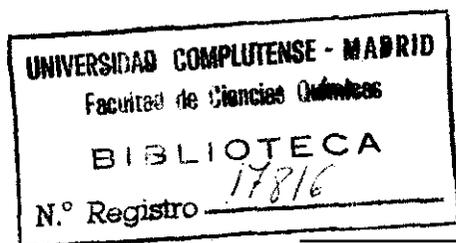


UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

**APROXIMACION A LA SINTESIS DEL
FRAGMENTO ESPIROACETALICO DE
AVERMECTINAS-MILBEMICINAS**



Ana M. Gómez López

Madrid, 1992

Colección Tesis Doctorales. N.º 242/92

© Ana M. Gómez López

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.
Madrid, 1992.
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-25155-1992**



La Tesis Doctoral de D. ANA MARIA GOMEZ
LOPEZ

Titulada "APROXIMACION A LA SINTESIS DEL FRAGMENTO
ESPIROACETALICO DE AVERMECTINA-MILBEMICINA"

Director Dr. D. SERAFIN ALVAREZ LOPEZ

fue leida en la Facultad de CIENCIAS QUIMICAS
de la UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, el día 30
de SEPTIEMBRE de 1991, ante el tribunal

constituido por los siguientes Profesores:

PRESIDENTE D. RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO

VOCAL D. BENJAMIN RODRIGUEZ GONZALEZ

VOCAL D. MANUEL BERNABE PAJARES

VOCAL D. JOSE LUIS GARCIA RUANO

SECRETARIO D. JOAQUIN PLUMET ORTEGA

habiendo recibido la calificación de *Apto. con leve*
(Vuesquidad)

Madrid, a 30 de Septiembre de 1991.

EL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

Autor:
ANA M. GÓMEZ LÓPEZ

**APROXIMACION A LA SINTESIS DEL FRAGMENTO
ESPIROACETALICO DE AVERMECTINAS-MILBEMICINAS**

Director:
SERAFIN VALVERDE LÓPEZ
Profesor de Investigación del C.S.I.C.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica
Año 1991

INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA DEL C.S.I.C.

El presente trabajo ha sido realizado en el Instituto de Química Orgánica General, bajo la dirección del Dr. D. Serafín Valverde López a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento por su continua dedicación, inestimable ayuda, sin las cuales su realización no hubiera sido posible, y claro está, por su amistad.

Quiero hacer extensivo mi agradecimiento al Dr. D. Bertram Fraser-Reid (Duke University, EEUU) por la excelente acogida de que fui objeto durante una estancia de diez meses en sus laboratorios, así como por sus fructíferos consejos.

Agradezco a los doctores D. Silvestre García-Ochoa y D. J. Cristóbal López su continuo interés, apoyo desinteresado y aportaciones a esta tesis doctoral.

Así mismo, deseo agradecer al Dr. D. Manuel Bernabé su inestimable ayuda en la realización e interpretación de algunos espectros de RMN y al Dr. D. Benjamín Rodríguez, jefe de la unidad de Productos Naturales, las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

Agradezco al Dr. D. Benito Alcaide el haber aceptado ser ponente de esta tesis doctoral y el haberme introducido en la investigación química.

También, deseo dar las gracias a mis compañeros de laboratorio, tanto de Madrid (Silvestre, Amparo, Narciso, Samuel, Conchita, Ana, Jaime, M^a Carmen, Cristóbal, M^a José y Bao) como de Duke (Cristóbal, Ricky, Hokan, Bob, Fabrizio, Uko y Srinivas) por su colaboración, así como por la agradable convivencia que he disfrutado en este tiempo.

Por último, quiero expresar mi reconocimiento a la Caja de Ahorros de Madrid, por la concesión de una beca que ha financiado parte de este trabajo.

INDICE

INDICE

Página

I. - INTRODUCCION Y OBJETIVOS

1. - Avermectinas-milbemicinas. Estructura y biogénesis.....	3
2. - Actividad biológica de avermectinas y milbemicinas.....	8
3. - Aproximaciones sintéticas a avermectinas.....	10
3. 1 - Síntesis de Hanessian.....	12
3. 2 - Síntesis de Danishefsky.....	15
3. 3 - Síntesis de White.....	17
3. 4 - Síntesis de Ley.....	19
4. - Síntesis de espiroacetales.....	22
4. 1 - Formación de enlace carbono-carbono.....	23
4. 1. 1 - Con precursores con anillo preformado.....	24
a) Pirano incorporado como electrófilo.....	25
a. 1 - Adición a δ -lactonas	
1 - Adición de aniones acetiluro.....	25
2 - Adición de enolatos.....	27
3 - Adición de α -sulfinilcarbaniones.....	31
4 - Adición de carbaniones no estabilizados...	32
5 - Condensación aldólica.....	34
a. 2 - Transposición Carbono-Ferrier.....	35
b) Pirano incorporado como nucleófilo	
b. 1 - Alquilación de viniléteres.....	37
b. 2 - Olefinación de Wittig.....	38

b. 3 - Alquilación tetrahidropiranos.....	39
4. 1. 1 - Utilización de precursores lineales	
a) Ruta del 1,3-ditiano.....	41
b) Condensaciones aldólicas.....	42
c) Alquilación de enolatos.....	44
4. 2 - Formación de enlace carbono-oxígeno.....	46
4. 2. 1 - Espirociclación catalizada por ácido.....	49
4. 2. 2 - Espirociclación vía oxidación.....	52
4. 2. 3 - Espirociclación vía adición conjugada.....	54
5. - Objetivos.....	56

II. - EXPOSICION DE RESULTADOS

1. - Análisis retrosintético.....	57
2. - Síntesis del componente nucleófilo	
2. 1 - Planteamientos iniciales.....	59
2. 2 - Transposición de Ferrier con tioles.....	60
2. 3 - Metilación de hexopiranosas insaturadas.....	62
3. - Elongación de la cadena lateral	
3. 1 - Problema del estereocontrol acíclico.....	82
3. 2 - Determinación de la configuración absoluta.....	91
4. - Síntesis del componente electrófilo	
4. 1 - Planteamientos iniciales.....	106
4. 2 - Desoxigenación secuencial de C-2 y C-4 de D-glucosa....	109
4. 3 - Ajuste de la funcionalidad hacia el epóxido.....	114

4. 4 - Consideraciones hacia un nuevo electrófilo.....	116
5. - Formación de enlace carbono-carbono	
5. 1 - Reacciones de metalación de glicósidos de tiofenilo.....	120
5. 2 - Comportamiento del epóxido como electrófilo.....	127
5. 3 - Sulfatos cíclicos como electrófilos.....	130
6. - Formación de enlace carbono-oxígeno	
6. 1 - Tioglicósidos insaturados como donadores glicosídicos.	142
6. 2 - Glicales como donadores glicosídicos.....	145
6. 3 - Reacción de glicosidación intramolecular.....	152

III. - PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales.....	158
Capítulo 1. Síntesis del componente nucleófilo.	
1. 1 - Procedimientos generales.....	161
1. 2 - Transposición de Ferrier con tiofenol.....	164
1. 3 - Metilación de hexopiranosas insaturadas.....	168
Capítulo 2. Elongación de la cadena lateral.	
2. 1 - Creación de un nuevo centro quiral en C-6.....	189
2. 2 - Determinación de la configuración absoluta.....	194
Capítulo 3. Síntesis del componente electrófilo	
3. 1 - Acetonación del ditioacetal de D-glucosa.....	201
3. 2 - Desoxigenación secuencial.....	206
3. 3 - Síntesis del sulfato cíclico.....	207

Capítulo 4. Formación de enlace carbono-carbono	
4. 1 - Reacciones de metalación de glicósidos de tiofenilo.....	214
4. 2 - Intentos de alquilación con epóxido como electrófilo.....	217
4. 3 - Síntesis del sulfato cíclico de diacetonaglucosa.....	218
4. 4 - Reacción de formación de enlace C-C.....	222
Capítulo 5. Formación de enlace carbono-oxígeno	
5. 1 - Método general de glicosidación.....	229
5. 2 - Procesos de glicosidación intermolecular.....	229
5. 3 - Reacción de glicosidación intramolecular.....	235
IV. - CONCLUSIONES.....	241
V. - REFERENCIAS.....	246

**INTRODUCCION Y
OBJETIVOS**

La Química de los Productos Naturales constituye la rama más antigua de la Química Orgánica y continúa siendo una de las más vigorosas dentro de esta disciplina científica. De las diversas facetas que tiene la investigación de Productos Naturales (aislamiento, determinación estructural, transformaciones químicas y por medio de microorganismos, estudios sobre biogénesis, cultivos celulares y síntesis de sustancias naturales) es su síntesis la que goza en los momentos actuales de una mayor atención. Históricamente, la síntesis de una sustancia natural se realizaba para confirmar la hipótesis estructural deducida de un proceso de transformaciones y degradación química. En la actualidad y gracias al empleo de los métodos espectroscópicos de análisis, especialmente la resonancia magnética nuclear y la difracción de rayos x, frecuentemente la necesidad de confirmar una estructura por su síntesis inequívoca carece de sentido y ahora, la síntesis de productos naturales se hace por otras razones, tales como el interés industrial del compuesto, la correlación química de productos de estereoquímica desconocida con materiales de origen natural de estereoquímica absoluta establecida y porque muchas de estas sustancias son de una gran complejidad estructural y su síntesis supone un reto a la comunidad química.

Entre los procesos sintéticos de la Química Orgánica destacan aquellos que permiten la obtención de productos enantioméricamente puros y dentro de las sustancias que son de interés por poseer una determinada actividad biológica, la síntesis enantioselectiva de ellas es una necesidad, justificada por el hecho de que frecuentemente sólo uno de los enantiómeros presenta esas propiedades en grado máximo.

La síntesis de compuestos enantioméricamente puros se aborda preferentemente empleando sustratos quirales como productos de partida y son muy numerosos los trabajos publicados en los que diferentes sustancias de origen natural (hidratos de carbono, hidroxiacidos, aminoácidos y terpenoides) han servido de materia prima asimétrica para preparar las más complejas estructuras de compuestos naturales que poseen interés por sus propiedades biológicas o, simplemente, por su dificultad sintética.

Entre estas sustancias asimétricas de origen natural, los hidratos de carbono pueden calificarse como buenos productos de partida para la síntesis de Productos Naturales ya que cumplen varias condiciones que así lo certifican:

- 1) Son sustratos abundantes, baratos y de muy alta pureza óptica, normalmente del 100%.
- 2) Son moléculas altamente funcionalizadas, siendo la función hidroxilo una de las más fáciles de modificar y para la que existe una gran variedad de grupos protectores.
- 3) Los derivados de hidratos de carbono son frecuentemente estables y fáciles de manejar y purificar.

En la Unidad de Productos Naturales del Instituto de Química Orgánica del C.S.I.C. se viene desarrollando desde hace años una investigación que engloba la utilización de hidratos de carbono como materia prima para la síntesis de sustancias de reconocido interés, tales como la Asperlina¹, Anamarina², Olguina³ y ácido N-acetil neuramínico⁴. Siguiendo esta línea de investigación se decidió abordar el problema de

una nueva aproximación sintética hacia el fragmento espiroacetálico de las avermectinas, productos que poseen una importante actividad biológica y de una extraordinaria complejidad estructural.

1. Avermectinas-Milbemicinas. Estructura y biogénesis.

Las milbemicinas y avermectinas son miembros relacionados de una familia de macrólidos destinados a jugar un importante papel en el tratamiento de enfermedades parasitarias en animales y humanos. Una indicación de su importancia comercial puede obtenerse de la estimación del coste anual de pérdidas debido a infecciones parasitarias; solamente en Estados Unidos superan los tres mil millones de dólares anuales.⁵

Las estructuras de las avermectinas naturales se muestran en la figura 1. Se clasifican en dos grupos principales, designados A y B. Los miembros del primer grupo poseen un grupo metoxilo en posición 5 y los últimos poseen un hidroxilo en dicha posición. Cada uno de estos grupos son a su vez subdivididos en series 1, con un doble enlace en posición C22-C23, y series 2, que poseen un hidroxilo axial en C-23. Una clasificación final en subseries a y b, designa la presencia de un *sec*-butilo o un *iso*-propilo respectivamente en C-25.

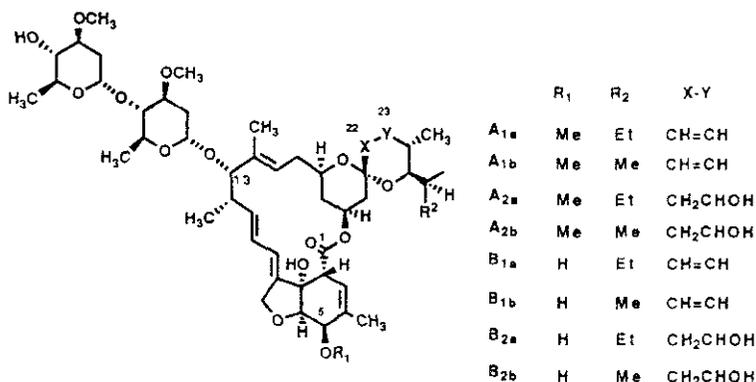


Figura 1

Las milbemicinas, algunas de las cuales se muestran en la figura 2, son estructuralmente más sencillas pero por contra presentan una mayor diversidad de funcionalización, lo que resulta en una nomenclatura menos estructurada. La única división real que puede realizarse de las milbemicinas consiste en series α , cuyos miembros poseen un sistema de tetrahidrofurano fusionado y son los verdaderos análogos de avermectinas, y las series β , en los que el anillo de tetrahidrofurano ha desaparecido.

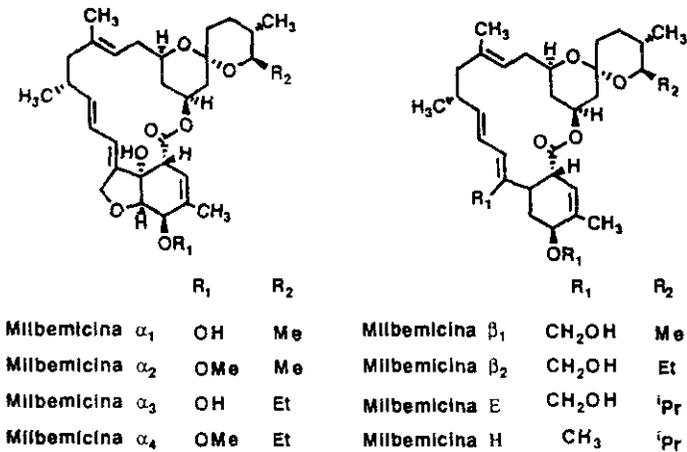


Figura 2

La comparación de las estructuras de avermectinas y milbemicinas revela que la gran diferencia entre ambos grupos es el disacárido α -L-

oleandrosil- α -L oleandrosa en posición C-13. Confirmación de esta relación ha sido proporcionada por la conversión del aglicón de 22,23-dihidroavermectina B_{1b} en milbemicina D.⁶

El aislamiento de las milbemicinas de cultivos de *Streptomyces hygroscopicus* subsp *aureolacrimosus*, así como la determinación de su estructura, fue publicado en 1975 por un grupo de científicos japoneses⁷. El aislamiento de las avermectinas se produjo seis años más tarde a partir de cultivos de *Streptomyces avermitilis* y la elucidación estructural es consecuencia de un elegante estudio involucrando degradación y cristalografía de rayos X llevado a cabo por científicos de la Merck⁸.

Experimentos de marcaje isotópico con ¹³C-acetato y ¹³C-propionato sobre diferentes cultivos permitieron conocer la ruta biogénica de esta familia de moléculas. El esqueleto carbonado del macrólido milbemicina⁹ se deriva de siete acetatos (C₁₋₂, C₅₋₆, C₉₋₁₀, C₁₅₋₁₆, C₁₇₋₁₈, C₁₉₋₂₀ y C₂₁₋₂₂) y cinco propionatos (C_{3-4-4a}, C_{7-8-8a}, C_{11-12-12a}, C_{13-14-14a} y C_{23-24-24a}). El átomo de carbono 25 con su sustituyente metilo, etilo o *iso*-propilo es derivado de acetato, propionato o valina respectivamente. Un estudio similar sobre *Streptomyces avermitilis* permitió establecer una distribución idéntica de carbonos para el anillo macrólido de las avermectinas¹⁰. El átomo de carbono en posición C-25 y su sustituyente *sec*-butilo deriva de isoleucina (Figura 3).

El uso de propionato y acetato marcados con ¹³C y ¹⁸O en los cultivos, permitió la asignación de las fuentes de oxígeno (Figura 3) Los resultados prueban que el oxígeno espiroacetálico que se une al C-25 no deriva de acetato o propionato. Esto sugiere que el espiroacetal se genera por cetilización de un grupo carbonilo (C-21) con dos grupos hidroxilo en C-17 y C-25. La incorporación de ¹⁸O en la función oxigenada en posición C-13

pone de manifiesto que las avermectinas no derivan de las milbemicinas a través de oxigenación de un macrólido en C-13 y subsiguiente glicosidación, y demuestra que la ruta biogénica de los dos grupos de sustancias diverge durante la elongación de la cadena carbonada, necesitando un paso adicional de deshidratación y reducción del doble enlace para la formación de la milbemicina.

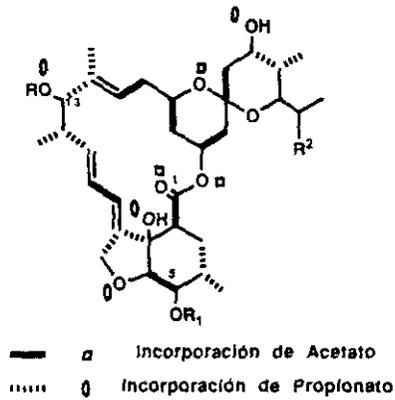


Figura 3

2. Actividad biológica de Avermectinas y Milbemicinas.

Las avermectinas son antibióticos con actividad sin precedentes como antiparasitarios. Son agentes activos contra dos clases principales de parásitos, nematodos¹¹ y artrópodos¹². La mayor o menor bioactividad está asociada a la estructura química. Los compuestos más activos son los de la serie **B** (poseen un hidroxilo en posición C-5). También existen variaciones en potencia, aunque menor, entre los miembros de la serie **I** (doble enlace C22-C23) y la serie **2** (grupo hidroxilo en C-23) siendo los de la serie **I** más activos. La diferencia en actividad entre los componentes del grupo **a** (*sec*-butilo en C-25) y de la serie **b** (*iso*-propilo en C-25) es pequeña, teniendo los de la serie **a** una potencia más acusada.

Estudios sobre análogos de avermectina demuestran que la reducción del doble enlace C22-C23 tiene poca importancia sobre la actividad antihelmíntica, y por el contrario estos derivados semihidrogenados presentan mayor eficacia al ser administrados por vía oral. Debido a estos hechos una mezcla de 22,23-dihidroavermectinas B_{1a} y B_{1b} fue seleccionada para estudios clínicos y comercializada bajo el nombre de **Ivermectina** como agente antiparasitario. Un importante aspecto del futuro de la Ivermectina radica en su actividad contra la microfilaria *Onchocerca volvulus*¹³, agente causante de la Onchocerciasis, enfermedad endémica en países subdesarrollados, que a menudo desemboca en ceguera. Una simple dosis de 50 µg por kg de peso elimina la microfilaria en un 75% de los casos analizados. La Onchocerciasis hasta el momento sólo podía ser tratada eficazmente con suramina, droga que causa severos efectos secundarios incluyendo la muerte¹⁴.

Las milbemicinas tienen un espectro similar de actuación, pero son mucho menos potentes que las avermectinas.

El mecanismo de acción de estas sustancias como antiparasitarias parece estar relacionado con el bloqueo de la transmisión de la señal mediada por GABA (ácido γ -aminobutírico) desde interneuronas a motoneuronas excitatorias. La unión neuromuscular en nematodos y artrópodos es inervada por un axón excitatorio regulado por glutamato y uno inhibitorio regulado por GABA¹⁵. En el caso de mamíferos las neuronas dependientes del GABA sólo se encuentran en el sistema nervioso central. Las avermectinas que actúan sobre neuronas GABA-érgicas, no afectan a mamíferos debido a que no pueden alcanzar el sistema nervioso central, lo que confiere a estas sustancias un amplio margen de seguridad cuando se administran vía oral¹⁶.

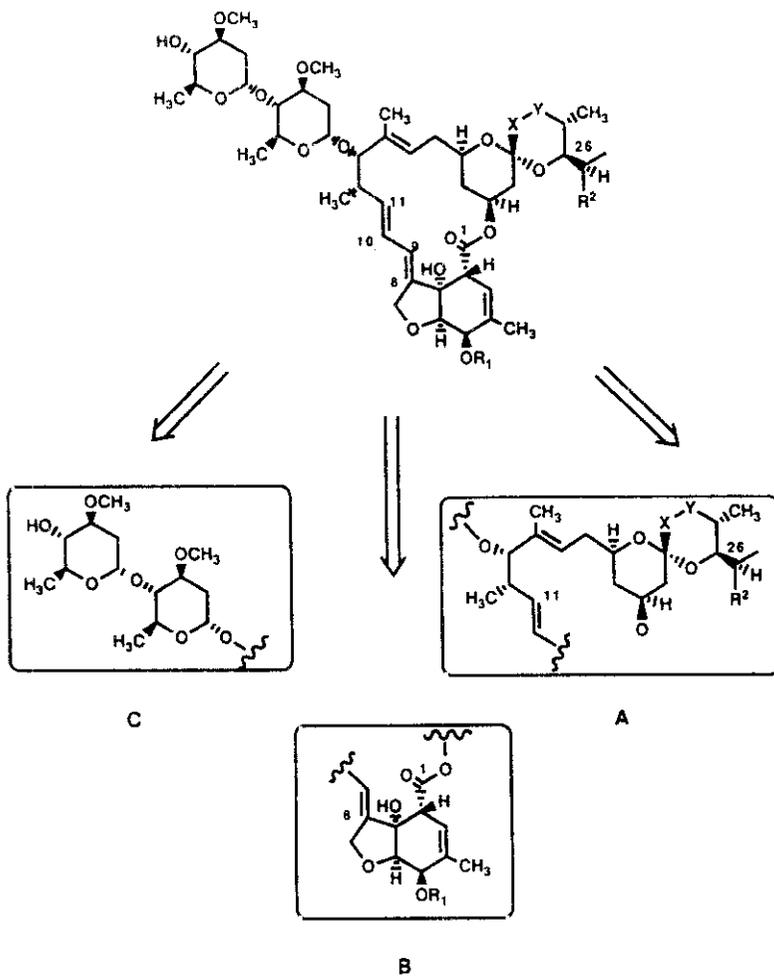
Dadas las interesantes cualidades bioactivas de estas moléculas no es de extrañar que constituyan hoy en día un reto para los químicos sintéticos. Si se considera la accesibilidad de las avermectinas vía cultivos celulares puede parecer innecesario el esfuerzo dirigido hacia la obtención de las mismas mediante procesos de síntesis, sin embargo, queda totalmente justificado si se considera que el diseño de rutas suficientemente flexibles abrirá el paso hacia análogos del producto natural que pueden ser examinados como nuevos agentes antiparasitarios, y permitirá el desarrollo y evaluación de nuevos métodos sintéticos en su aplicación a la obtención de moléculas de extraordinaria complejidad estructural

3. Aproximaciones sintéticas a Avermectinas.

La presencia del disacárido en posición C-13 en las avermectinas frente a las milbemicinas, así como la existencia de un fragmento de hexahidrobenzofurano fácilmente aromatizable y un espiroacetal más sustituido explican que existan numerosas síntesis totales de milbemicinas¹⁷, pero que hasta el momento únicamente se hayan descrito cuatro síntesis de avermectinas a cargo de los grupos de Hanessian¹⁸, Danishefsky¹⁹, White²⁰ y Ley²¹. Debido a su complejidad estructural (20 ó 21 centros asimétricos dependiendo de la serie considerada), la mayoría de los estudios sintéticos relacionados con avermectinas se han enfocado hacia la obtención de apropiadas subunidades homoquirales o quirones²² que posteriormente puedan ser acoplados hasta el producto natural.

Así, el esquema retrosintético más lógico hacia las avermectinas consiste en la desconexión del esqueleto en un número de subestructuras cada una de las cuales pueda ser objeto de un estudio independiente. En todas las síntesis publicadas hasta el momento se han considerado tres fragmentos principales (esquema 1):

- **Subunidad espiroacetálica o "fragmento norte" (A):** Engloba los átomos de C-26 hasta C-11 ó C-9 dependiendo de la aproximación.
- **Subunidad de hexahidrobenzofurano o "fragmento sur" (B):** Obtención de la porción C-1 a C-8 ó C-10 y que junto a la subunidad anterior constituye el aglicón de la avermectina.
- **Disacárido o fragmento de L-oleandrosil-L-oleandrosa (C):** Este es el fragmento que hasta el momento ha despertado menor atención, ya que sólo en dos de las síntesis de avermectinas se ha contemplado su obtención.



Esquema 1

Es necesario reseñar que se van a comentar las síntesis de avermectinas publicadas hasta el momento, pero por no hacer demasiado extenso este punto, únicamente se hablará de las estrategias generales para ensamblar las distintas subunidades y no de los métodos seguidos para obtener cada una de ellas. En la sección posterior, se revisarán con detalle los métodos que permiten la obtención del fragmento espiroacetálico, ya que constituye el objetivo principal de esta memoria.

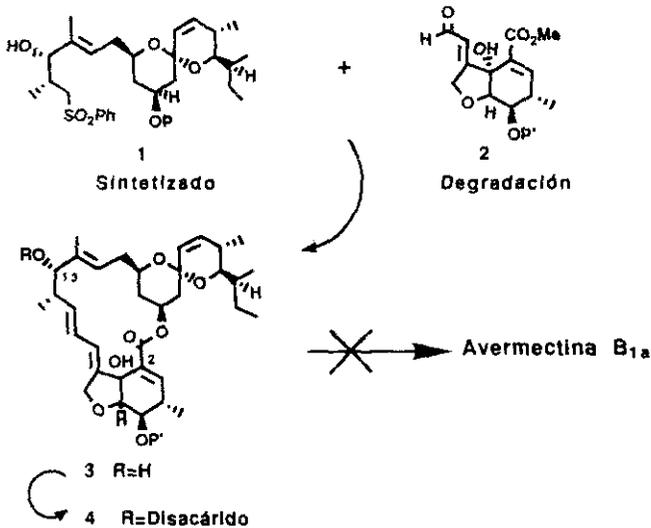
3.1.- Síntesis de Hanessian¹⁸.

El trabajo del grupo de Hanessian conduce a la primera síntesis de avermectina B_{1a} en 1986, aunque no se trata de una síntesis total ya que las unidades B y C son obtenidas por degradación del producto natural (estrategia que ha sido denominada "síntesis relay") Posteriormente el fragmento de hexahidrobenzofurano B, es obtenido por síntesis, pero en forma racémica^{18b}.

Así, la aportación de este trabajo consiste en la síntesis del "fragmento norte" o subunidad A utilizando quirones derivados de D-glucosa y L-isoleucina, seguida de acoplamiento del mismo en forma de sulfona con el "fragmento sur", B, adecuadamente funcionalizado, glicosidación del aglicón y ajuste de la funcionalidad.(Esquema 2)

La condensación del anión de la sulfona **1** con el aldehído **2** según el protocolo de Julia²³, posterior eliminación reductiva y macrolactonización con dicitclohexilcarbodiimida conduce al Δ^2 -isómero del aglicón de la avermectina B_{1a} (**3**). En este punto se lleva a cabo una reacción de glicosidación sobre la posición C-13 y el piridiltioglicósido del disacárido,

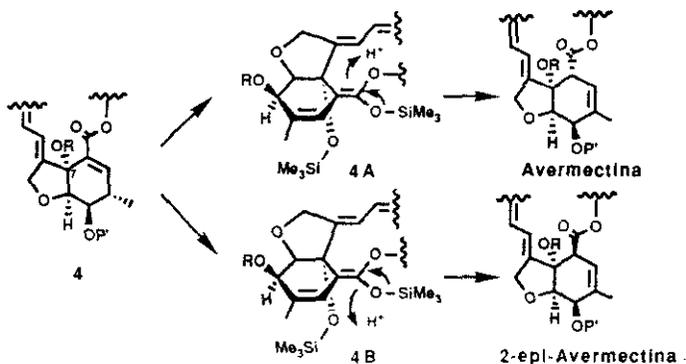
de acuerdo a metodología desarrollada por el propio grupo de Hanessian^{2,4}, conduciendo con un 72% al isómero conjugado del producto natural **4**.



Esquema 2

El paso crucial para la consecución del objetivo consiste en la desconjugación de la lactona α,β -insaturada **4** a la avermectina B_{1a}. Los autores razonan que el tratamiento con ácido del acetal de cetena **4 A** (esquema 3) conducirá al producto natural pues la protonación debería transcurrir por la cara β en vista del grupo voluminoso 7-OTMS en la cara

α . La ejecución de esta idea se lleva a cabo por tratamiento de **4** con LDA y Me_3SiCl y captura posterior del intermedio con ácido acético.



Esquema 3

Sin embargo, estudios del grupo de Fraser-Reid²⁵ demostraron que en las condiciones empleadas por Hanessian la protonación ocurre por la cara α del sistema (**4B**, esquema 3) generando la 2-epi-avermectina, y que por lo tanto el isómero natural descrito por el grupo de Hanessian debió resultar de una subsiguiente epimerización del inicialmente formado 2-epi-isómero. Posteriormente el propio grupo de Hanessian²⁶ lleva a cabo nuevos estudios de desconjugación empleando diferentes dadores de protón y tiempos de reacción pero en todos los casos se obtiene el 2-epi-isómero del producto natural. En el mismo artículo Hanessian propone

adicionalmente condiciones (imidazol en benceno) en las que es posible la parcial isomerización de la serie epi a la serie natural (33% del isómero natural, 42% del material de partida y 10% del $\Delta^{2,3}$ isómero 4).

3.2.- Síntesis de Danishefsky¹⁹.

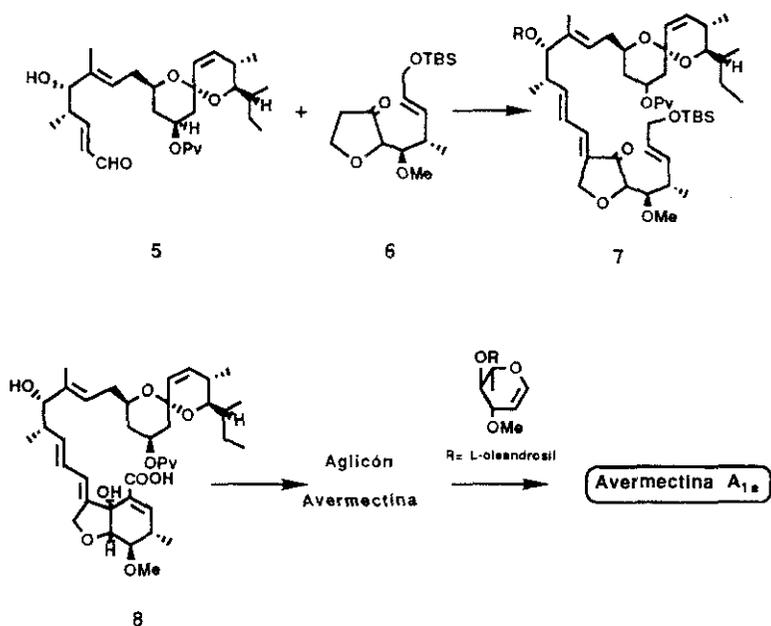
El trabajo del grupo de Danishefsky resulta en la primera síntesis total de un miembro de las avermectinas, la avermectina A_{1a} y para ello se beneficia de metodología previamente desarrollada por su propio grupo para otros objetivos.

Los "fragmentos norte y sur" se consiguen a partir de D-glucosa y D-ribosa respectivamente. Estos materiales ópticamente activos bien se correlacionan con los centros quirales de la molécula objetivo o son utilizados para inducir la configuración deseada en otros centros disimétricos formados con posterioridad.

Los residuos de L-oleandrosa son obtenidos a través de una reacción de cicloadición entre dienos oxigenados y que contienen un auxiliar quiral y aldehidos mediada por un catalizador quiral (y por lo tanto nos encontramos frente a un proceso de doble inducción asimétrica) con carácter de ácido de Lewis²⁷, y posterior ajuste de grupos funcionales.

El acoplamiento de las subunidades 5 y 6 (esquema 4) mediante una secuencia de condensación aldólica y eliminación conduce a la enona 7

como único isómero. Desprotección y oxidación del mismo en posición 1 proporciona el enal necesario para llevar a cabo una reacción de Nozaki²⁸ intramolecular que permite la ciclación al esqueleto de hexahidrobencofurano **8**. Ajuste de la funcionalidad y macrolactonización según el protocolo de Mukaiyama²⁹ genera el $\Delta^{2,3}$ -isómero conjugado de la avermectina A_{1a} , que se somete a la secuencia en dos pasos de desconjugación y epimerización descrita por Hanessian²⁶ conduciendo al aglicón del producto natural.



Esquema 4

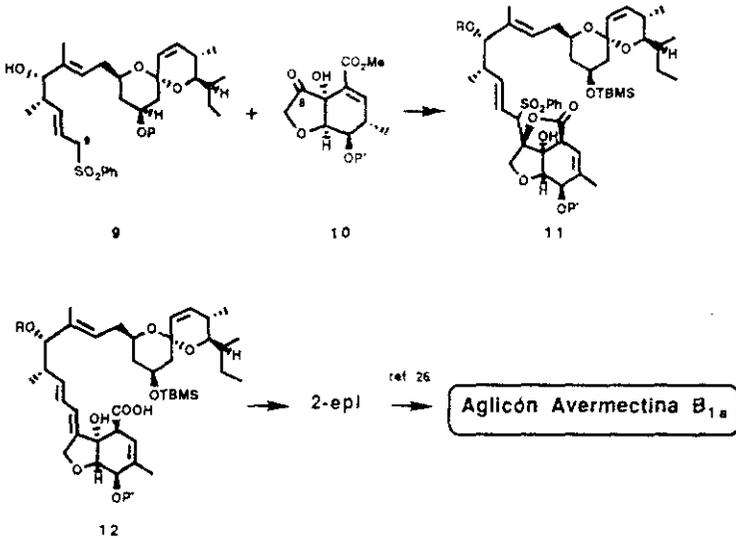
La utilización de la metodología de glicosidación desarrollada por Thiem³⁰ sobre el aglicón y el residuo de L-oleandrosil-L-oleandrosa permite la obtención estereoselectiva del producto natural constituyendo la primera síntesis total de un miembro de la familia de las avermectinas; la avermectina A_{1a}. Formalmente, se puede considerar que también se trata de la síntesis total del miembro más activo de la familia, avermectina B_{1a}, ya que la conversión de la serie A en la serie B había sido previamente descrita vía desmetilación oxidativa³¹.

3.3.- Síntesis de White²⁰.

El grupo de White lleva a cabo la síntesis total del aglicón de la avermectina B_{1a} mediante una estrategia muy similar a la seguida por Hanessian ya que se utiliza el mismo método para la obtención del espiroacetal, para el acoplamiento de las "subunidades norte y sur" y para la macrolactonización. Por contra, difiere en el número de átomos de carbono de cada uno de los fragmentos (desconexión sobre el doble enlace $\Delta^{8,9}$, en vez de $\Delta^{10,11}$) y en que utiliza un fragmento sur sintético ópticamente puro (obtenido por resolución de un intermedio racémico).

El acoplamiento entre el anión de la sulfona **9** y la cetona **10** (esquema 5) conduce a la hidroxisulfona correspondiente, sin embargo todos los intentos de eliminación desde dicho intermedio generan la γ -lactona **11** en la que el doble enlace se encuentra en la misma posición que en el producto natural ($\Delta^{3,4}$). Este hecho es aprovechado y se continúa con este intermedio, que sometido a tratamiento con amalgama de sodio conduce al dieno **12** evitando así el paso posterior de desconjugación. Desprotección de las funciones hidroxilo y macrolactonización según el

procedimiento de Mukaiyama²⁹ conduce al 2-epi-isómero de la avermectina B_{1a}, el cual se somete a las condiciones de epimerización desarrolladas por Hanessian²⁶ generando el aglicón de la sustancia natural.



Esquema 5

En este estudio no se contempla la síntesis del disacárido, por lo que debe ser considerada como una síntesis parcial.

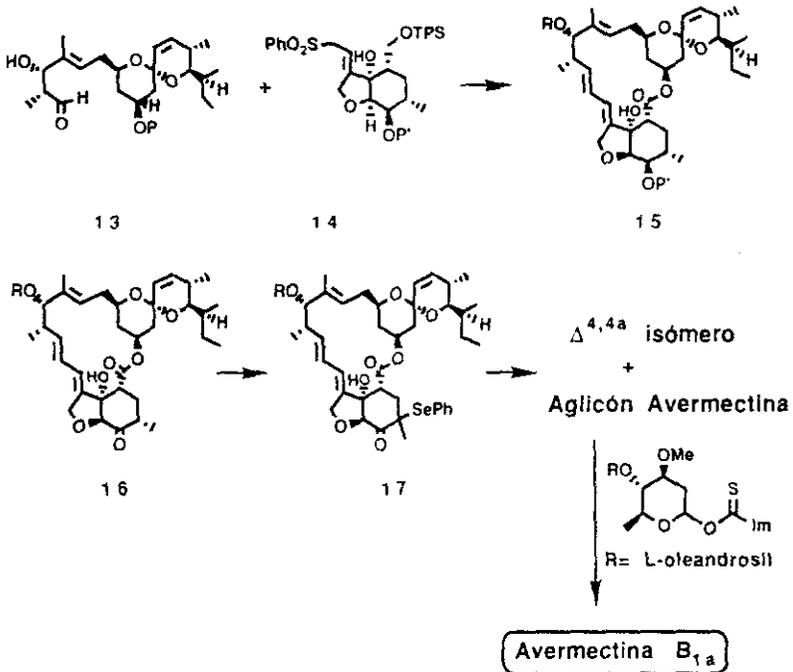
3.4.- Síntesis de Ley²¹.

El grupo de Ley establece una ruta para la síntesis de la milbemicina β_1 ³¹ lo suficientemente flexible como para ser posteriormente aplicada a la síntesis de la avermectina B_{1a} con escasas modificaciones.

De nuevo la estrategia sintética arranca de la obtención de los fragmentos "norte", "sur" y disacárido de forma asimétrica mediante metodología previamente establecida o desarrollada por su propio grupo. Con estas unidades en mano se aborda el problema del ensamblaje para conseguir en primer lugar el aglicón. En este caso también se recurre a una reacción de tipo Julia²³ entre el anión de una sulfona y un aldehído como contrapartida electrófila. Cabe destacar que a diferencia de las síntesis de Hanessian¹⁸ y de White²⁰ que usan la misma metodología, es el fragmento de hexahidrobencofurano **14** el que se utiliza como nucleófilo y por tanto es el portador del grupo sulfona, mientras que la función aldehídica se introduce en el fragmento espiroacetálico **13** (esquema 6).

La condensación del anión de la sulfona **14** con el aldehído **13**, posterior eliminación de la hidroxisulfona resultante, oxidación en la posición 1 y macrolactonización según el protocolo de Mukaiyama²⁹ conduce al intermedio **15**. En esta ruta se pospone la introducción del doble enlace $\Delta^{3,4}$ presente en el producto natural a las últimas etapas de la síntesis para evitar los problemas de conjugación del mismo con el carbonilo en posición 1 y por lo tanto la secuencia de desconjugación-epimerización de las síntesis comentadas anteriormente. Con tal objetivo se realiza una oxidación del grupo hidroxilo en posición 5 generando la cetona **16**, la cual es convertida en los selenuros diastereoméricos **17**.

Posterior oxidación conduce a los selenóxidos, que son sometidos a eliminación generando el doble enlace $\Delta^{3,4}$ (35%) junto con su isómero $\Delta^{4,4a}$ (23%). La reducción estereocontrolada de la cetona en posición 5 regenera el hidroxilo con la estereoquímica correcta conduciendo al aglicón de la avermectina B_{1a}.



Esquema 6

Desafortunadamente esta nueva ruta no supone mejoras importantes debido a que la creación del doble enlace por eliminación del selenóxido no es regioselectiva y se obtiene el producto natural con un rendimiento comparable al obtenido en las síntesis anteriores.

La glicosidación final se beneficia del empleo de un imidazoltiocarbonil-glicósido como donador glicosídico concluyendo así la síntesis total de la avermectina B_{1a}.

4. Síntesis de espiroacetales.

Desde los años 70 y a raíz del descubrimiento de un gran número de productos naturales conteniendo en su esqueleto unidades espiroacetálicas, tales como las que nos ocupan, avermectinas y milbemicinas, ha habido un creciente interés en el estudio de nuevos métodos sintéticos y reactividad de estas estructuras ^{32,33,34}.

La ciclación intramolecular de dihidroxicetonas o equivalentes sintéticos es un proceso extremadamente fácil y este hecho ha determinado que la mayoría de los esfuerzos vayan encaminados al desarrollo de nuevos métodos eficientes para el acoplamiento de los precursores adecuadamente funcionalizados de dihidroxicetonas. Así, la discusión de este apartado se dividirá en dos secciones principales. La primera tratará de métodos para preparar y ensamblar los precursores (lo que se denominará formación de enlace carbono-carbono), y la segunda recogerá los métodos por los que se ha llevado a cabo la reacción de espirociclación (formación de enlace carbono-oxígeno).

En este punto es necesario reseñar que se han escogido únicamente las síntesis de sistemas de 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undecano y concretamente del fragmento espiroacetálico de milbemicinas-avermectinas, aunque muchas de las rutas comentadas se han utilizado con anterioridad o posterioridad, en la obtención de espiroacetales de otros productos naturales.

4.1- Formación de enlace Carbono-Carbono.

Considerando que el sistema espiroacetálico de 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undecano está constituido por dos anillos de pirano, es posible clasificar los métodos de obtención de este tipo de estructuras del esqueleto carbonado en dos grandes grupos. En primer lugar, aquel en el que uno de los anillos de pirano ya está preformado y sobre el que se crea un enlace carbono-carbono con una cadena lineal que posee una función hidroxilo adicional y que constituirá el segundo ciclo, y en segundo término, aquel en el que se constituye el enlace carbono-carbono en cadenas lineales adecuadamente funcionalizadas y que posteriormente dan origen a la formación de los dos anillos simultáneamente o por etapas (Figura 4).

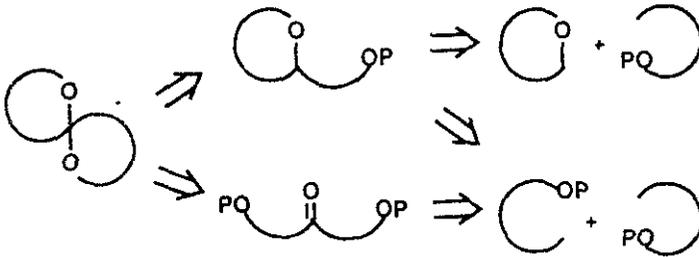


Figura 4

4.1.1.- Utilización de precursores con anillo preformado.

En este apartado se recogen aquellas estrategias que comienzan con un anillo intacto sobre el que se lleva a cabo una reacción de acoplamiento con los componentes adecuadamente funcionalizados del segundo anillo. Una vez planteada esta estrategia general se han ideado dos aproximaciones conceptualmente diferentes. Por una parte, aquellos procesos en los que la incorporación del anillo de pirano se produce como electrófilo y la cadena lineal como nucleófilo, y por otra los procesos que implican un cambio de polaridad de la versión anterior, es decir el anillo de pirano se comporta como nucleófilo y la cadena lineal como su contrapartida electrófila (figura 5).

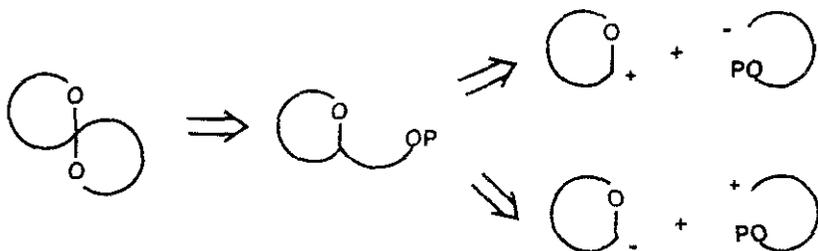


Figura 5

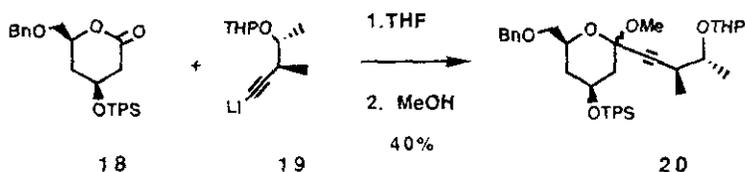
a) Pirano incorporado como electrófilo.

a.1 Adición a δ -lactonas.

Una variedad de nucleófilos se han adicionado al carbonilo de δ -lactonas para generar la cetona destinada a ser el carbono espiránico. La adición de un nucleófilo ópticamente activo sobre lactonas quirales constituye una aproximación convergente a la síntesis de espiroacetales naturales y por lo tanto ha sido una de las estrategias más extendidas, diferenciándose unas síntesis de otras en el tipo de carbanión utilizado, así como en los procedimientos para la generación de la lactona quiral.

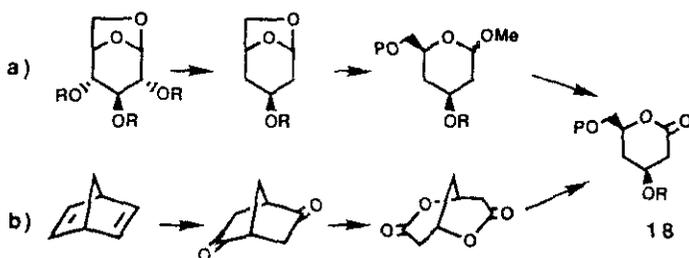
1. Adición de aniones acetiluro.

Numerosos grupos han llevado a cabo la formación de enlace carbono-carbono mediante la adición de un anión acetiluro sobre una lactona. Baker³⁵ utiliza esta ruta en la síntesis del fragmento precursor del espiroacetal de las milbemicinas β_1 y β_3 (Esquema 7).



Esquema 7

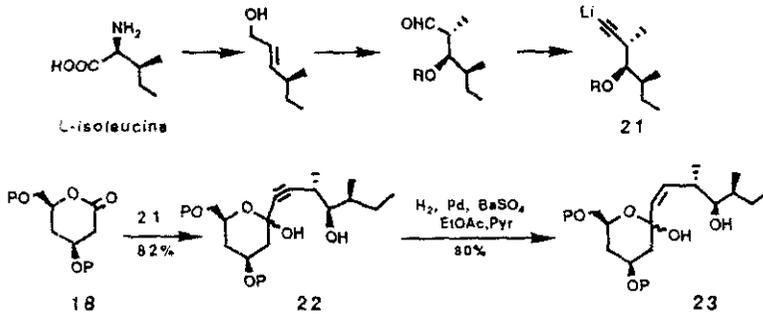
La adición del acetiluro ópticamente activo **19**, obtenido por resolución del racémico, sobre la lactona quiral **18** y glicosidación del producto resultante condujo al aducto **20**, el cual por hidrogenación catalítica genera el intermedio necesario para la espiriociclación. El grupo de Langlois³⁶ describe una secuencia idéntica, diferenciándose únicamente en la forma de obtener la lactona **18**. Baker³⁷ utiliza el levoglucosano y obtiene la lactona quiral (esquema 8a), mientras que el grupo francés emplea el 2,5-norbornadieno, lo que le permite conseguir la lactona con la configuración adecuada pero racémica (esquema 8b).



Esquema 8

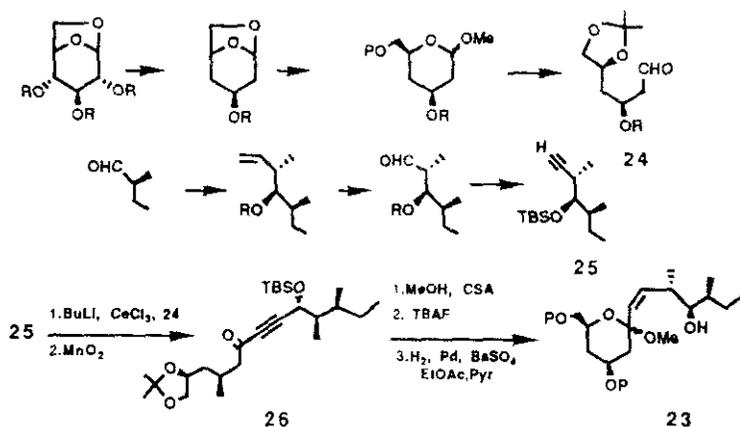
Baker³⁸ extiende su metodología, desarrollada para las milbemicinas mediante la semihidrogenación del aducto tipo **20** (Esquema 7) obteniendo un derivado de dihidroxicetona insaturado, sustrato adecuado para la construcción de espiroacetales conteniendo la insaturación C22-C23 presente en muchas avermectinas.

Hanessian¹⁸ en su síntesis total de la Avermectina B_{1a} aplica la misma estrategia sobre el acetiluro quiral **21**, obtenido de L-isoleucina por metodología bien establecida, y la lactona **18**, obtenida vía levoglucosano (esquema 9).



Esquema 9

El grupo de White³⁹, en su síntesis del aglicón de la Avermectina B_{1a}, utiliza el mismo tipo de aproximación. Aunque en un sentido estricto no se trata de una adición de un anión acetiluro sobre una lactona, formalmente es el mismo tipo de desconexión por lo que se ha decidido introducirla en este punto. En vez de emplear una lactona como componente electrófilo, se beneficia del hidroxialdehído protegido derivado de la misma **24** (Esquema 10).

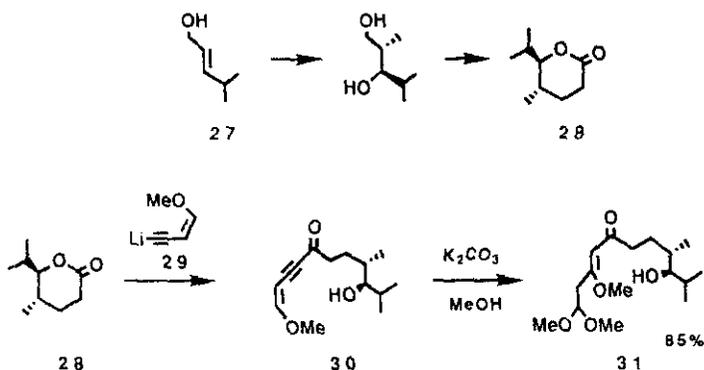


Esquema 10

El pobre rendimiento en la reacción de acoplamiento entre el acetiluro de litio derivado de 25 y el aldehído 24 hace necesaria la utilización del reactivo organocerico derivado de 25, mucho menos básico que el organolitico correspondiente, obteniéndose en estas condiciones el deseado alquínil carbinol 26 con buen rendimiento (76%)

Una estrategia alternativa para la utilización de la ruta del acetiluro es la representada por la síntesis de milbemicinas debida al grupo de Crimmins⁴⁰. La adición del anión 29 sobre la lactona quiral 28, obtenida vía epoxidación asimétrica del alcohol alílico 27, proporciona la cetona insaturada 30 (esquema 11).

La etapa clave en esta aproximación consiste en una doble adición de Michael de MeOH sobre el sistema de cetona α,β - δ,γ insaturada **30** generando el derivado de dihidroxicetona **31**. En esta estrategia el anillo lactónico inicial da lugar al anillo contrario en el espiroacetal que las síntesis comentadas anteriormente.

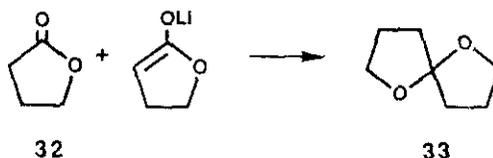


Esquema 11

2.-Adición de enolatos.

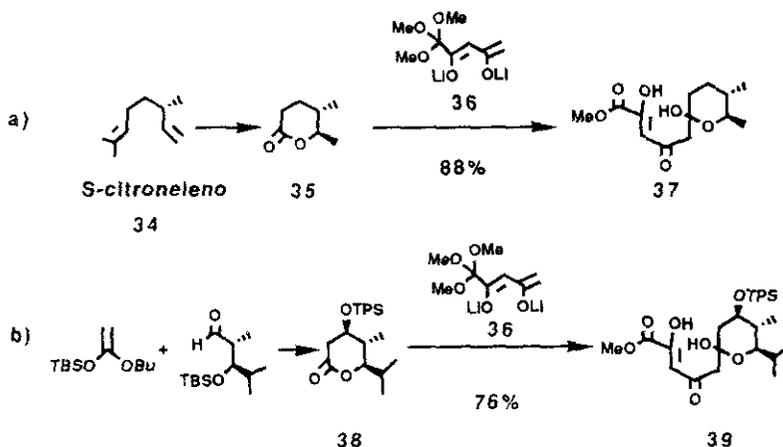
La adición de enolatos sobre lactonas ha sido un procedimiento poco utilizado a pesar de que constituye el método más antiguo conocido para la síntesis de espiroacetales. Ya en el año 1892, Fittig y Strom⁴¹ describen la

estructura **33** como producto de autocondensación en medio básico de la γ -lactona **32** (esquema 12).



Esquema 12

Barrett⁴² ha desarrollado el uso de dianiones de β -dicetonas como reactivos generales para la síntesis de espiroacetales. La aplicación de esta metodología para la síntesis de milbemicinas o avermectinas requiere el diseño de rutas eficaces para la obtención de la lactona quiral necesaria para cada molécula. En el caso de la milbemicina β_3 la generación de la lactona quiral se realiza eficientemente vía (*S*)-citroneleno **34** mediante una secuencia de ozonolisis selectiva, oxidación, yodolactonización y reducción⁴³ (esquema 13a). La adición del dianión **36** sobre la lactona **35** proporciona el intermedio **37**, que posteriormente es manipulado hasta el producto natural. La misma secuencia sobre la lactona racémica más oxigenada **38** da lugar al compuesto **39**, importante intermedio para la síntesis de avermectinas⁴⁴ (esquema 13b).

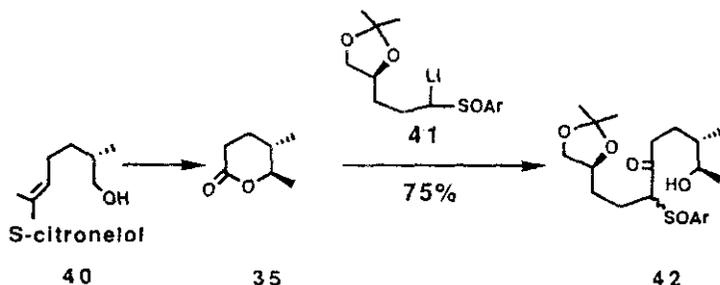


Esquema 13

3. Adición de α -sulfinilcarbaniones.

Pocos años después de publicarse la estructura de las milbemicinas aparece la primera síntesis total de un miembro de la familia en forma ópticamente pura. Esta contribución se debe al grupo de Williams⁴⁵, que utiliza el acoplamiento de dos fragmentos asimétricos obtenidos de un mismo precursor quiral, (3S)-citronelol **40**. Para la obtención del espiroacetal (esquema 14), el alcohol **40** se convierte en la lactona **35** vía deshidratación, oxidación y reacción de yodolactonización⁴⁶. Apertura de

la lactona **35** con el anión del sulfóxido **41** conduce a una mezcla diastereomérica de β -cetosulfóxidos **42**, productos sobre los que se lleva a cabo la reacción de espiriociclación.

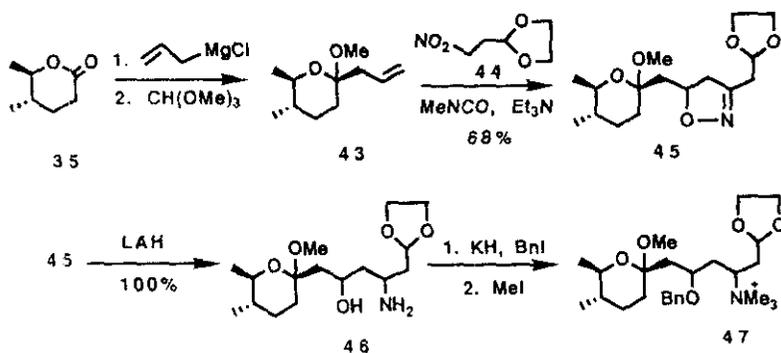


Esquema 14

4. Adición de carbaniones no estabilizados.

Hasta el momento todas las síntesis comentadas, son altamente convergentes. En todas ellas se elaboran los dos fragmentos independientemente y sobre ellos se realiza el ensamblaje. Sin embargo, es posible otra estrategia. Sobre la unidad lactónica se acopla en primer lugar un fragmento de pocos átomos de carbono, y sobre el producto resultante se crea el nuevo enlace carbono-carbono. Esta es la secuencia llevada a cabo por el grupo de Smith⁴⁷ en su síntesis total de la milbemicina β 3. La etapa clave de la misma consiste en una cicloadición

1,3-dipolar como medio para generar el segundo enlace carbono-carbono (esquema 15).

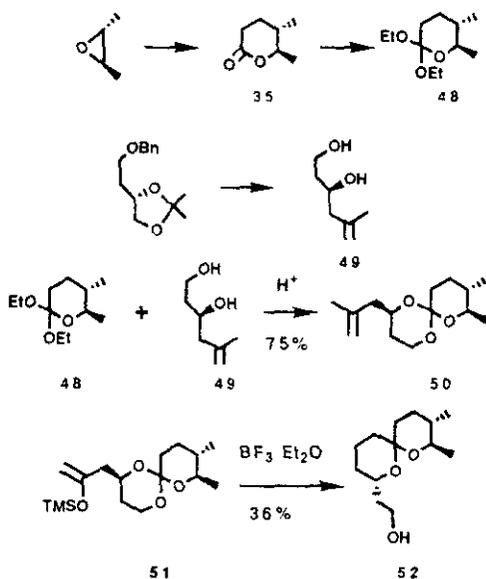


Esquema 15

La adición sobre la lactona quiral 35, obtenida a partir de (S)-citronelol 40, de cloruro de alil magnesio y posterior glicosidación con metanol del producto resultante genera el compuesto 43. La adición 1,3-dipolar del óxido de nitrilo generado en el medio de reacción a partir de 44 según procedimiento de Mukaiyama⁴⁸ con 43 proporciona una mezcla de isoxazolinas diastereoméricas 45, las cuales por una secuencia de reducción, bencilación y cuaternización generan el producto 47 que, según se comentará posteriormente, en un único paso resulta en el espiroacetal.

5. - Condensación aldólica.

Una estrategia alternativa para el empleo de compuestos δ -lactónicos en la síntesis de espiroacetales es la representada por la ruta de Kocienski⁴⁹ en su aproximación a la milbemicina β_3 .



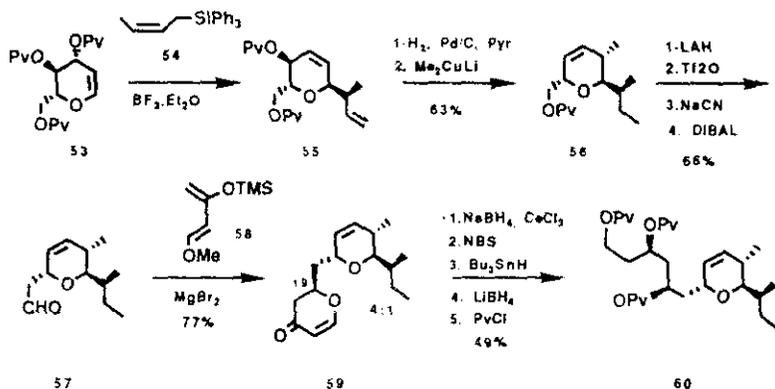
Esquema 16

La condensación en presencia de ácido entre las unidades quirales **48** y **49** (esquema 16) conduce a un único isómero de la ortolactona **50**

debido a la estabilización por efecto anomérico, la cual es convertida en el enolsilano **51**. El paso clave de la síntesis consiste en una reacción de tipo aldólico intramolecular catalizada por ácido sobre **51** generándose el espiroacetal **52**, cuya funcionalidad permite unir el resto de los fragmentos necesarios para la síntesis del producto natural. Cabe destacar que es la única síntesis de este tipo de espiroacetales en la que se crea el enlace carbono-oxígeno previamente al enlace carbono-carbono. Sin embargo, el bajo rendimiento en la reacción aldólica hace que los propios autores propongan una nueva ruta más práctica basada en el uso de dihidropiranos metalados.

a.2 Transposición de Ferrier de glicales.

Danishefsky¹⁹ en su síntesis total de la Avermectina A_{1a} propone una ruta completamente diferente a las comentadas anteriormente. Un hecho a destacar de su aproximación consiste en la utilización de un precursor quirral para generar todos los centros asimétricos del espiroacetal en vez de unir dos o más subunidades quirales. Se comunica la quiralidad de un anillo de pirano a los nuevos centros quirales sin necesidad de utilizar reactivos ópticamente activos. La aplicación de la tecnología carbono-Ferrier desarrollada por el propio grupo de Danishefsky⁵⁰ sobre el derivado de glucal **53** y Z-trifenilcrotilsilano **54** conduce al C-glicósido **55**. En este proceso se ha producido una transferencia de quiralidad desde la posición 5 del glucal a la posición 1 de **55**. Hidrogenación selectiva del doble enlace monosustituido y metilación con Me₂CuLi conduce al producto **56** (esquema 17).



Esquema 17

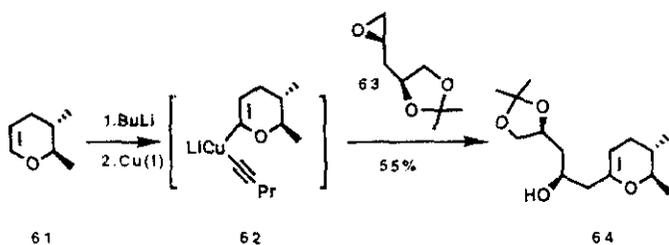
Elongación en un átomo de carbono de la cadena lateral conduce al aldehído 57, precursor ideal para llevar a cabo a una reacción de cicloadición con el dieno oxigenado 58 en presencia de ácido de Lewis, según metodología desarrollada por el mismo grupo⁵¹, generando el sistema de pirano-pirona 59 en un 62% junto con un 12% de su epímero en posición 19 (numeración de avermectina). De nuevo en este punto se produce una transferencia de la quiralidad desde el aldehído 57 a la dihidropirona resultante 59. Una secuencia de reducción, bromación, reducción y pivaloilación permite obtener el derivado 60 sobre el que se lleva a cabo la reacción de espirociclación.

b) Pirano incorporado como nucleófilo.

De nuevo las estrategias englobadas en esta categoría comienzan con un anillo intacto al que se acoplan los componentes del segundo anillo, pero se puede considerar la versión de polaridad contraria a la adición de nucleófilos a lactonas.

b.1 Alquilacion de vinil-éteres.

El paso clave en la segunda aproximación de Kocienski⁵² a la milbemicina β_3 se basa en la apertura nucleófila de un oxirano por un vinil eter metalado (esquema 18).



Esquema 18

La litiación del dihidropirano 61 seguida de reacción con n-pentínilcobre conduce al cuprato de α -litiodihidropirano 62, el cual

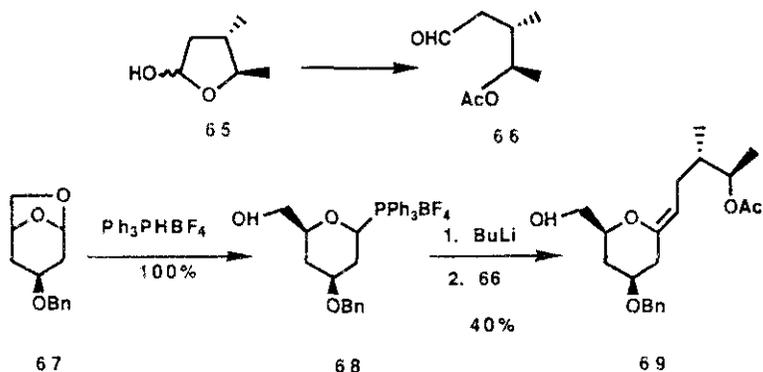
reacciona con el epóxido quiral **63**, generado a partir de ácido (S)-málico, proporcionando el enol eter **64** sobre el que se lleva a cabo la reacción de espiriociclación. Hay que destacar que la reacción de acoplamiento es posible debido a la anormal estabilidad del dihidropirano metalado a 0°C (temperatura a la cual se produce la apertura del epóxido), pero cuando se intenta generalizar esta secuencia sobre otros piranos únicamente se obtiene descomposición del material de partida.

b.2 Olefinación de Wittig.

Otro tipo de aproximación, basado en la formación de un carbanión sobre el anillo de pirano, implica un proceso de olefinación de Wittig. Ley⁵³ utiliza la secuencia representada en el esquema 19 para la síntesis del espiroacetal de la milbemicina α_1 .

La apertura del lactol **65** mediante manipulaciones sencillas, genera el aldehído **66** y éste es tratado con el sal de fosfonio **68**, obtenido por reacción directa del derivado de levoglucosano **67** con tetrafluorborato de trifenilfosfina, en presencia de BuLi. El producto resultante **69** posee ya el esqueleto carbonado del sistema de 1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecano.

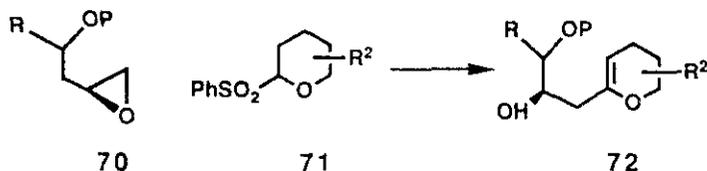
Esta estrategia ha intentado ser utilizada para la síntesis de otros espiroacetales de la familia milbemicinas-avermectinas, pero los rendimientos de la reacción de Wittig bajan hasta sólo un 11%⁵⁴. Este hecho hace que los propios autores abandonen esta vía y busquen otros métodos relacionados de formación de enlace carbono-carbono.



Esquema 19

b.3 Alquilación de 2-sulfoniltetrahidropiranos.

Debido a los hechos expuestos anteriormente, el grupo de Ley decide buscar un nuevo equivalente de dihidropirano metalado que pueda proporcionar mayores rendimientos y más generalidad que su ruta de olefinación. Para ello utiliza la adición de carbaniones estabilizados por un grupo sulfona⁵⁵ sobre epóxidos que contienen un oxígeno adicional, lo que permitirá posteriormente llevar a cabo la reacción de espirociclación (esquema 20).



Esquema 20

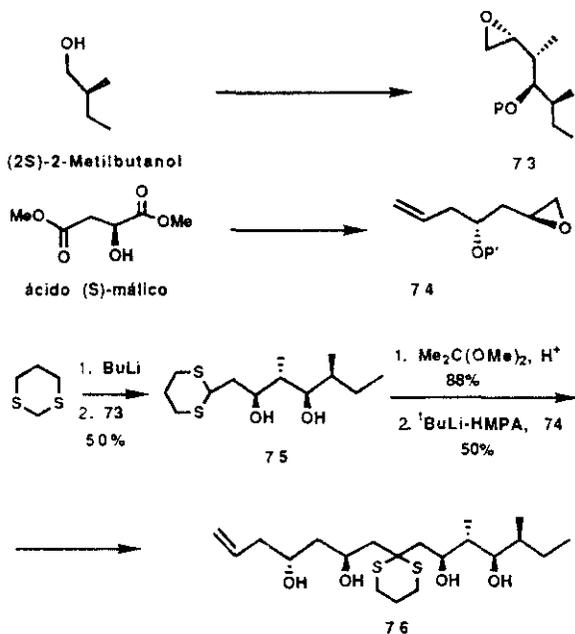
La reacción de acoplamiento entre ambas unidades quirales **70** y **71**, obtenidos según procedimientos previamente descritos, conduce al enol éter **72** debido a la eliminación espontánea de ácido bencenosulfónico. Este sustrato es sometido a diversos tratamientos para generar espiroacetales de milbemicinas⁵⁶ y avermectinas⁵⁷ con rendimientos que varían entre 50-80%.

4.1.2.- Utilización de precursores lineales.

En esta sección se recogen aquellas estrategias caracterizadas por la obtención del equivalente de dihidroxicetona por acoplamiento de cadenas lineales y que posteriormente dan lugar a la formación de los dos ciclos del espiroacetal simultáneamente o por etapas.

a) Ruta del 1,3-ditiano.

Aniones equivalentes del anión acilo, tales como el 1,3-ditiano son reactivos ideales para conectar dos cadenas hidroxialquiladas a un grupo procarbonílico que posteriormente llegará a ser el carbono espiránico. Esta idea general propuesta por Evans⁵⁸ en 1974 ha sido aprovechada por el grupo de Thomas⁵⁹ en sus aproximaciones sintéticas al espiroacetal de milbemicinas y avermectinas. En el esquema 21 se recoge su ruta a avermectinas.



Esquema 21

La síntesis enantioselectiva de los componentes **73** y **74** se lleva a cabo partiendo de (2S)-2-metilbutanol y ácido (S)-málico respectivamente utilizando la metodología de boranos quirales propuesta por Brown⁶⁰ como elemento de control de la estereoselectividad. La adición del epóxido **73** sobre un exceso de ditiano metalado conduce al diol **75**, el cual fue protegido como su isopropiliden derivado. Desprotonación usando t-BuLi seguido por la adición del epóxido **74** genera el sustrato de cadena lineal **76**, sobre el que posteriormente se lleva a cabo la reacción de espirociclación.

b) Condensaciones aldólicas.

Hasta este momento se han comentado diversos métodos de formación de enlace carbono-carbono que permiten la obtención de una dihidroxicetona o equivalente de la misma. En todos los casos la reacción de ensamblaje entre los componentes se producía sobre el carbonilo destinado a ser el carbono espiránico. Sin embargo, existe una segunda posibilidad de utilizar la función carbonílica y consiste en el uso de sus aniones enolato, lo que se traduce en la creación del enlace $C_{\alpha}-C_{\beta}$ al centro espiránico frente al enlace $C_{\text{espiránico}}-C_{\alpha}$ considerado hasta este momento (figura 6).

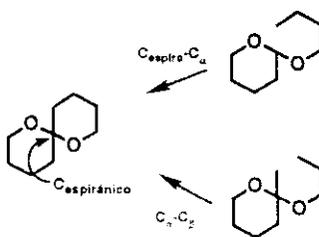
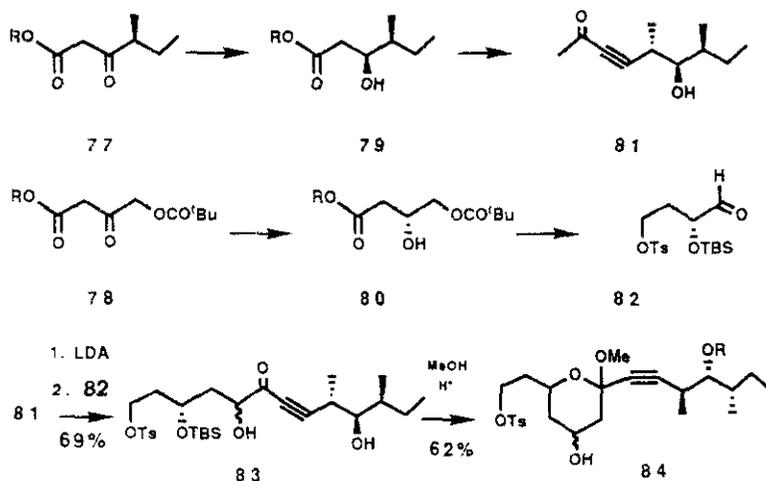


Figura 6

Esta es la aproximación que sigue el grupo de Hirama⁶¹ en su síntesis del espiroacetal de la avermectina B_{1a}. Otra aportación novedosa de esta síntesis deriva de la utilización de métodos enzimáticos como elementos de control de la configuración absoluta en la obtención de los segmentos a acoplar (Esquema 22)

La reducción con levadura de panadero de los derivados de β -cetoácido **77** y **78** genera los compuestos quirales **79** y **80**. Estos intermedios son transformados por métodos conocidos hasta las unidades **81** y **82**.



Esquema 22

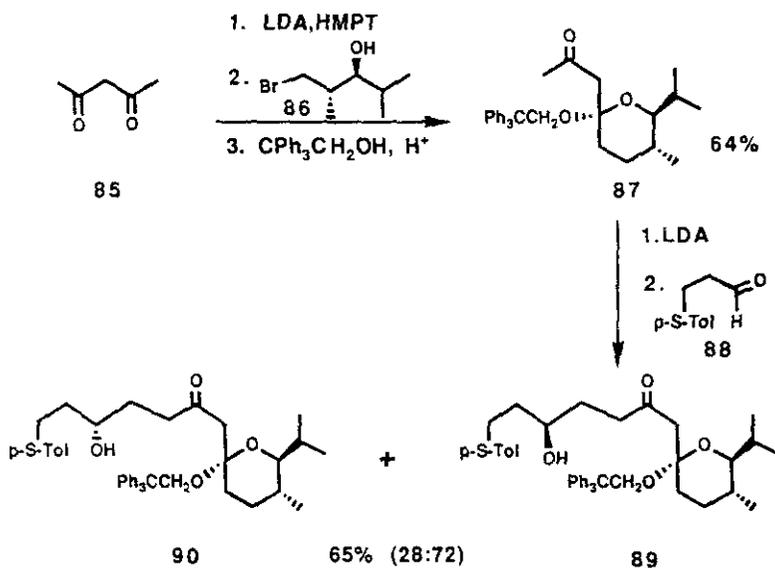
La reacción del aldehído **82** con el enolato de la cetona **81** proporciona una mezcla 1:1 de diastereómeros **83**, la cual fue sometida a tratamiento ácido para procurar los derivados de tetrahidropirano **84**. Semihidrogenación en las mismas condiciones que habían previamente aplicado Baker³⁸ y Hanessian¹⁸ sobre dicho intermedio proporciona el derivado de dihidroxicetona sobre el que se lleva a cabo la ciclación al espiroacetal. Es en esta última etapa en la que se realiza la separación de diastereómeros por cromatografía sobre gel de sílice.

c) Alquilaciones de enolatos.

La alquilación de β -dicetonas también ha sido empleada como estrategia para crear el enlace C α -C β al centro espiránico. El grupo de Julia⁶², se beneficia de la doble desprotonación de la 2,4-pentanodiona para construir el espiroacetal de avermectinas-milbemicinas (esquema 23).

La alquilación del dianión de la 2,4-pentanodiona **85** con el trimetilsilil éter derivado de **86**, obtenido en forma enantioméricamente pura por procedimientos previamente descritos, y posterior glicosidación con 2,2,2-trifeniletanol conduce al pirano **87**. Es en este punto donde se introduce un elemento de estereocontrol ya que el catión de litio del enolato cinético de **87** puede coordinarse con los dos oxígenos de la función cetol. Es razonable pensar que la diastereoselección en la reacción aldólica de dicho enolato con aldehídos estará controlada por la coordinación favorecida y por lo tanto dependerá de los tamaños relativos del grupo OR y del anillo de tetrahidropirano. La introducción de un grupo voluminoso, tal como trifeniletanol, favorece la coordinación con el oxígeno

del anillo de tetrahidropirano y determina que la reacción del enolato de **87** con el aldehído **88** conduzca a una mezcla de diastereómeros **89** y **90**, pero en la que el isómero deseado (**89**) es el mayoritario. Posterior manipulación de grupos funcionales y espirociclación genera el espiroacetal de milbemicinas y 22,23-dihidroavermectinas.



Esquema 23

4.2- Formación de enlace carbono-oxígeno.

La cetalización intramolecular catalizada por ácido de dihidroxicetonas o equivalentes es un proceso extremadamente fácil. Una prueba de esta observación deriva del hecho de que mientras que para la formación de un acetal vía reacción intermolecular, a partir de una cetona y un alcohol, es necesaria la eliminación de agua mediante métodos físicos o químicos., en las reacciones intramoleculares que conducen a la formación de espiroacetales, la reducción de la concentración de agua presente en el medio no es un requerimiento y en muchos casos es incluso difícil prevenir la formación del espiroacetal. Esto sugiere que hay una gran diferencia de estabilidad termodinámica entre dihidroxicetonas y espiroacetales a favor de estos últimos, mucho mayor que en su contrapartida intermolecular.

Este factor determina que la ciclación catalizada por ácido sea el proceso normalmente elegido para la formación de los anillos o formación del enlace carbono-oxígeno, y hay escasos métodos alternativos para la construcción de espiroacetales.

Antes de pasar a discutir los procesos de ciclación es necesario mencionar un importante aspecto de los 1,7-dioxaspiro-[5,5]-undecanos, que es responsable del control estereoquímico de algunos de estos procesos. Para esta clase de sistemas son posibles cuatro conformeros tipo silla resultantes de la inversión independiente de cada anillo (figura 7)

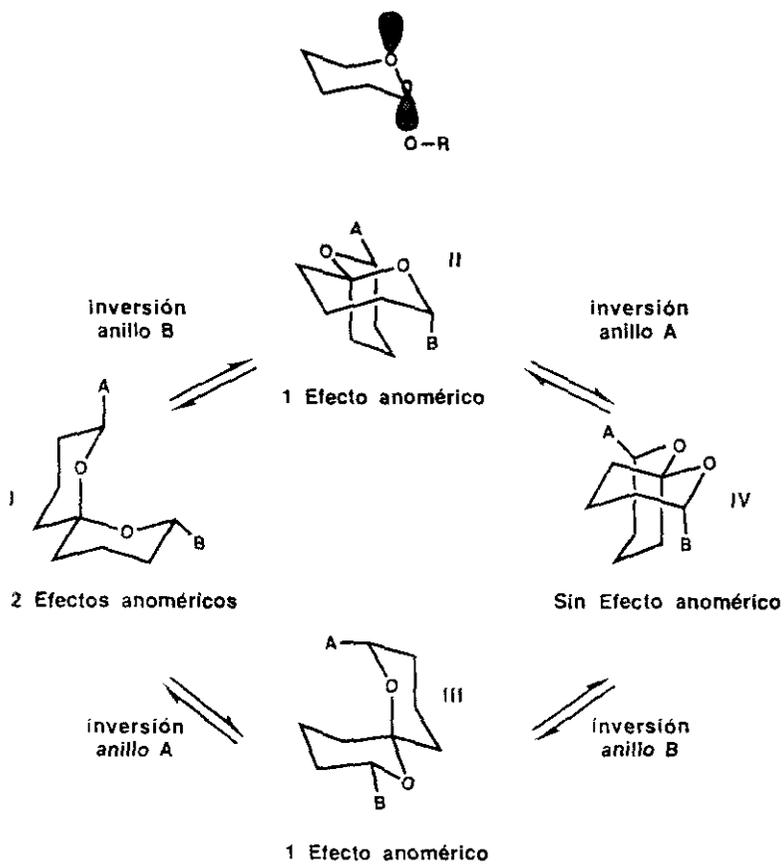


Figura 7

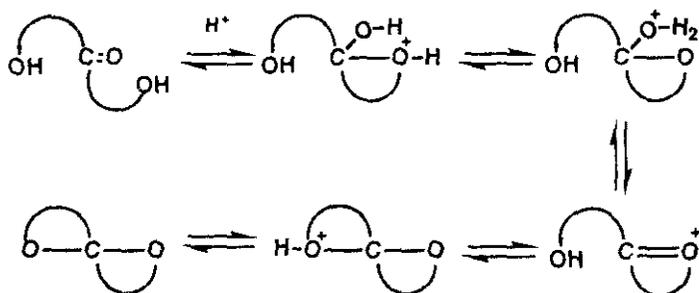
En sistemas sin sustituir, se ha demostrado⁶³, que el conformero I es el más estable. Esto es debido a la maximización del efecto anomérico⁶⁴ termodinámico. Se han postulado numerosos orígenes del efecto anomérico incluyendo repulsiones 1,3-sin-diaxiales de orbitales ocupados⁶⁵ (rabbit ear effects), repulsiones electrostáticas⁶⁶, interacciones dipolares⁶⁷ y estabilizaciones $n-\sigma^*$ ⁶⁸. Es esta última hipótesis la más aceptada actualmente y considera la estabilización debida al solapamiento del orbital no enlazante del oxígeno del ciclo con el orbital antienlazante σ^* del enlace carbono-oxígeno exocíclico situado en disposición antiperiplanar.

Sea cual sea el origen de estos efectos, parece claro que hay una preferencia de disposición axial para un enlace carbono-oxígeno en posición 2 de un anillo de tetrahidropirano y este hecho tiene una profunda influencia en la conformación de los espiroacetales y en los procesos de formación de los mismos realizados en condiciones termodinámicas.

En el caso de espiroacetales naturales, normalmente asimétricamente sustituidos, la conformación favorecida es aquella en la que los efectos estéricos son minimizadas y los efectos anoméricos maximizados. La estructura de rayos X de los aglicones de las avermectinas B_{1a} y B_{2a} indican que el espiroacetal reside en la conformación favorecida por efectos anoméricos (tipo I). La presencia del puente del macrólido no parece tener efecto sobre la conformación más estable del espiroacetal dado que ambos anillos de tetrahidropirano contienen los sustituyentes más voluminosos en posición ecuatorial.

4.2.1 Espirocetalizaciones catalizadas por ácido.

La formación de espiroacetales a partir de una dihidroxicetona procede por el mecanismo descrito en el esquema 24 en el que cationes oxonio y hemiacetales intervienen como intermedios.



Esquema 24

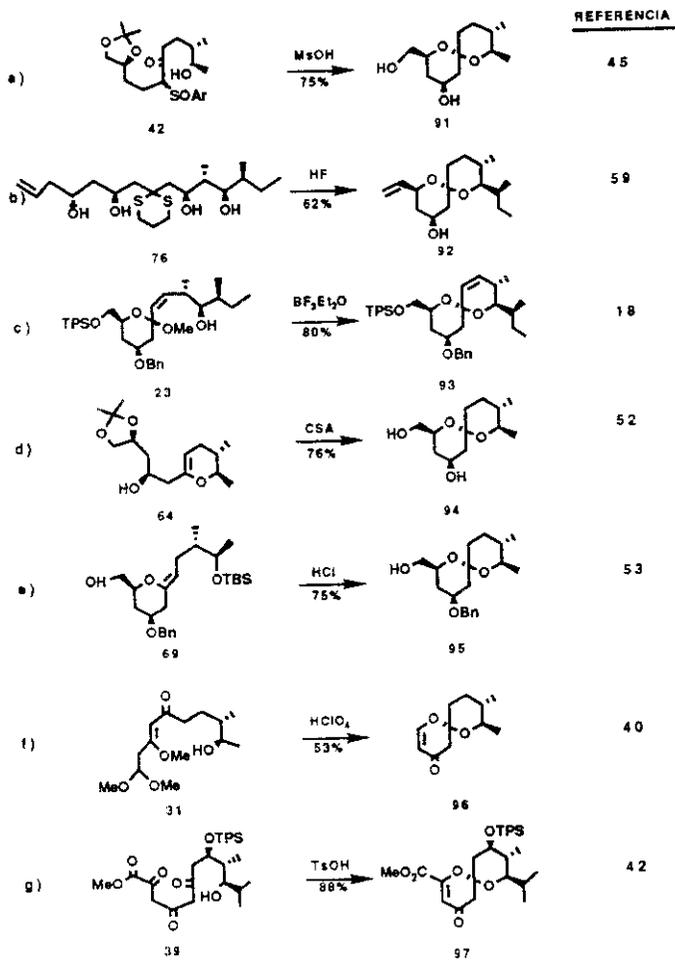
Debido a que la ciclación transcurre reversiblemente, es un proceso controlado por factores termodinámicos. Así, al emplear sustancias quirales como sustratos de ciclación, el producto resultante es un único isómero que corresponde al estabilizado por efecto anomérico.

La formación de espiroacetales puede realizarse en presencia de una gran variedad de ácidos, próticos o apróticos, tales como ácido clorhídrico o trifluoruro de boro eterato.

Considerando los procesos de obtención de los equivalentes de dihidroxicetona comentados en la sección anterior, es claro que frecuentemente existe una incompatibilidad de las funciones hidroxilo y los procesos sintéticos lo que hace necesaria la presencia de grupos protectores. La elección de los mismos debe basarse en la estrategia global y por lo tanto se han utilizado grupos estables en las condiciones de formación de enlace carbono-carbono e inestables a las condiciones de formación del enlace carbono-oxígeno, lo que permite desprotección y cetalización en un único paso.

Este hecho determina que el proceso de espirociclación catalizado por ácido se haya llevado a cabo sobre una amplia variedad de sustratos en los que la funcionalidad de dihidroxicetona se encuentra enmascarada de forma diversa. Ejemplos representativos de estos precursores se encuentran recopilados en el esquema 25. Hay que destacar aquí que la reacción también es posible sobre sustratos hidroxidicetónicos (esquemas 25f y 25g) por adición de la forma enólica de uno de los grupos carbonilo sobre el otro grupo carbonilo, y constituye una de las pocas vías existentes para la formación de espiroacetales insaturados.

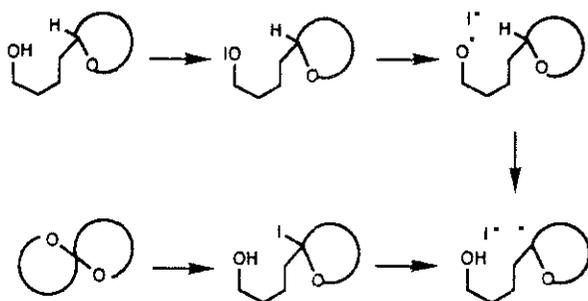
Existe un segundo tipo de aplicación de esta reacción en el tema considerado, y consiste en la equilibración⁶⁹ de espiroacetales previamente formados por un proceso controlado cinéticamente. El tratamiento ácido de una mezcla de espiroacetales, frecuentemente resulta en el aislamiento de un único isómero debido a que su contenido energético es considerablemente menor que el de otros posibles isómeros.



Esquema 25

4.2.2 Espirocetalizaciones vía oxidación. Método del hipoyodito.

Otra posible estrategia para la construcción de espirocetales se beneficia de la oxidación de metilenos y metinos no activados mediante el uso de yodo molecular y óxido de mercurio⁷⁰. El mecanismo⁷¹ propuesto para esta reacción se representa en el esquema 26 e implica una transferencia 1,6 de átomos de hidrógeno desde el carbono en posición 6 a un alcóxirradical.

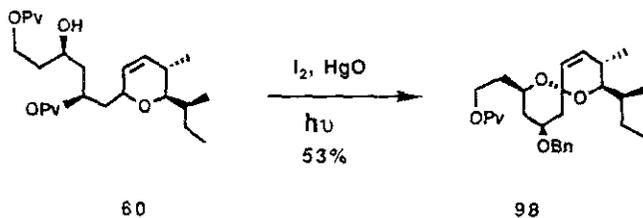


Esquema 26

Este método ha sido muy poco utilizado debido a que en algunos casos los rendimientos de espirocetal son muy bajos debido a la aparición de otros productos de reacción tales como aldehídos y éteres no

espiránicos. A pesar de estas limitaciones, éste fue el método de elección por el grupo de Danishefsky¹⁹ para completar la subunidad norte de la avermectina A₁₂ (esquema 27). Tratamiento del sustrato insaturado **98** con óxido de mercurio y yodo en presencia de luz genera el espiroacetal **99**. Este caso constituye la primera aplicación de esta ruta sobre sustratos insaturados, mostrando la quimio y regioselectividad del método para la formación de heterociclos oxigenados, ya que no se detecta nada de posibles productos correspondientes a un proceso de yodoeterificación.

Un aspecto que contrasta con estudios anteriores⁷² sobre sustratos menos funcionalizados que **98** es el hecho de que se obtenga únicamente uno de los dos posibles diastereómeros. Hasta este momento, en todos los casos esta reacción había conducido a una mezcla de isómeros en la posición espiránica, por lo que era considerado un proceso cinéticamente controlado. En este caso, o bien el espiroacetal **99** es el único producto cinético generado, o es la consecuencia de una rápida equilibración termodinámica.

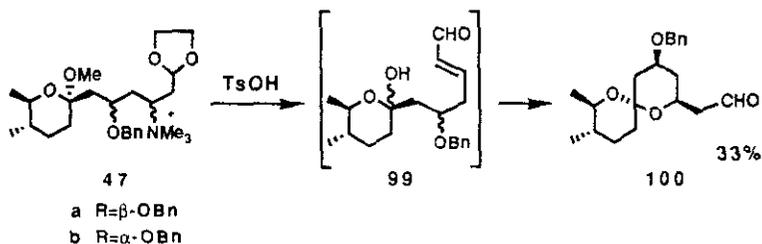


Esquema 27

4.2.3 Espirocetalizaciones vía adición conjugada.

En este apartado se recoge un nuevo método de espirociclación que involucra el uso de una aparente adición 1,4 de un hidroxilo sobre un compuesto carbonílico α,β -insaturado. Esta clase de reacciones se promueven con ácidos, lo que contrasta con el curso de las adiciones de Michael clásicas y pone de manifiesto la existencia de procesos iónicos alternativos. Por lo tanto, este tipo de reacciones son referidas como adiciones conjugadas sólo en un sentido formal.

Este es el tipo de ciclación utilizada por el grupo de Smith III⁴⁷ en su síntesis de la milbemicina β_3 . Tratamiento del compuesto **47** (esquema 28) con ácido p-toluensulfónico en agua resulta en el espiroacetal **100**, proceso que transcurre por una adición 1,4 catalizada por ácido sobre el enal conjugado **99**.



Esquema 28

Caben destacar dos aspectos de esta reacción, por una parte se utiliza una mezcla de diastereómeros como sustratos precursores acíclicos, y se llega a un único isómero. Este hecho se puede racionalizar considerando que el enal derivado del isómero **47a** (que posee la misma estereoquímica que el producto natural) puede experimentar fácilmente el cierre de anillo. Sin embargo, el enal correspondiente al otro diastereómero **47b** experimentaría fuertes interacciones 1,3-diaxiales en el estado de transición de cierre de ciclo y por lo tanto no da el proceso de ciclación (figura 8). Este hecho permite que se pueda trabajar con la mezcla llegando finalmente al espiroacetal **100** puro. Desafortunadamente el rendimiento de la reacción es bastante bajo, hecho en parte explicable por la descomposición en las condiciones de reacción del enal **99b**.

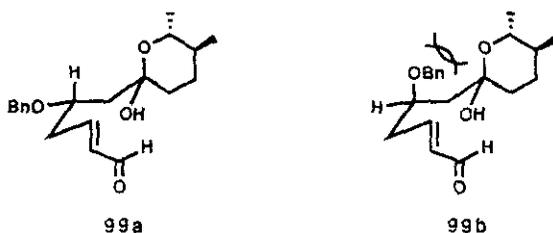


Figura 8

Por otra parte, la formación de un único isómero en el centro espiránico, no implica que la ciclación sea un proceso termodinámicamente controlado, ya que en el caso de que no lo fuera es posible que la equilibración de la mezcla se produzca durante el curso de la reacción debido a las condiciones ácidas en las que se lleva a cabo la misma.

5. Objetivos.

Teniendo en cuenta los antecedentes reseñados precedentemente parece que la estrategia más idónea para abordar el problema de la síntesis del espiroacetal de avermectinas y milbemicinas, consiste en disponer de dos sintones que posean la necesaria funcionalidad; y que además sean fácilmente asequibles a partir de productos abundantes que contengan la quiralidad adecuada.

Considerando estos aspectos, pareció adecuado realizar un estudio de las posibilidades de empleo de D-glucosa, producto barato y de fácil manipulación, en procesos sintéticos conducentes a la obtención de los sintones adecuados para la construcción del espiroacetal de avermectinas y milbemicinas. Este punto constituye el primer objetivo de esta tesis doctoral.

Cumplidos estos requisitos iniciales, y dada la estructura de la molécula objetivo, se planeó el desarrollo de un nuevo proceso de formación de enlace carbono-carbono que permitiera la obtención del esqueleto carbonado, convirtiéndose este aspecto en la segunda meta sintética.

Dado que la mayoría de métodos para la formación del enlace carbono-oxígeno requieren condiciones ácidas, se decidió intentar poner a punto una nueva metodología que permitiera la formación de espiroacetales en condiciones neutras, considerándose este punto como tercer objetivo.

Por último, y aunque no vaya encaminado a la preparación de la molécula objetivo, se decidió realizar un estudio lo más completo posible de las posibilidades reactivas de los diferentes intermedios.

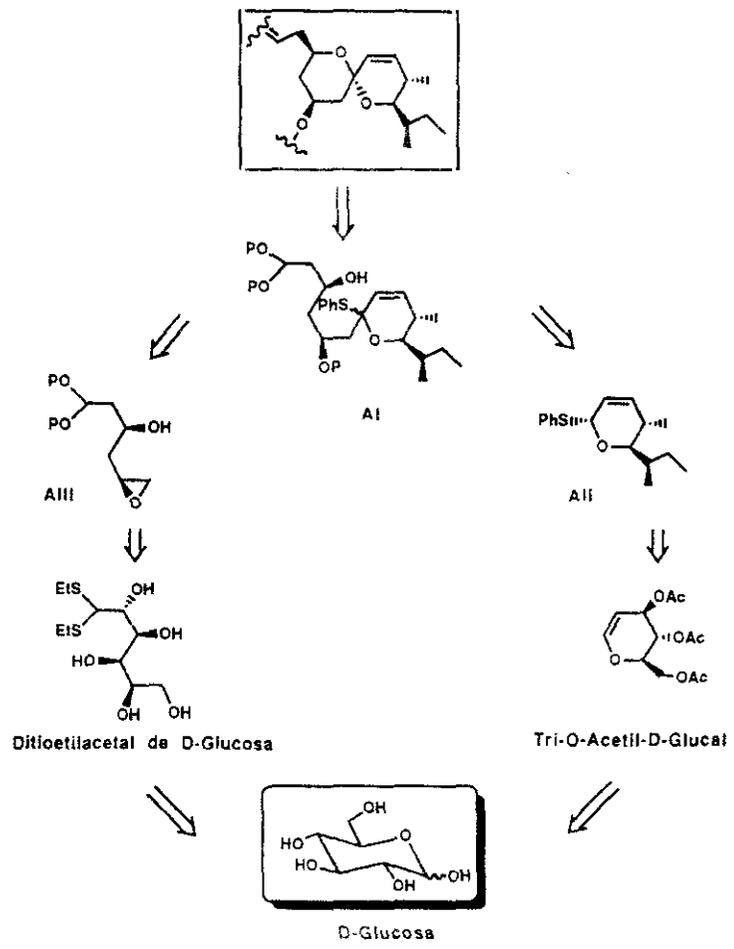
DISCUSION DE RESULTADOS

1. ANALISIS RETROSINTETICO

La síntesis total de una molécula orgánica compleja se planea comenzando con el producto final, y entonces se trabaja hacia atrás hasta llegar a materiales de partida sencillos⁷³. En este proceso, se debe diseccionar la molécula por rotura de enlaces clave generando los sintones imaginarios que posteriormente deben ser traducidos a reactivos reales capaces de formar los enlaces. El diseño de un plan retrosintético, muy frecuentemente, se concreta en la localización de heteroátomos debido a que éstos juegan un papel decisivo en los procesos de formación de enlaces carbono-carbono y en la manipulación de grupos funcionales.

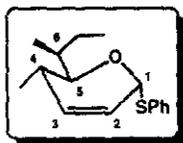
De acuerdo con estas premisas iniciales, el análisis retrosintético elegido para el desarrollo del trabajo se muestra en el esquema 29. El primer paso clave consiste en la introducción de un grupo tiofenilo en el intermedio **AI** que podrá ser activado en la reacción de glicosidación intramolecular que conducirá al espiroacetal. La presencia de dicho grupo presenta, además, una ventaja adicional ya que permite la utilización de metodología desarrollada por nuestro grupo de trabajo para la formación de enlaces carbono-carbono en posición anomérica mediante la metalación de piranosidos de tiofenilo de tipo **AII**. Con este plan diseñado, **AII** debe ser considerado como nucleófilo, mientras que el epóxido **AIII** se comportará, en principio, como su contrapartida electrófila. La formación del enlace carbono-carbono creará el esqueleto deseado.

El acceso al dihidropirano trisustituido **AII** puede visualizarse vía el derivado de glucosa tri-O-acetil-D-glucal por manipulaciones estereocontroladas y el precursor **AIII** puede derivar del ditioacetal de D-glucosa por desoxigenaciones sistemáticas y ajuste de la grupos funcionales. Estos materiales de partida poseen una adecuada similitud estructural, una funcionalidad conveniente para llevar a cabo las transformaciones químicas necesarias, una configuración adecuada en los centros asimétricos y una asequibilidad que los hace atractivos para el trabajo propuesto.



Esquema 29

2. SINTESIS DEL COMPONENTE NUCLEOFILO.



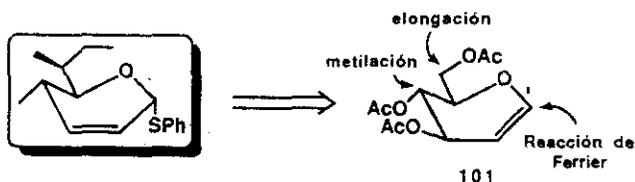
2.1. D-glucosa como materia prima para la obtención del componente nucleófilo. Planteamientos iniciales #.

Una inspección de la estructura del nucleófilo objetivo revela la presencia de un grupo metilo en un anillo de dihidropirano y en disposición trans al mismo una cadena lateral con un centro quiral adicional. La orientación de dicha cadena lateral corresponde a una configuración D en la posición C-5 de un hidrato de carbono en forma piranosa, por lo que una estrategia viable para la obtención de la molécula en cuestión puede basarse en la introducción estereocontrolada de un grupo metilo en la posición C-4 de un derivado de D-hexopiranososa y extensión de la cadena en la posición C-6.

En este punto el precursor elegido debe además permitir la introducción de una insaturación en las posiciones 2,3 y de un

Después de varias consideraciones se ha decidido, en esta sección, numerar todos los productos de acuerdo a la nomenclatura de carbohidratos, ya que de este modo se sigue más fácilmente el esquema sintético. Sin embargo, en la sección experimental los productos serán nombrados y numerados como derivados de dihidropirano.

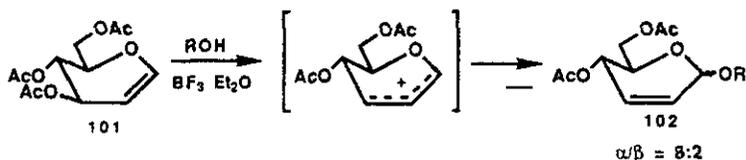
sustituyente tiofenilo en posición anomérica. Dado que el método más eficaz para la síntesis de glicósidos 2,3-insaturados es la transposición de glicales acilados en medio ácido, se decidió emplear el derivado de glucosa, tri-O-acetil-D-glucal **101** como material de partida idóneo para la obtención del nucleófilo deseado.



Esquema 30

2.2. Transposición de Ferrier con tioles.

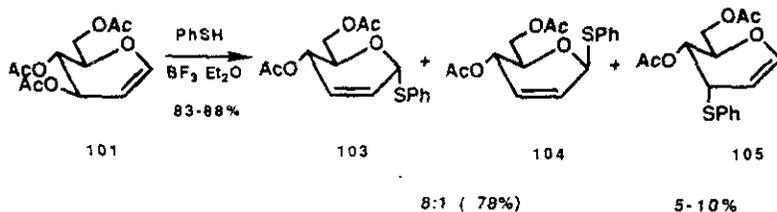
La obtención de glicósidos 2,3-insaturados a partir de glicales acilados es una reacción muy utilizada en la química de carbohidratos. Dicha reacción fue descrita por Ferrier⁷⁴ en el año 1969 y por ello es conocida como transposición de Ferrier. Aunque el mecanismo de la reacción no está claro⁷⁵, parece que transcurre a través de un carbocatión alílico, generado por tratamiento del glicál con un ácido de Lewis, que posteriormente es atrapado por alcoholes generando glicósidos con una insaturación en posiciones 2,3 (esquema 31).



Esquema 31

La adaptación de esta metodología a nucleófilos azufrados había sido puesta a punto por Zamojsky⁷⁶ y en nuestro propio grupo de trabajo⁷⁷ previamente al inicio de estos estudios. El tratamiento de tri-O-acetil-D-glucal con cantidades equimoleculares de tiofenol y catálisis de trifluoruro de boro eterato genera una mezcla de tioglicósidos α y β (**103** y **104**) en una relación 8:1 y con un rendimiento del 78%. Además, como subproducto de reacción se obtienen cantidades variables (5-10%) del isómero **105** en el que la unidad de tiofenol se incorpora en la posición C-3 (esquema 32).

Desde un punto de vista práctico, el tioglicósido α (**103**) se puede aislar puro por cristalización de la mezcla, lo cual permite obviar el uso de la cromatografía en la separación. El anómero β (**104**) también puede purificarse por cristalización pero esta vez de la mezcla de alcoholes resultante de la metanolisis del residuo de la cristalización anterior. De este modo se puede disponer de los tres isómeros mediante un proceso experimental sencillo.



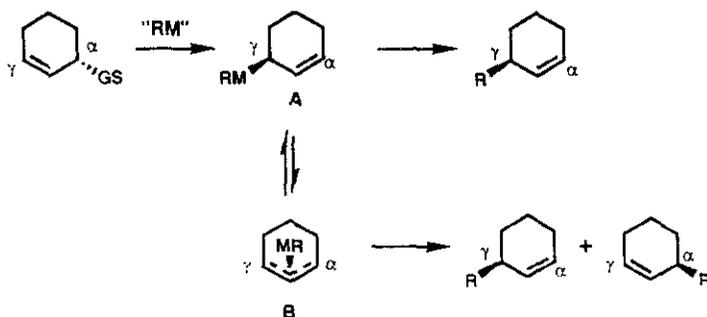
Esquema 32

2.3. Metilación de hexopiranosas insaturadas.

De acuerdo al esquema retrosintético, en este momento el objetivo perseguido consiste en la introducción de un grupo metilo en la posición C-4 del tioglicósido insaturado 103. Dado que se trata de un compuesto alílico secundario (observando las posiciones 2, 3 y 4 del anillo de piranosa) la principal cuestión a considerar es el control de la regio y estereoquímica del proceso de metilación.

Numerosos grupos de trabajo⁷⁸ han utilizado la reacción de acoplamiento de haluros alílicos o equivalentes con una variedad de reactivos organometálicos con fines sintéticos, pero con excepción de los derivados primarios que dan mayoritariamente ataque en posición α ⁷⁹, o sustratos altamente impedidos en los que la reacción transcurre por la posición γ ⁸⁰, se obtiene mezcla de los dos posibles regioisómeros, lo que supone una limitación de este procedimiento. Además, la regioselectividad depende profundamente de factores como disolvente, sustrato, reactivos y

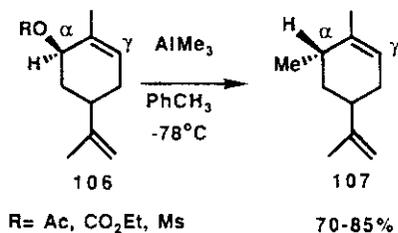
catalizadores. Goering y colaboradores⁸¹ explican estos hechos admitiendo que el complejo σ -alil metal inicialmente formado A (esquema 33) puede: a) sufrir una eliminación reductiva estereoespecífica para generar el producto de alquilación *anti*- γ α ; b) isomerizar al π -alil complejo B, en cuyo caso la estereoquímica se mantiene pero la regioquímica es perdida, dando lugar a productos de ataque en posición α y en posición γ , pudiendo estar alguno de ellos favorecido dependiendo de la naturaleza del metal, del sustrato o del medio de reacción (esquema 33). Esta interpretación explica los resultados variables obtenidos por diferentes autores⁷⁸ y ofrece una visión de los diversos factores implicados en la regioquímica del proceso.



Esquema 33

A pesar de estos antecedentes poco esperanzadores, atrajo nuestra atención un trabajo de Hiyama y colaboradores⁸², en el que se estudia el comportamiento de diferentes ésteres de ciclohexenilo (106) con trimetilaluminio. Casi exclusivamente predomina el ataque en posición α y

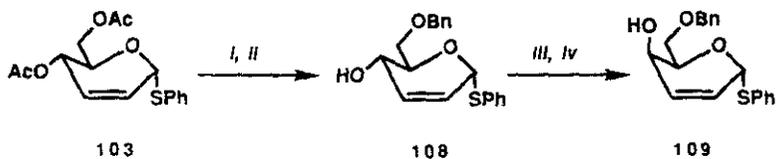
además éste es acompañado de inversión de la configuración (esquema 34).



Esquema 34

Si en nuestro sustrato, la reacción procede según estos antecedentes tendríamos resuelto el problema de la introducción del metilo en la posición C-4. Dado que la reacción transcurre con inversión de la configuración, el metilo tendrá la orientación adecuada si anteriormente a la reacción de metilación se lleva a cabo una reacción de inversión en el hidroxilo en posición C-4.

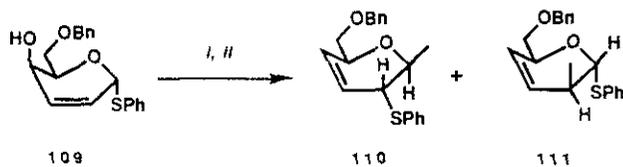
El tratamiento del diacetato **103** con metanol y cantidad catalítica de MeONa genera cuantitativamente el diol correspondiente, el cual se somete a una bencilación selectiva a través de acetales de estannilideno^{8,3} conduciendo regioespecíficamente al O-bencil derivado **108**. La inversión del hidroxilo libre se realizó a través de la reacción de Mitsunobu^{8,4} obteniendo, tras la metanolisis del benzoato intermedio, el alcohol invertido **109** (esquema 35).



- i)* MeONa, MeOH (100%), *ii)* Bu₂SnO, Ph-H, BnBr (79%),
iii) PhCOOH, DEAD, Ph₃P (78%), *iv)* MeONa (97%)

Esquema 35

Tras la mesilación del hidroxilo libre de **109** en condiciones habituales, se realizó el tratamiento con trimetilaluminio a baja temperatura obteniendo con un rendimiento del 86% una mezcla de productos **110** y **111** en una proporción de 2.5:1 (esquema 36). La asignación de la estructura de los dos nuevos productos se realizó en base a sus espectros de ¹H-RMN por comparación con sustratos relacionados. Para el compuesto **110** se observa desaparición de la señal correspondiente al protón anomérico y aparición de una nueva señal a 3.50 ppm debida al protón H-2 con una constante $J_{1,2}=9.4$ Hz, lo que está en concordancia con una disposición diaxial de H-1 y H-2. Para el compuesto **111** aparece una señal compleja a 2.4 ppm que corresponde al protón H-2, y que se simplifica al irradiar el doblete a 1.18 ppm correspondiente al metilo y con una $J_{1,2}=1.0$ Hz, lo que se ajusta a una disposición ecuatorial-ecuatorial entre H-1 y H-2..

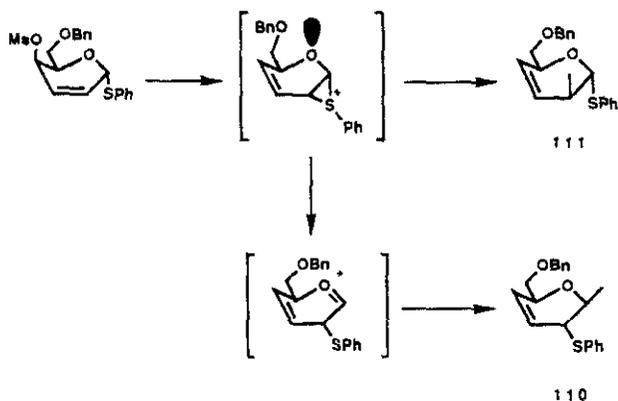


i) CIMs, Et₃N, CH₂Cl₂, *ii)* AlMe₃, PhCH₃, -78°C (86%).

Esquema 36

Estos resultados pueden racionalizarse considerando que existe una participación del tiofenilo en la reacción de metilación. El grupo tiofenilo debe asistir anquiméricamente la salida del mesilato, facilitado por la disposición *trans* de ambos grupos, generándose un catión episulfonio intermedio (esquema 37), que puede conducir a diferentes carbocationes, los cuales son capturados por el nucleófilo conduciendo a los productos de reacción. El puente de sulfuro debe favorecer la formación de productos 1,2 ya que ningún producto correspondiente a adición 1,4 pudo ser detectado.

La relación obtenida en los productos de reacción demuestra que el ataque del nucleófilo está favorecido en el carbono C-1 del anillo de piranosa, lo que parece poner de manifiesto la participación del par electrónico sin compartir del átomo de oxígeno del ciclo, lográndose de este modo una mayor estabilización de la carga positiva en la posición C-1, que la conseguida por la presencia del doble enlace en posición alílica respecto a C-2.



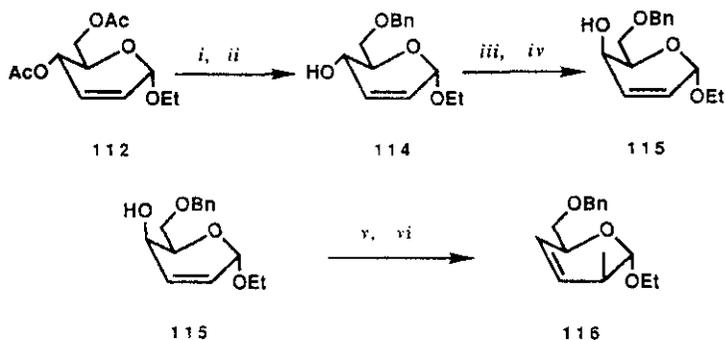
Esquema 37

Argumentos similares⁸⁵ a los expuestos anteriormente han servido para explicar los productos obtenidos en la solvolisis de ésteres de ciclohexenilo que poseen un grupo tienilo.

La presencia del tienol supone por tanto un problema adicional en la introducción del grupo metilo. El sustrato resulta poseer tres posibles posiciones diferentes para el ataque del nucleófilo, e incluso sin considerar aspectos estereoquímicos parece poco probable encontrar condiciones en las que el ataque se produzca regioselectivamente sobre la posición deseada.

La solución más directa a este problema puede ser la modificación en el sustrato: supresión del tiol en el glicósido de partida e incorporación del mismo cuando el metilo ya haya sido introducido.

La preparación del nuevo sustrato **115** fue conseguida mediante una secuencia idéntica de reacciones a la comentada anteriormente para el análogo tioglicósido (esquema 38). Con este sustrato en mano se procedió a ensayar la reacción de metilación. Metilación de **115** y posterior tratamiento con trimetilaluminio a baja temperatura permite aislar como único producto de reacción la forma piranosídica **116**, en el que se observa control de la estereoquímica y de la regioquímica pero con un sentido contrario al deseado. La diferencia más importante entre nuestro sustrato y el ciclohexeno utilizado por Hiyama⁸¹ estriba en la presencia de átomos de oxígeno y dada la probada⁸⁶ oxigenofilia del aluminio es posible pensar que factores de coordinación son los causantes del curso de la reacción.



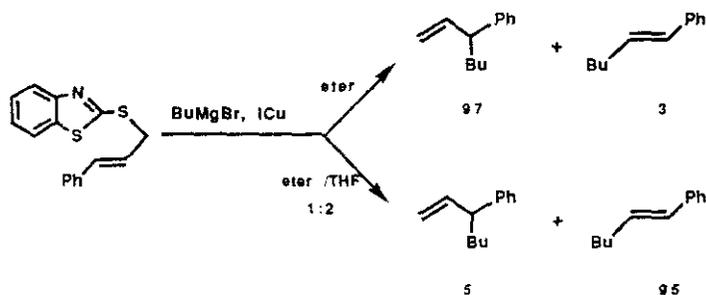
i) MeONa, MeOH (99%), *ii)* Bu₂SnO, Ph-H, BnBr (78%), *iii)* PhCOOH, DEAD, Ph₃P (82%), *iv)* MeONa (97%), *v)* CIMs, Et₃N, CH₂Cl₂, *vi)* AlMe₃, PhCH₃, -78°C (75%)

Esquema 38

Este hecho determinó que se decidiera abordar el problema utilizando otros agentes metilantes. Adición de magnesianos⁸⁷ y cupratos⁸⁸ resultó en todas las condiciones ensayadas en descomposición del material de partida; y en los intentos de alquilación mediada por metales de transición⁸⁹ utilizando como dador de metilo tetrametilestaño, no se observó reacción.

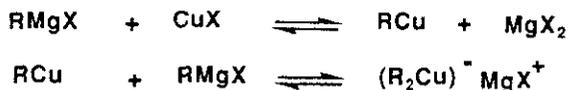
Dado que el cambio en el agente metilante no condujo a resultados positivos se contempló la posibilidad de estudiar el efecto de otros factores. En este punto atrajo nuestra atención el trabajo de Caló y colaboradores⁹⁰ en el que se describe la reacción de derivados alílicos de 2-tiobenzotiazol con reactivos de Grignard en presencia de yoduro cuproso. Aunque examinado únicamente sobre grupos alílicos primarios, la regioselectividad se puede controlar variando el medio de reacción y la especie organometálica.

Por una parte, el uso de eter etílico como disolvente promueve el ataque en posición γ , mientras que la utilización de una mezcla de tetrahidrofurano-eter conduce al producto de ataque en α (esquema 39).



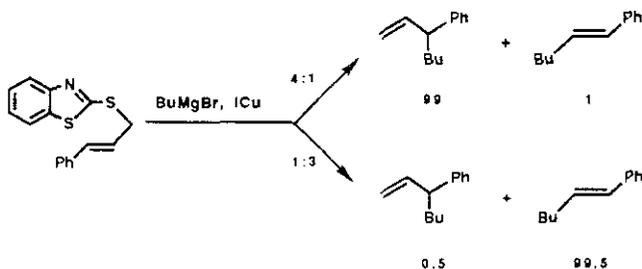
Esquema 39

Otro factor implicado en la regioselectividad es la especie organometálica presente en el medio de reacción. La adición de un reactivo de Grignard⁹¹ sobre un haluro de cobre(I) genera diferentes especies intermedias representadas en el esquema 40.



Esquema 40

La presencia de un exceso de organomagnésico supone un desplazamiento de los equilibrios hacia el homocuprato R_2CuMgX , mientras que un defecto del mismo genera la especie RCu predominantemente. El uso de condiciones en las que el homocuprato es la especie mayoritaria conduce al ataque en posición α del sistema alílico, mientras que la presencia de RCu promueve el ataque en posición γ (esquema 41).



Esquema 41

Los autores postulan que la selectividad de la reacción está gobernada por efectos de coordinación entre el núcleo de benzotiazol unido al sistema alílico y el alquilmetal (figura 9).

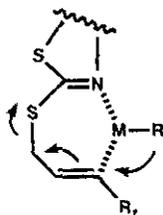


Figura 9

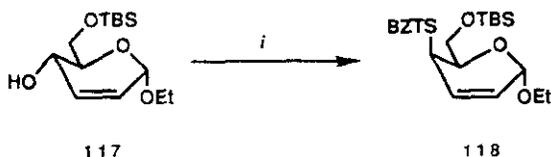
Cuando la reacción se realiza en eter etílico, la formación del complejo es el factor determinante de que el ataque del nucleófilo se produzca casi exclusivamente en el carbono γ del sistema alílico. Por contra, si la reacción se lleva a cabo en presencia de THF, el alquilmetal está menos disponible a la coordinación con el sustrato y el nucleófilo ataca en la posición menos impedida conduciendo a productos de tipo S_N2 sobre la posición α del sistema alílico.

La formación de este tipo de complejo intermediario también permite explicar el efecto de la naturaleza de la especie organometálica. Si en el medio predomina el organocobre RCu , más electrofílico que el homocuprato R_2CuMgX , la coordinación está facilitada y el ataque se produce en el carbono γ del sistema alílico. En las reacciones con

homocupratos, el metal es menos susceptible a la coordinación con el sulfuro alílico, y el nucleófilo ataca en la posición menos impedida.

La adaptación de esta metodología sobre nuestro sustrato requiere en primer lugar un procedimiento eficiente para la introducción del mercaptobenzotiazol a partir del correspondiente alcohol. Dado que la reacción de alquilación se debe realizar sobre un centro secundario y que en las condiciones adecuadas puede conducir al producto de S_N2 es necesario que además la incorporación de dicho heterociclo se produzca con inversión de la configuración. Para esto se eligió la adaptación de la reacción de Mitsunobu a nucleófilos azufrados desarrollada por Rollin⁹², que permite la tiofuncionalización con inversión de la configuración en un único paso.

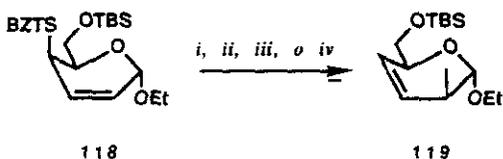
El tratamiento del alcohol **117**, obtenido selectivamente por tratamiento del diol con cloruro de *ter*butildimetilsililo y trietilamina a 0°C en cloruro de metileno, con trifenilfosfina, 2-mercaptobenzotiazol y DEAD permitió aislar con un 90% de rendimiento el derivado **118** (esquema 42).



i) PPh_3 , 2-mercaptobenzotiazol, DEAD, PhCH_3 (90%)

Esquema 42

A continuación se procedió a ensayar la reacción del sustrato **118** con yoduro de metilmagnesio en presencia de yoduro cuproso en las diversas condiciones descritas por Caló⁹⁰. Independientemente del disolvente utilizado o de la proporción relativa de reactivo de Grignard frente a haluro cuproso se obtiene un único producto **119** que fue asignado como el correspondiente al ataque en posición γ y con una estereoquímica *sin* respecto al grupo saliente (esquema 43).



- i)* IMgMe/ICu 3:1, Et_2O (84%). *ii)* IMgMe/CuI 3:1
 $\text{Et}_2\text{O/THF}$ 1:2.(74%) *iii)* IMgMe/ICu 1:3, Et_2O .(80%)
iv) IMgMe/ICu 1:3, $\text{Et}_2\text{O/THF}$ 1:2.(78%)

Esquema 43

Estos resultados pueden explicarse admitiendo la existencia del complejo entre el alquilmetal y el sustrato ya postulado por el grupo italiano. Este factor es tan decisivo en el curso de la reacción que ésta procede exclusivamente por este mecanismo sin afectar el medio de reacción.

La presencia de este tipo de intermedio debe conllevar una rigidez conformational en el estado de transición, y en esta situación el ataque del metilo debe ocurrir exclusivamente en el carbono γ y con una estereoselectividad controlada por la orientación del núcleo de benzotiazol (figura 10). Este tipo de complejación entre sustrato y reactivo también permite explicar la selectividad observada en las reacciones de alquilación de carbamatos alílicos secundarios descrita por Gallina⁹³, único antecedente de proceso *sin*-S_N2 altamente selectivo.

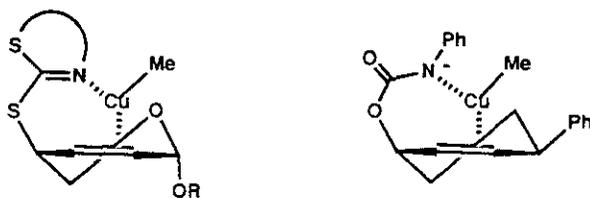
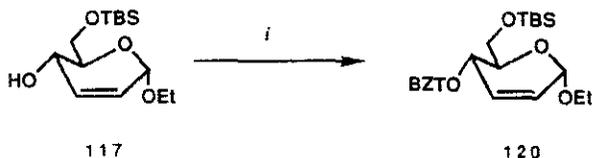


Figura 10

Con el fin de obtener más información sobre este proceso de alquilación se decidió preparar el análogo de **118** pero con la estereoquímica contraria en la posición C-4, lo que permitiría discernir si la estereoselectividad de la reacción está gobernada por la orientación del grupo saliente o por factores inherentes al propio sustrato, tales como el bloqueo de la cara α del anillo de pirano por el sustituyente anomérico⁹⁴.

La preparación del sustrato se llevó a cabo a partir del alcohol alílico libre **117** por tratamiento con potasio metal y 2-clorobenzotiazol según

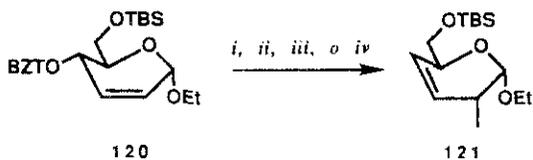
procedimiento de Caló⁹⁰ (esquema 44). El cambio de azufre a oxígeno evita el hacer dos inversiones sucesivas y ya había sido utilizado por el grupo italiano sin variación de reactividad.



i) K metal, 2-clorobenzotiazol, eter (75%)

Esquema 44

El tratamiento del derivado **120** con yoduro de metilmagnesio en presencia de yoduro cuproso en diversas condiciones de nuevo genera un único producto **121** correspondiente a la transposición del doble enlace y retención de la configuración (esquema 45). Este resultado permite descartar la influencia del sustituyente anomérico y refuerza la importancia del papel jugado por el grupo saliente en el proceso de metilación.



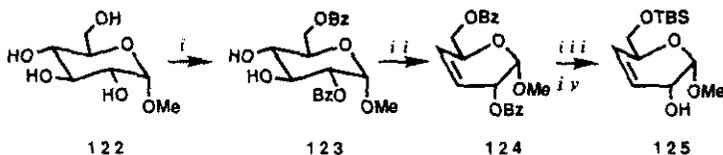
- i) 1MgMe/ICu 3:1, Et₂O (84%). ii) 1MgMe/CuI 3:1
 Et₂O/THF 1:2.(74%) iii) 1MgMe/ICu 1:3, Et₂O.(80%)
 iv) 1MgMe/ICu 1:3, Et₂O/THF 1:2 (78%)*

Esquema 45

En vista de las dificultades encontradas en la introducción del grupo metilo en la posición C-4 de un anillo de piranosa 2,3-insaturado y dado que se disponía de un método para la alquilación en posición γ y con control de la estereoquímica, comenzamos a plantearnos la idoneidad del material de partida. Una solución al problema podía derivar de la modificación del sustrato por intercambio de las posiciones del sistema alílico. Debe, por tanto, construirse un material en el que el doble enlace se encuentre en las posiciones C3-C4 del anillo de piranosa y que permita la introducción del grupo saliente en la posición C-2 del mismo.

Tratamiento del α -metilglicósido **122** con cloruro de benzoilo y piridina a baja temperatura^{95a} o bien a temperatura ambiente y activación selectiva a través de acetales de estannilideno^{95b} conduce al dibenzoato **123**, el cual es sometido a la conversión en un paso de dioles vecinales en olefinas, descrita por Garegg⁹⁶, para generar **124**. La

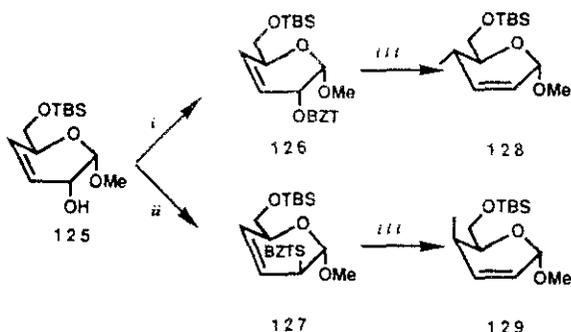
hidrólisis de los benzoatos y sililación selectiva en la posición primaria del diol resultante permite obtener **125**, sustrato que posee las condiciones comentadas anteriormente y que es considerado como nuevo material de partida (esquema 46).



i) CIBz, Pyr, -20°C , (60%), *ii)* Ph_3P , I_2 , imidazol, PhCH_3 , (77%), *iii)* MeONa, MeOH (98%), *iv)* CITBS, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , -20°C (79%)

Esquema 46

A partir de **125** se prepararon los dos posibles derivados de benzotiazol **126** y **127** de forma análoga a la descrita con anterioridad. El tratamiento de estos sustratos con yoduro de metilmagnesio en presencia de yoduro cuproso en diferentes condiciones genera el producto esperado en cada uno de los casos (**128** y **129** respectivamente), sin detectarse nada de los otros posibles isómeros (esquema 47).



i) PPh_3 , 2-mercaptobenzotiazol, DEAD, PhCH_3 (85%), ii) K metal, 2-clorobenzotiazol, eter (80%), iii) IMgMe/CuI 3:1, Et_2O (80%)

Esquema 47

Ante estos resultados, el "método del benzotiazol" debe ser considerado como un excelente procedimiento para introducir grupos metilo en derivados de dihidropirano con completo control de la regio- y estereoquímica.

Un importante aspecto del tema que nos ocupa y que hasta ahora no ha sido mencionado, consiste en la asignación de la estereoquímica de los productos de reacción, tanto para los derivados de benzotiazol como para los metilados. En todos los casos la posición del doble enlace y del sustituyente alílico, así como su orientación, fue determinada mediante un

cuidadoso análisis de los espectros de ^1H -RMN empleando el programa PANIC⁹⁷. Los valores correspondientes a la lectura directa en el espectro real y los obtenidos por cálculo difieren en todos los casos menos de 1Hz. En la tabla I se encuentran recogidos los mejores datos de constantes de acoplamiento, expresadas en Hz, de los sustratos con el núcleo de benzotiazol y en la tabla II los correspondientes a los productos metilados desprotegidos.

Los grandes valores de $J_{4,5}$ (9.5 Hz) para los compuestos 120 y 130 están de acuerdo con los calculados de acuerdo a la ecuación de Altona⁹⁸, a partir de los ángulos de torsión esperados para una relación cuasi-axial-axial entre H-4 y H-5. Los valores de $J_{3,4}$ (1.8 Hz) y de $J_{1,4}$ (>1 Hz) también concuerdan con una disposición de H-4 cuasi-axial. En los compuestos 118 y 131, las magnitudes de $J_{4,5}$ (<3.5 Hz) indican una geometría *cuasi*-ecuatorial-axial para H-4 y H-5. Los datos de $J_{3,4}$ (5.8 Hz) y $J_{1,4}$ (0 Hz) también sugieren que H-4 es *cuasi*-ecuatorial.

Evidencia adicional es proporcionada por experimentos NOE sobre los productos metilados 130 y 131. Irradiación de la señal correspondiente al grupo metilo unido al anillo induce un incremento del 9% en la intensidad de H-5 en 131, mientras que no se observa variación alguna en 130.

Por otra parte, las magnitudes de $J_{1,2}$ (4.2 Hz en los compuestos 127 y 133 y 1 Hz en 128 y 132) se ajustan a las calculadas de acuerdo a la ecuación de Altona⁹⁸ a partir de una disposición ecuatorial-*cuasi*-axial y ecuatorial-*cuasi*-ecuatorial para H-1 y H-2 respectivamente.

Como se espera, todas las constantes de acoplamiento se ajustan a una conformación de semisilla $^o\text{H}_5$ para 118, 120, 130 y 131, y de semisilla $^o\text{H}_1$ para los derivados 127, 128, 132 y 133 (figura 11).

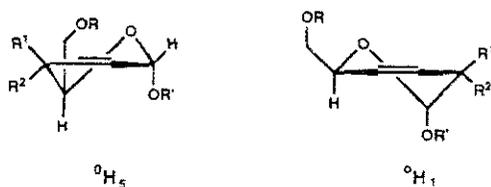
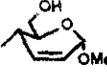
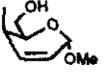
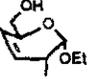
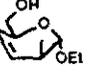


Figura 11.

Tabla I. Constantes de acoplamiento (Hz) de derivados de benzotiazol

	 120	 118	 127	 128
$J_{1,2}$	2.8	2.9	4.2	1.0
$J_{1,3}$	1.0	1.0	1.3	1.2
$J_{1,4}$	1.1	0.3	0.6	0.5
$J_{1,5}$	0.5	0.4	0.6	0.4
$J_{2,3}$	10.2	9.8	1.9	5.1
$J_{2,4}$	1.8	1.0	2.3	1.3
$J_{2,5}$	0.0	0.0	3.2	3.0
$J_{3,4}$	1.7	5.9	10.5	10.3
$J_{3,5}$	0.0	0.0	2.4	1.8
$J_{4,5}$	9.5	2.4	1.7	1.2

Tabla II. Constantes de acoplamiento (Hz) de productos metilados.

				
	130	131	132	133
$J_{1,2}$	2.8	2.8	4.3	1.2
$J_{1,3}$	1.3	1.0	sin determ.	1.1
$J_{1,4}$	1.8	0.0	sin determ.	0.0
$J_{1,5}$	0.5	0.5	0.6	0.6
$J_{2,3}$	10.0	10.0	2.1	4.8
$J_{2,4}$	2.6	1.2	2.1	1.6
$J_{2,5}$	0.0	0.0	2.0	2.3
$J_{3,4}$	1.9	5.7	10.4	10.4
$J_{3,5}$	0.0	0.0	sin determ.	2.3
$J_{4,5}$	9.7	3.2	sin determ.	1.6

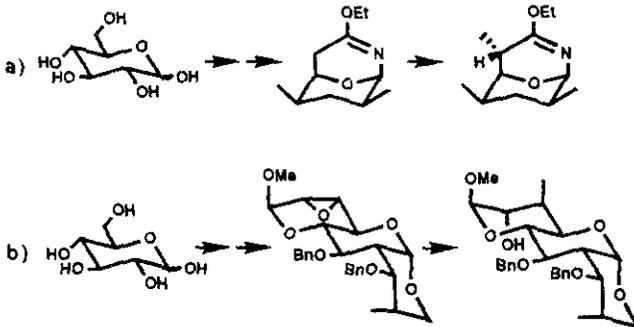
3. Síntesis del componente nucleófilo. Elongación de la cadena lateral en posición C-6.

Una vez conseguida la introducción del grupo metilo en la posición C-4 del anillo de piranosa, la siguiente cuestión a considerar, según el esquema retrosintético, consiste en la elongación de la cadena en la posición C-6 e incorporación del centro quiral adicional.

El problema crucial, contemplado de forma general, deriva del hecho de que una hexosa en forma piranosa posee cinco centros quirales contiguos, y dado que los de la posición C-1 y C-5 confieren al sustrato su integridad estereoquímica, las manipulaciones sintéticas son posibles sólo en las posiciones C-2, C-3 y C-4. C-6 debe ser considerado como una posición "off-template"⁹⁹ y de aquí que normalmente no se produzca alta estereoselección en sus reacciones. Se hace necesario, por tanto, el desarrollo de metodologías que permitan extender las características quirales del sistema piranosídico al nuevo centro estereogénico de la cadena lateral.

Básicamente dos estrategias han sido diseñadas con este fin. La primera de ellas se basa en la formación de sistemas policíclicos de diferente naturaleza a partir del carbohidrato, creándose estructuras de elevada rigidez conformacional, que reaccionan con alta estereoselectividad en la inicial posición C-6 del hidrato de carbono. Este tipo de aproximación ha sido utilizada por diferentes grupos de trabajo, tales como el de Ogawa¹⁰⁰ en su síntesis de un fragmento del antibiótico A23187 utilizando como precursor D-glucosa (esquema 48a) ó el de Fraser-Reid¹⁰¹ en la metodología que ha denominado "homologación

piranosídica" y que ha permitido la obtención de antibióticos polihidroxilados (esquema 48b)



Esquema 48

El segundo grupo de estrategias diseñadas para la solución del problema "off-template" se basa en la capacidad de coordinación de los oxígenos del carbohidrato con especies metálicas presentes en el medio de reacción, lo que conlleva un aumento de la estereoselección.

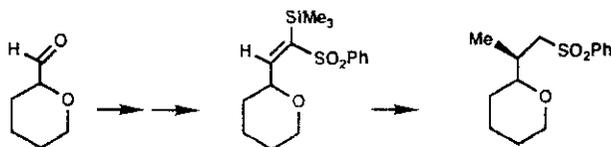
La reacción estereoselectiva de adición de nucleófilos sobre una función aldehídica generada en C-6 ha sido utilizada para la obtención de carbohidratos de cadena extendida, denominación que agrupa a moléculas de reconocido interés, tales como ácido N-acetilneuramínico¹⁰², Lincosamina¹⁰³, o Hikosamina¹⁰⁴. La elevada diastereoselección a favor de uno de los alcoholes resultantes es conseguida mediante la quelación de

especies metálicas (reactivos de Grignard¹⁰⁵, cupratos¹⁰⁶ o silanos¹⁰⁷ en presencia de ácidos de Lewis) con los átomos de oxígeno aldehídico y piránico, determinando que de acuerdo al modelo quelado de Cram¹⁰⁸, el ataque del reactivo nucleófilo se produzca por la cara menos impedida.



Figura 12

La capacidad de coordinación del oxígeno del anillo de pirano también ha permitido explicar la estereoselectividad observada en la adición conjugada de alquililitios sobre heteroolefinas¹⁰⁹.



Esquema 49

En este caso, la diastereoselectividad se racionaliza por una adición *pseudo*-intramolecular de metililitio, quelado por el oxígeno piránico, sobre la heteroolefina. Los autores admiten que la conformación reactiva es la de menor energía, es decir aquella en la que el grupo de menor tamaño (el hidrógeno sobre C-5) está próximo al eclipsamiento con el doble enlace y en la que el ataque del nucleófilo se produce entre los grupos menos voluminosos. Una vez fijada la conformación, el átomo de oxígeno captura el átomo de litio del alquillitio conduciendo al ataque exclusivo por una de las caras de la olefina, y siendo aquella en la que se establece la quelación.



Esquema 50

Estos antecedentes demuestran que la introducción de un centro quiral adicional sobre la posición C-6 de una piranosa consiste en la fijación de la cara de ataque del nucleófilo mediante la quelación. Si la reacción transcurre vía *intermolecular*, el ataque se producirá por la cara contraria a la de la coordinación por motivos estéricos, mientras que si transcurre vía *pseudointramolecular*, el nucleófilo atacará, una vez establecido el conformero reactivo, por la cara en la que se establece la coordinación.

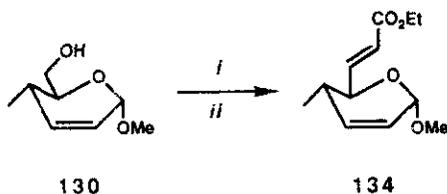
Con esta idea, y dada la experiencia previa del papel jugado por la coordinación en las reacciones de alquilación de derivados alílicos de benzotiazol, se decidió estudiar la posibilidad de utilizar este grupo saliente en el esterocontrol de cadenas acíclicas sobre la posición C-6 de una piranosa. Si la coordinación de la especie metálica postulada en el apartado anterior se extendiera al átomo de oxígeno del anillo de pirano, se podría fijar la cara de ataque ya que sería precisamente en la que se estableciera la coordinación. Si además la conformación reactiva de nuestro sustrato fuera la misma que la postulada por el grupo de Isobel¹⁰⁹, este procedimiento permitiría obtener el centro quiral adicional con la misma estereoquímica que la presente en el espiroacetal de las avermectinas naturales.

Con estas consideraciones era necesario realizar una extensión de la cadena en dos átomos de carbono y parecía apropiado la utilización de una reacción de olefinación de Wittig sobre la posición C-6 del anillo de piranosa.

Cuando la oxidación del alcohol **130** se realizó con dicromato de piridinio se obtuvo el aldehído esperado, el cual sin posterior purificación fue sometido a la reacción de olefinación con etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano en benceno a reflujo. La purificación del residuo condujo al ester α,β -insaturado **134** pero sólo con un 14% de rendimiento.

El bajo rendimiento de este proceso no nos pareció aceptable desde un punto de vista sintético por lo que se decidió llevar a cabo esta secuencia de reacciones en una única operación experimental mediante la oxidación de Swern¹¹⁰ del alcohol **130** y condensación del aldehído resultante con etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano en CH_2Cl_2 aplicando el procedimiento descrito por Ireland¹¹¹ para compuestos carbonílicos

sensibles, generando el ester α,β -insaturado **134** con un 68% de rendimiento (esquema 51).

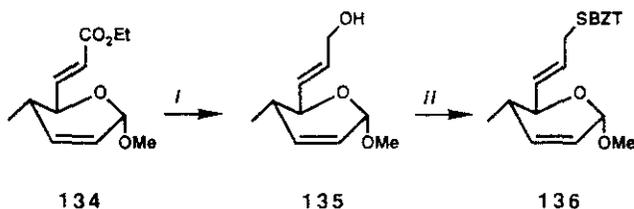


i) DMSO, $\text{Cl}_2(\text{CO})_2$, Et_3N , ii) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ (68%),

Esquema 51

De acuerdo a lo esperado para iluros estabilizados¹¹², la reacción de Wittig conduce al ester α,β -insaturado de configuración E con excelente estereoselectividad ($J_{6,7} = 15.7$ Hz).

La reducción del ester α,β -insaturado **134** a 0°C con DIBAL¹¹³ conduce al alcohol alílico **135** con un rendimiento del 94%. El tratamiento de dicho alcohol con trifenilfosfina, 2-mercaptobenzotiazol y DEAD en tolueno genera el derivado **136** en el que la incorporación del núcleo heterocíclico se produce con un 89% de rendimiento (esquema 52).

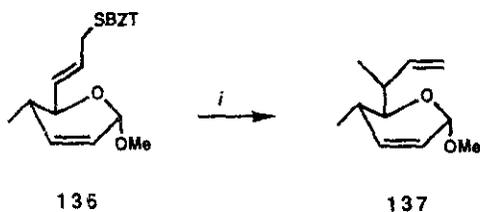


i) DIBAL, CH_2Cl_2 (94%), ii) Ph_3P , DEAD,
2-mercaptobenzotiazol (89%).

Esquema 52

La adición de IMgMe en presencia de CuI sobre **136** en las condiciones descritas en el apartado anterior genera un crudo de reacción que estimado por $^1\text{H-RMN}$ muestra la existencia de los dos posibles isómeros **137**, inseparables por cromatografía, pero en una proporción de uno de ellos superior a 10:1.

Desafortunadamente, el rendimiento de la reacción en producto aislado no pudo determinarse con exactitud debido a la elevada volatilidad de **137**, por lo que se decidió continuar con el crudo de la reacción sin purificación posterior evitándose de este modo pérdidas inevitables de producto.



i) (MgMe/Icu 3:1, Et₂O (84%)

Esquema 53

Esta elevada diastereoselección en la sustitución nucleófila con transposición alílica únicamente puede explicarse considerando que la cara de ataque está controlada por factores de quelación. De acuerdo a los estudios conformacionales de alqueniipiranósidos diferentemente sustituidos llevados a cabo por Danishefsky y colaboradores¹¹⁴, para el electrófilo pueden considerarse tres conformaciones reactivas diferentes dependiendo de la disposición del doble enlace respecto al anillo de pirano, denominadas antiperiplanar, sinperiplanar y ortogonal (figura 13a). Los resultados obtenidos en los trabajos del grupo de Isobe¹⁰⁹ sobre la adición de alquilmetales sobre heteroolefinas demuestran que en dicho caso la conformación reactiva es la antiperiplanar, en la que el grupo de menor tamaño, (H-5), está próximo al eclipsamiento con el doble enlace. La consideración de las tres posibles conformaciones para el caso que nos ocupa así como, una vez admitida la quelación, los productos de reacción que a que daría lugar cada una de ellas se encuentran representadas en la figura 13b

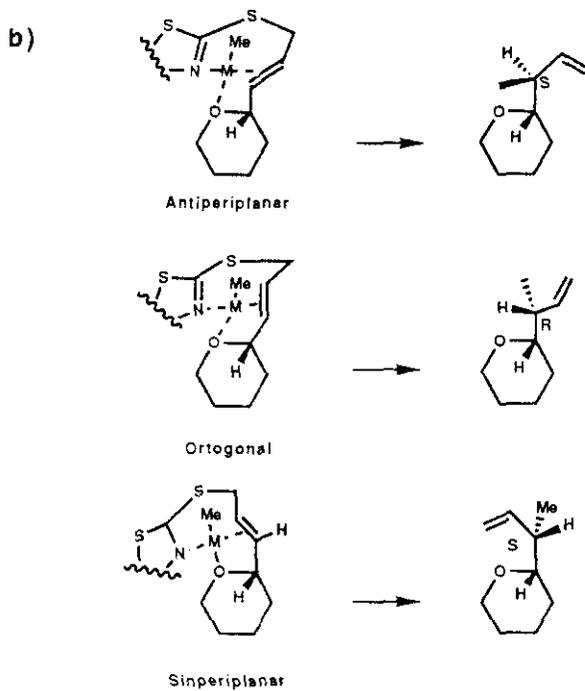
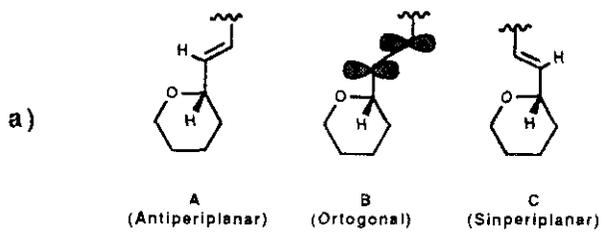
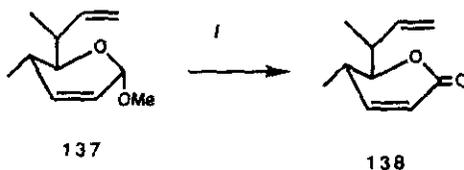


Figura 13

3.2. Determinación de la configuración absoluta del nuevo centro quiral.

La asignación inequívoca de la configuración absoluta del centro asimétrico en C-6 del producto mayoritario no es, en principio, un problema fácil de resolver debido a que se encuentra en una cadena lineal. La solución más directa del problema hubiera consistido en la aplicación de la difracción de rayos X, pero desafortunadamente no fue posible obtener ningún derivado cristalino.

Este hecho nos hizo pensar en el uso de la RMN, ya que aunque no es posible obtener información de los datos de constantes de acoplamiento, la aplicación de experimentos como NOE o NOESY permiten localizar los protones que se encuentran próximos en el espacio. Como ya se ha comentado anteriormente el producto 137 es difícil de manejar debido a su volatilidad, por lo que fue purificado en forma de la lactona 138 obtenida por oxidación de Jones¹¹⁵ del crudo de la reacción anterior con un rendimiento global del 68% desde 136 (esquema 54).



i) CrO_3 , H_2SO_4 , Acetona .

Esquema 54

El espectro 2D-NOESY de la lactona **138** (figura 14) mostró picos de cruce entre los protones H-5 y H-6, Me-4 y H-6, H-5 y Me-4 ; y H-5 y Me-6. Estos datos parecen estar más de acuerdo con una configuración 6R que con una 6S, ya que esta última no permite explicar el pico de cruce observado entre el Me-6 y H-5 (figura 15).

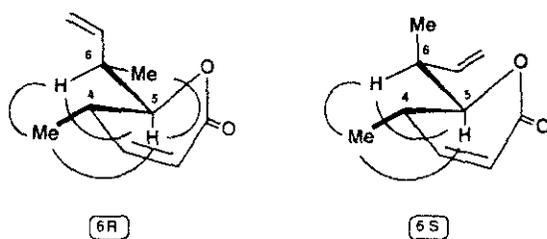


Figura 15.

Sin embargo, este resultado no puede ser considerado como una prueba inequívoca de la configuración absoluta ya que el tiempo de mezcla que tuvo que ser utilizado en la realización del experimento fue de 2.4 s, tiempo excesivamente largo que puede traducirse en resultados erróneos debido a que los picos de cruce pueden derivarse de una transferencia de magnetización a través de enlaces y no únicamente originados por proximidad en el espacio¹¹⁶. En esta situación, y dado que la estereoquímica de la cadena lateral no pudo ser asignada con completa seguridad por estudios de RMN, se decidió recurrir a la correlación con compuestos de configuración conocida.

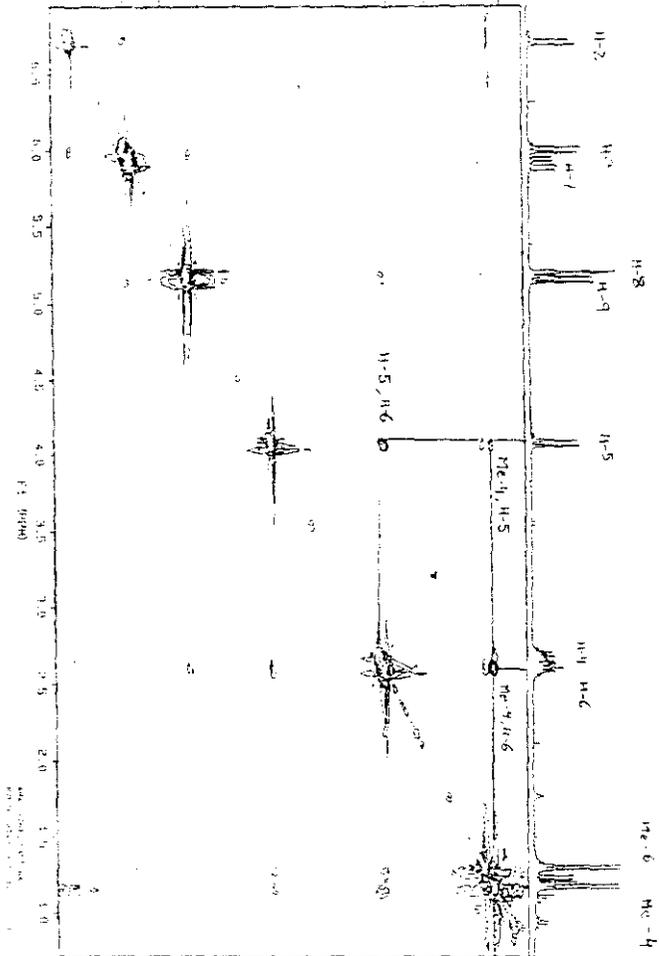
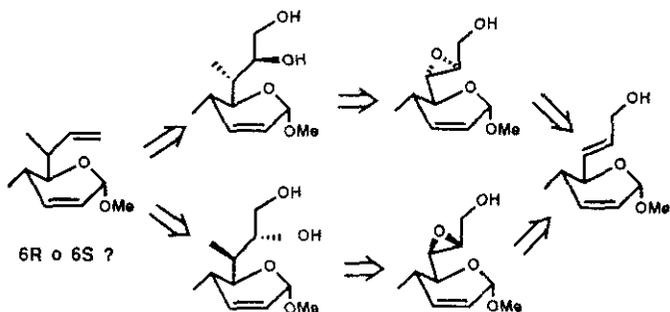
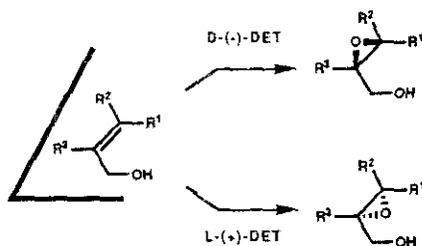


Figura 14



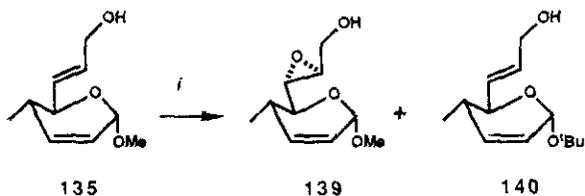
Esquema 55

La primera vía ideada con este fin se basó en la conversión de un compuesto de configuración conocida en el producto de configuración desconocida mediante el uso de reacciones en las que el curso estereoquímico está perfectamente establecido. El tipo de correlación ideada se muestra en el esquema 55 y se beneficia de: a) la apertura de epóxidos por nucleófilos¹¹⁷ en medio básico o neutro transcurre vía un mecanismo S_N2 y el ataque sobre el carbono oxiránico procede con inversión de Walden en este centro. Los productos resultantes poseen, por tanto, una disposición trans entre el nucleófilo y el oxígeno que actúa como grupo saliente; y b) la epoxidación de alcoholes alílicos con el sistema desarrollado por Sharpless¹¹⁸ (peróxido de ^tbutilo, tetraisopropóxido de titanio y ésteres de ácidos tartáricos) proporciona alta inducción asimétrica. De acuerdo a las observaciones de Sharpless y colaboradores el oxígeno que formará el epóxido se une siempre por una única cara de la olefina y la cara de ataque está determinada por el tartrato utilizado. Si la olefina se representa como en el esquema 56, el oxígeno ataca por la cara superior si se usa D-(-)-tartrato y por la inferior si se utiliza L-(+)-tartrato.



Esquema 56

El tratamiento del alcohol alílico **135** con tetraisopropóxido de titanio, L-(+)-tartrato de dietilo y *tert*butilhidroperóxido anhidro a -20°C en CH_2Cl_2 durante tres días de reacción genera una mezcla de dos nuevos productos que fueron identificados como **139** y **140** junto con material de partida sin reaccionar.

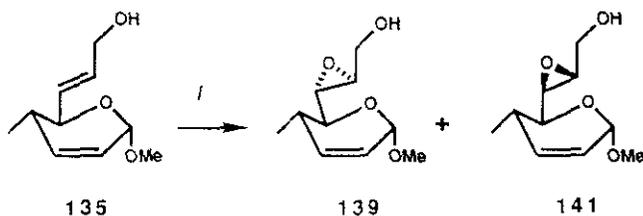


i) $(i\text{PrO})_4\text{Ti}$, $t\text{BuOOH}$, L-(+)-DET

Esquema 57

La aparición del producto **140** puede explicarse por el carácter ácido de Lewis del tetraisopropóxido de titanio, el cual debe generar un carbocatión alílico que es capturado en la posición anomérica por el alcohol *ter*butílico presente en el medio de reacción. No obstante, y a pesar del bajo rendimiento en el producto deseado, esta reacción permitió obtener un único epóxido, que en base al modelo de Sharpless, fue asignado a **139**.

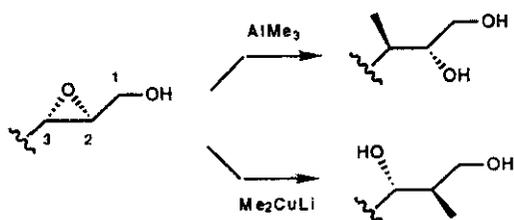
Con el fin de obtener suficiente producto como para proseguir la secuencia de determinación de la configuración absoluta, se ensayó la reacción de epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico. Tratamiento del alcohol alílico **135** con 1.2 equivalentes de dicho ácido, genera con un rendimiento del 86% una mezcla de los dos epóxidos diastereoméricos **139** y **141** en una proporción de 1:2, y que pudieron ser separados por cuidadosa cromatografía y su estereoquímica asignada por comparación al resultado de la epoxidación asimétrica.



i) AMCPB, CH₂Cl₂, (86%)

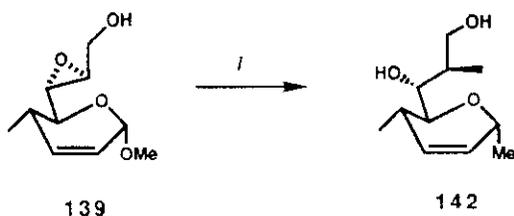
Esquema 58

Estudios realizados por diferentes grupos¹¹⁹ sobre la regioselectividad en la apertura de 2,3-epoxialcoholes por nucleófilos carbonados, demuestran que el tratamiento de los mismos con cupratos conduce al ataque exclusivo en la posición C-2 del sistema del epoxialcohol para formar el 1,3-diol. Cuando la reacción se realiza con trimetilaluminio, el producto es el correspondiente a la introducción de un grupo metilo en la posición C-3 generándose únicamente el 1,2-diol (esquema 59).



Esquema 59

El tratamiento del epoxialcohol **139** con tres equivalentes de trimetilaluminio en las condiciones descritas^{119a} resultó en la recuperación total del material de partida. Un aumento en el número de equivalentes de trimetilaluminio respecto al sustrato resulta en la formación de **142**, resultado del ataque del alquilaluminio en la posición anomérica y en el que la apertura del epóxido había tenido lugar con una regioquímica contraria a la deseada.



i) AlMe₃, CH₂Cl₂, (65%).

Esquema 60

Este resultado nos hizo desestimar esta vía para la determinación de la configuración absoluta y decidimos comenzar con una vía alternativa

La lactona de Prelog-Djerassi 143 es un producto de degradación de la narbomicina¹²⁰ y metimicina¹²¹. Su importancia para la construcción de macrólidos fue primeramente demostrada por Masamune¹²² en su síntesis de la metimicina, y desde entonces ha adquirido considerable importancia como un objetivo sintético para el desarrollo de nuevos métodos que controlan la elaboración de centros asimétricos. La estereoquímica de este compuesto fue parcialmente asignada por Djerassi¹²³, quién asignó los centros C-4 y C-6 como S y R respectivamente. La estereoquímica ha sido confirmada por síntesis¹²⁴ de este compuesto en su forma natural resultando ser 2R, 3S, 4S, 6R.

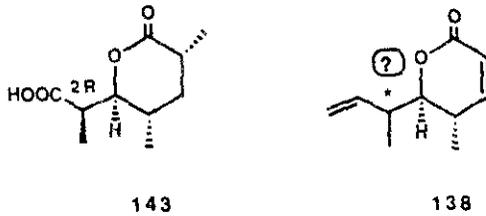
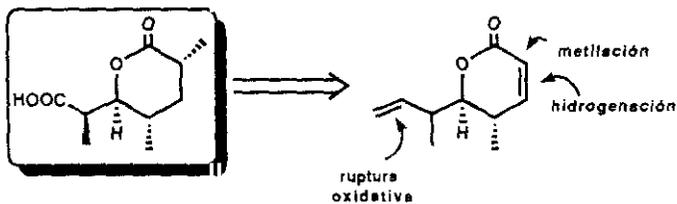


Figura 16

Una inspección de la lactona de Prelog-Djerassi y del producto de configuración desconocida en C-6 demuestra su similitud estructural. Este hecho hizo que se decidiera abordar la correlación de 138 con el producto natural o su epímero en C-2 (esquema 61). La comparación entre los datos obtenidos para la lactona sintética y los publicados para la lactona natural o su isómero permitirían esclarecer sin ambigüedad la configuración absoluta del centro quiral en la cadena lateral.

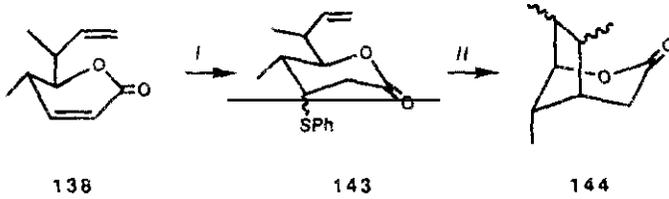


Esquema 61

El paso crucial a resolver consiste en la hidrogenación del doble enlace del sistema α,β -insaturado sin afectar el doble enlace de la cadena lateral, por lo que se hace necesario un método que permita la reducción selectiva. La reducción con litio y amoníaco líquido de acuerdo a las condiciones de Stork¹²⁵ para ésteres α,β -insaturados, resultó en apertura de la lactona, el mismo resultado se obtiene con magnesio en metanol¹²⁶. La utilización del sistema de formiato potásico y acetato de paladio, aunque se ha descrito¹²⁷ que no afecta a los dobles enlaces aislados de otro tipo de sistemas, resulta en el producto de reducción total. La reducción con NaBH_4 en presencia de acetato de níquel¹²⁸ también proporciona el producto totalmente hidrogenado.

Ante estos resultados se procedió a intentar una reducción en dos pasos consistente en la adición de Michael de tiofenol¹²⁹ sobre el sistema de lactona α,β -insaturada y posterior desulfuración. El tratamiento de la lactona **138** con 2 equivalentes de tiofenol en presencia de trietilamina y en THF a reflujo resulta en la formación de los dos diastereómeros **143**, que sin posterior purificación fueron tratados con hidruro de tributilestano en benceno a reflujo y en presencia de AIBN como iniciador radicalico. En estas condiciones, la reacción de desulfuración no conduce al producto esperado, sino a un compuesto que muestra en sus espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono la ausencia de señales olefinicas y la presencia de tres grupos metilo. En base a estos datos, se asignó dicho compuesto a la estructura **144**, resultante de una ciclación intramolecular del radical generado en la inicial posición C-3 del carbohidrato, sobre la olefina terminal (esquema 62).

La formación de un anillo de cinco eslabones está de acuerdo con las reglas empíricas de Baldwin¹³⁰ según las cuales el modo de ciclación *5-exo-trig* está favorecido sobre el *6-endo-trig*.



i) PhSH, Et₃N, THF. ii) HSnBu₃, AIBN, C₆H₆.

Esquema 62

La ciclación, *a priori*, estaría potencialmente desfavorecida sobre la reducción por varios factores: a) la ciclación exige una proximidad espacial entre las posiciones sobre las que ocurre el cierre de anillo y esta situación requiere una interconversión de la forma de silla ⁴C₁, con todos los sustituyentes en ecuatorial, a la forma de silla invertida ¹C₄ o bote B_{1,4} que sitúa los sustituyentes más voluminosos del anillo en disposición axial (figura 17), b) el doble enlace terminal no está especialmente activado como aceptor radicalico y; c) experimentalmente el proceso se llevó a cabo a elevadas concentraciones de hidruro de tributilestaño lo que debería facilitar el proceso de reducción. No obstante, y en contra de todos estos factores, el producto obtenido es el de ciclación, lo que pone de manifiesto la facilidad con que ocurre esta adición intramolecular. Una posible explicación para este resultado puede obtenerse de la presencia de un carbono con hibridación sp² en el anillo, lo que facilita la movilidad conformacional.

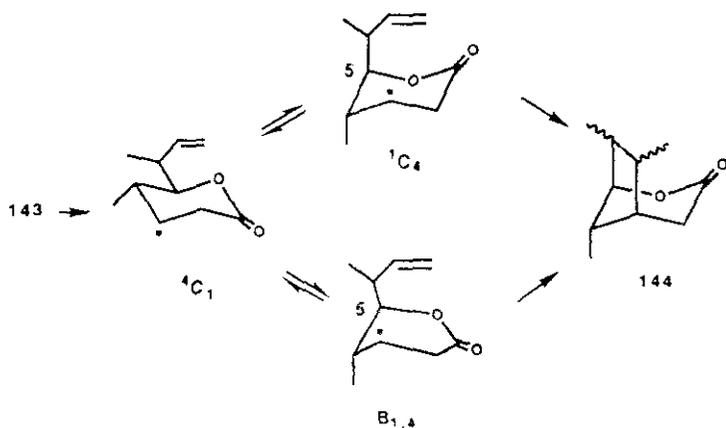


Figura 17

Además, en este proceso se crea un nuevo centro quiral y según se deriva de la observación del espectro de ${}^1\text{H-RMN}$ uno de los dos posibles isómeros es muy mayoritario sobre el otro (8:1), hecho que demuestra que en la ciclación hay un alto grado de diastereoselección.

Retomando el tema principal que nos ocupa, la determinación de la configuración del centro quiral sobre la posición C-6, y considerando que no fue posible encontrar condiciones para reducir el doble enlace conjugado frente al doble enlace terminal, ni tampoco para una ruptura oxidativa selectiva en el doble enlace terminal, la vía de correlación con la lactona de Prelog-Djerassi también tuvo que ser abandonada.

En esta situación se decidió intentar obtener la información deseada a partir de estudios de RMN del derivado bicíclico rígido **144**. La nueva cuestión a considerar es la diferenciación entre los cuatro posibles diastereómeros originados por la presencia de los dos centros asimétricos de configuración desconocida.

Así, sobre el derivado **144** se llevaron a cabo una serie de experimentos NOE observándose que: a) la irradiación de la señal correspondiente al Me-7^S genera un efecto NOE sobre H-4, b) la irradiación sobre Me-6 produce efecto sobre H-7 y c) la irradiación del protón H-2_a permite observar un efecto NOE sobre H-7.

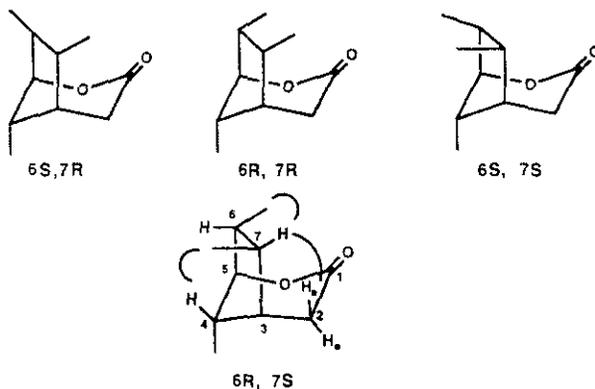


Figura 18

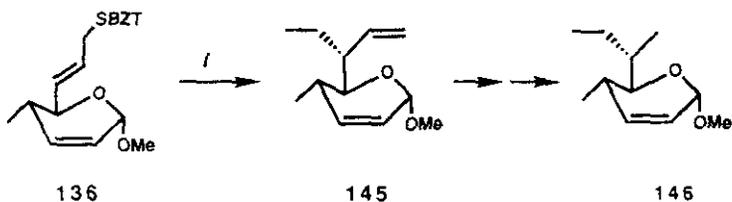
^S De nuevo, en esta situación se mantiene la numeración de carbohidratos por uniformidad en la exposición. En la parte experimental este producto será numerado como una estructura bicíclica.

Estos datos parecen indicar que la estructura posee las configuración 6R,7S. Esta asignación pone de manifiesto que: a) En la reacción radicalica de formación de **144** el grupo metilo sobre C-7 adopta la posición menos impedida, situándose con una orientación *exo* respecto al sistema bicíclico. Esta misma interpretación ha sido utilizada por otros autores¹³¹ para explicar la diastereoselectividad observada en reacciones de ciclación radicalica sobre derivados de carbohidratos y, b) En la reacción de alquilación de la cadena lateral usando el tiobenzotiazol como grupo saliente se genera predominantemente el isómero de configuración 6R, lo que supone que realmente existe un control de la diastereoselección por la presencia del oxígeno piránico, pero que contrariamente a los trabajos de Isobe¹⁰⁹, el rotámero reactivo debe ser el ortogonal (figura 13). Este hecho puede ser atribuido a que dicho conformero sufre una atenuación de la disponibilidad electrónica del doble enlace debido al solapamiento entre el enlace electronegativo carbono-oxígeno piránico y el sistema π del doble enlace¹³², lo que confiere a esta conformación mayor reactividad con nucleófilos que las conformaciones alternativas antiperiplanar o sinperiplanar en las que no se produce dicha atenuación.

En el caso de la olefina heterosustituida (con un sustituyente sulfona) utilizada por el grupo de Isobe¹⁰⁹, la conformación ortogonal, a pesar de tratarse de una adición nucleófila, debe estar poco favorecida debido a que supondría un solapamiento entre el enlace electronegativo carbono-oxígeno y el sistema π del doble enlace ya deficiente en electrones debido al carácter atractor del grupo sulfona.

Desafortunadamente, estos hechos demuestran que el fragmento obtenido no es el adecuado para la síntesis de la avermectina, ya que la configuración de la cadena lateral (6S, numeración de carbohidratos) es contraria a la del producto sintetizado (6R, numeración de carbohidratos). Sin embargo, esta vía permitirá obtener el sintón de configuración

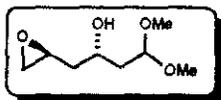
adecuada por simple cambio del nucleófilo. En nuestros laboratorios¹³³ se ha comprobado que las reacciones de sustitución alílica usando como grupo saliente el benzotiazol proceden con cualquier reactivo de Grignard, obteniéndose resultados similares a los obtenidos con el magnesiano de metilo. Por lo tanto la adición de yoduro de etil magnesio sobre 136 debe generar el producto 145, el cual por manipulaciones en el doble enlace terminal permitiría conseguir el fragmento de configuración correcta 146.



i) EtMgBr, CuI, Et₂O.

Esquema 63

4. SINTESIS DEL COMPONENTE ELECTROFILO

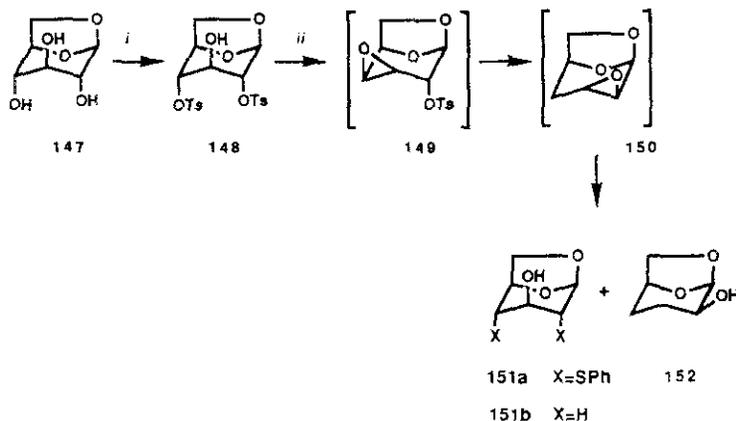


4.1. D-Glucosa como materia prima para la obtención del componente electrófilo. Planteamientos iniciales.

Una inspección de la estructura del nucleófilo objetivo revela la presencia de una cadena de seis átomos de carbono con una función aldehídica enmascarada en uno de sus extremos y con dos centros estereogénicos oxigenados. Todas estas características junto con la cantidad de métodos disponibles en la bibliografía¹³⁴ para realizar desoxigenaciones en el campo de carbohidratos, hicieron pensar en el uso de un hidrato de carbono como material de partida para la obtención del quirón perseguido. La consideración de que la configuración absoluta de los centros asimétricos en la molécula objetivo es idéntica a la de las posiciones C-3 y C-5 de la D-glucosa nos condujo a seleccionar dicho azúcar como materia prima para la síntesis del electrófilo. Es necesario, por lo tanto, buscar un derivado del mismo en el que sean posibles las desoxigenaciones selectivas de las posiciones C-2 y C-4 y la incorporación de la función epóxido entre las posiciones C-5 y C-6.

Cuando se inició este trabajo, existían en la bibliografía dos procedimientos diferentes para la obtención de 2,4-didesoxiderivados a partir de D-glucosa. El primero de ellos¹³⁵ (esquema 64) se desarrolló a partir del derivado 1,6-anhidro-D-glucosa (Levoglucosano) 147. La

estructura rígida de este compuesto permite la tosilación selectiva de los hidroxilos menos impedidos (C-2 y C-4) conduciendo al ditosilato **148**. El tratamiento del mismo con hidruros metálicos conduce vía los epóxidos **149** y **150**, a una mezcla inseparable de alcoholes **151b** y **152** en una razón de 5:1, lo que hizo que excluyéramos esta posibilidad para la síntesis del electrófilo.



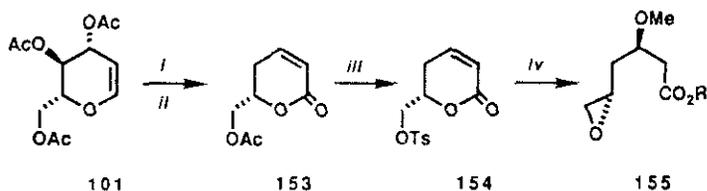
i) ClT_s, Py (61%), *ii)* LiBHET₃ (90%).

Esquema 64.

Cuando ya habíamos solucionado la desoxigenación por otra vía alternativa, apareció¹³⁶ una modificación de esta ruta que obvia el

problema de la obtención de los dos alcoholes isómeros. Se basa en el tratamiento del ditosilato **148** con tioenóxido sódico generándose el derivado **151a**, el cual por posterior desulfuración conduce al alcohol **151b** con un 78% de rendimiento desde **148**.

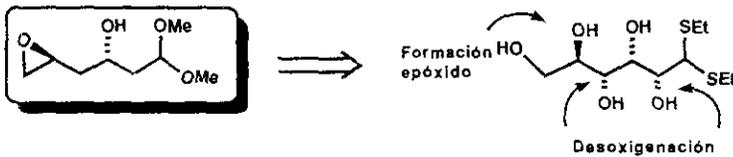
La segunda secuencia publicada¹³⁷ parte de tri-O-acetil-D-Glucal (esquema 65), el cual sometido a una secuencia de oxidación, desconjugación reductiva y reconjugación genera la lactona **153**. Hidrólisis del grupo acetato y tosilación del alcohol resultante conduce a la lactona **154**, que por tratamiento con metóxido sódico en metanol sufre de manera secuencial adición de Michael, apertura de la lactona y formación del epóxido **155** en un único paso. La consideración de que la configuración de la posición C-3 es la contraria a la deseada nos llevó a descartar esta ruta para la obtención del electrófilo en cuestión, pues supondría pasos adicionales para la obtención de la estereoquímica correcta.



i) PCC, CH₂Cl₂ (85%), *ii)* Zn, Ac₂O, Et₃N (92%),
iii) HCl; ClTs (92%), *iv)* MeONa, MeOH (87%).

Esquema 65

Por todos estos factores, se decidió intentar una nueva ruta para la desoxigenación de la D-Glucosa, siendo el precursor elegido el ditioetilacetal de D-Glucosa¹³⁸, ya que como se comentará más adelante permite la diferenciación de las funciones hidroxilo en C-2 y C-4 sin recurrir a numerosos pasos de protección y desprotección.

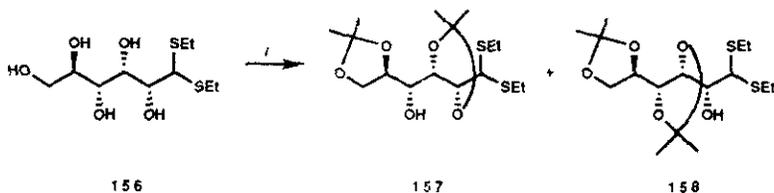


Esquema 66

4.2. Desoxigenación secuencial en las posiciones C-2 y C-4 de D-Glucosa.

Una vez seleccionado el ditioacetal de D-Glucosa 156 como material de partida, se decidió llevar a cabo la desoxigenación secuencial de las posiciones C-4 y C-2. El primer aspecto a considerar es por tanto la diferenciación de la función C-4. Esto se consiguió por la acetoneación en condiciones termodinámicas¹³⁹ del ditioacetal de D-Glucosa. Tratamiento del mismo con acetona en presencia de cantidades catalíticas de HCl conduce cuantitativamente a una mezcla de dos productos, que fueron

asignados a las estructuras 157 y 158 en una proporción de 4:1 y que pueden ser separados por cromatografía en columna (esquema 67).



i) HCl, Acetona (98%)

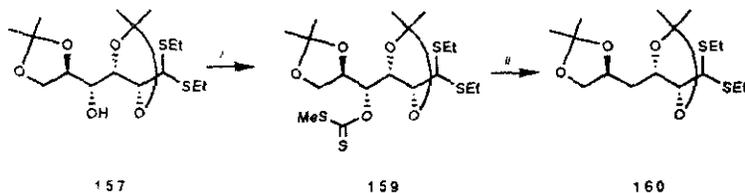
Esquema 67

La composición de la mezcla puede explicarse por datos conocidos¹⁴⁰ sobre la formación de acetales cíclicos de polioles en condiciones termodinámicas tales como: a) la condensación de alditoles con acetona resulta mayoritariamente en el producto de menor energía libre de los posibles productos, b) la reacción conduce a anillos de cinco miembros debido a que la formación de anillos de seis miembros está inhibida a causa de que uno de los grupos metilo ocuparía una posición axial en la conformación de silla y, c) se forma el máximo número de anillos y, d) las moléculas con mayor grado de simetría se caracterizan por un incremento de las estabilidad.

El 2,3:5,6-diisopropilidenderivado **157** es el producto de menor energía libre y por lo tanto el formado mayoritariamente en las condiciones de reacción. Este hecho además justifica el fenómeno de interconversión del derivado **157** en **158** con el paso del tiempo, lo que desde un punto de vista práctico presenta la ventaja que todo el producto puede ser utilizado.

Sobre este intermedio se puede proceder a la desoxigenación del hidroxilo en C-4. Esta se decidió hacer empleando el procedimiento radicalico propuesto por Barton y McCombie¹⁴¹ debido a que ofrece la ventaja de usar condiciones neutras, ser poco susceptible a factores estéricos y ser compatible con el resto de las funcionalidades presentes en la molécula.

El tratamiento del derivado **157** con HNa, CS₂ y IMe genera el xantato **160**, el cual sin purificación posterior es tratado con hidruro de tributilestaño en tolueno a reflujo conduciendo al 4-desoxiderivado **160** con un 78% de rendimiento en producto aislado.



i) HNa, CS₂, IMe, THF , ii) Bu₃SnH, PhCH₃ (78%)

Esquema 68

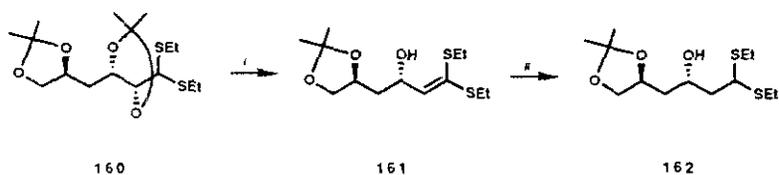
Una vez conseguida la desoxigenación en C-4 es necesario realizar un nuevo proceso de desoxigenación sobre la posición C-2. Una de las posibilidades que podría conducir a la solución de este problema sería la desprotección selectiva del acetónido en las posiciones 2,3, seguido de protección controlada de la función hidroxilo en la posición C-3, y desoxigenación en C-2. Sin embargo, esta secuencia ya *a priori* presenta dificultades importantes y se consideró que no era la más adecuada para un proceso sintético.

Una solución mucho más directa y que además no presenta ningún problema de selectividad se beneficia de la proximidad de la posición a desoxigenar y la función ditioacetálica. Los ditioacetales de aldosas son ácidos débiles que reaccionan con bases formando sales cristalinas estables¹⁴². En derivados completamente protegidos, el protón unido al C-1 es ácido, y el tratamiento de este tipo de compuestos con bases fuertes como BuLi o ^tBuOK extrae dicho protón¹⁴³. Si además en posición β se encuentra una función que pueda actuar como grupo saliente, es posible que la abstracción del protón vaya acompañada de eliminación¹⁴⁴.

Así, tratamiento del ditioacetal derivado **160** con 1.5 equivalentes de ^tBuOK en DMSO:THF (1:3), según las condiciones descritas por Gray¹⁴⁵, resulta en la abstracción del protón ácido de C-1 y concomitante eliminación de acetona generando el ditioacetal de cetena **161**. En un único paso se ha desoxigenado la posición C-2 y se ha desprotegido la posición C-3 (esquema 69).

A causa de la inestabilidad del derivado **161** en medio ácido, la reducción del doble enlace no pudo realizarse por la secuencia de protonación y transferencia de hidruro con ácido trifluoroacético y trietilsilano desarrollada en los laboratorios de Horton¹⁴⁶ para acetales de cetena derivados de carbohidratos. Sin embargo, sí pudo llevarse a cabo con hidruro de aluminio y litio^{145,147} conduciendo después de elaboración

y purificación al 2,4-didesoxid derivado **162** con un 84% de rendimiento desde **160**.



i) BuOK, DMSO, THF, *ii)* LiAlH₄ (85%).

Esquema 69

El mecanismo de esta reacción ha sido estudiado por Gray¹⁴⁵, y se ha establecido que la presencia del hidroxilo libre en C-3 es un requerimiento para el transcurso de la reacción, lo que parece reflejar una transferencia de hidruro a través de una sal de alcoxialuminio del tipo representado en la figura 19.

Esta secuencia de reacciones se ha realizado en escala multigramo consiguiendo hasta 30g de **162** con un rendimiento global desde D-glucosa del 56%.

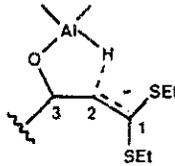
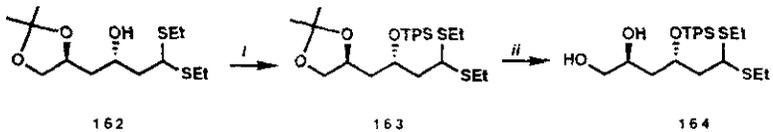


Figura 19

4.3. Ajuste de la funcionalidad para la obtención del epóxido objetivo.

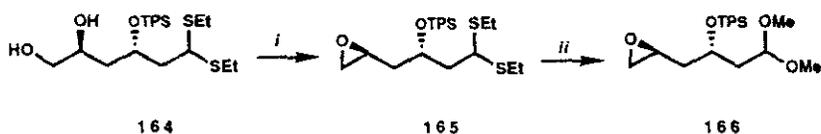
Una vez desoxigenadas las posiciones C-2 y C-4, hay que proceder a la formación del epóxido y al intercambio de la función ditioacetal por dimetilacetal. Tratamiento de **162** con cloruro de *ter*butildifenilsilano¹⁴⁸ e imidazol en dimetilformamida permite aislar el silileter **163** con un 85% de rendimiento. Posterior tratamiento ácido de **163** con cantidades catalíticas de *p*-toluensulfonato de piridinio¹⁴⁹ en metanol provoca la ruptura del acetónido generando el diol **164** con un 68% de rendimiento.



i) $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, imidazol, DMF (86%), ii) PPTs, MeOH (68%)

Esquema 70

La función diol de 164 debe ser transformada en el epóxido con retención de la configuración en C-5, por lo que es necesario introducir selectivamente un grupo saliente en el hidroxilo primario que posteriormente genere el oxirano de la configuración deseada. Desafortunadamente todos los ensayos realizados de tosilación, mesilación, naftalenosulfonación o yodación resultaron en escasa o nula regioselectividad. Tratamiento con N-tosilimidazol en dimetilformamida en las condiciones descrita por el grupo de Fraser-Reid¹⁵⁰ para la formación de epóxidos a partir de dioles resulta en la pérdida del grupo sililo, sin embargo el cambio de disolvente a tetrahidrofurano y la disminución de la temperatura de reacción a 0°C permite aislar un único epóxido, que en base a la diferente reactividad de alcoholes primarios y secundarios fue asignado al isómero 165 (esquema 71).



- i) HNa, Tosilimidazol, THF, 0°C (64%),
 ii) HgCl₂, HgO, MeOH, (89%).

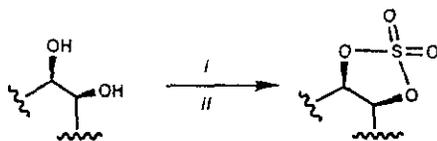
Esquema 71

El intercambio de ditioetilacetal a acetal dimetilíco de la posición C-1 es necesario para evitar problemas derivados del carácter ácido del protón en C-1 en la reacción de acoplamiento. La transacetalación se llevó

a cabo con sales mercúricas en metanol a reflujo¹⁵¹, conduciendo con un 89% al epóxido 166, con lo que en principio quedaba resuelto de problema de la síntesis del componente electrófilo.

4.4. Consideraciones hacia un nuevo electrófilo.

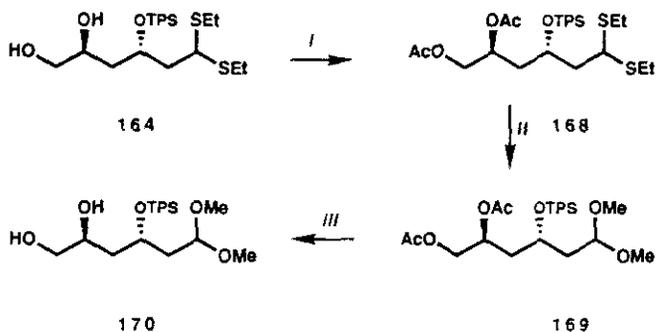
Sin embargo, y por razones que se expondrán en el próximo capítulo atrajo nuestra atención el trabajo de Gao y Sharpless¹⁵² concerniente a la fácil formación y elevada reactividad de sulfatos cíclicos a partir de dioles vecinales (esquema 72). Según dichos autores, estos derivados se comportan ante nucleófilos como los epóxidos, pero con una reactividad mucho más acusada. Por este motivo, se decidió aplicar su procedimiento para la síntesis de un nuevo electrófilo a partir del diol 164 y estudiar su comportamiento en la reacción de acoplamiento.



- i) SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 ,
 ii) NaIO_4 , RuCl_3 , CH_3CN , CCl_4 , H_2O

Esquema 72

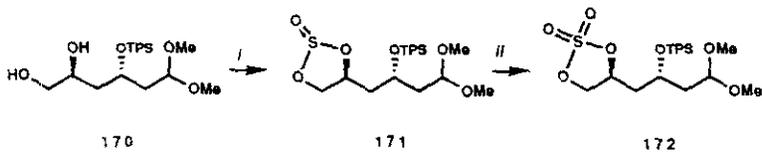
169; y desacetilación del mismo consiguiéndose así el diol **170**, con un rendimiento global en los tres pasos del 83%.



i) Ac_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , (98%), ii) HgCl_2 , HgO , MeOH, (87%), ii) K_2CO_3 , MeOH, (97%)

Esquema 74

La formación del sulfato cíclico se realizó a partir de **170** mediante la secuencia desarrollada por Sharpless¹⁵¹. Adición de cloruro de tionilo a una solución de **170** en CH_2Cl_2 en presencia de Et_3N conduce a una mezcla de los sulfitos diastereomeros **171**. Oxidación de los mismos con el sistema catalítico de $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ genera el sulfato cíclico **172** con un rendimiento global del 87%.



i) SOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 ,
 ii) NaIO_4 , RuCl_3 , CH_3CN , CCl_4 , H_2O

Esquema 75

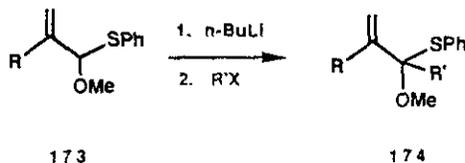
El sulfato **172** resultó ser altamente inestable, y aunque puede ser cromatografiado sobre gel de sílice, no puede almacenarse ya que se descompone rápidamente tanto en presencia como en ausencia de disolventes. Por estos motivos debe ser preparado inmediatamente antes de su utilización.

5. FORMACION DEL ENLACE CARBONO-CARBONO

De acuerdo al esquema retrosintético, el siguiente aspecto a considerar es la formación del enlace carbono-carbono entre las dos subunidades sintetizadas, y que permitirá crear el esqueleto carbonado de la molécula objetivo. Como ya se ha comentado anteriormente, la reacción de acoplamiento se realizará mediante la metalación en la posición anomérica de un tioglicósido insaturado y reacción del anión resultante con el electrófilo.

Mientras que la metalación de sulfuros alílicos¹⁵⁴ y de acetales mixtos oxígeno-azufre¹⁵⁵ ha sido ampliamente estudiada, solamente hay dos casos descritos en la literatura en la que se metalan acetales mixtos oxígeno-azufre insaturados.

Otera y colaboradores¹⁵⁶ realizan la desprotonación del acetal mixto de metacroleína **173** con *n*-BuLi. El anión así generado, es capturado con haluros de alquilo conduciendo a los productos de acoplamiento **174** con buenos rendimientos (esquema 76).

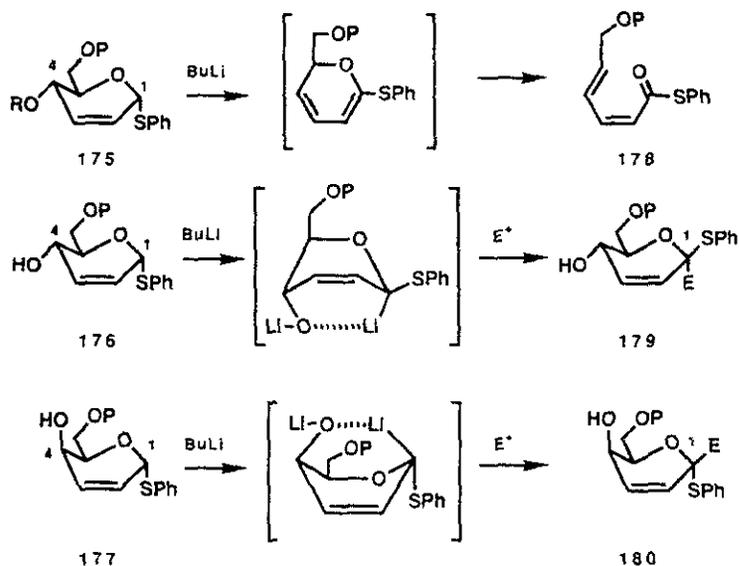


Esquema 76

La segunda publicación aparecida sobre la metalación de este tipo de sistemas se debe a nuestro propio grupo de trabajo¹⁵⁷. El tratamiento con *n*-BuLi de los α -tioglicósidos insaturados 175, 176 y 177 resulta en la litiación de dichos sustratos en la posición anomérica. La evolución de los carbaniones así generados depende del sustituyente en la posición C-4. Si se trata de un hidroxilo protegido, sea cual sea el grupo protector escogido el proceso conlleva eliminación generándose 2H-piranos que posteriormente, y como consecuencia de su tendencia a la equilibración con estructuras carbonílicas abiertas, sufren procesos de apertura electrocíclica conduciendo a los ésteres de tioles correspondientes (175 -> 178).

Por el contrario, si en la posición C-4 se encuentra una función hidroxilo libre, se evita el proceso indeseado de eliminación, y el dianión generado por tratamiento con dos equivalentes de agente metalante puede reaccionar regioselectivamente en la posición C-1 con agentes electrófilos adicionados al medio de reacción, consiguiéndose la formación de C-glicósidos. En todos los casos ensayados, se obtiene un único C-glicósido, siendo aquél el que posee la misma orientación que la función hidroxilo en posición C-4 (176 -> 179, 177 -> 180). Estos resultados pueden explicarse admitiendo que la reacción tiene lugar a través de un intermedio de tipo bote (esquema 77) en el que es posible una estabilización del carbanión por quelación, entre el átomo de litio unido a C-1 y la función oxigenada de C-4.

Estas observaciones permiten deducir que el curso de la reacción, así como la estereoquímica, dependen de manera drástica de la naturaleza y orientación del sustituyente sobre C-4.

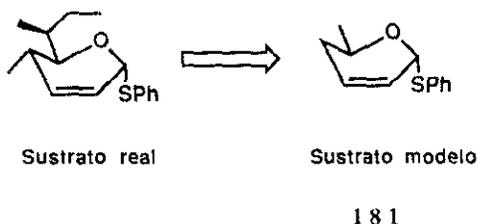


Esquema 77

5.1.- Metalación en 4-desoxiderivados.

Dado que en el caso del tioglicósido que debemos utilizar no existe funcionalidad en la posición C-4, lo primero que nos planteamos fue el estudio del comportamiento en reacciones de metalación de 4-desoxiderivados de tioglicósidos insaturados.

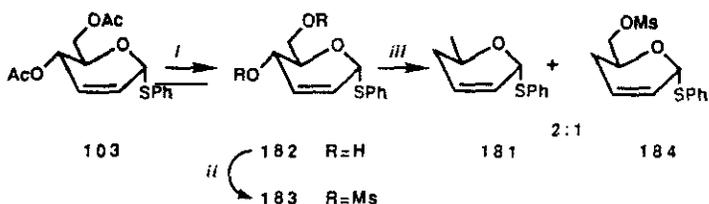
Para realizar estos estudios de metalación se decidió utilizar un sustrato modelo, lo que evita el gasto de materiales más elaborados. El modelo debe elegirse en función de dos aspectos básicos: a) debe obtenerse con mucha facilidad y b) debe poseer la misma funcionalidad que el sustrato real. Un compuesto que cumple ambos requisitos es el tioglicosido **181** y que se puede obtener por desoxigenación de **182**.



Esquema 78

El tratamiento del α -tiofenilglicosido **182**, obtenido por metanolisis de **103**, con tres equivalentes de cloruro de mesilo en presencia de trietilamina y a 0°C conduce al dimesilato **183** (esquema 79). La reducción del mismo con tres equivalentes de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano conduce a una mezcla de productos, que en base a sus datos espectroscópicos, fueron asignados como **181** y **184** en una proporción de 2:1. La utilización de condiciones de reducción más drásticas sobre el producto **184** en ningún caso genera el producto **181**.

Este resultado puede explicarse por el hecho de que frecuentemente los grupos sulfonilo no se reducen con hidruro de litio y aluminio¹⁵⁸, a no ser que un grupo ester o hidroxilo se encuentre próximo a dicho sulfonilo, en cuyo caso se genera un hidruro de alcoxialuminio que permite la reducción intramolecular del sulfonato¹⁵⁹.

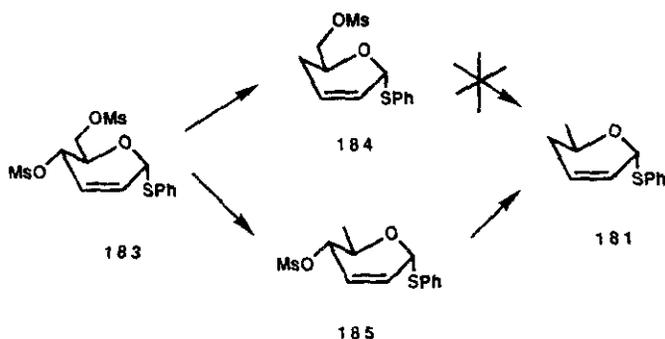


i) MeOH , K_2CO_3 (99%), *ii*) ClMs , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C .
ii) LiAlH_4 , THF (88%).

Esquema 79

La reacción transcurre, por lo tanto por ataque no selectivo del agente reductor sobre cada grupo sulfonilo conduciendo a los dos productos semi-reducidos **184** y **185**, de los cuales sólo el mesilato primario sufre posterior reacción. La reducción sobre la posición primaria C-6 transcurre vía *pseudo*-intramolecular facilitada por la coordinación entre el agente reductor y la función oxigenada en la posición C-4, pero

una vez que ésta ya ha sido reducida, la coordinación no es posible y se detiene la reacción. Sin embargo, en la reducción del mesilato alílico secundario, no es un requerimiento la presencia de la función oxigenada próxima al centro reactivo y la reacción puede transcurrir vía intermolecular.



Esquema 80

A pesar de obtenerse una mezcla de los dos productos en la desoxigenación, el rendimiento total desde 108 hasta el producto deseado 181 es del 52%, y se puede llevar a cabo en grandes cantidades, por lo que se consideró el proceso satisfactorio y se decidió no intentar el proceso de desoxigenación de forma secuencial, que evitaría la formación de 184, pero supondría pasos de protección y desprotección de cada una de las funciones hidroxilo.

El tratamiento del derivado desoxigenado **181** con $n\text{BuLi}$ en THF a -78°C y posterior adición de agua deuterada permitió aislar el glicósido de tiofenol **186** con una deuteración cercana al 100%. La metalación es prácticamente instantánea a -78°C y dado que el anión es inestable (descompone si se dejan transcurrir tiempos largos tras la adición de la base) el proceso debe hacerse rápidamente. El alquilmetal se adiciona en pocos segundos y tras esperar dos minutos se añade el agua deuterada.



i) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , 2 min. ii) D_2O .

Esquema 81

El producto deuterado que se obtiene es exclusivamente el tioglicósido α . La asignación de la configuración del C-1 se realizó en base a la observación del espectro de ^1H -RMN del producto deuterado y de los correspondientes a los α y β -tiofenilglicósidos (obtenido mediante la misma secuencia que la aplicada para el isómero α) sin deuterar. La desaparición de la señal asignada al protón anomérico permite saber que la deuteración ha tenido lugar. El desplazamiento químico de los protones

olefínicos H-2 y H-3, que varía décimas de ppm de un anómero a otro es idéntico en el producto deuterado y en el anómero α . La observación del comportamiento en cromatografía en capa fina permite obtener la misma conclusión, ya que el producto deuterado y el producto de partida son indistinguibles, siendo diferentes del anómero β .

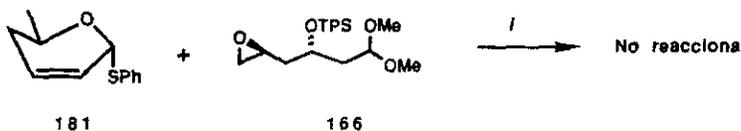
De los resultados descritos anteriormente se deduce que la reacción con un electrófilo de la especie metalada derivada de **181** procede con retención de la configuración. Este mismo comportamiento ha sido descrito en la alquilación a baja temperatura de éteres α -litiados¹⁶⁰ y de litioalcoholes¹⁶¹. Estos estudios ponen de manifiesto que los α -alcoxiorganiliticos tetraédricos son configuracionalmente estables a baja temperatura y no sufren epimerización a menos que se aumente la temperatura de reacción, en cuyo caso se formará el isómero termodinámicamente favorecido^{161d}.

5.2.- Comportamiento del epóxido como electrófilo.

Una vez comprobado que la metalación tiene lugar, y que el anión reacciona con agua deuterada, procedimos a ensayar la reacción del mismo con el epóxido previamente sintetizado.

La litiación de **181** con BuLi a -78°C y posterior adición de una disolución del epóxido **166** en tetrahidrofurano no conduce al resultado

deseado Un análisis del crudo de reacción demuestra la recuperación del epóxido inalterado y descomposición del nucleófilo de partida. La utilización de aditivos tales como TMEDA¹⁶² o DMPU¹⁶³ al medio de reacción, o los intentos para cambiar el contraión del carbanión¹⁶⁴ no suponen ninguna mejora en la reacción. El problema crucial consiste en la escasa reactividad del epóxido a baja temperatura, pero no es posible elevar la temperatura de reacción debido a la inestabilidad de la especie metalada derivada de **181** a temperaturas superiores a -78°C .



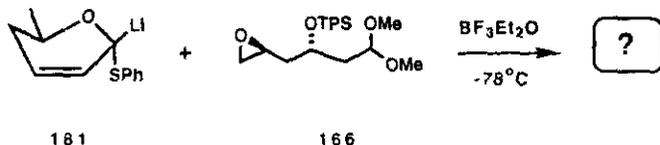
i) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , 2 minutos y **166**

Esquema 81

Una solución alternativa a esta cuestión podría derivar de la adición de ácidos de Lewis al medio de reacción, ya que es conocido que facilitan la apertura de epóxidos a baja temperatura. Ganem¹⁶⁵ propone el uso de trifluoruro de boro eterato para promover la adición nucleófila de alquiliones sobre diferentes electrófilos y demuestra la estabilidad relativa de disoluciones de organolíticos fuertemente básicos y trifluoruro

de boro eterato a baja temperatura, comportándose cada uno de ellos como potente nucleófilo y ácido de Lewis respectivamente.

El tratamiento del derivado litiado de **181** con trifluoruro de boro eterato en tetrahidrofurano genera, con escasa reproducibilidad, un crudo de reacción del que se aisló un producto en bajo rendimiento y que no pudo ser identificado. El análisis de sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN pone de manifiesto la presencia de señales correspondientes al inicial fragmento electrófilo junto con señales en la zona aromática adicionales a las esperadas que deben corresponder al fragmento nucleófilo modificado. Debe producirse, pues algún tipo de proceso de eliminación, probablemente facilitado por la formación de un carbocatión alílico debido a la acción del ácido de Lewis sobre el tioglicósido insaturado.



Esquema 82

Estos resultados nos mostraron las dificultades asociadas con la formación del enlace carbono-carbono mediante el esquema inicialmente diseñado y comenzamos a plantearnos la validez del electrófilo escogido.

5.3- Comportamiento del sulfato cíclico como electrófilo.

Dado que la formación del enlace carbono-carbono había fracasado mediante la utilización del epóxido como electrófilo, se decidió estudiar la posibilidad del uso del correspondiente sulfato cíclico. Los sulfatos 1,2-cíclicos, al igual que los epóxidos, permiten activar una función hidroxilo al mismo tiempo que actúan como grupo protector para un hidroxilo contiguo al primero.

Numerosos estudios han sido realizados sobre la estructura y reactividad de sulfatos 1,2-cíclicos¹⁶⁶. La estructura cristalográfica del sulfato cíclico más simple (sulfato de etileno) ha sido determinada por difracción de rayos X¹⁶⁷, demostrando que el ángulo de enlace O-S-O del anillo de cinco miembros es 98.4°, sustancialmente más pequeño que el de un ángulo tetraédrico sin tensiones (109.5°). Esta tensión de anillo, así como la capacidad del grupo ROSO_3^- de actuar como grupo saliente, hace a los sulfatos cíclicos de cinco eslabones muy reactivos frente a nucleófilos. En la tabla III se muestra una comparación entre epóxidos y sulfatos cíclicos.

Ambos grupos de compuestos presentan propiedades muy similares en sus reacciones con nucleófilos, aunque los sulfatos poseen una reactividad mucho más acusada.

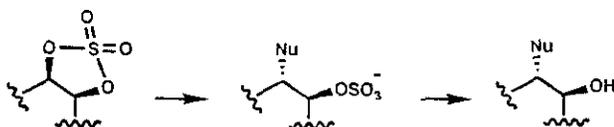
A pesar de estos hechos, las dificultades asociadas con la obtención de estos derivados explica su escasa utilización hasta el momento en aplicaciones sintéticas. En 1988, el grupo de trabajo de Sharpless¹⁵²

propuso un nuevo método para la síntesis con excelentes rendimientos de sulfatos cíclicos y estudia su reactividad con diferentes nucleófilos heteroatómicos creando enlaces carbono-nitrógeno, carbono-oxígeno, carbono-azufre y carbono-fluor.

Tabla III. Comparación epóxidos y sulfatos cíclicos

	<u>Sulfato 1,2-cíclico</u>	<u>Epóxido</u>
Estructura básica		
Tensión de anillo	5-6 Kcal/mol	27-28 Kcal/mol
Tipo de reacción	S _N 2	S _N 2
Grupo saliente	ROSO ₃ ⁻ , excelente	RO ⁻ , pobre
Reactividad	Muy reactivo	Menos reactivo
Catálisis	No necesaria	Acidos de Lewis
Regioquímica	Posición menos impedida	Posición menos impedida
Estereoquímica	Inversión	Inversión

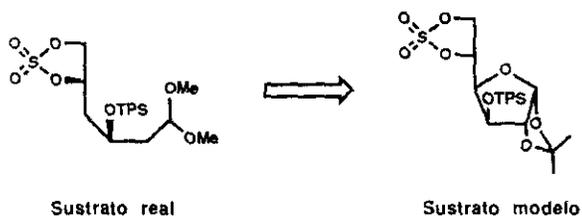
Sharpless¹⁶⁸ además propone condiciones ácidas suaves para la hidrólisis de los sulfatos acíclicos resultantes de la apertura, lo que permite regenerar la función hidroxilo, y considerar a los sulfatos cíclicos como una alternativa sintética a los epóxidos. La hidrólisis se lleva a cabo utilizando una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado en presencia de 0.5-1 equivalentes de agua. Estas condiciones resultan ser selectivas y no afectan a grupos protectores sensibles a condiciones ácidas, tales como acetales y sililéteres. El uso de cantidades mínimas de agua es crucial para conseguir la quimioselectividad deseada.



Esquema 83

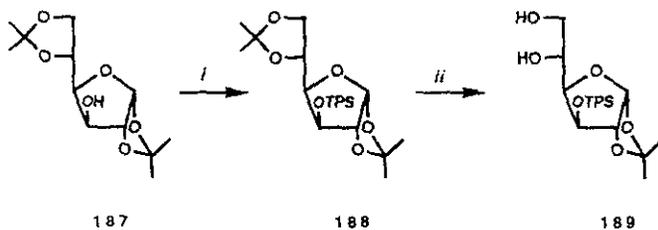
Todos estos antecedentes nos hicieron plantearnos la utilización de un sulfato 1,2-cíclico para la formación de enlaces carbono-carbono.

Con esta idea y para evitar el gasto de productos de partida más elaborados, se decidió de nuevo preparar un sulfato modelo sencillo que permitiera ensayar la reacción de acoplamiento y fuera fácilmente accesible. Además, sería conveniente que dicho modelo poseyera funcionalidad similar a la del electrófilo real demostrando al mismo tiempo si los grupos protectores escogidos eran estables a las condiciones de reacción. El sulfato cíclico derivado de la 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-glucofuranosa **187** cumple todos estos requisitos y además se puede obtener en escala multigramo con elevado rendimiento.



Esquema 84

La silitación de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **187** con cloruro de *tert*butildifenilsililo e imidazol en dimetilformamida genera el silileter **188**. El tratamiento ácido del mismo con p-toluensulfonato de piridinio provoca selectivamente la ruptura del acetónido en las posiciones C-5,C-6 sin afectar al isopropilidenacetal de las posiciones C-1, C-2 conduciendo a **189** (esquema 85).

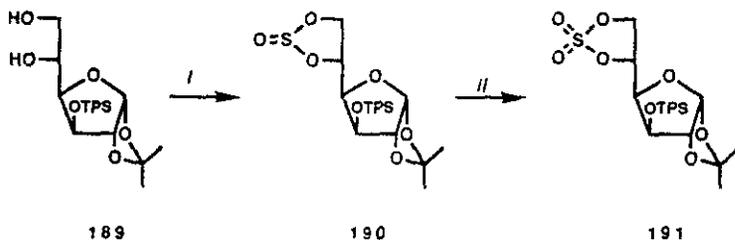


i) $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, imidazol, DMF, 60°C (83%)

ii) PPTs, MeOH, 60°C .(79%)

Esquema 85

La adición de cloruro de tionilo a una solución de **189** en presencia de trietilamina genera, después de elaboración acuosa, el sulfito cíclico **190** como una mezcla de diastereómeros. La oxidación de **190** en tetracloruro de carbono, acetonitrilo y agua con el sistema catalítico de tetróxido de rutenio¹⁵² proporciona el sulfato cíclico deseado **191** con un rendimiento total del 83% (esquema 86).

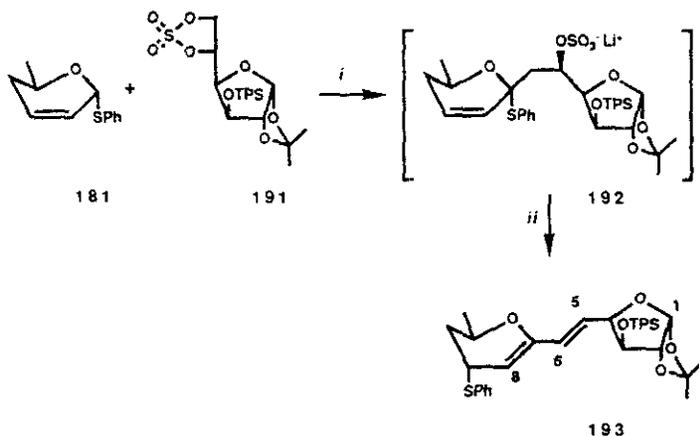


i) $\text{SOCl}_2, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}$ ii) $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}, \text{NaIO}_4, \text{CCl}_4, \text{CH}_3\text{CN}, \text{H}_2\text{O}, (83\%)$

Esquema 86

Con este sulfato cíclico modelo se puede proceder a ensayar su comportamiento como electrófilo frente a carbaniones. El tratamiento del derivado litiado de **181** con una disolución en tetrahidrofurano del sulfato **191** produce instantáneamente reacción (según se deriva de la desaparición inmediata de la coloración rojiza del derivado metalado de

181 tras añadir el sulfato 191). El análisis por cromatografía en capa fina muestra la desaparición de las manchas correspondientes a nucleófilo y electrófilo, y aparición de un nuevo producto muy polar ($R_f=0$ en cualquier sistema de eluyentes empleado), que no fue aislado pero que fue postulado como 192. La hidrólisis del grupo sulfato fue efectuada neutralizando la mezcla con ácido sulfúrico concentrado, seguido de adición de 0.5 equivalentes de agua y de nuevo ácido sulfúrico hasta $\text{pH}=3.0$. Después de dejar subir la temperatura hasta 0°C , el análisis por cromatografía en capa fina indica completa conversión del producto polar en un nuevo producto de $R_f=0.80$ (hexano-acetato de etilo 8:2) y que pudo ser aislado (68%) y caracterizado como 193 (esquema 87).



i) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C *ii*) H_2SO_4 ($\text{pH}<3.0$), H_2O (68%).

Esquema 87

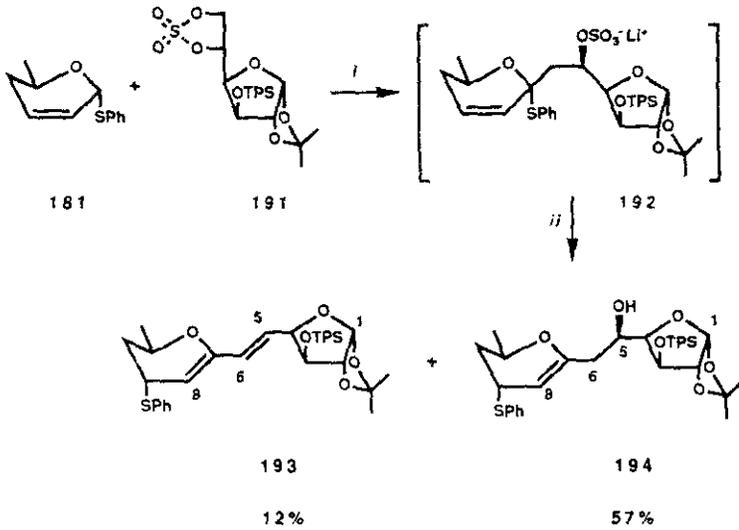
El espectro de ^1H -RMN de 193 muestra dos señales a 6.25 ppm y 6.03 ppm en las que aparece una $J_{5,6}=15.7$ Hz. El elevado valor de la constante de acoplamiento permite asignar una disposición trans entre los sustituyentes del doble enlace en posiciones H-5, H-6; hecho que fue confirmado por comparación con sustratos similares¹⁶⁹. El protón olefínico correspondiente a H-8 aparece a 4.92 ppm y presenta un acoplamiento con la señal correspondiente a H-9 de 4.9 Hz, lo que permite asignar la orientación α al grupo tiofenilo¹⁷⁰. En el espectro de ^{13}C -RMN las señales para el alqueno C-7 y C-8 aparecen a 152.7 y 100.9 respectivamente, desplazamientos característicos de un doble enlace de tipo eter enólico.

En el tratamiento ácido del sulfato acíclico intermedio se suceden tres procesos simultánea o consecutivamente: a) desprotección del sulfato generando el alcohol, b) deshidratación del alcohol intermedio conduciendo a la formación de un doble enlace entre las posiciones C-5 y C-6 y ; c) migración 1,3 de tiofenilo en el sistema de tioglicósido insaturado alquilado en posición C-1.

Estos resultados ponen de manifiesto que la formación del enlace carbono-carbono transcurre con buen rendimiento, pero el tratamiento ácido hasta pH=3 no permite aislar el alcohol resultante de la desprotección del sulfato acíclico sufriendo éste un proceso de deshidratación, hecho que puede promover la migración del tiofenilo debido a la mayor estabilidad de los sistemas conjugados frente a los dobles enlaces aislados.

Una solución a esta situación puede derivar de la utilización de cantidades menores de ácido sulfúrico. Si la reacción de hidrólisis del sulfato acíclico se realiza a pH superior a 4.0 no se observa reacción y el análisis por cromatografía en capa fina muestra únicamente producto en el punto de aplicación. Sin embargo, si la hidrólisis del sulfato se efectúa a

pH=3.5 y se deja aumentar la temperatura de reacción hasta 0°C, el análisis por cromatografía en capa fina muestra la aparición mayoritaria de un nuevo producto mayoritario de Rf=0.25 (hexano-acetato de etilo 8:2) junto con una pequeña proporción de la mancha correspondiente a 193. El aislamiento del nuevo producto y el estudio de sus espectros de RMN permite asignar dicho compuesto a 194 (esquema 88).

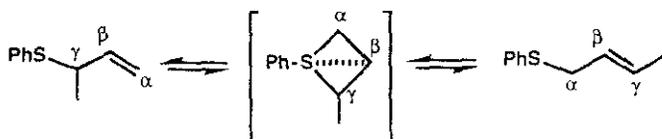


i) ⁿBuLi, THF, -78°C *ii)* H₂SO₄ (pH=3.5), H₂O (69%).

Esquema 88

En estas condiciones si es posible aislar el alcohol 194 como producto mayoritario, pero de nuevo se observa la migración alílica del grupo tiofenilo, hecho que descarta que dicha migración se produzca como consecuencia de la conjugación.

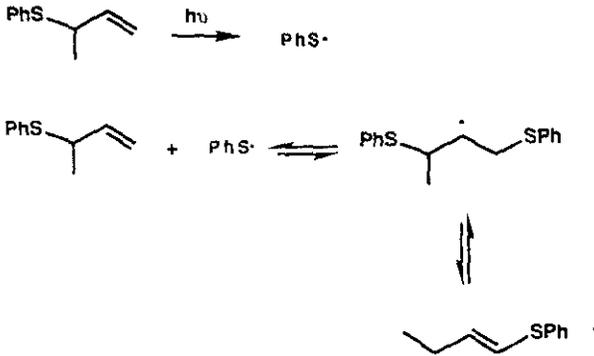
En la bibliografía química se han propuesto dos mecanismos diferentes para explicar la transposición de tioéteres alílicos. Por una parte, Kwart¹⁷¹ ha proporcionado evidencias de un mecanismo de tipo asociativo, en el que se postula un intermedio que posee un átomo de azufre hipervalente formado por la capacidad de los orbitales 3d del átomo de azufre para acomodar la donación electrónica del doble enlace, creándose una estructura de tipo bipirámide trigonal (esquema 89). Estudios con estructuras marcadas isotópicamente indican algún grado de enlace entre el átomo de carbono β y el átomo de azufre.



Esquema 89

Por otra parte, el grupo de Warren¹⁷² ha considerado que la transposición tioalílica transcurre vía un mecanismo radicalico (esquema 92). La luz promueve un proceso en cadena en el que la iniciación consiste en la ruptura del enlace carbono-azufre, y el radical tiofenilo así generado se adiciona al doble enlace de otra molécula de sulfuro alílico.

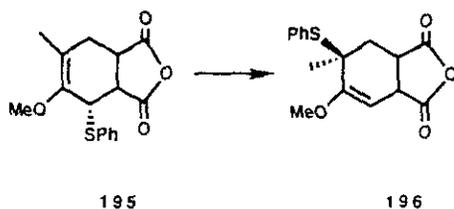
conduciendo a un nuevo radical que pierde el grupo tiofenilo inicialmente presente en la molécula generando el producto transpuesto. La presencia de disulfuro de tiofenilo y la nula reactividad en ausencia de luz son las evidencias a favor de este mecanismo.



Esquema 90

El grupo de Kozikowski¹⁷³ utiliza el mecanismo de tipo radicalico para explicar la estereoquímica observada en la migración 1,3 de tiofenilo de **195** (esquema 91), único sistema cíclico sobre el que se ha estudiado este tipo de proceso. Si la reacción transcurriera a través del mecanismo concertado propuesto por Kwart¹⁷¹, la transposición requeriría que el grupo tiofenilo en el producto final se encontrara en la misma cara de la molécula que en el material de partida. Sin embargo, mediante un proceso

de tipo radicalico, el grupo tiofenilo se adicionaría por la cara opuesta del grupo tiofenilo ya presente en la molécula por motivos estéricos. El análisis de difracción de rayos X de **195** y de **196** demuestra que el grupo tiofenilo ha migrado de una cara a otra durante el desplazamiento, lo que para los autores es una comprobación del mecanismo radicalico.

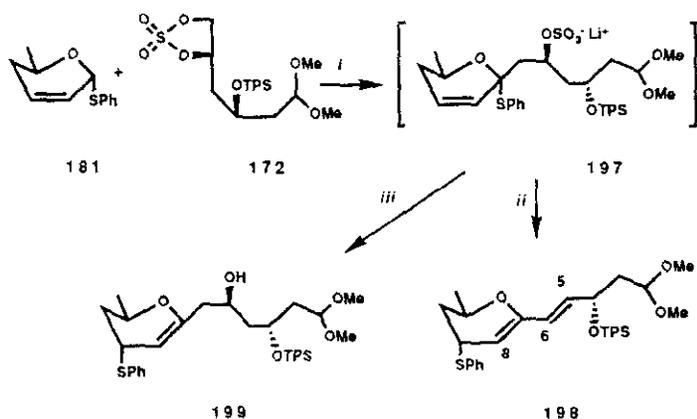


Esquema 91

En el caso que nos ocupa el curso estereoquímico de la reacción es el contrario al observado por Kozikowski¹⁷³, lo que sugiere que el resultado de la reacción se acomoda mejor a un mecanismo concertado. Sea cual sea el curso de la reacción, parece establecido que la isomerización 1,3 de tioéteres alílicos es un proceso de equilibrio y que la composición de la mezcla de equilibrio está determinada, entre otros factores, por el grado de sustitución del doble enlace en cada isómero. Un doble enlace trisustituído es preferido a un doble enlace disustituído, hecho que explica la transposición observada en **193** y **194**, y que no se produzca migración en el producto **181** o su análogo deuterado **186**, en los que los dos posibles isómeros poseen el mismo grado de sustitución en el doble enlace.

Una vez que las condiciones de reacción para la formación del enlace carbono-carbono habían sido optimizadas sobre el sulfato cíclico modelo, se decidió aplicar dichas condiciones al sulfato cíclico cuya funcionalidad es la adecuada para construir el esqueleto de avermectinas.

El tratamiento con *n*-BuLi de **181** y posterior adición sobre el carbanión generado de una solución del sulfato **172** en tetrahidrofurano a -78°C , conduce instantáneamente a un producto muy polar, probablemente **197**, cuya hidrólisis en presencia de ácido sulfúrico y 0.5 equivalentes de agua a $\text{pH}<3$, permite aislar el dieno **198** con un 75% de rendimiento. Si la hidrólisis se realiza a $\text{pH}=3.5$ se obtiene el alcohol **199** (64%) junto con una pequeña cantidad de dieno **198** (8%).



i) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C *ii*) H_2SO_4 ($\text{pH}<3.0$), H_2O (75%).

iii) H_2SO_4 ($\text{pH}=3.5$), H_2O (72%)

6. FORMACION DEL ENLACE CARBONO-OXIGENO

Una vez conseguida la alquilación en el centro anomérico, el siguiente punto a solucionar es la formación del enlace carbono-oxígeno o reacción de espirociclación.

6.1. - Tioglicósidos insaturados como donadores glicosídicos.

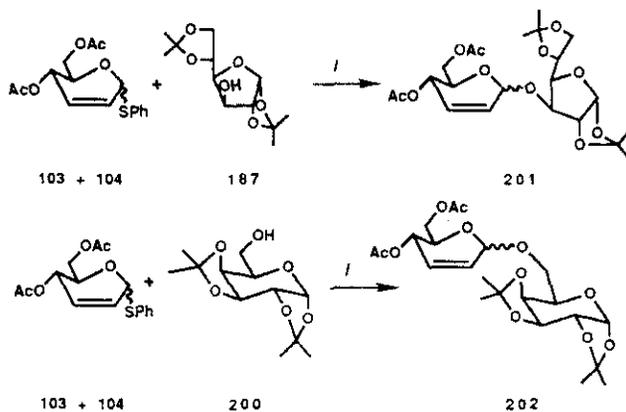
En la ruta sintética inicialmente propuesta para el desarrollo de este trabajo no se contemplaba la posibilidad de una migración tioalílica del tioglicósido insaturado alquilado en posición C-1, por lo que se planeaba, llevar a cabo la formación del enlace carbono-oxígeno mediante un proceso de glicosidación intramolecular promovido por la activación del tioglicósido. Por estas razones, se comenzó estudiando el comportamiento de tioglicósidos insaturados como dadores glicosídicos frente a monosacáridos sencillos. Se pensaba, que si se conseguía una metodología para la reacción vía intermolecular, el proceso intramolecular estaría más favorecido debido a la diferencia de estabilidad termodinámica entre la estructura abierta y el espiroacetal.

Mientras que los tioglicósidos han sido ampliamente utilizados como dadores glicosídicos en reacciones de glicosidación, en la literatura no se han encontrado estudios sobre la activación de tioglicósidos insaturados. Como promotores para tioglicósidos sencillos se han usado un elevado

número de sustancias de diversa naturaleza, tales como sales de metales pesados (sales mercúricas¹⁷⁴, sales de cobre¹⁷⁵), agentes alquilantes (triflato de metilo¹⁷⁶, una variedad de cationes sulfenio¹⁷⁷ y selenio¹⁷⁸) y condiciones oxidantes (tetrafluorborato de nitrosilo¹⁷⁹, N-bromosuccinimida¹⁸⁰, N-yodosuccinimida¹⁸¹ y perclorato de yododicolidinio¹⁸²). La escasa toxicidad de la N-yodosuccinimida, su facilidad en el manejo, así como la escasa reactividad del doble enlace de hex-2-enopiranosidos frente a este electrófilo¹⁸³ fueron los factores que nos llevaron a escoger la N-yodosuccinimida como promotor de la reacción de glicosidación.

Como aceptores glicosídicos elegimos derivados de monosacáridos sencillos comercialmente asequibles y que poseen un grupo hidroxilo libre secundario y primario respectivamente: 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (diacetonaglucosa) **187** y 1,2:3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa (diacetonagalactosa) **200**.

El tratamiento de los tioglicósidos insaturados **103** y **104** (mezcla anómeros α y β) y el azúcar aceptor **187** ó **200** (diacetonaglucosa o diacetonagalactosa) con N-yodosuccinimida en diclorometano, y en presencia de tamices moleculares, genera el disacárido deseado **201** ó **202** (esquema 93) como una mezcla de anómeros α y β en una proporción de 2.5:1 y con un buen rendimiento (85% y 72%). De acuerdo con los estudios¹⁸³ sobre este tipo de sistemas no se observa ningún producto correspondiente a la adición de yodo sobre el doble enlace de los tioglicósidos o de los disacáridos formados en la reacción.

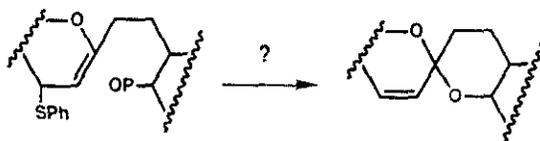


i) NIS (3 equivalentes), CH_2Cl_2 , tamices moleculares.

Esquema 93

El ataque del electrófilo se produce selectivamente sobre el grupo tiofenilo en posición anomérica (esquema 94) generándose especies catiónicas inestables del tipo A, que conducen al ión oxocarbenio alílico B, el cual reacciona regioselectivamente con los alcoholes presentes en el medio de reacción en la posición anomérica dando lugar a la formación del disacárido insaturado.

Estos resultados ponen de manifiesto que los tioglicósidos insaturados pueden ser utilizados como excelentes dadores glicosídicos sin



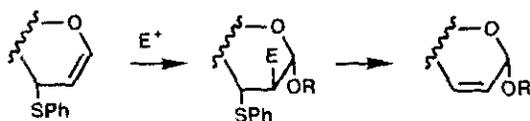
Esquema 95

Dos tipos de activaciones han sido propuestas para la utilización de glicales como dadores glicosídicos: a) la denominada transposición de Ferrier⁷⁴ ya comentada con anterioridad, basada en el tratamiento de glicales con un ácido de Lewis y captura del catión resultante con un alcohol presente en el medio, y b) activación de tipo electrófilo que se beneficia del hecho de que el doble enlace de tipo eter enólico de glicales reacciona muy fácilmente con electrófilos (*N*-yodosuccinimida³⁰, 3,3-dimetildioxirano¹⁸⁴, y sales de sulfonio¹⁸⁵) generando especies cíclicas catiónicas o neutras (en función del electrófilo utilizado), que sufren apertura nucleófila por alcoholes presentes en el medio de reacción, creándose de este modo un enlace glicosídico (esquema 96) .



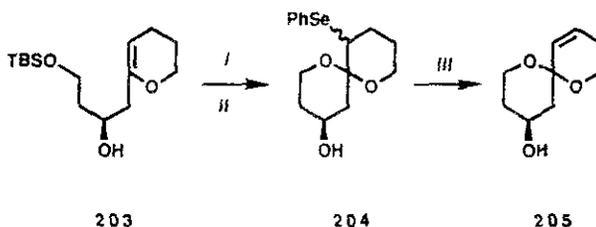
Esquema 96

La consideración de la presencia de grupos acetales sensibles al medio ácido en la estructura sobre la que se debe llevar a cabo la reacción de glicosidación (199) nos hizo desestimar las condiciones descritas por Ferrier⁷⁴. Decidimos por lo tanto emplear la activación con un electrófilo. La aplicación de este tipo de reacción sobre nuestro sustrato daría lugar a la formación de un derivado con sustituyentes heteroatómicos en dos posiciones contiguas (C-2 y C-3, numeración de hidratos de carbono) sobre el que sería sencillo llevar a cabo un proceso de eliminación radicalico que permitiría regenerar el doble enlace presente en los espiroacetales insaturados de origen natural (esquema 97).



Esquema 97

Cuando este trabajo ya estaba iniciado, apareció una secuencia muy similar a ésta debida al grupo de Ley⁵⁷ para la obtención de espiroacetales insaturados. El tratamiento del enol eter **203** con cloruro de fenilselenio, trietilamina y metanol, seguido de tratamiento ácido del intermedio resultante, permitió aislar el espiroacetal saturado **204** como una mezcla de epímeros. Oxidación de los mismos a los correspondientes selenóxidos y eliminación posterior resultó en el espiroacetal insaturado **205** (esquema 98).



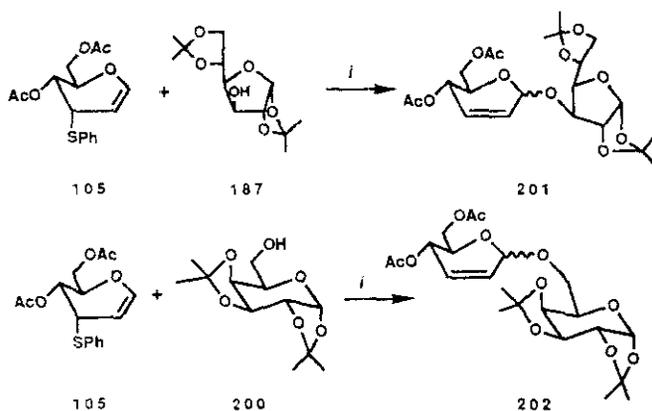
- i)* PhSeCl, Et₃N, MeOH, *ii)* TsOH, MeOH (39%),
iii) p-nitrofenil-N-sulfoniloxaziridina.(86%).

Esquema 98

Dada la experiencia previa en el manejo de la N-yodosuccinimida decidimos utilizar este agente electrófilo, de acuerdo a las condiciones propuestas por Thiem³⁰, para activar un glicial. Debido a que los productos sobre los que se debía llevar a cabo la secuencia de reacciones anteriormente expuesta, eran cada vez más elaborados, de nuevo se pensó en la utilización de la reacción intermolecular como proceso modelo que permitieran poner a punto las condiciones de reacción.

En este caso se utilizó el 4.6-di-O-acetil-3-desoxi-3S-(fenil)-3-tio-D-alal **105**, obtenido como subproducto en la transposición de Ferrier del tri-O-acetil-D-glucal con tiofenol, como dador glicosídico y como aceptores glicosídicos se eligieron de nuevo 1,2:5.6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (diacetona glucosa) **187** y 1,2:3.4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa (diacetona galactosa) **200**.

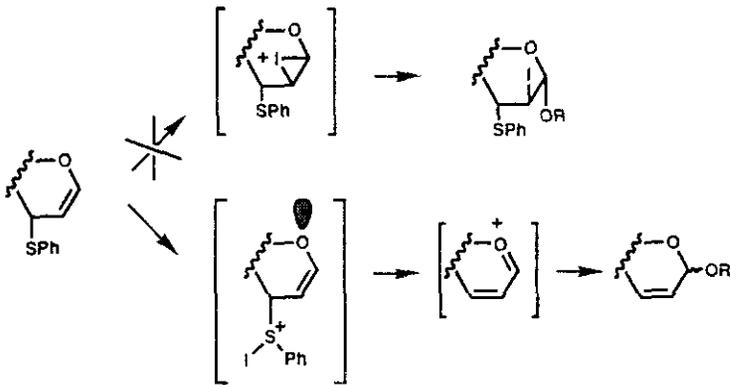
Sorprendentemente y en contra de lo previsto según los antecedentes recientemente expuestos, el tratamiento de una mezcla del glucal **105** y el azúcar aceptor (diacetonaglucosa **187** o diacetonagalactosa **200**) con N-yodosuccinimida, en diclorometano y en presencia de tamices moleculares, conduce con rendimientos excelentes a los disacáridos insaturados **201** y **202** respectivamente como una mezcla de anómeros ($\alpha/\beta=2.5:1$), resultantes de un ataque completamente quimioselectivo sobre el grupo tiofenilo, no pudiendo ser detectado nada de otros productos de reacción (esquema 99). Un análisis del crudo de reacción muestra una composición idéntica de productos al obtenido por reacción de glicosidación de los tioglicósidos insaturados **103** y **104** comentada anteriormente.



i) NIS (3 equivalentes), CH_2Cl_2 , tamices moleculares.

Esquema 99

Los productos de reacción pueden explicarse mediante un mecanismo basado en: a) ataque quimioselectivo por el electrófilo al grupo tiofenilo frente al enol eter rico en electrones (modo de ataque de tipo Thiem), b) formación de un catión oxocarbenio alílico debido a la participación del par electrónico del oxígeno del anillo, y c) captura de dicho catión en la posición anomérica (esquema 100).

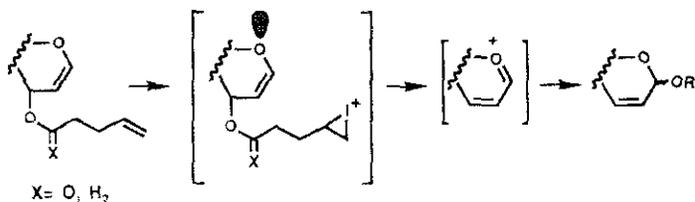


Esquema 100

Los tioéteres alílicos no reaccionan con N-yodosuccinimida¹⁸⁶ en estas condiciones y según los estudios de glicosidación usando como donadores glicales llevados a cabo por el grupo de Danishefsky¹⁸⁷, el doble enlace de **105** estaría especialmente "activado o armado" debido a que

este sustrato posee una función tioeter (donador electrónico) en la posición contigua a dicha insaturación. Sin embargo y aún poseyendo *a priori* un grupo mucho más reactivo, la activación del sustrato **103** se produce en el grupo tiofenilo lo que demuestra que su carácter de **tioeter vinílico anomérico** es el factor determinante en su reactividad y se comporta a efectos de donador glicosídico igual que un tioglicósido insaturado.

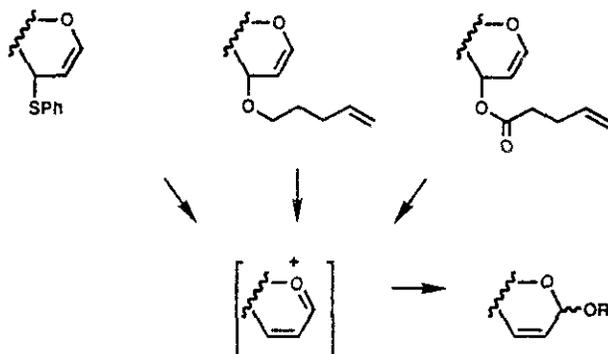
Simultáneamente a estos estudios, en los laboratorios de Fraser-Reid¹⁸⁸ y como consecuencia del desarrollo de la química de *n*-pentenil¹⁸⁹ y pentenoil glicósidos¹⁹⁰ se observó un proceso análogo al recientemente comentado. Los glicales con un ester o un eter pentenílico en la posición C-3, aunque poseen dos posibles posiciones para el ataque electrófilo, reaccionan frente a ión yodonio únicamente en el doble enlace aislado del residuo de pentenilo, no detectándose ningún producto correspondiente al ataque en el doble enlace de tipo eter enólico (esquema 101).



Esquema 101

Todos estos resultados permiten deducir que los glicales que poseen un sustituyente que pueda ser activado con electrófilos en posición C-3, independientemente de su naturaleza de atractor o donador electrónico,

reaccionan en dicho sustituyente quimioselectivamente sobre el doble enlace rico en electrones, hecho que demuestra la importancia del papel jugado por el par electrónico sin compartir del oxígeno del anillo. en este tipo de reacciones, y que convierte a esta clase de procesos en una alternativa. en medio no ácido a la clásica transposición de Ferrier⁷⁴.



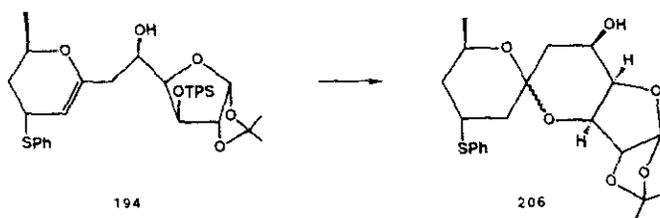
Esquema 102

6.3- Reacción de glicosidación intramolecular. Espirociclación

Una vez que la metodología de glicosidación ha sido solucionada ya es posible posible ensayar la misma en un proceso intramolecular y que puede dar lugar a la formación de espiroacetales.

Para llevar a cabo esta idea, en primer lugar es necesario desproteger la función hidroxilo destinada a formar el espiroacetal. La

desililación de **194** con el complejo HF/Pyrr en las condiciones descritas por Nicolaou¹⁹¹, resulta en la formación del espiroacetal saturado **206** (esquema 105) como una mezcla de anómeros 6:1 a favor del isómero α , sin poderse detectar nada del diol intermedio. Se pensó que este hecho podía deberse a la liberación de ácido fluorhídrico en las condiciones de reacción, facilitándose de este modo la adición intramolecular de la función hidroxilo sobre el doble enlace rico en electrones.

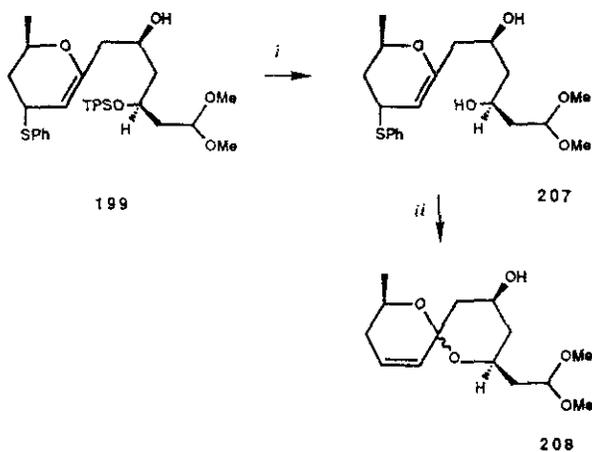


i) HF/Pyrr, THF (68%).

Esquema 103

Por estos motivos, se ensayó la desililación con fluoruro de tetrabutilamonio, pero estas condiciones de nuevo resultan en la obtención del espiroacetal **206** como único producto. Estos hechos ponen de manifiesto la facilidad para la ciclación espontánea de este sustrato incluso en medio básico y por lo tanto este sistema no permite conocer si la metodología de glicosidación recientemente comentada es válida para la formación de espiroacetales.

Cuando se procede a la desililación de **201** con fluoruro de tetrabutilamonio, se observa descomposición del material de partida, pero cuando se lleva a cabo con el complejo de HF/Pyr se obtiene el diol **207**, que a diferencia del sustrato anterior no cicla espontáneamente al espiroacetal. El diol se mostró altamente inestable, por lo que sin purificación posterior fue tratado con N-yodosuccinimida en diclorometano y en presencia de tamices moleculares, resultando en la obtención del espiroacetal insaturado deseado **208** como una mezcla de anómeros en proporción 3:1.



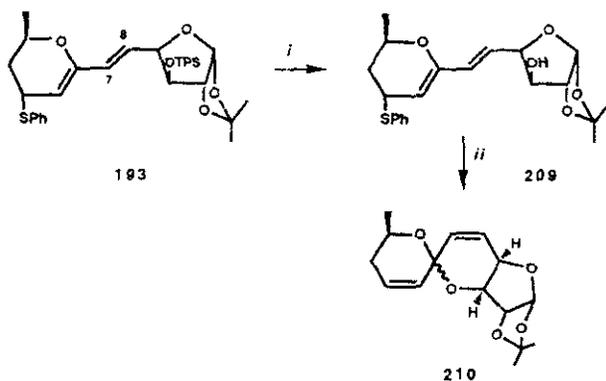
i) HF/Pyr, THF . *ii)* NIS, CH₂Cl₂, (56%)

La formación del espiroacetal como una mezcla de anómeros, es el resultado de una ciclación en condiciones cinéticas, pero dado que este tipo de sustratos pueden ser equilibrados en medio ácido, la obtención de ambos isómeros no presenta ningún inconveniente desde un punto de vista sintético, ya que el tratamiento ácido de la mezcla daría lugar a la formación del anómero α (presente en los espiroacetales de origen natural), ya que es el que posee la máxima estabilización por efecto anomérico.

Una vez comprobado que el método desarrollado había hecho posible la síntesis de un espiroacetal insaturado, se decidió intentar extender este tipo de procesos a la obtención de espiroacetales con dos insaturaciones.

En la reacción de formación del enlace carbono-carbono comentada en la sección anterior, era posible la obtención de los dienos **193** y **198** en determinadas condiciones. En estos sustratos la naturaleza trans del doble enlace C-7/C-8 debería impedir la formación de un espiroacetal. Se pensó, sin embargo, que era posible la isomerización del doble enlace, vía la deslocalización a través de cinco átomos de carbono del ión oxo-carbenio, que de acuerdo al mecanismo propuesto para las reacciones de glicosidación discutidas anteriormente, debe obtenerse a través de la yodinólisis del grupo tiofenilo.

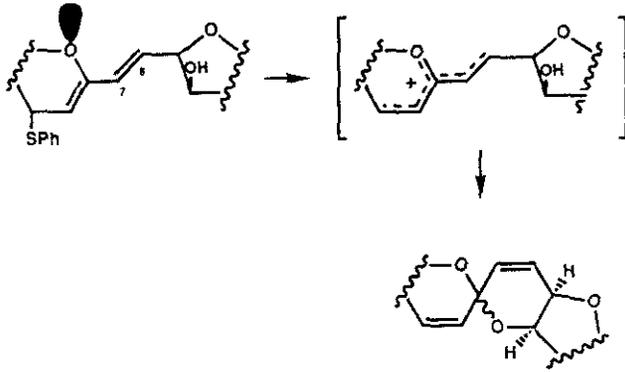
Con esta idea, se procedió a desproteger la función hidroxilo del dieno **193** con HF/Pyr, lo que permitió obtener el alcohol **209**, el cual sin posterior purificación fue tratado con N-yodosuccinimida en presencia de tamices moleculares generándose tras elaboración acuosa el espiroacetal insaturado **211** como una mezcla α/β 3:1 con un rendimiento total desde **193** del 65%.



i) HF/Pyrr, THF , *ii)*.NIS, CH₂Cl₂, (56%)

Esquema 105

Estos resultados de nuevo pueden explicarse asumiendo que la reacción tiene lugar a través del ataque quimioselectivo por el electrófilo sobre el grupo tiofenilo, formación del catión oxocarbenio esta vez deslocalizado en el sistema diénico, facilitándose de este modo la necesaria isomerización trans-cis del doble enlace en las posiciones C5,C6 y captura del mismo por el hidroxilo presente en la molécula consiguiéndose la formación del espiroacetal (esquema 106).



Esquema 106

Este proceso de glicosidación, por lo tanto, debe ser considerado como un buen método de espirociclación en condiciones no ácidas, permitiendo la formación de espiroacetales insaturados, difíciles de obtener por otros métodos sintéticos.

PARTE EXPERIMENTAL

La separación y purificación de las sustancias obtenidas se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, realizada con gel de sílice Merck (270-400 mesh, nº 9385) empleando la técnica de "cromatografía a presión"¹⁹². Los eluyentes empleados se indican en cada caso. Las proporciones de los disolventes se dan siempre volumen/volumen.

La cromatografía en capa fina se realizó utilizando placas de gel de sílice GF₂₅₄ Merck de 0.2 mm de espesor, detectando las manchas por pulverización con una disolución H₂O:H₂SO₄:HOAc 4:1:20 y posterior carbonización, o introducción en una disolución de molibdato amónico tetrahidratado (12.5 g) y sulfato de cerio hidratado (5.g) en ácido sulfúrico acuoso al 10% (500 ml)

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de platina calentable de tipo Kofler y no están corregidos.

Los análisis elementales se efectuaron en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.) con un analizador Perkin Elmer 240 o en laboratorios M-H-W, Phoenix, Arizona y se expresan en tanto por ciento.

Los poderes rotatorios $[\alpha]_D$, se midieron en un polarímetro Perkin Elmer modelos 141 o 241 , en células de cuarzo de 1dm. utilizando la luz

amarilla del sodio, a la temperatura de 21°C y las concentraciones y disolventes indicados en cada caso.

Los espectros de infrarrojo se han obtenido en un espectrómetro Perkin-Elmer 657, en dispersión de pastilla de KBr para los sólidos y en película líquida para los aceites.

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro VG 12-250, mediante la técnica de impacto electrónico e inyección directa de la muestra, o en un espectrómetro Hewlett-Packard 59-88A GCMS, mediante la técnica de ionización química usando como gas reactivo $\text{CH}_4\text{-NH}_3$.

Los disolventes y reactivos empleados fueron de calidad analítica y fueron purificados y secados por procedimientos habituales¹⁹³. El n-butillitio fue valorado antes de su utilización en las reacciones de metalación usando ácido difenilacético como reactivo e indicador¹⁹⁴.

Los rendimientos indicados lo fueron de sustancia homogénea en cromatografía en capa fina, a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se registraron en un espectrómetro Varian XL-300 (300 MHz), Bruker AM-200 (200 MHz), General Electric QE-300, o Varian EM-390 (90 MHz), en cloroformo deuterado o bien en el disolvente expresado en cada caso. Los desplazamientos químicos (δ) están medidos utilizando TMS como referencia interna. Las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios y fueron verificadas por experimentos de desacoplamiento. Los experimentos de efecto nuclear Overhauser se

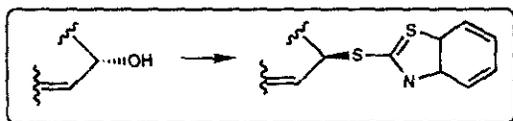
realizaron a 300 MHz en un aparato Varian XL-300, utilizando la técnica diferencial.

Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AM-200 (50 MHz), Bruker VP-80 (20 MHz) o General Electric QE-300 (75 MHz) usando TMS como referencia interna y cloroformo deuterado como disolvente, salvo en los casos especificados, en los que el disolvente se expresa entre paréntesis.

Capítulo 1.- Síntesis del componente nucleófilo.

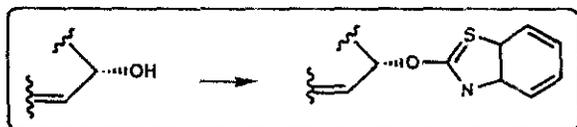
1.1. - Procedimientos generales.

Procedimiento general para la síntesis de alil-tiobenzotiazoles.



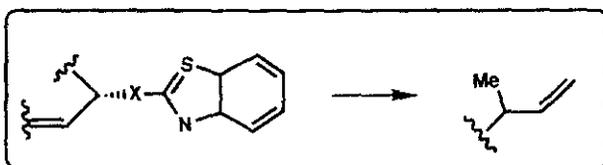
Se disuelven 5 mmoles del alcohol alílico, 6 mmoles de PPh_3 y 5.5 mmoles de 2-mercaptobenzotiazol en 30 ml de tolueno seco. Se enfría a 0°C y se adiciona una solución de 5.5 mmoles de DEAD en 5 ml de tolueno gota a gota y sin permitir que la reacción se caliente por encima de 5°C . Una vez concluida la adición se deja evolucionar a temperatura ambiente. Al cabo de las 3 horas, se filtra y el precipitado se lava con tolueno. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1).

Procedimiento general para la síntesis de aliloxibenzotiazoles.



Sobre una disolución del alcohol alílico (5 mmol) en éter dietílico seco (40 ml), bajo atmósfera inerte y a 0 °C se adiciona potasio metal (7.5 mmol) limpio de silicona y cortado en pequeñas piezas. Se agita durante una hora permitiendo que se alcance temperatura ambiente y transcurrido este tiempo se añade una disolución de 2-clorobenzotiazol (7.5 mmol) en 5 ml de éter. Se deja evolucionar la reacción durante un día. Una vez comprobada la desaparición completa del material de partida se añade cuidadosamente MeOH gota a gota hasta completa seguridad de la desaparición del exceso de metal. La mezcla de reacción se diluye con éter, se lava con H₂O. La fase acuosa se reextrae con éter y los extractos orgánicos combinados se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1).

Procedimientos generales para la reacción de derivados de aliloxi (o aliltio)-benzotiazoles con metilmetales.



Método A. El reactivo de Grignard fue preparado bajo atmósfera inerte en dietileter seco (5 ml) a partir de Mg (3.077 mmol) y MeI (3.077 mmol). La solución así preparada se enfría a -30°C , y se añaden 1.5 mmol de CuI. Se agita durante 30 minutos a -30°C , y se añade una solución de 1 mmol del sustrato en 20 ml de eter seco. La mezcla se deja evolucionar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se mantiene a dicha temperatura durante seis horas. Transcurrido este tiempo se diluye con 50 ml de eter dietílico y se trata con una solución saturada de CINH_4 que contiene unas gotas de NH_4OH . Se agita vigorosamente hasta aparición de coloración azul intensa en la fase acuosa. Se separan las dos fases, la fase orgánica se filtra, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El residuo fue directamente desililado con Bu_4NF (4 mmol) en THF (40 ml). Después de tres horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con eter etílico y se lava con H_2O . Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se evapora a presión reducida y el residuo se cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3).

Método B. 1.5 mmol de CuI se añaden sobre una solución del sustrato (1 mmol) en eter dietílico (20 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte.

Después de 30 minutos se añade el reactivo de Grignard (3.07 mmol) preparado en eter. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo se sigue la misma elaboración que en el método A.

Se siguieron procedimientos idénticos a los recientemente expuestos cambiando eter por THF, cantidades estequiométricas de CuI por cantidades catalíticas (5%) y IMgMe por MeLi. En ningún caso se produce diferencia en los productos de reacción, aunque sí se observa una disminución en la velocidad de la misma.

1.2.- Transposición de Ferrier con tiofenol.

Síntesis de 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-1-tio- α -D-eritro-hex-2-eno-piranósido de fenilo 103.

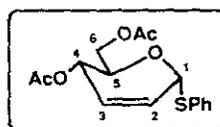
A 12.4 g de tri-O-acetil-D-glucal **101** disueltos en 400 ml de benceno seco y a 0°C se añaden 4.6 ml de PhSH y 10 gotas de BF₃·Et₂O. Se deja evolucionar a temperatura ambiente durante una noche. Transcurrido este tiempo se añaden 2g de K₂CO₃ anhidro y se agita diez minutos. Se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía (hexano/acetato de etilo 8:2) obteniéndose 11.5 g de **103** y **104** en relación 8:1 y unos 700 mg de **105**. La obtención de **103** puro se consigue por cristalización de la mezcla de anómeros (hexano/eter etílico). **104** puede

obtenerse puro tras cromatografía cuidadosa (hexano/acetato de etilo 9:1) de las aguas madres de la cristalización anterior.

Datos físicos de **4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-1-tio- α -D-eritro-hex-2-eno-piranosido de fenilo 103.**

p.f= 65-66°C (hexano/eter etílico)

$[\alpha]_D^{20} = +391.0^\circ$ (CHCl₃, c 0.29).



IR (KBr). ν_{max} (cm⁻¹): 1750, 1740, 1370, 1230, 1075, 1035.

EM (70eV), m/z(%): 321 (M⁺+1), 213 (9), 153 (8), 111 (33), 109 (8).

Análisis elemental:

Calculado	C, 59.61	H, 5.63	S, 9.94
C ₁₆ H ₁₈ O ₅ S			
Encontrado	C, 60.03	H, 5.84	S, 10.06

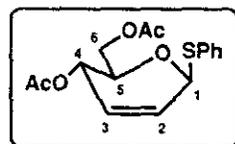
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.57-7.52 (m, 2H, aromáticos), 7.31-7.27 (m, 3H, aromáticos), 6.06 (ddd, $J_{2,3}=10.0\text{Hz}$, $J_{2,1}=3.1\text{Hz}$, $J_{2,4}=1.9\text{Hz}$, 1H, H-2), 5.86 (dt, $J_{2,3}=10\text{Hz}$, $J_{3,4}=J_{3,1}=1.7\text{Hz}$, 1H, H-3), 5.76-5.73 (m, 1H, H-1), 5.36 (ddd, $J_{4,5}=9.4\text{Hz}$, $J_{2,4}=1.9\text{Hz}$, $J_{3,4}=1.7\text{Hz}$, 1H, H-4), 4.52-4.43 (m, 1H, H-5), 4.33-4.16 (m, 2H, 2H-6), 2.09 (s, 3H, Me), 2.05 (s, 3H, Me).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.2, 169.8, 134.7, 131.5, 128.7, 128.4, 127.5, 127.4, 83.4, 67.3, 65.1, 62.9, 20.7, 20.4.

Datos físicos de **4,6-di-O-Acetil-2,3-didesoxi-1-tio- β -D-eritro-hex-2-eno-piranosido de fenilo 104.**

$[\alpha]_D = +136.0^\circ$ (CHCl_3 , c 0.38).

EM (70eV), $m/z(\%)$: 321 (M^++1), 213 (18),
153 (15), 111 (48).



Análisis elemental:

Calculado	C, 59.61	H, 5.63	S, 9.94
$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$			
Encontrado	C, 60.01	H, 5.94	S, 10.11

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.56-7.27 (m, 5H, aromáticos), 5.97 (dt, $J_{2,3}=10.2\text{Hz}$, $J_{2,1}=J_{2,4}=1.7\text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.81 (dt, $J_{2,3}=10.2\text{Hz}$, $J_{3,4}=J_{3,1}=2.2\text{Hz}$, 1H, H-3), 5.64 (dd, $J_{1,3}=2.2\text{Hz}$, $J_{1,4}=4.1\text{Hz}$, 1H, H-1), 5.18 (ddd, $J_{4,5}=7.4\text{Hz}$, $J_{1,4}=4.1\text{Hz}$, $J_{3,4}=2.2\text{Hz}$, 1H, H-4), 4.28 (d, $J_{5,6}=4.9\text{ Hz}$, 2H, 2H-6), 3.96-3.87 (m, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, Me), 2.06 (s, 3H, Me).

Datos físicos de 4,6-di-O-Acetil-3-desoxi-3S-(fenil)-3-tio-D-alal 105.

p.f= 76.77°C

$[\alpha]_D = +245.2^\circ$ (CHCl₃, c 1.16).

IR (KBr), ν_{\max} (cm⁻¹): 1750, 1740, 1370, 1230, 1075, 1035.

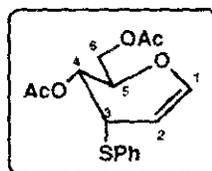
EM (l.Q./NH₃): 340 (M+NH₄⁺)

Análisis elemental:

Calculado	C, 59.61	H, 5.63	S, 9.94
C ₁₆ H ₁₈ O ₅ S			
Encontrado	C, 59.78	H, 5.73	S, 9.98

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.56-7.27 (m, 5H, aromáticos), 6.41 (d, $J_{1,2}=5.84$ Hz, 1H, H-1), 5.179 (dd, $J_{3,4}=4.52$ Hz, $J_{4,5}=10.2$ Hz, 1H, H-4), 4.924 (t, $J_{1,2}=J_{2,3}=5.84$ Hz, 1H, H-2), 4.46-4.28 (m, 4H, H-3, H-5, 2H-6), 2.04 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.6, 169.9, 145.1, 135.6, 131.4, 129.0, 127.0, 98.4, 70.8, 68.6, 62.2, 43.2, 20.7, 19.8.



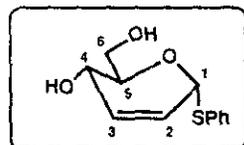
1.3. - Metilación de hexopiranosas insaturadas.

Síntesis de 6-O-bencil-2,3-didesoxi-1-tio- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido de fenilo **108**.

A una disolución de 10.0 g de **103** en 200 ml de metanol se añaden 0.5 g de K_2CO_3 y se agita durante cinco horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente a sequedad y se cromatografía el residuo (hexano/acetato de etilo 4:6), obteniéndose 7.24 g de 2,3-didesoxi-1-tio- α -D-eritro-hex-enopiranosido de fenilo **182** (97%).

$[\alpha]_D^{20} = +331.2^\circ$ ($CHCl_3$, c 0.58).

EM (70eV), m/z(%): 238 ($M^+ + 1$), 129 (100),
111 (20), 110 (22), 109 (30), 97
(13), 85 (61), 83 (46).



1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.6-7.1 (m, 5H, aromáticos), 5.9 (s a, 2H, H-2 y H-3), 5.7 (s, 1H, H-1), 4.3 (dd, $J_{4,5}=9Hz$, $J_{2,4}=2Hz$ 1H, H-4), 4.0 (dt, $J_{4,5}=9Hz$, $J_{5,6}=4Hz$, 1H, H-5), 3.8 (d, $J_{5,6}=4Hz$, 2H, 2H-6), 3.0-2.8(m, 2H, 2OH).

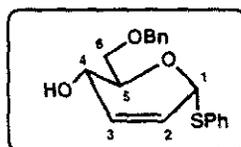
^{13}C -RMN (20MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 135.2, 131.9, 131.7, 129.0, 127.5, 126.7, 83.7, 72.0, 63.6, 62.2.

A una disolución de 525 mg de 2,3-didesoxi-1-tio- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido de fenilo **182** (2.2 mmol) en 15 ml de benceno anhidro se

añaden 548 mg de $n\text{-Bu}_2\text{SnO}$ (2.2 mmol) y se mantiene 15 horas a reflujo con un separador de agua. Transcurrido este tiempo se añaden 0.55 ml de BnBr y 708 mg de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (2.2 mmol). Tras un día a reflujo se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo (hexano/acetato de etilo 8:2) obteniéndose 564 mg de **108** (79%) en forma de un aceite que cristaliza con dificultad.

p.f= 53-54°C (hexano/eter etílico).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +241.2^{\circ}$ (CHCl_3 , c 0.79).



IR (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3220, 1580, 1440, 1110, 1070.

EM (70eV), m/z(%): 328 (M^+), 219 (3), 201 (1), 173 (4), 156(4), 155 (30), 109 (7), 91 (100).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.6-7.1 (m, 10H, aromáticos), 5.9 (s, 2H, H-2 y H-3), ξ .7 (s a, 1H, H-1), 4.6 (s, 2H, CH_2 bencílico), 4.3-4.0 (m, 2H, H-4 y H-5), 3.8 (m, 2H, 2H-6), 2.5-2.3 (m, 1H, OH).

Inversión de Mitsunobu de 108. Síntesis de 2,3-didesoxi-6-O-bencil-1-tio- α -D-treo-hex-2-enopiranosido de fenilo 109.

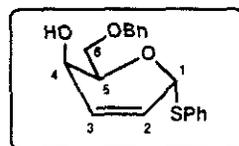
Se disuelven 2.6 g de **108** (7.92 mmol) en 30 ml de eter seco y se añaden 3.1 g (11.9 mmol) de Ph_3P , se agita la disolución durante diez

minutos. Se enfría a 0°C y se agregan 1.5 g (11.9 mmol) de PhCOOH. Sobre esta mezcla se adiciona gota a gota una disolución de 1.9 ml de DEAD (11.9 mmol) en 20 ml de eter seco. Tras la adición se deja evolucionar a temperatura ambiente y se agita durante tres horas más. Se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1), obteniéndose 2.9 g de alcohol invertido **109** en forma de su benzoato.

Se disuelve el mismo en metanol (50 ml) y se agregan 0.2 g de MeONa. Se agita a temperatura ambiente durante cinco horas. Se neutraliza el medio con NH₄Cl sólido, se evapora el disolvente a presión reducida. Purificación del residuo por cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3) proporciona 2.1 g (81%) de **109** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +122.7^\circ$ (CHCl₃, c 0.79).

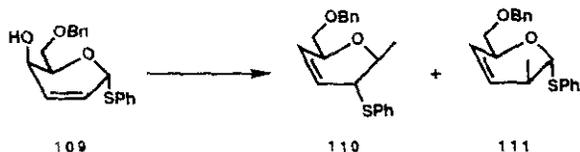
IR (entre cristales), ν_{\max} (cm⁻¹): 3400, 1550, 1480, 1450, 1435, 1110.



EM (70eV), m/z(%): 328 (M⁺), 217 (1), 109 (19), 91 (100).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.7-7.2 (m, 10H, aromáticos), 6.2 (s, 2H, H-2 y H-3), 5.7 (d, $J_{1,4}=3\text{Hz}$, 1H, H-1), 4.6 (dt, $J_{4,5}=3\text{Hz}$, $J_{5,6}=6\text{Hz}$, 1H, H-5), 4.0 (t, $J_{4,5}=J_{1,4}=3\text{Hz}$, 1H, H-4), 3.8 (d, $J_{5,6}=6\text{Hz}$, 2H, 2H-6), 2.3-2.1 (s a. 1H, OH).

Tratamiento del derivado monomesilado de 109 con trimetilaluminio.



A una disolución de 150 mg de alcohol **109** (0.46 mmol) en 20 ml de diclorometano seco y a 0°C se adicionan 0.13 ml de Et₃N (0.92 mmol) y 0.05 ml de CIMs (0.68 mmol). Se agita durante 20 minutos y una vez que la reacción es completa se diluye con 30 ml de CH₂Cl₂, se lava con H₂O, se extrae, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Sin posterior purificación, se disuelve el mesilato en 30 ml de tolueno seco, se enfría a -78°C (baño nieve carbónica-acetona), y bajo atmósfera inerte se adicionan 0.92 ml de una disolución de AlMe₃ 2M (0.45 mmol) en hexano. Se mantiene a -78°C durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se diluye con 20 ml de tolueno y se adicionan unas gotas de metanol. Se agita vigorosamente hasta aparición de un precipitado blanco. Se filtra sobre celita, se elimina el disolvente y se cromatografía (hexano/acetato 9:1) obteniéndose 80 mg de **110** y 45 mg de **111** (86%).

110. -

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.18-7.50 (m, 10H, aromáticos), 5.84 (dt, J_{3,4}=10.1 Hz, J_{2,5}=J_{2,4}=2.1 Hz, 1H, H-4), 5.66 (ddd, J_{3,4}=10.1 Hz, J_{2,3}=2.4 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-3), 4.54 (sistema AB, 2H, CH₂

bencílico), 3.44-3.56 (m, 1H, H-1), 3.40 (dddd, $J_{1,2}=10.3$ Hz, $J_{2,3}=2.4$ Hz, $J_{2,4}=2.1$ Hz, $J_{2,5}=1.6$ Hz, 1H, H-2), 3.37-3.49 (m, 2H, 2H-6), 1.17 (d, $J=7.05$ Hz, 3H, Me)

111. -

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.18-7.50 (m, 10H, aromáticos), 5.79-5.85 (m, 1H, H-4), 5.66 (dt, $J_{3,4}=10.1$ Hz, $J_{2,3}=1.5$ Hz, 1H, H-3), 5.27 (d, $J=0.85$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (s, 2H, CH_2 bencílico), 3.53-3.64 (m, 2H, 2H-6), 2.32-2.34 (m, 1H, H-2), 1.37 (d, $J=5.95$ Hz, 3H, Me).

Síntesis de 6-O-bencil-2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido de etilo 114.

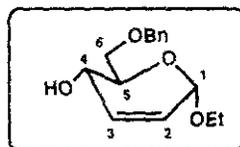
A una disolución de 10.0 g de 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido de etilo 112, en 200 ml de metanol se añaden 0.5 g de K_2CO_3 y se agita durante cinco horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se filtra, se evapora el disolvente a sequedad y se cromatografía el residuo (hexano/acetato de etilo 7:3), obteniéndose 7.24 g de 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-enopiranosido de etilo idéntico al descrito en la bibliografía (97%).

A una disolución de 1.0 g de dicho alcohol (5.7 mmol) en 35 ml de benceno anhidro se añaden 1.42 g de $n\text{-Bu}_2\text{SnO}$ (5.7 mmol) y se mantiene 15 horas a reflujo con un separador de agua. Transcurrido este tiempo se añaden 1.42 ml de BnBr y 1.83 g de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (5.7 mmol). Tras un día a reflujo se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo

(hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 1.3 g de **114** (87%) en forma de un aceite transparente.

$[\alpha]_D = +35.0^\circ$ (CHCl_3 , c 0.56).

EM (70eV), m/z (%): 249 ($M^+ - 15$), 187 (2), 155 (6), 127 (18), 114(93), 91 (100).



$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.3 (s, 5H, aromáticos), 5.9 (d, $J_{2,3}=10$ Hz, 1H, H-2), 5.7 (dt, $J_{2,3}=10$ Hz, $J=2$ Hz, 1H, H-3), 4.9 (s, 1H, H-1), 4.6 (s, 2H, CH_2 bencilico), 4.3-4.0 (m, 1H), 3.9-3.4 (m, 5H), 2.5-2.3 (m, 1H, OH), 1.2 (t, $J=6$ Hz, 3H, Me).

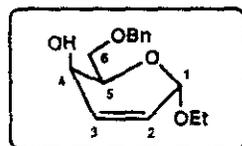
Inversión de Mitsunobu de 114. Síntesis de 2,3-didesoxi-6-O-bencil- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosido de etilo 115.

Se disuelven 2.3 g de **114** (8.7 mmol) en 40 ml de eter seco y se añaden 4.56 g (17.4 mmol) de Ph_3P , se agita la disolución durante diez minutos. Se enfría a 0°C y se agregan 2.1 g (11.9 mmol) de PhCOOH . Sobre esta mezcla se adiciona gota a gota una disolución de 2.75 ml de DEAD (17.4 mmol) en 30 ml de eter seco. Tras la adición se deja evolucionar a temperatura ambiente y se agita durante tres horas más. Se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1), obteniéndose 2.5 g de alcohol invertido **115** en forma de su benzoato.

Se disuelve el mismo en metanol (50 ml) y se agregan 0.2 g de MeONa. Se agita a temperatura ambiente durante cinco horas. Se neutraliza el medio con NH_4Cl sólido, se evapora el disolvente a presión reducida. Purificación del residuo por cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3) proporciona 2.1 g (78%) de **115** en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -208.2^\circ$ (CHCl_3 , c 0.52).

IR (entre cristales), ν_{max} (cm^{-1}): 1725, 1610, 1590, 1455, 1275, 1105.



$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.0-7.1 (m, 10H, aromáticos), 6.2 (dd, $J_{2,3}=10$ Hz, $J_{2,4}=5$ Hz, 1H, H-3), 6.0 (dd, $J_{2,3}=10$ Hz, $J_{1,2}=3$ Hz, 1H, H-2), 5.2 (dd, $J_{4,5}=5$ Hz, $J_{3,4}=3$ Hz, 1H, H-4), 5.1 (d, $J_{1,2}=3$ Hz, 1H, H-1), 4.6-4.3 (m, 3H, H-5 y CH_2 bencílico), 3.8-3.4 (m, 4H, 2H-6 y CH_2), 1.3 (t, $J=7$ Hz, 3H, Me).

Tratamiento del derivado monomesilado de **115** con trimetilaluminio.



A una disolución de 100 mg de alcohol **115** (0.38 mmol) en 20 ml de diclorometano seco y a 0°C se adicionan 0.11 ml de Et_3N (0.76 mmol) y

0.04 ml de CIMs (0.57 mmol). Se agita durante 20 minutos y una vez que la reacción es completa se diluye con 30 ml de CH_2Cl_2 , se lava con H_2O , se extrae, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Sin posterior purificación, se disuelve el mesilato en 30 ml de tolueno seco, se enfría a -78°C (baño nieve carbónica-acetona), y bajo atmósfera inerte se adicionan 0.57 ml de una disolución de AlMe_3 2M (1.14 mmol) en hexano. Se mantiene a -78°C durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se diluye con 20 ml de tolueno y se adicionan unas gotas de metanol. Se agita vigorosamente hasta aparición de un precipitado blanco. Se filtra sobre celita, se elimina el disolvente y se cromatografía (hexano/acetato 19:1) obteniéndose 75 mg de **116** como aceite transparente (86%).

IR (entre cristales), ν_{max} (cm^{-1}): 2980, 1725, 1600, 1370, 1115.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.35 (s, 5H, $\text{H}_{\text{arómaticos}}$), 5.73-5.67 (m, 1H, H-3), 5.60-5.55 (m, 1H, H-4), 4.61 (s, 1H, H-1), 4.48-4.59 (sistema AB, 2H, CH_2 bencílico), 4.28-4.33 (m, 1H, H-5), 3.73-3.84 (m, 1H, 1CH_2), 3.42-3.54 (m, 3H, H-6 y 1CH_2), 2.11-2.20 (m, 1H, H-2), 1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, Me), 1.04 (d, $J=7.48$ Hz, 3H, Me).

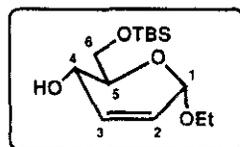
Síntesis de 2,3-didesoxi-6-O-(*ter*butildimetilsilil)- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido de etilo **117**.

Sobre una solución de 10g de 2,3-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido de etilo (57 mmol) en 500 ml de cloruro de metileno seco, se adicionan 10.2 ml de trietilamina (68 mmol) y 9.5 g de *ter*butildimetilclorosilano (63 mmol). La mezcla resultante se agita a

temperatura ambiente durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se diluye con 300 ml de cloruro de metileno, se adiciona agua y se extrae. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se cromatografía (hexano/ acetato de etilo 8:2) obteniéndose 15 g de **117** como aceite transparente (92%).

$[\alpha]_D = +22.3^\circ$ (CHCl₃, c 1.0).

IR (entre cristales), ν_{\max} (cm⁻¹): 3460, 1055.



¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.8 (dd, $J_{2,3}=10.2\text{Hz}$, $J_{1,2}=1.4\text{Hz}$, 1H, H-2), 5.6 (ddd, $J_{2,3}=10.2\text{Hz}$, $J_{3,4}=2.3\text{Hz}$, $J_{3,5}=3.2\text{Hz}$, 1H, H-3), 4.8 (d, $J_{1,2}=1.4\text{Hz}$, 1H, H-1), 4.1 (m, 1H, H-4), 3.7 (m, 3H, H-5, H-6, 1CH₂), 3.5 (m, 1H, 1CH₂), 3.4 (m, 1H, H-6'), 2.7 (s, 1H, OH), 1.1 (t, $J=7.1\text{Hz}$, Me), 1.1 (s, 15H, ^tBu, 2Me)

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133.1, 126.1, 94.0, 70.9, 66.3, 65.0, 63.9, 25.9, 18.3, 15.2, -5.4, -5.5.

Síntesis de 2,3,4-tridesoxi-6-O-(*ter*butildimetilsilil)-4S-(2-benzotiazolil)-4-tio- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosido de etilo **118.**

Este compuesto fue sintetizado según se detalla en el procedimiento general a partir de **117** obteniéndose **118** como sólido blanco (90%).

p.f= 88-90°C (eter etílico)

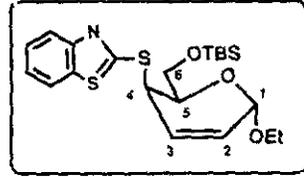
$[\alpha]_D = -183.1^\circ$ (CHCl₃, c 0.80).

IR (KBr), ν_{\max} (cm⁻¹): 2930, 1460, 1430, 1175, 1130, 1060.

EM (70eV), m/z(%): 438 (M⁺+1), 437 (M⁺), 380 (100), 117 (51).

Análisis elemental:

Calculado	C, 57.63	H, 7.14	S, 14.65	N, 3.19
C ₂₁ H ₃₁ O ₃ NS ₂ Si				
Encontrado	C, 57.90	H, 7.23	S, 14.35	N, 2.99



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H, H_{ortho}), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1H, H_{ortho}), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H, H_{meta}), 7.19 (t, J=8.1 Hz, 1H, H_{meta}), 6.35 (ddd, J_{2,3}=9.8 Hz, J_{3,4}=5.9 Hz, J_{1,3}=1.0 Hz, 1H, H-3), 5.85 (ddd, J_{2,3}=9.8 Hz, J_{1,2}=2.9 Hz, J_{2,4}=1.0 Hz, 1H, H-2), 5.04 (dd, J_{1,2}=2.9 Hz, J_{1,3}=1.0 Hz, 1H, H-1), 4.71-4.72 (m, 1H, H-4), 4.16-4.17 (m, 1H, H-5), 3.80-3.94 (m, 1H, 1CH₂), 3.92 (dd, J_{5,6}=3.9 Hz, J_{6,6'}=11.1 Hz, 1H, H-6), 3.82 (dd, J_{5,6'}=7.1 Hz, J_{6,6'}=11.1, 1H, H-6'), 3.49-3.60 (m, 1H, 1CH₂), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H, Me), 1.04 (s, 9H, ¹Bu).

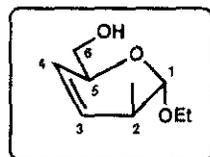
¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165.5, 153.0, 135.7, 129.2, 127.4, 125.9, 124.3, 121.6, 120.9, 94.3, 70.2, 63.9, 63.4, 43.6, 25.7, 15.2, -5.4, -5.5.

Reacción de 118 con yoduro de metilmagnesio. Síntesis de 2,3,4-tridesoxi-2-C-metil- α -D-*treo*-hex-3-enopiranosido de etilo 133.

Este compuesto fue sintetizado siguiendo cualquiera de los métodos generales descritos al inicio de este capítulo a partir de 117. El máximo rendimiento fue conseguido siguiendo el método A (78%)

$[\alpha]_D = +194.3^\circ$ (CHCl_3 , c 0.30).

IR (entre cristales), ν_{max} (cm^{-1}): 3440, 2980, 2880, 1160, 1455, 1370.



Análisis elemental :

Calculado	C, 62.77	H, 9.36
$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$		

Encontrado	C, 62.86	H, 9.27
------------	----------	---------

^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6), δ (ppm): 5.56 (dddd, $J_{3,4}=10.4$ Hz, $J_{2,3}=4.8$ Hz, $J_{3,5}=2.3$ Hz, $J_{1,3}=1.3$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (ddd, $J_{3,4}=10.4$ Hz, $J_{2,5}=2.3$ Hz, $J_{2,4}=1.6$ Hz, 1H, H-4), 4.52 (t, $J_{1,2}=J_{1,3}=1$ Hz, 1H, H-1), 4.17-4.19 (m, 1H, H-5), 3.66-3.76 (m, 1H, CH_2), 3.52 (dd, $J_{5,6}=6.6$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$ Hz, 1H, H-6), 3.47 (dd, $J_{5,6}=3.9$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$ Hz, 1H, H-6'), 3.25-3.35 (m, 1H, CH_2), 2.09-2.10 (m, 1H, H-2), 1.10 (t, $J=7.08$, 3H, Me), 0.90 (d, $J=7.2$, 3H, Me).

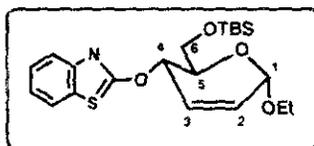
^{13}C -RMN (50MHz, C_6D_6), δ (ppm): 129.7, 124.7, 101.2, 69.5, 65.3, 63.1, 34.6, 18.9, 15.3.

Síntesis de 2,3-Didesoxi-6-O-(*ter*butildimetilsilil)-2-O-(2-benzotiazolil)- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido de etilo 120.

Este compuesto fue sintetizado según se detalla en el procedimiento general a partir de 117 obteniéndose 120 como un sólido blanco (75%).

p.f= 60-62°C (eter etílico).

$[\alpha]_D = +135.2^\circ$ (CHCl₃, c 0.80).



IR (KBr), ν_{max} (cm⁻¹): 2930, 1600, 1535, 1445, 1220, 1100, 1005.

EM (70eV), m/z(%): 422 (M⁺+1), 421 (M⁺), 81 (100).

Análisis elemental :

Calculado	C, 59.83	H, 7.41	S, 7.87	N, 3.32
C ₂₁ H ₃₁ O ₄ NSSi				
Encontrado	C, 59.97	H, 7.53	S, 7.62	N..3.19

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.84 (d, J=8.1 Hz, 1H, H_{orto}), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H, H_{orto}), 7.54 (t, J=8.1 Hz, 1H, H_{meta}), 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1H, H_{meta}), 6.22 (ddd, J_{2,3}=10.2 Hz, J_{3,4}=1.7 Hz, J_{1,3}=1.0 Hz, 1H, H-3), 5.88 (ddd, J_{2,3}=10.2 Hz, J_{1,2}=2.8 Hz, J_{2,4}=1.8 Hz, 1H, H-2), 5.07 (ddd, J_{1,2}=2.8 Hz, J_{1,4}=1.1 Hz, J_{1,3}=1.0 Hz, 1H, H-1), 5.71-5.72 (m, 1H, H-4), 4.09-4.11 (m, 1H, H-5), 3.80-3.92 (m, 1H, 1CH₂), 3.84 (dd, J_{5,6}=5.5 Hz, J_{6,6'}=11.3 Hz, 1H, H-6), 3.87 (dd, J_{5,6'}=2.1 Hz, J_{6,6'}=11.3, 1H, H-6'), 3.50-3.60 (m, 1H, 1CH₂), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H, Me), 1.04 (s, 9H, ¹Bu).

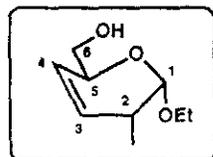
^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171.7.5, 149.3, 132.1, 128.6, 128.4, 125.9, 123.5, 121.1, 121.0, 120.7, 94.1, 72.8, 69.8, 64.0, 62.9, 25.8, 18.3, 15.1.

Reacción de 120 con yoduro de metilmagnesio. Síntesis de 2,3,4-tridesoxi-2-C-metil- α -D-*treo*-hex-3-enopiranosido de etilo 132.

Este compuesto fue sintetizado siguiendo cualquiera de los métodos generales descritos al inicio de este capítulo a partir de 120. El máximo rendimiento fue conseguido siguiendo el método A (79%)

$[\alpha]_{\text{D}} = +21.9^\circ$ (CHCl_3 , c 0.30).

IR (entre cristales), ν_{max} (cm^{-1}): 3435, 2975, 2880, 1660, 1455.



Análisis elemental:

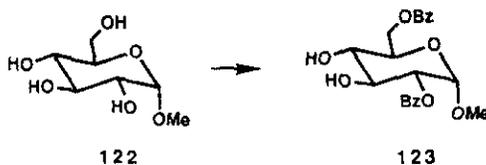
Calculado	C, 62.77	H, 9.36
$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$		
Encontrado	C, 62.93	H, 9.45

^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6), δ (ppm): 5.42-5.44 (m, 1H, H-3), 5.39-5.41 (m, 1H, H-4), 4.64-4.67 (m, 1H, H-1), 4.15-4.17 (m, 1H, H-5), 3.63-3.73 (m, 1H, CH_2), 3.56 (dd, $J_{5,6}=6.6$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$ Hz, 1H, H-6), 3.52 (dd, $J_{5,6}=3.9$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$ Hz, 1H, H-6'), 3.21-3.32 (m, 1H,

CH₂), 2.29-2.33 (m, 1H, H-2), 1.05 (t, J=7.18 Hz, 3H, Me), 0.92 (d, J=7.3, 3H, Me).

¹³C-RMN (50MHz, C₆D₆), δ (ppm): 129.5, 124.9, 98.8, 69.52, 65.2, 63.2, 33.5, 15.3, 15.1.

Síntesis de 2,6-Di-O-benzoil- α -D-glucopiranosido de metilo 123.

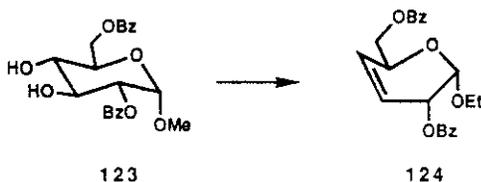


Método A. Una disolución de 20 g de α -D-glucósido de metilo 122 (103 mmol) en 1 litro de piridina seca es enfriada a -20°C , y se añade gota a gota durante dos horas una disolución de 23.9 ml de cloruro de benzoilo (206 mmol) en 40 ml de piridina seca. Una vez concluida la adición se agita durante 30 minutos, se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye con 700 ml de CH₂Cl₂, se lava con H₂O, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 6:4) obteniéndose 24.8 g del derivado dibenzoilado 123 (60%) cuyas características físicas coinciden con las publicadas⁹⁵.

Método B. Se disuelven 10 g de α -D-glucósido de metilo 122 (51.5 mmol) en 400 ml de tolueno junto con 12.6 g de n-Bu₂SnO (103 mmol). Se

calienta la mezcla anterior a reflujo con un separador de H₂O hasta que la solución queda transparente. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 18 ml de cloruro de benzoilo (154.5 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 7 horas, se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía (hexano/acetato de etilo 6:4) obteniéndose 12.6 g de **123** (62%).

Síntesis de 2,6-Di-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosido de metilo **124.**



Una mezcla de 8.0 g de **123** (19.9 mmol), 22.0 g de PPh₃ (59.7 mmol) y 5.4 g de imidazol (79.6 mmol) en 500 ml de tolueno se calienta a reflujo. Se añaden entonces 15.2 g de I₂ (59.7 mmol) en pequeñas porciones y se mantiene a dicha temperatura durante 30 minutos una vez concuida la adición. Se deja enfriar, se diluye con 300 ml de tolueno, y la solución es decantada sobre 500 ml de una solución saturada de NaHCO₃. El residuo restante se disuelve en acetona y se añade sobre la solución acuosa anterior. La mezcla se agita durante 10 minutos, y la fase orgánica se lava con una solución acuosa de tiosulfato sódico, una solución saturada de NaHCO₃ y H₂O, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a

presión reducida. El residuo se cromatografía (hexano/acetato de etilo 8.5:1.5) obteniéndose 5.60 g de **124** (77%) idéntico al previamente descrito^{95a}.

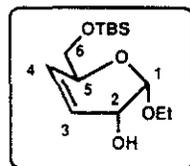
Síntesis de 3,4-Didesoxi-6-O-(*ter*butildimetilsilil)- α -D-*eritro*-hex-3-enopiranosido de metilo **125.**

Se disuelven 10 g de **124** (27.5 mmol) en 500 ml de MeOH y sobre esta solución se añaden 5 g de K₂CO₃. Se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 600 ml de CH₂Cl₂, se lava con H₂O y se extrae repetidamente con CH₂Cl₂, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se cromatografía (acetato de etilo), obteniéndose 4.3 g de 3,4-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-3-enopiranosido de metilo (97%) que fue identificado por comparación con los datos publicados para el mismo^{95a}.

Se enfría una solución de 1.12 g de 3,4-didesoxi- α -D-*eritro*-hex-3-enopiranosido de metilo (7 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ seco a -20°C y sobre ella se añaden 1.5 ml de Et₃N (10.5 mmol), 1.16 g de cloruro de *ter*butildimetilsililo (7.7 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agita durante 20 horas a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo se diluye con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lava con H₂O. La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 1.5 g de **125** (90%) como un aceite transparente.

$[\alpha]_D = -9.5^\circ$ (CHCl₃, c 1.5).

IR (entre cristales), ν_{\max} (cm⁻¹): 3445, 2960, 2940, 2860, 1745, 1470, 1365, 1260.



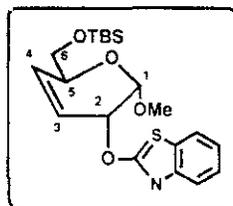
¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.7 (s, 2H, H-3 y H-4), 4.8 (d, $J_{1,2}=4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.1-4.2 (m, 2H, H-2 y H-5), 3.9 (m, 2H, 2H-6), 3.4 (s, 3H, Me), 2.4 (s, 1H, OH), 1.1 (s, 9H, ¹Bu).

Síntesis de 3,4-Didesoxi-6-O-(*ter*butildimetilsilil)-2-O-(2-benzotiazolil)- α -D-*eritro*-hex-3-enopiranosido de metilo 126.

Este compuesto fue sintetizado según se detalla en el procedimiento general a partir de 125 obteniéndose 126 como aceite transparente (80%).

$[\alpha]_D = +47.2^\circ$ (CHCl₃, c 0.80).

IR (KBr), ν_{\max} (cm⁻¹): 2940, 2860, 1680, 1600, 1535, 1445, 1220, 1100, 1005.



EM (70eV), m/z (%): 408 (M⁺), 89 (86), 73 (100).

Análisis elemental:

Calculado	C, 58.93	H, 7.17	S, 7.87	N, 3.43
$C_{20}H_{29}O_4N_2Si$				
Encontrado	C, 59.07	H, 7.29	S, 7.62	N, 3.25

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{orto}), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{orto}), 7.54 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{meta}), 7.40 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{meta}), 5.93 (ddd, $J_{3,4}=10.5$ Hz, $J_{2,4}=2.3$ Hz, $J_{4,5}=1.7$ Hz, 1H, H-4), 5.81 (dddd, $J_{3,4}=10.2$ Hz, $J_{3,5}=2.4$ Hz, $J_{2,3}=1.9$ Hz, $J_{1,3}=1.3$ Hz, 1H, H-3), 5.74-5.78 (m, 1H, H-2), 5.29 (dd, $J_{1,2}=3.9$ Hz, $J_{1,3}=1.3$ Hz, 1H, H-1), 4.23-4.27 (m, 1H, H-5), 3.67 (dd, $J_{5,6}=6.1$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$ Hz, 1H, H-6), 3.56 (dd, $J_{5,6}=5.8$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$, 1H, H-6'), 3.50 (s, 3H, OMe), 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, tBu).

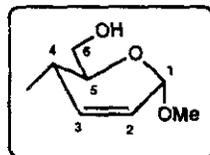
^{13}C -RMN (20 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171.9, 149.3, 132.4, 130.2, 125.9, 123.6, 122.5, 121.3, 120.9, 95.8, 73.3, 69.5, 65.5, 56.0, 25.9, 18.3.

Reacción de 126 con yoduro de metilmagnesio. Síntesis de 2,3,4-tridesoxi-4-C-metil- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido de etilo 130.

Este compuesto fue sintetizado siguiendo cualquiera de los métodos generales descritos al inicio de este capítulo a partir de 126. El máximo rendimiento fue conseguido siguiendo el método A (79%)

$[\alpha]_D = +89.2^\circ$ (CHCl₃, c 0.42).

IR (entre cristales), ν_{\max} (cm⁻¹): 3430, 2970, 1660, 1400, 1185, 1100.



Análisis elemental:

Calculado	C, 60.74	H, 8.92
C ₈ H ₁₄ O ₃		
Encontrado	C, 60.87	H, 8.97

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 5.61 (dt, $J_{2,3}=10.0$ Hz, $J_{1,2}=J_{2,4}=2.7$ Hz, 1H, H-2), 5.47 (ddd, $J_{2,3}=10.0$ Hz, $J_{1,3}=1.3$ Hz, $J_{3,4}=5.7$ Hz), 4.79 (ddd, $J_{1,2}=2.7$ Hz, $J_{1,3}=1.3$ Hz, $J_{1,4}=1.8$ Hz, 1H, H-1), 3.50-3.52 (m, 1H, H-5), 3.63 (dd, $J_{5,6}=5.8$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$ Hz, 1H, H-6), 3.48 (dd, $J_{5,6}=2.6$ Hz, $J_{6,6'}=11.1$ Hz, 1H, H-6'), 3.20 (s, 3H, OMe), 2.05-2.22 (m, 1H, H-4), 0.60 (d, $J=7.1$, 3H, Me).

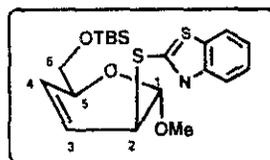
¹³C-RMN (50MHz, C₆D₆), δ (ppm): 135.1, 125.0, 95.7, 73.5, 63.4, 54.9, 30.0, 16.3.

Síntesis de 2,3,4-Trideoxi-6-O-(*ter*butildimetilsilil)-2-S-(2-benzotiazolil)-2-tio- α -D-*eritro*-hex-3-enopiranosido de metilo 127.

Este compuesto fue sintetizado según se detalla en el procedimiento general a partir de 125 obteniéndose 127 como aceite transparente (85%).

$[\alpha]_D = -183.40$ (CHCl₃, c 0.90).

IR (KBr), ν_{\max} (cm⁻¹): 2940, 2860,
1680, 1600, 1535, 1445,
1220, 1100, 1005.



EM (70eV), m/z(%): 408 (M⁺), 89 (86), 73 (100).

Análisis elemental:

Calculado	C, 58.93	H, 7.17	S, 7.87	N, 3.43
C ₂₀ H ₂₉ O ₄ NSSi				
Encontrado	C, 59.07	H, 7.29	S, 7.62	N, 3.25

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.83 (d, J=8.1 Hz, 1H, H_{orto}), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 1H, H_{orto}), 7.44 (t, J=8.1 Hz, 1H, H_{meta}), 7.30 (t, J=8.1 Hz, 1H, H_{meta}), 6.04 (ddd, J_{3,4}=10.3 Hz, J_{2,4}=1.3 Hz, J_{4,5}=1.2 Hz, 1H, H-4), 5.96 (dddd, J_{3,4}=10.3 Hz, J_{3,5}=1.8 Hz, J_{2,3}=5.1 Hz, J_{1,3}=1.2 Hz, 1H, H-3), 5.10 (dd, J_{1,2}=1.0 Hz, J_{1,3}=1.2 Hz, 1H, H-1), 4.51-4.54 (m, 1H, H-2), 4.23-4.28 (m, 1H, H-5), 3.79 (dd, J_{5,6}=5.6 Hz, J_{6,6'}=10.1 Hz, 1H, H-6), 3.62 (dd, J_{5,6}=6.5 Hz, J_{6,6'}=10.1 Hz, 1H, H-6'), 3.51 (s, 3H, OMe), 0.90 (s, 9H, ^tBu).

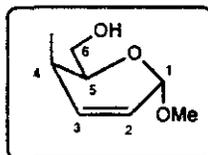
¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165.2, 153.3, 135.4, 130.9, 125.9, 124.3, 121.7, 120.9, 120.8, 100.3, 68.7, 65.4, 55.9, 44.9, 25.9, 18.3.

Reacción de 127 con yoduro de metilmagnesio. Síntesis de 2,3,4-tridesoxi-4-C-metil- α -D-*treo*-hex-2-enopiranosido de etilo 131.

Este compuesto fue sintetizado siguiendo cualquiera de los métodos generales descritos al inicio de este capítulo a partir de 127. El máximo rendimiento fue conseguido siguiendo el método A (80%)

$[\alpha]_D = -10.9^\circ$ (CHCl₃, c 0.25).

IR (entre cristales), ν_{\max} (cm⁻¹): 3430, 2970, 1660, 1400, 1185, 1120.



Análisis elemental:

Calculado	C, 60.74	H, 8.92
C ₈ H ₁₄ O ₃		

Encontrado	C, 60.95	H, 9.05
------------	----------	---------

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 5.68 (ddd, $J_{2,3}=10.0$ Hz, $J_{1,3}=1$ Hz, $J_{3,4}=5.7$ Hz, 1H, H-3), 5.61 (ddd, $J_{2,3}=10.0$ Hz, $J_{1,2}=2.8$ Hz, $J_{2,4}=1.2$ Hz, 1H, H-2), 4.72 (dd, $J_{1,2}=2.8$ Hz, $J_{1,3}=1.0$ Hz, 1H, H-1), 4.10-4.15 (m, 1H, H-5), 3.63 (dd, $J_{5,6}=8.0$ Hz, $J_{6,6'}=11.8$ Hz, 1H, H-6), 3.48 (dd, $J_{5,6}=4.8$ Hz, $J_{6,6'}=11.8$ Hz, 1H, H-6'), 3.258 (s, 3H, OMe), 1.75-1.77 (m, 1H, H-4), 0.76 (d, $J=7.0$, 3H, Me).

¹³C-RMN (50MHz, C₆D₆), δ (ppm): 133.7, 124.0, 95.1, 69.3, 62.3, 53.4, 29.4, 11.5.

Capítulo 2.- Síntesis del componente nucleófilo.

Elongación en la cadena lateral.

Síntesis de (2S, 5S, 6S)-5,6-dihidro-6-[2-(etoxicarbonil)-Z-vinil]-5-metil-2-metoxi-2H-pirano 134.

Método A. Una suspensión de 1.8 g (8.35 mmol) de PCC y 1 g de tamiz molecular de 4A en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 330 mg de **130** (2.08 mmol) disueltos en 10 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se agita durante 90 minutos. Se añade eter y se filtra. La disolución resultante se filtra a través de celita y sin posterior purificación, debido a la inestabilidad del aldehído, se disuelve en 40 ml de benceno anhidro junto con 2.1 g de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (6.24 mmol) y se refluje durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, se diluye con eter etílico y se elimina el sólido resultante. El filtrado se somete a destilación a vacío y el residuo se cromatografía obteniéndose 78 mg de **135** (14%)

Método B. A una solución de 1 ml de cloruro de oxalilo (10.32 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 seco se añade gota a gota, bajo atmósfera inerte y a -78°C , 1.4 ml de DMSO seco (1.97 mmol). Después de agitar durante 15 minutos se adiciona una solución de 1.2 g del alcohol **130** (7.59 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 seco. Se agita 20 minutos a -78°C y a continuación se añaden 5 ml de Et_3N (35.7 mmol). Se agita durante 30 minutos y una vez

comprobada por cromatografía en capa fina la desaparición del alcohol de partida se añaden 7.6 g de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano (22.7 mmol) y se permite alcanzar la temperatura ambiente. Después de 20 minutos la reacción es completa. Se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con H_2O . La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de ClNa . Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 1.16 g de 135 como aceite transparente (68%).

$[\alpha]_D = +5.46^\circ$ (CHCl_3 , c 0.82).

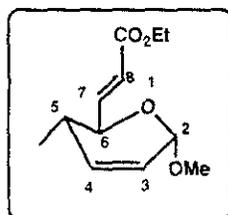
MS(IQ/ NH_3) 227 ($\text{M}+\text{H}^+$), 195 ($\text{M}-\text{MeOH}$).

Análisis elemental:

Calculado		
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$	C, 63.70	H, 8.02
Encontrado	C, 63.91	H, 8.12

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.92 (dd, $J_{7,8}=15.7$ Hz, $J_{6,7}=5.32$ Hz, 1H, H-7), 6.06 (dd, $J_{6,8}=1.6$ Hz, $J_{7,8}=15.7$ Hz, 1H, H-8), 5.73-5.61 (m, 2H, H-3 y H-4), 4.80 (s, 1H, H-2), 4.12 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.91-3.93 (m, 1H, H-6), 2.12-2.23 (m, 1H, H-5), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, Me), 0.92 (d, $J=7.27$ Hz, 3H, Me).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.0, 144.5, 134.3, 123.9, 121.2, 94.6, 71.1, 59.7, 54.6, 33.4, 15.4, 13.6.



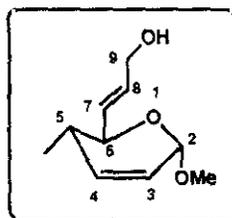
Síntesis de (2S, 5S, 6S)-5,6-dihidro-6-[2-(hidroximetileno)-Z-vinil]-5-metil-2-metoxi-2H-pirano 135.

Se adicionan 11 ml de una disolución 1.2 M de DIBAL-H en tolueno (13.27 mmol) sobre una solución de 1 g de 134 (4.42 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ anhidro, bajo atmósfera inerte y a 0°C. La mezcla se agita durante 30 minutos y transcurrido ese tiempo se añade 1 ml de MeOH. La suspensión se filtra sobre celita y el precipitado se lava varias veces con CH₂Cl₂. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 764 mg de 135 (94%) como aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +47.1^\circ$ (CHCl₃, c 0.88).

MS(IQ/NH₃): 185 (M+H⁺).

Análisis :



Calculado	C, 65.19	H, 8.75
C ₁₀ H ₁₆ O ₃		

Encontrado	C, 65.31	H, 8.62
------------	----------	---------

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.65-5.97 (m, 4H, Holefínicos), 4.83 (d, J=0.8 Hz, 1H, H-2), 4.16 (s, 2H, 2H-9), 3.86 (dd, J_{6,7}=7.32 Hz, J_{5,6}=9.77 Hz, 1H, H-6), 3.38 (s, 3H, OMe), 2.11-2.13 (m, 1H, H-5), 1.78 (s a. 1H, OH), 0.91 (d, J=7.27 Hz, 3H, Me).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 134.8, 132.4, 129.1, 123.7, 94.9, 72.7, 62.4, 54.7, 33.6, 15.7.

Síntesis de (2S, 5S, 6S)-5,6-dihidro-5-metil-2-metoxi-6-[2-(2-tiobenzotiazolil-metilen)-Z-vinil]-2H-pirano 136.

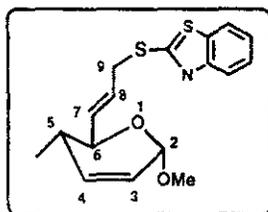
136 fue preparado siguiendo el método general para la formación de alil-(tiobenzotiazoles) especificado en el capítulo anterior a partir de 135 (89%).

$[\alpha]_D = +43.1^\circ$ (CHCl₃, c 1.19).

MS(IQ/ NH₃): 334 (M+H⁺).

Análisis elemental:

Calculado	C, 61.23	H, 5.74	N, 4.20	S, 19.23
C ₁₇ H ₁₉ O ₂ NS ₂				
Encontrado	C, 61.11	H, 5.68	N, 4.18	S, 19.14

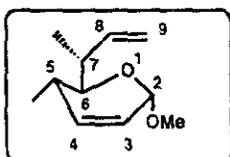


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.15-7.95 (m, 4H, H_{aromáticos}), 5.61-5.97 (m, 4H, H_{olefínicos}), 4.80 (d, J=0.8 Hz, 1H, H-2), 3.90-4.06 (s, 2H, 2H-9), 3.81 (dd, J_{6,7}=6.84 Hz, J_{5,6}=10.01 Hz, 1H, H-6), 3.38 (s, 3H, OMe), 2.01-2.05 (m, 1H, H-5), 0.77 (d, J=7.27 Hz, 3H, Me).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165.8, 153.1, 135.2, 135.1, 133.5, 127.3, 126.0, 124.3, 124.2, 121.5, 120.9, 95.3, 73.0, 55.2, 35.2, 34.1, 16.0.

Síntesis de (2S, 5S, 6R, 7R)-5,6-dihidro-6-(1-metil-alil)-5-metil-2-metoxi-2H-pirano 137.

137 fue obtenido a partir de 136 según se especifica en el procedimiento general de reacción de derivados de aliltio benzotiazol con yoduro de metil magnesio siguiendo el método A.



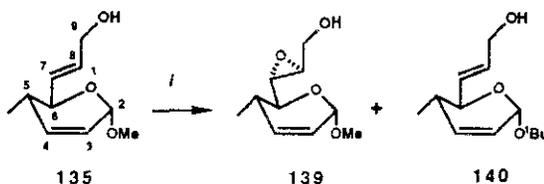
MS(IQ/NH₃): 183 (M+H⁺).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.88-5.76 (m, 1H, H-8), 5.72 (d a., J_{3,4}=10.01 Hz, 1H, H-3), 5.61 (dt, J_{3,4}=10.01 Hz, J_{4,5}=J_{2,5}=2.68 Hz, 1H, H-4), 4.95-5.00 (m, 2H, 2H-9), 4.80 (s. a., 1H, H-1), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.31-3.50 (m, 1H, H-6), 2.42-2.47 (m, 1H, H-7), 2.15- 2.21 (m, 1H, H-5), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H, Me-7), 0.87 (d, J=7.27 Hz, 3H, Me-5).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.9, 136.0, 123.5, 114.8, 95.04, 54.7, 38.6, 31.1, 17.8, 15.6.

Epoxidación de 135.

Método A.- Epoxidación asimétrica.



A una solución de 300 mg de alcohol 135 (1.36 mmol) y 0.34 ml de L-(+)-tarttrato de dietilo (1.08 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 anhidro, a -20°C y bajo atmósfera inerte se añaden 0.33 ml de $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (0.89 mmol) y se agita durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionan 0.64 ml de una disolución 3.3 M de t-BuOOH anhidro en tolueno, preparada de acuerdo al procedimiento descrito por Sharpless¹⁹⁵, y se mantiene a dicha temperatura. Aunque la reacción no concluye, al cabo de 72 horas se adiciona ácido tartárico acuoso (10%) a 0°C y se agita durante 30 minutos. Se diluye con CH_2Cl_2 y la solución se lava tres veces con H_2O . Se seca sobre MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 35 mg de 139, 90 mg de 140 y recuperándose 147 mg de material de partida.

139.-

MS(IQ/ NH_3): 201 (M+H⁺).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.73 (d. a., $J_{3,4}=10.06$ Hz, H-3), 5.64 (d t., $J_{3,4}=10.06$, $J_{4,5}=J_{2,4}=2.3$ Hz, 1H, H-4), 4.82 (s. a., 1H, H-2), 3.91 (d a., $J_{9,9'}=11.9$ Hz, 1H, H-9), 3.63 (d. a., $J_{9,9'}=11.9$ Hz, 1H, H-9'), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.28 (dd, $J_{6,7}=5.32$ Hz, $J_{5,6}=10.0$ Hz, 1H, H-6), 3.14 (q, $J=2.14$ Hz, 1H, H-8), 3.04 (dd, $J_{7,8}=2.15$ Hz, $J_{6,7}=5.32$ Hz, 1H, H-7), 2.50-2.40 (s a. 1H, OH) 2.20-2.30 (m, 1H, H-5), 1.02 (d, $J=7.08$ Hz, 3H, Me).

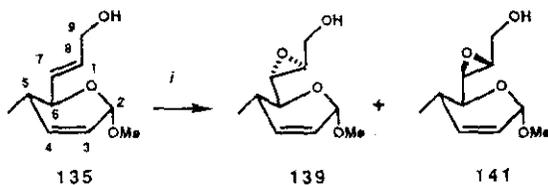
$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 134.6, 123.7, 94.6, 114.8, 71.4, 60.9, 55.7, 55.1, 54.8, 32.7, 15.6.

140. -

MS(IQ/ NH_3): 227 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.65-5.97 (m, 4H, $\text{H}_{\text{oleffnicos}}$), 5.41 (s. a., 1H, H-2), 4.14 (dd, $J=5.27$ Hz, $J=1.41$ Hz, 2H, 2H-9), 3.93 (dd, $J_{6,7}=7.382$ Hz, $J_{5,6}=9.71$ Hz, 1H, H-6), 2.08-2.15 (m, 1H, H-5), 1.78 (s a., 1H, OH), 1.23 (s, 9H, ^tBu), 0.90 (d, $J=7.32$ Hz, 3H, Me).

Método B.- Epoxidación con ácido m-cloroperbenzoico.



Sobre una disolución de 360 mg de alcohol 135 (1.95 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 seco y a 0°C se adicionan 620 mg de ácido m-clorobenzoico (2.53 mmol, 80%). Se permite alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 8 horas. Una vez concluida la reacción se diluye con 40 ml de CH_2Cl_2 , se lava con 30 ml de una solución de NaHSO_3 al 10%, con 30 ml de una solución acuosa de NaHCO_3 , H_2O y una solución saturada de ClNa . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía cuidadosamente (hexano/acetato de etilo 8.5:1.5) obteniéndose 118 mg de 139 y 190 mg de 141 (79%).

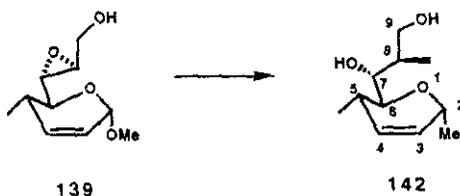
141.-

MS(IQ/ NH_3): 201 (M+H⁺).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.74 (d a., $J_{3,4}=10.07$ Hz, 1H, H-3), 5.65 (d t., $J_{3,4}=10.07$, $J_{4,5}=J_{2,4}=2.4$ Hz, 1H, H-4), 4.81 (s a., 1H, H-2), 3.91 (dd., $J_{9,9'}=12.7$ Hz, $J_{8,9}=2.2$ Hz, 1H, H-9), 3.66 (dd, $J_{9,9'}=12.7$ Hz, $J_{8,9}=3.7$ Hz, 1H, H-9'), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.37-3.31 (m, 1H, H-6), 3.19-3.24 (m, 1H, H-8), 3.13 (dd, $J_{7,8}=2.14$ Hz, $J_{6,7}=5.37$ Hz, 1H, H-7), 2.50-2.60 (s a, 1H, OH), 2.30-2.40 (m, 1H, H-5), 0.97 (d, $J=7.27$ Hz, 3H, Me).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 134.5, 123.8, 94.7, 114.8, 71.3, 60.4, 55.5, 54.9, 54.8, 30.9, 15.7.

Tratamiento de 139 con trimetilaluminio.



A una solución de 20 mg del epoxialcohol **139** (0.1 mmol) en CH_2Cl_2 , a 0°C y bajo atmósfera inerte se adicionan 0.3 ml de una disolución 2M de AlMe_3 (0.6 mmol) en hexano. Se permite alcanzar la temperatura ambiente y al cabo de 2 horas se añaden 0.5 ml de MeOH. Se agita vigorosamente hasta aparición de un precipitado blanco. Se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato 8:2) obteniéndose 6 mg de **142** (30%).

MS(IQ/ NH_3): 201 ($\text{M}+\text{H}^+$).

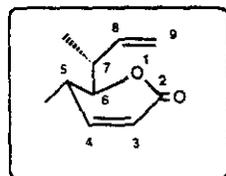
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.46-5.65 (m, 2H, H-3 y H-4), 4.22-4.45 (m, 1H, H-2), 3.65-3.63 (m, 2H, 2H-9), 3.54-3.48 (m, 1H, H-6), 3.21-3.30 (m, 1H, H-7), 2.46-2.39 (m, 1H, H-5), 2.20-2.40 (sa, 2H, 2OH), 1.95-2.00 (m, 1H, H-8), 1.18 (d, $J=6.79$ Hz, 3H, Me-2), 0.90 (d, $J=7.02$ Hz, 3H, Me-5), 0.81 (d, $J=6.79$ Hz, 3H, Me-7).

Oxidación de Jones de 137. Síntesis de (5S,6R)-5,6-dihidro-6-(1-metil-alil)-5-metil-2-metoxi-2H-piran-2-ona 138.

A una disolución de 700 mg del crudo de reacción en el que se obtuvo 137 (3.84 mmol) en 60 ml de acetona a 0°C se añaden 10 ml de reactivo de Jones y 1 g de MgSO₄ anhidro. La mezcla se agita 30 minutos y una vez concluida la reacción se añaden unas gotas de isopropanol para destruir el exceso de oxidante. La reacción se neutraliza con NaHCO₃ sólido y se filtra. Se elimina a presión reducida la mayor parte del disolvente. El residuo se diluye con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lava con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtra, se elimina el disolvente por destilación a vacío y se cromatografía (hexano/eter etílico 8:2) obteniéndose 442 mg de 138 (68% rendimiento desde 136).

$[\alpha]_D = -9.2^\circ$ (CHCl₃, c 0.68).

MS(IQ/NH₃): 167 (M+H⁺).



Análisis elemental:

Calculado	C, 65.19	H, 8.75
C ₁₀ H ₁₆ O ₃		

Encontrado	C, 65.31	H, 8.62
------------	----------	---------

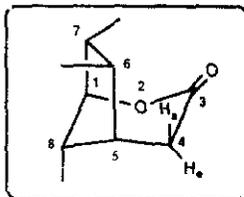
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6.56 (dd, J_{3,4}=9.7 Hz, J_{4,5}=2.2 Hz, 1H, H-4), 5.86 (dd, J_{3,4}=9.7 Hz, J_{3,2}=2.2 Hz, 1H, H-3), 5.72-5.84 (m, 1H, H-

8)..5.04-5.06 (m, 2H, 2H-9), 3.93 (dd, $J_{6,7}=2.5$ Hz, $J_{5,6}= 10.74$ Hz, 1H, H-6), 2.42-2.46 (m, 2H, H-5 y H-7), 1.16 (d, $J=7.03$ Hz, 3H, Me-7), 1.03 (d, $J=6.19$ Hz, 3H, Me-5).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 164.1, 152.1, 137.9, 119.8, 116.4, 86.7, 39.8, 31.3, 17.4, 15.7.

Síntesis de (1R, 5S, 6R, 7R, 8S)-6,7,8-trimetil-3-oxo-2-oxabicyclo-[3.2.1]-octano 144.

Una disolución de 160 mg de **138** (0.92 mmol), 0.19 ml de tiofenol (1.90 mmol) y 0.50 ml de Et_3N en 6 ml de THF se calientan a reflujo durante dos horas. Una vez concluida la reacción, se elimina el disolvente y se evapora tres veces con tolueno. Sin posterior purificación, la mezcla diastereomérica de tioéteres **143** se disuelve en 30 ml de benceno. Se desgasifica dicha solución y se calienta a reflujo. Se adicionan 0.32 ml de HSnBu_3 (1.8 mmol) y 10 mg del iniciador radicalico (AIBN). Se mantiene a reflujo durante 6 horas y transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye con 70 ml de eter etílico y se agita durante una noche con 40 ml de una solución acuosa al 10% de KF. Se filtra y se separan las dos fases. La fase acuosa se reextrae con eter etílico y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se cromatografía sobre gel de sílice flash usando como eluyente hexano/eter etílico 8:2, obteniéndose 94 mg de **144** impurificado por alguno de sus posibles isómeros que no pudo ser separado ni identificado (67%).



EM (70eV), $m/z(\%)$: 168 (M^+), 149 (10), 91 (100).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6), δ (ppm): 3.73 (dt, $J_{1,8}=3.7$ Hz, $J_{1,7}=J_{1,5}=2.1$ Hz, 1H, H-1), 2.41 (dd, $J_{4a,4e}=18.6$ Hz, $J_{4e,5}=4.9$ Hz, 1H, H-4e), 2.04 (ddd, $J_{4a,4e}=18.6$ Hz, $J_{4a,5}=2.0$ Hz, $J_{4a,8}=1.1$ Hz, 1H, H-4a), 1.37-1.39 (m, 1H, H-8), 1.12-1.23 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 0.94 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, Me-7), 0.73 (d, $J=7.03$ Hz, 3H, Me-8), 0.61 (d, $J=7.09$ Hz, 3H, Me-6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.6, 87.6, 48.7, 48.6, 43.0, 37.1, 35.9, 21.0, 14.8, 10.5.

Capítulo 3.- Síntesis del componente electrófilo.

Reacción de acetonación del ditioetilacetal de D-Glucosa 156. Síntesis de 2,3:5,6-diisopropiliden-ditioetilacetal de D-Glucosa 157.

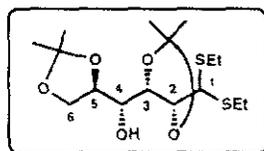
Se pesan 80 g de D-glucosa (0,44 mol) y se añaden 100 ml de etanolol. Se enfría a 0°C y se añaden 50 ml de ácido clorhídrico comercial. Se agita vigorosamente durante 45 minutos. Se elimina el agua por destilación a presión reducida y se precipita el crudo resultante con etanol. Una vez filtrado y lavado, y sin posterior purificación, el sólido resultante de la reacción (156), se disuelve en 400 ml de acetona y se agita durante 4 horas. Si durante este tiempo no se observa evolución del crudo de reacción se añaden 5 ml más de ácido clorhídrico. Una vez observada la formación mayoritaria de un único producto por cromatografía en capa fina, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 120 g de 157 en forma de aceite transparente y 30 g de 158, que por transcurso del tiempo generan 157 (93%).

Ambos isómeros fueron diferenciados mediante sus derivados acetilados, obtenidos mediante el tratamiento de una solución de los alcoholes 157 y 158 en CH₂Cl₂ con anhídrido acético y DMAP. Elaboración acuosa en las condiciones habituales y cromatografía permitió obtener los derivados acetilados con rendimientos cuantitativos. Experimentos de

irradiación selectiva en los espectros de ^1H -RMN permiten asignar sin ambigüedad la estructura de ambos isómeros

Datos físicos de 2,3:5,6-diisopropiliden-ditioetilacetal de D-Glucosa 157.

$[\alpha]_{\text{D}} = +38.8^\circ$ (CHCl_3 , c 0.13).



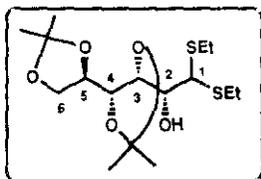
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4.24-4.25 (m, 2H), 3.63-3.98 (m, 5H), 2.59-2.74 (m, 4H, 2 CH_2), 1.83 (s a., 1H, OH), 1.04 (s, 3H, Me), 1.276 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me), 1.21 (t, $J=7.46$ Hz, 3H, Me), 1.19 (t, $J=7.46$ Hz, 3H, Me).

Datos espectroscópicos del derivado acetilado de 157.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.27 (dd, $J_{4,5}=6.1$ Hz, $J_{3,4}=1.95$, 1H, H-4), 4.42 (dd, $J_{2,3}=7$ Hz, $J_{3,4}=1.95$ Hz, 1H, H-3), 4.31 (dd, $J_{4,5}=6.1$ Hz, $J_{5,6}=13$ Hz, 1H, H-5), 4.00-4.08 (m, 2H, H-2 y H-6), 3.89 (s, 1H, H-1), 3.89 (dd, $J=14.9$ Hz, $J=4.09$ Hz, 1H, H-6'), 2.64-2.77 (m, 4H, CH_2), 2.14 (s, 3H, MeCO), 1.46 (s, 3H, Me), 1.41 (s, 6H, Me), 1.36 (s, 3H, Me), 1.26 (t, $J=7.46$ Hz, 3H, Me).

^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.3, 110.5, 109.2, 79.6, 78.8, 75.3, 71.2, 65.9, 53.1, 27.5, 26.8, 26.6, 25.4, 25.3, 24.5, 20.9, 14.3, 14.2.

Datos físicos de 3,4:5,6-diisopropiliden-ditioetilacetal de D-Glucosa 158.



$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4.42 (dd, $J=1.53$ Hz, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.80-4.10 (m, 4H), 3.69 (dt, $J=1.55$ Hz, $J=7.31$ Hz, 1H), 2.50-2.72 (m, 4H, 2 CH_2), 1.92 (s. a., 1H, OH), 1.34 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me), 1.319 (s, 3H, Me), 1.26 (s, 3H, Me), 1.21 (t, $J=7.46$ Hz, 6H, 2Me).

Datos espectroscópicos del derivado acetilado de 158.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.09 (dd, $J_{2,3}=2.2$ Hz, $J_{1,2}=9.03$, 1H, H-2), 4.65 (dd, $J_{2,3}=2.27$ Hz, $J_{3,4}=7.23$ Hz, 1H, H-3), 4.03 (d, $J_{1,2}=9.03$ Hz, 1H, H-3), 3.50-4.10 (m, 3H, H-5 y H-6 y H-6'), 3.57 (t, $J_{4,5}=J_{3,4}=7.23$ Hz, 1H, H-4), 2.50-2.72 (m, 4H, CH_2), 2.08 (s, 3H, MeCO), 1.34 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 6H, Me), 1.26 (s, 3H, Me), 1.21 (t, $J=7.46$ Hz, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.0, 110.0, 109.8, 78.4, 78.1, 77.0, 72.4, 67.4, 52.7, 27.4, 26.6, 26.4, 25.1, 24.8, 24.5, 20.9, 14.4, 14.0.

Desoxigenación de la posición C-4 de D-glucosa. Síntesis de 2,3:5,6-diisopropiliden-4-desoxi-ditioetilacetal de D-glucosa 160.

Se disuelven 50 g de **157** (136 mmol) en 1 l de THF seco. Bajo atmósfera inerte se añaden 10.9 g de HNa 60% (204 mmol) y se agita durante 30 minutos. Se añaden 62 ml de sulfuro de carbono (204 mmol) y se mantiene la agitación durante una hora. Se adiciona a continuación exceso de MeI (25 ml) y se agita durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo se añaden 1500 ml de eter etílico, se lava con agua, se separan las dos fases. La fase acuosa se reextrae con eter etílico, se juntan las fases orgánicas, se lavan con disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el xantato **159** como un aceite naranja.

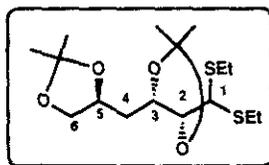
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.15 (dd, $J_{3,4}=1.35$ Hz, $J_{4,5}=6.35$ Hz, 1H, H-4), 4.47 (dd, $J_{2,3}=7.38$ Hz, $J_{3,4}=1.35$ Hz, 1H, H-3), 4.39 (dd, $J_{5,6}=5.86$ Hz, $J_{6,6'}=11.7$ Hz, 1H, H-6), 4.07 (dd, $J_{2,3}=7.38$ Hz, $J_{1,2}=5.32$ Hz, 1H, H-2), 3.99 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.83 (d, $J_{1,2}=5.32$ Hz, 1H, H-1), 2.60-2.70 (m, 4H, 2CH_2), 2.55 (s, 3H, SMe), 1.41 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 6H, 2Me), 1.30 (s, 3H, Me), 1.20 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, Me), 1.19 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 214.3 (C=S), 110.2, 109.0, 78.9, 78.6, 78.4, 74.8, 65.4, 52.3, 27.0, 26.3, 26.2, 24.8, 24.7, 24.6, 18.8, 13.9, 13.8.

El xantato formado en la reacción anterior sin posterior purificación se disuelve en 1200 ml de tolueno, se desgasifica la solución, se calienta a reflujo y se añaden 92 ml de HSnBu_3 en 350 ml de tolueno durante una hora. Se mantiene refluendo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente y se cromatografía (hexano hasta elución de todos los derivados de estaño y hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 37.1 g de 160 en forma de aceite incoloro (78 %).

$[\alpha]_D = -42.5^\circ$ (CHCl_3 , c 0.4).

MS(IQ/ NH_3); 368 (M+ NH_4^+).



Análisis elemental:

Calculado	C, 54.82	H, 8.63	S, 18.29
$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$			
Encontrado	C, 54.91	H, 8.92	S, 17.98

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4.15-4.27 (m, 2H, H-3 y H-5), 4.09 (dd, $J_{5,6}=6.0$ Hz, $J_{6,6'}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 3.88-3.95 (m, 2H, H-1 y H-2), 3.58 (dd, $J_{5,6'}=6.6$ Hz, $J_{6,6'}=8.1$ Hz, 1H, H-6'), 4.07 (dd, $J_{2,3}=7.38$ Hz, $J_{1,2}=5.32$ Hz, 1H, H-2), 2.82-2.60 (m, 4H, 2 CH_2), 2.71 (ddd, $J_{4,4'}=10.56$ Hz, $J=9.33$ Hz, $J=5.57$ Hz, 1H, H-4), 2.12 (ddd, $J_{4,4'}=10.56$ Hz, $J=7.33$ Hz, $J=3.17$ Hz, 1H, H-4), 1.42 (s, 3H, Me), 1.39 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me), 1.25 (t, $J=7.5$ Hz, 6H, 2Me).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 109.1, 108.4, 84.4, 76.8, 73.7, 69.7, 52.6, 38.8, 27.3, 26.8, 25.6, 25.2, 25.0, 14.3, 14.2.

Desoxigenación de la posición C-2 de D-glucosa. Síntesis de 2,4-didesoxi-5,6-O-isopropiliden-ditioetilacetal de D-Glucosa 162.

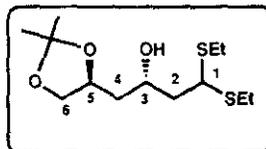
Bajo atmósfera de argon se adiciona sobre una disolución de 9.6 g de t-BuOK (85.6 mmol) en 450 ml de THF seco y 150 ml de DMSO seco, gota a gota y durante un periodo de 20 minutos, una solución de 20 g de **160** (57.1 mmol) en 300 ml de THF. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, el crudo de la reacción se vierte sobre hielo. La fase acuosa se extrae tres veces con eter etílico, y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre MgSO₄ anhidro, y se evapora a presión reducida obteniéndose el ditioacetal de cetena **161** que sin posterior purificación es sometido a reducción.

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6.1 (d, J_{1,2}=8.3 Hz, 1H, H-2), 5.0 (m, 1H, H-3), 4.2 (m, 1H, H-5), 3.8-3.9 (m, 2H, H-1 y H-2), 3.6 (m, 1H, H-6), 3.6 (m, 1H, H-6'), 2.5-3.0 (m, 3H, OH y CH₂), 1.6-1.8 (m, 2H, 2H-4), 1.3 (s, 3H, Me), 1.3 (s, 3H, Me), 1.2 (t, J=7.5 Hz, 6H, 2Me).

Sobre una suspensión de 8.7 g de hidruro de litio y aluminio (228 mmol) en 400 ml de THF seco, bajo atmósfera inerte y a 0°C. se adiciona gota a gota el acetal de cetena **161** obtenido en la reacción anterior disuelto en 400 ml de THF. Una vez concluida la adición se deja evolucionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría de nuevo a 0°C, se diluye con 1000 ml de eter etílico y se añade gota a gota una solución saturada de sulfato sódico (50 ml). Se agita vigorosamente hasta aparición de un precipitado blanco, añadiéndose más sulfato sódico si es necesario. Se filtra sobre celita, el filtrado se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida,

obteniéndose tras cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) 14.2 g de **162** (85% desde **160**) como aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +17.1^\circ$ (CHCl₃, c 0.9).



MS (IQ/NH₃): 312 (M+NH₄⁺), 295 (MH⁺).

Análisis elemental:

Calculado	C, 53.03	H, 8.90	S, 21.77
C ₁₃ H ₂₆ O ₃ S ₂			
Encontrado	C, 52.89	H, 8.82	S, 21.54

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.11-4.32 (m, 1H, H-5), 4.06-4.09 (m, 1H, H-3), 4.04 (dd, $J_{5,6}=6.1$ Hz, $J_{6,6'}=7.45$ Hz, 1H, H-6), 3.99 (dd, $J_{1,2}=5.86$ Hz, $J_{1,2'}=8.54$ Hz, 1H, H-1), 3.55 (t, $J_{5,6'}=J_{6,6'}=7.45$ Hz, 1H, H-6'), 2.99 (d a., $J_{3,OH}=4.39$ Hz, 1H, OH), 2.72-2.54 (m, 4H, 2CH₂), 1.94 (ddd, $J_{1,2}=5.86$ Hz, $J_{2,3}=9.03$ Hz, $J_{2,2'}=11.82$ Hz, 1H, H-2), 1.81 (ddd, $J_{1,2'}=8.54$, $J_{2,3}=2.93$ Hz, $J_{2,2'}=11.82$ Hz, 1H, H-2'), 1.69-1.79 (m, 2H, 2H-4), 1.35 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me), 1.20 (t, $J=7.5$ Hz, 6H, 2Me).

¹³C-RMN (20MHz, CDCl₃), δ (ppm): 108.7, 73.5, 69.5, 67.2, 53.2, 43.6, 40.4, 26.8, 25.6, 24.2, 24.0, 14.3, 14.2.

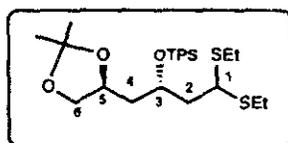
Síntesis de 3-O-(*ter*butildifenilsilil)-2,4-didesoxi-5,6-O-isopropilidén-ditioetilacetal de D-Glucosa **165**.

Se disuelven 9 g de **162** (29.6 mmol) en 250 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 60°C y se añaden 3 g de imidazol (44.4 mmol) y 8.4 ml

de cloruro de *ter*butildifenilsililo (32.6 mmol). Se mantiene a 60°C durante 30 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar, se diluye con hexano y se lava con agua. La fase acuosa se extrae tres veces con hexano y los extractos orgánicos se lavan con una solución de CuSO₄ al 10% y con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se rota. El crudo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 13.3 g de **163** como aceite transparente (85%).

$[\alpha]_D = -1.7^\circ$ (CHCl₃, c 0.4).

MS (IQ/NH₃): 550 (M+NH₄⁺).



¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.3-7.8 (m, 10H, aromáticos), 4.1-4.2 (m, 2H, H-3 y H-5), 3.9-4.0 (m, 1H, H-6), 3.7-3.8 (m, 1H, H-1), 3.6-3.5 (m, 1H, H-6'), 2.5-2.7 (m, 4H, 2CH₂), 1.8-2.0 (m, 5H, OH y CH₂), 1.33 (s, 3H, Me), 1.3 (s, 3H, Me), 1.1 (t, J=7.5 Hz, 6H, 2Me), 1.0 (s, 9H, ^tBu).

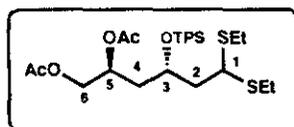
Síntesis de 5,6-di-O-acetil-2,4-didesoxi-3-O-(*ter*butildifenilsilil)-ditioetilacetal de D-Glucosa **168**.

Se disuelven 5 g de **163** (9.43 mmol) en 60 ml de metanol y se calienta a 50°C. Se adicionan 250 mg de *p*-toluensulfonato de piridinio (5% en peso) y se mantiene a dicha temperatura durante una hora. Una vez concluida la reacción se neutraliza con Et₃N y se elimina el disolvente. El residuo resultante se percola (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 3.14 g de **164** (68%). Se disuelven 2 gr del diol **164** obtenido en la reacción anterior (4.08 mmol) en 60 ml de diclorometano seco y se añade

exceso de anhídrido acético y 20 mg de DMAP. Se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se diluye con 30 ml de cloruro de metileno y se agita con 30 ml de disolución saturada de NaHCO_3 . Se separa la fase orgánica, se lava sucesivamente con una solución de NaHCO_3 , con agua y con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 2.15 g de **168** (92%) como aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -1.1^\circ$ (CHCl_3 , c 1.92).

MS (IQ/ NH_3): 594 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).



Análisis elemental:

Calculado			
$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$	C, 62.46	H, 7.69	S, 11.11
Encontrado			
	C, 62.35	H, 7.54	S, 11.08

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.30-7.80 (m, 10H, aromáticos), 4.96-5.02 (m, 1H, H-5), 4.09 (q, $J=5.7$ Hz, 1H, H-3), 4.02 (dd, $J_{5,6}=3.64$ Hz, $J_{6,6'}=11.91$ Hz, 1H, H-6), 3.74-3.83 (m, 2H, H-1 y H-6'), 2.42-2.52 (m, 4H, 2 CH_2), 1.98 (s, 3H, MeCO), 1.92 (s, 3H, MeCO), 1.60-2.10 (m, 4H, 2H-2 y 2H-4), 1.16 (t, $J=7.46$ Hz, 6H, 2Me), 1.03 (s, 9H, tBu).

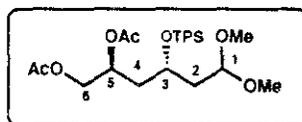
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.6, 170.2, 135.9, 133.7, 133.5, 129.8, 127.6, 68.9, 68.7, 64.9, 47.7, 43.8, 38.4, 27.0, 26.9, 23.5, 23.4, 21.0, 20.7, 19.4, 14.3.

Síntesis de 5,6-di-O-acetil-2,4-didesoxi-3-O-(*tert*butildifenilsilil)-dimetilacetal de D-Glucosa 169.

Se disuelven 2.15 g de 168 (3.74 mmol) en 100 ml de metanol, se calienta a reflujo y se añaden 5.6 g de HgO rojo (20.57 mmol) y 2.03 g de HgCl₂ (7.48 mmol). Se refluje durante una hora, se deja enfriar, se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 1.67 g de 169 como aceite incoloro (87%).

$[\alpha]_D = +5.2^\circ$ (CHCl₃, c 1.92).

MS (IQ/NH₃): 534 (M+NH₄⁺).



Análisis elemental:

Calculado	C, 65.09	H, 7.80
C ₂₈ H ₄₀ O ₇ Si		
Encontrado	C, 64.87	H, 7.64

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.30-7.80 (m, 10H, aromáticos), 5.05-5.09 (m, 1H, H-5), 4.38 (t, $J_{1,2}=5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.090 (dd, $J_{6,6'}=11.96$, $J_{5,6}=3.66$ Hz, 1H, H-6), 3.80-3.90 (m, 2H, H-6' y H-3), 3.12 (s, 3H, Me), 3.06 (s, 3H, OMe), 1.60-2.10 (m, 4H, 2H-2 y 2H-4), 2.00 (s, 3H, MeCO), 1.91 (3H, s, MeCO), 1.03 (s, 9H, ¹Bu).

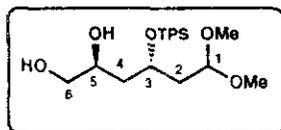
¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.6, 170.2, 135.9, 133.9, 133.5, 129.7, 127.6, 101.6, 68.9, 67.5, 65.0, 53.1, 51.7, 40.3, 38.5, 26.9, 21.0, 20.7, 19.3.

Síntesis de 2,4-didesoxi-3-O-(*ter*butildifenilsilil)-
dimetilacetal de D-Glucosa 170.

Se disuelven 1.15 g de 169 (2.92 mmol) en 50 ml de metanol y se añade una cantidad catalítica de MeONa. Se agita a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida, se diluye con eter etílico, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 1.25 g de 170 como aceite incoloro (cuantitativa).

$[\alpha]_D^{25} = +1.7^\circ$ (CHCl₃, c 1.21).

MS (IQ/NH₃): 450 (M+NH₄⁺),
433 (MH⁺).



Análisis elemental:

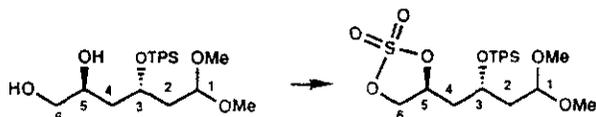
Calculado	C, 66.63	H, 8.39
C ₂₄ H ₃₆ O ₅ Si		
Encontrado	C, 66.47	H, 8.01

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.30-7.80 (m, 10H, aromáticos), 4.50 (t, J_{1,2}=5.8 Hz, 1H, H-1), 4.36 (q, J=5.62 Hz, 1H, H-3), 3.90-4.04 (m, 1H, H-5), 3.26-3.48 (m, 2H, 2H-6), 3.02 (s, 3H, OMe), 2.97 (s, 3H, OMe), 2.22 (s, 2H, 2OH), 2.07 (t, J=5.62 Hz, 2H, 2H-2), 1.86 (ddd, J_{4,4}=8.49 Hz, J_{3,4}=5.62 Hz, J_{4,5}=4.88 Hz, 1H, H-4), 1.60 (ddd,

$J_{4,4'}=8.49$ Hz, $J_{3,4'}=5.62$ Hz, $J_{4',5'}=2.68$ Hz, 1H, H-4'), 1.21 (s, 9H, t Bu).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 135.9, 133.4, 133.2, 129.9, 127.7, 101.6, 69.1, 69.0, 66.9, 53.2, 51.7, 39.1, 38.5, 27.0, 19.3.

Formación de sulfato cíclico. Síntesis de 2,4-didesoxi-3-O-(*ter*butildifenilsilil)-5,6-sulfato cíclico-dimetilacetal de D-Glucosa 172.



Se disuelve 1.0 g de diol **170** (2.32 mmol) en 40 ml de cloruro de metileno seco y se enfría a 0°C . Se añaden 1.6 ml de Et_3N (6.96 mmol) y gota a gota 0.25 ml de cloruro de tionilo recién destilado. A los 10 minutos la reacción es completa. Se diluye con 50 ml de cloruro de metileno, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Un análisis del crudo de reacción demuestra la presencia del sulfito cíclico **171** deseado como una mezcla de diastereómeros en proporción 1:1. Sin posterior purificación los sulfitos diastereoméricos se disuelven en una mezcla de 20 ml de CH_3CN y 20 ml CCl_4 . Se enfría a 0°C y se adicionan 30 ml de agua, 993 mg de NaIO_4 (4.64 mmol) y 5 mg de RuCl_3 . Se agita vigorosamente a 0°C durante 30 minutos. Se añaden 40 ml de eter etílico, se separan las dos fases y la fase acuosa se reextrae con eter. Las fases

orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se cromatografía (hexano/acetato de etilo 8:2) obteniéndose 970 mg de sulfato cíclico 172 (85% en los dos pasos) en forma de un aceite incoloro, que descompone rápidamente incluso a baja temperatura, por lo que debe ser inmediatamente preparado antes de su uso y del que únicamente pudieron ser obtenidos datos de 1H -RMN.

1H -RMN (300 MHz, C_6D_6), δ (ppm): 7.30-7.80 (m, 10H, aromáticos), 4.78-4.82 (m, 1H, H-5), 4.28 (t, $J_{1,2}=5.40$ Hz, 1H, H-1), 4.05-4.11 (m, 1H, H-3), 3.59 (dd, $J_{5,6}=6.10$ Hz, $J_{6,6'}=8.35$ Hz, 1H, H-6), 3.35 (t, $J_{5,6'}=J_{6,6'}=8.35$ Hz, 1H, H-6'), 2.98 (s, 3H, OMe), 2.93 (s, 3H, OMe), 1.63-1.90 (m, 3H, 2H-2 y H-4), 1.34 (ddd, $J=3.36$ Hz, $J=8.35$, $J_{4,4'}=11.66$ Hz, 1H, H-2), 1.22 (s, 9H, tBu).

Capítulo 4.- Formación de enlace carbono-carbono.

4.1-Metalación en la posición anomérica de 5,6-dihidro-2S-tiofenil-2H-dihidropiranos.

Síntesis de (2R, 6R)-5,6-dihidro-6-metil-2-tiofenil-2H-pirano 181.

A una disolución de 20.0 g de **103** en 200 ml de metanol se añaden 1 g de K_2CO_3 y se agita durante cinco horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente a sequedad y se cromatografía el residuo (hexano/acetato de etilo 4:6), obteniéndose 15 g de 2,3-didesoxi-1-tio- α -D-*eritro*-hex-eno-2-piranosido de fenilo **182** (97%).

A una disolución de 17 g de **182** (71 mmol) en 600 ml de diclorometano seco y a 0°C se adicionan 40 ml de Et_3N (284 mmol) y 16.5 ml de CIMs (213 mmol). Se agita durante 20 minutos y una vez que la reacción es completa se diluye con 500 ml de CH_2Cl_2 , se lava con H_2O , se extrae, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **183**, el cual sin posterior purificación se introduce en la siguiente reacción.

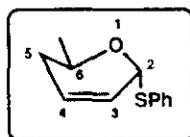
Sobre una suspensión de 8 g de hidruro de litio y aluminio (213 mmol) en 800 ml de THF seco, bajo atmósfera inerte y a 0°C, se adiciona gota a gota el dimesilato **183** disuelto en 500 ml de THF. Una vez

concluida la adición se deja evolucionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría de nuevo a 0°C, se diluye con 1000 ml de eter etílico y se añade gota a gota una solución saturada de sulfato sódico (50 ml). Se agita vigorosamente hasta aparición de un precipitado blanco, añadiéndose más sulfato sódico si es necesario. Se filtra sobre celita, el filtrado se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose tras cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) 8.2 g de **181** (52%) como aceite incoloro y 6 g de **184** (29%).

Datos físicos de **183**:

$[\alpha]_D = +271.4^\circ$ (CHCl₃, c 1.6).

EM (IQ/NH₃): 265 (M+H⁺).



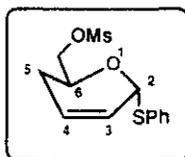
Análisis elemental:

Calculado	C, 69,89	H, 6,84	S, 15,54
C ₁₂ H ₁₄ OS			
Encontrado	C, 70,03	H, 6,74	S, 15,46

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.14-7.52 (m, 5H, H_{aromáticos}), 5.80-5.90 (m, 2H, H-3 y H-4), 5.68 (s, 1H, H-1), 4.26 (sext, J=6.27 Hz, 1H, H-6), 1.96-1.98 (m, 2H, 2H-5), 1.20 (d, J=6.27 Hz, 3H, Me).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃), δ (ppm): 136.2, 131.3, 128.7, 127.6, 126.8, 125.7, 84.4, 63.2, 32.2, 21.0.

Datos espectroscópicos de 186:



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.14-7.52 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.94-5.96 (m, 2H, H-3 y H-4), 5.79 (s, 1H, H-1), 4.55-4.61 (m, 1H, H-6), 4.22-4.33 (m, 2H, 2H-7), 2.58 (s, 3H, Me), 2.00-2.24 (m, 2H, 2H-5).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3), δ (ppm): 135.0, 131.9, 129.0, 127.5, 126.4, 125.7, 83.9, 71.1, 64.7, 37.4, 25.9.

Metalación en la posición anomérica y deuteración de 181.

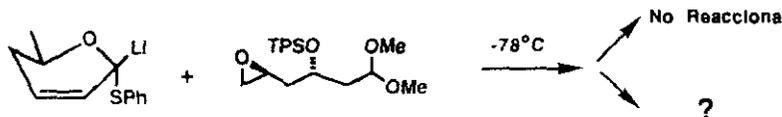


A una disolución de 150 mg de 181 (0.73 mmol) en 5 ml de THF seco, bajo atmósfera de argón y a -78°C se añaden rápidamente 0.53 ml de una disolución de *n*-BuLi (0.83 mmol) en hexano, con lo que la disolución adquiere un color naranja intenso. Tras esperar dos minutos, se añade

exceso de D₂O (0.5 ml), con lo que la disolución se decolora instantáneamente. Se diluye con 15 ml de eter, se lava con H₂O, se extrae la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. El disolvente se evapora a presión reducida y el análisis por ¹H-RMN demuestra que la deuteración ha sido cercana al 100%. (Tiempos más largos antes de adicionar el nucleófilo suponen descomposición del material de partida por la que la adición del electrófilo debe hacerse rápidamente)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.14-7.52 (m, 5H, H_{aromáticos}), 5.80-5.90 (m, 2H, H-3 y H-4), 4.26 (sext, J=6.27 Hz, 1H, H-6), 1.96-1.98 (m, 2H, 2H-5), 1.12 (d, J=6.27 Hz, 3H, Me).

4.2. Intentos de alquilación del anión derivado de 181 con el epóxido 166.



Método A.- En ausencia de ácido de Lewis. Se disuelven 80.3 mg de 181 (0.39 mmol) en 5 ml de THF seco. Bajo atmósfera de argón y a -78°C se adicionan 0.19 ml de una disolución de n-BuLi 2.01M en hexano. A los dos minutos de reacción se adicionan 80 mg del epóxido 166 (0.26 mmol) disueltos en 5 ml de THF. Después de elevar la temperatura de

reacción y elaboración acuosa se observa descomposición del fragmento metalado y recuperación casi cuantitativa del epóxido inalterado.

Método B.- En presencia de trifluoruro de boro eterato. Se disuelven 80.3 mg de **181** (0.39 mmol) en 5 ml de THF seco. Bajo atmósfera de argón y a -78°C se adicionan 0.19 ml de una disolución de n-BuLi 2.01M en hexano. Al minuto y medio se adicionan 0.04 ml de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ y una disolución de 56 mg del epóxido **166** (0.13 mmol) en 5 ml de THF. Se agita durante 10 minutos a -78°C , se añaden 5 ml de una solución saturada de NaHCO_3 y se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se diluye con 20 ml de eter, se extrae, se lava con H_2O y con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 25 mg de epóxido recuperado y 40 mg de un producto cuyo espectro de resonancia magnética de protón y carbono mostraba señales en la zona aromática adicionales a las inicialmente esperadas y que no pudo ser identificado.

4.3. Síntesis del sulfato cíclico derivado de diacetona glucosa **191**.

Síntesis de 3-O-(*terbutildifenilsilil*)-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **189**.

Se disuelven 5.7 g de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **187** (21.9 mmol) en 250 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 60°C

y se añaden 2 g de imidazol (32.8 mmol) y 6.7 ml de cloruro de *ter*butildifenilsililo (28.5 mmol). Se mantiene a 60°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar, se diluye con hexano y se lava con agua. La fase acuosa se extrae tres veces con hexano y los extractos orgánicos se lavan con una solución al 10% de CuSO₄ y con solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se rota. El crudo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 9.47 g de **188** como aceite incoloro (86%).

Se disuelven 3.7 g de **188** (7.43 mmol) en 60 ml de metanol y se calienta a 50°C. Se adicionan 185 mg de *p*-toluensulfonato de piridinio (5% en peso) y se mantiene a dicha temperatura durante 4 horas. Una vez concluida la reacción se neutraliza con Et₃N y se elimina el disolvente. El residuo resultante se percola (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 2.96 g de **189** (86%).

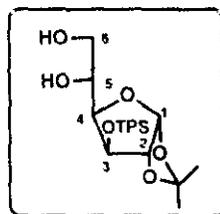
p.f.= 116-118°C (hexano/acetato de etilo)

$[\alpha]_D = -18.1^\circ$ (CHCl₃, c 1.02).

MS (IQ/NH₃): 476 (M+NH₄⁺), 459 (MH⁺).

Análisis elemental:

Calculado	C, 65.47	H, 7.47
C ₂₅ H ₃₄ O ₆ Si		
Encontrado	C, 65.32	H, 7.27



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.30-7.80 (m, 10H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.84 (d, $J_{1,2}=3.42$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (s a., 1H), 4.24 (d, $J_{1,2}=3.42$ Hz, 1H, H-2), 4.05 (s a., 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 1.41 (s, 3H, Me), 1.12 (s, 12H, ^iBu y Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (20MHz, CDCl_3), δ (ppm): 135.9, 135.7, 134.0, 132.4, 130.2, 130.1, 128.0, 127.9, 111.6, 104.8, 84.3, 81.0, 76.6, 68.5, 64.5, 27.0, 26.7, 26.0, 19.5.

Síntesis de 3-O-(*ter*butildifenilsilil)-5,6-sulfato cíclico-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **191**.

Se disuelve 1.6 g de **189** (3.5 mmol) en 60 ml de CH_2Cl_2 seco y se enfría a 0°C . Se añaden 1.46 ml de Et_3N (10.5 mmol) y gota a gota 0.50 ml de cloruro de tionilo (7 mmol) recién destilado. A los 10 minutos la reacción es completa. Se diluye con 50 ml de CH_2Cl_2 , se lava con agua y con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Un análisis del crudo de reacción demuestra la presencia del sulfito cíclico deseado **190** como una mezcla de diastereómeros en proporción 1:1.

Sin posterior purificación los sulfitos diastereómicos **190** se disuelven en una mezcla de 20 ml de CH_3CN y 20 ml CCl_4 . Se enfría a 0°C y se adicionan 30 ml de agua, 1.6 g de NaIO_4 (7.7 mmol) y 5 mg de RuCl_3 . Se agita vigorosamente a 0°C durante 30 minutos. Se añaden 40 ml de eter etílico, se separan las dos fases y la fase acuosa se reextrae con eter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el

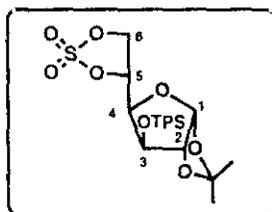
disolvente a presión reducida. Se cromatografía (hexano/acetato de etilo 8:2) obteniéndose 1.6 g de sulfato cíclico **191** (88% en los dos pasos) en forma de un sólido blanco.

m.p.= 102-104°C (hexano/acetato de etilo)

$[\alpha]_D = -9.9^\circ$ (CHCl₃, c 0.96).

MS (IQ/NH₃): 538 (M+NH₄⁺).

Análisis elemental:



Calculado	C, 57.67	H, 6.19	S, 6.19
C ₂₅ H ₃₂ O ₈ SiS			
Encontrado	C, 57.56	H, 6.15	S, 6.02

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 7.30-7.80 (m, 10H, aromáticos), 5.83 (d, J_{1,2}=3.46 Hz, 1H, H-1), 5.18-5.20 (m, 1H, H-5), 4.81 (d, J_{5,6}=J_{5,6'}=6.37 Hz, 2H, H-6 y H-6'), 4.46 (d, 1H, J_{3,4}=2.88 Hz, 1H, H-3), 4.37 (dd, J_{3,4}=2.88 Hz, J_{4,5}=8.03 Hz, 1H, H-4), 4.18 (d, J_{1,2}=3.4 Hz, 1H, H-2), 1.40 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 12H, ^tBu y Me).

¹³C-RMN (20MHz, CDCl₃), δ (ppm): 135.7, 135.6, 133.1, 131.4, 130.5, 130.4, 128.2, 128.0, 112.5, 105.1, 84.4, 79.5, 76.9, 76.2, 70.8, 26.8, 26.9, 26.8, 19.4.

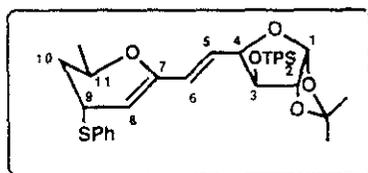
4.4- Reacción de formación de enlace carbono-carbono.

Reacción entre el derivado litiado de **181** y el sulfato cíclico **191**.

Método A. Se disuelven 231 mg de **181** (1.61 mmol) en 15 ml de THF seco. Bajo atmósfera de argón y a -78°C se adicionan 0.80 ml de una disolución de n-BuLi 2.01M en hexano (1.61 mmol). A los dos minutos de reacción se adicionan 560 mg del sulfato **191** (1.07 mmol) disueltos en 15 ml de THF seco. A los 15 minutos y una vez que ha desaparecido la coloración debida al anión de **181** se neutraliza con H_2SO_4 concentrado, se adicionan 17 μl de H_2O y se añade H_2SO_4 concentrado hasta $\text{pH}=3.0$ o inferior. Se calienta a 0°C y se deja a dicha temperatura durante 30 minutos. Se añade Na_2CO_3 sólido hasta neutralidad, se diluye con 100 ml de eter etílico, se añaden 20 ml de H_2O , se extrae. La fase acuosa se extrae con eter y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 470 mg del dieno **193** como un aceite incoloro (68%).

$[\alpha]_{\text{D}} = +130.0^{\circ}$ (CHCl_3 , c 0.81).

MS (IQ/ NH_3): 629 (M^+).



Análisis elemental :

Calculado	C, 70.66	H, 7.05	S, 5.10
$C_{37}H_{44}O_4SiS$			
Encontrado	C, 70.58	H, 7.13	S, 5.02

1H -RMN (300 MHz, C_6D_6), δ (ppm): 7.20-7.80 (m, 15H, $H_{aromáticos}$), 6.25 (dd, $J_{5,6}=15.6$ Hz, $J_{4,5}=7.06$ Hz, 1H, H-5), 6.03 (d, $J_{5,6}=15.6$ Hz, 1H, H-6), 5.95 (d, $J_{1,2}=3.67$ Hz, 1H, H-1), 4.93 (d, $J_{8,9}=4.94$ Hz, 1H, H-8), 4.31 (dd, $J_{4,5}=7.06$ Hz, $J_{3,4}=2.39$ Hz, 1H, H-4), 3.66 (d, $J_{1,2}=3.66$ Hz, 1H, H-2), 4.20-4.27 (m, 1H, H-11), 4.19 (d, $J_{3,4}=2.40$ Hz, 1H, H-3), 3.98-3.99 (m, 1H, H-9), 1.70-2.01 (m, 2H, 2H-10), 1.42 (s, 3H, Me), 1.27 (d, $J=6.37$ Hz, 3H, Me), 1.19 (s, 3H, Me), 1.08 (s, 9H, tBu).

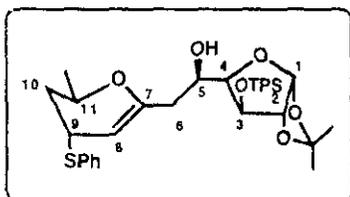
^{13}C -RMN (20MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 152.7, 136.1, 135.9, 135.8, 135.5, 133.7, 132.6, 131.3, 129.9, 129.0, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 124.8, 114, 104.8, 100.9, 85.3, 81.5, 78.4, 67.9, 41.5, 35.5, 26.9, 26.2, 20.7, 19.4.

Método B. Se disuelven 230 mg de **181** (1.61 mmol) en 15 ml de THF seco. Bajo atmósfera de argón y a $-78^\circ C$ se adicionan 0.80 ml de una disolución de $n-BuLi$ 2.01M en hexano (1.61 mmol). A los dos minutos de reacción se adicionan 560 mg del sulfato **191** (1.07 mmol) disueltos en 15 ml de THF seco. A los 15 minutos y una vez que ha desaparecido la coloración debida al anión de **181** se neutraliza con H_2SO_4 concentrado, se adicionan 17 μl de H_2O y se añade H_2SO_4 concentrado hasta $pH=3.5$. Se calienta a $0^\circ C$ y se deja a dicha temperatura durante 30 minutos. Se añade Na_2CO_3 sólido hasta neutralidad, se diluye con 100 ml de eter etílico, se

añaden 20 ml de H₂O, se extrae. La fase eterea se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 400 mg del alcohol 194 (58%) y 54 mg del dieno 193 (8%).

$[\alpha]_D^{25} = +29.3^\circ$ (CHCl₃, c 0.81).

MS (IQ/NH₃): 629 (M⁺-H₂O).



Análisis :

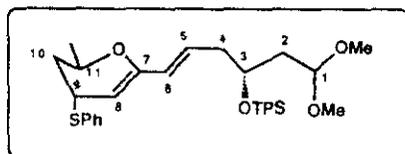
Calculado	C, 68.70	H, 7.17	S, 4.96
C ₃₇ H ₄₆ O ₆ SiS			
Encontrado	C, 68.81	H, 7.09	S, 4.84

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 7.20-7.90 (m, 15H, Aromáticos), 5.86 (d, J_{1,2}=3.66 Hz, 1H, H-1), 4.80 (d, J_{8,9}=4.85 Hz, 1H, H-8), 4.48 (d, J_{3,4}=2.45 Hz, 1H, H-3), 4.32-4.22 (m, 2H, H-5 y H-11), 4.21 (d, J_{1,2}=3.66 Hz, 1H, H-2), 3.92 (dd, J_{3,4}=2.45 Hz, J_{4,5}=8.54 Hz, 1H, H-4), 3.83-3.86 (m, 1H, H-9), 2.60 (dd, J_{5,6}=3.17 Hz, J_{6,6'}=14.4 Hz, 1H, H-6), 2.30 (dd, J_{5,6}=3.17 Hz, J_{6,6'}=14.4 Hz, 1H, H-6'), 1.87-1.93 (m, 1H, H-10), 1.70-1.78 (m, 1H, H-10), 1.38 (s, 3H, Me), 1.29 (d, J=6.37 Hz, 3H, Me), 1.12 (s, 3H, Me), 1.09 (s, 9H, 'Bu).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.7, 135.9, 135.7, 132.5, 132.6, 131.2, 130.0, 129.9, 129.0, 127.9, 127.8, 126.8, 111.5, 104.8, 97.4, 84.4, 82.6, 76.6, 68.4, 66.8, 40.7, 39.0, 35.2, 26.9, 26.6, 26.2, 20.8, 19.5.

Reacción del derivado litiado de 181 y el sulfato cíclico 172.

Método A. Se disuelven 170 mg de **181** (0.82 mmol) en 15 ml de THF seco. Bajo atmósfera de argón y a -78°C se adicionan 0.45 ml de una disolución de *n*-BuLi 2.01M en hexano (0.90 mmol). A los dos minutos de reacción se adicionan 270 mg del sulfato **172** (0.55 mmol) disueltos en 10 ml de THF seco. A los 15 minutos y una vez que se ha comprobado por cromatografía en capa fina que todo el producto se encuentra en el punto de aplicación, se neutraliza con H_2SO_4 concentrado, se adicionan 4 μl de H_2O y se añade H_2SO_4 concentrado hasta $\text{pH}=3.0$ o inferior. Se calienta a 0°C y se deja a dicha temperatura durante 30 minutos. Se añade Na_2CO_3 sólido hasta neutralidad, se diluye con 100 ml de éter etílico, se añaden 20 ml de H_2O , se extrae. La fase etérea se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 237 mg del dieno **198** (72%) como un aceite incoloro.



$[\alpha]_D = +86.9^\circ$ (CHCl₃, c 0.81).

MS (IQ/NH₃): 603 (MH⁺), 571 (MH⁺-MeOH).

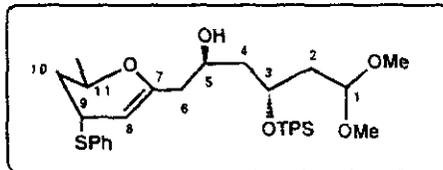
Análisis elemental:

Calculado	C, 71.72	H, 7.69	S, 5.32
C ₃₆ H ₄₆ O ₄ SiS			
Encontrado	C.71.58	H, 7.53	S, 5.29

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 7.00-8.10 (m, 15H, H_{aromáticos}), 6.30-6.40 (m, 1H, H-5), 5.66 (dd, $J_{5,6}=15.4$ Hz, $J_{4,6}=15.4$ Hz, 1H, H-6), 4.83 (t, $J_{8,9}=5.60$ Hz, 1H, H-8), 4.66 (dd, $J_{1,2}=5.81$ Hz, $J_{1,2'}=12.6$ Hz, 1H, H-1), 4.27-4.35 (m, 1H, H-11), 4.16-4.22 (m, 1H, H-3), 3.80-3.82 (m, 1H, H-9), 3.01 (s, 3H, Me), 2.99 (s, 3H, Me), 2.30-2.35 (m, 2H, 2H-4), 1.94-1.98 (m, 2H, 2H-2), 1.46-1.77 (m, 2H, 2H-10), 1.19 (s, 9H, ^tBu), 1.08 (d, $J=6.63$ Hz, 3H, Me).

¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153.1, 135.9, 135.6, 134.1, 131.1, 129.6, 129.0, 128.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 101.9, 98.9, 70.0, 67.9, 53.1, 52.1, 41.6, 40.0, 39.6, 35.4, 27.0, 20.1, 19.4.

Método B. Se disuelven 114 mg de **181** (0.55 mmol) en 10 ml de THF seco. Bajo atmósfera de argón y a -78°C se adicionan 0.30 ml de una disolución de $n\text{-BuLi}$ 2.0M en hexano (0.61 mmol). A los dos minutos de reacción se adicionan 175 mg del sulfato **172** (0.36 mmol) disueltos en 8 ml de THF seco. A los 15 minutos y una vez que ha desaparecido la coloración debida al anión de **181** se neutraliza con H_2SO_4 concentrado, se adicionan 5 μl de H_2O y se añade H_2SO_4 concentrado hasta $\text{pH}=3.5$. Se calienta a 0°C y se deja a dicha temperatura durante 30 minutos. Se añade Na_2CO_3 sólido hasta neutralidad, se diluye con 100 ml de eter etílico, se añaden 20 ml de H_2O , se extrae. La fase eterea se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 168 mg del alcohol **199** (75%) como aceite incoloro que descompone con facilidad y 19 mg del dieno **198** (8%).



MS (IQ/ NH_3): 603 ($\text{MH}^+ \cdot \text{H}_2\text{O}$).

^1H -RMN (300 MHz, C_6D_6), δ (ppm): 7.00-8.00 (m, 15H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 4.77 (d, $J_{8,9}=5.186$ Hz, 1H, H-8), 4.58 (t, $J_{1,2}=5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.48 (t, $J_{3,4}=5.53$ Hz, 1H, H-3), 4.31-4.37 (m, 2H, H-5 y H-11), 3.73-3.76 (m, 1H, H-9), 3.08 (s, 13H, OMe), 3.02 (s, 3H, OMe), 1.62-2.37 (6H, m, 2H-2, 2H-4 y 2H-6), 1.25 (s, 9H, ^tBu) 1.09 (d, $J=6.3$ Hz, 3H, Me).

^{13}C -RMN (20MHz, CDCl_3). δ (ppm): 154.9, 136.0, 131.0, 129.9, 129.8, 128.9, 127.7, 127.6, 127.5, 101.6, 196.8, 69.2, 68.2, 66.4, 53.0, 51.8, 42.6, 42.1, 40.7, 39.2, 35.2, 27.0, 19.3.

Capítulo 5. - Formación enlace carbono-oxígeno. Reacción de glicosidación.

5.1. Método general de glicosidación.

Sobre una disolución del azúcar insaturado (1.3 mmol) y del azúcar aceptor (1 mmol), en CH_2Cl_2 (4mL/mmol) se adiciona 1 g de tamices moleculares de 4Å pulverizados y recientemente activados. En ausencia de luz se añade N-yodosuccinimida (2 mmol). La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y cuando desaparece el producto de partida se diluye con CH_2Cl_2 , se filtra y el filtrado se lava sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, con una solución saturada de NaHCO_3 y con una solución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía.

5.2. Procesos de glicosidación intermolecular.

Síntesis de 3-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-D-erythro-hex-2-enopiranosil)-1,2:4,5-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 201.

Método A. - Tioglicósidos insaturados como donadores glicosídicos. 121 mg de diacetonaglcosa 187 (0.42 mmol) y 192 mg de tioglicósidos 103 y 104 (mezcla α , β)(0.60 mmol) fueron glicosidados de acuerdo al método general de glicosidación. La reacción se mantiene a

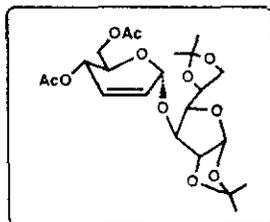
temperatura ambiente durante 2 horas y después de elaboración el análisis del crudo de reacción por $^1\text{H-NMR}$ mostró la formación del disacárido **201** con una relación de isómeros α/β de 2.7:1. La purificación del residuo por cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) proporciona 113 mg del anómero α -**201**, 42 mg del anómero β -**201** y 27 mg de diacetona glucosa **187** inalterada (71%, 91% corregido).

Método B. - 4,6-di-O-acetil-3-desoxi-3S-(tiofenil)-D-alal **105** como donador glicosídico. 121 mg de diacetona glucosa **187** (0.46 mmol) y 192 mg de **105** (0.60 mmol) fueron glicosidados de acuerdo al método general de glicosidación. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 2 horas y después de elaboración el análisis del crudo de reacción por $^1\text{H-NMR}$ mostró la formación del disacárido **201** en una relación de isómeros α/β de 2.6:1. La purificación del residuo por cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) proporciona 107 mg del anómero **201** α , 42 mg del anómero **201** β y 29 mg de diacetona glucosa **187** inalterada (70%, 92% corregido).

Datos físicos del anómero α -**201**:

$[\alpha]_{\text{D}} = +47.0^\circ (\text{CHCl}_3; c 0.80)$.

MS (IQ/ NH_3): 490.0 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.



Análisis elemental:

Calculado	C, 55.93	H, 6.83
C ₂₂ H ₃₂ O ₁₁		
Encontrado	C, 55.86	H, 6.78

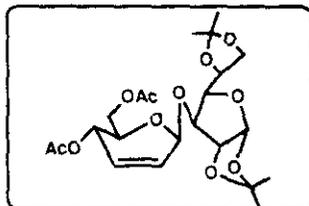
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.76-5.92 (3H, m, 3H, H-2 y H-3 de la porción insaturada y H-1 de la unidad de glucosa), 5.23-5.50 (m, 2H, H-1 and H-4 de la unidad de glucosa), 4.61 (d, J_{1,2}=3.6 Hz, 1H, H-2 de la unidad de glucosa), 4.31 (1H, d, J_{2,3}=2.7Hz, H-3 de la unidad de glucosa), 4.02-4.26 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-6' de la unidad de glucosa y H-5, H-6 de la porción insaturada), 3.95 (dd, 1H, J_{5,6}=5.1Hz, J_{6,6'}=8.4Hz, H-6' de la porción insaturada), 2,10 (3H, s, CH₃), 2.07 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.39 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.8, 170.2, 129.4, 127.2, 112.0, 109.5, 105.4, 95.4, 84.3, 81.3, 81.2, 72.6, 67.7, 67.2, 65.5, 63.3, 27.0, 26.8, 26.5, 25.3.

Datos físicos del anómero β-201 :

[α]_D = +63.2° (CHCl₃; c 0.58).

MS (IQ/NH₃): 490.0 (M+NH₄)⁺



Análisis elemental:

Calculado	C, 55.93	H, 6.83
C ₂₂ H ₃₂ O ₁₁		
Encontrado	C, 55.79	H, 6.75

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 6.02 (dt, J₂₃=10.4 Hz, J₁₃=J₃₄=1.6 Hz, 1H, H-3 de la porción insaturada), 5.86-5.90 (m, 2H, H-2 de la porción insaturada, H-1 de la unidad de glucosa), 5.38 (d, J₁₃=1.6 Hz, 1H, H-1 de la porción insaturada), 5.25-5.28 (m, 1H, H-4 de la porción insaturada), 4.59 (d, J₁₂=3.7 Hz, 1H, H-2 de la unidad de glucosa), 4.31 (1H, d, J₃₄=2.9 Hz, H-3 de la unidad de glucosa), 4.24-4.27 (m, 3H), 4.141 (dd, J₄₅=7.3 Hz, J₃₄=2.9 Hz, 1H, H-4 de la unidad de glucosa), 3.92-4.08 (m, 3H), 1.30 (s, 6H, 2Me), 1.48 (s, 3H, 2Me), 1.40 (s, 3H, Me), 1.31 (s, 3H, Me), 1.30 (s, 3H, Me).

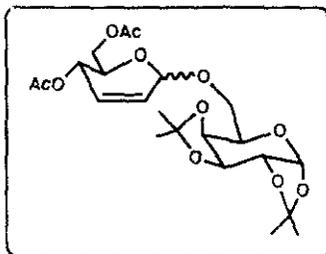
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.8, 21.0, 25.3, 26.3, 26.8, 62.7, 64.3, 67.0, 72.4, 73.2, 76.6, 80.6, 83.6, 94.6, 105.1, 108.9, 111.8, 128.8, 129.5, 170.2, 170.7.

Síntesis de 6-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi-D-erythro-hex-2-enopiranosil)-1,2:3,4-di-O isopropilideno-α-D-galactopiranososa 202.

Método A. - Tioglicósidos insaturados como donadores glicosídicos.- 108 mg de diacetonalactosa 200 (0.41 mmol) y 171 mg

de una mezcla de tioglicósidos **103** y **104** (0.61 mmol) fueron glicosidados de acuerdo al método general de glicosidación. La reacción es prácticamente instantánea y un análisis del crudo de reacción por $^1\text{H-NMR}$ mostró la formación del disacárido **202** en una relación de isómeros α/β de 2.6:1. La purificación del residuo por cromatografía (hexano/acetato de etilo 8:2) proporciona 165 mg (85%) de una mezcla inseparable de anómeros **202**.

Método B. - 4,6-di-O-acetil-3-desoxi-3S-(tiofenil)-D-alal 105 como donador glicosídico.- 124 mg de diacetonalactosa **200** (0.47 mmol) y 200 mg (0.70 mmol) de **105** fueron glicosidados de acuerdo al método general de glicosidación. La reacción es prácticamente instantánea y un análisis del crudo de reacción por $^1\text{H-NMR}$ mostró la formación del disacárido **202** en una relación de isómeros α/β idéntica a la obtenida por el método A. La purificación del residuo por cromatografía (hexano/acetato de etilo 8:2) proporciona 189 mg de **204** (84%) como una mezcla inseparable de anómeros por técnicas cromatográficas.



MS (IQ/ NH_3) 490.00 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Análisis elemental:

Calculado $C_{22}H_{32}O_{11}$	C, 55.93	H, 6.83
Encontrado	C, 55.87	H, 6.79

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 5.80-6.01 (2H, m, H-2 and H-3 de la porción insaturada), 5.51 (0.72H, t, $J=4.4$ Hz, H-4 de la porción insaturada del anómero α), 5.32 (0.28H, s, H-1 de la porción insaturada del anómero β), 5.19 (0.72H, d, $J=1.1$ Hz, H-1 de la porción insaturada del anómero α), 5.16 (0.28H, t, $J=4.4$ Hz, H-4 de la porción insaturada del anómero β), 5.08 (1H, s, H-1 de la unidad de galactosa), 4.59 (1H, m H-3 de la unidad de galactosa), 3.66-4.31 (8H, m, H-5, H-6 and H-6' de la porción insaturada y H-2, H-4, H-5, H-6 and H-6' de la unidad de galactosa), 2.09 (3x0.28H, s, Me del anómero β), 2.06 (3x0.28H, s, Me del anómero β), 2.07 (6x0.72H, s, 2Me del anómero α), 1.51 (3H, s, Me), 1.422 (3x0.28H, s, Me del anómero β), 1.41 (3x0.72H, s, Me del anómero α), 1.327 (3x0.72H, s, Me del anómero α), 1.31 (1.27H, 2Me del anómero β y CH_3 del anómero α)

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170.8, 170.5, 170.2, 130.5, 129.1, 127.7, 125.6, 109.2, 108.5, 96.3, 96.2, 95.3, 94.5, 72.6, 71.1, 70.9, 70.6, 70.5, 70.4, 67.4, 67.2, 67.0, 66.9, 66.1, 65.2, 64.2, 63.3, 62.8, 25.9, 24.9, 24.5, 24.3, 20.9, 20.8.

Los datos físicos para el anómero α están de acuerdo con los datos publicados¹⁹⁶ para el mismo.

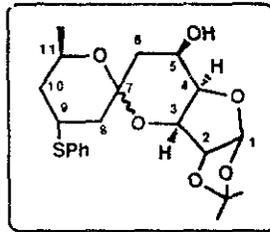
5.3 Reacciones de glicosidación intramolecular. Espirociclación.

Reacción de desililación de 194. Síntesis del espiroacetal 206.

Método A. - Se disuelven 280 mg de **194** (0.43 mmol) en 25 ml de THF seco. A 0°C y bajo atmósfera inerte se adicionan 14 ml de una disolución del complejo HF/piridina (preparada a partir de 2 ml de HF/piridina comercial, 4 ml de piridina seca y 8 ml de THF seco). Se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante dos horas. Transcurrido este tiempo se enfría a 0°C, se diluye con 40 ml de eter y se añade poco a poco NaHCO₃ sólido. Se añaden 25 ml de H₂O, se extrae la fase orgánica, se lava con una solución acuosa de CuSO₄ al 10% tantas veces como sea necesario hasta eliminar la piridina de la fase orgánica, se lava con H₂O y con una solución saturada de ClNa, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 106 mg del espiroacetal saturado **206** (65%) como una mezcla de anómeros α/β en una proporción de 6:1.

Método B. - Se disuelven 220 mg de **194** (0.34 mmol) en 40 ml de THF y sobre la misma se adiciona 1 ml de una disolución de n-Bu₄NF 1M en THF (1.02 mmol). A los 30 minutos, se observa completa desaparición del material de partida. Se diluye con 50 ml de eter etílico, se lava con H₂O y con una solución saturada de ClNa. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:3) obteniéndose 97 mg del espiroacetal

saturado **204** (70%) como una mezcla inseparable por técnicas cromatográficas de anómeros α/β en una proporción de 6:1.



MS (IQ/NH₃): 426 (M+NH₄)⁺, 409 (M+H)⁺.

Análisis elemental:

Calculado	C, 61.74	H, 6.91	S, 7.85
C ₂₁ H ₂₈ O ₆ S			

Encontrado	C, 55.79	H, 6.83	S, 7.83
------------	----------	---------	---------

¹H-RMN (para el isómero mayoritario) (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.05-7.50 (m, 5H, H_{aromáticos}), 5.96 (d, $J_{1,2}=3.66$ Hz, 1H, H-1), 4.71 (d, $J_{1,2}=3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.36 (s a., 1H, H-3), 4.13-4.31 (m, 2H, H-5 y H-11), 4.04 (d, $J_{4,5}=1.2$ Hz, 1H, H-4), 3.57 (m, 1H, H-9), 1.40-2.21 (m, 6H, 2H-6, 2H-8 y 2H-10), 1.53 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 3H, Me), 1.14 (d, $J=6.34$ Hz, 3H, Me).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 130.6, 129.0, 128.9, 126.4, 11.9, 105.2, 98.3, 84.4, 76.1, 74.6, 63.4, 61.9, 41.3, 38.8, 38.5, 36.6, 26.7, 26.3, 21.0.

La acetilación de la mezcla de anómeros permitió obtener el anómero α puro. Se disuelven 30 mg de **206** en 15 ml de CH_2Cl_2 . Se añade exceso de anhídrido acético y 5 mg de DMAP. A los 15 minutos se diluye con 30 ml de CH_2Cl_2 , se lava con una solución acuosa de NaHCO_3 y con H_2O . Se extrae, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía cuidadosamente (hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 20 mg del anómero α **206** como derivado acetilado puro junto con 35 mg de mezcla de isómeros.

$[\alpha]_D^{25} = +39.1^\circ$ (CHCl_3 ; c 0.58).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.17-7.50 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.01 (d, $J_{1,2}=3.6$ Hz, 1H, H-1), 5.43-5.50 (m, 1H, H-5), 4.68 (d, $J_{1,2}=3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.42 (s. a., 1H, H-3), 4.20-4.24 (m, 1H, H-11), 4.09 (d, $J_{4,5}=1.5$ Hz, 1H, H-4), 3.56-3.58 (m, 1H, H-9), 2.10 (s, 3H, MeCO), 1.56-2.10 (m, 6H, 2H-6, 2H-8, 2H-10), 1.51 (s, 3H, Me), 1.337 (s, 3H, Me), 1.16 (s, 3H, Me).

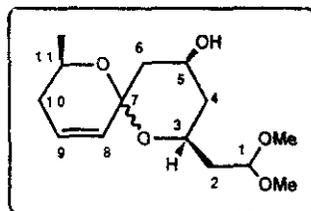
Reacción de desililación de **199**. Síntesis del espiroacetal **208**.

Se disuelven 40 mg de **199** (0.06 mmol) en THF seco. A 0°C y bajo atmósfera inerte se adicionan 2 ml de una disolución del complejo HF/piridina (preparada a partir de 1 ml de HF/piridina comercial, 2 ml de

piridina seca y 4 ml de THF seco). Se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante una noche. Transcurrido este tiempo se enfría a 0°C, se diluye con 15 ml de eter y se añade poco a poco NaHCO₃ sólido. Se añaden 5 ml de H₂O, se extrae la fase orgánica, se lava con una solución acuosa de CuSO₄ al 10% tantas veces como sea necesario hasta eliminar la piridina de la fase orgánica, se lava con H₂O y con una solución saturada de ClNa, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo sin posterior purificación se disuelve en 4 ml de CH₂Cl₂ seco, se adicionan 40 mg de tamices moleculares de 4Å pulverizados y recientemente activados y se agita durante 30 minutos. En ausencia de luz se añaden 40 mg de N-yodosuccinimida (0.18 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye con 15 ml de CH₂Cl₂, se filtra y el filtrado se lava sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, con una solución saturada de NaHCO₃ y con una solución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄, se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose 10 mg del espiroacetal insaturado **208** (56%) como una mezcla inseparable de anómeros en proporción 3:1.

MS ((IQ/NH₃): 315 (MH⁺),
283 (-MeOH)

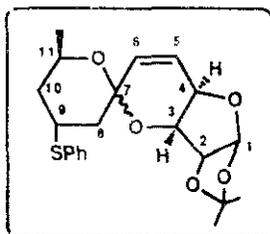
¹H-RMN (de la mezcla de anómeros) (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.93 (ddd, J_{8,9}=9.90 Hz, J_{9,10}=3.02 Hz, J_{9,10}'=4.56 Hz, 1H, H-9), 5.61 (ddd, J_{8,9}=9.90 Hz, J_{8,10}=1.85 Hz, J_{8,10}'=2.20 Hz, 1H, H-9), 4.60 (dd, J_{1,2}=4.01 Hz, J_{1,2}'=7.68 Hz, 1H, H-1), 3.90-4.30 (m, 3H, H-3, H-5 y H-11).



3.44 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 1.70-2.10 (m, 8H, 2H-2, 2H-4, 2H-6 y 2H-10), 1.22 (d, $J=6.38$ Hz, 2.25H, Me anómero α), 1.16 (d, $J=6.29$ Hz, 0.75H, Me anómero β).

Reacción de desililación de 193. Síntesis del espiroacetal 210.

Se disuelven 320 mg de 193 (0.51 mmol) en 60 ml de THF y sobre la misma se adicionan 1.5 ml de una disolución de $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 1M en THF (1.5 mmol). A los 30 minutos, se observa completa desaparición del material de partida. Se diluye con 50 ml de eter etílico, se lava con H_2O y con una solución saturada de ClNa . Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente. El residuo sin posterior purificación se disuelve en 4 ml de CH_2Cl_2 seco, se adicionan 40 mg de tamices moleculares de 4Å pulverizados y recientemente activados y se agita durante 30 minutos. En ausencia de luz se añaden 344 mg de N-yodosuccinimida (1.5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye con 30 ml de CH_2Cl_2 , se filtra y el filtrado se lava sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10%, con una solución saturada de NaHCO_3 y con una solución saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se cromatografía (hexano/acetato de etilo 19:1) obteniéndose 90 mg del espiroacetal insaturado 210 (63%) como una mezcla inseparable de anómeros en proporción 3:1.



MS (IQ/NH₃): 315 (MH⁺), 283 (-MeOH)

Análisis elemental:

Calculado	C, 64.27	H, 7.19
C ₁₅ H ₂₀ O ₅		

Encontrado	C, 64.09	H, 7.06
------------	----------	---------

¹H-RMN (para el isómero mayoritario) (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6.13 (dd, J_{5,6}=9.8 Hz, J_{4,5}=4.9 Hz, 1H, H-5), 6.03-6.09 (m, 1H, H-8), 5.99 (d, J_{1,2}=3.80 Hz, 1H, H-1), 5.87 (d, J_{5,6}=9.8 Hz, 1H, H-6), 5.69 (ddd, J_{7,8}=10.0 Hz, J_{7,9}=1.5 Hz, J_{7,9}=2.4 Hz, 1H, H-7), 4.66 (d, J_{1,2}=3.80 Hz, 1H, H-2), 4.45 (s, 3H, OMe), 4.39 (dd, J_{3,4}=2.9 Hz, J_{4,5}=4.9 Hz, 1H, H-4), 4.05-4.19 (m, 1H, H-10), 1.85-2.15 (m, 1H, 2H-9), 1.53 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me), 1.25 (d, J=6.29 Hz, 3H, Me).

¹³C-RMN (para el isómero mayoritario) (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133.5, 129.4, 127.0, 123.6, 11.9, 111.5, 105.6, 92.3, 84.5, 73.8, 69.8, 64.5, 31.7, 26.8, 26.2, 21.0.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Como consecuencia del trabajo de tesis doctoral recopilado en esta memoria pueden establecerse las siguientes conclusiones:

1. Se ha llevado a cabo un estudio de la reacción de aliloxi- y aliltiobenzotiazoles derivados de dihidropirano con yoduro de metil magnesio en presencia de yoduro cuproso, observándose que este proceso es completamente regio y estereoselectivo, obteniéndose únicamente el producto C-metilado en la posición γ del sistema alílico y con una estereoquímica *sin* respecto al grupo saliente. A partir de los resultados obtenidos se propone un posible curso para la reacción que explica los productos formados.
2. Se han desarrollado dos vías de funcionalización de un alcohol alílico secundario, que permiten la formación de los derivados de aliloxi- y aliltiobenzotiazoles con retención e inversión de la configuración relativa respectivamente. Este hecho, unido a la conclusión anterior, permite la obtención de los dos posibles estereoisómeros C-metilados utilizando un único precursor sintético.
3. Así mismo, se ha comprobado que la reacción de aliltiobenzotiazoles derivados de un alcohol

alílico primario con yoduro de metilmagnesio y catalizada por yoduro cuproso permite el estereocontrol acíclico en la posición C-6 de un anillo de piranosa. Este hecho es atribuido a la quelación de la especie metálica con el núcleo de benzotiazol y el oxígeno del ciclo.

4. La lactona α,β -insaturada 138 se comporta como buen aceptor de Michael frente al tiofenol. Los tioeteres generados 143 por tratamiento con HSnBu_3 actúan como donadores radicálicos frente al doble enlace de la cadena lateral, produciéndose con un alto grado de diastereoselección una ciclación intramolecular 5-*exo*, que genera la estructura bicíclica 144. Este hecho, unido a la facilidad de hidrólisis de los núcleos lactónicos permite, *a priori*, contemplar este tipo de secuencia como una alternativa para la síntesis de ciclopentanos quirales.

5. La determinación de la configuración absoluta del centro quiral originado en la posición C-6 no pudo ser determinado por métodos de correlación habituales. La obtención de la estructura bicíclica 144 permitió la asignación de la configuración desconocida mediante la aplicación de técnicas de resonancia magnética nuclear

6. Se ha puesto a punto un nuevo método de desoxigenación secuencial de las posiciones C-2 y C-4 de D-glucosa, en escala multigramo y con un buen

rendimiento total. Este es un intermedio bastante versátil ya que puede utilizarse en la síntesis de espiroacetales de origen natural, así como en la obtención del núcleo lactónico de los ácidos mevinicos¹⁹⁷, metabolitos de considerable interés debido a su actividad como agentes hipocolesterolémicos en la especie humana.

7. Es posible llevar a cabo la metalación en la posición anomérica del 5,6-dihidro-2S-tiofenil-2H-pirano **181**, hecho que se traduce en una inversión de la polaridad inherente al centro anomérico.
8. Se ha comprobado que el carbanión generado a partir de **181** puede ser capturado con agua deuterada conduciendo a un único estereoisómero en el que se observa retención de la configuración relativa. Este hecho demuestra que el carbanión tetraédrico generado es configuracionalmente estable a baja temperatura y no sufre procesos de epimerización.
9. Se ha demostrado que para la formación de enlaces carbono-carbono no es válida la reacción de acoplamiento entre el anión derivado de **181** y epóxidos, en condiciones estandar de reacción, ya que este último no es suficientemente reactivo a baja temperatura, y únicamente se observa descomposición del carbanión.

10. Se ha puesto a punto un método para la formación de enlaces carbono-carbono basado en la apertura nucleófila de sulfatos cíclicos derivados de 1,2-dioles y el carbanión derivado de 181.
11. Así mismo, se ha demostrado que la hidrólisis de los sulfatos acíclicos, resultantes de la apertura nucleófila de 1,2-sulfatos cíclicos por nucleófilos, puede dar lugar a diferentes productos de reacción dependiendo de las condiciones empleadas. La adición de ácido sulfúrico hasta pH=3.5 genera los alcoholes secundarios, mientras que si la hidrólisis se realiza a pH inferior a 3.0, no es posible aislar el alcohol, sino que éste directamente sufre un proceso de deshidratación generando el producto con una insaturación en las posiciones en las que inicialmente se encontraba la función sulfato.
12. Los derivados de 4-desoxi- α -D-hex-2-enopiranosidos de tiofenilo alquilados en la posición C-1 sufren fácilmente una transposición estereoespecífica de tiofenilo generando glicales 3-tiofenil sustituidos. El proceso de migración parece estar gobernado por el grado de sustitución del doble enlace de los dos posibles isómeros, estando favorecido aquél que posee mayor grado de sustitución.
13. Los tioglicósidos insaturados del tipo 103 y 104 se comportan como excelentes donadores

glicosídicos, sin que la presencia del doble enlace suponga ningún inconveniente para el curso de la reacción, ya que no se produce ningún proceso competitivo con la activación en la posición anomérica.

14. Se ha demostrado que los 3-tiofenilglicales pueden ser activados con completa quimioselectividad en el átomo de azufre para generar un ión oxocarbenio alílico el cual es atrapado por nucleófilos presentes en el medio de reacción con completa regioselectividad en el centro anomérico. Este procedimiento ha sido utilizado como método de glicosidación y por lo tanto debe ser considerado como una alternativa en condiciones neutras a la transposición de Ferrier.

15. Finalmente, este tipo de proceso de glicosidación también ha sido aplicado vía intramolecular y permite la formación de espirocetales insaturados, difíciles de obtener por otros métodos sintéticos.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. - S. Valverde, B. Herradón, R. M. Rabanal, M. Martín-Lomas, *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 339.
2. - S. Valverde, A. Hernandez, B. Herradón, R. M. Rabanal, M. Martín-Lomas, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3504.
3. - S. Valverde, B. Herradón, M. Martín-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3731.
4. - S. Valverde, S. García-Ochoa, *J. Carbohydr. Chem.*, **1989**, *8*, 553.
5. - W. C. Campbell, M. H. Fisher, E. O. Stapey, G. Albers-Schönberg, T.A. Jacob, *Science*, **1983**, *221*, 823.
6. - H. Mrozik, J. C. Chabala, P. Eskola, A. Matzuk, F. Waksmunski, M. Woods, M. H. Fisher, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5333.
7. - a) A. Aoki, R. Fukuda, T. Nakabayu, K. Ishibashi, C. Takeichi, M. Ishida, U. S. Patent 3.998.699 (12/21/76). b) A. Aoki, R. Fukuda, T. Nakabayu, K. Ishibashi, C. Takeichi, M. Ishida, *J. Antibiot.*, **1976**, *29*, 76.
8. - a) G. Albers-Schönberg, B. H. Arison, J. C. Chabala, A. W. Douglas, P. Eskola, M. H. Fisher, A. Lusi, H. Mrozik, J. L. Smith, R. L. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4216. b) J. P. Springer, B. H. Arison, J. M. Hirshfield, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4221 c) H. Mrozik, P. Eskola, B. H. Arison, G. Albers-Schönberg, M. H. Fisher *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 489.

9. - H. Mishima, 5th International Congress of Pesticide Chemistry, Kyoto, Japan (1982).
10. - D. E. Cane, T. C. Liang, L. Kaplan, M. K. Nallin, M. D. Schulman, O. D. Hensens, A. W. Douglas, G. Albers-Schönberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4110.
11. - J. R. Egerton, D. A. Ostlind, L. S. Blair, C. H. Eary, D. Suhayda, S. Cifelli, R. F. Riek, W. C. Campbell, *Antimicrob. Agents. Chemoter.*, **1979**, *15*, 372.
12. - D. A. Ostlind, S. Cifelli, R. Lang, *Vet. Rec.*, **1979**, *105*, 168.
13. - M. A. Aziz, S. Diallo, I. M. Diop and M. Lariviere, *Lancet*, **1984**, *2*, 171.
14. - Editorial, *Lancet*, **1984**, *2*, 1021.
15. - H. M. Gershenfeld, *Physiol. Revs.*, **1973**, *53*, 1.
16. - D. Grahem, F. Pfeiffer, H. Betz, *Neurosci. Lett.*, **1982**, *29*, 173.
17. - H. G. Davies, R. H. Green, *Nat. Prod. Rep.*, **1986**, *3*, 87.
18. - a) S. Hanessian, A. Ugolini, D. Dubé, P. J. Hodges, C. André, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2776. b) S. Hanessian, A. Ugolini, P. J. Hodges, P. Beaulieu, D. Dubé, C. André, *Pure & Appl. Chem.*, **1987**, *59*, 299.
19. - a) S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 8117. b) S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2967.

20. - a) J. D. White, G. L. Bolton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1629.
21. - a) A. Armstrong, S. V. Ley, *Syn. Lett.*, **1990**, 323. b) D. Díez-Martín, P. Grieco, H. C. Kolb, S. V. Ley, A. Madin, *Syn. Lett.*, **1990**, 326. c) A. Armstrong, S. V. Ley, A. Madin, S. Mukherjee, *Syn. Lett.*, **1990**, 328. d) M. J. Ford, J. G. Knight, S. V. Ley, S. Vile, *Syn. Lett.*, **1990**, 331.
22. - S. Hanessian in " Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach". J.E. Baldwin, ed., Pergamon Press, Oxford **1983**.
23. - M. Julia, *Pure & Appl. Chem.*, **1985**, *57*, 763.
24. - S. Hanessian, C. Bacquet, N. LeHong, *Carbohydr. Res.*, **1980**, *80*, C17.
25. - B. Fraser-Reid, H. Wolleb, R. Faghieh, J. Barchi, Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 933.
26. - S. Hanessian, D. Dubé, P. J. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7063.
27. - S. J. Danishefsky, H. G. Selnick, D. M. Armistead, F. E. Wincott, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8119.
28. - A. Itoh, S. Ozawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 361.
29. - T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.*, **1986**, 49.
30. - J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis*, **1978**, 696.
31. - H. Mrozik, P. Eskola, M. H. Fisher, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3058.
32. - F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1699.

33. - T. L. B. Boivin, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309.
34. - A. F. Kluge, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1699.
35. - a) R. Baker, R. H. O. Boyes, D. M. P. Broom, J. A. Devlin, C. J. Swain, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 829. b) R. Baker, J. C. Head, C. J. Swain, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 309.
36. - N. V. Bac, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *23*, 2819.
37. - R. Baker, R. H. O. Boyes, D. M. P. Broom, M. J. O'Mahony, C. J. Swain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 1613.
38. - R. Baker, J. C. Head, C. J. Swain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 85.
39. - C. M. J. Fox, R. N. Hiner, U. Warriier, J. D. White, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2923.
40. - a) M.T. Crimmins, D. M. Bankaitis-Davis, W. C. Hollis, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 652. b) M. T. Crimmins, W. C. Hollis, D. M. Bankaitis-Davis, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3651.
41. - R. Fittig, K. T. Strom, *Liebigs Ann. Chem.*, **1892**, *267*, 191.
42. - S. V. Atwood, A. G. M. Barret, J. C. Florent, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 556.
43. - A. G. M. Barret, R. A. E. Carr, S. V. Attwood, G. Richardson, N. D. A. Walshe, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4840.

44. - A. G. M. Barret, T. M. Raynham, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5615.
45. - D. R. Williams, B. A. Barner, K. Nishitani, J. G. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4708.
46. - P. A. Bartlett, J. Myerson, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1625.
47. - S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2662.
48. - T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5339.
49. - C. Yeates, S. D. A. Street, P. Kocienski, S. F. Campbell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 15, 1388.
50. - S. J. Danishefsky, S. L. DeNinno, P. A. Lartey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2082.
51. - S. J. Danishefsky, E. Larson, D. Askin, N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1246.
52. - C. Yeates, S. D. A. Street, P. Kocienski, S. F. Campbell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 15, 1388.
53. - J. Godoy, S. V. Ley, B. Lygo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 14, 1381.
54. - D. Culshaw, P. Gricce, S. V. Ley, G. A. Stange, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5903.

55. - a) S. V. Ley, B. Lygo, F. Sternfeld, A. Wonnacott, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4333. b) D. S. Brown, S. V. Ley, M. Bruno, *Heterocycles*, **1989**, *28*, 773. c) D. S. Brown, M. Bruno, R. J. Davenport, S. V. Ley, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4293.
56. - S. V. Ley, N. J. Anthony, A. Armstrong, M. G. Brasca, T. Clarke, D. Culshaw, C. Greck, P. Grice, A. B. Jones, B. Lygo, A. Madin, R.N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7161.
57. - D. Diez-Martín, P. Grice, H. C. Kolb, S. V. Ley, A. Madin, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3445.
58. - D. A. Evans, C. E. Sacks, R. A. Whitney, N. G. Mandel, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 727.
59. - G. Khandekar, G. C. Robinson, N. A. Stacey, P. G. Steel, E. J. Thomas, S. Vather, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 877.
60. - a) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2092. b) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5919.
61. - M. Hirama, T. Nakamine, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5281.
62. - J. P. Ferezou, J. Gauchet-Prunet, M. Julia, A. Pancrazi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3667.
63. - P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, T. Sauve, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 1105.
64. - a) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: N.Y., **1983**. b) A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and*

Related Stereoelectronic Effects at Oxygen, Springer-Verlag: N. Y., 1983.

65. - R. O. Hutchins, E. L. Eliel, L. D. Kopp, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7174.
66. - J. T. Edward, *Chem Ind (London)*, **1955**, 1102.
67. - N. J. Chu, R. U. Lemieux, Abstracts of Papers, 133rd Meeting of the American Chemical Society, San Francisco.
68. - C. Romers, C. Altona, H. R. Buys, E. Havinga, *Top. Stereochem.*, **1969**, *69*, 1.
69. - a) R. E. Ireland, S. Thaisrivongs, P. H. Dussault, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5768. b) P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 1122. c) N. Pothier, D. D. Rowan, P. Deslongchamps, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 1132.
70. - J. Kalvoda, K. Heusler, *Synthesis*, **1971**, 501.
71. - a) M. L. Mihailovic, S. Gojkovic, S. Konstantinovic, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3675. b) M. L. Mihailovic, R. E. Partch, *Selective Organic Transformations*, 2, 97 Wiley-Interscience, N.Y.-London, **1972**
72. - a) I. T. Kay, E. G. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4915. b) I. T. Kay, D. Bartholomew, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2035. c) Z. Cekovic, J. Bosnjak, *Croat. Chim. Acta*, **1985**, *58*, 671.
73. - a) S. G. Warren, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*; Wiley, N.Y., **1982**. b) E. J. Corey, T. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley, N.Y., **1989**.

74. - a) R. J. Ferrier, *Methods Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1969**, *24*, 199. b) R. J. Ferrier, N. J. Prasad, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 570.
75. - G. Grynkrzewicz, W. Priebe, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.*, **1977**, *56*, 168.
76. - W. Priebe, A. Zamojski, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 287.
77. - S. García-Ochoa Dorado, "Síntesis de carbohidratos con cadena extendida y de L-hexosas", Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid, Noviembre **1988**.
78. - a) R. D. Magid, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1901. b) E. Erdik, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 641.
79. - a) B. M. Trost, D. F. Taber, J. B. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *46*, 3857. b) B. S. Pitzale, J. S. Baran, D. H. Steinmar, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 269. c) L. M. Smith, R. G. Smith, T. M. Loehr, G. D. Daves, G. E. Daterman, R. H. Wohleb, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2361.
80. - P. R. Jones, T. F. O. Lim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2013.
81. - Ch. Ch. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2884. b) Ch. Ch. Tseng, S. D. Paisley, H. L. Goering, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2892. c) H. L. Goering, V. D. Singleton, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1531.
82. - a) A. Itoh, K. Oshima, S. Sasaki, H. Yamamoto, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *49*, 4751. b) S. Hashimoto, Y. Kitagawa, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *46*, 2615.
83. - S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 643.

84. - O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
85. - J. J. Uebel, R. F. Milaszewski, R.E. Arlt, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 585.
86. - G. Bruno, Ed. "*The use of Aluminum Alkyls in Organic Synthesis*", Ethyl Corp., Bacon Rouge, La. **1970**.
87. - Y. Gendreau, J. F. Normant, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1571.
88. - B. H. Lipshutz, *Synthesis*, **1987**, 325.
89. - G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 257.
90. - a) V. Caló, L. López, W. F. Carlucci, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 2593. b) V. Caló, L. López, G. Pesce, A. Calianno, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4482., c) V. Caló, L. López, G. Pesce, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *231*, 179. d) P. Barsanti, V. Caló, L. López, G. Marchese, F. Naso, G. Pesce, *J. Chem.Soc., Chem Commun.*, **1978**, 1085.
91. - J. F. Normant, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 709.
92. - a) P. Rollin, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4169. b) T. Besson, M. Al. Neirabeyeh, M. C. Viaud, P. Rollin, *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 1631.
93. - C. Gallina, P. G. Ciattini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1035.
94. - El bloqueo de una de las caras del anillo debido al sustituyente anomérico permite explicar la estereoespecificidad en las reacciones de Diels-Alder de dienos derivados de 4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosido de metilo. J. C. López, E. Lameignere, G. Lukacs, *J. Chem.Soc., Chem Commun.*, **1988**, 706.

95. - a) N. L. Holder, B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 3357. b) T. Ogawa, M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, **1977**, *56*, C-1
96. - a) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis*, **1979**, 469. b) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis*, **1979**, 813.
97. - El programa PANIC se encuentra inculido en el software de los instrumentos Bruker.
98. - C. A. G. Haasnoot, F. A. A. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2783.
99. - a) B. Fraser-Reid, R. C Anderson, *Prog. Chem. Org Nat. Prod.*, **1980**, *39*, 1. b) S. Hanessian, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 159.
100. - Y. Nakahara, K. Beppu, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3197.
101. - B. Fraser-Reid, L. Magdziński, B. Molino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 731.
102. - A. Gottschalk, *Nature (London)*, **1951**, *167*, 845.
103. - B. J. Magerlein, "Structure-Activity Relationships Among the Semisynthetic Antibiotics", Academic Press, N.Y. **1977**, 601.
104. - M. Vuilhorgne, S. Ennifar, B. C. Das, J. M. Paschal, R. Nagarajan, E. W. Hagaman, E. Wenkert, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3289.
105. - M. Dasser, F. Chretien, Y. Chapleur, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 3091.

106. - C. W. Jefford, M. C. Moulin, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 336.
107. - S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 823.
108. - D. J. Cram, D. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1245.
109. - a) M. Isobe, Y. Ichikawa, Y. Funabashi, S. Mio, T. Goto, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2863. b) M. Isobe, Y. Funabashi, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 239. c) M. Isobe, M. Kitamura, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 259. d) M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3517. e) M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3252.
110. - A. J. Mancuso, D. S. Brownfrain, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4148.
111. - R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.*, **1984**, *129*, 111.
112. - I. Gosney, A. C. Rowley, "Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis", J. I. G. Cadogan Ed., Academic Press, London **1979**.
113. - E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 117.
114. - M. P. DeNinno, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3925.
115. - A. Hernandez, M. Martín-Lomas, R. M. Rabanal, S. Valverde, *Anales de Química, C*, **1984**, *81*, 76.
116. - A. Derome, "Modern NMR techniques for Chemistry Research", Pergamon Press, Oxford, **1987**.

117. - J. Gorzynski-Smith, *Synthesis*, **1984**, 629.
118. - a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974. b) K. B. Sharpless, C. H. Behrens, T. Katsuki, A. W. M. Lee, V. S. Martín, M. Takatani, S. M. Viti, F. J. Walker, S. S. Woodward, *Pure & Appl. Chem.*, **1983**, *55*, 589.
119. - a) T. Suzuki, H. Saimotro, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3597. b) W. R. Roush, M. A. Adam, S. M. Peseckis, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1377. c) J. M. Chong, D. R. Cyr, E. K. Mar, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5009. d) K. Mori, Y. B. Seu, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1035. e) T. K. Chakiaborty, S. P. Joshi, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2043.
120. - C. Djerassi, J. A. Zderia, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 6390.
121. - R. Anliker, D. Dvornik, K. Gubler, H. Heusser, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 1785.
122. - S. Masamune, C. V. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georghiou, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3512.
123. - a) C. Djerassi, O. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3926. b) C. Djerassi, O. Halpern, D. I. Wilkinson, E. J. Eisenbraun, *Tetrahedron*, **1958**, *4*, 369.
124. - S. F. Martín, D. E. Guinn, *Synthesis*, **1991**, 245.
125. - R. H. Schlessinger, M. A. Poss, S. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3112.

126. - T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, M. G. Natchus, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5287.
127. - A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, F. Marinelli, *SynLett.*, **1991**, 27.
128. - T. Satoh, K. Nanba, S. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, *19*, 817.
129. - W. Bartmann, G. Beck, E. Granzer, H. Jendralla, B. V. Kerekjarto, G. Wess, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4709.
130. - a) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925. b) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
131. - a) K. S. Groninger, K. F. Jager, B. Giese, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 731. b) G. D. Vite, R. Alonso, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2268.
132. - a) J. M. Tronchet, T. N. Xuan, *Carbohydr. Res.*, **1978**, *67*, 469. b) J. Lessard, J. K. Saunders, M. P. T. Viet, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2059.
133. - S. Valverde, M. Bernabé, P. Puebla, A. M. Gómez, Manuscrito en preparación.
134. - a) K. Heyns, H. Paulsen, "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry", Academic Press: N.Y. **1963**, *2*, 303. b) S. Hanessian, A. Bargiotti, M. LaRue, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 737. c) P. J. Garegg, B. Samuelson, *Carbohydr. Res.*, **1978**, *67*, 267.
135. - A. G. Kelly, J. S. Roberts, *Carbohydr. Res.*, **1979**, *77*, 231.

136. - C. David, J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6051.
137. - B. D. Roth, W. H. Roark, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1255.
138. - E. Fischer, *Ber.*, **1894**, *27*, 673.
139. - J. Munro, E. G. V. Percival, *J. Chem. Soc.* **1936**, 646, 873.
140. - D. M. Clode, *Chem. Rev.*, **1979**, 491.
141. - D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1975**, 1574.
142. - E. Fischer, *Ber.*, **1894**, *27*, 673.
143. - D. Horton, J. D. Wander, *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 33.
144. - E. Rothstein, *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1550.
145. - M. Y. Wong, G. R. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3548.
146. - B. Berrang, D. Horton, J. D. Wander, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 187.
147. - M. Y. H. Wong, G. R. Gray, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1617.
148. - S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 2975.
149. - R. Sterzycki, *Synthesis*, **1979**, 724.
150. - D. R. Hicks, B. Fraser-Reid, *Synthesis*, **1974**, 203.
151. - C. E. Ballou, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3329.

152. - Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7538.
153. - J. D. Wander, D. Horton, *Adv. in Carbohydr. Chem. and Biochem.*, **1976**, *32*, 16.
154. - J. F. Biellmann, J. B. Ducep, *Organic Reactions*, **1982**, *27*, 1.
155. - a) K. Fuji, M. Veda, K. Sumi, K. Kajiwara, E. Fujita, T. Iwashita, I. Miura, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 657. b) T. Sato, S. Okura, J. Otera, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6299. c) J. Otera, *Synthesis*, **1988**, 95. d) S. V. Frye, E. L. Eliel, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3402. e) M. Ohwa, E. L. Eliel, *Chem. Lett.*, **1984**, *25*, 5913.
156. - T. Mandai, T. Moriyama, Y. Nakayama, K. Sugino, M. Kamada, J. Otera, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5913.
157. - a) S. Valverde, S. García-Ochoa, M. Martín-Lomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 863. b) S. Valverde, S. García-Ochoa, *J. Carbohydr. Chem.*, **1989**, *8*, 553.
158. - H. Schimdt, P. Karrer, *Helvetica Chim. Acta*, **1949**, *32*, 1371.
159. - a) S. Czernecki, J. M. Varery, *J. Carbohydr. Chem.*, **1989**, *8*, 793. b) S. Umezawa, T. Tswchiya, H. Hineno, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1970**, *43*, 1212.
160. - W. C. Still, C. Sreekumar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1201.
161. - a) J. Prandi, C. Audin, J. M. Beau, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 769. b) P. Lesimple, J. M. Beau, P. Sinay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 894. c) J. M. Beau, P. Sinay, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*,

6185. d) S. D. Rychnovsky, D. E. Mickus, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3011.
162. - D. S. Paterson, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1717.
163. - T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 385.
164. - B. H. Lipshutz, R. Grow, S. H. Dimock, E. L. Ellsworth, R. A. J. Smith, J. R. Behby, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4063.
165. - M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3693.
166. - a) D. S. Breslow, H. Skolnik, "Multi-sulfur, Sulfur And Oxygen Five and Six-membered Heterocycles", Part one, Wiley-Interscience: N.Y., **1966**. b) G.W. Fisher, T. Zimmermann, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Eds. Pergamon Oxford **1984**, *6*, 851. c) E. T. Kaiser, "Organic Chemistry of Sulfur", Plenum: N.Y., **1977**, 663.
167. - F. P. Boer, J. J. Flynn, E. T. Kaiser, O. R. Zaborsky, D. A. Tomalia, A. E. Young, Y.C. Tong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2970.
168. - B.M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 685.
169. - Bernardo Herradón García, "Utilización de carbohidratos e hidroxiaácidos en la preparación de compuestos enantioméricamente puros: Aproximación a la síntesis de lactonas naturales". Tesis doctoral, U. Complutense de Madrid, 1986.
170. - W. Priebe, A. Zamojski, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 287.
171. - a) H. Kwart, N. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6064. b) H. Kwart, N. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3441. c) H. Kwart,

- J. J. Stanulonis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4009. d) H. Kwart, N. A. Johnson, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2855.
172. - P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1976**, 2125.
- 173.- A. P. Kozikowski, E. Huie, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2059.
174. - a) R.J. Ferrier, R.W. Hay, N. Vethaviyar, *Carbohydr. Res.*, **1973**, *27*, 55. b) S. Hanessian, C. Baalquet, N. Lehong, *Carbohydr. Res.*, **1980**, *80*, C-17. c) P.J. Garegg, C. Hendrichson, T. Norberg, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *116*, 162.
175. - a) T. Mukaiyama, T. Nakatsuka, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1979**, 487. b) S. Sato, M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *155*, C-6.
176. - H. Lonn, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *149*, C-9.
177. - a) F. Anderson, P. Fugedi, P.J. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *29*, 3919. b) Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4701. c) P. Fugedi, P.J. Garegg, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *149*, C-9.
178. - Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4873.
179. - V. Pozsgay, H. J. Jennings, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4635.
180. - K.C. Nicolaou, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2430.

181. - a) G.H. Veeneman, J.H. van Leeuwen, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1331. b) P. Konradsson, U.E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4313.
182. - a) G.H. Veeneman, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 275.
183. - a) D. Askin, C. Angst, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 622. b) K. Heyns, J. Feldman, D. Hadamazyk, J. Schwentner, J. Thiem, *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 232.
184. - R. L. Halcomb, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6661.
185. - S. Ramesh, N. Kaila, G. Grewal, R. W. Frank, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5.
186. - B. T. Grobel, D. Seebach, *Synthesis*, **1977**, 357.
187. - R. W. Friesen, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6656.
188. - B. Fraser-Reid, J. C. López, resultados sin publicar
189. - a) D. R. Mootoo, V. Date, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2662. b) D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5583.
190. - J. C. López, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 159.
191. - K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, N. A. Petasis, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4011.
192. - W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.

193. - D. D. Perrin, W. L. Armarego, D. R. Perrin. *"Purification of Laboratory Chemicals"*. Pergamon Press, Oxford, 1983.
194. - W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 1879.
195. - J. G. Hill, B. E. Rossiter, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3607.
196. - R. J. Ferrier, N. J. Prasad, *J. Chem. Soc. D*, 1968, 476.
197. - F. G. Kathawala, *Med. Res. Reviews*, 1991, 11, 121.