

APLICACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE NITRONAS Y SULFONAS A LA SÍNTESIS DE SISTEMAS PIRROLIDÍNICOS QUIRALES

MARÍA FE FLORES PABLOS

julio 2013

FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de
Química Orgánica

VNIVERSIDAD
DSALAMANCA

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**APLICACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE NITRONAS Y SULFONAS
A LA SÍNTESIS DE SISTEMAS PIRROLIDÍNICOS QUIRALES**

MARÍA FE FLORES PABLOS

JULIO 2013

**APLICACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE NITRONAS Y SULFONAS
A LA SÍNTESIS DE SISTEMAS PIRROLIDÍNICOS QUIRALES**

Trabajo para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas presentado por:

María Fe Flores Pablos

Salamanca, Julio 2013

Visado en Salamanca
Julio 2013

Fdo. David Díez Martín
Catedrático de Química Orgánica

Fdo. Pilar García Garía
Doctora en Química Orgánica

Fdo. Narciso Martín Garrido
Prof. Titular de Química Orgánica

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección de los **Dres. D. David Díez Martín, Dña. Pilar García García y D. Narciso Martín Garrido** a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la confianza depositada en mí, por todo lo que me habéis enseñado y vuestra dedicación a lo largo de estos años.

Asimismo me gustaría agradecer la ayuda prestada en todo momento por los Dres. D. Julio González Urones, Dña. Pilar Basabe Barcala, Dña. Rosalina Fernández Moro, D. Isidro Sánchez Marcos y Dña. María José Sexmero Cuadrado.

Igualmente me gustaría dar las gracias a los Dres Dña. Anna Lithgow del Servicio de RMN, D. César Raposo del Servicio de Espectrometría de Masas y Dña. Francisca Sanz del Servicio de Difracción de Rayos-X por la ayuda con la caracterización de las muestras y por todos vuestros buenos consejos. Así como, al Dr. D. Jesús M. Rodilla por los RMN bidimensionales de las últimas muestras y las actividades biológicas junto al Dr. D. Pedro M. Rocha del Departamento de Química Orgánica de la Universidade da Beira Interior, Covilha. Y no puedo olvidarme de Marisa y M^a José Pérez por su simpatía y estar siempre dispuestas a echar una mano.

También agradezco al Professor Alan Armstrong del Imperial College London y al Professor Stephen G. Davies de la University of Oxford por haberme dado la oportunidad de formar parte de sus grupos de investigación durante mis “estancias breves”.

Y por supuesto, agradecer a la Junta de Castilla y León y al Fondo Social Europeo la concesión de una beca FPI para la realización de este trabajo de investigación.

Igualmente quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis doctoral, han sido unos años increíbles, de gran esfuerzo y paciencia cuando la química no iba, pero de satisfacción por haberme podido dedicar a algo tan apasionante como es la investigación.

A mis compañeros de laboratorio por todo lo que hemos vivido juntos (bueno y malo), me llevó grandes momentos que no podré olvidar. A los que siguen en el lab: Aitor, Carmen, Carlos N. (al que también agradezco los estudios de modelización molecular que figuran en este trabajo), Carlos R., María, Mateo y Javier; y a los que estuvieron en mis inicios o formaron parte de este grupo: Almudena, Álvaro, Ana Belén, Ana G., Araceli, Isabel, Juan Antonio, Juan, Lourdes, M^a Rosa, Magda, Mercedes, Sara y Olga.

Entre todos ellos, me gustaría dar las gracias de forma especial a M^a Rosa y María pues vuestros han sido los abrazos y las miradas de complicidad, justo en los momentos precisos. También a Javi con el que he compartido química de sulfonas, tardes de columnas y andanzas durante las estancias. A Lourdes por sus consejos y hacerme sentir como en casa en Londres.

A mis amigas Bea, Laura, y en especial a mis chicas VIP: Raquel, Pilar y Rocío que han estado siempre a mi lado, por su apoyo y ánimo.

Finalmente, agradecer de todo corazón a mi Familia, mis Padres, mi Hermano y mi Cuñada por su apoyo, cariño y paciencia tan necesarios durante estos años. Sin vosotros no lo hubiera conseguido, gracias por ayudarme a alcanzar mis metas.

A mi Familia

“Soy de los que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas.”

Marie Curie

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	13
1. SISTEMAS BICÍCLICOS OXA/OXA [3.2.1].....	21
1.1. Compuestos naturales.....	22
<i>1.1.1. Origen marino:.....</i>	<i>22</i>
Pectenotoxinas.....	22
Salinicetales.....	27
Untenolidas.....	28
<i>1.1.2. Origen terrestre:.....</i>	<i>29</i>
Hongos: Escualestatinas.....	29
Plantas.....	31
1.2. Compuestos sintéticos.....	32
2. SISTEMAS BICÍCLICOS AZA/OXA [3.2.1].....	37
2.1. Ciclonucleótidos.....	37
2.2. Derivados de diazaimidas.....	44
2.3. Sistemas con el núcleo de azepina.....	46
2.4. Sistemas bicíclicos aza/oxa [3.2.1] con anillos aromático.....	49
2.5. Otros sistemas bicíclicos.....	51
3. SISTEMAS BICÍCLICOS TIO/OXA [3.2.1].....	53
3.1. Derivados de azúcares.....	53
3.2. Compuestos utilizados en epoxidación asimétrica.....	56
3.3. Compuestos procedentes de la reactividad fotoquímica de tiocetonas.....	57
4. SISTEMAS BICÍCLICOS OXA/AZA [3.2.1].....	60
4.1. Compuestos naturales: Alcaloides de la Kopsia.....	60
4.2. Compuestos sintéticos.....	62

5. SISTEMAS BICÍCLICOS AZA/AZA [3.2.1]	63
5.1. Compuestos naturales: Albomitomocina	63
5.2. Compuestos sintéticos: Análogos de la Epibatidina	66
6. SISTEMAS BICÍCLICOS TIO/AZA [3.2.1]	68
6.1. Compuestos naturales: Diketopiperacinas	68
6.2. Compuestos sintéticos	69
OBJETIVOS	71
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	75
Capítulo 1. Obtención de materiales de partida: nitronas	77
1.1. Formación de la nitrona 2	80
1.2. Formación de la nitrona 5	82
1.3. Formación de la nitrona 11	83
1.4. Formación de la nitrona 15	84
Capítulo 2. Estudio de la adición de aniones estabilizados por el grupo sulfona a nitronas	85
2.1. Adición de aniones de la fenilvinilsulfona y de la metilfenilsulfona... 87	
2.2. Síntesis de nuevas pirrolidinas quirales..... 90	
2.2.1. Aplicación de las pirrolidinas 19 y 21 en la catálisis orgánica..... 96	
2.2.1.1. Reacción de adición tipo Michael..... 101	
2.2.1.2. Reacción de α -cloración..... 104	
Capítulo 3. Estudio de la reacción 1,3-dipolar de diferentes nitronas con la fenilvinilsulfona	115
3.1. Formación de isoxazolidinas con la nitrona 2 119	
3.2. Formación de isoxazolidinas con la nitrona 5 125	
3.3. Formación de isoxazolidinas con la nitrona 11 126	
3.4. Formación de isoxazolidinas con la nitrona 18 127	
3.5. Estudios de modelización molecular..... 129	

3.5.1. Análisis computacional de reactivos.....	131
3.5.2. Análisis computacional de la reacción entre la fenilvinilsulfona y la nitrona 2.....	133
3.5.3. Análisis computacional de la reacción entre la fenilvinilsulfona y la nitrona 5.....	139
Capítulo 4. Estudio de la reactividad de las isoxazolidinas obtenidas.....	143
4.1. Aplicación de las isoxazolidinas obtenidas a la síntesis de pirrolidinas C-ramificadas.....	145
4.2. Aplicación de las isoxazolidinas obtenidas a la síntesis de pirrolidinas quirales con aplicación en organocatálisis.....	152
4.3. Reacciones N-alkilación de isoxazolidinas.....	162
4.4. Aplicación a la síntesis de pirrolizidinas.....	164
4.5. Adición de organometálicos a las isoxazolidinas.....	169
Capítulo 5. Síntesis de pirrolidinas quirales tetrasustituidas.....	185
5.1. Síntesis de tetrahidro-1,3-oxazinas.....	187
5.2. Aplicación a la síntesis de sistemas policíclicos.....	197
5.3. Apertura de aminaes.....	199
5.3.1. Reacción de hidrogenolisis.....	199
5.3.2. Aperturas con nucleófilos.....	200
CONCLUSIONES.....	207
ASIGNACIÓN DE RMN DE¹³C.....	213
TABLAS DE RMN BIDIMENSIONALES.....	221
TABLAS ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....	253
TÉCNICAS GENERALES.....	259
1. Instrumentación.....	261
2. Técnicas generales cromatográficas.....	267
3. Purificación de disolventes.....	269
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	271
ESPECTROSCOPIA.....	467

CROMATOGRAMAS	507
DATOS CRISTALOGRAFICOS	529
ANEXO I: Relación de moléculas sintetizadas	559

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria son los siguientes:

- **A:** ácido
- **Ac:** acetilo
- **Ac₂O :** anhídrido acético
- **AcOEt:** acetato de etilo
- **AIBN:** 2,2'-azobisisobutironitrilo
- **Ar:** aromático
- **atm:** atmósfera de presión
- **[α]_D²⁰:** rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm (línea D de emisión del sodio) y a 20°C.
- **B:** base
- **9-BBN:** 9-borabicyclo[3.3.1]nonano
- **Bn:** bencilo
- **Boc:** *tert*-butoxicarbonil
- **Boc₂O:** anhídrido *tert*-butílico
- **Bu:** butilo
- ***n*-BuLi:** *n*-butil litio
- **Bu₃SnH:** hidruro de tributil estaño
- **Bu₄NI:** yoduro de tetrabutilamonio
- **° C:** grados centígrados
- **c:** concentración
- **Cat.:** catalizador
- **CC:** cromatografía en columna
- **CCF:** cromatografía de capa fina
- **CM:** metátesis cruzada
- **CH₃CN:** acetonitrilo
- **COSY:** COrrrelation Spectroscopy
- **CSA:** ácido canforsulfónico
- **c/u:** cada uno
- **d:** doblete
- **DBU:** 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- **DCM:** diclorometano
- **dd:** doble doblete
- **ddd:** doble doblete de doblete
- **DEAD:** azadicarboxilato de dietilo
- **DEPT:** Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
- **DET:** tartrato de dietilo
- **DIBAL-H:** hidruro de diisobutil aluminio
- **DIPEA:** *N,N*-diisopropiletilamina
- **DMAP:** 4-dimetilaminopiridina
- **DMF:** *N,N*-dimetilformamida
- **DMSO:** dimetilsulfóxido
- **d.r.:** relación diastereoisomérica
- **dt:** doble triplete
- **δ:** desplazamiento químico
- **E:** electrófilo
- **ee:** exceso enantiomérico
- **ed:** exceso diastereoisomérico
- **equiv.:** equivalentes
- **Et:** etilo
- ***et al.*:** y colaboradores
- **Et₃N:** trietilamina
- **Et₂O:** éter dietílico, dietiléter
- **EtOH:** alcohol etílico, etanol
- **eV:** electrón-Voltio
- **F.A.B.:** Fast Atom Bombardement
- **FT:** transformada de Fourier

- **g**: gramo
- **GHz**: gigahertzio
- **GSE**: grupo sustractor de electrons
- **h**: hora
- **Hex**: hexano
- **HMBC**: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
- **HMPA**: hexametilfosforamida
- **HMQC**: Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
- **HOMO**: Highest energy Occupied Molecular Orbital
- **HPLC**: High-performance liquid chromatography
- **HRMS**: High Resolution Mass Spectrum
- **Hz**: hertzio
- **IR**: infrarrojo
- **J**: constante de acoplamiento
- **LAH**: hidruro de aluminio y litio
- **LDA**: dietil amiduro de litio
- **LRMS**: Low Resolution Mass Spectrum
- **LUMO**: Lowest energy Unoccupied Molecular Orbital
- **M**: molar
- **m**: multiplete
- **Me**: metilo
- **mg**: miligramo
- **MHz**: megahertzio
- **min**: minuto
- **mL**: mililitro
- **mmol**: milimol
- **Ms**: metanosulfonilo (mesilo)
- **m/z**: relación masa/carga
- **η**: rendimiento
- **NaH**: hidruro de sodio
- **NCS**: *N*-clorosuccinimida
- **NIS**: *N*-iodosuccinimida
- **nOe**: nuclear Overhauser effect
- **Nu**: nucleófilo
- **ORTEP**: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
- **P**: producto
- **pf**: punto de fusión
- **Pi**: piridina
- **PDC**: dicromato de piridinio
- **Pd/C**: paladio sobre carbono
- **Pd(OH)₂/C**: hidróxido de paladio sobre carbono
- **Ph**: fenilo
- **ppm**: partes por millón
- **Pr**: propilo
- **q**: cuartete
- **RCM**: metátesis de cierre de anillo
- **Rdto**: rendimiento
- **RMN**: Resonancia Magnética Nuclear
- **ROESY**: Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
- **RX**: rayos X
- **s**: singlete
- **S**: sustrato
- **sa**: singlete ancho

- **sat.:** saturado
- **SN:** sustitución nucleofílica
- **t:** triplete ó tiempo
- **t^a:** temperatura
- **t. a.:** temperatura ambiente
- **TBDPS:** *tert*-butildifenilsililo
- **TBS o TBDMS:** *tert*-butildimetilsililo
- ***t*-BuOH:** *tert*-butanol
- **TCA:** ácido tricloroacético
- **td:** triple doblete
- **TEA:** trietilamina
- **Tf:** trifluorometanosulfonilo
- **TFA:** ácido trifluoroacético
- **THF:** tetrahidrofurano
- **THP:** tetrahidropirano
- **TIPS:** *tert*-isopropilsililo
- **TMS:** trimetilsililo
- **TMSCHN₂:** trimetilsilil diazometano
- **tol:** tolueno
- **TsCl:** cloruro de *p*-toluensulfonilo (tosilo)
- **TsOH:** ácido *p*-toluensulfónico
- **tR:** tiempo de retención
- **v_{max}:** frecuencia máxima

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales siguen siendo el modelo ideal en el desarrollo de fármacos por la complejidad estructural, arquitectura tridimensional y propiedades biológicas potencialmente útiles. Su complejidad y riqueza en centros estereogénicos ha inspirado a generaciones de químicos sintéticos en el diseño de nuevas estrategias enantio y diastereoselectivas, con el objetivo de conseguir compuestos que reproduzcan la diversidad estructural presente en los productos naturales.¹

La síntesis orientada a la diversidad (DOS) con énfasis en la diversidad estructural ofrece un rápido acceso a productos naturales y fármacos con estructuras complejas y diversidad molecular. Pioneros en este campo han sido Schreiber *et al.* quienes establecieron una colección de moléculas pequeñas conteniendo nitrógeno con aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos y genética química.²

Dentro de la enorme diversidad de esqueletos carbonados existentes en la naturaleza, los sistemas bicíclicos y en particular el sistema bicíclico [3.2.1] es de especial interés por su versatilidad, reactividad y estar presente en numerosas familias de compuestos

¹ a) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4657; b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *118*, 7292; c) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *112*, 46.

² a) Pizzirani, D.; Kaya, T.; Clemons, P. A.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2822; b) Schreiber, S. L. *ChemBioChem*, **2009**, *10*, 26; c) Schreiber, S. L. *Nature*, **2009**, 153.

biológicamente activos.³ Algunos ejemplos de productos con este tipo de esqueleto se muestran a continuación:

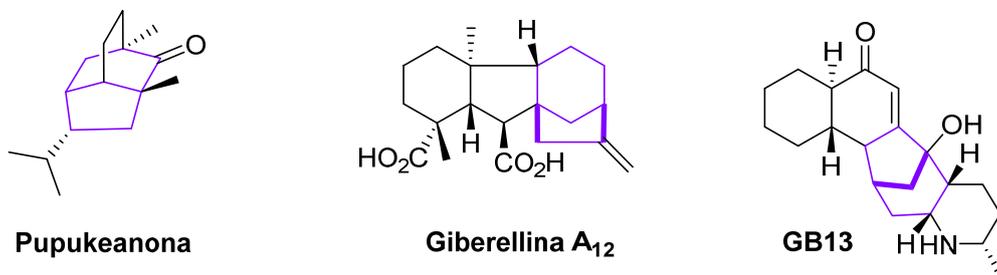


Figura 1.

Pero la naturaleza no da lugar únicamente a compuestos con esqueleto carbonado sino también a una enorme variedad de compuestos policíclicos con heteroátomo. Estos análogos han atraído mucha atención debido a su actividad biológica y a formar parte de productos farmacéuticos. Sirvan como ejemplo de compuestos con esqueleto puente oxa-y aza-[n.2.1] ($n = 2, 3$) el laurenditerpenol⁴ y la alstonisina⁵ que se muestran en la Figura 2.

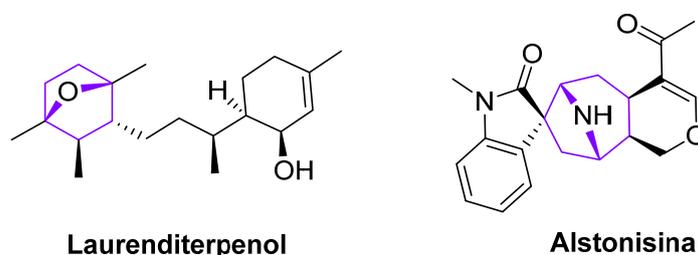


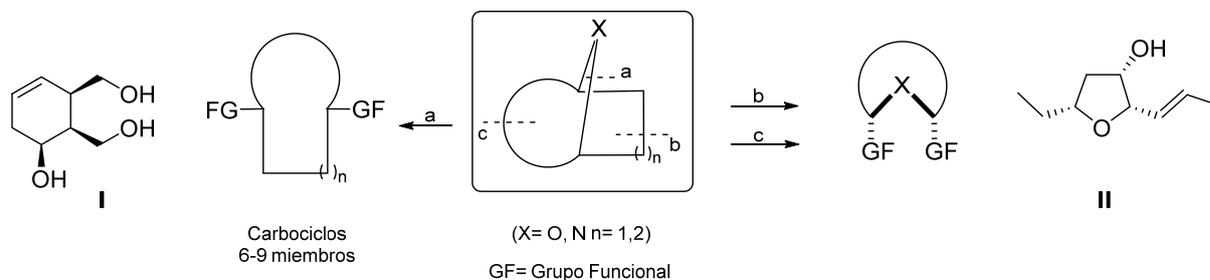
Figura 2.

³ Presset, M.; Coquerel, Y.; Rodríguez, J. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 525.

⁴ Mohammed, K. A.; Hossain, C. F.; Zhang, L.; Bruick, R. K.; Zhou, Y.-D.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 2002.

⁵ Wearing, X. Z.; Cook, J. M. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4237.

Además, tales estructuras moleculares puente se pueden utilizar como intermedios clave en síntesis⁶ debido a su inherente estereoquímica y posibilidad de funcionalización (Esquema 1), lo que permite obtener compuestos como **I** y **II**.



Esquema 1.

Se han desarrollado numerosas estrategias para la construcción de esqueletos complejos tipo puente entre las que destacan las cicloadiciones⁷ y las reacciones dominó,⁸ dos de los métodos más directos y eficientes para la construcción de sistemas cíclicos.

Recientemente, Wang *et al.* han desarrollado la cicloadición intramolecular [3+2] de ciclopropanos-1,1-diósteros con aldehídos, cetonas e iminas.⁹ Un ejemplo concreto se muestra en el Esquema 2. En este caso, utilizan ácidos de Lewis como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ para la

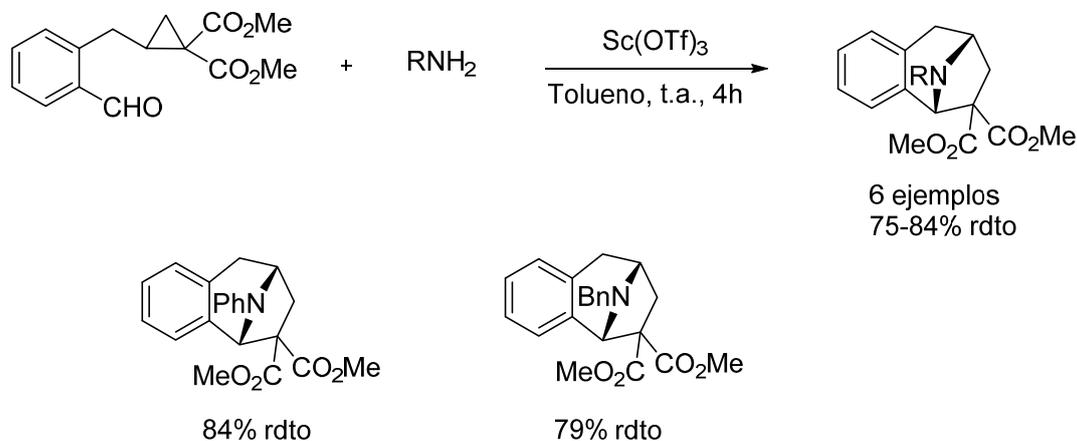
⁶ a) Schindler, C. S.; Carreira, E. M. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 3222; b) Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1934; c) Lautens, M.; Fagnou, K.; Hiebert, S. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 48; d) Arjona, O.; Plumet, J. *Curr. Org. Chem.*, **2002**, 6, 571; e) Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 3313; f) Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13521.

⁷ a) Zhao, W. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1706; b) Singh, V.; Krishna Vikrant, U. M.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3405; c) Nair, V.; Suja, T. D. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12247; d) Battiste, M. A.; Pelprey, P. M.; Wright, D. L. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 3438; e) Chiu, P. *Pure Appl. Chem.*, **2005**, 77, 1183; f) Wender, P. A.; Love, J. A. *Advances in Cycloaddition*, Vol. 5 (Ed.: M. Harmata), JAI, Stamford, CT, **1999**, p.1 hasta 119; Vol. 6, p. 1; g) i) Rigby, J. H. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4521; h) Harmata, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 6235; i) Kappe, C. O.; Murphree, S. S.; Padwa, A. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14179; j) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 223; k) Katritzky, A. R.; Dennis, N.; *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 827; l) Mann, J. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4611; m) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.*, **1983**, 29, 163; n) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 1; o) Noyori, R. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 61.

⁸ a) G. Song, G.; Chen, D.; Su, Y.; Han, K.; Pan, C. L.; Jia, A.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 7791; b) Jaber, D. M.; Burgin, R. N.; Hepler, M.; Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 7623; c) Ishida, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 8842; d) Trillo, B.; López, F.; Gulias, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 951; e) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fananas, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 118, 2145; f) Kusama, H.; Funami, H.; Shido, M.; Hara, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2709.

⁹ Xing, S.; Pan, W.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3215.

formación de esqueletos aza-[3.2.1] con elevados rendimientos (75-84%), mediante la formación de una imina, apertura del anillo ciclopropánico y posterior ciclación.



Esquema 2.

Esta estrategia también ha sido aplicada con éxito en la síntesis de platensimicina⁷ y bruguierol A¹⁰ (Figura 3).

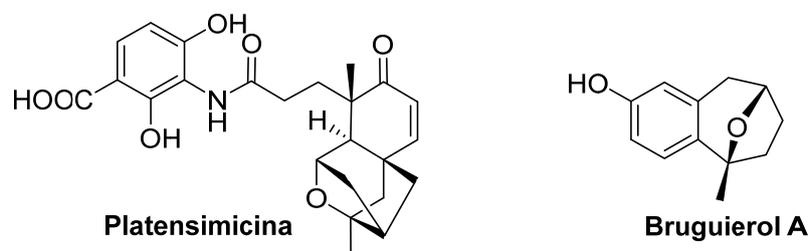
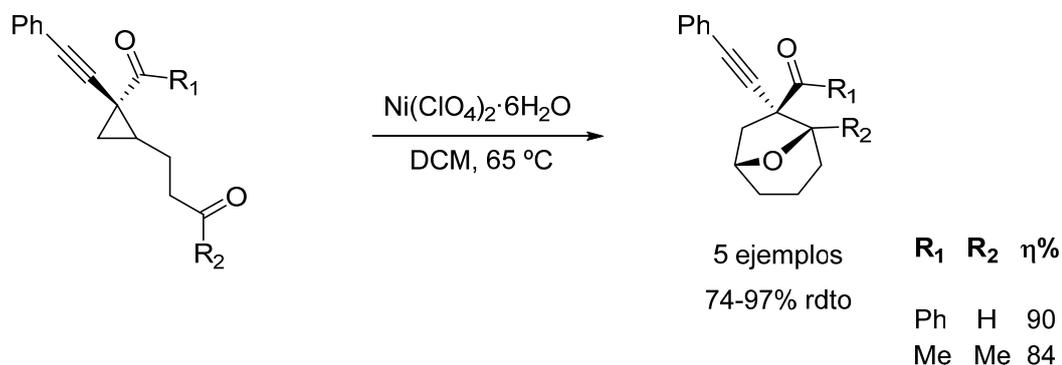


Figura 3.

Del mismo modo, estos autores han descrito la síntesis de compuestos puente oxa- y aza-[n.2.1] mediante cicloadición cruzada intramolecular (IMCC) [4+2] y [3+2] de alquilciclopropano cetonas con compuestos carbonilo e iminas.¹¹ En el Esquema 3 vemos la formación de los compuestos oxa-[3.2.1].

¹⁰ Hu, B.; Xing, S.; Ren, J.; Wang, Z. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5671.

¹¹ Bai, Y.; Tao, W.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 4112.



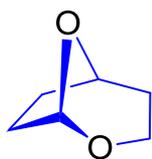
Esquema 3.

El desarrollo de estrategias más eficientes y generales para acceder a compuestos oxa-/aza-[n.2.1] bicíclicos sigue siendo un reto importante que atrae la atención de la comunidad científica. En este trabajo de tesis doctoral se ha desarrollado una nueva metodología de síntesis de compuestos oxa/aza-[3.2.1], y además se han estudiado reacciones de apertura de dicho sistema bicíclico con el fin de acceder a compuestos pirrolidínicos quirales altamente funcionalizados como veremos a lo largo de esta memoria.

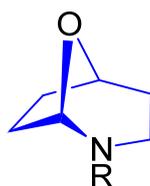
En esta introducción se ha realizado una revisión bibliográfica de sistemas bicíclicos [3.2.1] presentes en diversos productos naturales o sintéticos. Se muestran a continuación las estrategias sintéticas que se han desarrollado para obtener este tipo de sistemas, así como los estudios de reactividad que se han llevado a cabo y sus aplicaciones en síntesis de otros productos activos.

SISTEMAS BICÍCLICOS [3.2.1].

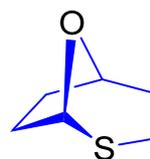
Los clasificaremos de acuerdo a los heteroátomos presentes en el puente 2,8-[3.2.1]octano:



Oxa/oxa-[3.2.1]



Aza/oxa-[3.2.1]



Tio/oxa-[3.2.1]



Oxa/aza-[3.2.1]



Aza/aza-[3.2.1]



Tio/aza-[3.2.1]

1. SISTEMAS BICÍCLICOS OXA/OXA-[3.2.1].

El mar es una gran fuente de productos con alta diversidad estructural y biológica. Un gran número de productos naturales con el sistema bicíclico [3.2.1] son de origen marino. Sin embargo, estos sistemas también se han podido aislar de organismos terrestres y, por supuesto se han obtenido mediante síntesis. Como se puede apreciar en su estructura estos compuestos son acetales y, por tanto, proceden en general de sistemas acíclicos por reacción de un carbonilo con un diol 1,3. A continuación, se indica la clasificación utilizada para su descripción:

1.1. Compuestos naturales.

1.1.1. Origen marino:

Pectenotoxinas

Salinicetales

Untenolidas

1.1.2. Origen terrestre:

Hongos: Escualestatinas

Plantas

1.2. Compuestos sintéticos.

1.1. Compuestos naturales.

1.1.1. Origen marino.

Pectenotoxinas

En 1985, Yasumoto *et al.* realizaron el aislamiento y caracterización de una familia de macrolactonas de poliéteres, las pectenotoxinas (PTX)¹² (Figura 5). Aisladas originalmente de vieiras (*Patinopecten yessoensis*, Figura 4), aunque en realidad su producción se debe a los dinoflagelados *Dinophysis* que se encuentran en zonas costeras de todo el mundo.



Figura 4.

La compleja estructura de las PTX consiste en una macrolactona que contiene una unidad de anillo espiroacetálico, tres diferentes tetrahidrofuranos sustituidos, un anillo de acetal bicíclico, un hemicetal cíclico y dos insaturaciones por dobles enlaces C-C.

La principal diferencia entre las distintas PTX reside en el estado de oxidación del C43 y la configuración del centro espiroacetálico C7 (Tabla 1).

¹² a) Sasaki, K.; Wright, J. L. C.; Yasumoto, T. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2475; b) Yasumoto, T.; Murata, M. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1897; c) Murata, M.; Sano, M.; Iwashita, T.; Naoki, H.; Yasumoto, T. *Agric. Biol. Chem.*, **1986**, *50*, 2693; d) Yasumoto, T.; Murata, M.; Oshima, Y.; Sano, M.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1019.

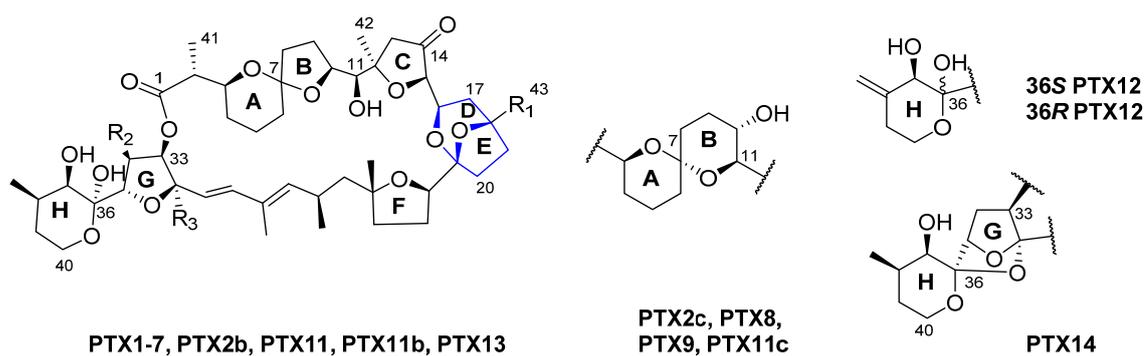


Figura 5.

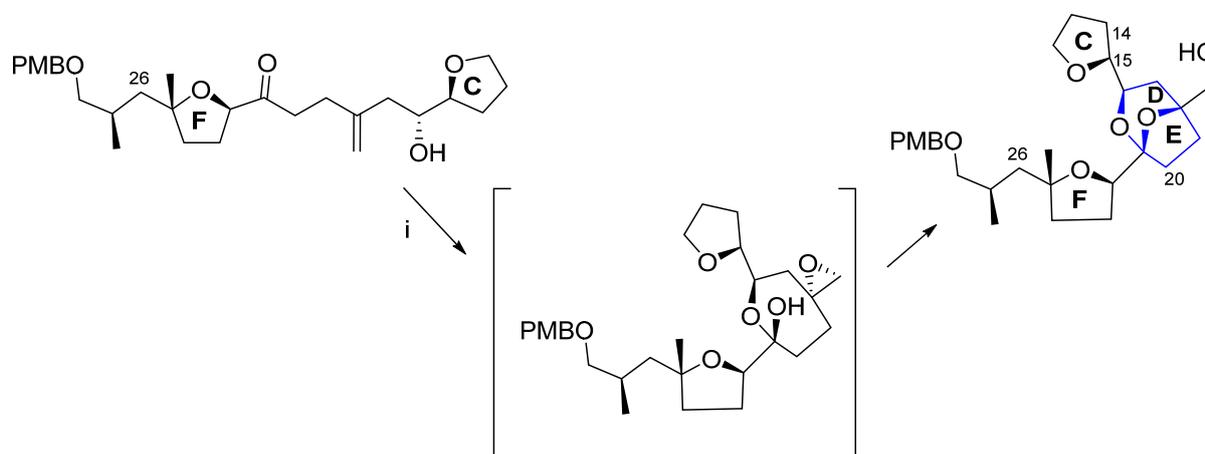
	R₁	R₂	R₃	C7
PTX1	CH ₂ OH	H	H	<i>R</i>
PTX2	CH ₃	H	H	<i>R</i>
PTX2b	CH ₃	H	H	<i>S</i>
PTX2c	CH ₃	H	H	<i>S</i>
PTX3	CHO	H	H	<i>R</i>
PTX4	CH ₂ OH	H	H	<i>S</i>
PTX6	COOH	H	H	<i>R</i>
PTX7	COOH	H	H	<i>S</i>
PTX8	CH ₂ OH	H	H	<i>S</i>
PTX9	COOH	H	H	<i>S</i>
PTX11	CH ₃	OH	H	<i>R</i>
PTX11b	CH ₃	OH	H	<i>S</i>
PTX11c	CH ₃	OH	H	<i>S</i>
36S-PTX12	CH ₃	H	H	<i>R</i>
36R-PTX12	CH ₃	H	H	<i>R</i>
PTX13	CH ₃	H	OH	<i>R</i>
PTX14	CH ₃	H	-	<i>R</i>

Tabla 1.

Las PTX son compuestos citotóxicos¹³ que interactúan con la actina. Este compuesto es una de las proteínas más abundantes en las células eucariotas, ya que forma parte de los microfilamentos, uno de los tres componentes fundamentales del citoesqueleto celular. Por lo tanto, está involucrada en la forma, movimiento y división celular, además de intervenir en las uniones adherentes entre las células.

El estudio de la actividad biológica de las PTX es aún limitado al estar sólo disponibles comercialmente cantidades de microgramos. En consecuencia, varios grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en la síntesis total de la familia de las pectenotoxinas.

En 2002, el grupo del Profesor Evans¹⁴ logró la primera síntesis total de PTX-4 y PTX-8. Sin embargo, el esfuerzo sintético actual está dirigido hacia los diversos fragmentos de las PTX, y principalmente en la construcción del sistema de anillo espiroacetálico. Así, Brimble¹⁵ *et al.* sintetizaron el sistema de anillos DE de la PTX4 a través de una ciclación en cascada inducida por la epoxidación de un alcohol homoalílico con VO(acac)₂, como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4. i) VO(acac)₂ (20 mol%), NaOAc, ^tBuOOH, DCM, t.a., 5 min, 13% después de HPLC.

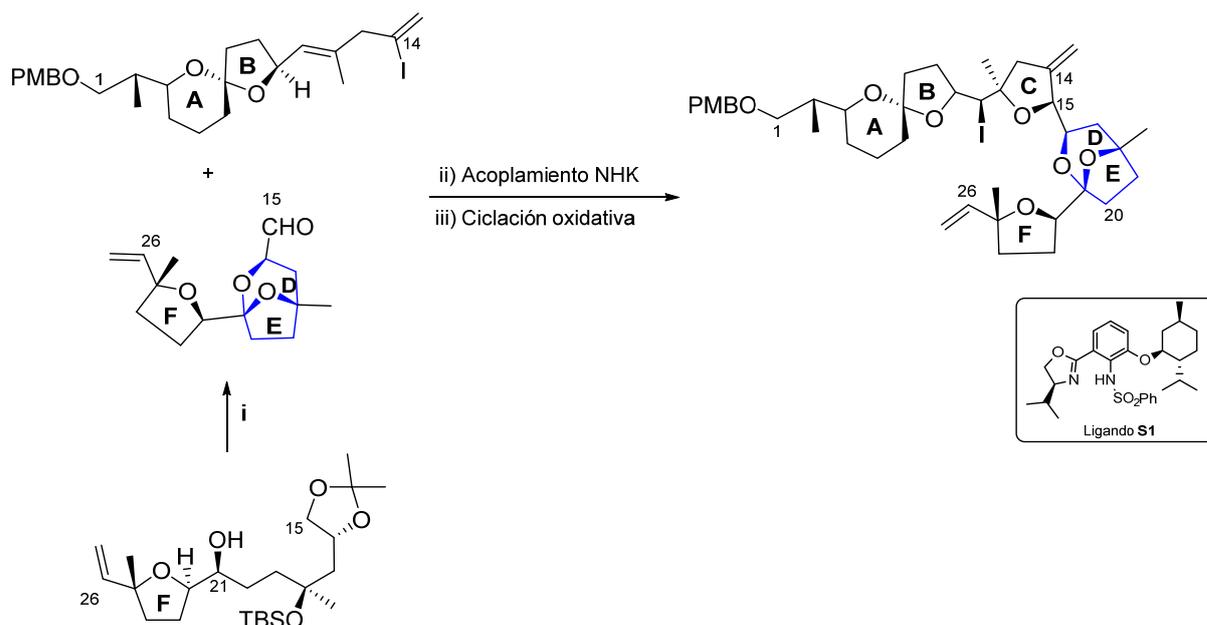
¹³ a) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Hawkes, A. D.; Jensen, D. J.; Selwood, A. I.; Beuzenberg, V.; MacKenzie, A. L.; Cooney, J. M.; Holland, P. T. *Toxicon*, **2006**, *48*, 152; b) Miles, C. O.; Wilkins, A. L.; Samdal, I. A.; Sandvik, M.; Petersen, D.; Quillam, M. A.; Naustvoll, T. R.; Rundberget, T.; Torgersen, T.; Hovgaard, P.; Jensen, D. J.; Cooney, J. M. *Chem. Res. Toxicol.*, **2004**, *17*, 1423.

¹⁴ Evans, D. A.; Rajapakse, H. A.; Stenkamp, D. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4569; b) Evans, D. A.; Rajapakse, H. A.; Chiu, A.; Stenkamp, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4573.

¹⁵ Carley, S.; Brimble, M. A. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 563.

La PTX-2 es la más citotóxica dentro de la familia¹⁶ (PTX-2 >PTX-1, PTX-4, PTX-7 >PTX-3 >PTX-6 > PTX8 y PTX-9) ya que es capaz de inhibir la polimerización de la actina. Además, ha demostrado ser activa frente a líneas celulares de cáncer de pulmón, colon y mama. Por lo que se ha convertido en el principal interés sintético de esta familia.

Suzuki *et al.* sintetizaron el fragmento C8–C20 de PTX-2 partiendo del ácido L-málico en 22 pasos y con un 16% de rendimiento global.¹⁷ Micalizio *et al.* obtuvieron los anillos CDEF¹⁸ a través de una secuencia en tres pasos según se muestra en el Esquema 5: 1. oxidación a cetona del hidroxilo en C21; 2. desprotección de los grupos protectores y formación del acetal bicíclico; 3. oxidación a aldehído del hidroxilo en C15. Finalmente, el sistema ABCDEF¹⁹ lo obtienen a través de un acoplamiento asimétrico de Nozaki-Hiyama-Kishi seguido de ciclación oxidativa (Esquema 5).



Esquema 5. i) 1. DIPEA, SO₃-Pi, DMSO, DCM, 0 °C, 1 h, 77%; 2. CSA, MeOH, t.a., 2 h, 59%; 3. (COCl)₂, DMSO, DCM, Et₃N, -78 °C, 45 min, 66%; ii) Ligando **S1**, CrCl₂, LiCl, Mn(0), NiCl₂·DMP, Cp₂ZrCl₂, MeCN, t.a., 3 h, 79%; iii) NIS, DCM, -78 °C, 5 h, 87%.

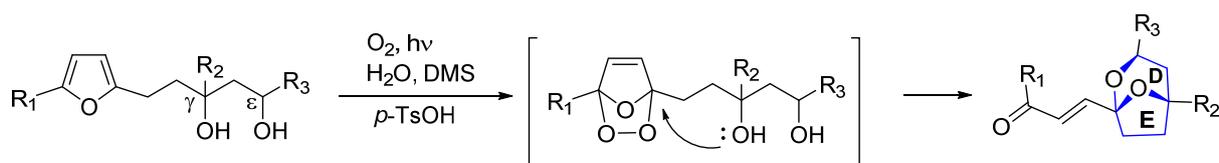
¹⁶ a) Espiña, B.; Louzao, M. C.; Ares, I. R.; Fonfría, E. S.; Vilariño, N.; Vieytes, M. R.; Yasumoto, T.; Botana, L. M. *Chem. Res. Toxicol.*, **2010**, *23*, 504; b) Kim, G-Y.; Kim, W-J.; Choi, Y. H. *Mar. Drugs*, **2011**, *9*, 2176; c) Jung, J. H.; Sim, C. J.; Lee, C.-O. *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 1722.

¹⁷ Fujiwara, K.; Suzuki, Y.; Koseki, N.; Murata, S.-i.; Murai, A.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5589.

¹⁸ Canterbury, D. P.; Micalizio, G. C. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2384.

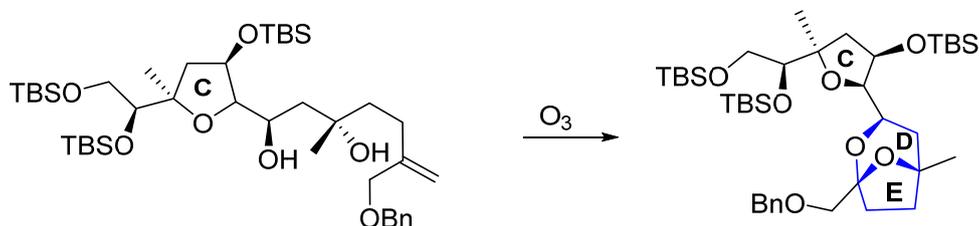
¹⁹ Kubo, O.; Canterbury, D. P.; Micalizio, G. C. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5748.

Por otro lado, Vassilikogiannakis *et al.* sintetizaron el anillo DE mediante fotooxidación de 2-(γ,ϵ -dihidroxiálquil)furanos en agua,²⁰ seguido por reducción *in situ* y cetalización (Esquema 6). El proceso tiene lugar en una reacción tándem, sin necesidad de protección y desprotección de los grupos hidroxilo como es necesario en otras metodologías.



Esquema 6.

Mientras que Pihko *et al.* obtuvieron los anillos CDE por ozonólisis y posterior cetalización intramolecular (Esquema 7), lo que les ha servido para sintetizar también los anillos ABCDE.²¹



Esquema 7. O₃, DCM, DMSO, -78 °C luego t.a., 3 h, 91%.

²⁰ a) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 537; b) Kouridaki, A.; Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2374.

²¹ a) Kempainen, E. K.; Sahoo, G.; Valkonen, A.; Pihko, P. M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1086; b) Aho, J. E.; Piisola, A.; Krishnan, S.; Pihko, P. M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1682; c) Aho, J. E.; Salomäki, E.; Rissanen, K.; Pihko, P. M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4179; d) Helmboldt, H.; Aho, J. E. Pihko, P. M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4183.

Salinicetales

En 2002, Fenical²² *et al.* realizan el aislamiento de los policétidos salinicetal A y B (Figura 6) de la *Salinispora arenicola*. Su estructura fue confirmada por la síntesis total de Paterson.²³ Los salinicetales son de gran interés biológico ya que inhiben la enzima ornitina descarboxilasa (OCD), responsable de la producción de poliaminas (compuestos necesarios para la división celular). La inhibición de la actividad de la ODC disminuye la concentración celular de poliaminas y esto proporciona una eficaz estrategia para prevenir la carcinogénesis.

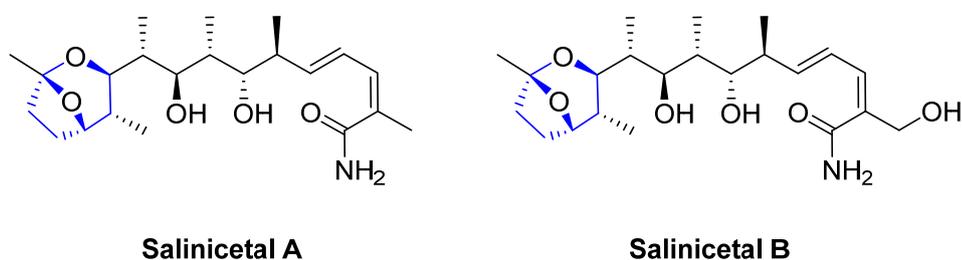
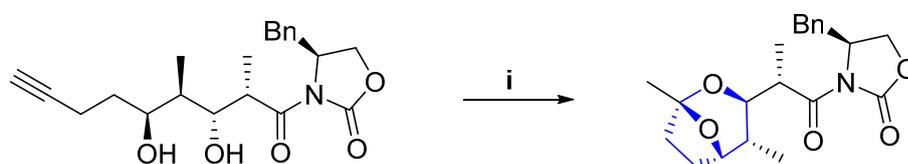


Figura 6.

En 2009, De Brabander²⁴ *et al.* describen la síntesis del salinicetal B en 11 pasos y con un rendimiento global del 23%. La construcción del 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano se realiza mediante una cicloisomerización catalizada por Pt(II), según se muestra a continuación.



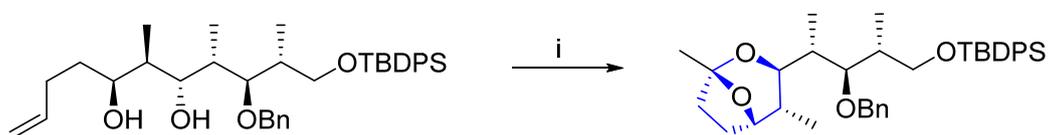
Esquema 8. i) $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)]_2$ (5 mol%), THF, 5 min, cuantitativo.

²² a) Williams, P. G.; Asolkar, R. N.; Kondratyuk, T.; Pezzuto, J. M.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 83; b) Mincer, T. J.; Jensen, P. R.; Kauffman, C. A.; Fenical, W. *Appl. Environ. Microbiol.*, **2002**, *68*, 5005.

²³ Paterson, I.; Razzak, M.; Anderson, E. A. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3295.

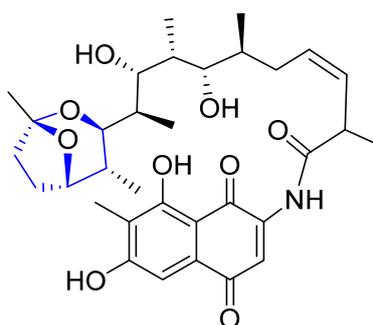
²⁴ De Brabander, J. K.; Liu, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12562.

Ese mismo año, Mohapatra *et al.* realizan la síntesis total del salinicetal A y B. La oxidación intramolecular de Wacker (Esquema 9) les permite el acceso al sistema [3.2.1] octano,²⁵ al obtener una metilcetona que cicla con el diol correspondiente.



Esquema 9. i) PdCl₂, CuCl₂, O₂, THF, 0 °C, 12 h, 90%.

Un compuesto análogo es el producto natural salinisporamicina²⁶ (Figura 7), que posee un núcleo de aminonaftoquinona y ha mostrado propiedades antibióticas y anticancerígenas.



Salinisporamicina

Figura 7.

Untenolidas

La untenolida A (Figura 8) ha sido aislada a partir de esponjas marinas de Okinawa, en concreto, de la especie *Plakortis*. Se trata de un nuevo policétido que posee un esqueleto pentacíclico fusionado con dos cadenas hexadecanilo.²⁷

²⁵ Yadav, J. S.; Hossain, S.; Madhu, M.; Mohapatra, D. K. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8822.

²⁶ Matsuda, S.; Adachi, K.; Matsuo, Y.; Nukina, M.; Shizuri, Y. *J. Antibiot.*, **2009**, *62*, 519.

²⁷ Ishiguro, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4023.

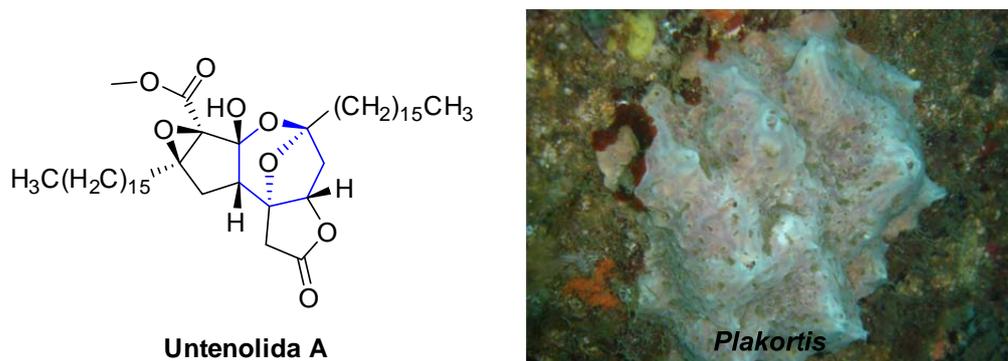


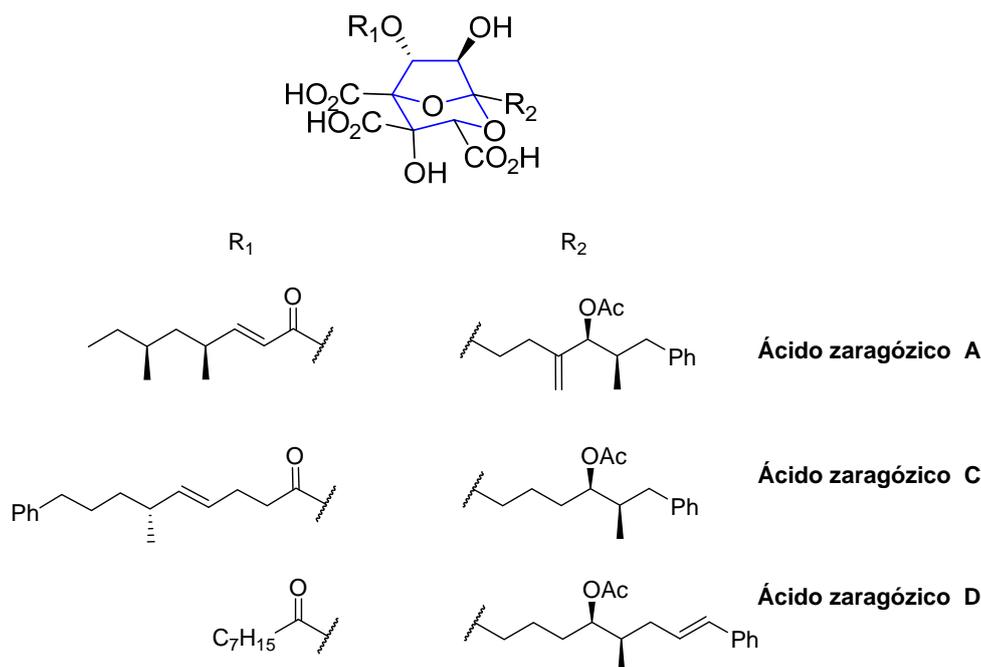
Figura 8.

1.1.2. Origen terrestre.

Hongos: Escualestatinas

Los ácidos zaragózicos o escualestatinas²⁸ (Figura 9) aisladas de hongos, son moléculas altamente oxigenadas que poseen seis estereocentros contiguos. Son capaces de inhibir la enzima escualeno sintasa, involucrada en la biosíntesis de colesterol, además de poseer propiedades antifúngicas. Algunos de ellos, como el ácido zaragózico D inhiben la proteína *ras*-farnesil transferasa.

²⁸ a) Hasumi, K.; Tachikawa, K.; Sakai, K.; Murakawa, S.; Yoshikawa, N.; Kumuzawa, S.; Endo, A. *J. Antibiot.*, **1993**, *46*, 689; b) Dawson, M. J.; Farthing, J. E.; Marshall, P. S.; Middleton, R. F.; O'Neill, M. J.; Shuttleworth, A.; Stylli, C.; Tait, R. M.; Taylor, P. M.; Wildman, H. G.; Buss, A. D.; Langley, D.; Hayes, M. *J. J. Antibiot.*, **1992**, *45*, 639; c) Baxter, A.; Fitzgerald, B. J.; Hutson, J. L.; McCarthy, A. D.; Motteram, J. M.; Ross, B. L.; Sapra, M.; Snowden, M. A.; Watson, N. S.; Williams, R. J.; Wright, C. J. *J. Biol. Chem.*, **1992**, *267*, 11705.

**Figura 9.**

La complejidad estructural y la importancia biológica de estas moléculas han supuesto un gran desafío para la comunidad sintética. En consecuencia, numerosos trabajos se han publicado sobre este tema, que han sido recopilados en los reviews de Nicolau²⁹ en 1996, Armstrong³⁰ en 2002 y Nakurama³¹ en 2005.

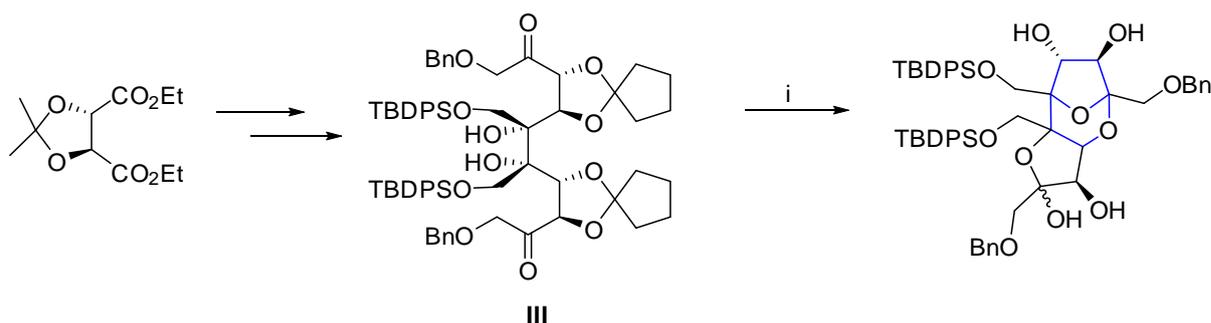
Recientemente Metz *et al.* han desarrollado una nueva estrategia para obtener el sistema 2,8-dioxabicyclo[3.2.1] a partir de una pseudo -C₂ dicetona simétrica³² III (Esquema 10). Utilizando una hidrólisis ácida se consigue que la cetona hexahidroxilada experimente la cetalización intramolecular quimioselectiva que da lugar al producto deseado.

²⁹ Nadin, A.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1622.

³⁰ Armstrong, A.; Blench, T. J. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9321.

³¹ Nakurama, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 1.

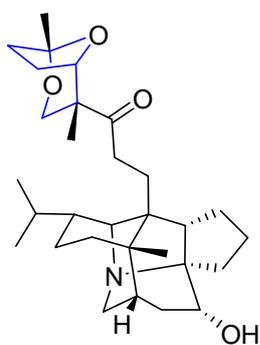
³² Wang, Y.; Kataeva, O.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2075.



Esquema 10. i) TFA, CH₂Cl₂, H₂O, 0 °C, 66%.

Plantas

También posee el sistema 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano el alcaloide 11-hidroxicodafnifilina aislado de las hojas de *Daphniphyllum subVerticillatum*. El género *Daphniphyllum* es bien conocido por su diversidad estructural biosintética y por sus complejos alcaloides, algunos de ellos con actividad anticancerígena.³³



11-Hidroxicodafnifilina

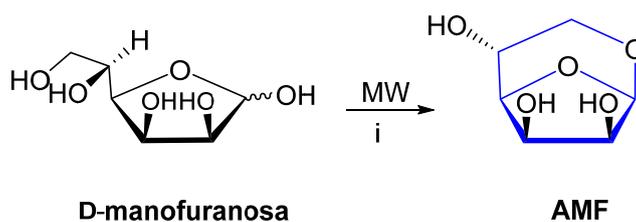


Figura 10.

³³ a) Zhang, C-R.; Liu, H-B.; Feng, T.; Zhu, J-Y.; Geng, M-Y.; Yue, Y-M. *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 1669; b) Morita, H.; Kobayashi, J. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2895; c) Morita, H.; Takatsu, H.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3575.

1.2. Compuestos sintéticos.

Como hemos dicho anteriormente, este tipo de sistemas no son sólo de origen natural sino que también se han obtenido por síntesis. Las 1,6-anhidrohexofuranosas proceden de la eliminación intramolecular de agua en los azúcares. En el siguiente esquema vemos el ejemplo de la 1,6-anhidro- β -D-manofuranosa (AMF).³⁴

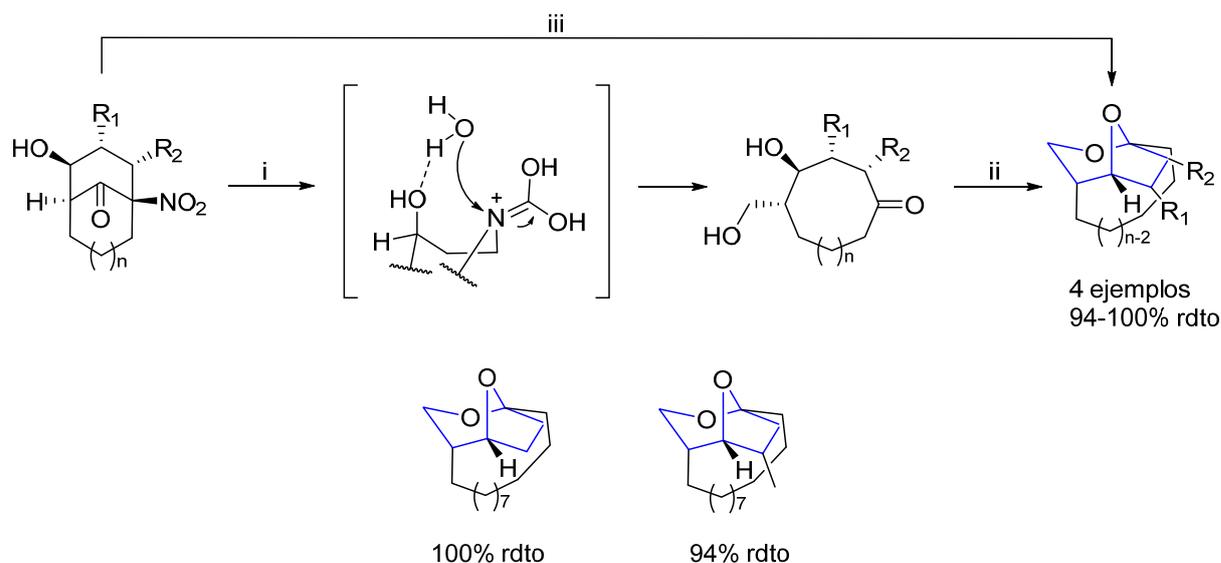


Esquema 11. i) MW, 160 °C, 3 min., 20%.

Menéndez *et al.* han sintetizado compuestos puente 2,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano a partir de 1-nitrobicyclo[9.3.1]pentadecan-15-onas (Esquema 12). El proceso implica una expansión reductiva del anillo bicíclico que contiene al grupo nitro seguido de una reacción de Nef.³⁵

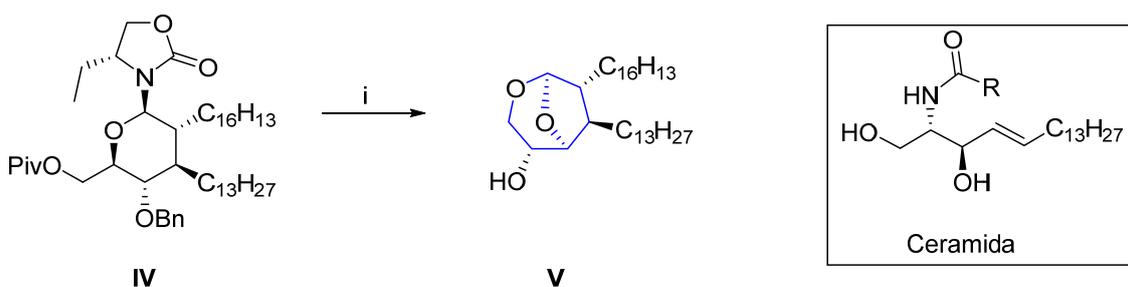
³⁴ To Hoai, N.; Sasaki, A.; Sasaki, M.; Kaga, H.; Kakuchi, T.; Satoh, T. *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 1747.

³⁵ Giorgi, G.; López-Alvarado, P.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5131.



Esquema 12. i) 1. NaBH₄, t.a., 24 h; 2. HCl-H₂O 2 M; ii) HCl-H₂O 2 M; iii) 1. NaBH₄, t.a., 24 h; 2. HCl-H₂O 4 M.

Mientras que Saluzzo *et al.* observaron la formación de este sistema durante la síntesis de análogos de ceramida.³⁶ La eliminación del auxiliar quiral 1,3-oxazolidin-2-ona del compuesto **IV** conducía al compuesto bicyclico **V** en un 35% de rendimiento junto a material de partida (Esquema 13).

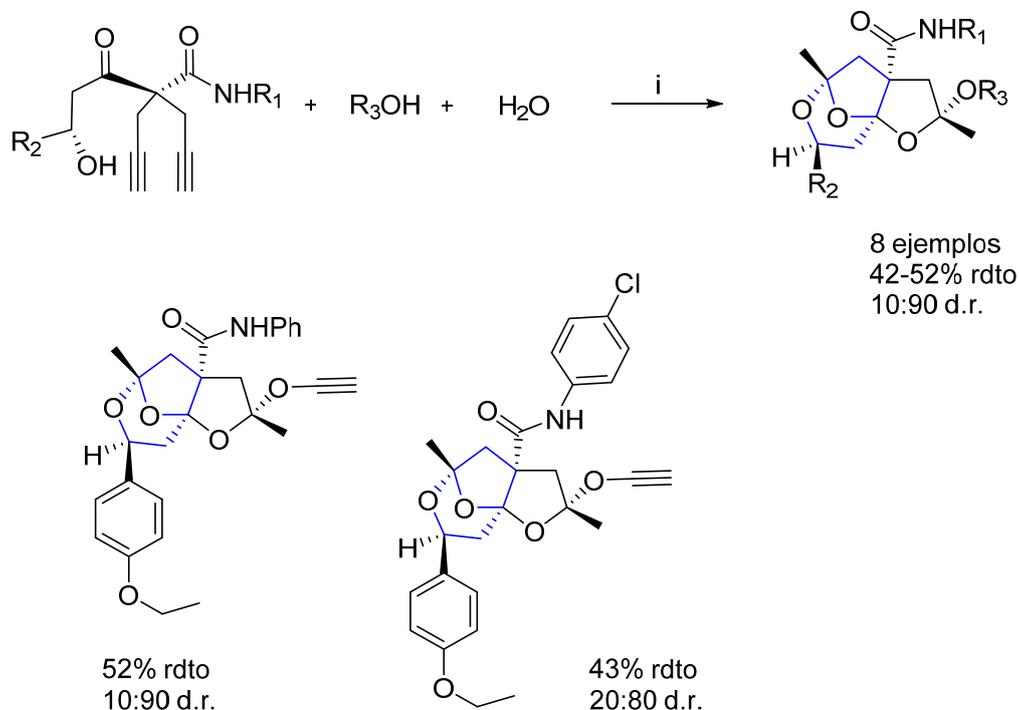


Esquema 13. i) gel de sílice, H₂SO₄ (ac.), DCM, 40 °C.

Las reacciones de ciclación de alquínil cetonas o aldehídos han surgido como estrategia para la construcción de diversos sistemas cíclicos. Liu *et al.* emplean la catálisis con Au

³⁶ Vu, C. S.; Guisot, N.; Guillaume, S.; Martel, A.; Dujardin, G.; Pipelier, M.; Dubreuil, D.; Saluzzo, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3727.

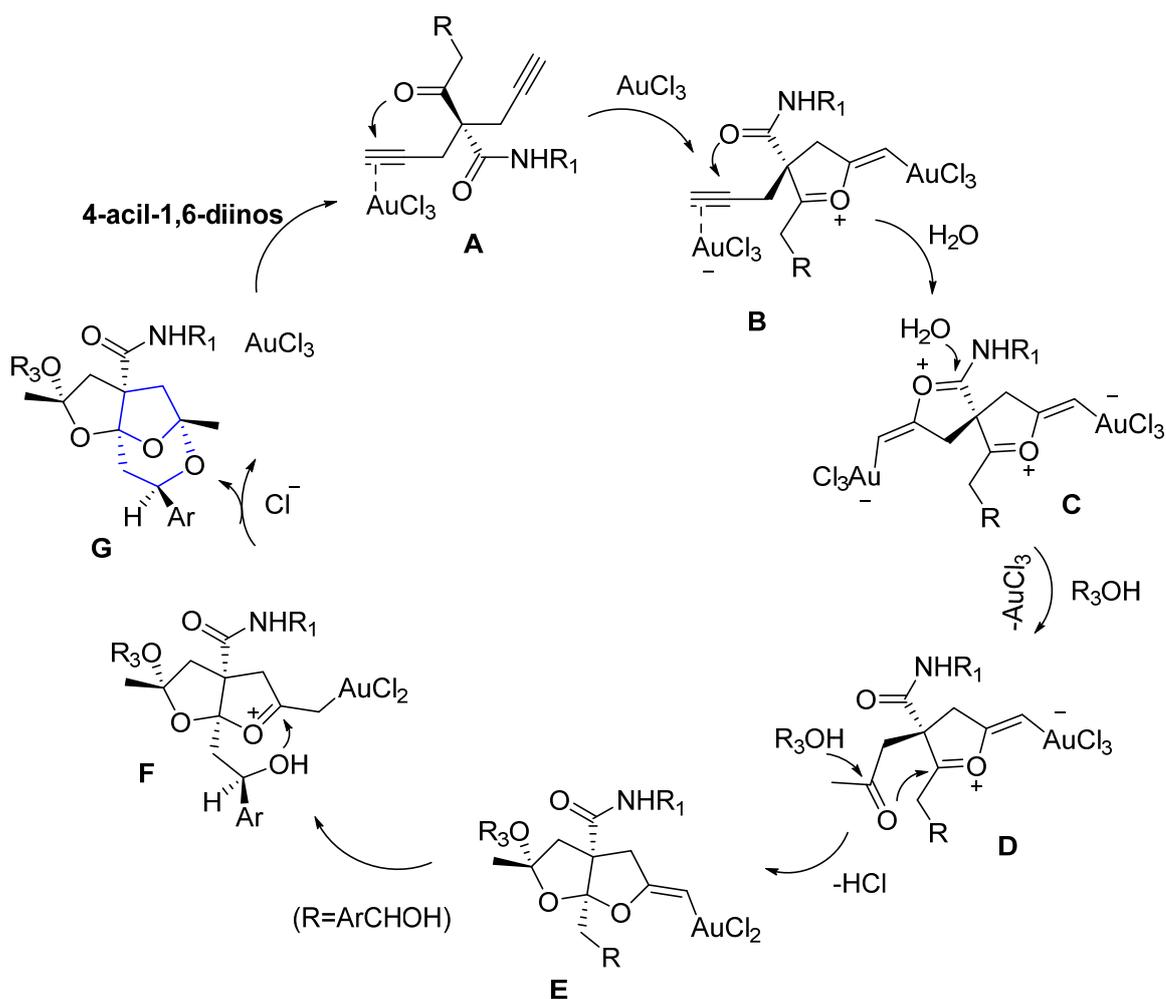
para la ciclación de 4-acil-1,6-dinos vía una reacción dominó multicomponente.³⁷ Según se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 14. i) AuCl₃ (5 mol%) en R₃OH/H₂O 25:1.

El mecanismo que proponen (Esquema 15) es el siguiente: el Au se coordina con el triple enlace (**A**) y experimenta un ataque del grupo carbonílico que genera **B**, donde la hidratación intramolecular oxo-asistida del alquino (**B-C-D**) conduce al intermedio dicarbonílico **D**, que en presencia de un alcohol cicla para dar **E**. Finalmente, la adición del alcohol ya presente en la molécula (**F**) permite obtener **G** con el sistema dioxabicyclo[3.2.1].

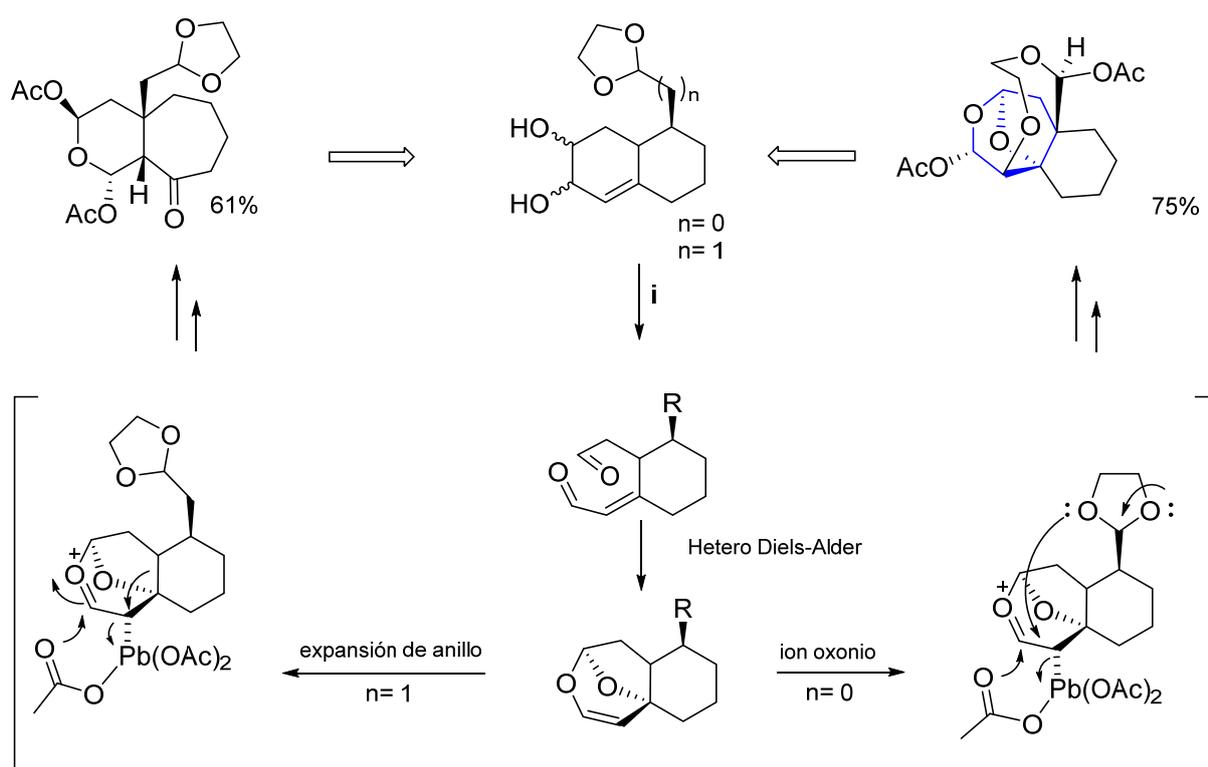
³⁷ Meng, J.; Zhao, Y-L.; Ren, C-Q.; Li, Y.; Li, Z.; Liu, Q. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1830.



Esquema 15.

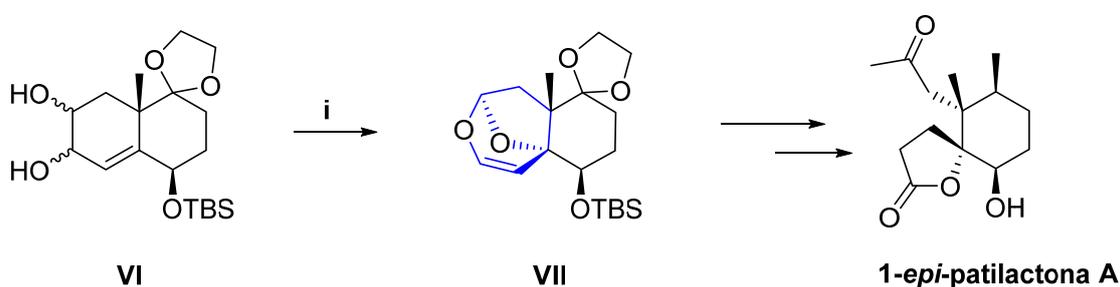
Arseniyadis *et al.* han estudiado ampliamente el campo de las reacciones dominó modulares,³⁸ especialmente, la reacción entre dioles vecinales en bicíclulos insaturados con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ o $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, consiguiendo acceder a sistemas dioxabicyclo[3.2.1]octano (Esquema 16). $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ o $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ actúan como promotores de la reacción dominó que puede tomar diferentes caminos en función del sustituyente angular en el bicyclo.

³⁸ a) Aquino, M.; Safir, I.; Elkhayat, Z.; Gandara, Z.; Pérez, M.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3610; b) Elkhayat, Z.; Safir, I.; Aquino, M.; Pérez, M.; Gandara, Z.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2687; c) Ozturk, C.; Topal, K.; Aviyente, V.; Tuzun, N.; Sánchez, E.; Arseniyadis, S. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7080; d) Finet, L.; Candela Lena, J. I.; Kaoudi, T.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 3813.



Esquema 16. i) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, MW, 60 °C, 10 min en AcOH.

Esta metodología también ha sido aplicada a la síntesis de productos naturales como la 1-*epi*-patilactona A³⁹ (Esquema 17), compuestos con el esqueleto sesquiterpeno agarofurano,⁴⁰ así como a la síntesis de otros compuestos policíclicos.⁴¹



Esquema 17. i) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeCN, t.a., 24 h, 72%.

³⁹ Chanu, A.; Safir, I.; Basak, R.; Chiaroni, A.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1351.

⁴⁰ Elkhayat, Z.; Safir, I.; Gandar, Z.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 4851.

⁴¹ Castillo, R. R.; Aquino, M.; Gandar, Z.; Safir, I.; Elkhayat, Z.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.*, **2012**, *6*, 1628.

2. SISTEMAS BICÍCLICOS AZA/OXA-[3.2.1].

Continuando con el sistema bicíclico [3.2.1] octano con heteroátomos, vemos ahora los compuestos con un esqueleto aza/oxa-[3.2.1] según la siguiente clasificación:

2.1. Ciclonucleótidos.

2.2. Derivados de diazaimidas.

2.3. Sistemas con el núcleo de azepina.

2.4. Sistemas biciclo aza/oxa-[3.2.1] con anillos aromáticos.

2.5. Otros sistemas bicíclicos.

2.1. Ciclonucleótidos.

La importancia de los carbohidratos en la frontera entre la Química, la Bioquímica y la Química Médica ha estimulado el desarrollo de un amplio número de herramientas sintéticas⁴² y biosintéticas⁴³ para realizar reacciones de glicosilación. En este sentido la química de los ciclonucleósidos ha sido un área de intensa investigación.⁴⁴ Los nucleótidos y nucleósidos están constantemente expuestos a diferentes tipos de radicales en el medio natural.⁴⁵ Los principales radicales son los hidroxilos que se generan en las células como resultado de la radiólisis del agua o durante los procesos celulares anaeróbicos.

En 1968, Keck⁴⁶ descubrió que el ataque de los radicales OH, especialmente en la 5'-fosfato-adenina, conducía entre otros productos a las 5',8-cicloadenosinas **VIII** y **IX** (ciclonucleósidos con un puente de carbono, Esquema 18). Dependiendo del sustrato y las condiciones experimentales, la relación entre los isómeros 5'R/5'S cambiaba sustancialmente.

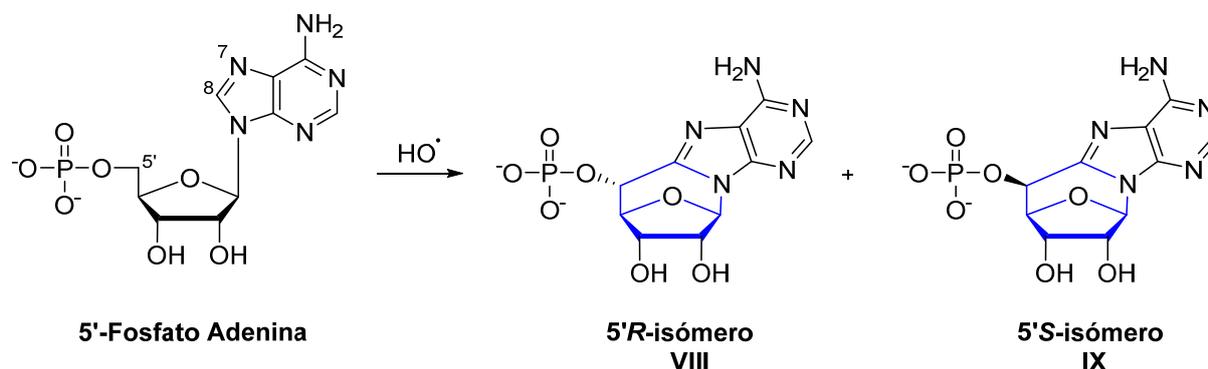
⁴² Nicotra, F.; Cipolla, L.; Peri, F. La Ferla, B.; Redaelli, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2007**, *61*, 353.

⁴³ a) Gantt, R. W.; Peltier-Pain, P.; Thorson, J. S. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, *28*, 1811; b) Thibodeaux, C. J.; Melançon III, C. E.; Liu, H.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9814.

⁴⁴ Ueda, T. *Nucleosides and Nucleotides*, **1985**, *4*, 67.

⁴⁵ a) Burrows, C. J.; Muller, G. J. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1109; b) Knapp, W.; Pogozelski, B.; Tullius, D. T. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1089; c) Cadet, J.; Douki, T.; Gasparutto, D.; Ravanat, J.-L. *Mutat. Res.*, **2003**, *531*, 5.

⁴⁶ Keck, K. Z. *Naturforsch. B.*, **1968**, *23*, 1034.



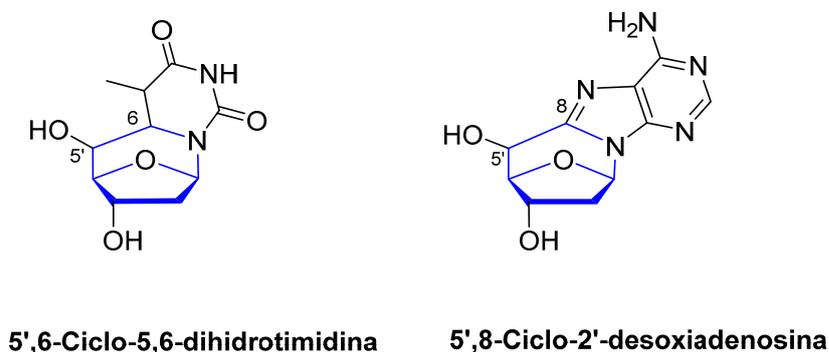
Esquema 18.

Está ampliamente aceptado que los radicales OH procedentes de la radiólisis del agua generan un radical en C5' que ataca intramolecularmente al doble enlace C8-N7 de la adenina. El resultado global es la formación de un nuevo enlace covalente entre el azúcar y la base de purina.

Compuestos similares (Figura 11) se han observado en los productos de descomposición del ADN cuando este es expuesto a fuentes endógenas⁴⁷ (p.e. iones de metales de transición) y exógenas⁴⁸ (p.e. radiación ionizante, rayos UV, agentes químicos entre otras) que causan la formación de especies reactivas de oxígeno.

⁴⁷ Cadet, J.; Delatour, T.; Douki, T.; Gasparutto, D.; Pouget, J. P.; Ravanat, J. L.; Sauvaigo, S. *Mutat. Res.*, **1999**, 424, 9.

⁴⁸ Evans, M. D., Dizdaroglu, M., Cooke, M. S. *Mutat. Res.*, **2004**, 567, 1.

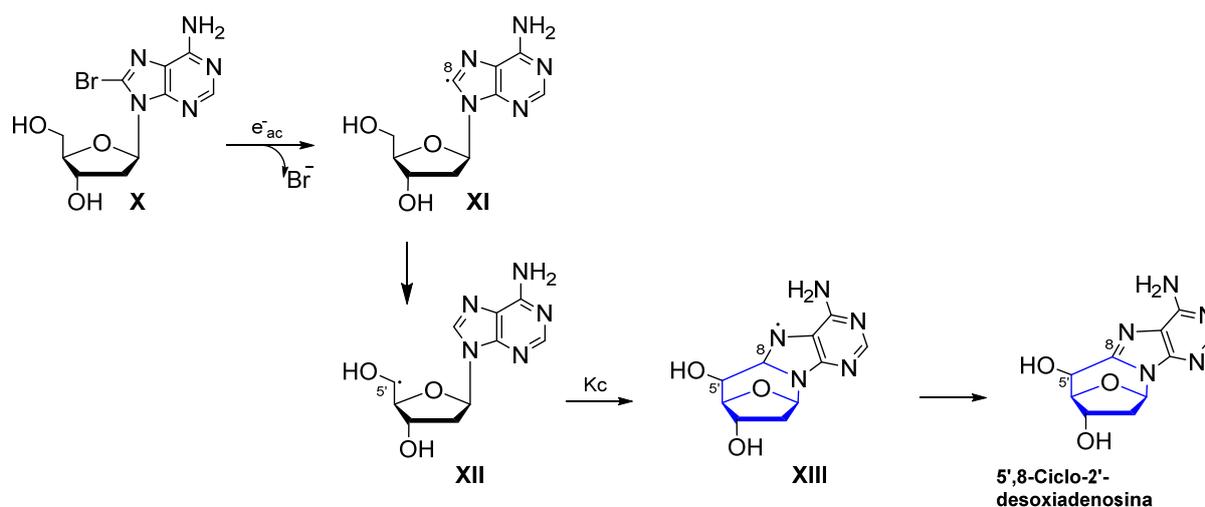
**Figura 11.**

Comprender la naturaleza química de la radiación o de los radicales libres que inducen modificaciones del ADN y la elucidación de los mecanismos que están implicados en el daño del mismo, es esencial para la evaluación de las posibles consecuencias biológicas y de los procesos enzimáticos de reparación.

En consecuencia, en los últimos años se han descrito varias metodologías basadas en reacciones de radicales libres para la preparación de ciclodeoxinucleósidos.

Chatgililoglu *et al.* han realizado la síntesis de ciclodesoxiadenosinas (cdAs) y estudiado en profundidad los mecanismos que conducen a su formación⁴⁹ (Esquema 19). Utilizando como modelo la 8-bromo-2'-desoxiadenosina **X** en métodos radiolíticos, se encuentra que **X** captura el electrón del medio y pierde el Br⁻ para dar el correspondiente radical en C8. Este radical abstrae intramolecularmente un hidrógeno de la posición C5' generando el radical en esa posición. Por último, la ciclación entre C5' y C8 (que ocurre con una constante de $1.60 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$) conduce a un radical en N7, compuesto **XIII**, que evolucionará hacia la 5',8-ciclo-2'-desoxiadenosina.

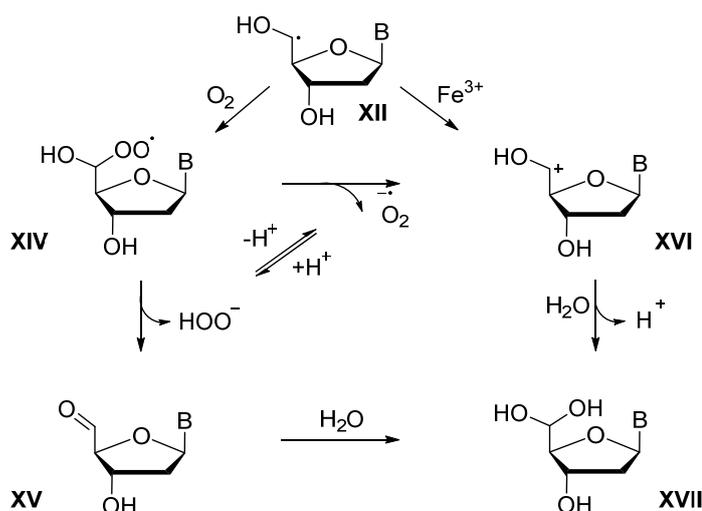
⁴⁹ a) Jiménez, L. B.; Encinas, S.; Chatgililoglu, C.; Miranda, M. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1083; b) Fabien Boussicault, F.; Kaloudis, P.; Caminal, C.; Mulazzani, Q. G.; Chatgililoglu, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8377; c) Chatgililoglu, C.; Duca, M.; Ferreri, C.; Guerra, M.; Ioele, M.; Mulazzani, Q. G.; Strittmatter, H.; Giese, B. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1249; d) Chatgililoglu, C.; Guerra, M.; Mulazzani, Q. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3839; e) Flyunt, R.; Bazzanini, R.; Chatgililoglu, C.; Mulazzani, Q. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4225.



Esquema 19.

Sin embargo, el estudio de los radicales en C5', como **XII**, de los grupos de purina en condiciones aeróbicas o en presencia de $K_3Fe(CN)_6$ resulta en la formación del aldehído **XV** o del compuesto hidratado **XVII** (Esquema 20). En condiciones aeróbicas, **XII** reacciona con el oxígeno formando el radical peroxilo **XIV**. Este a su vez puede evolucionar hacia el aldehído **XV** o generar el carbocatión **XVI**. Los dos caminos son formalmente idénticos, sin embargo, la eliminación del radical $HOO\cdot$ tiene importantes precedentes en síntesis de nucleósidos.⁵⁰ Asimismo, este aldehído puede transformarse en el compuesto hidratado **XVII**, que se obtiene también a partir del carbocatión **XVI** por adición de agua a este. Como se observa en el esquema 20, este carbocatión **XVI** también puede obtenerse en presencia de $K_3Fe(CN)_6$. En soluciones acuosas sólo se observa **XVII**.

⁵⁰ Chatgialloglu, C.; Gimisis, T. *Chem. Commun.*, **1998**, 1249.



Esquema 20.

En consecuencia, la formación de 5'-8-ciclo-2-desoxiadenosina disminuye al aumentar la concentración de oxígeno en el medio como resultado de la preferencia del radical en C5' de reaccionar con el O_2 . En concentraciones de 13 a 266 μM (típicas de tejidos oxigenados) la relación entre los compuestos **XII** y **XV** es 1:15.

Además, dependiendo de la configuración en C5' de la cdA, es decir si es *R* o *S*, el efecto biológico es distinto. Las *S*-cdATP han demostrado ser más citotóxicas en el genoma que las *R*-cdATP durante y después de la replicación.⁵¹

Karwowski⁵² y Cadet⁵³ han realizado estudios teóricos y mecanísticos sobre la influencia de las cdAs, postulando que la estructura rígida de estos compuestos perturbaría fuertemente la geometría global del oligonucleótido en el sitio de la modificación y, por lo tanto, afectaría a la actividad enzimática del ADN y las enzimas reparadoras del mismo.

⁵¹ a) Naoto Kamakura, N.; Yamamoto, J.; Brooks, P. J.; Iwai, S.; Kuraoka, I. *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25, 2718; b) Brooks, P. J. *DNA Repair*, **2008**, 7, 1168.

⁵² Karwowski, B. T.; *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 1603.

⁵³ Karwowski, B. T.; Gaillard, J.; Grand, A.; Cadet, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3408.

En el año 2000, Cadet *et al.* realizan la síntesis de (5'*S*,6*S*)-ciclo-5,6-dihidro-2'-desoxiuridina^{54a} (Figura 12) y su inserción entre los oligómeros del ADN empleando grupos protectores de amino álcali-lábiles desarrollados por Schulhof⁵⁵ *et al.* que permiten la completa desprotección de oligonucleótidos sintéticos en una solución de K₂CO₃ (0.05 M) en metanol a temperatura ambiente en 4 h. También, realizan la síntesis de (5'*S*,6*S*)-ciclo-5,6-dihidro-2'-desoxitimina y la (5'*S*,5*S*,6*R*)-ciclo-5-hidroxi-5,6-dihidro-2'-desoxiuridina.^{54b}

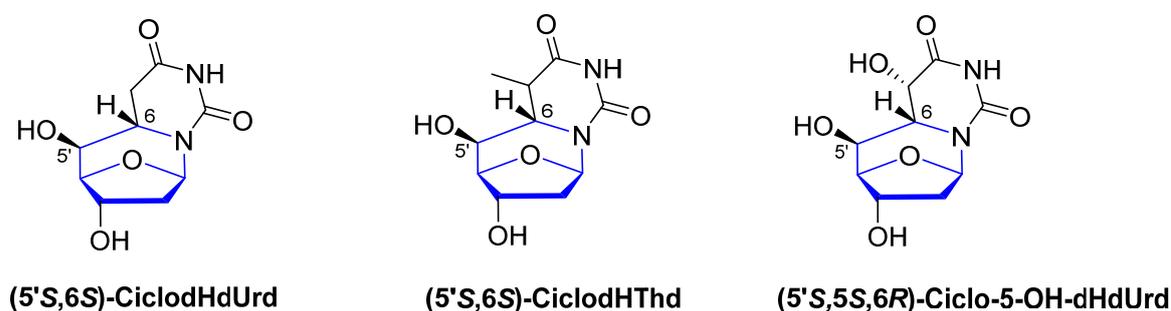


Figura 12.

Más recientemente, McLaughlin *et al.* describen en el 2012 la síntesis de las 5'-(*S*),6- y 5'-(*R*),6-ciclouridinas⁵⁶ (Esquema 21) que se usan como agentes quimioterapéuticos del cáncer, y para infecciones víricas, fúngicas, bacterianas y por parásitos. Su ruta para el diastereoisómero *R* es mucho más eficiente que las anteriores síntesis,⁵⁷ que presentaban problemas al acceder al 5'-OH, lo que permite obtener grandes cantidades de material para pruebas biológicas.

La síntesis utiliza la metodología descrita por Ueda *et al.*^{57b} para obtener el compuesto protegido **XVIII** (Esquema 21). El paso clave de la síntesis de McLaughlin *et al.* reside en la oxidación con SeO₂ y *t*-BuOOH ya que proporciona el diastereoisómero *R* en una

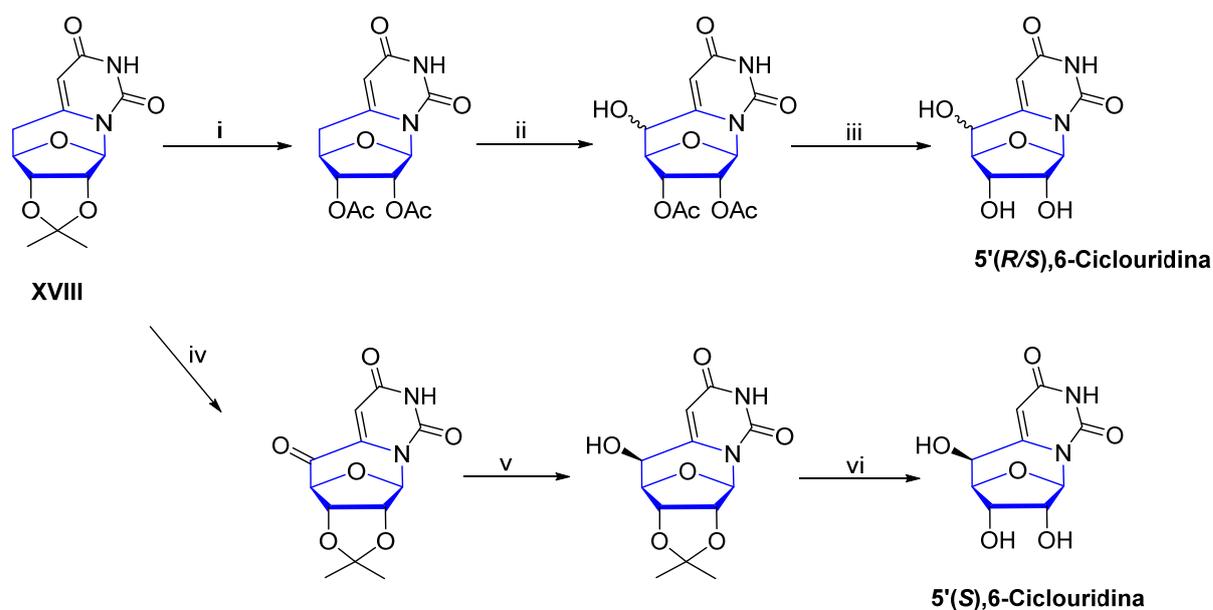
⁵⁴ a) Muller, E.; Gasparutto, D.; Jacquiod, M.; Romieu, A.; Cadet, J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8689; b) Muller, E.; Gasparutto, D.; Cadet, J.; *ChemBioChem*, **2002**, *3*, 534.

⁵⁵ Schulhof, J. C.; Molko, D.; Teoule, R. *Nucleic Acids Res.*, **1987**, *15*, 397.

⁵⁶ Theile, C. S.; McLaughlin, L. W. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 5587.

⁵⁷ a) Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Wachi, K.; Satoh, S.; Takahata, H. *Synlett*, **2007**, 111; b) Ueda, T.; Usui, H.; Shuto, S.; Inoue, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 3410; c) Otter, B. A.; Falco, E. A.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3133.

relación 3: 1 con el diastereoisómero *S*. Además, se incrementa el rendimiento y se reduce el tiempo de reacción previamente descrito. Por el contrario, si se realiza la oxidación alílica con SeO_2 seguida de reducción con NaBH_4 se obtiene exclusivamente el diastereoisómero *S*.



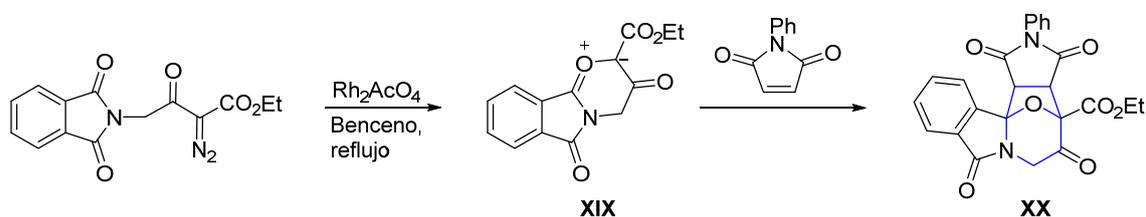
Esquema 21. i) 1. TFA, H_2O , 40 °C; 2. Ac_2O , DMAP, Pi. , 82%; ii) SeO_2 , *t*-BuOOH, dioxano, 80 °C, 21% *S* y 62% *R*; iii) NH_3 , MeOH, 87% *R* y *S*; iv) SeO_2 , dioxano, 80 °C, 70%; v) NaBH_4 , THF, 76%; vi) TFA, H_2O , 40 °C, 88%.

A continuación, paso a describir los sistemas bicíclicos aza/oxa-[3.2.1] que involucran derivados de diazaimidas.

2.2. Derivados de diazaimidas.

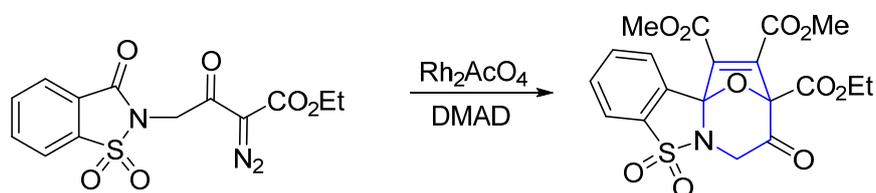
En 1989 Padwa *et al.* describen la construcción de una variedad de sistemas policíclicos nitrogenados mediante la reacción de cicloadición de diazaimidas.⁵⁸

Las diazoimididas cíclicas reaccionan con acetato de rodio en una secuencia tándem de formación de un iluro carbonílico **XIX** y cicloadición [3+2] con la *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo para dar el compuesto policíclico **XX** (Esquema 22), que incluye el sistema aza/oxa-[3.2.1].



Esquema 22.

El Rh (II) cataliza la formación de iluros carbonílicos cíclicos por ciclación intramolecular de carbenoides metálicos. La generalidad del método fue demostrada mediante la variación del tamaño del anillo en la imida cíclica y la utilización de imidas acíclicas. Asimismo, se pueden emplear diversos dipolarófilos como el dimetilacetilendicarboxilato (DMAD) según describen Rodina⁵⁹ *et al.* (Esquema 23).

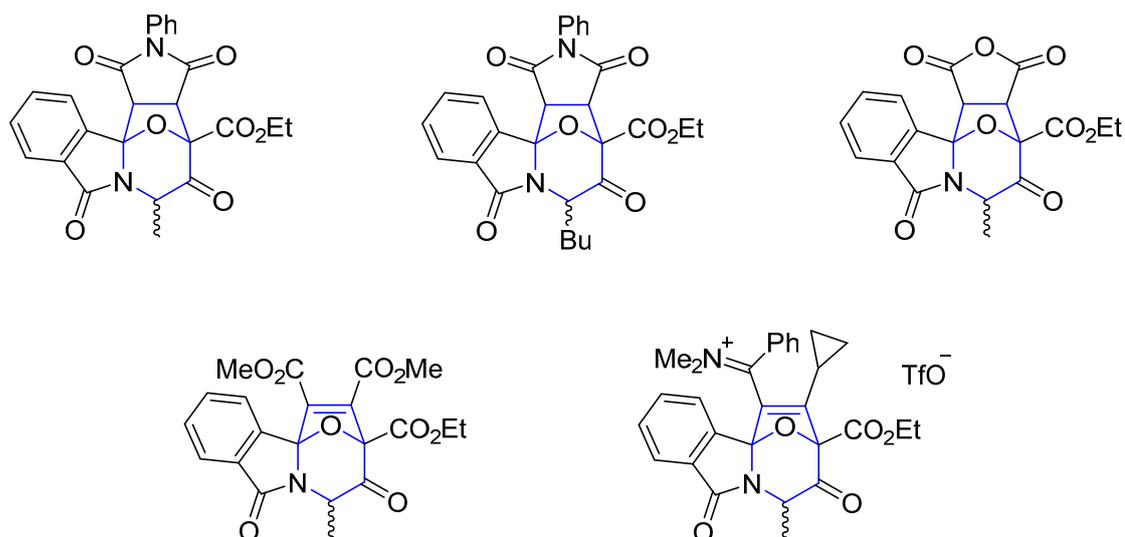


Esquema 23.

⁵⁸ a) Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Chinn, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4077; b) Padwa, A.; Dean, D. C.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Zhi, L. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 7565.

⁵⁹ Nikolaev, V. V.; Krylov, I. S.; Schulze, B.; Rodina, L. L. *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, 41, 784.

En trabajos más recientes,⁶⁰ se describe el empleo de amino ácidos como precursores de los compuestos diazacarbonílicos. También el uso de dipolarófilos electrodeficientes tanto olefinicos como acetilénicos, destacando el empleo de una sal de iminio acetilénica⁶¹ (Esquema 24).



Esquema 24.

En todos los casos, se obtienen mezclas de diastereoisómeros por la falta de estereoselectividad *endo/exo* del grupo alquílico en α al nitrógeno.

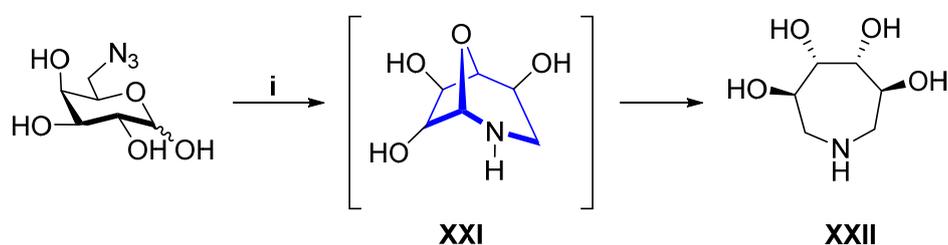
⁶⁰ Enßle, M.; Buck, S.; Werz, R.; Maas, G. *Arkivoc*, **2012**, iii, 149.

⁶¹ Gerster, H.; Espenlaub, S.; Maas, G. *Synthesis*, **2006**, 2251.

2.3. Sistemas con núcleo de azepina.

En este caso el sistema bicíclico se produce normalmente a partir de un azúcar (con un aldehído enmascarado) adecuadamente funcionalizado con un nitrógeno.

Varios autores han mencionado la formación de estos sistemas sin poder aislarlos. En concreto, Wong *et al.* observaron la formación de un intermedio **XXI**, durante la reducción de la 6-azido-D-galactopiranososa en su síntesis química de iminociclitolos⁶² **XXII** (Esquema 25).



Esquema 25.i) H₂ (4 atm), Pd/C, H₂O, 2 días, 90%.

Resultados similares encontraron Herdeis *et al.* en su síntesis del anillo de azepina⁶³ del producto natural balanol (Figura 13).

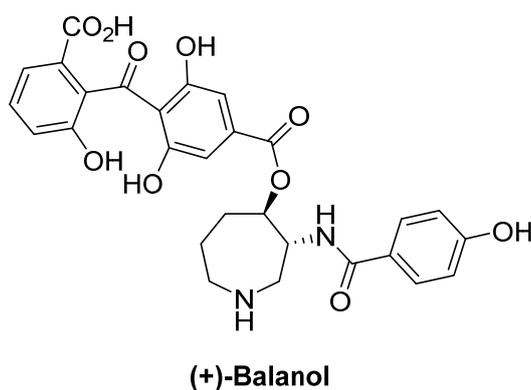
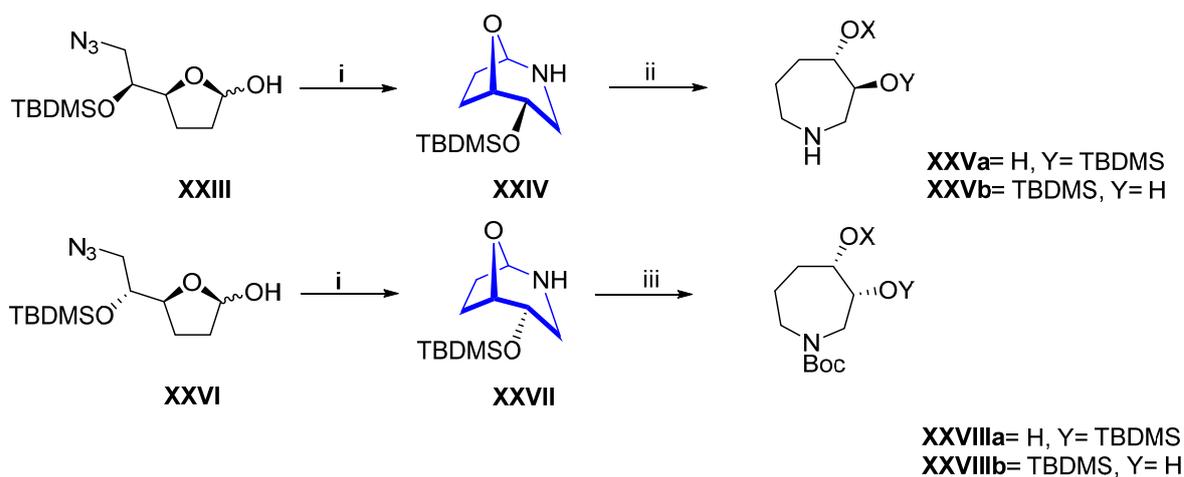


Figura 13.

⁶² Moris-Varas, F.; Quian, X-H.; Wong, C-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7647.

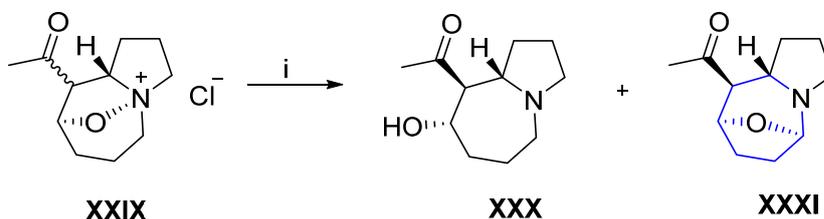
⁶³ Herdeis, C.; Mohareb, R. M.; Neder, R. B.; Schwabenländer, F.; Telser, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4521.

La hidrogenación de los productos intermedios **XXIII** y **XXVI** conducía a la formación de los compuestos **XXIV** y **XXVII**, que resultaron ser muy estables siendo necesaria una hidrogenación de 7 días para conseguir el núcleo de azepina (Esquema 26).



Esquema 26. i) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 2.5 h, 91% de **XXIV** y 90% de **XXVII**; ii) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 7 días, 77% de una mezcla de isómeros **XXVa** y **XXVb**; iii) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 7 días, después Boc₂O, 2 h, t.a., 69% de una mezcla de isómeros **XXVIIIa** y **XXVIIIb**.

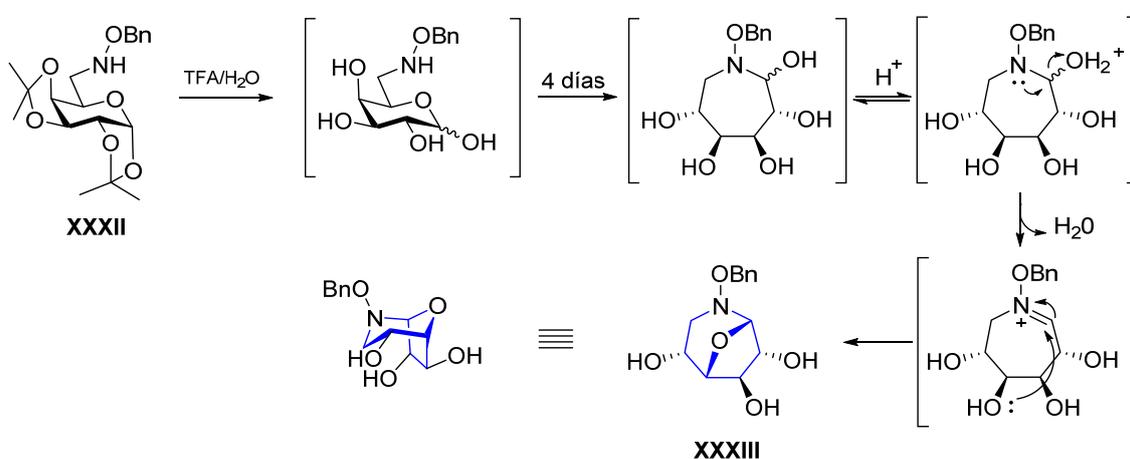
Así como Closa *et al.* que observaron que la reducción de la sal de la isoxazolidina **XXIX** con Zn/HCl acuoso y su posterior tratamiento con NaOMe producía como cabía esperar la azepina **XXX** (53% rendimiento), pero también la oxazina **XXXI** (4% rendimiento) como consecuencia de una incompleta reducción de la sal⁶⁴ (Esquema 27).



Esquema 27. i) 1. Zn (10 mol%), HCl(ac.), sonicación, t.a., 45 min; 2. NaOMe/MeOH, reflujo, 2.5 h, **XXX** (53%) y **XXXI** (4%).

⁶⁴ Cid, P.; Closa, M.; March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Soria, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4215.

Fernández-Bolaños *et al.* han descrito la síntesis de *N*-alquioxianhidroazepanos polihidroxilados con actividad frente a las β -glucosidasas a partir de *N*-alcoxiaminas mediante una ciclación intramolecular que implica un aldehído latente, y posterior reducción en condiciones ácidas.⁶⁵ Mientras realizaban la desprotección de **XXXII** con TFA en medio acuoso (Esquema 28) encontraron que este evolucionaba hacia **XXXIII** que se obtiene en un 69% de rendimiento. La formación de **XXXIII** se puede explicar si consideramos una ciclación intramolecular para dar el núcleo de azepano, seguido de una deshidratación en la posición anomérica del compuesto protonado y por último un ataque nucleofílico de un grupo hidroxilo al catión iminio generado.

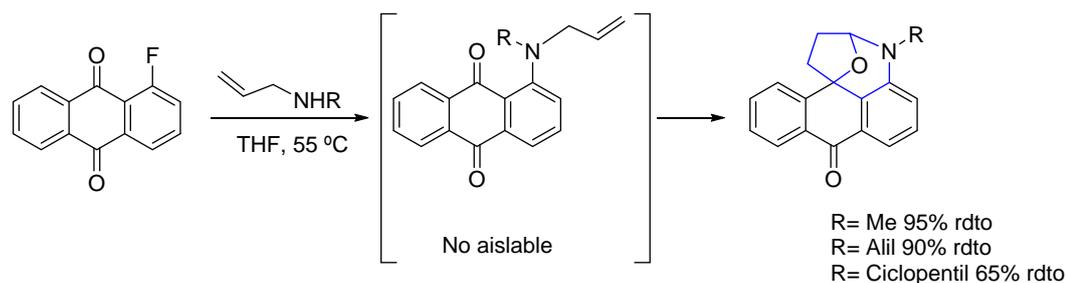


Esquema 28.

⁶⁵ Martínez-Castro, E.; González-Benjumea, A.; López, O.; Maya, I.; Álvarez, E.; Fernández-Bolaños, J. *G. Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4220.

2.4. Sistemas bicíclicos aza/oxa-[3.2.1] con anillos aromáticos.

Otros autores como Brinson y Jones⁶⁶ obtuvieron estos sistemas mediante la reacción intramolecular tándem de ciclación/ceto-énica de γ -*N*-alilaminocetonas para formar 1,3 oxazinas según se refleja en el siguiente esquema:



Esquema 29.

La reacción transcurre sin necesidad de presiones o temperaturas altas. Además, se pueden emplear alquenos electrodeficientes, benzofenonas y acetofenonas. Consiguiendo una gran riqueza estructural en la construcción de oxazinas (Figura 14).

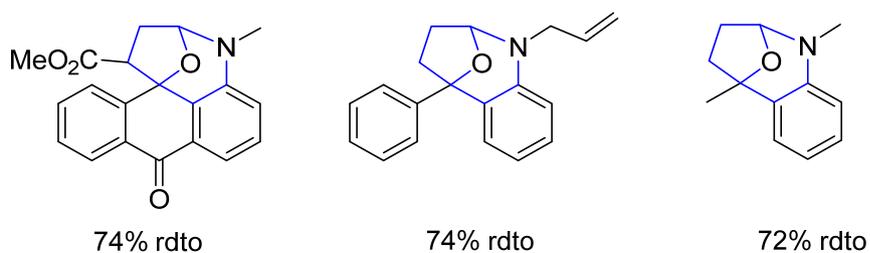
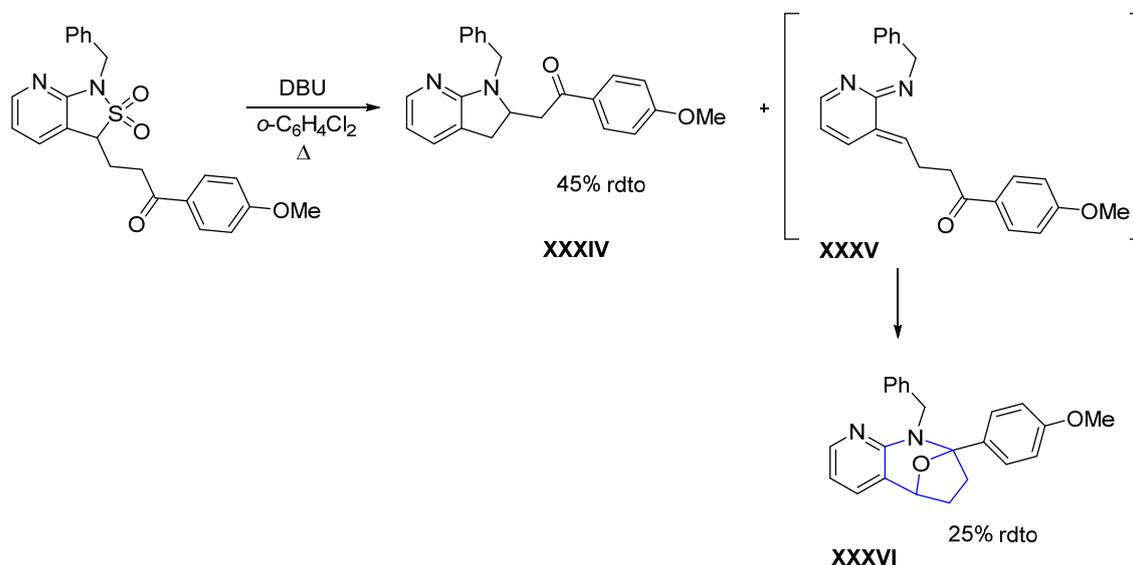


Figura 14.

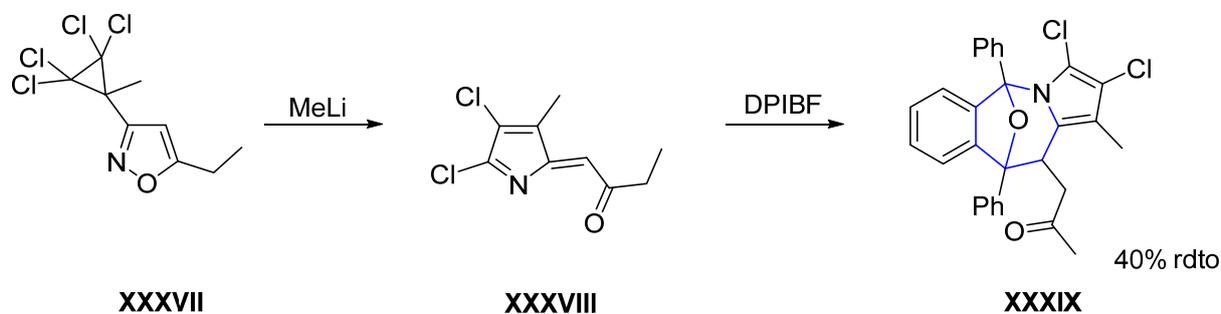
⁶⁶ Brinson, R. G.; Jones, P. B. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6155.

Asimismo, Zard *et al.* observaron la formación de **XXXVI** debido a una reacción Diels-Alder intramolecular en su síntesis de anilinas funcionalizadas en *orto* y su aplicación a la síntesis de indolinas⁶⁷ (Esquema 30).



Esquema 30.

Por otra parte, Clegg *et al.* al realizar el reordenamiento de isoxazoles hacia 1-azafulvenos⁶⁸ consiguen la formación de sistemas policíclicos con esqueleto [3.2.1]. La reacción de **XXXVII** con 1.3 equiv. de MeLi a 0 °C-t.a. durante 15 min, seguido de adición de agua a 0 °C conduce a **XXXVIII**. Este puede reaccionar con difenilisobenzofurano (DPIBF) en una reacción de cicloadición [6+4] para formar **XXXIX** con un 40% de rendimiento.



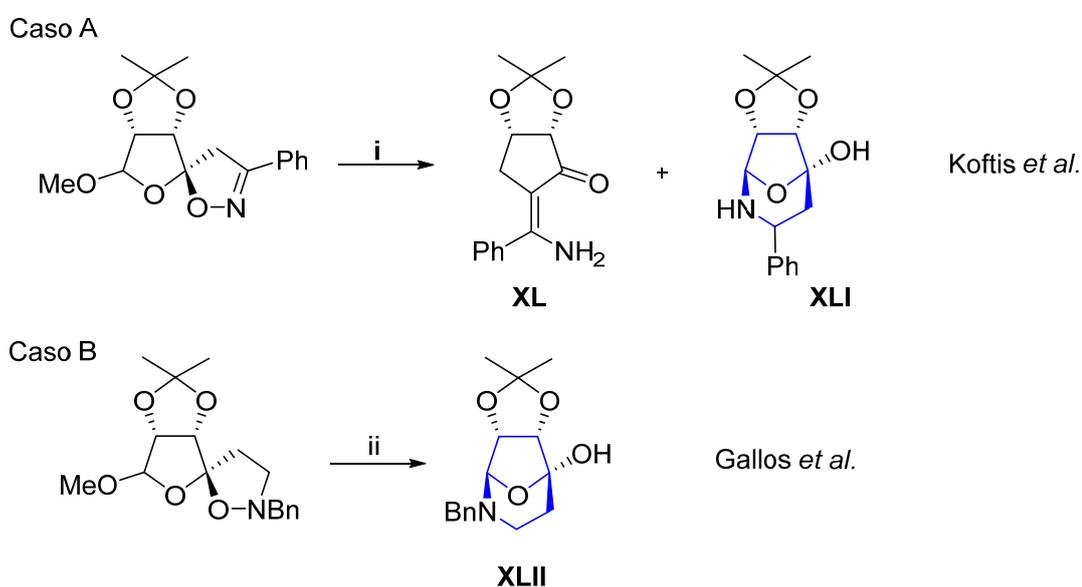
Esquema 31.

⁶⁷ Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4631.

⁶⁸ Al Dulayymi, A. R.; Baird, M. S.; Clegg, W.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 47, 8271.

2.5. Otros sistemas bicíclicos.

También, Koftis y Gallos observaron⁶⁹ que en algunos casos (Esquema 32) la ruptura del enlace N-O de una espiro-isoxazolina (caso A) o una espiro-isoxazolidina (caso B) seguida de la pérdida de MeOH producía un aminocetoaldehído, que ciclaba espontáneamente para dar el *N,O*-acetal-*O,O*-hemiacetal. En el primer caso, el producto policíclico no era el compuesto mayoritario del que sólo se obtiene un 11% de rendimiento, mientras que en el segundo caso se produce en un 56%.

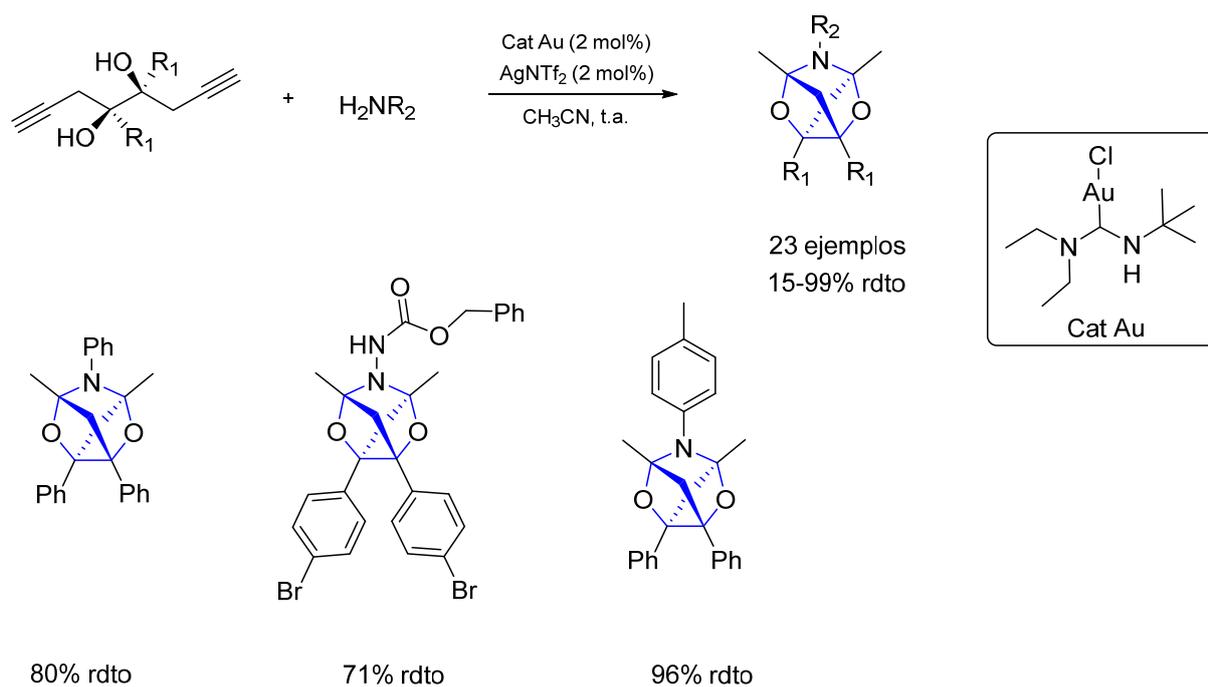


Esquema 32. i) Ni Raney, H₂, 1 atm, MeOH-CH₃CO₂H (6 : 1), 20 °C, 90 min, 48% de **XL** y 11% de **XLI**; ii) Ni Raney, H₂, MeOH, H₃BO₃ (20 equiv.), MgSO₄, 20 °C, 2 h, 56% de **XLII**.

Por último indicar que Hashmi *et al.* han empleado la catálisis con Au para la construcción de sistemas policíclicos tipo puente,⁷⁰ obteniendo compuestos con un doble sistema bicíclico, como se muestra en el esquema 33.

⁶⁹ a) Gallos, J. K.; Koftis, T. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 415; b) Gallos, J. K.; Demeroudi, S. C.; Stathopoulou, C. C.; Dellios, C. C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7497.

⁷⁰ Hashmi, A. S. K.; Bührle, M.; Wölfle, M.; Rudolph, M.; Wietek, M.; Rominger, F.; Frey, W. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9846.



Esquema 33.

3. SISTEMAS BICÍCLICOS TIO/OXA-[3.2.1].

Para finalizar con la revisión de los compuestos heteroátomo/oxa-[3.2.1], se describen a continuación aquellos que poseen azufre en su estructura siguiendo la siguiente clasificación:

3.1. Derivados de azúcares.

3.2. Compuestos utilizados en epoxidación asimétrica.

3.3. Compuestos procedentes de la reactividad fotoquímica de tiocetonas.

3.1. Derivados de azúcares.

En los años 60, comenzó a estudiarse la incorporación y estabilidad del azufre en los azúcares naturales. Urbas⁷¹ y posteriormente Owen⁷² describen la síntesis de compuestos puente tio/oxa-[3.2.1] derivados de azúcares como los que se muestran en la Figura 15.

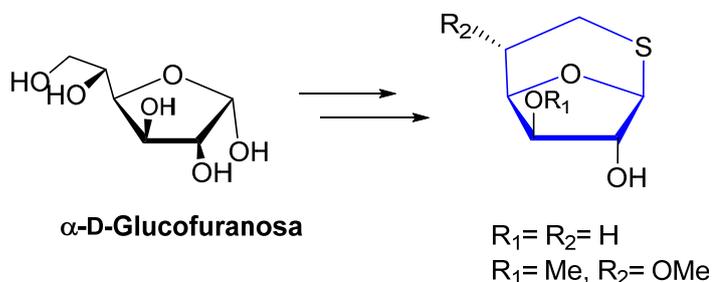


Figura 15.

En 1980, Shin y Perlin estudiaron la metanolisis así como otras reacciones de solvolisis catalizadas por ácidos de la 5-tio- β -D-galactosa.⁷³ La hidrobromolisis de un derivado de la 5-tio- β -D-galactosa conducía a una mezcla anomérica de **XLIII** (1:4 α - β) y a **XLIV** en baja proporción del 5% (Figura 16).

⁷¹ Whistler, R. L.; Urbas, B. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2721.

⁷² Cox, J. M.; Owen, L. N. *J. Chem. Soc.*, **1967**, *C*, 1121.

⁷³ Shin, J. E. N.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.*, **1980**, *84*, 315.

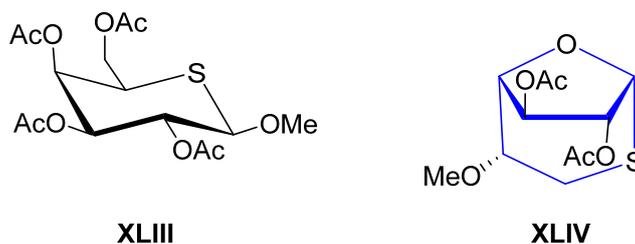
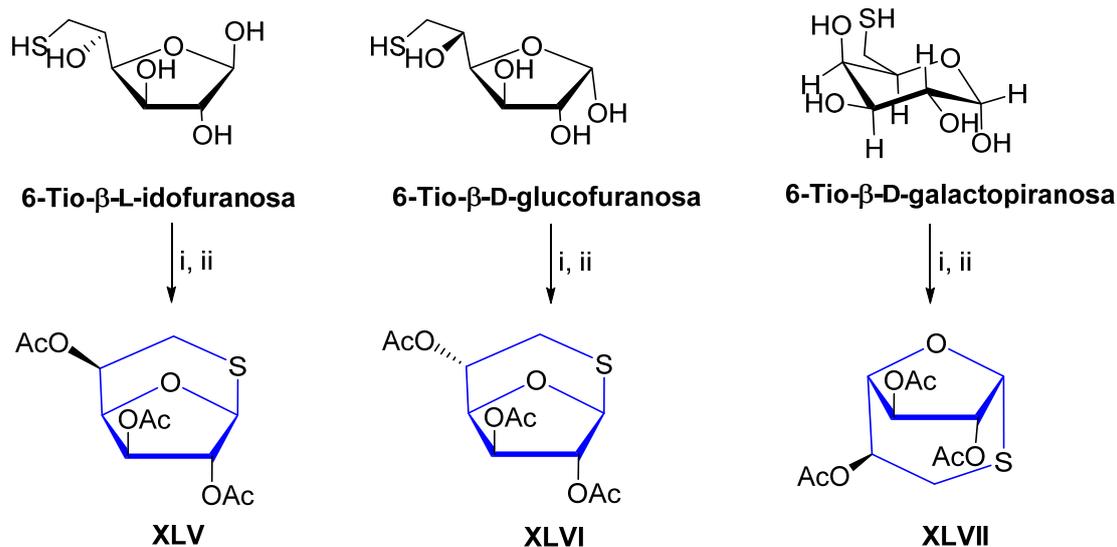


Figura 16.

Igualmente, Hughes *et al.* describen la síntesis de las 1,6-epitio-hexofuranosas⁷⁴ **XLV**-**XLVII** mediante solvolisis ácida de la 6-tio-β-L-idofuranosa, 6-tio-α-D-glucofuranosa y 6-tio-α-D-galactopiranososa. Obteniéndose la correspondiente: 2,3,5-tri-O-acetil-1,6-dideoxi-1,6-epitio-α-L-idofuranosa **XLV**; -β-D-glucofuranosa **XLVI**; -α-D-galactofuranosa **XLVII** (Esquema 34).

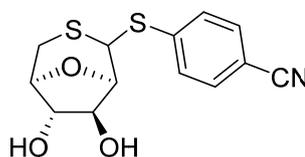


Esquema 34. i) 2,2-dimetoxipropano, acetona, *p*-TsOH, t.a., 1 h; ii) 1. HCl 1 M, reflujo, 20 min., 2. Ac₂O, Pi., 55% de **XLV**, 36% de **XLVI** y 31% de **XLVII**.

También, Bozo *et al.* en su desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos observaron la presencia de estos sistemas bicíclicos. Estos autores han demostrado que las 2,5-anhidro-

⁷⁴ Hughes, N. A.; Todhunter, N. T. *Carbohydr. Res.*, **2000**, 326, 81.

1,6-ditio-D-glucoseptanosidas con sustitución en 4 (como **XLVIII**, Figura 17) poseen actividad antitrombótica oral.⁷⁵

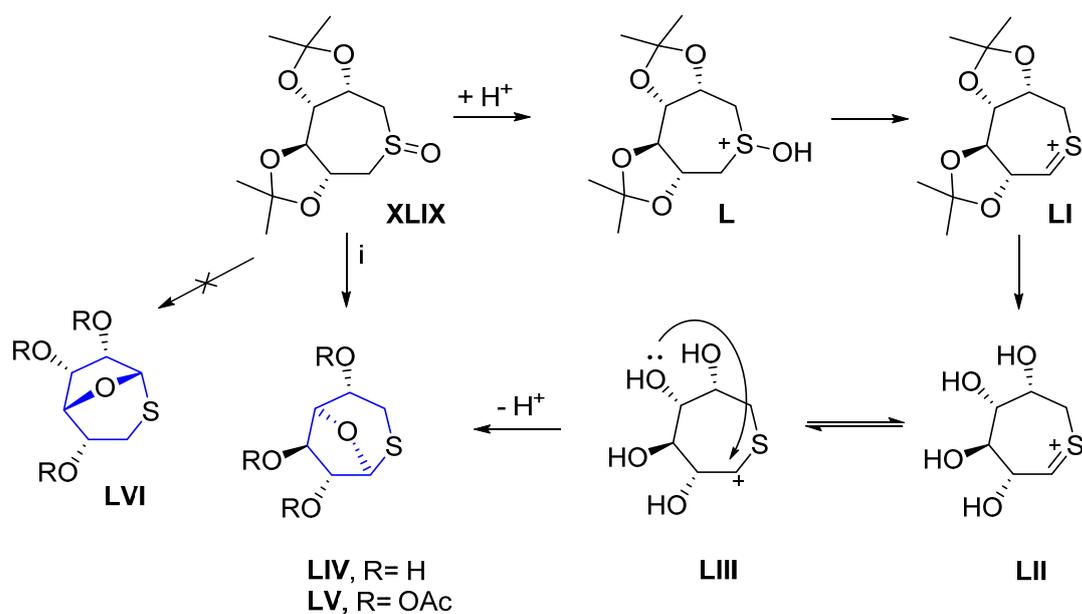


XLVIII

Figura 17.

Durante la síntesis de las D-gluco-6-tioseptanosidas Bozo *et al.* encontraron que la hidrólisis con TFA del intermedio **XLIX** conducía al compuesto **LIV** (Esquema 35). Su formación se puede entender por la protonación del grupo sulfóxido y posterior eliminación de agua (**L** a **LI**). Posterior desprotección de los hidroxilos en el iluro **LI** conduce a **LII-LIII**, que experimenta un ataque nucleofílico del hidroxilo en C4 generando el bicyclo **LIV**. También es posible obtener el derivado acetilado **LV**. Sin embargo, la formación del compuesto **LVI** que procedería a través de un iluro en S-(C6), no es posible porque los grupos acetoxi estarían en disposición *cis* desfavoreciendo el reordenamiento por el impedimento estérico.

⁷⁵ Bozo, E.; Demeter, A.; Rill, A.; Kuszmann, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 3423.



Esquema 35.

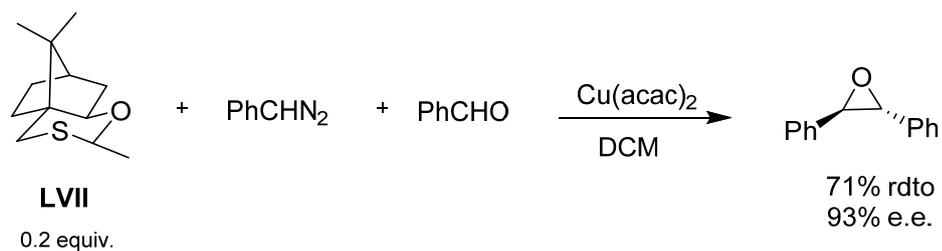
3.2. Compuestos utilizados en epoxidación asimétrica.

Estos sistemas bicíclicos no sólo son interesantes por sus actividades biológicas sino también por las posibilidades que ofrecen en el desarrollo de nuevas metodologías. Como es conocido, una alternativa a los procesos oxidativos para la síntesis de epóxidos es la reacción de iluros de azufre con aldehídos y cetonas.

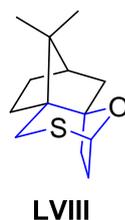
Los primeros intentos de llevar a cabo epoxidaciones asimétricas utilizando iluros quirales de azufre se realizaron por Trost⁷⁶ *et al.* en 1973. Más recientemente, Fieldhouse *et al.* han preparado 1,3-oxatianos⁷⁷ basados en el ácido canforsulfónico para epoxidación asimétrica catalítica de compuestos carbonílicos (Esquema 36). La reacción procede con buenos rendimientos y con excelente diastereo- y enantio-control.

⁷⁶ Trost, B. M.; Hammen, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 962.

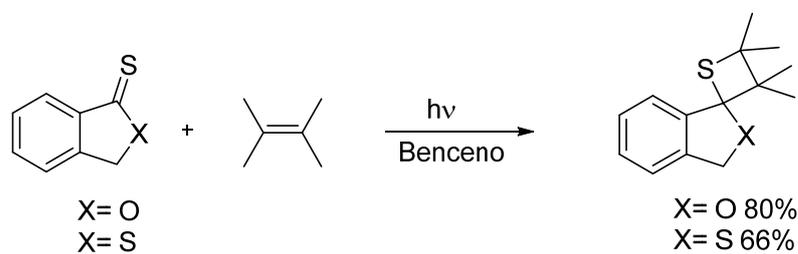
⁷⁷ Aggarwal, V. K.; Ford, J. G.; Fonquerna, S.; Adams, H.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8328.

**Esquema 36.**

Este mismo grupo ha realizado la síntesis del compuesto bicíclico **LVIII** (Figura 18) entre otros muchos 1, 3-oxatianos para el empleo en la reacción de epoxidación.⁷⁸ Aunque **LVIII** no mejoró los niveles de **LVII**.

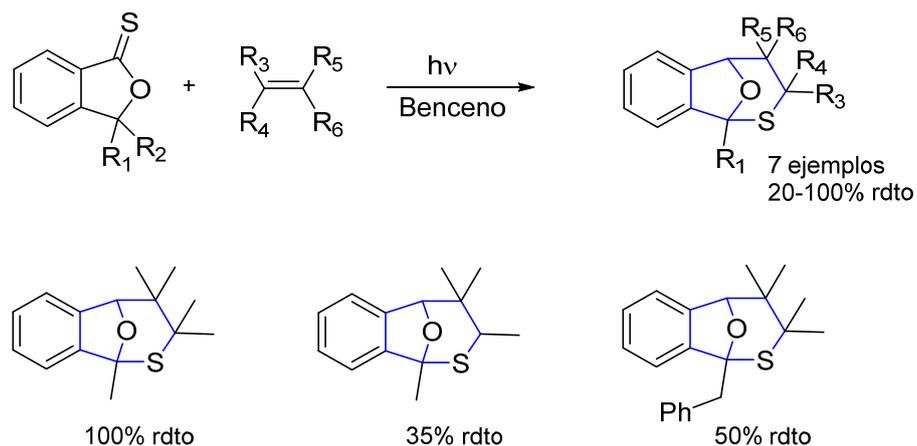
**Figura 18.****3.3. Compuestos procedentes de la reactividad fotoquímica de tiocetonas.**

Las reacciones de cicloadición fotoquímica de tiocetonas y alquenos conducen de forma general a espirotienos mediante cicloadición [2+2].

**Esquema 37.**

⁷⁸ Aggarwal, V. K.; Angelaud, R.; Bihan, D.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Fonquerna, S.; Ford, J. G.; Hynd, G.; Jones, E.; Jones, R. V. H.; Jubault, P.; Palmer, M. J.; Ratcliffe, P. D.; Adams, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 2604.

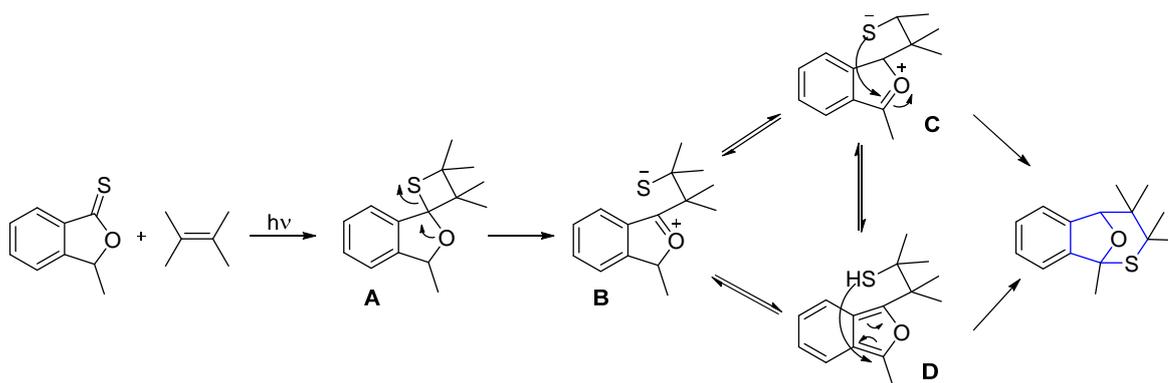
Sin embargo, Nishio observó que la irradiación de una serie de 1,3-dihidroisobenzofuran-1-tionas 3-monosustituidas en benceno a alta presión y en presencia de alquenos conducían a la formación de isobenzofuranos tricíclicos⁷⁹ con rendimientos hasta el 100% (Esquema 38).



Esquema 38.

El mecanismo de formación de estas isoindolinas tricíclicas (Esquema 39) se puede explicar si se considera que el intermedio espirotietano es inestable, produciéndose la ruptura del anillo de tietano, favorecida por el par de electrones solitario del oxígeno. Posteriormente, el equilibrio entre las formas zwitteriónicas y ataque nucleofílico del anión de tiol sobre el ion oxonio conduce al compuesto policíclico.

⁷⁹ Nishio, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1995**, *1*, 561.

**Esquema 39.**

En el siguiente apartado se describen los compuestos bicíclicos más relacionados con nuestro trabajo: los sistemas 2,8-oxa/aza-[3.2.1]octano.

4. SISTEMAS BICÍCLICOS OXA/AZA-[3.2.1].

Como hemos visto previamente en el apartado 2, existen multitud de ejemplos de compuestos con el esqueleto aza/oxa-[3.2.1]. Sin embargo, nuestro principal interés se centra en los esqueletos oxa/aza-[3.2.1].

4.1. Compuestos naturales: Alcaloides de la *Kopsia*

4.2. Compuestos sintéticos.

4.1. Compuestos naturales.

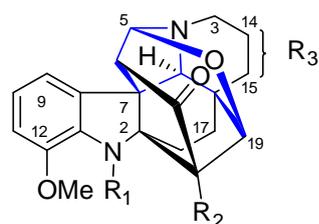
Alcaloides de la *Kopsia*

Este tipo de compuestos no son los más habituales, sin embargo, como en los casos anteriores se han encontrado ejemplos en la naturaleza. Así el género *Kopsia* (Apocynaceae) comprende unas 30 especies de arbustos y árboles distribuidos principalmente en el Suroeste Asiático, India y China. Durante siglos, las raíces de varias especies de *Kopsia* han sido utilizadas en la medicina tradicional por sus propiedades en el tratamiento de la artritis reumatoide y la hidropesía.⁸⁰

De este género, se pueden aislar productos naturales que contienen el esqueleto carbonado oxa/aza-[3.2.1]. Kam *et al.* han realizado el aislamiento y determinación estructural de esqueletos indólicos en la *Kopsia* procedente de Malasia.⁸¹ Los alcaloides octacíclicos kopsinitarinas A-D (**LIX-LXII**) y mersinginas A y B (**LXIII** y **LXIV**), se obtienen del extracto de EtOH de las hojas de *Kopsia teoi* como compuestos minoritarios. Todos ellos presentan un esqueleto de carbono tipo jaula (Figura 19).

⁸⁰ Sevenet, T.; Allorge, L.; David, B.; Awang, K.; Hadi, A. H. A.; Kan-Fan, C.; Quirion, J. C.; Remy, F.; Schaller, H.; Teo, L. E. *J. Ethnopharmacol.*, **1994**, *41*, 147.

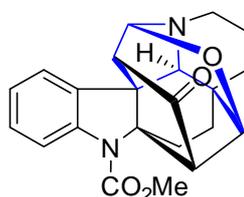
⁸¹ a) Kam, T. S.; Yoganathan, K.; Chen, W. *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 1109; b) Kam, T. S.; Yoganathan, K.; Chuah, C. H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 759; c) Kam, T. S.; Yoganathan, K.; Chuah, C. H. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4457.



- LIX** $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ $R_2 = \text{OH}$ $R_3 = \Delta^{14,15}$
LX $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{OH}$ $R_3 = \Delta^{14,15}$
LXI $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{OH}$ $R_3 = 15\text{-}\alpha\text{-OH}$
LXII $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ $R_2 = \text{OH}$ $R_3 = 15\text{-}\alpha\text{-OH}$
LXIII $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{NH}_2$ $R_3 = \Delta^{14,15}$
LXIV $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{NH}_2$ $R_3 = 15\text{-}\alpha\text{-OH}$

Flores de la *Kopsia teoi***Figura 19.**

De las hojas de la *Kopsia griffithii* se aísla la kopsinitarina E.⁸² La principal diferencia de la kopsinitarina E con respecto a las otras kopsinitarinas es la falta del grupo metoxi en el anillo aromático, la insaturación en 14,15 y la ausencia del hidroxilo en C15 (Figura 20).

**Kopsinitarina E****Figura 20.**

Posteriores investigaciones en la oxidación electroquímica de derivados de la aspidofractinina,⁸³ en concreto de la kopsingina (compuesto mayoritario en la *Kopsia teoi*), permiten obtener la dihidrokopsinitarina A (Figura 21).

⁸² Lim, S-H.; Sim, K-M.; Abdullah, Z.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kam, T. S. *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 1380.

⁸³ Kam, T. S.; Lim, T-M.; Tan, G-H, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 1594.

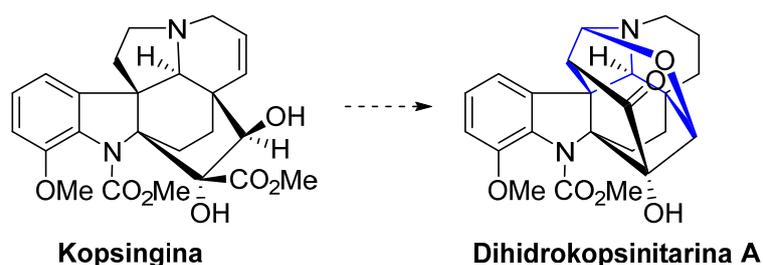
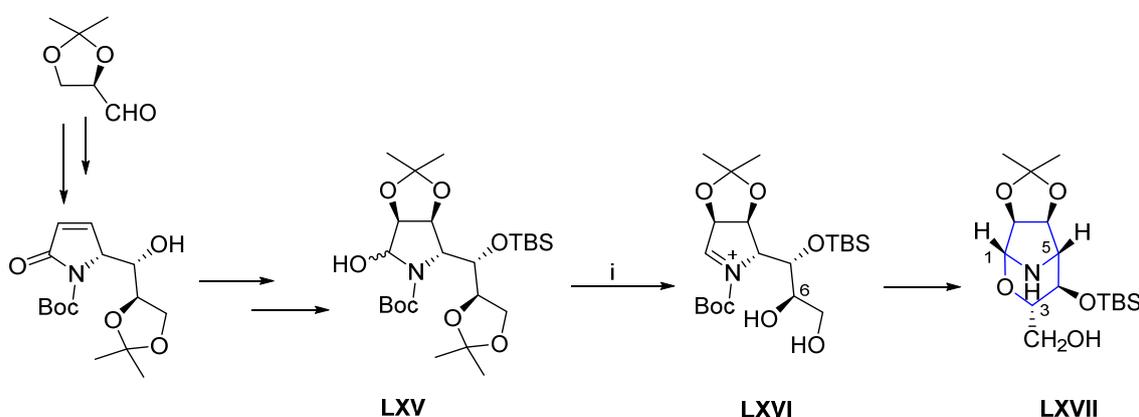


Figura 21.

4.2. Compuestos sintéticos.

No sólo en la naturaleza encontramos ejemplos de estos esqueletos si no que Zanardi *et al.* en su síntesis de *trans*-2,3-*cis*-3,4-dihidroxi-prolina,⁸⁴ con el acetónido del D-gliceraldehído como material de partida, observaron que la reducción de uno de los compuestos intermedios **LXV** conducía a un compuesto tricíclico **LXVII** (Esquema 40). Su formación se puede entender si se considera la formación de la imina **LXVI** y posterior cierre estereoselectivo del anillo promovido por el hidroxilo libre en C6.

Esquema 40. i) Et₃SiH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, -80 a -30 °C.

La estereoquímica fue confirmada por RMN H¹. La configuración *R* asignada al C1 está basada en la falta de constantes de acoplamiento entre H-1 y H-7, que forman aproximadamente un ángulo de 90°. Mientras, que H-5 presenta una $J_{4,5} = 4.0$ Hz, confirmando también su configuración *R*.

⁸⁴ Zanardi, F.; Battistini, L.; Nespi, M.; Rassu, G.; Spanu, P.; Cornia, M.; Casiraghi, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1167.

5. SISTEMAS BICÍCLICOS AZA/AZA-[3.2.1].

Los sistemas biciclos aza/aza-[3.2.1] son menos frecuentes en la naturaleza, al contrario que los aza/oxa-[3.2.1], pero también existen algunos ejemplos representativos que se muestran a continuación:

5.1. Compuestos naturales: Albomitomicina

5.2. Compuestos sintéticos: Análogos de la Epibatidina

5.1. Compuestos naturales.

Albomitomicina

Las mitomicinas son importantes antibióticos antitumorales aisladas de *Streptomyces caespitosus*. Su actividad citotóxica es atribuida a la alquilación biorreductiva del ADN.⁸⁵ Sin embargo, su mecanismo de acción aún sigue en el punto de mira de la comunidad científica. La idea más aceptada es que proceda a través de la reducción de intermedios de mitoseno⁸⁶ (Figura 22).

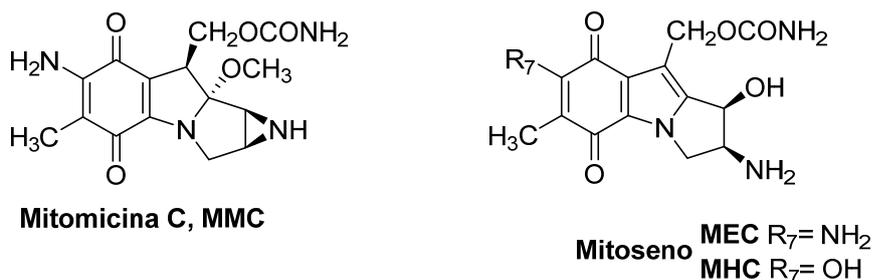


Figura 22.

⁸⁵ a) Franck, R. W.; Tomasz, M. *The Chemistry of Antitumor Agents*; Wilman, D. E. V., Ed.; Blackie & S.: Glasgow, **1990**, *1*, 379; b) Doroshow, J. H. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1992**, *84*, 1138.

⁸⁶ Fiallo, M. M. L.; Deydier, E.; Bracci, M.; Garnier-Suillerot, A.; Halvorsen, K. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1683.

De la fermentación de la mitomicina se aíslan los isómeros albomitomicina e isomitomicina, y su conversión tripartita mediante reacciones de Michael y retro-Michael es conocida como el reordenamiento de mitomicina.⁸⁷ En la Figura 23 vemos el ejemplo de la mitomicina A.

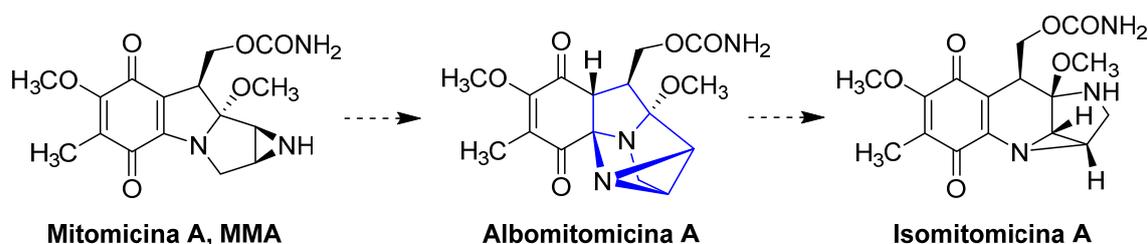


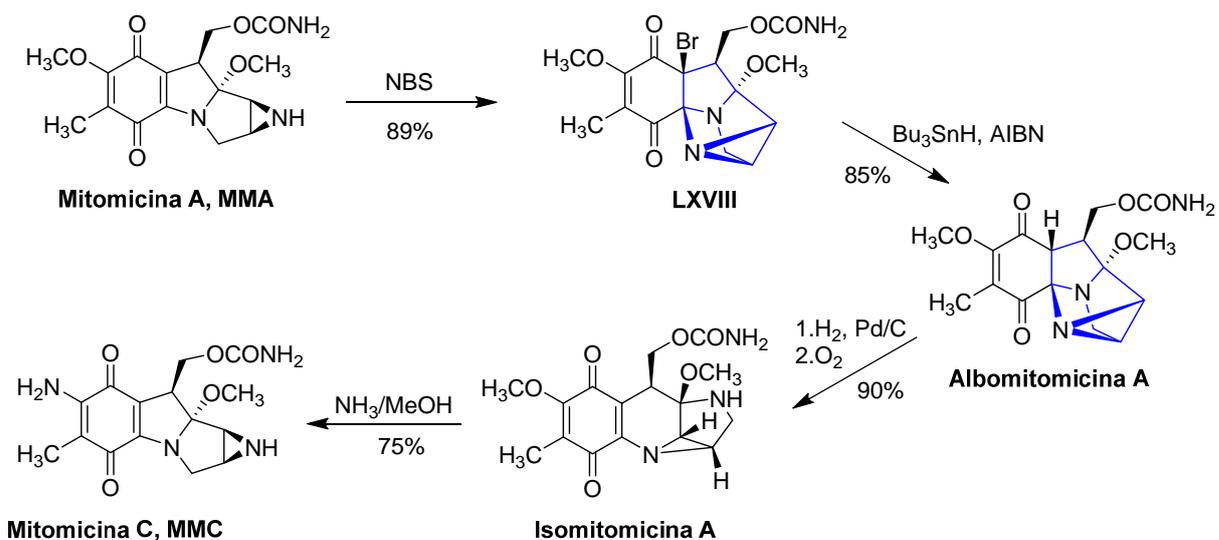
Figura 23.

El esqueleto de la albomitomicina (2,7-b-diazabenzof[f]cicloprop-[cd]indeno-4,7-diona) despierta gran interés por su actividad biológica, estructura molecular y su reactividad química que constituye una ruta sintética hacia las mitomicinas.

En 1992, Hirayama⁸⁸ *et al.* realizan la primera conversión química de la mitomicina A en la isomitomicina A que a su vez permite acceder a la mitomicina C. En primer lugar, la bromación de MMA promueve la amino ciclación hacia **LXVIII** (el intermedio *N*-bromomitomicina es demasiado inestable para ser aislado y se produce la ciclación) que es fácilmente transformable en la albomitomicina A. La ruptura del enlace C-N del anillo de imidazolidina en ésta, y posterior oxidación para recuperar la quinona conduce a la isomitomicina A. Por último, tratamiento con NH₃/MeOH genera la mitomicina C (Esquema 41).

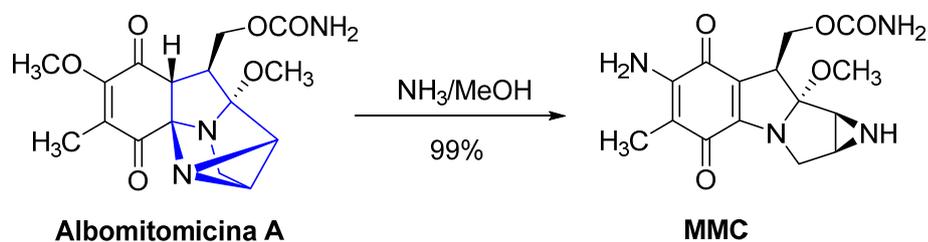
⁸⁷ Kono, M.; Saitoh, Y.; Shirahata, K.; Arai, Y.; Ishii, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7224.

⁸⁸ Kasai, M.; Kono, M.; Ikeda, S-I.; Yoda, N.; Hirayama, N. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7296.



Esquema 41.

Sin embargo, el tratamiento directo de la albomitomicina A con NH_3/MeOH (Esquema 42) también conduce a la mitomicina C en un 99% de rendimiento, sin necesidad de pasar por la isomitomicina A como intermedio.



Esquema 42.

La reactividad única del anillo de albomitomicina permite un fácil acceso a compuestos de gran interés biológico.

5.2. Compuestos sintéticos.

Análogos de la Epibatidina

La epibatidina (Figura 24) es un alcaloide extraído de la rana multicolor del Ecuador, *Epipedobates tricolor*. Es un potente analgésico, superior a la morfina y además no provoca los efectos secundarios de ésta, en particular su adicción. Sin embargo, es demasiado tóxica para ser utilizada como analgésico en los seres humanos. Por ello, es de gran importancia la síntesis de análogos que eviten su alta toxicidad.

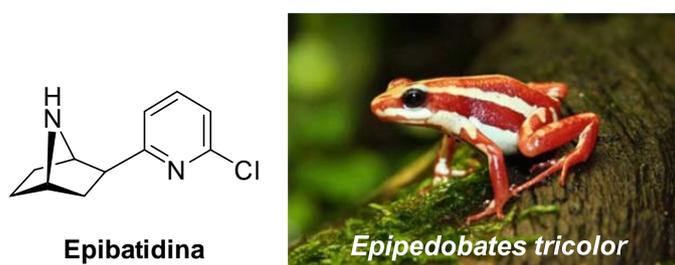
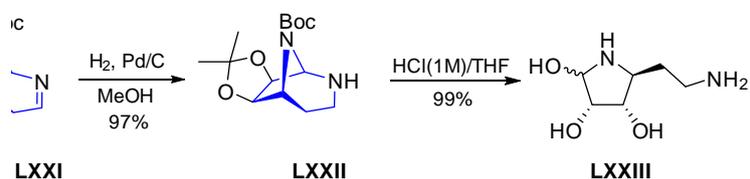


Figura 24.

En el 2003, Vogel *et al.* en su búsqueda de inhibidores de glicosidasas⁸⁹ realiza la expansión radicalaria del anillo en los sistemas 2-azido-3-tosil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano **LXIX** y **LXX** (Esquema 43), dando acceso a una nueva clase de estructuras bicíclicas relacionadas con la epibatidina.

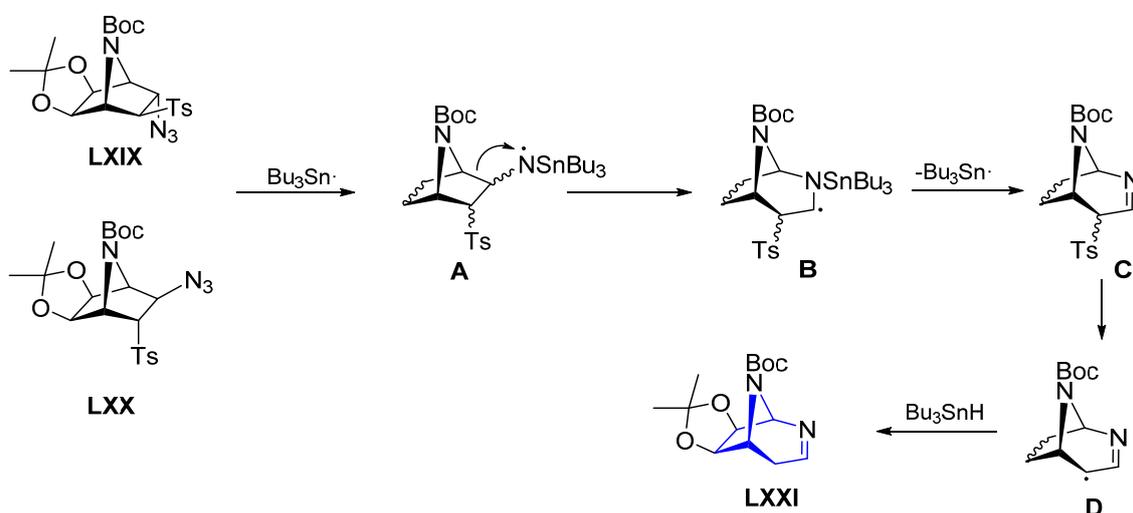


Esquema 43.

⁸⁹ Moreno-Vargas, A. J.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5069.

La desulfonilación de **LXIX** o **LXX** con Bu_3SnH y AIBN conduce al 2,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **LXXI** como compuesto mayoritario. De la hidrogenolisis de **LXXI** con Pd/C en MeOH se obtiene **LXXII** en 97% de rendimiento, cuya desprotección en medio ácido acuoso produce el hemiaminal **LXXIII** activo frente a las α -manosidasas.

El mecanismo propuesto para la expansión del anillo en la desulfonilación reductiva se muestra en el Esquema 44. La presencia de Bu_3SnH y AIBN es absolutamente necesaria para promover el reordenamiento.



Esquema 44.

El radical **A** sufre la migración del enlace sigma C1-C2, formando el radical **B** que a su vez genera la imina al perder Bu_3Sn , como vemos en el radical **C**. La desulfonilación radicalaria tiene lugar después del reordenamiento debido a la estabilidad del radical **D**, más estable que cualquier otro radical alquílico secundario, lo que explica que sólo se obtiene la eliminación de la sulfona en compuestos reordenados. Es interesante resaltar el alto grado de regioselectividad que muestran ambos compuestos **LXIX** y **LXX**.

6. SISTEMAS BICÍCLICOS TIO/AZA-[3.2.1].

En último lugar, vemos algunos ejemplos de los sistemas tio/aza tanto de origen natural como sintético.

6.1. Compuestos naturales: Dicetopiperacinas

6.2. Compuestos sintéticos.

6.1. Compuestos naturales.

Dicetopiperacinas

Las dicetopiperacinas (DKPs) con un puente de azufre constituyen una clase importante de compuestos por sus propiedades como herbicidas, antivirales, inmunodepresores y por su actividad antitumoral.⁹⁰ Las dicetopiperacinas de origen natural son aisladas a partir de hongos, entre las que se incluyen las rostratinas,⁹¹ las epicoracinas⁹² y las verticillinas⁹³ entre muchas otras.

Las epicocinas⁹⁴ A, D, E y F aisladas a partir del *Cordyceps* del hongo *Epicoccum nigrum*, empleado durante décadas en la medicina tradicional China (Figura 25), poseen un esqueleto puente tio/aza-[3.2.1].

⁹⁰ a) Ding, G.; Jiang, L.; Guo, L.; Chen, X.; Zhang, H.; Che, Y. *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 1861; b) Yamada, T.; Iwamoto, C.; Yamagaki, N.; Yamanouchi, T.; Minoura, K.; Yamori, T.; Uehara, Y.; Andoh, T.; Umenura, K.; Numata, A. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 479; c) Kieinwachter, P.; Dahse, H. M.; Luhmann, U.; Schlegel, B.; Dornberger, K. *J. Antibiot.*, **2001**, *54*, 521; d) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Parkin, R. M.; Sancho, F. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1998**, *1*, 231; e) Takahashi, C.; Minoura, K.; Yamada, T.; Numata, A.; Kushida, K.; Shingu, T.; Hagishita, S.; Nakai, H.; Sato, T.; Harada, H. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3483; f) Takahashi, C.; Numata, A.; Ito, Y.; Matsumura, E.; Araki, H.; Iwaki, H.; Kushida, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1994**, *1*, 1859.

⁹¹ Tan, R. X.; Jensen, P. R.; Williams, P. G.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 1374.

⁹² Deffieux, G.; Baute, M. A.; Baute, R.; Filleau, M. J. *J. Antibiot.*, **1978**, *31*, 1102.

⁹³ a) Minato, H.; Matsumoto, M.; Katayama, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1973**, *1*, 1819; b) Joshi, B. K.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 730.

⁹⁴ a) Wang, J-M.; Ding, G-Z.; Fang, L.; Dai, J-G.; Yu, S-S.; Wang, Y-H.; Chen, X-G.; Ma, S-G.; Qu, J.; Xu, S.; Du, D. *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 1240; b) Guo, H.; Sun, B.; Gao, H.; Chen, X.; Liu, S.; Yao, X.; Liu, X.; Che, Y. *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 2115; c) Zhang, Y.; Liu, S.; Che, Y.; Liu, X. *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 1522.

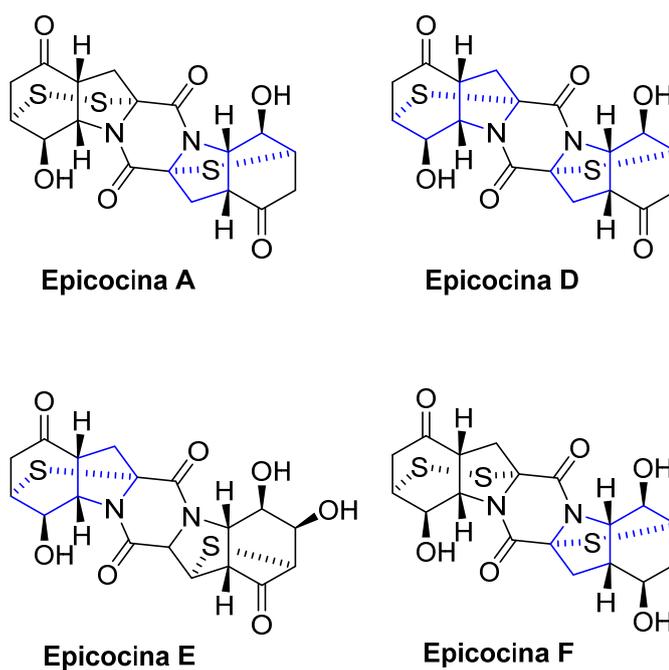


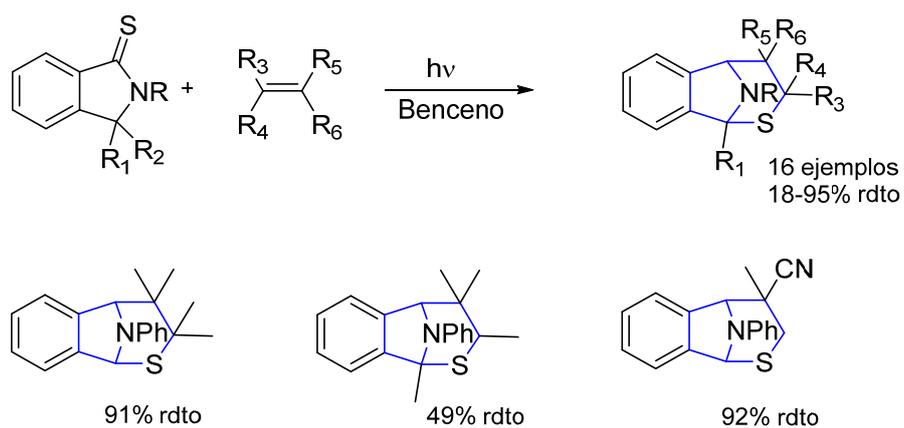
Figura 25.

La epicocina F destaca por sus propiedades antiinflamatorias al mostrar una potente actividad *in vitro* contra la liberación de β -glucuronidasas en leucocitos polimorfonucleares de rata.

6.2. Compuestos sintéticos.

Como vimos en el apartado tres Nishio *et al.* observaron que la irradiación de una serie de 1,3-dihidroisobenzofuran-1-tionas 3-monosustituidas conducía a los sistemas bicíclicos [3.2.1], de igual manera sucede con las tiamidas cíclicas.⁹⁵ En concreto, los derivados de 2-fenilisoindolina-1-tiona que en benceno a alta presión y en presencia de tetrametiletileno conducen a la formación de isoindolinas tricíclicas con rendimientos hasta el 95% (Esquema 45).

⁹⁵ Nishio, T.; Okuda, N. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4000.



Esquema 45.

En la búsqueda de nuevas estrategias sintéticas para la síntesis de compuestos con actividad biológica, nuestro interés se ha centrado en el desarrollo de sistemas bicíclicos 2,8-oxa/aza-[3.2.1]octano como se muestra en la Figura 26. En los siguientes apartados de esta memoria, se mostrará nuestro trabajo en este campo, su forma de obtención y reactividad.

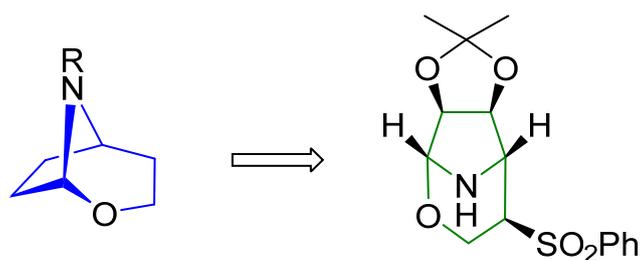


Figura 26.

OBJETIVOS

El presente trabajo está encuadrado dentro de los estudios realizados en nuestro grupo de investigación en los últimos años sobre nuevas formas de síntesis estereoselectiva de pirrolidinas. Derivados de esta línea de investigación, se plantean tres objetivos principales que a su vez se subdividen en varios objetivos secundarios:

1. Estudio de la reactividad entre nitronas y sulfonas como paso previo a la síntesis de pirrolidinas:

- ✓ Reacciones de adición a nitronas de aniones estabilizados por el grupo sulfona.
- ✓ Reacciones 1,3 dipolares entre nitronas y vinilsulfonas.

2. Obtención de catalizadores análogos de L-prolina y estudio de la actividad catalítica de los mismos en reacciones que transcurren a través de intermedios enamina:

- ✓ Reacción de adición de Michael.
- ✓ Reacción de α -cloración de aldehídos.

3. Estudio de la reactividad de isoxazolidinas para la obtención de pirrolidinas C-ramificadas, nuevos sistemas policíclicos, y su aplicación en la síntesis de compuestos con actividad biológica:

- ✓ Inhibidores de glicosidasas de esqueleto pirrolidínico.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Capítulo 1: Obtención de materiales de partida: nitronas

Las nitronas son herramientas sintéticas de gran utilidad en química orgánica, especialmente en la síntesis de alcaloides.⁹⁶ Han sido empleadas con éxito en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares, así como en reacciones de adición nucleofílica. En ambas reacciones se forma un nuevo enlace C-C, a menudo con alto grado de estereocontrol. Además, se trata de compuestos muy estables, que no es necesario generar *in situ* si no que pueden ser almacenados. Todo ello hace que las nitronas sean materiales de partida ideales para la construcción de manera estereoselectiva de heterociclos nitrogenados.

Otro de los grupos funcionales más versátiles en química orgánica es el grupo sulfona.⁹⁷ Desde un punto de vista metodológico, las sulfonas se han empleado en la síntesis de moléculas muy complejas y de gran demanda.⁹⁸ Además, sus excelentes propiedades, junto con el hecho de tratarse de un grupo sustractor de electrones y un sustituyente fácilmente eliminable, han hecho que aumente su importancia en la química sintética.⁹⁹

Por todo ello, en este trabajo se propone el estudio de la reactividad entre nitronas y sulfonas para la síntesis de nuevos sistemas pirrolidínicos.

⁹⁶ a) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 7808; b) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis*, **2007**, 485; c) Cardona, F.; Moreno, G.; Guarna, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6552; e) Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2315; e) Mccaig, A. E.; Meldrum, K. P.; Wightman, R. H. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9429.

⁹⁷ a) Paquette, L. A. *Synlett*, **2001**, 1; b) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Recent Res. Devel. Org. Chem.*, **1998**, *2*, 637; c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Recent Res. Devel. Org. Chem.*, **1997**, *1*, 437; d) Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1993**; e) Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. *The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides*; John Wiley and Sons: Chichester, **1988**; f) Magnus, P. D. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2019.

⁹⁸ Ley, S. V.; Armstrong, A.; Díez-Martín, D.; Ford, M. J.; Grice, P.; Knight, J. G.; Kolb, H. C.; Madin, A.; Marby, C. A.; Mukherjee, S.; Shaw, A. N.; Slawin, A. M. Z.; Vile, S.; White, A. D.; Williams, D. J.; Woods, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1991**, *1*, 667.

⁹⁹ Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10547.

1. OBTENCIÓN DE MATERIALES DE PARTIDA: NITRONAS.

Para realizar el primer objetivo de esta memoria, se seleccionan como materiales de partida las siguientes nitronas **2**, **5**, **11** y **15** (Figura 27). Obtenidas a partir de materiales de partida baratos y asequibles como son el L-malato, el L-tartrato y la D-eritronolactona.

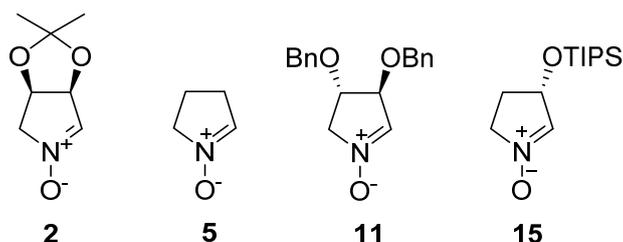
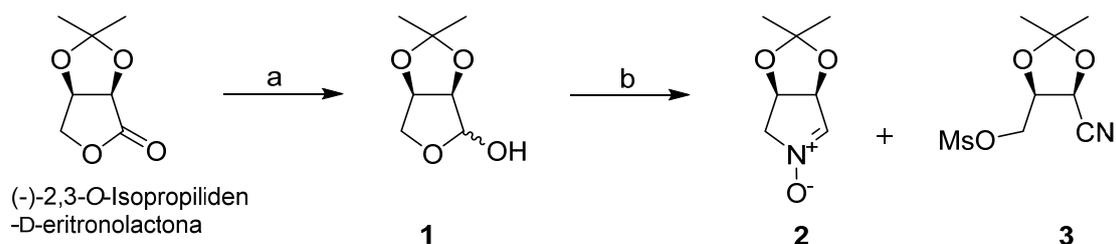


Figura 27.

1.1. Formación de la nitrona 2.

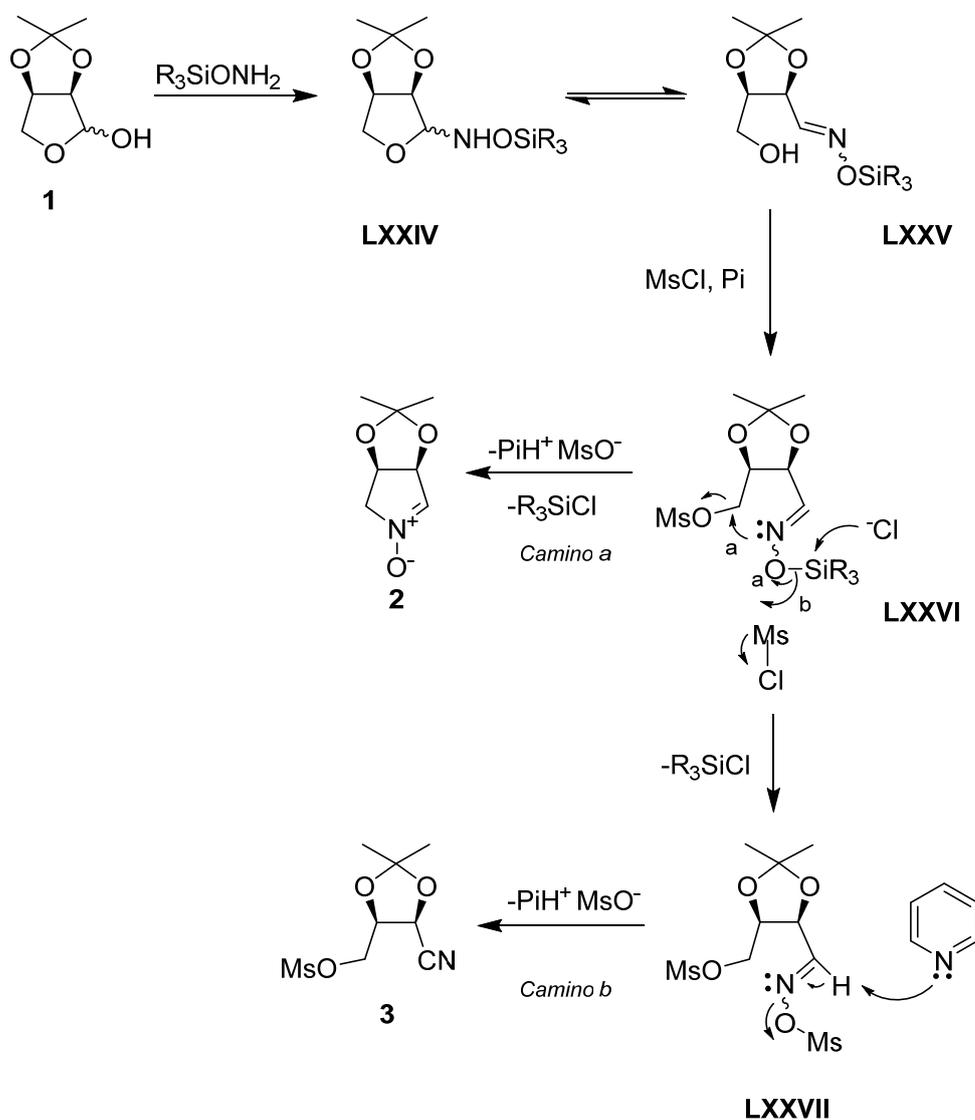
La (-)-2,3-*O*-isopropiliden-D-eritronolactona, se reduce con DIBAL-H a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose cuantitativamente el lactol **1** (Esquema 46). Este lactol y su enantiómero han sido usados en la síntesis de azaheterociclos, swainsonina, análogos de nucleósidos y otros muchos compuestos con actividad biológica.¹⁰⁰



Esquema 46. a) DIBAL-H, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -t.a., 92%; b) 1. $\text{NH}_2\text{OSiMe}_2t\text{-Bu}$, Pi., t.a., 15 h; 2. MsCl, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 50% de **2** y 40% de **3**.

¹⁰⁰ El Nemr, A.; *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8579; b) Gysper. A.; Flasche. M.; Scharf. H.; *Liebigs Ann Chem.*, **1994**, 32, 4503; c) Gysper. A.; Petereck. M.; Scharf. H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1997**, 1, 1013.

Tratamiento del lactol **1** con *tert*-butildimetilsililhidroxilamina en piridina y posterior adición de MsCl conduce a la formación de la nitrona **2** y del nitrilo **3** (Esquema 46),¹⁰¹ según el mecanismo que se indica a continuación:



Esquema 47.

Inicialmente, se forma una *N*-glicosil hidroxilamina (**LXXIV**) que sufre una *O*-mesilación a través de su tautómero acíclico **LXXV** para formar la oxima *O*-sililada **LXXVI**. A continuación, el cloruro promueve *in situ* la desililación de **LXXVI** (camino a,

¹⁰¹ a) Cicchi. S.; Marradi. M.; Vogel. P.; Goti. A.; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1614; b) Cichi. S.; Corsi. M.; Brandi. A.; Goti. A.; *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1678.

Esquema 47) y el anión oximato generado desplaza al mesilo vía una reacción SN1 para dar la nitrona **2**. Por otro lado, el exceso de MsCl (camino b, Esquema 47) conduce a obtener como producto secundario el nitrilo **3** a través del intermedio **LXXVII**. Es de gran importancia controlar cuidadosamente el exceso de MsCl, pues el rendimiento de la nitrona **2** se reduce a menos del 30% cuando existen altas concentraciones locales de MsCl.

Aunque la nitrona **2** ha sido empleada por varios grupos^{101,102} en la síntesis de azaheterociclos y productos naturales como la lentiginosina, no se había descrito su estructura de RX. Nosotros pudimos cristalizar esta nitrona **2** en una mezcla DCM/MeOH¹⁰³ y la representación ORTEP de **2** se muestra en la Figura 28.

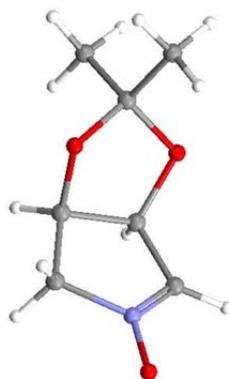


Figura 28.

1.2. Formación de la nitrona 5.

La nitrona **5** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía¹⁰⁴ tal como se muestra en el Esquema 48.

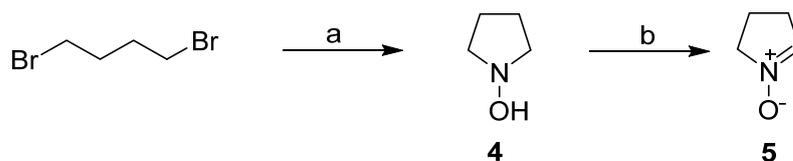
La ciclación de 1,4-dibromobutano conduce a la *N*-hidroxipirrolidina **4**, cuya oxidación utilizando MnO₂¹⁰⁵ produce la nitrona **5** (Esquema 48).

¹⁰² Closa, M.; Wightman, R. H. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 3443.

¹⁰³ Flores, M. F.; García, P.; Garrido, N. M.; Sanz, F.; Díez, D. *Acta Cryst.*, **2011**, E67, o1116–o1117.

¹⁰⁴ Cordero, F. M.; Machetti, F.; De Sarlo, F.; Brandi, A. *Gazz. Chim. Ital.*, **1997**, 127, 25.

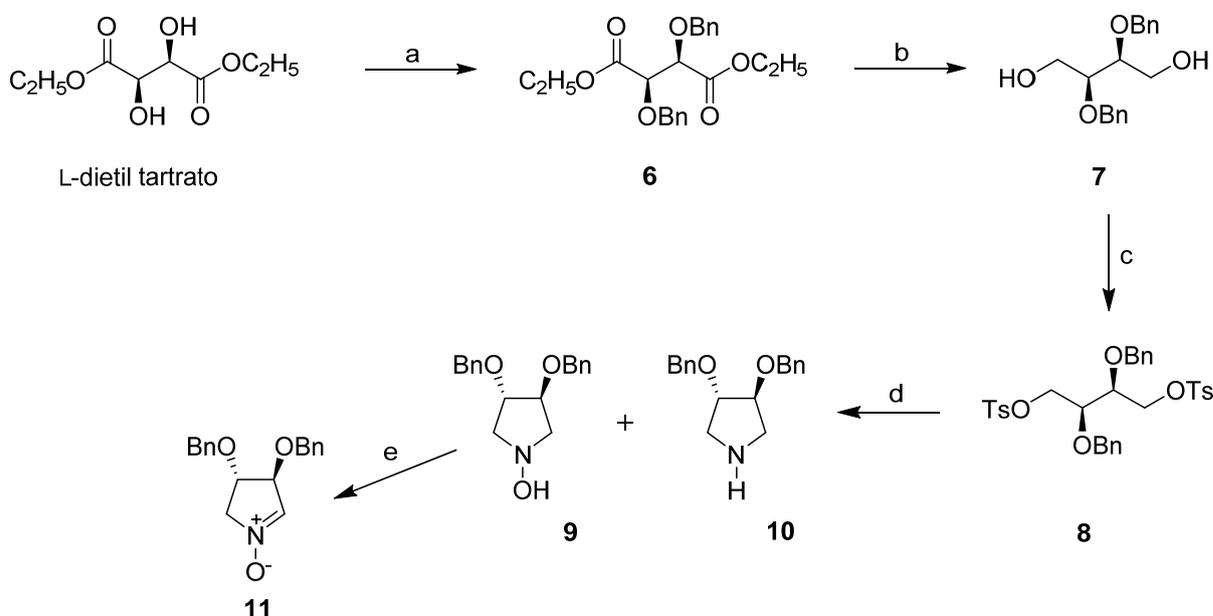
¹⁰⁵ Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6503.



Esquema 48. a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Et_3N , 1 h, reflujo, 83%; b) MnO_2 , DCM, $0\text{ }^\circ\text{C-t.a.}$, 2 h, 93%.

1.3. Formación de la nitrona 11.

La síntesis de la nitrona **11** se lleva a cabo de una manera sencilla partiendo del L-dietil tartrato como material de partida,¹⁰⁶ siguiendo el siguiente esquema:



Esquema 49. a) NaH , THF, 1 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$, Bu_4NI , 18-corona-6, BnBr , 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$ -1 h t.a., 90%; b) LAH, Éter, 1 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$ -4 h a reflujo-16 h t.a., 86%; c) TsCl , Pi. , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h, 95%; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, Et_3N , 8 h a reflujo- 12 h a t.a., 76% de **9** y 5% de **10**; e) MnO_2 , DCM, $0\text{ }^\circ\text{C-t.a.}$, 2 h, 91%.

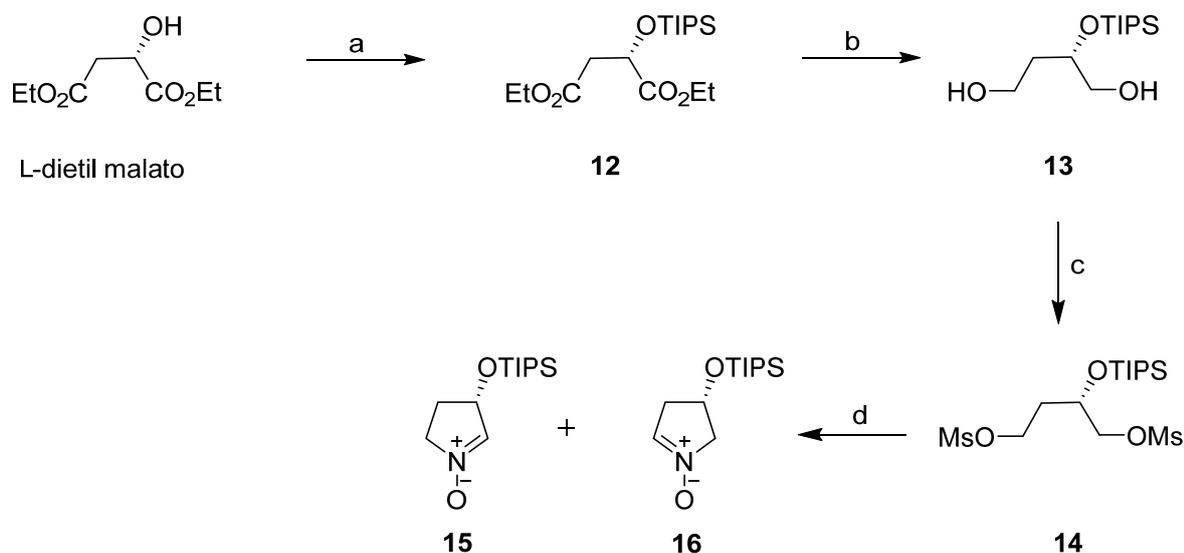
En primer lugar, se realiza la protección de los grupos hidroxilo del L-dietil tartrato mediante bencilación obteniendo el compuesto **6** (Esquema 49). La reducción de **6** con hidruro de litio y aluminio conduce al diol **7**, cuya protección con cloruro de tosilo produce el compuesto **8** en buen rendimiento. Ciclación de **8** con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ genera la N-

¹⁰⁶ a) Milosevic, P.; Hecht, S. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5023; b) Cicchi, S.; Höld, I.; Brandi, A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5274.

hidroxipirrolidina **9** y la pirrolidina **10**. Por último, la oxidación de **9** permite obtener la nitrona **11**.

1.4. Formación de la nitrona **15**.

Finalmente, la síntesis de la nitrona **15** se realiza partiendo del L-dietil malato (Esquema 50).¹⁰⁷ Para la protección del hidroxilo del L-dietil malato se empleará TIPSCl en DMF obteniendo **12**, cuya posterior reducción con DIBAL-H genera el compuesto **13**.



Esquema 50. a) Imidazol, TIPSCl, DMF, 24 h, t.a., 80%; b) DIBAL-H, DCM, 3 h, -20 °C, 79%; c) MsCl, Et₃N, DCM. 30 min, t.a., 80%; d) 1. NH₂OH·HCl, Et₃N, 2.5 h a reflujo. 2. MnO₂, DCM, 0 °C-t.a., 2 h, 50% de **15** y 5% de **16**.

La transformación de los grupos hidroxilos de **13** en buenos grupos salientes se realiza por obtención del mesilderivado **14**. La ciclación de **14** con NH₂OH·HCl seguida de oxidación con MnO₂ conduce a una mezcla de las nitronas **15** y **16** en relación 10: 1 en favor de la nitrona **15**, aquella donde el doble enlace está más cerca del sustituyente.

Una vez obtenidas las nitronas que nos servirán como base de nuestra síntesis, se estudia en primer lugar, la reacción de adición a estas de aniones estabilizados por el grupo sulfona.

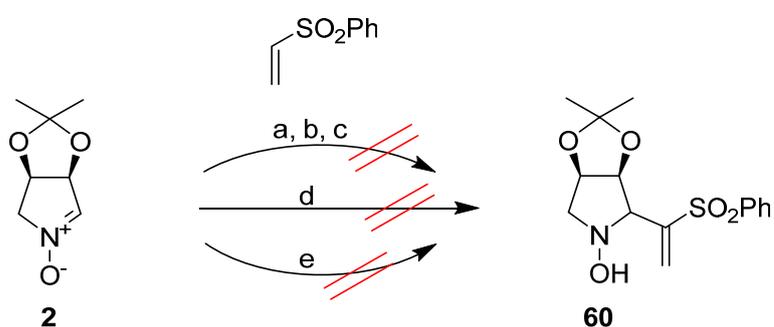
¹⁰⁷ Goti, A.; Cicchi, S.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Fedi, V.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3633.

Capítulo 2: Estudio de la adición de aniones estabilizados por el grupo sulfona a nitronas

2. ESTUDIO DE LA ADICIÓN DE ANIONES ESTABILIZADOS POR EL GRUPO SULFONA A NITRONAS.

2.1. Adición de aniones de la fenilvinilsulfona y de la metilfenilsulfona.

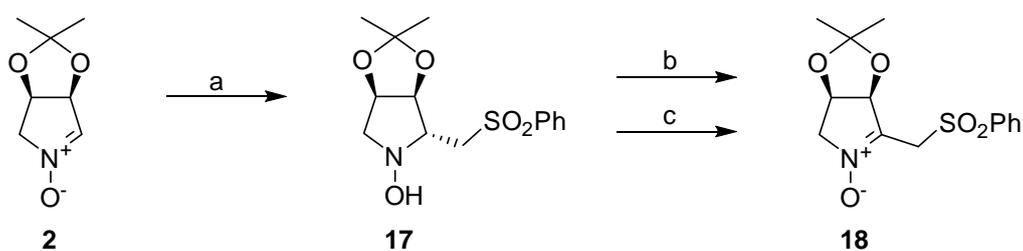
En primer lugar, estudiamos la reacción de la nitrona **2** con el anión procedente de la fenilvinilsulfona según se muestra en el Esquema 51.



Esquema 51. Adición directa: anión de la fenilvinilsulfona sobre la nitrona a) $C_2H_3SO_2Ph$, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; c) -90 °C, 1 h; d) HMPA, -90 °C, 1 h; Adición inversa: nitrona sobre el anión de la fenilvinilsulfona b) $C_2H_3SO_2Ph$, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; e) LDA, THF, -78 °C, 1 h.

Sin embargo, todos los intentos de conseguir el producto de adición **60** fallaron, obteniéndose mezclas complejas o recuperándose el material de partida. En consecuencia, se decide cambiar la fenilvinilsulfona por la metilfenilsulfona.

Al hacer reaccionar la nitrona **2** con el anión de la metilfenilsulfona obtenemos la hidroxilamina **17** (Esquema 52), cuya estructura fue determinada por el estudio de los experimentos de correlación bidimensional homonuclear 1H - 1H (COSY) y heteronuclear 1H - ^{13}C a un enlace (HMQC) y a larga distancia (HMBC). El nOe entre los hidrógenos H-3 y H-1' indica que el grupo acetónido y el grupo metilsulfona se encuentran en disposición *trans* (Figura 29).



Esquema 52. a) MeSO₂Ph, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 48%; b) Aire, 30 min., 30%; c) MnO₂, DCM, 0 °C-t.a., 2 h, 98%.

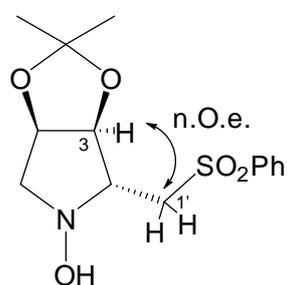


Figura 29.

La estructura de la hidroxilamina **17** fue confirmada por difracción de rayos-X al cristalizar en una mezcla Hex/AcOEt (Figura 30).¹⁰⁸

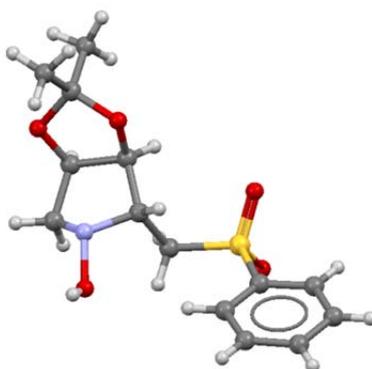


Figura 30.

¹⁰⁸ Flores, M. F.; García, P.; Garrido, N. M.; Sanz, F.; Díez, D. *Acta Cryst.*, **2012**, E68, o2560.

Pudimos observar que la hidroxilamina **17** se transformaba en la nitrona **18** por oxidación al aire (30% en 30 min), por lo que se decide realizar la oxidación de ésta con MnO_2 obteniendo cuantitativamente la nitrona **18** (Esquema 52). Además, la nitrona **18** cristaliza en una mezcla $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$, corroborando su estructura por difracción de rayos-X (Figura 31).¹⁰⁹

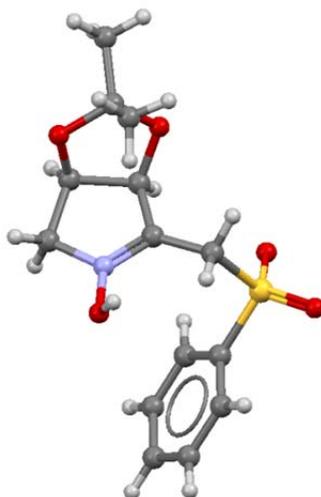


Figura 31.

¹⁰⁹ Flores, M. F.; García, P.; Garrido, N. M.; Sanz, F.; Díez, D. *Acta Cryst.*, **2011**, E67, o1115.

2.2. Síntesis de nuevas pirrolidinas quirales.

Nuestro grupo viene desarrollando una nueva línea de investigación en organocatálisis. En este campo, se han sintetizado una serie de pirrolidinas quirales (Figura 32) que han demostrado ser eficientes organocatalizadores.¹¹⁰

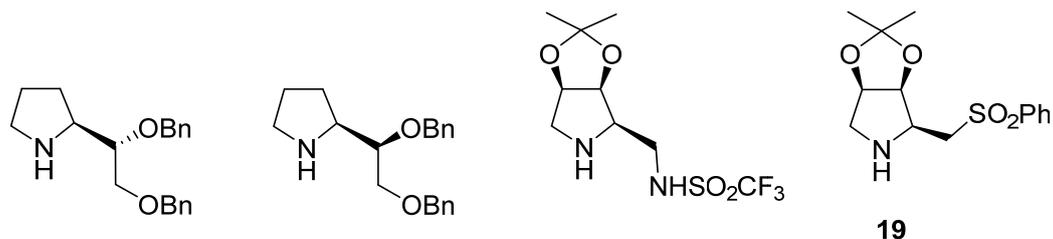


Figura 32.

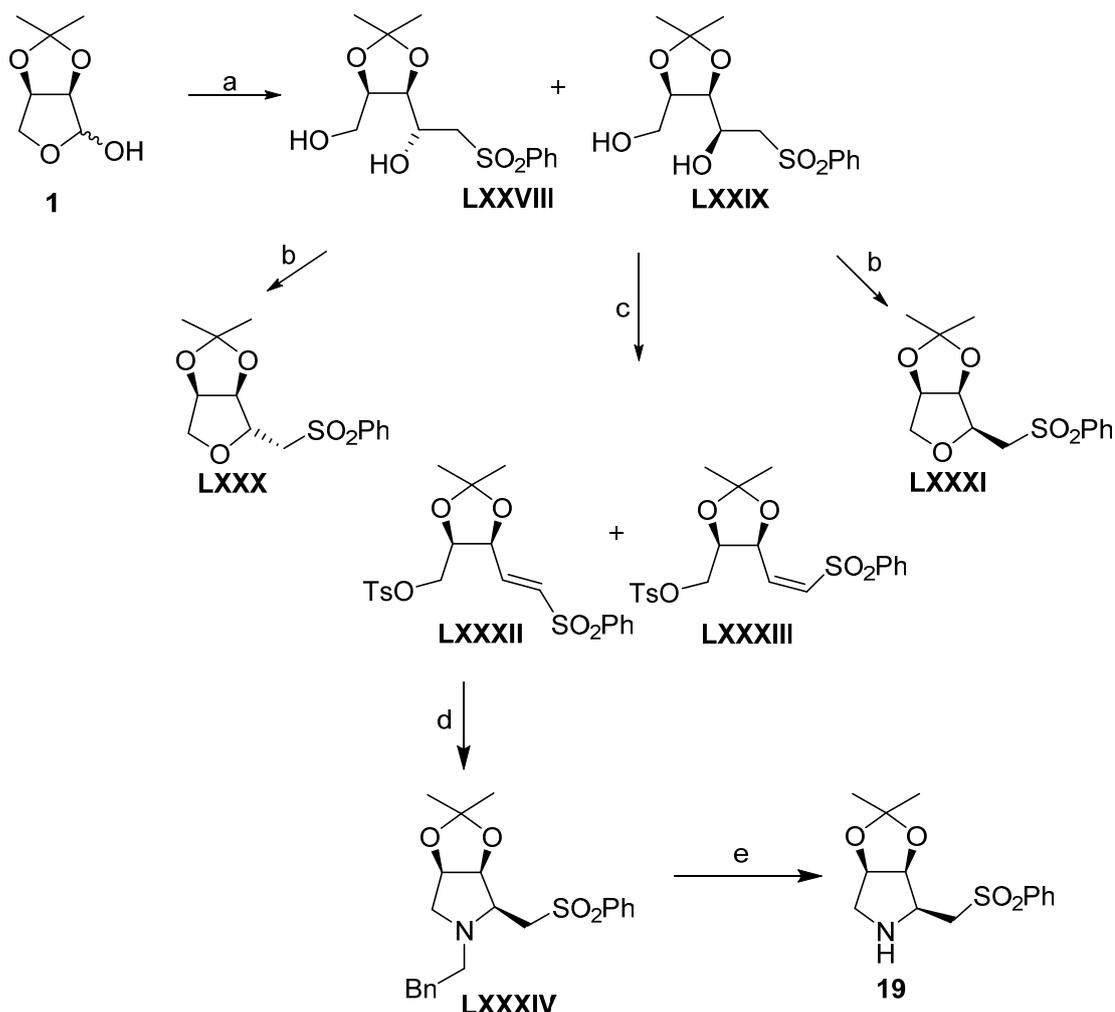
La pirrolidina **19** había sido sintetizada previamente por nuestro grupo¹¹¹ mediante la siguiente secuencia que se muestra en el Esquema 53.

El lactol **1** se trata con el anión de la metilfenilsulfona conduciendo a una mezcla de dioles **LXXVIII** y **LXXIX** en relación 7/3. Tras un estudio detallado de la posterior reacción de eliminación,¹¹² se encontró que las mejores condiciones para esta reacción, es decir, las que minimizan los productos de ciclación **LXXX** y **LXXXI** y la vinilsulfona con estereoquímica *Z* **LXXXIII**, son el tratamiento de la mezcla de dioles **LXXVIII** y **LXXIX** con 4 equivalentes de NaH a 0 °C y la adición de 6 equivalentes de TsCl en THF a -78 °C. De esta forma se obtiene una mezcla de las vinilsulfonas **LXXXII** y **LXXXIII** en una proporción 3:1.

¹¹⁰ a) Díez, D; Antón, A. B.; Pena, J.; García, P.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Sanz, F.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 786; b) Díez, D; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; García, P.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 740.

¹¹¹ Díez, D; Beneítez, M. T.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Synlett*, **2003**, 729.

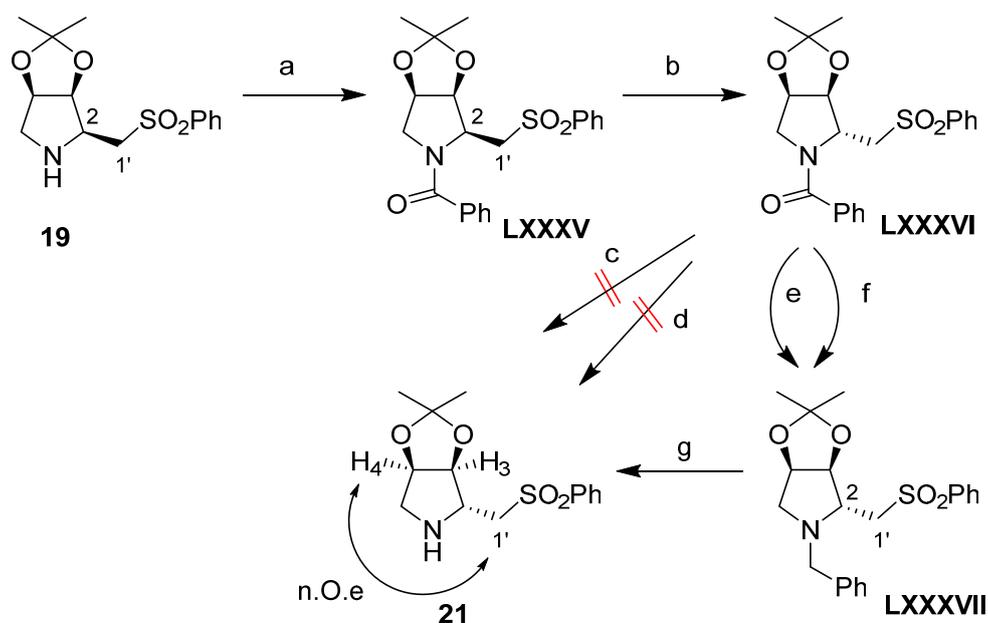
¹¹² Díez, D; Beneítez, M. T.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 639.



Esquema 53. a) $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 95%; b) TsCl , Pi. , 80%; c) NaH (4 equiv.), $0\text{ }^\circ\text{C}$, TsCl (6 equiv.), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, THF, 68%/22%; d) BnNH_2 , MeOH, reflujo, 78%; e) H_2 , Pd/C, MeOH, filtración con AcOEt, 95%.

Tras la separación de la vinilsulfona **LXXXII** de la mezcla de reacción, su tratamiento con bencilamina en metanol conduce a la formación de la pirrolidina **LXXXIV** de forma estereoselectiva mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ seguida de una adición de Michael (Esquema 53). La obtención de un único diastereoisómero implica que, en primer lugar, se produce la reacción de sustitución nucleofílica seguida de la reacción de adición tipo Michael. La posterior desbencilación de **LXXXIV** por hidrogenólisis utilizando Pd/C como catalizador conduce finalmente al compuesto **19**.

Además del interés en la pirrolidina **19**, también fue objeto de estudio la síntesis de su epímero en C2, **21**, con el fin de realizar un estudio comparativo de las propiedades y posibilidades organocatalíticas de ambos diastereoisómeros. Para conseguir la pirrolidina **21** se intentó la inversión del centro C2 de **19**, según se detalla a continuación:



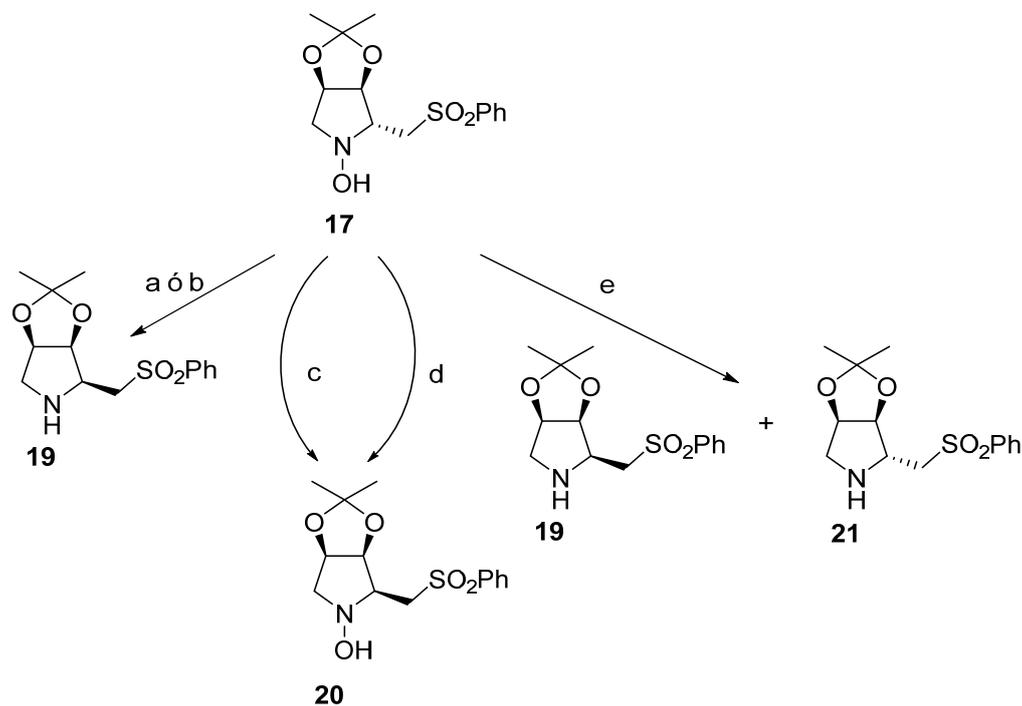
Esquema 54. a) PhCOCl, Pi., 0 °C-t.a., 97%; b) *n*-BuLi, THF, -78 °C-t.a., 50%; c) NH₂-NH₂, EtOH, reflujo, 0%; d) HCl 6M, reflujo, 0%; e) LiAlH₄, THF, 0°C-t.a., 30%; f) BH₃·THF, THF, 0 °C-40 °C, 26%; g) H₂, Pd/C, MeOH, t.a., 60%.

El tratamiento de la pirrolidina **19** con el cloruro de benzoilo en piridina conduce al benzoilderivado **LXXXV** con buen rendimiento. Al hacer reaccionar éste con *n*-BuLi a baja temperatura se consigue aislar un 50% de su diastereoisómero **LXXXVI**, no recuperándose nada del material de partida **LXXXV**. Este proceso se entiende como una retro-Michael mediante una β-eliminación inicial en **LXXXV** favorecida por el carácter ácido de los hidrógenos en C1' y el buen grupo saliente *N*-benzoilo seguida de una adición de Michael intramolecular para obtener el compuesto **LXXXVI**. Los intentos de desbenzoilación directa de **LXXXVI** para dar la pirrolidina deseada **21** tanto con hidracina en EtOH a reflujo como con HCl 6 M a reflujo (rutas c y d respectivamente), no dieron resultado, por lo que se decidió llevar a cabo una reducción del grupo benzoilo y

desbencilación para obtener la pirrolidina **21**. La reducción de **LXXXVI** a **LXXXVII** se llevó a cabo tanto con LiAlH_4 como con el complejo borano-tetrahidrofurano ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$), obteniéndose resultados ligeramente mejores con el primer método. Un último paso de desbencilación con H_2 utilizando Pd/C como catalizador condujo a la pirrolidina **21**, cuya estereoquímica se estableció por la existencia de nOe entre H-1' y H-4, poniendo de manifiesto una disposición *trans* del grupo metilsulfona y del grupo acetónido. Sin embargo, el compuesto **21** se obtuvo en una cantidad muy pequeña.

Dada la longitud de la metodología sintética así como el bajo rendimiento conseguido en el proceso de epimerización de **19** para dar **21**, se decide desarrollar una vía más corta para su obtención como se muestra en el Esquema 55.

Con el fin de aprovechar la *N*-hidroxipirrolidina obtenida y dado que las *N*-hidroxipirrolidinas son intermedios sintéticos muy valiosos ya que pueden transformarse fácilmente en pirrolidinas mediante la ruptura del enlace N-O, se somete a la hidroxilamina **17** a una serie de reacciones de reducción, como se muestra a continuación.



Esquema 55. a) H₂, 1 atm, Pd/C, MeOH, 39%; b) H₂, 4 atm, Pd(OH)₂/C, HCl/MeOH, 27%; c) In, NH₄Cl/EtOH, reflujo, 24 h, 92%; d) Zn, NH₄Cl/MeOH, reflujo, 2 h, 50%; e) In_{cat}, Zn, NH₄Cl/MeOH reflujo o t.a. Ver Tabla 2.

Si la hidrogenolisis de **17** se lleva a cabo con H₂ y Pd/C en MeOH, conduce exclusivamente a la pirrolidina **19**. De igual forma sucede, por tratamiento con H₂ y Pd(OH)₂/C a 4 atm. En el caso de que la reacción se realice ya sea con In¹¹³ o Zn a reflujo se obtiene la hidroxilamina **20**, epímera en C2 de **17**. Por el contrario, el empleo de una cantidad catalítica de In junto a los equivalentes apropiados de Zn produce mayoritariamente la pirrolidina **21** (Tabla 2). Sin embargo, en ningún caso la conversión de la hidroxilamina **17** es total, recuperándose material de partida por lo que los rendimientos obtenidos son aceptables.

¹¹³ a) Cardona, F.; Moreno, G.; Guarda, F.; Vogel, P.; Schuetz, C.; Merino, P.; Goti, A.; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6552; b) Cicchi, S.; Bonami, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1773.

En la Tabla 2 se indica la relación de formación de las pirrolidinas **19** y **21** en la reacción de reducción que combina In catalítico junto a Zn en función: de los equivalentes de Zn, el tiempo y la temperatura de reacción.

Entrada	Equivalentes de Zn	t ^a	Tiempo/h	η/%	Compuesto 19	Compuesto 21
1	6	Reflujo	1	15	40	60
2	4		2	10	36	64
3	4		1	15	30	70
4	4		30 min	N.D	-	-
5	2		1	N.D	-	-
6	2		1 h y 30 min	10	40	60
7	2		2	20	15	85
8	4	t.a.	6	40	5	95
9	3		4	8	45	55
10	2		4	N.D	-	-

Tabla 2. N.D. (No Determinado).

Se puede observar en esta tabla, que las mejores condiciones para obtener el compuesto **21** son a reflujo durante 2 h y 2 equiv. de Zn (entrada 7) o a temperatura ambiente durante 6 h de reacción con 4 equiv. de Zn (entrada 8), consiguiendo en esta última la máxima proporción de **21**.

Una vez obtenidas las pirrolidinas **19** y **21** se procede al estudio de su actividad como organocatalizadores asimétricos.

2.2.1. Aplicación de las pirrolidinas 19 y 21 en catálisis orgánica.

Durante los últimos años, se ha producido un impresionante desarrollo de la *organocatálisis*, término acuñado por Macmillan,¹¹⁴ que describe la aceleración de una reacción química mediante la adición de cantidades subestequiométricas de moléculas orgánicas de pequeño tamaño, en las que ningún elemento inorgánico forma parte del centro activo.

Dentro de este campo, se ha hecho especial mención de la catálisis nucleofílica con catalizadores que actúan como bases de Lewis, que producen intermedios enamina o especies iminio.

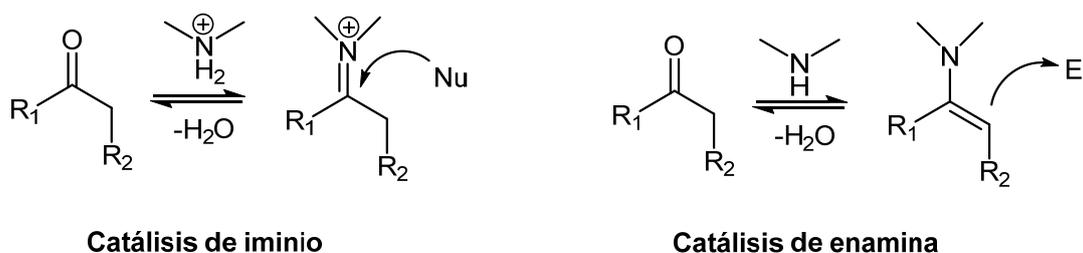


Figura 33.

La L-prolina¹¹⁵ es una de las moléculas orgánicas más empleada en organocatálisis (Figura 34). El primer ejemplo de catálisis asimétrica tipo enamina se remonta al año 1971 y se trata de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,¹¹⁶ una reacción aldólica intramolecular catalizada por la prolina. Sin embargo, hasta el año 2000 (cuando comienza el auge de la organocatálisis) ésta sólo se había empleado en algunos ejemplos aislados de adiciones de Michael intramoleculares catalizadas por cantidades estequiométricas de la misma.

¹¹⁴ MacMillan, D.W.C *Nature*, **2008**, 455.

¹¹⁵ a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N.; *Science*, **2002**, 298, 1904; b) List, B.; *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5573; c) List, B.; *Synlett*, **2001**, 1675; d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 401, 3726.

¹¹⁶ a) Parrish, D. R.; Hajos, Z. G. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615; b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 496.

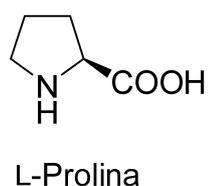
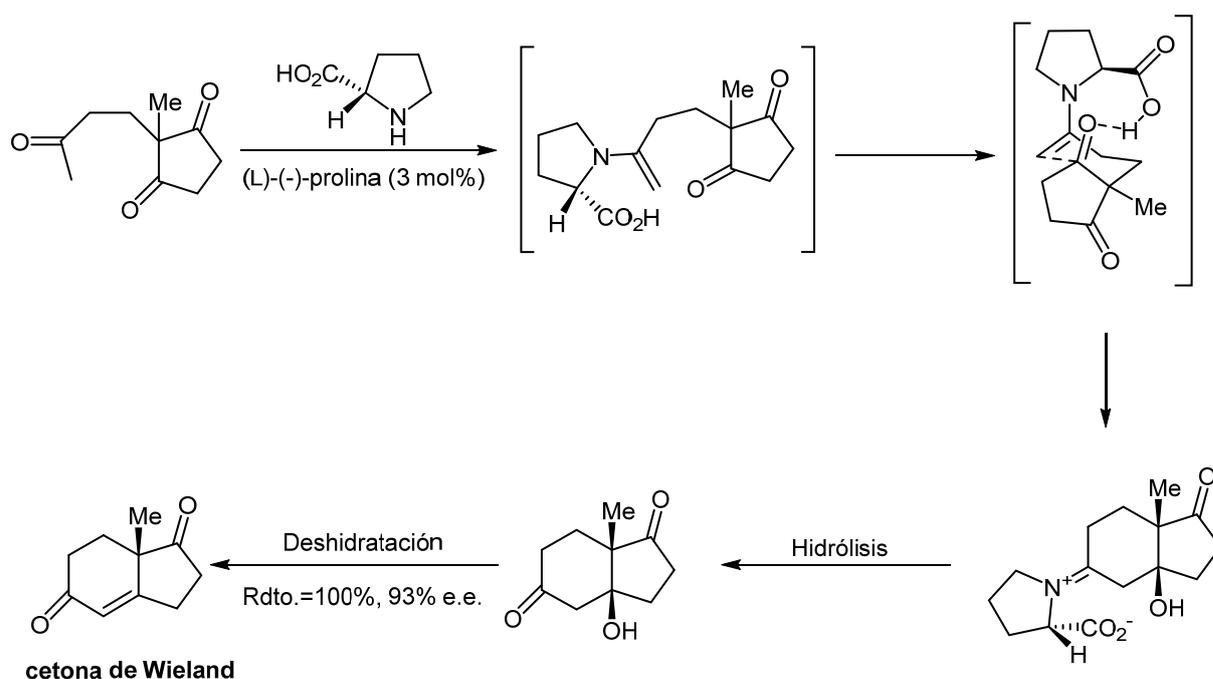


Figura 34.

En la década de los ochenta, Agami postulaba un mecanismo para este tipo de adición de Michael, que involucraba dos moléculas de L-prolina en la formación de la cetona de Wieland.¹¹⁷ Sin embargo, trabajos más recientes de Houk y List proponen que el mecanismo de reacción requiere una única molécula de prolina¹¹⁸ (Esquema 56).



Esquema 56.

Durante estos últimos años, se han descrito infinidad de ejemplos de reacciones catalizadas por L-prolina que transcurren a través de intermedios enamina. Algunos

¹¹⁷ a) Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 441; b) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2353.

¹¹⁸ Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16.

ejemplos de ellas son: reacciones aldólicas,¹¹⁹ reacciones de Mannich,¹²⁰ adiciones conjugadas,¹²¹ α -aminoxilaciones,¹²² α -alquilaciones,¹²³ y otras reacciones relacionadas.¹²⁴

Existen diversas razones por las cuales la prolina se ha convertido en una molécula tan significativa dentro del campo de la catálisis orgánica. Aparte de ser una molécula quiral, abundante, barata y existir en sus dos formas enantioméricamente puras, desde el punto de vista químico es una molécula bifuncional¹²⁵ (Figura 35), lo que hace que pueda actuar como un ácido y una base, catalizando reacciones de forma similar a las enzimas. Por su parte, el ácido carboxílico contribuye al proceso catalítico actuando como un cocatalizador tipo Brönsted.

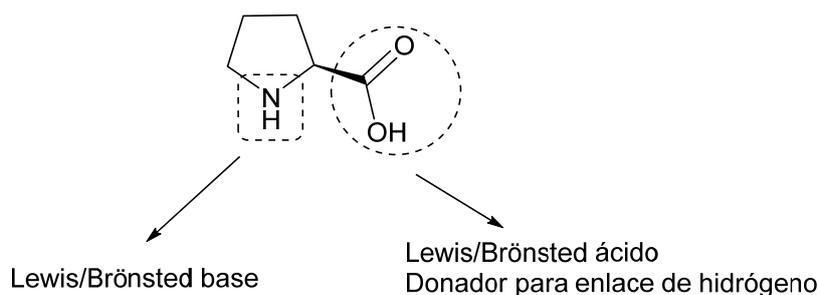


Figura 35.

¹¹⁹ a) Pan, Q.; Zou, B.; Wang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1009; b) Northrup, A. V.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; c) MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2152; d) Martín, H. J.; List, B. *Synlett*, **2003**, 1901; e) Pihko, P. M.; Erkkila, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7607; f) Sekiguchi, Y.; Sasaoka, A.; Shimomoto, A.; Fujioka, S.; Kotsuki, H. *Synlett*, **2003**, 1655; g) Chowdari, N. S.; Ramachary, A.; Cordova, A.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9591; h) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *67*, 301.

¹²⁰ a) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. III. *Synlett*, **2003**, 1906; b) Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martín, H. J.; List, B. *Synlett*, **2003**, 1903; c) Córdoba, A. *Synlett*, **2003**, 1651; d) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Shoji, M.; Suzuki, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11208; e) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Asjimine, T.; Urushima, M.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3677; f) Córdoba, A.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1923; g) Watanabe, S.; Córdoba, A.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4519.

¹²¹ a) Enders, D.; Seki, A. *Synlett*, **2002**, 2975; b) List, B.; Pojarliev, P.; Martín, H. J. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2423; c) Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2975; d) Bui, R.; Barbas, C. F. III. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 6951.

¹²² a) Brown, S. P.; Brochu, M. O.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10808; b) Zhong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4247; c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8293.

¹²³ Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 450.

¹²⁴ a) Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. III. *Synlett*, **2003**, 1910; b) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.*, **2003**, *3*, 1685; c) Castello, B. L. C. *Synlett*, **2001**, 1687.

¹²⁵ Palomo, C.; Mielgo, A.; *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 922.

Sin embargo, algunos inconvenientes de tipo experimental como son la escasa solubilidad de este compuesto en muchos disolventes así como las “elevadas” cantidades de catalizador necesarias (en muchos casos superiores al 30 mol%), han llevado a buscar nuevos análogos sintéticos que superen estos problemas. Algunos de estos catalizadores^{110b, 126} son los mostrados en la Figura 36.

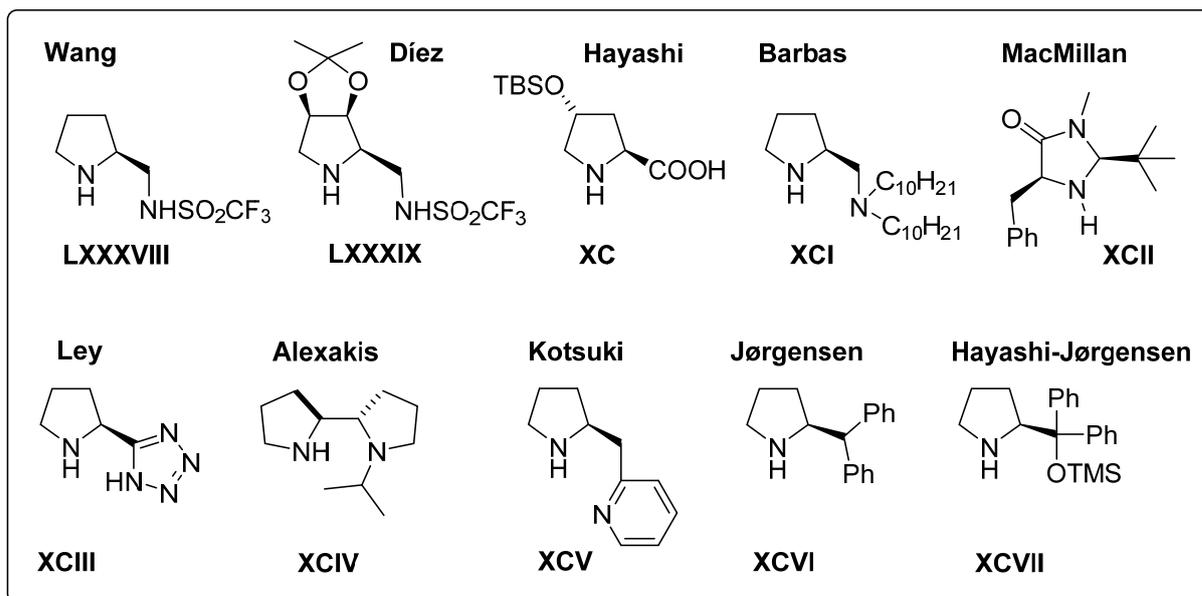


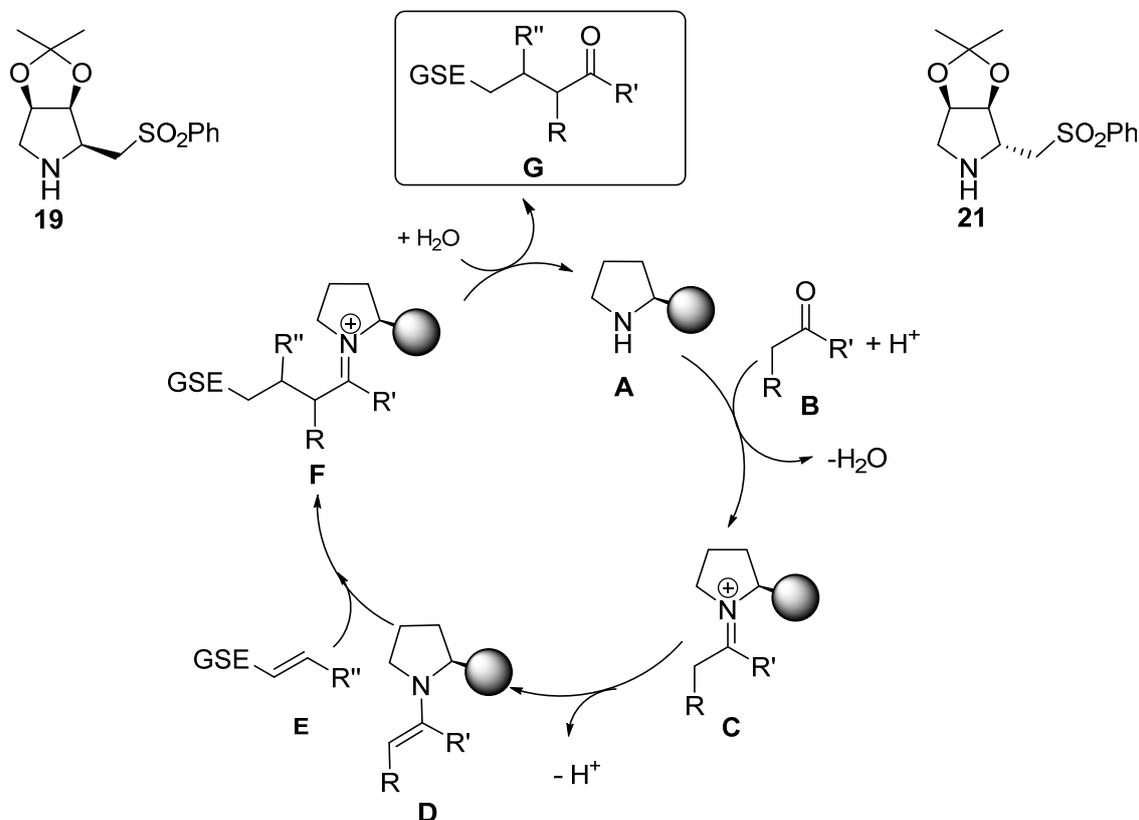
Figura 36.

Las pirrolidinas quirales sintetizadas **19** y **21** presentan una gran similitud con los catalizadores orgánicos derivados de prolina, **XCVI** y **XCVII**, al ser moléculas de pequeño tamaño, de esqueleto pirrolidínico y en nuestro caso poseer el grupo metilfenilsulfona como sustituto del grupo voluminoso en posición α respecto al nitrógeno. Las pirrolidinas **19** y **21**, al ser aminas secundarias pueden generar intermedios enamina con aldehídos y

^{110b} Díez, D.; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; García, P.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 740.

¹²⁶ a) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1369; b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1112; c) Tanaka, F.; Mase, N.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3692; d) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6722; e) Cobb, A. J. A.; Longbottom, D. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Chem. Commun.*, **2004**, 1808; f) Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, A.; Bernardinelli, G. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1147; g) Sekiguchi, Y.; Sasaoka, A.; Shimomoto, A.; Fujioka, S.; Kotsuki, H. *Synlett*, **2003**, 1655; f) Bøgevig, A.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Synlett*, **2003**, 1915.

cetonas, de igual forma que los catalizadores descritos (Figura 36) en organocatálisis. En el Esquema 57 vemos un ejemplo de mecanismo vía intermedio enamina.



Esquema 57. (GSE = Grupo Sustractor de Electrones).

El ión iminio **C**, se genera a través de una reacción reversible entre la amina quiral **A**, y el compuesto carbonílico **B**. La sal de iminio **C** se desprotona fácilmente para dar lugar a la enamina intermedia **D**, la cual actúa como nucleófilo reaccionando con la olefina deficiente en electrones **E**, formándose un nuevo enlace C-C. La hidrólisis del ión iminio obtenido **F**, proporciona el aducto de Michael y el organocatalizador que es reutilizado para un nuevo ciclo catalítico.

Estos catalizadores **19** y **21** presentan la característica adicional que constituye la presencia del grupo acetónido que podría ofrecer una mayor restricción estérica y conformacional, por lo tanto, unos mejores niveles de enantioselectividad. Además, la sulfona proporciona un grupo voluminoso en β respecto al nitrógeno.

Recientemente, las sulfonas han adquirido gran importancia en catálisis asimétrica,¹²⁷ haciendo crecer el interés por los catalizadores pirrolidínicos que poseen un grupo sulfona.¹²⁸ Por ello, se estudia la actividad catalítica de estas pirrolidinas **19** y **21** en dos tipos de reacciones que involucran un intermedio enamina: Reacción de adición tipo Michael y α -cloración de aldehídos.

2.2.1.1. Reacción de adición tipo Michael.

Las adiciones conjugadas de nucleófilos a alquenos deficientes en electrones son uno de los métodos más utilizados para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo en química orgánica,¹²⁹ siendo una de las más estudiadas en catálisis orgánica la reacción de adición tipo Michael de cetonas a nitroolefinas. La importancia de esta reacción reside en que las γ -nitrocetonas resultantes sirven como precursores útiles para varios compuestos orgánicos funcionalizados como pueden ser las pirrolidinas. En esta reacción se genera una enamina intermedia según el Esquema 57, entre la cetona y el organocatalizador, que reacciona con la nitroolefina (el electrófilo).

En nuestro caso, decidimos probar las pirrolidinas **19** y **21** en la reacción de adición de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno a temperatura ambiente (Tablas 3 y 4, y Esquemas 58 y 59).

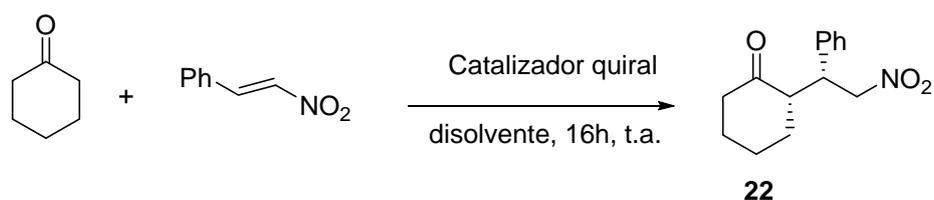
Ambos organocatalizadores **19** y **21** resultaron activos en dicha transformación, proporcionando mayoritariamente uno de los dos posibles diastereoisómeros cuya estructura fue confirmada por comparación con los datos espectroscópicos de la bibliografía y su configuración absoluta por comparación del poder rotatorio de **22**, $[\alpha]_D^{20} = -27.0$ ($c = 1.3$, CHCl_3), y el descrito en bibliografía para su enantiómero, $[\alpha]_D^{20} = +26.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).¹³⁰

¹²⁷ Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Holub, N.; Weber, M.; Paixao, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2.

¹²⁸ Syu, S-E.; Kao, T-T.; Lin, W. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 891.

¹²⁹ Perlmutter, A. *Conjugative additions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.

¹³⁰ Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Synthesis*, **1993**, 1271.

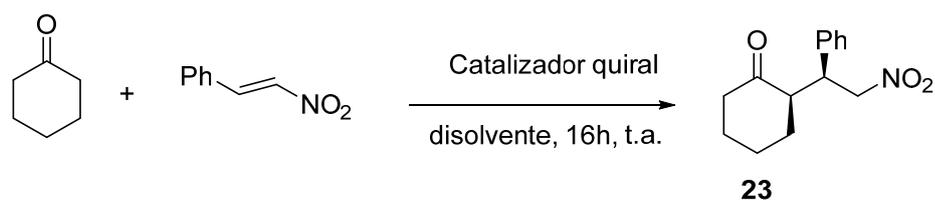


Esquema 58. Empleo del catalizador **19** en la reacción de adición tipo Michael.

Entrada	Catalizador	Disolvente	η /% ^a	e.e./% ^b	e.d./% ^c
1	 15 mol%	DMSO	95	23	>95
2	 19 10 mol%	CHCl ₃	-	-	-
3	 19 15 mol%	DMSO	20	69	>95
4	 19 15 mol% de Ácido 2,4-dinitro- bencenosulfónico	DMSO	18	29	>95

^a Rendimiento del compuesto puro **22** aislado por cromatografía. ^b Excesos enantioméricos determinados por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5). ^c Excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.

Tabla 3.



Esquema 59. Empleo del catalizador **21** en la reacción de adición tipo Michael.

Entrada	Catalizador	Disolvente	η /% ^a	e.e./% ^b	e.d./% ^c
5	 21	CHCl ₃	35	38	>95
6		CH ₂ Cl ₂	20	-	-
7		<i>i</i> -PrOH	30	-	-

10 mol%

^a Rendimiento del compuesto puro **23** aislado por cromatografía. ^b Excesos enantioméricos determinados por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5). ^c Excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H.

Tabla 4.

Los resultados muestran en general bajos rendimientos (Tablas 3 y 4), aunque el exceso enantiomérico en la entrada 3 es bueno, y se asemeja al de la L-prolina en el caso de las entradas 4 y 5 (Tabla 3 y 4 respectivamente). El exceso diastereomérico fue excelente en todos los casos. En la Tabla 4 podemos observar que al emplear el catalizador **21** obtenemos el enantiómero de **22**, es decir, el compuesto **23** como resultado de invertir el centro en C-2 en el catalizador. Esta reacción necesita una mayor optimización, con el fin de mejorar el rendimiento y el e.e.. Existen más factores que podrían aumentarlos como son la variación del grupo protector y optimizar las condiciones de reacción variando los disolventes entre otras.

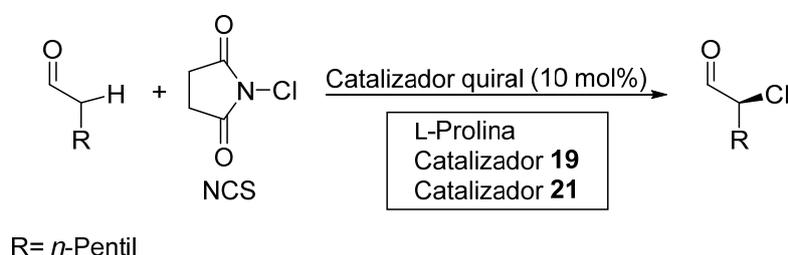
Se puede concluir, por lo tanto, que estas pirrolidinas **19** y **21** constituyen un nuevo tipo de catalizadores para las reacciones de adición de cetonas a β -nitroestireno lo que supone un nuevo grupo de catalizadores no estudiados hasta el momento.¹³¹

¹³¹ Flores, M. F.; Nuñez, M. G.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Iglesias, E. F.; García, P.; Díez, D. *Molecules*, **2010**, *15*, 1501.

2.2.1.2. Reacción de α -cloración.

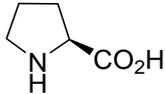
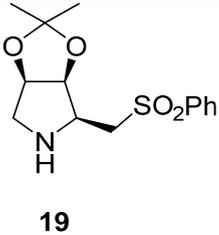
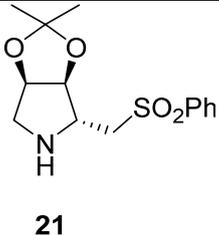
La reacción de α -cloración de aldehídos es importante en catálisis asimétrica debido al gran valor de los compuestos clorados ópticamente activos como intermedios en síntesis.¹³² Por este motivo, se eligió también la reacción de α -cloración de aldehídos para determinar el potencial catalítico de las pirrolidinas **19** y **21**.

Previamente en nuestro grupo de investigación, se había llevado a cabo un estudio inicial de α -cloración de aldehídos con el catalizador **19**, obtenido por otra ruta sintética como se indicó anteriormente (Esquema 53). Sin embargo, las conversiones obtenidas con este catalizador fueron bajas. Por ello, se decide en primer lugar hacer un estudio comparativo con el catalizador **21** como se muestra en el Esquema 60 y en la Tabla 5. Los resultados obtenidos muestran como no se produce reacción en el caso del catalizador **21** empleando como disolventes CHCl_3 , CH_3CN y tolueno, mientras que el catalizador **19** produce un rendimiento inferior al obtenido por la L-Prolina en CH_2Cl_2 .



Esquema 60.

¹³² a) Amatore, M.; Beeson, T. D.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5121; b) Marigo, M.; Fielenbach, S.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3703; c) Bertelsen, S.; Halland, N.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Braunton, A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2005**, 4821; d) Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4108.

Entrada	Catalizador (10 mol%)	Disolvente	t ^a /°C	t/h	η/% ^{*1}
1		CH ₂ Cl ₂	t.a.	1	95
2	 19	CH ₂ Cl ₂	t.a.	30	25
3	 21	CHCl ₃ CH ₃ CN Tolueno	t.a. t.a. t.a.	24	- - -

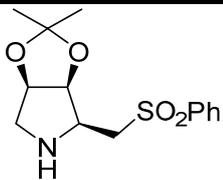
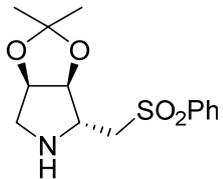
*¹ Los rendimientos son determinados por RMN H¹ utilizando trifenilmetano como patrón interno.

Tabla 5.

Con el fin de hacer viable el empleo de **19** y **21** se buscarán las condiciones de reacción más idóneas para la formación del producto y a continuación las condiciones en las que la inducción asimétrica sea máxima.

Para ello, como primera variación introducimos un 10 mol% de diferentes ácidos (Tabla 6), observándose que para el catalizador **19** no se produce variación alguna en el rendimiento de la reacción. Pero sí en el caso del catalizador **21**, donde la adición de ácido favorece la reacción de α-cloración, aunque los rendimientos con los distintos ácidos siguen siendo bajos. A pesar de ello, se selecciona el ácido trifluoroacético para continuar con el estudio de la reacción ya que con este no se observa la generación del producto diclorado que si ocurre al emplear el ácido benzoico.

Capítulo 2: Estudio de la adición de aniones estabilizados por el grupo sulfona a nitronas

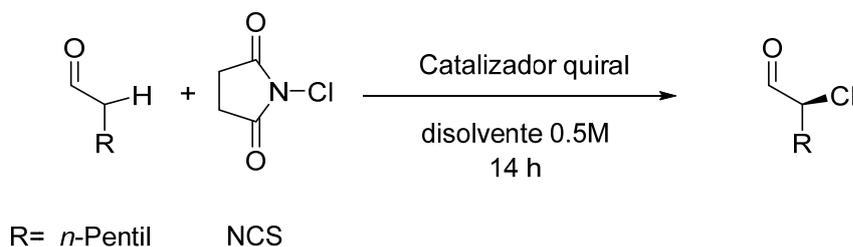
Entrada	Catalizador (10 mol%)	Disolvente	Ácido (10 mol%)	t ^a /°C	t	η/% ^{*1}
1	 19	CH ₂ Cl ₂	2,4-dinitro bencenosulfónico	t.a.	30h	25
2 3	 21	CHCl ₃ Tolueno	TFA Benzoico	t.a.	24h 24h	10 15*

*¹ Los rendimientos son determinados por RMN H¹ utilizando trifenilmetano como patrón interno.

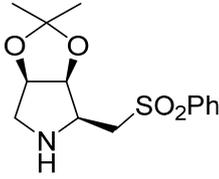
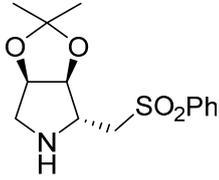
*En estas condiciones se obtiene 15% de producto diclorado.

Tabla 6.

Una vez elegido el aditivo se continúa el estudio modificando las condiciones de temperatura y disolventes (Esquema 61 y Tabla 7).



Esquema 61.

Entrada	Catalizador (10 mol %)	Disolvente	t°/°C	η/ %* ¹
1	 19	CH ₂ Cl ₂	-10	32
2		CH ₃ CN	-10	28
3		DMSO	t.a.	13
4		Acetona	-10	9
5		THF	-10	29
6		Tolueno	-10	27
7		+ 10 mol % TFA	CH ₂ Cl ₂	-78
8	 21	CH ₂ Cl ₂	-10	48*
9		CH ₃ CN	-10	35
10		DMSO	t.a.	-
11		Acetona	-10	-
12		THF	-10	17
13		Tolueno	-10	25
14		+ 10 mol % TFA	CH ₂ Cl ₂	-78

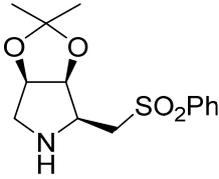
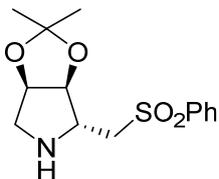
*¹ Los rendimientos son determinados por RMN H¹ utilizando trifenilmetano como patrón interno.

*En estas condiciones se obtiene 20% de producto diclorado.

Tabla 7.

Como se aprecia en el estudio de estas condiciones (Tabla 7) el mejor disolvente es el cloruro de metileno a -10 °C para el catalizador **19** (entrada 1). Sin embargo, a esa temperatura y con ese disolvente se obtiene también el producto diclorado para el catalizador **21** (entrada 8), por lo que se decide bajar la temperatura a -78 °C según reflejan las entradas 7 y 14. Observamos un descenso considerable del rendimiento para el catalizador **19** (entrada 7), mientras que una mejora en el caso del catalizador **21** al evitar

la formación del producto diclorado (entrada 14). Así pues, se continúa la optimización de las condiciones de reacción examinando diversos ácidos como co-catalizadores, utilizando como disolvente cloruro de metileno y además probando diferentes temperaturas como se refleja en la Tabla 8.

Entrada	Catalizador (10 mol%)	Disolvente	Ácido (10 mol%)	t ^a /C	η/% ^{*1}
1	 19	CH ₂ Cl ₂	2-nitrobenzoico	-10	14
2			TsOH	-10	30
3			TCA	-10	21
4			TFA	-78	6
5			Triflico	-78	72
6			Metanosulfónico	-78	24
7			Fosfórico	-78	-
8	 21	CH ₂ Cl ₂	2-nitrobenzoico	-10	19
9			TsOH	-10	20
10			TCA	-10	27
11			TFA	-78	41
12			Triflico	-78	13
13			Metanosulfónico	-78	4
14			Fosfórico	-78	9

*¹ Los rendimientos son determinados por RMN H¹ utilizando trifenilmetano como patrón interno.

Tabla 8.

Se puede observar que para el catalizador **19** el mejor resultado se obtiene al emplear el ácido triflico a -78 °C (entrada 5), mientras que las condiciones óptimas de reacción para el catalizador **21** (entrada 11) son con el ácido trifluoroacético a -78 °C.

Con el fin de descartar la simple catálisis ácida se realizan diversas pruebas en blanco (Tabla 9), observando que no se obtiene el producto.

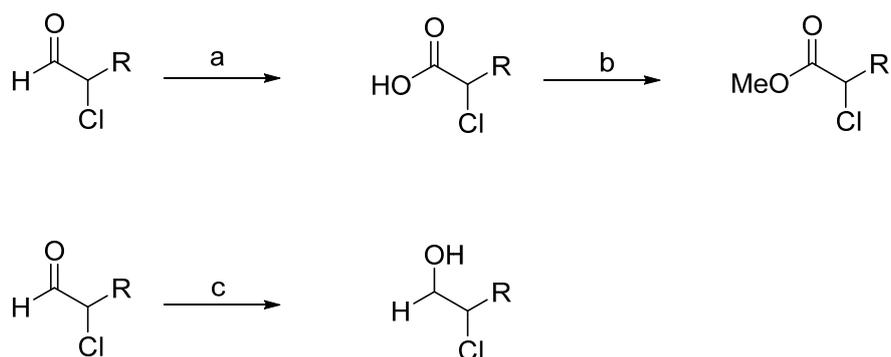
Catalizador	Disolvente	Ácido (10 mol%)	t ^a /°C	η/%
Ninguno	CH ₂ Cl ₂	TFA	-78	-
		TCA	-10	-
		Triflico	-78	-

Tabla 9.

La optimización de las condiciones de reacción nos llevó también a actuar sobre la concentración del catalizador y material de partida, probando concentraciones de 0.2 M y 0.1 M. Sin embargo, estos cambios no producen mejoras significativas con ninguno de los catalizadores.

Por tanto, se considera que se han obtenido las condiciones óptimas para ambos catalizadores (disolvente: cloruro de metileno; ácido triflico para el catalizador **19** y trifluoroacético para el catalizador **21**; temperatura: -78 °C) en la reacción de α-cloración de aldehídos.

Antes de proceder con el estudio y mejora del exceso enantiomérico de esta reacción, se escogen los diferentes aldehídos que se emplearan en ella. Estos aldehídos se examinan con el fin de establecer la columna de HPLC o gases que permita cuantificar el exceso enantiomérico (Figura 37). En la mayoría de los casos es necesario hacer un derivado del producto clorado ya sea a éster o alcohol. Sólo en el caso del isovaleraldehído se puede medir directamente. Para obtener el derivado clorado correspondiente se sigue el procedimiento descrito en el Esquema 62.



Esquema 62. a) 1. NaH_2PO_4 (ac), KMnO_4 (ac), *t*-BuOH, 1 min., NaHSO_3 (sat), HCl 1 M, 0 °C, pH = 3; b) tolueno, MeOH, TMSCHN_2 ; c) NaBH_4 , MeOH, 10 min.

		Determinación e.e
	24	GC
	25	GC
	26	HPLC
	27	GC
	28	GC

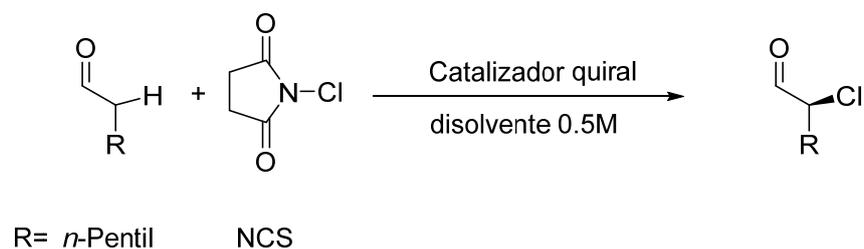
Figura 37.

La configuración del centro que se obtiene se determina por comparación con los resultados obtenidos en bibliografía.¹³³

Inicialmente, se comienza el estudio de la inducción asimétrica con el heptanal como material de partida en las condiciones que se han considerado óptimas para la reacción con el catalizador **21**. Pero a su vez, se efectúan algunas variaciones en el porcentaje de ácido, temperatura y tiempo según se muestra en la Tabla 10 con el fin de determinar en qué grado estas variaciones afectan al exceso enantiomérico.

El catalizador **19** no produjo excesos enantioméricos destacables en ninguna de las condiciones empleadas. Por el contrario, el catalizador **21** como se puede apreciar en la Tabla 10 (entrada 1) produce un moderado rendimiento y un exceso enantiomérico del 17% al utilizar TFA a -78 °C durante 1 h de reacción. Sin embargo, cuando se realiza la reacción con TCA a -10 °C aumenta el rendimiento manteniendo el e.e. (entrada 4). Al aumentar la proporción de ácido TCA (entrada 5) se obtiene un rendimiento del 47% y aumenta ligeramente el e.e. a 21%. En consecuencia, se eligen estas condiciones con TCA para realizar la reacción de α -cloración con los distintos aldehídos. Asimismo, se realizó una nueva prueba en blanco con el nuevo porcentaje de ácido para asegurarnos que no se produce catálisis ácida (entrada 6).

¹³³ Halland, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4790.



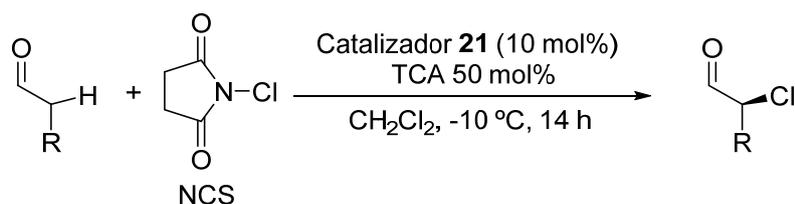
Esquema 63.

Entrada	Catalizador (10 mol%)	Disol.	Ácido	t ^a /°C	t/h	η/% ^{*1}	e.e./% [*]
1	 21	CH ₂ Cl ₂	TFA (10 mol%)	-78	1	35	17
2			TFA (10 mol%)	-78	2	20	15
3			TFA (10 mol%)	-78	2	23	11
4			TCA (10 mol%)	-10	1	42	16
5			TCA (50 mol%)	-10	14	47	21
6	-	CH ₂ Cl ₂	TCA (50 mol%)	-10	14	-	-

^{*1} Los rendimientos son determinados por RMN ¹H utilizando trifenilmetano como patrón interno.* Los excesos enantioméricos se determinaron por derivatización al éster mediante GC utilizando una columna quiral CP-Chirasil-Dex CB (10m/0.25mm/0.25μ).

Tabla 10.

Además, la reacción se produce de forma más “limpia”, menos subproductos empleando ácido tricloroacético por lo que se establecen definitivamente las condiciones de α-cloración de aldehídos con el catalizador **21**, según se detalla en el siguiente esquema.



Esquema 64.

Una vez establecidas las condiciones se aplican a diferentes aldehídos como se muestra a continuación:

Entrada	Aldehído	$\eta/\%^{*1}$	e.e./%*
1		51 ^a	-
2a		90	19
2b		50 ^b	26
3		61	48
4		80 ^c	-
5		47	21

¹ Los rendimientos son determinados por RMN H¹ utilizando trifenilmetano como patrón interno. Los excesos enantioméricos tras derivatización según Figura 37 se determinaron por GC utilizando una columna quiral CP-Chirasil-Dex CB (10m/0.25mm/0.25 μ), y HPLC utilizando una columna quiral CHIRALPAK IC (1 mL/min. Hexano:IPA 98:2).

^a. Se produjo la eliminación del cloroderivado. ^b. Se repite la reacción cambiando la t^a a -78 °C con el fin de mejorar el e.e. ^c. No se consiguió una buena separación en GC/MS que permitiese medir el e.e.

Tabla 11.

Como se observa en la Tabla 11, el proceso de catálisis depende bastante del sustrato de partida empleado. Entre los diferentes aldehídos que se probaron, sólo en el caso del 3-

fenilpropanal (entrada 3) se consigue una aceptable relación rendimiento-e.e. Cuando se utiliza 2-ciclohexiletanal (entrada 2) se consigue la formación del producto deseado en un elevado rendimiento del 90% pero con un exceso enantiomérico muy bajo. El intento de mejorar este último al bajar la temperatura a -78°C provocó un descenso sustancial del rendimiento sin aumentar significativamente el e.e.

En general, la inducción asimétrica alcanzada en la reacción de α -cloración de aldehídos es baja, lo que indica que estos catalizadores no son los más adecuados para esta transformación siendo necesaria una modificación del sistema catalítico. Pero sí que pueden ser candidatos de interés para otras reacciones que transcurren a través de intermedios enamina.

En resumen, la actividad catalítica de nuestras pirrolidinas (**19** y **21**) queda demostrada, siendo activas en catálisis de tipo enamina para la reacción de adición tipo Michael o la reacción de α -cloración de aldehídos. Por lo tanto, se presentan como candidatos potenciales para otras reacciones que transcurren a través de intermedio enamina o incluso en catálisis vía intermedios de tipo imina.

**Capítulo 3: Estudio de la reacción 1,3-dipolar de diferentes
nitronas con la fenilvinilsulfona**

3. ESTUDIO DE LA REACCIÓN 1,3-DIPOLAR DE DIFERENTES NITRONAS CON LA FENILVINILSULFONA.

La cicloadición 1,3-dipolar es una de las reacciones más utilizadas en síntesis orgánica. Muchos dipolos y dipolarófilos han sido empleados para obtener tanto carbociclos como heterociclos.¹³⁴ Particularmente, las nitronas son 1,3-dipolos muy útiles en la construcción de heterociclos nitrogenados, permitiendo la obtención de isoxazolidinas de una manera sencilla.¹³⁵

La cicloadición 1,3-dipolar de nitronas de esqueleto pirrolidínico con diferentes dipolarófilos ha sido una transformación esencial en la síntesis de pirrolidinas, pirrolizidinas e indolizidinas debido a la importante función de estos sistemas de anillos en muchos productos naturales con actividad fisiológica.¹³⁶ Aunque la cicloadición intermolecular de nitronas con alquenos ha sido extensamente estudiada, la correspondiente reacción de nitronas con fenilvinilsulfonas ha recibido menos atención.¹³⁷

¹³⁴ a) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3235; b) Padwa, A., Pearson, W. H., *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Eds.; John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, **2003**; c) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.*, **2003**, *7*, 1105; d) Kanemasa, S. *Synlett*, **2002**, 1371; e) Gothelf, K. V. Kobayashi, S., Jørgensen, K. A., *In Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**, 211; f) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863; g) Huisgen, R.; Padwa, A. *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1984**; Vol. 1, pp 42–47.

¹³⁵ a) Merino, P. *In Science of Synthesis Knowledge Updates*; Schaumann, E., Ed.; George Thieme: Stuttgart, **2011**; Vol. 2010/4, pp 325–403; b) Merino, P. *In Science of Synthesis*; Bellus, D., Padwa, A., Eds.; George Thieme: Stuttgart, **2004**; Vol. 27, pp 511–580, c) Martin, J. N.; Jons, R. C.; Padwa, A., *Nitrones. In Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition. Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Pearson, W. H., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2003**. Chapter 1; d) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2000**, 1449.

¹³⁶ a) Schleiss, J.; Rollin, P.; Tatibouet, A. *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2010**, *49*, 577; n) Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T. M.; Roberts, S.; Davies, G. J.; Rose, D. R.; Goti, A. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1627; c) Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2929; d) Liautard, V.; Desvergnés, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1999; e) Desvergnés, S.; Vallee, Y.; Py, S. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2967; f) Kaliappan, K. P.; Das, P. *Synlett*, **2008**, 841; g) Shimokawa, J.; Ishiwata, T.; Shirai, K.; Koshino, H.; Tanatani, A.; Nakata, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 6878; h) Shimokawa, J.; Shirai, K.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1559; i) 1636; Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F.; Pardo, C.; Saez, E.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7004; j) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milan, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 437; k) Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Koshino, H.; Nakata, T.; Kita, T.; Hashimoto, Y. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 177; l) Socha, D.; Jurczak, M.; Frelek, J.; Klimek, A.; Rabczko, J.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Suwinska, K.; Chmielewski, M.; Cardona, F.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 3163; m) Palmer, A. M.; Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1293.

¹³⁷ a) Laha, J. K. *Chem. Nat. Compd.*, **2010**, *46*, 254; b) Sinkkonen, J.; Martiskainen, O.; Pihlaja, K. *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 1267; c) Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1795;

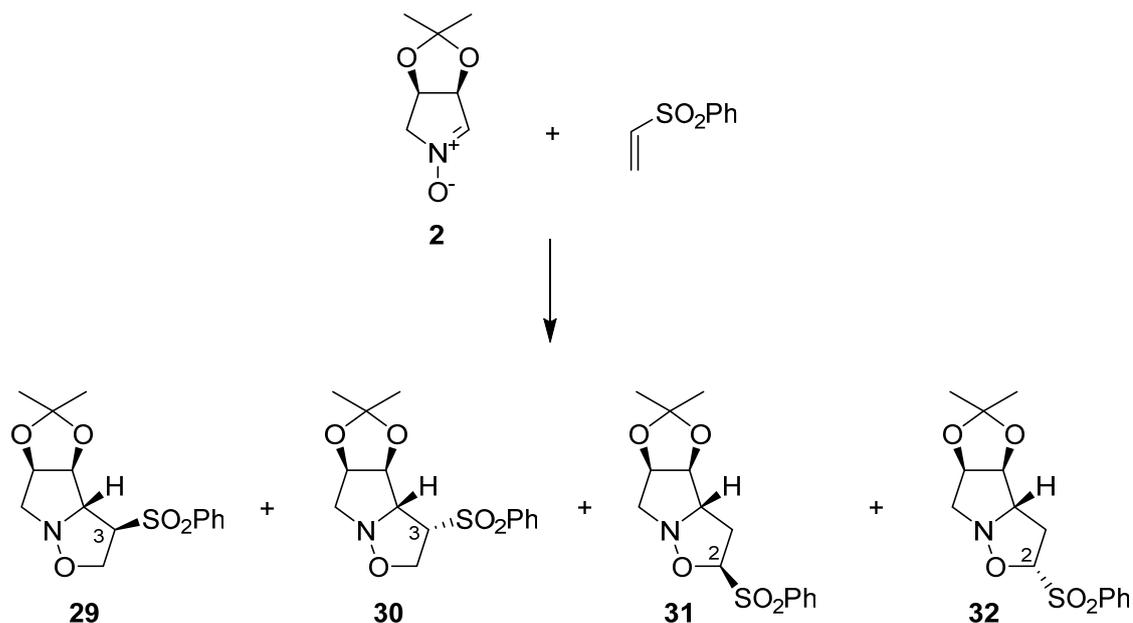
Por lo tanto, decidimos estudiar la cicloadición 1,3-dipolar de varias nitronas con una sulfona comercialmente disponible como es la fenilvinilsulfona.¹³⁸

d) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Martín Castro, A. M.; Martín, M. R. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8825; e) Caddick, S.; Bush, H. D. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2489; f) Padmavathi, V.; Reddy, K. V.; Valaiah, A.; Reddy, T. V. R.; Reddy, D. B. *Heteroat. Chem.*, **2002**, *13*, 677; g) Burdisso, M.; Gandolfi, R.; Grunanger, P.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3427; h) El-Din, A. M. N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 1239; i) Croce, P. D.; Rosa, C.; Stradi, R.; Ballabio, M. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*, 819.

¹³⁸ Flores, M. F.; García, P.; Garrido, N. M.; Nieto, C.; Basabe, P.; Marcos, I. S.; Sanz, F.; Goodman, J. M.; Díez, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 76.

3.1. Formación de isoxazolidinas con la nitrona **2**.

Iniciamos nuestro estudio con la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **2** y la fenilvinilsulfona (1.5 equiv.) (Esquema 65) empleando diferentes disolventes y condiciones como se refleja en la Tabla 12.



Esquema 65.

Podemos observar que en todos los casos (Tabla 12) se generan cuatro isoxazolidinas. La estereoquímica de la adición ocurre *anti* con respecto al grupo acetónido. Sin embargo, los resultados obtenidos no permiten establecer una tendencia general en cuanto a la regio- y estereoselectividad del proceso, puesto que no hay gran *endo/exo* selección y en ausencia de aditivos, las isoxazolidinas con el grupo sulfona en 3 son obtenidas mayoritariamente.

La isoxazolidina **30** es el principal compuesto en la mayoría de las condiciones reflejadas en la Tabla 12. Cuando en la reacción está presente un agente coordinante (HMPA) se observa un aumento de la proporción de isoxazolidina **31** y al emplear el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ una mayor preferencia por las isoxazolidinas **30** y **31**, pero en general no se consigue dirigir la reacción hacia una única isoxazolidina.

Entrada	Disolvente	t ^a /°C	t/h	η/%	Aditivo	Relación %			
						29	30	31	32
1	THF	25	16	76	-	35	32	19	14
2	THF	25	16	62	HMPA	23	28	31	18
3	THF	25	24	64	HMPA	14	27	34	25
4	THF	25	16	55	BF ₃ ·Et ₂ O	14	25	33	28
5	THF	25	48	60	BF ₃ ·Et ₂ O	12	26	34	28
6	THF	-78	7	27	-	27	26	16	31
7	DCM	25	4	77	-	33	33	10	24
8	DCM	-78	6	30	-	32	32	10	26
9	Tolueno	25	6	98	-	38	38	12	12
10	Tolueno	25	24	80	HMPA	23	27	31	19
11	Tolueno	25	48	75	BF ₃ ·Et ₂ O	20	40	30	10
12	Tolueno	-78	7	26	-	24	23	13	40
13	Tolueno	85	12	89	-	23	47	18	12

Tabla 12.

El mejor resultado se obtiene al emplear tolueno a temperatura ambiente durante 6 h consiguiendo un rendimiento global del 98%.

La configuración de las diferentes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** se estableció mediante el estudio de RMN, y en especial por las constantes de acoplamiento entre H3 y H3a (Tabla 13). En primer lugar, la señal de CH correspondiente al C2 o C3 nos diferencia entre las diferentes isoxazolidinas regioisoméricas. En el caso de **29** y **30** la señal del CH que soporta la sulfona aparece a 70.3 ppm (CH-3) en **29** y 68.4 ppm (CH-3) en **30**, mientras que para **31** y **32** la señal se encuentra mucho más despantallada, apareciendo a 92.0 y 94.0 ppm respectivamente. El estudio de las constantes de acoplamiento nos indica la orientación de la sulfona.

<i>J</i> (Hz)	29	30	31	32
H2 α -H3	7.6	8.7	-	-
H2 β -H3	5.4	8.7	-	-
H2 α -H2 β	-	8.7	-	-
H2-H3 α	-	-	8.8	7.4
H2-H3 β	-	-	3.8	7.4
H3 α -H3 β	-	-	13.6	13.6
H3-H3a	5.6	8.7	-	-
H3 α -H3a	-	-	5.8	8.0
H3 β -H3a	-	-	7.6	7.4
H3a-H4	1.8	2.6	2.6	1.8
H4-H5	6.2	6.6	6.2	6.6
H5-H6 α	6.2	5.6	5.6	5.6
H5-H6 β	2.8	3.0	3.6	2.6
H6 α -H6 β	13.2	13.2	13.8	13.2

Tabla 13.

Observamos que las isoxazolidinas **29** y **31** muestran diferentes constantes de acoplamiento entre el H-geminal a la sulfona y los H-adyacentes, por lo contrario estas constantes son iguales en las isoxazolidinas **30** y **32**.

Además, se pudo cristalizar cada una de estas isoxazolidinas en una mezcla Hex/AcOEt, de manera que su configuración quedó establecida inequívocamente (Figuras 38 y 39).

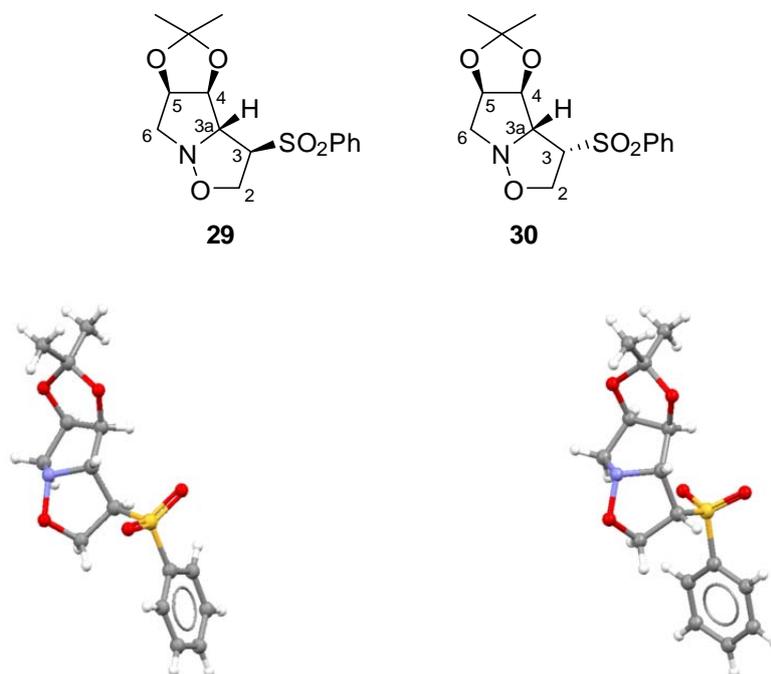


Figura 38.

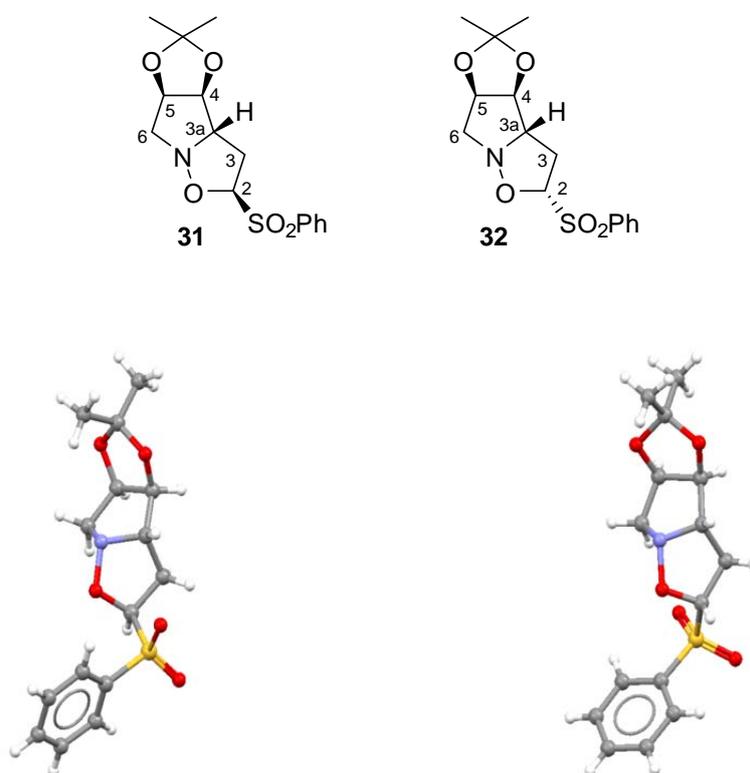
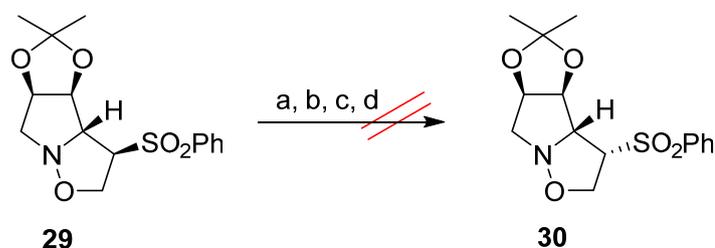


Figura 39.

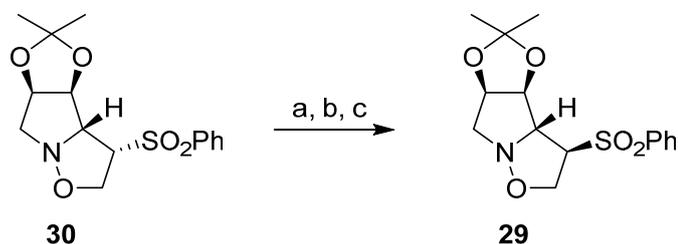
Nos planteamos también la posibilidad de procesos de epimerización y retrocicloadición de las isoxazolidinas. Para ello se somete a cada una de las isoxazolidinas por separado a calentamiento en tolueno con el fin de determinar la isoxazolidina más estable.

En el caso de la isoxazolidina **29** está resulta estable al calentamiento en tolueno, ya sea moderado 85 °C o a reflujo durante un tiempo prolongado (72 h), e incluso la presencia de una base como el DBU no promueve la conversión de **29** en **30** (Esquema 66). Estos resultados además nos permitieron concluir que no se produce una retrocicloadición para la isoxazolidina **29**, al no observarse formación de **31** o **32**.



Esquema 66. a) Tolueno, 85 °C, 24 h; b) Tolueno, 110 °C, 72 h; c) Tolueno, DBU, t.a., 16 h; d) Tolueno, DBU, 50 °C, 16 h.

Sin embargo, la isoxazolidina **30** produce la conversión total a **29** cuando es calentada a reflujo de tolueno durante 72 h (Esquema 67). Además, el empleo de *p*-TsOH¹³⁹ conduce a la mezcla de las isoxazolidinas **29** y **30** en relación 3:2.

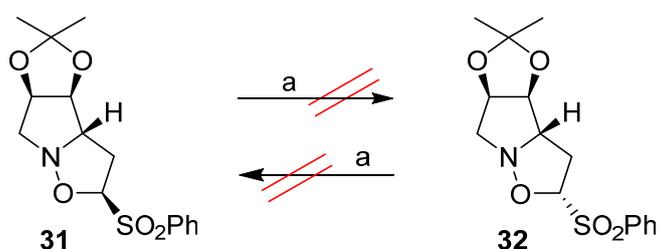


Esquema 67. a) Tolueno, 110 °C, 24 h, 50% de **30** y 50% de **29**; b) Tolueno, 110 °C, 72 h, 100% de **29**; c) Tolueno, *p*-TsOH, 110 °C, 48 h, 60% de **29** y 40% de **30**.

¹³⁹ Milica Rajković, M.; Lorenc, L.; Petrović, I.; Milovanović, A.; Mihailović, M. L. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7605.

Estos resultados indican que la isoxazolidina termodinámicamente más estable es la **29**, mientras que **30** es la cinética, y por eso en la Tabla 12 veíamos que era la que se obtiene mayoritariamente. Estos datos nos permitirían llegar a condiciones de reacción en los que **30** no se aislaría, dirigiendo la reacción hacia la formación de **29** y descartando la retrocicloación al no obtenerse en ningún caso **31** o **32**.

Por último, se examinaron las isoxazolidinas con el grupo sulfona en la posición 2, pero como vemos en el siguiente esquema en ninguno de los dos compuestos **31** y **32** se produce la epimerización. Tampoco en este caso se obtienen los productos **29** y **30** que indicarían una retrocicloación.

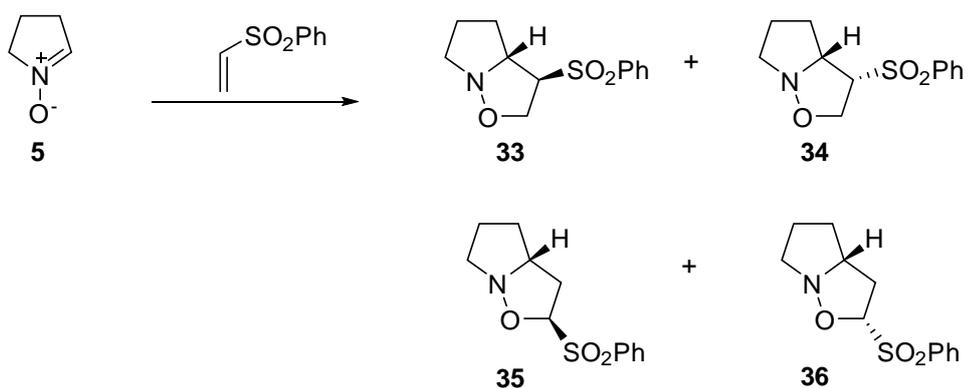


Esquema 68. a) Tolueno, 110 °C, 24 h.

Encontradas las condiciones de reacción (tolueno, t.a., 6 h) que nos conducen al mayor rendimiento global (98%) según refleja la Tabla 12, éstas se aplican a la serie de nitronas sintetizadas: **5**, **11** y **18**. Se decide prescindir de la nitrona **15** en favor de la nitrona **18** al ser esta un compuesto nuevo y, por tanto, cuya reactividad está aún por explorar.

3.2. Formación de isoxazolidinas con la nitrona **5**.

La reacción 1,3-dipolar de la nitrona **5** con la fenilvinilsulfona conduce a la formación de cuatro isoxazolidinas sin regio-o estereoselectividad. La isoxazolidina **34** se obtiene en mayor proporción pero sin una diferencia significativa respecto a las otras isoxazolidinas. El rendimiento de la reacción es considerablemente más bajo.



Esquema 69. Tolueno, t.a., 6 h, 38%. Relación en %: **33** (24), **34** (30), **35** (22), **36** (24).

La estereoquímica de las isoxazolidinas se determina mediante RMN tras la separación cromatográfica de cada una de ellas (ver parte experimental). Se pudo observar que al igual que en el caso anterior, las isoxazolidinas **35** y **36** presentan una señal de CH muy desapantallada correspondiente al CH-2, 92.5 y 93.3 ppm respectivamente. Además, la isoxazolidina **35** cristaliza en una mezcla Hex/AcOEt, corroborando su configuración y la de **36**. La configuración de **33** y **34** se determina por analogía a las isoxazolidinas **29** y **30** respectivamente.

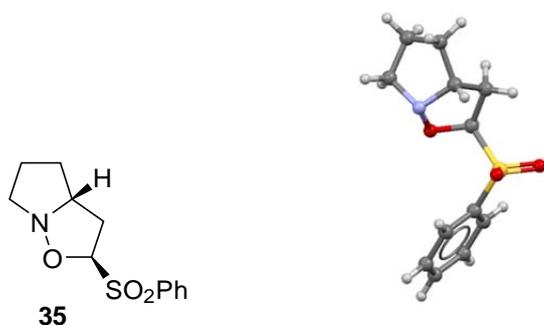
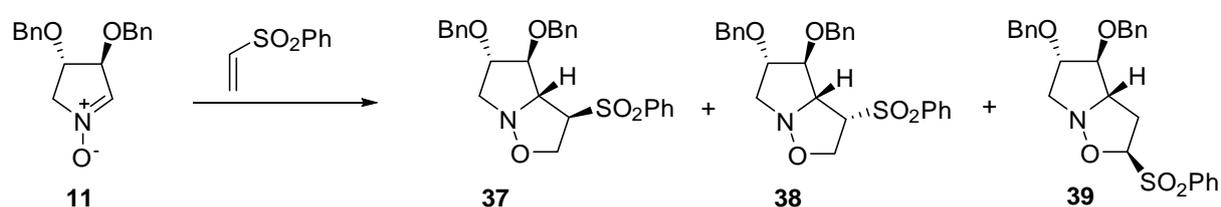


Figura 40.

3.3. Formación de isoxazolidinas con la nitrona 11.

En la reacción 1,3-dipolar de la nitrona **11** con la fenilvinilsulfona observamos la formación de tres isoxazolidinas, al contrario que en los otros casos la isoxazolidina con la sulfona en la posición 2 α no se aísla (Esquema 70). La adición ocurre *anti* respecto al grupo bencilo en 3 de la nitrona. No obstante, la regioselectividad es menor que en la nitrona **2**, puesto que en las mismas condiciones de reacción la proporción de **29**+**30** es mayor que **37**+**38**.



Esquema 70. Tolueno, t.a., 6 h, 45%. Relación en %: **37** (30), **38** (25), **39** (45), No observada (2 α).

La estereoquímica de las isoxazolidinas se determina tras la separación cromatográfica de cada una de ellas mediante RMN y por analogía a las descritas anteriormente. Igualmente, la isoxazolidina **37** cristaliza en una mezcla Hex/AcOEt, corroborando su estereoquímica y las de isoxazolidinas restantes.

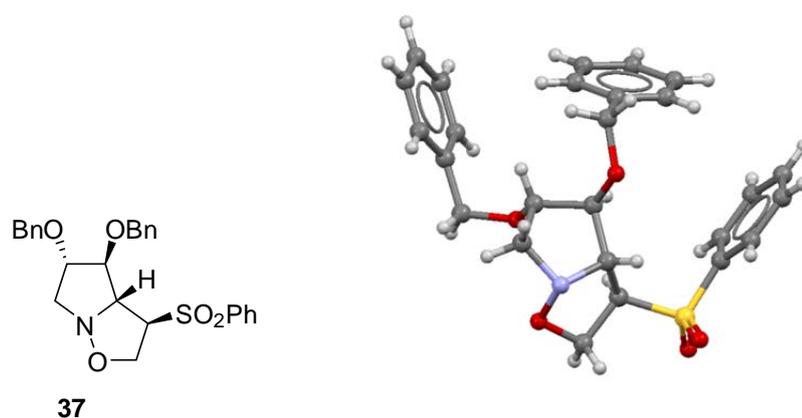
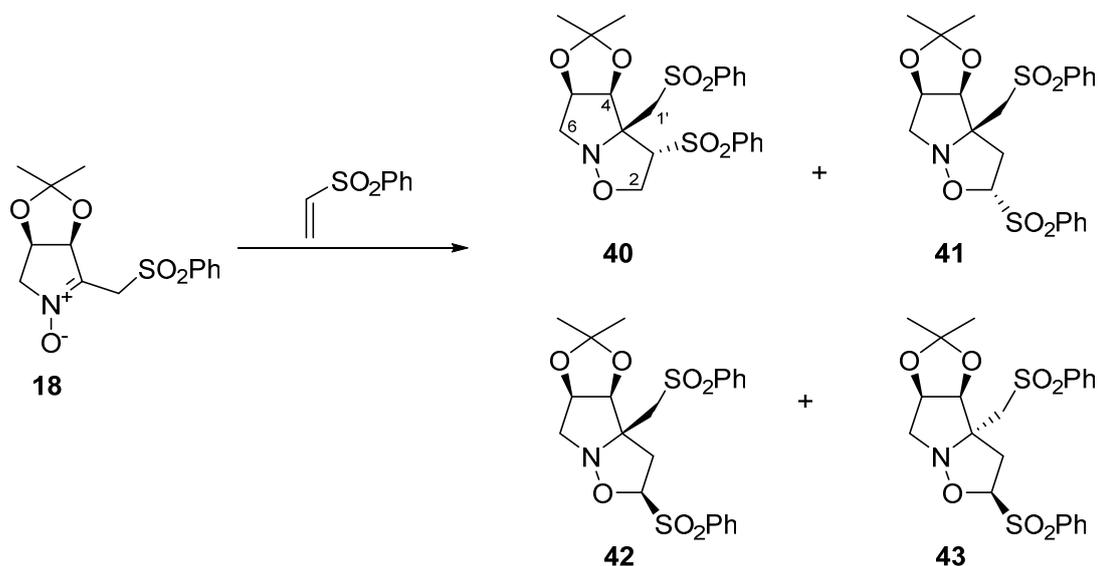


Figura 41.

3.4. Formación de isoxazolidinas con la nitrona **18**.

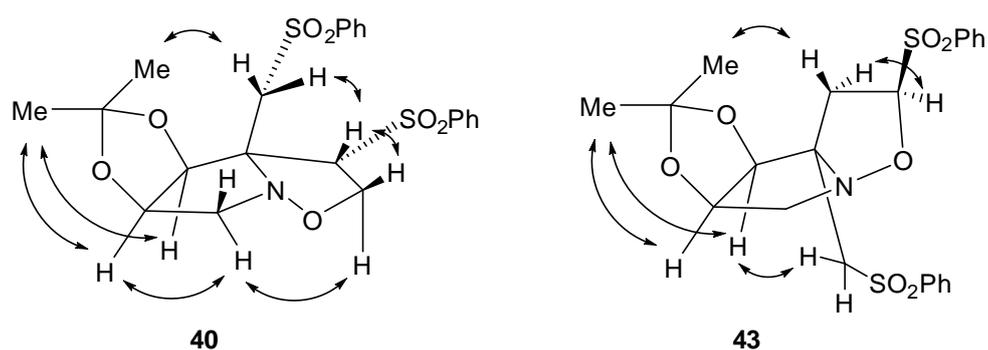
Por último, se realiza la reacción 1,3-dipolar de la fenilvinilsulfona y la nitrona **18**, obtenida previamente en el Esquema 52.

La reacción sólo tiene lugar en tolueno a reflujo, no produciéndose en condiciones de tolueno, THF o DCM a temperatura ambiente y ni siquiera cuando se calienta en tolueno a 85 °C. La necesidad de una temperatura alta para la formación de las isoxazolidinas en esta nitrona **18** se puede entender por el impedimento estérico debido al grupo acetónido y a la sulfona adicional presente en la molécula (Esquema 71).



Esquema 71. Tolueno, reflujo, 6 h, 70%. Relación en %: **40** (14), **41** (52), **42** (20), **43** (14).

Después de la separación cromatográfica de cada una de las isoxazolidinas, su configuración se determinó mediante RMN. La estereoquímica de las isoxazolidinas **40** y **43** se estableció en base a los nOes que presentan ambos compuestos (Esquema 72) y teniendo en cuenta las señales en C^{13} de CH para el C3 (79.2 ppm) en **40** y CH para C2 (96.2 ppm) en **43** (que está mucho más desapantallado).



Esquema 72.

Las isoxazolidinas **41** y **42** son cristalinas, cristalizando en una mezcla Hex/AcOEt pudiendo corroborar su estereoquímica por difracción de RX.

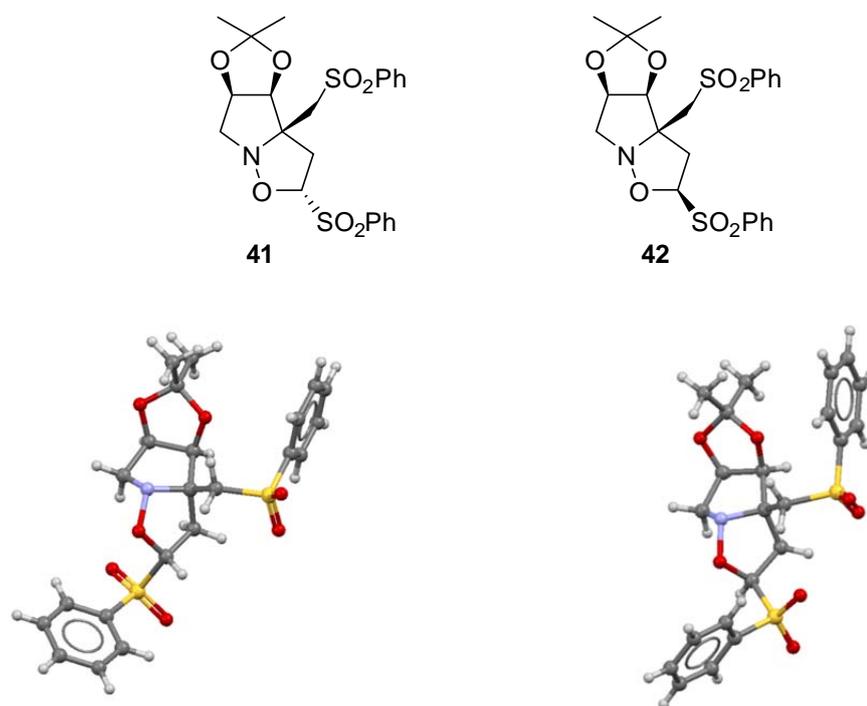


Figura 42.

Las isoxazolidinas **29**, **30**, **31**, **32**, **35** y **42** fueron examinadas como posibles antibióticos, realizándose un estudio comparativo con la Gentamicina, sin embargo, (ver sección Tablas actividad biológica, Tabla 1) los resultados obtenidos no fueron prometedores.

Con el fin de comprender mejor los resultados (regioquímica, diastereoselectividad y control cinético) obtenidos de la cicloadición 1,3-dipolar, se realiza un estudio teórico.

3.5. Estudios de modelización molecular.

Aunque hay considerables estudios teóricos sobre las cicloadiciones 1,3-dipolares en la que están implicados nitronas como dipolos¹⁴⁰ y una amplia variedad de dipolarófilos, sorprendentemente sólo hay unos pocos ejemplos de investigaciones computacionales con sulfonas α , β -insaturadas.¹⁴¹

En este apartado, se estudiará en profundidad detalles mecanísticos tales como la regioquímica, la sincronicidad y la proporción *endo/exo*. Para ello partiremos del hecho de que la regioquímica depende de la naturaleza del dipolarófilo, la proporción de los aductos *endo/exo* está relacionada con el tamaño de ambos reactivos, y la sincronicidad es el resultado de los factores del medio de reacción. Debido a la naturaleza del medio de las reacciones (disolventes polares, no polares...), se asume un mecanismo de cicloadición concertada.

Todos los cálculos se han realizado con el programa Jaguar v.7.6.¹⁴² Los valores de las energías de los estados de transición se calcularon mediante *single-point* en DFT (Density Functional Theory) con un nivel de teoría B3LYP/6-31G*.¹⁴³ También se realizaron cálculos con *single-point* M05-2X sobre B3LYP/6-31G*¹⁴⁴ considerando una rejilla ultrafina (UF). La búsqueda de estados de transición se desarrolló con LST (Linear

¹⁴⁰ a) Cossío, F. P.; Marao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6737; b) Diaz, J.; Silva, M. A.; Goodman, J. M.; Pellegrinet, S. C. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10886; c) Domingo, L. R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *12*, 2265; d) Carda, M.; Portoles, R.; Murga, J.; Uriel, S.; Marco, J. A.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J.; Röper, H. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7000.

¹⁴¹ a) De Benedetti, P. G.; Quartieri, S.; Rastelli, A.; De Amici, M.; De Micheli, M.; Gandolfi, R.; Gariboldi, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1982**, 95; b) Marakchi, K.; Kabbaj, O.; Komiha, N.; Jalal, R.; Esseffar, M. *J. Mol. Struct. Theochem.*, **2003**, *620*, 271.

¹⁴² Jaguar, version 7.6, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2009.

¹⁴³ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1988**, *38*, 3098; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785.

¹⁴⁴ a) Simón, L.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 689; b) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2*, 364; c) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, NY, **1986**.

Synchronous Transit). Como los mejores rendimientos de las reacciones se obtuvieron en tolueno, se han tenido en cuenta otros factores del medio de reacción a través del modelo PBF (Poisson-Boltzmann Finite),¹⁴⁵ utilizando la constante dieléctrica de tolueno a 298 K, $\epsilon = 2.34$. Además, se realizó un posterior análisis del modo vibracional normal para verificar que los reactivos y productos estaban en puntos estacionarios (cero frecuencias imaginarias) y las estructuras de transición tenían una y sólo una frecuencia imaginaria. La coordenada de reacción rápida (QRC)¹⁴⁶ se utilizó en cada estructura de transición para comprobar que estas se encontraban en el camino de reactivos a productos, en lugar de sugerir un mecanismo diferente. Los datos termodinámicos se extrajeron del análisis de vibración y no se han aplicado factores de escala.

¹⁴⁵ Marten, B.; Kim, K.; Cortis, C.; Friesner, R. A.; Murphy, R. B.; Ringnalda, M. N.; Sitkoff, D.; Honig, B. *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 11775.

¹⁴⁶ Goodman, J. M.; Silva, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8233.

3.5.1. Análisis computacional de reactivos.

Las estructuras de la fenilvinilsulfona y de las nitronas **2** y **5** se minimizaron de acuerdo con los parámetros descritos. La regioselectividad se predijo en función del análisis de los orbitales moleculares frontera (FMO) y de los índices de reactividad locales/globales (Figura 43 y Tabla 14). Es evidente que la transferencia de densidad electrónica tiene lugar del orbital HOMO de la nitrona al LUMO de la fenilvinilsulfona debido al pequeño salto de energía. Esto se respalda con los índices globales de reactividad que se muestran en la Tabla 14.

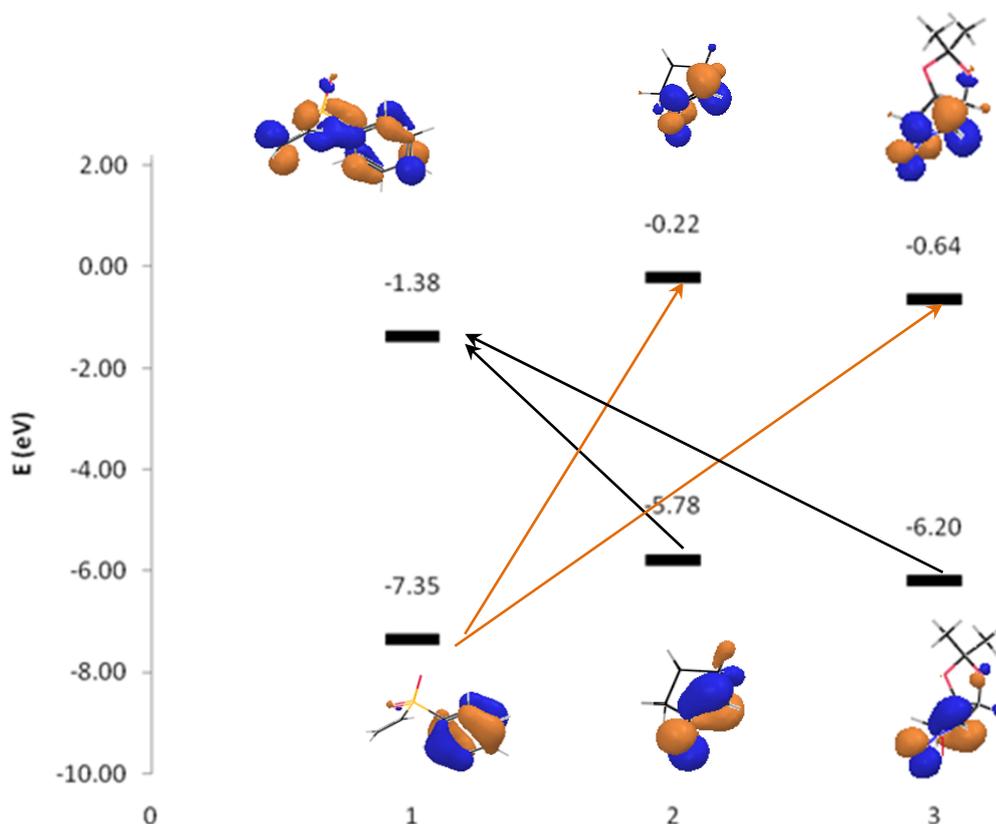


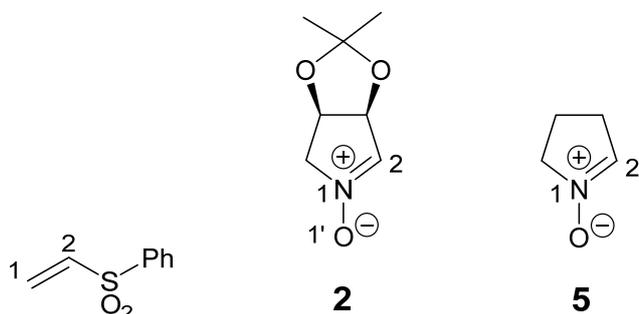
Figura 43. Orbitales moleculares frontera de la fenilvinilsulfona (1) y las nitronas **2** (3) y **5** (2).

Molécula	HOMO	LUMO	μ	η	ω
(1) Fenilvinilsulfona	-0.270	-0.051	-0.160	0.110	0.117
(2) Nitrona 5	-0.228	-0.024	-0.126	0.102	0.077
(3) Nitrona 2	-0.212	-0.008	-0.110	0.102	0.060

Tabla 14. Energías HOMO/LUMO, el potencial químico electrónico [$\mu = (\epsilon_{\text{HOMO}} - \epsilon_{\text{LUMO}})/2$], dureza química [$\eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}})$] y el índice global de electrofilia de los reactivos [$\omega = \mu^2/\eta$] en a.u.

Los dipolos 2 (nitrona **5**)-3 (nitrona **2**) tienen un potencial químico electrónico superior al de la sulfona 1, lo que significa que el flujo electrónico es otra vez de la nitronas (dipolo) a la sulfona (dipolarófilo). La fenilvinilsulfona posee alta electrofilia, por lo que es más susceptible de sufrir ataques nucleofílicos.

Después de evaluar el carácter nucleófilo/electrófilo global de los reactivos, el carácter local se realiza a través del cálculo de los índices de Fukui. Estos índices se definen como $f_k^+ = \rho_k(N+1) - \rho_k(N)$ y $f_k^- = \rho_k(N) - \rho_k(N-1)$, para la variación de densidad electrónica LUMO/HOMO. También, se calcularon los índices locales de electrofilia con los parámetros de Fukui $\omega_k^\pm = \omega f_k^\pm$. Como podemos ver en la Tabla 15, las interacciones centro preferentes se llevan a cabo entre los centros O1-C1 y C2-C3, lo que conduce a una 3-fenilsulfonilisoaxazolidina (**29** o **30**) como regioisómero principal.



	Fenilvinilsulfona		Nitrona 2		Nitrona 5	
	C1	C2	O1'	C2	O	C2
f+	0.229	0.124	0.180	0.405	0.164	0.449
f-	0.014	0.010	0.500	0.366	0.521	0.344
$\omega+$	0.014	0.007	0.005	0.012	0.006	0.018
$\omega-$	0.001	0.001	0.015	0.011	0.020	0.013

Tabla 15. Funciones de Fukui e índices de electrofilia locales.

En resumen, el análisis preliminar de los reactivos conduce a dos ideas: (i) las nitronas actúan como nucleófilos y la fenilvinilsulfona como el electrófilo, (ii) el ataque más favorable tiene lugar desde el O-N de las nitronas al C1 de la sulfona, dando lugar a una 3-fenilsulfonilisoxazolidina como el regioisómero principal.

3.5.2. Análisis computacional de la reacción entre la fenilvinilsulfona y la nitrona 2.

El estudio teórico de los reactivos (apartado 3.5.1) nos ha permitido explicar la regioquímica de la reacción. A continuación, se investigan los estados de transición y caminos de reacción con el fin de comprender la estereoselectividad del proceso. En la Figura 44 podemos ver los perfiles de energía libre para las diferentes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32**, utilizando los métodos B3LYP/6-31G* y M05-2X(UF)6-31G*//B3LYP/6-31G*.

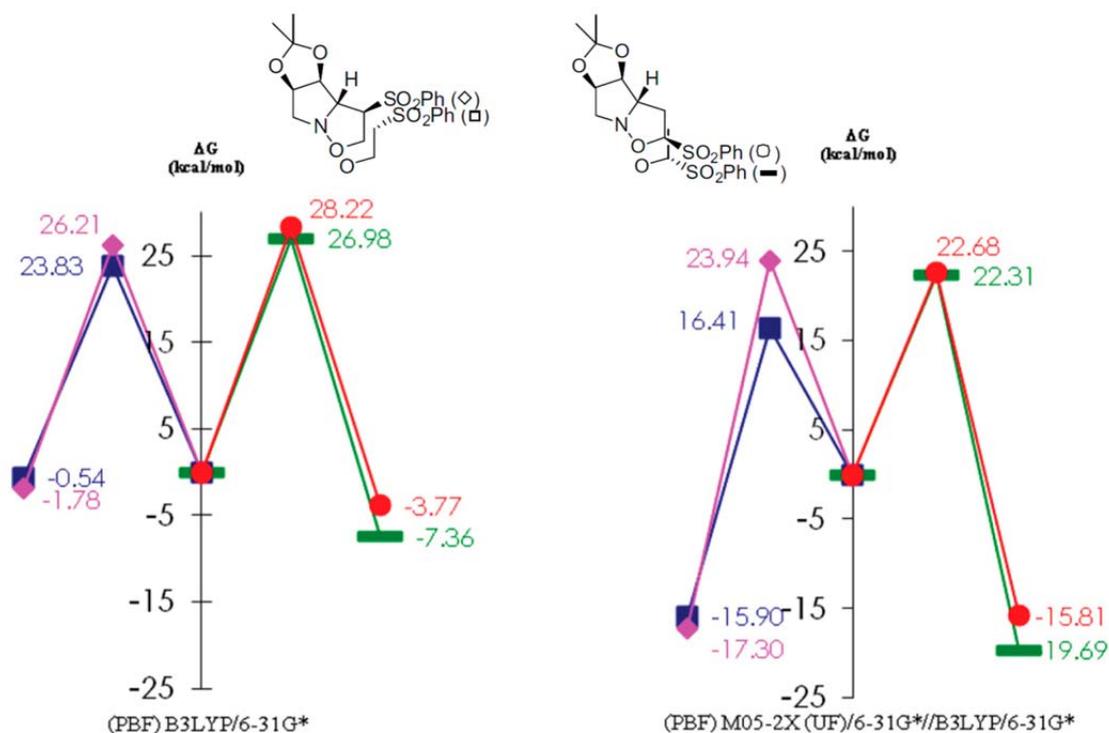


Figura 44. Perfiles de energía libre para la reacción entre la fenilvinilsulfona y la nitrona 2 con el modelo PBF.

De acuerdo con los resultados del modelo B3LYP/6-31G *, la línea más favorable de la reacción es el camino hacia **30** tanto en fase gaseosa como rodeado por un entorno de tolueno PBF (Poisson-Boltzmann Finite), con una diferencia de 2 kcal/mol en disolvente con respecto al siguiente nivel de transición (Tabla 16). Además, comparando las energías en la fase gaseosa y en solución observamos que en la fase gaseosa el segundo camino más favorable es **32**, mientras que en solución **29** es tan favorable como **32**. Esta observación sugiere que en la fase gas la aproximación *endo* es más importante, como consecuencia de la interacción secundaria entre los orbitales HOMO y LUMO, que es comparable a efectos de solvatación. En la isoxazolidina **30**, esta interacción tiene lugar entre los hidrógenos de la nitrona **2** y el oxígeno de la sulfona, mientras que en **32**, la interacción está localizada como una interacción lateral entre los orbitales HOMO y LUMO, como resultado de la extensión de esta última a lo largo del grupo sulfona (Figura 45). La Tabla 16 representa los datos termodinámicos para las estructuras estudiadas. Las constantes de velocidad

fueron calculadas mediante la Teoría Eyring: $k = \frac{Tk_B}{h} e^{\left(-\frac{\Delta G}{RT}\right)}$ donde k_B es la constante de Boltzmann; h es la constante de Planck; R es la constante universal de los gases ideales; T es la temperatura (25 °C), y ΔG representa las energías de Gibbs de las estructuras del estado de transición.

Especies	(PBF)B3LYP/6-31G*						(PBF)M05-2X(UF)6-31G**/B3LYP/6-31G*					
	ΔH^a	ΔS^a	ΔG^a	k_{25}	k_{rel}	%	ΔH^a	ΔS^a	ΔG^a	k_{25}	k_{rel}	%
TS-29	13.59	-42.35	26.21	3.72×10^{-7}	30	2	8.91	-50.38	23.94	1.74×10^{-5}	1	0
TS-30	11.03	-42.94	23.83	1.90×10^{-5}	1700	98	1.20	-51.01	16.41	5.76×10^{-5}	331693	100
TS-31	14.10	-47.36	28.22	9.03×10^{-8}	1	0	7.86	-49.71	22.68	1.44×10^{-4}	8	0
TS-32	14.13	-43.13	26.98	1.11×10^{-8}	8	0	7.31	-50.29	22.31	2.72×10^{-4}	16	0
29	-17.45	-52.60	-1.78				-32.95	-52.47	-17.30			
30	-16.32	-52.94	-0.54				-1.77	-53.24	-15.90			
31	-20.75	-56.97	-3.77				-31.23	-51.71	-15.81			
32	-18.63	-37.83	-7.36				-35.25	-52.19	-19.69			

Tabla 16. Entalpías relativas (kcal/mol), entropías (cal/K/mol) y energías de Gibbs (kcal/mol) en solución a 298 K. Constantes de velocidad teóricas (s^{-1}) según los modelos (PBF)B3LYP/6-31G* y (PBF)M05-2X(UF)6-31G**/B3LYP/6-31G*.

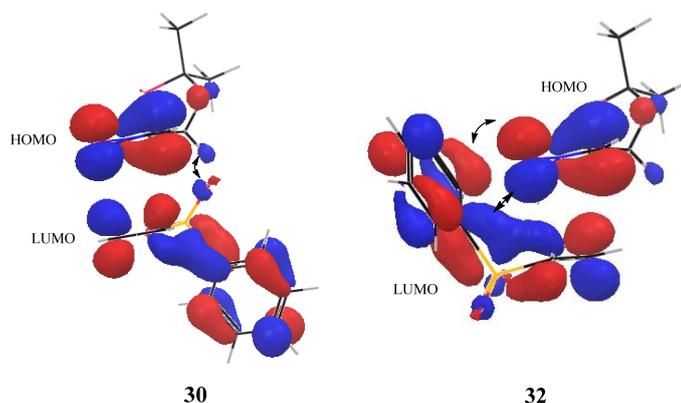


Figura 45. Detalle de la interacción orbital secundaria para los intermedios **30** y **32**.

Es interesante observar que las entalpías de activación para los TS-29 y TS-30 son ligeramente más bajas que para otros intermedios en los que se ha empleado la función B3LYP, especialmente que la entalpía TS-30 de acuerdo con la teoría M05-2X es mucho menor casi 6 kcal/mol. Además, las entropías de activación son similares en ambas teorías,

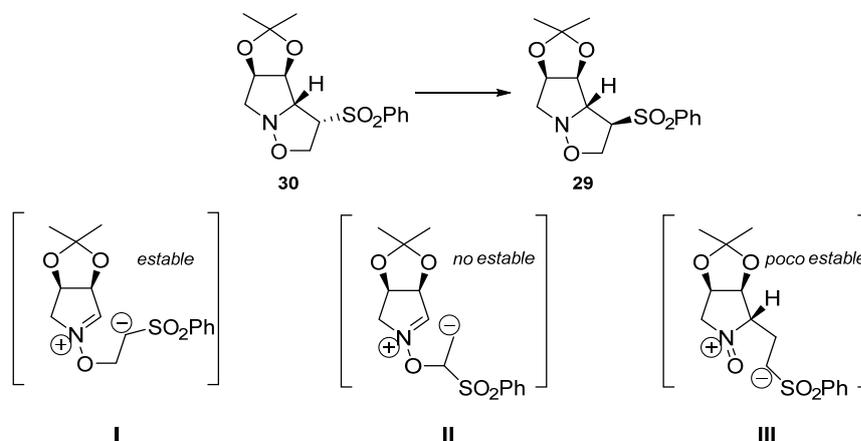
sin diferencias especiales entre los canales. Esto resulta en una pequeña energía de activación de Gibbs para el camino de la 3-fenilsulfonilisoxazolidina **30**, como consecuencia del efecto de la entropía mínima en los diferentes canales y un dominio del término entalpíco como se muestra en la Figura 44.

Las constantes de velocidad (Tabla 16) se calcularon para comparar los resultados experimentales y teóricos. Su análisis sugiere que el principal producto debería ser **30** mientras que los otros isómeros deberían formarse en un grado mucho menor. Una razón de esta discrepancia entre los resultados teóricos y los experimentales podría deberse al tipo de función empleada. Por ello, también se utiliza *single-point* en cada una de las estructuras optimizadas en la fase gaseosa con M05-2X junto a una rejilla ultrafina (UF), y el modelo de solvatación PBF. Sin embargo, los resultados no muestran diferencias nuevas, manteniendo el camino hacia **30** como el más favorable para ser el único producto. No obstante, las energías correspondientes de los productos son más bajas que en el modelo B3LYP, indicando que otro posible proceso sería energéticamente más favorable que la cicloadición directa.

A partir de estos resultados, se puede concluir que los comportamientos teóricos explican la formación de **30**, sin embargo, no demuestra el resto de los resultados experimentales. Esto implica que hay una competencia entre los efectos cinéticos y termodinámicos, y que la teoría Eyring no cubre completamente el estudio. Los estudios sobre la energía de la reacción en comparación con los datos experimentales sugieren que a temperaturas más bajas, la reacción no es una cicloadición pura y podría llevarse a cabo en dos etapas: primero una adición de Michael y luego una ciclación.

Otra característica interesante es que cuando los cuatro productos de la cicloadición se calientan por separado en tolueno, sólo **30** se transforma en **29**. La conversión de **30** en **29** es consistente con la idea de que estas reacciones son térmicamente irreversibles, como consecuencia de la elevada energía de activación (entre 23 y 28 kcal/mol para B3LYP, 32–41 kcal/mol para M05-2X). Si las barreras fueran menores, se podría obtener una mezcla de las cuatro isoxazolidinas. Por esta razón, el mecanismo de la interconversión se establecería en una reacción de epimerización a través de un intermedio de betaína

(Esquema 73). Este resultado podría explicar un aumento teórico de **29**, debido a una epimerización después de la cicloadición.



Esquema 73.

Para comprobar la sincronidad de la reacción, se calculó la diferencia promedio entre las estructuras de enlace de transición y los productos (Tabla 17 y Figura 46). Observando que la reacción 1,3-dipolar es ligeramente asíncrona debido a la pequeña diferencia entre ambas distancias. Es interesante que en los caminos **29/30** la formación del enlace O1-C1 este más avanzado, mientras que en **31/32** está retrasado. Esto se refleja en los índices de Fukui: en el primer caso (una interacción más favorable) existe una interacción repulsiva pequeña entre el oxígeno de la nitrona y el oxígeno del grupo sulfona. Los índices de reactividad locales también explican que el estado de transición menos sincrónico **30** conduzca también a la menor barrera de activación, como resultado de las interacciones más favorables. A menor sincronidad de la reacción, más alejado el flujo densidad de electrones cíclico y, en consecuencia, la densidad de electrones es más localizada observándose una estabilización más débil en disolventes no polares como tolueno. Esto podría explicar porque la estructura de transición **30** tiene la estabilización más débil de disolvente y **29** la más fuerte.

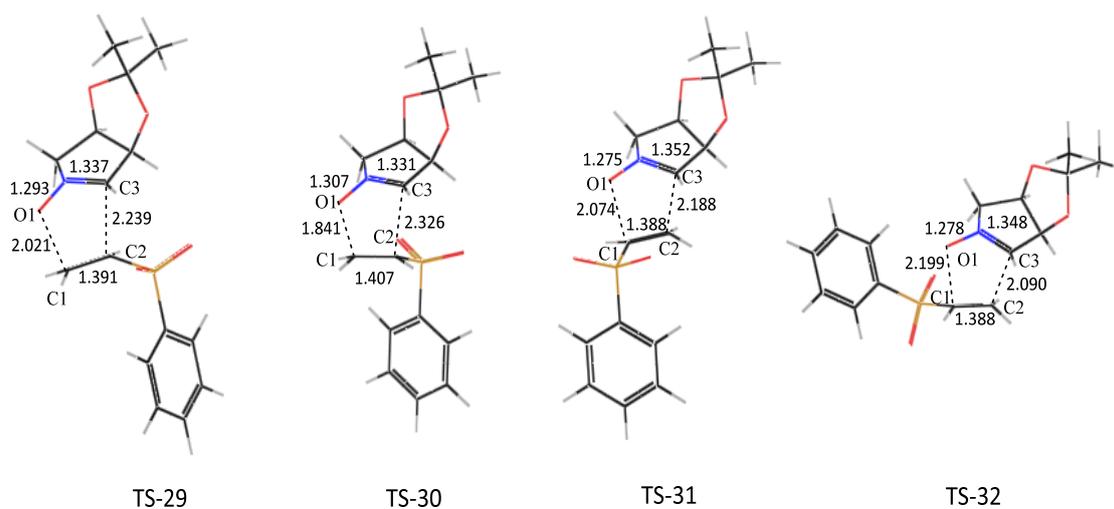


Figura 46. Estructuras de transición de la reacción de cicloadición dipolar entre la fenilvinilsulfona y la nitrona **2**. Las longitudes de enlace de los enlaces seleccionados están en Ångstrom.

Especies	d(O1-C1)	d(C2-C3)	$\Delta d(O1-C1)$	$\Delta d(C2-C3)$	%	
TS-29	2.021	2.239	0.577	0.685	40	44
TS-30	1.841	2.326	0.421	0.786	30	51
TS-31	2.074	2.188	0.689	0.647	50	42
TS-32	2.199	2.090	0.803	0.559	58	37
29	1.444	1.554				
30	1.420	1.540				
31	1.385	1.541				
32	1.396	1.531				

Tabla 17. Distancias de enlace, diferencias de enlace y promedio de la distancia de enlace final en Ångstrom.

3.5.3. Análisis computacional de la reacción entre la fenilvinilsulfona y la nitrona 5.

De acuerdo con el modelo B3LYP la ruta hacia **34** (isoxazolidina análoga a **30** con el grupo sulfona en posición α) es el camino de reacción más favorable (Figura 47), ambos en fase gaseosa y en solvatación. Sin embargo, la diferencia entre la ruta hacia **34** y la siguiente, hacia **33**, es menor que en el caso anterior. Otro aspecto interesante es la preferencia hacia los caminos **33/34** sin una gran selectividad *endo*. Esto es significativo, porque el grupo dioxolano tiene una interacción débil de segundo orden entre el HOMO y el LUMO y esta interacción no está presente en **5**.

Los caminos **33/34** muestran una entalpía de activación baja (Tabla 18) en comparación con el resto, y su entropía de activación es ligeramente menos negativa (B3LYP). Las diferencias entre las energías de activación de Gibbs son más pequeñas que en el caso anterior (alrededor de 1 kcal/mol entre los niveles de energía). El producto más favorable es **34**, en función del cálculo de las constantes de velocidad y respaldado por el valor de la entalpía según M05-2X. Además, la energía relativa de Gibbs de los productos es ahora negativa, disminuyendo los valores anteriores con B3LYP en una manera similar a la reacción inversa. Esto es más realista ya que la reacción a temperatura ambiente es espontánea: M05-2X predice reacciones endergónicas, mientras B3LYP apoya los procesos exergónicas.

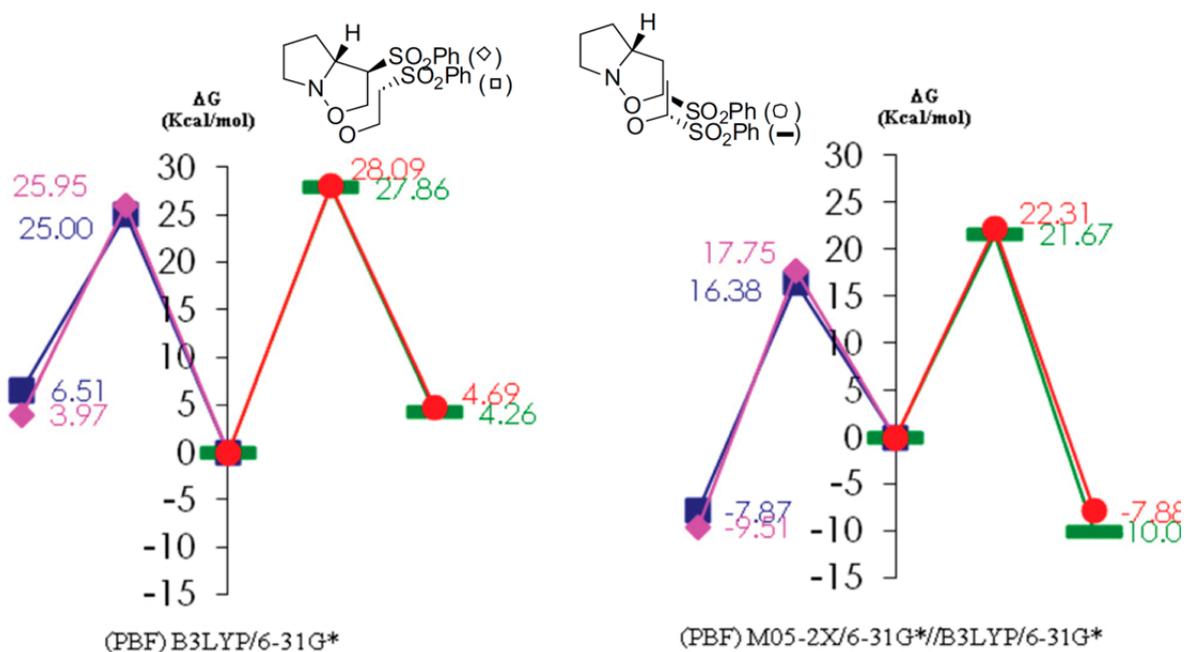


Figura 47. Perfiles de energía libre para la reacción entre la fenilvinilsulfona y la nitrona **5** con el modelo PBF.

Especies	(PBF)B3LYP/6-31G*						(PBF)M05-2X(UF)6-31G*/B3LYP/6-31G*					
	ΔH^a	ΔS^a	ΔG^a	k_{25}	k_{rel}	%	ΔH^a	ΔS^a	ΔG^a	k_{25}	k_{rel}	%
TS-33	12.10	-46.25	25.89	6.41×10^{-7}	25	16	3.18	-48.86	17.75	0.6	4182	9
TS-34	11.08	-46.48	24.94	3.21×10^{-6}	123	82	1.68	-49.29	16.38	6.07	42.292	91
TS-35	14.39	-45.73	28.02	1.75×10^{-8}	1	0	7.83	-48.56	22.31	2.70×10^{-4}	2	0
TS-36	13.55	-47.77	27.79	2.61×10^{-8}	1	1	6.99	-49.21	21.67	8.02×10^{-4}	6	0
33	-10.37	-48.20	3.99				-24.66	-50.82	-9.51			
34	-8.32	-49.79	6.52				-23.18	-51.36	-7.87			
35	-9.84	-48.80	4.71				-23.11	-51.07	-7.88			
36	-12.37	-55.88	4.28				-25.22	-50.87	-10.05			

Tabla 18. Entalpías relativas (kcal/mol), entropías (cal/K/mol) y energías de Gibbs (kcal/mol) en solución a 298 K. Constantes de velocidad teóricas (s^{-1}) según los modelos (PBF)B3LYP/6-31G* y (PBF)M05-2X(UF)6-31G*/B3LYP/6-31G*.

Al analizar la Figura 48 y la Tabla 19 se observa que los datos revelan conclusiones similares a las obtenidas para la cicloadición entre la fenilvinilsulfona y la nitrona **2**, aunque en este caso con la nitrona **5** la cicloadición es menos sincrona.

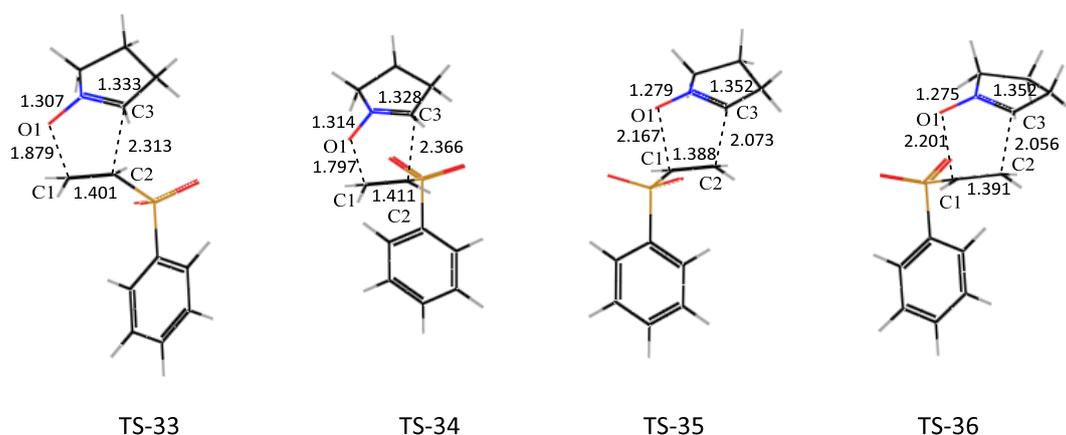


Figura 48. Estructuras de transición de la reacción de cicloadición dipolar entre la fenilvinilsulfona y la nitrona **5**. Las longitudes de enlace de los enlaces seleccionados están en Ångstrom.

Especies	d(O1-C1)	d(C2-C3)	$\Delta d(O1-C1)$	$\Delta d(C2-C3)$	%	
TS-33	1.879	2.313	0.446	0.783	31	51
TS-34	1.797	2.366	0.366	0.826	26	54
TS-35	2.167	2.073	0.751	0.550	53	36
TS-36	2.201	2.056	0.784	0.531	55	35
33	1.433	1.530				
34	1.431	1.540				
35	1.416	1.523				
36	1.417	1.525				

Tabla 19. Distancias de enlace, diferencias de enlace y promedio de la distancia de enlace final en Ångstrom.

En resumen, la reacción de las nitronas **2** y **5** con la fenilvinilsulfona en tolueno como disolvente produce una mezcla de diastereoisómeros, en el que el producto principal se debe a una aproximación *endo* que conduce a las 3-fenilsulfonilisoxazolidinas, **30** y **34**, seguido por los otros diastereoisómeros **29** y **33**. Sin embargo, los resultados del estado de

transición sugieren que la selectividad debería ser mucho más alta que la observada experimentalmente. Esto puede ser indicativo de procesos adicionales que no fueron consideradas en los cálculos, como rutas alternativas o un diferente estado de spin. La conversión de **30** en **29** muestra un comportamiento muy interesante de este sistema, y podría compensar la gran diferencia entre los epímeros debido a una reacción consecutiva. Alternativamente, también puede ser indicación de que el nivel de teoría utilizado (PBF-B3LYP/6-31G) no es suficientemente preciso para comparar las reacciones de competición en estos casos. De igual manera, se llega a las mismas conclusiones con los cálculos de *single point* M05-2X, pero mejora el carácter endergónico de las reacciones, que corresponde con el comportamiento experimental de estos sistemas a 25 °C.

Capítulo 4: Estudio de la reactividad de las isoxazolidinas
obtenidas

4. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LAS ISOXAZOLIDINAS OBTENIDAS.

En este capítulo veremos el empleo de las isoxazolidinas obtenidas en el Capítulo 3 en la síntesis de pirrolidinas *C*-ramificadas, organocatalizadores de esqueleto pirrolidínico y pirrolizidinas. También se estudiará las reacciones de *N*-alquilación de isoxazolidinas y la adición de organometálicos a las isoxazolidinas.

4.1. Aplicación de las isoxazolidinas obtenidas a la síntesis de pirrolidinas *C*-ramificadas.

La prolina y sus derivados juegan un papel único e importante en la conformación de péptidos y proteínas. En consecuencia, se ha realizado la síntesis de muchos compuestos análogos. Además, los derivados de prolina *C*-ramificados han adquirido gran importancia ya que la sustitución en C2 afecta a las propiedades del aminoácido o de sus derivados.¹⁴⁷

Recientemente, la síntesis de la prolina con un Me-C2, compuesto **XCVIII** (Figura 49), o análogos del tetrazol **XCIX**, han demostrado ser organocatalizadores muy eficaces. Barker *et al.* han estudiado influencia de la α -metil sustitución de prolina al emplearla como catalizador en la α -oxidación asimétrica de aldehídos,¹⁴⁸ y Fleet *et al.* han descrito la síntesis de iminoazúcares *C*-ramificados como **C**, con interesantes actividades biológicas.¹⁴⁹

¹⁴⁷ a) Li, Y.-X.; Huan, M.-H.; Yamashita, Y.; Kato, A.; Jia, Y.-M.; Wang, W.-B.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J.; Yu, C.-Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3405; b) De Poli, M.; Moretto, A.; Crisma, M.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Toniolo, C. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 8015.; c) Calaza, M. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3427.

¹⁴⁸ a) Tong, S.-T.; Harris, P. W. R.; Brimble, M. A.; Barker, D. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4801; b) Tong, S.-T.; Harris, P. W.; Brimble, M. A.; Barker, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 164.

¹⁴⁹ a) da Cruz, F. P.; Newberry, S.; Jenkinson, S. F.; Wormald, M. R.; Butters, T. D.; Alonzi, D. S.; Nakagawa, S.; Becq, F.; Norez, C.; Nash, R. J.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 219; b) da Cruz, F. P.; Horne, G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6812; c) Otero, J. M.; Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; Watkin, D. J.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.; Fleet, W. J. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 623.

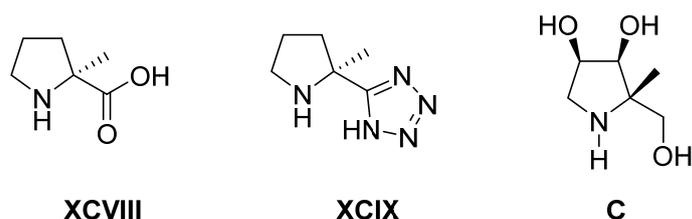


Figura 49.

Los iminoazúcares¹⁵⁰ también llamados aza-azúcares son miméticos de carbohidratos de gran interés. En estas estructuras, el oxígeno endocíclico del azúcar se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno lo que conduce a notables propiedades biológicas y plantea muchos retos en la síntesis orgánica. Desde el descubrimiento de su actividad biológica como inhibidores de la glicosidasa en 1970, estas moléculas han recibido gran atención. Las glicosidasas¹⁵¹ son enzimas clave en la biosíntesis y funcionamiento de las glicoproteínas, macromoléculas involucradas en el reconocimiento celular y en el control de estructuras y mecanismos biológicos. De ahí, que los inhibidores de glicosidasas jueguen un gran papel en la vida diaria por su uso para producir antivíricos, antidiabéticos, anticancerígenos, etc.

Nuestro grupo de investigación ha estado interesado en la síntesis de pirrolidinas con actividad como inhibidores de glicosidasas durante los últimos años. De hecho, hemos desarrollado intermedios en la síntesis de Swainsonina utilizando como materiales de partida alil o vinilsulfonas.^{111, 112, 152} Un ejemplo se ilustra en el Esquema 74 en el que se

¹¹¹ Díez, D; Beneítez, M. T.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P., Garrido, N. M; Urones, J. G. *Synlett*, **2003**, 729.

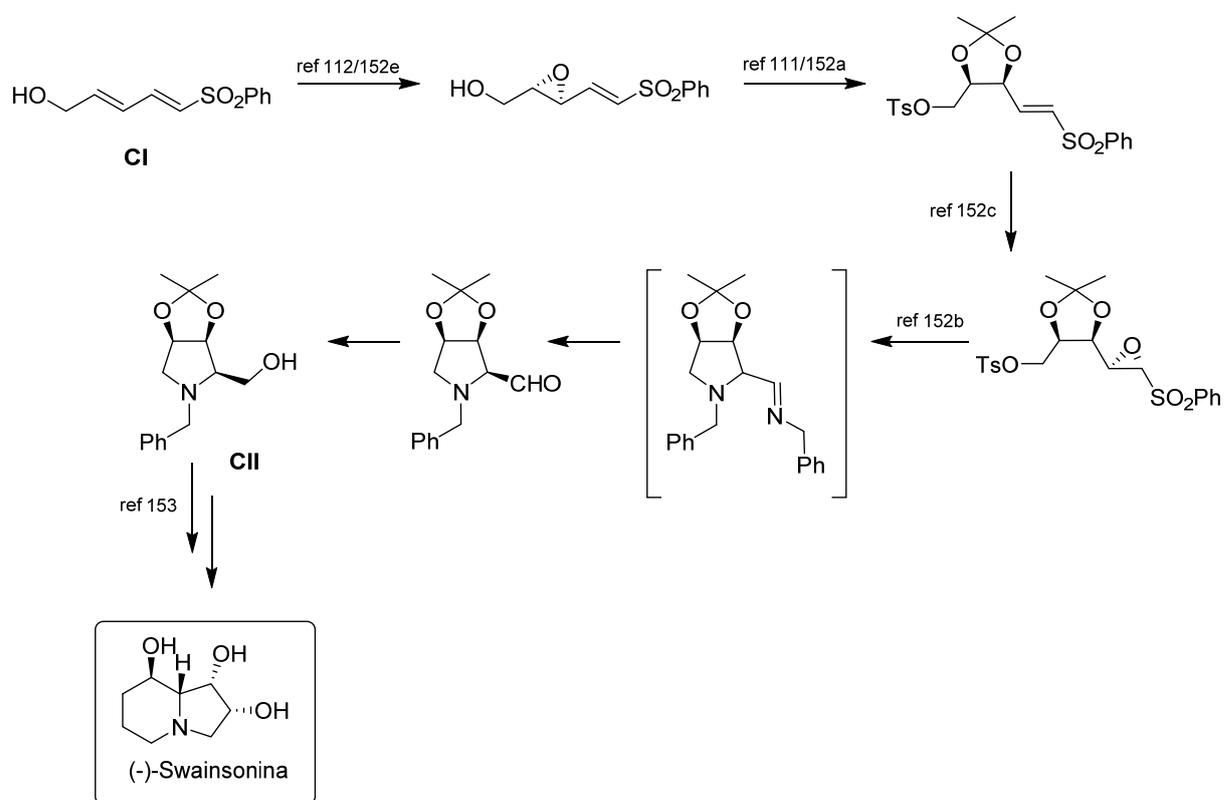
¹¹² Díez, D; Beneítez, M. T.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Garrido, N. M; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 639.

¹⁵⁰ a) Mercer, T. B.; Jenkinson, S. F.; Bartholomew, B.; Nash, R. J.; Miyauchi, S.; Kato, A.; Fleet, W. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 2368; b) Kelly, T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6651; c) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutics Applications*, Wiley-VHC, Weinheim, **2007**; d) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3565.

¹⁵¹ a) Dwek, R.A. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 683; b) Lis, H.; Sharon, N. *Eur. J. Biochem.*, **1993**, 218, 1; c) Kornfeld, R.; Kornfeld, S. *Annu. Rev. Biochem.*, **1985**, 54, 631; d) Beyer, T. A.; Rearick, J. I.; Paulson, J. C.; Prieels, J.-P.; Sadler, J. E.; Hill, R. L. *J. Biol. Chem.*, **1979**, 254, 12531.

¹⁵² a) Díez, D.; Núñez, M. G.; Beneítez, A.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett*, **2009**, 390; b) Díez, D.; Beneítez, M. T.; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis*, **2005**, 565; c) Díez, D.; Beneítez, M. T.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Sanz, F.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4361; d) Díez, D.; San Feliciano, S. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis*, **2001**, 1069; e) Díez, D.; Beneítez, M. T.;

utilizó el sulfonilbutadieno **CI** en la síntesis del alcohol¹⁵³ **CII** precursor directo en la síntesis de Swainsonina.



Esquema 74.

Debido a la importancia que suscita el esqueleto de pirrolidina C-ramificado, decidimos desarrollar una nueva metodología para la obtención de estos compuestos aprovechando la reactividad del grupo sulfona presente en nuestras isoxazolidinas.¹⁵⁴

Para ello se seleccionaron las isoxazolidinas **40**, **41**, **42** y **43** procedentes de la reacción 1,3-dipolar de la nitrona **18** con la fenilvinilsulfona como se vio en el Esquema 71.

Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synlett*, **2001**, 655; f) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Bastida, A. J.; San Feliciano, S. G.; Díez, D.; Goodman, J. M. *Synlett*, **1998**, 1361.

¹⁵³ Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1175.

¹⁵⁴ Flores, M. F.; García, P.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Sanz, F.; Díez, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 1467.

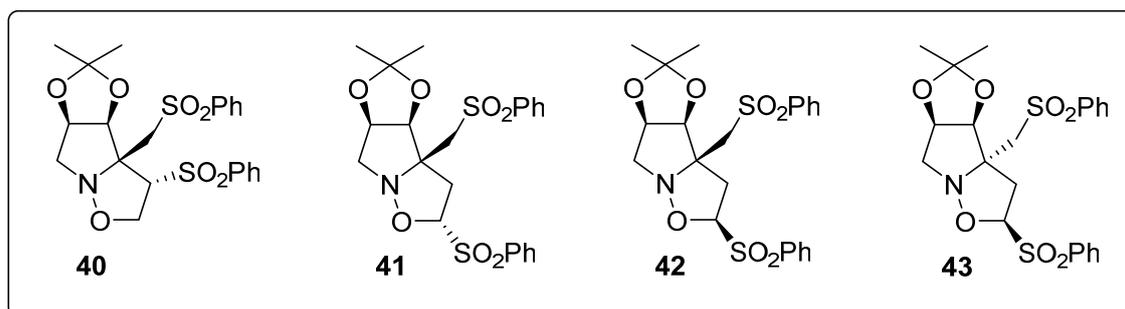
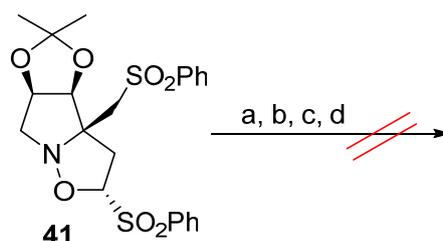


Figura 50.

En primer lugar, se intentó la ruptura del enlace N-O de la isoxazolidina **41** mediante hidrogenolisis o *N*-bencilación/reducción en muy diferentes condiciones. Sin embargo, no se obtienen resultados favorables recuperándose el material de partida en todas las condiciones probadas.

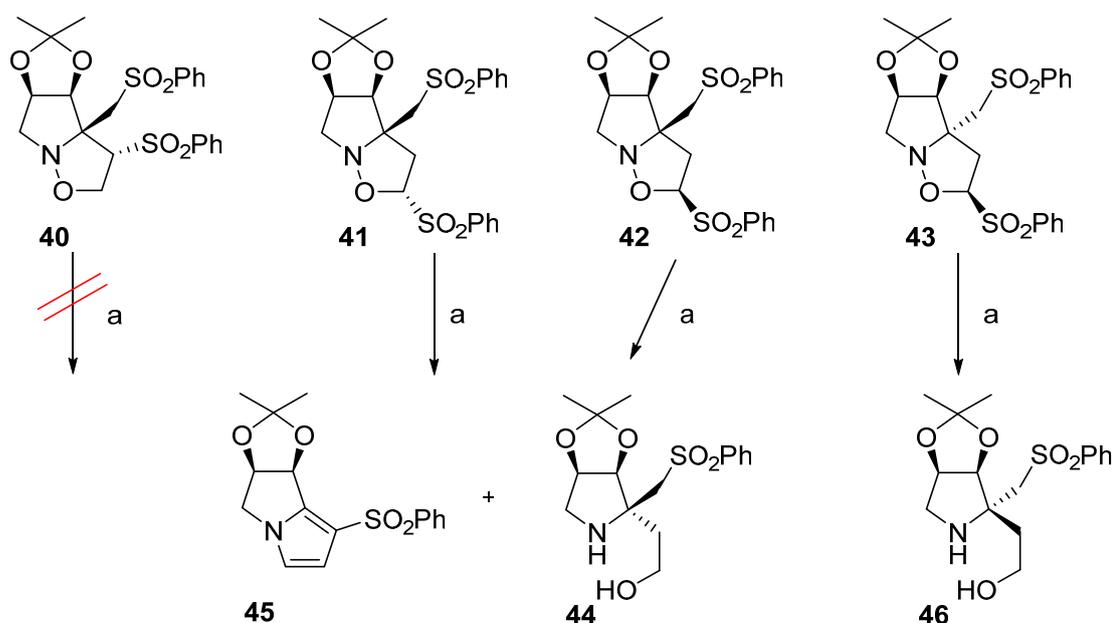


Esquema 75. a) H₂, 4 atm, Pd/C, MeOH, t.a., 72 h; b) 1. BnBr, CHCl₃, 50 °C, 20 h; 2. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min.; c) 1. BnBr, tolueno, 110 °C, 24 h; 2. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min.; d) BnBr, tolueno, 110 °C, 72 h. 2. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 30 min.

Nuestro siguiente paso para la ruptura del enlace N-O fue someter a las isoxazolidinas a una reacción de desulfonación reductora.¹⁵⁵ Cuando la isoxazolidina **41** es tratada con amalgama de Na en MeOH se obtenía la esperada pirrolidina **44** en rendimiento moderado y la pirrolizidina **45** como producto secundario. Sin embargo, en el caso de la isoxazolidina **42** sólo se obtenía el compuesto **44** utilizando las mismas condiciones (Esquema 76).

¹⁵⁵ a) Flick, A. C.; Arévalo, M. J.; Lee, H. I.; Padwa, A. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1992; b) López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 340; c) Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 3477.

Análogamente, la desulfonación reductora de la isoxazolidina **43** conducía a la pirrolidina **46** aunque en bajo rendimiento. En cambio, no se obtuvo reacción con la isoxazolidina **40**. La pirrolidina **46** fue examinada como antibiótico (ver sección Tablas actividad biológica, Tabla 2) pero no mostró actividad alguna.

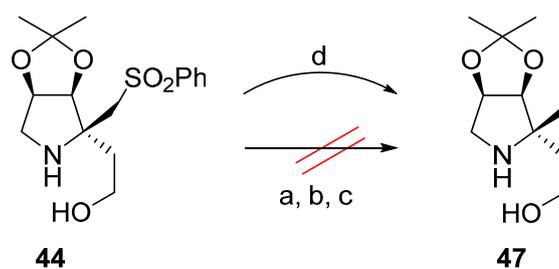


Esquema 76. a) Na(Hg) 5%, MeOH, t.a., 2 h, 40% para **44** y 10% para **45** desde **41**, 25% para **44** desde **42** y 15% para **46**.

Hay que destacar que la desulfonación reductora permite la pérdida de la sulfona en C2 consiguiendo la ruptura del enlace N-O, y además la posterior reducción del aldehído intermedio formado.

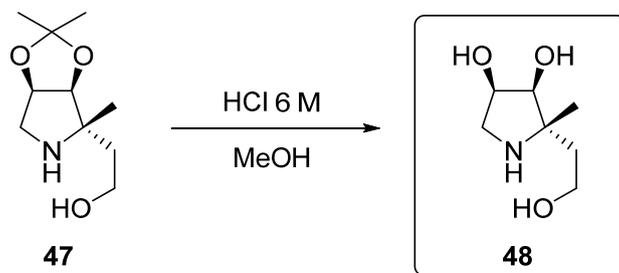
El siguiente paso en nuestra síntesis de pirrolidinas C-ramificadas era la eliminación de la segunda sulfona presente en la molécula. Sin embargo, este paso no fue tan fácil como se esperaba. Las condiciones que servían para eliminar la sulfona en C2 no funcionaban para la sulfona en C1'. Se probó aumentando el tiempo de reacción y el número de equivalentes de Na(Hg) pero proporcionaba igualmente sólo material de partida. También, se intentó con Mg-MeOH-NiBr₂, que había sido utilizado con éxito en la obtención de

dideoxiaminoazúcares,¹⁵⁶ pero en nuestro caso tampoco producía el compuesto deseado. Finalmente, el aumento del número de equivalentes a 6 junto a un ligero aumento de la t^a , y aumento del tiempo de reacción permitió obtener la pirrolidina **47**, con rendimiento aceptable.



Esquema 77. a) Na(Hg) 5% (3 equiv.), MeOH, t.a., 2 h; b) Na(Hg) 5% (6 equiv.), MeOH, t.a., 2 h; c) Mg-MeOH-NiBr₂, 0 °C a t.a. d) Na(Hg) 5% (6 equiv.), MeOH, 35 ° C, 20 h, 57%.

Una vez obtenida la pirrolidina **47** C-ramificada, el último paso fue la desprotección del grupo acetónido de la molécula en las condiciones normales de HCl 6 M en MeOH obteniendo así el homopirrolidinol C-ramificado **48** en buen rendimiento.

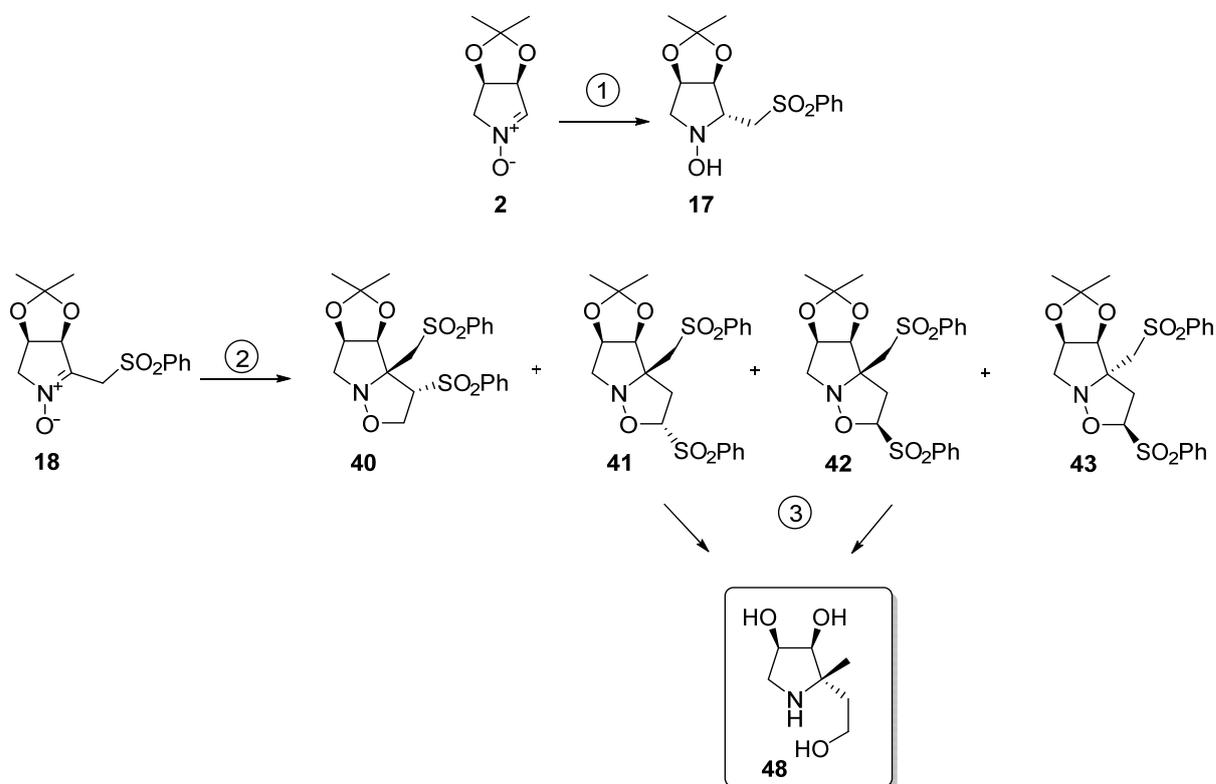


Esquema 78. HCl 6 M, MeOH, t.a., 1.5 h, 65%.

¹⁵⁶ Das, I.; Pathak, T. *Org Lett.*, **2006**, 8, 1303.

De esta forma se ha abierto una nueva ruta de síntesis de pirrolidinas polihidroxladas y C-ramificadas (Esquema 79) en pocos pasos aprovechando la reactividad del grupo sulfona:

- ① Estabilización de un anión en α de una sulfona y adición a una nitrona.
- ② La adición 1,3-dipolar de una vinilsulfona y una nitrona.
- ③ Eliminación del grupo sulfona mediante desulfonación reductora.



Esquema 79.

4.2. Aplicación de las isoxazolidinas obtenidas a la síntesis de pirrolidinas quirales con aplicación en organocatálisis.

Las isoxazolidinas obtenidas son intermedios sintéticos de gran utilidad porque al abrir el anillo de isoxazolidina mediante la ruptura del enlace N-O¹⁵⁷ podemos conseguir nuevos organocatalizadores.

En primer lugar, se procede a la ruptura del enlace N-O en las isoxazolidinas con el grupo sulfona en la posición 3β.

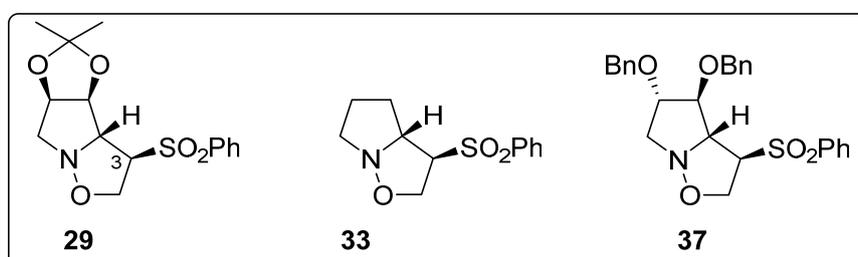


Figura 51.

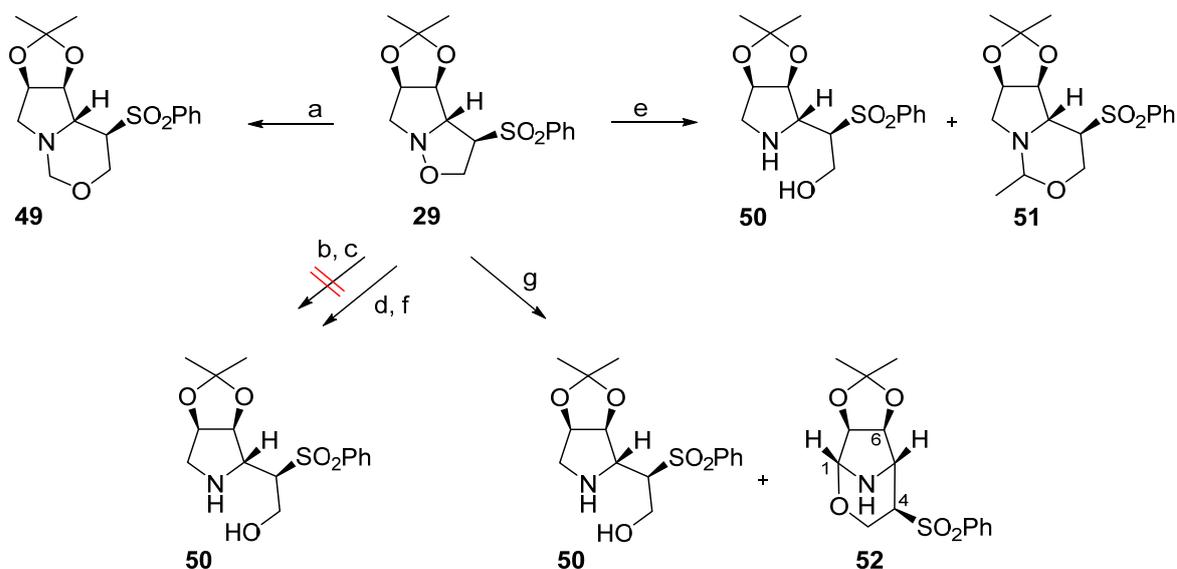
La reacción de hidrogenolisis de la isoxazolidina **29**, obtenida anteriormente en el Esquema 65, en MeOH con Pd/C¹⁵⁸ conduce a la oxazina **49** con moderado rendimiento (Esquema 80). Para evitar la formación de este compuesto se realiza el cambio de disolvente de MeOH a AcOEt, pero ni a 1 atm o 4 atm de H₂ con mayor tiempo de reacción se consigue obtener la pirrolidina buscada **50**. Es entonces, cuando se realiza la hidrogenolisis en EtOH¹⁵⁹ empleando 4 atm y obteniendo la pirrolidina **50** en rendimiento moderado.

¹⁵⁷ a) Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 330; b) Lewis, A. K.; Mok, J. B.; Tocher, D. A.; Wilden, J. D.; Caddick, S. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5513; c) Cid, P.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Soria, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 20, 4215; d) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8375.

¹⁵⁸ Iida, H.; Kasahara, K.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4647.

¹⁵⁹ Ishiwata, T.; Hino, T.; Koshino, H.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2921.

Con la intención de aumentar este rendimiento se aumenta el tiempo de reacción de 20 a 72 h, pero el rendimiento es incluso menor que antes debido a la formación de la oxazina **51**, probablemente por reacción con el disolvente como en el caso de **49**. Entonces, se decide utilizar Pd(OH)₂/C en lugar de Pd/C pero el rendimiento obtenido es similar. Sin embargo, al intentar otras condiciones como son Mo(CO)₆¹⁶⁰ en MeCN/H₂O se consigue la formación de la pirrolidina **50** y de la oxazina **52** con buen rendimiento.



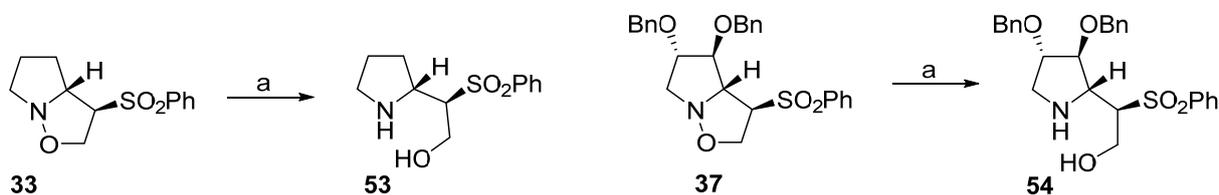
Esquema 80. a) H₂, 1 atm, Pd/C, MeOH, t.a., 14 h, 33%; b) H₂, 1 atm, Pd/C, AcOEt, t.a., 14 h; c) H₂, 4 atm, Pd/C, AcOEt, t.a., 14 h; d) H₂, 4 atm, Pd/C, EtOH, t.a., 20 h, 30%; e) H₂, 4 atm, Pd/C, EtOH, t.a., 72 h, 22% de **50** y 8% de **51**; f) H₂, 1 atm, Pd(OH)₂/C, t.a., 20 h, 27%; g) Mo(CO)₆, MeCN/H₂O, reflujo, 24 h, 50% de **50** y 50% de **52**.

La estructura de la oxazina **52** se establece teniendo en cuenta la señal en RMN ¹³C de CH a 88.8 ppm correspondiente al CH-1, así como por la falta de constante de acoplamiento entre las parejas de hidrógenos H-1/H-7 y H-4/H-5.

El mayor rendimiento para la ruptura del enlace N-O de la isoxazolidina **29** se obtuvo al emplear Mo(CO)₆ en MeCN/H₂O por lo tanto se aplicará este procedimiento con las isoxazolidinas **33** y **37** como se muestra en el siguiente esquema. Además, estas

¹⁶⁰ Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3351.

condiciones también se emplean con el fin de ver si generarían de igual forma las oxazinas correspondientes a estas isoxazolidinas.



Esquema 81. a) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, MeCN/ H_2O , reflujo, 24 h, 35% de **53**, y 20% de **54**.

Los bajos rendimientos obtenidos para estas isoxazolidinas pueden deberse a la gran polaridad que presentan los compuestos **53** y **54**, lo que provoca una mayor retención de los mismos en la sílice. Tampoco, observamos la formación del sistema 2, 8-oxa/azabicyclo[3.2.1]octano que se vio en el compuesto **52**.

A continuación se realiza la ruptura del enlace N-O en las isoxazolidinas epímeras a las anteriores, las isoxazolidinas con el grupo sulfona en la posición 3α.

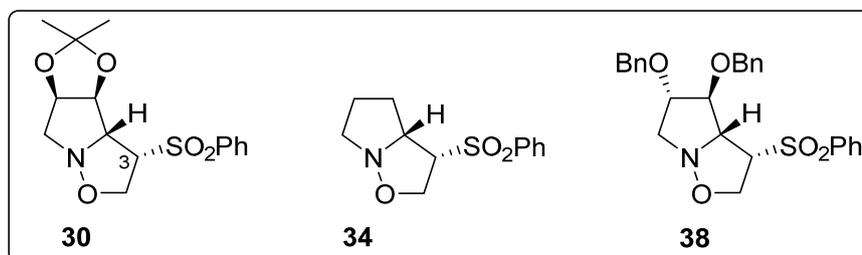
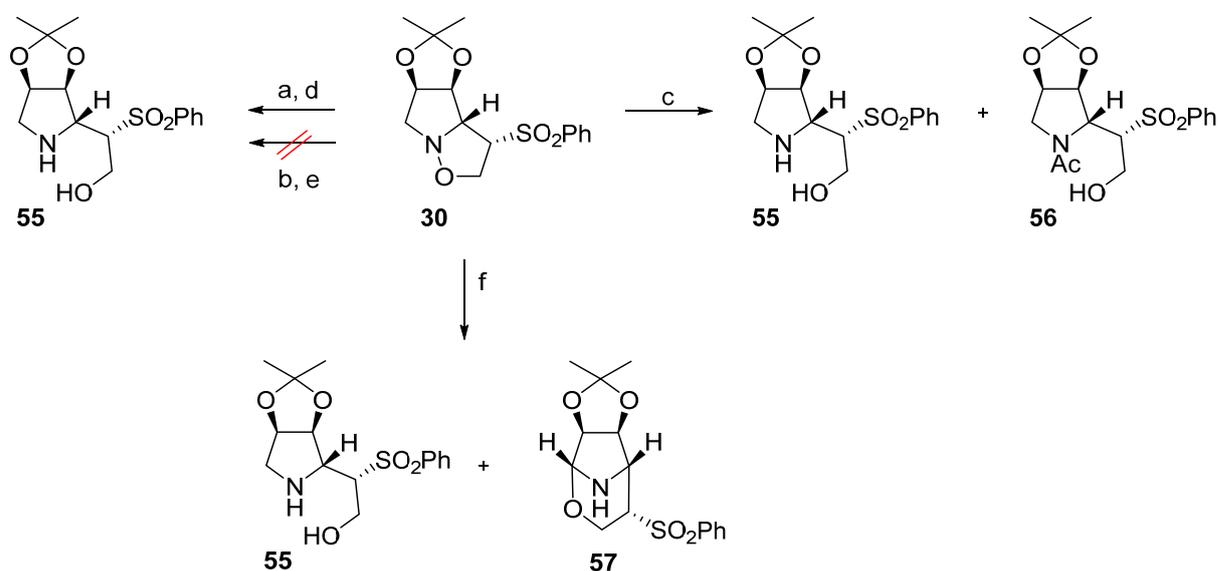


Figura 52.

Se comienza con la isoxazolidina **30**, que se hidrogenoliza con Pd/C en MeOH (Esquema 82). En este caso, si obtenemos la correspondiente pirrolidina **55** en bajo rendimiento y sin observar la presencia de ningún otro compuesto. Con el fin de aumentar el rendimiento se cambia el disolvente a AcOEt pero tampoco con esta isoxazolidina se produce reacción. Se realiza entonces la hidrogenolisis en EtOH que proporciona la pirrolidina **55** y al cromatografiar con AcOEt su acetilderivado **56**.

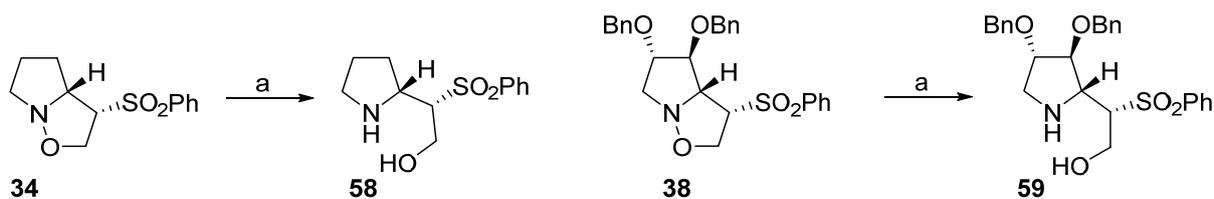
Además, se prueba la ruptura del enlace N-O de esta isoxazolidina con Zn, AcOH¹⁶¹ que no condujo a ningún resultado, sólo a mezclas complejas en las que no se pudo identificar ningún compuesto. También, el cambio de Pd/C por Pd(OH)₂/C con resultado parecido y el empleo de Mo(CO)₆ en MeCN/H₂O que conduce a la formación de **55** en bajo rendimiento y a la oxazina **57** en rendimiento moderado. Por otro lado, la pirrolidina **55** fue examinada como antibiótico (ver sección Tablas actividad biológica, Tabla 2) pero no mostró actividad alguna.



Esquema 82. a) H₂, 1 atm, Pd/C, MeOH, t.a., 14 h, 35%; b) H₂, 1 atm, Pd/C, AcOEt, t.a., 14 h; c) H₂, 4 atm, Pd/C, EtOH, t.a., 48 h, 40% de **55** y 18% de **56**; d) H₂, 1 atm, Pd(OH)₂/C, EtOH, t.a., 20 h, 30%; e) Zn, AcOH/H₂O, reflujo, 24 h; f) Mo(CO)₆, MeCN/H₂O, reflujo, 24 h, 20% de **55** y 53% de **57**.

Aunque para la isoxazolidina **30** las condiciones de Mo(CO)₆ en MeCN/H₂O no fueron las mejores para la obtención de la pirrolidina **55** que sólo se obtenía en un 20%, se vuelven a probar estas condiciones con las isoxazolidinas **34** y **38** (Esquema 83), como se hizo con sus isoxazolidinas análogas **33** y **37** respectivamente, obteniendo los compuestos deseados pero en muy bajo rendimiento.

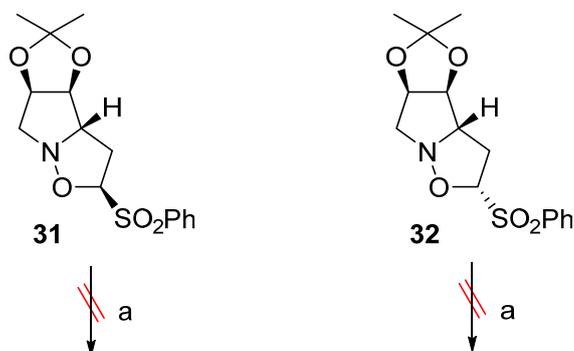
¹⁶¹ Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3455.



Esquema 83. a) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, MeCN/ H_2O , reflujo, 24 h, 35% de **58**, y 20% de **59**.

Podemos concluir que las isoxazolidinas **29** y **30**, que poseen un grupo acetónido, al reaccionar con $\text{Mo}(\text{CO})_6$ en MeCN/ H_2O producen las pirrolidinas correspondientes y, además, la formación de oxazinas con un sistema 2,8-oxa/aza-biciclo[3.2.1]octano. Sin embargo, las isoxazolidinas **33**, **34**, **37** y **38** conducen exclusivamente a las pirrolidinas correspondientes aunque en bajo rendimiento.

El hecho de que sólo las isoxazolidinas **29** y **30** sean las únicas que conducen a las oxazinas **57** y **52**, nos hizo plantearnos el comportamiento de las isoxazolidinas **31** y **32** que poseen también el grupo acetónido. Por ello, se hacen reaccionar con $\text{Mo}(\text{CO})_6$ en MeCN/ H_2O como se indica en el siguiente esquema.



Esquema 84. a) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, MeCN/ H_2O , reflujo, 24 h.

Sin embargo, con estas isoxazolidinas no se obtiene ningún resultado y no se recupera el material de partida.

Por tanto, se puede concluir que a partir de las isoxazolidinas obtenidas por reacción 1,3-dipolar se pueden obtener pirrolidinas que pueden emplearse como organocatalizadores.

Como ya vimos en el capítulo anterior, una de las reacciones más empleadas en catálisis orgánica es la adición tipo Michael. Por lo tanto, se utilizarán las pirrolidinas obtenidas como posibles organocatalizadores en esta reacción. Debido a los bajos rendimientos conseguidos para las pirrolidinas **53**, **54**, **58** y **59**, sólo se utilizarán las pirrolidinas **50** y **55** que se lograron sintetizar con rendimientos adecuados.

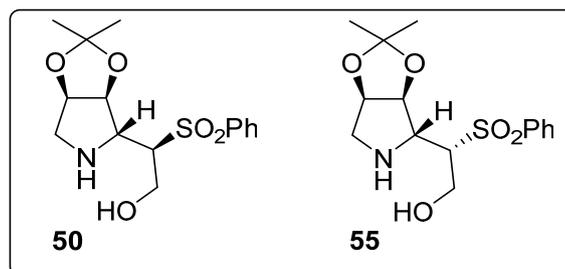


Figura 53.

Estas pirrolidinas guardan relación con las pirrolidinas **19** y **21** (Figura 54), descritas anteriormente, incorporando un hidroximetileno a la molécula. Esperamos que la presencia de ese grupo favorezca la catálisis, obteniendo mejores rendimientos y enantioselectividades.

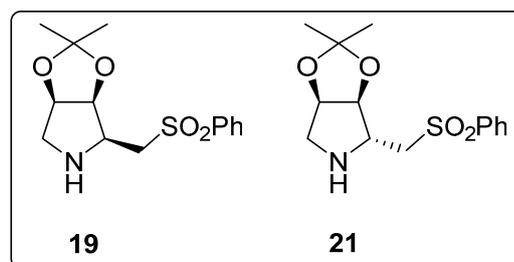


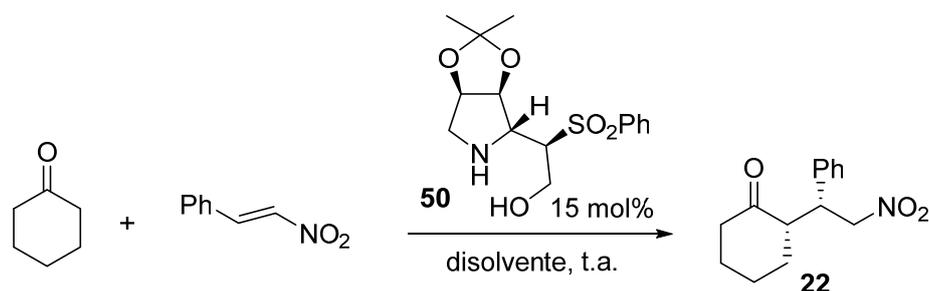
Figura 54.

4.2.1. Aplicación de las pirrolidinas **50** y **55** en catálisis orgánica: Reacción de adición tipo Michael.

En primer lugar, se comenzó realizando la reacción de adición de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno a temperatura ambiente con la pirrolidina **50** (15 mol%) como catalizador orgánico en diversos disolventes (Tabla 20).

Como se puede observar los resultados son prácticamente nulos o no superan el 5% de rendimiento en todos los casos. No se considera que variando las condiciones se vayan a obtener mejores resultados, por lo que se decide dejar esta pirrolidina **50** y centrarnos en el estudio de la pirrolidina **55**.

Empleo de la pirrolidina **50** como catalizador en la reacción de adición tipo Michael.



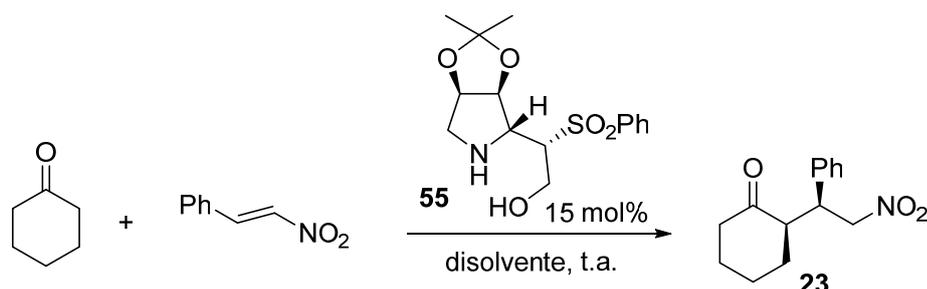
Entrada	Disolvente	t/h	η /% ^a
1	DMSO	88	-
2	<i>i</i> PrOH	48	-
3	DCM	48	-
4	CHCl ₃	48	-
5	CH ₃ CN	48	-
6	THF	48	-
7	MeOH	32	5<
8	Hexano	24	5<
9	Tolueno	48	-

^aRendimiento del compuesto puro **22** aislado por cromatografía.

Tabla 20.

Empleo de la pirrolidina **55** como catalizador en la reacción de adición tipo Michael.

Al igual que antes, se comienza probando diferentes disolventes orgánicos. Como se observa en la Tabla 21 los rendimientos son muy bajos e incluso nulos, en el caso de DMSO que como disolvente no se da la reacción. A pesar de ello, los resultados son mejores que los obtenidos con el catalizador **50**.



Entrada	Disolvente	t/h	η /% ^a	e.d./% ^b	e.e./% ^c
1	DMSO	23	-	-	-
2	<i>i</i> PrOH	23	11	>95	52
3	DCM	23	10	>95	42
4	CHCl ₃	23	12	>95	32
5	CH ₃ CN	23	8.5	>95	66
6	THF	23	25	>95	53

^a Rendimiento del compuesto puro **23** aislado por cromatografía. ^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H. ^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

Tabla 21.

A la vista de los resultados, se decide añadir un 15 mol% de ácido benzoico a los diferentes disolventes para promover la reacción según se refleja en la Tabla 22.

Entrada	Disolvente	Ácido (15 mol%)	t/h	η /% ^a	e.d./% ^b	e.e./% ^c
1	DMSO	Benzoico	88	-	-	-
2	<i>i</i> PrOH	Benzoico	24	8	>95	43
3	DCM	Benzoico	88	35	>95	62
4	CHCl ₃	Benzoico	24	23	>95	57
5	CH ₃ CN	Benzoico	24	7	>95	47
6	THF	Benzoico	20	40	>95	42
7	MeOH	Benzoico	88	21	>95-	39
8	Hexano	Benzoico	20	21	>95-	63
9	Tolueno	Benzoico	20	15	>95	55

^a Rendimiento del compuesto puro **23** aislado por cromatografía. ^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H. ^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

Tabla 22.

Los rendimientos mejoran considerablemente, en especial en CHCl₃ y THF (Tabla 22, entradas 4 y 6 respectivamente) que guardan la mejor relación rendimiento-exceso enantiomérico. Por ello, se seleccionan éstos como posibles disolventes para la reacción a los que se les añadirá un 15 mol% de diferentes ácidos (Tabla 23).

Sin embargo, como se observa en la Tabla 23 no sólo no se mejoran los rendimientos con respecto al uso de ácido benzoico, sino que en la mayoría de los casos no se produce la reacción.

Entrada	Disolvente	Ácido (15 mol%)	t/h	η /% ^a	e.d./% ^b	e.e./% ^c
1	THF	<i>p</i> TsOH	24	8	>95	63
2	THF	CF ₃ CO ₂ H	24	-	-	-
3	THF	CSA	24	-	-	-
4	THF	2-nitrobenzoico	24	10	>95	62
5	THF	Fosfórico Quiral	24	10	>95	50
6	CHCl ₃	<i>p</i> TsOH	48	-	-	-
7	CHCl ₃	CF ₃ CO ₂ H	48	-	-	-
8	CHCl ₃	Fosfórico Quiral	88	-	-	-

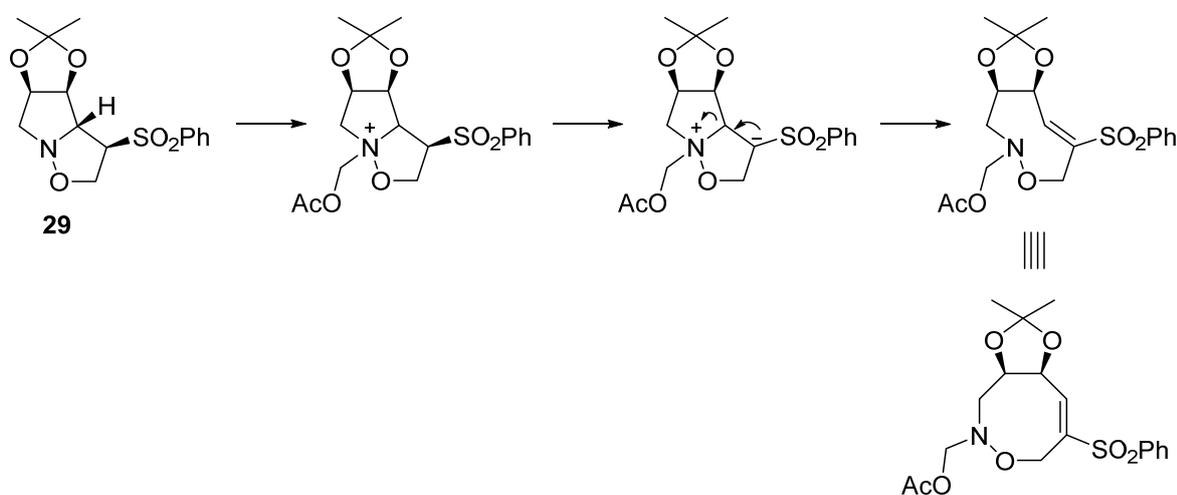
^a Rendimiento del compuesto puro **23** aislado por cromatografía. ^b Los excesos diastereoisoméricos determinados por RMN ¹H. ^c Los excesos enantioméricos se determinaron por HPLC utilizando una columna quiral CHIRACEL AD-H (1 mL/min. Hexano:IPA 95:5).

Tabla 23.

A pesar de los intentos realizados con la pirrolidina **55** tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos obtenidos no son satisfactorios. Concluyendo que esta pirrolidina no mejora los resultados obtenidos con la prolina (Tabla 3), que sigue siendo la mejor opción. Esto no significa que no sea útil para otras reacciones organocatalíticas o como intermedio sintético.

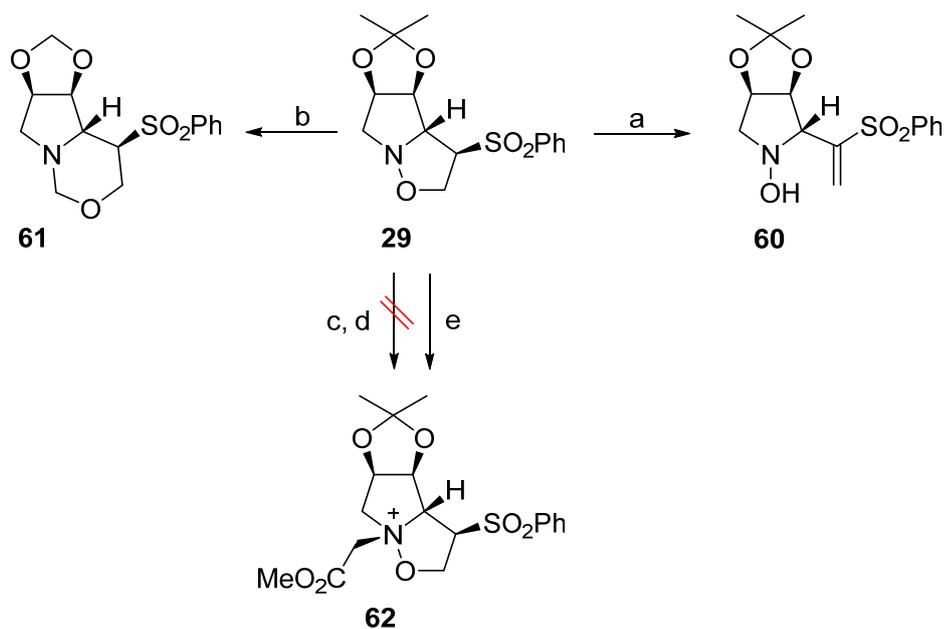
4.3. Reacciones *N*-alquilación de isoxazolidinas.

Ya hemos visto que las isoxazolidinas son intermedios de gran importancia en síntesis orgánica. En concreto, la ruptura reductiva del enlace N-O de su anillo permite la obtención de pirrolidinas quirales. Ahora bien, también es interesante la *N*-alquilación de isoxazolidinas y la consecuente expansión del anillo. En nuestro caso, podemos aprovechar la estabilidad del anión en α a la sulfona para crear nuevos sistemas. Por lo que nos planteamos el siguiente esquema sintético:



Esquema 85.

Para ello estudiamos la *N*-alquilación de la isoxazolidina **29** según se muestra en el Esquema 86.



Esquema 86. a) 1. AcOCH_2Br , tolueno, t.a., 6 h; 2. DBU, t.a., 72 h, 20%; b) 1. AcOCH_2Br , tolueno, 45 °C, 12 h; 2. DBU, 45 °C, 72 h, 30%; c) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, tolueno, t.a., 16 h; d) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, THF, t.a., 24 h; e) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, THF, t.a., 72 h, 10%.

Tratamiento de la isoxazolidina **29** con acetato de bromometilo en tolueno a temperatura ambiente, seguido de medio básico con DBU conduce al compuesto **60** en bajo rendimiento. Sin embargo, el cambio de temperatura ambiente a 45 °C proporciona el compuesto **61** donde se aprecia la pérdida del grupo acetónido y reacción con el acetato de bromometilo para obtener el metilenderivado. Además, en este compuesto **61** se ha producido la expansión del anillo de 5 a uno de 6 miembros originando esta nueva oxazina.

Continuando con esta línea, se emplea bromoacetato de metilo en tolueno y en THF pero sin resultado. Finalmente, se consigue el compuesto **62** al aumentar el tiempo de reacción a 72 h en THF pero en muy bajo rendimiento. En consecuencia, se decide posponer esta línea de investigación en favor de otros aspectos de la reactividad de estas isoxazolidinas.

4.4. Aplicación a la síntesis de pirrolizidinas.

Los alcaloides pirrolizidínicos polihidroxisados¹⁶² muestran amplia gama de actividad biológica, especialmente como inhibidores de glicosidasas y agentes anti VIH, por ello su síntesis ha recibido tanta atención.¹⁶³ En la siguiente figura se muestran algunos ejemplos.

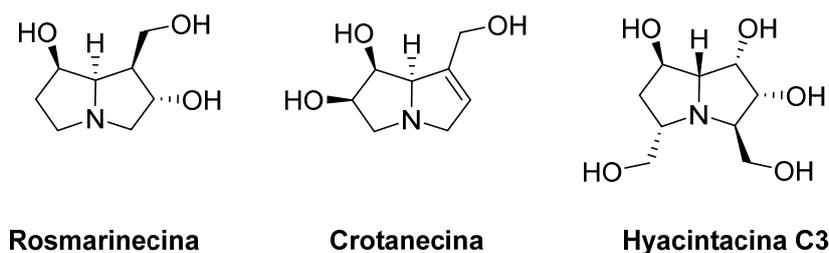
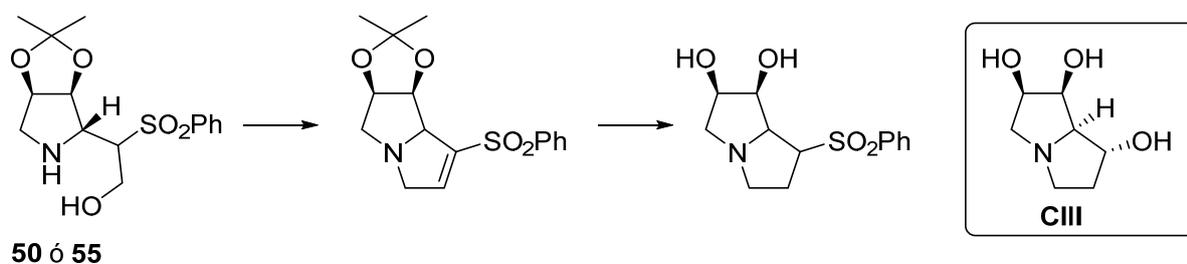


Figura 55.

Las pirrolidinas **50** y **55** sintetizadas en este trabajo según se mostró en el apartado 4.2 de esta memoria parecen idóneas como precursoras de pirrolizidinas (Esquema 87). Además, el alto grado de funcionalización que presentan asegura la síntesis de los compuestos deseados en muy pocos pasos.



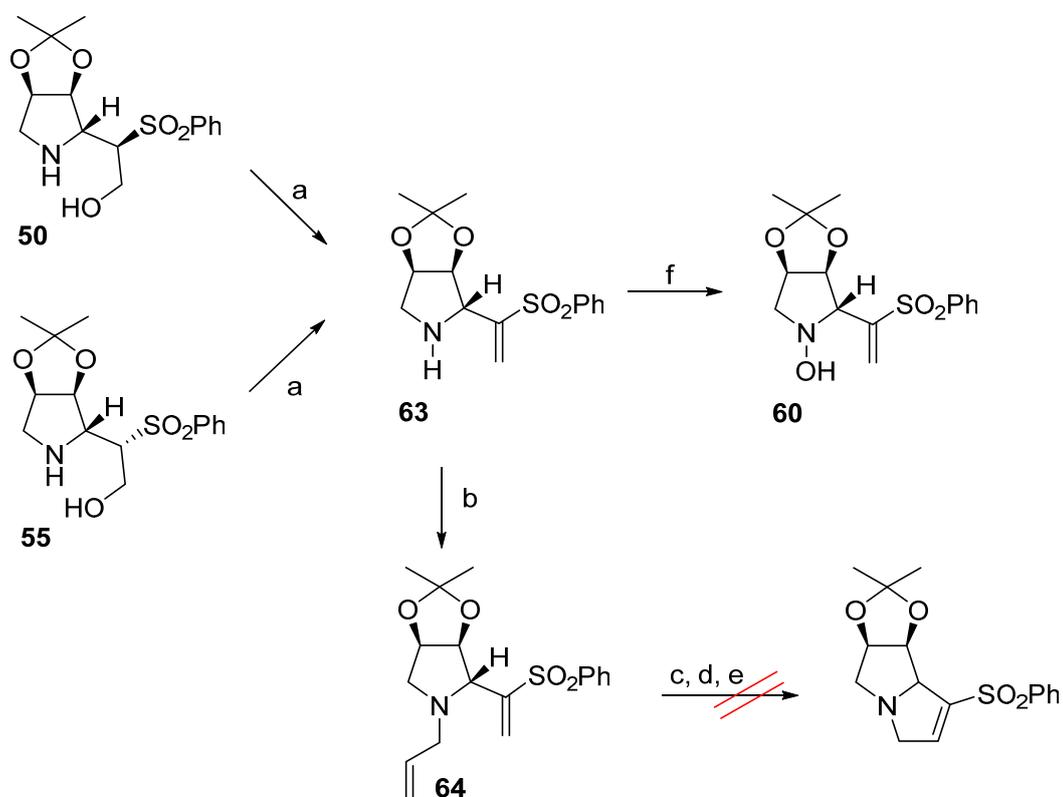
Esquema 87.

¹⁶² a) Martín, O. R.; Compain, P. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003**, *3*, 471; b) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 515; c) Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1990**, *48*, 319; d) Buchanan, J. G.; Jigajini, V. B.; Singh, G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1987**, *1*, 2377; e) Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. *In Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley-VCH: New York, NY, **1987**; Vol. 5, Chapter 1; f) Wrobel, J. T. *In The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: San Diego, **1985**; Vol. 26, p 327. Capítulo 7.

¹⁶³ a) Sengoku, T.; Satoh, Y.; Takahashi, M.; Yoda, H. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4937; b) Angle, S. R.; Bensa, D.; Belanger, D. S. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5592.

Fleet *et al.* han descrito que pirrolizidinas tipo **CIII** poseen cierta actividad como inhibidoras de las α -manosidasas ($IC_{50} > 1000 \mu M$).¹⁶⁴

Tratamiento de **50** o **55** con DEAD/Ph₃P¹⁶⁵ en DCM produce la vinilpirrolidina **63** (Esquema 88) en elevado rendimiento con ambas pirrolidinas. Sin embargo, esta vinilpirrolidina **63** es inestable y pasadas 72 h puede observarse por RMN ¹H la presencia de señales correspondientes al compuesto **60**.



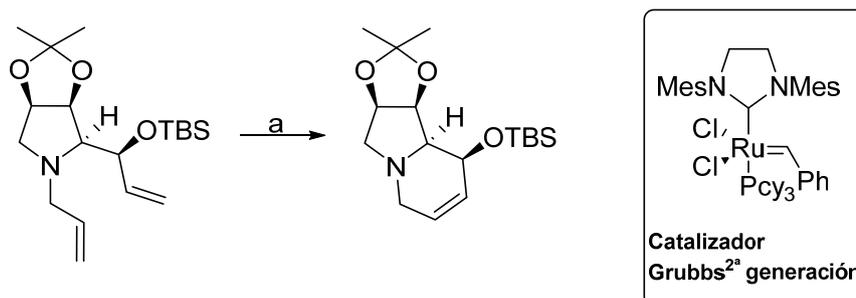
Esquema 88. a) DEAD, Ph₃P, DCM, t.a., 1 h, 100%; b) K₂CO₃, bromuro de alilo, THF, reflujo, 20 h, 90%; c) Catalizador de Grubbs de 2^a generación, benceno, reflujo, 20 h; d) Catalizador de Grubbs de 2^a generación, tolueno, reflujo, 20 h; e) 1. Catalizador de Grubbs de 2^a generación, DCM, reflujo, 6 h; 2. t.a., 16 h; f) aire, t.a., 72 h, 80 %.

¹⁶⁴ Carpenter, N. M.; Fleet, G. W. J.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7261.

¹⁶⁵ Denmark, S. E.; Montgomery, J. I.; Kramps, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11620.

A continuación, se realiza la alilación de **63** con K_2CO_3 y bromuro de alilo obteniendo el compuesto **64** en buen rendimiento. Por último, la metátesis de este compuesto nos daría el acceso a la pirrolizidina. Sin embargo, bajo las condiciones probadas no conseguimos la ciclación.

Para las reacciones de metátesis¹⁶⁶ se decidió emplear el catalizador de Grubbs de segunda generación ya que este había sido empleado con éxito por otros autores,¹⁶⁷ como ejemplo el Esquema 89 donde se ilustra un paso en la síntesis de Murray *et al.* de la (-)-8-*epi*-swainsonina. Sin embargo, en nuestro caso se realizaron varias reacciones con diferentes disolventes (benceno, tolueno, DCM) y temperaturas (reflujo, temperatura ambiente) pero en ningún caso se obtuvo el compuesto deseado recuperándose únicamente el material de partida.

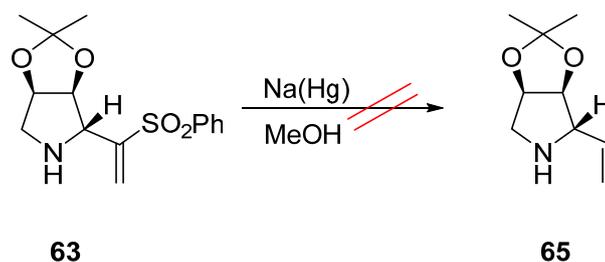


Esquema 89. a) DMC, 55 °C, 70%.

Al no obtener reacción alguna, se pensó que la causa provenía del grupo sulfona por lo que se decide eliminarla previamente en las pirrolidinas.

¹⁶⁶ Schwab, P. Grubbs, R. H., Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100.

¹⁶⁷ a) Chou, S-S. P.; Chiang, S-L.; Huang, G-L.; Chiang, B-S.; Yu, Y-C. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 274; b) Boto, A.; Romero-Estudillo, I. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3426; c) Reddy, K. K. S.; Rao, B. V.; Raju, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 662; d) Mo, F.; Li, F.; Qiu, D.; Wang, J. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1274; e) Murray, A. J.; Parsons, P. J.; Hitchcock, P. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6485.



Esquema 90. Na(Hg), MeOH, t.a., 2 h.

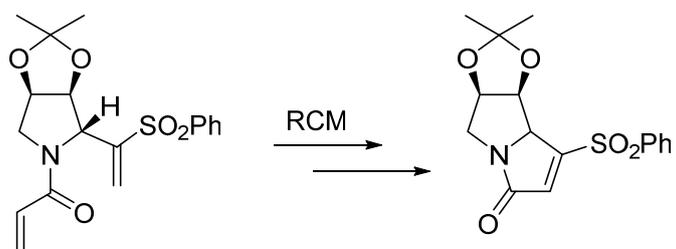
El avance de la reacción de desulfonación de la pirrolidina **63** con Na(Hg) en MeOH se observa por CCF (Cromatografía en capa fina) y la aparición de señales del compuesto **65** en RMN ^1H , sin embargo, no se aísla ningún compuesto al realizar la cromatografía en columna. El compuesto **65** es difícil de trabajar y se prefiere la protección del nitrógeno por ejemplo con Boc como describe Mattioli.¹⁶⁸

Posteriormente, revisando la bibliografía encontramos que Saba *et al.* también tuvieron dificultades en la construcción del esqueleto de pirrolizidina¹⁶⁹ mediante metátesis. El principal problema es la ineficacia de la metátesis en compuestos con la función amina en los que el par de electrones solitario del nitrógeno tiende a coordinarse con el centro metálico, desactivando el catalizador. Este problema puede solucionarse mediante el empleo de ácidos de Lewis, ya sea formando una sal cuaternaria de amonio o bien deslocalizando la carga eléctrica por conversión del sustrato en una amida, carbamato o sulfonamida.

¹⁶⁸ Paolucci, C.; Mattioli, L. *J. Org. Chem.*, **2011**, *66*, 4787.

¹⁶⁹ Muroli, D.; Mucedda, M.; Saba, A. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2373.

En definitiva, se ha abierto el camino para la obtención de pirrolizidinas aunque habría que rediseñar la ruta sintética, por ejemplo mediante el uso del cloruro acrílico como se indica en el siguiente esquema:



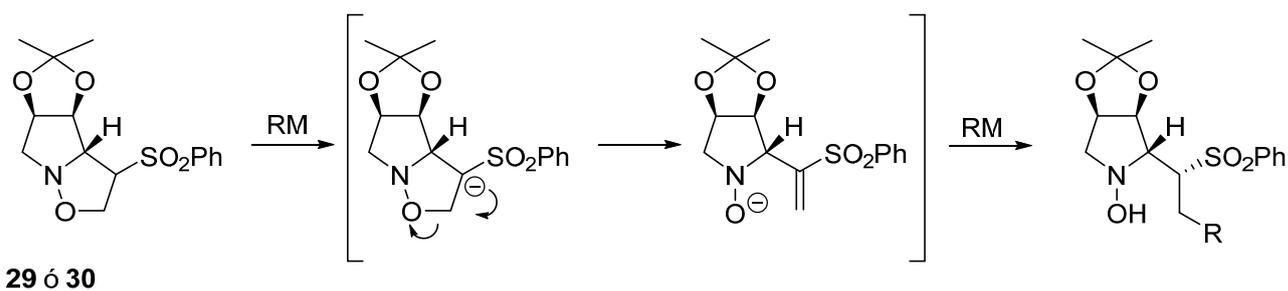
Esquema 91.

4.5. Adición de organometálicos a las isoxazolidinas.

El estudio de la reactividad de las isoxazolidinas obtenidas nos llevó también a plantearnos la reactividad de los aniones en α al grupo sulfona en la isoxazolidinas protegidas con el grupo acetónido cuando estas son tratadas con organometálicos.

Las tetrahidropiránilsulfonas son conocidas por estabilizar un anión cuando se tratan con bases. Este anión ha sido ampliamente empleado en la síntesis de muchos compuestos naturales por Ley *et al.*¹⁷⁰

Por tanto, se piensa que un reactivo organometálico se podría comportar como base y nucleófilo con estos compuestos, lo que produciría una reacción dominó de eliminación-adición como se muestra en el siguiente esquema:

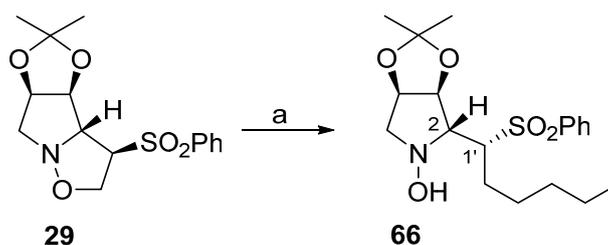


Esquema 92.

El organometálico generaría un anión en α a la sulfona produciendo la eliminación y ruptura de la isoxazolidina. La vinilsulfona resultante experimentaría la posterior adición de Michael del organometálico.

Con el fin de aplicar esta metodología se hace reaccionar la isoxazolidina **29** con *n*-BuLi según se indica en el Esquema 93.

¹⁷⁰ a) Díez-Martín, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Menéndez, J. C. *Synlett*, **1992**, 399; b) Díez-Martín, D.; Grice, P.; Kolb, H. C.; Ley, S. V. Madin, A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3445; c) Díez-Martín, D.; Grice, P.; Kolb, H. C.; Ley, S. V.; Madin, A. *Synlett.*, **1990**, 326.

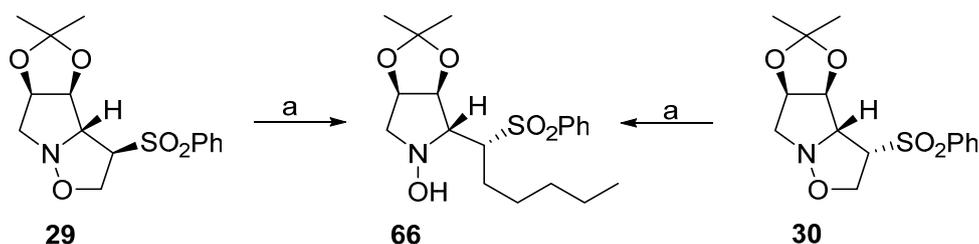


Esquema 93. a) *n*-BuLi (1 equiv.), THF, 0 °C, 20 min., 45%.

Cuando se somete a la isoxazolidina **29** al tratamiento con *n*-BuLi no se observa el color amarillo característico de la formación del anión sino en su lugar un color rojizo. Al trabajar la reacción se aísla la *N*-hidroxipirrolidina **66** procedente de una reacción de eliminación-adición, como habíamos previsto.

La estereoquímica de **66** en la posición 1' es difícil de establecer debido a la rotación del enlace 2-1'. Sin embargo, se establece posteriormente por analogía con otros compuestos como veremos más adelante.

A la vista de los resultados, se decide comprobar si también la isoxazolidina **30** produciría el compuesto **66** (Esquema 94). Resultando que ambas isoxazolidinas **29** y **30** conducen a la formación de **66** al reaccionar con *n*-BuLi con rendimientos semejantes.



Esquema 94. a) *n*-BuLi (3 equiv.), THF, 0 °C, 1 h, 55% desde **29** y 58% desde **30**.

Con el fin de extender la versatilidad de esta reacción se realiza con diferentes organometálicos (Tabla 24) para la obtención de diversas *N*-hidroxipirrolidinas.

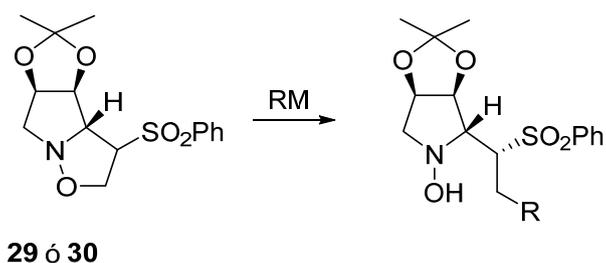
Se puede apreciar como en todos los casos ambas isoxazolidinas **29** y **30** conducen a la misma *N*-hidroxipirrolidina, lo que aumenta el rendimiento al provenir de la misma nitrona.

En primer lugar, se estudió el número de equivalentes de organometálico a utilizar (Tabla 24, entradas 1-6), estableciendo como 3 el número ideal utilizando THF a 0 °C como las mejores condiciones.

Además, se observa cómo el uso de organometálicos de Grignard mejora el rendimiento de la reacción frente a los de Li (entradas 7-9), obteniendo buen rendimiento con los organomagnesianos. El empleo de organomagnesianos aromáticos o bencílicos produce también los compuestos deseados aunque con menor rendimiento (entradas 10-15). Sin embargo, al aumentar el impedimento estereo como en el caso del 2-NafCH₂MgBr (entrada 16) no se obtiene reacción.

También, los derivados alílicos (entradas 17-18) producen la reacción, y en el caso de organometálicos de Li con cierto grado de impedimento estérico se observa un descenso en el rendimiento (entradas 19-20 frente a 4 y 6).

Por último, se emplean otros organometálicos (entradas 21-23) con el fin de que los compuestos obtenidos sirvan como intermedios en futuras rutas sintéticas de nuestro grupo de investigación.



Entrada	Isoxazolidina	RM	Producto	$\eta/\%$
1 ^a	29	<i>n</i> -BuLi		45
2 ^b				50
3 ^c				42
4 ^d				55
5 ^c	30	<i>n</i> -BuLi		40
6 ^d				66
7 ^d	29	MeLi		60
8 ^d		MeMgBr		78
9 ^d	30	MeMgBr		74
10 ^d	29	PhMgBr		50
11 ^d		30		PhMgBr
12 ^d	29	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgCl		48
13 ^d		30		<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgCl

Tabla 24(1). Isoxazolidina **29** o **30** (1 equiv.) en THF (0.1 M). ^a RM (1 equiv.) se añade a 0 °C, con agitación durante 20 min; ^b RM (2 equiv.) se añaden a 0 °C, con agitación durante 30 min; ^c RM (3 equiv.) se añaden a -78 °C, con agitación durante 1 h; ^d RM (3 equiv.) se añaden a 0 °C, con agitación durante 1 h.

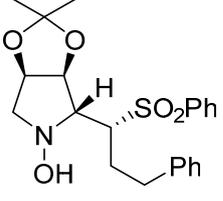
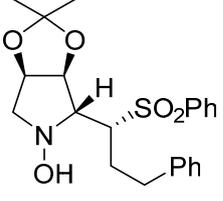
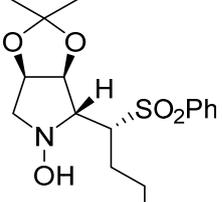
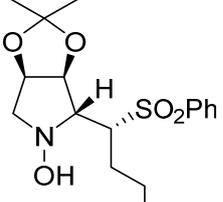
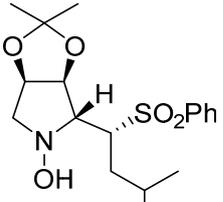
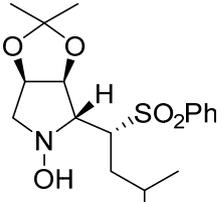
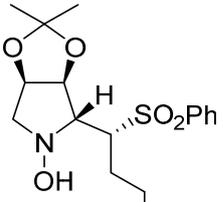
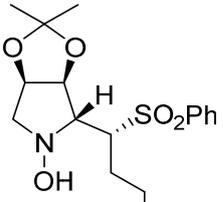
14 ^d	29	BnMgCl		45
15 ^d	30	BnMgCl		42
16 ^d	29	2-NafCH ₂ MgBr	-	-
17 ^d	29	2-MetilalilMgBr		55
18 ^d	30	2-MetilalilMgBr		55
19 ^d	29	<i>sec</i> -BuLi		35
20 ^d	30	<i>sec</i> -BuLi		35
21 ^d	29	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl		42
22 ^d	30	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl		40

Tabla 24(2). Isoxazolidina **29** o **30** (1 equiv.) en THF (0.1 M). ^a RM (1 equiv.) se añade a 0 °C, con agitación durante 20 min; ^b RM (2 equiv.) se añaden a 0 °C, con agitación durante 30 min; ^c RM (3 equiv.) se añaden a -78 °C, con agitación durante 1 h; ^d RM (3 equiv.) se añaden a 0 °C, con agitación durante 1 h.

23 ^d	30	LiCCCH ₂ OTHP	40
-----------------	----	--------------------------	----

Tabla 24(3). Isoxazolidina **29** o **30** (1 equiv.) en THF (0.1 M). ^a RM (1 equiv.) se añade a 0 °C, con agitación durante 20 min; ^b RM (2 equiv.) se añaden a 0 °C, con agitación durante 30 min; ^c RM (3 equiv.) se añaden a -78 °C, con agitación durante 1 h; ^d RM (3 equiv.) se añaden a 0 °C, con agitación durante 1 h.

Es destacable que en todos los casos, únicamente se obtuvo uno de los diastereoisómeros del grupo sulfona en la posición 1'.

La estereoquímica del grupo sulfona en estos compuestos no fue fácil de establecer sobre la base de los experimentos nOe y las constantes de acoplamiento correspondientes de H-2. Sin embargo, el compuesto **69** cristalizó en una mezcla Hex/AcOEt, determinando así por difracción de rayos-X la configuración (Figura 56). Para el resto de los compuestos de la Tabla 24 se asigna la misma configuración por analogía.

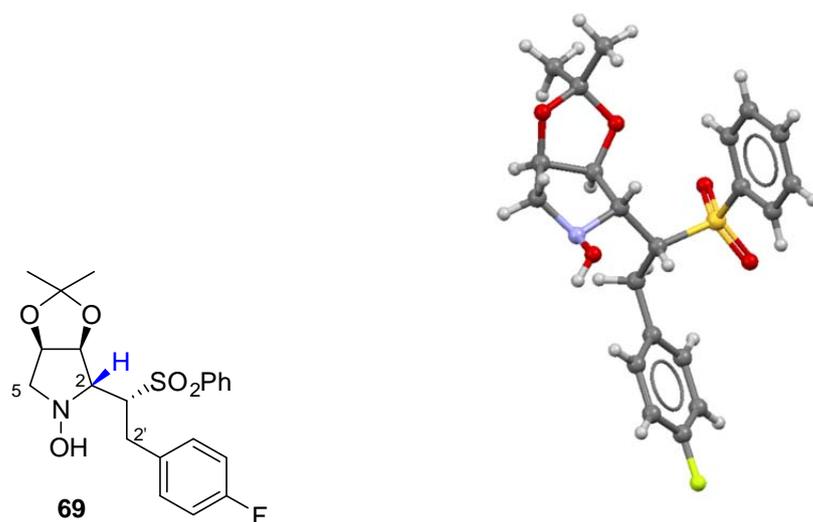
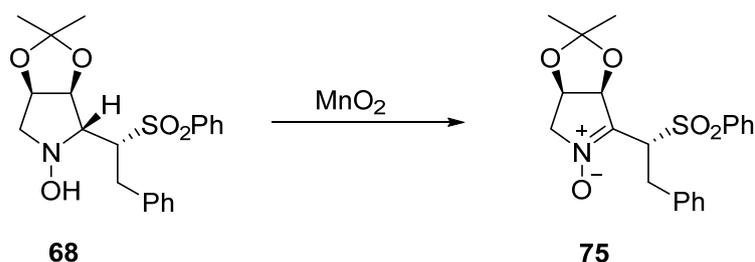


Figura 56.

A pesar de los moderados rendimientos obtenidos, la importancia de la síntesis de esta gran variedad de *N*-hidroxipirrolidinas reside en su versatilidad y potencial sintético. Por ejemplo, se pueden transformar fácilmente en nitronas, que como ya hemos mencionado anteriormente son de gran utilidad en síntesis. Además, permiten el acceso directo a pirrolidinas mediante la reducción de la hidroxilamina. Como ejemplo se realizó la oxidación con MnO_2 del compuesto **68** según se muestra en el siguiente esquema:



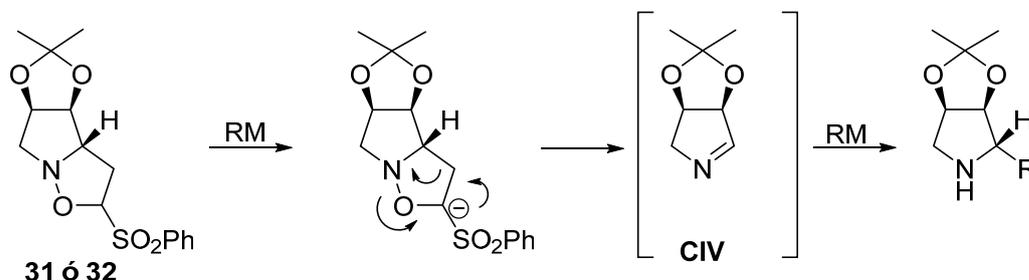
Esquema 95. MnO_2 , DCM, 0°C -t.a., 2 h, 92%.

Las hidroxilaminas **66**, **67**, **69**, **70**, **71** y **73** fueron examinadas como posibles antibióticos, sin embargo, (ver sección Tablas actividad biológica, Tabla 3) los resultados obtenidos fueron negativos para **67**, **69**, **70**, **71** y **73**, y aunque **66** producía un ligero halo para *S. aureus* no es prometedor.

Teniendo en cuenta la reactividad observada para las isoxazolidinas **29** y **30**, nos centramos ahora en las isoxazolidinas **31** y **32** que poseen el grupo sulfona en la posición 2.

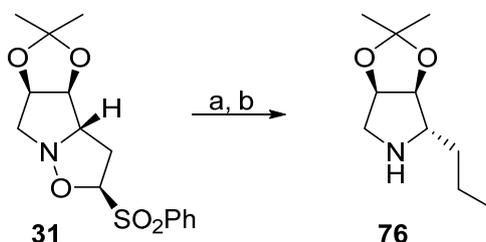
Como en el caso anterior, el comportamiento de un organometálico puede dar lugar a una reacción dominada de eliminación-adición como se muestra en el Esquema 96, si consideramos que el reactivo organometálico se comporta como base y nucleófilo con estas isoxazolidinas.

Así, cuando **31** o **32** se tratan con tres equivalentes de un reactivo organometálico, se formaría la pirrolina **CIV** *in situ* a la que posteriormente se adicionaría el reactivo organometálico.



Esquema 96.

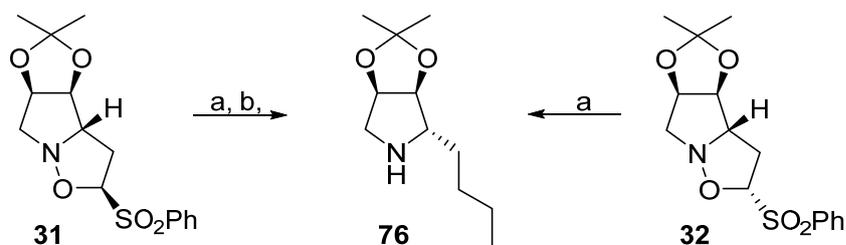
Cuando se trata la isoxazolidina **31** con *n*-BuLi (3 equiv.) se obtiene la pirrolidina **76** con buen rendimiento (Esquema 97, Tabla 25, entrada 1), y si se cambia la temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se produce un descenso en el rendimiento (Tabla 25, entrada 2). El número de equivalentes de *n*-BuLi se establece en base a la reacción anterior (Esquema 94).



Esquema 97. a) *n*-BuLi (3 equiv.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 94%; b) *n*-BuLi (3 equiv.), THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 92%.

La estructura del compuesto **76** se determinó por RMN ^{13}C donde se observa la ausencia de las señales correspondientes al grupo sulfona y la presencia de señales correspondientes a una cadena alquílica de 4 átomos de carbono. La estereoquímica de la cadena alquílica en posición 2 se determina por la constante de acoplamiento entre H-2 y H-3, y la obtención de compuestos ya conocidos como veremos a continuación.

De igual manera, se obtiene la pirrolidina **76** al emplear la isoxazolidina **32** (Esquema 98, Tabla 25, entrada 3), confirmando así nuestra propuesta mecanística que pasa por el intermedio **CIV**.



Esquema 98. a) *n*-BuLi (3 equiv.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 94% para ambas isoxazolidinas; b) *n*-BuLi (3 equiv.), THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 92%.

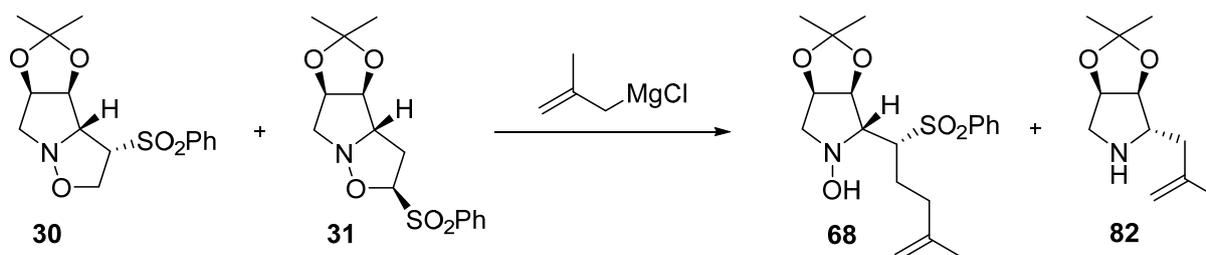
Alentados por estos resultados, decidimos probar la adición de diferentes compuestos organometálicos con ambas isoxazolidinas **31** y **32** como se refleja en la Tabla 25.

Se puede observar en las Tabla 25 que al emplear MeLi, MeMgBr, EtMgBr (entradas 4-8) no fue posible aislar la pirrolidina.

Cuando se emplea bromuro de alilmagnesio (entradas 9 y 10) se obtiene en un excelente rendimiento la pirrolidina **77**, un buen precursor de alcaloides pirrolizidínicos e indolizidínicos. El empleo del litio derivado de la metilfenilsulfona conduce a la pirrolidina **21**, previamente sintetizada en esta memoria (Esquema 55) y por tanto de estereoquímica conocida, lo que permite confirmar por analogía la configuración asignada a **76**.

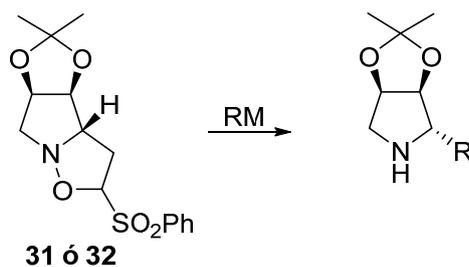
Pero no sólo se pueden emplear organometálicos alquílicos, también los aromáticos producen la reacción con buen rendimiento (entradas 13-20). Aunque, si se utilizan reactivos más impedidos se produce un descenso del rendimiento (entradas 21-24) como ya se observó con las anteriores isoxazolidinas **29** y **30** (Tabla 24, entradas 17-20).

Hay que destacar que el empleo de mezclas de isoxazolidinas como **30** y **31** (en proporción 1:1) conduce a las respectivas *N*-hidroxilaminas y pirrolidinas (como ejemplo la reacción con el cloruro de 2-metilalilmagnesio que se muestra en el Esquema 99) fácilmente separables mediante cromatografía de columna en gel de sílice, lo que añade mayor eficacia a este tipo de reacción.



Esquema 99. 2-metilalilMgBr, THF, -78 °C, 1 h, **68** (22%) y **82** (45%).

Las pirrolidinas **76** y **77** fueron examinadas como posibles antibióticos, sin embargo, (ver sección Tablas actividad biológica, Tabla 2) los resultados obtenidos fueron negativos para **77**, por el contrario **76** producía un ligero halo para *S. aureus* aunque no es prometedor.



Entrada	Isoxazolidina	RM	Producto	$\eta/\%$
1 ^a	31	<i>n</i> -BuLi		94
2 ^b				92
3 ^a	32	<i>n</i> -BuLi	76	94
4 ^a	31	MeLi	-	-
5 ^a	31	MeMgBr	-	-
6 ^a	32	MeMgBr	-	-
7 ^a	31	EtMgBr	-	-
8 ^a	32	EtMgBr	-	-
9 ^a	31	AlilMgBr		90
10 ^a	32	AlilMgBr		77
11 ^a	31	PhSO ₂ CH ₂ Li		48
12 ^a	32	PhSO ₂ CH ₂ Li		21

Tabla 25(1). Isoxazolidina **31** o **32** (1 equiv.) en THF (0.1 M). ^a RM (3 equiv.) se añaden a -78 °C, con agitación durante 1 h; ^b La ^t de la reacción es 0 °C.

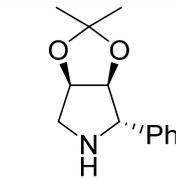
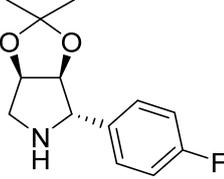
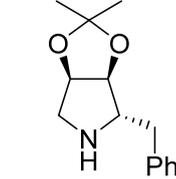
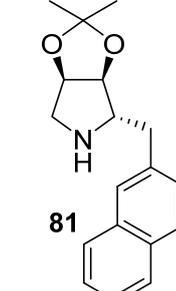
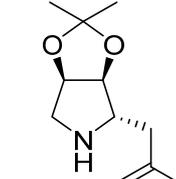
13 ^a	31	PhMgBr		72
14 ^a	32	PhMgBr	78	70
15 ^a	31	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgCl		73
16 ^a	32	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ MgCl	79	75
17 ^a	31	BnMgCl		70
18 ^a	32	BnMgCl	80	70
19 ^a	31	2-NafCH ₂ MgBr		78
20 ^a	32	2-NafCH ₂ MgBr	81	80
21 ^a	31	2-MetilalilMgBr		65
22 ^a	32	2-MetilalilMgBr	82	68

Tabla 25(2). Isoxazolidina **31** o **32** (1 equiv.) en THF (0.1 M). ^a RM (3 equiv.) se añaden a -78 °C, con agitación durante 1 h; ^b La *t*^a de la reacción es 0 °C.

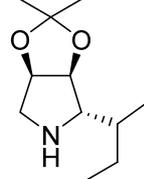
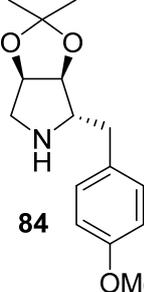
23 ^a	31	<i>sec</i> -BuLi		55
24 ^a	32	<i>sec</i> -BuLi	83	67
25 ^a	31	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl		70
26 ^a	32	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ MgCl	84	70

Tabla 25(3). Isoxazolidina **31** o **32** (1 equiv.) en THF (0.1 M). ^a RM (3 equiv.) se añaden a -78 °C, con agitación durante 1 h; ^b La t^a de la reacción es 0 °C.

Con esta metodología es posible obtener pirrolidinas dihidroxiladas protegidas con buenos rendimientos y completa diastereoselección. En todos los casos, la adición de las especies organometálicas tiene lugar siempre por la cara α debido al impedimento estérico del grupo acetónido.

Asimismo, la estereoquímica de los productos de adición se puede confirmar también al haber obtenido el compuesto **80** que ha sido sintetizado previamente por Davis *et al.* y cuyas propiedades físicas coinciden.¹⁷¹

Con el fin de demostrar la versatilidad de este procedimiento, las isoxazolidinas **31** y **32** fueron tratadas con *p*-MeOC₆H₄CH₂MgCl (Tabla 25, entradas 25 y 26). El compuesto **84** fue obtenido en buen rendimiento con ambas isoxazolidinas, como cabía esperar. Este compuesto **84** es el enantiómero de un compuesto descrito por Davis *et al.* en su síntesis del análogo no natural 2-epidesacetilanisomicina (**CV**) (Figura 57).

¹⁷¹ Chapman, T. M.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 3397.

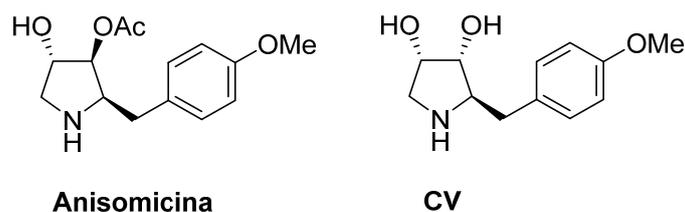


Figura 57.

La (-)-anisomicina¹⁷² es un inhibidor de las peptidil-transferasas, una enzima que se encarga de la formación de enlaces peptídicos entre aminoácidos adyacentes durante la traducción de ARN mensajero y, por tanto, la síntesis proteica, además posee actividad contra los protozoos y hongos. Por lo tanto, la (-)-anisomicina es un antibiótico de gran importancia ya que inhibe la síntesis proteica.

Estas isoxazolidinas **31** y **32** se comportan como iminas cíclicas enmascaradas (Δ^1 pirrolinas) compuestos que han sido recientemente el foco de interés de la comunidad científica. Ellas han sido sintetizadas de varias maneras: principalmente a partir de nitronas,¹⁷³ de oxazinas,¹⁷⁴ por una reacción Staudinger/aza-Wittig,¹⁷⁵ mediante la adición de un organometálico a un nitrilo adecuadamente funcionalizado,¹⁷⁶ la eliminación de un derivado de *N*-cloropirrolidina,¹⁷⁷ o por desimetrización biocatalítica oxidativa de pirrolidinas simétricas mediante MAO-N.¹⁷⁸

En nuestro caso, hemos obtenido pirrolidinas altamente funcionalizadas con completa diastereoselectividad de una manera sencilla, aprovechando la reactividad de las

¹⁷² a) Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1316; b) Jimenez, A.; Vazquez, D. *Antibiotics* (Ed. Hahn, E. F.) Springer, Berlin, **1979**, 1.

¹⁷³ a) Cividino, P.; Dheu-Andries, M-L.; Ou, J.; Milet, A.; Py, S.; Toy, P. H. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 7038; b) Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 4125; c) Mulzer, J.; Riether, D. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3139.

¹⁷⁴ a) Behr, J-B.; Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 543; b) Behr, J-B.; Defoin, A.; Mahmood, N.; Streith, J. *Helvetica Chim. Acta*, **1995**, *78*, 1166.

¹⁷⁵ Cerulli, V.; Banfi, L.; Basso, A.; Rocca, V.; Riva, R. *J. Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 1255.

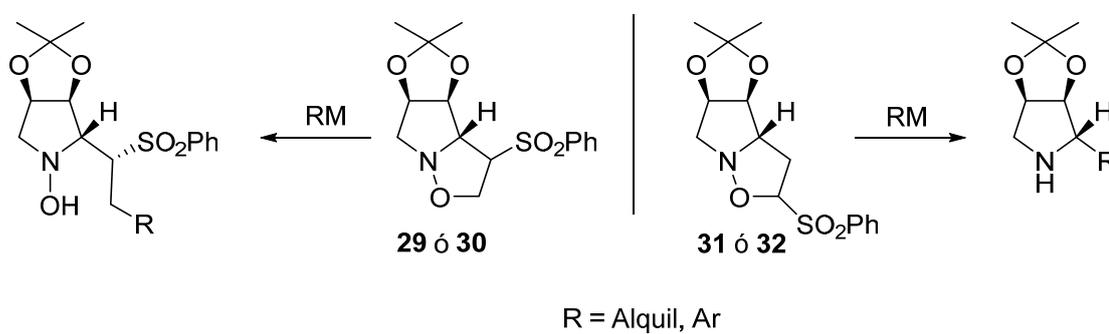
¹⁷⁶ Behr, J-B.; Kalla, A.; Harakar, D.; Plantier-Royno, R. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3612.

¹⁷⁷ a) Chapman, T. M.; Davies, I. G.; Gu, B.; Block, T. M.; Scopes, D. I. C.; Hay, P. A.; Courtney, S. M.; McNeill, L. A.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 506; b) Davis, B. J.; Maughan, M. A. T.; Chapman, T. M.; Villard, R.; Courtney, S. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 103.

¹⁷⁸ Köhler, V.; Bialek, K. R.; Znabet, A.; Raftery, J.; Helliwell, M.; Turner, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2182.

isoxazolidinas con el grupo sulfona en la posición 2 que en presencia de un organometálico se comportan como iminas cíclicas enmascaradas, es decir, el compuesto **CIV** en nuestra propuesta mecanística.

Esta metodología puede ser considerada como un ejemplo de reacción dominada de eliminación-adición para la síntesis orientada a la diversidad de pirrolidinas quirales con actividad biológica.



Esquema 100.

Capítulo 5: Síntesis de pirrolidinas quirales tetrasustituidas

5. SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS QUIRALES TETRASUSTITUIDAS.

5.1. Síntesis de 1,3-tetrahidrooxazinas.

Continuando con nuestra investigación de la reactividad de las isoxazolidinas, centramos nuestro interés en las oxazinas **52** y **57** (Figura 58), sistemas bicíclicos oxa/aza-[3.2.1] de gran importancia por el interés que suscitan en la comunidad científica, como ya hemos mencionado en la introducción.

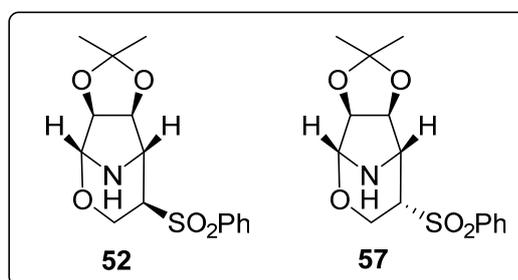
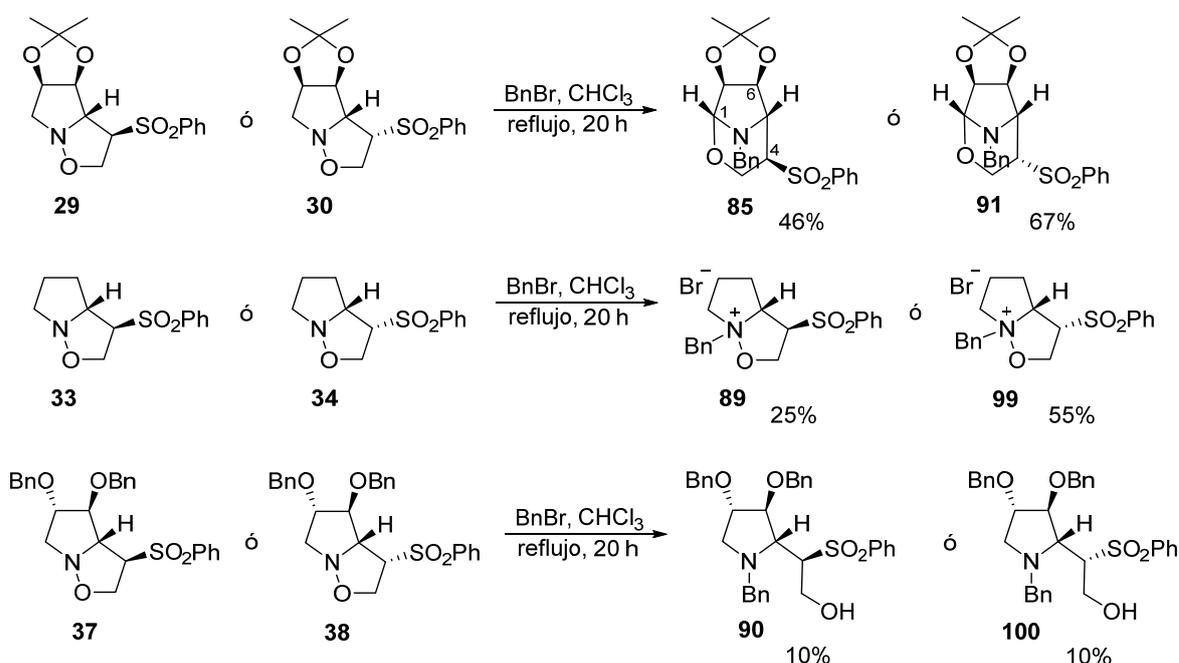


Figura 58.

Por tanto, decidimos estudiar si otras condiciones, a parte de la reducción de las isoxazolidinas con $\text{Mo}(\text{CO})_6$ en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, nos permitían acceder a esos sistemas bicíclicos.¹⁷⁹ Por ello, se realiza en primer lugar una reacción de alquilación con bromuro de bencilo¹⁸⁰ con las diferentes isoxazolidinas (Esquema 101), seleccionando las que presentaban el grupo sulfona en la posición 3, ya que a esta serie de isoxazolidinas pertenecen los compuestos **29** y **30** que producen los sistemas bicíclicos **52** y **57** respectivamente.

¹⁷⁹ Flores, M. F.; García, P.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Sanz, F.; Díez, D. *RSC Adv.*, **2012**, 2, 11040.

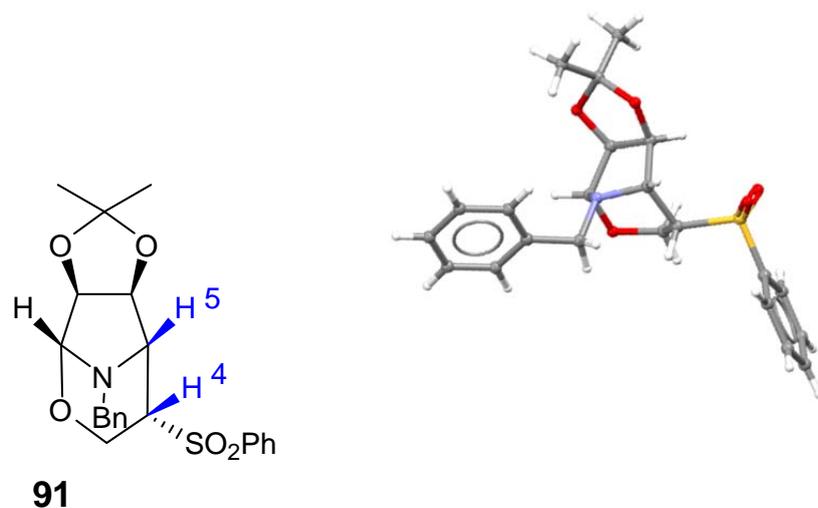
¹⁸⁰ Chevrier, C.; LeNouen, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5363;
b) Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15691.



Esquema 101. a) BnBr (1 equiv.), CHCl₃, reflujo, 20 h; A partir de **29**: 46% de **85** y a partir de **30**: 67% de **91**; A partir de **33**: 25% de **89** y a partir de **34**: 55% de **99**; A partir de **37**: 10% de **90** y a partir de **38**: 10% de **100**.

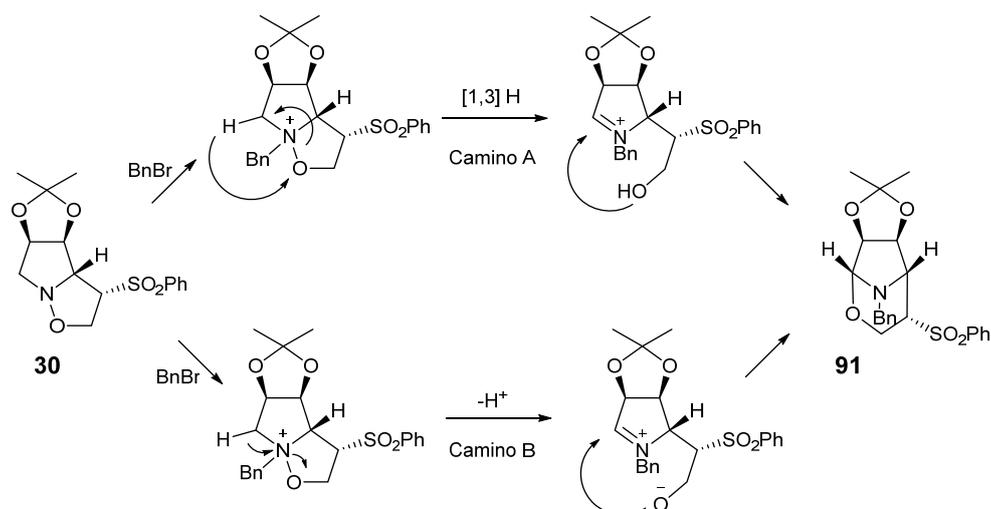
Cuando se somete a las isoxazolidinas a tratamiento con bromuro de bencilo **29-30**, **33-34** y **37-38** (Esquema 101) se observa que las isoxazolidinas con no sustitución en las posiciones 3 y 4, es decir, isoxazolidinas **33** y **34** sufren la alquilación del nitrógeno sin apertura o reordenamiento al sistema bicíclico (compuestos **89** y **99**). Mientras que las isoxazolidinas **37** y **38** protegidas con los grupos bencilo dan los productos resultantes de la alquilación y de la apertura (**90** y **100**) en bajo rendimiento. La apertura puede deberse por transformación en el trabajo de la reacción o en la cromatografía.

Sin embargo, las isoxazolidinas con un grupo acetónido, **29** y **30**, daban como único producto las 1,3-tetrahidrooxazinas **85** y **91**, en moderado y buen rendimiento respectivamente. La estereoquímica del producto reordenado fue fácilmente establecida mediante RMN ¹H por la falta de acoplamiento entre los hidrógenos H-5 y H-4 y corroborada por difracción de RX del compuesto **91** (Figura 59).

**Figura 59.**

Este reordenamiento se puede entender como una migración 1,3 hidruro del C-H en la posición α con respecto a la amina terciaria (*tert*-amino effect) al oxígeno de la isoxazolidina (Camino A, Esquema 102). La rigidez estructural de los derivados tricíclicos **29** y **30** podría ser responsable de su reactividad única, forzando la topología requerida en el estado de transición. Además, esto podría representar un buen ejemplo de una reacción en cascada con una apertura de anillo y cierre a través de una migración de 1,3-hidruro, que en nuestro conocimiento, son poco frecuentes. Se conocen algunas transformaciones de cierre intramolecular relacionadas con una migración de 1,3-hidruro, incluyendo los avances recientes a través de aproximaciones catalíticas.¹⁸¹

¹⁸¹ Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1069.



Esquema 102. Mecanismo propuesto para la formación de las 1,3-tetrahidrooxazinas.

También se podría considerar una apertura del anillo por desprotonación (Camino B, Esquema 102) seguido de un paso de ciclación.

Este tipo de comportamiento de las isoxazolidinas para dar esos compuestos reordenados rara vez ha sido observado. Ucella *et al.* han descrito la formación de oxazinas mediante tratamiento con una base de las sales de isoxazolidonio¹⁸² resultantes de alquilar las isoxazolidinas. En nuestro caso, la novedad reside en que la formación de las oxazinas ocurre en condiciones térmicas y sin añadir otro reactivo, lo que contribuye a apoyar la hipótesis de la migración 1,3-hidruro.

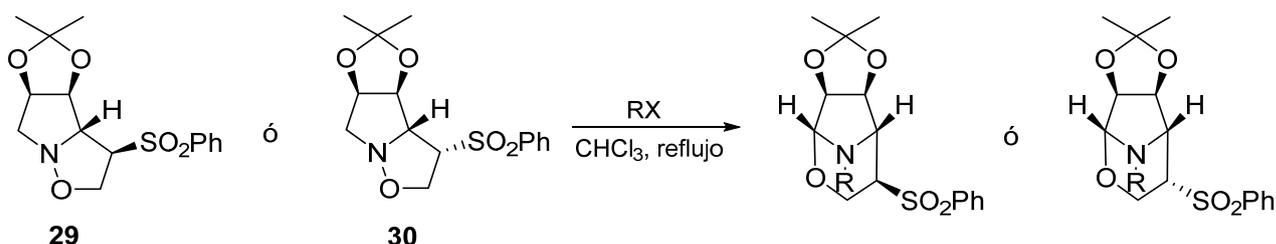
La formación de 1,3-tetrahidrooxazinas a partir de aminas terciarias con un grupo hidroxilo capaz de atrapar el ion intermedio iminio es un proceso bien establecido que ocurre generalmente por oxidación o en condiciones fotoquímicas.¹⁸³ La estructura particular de las isoxazolidinas **29** y **30** parece sugerir una labilidad cinética del C-H en α

¹⁸² Casuscelli, F.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Romeo, G.; Tommasini, S.; Ucella, N. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 2979.

¹⁸³ a) Pandey, G. Gadre, S. R. *Arkivoc*, **2003**, *iii*, 45; b) Hashmi, S. M. A.; Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12959; c) Ali, S. A.; Al-Muallem, H. A. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7373; d) Pandey, G.; Kumaraswamy, G.; Reddy, P.Y. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8295; e) N. Tokitoh, N.; Okazaki, R. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4677.

al nitrógeno por razones estereoelectrónicas, de acuerdo con observaciones similares descritas en la oxidación de hidroxilaminas a las nitronas correspondientes.¹⁸⁴

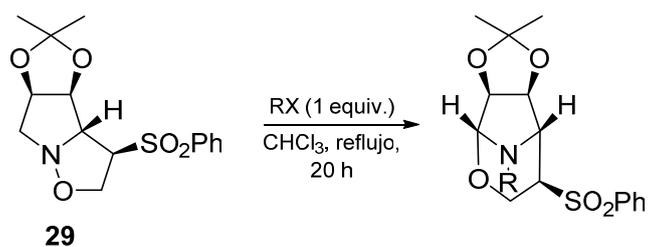
Habiendo obtenido los sistemas bicíclicos **85** y **91** a partir de las isoxazolidinas **29** y **30** respectivamente, decidimos explorar el alcance de la reacción con el uso de diferentes agentes alquilantes (Esquema 103).



Esquema 103.

En primer lugar, se estudia el reordenamiento de la isoxazolidina **29** (Tabla 26). Se observa que para esta isoxazolidina **29** los rendimientos son bajos, como ya hemos visto antes la formación del sistema bicíclico **85** ocurre con menor rendimiento que su análogo **91** (46% para **85** frente al 67% de **91**). También, se aprecia el moderado rendimiento al emplear el bromuro de alilo (entrada 2), disminuyendo con bromuro de propargilo (entrada 3). Además, la reacción no tiene lugar al emplear un derivado de geranilo (entrada 4) posiblemente por el impedimento estérico de la sulfona, ni al utilizar grupos acilos (entrada 6). Por último, se observa como con olefinas deficientes en electrones disminuye el rendimiento de la reacción (entrada 5).

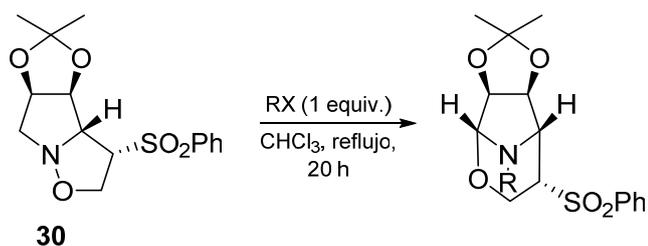
¹⁸⁴ Goti, A.; Cicchi, S.; Fedi, V.; Nannelli, L.; Brandi, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3119.



Entrada	Isoxazolidina	RX	Producto	$\eta/\%$
1	29		85	46
2	29		86	60
3	29		87	30
4	29		-	-
5	29		88	25
6	29		-	-

Tabla 26.

A continuación se realiza el estudio de la reacción con la isoxazolidina **30** (Tabla 27), y al ser con esta isoxazolidina con la que se obtuvo el mejor rendimiento al emplear bromuro de bencilo se incluyen más condiciones que en el caso de la isoxazolidina **29**.



Entrada	Isoxazolidina	RX	Producto	$\eta/\%$
1	30		91	67
2 ^a	30		91	20
3 ^b			91	20
4	30		92	74
5	30		-	-
6	30		93	25
7	30		-	-
8	30		94	30
9	30		95	80
10	30		-	-
11	30		-	-
12	30		-	-
13	30		-	-
14	30		96	40
			97	5
15	30		98	20
16	30		-	-
17	30		-	-

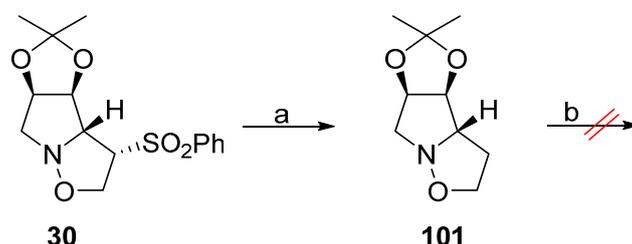
^a. 1 equiv. de BnCl. ^b. 1 equiv. de BnCl y 48 h de reacción.

Tabla 27.

Se puede observar que los mejores rendimientos se obtienen al emplear agentes alquilantes muy eficaces como especies bencílicas y alílicas (entradas 1 y 4), y mejor con bromuros que cloruros (entra 1 frente a las entradas 2 y 3), y de hecho en ciertos casos

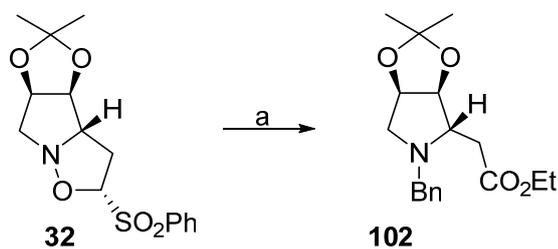
(entradas 5, 7 y 10) los cloruros no producen la reacción. En este caso para el compuesto **30**, la reacción con el bromuro de geranilo tiene lugar (entrada 8) aunque con bajo rendimiento. También hay que destacar que al emplear el *E*-1,4-dibromo-2-buteno la reacción ocurre con elevado rendimiento (entrada 9). Sin embargo, no ocurre reacción en ningún caso con bromuros de alquilo saturados o con cloruros de acilo (entradas 11-13 y 16-17 respectivamente).

También se investiga el papel que juega el grupo sulfona en las isoxazolidinas. Nos planteamos si para isoxazolidinas con el grupo acetónido y sin sulfona sería posible la reacción de reordenamiento de isoxazolidinas a 1,3-tetrahidrooxazinas. Con ese fin, se elimina el grupo sulfona de la isoxazolidina **30** (Esquema 104) en las condiciones habituales de Na(Hg) en MeOH obteniendo la isoxazolidina **101** en moderado rendimiento. Esta nueva isoxazolidina **101** sin el grupo sulfona se hace reaccionar con bromuro de alilo para comprobar si produce la oxazina correspondiente, sin embargo, no se produce reacción y se recupera el material de partida inalterado.



Esquema 104. a) Na(Hg) 5%, MeOH, t.a., 2 h, 40%; b) bromuro de alilo, CHCl₃, reflujo, 20 h.

Igualmente, se prueba la reacción de formación de las 1,3-tetrahidro oxazinas con las isoxazolidinas con el grupo sulfona en la posición 2, en concreto con la isoxazolidina **32**, según se refleja en el Esquema 105. En esta reacción se recupera principalmente el producto de partida y se aísla en una pequeña proporción el compuesto **102**.



Esquema 105. a) BnBr , CHCl_3 , reflujo, 20 h, 40% de **32** y 10% de **102**, después de cromatografiar en AcOEt .

Se entiende que el compuesto **102** se ha producido por bencilación en el nitrógeno, apertura del anillo, oxidación del aldehído generado por pérdida del grupo sulfona y posterior formación del éster al emplear AcOEt como disolvente en la cromatografía. Este compuesto **102** ya ha sido descrito y empleado por varios autores como intermedio en la síntesis de pirrolidinas polihidroxiladas.¹⁸⁵ Sin embargo, en nuestro caso, su rendimiento es inferior al que describen estos autores no haciendo factible esta ruta para su obtención. No obstante, nuestro interés residía sólo en la posible generación de una nueva oxazina que como observamos no se produce.

Durante el estudio de la formación de 1,3-tetrahidrooxazinas se han obtenido una gran variedad de compuestos (Figura 60), de los cuales se seleccionan las oxazinas **95** y **96** para emplearse como posibles intermedios en síntesis de sistemas policíclicos como veremos en el siguiente apartado.

¹⁸⁵ Kim, B. Y.; Ahn, J. B.; Lee, H. W.; Moon, K. S.; Sim, T. B.; Shin, J. S.; Anh, S. K.; Hong, C. *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, *51*, 276.

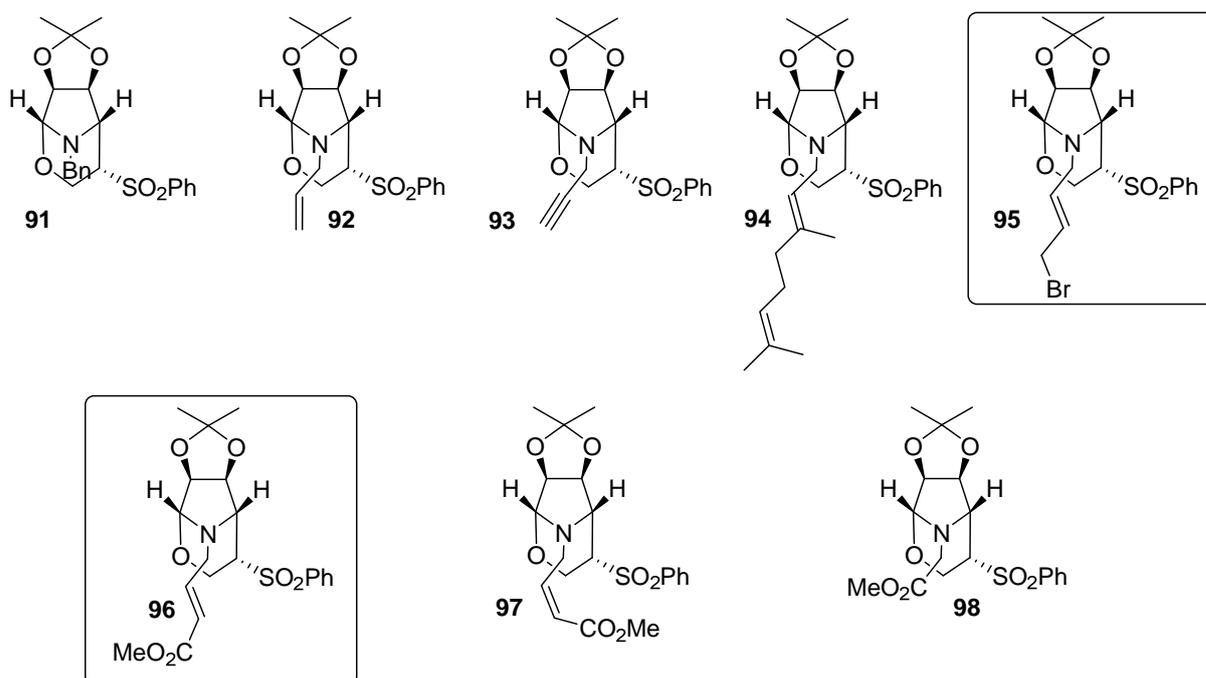
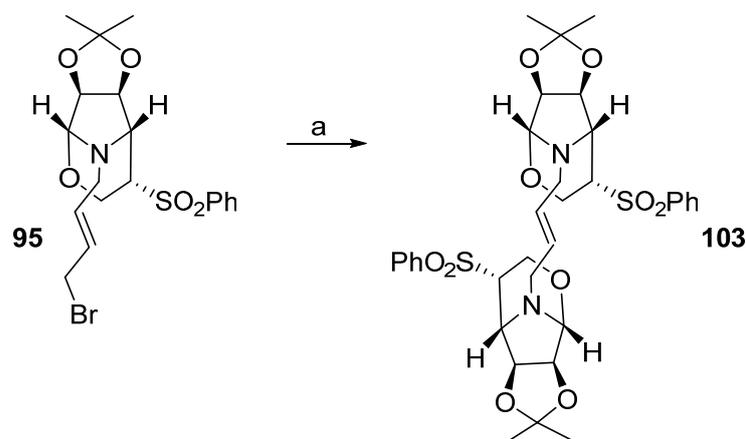


Figura 60.

5.2. Aplicación a la síntesis de sistemas policíclicos.

Con la intención de conseguir una nueva clase de sistemas policíclicos se hace reaccionar la oxazina **95** con NaH en DMF,¹⁸⁶ de manera que el anión generado en α a la sulfona desplace al Br y genere un nuevo anillo en la molécula a través de una reacción SN2'.



Esquema 106. a) NaH, DMF, 0 °C, 1 h, 80%.

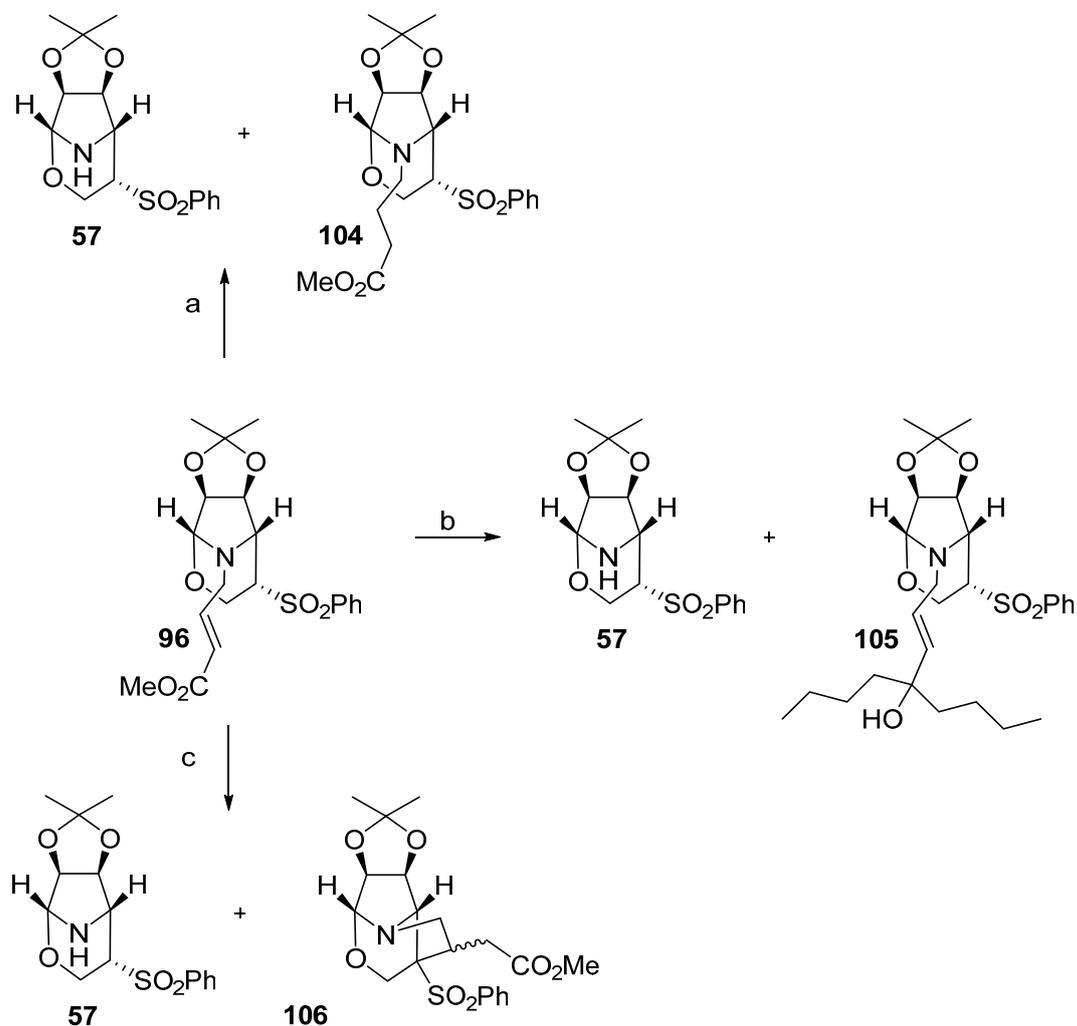
Sin embargo, lo que obtuvimos fue el compuesto **103** en elevado rendimiento, probablemente como resultado de la desprotección y posterior acoplamiento de la oxazina. La estructura del compuesto **103** se propone en base a la señal encontrada en HRMS a 703.2333 y por la apariencia en RMN ¹H de una molécula con algún eje de simetría.

No obteniendo los resultados deseados, se decide cambiar de estrategia y utilizar la oxazina **96** según se muestra en el Esquema 107.

El intento de desulfonación nos condujo a la oxazina **57** y al compuesto **104** en el que se observa la hidrogenación del doble enlace de la oxazina **96**. Cuando se intenta generar el anión mediante la utilización de *n*-BuLi se produce la adición de este como se aprecia por

¹⁸⁶ Costa, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2205.

la presencia de una banda de OH y la desaparición de la banda de CO en IR, obteniéndose el compuesto **105** (Esquema 107).



Esquema 107. a) Na(Hg) 5%, MeOH, t.a., 2 h, 50% de **57** y 26% de **104**; b) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 3 h, 10% de **96**, 34% de **57**, 8% de **105**; c) NaH, DMF, 0 °C, 1 h, 45% de **57** y 10% de **106**.

Sólo al emplear NaH en DMF se consigue la ciclación hacia **106** aunque en bajo rendimiento. No obstante, hay que destacar que en todos los casos, el producto mayoritario es la oxazina **57** como resultado de la desprotección del nitrógeno.

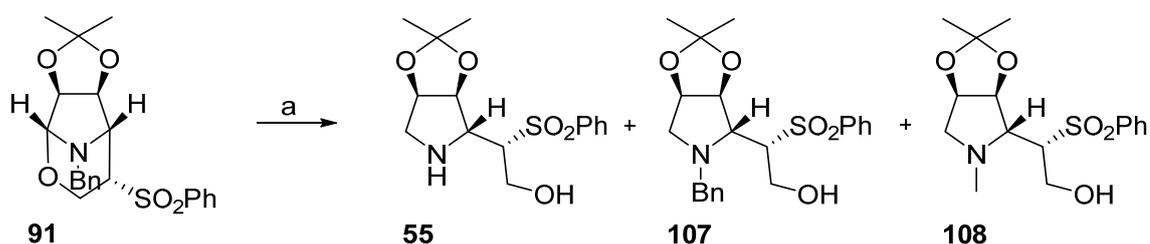
A la vista del poco éxito conseguido, se decide optar por realizar la apertura del aminorado en las oxazinas.

5.3. Apertura de aminales.

En los últimos años, se han descrito numerosas aplicaciones de las oxazinas como intermedios en la construcción de pirroles,¹⁸⁷ pirrolidinas,¹⁸⁸ aza-azúcares,¹⁸⁹ tetrahidrofuranos,¹⁹⁰ entre otros muchos compuestos. En todos los casos es necesaria la apertura del anillo de oxazina.

5.3.1. Reacción de hidrogenolisis.

En primer lugar, se realiza una hidrogenación de la oxazina **91** con Pd(OH)₂/C. Sin embargo, la reacción produce varios compuestos (Esquema 108), mayoritariamente se forma la pirrolidina **55** como resultado de la apertura y desprotección del grupo bencilo, y en menor proporción el compuesto **107** y el metil derivado **108** difícil de evitar en estas condiciones.



Esquema 108. a) H₂, 1 atm, Pd(OH)₂/C, MeOH, t.a., 20 h, 30% de **55**, 14% de **107** y 20% de **108**.

A la vista de estos resultados, se decide optar por abrir el sistema bicíclico con diversos nucleófilos, como se ha hecho con otros aminales, en particular por Bosch y Amat.¹⁹¹ Para ello, se escogen como materiales de partida los compuestos **85** y **91**.

¹⁸⁷ a) Buchholz, M.; Reissig, H. U. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3524; b) Miyashita, M.; Awen, B. Z. E.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7569.

¹⁸⁸ Reissig, H. U.; Homman, K.; Hiller, F.; Zimmer, R. *Synthesis*, **2007**, *17*, 2681.

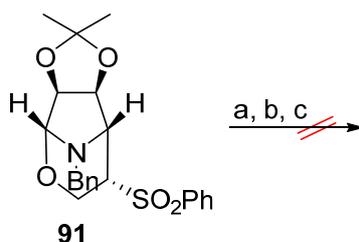
¹⁸⁹ a) Hultin, P. G.; Earle, M. A.; Sudharshan, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14823; b) Streith, J.; Defoin, A. *Synlett*, **1996**, 189.

¹⁹⁰ Lee, H. W. *Bull., Korean Chem. Soc.*, **1996**, *17*, 1106.

¹⁹¹ a) Amat, M.; Subrizi, F.; Elias, V.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1835; b) Zhuang, J. J.; Ye, J. L.; Zhang, H. K.; Huang, P. Q. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1750; c) Amat, M.; Arróniz, C.;

5.3.2. Aperturas con nucleófilos.

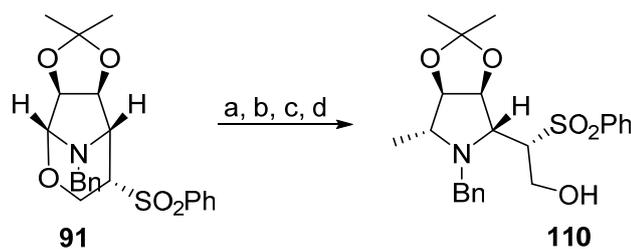
Comenzamos a estudiar la reacción de apertura con el compuesto **91** (Esquema 109). Inicialmente, todos nuestros intentos por abrir el aminal con PhMgBr en diferentes condiciones fracasaron (Esquema 109), recuperando sólo material de partida.



Esquema 109. a) PhMgBr, THF, 0 °C, 2 h luego t.a., 16 h; b) PhMgBr, THF, reflujo, 72 h; c) PhMgBr, BF₃·Et₂O, Et₂O, -78 °C, 6 h.

Entonces se decide cambiar las condiciones de la reacción (disolvente, t^a y número de equiv.) y probar con un nucleófilo que presente un menor impedimento estérico como es el MeMgBr (Esquema 110). Así pues, se consigue la apertura de la oxazina **91** obteniéndose la pirrolidina **110** aunque en moderado rendimiento y recuperándose material de partida (Esquema 110, ruta a). Sin embargo, un aumento del número de equivalentes a 10 (Esquema 110, ruta c) conduce a la pirrolidina **110** en elevado rendimiento. Por el contrario, si se emplea MeLi en estas condiciones, **110** se obtiene sólo en moderado rendimiento.

Molins, E.; Escolano, C.; Bosch, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 2175; d) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7724; e) Arena, G.; Zill, N.; Salvadori, J.; Girard, N.; Mann, A.; Taddei, M. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2294; f) Coeffard, V.; Le Grogne, E.; Beaudet, I.; Evain, M.; Quintard, J-P. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5822; g) Alladoum, J.; Roland, S.; Vrancken, E.; Mangeney, P.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9771.



Esquema 110. a) MeMgBr (3 equiv.), Et₂O, -60 °C, 2 h, 40%; b) MeMgBr (5 equiv.), Et₂O, -60 °C, 2 h, 50%; c) MeMgBr (10 equiv.), Et₂O, -60 °C, 2 h, 98%; d) MeLi (10 equiv.), Et₂O, -60 °C, 2 h, 40%.

Para la determinación de la estereoquímica del producto de apertura se tuvieron en cuenta los nOes que presenta la molécula (Figura 61) entre H-4 y el CH₃ de C5, así como las apreciaciones de Davies *et al.* en su síntesis de pirrolidinas polihidroxiladas utilizando una estrategia de iodoaminación.¹⁹² Estos autores establecen una disposición *cis* o *trans* respecto al grupo acetónido en función del desapantallamiento en C¹³, de manera que para señales menores a 15 ppm la disposición es *cis* mientras que para señales superiores a 15 ppm es *trans*. En nuestro caso, la señal del CH₃-C5 aparece a 17.6 ppm indicando una disposición *trans*.

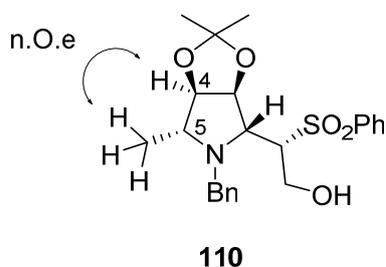
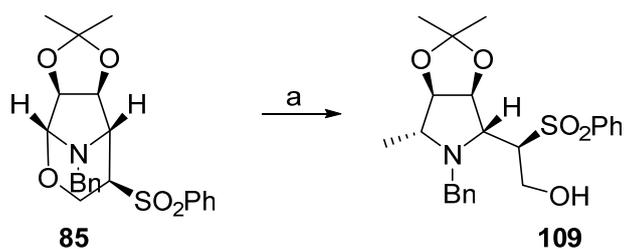


Figura 61.

Una vez encontradas las condiciones que nos permiten la apertura del aminal con buen rendimiento (Et₂O, -60 °C, 10 equiv.), se aplican a la oxazina **85** (Esquema 111).

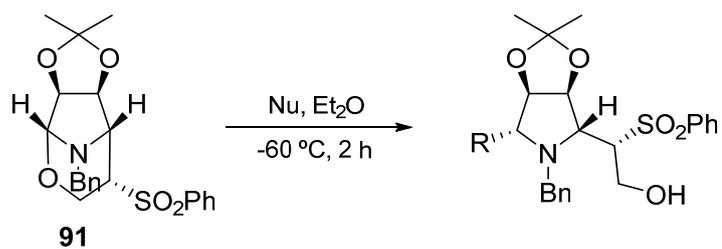
¹⁹² Davies, S. G.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Savory, E. D.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 758.



Esquema 111. a) MeMgBr, Et₂O, -60 °C, 2 h, 85%.

La obtención de **109** nos permite observar que la configuración del grupo sulfona no influye en la estereoquímica del nucleófilo entrante, ya que tanto en **109** como en **110** el metilo se encuentra en la cara α . Por tanto, la adición ocurre por la cara α independientemente de que el material de partida sea **85** o **91**.

A continuación, se realiza la apertura del aminal de **91** mediante adición estereoselectiva de diferentes nucleófilos (Tabla 28).



Entrada	Oxazina	Nu	Producto	$\eta/\%$
1 ^a	91	MeMgBr	<p style="text-align: center;">110</p>	40
2 ^b				50
3 ^c				98
4 ^c	91	MeLi	-	40
5 ^c	91	<i>n</i> -BuLi	-	-
6 ^c	91	EtMgBr	<p style="text-align: center;">111</p>	98
7 ^c	91	PhMgBr	<p style="text-align: center;">112</p>	70
8 ^c	91	AlilMgBr	<p style="text-align: center;">113</p>	85
9 ^c	91	2-NafCH ₂ MgBr	<p style="text-align: center;">114</p>	80
10 ^c	91	<i>c</i> -hexCH ₂ MgBr	<p style="text-align: center;">115</p>	90

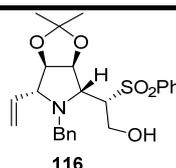
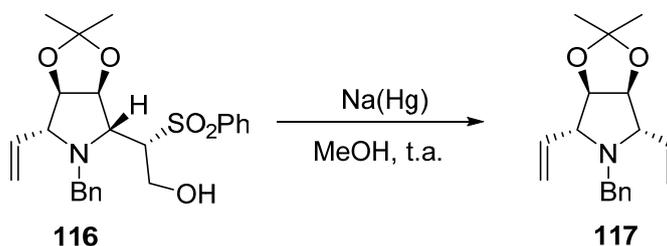
11 ^c	91	VinilMgBr	 116	54
-----------------	----	-----------	---	----

Tabla 28. Oxazina **91** (1 equiv.), Et₂O, -60 °C, 2 h. ^a MeMgBr (3 equiv.). ^b MeMgBr (5 equiv.). ^c Nu (10 equiv.).

Como se puede observar en la Tabla 28 todos los rendimientos son elevados consiguiendo de una manera sencilla una gran variedad de pirrolidinas. Sin embargo, cuando se emplea *n*-BuLi la reacción no se produce (entrada 5) y el rendimiento con MeLi (entrada 4) es inferior al obtenido al utilizar MeMgBr (entrada 3).

Las pirrolidinas **110**, **111** y **112** fueron examinadas como posibles antibióticos, realizándose un estudio comparativo con la Gentamicina, sin embargo, (ver sección Tablas actividad biológica, Tabla 2) los resultados obtenidos fueron negativos para **111** y **112**, y aunque **110** producía un ligero halo para *S. aureus* no es prometedor.

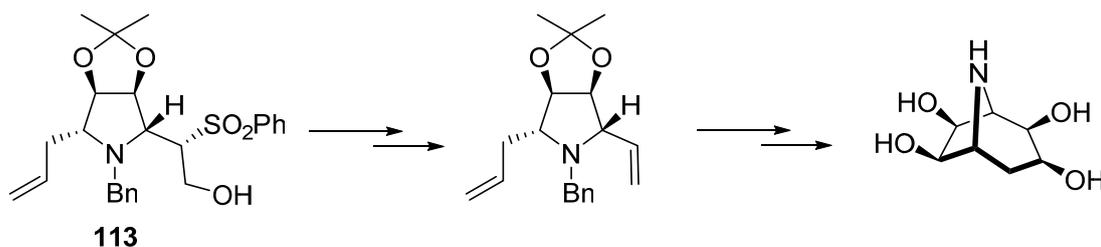
Para confirmar la estereoquímica de las pirrolidinas obtenidas se decide realizar también la síntesis del compuesto meso **117** (Esquema 112). Este se obtiene por eliminación del grupo sulfona en la pirrolidina **116** en las condiciones habituales de Na(Hg) y que ya se han utilizado varias veces en esta memoria.



Esquema 112. Na(Hg), MeOH, t.a., 2 h, 100%.

La síntesis de este compuesto meso **117** nos permite asegurar sin ninguna duda la estereoquímica de las pirrolidinas.

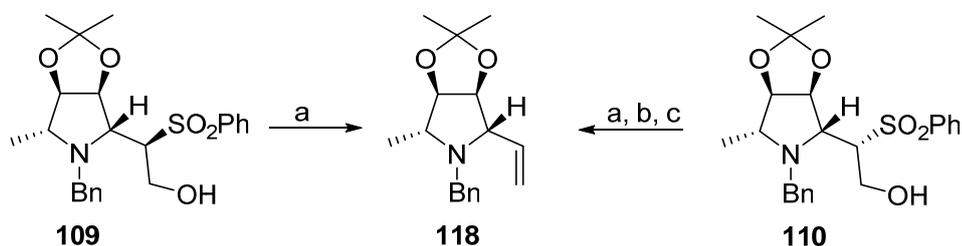
La enorme variedad de compuestos obtenidos y funcionalizados abre la puerta para la obtención de análogos de pirrolizidinas, indolizidinas, y calisteginas. Por ejemplo, la pirrolidina **113** podría usarse para la síntesis de calisteginas según se indica en el siguiente esquema:



Esquema 113.

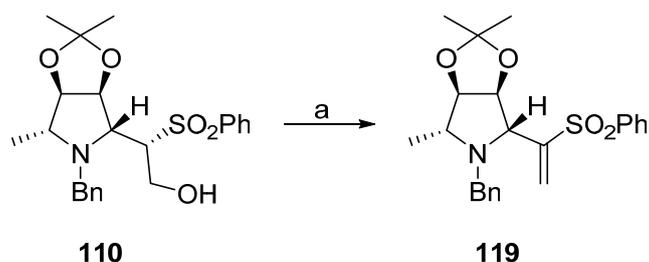
Además, esta metodología se puede aplicar a la síntesis de compuestos con actividad biológica, en concreto, a la síntesis de inhibidores de glicosidasas.

La reacción de desulfonación de los compuestos **109** y **110** conduce a la misma vinilpirrolidina **118** con excelente rendimiento (Esquema 114). Hay que mencionar que en la reacción no es necesario emplear exceso de equivalentes, ya que esta transcurre incluso con 0.5 equiv. (Esquema 114, ruta c) con igual rendimiento que en el uso de 3 equiv. (Esquema 114, ruta a).



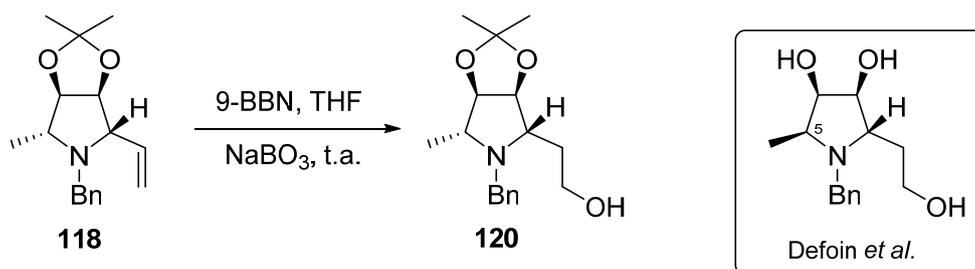
Esquema 114. a) Na(Hg) 5% (3 equiv.), MeOH, t.a., 2 h, 100% de **118** desde ambas isoxazolidinas; b) Na(Hg) 5% (1.5 equiv.), MeOH, t.a., 2 h, 100%; c) Na(Hg) 5% (0.5 equiv.), MeOH, t.a., 2 h, 100%.

También, se realiza la síntesis del compuesto **119** en el que se ha mantenido el grupo sulfona en la vinilpirrolidina (Esquema 115). Ya hemos mencionado anteriormente el interés de nuestro grupo por la reactividad y utilidad de las alil o vinil sulfonas en síntesis. Como vemos, esta metodología permite la síntesis de pirrolidinas quirales altamente funcionalizadas como **119**.



Esquema 115. a) Ph_3P , DEAD, DCM, t.a., 1h, 100%.

El compuesto **118** ya había sido descrito y empleado por Jäger *et al.* en la síntesis de pirrolidinas biológicamente activas.¹⁹³ En nuestro caso, mediante una reacción de hidroborcación seguida de una oxidación¹⁹⁴ se consigue obtener la pirrolidina **120**, epímera en el C5 a la pirrolidina descrita por Defoin *et al.* como inhibidora de las fucosidasas ($K_i=8$ nM en α -L-fucosidasa de hígado bovino).¹⁹⁵ Lo que constata la importancia de la metodología desarrollada en este trabajo.



Esquema 116. a) 9-BBN, THF, 0 °C, 4 h, NaBO_3 , t.a., 18 h, 30%.

En resumen, se ha conseguido la construcción de pirrolidinas funcionalizadas y de interés biológico, como **120**, de una forma sencilla y en pocos pasos.

¹⁹³ Palmer, A. M.; Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2547.

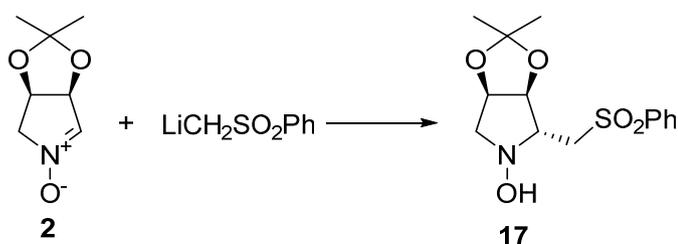
¹⁹⁴ Rives, A.; Génisson, Y.; Faugoux, V.; Zedde, C.; Lepetit, C.; Chauvin, R.; Saffon, N.; Andrieu-Abadie, N.; Colié, S.; Levade, T.; Baltas, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2474.

¹⁹⁵ Chevrier, C.; Le Nouën, D.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 1202.

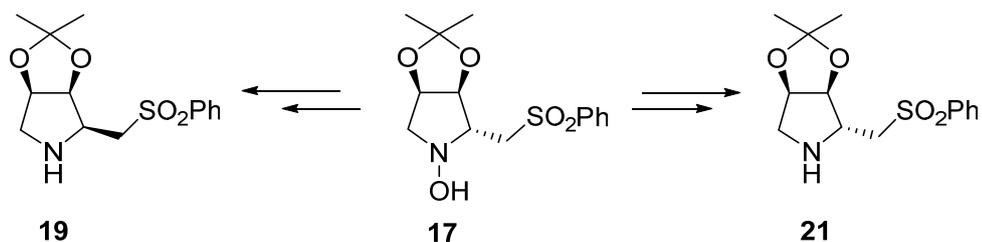
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

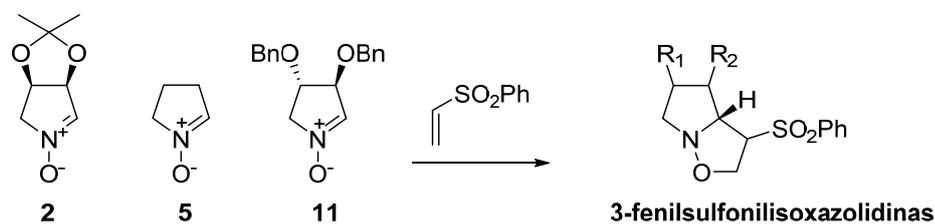
- La adición de aniones estabilizados por grupos sulfona a una nitrona quirral produce pirrolidinas quirales con control de la estereoquímica difíciles de obtener por otra metodología.



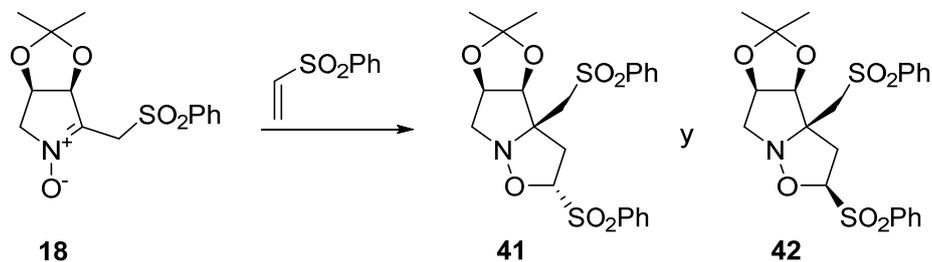
- Las pirrolidinas diastereoisoméricas **19** y **21** se pueden obtener a partir de una misma hidroxilamina **17**.



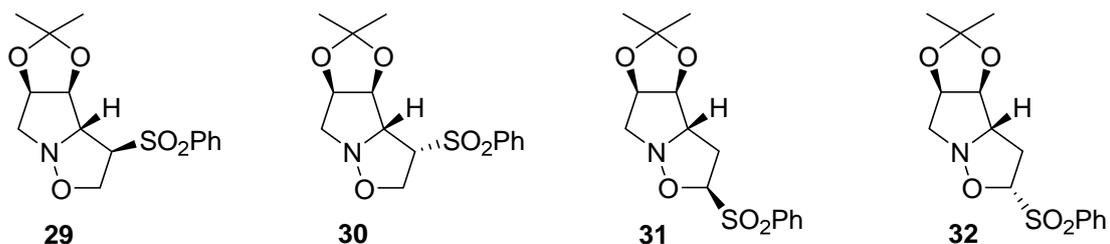
- La reacción de adición 1,3-dipolar entre las nitronas cíclicas (**2**, **5** y **11**) y la fenilvinilsulfona da lugar a las 3-fenilsulfonilisoaxazolidinas como diastereoisómeros mayoritarios.



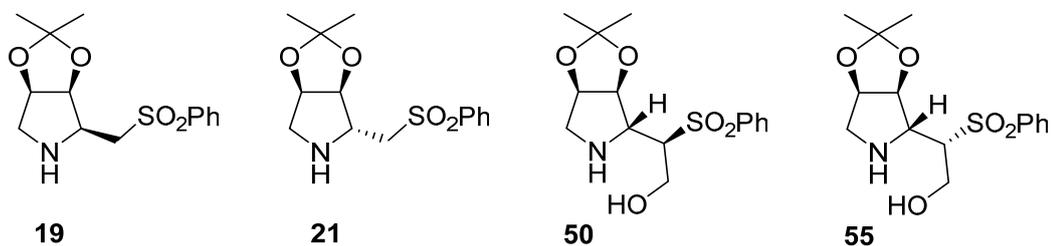
- La reacción de adición 1,3-dipolar entre la nitrona **18** y la fenilvinilsulfona produce las 2-fenilsulfonilisoxazolidinas (**41** y **42**) como compuestos mayoritarios.



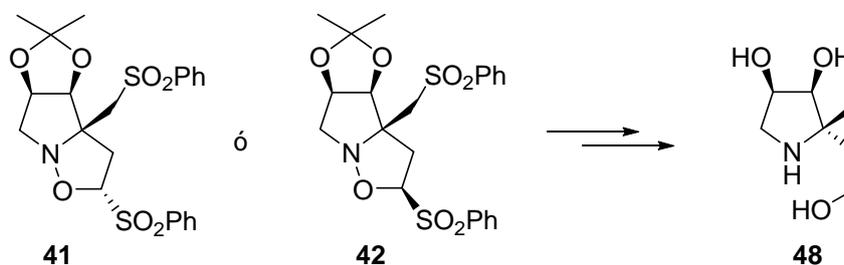
- Las isoxazolidinas obtenidas son intermedios sintéticos de gran utilidad en la síntesis de análogos de L-prolina, de nuevos sistemas policíclicos y de compuestos con actividad biológica. En especial, se ha estudiado la reactividad de las isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** con este fin.



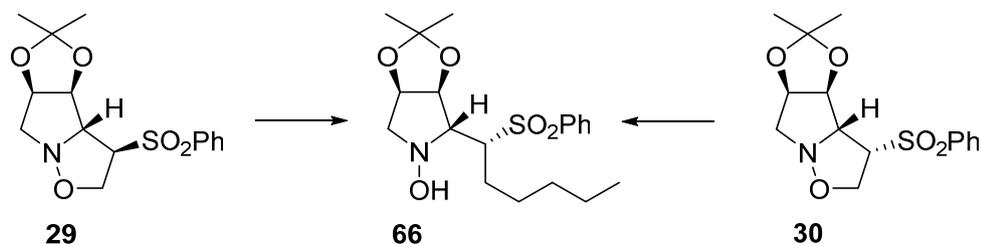
- Los análogos de prolina **19**, **21**, **50** y **55** pueden considerarse como catalizadores orgánicos en reacciones que transcurren mediante intermedios tipo enamina como son las adiciones de Michael de ciclohexanona a nitroestireno y la α -cloración de aldehídos.



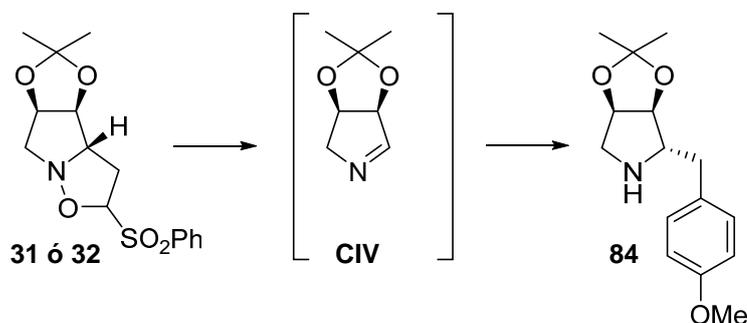
- La pirrolidina polihidroxilada y *C*-ramificada **48** se obtiene fácilmente aprovechando la reactividad del grupo sulfona presente en las isoxazolidinas **41** y **42**.



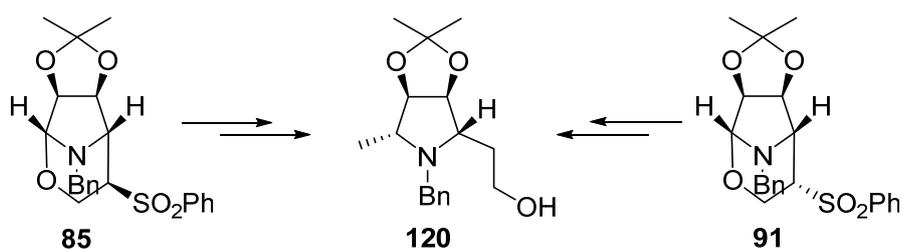
- Las isoxazolidinas **29** y **30** son precursores ideales para la obtención de *N*-hidroxipirrolidinas quirales.



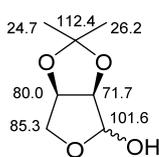
- Las isoxazolidinas **31** y **32** permiten obtener a través de un intermedio de imina cíclica pirrolidinas quirales de interés biológico.



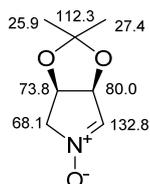
- Los sistemas bicíclicos oxa/aza-[3.2.1] como **85** y **91** son precursores de análogos de pirrolidinas descritas con actividad frente a las α -fucosidasas, como **120**.



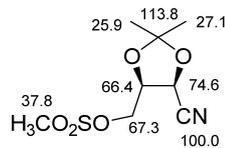
ASIGNACIÓN DE RMN ¹³C



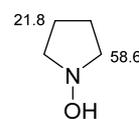
1



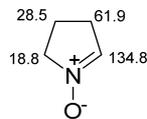
2



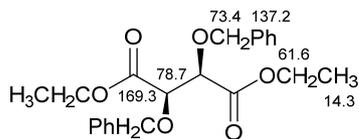
3



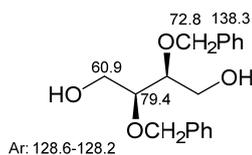
4



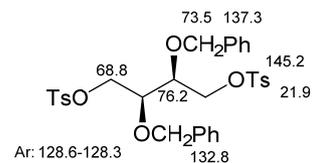
5



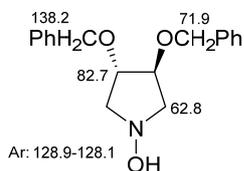
6



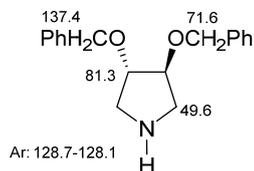
7



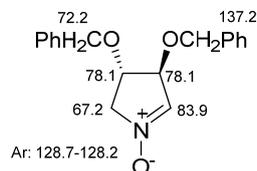
8



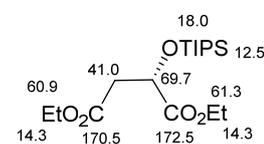
9



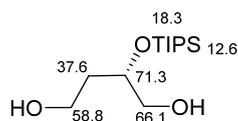
10



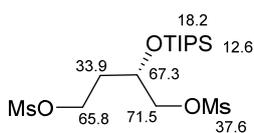
11



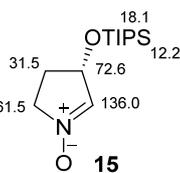
12



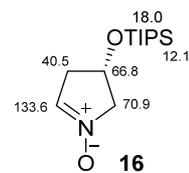
13



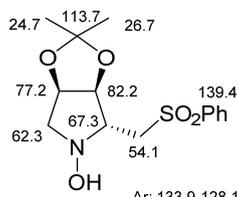
14



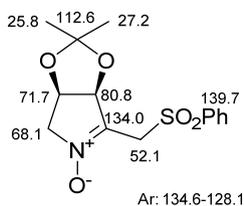
15



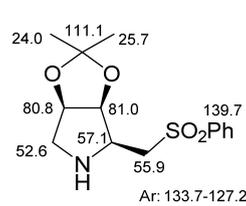
16



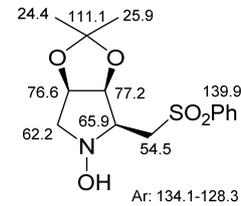
17



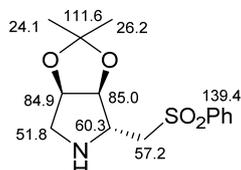
18



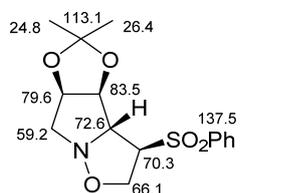
19



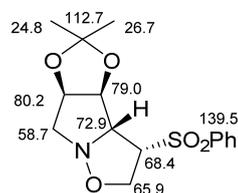
20



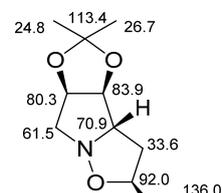
21



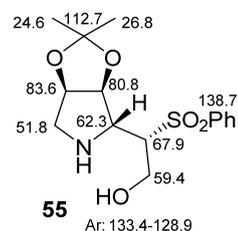
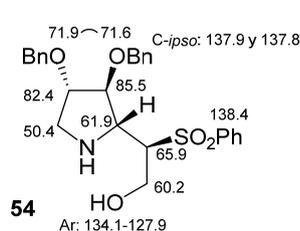
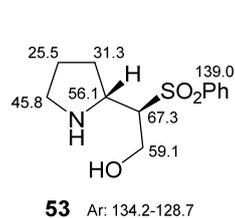
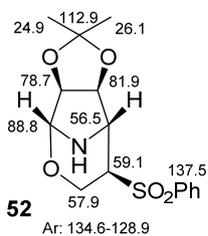
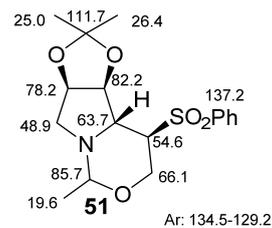
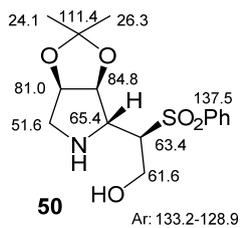
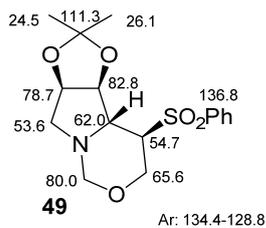
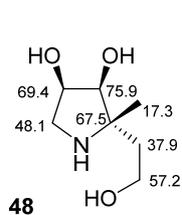
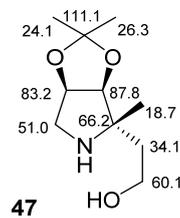
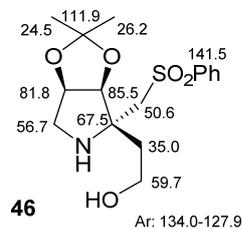
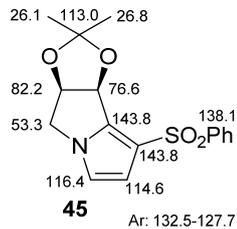
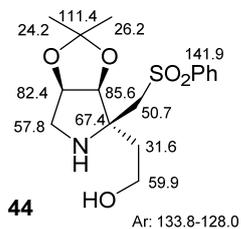
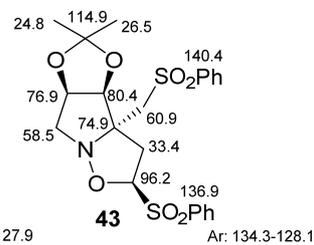
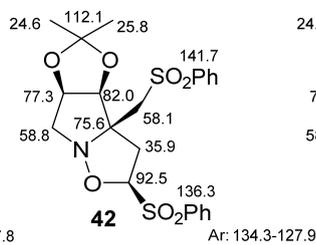
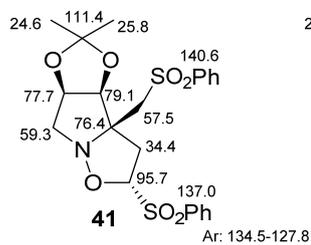
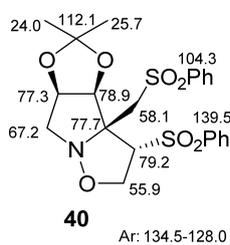
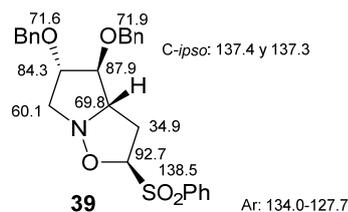
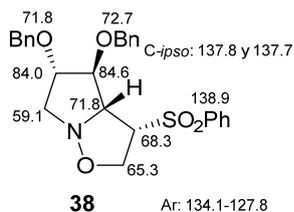
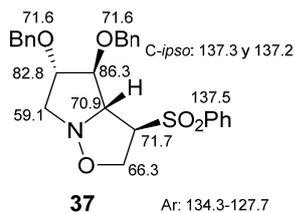
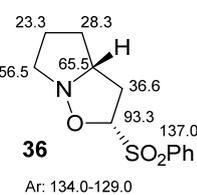
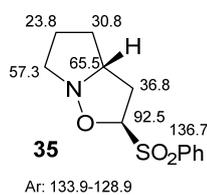
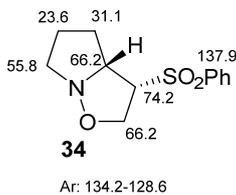
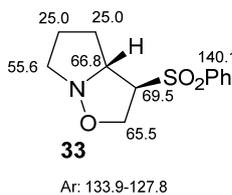
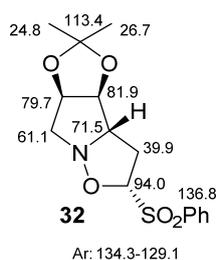
29

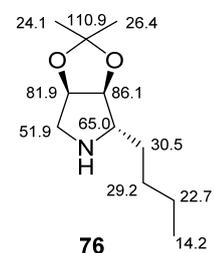
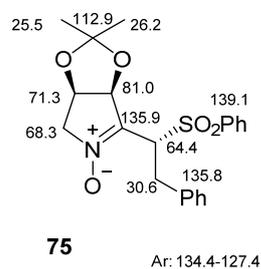
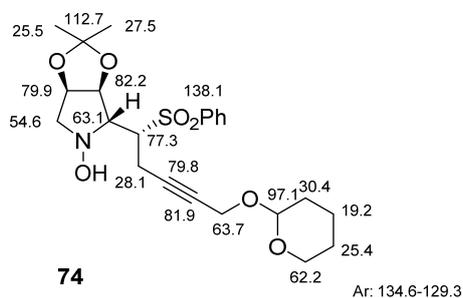
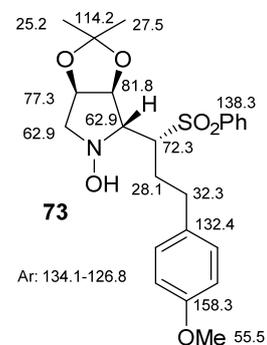
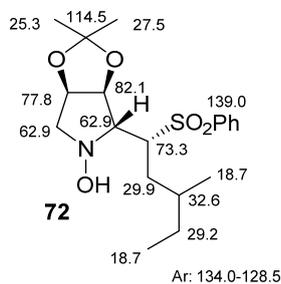
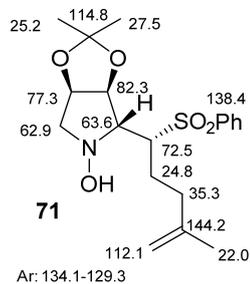
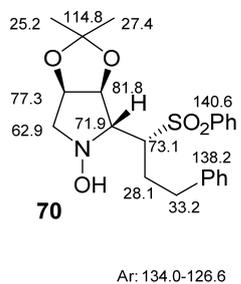
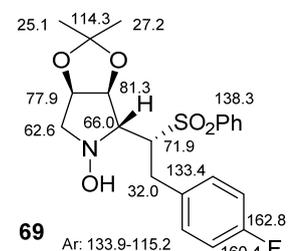
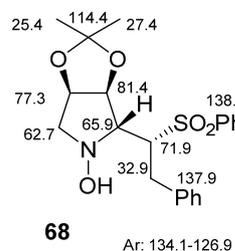
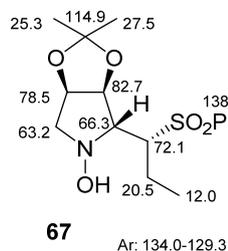
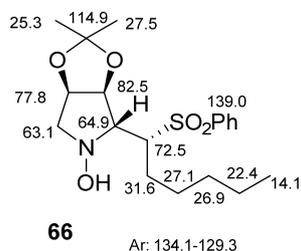
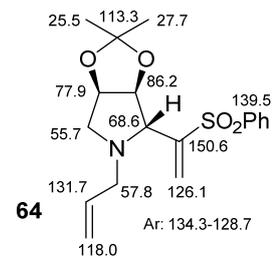
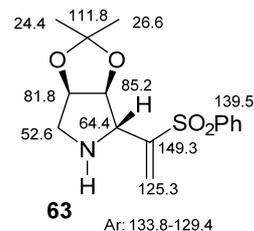
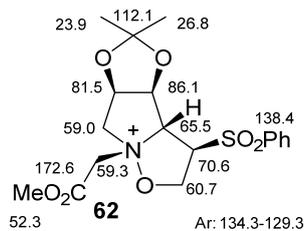
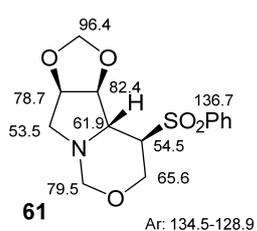
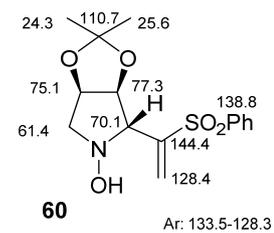
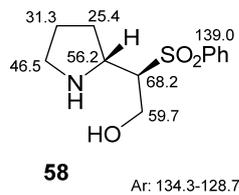
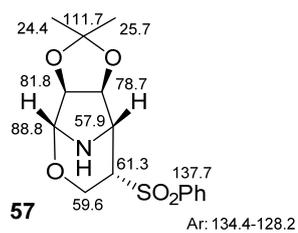
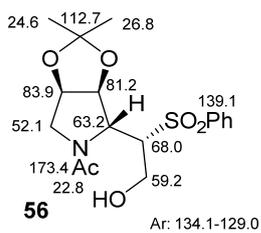


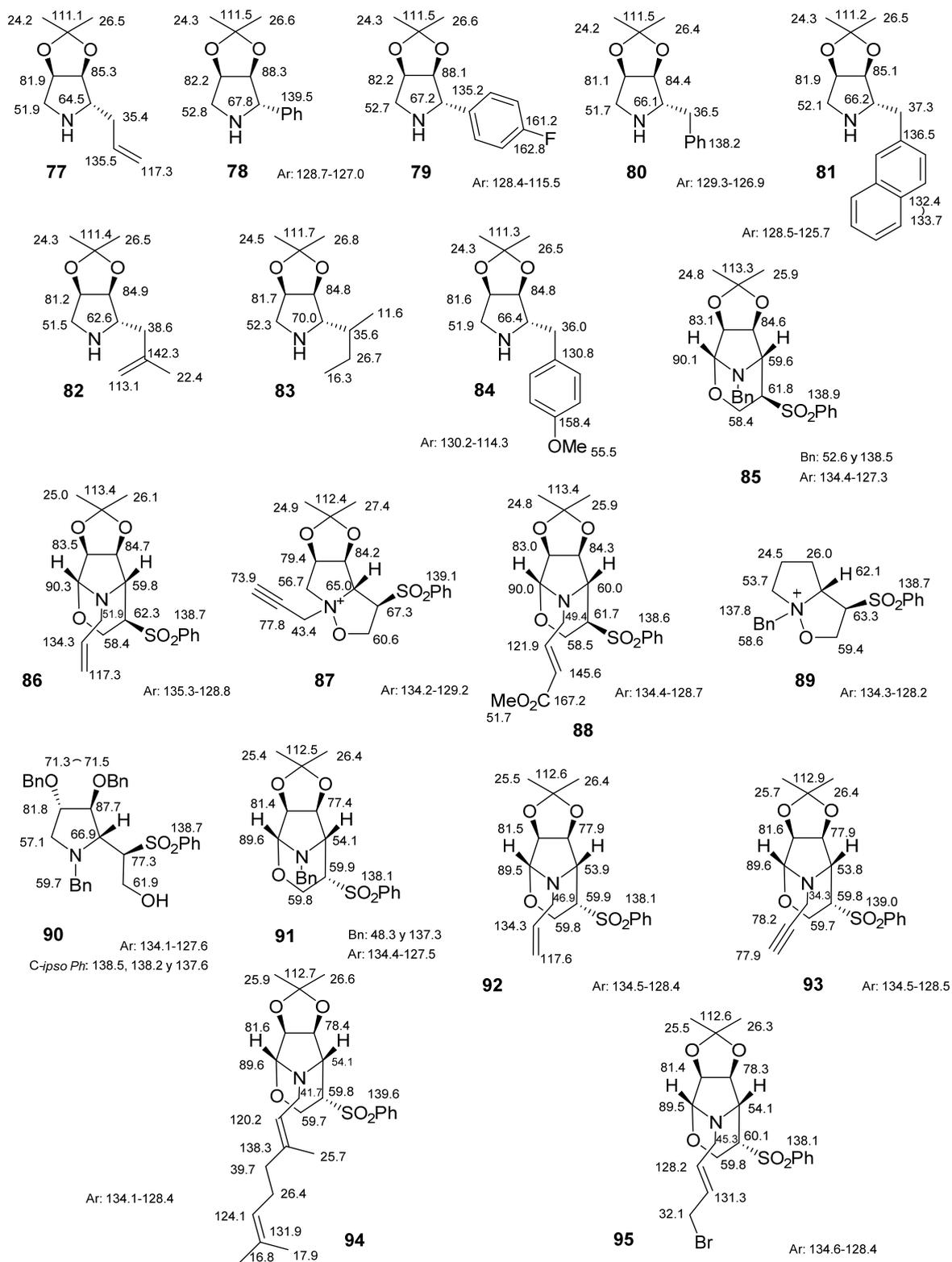
30

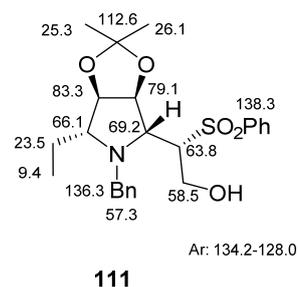
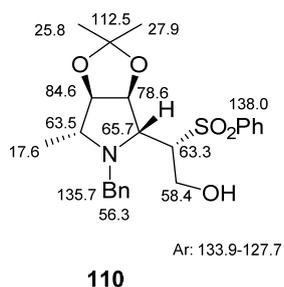
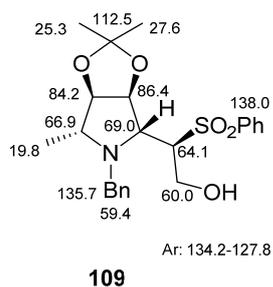
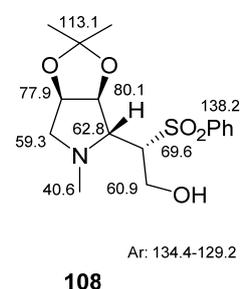
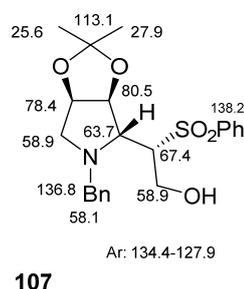
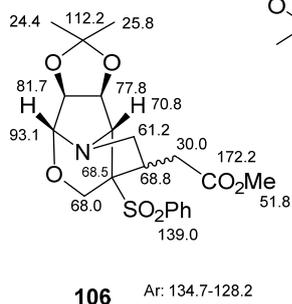
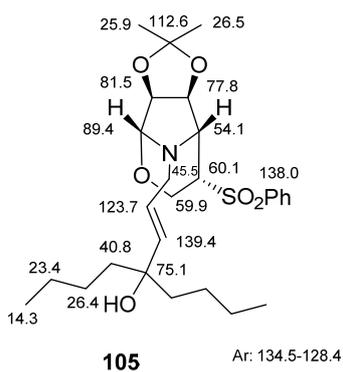
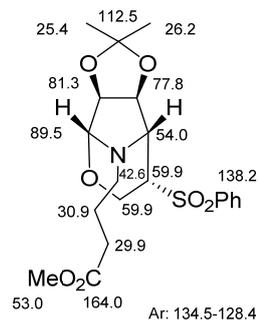
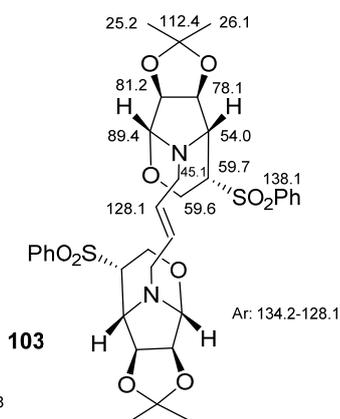
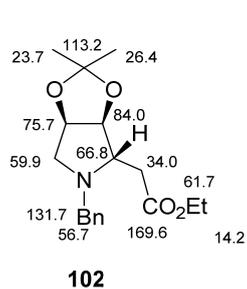
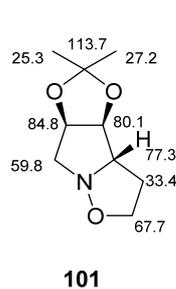
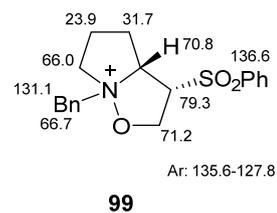
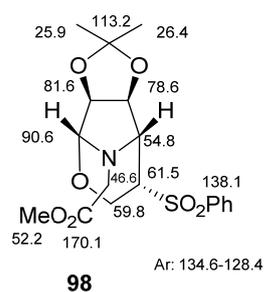
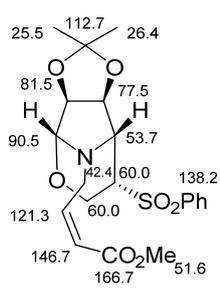
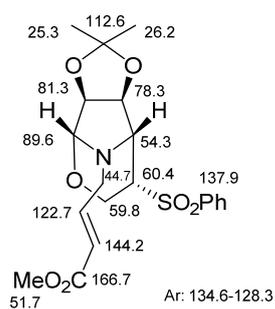


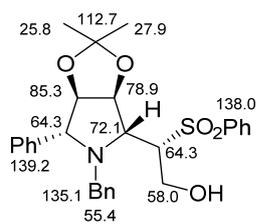
31





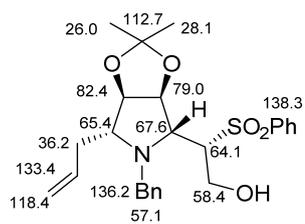






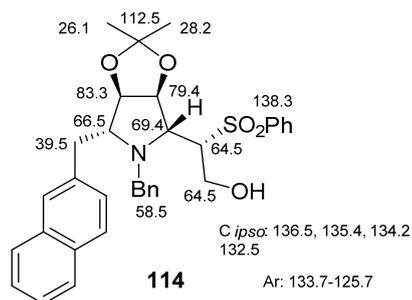
112

Ar: 134.1-127.3



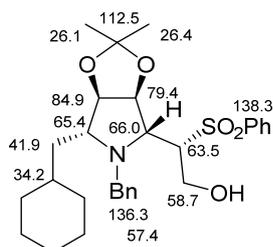
113

Ar: 134.3-127.3



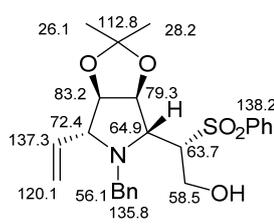
114

Ar: 133.7-125.7



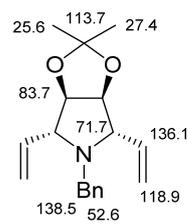
115

Ar: 134.2-128.1
c. hexil: 40.7, 34.9, 32.9
28.1, 26.8,



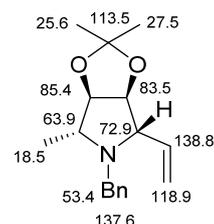
116

Ar: 134.4-128.1



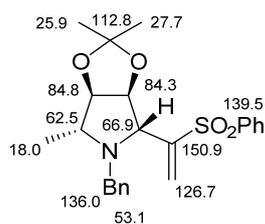
117

Ar: 130.1-127.1



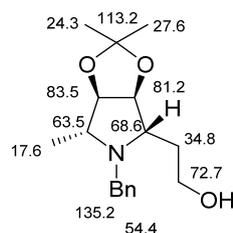
118

Ar: 129.5-127.1



119

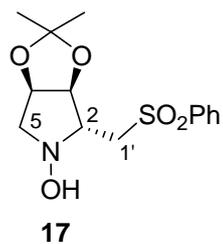
Ar: 133.7-127.4



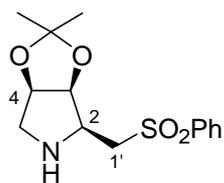
120

Ar: 132.3-128.6

TABLAS DE RMN BIDIMENSIONALES

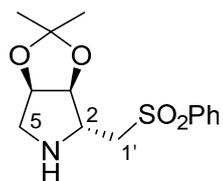


C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	67.3	CH	3.44 (1H, m)	1'y 5
3	82.2	CH	4.62 (1H, dd, $J= 4.2$ y 6.0 Hz)	1'
4	77.2	CH	4.72 (1H, m)	5
5	62.3	CH ₂	3.34 (1H, m) 3.12 (1H, dd, $J= 4.4$ y 12.4 Hz)	
1'	54.1	CH ₂	3.69 (1H, dd, $J= 6.4$ y 14.0 Hz) 3.25 (1H, dd, $J= 6.8$ y 14.0 Hz)	
C(Me)₂	113.6	C		
C(Me)₂	26.7	CH ₃	1.43 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.7	CH ₃	1.27 (3H, s)	Me _b
Cipso	139.4	C		
CH_{para}	133.9	CH	7.65 (1H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CH_{meta}	129.3	CH	7.55 (2H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CH_{orto}	128.1	CH	7.98 (2H, d, $J= 8.2$ Hz)	



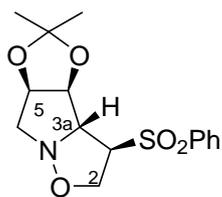
19

C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	57.1	CH	3.20 (1H, m)	H _A -5, H _B -1'
3	81.0	CH	4.54 (1H, dd, $J= 4.2$ y 5.3 Hz)	5
4	80.8	CH	4.67 (1H, dd, $J= 4.0$ y 5.3 Hz)	2
5	52.6	CH ₂	3.13 (1H, d, $J= 12.7$ Hz) 2.69 (1H, dd, $J= 4.0$ y 12.7 Hz)	
1'	55.9	CH ₂	3.57 (1H, dd, $J= 5.0$ y 14.0 Hz) 3.36 (1H, dd, $J= 7.0$ y 14.0 Hz)	
C(Me) ₂	111.1	C		
C(Me) ₂	25.7	CH ₃	1.41 (3H, s)	Me _a
C(Me) ₂	24.0	CH ₃	1.25 (3H, s)	Me _b
Cipso	139.7	C		
CH _{para}	133.7	CH	7.69-7.50 (3H, m)	
2CH _{meta}	129.2	CH		
2CH _{orto}	127.2	CH	7.93 (2H, d, $J= 8.0$ Hz)	



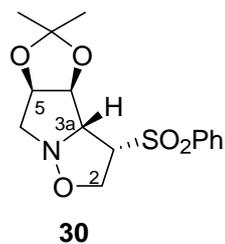
21

C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	59.2	CH	3.57 (1H, t, $J= 6.4$ Hz)	5 y 1'
3	84.9	CH	4.57 (1H, dd, $J= 5.3$ Hz)	2, H _A -5, 1'
4	80.9	CH	4.67 (1H, dd, $J= 4.4$ y 5.3 Hz)	2, 3, H _A -5
5	51.8	CH ₂	3.05 (1H, d, $J= 13.6$ Hz) 2.69 (1H, dd, $J= 4.4$ y 13.2 Hz)	2, 3
1'	57.2	CH ₂	3.13 (2H, d, $J= 13.2$ Hz)	2, 3
C(Me) ₂	111.6	C		
C(Me) ₂	26.2	CH ₃	1.44 (3H, s)	Me _a
C(Me) ₂	24.1	CH ₃	1.27 (3H, s)	Me _b
Cipso	139.4	C		
CH _{para}	133.8	CH		
2CH _{meta}	129.3	CH	7.65-7.54 (3H, m)	
2CH _{orto}	128.1	CH	7.93 (2H, d, $J= 8.0$ Hz)	

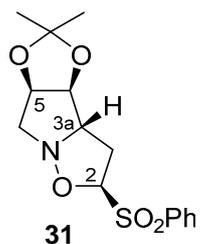


29

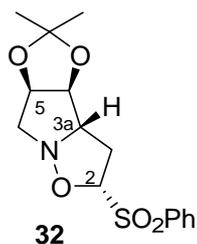
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	66.1	CH ₂	4.20 (2H, d, $J=7.6$ Hz)	
3	70.3	CH	3.91 (1H, dd, $J=5.4$ y 7.6 Hz)	3a y 4
3a	72.6	CH	4.05 (1H, dd, $J=1.8$ y 5.6 Hz)	3, 4 y 6
4	83.5	CH	4.50 (1H, dd, $J=1.8$ y 6.2 Hz)	1'
5	79.6	CH	4.84 (1H, dt, $J=2.8$ y 6.2 Hz)	6
6	59.2	CH ₂	3.33 (1H, dd, $J=2.8$ y 13.2 Hz) 3.17 (1H, dd, $J=6.2$ y 13.2 Hz)	
<i>C(Me)₂</i>	113.1	C		
<i>C(Me)₂</i>	26.4	CH ₃	1.47 (3H, s)	Me _a
<i>C(Me)₂</i>	24.8	CH ₃	1.25 (3H, s)	Me _b
<i>Cipso</i>	137.5	C		
<i>CHpara</i>	134.4	CH	7.71 (1H, t, $J=7.4$ Hz)	
<i>2CHmeta</i>	129.6	CH	7.63 (2H, t, $J=7.2$ Hz)	
<i>2CHorto</i>	128.7	CH	7.96 (2H, d, $J=8.0$ Hz)	



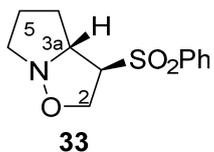
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	65.9	CH ₂	4.21 (1H, t, $J= 8.7$ Hz) 3.89 (1H, t, $J= 8.7$ Hz)	3
3	68.4	CH	4.29 (1H, t, $J= 8.7$ Hz)	2
3a	72.9	CH	3.91 (1H, dd, $J=2.6$ y 8.7 Hz)	2, 3, H _B -6
4	79.0	CH	5.64 (1H, dd, $J= 2.6$ y 6.6 Hz)	3 y 3a
5	80.2	CH	5.02 (1H, ddd, $J= 3.0, 5.6$ y 6.6 Hz)	6
6	58.7	CH ₂	3.44 (1H, dd, $J= 5.6$ y 13.2 Hz) 3.30 (1H, dd, $J= 3.0$ y 13.2 Hz)	3a
C(Me)₂	112.7	C		
C(Me)₂	26.7	CH ₃	1.50 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.8	CH ₃	1.37 (3H, s)	Me _b
Cipso	139.5	C		
CHpara	134.3	CH	7.70 (1H, t, $J= 7.6$ Hz)	
2CHmeta	129.6	CH	7.60 (2H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CHorto	128.0	CH	7.96 (2H, d, $J= 8.2$ Hz)	



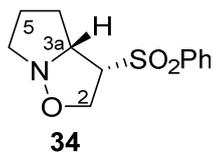
C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	92.0	CH	5.02 (1H, dd, $J= 3.8$ y 8.8 Hz)	3 y 3a
3	33.6	CH ₂	3.22 (1H, ddd, $J= 3.8, 7.6$ y 13.6 Hz) 2.60 (1H, ddd, $J= 5.8, 8.8$ y 13.6 Hz)	4
3a	70.9	CH	3.85 (1H, ddd, $J= 2.6, 5.8$ y 8.0 Hz)	3, 4 y 6
4	83.9	CH	4.55 (1H, dd, $J= 2.6$ y 6.2 Hz)	3, 3a y 6
5	80.3	CH	4.87 (1H, m)	4 y 6
6	61.5	CH ₂	3.38 (1H, dd, $J=3.6$ y 13.8 Hz) 3.31 (1H, dd, $J= 5.6$ y 13.8 Hz)	3a y 4
C(Me)₂	113.4	C		
C(Me)₂	26.7	CH ₃	1.48 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.8	CH ₃	1.28 (3H, s)	Me _b
Cipso	136.0	C		
CHpara	134.2	CH	7.64 (1H, t, $J= 7.8$ Hz)	
2CHmeta	129.1	CH	7.62 (2H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CHorto	129.0	CH	7.97 (2H, d, $J= 7.6$ Hz)	



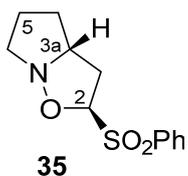
C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	94.0	CH	4.95 (1H, d, $J= 7.4$ Hz)	3 y 4
3	39.9	CH ₂	2.88 (1H, ddd, $J= 7.9, 8.0$ y 15.0 Hz) 2.80 (1H, dt, $J= 13.6$ y 7.4 Hz)	
3a	71.5	CH	3.92 (1H, dt, $J= 7.4$ y 1.8 Hz)	3, 4 y 6
4	81.9	CH	4.74 (1H, dd, $J= 1.8$ y 6.6 Hz)	3, 3a y 6
5	79.7	CH	4.99 (1H, ddd, $J= 2.6, 5.6$ y 6.6 Hz)	6
6	61.1	CH ₂	3.70 (1H, dd, $J= 5.6$ y 13.2 Hz) 3.45 (1H, dd, $J= 2.6$ y 13.2 Hz)	3a, 4 y 5
C(Me) ₂	113.4	C		
C(Me) ₂	26.7	CH ₃	1.48 (3H, s)	Me _a
C(Me) ₂	24.8	CH ₃	1.28 (3H, s)	Me _b
Cipso	136.8	C		
CH _{para}	134.3	CH	7.64 (1H, t, $J= 7.8$ Hz)	
2CH _{meta}	129.2	CH	7.62 (2H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CH _{orto}	129.1	CH	7.97 (2H, d, $J= 7.4$ Hz)	



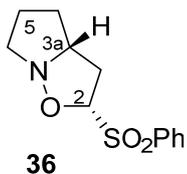
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	65.5	CH ₂	4.27 (1H, t, $J= 7.6$ Hz) 3.94 (1H, t, $J= 7.6$ Hz)	3 y 3a
3	69.5	CH	4.32 (1H, q, $J= 7.6$ Hz)	2 y 4
3a	66.8	CH	3.81 (1H, q, $J= 7.6$ Hz)	2, 4 y 6
4	25.0	CH ₂	2.62 (1H, m) 1.96 (1H, m)	
5	25.0	CH ₂	2.15 (1H, m) 1.88 (1H, m)	
6	55.6	CH ₂	3.29 (1H, dt, $J= 6.9$ y 7.7 Hz) 3.10 (1H, dt, $J= 6.9$ y 7.7 Hz)	4 y 5
Cipso	140.1	C		
CHpara	133.9	CH	7.69 (1H, t, $J= 7.6$ Hz)	
2CHmeta	129.3	CH	7.61 (2H, t, $J= 6.8$ Hz)	
2CHorto	127.8	CH	7.93 (2H, d, $J= 8.0$ Hz)	



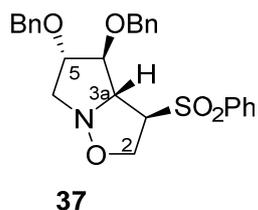
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	66.2	CH ₂	4.14 (2H, m)	
3	74.2	CH	3.76 (1H, ddd, $J= 4.6, 7.3$ y 7.3 Hz)	
3a	66.2	CH	4.05 (1H, ddd, $J= 4.6, 8.8$ y 12.7 Hz)	2, 3 y 6
4	31.1	CH ₂	2.00 (1H, m) 1.63 (1H, m)	5
5	23.6	CH ₂	1.90 (1H, m) 1.74 (1H, m)	3 y 6
6	55.8	CH ₂	3.20 (1H, ddd, $J= 3.4, 7.9$ y 13.0 Hz) 2.99 (1H, dt, $J= 13.0$ y 7.9 Hz)	5
Cipso	137.9	C		
CH_{para}	134.2	CH	7.70 (1H, t, $J= 7.5$ Hz)	
2CH_{meta}	129.5	CH	7.62 (2H, t, $J= 6.7$ Hz)	
2CH_{orto}	128.5	CH	7.93 (2H, d, $J= 7.0$ Hz)	



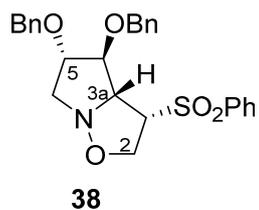
C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	92.5	CH	5.04 (1H, dd, $J= 4.0$ y 8.4 Hz)	3
3	36.8	CH ₂	3.23 (1H, ddd, $J= 4.0, 7.0$ y 12.4 Hz) 2.50 (1H, ddd, $J= 4.0, 8.4$ y 12.4 Hz)	4
3a	65.5	CH	3.84 (1H, m)	4 y 6
4	30.8	CH ₂	2.00 (1H, m) 1.60 (1H, m)	3 y 5
5	23.8	CH ₂	2.00 (1H, m) 1.76 (1H, m)	4 y 6
6	57.3	CH ₂	3.33 (1H, m) 3.05 (1H, dt, $J= 8.3$ y 13.8 Hz)	3a y 5
Cipso	136.7	C		
CHpara	133.9	CH	7.70 (1H, t, $J= 7.9$ Hz)	
2CHmeta	129.5	CH	7.58 (2H, t, $J= 8.0$ Hz)	
2CHorto	128.9	CH	7.99 (2H, d, $J= 8.0$ Hz)	



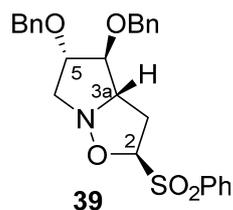
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	93.3	CH	4.94 (1H, t, $J= 8.2$ Hz)	3
3	36.6	CH ₂	2.88 (1H, dt, $J= 8.2$ y 13.5 Hz) 2.73 (1H, ddd, $J= 7.9, 8.2$ y 13.5 Hz)	2 y 4
3a	65.5	CH	3.84 (1H, m)	3, 4 y 6
4	28.3	CH ₂	1.93 (1H, m) 1.86 (1H, m)	3a, 5 y 6
5	23.3	CH ₂	2.08 (1H, m) 1.76 (1H, m)	3, 4 y 6
6	56.5	CH ₂	3.46 (1H, dt, $J= 5.4$ y 12.7 Hz) 3.06 (1H, dd, $J= 7.3$ y 12.7 Hz)	3a y 5
Cipso	137.0	C		
CH_{para}	134.0	CH	7.66 (1H, t, $J= 8.0$ Hz)	
2CH_{meta}	129.5	CH	7.56 (2H, t, $J= 8.0$ Hz)	
2CH_{orto}	129.0	CH	7.91 (2H, d, $J= 8.0$ Hz)	



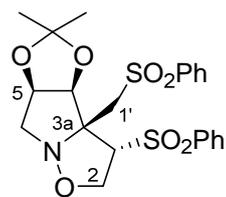
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	66.3	CH ₂	4.21-4.13 (3H, m)	3, 4 y CH₂Ph
3a	70.9	CH		2, 4 y 6
3	71.7	CH	4.04-3.97 (3H, m)	2 y 4
4	86.3	CH		3a, 5 y CH₂Ph
5	82.8	CH		4, 6 y CH₂Ph
6	59.1	CH ₂	3.51 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2 y 14 Hz) 3.19 (1H, dd, <i>J</i> = 1.8 y 14 Hz)	4 y 3a
PhCH₂-OC4	71.6	CH ₂	4.53 (1H, d, <i>J</i> = 11.6 Hz) 4.40 (1H, d, <i>J</i> = 11.6 Hz)	HAr
PhCH₂-OC5	71.6	CH ₂	4.50 (2H, d, <i>J</i> = 11.7 Hz)	HAr
C-<i>ipso</i>SO₂Ph	137.5	C		
C-<i>ipso</i>Ph	137.3	C		
C-<i>ipso</i>Ph	137.2	C		
CH-<i>para</i>SO₂Ph	134.3	CH	7.69 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz)	
2CH-<i>meta</i>SO₂Ph	129.5	CH	7.59 (2H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz)	
2CH-<i>orto</i>SO₂Ph	128.8	CH	7.90 (2H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz)	
CH-Ar	128.6-127.7	CH	7.36-7.22 (10H, m)	



C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	65.3	CH ₂	4.40 (1H, m) 4.33 (1H, m)	4 y CH₂Ph
3	68.3	CH	3.95 (1H, m)	
3a	71.8	CH	3.86 (1H, t, <i>J</i> = 5.0 Hz)	4 y 6
4	84.6	CH	5.14 (1H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz)	6 y CH₂Ph
5	84.0	CH	4.16 (1H, dd, <i>J</i> = 2.7 y 5.2 Hz)	4, 6 y CH₂Ph
6	59.1	CH ₂	3.40 (2H, m)	4
PhCH₂-OC4	72.7	CH ₂	4.75 (2H, m)	HAr
PhCH₂-OC5	71.8	CH ₂	4.62 (2H, m)	HAr
C-<i>ipso</i>SO₂Ph	138.9	C		
C-<i>ipso</i>Ph	137.8	C		
C-<i>ipso</i>Ph	137.7	C		
CH-<i>para</i>SO₂Ph	134.1	CH	7.65 (1H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz)	
2CH-<i>meta</i>SO₂Ph	129.5	CH	7.49 (2H, t, <i>J</i> = 7.8 Hz)	
2CH-<i>orto</i>SO₂Ph	129.2	CH	7.94 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz)	
CH-Ar	128.9-127.8	CH	7.37-7.25 (10H, m)	

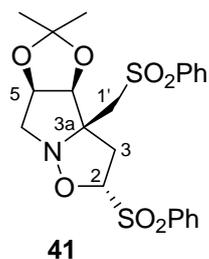


C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	92.7	CH	5.07 (1H, dd, $J= 3.4$ y 8.2 Hz)	
3	34.9	CH ₂	3.21 (1H, ddd, $J= 3.4, 8.2$ y 14.0 Hz) 2.72 (1H, ddd, $J= 5.6, 8.2$ y 14.0 Hz)	3a
3a	69.8	CH	3.93 (2H, m)	3 y 6
4	87.9	CH		3, 6 y CH₂Ph
5	84.3	CH	4.09 (1H, dd, $J= 3.0$ y 5.4 Hz)	3a, 6 y CH₂Ph
6	60.1	CH ₂	3.48 (1H, dd, $J= 5.4$ y 14.4 Hz) 3.39 (1H, dd, $J=3.0$ y 14.4 Hz)	3a
PhCH₂-OC4	71.9	CH ₂	4.52 (2H, d, $J= 11.7$ Hz)	HAr y 3a
PhCH₂-OC5	71.6	CH ₂	4.48 (1H, d, $J= 11.7$ Hz) 4.43 (1H, d, $J= 11.7$ Hz)	HAr y 3a
C-<i>ipso</i>SO₂Ph	138.5	C		
C-<i>ipso</i>Ph	137.4	C		
C-<i>ipso</i>Ph	137.3	C		
CH-<i>para</i>SO₂Ph	134.0	CH	7.58 (1H, t, $J= 7.6$ Hz)	
2CH-<i>meta</i>SO₂Ph	129.5	CH	7.55 (2H, t, $J= 7.8$ Hz)	
2CH-<i>orto</i>SO₂Ph	129.3	CH	7.96 (2H, d, $J= 8.1$ Hz)	
CH-Ar	129.0-127.7	CH	7.34-7.22 (10H, m)	

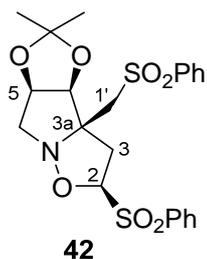


40

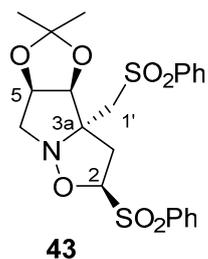
C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	55.9	CH ₂	4.26 (1H, dd, $J= 7.4$ y 9.4 Hz) 3.97 (1H, t, $J= 9.3$ Hz)	
3	79.2	CH	5.52 (1H, dd, $J= 7.4$ y 9.3 Hz)	
3a	77.7	C		
4	78.9	CH	5.48 (1H, d, $J= 6.7$ Hz)	1'
5	77.3	CH	4.93 (1H, dt, $J= 1.8$ y 6.4 Hz)	1' y 6
6	67.2	CH ₂	3.38 (1H, dd, $J= 6.0$ y 12.7 Hz) 3.15 (1H, dd, $J= 1.8$ y 12.7 Hz)	4
1'	58.1	CH ₂	3.96 (1H, d, $J= 15.0$ Hz) 3.30 (1H, d, $J= 15.0$ Hz)	
C(Me) ₂	112.1	C		
C(Me) ₂	25.7	CH ₃	1.33 (3H, s)	Me _a
C(Me) ₂	24.0	CH ₃	1.26 (3H, s)	Me _b
Cipso	139.5	C		
Cipso'	140.3	C		
2CHorto	128.0	CH	8.06-7.99 (4H, m)	
2CHorto'	128.8	CH		
CHpara	133.8	CH	7.65-7.54 (6H, m)	
CHpara'	134.5	CH		
2CHmeta	129.2	CH		
2CHmeta'	129.7	CH		



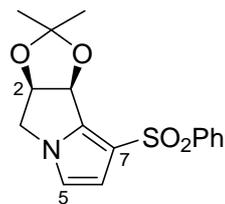
C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	95.7	CH	5.18 (1H, dd, $J= 6.9$ y 9.7 Hz)	3
3	34.4	CH ₂	3.61 (1H, dd, $J= 9.7$ y 14.0 Hz) 2.65 (1H, dd, $J= 6.9$ y 14.0 Hz)	4 y 1'
3a	76.4	C		
4	79.1	CH	4.80 (1H, d, $J= 6.2$ Hz)	3, 6 y 1'
5	77.7	CH	4.96 (1H, t, $J= 6.2$ Hz)	1 _i
6	59.3	CH ₂	3.77 (1H, dd, $J= 6.2$ y 12.4 Hz) 3.58 (1H, d, $J= 12.4$ Hz)	4 y 5
1'	57.5	CH ₂	3.92 (1H, dd, $J= 1.2$ y 14.4 Hz) 3.22 (1H, d, $J= 14.4$ Hz)	3 y 6
C(Me)₂	111.4	C		
C(Me)₂	25.8	CH ₃	1.33 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.6	CH ₃	1.26 (3H, s)	Me _b
Cipso	137.0	C		
Cipso'	140.6	C		
2CHorto	127.8	CH	7.94-7.87 (4H, m)	
2CHorto'	128.0	CH		
CHpara	133.1	CH	7.68-7.54 (6H, m)	
CHpara'	134.5	CH		
2CHmeta	129.1	CH		
2CHmeta'	129.4	CH		



C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	92.5	CH	5.14 (1H, dd, $J= 4.2$ y 9.8 Hz)	
3	35.9	CH ₂	3.88 (1H, dd, $J= 4.2$ y 15.0 Hz) 2.48 (1H, dd, $J= 9.8$ y 15.0 Hz)	
3a	75.6	C		
4	82.0	CH	4.94 (1H, d, $J= 6.2$ Hz)	3 y 1'
5	77.3	CH	4.85 (1H, dt, $J= 1.7$ y 6.2 Hz)	6 y 1'
6	58.8	CH ₂	3.38 (1H, dd, $J= 1.7$ y 12.6 Hz) 2.88 (1H, dd, $J= 6.2$ y 12.6 Hz)	
1'	58.1	CH ₂	3.97 (1H, d, $J= 13.2$ Hz) 3.82 (1H, d, $J= 13.2$ Hz)	
C(Me) ₂	112.1	C		
C(Me) ₂	25.8	CH ₃	1.36 (3H, s)	Me _a
C(Me) ₂	24.6	CH ₃	1.28 (3H, s)	Me _b
Cipso	136.3	C		
Cipso'	141.7	C		
2CHorto	127.9	CH	7.94 (2H, d, $J= 8.3$ Hz)	
2CHorto'	128.9	CH	8.02 (2H, d, $J= 8.1$ Hz)	
CHpara	133.5	CH	7.68-7.54 (6H, m)	
CHpara'	134.3	CH		
2CHmeta	129.4	CH		
2CHmeta'	129.5	CH		

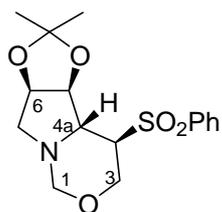


C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	96.2	CH	5.11 (1H, dd, $J= 7.4$ y 9.4 Hz)	1'
3	33.4	CH ₂	3.37 (1H, dd, $J= 9.4$ y 14.2 Hz) 3.08 (1H, dd, $J= 7.4$ y 14.2 Hz)	1'
3a	74.9	C		
4	80.4	CH	4.94 (1H, d, $J= 7.0$ Hz)	6 y 1'
5	76.9	CH	4.66 (1H, dd, $J= 6.4$ y 11.5 Hz)	3, 6 y 1'
6	58.5	CH ₂	3.62 (1H, dd, $J= 6.4$ y 10.5 Hz) 3.54 (1H, dd, $J= 6.4$ y 10.5 Hz)	4
1'	60.9	CH ₂	3.33 (1H, d, $J= 14.4$ Hz) 3.25 (1H, d, $J= 14.4$ Hz)	3 y 4
C(Me)₂	114.9	C		
C(Me)₂	26.5	CH ₃	1.63 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.8	CH ₃	1.29 (3H, s)	Me _b
Cipso	136.9	C		
Cipso'	140.4	C		
2CHorto	128.1	CH	7.91 (2H, s)	
2CHorto'	129.2	CH	7.93 (2H, s)	
CHpara	134.1	CH	7.68-7.51 (6H, m)	
CHpara'	134.3	CH		
2CHmeta	129.3	CH		
2CHmeta'	129.3	CH		



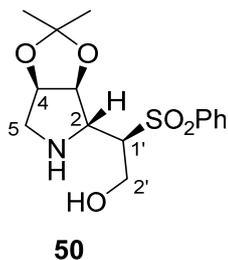
45

C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
1	76.6	CH	5.82 (1H, d, $J= 6.0$ Hz)	2 y 3
2	82.2	CH	5.27 (1H, m)	1 y 3
3	53.3	CH ₂	4.12 (2H, m)	1 y 2
5	116.4	CH	6.59 (1H, d, $J= 3.0$ Hz)	6
6	114.6	CH	6.56 (1H, d, $J= 3.0$ Hz)	5
7	143.8	C		
7a	143.8	C		
C(Me) ₂	113.0	C		
C(Me) ₂	26.8	CH ₃	1.46 (3H, s)	Me _a
C(Me) ₂	26.1	CH ₃	1.05 (3H, s)	Me _b
Cipso	138.1	C		
CHpara	132.5	CH	7.51-7.52 (3H, m)	
2CHmeta	128.8	CH		
2CHorto	127.7	CH	8.08 (2H, d, $J= 9.7$ Hz)	

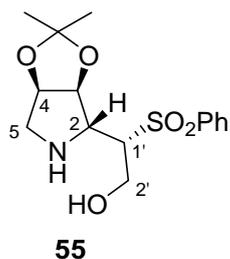


49

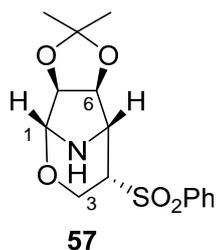
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
1	80.0	CH ₂	4.48 (1H, d, $J= 11.0$ Hz) 4.31 (1H, d, $J= 11.4$ Hz)	3
3	65.6	CH ₂	4.03 (1H, dd, $J= 4.8$ y 11.4 Hz) 3.48 (1H, t, $J= 11.3$ Hz)	1
4	54.7	CH	3.12 (1H, dd, $J= 4.6$ y 11.2 Hz)	
4a	62.0	CH	3.63 (1H, d, $J= 11.2$ Hz)	1 y 7
5	82.8	CH	5.12 (1H, d, $J= 6.4$ Hz)	4a y 7
6	78.7	CH	4.72 (1H, dt, $J= 4.5$ y 6.2 Hz)	7
7	53.6	CH ₂	3.22 (1H, dd, $J= 4.5$ y 11.3 Hz) 3.03 (1H, d, $J= 11.2$ Hz)	1 y 4a
C(Me)₂	111.3	C		
C(Me)₂	26.1	CH ₃	1.50 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.5	CH ₃	1.33 (3H, s)	Me _b
Cipso	136.8	C		
CHpara	134.4	CH	7.70 (1H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CHmeta	129.5	CH	7.63 (2H, t, $J= 7.2$ Hz)	
2CHorto	128.8	CH	7.88 (2H, d, $J= 7.6$ Hz)	



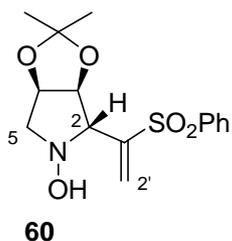
C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	65.4	CH	3.69 (1H, d, $J= 10.0$ Hz)	3, 1' y 2'
3	84.8	CH	5.15 (1H, d, $J= 5.6$ Hz)	2 y 1'
4	81.0	CH	4.75 (1H, t, $J= 4.7$ Hz)	2, 3 y 6
5	51.6	CH ₂	3.08 (1H, d, $J= 13.6$ Hz) 2.97 (1H, dd, $J= 13.6$ Hz)	2 y 4
1'	63.4	CH	3.10 (1H, m)	2 y 2'
2'	61.6	CH ₂	3.90 (1H, dd, $J= 3.4$ y 11.8 Hz) 3.80 (1H, dd, $J= 7.7$ y 13.2 Hz)	2 y 1'
C(Me)₂	111.4	C		
C(Me)₂	26.3	CH ₃	1.45 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.1	CH ₃	1.33 (3H, s)	Me _b
Cipso	137.5	C		
CH_{para}	133.2	CH	7.69 (1H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CH_{meta}	129.3	CH	7.59 (2H, d, $J= 7.4$ Hz)	
2CH_{orto}	128.9	CH	7.91 (2H, d, $J= 8.2$ Hz)	



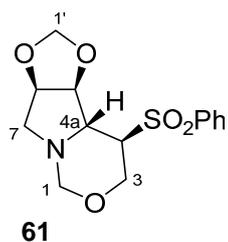
C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	62.3	CH	3.52 (1H, dd, $J= 2.5$ y 8.4 Hz)	3, 5 y 2'
3	80.8	CH	4.72 (2H, m)	2 y 5
4	83.6	CH		5
5	51.8	CH ₂	3.02 (1H, dd, $J= 4.6$ y 13.2 Hz) 2.97 (1H, d, $J= 11.8$ Hz)	2 y 4
1'	67.9	CH	3.18 (1H, m)	2
2'	59.4	CH ₂	4.06 (1H, dd, $J= 4.9$ y 13.2 Hz) 3.99 (1H, dd, $J= 3.5$ y 13.2 Hz)	2
C(Me)₂	112.7	C		
C(Me)₂	26.8	CH ₃	1.44 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.6	CH ₃	1.30 (3H, s)	Me _b
Cipso	138.7	C		
CHpara	133.4	CH	7.65 (1H, t, $J= 7.4$ Hz)	
2CHmeta	129.1	CH	7.58 (2H, d, $J= 7.4$ Hz)	
2CHorto	128.9	CH	7.94 (2H, d, $J= 7.4$ Hz)	



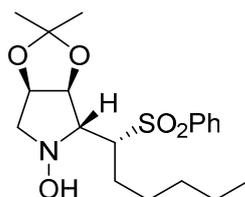
C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
1	88.8	CH	4.77 (1H, s)	5 y 6
3	59.6	CH ₂	4.01 (1H, dd, $J= 5.8$ y 11.8 Hz) 3.87 (1H, t, $J= 11.8$ Hz)	1, 4 y 5
4	61.3	CH	3.50 (1H, ddd, $J= 2.6, 5.8$ y 8.4 Hz)	3 y 5
5	57.9	CH	3.77 (1H, sa)	1, 3 y 6
6	78.7	CH	5.32 (1H, d, $J= 5.4$ Hz)	5 y 7
7	81.8	CH	4.72 (1H, d, $J= 5.4$ Hz)	5 y 6
C(Me)₂	111.7	C		
C(Me)₂	25.7	CH ₃	1.45 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	24.4	CH ₃	1.38 (3H, s)	Me _b
Cipso	137.7	C		
CH_{para}	134.4	CH	7.70 (1H, t, $J= 7.6$ Hz)	
2CH_{meta}	129.6	CH	7.60 (2H, d, $J= 7.6$ Hz)	
2CH_{orto}	128.2	CH	7.82 (2H, d, $J= 8.0$ Hz)	



C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
2	70.1	CH	3.35 (1H, d, $J= 5.2$ Hz)	5 y 2'
3	77.3	CH	4.74 (1H, t, $J= 5.2$ Hz)	2 y 2'
4	75.1	CH	4.66 (1H, t, $J= 5.2$ Hz)	
5	61.4	CH ₂	3.50 (1H, d, $J= 11$ Hz) 2.67 (1H, dd, $J= 5.0$ y 13.2 Hz)	
1'	144.4	C		
2'	128.4	CH ₂	6.68 (1H, s) 6.27 (1H, s)	
C(Me)₂	110.7	C	1.39 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	25.6	CH ₃	1.21 (3H, s)	Me _b
C(Me)₂	24.3	CH ₃		
Cipso	138.8	C		
CH_{para}	133.5	CH	7.60 (1H, m)	
2CH_{meta}	128.9	CH	7.46 (2H, m)	
2CH_{orto}	128.3	CH	7.92 (2H, d, $J=8.0$ Hz)	

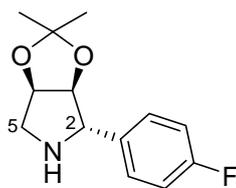


C	$\delta^{13}\text{C}/\text{ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H}/\text{ppm}$	HMBC
1	79.5	CH ₂	4.45 (1H, d, $J= 11.0$ Hz) 4.28 (1H, d, $J= 11.0$ Hz)	3 y 4a
3	65.6	CH ₂	4.05 (1H, dd, $J= 4.8$ y 11.4 Hz) 3.56 (1H, t, $J= 11.4$ Hz)	1
4	54.5	CH	3.17 (1H, dt, $J= 4.8$ y 11.4 Hz)	
4a	61.9	CH	3.65 (1H, d, $J= 11.4$ Hz)	3, 5 y 7
5	82.4	CH	5.10 (1H, d, $J= 6.6$ Hz)	4a y 4
6	78.7	CH	4.64 (1H, t, $J= 5.0$ Hz)	5, 7 y 1'
7	53.5	CH ₂	3.28 (1H, dd, $J= 4.6$ y 11.4 Hz) 3.09 (1H, d, $J= 11.4$ Hz)	1, 4a y 5
1'	96.4	CH ₂	5.14 (1H, s) 4.85 (1H, s)	
Cipso	136.7	C		
CHpara	134.5	CH	7.72 (1H, m)	
2CHmeta	128.5	CH	7.60 (2H, m)	
2CHorto	128.9	CH	7.88 (2H, d, $J= 7.7$ Hz)	



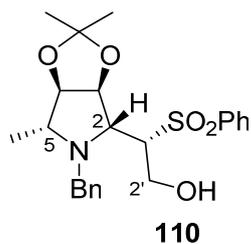
66

C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	Noesy
2	64.9	CH	3.18 (1H, t, $J= 6.2$ Hz)	1'
3	82.5	CH	4.57 (1H, t, $J= 6.2$ Hz)	2
4	77.8	CH	4.79 (1H, dd, $J= 6.2$ y 12.8 Hz)	5
5	63.1	CH ₂	3.70 (1H, dd, $J= 6.2$ y 12.2 Hz) 2.99 (1H, dd, $J= 5.8$ y 12.2 Hz)	4
1'	72.5	CH	3.44 (1H, m)	2 y 1'
2'	31.6	CH ₂	1.76 (2H, m)	1'
3'	27.1	CH ₂		
4'	26.9	CH ₂	1.21-1.17 (6H, m)	
5'	22.4	CH ₂		
6'	14.1	CH ₃	0.82 (3H, t, $J= 7.0$ Hz)	
C(Me)₂	114.9	C		
C(Me)₂	27.5	CH ₃	1.47 (3H, s)	Me _a
C(Me)₂	25.3	CH ₃	1.31 (3H, s)	Me _b
Cipso	139.0	C		
CHpara	134.1	CH	7.67-7.52 (3H, m)	
2CHmeta	129.4	CH		
2CHorto	129.3	CH	7.88 (2H, d, $J= 8.0$ Hz)	

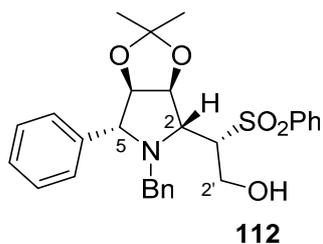


79

C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	67.2	CH	4.32 (1H, s)	3, 4 y H _A -5
3	88.3	CH	4.80 (1H, dd, $J= 5.6$ Hz)	2, 4 y H _A -5
4	82.2	CH	4.67 (1H, t, $J= 4.4$ Hz)	2, 3 y H _A -5
5	52.8	CH ₂	3.08 (1H, d, $J= 13.6$ Hz) 2.92 (1H, dd, $J= 4.0$ y 13.6 Hz)	2, 3 y 4
<i>C(Me)₂</i>	111.5	C		
<i>C(Me)₂</i>	26.6	CH ₃	1.54 (3H, s)	Me _a
<i>C(Me)₂</i>	24.3	CH ₃	1.34 (3H, s)	Me _b
<i>Cipso</i>	135.2	C		
<i>2CHmeta</i>	128.4	CH	7.36 (2H, m)	
<i>2CHorto</i>	115.5	CH	7.02 (2H, m)	
<i>CipsoF</i>	162.8	C		
<i>CipsoF</i>	161.8	C		



C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	65.7	CH	3.59 (1H, s)	3, 1', 2' y CH_2Ph
3	78.6	CH	4.76 (1H, d, $J= 6.0$ Hz)	2, 4, y 1'
4	84.6	CH	4.09 (1H, t, $J= 6.5$ Hz)	5 y MeC5
5	63.5	CH	2.68 (1H, m)	
1'	63.3	CH	3.02 (1H, m)	2, 3, 2' y CH_2Ph
2'	58.4	CH_2	4.06 (1H, ddd, $J= 1.0, 4.7$ y 11.6 Hz) 3.96 (1H, dd, $J= 7.5$ y 11.6 Hz)	2 y 1'
MeC5	17.6	CH_3	1.20 (3H, d, $J= 6.0$ Hz)	2'
CH_2Ph	56.3	CH_2	3.82 (1H, d, $J= 13.6$ Hz) 3.49 (1H, d, $J= 13.6$ Hz)	2, 1', 2' y CHAr
$\text{C}(\text{Me})_2$	112.5	C		
$\text{C}(\text{Me})_2$	27.9	CH_3	1.41 (3H, s)	Me_a
$\text{C}(\text{Me})_2$	25.8	CH_3	1.29 (3H, s)	Me_b
$\text{C-ipsoSO}_2\text{Ph}$	138.0	C		
C-ipsoPh	135.7	C		
$\text{CHparaSO}_2\text{Ph}$	133.9	CH		
CH-Ar	129.5-127.7	CH	7.94–7.55 (10H, m)	



C	$\delta^{13}\text{C/ppm}$	DEPT	$\delta^1\text{H/ppm}$	HMBC
2	72.1	CH	3.60-3.58 (2H, m, H-2 y H-5)	3 y CH_2Ph
3	78.9	CH	4.81 (1H, dd, $J= 1.6$ y 6.0 Hz)	2 y 1'
4	85.3	CH	4.31 (1H, t, $J= 6.7$ Hz)	5
5	64.3	CH	3.60-3.58 (2H, m, H-2 y H-5)	4
1'	64.3	CH	3.10 (1H,m)	2, 3, CH_2Ph
2'	58.0	CH_2	4.25 (1H, dd, $J= 5.6$ y 11.9 Hz) 4.14 (1H, dd, $J= 5.6$ y 11.9 Hz)	2 y 1'
CH_2Ph	55.4	CH_2	3.73 (1H, d, $J= 13.7$ Hz) 3.34 (1H, d, $J= 13.7$ Hz)	2 y CHAr
$\text{C}(\text{Me})_2$	112.7	C		
$\text{C}(\text{Me})_2$	27.9	CH_3	1.50 (3H, s)	Me_a
$\text{C}(\text{Me})_2$	25.8	CH_3	1.28 (3H, s)	Me_b
$\text{C-ipsoSO}_2\text{Ph}$	138.0	C		
C-ipsoBn	135.1	C		
C-ipsoPh	139.2	C		
CH-Ar	134.1-127.3	CH	7.86-6.81 (15H, m)	

TABLAS ACTIVIDAD BIOLÓGICA

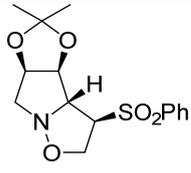
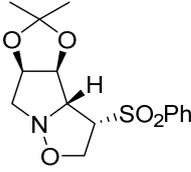
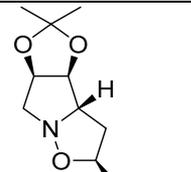
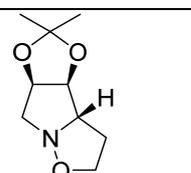
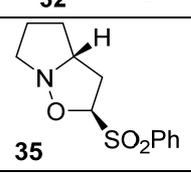
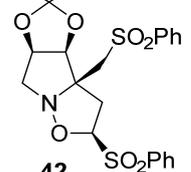
Compuesto	[compuesto]/ mg/mL	Promedio de halos en mm, incluyendo el pozo 0.5 mm		
		S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	P. aeruginosa ATCC 27853
Disolvente	DMSO	5	5	5
Gentamicina	10	41	38	39
 29	5	5	5	5
 30	5	5	5	5
 31	5	5	5	5
 32	5	5	5	5
 35	0.5	16	Sin halo	Sin halo
 42	1.0	7	Sin halo	Sin halo

Tabla 1

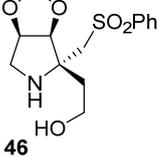
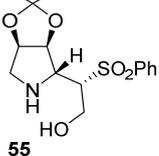
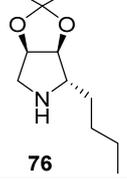
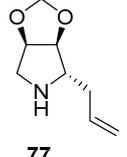
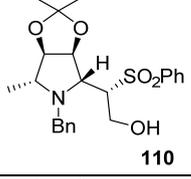
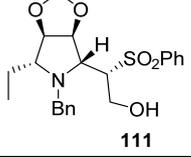
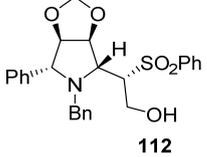
Compuesto	Promedio de halos en mm, incluyendo el pozo 0.5 mm			
	[compuesto]/ mg/mL	S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	P. aeruginosa ATCC 27853
Disolvente	DMSO	5	5	5
Gentamicina	10	41	38	39
 46	1.0	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 55	1.0	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 76	40	15	Sin halo	Sin halo
 77	7	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 110	1.0	16	Sin halo	Sin halo
 111	60	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 112	24	Sin halo	Sin halo	Sin halo

Tabla 2

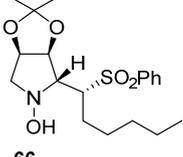
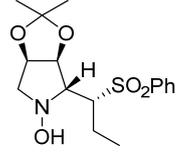
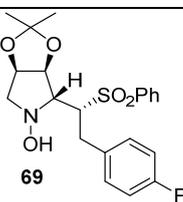
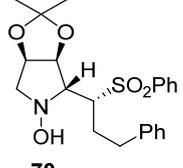
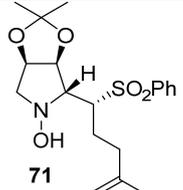
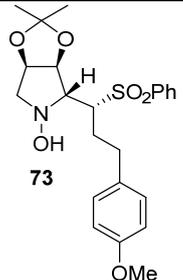
Compuesto	Promedio de halos en mm, incluyendo el pozo 0.5 mm			
	[compuesto]/ mg/mL	S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	P. aeruginosa ATCC 27853
Disolvente	DMSO	5	5	5
Gentamicina	10	41	38	39
 66	0.5	16	Sin halo	Sin halo
 67	10	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 69	17	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 70	18	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 71	19	Sin halo	Sin halo	Sin halo
 73	22	Sin halo	Sin halo	Sin halo

Tabla 3

TÉCNICAS GENERALES

1. INSTRUMENTACIÓN

1.1. Rotaciones específicas.

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241, en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida se especifica en cada caso (Figura A).



Imagen 1

1.2. Puntos de fusión.



Imagen 2

Se determinaron en un microscopio de pletina caliente (Kofler) y están sin corregir (Figura B)

1.2. Espectroscopía de IR

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Imagen 3) y en un espectrofotómetro Shimadzu IRAffinity-1, en película capilar sobre cristales de NaCl.



AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet



Shimadzu IRAffinity-1

Imagen 3.

1.3. Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C) (Imagen 4) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Imagen 5), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.



Imagen 4.

Los espectros se realizaron en CDCl_3 como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual CHCl_3 (7.26 ppm en ^1H y 77.0 ppm en ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.



Imagen 5.

La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados CH, CH₂ y CH₃ utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135°.

nOe (nuclear Overhauser effect)

La irradiación de una señal de protón causa variaciones a uno o varios protones. Esta variación está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos $1/r^6$. Se suele irradiar con baja potencia y de manera continua la señal que interesa. Además, se obtiene un espectro irradiado fuera de la zona de resonancia. Se restan ambos y se observa si hay variaciones en la intensidad de la señal. La secuencia utilizada permite irradiar todos los componentes de un multiplete con una potencia mucho menor que si se irradia el centro.

Experimentos bidimensionales: HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

Los experimentos de correlación heteronuclear $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace se adquieren utilizando la secuencia Bruker inv4gs, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso de gradiente es de 1.5 ms y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes cada uno. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para $^1J_{H,C} = 145$ Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando con una secuencia garp en ^{13}C en el momento de la adquisición.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 (1H) y una función sinusoidal en F1 (^{13}C). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/pt en F2 y 45.2 Hz/pt en F1.

Experimentos bidimensionales: HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslplrnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento $^1J_{H,C} = 145$ Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución [función $^1J_{H,C}$ cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) y 110 ms (4.5 Hz)] antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes cada uno.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en el caso anterior y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.8Hz/pt en 1H y 45.2 Hz/pt en ^{13}C .

Experimentos bidimensionales: COSY (COrrrelation SpectroscopY)

La secuencia básica del COSY tiene dos pulsos de 90° y un tiempo de evolución. Para el procesado se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniendo así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones.

En general se utiliza la secuencia con filtro de doble cuanto, que permite la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolventes o singuletes en la diagonal y sus correspondientes artefactos.

Experimentos bidimensionales: ROESY (Rotation frame Overhauser Effect Spectroscopy).

En un experimento ROESY se determinan los valores de la relajación cruzada transversal, en lugar de la longitudinal como en el NOESY. La ventaja es que estos valores son siempre positivos.

Para poder observarlos hay que hacer un experimento tipo “spin-lock” (bloqueo de espines): un pulso no selectivo de 90° seguido de un tiempo de evolución, que coloca las magnetizaciones en el punto inicial del período de mezcla; el campo o pulso de “spin-lock” se aplica a lo largo del eje X durante la primera parte de la ciclación de fases. Todos los componentes que están en X evolucionan, debido al fenómeno de relajación.

Un experimento habitual se obtiene con 1024 puntos en F2 y 256 en F1, a partir de 256 series de 8 transientes. El intervalo de reciclado entre serie y serie es de 3 μ s. El tiempo de “spin-lock” puede variar desde 250 ms hasta 650 ms, dependiendo de la molécula. La transformada de Fourier en ambas dimensiones utiliza una función exponencial en F2 y una sinusoidal desplazada en $\pi/2$ en F1 para el modo TPPI (Time Proportional Phase Increment).

1.4. Espectrometría de masas

Se realizaron en un espectrómetro VG TS-250 (Imagen 6, izquierda) de alta resolución capaz de llevar a cabo experimentos de impacto electrónico, ionización química y F.A.B. Dispone de inyección directa y en alta resolución es capaz de determinar una masa exacta con una precisión de 15 ppm. También se ha utilizado el espectrómetro de cuadrupolo-tiempo de vuelo Applied Biosystems QSTAR XL. Dispone de sondas de electrospray, A.P.C.I. y fotospray, pudiendo trabajar en modo positivo y negativo. Es capaz de determinar la masa exacta de un compuesto, o de uno de sus fragmentos mediante

espectrometría de masas bidimensional, con un margen de error del 0.0005% (Imagen 6, derecha).



Imagen 6.

1.5. Difracción de Rayos-X

La determinación de estructuras cristalinas se ha realizado mediante la utilización de un difractómetro automático de cuatro círculos Bruker Kappa Apex II, con geometría kappa y detector de área CCD (charge-coupled device) de alta sensibilidad (Imagen 7). El monocristal se mide a temperatura ambiente, utilizándose la radiación CuK_α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$), con el generador de rayos X operando a 40 kV y 30 mA. Podemos considerar al difractómetro constituido básicamente por una fuente de radiación monocromática y paralela, un goniómetro que permite orientar al cristal en casi cualquier dirección del espacio, un detector de la radiación difractada y un ordenador que controla el goniómetro, el detector y procesa los datos que de ellos le llegan.

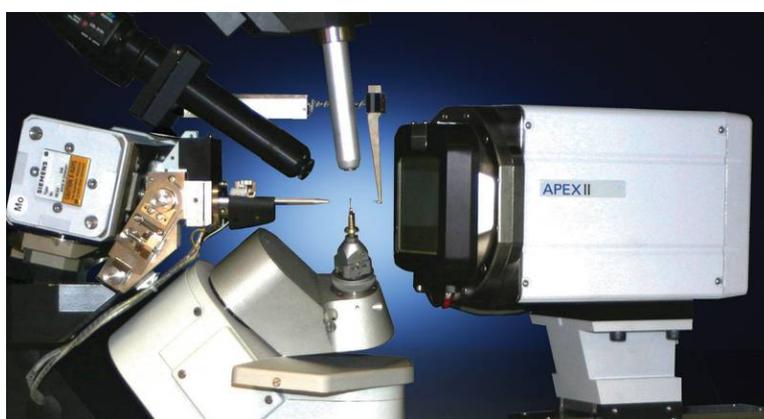


Imagen 7.

2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS

2.1. Cromatografía HPLC

Cromatógrafo Waters ZQ, un HPLC masas con capacidad de análisis de muestras de elevado peso molecular. Con un analizador cuadrupolar de 4000 u.m.a. para iones monocargados. Permite la separación de mezclas de sustancias y la realización del espectro de masas de cada una de ellas. (Imagen 8). Se utilizaron las columnas quirales CHIRALCEL^R OD-H (25cm/4.6mm/5 μ) y CHIRALPACK AD-H (25cm/4.6mm/5 μ).



Imagen 8. Cromatógrafo WATERS ZQ

2.2. Cromatografía de Gases (GC)

Se utilizó un cromatógrafo de gases (con helio como gas portador) acoplado con un espectrómetro de masas (Impacto Electrónico como técnica) SHIMAZDU QP-5000 (Imagen 9). La columna quiral empleada fue una CHIRASIL DEX-CB (10m x 0.25mm x 0.25 μ m).

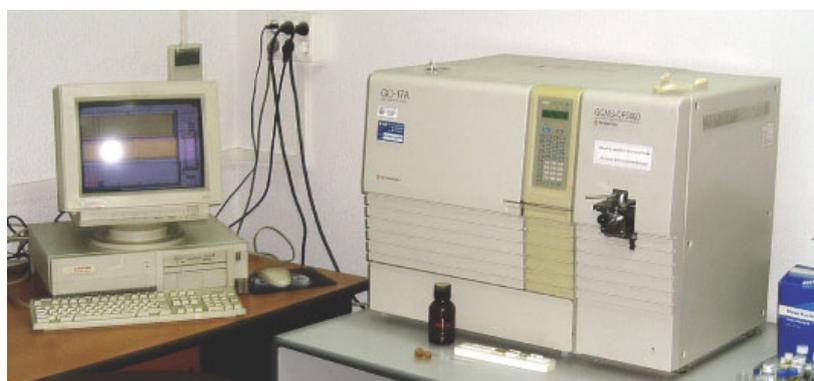
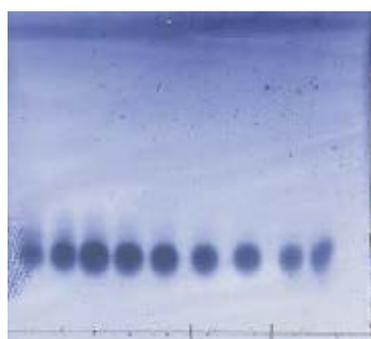


Imagen 9. Espectrómetro de gases/masas SHIMAZDU QP-5000

2.3. Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizaron sobre placas de 0.2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F254). Para su revelado se utilizaron disoluciones de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ 15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, o de molibdato amónico en $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° durante unos segundos.



Placa de sílice Merck sobre un soporte de aluminio.

Manchas observadas al revelar la placa con molibdato amónico en $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ al 0.05/1 p/v.

Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de $\lambda = 254$ y 306 nm antes de ser reveladas.

2.4. Cromatografía en columna (CC)

Se realizó en columna de vidrio, empaquetando con sílica gel Merck-60. Existen dos tipos de sílice, dependiendo del tamaño de partícula: 0.200-0.063 mm, llamada sílica gel normal y la que tiene un tamaño de partícula de 0.063-0.040 mm, llamada sílica gel flash que necesita la aplicación de presión adicional. La relación usada va desde 20 g a 100 g de sílica gel por gramo de sustancia a cromatografiar.

La elución se realiza con disolventes y mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente mezclas *n*-hexano/AcOEt) y se sigue la composición de las fracciones eluidas por CCF.

3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

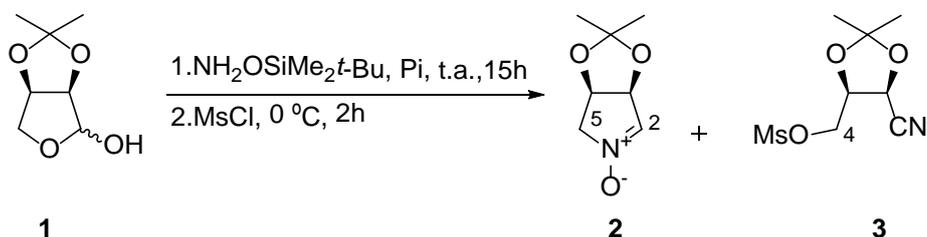
- AcOEt (AcOEt): Se destila y se almacena con CaCl_2 .
- Acetona (Me_2CO): Se somete a ebullición sobre KMnO_4 y se destila.
- Acetonitrilo (MeCN): Se somete a ebullición sobre CaH_2 bajo atmósfera de argón y se destila.
- Benceno (C_6H_6): Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón. Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl_3): Se destila y se almacena con P_2O_5 .
- Diclorometano (CH_2Cl_2): Se destila sobre CaH_2 bajo atmósfera de argón.
- Diisopropilamina ($i\text{Pr}_2\text{NH}$): Se destila y almacena con KOH.
- N,N-Dimetilformamida (HCONMe_2): Se destila sobre CaH_2 , bajo atmósfera de argón y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- Éter (Et_2O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- n-Hexano (C_6H_{12}): Se destila y almacena con CaCl_2 o Na.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$): Se destila y almacena con BaO.
- Tetrahidrofurano ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Tolueno (MeC_6H_5): Se destila y almacena con Na.
- Trietilamina (Et_3N): Se somete a ebullición sobre CaH_2 , se destila y almacena con KOH.

El resto de los reactivos y disolventes líquidos utilizados se destilaron inmediatamente antes de cada reacción.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Capítulo 1: Obtención de materiales de partida: nitronas

1.1.b. Síntesis de (3*S*,4*R*)-3,4-Isopropilidendioxipirrolidina-1-óxido **2**.



Sobre una disolución de (-)-2,3-*O*-Isopropiliden-*D*-eritronolactol (1.34 g, 8.54 mmol) en 8.60 mL de piridina seca con 12 g de 3 Å de tamiz molecular, bajo atmósfera de argón, se añade vía cánula una disolución de 1.51 g (10.25 mmol) de *tert*-butildimetilsililhidroxilamina en 8.60 mL de piridina seca. La mezcla es agitada toda la noche a temperatura ambiente. Transcurridas 15 h de reacción, se añade 0.80 mL (10.25 mmol) de cloruro de mesilo a 0 °C. Se mantiene agitando durante 2 h más a 0 °C, luego se deja que alcance temperatura ambiente. Después, se diluye con DCM (9 mL), se filtra a través de celita® y se concentra, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con DCM/AcOEt/MeOH 15/7/1, aislándose los compuestos **2** (635 mg, 50%) como un sólido blanco y **3** (802 mg, 40%) como un aceite amarillo. El compuesto **2** cristaliza en una mezcla DCM/MeOH.

(3*S*,4*R*)-3,4-Isopropilidendioxipirrolidina-1-óxido: 2.

pf: 110 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -26.9$ (c= 1.1, CH₂Cl₂).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3084, 2993, 2980, 1579.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 6.82 (1H, q, *J*= 1.5 Hz, H-2), 5.24 (1H, d, *J*= 6.2 Hz, H-3), 4.86 (1H, ddd, *J*= 1.5, 5.1 y 6.2 Hz, H-4), 4.07-3.99 (2H, m, CH₂-5), 1.40 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 132.8 (CH-2), 112.3 (C-acetónido), 80.0 (CH-3), 73.8 (CH-4), 68.1 (CH₂-5), 27.4 (Me-acetónido), 25.9 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₇H₁₂NO₃ (M+H)⁺, 158.1785. Experimental (M+H)⁺, 158.0822.

2,3-*O*-Isopropiliden-4-*O*-metilsulfonil-*D*-eritronitrilo: 3.

$[\alpha]_D^{20} = -50.4$ (c=1.1, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3024.38, 2941.44, 1355.96, 1178.51, 970.19, 862.18.

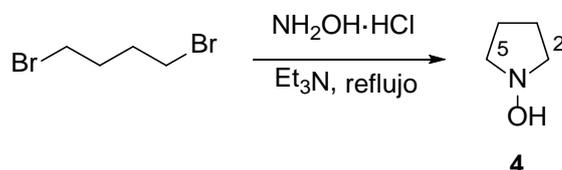
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 5.00 (1H, d, *J*= 5 Hz, H-2), 4.50-4.38 (3H, m, H-3 y CH₂-4), 3.10 (3H, s, SO₂CH₃), 1.57 (3H, s, Me-acetónido), 1.40 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 113.8 (C-acetónido), 100.0 (C-1), 74.6 (CH-2), 67.3 (CH₂-4), 66.4 (CH-3), 37.8 (CH₃-SO₂CH₃), 27.1 (Me-acetónido), 25.9 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₈H₁₃NO₅NaS, 258.0406. Experimental M+Na, 258.0407.

1.2. FORMACIÓN DE LA NITRONA 5.

1.2.a. Síntesis de la hidroxilamina 4.



Sobre una suspensión de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6.78 g, 98.26 mmol) en 51 mL de Et_3N se añade una disolución de 1,4-dibromobutano (10 g, 46.30 mmol) en 26 mL de Et_3N . La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con Éter. Después, se filtra a través de celita® y se concentra obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con DCM/MeOH 10/1, aislándose la hidroxilamina **4** (3.34 g, 83%) como un aceite incoloro.

N-Hidroxipirrolidina: 4.

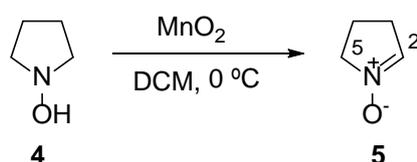
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3330, 2966, 2860, 1597, 1446, 1381.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 3.04 (4H, sa, CH_2 -2 y CH_2 -5), 1.83 (4H, sa, CH_2 -3 y CH_2 -4).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 58.6 (CH_2 -2 y CH_2 -5), 21.8 (CH_2 -3 y CH_2 -4).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 88.0756. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 88.0717.

1.2.b. Síntesis de N-óxido de pirrolidina 5.



Sobre una disolución de hidroxilamina **4** (3.34 g, 38.4 mmol) en 80 mL de DCM se añaden 5.56 g (57.60 mmol) de MnO_2 bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a t.a.. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre

celita® y Na₂SO₄. Se evapora el disolvente obteniéndose la nitrona **5** (3.02 g, 93%) como un aceite incoloro.

***N*-Óxido de pirrolidina: 5.**

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3240, 3081, 2958, 2210, 1659, 1585, 1450.

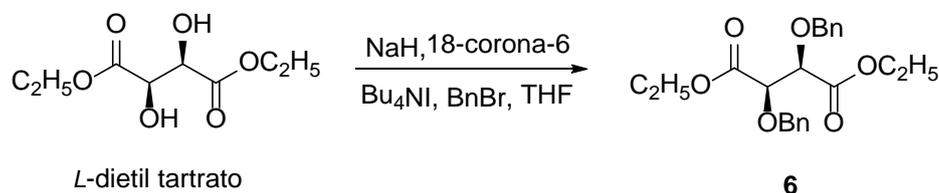
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.87 (1H, s, H-2), 3.35 (2H, t, *J*= 8.4 Hz, CH₂-3), 2.18 (2H, s, CH₂-5), 1.72-1.68 (2H, m, CH₂-4).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 134.8 (CH-2), 61.9 (CH-3), 28.5 (CH₂-5), 18.8 (CH₂-4).

HRMS, ESI: Calculado para C₄H₈NO (M+H)⁺, 86.0601. Experimental (M+H)⁺, 86.0613.

1.3. FORMACIÓN DE LA NITRONA 11.

1.3.a. Bencilación del *L*-dietil tartrato.



Una disolución de *L*-dietil tartrato (15 g, 72 mmol) en THF (50 mL) es añadida gota a gota durante 30 minutos a una suspensión de NaH (5.56 g, 60% en aceite mineral, 138.96 mmol) en THF (72 mL) con agitación a 0 °C. Se mantiene la reacción a esta temperatura durante 1 h. Pasado este tiempo, se añade ioduro de tetrabutilamonio (5.40 g, 14.6 mmol) y una cantidad catalítica de 18-corona-6 (42 mg, 0.16 mmol). A continuación, se añade bromuro de bencilo (2.37 g, 138.96 mmol) durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agita durante 1 h dejando alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa de HCl 1 M y se extrae con abundante Éter. La fase orgánica resultante se lava con una disolución de NaHCO₃ al 10% y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose un aceite incoloro de **6** (30 g, 90%).

(2*R*,3*R*)-Bis(benziloxi)diethyl tartrato: **6**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79.5$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

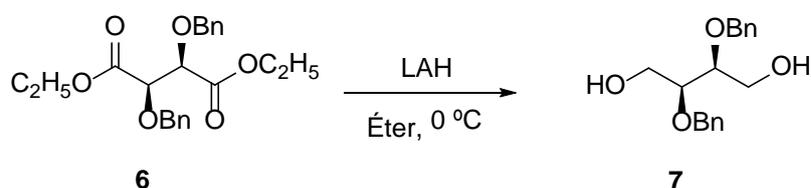
IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3493, 2983, 2933, 2897, 1757, 1614, 1454, 1261, 1201, 1095.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.15 (10H, s, HAr), 4.89 (1H, s, CH₂-Ph), 4.84 (1H, s, CH₂-Ph), 4.47 (1H, s, CH-OBn), 4.40 (1H, s, CH-OBn), 4.17-4.09 (4H, m, 2CH₂-O), 1.21 (6H, t, $J = 5.8$ Hz, 2CH₃CH₂-O).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 169.3 (CO), 137.2 (C-*ipso*), 128.6 (CH-Ar), 78.7 (CH-O), 73.4 (CH₂-Ph), 61.6 (CH₂-O), 14.3 (CH₃).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₂H₂₆O₆Na, 409.1621. Experimental M+Na, 409.1611.

1.3.b. Reducción de 2R,3R-bis(benziloxi)dietil tartrato 7.



Una disolución de **6** (5 g, 13 mmol) en Éter (25 mL) es añadida gota a gota durante 1 h a una suspensión de LAH (1 g, 37.95 mmol) en Éter (25 mL) con agitación a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Pasado este tiempo, se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. El exceso de hidruro se destruye por la adición lenta de 4 mL de H₂O, 4 mL de una disolución de NaOH al 15%, y 12 mL de H₂O a 0 °C. Se filtra a través de celita®, lavando las sales de aluminio con Éter y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ Éter 1/1, aislándose **7** (3.34 g, 86%) como un sólido.

(2S,3S)-2,3-Bis(fenilmetoxi)-1,4-butanodiol: 7.

pf: 40 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.8$ (c= 4.9, EtOH).

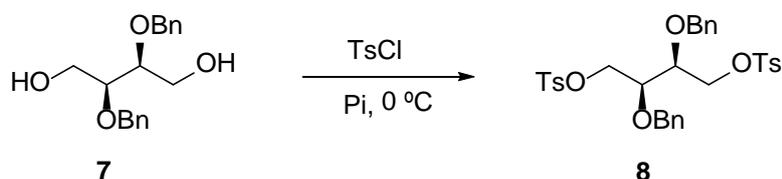
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3395, 3023, 2921, 2872, 1945, 1499, 1454, 1103.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.34 (10H, s, HAr), 4.64 (4H, s, CH₂-Ph), 3.74 (6H, s ancho, 2CH₂OH y 2CHOBn), 3.10 (2H, s, OH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.3 (C-*ipso*), 128.6 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 79.4 (CH-O), 72.8 (CH₂Ph), 60.9 (CH₂-OH).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₈H₂₂O₄Na, 325.1410. Experimental M+Na, 325.1401.

1.3.c. Tosilación de 7.



Sobre una disolución de **7** (3.82 g, 12.70 mmol) en 15 mL de piridina a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se añade 5.14 g (26.90 mmol) de cloruro de tosilo. Después de que todo el reactivo se haya disuelto, la mezcla de reacción se deja agitando durante 15 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se para adicionando 50 mL de H_2O y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con una disolución de HCl 1 M y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un sólido grisáceo de **8** (7.35 g, 95%).

(2S,3S)- 2,3-Bis(fenilmetoxi)-1,4-bis[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]butano: 8.

pf: $121\text{ }^\circ\text{C}$.

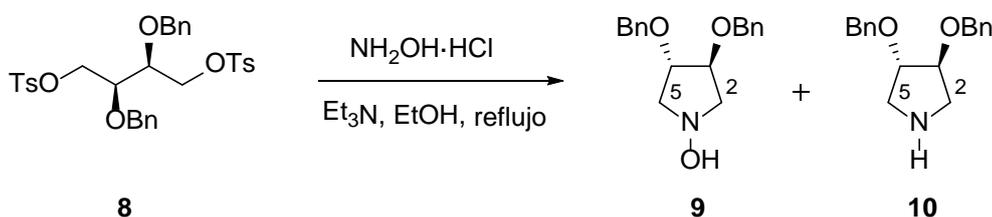
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.6$ ($c = 4.8$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3064, 3032, 2925, 2860, 1589, 1450, 1360, 1176, 1095.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.72 (4H, d, $J = 8.0$ Hz, *HA_r*), 7.30-7.10 (14H, m, *HA_r*) 4.52 (2H, d, $J = 11.4$ Hz, CH_2Ph), 4.38 (2H, d, $J = 11.4$ Hz, CH_2Ph), 4.08-4.02 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-OTs}$) 3.70-3.68 (2H, m, CH-OBn), 2.50 (6H, s, CH_3).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 145.2 (*C-ipso*), 137.3 (*C-ipso*), 132.8 (*C-ipso*), 128.6 (*CH-Ar*), 128.3 (*CH-Ar*), 76.2 (*CH-O*), 73.5 (CH_2Ph), 68.8 ($\text{CH}_2\text{-OTs}$), 21.9 (CH_3).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$, 633.1587. Experimental $\text{M}+\text{Na}$, 633.1596.

1.3.d. Ciclación de **8** con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$.

Sobre una disolución del tosilato **8** (8.06 g, 13.30 mmol) en 26 mL de EtOH, se añaden 3.69 g (53.20 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, y 15 mL de Et_3N . La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 h. Transcurrido este tiempo, se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se diluye con DCM y se lava con H_2O y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con DCM/MeOH 15/1, aislandose la hidroxilamina **9** como un sólido blanco (3 g, 76%) y la pirrolidina **10** (150 mg, 5%) como aceite incoloro.

(3S, 4S)-Bis(fenilmetoxi)-1-hidroxipirrolidina: 9.

pf: 64 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.3$ (c=1.1, CCl_4).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3363, 3056, 3015, 2897, 1965, 1887, 1806, 1605, 1491.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.45-7.25 (10H, m, HAr), 4.57 (4H, s, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.19 (2H, t, $J = 4.6$ Hz, H-3 y H-4), 3.55-3.42 (2H, m, CH_2 -2), 3.15-3.05 (2H, m, CH_2 -5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.2 (C-*ipso*), 128.9 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 82.7 (CH-3 y CH-4), 71.9 ($2\text{CH}_2\text{Ph}$), 62.8 (CH_2 -2 y CH_2 -5).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$, 322.1413. Experimental M+Na, 322.1396.

(3S,4S)-Bis(fenilmetoxi)pirrolidina: 10.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.2$ (c=0.5, CHCl_3).

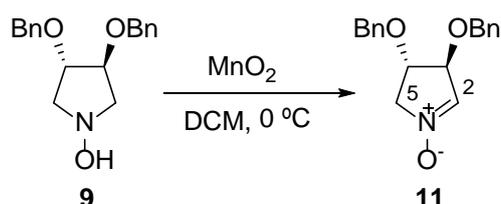
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3403, 3036, 2925, 2872, 1593, 1499, 1450, 1115.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.32-7.26 (10H, m, HAr), 4.60 (2H, d, $J = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.45 (2H, d, $J = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.06 (2H, s, H-3 y H-4), 3.40-3.32 (4H, m, CH_2 -2 y CH_2 -5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 137.4 (C-*ipso*), 128.7 (CH-*Ar*), 128.2 (CH-*Ar*), 128.1 (CH-*Ar*), 81.3 (CH-3 y CH-4), 71.6 (2 CH_2Ph), 49.6 (CH₂-2 y CH₂-5).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ (M+H)⁺, 284.1645. Experimental (M+H)⁺, 284.1647.

1.3.e. Oxidación de la hidroxilamina **9**.



Sobre una disolución de hidroxilamina **9** (1.95 g, 6.52 mmol) en 13 mL de DCM se añaden 950 mg (9.78 mmol) de MnO_2 bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a t.a.. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente obteniéndose la nitrona **11** (1.76 g, 91%) como un aceite amarillo.

(3*S*,4*S*)-Bis(fenilmetoxi)pirrolidina-1-óxido: **11**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76.7$ (c=0.9, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3428, 3064, 3023, 2917, 2860, 1961, 1560, 1487, 1091.

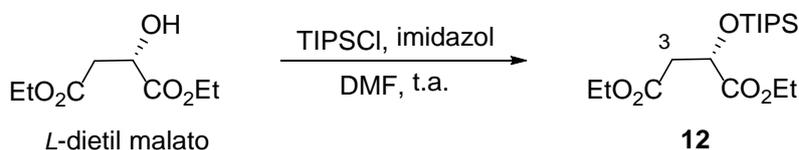
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.32-7.25 (10H, m, H*Ar*), 6.87 (1H, s, H-2), 4.67 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-3), 4.56 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{-O}$), 4.54 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{-O}$), 4.30 (1H, tt, $J = 1.5$ y 6.6 Hz, H-4), 3.88-3.83 (2H, m, CH₂-5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 137.2 (C-*ipso*), 128.9 (CH-*Ar*), 128.5 (CH-*Ar*), 128.2 (CH-*Ar*), 83.9 (CH-2), 78.1 (CH-3 y CH-4), 72.2 (2 CH_2Ph), 67.2 (CH₂-5).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Na}$, 320.1281. Experimental M+Na, 320.1267.

1.4. FORMACIÓN DE LA NITRONA 15.

1.4.a. Protección de *L*-dietil malato con TIPSCl.



Sobre una disolución de *L*-dietil malato (6 g, 31.50 mmol) e imidazol (2.15 g, 32.76 mmol) en DMF seca (40 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se añade gota a gota TIPSCl (8 mL, 37.80 mmol). Se mantiene la reacción agitando esta temperatura durante 24 h. Pasado este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de H₂O y se extrae con abundante Éter. La fase orgánica resultante se lava con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 12/1, aislándose un aceite incoloro de **12** (8.72 g, 80%).

(2*S*-Triisopropilsililoxi)dietil malato: **12**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.7$ (c=1.0, CHCl₃).

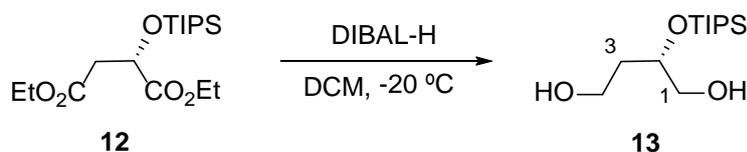
IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 2943.37, 2893.22, 2866.22, 1739.79, 1465.90, 1274.95, 1141.86, 883.40, 678.94.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.69 (1H, t, *J*= 6.1 Hz, H-2), 4.15 (2H, q, *J*= 7.0 Hz, CH₂-O), 4.09 (2H, q, *J*= 7.0 Hz, CH₂-O), 2.75 (2H, dd, *J*= 5.2 y 11.6 Hz, CH₂-3), 1.26 (3H, t, *J*= 7.0 Hz, 2CH₃CH₂-O), 1.07-0.98 (21H, m, Si*i*Pr₃).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 172.5 (C=O), 170.5 (C=O), 69.7 (CH-2), 61.3 (CH₃CH₂-O), 60.9 (CH₃CH₂-O), 41.0 (CH₂-3), 18.0 (Si(CHMe₂)₃), 14.3 (2CH₃CH₂-O), 12.5 (Si(CHMe₂)₃).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₇H₃₄O₅NaSi, 369.2067. Experimental M+Na, 369.2057.

1.4.b. Reducción de **12** con DIBAL-H.



Sobre una disolución de **12** (2 g, 5.78 mmol) en 30 mL de DCM a -50 °C se añaden 23 mL (34.68 mmol) de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. La mezcla es agitada a -20 °C durante 3 h. Pasado este tiempo se deja calentar hasta temperatura ambiente. A continuación, se añade MeOH y Tartrato sódico. La suspensión resultante se filtra a través de celita®, y se extrae varias veces con DCM. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt/ 1/2, aislándose el compuesto **13** (1.20 g, 79%) como un sólido blanco.

(2S)-2-Triisopropilsililoxi-1,4-butanodiol: **13**.

pf: 40 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +7.7$ (c=0.4, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3356.14, 3346.50, 2943.37, 2891.30, 2866.22, 1463.97, 1382.96, 1049.28, 853.18, 678.94.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.10-4.15 (1H, m, H-2), 3.82-3.65 (4H, m, 2CH₂-OH), 1.92-1.87 (2H, m, CH₂-3), 1.10-1.08 (21H, m, Si*i*Pr₃).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 71.3 (CH-2), 66.1 (CH₂-1), 58.8 (CH₂-4), 37.6 (CH₂-3), 18.3 (Si(CHMe₂)₃), 12.6 (Si(CHMe₂)₃).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₃H₃₀O₃NaSi, 285.1856. Experimental M+Na, 285.1843.

1.4.c. Protección de **13** con MsCl.

Sobre una disolución de **13** (6.80 g, 25.86 mmol) y Et₃N (22 mL, 155.16 mmol) en DCM (35 mL) a 0 °C, se añade gota a gota 8.70 mL (112.51 mmol) de cloruro de mesilo. Después, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo, la reacción se para adicionando hielo y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución de Na₂CO₃ al 10% y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 12/1, aislándose un aceite amarillo pálido de **14** (8.65 g, 80%).

(2S)-2-Triisopropilsililoxi-1,4-bis(metansulfoniloxi)butano: 14.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.4$ (c=0.8, CHCl₃).

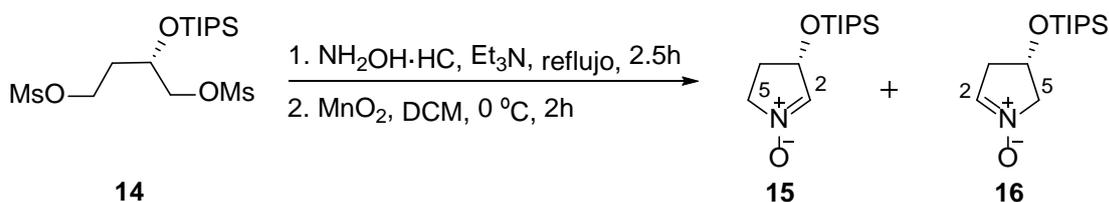
IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 2943.37, 2893.22, 2866.22, 1465.90, 1136.07, 883.40, 680.87.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.40-4.13 (5H, m, CH₂-1, CH₂-4, H-2), 3.02 (3H, s, CH₃SO₂), 2.99 (3H, s, CH₃SO₂), 2.06 (2H, q, $J = 5.9$ Hz, CH₂-3), 1.09-1.06 (21H, m, SiPr₃).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 71.5 (CH₂-1), 67.3 (CH-2), 65.8 (CH₂-4), 37.6 (CH₃SO₂), 33.9 (CH₂-3), 18.2 (Si(CHMe₂)₃), 12.6 (Si(CHMe₂)₃).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₅H₃₄O₇NaSi₂, 441.1407. Experimental M+Na, 441.1399.

1.4.d. Ciclación de **14** con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y posterior oxidación con MnO_2 .



Sobre una disolución del mesilato **14** (1.20 g, 2.87 mmol) en 32 mL de Et_3N , se añaden 914 mg (13.15 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2.5 h bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora la Et_3N y el residuo sólido resultante se lava repetidamente con Éter. Se concentran las fases etéreas para obtener la hidroxilamina, la cual muestra poca estabilidad y se usa sin más purificación en la oxidación. Para ello, se disuelve la hidroxilamina 380 mg (1.48 mmol) en 3 mL de DCM, y se añaden 215 mg (2.22 mmol) de MnO_2 bajo atmósfera de argón a 0°C . La mezcla resultante se mantiene agitando durante 2 h a t.a.. Después, se filtra a través de celita® y Na_2SO_4 y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con MeOH/AcOEt 1/10, aislándose las nitronas **15** (370 mg, 50%) y **16** (36 mg, 5%) ambas como aceites amarillos.

(3S)-3-(Triisopropilsililoxi)pirrolidina-1-óxido: 15.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.2$ ($c=0.3$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2941.44, 2866.22, 1265.30, 883.40.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 6.91-6.89 (1H, m, H-2), 5.12-5.08 (1H, m, H-3), 4.20-4.10 (1H, m, H- CH_2 -5), 3.92-3.82 (1H, m, H- CH_2 -5), 2.68-2.50 (1H, m, H- CH_2 -4), 2.20-2.04 (1H, m, H- CH_2 -4), 1.12-1.02 (21H, m, SiPr_3).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 136.0 (CH-2), 72.6 (CH-3), 61.5 (CH_2 -5), 31.5 (CH_2 -4), 18.1 ($\text{Si}(\text{CHMe}_2)_3$), 12.2 ($\text{Si}(\text{CHMe}_2)_3$).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{NaSi}$, 280.1703. Experimental $\text{M}+\text{Na}$, 280.1697.

(4S)-4-(Triisopropilsililoxi)pirrolidina-1-óxido: 16.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.4$ ($c=0.9$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2941.44, 2927.94, 2866.22, 1207.44, 920.05, 680.87.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 6.88-6.86 (1H, m, H-2), 4.77-4.71 (1H, m, H-4), 4.20-4.06 (1H, m, H- CH_2 -5), 3.91-3.82 (1H, m, H- CH_2 -5), 3.03-2.98 (1H, m, H- CH_2 -3), 2.72-2.63 (1H, m, H- CH_2 -3), 1.09-0.98 (21H, m, SiPr_3).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 133.6 (CH-2), 70.9 (CH_2 -5), 66.8 (CH-4), 40.5 (CH_2 -3), 18.0 ($\text{Si}(\text{CHMe}_2)_3$), 12.1 ($\text{Si}(\text{CHMe}_2)_3$).

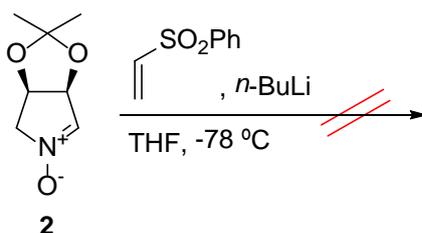
HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{NaSi}$, 280.1703. Experimental M+Na, 280.1697.

Capítulo 2: Estudio de la adición de aniones estabilizados por el grupo sulfona a nitronas

2. ESTUDIO DE LA ADICIÓN DE ANIONES ESTABILIZADOS POR EL GRUPO SULFONA A NITRONAS.

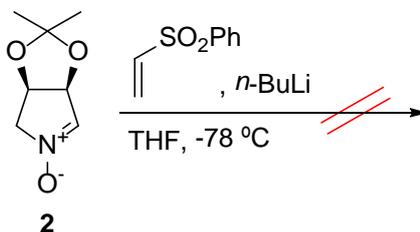
2.1. ANIONES PROCEDENTES DE LA FENILVINILSULFONA.

2.1.a. Adición de fenilvinilsulfona/*n*-BuLi a la nitrona 2 a -78 °C.



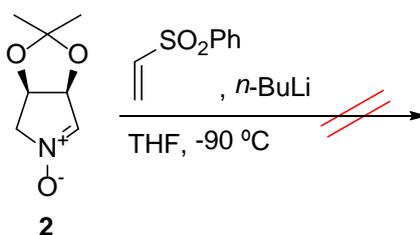
Sobre una disolución de fenilvinilsulfona (115 mg, 0.68 mmol) en 1.50 mL de THF se añaden lentamente 0.42 mL (0.68 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexano), bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. Posteriormente, se enfría a -78 °C y se añade vía cánula sobre una disolución de la nitrona **2** (53.40 mg, 0.34 mmol) en 1 mL de THF, a -78 °C. Después de 1 h de reacción, se retira el baño frío y la mezcla se agita durante 2 h, dejando alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

2.1.b. Adición de la nitrona **2** a la fenilvinilsulfona/*n*-BuLi a -78 °C.



Sobre una disolución de fenilvinilsulfona (108 mg, 0.64 mmol) en 1.50 mL de THF se añaden lentamente 0.40 mL (0.64 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexano), bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. Posteriormente, se enfría a -78 °C, y a esta se le añade vía cánula una disolución de la nitrona **2** (50 mg, 0.32 mmol) en 1 mL de THF, a -78 °C. Después de 1 h de reacción, se retira el baño frío y la mezcla se agita durante 2 h, dejando alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

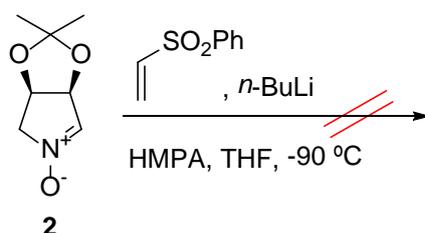
2.1.c. Adición de fenilvinilsulfona/*n*-BuLi a la nitrona **2** a -90 °C.



A una disolución de 0.42 mL (0.68 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexano) en 1 mL de THF se añade vía cánula una disolución de fenilvinilsulfona (115 mg, 0.68 mmol) en 1 mL de THF bajo atmósfera de argón a -90 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. Posteriormente, se añade vía cánula una disolución de la nitrona **2** (53.40 mg, 0.34 mmol) en 1 mL de THF, a -90 °C. Después de 1 h de reacción, se retira el baño frío y la mezcla se agita durante 2 h, dejando alcanzar temperatura ambiente.

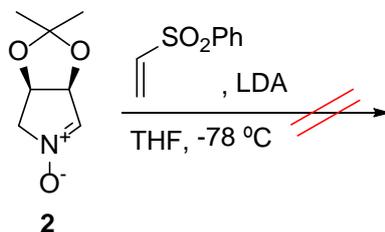
La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

2.1.d. Adición de fenilvinilsulfona/*n*-BuLi a la nitrona 2 a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ en presencia de HMPA.



A una disolución de 0.23 mL (0.38 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexano) en 1 mL de THF se añade vía cánula una disolución de fenilvinilsulfona (64 mg, 0.38 mmol) y 63 μL (0.38 mmol) de HMPA en 1 mL de THF bajo atmósfera de argón a $-90\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. Posteriormente, se añade vía cánula sobre una disolución de la nitrona **2** (48 mg, 0.30 mmol) en 1 mL de THF, a $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Después de 1 h de reacción, se retira el baño frío y la mezcla se agita durante 2 h, dejando alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

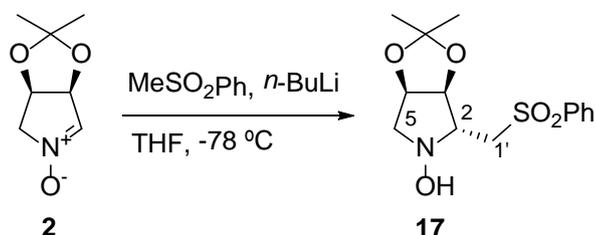
2.1.e. Adición de la nitrona **2** a una disolución de fenilvinilsulfona/LDA a -78 °C.



A una disolución de 0.10 mL (0.79 mmol) de isopropilamina en 1 mL de THF se le añade lentamente 0.50 mL (0.79 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexano), bajo atmósfera de argón a -78 °C. La disolución se agita durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo, se añade vía cánula una disolución de fenilvinilsulfona (108 mg, 0.64 mmol) en 1 mL de THF. La mezcla se mantiene agitando durante 5 minutos a esta temperatura. Posteriormente, se añade vía cánula una disolución de la nitrona **2** (50 mg, 0.32 mmol) en 1 mL de THF, a -78 °C. Después de 1 h de reacción, se retira el baño frío y la mezcla se agita durante 2 h, dejando alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, pero no se identifica ningún compuesto.

2.2. ANIONES PROCEDENTES DE LA FENILMETILSULFONA.

2.2.a. Adición de $\text{MeSO}_2\text{Ph}/n\text{-BuLi}$ a la nitrona **2**.



Sobre una disolución de MeSO_2Ph (520 mg, 2.58 mmol) en 4.70 mL de THF se añaden lentamente 1.90 mL (2.58 mmol) de $n\text{-BuLi}$ (1.6 M en hexano), bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. Posteriormente, se enfría a -78 °C y se añade vía cánula sobre una disolución de la nitrona **2** (320 mg, 2.03 mmol) en 6.70 mL de THF, a -78 °C. Después de 30 minutos de reacción, se retira el baño frío y la mezcla se agita durante 2 h, dejando alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 1/1, aislándose la hidroxilamina **17** (300 mg, 47%), como un sólido blanco que cristaliza en una mezcla de Hexano/ AcOEt .

(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Fenilsulfonilmetil-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **17**.

pf: 90 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.8$ (c=2.2, CHCl_3).

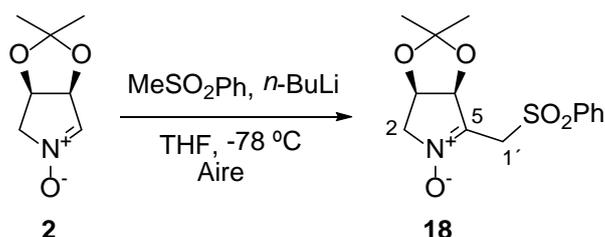
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3428, 3207, 2987, 2925, 2856, 1581, 1442, 1385, 1295, 1131, 1074, 845.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.98 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, H_{orto}), 7.65 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H_{para}), 7.55 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H_{meta}), 6.25 (1H, s, -OH), 4.73-4.75 (1H, m, H-4), 4.62 (1H, dd, $J = 4.2$ y 6.0 Hz, H-3), 3.69 (1H, dd, $J = 6.4$ y 14.0 Hz, H_A-1'), 3.40-3.42 (1H, m, H-2), 3.35-3.33 (1H, m, H_A-5), 3.25 (1H, dd, $J = 6.8$ y 14.0 Hz, H_B-1'), 3.12 (1H, dd, $J = 4.4$ y 12.4 Hz, H_B-5), 1.43 (3H, s, Me-acetónido), 1.27 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 139.4 (C-*ipso*), 133.9 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta*), 128.1 (2CH-*orto*), 113.7 (C-acetónido), 82.2 (CH-3), 77.2 (CH-4), 67.3 (CH-2), 62.3 (CH_2 -5), 54.1 (CH_2 -1'), 26.7 (Me-acetónido), 24.7 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{NaS}$, 336.0876. Experimental M+Na, 336.0877.

2.2.b. Adición de $\text{MeSO}_2\text{Ph}/n\text{-BuLi}$ a la nitrona **2** en presencia de aire.



Sobre una disolución de MeSO_2Ph (276 mg, 1.76 mmol) en 1.80 mL de THF se añaden lentamente 1.10 mL (1.76 mmol) de $n\text{-BuLi}$ (1.6 M en hexano), bajo atmósfera de argón y a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. A continuación, se enfría a -78 °C y se añade vía cánula sobre una disolución de la nitrona **2** (185 mg, 1.18 mmol) en 3.80 mL de THF, a -78 °C. Después de 30 minutos de reacción, se retira el baño frío y la mezcla se agita durante 2 h, dejando alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se mantiene agitando durante 30 minutos más al aire. Posteriormente, se extrae con abundante AcOEt . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Aislándose el compuesto como un sólido blanco **18** (90 mg, 30 %) que cristaliza en mezcla de $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$.

(3*R*,4*R*)-5-Fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina-3,4-dihidro-2*H*-pirrol-1-óxido: **18**.

pf: 120 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +110.7$ ($c=1.2$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3376 (ancha), 3058, 2995, 2967, 1580.

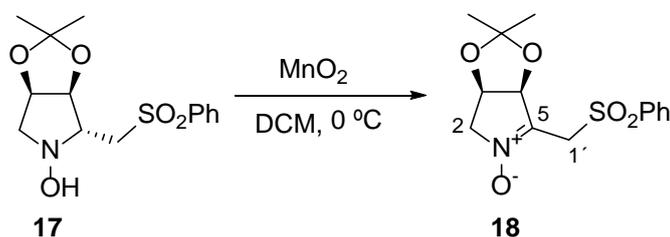
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.95-7.92 (2H, m, *Horto*), 7.69-7.58 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 5.58 (1H, d, $J=6.2$ Hz, H-4), 4.87 (1H, dt, $J=6.2$ y 12.0 Hz, H-3), 4.04 (2H, d,

$J = 4.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-2}$), 3.96 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-1}'$), 1.38 (3H, s, Me-acetónido), 1.37 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 139.7 (C-*ipso*), 134.6 (CH-*para*), 134.0 (C-5), 129.6 (2CH-*meta*), 128.1 (2CH-*orto*), 112.6 (C-acetónido), 80.8 (CH-3), 71.7 (CH-4), 68.1 ($\text{CH}_2\text{-2}$), 52.1 ($\text{CH}_2\text{-1}'$), 27.2 (Me-acetónido), 25.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{NaS}$, 334.0719. Experimental $\text{M}+\text{Na}$, 334.0703.

2.2.c. Oxidación de la hidroxilamina **17** con MnO_2 .

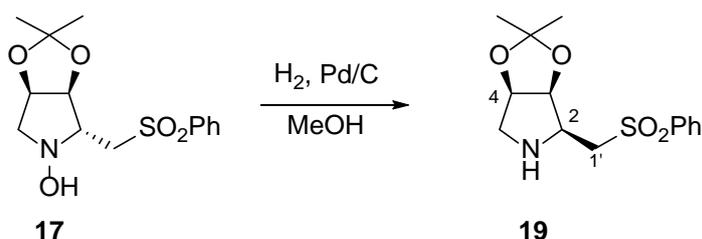


Sobre una disolución de hidroxilamina **17** (234 mg, 0.74 mmol) en 1.50 mL de DCM se añaden 107.2 mg (1.11 mmol) de MnO_2 bajo atmósfera de argón a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente obteniéndose la nitrona **18** (229 mg, 98%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

2.3. APLICACIÓN DE LA HIDROXILAMINA 17 A LA OBTENCIÓN DE NUEVOS ORGANOCATALIZADORES PIRROLIDÍNICOS.

2.3.1. Síntesis de organocatalizadores.

2.3.1.a. Hidrogenación de 17 con H₂ en Pd/C.



Sobre una disolución de **17** (66 mg, 0.21 mmol) en 1 mL de MeOH se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose 24 mg (39%) del compuesto **19** como un aceite incoloro.

(2*S*,3*S*,4*R*)-2-Fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **19**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.3$ (c = 0.5, CHCl₃).

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3000, 2936, 1447, 1381, 1308, 1148, 1086, 650.

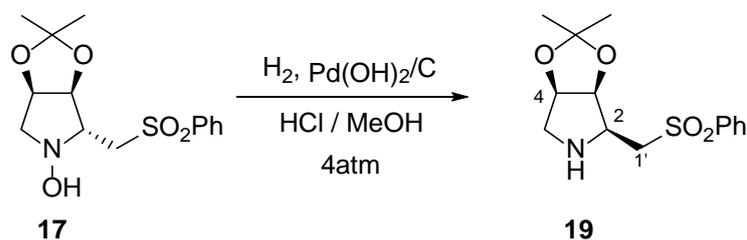
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.93 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, *Horto*), 7.69-7.50 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 4.67 (1H, dd, *J* = 4.0 y 5.3 Hz, H-4), 4.54 (1H, dd, *J* = 4.2 y 5.3 Hz, H-3), 3.57 (1H, dd, *J* = 5.0 y 14.0 Hz, H_A-1'), 3.36 (1H, dd, *J* = 7.0 y 14.0 Hz, H_B-1'), 3.20-3.22 (1H, m, H-2), 3.13 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, H_A-5), 2.69 (1H, dd, *J* = 4.0 y 12.7 Hz, H_B-5), 2.20 (1H, s, H-1), 1.41 (3H, s, Me-acetónido) y 1.25 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 139.7 (C-*ipso*), 133.7 (CH-*para*), 129.2 (2CH-*meta*), 127.2 (2CH-*orto*), 111.1 (C-acetónido), 81.0 (CH-3), 80.8 (CH-4), 57.1 (CH-2), 55.9 (CH₂-1'), 52.6 (CH₂-5), 25.7 (Me-acetónido), 24.0 (Me-acetónido).

LRMS, FAB⁺, *m/z* (%): 298 (100) (M+H)⁺, 154 (55), 136 (50), 107 (25), 80 (45).

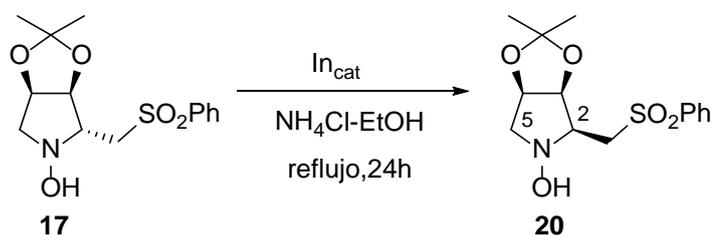
HRMS, ESI: Calculado para C₁₄H₂₀NO₄S (M+H)⁺, 298.1113. Experimental (M+H)⁺, 298.1128.

2.3.1.b. Hidrogenación de 17 con H₂ en Pd(OH)₂/C.



Sobre una disolución de **17** (50 mg, 0.16 mmol) en 1 mL de HCl/MeOH (12:1) se añade una cantidad catalítica de Pd(OH)₂/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente. Obteniéndose 13 mg (27 %) del compuesto **19**, cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

2.3.1.c. Reducción de 17 con In a reflujo.



La hidroxilamina **17** (32.10 mg, 0.10 mmol) se disuelve en una disolución 2:1 de EtOH y NH₄Cl_{sat} (18.50 mL) y se le añade In (14 mg, 0.12 mmol), bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción es calentada a reflujo con agitación vigorosa. Después de 24 h la mezcla es enfriada, filtrada a través de celita® y concentrada bajo presión reducida. A continuación, se añaden 5 mL de una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose la hidroxilamina **20** (28.8 mg, 92%) como un sólido blanco.

(2R,3S,4R)-2-Fenilsulfonilmetil-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 20.

pf: 98 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -10.4$ (c=1.3, CHCl₃).

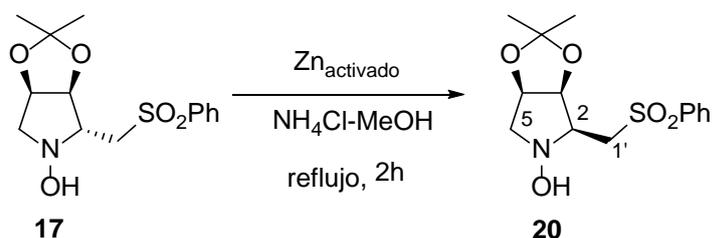
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3448, 2985, 2933, 2854, 1448, 1383, 1306, 1085, 856.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.98-7.95 (2H, m, H_{orto}), 7.67-7.52 (3H, m, H_{meta} y H_{para}), 6.27 (1H, s, -OH), 4.59-4.61 (2H, m, H-3 y H-4), 3.70 (1H, dd, J=8.4 y 14.0 Hz, H-1'), 3.50-3.38 (2H, m, H-1' y H_A-5), 3.08-3.04 (1H, m, H-2), 2.70 (1H, dd, J= 4.4 y 11.0 Hz, H_B-5), 1.37 (3H, s, Me-acetónido), 1.22 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 139.9 (C-*ipso*), 134.1 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 128.3 (2CH-*orto*), 111.1 (C-acetónido), 77.2 (CH-3), 76.6 (CH-4), 65.9 (CH-2), 62.2 (CH₂-5), 54.5 (CH₂-1'), 25.9 (Me-acetónido), 24.4 (Me-acetónido).

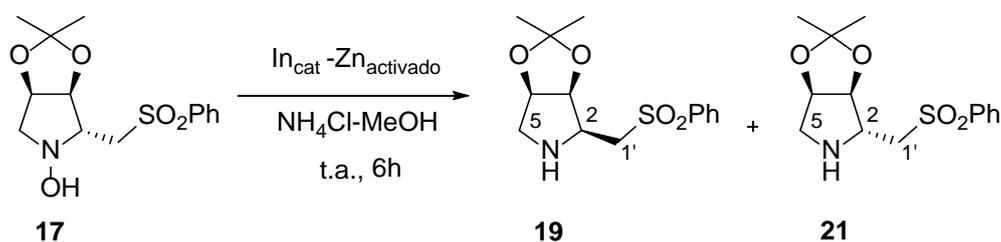
HRMS, ESI: Calculado para C₁₄H₁₉NO₅NaS, 336.0876. Experimental M+Na, 336.0877.

2.3.1.d. Reducción de 17 con Zn a reflujo.



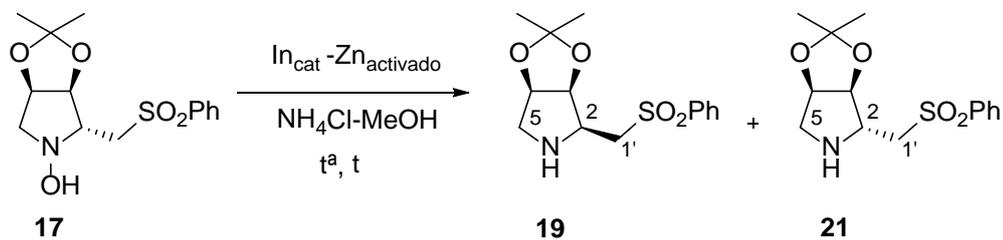
Sobre una disolución de **17** (69 mg, 0.22 mmol) en MeOH (3.40 mL) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), se añade Zn activado (29 mg, 0.44 mmol), bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 2 h, con agitación vigorosa. Después se evapora el disolvente, se añade 1.50 mL de una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose el compuesto **20** (34 mg, 50%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

2.3.1.f. Reducción de **17** con $\text{In}_{\text{cat}}/\text{Zn}$ a temperatura ambiente.



Sobre una disolución de **17** (852 mg, 2.72 mmol) en MeOH (37 mL) y una solución acuosa saturada de NH_4Cl (56 mL), bajo atmósfera de argón, se añade Zn activado (712 mg, 10.90 mmol) y una cantidad catalítica de In en polvo (20 mg). La mezcla de reacción es agitada durante 6 h con atmósfera de argón. Después se evapora el disolvente, se añade 5 mL de una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose los compuesto **19** (13 mg, 2%) y **21** (284 mg, 35%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

2.3.1.g. *Tabla 2. Condiciones de reducción de la hidroxilamina 17 para la obtención de las pirrolidinas 19 y 21.*

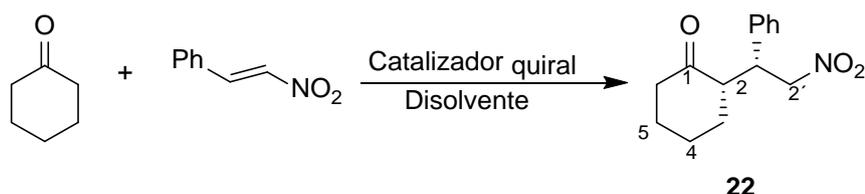


Entrada	Equivalentes de Zn	t ^a	tiempo (h)	η (%)	19	21
1	6	Reflujo	1	15	40	60
2	4		2	10	36	64
3	4		1	15	30	70
4	4		30 min	N.D	-	-
5	2		1	N.D	-	-
6	2		1 h y 30 min	10	40	60
7	2		2	20	15	85
8	4	t.a.	6	40	5	95
9	3		4	8	45	55
10	2		4	N.D	-	-

2.3.2. Reacciones Organocatalíticas.

2.3.2.1. Procedimiento general para la reacción de adición tipo Michael de ciclohexanona a nitroestireno.

2.3.2.1.a. (2*S*,1'*R*)-2-[(1'-fenil-2'-nitro)-etil]-ciclohexanona: **22**.



A una disolución de **19** (10 mg, 15 mol%) en 3.50 mL de DMSO se añaden ciclohexanona (0.44 mL, 4.40 mmol) y *trans*- β -nitroestireno (33 mg, 0.22 mmol), agitándose a temperatura ambiente. El avance de la reacción es comprobado mediante cromatografía en capa fina. Transcurridas 16 horas, se añade una disolución saturada de NH₄Cl (2 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt, se lava con agua y con disolución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 9/1, aislándose el compuesto **22** (11 mg, 20 %).

$[\alpha]_D^{20} = -27.0$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3056, 3033, 2957, 2924, 3872, 1698, 1561, 1457, 1381, 1131.

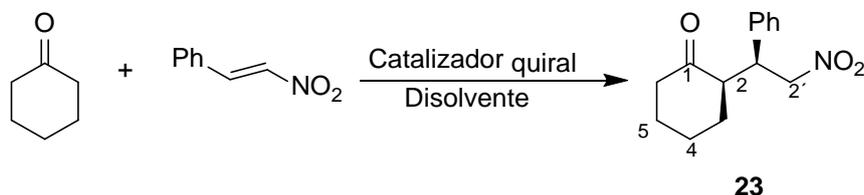
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.29-7.13 (5H, m, H_{Ar}), 4.93 (1H, dd, $J = 4.6$ y 12.6 Hz, H-2'), 4.59 (1H, dd, $J = 10.0$ y 12.6 Hz, H-2'), 3.74 (1H, ddd, $J = 4.4$, 10.0 y 14.6 Hz, H-1'), 2.65 (1H, ddd, $J = 4.4$, 10.0 y 15.0 Hz, H-2), 2.39 (2H, m, CH₂-6), 2.00 (2H, m, CH₂-3), 1.61 (2H, m, CH₂-5), 1.20 (2H, m, CH₂-4).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 212.1 (C-1), 138.0 (C-*ipso*), 129.1 (2CH-*orto*), 128.4 (2CH-*meta*), 128.0 (CH-*para*), 79.0 (CH₂-2'), 52.8 (CH-2), 44.0 (CH-1'), 43.0 (CH₂-6), 33.8 (CH₂-3), 18.9 (CH₂-5), 15.7 (CH₂-4).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₄H₁₇NO₃ (M+H)⁺, 248.1162. Experimental (M+H)⁺, 248.1267.

HPLC: Daicel Chiralpak AD; Hexano/ⁱPrOH: 0.45 mL min⁻¹; λ_{\max} 230 nm: tR (menor)-10.8 min; tR (mayor)-13.1 min.

2.3.2.1.b. (2R,1'S)-2-[(1'-fenil-2'-nitro)-etil]-ciclohexanona: 23.

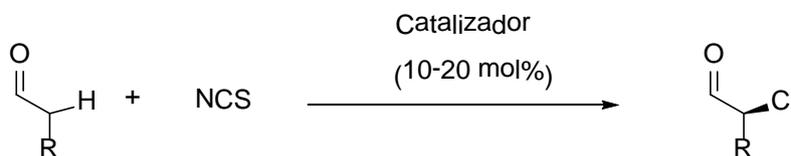


A una disolución de **21** (10 mg, 15 mol%) en 3.50 mL de CHCl_3 se añaden ciclohexanona (0.44 mL, 4.40 mmol) y *trans*- β -nitroestireno (33 mg, 0.22 mmol), agitándose a temperatura ambiente. El avance de la reacción es comprobado mediante cromatografía en capa fina. Transcurridas 16 horas, se añade una disolución saturada de NH_4Cl (2 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt, se lava con agua y con disolución saturada de NaCl. Se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 9/1, aislándose el compuesto **23** (22 mg, 35 %) y cuyas propiedades coinciden con las descritas en bibliografía.¹³⁰

HPLC: Daicel Chiralpak AD; Hexano/ⁱPrOH: 0.45 mL min⁻¹; λ_{max} 230 nm; tR (mayor)-10.5 min; tR (menor)-12.9 min.

2.3.2.2. Reacción de α -cloración de aldehídos.

2.3.2.2.1. Procedimiento general para la reacción de α -cloración de aldehídos



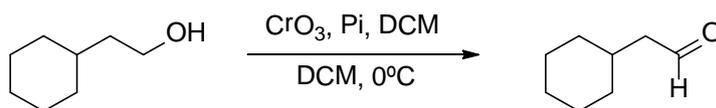
A una disolución del catalizador **19** o **21** (10-20 mol%) en 1 mL de disolvente se añade el aldehído (1 equiv.) a 0 °C, seguido de NCS (1.3 equiv.) previamente recristalizado en AcOH. Se agita la reacción a 0 °C durante 1 h permitiendo después subir la temperatura

¹³⁰ Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Synthesis*, **1993**, 1271.

hasta temperatura ambiente. El avance de la reacción es comprobado mediante RMN H^+ . Se observa la señal correspondiente al producto de partida a 9.75 ppm (1H, t, $J= 2.2$ Hz, -CHO), que decrece con el tiempo mientras aumenta la señal del producto α -clorado a 9.49 ppm (1H, d, $J= 2.8$ Hz, -CHO). Se observa también en algunos casos la señal minoritaria del producto diclorado a 9.24 ppm (1H, s, -CHO). Debido a la volatilidad del compuesto, una muestra del crudo de reacción se introduce directamente en el cromatógrafo de gases para la determinación del exceso enantiomérico, o se derivatiza a su correspondiente ácido o alcohol.

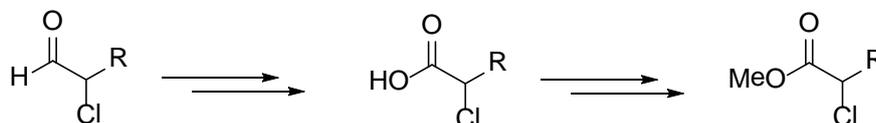
2.3.2.2.2. Síntesis de aldehídos.

2.3.2.2.2.a. Oxidación de 2-ciclohexiletanol.



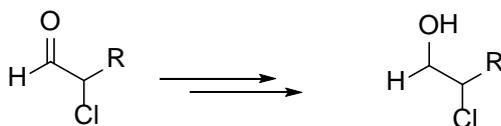
Sobre una disolución de CrO_3 (10 g, 100 mmol) en 120 mL de DCM se añade lentamente 40 mL de piridina seca a 0 °C, la mezcla resultante se deja reaccionar durante 30 minutos. Pasado este tiempo, esta mezcla se añade sobre una disolución de 2-ciclohexiletanol (5 g, 40 mmol) en 100 mL de DCM. La mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos a 0 °C. Después, se diluye con DCM (9 mL), se filtra a través de celita®, y se concentra. A continuación, se lava con HCl 2 M, $NaHCO_3$ al 6% y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose el 2-ciclohexiletanal como un aceite incoloro (4.5 g, 90%).

2.3.2.2.3. Procedimiento general para la formación de los α -cloroácidos. Entradas 1, 2 y 5 de la Tabla 11.



La mezcla de reacción se diluye con 3 mL de *t*-BuOH, 3 mL de una disolución 1 M de NaH_2PO_4 (ac) y 3 mL de una disolución 1 M de KMnO_4 (ac). Después de 1 min de agitación vigorosa se añade 3 mL de una disolución de NaHSO_3 saturada y el pH es ajustado a 3 con HCl 1 M a 0 °C. La mezcla resultante se extrae con AcOEt , se lava con agua y con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El ácido obtenido se disuelve en tolueno (2 mL) y MeOH (5 mL), y se adiciona TMSCHN_2 (2.0 M en hexano) hasta que el color amarillo persista. La solución se deja agitar durante 5 min más, pasado este tiempo se añade un 1 mL de AcOH . Los disolventes se evaporan y el crudo de reacción que se obtiene se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ Et_2O 9/1, aislándose el compuesto puro.

2.3.2.2.4. Procedimiento general para la formación del alcohol del α -cloroaldehído entrada 3 de la Tabla 11.



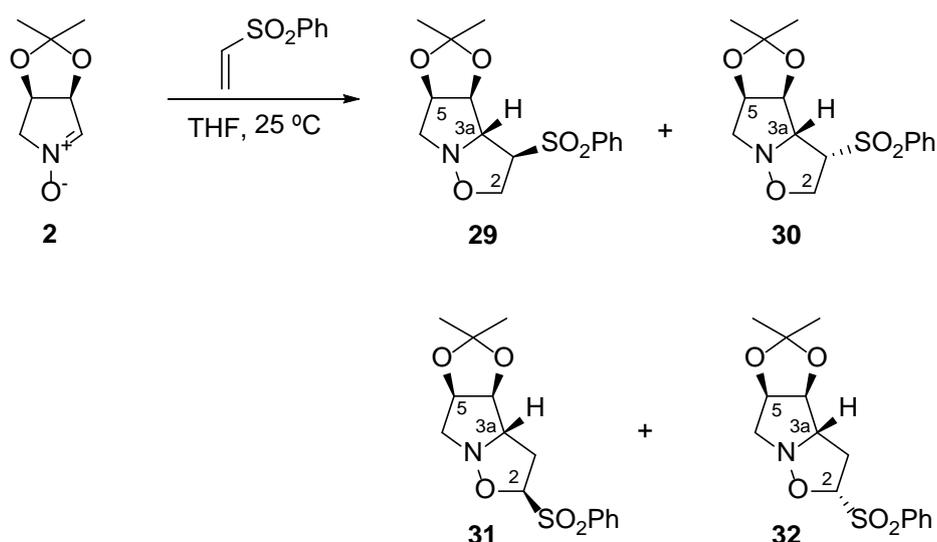
La mezcla de reacción se diluye con MeOH (2 mL) y se añade NaBH_4 (100 mg, 2.6 mmol) en varias porciones. Se agita durante 10 min, a continuación se para adicionando unas gotas de H_2O y se extrae con abundante AcOEt . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con $\text{DCM}/ \text{Et}_2\text{O}$ 9/1, aislándose el compuesto puro.

Capítulo 3: Estudio de la reacción 1,3-dipolar de diferentes nitronas con la fenilvinilsulfona

3. ESTUDIO DE LA REACCIÓN 1,3-DIPOLAR DE DIFERENTES NITRONAS CON LA FENILVINILSULFONA.

3.1. FORMACIÓN DE ISOXAZOLIDINAS CON LA NITRONA 2.

3.1.a. Síntesis de isoxazolidinas en THF a temperatura ambiente.



Sobre una disolución de la nitrona **2** (40 mg, 0.26 mmol) en 1 mL de THF, se añade $\text{C}_2\text{H}_3\text{SO}_2\text{Ph}$ (64 mg, 0.39 mmol), bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** como sólidos blancos con un 76% rendimiento global. Estas isoxazolidinas cristalizan en una mezcla Hexano/AcOEt.

(3*R*,3*aR*,4*S*,5*R*)-3-Fenilsulfonil-4,5-isopropilidenedioxi-hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoxazol: 29.

pf: $125\text{ }^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.2$ ($c=0.7$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3440, 2983, 2925.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.96 (2H, d, J = 8.0 Hz, *Horto*), 7.71 (1H, t, J = 7.4 Hz, *Hpara*), 7.63 (2H, t, J = 7.2 Hz, *Hmeta*), 4.84 (1H, dt, J = 2.8 y 6.2 Hz, H-5), 4.50 (1H, dd, J = 1.8 y 6.2 Hz, H-4), 4.20 (2H, d, J = 7.6 Hz, CH₂-2), 4.05 (1H, dd, J = 1.8 y 5.6 Hz, H-3a), 3.91 (1H, dd, J = 5.4 y 7.6 Hz, H-3), 3.33 (1H, dd, J = 2.8 y 13.2 Hz, H_B-6), 3.17 (1H, dd, J = 6.2 y 13.2 Hz, H_A-6), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.25 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 137.5 (C-*ipso*), 134.4 (CH-*para*), 129.6 (2CH-*meta*), 128.7 (2CH-*orto*), 113.1 (C-acetónido), 83.5 (CH-4), 79.6 (CH-5), 72.6 (CH-3a), 70.3 (CH-3), 66.1 (CH₂-2), 59.2 (CH₂-6), 26.4 (Me-acetónido), 24.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₅H₁₉NO₅NaS, 348.0876. Experimental M+ Na, 348.0868.

**(3*S*,3*aR*,4*S*,5*R*)-3-Fenilsulfonil-4,5-isopropilidenedioxi-hexahidropirrolol[1,2-
b]isoxazol: 30.**

pf: 114 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = +22.5 (c=1.4, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3457, 2987, 2921, 1315, 1156.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.96 (2H, d, J = 8.2 Hz, *Horto*), 7.70 (1H, t, J = 7.6 Hz, *Hpara*), 7.60 (2H, t, J = 7.4 Hz, *Hmeta*), 5.64 (1H, dd, J = 2.6 y 6.6 Hz, H-4), 5.02 (1H, ddd, J = 3.0, 5.6 y 6.6 Hz, H-5), 4.29 (1H, t, J = 8.7 Hz, H-3), 4.21 (1H, t, J = 8.7 Hz, H_A-2), 3.91 (1H, dd, J = 2.6 y 8.7 Hz, H-3a), 3.89 (1H, t, J = 8.7 Hz, H_B-2), 3.44 (1H, dd, J = 5.6 y 13.2 Hz, H_A-6), 3.30 (1H, dd, J = 3.0 y 13.2 Hz, H_B-6), 1.50 (3H, s, Me- acetónido), 1.37 (3H, s, Me- acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 139.5 (C-*ipso*), 134.3 (CH-*para*), 129.6 (2CH-*meta*), 128.0 (2CH-*orto*), 112.7 (C- acetónido), 80.2 (CH-5), 79.0 (CH-4), 72.9 (CH-3a), 68.4 (CH-3), 65.9 (CH₂-2), 58.7 (CH₂-6), 26.7 (Me-acetónido), 24.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₅H₁₉NO₅NaS, 348.0876. Experimental M+ Na, 348.0868.

**(2*R*,3*aS*,4*S*,5*R*)-2-Fenilsulfonil-4,5-isopropilidenedioxi-hexahidropirrolol[1,2-
b]isoxazol: 31.**

pf: 178 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = +155.0 (c=0.9, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3379, 2987, 2905, 1438, 1389, 1299.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.97 (2H, d, $J= 7.6$ Hz, *Horto*), 7.64 (1H, t, $J= 7.8$ Hz, *Hpara*), 7.62 (2H, t, $J= 7.4$ Hz, *Hmeta*), 5.02 (1H, dd, $J= 3.8$ y 8.8 Hz, H-2), 4.84-4.86 (1H, m, H-5), 4.55 (1H, dd, $J= 2.6$ y 6.2 Hz, H-4), 3.85 (1H, ddd, $J= 2.6, 5.8$ y 7.6 Hz, H-3a), 3.38 (1H, dd, $J=3.6$ y 13.8 Hz, H_A -6), 3.31 (1H, dd, $J= 5.6$ y 13.8 Hz, H_B -6), 3.22 (1H, ddd, $J= 3.8, 7.6$ y 13.6 Hz, H_B -3), 2.60 (1H, ddd, $J= 5.8, 8.8$ y 13.6 Hz, H_A -3), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.28 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 136.0 (C-*ipso*), 134.2 (CH-*para*), 129.1 (2CH-*meta*), 129.0 (2CH-*orto*), 113.4 (C-acetónido), 92.0 (CH-2), 83.9 (CH-4), 80.3 (CH-5), 70.9 (CH-3a), 61.5 (CH₂-6), 33.6 (CH₂-3), 26.7 (Me- acetónido), 24.8 (Me- acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{NaS}$, 348.0876. Experimental $\text{M}^+ \text{Na}$, 348.0868.

**(2*S*,3*aS*,4*S*,5*R*)-2-Fenilsulfonil-4,5-isopropilidenedioxi-hexahidropirrolol[1,2-
b]isoxazol: 32.**

pf: 170 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130.5$ (c=1.7, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3475. 2935. 1310. 1149. 1067.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.97 (2H, d, $J= 7.4$ Hz, *Horto*), 7.64 (1H, t, $J= 7.8$ Hz, *Hpara*), 7.62 (2H, t, $J= 7.4$ Hz, *Hmeta*), 4.99 (1H, ddd, $J= 2.6, 5.6$ y 6.6 Hz, H-5), 4.95 (1H, d, $J= 7.4$ Hz, H-2), 4.74 (1H, dd, $J= 1.8$ y 6.6 Hz, H-4), 3.92 (1H, dt, $J= 7.4$ y 1.8 Hz, H-3a), 3.70 (1H, dd, $J=5.6$ y 13.2 Hz, H_A -6), 3.45 (1H, dd, $J= 2.6$ y 13.2 Hz, H_B -6), 2.88 (1H, ddd, $J= 7.9, 8.0$ y 15.0 Hz, H_A -3), 2.80 (1H, dt, $J= 13.6$ y 7.4 Hz, H_B -3), 1.48 (3H, s, Me- acetónido), 1.28 (3H, s, Me- acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 136.8 (C-*ipso*), 134.3 (CH-*para*), 129.2 (2CH-*meta*), 129.1 (2CH-*orto*), 112.5 (C- acetónido), 94.0 (CH-2), 81.9 (CH-4), 79.7 (CH-5), 71.5 (CH-3a), 61.1 (CH₂-6), 39.9 (CH₂-3), 26.5 (Me-acetónido), 24.9 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{NaS}$, 348.0876. Experimental $\text{M}^+ \text{Na}$, 348.0868.

3.1.b. Síntesis de isoxazolidinas en THF a temperatura ambiente con HMPA.

Mismo procedimiento que **3.1.a.** pero añadiendo 1 equivalente de HMPA. Se utilizan las siguientes cantidades: 100 mg (0.64 mmol) de la nitrona **2**, 2.20 mL de THF, 135 mg (0.80 mmol) de fenilvinilsulfona y 0.11 mL (0.64 mmol) de HMPA. Aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 62% rendimiento global.

3.1.c. Síntesis de isoxazolidinas en THF a temperatura ambiente con HMPA, 24 h.

Mismo procedimiento que **3.1.a.** pero añadiendo 1 equivalente de HMPA y 24 h de reacción. Se utilizan las siguientes cantidades: 62.40 mg (0.40 mmol) de la nitrona **2**, 1.40 mL de THF, 84 mg (0.50 mmol) de fenilvinilsulfona y 70 μ L (0.40 mmol) de HMPA. Aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 64% rendimiento global.

3.1.d. Síntesis de isoxazolidinas en THF a temperatura ambiente con $BF_3 \cdot Et_2O$.

Mismo procedimiento que **3.1.a.** pero añadiendo 1 equivalente de $BF_3 \cdot Et_2O$. Se utilizan las siguientes cantidades: 72.30 mg (0.46 mmol) de la nitrona **2**, 1.50 mL de THF, 98 mg (0.58 mmol) de fenilvinilsulfona y 60 μ L (0.46 mmol) de $BF_3 \cdot Et_2O$. Aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 55% rendimiento global.

3.1.e. Síntesis de isoxazolidinas en THF a temperatura ambiente con $BF_3 \cdot Et_2O$, 48 h

Mismo procedimiento que **3.1.a.** pero añadiendo 1.15 equivalentes de $BF_3 \cdot Et_2O$ y 48 h de reacción. Se utilizan las siguientes cantidades: 63 mg (0.40 mmol) de la nitrona **2**, 1.40 mL de THF, 85 mg (0.50 mmol) de fenilvinilsulfona y 50 μ L (0.46 mmol) de $BF_3 \cdot Et_2O$. Aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 60% rendimiento global.

3.1.f. Síntesis de isoxazolidinas en THF a $-78^\circ C$.

Sobre una disolución de la nitrona **2** (45.60 mg, 0.29 mmol) en 1 mL de THF bajo atmósfera de argón a $-78^\circ C$, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (58.60 mg, 0.35 mmol). La mezcla es agitada durante 6 h a dicha temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 27% rendimiento global.

3.1.g. Síntesis de isoxazolidinas en DCM a temperatura ambiente.

Sobre una disolución de la nitrona **2** (18.40 mg, 0.12 mmol) en 0.50 mL de DCM, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (25.40 mg, 0.15 mmol), bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 77% rendimiento global.

3.1.h. Síntesis de isoxazolidinas en DCM a -78 °C.

Sobre una disolución de la nitrona **2** (56.50 mg, 0.35 mmol) en 1.20 mL de DCM bajo atmósfera de argón a -78 °C, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (72.60 mg, 0.43 mmol). La mezcla es agitada durante 6 h a dicha temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 30% rendimiento global.

3.1.i. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a temperatura ambiente.

Sobre una disolución de la nitrona **2** (400 mg, 2.54 mmol) en 8.50 mL de tolueno, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (536 mg, 3.18 mmol), bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 98% rendimiento global.

3.1.j. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a temperatura ambiente con HMPA.

Mismo procedimiento que **3.1.e.** pero añadiendo 1 equivalente de HMPA. Se utilizan las siguientes cantidades: 40.3 mg (0.26 mmol) de la nitrona **2**, 1 mL de tolueno, 54 mg (0.32 mmol) de fenilvinilsulfona y 56 μ L (0.32 mmol) de HMPA. Aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 80% rendimiento global.

3.1.k. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a temperatura ambiente con $BF_3 \cdot Et_2O$.

Mismo procedimiento que **3.1.e.** pero añadiendo 1.25 equivalentes de $BF_3 \cdot Et_2O$ y 48 h de reacción. Se utilizan las siguientes cantidades: 80 mg (0.51 mmol) de la nitrona **2**, 1.70 mL de tolueno, 108 mg (0.64 mmol) de fenilvinilsulfona y 80 μ L (0.64 mmol) de $BF_3 \cdot Et_2O$. Aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 75% rendimiento global.

3.1.l. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a -78 °C.

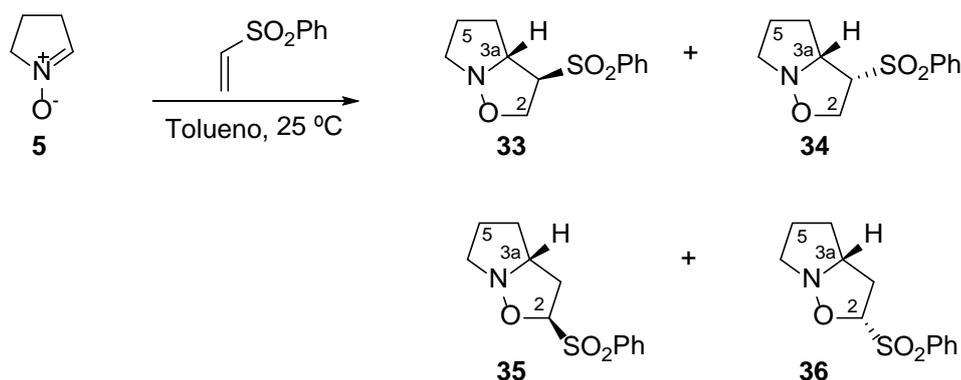
Sobre una disolución de la nitrona **2** (46.60 mg, 0.29 mmol) en 1 mL de tolueno bajo atmósfera de argón a -78 °C, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (62.40 mg, 0.37 mmol). La mezcla es agitada durante 6 h a dicha temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 26% rendimiento global.

3.1.m. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a 85 °C.

Sobre una disolución de la nitrona **2** (125 mg, 0.78 mmol) en 4 mL de tolueno, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (160 mg, 0.94 mmol), bajo atmósfera de argón. La mezcla es calentada a 85 °C durante 12 h. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el

disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **29**, **30**, **31** y **32** en 89% rendimiento global.

3.2. FORMACIÓN DE ISOXAZOLIDINAS CON LA NITRONA **5** Y LA FENILVINILSULFONA.



Sobre una disolución de la nitrona **5** (2 g, 23.50 mmol) en 75 mL de tolueno, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (5 g, 29.40 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de $NaCl$, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **33**, **34**, **35** y **36** en 38% rendimiento global. La isoxazolidina **35** cristaliza en una mezcla Hexano/AcOEt.

(3*R**, 3*aR**)-3-Fenilsulfonil-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazol: **33**.

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3379, 2942, 2868, 1442, 1377, 1295, 1131, 1091.

RMN 1H δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, *Horto*), 7.69 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, *Hpara*), 7.61 (2H, t, $J = 6.8$ Hz, *Hmeta*), 4.32 (1H, q, $J = 7.6$ Hz, H-3), 4.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H_B-2), 3.94 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H_A-2), 3.81 (1H, q, $J = 7.6$ Hz, H-3a), 3.29 (1H, dt, $J = 6.9$ y 7.7 Hz, H_A-6), 3.10 (1H, dt, $J = 6.9$ y 7.7 Hz, H_B-6), 2.63-2.60 (1H, m, H_A-4), 2.20-2.10 (1H, m, H_B-5), 1.98-1.95 (1H, m, H_B-4), 1.93-1.83 (1H, m, H_B-5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 140.1 (C-*ipso*), 133.9 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta*), 127.8 (2CH-*orto*), 69.5 (CH-3), 66.8 (CH-3a), 65.5 (CH_2 -2), 55.6 (CH_2 -6), 25.0 (CH_2 -4 y CH_2 -5).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{NaS}$, 276.0665. Experimental M^+ Na, 276.0649.

(3*S, 3*aR**)-3-Fenilsulfonil-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazol: 34.**

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3436, 2958, 2860, 1442, 1393, 1299, 1144, 1078.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.93 (2H, d, $J= 7.0$ Hz, *Horto*), 7.70 (1H, t, $J= 7.5$ Hz, *Hpara*),), 7.62 (2H, t, $J= 6.7$ Hz, *Hmeta*), 4.16-4.11 (2H, m, CH_2 -2), 4.05 (1H, ddd, $J= 4.6, 8.8$ y 12.7 Hz, H-3a), 3.76 (1H, ddd, $J= 4.6, 7.3$ y 7.3 Hz, H-3), 3.20 (1H, ddd, $J= 3.4, 7.9$ y 13.0 Hz, H_A -6), 2.99 (1H, dt, $J= 13.0$ y 7.9 Hz, H_B -6), 2.05-1.94 (1H, m, H_B -4), 1.94-1.86 (1H, m, H_B -5), 1.78-1.69 (1H, m, H_A -5), 1.65-1.60 (1H, m, H_A -4).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 137.9 (C-*ipso*), 134.2 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 128.6 (2CH-*orto*), 74.2 (CH-3), 66.2 (CH-3a y CH_2 -2), 55.8 (CH_2 -6), 31.1 (CH_2 -4), 23.6 (CH_2 -5).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{NaS}$, 276.0665. Experimental M^+ Na, 276.0669.

(2*R, 3*aR**)-2-Fenilsulfonil-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazol: 35.**

pf: 52 °C.

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3436, 3068, 2946, 2868, 1442, 1377, 1307, 1148, 1074.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.99 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, *Horto*), 7.70 (1H, t, $J= 7.9$ Hz, *Hpara*), 7.58 (2H, t, $J= 8.0$ Hz, *Hmeta*), 5.04 (1H, dd, $J= 4.0$ y 8.4 Hz, H-2), 3.85-3.81 (1H, m, H-3a), 3.36-3.31 (1H, m, H_B -6), 3.23 (1H, ddd, $J= 4.0, 7.0$ y 12.4 Hz, H_B -3), 3.05 (1H, dt, $J= 8.3$ y 13.8 Hz, H_A -6), 2.50 (1H, ddd, $J= 4.0, 8.4$ y 12.4 Hz, H_A -3), 2.04-1.93 (2H, m, H_B -4 y H_B -5), 1.76-1.74 (1H, m, H_A -5), 1.60-1.57 (1H, m, H_A -4).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 136.7 (C-*ipso*), 133.9 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 128.9 (2CH-*orto*), 92.5 (CH-2), 65.5 (CH-3a), 57.3 (CH_2 -6), 36.8 (CH_2 -3), 30.8 (CH_2 -4), 23.8 (CH_2 -5).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{NaS}$, 276.0665. Experimental M^+ Na, 276.0682.

(2*S, 3*aR**)-2-Fenilsulfonil-hexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazol: 36.**

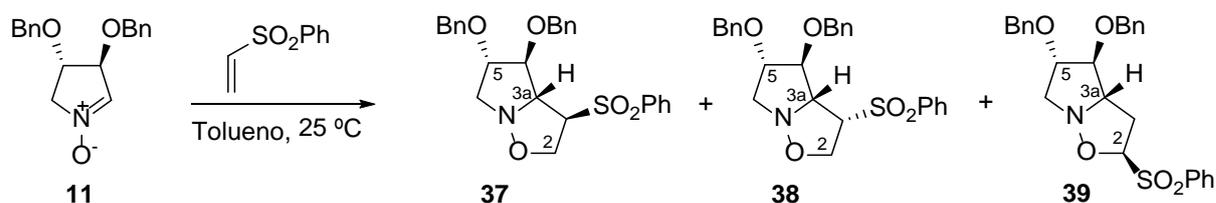
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3395, 3056 2942, 2872, 1454, 1332, 1136, 1091.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.91 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, *Horto*), 7.66 (1H, t, $J= 8.0$ Hz, *Hpara*), 7.56 (2H, t, $J= 8.0$ Hz, *Hmeta*), 4.94 (1H, t, $J= 8.2$ Hz, H-2), 3.85-3.81 (1H, m, H-3a), 3.46 (1H, dt, $J= 5.4$ y 12.7 Hz, H_B -6), 3.06 (1H, dd, $J= 7.3$ y 12.7 Hz, H_A -6), 2.88 (1H, dt, $J= 8.2$ y 13.5 Hz, H_B -3), 2.73 (1H, ddd, $J= 7.9, 8.2$ y 13.5 Hz, H_A -3), 2.11-2.05 (1H, m, H_B -5), 1.95-1.92 (1H, m, H_B -4), 1.89-1.85 (1H, m, H_A -4), 1.77-1.75 (1H, m, H_A -5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 137.0 (*C-ipso*), 134.0 (*CH-para*), 129.5 (2*CH-meta*), 129.0 (2*CH-orto*), 93.3 (*CH-2*), 65.5 (*CH-3a*), 56.5 (CH_2 -6), 36.6 (CH_2 -3), 28.3 (CH_2 -4), 23.3 (CH_2 -5).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{NaS}$, 276.0665. Experimental $\text{M}^+ \text{Na}$, 276.0655.

3.3. FORMACIÓN DE ISOXAZOLIDINAS CON LA NITRONA 11 Y LA FENILVINILSULFONA.



Sobre una disolución de la nitrona **11** (1.01 g, 3.38 mmol) en 11.50 mL de tolueno, se añade $\text{C}_2\text{H}_3\text{SO}_2\text{Ph}$ (710 mg, 4.23 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **37**, **38** y **39** en 45% rendimiento global. La isoxazolidina **37** cristaliza en una mezcla Hexano/AcOEt.

(3R, 3aR, 4S, 5S)-4, 5-Bis(benziloxi)-3-fenilsulfonil-hexahidropirrolol[1,2 b]isoxazol: 37.

pf: 108 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +84.3$ (c=0.9, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3064, 3027, 2929, 2856, 1577, 1450, 1307, 1140.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.90 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, *HortoSO₂Ph*), 7.69 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, *HparaSO₂Ph*), 7.59 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, *HmetaSO₂Ph*), 7.36-7.22 (10H, m, *HAr*), 4.53 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, *H_B-CH₂-O-C4*), 4.50 (2H, d, $J = 11.7$ Hz, *CH₂-O-C5*), 4.40 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, *H_A-CH₂-O-C4*), 4.21-4.13 (3H, m, *CH₂-2* y *H-3a*), 4.04-3.97 (3H, m, *H-4*, *H-5* y *H-3*), 3.51 (1H, dd, $J = 5.2$ y 14 Hz, *H_B-6*), 3.19 (1H, dd, $J = 1.8$ y 14 Hz, *H_A-6*).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 137.5 (*C-ipsoSO₂Ph*), 137.3 (*C-ipsoPh*), 137.2 (*C-ipsoPh*), 134.3 (*CH-paraSO₂Ph*), 129.5 (2*CH-metaSO₂Ph*), 128.8 (2*CH-ortoSO₂Ph*), 128.6 (*CH-Ar*), 128.5 (*CH-Ar*), 128.0 (*CH-Ar*), 127.9 (*CH-Ar*), 127.7 (*CH-Ar*), 86.3 (*CH-4*), 82.8 (*CH-5*), 71.7 (*CH-3*), 71.6 (2*CH₂-Bn*), 70.9 (*CH-3a*), 66.3 (*CH-2*), 59.1 (*CH₂-6*).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₆H₂₇NO₅NaS, 488.1502. Experimental M+ Na, 488.1484.

(3S, 3aR, 4S, 5S)-4, 5-Bis(benziloxi)-3-fenilsulfonil-hexahidropirrolol[1,2 b]isoxazol: 38.

$[\alpha]_D^{20} = +58.0$ (c=0.3, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3399, 3064, 3027, 2933, 2856, 1462, 1377, 1315, 1144.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.94 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, *HortoSO₂Ph*), 7.65 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, *HparaSO₂Ph*), 7.49 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, *HmetaSO₂Ph*), 7.37-7.25 (10H, m, *HAr*), 5.14 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, *H-4*), 4.76-4.73 (2H, m, *CH₂-O-C4*), 4.66-4.63 (2H, m, *CH₂-O-C5*), 4.41-4.38 (1H, m, *H_A-2*), 4.32-4.34 (1H, m, *H_B-2*), 4.16 (1H, dd, $J = 2.7$ y 5.2 Hz, *H-5*), 3.96-3.94 (1H, m, *H-3*), 3.86 (1H, t, $J = 5.0$ Hz, *H-3a*), 3.44-3.36 (2H, m, *CH₂-6*).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 138.9 (*C-ipsoSO₂Ph*), 137.8 (*C-ipsoPh*), 137.7 (*C-ipsoPh*), 134.1 (*CH-paraSO₂Ph*), 129.5 (2*CH-metaSO₂Ph*), 129.2 (2*CH-ortoSO₂Ph*), 128.9 (*CH-Ar*), 128.5 (*CH-Ar*), 128.3 (*CH-Ar*), 128.0 (*CH-Ar*), 127.8 (*CH-Ar*), 84.6 (*CH-4*), 84.0 (*CH-5*), 72.7 (*CH₂-O-C4*), 71.8 (*CH-3a* y *CH₂-O-C5*), 68.3 (*CH-3*), 65.3 (*CH₂-2*), 59.1 (*CH₂-6*).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₆H₂₇NO₅NaS, 488.1502. Experimental M+ Na, 488.1510.

(2*R*, 3*aR*, 4*S*, 5*S*)-4, 5-Bis(benziloxi)-2-fenilsulfonil-hexahidropirrolol[1,2 b]isoxazol:
39.

$[\alpha]_D^{20} = +90.5$ (c=0.2, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3412, 3052 3023, 2925, 2860, 1442, 1307, 1066, 1144.

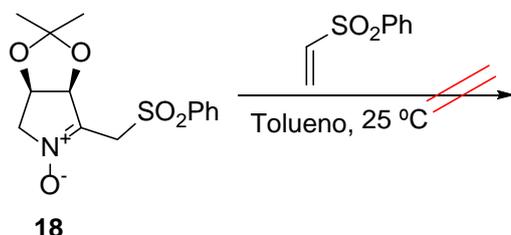
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.96 (2H, d, *J*= 8.1 Hz, H_{orto}SO₂Ph), 7.58 (1H, t, *J*= 7.6 Hz, H_{para}SO₂Ph), 7.55 (2H, t, *J*= 7.8 Hz, H_{meta}SO₂Ph), 7.34-7.22 (10H, m, H_{Ar}), 5.07 (1H, dd, *J*= 3.4 y 8.2 Hz, H-2), 4.52 (2H, d, *J*= 11.7 Hz, CH₂-O-C4), 4.48 (1H, d, *J*= 11.7 Hz, H_A-CH₂-O-C5), 4.43 (1H, d, *J*= 11.7 Hz, H_B-CH₂-O-C5), 4.09 (1H, dd, *J*= 3.0 y 5.4 Hz, H-5), 3.95-3.90 (2H, m, H-4 y H-3a), 3.48 (1H, dd, *J*= 5.4 y 14.4 Hz, H_B-6), 3.39 (1H, dd, *J*=3.0 y 14.4 Hz, H_A-6), 3.21 (1H, ddd, *J*= 3.4, 8.2 y 14.0 Hz, H_B-3), 2.72 (1H, ddd, *J*= 5.6, 8.2 y 14.0 Hz, H_A-3).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 138.5 (C-*ipso*SO₂Ph), 137.4 (C-*ipso*Ph), 137.3 (C-*ipso*Ph), 134.0 (CH-*para*SO₂Ph), 129.5 (2CH-*meta*SO₂Ph), 129.3 (2CH-*orto*SO₂Ph), 129.0 (CH-*Ar*), 128.5 (CH-*Ar*), 128.0 (CH-*Ar*), 127.9 (CH-*Ar*), 127.7 (CH-*Ar*), 92.7 (CH-2), 87.9 (CH-4), 84.3 (CH-5), 71.9 (CH₂-O-C4), 71.6 (CH₂-O-C5), 69.8 (CH-3a), 60.1 (CH₂-6), 34.9 (CH₂-3).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₆H₂₇NO₅NaS, 488.1502. Experimental M+ Na, 488.1482.

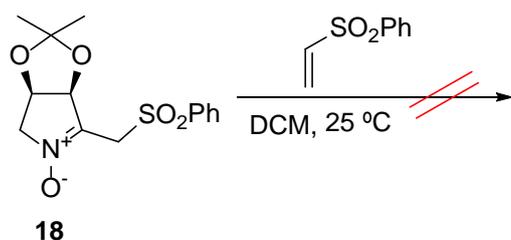
3.4. FORMACIÓN DE ISOXAZOLIDINAS CON LA NITRONA **18** Y LA FENILVINILSULFONA.

3.4.a. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a temperatura ambiente.

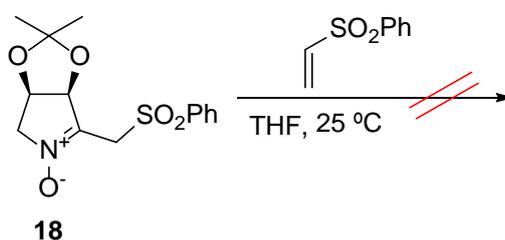


Sobre una disolución de la nitrona **18** (49.10 mg, 0.17 mmol) en 0.50 mL de tolueno, se añade C₂H₃SO₂Ph (33.1 mg, 0.19 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

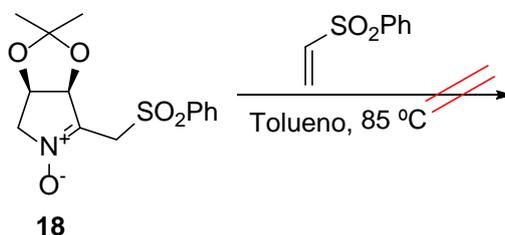
3.4.b. Síntesis de isoxazolidinas en DCM a temperatura ambiente.



Sobre una disolución de la nitrona **18** (64.30 mg, 0.21 mmol) en 0.70 mL de DCM, se añade C₂H₃SO₂Ph (44 mg, 0.25 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

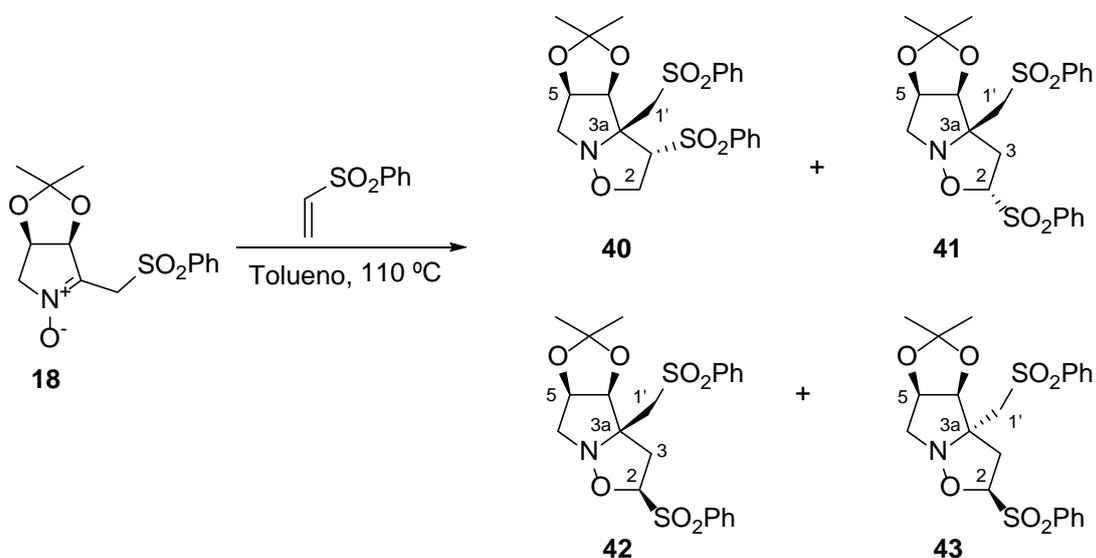
3.4.c. Síntesis de isoxazolidinas en THF a temperatura ambiente.

Sobre una disolución de la nitrona **18** (37 mg, 0.12 mmol) en 0.50 mL de THF, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (25 mg, 0.15 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

3.4.d. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a 85 °C.

Sobre una disolución de la nitrona **18** (49.10 mg, 0.16 mmol) en 0.50 mL de tolueno, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (33.10 mg, 0.19 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

3.4.e. Síntesis de isoxazolidinas en tolueno a reflujo.



Sobre una disolución de la nitrona **18** (1.26 g, 4.06 mmol) en 14 mL de tolueno, se añade $C_2H_3SO_2Ph$ (850 mg, 5.04 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla es agitada durante 24 h a 110 °C. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes isoxazolidinas **40**, **41**, **42** y **43** en 70% rendimiento global. Las isoxazolidinas **41** y **42** cristalizan en una mezcla Hexano/AcOEt.

(3*S*,3*aS*,4*S*,5*R*)-3-Fenilsulfonil-3*a*-fenilsulfonilmetil-4,5-isopropilidendioxihexahidropirrol[1,2-*b*]-isoxazol: 40.

$[\alpha]_D^{20} = +8.2$ ($c=0.2$, $CHCl_3$).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3412, 2921, 1638, 1446, 1381.

RMN 1H δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8.06-7.99 (4H, m, *Horto'* y *Horto*), 7.65-7.54 (6H, m, *HAr*), 5.52 (1H, dd, $J= 7.4$ y 9.3 Hz, H-3), 5.48 (1H, d, $J= 6.7$ Hz, H-4), 4.93 (1H, dt, $J= 1.8$ y 6.4 Hz, H-5), 4.26 (1H, dd, $J= 7.4$ y 9.4 Hz, H_A -2), 3.97 (1H, t, $J= 9.3$ Hz, H_B -2), 3.96 (1H, d, $J= 15.0$ Hz, H_A -1'), 3.38 (1H, dd, $J= 6.0$ y 12.7 Hz, H_A -6), 3.30 (1H, d, $J=$

15.0 Hz, H_B-1'), 3.15 (1H, dd, *J* = 1.8 y 12.7 Hz, H_B-6), 1.33 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 140.3 (C-*ipso*'), 139.5 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*'), 133.8 (CH-*para*), 129.7 (2CH-*meta*'), 129.2 (2CH-*meta*), 128.8 (2CH-*orto*'), 128.0 (2CH-*orto*), 112.1 (C-acetónido), 79.2 (CH-3), 78.9 (CH-4), 77.7 (C-3a), 77.3 (CH-5), 67.2 (CH₂-6), 58.1 (CH₂-1'), 55.9 (CH₂-2), 25.7 (Me-acetónido), 24.0 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₂H₂₅NO₇NaS₂, 502.0964. Experimental M+Na, 502.0983.

(2*S*,3*aS*,4*S*,5*R*)-2-Fenilsulfonil-3*a*-fenilsulfonilmetil-4,5-isopropilidendiohexahidropirrolol[1,2-*b*]-isoxazol: 41.

pf: 128 °C.

[α]_D²⁰ = -104.7 (c=0.5, CHCl₃).

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3375, 3048, 2983, 2925, 1450, 1381, 1315, 1148.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.94-7.87 (4H, m, *Horto*' y *Horto*), 7.68-7.54 (6H, m, *HAr*), 5.18 (1H, dd, *J* = 6.9 y 9.7 Hz, H-2), 4.96 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, H-5), 4.80 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-4), 3.92 (1H, dd, *J* = 1.2 y 14.4 Hz, H_A-1'), 3.77 (1H, dd, *J* = 6.2 y 12.4 Hz, H_A-6), 3.61 (1H, dd, *J* = 9.7 y 14.0 Hz, H_B-3), 3.58 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H_B-6), 3.22 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, H_B-1'), 2.65 (1H, dd, *J* = 6.9 y 14.0 Hz, H_A-3), 1.33 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 140.6 (C-*ipso*'), 137.0 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*'), 133.1 (CH-*para*), 129.4 (2CH-*meta*'), 129.1 (2CH-*meta*), 128.0 (2CH-*orto*'), 127.8 (2CH-*orto*), 111.4 (C-acetónido), 95.7 (CH-2), 79.1 (CH-4), 77.7 (CH-5), 76.4 (C-3a), 59.3 (CH₂-6), 57.5 (CH₂-1'), 34.4 (CH₂-3), 25.8 (Me-acetónido), 24.6 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₂H₂₅NO₇NaS₂, 502.0964. Experimental M+ Na, 502.0940.

(2*R*,3*aS*,4*S*,5*R*)-2-Fenilsulfonil-3*a*-fenilsulfonilmetil-4,5-isopropilidendioxi-hexahidropirrolol[1,2-*b*]isoxazol: 42.

pf: 85 °C.

[α]_D²⁰ = -45.2 (c=0.5, CHCl₃).

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3424, 3060, 2974, 2917, 1626, 1581, 1458, 1311, 1140.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 8.02 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, *Horto*'), 7.94 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, *Horto*), 7.68-7.54 (6H, m, *HAr*), 5.14 (1H, dd, *J* = 4.2 y 9.8 Hz, H-2), 4.94 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-4), 4.85 (1H, dt, *J* = 1.7 y 6.2 Hz, H-5), 3.97 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H_B-1'), 3.88

(1H, dd, $J = 4.2$ y 15.0 Hz, H_{B-3}), 3.82 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, $H_{A-1'}$), 3.38 (1H, dd, $J = 1.7$ y 12.6 Hz, H_{B-6}), 2.88 (1H, dd, $J = 6.2$ y 12.6 Hz, H_{A-6}), 2.48 (1H, dd, $J = 9.8$ y 15.0 Hz, H_{A-3}), 1.36 (3H, s, Me-acetónido), 1.28 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, $CDCl_3$): 141.7 (C-*ipso'*), 136.3 (C-*ipso*), 134.3 (CH-*para'*), 133.5 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta'*), 129.4 (2CH-*meta*), 128.9 (2CH-*orto'*), 127.9 (2CH-*orto*), 112.1 (C-acetónido), 92.5 (CH-2), 82.0 (CH-4), 77.3 (CH-5), 75.6 (C-3a), 58.8 (CH₂-6), 58.1 (CH₂-1'), 35.9 (CH₂-3), 27.2 (Me-acetónido), 24.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{22}H_{25}NO_7NaS_2$, 502.0964. Experimental M+Na, 502.0984

(2*R*,3*aR*,4*S*,5*R*)-2-Fenilsulfonil-3*a*-fenilsulfonilmetil-4,5-isopropilidendioxi-hexahidropirrolol[1,2-*b*]-isoxazol: 43.

$[\alpha]_D^{20} = -55.7$ ($c=1.2$, $CHCl_3$).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3383, 3068, 2983, 2938, 1446, 1368, 1303, 1148, 1074.

RMN 1H δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (2H, s, *Horto'*), 7.91 (2H, s, *Horto*), 7.68-7.51 (6H, m, *HAr*), 5.11 (1H, dd, $J = 7.4$ y 9.4 Hz, H-2), 4.94 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-4), 4.66 (1H, dd, $J = 6.4$ y 11.5 Hz, H-5), 3.62 (1H, dd, $J = 6.4$ y 10.5 Hz, H_{A-6}), 3.54 (1H, dd, $J = 6.4$ y 10.5 Hz, H_{B-6}), 3.37 (1H, dd, $J = 9.4$ y 14.2 Hz, H_{A-3}), 3.33 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H_{A-1}), 3.25 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H_{B-1}), 3.08 (1H, dd, $J = 7.4$ y 14.2 Hz, H_{B-3}), 1.63 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido).

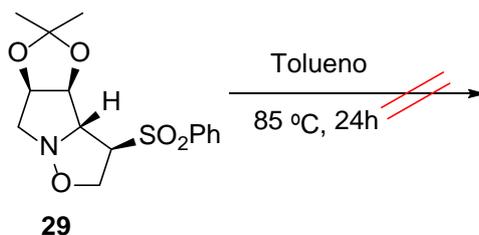
RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, $CDCl_3$): 140.4 (C-*ipso'*), 136.9 (C-*ipso*), 134.3 (CH-*para'*), 134.1 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta'*), 129.3 (2CH-*meta*), 129.2 (2CH-*orto'*), 128.1 (2CH-*orto*), 114.9 (C-acetónido), 96.2 (CH-2), 80.4 (CH-4), 76.9 (CH-5), 74.9 (C-3a), 60.9 (CH₂-1'), 58.5 (CH₂-6), 33.4 (CH₂-3), 26.5 (Me-acetónido), 24.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{22}H_{25}NO_7NaS_2$, 502.0964. Experimental M+ Na, 502.0964.

3.5. ESTABILIDAD DE LAS ISOXAZOLIDINAS.

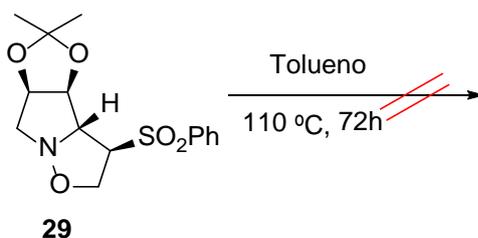
3.5.1. Estabilidad de la isoxazolidina **29**.

3.5.1.a. Calentando a 85 °C en tolueno.



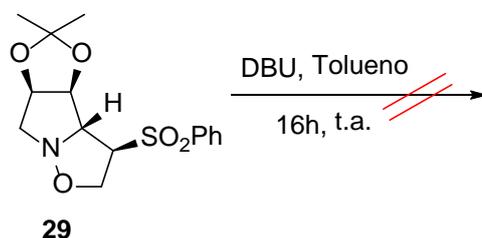
Una disolución de la isoxazolidina **29** (22.50 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de tolueno se calienta durante 24 h a 85 °C. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

3.5.1.b. Calentando a reflujo de tolueno durante 72 h.



Una disolución de la isoxazolidina **29** (22.50 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de tolueno se calienta durante 72 h a 110 °C. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

3.5.1.c. En presencia de DBU.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (25.50 mg, 0.16 mmol) en 1 mL de tolueno se añaden 25 μ L de DBU bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 16 h a esa temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

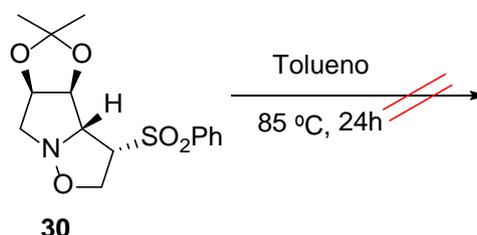
3.5.1.d. En presencia de DBU a 50 °C



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (25.50 mg, 0.16 mmol) en 1 mL de tolueno se añaden 25 μ L de DBU bajo atmósfera de argón a 50 °C. La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 24 h a esa temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

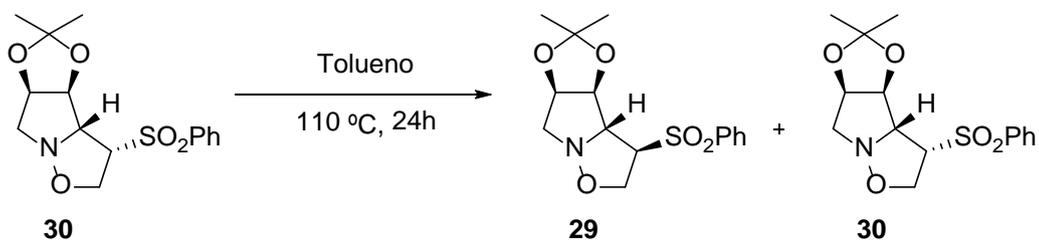
3.5.2. Estabilidad de la isoxazolidina **30**.

3.5.2.a. Calentando a 85 °C en tolueno.



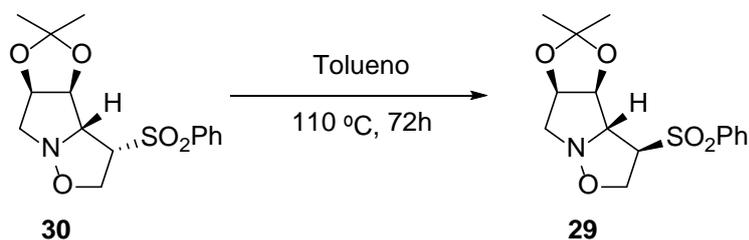
Una disolución de la isoxazolidina **30** (10 mg, 0.03 mmol) en 1 mL de tolueno se calienta durante 24 h a 85 °C. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

3.5.2.b. Calentando a reflujo de tolueno durante 24 h.



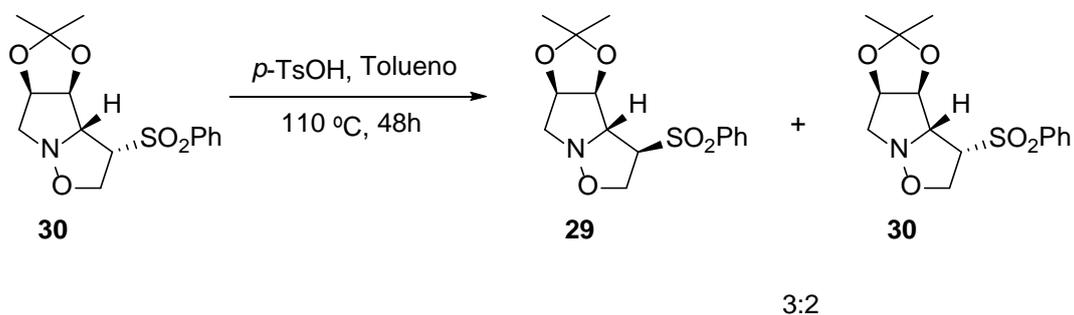
Una disolución de la isoxazolidina **30** (34.50 mg, 0.22 mmol) en 1.20 mL de tolueno se calienta durante 24 h a 110 °C. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose una mezcla de las isoxazolidinas **29** y **30** en relación 1:1.

3.5.2.c. Calentando a reflujo de tolueno durante 72 h.



Una disolución de la isoxazolidina **30** (34.50 mg, 0.22 mmol) en 1.20 mL de tolueno se calienta durante 72 h a 110 °C. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la isoxazolidina **29**, 100%.

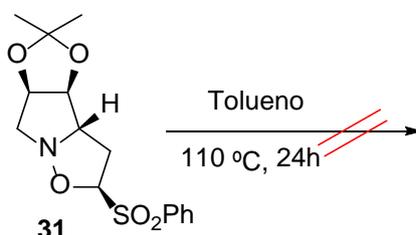
3.5.2.d. Calentando a reflujo de tolueno durante 48 h en presencia de *p*-TsOH.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **30** (65.90 mg, 0.20 mmol) en 3.30 mL de tolueno se añaden 7.60 mg (0.04 mmol) de *p*-TsOH y se calienta a 110 °C. La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 48 h a esa temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa al 5% de NaHCO_3 y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose una mezcla de las isoxazolidinas **29** y **30** en relación 3:2.

3.5.3. Estabilidad de la Isoxazolidina 31.

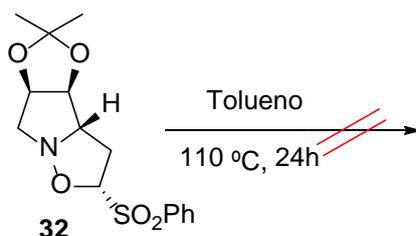
3.5.3.a. Calentando a reflujo de tolueno durante 24 h.



Una disolución de la isoxazolidina **31** (30 mg, 0.09 mmol) en 1.20 mL de tolueno se calienta durante 24 h a $110\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

3.5.4. Estabilidad de la Isoxazolidina 32.

3.5.4.a. Calentando a reflujo de tolueno durante 24 h.



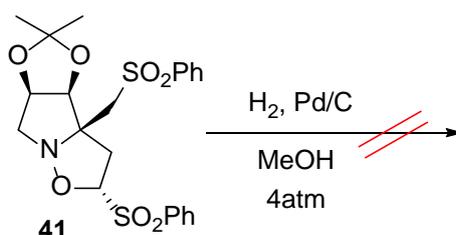
Una disolución de la isoxazolidina **32** (24.20 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de tolueno se calienta durante 24 h a $110\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

Capítulo 4: Estudio de la reactividad de las isoxazolidinas
obtenidas

4. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LAS ISOXAZOLIDINAS OBTENIDAS.

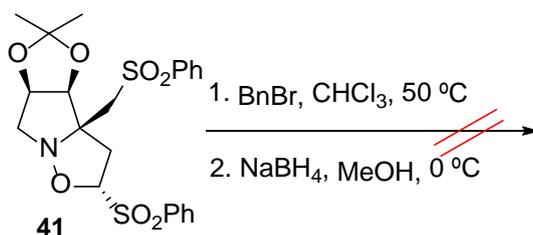
4.1. APLICACIÓN DE LAS ISOXAZOLIDINAS OBTENIDAS A LA SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS C-RAMIFICADAS.

4.1.a. Hidrogenolisis de **41** con H_2 en Pd/C en MeOH.



Sobre una disolución de **41** (20 mg, 0.04 mmol) en 1 mL de MeOH se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H_2 y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 72 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

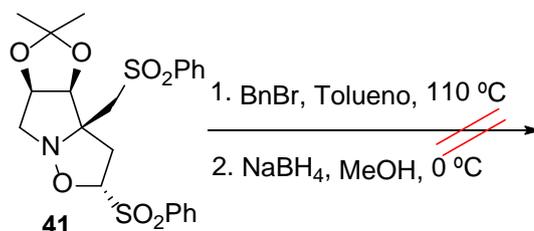
4.1.b. Alquilación de **41** con BnBr en $CHCl_3$ seguido de reducción.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **41** (44.50 mg, 0.09 mmol) en 1.50 mL de $CHCl_3$ se añaden 12 μ L (0.09 mmol) de BnBr. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a 55 °C. Transcurrido este tiempo, se enfría a 0 °C y se le añade 1 mL de MeOH y 3.40 mg (0.09 mmol) de $NaBH_4$, dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Posteriormente, se evapora el MeOH, se diluye con agua y se extrae con abundante DCM.

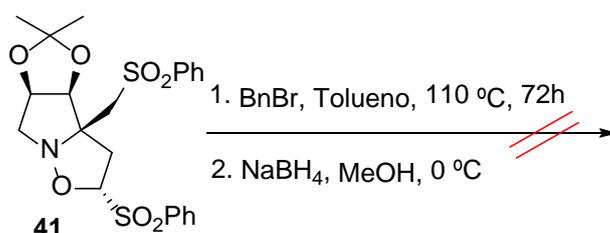
La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

4.1.c. Alquilación de 41 con BnBr en tolueno seguido de reducción.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **41** (44.50 mg, 0.09 mmol) en 1.50 mL de tolueno se añaden 12 µL (0.09 mmol) de BnBr. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a 110 °C. Transcurrido este tiempo, se enfría a 0 °C y se le añade 1 mL de MeOH y 3.40 mg (0.09 mmol) de NaBH₄, dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Posteriormente, se evapora el MeOH, se diluye con agua y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

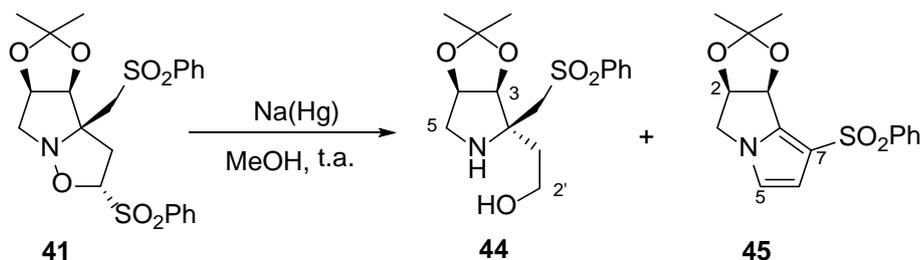
4.1.d. Alquilación de 41 con BnBr en tolueno durante 72 h seguido de reducción.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **41** (44.50 mg, 0.09 mmol) en 1.50 mL de tolueno se añaden 12 µL (0.09 mmol) de BnBr. La mezcla se mantiene agitando durante 72 h a 110 °C. Transcurrido este tiempo, se enfría a 0 °C y se le añade 1 mL de MeOH y 3.40 mg (0.09 mmol) de NaBH₄, dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Posteriormente, se evapora el MeOH, se diluye con agua, se extrae con abundante DCM.

La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

4.1.e. Reacción de desulfonación de 41.



Se disuelve el compuesto **41** (66 mg, 0.14 mmol) en MeOH (1.50 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (200 mg, 0.42 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes compuestos **44** (19 mg, 40%) y **45** (5 mg, 10%).

(2*S*,3*S*,4*R*)-2-Hidroxietil-2-fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **44**.

$[\alpha]_D^{20} = -11.0$ (c=0.6, MeOH).

IR ν_{\max} (película) cm^{-1} : 3318, 2917, 2848, 1638, 1446, 1385, 1303, 1144, 1078.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.94-7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, *Horto*), 7.68-7.54 (3H, m, *Hpara* y *Hmeta*), 4.80 (1H, dd, $J = 4.5$ y 5.6 Hz, H-4), 4.48 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-3), 4.05 (1H, dt, $J = 2.2$ y 10.0 Hz, H_A-2'), 3.78-3.81 (1H, m, H_B-2'), 3.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H_A-1''), 3.60 (H, d, $J = 7.8$ Hz, H_B-1''), 3.12 (1H, dd, $J = 4.5$ y 13.8 Hz, H_A-5), 2.95 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H_B-5), 2.13-2.03 (2H, m, CH₂-1'), 1.39 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 141.9 (C-*ipso*), 133.8 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta*), 128.0 (2CH-*orto*), 111.4 (C-acetónido), 85.6 (CH-3), 82.4 (CH-4), 67.4 (C-2), 59.9 (CH₂-2'), 57.8 (CH₂-5), 50.7 (CH₂-1''), 31.6 (CH₂-1'), 26.2 (Me-acetónido), 24.2 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{16}H_{24}NO_5S$ $(M+H)^+$, 342.1369. Experimental $(M+H)^+$, 342.1361.

(1*S*,2*R*)-2,3-Dihidro-7-fenilsulfonilmetil-1,2-isopropilidendioxi-1*H*-pirrolizidina: 45.

$[\alpha]_D^{20} = +16.7$ ($c=0.4$, $CHCl_3$).

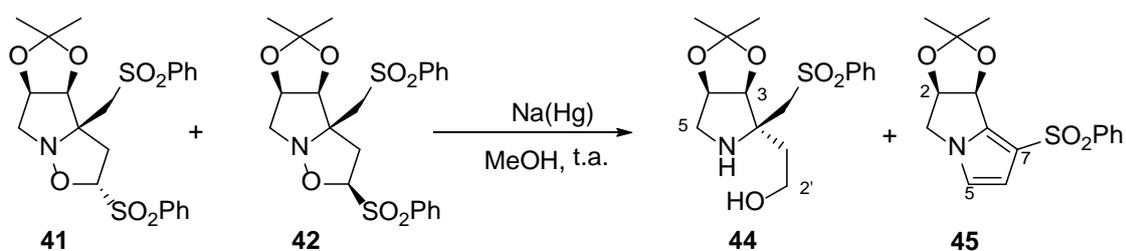
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3072.60, 2980.95, 2850.79, 1315.45, 1211.30, 1087.85, 729.09, 605.65.

RMN 1H δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (2H, d, $J= 9.7$ Hz, H_{orto}), 7.51-7.52 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 6.59 (1H, d, $J= 3.0$ Hz, H-5), 6.56 (1H, d, $J= 3.0$ Hz, H-6), 5.82 (1H, d, $J= 6.0$ Hz, H-1), 5.29-5.25 (1H, m, H-2), 4.17-4.09 (2H, m, CH_2 -3), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.05 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, $CDCl_3$): 143.8 (C-7), 143.8 (C-7a), 138.1 (C-*ipso*), 132.5 (CH-*para*), 128.8 (2CH-*meta*), 127.7 (2CH-*orto*), 116.4 (CH-5), 114.6 (CH-6), 113.0 (C-acetónido), 82.2 (CH-2), 76.6 (CH-3), 53.3 (CH_2 -3), 26.8 (Me-acetónido), 26.1 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{16}H_{17}NO_4NaS$, 342.0770. Experimental M+Na, 342.0794.

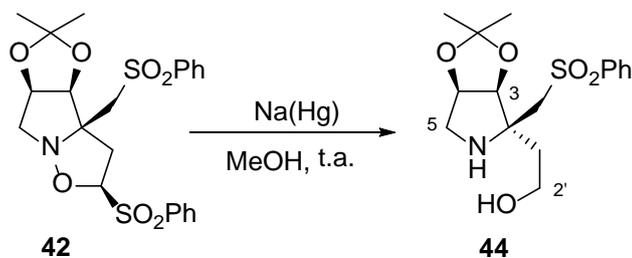
4.1.f. Reacción de desulfonación de una mezcla de 41 y 42.



Se disuelve la mezcla de isoxazolidinas **41** y **42** (89.60 mg, 0.19 mmol) en MeOH (3 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (525 mg, 1.14 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose las siguientes

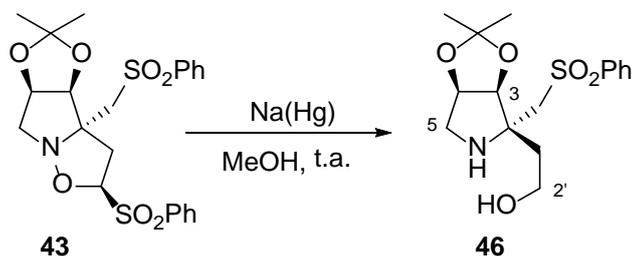
compuestos **44** (14 mg, 22 %) y **45** (6 mg, 10%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.1.g. Reacción de desulfonación de **42**.



Se disuelve el compuesto **42** (32.10 mg, 0.07 mmol) en MeOH (1 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (94 mg, 0.20 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 6/4, aislándose el compuesto **44** (6 mg, 25%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.1.h. Reacción de desulfonación de **43**.



Se disuelve el compuesto **43** (97.40 mg, 0.20 mmol) en MeOH (2.50 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (290 mg, 0.60 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se

filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **46** (11 mg, 15%).

(2R,3S,4R)-2-Hidroxiethyl-2-fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 46.

$[\alpha]_D^{20} = -22.5$ (c=1.03, MeOH).

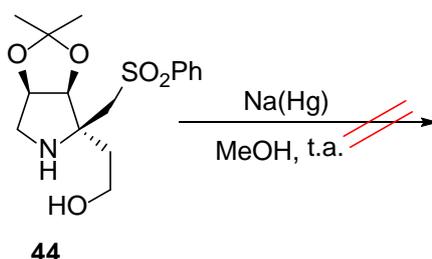
IR ν_{\max} (película) cm^{-1} : 3412, 2983, 2929, 2864, 1389, 1213, 1144, 1086;

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.94 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.62-7.58 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 4.72 (1H, dd, $J = 4.4$ y 5.8 Hz, H-4), 4.55 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-3), 3.80-3.70 (2H, m, CH_2 -2'), 3.32 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_A-1''), 3.20 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_B-1''), 3.02 (1H, d, $J = 13.4$ Hz, H_B-5), 2.83 (1H, dd, $J = 4.4$ y 13.4 Hz, H_A-5), 2.35-2.22 (2H, m, CH_2 -1'), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido).

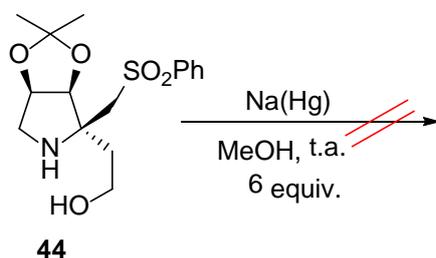
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 141.5 (C-*ipso*), 134.0 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 127.9 (2CH-*orto*), 111.9 (C-acetónido), 85.5 (CH-3), 81.8 (CH-4), 67.5 (C-2), 59.7 (CH_2 -2'), 56.7 (CH_2 -5), 50.6 (CH_2 -1''), 35.0 (CH_2 -1'), 26.2 (Me-acetónido), 24.5 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ (M+H) $^+$, 342.1369; Experimental (M+H) $^+$, 342.1372.

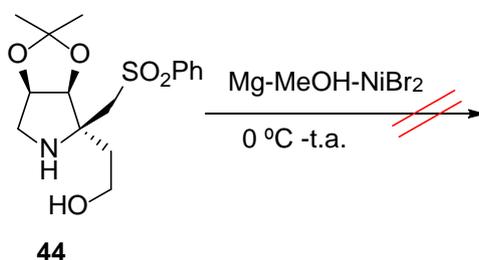
4.1.i. Reacción de desulfonación de la pirrolidina 44.



Se disuelve el compuesto **44** (17.20 mg, 0.05 mmol) en MeOH (2 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (88.50 mg, 0.18 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

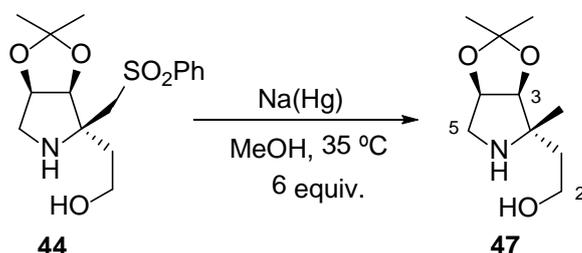
4.1.j. Reacción de desulfonación de la pirrolidina 44 con 6 equiv.

Se disuelve el compuesto **44** (17.20 mg, 0.05 mmol) en MeOH (2 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (138 mg, 0.30 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 6 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

4.1.k. Reacción de desulfonación de la pirrolidina 44 con Mg/NiBr₂.

Se disuelve el compuesto **44** (54 mg, 0.16 mmol) en MeOH (4 mL) y le añade 40 mg (1.65 mmol) de Mg en escamas, seguido de 8 mg (0.04 mmol) de bromuro de níquel a 0 °C bajo atmósfera de argón. Después de 2 h agitando a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de MeOH y 20 mg de Mg. Transcurridas 6 h de reacción, se filtra la mezcla sobre celita® lavando con abundante MeOH y se concentra. El residuo se disuelve en DCM y se lava con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

4.1.m. Reacción de desulfonación de la pirrolidina 44 a 35 °C.



Se disuelve el compuesto **44** (50 mg, 0.15 mmol) en MeOH (2.50 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (460 mg, 0.90 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a 35 °C bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **47** (42.40 mg, 57%) como un aceite incoloro.

(2*S*,3*S*,4*R*)-2-Hidroxiethyl-2-metil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 47.

$[\alpha]_D^{20} = -12.3$ (c=0.3, MeOH).

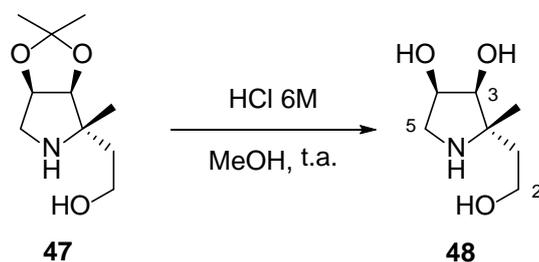
IR ν_{\max} (película) cm^{-1} : 3307, 2925, 2856, 1605, 1381, 1123, 1082, 772

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 4.75 (1H, dd, $J = 4.0$ y 5.4 Hz, H-4), 4.12 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-3), 4.10-4.05 (1H, m, H_A-2'), 3.68-3.57 (1H, m, H_B-2'), 3.04 (1H, dd, $J = 4.0$ y 14.0 Hz, H_A-5), 2.97 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H_B-5), 1.78-1.65 (1H, m, H_A-1'), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, CH₃-1'') 1.30 (3H, s, Me-acetónido), 1.15-1.05 (1H, m, H_B-1').

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 111.1 (C-acetónido), 87.8 (CH-3), 83.2 (CH-4), 66.2 (C-2), 60.1 (CH₂-2'), 51.0 (CH₂-5), 34.1 (CH₂-1'), 26.3 (Me-acetónido), 24.1 (Me-acetónido), 18.7 (CH₃-1'').

HRMS, ESI: Calculado para C₁₀H₂₀NO₃ (M+H)⁺, 202.1437. Experimental (M+H)⁺, 202.1418.

4.1.n. Desprotección del acetónido de la pirrolidina 47.



Se disuelve el compuesto **47** (15.0 mg, 0.07 mmol) en MeOH (1.50 mL) y se añaden 2-3 gotas de HCl 6 M a temperatura ambiente. La mezcla se mantiene agitando durante 1.5 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se diluye con MeOH y se concentra, obteniéndose la pirrolidina **48** (7.3 mg, 65%) como un aceite incoloro.

(2S,3S,4R)-2-Hidroxiethyl-2-metil-3,4-dihidroxipirrolidina: 48.

$[\alpha]_D^{20} = -32.9$ (c=0.4, H₂O).

IR ν_{\max} (película) cm^{-1} : 3456, 2870, 1431, 1388, 1103, 1052, 772.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, D₂O): 4.42-4.38 (1H, m, H-4), 4.10 (1H, t, $J= 6.8$ Hz, H_A-2'), 3.94 (1H, d, $J= 5.0$ Hz, H-3), 3.70-3.61 (1H, m, H_B-2'), 3.45 (1H, dd, $J= 6.0$ y 13.4 Hz, H_A-5), 3.08 (1H, dd, $J= 6.0$ y 13.4 Hz, H_B-5), 2.08-2.03 (1H, m, H_A-1'), 1.85-1.80 (1H, m, H_B-1'), 1.34 (3H, s, CH₃-1'').

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, D₂O): 75.9 (CH-3), 69.4 (CH-4), 67.5 (C-2), 57.2 (CH₂-2'), 48.1 CH₂-5), 37.9 (CH₂-1'), 17.3 (CH₃-1'').

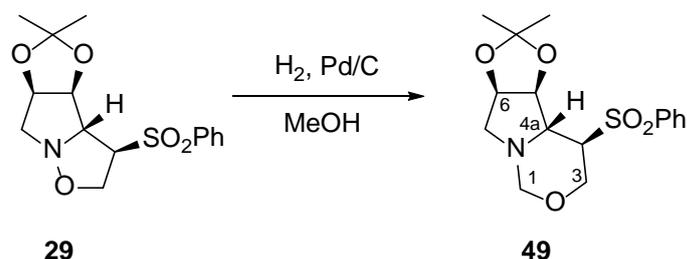
HRMS, ESI: Calculado para C₁₀H₂₀NO₃ (M+H)⁺, 162.2068. Experimental (M+H)⁺, 162.2070.

4.2. REACTIVIDAD ISOXAZOLIDINAS CON EL GRUPO SULFONA EN 3B/3A.

4.2.1. Ruptura del enlace N-O de las isoxazolidinas de 3β/3α.

4.2.1.1. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 3β.

4.2.1.1.a. Hidrogenolisis de 29 con H₂ en Pd/C en MeOH.



Sobre una disolución de **29** (33 mg, 0.09 mmol) en 1 mL de MeOH se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose el siguiente compuesto **49** (10 mg, 33 %) como un sólido blanco.

(4R,4aR,5S,6R)-4-Fenilsulfonil-5,6-isopropilidendioxi-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazina: 49.

pf: 176 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +30.0$ (c=0.5, CHCl₃).

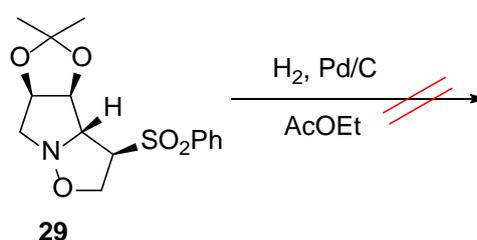
IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3371, 2991, 2925, 1393, 1148.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.88 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, *Horto*), 7.70 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, *Hpara*), 7.63 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, *Hmeta*), 5.12 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-5), 4.72 (1H, dt, $J = 4.5$ y 6.2 Hz, H-6), 4.48 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H_B-1), 4.31 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H_A-1), 4.03 (1H, dd, $J = 4.8$ y 11.4 Hz, H_A-3), 3.63 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-4a), 3.48 (1H, t, $J = 11.3$ Hz, H_B-3), 3.22 (1H, dd, $J = 4.5$ y 11.3 Hz, H_A-7), 3.12 (1H, dd, $J = 4.6$ y 11.2 Hz, H-4), 3.03 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H_B-7), 1.50 (3H, s, Me-acetónido), 1.33 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 136.8 (C-*ipso*), 134.4 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 128.8 (2CH-*orto*), 111.3 (C-acetónido), 82.8 (CH-5), 80.0 (CH_2 -1), 78.7 (CH-6), 65.6 (CH_2 -3), 62.0 (CH-4a), 54.7 (CH-4), 53.6 (CH_2 -7), 26.1 (Me-acetónido), 24.5 (Me-acetónido).

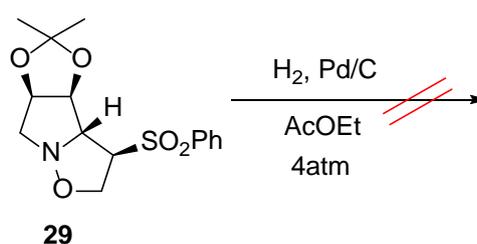
HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{NaS}$, 362.1032. Experimental $\text{M}+\text{Na}$, 362.1042.

4.2.1.1.b. Hidrogenolisis de **29** con H_2 en Pd/C en AcOEt.



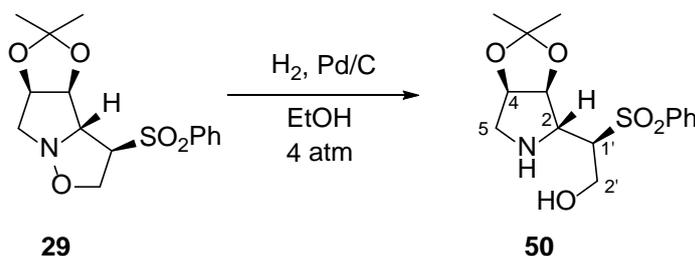
Sobre una disolución de **29** (54 mg, 0.17 mmol) en 1 mL de AcOEt se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H_2 y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente recuperándose el material de partida inalterado.

4.2.1.1.c. Hidrogenolisis de **29** con H_2 en Pd/C en AcOEt.



Sobre una disolución de **29** (50 mg, 0.16 mmol) en 1 mL de AcOEt se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H_2 y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente recuperándose el material de partida inalterado.

4.2.1.1.d. Hidrogenolisis de **29** con H₂ en Pd/C en EtOH durante 20 h.



Sobre una disolución de **29** (42.50 mg, 0.13 mmol) en 1.50 mL de EtOH se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 20 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose la pirrolidina **50** (13 mg, 30%) como un sólido blanco.

(1'R,2R,3S,4R)-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 50.

pf: 72 °C.

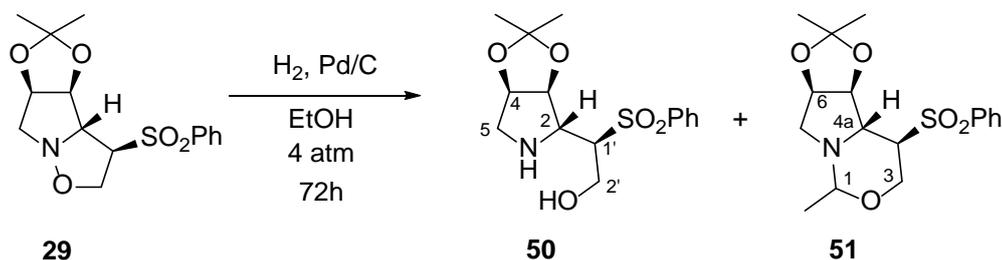
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.1$ (c=2.5, CHCl₃).

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3481, 3334, 2987, 2909, 2840, 1434, 1144, 1042.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.91 (2H, d, *J*= 8.2 Hz, *Horto*), 7.69 (1H, t, *J*= 7.4 Hz, *Hpara*), 7.59 (2H, d, *J*= 7.4 Hz, *Hmeta*), 5.15 (1H, d, *J*= 5.6 Hz, H-3), 4.75 (1H, t, *J*= 4.7 Hz, H-4), 3.90 (1H, dd, *J*= 3.4 y 11.8 Hz, H_A-2'), 3.80 (1H, dd, *J*= 7.7 y 13.2 Hz, H_B-2'), 3.69 (1H, d, *J*= 10.0 Hz, H-2), 3.15-3.06 (1H, m, H-1'), 3.08 (1H, d, *J*= 13.6 Hz, H_B-5), 2.97 (1H, dd, *J*= 13.6 Hz, H_A-5), 1.45 (3H, s, Me-acetonido), 1.33 (3H, s, Me-acetonido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 137.5 (C-*ipso*), 133.2 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta*), 128.9 (2CH-*orto*), 111.4 (C-acetonido), 84.8 (CH-3), 81.0 (CH-4), 65.4 (CH-2), 63.4 (CH-1'), 61.6 (CH₂-2'), 51.6 (CH₂-5), 26.3 (Me-acetonido), 24.1 (Me-acetonido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₅H₂₂NO₅S (M+H)⁺, 328.1213. Experimental (M+H)⁺, 328.1218.

4.2.1.1.e. Hidrogenolisis de **29** con H₂ en Pd/C en EtOH durante 72 h.

Sobre una disolución de **29** (150 mg, 0.46 mmol) en 4 mL de EtOH se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 72 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose la pirrolidina **50** (33 mg, 22%) y el compuesto **51** (13 mg, 8%).

(1*S*,4*R*,4*aR*,5*S*,6*R*)-4-Fenilsulfonil-5,6-isopropilidendioxi-1-metil-hexahidropirrololo[1,2-*c*][1,3]oxazina: **51**.**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.8$ ($c=0.5$, CHCl₃).

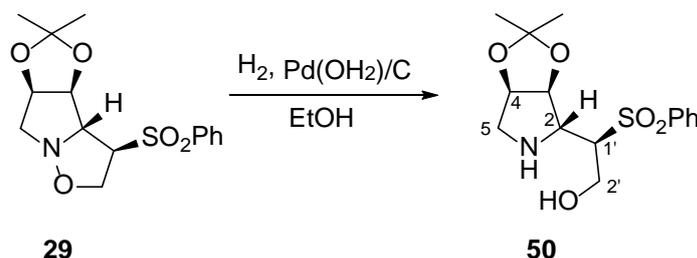
IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 2983.88, 2918.30, 2848.86, 1665.74, 1307.74, 1083.99, 721.38, 607.58.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.86 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, *Horto*), 7.71 -7.61 (3H, m, *Hpara* y *Hmeta*), 5.13 (1H, d, $J= 6.2$ Hz, H-5), 4.74-4.72 (1H, m, H-6), 4.37 (1H, q, $J= 6.0$ Hz, H-1), 4.03 (1H, dd, $J= 4.8$ y 10.6 Hz, H-CH₂-3), 3.50 (1H, s, H-4a), 3.61 (1H, dd, $J= 8.8$ y 13.2 Hz, H-CH₂-3), 3.15-2.98 (3H, m, H-4 y CH₂-7), 1.25 (3H, d, $J= 6.0$ Hz, CH₃-1'), 1.50 (3H, s, Me-acetónido), 1.33 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 137.2 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*), 129.7 (2CH-*meta*), 129.2 (2CH-*orto*), 111.7 (C-acetónido), 85.7 (CH-1), 82.2 (CH-5), 78.2 (CH-6), 66.1 (CH₂-3), 63.7 (CH-4a), 54.6 (CH-4), 48.9 (CH₂-7), 26.4 (Me-acetónido), 25.0 (Me-acetónido), 19.6 (CH₃-1').

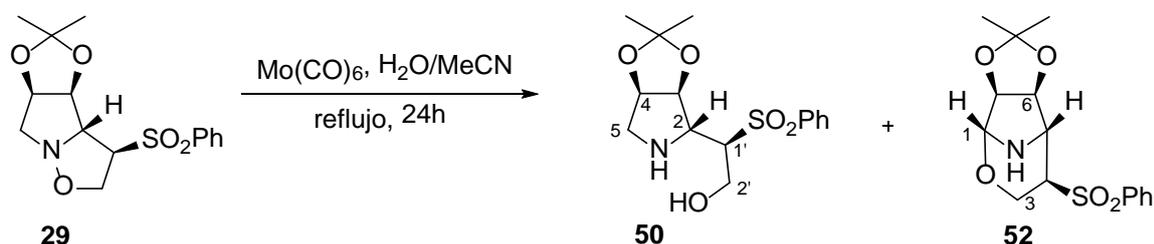
HRMS, ESI: Calculado para C₁₇H₂₄NO₅S (M+H)⁺, 354.1369. Experimental (M+H)⁺, 354.1269.

4.2.1.1.f. Hidrogenolisis de 29 con H₂ en Pd(OH₂)/C en EtOH.



Sobre una disolución de **29** (74 mg, 0.23 mmol) en 2.50 mL de EtOH se añade una cantidad catalítica de Pd(OH₂)/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 20 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose la pirrolidina **50** (20 mg, 27 %), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.1.1.g. Ruptura del enlace N-O de la ixosazolidina 29 empleando Mo(CO)₆.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (460 mg, 1.42 mmol) en 1.50 mL de H₂O/ 21 mL de MeCN, se añaden 265 mg (1 mmol) de Mo(CO)₆. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmosfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose la pirrolidina **50** (232 mg, 50%) y la oxazina **52** como un aceite incoloro (232 mg, 50%).

(1R,4R,5R,6S,7S)-4-Fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 52.

$[\alpha]_D^{20} = -2.7$ (c=0.7, CHCl₃).

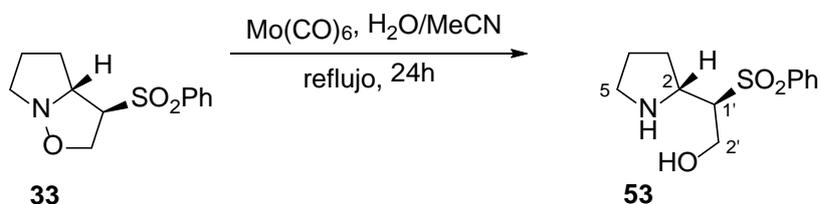
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2981.95, 2933.73, 2881.65, 1301.41, 1147.65, 732.95.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.94 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.70–7.56 (3H, m, H_{meta} y H_{para}), 4.86 (1H, s, H-1), 4.75 (1H, dd, $J= 1.2$ y 5.4 Hz, H-6), 4.55–4.48 (2H, m, H-7 y H_B-3), 3.87 (1H, dd, $J= 5.8$ y 14.2 Hz, H_A-3), 3.77 (1H, sa, H-5), 2.73 (1H, dd, $J= 3.0$ y 5.8 Hz, H-4), 1.45 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 137.5 (C-*ipso*), 134.6 (CH-*para*), 129.8 (2CH-*meta*), 128.9 (2CH-*orto*), 112.9 (C-acetónido), 88.8 (CH-1), 81.9 (CH-6), 78.7 (CH-7), 59.1 (CH-4), 57.9 (CH₂-3), 56.5 (CH-5), 26.1 (Me-acetónido), 24.9 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$ (M+H)⁺, 326.1056. Experimental (M+H)⁺, 326.1067.

4.2.1.1.h. Ruptura del enlace N-O de la isoxazolidina **33** empleando $\text{Mo}(\text{CO})_6$.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **33** (33 mg, 0.13 mmol) en 0.15 mL de H_2O /2.50 mL de MeCN, se añaden 50 mg (0.09 mmol) de $\text{Mo}(\text{CO})_6$. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con AcOEt/MeOH 9/1, aislándose la pirrolidina **53** (11.60 mg, 35%) como un aceite amarillo.

(1'*R**,2*R**)-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxietil)pirrolidina: **53**.

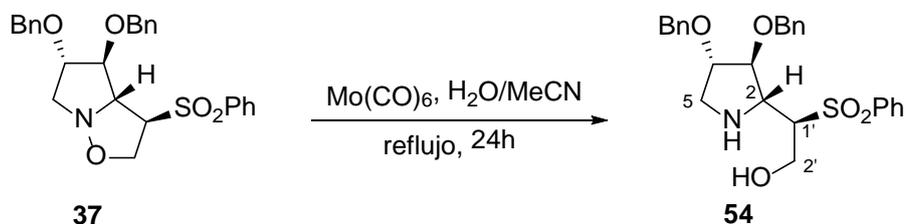
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3298.87, 2958.87, 2924.09, 1446.61, 1303.88, 1143.79, 690.52.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.99–7.58 (5H, m, H_{Ar}), 4.11–4.04 (1H, m, H_A-2'), 3.89–3.84 (1H, m, H_B-2'), 3.50–4.7 (1H, m, H-1'), 3.00–2.93 (3H, m, H-2 y CH₂-5), 2.10–1.74 (4H, m, CH₂-3 y CH₂-4).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 139.0 (C-*ipso*), 134.2 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 128.7 (2CH-*orto*), 67.3, (CH-1'), 59.1 (CH₂-2'), 56.1 (CH-2), 45.8 (CH₂-5), 31.3 (CH₂-3), 25.5 (CH₂-4).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{12}H_{17}NO_3S$ $(M+H)^+$, 256.0929. Experimental $(M+H)^+$, 256.1017.

4.2.1.1.i. Ruptura del enlace N-O de la isoxazolidina 37 empleando $Mo(CO)_6$.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **37** (34 mg, 0.07 mmol) en 0.10 mL de H_2O /1.20 mL de MeCN, se añaden 14 mg (0.05 mmol) de $Mo(CO)_6$. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con AcOEt/MeOH 9/1, aislándose la pirrolidina **54** (6 mg, 20%) como un aceite amarillo.

(1'R,2R,4S,5S)-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-4,5-bis(benziloxi)pirrolidina: 54.

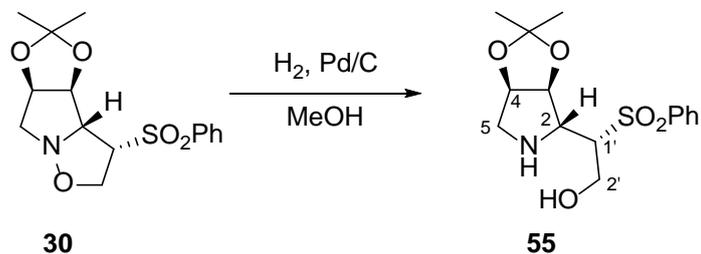
$[\alpha]_D^{20} = -22.0$ (c=0.4, MeOH).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3431.36, 2922.16, 2850.79, 1627.92, 1448.54, 1147.65, 1085.92, 698.23.

RMN 1H δ (ppm) (200 MHz, $CDCl_3$): 7.87–7.22 (15H, m, HAr), 4.56–4.34 (4H, m, CH_2 -Bn), 4.34 (1H, d, $J= 2.2$ Hz, H-3), 4.03–3.87 (3H, m, H-2 y CH_2 -2'), 3.88 (1H, t, $J= 5.8$ Hz, H-4), 3.40–3.38 (1H, m, H-1'), 3.25 (1H, dd, $J= 5.6$ y 12.0 Hz, H_B-5), 3.07 (1H, dd, $J= 1.8$ y 12.0 Hz, H_A-5), 2.07 (2H, sa, NH y OH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, $CDCl_3$): 138.4 (C-*ipso* SO_2Ph), 137.9 (C-*ipso*Ph), 137.8 (C-*pso*Ph), 134.1 (CH-*para* SO_2Ph), 129.5 (2CH-*meta* SO_2Ph), 128.8 (2CH-*orto* SO_2Ph), 128.7 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 85.5 (CH-3), 82.5 (CH-4), 71.9 (CH_2 -Bn), 71.6 (CH_2 -Bn), 65.9 (CH-1'), 61.9 (CH-2), 60.2 (CH_2 -2'), 50.4 (CH_2 -5).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{26}H_{30}NO_5S$ $(M+H)^+$, 468.1815. Experimental $(M+H)^+$, 468.1819.

4.2.1.2. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 3a.**4.2.1.2.a. Hidrogenolisis de 30 con H₂ en Pd/C en MeOH.**

Sobre una disolución de **30** (70 mg, 0.21 mmol) en 1 mL de MeOH se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose la pirrolidina **55** (24 mg, 35 %) como un sólido blanco.

(1'S,2R,3S,4R)-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxiethyl)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 55.
pf: 90 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -32.0$ (c=1.5, CHCl₃).

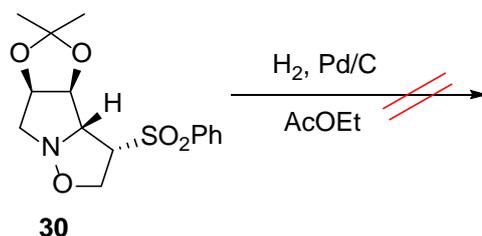
IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3501, 3326, 2983, 2913, 1446, 1283, 1140.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.94 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, *Horto*), 7.65 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, *Hpara*), 7.58 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, *Hmeta*), 4.75-4.70 (2H, m, H-4 y H-3), 4.06 (1H, dd, $J = 4.9$ y 13.2 Hz, H_B-2'), 3.99 (1H, dd, $J = 3.5$ y 13.2 Hz, H_A-2'), 3.52 (1H, dd, $J = 2.5$ y 8.4 Hz, H-2), 3.18-3.19 (1H, m, H-1'), 3.02 (1H, dd, $J = 4.6$ y 13.2 Hz, H_A-5), 2.97 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H_B-5), 2.82 (2H, s, -NH y OH), 1.44 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 138.7 (C-*ipso*), 133.4 (CH-*para*), 129.1 (2CH-*meta*), 128.9 (2CH-*orto*), 112.7 (C-acetónido), 83.6 (CH-4), 80.8 (CH-3), 67.9 (CH-1'), 62.3 (CH-2), 59.4 (CH₂-2'), 51.8 (CH₂-5), 26.8 (Me-acetónido), 24.6 (Me-acetónido).

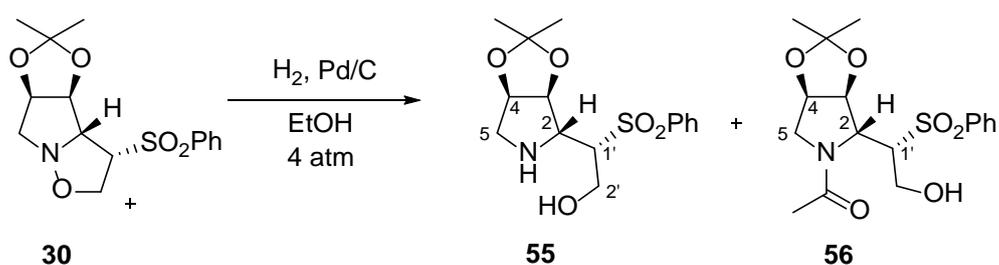
HRMS, ESI: Calculado para C₁₅H₂₂NO₅S (M+H)⁺, 328.1213. Experimental (M+H)⁺, 328.1202.

4.2.1.2.b. Hidrogenolisis de **30** con H_2 en Pd/C en AcOEt.



Sobre una disolución de **30** (50 mg, 0.16 mmol) en 2 mL de AcOEt se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H_2 y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 14 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente recuperándose el material de partida inalterado.

4.2.1.2.c. Hidrogenolisis de **30** con H_2 en Pd/C en EtOH.



Sobre una disolución de **30** (50 mg, 0.15 mmol) en 1.50 mL de EtOH se añade una cantidad catalítica de Pd/C. Se purga el sistema con H_2 y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose el compuesto **55** (20 mg, 40%) y el compuesto **56** como un aceite amarillo (10 mg, 18%).

(1'S,2R,3S,4R)-N-acetil-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxiethyl)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **56**.

$[\alpha]_D^{20} = -24.5$ (c=2.8, $CHCl_3$).

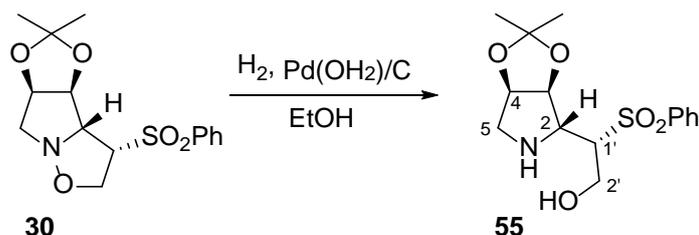
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3448, 3334, 3191, 2987, 2929, 1671, 1363.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.91 (2H, d, $J= 7.4$ Hz, *Horto*), 7.61-7.46 (3H, m, *Hpara* y *Hmeta*), 5.93 (1H, sa, OH), 4.76-4.64 (2H, m, H-4 y H-3), 3.98 (2H, d, $J= 4.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-2}'$), 3.53 (1H, dd, $J= 3.0$ y 10 Hz, H-2), 3.28-3.13 (2H, m, H-1' y $\text{H}_\text{A}\text{-5}$), 2.97 (1H, dd, $J= 2.2$ y 12.4 Hz, $\text{H}_\text{B}\text{-5}$), 1.93 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.39 (3H, s, Me-acetónido), 1.25 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 173.4 (CO), 139.1 (C-*ipso*), 134.1 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta*), 129.0 (2CH-*orto*), 112.7 (C-acetónido), 83.9 (CH-4), 81.2 (CH-3), 68.0 (CH-1'), 63.2 (CH-2), 59.2 ($\text{CH}_2\text{-2}'$), 52.1 ($\text{CH}_2\text{-5}$), 26.8 (Me-acetónido), 24.6 (Me-acetónido), 22.8 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

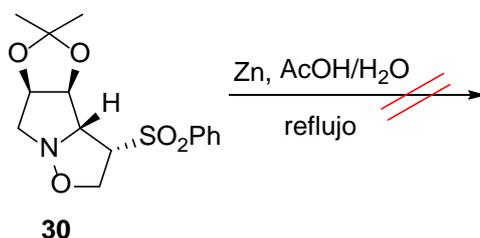
HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$ (M+H) $^+$, 369.1246. Experimental (M+H) $^+$, 369.1202.

4.2.1.2.d. Hidrogenolisis de **30** con H_2 en $\text{Pd}(\text{OH}_2)/\text{C}$ en EtOH.



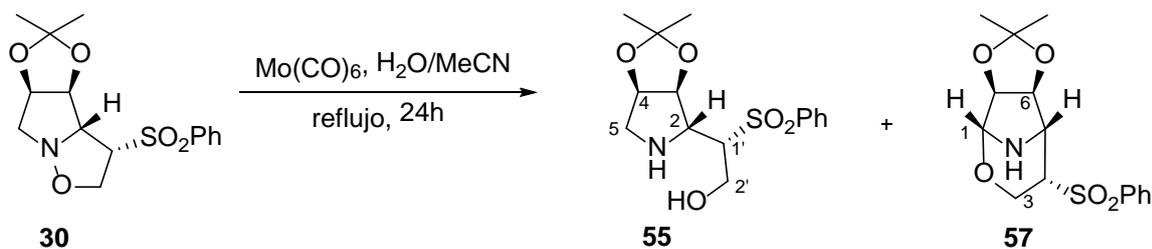
Sobre una disolución de **30** (30 mg, 0.09 mmol) en 2 mL de EtOH se añade una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OH}_2)/\text{C}$. Se purga el sistema con H_2 y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose el compuesto **55** (9 mg, 30%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.1.2.e. Hidrogenolisis de **30** con Zn/AcOH a reflujo.



Sobre una disolución de **30** (30 mg, 0.09 mmol) en 3 mL de AcOH/H₂O (1:1) se añaden 24 mg (0.37 mmol) de Zn y se calienta a reflujo durante 16 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo en el que no se observan señales ni de material de partida ni del compuesto deseado.

4.2.1.2.f. Ruptura del enlace N-O de la isoxazolidina **30** empleando Mo(CO)₆.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **30** (530 mg, 1.63 mmol) en 1.70 mL de H₂O/ 25 mL de MeCN, se añaden 300 mg (1.14 mmol) de Mo(CO)₆. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose la pirrolidina **55** (105 mg, 20%) y la oxazina **57** como un aceite incoloro (282 mg, 53%).

(1R,4S,5R,6S,7S)-4-Fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 57.

$[\alpha]_D^{20} = +20.0$ (c=0.9, CHCl₃).

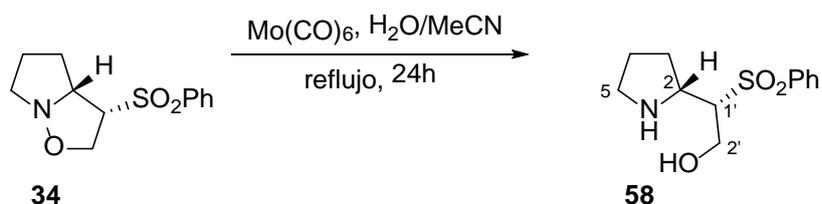
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3412, 3338, 2974, 2929, 1373, 1140, 1033.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.82 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.70 (1H, t, $J= 7.6$ Hz, H_{para}), 7.60 (2H, d, $J= 7.6$ Hz, H_{meta}), 5.32 (1H, d, $J= 5.4$ Hz, H-6), 4.77 (1H, s, H-1), 4.72 (1H, d, $J= 5.4$ Hz, H-7), 4.01 (1H, dd, $J= 5.8$ y 11.8 Hz, H_B-3), 3.87 (1H, t, $J= 11.8$ Hz, H_A-3), 3.77 (1H, sa, H-5), 3.50 (1H, ddd, $J= 2.6, 5.8$ y 8.4 Hz, H-4), 1.45 (3H, s, Me-acetónico), 1.38 (3H, s, Me-acetónico).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 137.7 (C-*ipso*), 134.4 (CH-*para*), 129.6 (2CH-*meta*), 128.2 (2CH-*orto*), 111.7 (C-acetónico), 88.8 (CH-1), 81.8 (CH-7), 78.7 (CH-6), 61.3 (CH-4), 59.6 (CH₂-3), 57.9 (CH-5), 25.7 (Me-acetónico), 24.4 (Me-acetónico).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$ (M+H)⁺, 326.1056. Experimental (M+H)⁺, 326.1068.

4.2.1.2.g. Ruptura del enlace N-O de la isoxazolidina **34** empleando $\text{Mo}(\text{CO})_6$.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **34** (72 mg, 0.28 mmol) en 0.30 mL de H_2O /5.40 mL de MeCN, se añaden 50 mg (0.19 mmol) de $\text{Mo}(\text{CO})_6$. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con AcOEt/MeOH 9/1, aislándose la pirrolidina **58** (25 mg, 35%) como un aceite amarillo.

(1'S*,2R*)-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxiethyl)pirrolidina: **58**.

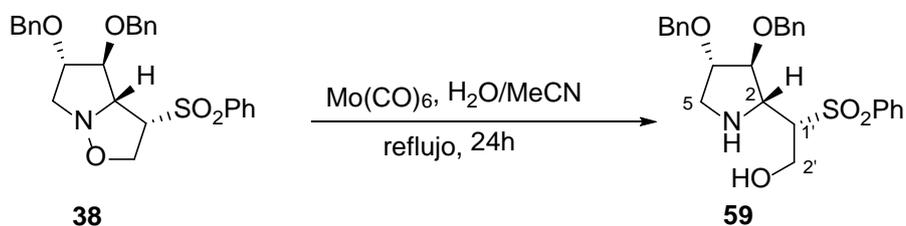
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3298.87, 2958.87, 2924.09, 1446.61, 1303.88, 1143.79, 690.52.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.99–7.58 (5H, m, H_{Ar}), 4.13–3.95 (1H, m, H_A-2'), 3.87–3.81 (1H, m, H_B-2'), 3.50–3.47 (1H, m, H-1'), 3.02–2.85 (3H, m, H-2 y CH₂-5), 2.13–1.74 (4H, m, CH₂-3 y CH₂-4).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 139.0, (C-*ipso*), 134.3 (CH-*para*), 129.6 (2CH-*meta*), 128.7 (2CH-*orto*), 68.2 (CH-1'), 59.7 (CH₂-2'), 56.2 (CH-2), 46.5 (CH₂-5), 31.3 (CH₂-3), 25.4 (CH₂-4).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{12}H_{17}NO_3S$ $(M+H)^+$, 256.0929. Experimental $(M+H)^+$, 256.1017.

4.2.1.2.h. Ruptura del enlace N-O de la isoxazolidina 38 empleando $Mo(CO)_6$.



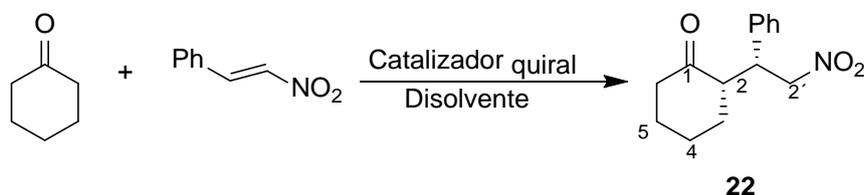
Sobre una disolución de la isoxazolidina **38** (32 mg, 0.07 mmol) en 0.15 mL de H_2O /1.20 mL de MeCN, se añaden 14 mg (0.05 mmol) de $Mo(CO)_6$. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con AcOEt/MeOH 9/1, aislándose la pirrolidina **59** (6 mg, 20%) como un aceite amarillo.

(1'S,2R,4S,5S)-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxietil)-4,5-bis(benziloxi)pirrolidina: 59.

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3356.14, 2918.30, 2850.79, 1458.18, 1307.74, 1147.65, 1085.92, 736.81, 698.23.

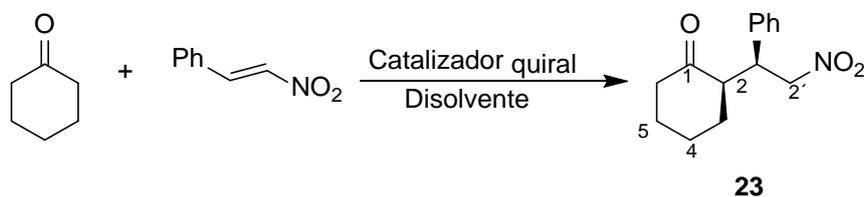
RMN 1H δ (ppm) (200 MHz, $CDCl_3$): 7.96–7.24 (15H, m, HAr), 4.68–4.49 (4H, m, CH_2 -Bn), 4.25–4.35 (1H, m, H-3), 4.10–3.80 (3H, m, H-2 y CH_2 -2'), 3.62–3.58 (1H, m, H-4), 3.37–3.13 (3H, m, H-1', CH_2 -5), 2.05 (2H, sa, NH y OH).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{26}H_{30}NO_5S$ $(M+H)^+$, 468.1815. Experimental $(M+H)^+$, 468.1819.

4.2.1.3. Nuevas pirrolidinas quirales para organocatálisis.**4.2.1.3.a. (2*S*,1'*R*)-2-[(1'-fenil-2'-nitro)-etil]-ciclohexanona: 22.**

A una disolución de **50** (5 mg, 15 mol%) en 1.50 mL de THF se añaden ciclohexanona (0.19 mL, 1.86 mmol) y *trans*- β -nitroestireno (14 mg, 0.09 mmol), agitándose a temperatura ambiente. El avance de la reacción es comprobado mediante cromatografía en capa fina. Transcurridas 16 horas, se añade una disolución saturada de NH₄Cl (2 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt, se lava con agua y con disolución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 9/1, aislándose el compuesto **22** (5%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

HPLC: Daicel Chiralpak AD; Hexano/ⁱPrOH: 0.45 mL min⁻¹; λ_{\max} 230 nm: tR (menor)-10.8 min; tR (mayor)-13.1 min.

4.2.1.3.b. (2*R*,1'*S*)-2-[(1'-fenil-2'-nitro)-etil]-ciclohexanona: 23.

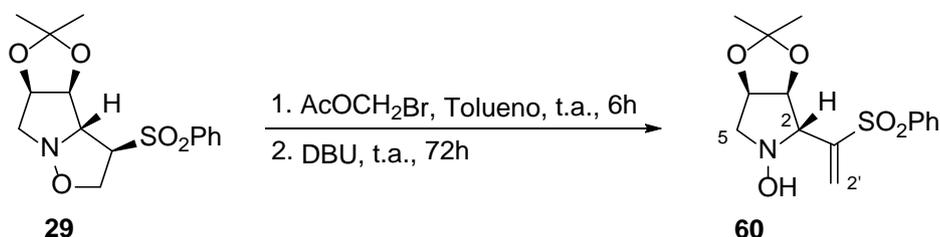
A una disolución de **55** (6 mg, 15 mol%) en 1.90 mL de THF se añaden ciclohexanona (0.25 mL, 2.40 mmol), *trans*- β -nitroestireno (18 mg, 0.12 mmol) y ácido benzoico (2 mg, 15 mol%), agitándose a temperatura ambiente. El avance de la reacción es comprobado mediante cromatografía en capa fina. Transcurridas 20 horas, se añade una disolución saturada de NH₄Cl (2 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt, se lava con agua y con disolución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el

disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 9/1, aislándose el compuesto **23** (12 mg, 40 %).

HPLC: Daicel Chiralpak AD; Hexano/ⁱPrOH: 0.45 mL min⁻¹; λ_{max} 230nm: tR (mayor)-10.5 min; tR (menor)-12.9 min.

4.2.2. Reacciones de *N*-Alquilación de isoxazolidinas.

4.2.2.a. Reacción de la isoxazolidina **29** con bromometilacetato en tolueno a t.a.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (62.30 mg, 0.19 mmol) en 1.30 mL de tolueno, se añaden 27 μL (0.28 mmol) de bromometilacetato. La mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 6 h. Transcurrido este tiempo, se adicionan 42 μL (0.28 mmol) de DBU y se agita durante 72 h más. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose el compuesto **60** (15 mg, 20%) como un aceite incoloro.

(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Fenilsulfonilvinil-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **60**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76.2$ ($c=0.2$, CHCl_3).

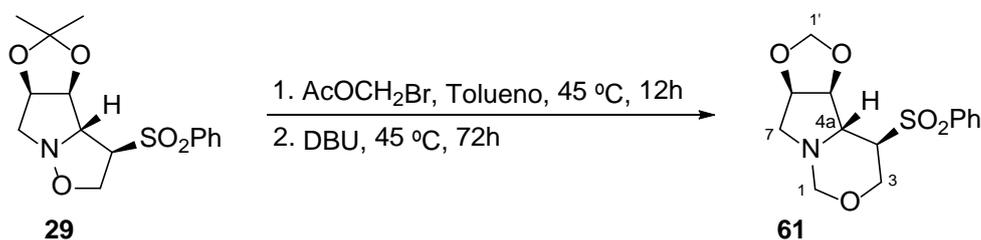
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3424, 2978, 2917, 2844, 2844, 1385, 1131, 1099, 1050.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.92 (2H, d, $J=8.0$ Hz, *Horto*), 7.61-7.60 (1H, m, *Hpara*), 7.59-7.43 (2H, m, *Hmeta*), 6.68 (1H, s, H- CH_2 -2'), 6.27 (1H, s, H- CH_2 -2'), 4.76 (1H, s, -OH), 4.66 (1H, t, $J= 5.2$ Hz, H-4), 4.74 (1H, t, $J= 5.2$ Hz, H-3), 3.50 (1H, d, $J= 11$ Hz, H_B -5), 3.35 (1H, d, $J= 5.2$ Hz, H-2), 2.67 (1H, dd, $J= 5.0$ y 13.2 Hz, H_A -5), 1.39 (3H, s, Me-acetónido), 1.21 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 144.4 (C-1'), 138.8 (C-*ipso*), 133.5 (CH-*para*), 128.9 (2CH-*meta*), 128.3 (2CH-*orto*), 128.4 (CH $_2$ -2'), 110.7 (C-acetónido), 77.3 (CH-3), 75.1 (CH-4), 70.1 (CH-2), 61.4 (CH $_2$ -5), 25.6 (Me-acetónido), 24.3 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{NaS}$, 422.1243. Experimental $\text{M}+\text{Na}$, 422.1207.

4.2.2.b. Reacción de la isoxazolidina **29** con bromometilacetato en tolueno a 45 °C.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (33 mg, 0.10 mmol) en 1 mL de tolueno, se añaden 15 μ L (0.15 mmol) de bromometilacetato. La mezcla se mantiene agitando a 45 °C en atmósfera de argón durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se adicionan 22 μ L (0.15 mmol) de DBU y se agita durante 72 h más. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 1/1, aislándose el compuesto **61** (10 mg, 30%).

(4R,4aR,5S,6R)-4-Fenilsulfonil-5,6-metilendioxi-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-c][1,3]oxacina: 61.

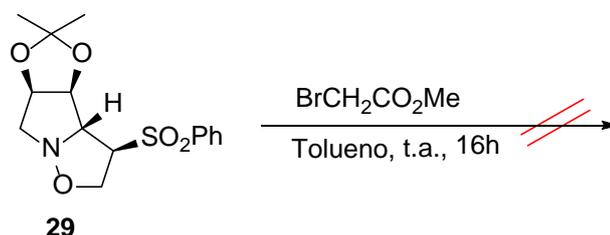
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.4$ (c=0.5, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3436, 3342, 2905, 2831, 1156, 1045, 1033.

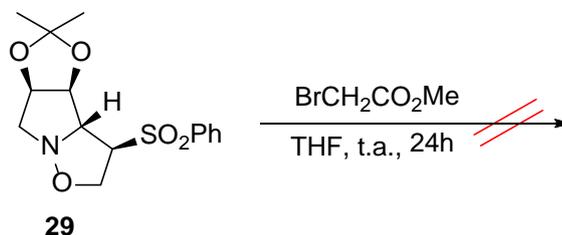
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 7.88 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, *Horto*), 7.74-7.70 (1H, m, *Hpara*), 7.64-7.51 (2H, m, *Hmeta*), 5.14 (1H, s, $\text{H}_{\text{A}-1'}$), 5.10 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-5), 4.85 (1H, s, $\text{H}_{\text{B}-1'}$), 4.64 (1H, t, $J = 5.0$ Hz, H-6), 4.45 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, $\text{H}_{\text{B}-1}$), 4.28 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, $\text{H}_{\text{A}-1}$), 4.05 (1H, dd, $J = 4.8$ y 11.4 Hz, $\text{H}_{\text{A}-3}$), 3.65 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-4a), 3.56 (1H, t, $J = 11.4$ Hz, $\text{H}_{\text{B}-3}$), 3.28 (1H, dd, $J = 4.6$ y 11.4 Hz, $\text{H}_{\text{A}-7}$), 3.17 (1H, dt, $J = 4.8$ y 11.4 Hz, H-4), 3.09 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, $\text{H}_{\text{B}-7}$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 136.7 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 128.9 (2CH-*orto*), 96.4 (CH_2 -1'), 82.4 (CH-5), 79.5 (CH_2 -1), 78.7 (CH-6), 65.6 (CH_2 -3), 61.9 (CH-4a), 54.5 (CH-4), 53.5 (CH_2 -7).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{NaS}$, 334.0719. Experimental M+Na, 334.0703.

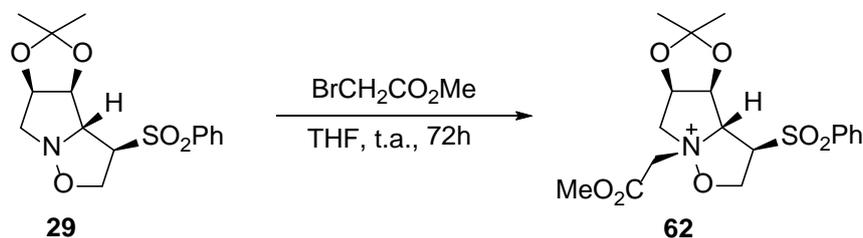
4.2.2.c. Reacción de la isoxazolidina **29** con metilbromoacetato en tolueno a t.a.

Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (36 mg, 0.11 mmol) en 1 mL de tolueno, se añaden 15 μ L (0.16 mmol) de metilbromoacetato. La mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 16 h. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el material de partida inalterado.

4.2.2.d. Reacción de la isoxazolidina **29** con metilbromoacetato en THF a t.a.

Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (36 mg, 0.11 mmol) en 1 mL de THF, se añaden 15 μ L (0.16 mmol) de metilbromoacetato. La mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 24 h. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el material de partida inalterado.

4.2.2.e. Reacción de la isoxazolidina 29 con metilbromoacetato en THF a t.a. durante 72 h.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (36 mg, 0.11 mmol) en 1 mL de THF, se añaden 15 μ L (0.16 mmol) de metilbromoacetato. La mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 72 h. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose el compuesto **62** (4.50 mg, 10%).

(1'S,3R,3aR,4S,5R)-3-Fenilsulfonil-1'-metilacetato-4,5-isopropilidenedioxi-hexahidropirrololo[1,2-b]isoxazol: 62.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.0$ (c=0.2, CHCl_3).

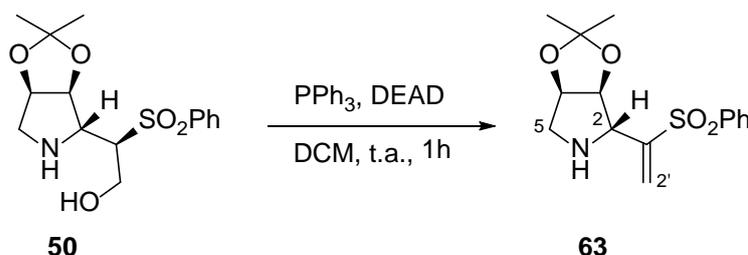
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2980.02, 2918.30, 2872.01, 1751.36, 1309.67, 1055.06, 885.33.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.92 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H_{orto}), 7.64-7.58 (3H, m, H_{meta} y H_{para}), 5.13 (1H, d, $J=5.2$ Hz, H-4), 4.74 (1H, dt, $J=4.6$ y 5.2 Hz, H-5), 3.91-3.71 (6H, m, CH_2 -2, H-3, H-3a, CH_2 -1'), 3.68 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.11 (1H, dd, $J=4.0$ y 13.2 Hz, H_B-6), 3.05 (1H, d, $J=13.2$ Hz, H_A-6), 1.51 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 172.6 (C=O), 138.4 (C-*ipso*), 134.3 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 129.3 (2CH-*orto*), 112.1 (C-acetónido), 86.1 (CH-4), 81.5 (CH-5), 70.6 (CH-3), 65.5 (CH-3a), 60.7 (CH_2 -2), 59.3 (CH_2 -1'), 59.0 (CH_2 -6), 52.3 (CH_3 - CO_2CH_3), 26.8 (Me-acetónido), 23.9 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{NaS}$, 422.1243. Experimental M+Na, 422.1207.

4.2.3. Síntesis de pirrolizidinas.

4.2.3.1. Aplicación de las pirrolizidinas quirales procedentes de las isoxazolidinas 29 y 30.4.2.3.1.a. Reacción de 50 con DEAD/PPh₃.

Sobre una disolución de **50** (35 mg, 0.11 mmol) en 1.10 mL de DCM se añaden 20 mg (0.08 mmol) de PPh₃ y 15 μ L (0.08 mmol) de DEAD, bajo atmósfera de argón a t.a. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esta temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de H₂O y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 4/6, aislándose el compuesto **63** (24.80 mg, 100%) como un aceite incoloro.

(2R,3S,4R)-2-Fenilsulfonilvinil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 63.

$[\alpha]_D^{20} = -5.2$ (c=0.4, CHCl₃)

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3346.50, 2983.88, 2922.16, 2448.16, 1446.61, 1375.25, 1082.27, 723.31, 584.43.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.94 (2H, d, $J= 7.8$ Hz, H_{orto}), 7.72-7.48 (3H, m, H_{meta} y H_{para}), 6.41 (1H, s, H-2'), 5.99 (1H, s, H-2'), 4.91 (1H, d, $J= 5.6$ Hz, H-3), 4.66 (1H, t, $J= 5.6$ Hz, H-4), 4.20 (1H, sa, -NH), 3.89 (1H, s, H-2), 3.03 (1H, d, $J= 13.2$ Hz, H_{A-5}), 2.80 (1H, dd, $J= 4.4$ y 13.2 Hz, H_{B-5}), 1.44 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido).

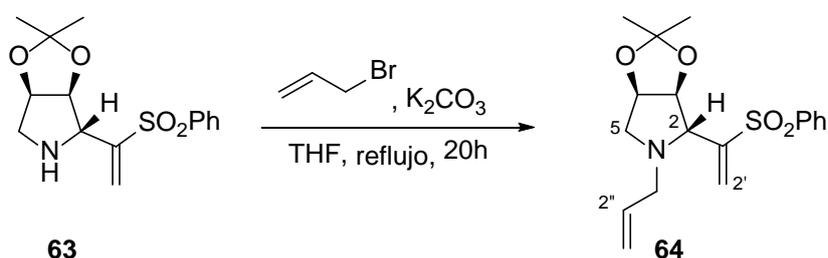
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 149.3 (C-1'), 139.5 (C-*ipso*), 133.8 (CH-*para*), 131.7 (2CH-*meta*), 129.4 (2CH-*orto*), 125.3 (CH₂-2'), 111.8 (C-acetónido), 85.2 (CH-3), 81.8 (CH-4), 64.4 (CH-2), 52.6 (CH₂-5), 26.6 (Me-acetónido), 24.4 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{15}H_{20}NO_4S$ $(M+H)^+$, 310.1107. Experimental $(M+H)^+$, 310.1091.

4.2.3.1.b. Reacción de 55 con DEAD/ PPh_3 .



Sobre una disolución de **55** (60 mg, 0.18 mmol) en 1.80 mL de DCM se añaden 34 mg (0.13 mmol) de PPh_3 y 24 μ L (0.13 mmol) de DEAD, bajo atmósfera de argón a t.a. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esta temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de H_2O y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 4/6, aislándose el compuesto **63** (55.50 mg, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.3.1.c. *N*-Alilación de **63**.

Sobre una disolución de **63** (76 mg, 0.25 mmol) en 2.50 mL de THF se añaden 52 mg (0.38 mmol) de K_2CO_3 y 26 μ L (0.30 mmol) de bromuro de alilo, bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, se concentra la mezcla, se diluye el residuo en DCM y se filtra sobre celita®. Se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 3/7, aislándose el compuesto **64** (78.50 mg, 90%) como un aceite amarillo.

(2*R*,3*S*,4*R*)-*N*-Alil-2-fenilsulfonilvinil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 64.

$[\alpha]_D^{20} = -8.5$ (c=0.6, $CHCl_3$)

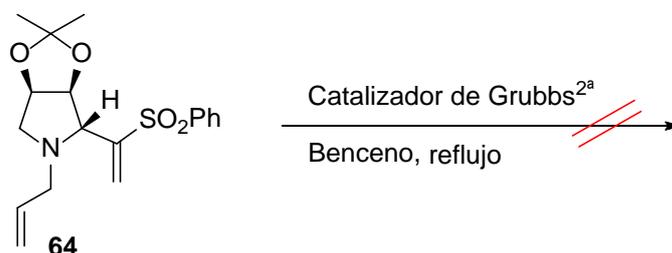
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2980.02, 2920.23, 2848.86, 2804.50, 1637.56, 1560.41, 1305.81, 997.20, 754.1.

RMN 1H δ (ppm) (200 MHz, $CDCl_3$): 7.91 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, *Horto*), 7.63-7.50 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 6.56 (1H, s, H-2'), 6.15 (1H, s, H-2'), 5.70-5.40 (1H, m, H-2''), 5.02-4.93 (2H, m, CH_2 -3''), 4.38 (1H, dd, $J = 3.2$ y 6.2 Hz, H-3), 4.22 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, H-4), 3.40 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-2), 3.32 (1H, dd, $J = 6.4$ y 9.6 Hz, H_A -5), 3.15-3.03 (1H, m, H_B -5), 2.62 (1H, dd, $J = 7.4$ y 14.0 Hz, H-1''), 2.22 (1H, dd, $J = 7.4$ y 14.0 Hz, H-1''), 1.41 (3H, s, Me-acetónido), 1.25 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, $CDCl_3$): 150.6 (C-1'), 139.5 (C-*ipso*), 134.3 (CH-*para*), 131.7 (CH-2''), 129.3 (2CH-*meta*), 128.7 (2CH-*orto*), 126.1 (CH_2 -2'), 118.0 (CH_2 -3''), 113.3 (C-acetónido), 86.2 (CH-3), 77.9 (CH-4), 68.6 (CH-2), 57.8 (CH_2 -1''), 55.7 (CH_2 -5), 27.7 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido).

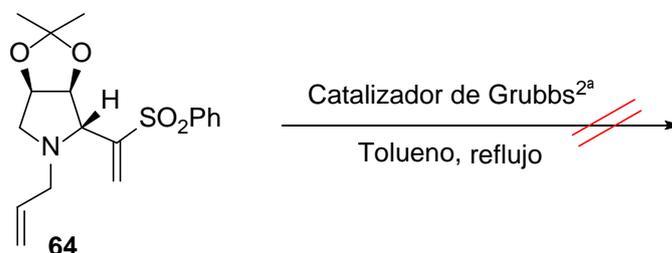
HRMS, ESI: Calculado para $C_{18}H_{24}NO_4S$ (M+H) $^+$, 350.1420. Experimental (M+H) $^+$, 350.1412.

4.2.3.1.d. Reacción con el catalizador de Grubbs de 2ª generación en benceno.



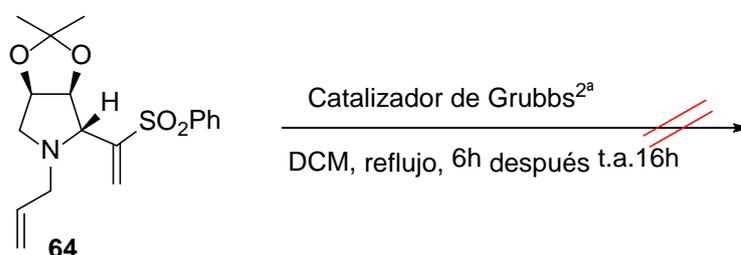
Sobre una disolución de **64** (40 mg, 0.12 mmol) en 1.20 mL de benceno se añaden 15 mg (0.018 mmol) del catalizador de Grubbs de 2ª generación, bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, se concentra para eliminar el benceno. El producto obtenido se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

4.2.3.1.e. Reacción con el catalizador de Grubbs de 2ª generación en tolueno.



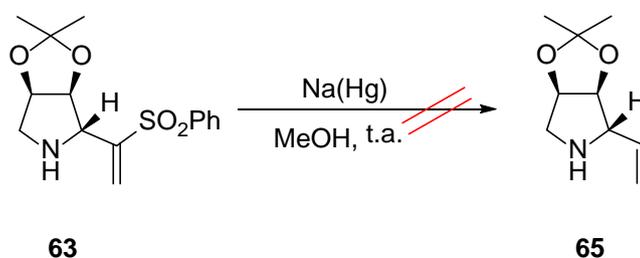
Sobre una disolución de **64** (40 mg, 0.12 mmol) en 1.20 mL de tolueno se añaden 15 mg (0.018 mmol) del catalizador de Grubbs de 2ª generación, bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, se concentra. Obteniéndose el material de partida inalterado.

4.2.3.1.f. Reacción con el catalizador de Grubbs de 2ª generación en DCM.



Sobre una disolución de **64** (40 mg, 0.12 mmol) en 1 mL de DCM se añaden 15 mg (0.018 mmol) del catalizador de Grubbs de 2ª generación, bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantiene agitando durante 6 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, se agita a temperatura ambiente durante 16 h más. A continuación, se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

4.2.3.1.g. Reacción de desulfonación de 63.

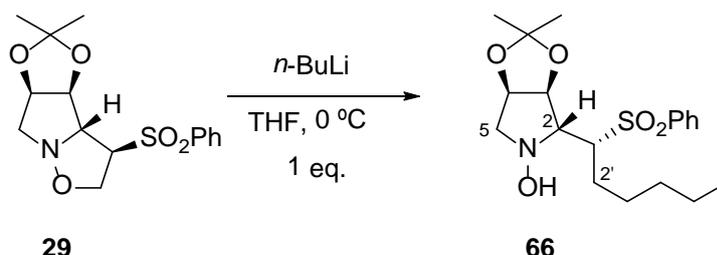


Se disuelve el compuesto **63** (40 mg, 0.13 mmol) en MeOH (1.40 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (173 mg, 0.39 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose mezclas complejas con poco peso por lo que no se puede identificar ningún compuesto.

4.2.4. Reacciones de las isoxazolidinas 3 β /3 α con nucleófilos.

4.2.4.1. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 3 β .

4.2.4.1.a. Reacción con *n*-BuLi a 0 °C y 1 equiv.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (44 mg, 0.14 mmol) en 1.40 mL de THF a 0 °C se añaden 85 μ L (0.14 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se mantiene agitando durante 20 min a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la hidroxilamina **66** (24 mg, 45%) como un aceite amarillo.

(1'*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-[(1'-Fenilsulfonil)hexil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **66.**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.8$ ($c=1.2$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3455, 2955, 2933, 1447, 1304, 1145, 726.

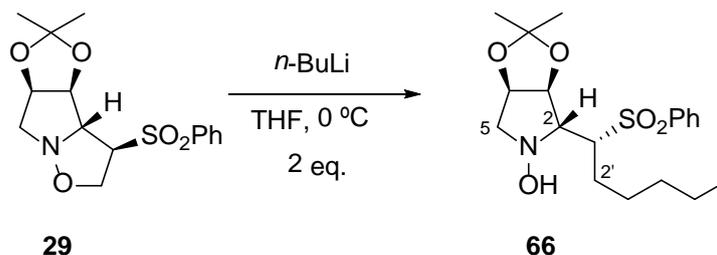
RMN ^1H δ (ppm) (600 MHz, CDCl_3): 7.88 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, *Horto*), 7.67-7.52 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 5.61 (1H, sa, -OH), 4.79 (1H, dd, $J= 6.2$ y 12.8 Hz, H-4), 4.57 (1H, t, $J= 6.2$ Hz, H-3), 3.70 (1H, dd, $J= 6.2$ y 12.2 Hz, H_A -5), 3.50-3.41 (1H, m, H-1'), 3.18 (1H, t, $J= 6.2$ Hz, H-2), 2.99 (1H, dd, $J= 5.8$ y 12.2 Hz, H_B -5), 1.80-1.71 (2H, m, CH_2 -2'), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido), 1.21-1.17 (6H, m, CH_2 -3', CH_2 -4' y CH_2 -5'), 0.82 (3H, t, $J= 7.0$ Hz, CH_3 -6').

RMN ^{13}C δ (ppm) (150 MHz, CDCl_3): 139.0 (C-*ipso*), 134.1 (CH-*para*), 129.4 (2CH-*meta*), 129.3 (2CH-*orto*), 114.9 (C-acetónido), 82.5 (CH-3), 77.8 (CH-4), 72.5 (CH-1'),

64.9 (CH-2), 63.1 (CH₂-5), 31.6 (CH₂-2'), 27.5 (Me-acetónido), 27.1 (CH₂-3'), 26.9 (CH₂-4'), 25.3 (Me-acetónido), 22.4 (CH₂-5'), 14.1 (CH₃-6').

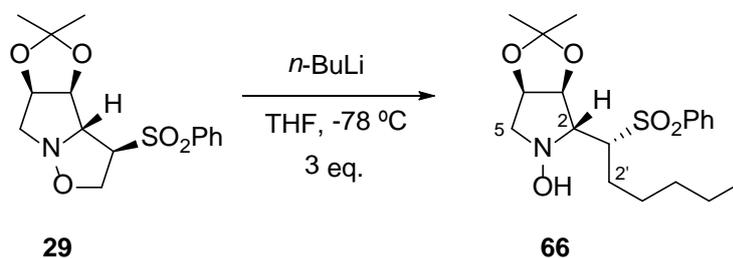
HRMS, ESI: Calculado para C₁₉H₃₀NO₅S (M+H)⁺, 384.1939. Experimental (M+H)⁺, 384.1834.

4.2.4.1.b. Reacción con *n*-BuLi a 0 °C y 1 equiv.



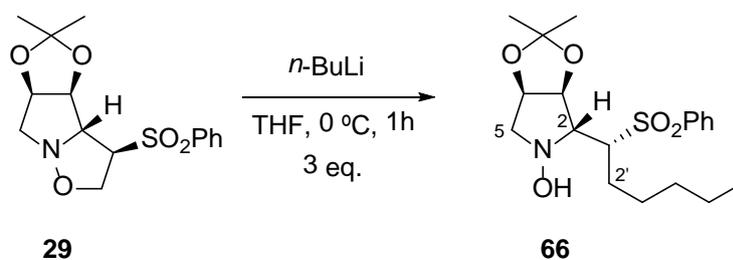
Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (60 mg, 0.19 mmol) en 1.90 mL de THF a 0 °C se añaden 0.24 mL (0.38 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se mantiene agitando durante 30 min a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la hidroxilamina **66** (36.40 mg, 50%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.1.c. Reacción con *n*-BuLi a -78 °C y 3 equiv.



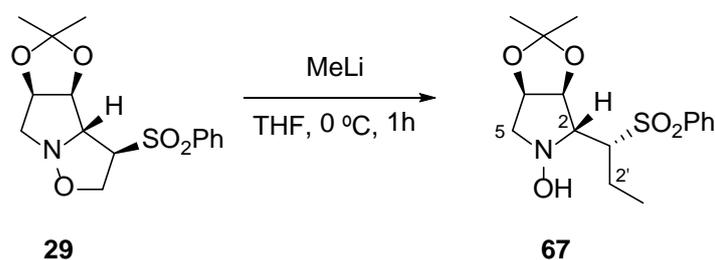
Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (62 mg, 0.19 mmol) en 2 mL de THF a -78 °C se añaden 0.35 mL (0.57 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la hidroxilamina **66** (30.50 mg, 42%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.1.d. Reacción con *n*-BuLi a 0 °C y 3 equiv.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (70 mg, 0.22 mmol) en 2.20 mL de THF a 0 °C se añaden 0.42 mL (0.66 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la hidroxilamina **66** (46.30 mg, 55%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.1.e. Reacción con MeLi.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (112 mg, 0.34 mmol) en 3.50 mL de THF a 0 °C se añaden 0.65 mL (1.02 mmol) de una disolución de MeLi 1.6 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la hidroxilamina **67** (70 mg, 60%) como un aceite amarillo.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil)propil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina **67:**

$[\alpha]_D^{20} = -152.9$ (c=6.8, CHCl₃).

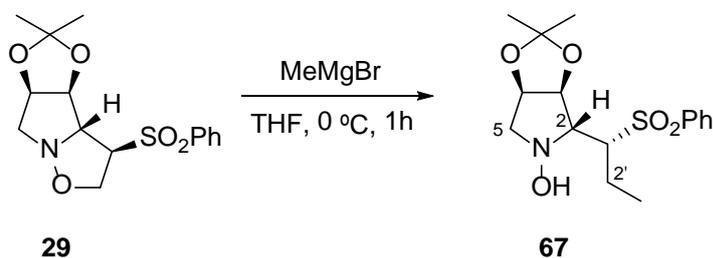
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3448.72, 2983.88, 2937.59, 2877.79, 2858.51, 1585.49, 1448.54, 1247.94, 914.26.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, *Horto*), 7.68-7.54 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 5.90 (1H, sa, -OH), 4.82-4.77 (1H, m, H-4), 4.60 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-3), 3.71-3.64 (1H, m, H-1'), 3.43-3.39 (1H, m, H_A-5), 3.22-3.16 (1H, m, H-2), 2.98 (1H, dd, $J = 5.8$ y 12.0 Hz, H_B-5), 1.85-1.78 (2H, m, CH₂-2'), 1.45 (3H, s, Me-acetónido), 1.25 (3H, s, Me-acetónido), 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₃-3')

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.6 (C-*ipso*), 134.0 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta*), 129.3 (2CH-*orto*), 114.9 (C-acetónido), 82.7 (CH-3), 78.5 (CH-4), 72.1 (CH-1'), 66.3 (CH-2), 63.2 (CH₂-5), 27.5 (Me-acetónido), 25.3 (Me-acetónido), 20.5 (CH₂-2'), 12.0 (CH₃-3').

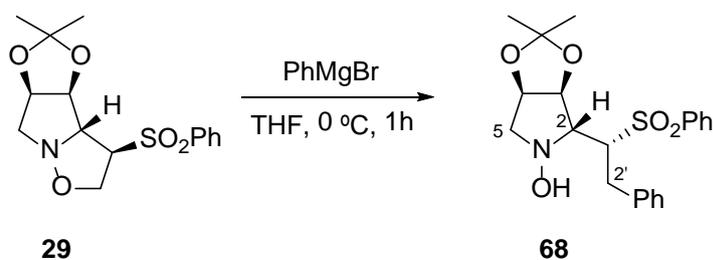
HRMS, ESI: Calculado para C₁₆H₂₃NO₅NaS, 364.1189. Experimental M+Na, 364.1188.

4.2.4.1.f. Reacción con bromuro de metilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (88 mg, 0.27 mmol) en 2.70 mL de THF a 0 °C se añaden 0.30 mL (0.81 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la hidroxilamina **67** (72 mg, 78%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.1.g. Reacción con bromuro de fenilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (88 mg, 0.27 mmol) en 2.70 mL de THF a 0 °C se añaden 0.30 mL (0.81 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en

columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la hidroxilamina **68** (54 mg, 50%) como un aceite amarillo.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil)-(2'-fenil)-etil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 68.

$[\alpha]_D^{20} = -3.2$ (c=1.7, CHCl₃).

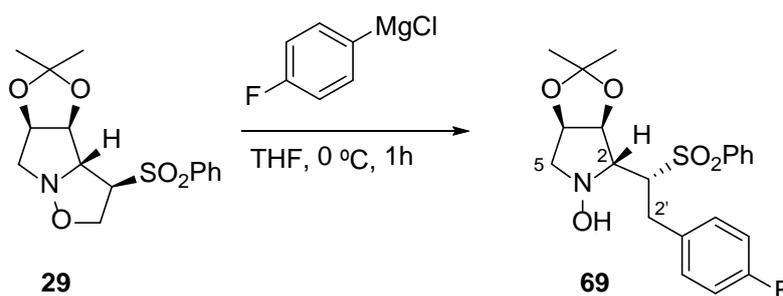
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 348.72, 3062.96, 3030.17, 2987.74, 2935.66, 1663.12, 1496.76, 1448.54, 1029.99, 734.88, 596.00.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.95 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, *Horto*), 7.64-7.48 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 7.26-7.06 (5H, m, *HAr*), 4.71-4.73 (2H, m, H-4 y H-3), 3.83 (1H, dd, $J = 6.0$ y 11.2 Hz, H-1'), 3.40-3.42 (1H, dd, $J = 6.0$ y 11.0 Hz, H_A-5), 3.25 (1H, t, $J = 5.4$ Hz, H-2), 3.15 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH₂-2'), 2.95 (1H, dd, $J = 5.0$ y 11.0 Hz, H_B-5), 1.34 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.5 (*C-ipso*SO₂Ph), 137.9 (*C-ipso*Ph), 134.1 (*CH-para*SO₂Ph), 129.4 (*CH-Ar*), 129.2 (*CH-Ar*), 128.8 (*CH-Ar*), 126.9 (*CH-Ar*), 114.4 (*C-acetónido*), 81.4 (*CH-3*), 77.3 (*CH-4*), 71.9 (*CH-1'*), 65.9 (*CH-2*), 62.7 (*CH₂-5*), 32.9 (*CH₂-2'*), 27.4 (*Me-acetónido*), 25.4 (*Me-acetónido*).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₁H₂₅NO₅NaS, 420.1345. Experimental M+Na, 420.1342.

4.2.4.1.h. Reacción con cloruro de 4-fluorofenilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (100 mg, 0.30 mmol) en 3 mL de THF a 0 °C se añaden 1.15 mL (0.90 mmol) de una disolución de cloruro de 4-fluorofenilmagnesio 0.8 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con

abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la hidroxilamina **69** (60 mg, 48%) como un sólido blanco. Está hidroxilamina cristaliza en una mezcla Hexano/AcOEt.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil)-(2'(4-fluorofenil))-etil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 69.

pf: 186 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -8.7$ (c=0.4, CHCl₃).

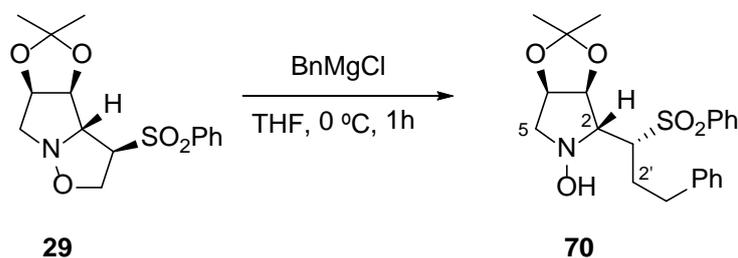
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3423.65, 3066.82, 2987.74, 2926.01, 2868.15, 1600.92, 1508.33, 1375.25, 1249.87, 1157.29, 1024.20, 864.11.

RMN ¹H δ (ppm) (600 MHz, CDCl₃): 7.88 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, *HortoSO₂Ph*), 7.58 (1H, t, *J*= 8.0 Hz, *HparaSO₂Ph*) 7.47 (2H, t, *J*= 8.0 Hz, *HmetaSO₂Ph*), 6.97-6.94 (2H, m, *HmetaAr*), 6.85-6.80 (2H, m, *HortoAr*), 5.45 (1H, sa, -OH), 4.68-4.58 (1H, m, H-4), 4.57 (1H, t, *J*= 5.8 Hz, H-3), 3.72-3.68 (1H, m, H-1'), 3.64 (1H, dd, *J*= 6.0 y 11.8 Hz, H_A-5), 3.12 (1H, t, *J*= 5.4 Hz, H-2), 3.10 (1H, d, *J*= 6.2 Hz, H_A-2'), 3.08 (1H, d, *J*= 6.2 Hz, H_B-2'), 2.90 (1H, dd, *J*= 5.4 y 11.8 Hz, H_B-5), 1.29 (3H, s, Me-acetónido), 1.20 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (150 MHz, CDCl₃): 162.8 (C-*ipso*F), 160.4 (C-*ipso*F), 138.3 (C-*ipsoSO₂Ph*), 133.9 (CH-*paraSO₂Ph*), 133.4 (C-*ipsoAr*), 130.6 (CH-*Ar*), 129.2 (CH-*Ar*), 128.7 (CH-*Ar*), 115.2 (CH-*Ar*), 114.3 (C-acetónido), 81.3 (CH-3), 77.9 (CH-4), 71.9 (CH-1'), 66.0 (CH-2), 62.6 (CH₂-5), 32.0 (CH₂-2'), 27.2 (Me-acetónido), 25.1 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₁H₂₄NO₅FNaS, 444.1251. Experimental M+Na, 444.1261.

4.2.4.1.i. Reacción con cloruro de bencilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (80 mg, 0.30 mmol) en 3 mL de THF a 0 °C se añaden 0.60 mL (0.90 mmol) de una disolución de cloruro de bencilmagnesio 1.5 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la hidroxilamina **70** (50 mg, 45%) como un aceite amarillo.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil)-(3'fenil)-propil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 70.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.8$ ($c=1.4$, CHCl_3).

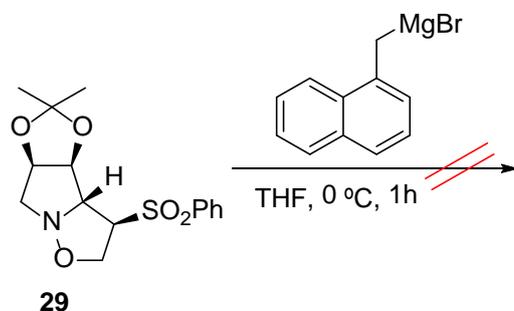
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3448.72, 3062.96, 2987.74, 2937.59, 2862.36, 1558.12, 1442.54, 1305.81, 1085.92, 864.11.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.98 (2H, d, $J= 7.8$ Hz, $\text{HortoSO}_2\text{Ph}$), 7.68-7.52 (3H, m, $\text{HmetaSO}_2\text{Ph}$ y $\text{HparaSO}_2\text{Ph}$), 7.26-7.06 (5H, m, HAr), 5.15 (1H, sa, -OH), 4.77-4.68 (1H, m, H-4), 4.45 (1H, t, $J= 6.2$ Hz, H-3), 3.65 (1H, dd, $J= 6.0$ y 11.8 Hz, $\text{H}_A\text{-5}$), 3.50-3.41 (1H, m, H-1'), 3.11 (1H, t, $J= 6.2$ Hz, H-2), 2.94 (1H, dd, $J= 6.0$ y 11.8 Hz, $\text{H}_B\text{-5}$), 2.77-2.60 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-3'}$), 2.25-2.04 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-2'}$), 1.50 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 140.6 (C-*ipso* SO_2Ph), 138.2 (C-*ipso* Ph), 134.0 (CH-*para* SO_2Ph), 129.5 (CH- Ar), 129.1 (CH- Ar), 128.7 (CH- Ar), 128.9 (CH- Ar), 126.6 (CH- Ar), 114.8 (C-acetónido), 81.8 (CH-3), 77.3 (CH-4), 73.1 (CH-1'), 71.9 (CH-2), 62.9 (CH₂-5), 33.2 (CH₂-3'), 28.1 (CH₂-2'), 27.4 (Me-acetónido), 25.2 (Me-acetónido).

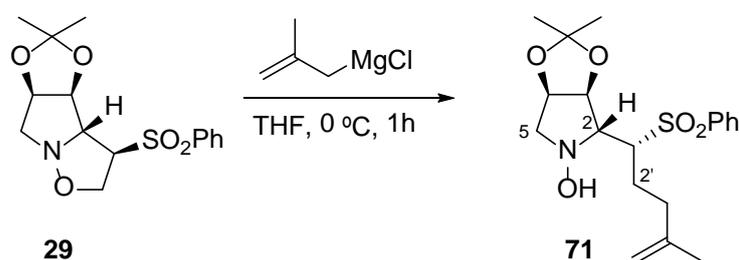
HRMS, ESI: Calculado para $C_{22}H_{27}NO_5NaS$, 440.1502. Experimental M+Na, 440.1502.

4.2.4.1.j. Reacción con bromuro de (2-naftalenil)metilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (94 mg, 0.29 mmol) en 3 mL de THF a 0 °C se añaden 3.50 mL (0.87 mmol) de una disolución de bromuro de (2-naftalenil)metilmagnesio 0.25 M en Et_2O . La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

4.2.4.1.k. Reacción con cloruro de 2-metilalilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (60 mg, 0.18 mmol) en 1.90 mL de THF a 0 °C se añaden 1.10 mL (0.54 mmol) de una disolución de cloruro de 2-metilalilmagnesio 0.5 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la hidroxilamina **71** (35 mg, 55%) como un aceite incoloro.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil-4'-metil)-pent-4'-enil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 71.

$[\alpha]_D^{20} = -8.7$ (c=1.1, CHCl₃).

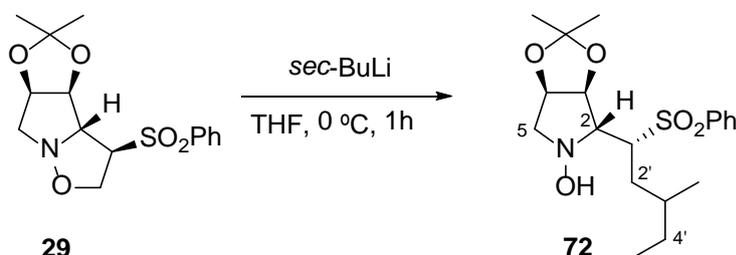
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3448.72, 3062.96, 3030.17, 2987.74, 2935.66, 1663.12, 1496.76, 1448.54, 1029.99, 734.88, 596.00.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 8.01 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, *Horto*), 7.67-7.53 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 5.59 (1H, sa, -OH), 4.79-4.72 (1H, m, H-4), 4.75 (1H, s, H_A-5'), 4.64-4.57 (1H, m, H-3), 4.60 (1H, s, H_B-5'), 3.70 (1H, dd, $J = 5.4$ y 11.6 Hz, H_A-5), 3.50 (1H, dt, $J = 5.0$ y 6.8 Hz, H-1'), 3.14 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, H-2), 2.98 (1H, dd, $J = 5.0$ y 11.6 Hz, H_B-5), 2.10-1.95 (2H, m, CH₂-2'), 1.94-1.92 (2H, m, CH₂-3'), 1.47 (3H, s, CH₃-1''), 1.55 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.4 (C-*ipso*), 134.1 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 129.3 (CH-*orto*), 144.2 (C-4'), 112.1 (CH₂-5'), 114.8 (C-acetónido), 82.3 (CH-3), 77.3 (CH-4), 72.5 (CH-1') 63.6 (CH-2), 62.9 (CH₂-5), 35.3 (CH₂-3'), 27.5 (Me-acetónido), 24.8 (CH₂-2'), 25.2 (Me-acetónido), 22.0 (CH₃-1'').

HRMS, ESI: Calculado para C₁₉H₂₈NO₅NaS, 382.1082. Experimental M+Na, 382.1699.

4.2.4.1.1. Reacción con *sec*-BuLi.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (50 mg, 0.15 mmol) en 1.50 mL de THF a 0 °C se añaden 0.35 mL (0.46 mmol) de una disolución de *sec*-BuLi 1.4 M en ciclohexano. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la hidroxilamina **72** (20 mg, 35%) como un aceite incoloro.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil)-(3'-metil)-pentil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **72**.

$[\alpha]_D^{20} = -11.2$ (c=0.5, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3336.85, 2962.66, 2933.73, 2875.86, 1560.41, 1448.54, 1381.03, 1209.37, 1083.99, 685.59.

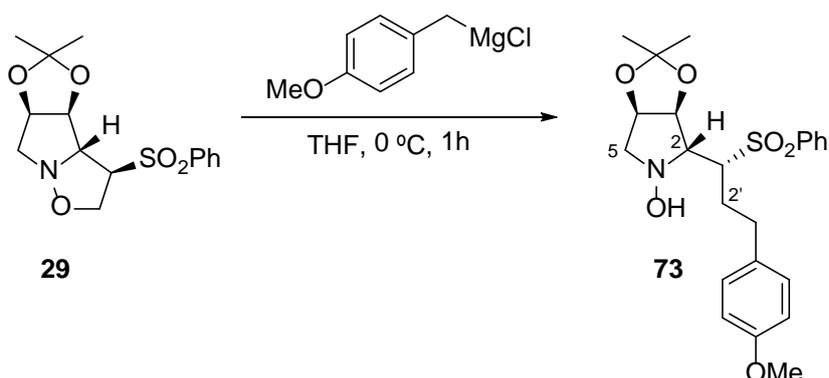
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 8.01 (2H, d, *J*= 8.2 Hz, *Horto*), 7.67-7.52 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 5.56 (1H, sa, -OH), 4.77-4.60 (2H, m, H-3 y H-4), 4.41 (1H, sa, H-2), 3.70 (1H, dd, *J*= 6.2 y 11.8 Hz, H_A-5), 3.55-3.48 (1H, m, H-1'), 3.12-2.99 (1H, m, H-3'), 2.93 (1H, dd, *J*= 5.8 y 11.8 Hz, H_B-5), 2.40 (2H, d, *J*= 3.2 Hz, CH₂-2'), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido), 0.92-0.74 (5H, m, CH₂-4' y CH₃-1''), 0.74-0.65 (3H, m, CH₃-5').

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 139.0 (C-*ipso*), 134.0 (CH-*para*), 129.6 (2CH-*meta*), 128.5 (2CH-*orto*), 114.5 (C-acetónido), 82.1 (CH-3), 77.8 (CH-4), 73.3 (CH-1'),

62.9 (CH-2 y CH₂-5), 32.6 (CH-3'), 29.9 (CH₂-2'), 29.2 (CH₂-4'), 27.5 (Me-acetónido), 25.3 (Me-acetónido), 18.7 (CH₃-5' y CH₃-1'').

HRMS, ESI: Calculado para C₁₉H₂₉NO₅NaS, 406.1658. Experimental M+Na, 406.1651.

4.2.4.1.m. Reacción con cloruro de 4-metoxibencilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **29** (150 mg, 0.45 mmol) en 4.60 mL de THF a 0 °C se añaden 5.40 mL (1.35 mmol) de una disolución de cloruro de 4-metoxibencilmagnesio 0.25 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la hidroxilamina **73** (83 mg, 42%) como un aceite incoloro.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil)-(3'(4-metoxifenil))-propil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **73**.

$[\alpha]_D^{20} = -5.2$ (c=1.4, CHCl₃).

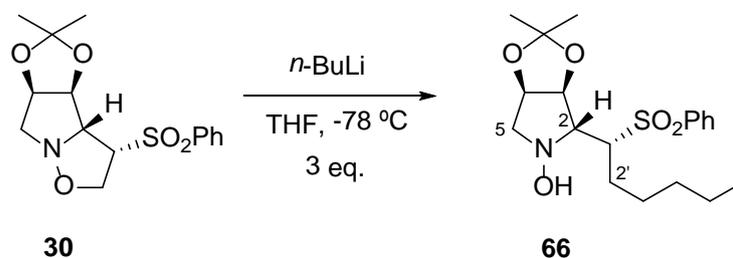
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3456.44, 2989.66, 1610.56, 1512.19, 14461.61, 1301.95, 1247.94, 1033.85, 864.11.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 8.00 (2H, d, *J*=8.2 Hz, *HortoSO*₂*Ph*), 7.71-7.52 (3H, m, *HmetaSO*₂*Ph* y *HparaSO*₂*Ph*), 6.98 (2H, d, *J*= 6.2 Hz, *HortoAr*), 6.77 (2H, d, *J*= 6.2 Hz, *HmetaAr*), 5.26 (1H, sa, -OH), 4.74 (1H, dd, *J*= 6.2 y 6.0 Hz, H-4), 4.46 (1H, t, *J*= 6.0 Hz, H-3), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 3.66 (1H, dd, *J*= 6.2 y 11.6 Hz, H_A-5), 3.48-3.37 (1H,

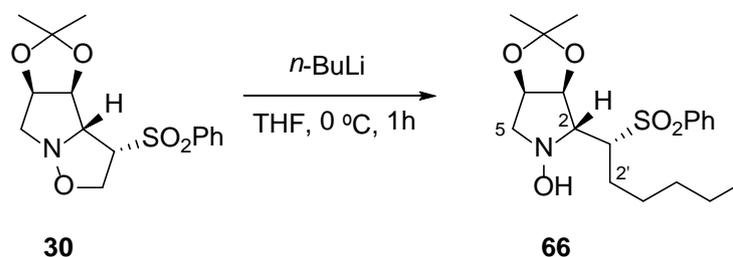
m, H-1'), 3.10 (1H, t, $J= 6.6$ Hz, H-2), 2.92 (1H, dd, $J= 6.2$ y 11.6 Hz, H_B-5), 2.66 (2H, t, $J= 8.4$ Hz, CH₂-3'), 2.16-2.02 (2H, m, CH₂-2'), 1.50 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 158.3 (C-*ipso*Ar), 138.3 (C-*ipso*SO₂Ph), 134.1 (CH-*para*SO₂Ph), 132.4 (C-*ipso*Ar), 129.6 (CH-Ar), 129.5 (CH-Ar), 129.3 (CH-Ar), 129.1 (CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 114.2 (C-acetónido), 81.8 (CH-3), 77.3 (CH-4), 72.3 (CH-1'), 62.9 (CH-2 y CH₂-5), 55.5 (CH₃-OCH₃), 32.3 (CH₂-3'), 28.1 (CH₂-2'), 27.5 (Me-acetónido), 25.2 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₃H₂₉NO₆NaS, 470.1607. Experimental M+Na, 470.1614.

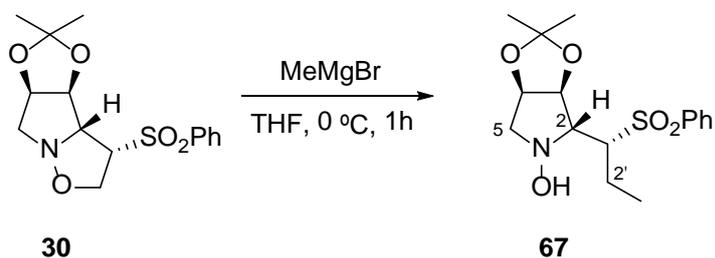
4.2.4.2. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 3a.**4.2.4.2.a. Reacción con *n*-BuLi a -78 °C.**

Mismo procedimiento que **4.2.4.1.c**. Se utilizan las siguientes cantidades: 40 mg (0.13 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.30 mL de THF, 0.23 mL (0.37 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano, aislándose la hidroxilamina **66** (20 mg, 40%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.b. Reacción con *n*-BuLi a 0 °C.

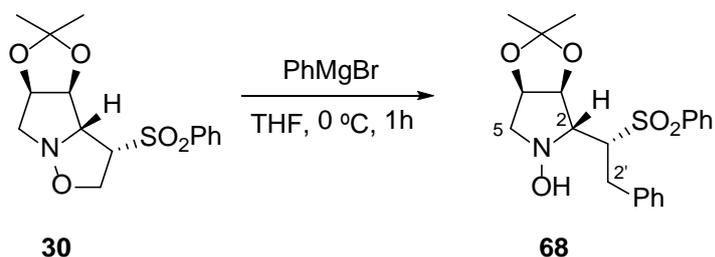
Mismo procedimiento que **4.2.4.1.d**. Se utilizan las siguientes cantidades: 70 mg (0.22 mmol) de la isoxazolidina **30**, 2.20 mL de THF, 0.40 mL (0.65 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano, aislándose la hidroxilamina **66** (50 mg, 58%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.c. Reacción con bromuro de metilmagnesio.



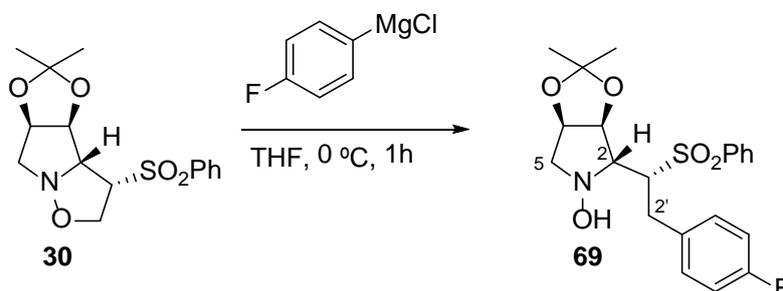
Mismo procedimiento que **4.2.4.1.f**. Se utilizan las siguientes cantidades: 50 mg (0.15 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.50 mL de THF, 0.15 mL (0.45 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O, aislándose la hidroxilamina **67** (37 mg, 74%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.d. Reacción con bromuro de fenilmagnesio.



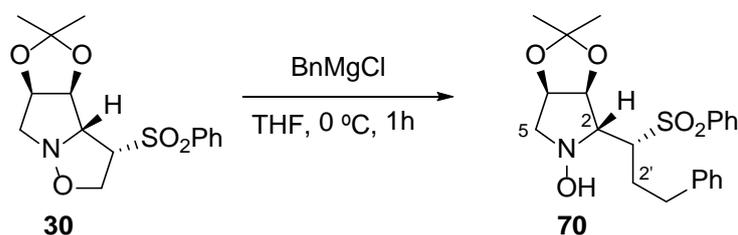
Mismo procedimiento que **4.2.4.1.g**. Se utilizan las siguientes cantidades: 60 mg (0.18 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.80 mL de THF, 0.20 mL (0.54 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et₂O, aislándose la hidroxilamina **68** (38 mg, 52%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.e. Reacción con cloruro de 4-fluorofenilmagnesio.



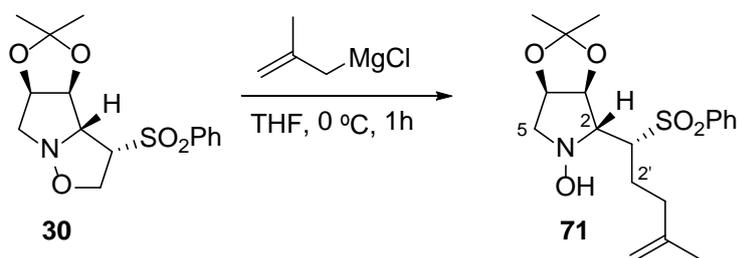
Mismo procedimiento que **4.2.4.1.h**. Se utilizan las siguientes cantidades: 58 mg (0.18 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.80 mL de THF, 0.67 mL (0.54 mmol) de una disolución de cloruro de 4-fluorofenilmagnesio 0.8 M en THF, aislándose la hidroxilamina **69** (38 mg, 50%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.f. Reacción con cloruro de bencilmagnesio.



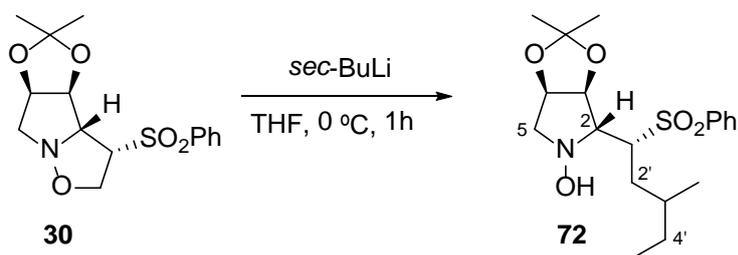
Mismo procedimiento que **4.2.3.1.i**. Se utilizan las siguientes cantidades: 50 mg (0.15 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.50 mL de THF, 0.30 mL (0.45 mmol) de una disolución de cloruro de bencilmagnesio 1.5 M en THF, aislándose la hidroxilamina **70** (26 mg, 42%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.g. Reacción con cloruro de 2-metilalilmagnesio.



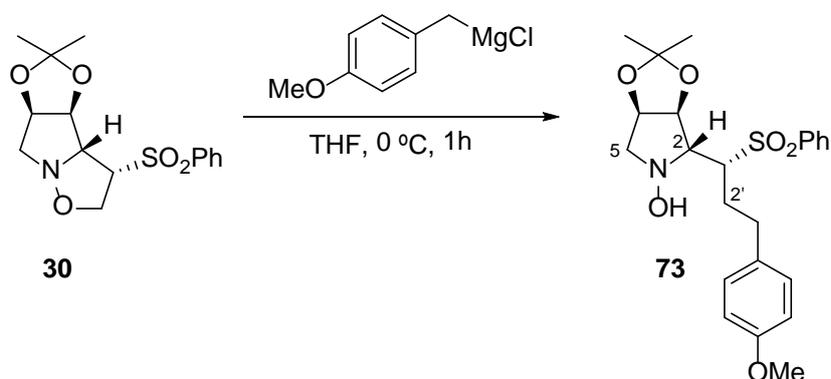
Mismo procedimiento que **4.2.4.1.k**. Se utilizan las siguientes cantidades: 61 mg (0.19 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.90 mL de THF, 1.12 mL (0.56 mmol) de una disolución de cloruro de 2-metilalilmagnesio 0.5 M en THF, aislándose la hidroxilamina **71** (40 mg, 55%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.h. Reacción con *sec*-BuLi.



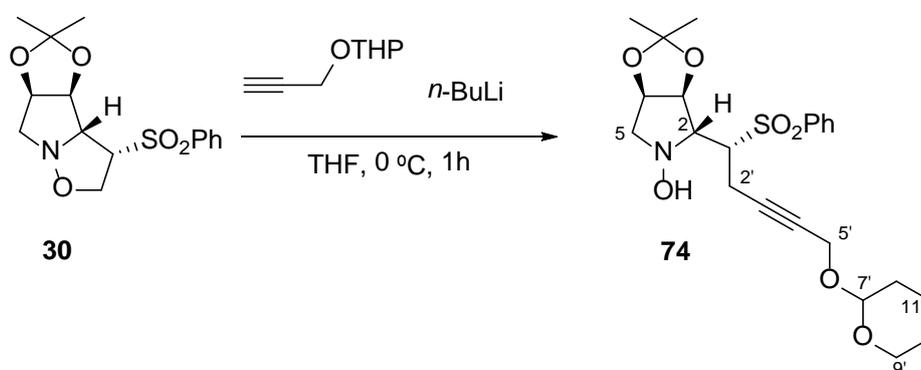
Mismo procedimiento que **4.2.4.1.l**. Se utilizan las siguientes cantidades: 58 mg (0.18 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.80 mL de THF, 0.40 mL (0.54 mmol) de *sec*-BuLi 1.4 M en ciclohexano, aislándose la hidroxilamina **72** (24 mg, 35%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.2.i. Reacción con cloruro de 4-metoxibencilmagnesio.



Mismo procedimiento que **4.2.4.1.m**. Se utilizan las siguientes cantidades: 50 mg (0.15 mmol) de la isoxazolidina **30**, 1.50 mL de THF, 1.80 mL (0.45 mmol) de una disolución de cloruro de 4-metoxibencilmagnesio 0.25 M en THF, aislándose la hidroxilamina **73** (27 mg, 40%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.2.4.1.j. Reacción con 2-propiniloxitetrahidropirano.



Se disuelven 75 μ L (0.54 mmol) de 2-propiniloxitetrahidropirano en 1.50 mL de THF, se añaden 0.30 mL (0.50 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. Se deja agitando bajo atmósfera de argón a 0 °C durante 10 minutos. Pasado este tiempo, se añade sobre una disolución de la isoxazolidina **30** (60 mg, 0.18 mmol) en 1.90 mL de THF a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La

fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la hidroxilamina **74** (33 mg, 40%) como un aceite naranja.

(1'R,2R,3S,4R)-2-[(1'-Fenilsulfonil)-(2'-(2-propiniloxitetrahidropirano))-etil]-1-hidroxi-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 74.

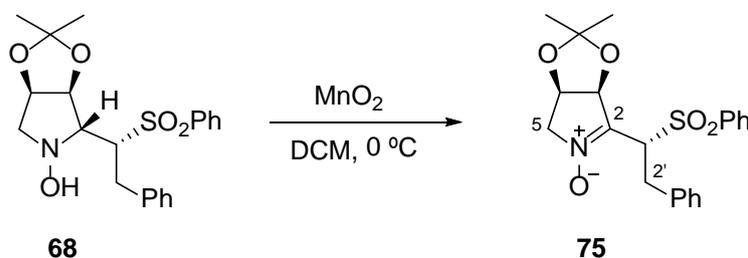
$[\alpha]_D^{20} = -22.3$ (c=0.6, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3410.15, 2937.59, 2854.65, 1448.54, 1375.25, 1149.57, 731.02, 721.38.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, *Horto*), 7.68-7.54 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 5.85 (1H, sa, -OH), 4.99-4.95 (1H, m, H-7'), 4.91-4.75 (4H, m, H-3, H-4 y CH₂-5'), 4.03-3.49 (7H, m, H-2, H-1', H_A-5, CH₂-9' y CH₂-12'), 3.05 (1H, dd, $J = 5.2$ y 11.8 Hz, H_B-5), 2.87-2.80 (2H, m, CH₂-2'), 1.75-1.54 (4H, m, CH₂-10' y CH₂-11'), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.32 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.1 (C-*ipso*), 134.6 (CH-*para*), 129.8 (2CH-*meta*), 129.3 (2CH-*orto*), 112.7 (C-acetónido), 97.1 (CH-7'), 82.2 (CH-3), 81.9 (C-4'), 79.9 (CH-4), 79.8 (C-3'), 77.3 (CH-1'), 63.7 (CH₂-5'), 63.1 (CH-2), 62.2 (CH₂-9'), 54.6 (CH₂-5), 30.4 (CH₂-12'), 29.9 (CH₂-2'), 27.5 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido), 25.4 (CH₂-11'), 19.2 (CH₂-10').

HRMS, ESI: Calculado para C₂₃H₃₁NO₇NaS, 488.1713. Experimental M+Na, 488.1715.

4.2.4.3. Nuevas hidroxilaminas para síntesis de nitronas.**4.2.4.3.a. Oxidación de la hidroxilamina 68 con MnO₂.**

Sobre una disolución de hidroxilamina **68** (71 mg, 0.18 mmol) en 1 mL de DCM se añaden 30 mg (0.27 mmol) de MnO₂ bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y Na₂SO₄. Se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 3/7, aislándose la nitrona **75** (69 mg, 92%) como un sólido blanco.

(1'R,3S,4R)-5-[(1'-Fenilsulfonil)-(2'fenil)-etil]-3,4-isopropilidendioxipirrolidina-3,4-dihidro-2H-pirrol-1-óxido: 75.

pf: 152 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.6$ (c=0.3, CHCl₃)

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 2978.09, 2937.59, 1577.77, 1560.41, 1375.25, 1209.37, 1085.92, 688.59.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 8.00 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, *H*ortoSO₂Ph), 7.65-7.53 (3H, m, *H*metaSO₂Ph y *H*paraSO₂Ph), 7.27-7.11 (5H, m, *H*Ar), 5.15 (1H, d, *J*= 6.8 Hz, *H*-3), 4.87 (1H, dt, *J*= 6.8 y 12.0 Hz, *H*-4), 4.74-4.67 (1H, m, *H*-1'), 3.96 (2H, sa, CH₂-2'), 3.80 (1H, dd, *J*= 12.2 y 14 Hz, *H*_A-5), 3.36 (1H, dd, *J*= 4.2 y 14 Hz, *H*_B-5), 1.30 (3H, s, Me-acetónido), 1.17 (3H, s, Me-acetónido).

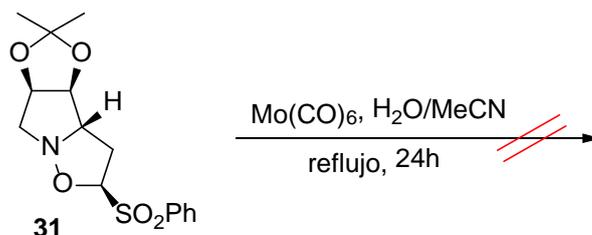
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 139.1 (C-*ipso*SO₂Ph), 135.9 (C-2), 135.8 (C-*ipso*Ph), 134.4 (CH-*para*SO₂Ph), 129.4 (2CH-*meta*SO₂Ph), 129.1 (CH-*Ar*), 128.6 (CH-*Ar*), 128.3 (2CH-*orto*SO₂Ph), 127.4 (CH-*Ar*), 112.9 (C-acetónido), 81.0 (CH-3), 71.3 (CH-4), 68.3 (CH₂-5), 64.4 (CH-1'), 30.6 (CH₂-2'), 26.2 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₁H₂₃NO₅NaS, 424.1189. Experimental M+Na, 424.1184.

4.3. REACTIVIDAD ISOXAZOLIDINAS CON EL GRUPO SULFONA EN 2B/2A.

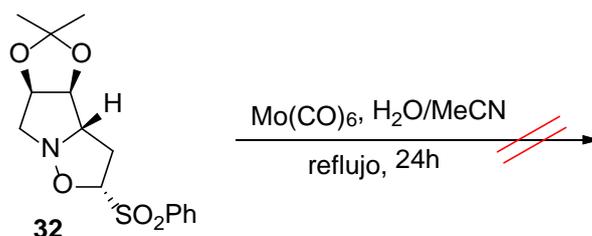
4.3.1. Reacción con $\text{Mo}(\text{CO})_6$.

4.3.1.1. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 2 β .



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (77.30 mg, 0.24 mmol) en 0.25 mL de H_2O / 3.60 mL de MeCN, se añaden 43 mg (0.16 mmol) de $\text{Mo}(\text{CO})_6$. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo en el que no se identifica ni material de partida ni ningún otro compuesto.

4.3.1.2. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 2 α .

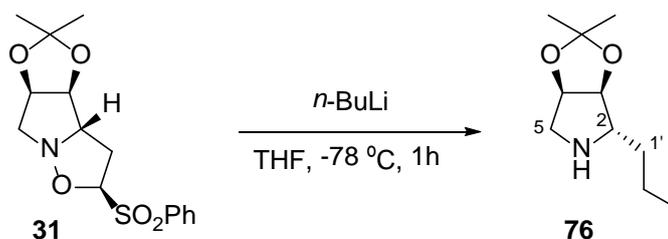


Sobre una disolución de la isoxazolidina **32** (60 mg, 0.18 mmol) en 0.20 mL de H_2O / 2.80 mL de MeCN, se añaden 35 mg (0.13 mmol) de $\text{Mo}(\text{CO})_6$. La mezcla se mantiene agitando durante 24 h a reflujo en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo en el que no se identifica ni material de partida ni ningún otro compuesto.

4.3.2. Reacciones de las isoxazolidinas 2 β /2 α con nucleófilos.

4.3.2.1. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 2 β .

4.3.2.1.a. Reacción con *n*-BuLi a -78 °C.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (50 mg, 0.15 mmol) en 1.50 mL de THF a -78 °C se añaden 0.30 mL (0.45 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la pirrolidina **76** (28 mg, 94%) como un aceite amarillo.

(2*S*,3*S*,4*R*)-2-Butil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **76**.

$[\alpha]_D^{20} = -8.4$ ($c = 0.7$, CHCl₃).

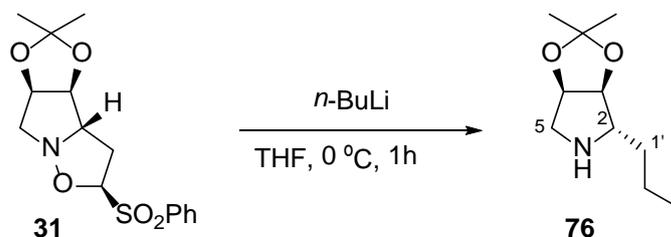
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3313.71, 2956.87, 2931.80, 2860.43, 1627.92, 1446.61, 1083.99, 867.97.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.63 (1H, t, $J = 5.0$ Hz, H-4), 4.33 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-3), 3.02 (1H, dd, $J = 7.4$ y 13.6 Hz, H_A-5), 2.80 (1H, s, H-2), 2.78 (1H, dd, $J = 4.4$ y 13.6 Hz, H_B-5), 1.37 (3H, s, Me-acetónido), 1.32-1.14 (6H, m, CH₂-1', CH₂-2', CH₂-3'), 1.25 (3H, s, Me-acetónido), 0.87-0.85 (3H, m, CH₃-4').

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 110.9 (C-acetónido), 86.1 (CH-3), 81.9 (CH-4), 65.0 (CH-2), 51.9 (CH₂-5), 30.5 (CH₂-1'), 29.2 (CH₂-2'), 26.4 (Me-acetónido), 24.1 (Me-acetónido), 22.7 (CH₂-3'), 14.2 (CH₃-4').

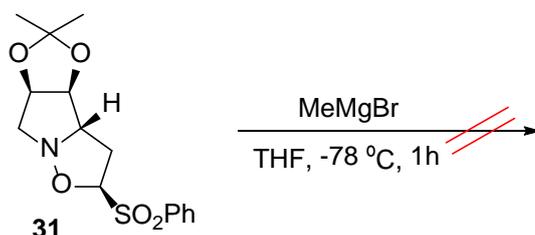
HRMS, ESI: Calculado para $C_{11}H_{22}NO_2$ (M+H)⁺, 200.1645. Experimental (M+H)⁺, 200.1633.

4.3.2.1.b. Reacción con *n*-BuLi a 0 °C.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (88 mg, 0.27 mmol) en 2.70 mL de THF a 0 °C se añaden 0.50 mL (0.81 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la pirrolidina **76** (49 mg, 92%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

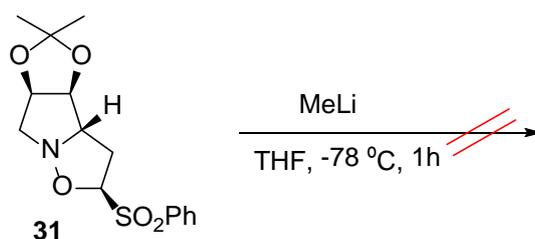
4.3.2.1.c. Reacción con bromuro de metilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (30 mg, 0.09 mmol) en 1 mL de THF a -78 °C se añaden 90 µL (0.27 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3.0 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La

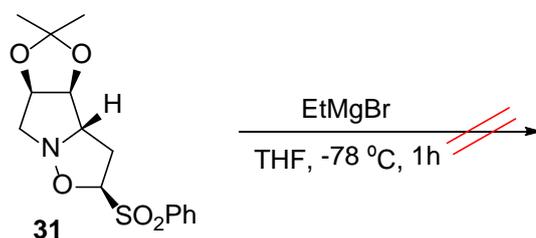
fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

4.3.2.1.d. Reacción con MeLi.



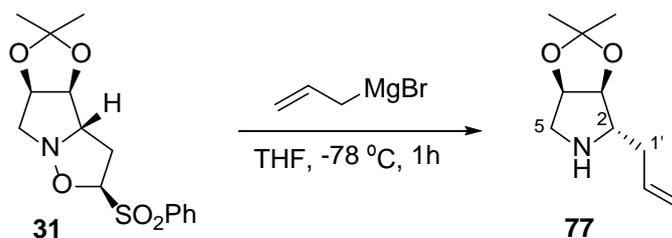
Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (60 mg, 0.18 mmol) en 1.80 mL de THF a -78 °C se añaden 0.34 mL (0.54 mmol) de una disolución de MeLi 1.6 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

4.3.2.1.e. Reacción con bromuro de etilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (55 mg, 0.17 mmol) en 1.70 mL de THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añaden 0.18 mL (0.51 mmol) de una disolución de bromuro de etilmagnesio 3.0 M en Et_2O . La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 1/1, aislándose mezclas complejas en las que no se identifica ningún compuesto.

4.3.2.1.f. Reacción con bromuro de alilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (40 mg, 0.12 mmol) en 1.30 mL de THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añaden 0.36 mL (0.36 mmol) de una disolución de bromuro de alilmagnesio 1.0 M en Et_2O . La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro,

se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la pirrolidina **77** (19.50 mg, 90%) como un aceite amarillo.

(2S,3S,4R)-3,4-Isopropilidendioxi-2-propenil-pirrolidina: 77.

$[\alpha]_D^{20} = -14.9$ (c= 1.0, CHCl₃).

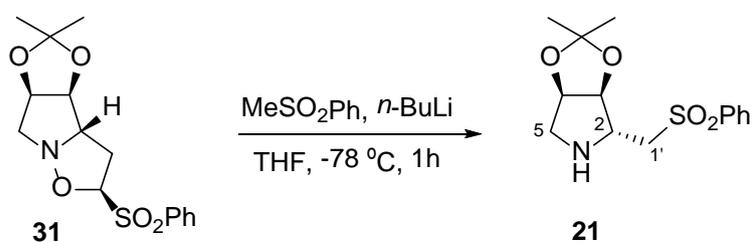
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3396.64, 2980.02, 2931.80, 2854.65, 1375.25, 1261.45, 1083.99, 802.39.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 5.91-5.70 (1H, m, H-2'), 5.18-5.05 (2H, m, CH₂-3'), 4.68 (1H, t, *J*= 4.8 Hz, H-4), 4.33 (1H, d, *J*= 6.0 Hz, H-3), 3.22 (1H, t, *J*= 8.0 Hz, H-2), 3.00 (1H, d, *J*= 13.2 Hz, H_A-5), 2.85 (1H, dd, *J*= 4.0 y 13.2 Hz, H_B-5), 2.20-2.04 (2H, m, CH₂-1'), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 135.5 (CH-2'), 117.3 (CH₂-3'), 111.1 (C-acetónido), 85.3 (CH-3), 81.9 (CH-4), 64.5 (CH-2), 51.9 (CH₂-5), 35.4 (CH₂-1'), 26.5 (Me-acetónido), 24.2 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₀H₁₈NO₂ (M+H)⁺, 184.1332. Experimental (M+H)⁺, 184.1321.

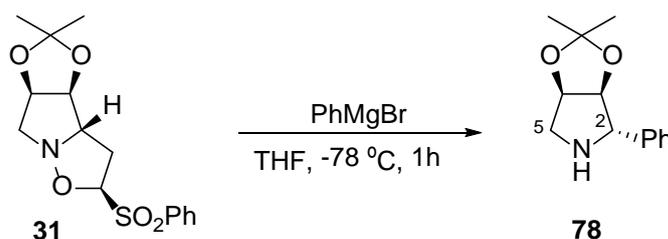
4.3.2.1.g. Reacción con el anión de la metilfenilsulfona.



Sobre una disolución de MeSO₂Ph (86 mg, 0.55 mmol) en 2 mL de THF se añaden lentamente 0.33 mL (0.53 mmol) de *n*-BuLi (1.6 M en hexano), bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. Posteriormente, se enfría a -78 °C y se añade vía cánula sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (60 mg, 0.19 mmol) en 1.50 mL de THF a -78 °C. La mezcla resultante se agita durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con

disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose la pirrolidina **21** (27 mg, 48%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.1.h. Reacción con bromuro de fenilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (35 mg, 0.11 mmol) en 1.10 mL de THF a -78 °C se añaden 0.12 mL (0.33 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/9, aislándose la pirrolidina la pirrolidina **78** (17 mg, 72%) como un aceite amarillento.

(2*S*,3*S*,4*R*)-2-Fenil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina: **78**.

$[\alpha]_D^{20} = -15.0$ (c= 0.3, CHCl₃).

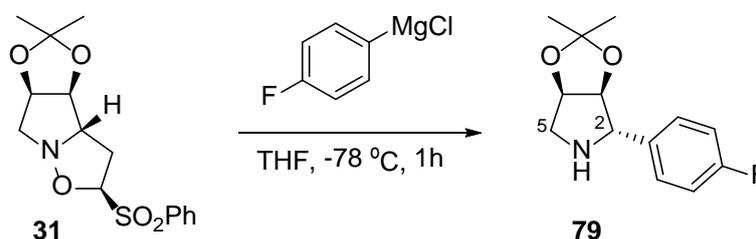
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3337, 3061, 3027, 2986, 2935, 1496, 1449.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.48-7.23 (5H, m, H_{Ar}), 4.63-4.71 (1H, m, H-4), 4.86 (1H, d, *J*= 5.4 Hz, H-3), 4.37 (1H, s, H-2), 3.09 (1H, d, *J*= 13.0 Hz, H_A-5), 2.92 (1H, dd, *J*= 4.4 y 13.0 Hz, H_B-5), 1.54 (3H, s, Me-acetónido), 1.35 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 139.5 (C-*ipso*), 128.7 (CH-*para*), 127.3 (2CH-*meta*), 127.0 (2CH-*orto*), 111.5 (C-acetónido), 88.3 (CH-3), 82.2 (CH-4), 67.8 (CH-2), 52.8 (CH₂-5), 26.6 (Me-acetónido), 24.3 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₃H₁₈NO₂ (M+H)⁺, 220.1332. Experimental (M+H)⁺, 220.1335.

4.3.2.1.i. Reacción con cloruro de 4-fluorofenilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (40 mg, 0.12 mmol) en 1.20 mL de THF a -78 °C se añaden 0.45 mL (0.36 mmol) de una disolución de cloruro de 4-fluorofenilmagnesio 0.8 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/AcOEt 3/7, aislándose la pirrolidina **79** (20 mg, 73%) como un aceite incoloro.

(2S,3S,4R)-2-(4-Fluorofenil)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 79.

$[\alpha]_D^{20} = -3.0$ ($c=0.4$, CHCl_3).

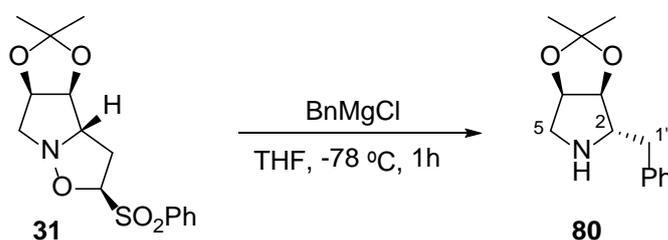
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2985.81, 2935.66, 2858.51, 1637.56, 1508.33 1219.01, 1085.92, 835.18.

RMN ^1H δ (ppm) (600 MHz, CDCl_3): 7.41-7.34 (2H, m, *Hmeta*), 7.05-6.97 (2H, m, *Horto*), 4.80 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, H-3), 4.67 (1H, t, $J=4.4$ Hz, H-4), 4.32 (1H, s, H-2), 3.08 (1H, d, $J=13.6$ Hz, $\text{H}_A\text{-5}$), 2.92 (1H, dd, $J=4.0$ y 13.6 Hz, $\text{H}_B\text{-5}$), 1.54 (3H, s, Me-acetónido), 1.34 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (150 MHz, CDCl_3): 162.8 (C-*ipsoF*), 161.2 (C-*ipsoF*), 135.2 (C-*ipsoAr*), 128.4 (2CH-*meta*), 115.5 (2CH-*orto*), 111.5 (C-acetónido), 88.1 (CH-3), 82.2 (CH-4), 67.2 (CH-2), 52.7 (CH₂-5), 26.6 (Me-acetónido), 24.3 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{F}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 238.1237. Experimental ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 238.1235.

4.3.2.1.j. Reacción con cloruro de bencilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (86 mg, 0.26 mmol) en 2.50 mL de THF a -78 °C se añaden 0.52 mL (0.78 mmol) de una disolución de cloruro de bencilmagnesio 1.5 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/ Et_2O 1/9, aislándose la pirrolidina **80** (42 mg, 70%) como un aceite amarillento.

(2S,3S,4R)-2-Bencil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 80.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.4$ ($c=0.3$, CH_2Cl_2).

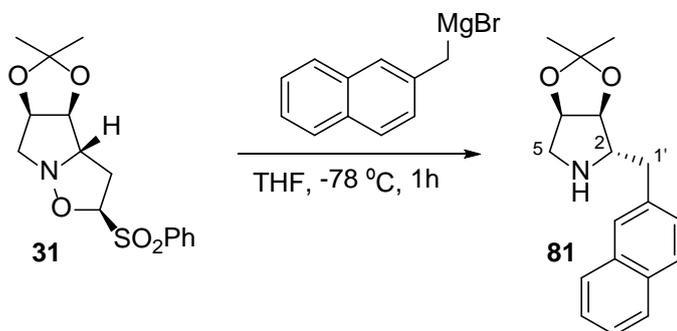
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2981.95, 2927.94, 2854.65, 1654.92, 1448.54, 1209.37, 1045.42, 700.16.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.32-7.18 (5H, m, HAr), 4.77-4.73 (1H, m, H-4), 4.45 (1H, d, $J=5.6$ Hz, H-3), 3.50 (1H, t, $J=7.8$ Hz, H-2), 3.08 (1H, d, $J=13.2$ Hz, H_A-5), 2.92 (1H, dd, $J=4.1$ y 13.2 Hz, H_B-5), 2.73-2.57 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.28 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.2 (C-*ipso*), 129.3 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 111.5 (C-acetónido), 84.4 (CH-3), 81.1 (CH-4), 66.1 (CH-2), 51.7 (CH_2 -5), 36.5 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$), 26.4 (Me-acetónido), 24.2 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 234.1488. Experimental ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 234.1478.

4.3.2.1.k. Reacción con bromuro de 2-metilnaftilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (68 mg, 0.20 mmol) en 2 mL de THF a -78 °C se añaden 2.40 mL (0.6 mmol) de una disolución de bromuro de 2-metilnaftilmagnesio 0.25 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/9, aislándose la pirrolidina **81** (44 mg, 78%) como un aceite amarillo.

(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-Isopropilidendioxi-2-(2-metilnaftil)-pirrolidina: 81.

$[\alpha]_D^{20} = -27.9$ (c= 0.6, CHCl₃).

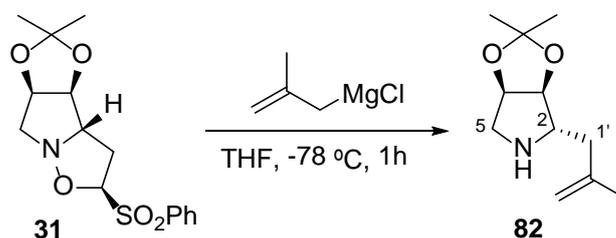
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2983.88, 2933.73, 1375.25, 1207.44, 1043.49, 813.96, 752.24.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.81-7.25 (7H, m, H_{Ar}), 4.79-4.75 (1H, m, H-4), 4.50 (1H, dd, *J*= 5.6 Hz, H-3), 3.59 (1H, t, *J*= 8.2 Hz, H-2), 3.10 (1H, d, *J*= 13.2 Hz, H_A-5), 3.00 (1H, dd, *J*= 4.0 y 13.2 Hz, H_B-5), 2.84-2.70 (2H, m, CH₂-1'), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.24 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 136.5 (C-*ipso*), 132.4 (C-*Ar*), 133.7 (C-*Ar*), 128.5 (CH-*Ar*), 127.8 (2CH-*Ar*), 128.7 (CH-*Ar*), 126.3 (CH-*Ar*), 125.7 (CH-*Ar*), 111.2 (C-acetónido), 85.1 (CH-3), 81.9 (CH-4), 66.2 (CH-2), 52.1 (CH₂-5), 37.3 (CH₂-1'), 26.5 (Me-acetónido), 24.3 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₈H₂₂NO₂ (M+H)⁺, 284.1645. Experimental (M+H)⁺, 284.1650.

4.3.2.1.1. Reacción con cloruro de 2-metilalilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (56 mg, 0.17 mmol) en 1.70 mL de THF a -78 °C se añaden 1 mL (0.51 mmol) de una disolución de cloruro de 2-metilalilmagnesio 0.5 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/9, aislándose la pirrolidina **82** (22 mg, 65%).

(2S,3S,4R)-3,4-Isopropilidendioxi-2-(2'-metilpropenil)-pirrolidina: 82.

$[\alpha]_D^{20} = -16.5$ (c= 0.8, CHCl₃).

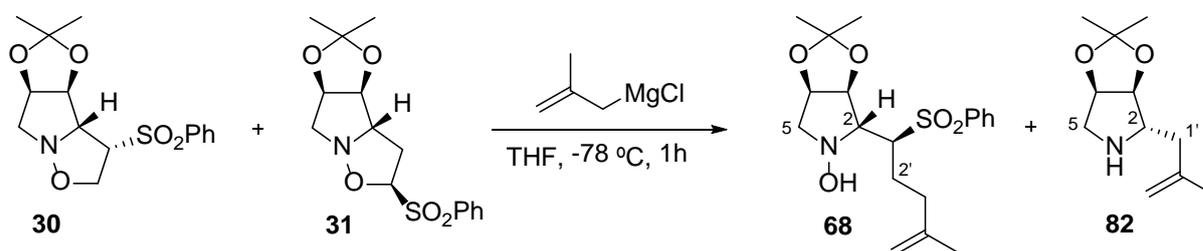
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3396.64, 2980.02, 2931.80, 2854.65, 1375.25, 1261.45, 1083.99, 802.39.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.84 (1H, sa, H_A-3'), 4.72 (1H, sa, H_B-3'), 4.69 (1H, t, *J*= 4.6 Hz, H-4), 4.40 (1H, d, *J*= 6.0 Hz, H-3), 3.35 (1H, t, *J*= 8.2 Hz, H-2), 3.05 (1H, d, *J*= 13.6 Hz, H_A-5), 2.84 (1H, dd, *J*= 4.0 y 13.6 Hz, H_B-5), 2.03 (2H, d, *J*= 8.2 Hz, CH₂-1'), 1.76 (3H, s, CH₃-1''), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido).

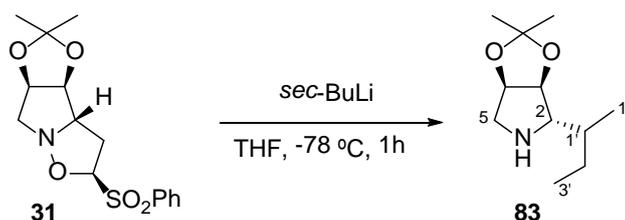
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 142.3 (C-2'), 113.1 (CH₂-3'), 111.4 (C-acetónido), 84.9 (CH-3), 81.2 (CH-4), 62.6 (CH-2), 51.5 (CH₂-5), 38.6 (CH₂-1'), 26.5 (Me-acetónido), 24.3 (Me-acetónido), 22.4 (CH₃-1'').

HRMS, ESI: Calculado para C₁₀H₂₀NO₂ (M+H)⁺, 198.1488. Experimental (M+H)⁺, 198.1484.

4.3.2.1.m. Reacción con cloruro de 2-metilalilmagnesio.



Sobre una disolución de mezcla de las isoxazolidina **30** y **31** (122 mg, 0.37 mmol) en 3.80 mL de THF a -78 °C se añaden 2.22 mL (1.11 mmol) de una disolución de cloruro de 2-metilalilmagnesio 0.5 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3 aislándose la hidroxilamina **68** (30 mg, 22%) y con Hexano/AcOEt 1/9, aislándose la pirrolidina **82** (46 mg, 45%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.1.n. Reacción con *sec*-BuLi.

Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (42 mg, 0.13 mmol) en 1.30 mL de THF a -78 °C se añaden 0.28 mL (0.39 mmol) de una disolución de *sec*-BuLi 1.4 M en ciclohexano. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre

Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/9, aislándose la pirrolidina **83** (14 mg, 55%).

(2S,3S,4R)-3,4-Isopropilidendioxi-2-(1-metilpropil)-pirrolidina: 83.

$[\alpha]_D^{20} = -10.0$ (c= 0.9, CHCl₃).

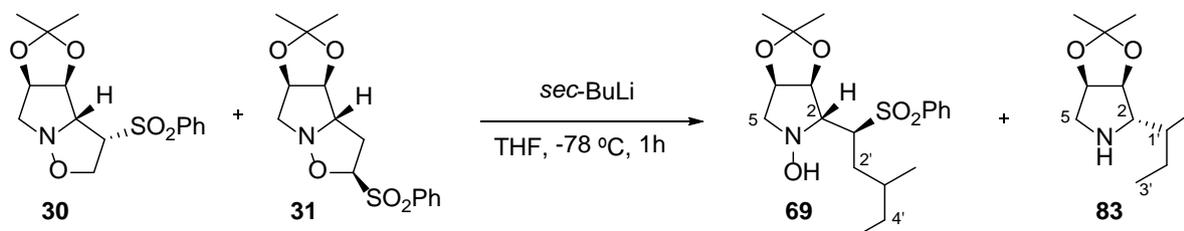
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2983.88, 2933.73, 1375.25, 1207.44, 1043.49, 813.96, 752.24.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.67-4.61 (1H, m, H-4), 4.47-4.42 (1H, m, H-3), 2.98-2.92 (2H, m, H-2 y H_A-5), 2.85 (1H, d, *J*= 10.6 Hz, H_B-5), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.30-1.24 (3H, m, H-1' y CH₂-2'), 1.32 (3H, s, Me-acetónido), 0.92-0.84 (6H, m, CH₃-3' y CH₃-1'').

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 111.7 (C-acetónido), 84.8 (CH-3), 81.7 (CH-4), 70.0 (CH-2), 52.3 (CH₂-5), 35.6 (CH-1'), 26.8 (Me-acetónido), 26.7 (CH₂-2'), 24.5 (Me-acetónido), 16.3 (CH₃-3'), 11.6 (CH₃-1'').

HRMS, ESI: Calculado para C₁₁H₂₂NO₂ (M+H)⁺, 200.1645. Experimental (M+H)⁺, 200.1644.

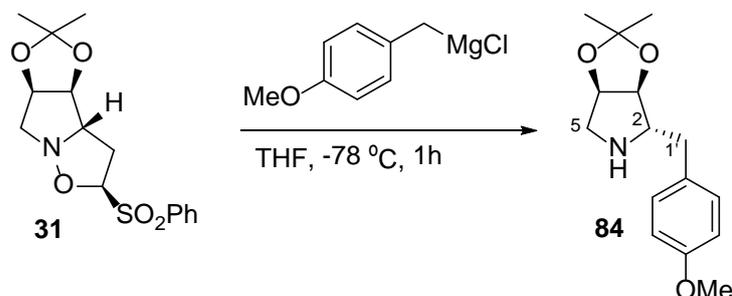
4.3.2.1.o. Reacción con *sec*-BuLi.



Sobre una disolución de mezcla de las isoxazolidina **30** y **31** (118 mg, 0.37 mmol) en 3.80 mL de THF a -78 °C se añaden 0.80 mL (1.11 mmol) de una disolución de *sec*-BuLi 1.4 M en ciclohexano. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3 aislándose la hidroxilamina **69** (28 mg, 20%) y con Hexano/AcOEt 1/9, aislándose la

pirrolidina **83** (40 mg, 48%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.1.p. Reacción con cloruro de 4-metoxibencilmagnesio.



Sobre una disolución de la isoxazolidina **31** (150 mg, 0.46 mmol) en 4.60 mL de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añaden 5.50 mL (1.38 mmol) de una disolución de cloruro de 4-metoxibencilmagnesio 0.25 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se eluye con Hexano/ Et_2O 1/9, aislándose la pirrolidina la pirrolidina **84** (84 mg, 70%) como un aceite amarillo.

(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-Isopropilidendioxi-2-(4-metoxibencil)-pirrolidina: **84**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.0$ ($c=0.4$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2985.81, 2935.66, 835.36, 1629.85, 1512.19, 1458.18, 1247.94, 1037.70, 864.11.

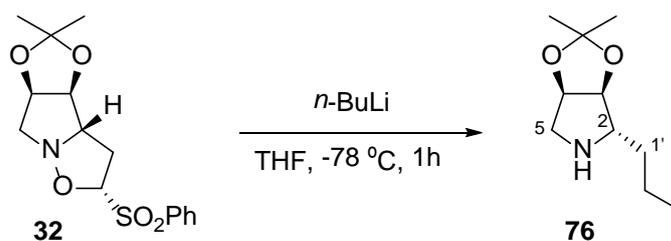
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.12 (2H, d, $J=8.2$ Hz, *Horto*), 6.85 (2H, d, $J=8.2$ Hz, *Hmeta*), 4.73 (1H, t, $J=5.6$ Hz, H-4), 4.43 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, H-3), 3.79 (3H, s, - OCH_3), 3.43 (1H, t, $J=8.0$ Hz, H-2), 3.08 (1H, d, $J=13.6$ Hz, H_A -5), 2.97 (1H, dd, $J=4.0$ y 13.6 Hz, H_B -5), 2.68-2.47 (2H, m, CH_2 -Bn), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.28 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 158.4 (C-*ipso*OMe), 130.8 (C-*ipso*Ar), 130.2 (CH-*orto*), 114.3 (CH-*meta*), 111.3 (C-acetónido), 84.8 (CH-3), 81.6 (CH-4), 66.4 (CH-2), 55.5 (MeO-), 51.9 (CH_2 -5), 36.0 (CH_2 -Bn), 26.5 (Me-acetónido), 24.3 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{15}H_{22}NO_3$ $(M+H)^+$, 264.1594. Experimental $(M+H)^+$, 264.1600.

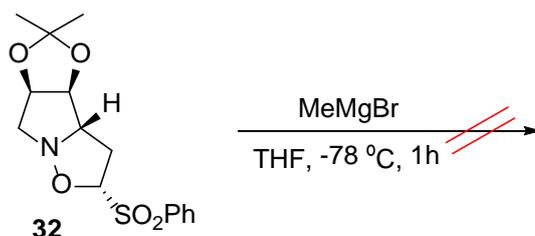
4.3.2.2. Isoxazolidinas con el grupo sulfona en 2a.

4.3.2.2.a. Reacción con *n*-BuLi.



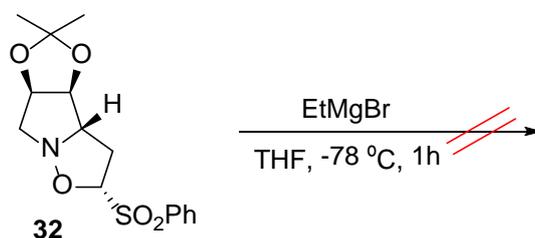
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.a.** Se utilizan las siguientes cantidades: 60 mg (0.18 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.90 mL de THF, 0.35 mL (0.55 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano, aislándose la pirrolidina **76** (34 mg, 94%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.b. Reacción con bromuro de metilmagnesio.



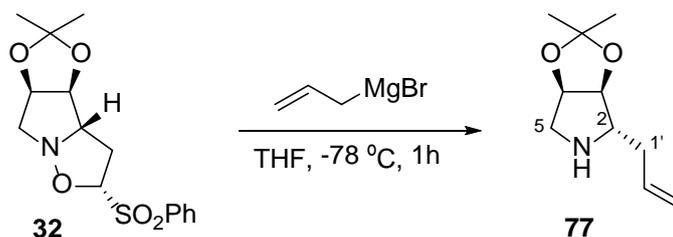
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.c.** Se utilizan las siguientes cantidades: 58 mg (0.18 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.80 mL de THF, 0.20 mL (0.54 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3.0 M en Et_2O . No pudiendo identificarse ningún producto

4.3.2.2.c. Reacción con bromuro de etilmagnesio.



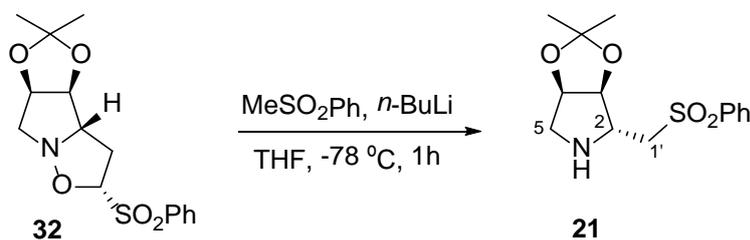
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.e**. Se utilizan las siguientes cantidades: 50 mg (0.15 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.50 mL de THF, 0.15 mL (0.46 mmol) de una disolución de bromuro de etilmagnesio 3.0 M en Et₂O. No pudiendo identificarse ningún producto ya que se obtuvieron mezclas complejas.

4.3.2.2.d. Reacción con bromuro de alilmagnesio.



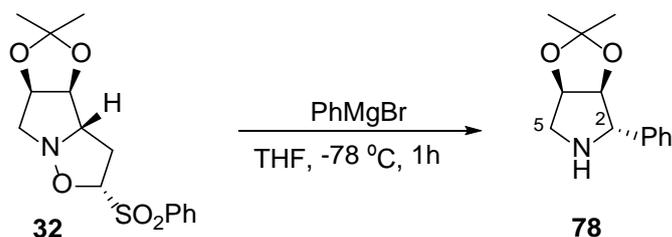
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.f**. Se utilizan las siguientes cantidades: 30 mg (0.09 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1 mL de THF, 0.28 mL (0.28 mmol) de una disolución de bromuro de alilmagnesio 1.0 M en Et₂O, aislándose la pirrolidina **77** (15 mg, 91%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.e. Reacción con el anión de la metilfenilsulfona.



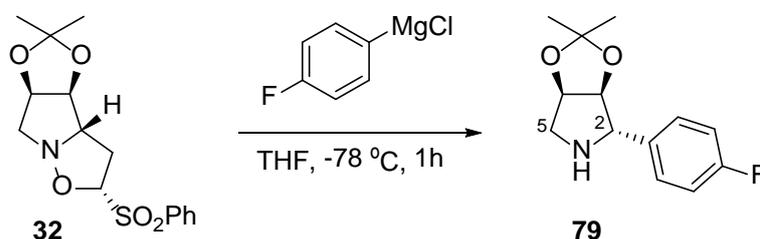
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.g**. Se utilizan las siguientes cantidades: 50 mg (0.15 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.50 mL de THF, 70.30 mg (0.45 mmol) de MeSO_2Ph en 2 mL de THF, 0.26 mL (0.42 mmol) de $n\text{-BuLi}$ (1.6 M en hexano), aislándose la pirrolidina **21** (20 mg, 45%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.f. Reacción con bromuro de fenilmagnesio.



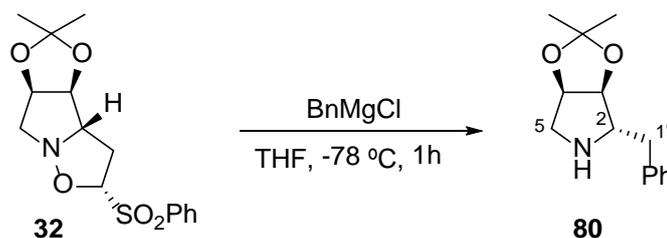
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.h**. Se utilizan las siguientes cantidades: 20 mg (0.06 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1 mL de THF, 65 μL (0.18 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et_2O , aislándose la pirrolidina **78** (9.20 mg, 70%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.g. Reacción con cloruro de 4-fluorofenilmagnesio.



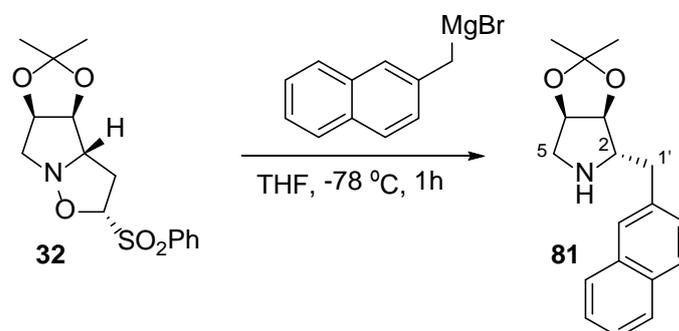
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.i**. Se utilizan las siguientes cantidades: 80 mg (0.25 mmol) de la isoxazolidina **32**, 2.40 mL de THF, 0.95 mL (0.75 mmol) de una disolución de cloruro de 4-fluorofenilmagnesio 0.8 M en THF, aislándose la pirrolidina **79** (44.40 mg, 75%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.h. Reacción con cloruro de bencilmagnesio.



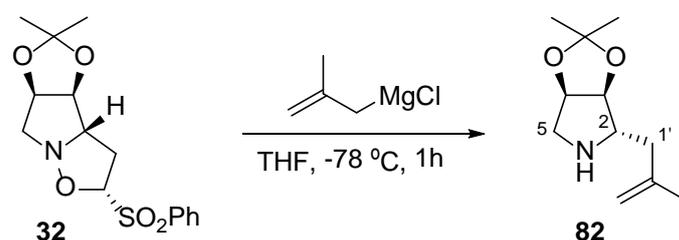
Mismo procedimiento que **4.3.2.1.i**. Se utilizan las siguientes cantidades: 40 mg (0.12 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.20 mL de THF, 0.25 mL (0.37 mmol) de una disolución de cloruro de bencilmagnesio 1.5 M en THF, aislándose la pirrolidina **80** (19.50 mg, 70%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.i. Reacción con bromuro de 2-metilnaftilmagnesio.

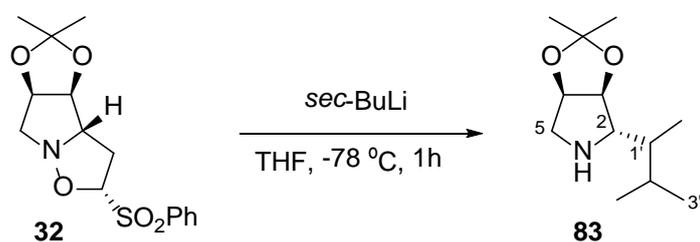


Mismo procedimiento que **4.3.2.1.k**. Se utilizan las siguientes cantidades: 40 mg (0.12 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.20 mL de THF, 1.50 mL (0.37 mmol) de una disolución de bromuro de 2-metilnaftilmagnesio 0.25 M en Et_2O , aislándose la pirrolidina **81** (27 mg, 80%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.j. Reacción con cloruro de 2-metilalilmagnesio.

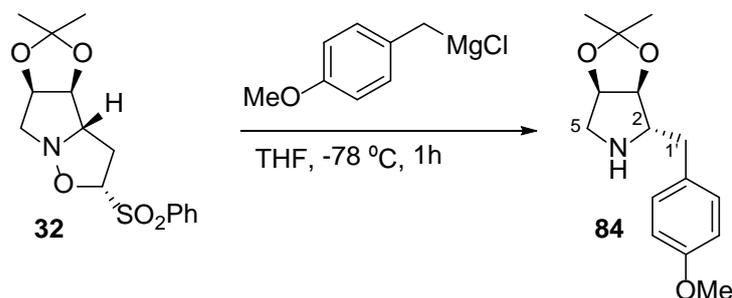


Mismo procedimiento que **4.3.2.1.l**. Se utilizan las siguientes cantidades: 35 mg (0.11 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.10 mL de THF, 0.66 mL (0.33 mmol) de una disolución de cloruro de 2-metilalilmagnesio 0.5 M en THF, aislándose la pirrolidina **82** (18 mg, 68%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.k. Reacción con *sec*-BuLi.

Mismo procedimiento que **4.3.2.1.n**. Se utilizan las siguientes cantidades: 75 mg (0.23 mmol) de la isoxazolidina **32**, 2.30 mL de THF, 0.50 mL (0.69 mmol) de una disolución de *sec*-BuLi 1.4 M en ciclohexano, aislándose la pirrolidina **83** (30.50 mg, 67%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

4.3.2.2.j. Reacción con cloruro de 4-metoxibencilmagnesio.



Mismo procedimiento que **4.3.2.1.p**. Se utilizan las siguientes cantidades: 50 mg (0.15 mmol) de la isoxazolidina **32**, 1.50 mL de THF, 1.80 mL (0.45 mmol) de una disolución de cloruro de 4-metoxibencilmagnesio 0.25 M en THF, aislándose la pirrolidina **84** (27.50 mg, 70%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

Capítulo 5: Síntesis de pirrolidinas quirales tetrasustituidas

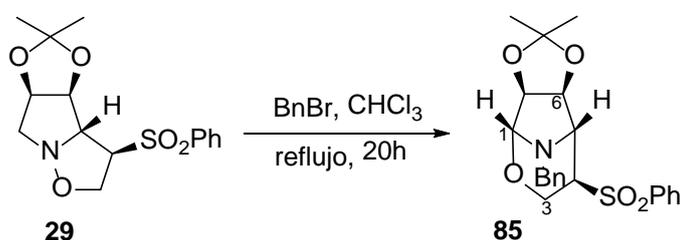
5. SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS QUIRALES TETRASUSTITUIDAS.

5.1. SÍNTESIS DE 1,3-TETRAHIDROOXAZINAS.

5.1.1. Reordenamientos de las isoxazolidinas con el grupo sulfona en 3β.

5.1.1.1. Reordenamientos de la isoxazolidina 29.

5.1.1.1.a. Reacción con BnBr.



Sobre una disolución de isoxazolidina **29** (37.40 mg, 0.11 mmol) en 1.50 mL de CHCl_3 se añaden 13.6 μL (0.11 mmol) de BnBr. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **85** (21.7 mg, 46%) como un aceite incoloro.

(1R,4R,5R,6S,7S)-8-Benzil-4-fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 85.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.7$ ($c=0.6$, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3391, 3060, 2970, 2921, 1446, 1385, 1152.

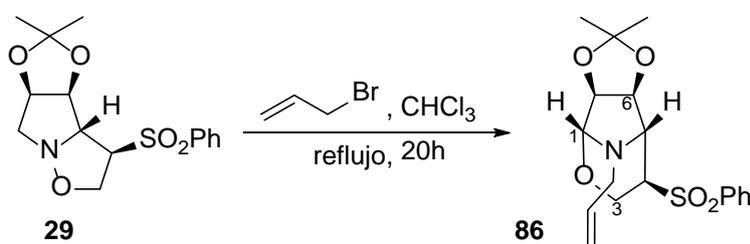
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.85–7.30 (10H, m, HAr), 4.71 (1H, s, H-1), 4.62 (1H, d, $J= 5.0$ Hz, H-7), 4.52 (1H, d, $J= 5.0$ Hz, H-6), 4.38 (1H, d, $J= 12.0$ Hz, $\text{H}_\text{A}-\text{CH}_2\text{Bn}$), 4.26–4.23 (1H, m, $\text{H}_\text{A}-3$), 4.20 (1H, d, $J= 12.0$ Hz, $\text{H}_\text{B}-\text{CH}_2\text{Bn}$), 4.13 (1H, s, H-

5), 3.85–3.75 (1H, m, H_B-3), 3.10 (1H, t, *J*= 6.2 Hz, H-4), 1.52 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.9 (C-*ipso*SO₂Ph), 138.5 (C-*ipso*Ph), 134.4 (CH-*para*SO₂Ph), 129.8 (CH-*Ar*), 128.7 (CH-*Ar*), 128.4 (CH-*Ar*), 127.3 (CH-*Ar*), 113.3 (C-acetónido), 90.1 (CH-1), 84.6 (CH-6), 83.1 (CH-7), 61.8 (CH-4), 59.6 (CH-5), 58.4 (CH₂-3), 52.6 (CH₂Bn), 25.9 (Me-acetónido), 24.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₂H₂₅NO₅S (M+H)⁺, 416.1526. Experimental (M+H)⁺, 416.1538.

5.1.1.1.b. Reacción con bromuro de alilo.



Sobre una disolución de isoxazolidina **29** (49.60 mg, 0.15 mmol) en 2.60 mL de CHCl₃ se añaden 14 μL (0.15 mmol) de bromuro de alilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **86** (32.9 mg, 60%) como un aceite amarillo.

(1*R*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-4-Fenilsulfonil-8-propenil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: **86**.

[α]_D²⁰ = -18.2 (c=0.9, CHCl₃).

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3068.75, 2981.95, 2931.80, 2860.43, 1446.61, 1305.81, 1209.37, 1449.57, 1072.42, 731.02, 605.65.

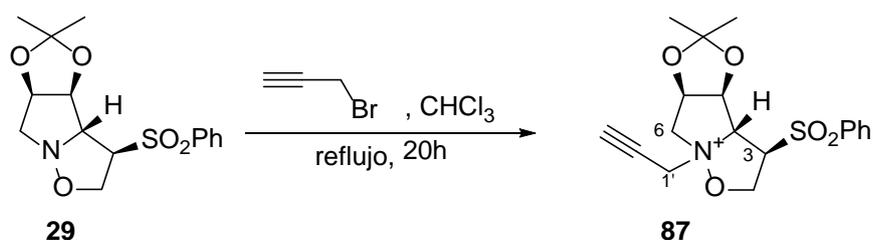
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.89 (2H, d, *J*= 8.2 Hz, *Horto*), 7.70–7.52 (3H, m, *Hpara* y *Hmeta*), 5.75–5.58 (1H, m, H-2'), 5.31 (1H, dd, *J*= 1.8 y 13.6 Hz, H_A-3'), 5.14

(1H, dd, $J = 1.8$ y 13.6 Hz, $H_{B-3'}$), 4.70 (1H, s, H-1), 4.62 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-6), 4.51 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-7), 4.20–4.09 (2H, m, CH_2-3), 4.05 (1H, s, H-5), 3.80–3.55 (2H, m, H-4 y $H_{A-1'}$), 3.07–3.01 (1H, m, $H_{B-1'}$), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, $CDCl_3$): 138.7 (C-*ipso*), 135.3 (CH-*para*), 134.3 (CH-2'), 129.7 (2CH-*meta*), 128.8 (2CH-*orto*), 117.3 (CH_2-3'), 113.4 (C-acetónido), 90.3 (CH-1), 84.7 (CH-6), 83.5 (CH-7), 62.3 (CH-4), 59.8 (CH-5), 58.4 (CH_2-3), 51.9 (CH_2-1'), 26.1 (Me-acetónido), 25.0 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{18}H_{24}NO_5S$ (M+H) $^+$, 366.1369. Experimental (M+H) $^+$, 366.1351.

5.1.1.1.c. Reacción con bromuro de propargilo.



Sobre una disolución de isoxazolidina **29** (56.80 mg, 0.18 mmol) en 2.60 mL de $CHCl_3$ se añaden 16 μL (0.18 mmol) de bromuro de propargilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de $NaCl$. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **87** (32.9 mg, 30%) como un aceite amarillo.

(3*R*,3*aR*,4*S*,5*R*)-3-Fenilsulfonil-*N*-propargil-4,5-isopropylidendioxihexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazol: **87**.

$[\alpha]_D^{20} = +5.5$ ($c=0.2$, $CHCl_3$).

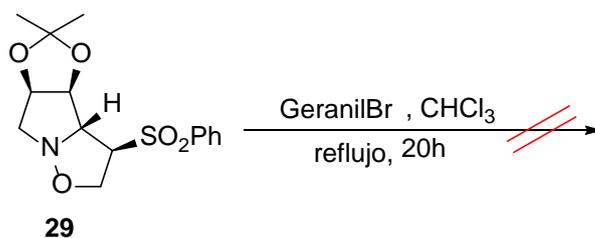
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3275.13, 2954.95, 2924.09, 2850.79, 1259.52, 1145.35, 758.02, 688.59, 584.43.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.90 (2H, d, $J= 7.8$ Hz, *Horto*), 7.66–7.53 (3H, m, *Hpara* y *Hmeta*), 5.08 (1H, dd, $J= 3.0$ y 6.6 Hz, H-4), 4.76–4.72 (1H, m, H-5), 4.12 (1H, dd, $J= 5.4$ y 12.4 Hz, H_B -2), 3.98 (1H, dd, $J= 6.6$ y 12.4 Hz, H_A -2), 3.57–3.31 (4H, m, H-3a, H-3, CH_2 -1'), 3.08 (1H, dd, $J= 3.0$ y 13.2 Hz, H_B -5), 2.98 (1H, dd, $J= 5.6$ y 13.2 Hz, H_A -5), 2.18 (1H, t, $J= 2.4$ Hz, H-3'), 1.47 (3H, s, Me-acetónido), 1.31 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 139.1 (C-*ipso*), 134.2 (CH-*para*), 129.3 (2CH-*meta*), 129.2 (2CH-*orto*), 112.4 (C-acetónido), 84.2 (CH-4), 79.4 (CH-5), 77.8 (C-2'), 73.9 (CH-3'), 67.3 (CH-3), 65.0 (CH-3a), 60.6 (CH_2 -2), 56.7 (CH_2 -6) 43.4 (CH_2 -1'), 27.4 (Me-acetónido), 24.9 (Me-acetónido).

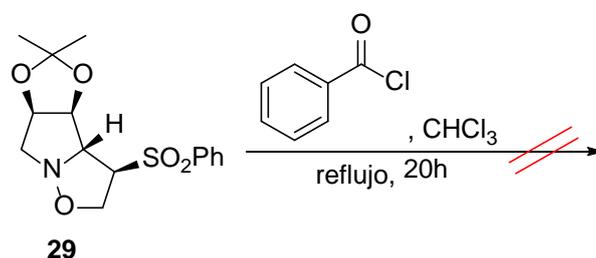
HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{NaS}$, 388.1189. Experimental $\text{M}+\text{Na}$, 388.1195.

5.1.1.1.d. Reacción con bromuro de geranilo.



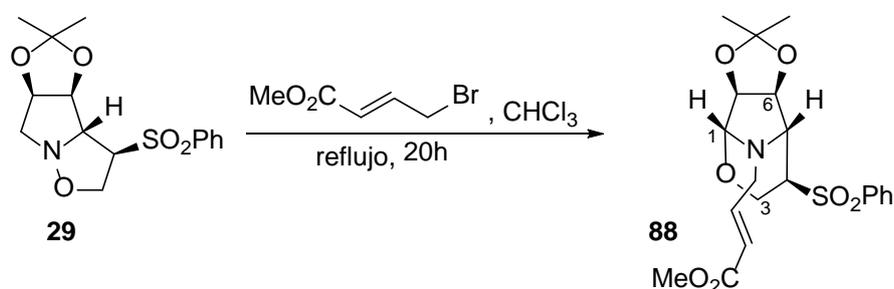
Sobre una disolución de isoxazolidina **29** (58.70 mg, 0.18 mmol) en 3 mL de CHCl_3 se añaden 35 μL (0.18 mmol) de bromuro de geranilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.1.1.e. Reacción con bromuro de benzoilo.



Sobre una disolución de isoxazolidina **29** (37 mg, 0.11 mmol) en 2 mL de CHCl_3 se añaden 14 μL (0.11 mmol) de bromuro de benzoilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.1.1.f. Reacción con metilbromocrotonato.



Sobre una disolución de isoxazolidina **29** (86.20 mg, 0.26 mmol) en 5.30 mL de CHCl_3 se añaden 30 μL (0.26 mmol) de metilbromocrotonato. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **88** (25 mg, 24%) como un aceite amarillento.

(1R,4R,5R,6S,7S)-8-[(E)-Crotonato de metilo]-4-fenilsulfonil-6,7-isopropylidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 88.

$[\alpha]_D^{20} = -23.6$ (c=1.4, CHCl₃).

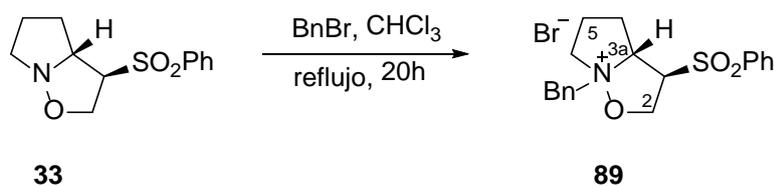
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3429.43, 2980.02, 2850.79, 1718.58, 1446.61, 1151.50, 977.91, 690.52.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.88 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, *Horto*), 7.67 (1H, m, *Hpara*), 7.57 (2H, m, *Hmeta*), 6.80 (1H, dt, *J*= 4.8 y 16.0 Hz, H-3'), 6.15 (1H, dt, *J*= 1.8 y 16.0 Hz, H-2'), 4.67 (1H, s, H-1), 4.63 (1H, d, *J*= 5.4 Hz, H-7), 4.51 (1H, d, *J*= 5.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, *J*= 5.4 y 12.6 Hz, H_B-3), 4.10 (1H, s, H-5), 4.03 (1H, ddd, *J*= 1.9, 4.8 y 6.4 Hz, H_B-1'), 3.88 (1H, ddd, *J*= 1.9, 4.8 y 6.4 Hz, H_A-1'), 3.76 (1H, dd, *J*= 6.5 y 12.6 Hz, H_A-3), 3.04–3.01 (1H, m, H-4), 3.75 (3H, s, CO₂CH₃), 1.49 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 167.2 (C=O), 145.6 (CH-3'), 138.6 (C-*ipso*), 134.4 (CH-*para*), 129.8 (2CH-*meta*), 128.7 (2CH-*orto*), 121.9 (CH-2'), 113.4 (C-acetónido), 90.0 (CH-1), 84.3 (CH-6), 83.0 (CH-7), 61.7 (CH-4), 60.0 (CH-5), 58.5 (CH₂-3), 51.7 (CO₂CH₃), 49.4 (CH₂-1'), 25.9 (Me-acetónido), 24.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₀H₂₆NO₇S (M+H)⁺, 424.1424. Experimental (M+H)⁺, 424.1434.

5.1.1.2. Reordenamiento de la isoxazolidina 33.



Sobre una disolución de isoxazolidina **33** (50 mg, 0.19 mmol) en 3.30 mL de CHCl₃ se añaden 24 μ L (0.19 mmol) de BnBr. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose la *N*-bencilisoxazolidina **89** (15 mg, 25%).

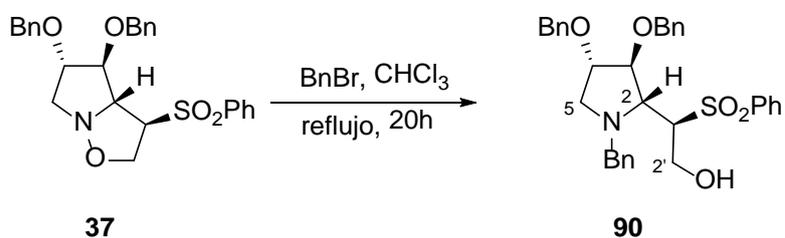
(3*R,3*aR**)-N-Benzil-3-fenilsulfonilhexahidropirrol[1,2-*b*]-isoxazol: 89.**

IR ν_{\max} (película) cm^{-1} : 3313.71, 2927.94, 2872.01, 1446.61, 1305.81, 1049.28, 916.19, 690.52, 599.86.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.89–7.15 (10H, m, H_{Ar}), 4.23–3.96 (1H, m, $\text{H}_{\text{A-2}}$), 3.90–3.88 (1H, m, $\text{H}_{\text{B-2}}$ y H-3), 3.60–3.24 (3H, m, H-3a , $\text{H}_{\text{A-6}}$ y $\text{H}_{\text{A-CH}_2\text{Bn}}$), 3.03–2.95 (1H, m, $\text{H}_{\text{B-6}}$), 2.95 (1H, d, $J=12.3$ Hz, $\text{H}_{\text{B-CH}_2\text{Bn}}$), 2.33–2.05 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-4}$), 1.95–1.87 (1H, m, $\text{H}_{\text{A-5}}$), 1.78–1.13 (1H, m, $\text{H}_{\text{B-5}}$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.7 ($\text{C-}ipso\text{SO}_2\text{Ph}$), 137.8 ($\text{C-}ipso\text{Ph}$), 134.3 ($\text{CH-}para\text{SO}_2\text{Ph}$), 129.5 (CH-Ar), 129.4 (CH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 63.3 (CH-3), 62.1 (CH-3a), 59.4 ($\text{CH}_2\text{-2}$), 58.6 (CH_2Bn), 53.7 ($\text{CH}_2\text{-6}$), 26.0 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 24.5 ($\text{CH}_2\text{-5}$).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 344.1314. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 344.1321.

5.1.1.3. Reordenamiento de la isoxazolidina 37.

Sobre una disolución de isoxazolidina **37** (44.60 mg, 0.09 mmol) en 2 mL de CHCl_3 se añaden 12 μL (0.09 mmol) de BnBr . La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 8/2, aislándose la *N*-bencilisoxazolidina **90** (5 mg, 10%).

**(1'R,2R,4S,5S)-N-Bencil-2-(1-Fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-4,5-bis(benziloxi)pirrolidina:
90.**

$[\alpha]_D^{20} = -35.7$ (c=0.4, MeOH).

IR ν_{\max} (película) cm^{-1} : 3421.72, 2954.96, 2922.16, 2850.79, 1701.22, 1608.63, 1496.76, 1363.67, 1145.72, 1085.92, 802.39, 698.23.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.85–7.12 (20H, m, H_{Ar}), 4.46–4.39 (6H, m, H-3, H-4 y $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.05 (1H, dd, $J = 8.8$ y 11.8 Hz, H_{A-2'}), 3.99 (1H, dd, $J = 3.8$ y 11.8 Hz, H_{B-2'}), 3.87–3.79 (1H, m, H-2), 3.85 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H_{A-NCH₂}), 3.68–3.58 (1H, m, H-1'), 3.58 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H_{B-NCH₂}), 3.05 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H_{A-5}), 2.70 (1H, dd, $J = 4.4$ y 11.4 Hz, H_{B-5}), 1.50 (1H, s, OH).

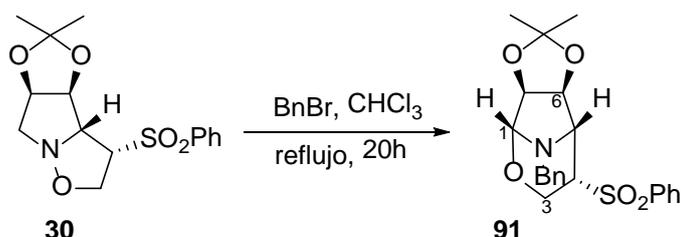
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.7 (C-*ipso*SO₂Ph), 138.5 (C-*ipso*Ph), 138.2 (C-*ipso*Ph), 137.6 (C-*ipso*Ph), 134.1 (CH-*para*SO₂Ph), 129.6 (CH-Ar), 129.1 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 87.7 (CH-3), 81.8 (CH-4), 77.3 (CH-1'), 71.5 (CH₂Bn), 71.3 (CH₂Bn), 66.9 (CH-2), 61.9 (CH₂-2'), 59.7 (-NCH₂), 57.1 (CH₂-5).

HRMS, ESI: Calculado para C₃₃H₃₆NO₅S (M+H)⁺, 558.2308. Experimental (M+H)⁺, 558.2296.

5.1.2. Reordenamientos de las isoxazolidinas con el grupo sulfona en 3a.

5.1.2.1. Reordenamientos de la isoxazolidina 30.

5.1.2.1.a. Reacción con BnBr.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (28.30 mg, 0.09 mmol) en 1.30 mL de CHCl_3 se añaden 10 μL (0.09 mmol) de BnBr. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **91** (24 mg, 67%) como un sólido blanco. Este compuesto cristaliza en una mezcla DCM/AcOEt.

(1R,4S,5R,6S,7S)-8-Benzil-4-fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 91.

pf: 82 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.3$ (c=0.7, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3387, 2978, 2864, 1589, 1397, 1140.

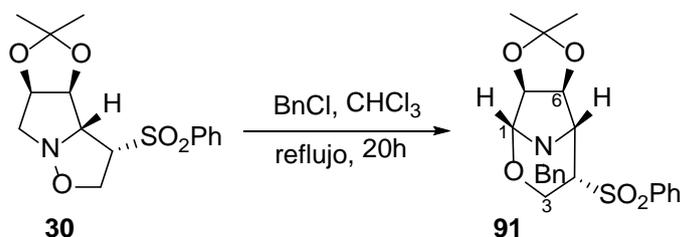
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.84–7.52 (10H, m, HAr), 5.34 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-6), 4.72 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-7), 4.50 (1H, s, H-1), 4.14–3.97 (3H, m, CH_2Bn y H- CH_2 -3), 3.84 (1H, t, $J = 14.8$ Hz, H- CH_2 -3), 3.73 (1H, ddd, $J = 2.6, 6.2$ y 8.8 Hz, H-4), 3.56 (1H, s, H-5), 1.52 (3H, s, Me-acetónido), 1.37 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.1 (C-*ipso* SO_2Ph), 137.3 (C-*ipso* Ph), 134.4 (CH-*para* SO_2Ph), 129.8 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 112.5

(C-acetónido), 89.6 (CH-1), 81.4 (CH-7), 77.4 (CH-6), 59.9 (CH-4), 59.8 (CH₂-3), 54.1 (CH-5), 48.3 (CH₂Bn), 26.4 (Me-acetónido), 25.4 (Me-acetónido).

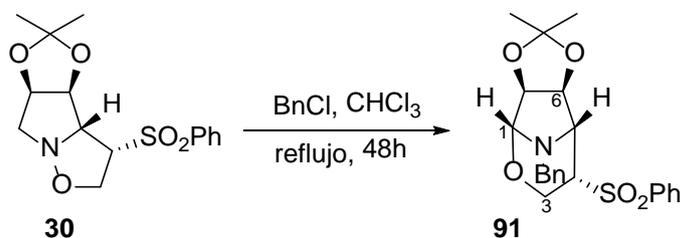
HRMS, ESI: Calculado para C₂₂H₂₅NO₅NaS, 438.1345. Experimental M+Na, 438.1349.

5.1.2.1.b. Reacción con BnCl.



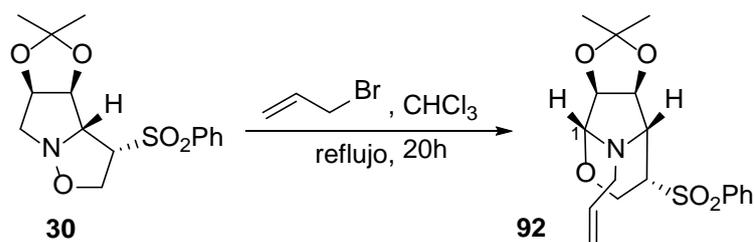
Mismo procedimiento que **5.1.2.1.a.** pero con 1 equiv. de BnCl. Se utilizan las siguientes cantidades: 80.80 mg (0.25 mmol) de isoxazolidina **30**, 4 mL de CHCl₃ y 30 μ L (0.25 mmol) de BnCl, aislándose el compuesto **91** (21 mg, 20%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

5.1.2.1.c. Reacción con BnCl durante 48 h.



Mismo procedimiento que **5.1.2.1.a.** pero con 1 equiv. de BnCl y 48 h de reacción. Se utilizan las siguientes cantidades: 50.80 mg (0.16 mmol) de isoxazolidina **30**, 3.20 mL de CHCl₃ y 20 μ L (0.16 mmol) de BnCl, aislándose el compuesto **91** (14 mg, 20%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

5.1.2.1.d. Reacción con bromuro de alilo.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (74 mg, 0.23 mmol) en 4 mL de CHCl_3 se añaden 20 μL (0.23 mmol) de bromuro de alilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **92** (113 mg, 74%) como un aceite incoloro.

(1R,4S,5R,6S,7S)-4-Fenilsulfonil-8-propenil-6,7-isopropylidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 92.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.7$ ($c=0.6$, CHCl_3).

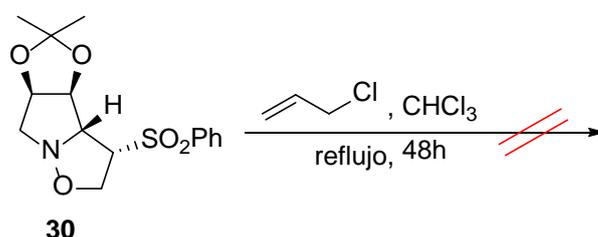
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3066.82, 2981.95, 2935.66, 1309.67, 1246.02, 1101.35, 902.69, 866.04, 731.02, 603.72.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.85 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.72–7.52 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 5.71–5.63 (1H, m, H-2'), 5.33 (1H, d, $J= 5.4$ Hz, H-6), 5.20 (1H, dd, $J= 1.8$ y 7.2 Hz, H_A-3'), 5.02 (1H, dd, $J= 1.8$ y 7.2 Hz, H_B-3'), 4.70 (1H, d, $J= 5.4$ Hz, H-7), 4.51 (1H, s, H-1), 4.02–3.87 (2H, m, CH_2 -3), 3.60 (1H, s, H-5), 3.59–3.42 (2H, m, H-4 y H_A-1'), 3.29–3.19 (1H, m, H_B-1'), 1.45 (3H, s, Me acetónido), 1.36 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.1 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*), 134.3 (CH-2'), 129.9 (2CH-*meta*), 128.4 (2CH-*orto*), 117.6 (CH_2 -3'), 112.6 (C-acetónido), 89.5 (CH-1), 81.5 (CH-7), 77.9 (CH-6), 59.9 (CH-4), 59.8 (CH_2 -3), 53.9 (CH-5), 46.9 (CH_2 -1'), 26.4 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido).

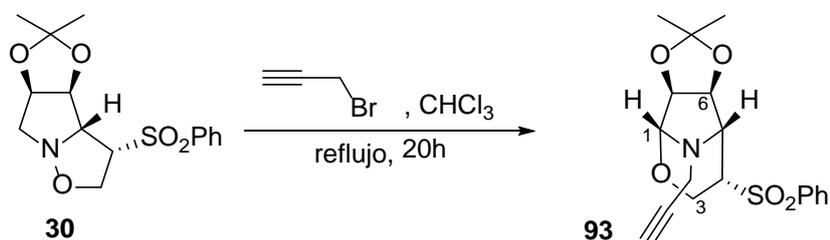
HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 366.1369. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 366.1372.

5.1.2.1.e. *Reacción con cloruro de alilo.*



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (71.40 mg, 0.22 mmol) en 4 mL de CHCl_3 se añaden 18 μL (0.22 mmol) de cloruro de alilo. La mezcla se mantiene agitando durante 48 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.2.1.f. *Reacción con bromuro de propargilo.*



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (111 mg, 0.34 mmol) en 4 mL de CHCl_3 se añaden 30 μL (0.34 mmol) de bromuro de propargilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **93** (30 mg, 25%) como un aceite amarillo pálido.

(1R,4S,5R,6S,7S)-4-Fenilsulfonil-8-propargil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 93.

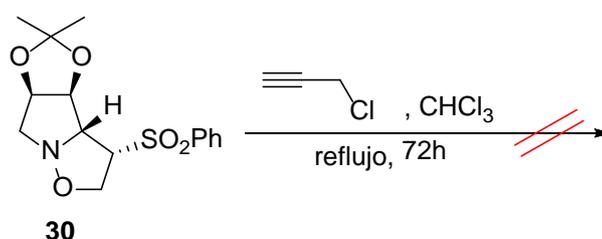
$[\alpha]_D^{20} = +8.4$ (c=1.6, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3275.13, 2956.87, 2924.09, 2852.71, 1381.03, 1319.31, 885.33, 727.16, 603.72.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.88 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.70–7.57 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 5.36 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6), 4.72 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7), 4.56 (1H, s, H-1), 4.02 (1H, dd, $J = 1.8$ y 11.6 Hz, H_B-3), 3.91 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H_A-3), 3.81 (1H, s, H-5), 3.66 (1H, ddd, $J = 1.8, 6.6$ y 9.6 Hz, H-4), 2.05 (1H, t, $J = 2.6$ Hz, H-3'), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.37 (3H, s, Me-acetónido).

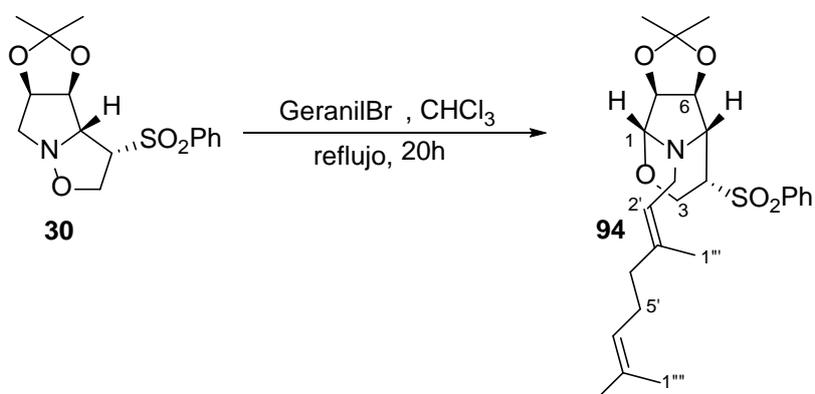
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 139.0 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*), 129.9 (2CH-*meta*), 128.5 (2CH-*orto*), 112.9 (C-acetónido), 89.6 (CH-1), 81.6 (CH-7), 78.2 (C-2'), 77.9 (CH-6 y CH-3'), 59.8 (CH-4), 59.7 (CH₂-3), 53.8 (CH-5), 34.3 (CH₂-1'), 26.4 (Me-acetónido), 25.7 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₈H₂₂NO₅S (M+H)⁺, 364.1210. Experimental (M+H)⁺, 364.1211.

5.1.2.1.f. Reacción con cloruro de Propargilo.

Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (82.80 mg, 0.25 mmol) en 4 mL de CHCl₃ se añaden 56 μ L (0.50 mmol) de cloruro de propargilo. La mezcla se mantiene agitando durante 72 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.2.1.g. Reacción con bromuro de geranilo.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (89.70 mg, 0.28 mmol) en 4 mL de CHCl₃ se añaden 52 µL (0.28 mmol) de bromuro de geranilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **94** (30 mg, 30%) como un aceite amarillento.

(1R,4S,5R,6S,7S)-4-Fenilsulfonil-8-geranil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 94.

$[\alpha]_D^{20} = -7.3$ (c=0.5, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2962.66, 2926.01, 2854.65, 1458.18, 1375.25, 1152.50, 885.30, 603.72.

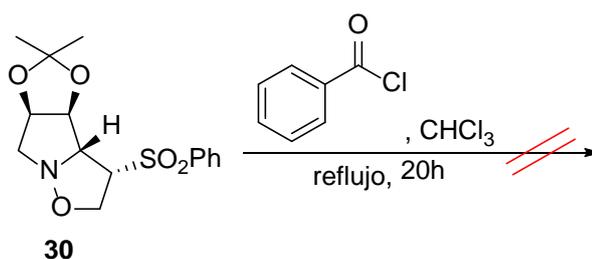
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.69-7.55 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 5.32 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-6), 5.09-5.02 (2H, m, H-2'' y H-6''), 4.68 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-7), 4.48 (1H, s, H-1), 4.02-3.87 (2H, m, CH₂-3), 3.64-3.59 (2H, m, H-4 y H-5), 3.36 (1H, dd, $J = 6.2$ y 12.8 Hz, H_A-1''), 3.25 (1H, dd, $J = 7.2$ y 12.8 Hz, H_B-1''), 2.03-1.28 (13H, m, Geranil), 1.45 (3H, s, Me-acetónido), 1.36 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 139.6 (C-*ipso*), 138.3 (C-3'), 134.4 (CH-*para*), 131.9 (C-7') 129.8 (2CH-*meta*), 128.4 (2CH-*orto*), 124.1 (CH-6'), 120.2 (CH-2'), 112.7 (C-acetónido), 89.6 (CH-1), 81.6 (CH-7), 78.4 (CH-6), 59.8 (CH-4), 59.7 (CH₂-3), 54.1

(CH-4), 41.7 (CH₂-1'), 39.7 (CH₂-4'), 26.6 (Me-acetónido), 26.4 (CH₂-5'), 25.9 (Me-acetónido), 25.7 (CH₃-1''), 17.9 (CH₃-1'''), 16.8 (CH₃-8').

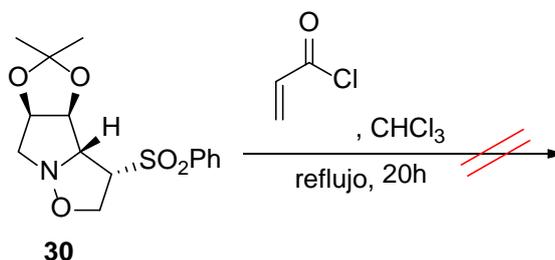
HRMS, ESI: Calculado para C₂₅H₃₆NO₅S (M+H)⁺, 462.2308. Experimental (M+H)⁺, 462.2318.

5.1.2.1.h. Reacción con cloruro de benzoilo.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (92.20 mg, 0.28 mmol) en 4 mL de CHCl₃ se añaden 33 µL (0.28 mmol) de bromuro de benzoilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

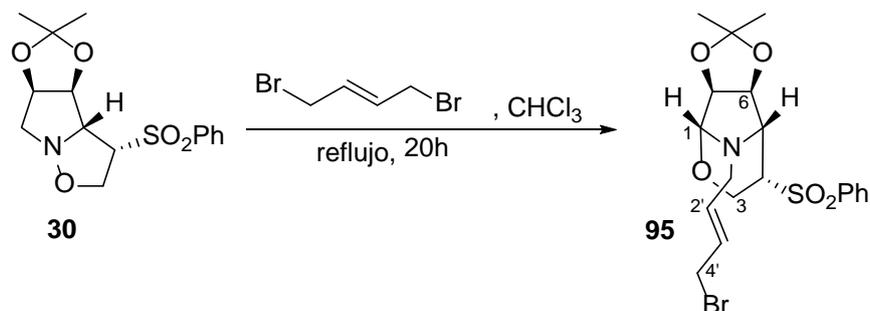
5.1.2.1.i. Reacción con cloruro acrílico.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (62 mg, 0.19 mmol) en 3.20 mL de CHCl₃ se añaden 16 µL (0.19 mmol) de cloruro acrílico. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se

lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.2.1.j. Reacción con *trans*-1,4-dibromo-2-buteno.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (48 mg, 0.15 mmol) en 3 mL de CHCl₃ se añaden 32 mg (0.15 mmol) de *trans*-1,4-dibromo-2-buteno. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **95** (54.80 mg, 80%) como un aceite amarillo.

(1*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-8-[(*E*)-4-Bromobut-2-en-1-il]- 4-fenilsulfonil 6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 95.

$[\alpha]_D^{20} = -8.0(c=0.3, \text{CHCl}_3)$.

IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 3348.42, 2983.88, 2927.94, 2852.72, 1446.61, 1373.32, 1207.44, 725.23, 603.72.

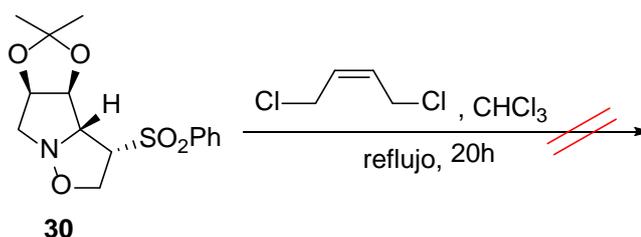
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.82 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, *H*orto), 7.72–7.57 (3H, m, *H*para y *H*meta), 5.97–5.93 (1H, m, H-3'), 5.90–5.57 (1H, m, H-2'), 5.33 (1H, d, *J*= 6.0 Hz, H-6), 4.84 (1H, s, H-1), 4.69 (1H, d, *J*= 6.0 Hz, H-7), 3.97–3.82 (3H, m, H-4 y CH₂-3), 3.58 (1H, s, H-5), 3.57–3.20 (4H, m, CH₂-1' y CH₂-4'), 1.44 (3H, s, Me-acetónido), 1.21 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.1 (C-*ipso*), 134.6 (CH-*para*), 131.3 (CH-3'), 129.4 (2CH-*meta*), 128.4 (2CH-*orto*), 128.2 (CH-2'), 112.6 (C-acetónido), 89.5 (CH-1),

81.4 (CH-7), 78.3 (CH-6), 60.1 (CH-4), 59.8 (CH₂-3), 54.1 (CH-5), 45.3 (CH₂-1'), 32.1 (CH₂-4'), 26.3 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido).

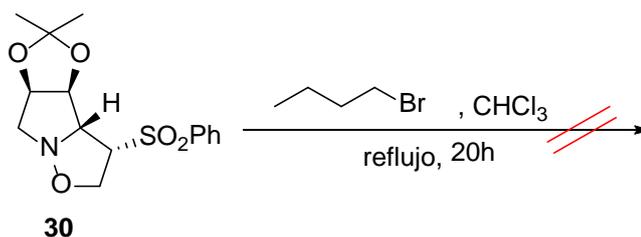
HRMS, ESI: Calculado para C₁₉H₂₆NO₅SBr (M+H)⁺, 458.0631. Experimental (M+H)⁺, 458.0644.

5.1.2.1.k. Reacción con *cis*-1,4-dicloro-2-buteno.



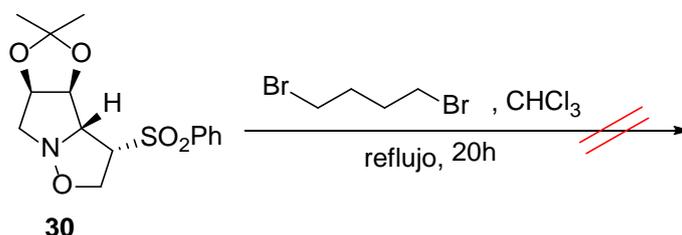
Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (42 mg, 0.13 mmol) en 2.50 mL de CHCl₃ se añaden 16.15 mg (0.13 mmol) de *cis*-1,4-dicloro-2-buteno. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.2.1.l. Reacción con bromobutano.



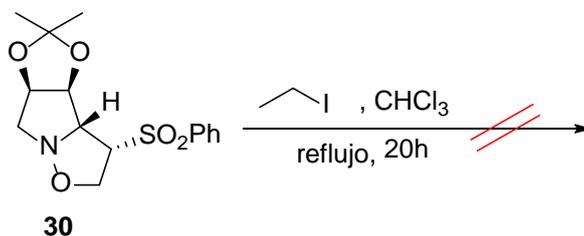
Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (74 mg, 0.23 mmol) en 3.40 mL de CHCl₃ se añaden 25 µL (0.23 mmol) de bromobutano. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.2.1.m. Reacción con 1,4-dibromobutano.



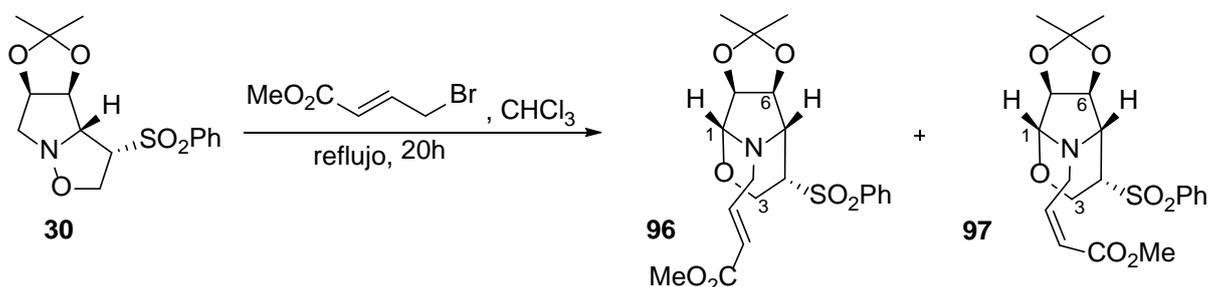
Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (94.40 mg, 0.28 mmol) en 4.60 mL de CHCl₃ se añaden 24 μL (0.28 mmol) de 1,4-dibromobutano. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.2.1.n. Reacción con iodoetano.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (154 mg, 0.48 mmol) en 8 mL de CHCl₃ se añaden 40 μL (0.48 mmol) de iodoetano. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.2.1.n. Reacción con metilbromocrotonato.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (812.80 mg, 2.50 mmol) en 42 mL de CHCl₃ se añaden 0.28 mL (2.50 mmol) de metilbromocrotonato. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose los compuestos **96** (380 mg, 40%) y **97** (52 mg, 5%) como aceites incoloros.

(1*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)- 8-[(*E*)-Crotonato de metilo]-4-Fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 96.

$[\alpha]_D^{20} = -13.1$ (c=0.9, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3412.08, 2987.74, 2951.09, 1718.58, 1375.25, 1319.31, 1307.74, 1085.92, 723.31.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, *Horto*), 7.64 (1H, m, *Hpara*), 7.55 (2H, m, *Hmeta*), 6.74 (1H, dt, *J*= 1.8 y 15.0 Hz, H-3'), 6.04 (1H, dt, *J*= 5.0 y 15.0 Hz, H-2'), 5.29 (1H, d, *J*= 5.8 Hz, H-6), 4.66 (1H, d, *J*= 5.8 Hz, H-7), 4.45 (1H, s, H-1), 3.91–3.88 (2H, m, CH₂-3), 3.66 (3H, s, CO₂CH₃), 3.63 (1H, ddd, *J*= 1.8, 5.0 y 16.0 Hz, H_B-1'), 3.62 (1H, s, H-5), 3.59–3.54 (1H, m, H-4), 3.35 (1H, ddd, *J*= 1.8, 5.0 y 16.0 Hz, H_A-1'), 1.44 (3H, s, Me-acetónido), 1.21 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 166.7 (C=O), 144.2 (CH-3'), 137.9 (C-*ipso*), 134.6 (CH-*para*), 129.9 (2CH-*meta*), 128.3 (2CH-*orto*), 122.7 (CH-2'), 112.6 (C-acetónido), 89.6 (CH-1), 81.3 (CH-7), 78.3 (CH-6), 60.4 (CH-4), 59.8 (CH₂-3), 54.3 (CH-5), 51.7 (CO₂CH₃), 44.7 (CH₂-1'), 26.2 (Me-acetónido), 25.3 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₀H₂₅NO₇NaS, 446.1243. Experimental M+ Na, 446.1249.

(1R,4S,5R,6S,7S)- 8-[(Z)-Crotonato de metilo]-4-Fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 97.

$[\alpha]_D^{20} = -62.7$ (c=0.6, CHCl₃).

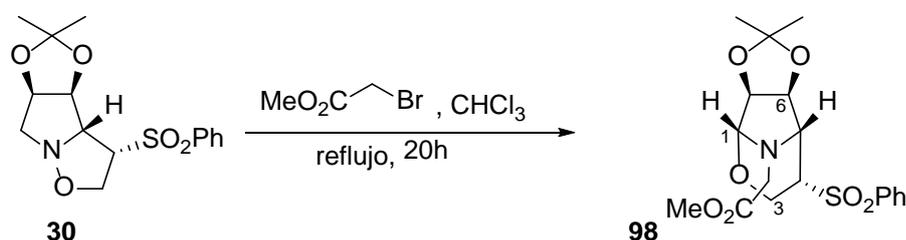
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2978.09, 2926.01, 2850.79, 1718.58, 1375.25, 1319.31, 1242.16, 1053.13, 1031.92, 603.72.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, *Horto*), 7.64 (1H, m, *Hpara*), 7.55 (H, m, *Hmeta*), 6.22-6.18 (1H, m, H-2'), 6.04 (1H, d, *J*= 11.8 Hz, H-3'), 5.36 (1H, d, *J*= 5.8 Hz, H-6), 4.70 (1H, d, *J*= 5.8 Hz, H-7), 4.52 (1H, s, H-1), 4.15-4.09 (1H, m, H_A-3), 3.94-3.90-3.85 (4H, m, H-4 y CH₂-1' y H_B-3), 3.72 (3H, s, CO₂CH₃), 3.68 (1H, s, H-5), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.37 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 166.7 (C=O), 146.7 (CH-3'), 138.2 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*), 129.7 (2CH-*meta*), 128.4 (2CH-*orto*), 121.3 (CH-2'), 112.7 (C-acetónido), 90.5 (CH-1), 81.5 (CH-7), 77.5 (CH-6), 60.0 (CH-4 y CH₂-3), 53.7 (CH-5), 51.6 (CO₂CH₃), 42.4 (CH₂-1'), 26.4 (Me-acetónido), 25.5 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₀H₂₆NO₇S (M+H)⁺, 424.1424. Experimental (M+H)⁺, 424.1434.

5.1.2.1.o. Reacción con metilbromoacetato.



Sobre una disolución de isoxazolidina **30** (128 mg, 0.39 mmol) en 7.50 mL de CHCl_3 se añaden 40 μL (0.39 mmol) de metilbromoacetato. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose el compuesto **98** (30 mg, 20%).

(1R,4S,5R,6S,7S)-4-Fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-8-metilacetato-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 98.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.0$ ($c=0.5$, CHCl_3).

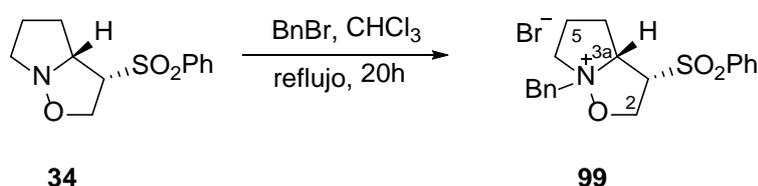
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2980.02, 2954.95, 2918.30, 2872.01, 2848.86, 1751.36, 1431.18, 1379.10, 1286.51, 1085.92, 885.33, 734.88.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.86 (2H, d, $J=7.8$ Hz, H_{orto}), 7.71–7.61 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 5.35 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-6), 4.72 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-7), 4.63 (1H, s, H-1), 3.91–3.79 (2H, m, CH_2 -3), 3.79 (1H, s, H-5), 3.75 (1H, d, $J=16.4$ Hz, H_A-1'), 3.65 (3H, s, CO_2CH_3), 3.56–3.45 (1H, m, H-4), 3.41 (1H, d, $J=16.4$ Hz, H_B-1'), 1.48 (3H, s, Me-acetónido), 1.37 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 170.1 (C=O), 138.1 (C-*ipso*), 134.6 (CH-*para*), 129.9 (2CH-*meta*), 128.4 (2CH-*orto*), 113.2 (C-acetónido), 90.6 (CH-1), 81.6 (CH-7), 78.6 (CH-6), 61.5 (CH-4) 59.8 (CH_2 -3), 54.8 (CH-5), 52.2 (CO_2CH_3), 46.6 (CH_2 -1'), 26.4 (Me-acetónido), 25.9 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{S}$ (M+H)⁺, 398.1268. Experimental (M+H)⁺, 398.1261.

5.1.2.2. Reordenamiento de la isoxazolidina 34.



Sobre una disolución de isoxazolidina **34** (87.60 mg, 0.35 mmol) en 5.80 mL de CHCl_3 se añaden 44 μL (0.35 mmol) de BnBr . La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 8/2, aislándose la *N*-bencilisoxazolidina **99** (70 mg, 55%).

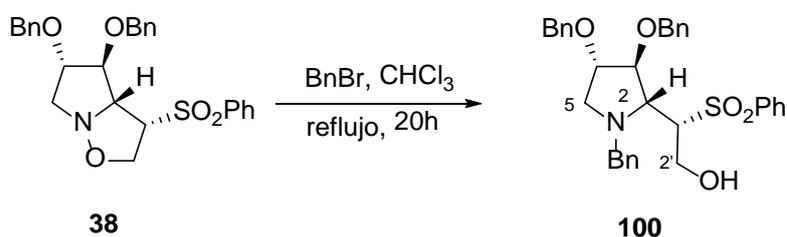
(3*S,3*aR**)-*N*-Benzil-3-fenilsulfonilhexahidropirrolo[1,2-*b*]-isoxazol: 99.**

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3396.64, 2993.52, 2881.65, 1448.54, 1151.50, 723.31, 601.79.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 8.08–7.26 (10H, m, H_{Ar}), 5.90 (1H, d, $J=12.8$ Hz, $\text{H}_{\text{B}}-\text{CH}_2\text{Bn}$), 5.45–5.42 (1H, m, H-3a), 5.29–4.99 (3H, m, CH_2-2 y $\text{H}_{\text{A}}-\text{CH}_2\text{Bn}$), 4.72–4.64 (1H, m, H-3), 4.39–4.28 (1H, m, $\text{H}_{\text{B}}-6$), 3.66–3.62 (1H, m, $\text{H}_{\text{A}}-6$), 3.46–3.38 (1H, m, $\text{H}_{\text{B}}-4$), 2.98–2.94 (1H, m, $\text{H}_{\text{A}}-5$), 2.27–2.11 (2H, m, $\text{H}_{\text{A}}-4$ y $\text{H}_{\text{B}}-5$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 136.6 (*C-ipsoSO}_2\text{Ph}), 135.6 (*CH-paraSO}_2\text{Ph}), 132.7 (*CH-Ar*), 131.1 (*C-ipsoPh*), 130.4 (*CH-Ar*), 129.3 (*CH-Ar*), 129.0 (*CH-Ar*), 127.8 (*CH-Ar*), 79.3 (*CH-3*), 71.2 (CH_2-2), 70.8 (*CH-3a*), 66.7 (CH_2Bn), 66.0 (CH_2-6), 31.7 (CH_2-4), 23.9 (CH_2-5).**

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 344.1314. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 344.1328.

5.1.2.3. Reordenamientos de la isoxazolidina 38.

Sobre una disolución de isoxazolidina **38** (31.40 mg, 0.07 mmol) en 2 mL de CHCl_3 se añaden 10 μL (0.07 mmol) de BnBr. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose la pirrolidina **100** (5 mg, 10%).

(1'S,2R,4S,5S)-N-Bencil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietil)-4,5-bis(benziloxi)pirrolidina:

100.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.7$ ($c=0.2$, MeOH).

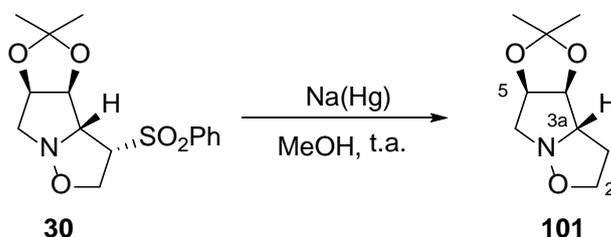
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 3421.72, 2954.96, 2850.79, 1701.22, 1608.63, 1261.15, 1049.25, 698.23.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.92–7.12 (20H, m, H_{Ar}), 4.78–4.47 (6H, m, H-3, H-4 y CH_2Bn), 4.28 (1H, dd, $J= 8.8$ y 11.8 Hz, H_{B-2'}), 4.12 (1H, dd, $J= 3.8$ y 11.8 Hz, H_{A-2'}), 3.87–3.81 (2H, m, H-2 y H_{A-NCH₂}), 3.49–3.45 (1H, m, H-1'), 3.30 (1H, d, $J= 13.2$ Hz, H_{B-NCH₂}), 3.05 (1H, d, $J= 10.2$ Hz, H_{A-5}), 2.46 (1H, d, $J=3.6$ y 10.2 Hz, H_{B-5}), 1.56 (1H, sa, OH).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 558.2308. Experimental ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 558.2296.

5.1.2.4. Reordenamientos de isoxazolidinas sin el grupo sulfona.

5.1.2.4.a. Reacción de desulfonación de 30.



Se disuelve el compuesto **30** (83.20 mg, 0.26 mmol) en MeOH (1.80 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (360 mg, 0.78 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **101** (20 mg, 40%) como un aceite incoloro.

(3*S*,4*S*,5*R*)-4,5-Isopropilidendioxihexahidropirrol[1,2-*b*]isoxazol: 101.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.3$ ($c=0.2$, CHCl₃).

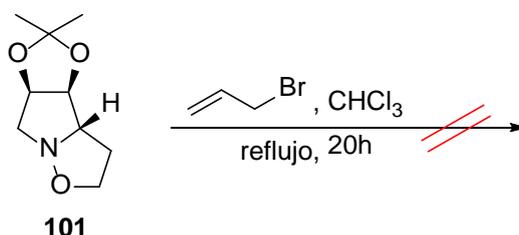
IR ν_{max} (película) cm⁻¹: 2960.73, 2924.09, 2852.72, 1136.07, 1047.35, 943.19, 734.88.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 4.98-4.90 (1H, m, H-4), 4.58 (1H, dd, $J= 2.2$ y 4.0 Hz, H-5), 4.05-3.86 (3H, m, H-3a y CH₂-2), 3.41-3.38 (2H, m, CH₂-6), 2.64-2.47 (1H, m, H-CH₂-3), 2.23-2.08 (1H, m, H-CH₂-3), 1.53 (3H, s, Me-acetónido), 1.32 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 113.7 (C-acetónido), 84.8 (CH-5), 80.1 (CH-4), 77.3 (CH-3a), 67.7 (CH₂-2), 59.8 (CH₂-6), 33.4 (CH₂-3), 27.2 (Me-acetónido), 25.3 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₉H₁₆NO₃S (M+H)⁺, 186.1124. Experimental (M+H)⁺, 186.1142.

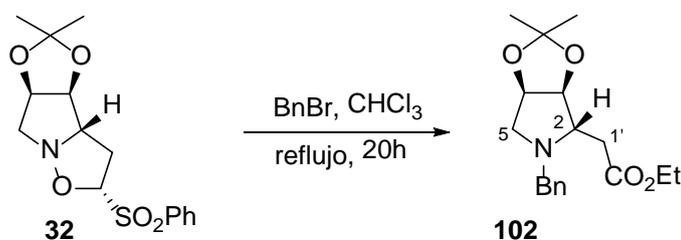
5.1.2.4.b. Reacción de la isoxazolidina **101** con bromuro de alilo.



Sobre una disolución de isoxazolidina **101** (20 mg, 0.11 mmol) en 1.80 mL de CHCl_3 se añaden 10 μL (0.11 mmol) de bromuro de alilo. La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

5.1.3. Reordenamientos de las isoxazolidinas con el grupo sulfona en **2a**.

5.1.3.1. Reacción de la isoxazolidina **32** con **BnBr**.



Sobre una disolución de isoxazolidina **32** (100 mg, 0.30 mmol) en 6 mL de CHCl_3 se añaden 36 μL (0.30 mmol) de BnBr . La mezcla se mantiene agitando durante 20 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, la reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 1/9, aislándose el compuesto **102** (9 mg, 10%) como un aceite amarillo, junto a material de partida **32** (40%).

(2*S*,3*S*,4*R*)-*N*-Bencil-2-(1'-acetato de etilo)-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina: 102.

$[\alpha]_D^{20} = -348.6$ (c=0.3, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3313.77, 2987.74, 2939.52, 2578.83, 1734.01, 1448.54, 1099.43.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.88-7.53 (5H, m, H_{Ar}), 5.02 (1H, t, *J*= 6.2 Hz, H-4), 4.74 (1H, d, *J*= 6.2 Hz, H-3), 4.50 (1H, d, *J*= 13.0 Hz, H_B-1'), 4.40 (1H, d, *J*= 13.0 Hz, H_A-1'), 4.10-3.88 (5H, m, H-2, CH₂Bn y CH₂-3'), 3.27 (1H, dd, *J*= 5.6 y 16.0 Hz, H_B-5), 2.87 (1H, dd, *J*= 8.8 y 16.0 Hz, H_A-5), 1.56 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido), 1.14 (3H, t, *J*= 7.4 Hz, CH₃-4').

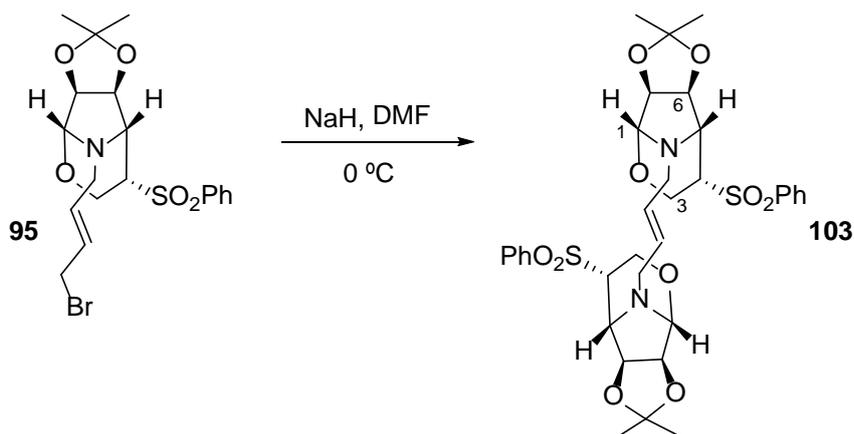
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 169.6 (CO), 131.7 (C-*ipsoPh*), 130.2 (CH-*Ar*), 129.8 (CH-*Ar*), 129.5 (CH-*Ar*), 113.2 (C-acetónido), 84.0 (CH-3), 75.7 (CH-4), 66.8 (CH-2), 61.7 (CH₂-3'), 59.9 (CH₂-5), 56.7 (CH₂Bn), 34.0 (CH₂-1'), 26.4 (Me-acetónido), 23.7 (Me-acetónido), 14.2 (CH₃-4').

HRMS, ESI: Calculado para C₁₆H₂₇NO₅NaS, 320.1832. Experimental M+Na, 320.1842.

5.2. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE SISTEMAS POLICÍCLICOS.

5.2.1. Reacción del compuesto 95.

5.2.1.a. Reacción de 95 con NaH en DMF.



Una disolución del compuesto **95** (58 mg, 0.13 mmol) en 1 mL de DMF es añadida vía cánula a una suspensión de NaH (8 mg, 60% en aceite mineral, 0.20 mmol) en DMF (1 mL), bajo atmósfera de argón a 0 °C. Después de 1 h de reacción, está se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose el compuesto **103** (70 mg, 80%) como un aceite incoloro.

(1R,4S,5R,6S,7S)-1'-(2-Buteno-1,4-di-il)-bis[4-fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano]: 103.

$[\alpha]_D^{20} = -5.1$ (c=0.8, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3412.08, 2956.87, 2924.09, 2852.72, 1448.54, 1379.10, 1307.74, 1209.37, 723.31, 603.72.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.85 (2H, d, *J*= 5.8 Hz, *Horto*), 7.70-7.66 (1H, m, *Hpara*), 7.62-7.58 (2H, m, *Hmeta*), 5.54 (1H, sa, H-2'), 5.32 (1H, d, *J*= 5.8 Hz, H-6), 4.68 (1H, d, *J*= 5.8 Hz, H-7), 4.47 (1H, s, H-1), 3.96-3.90 (2H, m, H-CH₂-3 y H-4), 3.65-3.62

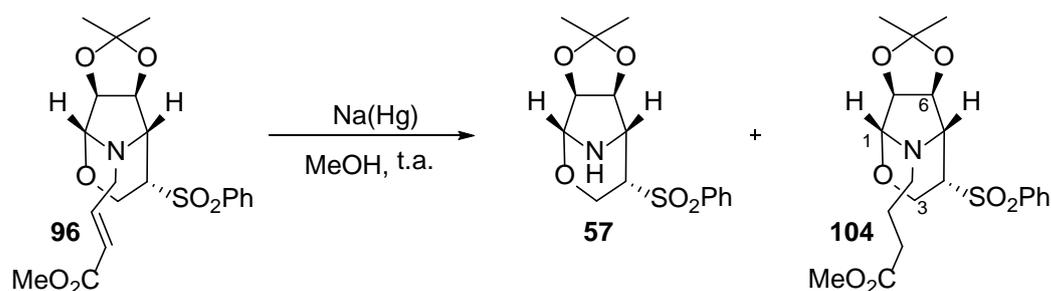
(2H, m, H-CH₂-3 y H-5), 3.39 (1H, d, *J*= 13.0 Hz, H_A-1'), 3.13 (1H, d, *J*= 13.0 Hz, H_B-1'), 1.44 (3H, s, Me-acetónido), 1.33 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 138.1 (*C*-*ipso*), 134.2 (*CH*-*para*), 129.6 (2*CH*-*meta*), 128.1 (*CH*-2' y 2*CH*-*orto*), 112.4 (*C*-acetónido), 89.4 (*CH*-1), 81.2 (*CH*-7), 78.1 (*CH*-6), 59.7 (*CH*-4), 59.6 (*CH*₂-3), 54.0 (*CH*-5), 45.1 (*CH*₂-1'), 26.1 (Me-acetónido), 25.2 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₃₄H₄₃N₂O₁₀S₂ (M+H)⁺, 703.2353. Experimental (M+H)⁺, 703.2333.

5.2.2. Reacciones del compuesto 96.

5.2.2.a. Reacción de desulfonación de 96.



Se disuelve el compuesto **96** (77.80 mg, 0.18 mmol) en MeOH (2 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (170 mg, 0.36 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose los siguientes compuestos **57** (30 mg, 50%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente, y el compuesto **104** (20 mg, 26%).

(1*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-*N*-[(*E*)-Butanoato de metilo]-4-fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano: 104.

[α]_D²⁰ = -10.5 (c=0.6, CHCl₃).

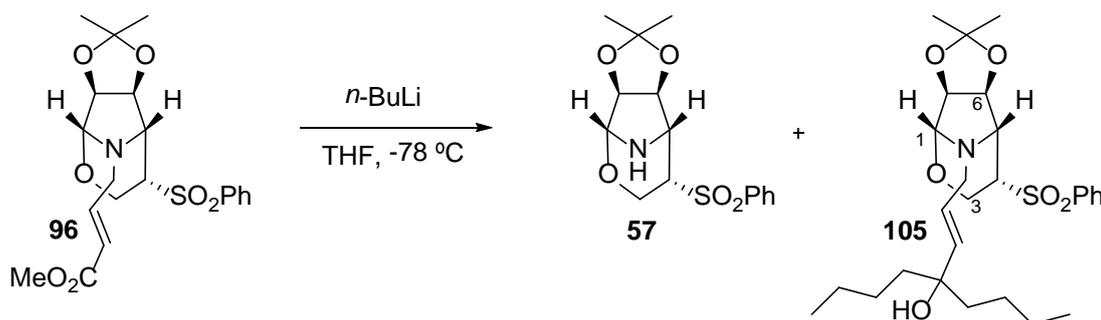
IR ν_{\max} (película) cm^{-1} : 2956.87, 2924.09, 2854.05, 1739.76, 1458.18, 1375.25, 1257.94, 885.35, 723.31.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.88 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.71 -7.55 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 5.32 (1H, d, $J= 6.0$ Hz, H-6), 4.68 (1H, d, $J= 6.0$ Hz, H-7), 4.50 (1H, s, H-1), 3.90-3.60 (4H, m, H-4, CH_2 -3 y H-5), 3.67 (3H, s, CO_2CH_3), 2.96-2.83 (2H, m, CH_2 -1'), 2.70-2.57 (2H, m, CH_2 -2'), 2.36 (2H, t, $J= 7.4$ Hz, CH_2 -3'), 1.45 (3H, s, Me-acetónido), 1.36 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 164.0 (C=O), 138.2 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*), 129.9 (2CH-*meta*), 128.4 (2CH-*orto*), 112.5 (C-acetónido), 89.5 (CH-1), 81.3 (CH-7), 77.8 (CH-6), 59.9 (CH-4 y CH_2 -3), 54.0 (CH-5), 53.0 (CO_2CH_3), 42.6 (CH_2 -1'), 30.9 (CH_2 -2'), 29.9 (CH_2 -3'), 26.2 (Me-acetónido), 25.4 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{NaS}$, 448.1400. Experimental $\text{M}^+ \text{Na}$, 448.1401.

5.2.2.b. Reacción de **96** con *n*-BuLi.



Se disuelve el compuesto **96** (169 mg, 0.40 mmol) en 4 mL de THF y se añaden 0.30 mL (0.48 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano, bajo atmósfera de argón a -78 °C. Después de 3 h de reacción, se retira el baño frío y se deja alcanzar temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose los siguientes compuestos: producto de partida **96** (17 mg, 10%), **57** (44 mg, 34%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente, y el compuesto **105** (15 mg, 8%).

(1R,4S,5R,6S,7S)-4-[(E)-1,1'-Dibutil-butenol]-4-fenilsulfonil-6,7-isopropilidendioxi-2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano): 105.

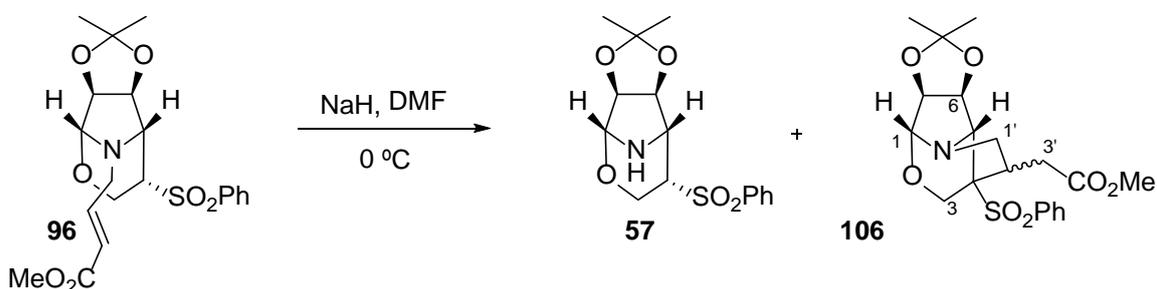
$[\alpha]_D^{20} = -3.1$ (c=0.8, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3329.14, 956.87, 2926.01, 2854.65, 1149.57, 1097.50, 1033.85, 603.72.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.88 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, *Horto*), 7.70 -7.55 (3H, m, *Hpara* y *Hmeta*), 5.70 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-3'), 5.58-5.47 (1H, m, H-2'), 5.32 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6), 4.70 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7), 4.50 (1H, s, H-1), 3.93 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, CH₂-1'), 3.65 (1H, s, H-5), 3.64-3.55 (1H, m, H-4), 3.48 (1H, dd, $J = 5.6$ y 14.4 Hz, H_B-3), 3.23 (1H, dd, $J = 4.8$ y 14.4 Hz, H_A-3), 1.70-1.25 (12H, m, CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7', CH₂-1'', CH₂-2'' y CH₂-3''), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.36 (3H, s, Me-acetónido), 0.95-0.85 (6H, m, CH₃-8' y CH₃-4'').

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 139.4 (CH-3'), 138.0 (C-*ipso*), 134.5 (CH-*para*), 129.8 (2CH-*meta*), 128.4 (2CH-*orto*), 123.7 (CH-2'), 112.6 (C-acetónido), 89.4 (CH-1), 81.5 (CH-7), 77.8 (CH-6), 75.1 (C-4'), 60.1 (CH-4), 59.9 (CH₂-3), 54.1 (CH-5), 45.5 (CH₂-1'), 40.8 (CH₂-5' y CH₂-1''), 26.5 (Me-acetónido), 26.4 (CH₂-6' y CH₂-2''), 25.9 (Me-acetónido), 23.4 (CH₂-7' y CH₂-3''), 14.3 (CH₃-8' y CH₃-4'').

HRMS, ESI: Calculado para C₂₇H₄₁NO₆NaS, 530.2546. Experimental M+ Na, 530.2564.

5.2.2.c. Reacción de **96** con NaH en DMF.

Una disolución del compuesto **96** (89 mg, 0.21 mmol) en 1.50 mL de DMF es añadida vía cánula a una suspensión de NaH (13 mg, 60% en aceite mineral, 0.31 mmol) en DMF (1 mL), bajo atmósfera de argón a 0 °C. Después de 1 h de reacción, está se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose los siguientes compuestos **57** (30 mg, 45%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente y el compuesto **106** (9 mg, 10%).

2-((3aS,4R,8aR,8bS)-2,2-dimetil-8-(fenilsulfonil)hexahidro-4H-4,8-(epoximetano)[1,3]dioxolo[4,5-a]pirrolizin-7-il)acetato de metilo: 106.

La numeración de los carbonos de este compuesto se asigna por analogía a las oxazinas para una mejor comparación de las señales.

$[\alpha]_D^{20} = -15.5$ (c=0.3, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2953.02, 2924.09, 2852.72, 1735.93, 1436.97, 1303.37, 1089.78, 721.38, 601.79.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.89 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H_{orto}), 7.77 -7.64 (3H, m, H_{para} y H_{meta}), 5.13 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6), 4.64 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7), 4.60 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H_A-3), 4.43 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H_B-3), 4.06 (1H, s, H-1), 3.70-3.65 (2H, m, CH₂-1'), 3.23-3.14 (1H, m, H-CH₂-3'), 2.80-2.58 (2H, m, H-2' y H-CH₂-3'), 1.54 (3H, s, COCH₃), 1.36 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 172.2 (C=O), 139.0 (C-*ipso*), 134.7 (CH-*para*), 129.8 (2CH-*meta*), 128.2 (2CH-*orto*), 112.2 (C-acetónido), 93.1 (CH-1), 81.7 (CH-7), 77.8

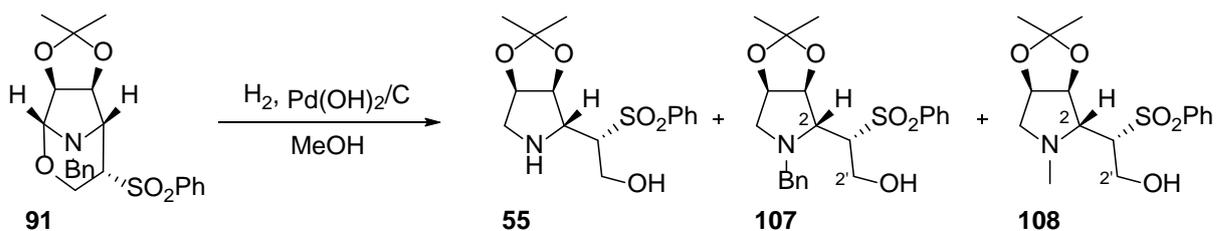
(CH-6), 70.8 (CH-5), 68.8 (CH-2'), 68.5 (C-4), 68.0 (CH₂-3), 61.2 (CH₂-1'), 51.8 (CO₂CH₃), 30.0 (CH₂-3'), 25.8 (Me-acetónido), 24.4 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₀H₂₆NO₇S (M+H)⁺, 424.1424. Experimental (M+H)⁺, 424.1415.

5.3. APERTURA DE AMINALES.

5.3.1. Reacción de hidrogenolisis.

5.3.1.1 Apertura de la oxazina 91.



Sobre una disolución de **91** (60 mg, 0.15 mmol) en 2 mL de MeOH se añade una cantidad catalítica de Pd(OH)₂/C. Se purga el sistema con H₂ y se mantiene agitando bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 20 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita® y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 1/1, aislándose los siguientes compuestos **55** (18 mg, 30%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente, **107** (9 mg, 14%) y **108** (10 mg, 20%).

(1'S,2R,3S,4R)-N-Bencil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 107.

$[\alpha]_D^{20} = +57.3$ (c=0.5, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3527.80, 3062.96, 2985.81, 2920.23, 2850.79, 1448.54, 1381.03, 1307.74, 1287.81, 1043.44, 721.38.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, *ortho*SO₂Ph), 7.74-7.54 (3H, m, *Hmeta*SO₂Ph y *para*SO₂Ph), 7.28-7.10 (5H, m, *HAr*), 4.84 (1H, dd, $J = 2.2$ y 6.2 Hz, H-3), 4.60 (1H, dd, $J = 6.2$ y 12.8 Hz, H-4), 4.20-4.01 (2H, m, CH₂-2'), 3.90 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-CH₂-Bn), 3.50-3.39 (3H, m, H-2, H-1' y H-CH₂Bn), 3.15 (1H, dd, $J = 6.2$ y 9.8 Hz, H_B-5), 2.43 (1H, dd, $J = 6.6$ y 9.8 Hz, H_A-5), 1.51 (3H, s, Me-acetónido), 1.28 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.2 (C-*ipso*SO₂Ph), 136.8 (C-*ipso*Ph), 134.4 (CH-*para*SO₂Ph), 129.5 (CH-*Ar*), 129.2 (CH-*Ar*), 128.8 (CH-*Ar*), 127.9 (CH-*Ar*), 113.1

(C-acetónido), 80.5 (CH-3), 78.4 (CH-4), 67.4 (CH-1'), 63.7 (CH-2), 58.9 (CH₂-5 y CH₂-2'), 58.1 (CH₂Bn), 27.9 (Me-acetónido), 25.6 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₂H₂₇NO₅NaS, 440.1485. Experimental M+ Na, 440.1502.

(1'S,2R,3S,4R)-N-Metil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 108.

$[\alpha]_D^{20} = +23.8$ (c=0.8, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3354.21, 2922.16, 2850.74, 1375.25, 1278.81, 1074.65, 721.38.

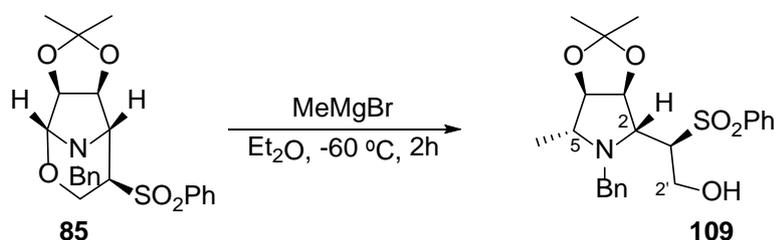
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.95 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, *Horto*), 7.69-7.54 (3H, m, *Hmeta* y *Hpara*), 4.80 (1H, dd, *J*= 2.2 y 6.6 Hz, H-3), 4.60 (1H, dd, *J*= 6.2 y 13.2 Hz, H-4), 4.17-4.01 (2H, m, CH₂-2'), 3.50-3.48 (2H, m, H-2 y H-1'), 3.26-3.18 (1H, m, H_B-5), 2.40-2.32 (1H, m, H_A-5), 2.35 (3H, s, -NCH₃), 1.52 (3H, s, Me-acetónido), 1.37 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.2 (C-*ipso*), 134.4 (CH-*para*), 129.5 (2CH-*meta*), 129.2 (2CH-*orto*), 113.1 (C-acetónido), 80.1 (CH-3), 77.9 (CH-4), 69.6 (CH-1'), 62.8 (CH-2), 60.9 (CH₂-2'), 59.3 (CH₂-5), 40.6 (-NCH₃), 27.9 (Me-acetónido), 25.6 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₁₆H₂₄NO₅S (M+H)⁺, 342.1369. Experimental (M+H)⁺, 342.1369.

5.3.2. Aperturas con nucleófilos.

5.3.2.1. Apertura de la oxazina 85 con MeMgBr



Sobre una disolución de la oxazina **85** (30 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 0.24 mL (0.70 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se

deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la pirrolidina **109** (25.50 mg, 85%) como un aceite incoloro.

(1'R,2R,3S,4R,5R)-1-Benzil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietil)-5-metil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina: 109.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.3$ (c=0.4, CHCl_3).

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2959, 2920, 2851, 1144, 1051, 800, 584.

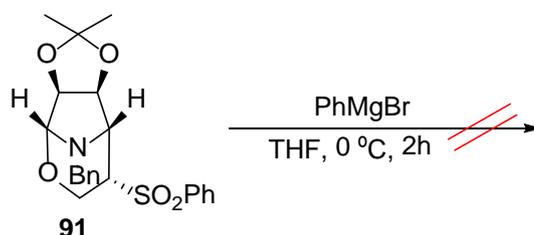
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.92–7.25 (10H, m, *H_{Ar}*), 5.04 (1H, dd, $J= 2.6$ y 6.0 Hz, H-3), 4.35 (1H, dd, $J= 3.2$ y 6.0 Hz, H-4), 4.01 (1H, dd, $J= 4.4$ y 12.0 Hz, *H_A-2'*), 3.89 (1H, d, $J= 13.2$ Hz, *H_A-CH₂Bn*), 3.66–3.56 (2H, m, H-2 y *H_B-2'*), 3.64 (1H, d, $J= 13.2$ Hz, *H_B-CH₂Bn*), 3.42–3.36 (1H, m, H-1'), 3.12 (1H, dq, $J= 3.2$ y 7.0 Hz, H-5), 1.45 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido), 1.20 (3H, d, $J= 7.0$ Hz, *CH₃-CH₃C5*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.0 (*C-ispoSO₂Ph*), 135.7 (*C-ipsoPh*), 134.2 (*CH-paraSO₂Ph*), 129.8 (*CH-Ar*), 129.4 (*CH-Ar*), 128.8 (*CH-Ar*), 128.7 (*CH-Ar*), 127.8 (*CH-Ar*), 112.5 (C-acetónido), 86.4 (CH-3), 84.2 (CH-4), 69.0 (CH-2), 66.9 (CH-5), 64.1 (CH-1'), 60.0 (CH₂-2'), 59.4 (CH₂-Bn), 27.6 (Me-acetónido), 25.3 (Me-acetónido), 19.8 (*CH₃-CH₃C5*).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{NaS}$, 454.1658. Experimental $\text{M}^+ \text{Na}$, 454.1640.

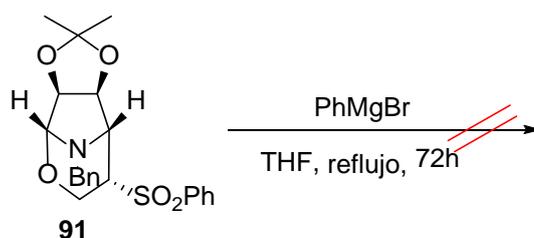
5.3.2.2. Reacciones de apertura de la oxazina 91.

5.3.2.a. Apertura de la oxazina 91 en THF con PhMgBr (3 equiv.) a 0 °C.



Sobre una disolución de oxazina **91** (30 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de THF a 0 °C se añaden 75 µL (0.21 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para tras 16 h adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el material de partida inalterado.

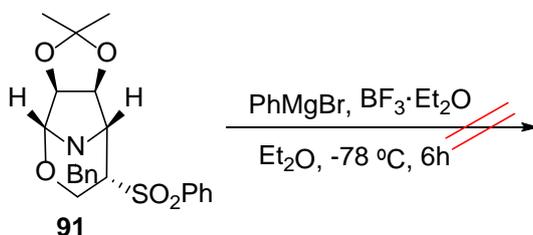
5.3.2.b. Apertura de la oxazina 91 en THF con PhMgBr (3 equiv.) a reflujo.



Sobre una disolución de oxazina **91** (30 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de THF se añaden 75 µL (0.21 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et₂O y se calienta a reflujo. La mezcla se mantiene agitando durante 72 h a 60 °C. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para tras 16 h adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre

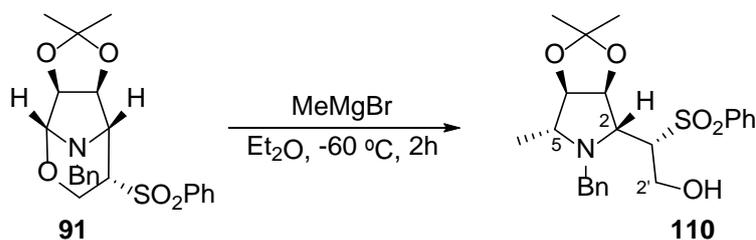
Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el material de partida inalterado.

5.3.2.c. Apertura de la oxazina **91 en Et₂O con BF₃·Et₂O y PhMgBr (3 equiv.) a -78 °C.**



Sobre una disolución de oxazina **91** (30 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de Et₂O a -78 °C se añaden 27 µL (0.21 mmol) de una disolución de BF₃·Et₂O. Después de 20 minutos se adiciona 75 µL (0.21 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 6 h. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el material de partida inalterado.

5.3.2.d. Apertura de la oxazina **91 en Et₂O con MeMgBr (3 equiv.) a -60 °C.**



Sobre una disolución de oxazina **91** (30 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 0.10 mL (0.21 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La

fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la pirrolidina **110** (12 mg, 40%) como un aceite incoloro.

(1'S,2R,3S,4R,5R)-1-Benzil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-5-metil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 110.

$[\alpha]_D^{20} = +5.8$ (c=0.7, CHCl₃).

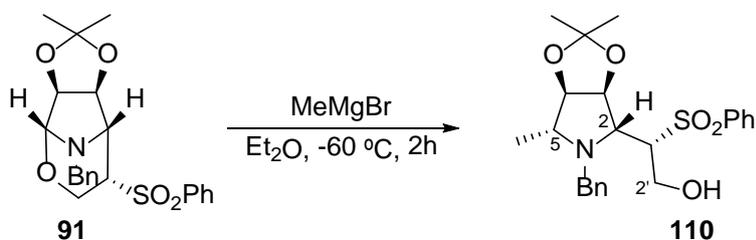
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3474, 2986, 2965, 2934, 1449, 1381, 1308, 1043, 691.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.94–7.55 (10H, m, H_{Ar}), 4.76 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-3), 4.09 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, H-4), 4.06 (1H, ddd, $J = 1.0, 4.7$ y 11.6 Hz, H_A-2'), 3.96 (1H, dd, $J = 7.5$ y 11.6 Hz, H_B-2'), 3.82 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H_A-CH₂Bn), 3.59 (1H, s, H-2), 3.49 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H_B-CH₂Bn), 3.03–2.99 (1H, m, H-1'), 2.70–2.67 (1H, m, H-5), 1.41 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido), 1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, CH₃-CH₃C5).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 138.0 (C-*ipso*SO₂Ph), 135.7 (C-*ipso*Ph), 133.9 (CH-*para*SO₂Ph), 129.5 (CH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 112.5 (C-acetónido), 84.6 (CH-4), 78.6 (CH-3), 65.7 (CH-2), 63.5 (CH-5), 63.3 (CH-1'), 58.4 (CH₂-2'), 56.3 (CH₂Bn), 27.9 (Me-acetónido), 25.8 (Me-acetónido), 17.6 (CH₃-CH₃C5).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₃H₃₀NO₅S (M+H)⁺, 432.1815. Experimental (M+H)⁺, 432.1824.

5.3.2.e. Apertura de la oxazina 91 en Et₂O con MeMgBr (5 equiv.) a -60 °C.



Sobre una disolución de la oxazina **91** (30 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 0.10 mL (0.35 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en

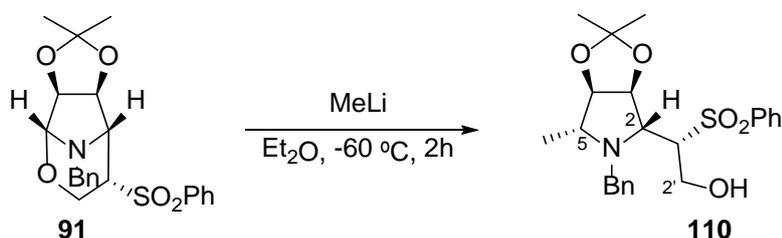
Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la pirrolidina **110** (14 mg, 50%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

5.3.2.f. Apertura de la oxazina **91 en Et₂O con MeMgBr (10 equiv.) a -60 °C.**



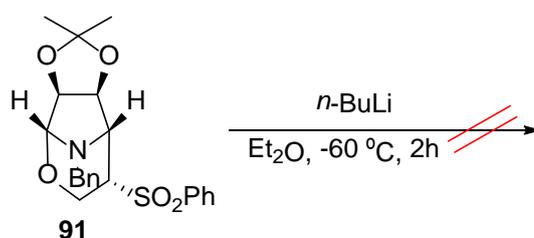
Sobre una disolución de la oxazina **91** (50 mg, 0.12 mmol) en 1.50 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 0.40 mL (1.20 mmol) de una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la pirrolidina **110** (49 mg, 98%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

5.3.2.g. Apertura de la oxazina **91** en Et₂O con MeLi (10 equiv.) a -60 °C.



Sobre una disolución de oxazina **91** (28.90 mg, 0.07 mmol) en 1 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 0.40 mL (0.70 mmol) de una disolución de MeLi 1.6 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la pirrolidina **110** (12 mg, 40%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

5.3.2.h. Apertura de la oxazina **91** en Et₂O con *n*-BuLi (10 equiv.) a -60 °C.



Sobre una disolución de oxazina **91** (15 mg, 0.04 mmol) en 0.5 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 25 μL (0.40 mmol) de una disolución *n*-BuLi 1.6 M en hexano. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el material de partida inalterado.

5.3.2.i. Apertura de la oxazina **91** en Et₂O con EtMgBr a -60 °C.

Sobre una disolución de la oxazina **91** (53.20 mg, 0.13 mmol) en 1.60 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 0.45 mL (1.30 mmol) de una disolución de bromuro de etilmagnesio 3 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 8/2, aislándose la pirrolidina **111** (47 mg, 98%) como un aceite incoloro.

(1'S,2R,3S,4R,5R)-1-Benzil-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 111.

$[\alpha]_D^{20} = +4.4$ (c=0.9, CHCl₃).

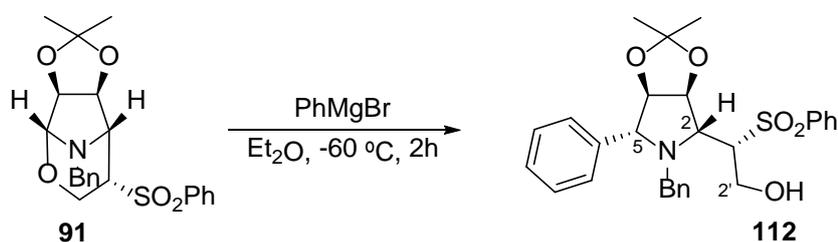
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3412.08, 2962.66, 2931.80, 2875.86, 1448.54, 1307.74, 1064.71, 732.95, 688.56.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.79-6.98 (10H, m, H_{Ar}), 4.79 (1H, dd, *J* = 1.8 y 6.2 Hz, H-3), 4.26 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, H-4), 4.09-3.95 (2H, m, CH₂-2'), 3.87 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H_A-CH₂Bn), 3.58 (1H, sa, H-2), 3.50 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H_B-CH₂Bn), 2.95-2.92 (1H, m, H-1'), 2.69-2.60 (1H, m, H-5), 1.77-1.67 (2H, m, CH₂-1''), 1.41 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido), 0.97 (3H, t, *J* = 7.8 Hz, CH₃-2'').

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.3 (C-*ipso*SO₂Ph), 136.3 (C-*ipso*Ph), 134.2 (CH-*para*SO₂Ph), 129.7-128.0 (CH-*Ar*), 112.6 (C-acetónido), 83.3 (CH-4), 79.1 (CH-3), 69.2 (CH-2), 66.1 (CH-5), 63.8 (CH-1'), 58.5 (CH₂-2'), 57.3 (CH₂Bn), 23.5 (CH₂-1''), 26.1 (Me-acetónido), 25.3 (Me-acetónido), 9.4 (CH₃-2'').

HRMS, ESI: Calculado para C₂₄H₃₁NO₅NaS, 468.1815. Experimental M+ Na, 468.1805.

5.3.2.j. Apertura de la oxazina **91** en Et₂O con PhMgBr a -60 °C.



Sobre una disolución de la oxazina **91** (46 mg, 0.11 mmol) en 1.40 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 0.40 mL (1.10 mmol) de una disolución de bromuro de fenilmagnesio 2.8 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la pirrolidina **112** (38 mg, 70%) como un aceite incoloro.

(1'S,2R,3S,4R,5R)-1-Benzil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxiethyl)-5-phenil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 112.

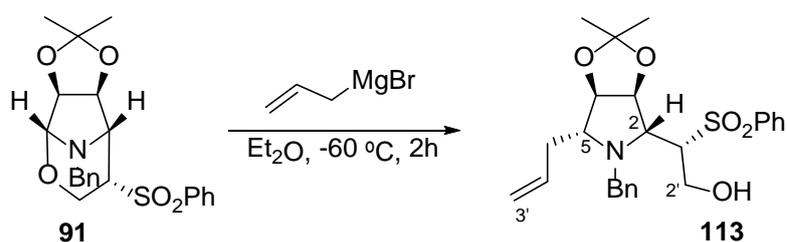
$[\alpha]_D^{20} = +6.2$ (c=0.3, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3496.94, 3062.96, 3030.17, 2987.74, 2933.73, 2872.01, 2856.58, 1492.90, 1307.74, 1217.08, 1029.99, 596.00.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 7.86-6.81 (15H, m, H_{Ar}), 4.81 (1H, dd, *J* = 1.6 y 6.0 Hz, H-3), 4.31 (1H, t, *J* = 6.7 Hz, H-4), 4.25 (1H, dd, *J* = 5.6 y 11.9 Hz, H_A-2'), 4.14 (1H, dd, *J* = 5.6 y 11.9 Hz, H_B-2'), 3.73 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H_A-CH₂Bn), 3.60-3.58 (2H, m, H-2 y H-5), 3.34 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H_B-CH₂Bn), 3.11-3.07 (1H, m, H-1'), 1.50 (3H, s, Me-acetónido), 1.28 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 139.2 (C-*ipso*Ph), 138.0 (C-*ipso*SO₂Ph), 135.1 (C-*ipso*Bn), 134.1-127.3 (CH-*Ar*), 112.7 (C-acetónido), 85.3 (CH-4), 78.9 (CH-3), 72.1 (CH-2), 64.3 (CH-5 y CH-1'), 58.0 (CH₂-2'), 55.4 (CH₂Bn), 27.9 (Me-acetónido), 25.8 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₈H₃₁NO₅NaS, 516.1833. Experimental M+ Na, 516.1805.

5.3.2.k. Apertura de la oxazina **91** en Et₂O con AlilMgBr a -60 °C.

Sobre una disolución de la oxazina **91** (61.50 mg, 0.15 mmol) en 2.20 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 1.50 mL (1.50 mmol) de una disolución de bromuro de alilmagnesio 1.0M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la pirrolidina **113** (58 mg, 85%) como un aceite amarillo.

(1'S,2R,3S,4R,5R)-1-Benzil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-5-propenil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 113.

$[\alpha]_D^{20} = +4.3$ (c=0.5, CHCl₃).

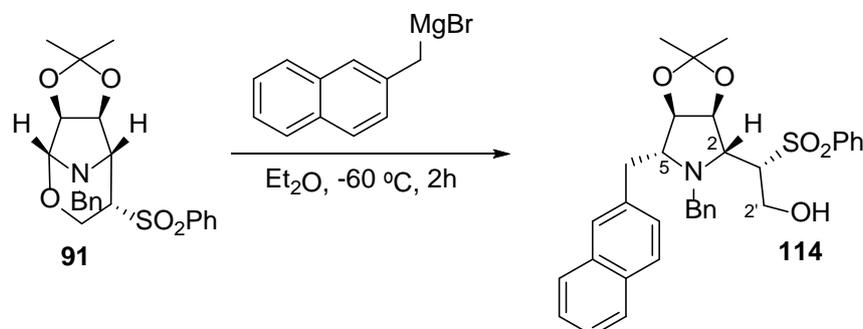
IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3503, 2982, 2916, 2848, 1449, 1150, 1070, 737, 590.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.91-7.24 (10H, m, HAr), 5.90-5.76 (1H, m, H-2''), 5.20-5.03 (2H, m, CH₂-3''), 4.78 (1H, dd, *J* = 2.0 y 6.2 Hz, H-3), 4.31 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, H-4), 4.09-3.98 (2H, m, CH₂-2'), 3.91 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H_A-CH₂Bn), 3.58 (1H, sa, H-2), 3.56 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H_B-CH₂Bn), 3.09-2.95 (1H, m, H-1'), 2.48-2.16 (3H, m, H-5, CH₂-1''), 1.42 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.3 (C-*ipso*SO₂Ph), 136.2 (C-Ar), 134.3-127.3 (CH-Ar), 133.4 (CH-2''), 118.4 (CH₂-3''), 112.7 (C-acetónido), 82.4 (CH-4), 79.0 (CH-3), 67.6 (CH-2), 65.4 (CH-5), 64.1 (CH-1'), 58.4 (CH₂-2'), 57.1 (CH₂Bn), 36.2 (CH₂-1''), 28.1 (Me-acetónido), 26.0 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₅H₃₂NO₅S (M+ H)⁺, 458.1995. Experimental (M+ H)⁺, 458.1978.

5.3.2.1. Apertura de la oxazina **91** en Et₂O con bromuro de metilnaftalenilmagnesio a -60 °C.



Sobre una disolución de la oxazina **91** (44 mg, 0.11 mmol) en 1.40 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 4.40 mL (1.10 mmol) de una disolución de bromuro de metilnaftalenilmagnesio 0.25 M en Et₂O. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la pirrolidina **114** (47 mg, 80%) como un aceite amarillo.

(1'S,2R,3S,4R,5R)-1-Benzil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxietyl)-5-naftalenilmetil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 114.

$[\alpha]_D^{20} = +30.4$ (c=2.6, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3448.72, 2985.81, 2931.80, 1448.54, 1305.81, 1147.65, 752.24, 688.59

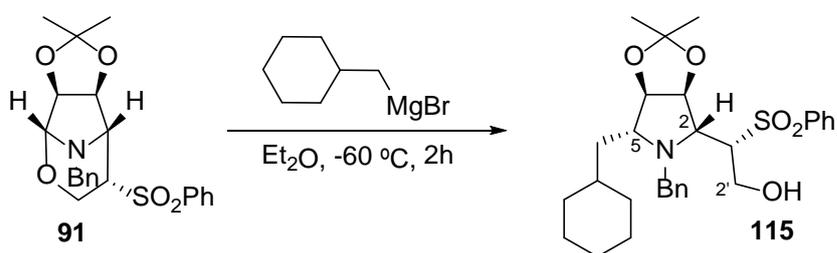
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.81-7.09 (17H, m, H_{Ar}), 4.78 (1H, dd, *J*= 1.8 y 5.4 Hz, H-3), 4.38 (1H, t, *J*= 5.4 Hz, H-4), 3.99-3.86 (2H, m, CH₂-2'), 3.80 (1H, d, *J*= 13.2 Hz, H_A-CH₂Bn), 3.77 (1H, sa, H-2), 3.50 (1H, d, *J*= 13.2 Hz, H_B-CH₂Bn), 3.20-3.26 (2H, m, CH₂-1''), 3.09-3.04 (1H, m, H-1'), 2.85-2.80 (1H, m, H-5), 1.36 (3H, s, Me-acetónido), 1.26 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.3 (C-*ipso*SO₂Ph), 136.5 (C-*ipso*Ar), 135.4 (C-*ipso*Ar), 134.2 (C-*ipso*Ar), 132.5 (C-*ipso*Ar), 133.7 (C-*para*SO₂Ph), 129.8 (CH-Ar), 129.4

(CH-Ar), 129.1 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 126.4 (CH-Ar), 125.7 (CH-Ar), 112.5 (C-acetónido), 83.3 (CH-4), 79.4 (CH-3), 69.4 (CH-2), 66.5 (CH-5), 64.5 (CH-1' y CH₂-2'), 58.5 (CH₂-Bn), 39.5 (CH₂-1''), 28.2 (Me-acetónido), 26.1 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₃₃H₃₅NO₅NaS, 580.2128. Experimental M+ Na, 580.2131.

5.3.2.m. Apertura de la oxazina 91 en Et₂O con bromuro de ciclohexilmetilmagnesio a -60 °C.



Sobre una disolución de la oxazina **91** (75 mg, 0.18 mmol) en 1.50 mL de Et₂O a -60 °C se añaden 10.80 mL (1.80 mmol) de una disolución de bromuro de ciclohexilmetilmagnesio 0.5 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 7/3, aislándose la pirrolidina **115** (83 mg, 90%) como un aceite incoloro.

(1'S,2R,3S,4R,5R)-1-Benzil-5-ciclohexilmetil-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxiethyl)-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: 115.

$[\alpha]_D^{20} = +7.8$ (c=0.4, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3462.22, 2985.81, 2850.79, 1448.54, 1307.74, 1294.24, 1662.78, 754.17, 592.15.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.77–7.02 (10H, m, H_{Ar}), 4.82 (1H, dd, $J= 1.8$ y 6.0 Hz, H-3), 4.23 (1H, t, $J= 6.0$ Hz, H-4), 4.05–3.92 (2H, m, CH₂-2'), 3.85 (1H, d, $J= 13.2$ Hz, H_A-CH₂Bn), 3.53 (1H, sa, H-2), 3.48 (1H, d, $J=13.2$ Hz, H_B-CH₂Bn), 3.46 (2H,

d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-1''}$), 2.95–2.79 (2H, m, H-5 y H-1'), 1.86–1.53 (11H, m, ciclohexil), 1.31 (3H, s, Me-acetónido), 1.41 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.3 (C-*ipso* SO_2Ph), 136.3 (C-*ipso* Ph), 134.2 (C-*para* SO_2Ph), 129.9 (CH-*Ar*), 129.4 (CH-*Ar*), 129.1 (CH-*Ar*), 128.1 (CH-*Ar*), 112.5 (C-acetónido), 84.9 (CH-4), 79.4 (CH-3), 66.0 (CH-2), 65.4 (CH-5), 63.5 (CH-1'), 58.7 ($\text{CH}_2\text{-2'}$), 57.4 (CH_2Bn), 41.9 ($\text{CH}_2\text{-1''}$), 40.7 ($\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$), 34.9 ($\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$), 34.2 (CH-ciclohexil), 32.9 ($\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$), 28.1 ($\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$), 26.8 ($\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$), 26.4 (Me-acetónido), 26.1 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{NaS}$, 580.2128. Experimental $\text{M}^+ \text{Na}$, 580.2131.

5.3.2.m. Apertura de la oxazina **91** en Et_2O con bromuro de vinilmagnesio a -60 °C.



Sobre una disolución de la oxazina **91** (42 mg, 0.10 mmol) en 1.50 mL de Et_2O a -60 °C se añaden 10.80 mL (1mmol) de una disolución de bromuro de vinilmagnesio 1.0 M en THF. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se para adicionando unas gotas de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/ AcOEt 6/4, aislándose la pirrolidina **116** (24 mg, 54%) como un aceite incoloro.

(1'S,2R,3S,4R,5R)-1-Benzyl-2-(1-fenilsulfonil-2-hidroxiethyl)-5-vinyl-3,4-isopropilidenedioxipirrolidina: **116**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40.0$ ($c=0.3$, CHCl_3).

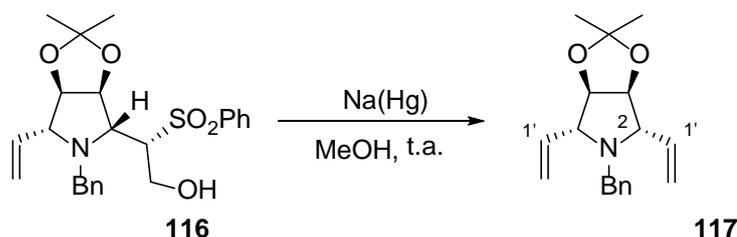
IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2938.88, 2920.23, 2848.86, 1448.54, 1305.81, 1085.92, 704.02.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.97–6.95 (10H, m, H_{Ar}), 5.79–5.61 (1H, m, H-1''), 5.40–5.29 (2H, m, CH₂-2''), 4.79 (1H, dd, $J=1.2$ y 5.6 Hz, H-3), 4.26 (1H, t, $J=7.0$ Hz, H-4), 4.07 (1H, dd, $J=4.2$ y 11.8 Hz, H_A-2'), 3.93 (1H, dd, $J=5.8$ y 11.8 Hz, H_B-2'), 3.89 (1H, d, $J=13.2$ Hz, H_A-CH₂Bn), 3.60 (1H, s, H-2), 3.35 (1H, d, $J=13.2$ Hz, H_B-CH₂Bn), 3.08 (1H, t, $J=7.8$ Hz, H-1'), 2.93–2.95 (1H, m, H-1'), 1.46 (3H, s, Me-acetónido), 1.30 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.2 (C-*ipso*SO₂Ph), 137.3 (CH-1''), 135.8 (C-*ipso*Ph), 134.4 (C-*para*SO₂Ph), 129.9 (CH-Ar), 129.5 (CH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 120.1 (CH₂-2''), 112.8 (C-acetónido), 83.2 (CH-4), 79.3 (CH-3), 72.4 (CH-5), 64.9 (CH-2), 63.7 (CH-1'), 58.5 (CH₂-2'), 56.1 (CH₂Bn), 28.2 (Me-acetónido), 26.1 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₅H₃₂NO₅NaS, 466.1658. Experimental M+ Na, 466.1660.

5.3.3. Reacción de desulfonación de **116**.



Se disuelve el compuesto **116** (24 mg, 0.06 mmol) en MeOH (1 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (75 mg, 0.16 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el compuesto **117** (17 mg, 100%) como un aceite incoloro.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-1-Benzil-2,5-divinil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina: **117**.

IR ν_{max} (película) cm^{-1} : 2981.95, 2924.09, 1375.25, 1209.37, 1072.42, 921.97, 866.04, 704.02.

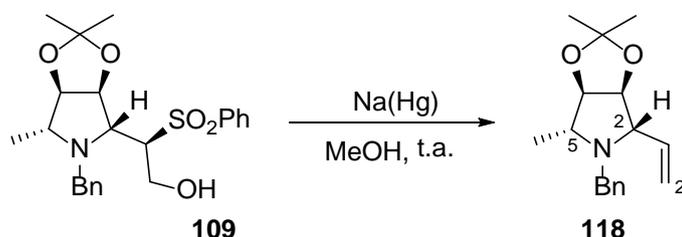
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 7.26–7.21 (5H, m, H_{Ar}), 5.82–5.84 (2H, m, H-1'), 5.38 (2H, d, $J= 1.8$ Hz, H_A-2'), 5.20 (2H, dd, $J= 5.0$ y 6.8 Hz, H_B-2'), 4.30 (2H, dd, $J= 1.2$ y 3.0 Hz, H-3 y H-4), 3.70 (2H, sa, CH_2Bn), 3.12 (2H, dd, $J= 1.8$ y 7.8 Hz, H-2 y H-5), 1.42 (3H, s, Me-acetónido), 1.27 (3H, s, Me-acetónido).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 138.5 (C-Ar), 136.5 (CH-1''), 130.1 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 118.9 (CH₂-2''), 113.7 (C-acetónido), 83.7 (CH-3 y CH-4), 71.7 (CH-2 y CH-5), 52.6 (CH_2Bn), 27.4 (Me-acetónido), 25.6 (Me-acetónido).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ ($\text{M}+ \text{H}$)⁺, 286.1805. Experimental ($\text{M}+ \text{H}$)⁺, 286.1801.

5.4. SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE FUCOSIDASAS.

5.4.1. Reacción de desulfonación de 109.



Se disuelve el compuesto **109** (40 mg, 0.09 mmol) en MeOH (1.50 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (128 mg, 0.28 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **118** (25 mg, 100%) como un aceite incoloro.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-1-Benzil-3,4-isopropilidendioxi-5-metil-2-vinilpirrolidina: **118**.

$[\alpha]_D^{20} = -5.0$ (c=0.5, CH₂Cl₂).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2980.02, 2664.59, 2929.87, 1448.54, 1381.03, 1209.37, 1070.49, 866.04, 700.16.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.31–7.21 (5H, m, HAr), 5.84–5.66 (1H, m, H-1'), 5.39–5.20 (2H, m, CH₂-2'), 4.29 (1H, dd, $J = 5.0$ y 6.8 Hz, H-3), 4.16 (1H, dd, $J = 4.8$ y 6.8 Hz, H-4), 3.84 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_A-CH₂Bn), 3.49 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, H_B-CH₂Bn), 3.09 (1H, dd, $J = 5.0$ y 8.4 Hz, H-2), 2.70–2.64 (1H, m, H-5), 1.43 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido), 1.22 (3H, d, $J = 5.6$ Hz, CH₃-CH₃C5).

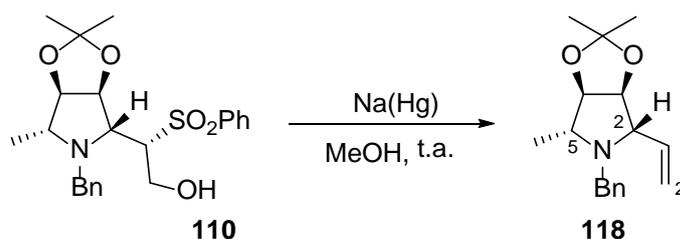
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 138.8 (CH-1'), 137.6 (C-*ipso*), 129.5 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 118.9 (CH₂-2'), 113.5 (C-acetónido), 85.4 (CH-4), 83.5 (CH-3), 72.9 (CH-2), 63.9 (CH-5), 53.4 (CH₂Bn), 27.5 (Me-acetónido), 25.6 (Me-acetónido),

18.5 (CH₃-CH₃C5).

HRMS, ESI: Calculado para $C_{17}H_{24}NO_2$ $(M+H)^+$, 274.1801. Experimental $(M+H)^+$, 274.1800.

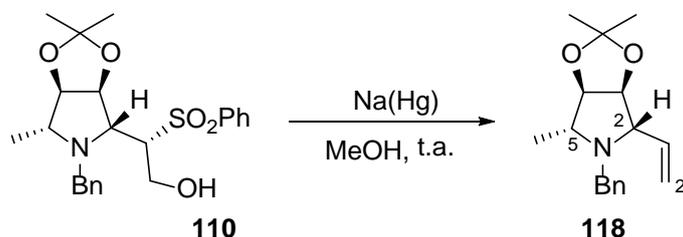
5.4.2. Reacción de desulfonación de **110**.

5.4.2.a. Reacción de desulfonación de **110** con 3 equiv.



Se disuelve el compuesto **110** (180 mg, 0.42 mmol) en MeOH (6 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (580 mg, 1.26 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **118** (115 mg, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

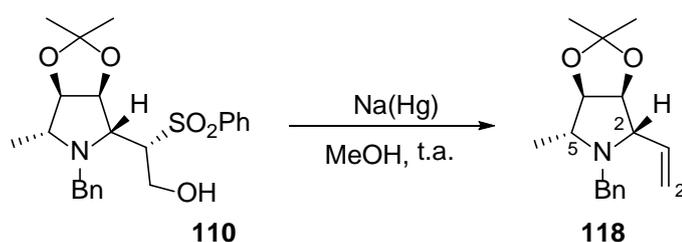
5.4.2.b. Reacción de desulfonación de **110** con 1.5 equiv.



Se disuelve el compuesto **110** (35.50 mg, 0.08 mmol) en MeOH (1.50 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (56.80 mg, 0.12 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para

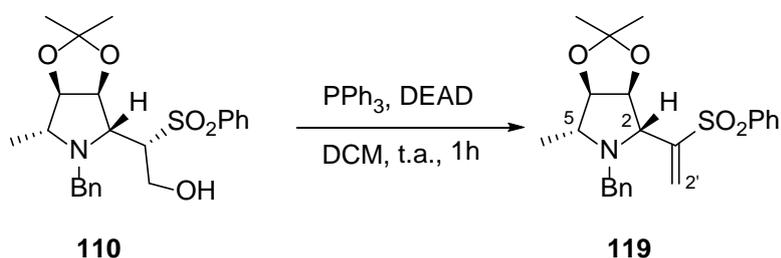
eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **118** (22 mg, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

5.4.2.c. Reacción de desulfonación de 110 con 0.5 equiv.



Se disuelve el compuesto **110** (38 mg, 0.09 mmol) en MeOH (1.50 mL) y se añade vía cánula sobre amalgama de Na (20 mg, 0.04 mmol) al 5%. La mezcla se mantiene agitando durante 2 h, bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtra para eliminar el Hg de la reacción, se evapora el disolvente, y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **118** (24.50 mg, 100%), cuyas propiedades espectroscópicas se han detallado anteriormente.

5.4.3. Reacción de 110 con DEAD/PPh₃.



Sobre una disolución de **110** (138 mg, 0.32 mmol) en 1.60 mL de DCM se añaden 60 mg (0.23 mmol) de PPh₃ y 42 μL (0.23 mmol) de DEAD, bajo atmósfera de argón a t.a. La mezcla se mantiene agitando durante 1 h a esta temperatura. La reacción se para adicionando unas gotas de H₂O y se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 4/6, aislándose el compuesto **119** (55.50 mg, 100%) como un aceite incoloro.

(2R,3S,4R,5R)-N-Bencil-2-Fenilsulfonilvinil-5-metil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina: **119**.

$[\alpha]_D^{20} = +5.3$ (c=1.3, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 2983.88, 2933.73, 1448.54, 1381.03, 1305.81, 1138.00, 1070.49, 752.24, 624.94.

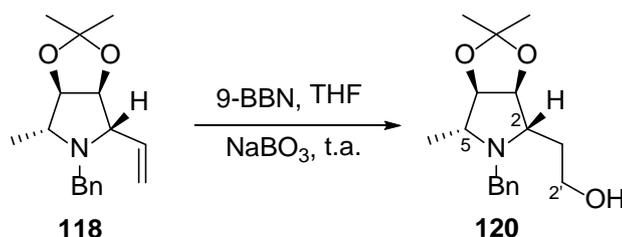
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.94 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, *HortoSO*₂*Ph*), 7.67-7.48 (3H, m, *HmetaSO*₂*Ph* y *HparaSO*₂*Ph*), 7.26-7.16 (3H, m, *HAr*), 6.91-6.87 (2H, m, *HAr*), 6.50 (1H, s, H-CH₂-2'), 6.27 (1H, s, H-CH₂-2'), 4.29 (1H, dd, $J = 2.6$ y 6.4 Hz, H-3), 4.05 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, H-4), 3.65 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-2), 3.48 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H_A-CH₂Bn), 3.20 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H_B-CH₂Bn), 2.70–2.64 (1H, m, H-5), 1.28 (3H, s, Me-acetónido), 1.13 (3H, s, Me-acetónido), 1.10 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, CH₃-CH₃C5).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 150.9 (CH-1'), 139.5 (C-*ipsoSO*₂*Ph*), 136.0 (C-*ipsoPh*), 133.7 (CH-*paraSO*₂*Ph*), 129.5 (CH-*Ar*), 129.2 (CH-*Ar*), 128.3 (CH-*Ar*), 127.4 (CH-*Ar*), 126.7 (CH₂-2'), 112.8 (C-acetónido), 84.8 (CH-4), 84.3 (CH-3), 66.9 (CH-2),

62.5 (CH-5), 53.1 (CH₂Bn), 27.7 (Me-acetónido), 25.9 (Me-acetónido), 18.0 (CH₃-CH₃C5).

HRMS, ESI: Calculado para C₂₃H₂₇NO₄NaS, 436.1553. Experimental M+Na, 436.1550.

5.4.4. Hidroboración de **118**.



Sobre una disolución de la vinilpirrolidina **118** (50 mg, 0.18 mmol) en 1.50 mL de THF bajo atmósfera de argón a 0 °C, se añaden 1.80 mL (0.9 mmol) de 9-BBN. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añade una disolución saturada de NaBO₃ y se agita por 18 h más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el producto de reacción se extrae con abundante DCM. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílica gel. Se eluye con Hexano/AcOEt 6/4, aislándose el siguiente compuesto **120** (15 mg, 30%) como un aceite incoloro.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-1-Benzil-3,4-isopropilidendioxi-5-metilpirrolidina-2-etanol: **120**.

$[\alpha]_D^{20} = -5.0$ (c=0.5, CHCl₃).

IR ν_{\max} (película) cm⁻¹: 3396.7, 2980.02, 2931.80, 2866.22, 1452.40, 1340.53, 1028.06, 732.95, 702.09.

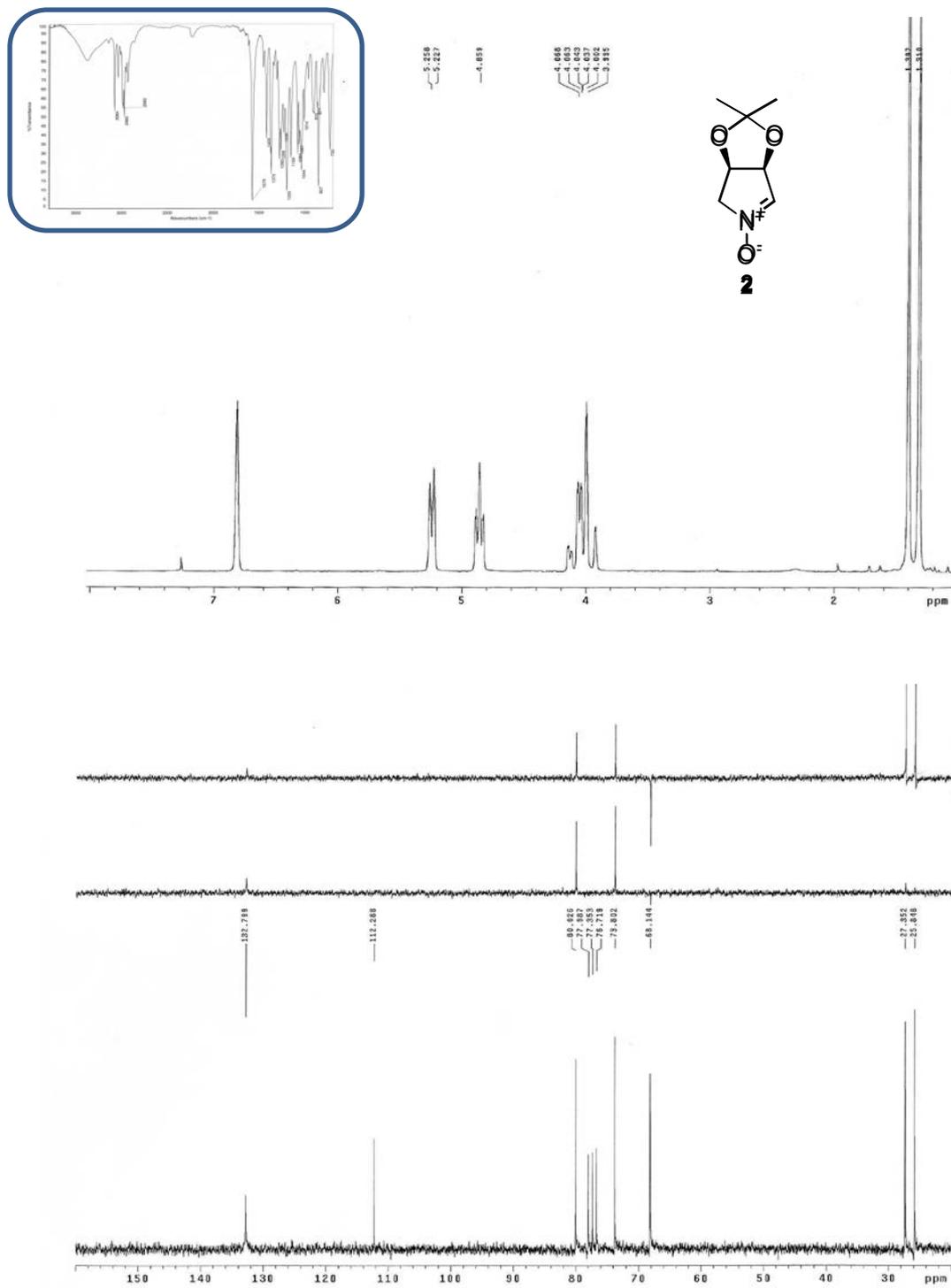
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 7.33–7.17 (5H, m, H_Ar), 4.29 (1H, dd, *J*= 5.0 y 6.8 Hz, H-3), 4.16 (1H, dd, *J*= 4.6 y 6.8 Hz, H-4), 4.05–3.99 (1H, m, H_A-2'), 3.84 (1H, d, *J*= 14.3 Hz, H_A-CH₂Bn), 3.54–3.40 (1H, m, H_B-2'), 3.49 (1H, d, *J*= 14.3 Hz, H_B-CH₂Bn), 3.12–3.05 (1H, m, H-2), 2.70–2.64 (1H, m, H-5), 1.95–1.85 (1H, m, H_A-1'), 1.83–1.75 (1H, m, H_B-1'), 1.44 (3H, s, Me-acetónido), 1.29 (3H, s, Me-acetónido), 1.17 (3H, d, *J*= 5.6 Hz, CH₃-CH₃C5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 135.2 (C-*ipso*), 132.3 (CH-*Ar*), 130.4 (CH-*Ar*), 128.6 (CH-*Ar*), 113.2 (C-acetónido), 83.5 (CH-4), 81.2 (CH-3), 72.7 (CH_2 -2'), 68.6 (CH-2), 63.5 (CH-5), 54.4 (CH_2 Bn), 34.8 (CH_2 -1'), 27.6 (Me-acetónido), 24.3 (Me-acetónido), 17.6 (CH_3 - $\text{CH}_3\text{C5}$).

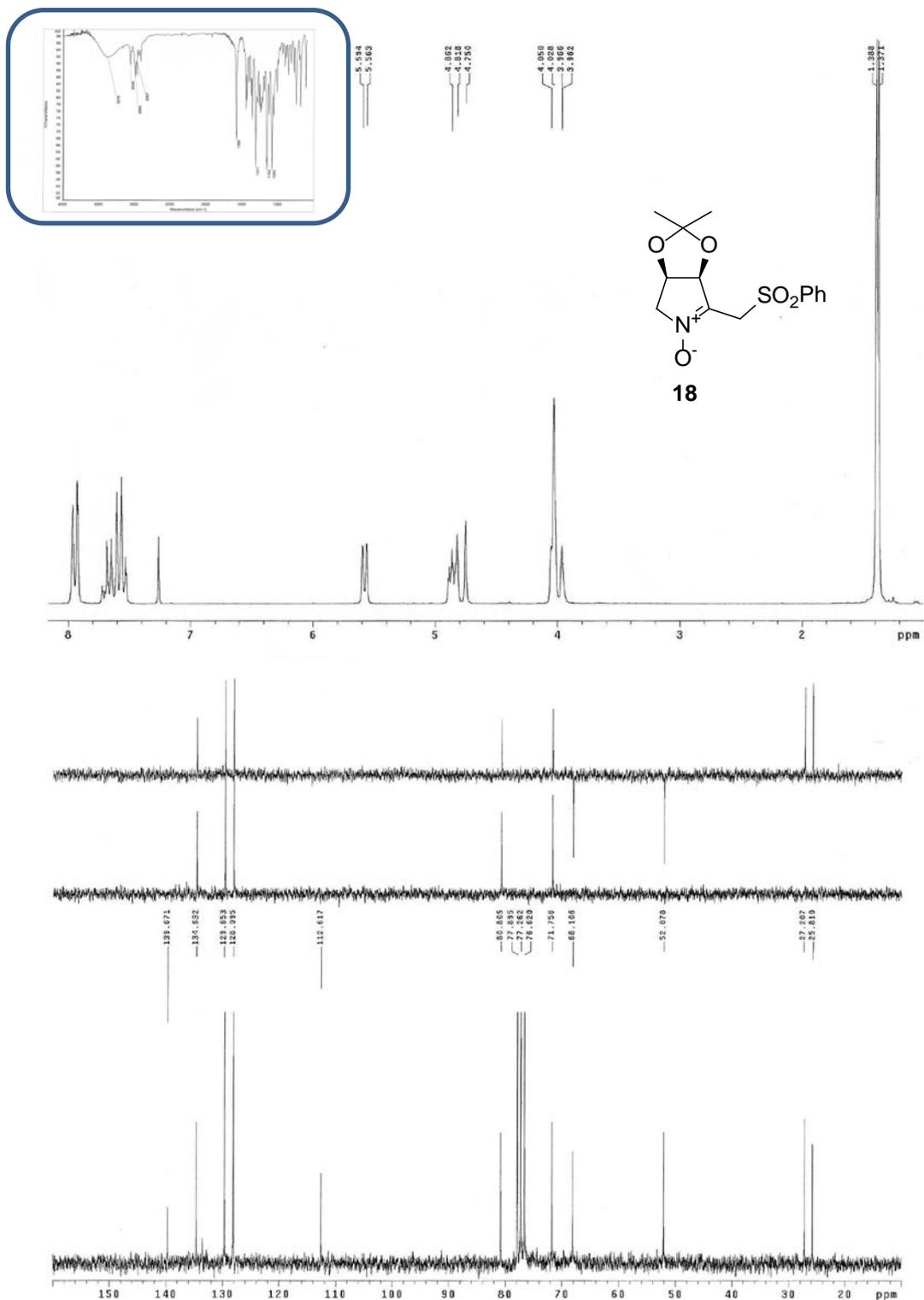
HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 292.1907. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 292.1911.

ESPECTROSCOPIA

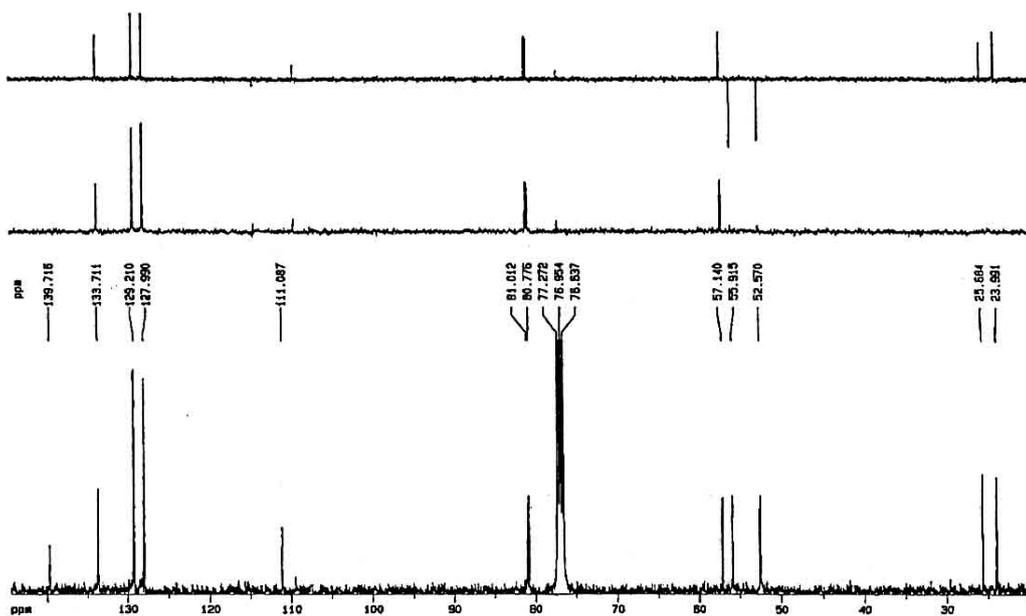
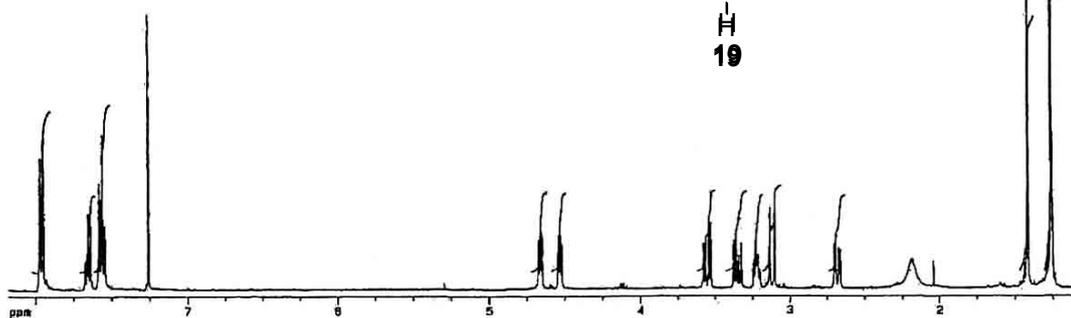
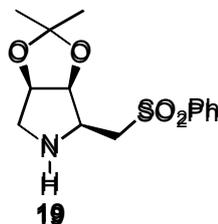
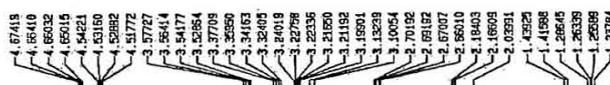
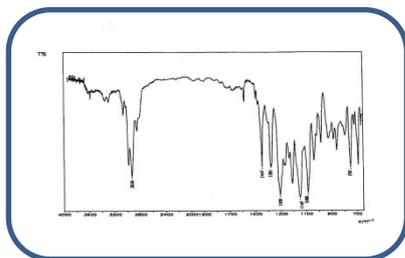
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **2**:



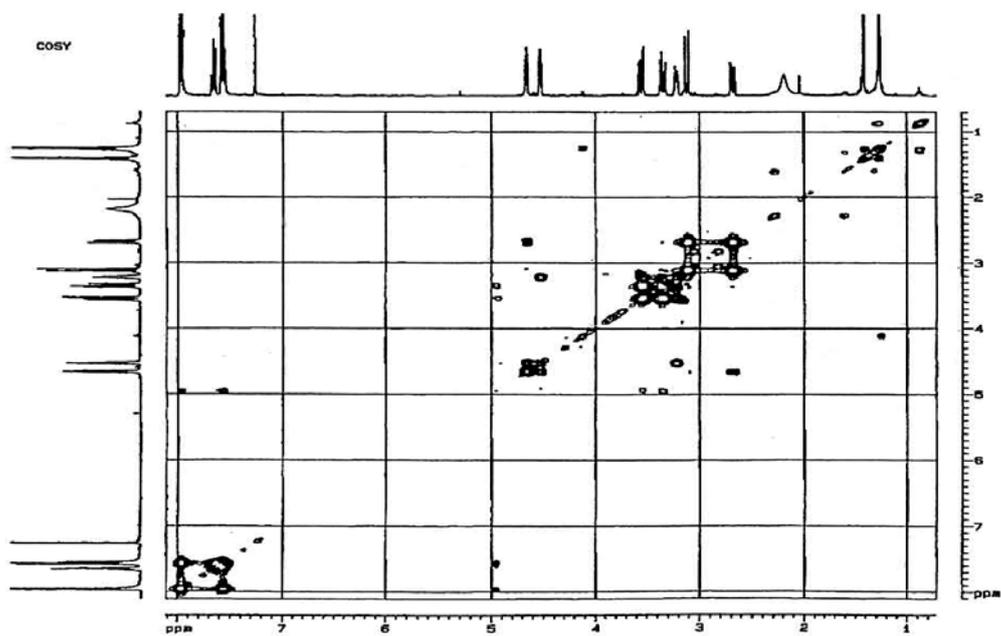
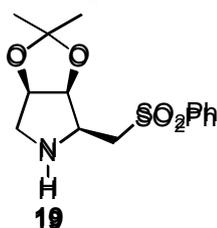
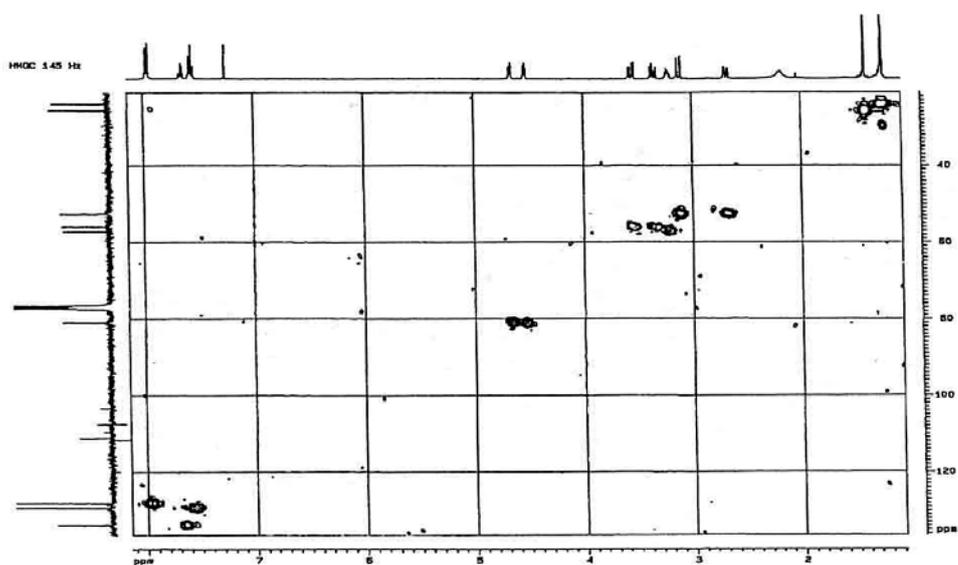
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **18**:



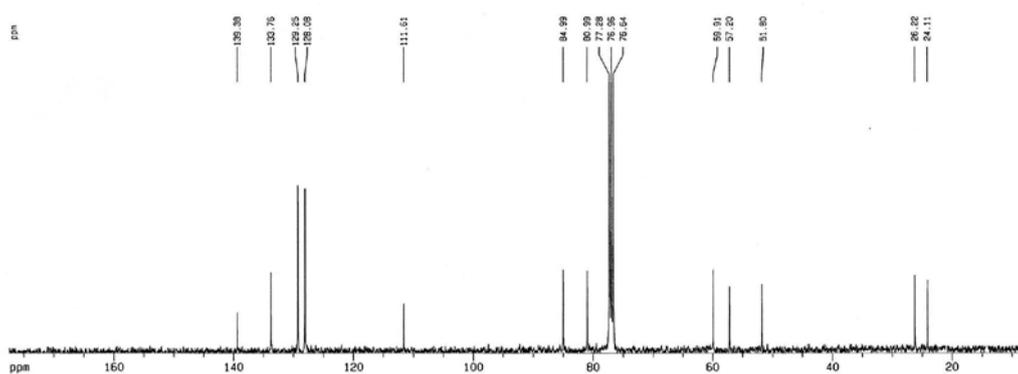
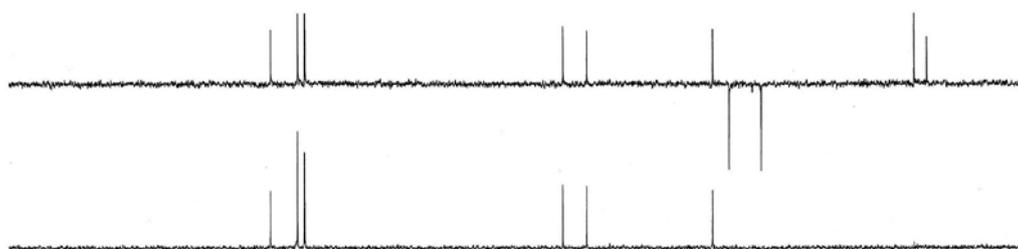
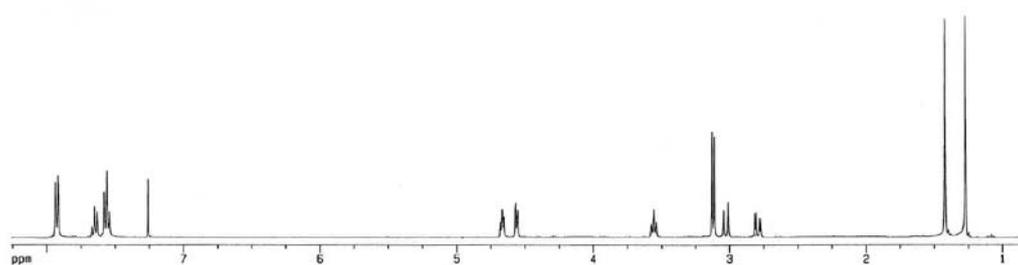
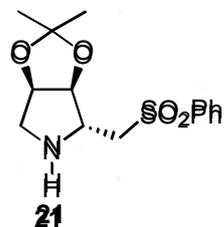
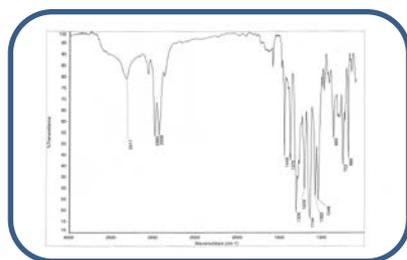
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **19**:



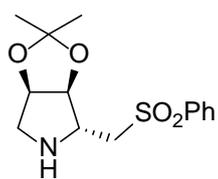
HMQC y Cosy del compuesto **19**:



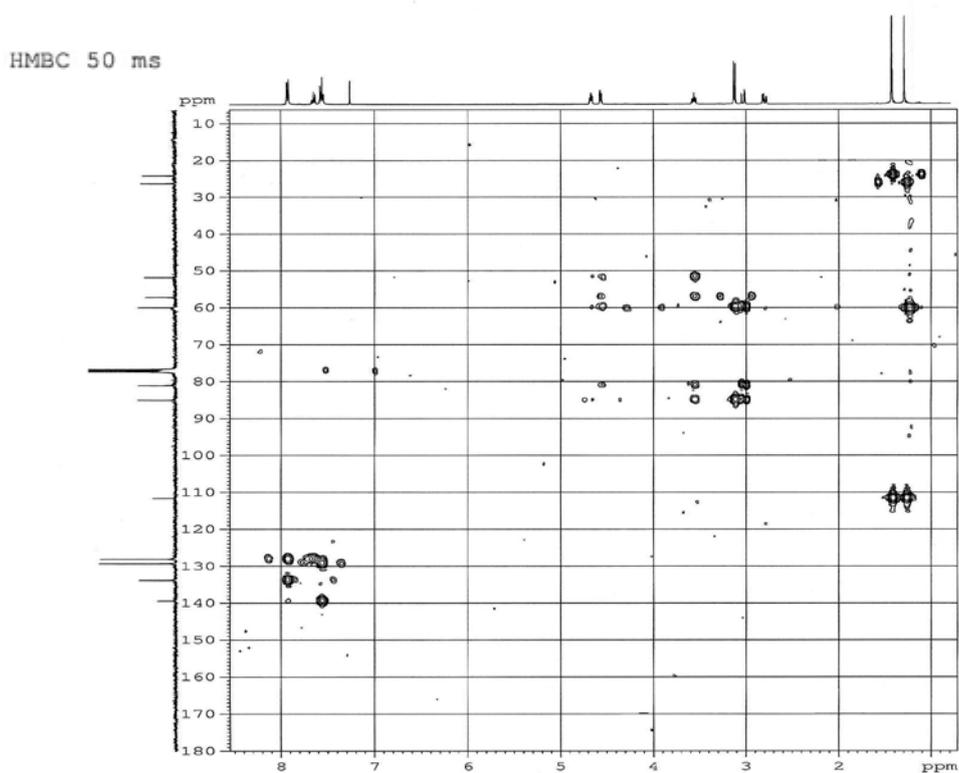
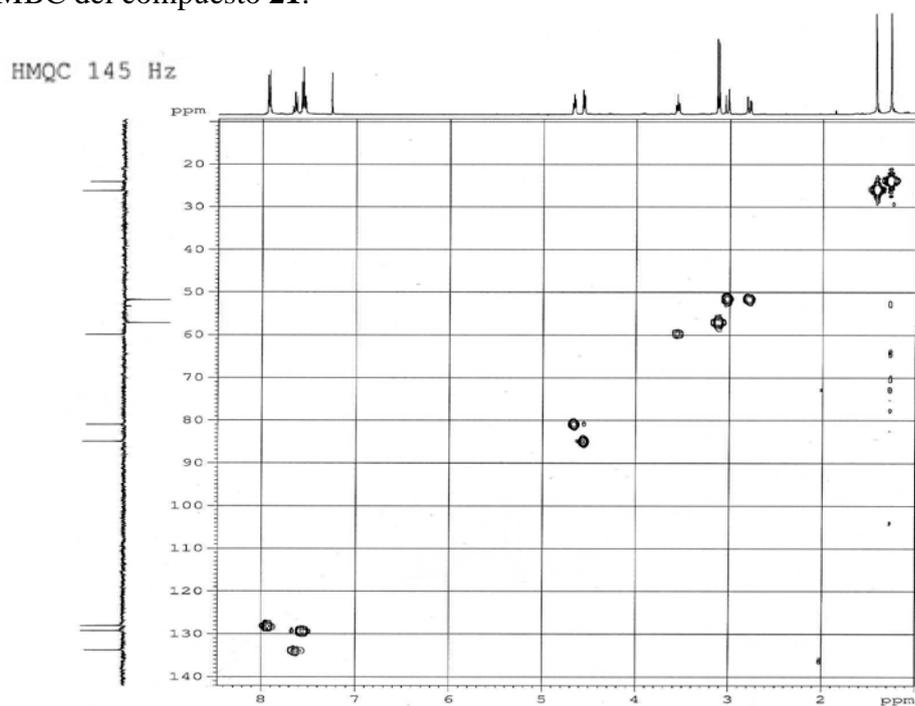
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **21**:

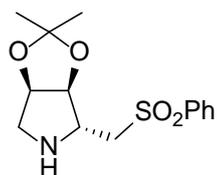
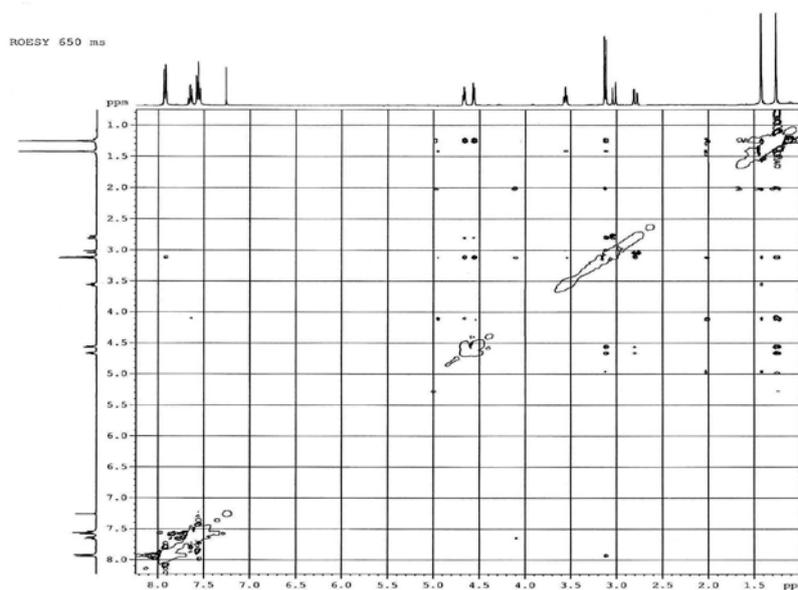
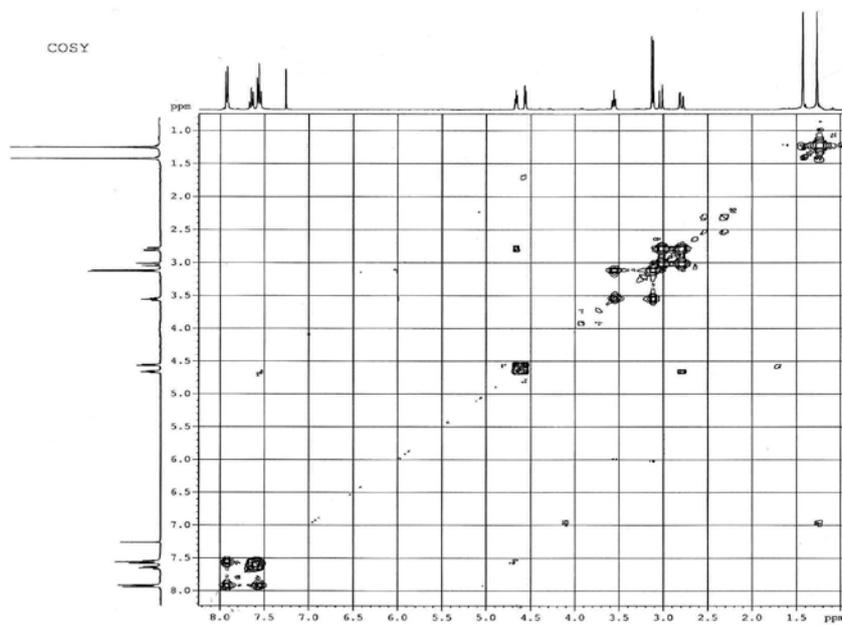


HMQC y HMBC del compuesto **21**:

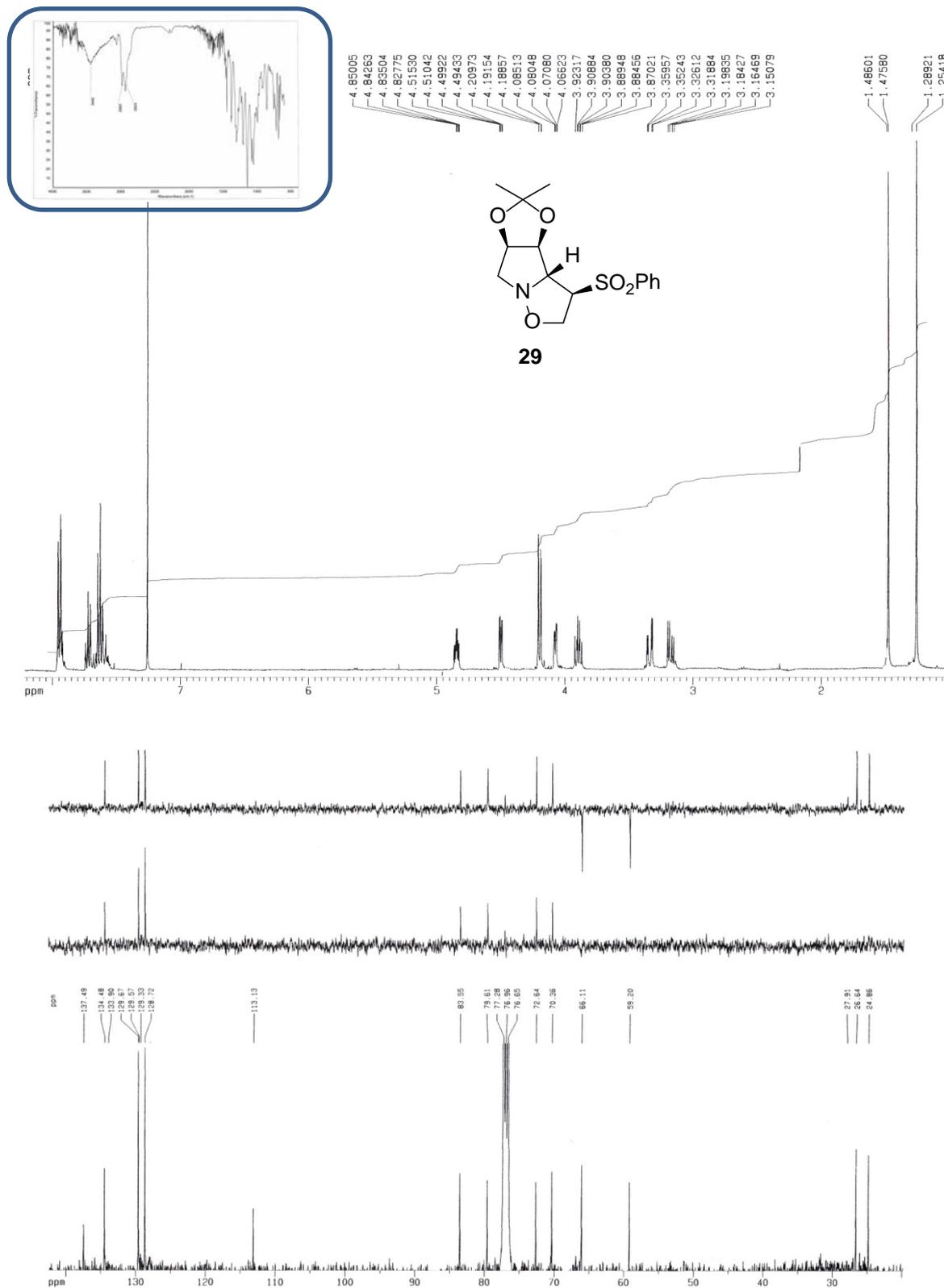


21

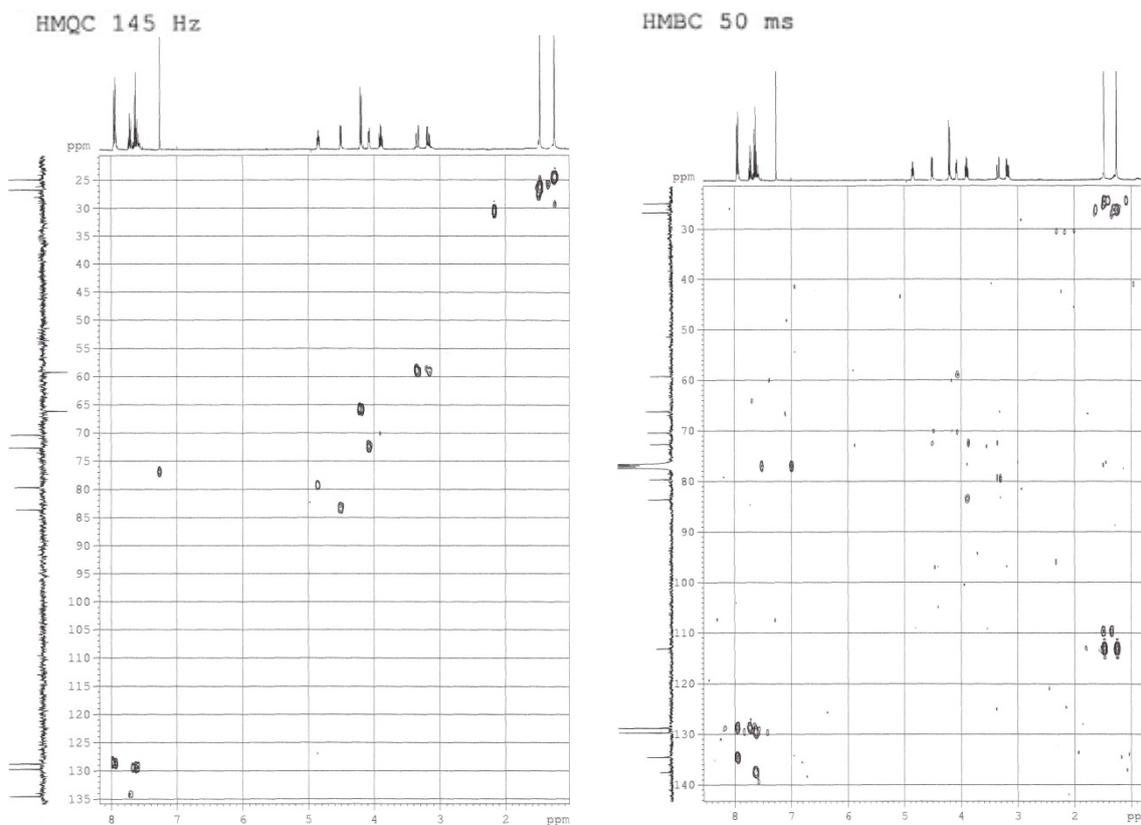


Roesy y Cosy del compuesto **21**:**21**

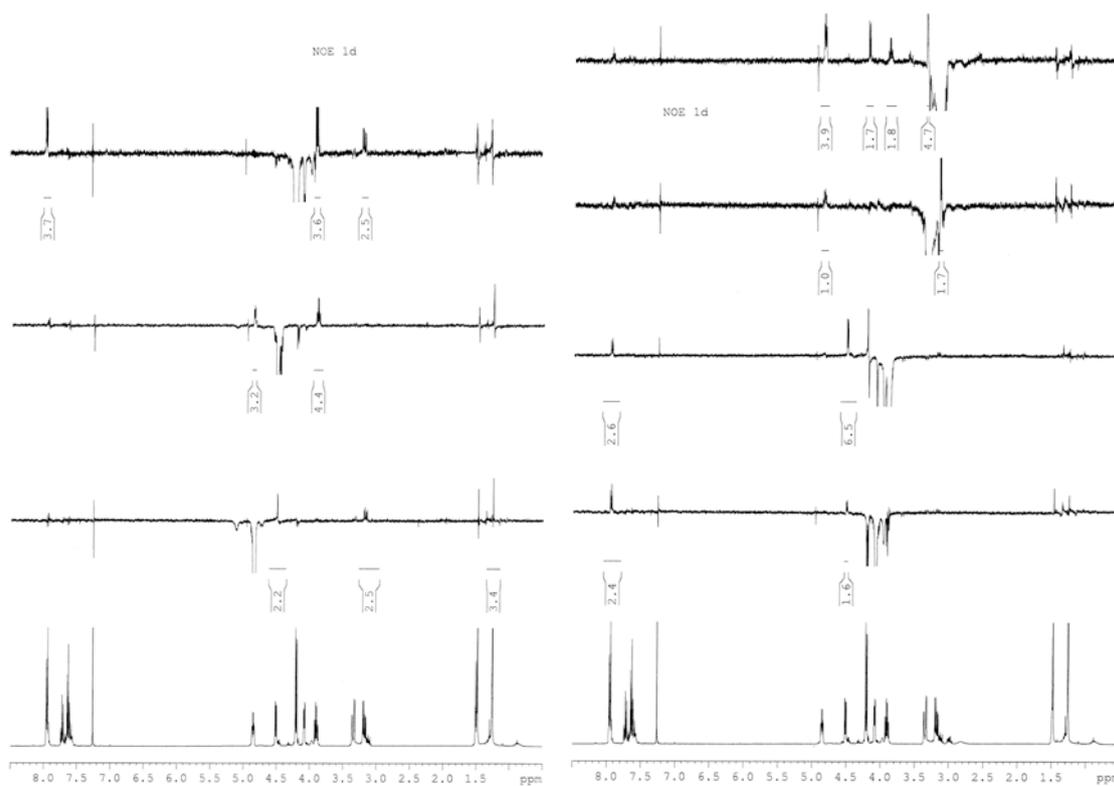
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **29**:



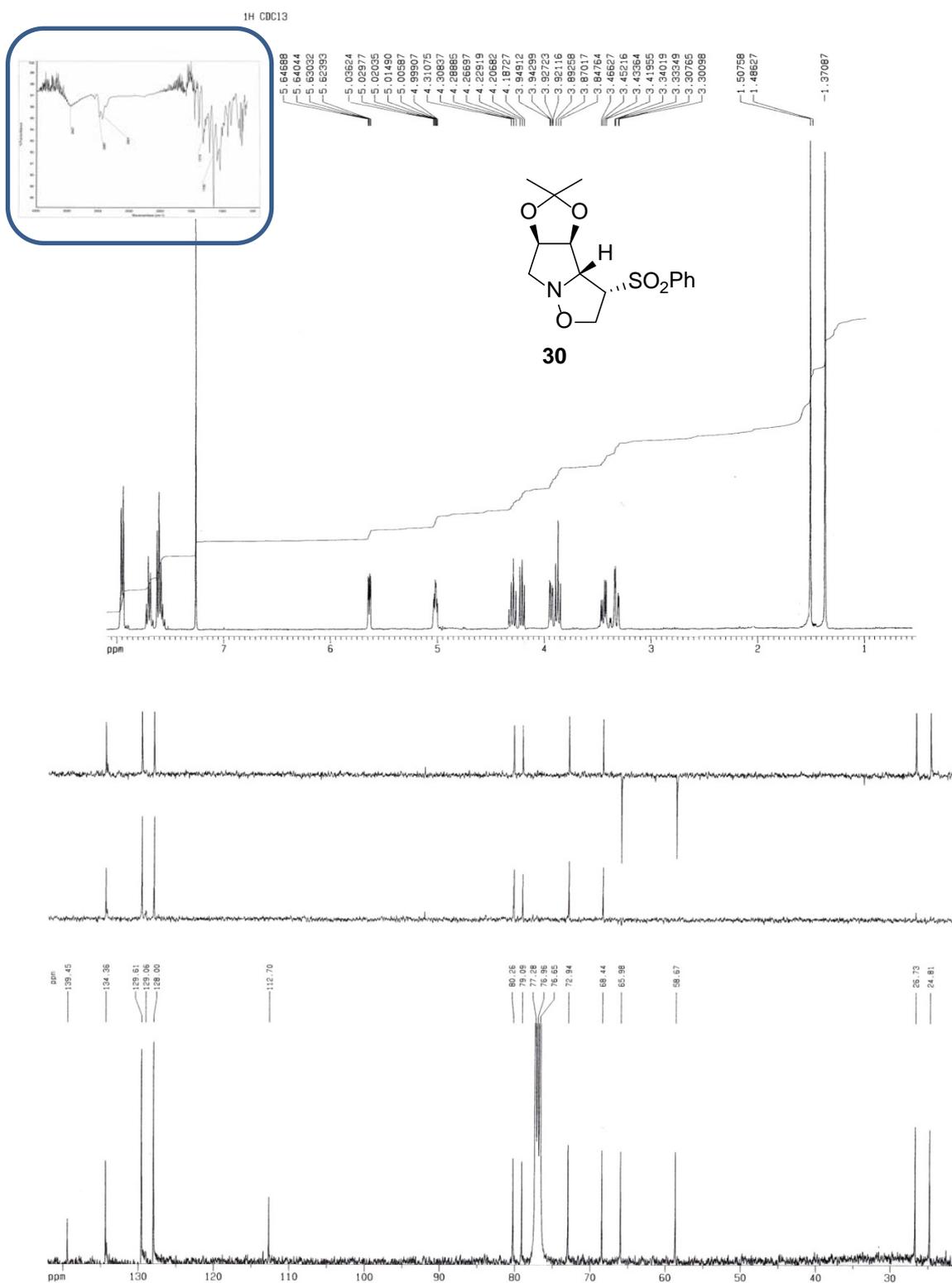
HMQC y HMBC del compuesto **29**:



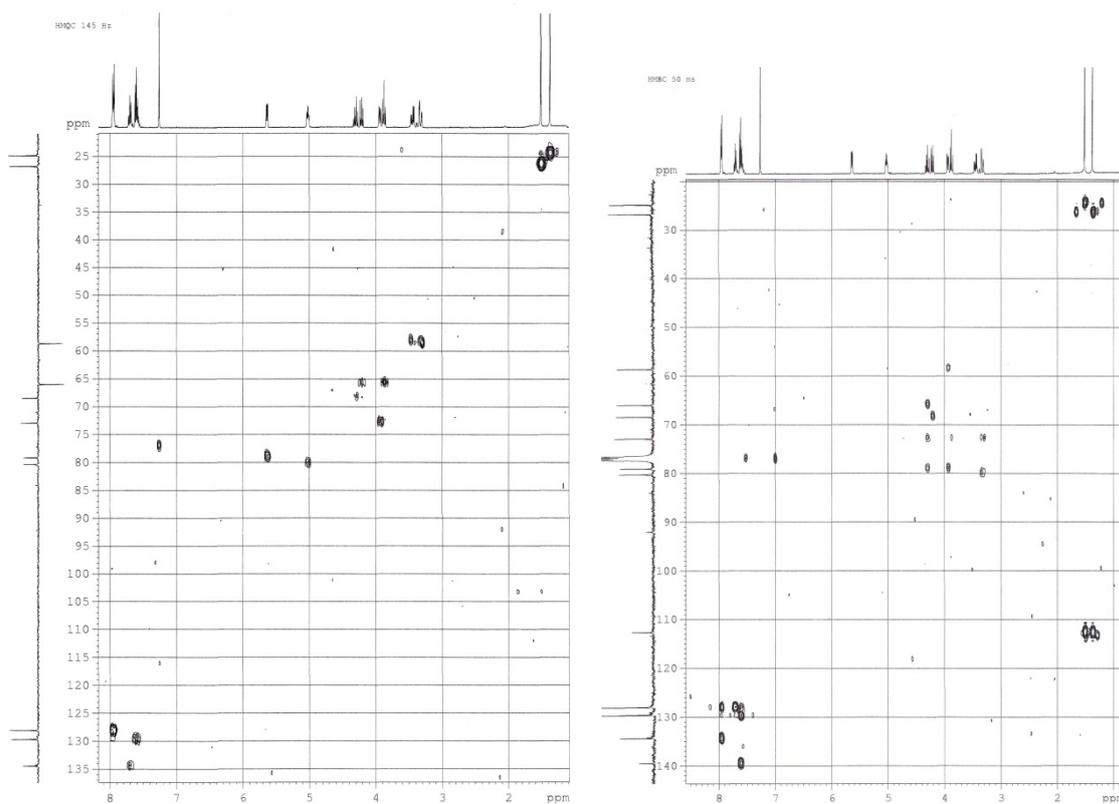
Noe compuesto **29**:



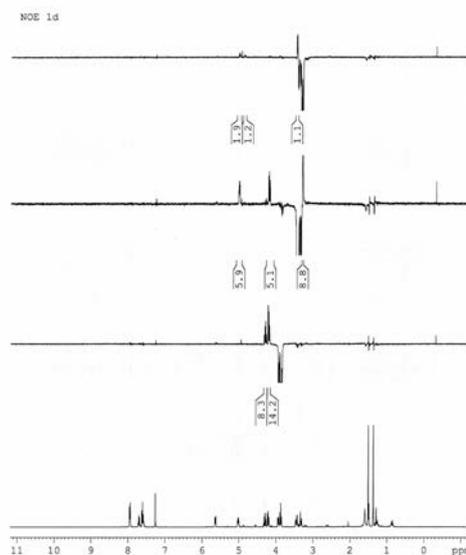
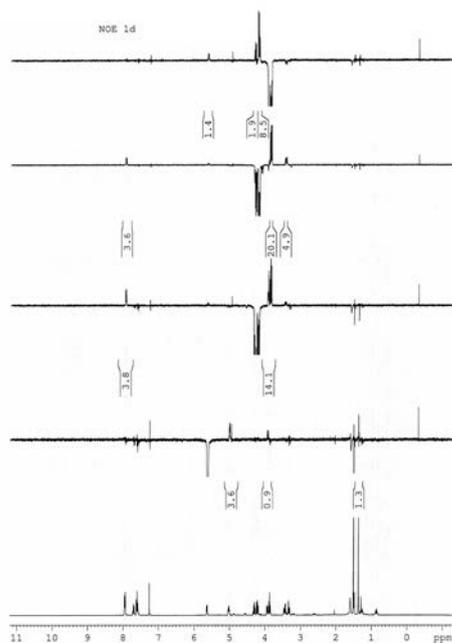
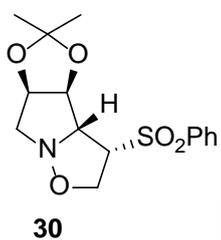
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **30**:

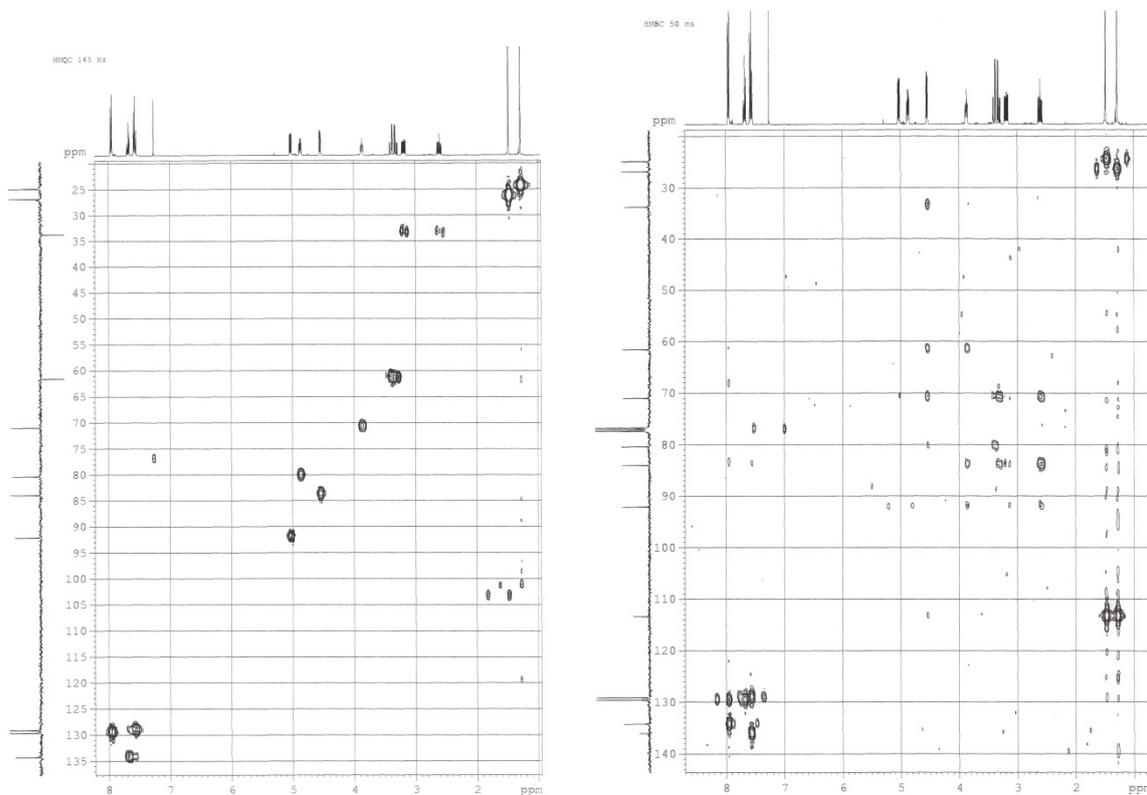
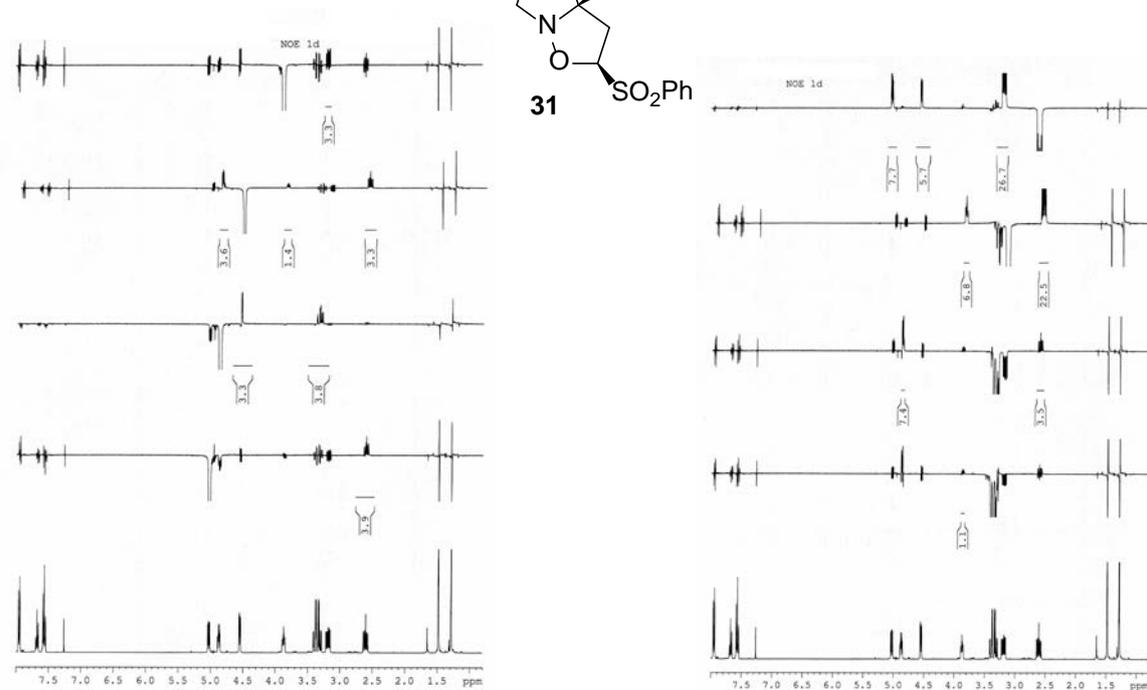


HMQC y HMBC del compuesto **30**:

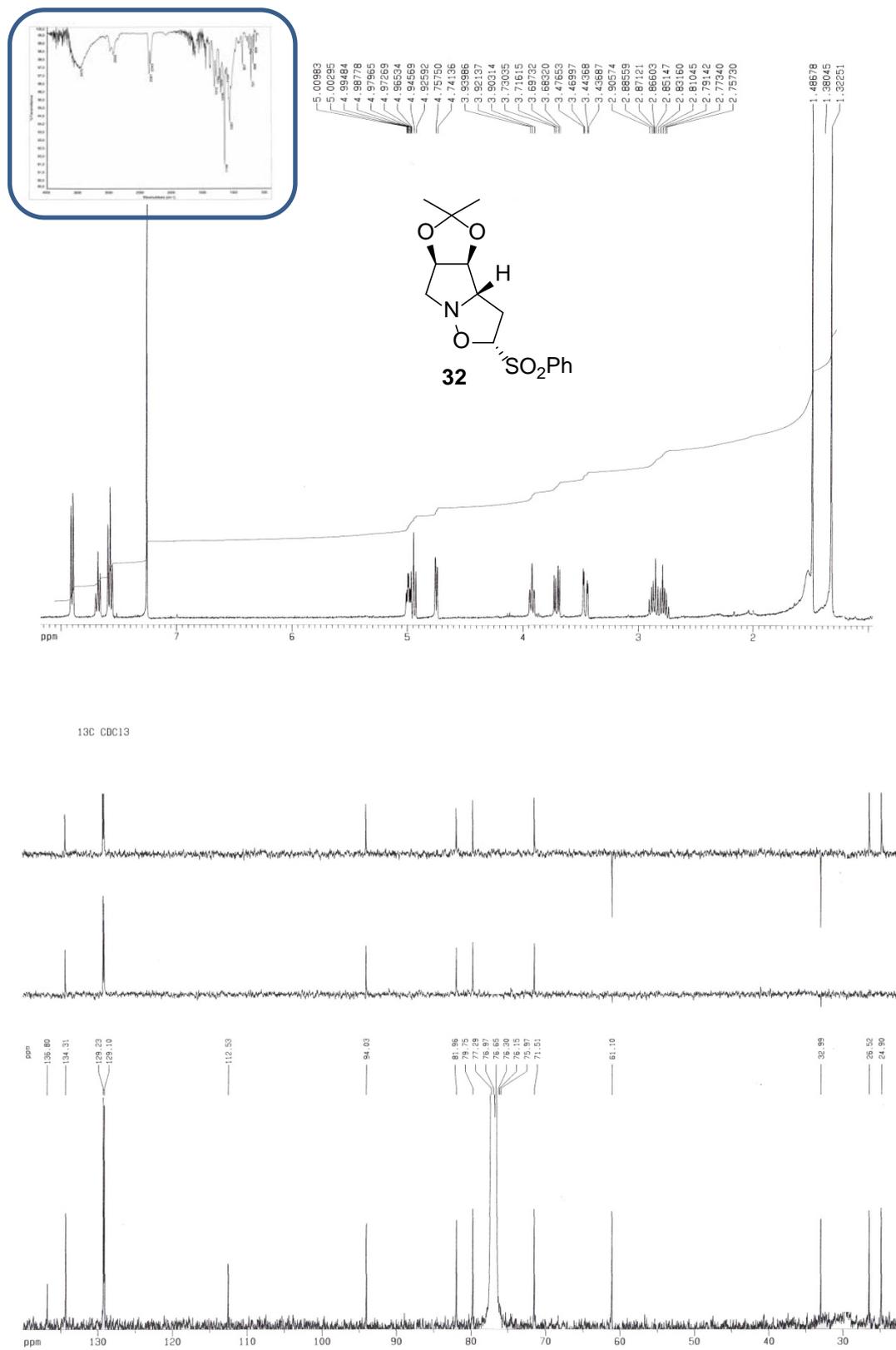


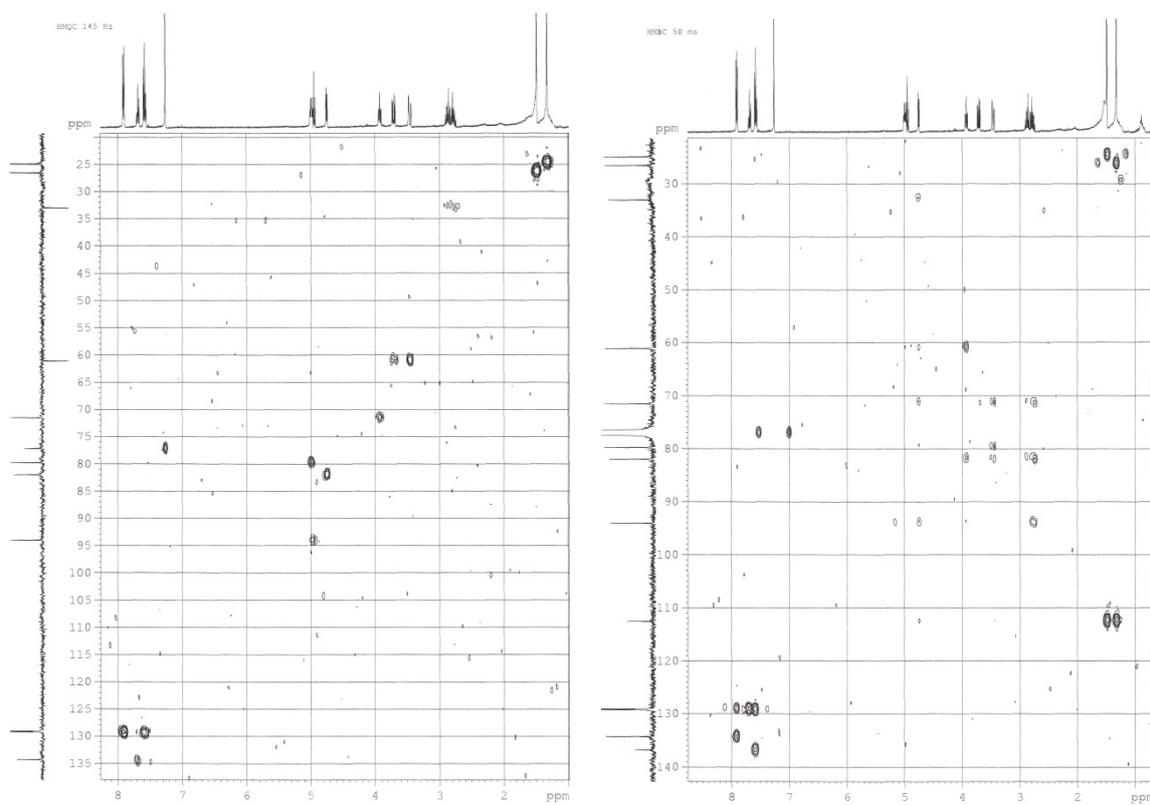
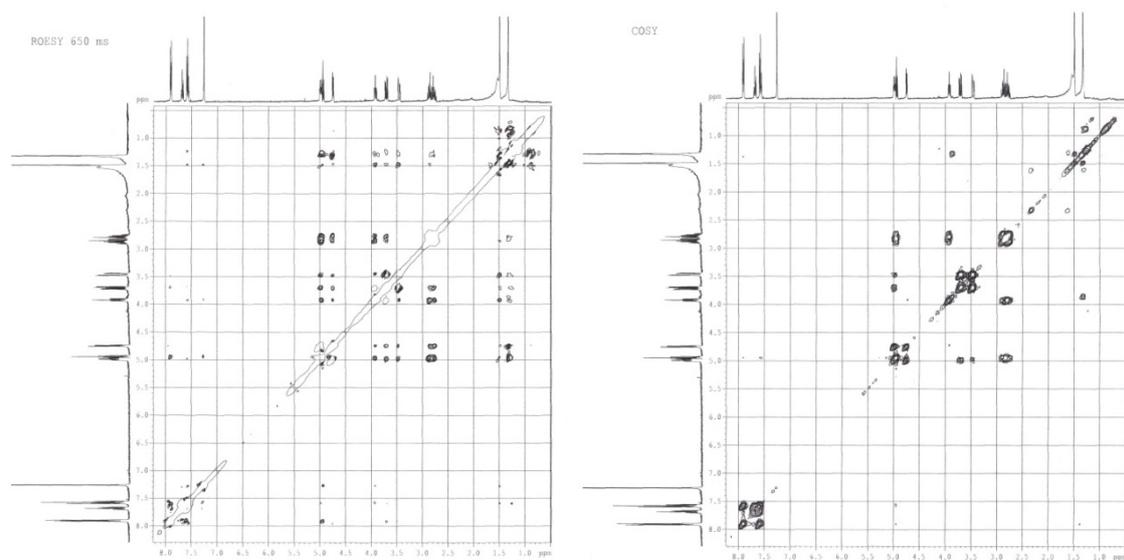
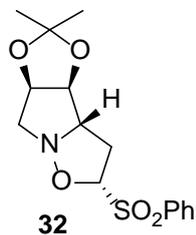
Noe compuesto **30**:



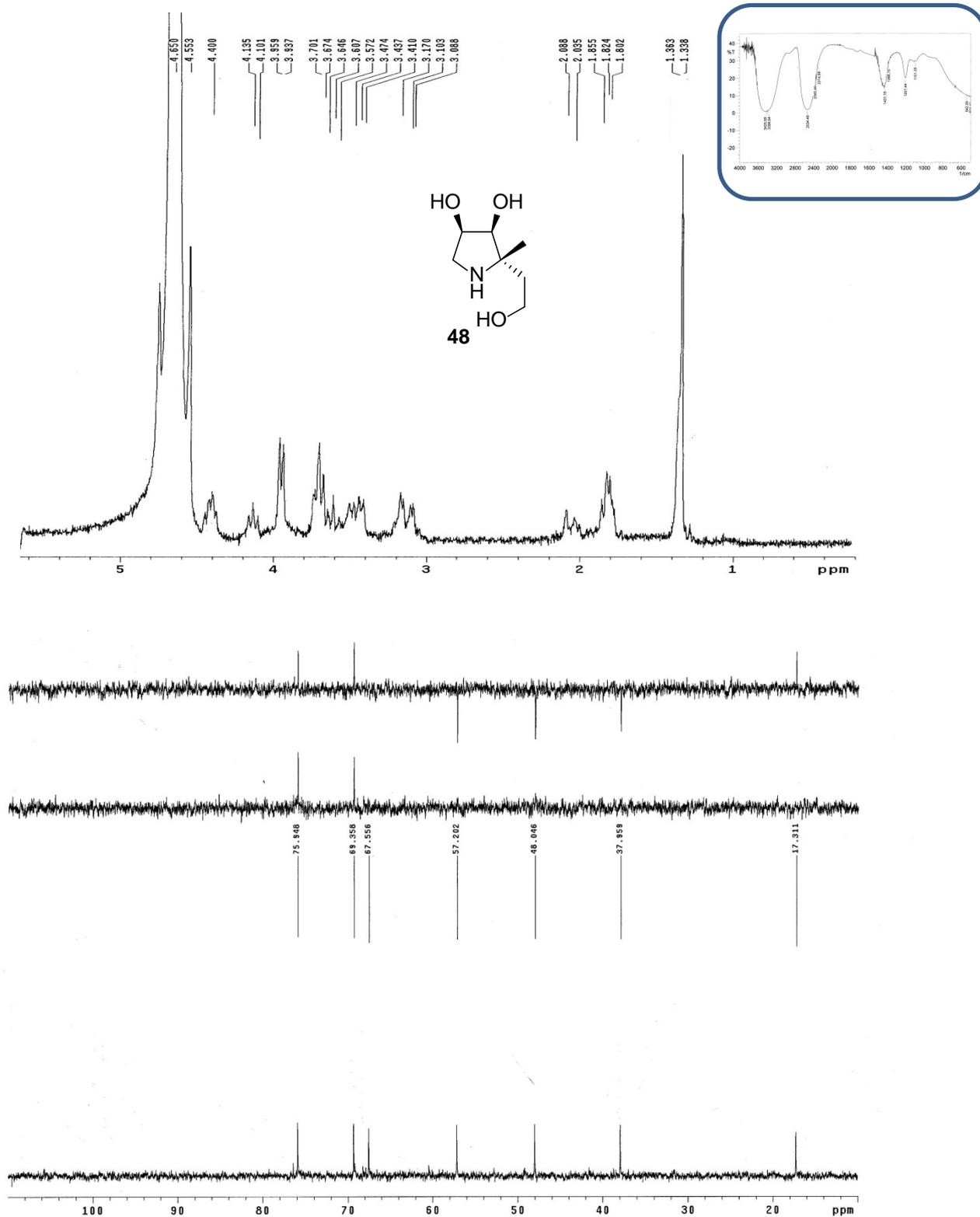
HMQC y HMBC del compuesto **31**:Noe del compuesto **31**:

^1H , IR y ^{13}C del compuesto **32**:

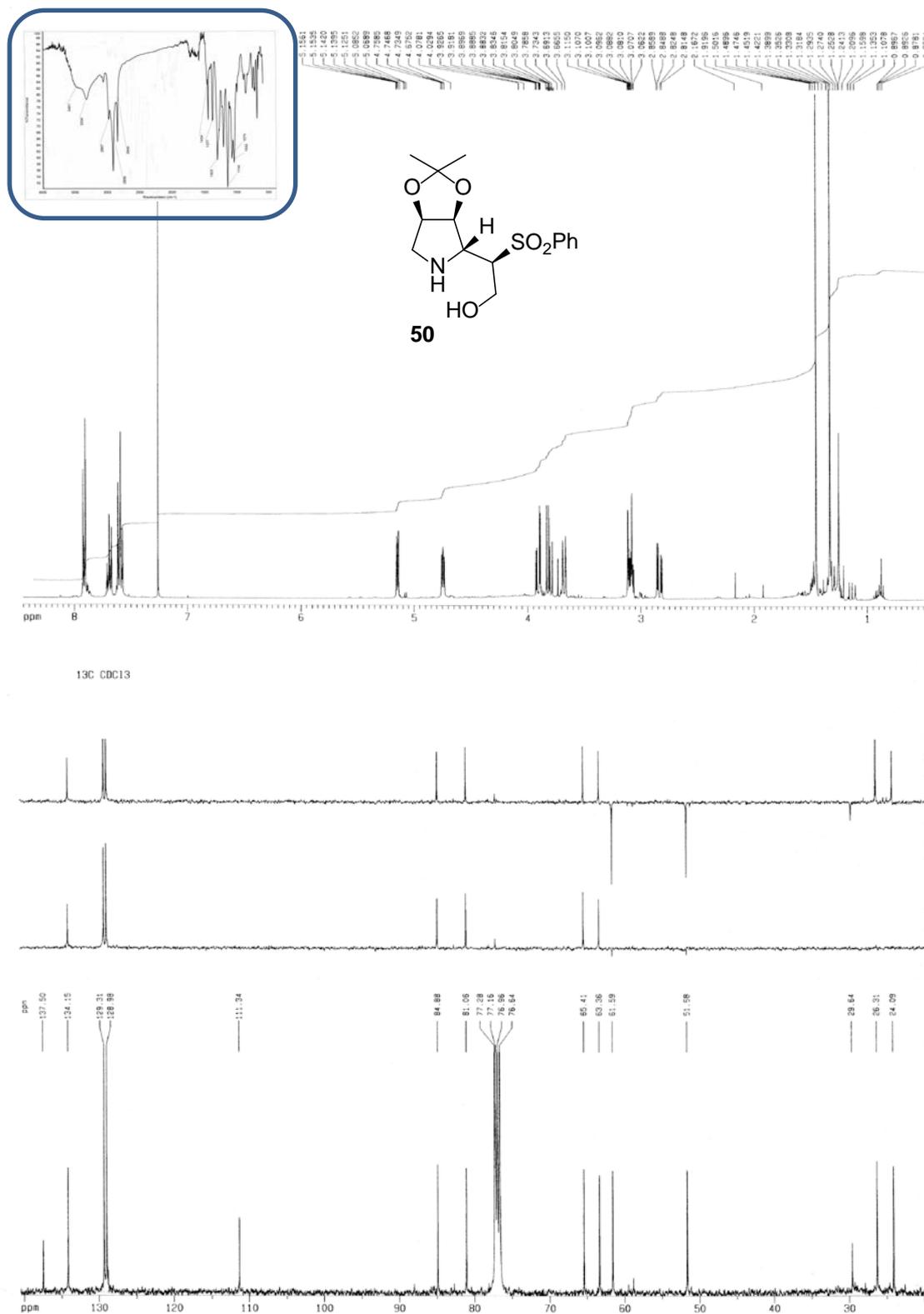


HMQC y HMBC del compuesto **32**:Roesy y Cosy del compuesto **32**:

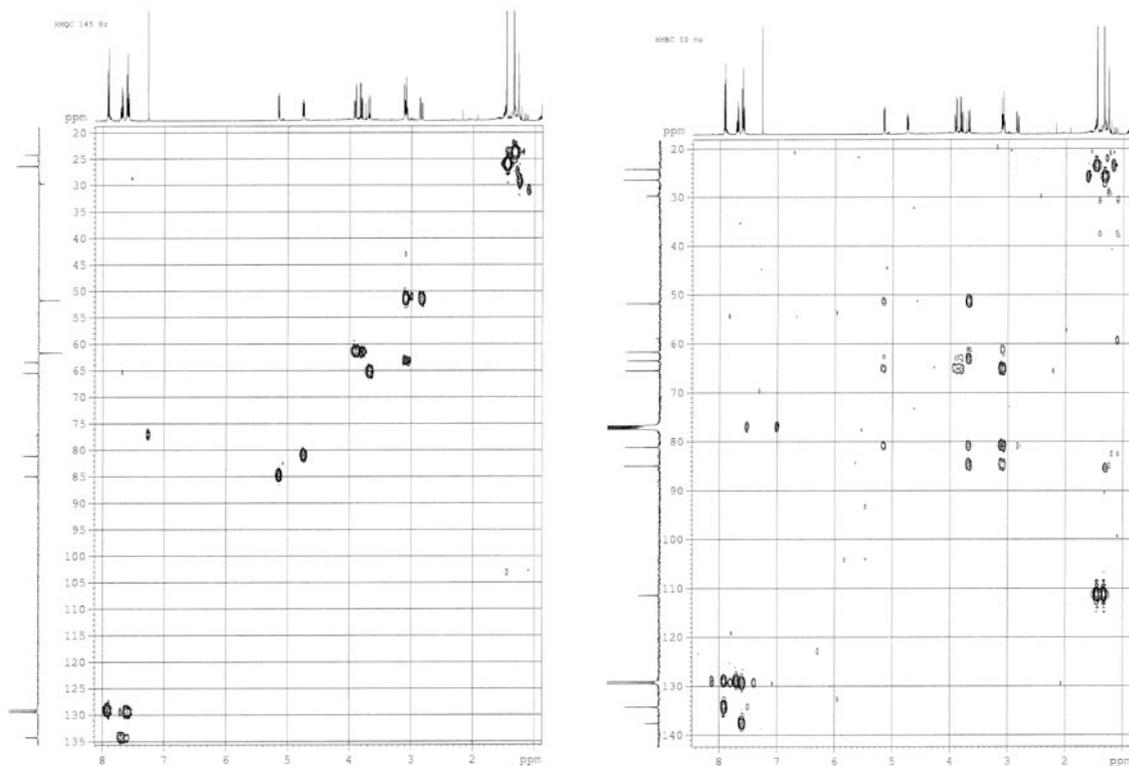
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **48**:



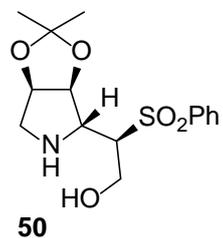
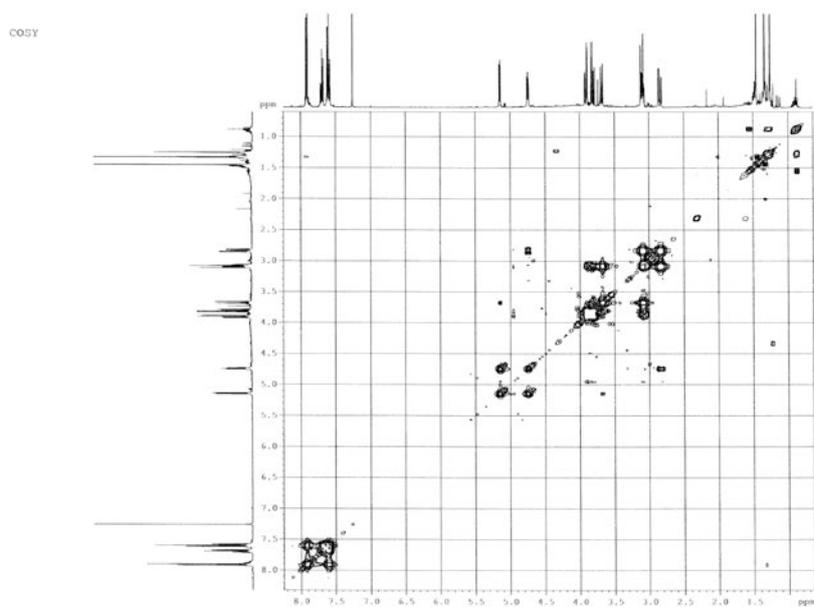
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **50**:



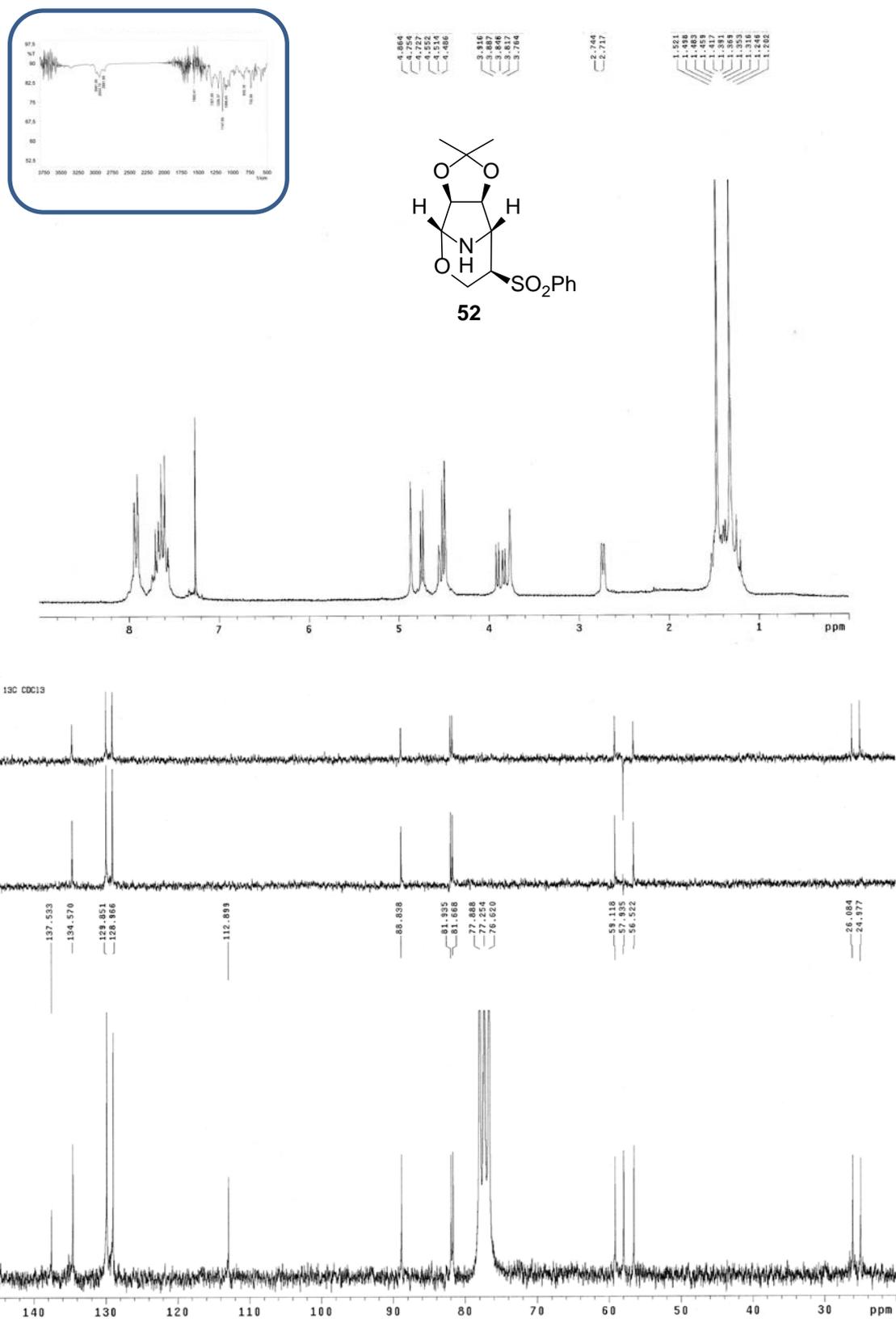
HMQC y HMBC del compuesto **50**:



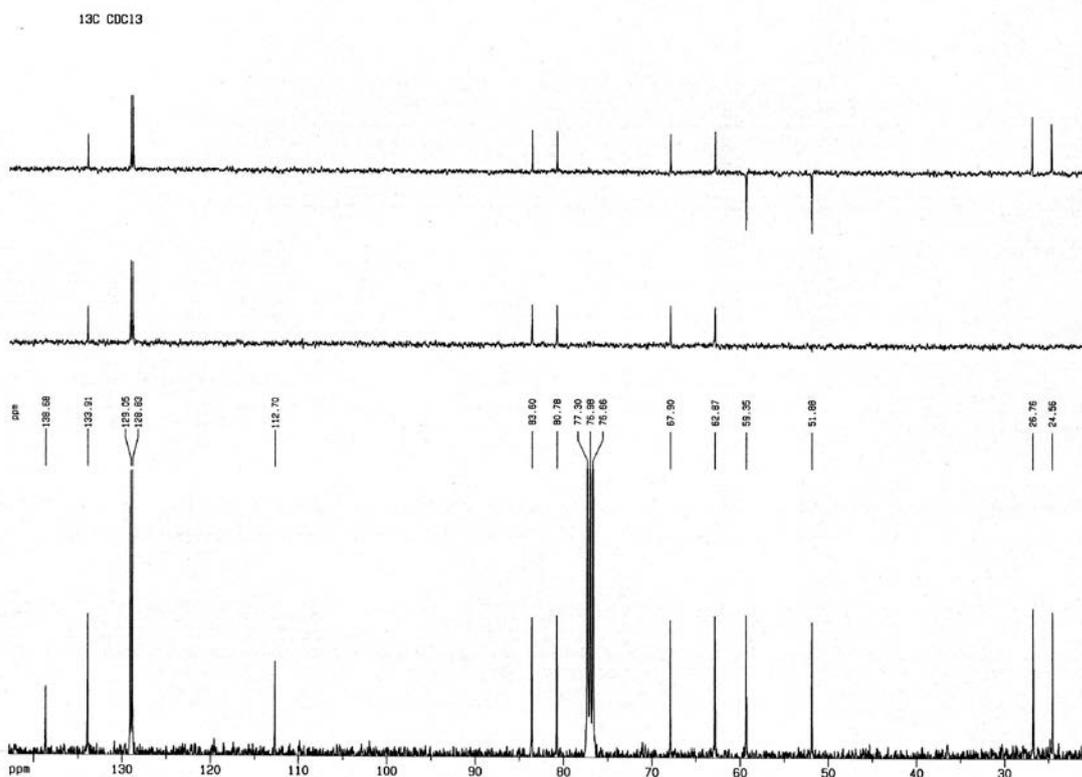
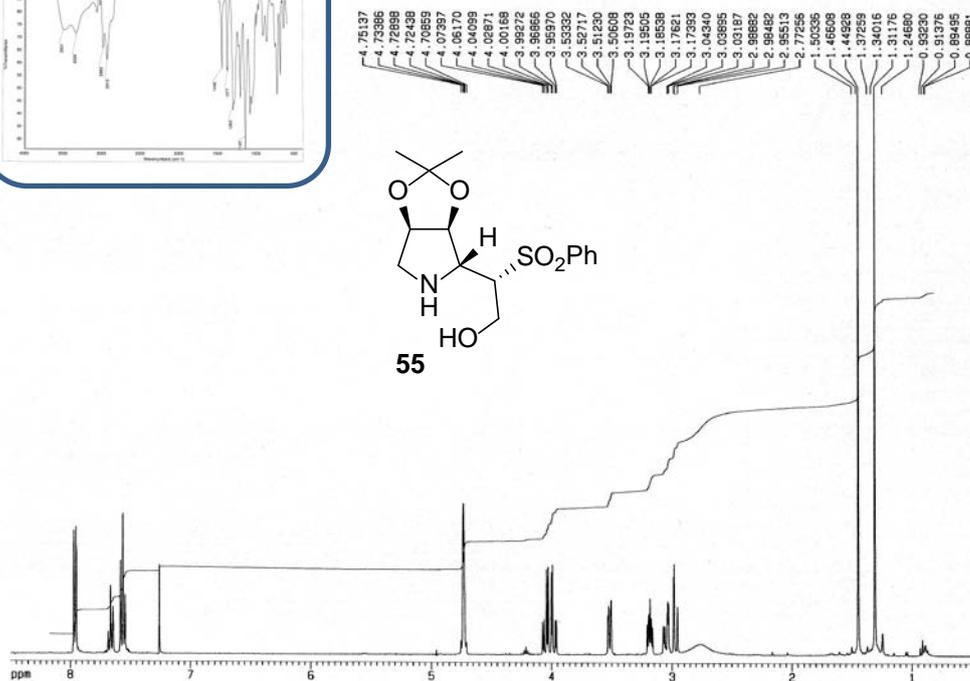
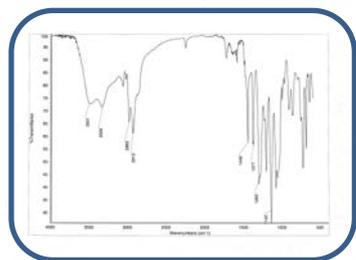
Cosy del compuesto **50**:

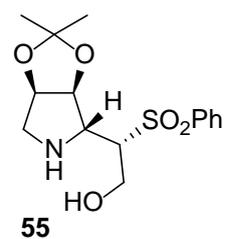
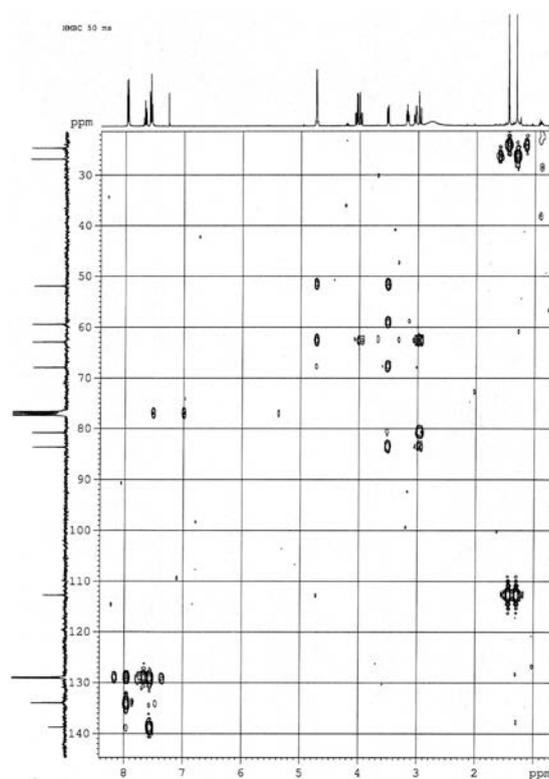
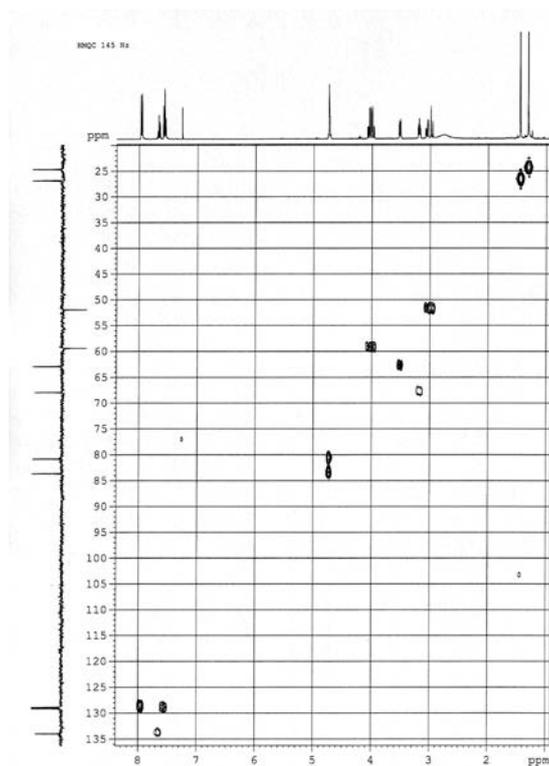


^1H , IR y ^{13}C del compuesto **52**:



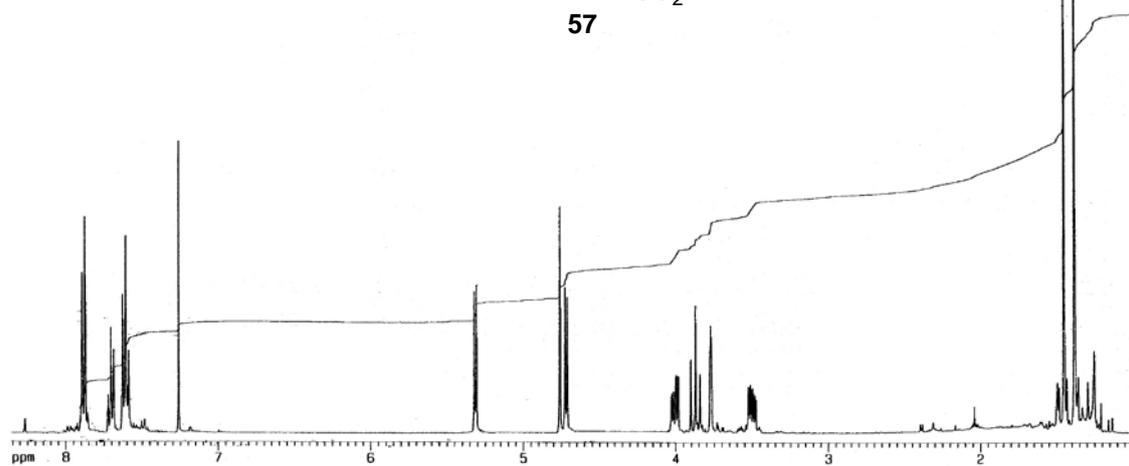
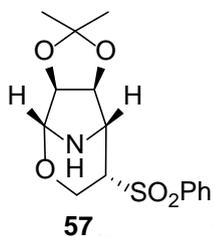
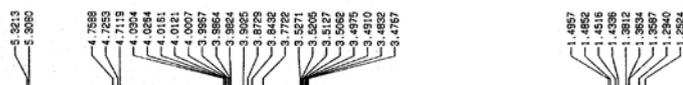
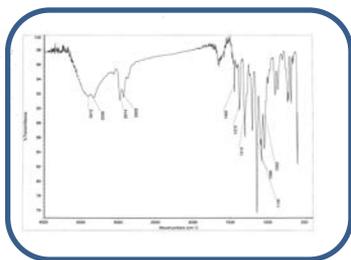
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **55**:



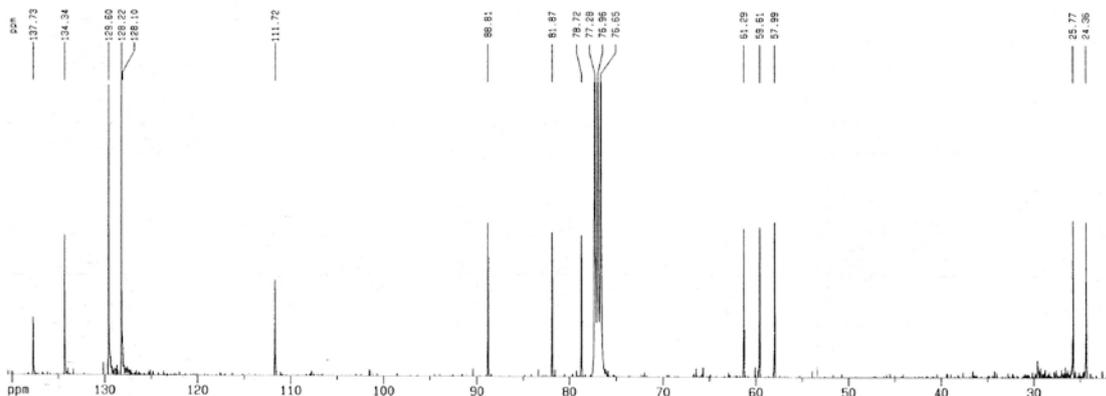
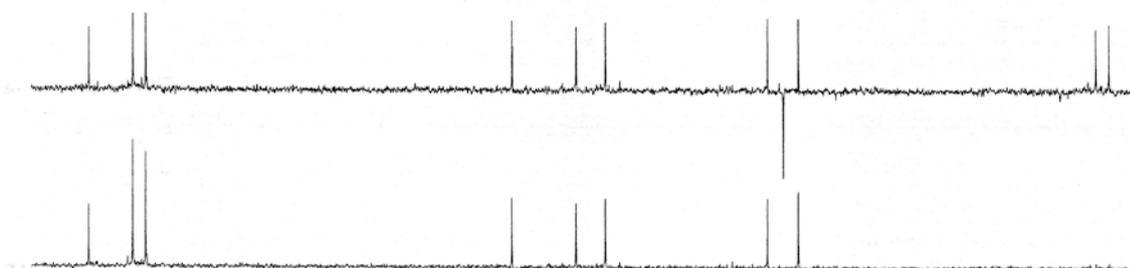
HMQC y HMBC del compuesto **55**:

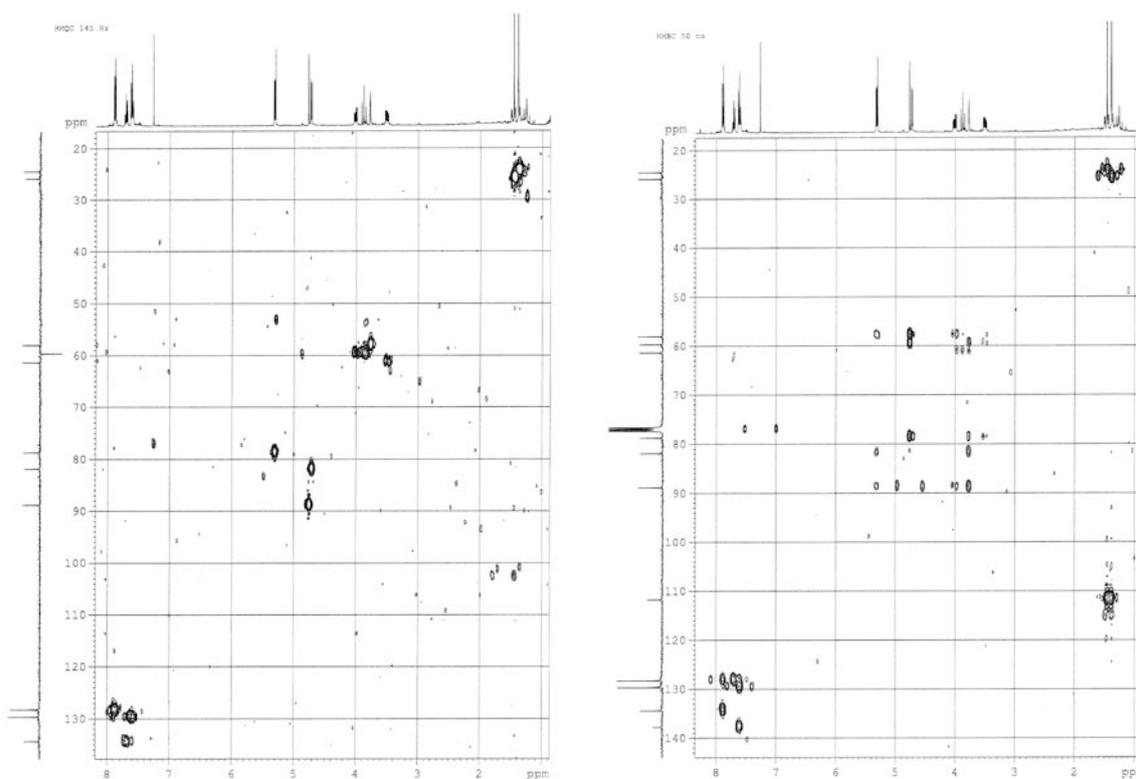
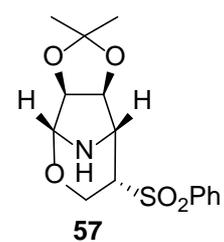
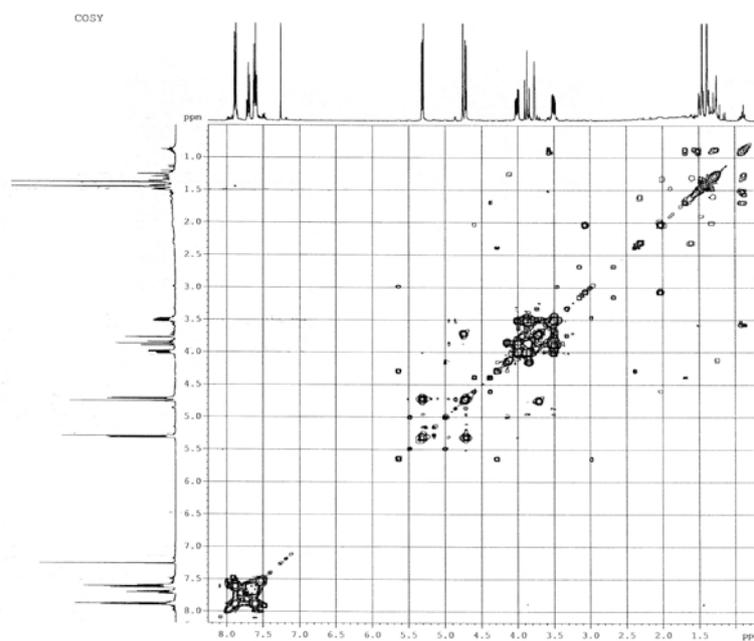
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **57**:

^1H CDC13

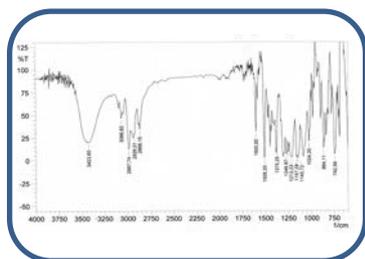


^{13}C CDC13

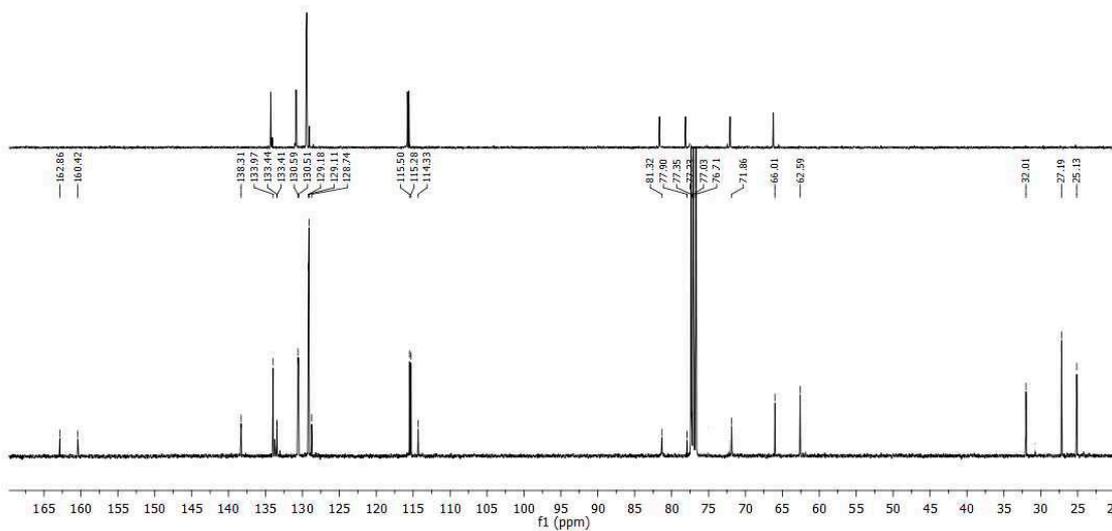
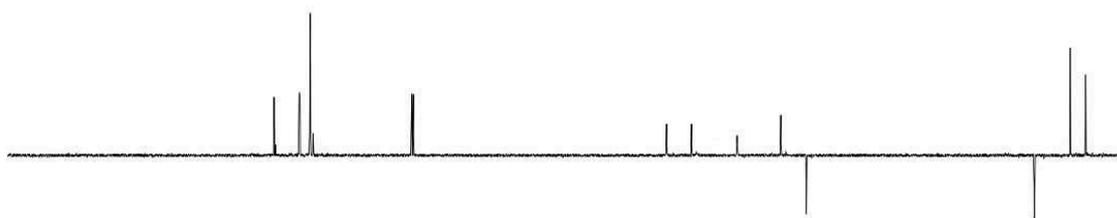
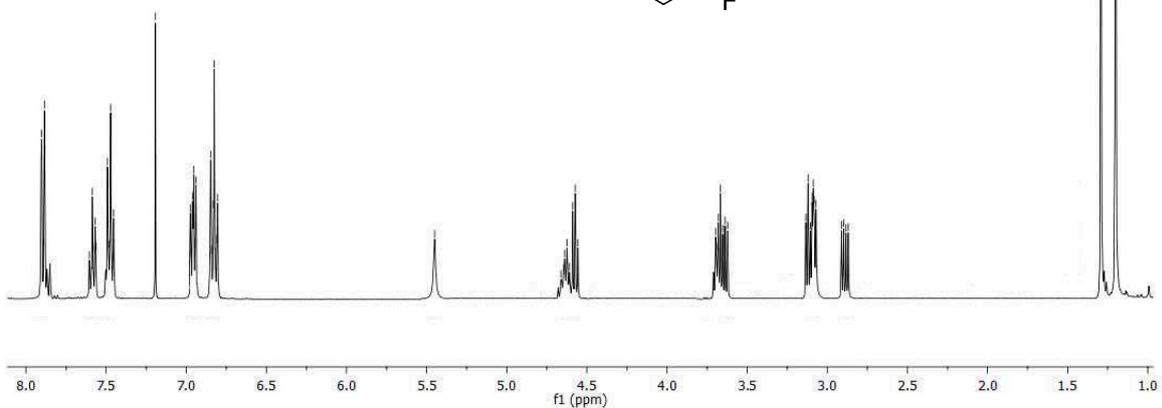
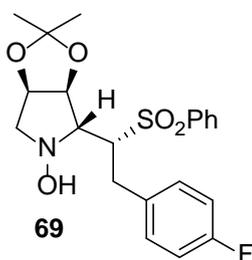


HMQC y HMBC del compuesto **57**:Cosy del compuesto **57**:

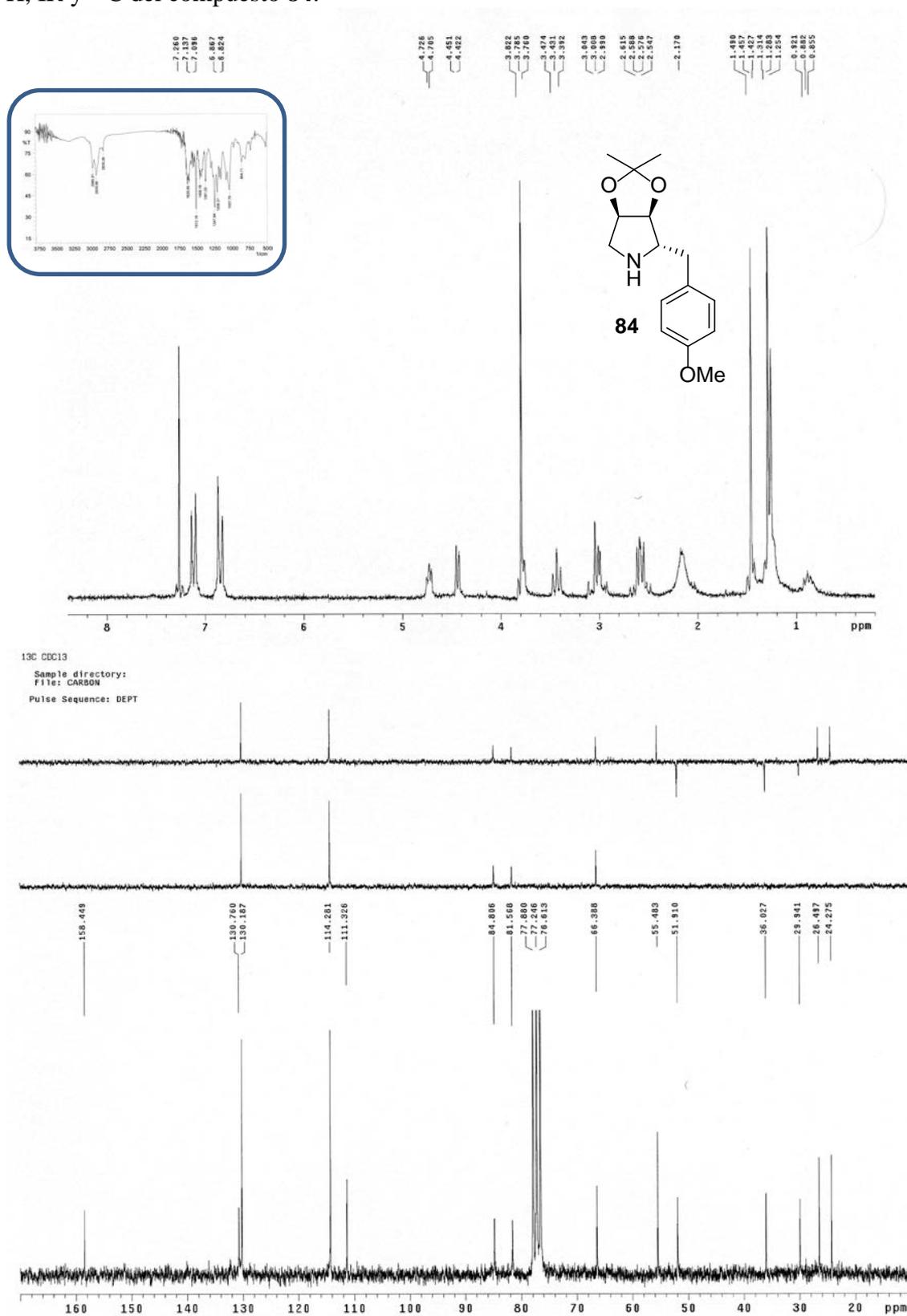
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **69**:



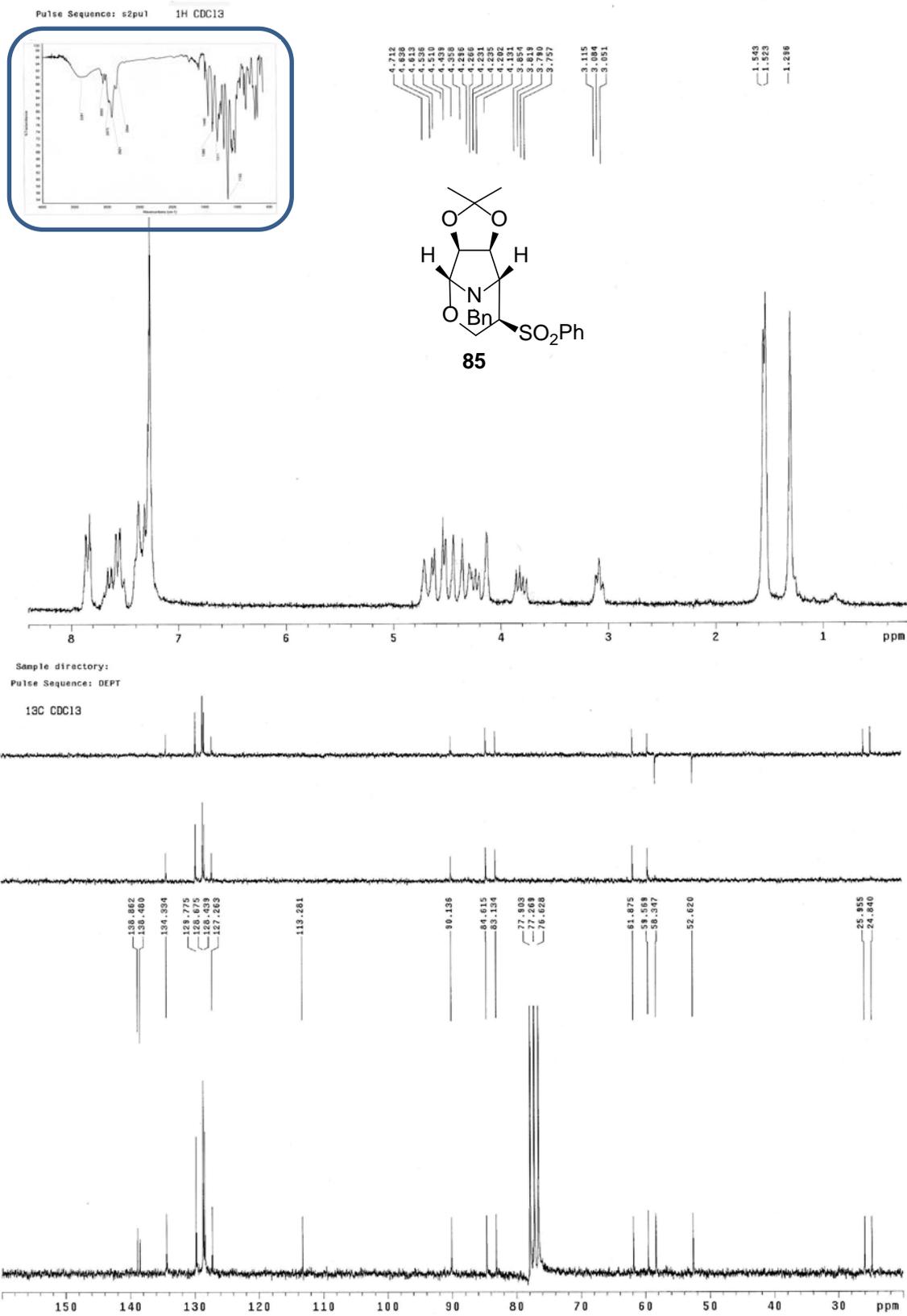
^1H NMR chemical shifts (ppm): 5.45, 4.66, 4.64, 4.62, 4.61, 4.59, 4.57, 4.56, 3.70, 3.69, 3.68, 3.68, 3.67, 3.65, 3.64, 3.62, 3.13, 3.11, 3.09, 3.09, 3.08, 3.07, 3.04, 2.90, 2.88, 2.87.



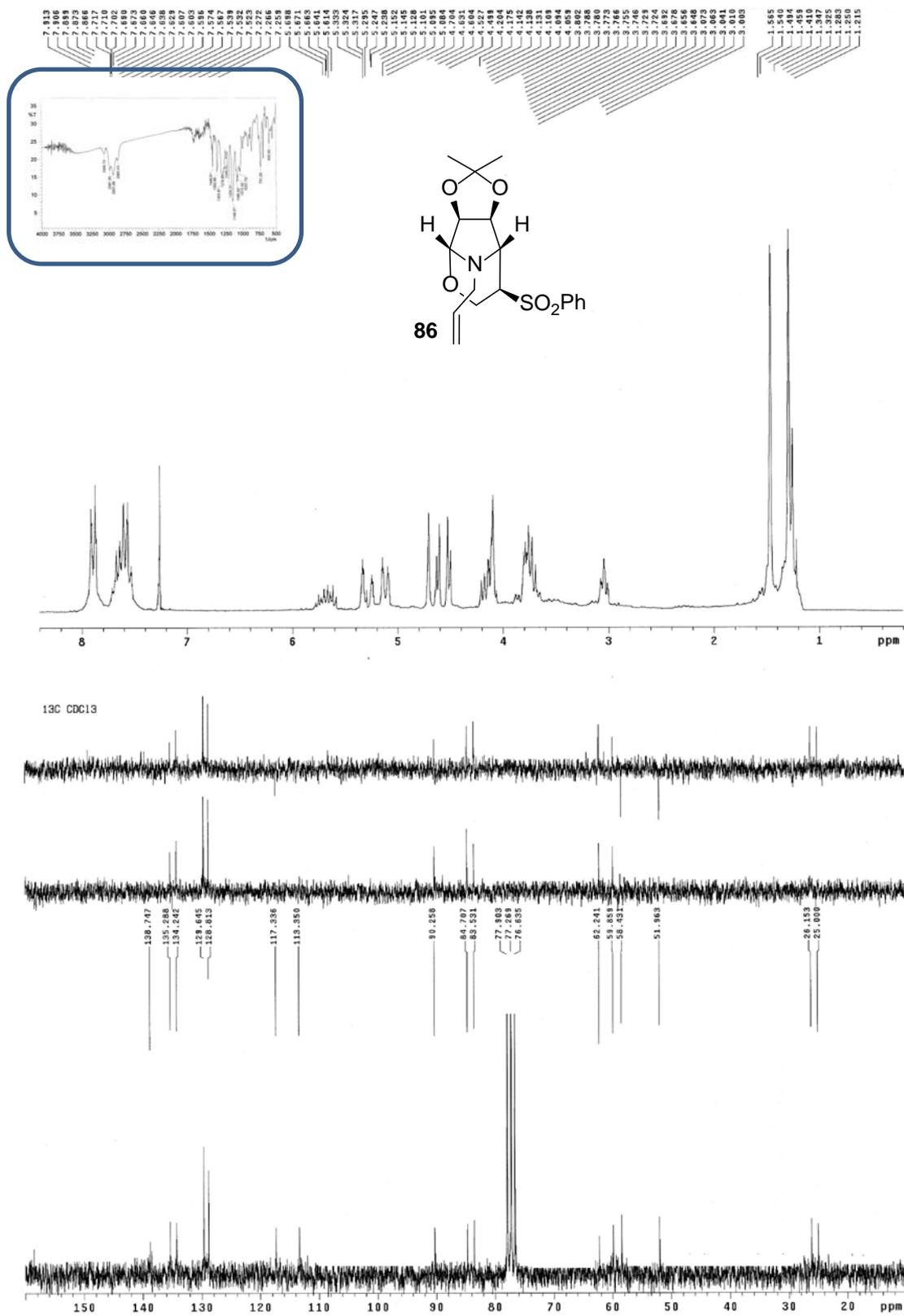
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **84**:



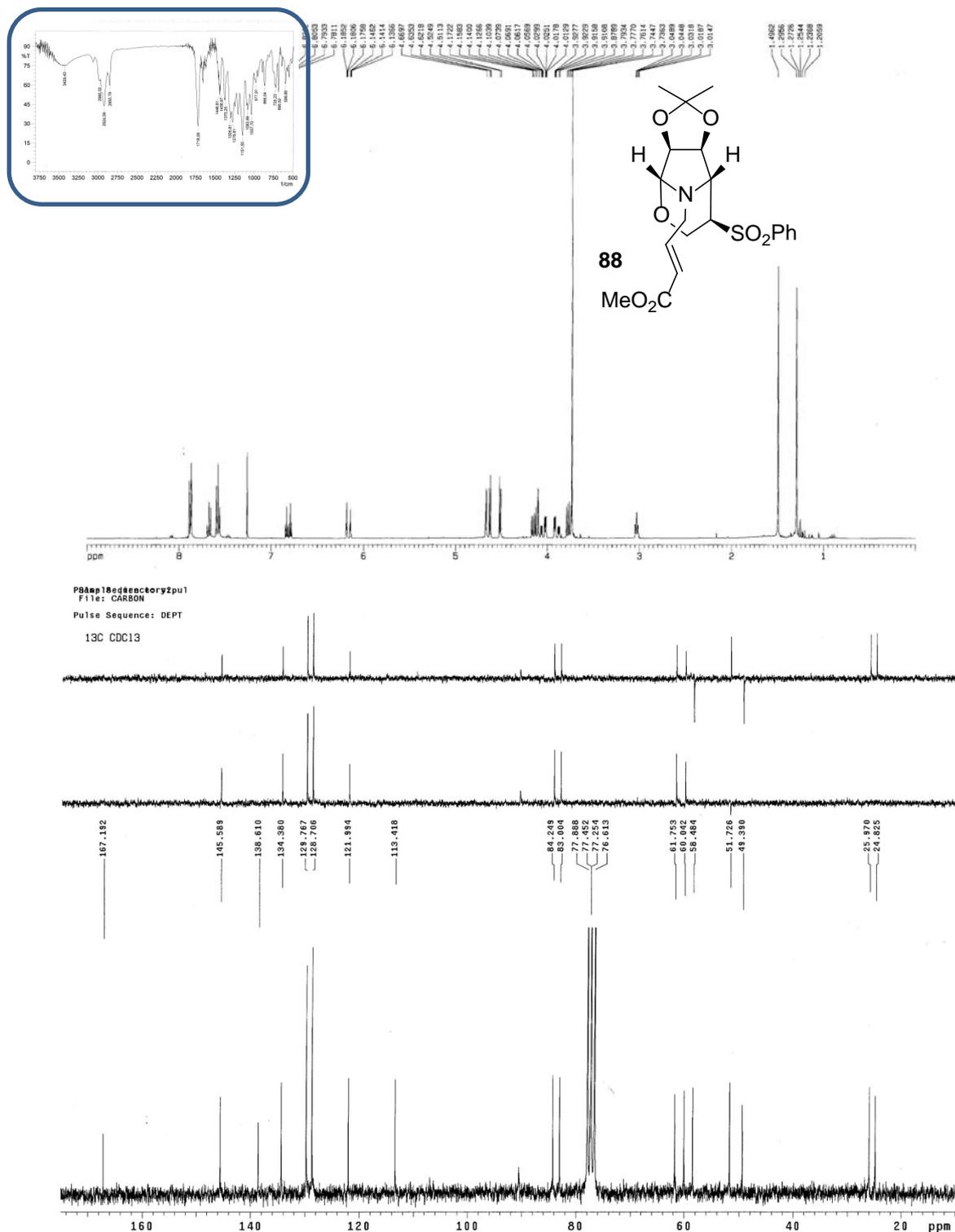
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **85**:



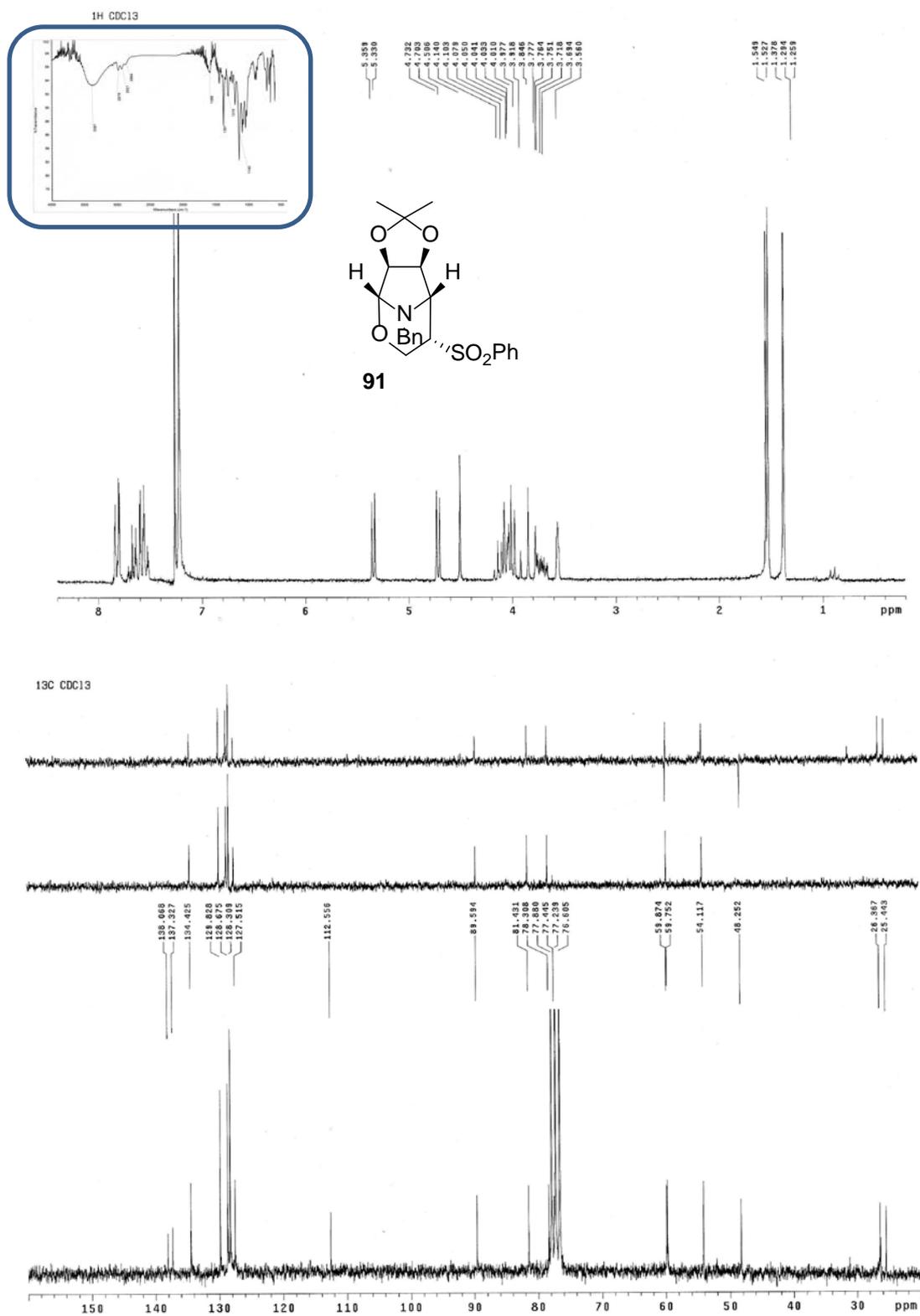
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **86**:



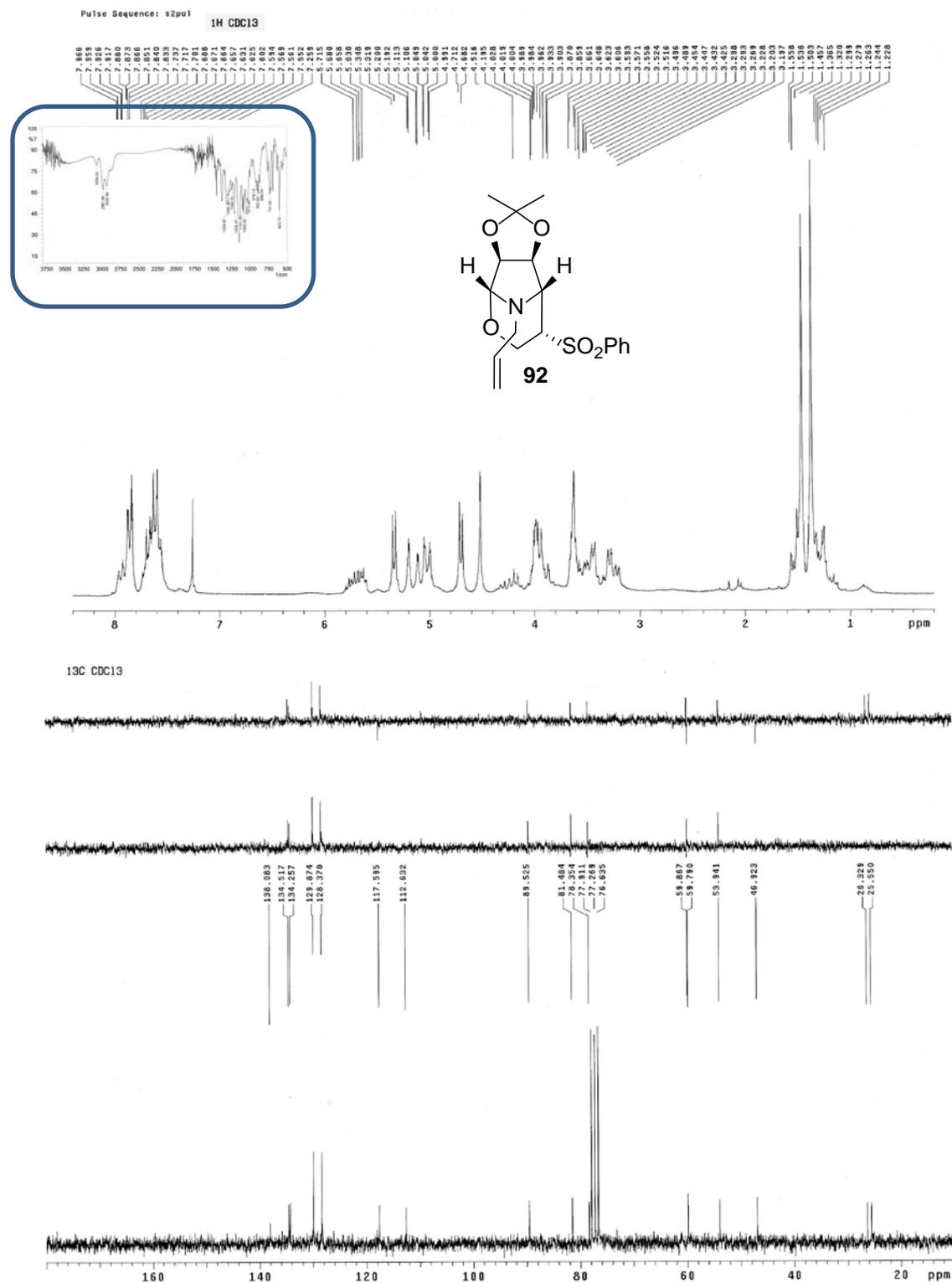
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **88**:



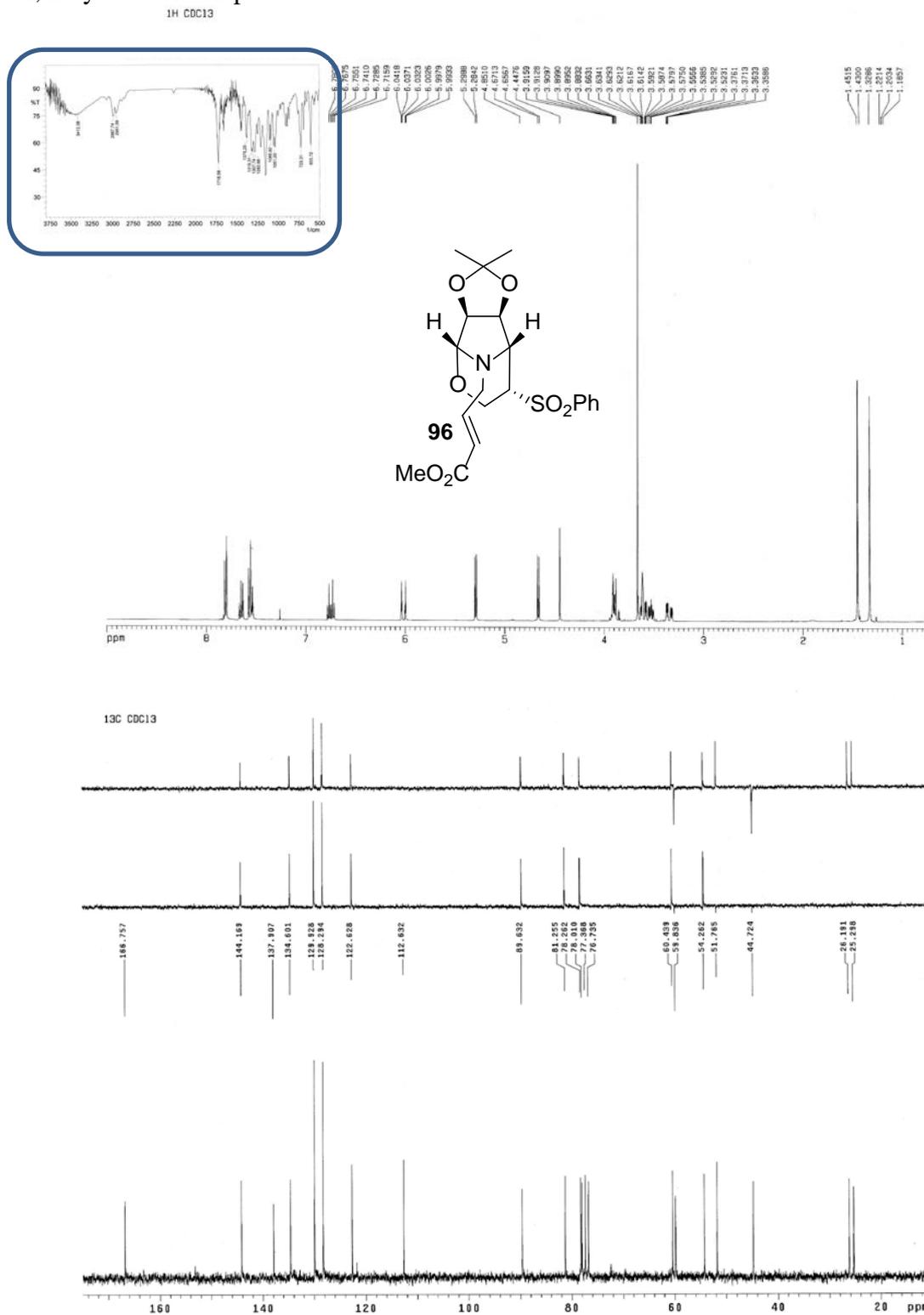
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **91**:



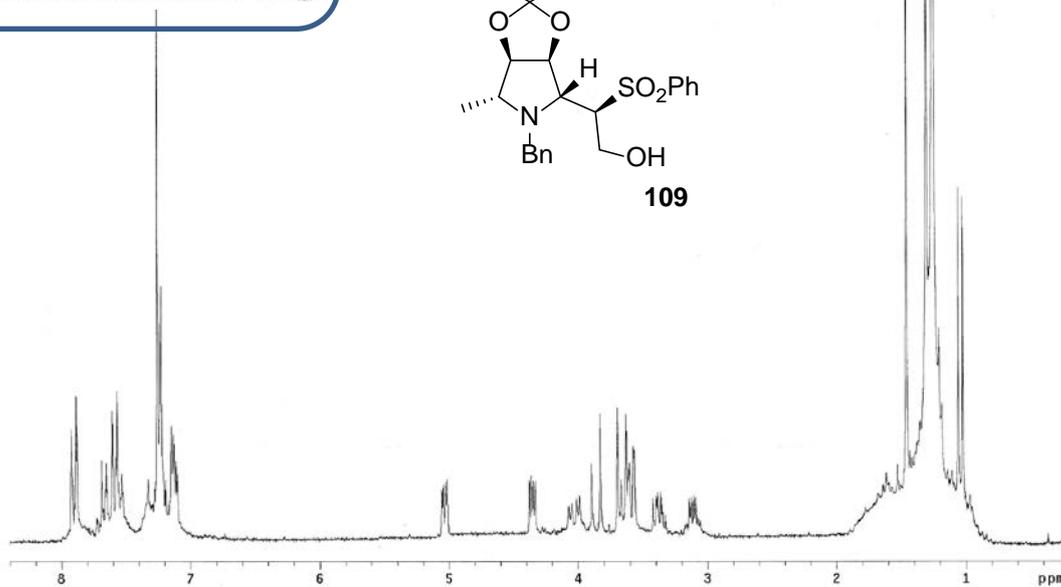
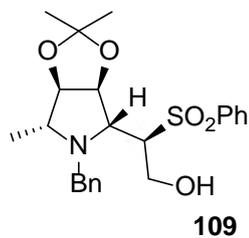
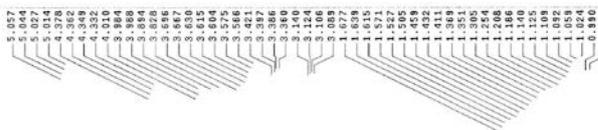
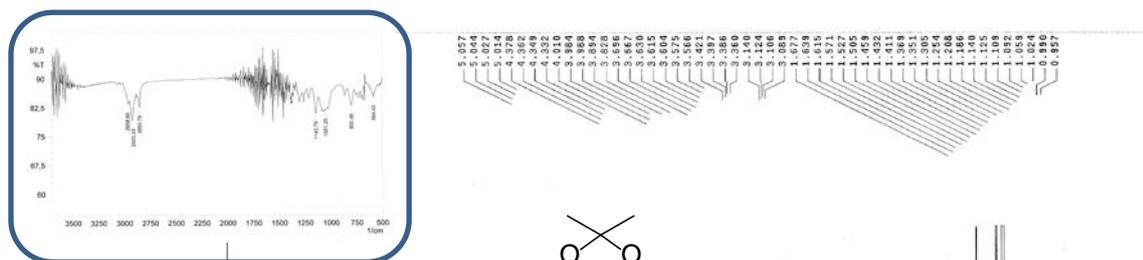
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **92**:



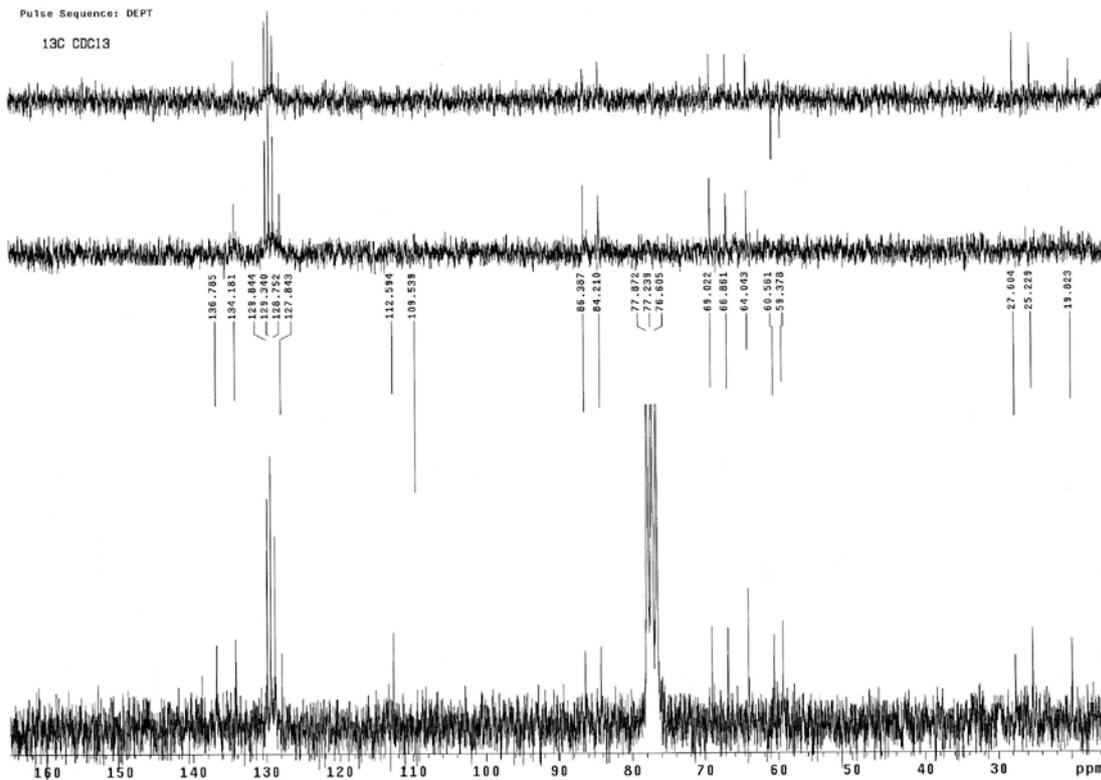
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **96**:



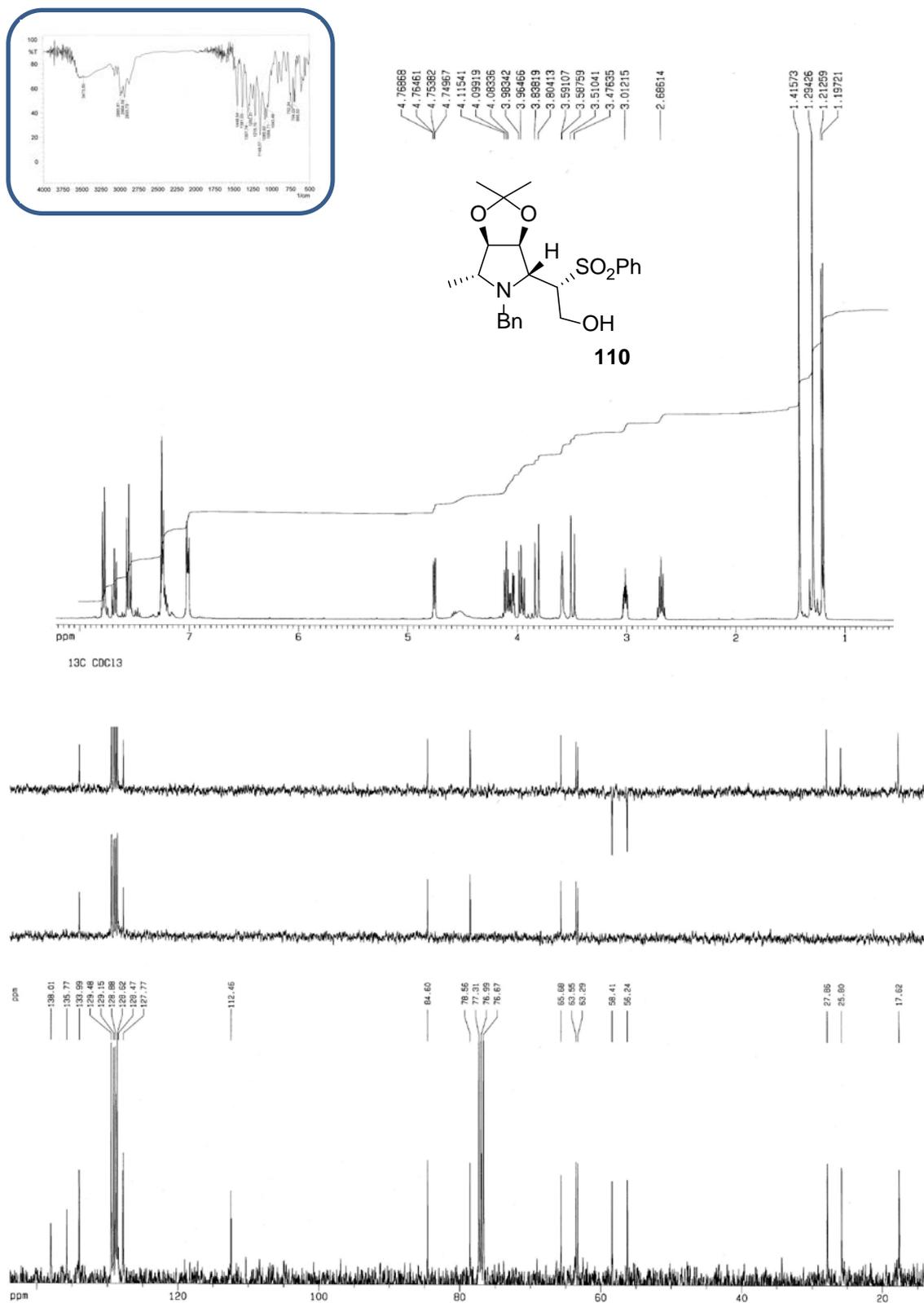
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **109**:



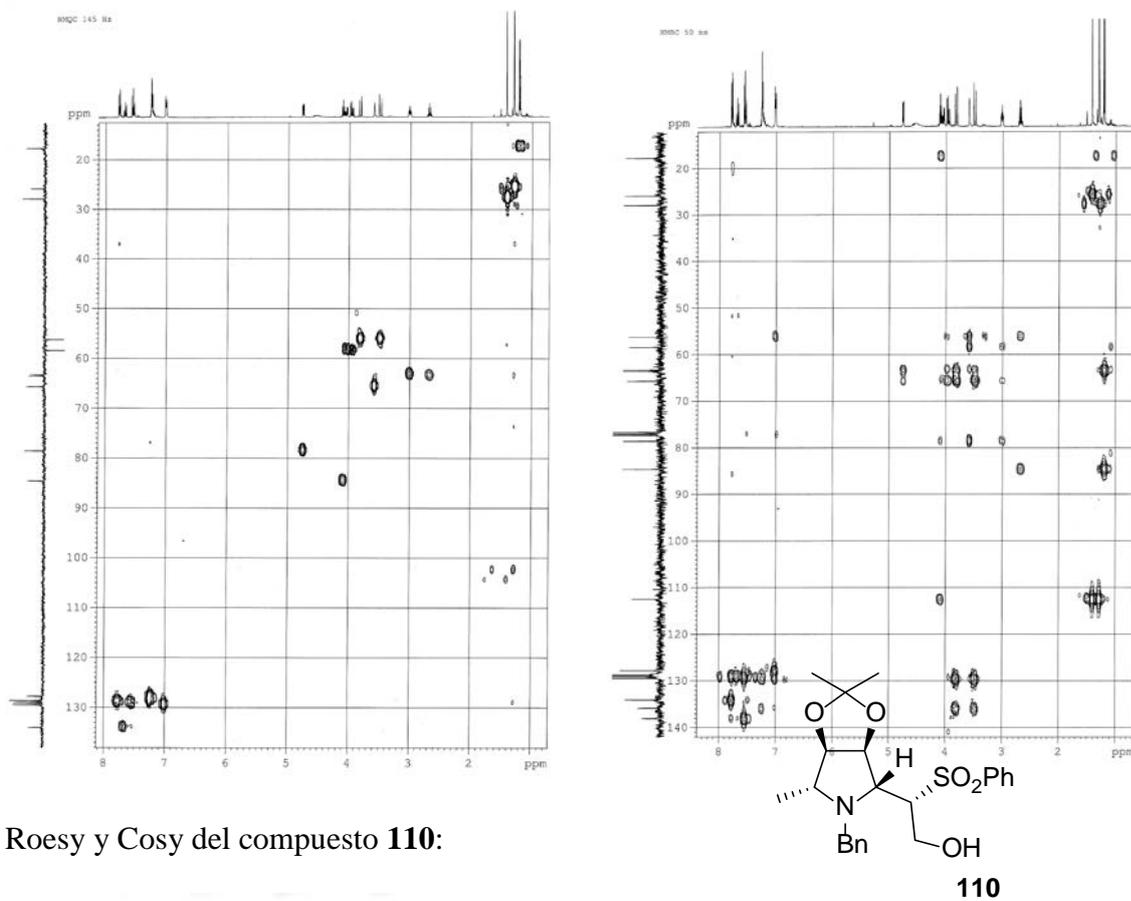
Sample directory:
Pulse Sequence: DEPT
 ^{13}C CDC13



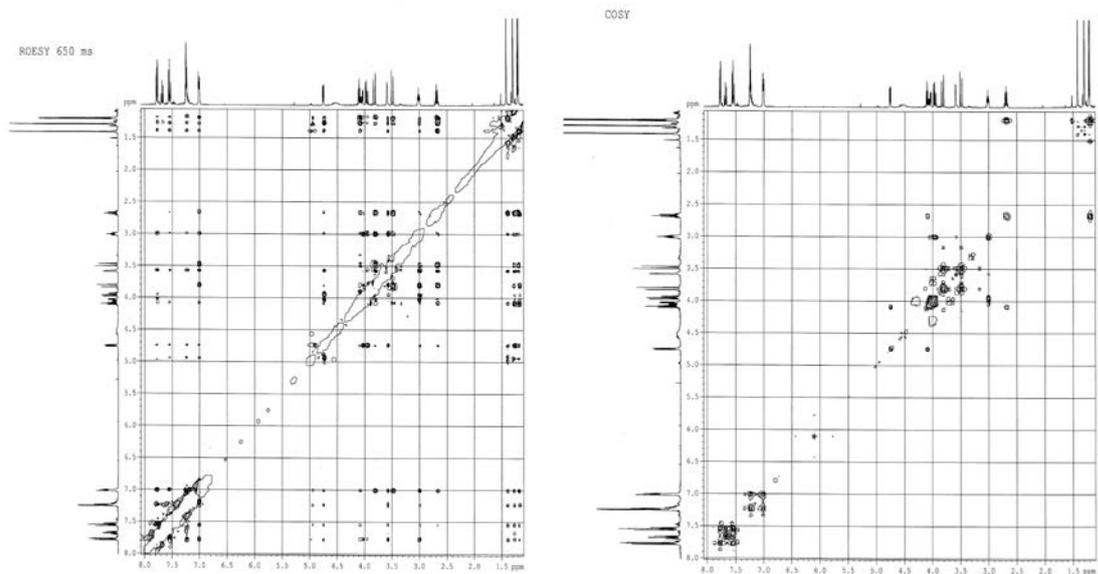
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **110**:



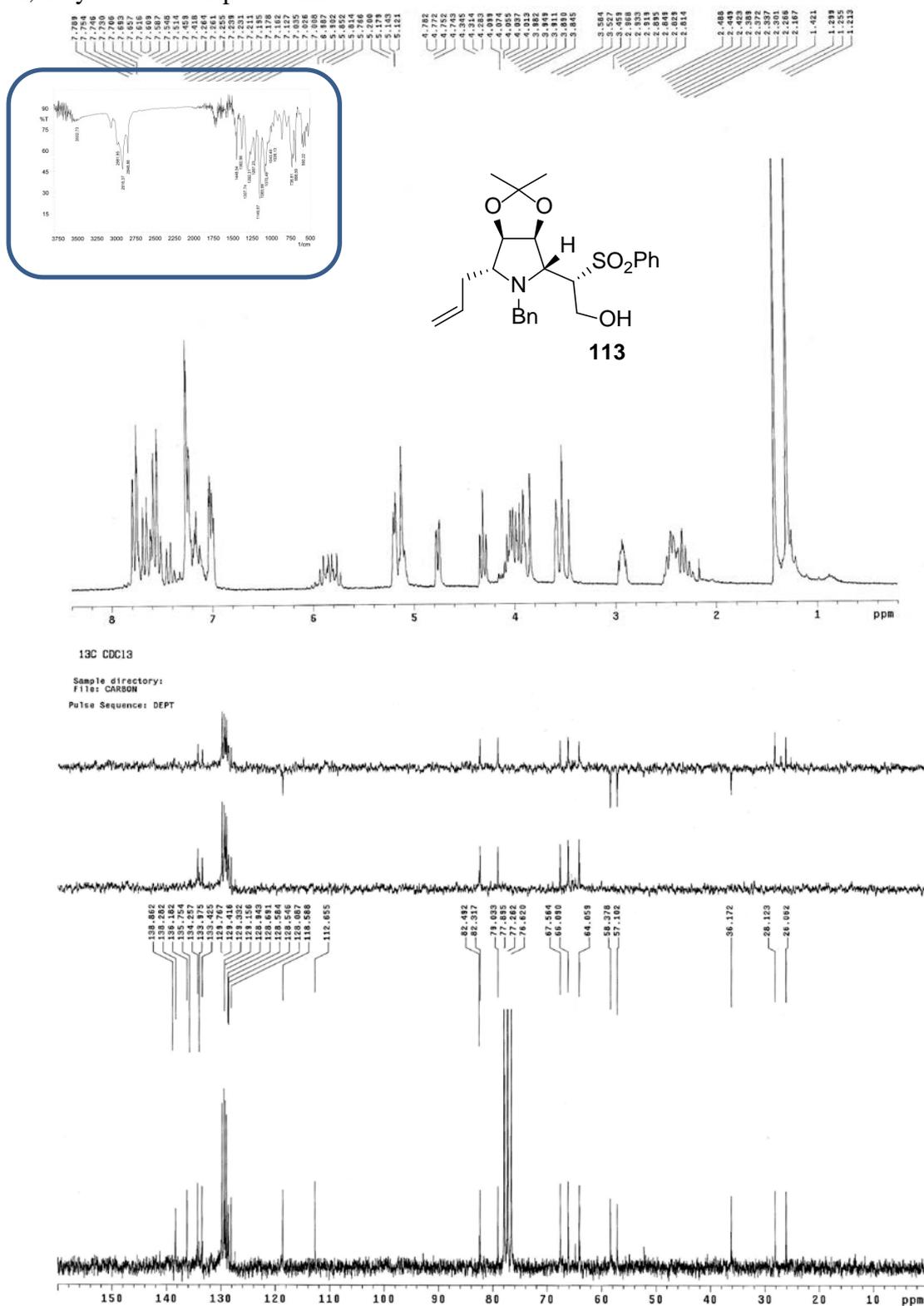
HMQC y HMBC del compuesto **110**:



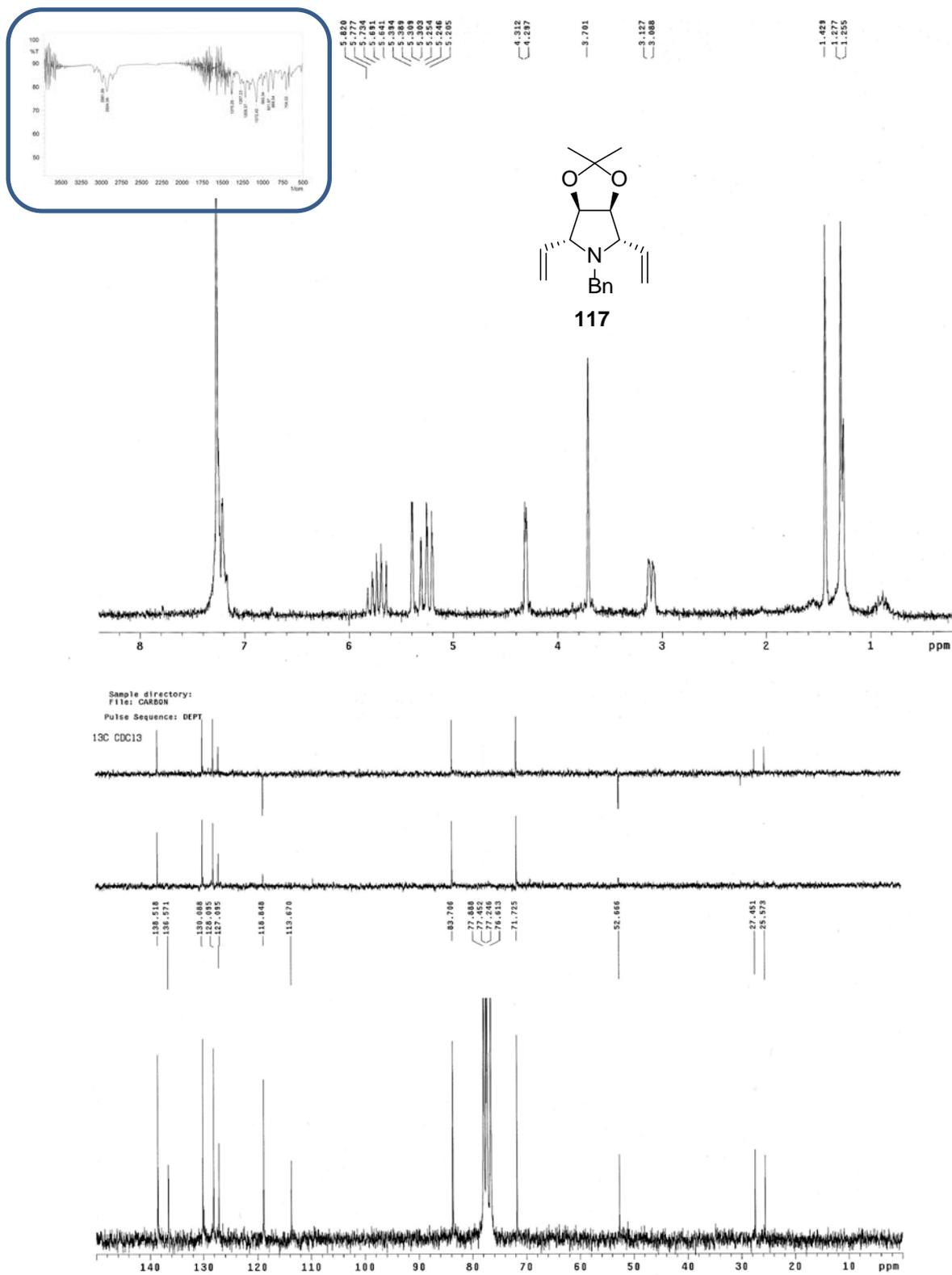
Roesy y Cosy del compuesto **110**:



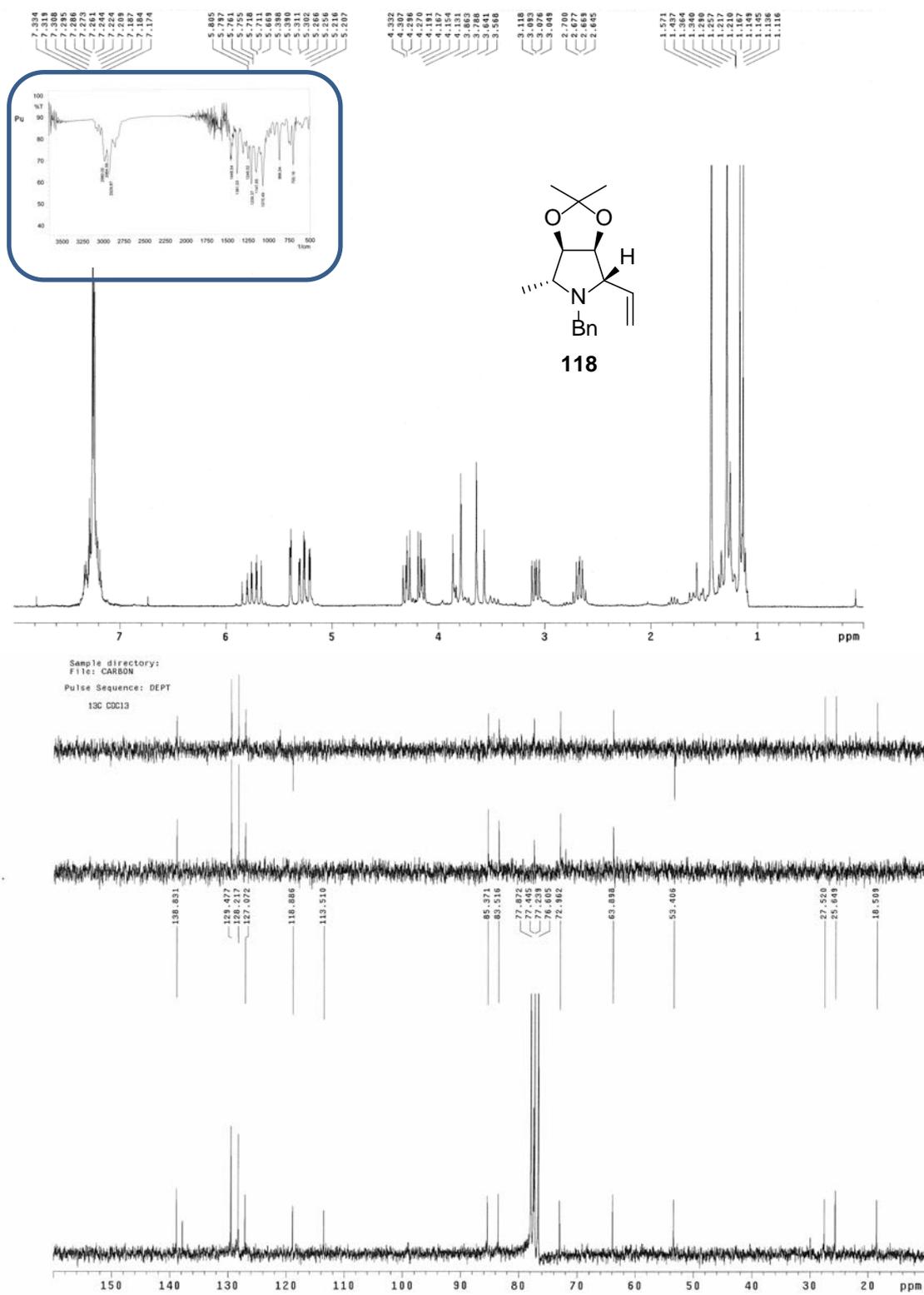
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **113**:



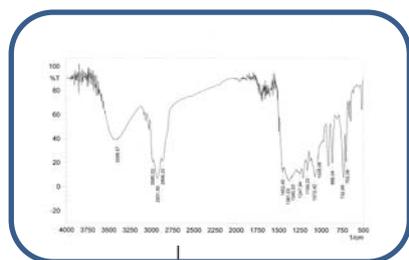
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **117**:



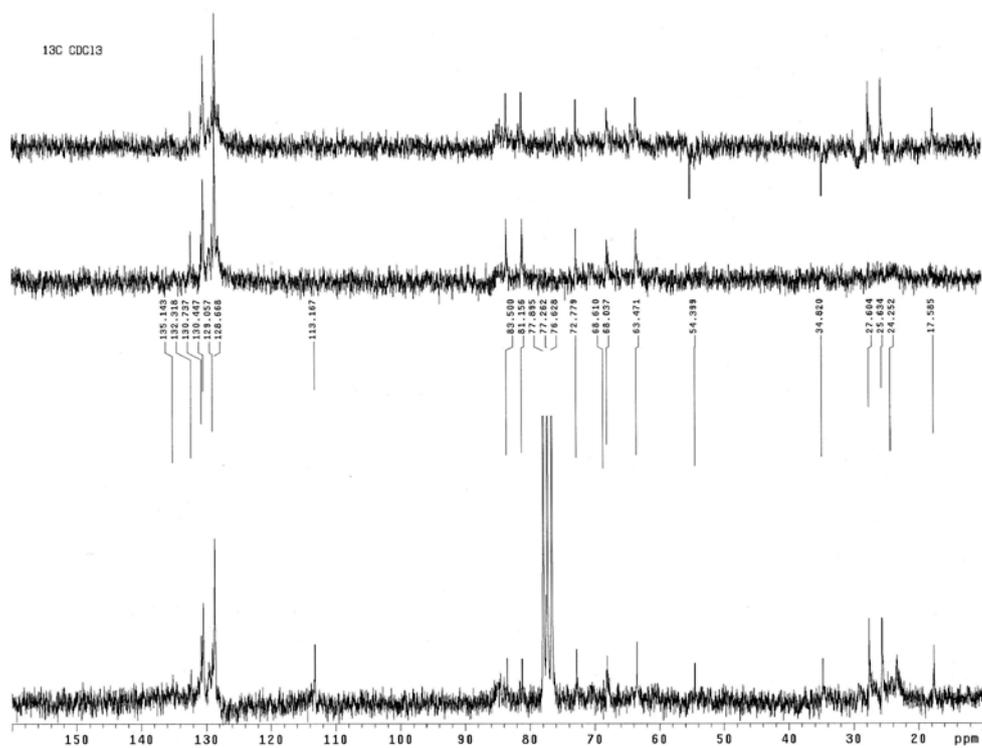
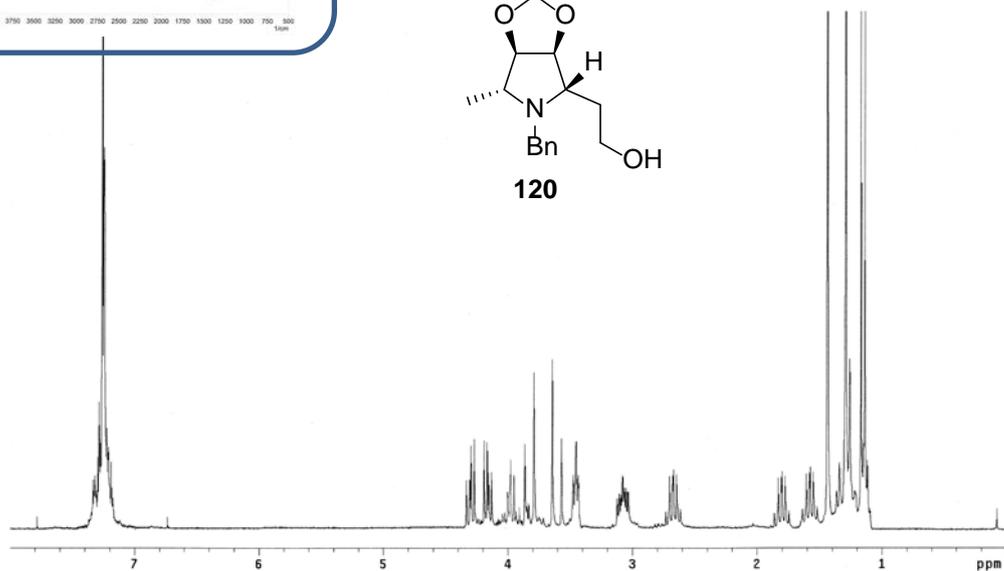
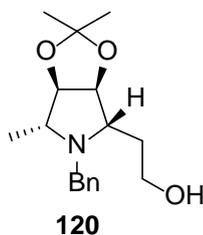
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **118**:



^1H , IR y ^{13}C del compuesto **120**:

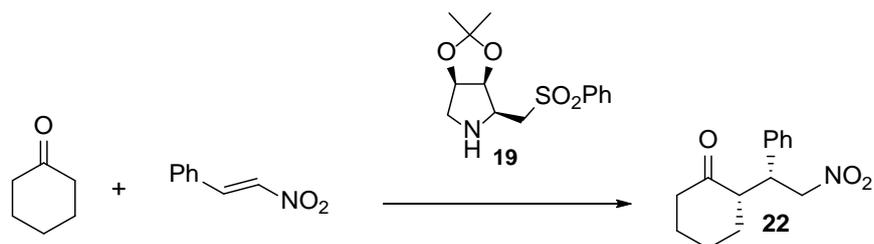


- 4.332
- 4.307
- 4.296
- 4.181
- 4.167
- 4.151
- 4.131
- 3.663
- 3.648
- 3.641
- 3.568
- 3.138
- 3.076
- 3.076
- 3.048
- 2.708
- 2.677
- 2.655
- 2.645
- 1.728
- 1.687
- 1.672
- 1.672
- 1.571
- 1.537
- 1.364
- 1.348
- 1.330
- 1.257
- 1.210
- 1.187
- 1.145
- 1.136
- 1.116



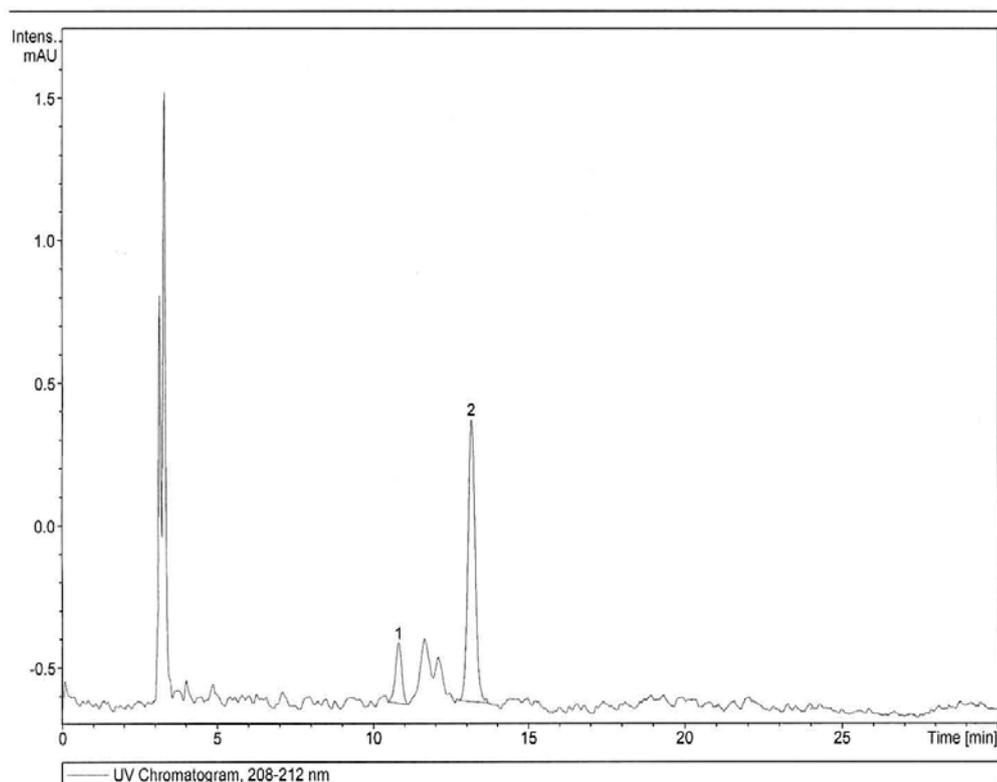
CROMATOGRAMAS

REACCIÓN DE ADICIÓN TIPO MICHAEL DE CETONAS A NITROESTIRENO



CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 3

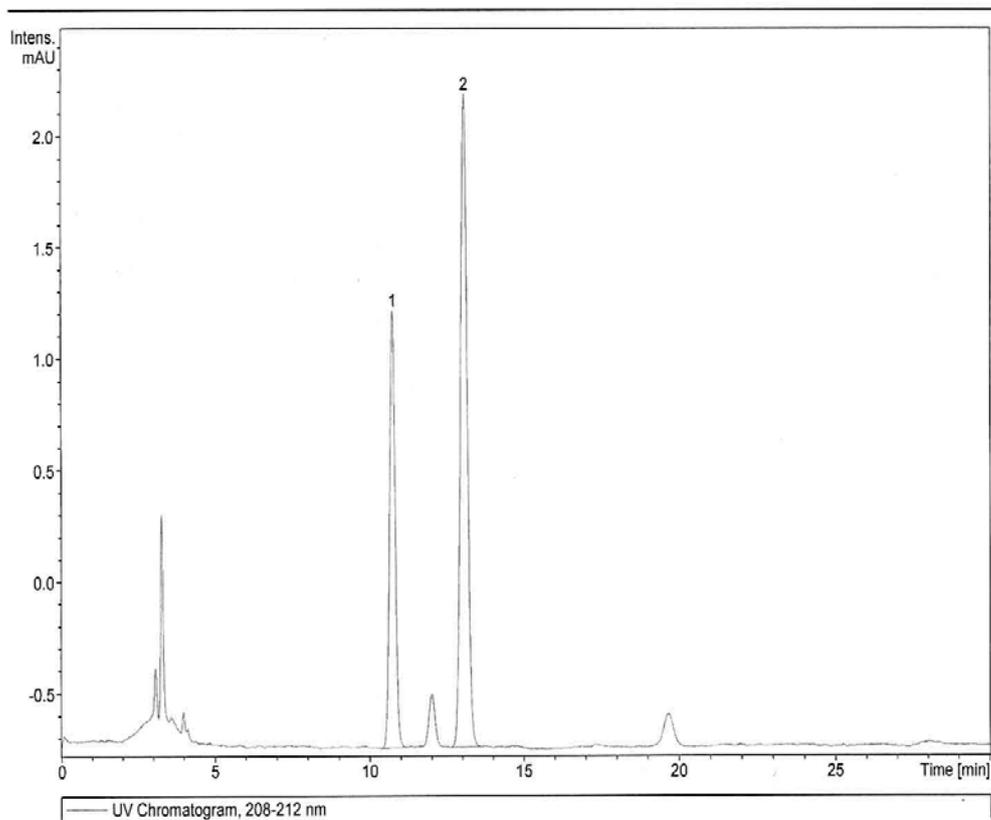
Tabla 3 (entrada 3)



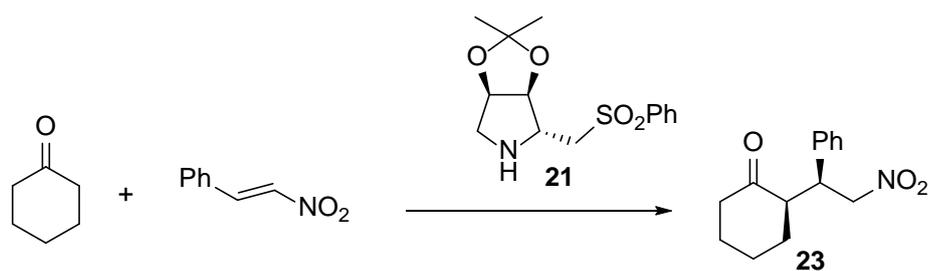
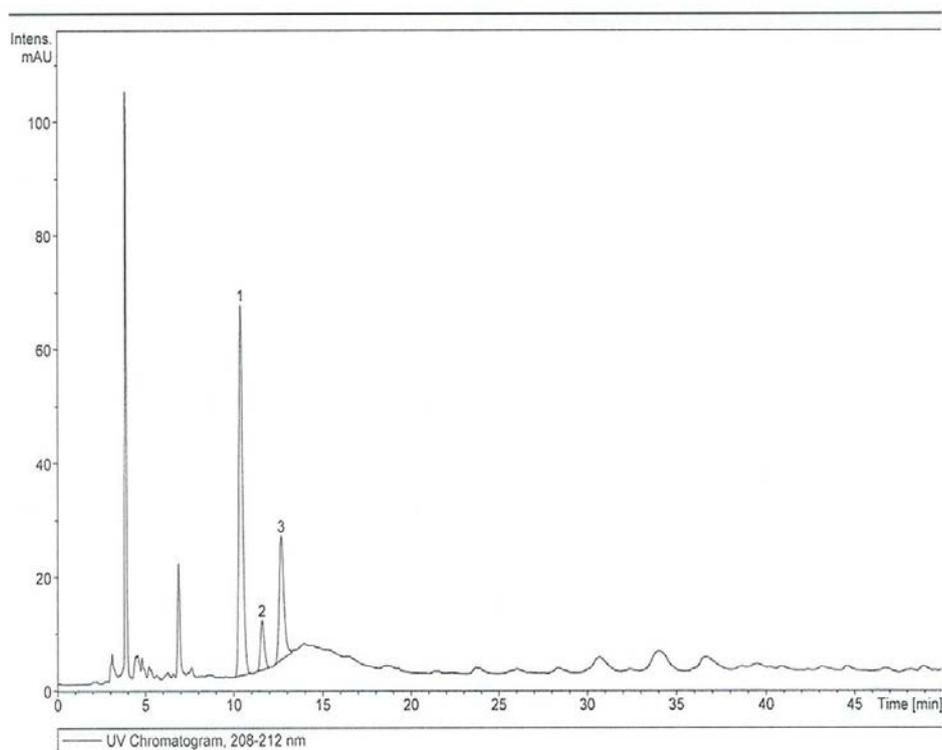
Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	10.8	10.5 - 11.1	2	33	15.6
2	13.2	12.8 - 13.7	11	178	84.4

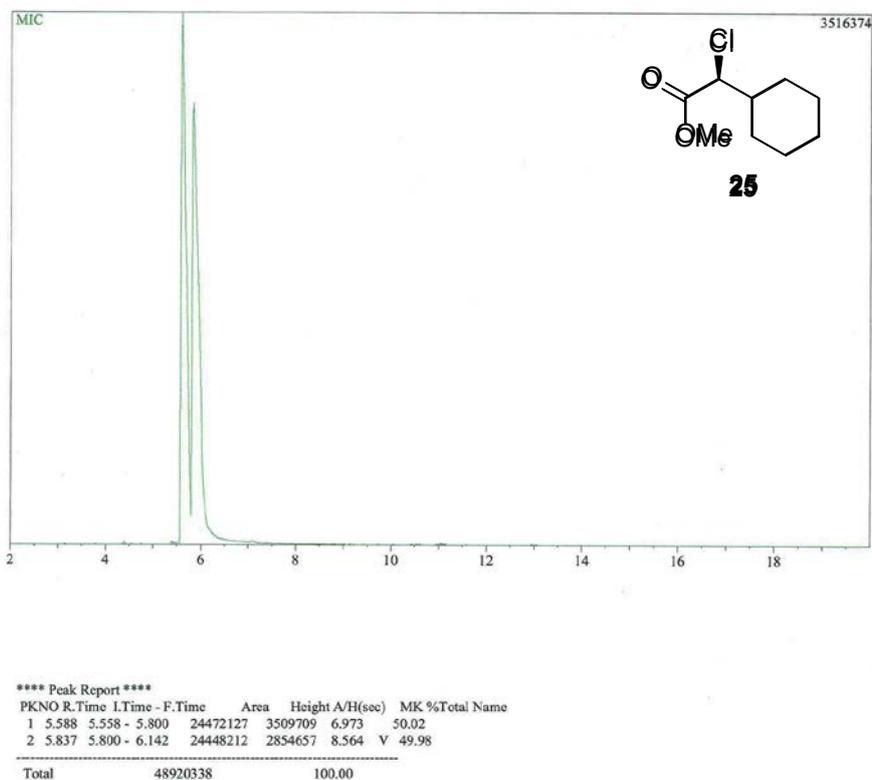
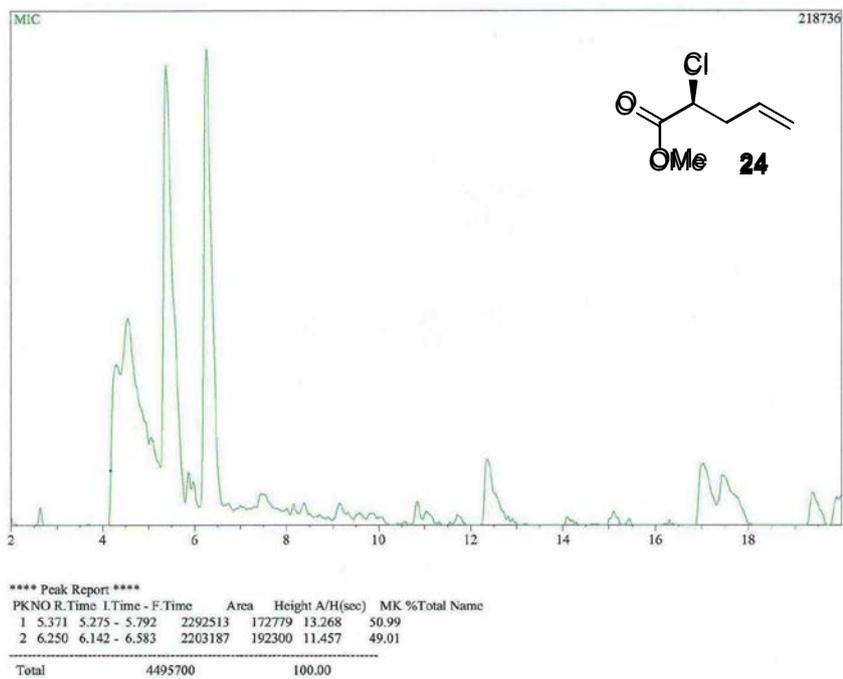
Tabla 3 (entrada 4)

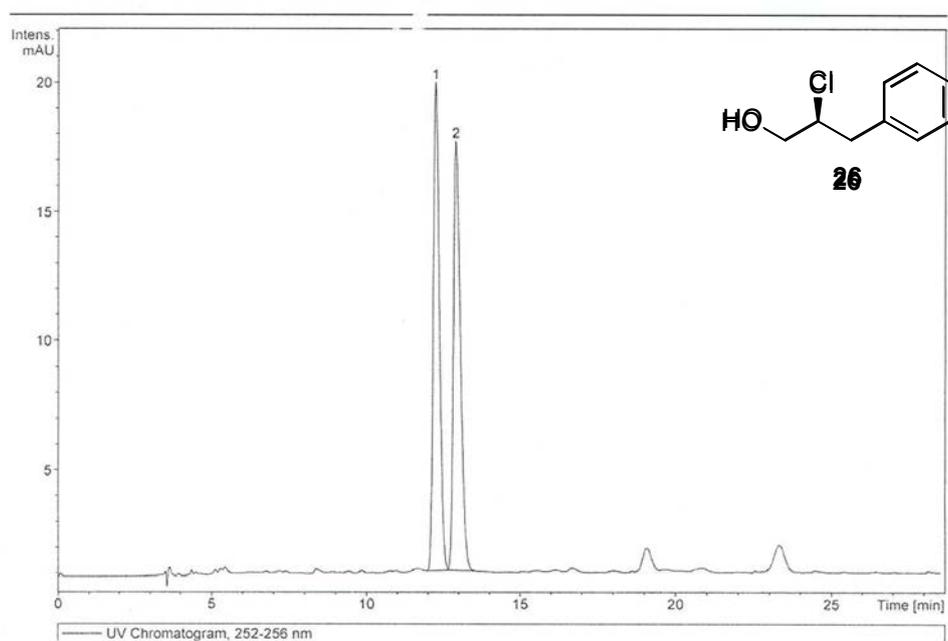
**Compound List:**

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	10.7	10.4 - 11.2	50	633	35.3
2	13.1	12.6 - 13.6	76	1158	64.7

**CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES a la Tabla 4, Entrada 5****Compound List:**

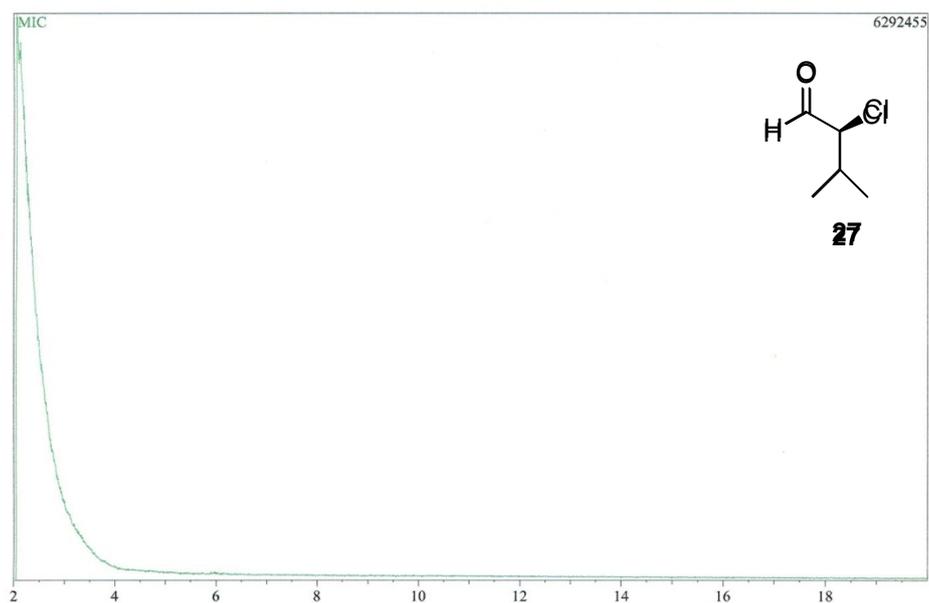
#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	10.4	10.0 - 10.9	102	1510	64.4
2	11.6	11.3 - 12.0	14	205	8.7
3	12.7	12.3 - 13.2	34	631	26.9

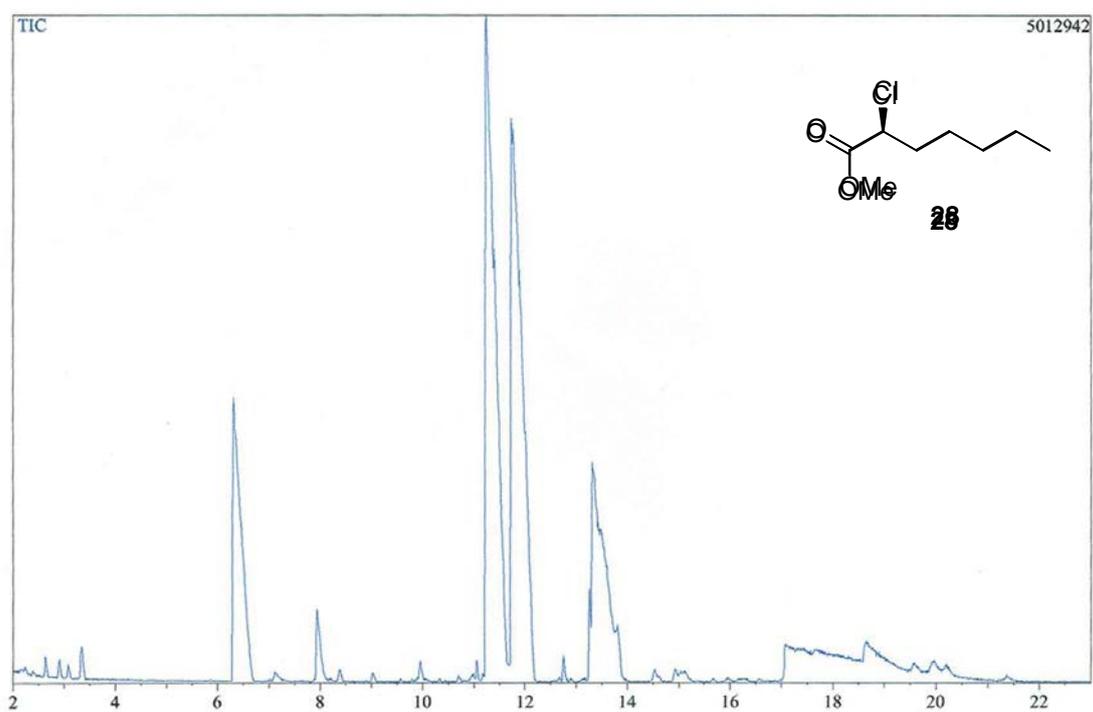
REACCIÓN DE α -CLORACIÓN DE ALDEHÍDOS*Racémicos de los aldehídos: Fig. 37*



Compound List:

#	RT [min]	Range [min]	Height	Area	Area Frac %
1	12.2	12.0 - 12.7	180	2500	49.9
2	12.9	12.7 - 13.5	158	2512	50.1





**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK %Total	Name
1	11.265	11.175 - 11.675	15931800	1163408	13.694	50.54	
2	11.770	11.675 - 12.217	15591680	960471	16.233	V 49.46	
Total			31523480			100.00	



CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 10

Tabla 10 (entrada 1)

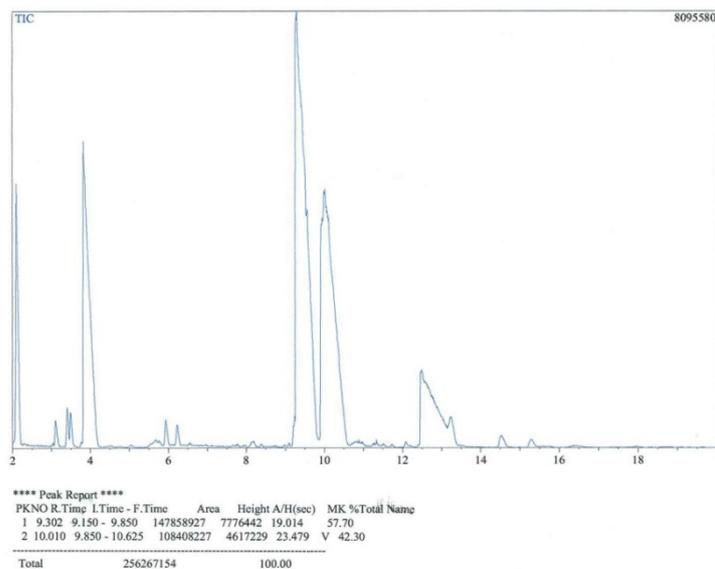


Tabla 10 (entrada 2)

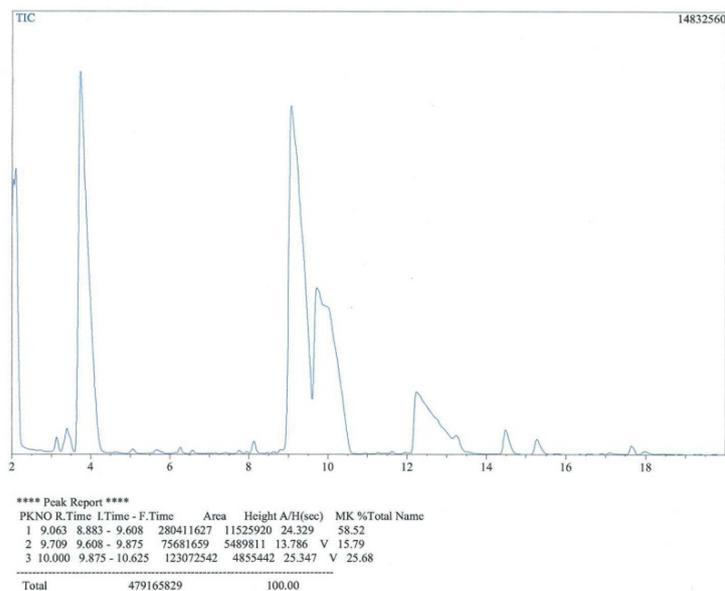


Tabla 10 (entrada 3)

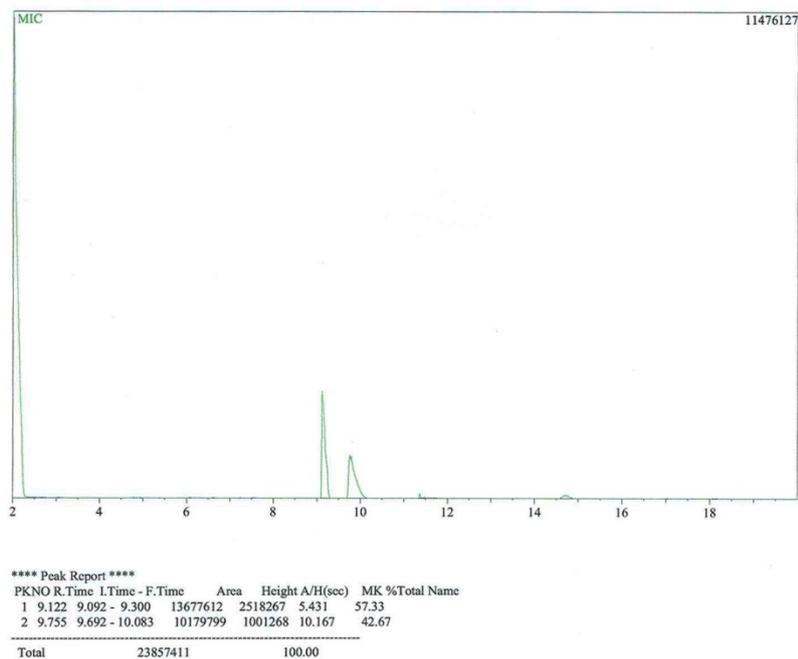


Tabla 10 (entrada 4)

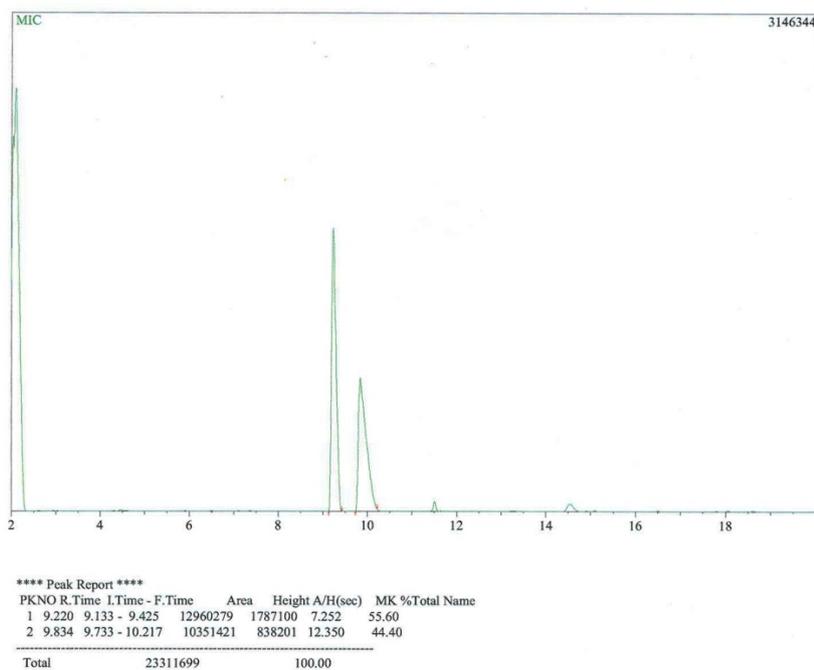


Tabla 10 (entrada 5)

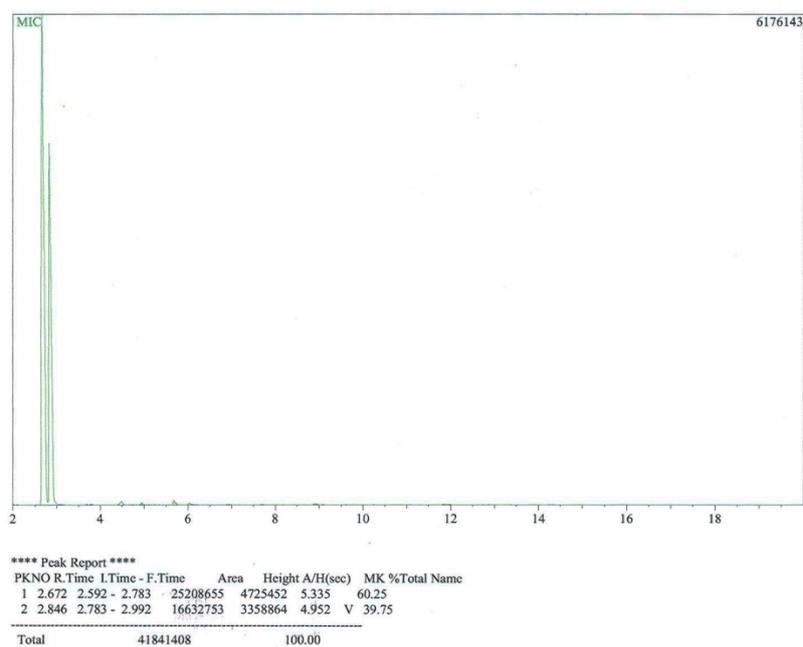
**CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 11**

Tabla 11 (entrada 2a)

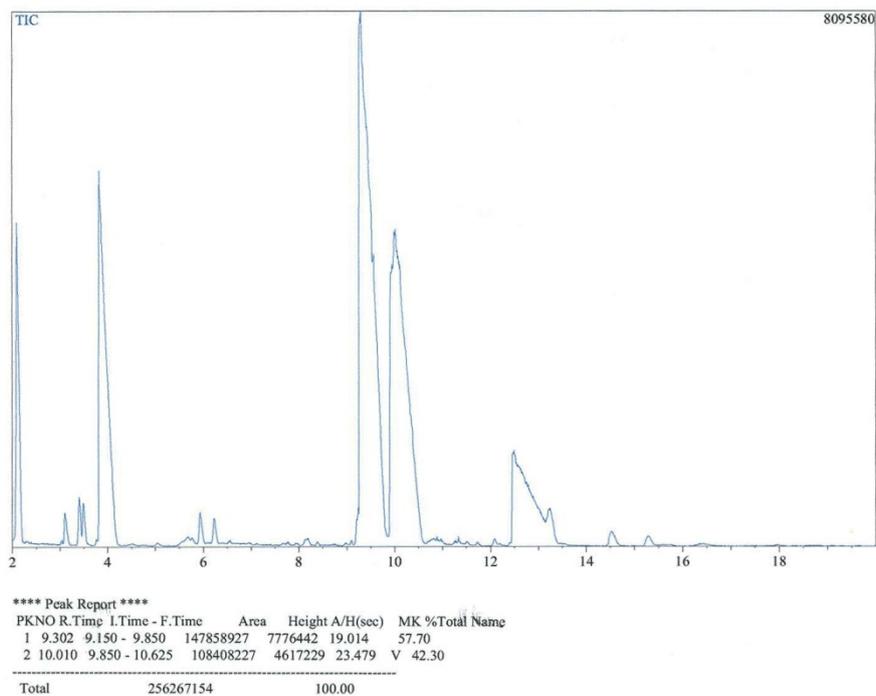


Tabla 11 (entrada 2b)

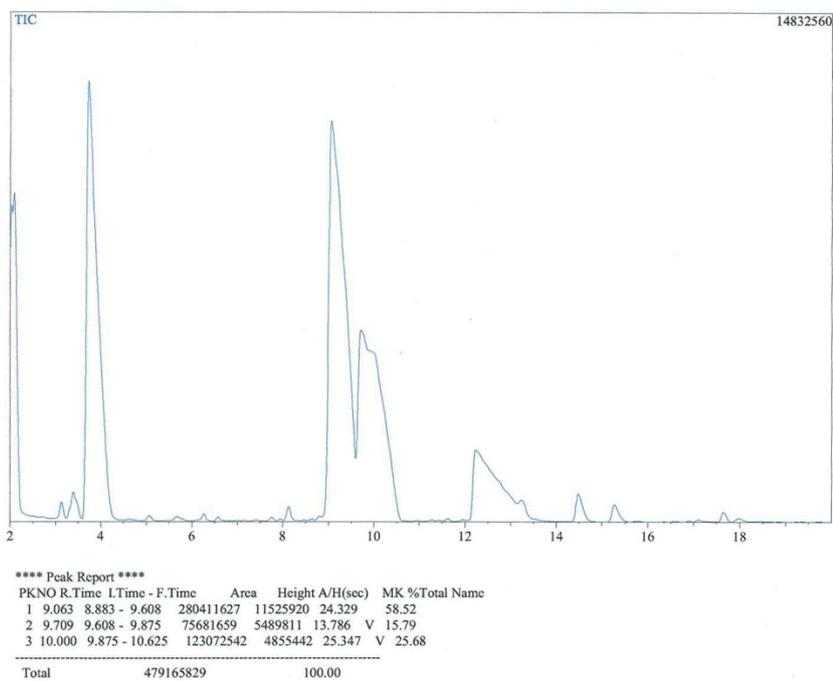


Tabla 11 (entrada 3)

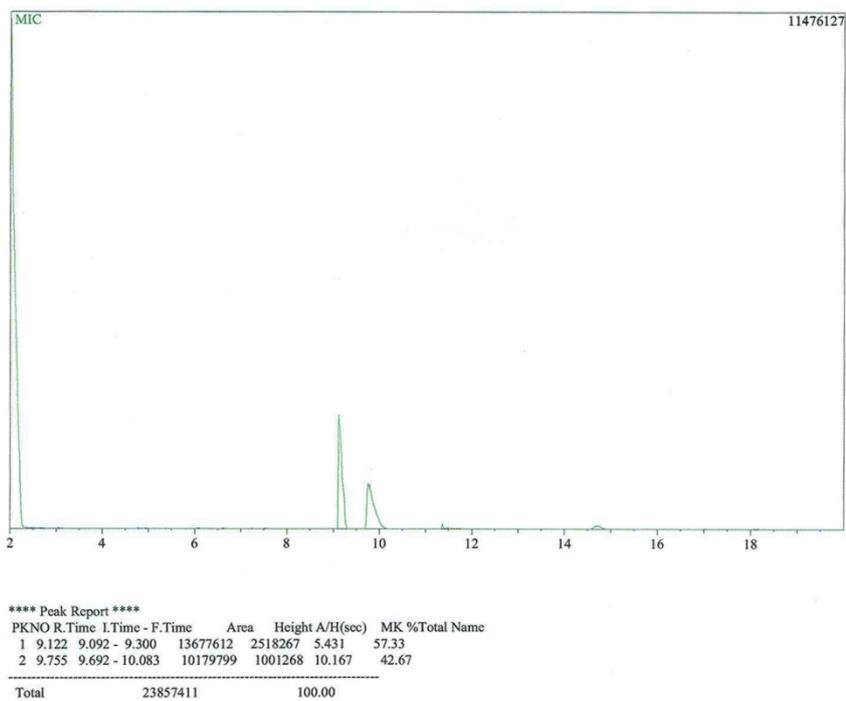


Tabla 11 (entrada 4)

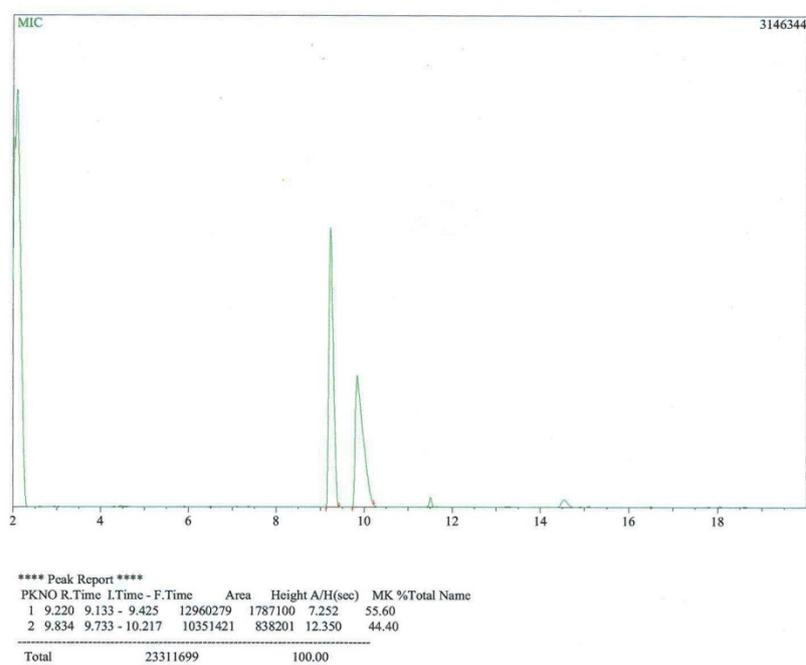
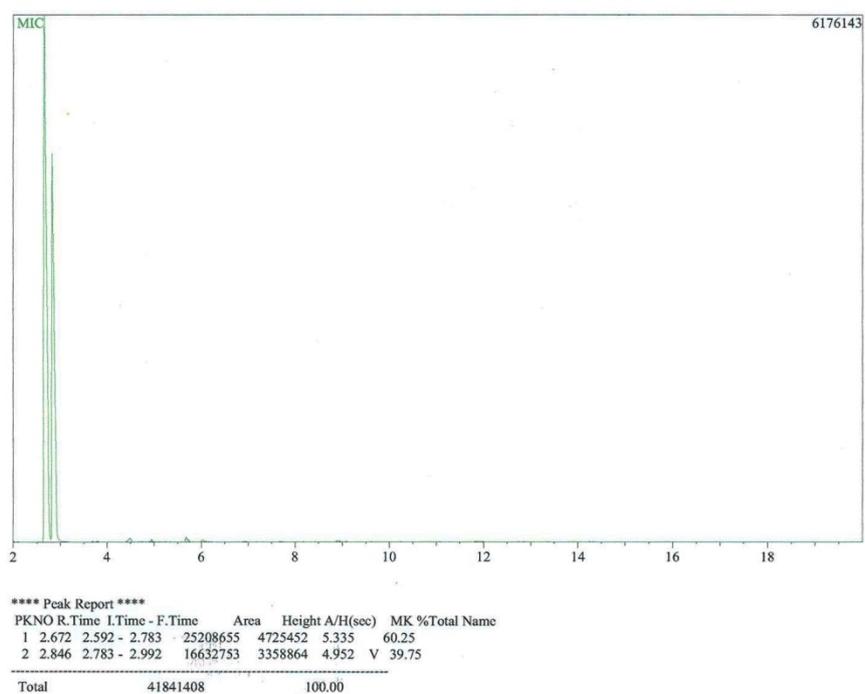
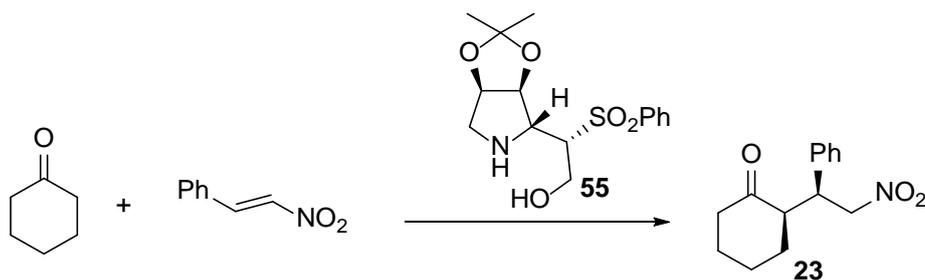


Tabla 11 (entrada 5)

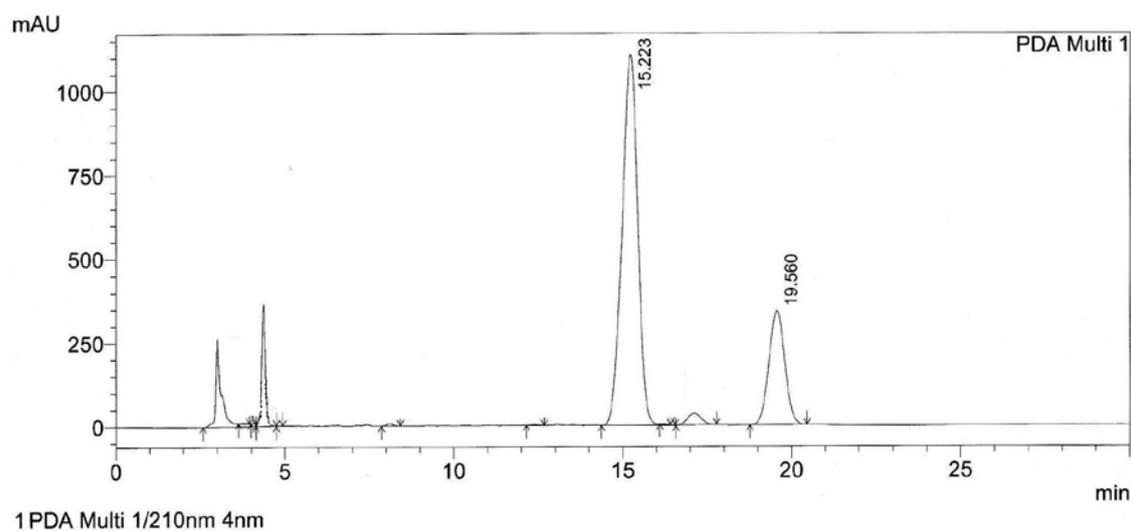


REACCIÓN DE ADICIÓN TIPO MICHAEL DE CETONAS A NITROESTIRENO



CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 21

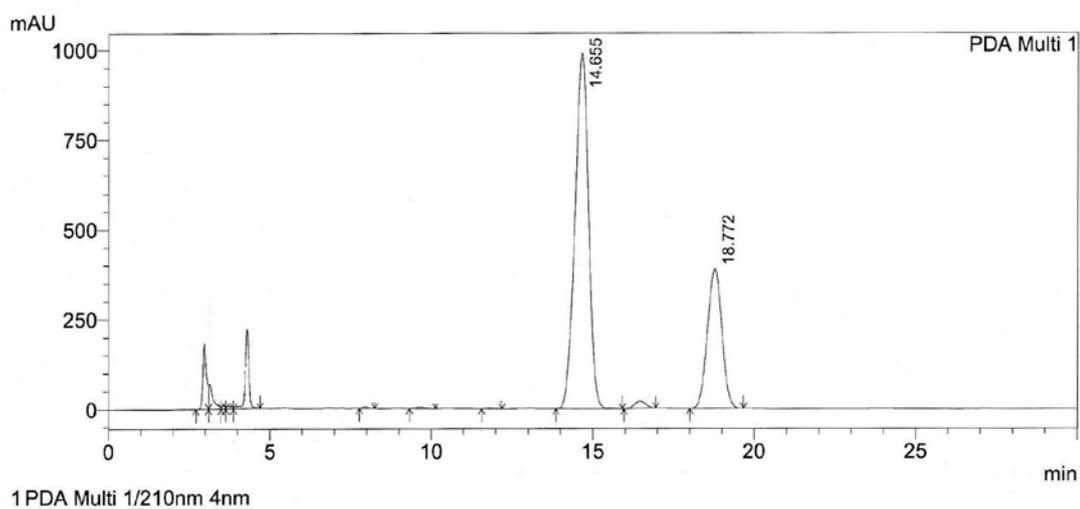
Tabla 21 (entrada 2)



PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	15.223	66.244
2	19.560	20.491

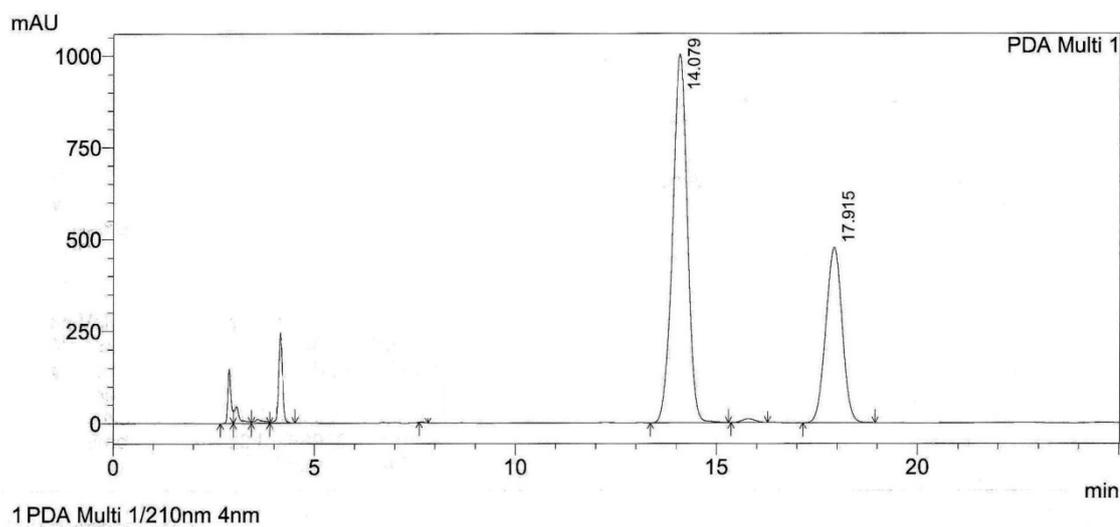
Tabla 21 (entrada 3)



PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.655	63.239
2	18.772	26.400

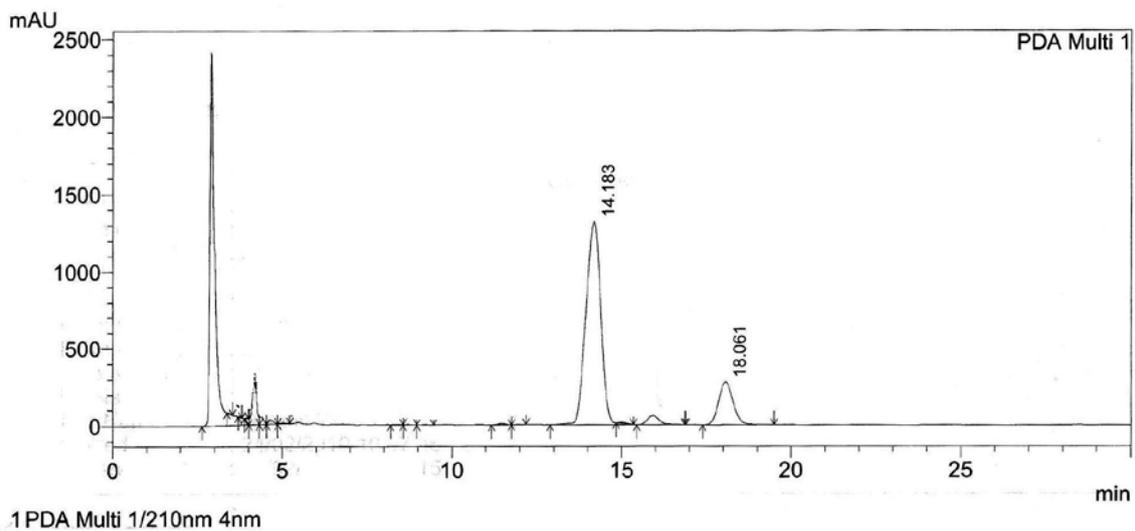
Tabla 21 (entrada 4)



PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.079	60.638
2	17.915	31.473

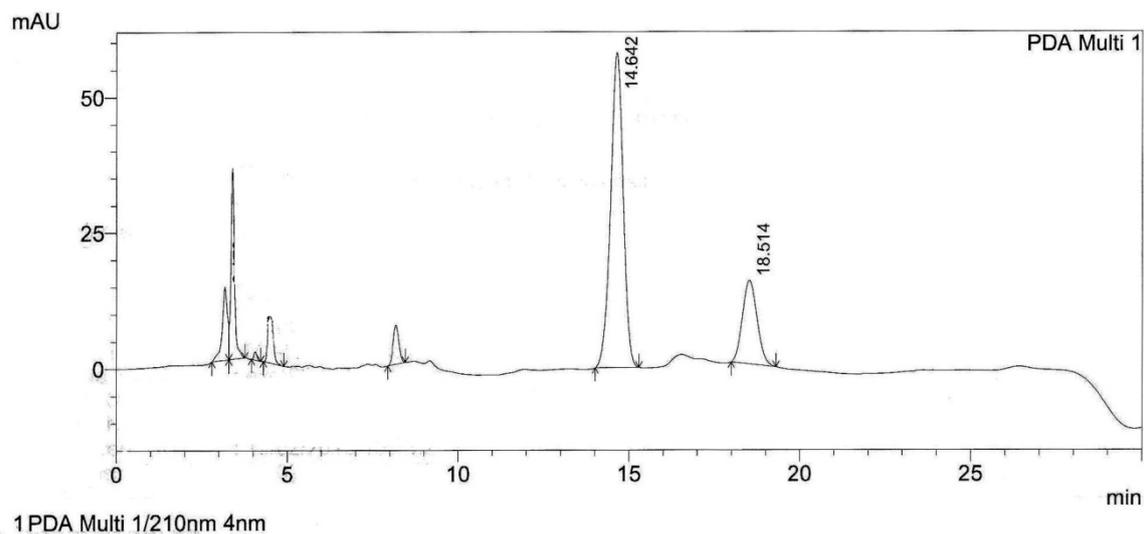
Tabla 21 (entrada 5)



PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.183	51.269
2	18.061	10.365

Tabla 21 (entrada 6)

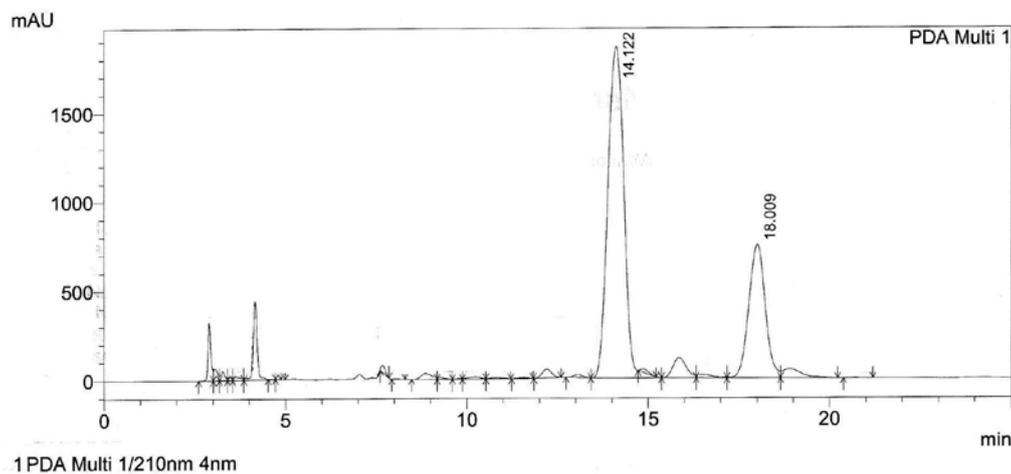


PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.642	58.488
2	18.514	18.096

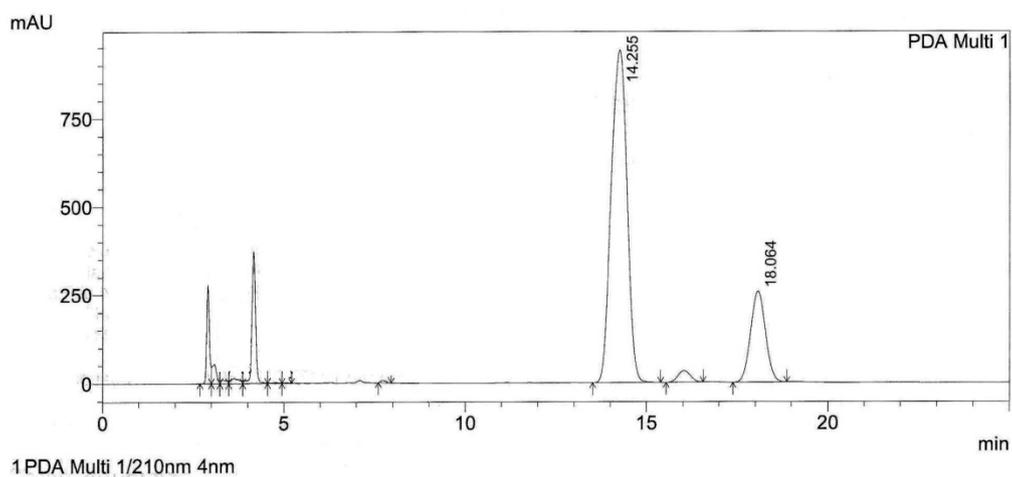
CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 22

Tabla 22 (entrada 2)



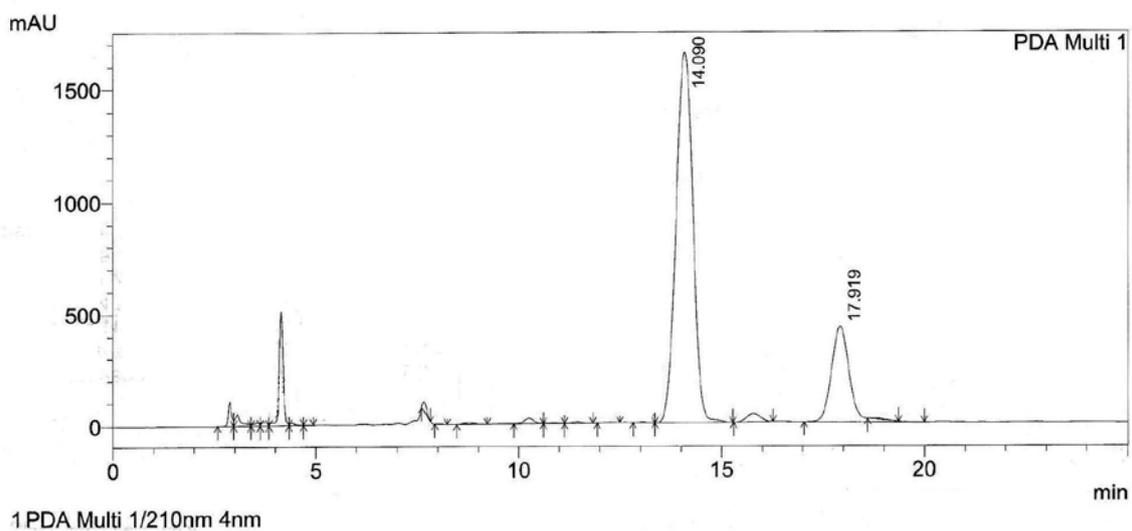
PDA Ch1 210nm 4nm		
Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.122	59.947
2	18.009	24.365

Tabla 22 (entrada 3)



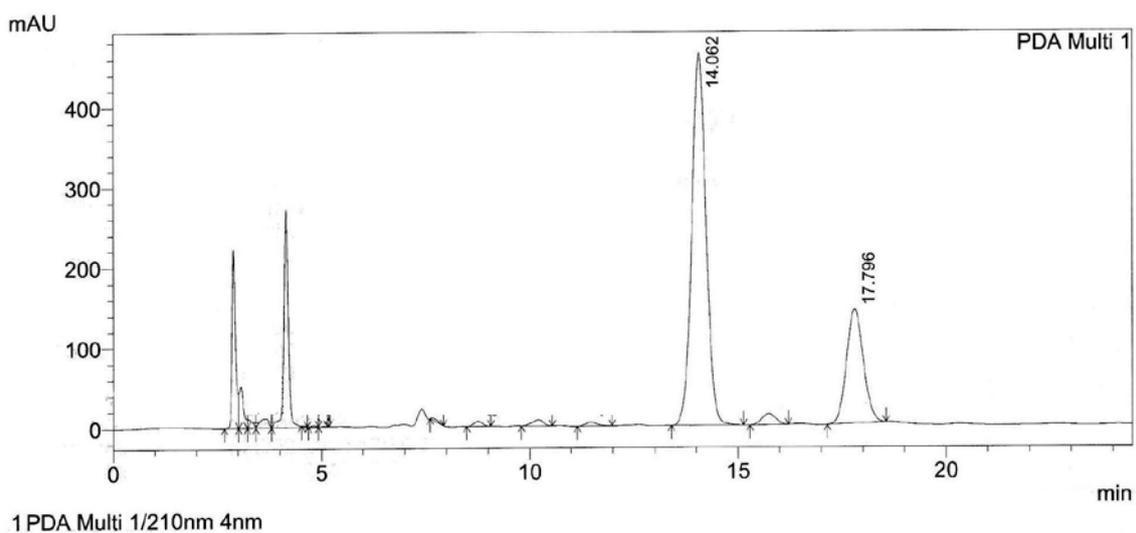
PDA Ch1 210nm 4nm		
Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.255	68.455
2	18.064	17.444

Tabla 22 (entrada 4)



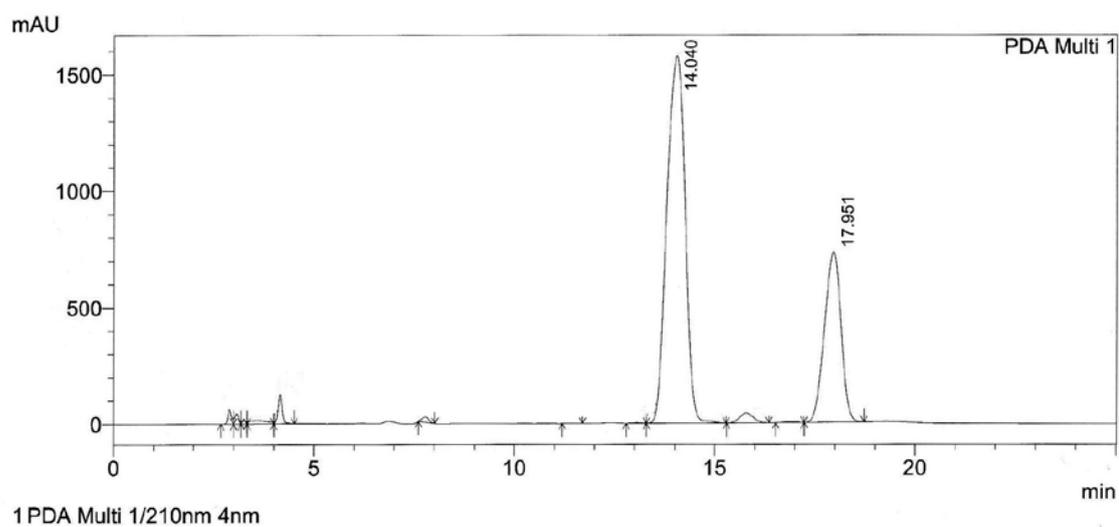
Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.090	70.364
2	17.919	19.038

Tabla 22 (entrada 5)



Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.062	55.832
2	17.796	20.331

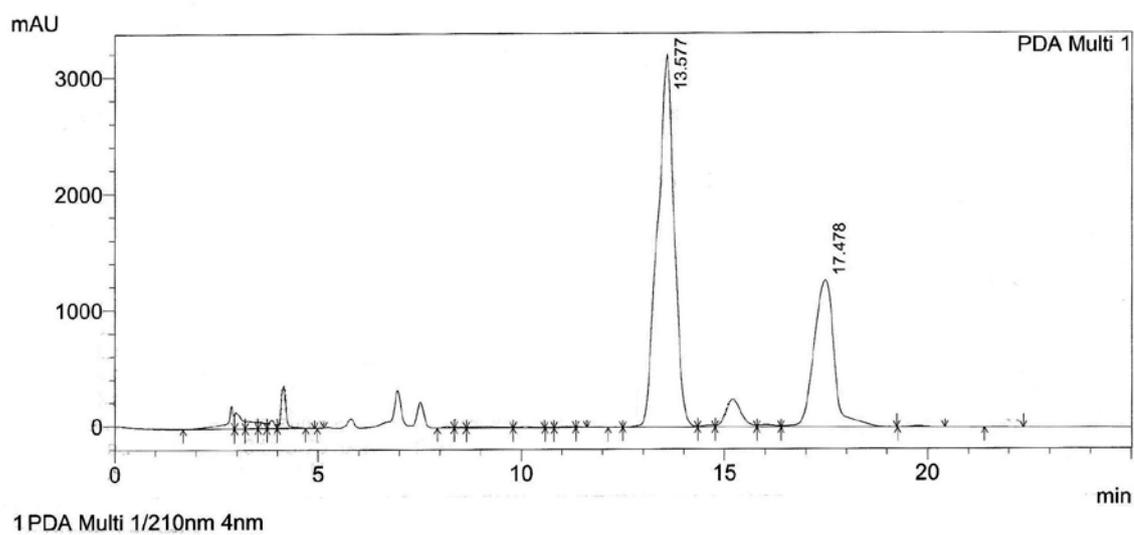
Tabla 22 (entrada 6)



PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.040	67.346
2	17.951	27.779

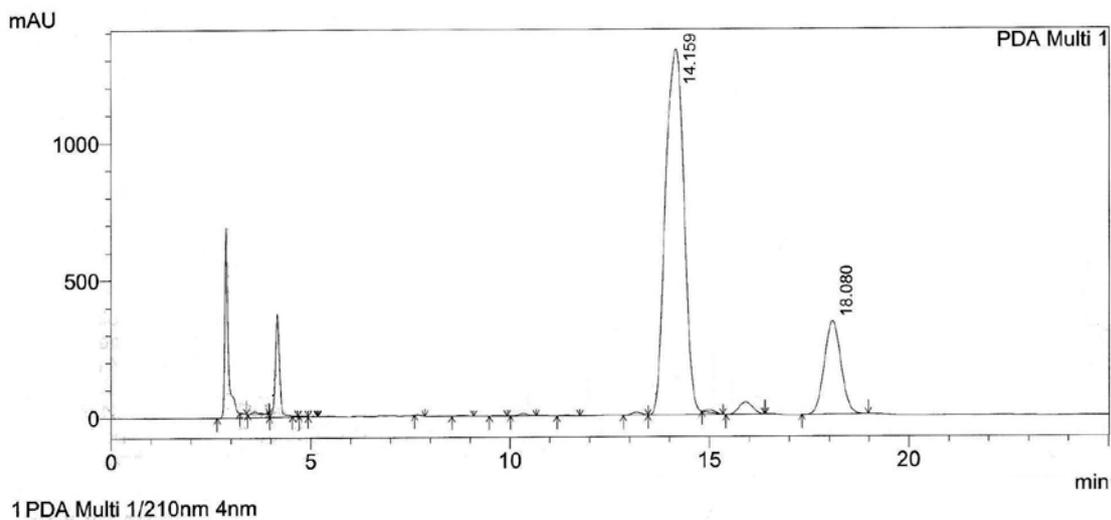
Tabla 22 (entrada 7)



PDA Ch1 210nm 4nm

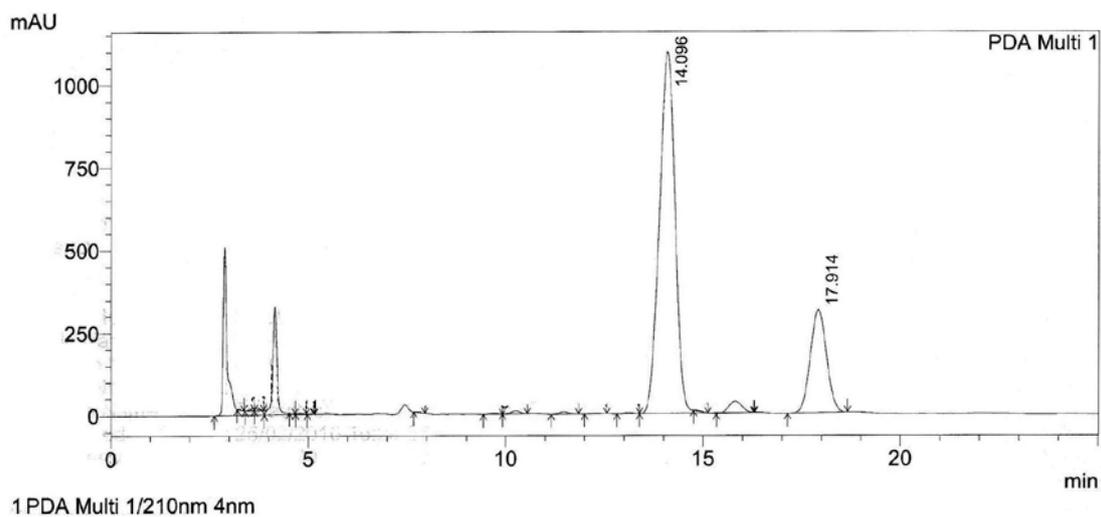
Peak#	Ret. Time	Area %
1	13.577	59.870
2	17.478	28.359

Tabla 22 (entrada 8)



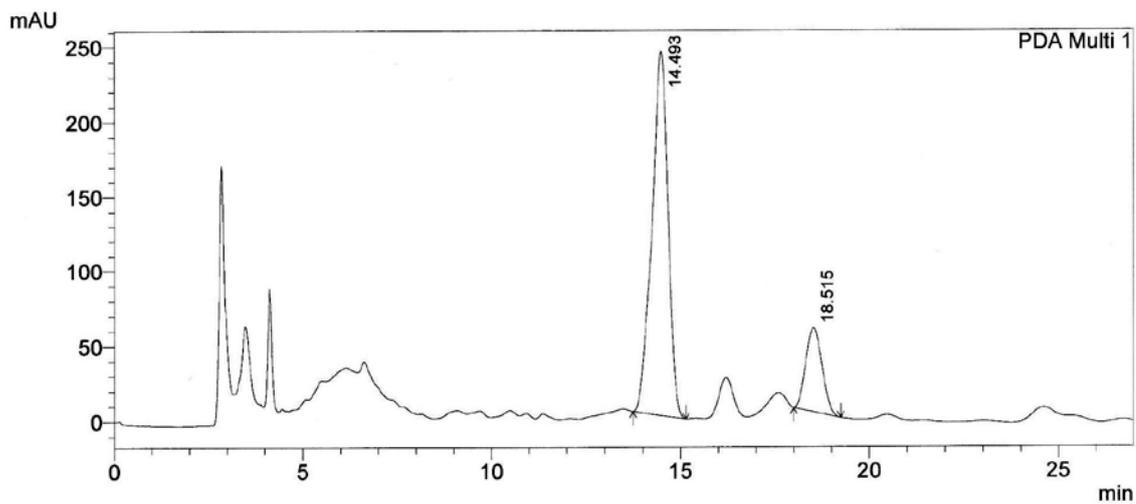
Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.159	69.204
2	18.080	15.579

Tabla 22 (entrada 9)



Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.096	64.279
2	17.914	18.572

Tabla 23 (entrada 1)

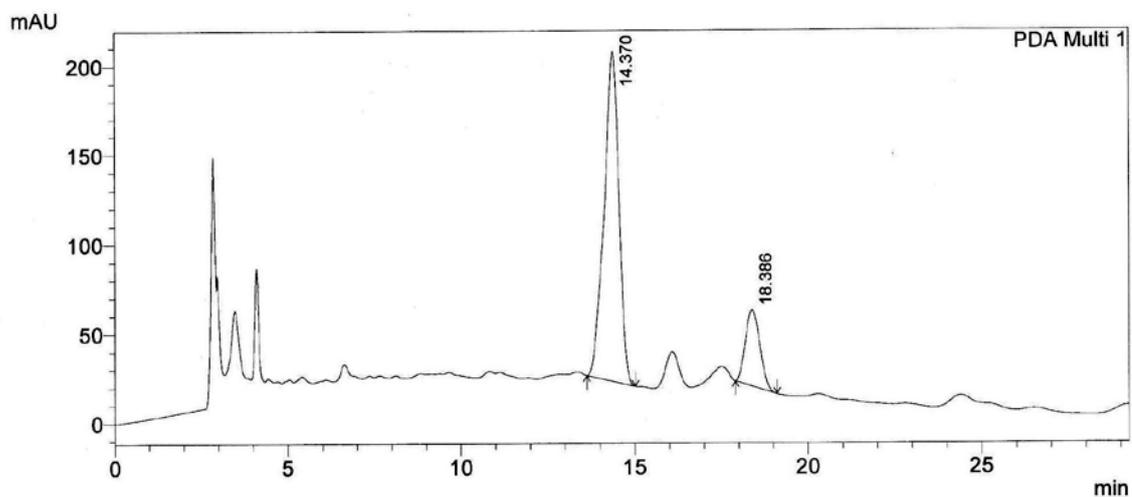


1 PDA Multi 1/210nm 4nm

PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.493	81.321
2	18.515	18.679

Tabla 23 (entrada 5)

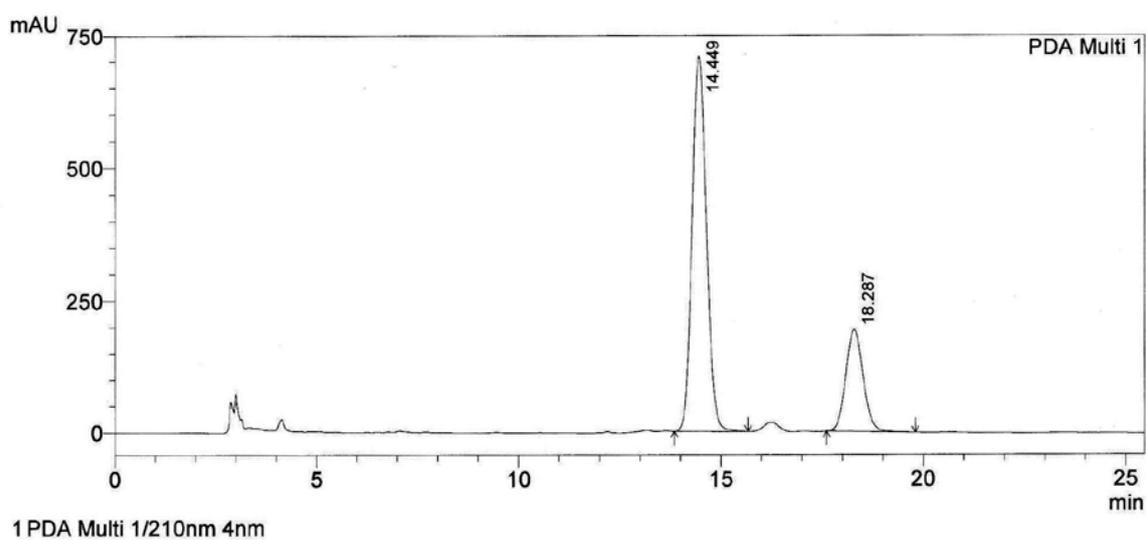


1 PDA Multi 1/210nm 4nm

PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.370	81.498
2	18.386	18.502

Tabla 23 (entrada 5)



1 PDA Multi 1/210nm 4nm

PDA Ch1 210nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area %
1	14.449	75.009
2	18.287	24.991

DATOS CRISTALOGRAFICOS

Difracción de Rayos X:

Monocristales de dimensiones y calidad adecuadas se han montado sobre un capilar de vidrio con orientación aleatoria. La recogida de datos se ha realizado con un difractor automático de cuatro círculos Bruker Kappa Apex II, provisto de un detector de área CCD (charge-coupled device) de alta sensibilidad. Todos los monocristales se midieron a temperatura ambiente, utilizándose la radiación CuK α ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$), con el generador de rayos X operando a 40 kV y 30 mA.

Se exploró el espacio recíproco en tres orientaciones distintas recogiendo un total de 36 imágenes, de las cuales se obtuvieron un determinado número de reflexiones que se ajustaron por mínimos cuadrados para determinar las dimensiones de la celda unidad. Posteriormente, se procedió a la toma de datos sobre una esfera completa del espacio recíproco, recogiendo 1638 imágenes con una anchura de barrido de $0,5^\circ$ y un tiempo de exposición de 10 s/imagen. Las imágenes se integraron con el programa SAINT¹ usando un algoritmo de integración de imagen-estrecha. A las intensidades de las reflexiones medidas se aplicaron correcciones de absorción empíricas usando el programa SADABS.²

Las estructuras se han resuelto por métodos directos y se han refinado con el método de mínimos cuadrados basados en F^2 utilizando el paquete de programas SHELXTLTM.³ Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron geoméricamente, excepto algunas de ellas que se obtuvieron mediante síntesis de diferencias de Fourier. Las representaciones de las moléculas se han realizado con los programas SHELXTLTM³ y MERCURY.⁴

La obtención de los monocristales, algunos detalles de la determinación estructural, las tablas de datos cristalográficos y resultados del refinamiento, así como representaciones

¹ SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2006**.

² SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2006**.

³ G. M. Sheldrick. SHELXTL Version 6.10 Reference Manual. Bruker-AXS, 5465 E. Cheryl Parkway, Madison, Wisconsin, USA, **1999**.

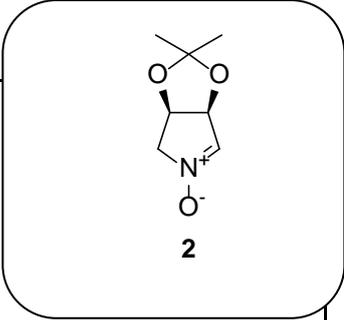
⁴ Macrae, C.F.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G.P.; Taylor, R.; Towler, M.; Van de Streek, J.; *MERCURY*. Molecular graphics. Version 3.0. *J. Appl. Cryst.*, **2006**, *39*, 453.

gráficas de los compuestos **2, 17, 18, 29, 30, 31, 32, 35, 37, 41, 42, 69** y **91**, se recogen a continuación.

Estructura del compuesto $C_7H_{11}NO_3$: 2.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico $P2_1$ ($N^\circ=4$), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto $C_7H_{11}NO_3$ se presenta en la Figura 1 y el empaquetamiento en la Figura 2.

Fórmula empírica	$C_7H_{11}NO_3$		
Peso molecular	157.17		
Temperatura	273 (2) K		
Longitud de onda	1.5418 Å		
Sistema cristalográfico	Monoclinico		
Grupo espacial	$C2_1$		
Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 11.3346(3)$ Å $b = 5.4467(11)$ Å $c = 26.5076(7)$ Å		$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101.412(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1604.12(3)$ Å ³		
Z, Densidad calculada	8, 1.302 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	0.859 mm^{-1}		
F (000)	672		
Tamaño de cristal	0.15 x 0.10 x 0.08 mm		
Límites de θ	1.70 a 6.85°		
Límites de los índices	$-13 \leq h \leq 11$, $-6 \leq k \leq 5$, $-28 \leq l \leq 31$		
Reflexiones recogidas / observadas	4369 / 2365 ($R(\text{int}) = 0.0221$)		
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F^2		
Datos / restricciones / parámetros	2365 / 1 / 211		
Bondad del ajuste en F^2	1.060		
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0355$, $\omega R_2 = 0.0880$		
Índice R (todos los datos)	$R_1 = 0.0372$, $\omega R_2 = 0.0912$		

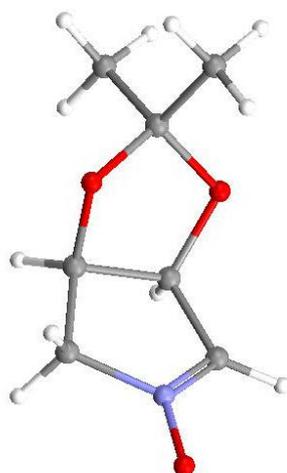


Figura 1. Estructura de rayos X de monocristal de **2**.

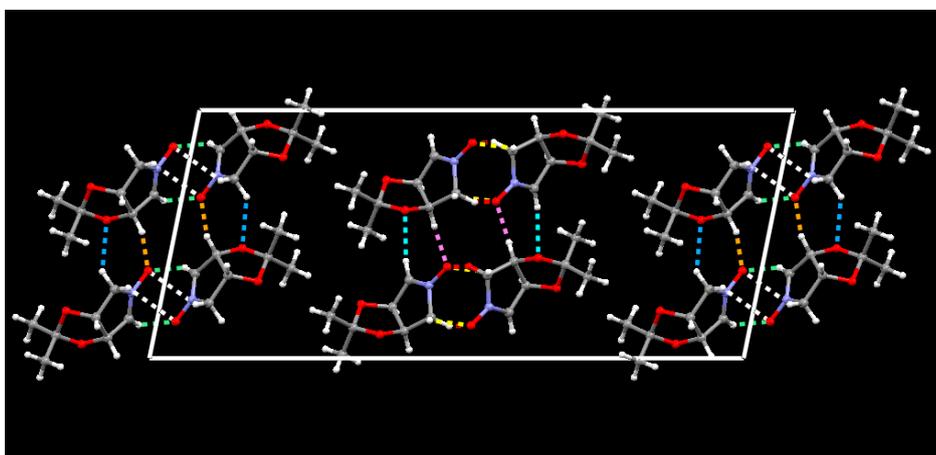
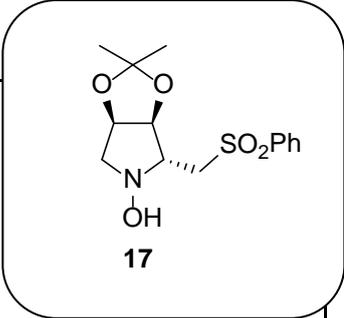


Figura 2. Empaquetamiento de **2** mostrando las interacciones intermoleculares.

Estructura del compuesto C₁₄H₁₉NO₅S: 17.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2₁ (Nº=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₁₄H₁₉NO₅S se presenta en la Figura 3 y el empaquetamiento en la Figura 4.

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅ S	 <p style="text-align: center;">17</p>	
Peso molecular	313.36		
Temperatura	298 (2) K		
Longitud de onda	1.5418 Å		
Sistema cristalográfico	Monoclinico		
Grupo espacial	P2 ₁		
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9.1876 (2) Å b = 19.5384 (5) Å c = 17.9187 (5) Å		alpha = 90° beta = 102.658 (2)° gamma = 90°
Volumen	3136.82 (14) Å ³		
Z, Densidad calculada	8, 1.327 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	2.023 mm ⁻¹		
F (000)	1328		
Tamaño de cristal	0.20 × 0.15 × 0.10 mm		
Límites de θ	4.9 a 63.6°		
Límites de los índices	-10 ≤ h ≤ 9, -22 ≤ k ≤ 22, -19 ≤ l ≤ 21		
Reflexiones recogidas / observadas	46376 / 10345 (R(int) = 0.0361)		
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²		
Datos / restricciones / parámetros	10345 / 1 / 769		
Bondad del ajuste en F ²	1.034		
Índice R final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0484, ωR ₂ = 0.1314		
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0519, ωR ₂ = 0.1347		

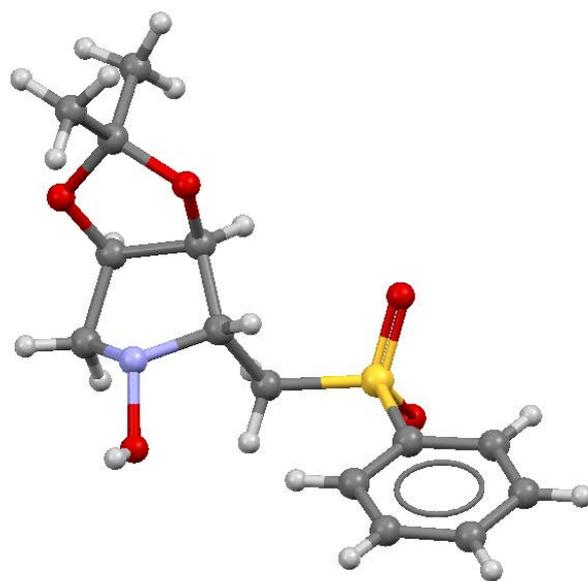


Figura 3. Estructura de rayos X de monocristal de **17**.

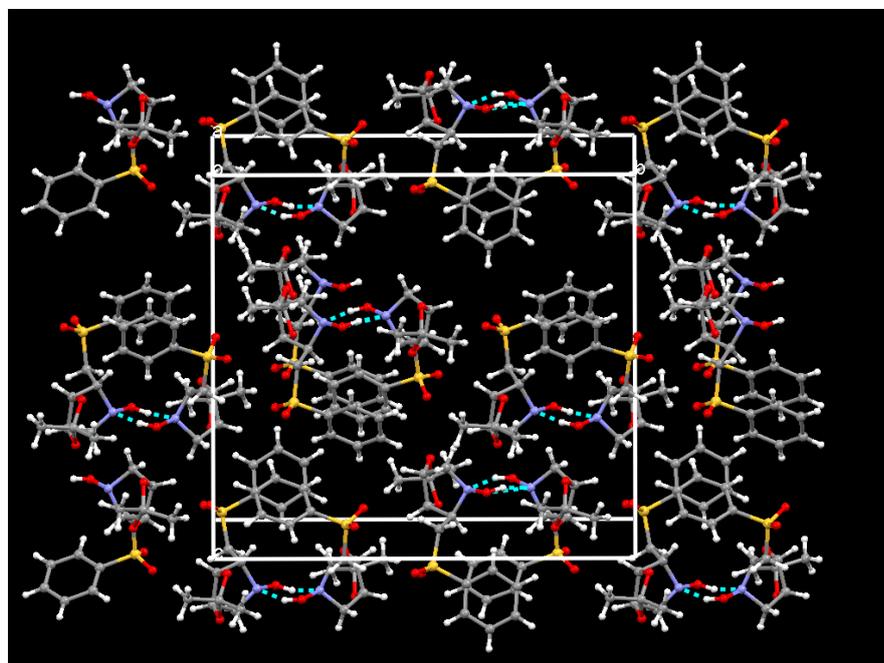
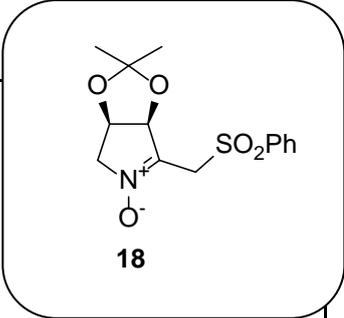


Figura 4. Empaquetamiento de **17** mostrando las interacciones intermoleculares.

Estructura del compuesto C₁₄H₁₇NO₅S: 18.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial ortorrómbico P2₁2₁2₁ (Nº=19), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₁₄H₁₇NO₅S se presenta en la Figura 5 y el empaquetamiento en la Figura 6.

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S		
Peso molecular	311.35		
Temperatura	298 (2) K		
Longitud de onda	1.5418 Å		
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico		
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 5.6424(2) Å b = 15.5592(7) Å c = 16.9097(8) Å		alpha = 90° beta = 90° gamma = 90°
Volumen	1484.52(11) Å ³		
Z, Densidad calculada	4, 1.391 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	2.137 mm ⁻¹		
F (000)	656		
Tamaño de cristal	0.12 x 0.10 x 0.08 mm		
Límites de θ	3.86 a 67.46°		
Límites de los índices	-6<=h<=5, -18<=k<=15, -18<=l<=19		
Reflexiones recogidas / observadas	8018 / 2487 (R(int) = 0.0298)		
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²		
Datos / restricciones / parámetros	2487 / 0 / 192		
Bondad del ajuste en F ²	1.059		
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0344, ωR ₂ = 0.0787		
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0428, ωR ₂ = 0.0835		

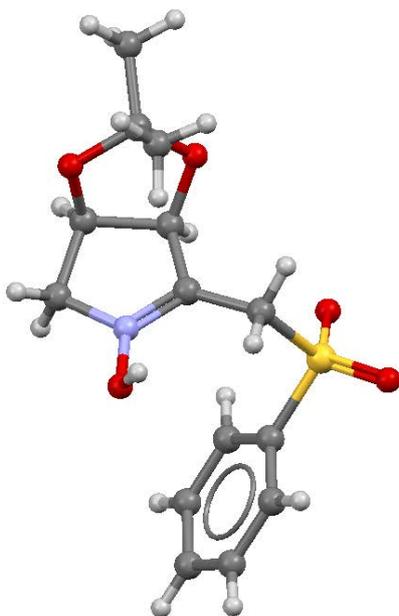


Figura 5. Estructura de rayos X de monocristal de **18**.

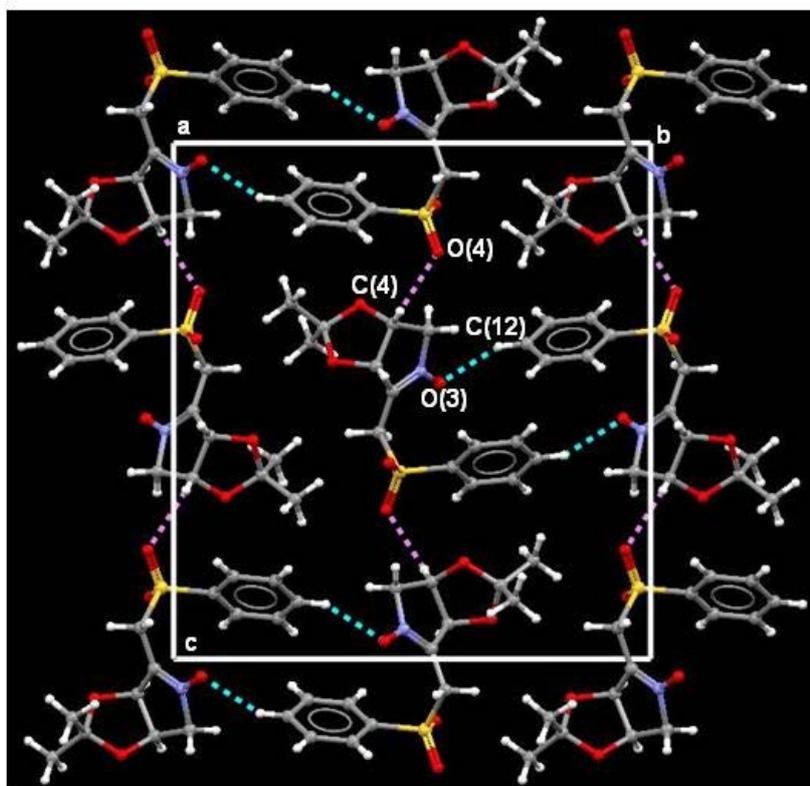
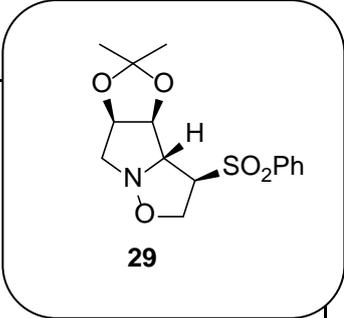


Figura 6. Empaquetamiento de **18** mostrando las interacciones intermoleculares.

Estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S: 29.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial ortorrómbico P2₁2₁2₁ (N°=19), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S se presenta en la Figura 7 y el empaquetamiento en la Figura 8.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S	 <p style="text-align: center;">29</p>	
Peso molecular	325.37		
Temperatura	273 (2) K		
Longitud de onda	1.5417 Å		
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico		
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 5.7606(10) Å b = 14.5772(3) Å c = 19.0715(4) Å		alpha = 90° beta = 90° gamma = 90°
Volumen	1601.50(6) Å ³		
Z, Densidad calculada	4, 1.349 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	2.004 mm ⁻¹		
F (000)	688		
Tamaño de cristal	0.25 x 0.18 x 0.15 mm		
Límites de θ	6.07 a 62.43°		
Límites de los índices	-5<=h<=6, -16<=k<=16, -21<=l<=21		
Reflexiones recogidas / observadas	10090 / 2492 (R(int) = 0.0317)		
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²		
Datos / restricciones / parámetros	2492 / 0 / 218		
Bondad del ajuste en F ²	1.020		
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0360, ωR ₂ = 0.0938		
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0368, ωR ₂ = 0.0947		

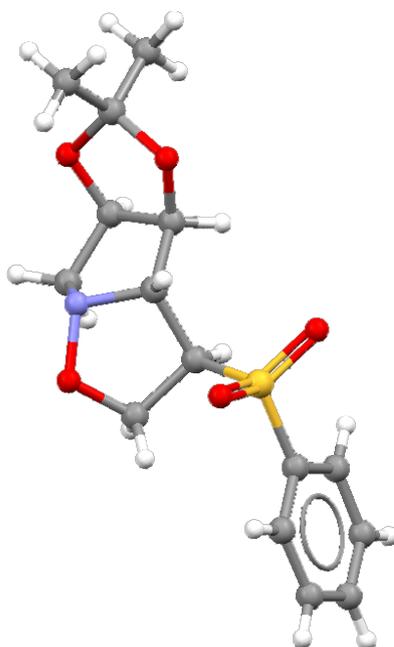


Figura 7. Estructura de rayos X de monocristal de **29**.

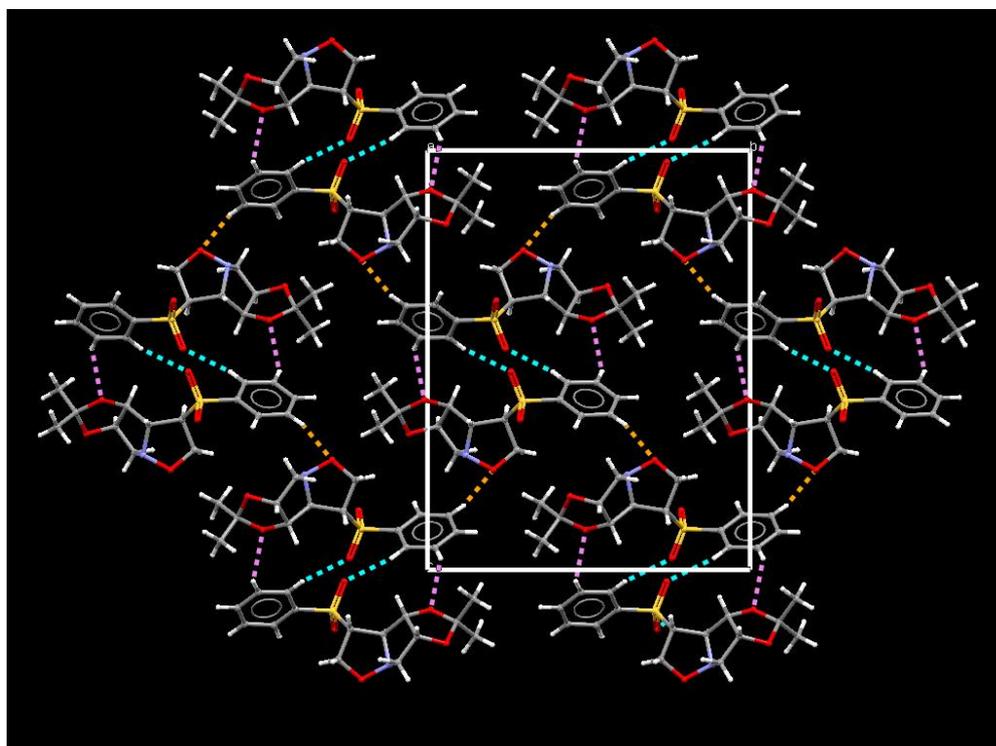
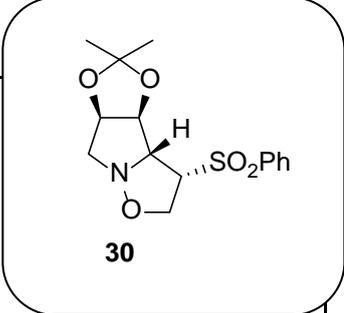


Figura 8. Empaquetamiento de **29** mostrando las interacciones intermoleculares.

Estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S: 30.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2₁ (N^o=4), utilizando el programa SHELXTLTM.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S se presenta en la Figura 9 y el empaquetamiento en la Figura 10.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S	 <p style="text-align: center;">30</p>	
Peso molecular	325.37		
Temperatura	273 (2) K		
Longitud de onda	1.5417 Å		
Sistema cristalográfico	Monoclinico		
Grupo espacial	P2 ₁		
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 5.6583(10) Å b = 14.2275(3) Å c = 10.1001(2) Å		alpha = 90° beta = 102.8920(10)° gamma = 90°
Volumen	792.60(3) Å ³		
Z, Densidad calculada	2, 1.363 mg/m ³		
Coeficiente de absorción	2.025 mm ⁻¹		
F (000)	344		
Tamaño de cristal	0.20 x 0.14 x 0.10 mm		
Límites de θ	4.49 a 67.01 °		
Límites de los índices	-4<=h<=6, -15<=k<=16, -11<=l<=11		
Reflexiones recogidas / observadas	3850 / 2100 (R(int) = 0.0229)		
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²		
Datos / restricciones / parámetros	2100 / 1 / 217		
Bondad del ajuste en F ²	1.042		
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0277, ωR ₂ = 0.0716		
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0279, ωR ₂ = 0.0716		

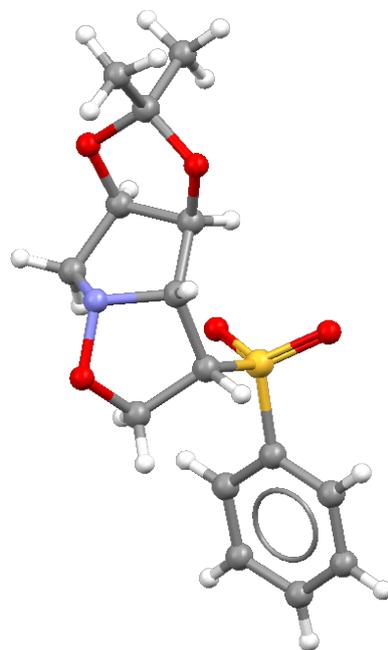


Figura 9. Estructura de rayos X de monocristal de **30**.

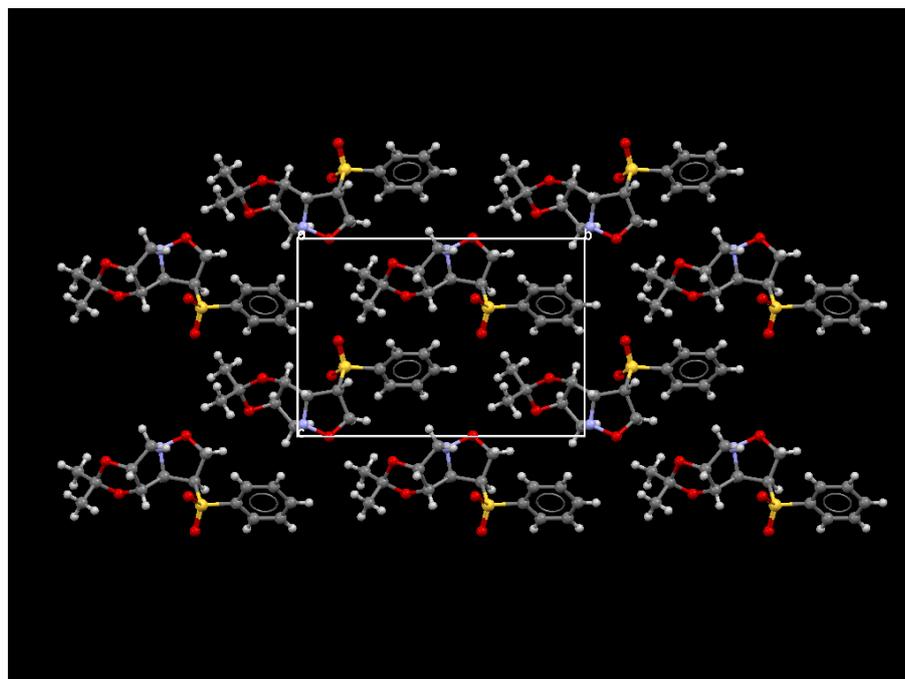
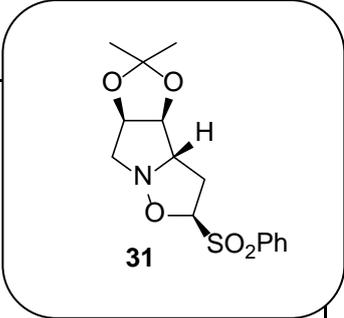


Figura 10. Empaquetamiento de **30**.

Estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S: 31.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2₁ (N^o=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S se presenta en la Figura 11 y el empaquetamiento en la Figura 12.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S	
Peso molecular	325.37	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1.5417 Å	
Sistema cristalográfico	Monoclinico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 12.0774(4) Å b = 5.5798(2) Å c = 12.2367(4) Å	alpha = 90° beta = 100.958(2)° gamma = 90°
Volumen	809.59(2) Å ³	
Z, Densidad calculada	2, 1.335 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1.982 mm ⁻¹	
F (000)	344	
Tamaño de cristal	0.10 x 0.08 x 0.06 mm	
Límites de θ	3.68 a 67.31°	
Límites de los índices	-14<=h<=14, -4<=k<=6, -14<=l<=12	
Reflexiones recogidas / observadas	5865 / 1998 (R(int) = 0.0263)	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	1998 / 1 / 201	
Bondad del ajuste en F ²	1.040	
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0333, ωR ₂ = 0.0851	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0368, ωR ₂ = 0.0877	

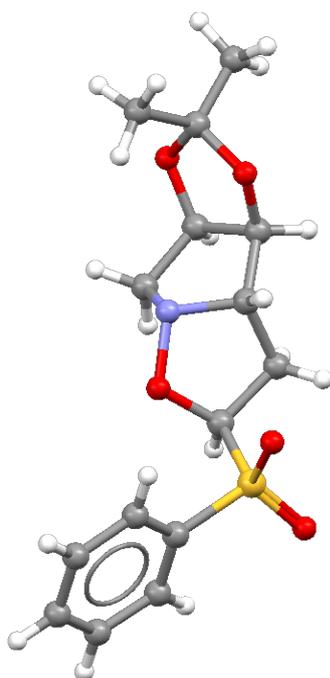


Figura 11. Estructura de rayos X de monocristal de **31**.

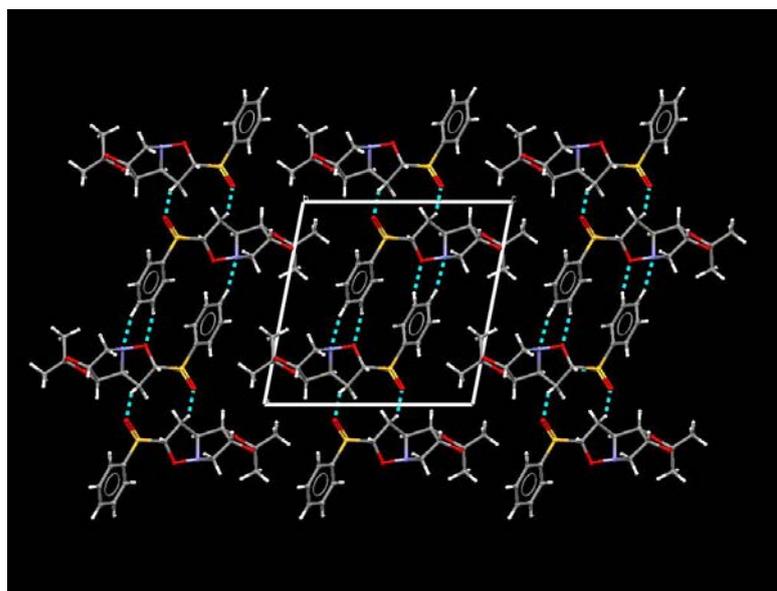
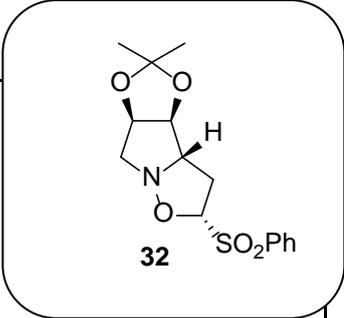


Figura 12. Empaquetamiento de **31** mostrando las interacciones intermoleculares.

Estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S: 32.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial ortorrombico P2₁2₁2₁ (N°=19), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₁₅H₁₉NO₅S se presenta en la Figura 13 y el empaquetamiento en la Figura 14.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S		
Peso molecular	325.37		
Temperatura	273 (2) K		
Longitud de onda	1.5417 Å		
Sistema cristalográfico	Ortorrombico		
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 5.9656(2) Å b = 10.1102(3) Å c = 26.9558(7) Å		alpha = 90° beta = 90° gamma = 90°
Volumen	1625.80(6) Å ³		
Z, Densidad calculada	2, 1.329 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	1.974 mm ⁻¹		
F (000)	688		
Tamaño de cristal	0.20 x 0.14 x 0.10 mm		
Límites de θ	3.28 a 62.61°		
Límites de los índices	-6<=h<=5, -10<=k<=11, -28<=l<=30		
Reflexiones recogidas / observadas	9859 / 2493 (R(int) = 0.0316)		
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²		
Datos / restricciones / parámetros	2493 / 0 / 217		
Bondad del ajuste en F ²	1.097		
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0377, ωR ₂ = 0.1067		
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0383, ωR ₂ = 0.1072		

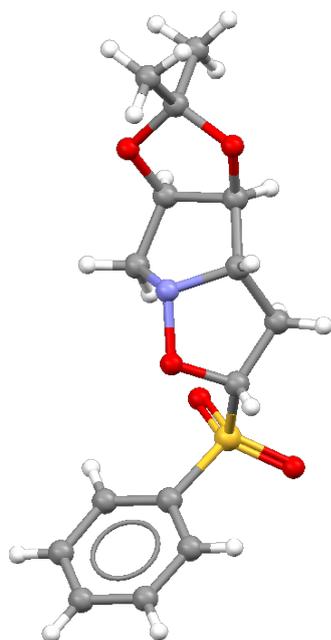


Figura 13. Estructura de rayos X de monocristal de **32**.

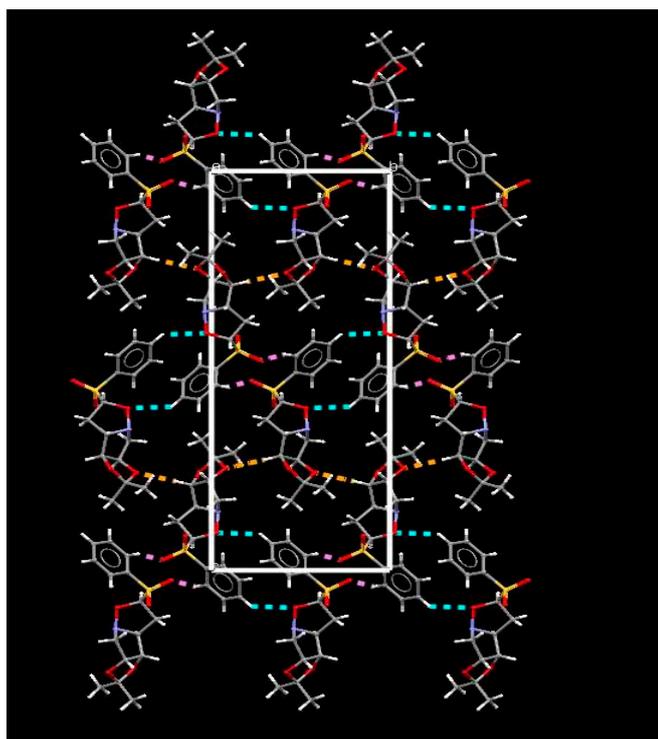
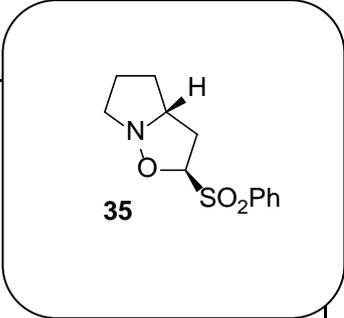


Figura 14. Empaquetamiento de **32** mostrando las interacciones intermoleculares.

Estructura del compuesto C₁₂H₁₅NO₃S: 35.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2₁ (Nº=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₁₂H₁₅NO₃S se presenta en la Figura 15 y el empaquetamiento en la Figura 16.

Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S	 <p>alpha = 90° beta = 97.754(2)° gamma = 90°</p>
Peso molecular	253.31	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalográfico	Monoclinico	
Grupo espacial	P2 ₁ /c	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 12.5730(4) Å b = 5.4443(2) Å c = 18.2266(4) Å	
Volumen	1236.22(7) Å ³	
Z, Densidad calculada	4, 1.361 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	2.311 mm ⁻¹	
F (000)	536	
Tamaño de cristal	0.15 x 0.10 x 0.08 mm	
Límites de θ	8.50 a 66.77°	
Límites de los índices	-14<=h<=13, -6<=k<=6, -17<=l<=21	
Reflexiones recogidas / observadas	9571 / 2074 (R(int) = 0.0321)	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	2074 / 0 / 154	
Bondad del ajuste en F ²	1.040	
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0419, ωR ₂ = 0.10741	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0440, ωR ₂ = 0.1091	

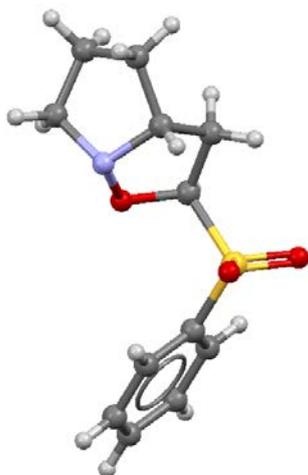


Figura 15. Estructura de rayos X de monocristal de **35**.

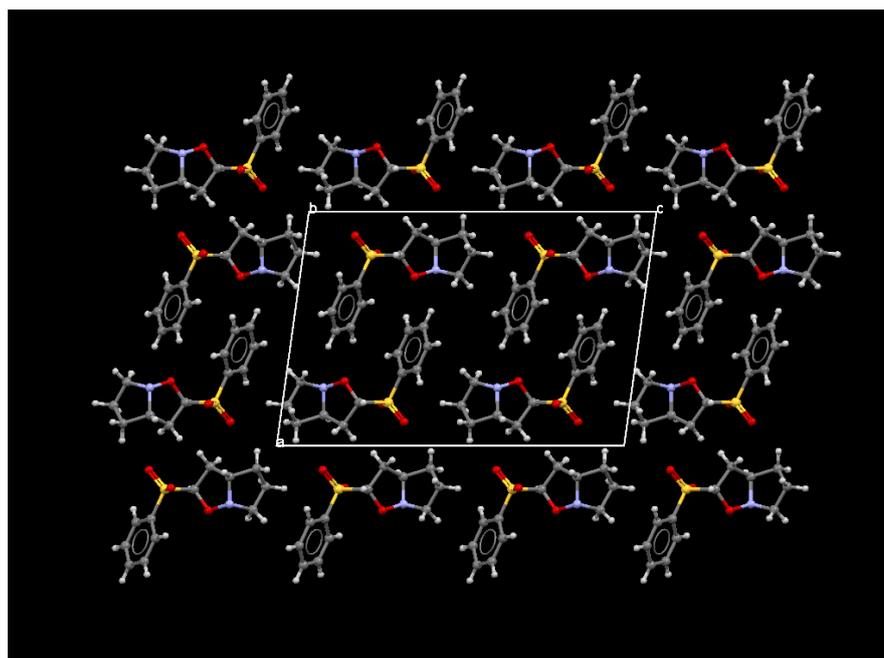
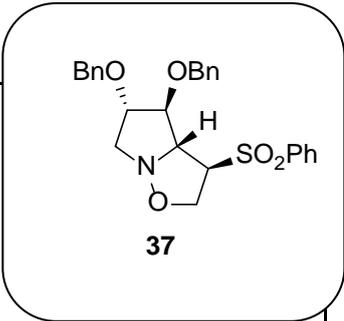


Figura 16. Empaquetamiento de **35**.

Estructura del compuesto C₂₆H₂₇NO₅S: 37.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial ortorrómbico P2₁ (N^o=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₂₆H₂₇NO₅S se presenta en la Figura 17 y el empaquetamiento en la Figura 18.

Fórmula empírica	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅ S	 <p style="text-align: center;">37</p> <p>alpha = 90° beta = 90° gamma = 90°</p>
Peso molecular	465.55	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 5.5560(2) Å b = 16.0807(5) Å c = 24.9531(11) Å	
Volumen	2229.42(13) Å ³	
Z, Densidad calculada	4, 1.387 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1.618 mm ⁻¹	
F (000)	984	
Tamaño de cristal	0.25 x 0.20 x 0.10 mm	
Límites de θ	3.27 a 67.35°	
Límites de los índices	-6<=h<=5, -18<=k<=18, -26<=l<=26	
Reflexiones recogidas / observadas	13137 / 3642 (R(int) = 0.0342)	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	3642 / 0 / 298	
Bondad del ajuste en F ²	1.055	
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0296, ωR ₂ = 0.0685	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0331, ωR ₂ = 0.0714	

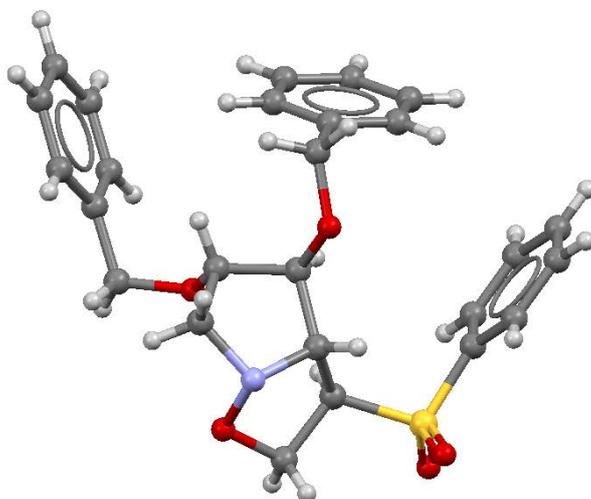


Figura 17. Estructura de rayos X de monocristal de **37**.

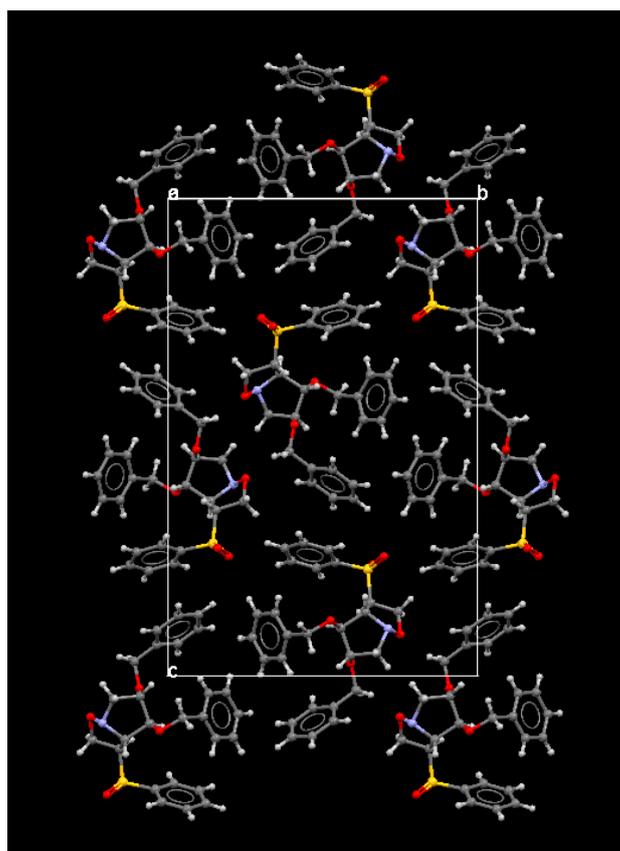
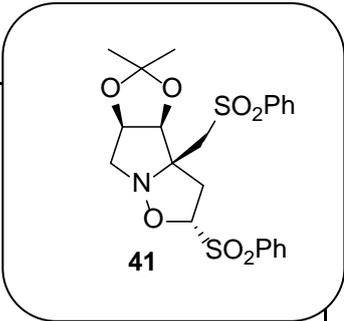


Figura 18. Empaquetamiento de **37**.

Estructura del compuesto C₂₂H₂₅NO₇S₂: 41.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial ortorrómbico P2₁ (N^o=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₂₂H₂₅NO₇S₂ se presenta en la Figura 19 y el empaquetamiento en la Figura 20.

Fórmula empírica	C ₂₂ H ₂₅ NO ₇ S ₂		
Peso molecular	479.55		
Temperatura	293 (2) K		
Longitud de onda	1.54178 Å		
Sistema cristalográfico	Monoclínico		
Grupo espacial	P2 ₁		
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9.0271(3) Å b = 14.4516(5) Å c = 9.4376(4) Å		alpha = 90° beta = 109.507(3)° gamma = 90°
Volumen	1160.52(7) Å ³		
Z, Densidad calculada	2, 1.372 mg/m ³		
Coefficiente de absorción	2.453 mm ⁻¹		
F (000)	504		
Tamaño de cristal	0.10 x 0.08 x 0.06 mm		
Límites de θ	4.97 a 66.05°		
Límites de los índices	-10 ≤ h ≤ 10, -16 ≤ k ≤ 15, -10 ≤ l ≤ 10		
Reflexiones recogidas / observadas	6864 / 3336 (R(int) = 0.0282)		
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²		
Datos / restricciones / parámetros	3336 / 1 / 303		
Bondad del ajuste en F ²	1.074		
Índice R final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0354, ωR ₂ = 0.0843		
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0375, ωR ₂ = 0.0859		

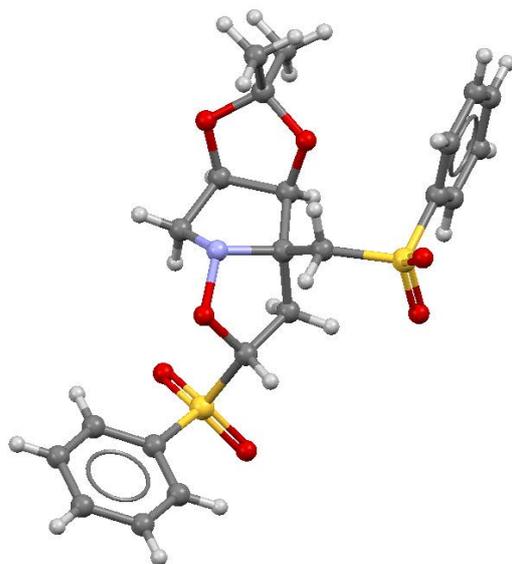


Figura 19. Estructura de rayos X de monocristal de **41**.

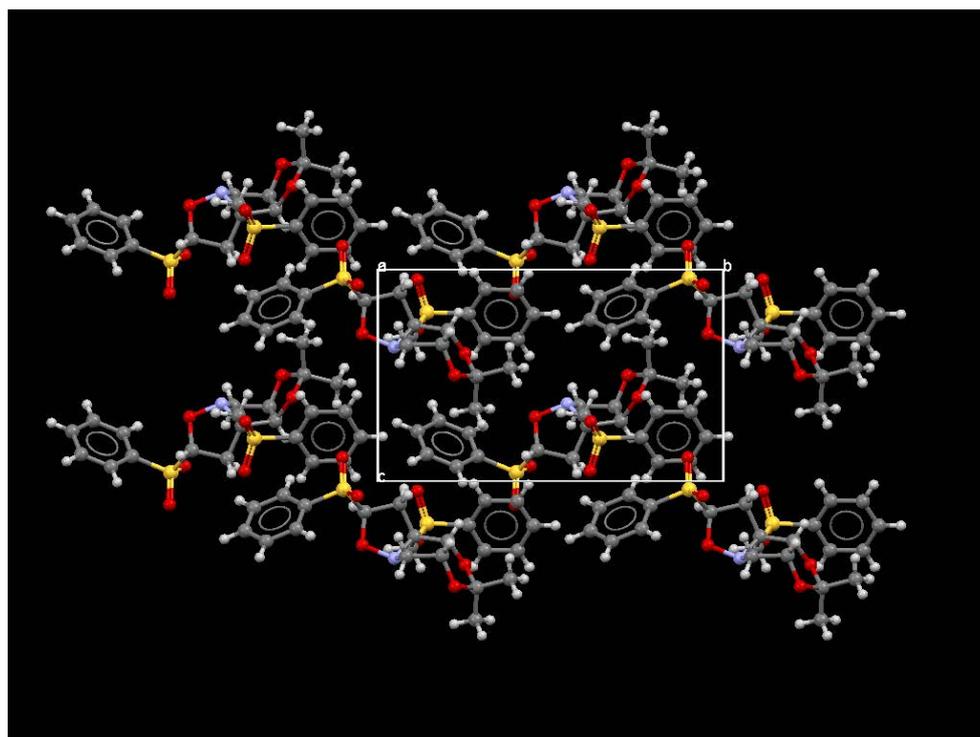
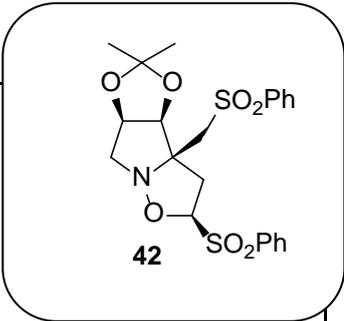


Figura 20. Empaquetamiento de **41**.

Estructura del compuesto C₂₂H₂₅NO₇S₂: 42.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial ortorrómbico P2₁ (N^o=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₂₂H₂₅NO₇S₂ se presenta en la Figura 21 y el empaquetamiento en la Figura 22.

Fórmula empírica	C ₂₂ H ₂₅ NO ₇ S ₂	 <p>alpha = 90° beta = 90° gamma = 90°</p>
Peso molecular	479.55	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9.4439(3) Å b = 11.5345(4) Å c = 20.6737(7) Å	
Volumen	2252.00(13) Å ³	
Z, Densidad calculada	4, 1.411 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	2.528 mm ⁻¹	
F (000)	1008	
Tamaño de cristal	0.25 x 0.20 x 0.15 mm	
Límites de θ	4.28 a 67.04 °	
Límites de los índices	-10 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 12, -20 ≤ l ≤ 24	
Reflexiones recogidas / observadas	11481 / 3738 (R(int) = 0.0298)	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	3738 / 0 / 292	
Bondad del ajuste en F ²	1.054	
Índice R final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0275, ωR ₂ = 0.0713	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0280, ωR ₂ = 0.0707	

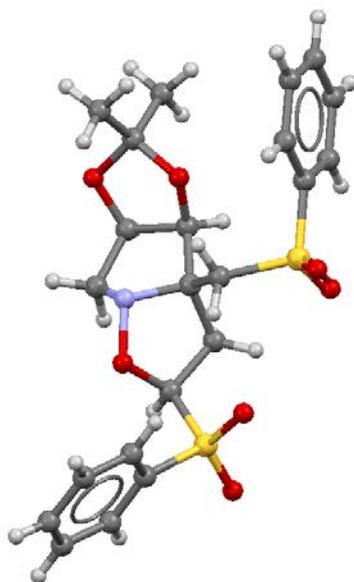


Figura 21. Estructura de rayos X de monocristal de **42**.

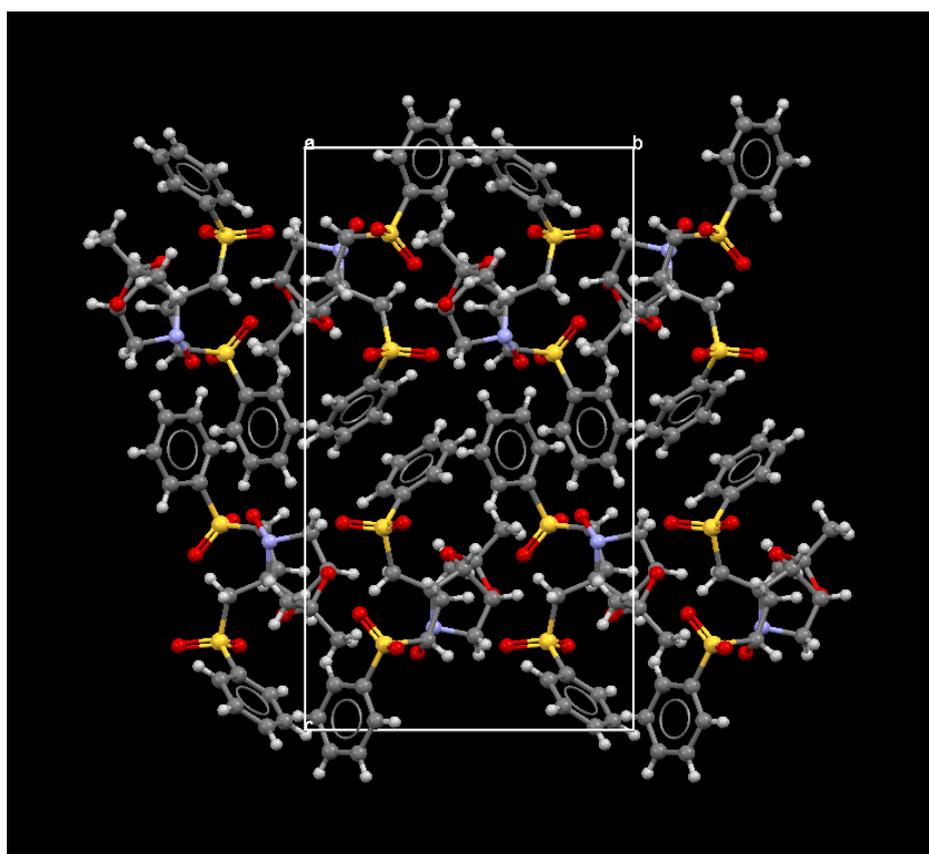
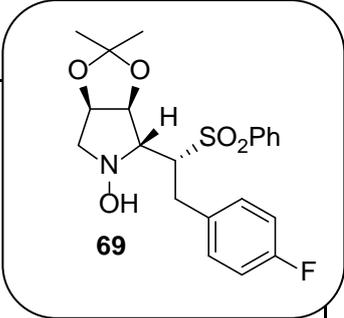


Figura 22. Empaquetamiento de **42**.

Estructura del compuesto C₂₁H₂₄NO₅FS: 69.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2₁ (N^o=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₂₁H₂₄NO₅FS se presenta en la Figura 23 y el empaquetamiento en la Figura 24.

Fórmula empírica	C ₂₁ H ₂₄ NO ₅ FS	 <p>69</p> <p>alpha = 90° beta = 99.092(2)° gamma = 90°</p>
Peso molecular	421.47	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1.5417 Å	
Sistema cristalográfico	Monoclinico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 10.7117(4) Å b = 7.4436(2) Å c = 13.4290(5) Å	
Volumen	1057.29(6) Å ³	
Z, Densidad calculada	2, 1.324 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1.715 mm ⁻¹	
F (000)	444	
Tamaño de cristal	0.20 x 0.15 x 0.10 mm	
Límites de θ	3.33 a 67.11°	
Límites de los índices	-12 ≤ h ≤ 12, -8 ≤ k ≤ 5, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflexiones recogidas / observadas	7399 / 2529 (R(int) = 0.0396)	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	2529 / 1 / 283	
Bondad del ajuste en F ²	1.079	
Índice R final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0317, ωR ₂ = 0.0722	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0340, ωR ₂ = 0.0735	

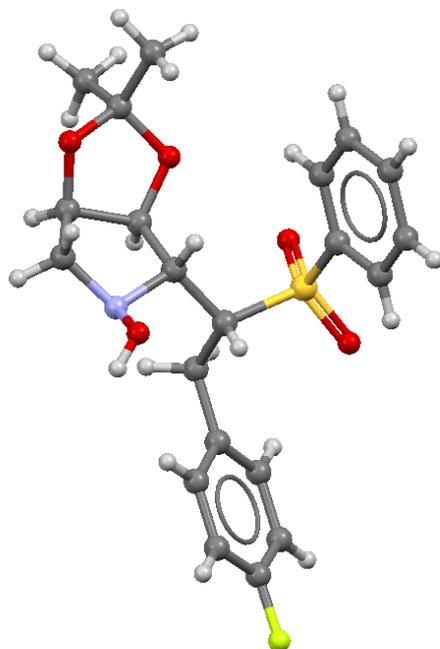


Figura 23. Estructura de rayos X de monocristal de **69**.

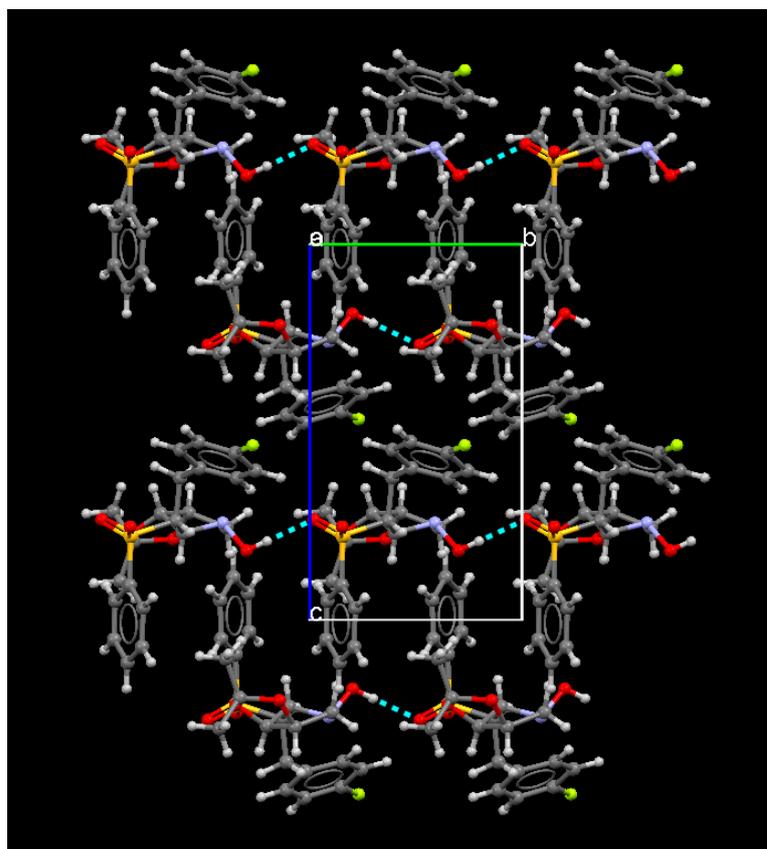
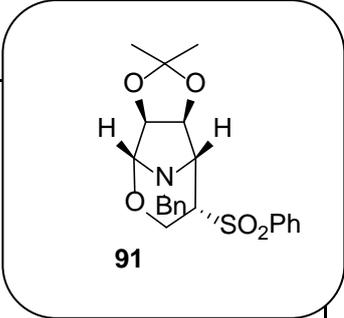


Figura 24. Empaquetamiento de **69** mostrando las interacciones intermoleculares.

Estructura del compuesto C₂₂H₂₅NO₅S: 91.

La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2₁ (Nº=4), utilizando el programa SHELXTL™.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto C₂₂H₂₅NO₅S se presenta en la Figura 25 y el empaquetamiento en la Figura 26.

Fórmula empírica	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅ S	 <p style="text-align: center;">91</p> <p>alpha = 90° beta = 99.791(3)° gamma = 90°</p>
Peso molecular	415.1345	
Temperatura	298 (2) K	
Longitud de onda	1.5418 Å	
Sistema cristalográfico	Monoclinico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 6.0659(2) Å b = 15.5656(6) Å c = 12.9608(5) Å	
Volumen	1205.93(8) Å ³	
Z, Densidad calculada	2, 1.378 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	3.521 mm ⁻¹	
F (000)	524	
Tamaño de cristal	0.20 x 0.15 x 0.10 mm	
Límites de θ	4.48 a 67.01°	
Límites de los índices	-5 ≤ h ≤ 7, -17 ≤ k ≤ 18, -15 ≤ l ≤ 14	
Reflexiones recogidas / observadas	6938 / 3318 (R(int) = 0.0254)	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	3318 / 1 / 288	
Bondad del ajuste en F ²	1.040	
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0384, ωR ₂ = 0.1027	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0408, ωR ₂ = 0.1054	

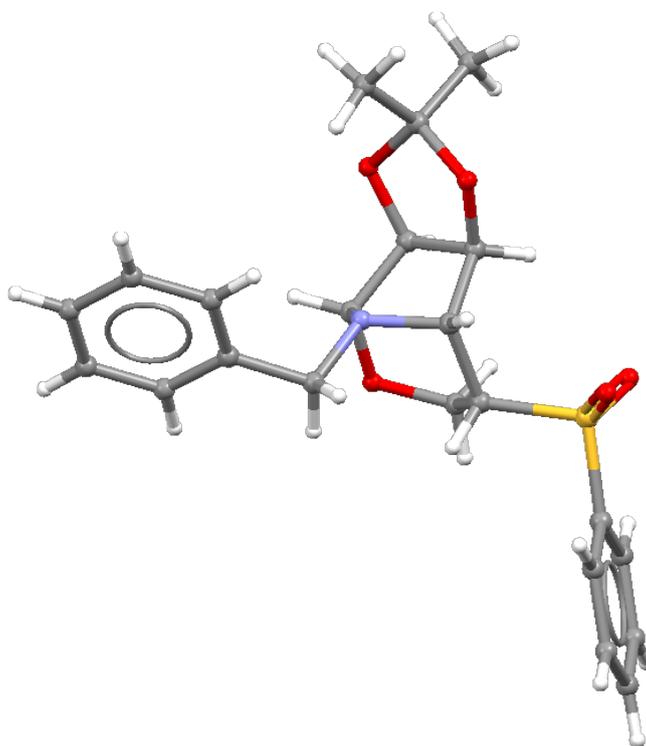


Figura 25. Estructura de rayos X de monocristal de **91**.

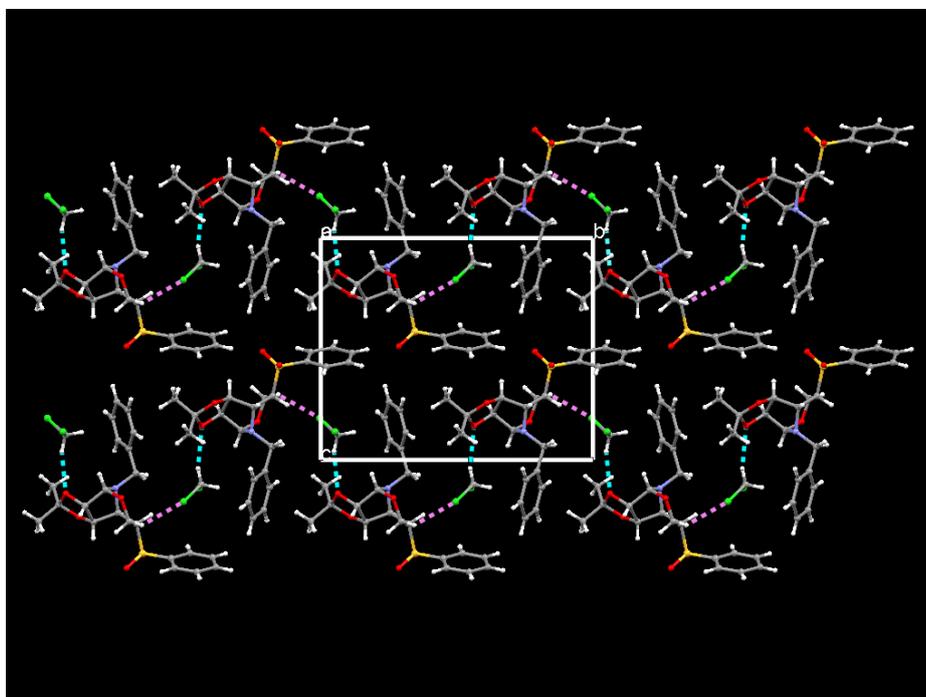
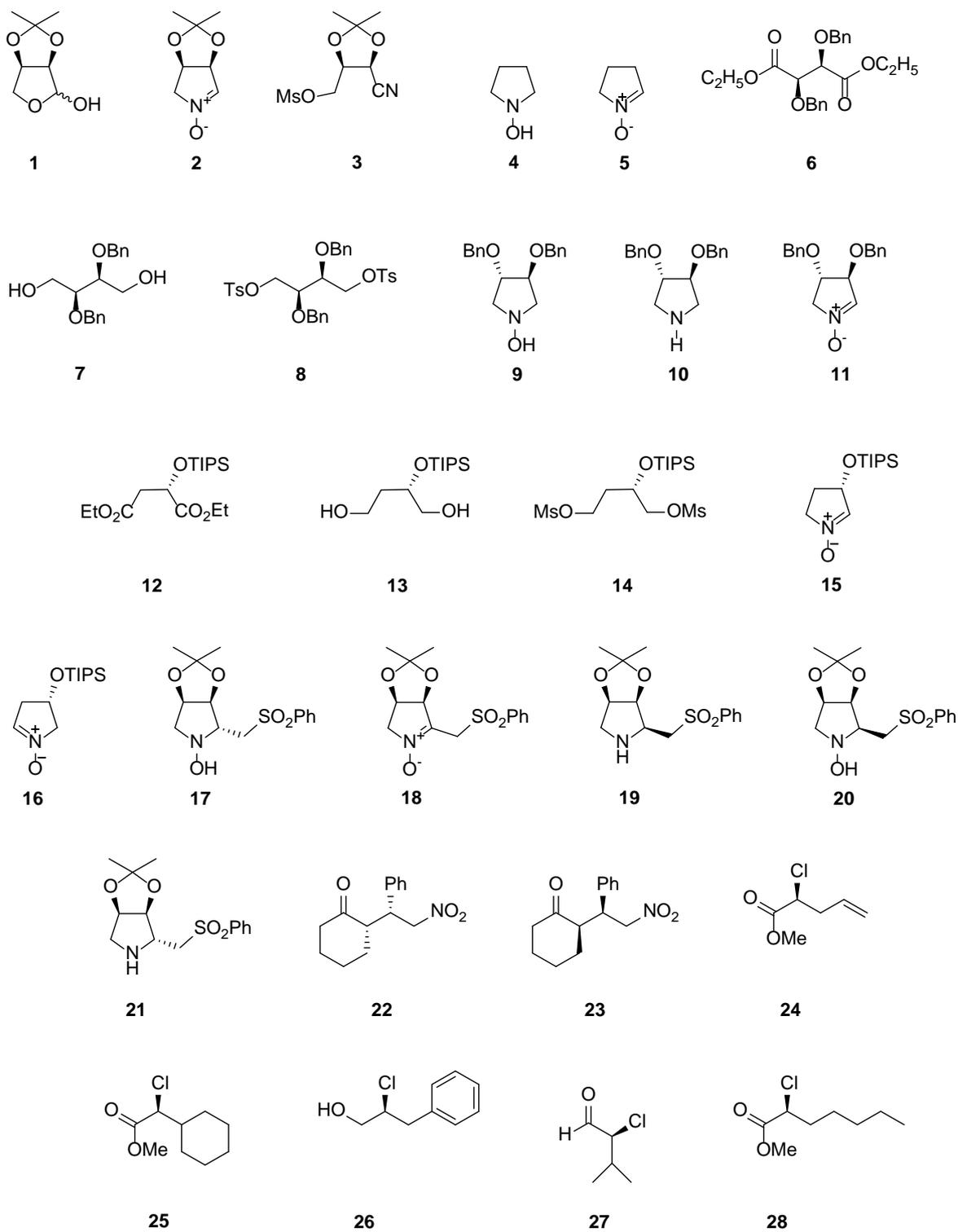
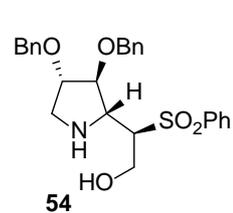
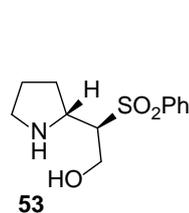
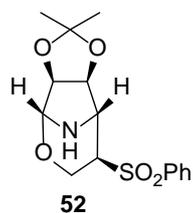
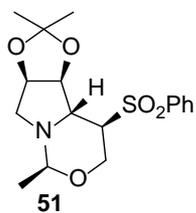
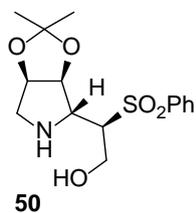
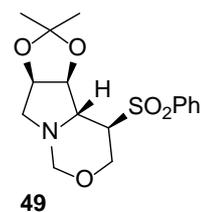
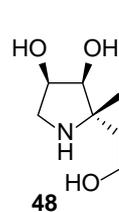
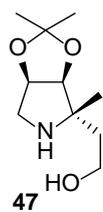
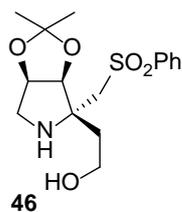
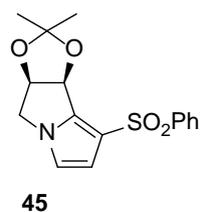
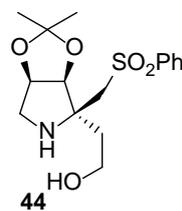
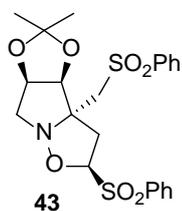
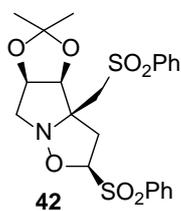
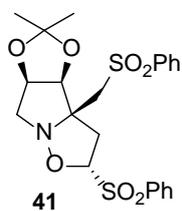
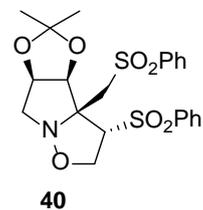
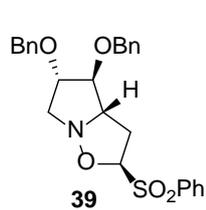
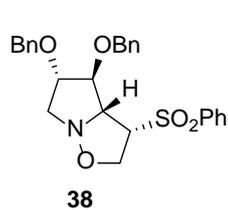
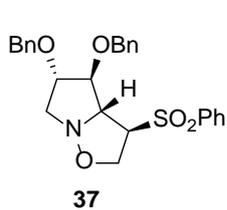
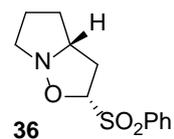
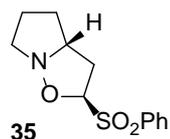
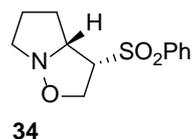
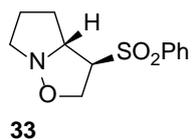
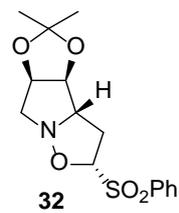
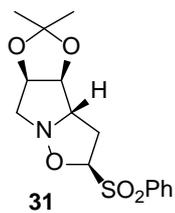
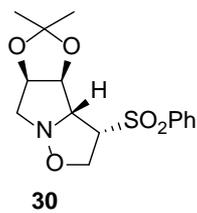
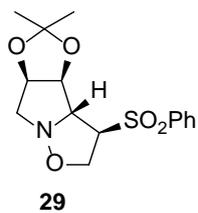


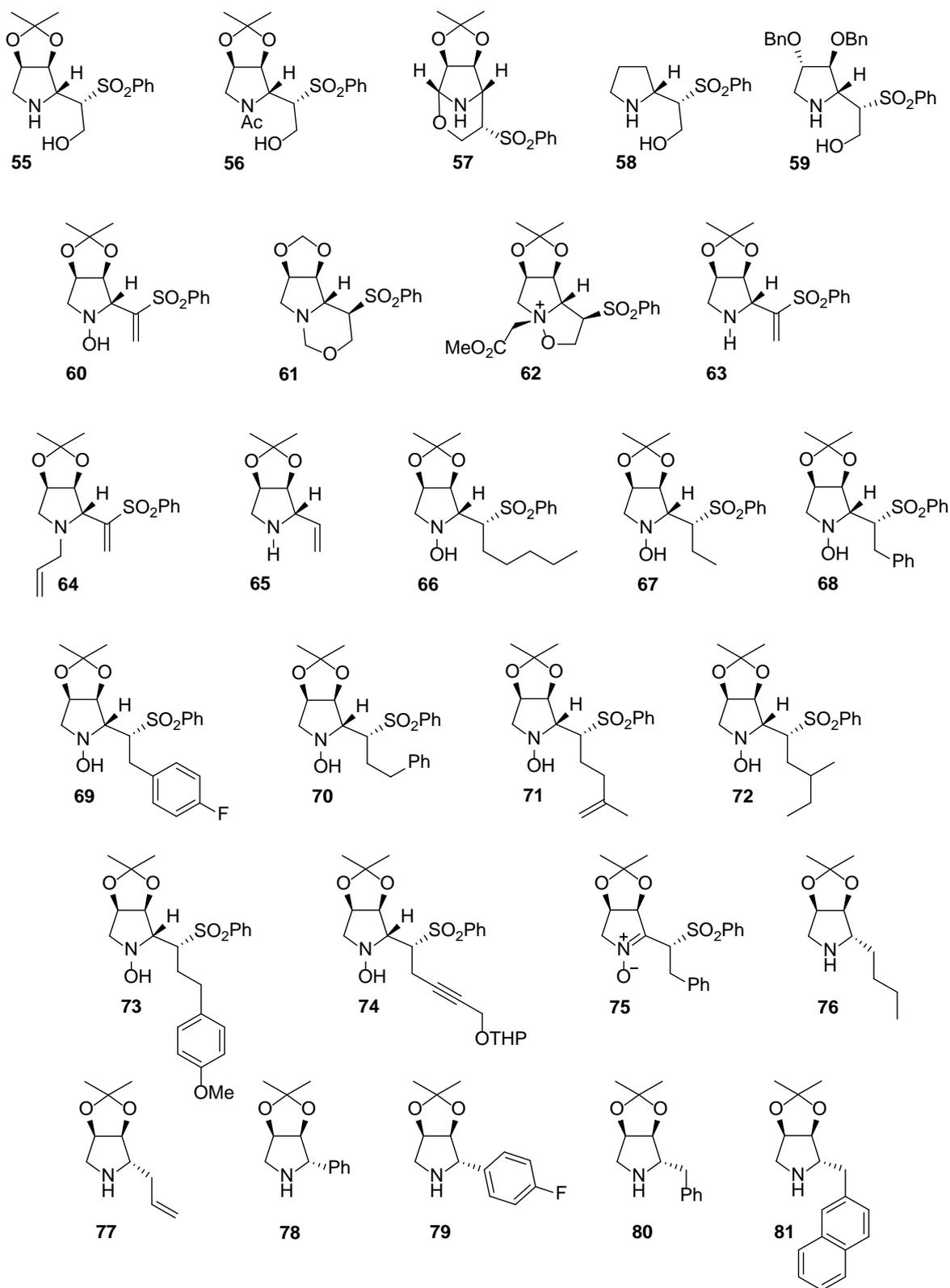
Figura 26. Empaquetamiento de **91** mostrando las interacciones intermoleculares.

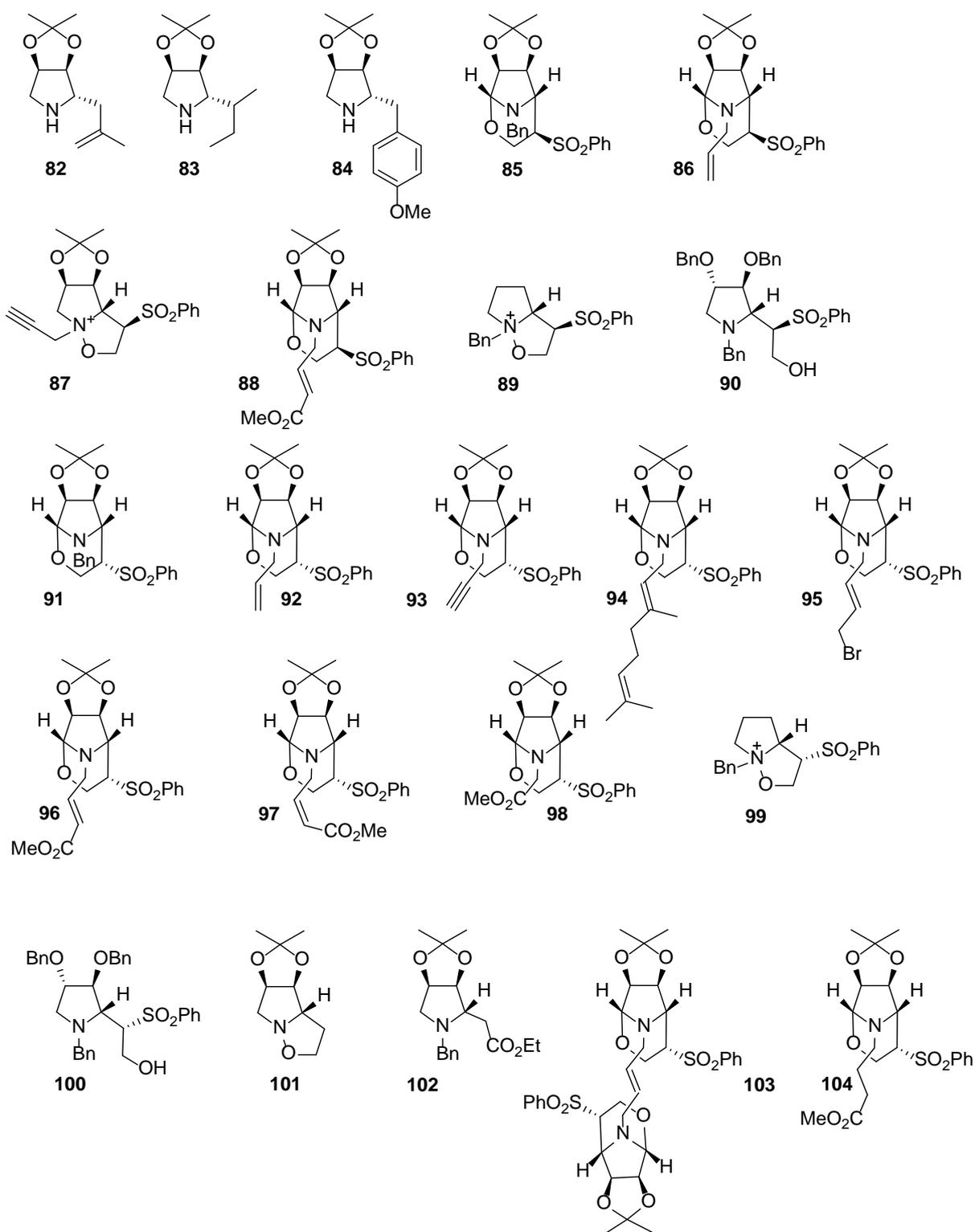
ANEXO:

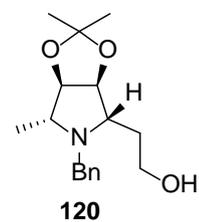
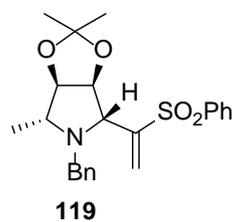
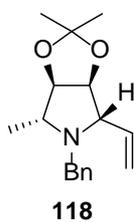
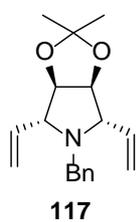
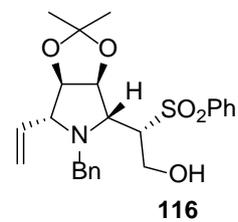
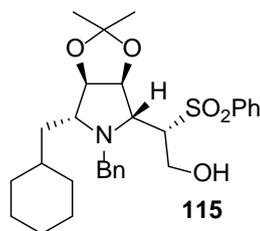
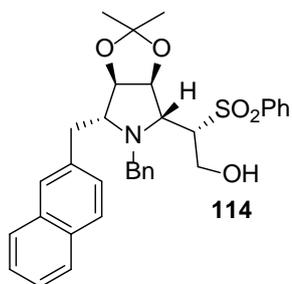
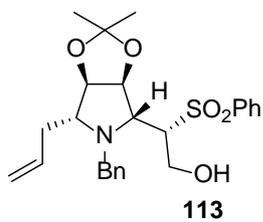
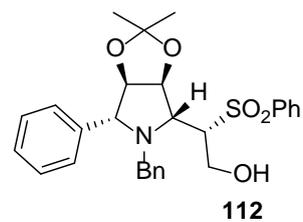
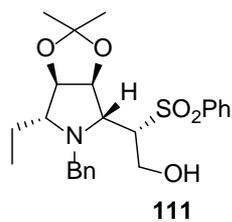
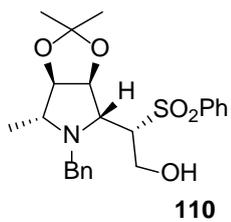
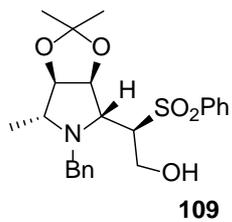
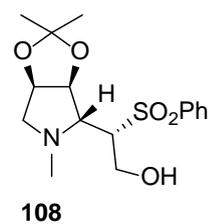
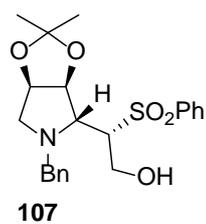
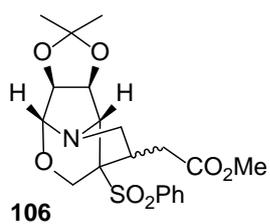
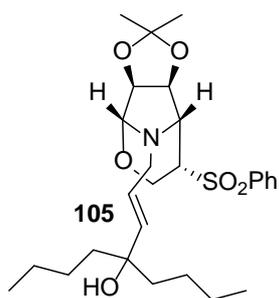
Relación de moléculas sintetizadas en este trabajo













FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de
Química Orgánica



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

