

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
Departamento de Química Orgánica



SINTESIS DE POLIPRONIATOS A PARTIR DE FURANO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR
Roberto Menchaca García

Bajo la dirección del doctor:
Odón Arjona Loraque

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-1833-7

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



**SINTESIS DE POLIPROPIONATOS A PARTIR DE
FURANO**

TESIS DOCTORAL

ROBERTO MENCHACA GARCIA

MADRID, 2001

T 24900

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



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5314015069

SINTESIS DE POLIPROPIONATOS A PARTIR DE
FURANO

Memoria que, para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas,
presenta

ROBERTO MENCHACA GARCIA

DIRECTOR:

Prof. D. Odón Arjona Loraque

MADRID, 2001



BIBLIOTECA

618649269
i25803074

Esta Memoria ha sido realizada durante los años 1996-2000 en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas, bajo la dirección del doctor D. Odón Arjona Loraque, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento por la confianza depositada en mí para la realización de esta Tesis Doctoral.

Igualmente quiero agradecer al doctor D. Joaquín Plumet Ortega por su asesoramiento y constante preocupación a lo largo de estos años, sin el cual este trabajo no hubiera sido posible.

También, agradezco al Dr. Kenneth L. Rinehart de la Universidad de Illinois (Estados Unidos) la extraordinaria acogida que recibí durante la estancia predoctoral que allí realicé.

Quisiera expresar mi agradecimiento a un gran número de compañeros por el apoyo prestado durante tantos años, principalmente a Aurelio, Alberto, Carmen, Jenny, Marisa, y en especial a Rocío Medel, por su amistad sincera.

Por último, quisiera expresar mi gratitud hacia la Universidad Complutense de Madrid por la concesión de una beca predoctoral y de una ayuda para la estancia predoctoral.

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

"A Stereoselective Synthesis of Two Epimeric Polypropionate Fragments with Four Adjacent Chiral Centers from 7-Oxanorbornene Derivatives". O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6753.

"The Lithium Amide Induced Rearrangement of Epoxysulfones Derived from Bicyclo[2.2.1]heptane System". O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet. *Tetrahedron* **2000** *56*, 3901.

"Base Promoted Rearrangement of *N*-Tosyl-2,3-*exo*-Aziridino[2,3]Norbornane". O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet. *Heterocycles* **2000**, en prensa.

"Building a Small Polypropionate Library. Synthesis of All Possible Stereotetrads (Building Blocks for Polyketide Synthesis) from Furan". O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet. *J. Org. Chem.* **2000**, enviado.

"Synthesis of the Cyclohexan Subunit of Baconipyrones A and B from Furan". O. Arjona, R. Menchaca, J. Plumet. *Org. Lett.* **2000**, enviado.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.

CAPÍTULO I. Introducción.

I.1. – Policétido.....	5
I.2. – Polipropionatos.....	6
I.2.1. – Biogénesis.....	7
I.2.2. - Métodos de síntesis.....	9
I.3. - Objetivos y plan de trabajo.....	28

CAPÍTULO II. Síntesis de fragmentos de polipropionatos con cuatro centros estereogénicos contiguos (estereotetradas).

II.1. – Estereotriadas.....	33
II.2. - Planes de síntesis.....	34
II.2.1. - 1,3- <i>sin</i> -dimetil-estereotetradas.....	34
II.2.2. - 1,3- <i>anti</i> -dimetil-estereotetradas.....	37
II.3. - Resultados	
II.3.1. - Síntesis de 1,3- <i>sin</i> -dimetil-estereotetradas.....	39
II.3.2. - Síntesis de 1,3- <i>anti</i> -dimetil-estereotetradas.....	52
II.3.3. - Síntesis del fragmento C ₁ -C ₆ de la discodermolida.....	60
II.3.4. - Planteamiento de la síntesis de un fragmento de polipropionato con once centros estereogénicos.....	62
II.4. – Conclusiones.....	66

CAPÍTULO III. Síntesis de un fragmento cíclico de polipropionato.

Fragmento C₁-C₈ de las baconipironas A y B.

III.1. – Antecedentes.....	69
III.2. - Plan de síntesis.....	71
III.3. - Resultados	
III.3.1. - Síntesis del fragmento C ₁ -C ₈ de las baconipironas A y B.....	73
III.4. – Conclusiones.....	81

CAPÍTULO IV. Reacción de α,β -epoxisulfonas bicíclicas

con amiduros de litio.

IV.1. – Introducción.....	85
IV.2. - Reacción de α,β -epoxisulfonas bicíclicas con amiduros de litio.....	91
IV.3. - Reacción de una aziridina bicíclica con amiduro de litio.....	110
IV.3.1. – Introducción.....	110
IV.3.2. – Resultados.....	112
IV.4. – Conclusiones.....	115

CAPITULO V. Parte experimental.

V.1. - Materiales y métodos generales.....	119
V.2. - Síntesis de 1,3- <i>sin</i> -dimetil-estereotetradas.....	121
V.3. - Síntesis de 1,3- <i>anti</i> -dimetil-estereotetradas.....	141
V.4. - Síntesis del fragmento C ₁ -C ₈ de las baconipironas A y B.....	152
V.5. - Reacción de α,β -epoxisulfonas bicíclicas con amiduros de litio.....	165

APENDICE. Aislamiento y determinación de productos

naturales a partir de un organismo marino..... 183

COLECCION DE ESPECTROS.

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	acetilo	L-selectri	
		de	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
acac	acetilacetono	m-CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
AIBN	2,2'-azoisobutironitrilo	MEM	2-metoxietoximetilo
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano	MMPP	monoperoxifalato de magnesio
Bn	bencilo	Ms	metanosulfonilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
Bz	benzoilo	NOE	efecto nuclear Overhauser
CSA	ácido canforsulfónico	PCC	clorocromato de piridinio
CoA	coenzima A	Piv	trimetilacetilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida	psi	libras por pulgada cuadrada
DCM	4-(dicianometileno)-2-metil-6-(4-dimetilaminoestiril)-4 <i>H</i> -pirano	pyr	piridina
DDQ	2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona	RMN	resonancia magnética nuclear
DEAD	azodicarboxilato de dietilo	t. a.	temperatura ambiente
DET	tartrato de dietilo	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
DIPT	tartrato de diisopropilo	Tf	trifluorometanosulfonilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina	THF	tetrahidrofurano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -tetrametiletilendi amina
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	TMS	trimetilsililo
DMSO	dimetilsulfóxido	Tol	tolueno
e. d.	exceso diastereomérico	TPAP	perrutenato de tetra- <i>N</i> -propil amonio
e. e.	exceso enantiomérico	TPSCI	cloruro de triisopropilbenceno sulfonilo
Ipc₂BH	diisopinocanfeilborano	Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
LDA	diisopropilamido de litio	<i>p</i>-TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
LHMDS	hexametildisilazido de litio		

NOTA: Las referencias bibliográficas aparecen numeradas a pie de página cada vez que se nombran. La revisión bibliográfica alcanza hasta el 15 de noviembre de 2000.

CAPÍTULO I

I.1. - Policétidos.

I.2. - Polipropionatos.

I.2.1. - Biogénesis.

I.2.2. - Métodos de síntesis.

I.3. - Objetivos y plan de trabajo.

I. - Introducción.

I.1. - Policétidos.

Los policétidos constituyen una familia de productos naturales, algunos de ellos estructuralmente complejos y que exhiben un amplio espectro de propiedades biológicas. Dentro de este grupo se encuentran compuestos con actividades antibiótica, antitumoral, antifúngica, antiparasitaria e inmunomoduladora entre otras.¹

El interés que despierta esa variedad de propiedades biológicas conjuntamente con el alto grado de complejidad estructural que estos sistemas poseen, ha motivado el hecho de que los policétidos macrólidos hayan sido y continuen siendo el centro de un constante interés sintético desde hace más de dos décadas.²

Los esfuerzos encaminados a diseñar las síntesis totales de estas moléculas se revelan de una extraordinaria importancia ya que, por una parte, permiten proporcionar cantidades necesarias de un compuesto determinado para ensayos biológicos y farmacológicos. Por otra parte posibilitan la preparación de análogos no naturales que podrían ser usados para determinar el mecanismo de acción biológica del producto natural mejorando, en su caso, las prestaciones farmacológicas del mismo. Por último, también permitirían confirmar, y en algunos casos determinar, la estereoquímica de dichas estructuras lo cual no es siempre posible mediante el empleo de técnicas espectroscópicas y cristalográficas.

¹ a) O'Hagan, D. "The Polyketide Metabolites". Ellis Harwood, Chichester, **1991**. b) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 447. c) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 593. d) Simpson, T. J. *Chem. Ind.* **1995**, 407. e) Hopwood, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2465. f) Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557. g) Khosla, Ch. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2577. h) Simpson, T. J. *Top. Curr. Chem.* **1998**, *162*, 83. i) Comprehensive Natural Products Chemistry. Vol. 1. Sankawa, V. Vol. Ed., Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. Gen. Eds. Elsevier, **1999**.

² a) Paterson, I.; Mansuri, M. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569. b) Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1452. c) Paterson, I. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1281. d) Stürmer, R.; Ritter, K.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 101. e) Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041.

Moléculas como la rifamicina S,³ la caliculina A⁴ y la swinholida A⁵ constituyen ejemplos representativos del amplio estudio sintético a que esta familia de productos naturales ha sido sometida (Figura 1).

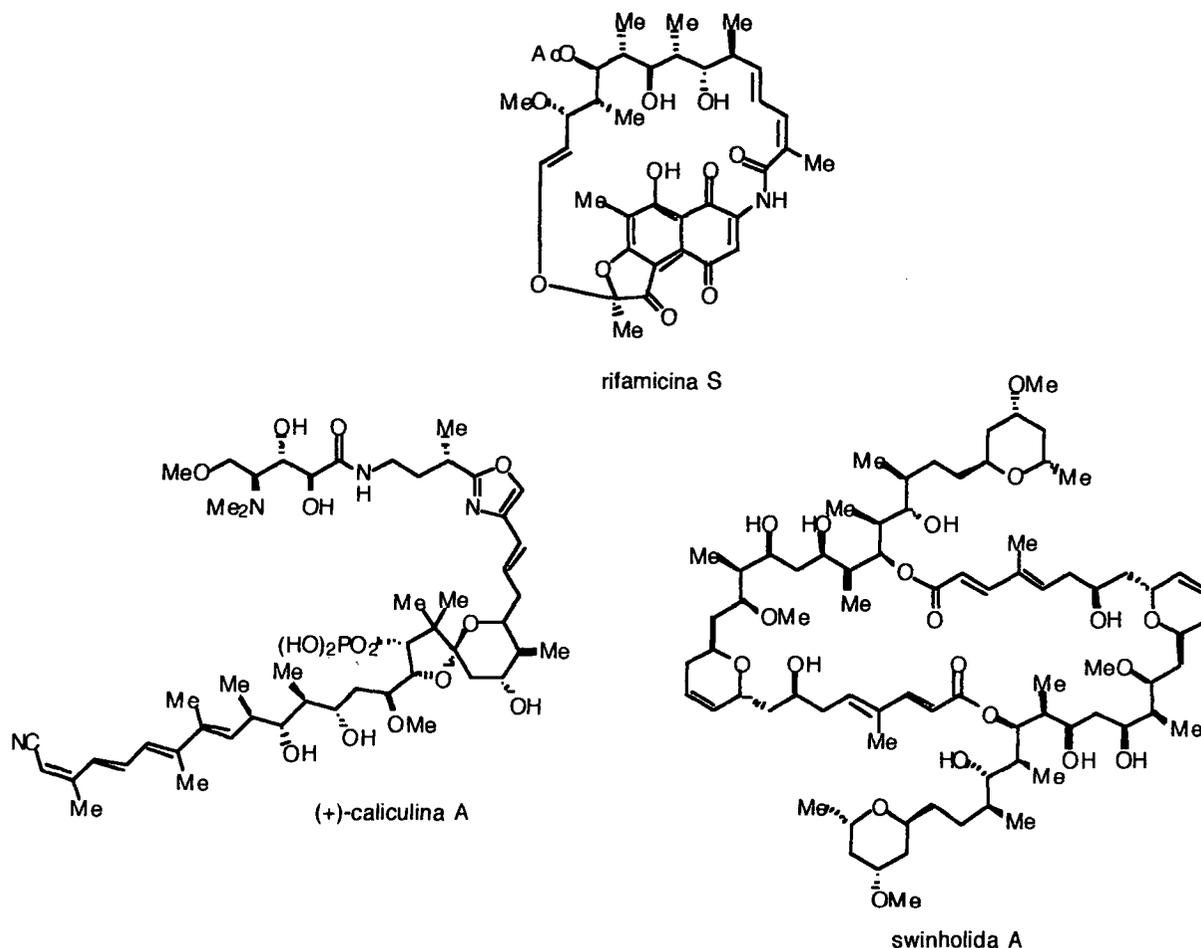


Figura 1

I.2. - Polipropionatos

³ a) Nagaoka, H.; Rutsch, W.; Schmid, G.; Lio, H.; Johnson, M. R.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7962, 7965. b) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1163. c) Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873. d) Chêvenert, R.; Rose, Y. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1707.

⁴ a) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434. b) Tanimato, N.; Gerritz, S. W.; Sawabe, A.; Noda, T.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 673. c) Smith III, A. B.; Friestad, G. K.; Duan, J. J. -W.; Barbosa, J.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Spoons, G.; Bertounesque, E.; Salvatore, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7596.

⁵ a) Paterson, I.; Yeung, K. -S.; Ward, R. A.; Cumming, J. G.; Smith, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9391. b) Paterson, I.; Yeung, K.; Ward, R. A.; Smith, J. D.; Cumming, J. G.; Lambole, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9467. c) Nicolaou, K. C.; Ajito, K.; Patron, A. P.; Khatuya, H.; Richter, P. K.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059.

Dentro de la familia de los policétidos, muchos de estos compuestos son denominados genéricamente polipropionatos.⁶ Esta denominación pone de manifiesto la existencia de un origen biosintético común a partir de unidades de propionato y, en menor extensión, de unidades de acetato,⁷ por medio de sucesivas condensaciones de tipo aldólico (véase apartado I.2.1.).

Todos ellos se caracterizan por poseer en su estructura cadenas acíclicas en las cuales se alternan grupos metilo e hidroxilo ordenados en una determinada secuencia estereoquímica (Figura 2).

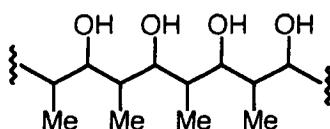


Figura 2

I.2.1. - Biogénesis.

Las semejanzas estructurales y estereoquímicas que existen entre muchos policétidos macrólidos sugieren un origen biosintético al menos similar para todos con independencia de su fuente natural. Por ejemplo, la biosíntesis de las denticulatinas A y B se efectúa a partir de unidades de propionato que se van ensamblando sucesivamente.⁸ Estos dos compuestos son aislados a partir de moluscos marinos del género *Siphonaria denticulata* y comparten un origen biosintético común con antibióticos macrólidos tales como la eritromicina⁹ y la monensina,¹⁰ que derivan del metabolismo bacteriano (Figura 3).

⁶ a) Masamune, S.; Mc Carthy, P. A. "Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice". Omura, S. Ed. Academic Press, **1984**. b) "Macrolides: Chemistry, Pharmacology and Clinical Uses". Brysker, A. J.; Butzler, J. P.; Neu, H. C.; Tulkens, P. M. Eds. Anette Blackwell, Paris, **1993**. c) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 1. d) Dutton, C. J.; Banks, B. J.; Cooper, C. B. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 165.

⁷ Para aspectos generales, véase: a) Cane, D. E. *Science* **1990**, *263*, 338. b) Staunton, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1302. c) Robinson, J. A. "Progress in Natural Products Chemistry". Vol 58, p 1-81. Herz, W.; Kirby, G. W.; Steglich, W.; Tamm, C. Eds. Springer, **1991**.

⁸ Manker, D. C.; Garson, M. J.; Faulkner, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1061.

⁹ Cane, D. E.; Hasler, H.; Taylor, P. B.; Liang, T. -C. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3449.

¹⁰ a) Cane, D. E.; Hasler, H.; Liang, T. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7274. b) Sood, G. R.; Ashworth, D. M.; Ajaz, A. A.; Robinson, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3183.

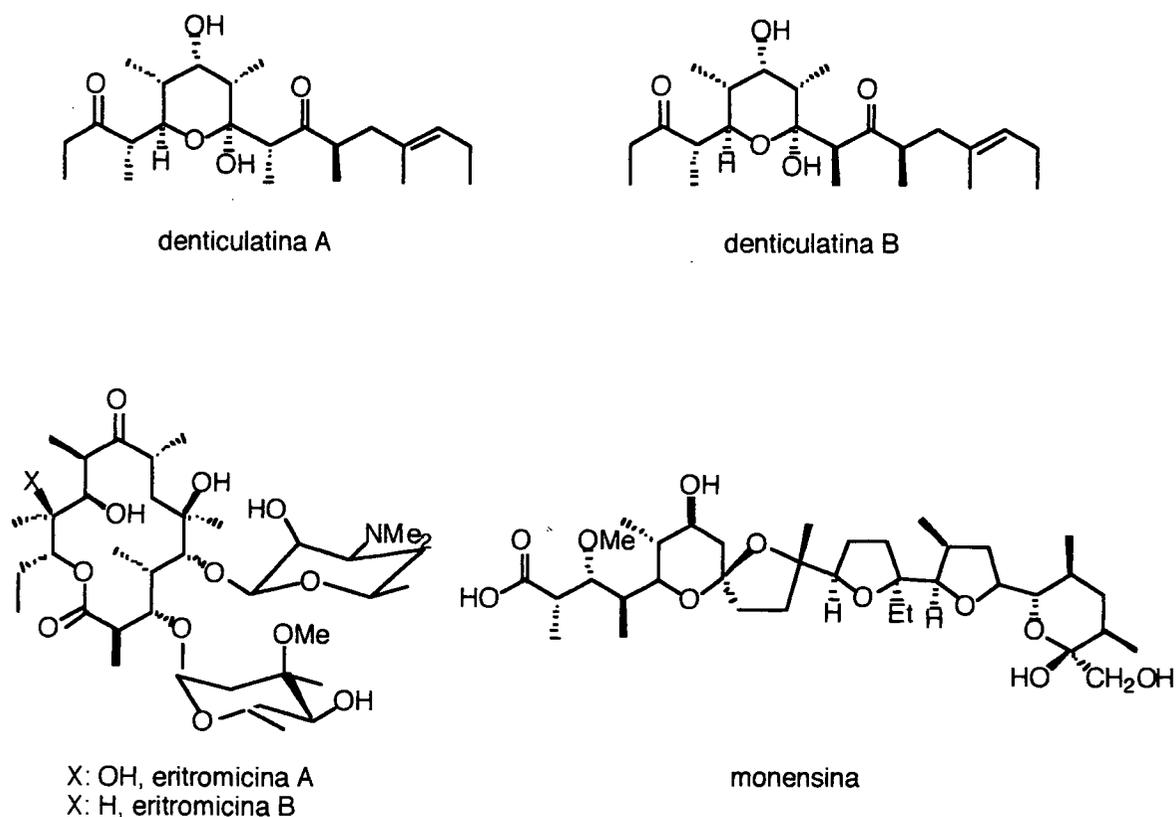
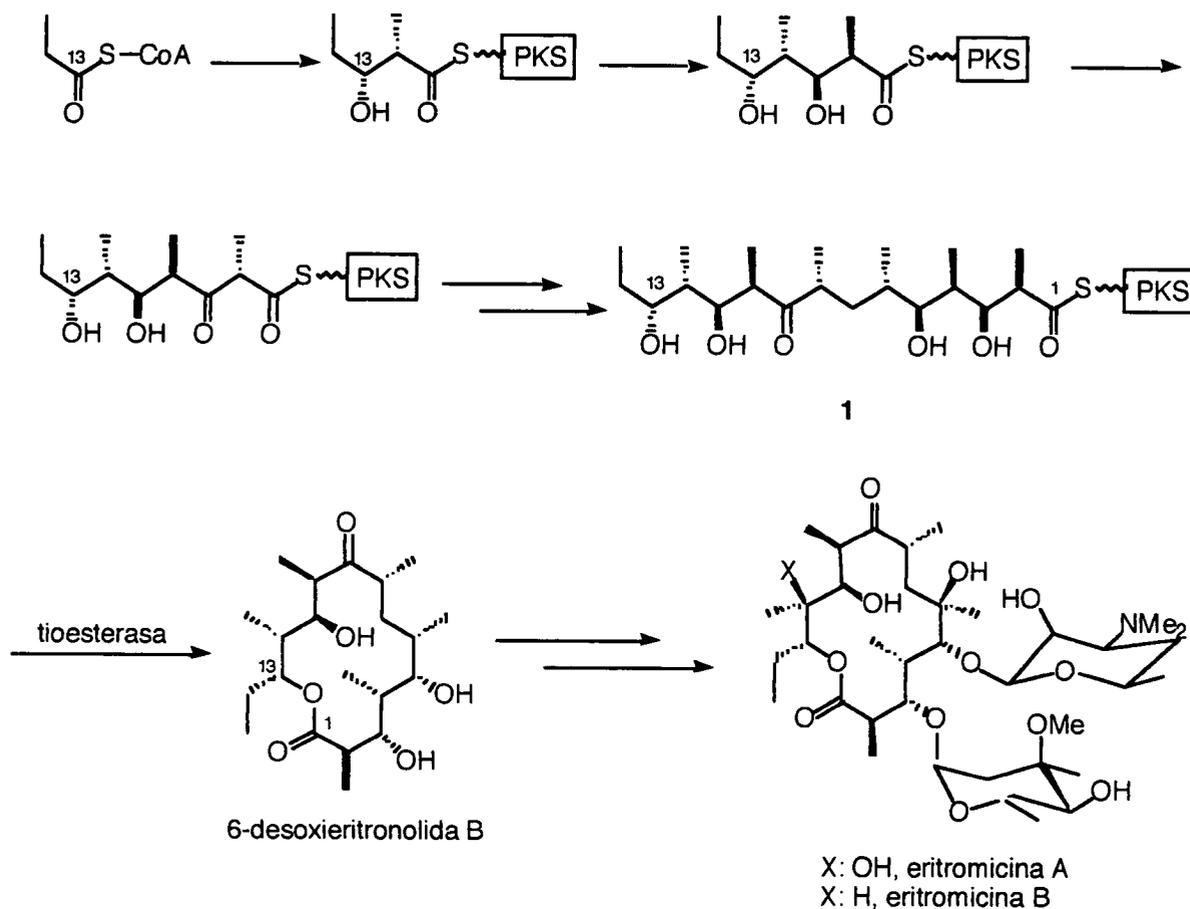


Figura 3

Como ejemplo de secuencia biogenética razonablemente bien conocida, se puede citar el caso de la eritromicina. Esta es un antibiótico macrólido producido por bacterias del tipo *Streptomyces erythreus* que se emplea para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a la penicilina. El mecanismo de biosíntesis de la eritromicina ha sido ampliamente estudiado¹¹ y permite ilustrar uno de los modos en que la condensación de las distintas unidades de propionato puede ocurrir en la Naturaleza (Esquema 1). La enzima policétido-sintetasa (PKS) es la encargada de ir ensamblando las sucesivas unidades de propionato a partir de propionil coenzima A hasta producir el fragmento de trece unidades **1**. En el proceso de elongación también participan otras enzimas como cetoreductasas y deshidrogenasas. Finalmente, una

¹¹ a) Mann, J. "Chemical Aspects of Biosynthesis". Oxford University Press, **1994**, p 30. b) Brown, M. J. B.; Cortés, J.; Cutter, A. L.; Leadlay, P. F.; Staunton, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1517. c) Cortés, J.; Wiesmann, K. E. H.; Roberts, G. A.; Brown, M. J. B.; Staunton, J.; Leadlay, P. F. *Science* **1995**, 268, 1487. d) Pieper, R.; Luo, G.; Cane, D. E.; Khosla, Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11373. e) Kao, C. M.; Luo, G.; Katz, L.; Cane, D. E.; Khosla, Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9184. f) Jacobsen, J. R.; Hutchinson, C. R.; Cane, D. E.; Khosla, Ch. *Science* **1997**, 277, 367.

enzima tioesterasa provoca la liberación de esta cadena que cicla formando la macrolactona 6-desoxieritronolida B, precursora de la eritromicina A.



Esquema 1

I.2.2. - Métodos de síntesis.

Se han desarrollado un amplio número de metodologías que permiten el acceso a los distintos fragmentos de polipropionatos y que aseguran un estricto control de la estereoquímica en estos sistemas. De entre ellas resumiremos las siguientes estrategias como más relevantes.

- a) métodos basados en la reacción aldólica y sus variantes asimétricas. Aproximación biomimética.
- b) métodos basados en la adición diastereo- y enantioselectiva de compuestos crotil-metálicos a aldehidos.
- c) métodos basados en reacciones pericíclicas.
- d) métodos basados en el empleo de carbohidratos como materiales de partida.

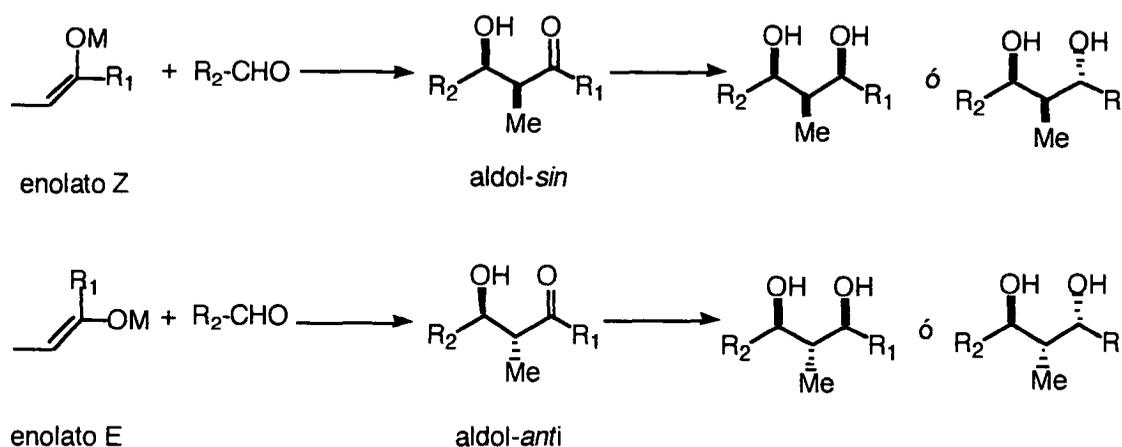
e) métodos basados en la apertura de epóxidos.

f) métodos basados en el empleo de precursores oxabíciclicos.

a) **Métodos basados en la reacción aldólica y sus variantes asimétricas.**

Aproximación biomimética.

De entre todas las metodologías sintéticas que permiten acceder a polipropionatos las más empleadas son las que conllevan un estereocontrol acíclico, y la más importante de ellas es, sin duda, la condensación aldólica asimétrica¹² entre un aldehído y un equivalente sintético de propionato seguida de la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo (Esquema 2).¹³



Esquema 2

¹² a) Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 417. b) Franklin, A. S.; Paterson, I. *Contemporary Org. Synth.* **1994**, *1*, 317. c) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Org. React.* **1995**, *46*, 1. d) Mukaiyama, T. *Aldrichimica Acta* **1996**, *29*, 59. e) Takayama, S.; Mc. Garvey, G. J.; Wong, C. H. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 407. f) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1. g) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357. h) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095. i) Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Synlett* **1999**, 1333. j) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K. -T.; Su, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982.

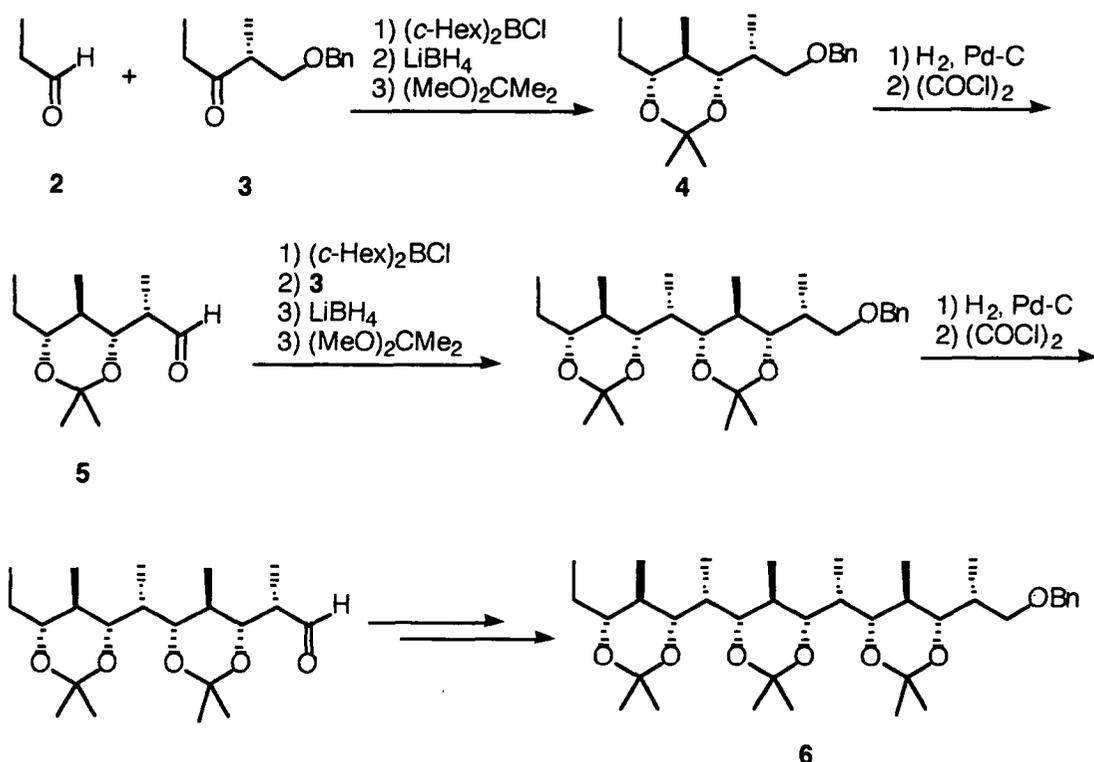
¹³ a) Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113. b) Paterson, I.; Cowden, C. J.; Woodrow, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6037. c) Paterson, I.; Arnott, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7185. d) Paterson, I.; Yeung, K. -S.; Watson, Ch.; Ward, R. A.; Wallace, P. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935. e) Roush, W. R.; Dilley, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4955. f) Esteve, C.; Ferreró, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5079. g) Esteve, C.; Ferreró, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5083. h) Paquette, L. A.; Konetzki, I.; Duan, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7441. i) Ishiyama, H.; Takemura, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1163. j) Paterson, I.; Scott, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1003. k) Delas, Ch.; Szymoniak, J.; Lefrank, H.; Möise, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1121, 1123. l) Paterson, I.; Lombart, H. -G.; Allerton, Ch. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19. m) Paterson, I.; Doughly, V. A.; Mc Leod, M. D.; Trieselmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1308.

Para lograr el control de la estereoquímica absoluta y relativa en estos procesos se han empleado un gran número de reactivos o auxiliares quirales en uno o ambos fragmentos a unir, o bien ácidos de Lewis quirales que actúan como catalizadores en condensaciones de tipo Mukaiyama.¹⁴

La aplicación iterativa de esta metodología constituye una aproximación biomimética a estos compuestos. Paterson¹⁵ ha empleado este método para acceder a cadenas de polipropionatos que no se encuentran presentes en compuestos naturales (Esquema 3). La condensación aldólica enantioselectiva entre el aldehído **2** y el enolato de boro derivado de la cetona quiral **3** permitió obtener, después de la reducción con LiBH₄ y protección de los grupos hidroxilos formados, el fragmento de polipropionato **4** que contiene cuatro centros estereogénicos. La desprotección del grupo bencilo seguida de oxidación de Swern condujo a la formación de un nuevo compuesto carbonílico **5** sobre el cual se realizará la siguiente condensación aldólica con otro equivalente del compuesto **3**. El empleo repetido de esta secuencia sintética condujo al fragmento de polipropionato **6** con doce centros estereogénicos.

¹⁴ a) Paterson, I.; Channon, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 797. b) Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811. c) Szymoniak, J.; Lefrank, H.; Möise, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3926. d) Paterson, I.; McLeod, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4183. e) Grieco, P. A.; Speake, J. D.; Yeo, S. K.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1125. f) Rychnovsky, S. D.; Sinz, Ch. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6811. g) Calter, M. A.; Guo, X.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5308. h) Kiyooka, S.; Shahid, K. A.; Hena, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6447. i) Hayakawa, H.; Miyashita, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3399. j) Watanabe, H.; Watanabe, H.; Bando, M.; Kido, M.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9755.

¹⁵ Paterson, I.; Scott, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7441, 7445.



Esquema 3

No obstante, la preparación de cadenas de polipropionatos por medio de estas síntesis biomiméticas lineales posee algunas limitaciones al ser requeridas varias etapas de síntesis con el fin de obtener el nuevo sintón para la posterior adición del equivalente sintético de propionato.

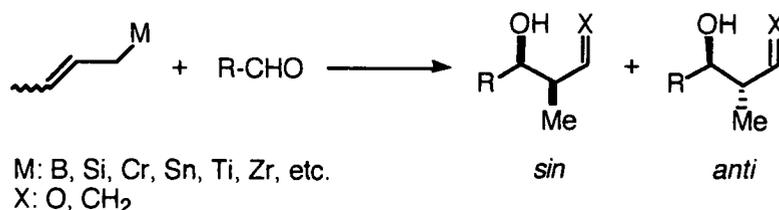
En todo caso, el empleo combinado de la reacción aldólica con otro tipo de procesos,¹⁶ así como su uso iterativo en sistemas soportados en fase sólida,¹⁷ ha permitido el acceso a muy diferentes cadenas de polipropionatos.

¹⁶ a) Lu, L.; Chang, H. -Y.; Fang, J. -M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 843. b) Delas, Ch.; Möise, C. H. *Synlett* **2000**, 251.

¹⁷ a) Reggelin, M.; Brenig, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6851. b) Kobayashi, S.; Wakabayashi, T.; Yasuda, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4868. c) Reggelin, M.; Brenig, V.; Welcker, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4801. d) Gennari, C.; Ceccarelli, S.; Piarulli, U.; Aboutayab, K.; Donghi, M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14999. e) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4631. f) Paterson, I.; Donghi, M.; Gerlach, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3315.

b) Métodos basados en la adición diastereo- y enantioselectiva de compuestos crotil-metálicos a aldehidos.

La adición de compuestos crotil-metálicos a aldehidos genera dos centros estereogénicos contiguos (Esquema 4). La estereoquímica *sin* o *anti* de los aductos formados depende de varios factores (geometría de la olefina, metal empleado, presencia o no de ácidos de Lewis, etc.).¹⁸



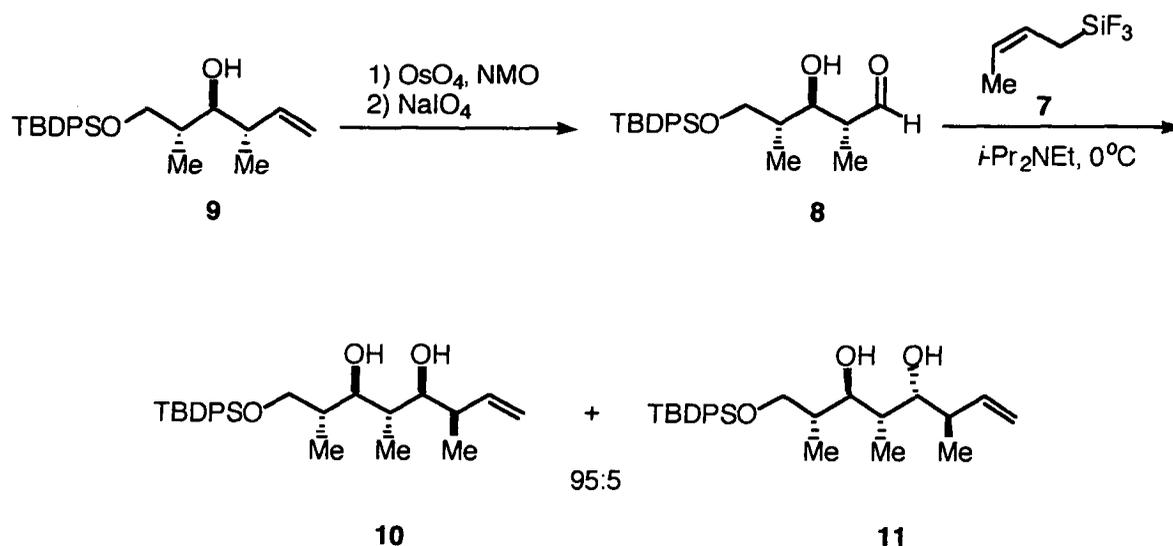
Esquema 4

Dado que los aductos formados (X: CH₂) pueden ser transformados en los correspondientes α -metil- β -hidroxialdehidos (X: O) por ruptura oxidativa del doble enlace C-C, esta metodología es sintéticamente equivalente a la reacción aldólica.

Así, la reacción entre el (*Z*)-crotiltrifluorosilano **7** con β -hidroxi- α -metilaldehidos quirales ha sido empleada por Roush para la síntesis de fragmentos de polipropionatos con cinco centros estereogénicos contiguos (Esquema 5).¹⁹ El aldehido de partida **8** fué preparado a partir de **9** por bishidroxilación catalítica del doble enlace con OsO₄ seguida de ruptura oxidativa con NaIO₄. El tratamiento de **8** con (*Z*)-crotiltrifluorosilano permitió acceder a las estereopentadas **10** y **11**.

¹⁸ a) Sato, K.; Kira, M.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6429. b) White, J. D.; Porter, W. J.; Tiller, T. *Synlett* **1993**, 535. c) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3800 d) Taylor, R. E.; Gavarrri, J. P.; Hearn, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9361. e) Marshall, J. A.; Grant, Ch. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8214.

¹⁹ Chemler, S. R.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4643.



Esquema 5

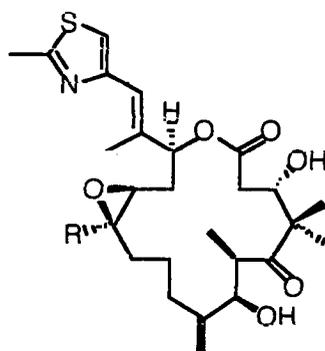
c) Métodos basados en reacciones pericíclicas.

Las reacciones pericíclicas también han sido empleadas en la obtención de fragmentos de polipropionatos al transcurrir con una estereoselectividad generalmente predecible.²⁰ De entre ellas, las cicloadiciones [4+2] han sido usadas como etapas clave en la síntesis de varios productos naturales con estructura de polipropionato.

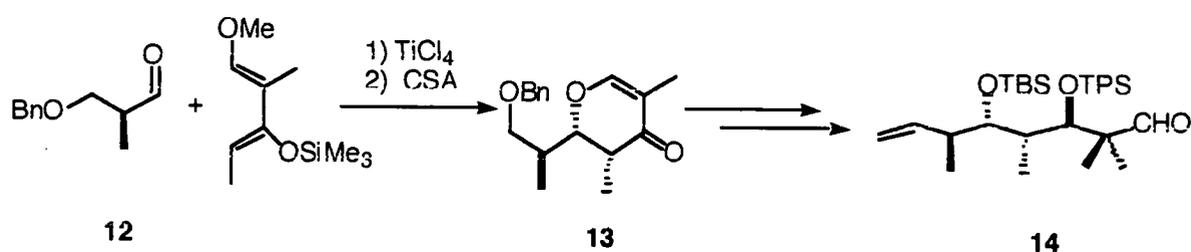
A modo de ejemplo, la cicloadición hetero-Diels-Alder promovida por ácidos de Lewis del aldehído ópticamente puro **12** con 1-metoxi-3-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno, (dieno de Danishefsky), permitió la formación del aducto **13**, que fué posteriormente funcionalizado para obtener el fragmento de polipropionato **14**, molécula clave en las síntesis totales de las eptilonas A y B (Esquema 6).²¹

²⁰ a) Myles, D. C.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1636. b) Myles, D. C.; Yang, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2503. c) Rigby, J. H.; Fales, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5717.

²¹ Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D. -Sh.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073.



R: H; epotilona A
R: Me, epotilona B



Esquema 6

d) Métodos basados en el empleo de carbohidratos como materiales de partida.

El empleo de estas moléculas como precursores se debe en gran medida a su fácil accesibilidad en forma ópticamente pura y bajo coste económico. Su utilización ha permitido el acceso a varios productos naturales con estructura total o parcial de polipropionato.²²

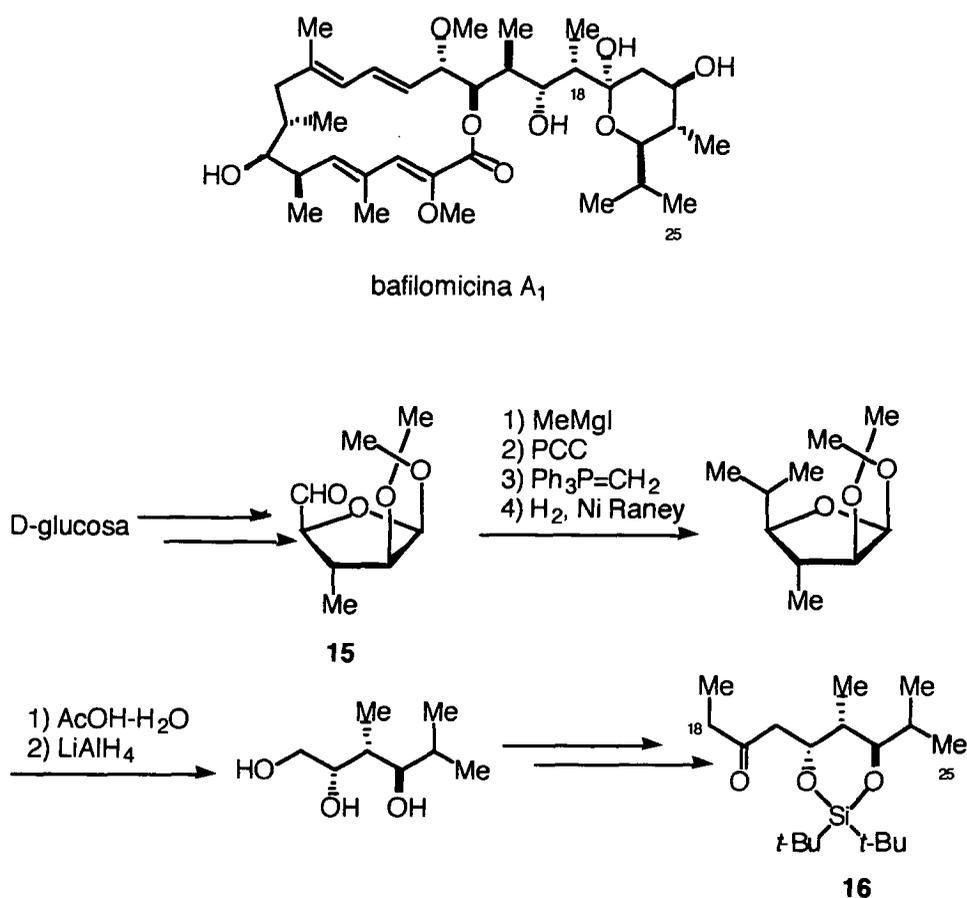
En general, la metodología consiste en la manipulación de los centros estereogénicos y las funcionalidades originales en el compuesto de partida enantioméricamente puro, a menudo sobre el anillo de furanosa o piranosa para, posteriormente, por medio de una reacción de apertura obtener la estructura deseada.

Así, la D-glucosa fué una de las moléculas precursoras utilizadas en la síntesis total de la bafilomicina A realizada por K. Toshima.²³ La funcionalización de la misma permitió acceder al

²² a) Chen, S. -H.; Horvath, R. F.; Joglar, J.; Fisher, M. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5834. b) Eshelman, J. E.; Epps, J. L.; Kallmerten, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 749, 753.

²³ Toshima, K.; Jyojima, T.; Yamaguchi, H.; Noguchi, Y.; Yoshida, T.; Murase, H.; Nakata, M.; Matsamura, Sh. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3271.

derivado **15**²⁴ a partir del cual se obtuvo **16**, el fragmento C₁₈-C₂₅ de dicho producto natural (Esquema 7).



Esquema 7

e) Métodos basados en la apertura de epóxidos.

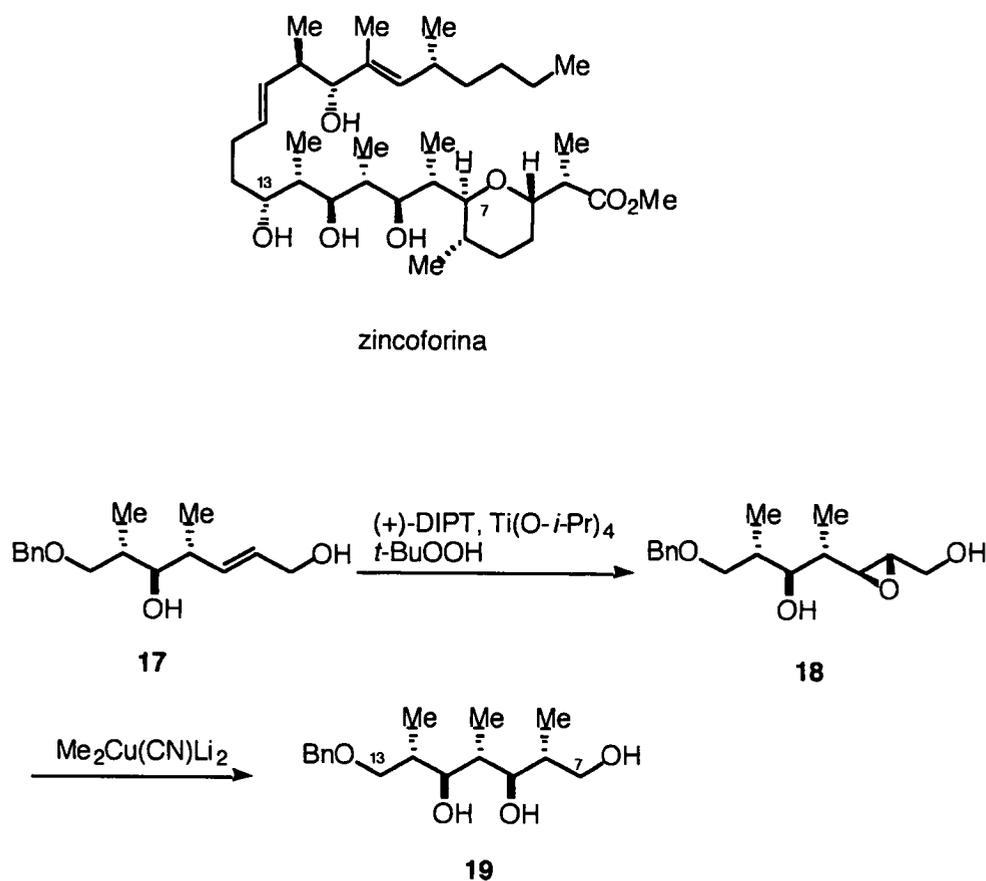
Esta estrategia se basa en la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos desarrollada por Sharpless²⁵ y que ha sido ampliamente utilizada para la introducción estereoselectiva de heteroátomos en sistemas acíclicos. A continuación, la apertura regioselectiva del anillo oxiránico genera el fragmento de polipropionato.²⁶

²⁴ Toshima, K.; Misawa, M.; Ohta, K.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6417.

²⁵ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

²⁶ a) Murphy, P. J.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1059. b) Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8313. c) Jung, M. E.; Lee, W. S.; Sun, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 307. c) Hayakawa, H.; Miyashita, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3399.

De este modo, por epoxidación asimétrica del alcohol alílico **17** empleando (+)-diisopropil tartrato como ligando se accedió al epóxido **18** de forma mayoritaria. El tratamiento del mismo con un cianocuprato de alto orden permitió acceder al triol **19** que constituye la subunidad C₇-C₁₃ de la zincoforina (Esquema 8).²⁷



Esquema 8

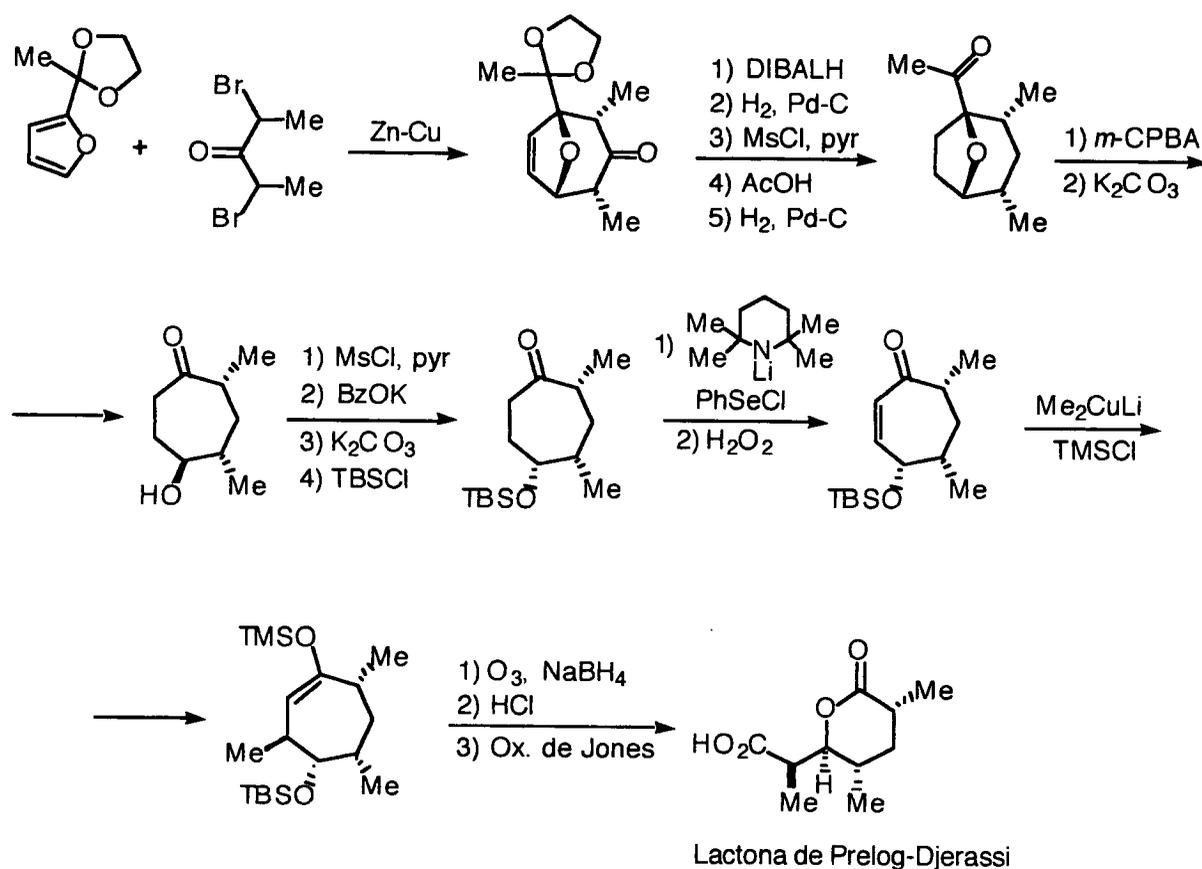
f) Métodos basados en el empleo de precursores oxabíclicos.

Una alternativa a los procedimientos descritos anteriormente consiste en el empleo de precursores oxabíclicos sobre los cuales es posible la introducción de grupos hidroxilo y metilo con total estereocontrol, dando lugar finalmente a la correspondiente secuencia de polipropionato por medio de las transformaciones adecuadas.

Son varios los ejemplos recogidos en la bibliografía sobre la utilización de derivados oxabíclicos en la preparación de polipropionatos. Cronológicamente, la primera síntesis fue la

²⁷ Marshall, J. A.; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3701.

realizada por J. D. White²⁸ a partir de una 8-oxabicyclo[3.2.1]octanona, resultado de la cicloadición entre el acetal derivado del 2-acetilfurano y el catión oxalilo, obtenido a su vez a partir de la 2,4-dibromopentan-3-ona por reacción con el par Zn-Cu²⁹ (Esquema 9). La apertura del puente oxigenado se realizó por saponificación del resto acetato, obtenido por reacción de Baeyer-Villiger con formación de la correspondiente hidroxicicloheptanona. Tras la correcta localización de los grupos metilo e hidroxilo, la ozonolisis del doble enlace enólico condujo a la lactona de Prelog-Djerassi, que es un producto de degradación de varios antibióticos naturales a la vez que un importante intermedio de síntesis.³⁰



Esquema 9

²⁸ White, J. D.; Fukuyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 226.

²⁹ Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1.

³⁰ Martin, S. F.; Guinn, D. E. *Synthesis* **1991**, 245.

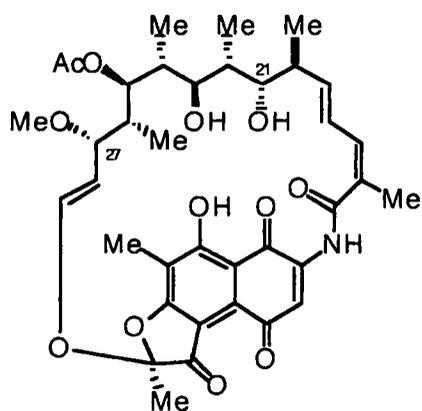
A partir de los mismos precursores, M. Lautens ha preparado el fragmento C₂₁-C₂₇ de la rifamicina S³² así como el fragmento C₁₇-C₂₃ de la ionomicina.³³ En el primer caso, la apertura del puente oxigenado tuvo lugar por medio de la adición estereoselectiva de MeLi al doble enlace, mientras que en el segundo ejemplo se utilizó DIBALH (Esquema 11). El doble enlace de cada uno de los cicloheptenoles resultantes se ozonizó para dar lugar a los productos finales. Aunque estas secuencias se han llevado a cabo a partir de compuestos *meso*, se han dado los primeros pasos para realizar estas aperturas en forma quiral.³⁴ Empleando un precursor oxabíclico similar, A. M. Montaña ha descrito también la síntesis de la citada subunidad C₁₇-C₂₃ de la ionomicina.³⁵

³² Lautens, M.; Belter, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2617.

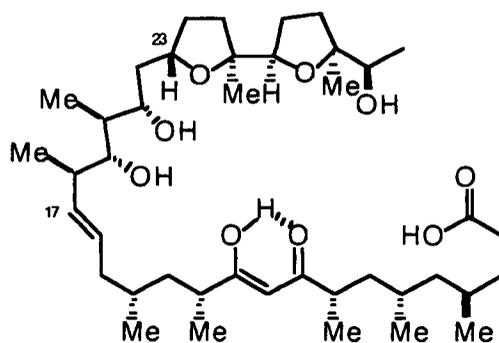
³³ Lautens, M.; Chiu, P.; Colucci, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 281.

³⁴ a) Lautens, M.; Gajda, C.; Chiu, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1193. b) Lautens, M.; Chiu, P.; Ma, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532.

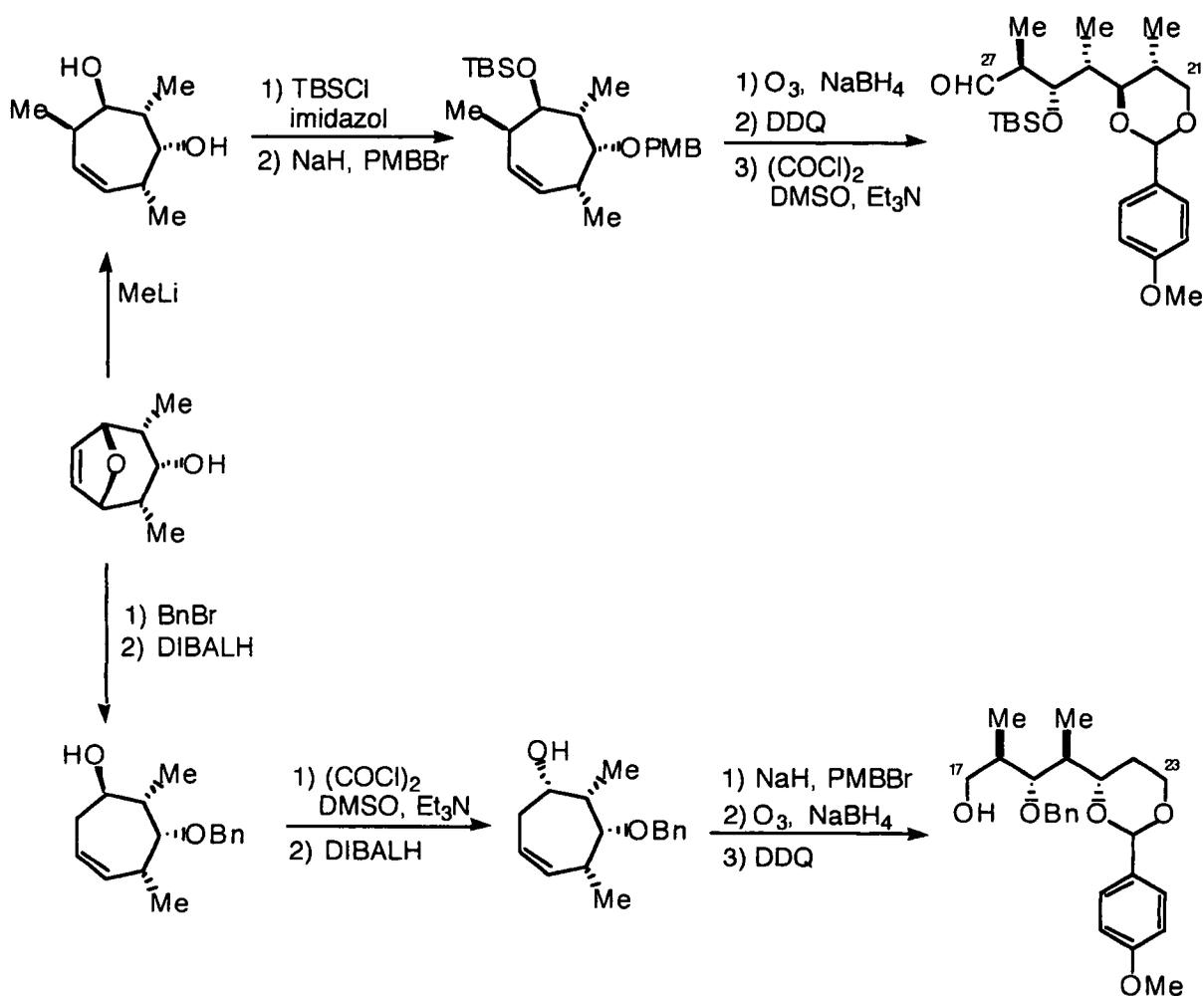
³⁵ a) Montaña, A. M.; García, F.; Grima, P. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5483. b) Montaña, A. M.; García, F.; Grima, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1375.



rifamicina S



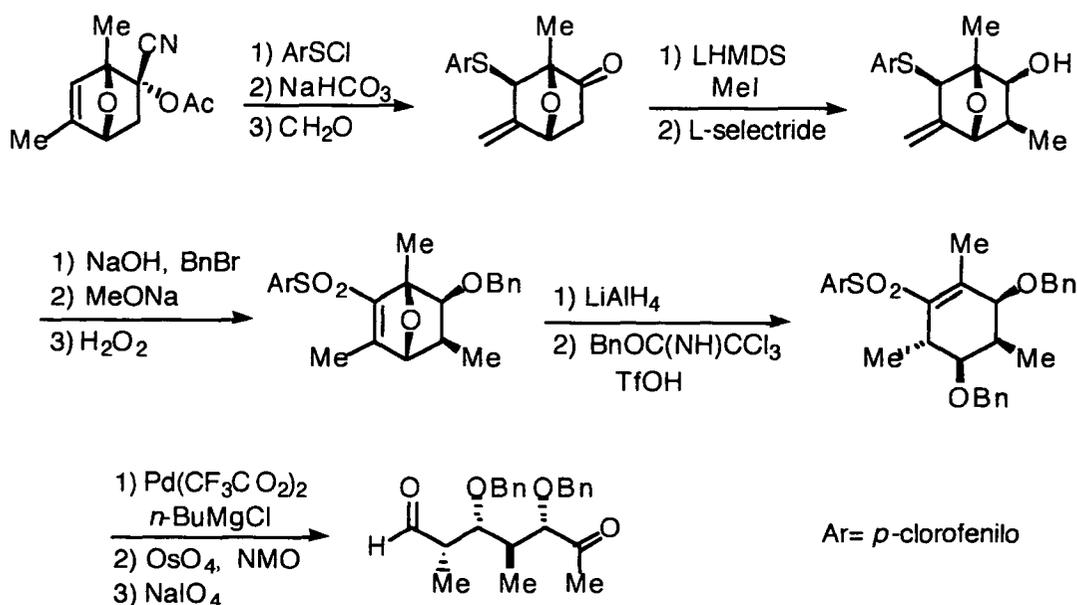
ionomicina



Esquema 11

P. Vogel ha utilizado derivados 7-oxanorboménicos fácilmente accesibles en forma ópticamente pura empleando el 2,4-dimetilfurano como dieno ("azúcares desnudos de la

segunda generación"), y que han servido de precursores para la preparación de varias cadenas de polipropionatos conteniendo de cuatro a once centros estereogénicos.^{36,37} Así, por ejemplo, se han preparado sulfonas 7-oxanorbornénicas, cuyo tratamiento con LiAlH_4 proporcionó los correspondientes productos de apertura (Esquema 12). Por posterior desulfonilación y ruptura del doble enlace se llegó a fragmentos de polipropionatos con cuatro centros estereogénicos.³⁸



Esquema 12

El mismo autor ha desarrollado también una nueva estrategia consistente en la utilización de una cadena aquiral poliinsaturada para su conversión en polipropionatos por medio de la introducción quimio- y estereoselectiva de grupos hidroxilo y metilo.³⁹ La cicloadición del 2,2'-etilidén-bis-(3,5-dimetilfurano) con un equivalente de bromopropionato de metilo condujo a un derivado 7-oxanorbornadiénico que fué transformado en una cadena de polipropionato de seis centros estereogénicos (Esquema 13). A destacar en esta secuencia el proceso de apertura del

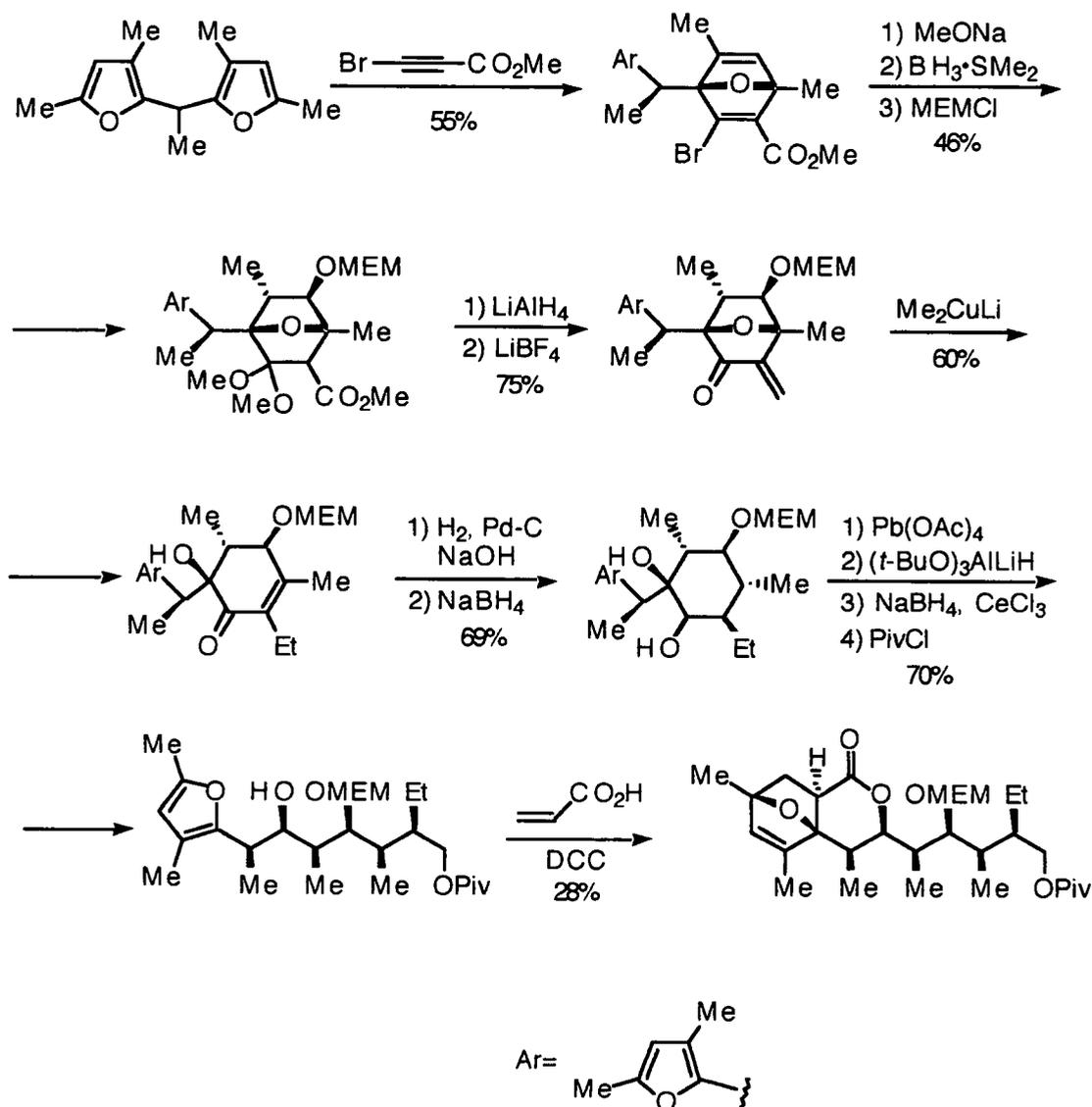
³⁶ a) Kernén, P.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2473. b) Sevin, A. -F.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5920. c) Kernén, P.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 301.

³⁷ El mismo autor ha desarrollado otras metodologías conducentes a la obtención de cadenas polipropiónicas, véase: a) Roulet, J. M.; Pühr, G.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6201. b) Fernández, T.; Suárez, D.; Sordo, J. A.; Monnat, F.; Roversi, E.; De Castro, A. E.; Schenk, K.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9490.

³⁸ a) Bialecki, M.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5213. b) Bialecki, M.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 325.

³⁹ a) Marchionni, C.; Vogel, P.; Roversi, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4149. b) Ancerewicz, J.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1393.

punteo oxigenado, que transcurrió por adición S_N2' de Me_2CuLi sobre una enona. El anillo furánico restante puede experimentar a continuación una segunda cicloadición para construir un nuevo sistema 7-oxanorbornénico, aunque este procedimiento aún necesita ser optimizado.

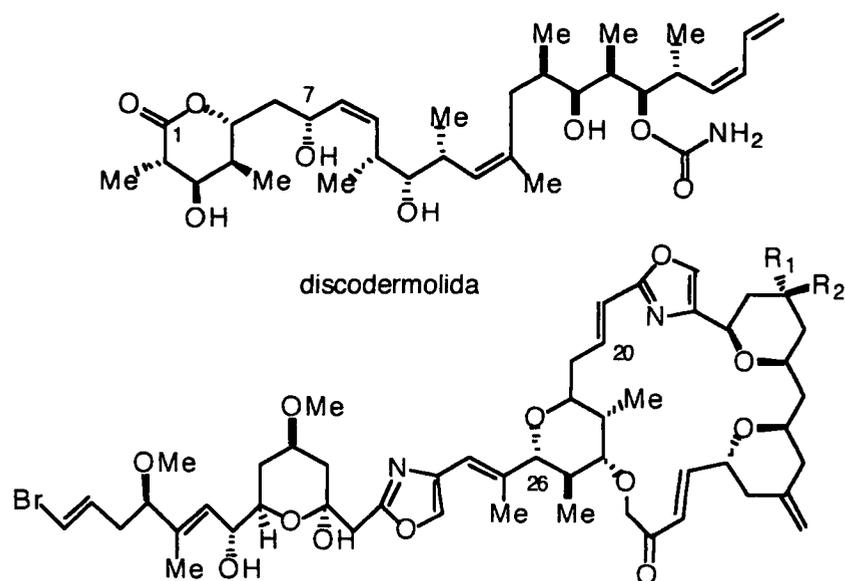


Esquema 13

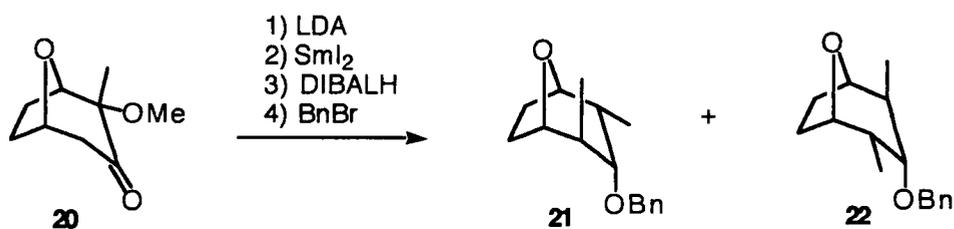
La síntesis asimétrica de un fragmento de 7 átomos de carbono presente en las moléculas de forboxazol y (-)-discodermolida también ha sido descrita partiendo de un precursor oxabíciclico (Esquema 14).⁴⁰ Así, la reducción diastereoselectiva de la cetona **20** y posterior protección como éteres bencílicos de los alcoholes resultantes, permitió la obtención de la

⁴⁰ Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315.

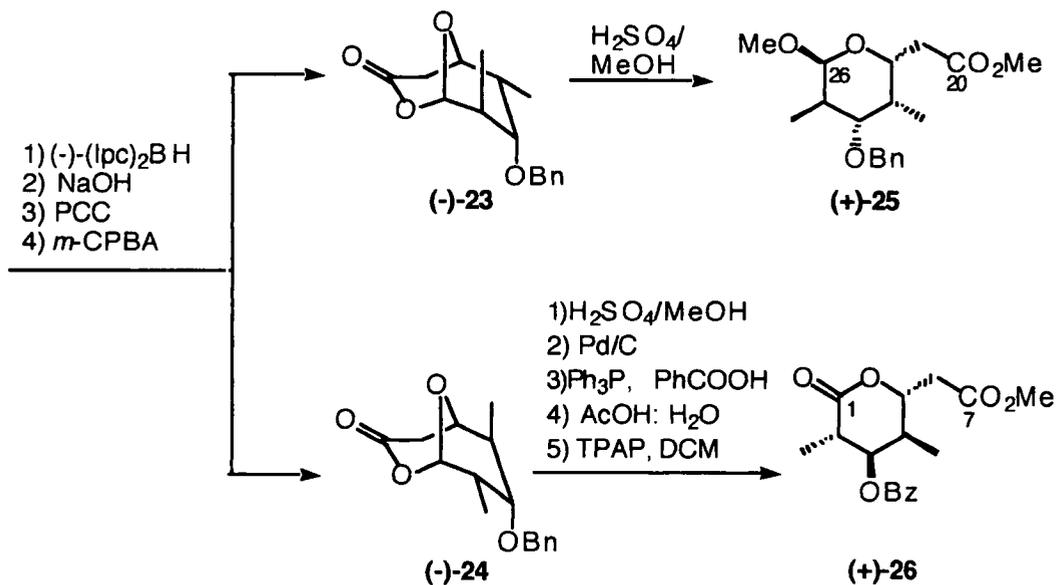
mezcla racémica de **21** y **22**. La hidroborcación asimétrica seguida de una oxidación de Baeyer-Villiger condujo a las lactonas (-)-**23** y (-)-**24**, fácilmente separables por cromatografía en columna. Finalmente, a partir de ambos compuestos se obtuvieron, respectivamente, el fragmento C₂₀-C₂₆, (+)-**25**, de los forboxazoles A y B y el fragmento C₁-C₇, (+)-**26**, de la discodermolida.



R₁: OH, R₂: H; forboxazol A
 R₁: H, R₂: OH; forboxazol B



racemato



Esquema 14

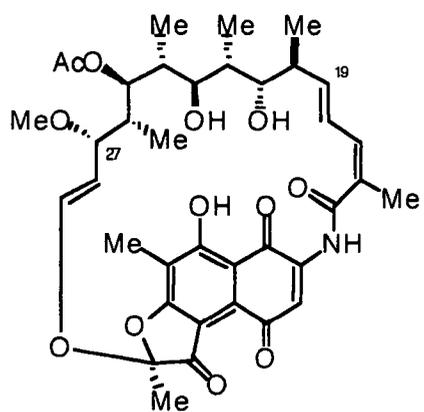
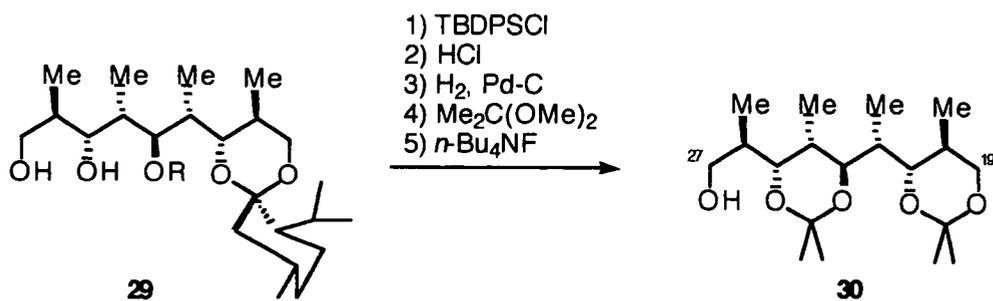
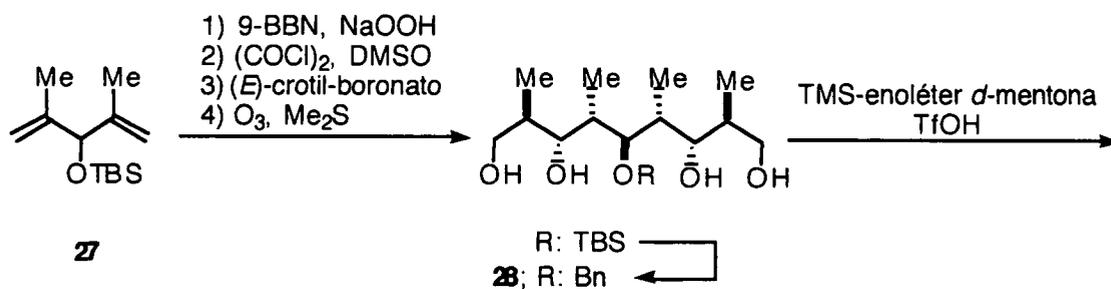
En la bibliografía también se describen otras metodologías que han sido empleadas para acceder a sistemas polipropiónicos, si bien tienen un uso más restringido.⁴¹

Una de estas estrategias consiste en la elongación simultánea de la cadena en ambas direcciones para efectuar después un proceso de desimetrización en los extremos.⁴² Así, por ejemplo, a partir del dieno simétrico **27** se obtuvo el compuesto **28** por medio de una serie de transformaciones destinadas a la elongación simultánea de la cadena. A continuación, se realizó el proceso de enantiodiferenciación por medio de una acetalización cinética empleando *d*-mentona y ácido trifluorometanosulfónico como catalizador. Finalmente, a partir del compuesto **29** resultante del proceso anterior, se accedió al fragmento C₁₉-C₂₇ **30** de la rifamicina S (Esquema 15).⁴³

⁴¹ a) Carretero, J. C.; Domínguez, E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1596. b) Carretero, J. C.; Domínguez, E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7557. c) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Olivier, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10034. d) Smith III, A. B.; Cho, Y. S.; Friestad, G. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8765. e) Tullis, J. S.; Vares, L.; Kann, N.; Norrby, P. -O.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8284. f) Ward, D. E.; Guo, Ch.; Sasmal, P. K.; Man, Ch. C.; Sales, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1325. g) Hunt, K. W.; Grieco, P. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1717.

⁴² a) Magnuson, S. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2167. b) Perkins, M. V.; Sampson, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8367.

⁴³ Harada, T.; Kagamihara, Y.; Tanaka, S.; Sakamoto, K.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1637.



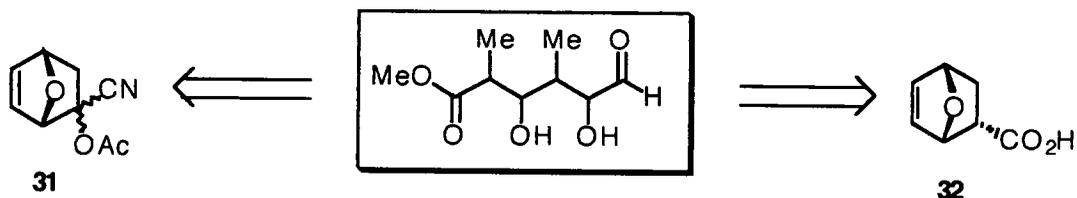
rifamicinaS

Esquema 15

I.3. - Objetivos y plan de trabajo.

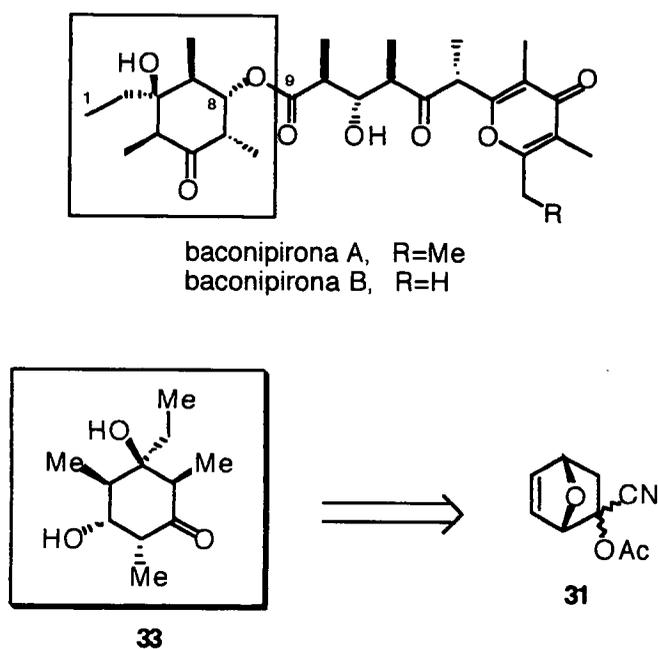
El objetivo de la presente Memoria radica en la preparación de distintos tipos de cadenas polipropiónicas utilizando para ello precursores 7-oxanorbornénicos que se obtienen a partir del furano *vía* cicloadición Diels-Alder con los dienófilos apropiados.

En el capítulo II se lleva a cabo la síntesis de todos los isómeros posibles de los fragmentos de polipropionato que poseen cuatro centros estereogénicos contiguos (estereotetradas), a partir de los cicloaductos **31** y **32** (Esquema 16).



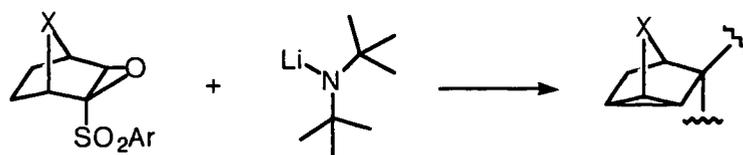
Esquema 16

En el capítulo III se realiza la síntesis de un fragmento cíclico con estructura de polipropionato como es el fragmento C₁-C₈ **33** de las baconipironas A y B, a partir del cicloaducto **31** (Esquema 17).



Esquema 17

En el capítulo IV se realiza un estudio de la reacción entre varias α,β -epoxisulfonas bicíclicas y distintos amiduros de litio. Este estudio viene motivado por el hallazgo de una transformación novedosa (α,β -epoxisulfona-enona) que fué utilizada como etapa clave para la síntesis de varias de las estereotetras obtenidas en el capítulo II (Esquema 18).



Esquema 18

CAPÍTULO II

II.1. - Estereotriadas.

II.2. - Planes de síntesis.

II.2.1. - 1,3-*sin*-dimetil-estereotetras.

II.2.2. - 1,3-*anti*-dimetil-estereotetras.

II.3. - Resultados

II.3.1. - Síntesis de 1,3-*sin*-dimetil-estereotetras.

II.3.2. - Síntesis de 1,3-*anti*-dimetil-estereotetras.

II.3.3. - Síntesis del fragmento C₁-C₆ de la discodermolida.

II.3.4. - Planteamiento de la síntesis de un fragmento de polipropionato con once centros estereogénicos.

II.4. - Conclusiones.

II. - Síntesis de fragmentos de polipropionato con cuatro centros estereogénicos contiguos (estereotetradas).

II.1. - Estereotriadas

En 1987, R. W. Hoffmann⁴⁴ postuló que un compuesto polipropiónico podría ser analizado en función de las subunidades de tres centros estereogénicos consecutivos o estereotriadas que contuviera. De este modo, la síntesis de estos productos naturales consistiría en la preparación de bloques individuales conteniendo las estereotriadas A-D (Figura 4) convenientemente funcionalizadas en ambos extremos, para luego incorporarlas como unidades en la molécula objetivo.

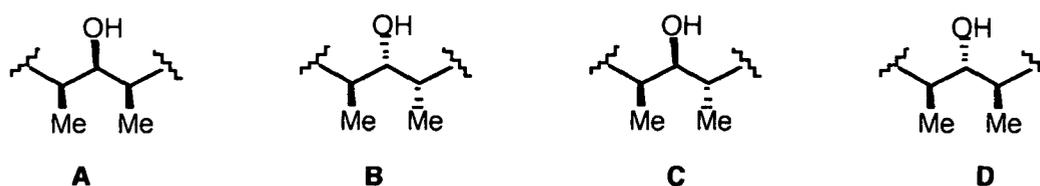


Figura 4

Esta metodología presenta varios aspectos ventajosos. Por una parte, se trata de un proceso convergente. Además, posibilita la síntesis de análogos no naturales de cualquier cadena polipropiónica y, eventualmente, la determinación de secuencias de estereoquímicas desconocidas.

El problema que plantearía esta aproximación sintética se pone de manifiesto cuando las distintas subunidades deben ser ensambladas. Esta dificultad se superaría si los extremos del fragmento están adecuadamente funcionalizados de modo que se pueda ejercer un control de la estereoquímica de los nuevos centros quirales que se crean en la región de unión. En la literatura se recogen numerosos ejemplos que ilustran las estrategias seguidas para resolver este problema.⁴⁵

⁴⁴ Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 489.

⁴⁵ a) Hannessian, S.; Wang, W.; Gay, Y.; Olivier, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10034. b) Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5921. c) Marshall, J. A.; Johns, B.

II.2. - Planes de Síntesis.

Pese a haber sido descrita la preparación de todas las estereotriadas posibles utilizando distintas metodologías, la síntesis de las estereotetradas análogas ha recibido relativamente poca atención.⁴⁶

Por ello, el primer objetivo de este capítulo reside en la preparación de todas las estereotetradas isómeras posibles convenientemente funcionalizadas en ambos extremos y utilizando como materiales de partida precursores 7-oxanorbornénicos derivados del furano por medio de cicloadiciones de tipo Diels-Alder (Figura 5).⁴⁷ Cabe destacar que el acceso a dichos precursores en forma enantioméricamente pura ha sido previamente descrito (véase más adelante), lo que permite realizar la síntesis de los fragmentos de polipropionato objetivo en forma asimismo enantioméricamente pura.

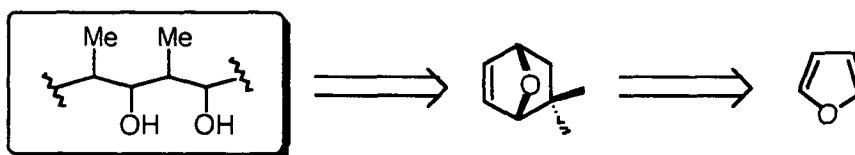


Figura 5

A efectos de sistematización, hemos dividido el conjunto de todos los posibles isómeros en dos grupos según la relación estereoquímica (*sin* o *anti*) que existe entre sus grupos metilo.

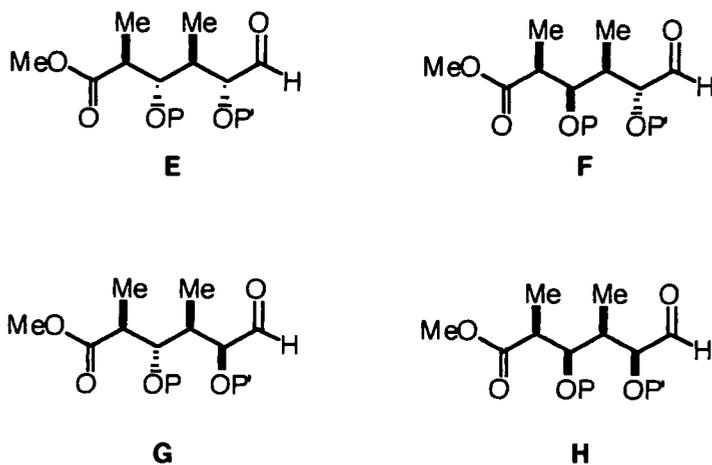
II.2.1. - 1,3-*sin*-dimetil-estereotetradas.

En la Figura 6 se representan las posibles 1,3-*sin*-dimetil-estereotetradas **E-H**, indicándose sólo uno de los enantiómeros en cada caso.

A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885. d) Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9229. e) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1501.

⁴⁶ a) Hoffmann, R. W.; Dahmann, G.; Andersen, M. W. *Synthesis* **1994**, 629. b) Chevenert, R.; Courchesne, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2093. c) Doman, L.; Vogeleisen, F.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2773. d) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Funicello, M.; Marconi, L.; Righi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2559. e) Breit, B.; Zahn, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1901. f) Hannessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4627. g) Hannessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4631. h) Marshall, J. A.; Fitzgerald, R. N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4477. i) Marshall, J. A.; Manson, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 630.

⁴⁷ Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, P.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521.

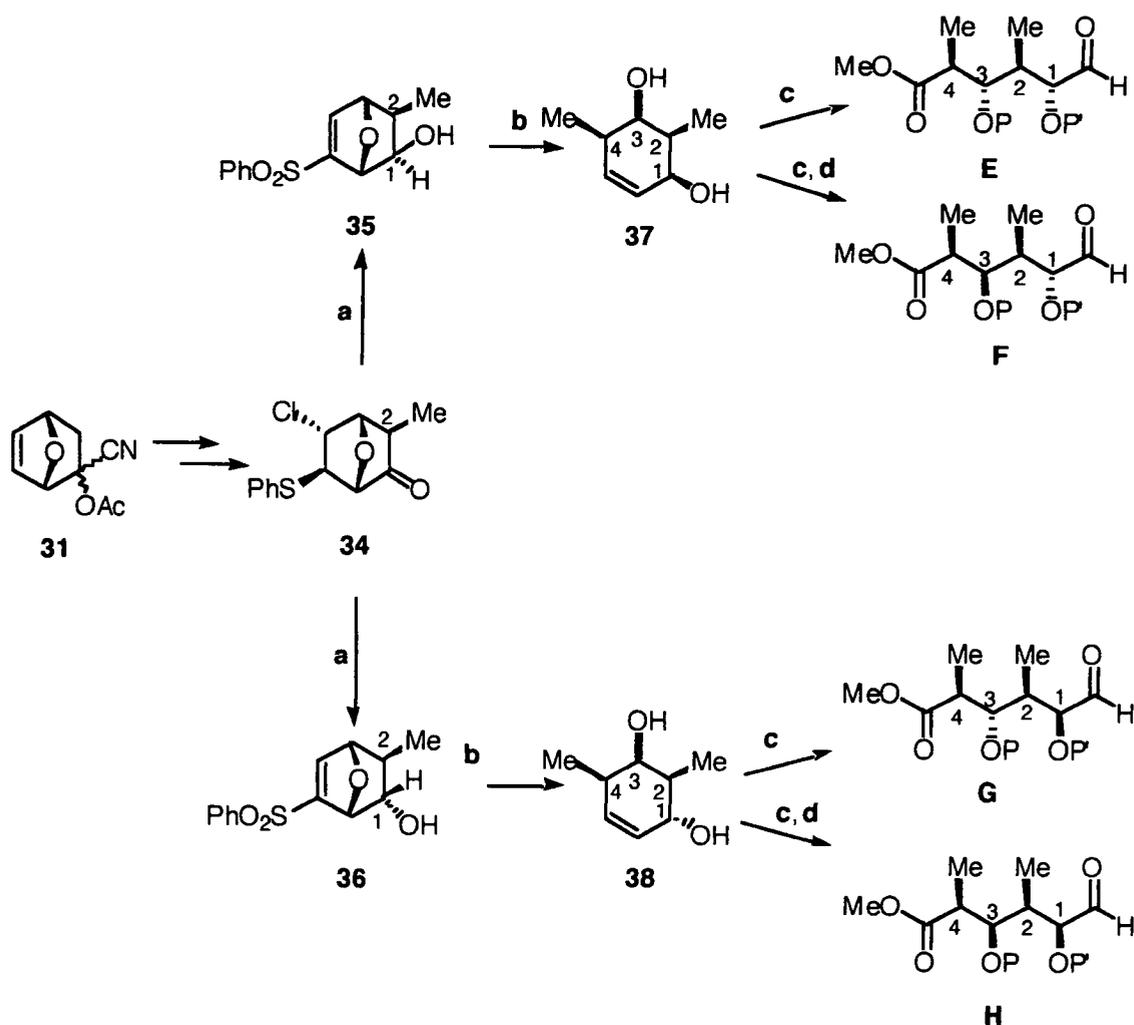


(P, P'=grupos protectores)

1,3-*sin*-dimetil-estereotetradas

Figura 6

El plan de síntesis propuesto para la construcción de estos fragmentos de polipropionato queda reflejado en el Esquema 19.



Esquema 19

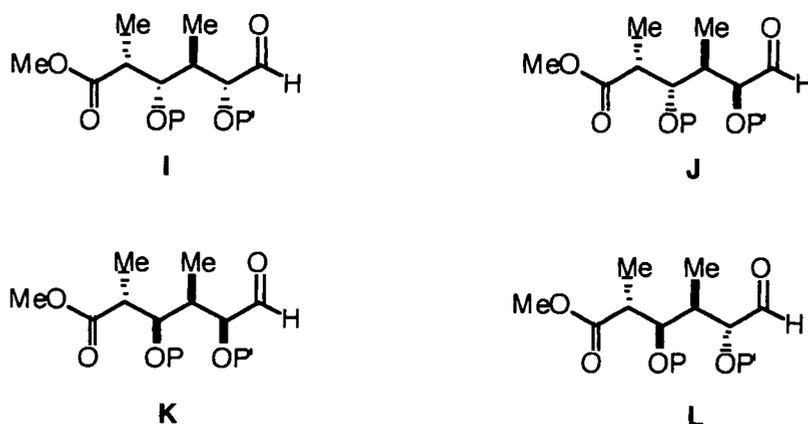
Como producto de partida emplearemos la cetona **34** sintetizada a partir del aducto **31** proveniente de la reacción de cicloadición Diels-Alder entre el furano y el 2-acetoxiacrilonitrilo. Dicho cicloaducto puede ser obtenido en forma enantioméricamente pura siguiendo el procedimiento previamente descrito en la bibliografía.⁴⁸ La estereoquímica del grupo metilo en posición 2 de **34** será la misma que ocupará dicho sustituyente en las cuatro estereotetras **E-H**. La reducción estereocontrolada del grupo carbonilo y posterior elaboración de la molécula, permitirá obtener las sulfonas 7-oxanorbornénicas **35** y **36** (Esquema 19, operación a). El control de la estereoselectividad en la reducción del grupo carbonilo permitirá fijar la estereoquímica del sustituyente hidroxílico en la posición 1 de los productos finales. A

⁴⁸ a) Vieira, E.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865. b) Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Le Drian, C. *Synlett* **1990**, 173.

continuación, la apertura alquilativa empleando MeLi del puente oxigenado⁴⁹ en los compuestos **35** y **36** seguida de un proceso de desulfonilación (Esquema 19, operación b) posibilitará la obtención de los derivados ciclohexénicos **37** y **38**. La estereoquímica del grupo metilo en posición 4 y del grupo hidroxilo resultante de la apertura quedarán fijados debido a la naturaleza *sin* con respecto al puente oxigenado de este tipo de procesos alquilativos. De este modo quedará establecida la relación *sin* entre ambos sustituyentes metílicos. Por último, la ozonolisis del doble enlace (operación c) y la inversión de la estereoquímica del grupo hidroxilo en posición 3 (operación d) permitirán disponer de las cuatro estereotetrasas deseadas.

II.2.2. - 1,3-*anti*-dimetil-estereotetrasas.

En la Figura 7 se representan las posibles 1,3-*anti*-dimetil-estereotetrasas I-L, indicándose sólo uno de los enantiómeros en cada caso.



(P, P'=grupos protectores)

1,3-*anti*-dimetil-estereotetrasas

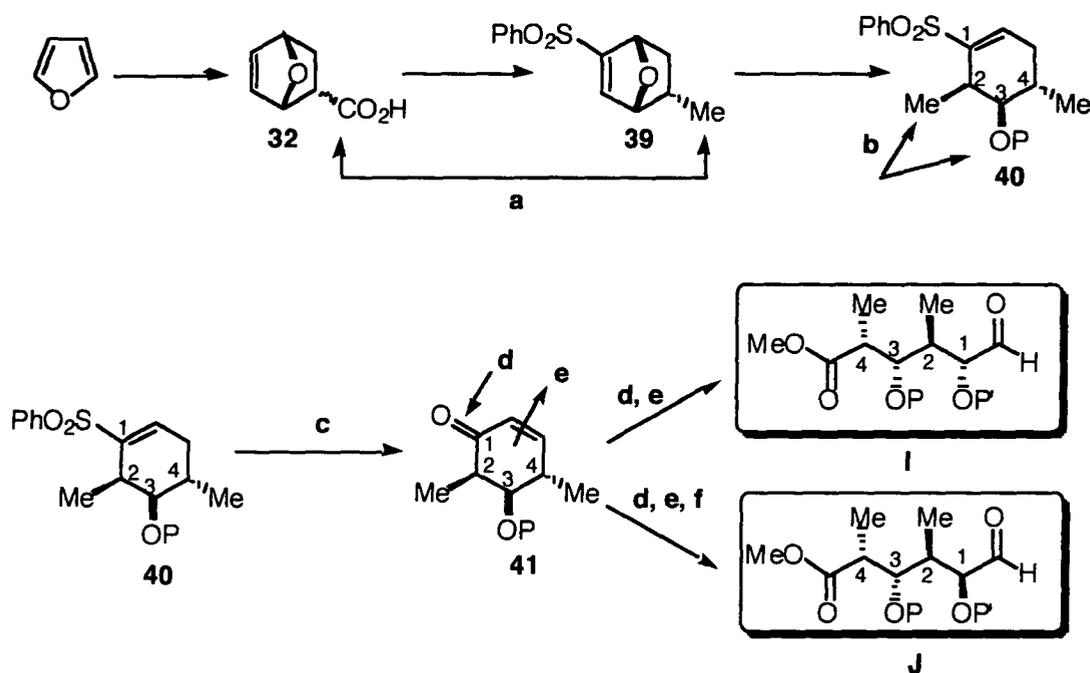
Figura 7

En nuestro grupo de investigación se habían sintetizado con anterioridad los fragmentos de polipropionato **K** y **L** (P: TBS y P': Bz) partiendo del cicloaducto **32**.⁵⁰ En este trabajo, y

⁴⁹ Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; de Dios, A.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3906.

⁵⁰ Aceña, J. L.; Arjona, O.; León, M.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8957.

partiendo del mismo material de partida, realizaremos la síntesis de las estereotetradas **I** y **J** (P: Bn y P': Bz) de acuerdo con el plan de síntesis que se resume a continuación (Esquema 20).



Esquema 20

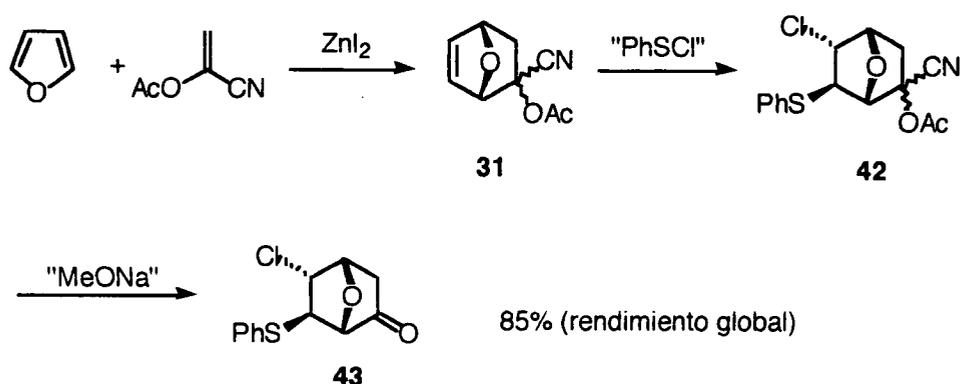
Como se ha indicado, el producto de partida será el aducto Diels-Alder **32** proveniente de la cicloadición entre el furano y el ácido acrílico y la vinil sulfona **40** será el intermedio clave a partir del cual se obtendrán los fragmentos deseados. La vinil sulfona **40** se preparará a partir de la sulfona 7-oxanorbornénica **39** por medio de una apertura alquilativa del puente oxigenado empleando MeLi. Debido a la naturaleza *sin* de dicho proceso alquilativo, la estereoquímica del grupo metilo entrante y del grupo hidroxilo procedente de la apertura del puente oxigenado quedarán establecidas y serán las de los mismos grupos en posiciones 2 y 3 de los productos finales **I** y **J** (Esquema 20, operación **b**). La estereoquímica del sustituyente metílico en posición 4 en las estereotetradas **I** y **J** vendrá determinada por la del grupo carboxílico en el compuesto de partida **32** (relacionada a su vez con la del grupo metilo en el compuesto **39** por medio de la transformación **a**). La transformación de la vinil sulfona **40** en la enona **41** (Esquema 20, operación **c**), generará este segundo intermedio clave. La reducción estereocontrolada de su grupo carbonilo (Esquema 20, operación **d**), y la ozonolisis del doble enlace (Esquema 20,

operación e) permitirán la obtención del fragmento **I**. Una etapa adicional de inversión de la configuración estereoquímica del grupo hidroxilo previamente formado, posibilitará el acceso a la restante estereotetrada **J** (Esquema 20, operación f).

II.3. - Resultados

II.3.1. - Síntesis de 1,3-*sin*-dimetil-estereotetradas.

Siguiendo el plan de síntesis expuesto con anterioridad, en primer lugar se procedió a la síntesis de la cetona 7-oxanorbornénica **43**, según el procedimiento previamente descrito en la bibliografía (Esquema 21).⁵¹



Esquema 21

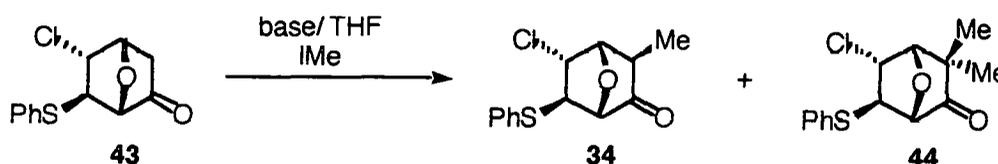
La cicloadición catalizada por ZnI_2 entre el furano y el 2-acetoxiacrilonitrilo seguida de la adición de cloruro de fenilsulfenilo al cicloaducto formado **31**, condujo a la formación de **42**, cuya hidrólisis alcalina proporcionó la cetona **43** en tres etapas reactivas a partir de furano y con un 85% de rendimiento global.

El paso siguiente consistió en la metilación en posición contigua al grupo carbonilo de **43**. Para ello se ensayaron varios agentes básicos, indicándose los resultados obtenidos en la Tabla 1. El empleo de *t*-BuOK como base condujo mayoritariamente a la recuperación de la cetona de partida. Junto a ésta se obtuvo el producto procedente de la doble metilación **44** y una mínima cantidad de la cetona monometilada deseada **34** (entrada 1). El aumento del número de

⁵¹ a) Black, K. A.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1612. b) Black, K. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5341.

equivalentes de base o una disminución de la temperatura de la reacción provocó la obtención de **44** como producto mayoritario (entradas 2 y 3).

Tabla 1. Ensayos de la metilación de la cetona **43.**

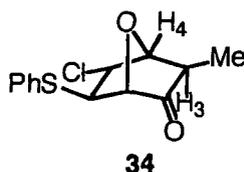


entrada	condiciones	43:34:44 ^a
1	<i>t</i> -BuOK (1.5 equiv.), IMe, 0°C a t. a.	6:1:2
2	<i>t</i> -BuOK (2-5 equiv.), IMe, 0°C a t. a.	0:0:1
3	<i>t</i> -BuOK (1.5 equiv.), IMe, -78°C a t. a.	1:0:2
4	LHMDS (1.2 equiv.), IMe, -78°C a t. a.	1.1:1:0

^a proporción en peso de los productos aislados por cromatografía.

Finalmente, el tratamiento de **43** con LHMDS y posterior adición de IMe condujo, tras considerable experimentación variando el tiempo y la temperatura de reacción, a la cetona **34** con un 40% de rendimiento, recuperándose un 45% del producto de partida (entrada 4). De esta manera se pudo minimizar la aparición de subproductos indeseados. Además, el hecho de haberse conseguido llevar a cabo esta reacción a escala multigramo sin que se apreciaran variaciones en los rendimientos anteriormente reseñados permitió disponer de las cantidades necesarias de la cetona metilada **34** para poder acometer la síntesis de las estereotetras.

La estereoquímica *exo* del grupo metilo en la cetona **34** quedó confirmada por la no existencia de acoplamiento entre los protones H-3 y H-4 ($J_{3,4} = 0$ Hz). A partir de esta observación se puede deducir que el protón H-3 se dispone en posición *endo* (Figura 8).



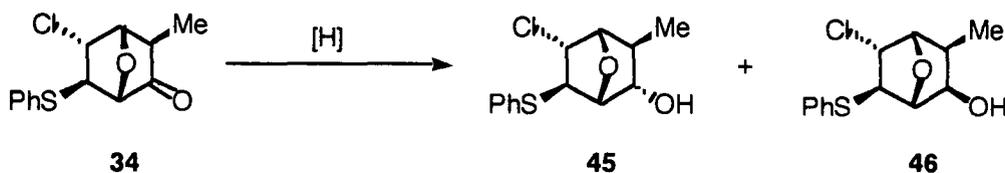
$$\delta_{H-3} = 2.86 \text{ ppm}$$

$$J_{3,4} = 0 \text{ Hz}$$

Figura 8

El siguiente paso de reacción consistió en la reducción estereocontrolada del grupo carbonilo en la cetona **34** previamente obtenida. De acuerdo con lo expuesto en el plan de síntesis, cada uno de los alcoholes **45** y **46** resultantes de la reducción conducirán a un par de estereotetradas (véase Esquema 19).

Con el objetivo de poder disponer selectivamente de ambos alcoholes **45** y **46**, se ensayaron diferentes condiciones modificando el agente reductor, la temperatura y el disolvente (Tabla 2).

Tabla 2. Estereoquímica en la reducción de la cetona 34.

entrada	condiciones	45:46 ^a	Rdto. global (%)
1	NaBH ₄ , MeOH, -20 °C	4.6 : 1	85
2	NaBH ₄ , MeOH, CeCl ₃ , -78 °C	1 : 1	80
3	L-Selectride, THF, -78 °C	1 : 2	46
4	BH ₃ ·SMe ₂ , THF, t. a.	1 : 3	85
5	BH ₃ ·SMe ₂ , THF, -78 °C	1 : 1	78

^aproporción en peso de los productos aislados por cromatografía

El alcohol **45**, con el grupo hidroxilo en disposición *endo* se pudo conseguir de forma altamente estereoselectiva mediante el empleo de NaBH_4 en MeOH a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (entrada 1), mientras que el empleo de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ a temperatura ambiente (entrada 4) nos permitió acceder, con buen rendimiento, al alcohol **46** *exo* como producto mayoritario. Ambos alcoholes fueron fácilmente separados mediante cromatografía en columna.

La diferente disposición del grupo hidroxilo unido al carbono 2 en ambos compuestos se dedujo de los valores de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (Figura 9).

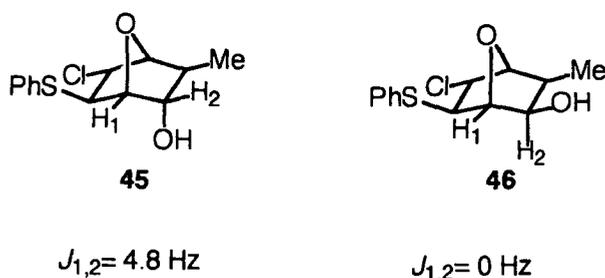
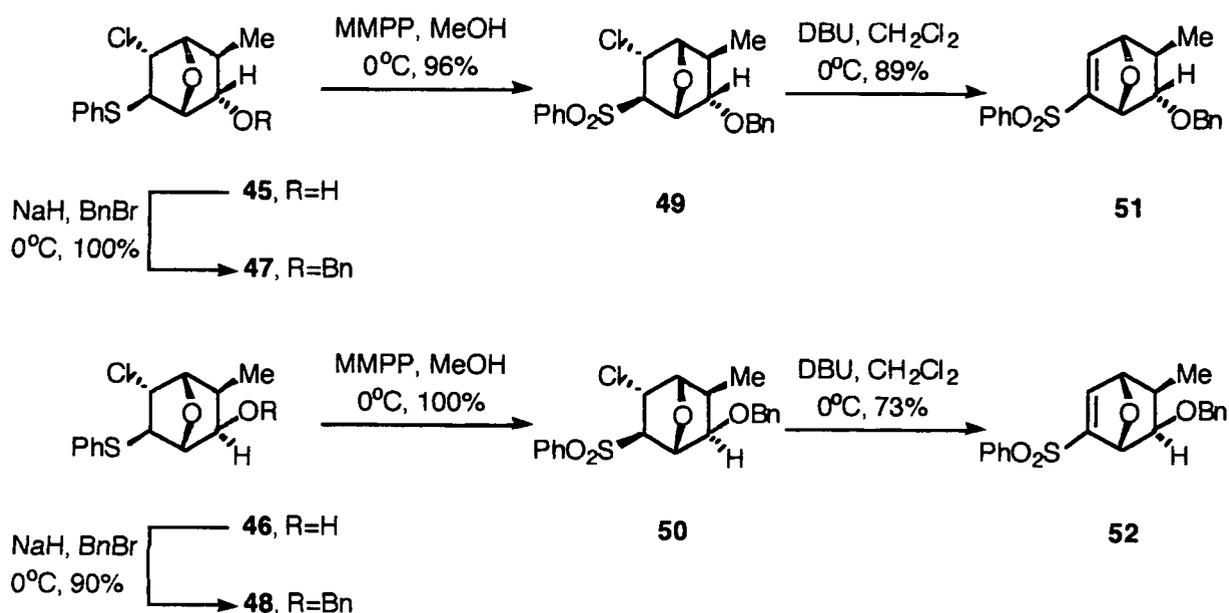


Figura 9

En el alcohol **45** el protón H-1 aparece como doblete ($J = 4.8\text{ Hz}$) acoplado con el protón en disposición *exo* H-2. Por el contrario, en el alcohol **46** dicho protón H-1 aparece como un singlete al no existir acoplamiento con el protón H-2 que ahora está en disposición *endo* y, por tanto, con un ángulo diedro H1-C1-C2-H2 próximo a 90° .

Las sulfonas vinílicas **51** y **52** fueron sintetizadas a partir de los alcoholes **45** y **46** respectivamente en tres pasos de reacción (Esquema 22), consistentes en la protección del grupo hidroxilo como éter bencílico, la oxidación del grupo fenilsulfenilo a fenilsulfonilo empleando MMPP y finalmente la deshidrocloración usando DBU.



Esquema 22

La transformación de la sulfona vinílica **51** en el derivado ciclohexénico **55** se llevó a cabo en tres etapas sintéticas (Esquema 23). En primer lugar, la apertura regio- y estereoselectiva del puente oxigenado de **51** empleando MeLi a -78°C condujo a **53**. Las etapas siguientes consistieron en un proceso de desulfonilación⁵² para acceder a **54**, seguido de benzoilación con BzCl, lo que condujo al benzoato **55**.

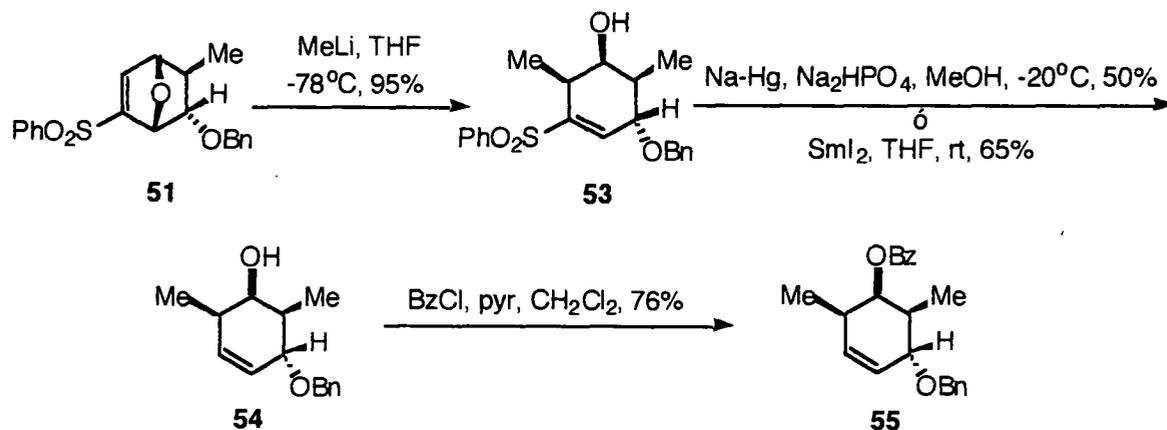
El proceso más problemático fué la desulfonilación de **53**. Para ello se ensayaron varios métodos. Así, el empleo de amalgama de sodio al 6% en las condiciones de Julia,⁵³ permitió obtener el compuesto **54** con un 50% de rendimiento, detectándose además la aparición de subproductos debidos a isomerizaciones parciales del doble enlace junto a desoxigenaciones alílicas, habituales en este tipo de sistemas.⁵⁴ Alternativamente, el empleo de SmI₂⁵⁵ como reactivo condujo al ciclohexenol **54** con un 65% de rendimiento, sin que se detectaran en este caso los subproductos antes mencionados.

⁵² Para una excelente revisión sobre reacciones de desulfonilación, véase: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.

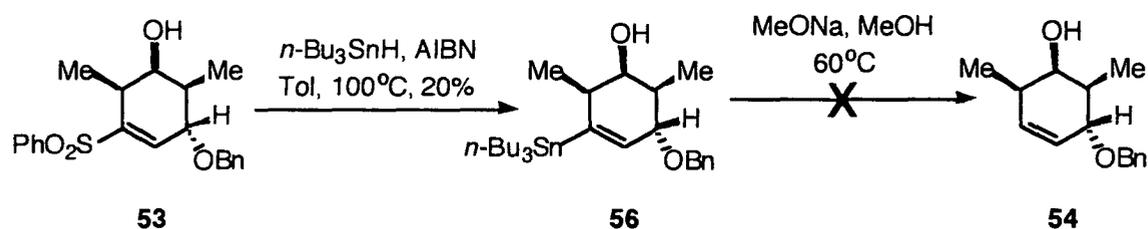
⁵³ a) Julia, M.; Paris, J. -M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. b) Kocienski, P. J. *Chem. Ind.* **1981**, 548.

⁵⁴ Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 989.

⁵⁵ a) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693. b) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194.



De modo alternativo, se ensayó un procedimiento indirecto consistente en la sustitución radicalica con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en presencia de AIBN,⁵⁶ seguida de tratamiento del estannano **56** con MeONa en MeOH (Esquema 24). En este caso no se obtuvo el producto de desulfonilación **54** deseado. Sin embargo, hay que indicar que el estannano **56** puede ser utilizado en reacciones de acoplamiento tipo Stille con haluros o triflatos vinílicos o arílicos en presencia de Pd^0 .⁵⁷ Ello permitiría la incorporación de otro sistema oxabíciclico susceptible de ser funcionalizado y, tras una etapa final de ozonolisis, acceder a una cadena de polipropionato más compleja. Por el momento, el rendimiento con que se obtiene **56** es demasiado bajo y esta transformación deberá ser optimizada.

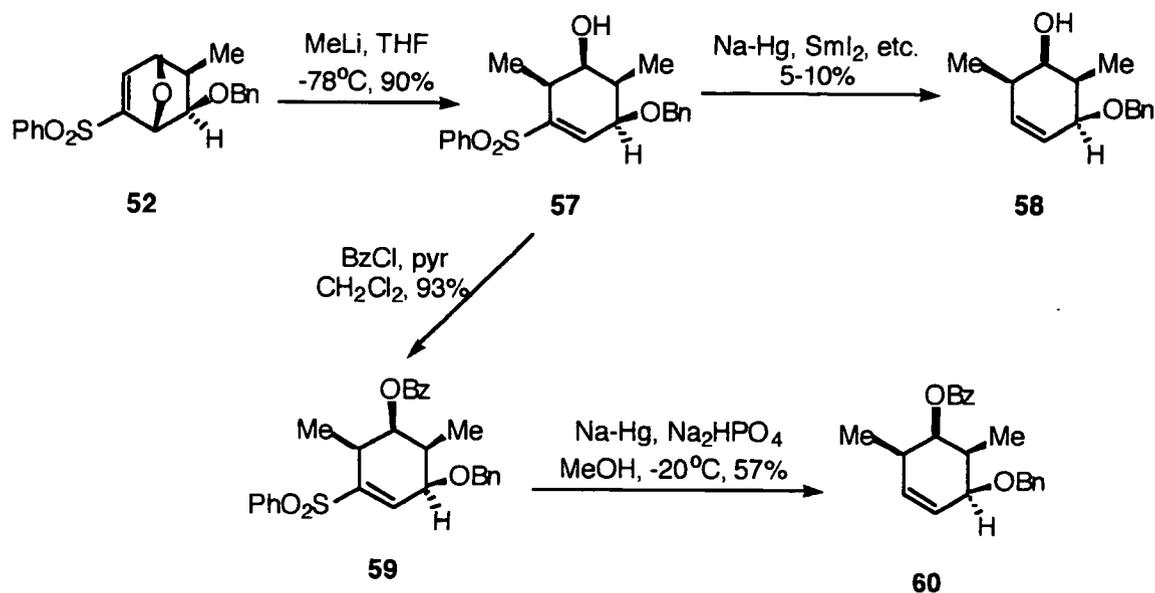


Para acceder al derivado ciclohexénico diastereomérico **60** fué necesario invertir el orden de los pasos de reacción, debido a que todos los intentos de desulfonilación ensayados sobre la ciclohexenil sulfona **57** obtenida por apertura alquilativa con MeLi sobre **52**, proporcionaron

⁵⁶ a) McCarthy, J. R.; Huber, E. W.; Le, T. -B.; Laskovics, F. M.; Matthews, D. *Tetrahedron* **1996**, 52, 45.

⁵⁷ a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. b) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803.

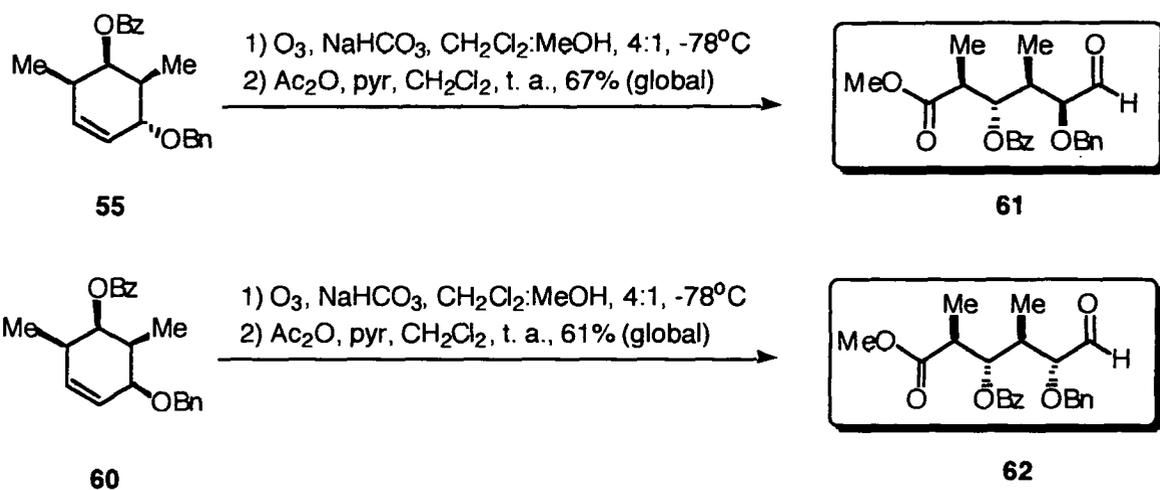
únicamente rendimientos del 5-10% del compuesto **58**. Invertiendo la secuencia reactiva, es decir, efectuando la benzoilación previa de **57** seguida de la desulfonilación sobre el benzoato **59** empleando amalgama de sodio, se llegó al compuesto **60** con un rendimiento moderado del 57% en la etapa de desulfonilación (Esquema 25).



Esquema 25

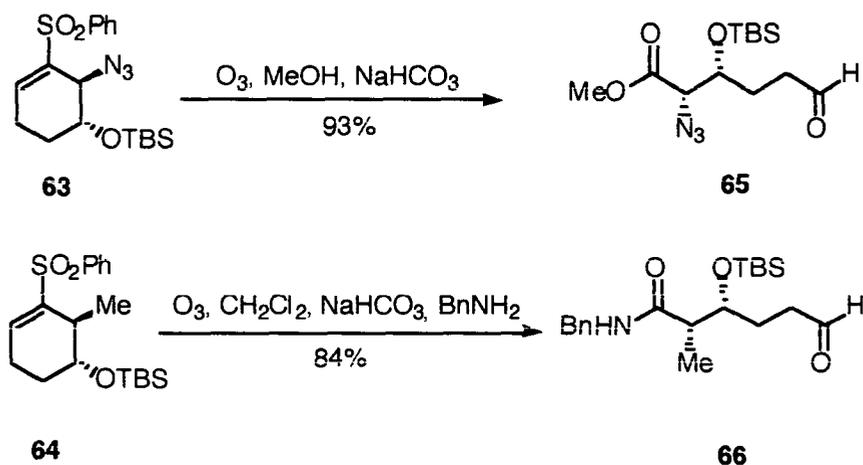
Finalmente, se procedió a realizar la ozonólisis no simétrica en las condiciones de Schreiber⁵⁸ sobre los compuestos **55** y **60**, lo que permitió obtener las estereotetradas **61** y **62** (Esquema 26).

⁵⁸ a) Schreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867. b) Claus, R. E.; Schreiber, S. L. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 150. Para algunas aplicaciones, véase: c) Hayes, R.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3355. d) Arjona, O.; Domenech, A. M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7929.



Esquema 26

Recientemente, Fuchs ha realizado la ozonolisis directamente sobre el doble enlace de las sulfonas vinílicas ciclohexénicas **63** y **64** para obtener los compuestos **65** y **66**, respectivamente (Esquema 27).⁵⁹ Con ello se genera una cadena acíclica diferenciada en ambos extremos. Al intentar estas condiciones de ozonolisis sobre las sulfonas vinílicas **53** y **57** no se han obtenido, por el momento, los resultados deseados. No obstante, se continua trabajando en este sentido ya que de poderse realizar la ruptura del doble enlace directamente sobre las sulfonas vinílicas se eliminaría con ello la etapa de desulfonilación.



Esquema 27

⁵⁹ Hentemann, M.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 355.

La síntesis de las dos restantes estereotetradadas con estereoquímica relativa *sin* entre sus dos grupos metilo requeriría obviamente llevar a cabo un proceso de inversión estereoquímica sobre alguno de los intermedios sintéticos de la secuencia anterior a nivel de grupo hidroxilo precursor del mismo grupo en posición contigua al resto formilo (véase Esquema 19).

El ensayo de dicho proceso de inversión sobre el ciclohexenol **54** se llevó a cabo utilizando la reacción de Mitsunobu (Tabla 3).⁶⁰ Desafortunadamente, el empleo de condiciones de reacción estándar (PPh₃, DEAD, RCOOH) sólo condujo a la recuperación íntegra del producto de partida utilizando como ácidos carboxílicos los ácidos fórmico, benzoico y *p*-nitrobenzoico (entrada 1). El empleo de una temperatura de reacción diferente (entrada 2) tampoco condujo al producto final deseado. La utilización de *n*-Bu₃P en lugar de PPh₃ condujo al aislamiento del dieno **68** junto con la recuperación del producto de partida (entradas 3 y 4). Por último, el empleo de PMe₃ condujo al ciclohexeno deseado **67** con un rendimiento del 88% (entrada 5).

Si bien durante la realización de esta secuencia sintética no existían ejemplos anteriores sobre el uso de la trimetilfosfina en un proceso de Mitsunobu, otros grupos de investigación han empleado posteriormente este reactivo para invertir la configuración en alcoholes impedidos estéricamente.⁶¹

⁶⁰ a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. b) Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335.

⁶¹ a) Falconer, R. A.; Jablonkai, I.; Toth, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8663. b) Falck, J. R.; Lai, J. Y.; Cho, S. -D.; Yu, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2903.

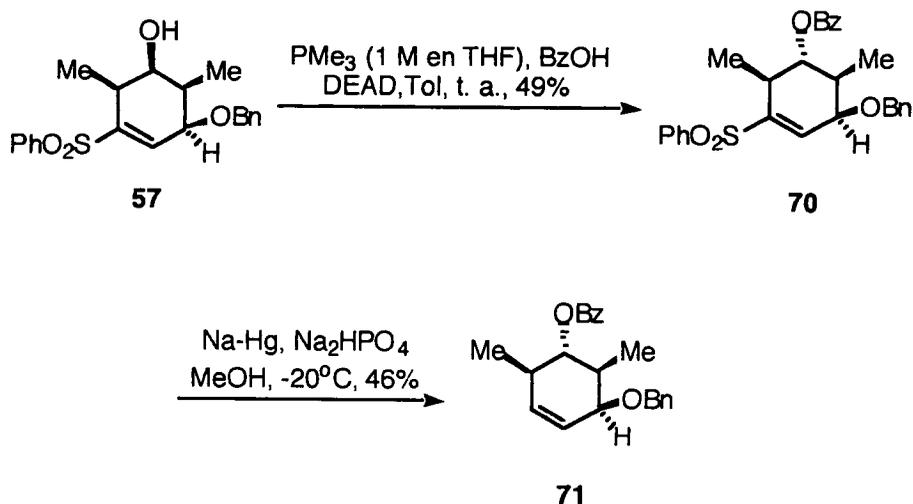
Tabla 3. Inversión de la configuración en el ciclohexenol 54.



entrada	condiciones	54:67:68 ^a
1	PPh ₃ , DEAD, RCOOH, t. a. (R: H, Ph, <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄)	1:0:0
2	PPh ₃ , DEAD, PhCOOH, 0°C	1:0:0
3	<i>n</i> -Bu ₃ P, DEAD, PhCOOH, t. a.	3:0:1
4	<i>n</i> -Bu ₃ P, DEAD, PhCOOH, 0°C	3.5:0:1
5	PMe ₃ , DEAD, PhCOOH, t. a.	0:1:0

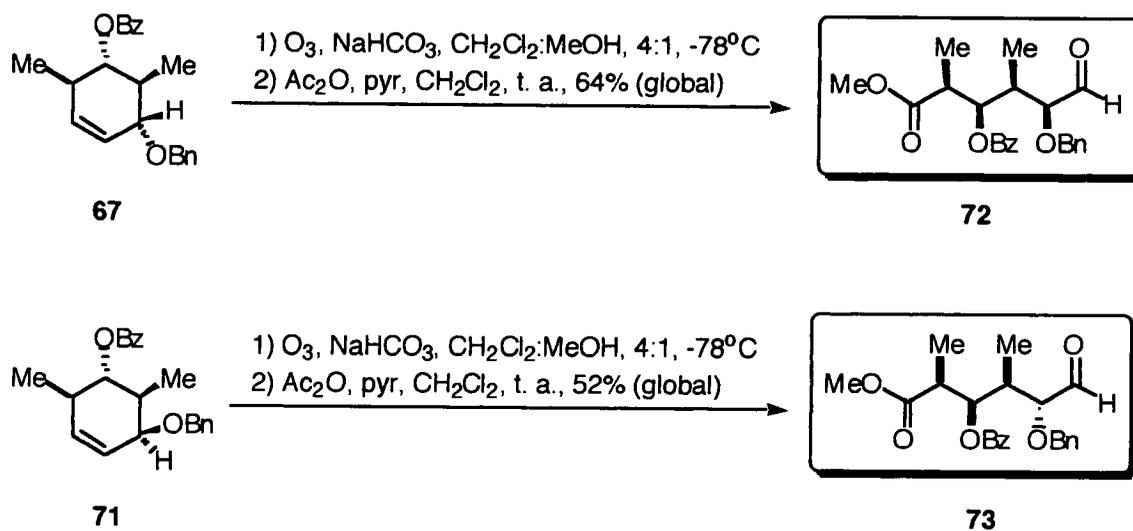
^aproporción en peso de los productos aislados por cromatografía

La estereoquímica del derivado ciclohexénico **67** quedó confirmada por las medidas de sus constantes de acoplamiento comparadas con las del benzoato epímero **55** (véase Esquema 23). En el compuesto **67**, los valores de las constantes de acoplamiento entre los protones H-5 y H-6 ($J_{5,6} = 7.6$ Hz), y entre H-4 y H-5 ($J_{4,5} = 6.2$ Hz) indican una disposición relativa axial-axial entre ambas parejas de protones. Por otra parte, el valor de la constante de acoplamiento $J_{3,4} = 6.2$ Hz indica que el protón H-3 se dispone de forma axial. Para el caso del compuesto **55**, los valores de las constantes de acoplamiento, $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ ($J_{4,5} = J_{5,6} = 2.0$ Hz) indican una disposición relativa axial-ecuatorial para ambas parejas de protones. Ello, unido a la disposición axial-axial existente entre los protones H-3 y H-4 ($J_{3,4} = 6.4$ Hz), permiten confirmar que el protón H-5 se orienta de forma ecuatorial en esta molécula (Figura 10).



Esquema 29

Finalmente, mediante la ozonólisis de **67** y **71** en las condiciones ya empleadas con anterioridad, se obtuvieron las estereotetradas **72** y **73**, respectivamente (Esquema 30).

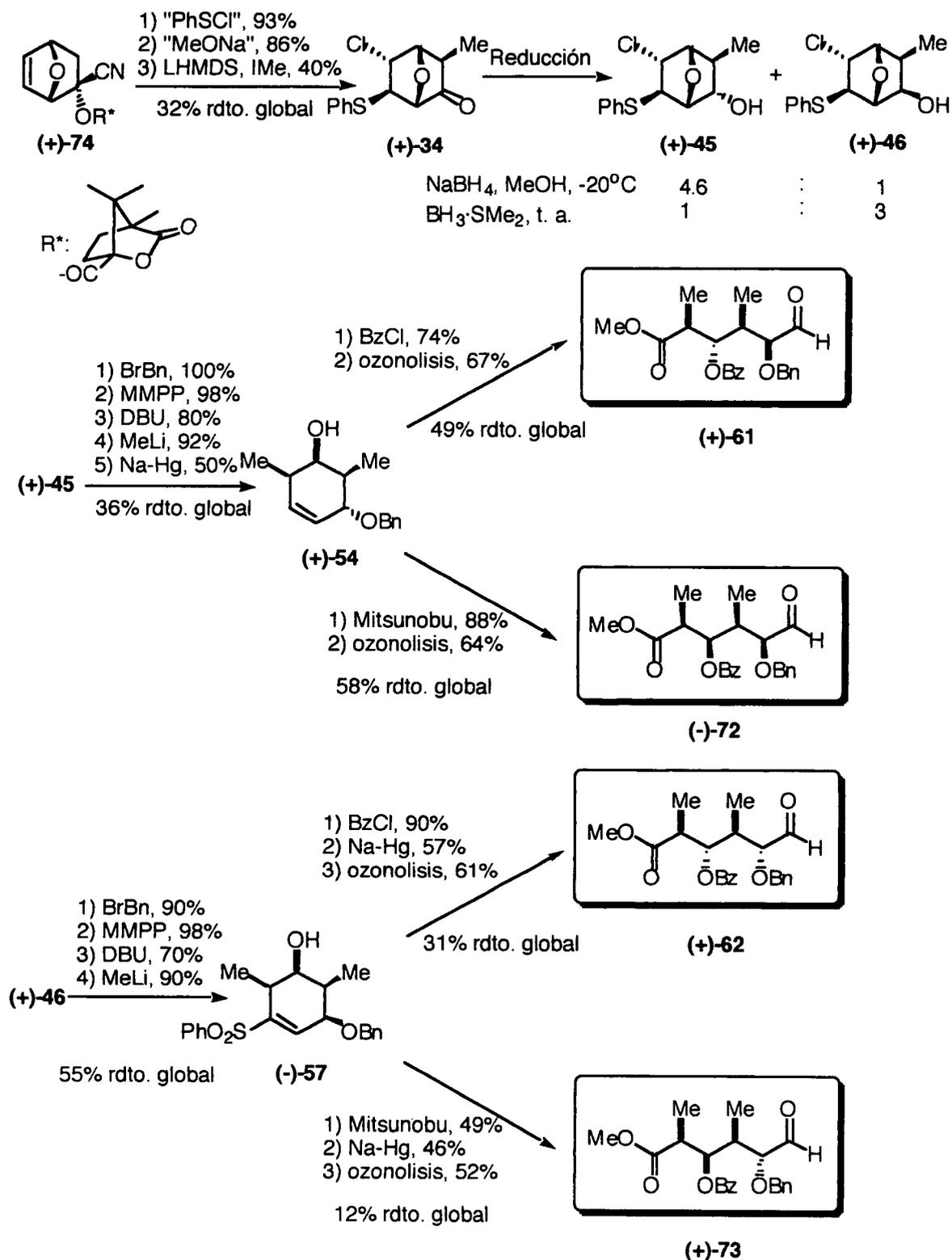


Esquema 30

Nuestro siguiente objetivo consistió en la síntesis en forma enantioméricamente pura de las cuatro estereotetradas anteriormente obtenidas. Para ello se obtuvo previamente el cicloaducto de partida ópticamente puro, (+)-**74**, a partir del furano y (-)-2-canfaniloxiacrilonitrilo, siguiendo el método descrito previamente por P. Vogel.⁶² En el

⁶² a) Vieira, E.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865. b) Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Le Drian, C. *Synlett* **1990**, 173.

Esquema 31 se ilustran de manera resumida todas las etapas y rendimientos de la secuencia sintética empleada.

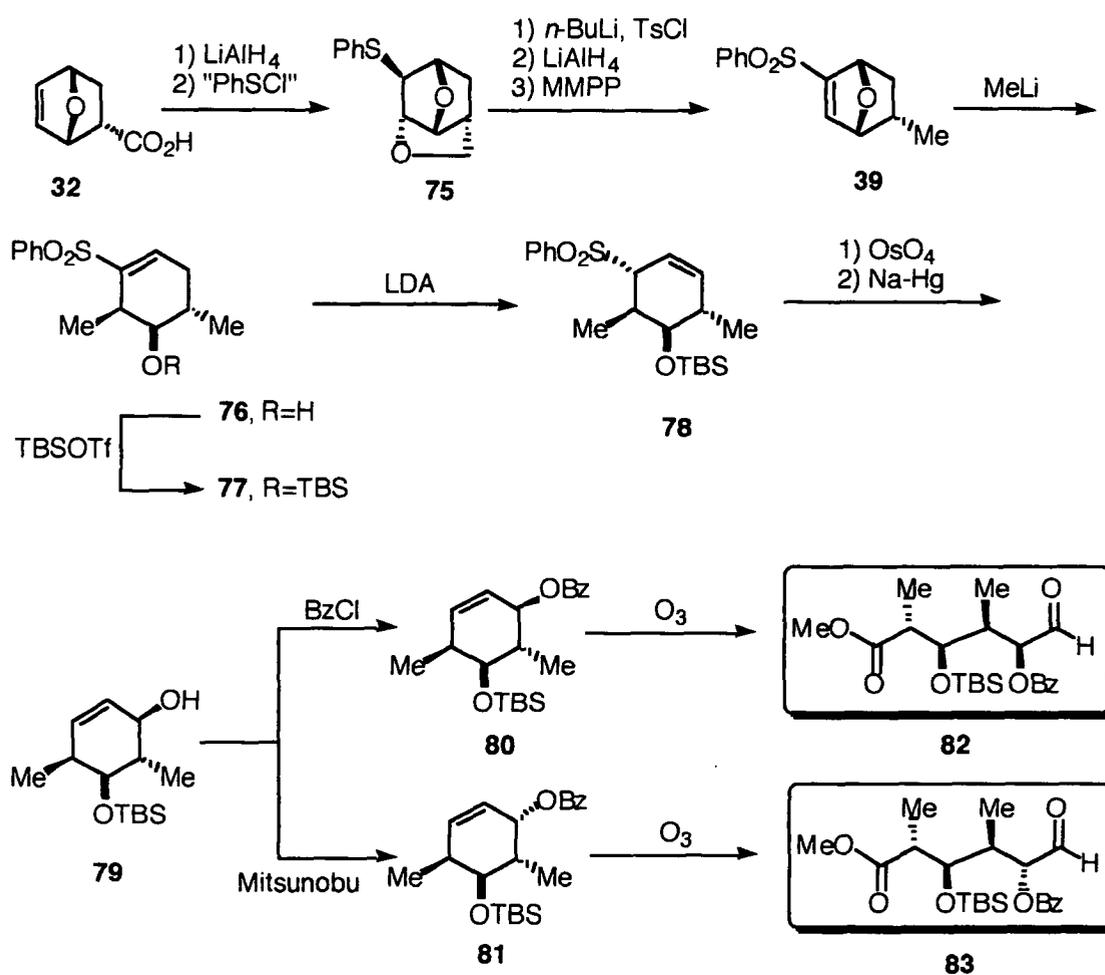


Esquema 31

Cabe destacar que mediante el procedimiento de resolución óptica empleado es posible también acceder al enantiómero del cicloaducto (+)-**74**, con lo cual se podría disponer de los cuatro enantiómeros de las estereotetradas (+)-**61**, (+)-**62**, (-)-**72** y (+)-**73**.

II.3.2. - Síntesis de las 1,3-*anti*-dimetil-estereotetradas.

Previamente a la discusión de nuestros propios resultados, comentaremos brevemente la síntesis de las estereotetradas **82** y **83**, obtenidas con anterioridad en nuestro grupo de investigación (Esquema 32).⁶³



Esquema 32

La sulfona vinílica **39** se obtuvo en cinco pasos de reacción (46% de rendimiento global) a partir del cicloaducto **32**. La apertura regio- y estereoselectiva con MeLi permitió

⁶³ Aceña, J. L.; Arjona, O.; León, M.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8957.

acceder al compuesto **76** cuyo grupo hidroxilo libre fué protegido como sililenol éter. El paso clave de esta síntesis consistió en la isomerización vinil-alil sulfona⁶⁴ promovida por LDA lo cual condujo a la sulfona **78**. La transformación de la sulfona alílica **78** en el alcohol alílico **79** se consiguió por bis-hidroxilación del doble enlace con OsO₄ seguida de un proceso de olefinación de Julia.⁶⁵ A continuación, la protección de **79** como benzoato, la transformación en el epímero **81** mediante un proceso de inversión de Mitsunobu y la ozonólisis final de ambos compuestos, **80** y **81**, permitió acceder a las estereotetradas **82** y **83**.

Para la síntesis de las dos restantes estereotetradas decidimos partir de la sulfona ciclohexénica **76**.⁶⁶ El paso clave de este proceso consistió en la transformación de esta sulfona en la enona **84** (Figura 11).

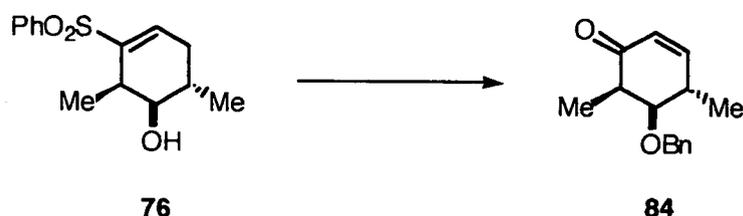


Figura 11

Para ello se siguió la secuencia descrita en el Esquema 33. La epoxidación nucleófila de **76** con *tert*-butilperóxido de litio (*t*-BuOOLi),⁶⁷ seguida de protección del grupo hidroxilo libre como éter bencílico, condujo a la α,β -epoxisulfona **86**. Su reacción con MgBr₂·OEt₂⁶⁸ permitió obtener una mezcla de las bromocetonas **87** y **88** en proporción **87/88**: 2.2:1 y con un 85% de rendimiento global. Por último, la mezcla de ambas bromocetonas se sometió a tratamiento con CaCO₃⁶⁹ en DMF a reflujo proporcionando la enona **84** con un rendimiento

⁶⁴ a) Magnus, P. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2019. b) Trost, B. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 107. c) Inomata, K.; Hirata, T.; Suhara, H.; Kinoshita, H.; Kotake, H.; Senda, H. *Chem. Lett.* **1988**, 2009. d) Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2861. e) Domínguez, E.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5803. f) Trost, B. M.; Ghadiri, M. R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 433. g) Fox, J. M.; Morris, C. M.; Smyth, G. D.; Whitham, G. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 731. h) Marot, C.; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8377.

⁶⁵ a) Julia, M.; Paris, J. -M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. b) Kocienski, P. J. *Chem. Ind.* **1981**, 548.

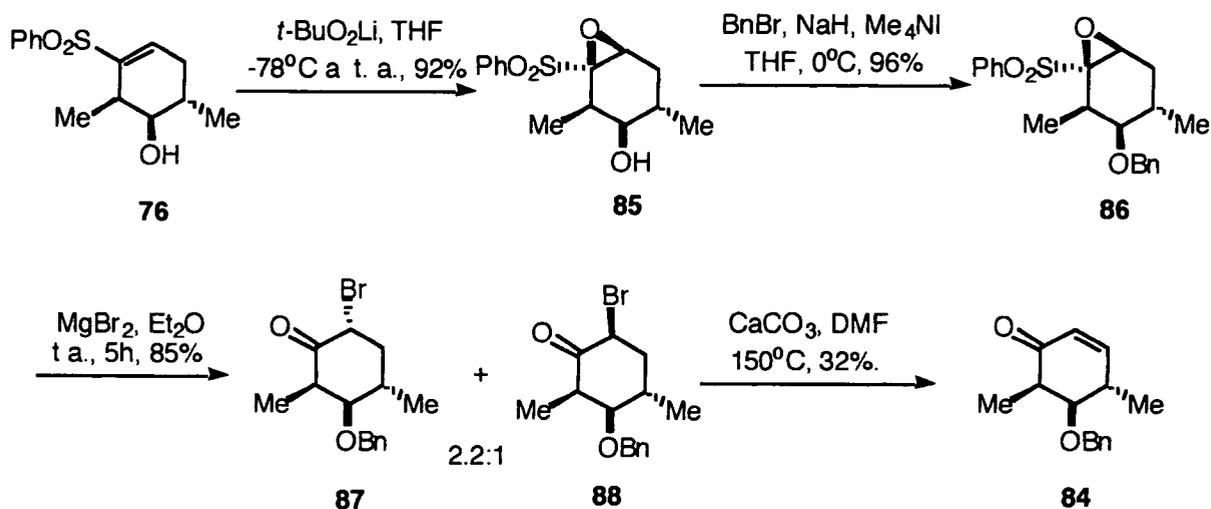
⁶⁶ Arjona, O.; Menchaca, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6753.

⁶⁷ Clark, C.; Hermans, P.; Meth-Cohn, O.; Moore, C.; Taljaard, H. C.; van Vuuren, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1378.

⁶⁸ Durst, T.; Tin, K. -C.; de Reinach-Hirtzbach, F.; Decesare, J. M.; Ryan, M. D. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 258.

⁶⁹ Arjona, O.; Aceña, J. L.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3360.

relativamente bajo (32%). El cambio del disolvente por dimetilacetamida o la variación de la temperatura de la reacción no trajo consigo aumento del rendimiento en **84**.



La asignación estereoquímica de ambas bromocetonas **87** y **88** se llevó a cabo de acuerdo con sus valores de constantes de acoplamiento (Figura 12). En la cetona **87**, el protón H-6 posee una constante de acoplamiento ($J_{5,6} = 10.3$ Hz) con uno de los protones H-5 típica de una disposición 1,2-*trans*-diaxial entre ellos, de lo que se deduce que el bromo se dispone de manera ecuatorial. Por otra parte el valor de la constante de acoplamiento ($J_{2,3} = 4.0$ Hz) indica una disposición relativa ecuatorial-axial entre ambos protones H-2 y H-3, mientras que la disposición relativa axial-axial entre los protones H-3 y H-4 se infiere a partir del valor de la constante de acoplamiento $J_{3,4} = 7.0$ Hz. Empleando el mismo razonamiento, en el compuesto **88** se puede deducir la disposición ecuatorial del bromo a partir de la relación 1,2-*trans*-diaxial existente entre H-6 y uno de los protones H-5 ($J_{5,6} = 12.8$ Hz). En este caso, los valores de las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ confirman la disposición ecuatorial de H-2, H-3 y H-4.

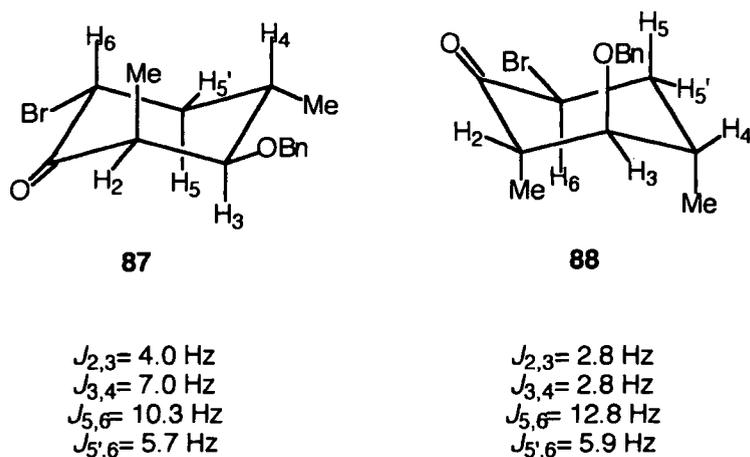


Figura 12

En este punto, especulamos con la posibilidad de que la transformación de **86** en la enona **84** pudiera ser realizada en un único paso de reacción, combinando dos procesos bien conocidos: la apertura nucleófila del anillo oxiránico en α,β -epoxisulfonas⁷⁰ (Figura 13, transformación A-B) y la transformación de epóxidos en alcoholes alílicos promovida por amiduros de litio⁷¹ (Figura 13, transformación C-D).

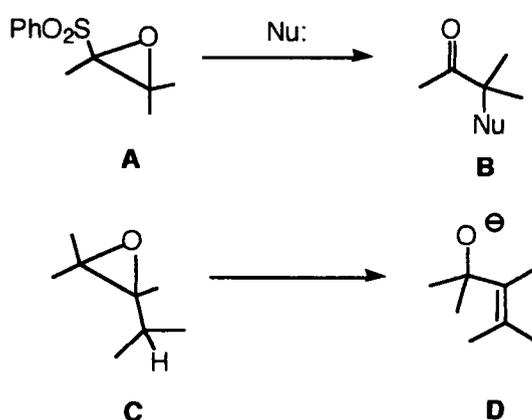
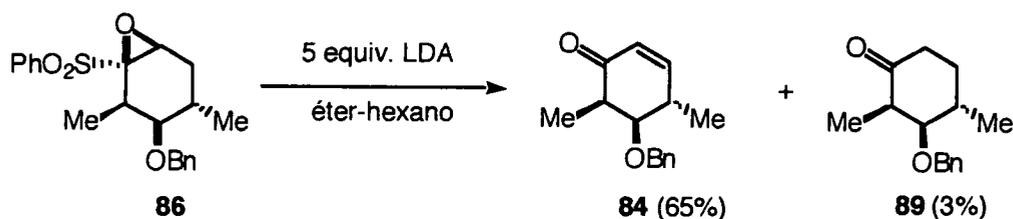


Figura 13

⁷⁰ a) Barone, A. D.; Suitman, D. L.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2066. b) Taylor, E. C.; Maryanoff, C. A.; Stonicki, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2512. c) Adamczyk, M.; Dolence, E. K.; Watt, D. S.; Christy, M. R.; Reibenspies, J. H.; Anderson, O. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1378. d) Thanf, T. T.; Laborde, M. A.; Olesker, A.; Luckacs, G. *J. Chem. Soc. Chem., Commun.* **1988**, 1581. e) Simpkins, N. S. "Sulphones in Organic Synthesis". Tetrahedron Organic Series. Vol 10. Pergamon, **1993**.

⁷¹ Crandall, J. K.; Apparu, M. *Org. React.* **1983**, *29*, 345.

Esta suposición quedó confirmada cuando, tras considerable experimentación, el tratamiento de **86** con LDA en éter-hexano proporcionó la enona **84** con un 65% de rendimiento junto a un 3% de la ciclohexanona **89** (Esquema 34). Las condiciones de reacción que se indican son críticas para el éxito de la transformación. Por ejemplo, el empleo de THF como disolvente sólo condujo a la recuperación de la epoxisulfona de partida inalterada.



Esquema 34

Dado lo relativamente novedoso de esta transformación epoxisulfona-enona, la reacción será objeto de estudio más detallado en el capítulo IV.

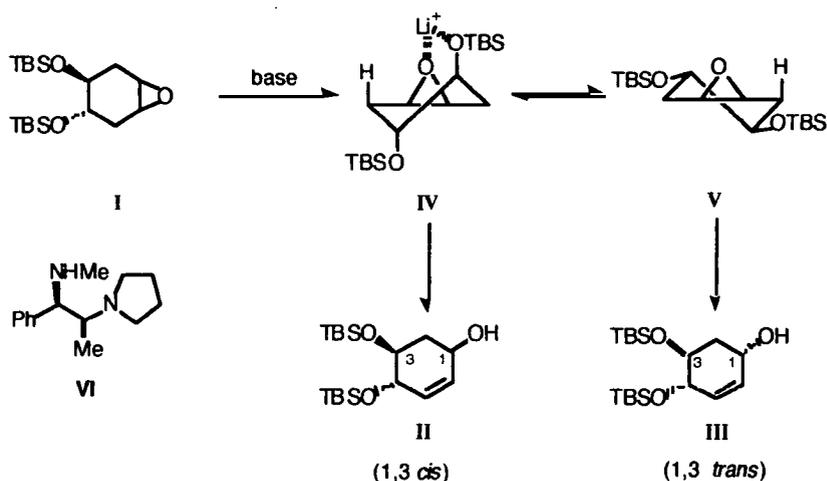
NOTA

Habiéndose concluido la redacción de esta Memoria nos ha llamado la atención una publicación de O'Brien *et al.*⁷² en la cual llevan a cabo una reacción de transposición diastereoselectiva de un óxido de ciclohexeno empleando amiduros de litio como bases, en una síntesis estereocontrolada de 4-desoxiconduritoles.

Los autores establecen y demuestran que "la transposición de óxidos de ciclohexeno a alcoholes alílicos transcurre *via* abstracción por parte de la base de un protón que es *cis* y pseudoaxial respecto al epóxido.

En el caso descrito por estos autores, a partir del epóxido **I** es posible la obtención de los alcoholes alílicos **II** y **III**, a través de las conformaciones **IV** y **V**, en las que se han señalado los protones susceptibles de abstracción por la base de acuerdo con la premisa establecida más arriba.

⁷² Kee, A.; O'Brien, P.; Pilgram, Ch. D.; Watson, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1521.

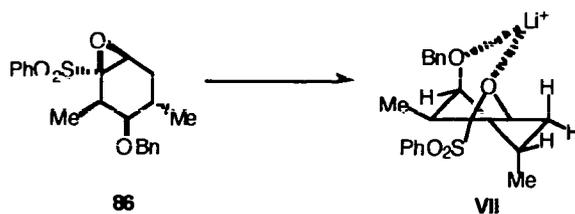


Empleado como base el compuesto **VI** (racémico), la relación de alcoholes **II** y **III** en función del disolvente es la siguiente:

Entrada	Disolvente	II:III
1	THF	32:68
2	éter	≥98:2
3	ciclopentano	≥98:2

Estos resultados se interpretan en el sentido de que en presencia de un disolvente coordinante como el THF, la proporción de la conformación reactiva **V** es significativa, mientras que el uso de disolventes menos coordinantes desplazan el equilibrio hacia la conformación quelatada **IV**.

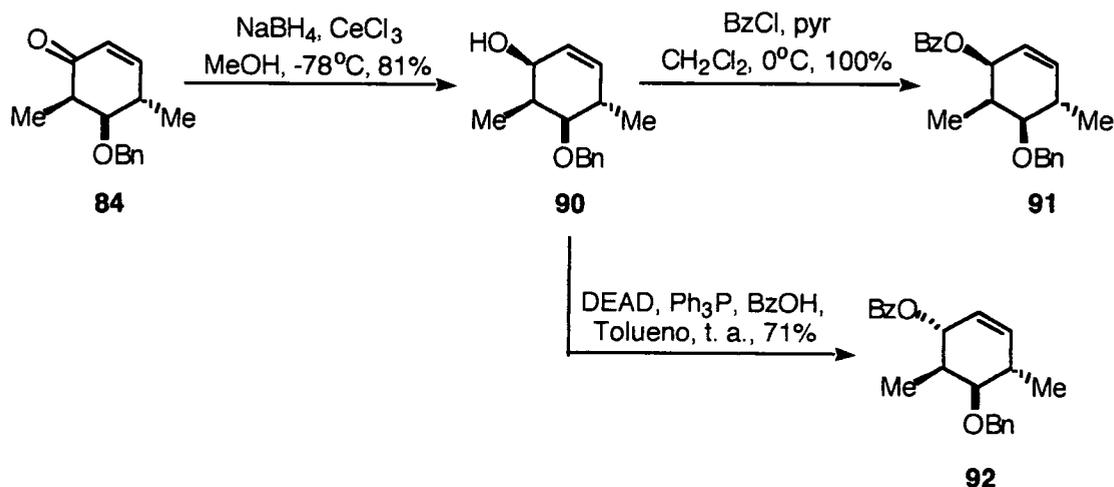
En nuestro caso, y de acuerdo con la premisa de partida, la única conformación reactiva será **VII**, que se beneficia del efecto de quelación y que estará favorecida en un disolvente poco coordinante (Et₂O-hexano, rdto. 65%) mientras que en un disolvente coordinante lo estará mucho menos (THF, rdto. 0%). Por lo tanto, estos datos apuntan a un curso de reacción para el proceso consistente en una β-eliminación a través de la conformación quelatada **VII**.



Una vez obtenida la enona **84**, la secuencia sintética continuó como se indica a continuación. La reducción de **84** en las condiciones de Luche⁷³ permitió acceder al alcohol

⁷³ Gemal, A.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

alílico **90** como único producto de reacción. Su protección como benzoato empleando BzCl condujo al compuesto **91**. Por otro lado, la inversión de Mitsunobu realizada sobre **90** generó el benzoato epímero **92** (Esquema 35).



Esquema 35

La estereoquímica de los benzoatos **91** y **92** quedó confirmada por comparación de los valores de sus correspondientes constantes de acoplamiento y por experimentos NOE (Figura 14). En el compuesto **91**, el valor de la constante de acoplamiento entre los protones H-5 y H-6 ($J_{5,6} = 8.8$ Hz) indica una disposición relativa 1,2-*trans*-diaxial entre ellos. La disposición ecuatorial de H-4 puede deducirse del valor de la constante de acoplamiento entre este protón y H-5 ($J_{4,5} = 3.3$ Hz), mientras que la disposición relativa axial-ecuatorial entre H-3 y H-4 queda confirmada a partir del valor de $J_{3,4} = 5.5$ Hz. De manera análoga, para el benzoato **92**, y a partir de los correspondientes valores de las constantes de acoplamiento, se puede deducir la disposición axial de los protones H-5 y H-6 y la ecuatorial para los protones H-3 y H-4. Por otra parte, la irradiación del protón H-3 de **91** condujo a un incremento del 11% en la intensidad de la señal correspondiente a H-5 pero no provocó variación en la intensidad de la señal del protón H-6. Esto confirma la disposición *trans*-diaxial entre H-3 y H-6.

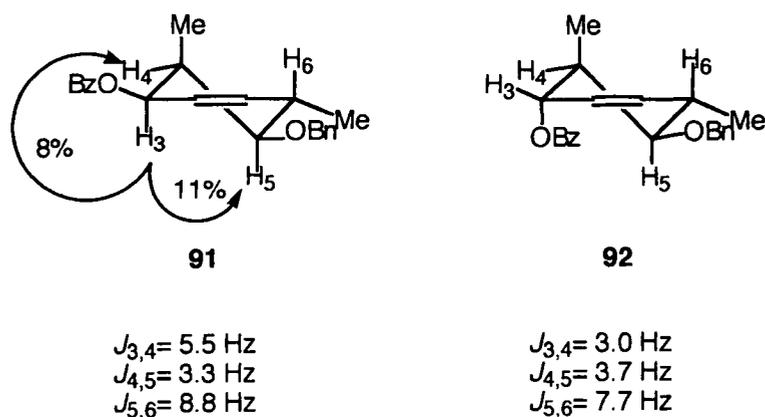
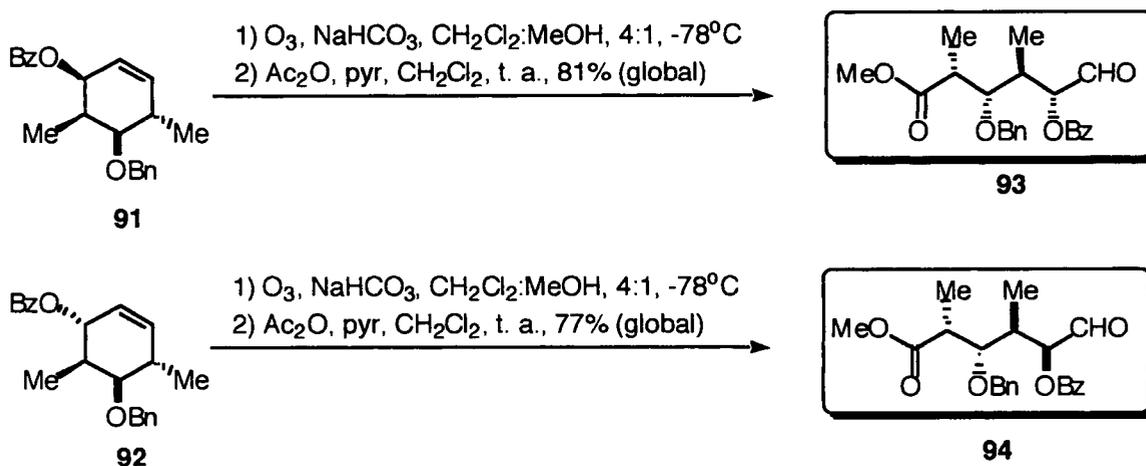


Figura 14

Por último, la ozonólisis no simétrica en las condiciones habituales previamente descritas, permitió acceder a los dos últimos fragmentos de polipropionato, las estereotetradas **93** y **94**, a partir de los correspondientes benzoatos **91** y **92**, respectivamente (Esquema 36).



Esquema 36

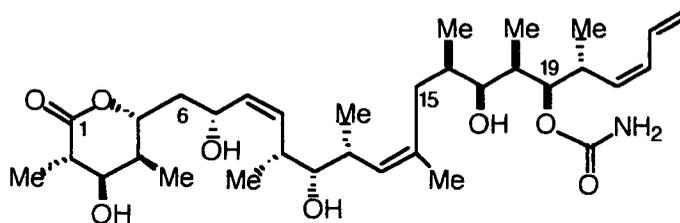
Pese a haberse empleado sustratos racémicos para la síntesis de los cuatro fragmentos con disposición relativa *anti* entre sus grupos metilo, en la bibliografía se recoge la preparación de ambos enantiómeros del cicloadducto de partida **32** por resolución óptica empleando (+) ó (-)- α -metilbencilamina.⁷⁴ Con esto sería posible acceder a los ocho posibles enantiómeros de las cuatro estereotetradas sintetizadas.

⁷⁴ Ogawa, S.; Iwasawa, Y.; Nose, T.; Suami, T.; Ohba, S.; Ito, M.; Saito, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 903.

II.3.3. - Síntesis del fragmento C₁-C₆ de la discodermolida.

En este apartado se pone de manifiesto la utilidad práctica de la síntesis de los fragmentos de polipropionato anteriormente expuesta, como un instrumento que posibilita la obtención de fragmentos de productos naturales pertenecientes al grupo de los polipropionatos. Un primer ejemplo lo va a constituir la síntesis del sistema de γ -lactona que constituye el fragmento C₁-C₆ de la discodermolida.

La discodermolida (Figura 15) es un policétido de origen marino que se aisló por primera vez en 1991 a partir de una esponja del género *Discodermia dissoluta*.⁷⁵ La discodermolida exhibe una potente actividad como inhibidor de la mitosis con un mecanismo de acción similar al del taxol (paclitaxel),⁷⁶ esto es, promoviendo la formación de microtúbulos. Este producto natural inhibe no sólo el crecimiento *in vitro* del cáncer de mama en células humanas, sino que también es un potente inhibidor de varias líneas de células cancerígenas resistentes a otros tipos de fármacos. Por todo ello, la discodermolida ha sido objeto de amplios estudios sintéticos en los últimos años.⁷⁷



discodermolida

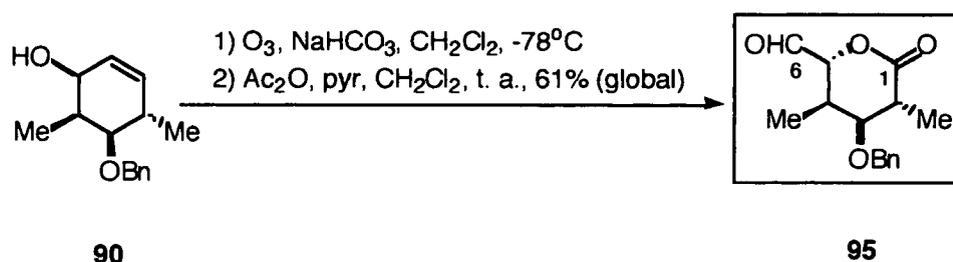
Figura 15

⁷⁵ a) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912. b) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1346.

⁷⁶ Schiff, P. B.; Frant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, *277*, 665.

⁷⁷ a) Nerenberg, J. B.; Hung, D. T.; Somers, P. K.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621. b) Smith III, A. B.; Qiu, Y.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011. c) Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054. d) Harried, S. S.; Yang, G.; Strawn, M. A.; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098. e) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885. f) Smith III, A. B.; Kaufman, M. D.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Arimoto, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823. g) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 377. h) Smith III, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654.

Como hemos indicado, nuestro objetivo consistió en la síntesis del fragmento C₁-C₆ de la discodermolida. Para ello partimos del ciclohexenol **90**, uno de los intermedio sintéticos empleados en la obtención de las 1,3-*anti*-dimetil-estereotetradas (véase Esquema 35). La ozonolisis en ausencia de MeOH efectuada sobre **90** condujo directamente, al estar el grupo hidroxilo libre, a la lactona **95** que posee la misma estructura que el citado fragmento (Esquema 37).



Esquema 37

Cabe destacar que la estereotetrada **72**, anteriormente sintetizada (véase Esquema 30), presenta la misma disposición relativa en sus centros quirales que el fragmento C₁₅-C₁₉ del citado compuesto (Figura 16).

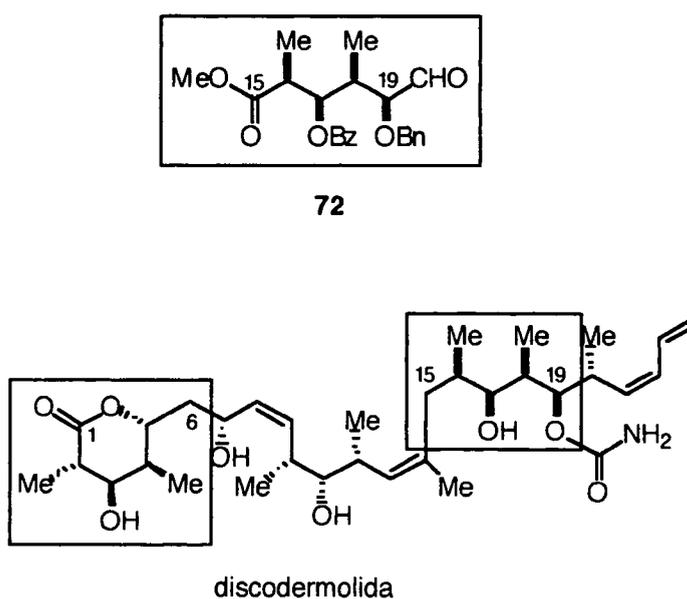


Figura 16

II.3.4. - Planteamiento de la síntesis de un fragmento de polipropionato con once centros estereogénicos.

El siguiente objetivo a abordar consiste en la preparación de un fragmento de polipropionato de once centros estereogénicos por unión de dos de las estereotetradas previamente sintetizadas (Figura 17) y empleando para ello herramientas de estereocontrol acíclico para controlar la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos creados a consecuencia de la unión.

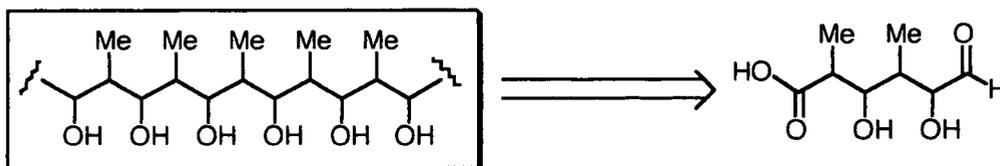


Figura 17

El análisis retrosintético para la obtención del fragmento de polipropionato **101** se expone en el esquema 38. Como material de partida se empleará el compuesto **96**, que se obtendrá a partir del ciclohexenol **54** (Véase Esquema 23) por protección del grupo hidroxilo. A partir de **96** y variando las condiciones del proceso de ozonólisis,⁷⁸ se accedería a las estereotetradas **97** y **98** (Esquema 38, operaciones a y b). La hidrólisis del éster **98** en condiciones neutras empleando LiI,⁷⁹ seguida de la adición de etil litio al ácido resultante,⁸⁰ conduciría a la formación de la cetona **99** (Esquema 38, operación c). De acuerdo con los resultados obtenidos por Evans⁸¹ y Paterson,⁸² cabe esperar que por tratamiento de la etilcetona **99** con $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$ se genere el enolato *E*, cuya condensación aldólica con el aldehído **97**, conduzca mayoritariamente al aldol *anti-sin* **100** (Esquema 38, operación d). El enolato ataca por la cara *si* del aldehído y en el estado de transición **M**, el grupo voluminoso R' se dispone

⁷⁸ Claus, R. E.; Schreiber, S. L. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 150.

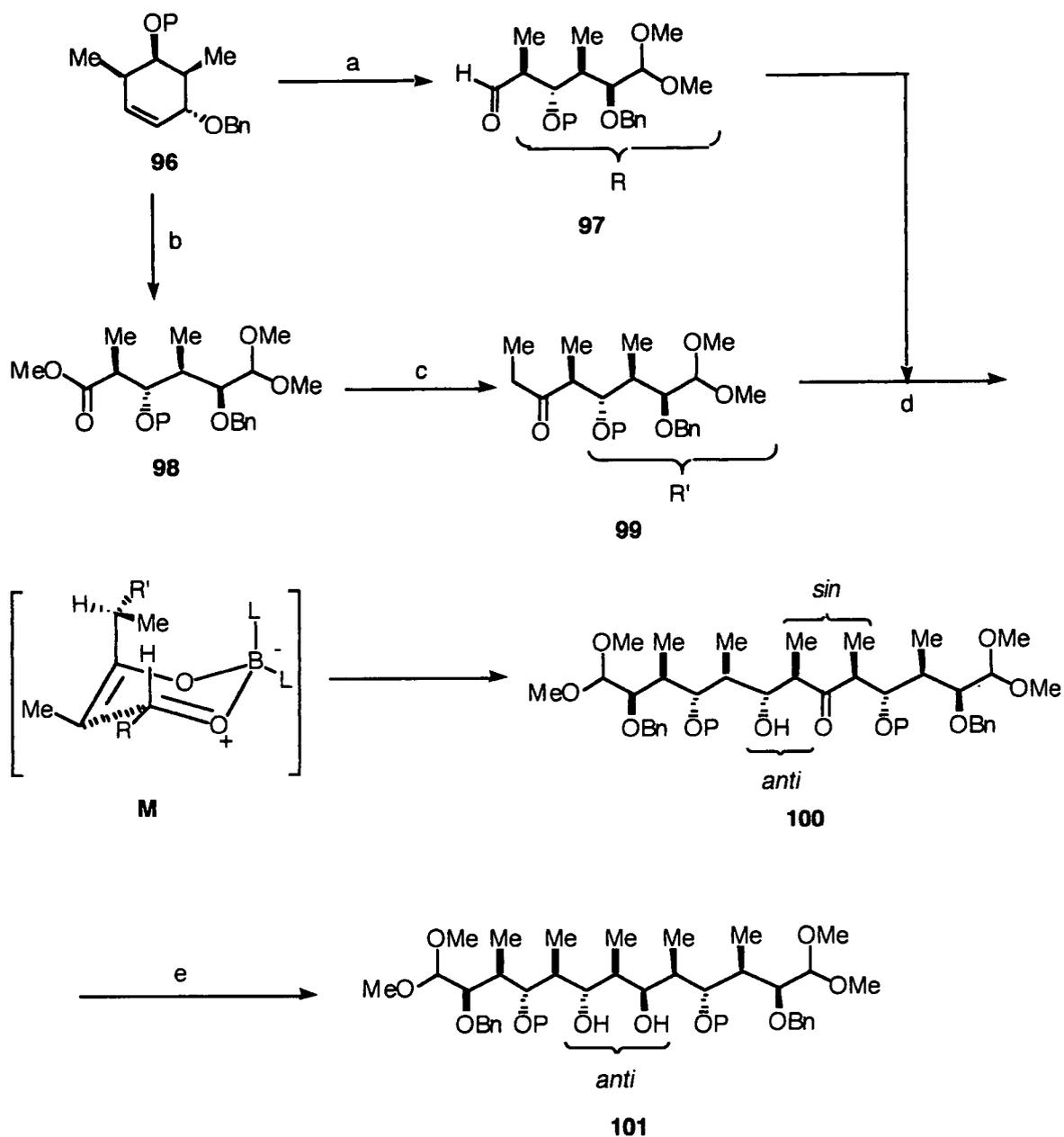
⁷⁹ a) Elsinger, F.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 113. b) Mc Murry, J. E.; Wong, G. B. *Synth. Commun.* **1972**, *2*, 389. c) Mc Murry, J. *Org. React.* **1976**, *24*, 187.

⁸⁰ a) Jorgenson, M. J. *Org. React.* **1970**, *18*, 1. b) Rubottom, G. M.; Kim, Ch. -W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1550.

⁸¹ Evans, D. A.; Horward, P. Ng.; Clark, S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.

⁸² a) Paterson, I.; Hulme, A. N.; Wallace, D. J. *TetrahedronLett.* **1991**, *32*, 7601. b) Paterson, I. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821.

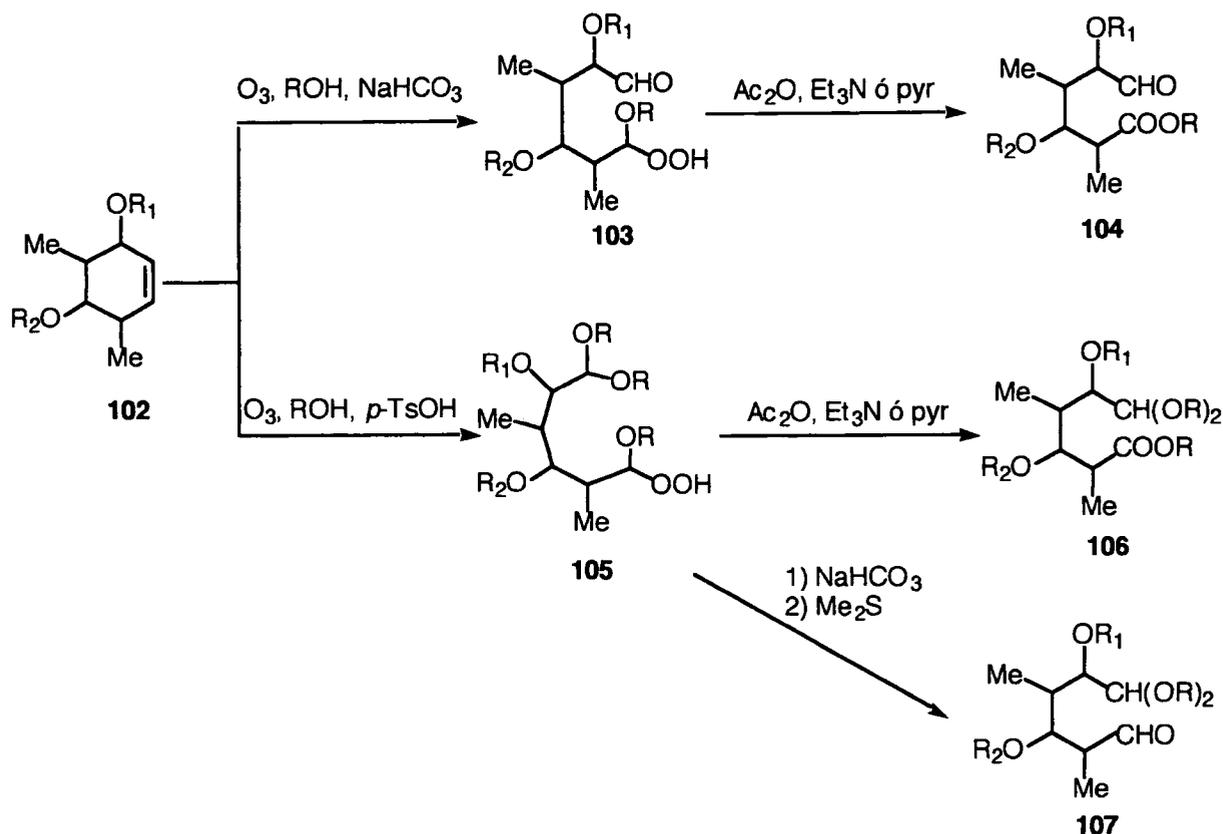
alejado del ligando pseudo-axial unido al boro. Finalmente, la reducción empleando $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ ⁸³ proporcionará el 1,3-*anti* diol **101** (Esquema 3, operación e).



Esquema 38

La ozonólisis no simétrica en las condiciones descritas por Schreiber posee la ventaja añadida de permitirnos disponer de diferentes tipos de funcionalización en los extremos de la cadena creada por ruptura del doble enlace (Esquema 39).

⁸³ a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. b) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121.

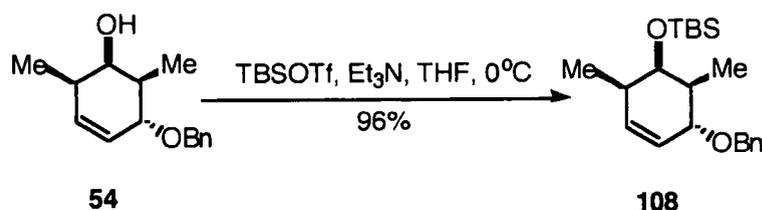


Esquema 39

A partir de un compuesto de tipo **102**, el tratamiento con ozono en presencia de un alcohol y de bicarbonato de sodio conduce a la formación del alcoxihidroperoxo-aldehído **103**. El empleo de $NaHCO_3$ evita la formación del acetal a partir del aldehído. A partir de **103**, la deshidratación del hidroperóxido formado empleando anhídrido acético y piridina o trietilamina, conduce al oxoéster **104**. Esta variante ha sido la que hemos empleado hasta ahora para acceder a las estereotetradas. Por otra parte, si la ozonólisis se realiza en ausencia de $NaHCO_3$ pero adicionando ácido *p*-toluensulfónico, se obtiene entonces el derivado acetálico **105**. La deshidratación, al igual que antes, genera el éster acetálico **106**, mientras que la neutralización del medio ácido empleando $NaHCO_3$ y posterior reducción con sulfuro de dimetilo conducirá al aldehído **107**. Estas dos últimas variantes del proceso de ozonólisis de Schreiber serán las que emplearemos para acceder a los fragmentos **97** y **98** de nuestra secuencia sintética.

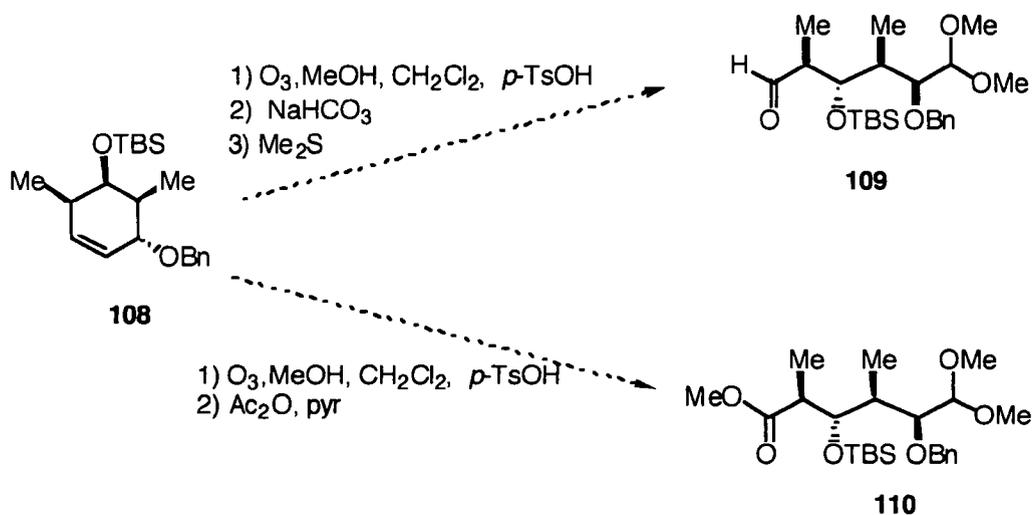
Así, el primer paso consistió en la protección del grupo hidroxilo de **54** como silil enol éter en previsión de los problemas que, en sucesivas etapas, podría generar la protección como

benzoato que hasta ahora habíamos venido utilizando (véase Esquema 23). De este modo, a partir de **54** y por reacción con triflato de *tert*-butildimetilsililo se obtuvo el compuesto **108** (Esquema 40).



Esquema 40

La etapa siguiente consistirá en la obtención de las estereotetradas **109** y **110** a partir de **108** basándonos en las ideas expuestas en el esquema 39. En este momento nos encontramos optimizando las condiciones de reacción del proceso de ozonolisis sobre sustratos modelo ya que el cambio de grupos protectores ha provocado que en todos los ensayos de ozonolisis realizados sobre **108**, se obtengan mezclas complejas y subproductos de aromatización (Esquema 41).



Esquema 41

II.4. - Conclusiones.

En este capítulo se ha descrito la síntesis de todos los fragmentos de polipropionato que poseen cuatro centros quirales contiguos (estereotetradas). Para ello se ha desarrollado una ruta sintética estereodivergente utilizando como materiales de partida derivados 7-oxanorbornénicos, fácilmente accesibles a partir de furano por medio de cicloadiciones de tipo Diels-Alder. Dada la posibilidad de acceder a las moléculas precursoras en forma enantioméricamente pura, la obtención de ambos enantiómeros de las estereotetradas objetivo es viable. No obstante, en este trabajo sólo se han obtenido en forma enantioméricamente pura las 1,3-*sin*-dimetil-estereotetradas.

A modo de ejemplo de aplicación de las estereotetradas anteriormente sintetizadas se ha obtenido el fragmento C₁-C₆ de la discodermolida y se han explorado los primeros pasos para la obtención de un fragmento de polipropionato con un mayor número de centros estereogénicos por unión de dos de dichas moléculas.

CAPÍTULO III

III.1. - Antecedentes.

III.2. - Plan de síntesis.

III.3. - Resultados

III.3.1. - Síntesis del fragmento C₁-C₈ de las baconipironas A y B.

III.4. - Conclusiones.

III. - Síntesis de un fragmento de cíclico de polipropionato. Fragmento C₁-C₈ de las baconipironas A y B.

III.1 - Antecedentes.

En 1989 Faulkner⁸⁴ publicó el aislamiento de las baconipironas A-D (Figura 18) a partir de moluscos pulmonados del género *Simphonaria baconi*. La estructura de la baconipirona B fué establecida por análisis de difracción de rayos X, mientras que la asignación estructural de las restantes baconipironas se llevó a cabo mediante comparación de sus datos espectroscópicos con los de la baconipirona B.

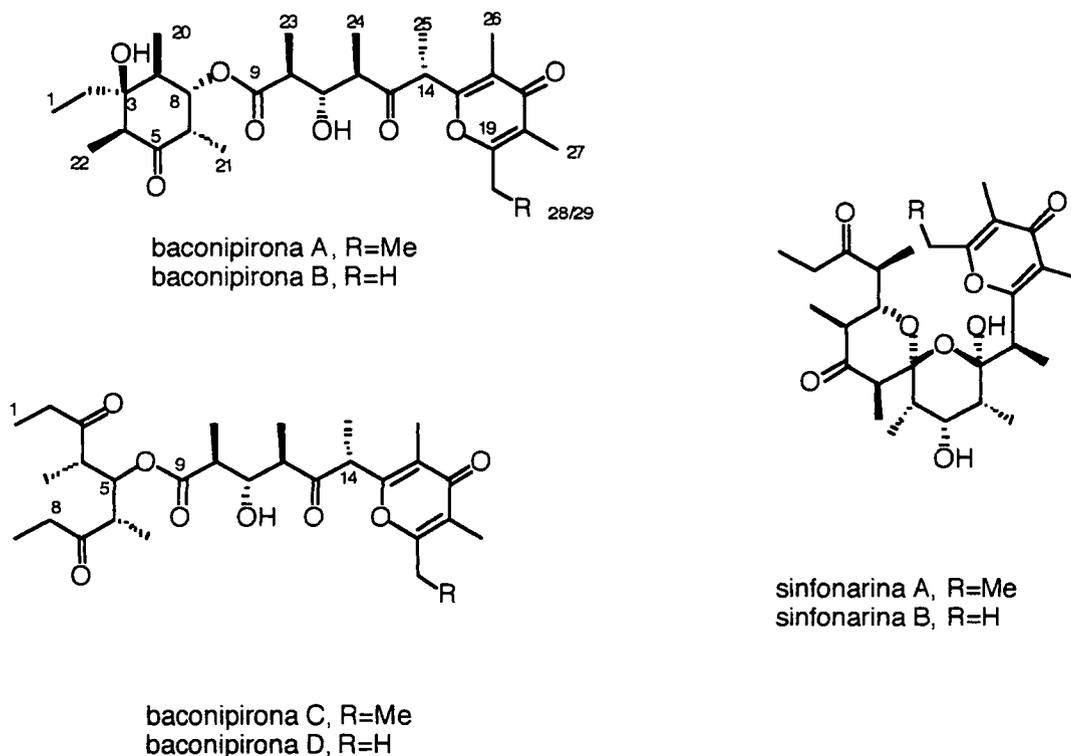


Figura 18

Todas las baconipironas contienen una subunidad tetrasustituida de γ -pirona con una cadena polipropiónica unida a ella. En las baconipironas A y B la subunidad de γ -pirona, portando un resto polipropiónico oxidado, se une a través de una función éster a una β -

⁸⁴ Manker, C. D.; Faulkner, D. J.; Stout, J. T.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5371.

hidroxiciclohexanona altamente funcionalizada. En las baconipironas C y D, la misma subunidad se conecta a la posición *beta* de una β -hidroxi-1,5-dicetona cíclica por medio de idéntica funcionalidad.

Se ha sugerido que las baconipironas A y B deriven de las baconipironas C y D, respectivamente, por medio de una ciclación de tipo aldólica. También se ha propuesto que estas moléculas pudieran tener un mecanismo biosintético muy similar al de las estructuras referibles, sinfonarinas A y B (Figura 18).⁸⁵

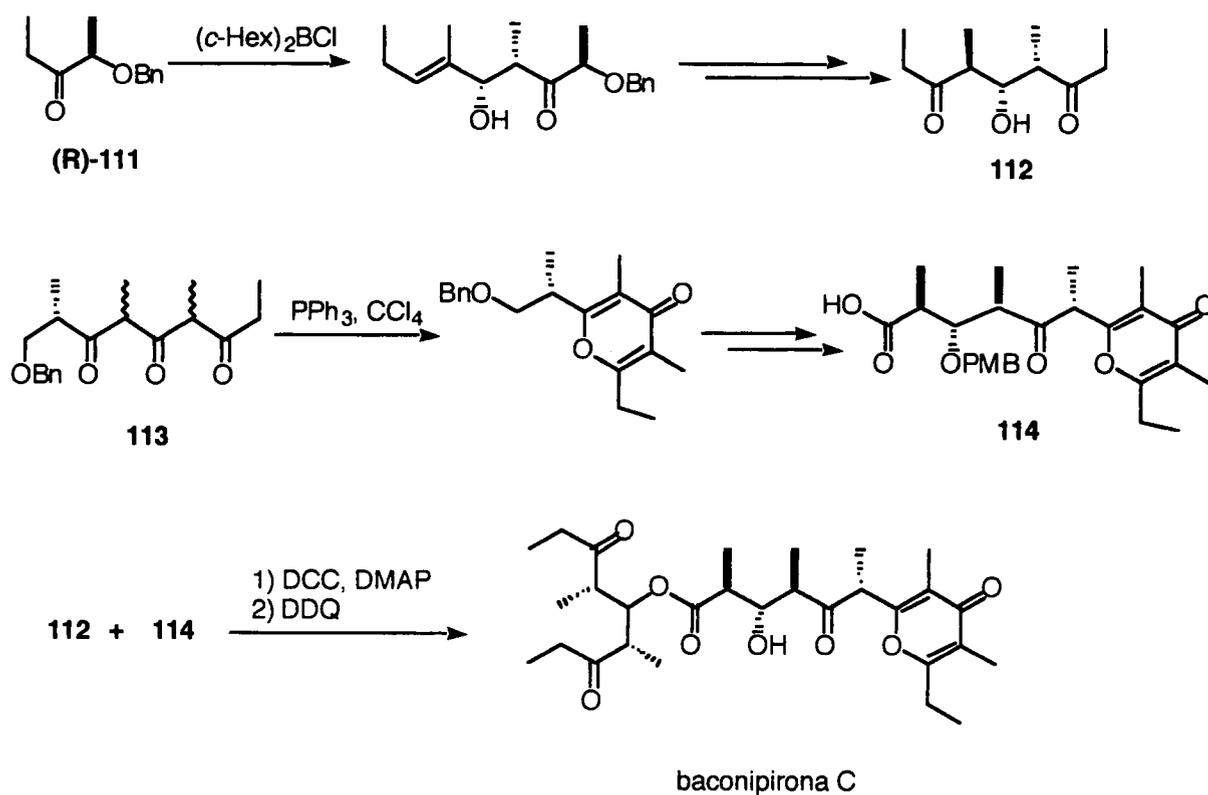
Hay que indicar, sin embargo, que en un estudio posterior realizado por Davies-Coleman⁸⁶ sobre *S. baconi* no se detectaron las baconipironas. Ello podría sugerir que estos compuestos son artefactos generados a partir de un precursor desconocido durante el proceso de aislamiento.

Las baconipironas han sido objeto de varios estudios sintéticos. En concreto, Paterson ha descrito la primera síntesis total de la baconipirona C, lo que ha servido para establecer de manera inequívoca la estereoquímica absoluta de esta molécula.⁸⁷ Así, a partir de la cetona enantioméricamente pura (**R**)-**111** y por medio de una condensación aldólica empleando (*c*-Hex)₂BCl, se obtuvo el fragmento **112** que posee tres centros estereogénicos. Por otro lado, a partir de la tricetona **113** se consiguió, en primer lugar, la formación de la subunidad de γ -pirona por ciclación empleando PPh₃ y CCl₄. A continuación y por medio de una serie de transformaciones entre las que cabe destacar una condensación aldólica catalizada por Sn II se obtuvo el fragmento **114**. Finalmente, la reacción de esterificación entre **112** y **114** condujo, previa desprotección, a la baconipirona C (Esquema 42).

⁸⁵ Hochlowski, J. E.; Coll, J. C.; Faulkner, D. J.; Biskupiak, J. E.; Ireland, C. M.; Zheng, Q. -T.; He, C. -H.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6748.

⁸⁶ a) Davies-Coleman, M. T.; Garson, M. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 477. b) Brecknell, D. J.; Collet, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Garson, M. J.; Jones, D. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2497.

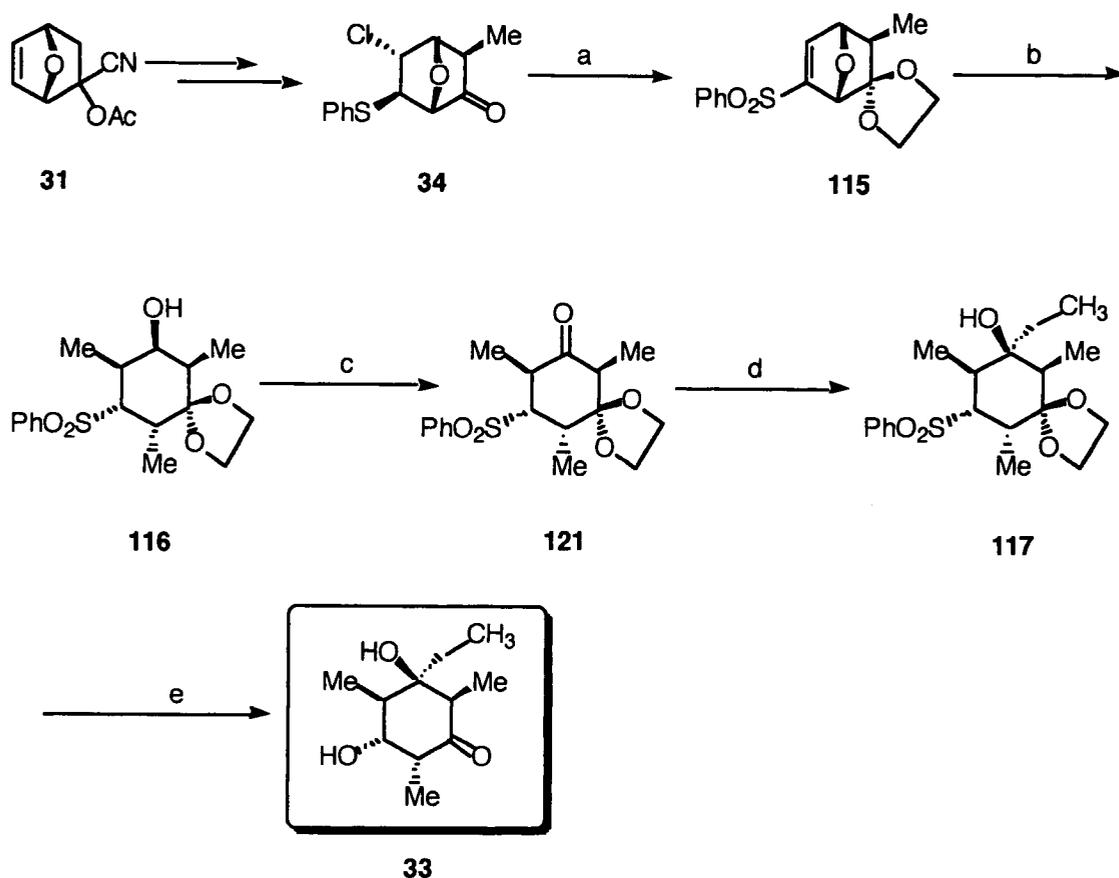
⁸⁷ a) Paterson, I.; Franklin, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6925. b) Paterson, I.; Chen, D. Y.; Aceña, J. L.; Franklin, A. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1513.



Esquema 42

III.2. - Plan de Síntesis.

Nuestro objetivo consiste en llevar a cabo la síntesis de la subunidad C₁-C₈ de las baconipironas A y B, que constituye la porción ciclohexánica de las mismas. Para ello se diseñó el plan de síntesis expuesto en el Esquema 43.



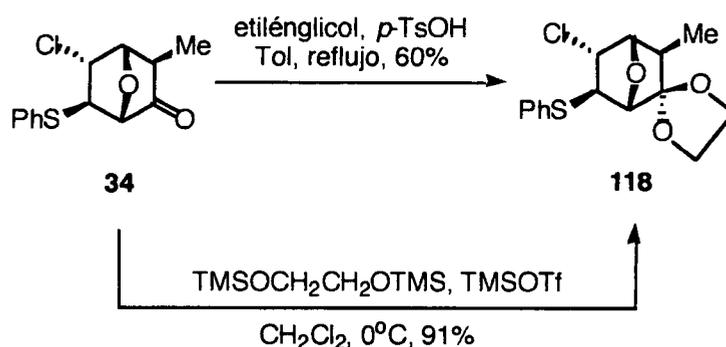
Esquema 43

Como material de partida emplearemos la cetona α -metilada **34**, el mismo precursor utilizado para acceder a las 1,3-*sin*-dimetil-estereotetradas. La protección del grupo carbonilo como etilén acetal seguida de la posterior elaboración de la molécula permitirá obtener la sulfona 7-oxanorbornénica **115** (Esquema 43, operación a). Mediante un proceso similar al comentado en el capítulo anterior, la apertura alquilativa del puente oxigenado seguida de un proceso de adición 1,4 de un grupo metilo a la sulfona vinílica resultante, permitirá acceder al compuesto **116** (Esquema 43, operación b). La oxidación del grupo hidroxilo a cetona y posterior adición nucleófila de un equivalente del grupo etilo a **121** conducirá al compuesto **117** (Esquema 43, operaciones c y d). Finalmente, la transformación de la funcionalidad sulfona en un resto hidroxilo y desprotección final del grupo carbonilo generará la molécula deseada **33** (Esquema 43, operación e).

III.3. - Resultados

III.3.1. - Síntesis del fragmento C₁-C₈ de las baconipironas A y B.

El primer paso consistió en la protección del grupo carbonilo de la cetona de partida **34** como el correspondiente derivado cetálico **118**. El empleo de las condiciones habituales para efectuar este proceso (etilénglicol, ácido *p*-toluensulfónico, reflujo)⁸⁸ sólo condujo, en condiciones bastante enérgicas de reacción, a la obtención de un 60% del producto final deseado, junto con la recuperación de parte del material de partida. Ello podría ser debido al impedimento estérico que el grupo metilo ejerce a la entrada del reactivo. Sin embargo, el empleo del *bis*-trimetilsilil derivado del etilénglicol en presencia de triflato de trimetilsililo, permitió la protección del grupo carbonilo como 1,3-dioxolano en condiciones apróticas y de manera casi cuantitativa (Esquema 44).⁸⁹

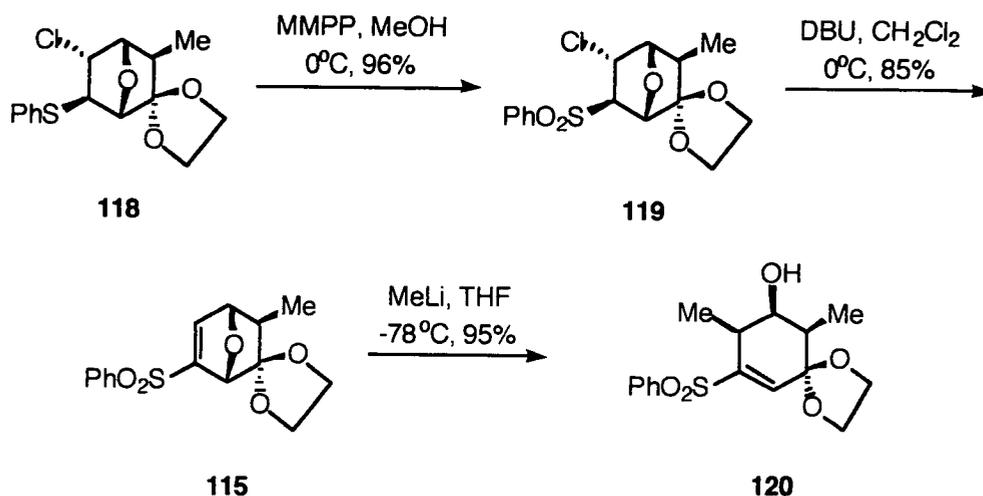


Esquema 44

A partir del compuesto **118** y mediante una secuencia parecida a la ya empleada en la síntesis de las 1,3-*sin*-dimetil-estereotetras, se obtuvo el compuesto **120**. La oxidación del grupo fenilsulfenilo de **118** a fenilsulfonilo empleando MMPP y la deshidrocloración de **119** mediante el uso de DBU condujo a la sulfona 7-oxanorbornénica **115**. La apertura regio- y estereoselectiva del puente oxigenado con MeLi permitió obtener la sulfona ciclohexénica **120** (Esquema 45).

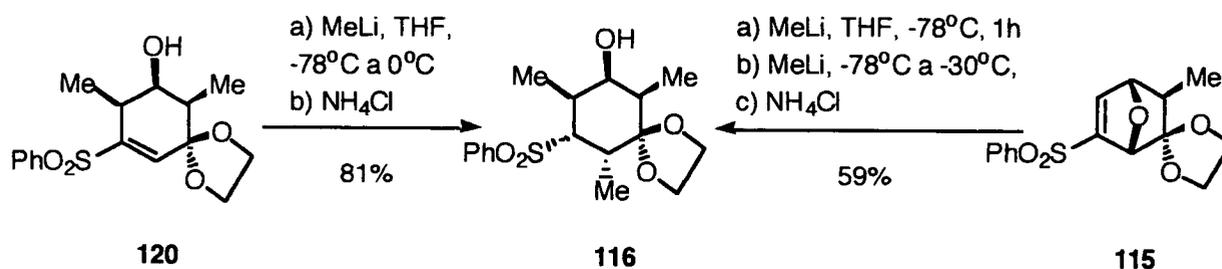
⁸⁸ Crimmins, M. T.; DeLoach, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 800.

⁸⁹ a) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357. b) Hwu, J. R.; Wetzel, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3946. c) Hwu, J. R.; Leu, L. -C.; Robl, J. A.; Anderson, D. A.; Wetzel, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 188.



Esquema 45

El paso siguiente consistió en la adición conjugada de MeLi a la sulfona ciclohexénica **120**,⁹⁰ lo cual permitió acceder a la sulfona **116** como único estereoisómero. Dicha sulfona **116** también fué obtenida directamente a partir de la sulfona vinílica 7-oxanorbornénica **115** por tratamiento con MeLi, si bién el rendimiento fué sensiblemente inferior (Esquema 46).

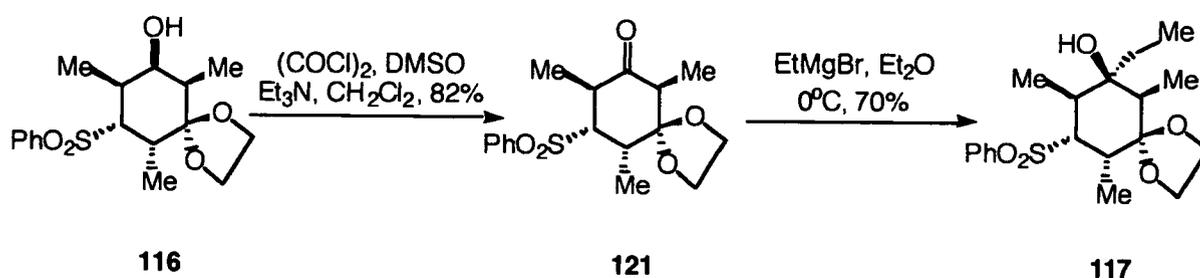


Esquema 46

La oxidación del grupo hidroxilo libre de **116** en las condiciones de Swern⁹¹ condujo a la cetona **121**, que por tratamiento con bromuro de etilmagnesio dió lugar al producto de adición nucleófila **117**, nuevamente como único estereoisómero (Esquema 47).

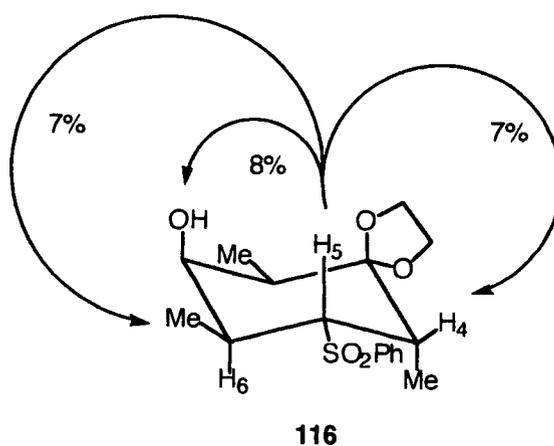
⁹⁰ Hardinger, S. A.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2739.

⁹¹ Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

**Esquema 47**

Obviamente la adición conjugada al doble enlace de **120** y la adición nucleófila al grupo carbonilo de **121**, se han producido por la cara *alfa* menos impedida estéricamente.

La estereoquímica del compuesto **116** quedó establecida por medio de experimentos H-H COSY, experimentos NOE y por los valores de las constantes de acoplamiento (Figura 19). Los valores de la constante de acoplamiento entre los protones H-5 y H-6 ($J_{5,6} = 11.7$ Hz) indican una disposición 1,2-*trans*-diaxial entre ellos. Asimismo, el valor de la constante de acoplamiento entre los protones H-4 y H-5 ($J_{4,5} = 3.2$ Hz) permiten deducir que H-4 se dispone de forma ecuatorial. Finalmente, los experimentos NOE permitieron confirmar la estereoquímica propuesta para **116**. Así, cuando se irradió H-5, se observó un aumento de un 7% en la intensidad de la señal correspondiente a H-4, pero no provocó variación alguna en la intensidad de la señal de H-6. Esto último confirma la disposición 1,2-*trans*-diaxial entre los protones H-5 y H-6.

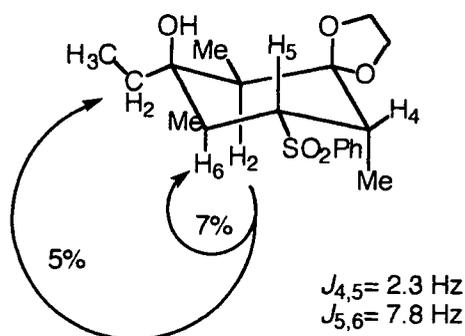


$$J_{4,5} = 3.2 \text{ Hz}$$

$$J_{5,6} = 11.7 \text{ Hz}$$

Figura 19

Asimismo, la estereoquímica del alcohol terciario **117** se determinó por experimentos NOE. La irradiación de H-2 condujo a un incremento del 5% en la intensidad de la señal correspondiente al metileno del sustituyente etilo, lo cual permite descartar que exista una disposición 1,2-*trans*-diaxial entre ambos sustituyentes. Por otra parte, la irradiación anterior no provocó variación en la intensidad de la señal correspondiente al grupo hidroxílico (Figura 20).



117

Figura 20

La etapa siguiente consistió en la desulfonilación oxidativa de **117** para obtener la cetona **123**. Para ello se emplearon un gran número de métodos descritos en la bibliografía sin que se obtuvieran los resultados deseados. Así, el tratamiento del α -sulfonil carbanión generado a partir de la sulfona **117** empleando distintos reactivos, tales como BTSP ($\text{Me}_3\text{SiOOSiMe}_3$),⁹² MoOPH ($\text{MoO}_5\cdot\text{Py}\cdot\text{HMPA}$)⁹³ y MoOPD ($\text{MoO}_5\cdot\text{Py}\cdot\text{DMPU}$)⁹⁴ entre otros,⁹⁵ no condujo a la cetona deseada. También se intentaron métodos alternativos como la metilación de Julia⁹⁶ para obtener el alqueno exocíclico **124** y posteriormente realizar una ozonólisis reductora que nos permitiese acceder al compuesto **125**. Por último, se ensayaron las mismas condiciones

⁹² a) Cookson, P. G.; Davies, A. G.; Fazal, N. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, C31. b) Hwu, J. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4433.

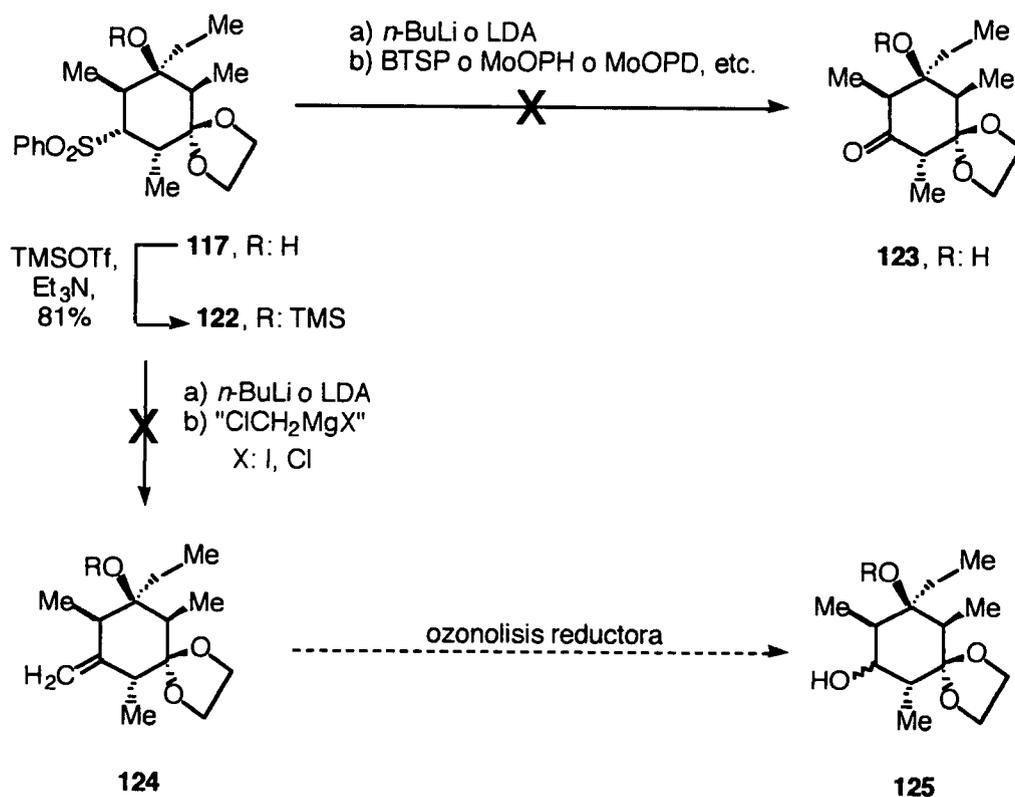
⁹³ a) Mimoun, M.; Sere de Roch, L.; Sajus, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1481. b) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188. c) Little, R. D.; Myong, S. O. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3339.

⁹⁴ a) Anderson, J. C.; Smith, S. C. *Synlett* **1990**, 107. b) Hara, O.; Takizawa, J.; Yamatake, T.; Makino, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7787.

⁹⁵ a) Davis, F. A.; Wei, J.; Sheppard, A. C.; Gubernick, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5115. b) Chemla, F.; Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 547. c) Chemla, F.; Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 639.

⁹⁶ De Lima, C.; Julia, M.; Verpeaux, J. -N. *Synlett* **1992**, 133.

pero protegido el alcohol terciario de **117** como sililenoléter. En todos los casos, sin embargo, al someter a **122** a las condiciones de reacción antes reseñadas sólo se llegó, como mejor resultado, a la recuperación del producto de partida (Esquema 48).

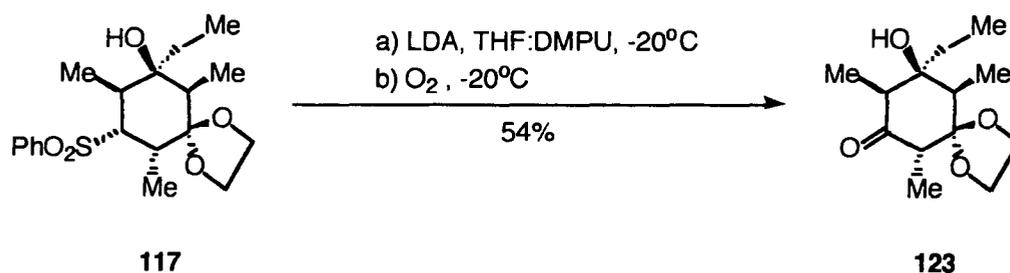


Esquema 48

Cabe destacar que, en los casos antes comentados, y conjuntamente con la recuperación del producto de partida, se obtuvo un subproducto procedente de la oxidación del anillo aromático del grupo fenilsulfonilo, cuya estructura no ha sido determinada.

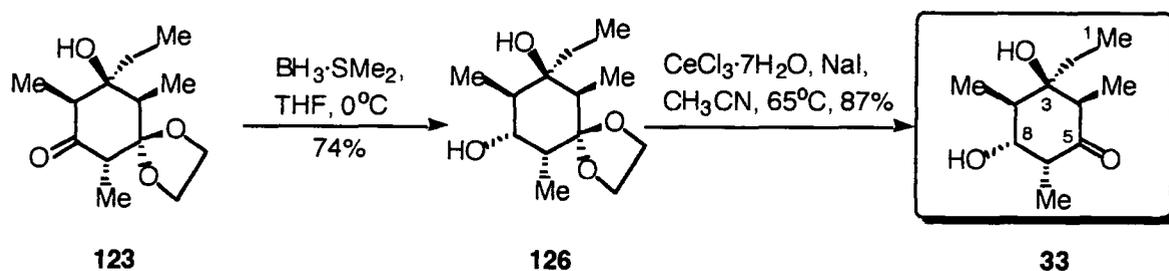
Afortunadamente, el tratamiento de la sulfona **117** con LDA seguido de la oxidación empleando oxígeno molecular⁹⁷ condujo a la cetona deseada **123** si bien con un rendimiento moderado (Esquema 49).

⁹⁷ Yamada, S.; Nakayama, K.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3239.



Esquema 49

Una vez obtenida la cetona **123** se procedió a la reducción estereocontrolada de su grupo carbonilo empleando diborano, con lo que se obtuvo el alcohol **126**. Finalmente el empleo de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en presencia de NaI ⁹⁸ permitió la conversión del 1,3-dioxolano en la molécula objetivo **33**, el fragmento C₁-C₈ de las baconipironas A y B (Esquema 50).



Esquema 50

La estereoquímica del alcohol **126** procedente de la reducción de **123**, se dedujo a partir de los valores de las constantes de acoplamiento obtenidas en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón y quedó comprobada por medio de cálculos AM1 (Figura 21).⁹⁹ Experimentalmente se obtuvo una constante de acoplamiento entre los protones H-2 y H-3, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, típica de una disposición 1,2-*trans*-diaxial entre ellos. Los cálculos realizados ponen de manifiesto que, para ambos alcoholes **126** y **127**, los conformeros **126-II** (-208.5 Kcal/mol) y **127-II** (-210.8 Kcal/mol) poseen una menor estabilidad que **126-I** (-212.8 Kcal/mol) y **127-I** (-214.6 Kcal/mol) respectivamente, debido probablemente al impedimento estérico existente entre los dos grupos metilo cuando se disponen de modo axial. Teniendo en

⁹⁸ Marcantoni, E.; Nobili, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4183.

⁹⁹ Agradecemos al Dr. Aurelio García Csáky, de nuestro grupo de investigación, la realización de estos cálculos. Hyperchem 3.0, Autodesk Inc., 1992.

cuenta que en el confórmero **126-I**, a diferencia de lo que sucede en **127-I**, los protones H-2 y H-3 se disponen de modo 1,2-*trans*-diaxial, se llega a la conclusión de que la reducción con diborano procedió de modo totalmente estereoselectivo para dar el alcohol **126**. Este hecho podría justificarse por una posible coordinación del átomo de boro del agente reductor con el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo en la cetona de partida **123**, lo que dirigiría el ataque axial del reductor y, por consiguiente, la estereoquímica del proceso.

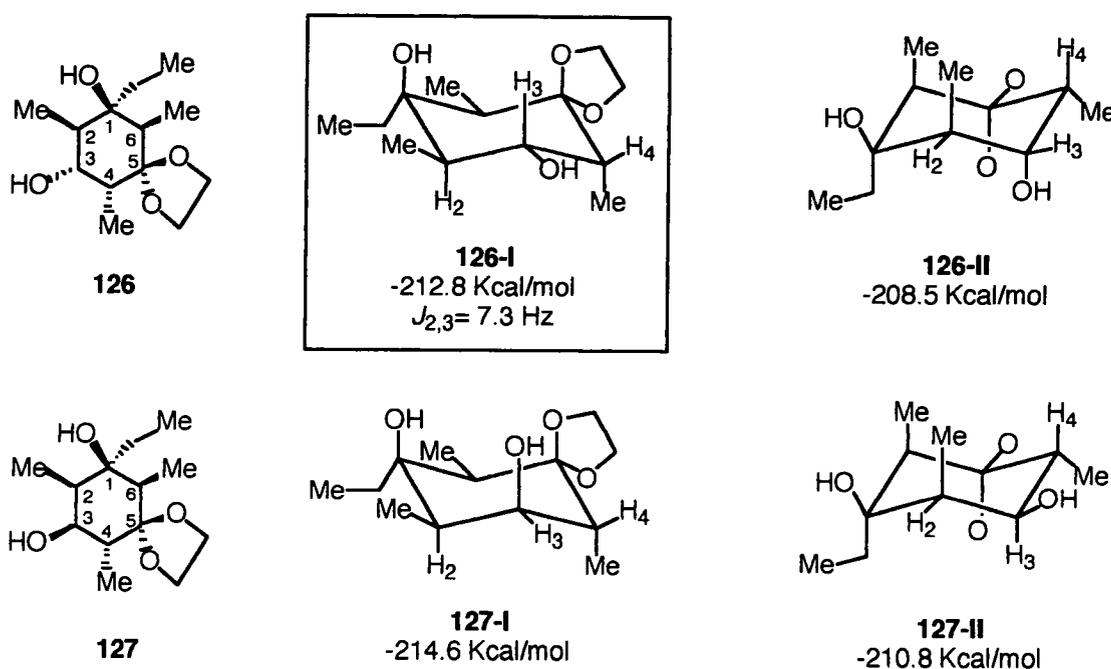
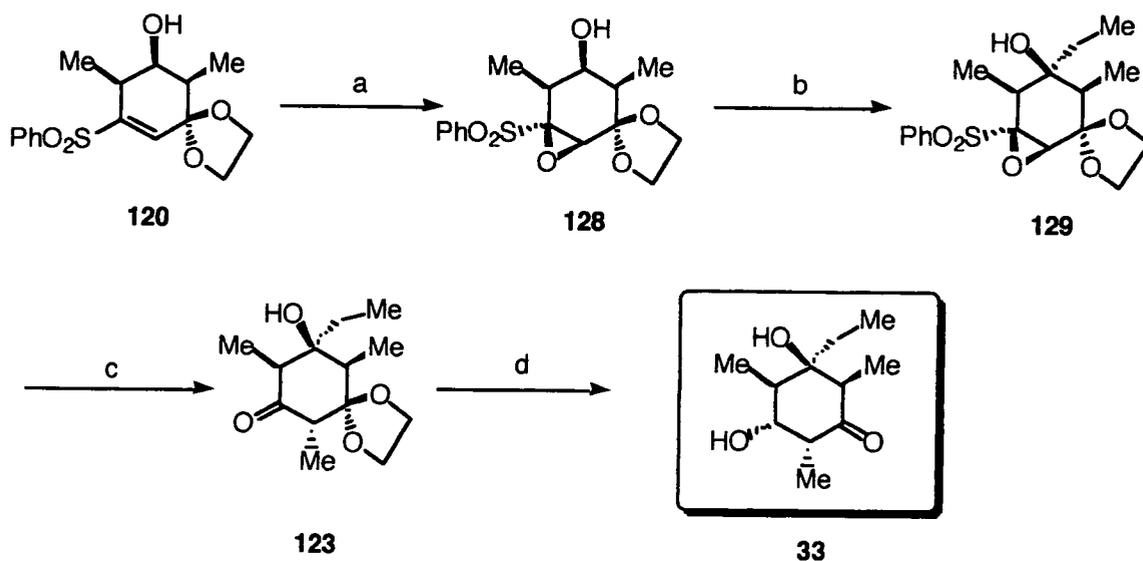


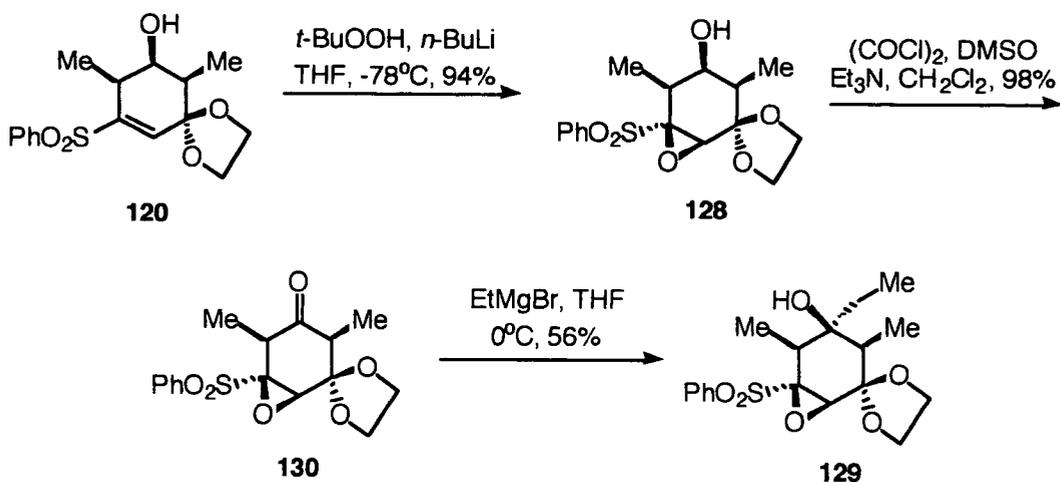
Figura 21

Previamente a la ruta sintética que hemos descrito se ensayó una secuencia diferente partiendo también de la sulfona vinílica **120** (véase Esquema 45). En este caso, la epoxidación nucleófila de la sulfona vinílica generaría la α,β -epoxisulfona **128** (Esquema 51, operación a), en un proceso cuya estereoquímica vendría controlada por la del grupo hidroxilo homoalílico. A continuación la oxidación del grupo hidroxilo libre a cetona, seguido de adición de bromuro de etilmagnesio, conduciría a la formación del alcohol terciario **129** (Esquema 51, operación b). El paso clave de esta síntesis consistiría en la apertura alquilativa del anillo oxiránico con salida del grupo fenilsulfonilo para formar la cetona **123** (Esquema 51, operación c). Por último, la reducción estereocontrolada del grupo carbonílico y la desprotección del dioxolano conduciría al producto final **33** (Esquema 51, operación d).



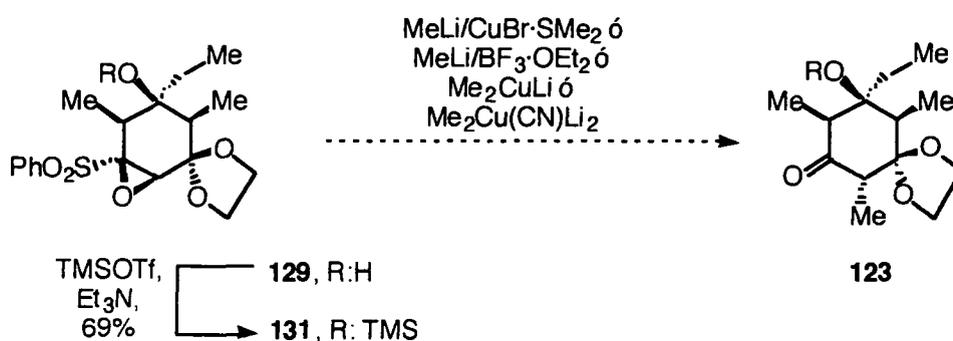
Esquema 51

Así, la epoxidación nucleófila de **120** empleando *t*-BuOOLi condujo a la α,β -epoxisulfona **128**. La oxidación del grupo hidroxilo libre de **128** en las condiciones de Swern, seguida de la adición nucleófila de bromuro de etilmagnesio a la cetona resultante **130** dió lugar a **129**. Pese a intentarse la optimización de este proceso por medio del control de la temperatura y la reducción del número de equivalentes de reactivo, el alcohol terciario **129** se obtuvo con un rendimiento moderado del 56% debido posiblemente a la aparición de subproductos generados por el ataque simultáneo del reactivo de Grignard al anillo oxiránico y al grupo carbonilo (Esquema 52).



Esquema 52

A continuación se ensayó, infructuosamente, la apertura alquilativa del anillo oxiránico de **129** para acceder a la cetona **123**. De este modo, el empleo de Me₂CuLi, MeLi/BF₃·OEt₂, MeLi/CuBr·SMe₂ ó del cuprato de alto orden Me₂Cu(CN)Li₂,¹⁰⁰ no condujo al compuesto deseado recuperándose en todos los casos el producto de partida inalterado. Cabe destacar que en la bibliografía tampoco se recoge ningún ejemplo de un proceso de esta naturaleza en α,β-epoxisulfonas. Tampoco, tras la protección del grupo hidroxilo libre de **129**, se obtuvo la cetona deseada al ensayar las condiciones antes mencionadas sobre el compuesto **131** (Esquema 53).



Esquema 53

III.4. - Conclusiones

En este capítulo se ha descrito la síntesis de la subunidad ciclohexánica presente en las baconipironas A y B en 15 etapas de reacción a partir de furano. Dado que el fragmento restante de ambos productos naturales ha sido previamente obtenido,¹⁰¹ se abre la posibilidad de la síntesis total de las baconipironas A y B.

Como etapas clave de esta síntesis cabe citar la apertura alquilativa de la sulfona 7-oxanorbornénica **115** y la desulfonilación oxidativa de **117** que permitió la sustitución del grupo fenilsulfonilo por una funcionalidad oxigenada.

¹⁰⁰ Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.

¹⁰¹ Paterson, I.; Chen, D. Y.; Aceña, J. L.; Franklin, A. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1513.

CAPÍTULO IV

IV.1. - Introducción.

IV.2. - Reacción de α,β -epoxisulfonas bicíclicas con
amiduros de litio.

IV.3. - Reacción de una aziridina bicíclica con amiduro de litio.

IV.3.1. - Introducción.

IV.3.2. - Resultados.

IV.4. - Conclusiones.

IV. - Reacción de α, β -epoxisulfonas bicíclicas con amiduros de litio.

IV.1. - Introducción

Los epóxidos constituyen una familia importante de compuestos heterocíclicos, ampliamente reconocidos como intermedios sintéticos de utilidad.¹⁰²

En particular, la reacción entre epóxidos y amiduros de litio ha sido objeto de un buen número de estudios,¹⁰³ desde que Cope la consideró por primera vez,¹⁰⁴ debido a su interés tanto desde el punto de vista teórico como sintético. Asimismo, la versión quiral de la reacción ha sido extensamente considerada.¹⁰⁵ No obstante, y a pesar de los esfuerzos realizados en el estudio de esta reacción, muchos aspectos concernientes a los mecanismos por los que puede transcurrir no están totalmente esclarecidos.

Cuando un epóxido es sometido a tratamiento con amiduro de litio, el sistema puede evolucionar a través de dos mecanismos diferentes según tenga lugar un proceso de α - ó β -eliminación (Esquema 54). Las propiedades del disolvente (polaridad, carácter complejante, etc.) y las características estructurales del epóxido de partida, unido a la naturaleza del amiduro de litio empleado (dependiente de la estructura de la amina y del disolvente utilizado en su

¹⁰² a) Rao, A. W.; Pannikar, S. K. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2325. b) Gorzinski-Smith, J. *Synthesis* **1984**, 629. c) Bartók, M.; Lang, K. L. "Small Ring Heterocycles". Part 3. A. Hassner Ed. J. Wiley, **1985**. p 1-152. d) Ostovic, D.; Bruice, C. T. *Acc. Chem. Research* **1992**, *25*, 314. e) Taylor, S. K. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, *24*, 245. f) de Bont, J. A. M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1993**, *4*, 1331. g) Burns, Ch. J. "Saturated Oxygen Heterocycles". *Contemporary Organic Synthesis*, **1994**, *1*, 23. h) Besse, P.; Veschambre, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885. i) Katsuki, T. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189-214. j) Wubbolts, M. G.; Noordwan, R.; van Beilen, J. B.; Witholt, B. *Rec. Trav. Chim. Pays Bas.* **1995**, *114*, 139. k) Burns, Ch. J. "Saturated Oxygen Heterocycles". *Contemporary Organic Synthesis*, **1995**, *2*, 189. l) Kauffmann, T. *Synthesis* **1995**, 745. m) Burns, Ch. J. "Saturated Oxygen Heterocycles". *Contemporary Organic Synthesis*, **1996**, *3*, 229. n) Darensbourgh, D. J.; Hotcamp M. W. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 155. ñ) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1. o) Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2060. p) Tokunaga, M.; Larrow, J. P.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *276*, 936. q) Elliot, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4175.

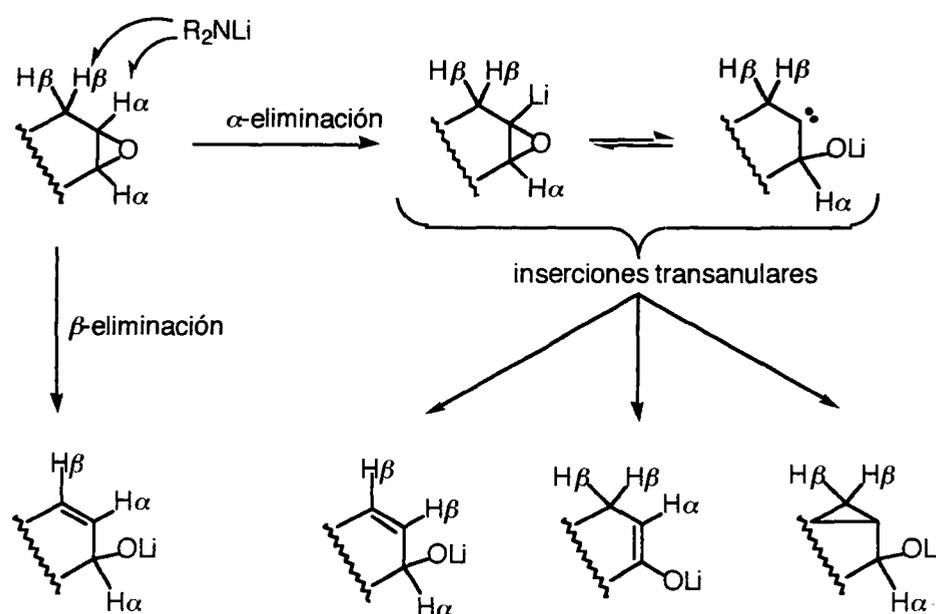
¹⁰³ a) Crandall, J. K.; Apparau, M. *Org. React.* **1983**, *29*, 345. b) Mordini, A.; Ben Rayana, E.; Margot, C.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2401. c) Satoh, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303.

¹⁰⁴ a) Cope, A. C.; Trumbull, P. A.; Trumbull, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2844. b) Cope, A. C.; Brown, M.; Petree, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2852. c) Cope, A. C.; Brown, M.; Lee, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2855.

¹⁰⁵ a) Cox, P. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1. b) Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R.; Lee, G. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361. c) O'Brien, P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1439. d) Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760. e) Asami, M.; Ogawa, M.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1563. f) de Sousa, S. E.; O'Brien, P.; Steffens, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8423. g) Nilsson Lill, S. O.; Arvidsson, P. I.; Ahlberg, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 265.

preparación), determinarán finalmente el tipo de mecanismo por el que transcurrirá la reacción.¹⁰⁶

La metalación directa del anillo oxiránico (α -eliminación) genera especies carbenoides¹⁰⁷ que pueden evolucionar de varias maneras. Entre ellas, las más comunes son la inserción transanular en un enlace C-H vecino para producir alcóxidos saturados¹⁰⁸ y la inserción transanular en un enlace C-H adyacente para generar enolatos¹⁰⁹ o alcóxidos alílicos,¹¹⁰ entre otras.¹¹¹ Por otra parte, la β -eliminación es el proceso normalmente implicado en la formación de alcoholes alílicos (Esquema 54),¹¹² de manera que estos últimos compuestos podrían formarse a partir de un epóxido por cualquiera de las dos vías comentadas.



Esquema 54

¹⁰⁶ a) Ramírez, A.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11114. b) Morgan, K. M.; Gronert, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1461, y referencias citadas en estos artículos.

¹⁰⁷ a) Boche, G.; Bosold, F.; Lohrenz, J. C. W.; Opel, A.; Zulauf, P. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1873. b) Satoh, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303. c) Doris, E.; Dechoux, L.; Miokowski, Ch. *Synlett* **1998**, 337. d) Baumgartner, T.; Gudat, D.; Nieger, M.; Niecke, E.; Schiffer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5953.

¹⁰⁸ a) Appar, M.; Barrelle, M. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1541. b) Hodgson, D. M.; Lee, G. P.; Marriot, R. E.; Thompson, A. J.; Wisedale, R.; Witherington, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2151.

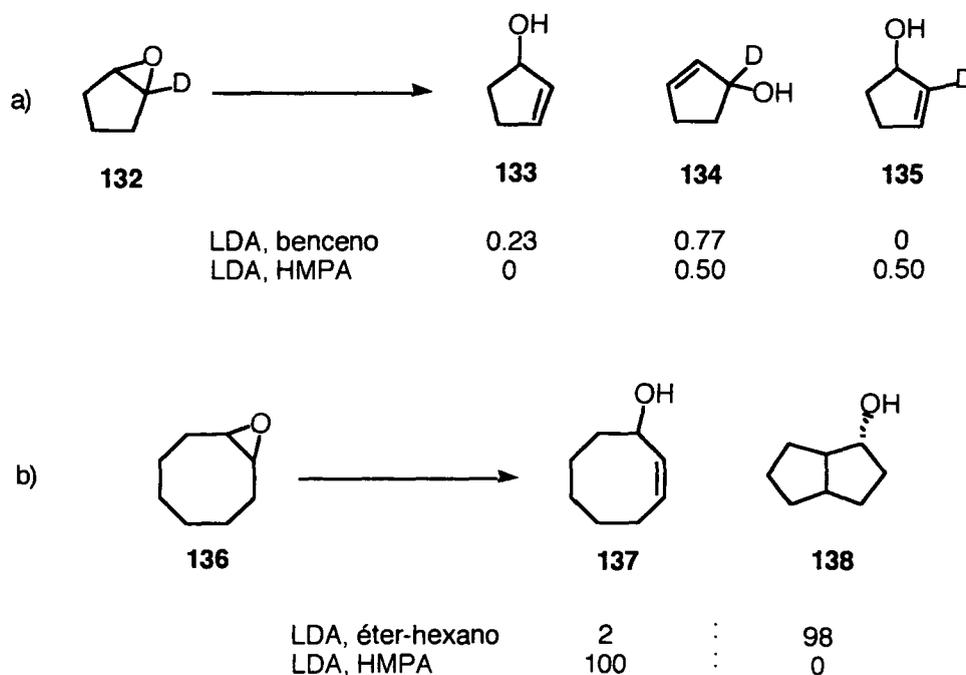
¹⁰⁹ a) Thies, R. W.; Chiarello, R. H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1342. b) Yanagisawa, A.; Yasue, K.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2103. c) Hodgson, D. M.; Robinson, L. A.; Jones, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8637.

¹¹⁰ a) Cope, A. C.; Berchtold, G. A.; Peterson, P. E.; Sharman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6370. b) Morgan, K. M.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 820.

¹¹¹ a) Crandall, J. K.; Lin, H. L. *C. J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4526. b) Loshe, P.; Loner, H.; Acklin, P.; Sternfeld, F.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 615.

¹¹² a) Crandall, J. K.; Appar, M. *Org. React.* **1983**, *29*, 345. b) Morgan, K. M.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 820.

Los experimentos de marcaje isotópico con deuterio han permitido determinar en ciertos casos la regio- y estereoquímica de los procesos de eliminación. Por ejemplo, para el epóxido derivado del ciclohexeno, estudios teóricos y experimentales han demostrado que en presencia de amiduros de litio la reacción evoluciona a través de un mecanismo de *sin*- β -eliminación para producir el 2-ciclohexenol.¹¹³ Un incremento de la polaridad del disolvente sólo implica que, para algunos epóxidos ciclohexánicos sustituidos, la estereoquímica de la β -eliminación varíe de *sin* a *anti*. En el caso del epóxido derivado del ciclopenteno, la reacción con amiduros de litio transcurre a través de un mecanismo de α -eliminación para producir un intermedio carbenoide si el proceso se lleva a cabo en disolventes no polares o a través de un mecanismo de β -eliminación cuando se emplean disolventes polares.¹¹⁴ Este cambio de mecanismo de reacción también ha sido observado en otros epóxidos derivados de ciclos de tamaño medio (Esquema 55).



Esquema 55

¹¹³ a) Thummel, R. P.; Rickborn, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2064. b) Kissel, C. L.; Rickborn, B. J. *Org. Chem.* **1972**, 37, 2060.

¹¹⁴ a) Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8907. b) Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R.; Drew, M. G. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3579.

Así, en presencia de benceno como disolvente, el tratamiento de **132** con LDA conduce a la obtención de los productos **133** y **134** formados a partir de un mecanismo de α -eliminación. La diferente proporción en que se obtienen **133** y **134** se debe a la existencia de un efecto isotópico cinético primario (k_H/k_D : 3.3 ± 0.5) calculado para la velocidad de abstracción del protón en *alfa* al anillo oxiránico. Por otra parte, en presencia de un disolvente de mayor polaridad como el HMPA los productos **134** y **135** se forman a partir de un mecanismo de β -eliminación (Esquema 55a).¹¹⁵ Como ya se había señalado anteriormente, el alcohol alílico **134** pudo haberse formado por ambas vías de reacción. De un modo análogo, a partir del epóxido **136** derivado del cicloocteno se forman los compuestos **137** (resultante de un mecanismo de β -eliminación) y **138** proveniente de la α -eliminación y posterior inserción transanular, lo que sucede cuando se emplea un disolvente de mayor polaridad (Esquema 55b).

En el caso de epóxidos bicíclicos, la rigidez estructural determina el hecho de que no sea factible un mecanismo de β -eliminación ya que, en este caso, se generaría un doble enlace inestable en un átomo de carbono cabeza de puente. En su lugar se detectan productos derivados de la inserción transanular o cetonas cuya presencia es consistente con un mecanismo de α -eliminación.

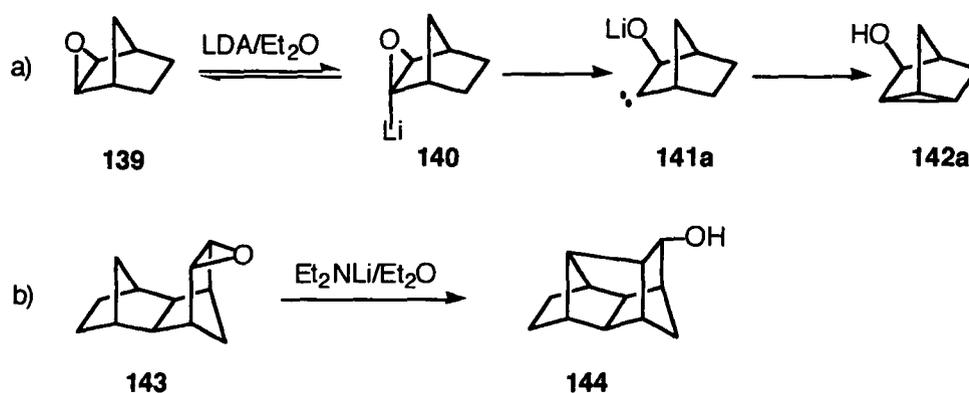
Crandall estudió la transformación del *exo*-2,3-epoxibiciclo[2.2.1]heptano **139** en nortriclanol **142a** en presencia de dietilamiduro de litio (Esquema 56a).¹¹⁶ El mecanismo de reacción implica la formación del carbeno **141a** a partir de la especie **140** formada por metalación reversible del anillo oxiránico. La posterior inserción del carbeno en el enlace C-H opuesto conduce al alcohol **142a**. Este mecanismo también ha quedado establecido en función de varios experimentos de inserción transanular.¹¹⁷ Así, el compuesto **143**, por reacción con dietilamiduro de litio, conduce a la formación del alcohol **144** (Esquema 56b). Para otros epóxidos bicíclicos también se han obtenido resultados similares.¹¹⁸

¹¹⁵ Morgan, K. M.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 820.

¹¹⁶ a) Crandall, J. K. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2830. b) Crandall, J. K.; Crawley, L. C.; Banks, D. B.; Lin, L. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 510. c) Crandall, J. K.; Crawley, L. C. *Org. Synth.* **1973**, 5317.

¹¹⁷ a) Neff, J. R.; Nordlander, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 499. b) Hodgson, D. M.; Robinson, L. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 309.

¹¹⁸ a) Corey, E. J.; Glass, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2600. b) Crandall, J. K.; Apparau, M. *Org. React.* **1983**, *29*, 345.

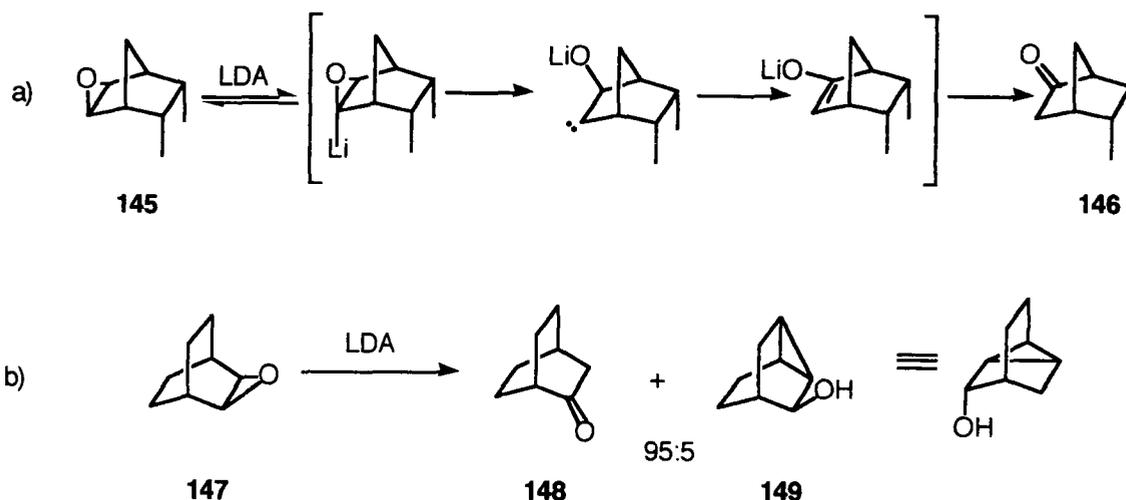


Esquema 56

En los casos donde el proceso de inserción transanular del carbeno en un enlace C-H presenta restricciones importantes, el sistema evoluciona hacia la formación de las correspondientes cetonas.

Así, por ejemplo, en el compuesto **145**, ambos hidrógenos *endo* han sido reemplazados por grupos metilo lo cual dificulta severamente la reacción de inserción transanular. Por ello, en presencia del amiduro de litio sólo se obtiene la norbornanona **146** sin que se detecten productos de inserción en el enlace C-H del grupo metilo o en el enlace C-CH₃ (Esquema 57a). Por otra parte, el proceso de inserción es bastante sensible a la distancia que existe entre el epóxido litiado y el enlace transanular C-H. Ello se pone de manifiesto en la reacción del compuesto **147** con LDA, donde se obtiene mayoritariamente la cetona **148**. Pese a que el esqueleto bicíclico del material de partida es algo más flexible que el del epóxido **139** derivado del norborneno, apenas se obtiene el producto **149** proveniente de la inserción, debido a que en el compuesto **147** la distancia entre el centro reactivo y el enlace transanular C-H es ahora mayor (Esquema 57b).¹¹⁹

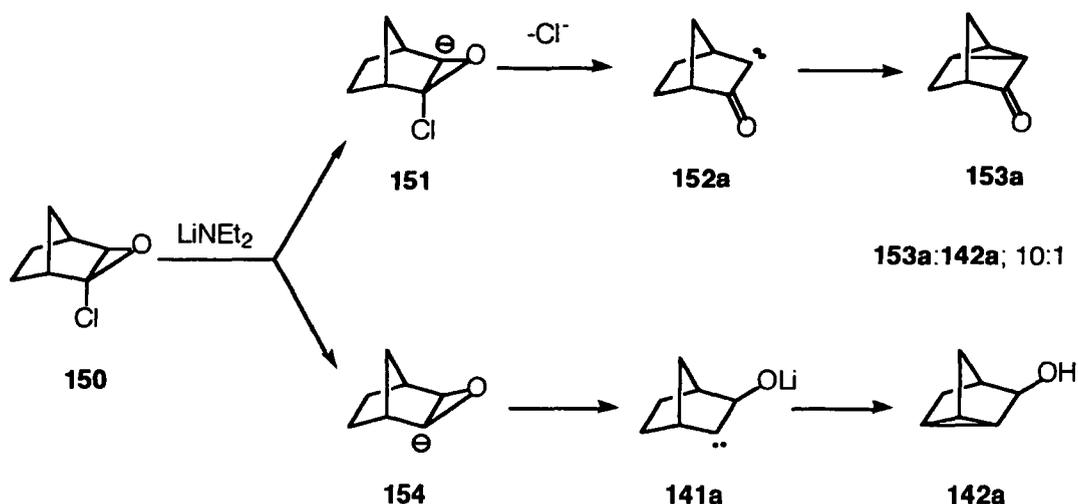
¹¹⁹ a) Crandall, J. K.; Crawley, L. C.; Banks, D. B.; Lin, L. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 510. b) Afarinkia, K.; Mahmood, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1287.



Esquema 57

Por otra parte, en la bibliografía existen escasas referencias relativas a un estudio análogo efectuado en epóxidos bicíclicos monosustituídos en presencia de amiduros de litio y el efecto que dicha sustitución podría tener en el curso de reacción. Así, por ejemplo, la reacción estudiada por McDonald entre el cloroepóxido **150** y dietilamiduro de litio conduce principalmente al nortriciclanol **142a** y la nortriciclanona **153a** (Esquema 58).¹²⁰ La formación del compuesto mayoritario es explicada, según los autores, por metalación directa del anillo oxiránico para generar el anión **151** que, por pérdida de anión cloruro, evoluciona al α -cetocarbeno **152a**. Finalmente, un proceso de inserción transanular conduciría a la formación de la nortriciclanona **153a**. Paralelamente, para explicar el origen de **142a**, se plantea como hipótesis la ruptura reductora del enlace C₂-Cl inducida por el amiduro de litio, la cual conduciría a la formación del anión **154** que a su vez evolucionaría al carbeno **141a**. Cabe señalar que los autores descartan la posibilidad de que el nortriciclanol **142a** se forme a partir de la nortriciclanona **153a** por un proceso de reducción. Este hecho, en contraposición con nuestros resultados, será comentado más adelante.

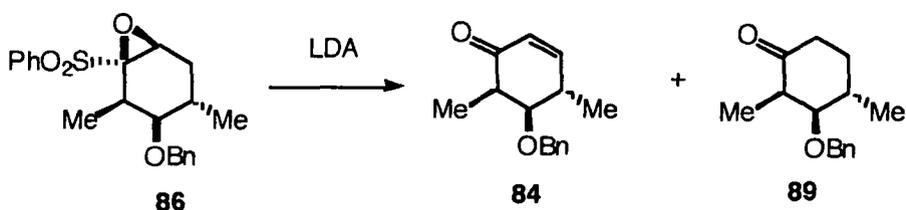
¹²⁰ a) McDonald, R. M.; Steppel, R. N.; Cousins, R. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1694. b) Lewars, E.; Siddiqi, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 135.



Esquema 58

IV.2. - Reacción de α, β -epoxisulfonas bicíclicas con amiduros de litio.

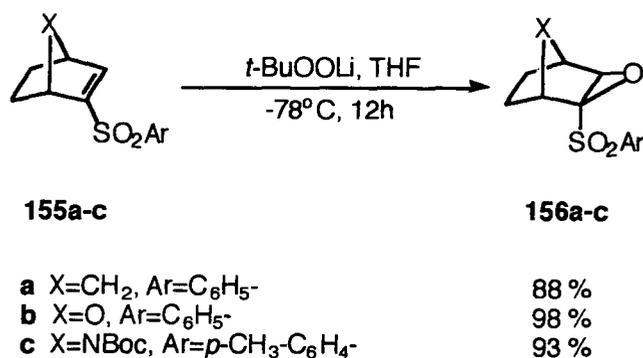
En el apartado II.4. comentamos brevemente la reacción entre la epoxisulfona ciclohexánica **86** con LDA para producir la enona **84** de manera mayoritaria junto a la ciclohexanona **89** (Esquema 59). Dado que éste constituye el primer ejemplo de un proceso en el cuál se hace reaccionar una α, β -epoxisulfona con un amiduro de litio, decidimos realizar un estudio más profundo con el objetivo de determinar la influencia del sustituyente fenilsulfonilo en el curso de reacción y las posibles diferencias que pudieran existir con respecto a los sustratos análogos sin sustitución.



Esquema 59

Para ello se eligió un esqueleto bicíclico para las epoxisulfonas objeto de estudio ya que la rigidez estructural de estos compuestos desfavorecería considerablemente uno de los cursos de reacción (β -eliminación).

Así, las α,β -epoxisulfonas **156a-c** de partida fueron preparadas por epoxidación nucleófila de las sulfonas vinílicas **155a-c** con *t*-BuOOLi de acuerdo con el procedimiento habitual (Esquema 60).¹²¹



Esquema 60

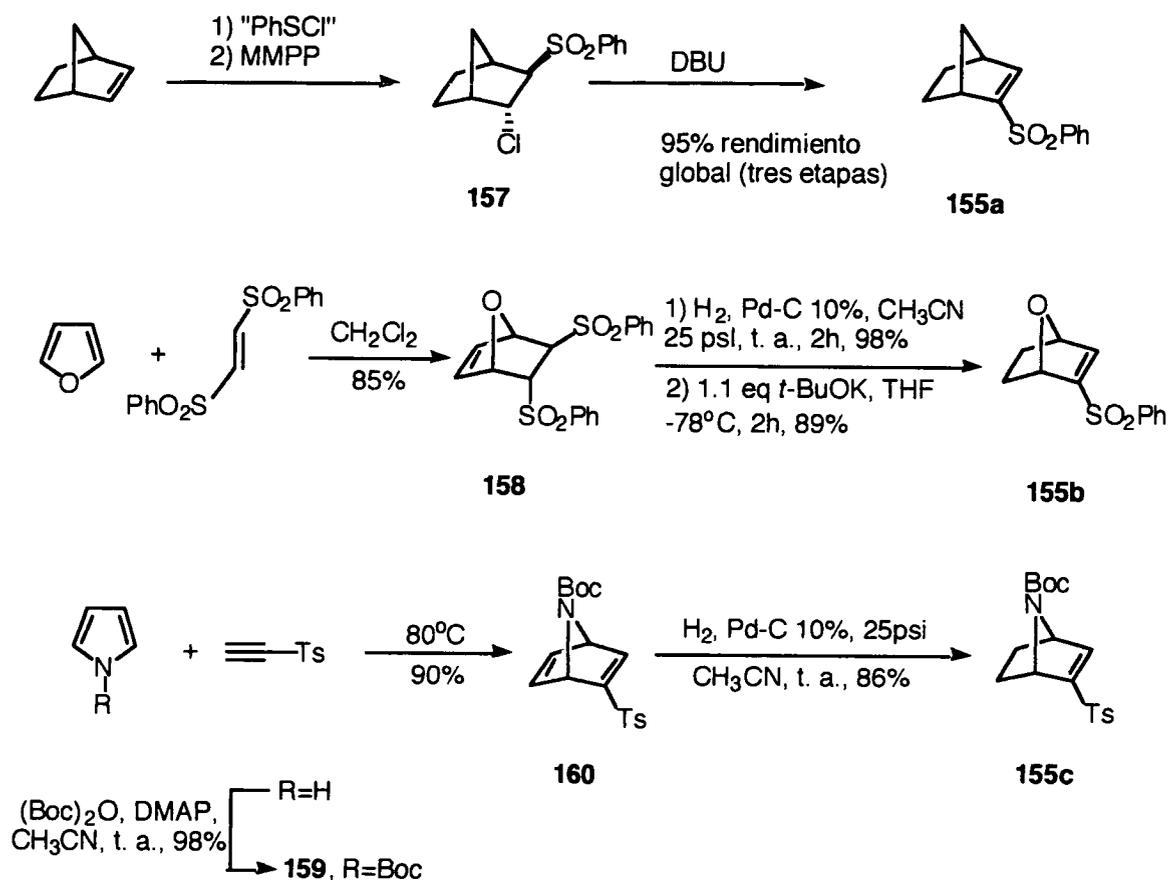
Previamente se sintetizaron las sulfonas vinílicas **155a-c** según se describe en el esquema 61. La sulfona vinílica **155a** se obtuvo en 3 etapas de reacción consistentes en la adición de cloruro de fenilsulfonilo al doble enlace del norborneno de partida, oxidación con MMPP del grupo fenilsulfenilo a fenilsulfonilo y finalmente la deshidrocloración sobre **157** empleando DBU.¹²² Por lo que respecta a la sulfona vinílica **155b**, ésta se obtuvo a partir del cicloaducto **158**,¹²³ obtenido a su vez por reacción Diels-Alder entre el furano y *E*-1,2-bis-(fenilsulfonil)etileno. La hidrogenación catalítica del doble enlace de **158** y eliminación de uno de los grupos fenilsulfonilo empleando *t*-BuOK condujo a **155b**. Por último, la sulfona vinílica 7-azanorbornénica **155c** se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito por Simpkins.¹²⁴ Así, la hidrogenación catalítica del cicloaducto **160** obtenido por reacción Diels-Alder entre el pirrol N-prottegido **159** y el *p*-(toluensulfonil)acetileno permitió acceder a **155c** con un rendimiento del 86% (Esquema 61).

¹²¹ Clark, C.; Hermans, P.; Meth-Cohn, O.; Moore, C.; Taljaard, H. C.; van Vuuren, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1378.

¹²² Hopkins, P. B.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1208.

¹²³ De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Pasquatto, L.; Modena, G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 596.

¹²⁴ a) Giblin, G. M. P.; Jones, C. D.; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3689. b) Giblin, G. M. P.; Jones, C. D.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1021, 1023.

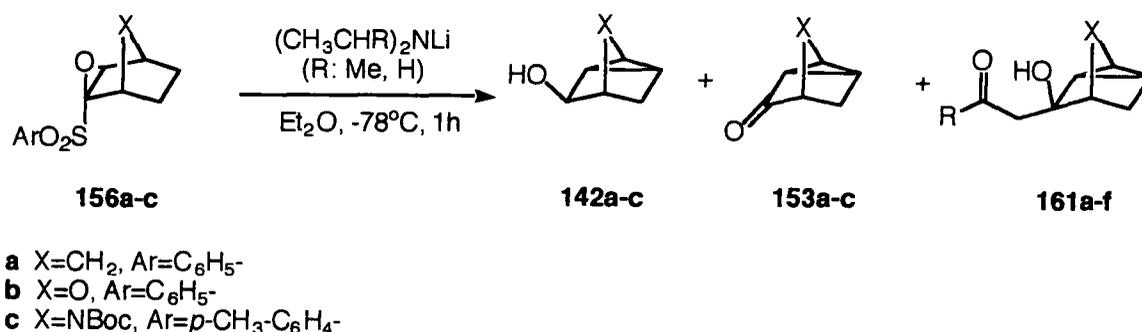


Esquema 61

La reacción de las epoxisulfonas **156a-c** con LDA y dietilamido de litio a -78°C y utilizando éter como disolvente condujeron, en cada caso, a la formación de los correspondientes nortricyclanos **142a-c** y nortricyclanos **153a-c** junto con los compuestos **161a-f**, formalmente resultantes de la condensación aldólica de una cetona de tipo RCOCH_3 a las respectivas nortricyclanos. Cabe destacar que la formación de estos aldoles no había sido observada con anterioridad para el caso de otros epóxidos bicíclicos con o sin sustitución.

En la Tabla 4 se recogen los rendimientos con que se obtuvieron los productos finales en cada caso, a partir de la reacción de cada epoxisulfona de partida **156a-c** con LDA (R: Me) o dietilamido de litio (R: H).

Tabla 4. Reacción de las epoxisulfonas 156a-c con amiduros de litio.



PRODUCTOS FINALES

Epoxisulfona

156^a	R	Cpto. 142	Rdto (%)	Cpto. 153	Rdto (%)	Cpto. 161	Rdto (%)
156a	Me	142a	50-53 ^b	153a	0 ^b	161a	20-26 ^b
156a	H	142a	43-50 ^c	153a	0 ^c	161b	20-25 ^c
156b	Me	142b	49-55 ^b	153b	7-11 ^b	161c	7-8 ^b
156b	H	142b	48-53 ^c	153b	0 ^c	161d	24-26 ^c
156c	Me	142c	30-34 ^c	153c	0 ^c	161e	20-22 ^c
156c	H	142c	32-37 ^c	153c	0 ^c	161f	10-16 ^c

^aLa relación de equivalentes en todos los casos fué **156**: (CH₃CHR)₂NLi, 1:5. La concentración de **156** fué 0.1 M en éter salvo en el caso de **156c**, para el que la concentración fué 0.03 M debido a la menor solubilidad de este compuesto en éter. ^bRendimiento en producto aislado. Los rendimientos indicados son el resultado de tres experimentos independientes. ^cRendimiento en producto aislado. Los rendimientos indicados son el resultado de dos experimentos independientes.

La determinación estructural del nortriciclanol **142a** y de la nortriciclanona **153a**, derivados de la epoxisulfona norbornénica **156a**, se realizó por comparación con los datos espectroscópicos recogidos en la bibliografía.¹²⁵ La determinación estructural de los restantes alcoholes **142b-c** y cetonas **153b-c**, derivadas de las epoxisulfonas 7-oxa y 7-azanorbornénicas, se realizó por resonancia magnética nuclear de protón, carbono-13 y por espectroscopía de masas.

¹²⁵ Mc. Donald, R. N.; Steppel, R. N.; Cousins, R. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1694.

Sin embargo, al no existir antecedentes en la bibliografía sobre la formación de aldoles análogos a los obtenidos por nosotros en la reacción anteriormente comentada, el análisis y la identificación de los compuestos **161a-f** (Figura 22) requirió del empleo combinado de técnicas de resonancia magnética nuclear mono- y bidimensionales, así como de la espectroscopía de masas.

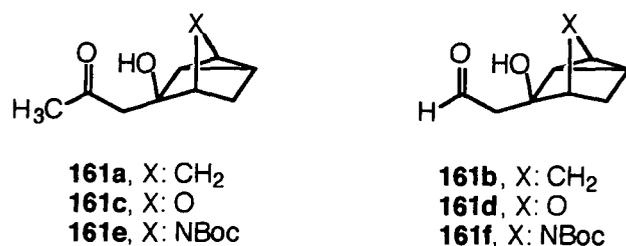


Figura 22

Así, por ejemplo, en el espectro de protón (¹H-RMN) de la β -hidroxi-metilcetona **161a** se observa una señal a 2.72 ppm que integra para dos protones y que posee una multiplicidad de doblete, correspondiente a los protones del grupo metileno unido directamente al grupo carbonilo. También aparece una señal a 2.19 ppm como singlete y que integra para los tres protones del grupo metilo de la molécula. Por otra parte, en el espectro de protón del β -hidroxi-aldehído **161b**, además de la señal correspondiente al protón de aldehído (9.99 ppm) se observa un doblete a 2.70 ppm correspondiente a los dos protones del grupo metileno unido a dicha funcionalidad (Figura 23).

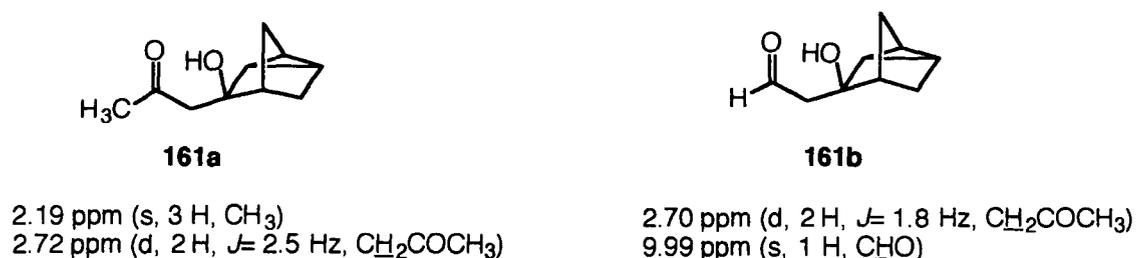


Figura 23

Para obtener una distribución más precisa de los productos obtenidos anteriormente, los productos finales de las reacciones de **156a** y **156b** con LDA en las condiciones antes

reseñadas fueron sometidos a análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5. Las pequeñas diferencias existentes entre las relaciones de los productos finales obtenidas por esta técnica y las deducidas a partir del aislamiento de dichos compuestos por cromatografía en gel de sílice pueden deberse a la posible descomposición de los productos finales en el proceso de purificación.

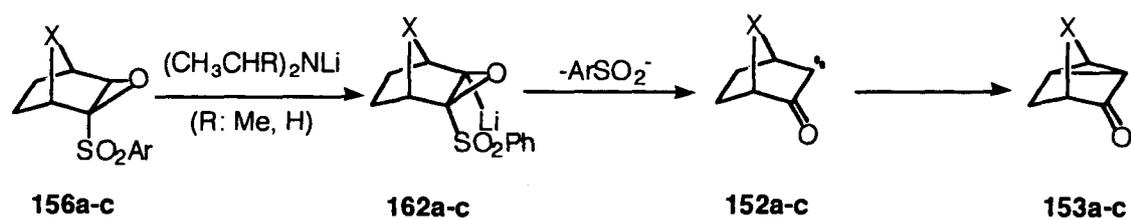
Tabla 5. Análisis de los productos obtenidos por reacción de 156a-b con LDA.

Reacción	RELACION DE PRODUCTOS 142:153:161	
	GC-MS	Cromatografía (SiO ₂)
156a + LDA	1: 0.13: 1.3 ^a	1: 0: 0.81 ^a
156b + LDA	4.5: 1: 1.2 ^{b, c}	5.20: 1: 1.15 ^b

^a Relación 142a: 153a: 161a. ^b Relación 142b: 153b: 161c. ^c También se detectaron trazas del compuesto dimérico 167b. Véase más adelante (Tabla 6).

A la vista de los resultados obtenidos en la reacción entre las epoxisulfonas **156a-c** con los amiduros de litio, se propuso el siguiente curso de reacción para explicar la formación de los compuestos finales identificados.

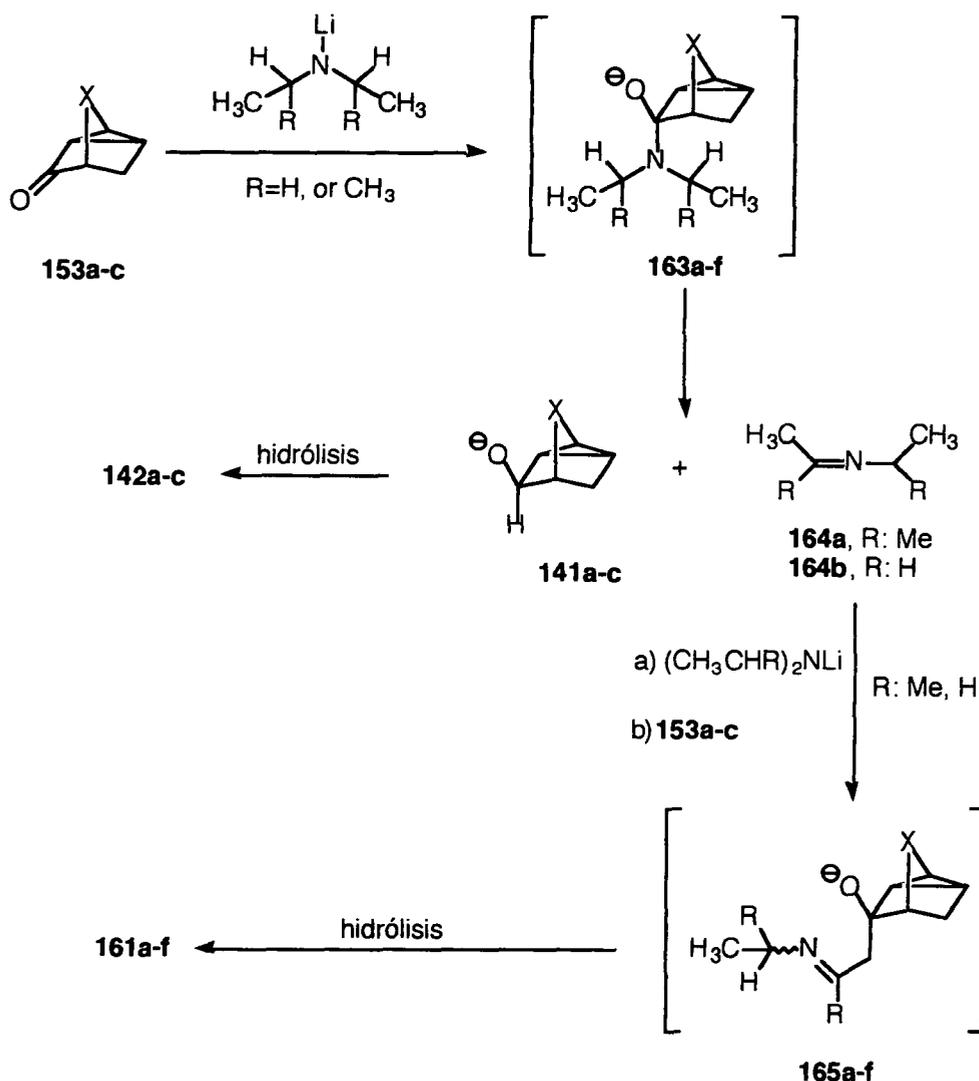
En primer lugar, la base abstrae el protón directamente unido al anillo oxiránico (α -eliminación) para generar el carbanión **162** que evoluciona al α -cetocarbeno **152** por eliminación del anión arilsulfonilo. A continuación, se produce un proceso de inserción intramolecular del carbeno en el enlace C-H opuesto, análogo a los ya comentados en el apartado IV.1, formándose de este modo las nortriclanonas **153a-c** (Esquema 62).



- a** X=CH₂, Ar=C₆H₅-
b X=O, Ar=C₆H₅-
c X=NBoc, Ar=p-CH₃-C₆H₄-

Esquema 62

A continuación, la adición nucleófila de un segundo equivalente del amiduro de litio a las cetonas **153a-c** conduciría a **163a-f** que por un proceso de transferencia 1,3 de hidruro provocaría la formación del intermedio **141a-c** y de la imina **164a-b**. La reacción de condensación iminoaldólica, promovida por el amiduro de litio, entre la imina **164a-b** y un equivalente de la cetona **153a-c**, conduciría a la formación del intermedio de reacción **165a-f**. Finalmente la hidrólisis permitiría la formación de **142a-c** y **161a-f** a partir de **141a-c** y **165a-f** respectivamente (Esquema 63).

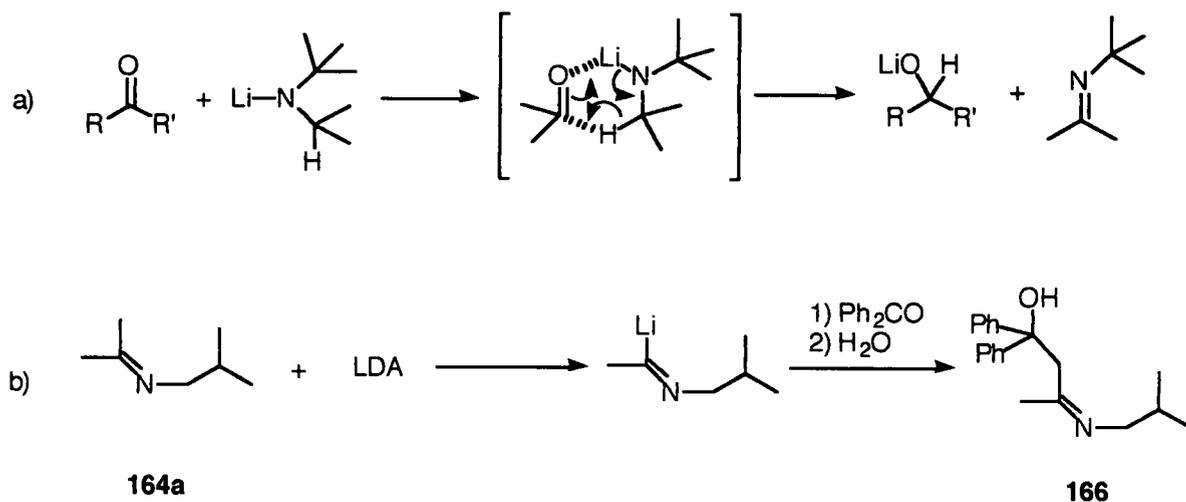


Esquema 63

La capacidad del LDA, así como de otros amiduros de litio, para provocar la reducción de cetonas no enolizables es un proceso conocido que transcurre a través de un mecanismo de transferencia de hidruro análogo al de una reducción de tipo Meerwein-Ponndorf-Verley.¹²⁶ Para poseer esta capacidad reductora, la amida debe tener al menos un átomo de hidrógeno en posición *beta*. Como consecuencia de esta reducción, el amiduro de litio es oxidado a la correspondiente imina (Esquema 64a). No obstante, también se ha sugerido que dicha reducción pudiera transcurrir, al menos en algunos casos, por medio de un mecanismo basado

¹²⁶ a) Kowalski, C.; Creary, X.; Rollin, A. J.; Burke, M. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2601. b) Takeda, K.; Ohnishi, Y.; Koizumi, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 237.

en una transferencia monoeléctronica.¹²⁷ Los resultados obtenidos en nuestro caso y en concreto el aislamiento de los compuestos **161a-f**, parecen avalar el mecanismo de transferencia de hidruro. También existen evidencias que justifican el que la imina resultante del proceso de transferencia de hidruro pueda ser desprotonada en presencia de un amiduro de litio y el anión resultante actúe como nucleófilo.¹²⁸ Así, el tratamiento de la imina **164a** con LDA y posterior adición de benzofenona, condujo a la formación de la β -hidroxi imina **166** (Esquema 64b).



Esquema 64

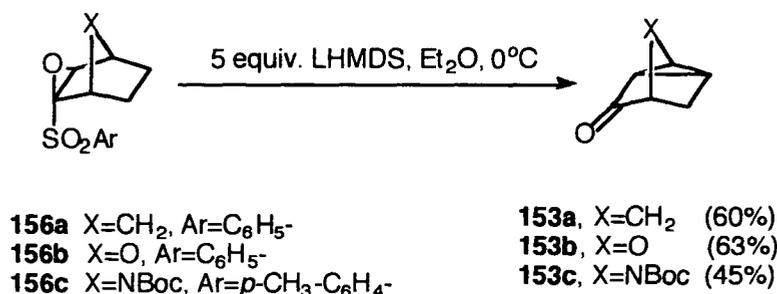
Un camino de reacción alternativo que también podría conducir a la formación de los alcoholes **142a-c**, implicaría la reducción del enlace C-S en las epoxisulfonas de partida **156a-c**, por parte del amiduro de litio y la evolución del epoxianión resultante siguiendo el mecanismo propuesto por Crandall (Esquema 56a). Pese a que este proceso de desulfonilación está descrito para la reacción de sulfonas con naftalenuro de litio, el curso de la reacción en presencia de amiduros de litio parece ser diferente.¹²⁹

¹²⁷ a) Scott, L. T.; Carlin, K. J.; Schultz, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4637. b) Ashby, E. C. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 545.

¹²⁸ a) Wittig, G.; Schmidt, H. -J.; Renner, H. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2377. b) Majewski, M.; Gleave, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 1.

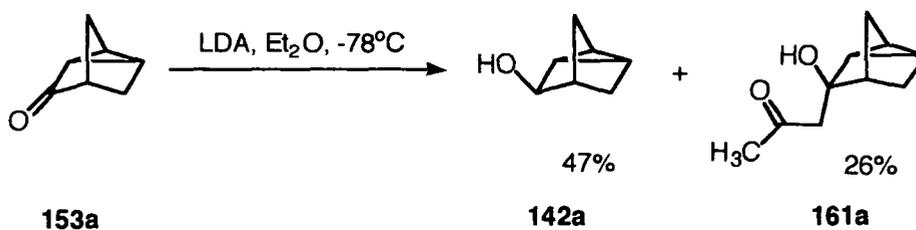
¹²⁹ Simpkins, N. S. "Sulfones in Organic Synthesis". Tetrahedron Organic Series. Vol 10. p 357. Pergamon Press, **1993**.

Para confirmar el mecanismo de reacción propuesto se realizaron de forma independiente dos experimentos. En primer lugar, la reacción de las epoxisulfonas **156a-c** con bis-(trimetilsilil)amiduro de litio (LHMDS) condujo únicamente a la formación de las correspondientes cetonas **153a-c** con rendimientos moderados junto con cantidades variables del material de partida (Esquema 65). La ausencia en el LHMDS de un ión hidruro transferible impidió la posterior evolución de las cetonas **153a-c** formadas de acuerdo con el curso de reacción formulado. A la vista de estos resultados se deduce que los nortriciclanoles **142a-c** no son los productos primarios en los procesos estudiados sino que derivan de las correspondientes cetonas **153a-c**. Con ello parece quedar descartado que los alcoholes **142a-c** provengan directamente de las epoxisulfonas de partida por medio de una reducción previa del enlace C-S según lo planteado por McDonald (véase Esquema 58) para el caso de los epóxidos clorados.



Esquema 65

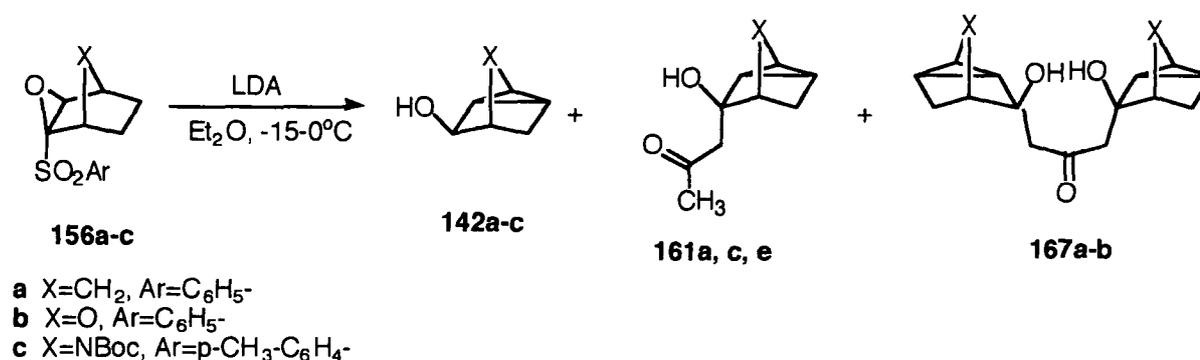
El segundo experimento consistió en hacer reaccionar a la nortriciclanona **153a**, previamente aislada, en las mismas condiciones de reacción que las empleadas en el caso de la epoxisulfona **156a**. De este modo, el tratamiento de **153a** con LDA en éter a -78°C condujo a la formación de **142a** (47%) y **161a** (26%) respectivamente (Esquema 66).



Esquema 66

Al llevar a cabo la reacción entre las epoxisulfonas de partida **156a-c** y LDA a temperaturas entre -15°C y 0°C se obtuvo una nueva distribución de los productos junto con la formación de un nuevo tipo de compuesto, **167a-b**, no observado en los casos anteriores (Tabla 6).

Tabla 6. Reacción de las epoxisulfonas 156a-c con LDA a $-15-0^{\circ}\text{C}$.^a



PRODUCTOS FINALES

Compuesto de partida ^a	Nortriciclanol 142	Aldol 161	Dímero 167
156a	55% (142a)	23% (161a)	10% (167a)
156b	63% (142b)	18% (161c)	7% (167b)
156c	49% (142c)	15% (161e)	no observado

^aLa relación de equivalentes en todos los casos fué **156**: (CH₃CHR)₂NLi, 1:5. La concentración de **156** fué 0.1 M en éter salvo en el caso de **156c**, para el que la concentración fué 0.03 M debido a la menor solubilidad de este compuesto en éter.

La determinación estructural de los compuestos **167a** y **167b** se realizó de acuerdo con los espectros de resonancia magnética nuclear (protón y carbono-13) y por espectroscopía de masas. Los espectros de protón de estos compuestos guardan un gran parecido con los de los correspondientes aldoles **156a** y **156c**, pero a diferencia de estos últimos, desaparece la señal correspondiente al grupo metilo. Debido a la simetría de **167a** y **167b**, las señales de los correspondientes espectros corresponden al doble de protones (Figura 24).

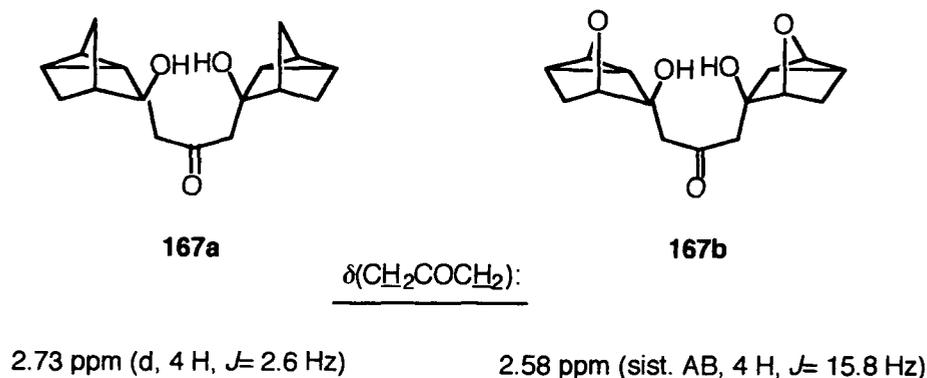
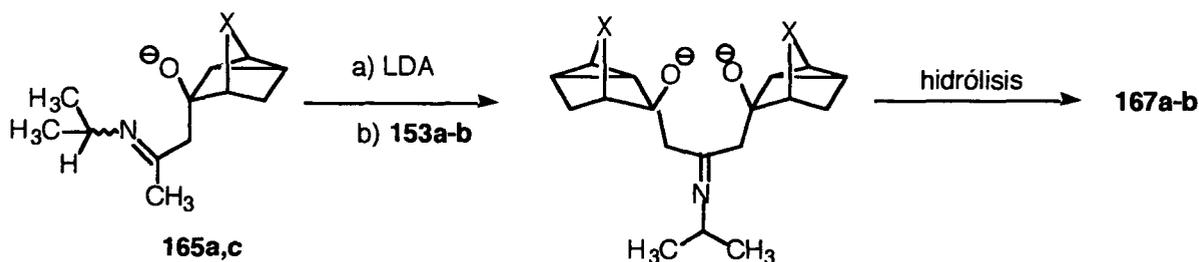


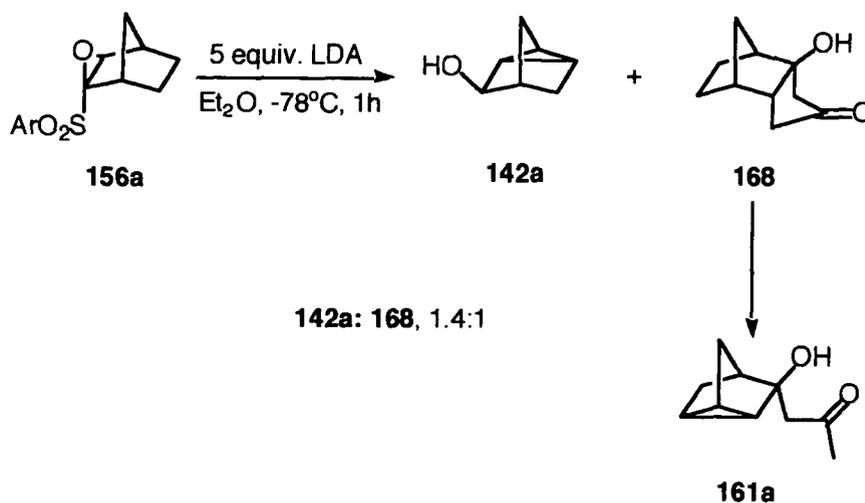
Figura 24

La formación de **167a-b** puede ser explicada, mediante el mismo curso de reacción propuesto, a través de una segunda condensación iminoaldólica promovida por el amiduro de litio entre el intermedio de reacción **165a,c** (Esquema 63) y las nortricyclanonas **153a-b** (Esquema 67).



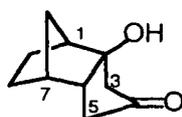
Esquema 67

Con posterioridad a los ensayos comentados se comprobó que para el caso de la reacción de la epoxisulfona **156a** con LDA a -78°C , en las mismas condiciones que se habían empleado previamente, se obtenía en primer lugar el compuesto **168**. Este compuesto evoluciona rápidamente para formar el aldol **161a** que siempre habíamos detectado como uno de los productos finales del proceso (Tabla 4). Este hecho sólo se apreció para el caso de la epoxisulfona norbornénica (X: CH_2) y únicamente cuando la identificación de los productos finales de la reacción se realizó inmediatamente después de la purificación cromatográfica. De hecho, al dejar este compuesto disuelto en CDCl_3 durante unas horas se obtenía el aldol **161a** previamente identificado como uno de los productos finales de la reacción (Esquema 68).



Esquema 68

La estructura del compuesto **168** se propuso tentativamente a partir de los datos obtenidos de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13. Ambos aldoles **168** y **161a** poseen espectros de resonancia muy parecidos. No obstante, en el espectro de protón de **168** desaparece el singlete correspondiente al grupo metilo y en su lugar, se distingue una nueva señal correspondiente a un grupo metileno. Así, los protones H-3 aparecen como doblete de dobletes por acoplamiento entre sí ($J= 3.6$ Hz) y con el protón hidroxílico ($J= 7.3$ Hz). Por otra parte, los protones H-5 poseen la misma multiplicidad al acoplarse entre sí ($J= 4.4$ Hz) y con H6 ($J= 7.6$ Hz). No obstante, los espectros de RMN obtenidos para el compuesto **168** poseen una mala resolución, que va mejorando a medida que se transforma en el aldol **161a** (Figura 25).

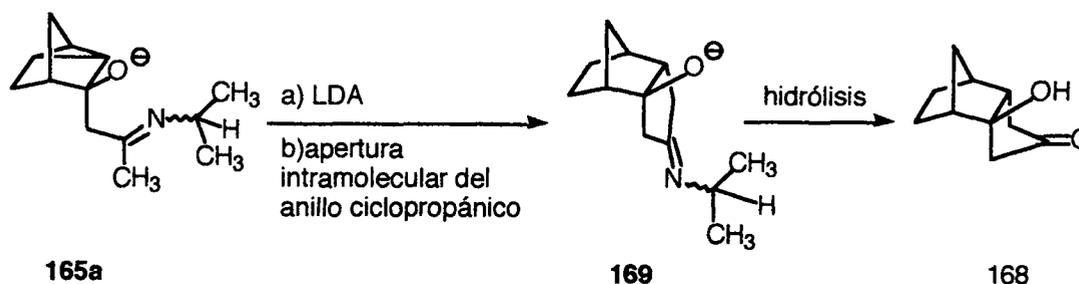


168

2.14 ppm (dd, $J= 7.6, 4.4$ Hz, 2 H5)
 2.68 ppm (dd, $J= 7.3, 3.6$ Hz, 2 H3)

Figura 25

Teniendo en cuenta este nuevo resultado, un camino de reacción razonable para justificar la formación de **168** sería el siguiente: A partir del intermedio **165a** (Esquema 63) se genera la β -alcoxi imina **169** vía apertura intramolecular del anillo ciclopropánico inducida por la base. El carbanión resultante del proceso de apertura intramolecular se protonaría, por ejemplo, a partir de la diisopropilamina que se va produciendo en el propio medio de reacción. Por último, la hidrólisis de **169** conduciría al compuesto **168** (Esquema 69).

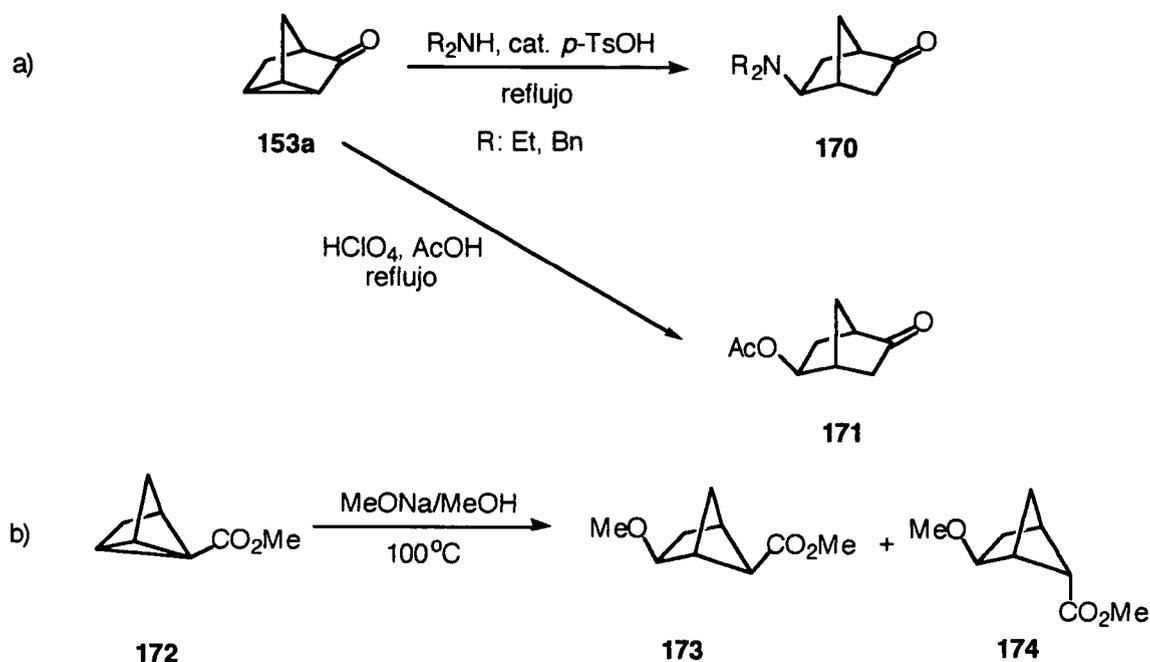


Esquema 69

En la bibliografía se recogen pocos ejemplos sobre la apertura del anillo ciclopropánico en sistemas referibles y, fundamentalmente, ello sucede en medio ácido.¹³⁰ Así, la adición de una amina secundaria catalizada por ácido *p*-toluensulfónico, ó la adición de ácido acético a la nortriclanona **153a** conduce a la formación de las norbornanonas **170** y **171** respectivamente (Esquema 70a). El único ejemplo encontrado de apertura en medio básico lo constituye la adición nucleófila de MeONa al anillo ciclopropánico de **172**, que a su vez se encuentra conjugado con un grupo éster, para obtener la mezcla de **173** y **174** (Esquema 70b).¹³¹

¹³⁰ a) Meinwald, J.; Crandall, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1292. b) Bindra, J. S.; Grodski, A.; Schaaf, T. K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7522. c) Takano, S.; Iwata, H.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1978**, *9*, 845. d) Cook, A. G.; Wesner, L. R.; Folk, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7205. e) Lautens, M.; Blackwell, J. *Synthesis* **1998**, 537.

¹³¹ Meinwald, J.; Crandall, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1292.



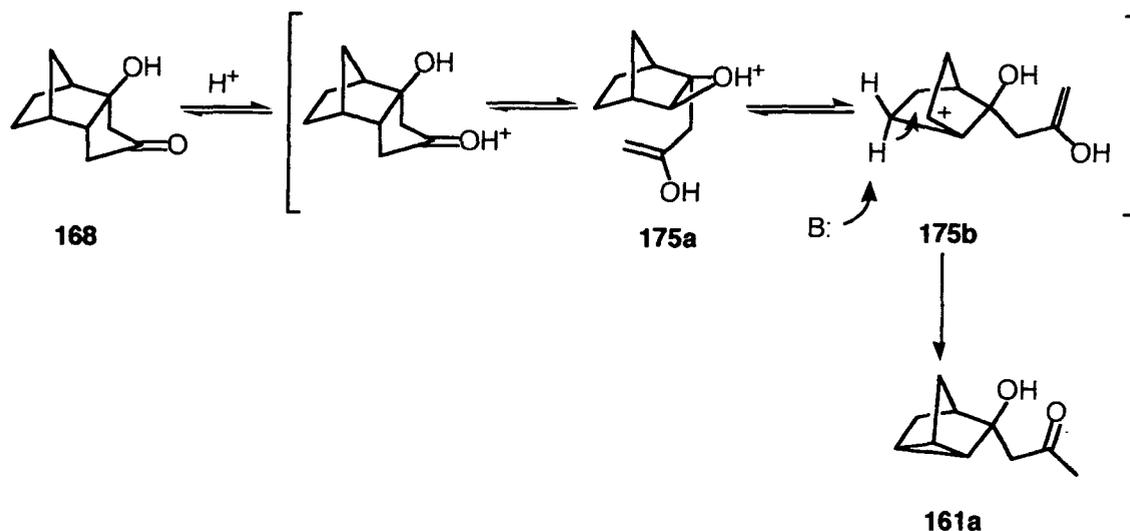
Esquema 70

A continuación, vamos a intentar establecer una explicación mecanística para la transformación que sufre **168** para formar **161a**, si bien por el momento carecemos de datos experimentales suficientes que puedan corroborar esta hipótesis (Esquema 71). En nuestra opinión, en primer lugar ocurriría la protonación del grupo carbonilo, probablemente debida al carácter ácido de la gel de sílice o a trazas de ácido presentes en los disolventes empleados durante la hidrólisis de la reacción. A continuación, y por asistencia del grupo hidroxilo, tendría lugar la salida de un resto enólico para generar el catión **175a**, que experimentaría una transformación σ -asistida proporcionando **175b**.¹³² Finalmente, la captura de un protón por parte de una base generaría el sistema tricíclico **161a** de forma irreversible. El mecanismo propuesto deja abiertas dos interrogantes. Por una parte, carecemos de una explicación razonable sobre la especie reactiva implicada en el proceso por el cual, la especie carbocatiónica **175b** evolucionaría a **161a**. Cabe destacar que en la bibliografía se recoge un ejemplo relacionado donde los autores tampoco logran dar una respuesta satisfactoria para este proceso.¹³³ Tampoco el curso de reacción propuesto justifica *a priori* el hecho de que no

¹³² Vogel, P. "Carbocation Chemistry". Cap. 7. p 281-291. Elsevier, 1985.

¹³³ Bégué, J. P.; Charpentier-Morize, M.; Pardo, C.; Sansoulet, J. *Tetrahedron* 1978, 34, 293.

detectemos los compuestos análogos a **168** en los casos de los derivados 7-oxa y 7-azanorbornénicos, respectivamente.



Esquema 71

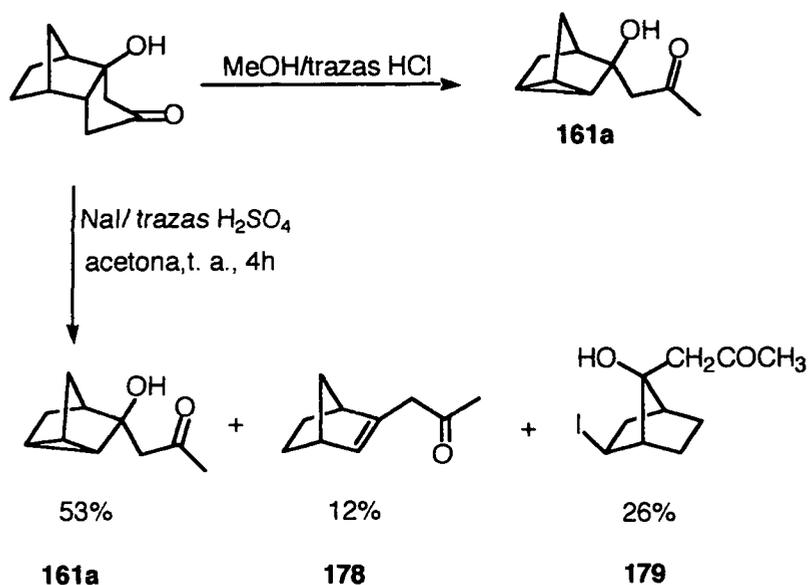
Este curso de reacción, sin embargo, está de acuerdo con que, a diferencia de lo que ocurre para la cetona tricíclica **168**, los compuestos **176** y **177** exhiben un comportamiento normal habiendo sido sintetizados en diferentes ocasiones (Esquema 72).¹³⁴ Esto último podría significar que el origen de la inestabilidad radica en la presencia simultanea de ambos grupos funcionales en la misma molécula



Esquema 72

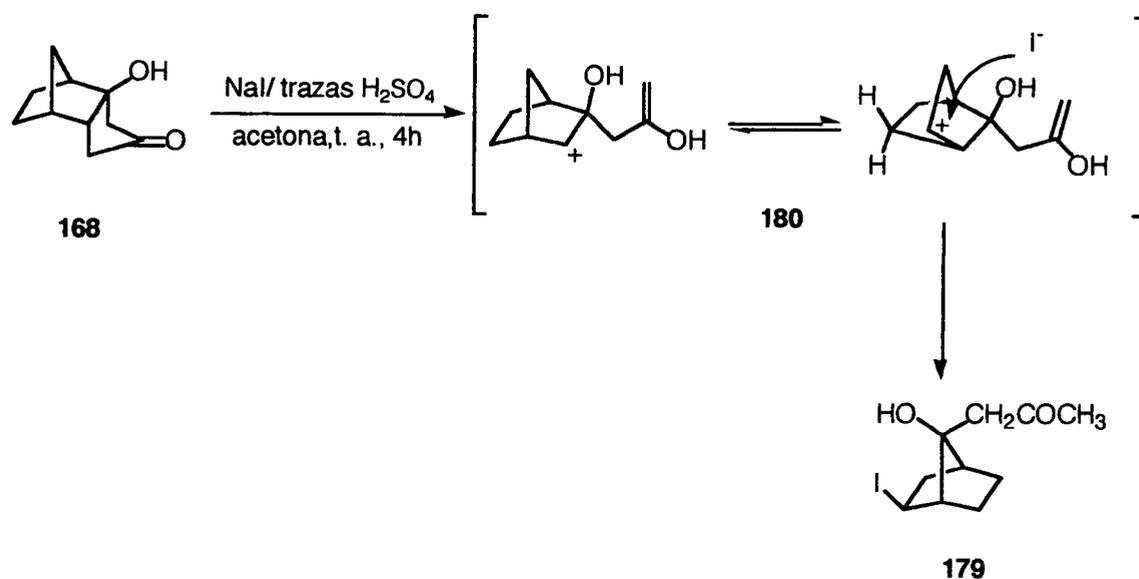
Con vistas a intentar esclarecer el curso de reacción propuesto en el Esquema 71, se realizaron una serie de experimentos sobre el compuesto **168**. En primer lugar, se intentó atrapar el carbocatión que se formaría durante el proceso descrito. El tratamiento de **168** con MeOH y trazas de HCl únicamente condujo al aldol **161a**. Sin embargo, el tratamiento del mismo compuesto de partida con NaI y trazas de ácido sulfúrico utilizando acetona como

disolvente permitió obtener una mezcla de los compuestos **161a**, **178** y **179** con unos rendimientos respectivos del 53, 12 y 26% (Esquema 73).

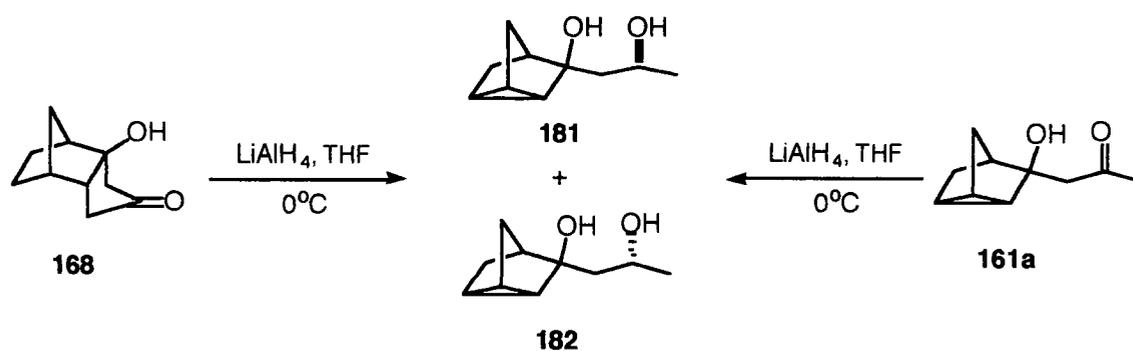


Esquema 73

En principio, la formación del derivado iodado **179** podría constituir un elemento en favor del mecanismo propuesto, al poderse haber formado *via* atrapamiento del intermedio carbocatiónico **180** (Esquema 74) por el ión yoduro. Cabe señalar que al someter, de manera independiente, al aldol **161a** a las mismas condiciones de reacción antes comentadas, no se observó ningún tipo de evolución recuperándose el material de partida como único producto identificable.

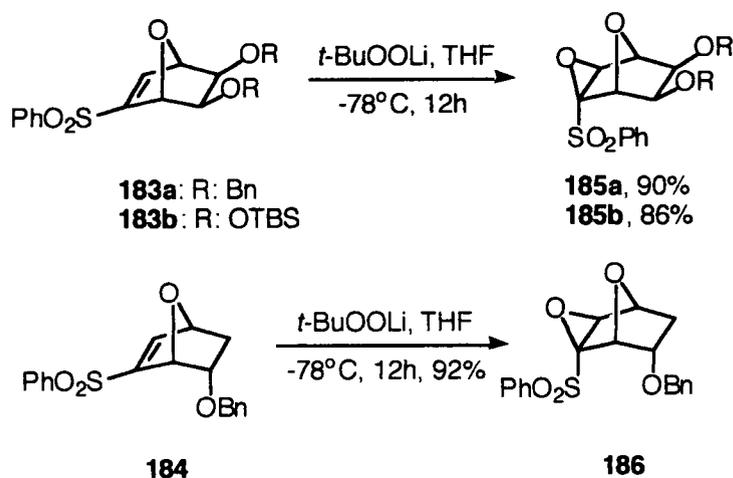


También se intentaron otras transformaciones sobre el compuesto **168**. Así, por ejemplo, la reducción empleando LiAlH_4 condujo a una mezcla equimolecular de los 1,3-dioles **181** y **182**. No obstante, y dado el hecho de que dichos productos también se obtuvieron al someter al aldol **168** a las mismas condiciones de reacción, este resultado no aporta ninguna información ya que pudo haber ocurrido la isomerización de **168** a **161a** previa a la reducción (Esquema 75).



Como último aspecto de la reacción de epoxisulfonas bicíclicas con amiduros de litio, decidimos extender el proceso a otras epoxisulfonas 7-oxanorbornénicas, con sustitución en el esqueleto bicíclico. Para ello se prepararon las epoxisulfonas **185a-b** y **186** mediante el

procedimiento habitual, por tratamiento con *tert*-butilperóxido de litio, a partir de las correspondientes sulfonas vinílicas de partida **183a-b** y **184** (Esquema 76).¹³⁵

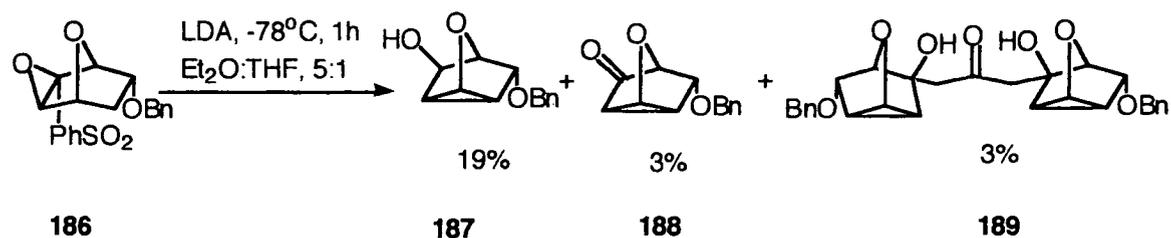


Esquema 76

A continuación se ensayaron las condiciones habituales de reacción (5 equivalentes de LDA, -78°C) sobre el compuesto **185a** recuperándose en todos los ensayos el producto de partida inalterado. El cambio de grupos protectores tampoco mejoró estos resultados y así el tratamiento de **185b** en las mismas condiciones de reacción condujo también a la recuperación del producto de partida. El empleo de unas condiciones de reacción más enérgicas, tales como el aumento de la temperatura o del número de equivalentes de base provocó la obtención de una mezcla de productos de degradación que no han sido identificados.

Finalmente, la reacción de la epoxisulfona **186** con LDA condujo a los productos **187**, **188** y **189**, referibles a los obtenidos en el caso de la epoxisulfona **156b**, si bien los rendimientos fueron más bajos (Esquema 77). Una posible causa podría radicar en los problemas de solubilidad en éter del material de partida.

¹³⁵ Arjona, O.; Iradier, F.; Plumet, J.; Matínez-Alcázar, M. P.; Hernández-Cano, F.; Fonseca, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6741.



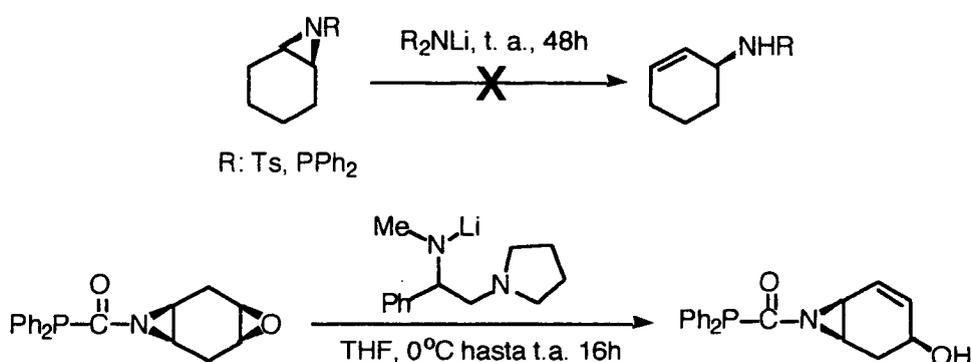
Esquema 77

IV.3. - Reacción de una aziridina bicíclica con amiduro de litio.

IV.3.1. - Introducción.

Si bien el proceso de α -eliminación para generar aniones oxiranilos y posterior inserción del carbeno resultante (o de la especie carbenoide equivalente) ha sido bastante estudiado, como ya se ha comentado para el caso de los epóxidos bicíclicos, no encontramos un estudio análogo para el caso de las aziridinas bicíclicas. Para estos compuestos, la formación de un α -iminocarbeno (o carbenoide) que derive de un anión aziridinilo derivado de la metalación directa en el anillo heterocíclico, no ha sido observado con anterioridad. De hecho, la bibliografía con respecto a este tipo de aniones es bastante reciente.¹³⁶

En concreto, un estudio reciente realizado por O'Brien demostró, que a diferencia de lo que sucede en epóxidos derivados del ciclohexeno, las correspondientes aziridinas no son convertidas en aminas alílicas por efecto de un amiduro de litio. (Esquema 78).¹³⁷

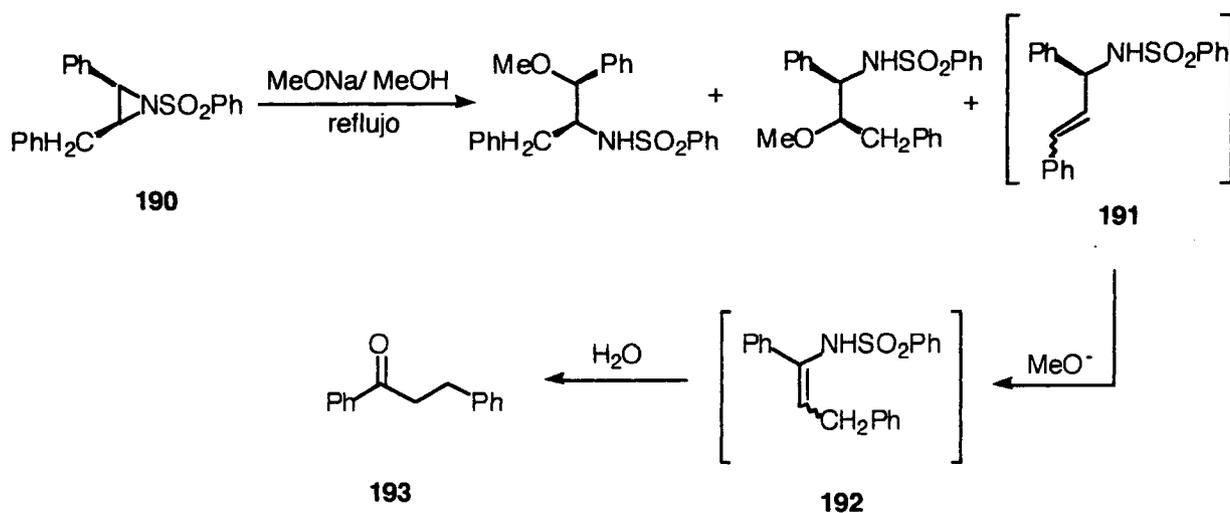


Esquema 78

¹³⁶ a) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599. b) Satoh, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3303. c) Vedejs, E.; Kendall, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6941. d) Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1519.

¹³⁷ O'Brien, P.; Pilgram, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8427.

Un ejemplo aislado de apertura del anillo nitrogenado para generar una amina alílica por reacción con un alcóxido sódico a reflujo se ilustra en el Esquema 79. El tratamiento de la aziridina **190** con metóxido sódico en metanol condujo a una mezcla compuesta, entre otros, por la sulfonamida alílica **191**, que isomeriza en el medio básico para formar la enamida **192**, precursora de la cetona aislada **193** (Esquema 79).¹³⁸



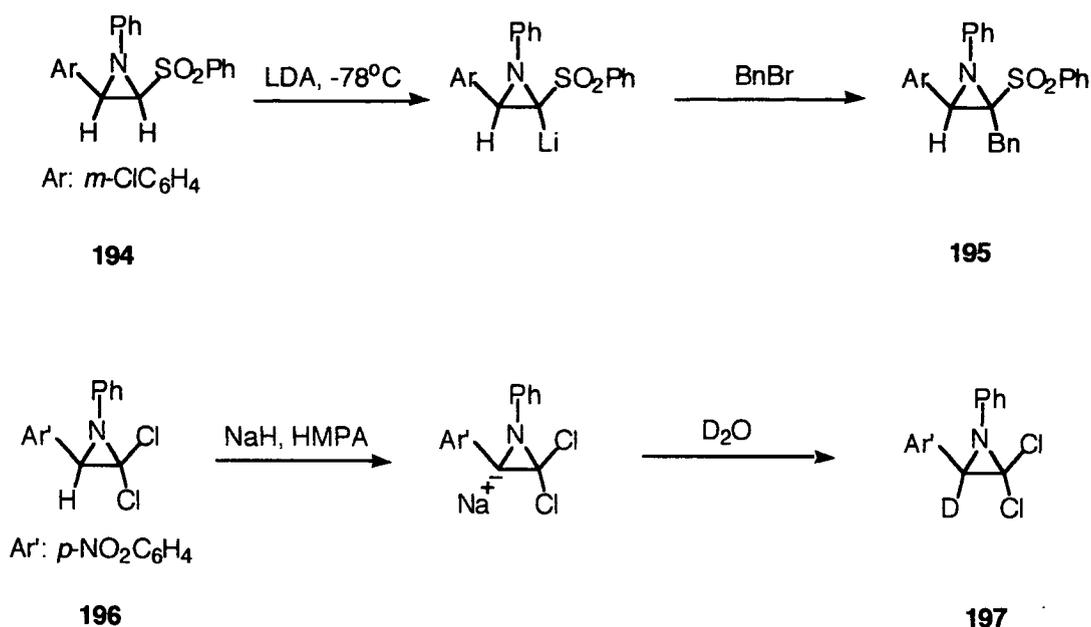
En el Esquema 80 se ilustran algunos ejemplos donde el anillo de aziridina es metalado para generar un anión que posteriormente es atrapado por un electrófilo. Esta α -metalación ha sido conseguida mediante el empleo de una gran variedad de bases.¹³⁹ Así el tratamiento de la fenilsulfonil aziridina **194** con LDA y bromuro de bencilo condujo al derivado **195**, mientras que por reacción con hidruro sódico y posterior hidrólisis con D_2O , se obtuvo la aziridina deuterada **197** a partir de **196** (Esquema 80).



BIBLIOTECA

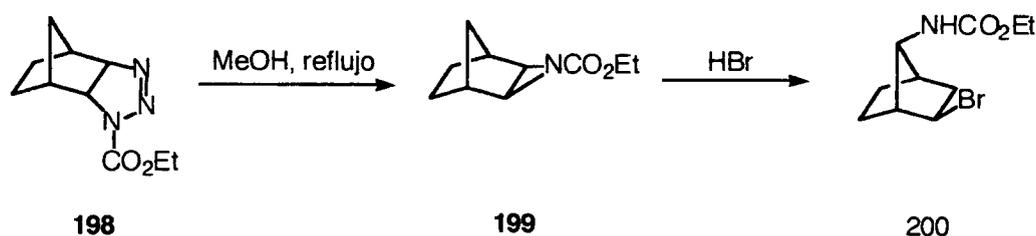
¹³⁸ Stamm, H.; Speth, D. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1795.

¹³⁹ a) Rubottom, G. M.; Stevenson, G. R.; Chabala, J. C.; Pascucci, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3591. b) Reutrakul, V.; Prapansiri, V.; Panyachotipun, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1949.



Esquema 80

Un antecedente del proceso de apertura del anillo heterocíclico en aziridinas bicíclicas, lo encontramos en la reacción de **199** con bromuro de hidrógeno (Esquema 81).¹⁴⁰ La aziridina **199**, previamente obtenida a partir de la triazolina **198** por descomposición térmica, probablemente evoluciona a través de un mecanismo de tipo carbocatiónico para formar el derivado bromado **200**.



Esquema 81

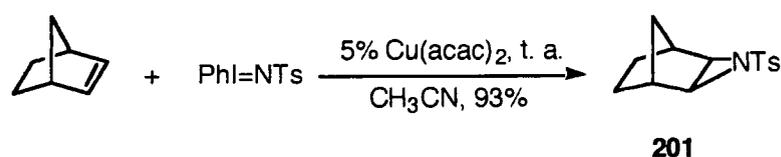
IV.3.2. - Resultados.

Nuestro objetivo consistió en extender el estudio llevado a cabo con anterioridad sobre las epoxisulfonas, al caso de una aziridina bicíclica con vistas a detectar la presencia de un

¹⁴⁰ Tanida, H.; Tsuji, T.; Irie, T. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3941.

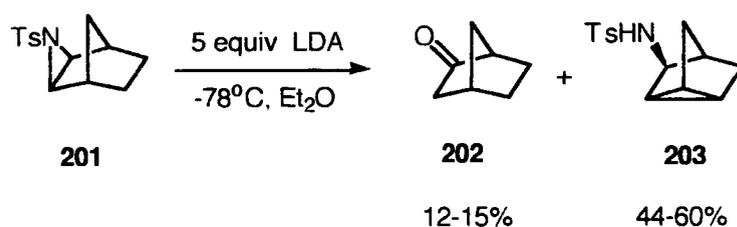
intermedio de reacción de tipo α -iminocarbénico por medio del análisis de los productos finales de la reacción.

Existen numerosas metodologías que permiten el acceso a las aziridinas, tanto en forma racémica¹⁴¹ como ópticamente puras.¹⁴² De entre ellas elegimos la reacción de inserción, catalizada por cobre, de un nitreno en un alqueno para obtener la aziridina bicíclica **201**.¹⁴³ Así, a partir del norborneno y de $[N-(p\text{-toluensulfonil})\text{imino}]$ feniliodinano, $\text{PhI}=\text{NTs}$,¹⁴⁴ se obtuvo **201** con un 93% de rendimiento (Esquema 82).



Esquema 82

A continuación, el tratamiento de **201** con LDA en éter a -78°C empleando las condiciones habituales condujo a una mezcla compuesta por la norbornanona **202** y la N -tosil nortriccililamina **203**. Los rendimientos que se señalan en el Esquema 83 son el resultado de tres experimentos independientes.



Esquema 83

La norbornanona **202** se identificó por comparación de sus datos espectroscópicos con los de una muestra del material auténtico. Por su parte, la determinación estructural de la amina

¹⁴¹ a) Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519 y referencias allí citadas. b) Katritzky, A. R.; Yao, J.; Bao, W.; Qi, M.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 346.

¹⁴² Osborn, H. M.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693.

¹⁴³ Evans, D. A.; Margaret, M. F.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.

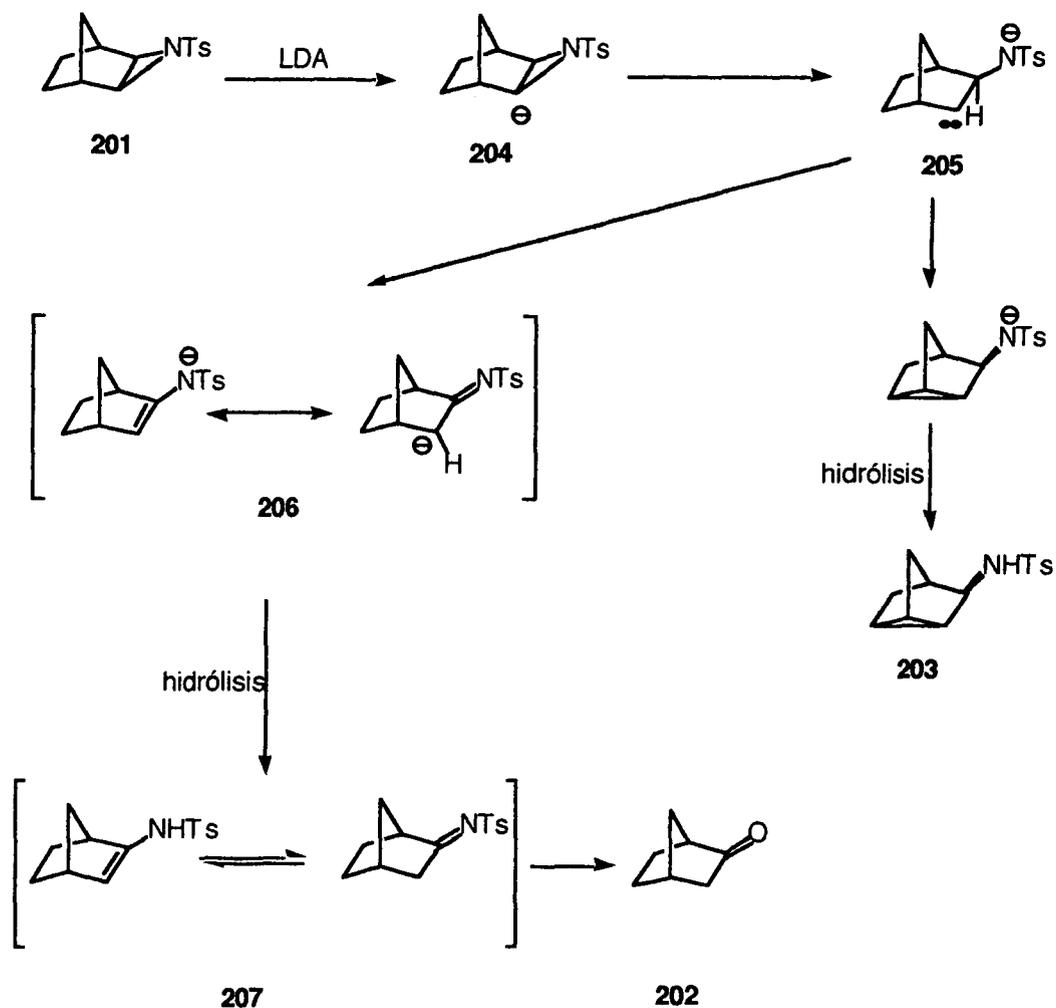
¹⁴⁴ a) Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361. b) Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bcdekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897. c) Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5304

203 se realizó por comparación con los datos recogidos en la bibliografía para el caso del bencenosulfonil derivado referible.¹⁴⁵

A la vista de estos resultados se propuso un mecanismo de reacción similar al aceptado para el caso de los epóxidos bicíclicos al ser sometidos a las mismas condiciones de reacción (Esquema 84). Así, la α -desprotonación en el anillo de aziridina conduciría al anión **204** que evolucionará para formar el α -iminocarbenoide **205**. La inserción transanular del mismo en un enlace C-H conduciría, después de la hidrólisis, a la amina tricíclica **203**. Por otra parte, la formación de la norbornanona **202** podría haber ocurrido a través de dos caminos de reacción. En primer lugar, por medio de la inserción del carbeno **205** en el enlace C(NTs)-H adyacente, lo que permitiría la formación del anión enamínico **206** que estaría en equilibrio con el imino carbanión. En segundo lugar, a partir de la especie carbenoide **205** y por medio de un proceso de transferencia de hidrógeno análogo al mecanismo de Wagner-Meerwein en la química de carbocationes,¹⁴⁶ se formaría también la especie **206**. En ambos casos la hidrólisis conduciría a la formación de la *N*-tosilenammina **207**, que estaría en equilibrio con la *N*-tosilimina, que conduciría finalmente a la cetona **202**.

¹⁴⁵ Zalkow, L. H.; Calhoun, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *26*, 2149.

¹⁴⁶ Moody, Ch. J.; Whitham, G. H. "Reactive Intermediates". Oxford Chemistry Primers. Davies, S. G. Ed. p 42. Oxford, **1995**.



Esquema 84

IV.4. - Conclusiones

En este capítulo se ha abordado el estudio de la reacción entre varias α, β -epoxisulfonas bicíclicas con distintos amiduros de litio. La obtención de productos procedentes de condensaciones aldólicas (**161a-f**, **167a-b** y **168**), que no han sido observados en anteriores estudios sobre epóxidos bicíclicos, nos ha permitido proponer un curso de reacción que justifique la formación simultánea de todos los compuestos.

Por otra parte se ha extendido el estudio al caso de una aziridina bicíclica, lo que ha permitido proponer como intermedio de reacción, la existencia de una especie α -iminocarbenoide derivada de un anión aziridinilo por metalación directa del anillo heterocíclico.

CAPÍTULO V

V.1. - Materiales y métodos generales.

V.2. - Síntesis de 1,3-*sin*-dimetil-estereotetras.

V.3. - Síntesis de 1,3-*anti*-dimetil-estereotetras.

V.4. - Síntesis del fragmento C₁-C₈ de las baconipironas A y B.

V.5. - Reacción de α,β -epoxisulfonas bicíclicas con amiduros de litio.

V. - Parte experimental

V.1. - Materiales y métodos generales.

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón. Los reactivos líquidos se transfirieron utilizando jeringas y a través de un septum ajustado al matraz de reacción. Las reacciones a 0 °C, -20 °C y -78 °C se realizaron utilizando un baño de agua / hielo, CCl₄ / hielo seco y acetona/hielo seco, respectivamente. Cuando no se hace mención de la temperatura, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Los disolventes utilizados se purificaron por destilación: THF y Et₂O sobre Na y benzofenona, CH₃CN, CH₂Cl₂, DMF, *i*-Pr₂NH, Et₂NH, piridina, tolueno y Et₃N sobre CaH₂, y MeOH sobre Mg y I₂.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice E. Merck 230-400 mesh, y como eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F-254), utilizando espectroscopía UV (254 nm) e inmersión en disolución ácida de vainillina, ácido fosfomolibdico al 10% en etanol o disolución básica de KMnO₄.

Los puntos de fusión se midieron en un tubo capilar, utilizando un aparato Büchi 512 o Gallenkamp.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) y de carbono 13 (¹³C RMN) se realizaron en aparatos Brüker AM-300 ó Varian VXR-300S, utilizando CDCl₃, CD₃OD o C₆D₆ como disolventes, y tetrametilsilano o el propio disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). En cada caso se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, duplete; t, triplete; m, multiplete; ax, axial; ec, ecuatorial; n, endo; x, exo.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en aparatos Perkin-Elmer 781 ó 257. Se indican las bandas características en cm⁻¹.

Las rotaciones específicas, $[\alpha]_D$, se han medido en un polarímetro Perkin-Elmer 241, en células de cuarzo de un decímetro de longitud, a las concentraciones y disolventes que en cada caso se indican.

Los análisis elementales se realizaron en el servicio de microanálisis de la Universidad Complutense de Madrid.

El análisis de los productos de reacción empleando cromatografía de gases con detección por espectrometría de masas (GC-MS) se realizó en un cromatógrafo de gases HP5890 Serie II acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo HP5989A.

V.2. - Síntesis de 1,3-*sin*-dimetil-estereotetradas.

V.2.1. - Síntesis de (+)-5-*endo*-cloro-6-*exo*-(fenilsulfenil)-3-*exo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona, 34.

A una disolución de HMDS (2.73 ml, 13.20 mmol) en 13 ml de THF enfriada a 0°C, se añadieron gota a gota 8.25 ml (13.20 mmol) de *n*-BuLi. Después de agitar durante 20 minutos, la disolución se enfrió a -78°C y se añadieron 2.8 g (11 mmol) de (+)-**43**¹⁴⁷ disueltos en 33 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y, a continuación, se añadieron 2.07 ml (33 mmol) de IMe. Se dejó subir lentamente la temperatura hasta 0°C y se agitó durante 3 horas. Pasado este tiempo, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y la fase acuosa se extrajo con éter. El conjunto de las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y, tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 15:1) permitió aislar (+)-**34** (1182 mg, 40%) como un sólido blanco, recuperándose 1260 mg (45%) del material de partida (+)-**43**.

Datos de (+)-**34**:

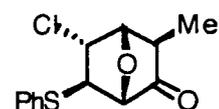
$[\alpha]_D^{25} +193.9^\circ$ (0.05 M, CH₂Cl₂)

$R_f = 0.40$ (hexano:AcOEt, 6:1). Pf: 95-96 °C.

IR (KBr): 2980, 1720, 1370, 1150.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.28 (d, 3 H, $J = 7.4$ Hz, Me), 2.86 (q, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H-3n), 3.42 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-6), 4.23-4.26 (m, 2 H, H-1, H-5), 4.56 (dd, 1 H, $J = 5.1, 1.1$ Hz, H-4), 7.30-7.38 (m, 3 H, 3 Har), 7.43-7.46 (m, 2 H, 2 Har)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 13.5, 41.9, 54.9, 60.9, 85.1, 85.4, 128.1, 129.5, 131.9, 137.1, 210.0.



¹⁴⁷ a) Black, K. A.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1612. b) Black, K. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5341.

Microanálisis: Calculado para $C_{13}H_{13}O_2ClS$: C, 58.10; H, 4.84. Encontrado: C, 58.01; H, 4.67.

V.2.2. - Síntesis de (+)-5-endo-cloro-6-exo-(fenilsulfenil)-3-exo-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-ol, 45, y (+)-5-endo-cloro-6-exo-(fenilsulfenil)-3-exo-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-ol, 46.

Procedimiento A: A una disolución de (+)-**34** (1300 mg, 4.84 mmol) en MeOH (24 ml) enfriada a $-20^{\circ}C$, se añadieron 366 mg (9.68 mmol) de $NaBH_4$ y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, se hidrolizó con agua-hielo, se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$. Tras eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1) aislándose 917 mg de (+)-**45** (70%) como un aceite incoloro y 197 mg de (+)-**46** (15%) como un sólido blanco.

Procedimiento B: A una disolución de (+)-**34** (500 mg, 1.86 mmol) en THF (9 ml), se añadieron 0.44 ml (4.65 mmol) de $BH_3 \cdot SMe_2$. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y posteriormente fué hidrolizada con disolución acuosa al 5% de $NaHCO_3$, se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna permitió aislar 107mg de (+)-**45** (21%) y 321 mg (64%) de (+)-**46**.

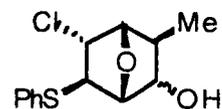
Datos de (+)-**45**:

$[\alpha]_D^{25} +84.8^{\circ}$ (0.06 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.33$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl_4): 3600-3200, 2960, 1470, 1310.

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$): 1.16 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 1.99 (m, 1 H, OH), 2.36 (qd, 1 H, $J = 7.3, 2.9$ Hz, H-3n), 3.91 (m, 1 H, H-2), 4.02 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-6), 4.08-4.14 (m, 2 H, H-4, H-5), 4.33 (d, 1 H, $J = 4.8$ Hz, H-1), 7.21-7.34 (m, 3 H, 3 Har), 7.41-7.45 (m, 2 H, 2 Har).



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 18.5, 38.7, 49.9, 62.6, 79.6, 86.1, 87.0, 126.9, 129.1, 130.4, 134.7.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{ClS}$: C, 57.67; H, 5.54. Encontrado: C, 57.79; H, 5.66.

Datos de (+)-**46**:

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +78.7^\circ$ (0.04 M, CH_2Cl_2).

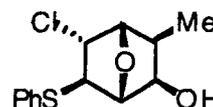
$R_f = 0.20$ (hexano:AcOEt, 4:1). Pf: 128-129 °C.

IR (KBr): 3620, 2980, 1580, 1050.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): 1.07 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 1.78 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, OH), 2.83 (quint, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-3n), 3.06 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-6), 3.91 (t, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-5), 3.97 (dd, 1 H, $J = 9.8, 7.3$ Hz, H-2), 4.13 (dd, 1 H, $J = 4.6, 1.1$ Hz, H-4), 4.25 (s, 1 H, H-1), 7.28-7.37 (m, 3 H, 3 Har), 7.42-7.46 (m, 2 H, 2 Har).

^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3): 11.9, 36.3, 54.5, 61.3, 74.9, 85.5, 89.7, 127.7, 129.3, 131.8, 137.4.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{ClS}$: C, 57.67; H, 5.54. Encontrado: C, 57.76; H, 5.62.



V.2.3. - Síntesis de (+)-2-endo-(benciloxi)-5-endo-cloro-6-exo-(fenil sulfenil)-3-exo-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 47.

A una disolución de (+)-**45** (720 mg, 2.66 mmol) en THF (25 ml) enfriada a 0°C, se añadieron secuencialmente 160 mg (4.0 mmol) de NaH (dispersión mineral al 60%), 0.63 ml (5.32 mmol) de BrBn y 98 mg (0.27 mmol) de TBAI. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Pasado este tiempo, se hidrolizó con agua, se extrajo con éter y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 . La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de cromatografía en columna

(hexano:AcOEt, 15:1) permitió acceder a 959 mg de (+)-**47** como un aceite incoloro. Rendimiento: 100%.

Datos de (+)-**47**:

$[\alpha]^{25}_D +48.1^\circ$ (0.03 M, CH₂Cl₂).

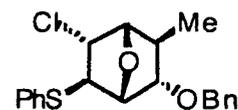
$R_f = 0.33$ (hexano:AcOEt, 8:1).

IR (CCl₄): 2980, 1600, 1560, 1300.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.14 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 2.51 (qd, 1 H, $J = 7.3, 3.3$ Hz, H-3), 3.61 (dd, 1 H, $J = 4.8, 3.3$ Hz, H-2), 4.00 (d, 1 H, $J = 4.8$ Hz, H-6), 4.07 (t, 1 H, $J = 4.8$ Hz, H-5), 4.13 (d, 1 H, $J = 4.8$ Hz, H-4), 4.41 (d, 1 H, $J = 4.8$ Hz, H-1), 4.43 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 7.27-7.42 (m, 10 H, 10 Har).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 19.1, 33.6, 50.7, 62.4, 72.3, 85.0, 86.4, 87.0, 126.9, 127.4, 127.8, 128.5, 129.0, 129.1, 130.7, 137.8.

Microanálisis: Calculado para C₂₀H₂₁O₂ClS: C, 66.57; H, 5.82. Encontrado: C, 66.68; H, 5.40.



V.2.4. - Síntesis de (+)-2-*exo*-(benciloxi)-5-*endo*-cloro-6-*exo*-(fenilsulfenil)-3-*exo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **48**.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.3, a partir de 500 mg (1.85 mmol) de (+)-**46** se obtuvieron 600 mg de (+)-**48** como un aceite incoloro. Rendimiento: 90%.

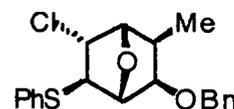
Datos de (+)-**48**:

$[\alpha]^{25}_D +46.0^\circ$ (0.03 M, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.29$ (hexano:AcOEt, 8:1).

IR (CCl₄): 2980, 1470, 1360, 1210.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.14 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 2.89 (quint, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-3), 3.03 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-6), 3.69 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-2), 3.95 (t, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-5), 4.07 (s, 1 H, H-1), 4.17 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-4), 4.40 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.8$ Hz, CH₂Ph), 7.25-7.50 (m, 10 H, 10 Har).



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 18.9, 30.9, 62.7, 72.3, 76.6, 82.0, 84.1, 85.5, 127.0, 127.3, 127.5, 127.8, 128.5, 129.1, 129.2, 130.8, 132.3, 134.1.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{ClS}$: C, 66.57; H, 5.82. Encontrado: C, 66.40; H, 5.75.

V.2.5. - Síntesis de (+)-2-endo-(benciloxi)-5-endo-cloro-6-exo-(fenil sulfonil)-3-exo -metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 49.

A una disolución de (+)-47 (959 mg, 2.66 mmol) en MeOH (27 ml) enfriada a 0°C , se añadieron 3.87 g (6.65 mmol) de MMPP y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas, el crudo de reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se concentró a presión reducida. El residuo fué disuelto en agua y se extrajo con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y, tras filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 1023 mg de (+)-49 como un sólido blanco (Rendimiento: 98%).

Datos de (+)-49:

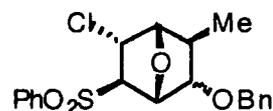
$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +98.3^\circ$ (0.03 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.30$ (hexano:AcOEt, 4:1). Pf: 99-100 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 2950, 1590, 1340, 1150.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.10 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me), 2.38 (qd, 1 H, $J = 7.1, 3.3$ Hz, H-3), 3.65 (dd, 1 H, $J = 4.8, 3.3$ Hz, H-2), 3.99 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-6), 4.14 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-4), 4.42 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.44 (t, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-5), 5.04 (d, 1 H, $J = 4.8$ Hz, H-1), 7.26-7.40 (m, 5 H, 5 Har), 7.60 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz, 2 Har), 7.70 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 1 Har), 7.94 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 18.6, 36.8, 56.1, 67.7, 72.3, 79.7, 85.3, 86.7, 127.6, 128.0, 128.5, 128.7, 129.5, 134.2, 137.1, 137.9.



Microanálisis: Calculado para $C_{20}H_{21}O_4ClS$: C, 61.15; H, 5.35. Encontrado: C, 61.10; H, 5.41.

V.2.6. - Síntesis de (+)-2-*exo*-(benciloxi)-5-*endo*-cloro-6-*exo*-(fenil sulfonil)-3-*exo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 50.

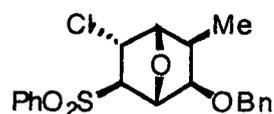
Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.5, a partir de 533 mg (1.48 mmol) de (+)-48 se obtuvieron 569 mg de (+)-50 como un sólido blanco. Rendimiento: 98%.

Datos de (+)-50:

$[\alpha]^{25}_D +23.0^\circ$ (0.02 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.23$ (hexano:AcOEt, 4:1). Pf: 133-134 °C.

IR (KBr): 2980, 1610, 1480, 750.



1H RMN (300 MHz $CDCl_3$): 1.10 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 2.79 (quint, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-3), 3.01 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-6), 3.68 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-2), 4.16 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-4), 4.22 (t, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-5), 4.57 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 5.00 (s, 1 H, H-1), 7.26-7.39 (m, 5H, 5 Har), 7.60 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz, 2 Har), 7.68-7.73 (m, 1 H, 1 Har), 7.91 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 12.4, 36.6, 55.4, 71.9, 72.4, 80.7, 81.5, 85.3, 127.4, 127.8, 128.5, 128.8, 129.5, 134.4, 137.4, 137.6.

Microanálisis: Calculado para $C_{20}H_{21}O_4ClS$: C, 61.15; H, 5.35. Encontrado: C, 61.05; H, 5.38.

V.2.7. - Síntesis de (+)-6-*endo*-(benciloxi)-2-(fenilsulfonil)-5-*exo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 51.

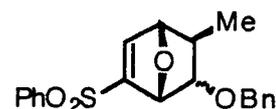
A una disolución de 820 mg (2.09 mmol) de (+)-49 en 10 ml de CH_2Cl_2 enfriada a 0°C, se añadieron 0.47 ml (3.14 mmol) de DBU gota a gota. Se agitó durante 2 horas a esta

temperatura y posteriormente se hidrolizó con disolución acuosa 0.5 N de HCl. La extracción empleando CH_2Cl_2 , el secado de la fase orgánica sobre MgSO_4 y la purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), permitieron aislar 595 mg de (+)-**51** como un sólido blanco. Rendimiento: 80%.

Datos de (+)-**51**:

$[\alpha]_D^{25} +47.1^\circ$ (0.03 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.30$ (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 110-111 °C.



IR (KBr): 2980, 1580, 1350, 1210.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): 1.17 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me), 1.60 (qd, 1 H, $J = 7.3, 2.4$ Hz, H-5), 3.68 (dd, 1 H, $J = 4.0, 2.5$ Hz, H-6), 4.46 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 12.1$ Hz, CH_2Ph), 4.56 (d 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-4), 5.15 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-1), 7.19 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-3), 7.28-7.34 (m, 5H, 5 Har), 7.48 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz, 2 Har), 7.58 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 1 Har), 7.94 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 18.3, 39.3, 60.4, 79.5, 82.9, 86.1, 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.4, 129.0, 133.5, 137.8, 139.3, 145.7.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$: C, 67.41; H, 5.62. Encontrado: C, 67.43; H, 5.66.

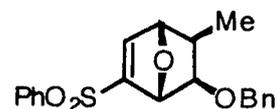
V.2.8. - Síntesis de (-)-6-*exo*-(benciloxi)-2-(fenilsulfonil)-5-*exo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **52**.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.7, a partir de 510 mg (1.30 mmol) de (+)-**50** se obtuvieron 324 mg de (-)-**52** como un sólido blanco. Rendimiento: 70%.

Datos de (-)-**52**:

$[\alpha]_D^{25} -47.3^\circ$ (0.01 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.32$ (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 103-104 °C.



IR (KBr): 2980, 1600, 1370, 1110.

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.13 (d, 3 H, $J= 7.0$ Hz, Me), 2.07 (quint, 1 H, $J= 7.0$ Hz, H-5), 3.75 (d, 1 H, $J= 7.0$ Hz, H-6), 4.58 (sist. AB, 2 H, $J_{\text{AB}}= 12.1$ Hz, CH_2Ph), 4.67 (d, 1 H, $J= 1.5$ Hz, H-4), 4.84 (s, 1 H, H-1), 7.13 (d, 1 H, $J= 1.5$ Hz, H-3), 7.32-7.39 (m, 5 H, 5 Har), 7.54 (t, 2 H, $J= 8.1$ Hz, 2 Har), 7.62 (t, 1 H, $J= 7.9$ Hz, 1 Har), 7.86 (d, 2 H, $J= 8.0$ Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 13.7, 35.5, 58.1, 78.8, 82.1, 85.7, 127.5, 127.7, 127.9, 128.5, 128.6, 129.1, 134.0, 138.0, 139.2, 146.9.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$: C, 67.41; H, 5.62. Encontrado: C, 67.56; H, 5.58.

V.2.9. - Síntesis de(+)-(1S, 2R, 3S, 6S)-3-(benciloxi)-5-(fenilsulfonil)-2,6-dimetilciclohex-4-en-1-ol, 53.

A una disolución de 290 mg (0.81 mmol) de (+)-51 en 6 ml de THF enfriada a -78°C , se añadieron 1.53 ml (2.44 mmol) de MeLi. Después de agitar 1 hora a -78°C , la reacción se hidrolizó con agua, se extrajo con AcOEt y, tras secar sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 279 mg (92%) de (+)-53 como un sólido blanco.

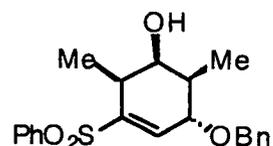
Datos de (+)-53:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +91.4^\circ$ (0.01 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.48$ (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 118-119 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3400-3200, 3050, 1590, 1350.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.12 (d, 3 H, $J= 7.0$ Hz, Me-C6), 1.17 (d, 3 H, $J= 6.9$ Hz, Me-C2), 1.65 (m, 1 H, OH), 1.83 (quintd, 1 H, $J= 7.0, 3.0$ Hz, H-2), 2.61 (qd, 1 H, $J= 7.0, 3.0$ Hz, H-6), 3.77 (m, 1 H, H-1), 4.12 (dt, 1 H, $J= 7.0, 3.0$ Hz, H-3), 4.64 (sist. AB, 2 H, $J_{\text{AB}}= 11.4$ Hz, CH_2Ph), 7.16 (t, 1 H, $J= 3.0$ Hz, H-4), 7.26-7.37 (m, 5 H, 5 Har), 7.50-7.61 (m, 3 H, 3 Har), 7.85 (d, 2 H, $J= 7.9$ Hz, 2 Har).



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 14.2, 21.0, 36.1, 39.7, 60.4, 71.8, 75.5, 127.4, 127.7, 127.9, 128.1, 128.5, 129.1, 133.5, 137.6, 138.9, 140.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$: C, 67.74; H, 6.45. Encontrado: C, 67.85; H, 6.53.

V.2.10. - Síntesis de (-)-(1S, 2R, 3R, 6S)-3-(benciloxi)-5-(fenilsulfonil)-2,6-dimetilciclohex-4-en-1-ol, 57.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.9., a partir de 150 mg (0.42 mmol) de (-)-52 se obtuvieron 141 mg de (-)-57 como un aceite incoloro. Rendimiento: 90%.

Datos de (-)-57:

$[\alpha]_D^{25}$ -107.6° (0.01 M, CH_2Cl_2).

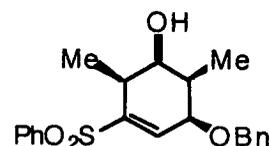
R_f = 0.43 (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CCl_4): 3650, 1600, 1470, 1110.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.10 (d, 3 H, J = 7.0 Hz, Me-C6), 1.26 (d, 3 H, J = 7.0 Hz, Me-C2), 1.83-1.89 (m, 1 H, H-2), 2.57 (q, 1 H, J = 7.1 Hz, H-6), 3.10 (d, 1 H, J = 9.2 Hz, OH), 3.62 (m, 1 H, H-1), 4.08 (t, 1 H, J = 4.8 Hz, H-3), 4.69 (sist. AB, 2 H, J_{AB} = 12.1 Hz, CH_2Ph), 7.29 (dd, 1 H, J = 4.8, 2.2 Hz, H-4), 7.33-7.40 (m, 5 H, 5 Har), 7.52 (t, 2 H, J = 7.7 Hz, 2 Har), 7.60 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, 1 Har), 7.79 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 13.8, 15.0, 37.1, 38.0, 72.8, 73.9, 74.2, 127.5, 127.9, 128.3, 128.6, 129.2, 133.2, 135.7, 137.3, 140.6, 145.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$: C, 67.74; H, 6.45. Encontrado: C, 67.90; H, 6.52.



V.2.11. - Síntesis de (+)-(1R, 2R, 3R, 6R)-3-(benciloxi)-2,6-dimetilciclohex-4-en-1-ol, 54.

Procedimiento A: A una disolución de 190 mg (0.51 mmol) de (+)-**53** en 5 ml de MeOH, se añadieron 290 mg (2.04 mmol) de Na₂HPO₄. La reacción se enfrió a -20°C y se añadieron 510 mg de amalgama de sodio al 6% recientemente preparada y finamente dividida. Se agitó durante 30 minutos a esta temperatura y, a continuación, se añadieron otros 510 mg de amalgama de sodio. Se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzase lentamente 0°C, y se agitó 2 horas a esta temperatura. La reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con éter, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Tras eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 15:1), obteniéndose 59 mg de (+)-**54** como un aceite incoloro. Rendimiento: 50%.

Procedimiento B: A un matraz previamente flameado bajo argón conteniendo 1261 mg (8.39 mmol) de Sm disueltos en 8 ml de THF, se añadieron 1818 mg (6.48 mmol) de 1,2-diiodoetano disuelto en 8 ml de THF, y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción hasta que adquirió un color azul oscuro. A continuación, se adicionaron 49 ml de THF, 0.49 ml (4.03 mmol) de DMPU y finalmente 300 mg (0.81 mmol) de (+)-**53** disuelto en 4 ml de THF. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se hidrolizó con agua y extrajo con éter. Las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa 0.5 N de HCl, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después de purificar el producto mediante cromatografía en columna, se obtuvo (+)-**54** (122 mg, 65%) como un aceite incoloro.

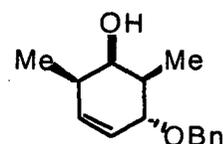
Datos de (+)-**54**:

$[\alpha]^{25}_D +235.6^\circ$ (0.01 M, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.49$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl₄): 3600, 3300, 1650, 1290.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.08 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me-C6), 1.19 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me-C2), 1.59 (m, 1 H, OH), 1.89 (quintd, 1 H, $J = 7.0, 1.5$ Hz, H-2), 2.44-2.48 (m, 1 H, H-6), 3.74 (m, 1 H, H-1), 3.89 (dd, 1 H, $J = 7.0, 2.5$ Hz, H-3), 4.59 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH₂Ph), 5.48 (dd, 1 H, $J = 9.9, 1.5$ Hz, H-5), 5.88 (dd, 1 H, $J = 9.9, 2.5$ Hz, H-4), 7.26-7.38 (m, 5 H, 5 Har).



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 15.5, 16.7, 36.2, 40.2, 65.3, 70.9, 75.3, 126.9, 127.7, 127.9, 128.3, 128.6, 140.9.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.59; H, 8.62. Encontrado: C, 77.40; H, 8.50.

V.2.12. - Síntesis de (+)-(3R, 4S, 5R, 6R)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-4,6-dimetil ciclohex-1-eno, 55.

A una disolución de 41 mg (0.18 mmol) de (+)-**54** en 2 ml de CH_2Cl_2 enfriada a 0°C , se añadieron sucesivamente 0.03 ml (0.35 mmol) de piridina y 0.04 ml (0.35 mmol) de BzCl . Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Pasado este tiempo, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa 0.5 N de HCl , se extrajo con CH_2Cl_2 y el conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 . Tras eliminación del disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 20:1), obteniéndose 44 mg de (+)-**55** como un aceite incoloro. Rendimiento: 74%.

Datos de (+)-**55**:

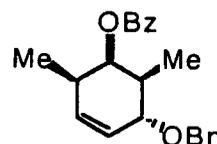
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +146.5^\circ$ (0.01 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.30$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl_4): 3020, 2870, 1740, 1200.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 0.97 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me-C6), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz, Me-C4), 2.13 (quintd, 1 H, $J = 6.4, 2.0$ Hz, H-4), 2.63 (m, 1 H, H-6), 4.00 (ddd, 1 H, $J = 6.4, 2.1, 1.5$ Hz, H-3), 4.62 (sist. AB, 2 H, $J_{\text{AB}} = 11.7$ Hz, CH_2Ph), 5.50 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-5), 5.54 (dt, 1 H, $J = 10.3, 1.5$ Hz, H-1), 5.96 (dd, 1 H, $J = 10.3, 2.1$ Hz, H-2), 7.33-7.46 (m, 7 H, 7 Har), 7.54 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 1 Har), 8.07 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 11.2, 19.1, 30.2, 36.5, 73.6, 75.1, 80.3, 126.4, 126.5, 128.7, 129.8, 130.7, 134.9, 135.4, 136.5, 137.3, 139.0, 170.4.



Microanálisis: Calculado para $C_{22}H_{24}O_3$: C, 78.57; H, 7.14. Encontrado: C, 78.40; H, 6.89.

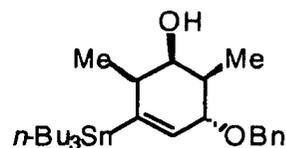
V.2.13. - Síntesis de (1*S, 2*R**, 3*S**, 6*S**)-3-(benciloxi)-5-(tri-*n*-butilestannil)-2,6-dimetilciclohex-4-en-1-ol, 56.**

A una disolución de 83 mg (0.22 mmol) de **53** en 4 ml de tolueno se añadieron 0.12 ml (0.45 mmol) de *n*-Bu₃SnH y una punta de espátula de AIBN. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 10% de KF y después de agitar durante 12 horas, el crudo se extrajo con CH₂Cl₂ y se dejó secar sobre MgSO₄. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), obteniendo 23 mg de **56** como un aceite incoloro. Rendimiento: 20%

Datos de **56**:

R_f = 0.48 (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CCl₄): 3650, 1580, 1410, 1090.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.86 (t, 9 H, J = 6.8 Hz, 3 CH₂CH₃), 1.17 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-C2), 1.17-1.28 (m, 12 H, 6 CH₂), 1.26 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, Me-C6), 1.36-1.45 (m, 6 H, 3 CH₂), 2.23 (m, 1 H, H-2), 2.82 (qd, 1 H, J = 6.9, 2.5 Hz, H-6), 3.65 (d, 1 H, J = 9.6 Hz, OH), 3.98 (dd, 1 H, J = 8.5, 3.1 Hz, H-3), 4.03 (ddd, 1 H, J = 9.6, 3.6, 2.5 Hz, H-1), 4.56 (sist. AB, 2 H, J_{AB} = 11.7 Hz, CH₂Ph), 5.81 (d, 1 H, J = 3.1 Hz, H-4), 7.29-7.46 (m, 5 H, 5 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 9.4, 12.5, 15.6, 23.1, 27.3, 29.6, 35.1, 36.2, 56.4, 68.6, 73.1, 127.3, 128.5, 129.1, 132.5, 139.6, 144.5.

V.2.14. - Síntesis de (-)-(3R, 4S, 5S, 6S)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-1-(fenilsulfonil)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, 59.

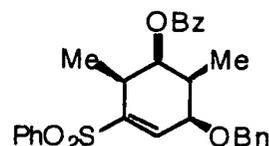
Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.12., a partir de 101 mg (0.27 mmol) de (-)-57 se obtuvieron 116 mg de (-)-59 como un sólido blanco. Rendimiento: 90%.

Datos de (-)-59:

$[\alpha]_D^{25}$ -59.6° (0.01 M, CH₂Cl₂).

R_f = 0.20 (hexano:AcOEt, 4:1). Pf: 92-93 °C.

IR (KBr): 1720, 1580, 1470, 1150.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.10 (d, 3 H, J = 7.3 Hz, Me-C6), 1.15 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-C4), 2.40 (qd, 1 H, J = 7.1, 2.9 Hz, H-4), 2.93-3.01 (m, 1 H, H-6), 4.25 (td, 1 H, J = 3.0, 2.0 Hz, H-3), 4.69 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.27 (dd, 1 H, J = 5.1, 3.0 Hz, H-5), 7.29 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, H-2), 7.34-7.52 (m, 7 H, 7 Har), 7.59-7.67 (m, 4 H, 4 Har), 7.85 (d, 2 H, J = 6.8 Hz, 2 Har), 8.00 (d, 2 H, J = 7.1 Hz, 2 Har)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 12.0, 14.1, 33.9, 35.7, 72.2, 72.8, 73.9, 127.5, 127.7, 128.2, 128.4, 129.1, 129.2, 129.7, 130.1, 132.9, 133.2, 133.7, 137.7, 141.3, 142.0, 171.8.

Microanálisis: Calculado para C₂₈H₂₈O₅S: C, 70.59; H, 5.88. Encontrado: C, 70.50; H, 5.83.

V.2.15. - Síntesis de (-)-(3S, 4S, 5R, 6R)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, 60.

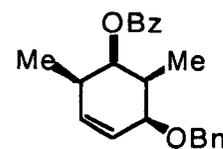
Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.11. (Procedimiento A), a partir de 45 mg (0.094 mmol) de (-)-59 se obtuvieron 18 mg de (-)-60 como un aceite incoloro. Rendimiento: 57%.

Datos de (-)-**60**:

$[\alpha]_D^{25} -11.5^\circ$ (0.02 M, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.22$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl₄): 1730, 1320, 1050, 840.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.07 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz, Me-C6), 1.18 (d, 3 H, $J = 5.7$ Hz, Me-C4), 2.23 (qdd, 1 H, $J = 5.7, 3.3, 1.2$ Hz, H-4), 2.56-2.64 (m, 1 H, H-6), 3.92 (dd, 1 H, $J = 3.3, 2.6$ Hz, H-3), 4.65 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 7.6$ Hz, CH₂Ph), 5.38 (dd, 1 H, $J = 3.0, 1.2$ Hz, H-5), 5.63 (dt, 1 H, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H-1), 6.07 (ddd, 1 H, $J = 6.8, 2.6, 1.7$ Hz, H-2), 7.21-7.36 (m, 7 H, 7 Har), 7.47 (t, 1 H, $J = 5.3$ Hz, 1 Har), 8.07 (d, 2 H, $J = 5.4$ Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 15.3, 18.8, 36.0, 36.4, 72.9, 73.8, 84.9, 126.5, 126.9, 127.4, 128.9, 129.9, 133.3, 135.5, 136.7, 138.4, 139.5, 173.3.

Microanálisis: Calculado para C₂₂H₂₄O₃: C, 78.57; H, 7.14. Encontrado: C, 78.46; H, 7.06.

V.2.16. - Síntesis de (+)-(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-5-(benciloxi)-3-(benzoiloxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, **61**.

A una disolución de (+)-**55** (10 mg, 0.030 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de MeOH, se le añadieron 14 mg (0.16 mmol) de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se burbujeó O₃ durante 40 minutos y a continuación se diluyó con benceno. Tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó en 1 ml de CH₂Cl₂. A continuación, se añadieron 0.01 ml (0.12 mmol) de piridina y 0.014 ml (0.15 mmol) de Ac₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y pasado este tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 6:1), obteniéndose 8 mg de (+)-**61** (67%) como un sólido blanco.

Datos de (+)-**61**:

$[\alpha]_D^{25} +13.0^\circ$ (0.03 M, CH₂Cl₂).

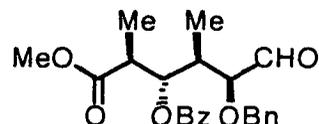
$R_f = 0.31$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl₄): 2840, 2780, 1720, 1310.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.03 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, 1 Me), 1.24 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, 1 Me), 2.56-2.62 (m, 1 H, H-4), 3.06 (qd, 1 H, $J = 7.0, 3.6$ Hz, H-2), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.82 (m, 1 H, H-5), 4.50 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 10.8$ Hz, CH₂Ph), 5.51 (dd, 1 H, $J = 9.0, 3.6$ Hz, H-3), 7.24-7.56 (m, 7 H, 7 Har), 7.59 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz, 1 Har), 8.03 (d, 2 H, $J = 6.9$ Hz, 2 Har), 9.72 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz, H-6).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 14.9, 21.2, 29.7, 37.5, 41.1, 51.8, 73.4, 83.4, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 129.8, 130.1, 133.0, 136.1, 166.5, 177.0, 194.3.

Microanálisis: Calculado para C₂₃H₂₆O₆: C, 69.35; H, 6.53. Encontrado: C, 69.31; H, 6.48.



V.2.17. - Síntesis de (+)-(2S, 3S, 4R, 5R)-5-(benciloxi)-3-(benzoiłoxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, **62**.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.16., a partir de 18 mg (0.053 mmol) de (-)-**60** se obtuvieron 13 mg de (+)-**62** como un aceite incoloro. Rendimiento: 61%.

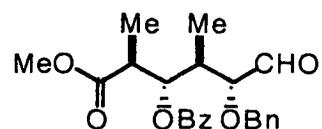
Datos de (+)-**62**:

$[\alpha]_D^{25} +19.3^\circ$ (0.03 M, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.26$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl₄): 2980, 2780, 1720, 1200.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.08 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz, 1 Me), 1.20 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, 1 Me), 2.00-2.05 (m, 1 H, H-4), 2.99-3.06 (m, 1 H, H-2), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.74 (dd, 1 H, $J = 5.2, 1.3$ Hz, H-5), 4.62 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 8.0$ Hz, CH₂Ph), 5.54 (dd, 1 H, $J = 5.9, 2.9$



Hz, H-3), 7.32-7.51 (m, 7 H, 7 Har), 7.60 (t, 1 H, $J= 6.9$ Hz, 1 Har), 8.11 (d, 2 H, $J= 6.9$ Hz, 2 Har), 9.54 (d, 1 H, $J= 1.3$ Hz, H-6).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 11.2, 17.6, 31.1, 33.1, 47.6, 52.3, 69.9, 82.4, 129.5, 129.7, 129.9, 133.0, 133.2, 136.9, 137.5, 138.6, 168.5, 173.2, 199.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 69.35; H, 6.53. Encontrado: C, 69.30; H, 6.46.

V.2.18. - Síntesis de (+)-(3R, 4S, 5S, 6R)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, 67.

Procedimiento A: A una disolución de 25 mg (0.11 mmol) de (+)-**54** en 1 ml de tolueno, se adicionaron sucesivamente, 0.16 ml (0.16 mmol, solución 1 M en THF) de PMe_3 , 20 mg (0.16 mmol) de BzOH y 0.025 ml (0.16 mmol) de DEAD . La reacción se agitó durante 12 horas y a continuación se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1) permitió aislar 32 mg (88%) de (+)-**67** como un aceite incoloro.

Procedimiento B: A una disolución de 133 mg (0.57 mmol) de **54** en 6 ml de CH_2Cl_2 enfriada a 0°C se añadieron 0.09 ml (1.15 mmol) de piridina y 0.14 ml (0.86 mmol) de Tf_2O . A los 30 minutos la reacción se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 . La purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 8:1) permitió obtener 48 mg de **69** como un aceite incoloro (Rendimiento: 23%). A continuación, este se disolvió en 2 ml de THF y se añadieron 32 mg (0.20 mmol) de KOBz . La mezcla se agitó durante 6 horas. Pasado este tiempo, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl , se extrajo con éter y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 . La purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1) permitió obtener 3 mg de **67** como un aceite incoloro. Rendimiento: 7% .

Datos de (+)-**67**:

$[\alpha]_D^{25} +50.6^\circ$ (0.01 M, CH_2Cl_2)

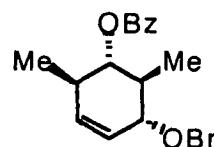
$R_f = 0.48$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl_4): 2860, 1730, 1440, 1050.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.02 (d, 3 H, $J = 4.7$ Hz, Me-C6), 1.06 (d, 3 H, $J = 4.2$ Hz, Me-C4), 2.13 (tq, 1 H, $J = 6.2, 4.2$ Hz, H-4), 2.53-2.61 (m, 1 H, H-6), 3.91 (ddd, 1 H, $J = 6.2, 2.0, 1.2$ Hz, H-3), 4.61 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 7.5$ Hz, CH_2Ph), 4.89 (dd, 1 H, $J = 7.6, 6.2$ Hz, H-5), 5.61 (dt, 1 H, $J = 6.8, 1.2$ Hz, H-2), 5.84 (dt, 1 H, $J = 6.8, 2.0$ Hz, H-1), 7.29-7.38 (m, 7 H, 7 Har), 7.48 (t, 1 H, $J = 6.5$ Hz, 1 Har), 8.09 (d, 2 H, $J = 6.5$ Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 14.0, 18.1, 37.2, 40.6, 70.7, 78.5, 80.4, 127.7, 127.9, 128.4, 128.6, 129.7, 130.2, 132.6, 133.0, 136.1, 138.4, 166.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 78.57; H, 7.14. Encontrado: C, 78.41; H, 7.04.



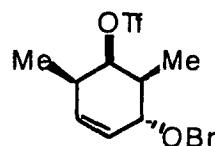
Datos de **69**:

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

IR (CCl_4): 2980, 1450, 1410, 1140.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.09 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, Me-C6), 1.16 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-C4), 2.32 (m, 1 H, H-4), 2.87 (qdd, 1 H, $J = 7.3, 4.3, 3.2$ Hz, H-6), 4.00 (dd, 1 H, $J = 8.9, 1.5$ Hz, H-3), 4.65 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 12.1$ Hz, CH_2Ph), 5.48 (m, 1 H, H-5), 5.66 (dd, 1 H, $J = 10.5, 3.2$ Hz, H-1), 5.98 (dd, 1 H, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H-2), 7.25-7.41 (m, 5 H, 5 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 13.8, 16.1, 31.3, 33.2, 62.6, 73.8, 77.7, 80.5, 127.3, 128.5, 128.7, 129.6, 137.3, 138.5.



V.2.19. - Síntesis de (-)-(3R, 4S, 5R, 6S)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-1-(fenilsulfonil)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, 70.

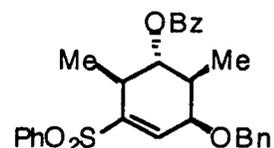
Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.18 (Procedimiento A), a partir de 161 mg (0.43 mmol) de (-)-**57** se obtuvieron 101 mg de (-)-**70** como un aceite incoloro. Rendimiento: 49%.

Datos de (-)-**70**:

$[\alpha]_D^{25}$ -46.5° (0.02 M, CH₂Cl₂).

R_f = 0.26 (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl₄): 2980, 1730, 1580, 1210.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.00 (d, 3 H, J = 5.3 Hz, Me-C₆), 1.22 (d, 3 H, J = 5.0 Hz, Me-C₄), 2.53 (sext, 1 H, J = 5.0 Hz, H-4), 3.04 (m, 1 H, H-6), 4.35 (dd, 1 H, J = 5.0, 2.3 Hz, H-3), 4.41 (sist. AB, 2 H, J_{AB} = 7.5 Hz, CH₂Ph), 5.65 (dd, 1 H, J = 7.6, 5.1 Hz, H-5), 7.13 (d, 1 H, J = 2.3 Hz, H-2), 7.30-7.43 (m, 7 H, 7 Har), 7.53-7.63 (m, 6 H, 6 Har), 7.86 (d, 2 H, J = 4.9 Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 11.0, 19.3, 31.1, 32.0, 49.2, 68.1, 75.1, 125.7, 127.5, 127.7, 128.3, 128.8, 129.0, 133.2, 133.8, 137.5, 137.6, 137.8, 139.5, 140.1, 146.9, 173.1.

Microanálisis: Calculado para C₂₈H₂₈O₅S: C, 70.59; H, 5.88. Encontrado: C, 70.47; H, 5.80.

V.2.20. - Síntesis de (+)-(3*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, **71**.

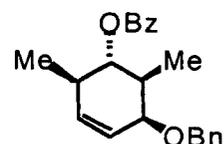
Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.11 (Procedimiento A), a partir de 70 mg (0.15 mmol) de (-)-**70** se obtuvieron 23 mg de (+)-**71** como un aceite incoloro. Rendimiento: 46%.

Datos de (+)-**71**:

$[\alpha]_D^{25}$ +15.8° (0.02 M, CH₂Cl₂)

R_f = 0.48 (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl₄): 2960, 1730, 1470, 1150.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 0.95 (d, 3 H, $J= 7.3$ Hz, Me), 1.20 (d, 3 H, $J= 7.1$ Hz, Me), 1.67 (m, 1 H, H-6), 2.47 (m, 1 H, H-4), 3.87 (dd, 1 H, $J= 3.9, 1.2$ Hz, H-3), 4.43 (sist. AB, 2 H, $J_{\text{AB}}= 11.9$ Hz, CH_2Ph), 5.67 (ddt, 1 H, $J= 15.8, 3.9, 1.2$ Hz, H-2), 5.78 (m, 1 H, H-5), 5.79 (dt, 1 H, $J= 15.8, 1.2$ Hz, H-1), 7.28-7.36 (m, 5 H, 5 Har), 7.48-7.61 (m, 3 H, 3 Har), 7.86 (dt, 2 H, $J= 8.3, 1.7$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 13.2, 18.2, 25.9, 33.1, 66.6, 74.5, 81.3, 127.5, 129.8, 129.9, 130.1, 135.9, 136.8, 137.5, 138.3, 144.0, 146.3, 170.0.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 78.57; H, 7.14. Encontrado: C, 78.49; H, 7.10.

V.2.21. - Síntesis de (-)-(2S, 3R, 4R, 5S)-5-(benciloxi)-3-(benzoiloxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, 72.

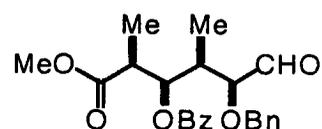
Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.16., a partir de 21 mg (0.062 mmol) de (+)-67 se obtuvieron 16 mg de (-)-72 como un aceite incoloro. Rendimiento: 64%.

Datos de (-)-72:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10.4^\circ$ (0.02 M, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.33$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl_4): 2840, 2780, 1750, 1200.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 0.88 (d, 3 H, $J= 6.1$ Hz, Me-C4), 1.21 (d, 3 H, $J= 5.7$ Hz, Me-C2), 2.04-2.16 (m, 1 H, H-4), 2.88 (qd, 1 H, $J= 5.7, 3.0$ Hz, H-2), 3.70 (s, 3 H, OMe), 4.13 (dd, 1 H, $J= 4.5, 1.5$ Hz, H-5), 4.58 (sist. AB, 2 H, $J_{\text{AB}}= 8.1$ Hz, CH_2Ph), 5.72 (dd, 1 H, $J= 5.1, 3.0$ Hz, H-3), 7.32-7.49 (m, 7 H, 7 Har), 7.60 (t, 1 H, $J= 5.7$ Hz, 1 Har), 7.98 (d, 2 H, $J= 5.7$ Hz, 2 Har), 9.67 (d, 1 H, $J= 1.0$ Hz, H-6).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 15.2, 19.2, 28.5, 31.3, 45.2, 52.3, 76.3, 85.1, 128.1, 129.5, 129.6, 130.4, 133.8, 134.2, 135.1, 135.3, 167.9, 175.3, 201.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 69.35; H, 6.53. Encontrado: C, 69.23; H, 6.38.

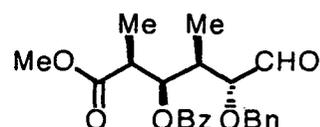
V.2.22. - Síntesis de (+)-(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(benciloxi)-3-(benzoiloxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, 73.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.2.16, a partir de 18 mg (0.053 mmol) de (+)-71 se obtuvieron 11 mg de (+)-73 como un aceite incoloro. Rendimiento: 52%.

Datos de (+)-73:

$[\alpha]^{25}_D +35.2^\circ$ (0.01 M, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.36$ (hexano:AcOEt, 4:1).



IR (CCl₄): 2760, 1720, 1370, 1150.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.07 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me), 1.24 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz, Me), 2.63 (m, 1 H, H-4), 3.00 (m, 1 H, H-2), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.79 (ddd, 1 H, $J = 4.8, 3.0, 1.6$ Hz, H-5), 4.63 (Sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.2$ Hz, CH₂Ph), 5.53 (dd, 1 H, $J = 3.2, 1.8$ Hz, H-3), 7.30-7.37 (m, 7 H, 7 Har), 7.56 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz, 1 Har), 7.87 (dd, 2 H, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 2 Har), 9.59 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 16.4, 17.3, 31.3, 34.7, 41.9, 53.2, 71.6, 86.9, 128.8, 129.7, 129.8, 130.1, 132.9, 133.8, 136.8, 138.3, 166.8, 179.8, 205.1.

Microanálisis: Calculado para C₂₃H₂₆O₆: C, 69.35; H, 6.53. Encontrado: C, 69.18; H, 6.42.

V.3. - Síntesis de las 1,3-*anti*-dimetil-estereotetradas.

V.3.1. - Síntesis de (1*S**,2*R**,3*R**,4*S**,6*S**)-1-(fenilsulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **85**.

A una disolución de 0.10 ml (0.77 mmol) de *t*-BuOOH (disolución al 80% en (*t*-BuO)₂) en 1.5 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 0.48 ml (0.77 mmol) de *n*-BuLi. A los 15 minutos se añadieron 1.03 mg (0.39 mmol) de **76** disueltos en 1.5 ml de THF. Se dejó subir la temperatura, y a las 12 horas la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con Et₂O, se dejó secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 100 mg de **85** como un aceite transparente. Rendimiento: 92%.

Datos de **85**:

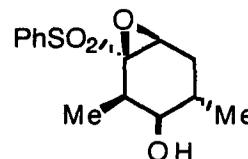
R_f = 0.16 (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CHCl₃): 3600-3300, 1460, 1160, 700.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.55 (d, 3 H, J = 7.0 Hz, 1 Me), 0.88 (d, 3 H, J = 5.9 Hz, 1 Me), 1.49-1.63 (m, 2 H, H-4, H-5_{ec}), 1.83-1.90 (m, 1 H, OH), 2.21 (q, 1 H, J = 11.0 Hz, H-5_{ax}), 2.96 (quint, 1 H, J = 6.8 Hz, H-2), 3.31-3.39 (m, 1 H, H-3), 3.76 (s, 1 H, H-6), 7.55 (t, 2 H, J = 7.7 Hz, 2 Har), 7.67 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, 1 Har), 7.88 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 7.7, 16.9, 25.7, 31.4, 32.0, 56.8, 73.6, 75.1, 129.2, 129.3, 134.4, 136.1.

Microanálisis: Calculado para C₁₄H₁₈O₄S: C, 59.57; H, 6.38. Encontrado: C, 59.48; H, 6.30.



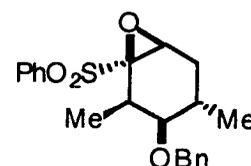
V.3.2. - Síntesis de (1*S**,2*R**,3*R**,4*S**,6*S**)-3-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano, **86**.

A una disolución de **85** (94 mg, 0.33 mmol) en 3.5 ml de THF enfriada a 0 °C, se añadieron sucesivamente 20 mg (0.50 mmol, dispersión mineral al 60%) de NaH, 0.08 ml (0.67 mmol) de BrBn y 12.3 mg (0.03 mmol) de TBAI. Se dejó subir la temperatura y a las 12 horas la reacción se hidrolizó con agua. El crudo se extrajo con AcOEt, se dejó secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 119 mg de **86** como un sólido blanco. Rendimiento: 96%.

Datos de **86**:

R_f = 0.20 (hexano:AcOEt, 10:1). Pf: 95-96 °C.

IR (KBr): 2830, 1580, 1340, 1270.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.58 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, 1 Me), 0.93 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, 1 Me), 1.53-1.68 (m, 2 H, H-4, H-5_{ec}), 2.23 (dd, 1 H, J = 11.0, 4.0 Hz, H-5_{ax}), 3.08-3.22 (m, 2 H, H-2, H-3), 3.78 (s, 1 H, H-6), 4.48 (sist. AB, 2 H, J_{AB} = 11.4 Hz, CH₂Ph), 7.29-7.34 (m, 5H, 5 Har), 7.60 (tt, 2 H, J = 7.0, 1.5 Hz, 2 Har), 7.72 (tt, 1 H, J = 7.0, 1.5 Hz, 1 Har), 7.92 (d, 2 H, J = 7.0 Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 7.9, 17.3, 25.0, 28.3, 32.7, 57.1, 71.3, 75.2, 80.6, 127.7, 128.4, 129.2, 129.5, 134.4, 136.2, 136.7, 137.9.

Microanálisis: Calculado para C₂₁H₂₃O₄S: C, 67.92; H, 6.20. Encontrado: C, 68.03; H, 6.36.

V.3.3. - Síntesis de (2*R, 3*R**, 4*S**, 6*R**)-3-(benciloxi)-6-bromo-2,4-dimetilciclohexan-1-ona, **87**, y (2*R**, 3*R**, 4*S**, 6*S**)-3-(benciloxi)-6-bromo-2,4-dimetilciclohexan-1-ona, **88**.**

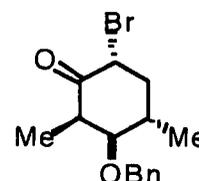
A una suspensión de 73 mg (0.28 mmol) de MgBr₂·OEt₂ en 1.2 ml de Et₂O, se añadieron 70 mg (0.19 mmol) de **86** disueltos en 1.5 ml de Et₂O y la mezcla se agitó durante 6 horas. Pasado este tiempo, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se

extrajo con éter. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del crudo se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 4:1), obteniéndose 35 mg (59%) de **87** y 16 mg (26%) de **88** como aceites incoloros.

Datos de **87**:

$R_f = 0.48$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CHCl_3): 3020, 1730, 1570, 1100.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.15 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz, Me-C2), 1.16 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me-C4), 1.77 (dd, 1 H, $J = 13.9, 10.2$ Hz, H-5ax), 2.24 (quintd, 1 H, $J = 7.0, 1.8$ Hz, H-4), 2.54 (dd, 1 H, $J = 13.9, 5.6$ Hz, H-5ec), 3.21 (qd, 1 H, $J = 6.9, 4.0$ Hz, H-2), 3.35 (dd, 1 H, $J = 7.0, 4.0$ Hz, H-3), 4.44 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.67 (dd, 1 H, $J = 10.3, 5.7$ Hz, H-6), 7.25-7.33 (m, 5 H, 5 Har).

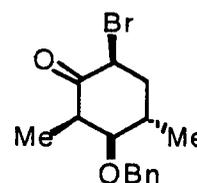
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 11.5, 18.1, 32.2, 39.2, 44.7, 50.4, 71.1, 83.9, 127.5, 127.8, 128.4, 137.7, 203.7.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$: C, 57.88; H, 6.11. Encontrado: C, 57.96; H, 6.06.

Datos de **88**:

$R_f = 0.50$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CHCl_3): 2840, 1730, 1580, 1380.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.18 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, Me-C2), 1.20 (d, 3 H, $J = 7.7$ Hz, Me-C4), 2.25-2.40 (m, 2 H, H-4, H-5ec), 2.62 (td, 1 H, $J = 12.8, 4.8$ Hz, H-5ax), 2.82 (qd, 1 H, $J = 6.6, 2.8$ Hz, H-2), 3.62 (td, 1 H, $J = 2.8, 1.1$ Hz, H-3), 4.50 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 4.73 (dd, 1 H, $J = 12.8, 5.9$ Hz, H-6), 7.26-7.42 (m, 5 H, 5 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 11.7, 15.9, 31.7, 40.0, 44.8, 52.8, 71.2, 86.1, 127.5, 128.3, 136.5, 137.9, 200.9.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$: C, 57.88; H, 6.11. Encontrado: C, 57.91; H, 5.99.

V.3.4. - Síntesis de (4S*, 5R*, 6R*)-5-(benciloxi)-4,6-dimetilciclohex-2-en-1-ona, 84, y (2R*, 3R*, 4S*)-3-(benciloxi)-2,4-dimetilciclohexan-1-ona, 89.

Procedimiento A: Una suspensión de 312 mg de CaCO₃ (3.12 mmol) en 13 ml de DMF se calentó a 150 °C y se le añadieron, gota a gota, 194 mg (0.62 mmol) de una mezcla de las α -bromocetonas **87** y **88** disueltas en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a esta temperatura. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se hidrolizó con agua, se extrajo con éter y el conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄. Tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1), obteniéndose **84** (46 mg, 32%) como un aceite incoloro.

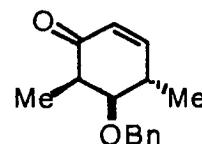
Procedimiento B: A una disolución de diisopropilamina (0.09 ml, 0.63 mmol) en 1 ml de éter enfriada a -78 °C, se añadieron gota a gota 0.40 ml de *n*-BuLi (0.64 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se añadieron 47 mg (0.13 mmol) de **86** disueltos en 1.3 ml de éter. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente y se puso a reflujo durante 3 horas. Después de hidrolizar con agua, se extrajo con éter y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida seguida de cromatografía en columna empleando la misma mezcla de eluyentes que en el procedimiento anterior, permitió acceder a **84** (19 mg, 65%), conjuntamente con **89** (1 mg, 3%), ambos como aceites incoloros.

Datos de **84**:

$R_f = 0.43$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CHCl₃): 3040, 1670, 1470, 1140.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.17 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-C6), 1.22 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me-C4), 2.71 (m, 1 H, H-4), 2.85 (qd, 1 H, $J = 7.1, 4.0$ Hz, H-6), 3.56 (dd, 1 H, $J = 6.9, 4.0$ Hz, H-5), 4.52 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH₂Ph), 5.93 (dd, 1 H, $J = 10.1, 2.1$ Hz, H-2), 6.66 (dd, 1 H, $J = 10.1, 3.1$ Hz, H-3), 7.29-7.37 (m, 5 H, 5 Har).



^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3): 10.6, 17.0, 33.5, 43.3, 71.1, 82.3, 127.4, 127.9, 128.3, 128.5, 137.9, 151.9, 202.1.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 78.26; H, 7.83. Encontrado: C, 78.14; H, 7.74.

Datos de **89**:

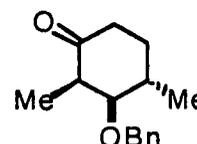
$R_f = 0.20$ (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CHCl_3): 2980, 1650, 1200, 840.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.01 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz, 1 Me), 1.11 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, 1 Me), 1.26-1.43 (m, 2 H), 2.05-2.46 (m, 3 H), 2.59-2.65 (m, 1 H), 3.40 (dd, 1 H, $J = 7.5$, 6.3 Hz, H-3), 4.52 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 1.7$ Hz, CH_2Ph), 7.32-7.35 (m, 5 H, 5 Har).

^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3): 10.2, 13.7, 18.3, 19.3, 31.3, 37.5, 72.1, 127.3, 127.4, 128.3, 128.4, 203.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.59; H, 8.62. Encontrado: C, 77.46; H, 8.50.



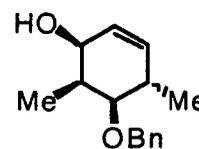
V.3.5. - Síntesis de (1S*,4S*,5R*,6S*)-5-(benciloxi)-4,6-dimetil ciclohex-2-en-1-ol, **90**.

A una disolución de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (566 mg, 1.49 mmol) disuelto en 3 ml de MeOH enfriada a -78°C , se añadieron 43 mg (1.12 mmol) de NaBH_4 y se agitó durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se adicionaron 172 mg (0.75 mmol) de **84** disueltos en 4.5 ml de MeOH y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se hidrolizó con disolución acuosa de HCl 0.5 N y se extrajo con éter. El conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y, tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1) permitió acceder a **90** (140.5 mg, 81%) como un aceite incoloro.

Datos de **90**:

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

IR (CHCl₃): 3600-3300, 1650, 1380, 1150.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.99 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, 1 Me), 1.17 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, 1 Me), 2.03 (m, 1 H, H-6), 2.54 (m, 1 H, H-4), 2.65 (d, 1 H, $J = 10.3$ Hz, OH), 3.39 (m, 1 H, H-5), 3.87 (dt, 1 H, $J = 10.3, 5.1$ Hz, H-1), 4.50 (sist AB, 2 H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH₂Ph), 5.63 (dd, 1 H, $J = 10.0, 5.0$ Hz, H-2), 5.88 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 4.5, 1.5$ Hz, H-3), 7.29-7.37 (m, 5 H, 5 Har).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 12.9, 18.3, 32.8, 33.2, 67.9, 71.8, 83.8, 127.6, 127.7, 128.4, 128.9, 130.9, 137.3.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₂₀O₂: C, 77.59; H, 8.62. Encontrado: C, 77.40; H, 8.56.

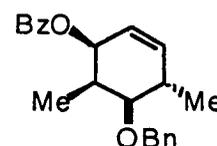
V.3.6. - Síntesis de (3S*,4R*,5R*,6S*)-5-(benciloxi)-3-(benzoiloxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, **91**.

A una disolución de **90** (15 mg, 0.06 mmol) en 1 ml de CH₂Cl₂ enfriada a 0°C, se añadieron, sucesivamente, 0.01 ml (0.13 mmol) de piridina y 0.015 ml (0.13 mmol) de BzCl. Después de agitar durante 12 horas, la reacción fué hidrolizada con disolución acuosa de HCl 0.5 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y, tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 15:1), obteniéndose 21.7 mg de **91** como un aceite incoloro. Rendimiento: 100%.

Datos de **91**:

$R_f = 0.50$ (hexano:AcOEt, 10:1).

IR (CHCl₃): 2980, 1750, 1470, 1200.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.05 (d, 3 H, *J*= 7.0 Hz, 1 Me), 1.11 (d, 3 H, *J*= 7.0 Hz, 1 Me), 2.35-2.46 (m, 1 H, H-6), 2.79-2.85 (m, 1 H, H-4), 3.35 (dd, 1 H, *J*= 8.8, 3.3 Hz, H-5), 4.56 (sist. AB, 2 H, *J*_{AB}= 11.4 Hz, CH₂Ph), 5.54 (d, 1 H, *J*= 12.0 Hz, H-2), 5.64 (dt, 1 H, *J*= 12.0, 2.2 Hz, H-1), 5.69 (dd, 1 H, *J*= 5.5, 2.3 Hz, H-3), 7.30-7.56 (m, 7 H, 7 Har), 7.66-7.69 (m, 1 H, 1 Har), 8.05-8.19 (m, 2 H, 2 Har).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 7.5, 18.0, 29.7, 32.7, 70.9, 72.8, 81.9, 124.2, 127.8, 128.8, 129.6, 130.6, 131.4, 132.9, 134.5, 135.3, 138.5, 162.3.

Microanálisis: Calculado para C₂₂H₂₄O₃: C, 78.57; H, 7.14. Encontrado: C, 78.49; H, 7.10.

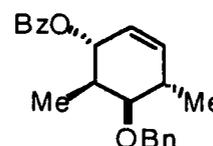
V.3.7. - Síntesis de (3*R**,4*R**,5*R**,6*S**)-5-(benciloxi)-3-(benzoiloxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, **92**.

A una disolución de 12 mg (0.052 mmol) de **90** en tolueno (1 ml), se le añadieron sucesivamente 27 mg (0.10 mmol) de PPh₃, 13 mg (0.10 mmol) de BzOH y 0.02 ml (0.10 mmol) de DEAD. La reacción se agitó durante 12 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 15:1) para obtener 12.3 mg de **92** como un aceite incoloro. Rendimiento: 71%.

Datos de **92**:

*R*_f = 0.45 (hexano:AcOEt, 10:1).

IR (CHCl₃): 2980, 1750, 1380, 1150.



¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.04 (d, 3 H, *J*= 7.3 Hz, 1 Me), 1.14 (d, 3 H, *J*= 7.0 Hz, 1 Me), 2.33-2.45 (m, 2 H, H-4, H-6), 3.49 (dd, 1 H, *J*= 7.7, 3.7 Hz, H-5), 4.56 (sist AB, 2 H, *J*_{AB}= 11.8 Hz, CH₂Ph), 5.36 (t, 1 H, *J*= 3.0 Hz, H-3), 5.74 (m, 2 H, H-1, H-2), 7.28-7.47 (m, 7 H, 7 Har), 7.54-7.60 (m, 1 H, 1 Har), 7.98-8.01 (m, 2 H, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 11.1, 18.0, 32.7, 33.9, 70.8, 74.0, 79.8, 121.5, 122.2, 124.3, 127.6, 128.0, 128.3, 129.6, 130.4, 132.9, 136.9, 167.0.

Microanálisis: Calculado para C₂₂H₂₄O₃: C, 78.57; H, 7.14. Encontrado: C, 78.41; H, 7.03.

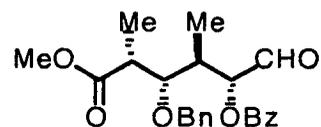
V.3.8. - Síntesis de (2R*,3S*,4R*,5R*)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, 93.

A una disolución de **91** (26 mg, 0.077 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ y 1 ml de MeOH, se le añadieron 36 mg (0.42 mmol) de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se burbujó O₃ durante 40 minutos y a continuación se diluyó con benceno. Tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó en 1 ml de CH₂Cl₂. A continuación, se añadieron 0.025 ml (0.31 mmol) de piridina y 0.036 ml (0.39 mmol) de Ac₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y pasado este tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 8:1), obteniéndose 25 mg de **93** (81%) como un sólido blanco.

Datos de **93**:

R_f = 0.48 (hexano:AcOEt, 5:1). Pf: 113-114 °C.

IR (KBr): 2840, 1740, 1580, 1220.



¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.14 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, 1 Me), 1.24 (d, 3 H, *J* = 7.0 Hz, 1 Me), 2.64-2.76 (m, 2 H, H-2, H-4), 3.71 (s, 3 H, OMe), 4.15 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 2.4 Hz, H-3), 4.45 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.26 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H-5), 7.23-7.64 (m, 7 H, 7 Har), 7.75-7.80 (m, 1 H, 1 Har), 8.05-8.10 (m, 2 H, 2 Har), 9.30 (s, 1 H, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 15.0, 20.9, 29.6, 39.7, 40.7, 52.1, 72.9, 80.7, 127.7, 128.3, 128.7, 129.9, 130.1, 133.6, 134.5, 137.4, 171.2, 176.6, 196.1.

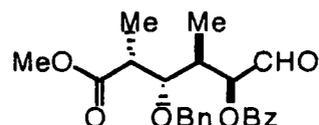
Microanálisis: Calculado para C₂₃H₂₆O₆: C, 69.35; H, 6.53. Encontrado: C, 69.28; H, 6.45.

V.3.9. - Síntesis de (2R*,3S*,4R*,5S*)-3-(benciloxi)-5-(benzoiloxi)-2,4-dimetil-6-oxohexanoato de metilo, 94.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.3.8., a partir de 11 mg (0.033 mmol) de **92** se obtuvieron 10 mg de **94** como un aceite incoloro. Rendimiento: 77%.

Datos de **94**:

R_f 0.26 (hexano:AcOEt, 5:1).



IR (CCl₄): 2780, 1750, 1380, 1110.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.08 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me-C⁴), 1.27 (d, 3 H, J = 7.3 Hz, Me-C²), 2.46-2.52 (m, 1 H, H-4), 2.80 (qd, 1 H, J = 7.2, 2.9 Hz, H-2), 3.71 (s, 3 H, OMe), 3.97 (dd, 1 H, J = 9.8, 2.9 Hz, H-3), 4.36 (sist. AB, 2 H, J_{AB} = 10.7 Hz, CH₂Ph), 5.70 (d, 1 H, J = 2.4 Hz, H-5), 7.24-7.53 (m, 7 H, 7 Har), 7.62-7.67 (m, 1 H, 1 Har), 8.06-8.13 (m, 2 H, 2 Har), 9.61 (s, 1 H, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 9.4, 17.3, 29.7, 36.9, 41.0, 52.0, 74.9, 80.5, 128.1, 128.4, 128.6, 129.9, 133.5, 135.5, 136.4, 137.5, 166.1, 176.5, 198.5.

Microanálisis: Calculado para C₂₃H₂₆O₆: C, 69.35; H, 6.53. Encontrado: C, 69.26; H, 6.41.

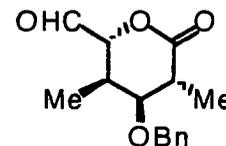
V.3.10. - Síntesis de (3R*,4S*,5R*,6R*)-4-(benciloxi)-3,5-dimetil-6-formil-tetrahidropiran-2-ona, 95.

A una disolución de **90** (23 mg, 0.1 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂, se añadieron 46 mg (0.54 mmol) de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se burbujó O₃ durante 50 minutos y, tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó en 2 ml de CH₂Cl₂ y se le añadieron 0.03 ml (0.40 mmol) de piridina y 0.05 ml (0.49 mmol) de Ac₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y pasado este tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 6:1), obteniéndose 16 mg de **95** (61%) como un aceite incoloro.

Datos de **95**:

$R_f = 0.49$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl₄): 2780, 1730, 1580, 1200.



¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.06 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz, Me-C3), 1.13 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-C5), 2.35-2.51 (m, 1 H, H-5), 2.73-2.90 (m, 1 H, H-3), 3.93 (dd, 1 H, $J = 7.6, 2.1$ Hz, H-4), 4.59 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.2$ Hz, CH₂Ph), 5.06 (m, 1 H, H-6), 7.49-7.62 (m, 5 H, 5 Har), 9.22 (s, 1 H, CHO).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 17.4, 19.9, 30.7, 39.5, 55.5, 71.0, 80.1, 127.7, 129.6, 135.7, 136.2, 174.1, 201.5.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₁₈O₄: C, 68.70; H, 6.87. Encontrado: C, 68.51; H, 6.69.

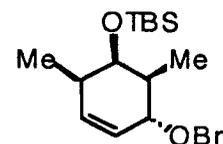
V.3.11. - Síntesis de (3*R**,4*S**,5*R**,6*R**)-3-(benciloxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4,6-dimetilciclohex-1-eno, **108**.

A una disolución de **54** (54 mg, 0.23 mmol) en 3 ml de THF enfriada a 0°C, se adicionaron 0.1 ml (0.70 mmol) de trietilamina y 0.16 ml (0.70 mmol) de triflato de *tert*-butildimetilsililo. La reacción se agitó durante 3 horas dejándose que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl, se extrajo con éter y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 4:1), obteniéndose 77 mg de **108** como un aceite incoloro. Rendimiento: 96%.

Datos de **108**:

$R_f = 0.26$ (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CCl₄): 2780, 1750, 1380, 1110.



¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 0.89 (d, 3 H, $J = 4.9$ Hz, Me-C4), 0.97 (d, 3 H, $J = 5.2$ Hz, Me-C6), 1.84 (q, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-6), 2.22-2.32 (m, 1 H, H-4), 3.76-3.78 (m, 1 H, H-5),

3.82 (dd, 1 H, $J= 6.3, 1.8$ Hz, H-3), 4.48 (sist AB, 2 H, $J_{AB}= 7.2$ Hz, CH_2Ph), 5.36 (d, 1 H, $J= 6.8$ Hz, H-1), 5.71 (dd, 1 H, $J= 6.8, 1.8$ Hz, H-2), 7.19-7.29 (m, 5 H, 5 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): -4.8, -4.5, 11.4, 18.6, 18.9, 31.3, 38.5, 70.9, 75.5, 78.6, 126.4, 127.3, 127.9, 128.6, 141.8, 148.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$: C, 72.83; H, 9.83. Encontrado: C, 72.65; H, 9.79.

V.4. - Síntesis del fragmento C₁-C₈ de las baconipironas A y B.

V.4.1. - 5-*endo*-cloro-2,2'-(etiléndioxi)-6-*exo*-(fenilsulfenil)-3-*exo*-metil-7-oxabicyclo [2.2.1]heptano, 118.

Método A: En un matraz provisto de Dean-Stark, se adicionaron 500 mg (1.86 mmol) de **34** disueltos en 18 ml de tolueno, 0.31 ml (5.59 mmol) de etilenglicol y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 12 horas pasadas las cuales, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. A continuación, se diluyó con AcOEt, se lavó con disolución acuosa al 5% de NaHCO₃ y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1) obteniéndose 349 mg (60%) de **118** como un aceite incoloro y recuperándose 150 mg (30%) de la cetona metilada de partida.

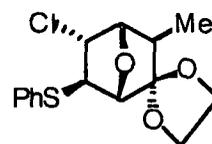
Método B: A una disolución de triflato de trimetilsililo (0.05 ml, 0.28 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ a 0°C, se añadieron 1.37 ml (5.59 mmol) de 1,2-bis(trimetilsililoxi)etano. A continuación se añadió una disolución de **34** (750 mg, 2.79 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron 0.06 ml de piridina. Tras 5 minutos, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida y la purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 10:1) permitió obtener 794 mg de **118** como un aceite incoloro. Rendimiento: 91%.

Datos de **118**:

$R_f = 0.32$ (hexano:AcOEt, 6:1).

IR (CCl₄): 2980, 1520, 1320, 1200.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.01 (d, 3 H, $J = 4.9$ Hz, Me), 2.65 (q, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-3), 3.71 (dd, 1 H, $J = 7.3, 3.3$ Hz, H-5), 3.75-3.84 (m, 4 H, -OCH₂CH₂O-), 3.90 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-6), 3.91 (s, 1 H, H-1), 4.06 (d, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-4), 7.16-7.30 (m, 5 H, 5 Har).



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 12.7, 40.1, 55.6, 64.9, 65.3, 69.7, 81.4, 86.3, 113.8, 128.5, 128.6, 129.5, 134.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{ClS}$: C, 57.60; H, 5.44. Encontrado: C, 57.49; H, 5.26.

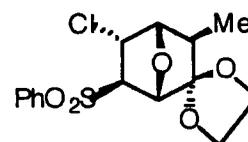
V.4.2. - 5-endo-cloro-2,2'-(etiléndioxi)-6-exo-(fenilsulfonil)-3-exo-metil-7-oxabicyclo [2.2.1]heptano, 119.

A una disolución de **118** (325 mg, 1.04 mmol) en MeOH (10 ml) enfriada a 0°C , se añadieron 1513 mg (2.60 mmol) de MMPP y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas, el crudo de reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se concentró a presión reducida. El residuo fue disuelto, a continuación, con agua y se extrajo con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y, tras filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 8:1), obteniéndose 344 mg de **119** como un sólido blanco. Rendimiento: 96%.

Datos de **119**:

$R_f = 0.40$ (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: $86-87^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3010, 1590, 1220, 1150.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.05 (d, 3 H, $J = 4.9$ Hz, Me), 2.60 (q, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-3), 3.78-4.03 (m, 5 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, H-6), 4.13 (dd, 1 H, $J = 3.3, 0.7$ Hz, H-4), 4.35 (t, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-5), 4.57 (s, 1 H, H-1), 7.59 (t, 2 H, $J = 4.8$ Hz, 2 Har), 7.69 (t, 1 H, $J = 4.8$ Hz, 1 Har), 7.93 (d, 2 H, $J = 4.8$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 12.6, 40.1, 55.5, 64.9, 65.3, 69.7, 81.3, 86.2, 113.8, 128.5, 129.4, 134.3, 137.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{ClS}$: C, 52.25; H, 4.93. Encontrado: C, 52.08; H, 4.81.

V.4.3. - Síntesis de 6,6'-(etiléndioxi)-2-(fenilsulfonil)-5-*exo*-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 115.

A una disolución de 250 mg (0.72 mmol) de **119** en 5 ml de CH₂Cl₂ enfriada a 0°C, se añadieron 0.27 ml (1.81 mmol) de DBU gota a gota. Se agitó durante 2 horas a esta temperatura y posteriormente se hidrolizó con disolución acuosa 0.5 N de HCl. La extracción empleando CH₂Cl₂, el secado de la fase orgánica sobre MgSO₄ y la purificación mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1), permitieron aislar 190 mg de **115** como un sólido blanco. Rendimiento: 85%.

Datos de **115**:

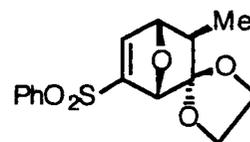
R_f = 0.18 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 111-112 °C.

IR (KBr): 2980, 1610, 1200, 1110.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1.12 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, Me), 1.88 (q, 1 H, J = 7.1 Hz, H-5), 3.73-4.01 (m, 4 H, -OCH₂CH₂O-), 4.60 (s, 1 H, H-1), 4.64 (t, 1 H, J = 1.5 Hz, H-4), 7.15 (d 1 H, J = 1.5 Hz, H-3), 7.53-7.63 (m, 3 H, 3 Har), 7.93 (dd, 2 H, J = 8.2, 1.6 Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 82.1, 85.9, 112.8, 128.2, 129.3, 133.8, 140.4, 146.5, 150.4.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₁₆O₅S: C, 58.44; H, 5.19. Encontrado: C, 58.25; H, 5.11.



V.4.4. - (1*S, 2*R**, 6*S**)-3,3'-(etiléndioxi)-5-(fenilsulfonil)-2,6-dimetilciclohex-4-en-1-ol, 120.**

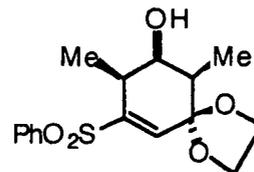
A una disolución de 285 mg (0.92 mmol) de **115** en 7 ml de THF enfriada a -78°C, se añadieron 1.73 ml (2.77 mmol) de MeLi. Después de agitar 1 hora a -78°C, la reacción se hidrolizó con agua, se extrajo con AcOEt y, tras secar sobre MgSO₄, el disolvente se eliminó a

presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 285 mg (95%) de **120** como un sólido blanco.

Datos de **120**:

R_f = 0.23 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 121-122 °C.

IR (KBr): 3650, 1600, 1320, 1150.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.09 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me-C2), 1.10 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-C6), 2.15 (qd, 1 H, J = 6.8, 2.2 Hz, H-2), 2.50 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, OH), 2.55 (m, 1 H, H-6), 3.69 (ddd, 1 H, J = 8.8, 3.7, 2.2 Hz, H-1), 3.93-4.19 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.86 (d, 1 H, J = 2.7 Hz, H-4), 7.52-7.61 (m, 3 H, 3 Har), 7.83 (dd, 2 H, J = 8.2, 1.5 Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 9.9, 15.0, 37.0, 40.8, 64.2, 66.3, 74.9, 105.8, 127.4, 129.0, 133.2, 135.8, 140.2, 143.4.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$: C, 59.26; H, 6.17. Encontrado: C, 59.09; H, 6.08.

V.4.5. - (1S*, 2R*, 4S*, 5R*, 6S*)-3,3'-(etiléndioxi)-5-(fenilsulfonil)-2,4,6-trimetilciclohexan-1-ol, **116**.

Método A: A una disolución de 155 mg (0.48 mmol) de **120** en 3.5 ml de THF enfriada a -78°C , se añadieron 0.90 ml (1.43 mmol) de MeLi gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas permitiendo que la temperatura alcanzase lentamente -30°C . A continuación, se subió la temperatura a 0°C y la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se extrajo con CH_2Cl_2 . Tras secar sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 132 mg (81%) de **116** como un sólido blanco.

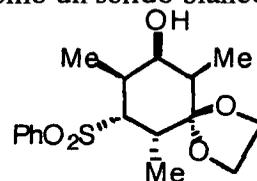
Método B: A una disolución de **115** (85 mg, 0.27 mmol) en 3 ml de THF enfriada a -78°C , se añadieron 0.52 ml (0.83 mmol) de MeLi gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a esa temperatura. Pasado ese tiempo, se añadieron otros 0.52 ml (0.83 mmol) de MeLi permitiendo que la temperatura alcanzase lentamente -30°C . A continuación, se subió

la temperatura a 0°C y la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂. Tras secar sobre MgSO₄, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 55 mg (59%) de **116** como un sólido blanco.

Datos de **116**:

R_f = 0.28 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 105-106°C

IR (KBr): 3650, 1580, 1250, 1190.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.97 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-C2), 1.01 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me-C4), 1.19 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-C6), 2.16 (qd, 1 H, J = 6.8, 3.2 Hz, H-4), 2.24 (q, 1 H, J = 7.1 Hz, H-2), 2.18-2.31 (m, 1 H, H-6), 2.82 (d, 1 H, J = 9.3 Hz, OH), 3.51-3.59 (m, 1 H, H-1), 3.59 (dd, 1 H, J = 11.7, 3.2 Hz, H-5), 3.86-4.15 (m, 4 H, -OCH₂CH₂O-), 7.52-7.60 (m, 3 H, 3 Har), 7.87 (dd, 2 H, J = 8.1, 1.5 Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 9.7, 10.6, 16.7, 33.5, 37.0, 37.6, 60.3, 64.2, 64.4, 65.8, 112.6, 127.6, 129.0, 133.1, 141.8.

Microanálisis: Calculado para C₁₇H₂₄O₅S: C, 59.99; H, 7.06. Encontrado: C, 59.78; H, 6.95.

V.4.6. - (2R*, 4S*, 5R*, 6S*)-3,3'-(etilendioxi)-5-(fenilsulfonil)-2,4,6-trimetilciclohexan-1-ona, **121**.

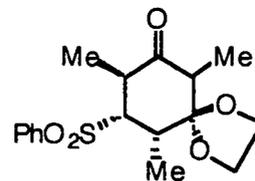
A una disolución de 0.13 ml (1.52 mmol) de cloruro de oxalilo en 7 ml de CH₂Cl₂ a -78°C, se añadieron 0.13 ml (1.86 mmol) de DMSO gota a gota. Pasados 30 minutos, se añadieron 115 mg (0.34 mmol) de **116** disueltos en 4 ml de CH₂Cl₂. La reacción se agitó 1 hora a -78°C y, a continuación, se añadieron 0.38 ml (2.70 mmol) de Et₃N. La reacción se agitó durante 12 horas permitiendo que alcanzase lentamente la temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl, se extrajo con CH₂Cl₂, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se

purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) para obtener 94 mg de **121** como un sólido blanco. Rendimiento: 82%.

Datos de **121**:

R_f = 0.48 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 96-97°C.

IR (KBr): 2980, 1710, 1590, 1220.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.00 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, Me-C2), 1.01 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, Me-C6), 1.45 (d, 3 H, J = 7.1 Hz, Me-C4), 2.50 (qd, 1 H, J = 7.1, 3.9 Hz, H-4), 2.96 (qd, 1 H, J = 6.3, 1.0 Hz, H-2), 3.03 (dq, 1 H, J = 12.2, 6.3 Hz, H-6), 3.55 (dd, 1 H, J = 12.2, 3.9 Hz, H-5), 3.91-3.99 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.55-7.64 (m, 3 H, 3 Har), 7.89 (dd, 2 H, J = 8.2, 1.5 Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 6.5, 11.0, 12.7, 38.2, 40.8, 48.5, 65.6, 65.9, 66.1, 112.1, 127.6, 129.2, 133.5, 141.5, 205.9.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$: C, 60.35; H, 6.51. Encontrado: C, 60.28; H, 6.38.

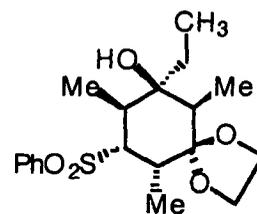
V.4.7. - (1S*, 2R*, 4S*, 5R*, 6S*)-1-(etil)-3,3'-(etiléndioxi)-5-(fenilsulfonil)-2,4,6-trimetilciclohexan-1-ol, 117.

A una disolución de 93 mg (0.27 mmol) de **121** en 3 ml de THF a temperatura ambiente, se añadieron 1.65 ml (1.65 mmol) de bromuro de etilmagnesio (disolución 1M en THF) gota a gota. La reacción se agitó durante 4 horas. Pasado este tiempo, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo con AcOEt, y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:2) obteniéndose 71 mg de **117** como un sólido blanco. Rendimiento: 70%.

Datos de **117**:

R_f = 0.38 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 118-119°C.

IR (KBr): 3600-3300, 1600, 1210, 1180.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.76 (t, 3 H, J = 5.2 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (d, 3 H, J = 4.6 Hz, Me-C2), 0.96 (d, 3 H, J = 4.6 Hz, Me-C6), 1.19 (d, 3 H, J = 4.6 Hz, Me-C4), 1.58 (q, 2 H, J = 5.2 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.12 (q, 1 H, J = 4.6 Hz, H-2), 2.27-2.32 (m, 1 H, H-4), 2.30 (dq, 1 H, J = 7.8, 4.6 Hz, H-6), 3.23 (s, 1 H, OH), 3.65 (dd, 1 H, J = 7.8, 2.3 Hz, H-5), 3.85-3.99 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.51-7.61 (m, 3 H, 3 Har), 7.88 (dd, 2 H, J = 5.1, 1.0 Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 6.0, 7.9, 10.7, 12.1, 27.3, 32.6, 36.4, 37.3, 64.3, 65.4, 65.5, 65.7, 112.8, 127.4, 129.0, 133.0, 142.2.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$: C, 61.96; H, 7.61. Encontrado: C, 61.89; H, 7.49.

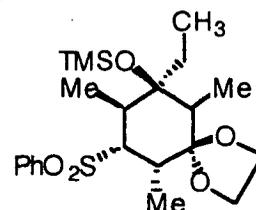
V.4.8. - (1S*, 2R*, 4S*, 5R*, 6S*)-1-(etil)-3,3'-(etiléndioxi)-5-(fenilsulfonil)-1'-(trimetilsililoxi)-2,4,6-trimetilciclohexano, 122.

A una disolución de **117** (35 mg, 0.09 mmol) en 1 ml de THF a temperatura ambiente, se añadieron 0.07 ml (0.47 mmol) de trietilamina y 0.09 ml (0.47 mmol) de triflato de trimetilsililo. La reacción se agitó durante 6 horas y, pasado este tiempo, se hidrolizó con agua. Se extrajo con éter y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1) obteniéndose 34 mg de **122** como un sólido blanco. Rendimiento: 81%.

Datos de **122**:

R_f = 0.39 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 101-102 °C.

IR (KBr): 2980, 1580, 1310, 1200.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.02 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.80 (t, 3 H, J = 5.8 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.82 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, Me-C2), 0.92 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Me-C4 ó Me-C6), 1.16 (d, 3 H,

$J = 7.1$ Hz, Me-C4 ó Me-C6), 1.57-1.69 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.00 (q, 1 H, $J = 6.8$ Hz, H-2), 2.18-2.39 (m, 2 H, H-4, H-6), 3.78 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz, H-5), 3.74-3.94 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.49-7.61 (m, 3 H, 3 Har), 7.88 (dd, 2 H, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): -2.5, 5.1, 7.3, 10.9, 11.8, 30.3, 31.4, 33.2, 36.5, 64.3, 64.5, 65.4, 70.3, 113.1, 126.8, 129.5, 133.1, 135.3.

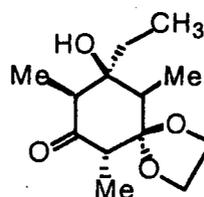
V.4.9. - (2S*, 3R*, 4R*, 6R*)-5,5'-(etiléndioxi)-3-(etil)-3'-(hidroxi)-2,4,6-trimetilciclohexan-1-ona, 123.

A una disolución de 0.08 ml (0.54 mmol) de diisopropilamina en 5 ml de THF y 1 ml de DMPU a -20°C , se añadieron 0.35 ml (0.56 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexano) gota a gota. Pasados 15 minutos, se adicionaron 99 mg (0.27 mmol) de **117** disueltos en 3 ml de THF. La reacción se agitó otros 15 minutos a -20°C y, a continuación, se burbujeó oxígeno durante 1 hora, manteniéndolo siempre la temperatura de reacción en -20°C . Pasado este tiempo, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo con éter, y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 4:1) para obtener 35 mg de **123** como un aceite incoloro. Rendimiento: 54%.

Datos de **123**:

$R_f = 0.49$ (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CCl_4): 3600-3300, 1720, 1470, 1210.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 0.70 (t, 3 H, $J = 5.8$ Hz, CH_2CH_3), 0.79 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, Me-C6), 0.81 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, Me-C2), 0.96 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me-C4), 1.50 (q, 2 H, $J = 5.8$ Hz, CH_2CH_3), 1.66-1.78 (m, 2 H, H-4, H-6), 1.96 (q, 1 H, $J = 6.8$ Hz, H-2), 3.32 (s, 1 H, OH), 3.83-3.91 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 5.8, 8.0, 14.5, 15.0, 27.5, 29.2, 33.7, 35.9, 64.2, 65.3, 76.7, 113.8, 204.9.

Microanálisis: Calculado para $C_{13}H_{22}O_4$: C, 64.46; H, 9.09. Encontrado: C, 64.28; H, 9.03.

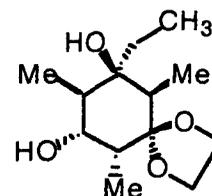
V.4.10. - (1*R, 2*R**, 3*R**, 4*R**, 6*R**)-5,5'-(etiléndioxi)-1-(etil)-2,4,6-trimetilciclohexan-1',3-diol, 126.**

A una disolución de **123** (16 mg, 0.07 mmol) en 1 ml de THF a 0°C, se adicionaron 0.016 ml (0.16 mmol) de diborano gota a gota. La reacción se agitó 90 minutos a 0°C y, a continuación, se hidrolizó con disolución acuosa al 5% de $NaHCO_3$. Se extrajo con AcOEt, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) para obtener 12 mg de **126** como un aceite incoloro. Rendimiento: 74%.

Datos de **126**:

R_f = 0.12 (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CCl_4): 3600-3200, 2980, 1370, 1210.



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 0.74 (t, 3 H, J = 5.2 Hz, CH_2CH_3), 0.86 (d, 3 H, J = 4.6 Hz, Me-C6), 0.93 (d, 3 H, J = 4.2 Hz, Me-C2), 1.17 (d, 3 H, J = 4.6 Hz, Me-C4), 1.59-1.71 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.07 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, OH), 2.16 (q, 1 H, J = 4.6 Hz, H-6), 2.30-2.42 (m, 2 H, H-2, H-4), 3.28 (s, 1 H, OH), 3.72 (ddd, 1 H, J = 10.0, 7.3, 2.5 Hz, H-3), 3.96-4.09 (m, 4 H, $-OCH_2CH_2O-$).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 7.8, 8.6, 11.4, 13.1, 33.2, 35.2, 37.1, 39.3, 64.5, 65.3, 68.1, 72.8, 112.0.

Microanálisis: Calculado para $C_{13}H_{24}O_4$: C, 63.93; H, 9.84. Encontrado: C, 63.80; H, 9.76.

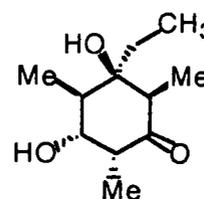
V.4.11. - (2*R, 3*R**, 4*R**, 5*R**, 6*R**)-3-(etil)-3',5-bis-(hidroxi)-2,4,6-trimetilciclohexan-1-ona, 33.**

A una disolución de **126** (9 mg, 0.04 mmol) en 1 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, se adicionaron 1 mg (0.007 mmol) de ioduro sódico y 27.9 mg (0.07 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. La reacción se puso a reflujo durante 3 horas y, a continuación, se retiró la calefacción permitiendo el enfriamiento de la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente. La hidrólisis con disolución acuosa al 0.5N de HCl y la extracción con éter, permitieron la obtención de un crudo de reacción, previo secado de las fases orgánicas sobre MgSO_4 y eliminación del disolvente por evaporación a vacío. La purificación del mismo mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1) condujo a 6.4 mg de **33** como un aceite incoloro. Rendimiento: 87%.

Datos de **33**:

$R_f = 0.19$ (hexano:AcOEt, 5:1).

IR (CCl_4): 3600-3300, 2980, 1710, 1370.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.90 (t, 3 H, $J = 5.0$ Hz, CH_2CH_3), 0.98 (d, 3 H, $J = 4.2$ Hz, Me-C2), 1.20 (d, 3 H, $J = 4.9$ Hz, Me-C6), 1.22 (d, 3 H, $J = 4.2$ Hz, Me-C4), 1.46-1.58 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.54 (m, 1 H, H-4), 2.66 (q, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-2), 2.98 (s, 1 H, OH-C3), 3.06 (q, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-6), 3.37 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, OH-C5), 3.64 (dd, 1 H, $J = 8.1, 7.0$ Hz, H-5).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 8.3, 11.9, 13.8, 15.2, 30.1, 32.6, 33.4, 35.4, 71.3, 74.3, 204.2.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 66.00; H, 10.00. Encontrado: C, 65.89; H, 9.91.

V.4.12. - Síntesis de (1*R**,2*S**,3*S**,4*R**,6*R**)-5,5'-(etiléndioxi)-1-(fenilsulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **128**.

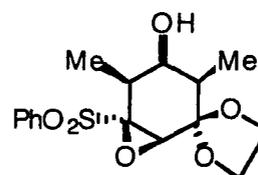
A una disolución de 0.52 ml (4.2 mmol) de *t*-BuOOH (disolución al 80% en (*t*-BuO)₂) en 9 ml de THF enfriada a -78 °C se añadieron 2.60 ml (4.2 mmol) de *n*-BuLi. A los 15

minutos se añadieron 135 mg (0.42 mmol) de **120** disueltos en 5 ml de THF. Se dejó subir la temperatura, y a las 12 horas la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con Et₂O, se dejó secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 133 mg de **128** como un sólido blanco. Rendimiento: 94%.

Datos de **128**:

R_f = 0.48 (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 90-91°C.

IR (KBr): 3250, 1590, 1310, 1220.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.00 (d, 3 H, J = 4.6 Hz, Me-C2), 1.03 (d, 3 H, J = 4.8 Hz, Me-C4), 1.82 (d, 1 H, J = 7.9 Hz, OH), 1.89 (qd, 1 H, J = 4.6, 1.3 Hz, H-2), 2.61 (qd, 1 H, J = 4.8, 2.9 Hz, H-4), 3.46 (ddd, 1 H, J = 7.9, 2.9, 1.3 Hz, H-3), 3.79 (s, 1 H, H-6), 3.92-4.14 (m, 4 H, -OCH₂CH₂O-), 7.55 (d, 2 H, J = 4.9 Hz, 2 Har), 7.66 (t, 1 H, J = 4.9 Hz, 1 Har), 7.89 (d, 2 H, J = 4.9 Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 9.9, 13.9, 33.8, 41.0, 61.1, 64.3, 66.4, 74.0, 77.2, 104.7, 128.9, 129.0, 134.2, 137.5.

Microanálisis: Calculado para C₁₆H₂₀O₆S: C, 56.47; H, 5.88. Encontrado: C, 56.36; H, 5.75.

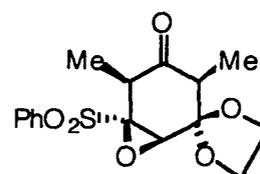
V.4.13. - Síntesis de (1R*,2S*,4S*,6R*)-5,5'-(etiléndioxi)-1-(fenil sulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ona, **130**.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.4.6, a partir de 86 mg (0.25 mmol) de **128** se obtuvieron 84 mg de **130** como un aceite incoloro. Rendimiento: 98%.

Datos de **130**:

R_f = 0.49 (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CCl₄): 2970, 1610, 1410, 1280.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 0.95 (d, 3 H, $J= 6.9$ Hz, Me-C4), 1.03 (d, 3 H, $J= 6.6$ Hz, Me-C2), 2.89 (q, 1 H, $J= 6.6$ Hz, H-2), 3.34 (q, 1 H, $J= 6.9$ Hz, H-4), 4.09 (s, 1 H, H-6), 3.92-4.17 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.59 (t, 2 H, $J= 7.2$ Hz, 2 Har), 7.73 (t, 1 H, $J= 7.2$ Hz, 1 Har), 7.93 (d, 2 H, $J= 7.2$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 7.4, 10.8, 41.7, 50.2, 62.1, 65.5, 66.5, 75.5, 105.4, 129.4, 129.6, 134.9, 136.8, 204.1.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 56.80; H, 5.32. Encontrado: C, 56.66; H, 5.26.

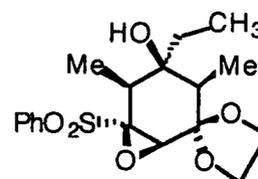
V.4.14. - Síntesis de (1*R,2*S**,3*S**,4*R**,6*R**)-3-etil-5,5'-(etiléndioxi)-1-(fenilsulfonil)-2,4-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, 129.**

Según el procedimiento descrito en el apartado V.4.7, a partir de 75 mg (0.22 mmol) de **130** se obtuvieron 46 mg de **129** como un aceite incoloro. Rendimiento: 56%.

Datos de **129**:

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

IR (CCl_4): 3330, 2980, 1580, 1370.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 0.57 (d, 3 H, $J= 6.8$ Hz, Me), 0.89 (d, 3 H, $J= 6.8$ Hz, Me), 0.91 (t, 3 H, $J= 5.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.18 (q, 2 H, $J= 5.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.59 (s, 1 H, OH), 2.31 (q, 1 H, $J= 6.8$ Hz, H-2 ó H-6), 2.97 (q, 1 H, $J= 6.8$ Hz, H-2 ó H-6), 3.77 (s, 1 H, H-4), 3.93-4.15 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.53-7.72 (m, 3 H, 3 Har), 7.93 (dd, 2 H, $J= 7.1$, 1.5 Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 3.0, 5.6, 7.5, 12.4, 30.8, 35.1, 57.7, 63.2, 66.4, 71.1, 75.4, 112.1, 125.7, 127.5, 129.4, 134.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$: C, 58.69; H, 6.52. Encontrado: C, 58.51; H, 6.44.

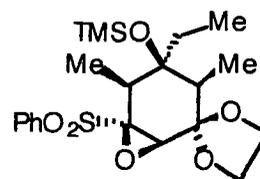
V.4.15. - Síntesis de (1R*,2S*,3S*,4R*,6R*)-3-etil-5,5'-(etiléndioxi)-1-(fenilsulfonil)-3'-(trimetilsililoxi)-2,4-dimetil-7-oxabicciclo[4.1.0]heptano, 131.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.4.8, a partir de 56 mg (0.15 mmol) de **129** se obtuvieron 46 mg de **131** como un aceite incoloro. Rendimiento: 69%.

Datos de **131**:

$R_f = 0.48$ (hexano:AcOEt, 4:1).

IR (CCl₄): 2980, 1470, 1370, 1210.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.04 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 0.75 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz, Me), 0.87 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me), 0.92 (t, 3 H, $J = 5.8$ Hz, CH₂CH₃), 1.21 (q, 2 H, $J = 5.8$ Hz, CH₂CH₃), 2.23 (q, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-2 o H-4), 2.86 (q, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-2 o H-4), 3.03 (s, 1 H, OH), 3.78 (s, 1 H, H-6), 3.90-4.19 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 7.60 (m, 2 H, 2 Har), 7.75 (tt, 1 H, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1 Har), 7.95 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): -5.6, 3.8, 7.6, 11.6, 19.6, 32.5, 33.9, 54.5, 64.5, 65.6, 70.8, 77.9, 115.0, 127.9, 128.3, 134.5, 136.0.

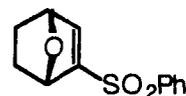
V.5. - Epoxisulfonas bicíclicas.**V.5.1. - Síntesis de 2-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hepten-2-eno, 155b.**

A una disolución de **158** (300 mg, 0.80 mmol) en 24 ml de CH₃CN, se añadieron 42 mg (0.40 mmol) de Pd-C al 10%. La mezcla se agitó durante 2 horas en un hidrogenador a una presión de 30 psi. El crudo se filtró a través de gel de sílice, empleando CH₃CN como eluyente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. De este modo se obtuvo el correspondiente producto de deshidrogenación (295 mg) como un sólido blanco sin necesidad de ser purificado adicionalmente (Rendimiento: 98%). A continuación, este producto se disolvió (253 mg, 0.67 mmol) en 15 ml de THF enfriada a -78 °C y se añadieron 87 mg (0.74 mmol) de *t*-BuOK. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas, pasadas las cuales se hidrolizó con agua. El crudo se extrajo con AcOEt, el conjunto de las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 5:1), obteniéndose 141 mg de **155b** como un sólido blanco. Rendimiento: 89%.

Datos de **155b**:

R_f = 0.34 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 133-134°C.

IR (KBr): 3050, 1620, 1580, 1310.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.31-1.47 (m, 2 H, H-5n, H-6n), 1.80-2.04 (m, 2 H, H-5x, H-6x), 5.04 (d, 1 H, J = 4.1 Hz, H-1), 5.12 (dd, 1 H, J = 4.6, 1.7 Hz, H-4), 7.04 (d, 1 H, J = 1.7 Hz, H-3), 7.52-7.68 (m, 3 H, 3 Har), 7.93 (dd, 2 H, J = 7.8, 1.0 Hz, 2 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 23.6, 24.2, 78.0, 79.6, 127.6, 129.3, 133.7, 138.5, 143.4, 148.0.

Microanálisis: Calculado para C₁₂H₁₂O₃S: C, 61.02; H, 5.08. Encontrado: C, 60.90; H, 4.89.

V.5.2. - Procedimiento general para la epoxidación nucleófila de las vinilsulfonas **156a-c**.

A una disolución conteniendo *t*-BuOOH (2.2 equivalentes) en THF enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió *n*-BuLi (2.2 equivalentes) gota a gota y se agitó durante 15 minutos. A continuación, y manteniéndolo la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió una disolución de la vinilsulfona de partida (1 equivalente) en THF (10 ml/mmol de **155a-c**). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. A continuación, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener las correspondientes epoxisulfonas **156a-c**.

V.5.3. - Síntesis de 2-*endo*-(fenilsulfonil)biciclo[2.2.1]hepten-2-*exo*-óxido, **156a**.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.5.2., a partir de 550 mg (2.35 mmol) de **155a** se obtuvieron 517 mg de **156a** como un sólido blanco. Rendimiento: 88%.

Datos de **156a**:

$R_f = 0.23$ (hexano:AcOEt, 4:1). Pf: $71\text{--}72\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3050, 1580, 1340, 1100.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.86 (dd, 1 H, $J = 9.0, 1.2$ Hz), 1.36 (s ancho, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.55-1.64 (m, 2 H), 2.28 (td, 1 H, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 2.55 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-1 ó H-4), 2.64 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-1 o H-4), 3.64 (s, 1 H, H-3), 7.50-7.69 (m, 3 H, 3 Har), 7.91 (dd, 2 H, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 23.3, 25.7, 29.9, 37.6, 38.7, 58.6, 72.5, 128.8, 129.1, 134.0, 138.7.



Microanálisis: Calculado para $C_{13}H_{14}O_3S$: C, 62.40.15; H, 5.60. Encontrado: C, 62.31; H, 5.56.

V.5.4. - Síntesis de 2-endo-(fenilsulfonyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hepten-2-en-exo-óxido, 156b.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.5.2., a partir de 315 mg (1.33 mmol) de **155b** se obtuvieron 330 mg de **156b** como un aceite incoloro. Rendimiento: 98%.

Datos de **156b**:

$R_f = 0.44$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl_4): 2980, 1570, 1210, 860.



1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.63-1.68 (m, 1 H, H-5n o H-5x), 1.73-1.83 (m, 1 H, H-5n o H-5x), 1.85 (td, 1 H, $J = 10.2, 4.6$ Hz, H-6x), 2.55 (dd, 1 H, $J = 10.2, 6.3$ Hz, H-6n), 3.87 (s, 1 H, H-3), 4.50 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-4), 4.57 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-1), 7.55-7.73 (m, 3 H, 3 Har), 7.93 (dd, 2 H, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 25.0, 27.8, 57.6, 71.3, 74.9, 75.3, 128.7, 129.3, 129.4, 134.6.

Microanálisis: Calculado para $C_{12}H_{12}O_4S$: C, 57.14; H, 4.76. Encontrado: C, 57.00; H, 4.63.

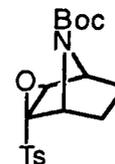
V.5.5. - Síntesis de N-(t-butiloxicarbonil)-2-endo-(p-toluensulfonyl)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en-exo-óxido, 156c.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.5.2., a partir de 370 mg (1.06 mmol) de **155c** se obtuvieron 360 mg de **156c** como un sólido blanco. Rendimiento: 93%.

Datos de **156c**:

R_f = 0.25 (hexano:AcOEt, 4:1). Pf: 148-149°C.

IR (KBr): 3080, 1660, 1580, 1150.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.13 (s, 9 H, 3 CH_3), 1.51 (ddd, 1 H, J = 7.0, 5.9, 2.8 Hz), 1.83-2.02 (m, 2 H), 2.31-2.40 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H, $\text{SO}_2\text{Ph-CH}_3$), 3.89 (s, 1 H, H-3), 4.17 (d, 1 H, J = 2.8 Hz, H-4), 4.39 (d, 1 H, J = 3.3 Hz, H-1), 7.39 (d, 2 H, J = 5.5 Hz, 2 Har), 7.81 (d, 2 H, J = 5.5 Hz, 2 Har).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 21.5, 23.3, 26.8, 27.6, 27.9, 57.7, 58.4, 71.5, 80.1, 128.3, 128.6, 129.7, 129.9, 156.9.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NS}$: C, 59.18; H, 6.30; N, 3.83. Encontrado: C, 59.01; H, 6.22; N, 3.52.

V.5.6. - Procedimiento general para la reacción de las epoxisulfonas

156a-c con diisopropilamiduro de litio.

Método A: A una disolución de diisopropilamina (5 equivalentes) en éter enfriada a -78°C , se le añadió $n\text{-BuLi}$ (5 equivalentes) gota a gota y se agitó durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se añadió una disolución de la epoxisulfona de partida **156a-c** (1 equivalente) disuelta en éter (10 ml/mmol de producto de partida excepto para **156c**, 30 ml/mmol **156c**). La disolución amarilla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y, a continuación, se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna permitió obtener los correspondientes productos finales (ver Tabla 4).

Método B: A una disolución de diisopropilamina (5 equivalentes) en éter enfriada a -15°C , se le añadió $n\text{-BuLi}$ (5 equivalentes), gota a gota y durante 10 minutos. La disolución se agitó durante 20 minutos, pasados los cuales, se añadió la epoxisulfona de partida **156a-c** (1 equivalente) disuelta en éter (10 ml/mmol de producto de partida excepto para **156c**, 30

ml/mmol **3c**). Se dejó que la temperatura subiese a 0°C y la reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se hidrolizó con agua y la fase orgánica se extrajo con éter. Tras secar sobre MgSO₄ y eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se sometió a purificación mediante cromatografía en columna para obtener los correspondientes productos finales (ver Tabla 6).

V.5.7. - Procedimiento general para la reacción de las epoxisulfonas 156a-c con dietilamiduro de litio.

A una disolución de dietilamina (5 equivalentes) en éter enfriada a -78°C, se le añadió *n*-BuLi (5 equivalentes) gota a gota y se agitó durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se añadió una disolución de la epoxisulfona de partida **156a-c** (1 equivalente) disuelta en éter (10 ml/mmol de producto de partida excepto para **156c**, 30 ml/mmol **156c**). La disolución amarilla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y, a continuación, se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna permitió obtener los correspondientes productos finales (ver Tabla 4).

V.5.8. - Procedimiento general para la reacción de las epoxisulfonas 156a-c con hexametildisilaziduro de litio (LHMDS).

A una disolución de hexametildisilazano (5 equivalentes) en éter (10 ml éter/mmol HMDS) enfriada a 0°C, se le añadió *n*-BuLi (5 equivalentes) gota a gota y se agitó durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se añadió una disolución de la epoxisulfona de partida **156a-c** (1 equivalente) disuelta en éter (10 ml/mmol de producto de partida excepto para **156c**, 30 ml/mmol **156c**). La disolución se agitó a 0°C durante 1 hora y, a continuación, se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó

sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna permitió obtener los correspondientes productos finales (ver Esquema 65).

V.5.9. - Reacción de la nortricyclanona **153a** con diisopropilamido de litio.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.5.6. (Método A), a partir de 25 mg (0.23 mmol) de **153a** se obtuvieron 12 mg de **142a** como un sólido blanco (47%) y 10 mg de **161a** como un aceite incoloro (26%).

V.5.10. - Datos de tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-ol, **142a**.

Datos de **142a**:

R_f = 0.36 (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 111-112°C.

IR (KBr): 3500-3300, 2860, 1120, 970.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.06 (td, 1 H, J = 5.1, 1.3 Hz), 1.18 (s, 1 H), 1.21-1.25 (m, 3 H), 1.36 (dd, 1 H, J = 10.8, 1.2 Hz, H-2), 1.60 (s ancho, 1 H, OH), 1.75 (s, 1 H, H-4), 1.78 (d, 1 H, J = 10.8 Hz, H-1), 3.84 (s, 1 H, H-3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 10.7, 13.7, 16.3, 29.4, 30.7, 35.7, 77.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$: C, 76.36; H, 9.09. Encontrado: C, 76.31; H, 8.91.



V.5.11. - Datos de 7-oxatriciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-*exo*-ol, **142b**.

Datos de **142b**:

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

IR (CCl₄): 3600, 2980, 1210, 1180.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.23 (td, 1 H, $J = 4.1, 1.8$ Hz, H-6), 1.38 (dt, 1 H, $J = 10.7, 1.8$ Hz, H-5), 1.45 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-2), 2.02 (dd, 1 H, $J = 10.7, 0.7$ Hz, H-5), 2.10-2.19 (m, 1 H, OH), 3.90 (dd, 1 H, $J = 2.6, 1.9$ Hz, H-3), 3.92 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz, H-4), 3.98 (t, 1 H, $J = 4.1$ Hz, H-1).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 11.8, 15.7, 29.1, 55.5, 71.8, 75.5.

Microanálisis: Calculado para C₆H₈O₂: C, 64.28; H, 7.14. Encontrado: C, 64.10; H, 7.09.

V.5.12. - Datos de 7-oxatriciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-ona, 153b.

Datos de **153b**:

$R_f = 0.49$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl₄): 2990, 1710, 1210, 1150.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.91 (t, 1 H, $J = 4.1$ Hz, H-6), 1.35 (dt, 1 H, $J = 10.7, 2.2$ Hz, H-5), 1.48 (td, 1 H, $J = 4.1, 1.0$ Hz, H-2), 2.27 (dd, 1 H, $J = 10.7, 0.9$ Hz, H-5), 3.93 (dd, 1 H, $J = 2.2, 0.9$ Hz, H-4), 3.95 (t, 1 H, $J = 4.1$ Hz, H-1).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 14.1, 29.5, 32.6, 54.9, 66.6, 216.7.

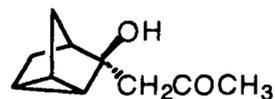
Microanálisis: Calculado para C₆H₆O₂: C, 65.45; H, 5.45. Encontrado: C, 65.38; H, 5.40.

V.5.13. - Datos de (3-*exo*-hidroxitriciclo[2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)propan-2-ona, 161a.

Datos de **161a**:

$R_f = 0.30$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl₄): 3500, 1720, 1470, 1150.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.13 (td, 1 H, $J = 4.7, 1.0$ Hz), 1.21-1.27 (m, 3 H), 1.30 (s, 1 H), 1.47 (dd, 1 H, $J = 10.1, 1.2$ Hz, H-2), 1.75 (s, 1 H, H-4), 2.09 (dd, 1 H, $J = 10.1, 1.3$ Hz, H-1), 2.19 (s, 3 H, CH₃), 2.72 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz, CH₂COCH₃), 3.43 (s ancho, 1 H, OH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 11.8, 12.7, 19.8, 31.2, 31.4, 31.5, 38.4, 47.1, 82.0, 210.7.

Microanálisis: Calculado para C₁₀H₁₄O₂: C, 72.29; H, 8.43. Encontrado: C, 72.15; H, 8.30.

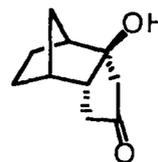
MS m/z 166 (M⁺)

V.5.14. - Datos de 2-*exo*-hidroxitriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-ona, 168.

Datos de **168**:

$R_f = 0.30$ (hexano:AcOEt, 2:1).

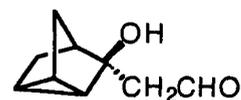
IR (CCl₄): 3600-3350, 1750, 1200, 760.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.06-1.27 (m, 4 H), 1.40 (t, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 1.58-1.62 (m, 1 H), 1.71 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 2.04 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 2.14 (dd, 2 H, $J = 7.6, 4.4$ Hz, 2 H-5), 2.17 (s, 1 H), 2.68 (dd, 2 H, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 2 H-3), 3.38 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, OH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 10.8, 12.9, 23.8, 24.4, 33.4, 34.8, 43.4, 48.1, 79.9, 214.5.

V.5.15. - Datos de (3-*exo*-hidroxitriciclo[2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)etanal, 161b.

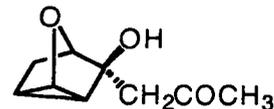
Datos de **161b**: $R_f = 0.32$ (hexano:AcOEt, 2:1).IR (CCl₄): 3600, 2780, 1730, 1110.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.15-1.33 (m, 4 H), 1.35 (s, 1 H), 1.52 (dd, 1 H, $J = 10.2, 1.3$ Hz, H-2), 1.81 (s, 1 H, H-4), 2.02 (dd, 1 H, $J = 10.2, 1.2$ Hz, H-1), 2.48 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, OH), 2.70 (d, 2 H, $J = 1.8$ Hz, CH₂CHO), 9.99 (s, 1 H, CHO).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 11.9, 12.1, 20.2, 31.3, 31.5, 38.8, 48.4, 82.3, 203.1.

Microanálisis: Calculado para C₉H₁₂O₂: C, 71.05; H, 7.89. Encontrado: C, 70.98; H, 7.83.

V.5.16. - Datos de (3-*exo*-hidroxi-7-oxatriciclo[2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)propan-2-ona, 161c.

Datos de **161c**: $R_f = 0.19$ (hexano:AcOEt, 2:1).IR (CCl₄): 3500, 1710, 1470, 1150.

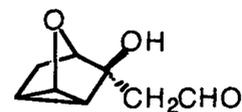
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.24-1.26 (m, 2 H, H-2, H-6), 1.41 (dd, 1 H, $J = 7.2, 1.1$ Hz, H-5x), 1.90 (s ancho, 1 H, OH), 2.19 (s, 3 H, CH₃), 2.29 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz, H-5n), 2.81 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 12.2$ Hz, CH₂COCH₃), 3.75 (d, 1 H, $J = 1.1$ Hz, H-4), 3.83 (s, 1 H, H-1).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 12.8, 18.9, 30.2, 31.1, 45.5, 54.5, 74.3, 81.1, 211.4.

Microanálisis: Calculado para C₉H₁₂O₃: C, 64.28; H, 7.14. Encontrado: C, 64.16; H, 7.03.

MS m/z 169 (M⁺).

V.5.17. - Datos de (3-*exo*-hidroxi-7-oxatriciclo[2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)etanal, 161d.

Datos de 161d: $R_f = 0.22$ (hexano:AcOEt, 2:1).**IR** (CCl₄): 3600-3300, 1710, 1200, 1180.

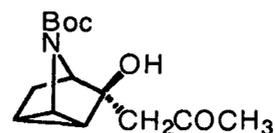
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.24-1.29 (m, 2 H, H-2, H-6), 1.42 (dd, 1 H, $J = 10.7, 2.2$ Hz, H-5x), 1.51 (m, 1 H, OH), 2.27 (d, 1 H, $J = 10.7$ Hz, H-5n), 2.86 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 18.0$ Hz, CH₂CHO), 3.79 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H-4), 3.94 (t, 1 H, $J = 4.1$ Hz, H-1), 9.98 (s, 1 H, CHO).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 12.9, 19.0, 30.2, 39.7, 47.0, 54.7, 74.4, 205.6.

Microanálisis: Calculado para C₈H₁₀O₃: C, 62.34; H, 6.49. Encontrado: C, 62.26; H, 6.33.

V.5.18. - Datos de *N*-(*t*-butiloxicarbonil)-3-*exo*-hidroxi-7-azatriciclo

[2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)propan-2-ona, 161e.

Datos de 161e: $R_f = 0.24$ (hexano:AcOEt, 2:1).**IR** (CCl₄): 3500, 1730, 1650, 1200.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9 H, 3 CH₃), 1.57-1.59 (m, 2 H, 2 H-5), 1.99 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-6), 2.19 (s, 3 H, COCH₃), 2.23 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 2.42 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, CH₂COCH₃), 2.73 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, CH₂COCH₃), 3.54 (m, 1 H, OH), 3.81 (m, 1 H, H-1), 3.91 (m, 1 H, H-4).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 20.3, 28.4, 29.0, 31.3, 34.7, 45.2, 50.9, 60.9, 71.7, 80.0, 155.9, 205.6.

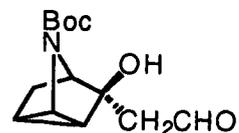
Microanálisis: Calculado para C₁₄H₂₁O₄N: C, 62.92; H, 7.86; N, 5.24. Encontrado: C, 62.81; H, 7.73; N, 5.15.

V.5.19. - Datos de *N*-(*t*-butiloxicarbonil)-3-*exo*-hidroxi-7-azatriciclo [2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)etanal, 161f.

Datos de **161f**:

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

IR (CCl₄): 3300, 1730, 1640, 1380.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.38 (s, 9 H, 3 CH₃), 1.50-1.54 (m, 2 H, 2 H-5), 1.92 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-6), 2.17 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-2), 2.67 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 11.2$ Hz, CH₂CHO), 3.48 (m, 1 H, OH), 3.75 (m, 1 H, H-1), 3.85 (m, 1 H, H-4), 9.53 (s, 1 H, CHO).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 21.3, 28.7, 31.2, 35.1, 44.2, 48.6, 59.4, 75.2, 80.1, 156.7, 205.1.

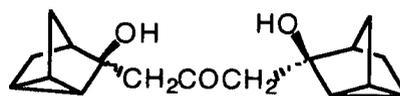
Microanálisis: Calculado para C₁₃H₁₉O₄N: C, 61.66; H, 7.51; N, 5.53. Encontrado: C, 61.60; H, 7.39; N, 5.48.

V.5.20. - Datos de 1,3-bis-(3-*exo*-hidroxitriciclo[2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)propan-2-ona, 167a.

Datos de **167a**:

$R_f = 0.18$ (hexano:AcOEt, 2:1). Pf: 87-88°C.

IR (KBr): 3600-3300, 1710, 1430, 1200.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.15 (td, 2 H, $J = 4.6, 1.2$ Hz), 1.20-1.28 (m, 6 H), 1.30 (d, 2 H, $J = 1.2$ Hz), 1.49 (d, 2 H, $J = 10.0$ Hz, 2 H-2), 1.76 (s, 2 H, 2 H-4), 2.07 (d, 2 H, $J = 10.0$ Hz, 2 H-1), 2.73 (d, 4 H, $J = 2.6$ Hz, CH₂COCH₂), 3.32 (s ancho, 2 H, 2 OH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 11.9, 12.9, 19.9, 31.3, 31.6, 38.6, 48.0, 82.4, 201.5.

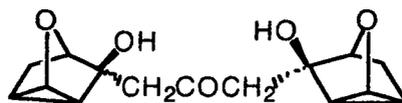
Microanálisis: Calculado para C₁₇H₂₂O₃: C, 74.45; H, 8.03. Encontrado: C, 74.36; H, 7.93.

V.5.21. - Datos de 1,3-bis-(3-*exo*-hidroxi-7-oxatriciclo[2.2.1.0^{2,6}]hept-3-il)propan-2-ona, 167b.

Datos de **167b**:

$R_f = 0.15$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl₄): 3500-3200, 1710, 1460, 1180.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.22-1.25 (m, 2 H, 2 H-6), 1.41 (dt, 2 H, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 2 H-5x), 1.50 (t, 2 H, $J = 4.4$ Hz, 2 H-2), 1.63-1.78 (m, 2 H, 2 OH), 2.04 (d, 2 H, $J = 10.2$ Hz, 2 H-5n), 2.58 (sist. AB, 4 H, $J_{AB} = 15.8$ Hz, CH₂COCH₂), 3.95 (dd, 2 H, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 2 H-4), 3.99 (t, 2 H, $J = 4.4$ Hz, 2 H-1).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 13.0, 14.2, 15.7, 29.1, 55.6, 71.8, 75.6, 216.4.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₁₈O₅: C, 64.75; H, 6.47. Encontrado: C, 64.61; H, 6.30.

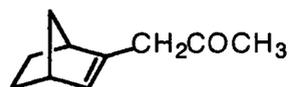
V.5.22. - Reacción de 168 con yoduro de sodio en medio ácido.

A una disolución de **168** (73 mg, 0.44 mmol) en 5 ml de acetona, se añadieron 329 mg (2.20 mmol) de yoduro de sodio y una gota de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, pasadas las cuales se hidrolizó con agua y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 8:1) permitió obtener **161a** (39 mg, 53%), **178** (8 mg, 12%) y **179** (34 mg, 26%), todos como aceites incoloros.

Datos de **178**:

$R_f = 0.50$ (hexano:AcOEt, 2:1).

IR (CCl₄): 1700, 1660, 1470, 1150.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.57 (dt, 2 H, $J= 10.2, 1.5$ Hz), 1.69-1.71 (m, 1 H), 2.08 (dt, 1 H, $J= 10.2, 1.9$ Hz), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 2.42 (t, 1 H, $J= 3.9$ Hz), 2.51 (sist. AB, 2 H, $J_{AB}= 2.2$ Hz, CH₂COCH₃), 2.76 (dd, 1 H, $J= 4.6, 1.5$ Hz), 2.82 (m, 1 H), 3.92-3.99 (m, 2 H, H-1, H-4), 6.15 (t, 1 H, $J= 2.2$ Hz, H-3).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 25.4, 31.1, 36.7, 39.5, 43.2, 47.9, 48.1, 117.5, 165.4, 198.2.

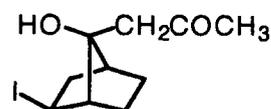
Microanálisis: Calculado para C₁₀H₁₄O: C, 80.00; H, 9.33. Encontrado: C, 79.96; H, 9.25.

MS m/z 149 (M-1).

Datos de **179**:

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

IR (CCl₄): 3650, 1710, 1470, 1150.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.31-1.36 (m, 3 H), 1.53-1.59 (m, 1 H), 1.60 (dt, 1 H, $J= 12.2, 4.1$ Hz), 2.03 (s, 3 H, CH₃), 2.07-2.10 (m, 1 H), 2.10 (d, 1 H, $J= 3.3$ Hz, H-1), 2.29 (sist. AB, 2 H, $J_{AB}= 10.7$ Hz, CH₂COCH₃), 2.36-2.42 (m, 1 H, OH), 2.54 (dd, 1 H, $J= 3.7, 2.3$ Hz, H-4), 2.88 (ddd, 1 H, $J= 5.9, 3.8, 1.7$ Hz, H-2).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 22.5, 28.8, 29.9, 37.3, 38.9, 40.0, 42.2, 49.4, 71.7, 206.5.

Microanálisis: Calculado para C₁₀H₁₅O₂I: C, 40.82; H, 5.10. Encontrado: C, 40.70; H, 5.05.

MS m/z 294 (M⁺)

V.5.23. - 6-endo-(benciloxi)-2-endo-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-óxido, 186.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.5.2, a partir de 600 mg (1.75 mmol) de **184** se obtuvieron 577 mg de **186** como un sólido blanco. Rendimiento: 92%.

Datos de **186**:

$R_f = 0.50$ (hexano:AcOEt, 1:1). Pf: 116-117°C.

IR (KBr): 3010, 1580, 1310, 1100.



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.43 (dd, 2 H, $J = 12.8, 3.7$ Hz, H-5n), 2.20 (ddd, 1 H, $J = 12.8, 9.3, 5.9$ Hz, H-5x), 3.86 (s, 1 H, H-3), 4.22 (ddd, 1 H, $J = 9.3, 4.2, 3.7$ Hz, H-6), 4.35 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-4), 4.69 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-1), 4.71 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 7.25-7.34 (m, 5 H, 5 Har), 7.49 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, 2 Har), 7.58 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz, 1 Har), 7.88 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, 2 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 32.4, 58.1, 73.3, 74.7, 75.5, 76.5, 80.2, 127.6, 127.9, 128.4, 128.5, 128.8, 133.8, 137.8, 138.5.

V.5.24. - Reacción de la epoxisulfona **186** con diisopropilamiduro de litio.

Según el procedimiento general descrito en el apartado V.5.6. (Método A), a partir de 280 mg (0.78 mmol) de **186**, disueltos en 10 ml de éter y 2 ml de THF, se obtuvo una mezcla de **188** (5 mg, 3%), **187** (32 mg, 19%) y de **189** (13 mg, 3%), todos como aceites incoloros y recuperándose 25 mg del producto de partida **186** sin reaccionar.

Datos de **188**:

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

IR (CCl_4): 2960, 1710, 1580, 1210.



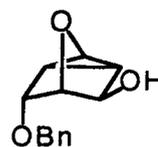
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.51 (m, 1 H, H-6), 1.57 (t, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-2), 3.51 (dd, 1 H, $J = 8.2, 0.8$ Hz, H-5), 4.01 (t, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-1), 4.07 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, H-4), 4.56 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 7.7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.30-7.34 (m, 5 H, 5 Har).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 15.0, 16.1, 56.9, 65.3, 68.3, 85.0, 126.9, 127.6, 128.5, 128.6, 209.0.

Datos de **187**:

$R_f = 0.5$ (hexano:AcOEt, 1:1).

IR (CCl₄): 3600-3300, 1570, 1220, 1150.



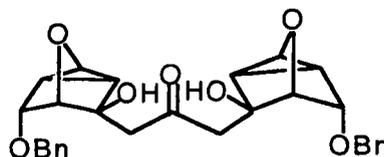
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.54 (s, 1 H, OH), 1.58 (td, 1 H, $J = 2.9, 0.8$ Hz, H-2), 1.68 (t, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-6), 3.77 (s, 1 H, H-5), 3.96 (t, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-1), 4.05 (t, 1 H, $J = 0.8$ Hz, H-3), 4.32 (d, 1 H, $J = 0.8$ Hz, H-4), 4.56 (sist. AB, 2 H, $J_{AB} = 7.6$ Hz, -CH₂Ph), 7.24-7.29 (m, 5 H, 5 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 14.1, 15.7, 56.1, 70.3, 73.2, 84.0, 85.2, 127.9, 128.2, 128.3, 128.5.

Datos de **189**:

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

IR (CCl₄): 3500, 2980, 1720, 1330.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.58 (s, 2 H, 2 OH), 1.63 (t, 2 H, $J = 3.2$ Hz, 2 H-6), 1.78 (t, 2 H, $J = 3.2$ Hz, 2 H-2), 2.87 (s, 4 H, CH₂COCH₂), 4.00 (d, 2 H, $J = 3.2$ Hz, 2 H-1), 4.09 (d, 2 H, $J = 1.2$ Hz, 2 H-5), 4.33 (d, 2 H, $J = 1.2$ Hz, 2 H-4), 4.63 (sist. AB, 4 H, $J_{AB} = 7.9$ Hz, 2 -CH₂Ph), 7.30-7.35 (m, 10 H, 10 Har).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 17.6, 21.1, 46.0, 56.9, 61.1, 73.3, 85.0, 85.4, 126.9, 128.0, 128.3, 128.6, 213.9.

V.5.25. - Reacción de **201** con diisopropilamiduro de litio.

Según el procedimiento descrito en el apartado V.5.6. (Método A), a partir de 194 mg (0.74 mmol) de **201** se obtuvieron 117 mg (60%) de **203** y 12 mg (15%) de la norbornanona **202**, ambos como sólidos blancos.

Datos de 203: $R_f = 0.32$ (hexano:AcOEt, 4:1).**IR** (CCl_4): 3650, 1710, 1470, 1150.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.31-1.36 (m, 3 H), 1.53-1.59 (m, 1 H), 1.60 (dt, 1 H, $J = 12.2, 4.1$ Hz), 2.03 (s, 3 H, CH_3), 2.07-2.10 (m, 1 H), 2.10 (d, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-1), 2.29 (sist. AB, 2 H, $J_{\text{AB}} = 10.7$ Hz, CH_2COCH_3), 2.36-2.42 (m, 1 H, OH), 2.54 (dd, 1 H, $J = 3.7, 2.3$ Hz, H-4), 2.88 (ddd, 1 H, $J = 5.9, 3.8, 1.7$ Hz, H-2).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 22.5, 28.8, 29.9, 37.3, 38.9, 40.0, 42.2, 49.4, 71.7, 206.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$: C, 63.88; H, 6.46; N, 5.32. Encontrado: C, 63.81; H, 6.36; N, 5.19.

MS m/z 263 (M^+)

APÉNDICE

En este apartado se describe brevemente el trabajo realizado bajo la dirección del profesor Kenneth L. Rinehart en la Universidad de Illinois (Urbana-Champaign, Estados Unidos) durante el período comprendido entre abril y julio de 2000.

Introducción.

Una de las razones principales del gran interés que despiertan los productos naturales es el de constituir la fuente principal para la búsqueda de nuevos fármacos, así como para la obtención de análogos a partir de ellos que posean una mayor eficacia y/o menor toxicidad.

En especial, la búsqueda de productos naturales a partir de organismos marinos ha sido y continua siendo muy intensa con el fin de encontrar remedio a enfermedades para las cuales, como en el caso del SIDA, no existen tratamientos satisfactorios hasta la fecha.¹⁴⁸

Una metodología muy extendida consiste en la búsqueda guiada por bioensayos. Esta, unida al empleo de técnicas espectroscópicas, permite la identificación de compuestos que puedan estar presentes en concentraciones muy bajas en el organismo marino y que posean una actividad que los convierte en moléculas potencialmente útiles. Por otra parte, la purificación de estas pequeñas cantidades de material a partir de una matriz compleja, como lo es el extracto crudo de un organismo marino, requiere el empleo de una gran variedad de métodos de separación.

Siguiendo esta estrategia, en el grupo de investigación del profesor K. L. Rinehart se han aislado y caracterizado un gran número de compuestos con elevada actividad antitumoral y antiviral, entre otras. Entre ellos cabe destacar las didemninas¹⁴⁹ y las eictenascidinas.¹⁵⁰

¹⁴⁸ Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1991**, *8*, 97.

¹⁴⁹ a) Rinehart, K. L.; Gloer, J. B.; Hughes, R. G.; Renis, H. E.; McGroven, J. P.; Swynenberg, E. B.; Strigfellow, D. A.; Kuentzel, S. L.; Li, L. H. *Science* **1981**, *212*, 933. b) Rinehart, K. L.; Kishore, V.; Nagarajan, S.; Lake, R. J.; Gloer, J. B.; Bozich, F. A.; Li, K. -M.; Maleczka, R. E.; Todsén, W. L.; Sullins, D. W.; Munro, M. H. G.; Sakai, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6846. c) Rinehart, K. L.; Kishore, V.; Bible, K. C.; Sakai, R.; Sullins, D. W.; Li, K. -M. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1.

¹⁵⁰ a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregueau, N.; Keifer, P. A.; Wilson, G. R.; Sakai, R.; Seigler, D. S. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 771. b) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregueau, N.; Keifer, P. A.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1676. c) Sakai, R. PhD Thesis, University of Illinois at Urbana-Champaign, **1991**.

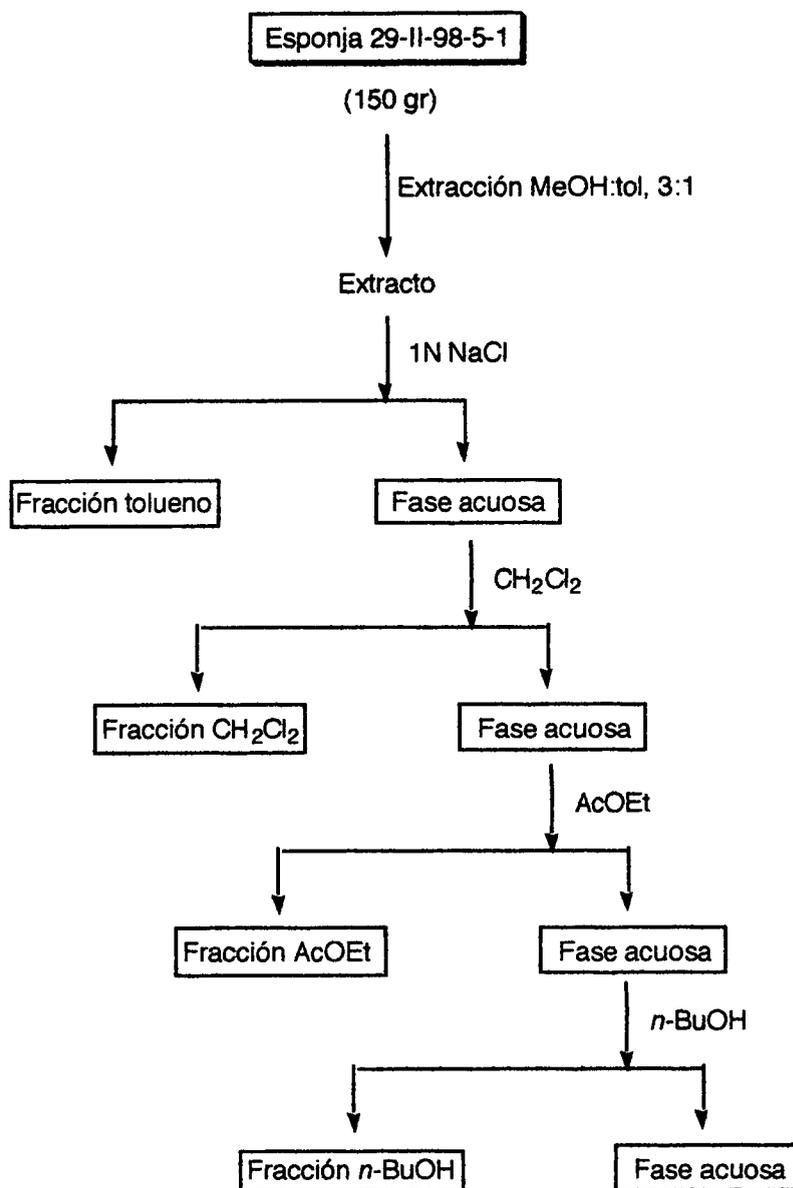
Resultados.

Para el presente trabajo se utilizó una esponja (29-II-98-5-1) recolectada cerca de las costas de Palau en el océano Pacífico.¹⁵¹ Los ensayos preliminares de citotoxicidad a que fué sometida una muestra de la misma mostraron una gran actividad expresada como porcentaje de inhibición del crecimiento de células de leucemia del tipo L1210.¹⁵²

A continuación, 150 gramos de la misma fueron triturados y homogenizados en una mezcla MeOH:tolueno, 3:1. La adición de una disolución acuosa 1N de NaCl permitió la separación de la mezcla en dos fases, una acuosa y otra orgánica. La fase acuosa se extrajo sucesivamente con tolueno, CH₂Cl₂, AcOEt y *n*-BuOH (Esquema 85).

¹⁵¹ Pendiente de clasificación taxonómica.

¹⁵² Wilson, G. R. "Procedures for the Quick Estimation of L1210 Citotoxicity". School of Chemical Sciences, UIUC, 1991.

**Esquema 85**

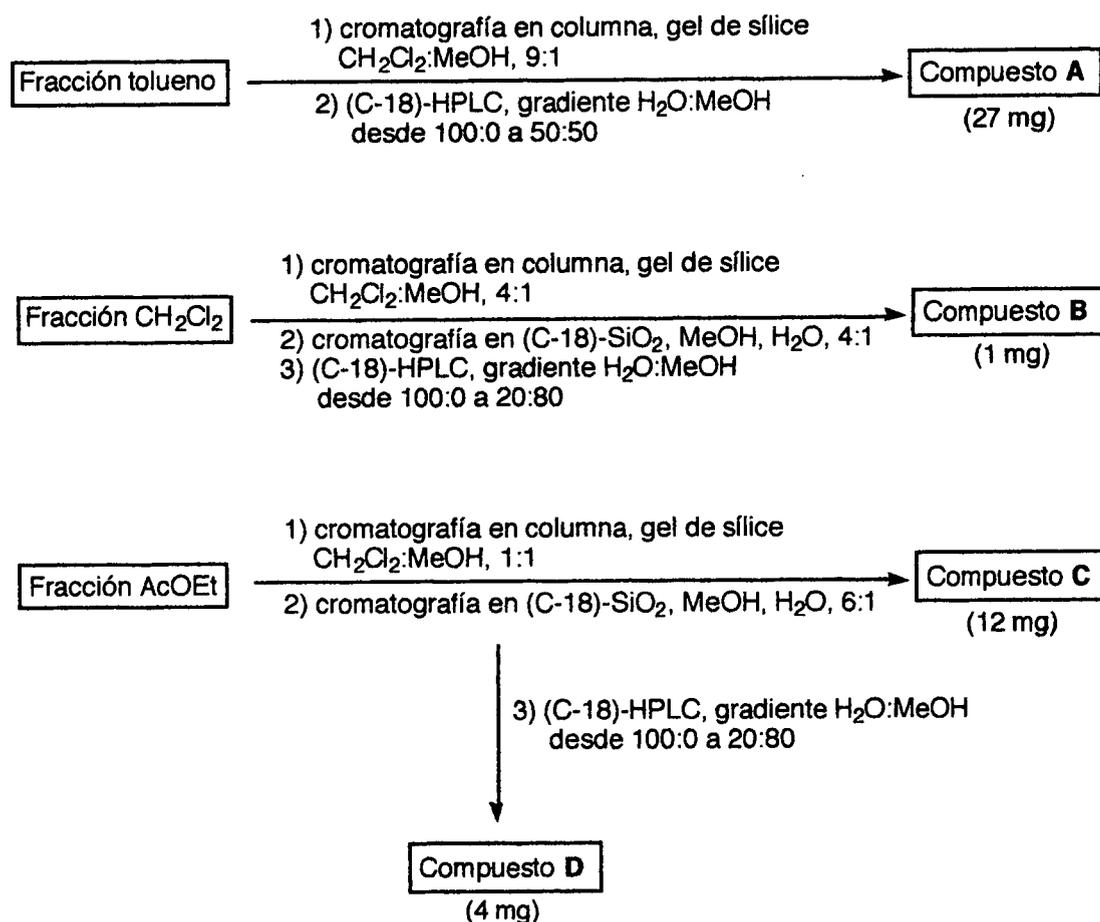
Las fracciones obtenidas fueron sometidas a ensayos de bioactividad, mostrándose los resultados en la Tabla 7. De acuerdo con estos datos, la actividad citotóxica se concentra principalmente en las fracciones menos polares (tolueno, CH_2Cl_2 y AcOEt).

Tabla 7. Ensayos de citotoxicidad sobre las fracciones obtenidas a partir del extracto marino.

Fracción	% Actividad citotóxica en función de la concentración de muestra ^a			
	250 µg/ml	125 µg/ml	50 µg/ml	25 µg/ml
tolueno	100	100	100	100
CH ₂ Cl ₂	100	100	100	100
AcOEt	99	98	98	90
<i>n</i> -BuOH	40	30	0	0
acuosa	20	0	0	0

^aCitotoxicidad expresada como el porcentaje de inhibición del crecimiento en células de leucemia del tipo L1210.

A continuación, se procedió al aislamiento y purificación de los compuestos presentes en las fracciones que mostraron una actividad significativa. Los pasos seguidos en este sentido quedan recogidos en el Esquema 86. Así, el empleo conjunto de técnicas cromatográficas (en gel de sílice o C-18) unido a una etapa final de purificación mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC), permitieron el aislamiento de cuatro compuestos (**A-D**).

**Esquema 86**

En la Tabla 8 se recogen los resultados de los ensayos de citotoxicidad efectuados sobre los compuestos A-D.

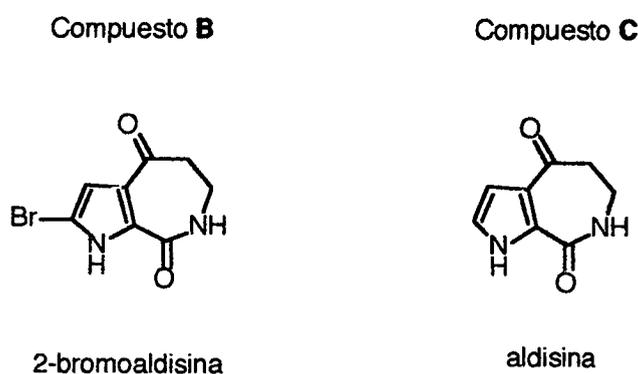
Tabla 8. Ensayos de citotoxicidad sobre los compuestos A-D.

Compuesto	% Actividad citotóxica en función de la concentración de compuesto ^a		
	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	25 $\mu\text{g}/\text{ml}$	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$
A	100	100	80
B	100	100	100
C	100	99	70
D	100	100	100

^aCitotoxicidad expresada como el porcentaje de inhibición del crecimiento en células de leucemia del tipo L1210.

Para la determinación estructural de los compuestos previamente aislados se emplearon técnicas de resonancia magnética nuclear (de protón, carbono-13, bidimensionales, etc.) y de espectrometría de masas (FAB, ESI) de alta (HR) y baja (LR) resolución.

De este modo se identificaron los compuestos **B** y **C** como 2-bromoaldisina y aldísina, respectivamente (Esquema 87). Estos compuestos se aislaron con anterioridad a partir de una esponja del género *Pseudaxinyssa Cantharella*, recolectada en aguas cercanas a Nueva Caledonia.¹⁵³ Los datos espectroscópicos recogidos para **B** y **C** coinciden con los obtenidos por nosotros.

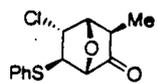


Esquema 87

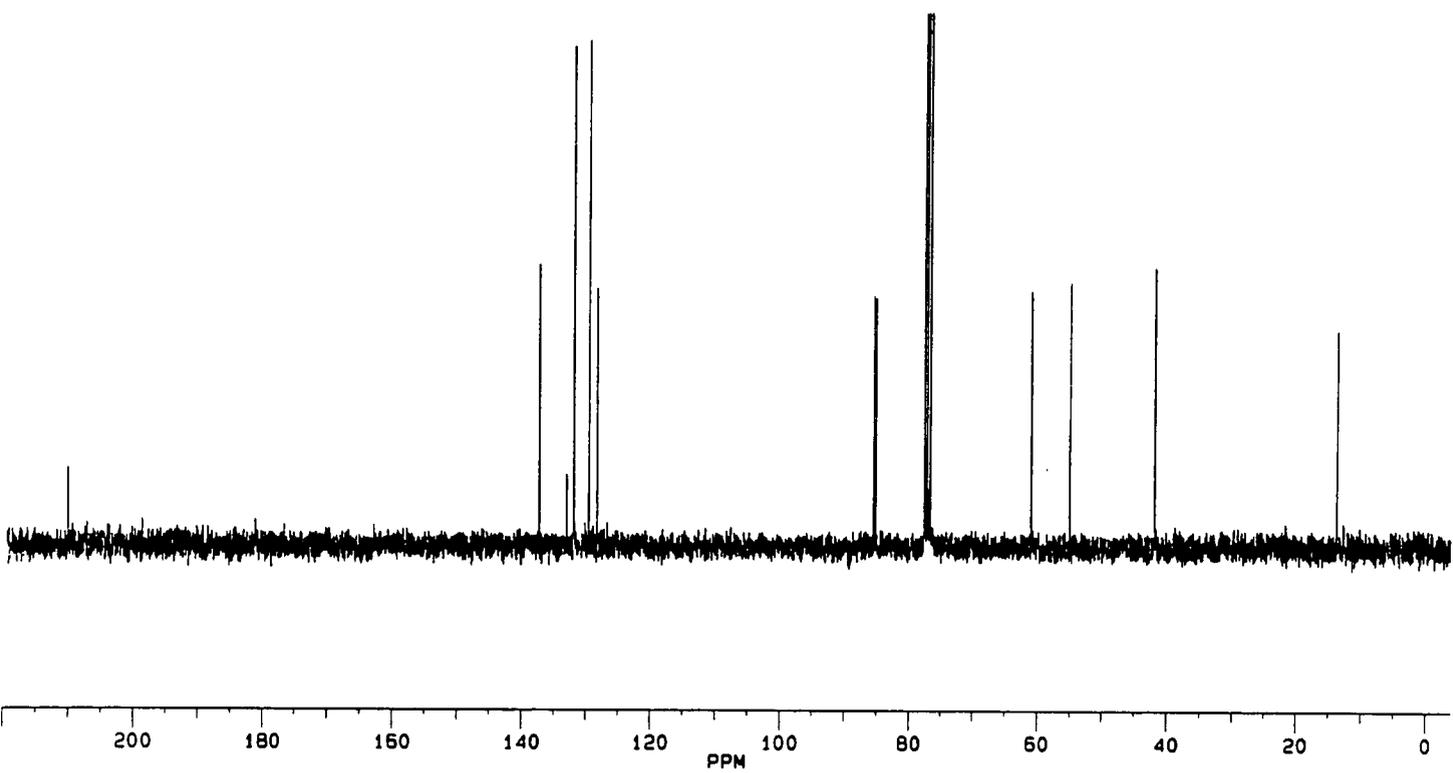
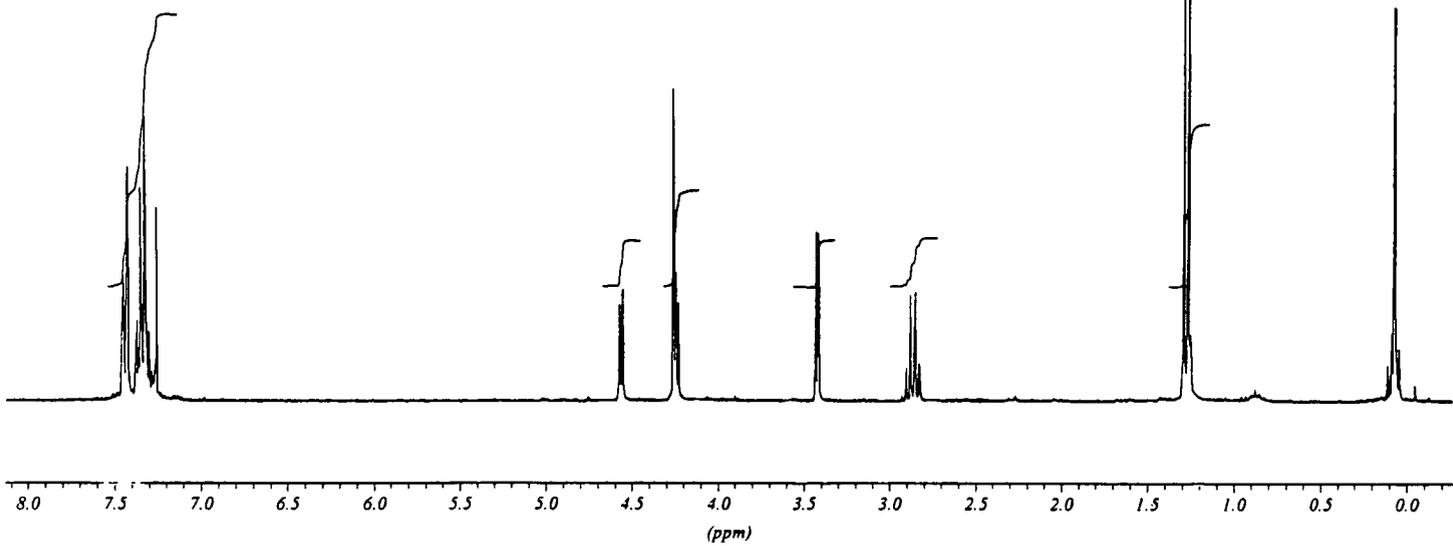
Debido a la complejidad de las estructuras **A** y **D**, unido a la poca masa disponible, no ha sido posible la identificación total de estos compuestos. Este trabajo continua desarrollándose en el grupo de investigación del profesor K. L. Rinehart.

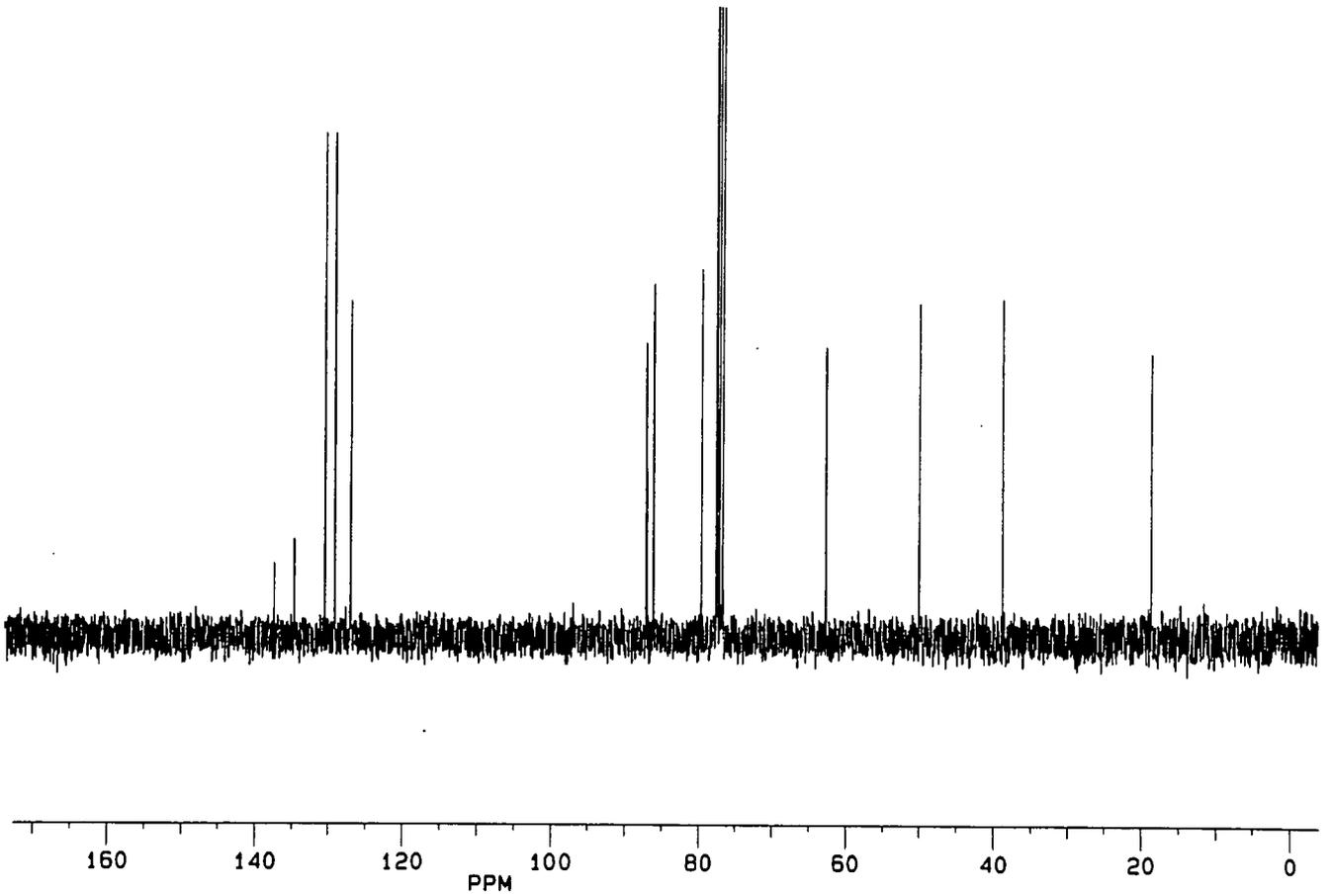
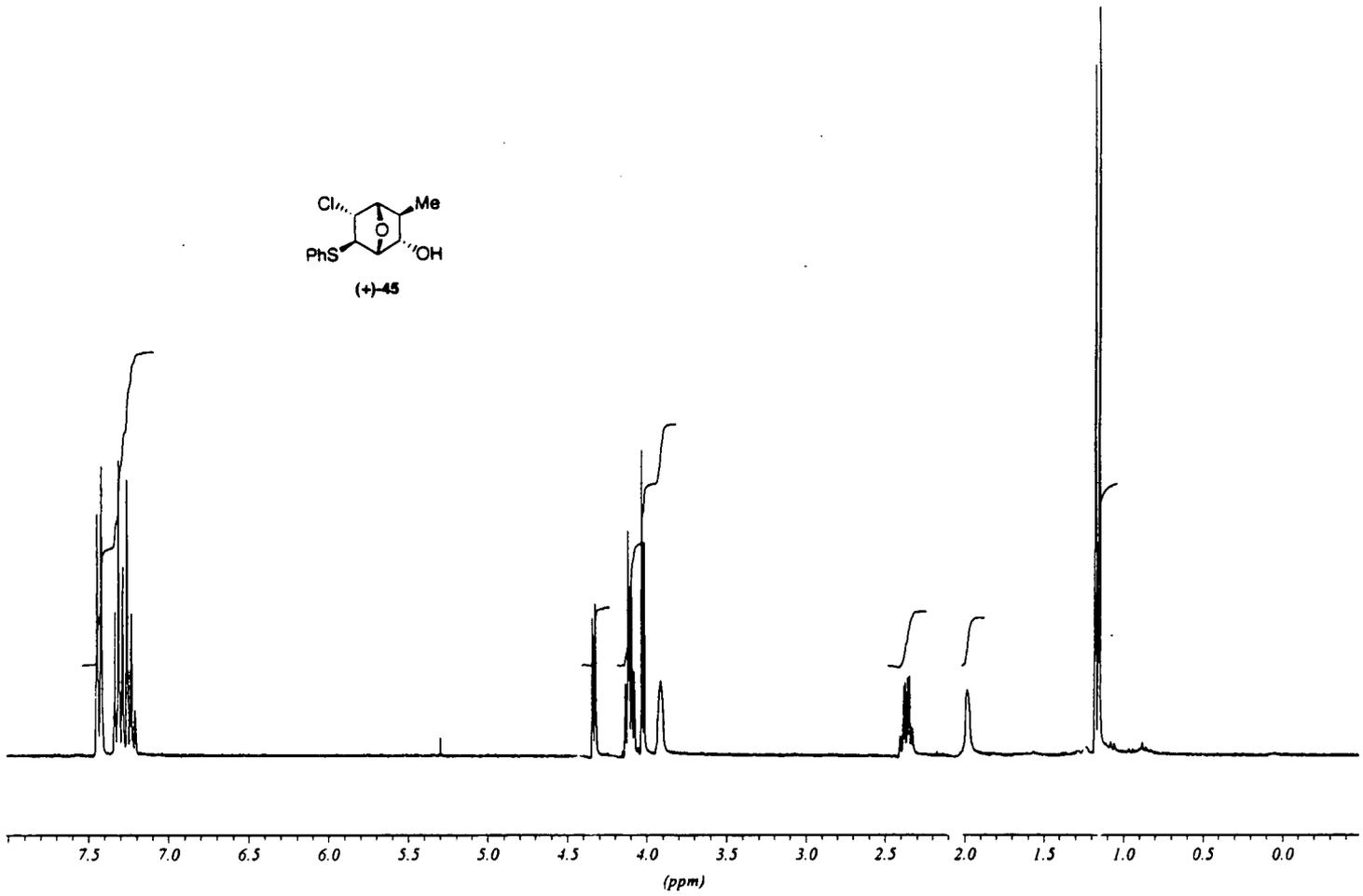
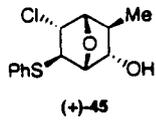
¹⁵³ a) De Nanteuil, G.; Ahond, A.; Guilhem, J.; Poupat, C.; Huu Dau, E. T.; Potier, P.; Pusset, M.; Pusset, J.; Laboute, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 6019. b) Latypov, S.; Fernández, R.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1301.

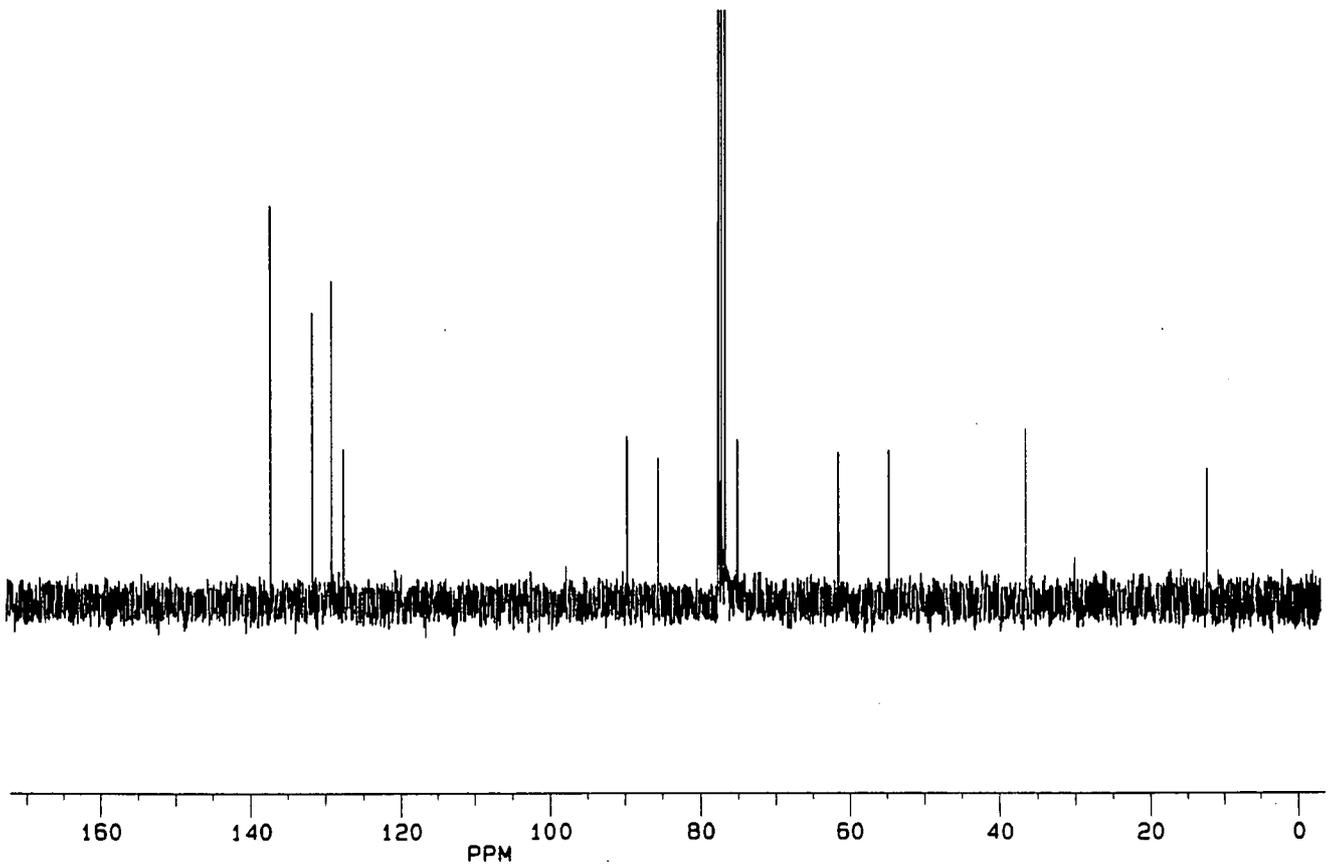
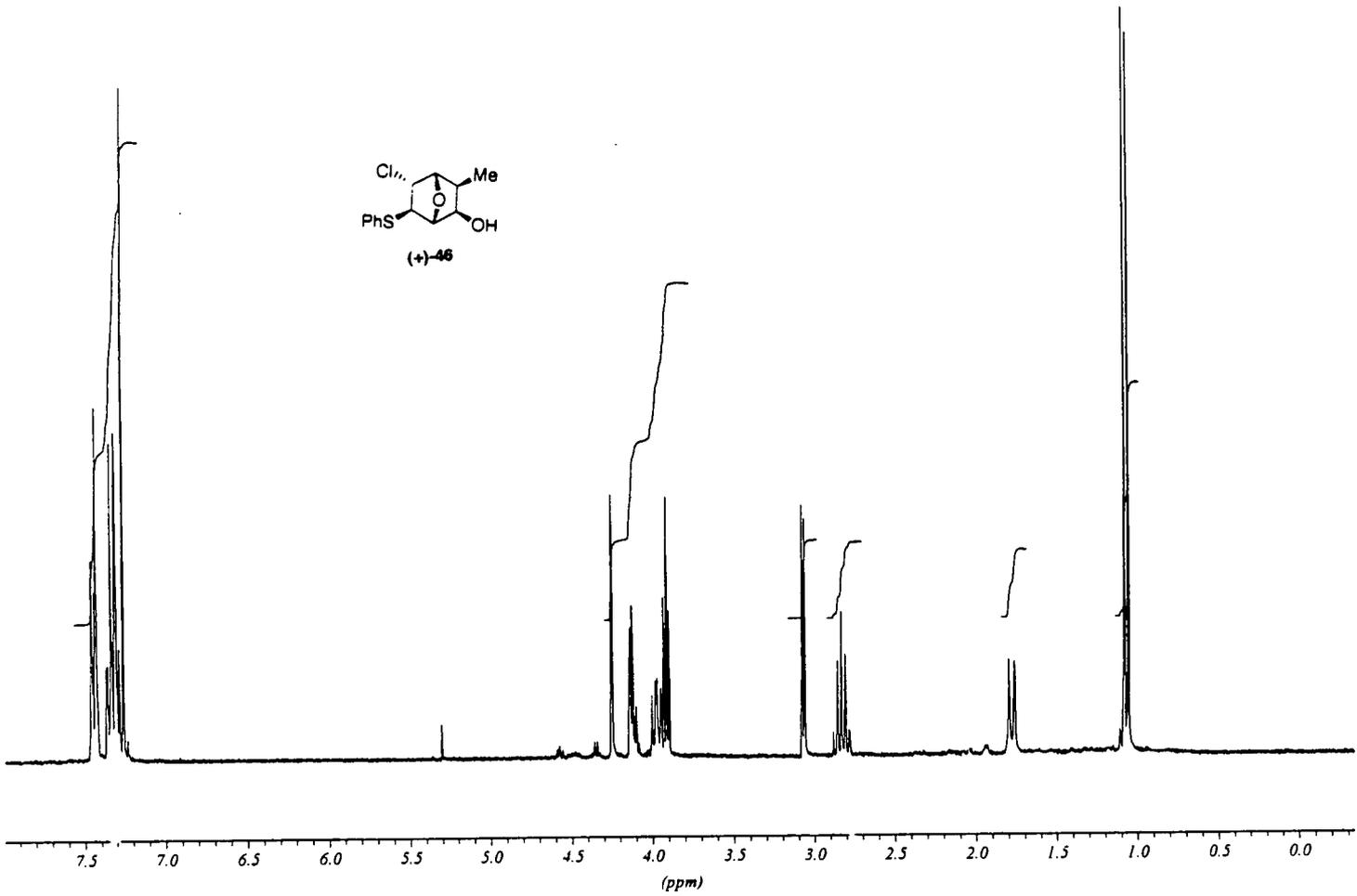
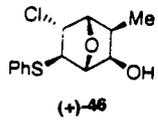
COLECCIÓN DE ESPECTROS

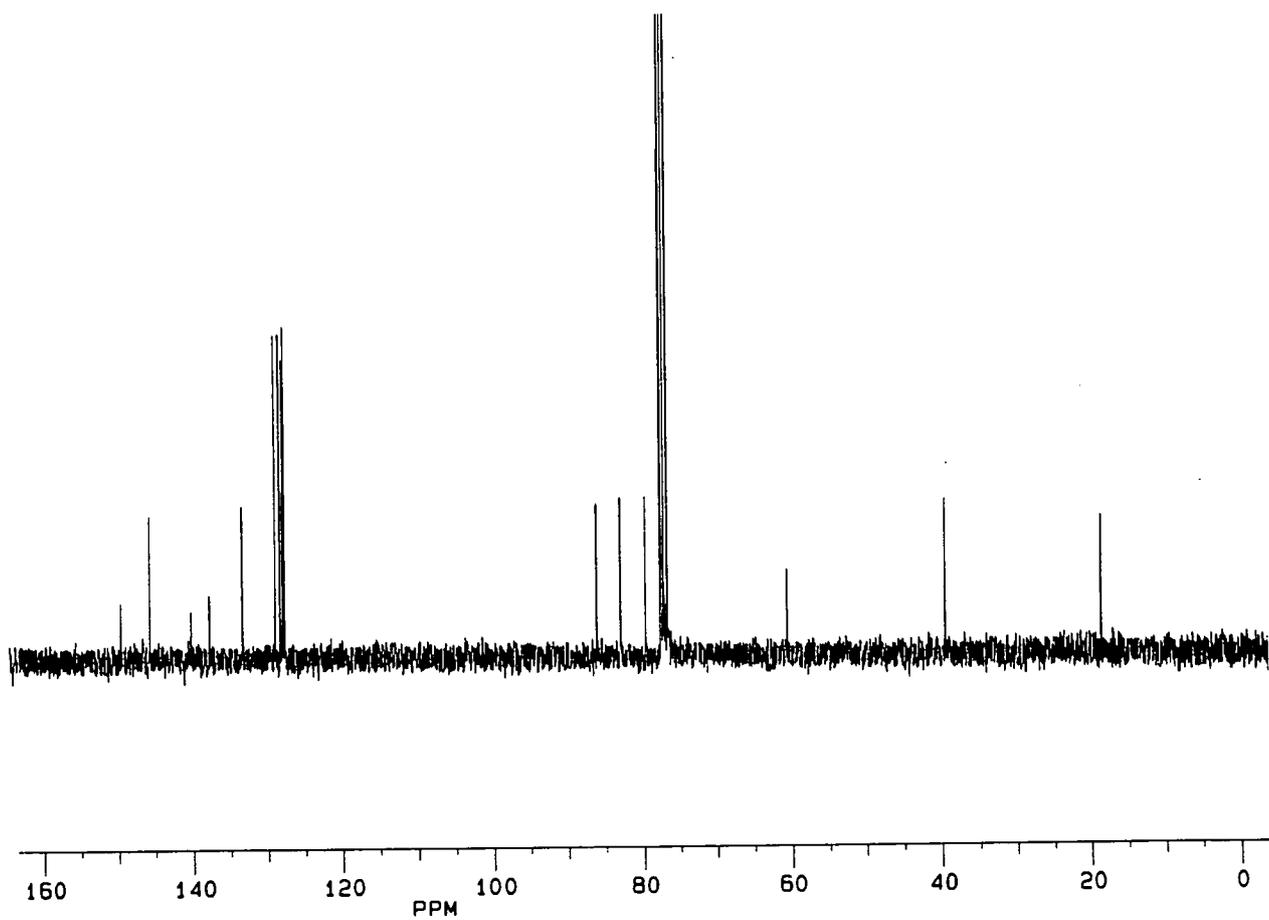
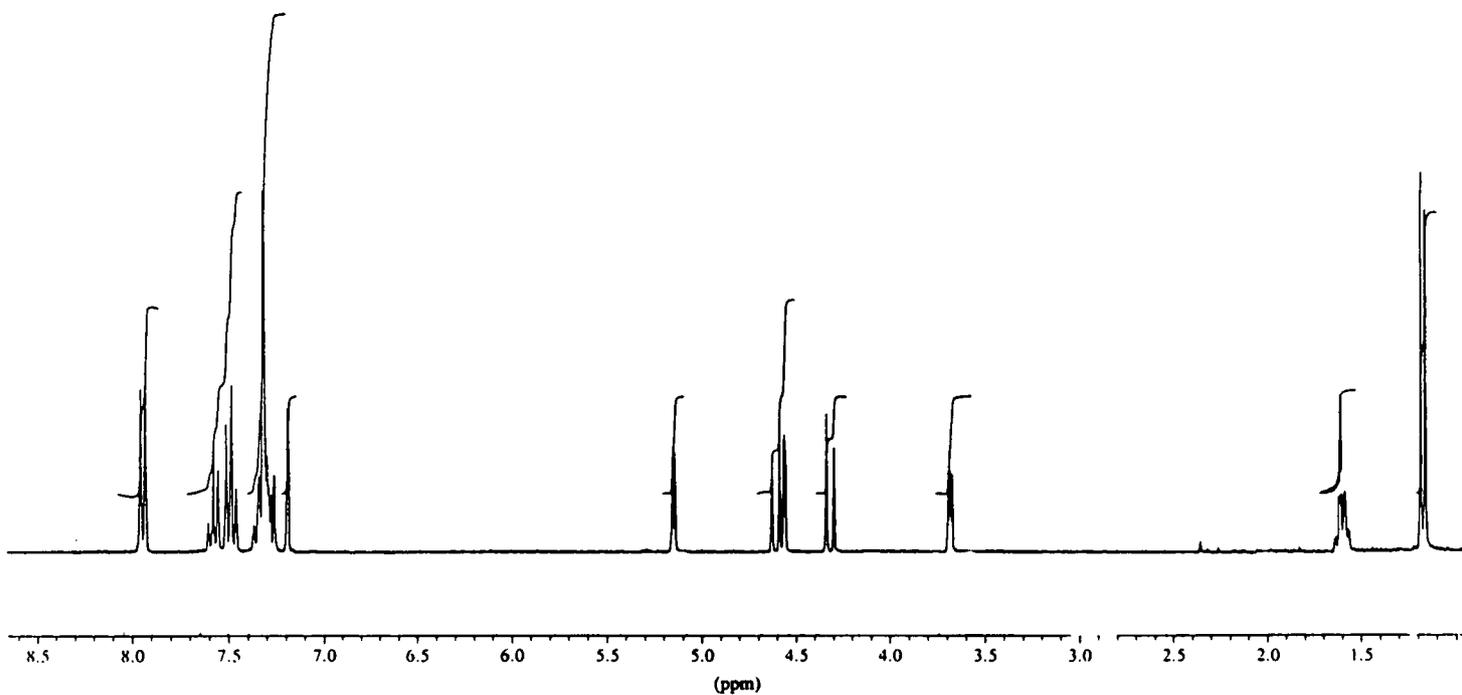
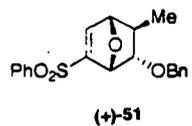


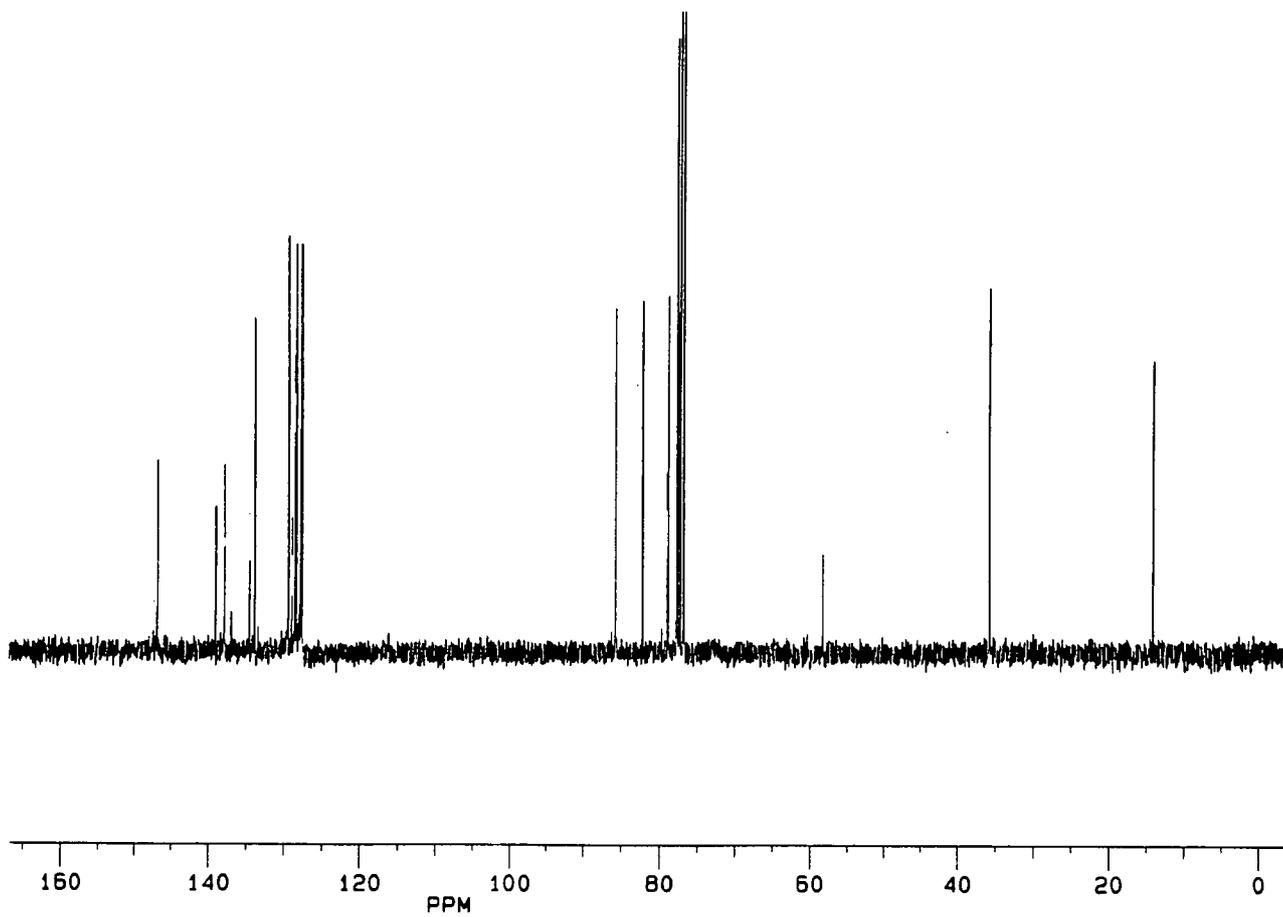
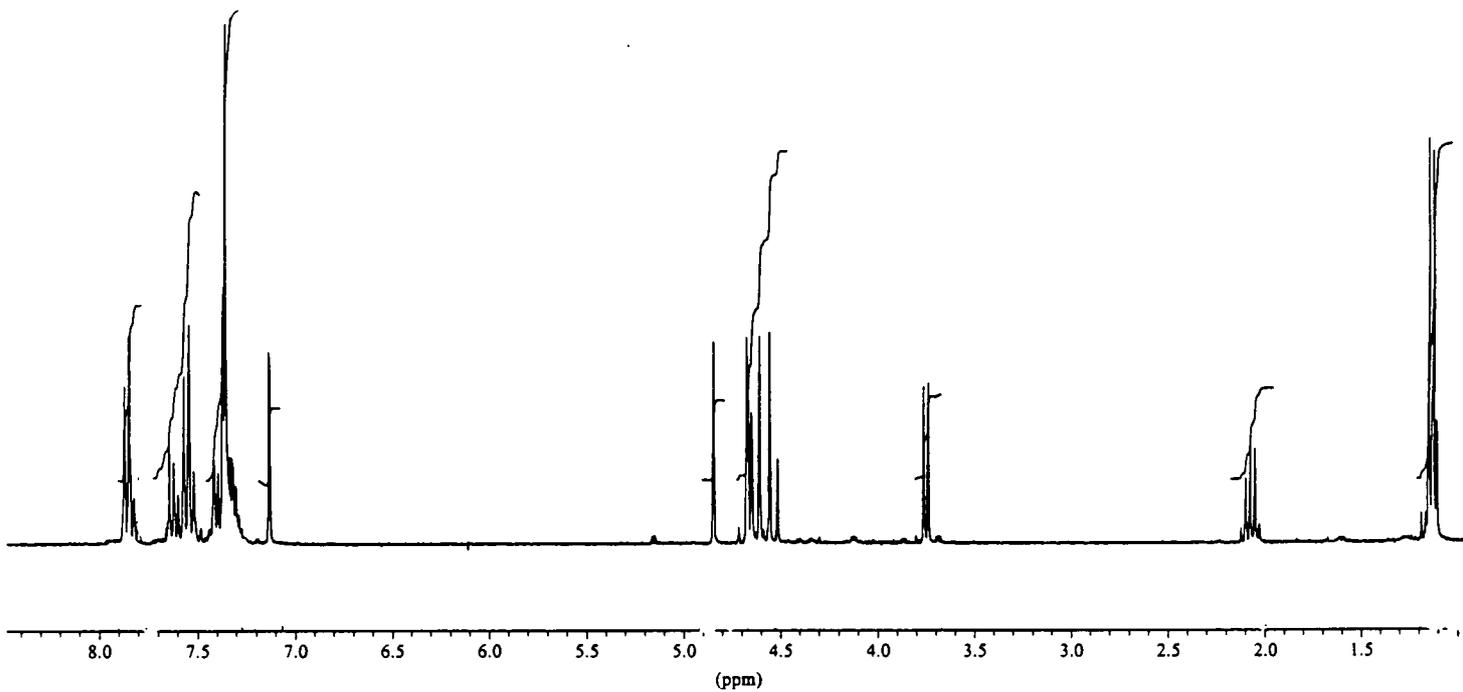
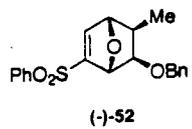
(+)-34

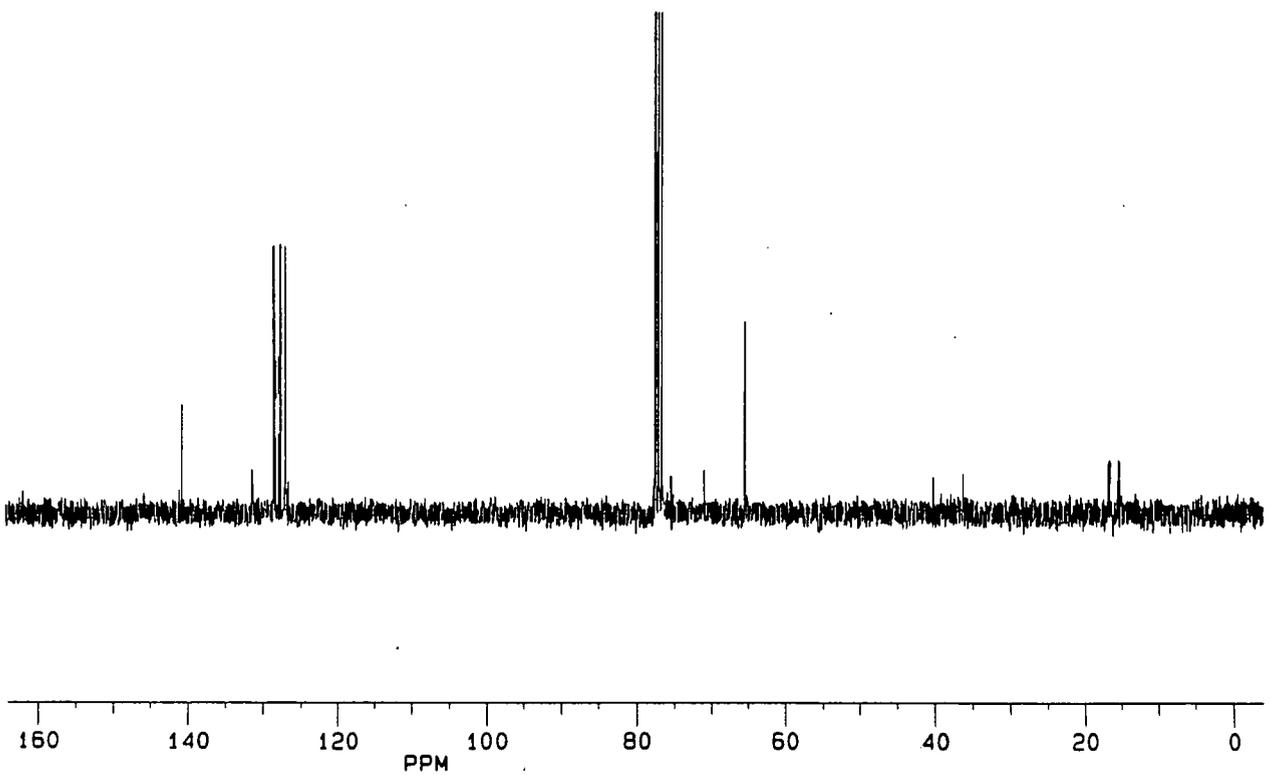
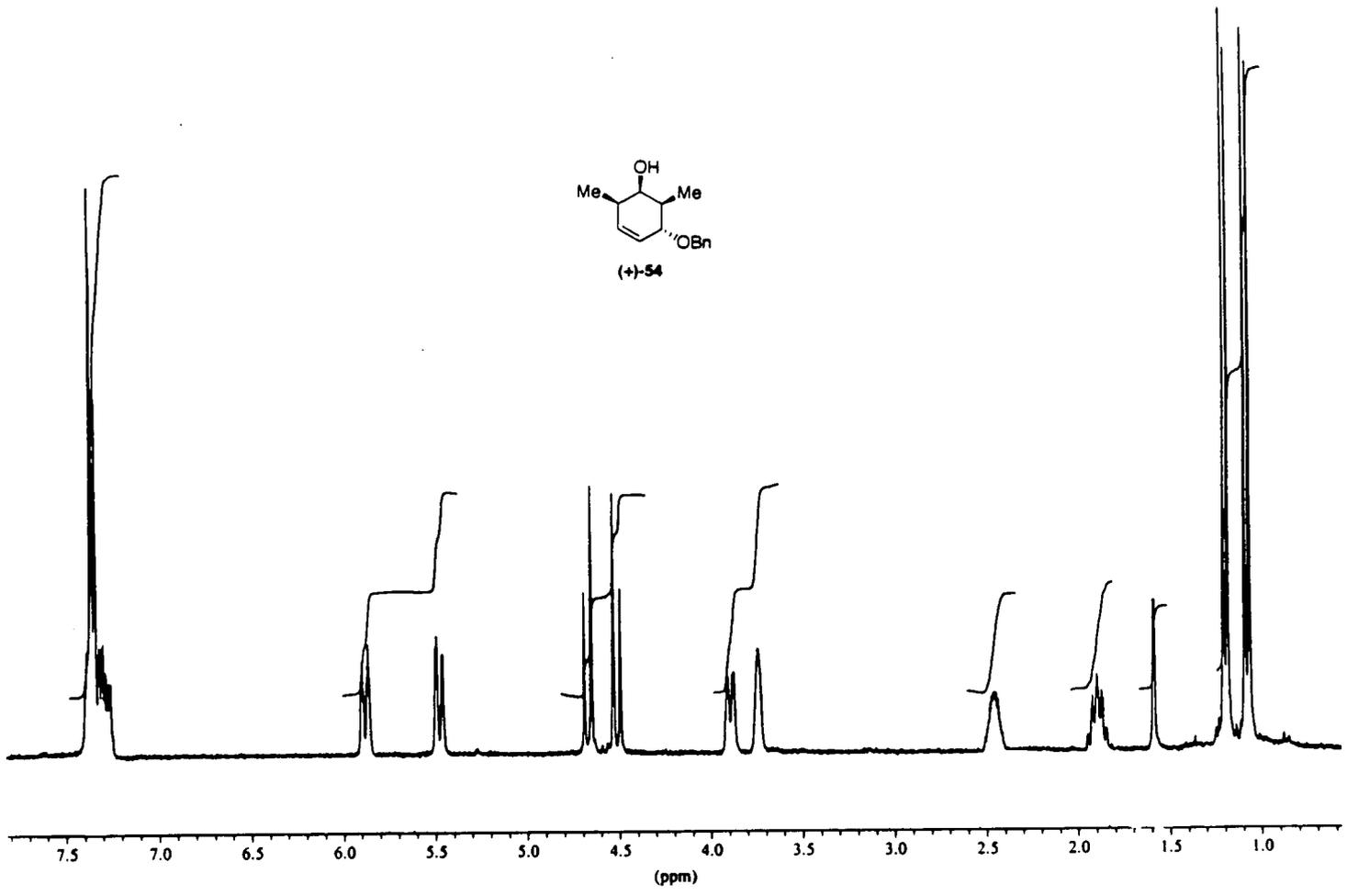
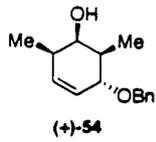


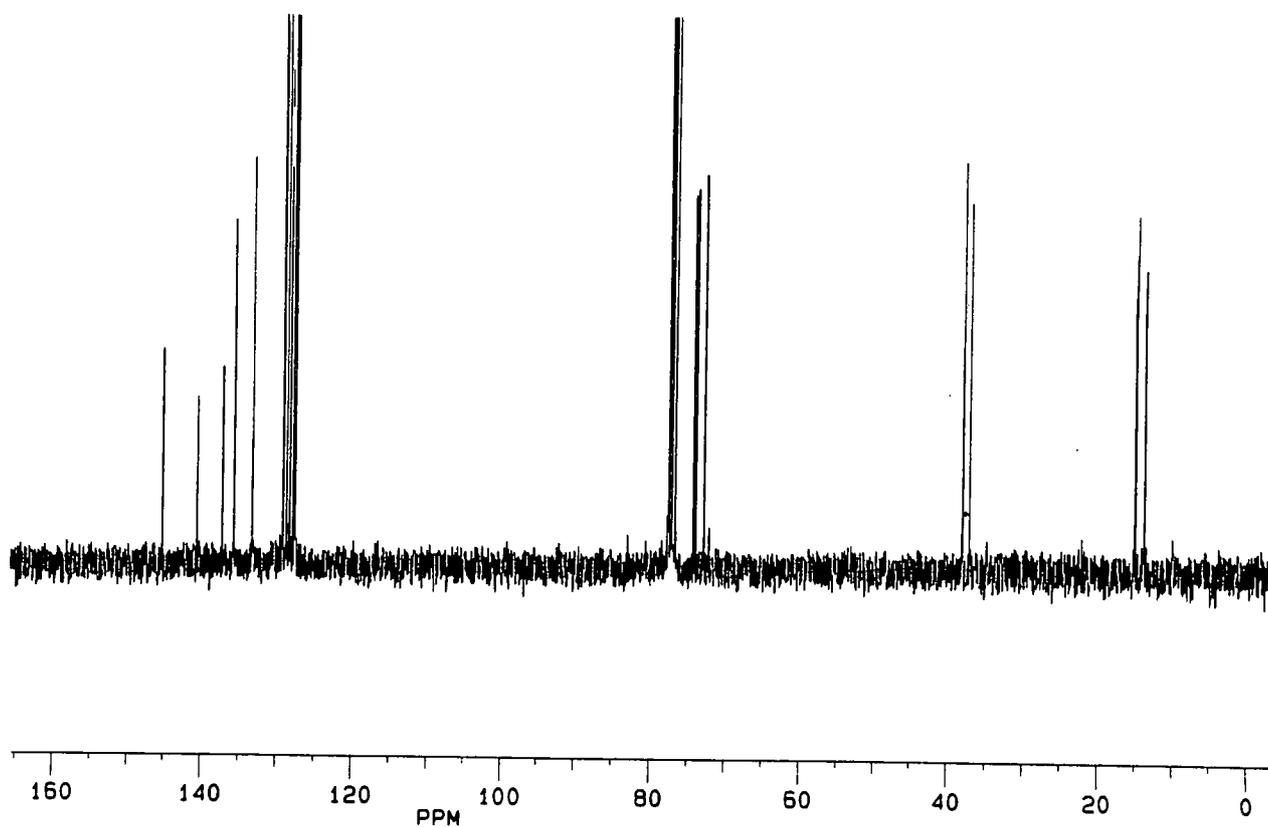
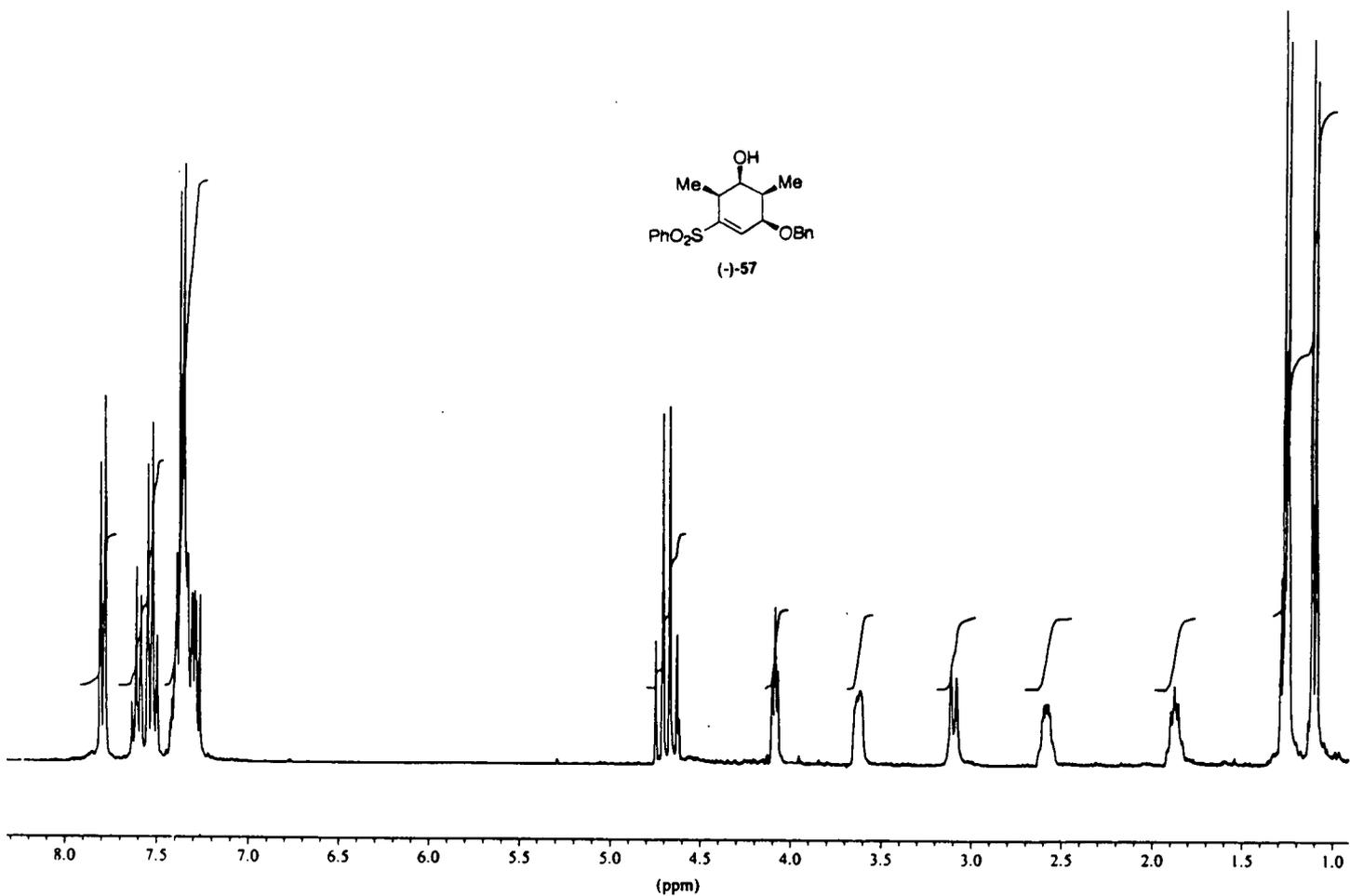
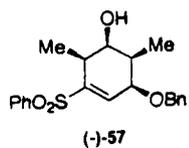


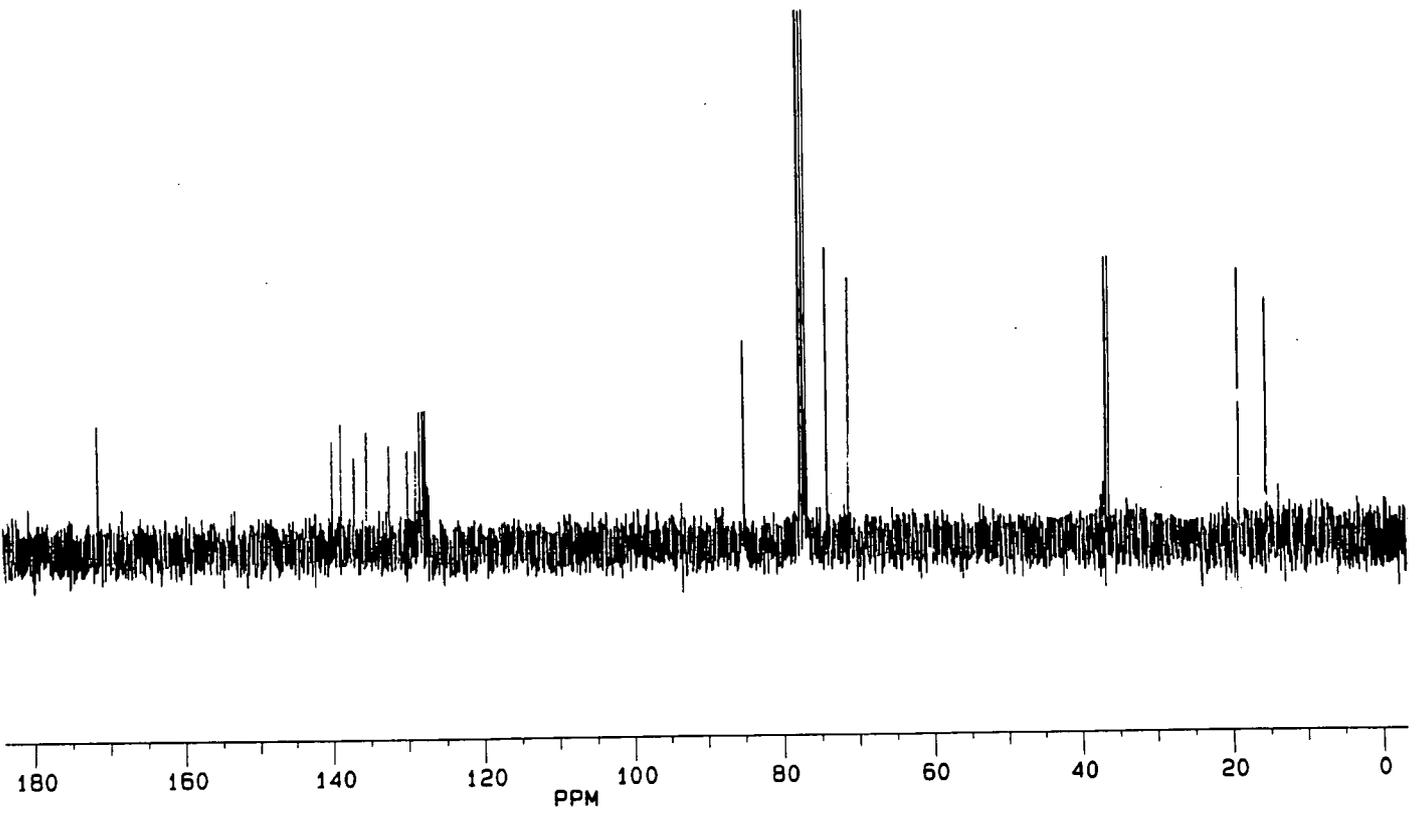
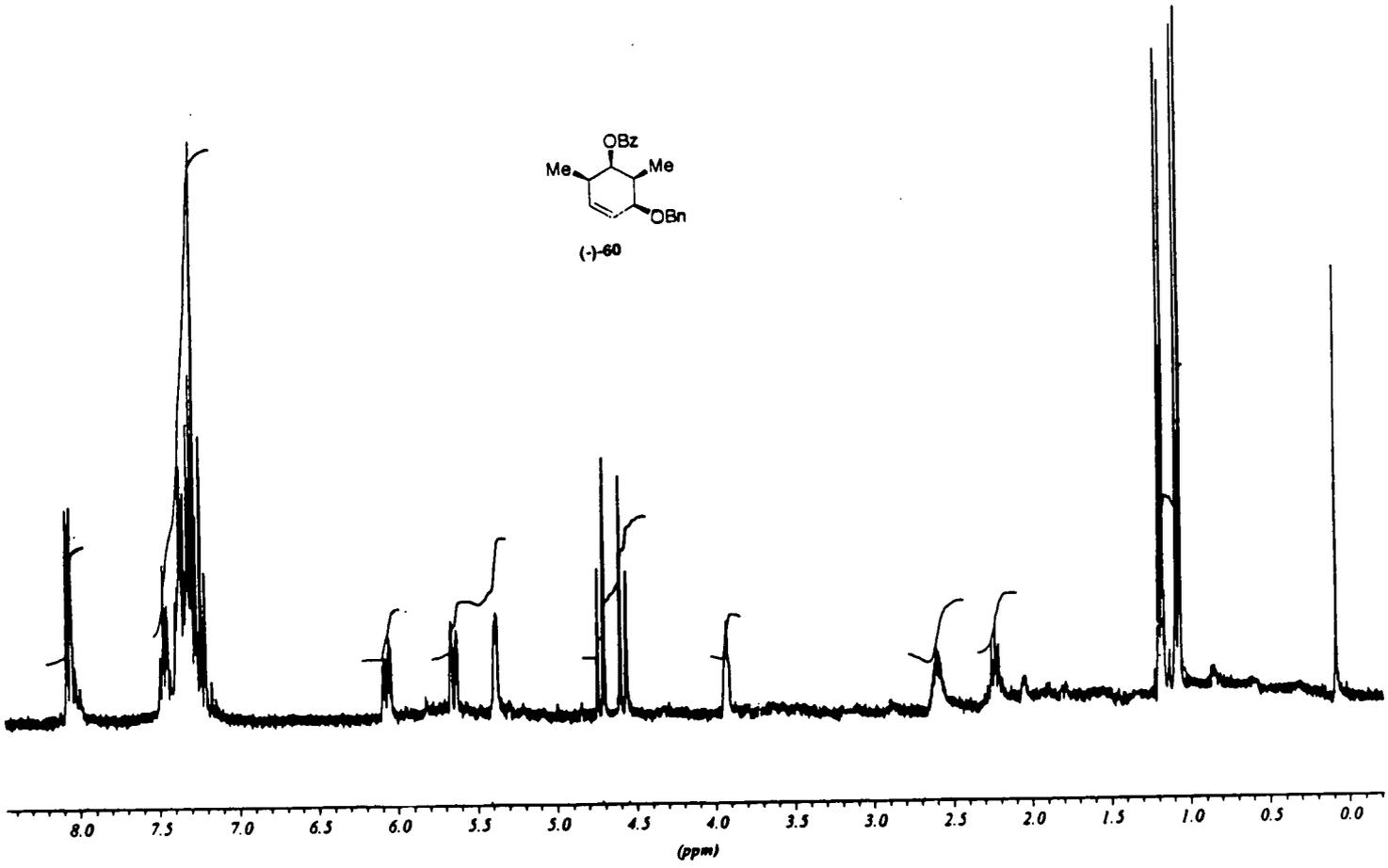
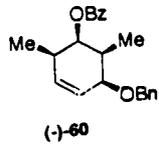


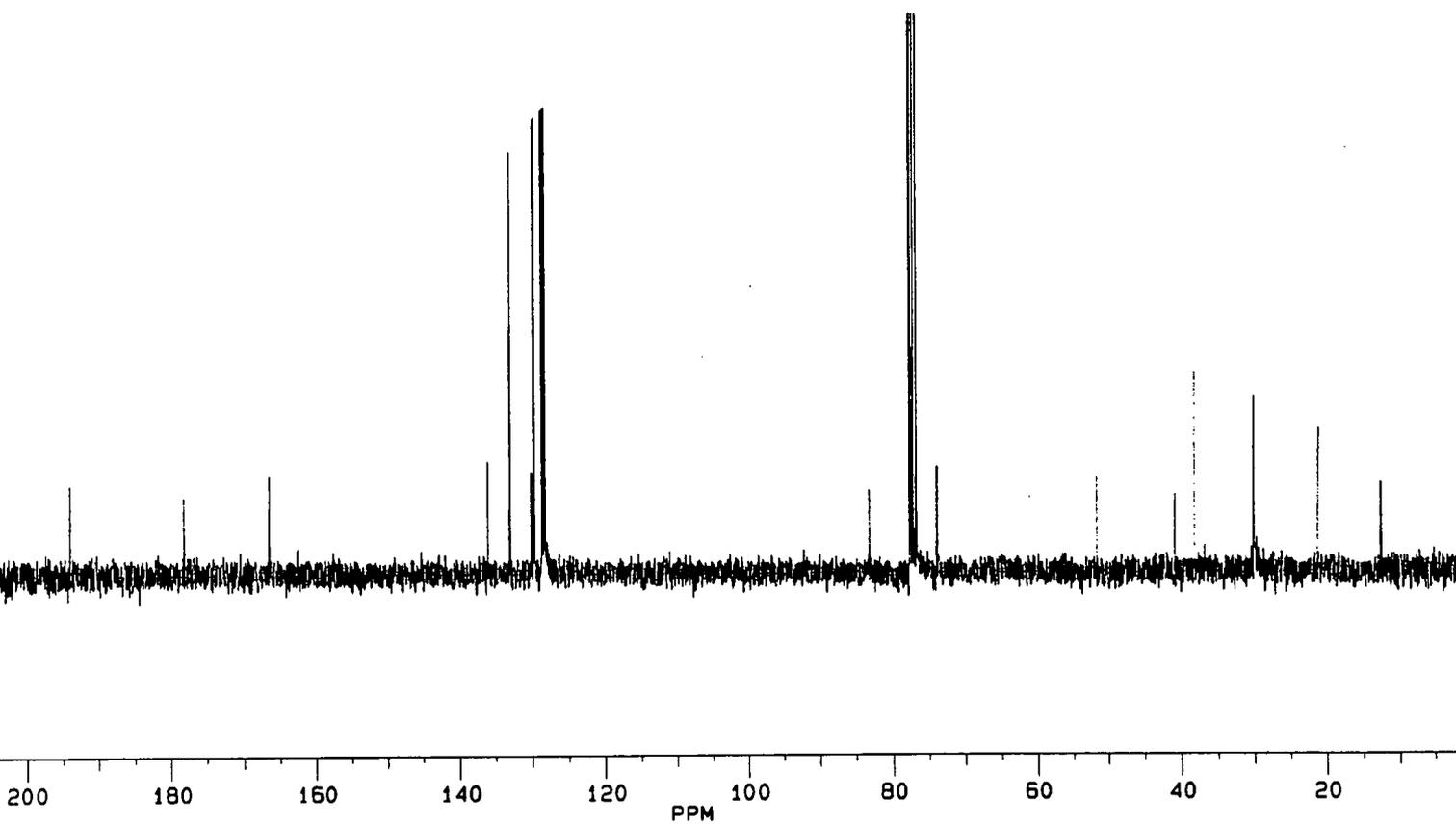
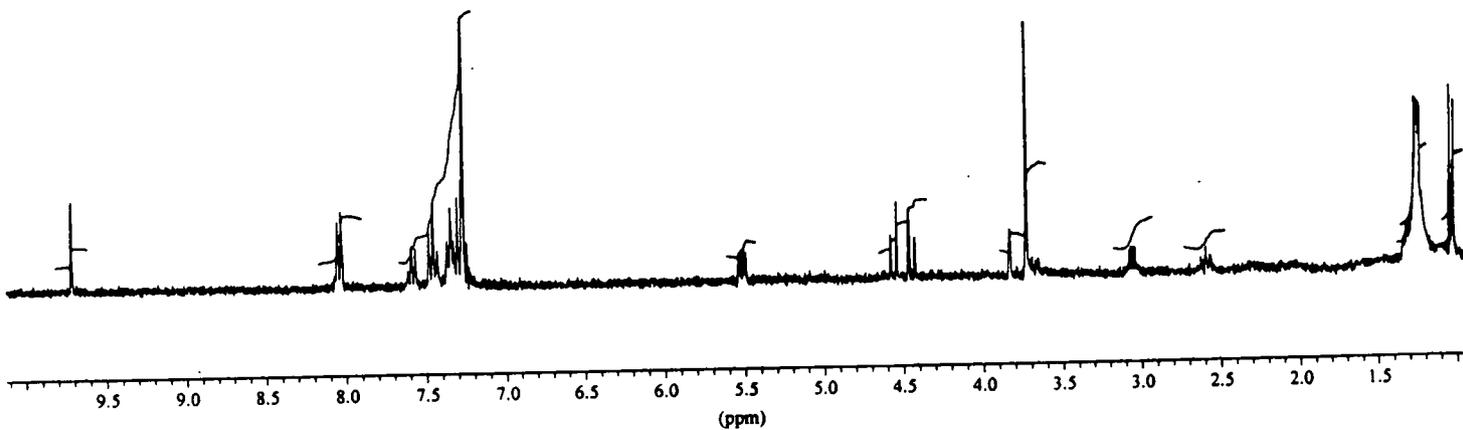
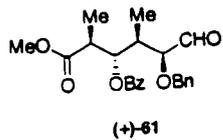


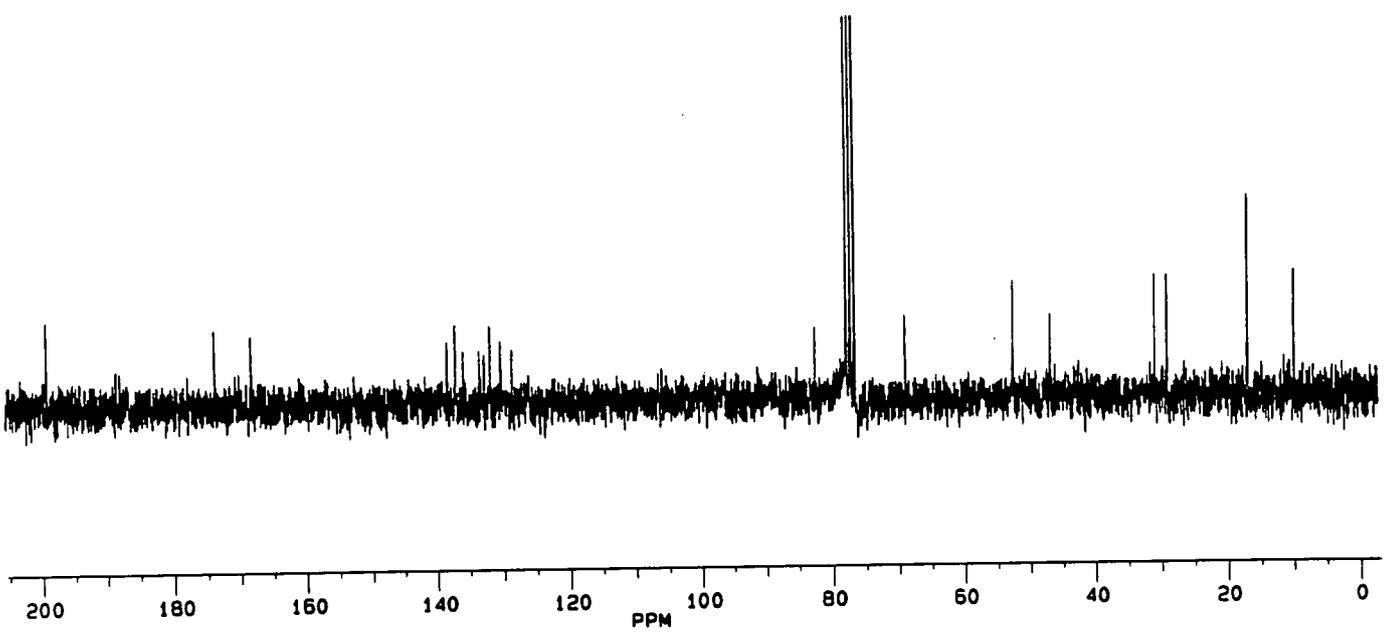
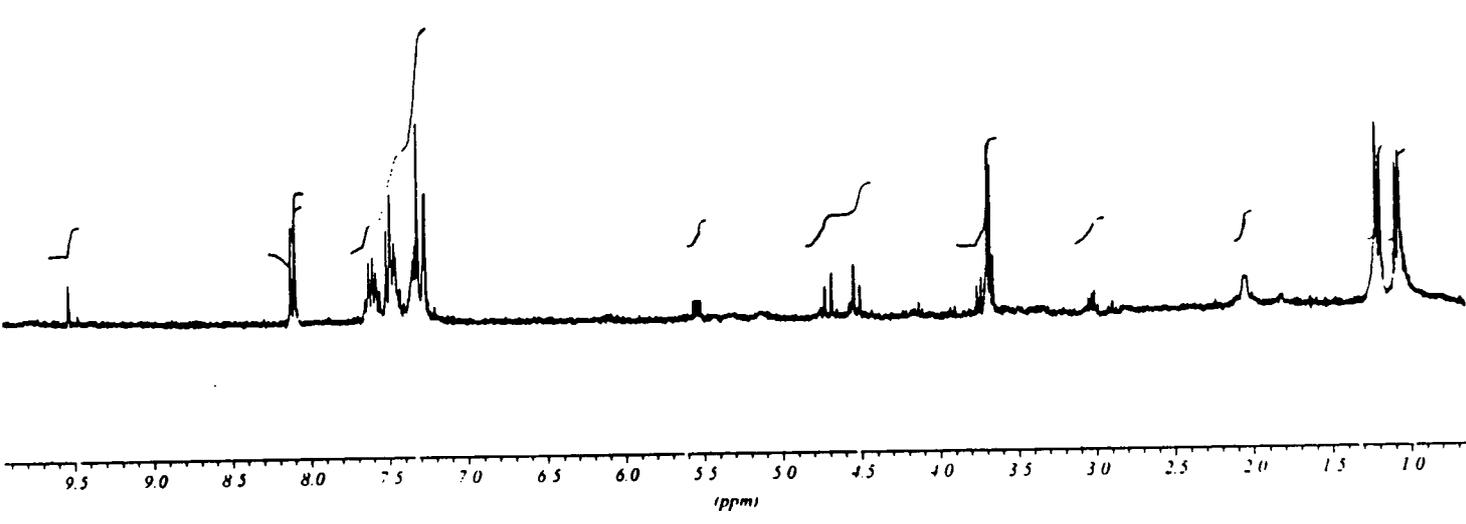
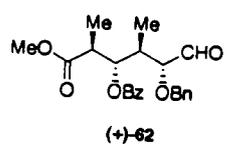


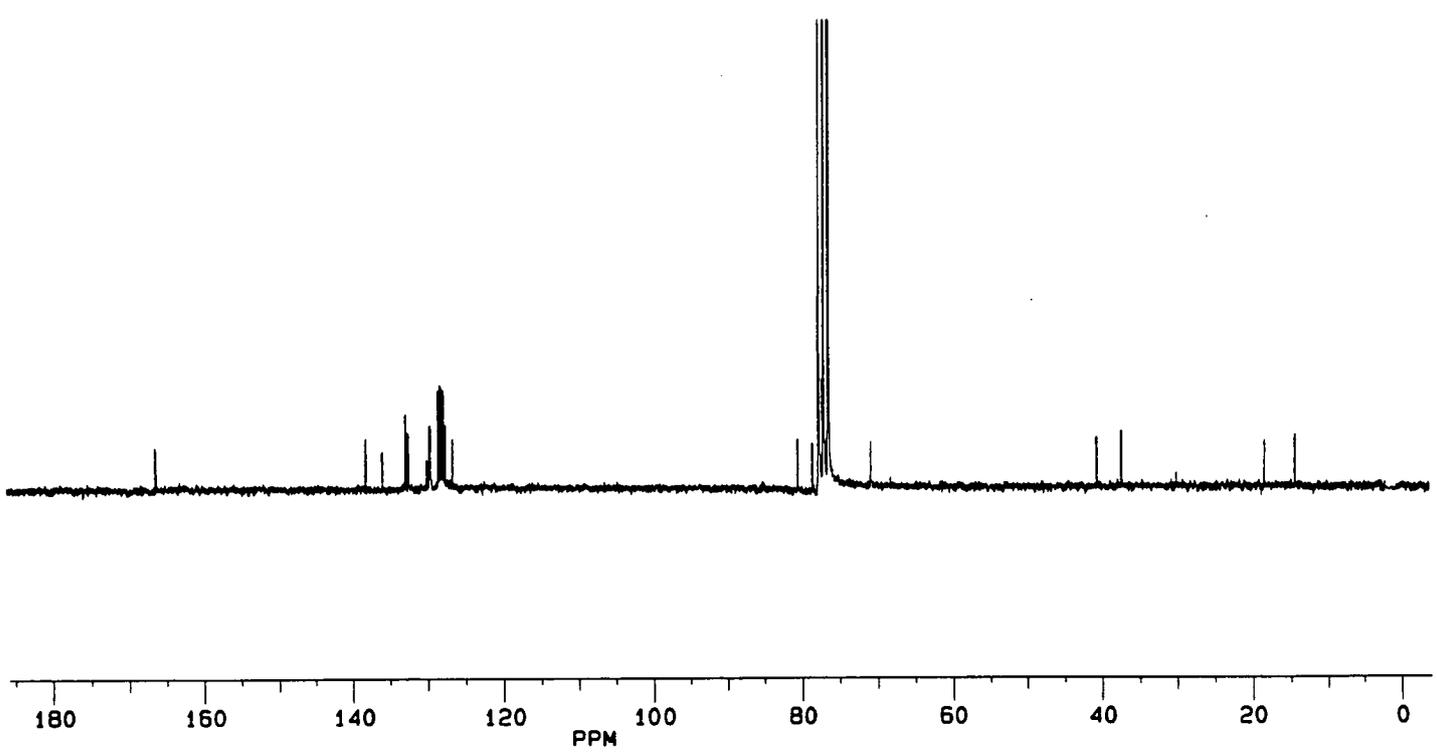
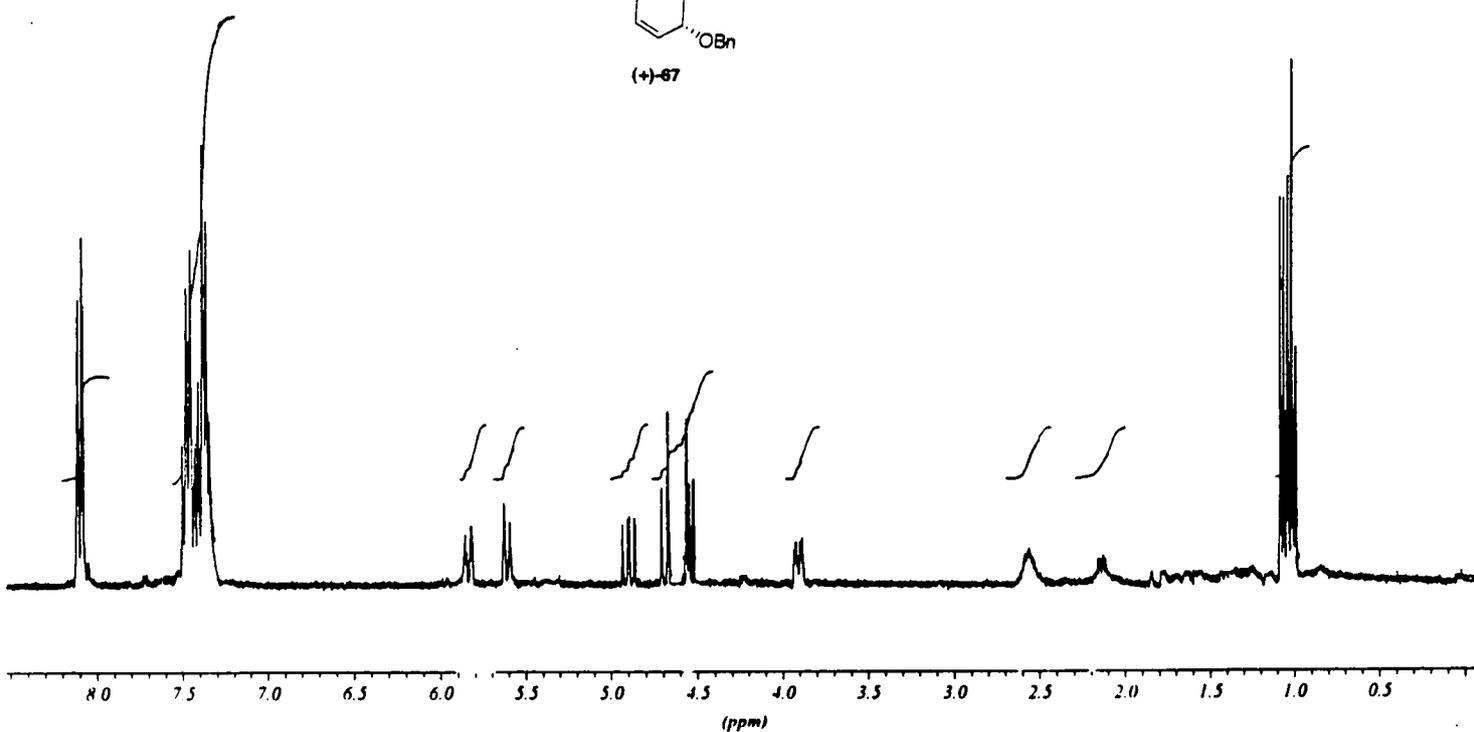
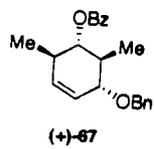


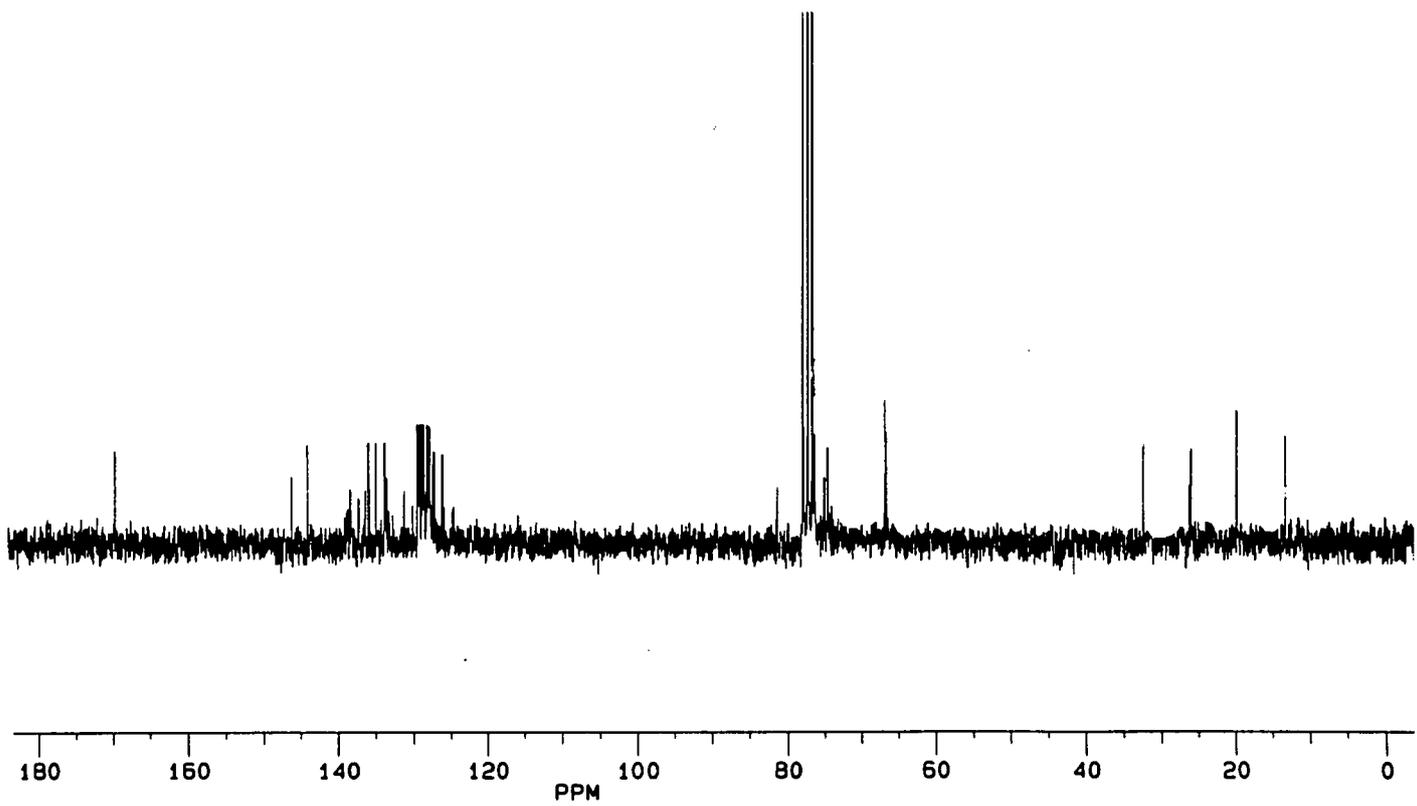
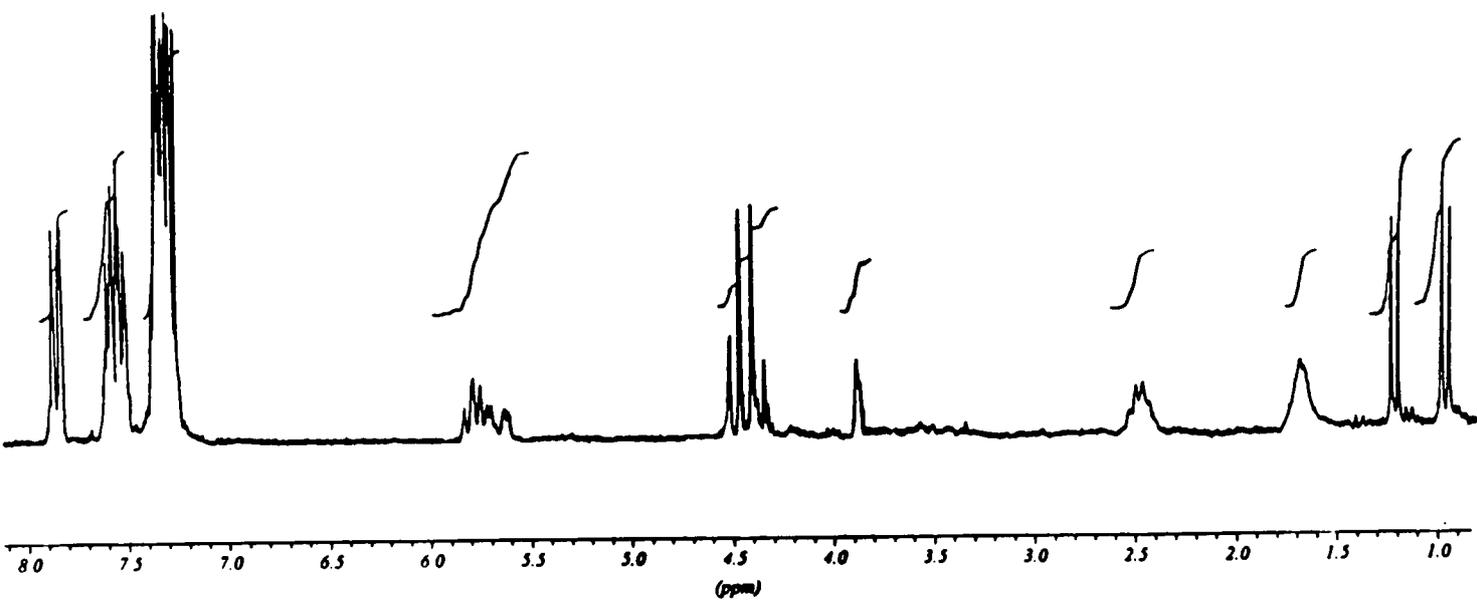
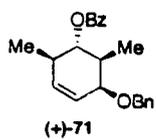


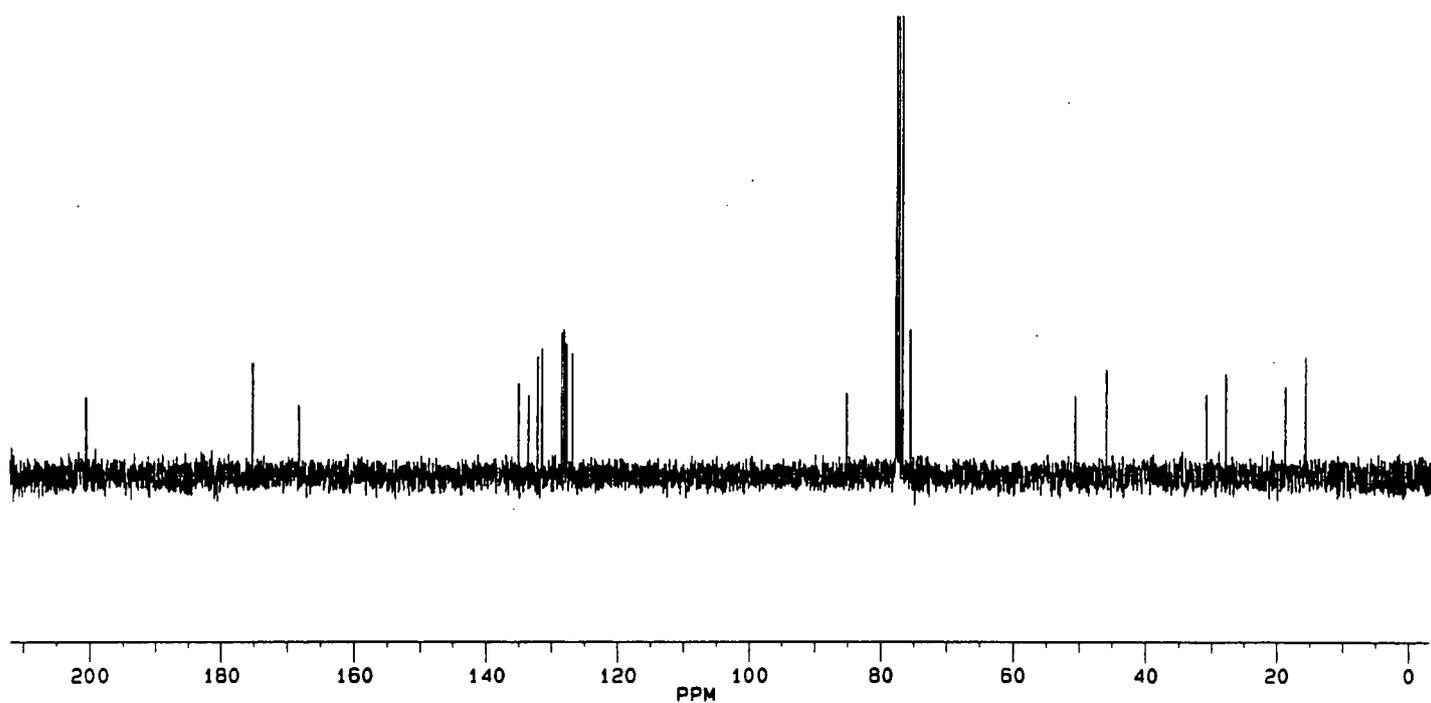
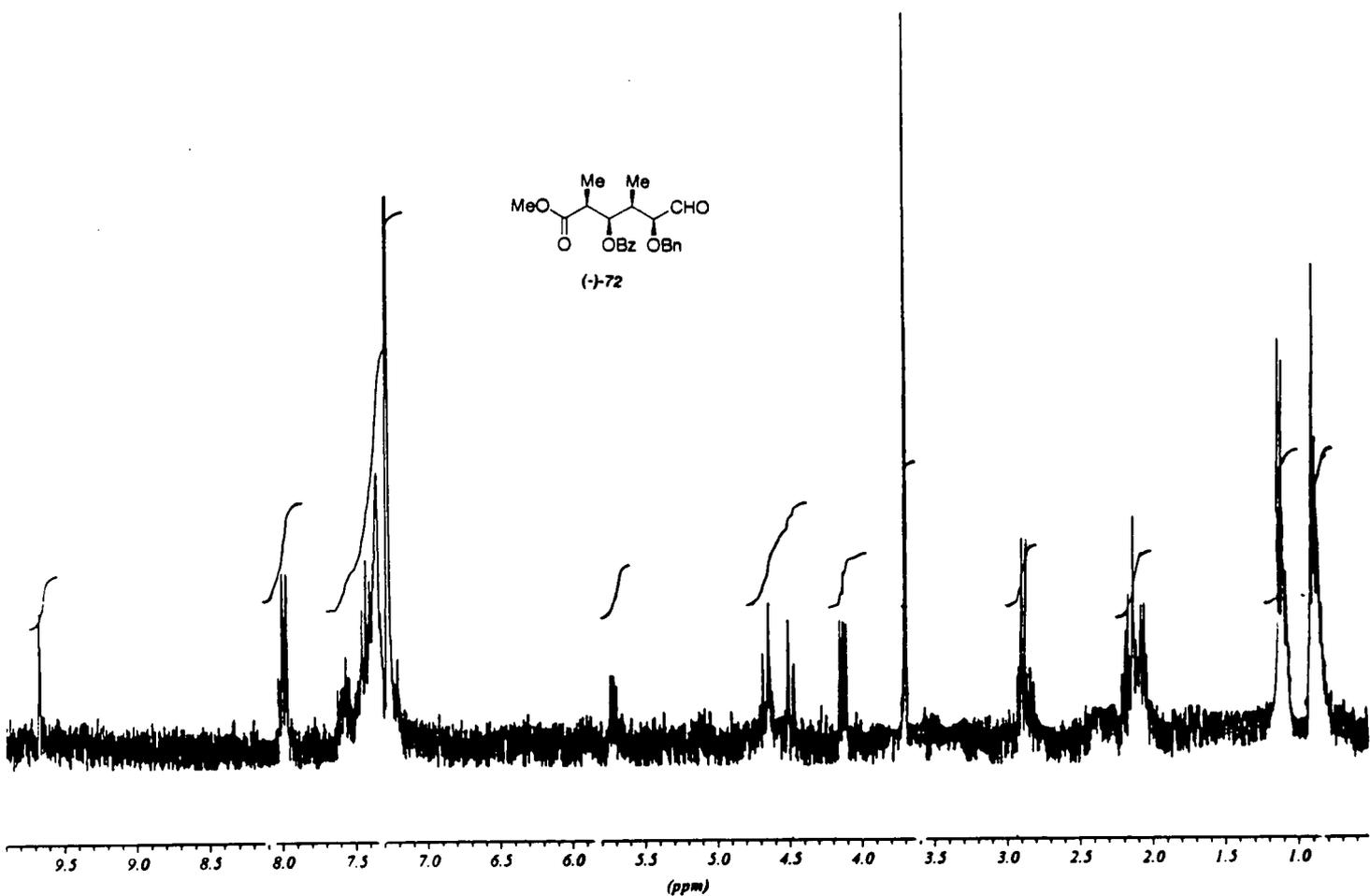
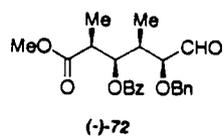


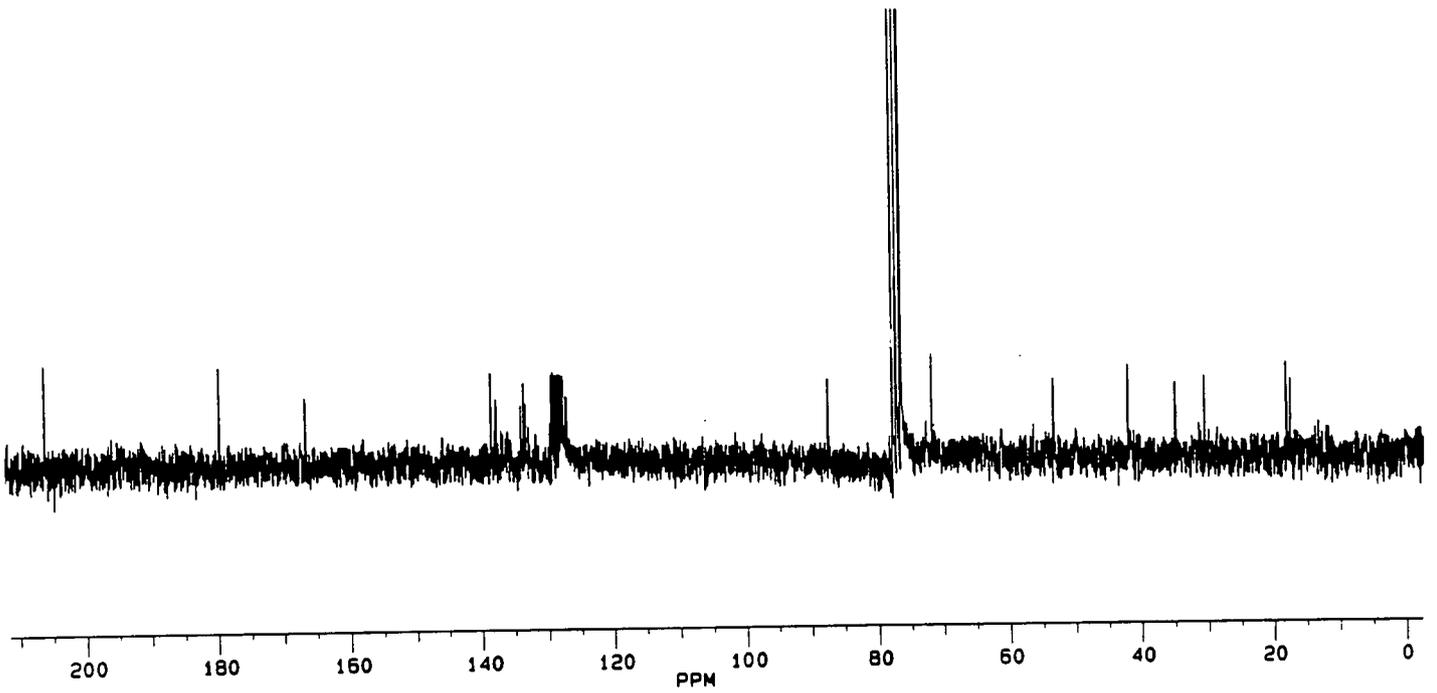
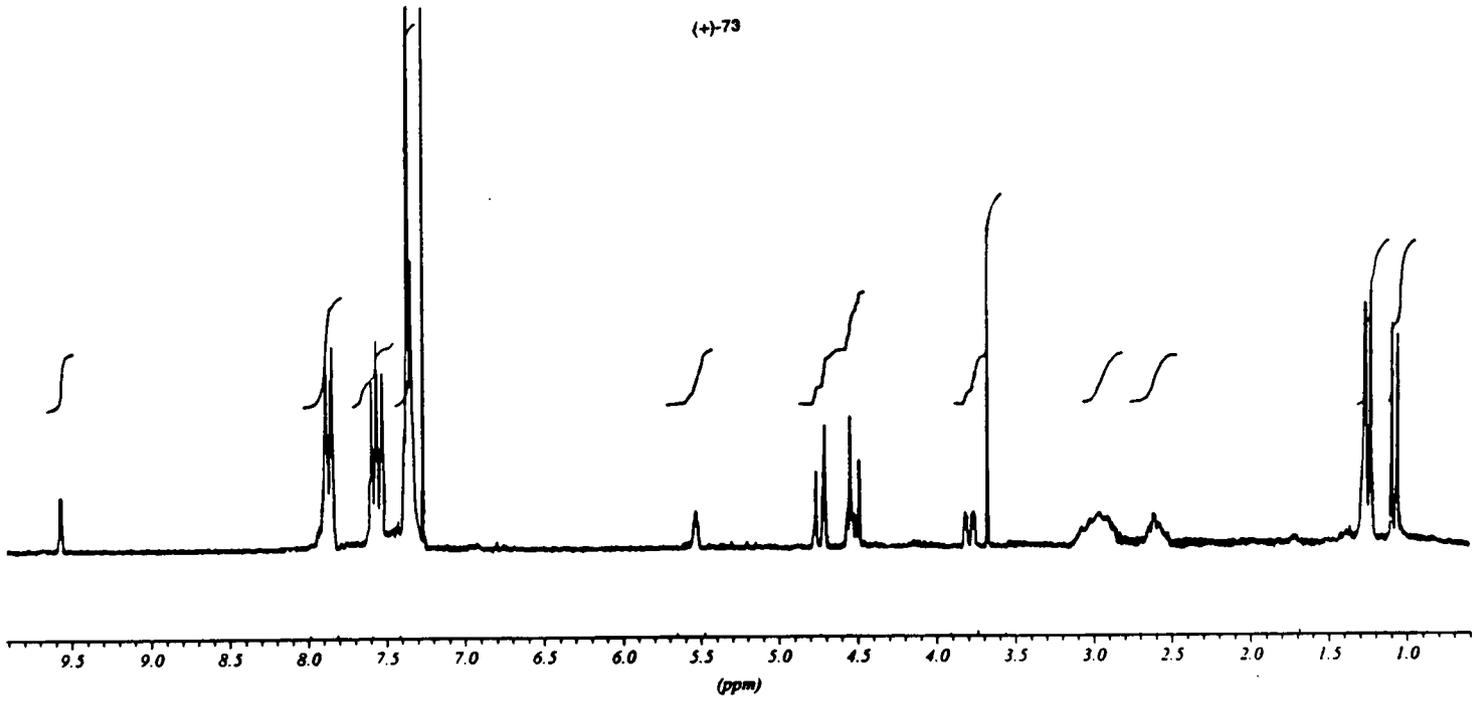
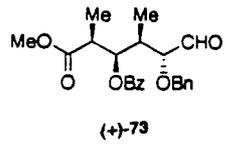


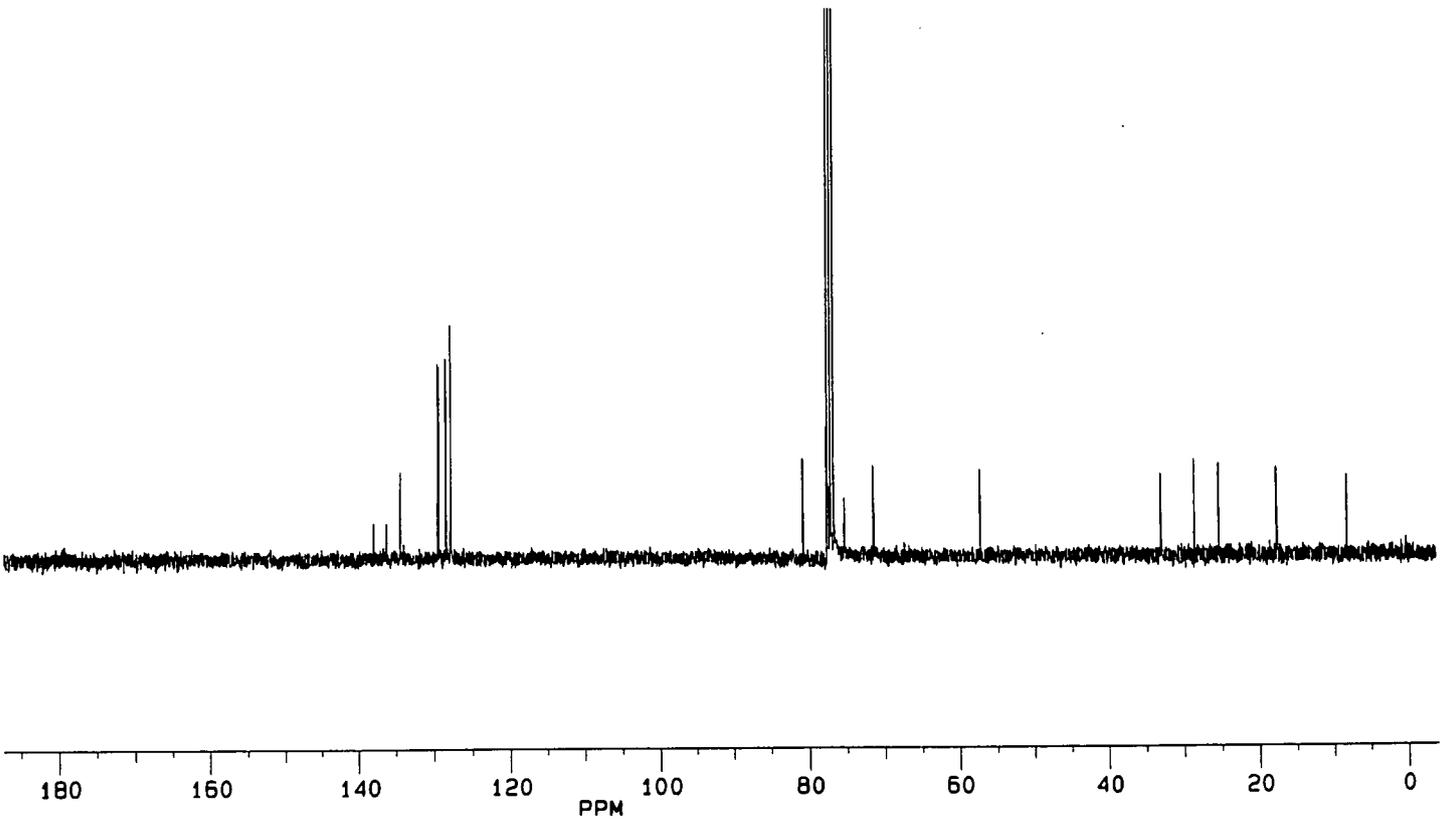
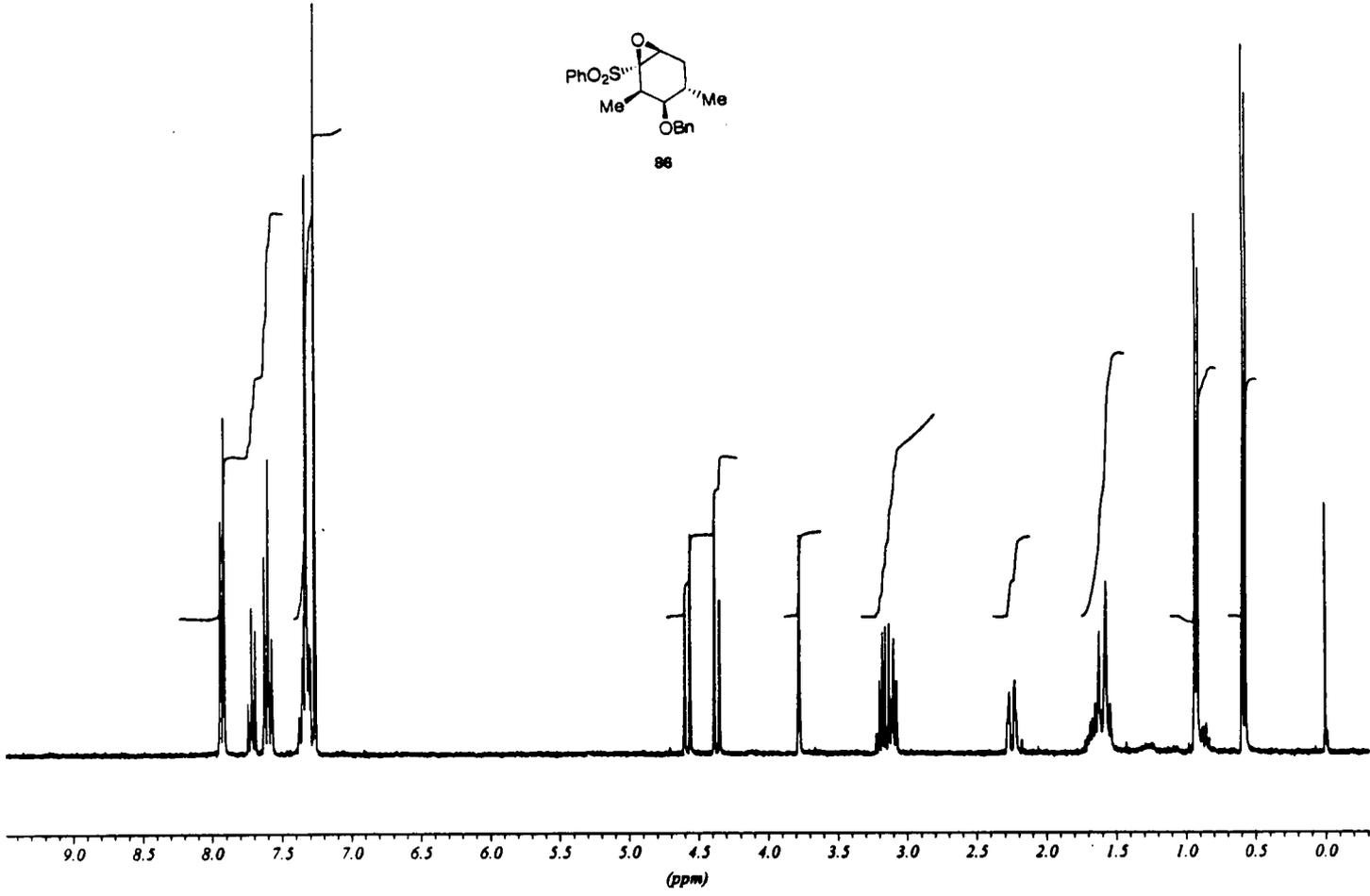
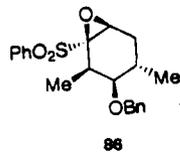


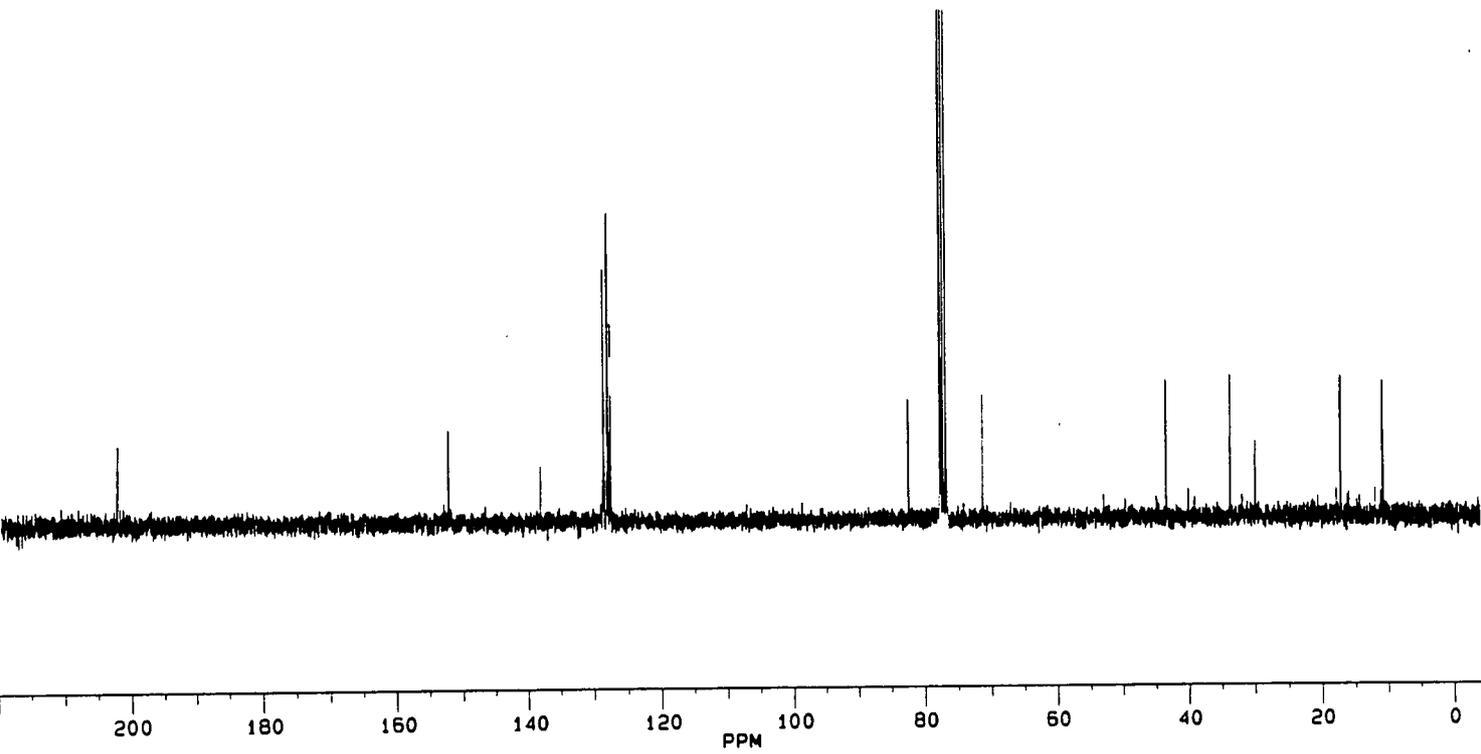
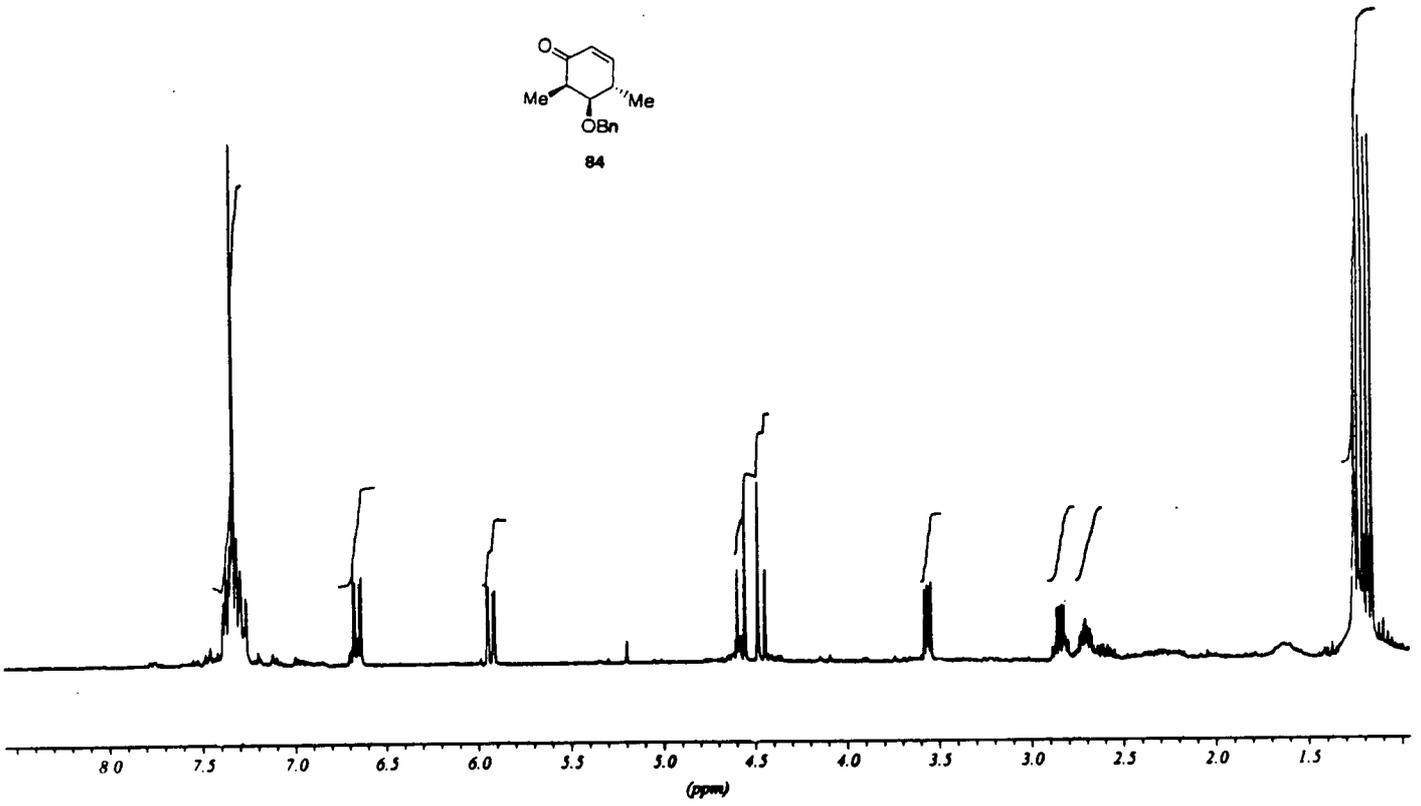
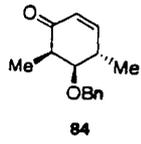


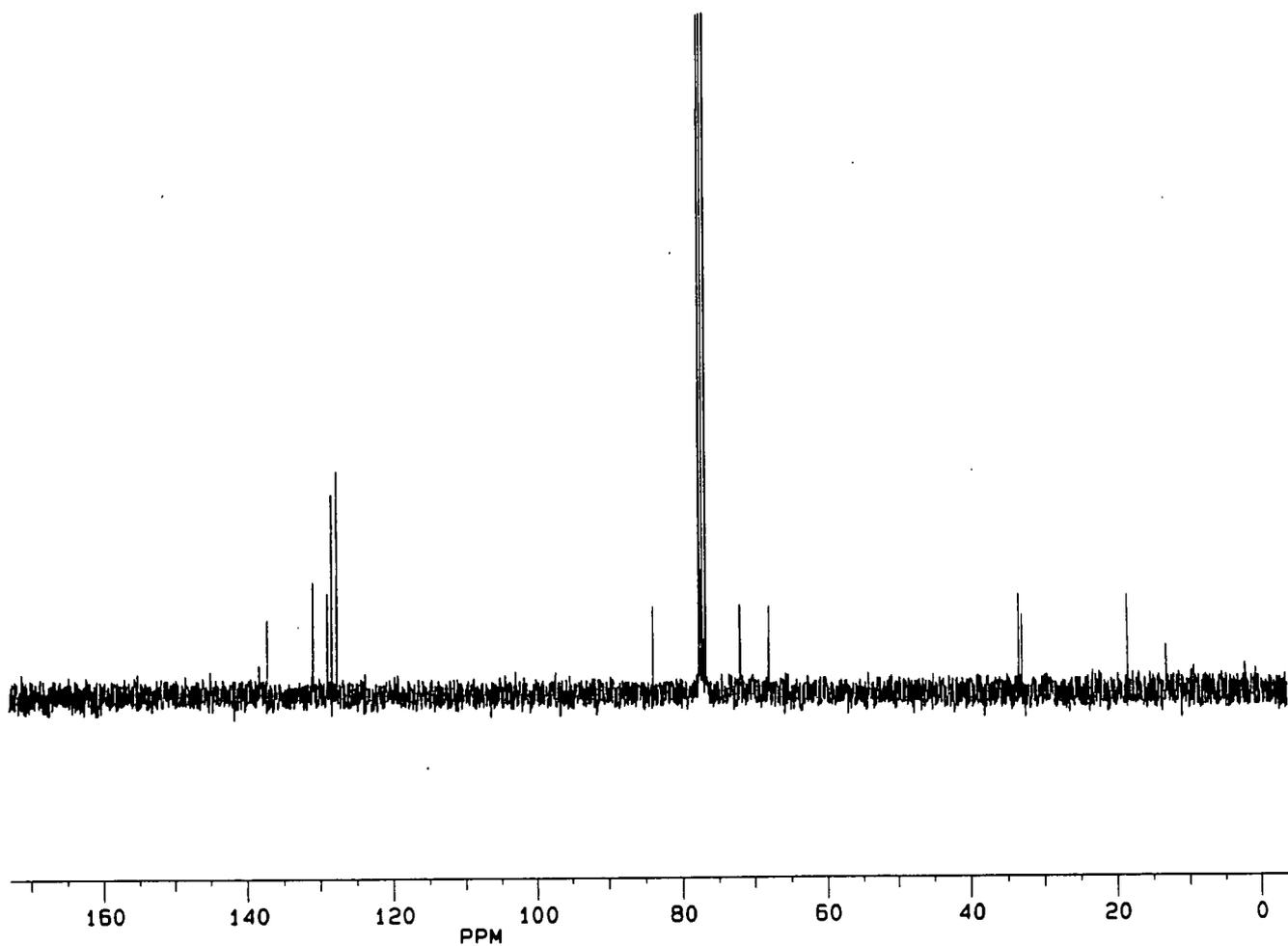
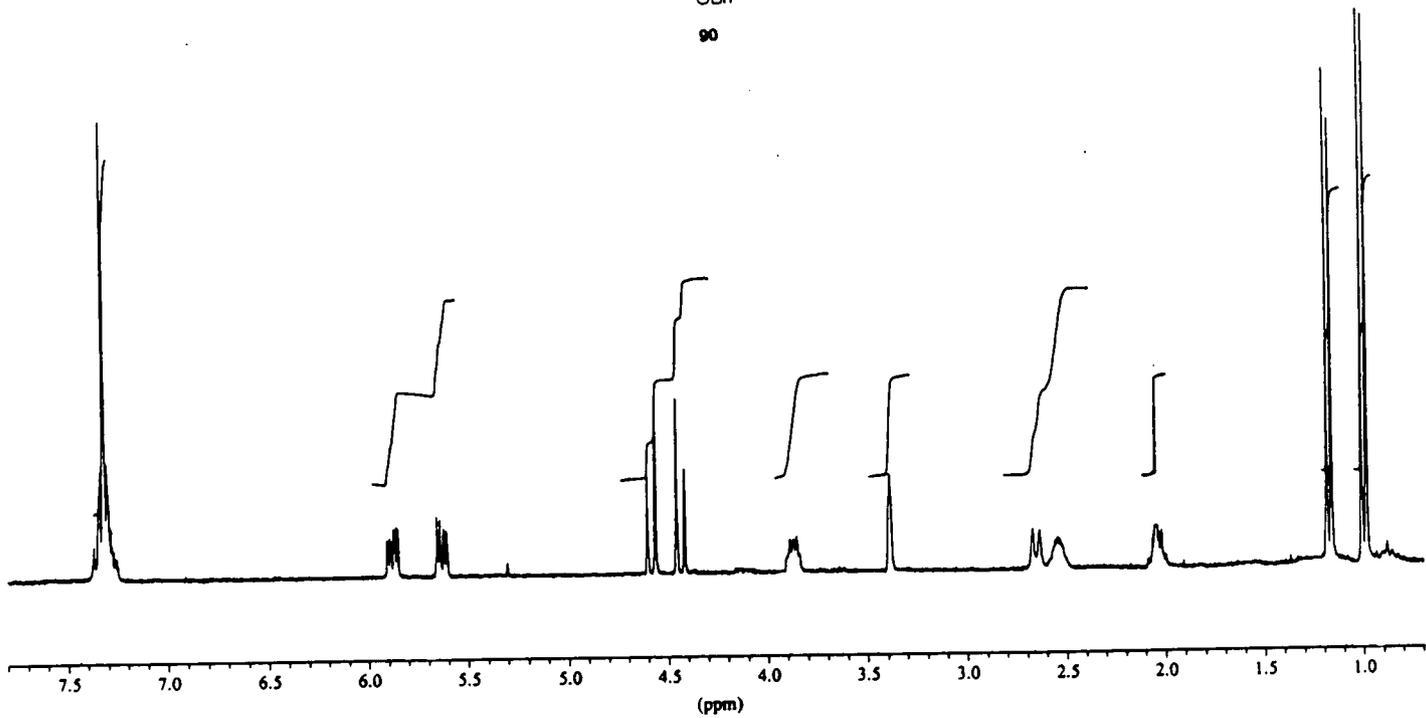
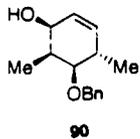


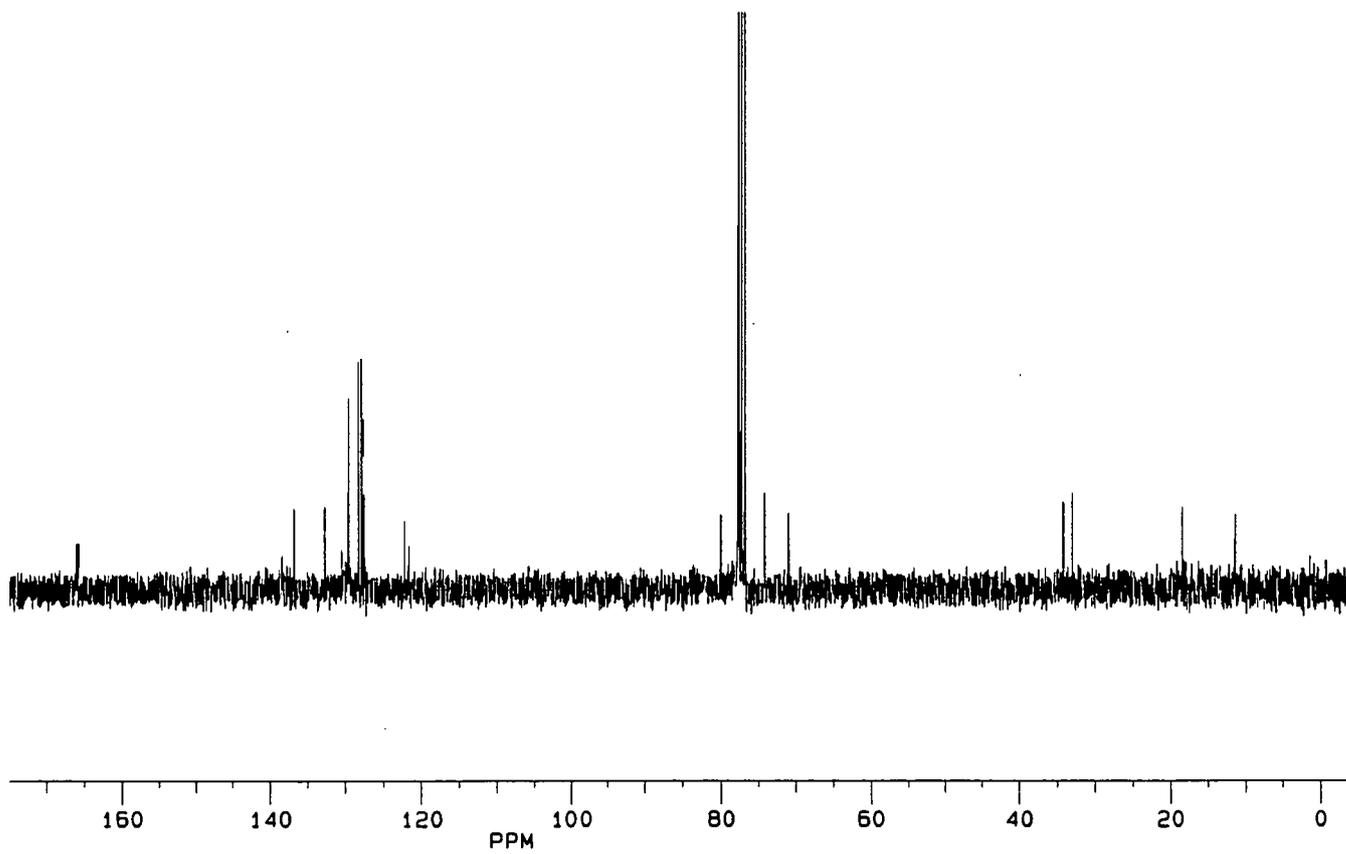
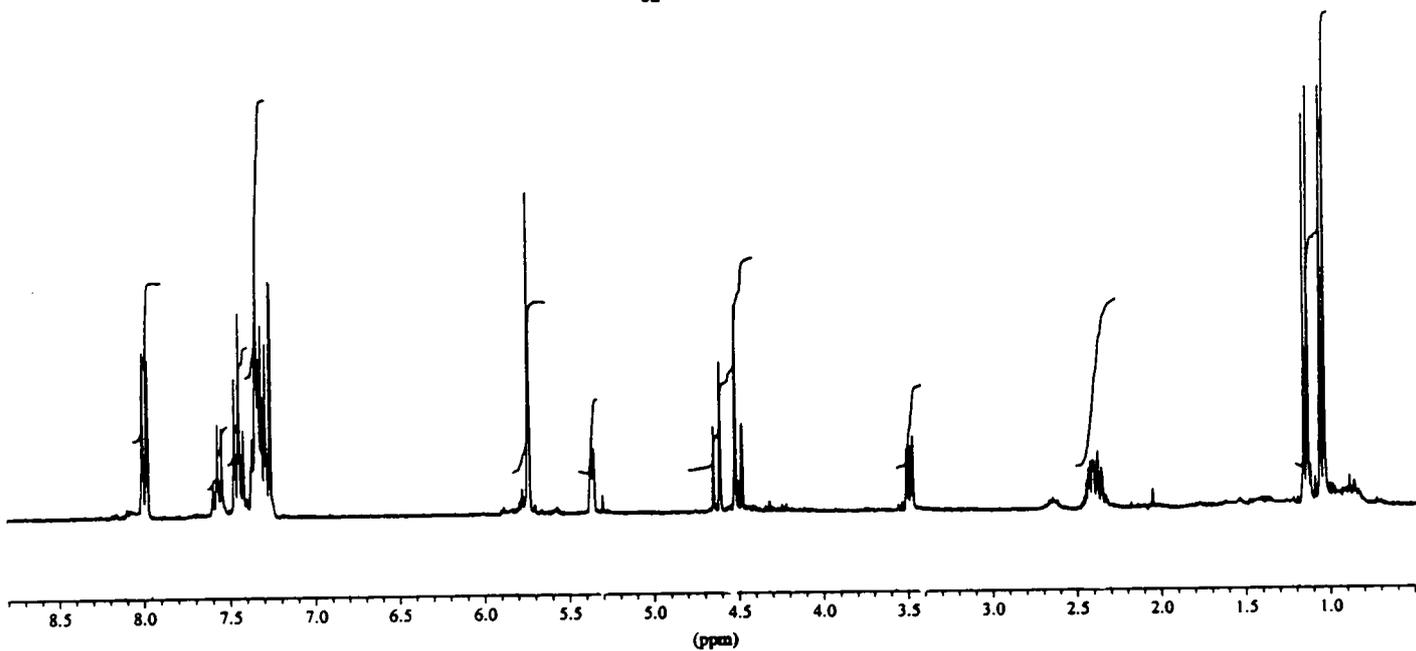
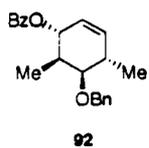


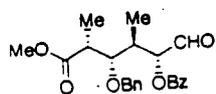




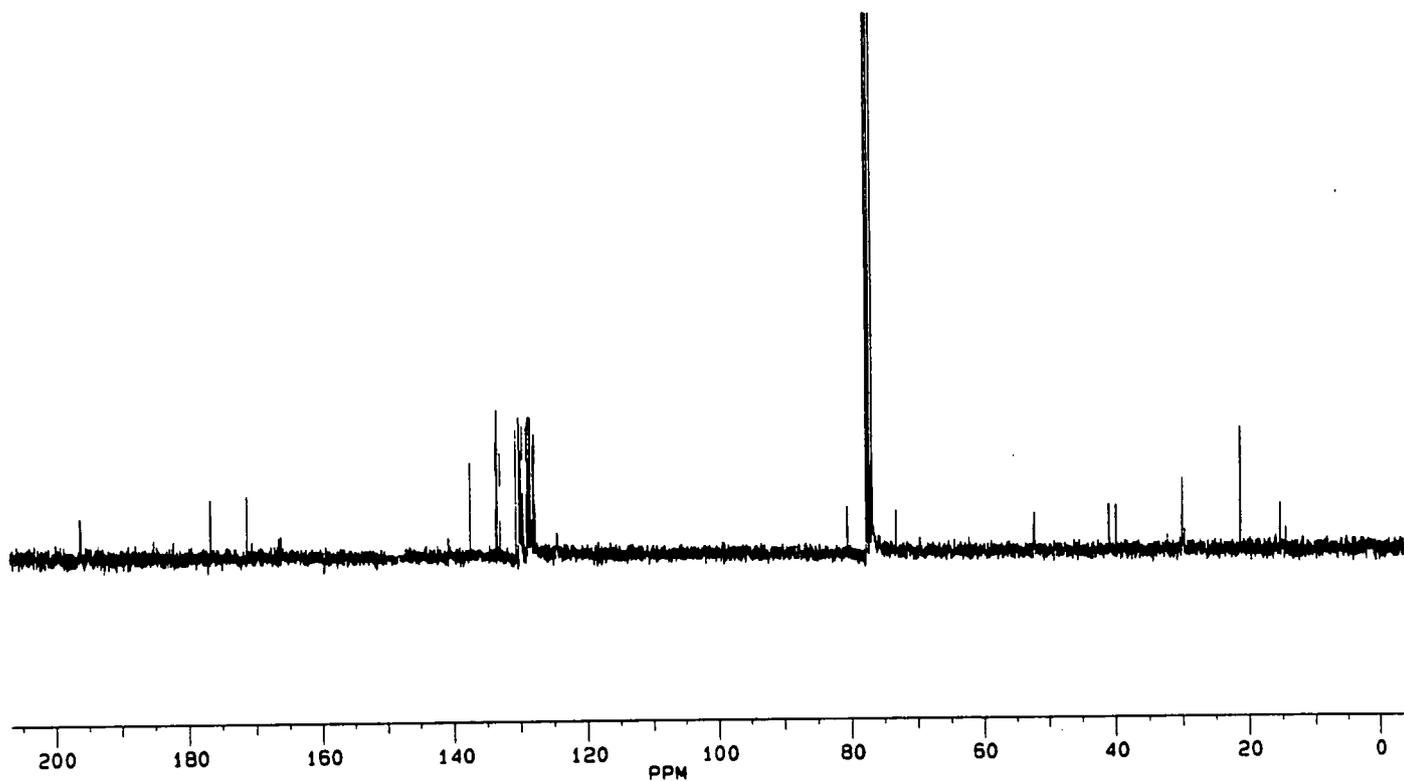
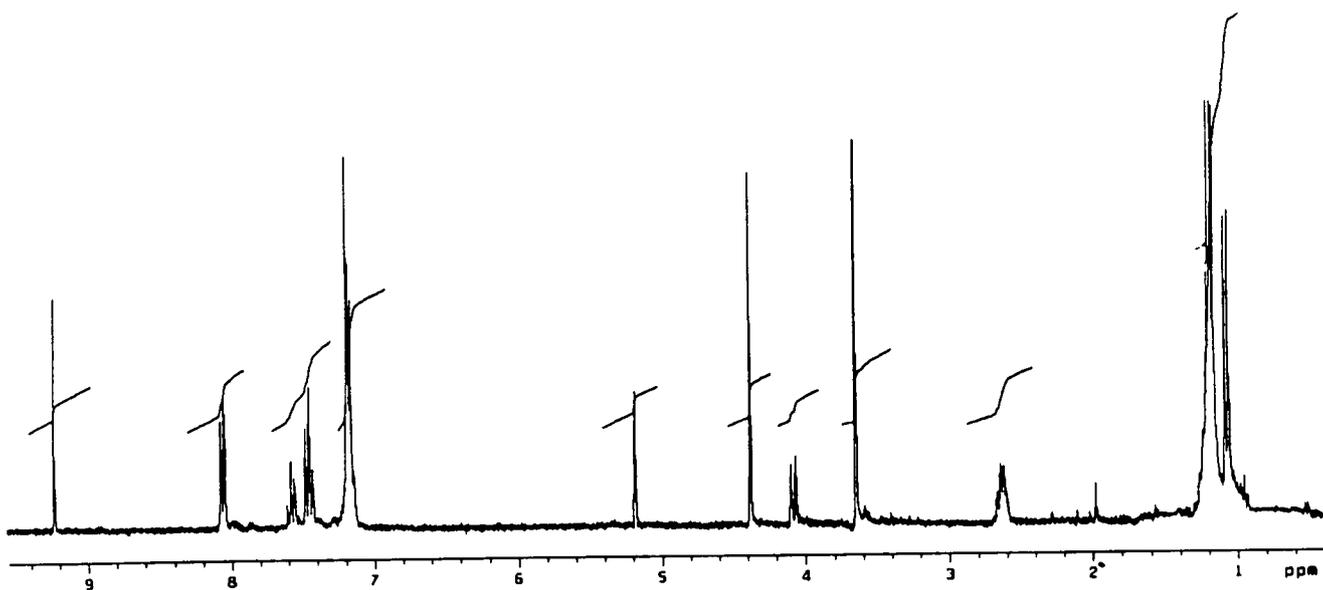


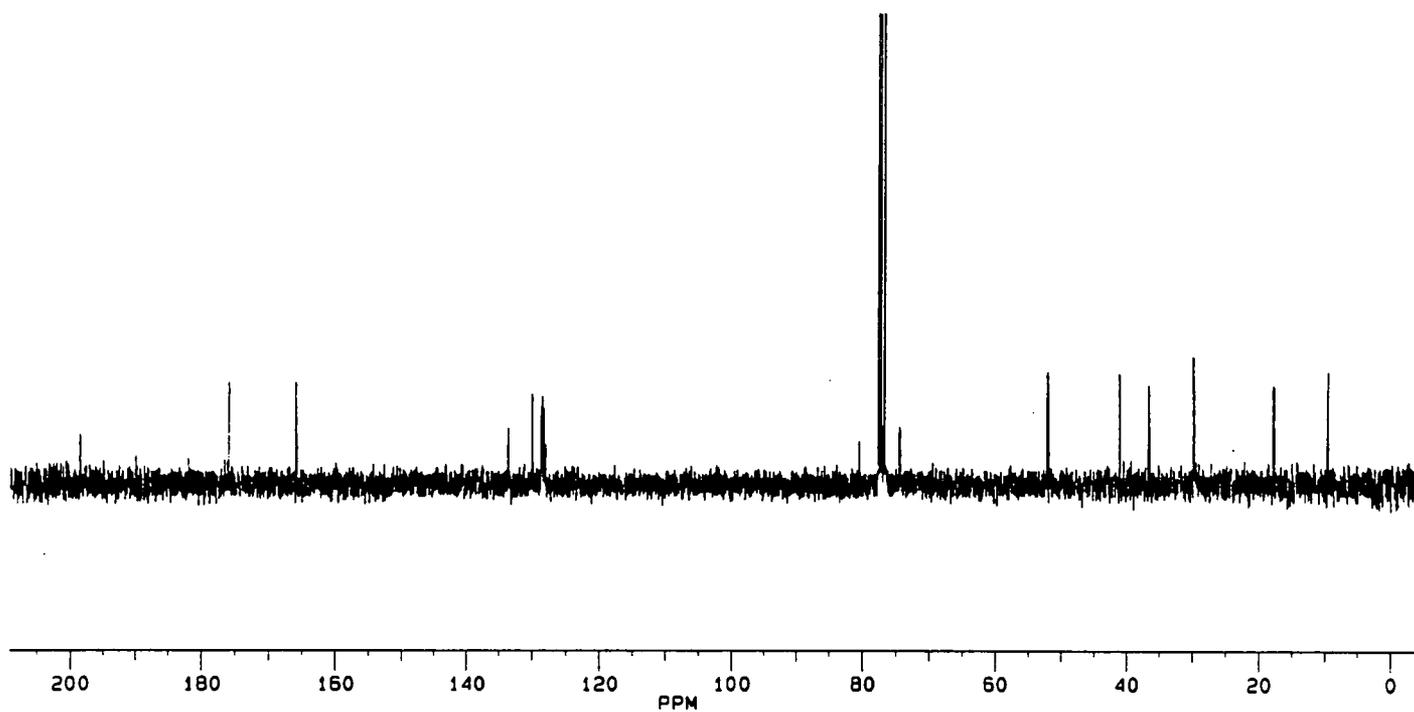
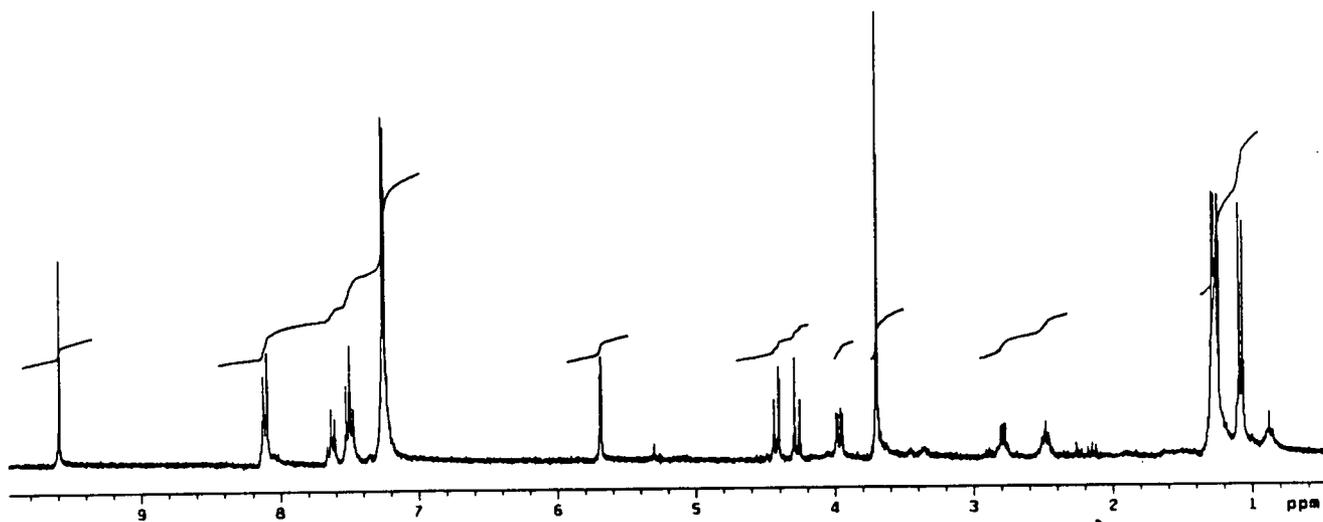
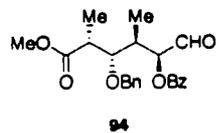


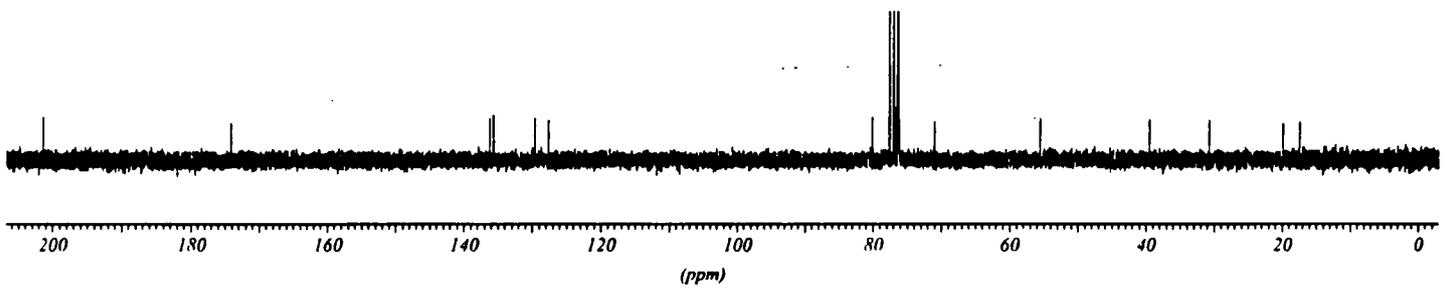
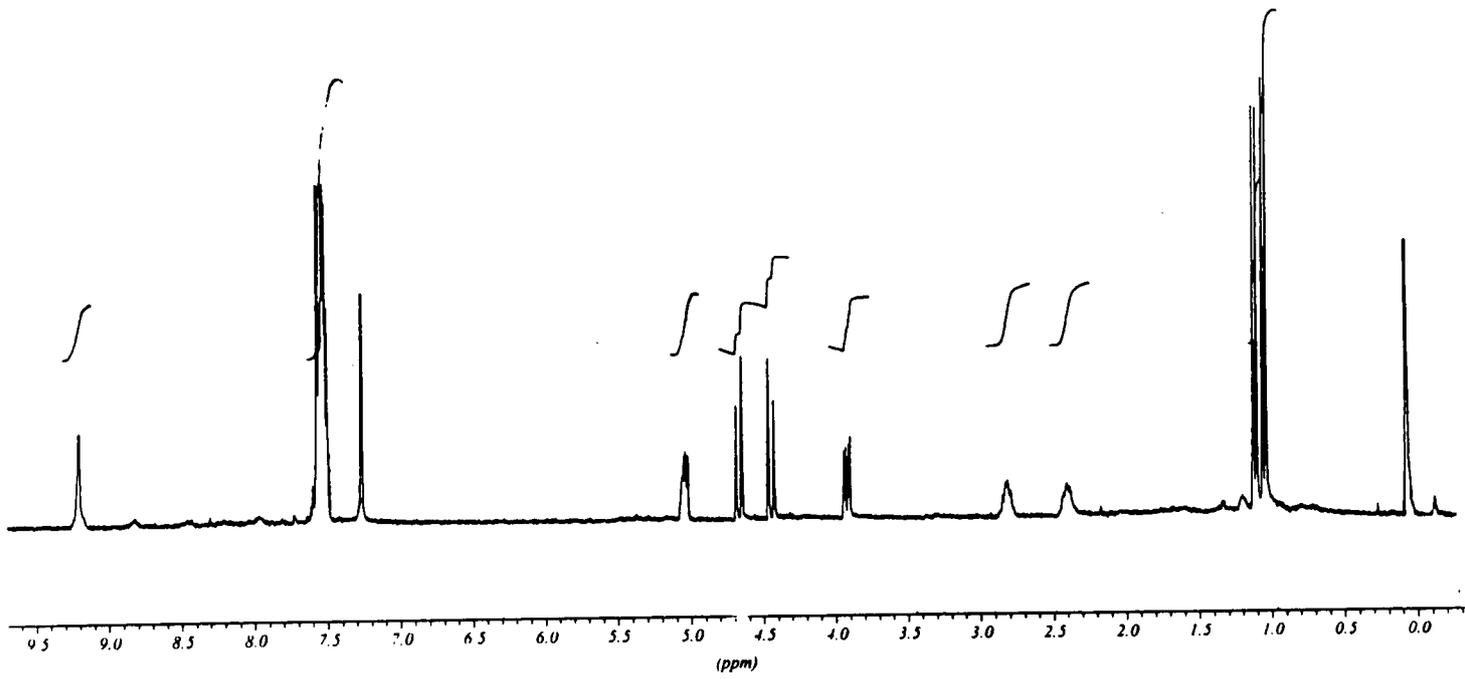
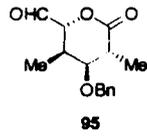


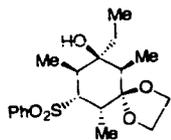


93

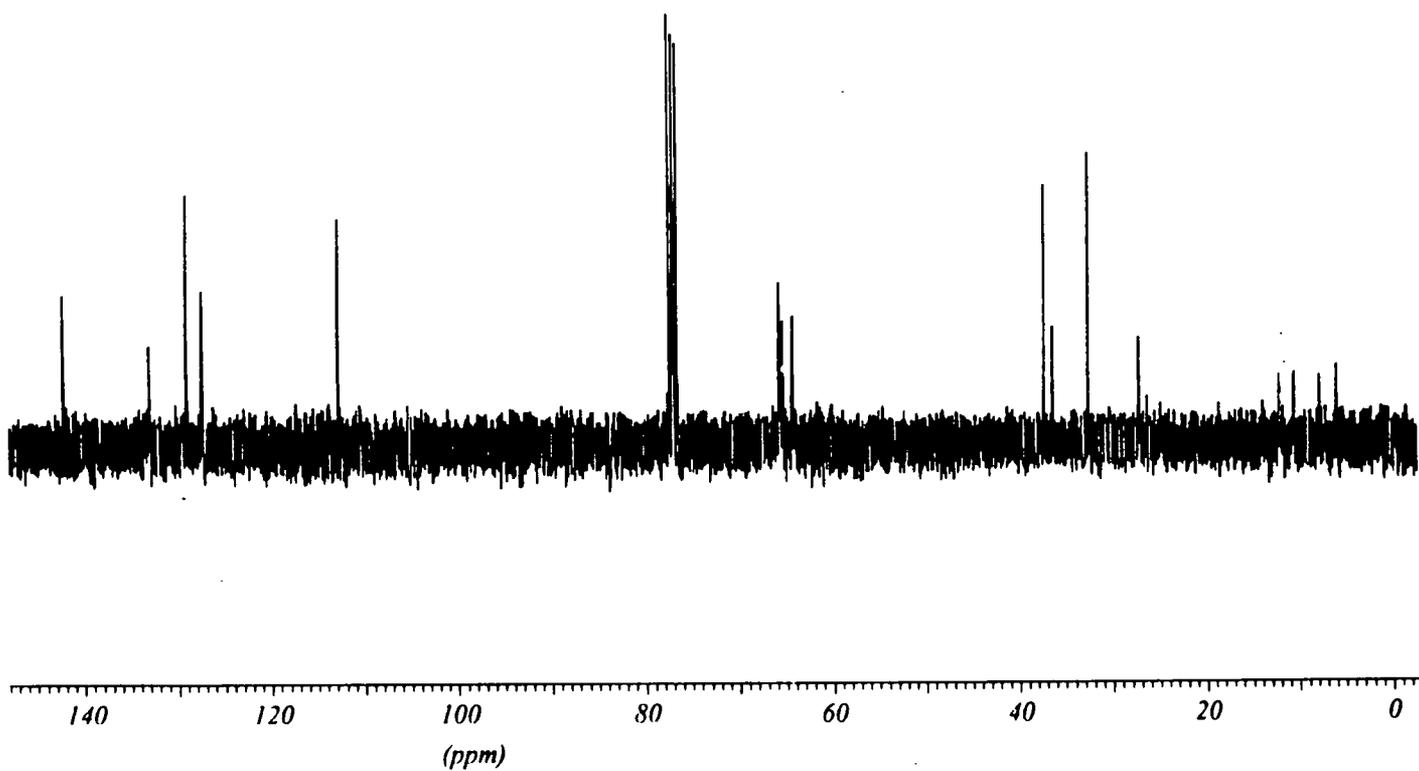
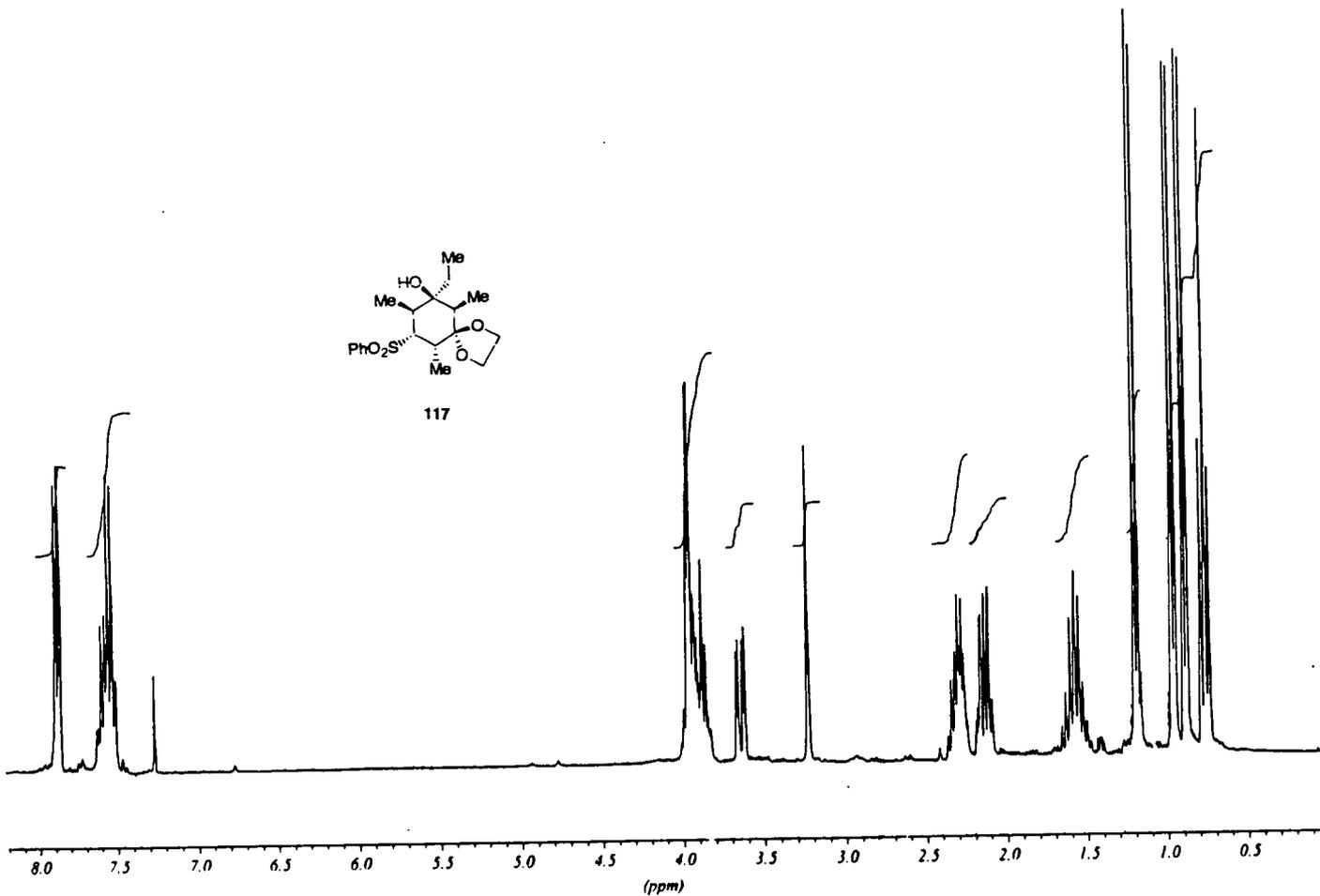


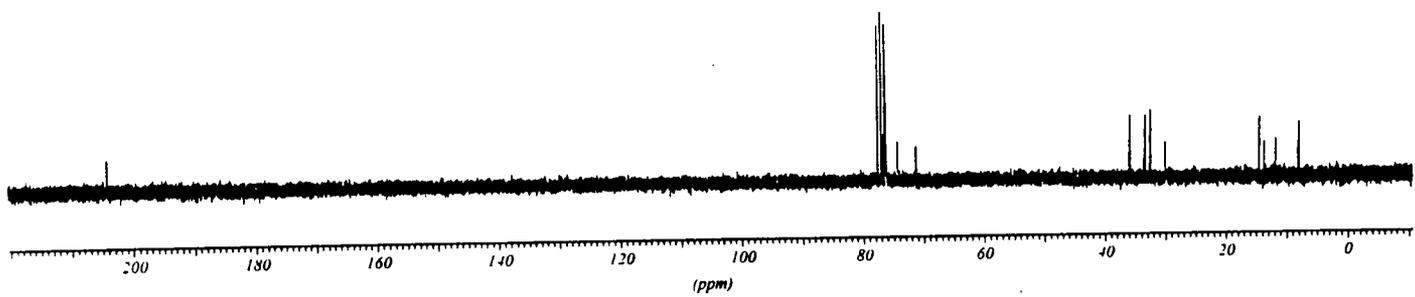
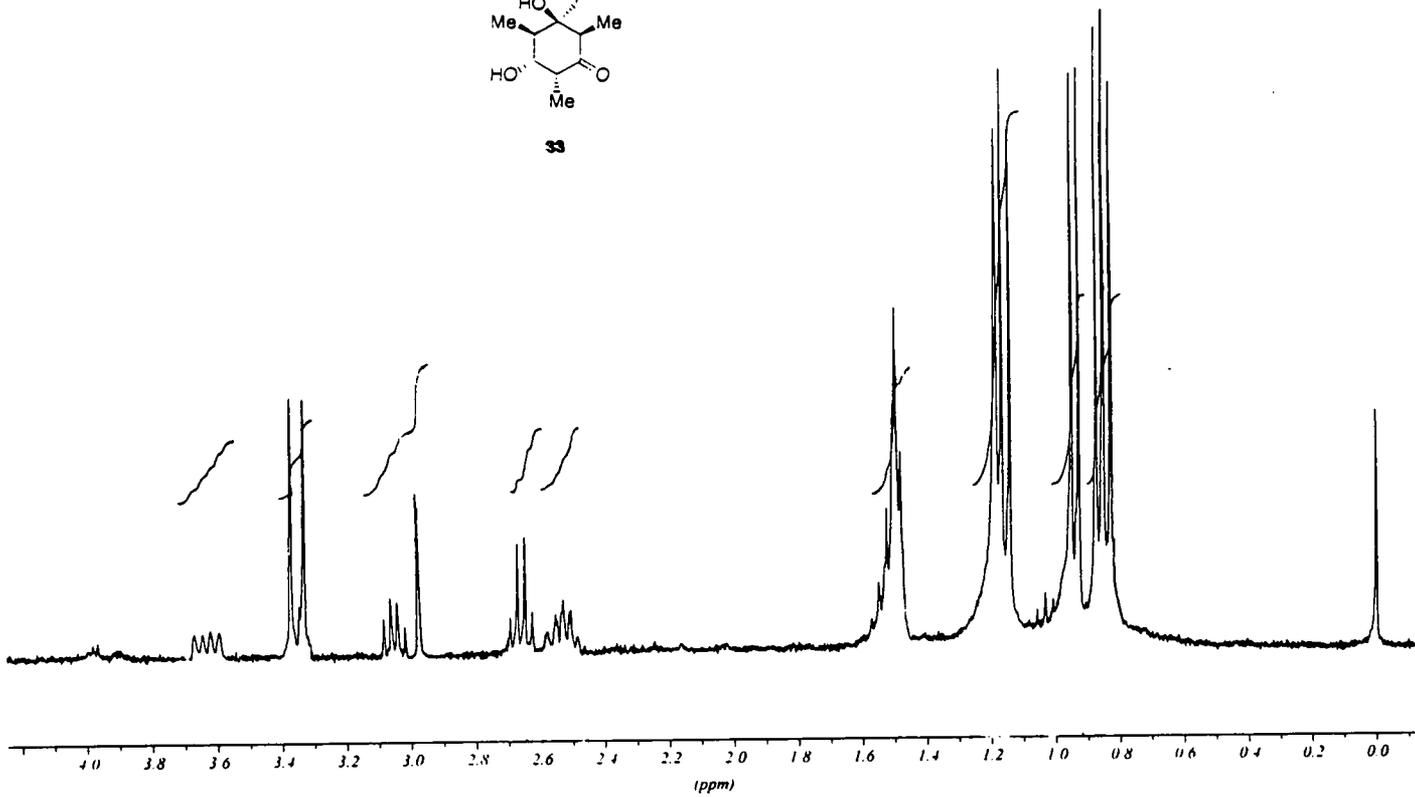
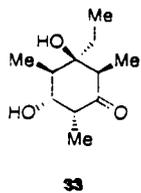


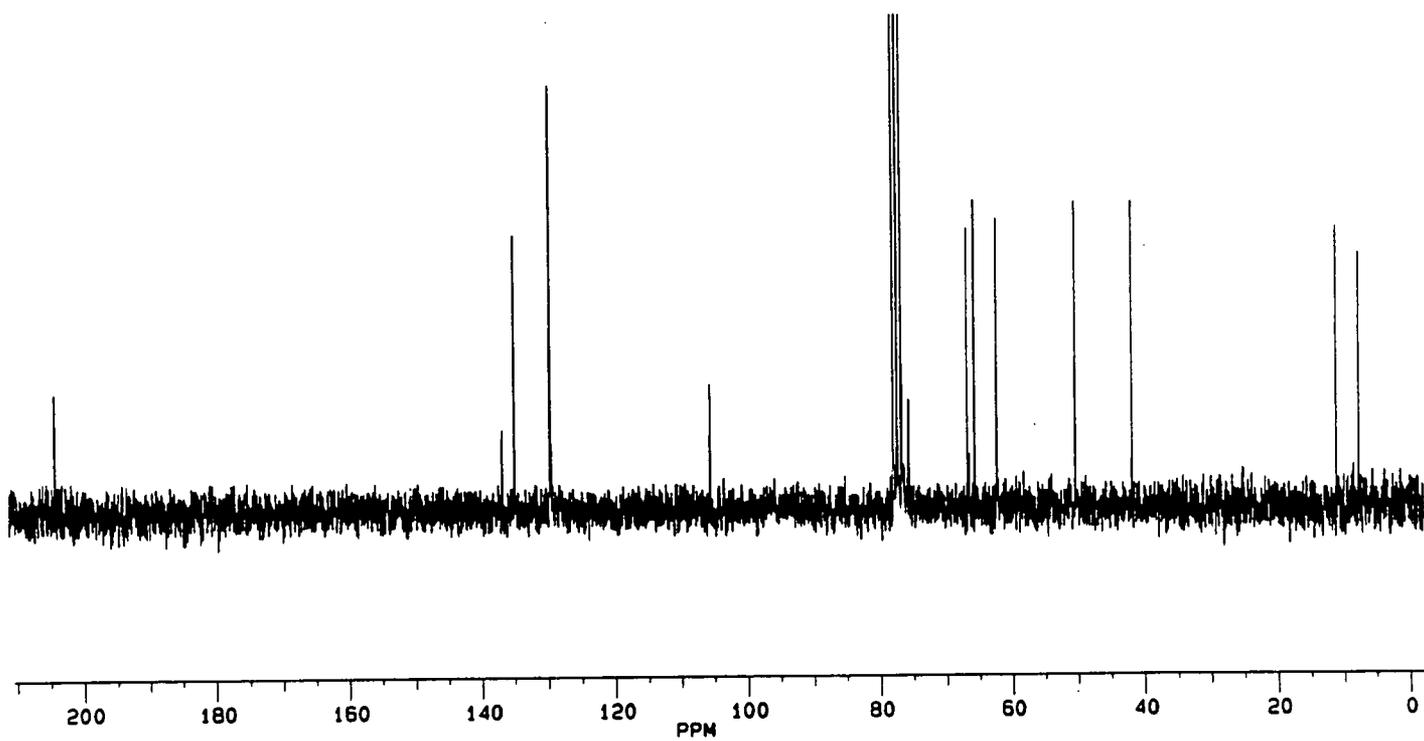
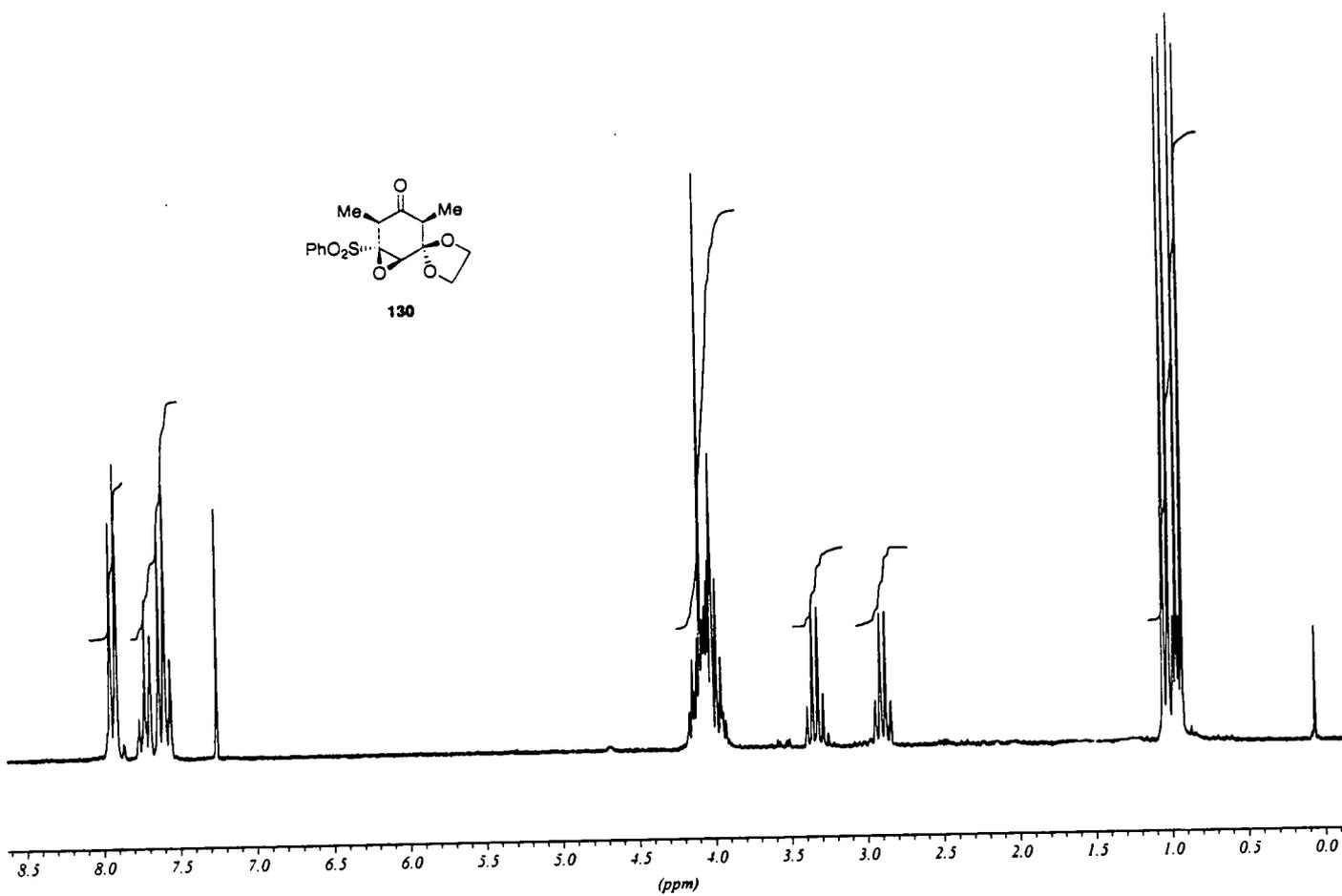
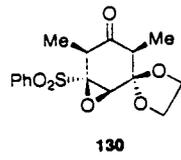


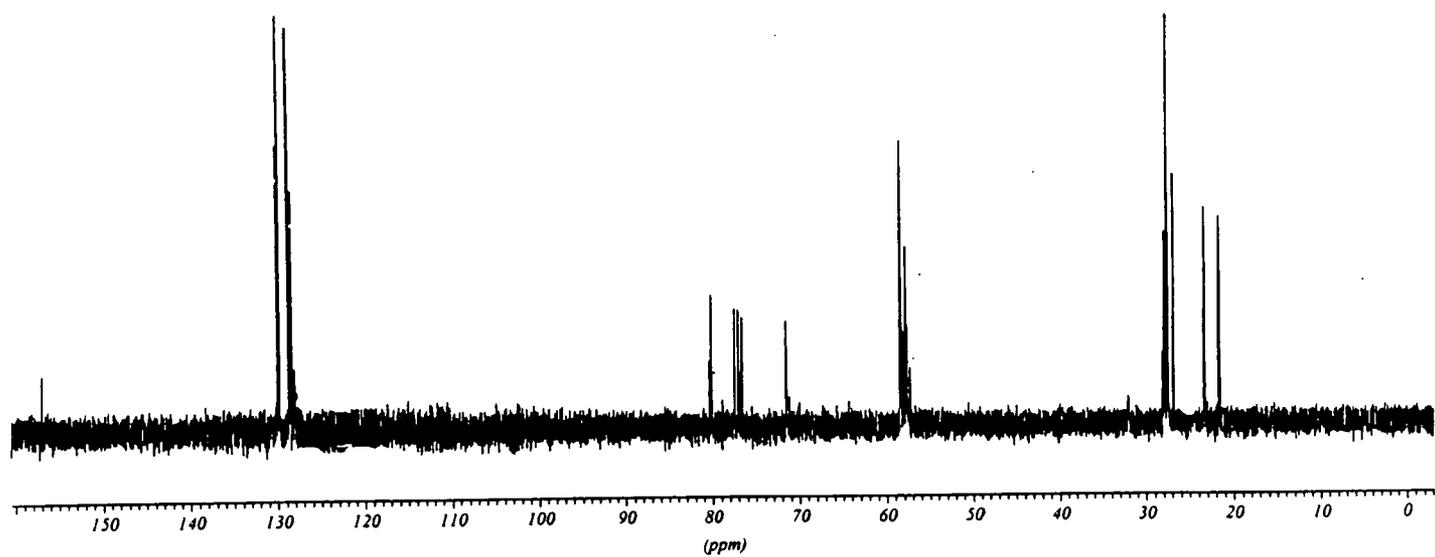
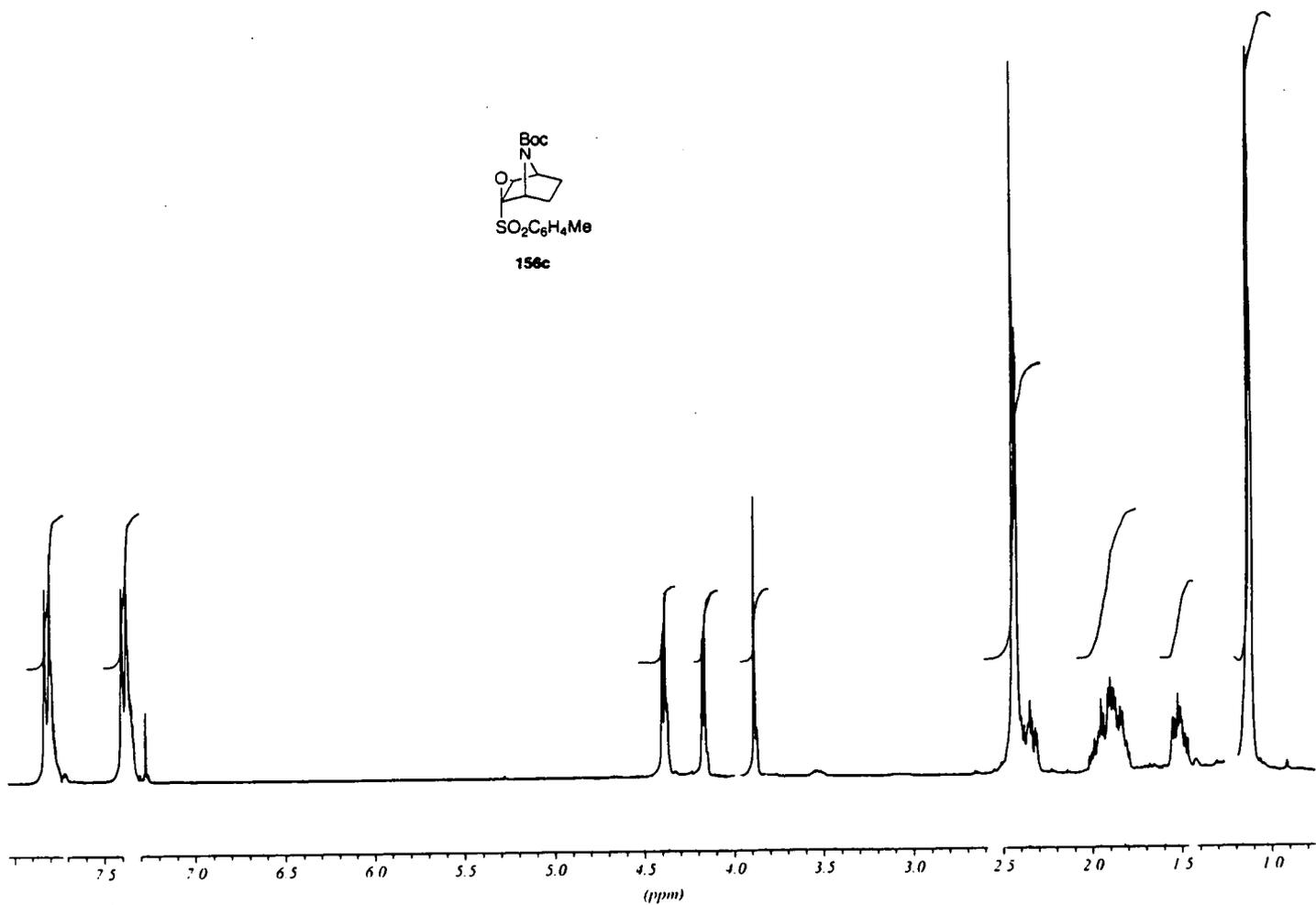
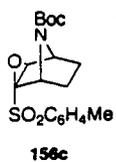


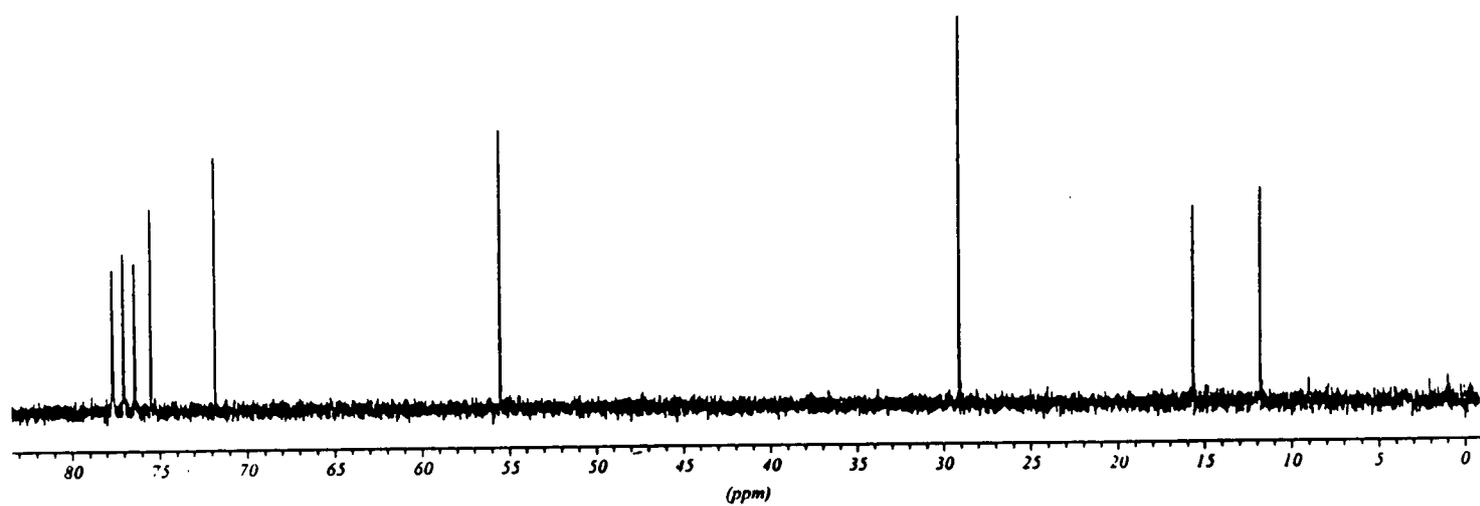
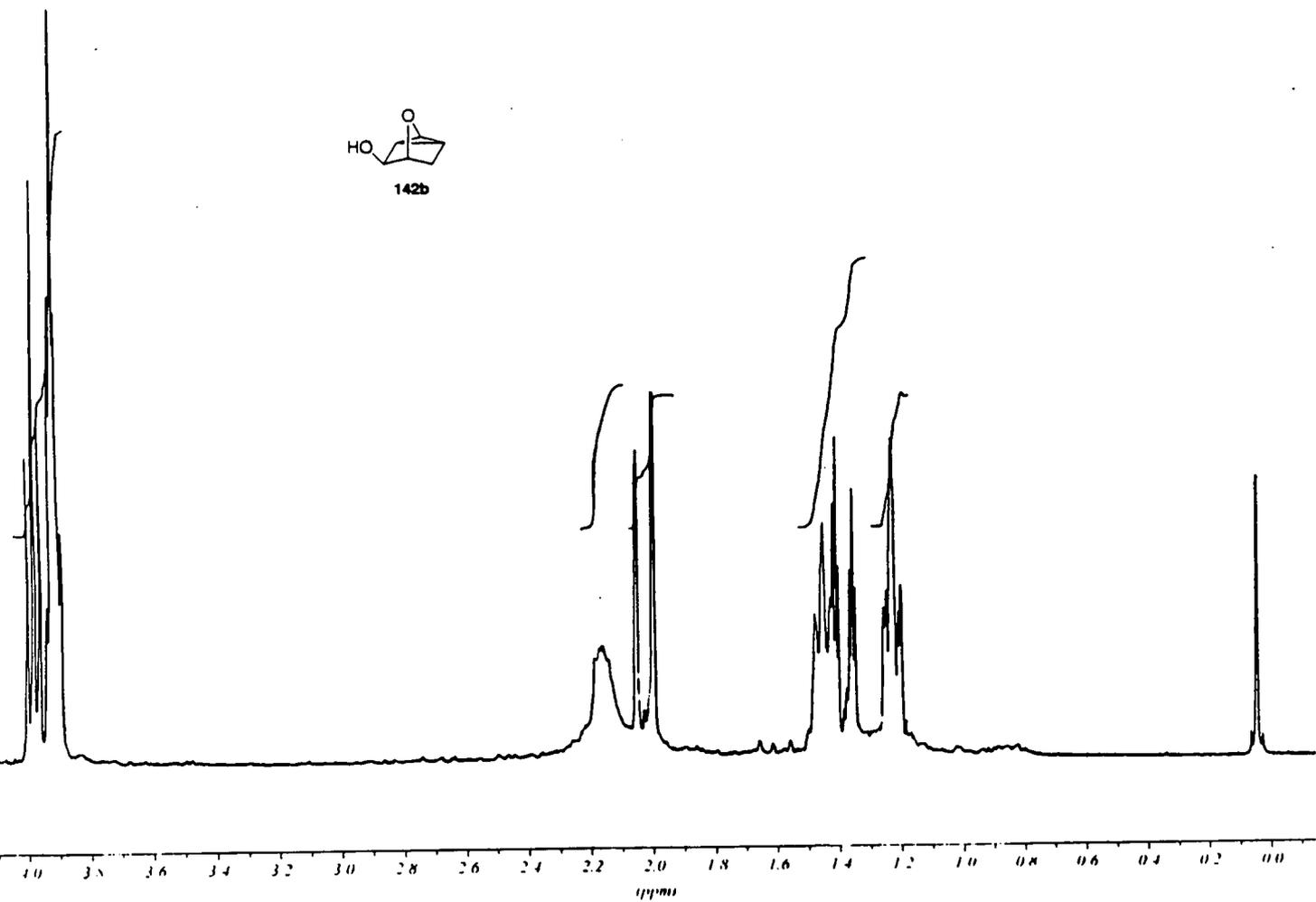
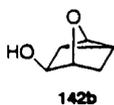
117

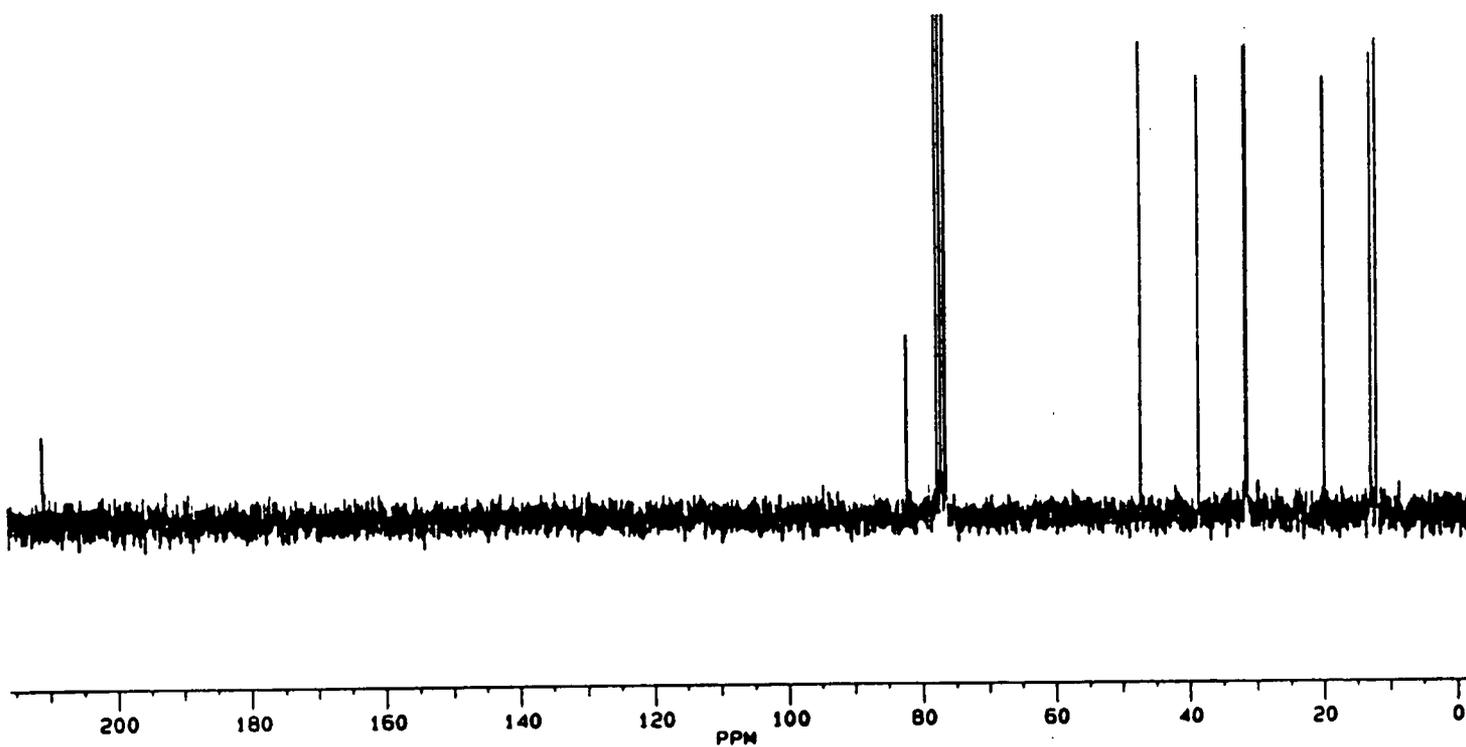
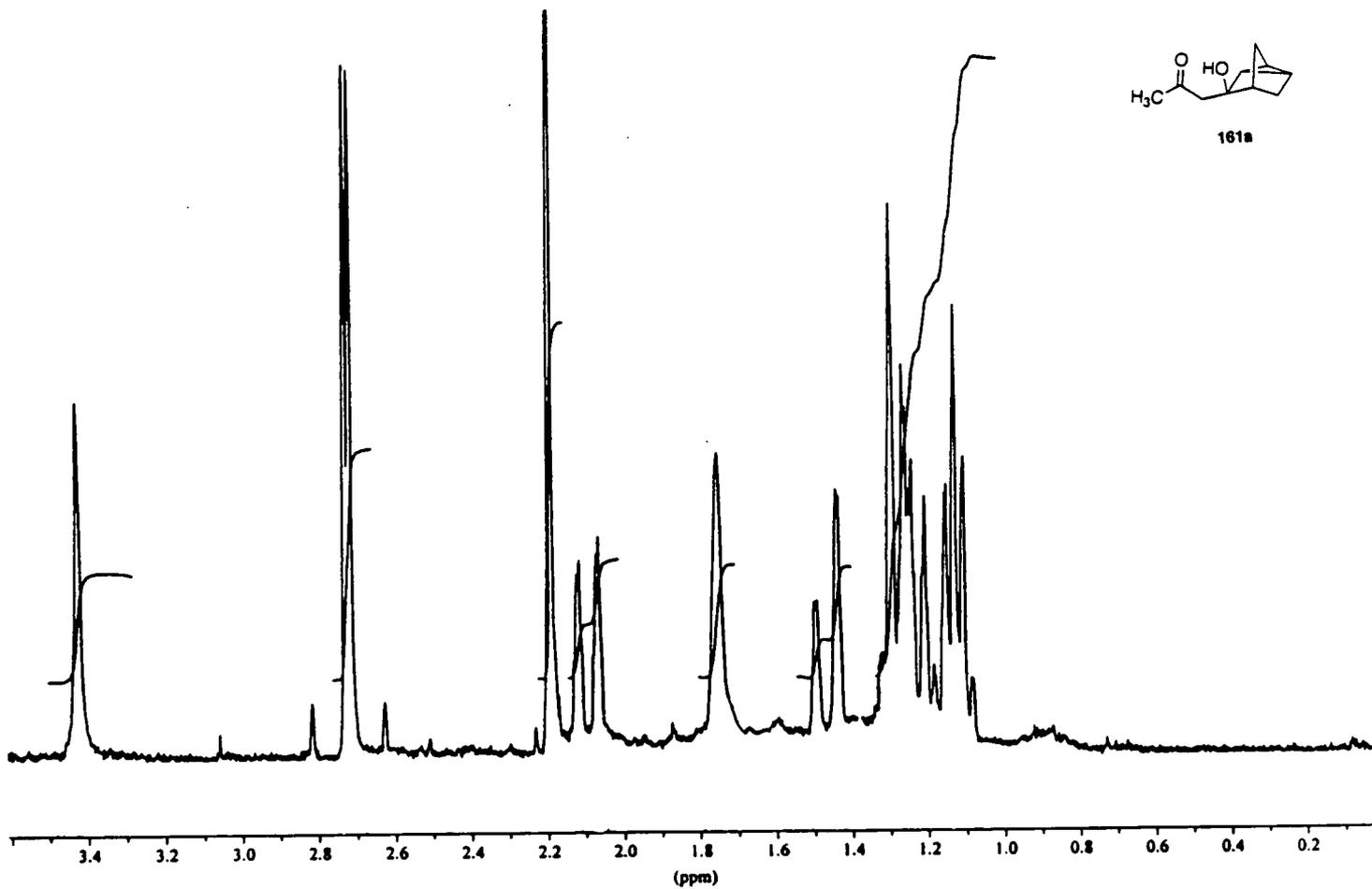
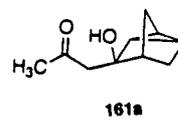


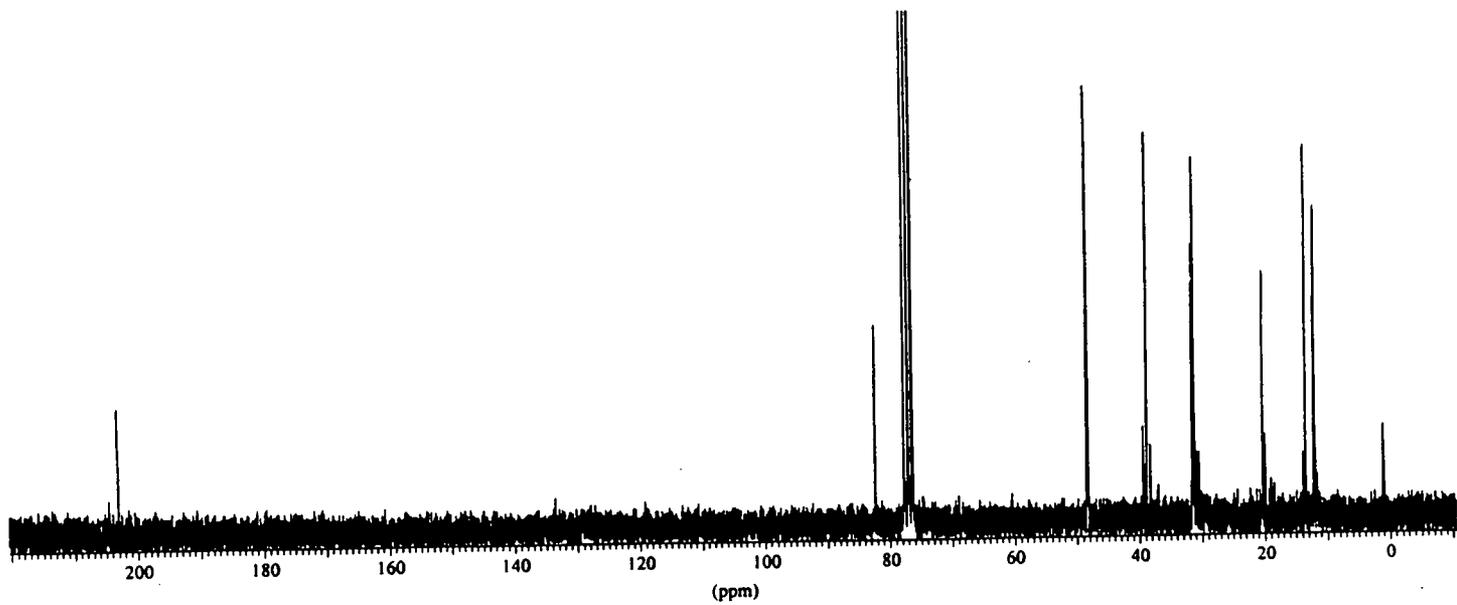
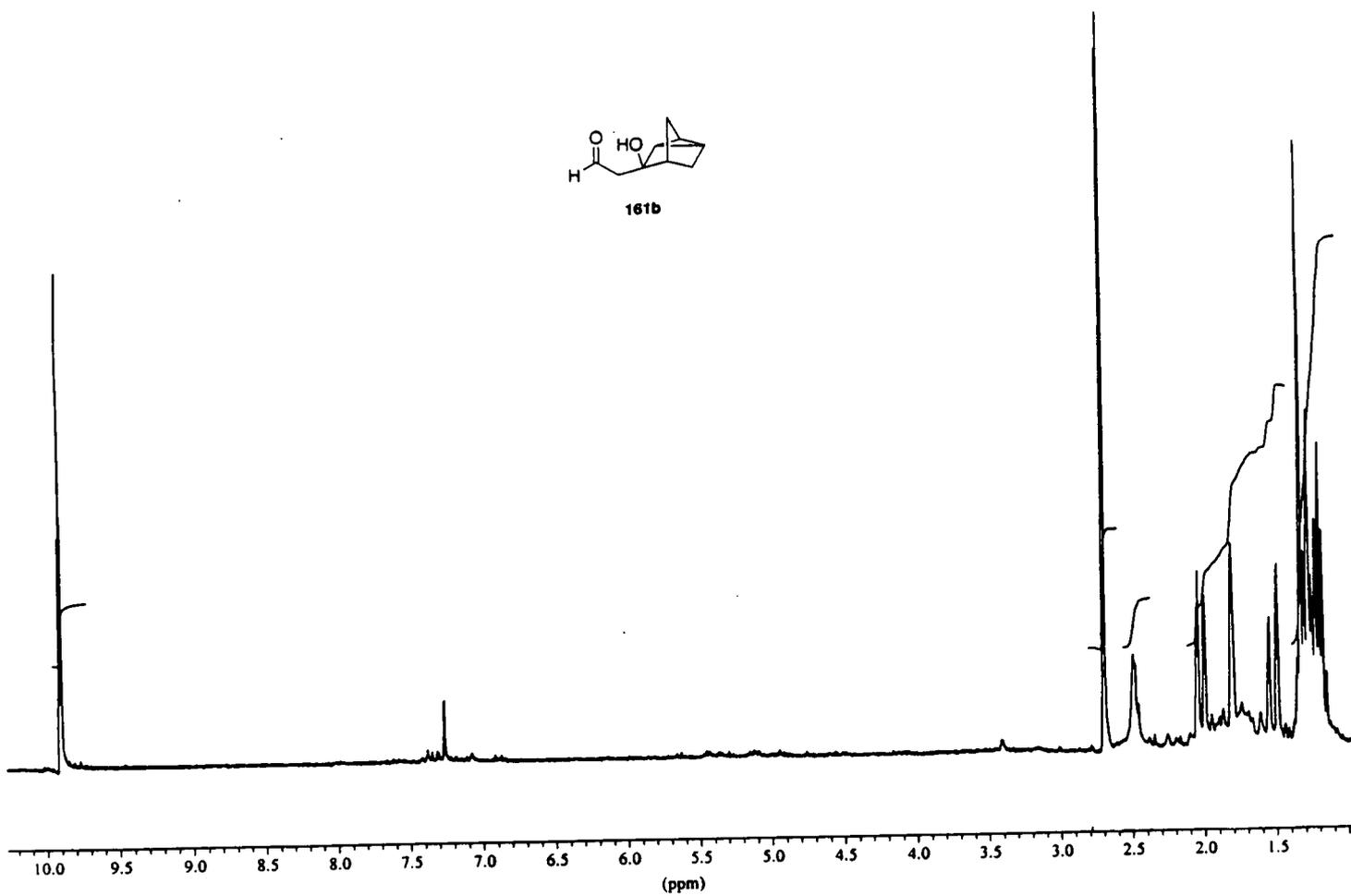
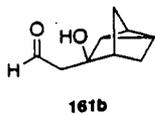


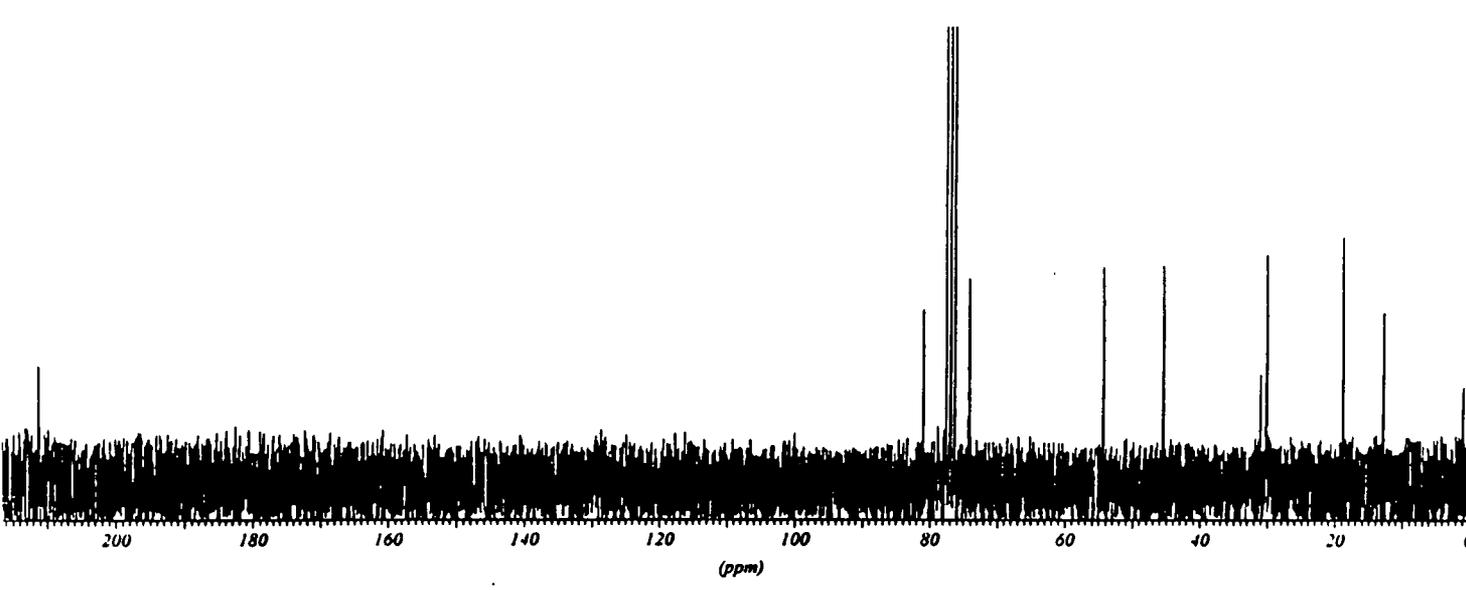
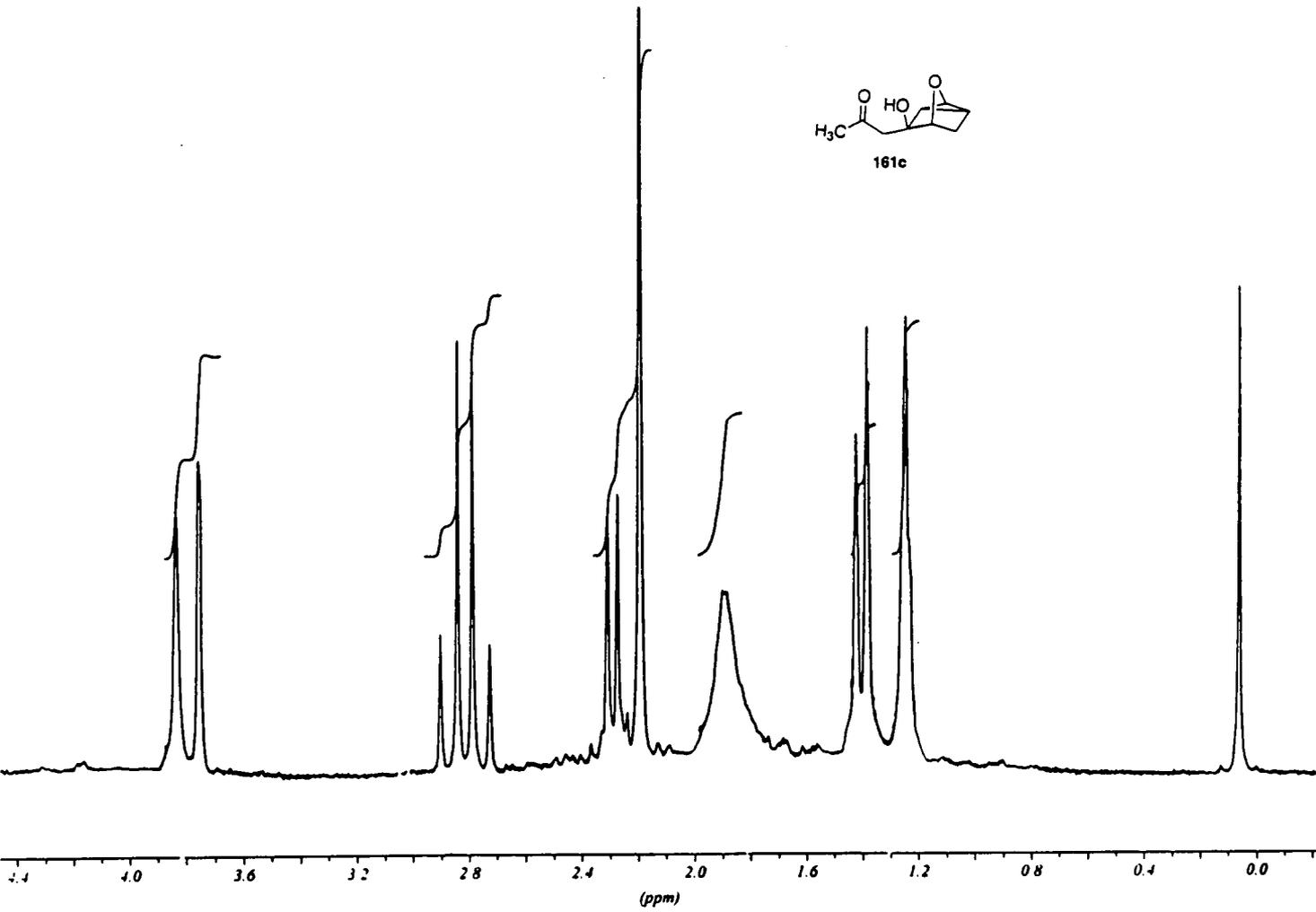
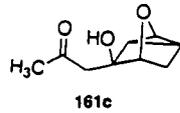


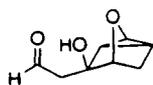




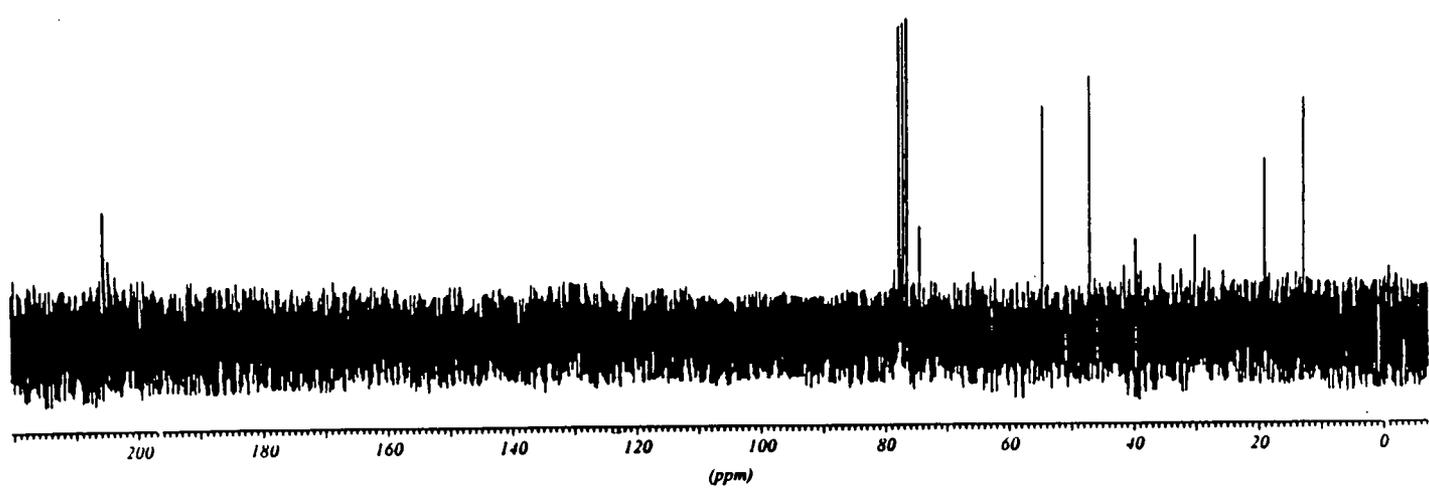
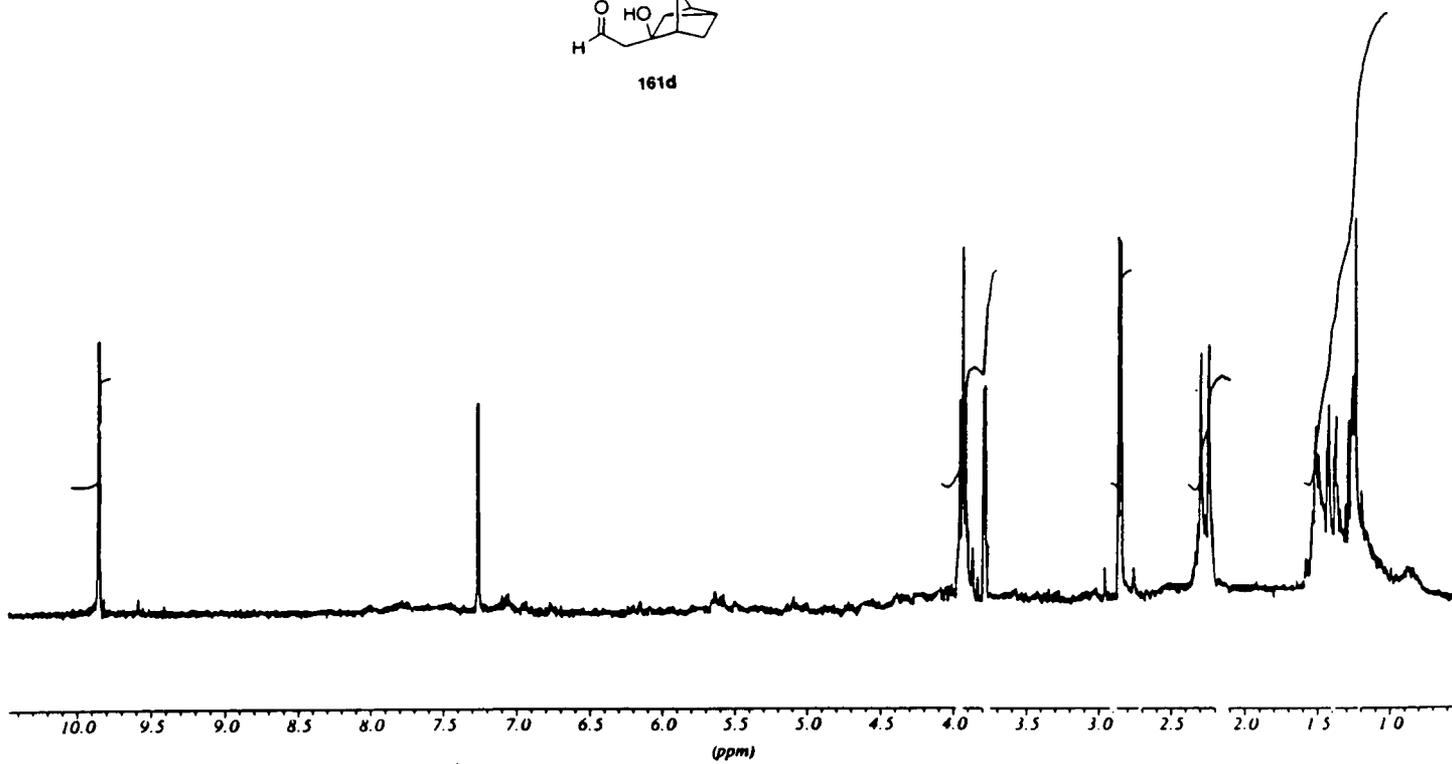


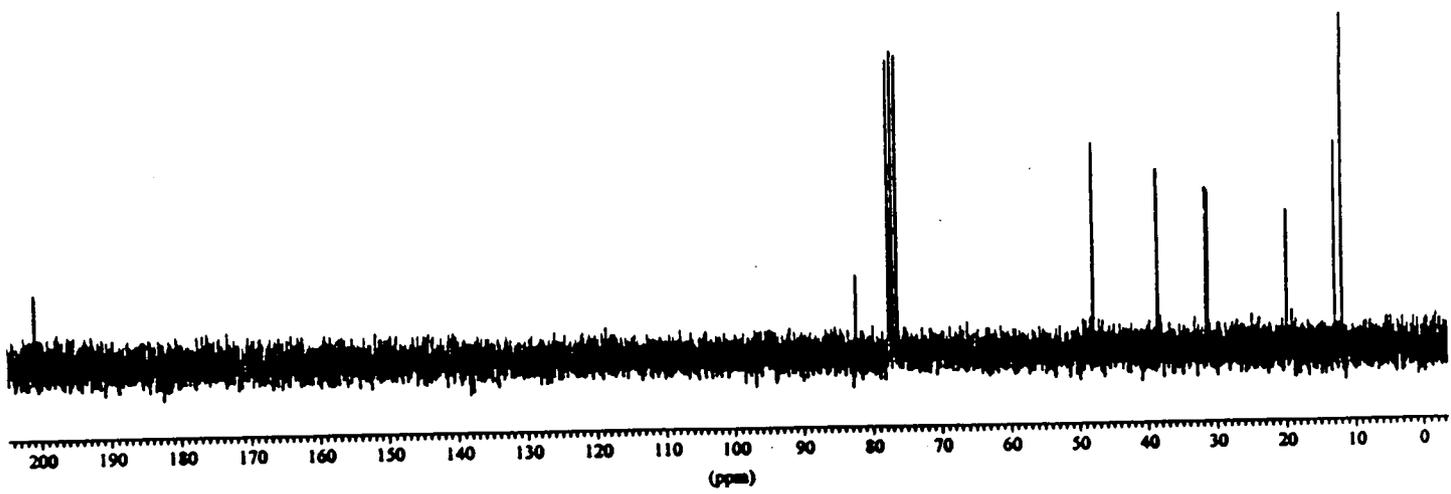
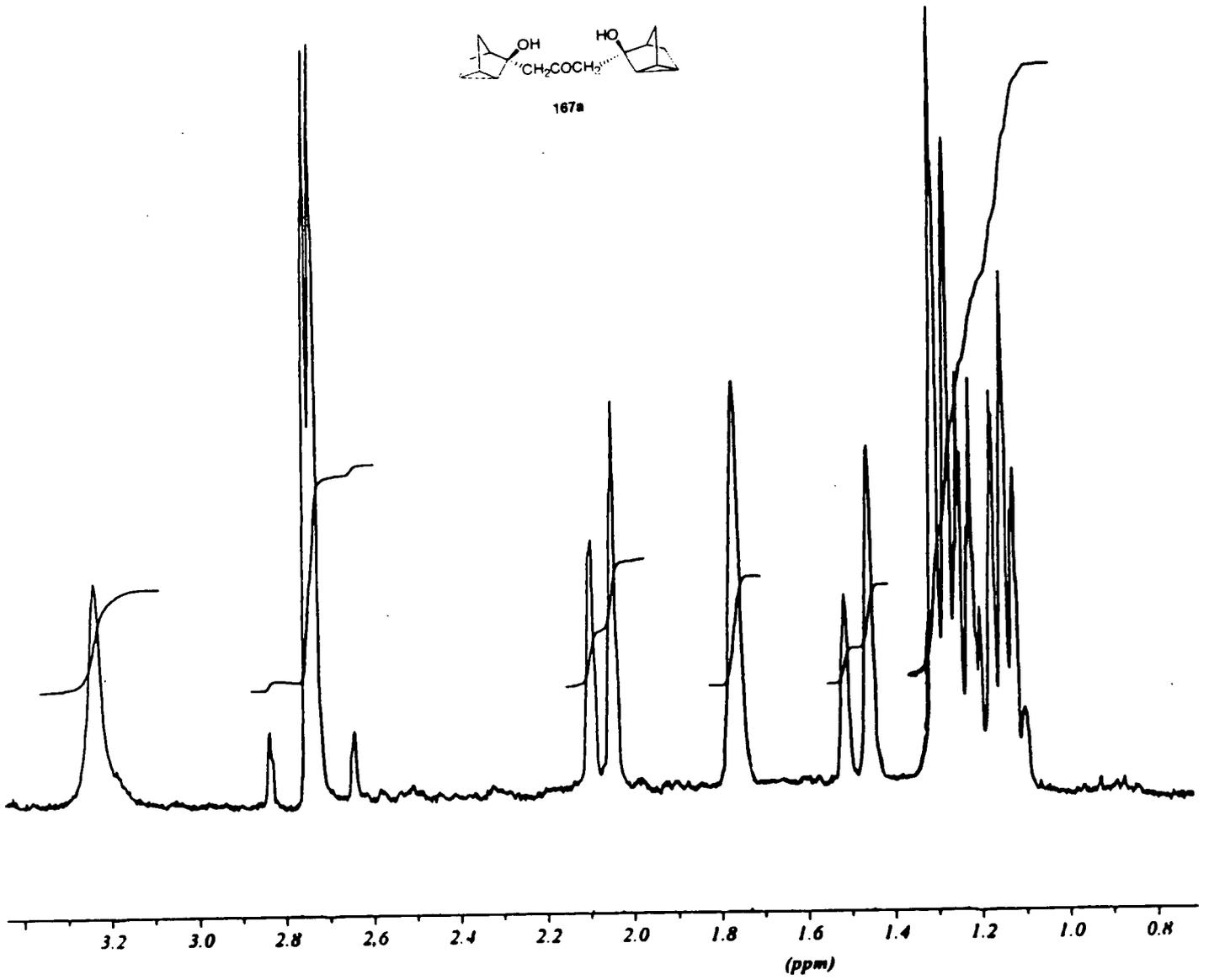
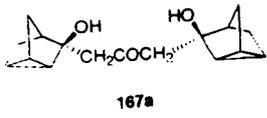


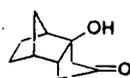




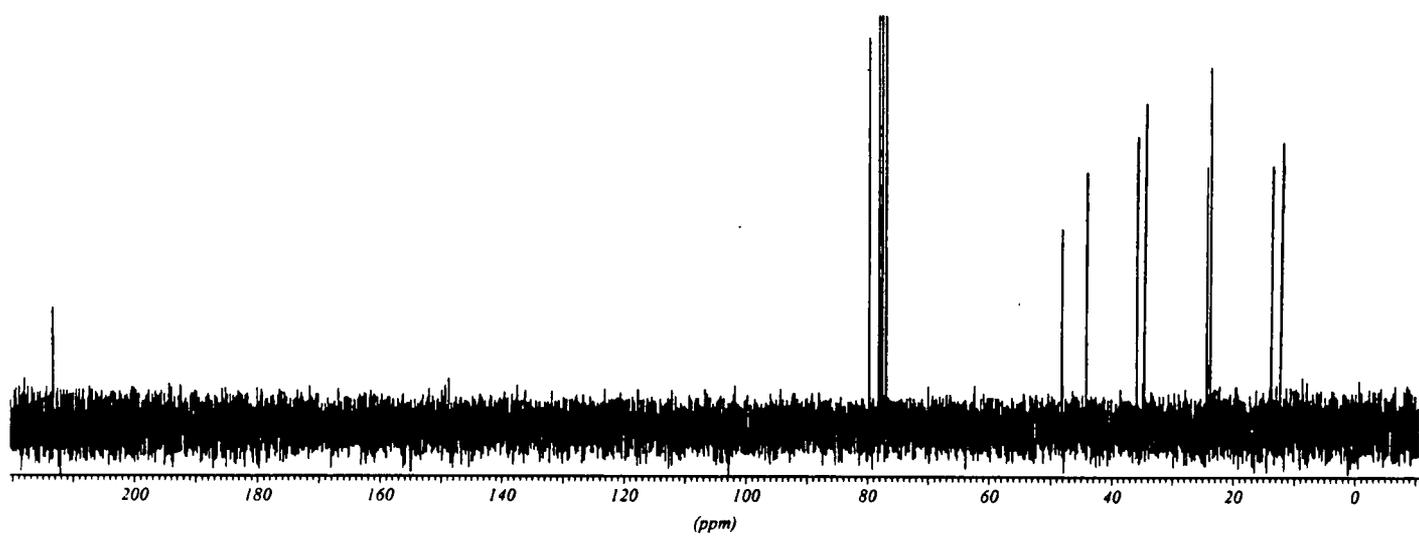
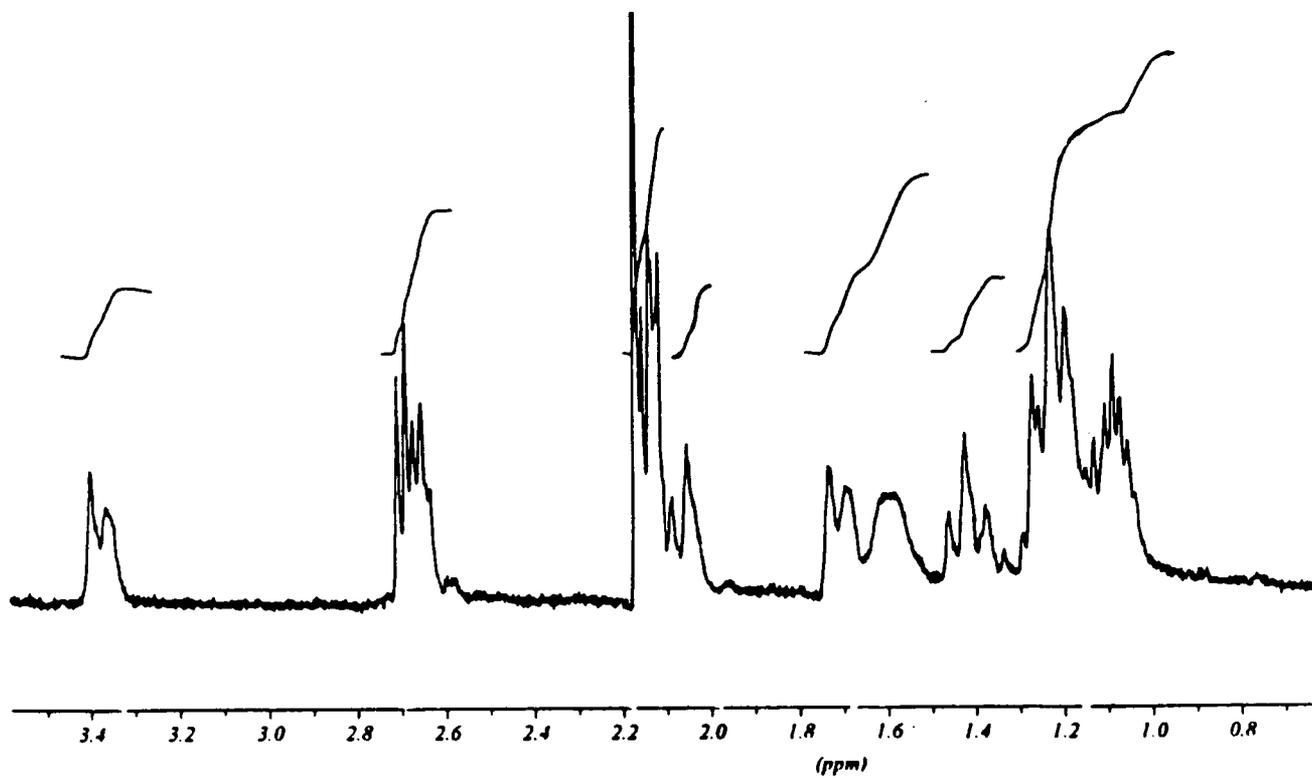
161d

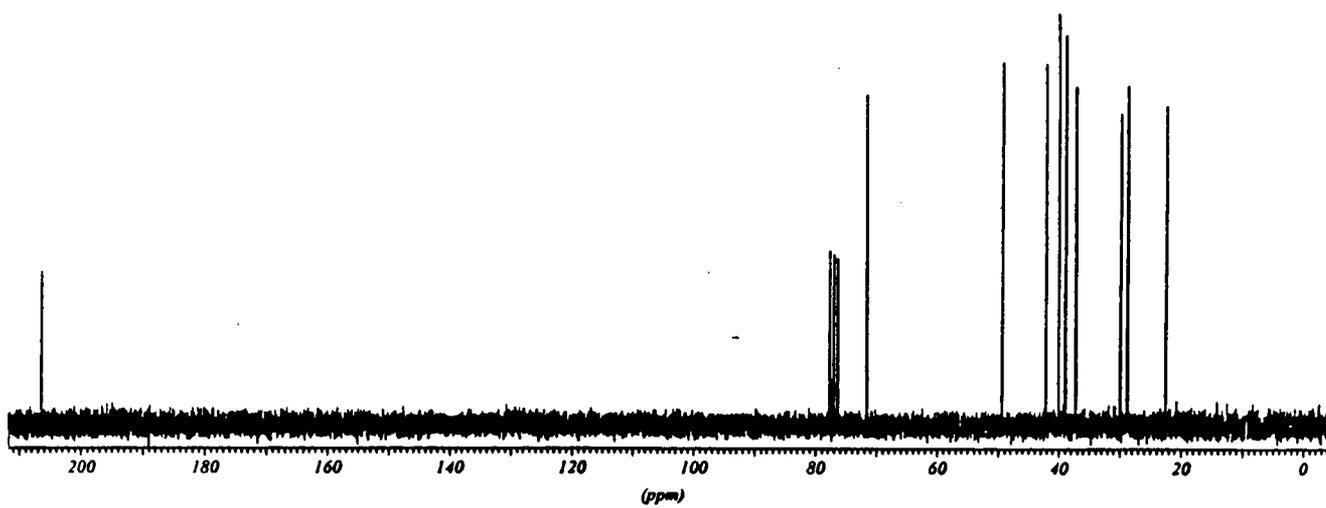
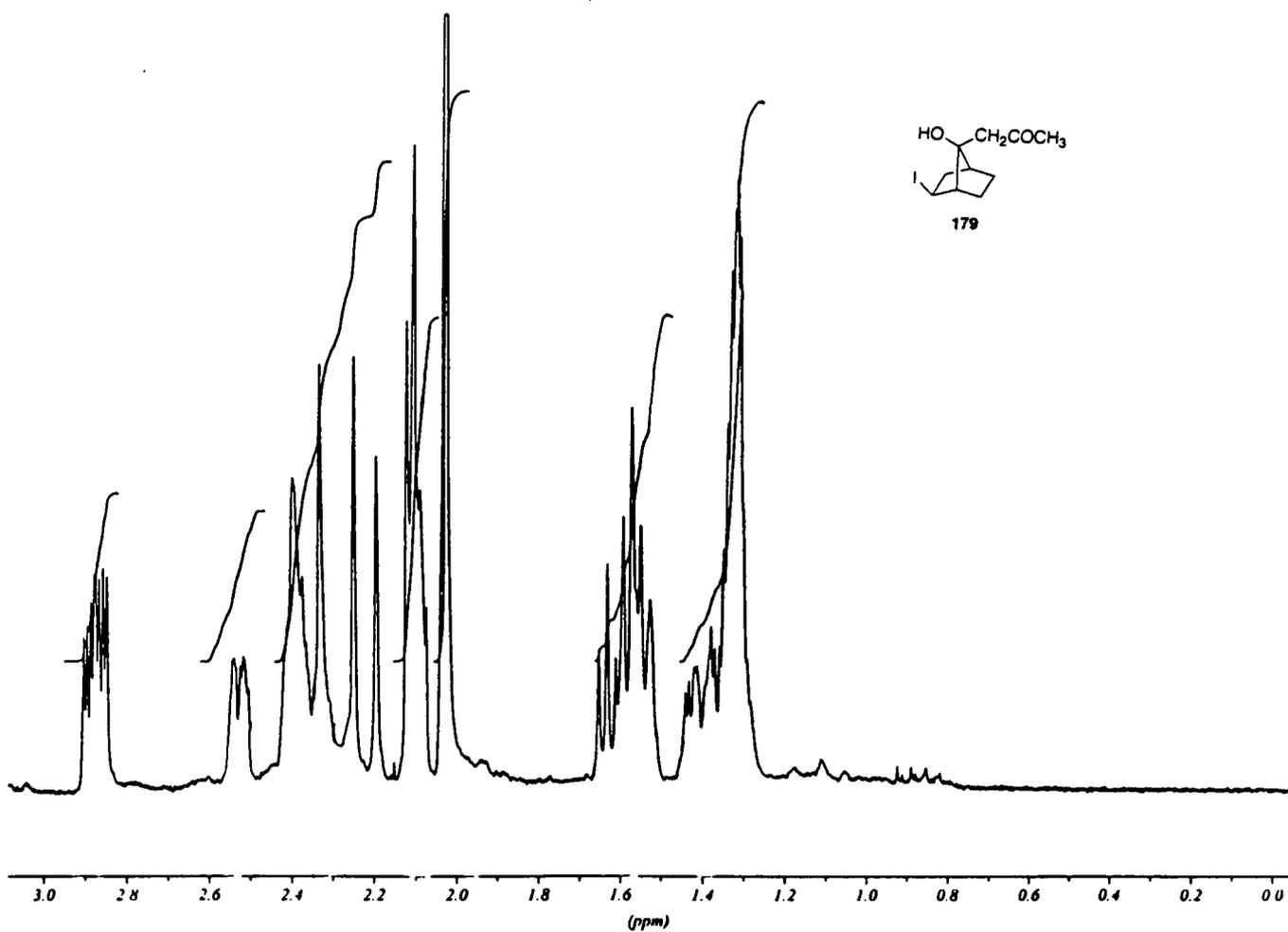


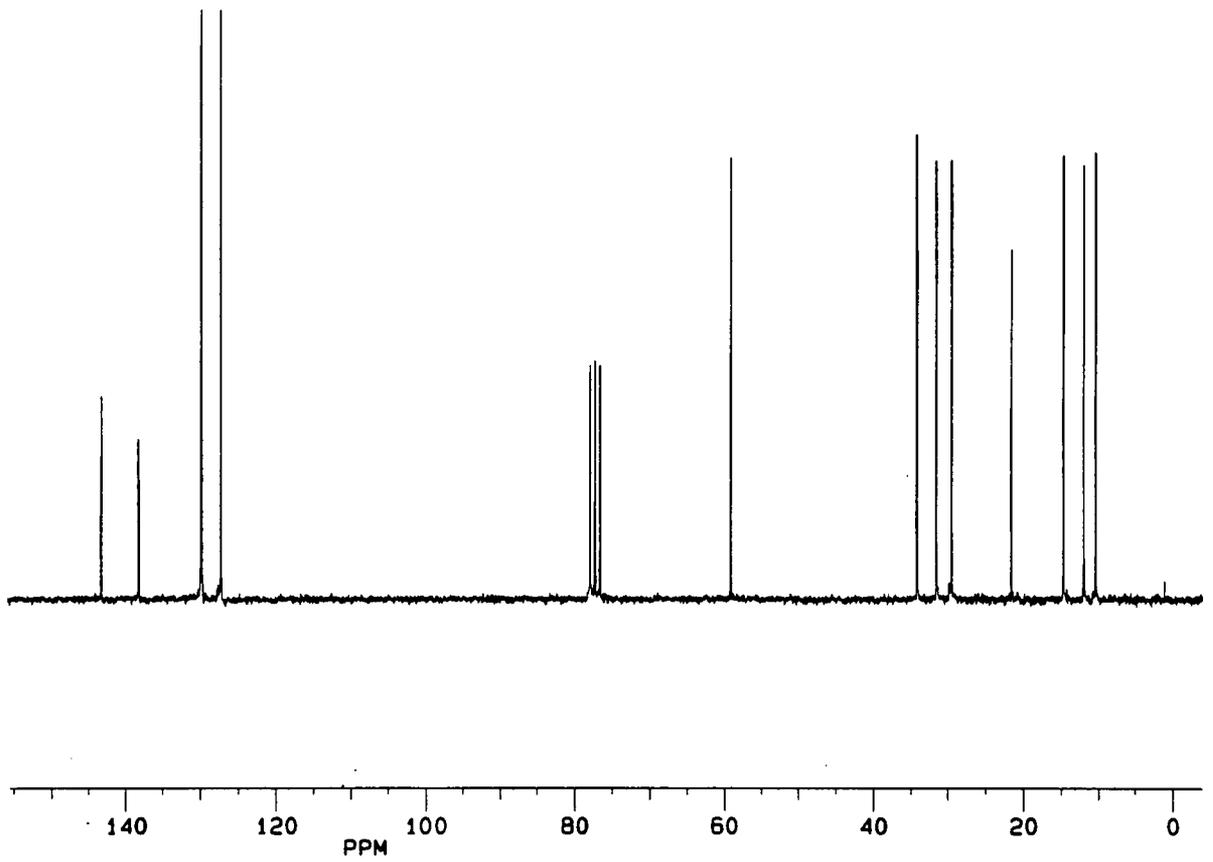
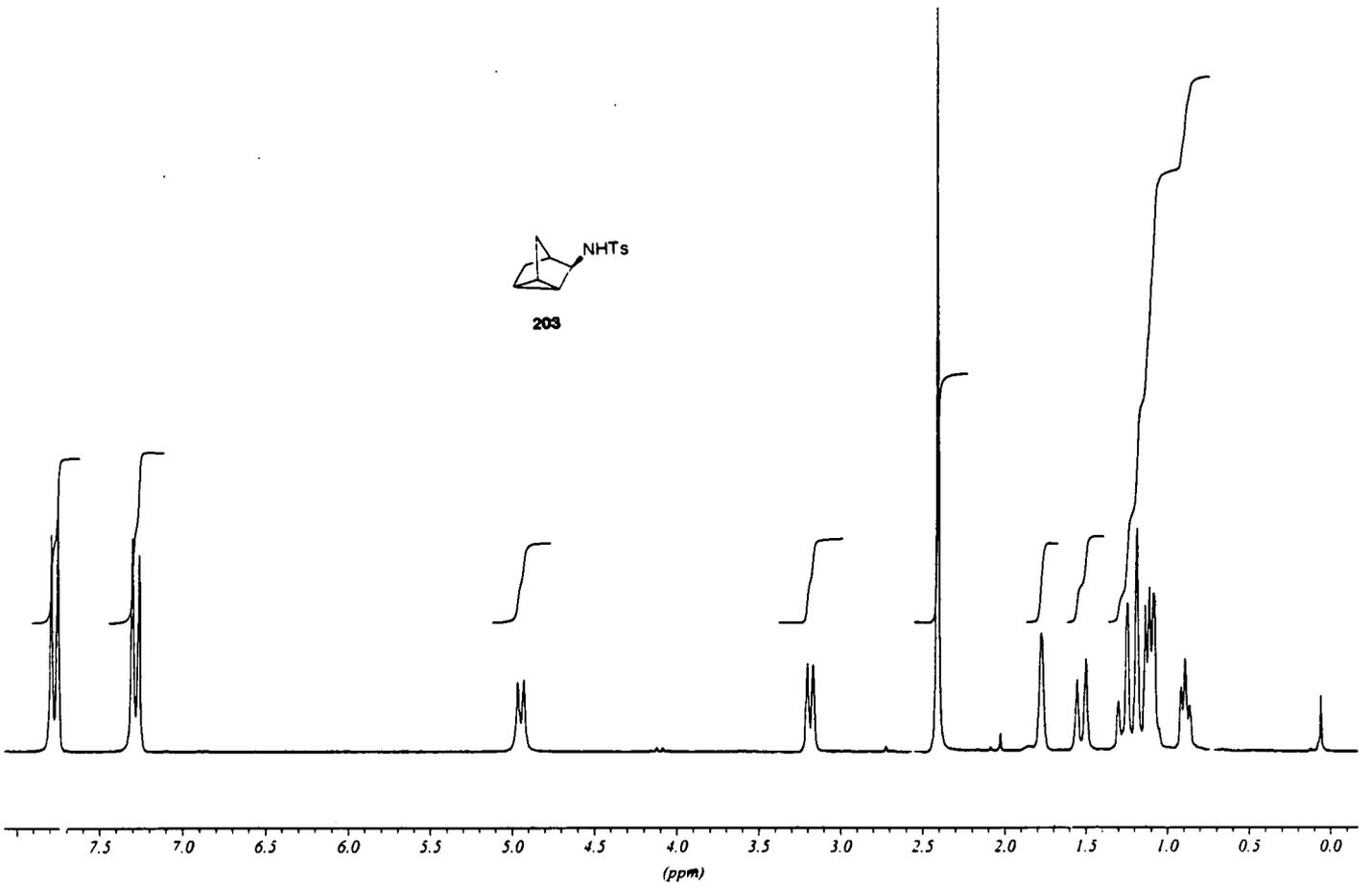
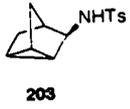




168







Análisis de los productos obtenidos por reacción de la epoxisulfona 156a con LDA mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

