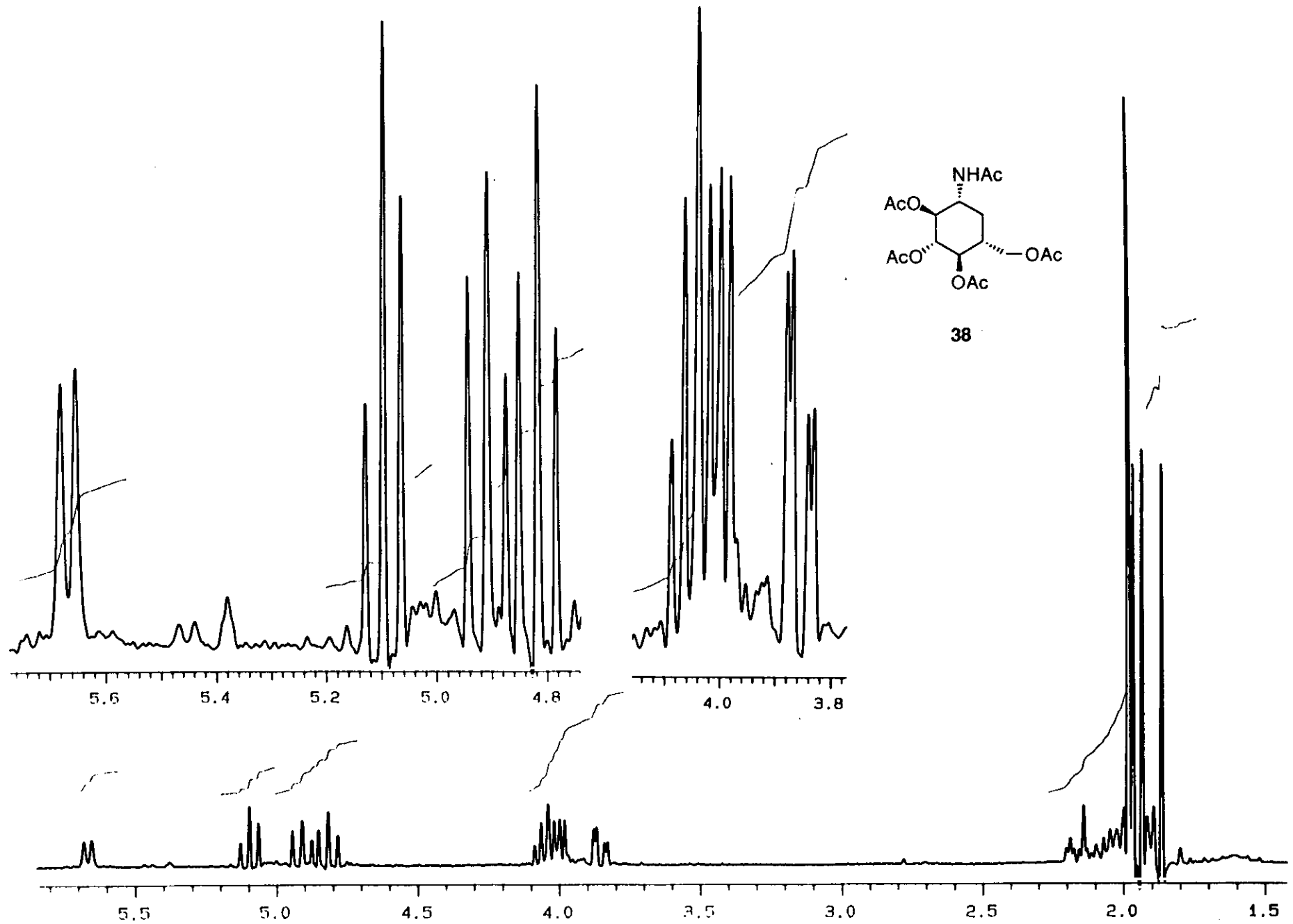


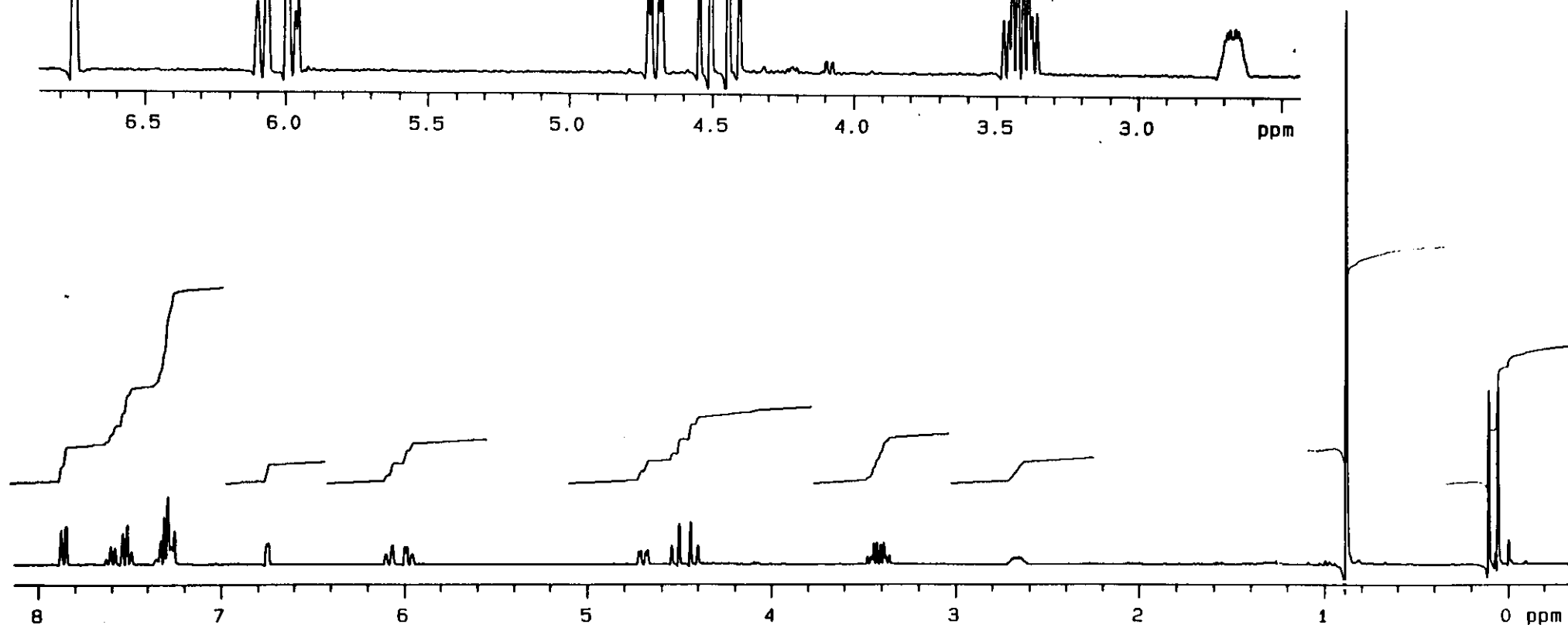
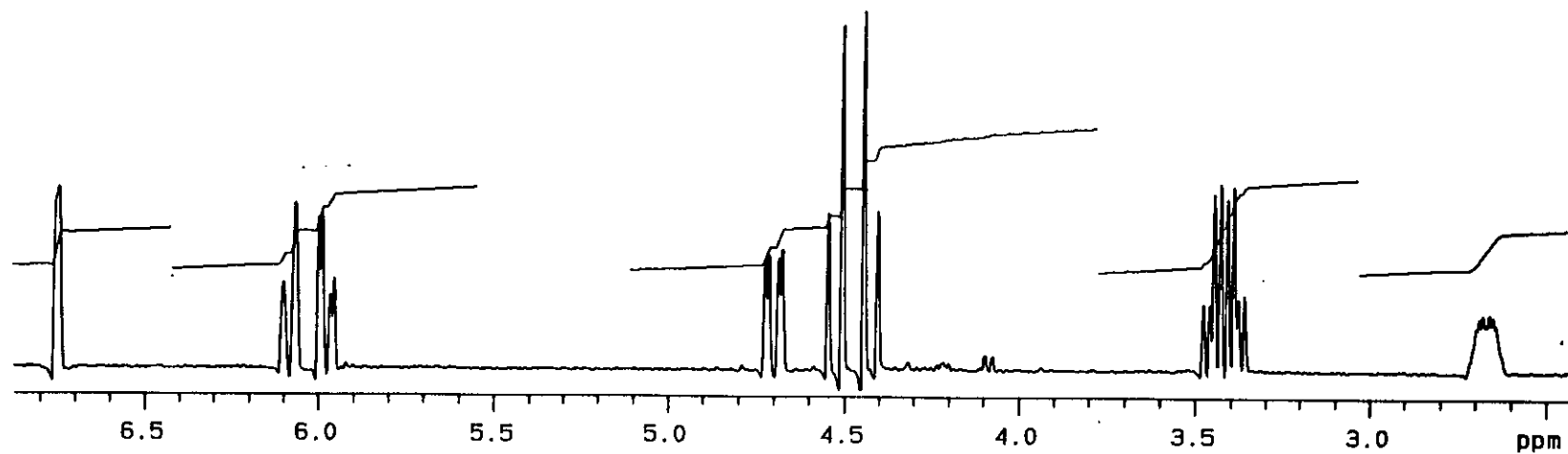
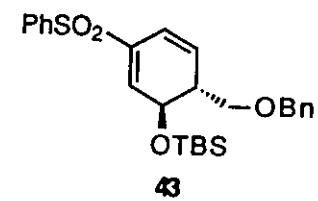


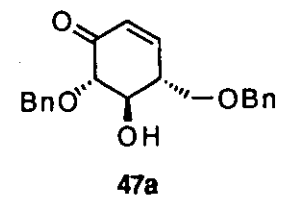
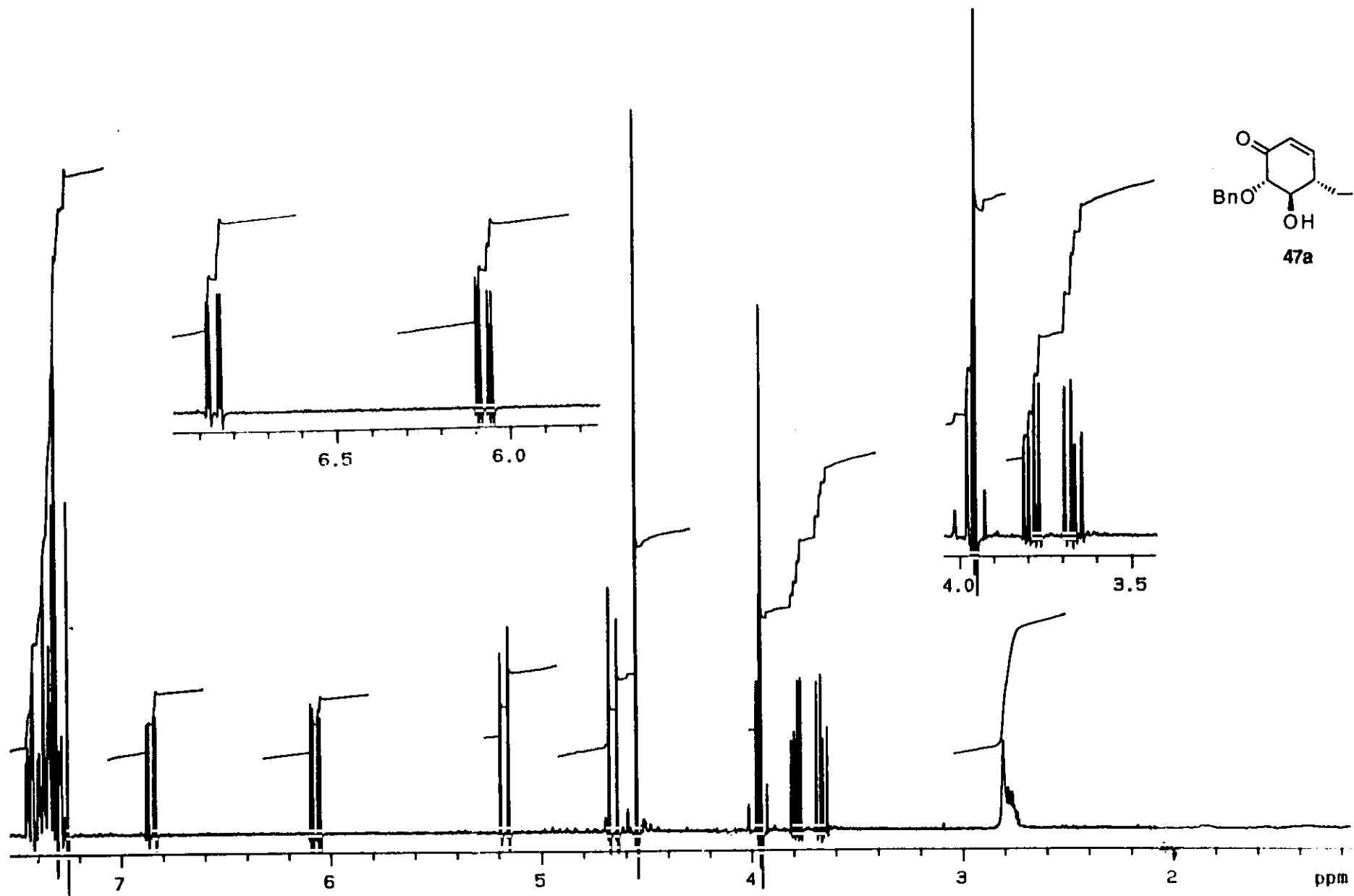


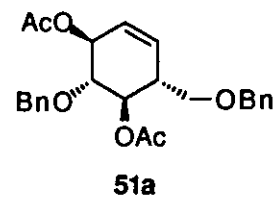
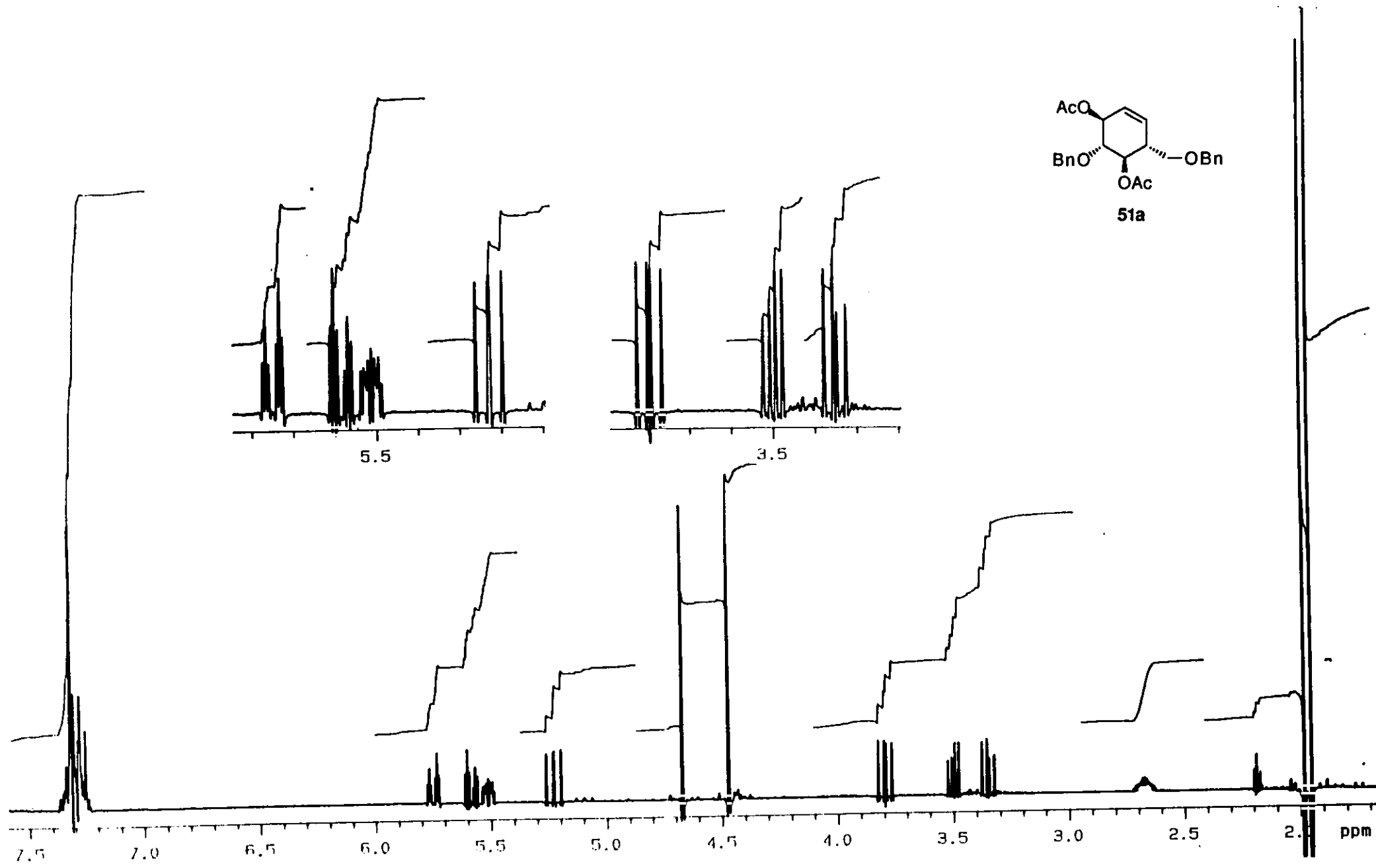


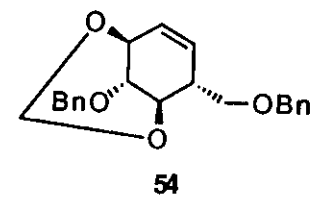
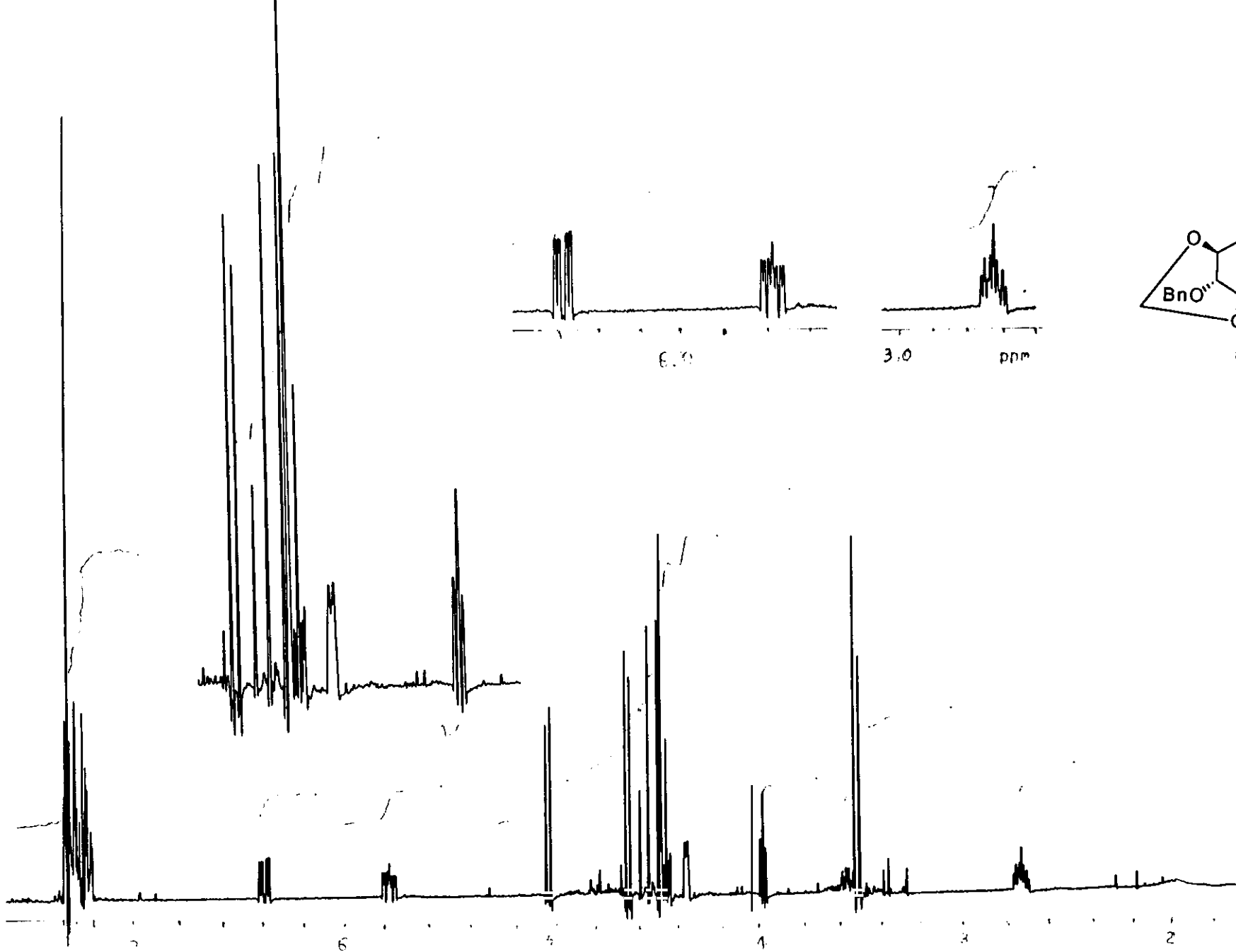




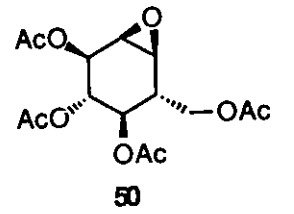
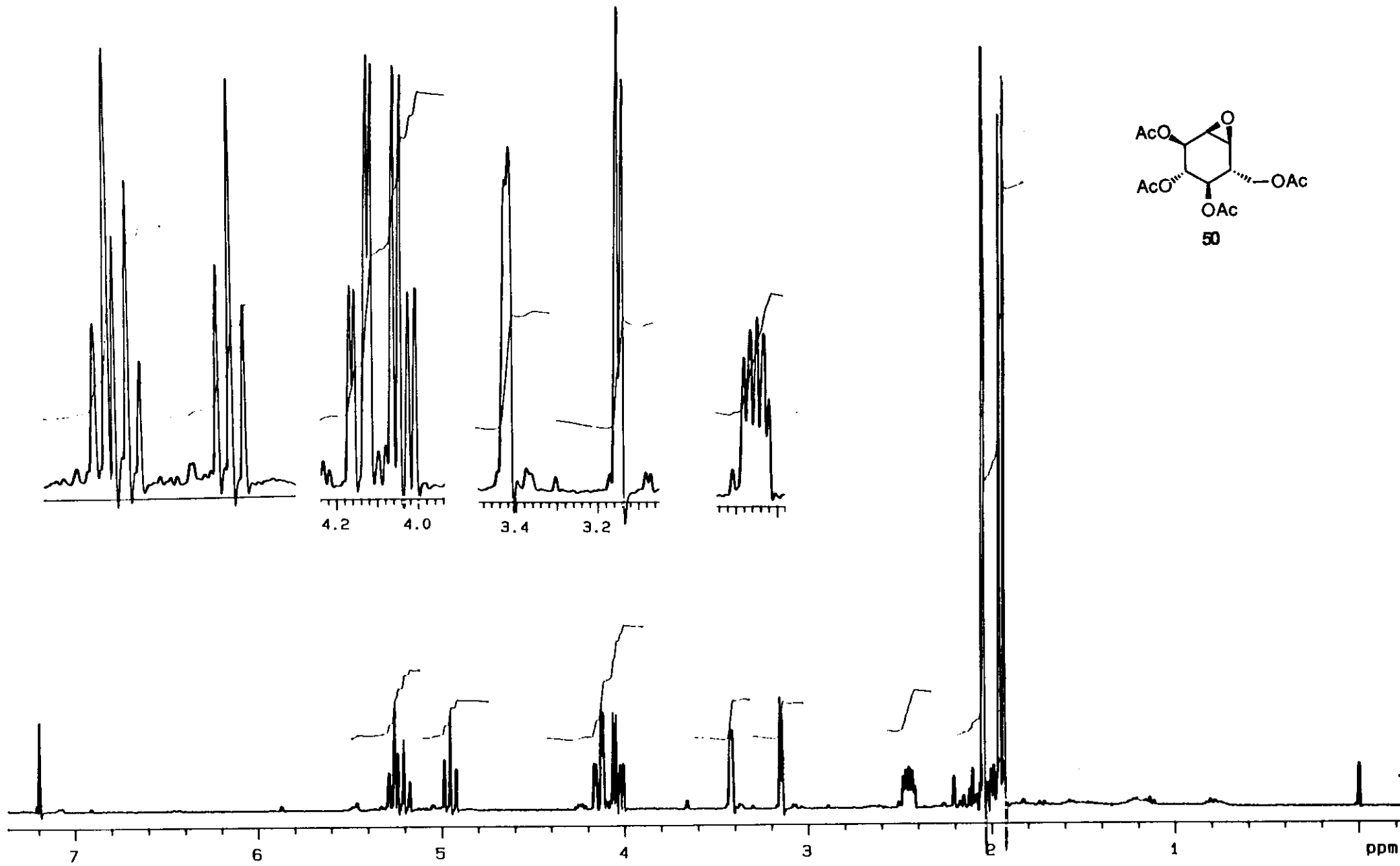


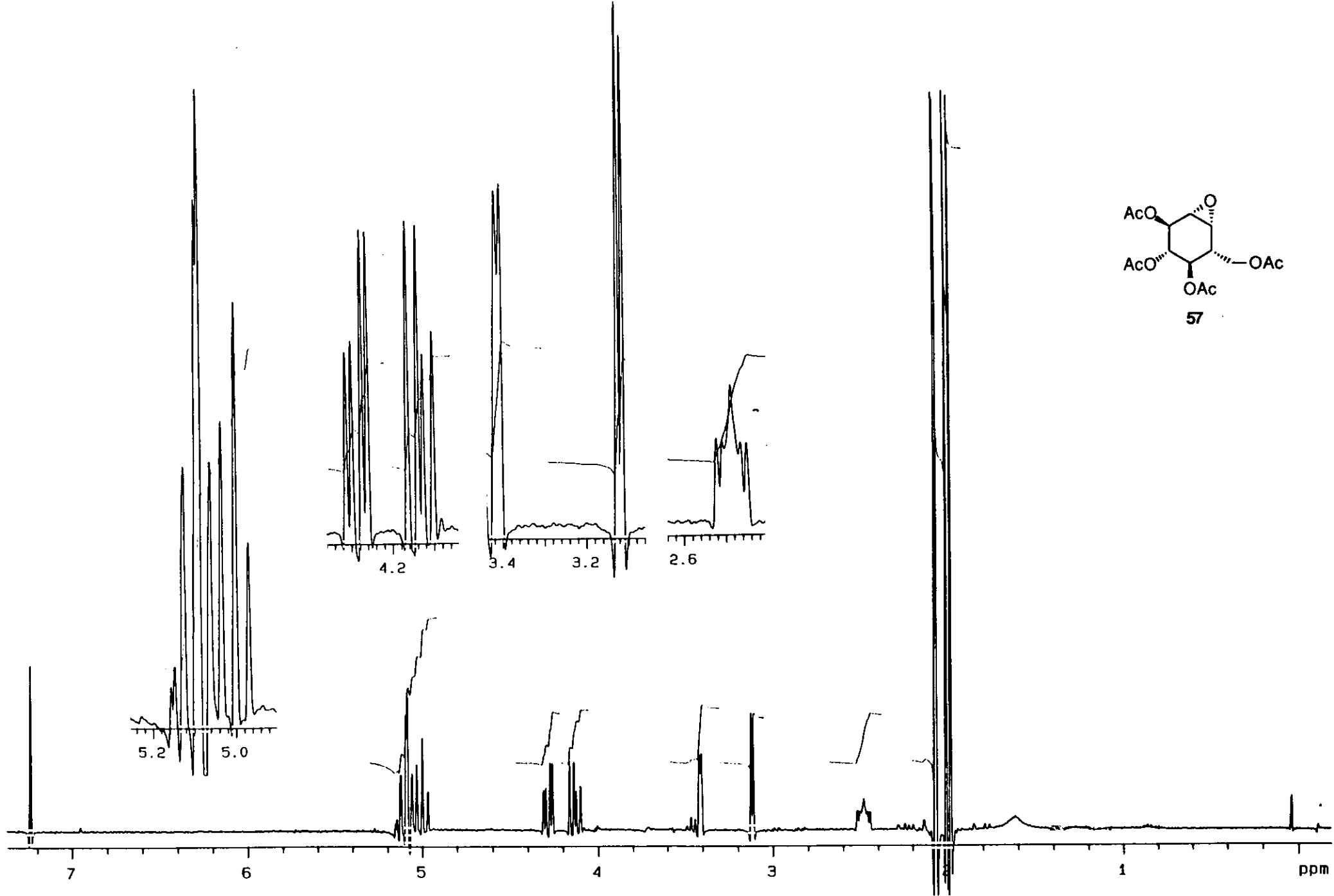


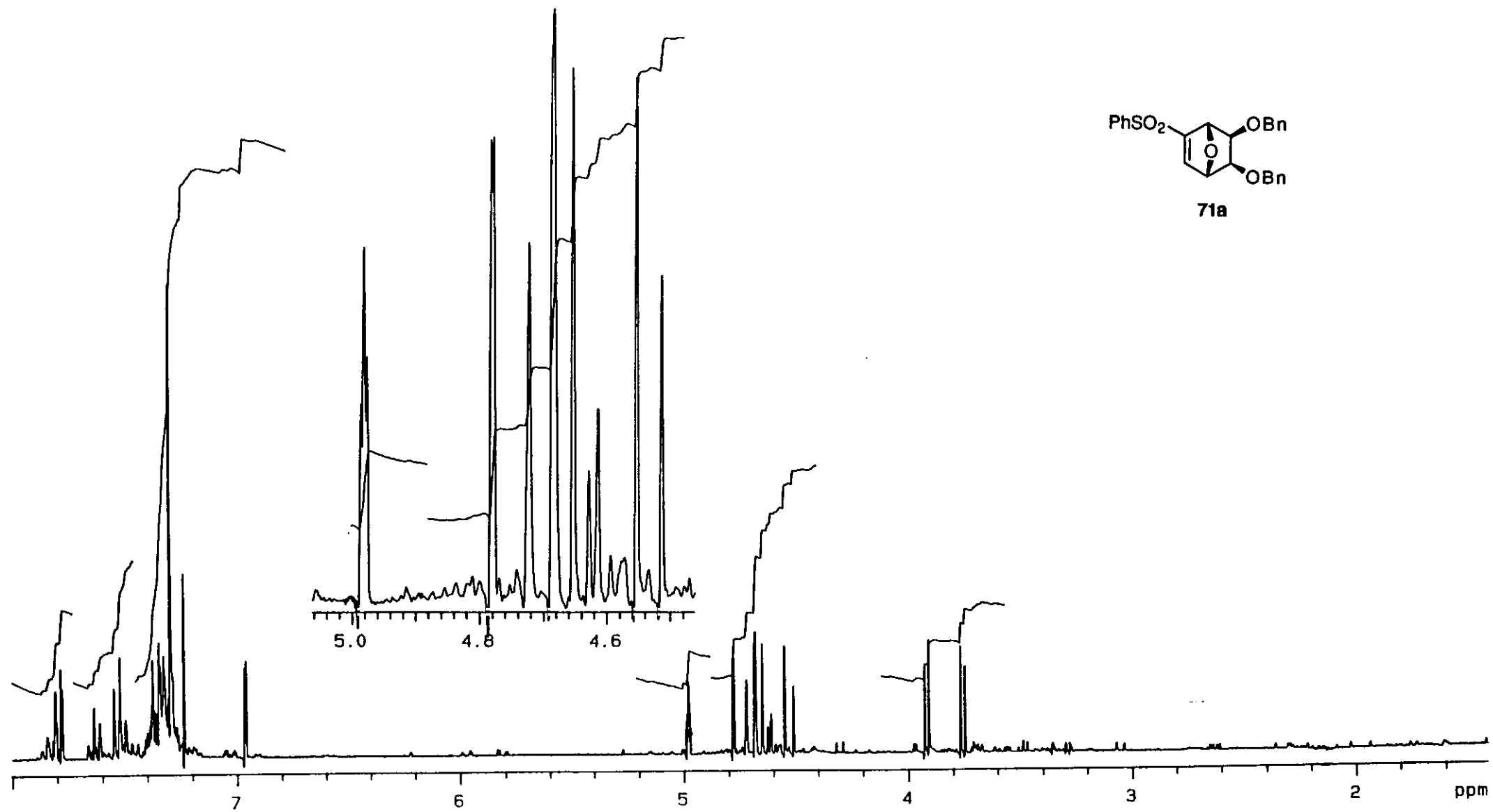
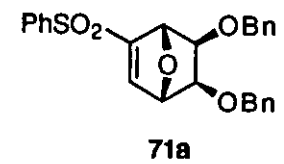


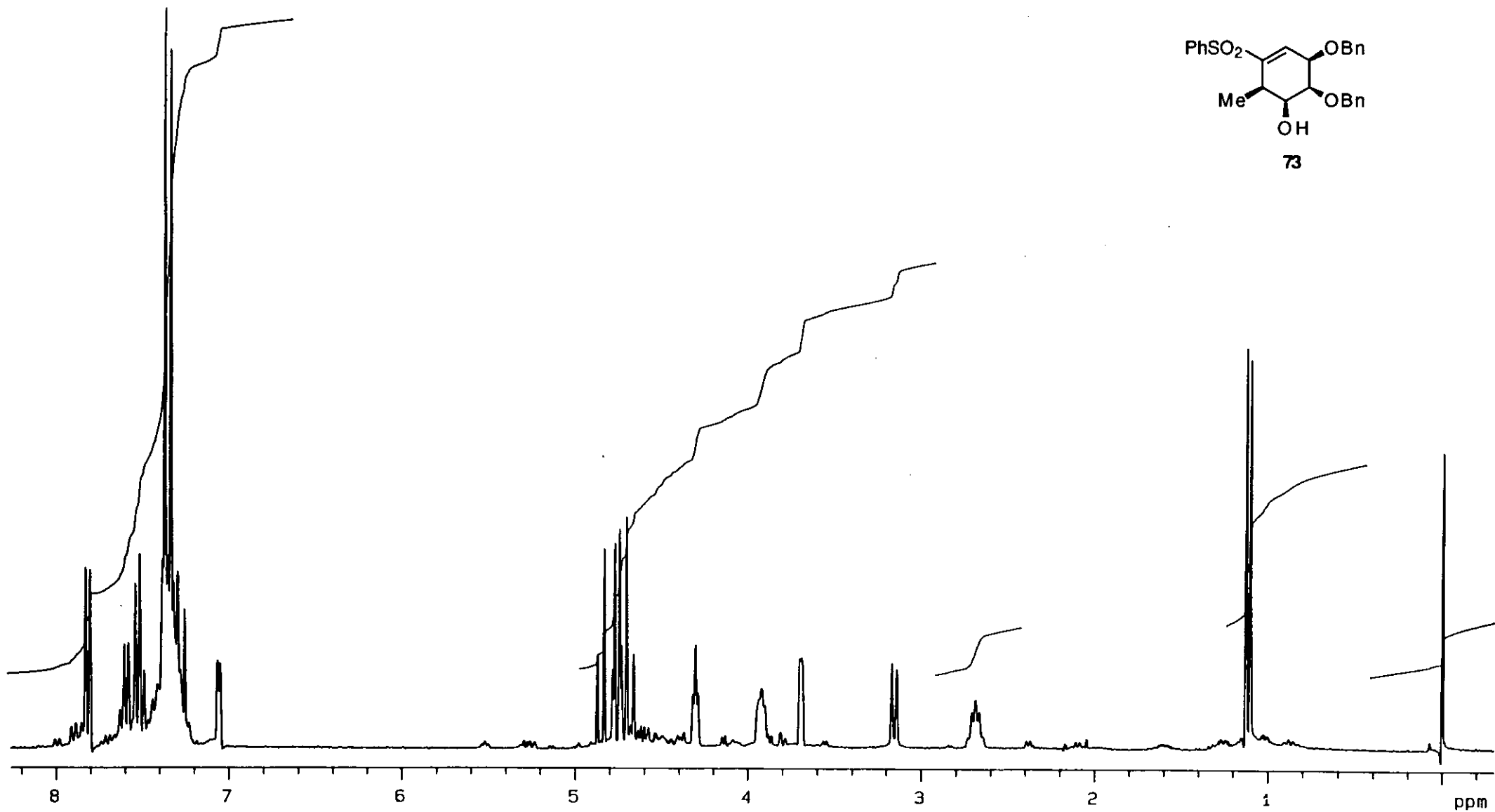
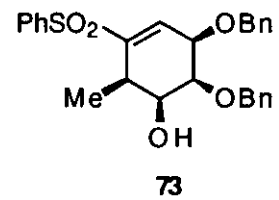


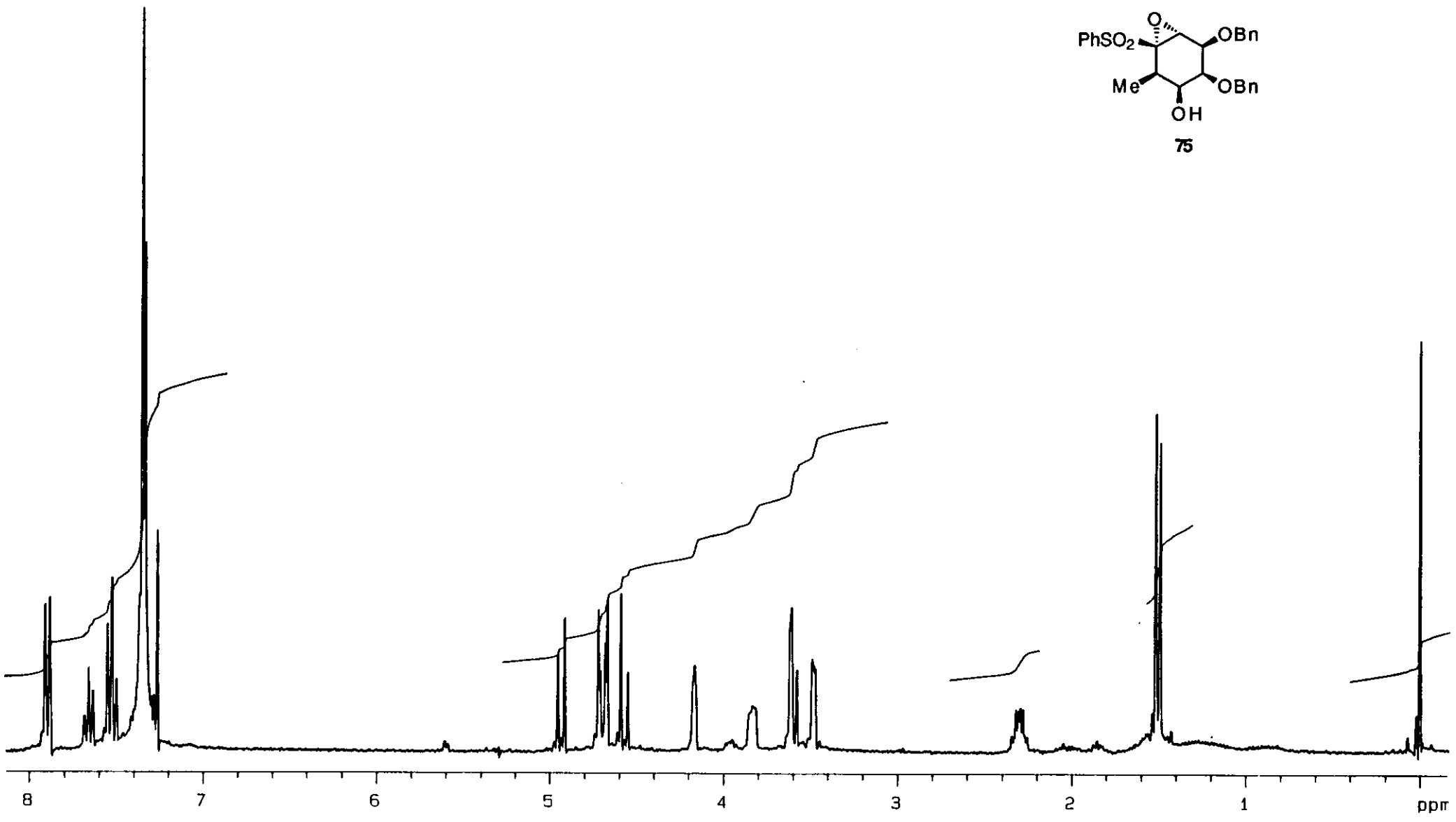
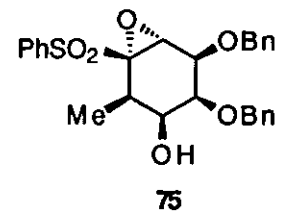


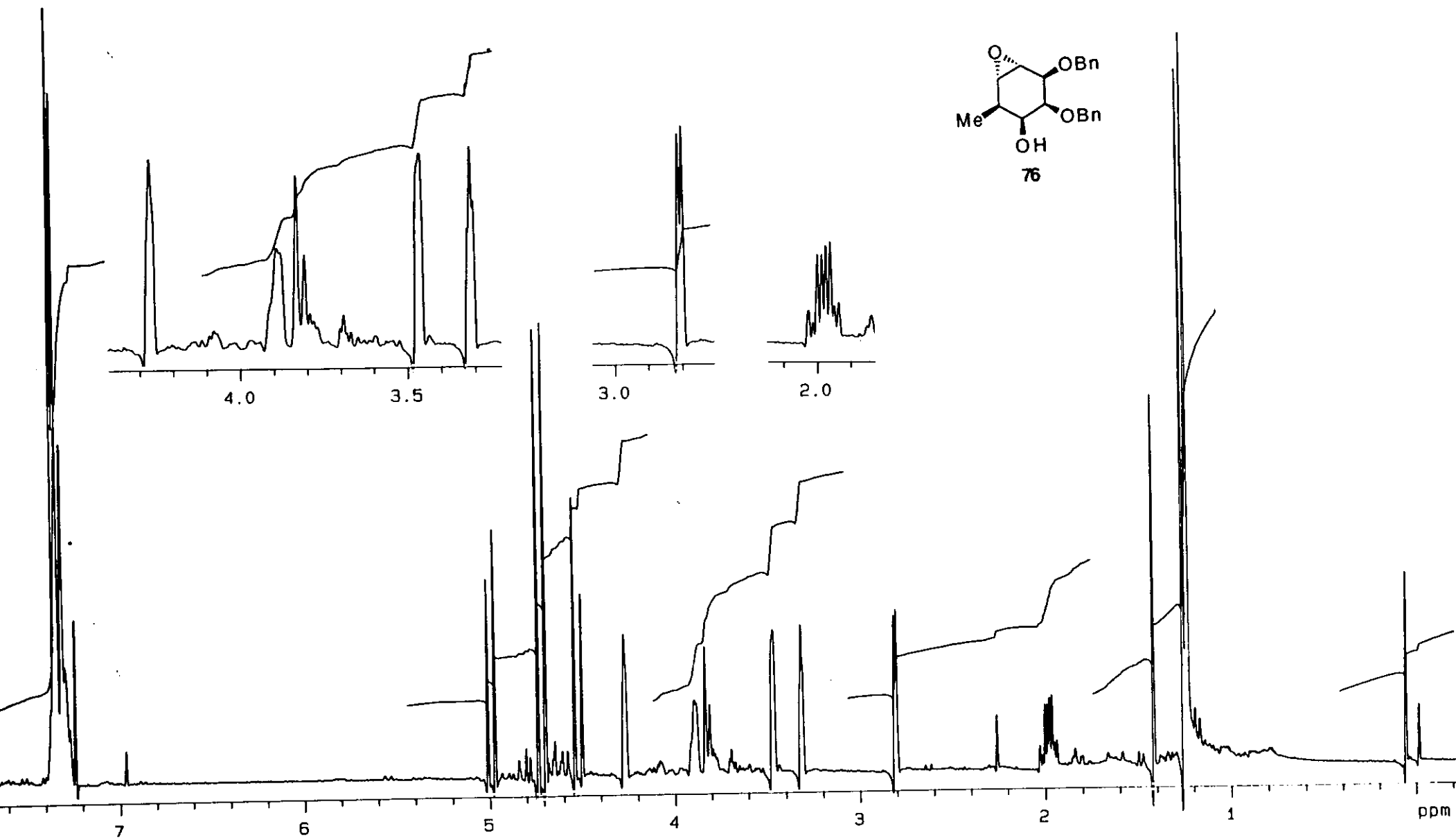


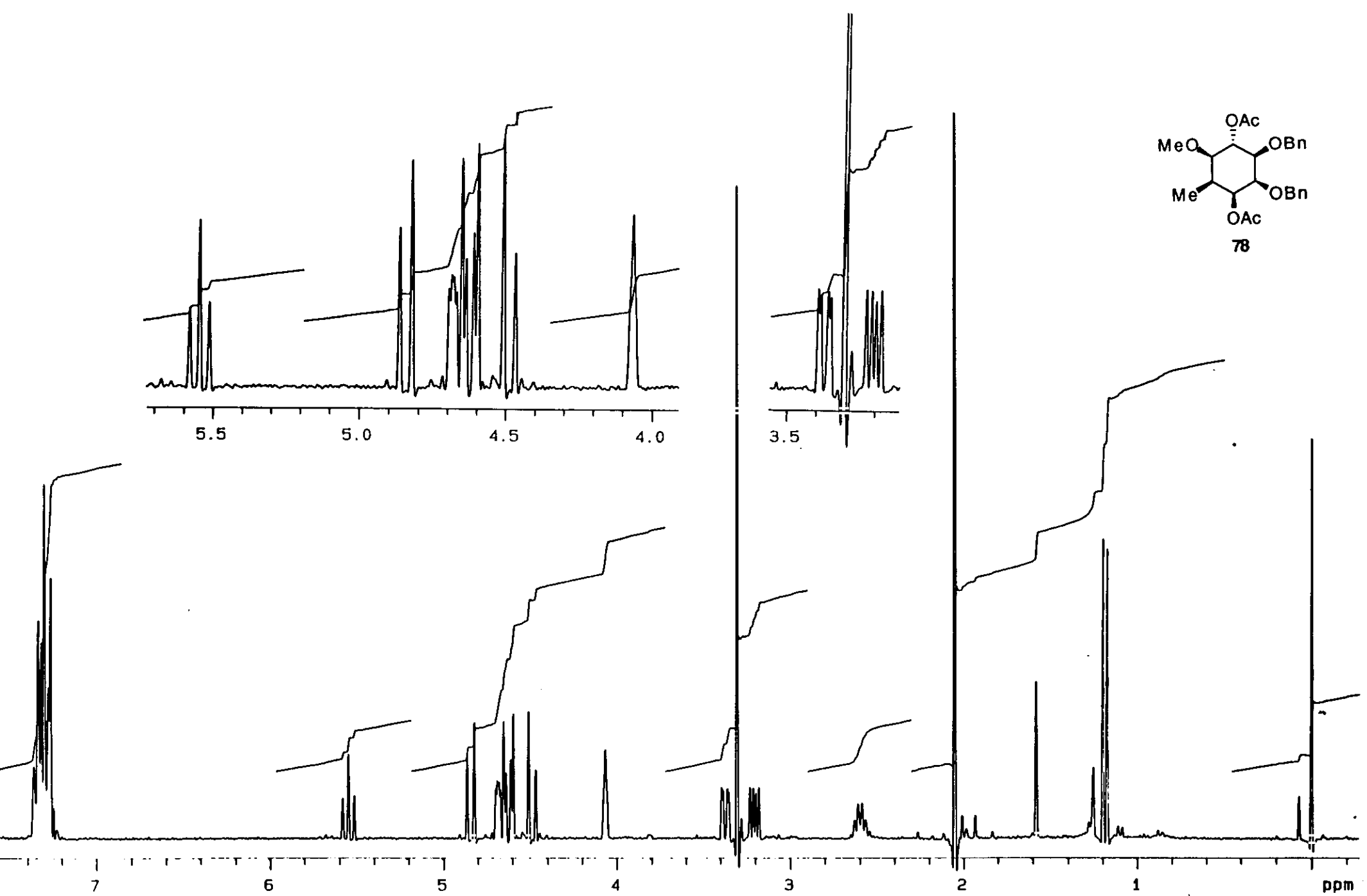




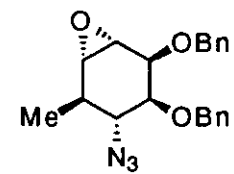




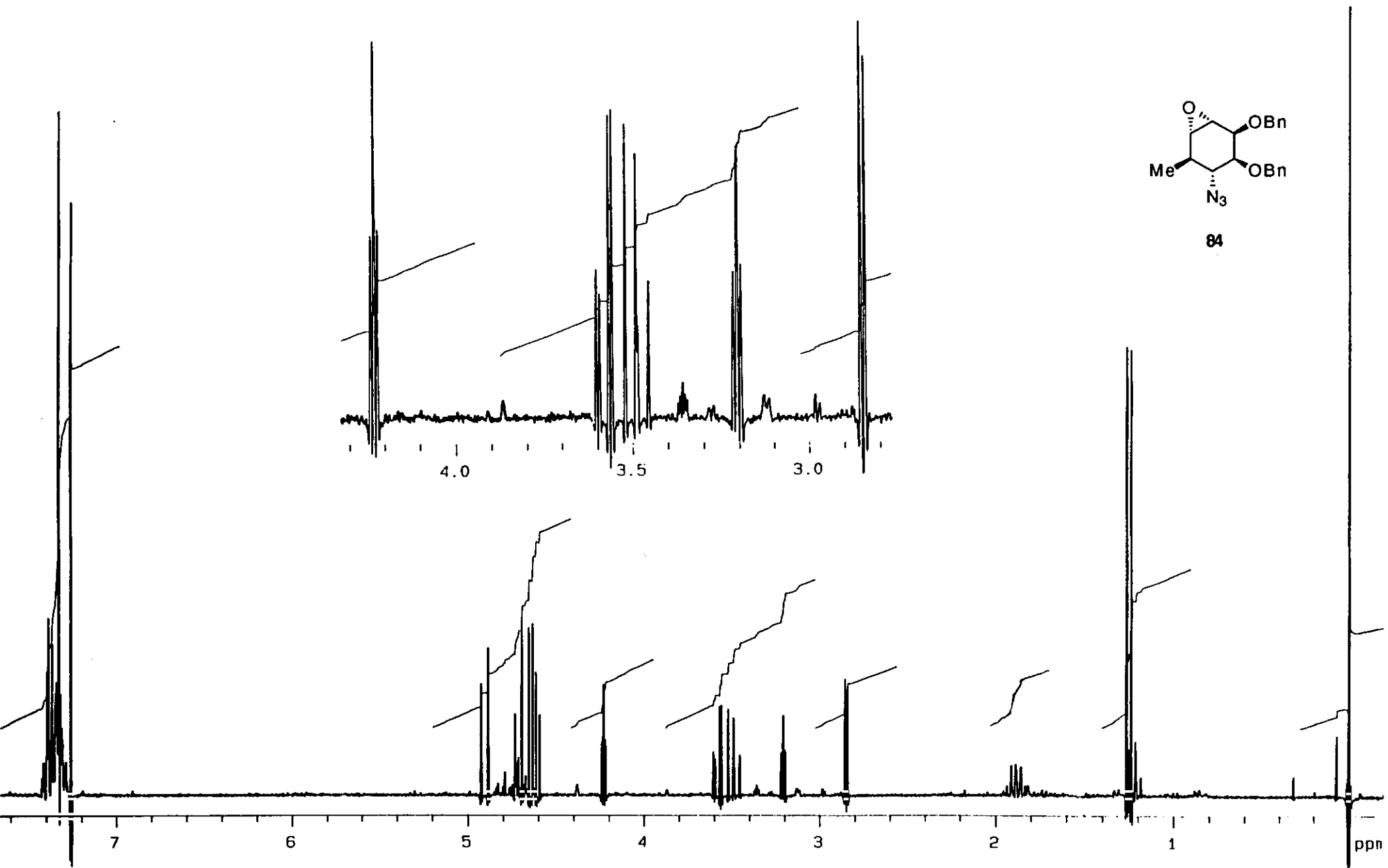




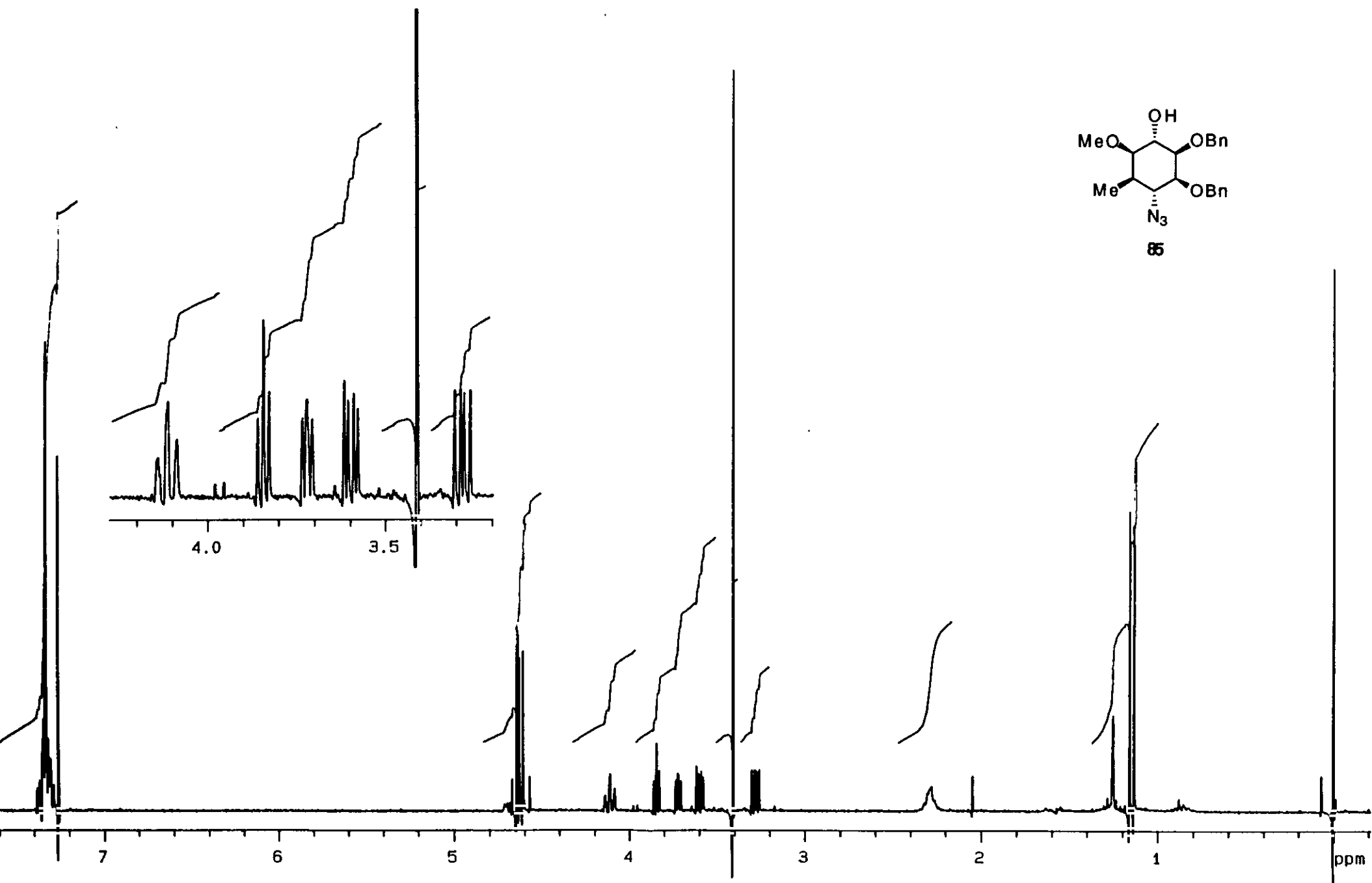
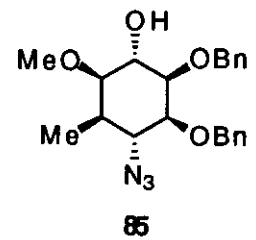
ppm

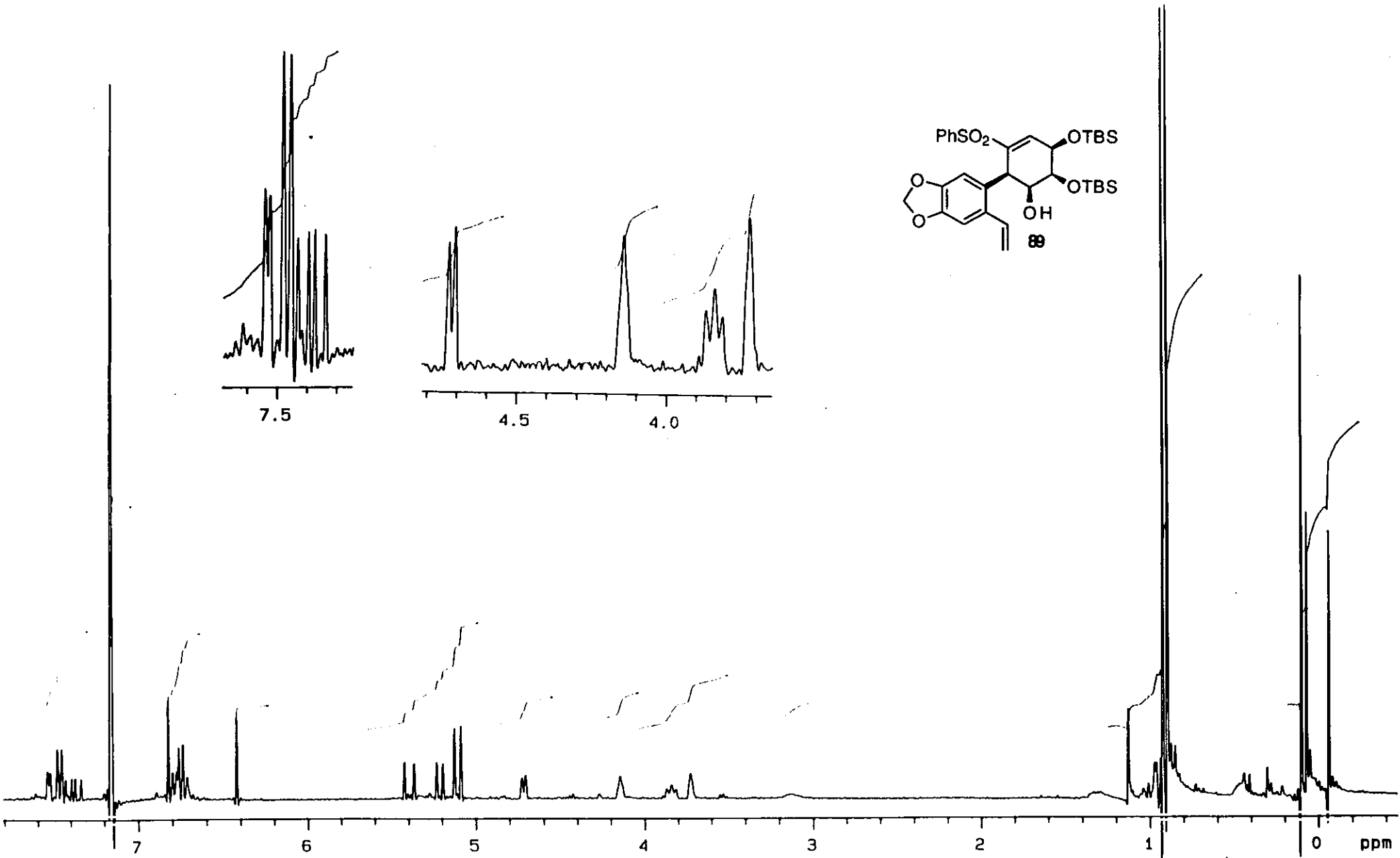


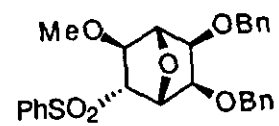
84



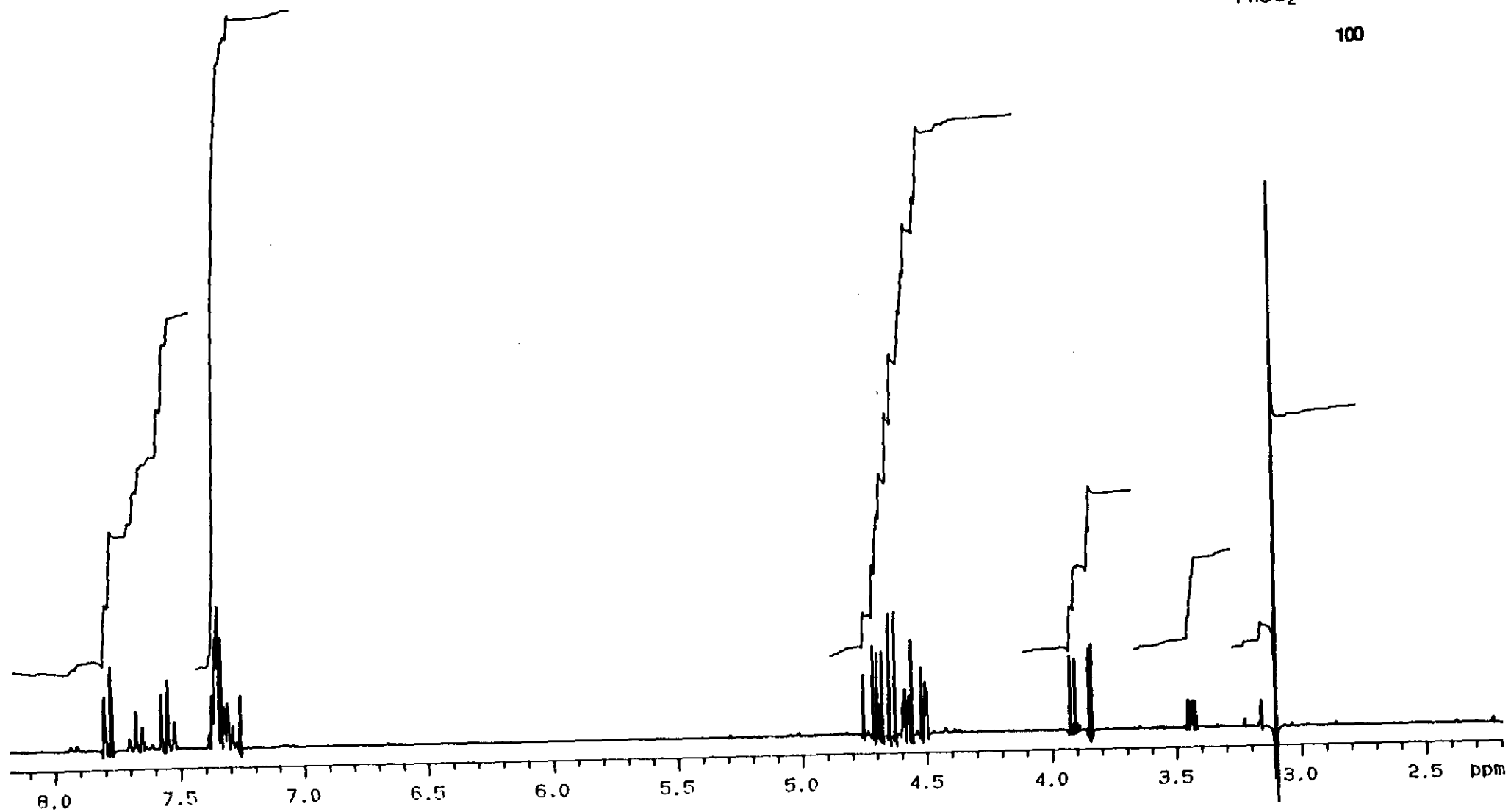


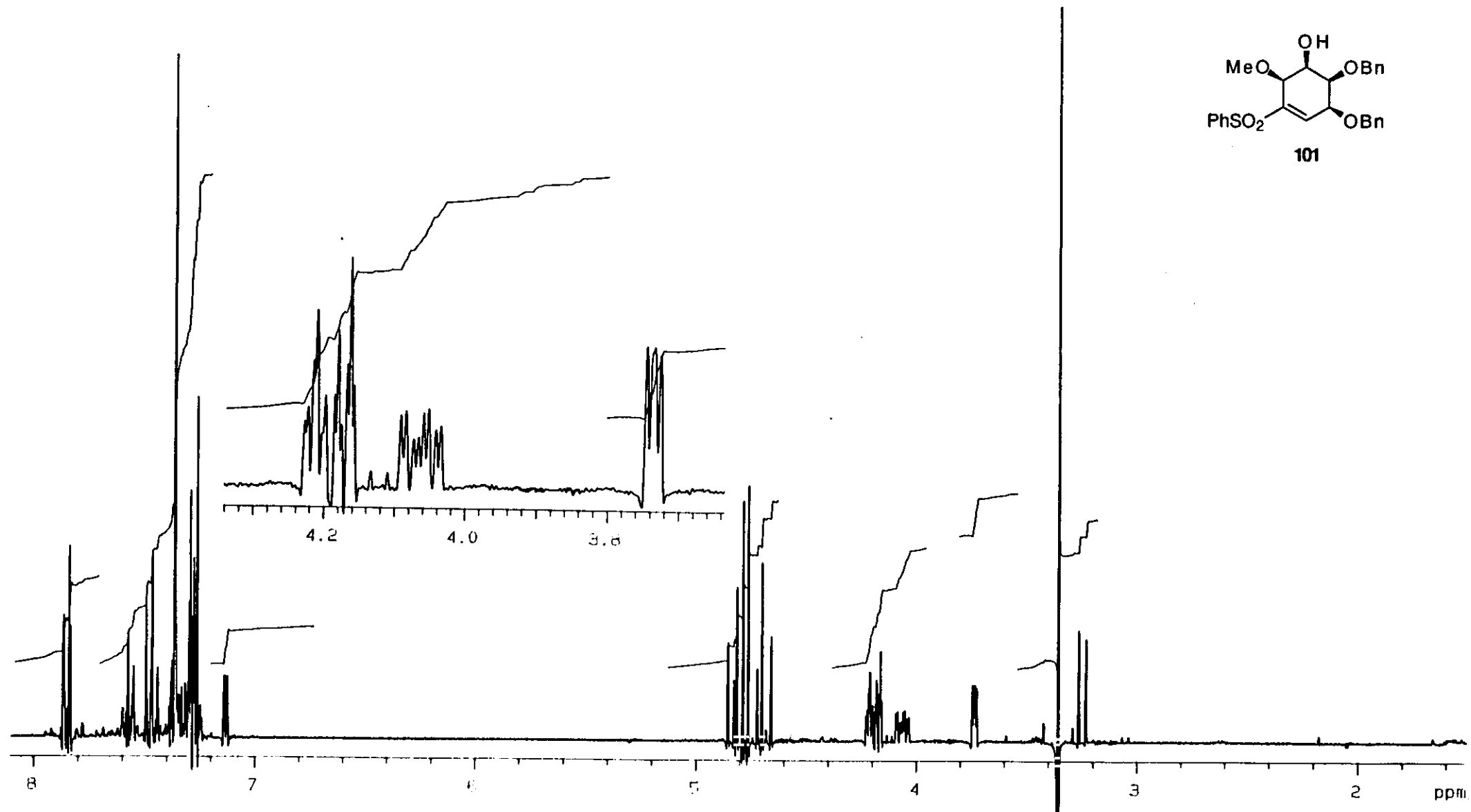
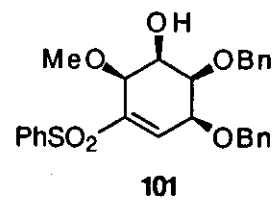


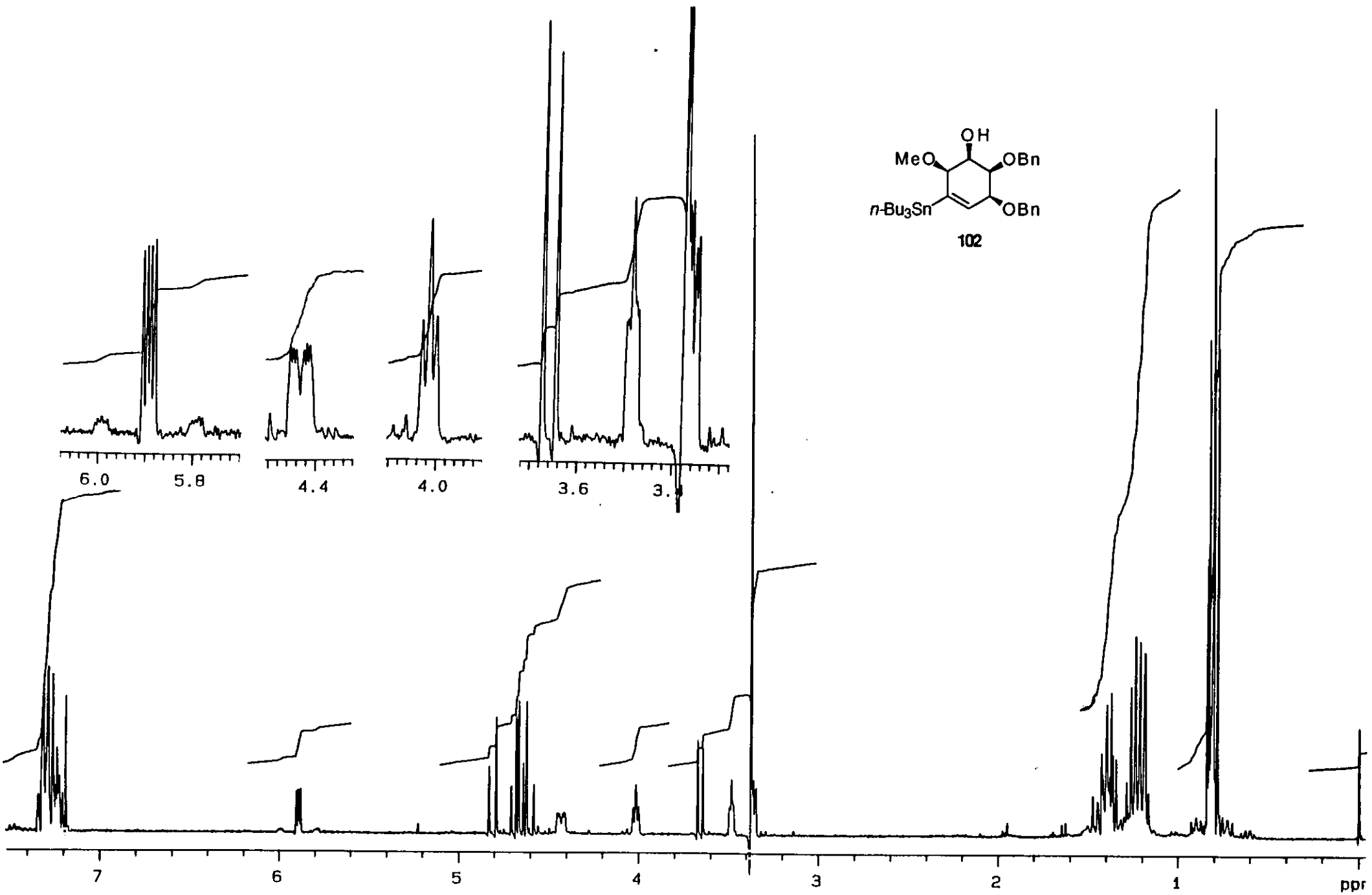


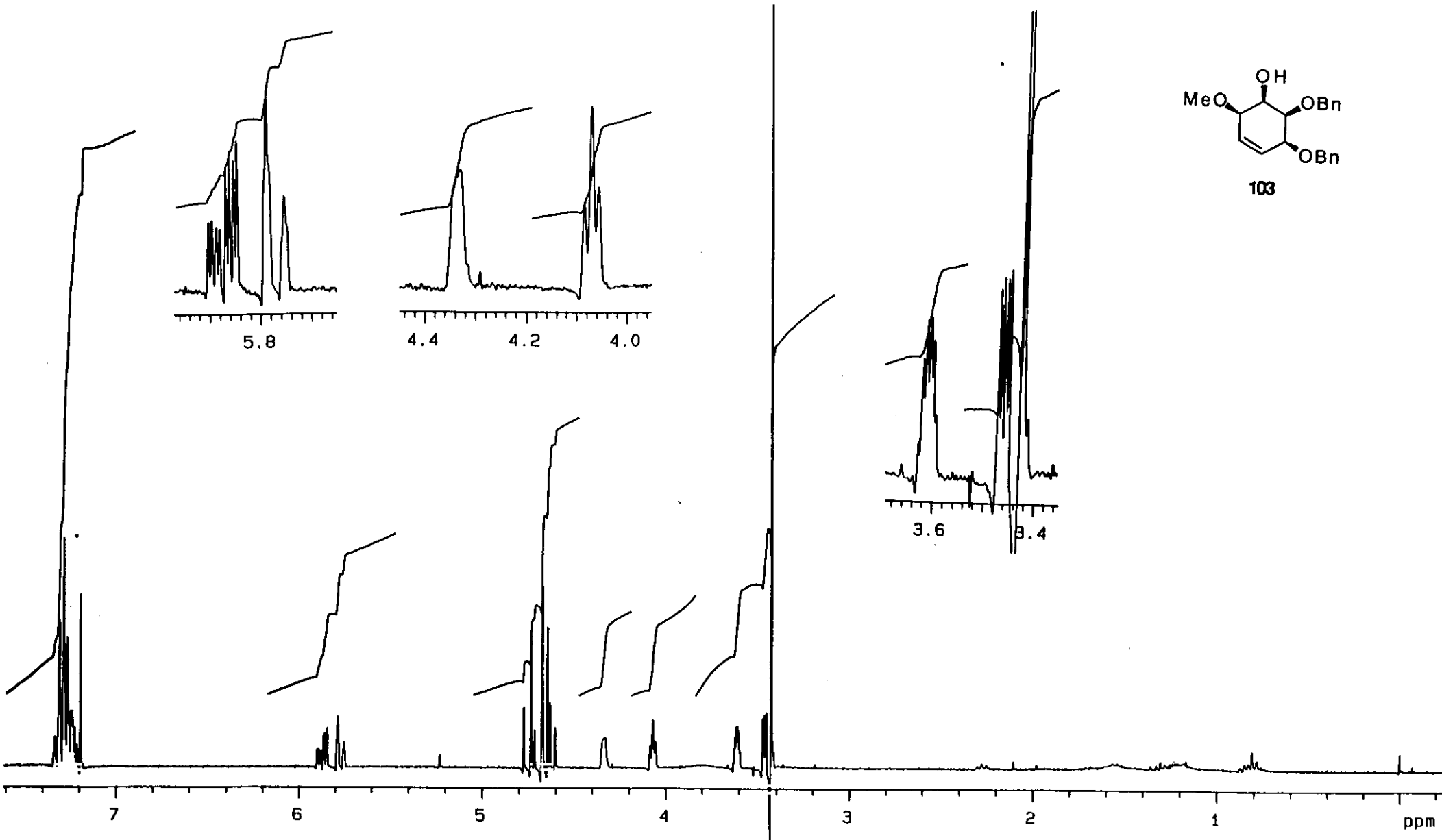
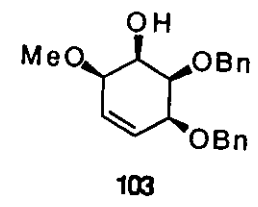


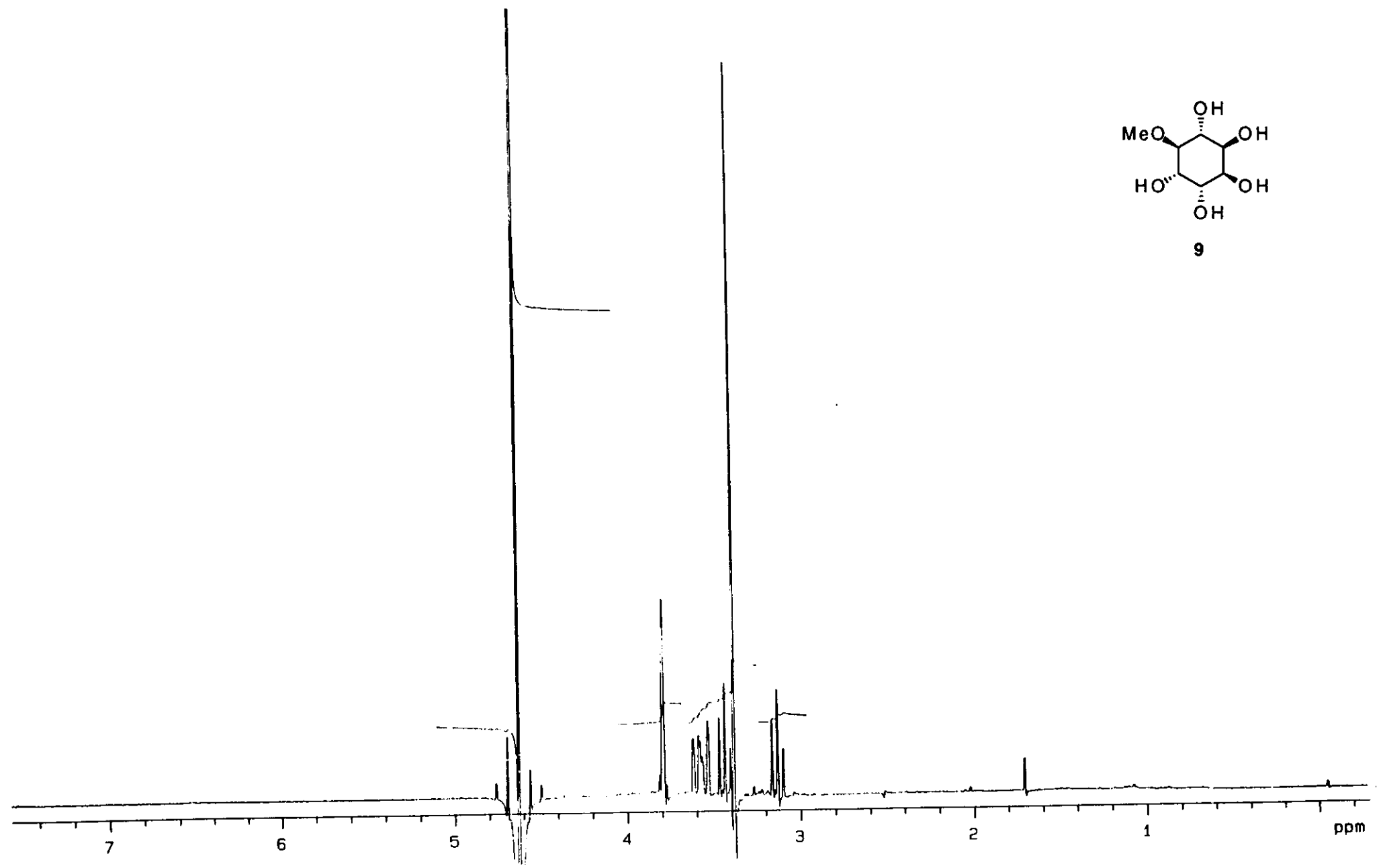
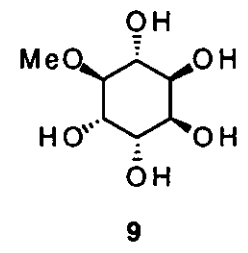
100

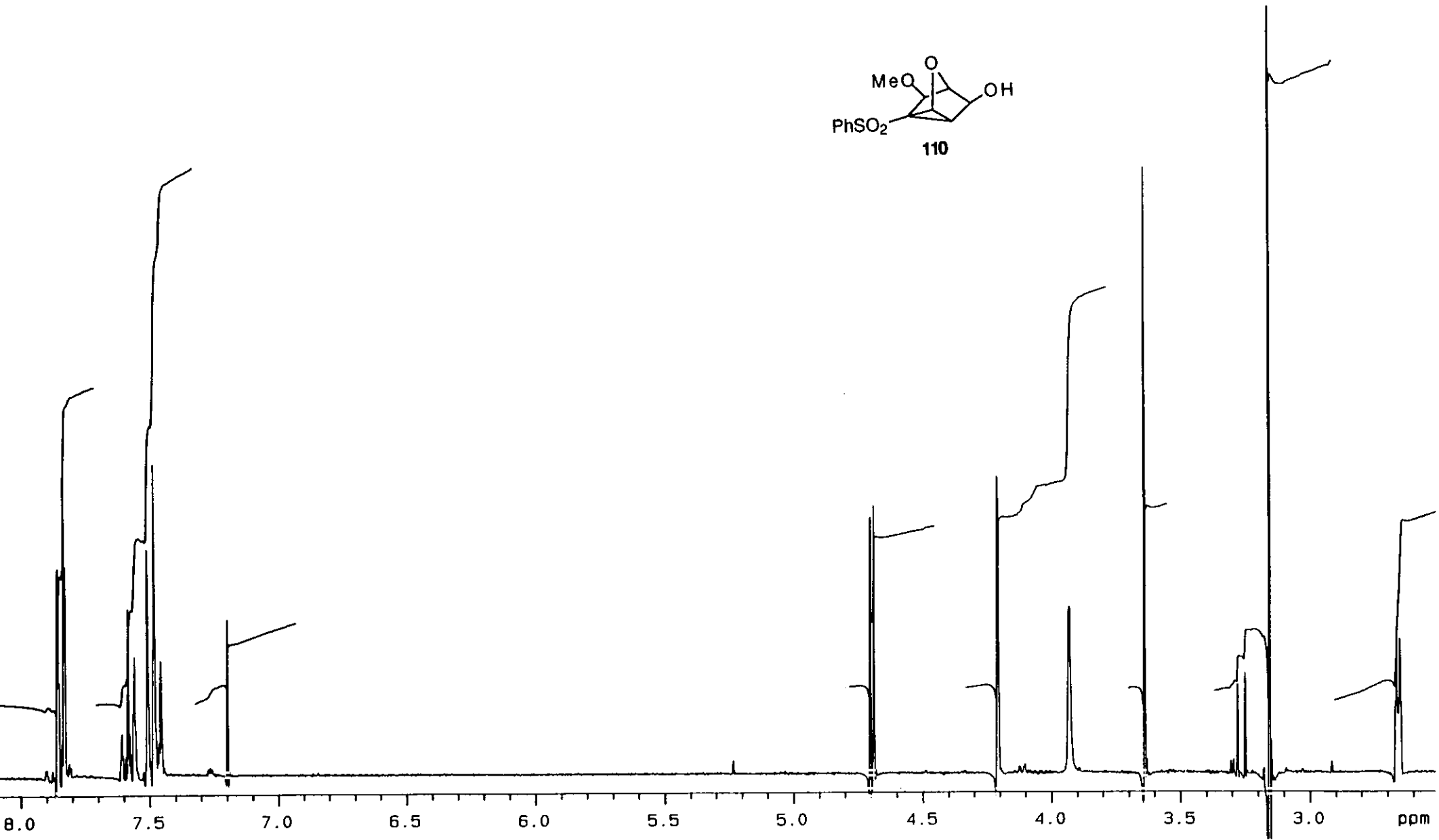
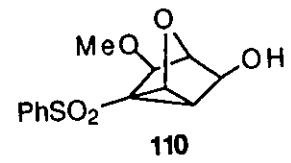




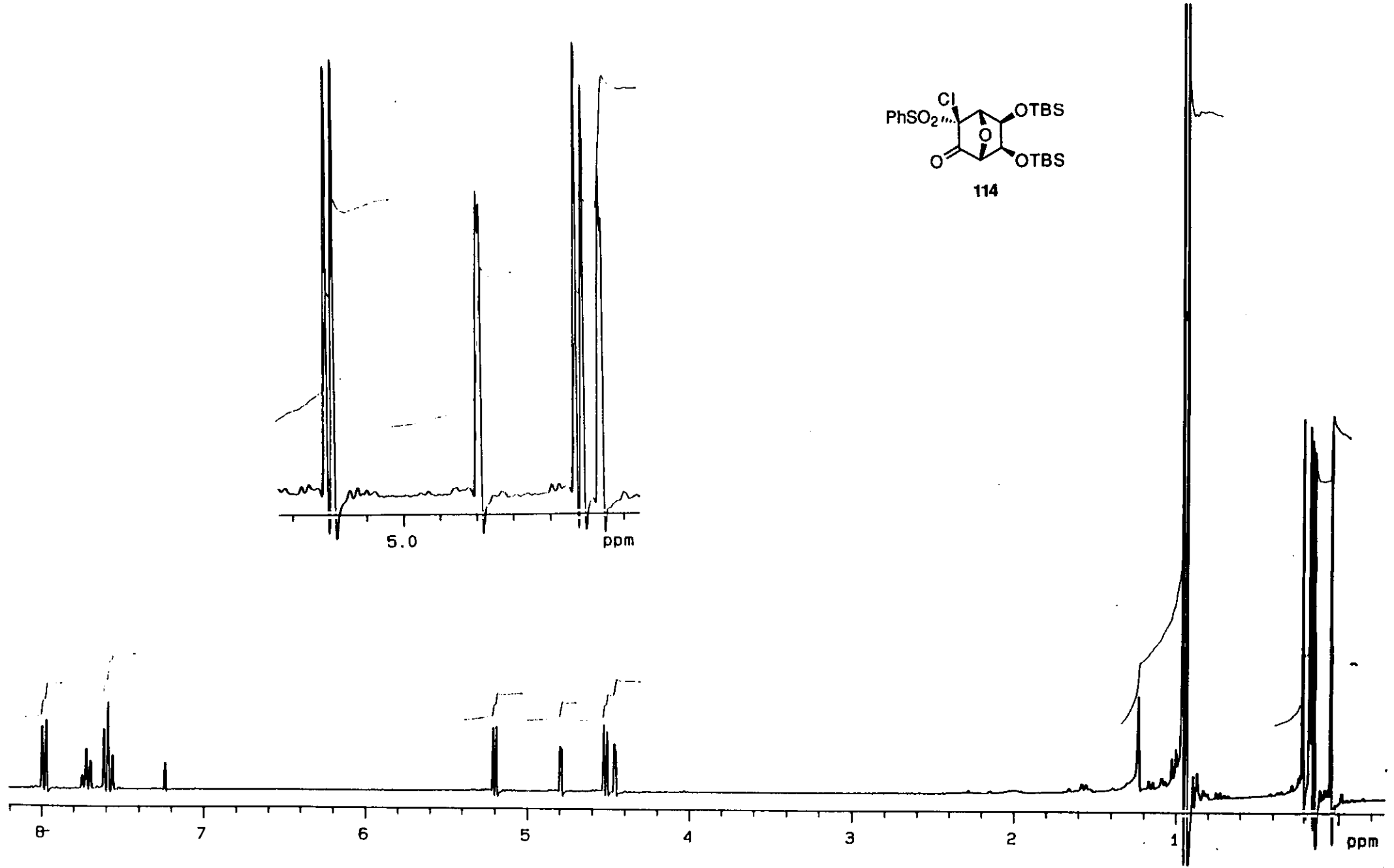
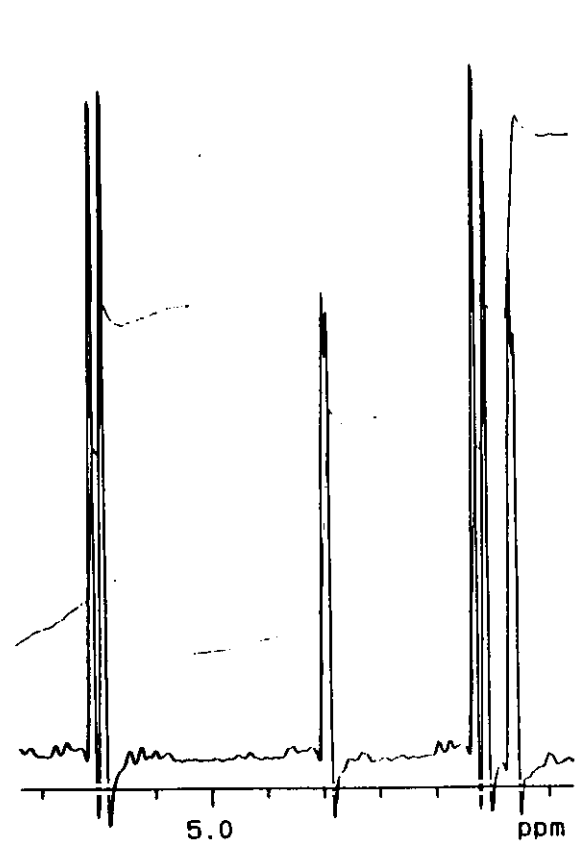
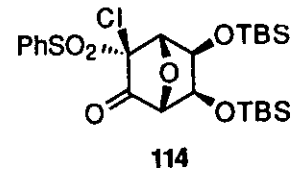


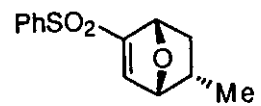




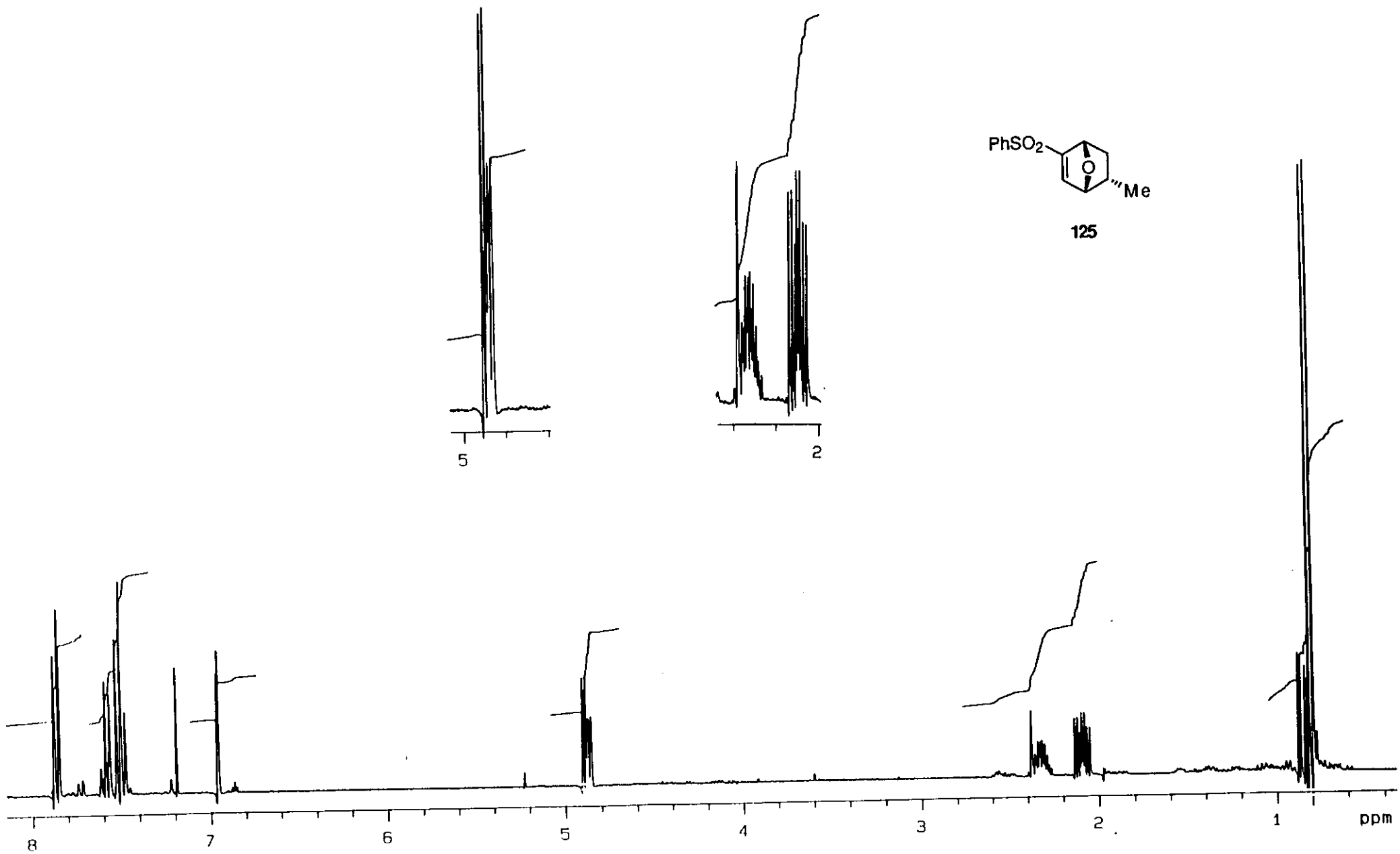


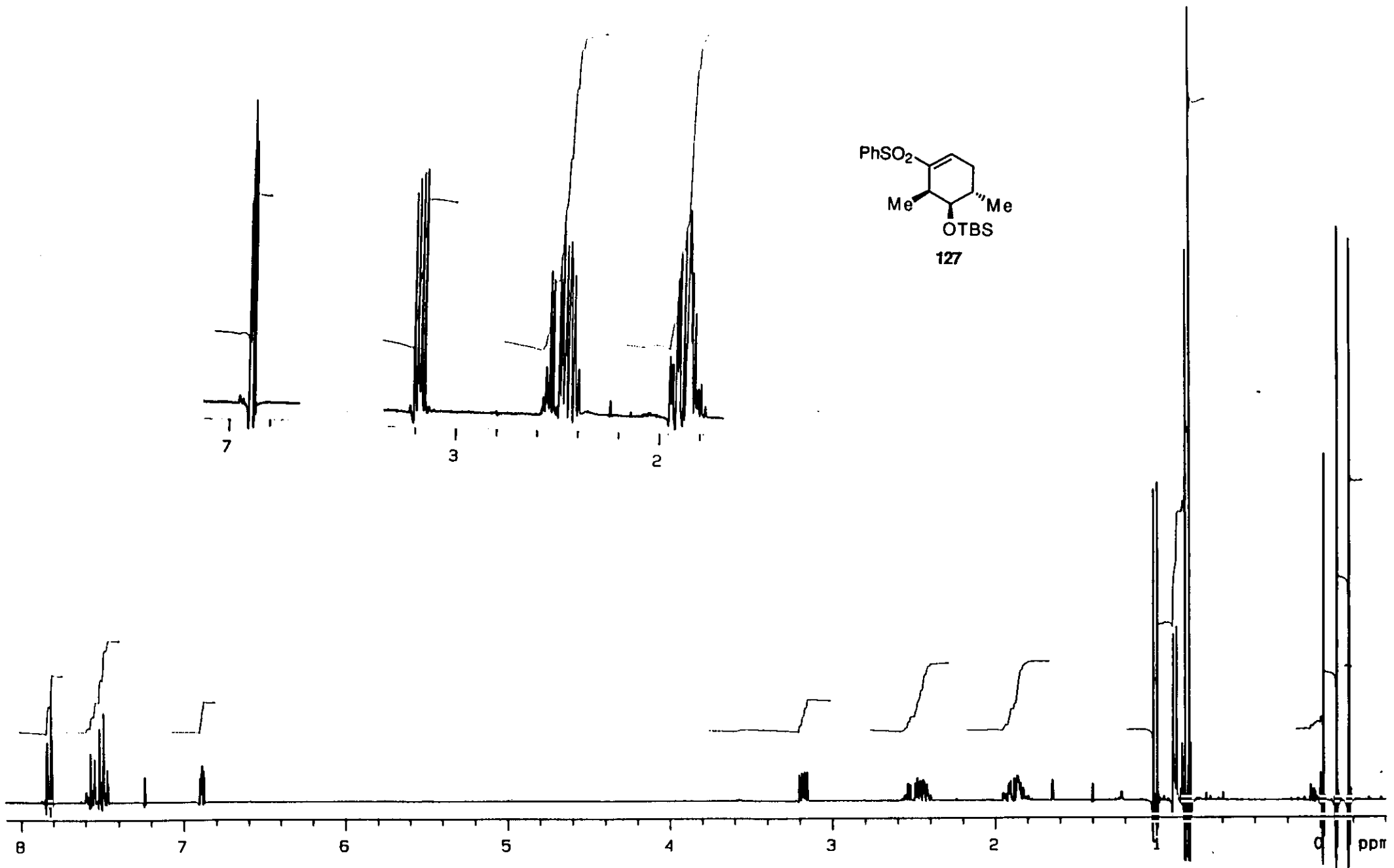


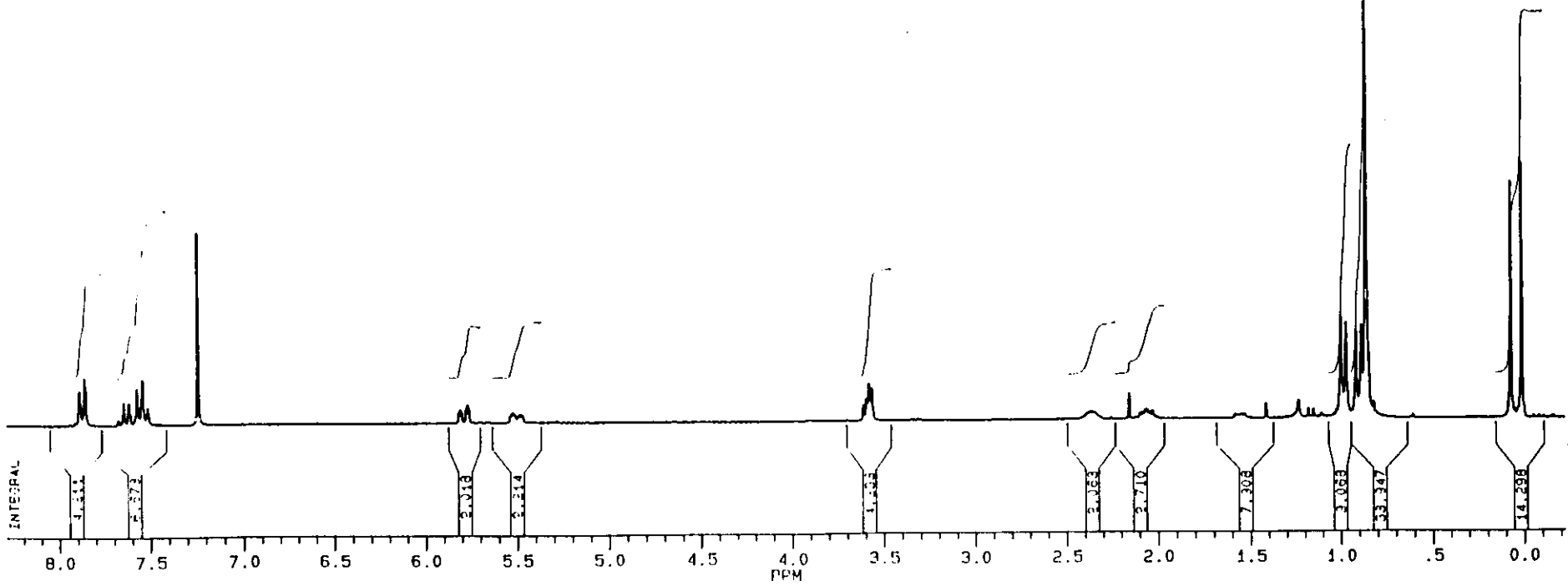
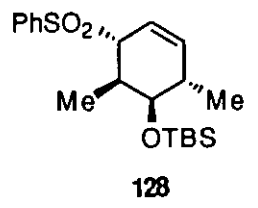
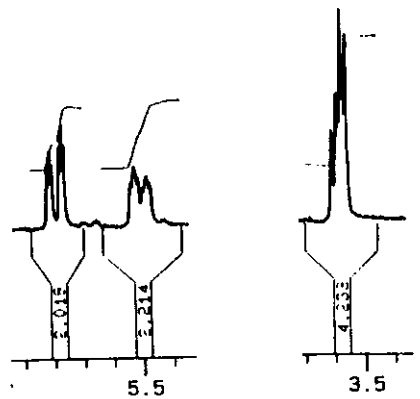


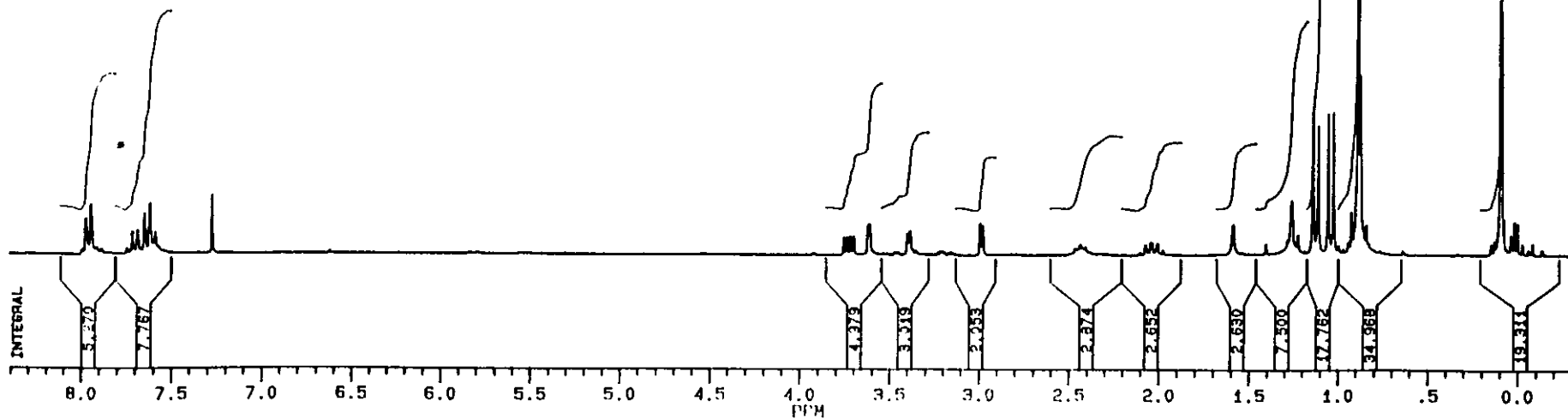
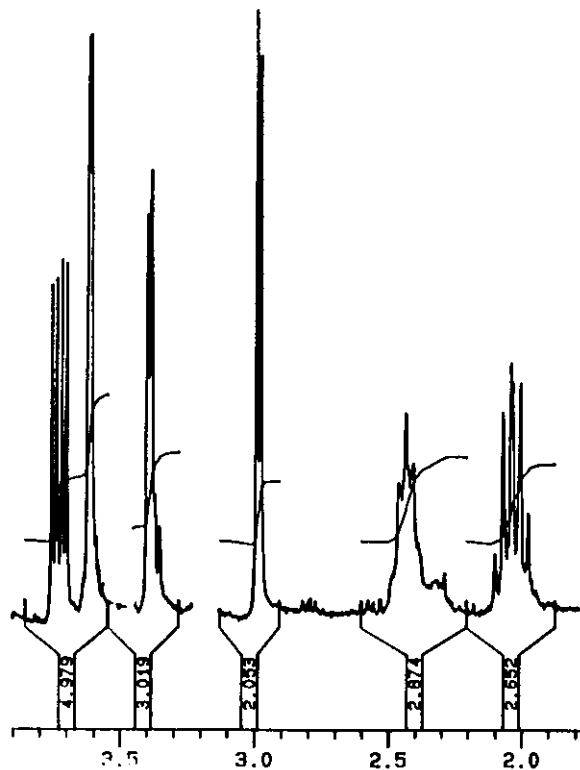
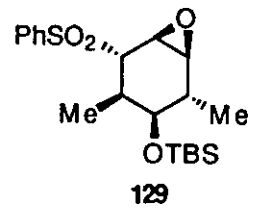


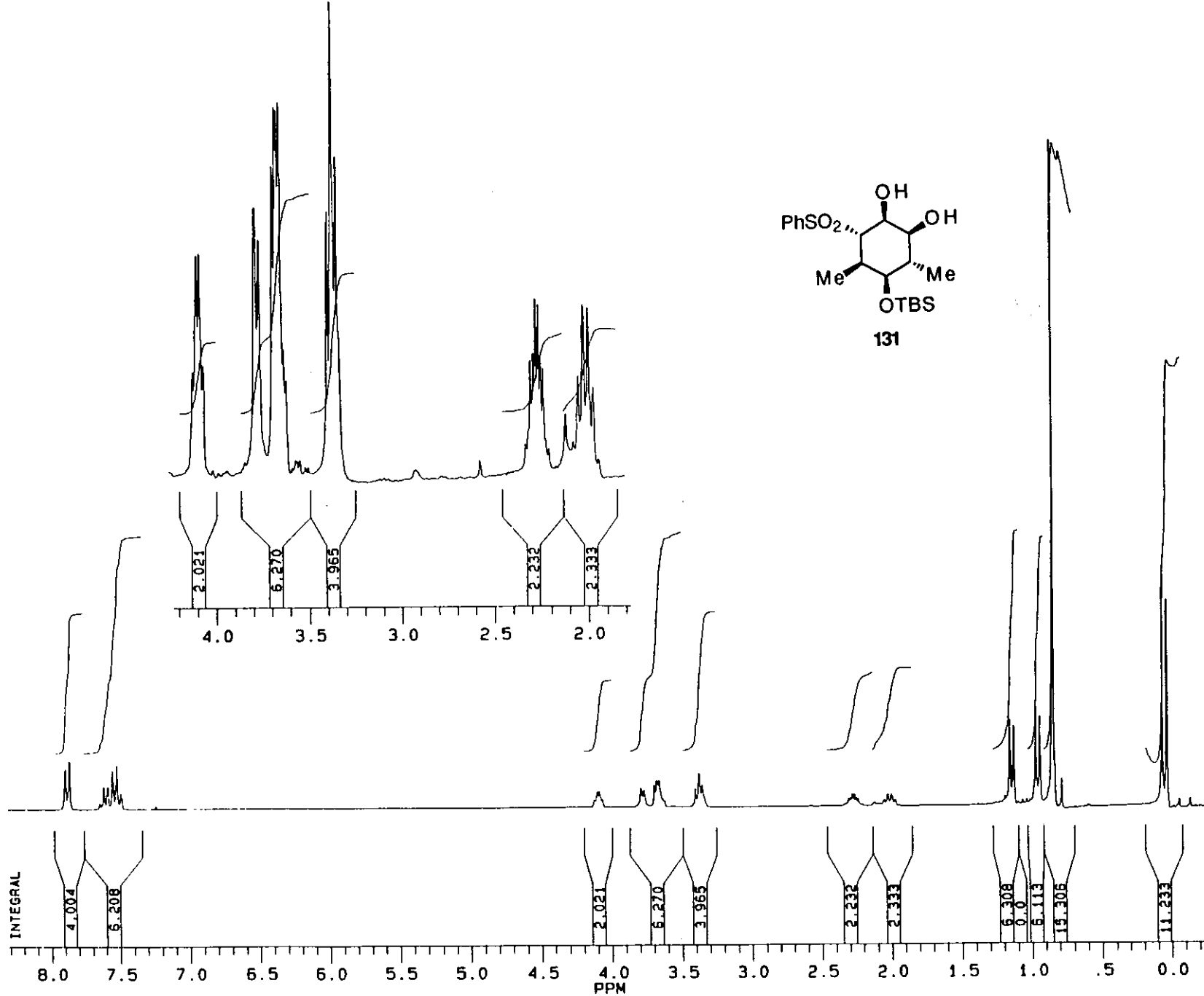
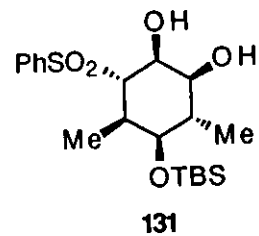
125

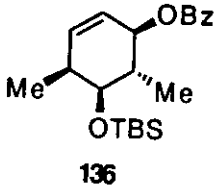
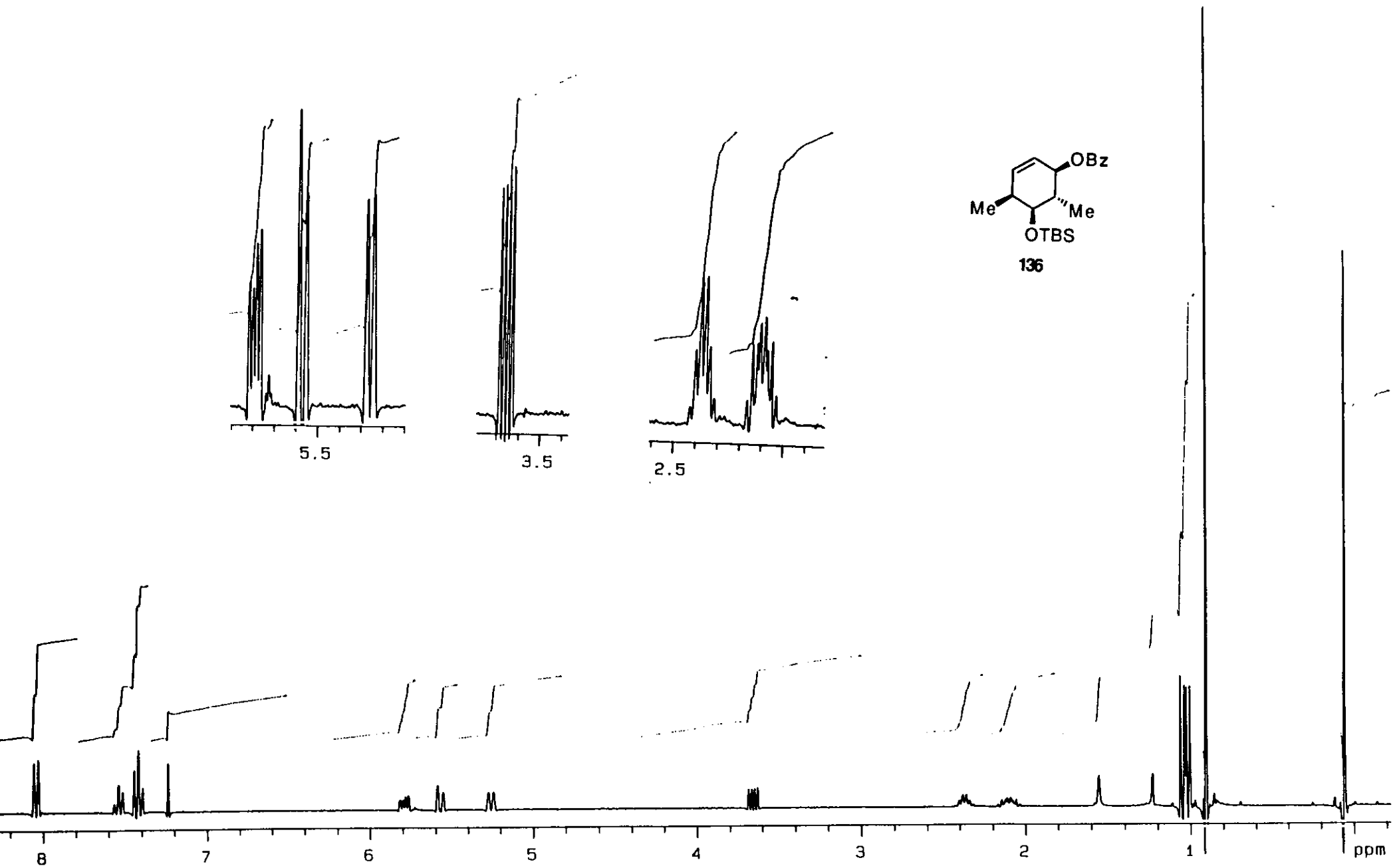


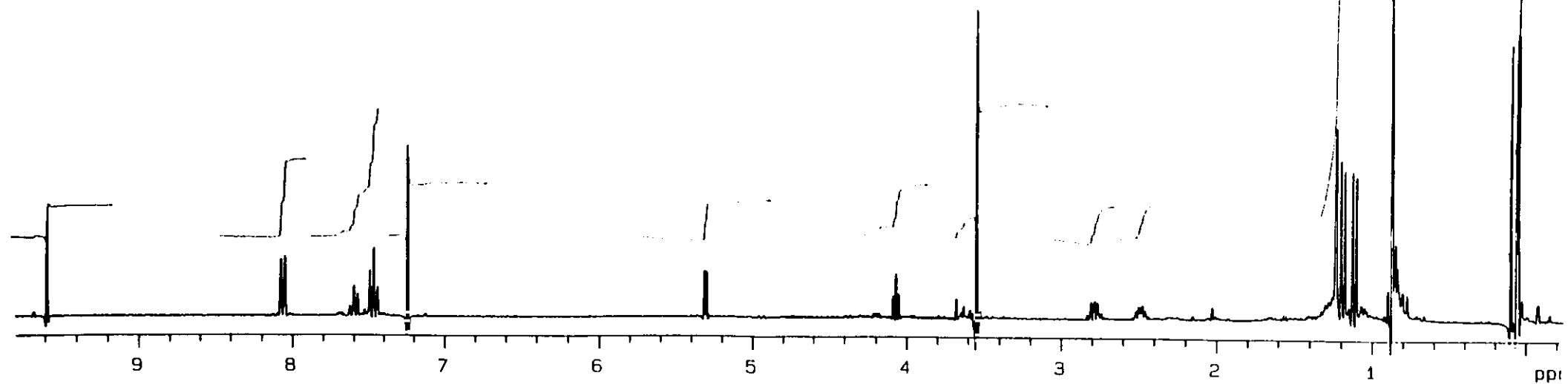
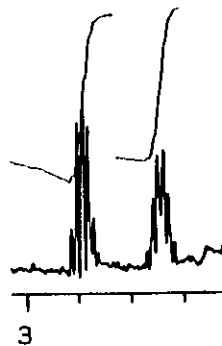
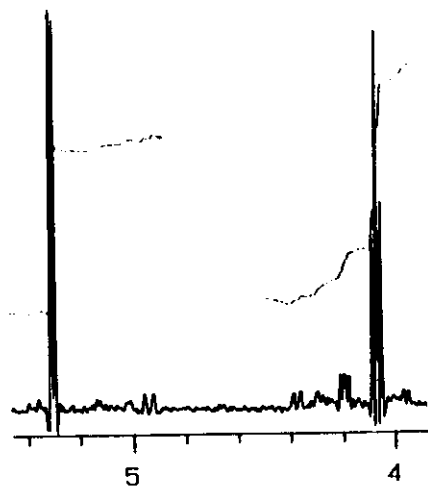
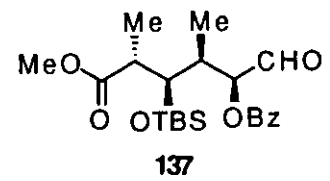




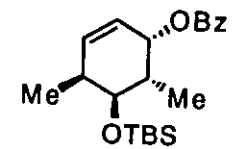




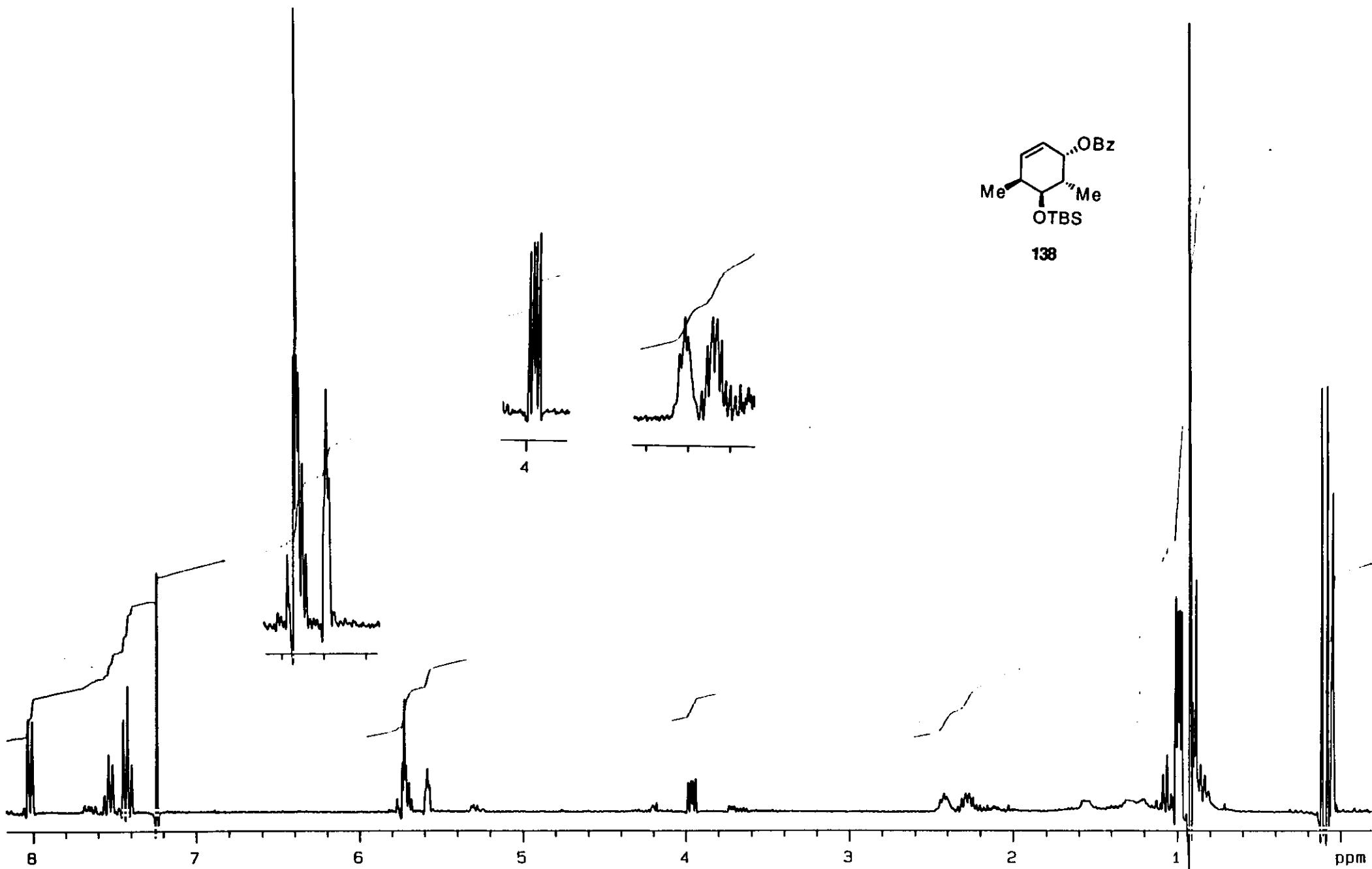


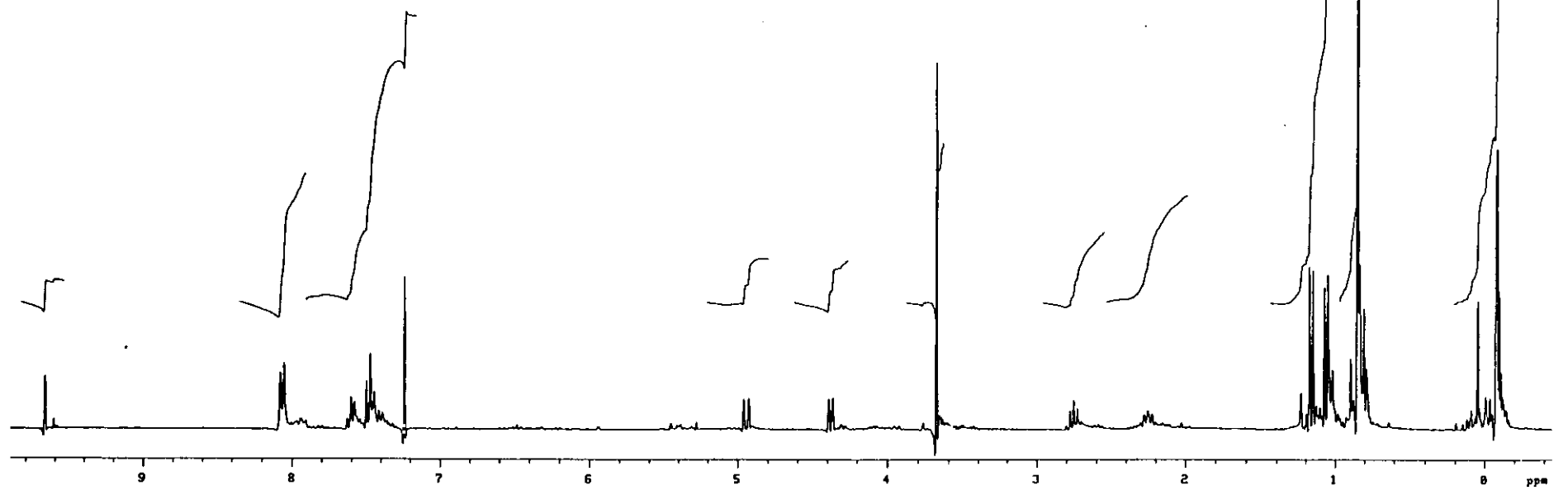
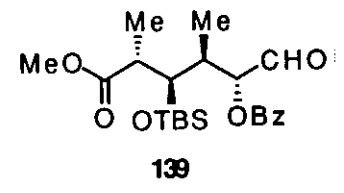
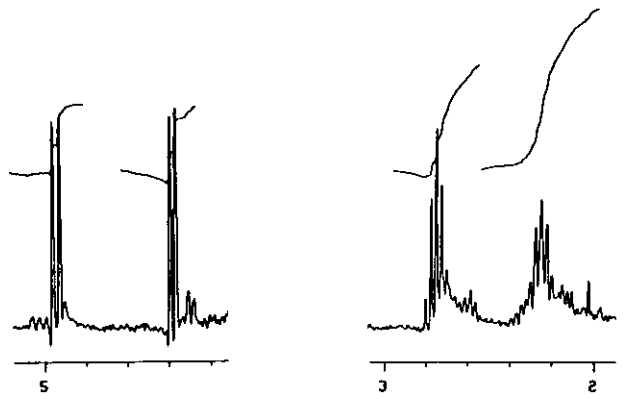


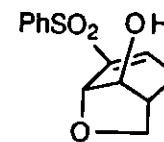




138







151

