

**SÍNTESIS Y APLICACIONES DE
TETRAHIDROPIRANOS Y PIRROLIDINAS
QUIRALES**



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica

Marta García Núñez

NOVIEMBRE 2008

SÍNTESIS Y APLICACIONES DE TETRAHIDROPIRANOS Y PIRROLIDINAS QUIRALES

Trabajo presentado para optar al
título de Doctor en Química por:

Marta García Núñez
Salamanca, Noviembre 2008

Visado en Salamanca
Octubre 2008

Fdo. David Díez Martín
Catedrático de Química Orgánica

Fdo. Rosalina Fernández. Moro
Prof. Titular de Química Orgánica

Fdo. Julio González Urones
Catedrático 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. Rosalina Fernández Moro y D. Julio González Urones, a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la confianza que han depositado en mí y por el apoyo que me han brindado hasta la conclusión de este trabajo. Gracias David por tu optimismo cuando más lo he necesitado.

Asimismo quisiera hacer extensible mi agradecimiento a las siguientes personas:

A los Dres. D. Narciso Martín Garrido, Dña. Pilar Basabe Barcala, Dña. Maria José Sexmero Cuadrado y D. Isidro Sánchez Marcos por la ayuda prestada durante estos años.

A los Dres. Dña. Anna Lithgow, del servicio de Resonancia Magnética Nuclear, Dña. Francisca Sanz, del Servicio de Difracción de Rayos-X y D. César Raposo, del Servicio de Espectrometría de Masas por la ayuda y el interés mostrados en todo momento. A Marisol y M^a José por estar siempre dispuestas a echar una mano. Y no quisiera olvidarme del Dr. D. Howard B. Broughton por su inestimable ayuda en las modelizaciones moleculares incluidas en este trabajo.

Al Dr. Alan C. Spivey del Imperial Collage London y al Proffesor Steven V. Ley de la University of Cambridge por haberme dado la oportunidad de formar parte de sus grupos de investigación durante mis “estancias breves”.

También agradezco al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una beca FPU para la realización de este trabajo de investigación.

Igualmente, quisiera tener un recuerdo muy especial para mis compañeros de laboratorio durante estos años. Sin ellos esta aventura no habría sido la misma. Desde los primeros que me recibieron y me enseñaron a “hacer manos” en el laboratorio (Pilar G., Mariajo, Merce, Noelia, Alber, Víctor, Miguel, Sergio), mis compañeros de promoción (Pilar F., Mónica, Álvaro, Belén, Wences), la marabunta del segundo año, algunos de los cuales se han convertido en grandes amigos (Olga, Bari, Marta, Piedad, M^a Rosa, Lourdes, Almudena, Alfonso, Imanol, Enrique, David), hasta las incorporaciones de los últimos años (Patri, Cheli, Magda, Isabel y Ana), sin olvidarme de mis compañeros de tierras “villarribenses” (Andrés, María, Roberto, Muñiz, Simón, Lidia, María, Pablo). A todos vosotros, gracias por vuestra paciencia y ayuda. Y entre todos ellos, quisiera agradecer enormemente a Álvaro, mi compañero de batallas por tierras inglesas, el gran interés mostrado y las muchas horas de trabajo invertidas en los estudios de modelización molecular de este trabajo.

Finalmente, quisiera darles las gracias de todo corazón a mis padres por haber estado siempre a mi lado y porque sin ellos no estaría escribiendo esta memoria. Y por supuesto a Juan, por su apoyo incondicional y por su cariño, comprensión y paciencia.

*La frase más excitante que se puede oír en ciencia,
la que anuncia nuevos descubrimientos, no es "¡Eureka!"
sino 'Es extraño ...'.*

Isaac Asimov

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....15

INTRODUCCIÓN.....19

Parte I. Síntesis de anillos tetrahidropiránicos: Estrategias y aplicación a la síntesis de productos naturales

1. Metodologías de tipo A: Formación del enlace O1-C2.....29

1.1. Ciclaciones S_N229

1.2. Ciclaciones S_N130

1.3. Ciclaciones de hidroxiepóxidos.....32

1.4. Ciclaciones sobre alquenos.....36

1.5. Ciclaciones sobre alenos.....44

1.6. Ciclaciones sobre alquinos.....44

1.7. Otras ciclaciones catalizadas por metales.....46

1.8. Adiciones conjugadas de Michael intramoleculares.....50

1.9. Ciclaciones reductoras.....55

1.10. Ciclaciones oxidativas de 1,6-dienos.....57

2. Metodologías de tipo B y C: Formación de los enlaces C2-C3 y C3-C4.....59

2.1. Reacción de *oxo*-hetero-Diels-Alder.....59

2.2. Metátesis.....64

2.3. Ciclaciones sobre iones oxocarbenio.....70

Parte II. Organocatálisis: aplicación a la síntesis de heterociclos oxigenados de seis miembros

1. Adiciones conjugadas organocatalíticas.....81

1.1. Adición conjugada de nucleófilos carbonados.....81

1.2. Adición conjugada de nucleófilos oxigenados.....84

2. Reacciones de <i>oxo</i>-hetero-Diels-Alder organocatalíticas	85
2.1. <i>oxo</i> -HDA con activación por enlace de hidrógeno.....	86
2.2. <i>oxo</i> -HDA con activación por formación de enamina.....	87

OBJETIVOS	91
------------------------	----

DISCUSIÓN Y RESULTADOS	95
-------------------------------------	----

Capítulo 1: Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos y tetrahidrofuranos

1.1. Síntesis de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituidos de 10 átomos de carbono.....	103
1.2. Síntesis y aplicaciones de tetrahidrofuranos.....	128
1.3. Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituidos de 9 átomos de carbono.....	141

Capítulo 2: Organocatálisis aplicada a la síntesis de tetrahidropiranos

2.1. Síntesis de pirrolidinas quirales como catalizadores orgánicos.....	152
2.2. Síntesis organocatalítica de tetrahidropiranos.....	160

TABLAS DE CARBONO	185
--------------------------------	-----

TÉCNICAS GENERALES	229
---------------------------------	-----

1. Instrumentación.....	231
2. Técnicas generales cromatográficas.....	235
3. Purificación de reactivos y disolventes.....	236

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	237
<u>Capítulo I: Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos y tetrahidrofuranos</u>	239
▪ Síntesis de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituidos de 10 átomos de carbono.....	241
▪ Uso de los nitrilos en síntesis: Síntesis de <i>ent</i> - Sachalinol A.....	289
▪ Síntesis y aplicaciones de tetrahidrofuranos.....	297
▪ Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituidos de 9 átomos de carbono.....	307
<u>Capítulo II: Organocatálisis aplicada a la síntesis de tetrahidropiranos</u>	319
▪ Síntesis de pirrolidinas quirales como catalizadores orgánicos.....	323
▪ Síntesis organocatalítica de tetrahidropiranos.....	337
ESPECTROSCOPIA	371
CROMATOGRAMAS	613
CONCLUSIONES	637
ANEXO: Relación de moléculas sintetizadas	643

Abreviaturas y acrónimos

- **Ac**: acetato
- **AcOEt**: acetato de etilo
- **AcOH**: ácido acético
- **Ac₂O**: anhídrido acético
- **AEDT**: ácido etilen-diaminotetracético
- **AIBN**: azaisobutironitrilo
- **Ar**: aromático
- $[\alpha]_D^{25}$: rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm (línea D de emisión del sodio) y a 25 °C.
- **BINOL**: 1,1'-bi-2-naftol
- **Bn**: bencilo
- **Boc**: *tert*-butoxicarbonil
- **BTHF**: complejo borano-tetrahidrofurano
- **Bu**: butilo
- ***n*-BuLi**: *n*-butillitio
- **Bz**: benzoilo
- **c**: cuartete
- **CCF**: cromatografía de capa fina
- **CI**: Chemical Ionization
- **CM**: cross metathesis
- **C-PCM**: Conductor Polarizable Continuum Model
- **CSA**: ácido canforsulfónico
- **c/u**: cada uno
- **d**: doblete
- **DBU**: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- **DCC**: *N, N'*-dicyclohexilcarbodiimida
- **DCE**: dicloroetano
- **DCM**: diclorometano
- **dd**: doble doblete
- **DDQ**: 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
- **DET**: tartrato de dietilo
- **DFT**: Density Functional Theory
- **DHP**: 3,4-dihidro-2*H*-pirano
- **DIBAL-H**: hidruro de diisobutil-aluminio
- **dig**: digonal
- **DMAP**: 4-dimetilaminopiridina
- **DMF**: *N, N*-dimetilformamida
- **DMPS**: dimetilfenilsililo
- **DMSO**: dimetilsulfóxido
- **d.r.**: relación diastereoisomérica
- **dt**: doble triplete
- **δ**: desplazamiento químico
- **E**: electrófilo
- **ee**: exceso enantiomérico
- **ed**: exceso diastereoisomérico
- **EI**: Electronic Impact

- **ESI:** Electrospray Ionization
- **Et:** etilo
- **Et₃N:** trietilamina
- **Et₂O:** éter dietílico, dietiléter
- **EtOH:** alcohol etílico, etanol
- **eV:** electrón-Voltio
- **FAB:** Fast Atom Bombardement
- **fig.:** figura
- **g:** gramo
- **GHz:** Gigahertzio
- **HMBC:** Heteronuclear Multiple Bond Conectivity
- **HMPA:** hexametilfosforamida
- **HMQC:** Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
- **HRMS:** High Resolution Mass Spectrum
- **Hz:** Hertzio
- **IR:** Infrarrojo
- **IRC:** Intrinsic Reaction Coordinate
- **J:** constante de acoplamiento
- **KHMDS:** hexametildisilazida de potasio
- **LDA:** diisopropilamiduro de litio
- **LRMS:** Low Resolution Mass Spectrum
- **M:** molar
- **m:** multiplete
- **m-CPBA:** ácido *m*-cloroperbenzoico
- **Me:** metilo
- **MeOH:** alcohol metílico, metanol
- **mg:** miligramo
- **MHz:** Megahertzio
- **mL:** mililitro
- **mmol:** milimol
- **MOM:** metoximetilo
- **Ms:** metanosulfonilo (mesilo)
- **MTPA:** ácido metoxi(trifluorometil)fenilacético
- **m/z:** relación masa/carga
- **NBS:** *N*-bromosuccinimida
- **NPSP:** *N*-fenilselenoftalimida
- **NMO:** *N*-óxido de 4-metilmorfolina
- **nOe:** nuclear Overhauser effect
- **Nu:** nucleófilo
- **OPLS:** Optimized Potential for Liquid Simulations
- **PBB:** *p*-bromobencilo
- **PDC:** dicromato de piridinio
- **P.F.:** punto de fusión
- **Ph:** fenilo
- **Pi:** piridina
- **Piv o Pv:** pivaloilo
- **PMB:** *p*-metoxibencilo
- **ppm:** partes por millón
- **PPTS:** *p*-toluensulfonato de piridinio
- **Pr:** propilo

- **RCM**: ring closing metathesis
- **RMN**: Resonancia Magnética Nuclear
- **ROESY**: Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
- **ROM**: ring opening metathesis
- **RRM**: ring rearrangement metathesis
- **RX**: rayos X
- **s**: singlete
- **sa**: singlete ancho
- **t**: triplete
- **TADDOL**: *trans*- α,α' -(dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)bis(difenilmetanol)
- **TBAI**: yoduro de tetra-*n*-butilamonio
- **TBAF**: fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
- **TBDPS**: *terc*-butildifenilsililo
- **TBHP**: *terc*-butilhidroperóxido
- **TBS** o **TBDMS**: *terc*-butildimetilsililo
- **TEA**: trietilamina
- **TES**: trietilsililo
- **tet**: tetragonal
- **Tf**: trifluorometanosulfonilo
- **TFA**: ácido trifluoroacético
- **THF**: tetrahidrofurano
- **THP**: tetrahidropirano
- **Ti(^{*i*}PrO)₄**: tetraisopropóxido de titanio
- **TMEDA**: tetrametiletilendiamina
- **TMS**: trimetilsililo
- **tol**: tolueno
- **TPAP**: perrutenato de tetrapropilamonio
- **trig**: trigonal
- **TS**: transition state
- **TsCl**: cloruro de *p*-toluensulfonilo (tosilo)
- ***p*-TsOH**: ácido *p*-toluensulfónico
- **ν_{\max}** : frecuencia máxima

INTRODUCCIÓN

Parte I. Síntesis de anillos tetrahidropiránicos: Estrategias y aplicación a la síntesis de productos naturales

1. Metodologías de tipo A: Formación del enlace O1-C2

- 1.1. Ciclaciones S_N2
- 1.2. Ciclaciones S_N1
- 1.3. Ciclaciones de hidroxiepóxidos
- 1.4. Ciclaciones sobre alquenos
 - 1.4.1. Ciclaciones estequiométricas
 - 1.4.2. Ciclaciones catalíticas
 - 1.4.2.1. Ciclaciones catalizadas por Pd(0)
 - 1.4.2.2. Ciclaciones catalizadas por Pd(II)
 - 1.4.2.2. Ciclaciones catalizadas por otros metales
 - 1.4.3. Ciclaciones en medio ácido
- 1.5. Ciclaciones sobre alenos
- 1.6. Ciclaciones sobre alquinos
- 1.7. Otras ciclaciones catalizadas por metales
 - 1.7.1. Ciclaciones de diazocompuestos
 - 1.7.2. Reacciones de eterificación intramolecular de haluros de arilo y vinilo
- 1.8. Adiciones conjugadas de Michael intramoleculares
 - 1.8.1. Ciclaciones 6-*exo*
 - 1.8.2. Ciclaciones 6-*endo*
- 1.9. Ciclaciones reductoras
- 1.10. Ciclaciones oxidativas de 1,6-dienos
 - 1.10.1. Ciclaciones de 1,6-dienos catalizadas por tetróxido de rutenio
 - 1.10.2. Ciclaciones de 1,6-dienos catalizadas por permanganato

2. Metodologías de tipo B y C: Formación de los enlaces C2-C3 y C3-C4

2.1. Reacción de *oxo*-hetero-Diels-Alder

2.2. Metátesis

2.2.1. RCM de éteres de enol

2.2.2. RCM de éteres de alilo

2.2.3. RCM de éteres de alquino

2.2.4. Procesos de metátesis con apertura de anillo (ROM)

2.3. Ciclaciones sobre iones oxocarbenio

2.3.1. Ciclación de Sakurai

2.3.2. Reordenamiento de Petasis-Ferrier

2.3.3. Ciclación de Prins

Parte II. Organocatálisis: aplicación a la síntesis de heterociclos oxigenados de seis miembros

1. Adiciones conjugadas organocatalíticas

1.1. Adición conjugada de nucleófilos carbonados

1.1.1. Adición conjugada de silil enol éteres

1.1.2. Reacción de Stetter

1.1.3. Reacciones tándem

1.2. Adición conjugada de nucleófilos oxigenados

2. Reacciones de *oxo*-Hetero-Diels-Alder organocatalíticas

2.1. *oxo*-HDA con activación por enlace de hidrógeno

2.2. *oxo*-HDA con activación por formación de enamina

INTRODUCCIÓN. PARTE I:
SÍNTESIS DE ANILLOS TETRAHIDROPIRÁNICOS.
ESTRATEGIAS Y APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS
NATURALES

Los tetrahidropiranos son probablemente una de las unidades estructurales más frecuentes en los productos naturales bioactivos. Estos heterociclos oxigenados saturados de seis miembros forman parte del esqueleto de importantes carbohidratos, así como de sus oligómeros y polímeros, los cuales son las biomoléculas más abundantes en la Tierra y están involucrados en procesos cruciales para los seres vivos.

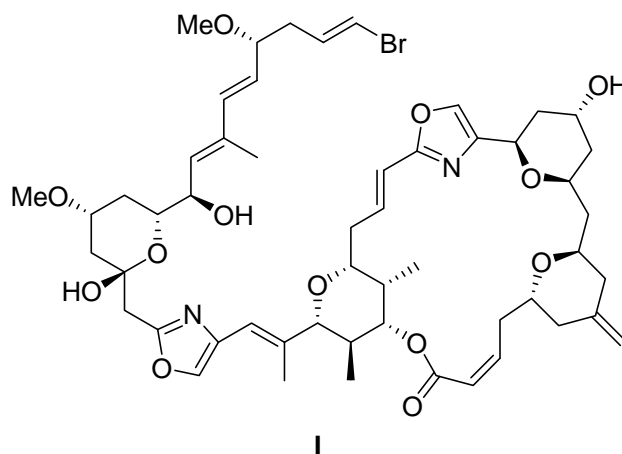


Figura 1. Phorboxazol A

También encontramos anillos de tetrahidropirano en metabolitos como el phorboxazol A, un potente agente antitumoral (Figura 1, **I**),^{1,2} o la decarestrictina L,³ inhibidor de la síntesis del colesterol. Asimismo, forman parte de estructuras mucho más complejas presentes en poliéteres de origen marino como la palitoxina, las brevetoxinas A y B (Figura 4, pág. 35, **XVI**) o la maitotoxina (Figura 2, **II**).⁴

¹ Síntesis totales de phorboxazol A: (a) Williams, D. R.; Kiryanov, A. A.; Emde, U.; Clark, M. P.; Berliner, M. A.; Reeves, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12058; (b) Smith III, A. B.; Razler, T. M.; Ciavarri, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4399; (c) Smith III, A. B.; Razler, T. M.; Ciavarri, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T.; Meis, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1192 (d) Wang, B.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5223; (e) White, J. D.; Kuntiyong, P.; Lee, T. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6029; (f) White, J. D.; Lee, T. H.; Kuntiyong, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6043.

² Revisión bibliográfica sobre la síntesis de phorboxazoles: Haustedt, L. O.; Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2711.

³ Revisión bibliográfica sobre la síntesis de decarestrictinas: Riatto, V. B.; Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2279.

⁴ (a) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 339; (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1 y referencias allí citadas.

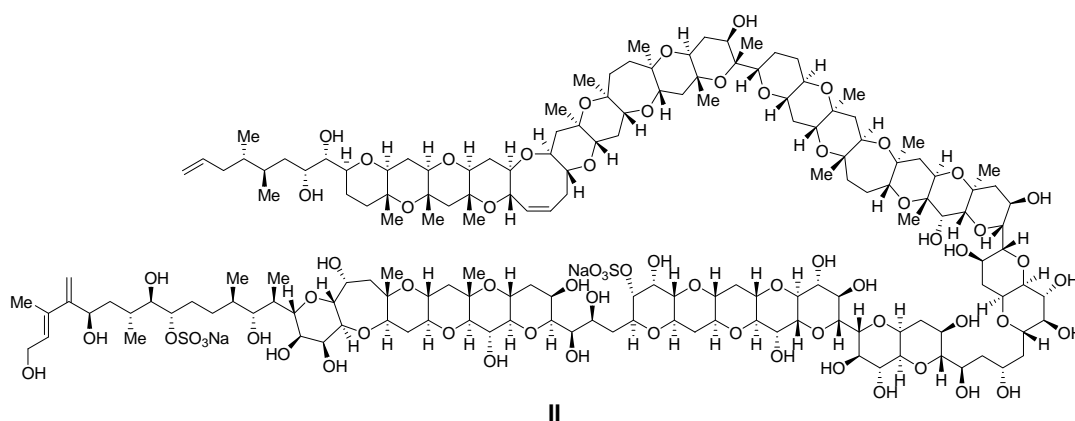


Figura 2. Maitotoxina

Por todo ello, la síntesis estereoselectiva de tetrahidropiranos se ha convertido en un campo de especial interés para el químico orgánico sintético.⁵ Desde el año 2000, se ha utilizado un número creciente de reacciones para la obtención de este tipo de anillos, y numerosos grupos de investigación las han aplicado a la síntesis de productos naturales. Aquellas que han tenido un mayor impacto han sido la reacción de Prins y relacionadas, la hetero-Diels-Alder, y las ciclaciones de grupos hidroxilo catalizadas por metales de transición. Asimismo, métodos más clásicos como la ciclación sobre epóxidos, las reacciones *oxo*-Michael intramoleculares o las transformaciones de carbohidratos como precursores, siguen teniendo gran importancia dentro de este campo.

Las metodologías sintéticas mencionadas anteriormente se pueden clasificar en tres clases atendiendo al enlace formado en la reacción de ciclación (Figura 3).

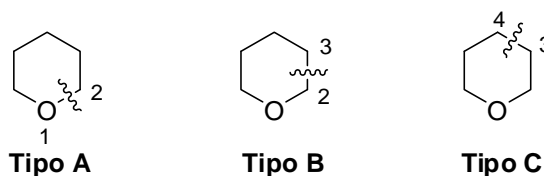


Figura 3.

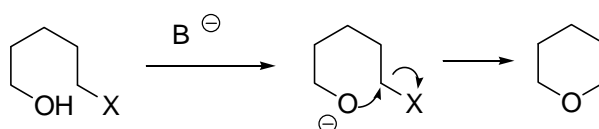
⁵ Revisiones bibliográficas sobre la síntesis de tetrahidropiranos: (a) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309; (b) Elliott, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2301; (c) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045; (d) Tang, Y.; Oppenheimer, J.; Song, Z.; You, L.; Zhang, X.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10785; (e) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683.

A continuación se comentarán las diferentes reacciones que forman parte de cada tipo de metodología (**A**, **B** y **C**), haciendo especial hincapié en los avances que se han realizado más recientemente y las aplicaciones que han tenido en la síntesis de productos naturales.

1. METODOLOGÍAS DE TIPO A: FORMACIÓN DEL ENLACE O-C2

1.1. Ciclaciones S_N2

Las transformaciones basadas en la ciclación tipo S_N2 intramolecular de un grupo hidroxilo son la estrategia más sencilla para la obtención de tetrahidropiranos. La combinación de la base B⁻ y el grupo saliente X (Esquema 1) adecuados promueve la ciclación *6-exo-tet*, la cual se produce con inversión de la configuración en C-X. De esta forma, la estereoquímica del tetrahidropirano formado solo dependerá de la configuración del precursor acíclico. Además, se pueden obtener tanto *2,6-cis*-tetrahidropiranos como *2,6-trans*-tetrahidropiranos aplicando las mismas condiciones experimentales.

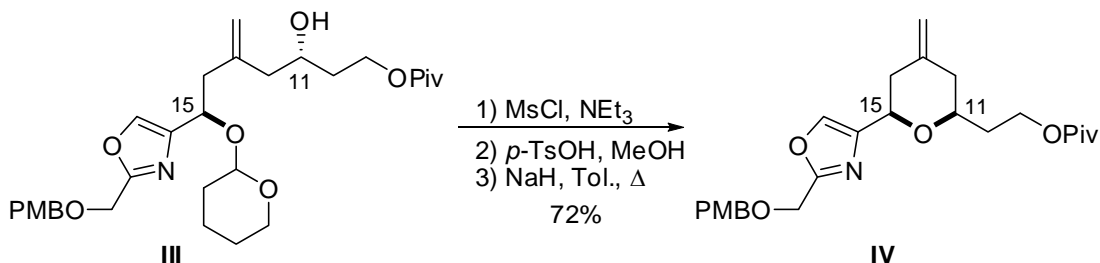


Esquema 1

Esta metodología se ha utilizado en numerosas síntesis de productos naturales⁶ como el gambierol,^{6g} la leucascandrolida A^{6f} o los phorboxazoles A^{6h,j} y B.⁶ⁱ

⁶ (a) Smith III, A. B.; Zhu, W.; Shirakami, S.; Sfougataki, C.; Doughty, V. A.; Bennett, C. S.; Sakamoto, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 761; (b) Brenner, E.; Baldwin, R. M.; Tamagnan, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 937; (c) Chakraborty, T. K.; Reddy, V. R.; Reddy, T. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8613; (d) Hicks, J. D.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5509; (e) Chakraborty, T. K.; Reddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2099; (f) Williams, D. R.; Plummer, S. V.; Patnaik, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3934; (g) Furuta, H.; Hase, M.; Noyori, R.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4061; (h) Williams, D. R.; Kiryanov, A. A.; Emde, U.; Clark, M. P.; Berliner, M. A.; Reeves, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12058; (i) Li, D.-R.; Zhang, D.-H.; Sun, C.-Y.; Zhang, J.-W.; Yang, L.; Chen, J.; Liu, B.; Su, C.; Zhou, W.-S.; Lin, G.-Q. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1185; (j) White, J. D.; Lee, T. H.; Kuntiyong, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6043.

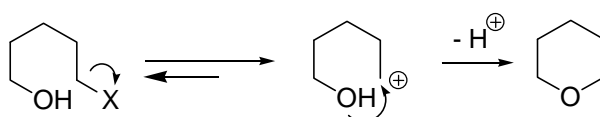
Como ejemplo podemos observar en el Esquema 2 la formación del tetrahidropirano C11-C15 de la estructura del phorboxazol A (Figura 1, I).



Esquema 2

1.2. Ciclaciones S_N1

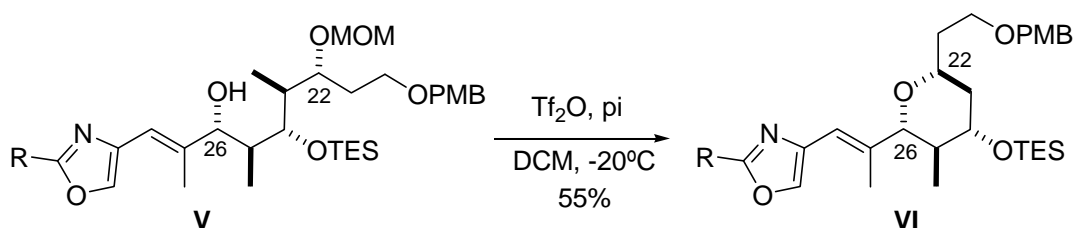
En las reacciones S_N1 la ciclación ocurre por ataque nucleofílico de un grupo hidroxilo sobre un carbocatión alílico o bencílico (Esquema 3).⁷ En este caso el intermedio carbocatiónico planar no ejerce control alguno sobre la configuración del nuevo estereocentro, y ésta vendrá determinada por elementos estereogénicos del sustrato y por las condiciones experimentales.



Esquema 3

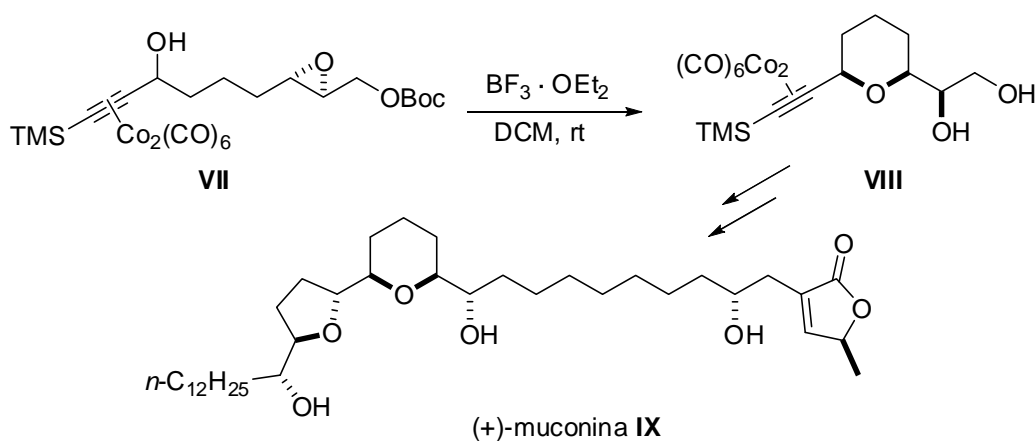
⁷ (a) Miura, K.; Hondo, T.; Okajima, S.; Nakagawa, T.; Takahashi, T.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6082; (b) Smith III, A. B.; Kanoh, N.; Ishiyama, H.; Minakawa, N.; Rainier, J. D.; Hartz, R. A.; Cho, Y. S.; Cui, H.; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8228; (c) Pichlmair, S.; Marques, M. M. B.; Green, M. P.; Martin, H. J.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657; (d) Hua, D. H.; Huang, X.; Chen, Y.; Battina, S. K.; Tamura, M.; Noh, S. K.; Koo, S. I.; Namatame, I.; Tomoda, H.; Perchellet, E. M.; Perchellet, J.-M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6065; (e) Prasad, K.; Anbarasan, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1089; (f) Zhou, J.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2071;

Los mejores resultados se obtienen para los 2,6-*cis*-tetrahidropiranos, ya que normalmente se trata de los diastereoisómeros más estables. Por ejemplo, la síntesis del 2,6-*cis*-tetrahidropirano C22-C26 del phorboxazol A llevada a cabo por Williams *et al.* se consigue mediante una reacción S_N1 intramolecular del alcohol V (Esquema 4).⁸



Esquema 4

El tratamiento de complejos $Co_2(CO)_6$ -alquinoles tanto con ácidos de Lewis como de Brønsted genera carbocationes propargílicos lo suficientemente estables como para ser atrapados por nucleófilos oxigenados en ciclaciones tipo Nicholas intramoleculares.^{9,10} Dichos nucleófilos oxigenados pueden ser tanto grupos hidroxilos¹⁰ como epóxidos. De hecho, los precursores que contienen un epoxialcohol protegido participan en ciclaciones altamente regio- y estereoselectivas.



Esquema 5

⁸ (a) Williams, D. R.; Kiryanov, A. A.; Emde, U.; Clark, M. P.; Berliner, M. A.; Reeves, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1258; (b) Williams, D. R.; Kiryanov, A. A.; Emde, U.; Clark, M. P.; Berliner, M. A.; Reeves, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12058.

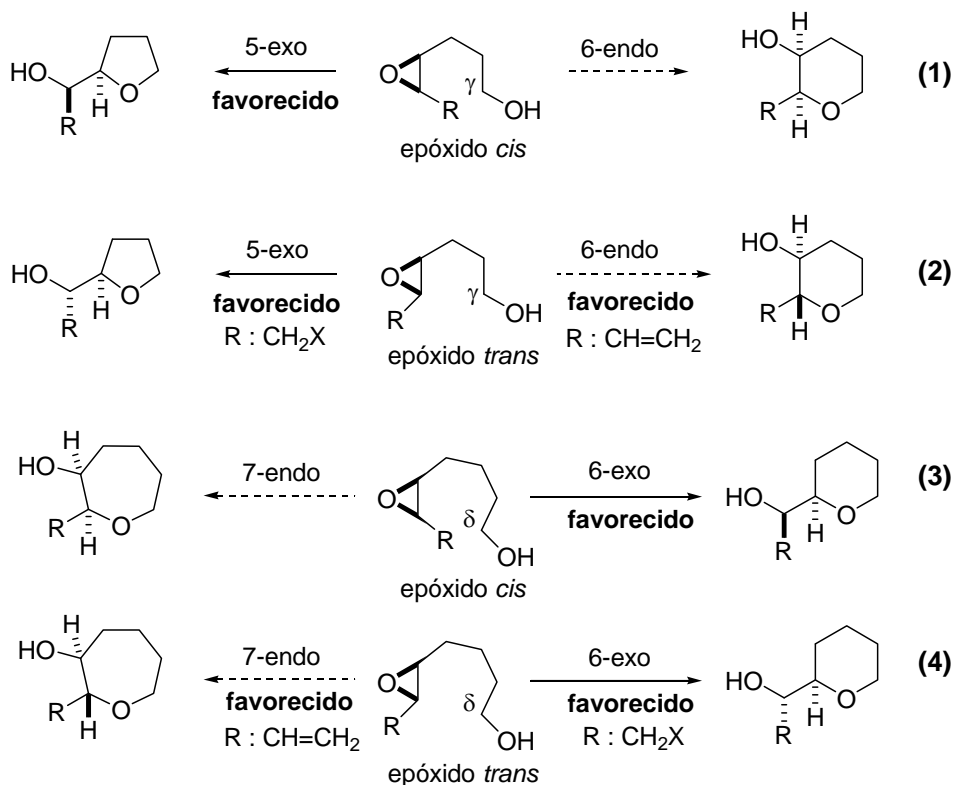
⁹ Díaz, D. D.; Betancort, J. M.; Martín, V. S. *Synlett* **2007**, 343.

¹⁰ Betancort, J. M.; Martín, T.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3216.

Como se observa en el Esquema 5, el tratamiento del carbonato **VII** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ proporciona el 2,6-*cis*-tetrahidropirano **VIII** como único diastereoisómero. Este hecho ha dado lugar a una síntesis formal del producto natural (+)-muconina **IX**, una acetogenina que exhibe una citotoxicidad *in vitro* potente y selectiva frente a líneas tumorales de páncreas y pulmón.¹¹

1.3. Ciclaciones de hidroxiepóxidos

Desde los estudios de Nicolaou sobre la apertura intramolecular de epóxidos en los que establecía los criterios estructurales necesarios para la síntesis regio y estereocontrolada de heterociclos oxigenados de seis miembros,¹² las ciclaciones de hidroxiepóxidos catalizadas por ácido se han convertido en una estrategia muy común para la síntesis estereoselectiva de tetrahidropiranos.



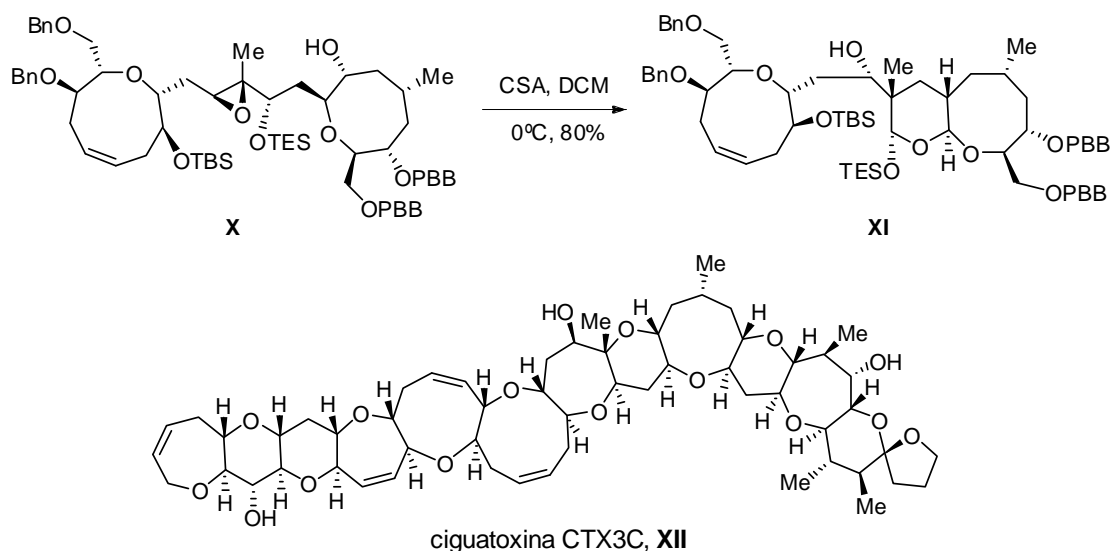
Esquema 6

¹¹ Crisóstomo, F. R. P.; Carrillo, R.; León, L. G.; Martín, T.; Padrón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2339.

¹² (a) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330; (b) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335.

La efectividad de este método está muy relacionada con la capacidad que posea el sustrato para adoptar una conformación en la cual el oxígeno nucleofílico y el enlace oxiránico, C-O, sean colineales. Este proceso es estereoespecífico, teniendo lugar una inversión de la configuración en el carbono oxiránico y pudiendo ser además altamente regioselectivo.

El Esquema 6 resume las distintas regioselectividades de la ciclación de γ y δ -hidroxiepóxidos. Estos modelos explican la mayoría de los procedimientos sintéticos aparecidos recientemente en bibliografía,^{13,14} excepto en los casos en que haya restricciones conformacionales en el sustrato.¹⁵ Como ejemplo podemos citar la reacción del fragmento **X** con CSA para dar **XI**, intermedio en la síntesis de la ciguatoxina CTX3C (Esquema 7, **XII**), una potentes toxina de origen marino producida por el dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*.^{13e}



Esquema 7

¹³ Ejemplos de ciclaciones 6-*exo*: (a) Yoshimitsu, T.; Makino, T.; Nagaoka, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1993; (b) Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Synlett* **2005**, 2915; (c) Kadota, I.; Abe, T.; Sato, Y.; Kabuto, C.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6545; (d) Takahashi, S.; Hongo, Y.; Ogawa, N.; Koshino, H.; Nakata, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6305; (e) Takizawa, A.; Fujiwara, K.; Doi, E.; Murai, A.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7408; (f) Crimmins, M. T.; Haley, M. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4223; (g) Bedore, M. W.; Chang, S.-K.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 513.

¹⁴ Ejemplos de ciclaciones 6-*endo* (a) Uehara, H.; Oishi, T.; Inoue, M.; Shoji, M.; Nagumo, Y.; Kosaka, M.; Le Brazidec, J.-Y.; Hiramama, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6493; (b) Ha, J. D.; Shin, E. Y.; Kang, S. K.; Ahn, J. H.; Choi, J.-K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4193; (c) Fuwa, H.; Ebine, M.; Bourdelais, A. J.; Baden, D. G.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16989; (d) Sato, K.; Sasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2518; (e) Shanguan, N.; Kiren, S.; Williams, L. *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 1093.

¹⁵ Nicolaou, K. C.; Harrison, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 429 y referencias allí citadas.

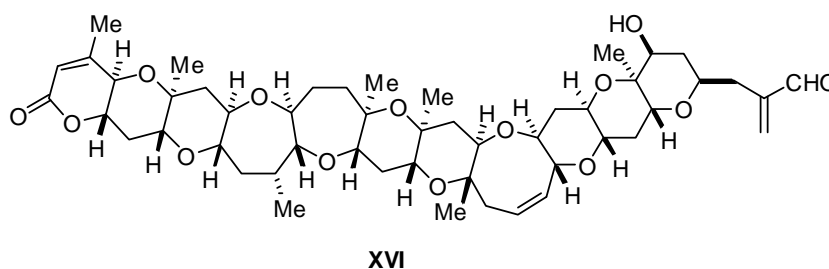
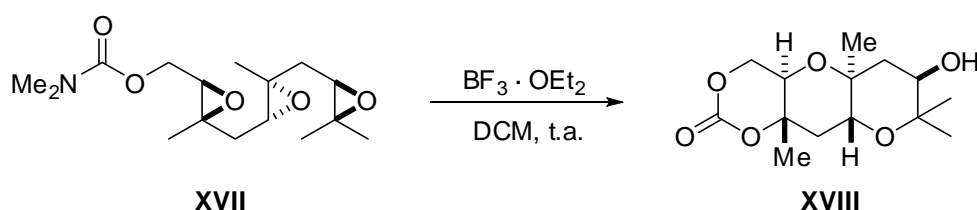


Figura 4. Brevetoxina B

Numerosas estrategias sintéticas para la obtención de este tipo de compuestos se basan en las hipótesis existentes sobre su biosíntesis, la mayoría de ellas basadas en el modelo de Cane-Celmer-Westley.¹⁹ Dicho modelo propone que las estructuras de estos poliéteres cíclicos fusionados surgirían de la ciclación de un precursor poliepoxicídico a través de una cascada de aperturas de anillo S_N2 .²⁰

Así pues, las síntesis biomiméticas de este tipo de compuestos deberían tener como precursor un poliepóxido con elementos estructurales que permitan cierres de anillo 6-*endo* y den como resultado anillos tetrahidropiránicos.

En el siguiente ejemplo, McDonald *et al.* llevan a cabo la oxaciclación de **XVII** catalizada por $BF_3 \cdot OEt_2$, obteniendo el poliéter **XVIII** (Esquema 9). Estos autores demuestran que este tipo de ciclaciones dan como resultado poliéteres *cis*- o *trans*-fusionados dependiendo de la naturaleza del nucleófilo terminal.^{21,22}



Esquema 9

¹⁹ Cane, D. E.; Celmer, W. D.; Westley, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3594.

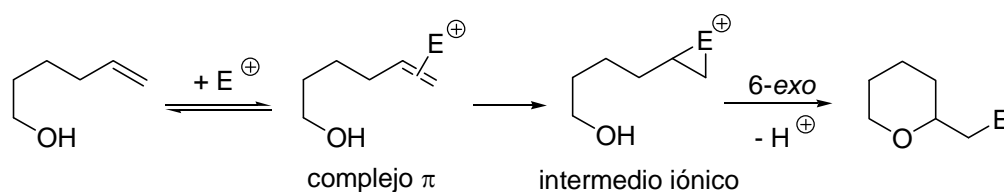
²⁰ (a) Marmsäter, F. P.; West, F. G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4346; (b) Valentine, J. C.; McDonald, F. E. *Synlett* **2006**, 1816; (c) Gallimore, A. R.; Spencer, J. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4406.

²¹ Bravo, F.; McDonald, F. E.; Neiwert, W. A.; Do, B.; Hardcastle, K. I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2123.

²² Para otras publicaciones sobre la obtención de poliéteres, ver: (a) Tokiwano, T.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Synlett* **2000**, 335; (b) Simpson, G. L.; Heffron, T. P.; Merino, E.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1056.

1.4. Ciclaciones sobre alquenos

Un número importante de metodologías para la síntesis de tetrahidropiranos se basa en el ataque intramolecular de un nucleófilo oxigenado sobre una olefina activada por electrófilos. Los precursores más comunes son los δ -hidroxialquenos, los cuales ciclan hasta los correspondientes tetrahidropiranos de forma totalmente regioselectiva mediante un proceso 6-*exo*. En primer lugar se forma un complejo π entre el electrófilo y el alqueno y posteriormente se produce el ataque del nucleófilo oxigenado, siempre por la cara opuesta del electrófilo (Esquema 10).



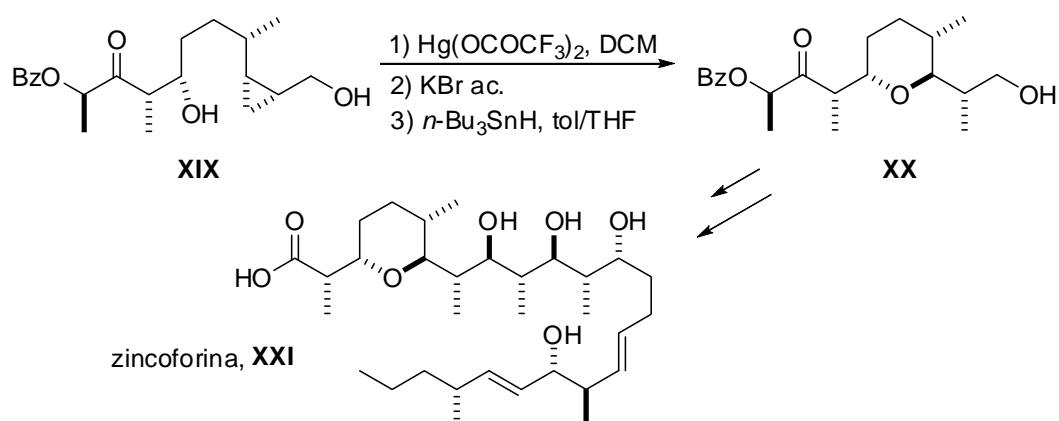
Esquema 10

Estas ciclaciones se pueden dividir en estequiométricas o catalíticas dependiendo de la cantidad de electrófilo usada en el proceso. Las primeras suelen utilizar sales de mercurio (II), reactivos de selenio o de halógenos para la activación del doble enlace, mientras que las segundas utilizan mayoritariamente complejos de paladio.

1.4.1. Ciclaciones estequiométricas

Las reacciones de oximercuriación intramolecular utilizan sales de mercurio (II) como electrófilos y normalmente el enlace carbono-mercurio formado se reduce con NaBH_4 o $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$.²³ Estas ciclaciones dependen de la estabilidad de los intermedios catiónicos y en la mayoría de los casos se obtiene el tetrahidropirano termodinámicamente más estable. Además, si el hidroxialqueno dispone de los elementos estructurales necesarios para que se logre la discriminación π -facial del doble enlace C-C deseada, el proceso tendrá un control total de la estereoquímica.

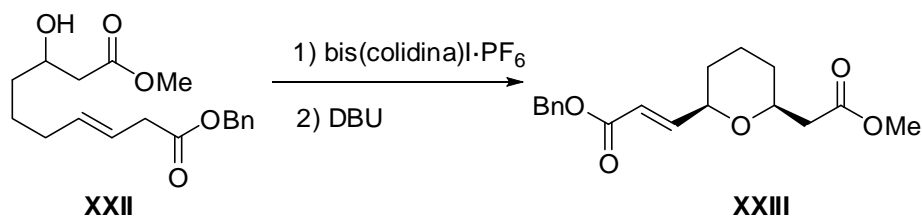
²³ (a) Liu, B.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4933; (b) Takao, H.; Wakabayashi, A.; Takahashi, K.; Imagawa, H.; Sugihara, T.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1079; (c) Petri, A. F.; Bayer, A.; Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5821; (d) Nicolaou, K. C.; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E.; Petrovic, G.; Rodriguez, M.; Sarlah, D.; Zou, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2244.



Esquema 11

Un ejemplo interesante de este tipo de reacciones son las aperturas electrofílicas de anillo con Hg(II) de derivados δ -hidroxi-ciclopropilcarbinol, en las que el anillo de ciclopropano se comporta como una olefina activada. La estereoquímica de estas ciclaciones depende de la configuración del anillo ciclopropánico. Esta estrategia ha sido utilizada por Meyer, Cossy *et al.* en la síntesis del ionóforo zincoforina (Esquema 11, **XXI**).²⁴

Las haloeterificaciones²⁵ son similares a los procesos anteriormente descritos. En este caso se suele utilizar mayoritariamente yodo o *N*-yodosuccinimida para formar el complejo π , aunque también se pueden utilizar otros reactivos como bis(colidina)I·PF₆ (Esquema 12).^{25e}



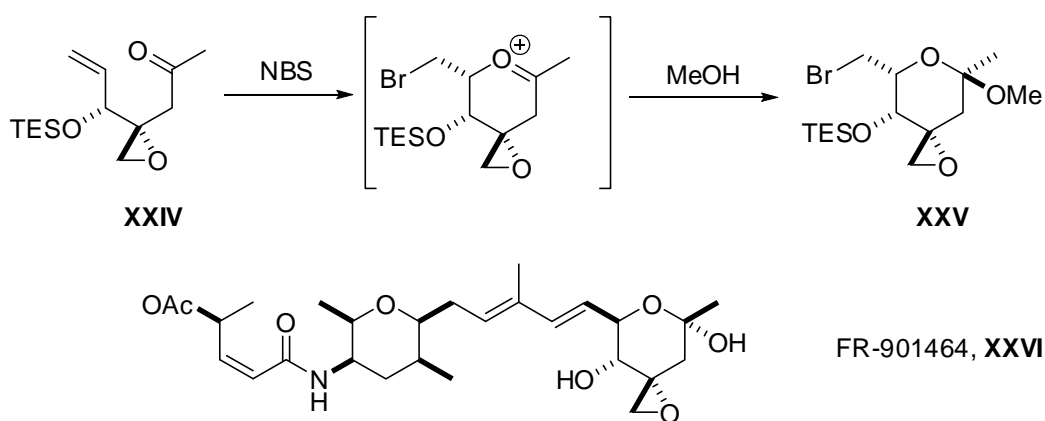
Esquema 12

²⁴ Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626.

²⁵ (a) Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Kim, C. M.; Choi, H.-w.; Jun, H.-S.; Lee, B. M.; Park, C. M.; Jeong, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4779; (b) Gao, X.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5517; (c) White, J. D.; Smits, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 235; (d) Nicolaou, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Tang, W.; Frederick, M. O.; Chen, D. Y.-K.; Li, Y.; Ling, T.; Yamada, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2859; (e) Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Goekjian, P.; Piva, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 713; (f) Albert, B. J.; Koide, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3655.

Esta metodología ha sido utilizada recientemente por Nicolau *et al.* en uno de los últimos pasos de la síntesis de la neurotoxina marina azaspiracida-1, cuya estructura correcta no fue descrita hasta 2004 por este mismo grupo.^{25d}

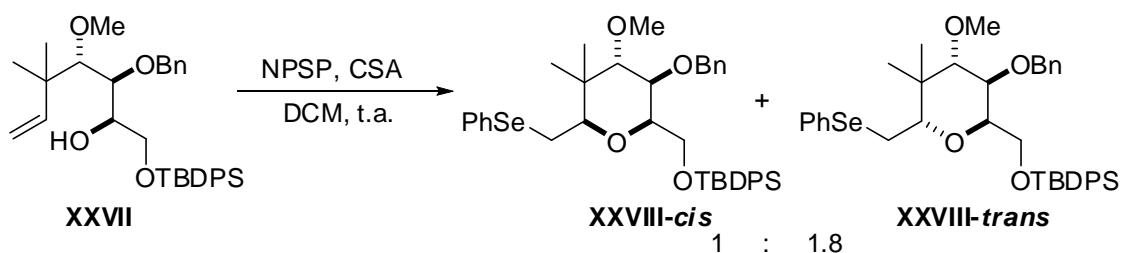
Aunque en la inmensa mayoría de los casos el nucleófilo oxigenado implicado en este tipo de reacciones se trata de un grupo hidroxilo, en alguna ocasión se ha utilizado como nucleófilo el oxígeno carbonílico de una cetona. Esta estrategia, que transcurre a través de un ión oxocarbenio, ha sido utilizada por Koide *et al.* en la síntesis del agente antitumoral FR-901464 (Esquema 13, **XXVI**).^{25f} Sin embargo, la estereoquímica del fragmento **XXV** no coincidía con la de FR-901464.



Esquema 13

Las ciclaciones sobre alquenos basadas en reactivos de selenio, como PhSeCl o *N*-fenilselenoftalimida (NPSF), son mucho menos frecuentes que las que utilizan Hg(II) o halógenos. En este caso, la estereoselectividad de la reacción de ciclación depende de la coordinación del electrófilo con la olefina y se obtienen preferentemente *trans*-tetrahidropiranos.²⁶ Esta es la tendencia observada en la síntesis del tetrahidropirano **XXVIII** (Esquema 14).

²⁶ (a) Ver ref. 7d; (b) Fettes, A.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9274; (c) Iwasaki, K.; Nakatani, M.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8763; (d) Hart, D. J.; Patterson, S.; Unch, J.P. *Synlett* **2003**, 1334.

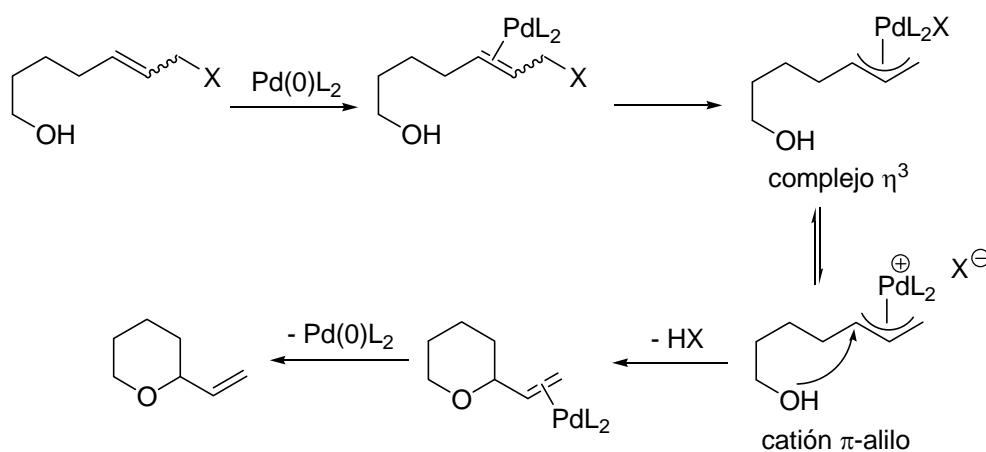


Esquema 14

1.4.2. Ciclaciones catalíticas

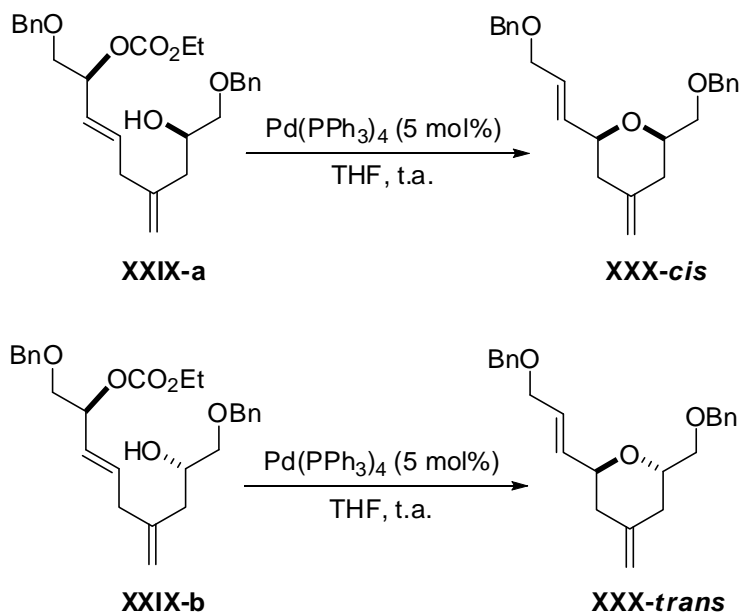
1.4.2.1. Ciclaciones catalizadas por Pd(0)

Los complejos de Pd(0) son nucleofílicos, por lo que las ciclaciones de δ -hidroxialquenos transcurren a través de cationes π -alilpaladio (reacción de Tsuji-Trost) que posteriormente son atacados por el grupo hidroxilo para dar el tetrahidropirano correspondiente (Esquema 15). Estas reacciones son regioselectivas, ya que las ciclaciones 6-*exo* están mucho más favorecidas que las 8-*endo*. La coordinación del paladio al doble enlace C-C tiene lugar por la cara menos impedida y el ataque del nucleófilo al complejo catiónico π -alilpaladio se produce por la cara opuesta al metal, con lo que la reacción transcurre con total retención de la estereoquímica.



Esquema 15

Lee *et al.*, en sus estudios sobre la síntesis de 2-alquenil-4-metilentetrahidropiranos han demostrado que este proceso puede ser altamente diastereoselectivo (Esquema 16).²⁷



Esquema 16

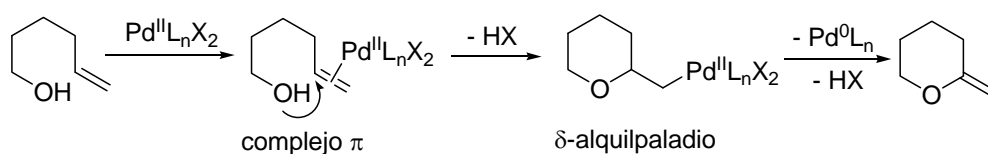
Si se utilizan ligandos quirales (p. ej. difosfinas quirales), también se pueden llevar a cabo ciclaciones enantioselectivas con catalizadores de Pd(0).²⁸

1.4.2.2. Ciclaciones catalizadas por Pd(II)

El carácter electrofílico que presenta el Pd(II) hace que se coordine con los dobles enlaces C-C formando complejos π , los cuales son atacados fácilmente por nucleófilos en posición *anti* al metal dando un intermedio δ -alquilpaladio que finalmente sufre una β -eliminación de hidruro (Esquema 17). Así, la ciclación intramolecular de δ -hidroxialquenos catalizada por Pd(II) representa una estrategia sencilla para la síntesis de tetrahidropiranos mediante un proceso 6-*exo*.

²⁷ Hansen, E. C.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7151.

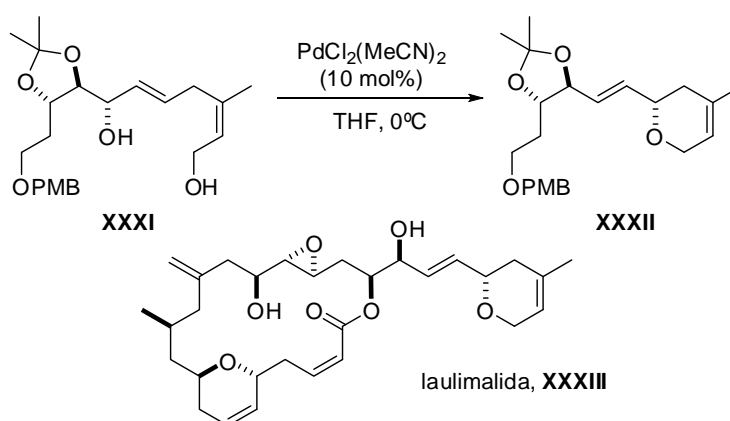
²⁸ (a) Campbell, J. E.; Englund, E. E.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2273; (b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921; (c) Lucas, B. S.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3915; (d) Zacuto, M. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5525. (e) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Faulk, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6745.



Esquema 17

Como se observa en el Esquema 17, en el paso final se libera Pd(0), por lo que se necesita un oxidante suave (p. ej. CuCl₂, Cu(OAc)₂, HNO₃) que lo transforme de nuevo en Pd(II) sin afectar a los sustratos ni a los productos para que el proceso sea realmente catalítico.²⁹

El hecho de que esta metodología no se haya utilizado demasiado en la síntesis de productos naturales radica en que el paso de β-eliminación no es muy regioselectivo y depende en gran medida del disolvente.³⁰ Esta limitación se ha resuelto introduciendo un grupo hidroxilo en posición alílica, el cual se coordina con el metal y determina el ataque *sin* del alcohol en posición δ y, por tanto, la estereoselección de la reacción.³¹ Uenishi ha utilizado esta metodología en la síntesis de laulimalida (Esquema 18, **XXXIII**), un potente agente antitumoral.^{31a}



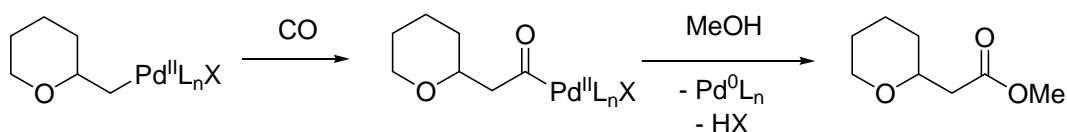
Esquema 18

²⁹ Hegedus, S. L. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; Schlosser, M., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK, **2002**; Capítulo 10, pp 1123-1217.

³⁰ (a) Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892; (b) Koh, J. H.; Mascarenhas, C.; Gagné, M. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7405.

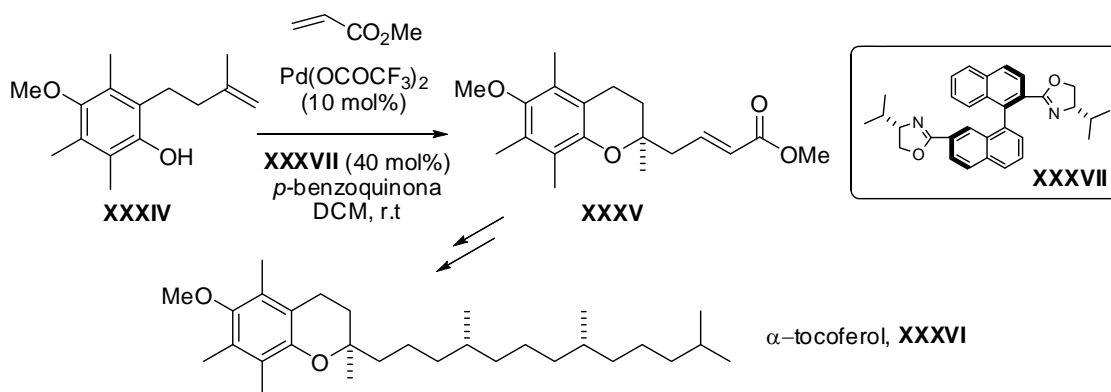
³¹ (a) Uenishi, J.; Ohmi, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2756; (b) Uenishi, J.; Ohmi, M.; Ueda, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1299; (c) Kawai, N.; Lagrange, J.-M.; Ohmi, M.; Uenishi, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4530; (d) Kawai, N.; Lagrange, J.-M.; Uenishi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2808; (e) Miyazawa, M.; Hirose, Y.; Narantsetseg, M.; Yokoyama, H.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2883.

Como se mostraba en el Esquema 17, la adición intramolecular de un grupo hidroxilo a un alqueno catalizada por Pd(II) producía un intermedio δ -alquilpaladio. Este intermedio puede evolucionar de otros modos además del indicado en dicho esquema. Una de ellas es la inserción de CO en el enlace C-Pd, formándose una especie acilpaladio que se puede transformar fácilmente en el correspondiente metil éster (Esquema 19).³² Esta metodología ha sido utilizada recientemente por White *et al.* en la síntesis de phorboxazol A.^{32b}



Esquema 19

Otra manera de atrapar el complejo δ -alquilpaladio es a través de una reacción de Heck. En el Esquema 20 se puede ver una aplicación de esta estrategia en la síntesis de α -tocoferol (**XXXVI**).³³



Esquema 20

³² (a) Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagornyy, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5449; (b) White, J. D.; Kuntiyong, P.; Lee, T. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6039.

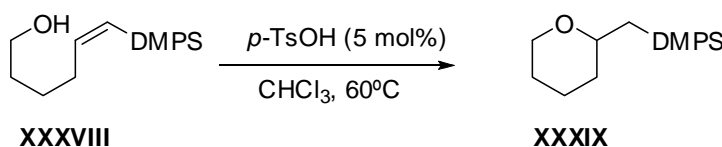
³³ Tietze, L. F.; Sommer, K. M.; Zinngrebe, J.; Stecker, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 257.

1.4.2.3. Ciclaciones catalizadas por otros metales

Además de la química del paladio, existen otras metodologías para la ciclación catalítica de δ - y γ -hidroxialquenos basadas en la activación de la olefina por otros metales como platino, estaño, plata, cerio y oro,³⁴ aunque desde el punto de vista sintético no pueden competir de momento con la catálisis por paladio.

1.4.3. Ciclaciones en medio ácido

Las ciclaciones en medio ácido de hidroxialquenos están promovidas por cantidades catalíticas o estequiométricas de ácidos de Brønsted. Aunque los aspectos mecanísticos son bastante especulativos, la regioselectividad de estas reacciones suele estar controlada por la regla de Markovnikov y la mayoría de ellas utiliza ácidos fuertes en gran cantidad.³⁵ No obstante, también se pueden llevar a cabo en condiciones catalíticas, como en el ejemplo del Esquema 21.³⁶



Esquema 21

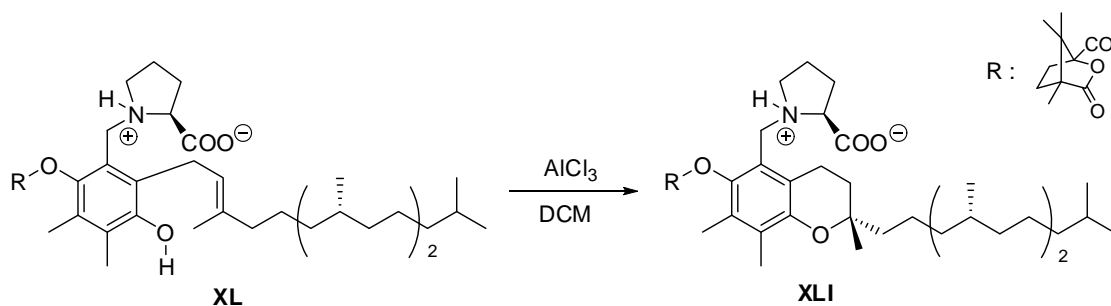
En algunos casos también se utilizan ácidos de Lewis, los cuales se coordinan con el grupo hidroxilo y aumentan la acidez del protón.³⁷ Esta estrategia ha sido utilizada por Woggon *et al.* en la síntesis biomimética de α -tocoferol (Esquema 22).^{37c}

³⁴ (a) Qian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536; (b) Coulombel, L.; Favier, I.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2005**, 2286; (c) Yang, C.-G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553; (d) Marotta, E.; Foresti, E.; Marcelli, T.; Peri, F.; Righi, P.; Scardovi, N.; Rosini, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4451; (e) Jung, H. H.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1949.

³⁵ (a) Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086; (b) Zou, Y.; Chen, C.-H.; Taylor, C. D.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1825; (c) Kaliappan, K. P.; Ravikumar, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2417; (d) Nicolaou, K. C.; Tang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2007**, 1922.

³⁶ Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.

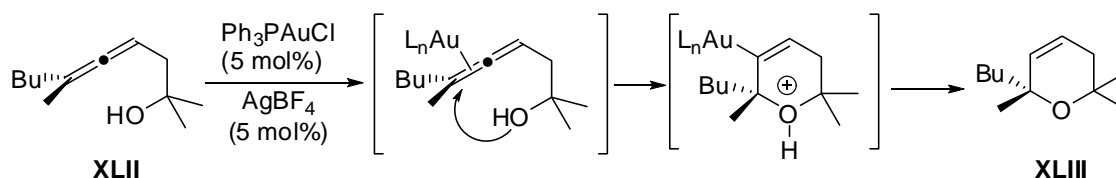
³⁷ (a) Coulombel, L.; Rajzmann, M.; Pons, J.-M.; Olivero, S.; Duñach, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6356; (b) Uyanik, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5055. (c) Grütter, C.; Alonso, E.; Chougnat, A.; Woggon, W.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1126.



Esquema 22

1.5. Ciclaciones sobre alenos

Las cicloisomerizaciones de β - o δ -hidroxialenos catalizadas por complejos de oro dan lugar a heterociclos oxigenados de seis miembros de una manera sencilla. Inicialmente el catalizador se coordina con uno de los dobles enlaces terminales del β -hidroxialeno, obteniéndose un intermedio que posteriormente sufre el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo de forma 6-*endo-trig* (Esquema 23).³⁸ En un proceso totalmente similar, los δ -hidroxialenos experimentan una hidroalcoxilación 6-*exo-trig* para formar el correspondiente 2-alquenil-tetrahidropirano.³⁹



Esquema 23

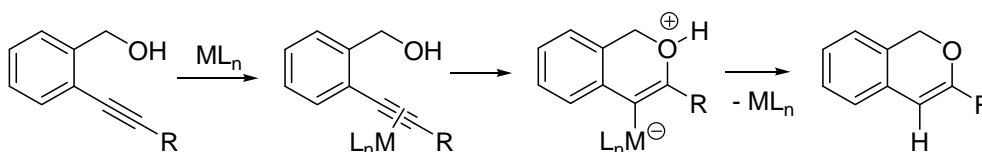
1.6. Ciclaciones sobre alquinos

Las ciclaciones intramoleculares de hidroxialquinos catalizadas por metales apenas han sido utilizadas para la síntesis de heterociclos oxigenados. Sin embargo,

³⁸ Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485.

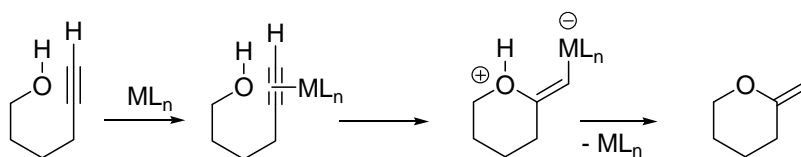
³⁹ (a) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhofer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066; (b) Zhang, Z.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 283.

recientemente han aparecido en bibliografía ciclaciones 6-*endo-dig* de alcoholes 2-alquínibencílicos con triples enlaces internos catalizadas por paladio e iridio para dar los correspondientes isocromenos (Esquema 24).⁴⁰ La regioselectividad 6-*endo-dig* estará favorecida frente a la 5-*exo-dig* cuando R = alquilo y por control de algunas variables experimentales (polaridad, temperatura, dilución).



Esquema 24

Los 5-alquinoles con triple enlace terminal dan lugar a enol éteres exocíclicos a través de ciclaciones 6-*exo-dig* catalizadas por paladio, iridio, platino u oro de forma totalmente regioselectiva (Esquema 25).⁴¹



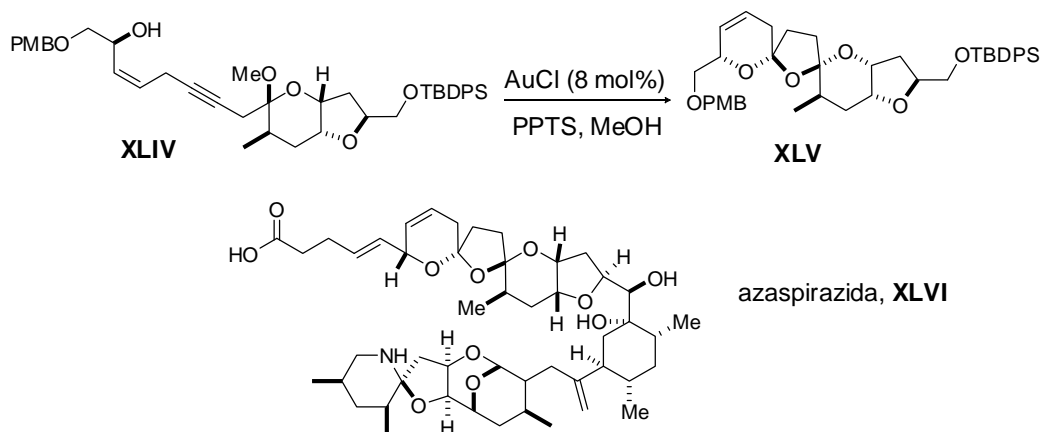
Esquema 25

Los alquinoles internos también participan en este tipo de cicloisomerizaciones regioselectivas y el enol éter resultante es atrapado por otros nucleófilos.⁴² Esta estrategia ha sido utilizada por Forsyth en la bi-espirocetalización catalizada por oro para formar los anillos A y B de las azaspirácidas (Esquema 26).^{42b}

⁴⁰ (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Pitelli, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6251; (b) Li, X.; Chianese, A. R.; Vogel, T.; Crabtree, R. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5437.

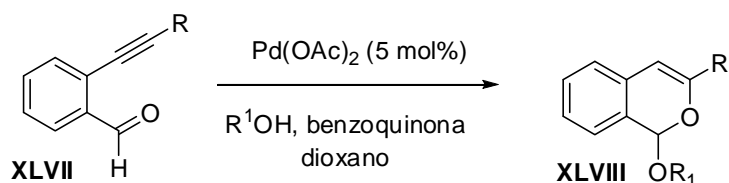
⁴¹ (a) Marshall, J. A.; Yanik, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4717; (b) Genin, E.; Antoniotti, S.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4949; (c) Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091; (d) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.

⁴² (a) Liu, B.; DeBrabander, J. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907; (b) Li, Y.; Zhou, F.; Forsyth, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 279.



Esquema 26

Yamamoto *et al.* han utilizado el carácter hidroxílico de los hemiacetales y han llevado a cabo la activación simultánea de un grupo carbonilo y de un triple enlace C-C mediante catalizadores de paladio para la síntesis de alquenil éteres cíclicos **XLVIII** a partir de aldehídos acetilénicos **XLVII** (Esquema 27).⁴³



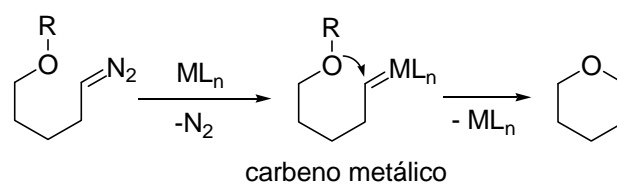
Esquema 27

1.7. Otras ciclaciones catalizadas por metales

1.7.1. Ciclaciones de diazocompuestos

Los diazocompuestos estabilizados, como α -diazocetonas o ésteres, son precursores de carbenos metálicos, los cuales tienen carácter electrofílico en el carbono carbénico y pueden ser atacados por distintos nucleófilos. Así, el ataque intramolecular de alcoholes, éteres o carbonilos en posición δ dará lugar a tetrahidropiranos (Esquema 28).

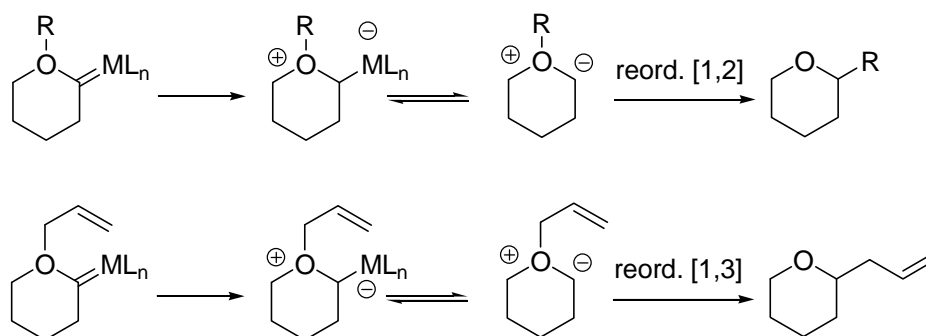
⁴³ (a) Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764; (b) Mondal, S.; Nogami, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9496.



Esquema 28

Las reacciones que utilizan alcoholes como nucleófilos no han sido muy utilizadas para la síntesis de tetrahidropiranos, probablemente debido a que el mecanismo de reacción no ha sido muy estudiado.^{44,45}

Los éteres también pueden reaccionar con carbenos metálicos a través de un iluro de oxonio intermedio que evoluciona a través un reordenamiento [1,2] ([2,3] para los éteres alílicos) hasta el correspondiente tetrahidropirano (Esquema 29).



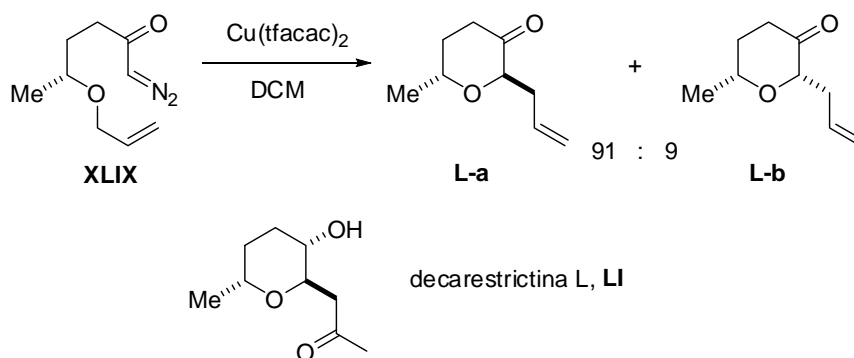
Esquema 29

En este caso, los catalizadores de cobre son los que dan mejores resultados, probablemente porque favorecen la formación del iluro frente a la inserción en el enlace C-H. De hecho, las ciclaciones de α -diazocetonas con un éter alílico catalizadas por cobre se han utilizado en la síntesis de productos naturales.⁴⁶ En el Esquema 30 se muestra el paso de formación del tetrahidropirano presente en la estructura de la decarestrictina L (**LI**) llevada a cabo por Clark *et al.*^{46d}

⁴⁴ (a) Qu, Z.; Shi, W.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 217; (b) Lu, C.-D.; Liu, H.; Chen, Z.-Y.; Hu, W.-H.; Mi, A.-Q. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 83.

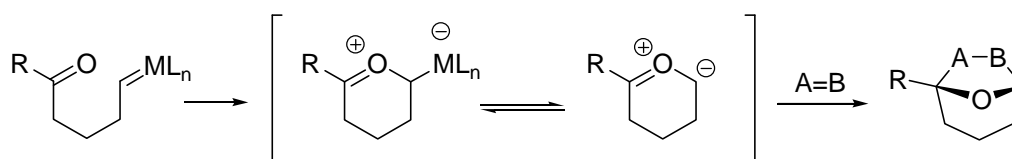
⁴⁵ Sarabia, F.; Chammaa, S.; López Herrera, F. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10271.

⁴⁶ (a) Marmsäter, F. P.; West, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5144; (b) Marmsäter, F. P.; Vanecko, J. A.; West, F. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2027; (c) Clark, J. S.; Whitlock, G.; Jiang, S.; Onyia, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2578; (d) Clark, J. S.; Fessard, T. G.; Whitlock, G. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 73.



Esquema 30

La adición intramolecular de carbonilos a carbenos metálicos es una metodología muy interesante, ya que se produce un iluro intermedio que puede participar en cicloadiciones 1,3-dipolares, dando lugar a sistemas bicíclicos estructuralmente complejos (Esquema 31). Para estas ciclaciones se suelen emplear catalizadores de Rh(II).^{47,48}



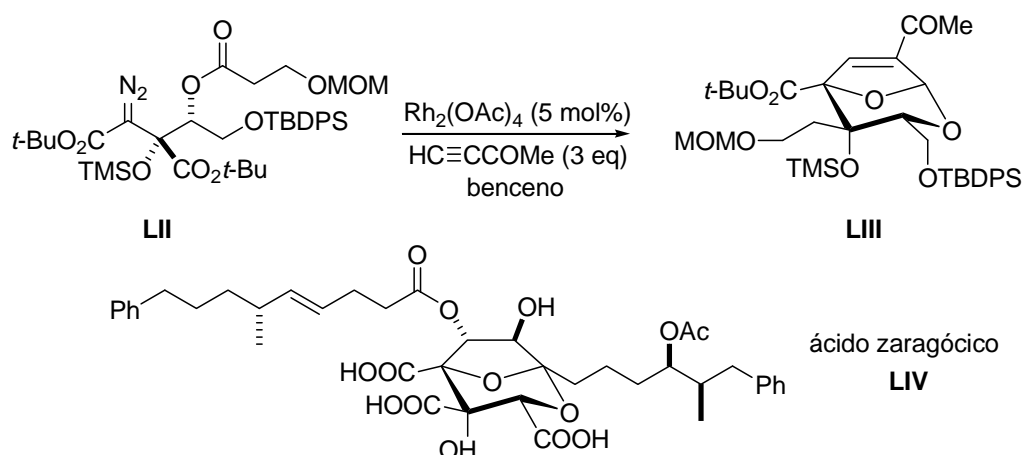
Esquema 31

Esta estrategia ha sido empleada en la síntesis estereoselectiva de los sistemas bicíclicos presentes en productos naturales estructuralmente complejos como el ácido pseudoalárico A,^{49c} la poligalolida A^{49b} o el ácido zaragóxico C.^{49a} En el Esquema 32 se muestra como ejemplo un paso de la síntesis de este último (LIV) llevada a cabo por Hashimoto *et al.*

⁴⁷ (a) Mehta, G.; Muthusamy, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9477; (b) Padwa, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1357.

⁴⁸ Hodgson, D. M.; Angrish, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2509.

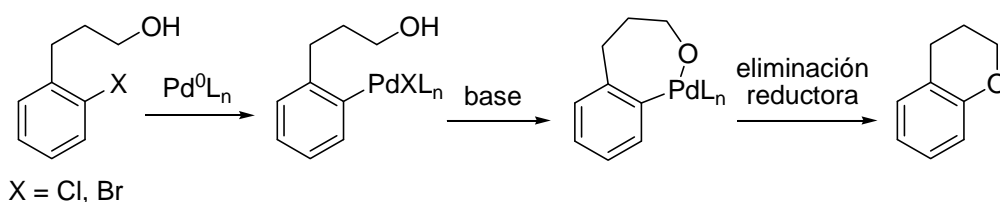
⁴⁹ (a) Nakamura, S.; Hirata, Y.; Kurosaki, T.; Anada, M.; Kataoka, O.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5351; (b) Nakamura, S.; Sugano, Y.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6532; (c) Geng, Z.; Chen, B.; Chiu, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6197.



Esquema 32

1.7.2. Reacciones de eterificación intramolecular de haluros de arilo y vinilo

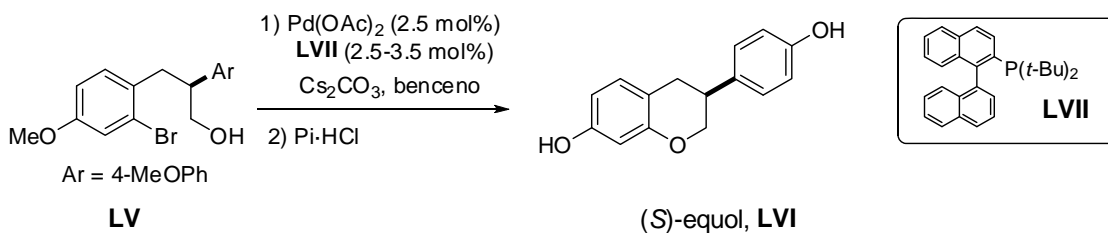
Las reacciones de eterificación intramolecular de haluros de arilo catalizada por paladio utilizan *o*-biarilfosfinas voluminosas y ricas en electrones en presencia de bases débiles. La elección de la fosfina adecuada resulta ser de suma importancia, ya que su tamaño acelera el paso de eliminación reductora y minimiza la β -eliminación de hidruro competitiva (Esquema 33).



Esquema 33

Esta metodología se ha aplicado a la síntesis de varios compuestos biológicamente activos⁵⁰ como el (*S*)-equol (Esquema 34, **LVI**), un metabolito con una gran actividad estrogénica.^{50c}

⁵⁰ (a) Kuwabe, S.-i.; Torraca, K. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202; (b) Palucki, M.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 987; (c) Heemstra, J. M.; Kerrigan, S. A.; Doerge, D. R.; Helferich, W. G.; Boulanger, W. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5441.

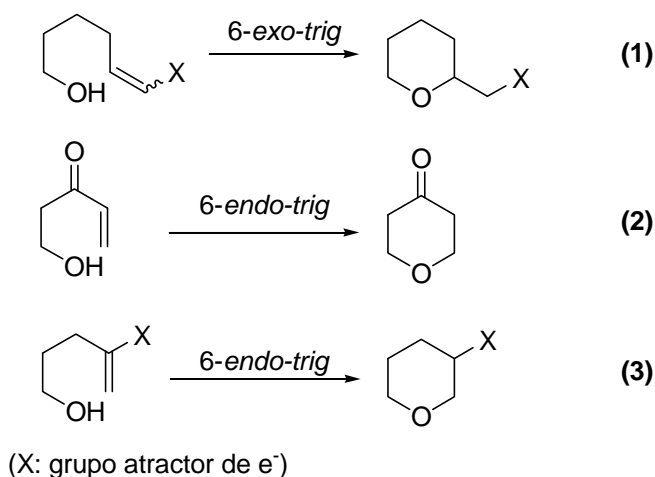


Esquema 34

Además de las ciclaciones catalizadas por paladio, recientemente se ha publicado una reacción de eterificación intramolecular de haluros de vinilo catalizada por cobre.⁵¹

1.8. Adiciones conjugadas de Michael intramoleculares

La reacción de *oxo*-Michael⁵² ha sido utilizada con éxito en numerosas ocasiones para la síntesis de tetrahidropiranos. Como se indica en el Esquema 35, el ataque nucleofílico de un grupo hidroxilo sobre el carbono deficiente en electrones de un sistema α,β -insaturado, transcurre a través de cierres de anillo *exo* o *endo* para dar los correspondientes tetrahidropiranos.

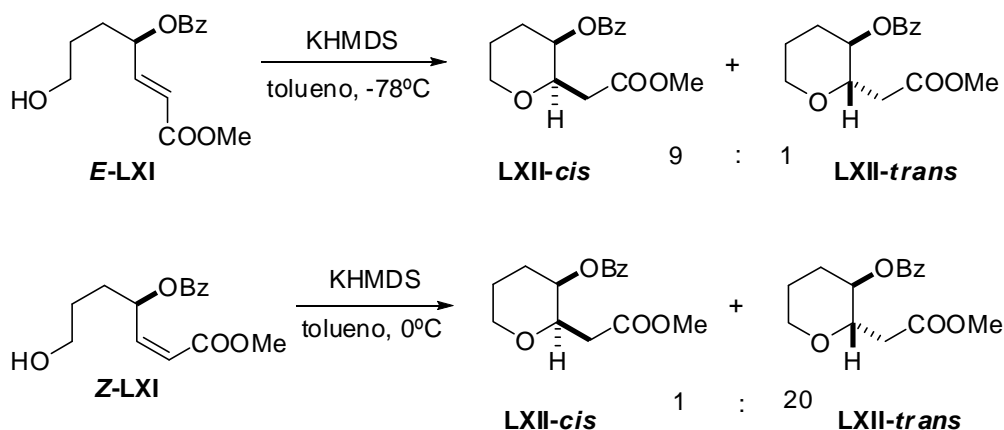


Esquema 35

⁵¹ Fang, Y.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8092.

⁵² Para una revisión bibliográfica reciente sobre la reacción de *oxo*-Michael, ver: Nising, C. F.; Bräse S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218.

Los estudios de V. S. Martín⁵⁵ pusieron de manifiesto que la estereoselectividad de las reacciones de ciclación *oxo*-Michael sobre ésteres α,β -insaturados con un grupo hidroxilo adicional en posición alílica depende tanto del grupo protector como de la estereoquímica del doble enlace (Esquema 37).⁵⁶



Esquema 37

La reacción de adición de Michael se ha utilizado en reacciones en cascada⁵⁷ y, más recientemente, también en una reacción tándem de acoplamiento alquino-enona y adición de Michael para la síntesis de 2,6-*cis*-tetrahidropiranos (Esquema 38, LXV).⁵⁸ El paso de ciclación del intermedio representado en este esquema parece estar catalizado por el ácido de Lewis de rutenio. Aunque existe algún ejemplo de adición de Michael para la síntesis de tetrahidropiranos catalizada por ácidos de Lewis,⁵⁹ se han publicado más ejemplos de ciclaciones de cetonas α,β -insaturadas catalizadas por ácidos de Brønsted para la síntesis de productos naturales.⁶⁰

⁵⁴ (a) Oishi, T.; Suzuki, M.; Watanabe, K.; Murata, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3975; (b) Li, M.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6087; (c) Pan, Y.; De Brabander, J. K. *Synlett* **2006**, 853.

⁵⁵ (a) Martín, V. S.; Núñez, M. T.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 763; (b) Martín, V. S.; Palazón, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2399; (c) Betancort, J. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Ramírez, M. A.; Soler, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4570; (d) Ramírez, M. A.; Padrón, J. M.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4584.

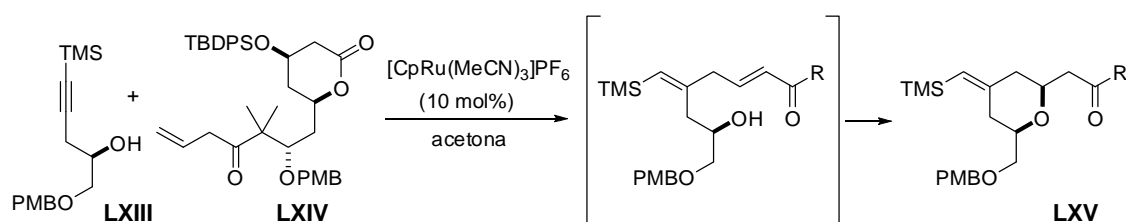
⁵⁶ Strand, D.; Norrby, P.-O.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1879.

⁵⁷ Nicolaou, K. C.; Lim, Y. H.; Papageorgiou, C. D.; Piper, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7917.

⁵⁸ (a) Trost, B. M.; Yang, H.; Wuitschik, G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4761; (b) Trost, B. M.; Yang, H.; Thiel, O. R.; Frontier, A. J.; Brindle, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2206.

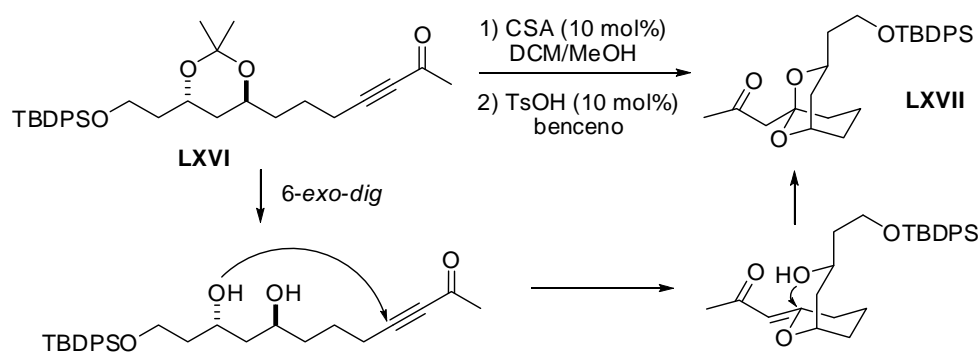
⁵⁹ Evans, P. A.; Andrews, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5625.

⁶⁰ (a) O'Brien, M.; Taylor, N. H.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5491; (b) Paterson, I.; Luckhurst, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3749; (c) Chandrasekhar, S.; Shyamsunder, T.; Prakash, S.



Esquema 38

Forsyth *et al.* han descrito una doble adición de Michael intramolecular catalizada por ácidos de Brønsted basada en una primera ciclación 6-*exo-dig* seguida de otra 6-*exo-trig* estereoselectiva (Esquema 39).⁶¹



Esquema 39

1.8.2. Ciclaciones 6-endo

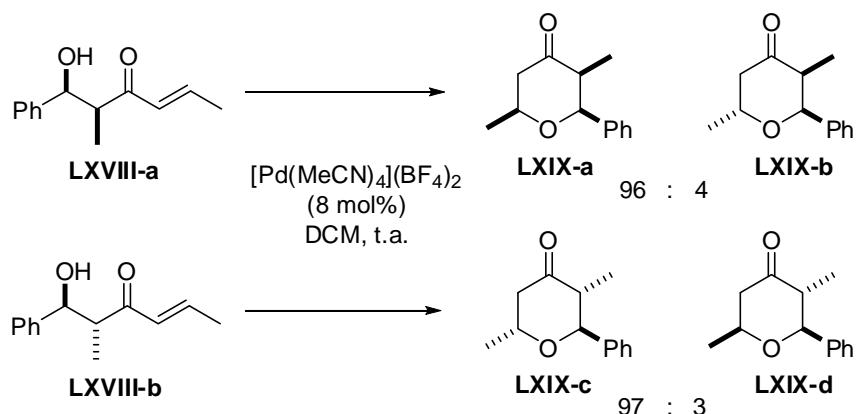
Las ciclaciones 6-*endo-trig* (Esquema 35, 2) suponen una alternativa a la reacción de hetero-Diels-Alder para la formación de di- y tetrahidropirranonas.⁶² Gouverneur y col. han demostrado la capacidad de algunos ácidos de Brønsted y de Lewis, así como de complejos de Pd (II), para catalizar ciclaciones 6-*endo-trig* de β -hidroxienonas como **LXVIII** (Esquema 40).⁶³

J.; Prabhakar, A.; Jagadeesh, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 47; (d) Liu, J.; Yang, J. H.; Ko, C.; Hsung, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6121.

⁶¹ Nguyen, S.; Xu, J.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5338.

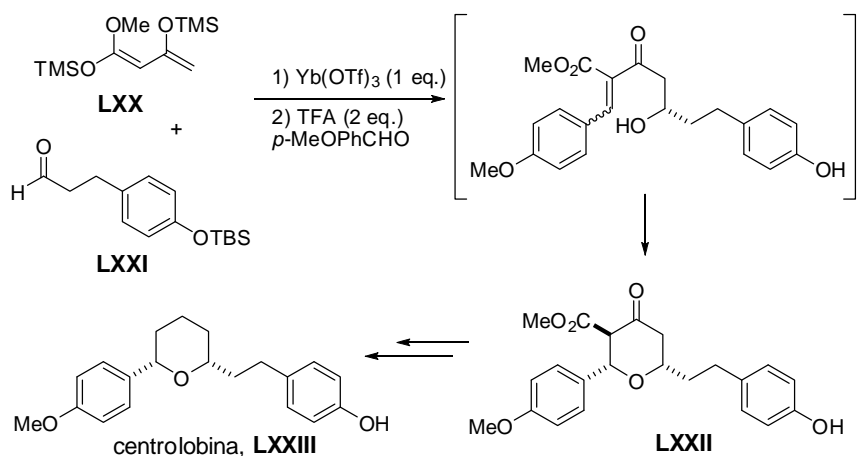
⁶² (a) Nicolaou, K. C.; Xu, H.; Wartmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 756; (b) Gao, B.; Yu, Z.; Fu, Z.; Feng, X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1537; (c) Hjelmgaard, T.; Søtofte, I.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5688.

⁶³ Reiter, M.; Turner, H.; Gouverneur V. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7190.



Esquema 40

Precisamente, el último paso de la recientemente rescatada reacción de Maitland-Japp se trata de una adición de Michael *6-endo-trig*.⁶⁴ Esta reacción multicomponente en un solo paso se ha utilizado para la síntesis del antibiótico natural (\pm)-centrolobina (Esquema 41, **LXXIII**).⁶⁵ Una adición aldólica de Mukaiyama entre el dieno **LXX** y el aldehído **LXXI**, seguida de una condensación de Knoevenagel con anisaldehído, genera el cetoéster α,β -insaturado intermedio. Éste experimenta una ciclación *6-endo-trig* basada en una adición de Michael catalizada por ácido, obteniéndose la tetrahidropiranona **LXXII**.



Esquema 41

⁶⁴ (a) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C.; Hargreaves, J. M.; Wilson, C.; Blake, A. J. *Chem. Commun.* **2005**, 1061; (b) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C.; Hargreaves, J. M.; Wilson, C.; Blake, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3551.

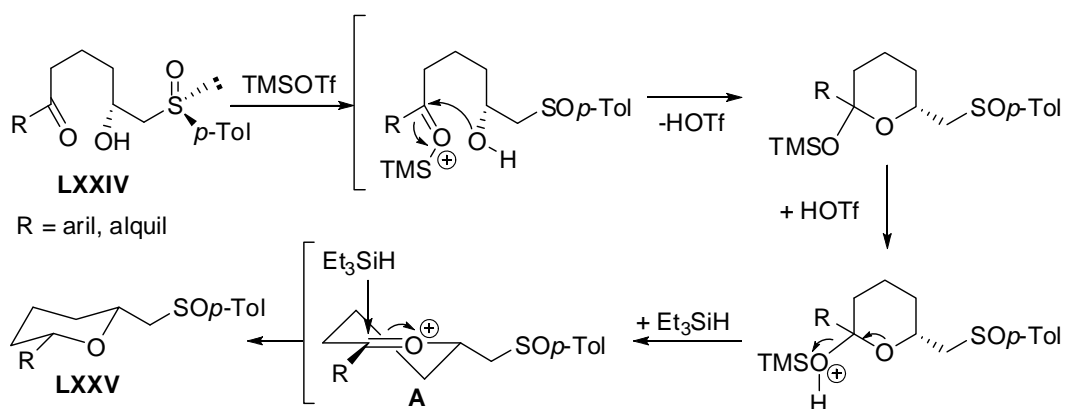
⁶⁵ (a) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9061; (b) Clarke, P. A.; Martin, W. H. C. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5433.

1.9. Ciclaciones reductoras

Otro de los métodos utilizados recientemente para la síntesis de tetrahidropiranos 2,6-disustituídos es la ciclación reductora de δ -hidroxicetonas.

La síntesis de éteres mediante condensación reductora de compuestos carbonílicos y alcoxisilanos catalizada por TMSOTf fue utilizada por Olah para la obtención de éteres lineales⁶⁶ y posteriormente modificada por Nicolau para la síntesis de oxepanos.⁶⁷ Sin embargo, esta estrategia apenas ha sido utilizada en la síntesis asimétrica de tetrahidropiranos.⁶⁸

M. C. Carreño ha desarrollado un método para la síntesis enantioselectiva de *cis*-tetrahidropiranos 2,6-disustituídos basado en la ciclación reductora de δ -hidroxi- ϵ -sulfonilcetonas enantioméricamente puras promovida por Et₃SiH/TMSOTf (Esquema 42).⁶⁹ El mecanismo de reacción propuesto por estos autores pasa por un intermedio oxocarbénico (**A**) que es atacado en posición axial por el Et₃SiH, formándose mayoritariamente el diastereoisómero *cis* (Esquema 42, **LXXV**).^{69a} Esta metodología ha sido utilizada para la síntesis enantioselectiva de (-)-centrolobina.^{69a}



Esquema 42

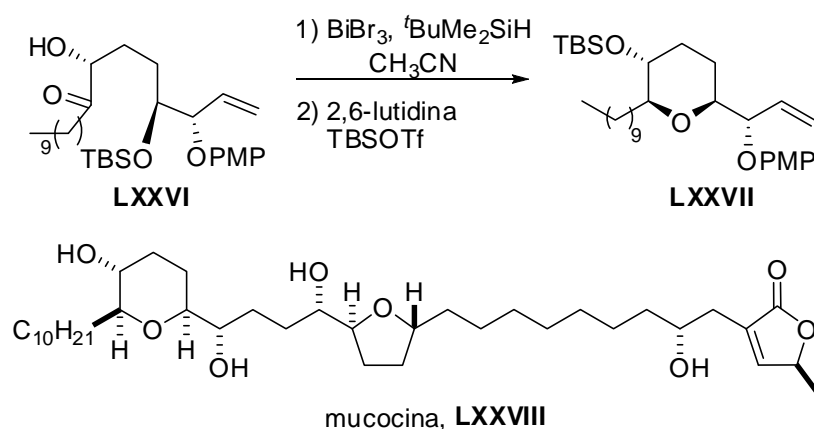
⁶⁶ (a) Sassaman, M. B.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3771. (b) Sassaman, M. B.; Kotian, K. D.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4314.

⁶⁷ Nicolau, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E.; Nugiel, D. A.; Abe, Y.; Reddy, K. Bal.; DeFrees, S. A.; Reddy, D. R.; Awartani, R. A.; Conley, S. R.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10227.

⁶⁸ González, I.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099.

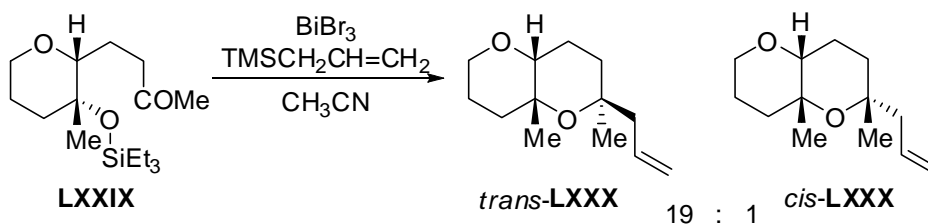
⁶⁹ (a) Colobert, F.; Des Mazery, R.; Solladié, G.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723; (b) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779; (c) Colobert, F.; Choppin, Ferreiro-Mederos, L.; Obringer, M.; Arratta, S. L.; Urbano, A.; Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *22*, 4451.

Evans *et al.* también han llevado a cabo reacciones de ciclación reductora de δ -trialquilsiloxi-cetonas utilizando $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BiBr}_3$. En este caso, los autores plantean que la hidrólisis *in situ* de esta especie genera bromuro de hidrógeno y oxibromuro de bismuto, responsables de la catálisis.⁷⁰ Este método se ha empleado para la síntesis de (-)-centrolobina^{70b} y del agente antitumoral (-)-mucocina (Esquema 43, **LXXVIII**).^{70c}



Esquema 43

Mientras que en las ciclaciones reductoras se obtienen los diastereoisómeros *cis* (Esquema 43), en las reacciones tándem ciclación-adición se obtienen mayoritariamente los diastereoisómeros *trans* (Esquema 44). Este hecho es consistente con la aproximación axial del nucleófilo al ión oxocarbenio intermedio.^{70a, 71}



Esquema 44

⁷⁰ (a) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456; (b) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3883; (c) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Polosukhin, A.; Zhang, H.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702.

⁷¹ Hinkle, R. J.; Lian, Y.; Litvinas, N. D.; Jenkins, A. T.; Burnette, D. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11679.

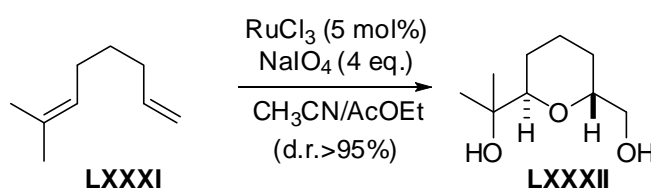
1.10. Ciclaciones oxidativas de 1,6-dienos

La ciclación oxidativa de 1,5-dienos con cantidades estequiométricas de permanganato o con cantidades catalíticas de tetróxido de osmio o rutenio es un proceso muy establecido para la síntesis de tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos. Sin embargo, la correspondiente ciclación oxidativa de 1,6-dienos homólogos apenas ha sido estudiada.

⁷² Los métodos existentes para dicha transformación utilizan tetróxido de rutenio catalítico o permanganato en cantidades estequiométricas.

1.10.1. Ciclaciones de 1,6-dienos catalizadas por tetróxido de rutenio

La ciclación oxidativa de 1,6-dienos hasta dioles tetrahidropiránicos con RuO₄ catalítico (generado por oxidación de RuCl₃ con NaIO₄) fue llevada a cabo por primera vez por Piccialli^{73a} y más recientemente estudiada por Stark *et al.*^{73b}

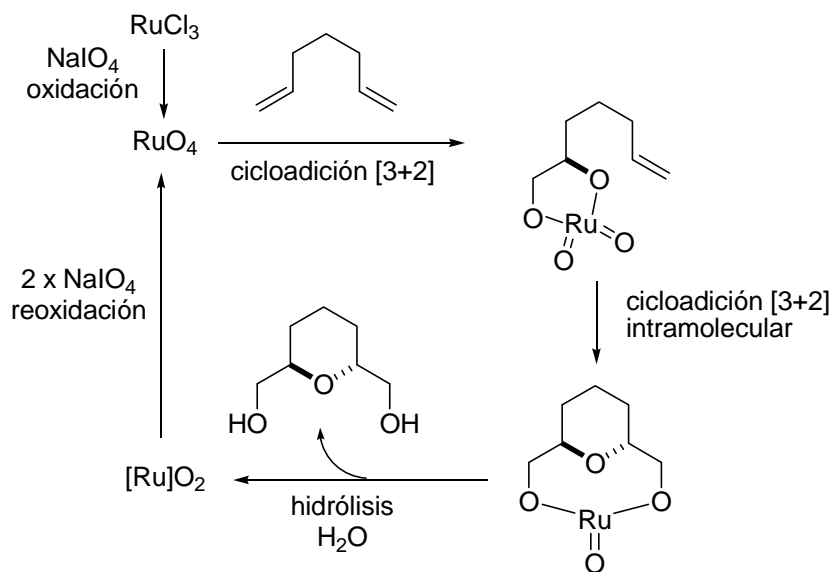


Esquema 45

Esta reacción es altamente diastereoselectiva, obteniéndose mayoritariamente *trans*-tetrahidropiranos (Esquema 45, **LXXXII**). Este hecho se puede explicar a través del mecanismo de reacción propuesto, el cual comienza con una cicloadición [3+2] del RuO₄ con uno de los dobles enlaces del dieno. Posteriormente, una segunda cicloadición [3+2] intramolecular con la olefina adyacente fija la estereoquímica *trans* del tetrahidropirano formado (Esquema 46).

⁷² (a) Elliot, M. C.; Williams, E. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2303 y referencias allí citadas; (b) Piccialli, V. *Synthesis* **2007**, 2585, y referencias allí citadas.

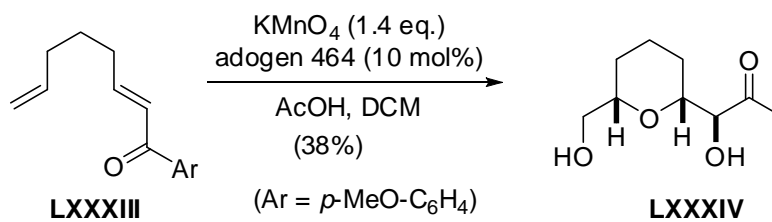
⁷³ (a) Piccialli, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3731; (b) Roth, S.; Stark, C. B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6218.



Esquema 46

1.10.2. Ciclaciones de 1,6-dienos catalizadas por permanganato

Brown y col. han demostrado que los 1,6-dienos se pueden someter a ciclación oxidativa en presencia de permanganato para obtener dioles *cis*-tetrahidropiránicos (Esquema 47, **LXXXIV**). Sin embargo, los rendimientos obtenidos en todos los casos son bajos.⁷⁴



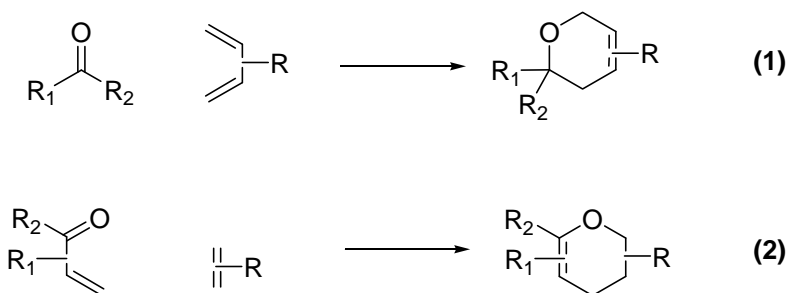
Esquema 47

⁷⁴ Cecil, A. R. L.; Brown, R. C. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7269.

2. METODOLOGÍAS DE TIPO B Y C: FORMACIÓN DE LOS ENLACES C2-C3 Y C3-C4

2.1. Reacción de *oxo*-hetero-Diels-Alder

La reacción de *oxo*-hetero-Diels-Alder (*oxo*-HDA) está entre las metodologías más importantes para la construcción de heterociclos oxigenados de seis miembros (dihidropiranos, dihidropironas) y se ha utilizado ampliamente en la síntesis de productos naturales.⁷⁵



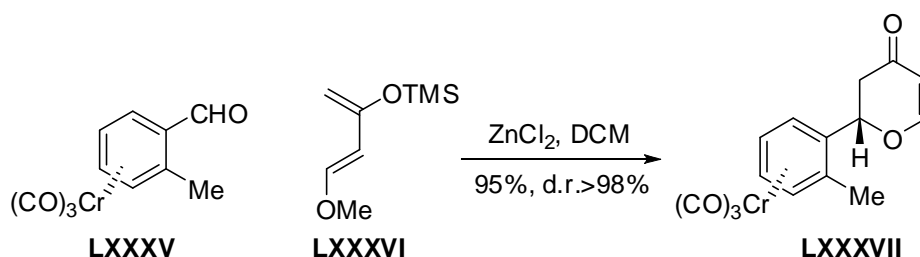
Esquema 48

Este tipo de cicloadición [$\pi 4_s + \pi 2_s$] concertada se puede clasificar en dos tipos, la reacción de *oxo*-HDA de demanda electrónica normal (Esquema 48, **1**) y la *oxo*-HDA de demanda electrónica inversa (Esquema 48, **2**). La primera es una reacción controlada por el orbital HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo que ocurre entre dienos ricos en electrones y dienófilos deficientes en electrones (aldehídos o cetonas). La *oxo*-HDA de demanda electrónica inversa es una reacción controlada principalmente por el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo y tiene lugar por ejemplo entre enonas o compuestos análogos y alquenos con grupos donadores de electrones.

⁷⁵ (a) Thomson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974; (b) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772; (c) Smith III, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942; (d) Ghosh, A. K.; Shirai, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6231; (e) Paterson, I.; Luckhurst, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3749; (f) Paterson, I.; Steven, A.; Luckhurst, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3026; (g) Voight, E. A.; Seradj, H.; Roethle, P. A.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4045; (h) Lucas, B. S.; Luther, L. M.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3757; (i) Referencia 1c;

La introducción de un auxiliar quiral en el dieno o en el dienófilo o el uso de un catalizador quiral, principalmente ácidos de Lewis quirales, permite llevar a cabo reacciones enantioselectivas.⁷⁶ Últimamente se han desarrollado notablemente los métodos que hacen uso de ácidos de Brønsted quirales (p. ej. TADDOL) como catalizadores de activación por enlace de hidrógeno, sin embargo, dado que estos pertenecen al campo de la organocatálisis, serán tratados más adelante en el segundo apartado de esta introducción dedicado a la catálisis orgánica.

Un auxiliar quiral empleado con dienófilos tipo benzaldehído es el $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Las cicloadiciones promovidas por ZnCl_2 de una serie de complejos enantioméricamente puros benzaldehído- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ *orto*-sustituídos y el dieno de Danishefsky (**LXXXVI**) dan lugar, tras la descomplejación, a las correspondientes (*S*)-2-arilpiranonas (Esquema 49, **LXXXVII**).⁷⁷



Esquema 49

Jacobsen ha dado un paso importante en el desarrollo de una reacción de HDA catalítica y enantioselectiva más general gracias a la introducción de los complejos tridentados de $\text{Cr}(\text{III})$ como catalizadores (Figura 5).^{75a}

⁷⁶ Revisiones bibliográficas sobre la reacción de Diels-Alder y hetero-Diels-Alder: (a) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558; (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668; (c) Osborn H. M. I.; Coisson D. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2004**, *1*, 41.

⁷⁷ Baldoli, C.; Maiorana, S.; Lisandro, G.; Zinzalla, M.; Lanfranchi, M.; Tiripicchio, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2159.

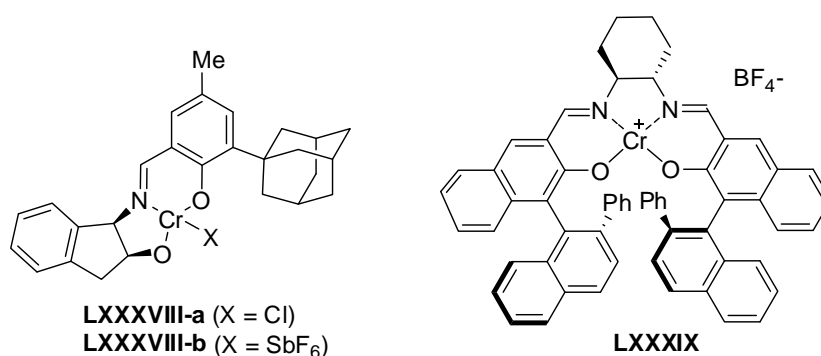
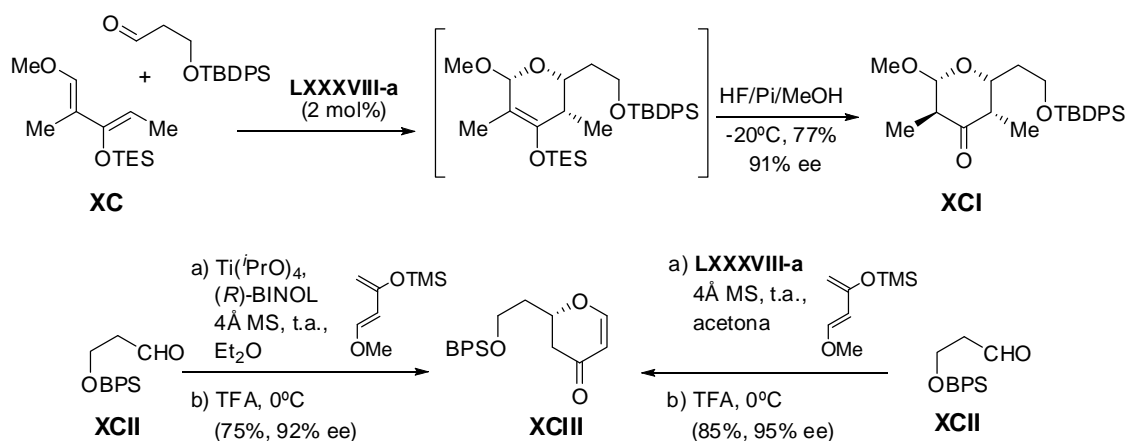


Figura 5: Catalizadores de Jacobsen (**LXXXVIII**) y Katsuki (**LXXXIX**).

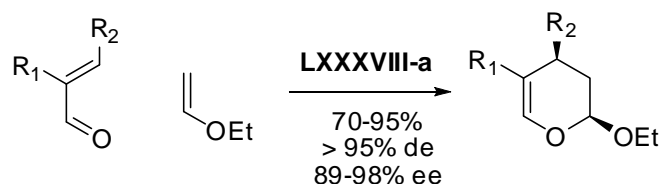
Este catalizador base de Schiff quiral-Cr(III), que se ha dado en denominar catalizador de Jacobsen (Figura 5, **LXXXVIII**), ha sido utilizado en numerosas síntesis asimétricas de productos naturales, como el citotóxico natural FR901464,^{75a} el agente antifúngico (+)-ambruticina,^{75b} o el phorboxazol A.^{75c-h}

En el Esquema 50 se muestran dos ejemplos de la aplicación de esta metodología a la síntesis de phorboxazoles. El primero se trata de la construcción del anillo tetrahidropiránico pentasustituído presente en el fragmento C20-C32 (**XCI**) llevado a cabo por Burke *et al.*^{75h} El segundo ejemplo es el primer paso de la síntesis total de (+)-phorboxazol A llevada a cabo recientemente por Smith III *et al.*, en el que se observa que se obtienen mejores resultados utilizando el catalizador de Jacobsen **LXXXVIII-a** que con las condiciones de Keck (Ti(ⁱOPr)₄, (*R*)-BINOL) para la síntesis del fragmento **XCIII** (Esquema 50).^{75c}



Esquema 50

Jacobsen también ha demostrado que este complejo es un catalizador altamente diastéreo y enantioselectivo para reacciones de *oxo*-HDA de demanda electrónica inversa, como la mostrada en el Esquema 51 entre diferentes aldehídos α,β -insaturados diferentemente sustituidos y etil vinil éter.⁷⁸



Esquema 51

El catalizador de Katsuki,^{79a} Cr(III)-salen (Figura 5, **LXXXIX**), ha sido utilizado recientemente en una reacción de *oxo*-HDA en fase sólida entre diferentes aldehídos y el dieno de Danishefsky.^{79b} El ligando salen, al igual que otros ligandos con simetría C_2 , se ha usado en numerosas ocasiones en reacciones de *oxo*-HDA enantioselectivas como complejante de metales que actúan como ácidos de Lewis. Los ligandos tipo bis-oxazolona (BOX, Figura 6) han sido de los más empleados.⁸⁰

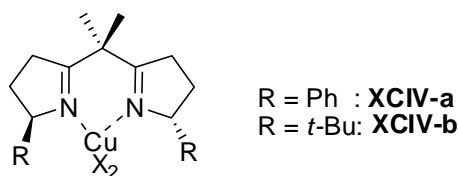


Figura 6: Catalizador bis-oxazolona (BOX)-Cu(II)

⁷⁸ Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059.

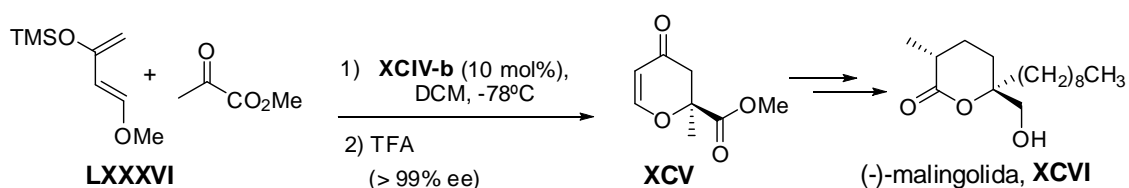
⁷⁹ (a) Aikawa, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 845; (b) Sanz, M. A.; Voigt, T.; Waldmann, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1511.

⁸⁰ (a) Audrain, H.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487; (c) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635; (d) Para un estudio tanto experimental como teórico de los intermediarios implicados en las reacciones enantioselectivas catalizadas por BOX-Cu(II), ver: Thorhauge, J.; Roberson, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1888; (e) Wada, E.; Koga, H.; Kumaran, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9397; (f) Wada, E.; Koga, H.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 715; (g) van Lingen, H. L.; van Delft, F. L.; Storcken, R. P. M.; Hekking, K. F. W.; Klaassen, A.; Smits, J. J. M.; Ruskowska, P.; Frelek, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4975; (g) Landa, A.; Richter, B.; Johansen, R. L.; Minkkilä, A.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 240.

Recientemente se han desarrollado sistemas catalíticos heterogéneos con catalizadores BOX-Cu(II) y derivados,⁸¹ así como sistemas en los que el catalizador está inmovilizado en líquidos iónicos,⁸² lo cual permite su reutilización.

En ninguno de los ejemplos aquí comentados se utilizan cetonas como dienófilos, ya que son mucho menos reactivas que los aldehídos en reacciones de *oxo*-HDA debido tanto a factores estéricos como electrónicos.⁸³ De hecho, el número de reacciones *oxo*-HDA de cetonas desactivadas con dienos es muy limitado.⁸⁴

Sin embargo, el número de reacciones *oxo*-HDA de cetonas activadas, como α -cetoésteres es mucho mayor. Este tipo de sustratos están en una disposición muy adecuada para la coordinación bidentada con ácidos de Lewis tipo BOX-Cu(II) y derivados.⁸⁵ Dicha metodología, que permite obtener cicloadductos con carbonos cuaternarios quirales, ha sido utilizada por Ghosh y col. en la síntesis de malingolida (Esquema 52, **XCVI**).^{75d}



Esquema 52

Las reacciones *oxo*-HDA en las que la cetona está formando parte de un heterodieno ha sido muy estudiada.⁸⁶ Wada *et al.* han desarrollado una reacción tándem asimétrica de transesterificación-*oxo*-HDA intramolecular para obtener hidropiranpiranos (**XCIX**) utilizando **XCIV-b** como catalizador (Esquema 53).^{80e}

⁸¹ (a) Brase, S.; Lauterwasser, F.; Ziegert, R. E. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 869; (b) Kurosu, M.; Porter, J. R.; Foley, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 145; (c) O'Leary, P.; Krosveld, N. P.; De Jong, K. P.; van Koten, G.; Klein Gebbink, R. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3177.

⁸² Shin, Y. J.; Yeom, C.-E.; Kim, M. J.; Kim, B. M. *Synlett* **2008**, 89.

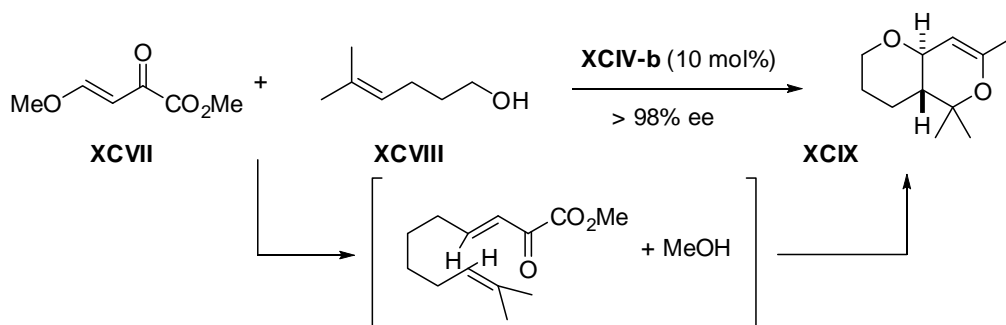
⁸³ Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093.

⁸⁴ Pierres, C.; George, P.; Van Hijfte, L.; Ducep, J.-B.; Hilbert, M.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3645.

⁸⁵ (a) Yao, S.; Roberson, M.; Reichel, F.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6677; (b) Bolm, C.; Simic, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830. (c) Dalko, P. I.; Moisan, L.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 625; (d) van Lingen, H. L.; van de Mortel, J. K. W.; Hekking, K. F. W.; van Delft, F. L.; Sonke, T.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *19*, 317.

^{75d} Ghosh, A. K.; Shirai, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6231.

⁸⁶ Ver referencias: 80e-f, 81b-c, 82, 83.



Esquema 53

2.2. Metátesis

La metátesis de olefinas catalizada por metales ha tenido un enorme impacto en síntesis orgánica. Gracias al descubrimiento de catalizadores basados en molibdeno⁸⁷ y rutenio (Figura 7),⁸⁸ la metátesis de cierre de anillo (RCM)⁸⁹ se ha convertido en uno de los métodos más importantes para la síntesis de carbo y heterociclos de pequeño, mediano y gran tamaño.⁹⁰

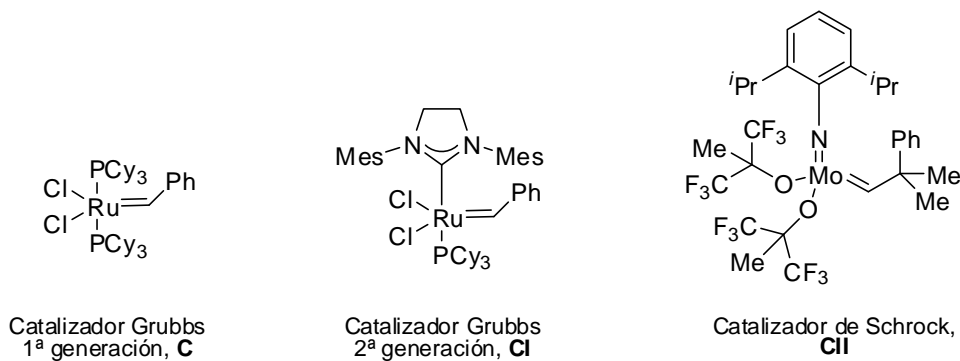


Figura 7. Catalizadores para RCM

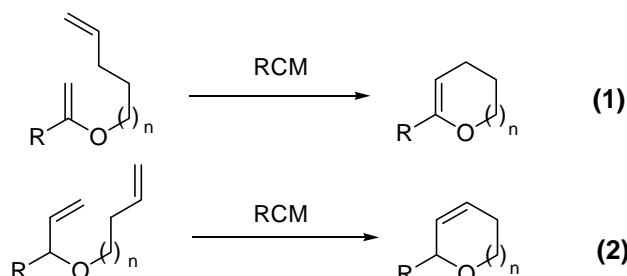
⁸⁷ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

⁸⁸ Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856.

⁸⁹ En adelante utilizaremos las siglas del proceso en inglés (ring closing metathesis: RCM; ring opening metathesis: ROM; cross metathesis: CM; ring rearrangement metathesis: RRM)

⁹⁰ Para revisiones bibliográficas sobre metátesis de olefinas, ver: (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; (b) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; (c) Fürstner, A. en *Topics in Organometallic Chemistry; Alkene Metathesis in Organic Synthesis, Vol. 1* (Ed.: A. Fürstner), Springer, Berlin, **1998**, pp. 37; (d) Phillips, A. J.; Abell, A. D.; *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75; (e) Wright, D. L. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 211; (e) Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945; (f) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.

Los enol y alil éteres acíclicos pueden participar en reacciones de RCM para dar los correspondientes éteres cíclicos (Esquema 54). Así, cuando $n=1$, se podrán sintetizar dihidropiranos.

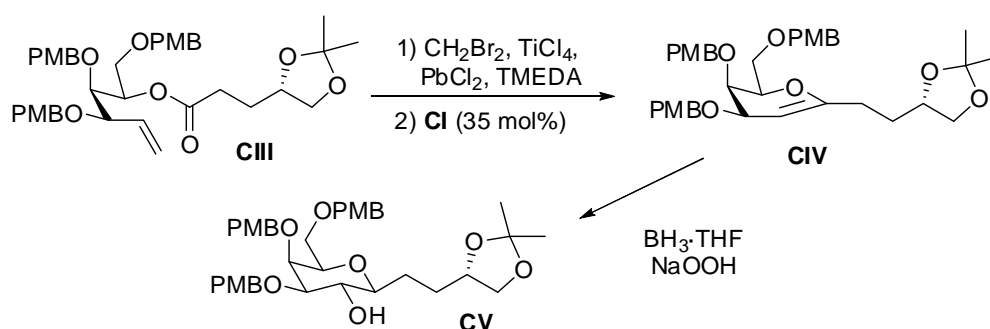


Esquema 54

2.2.1. RCM de éteres de enol

Desde que en 1994 Grubbs y col. demostraron que era posible preparar dihidropiranos simples a partir de enol éteres acíclicos (Esquema 54, 1),⁹¹ esta metodología ha sido aplicada en numerosas ocasiones.⁹²

Recientemente se ha utilizado esta estrategia en la preparación de varios C-glicósidos (Esquema 55, CV) con actividad in vitro frente a algunas líneas celulares tumorales.⁹³



Esquema 55

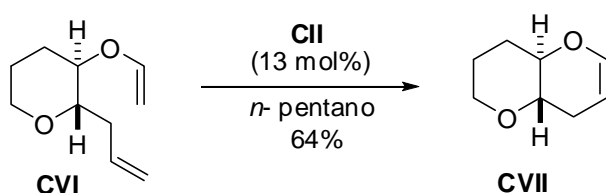
⁹¹ Fujimura, O.; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029.

⁹² (a) Postema, M. H. D.; Calimente, D.; Liu, L.; Behrmann, T. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6061 y referencias allí citadas; (b) Clark, J. S.; Kettle, J. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8231 y referencias allí citadas.

⁹³ Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Betts, R. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 829.

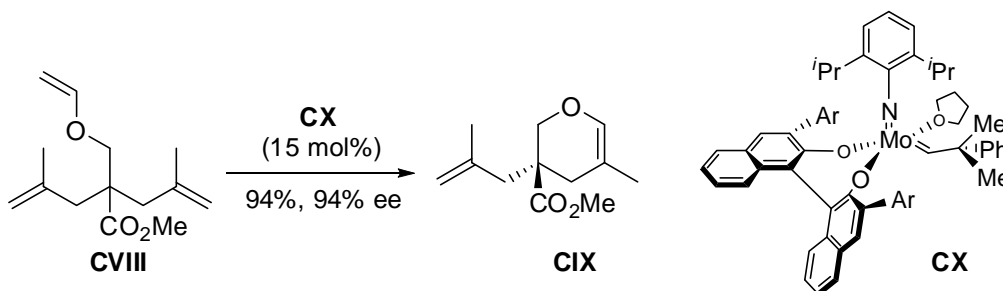
Los enol éteres precursores se suelen obtener a partir de los correspondientes ésteres por metilación de Takai,⁹⁴ aunque también se ha demostrado que dicho reactivo de Takai (CH_2Br_2 , TiCl_4 , PbCl_2 , TMEDA) puede inducir directamente la ciclación de los ésteres olefínicos hasta los correspondientes enol éteres cíclicos sin utilizar catalizadores de rutenio o molibdeno.^{95, 96}

Esta estrategia ha sido utilizada por Clark y col. en la síntesis de poliéteres cíclicos fusionados (Esquema 56, **CVII**).⁹⁷



Esquema 56

El desarrollo de nuevos catalizadores quirales de Mo y Ru ha permitido llevar a cabo las primeras reacciones de RCM enantioselectivas. La transformación del enol éter aquiral **CVIII** en el enol éter quiral **CIX** se ha logrado utilizando el catalizador de Mo **CX**, desarrollado por el grupo de Hoveyda y Schrock (Esquema 57).⁹⁸



Esquema 57

⁹⁴ Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410.

⁹⁵ Majumder, U.; Rainier, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7209.

⁹⁶ Para la utilización de una metodología alternativa a la metilación de Tebbe/RCM, ver: Inoue, M.; Hiram, M. *Synlett* **2004**, 577.

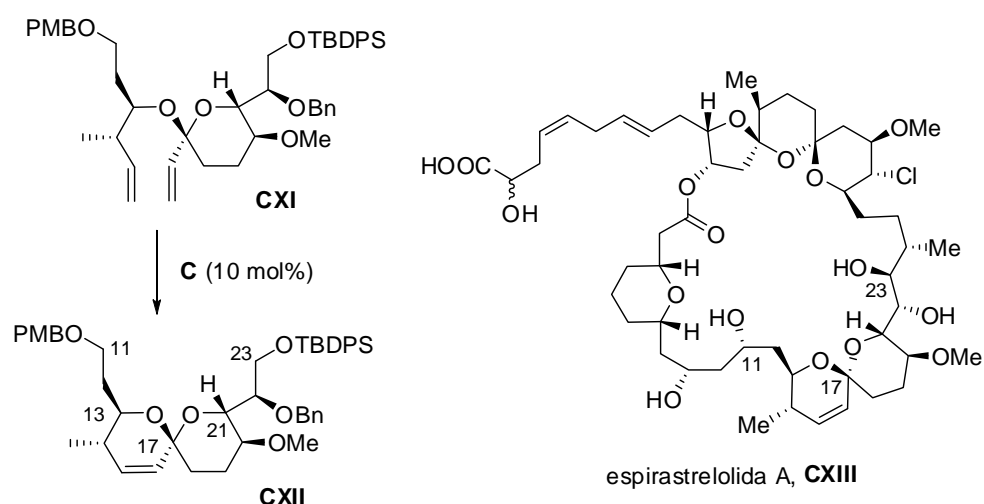
⁹⁷ Clark, J. S. *Chem. Commun.* **2006**, 3571 y referencias allí citadas.

⁹⁸ Lee, A.-L.; Malcolmson, S. L.; Puglisi, A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5153.

2.2.2. RCM de éteres de alilo

Las reacciones de RCM con éteres de alilo como sustratos más reactivos (Esquema 54, **2**) utilizan los catalizadores de Grubbs de 1ª (Figura 7, **C**) y 2ª (Figura 7, **CI**) generación.⁹⁹

Recientemente, Hsung ha utilizado esta metodología en la síntesis del fragmento C11-C23 (Esquema 58, **CXII**) de la macrolida de origen marino espirastrellolida A (**CXIII**), el cual contiene una unidad espirocetálica.¹⁰⁰



Esquema 58

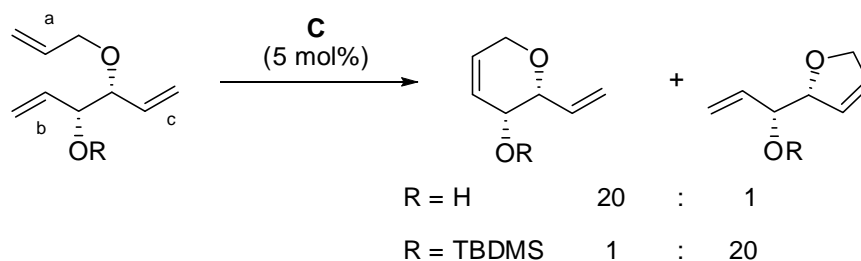
Las reacciones de RCM en sustratos que poseen más de dos dobles enlaces son potencialmente muy útiles desde el punto de vista sintético.¹⁰¹ Sin embargo, la regioselectividad deviene un aspecto importante para estos tri- o tetraenos si varios modos de ciclación que conducen a diferentes tamaños de anillo, son posibles. Schmidt *et al.* han demostrado que la síntesis de oxaciclos de cinco y seis miembros

⁹⁹ Para ejemplos recientes de síntesis de enol éteres cíclicos de seis miembros por RCM a partir de enol éteres lineales, ver: (a) Ahmed, A.; Öhler, E.; Mulzer, J. *Synthesis* **2001**, 2007; (b) Heck, M.-P.; Baylon, C.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1989; (c) Schimdt, B.; Pohler, M.; Costisella, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7951; (d) Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, M D. F.; Snapper, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390. (e) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816; (f) Evans, P. A.; Leahy, D. K.; Andrews, W. J.; Uraguchi, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4788.

¹⁰⁰ (a) Ghosh, S. K.; Hsung, R. P.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5505; (b) Liu, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2273.

¹⁰¹ Schmidt, B.; Hermanns, J. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1363.

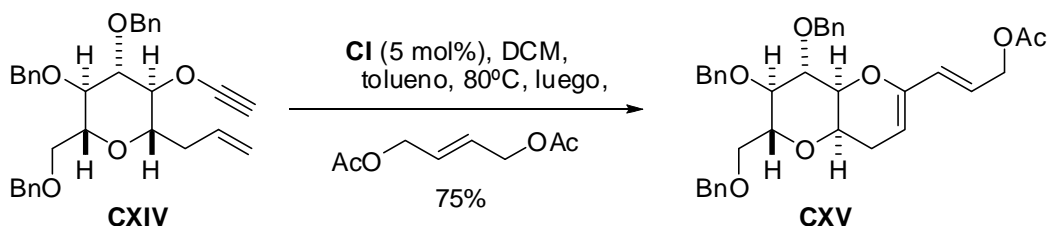
mediante un proceso de RCM se puede llevar a cabo a partir del mismo sustrato, estando favorecida la formación de dihidropiranos frente a dihidrofuranos cuando en dicho sustrato existe un alcohol alílico no protegido (Esquema 59). Los autores explican este hecho sugiriendo que el grupo hidroxilo libre es capaz de dirigir el catalizador de Grubbs **C** selectivamente hacia el doble enlace **b**.¹⁰²



Esquema 59

2.2.3. RCM de éteres de alquinilo

Clark y col. también han empleado las reacciones de RCM de alquil éteres en la síntesis de poliéteres cíclicos fusionados.¹⁰³ En el ejemplo del Esquema 60, la reacción de RCM del alquil éter **CXIV**, seguido de metátesis cruzada (CM) del dieno resultante con diacetato de but-*E*-2-en-1,4-diol, proporciona el dieno **CXV** con buen rendimiento.^{103b}



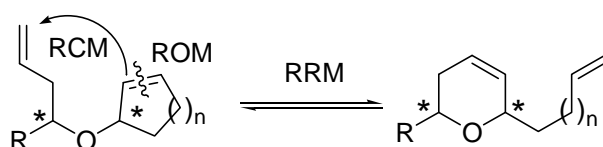
Esquema 60

¹⁰² Schmidt, B.; Nave, S. *Chem. Commun.* **2006**, 2489.

¹⁰³ (a) Clark, J. S.; Elustondo, F.; Trevitt, G. P.; Boyall, D.; Robertson, J.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Stammen, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1973; (b) Clark, J. S.; Elustondo, F.; Kimber, M. C. *Chem. Commun.* **2004**, 2470.

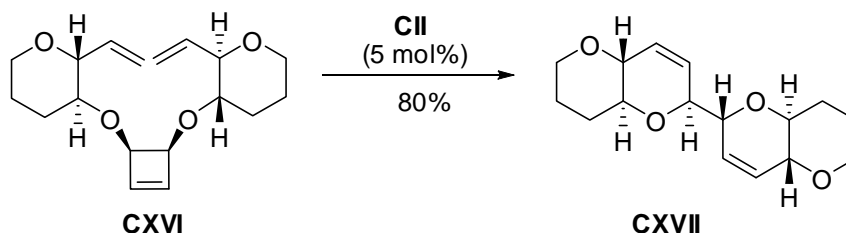
2.2.4. Procesos de metátesis con apertura de anillo (ROM)

Las transformaciones por ROM, aunque menos explotadas que las RCM, también ofrecen métodos interesantes para la síntesis de tetrahidropiranos. Como veíamos en el ejemplo del Esquema 60, las transformaciones basadas en procesos de metátesis se pueden combinar en un solo paso (reacciones dominó), ya que están promovidas por los mismos catalizadores carbénicos. Así, podemos encontrar procesos de formación de tetrahidropiranos por ROM/CM tanto no asimétricos como asimétricos.¹⁰⁴ Pero sin duda, los más interesantes y los que han demostrado su gran utilidad en la síntesis de carbo y heterociclos, son los procesos ROM/RCM (Esquema 61), también llamados metátesis por reordenamiento de anillo (RRM).¹⁰⁵



Esquema 61

Nicolau *et al.* describieron la síntesis del compuesto **CXVII**, en el cual hay dos sistemas de poliéteres cíclicos fusionados, a partir del ciclobuteno simétrico **CXVI** a través de un proceso de RRM (Esquema 63).¹⁰⁶



Esquema 62

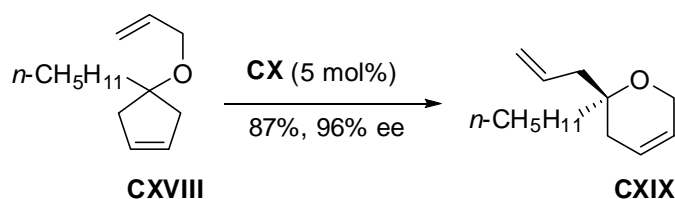
¹⁰⁴ (a) Wright, D. L.; Usher, L. C.; Estrella-Jiménez, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4275; (b) Gillingham, D. G.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12288.

¹⁰⁵ Para un revisión bibliográfica de RRM, ver: Holub, N.; Blechert, S. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1064.

¹⁰⁶ Nicolau, K. C.; Vega, J. A.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4441.

Una característica importante de las reacciones de RRM es que existe una transferencia total de información estereoquímica del sustrato al producto, algo que han aprovechado Blechert y col. en la síntesis de (-)-centrolobina mediante una secuencia RRM de isomerización diastereoselectiva.¹⁰⁷

El grupo de Hoveyda y Schrock ha desarrollado procesos de RRM enantioselectivos en los que se obtienen dihidropiranos quirales a partir de sustratos no quirales (Esquema 63) gracias a la utilización de catalizadores asimétricos de Mo como CX (Esquema 57).¹⁰⁸



Esquema 63

2.3. Ciclaciones sobre iones oxocarbenio

Las reacciones de ciclación promovidas por ácido de hidroxialquenos con aldehídos y acetales a través de intermedios oxocarbenícos son muy útiles para la obtención de sistemas tetrahidropiránicos. Dentro de este apartado se pueden agrupar todas las reacciones tipo Prins, como la reacción de Sakurai, el reordenamiento de Petasis-Ferrier o la propia reacción de Prins. En todas ellas, el paso último de ciclación es el ataque nucleofílico de un doble enlace a un ión oxocarbenio, que de forma general se puede representar como en la figura 8.

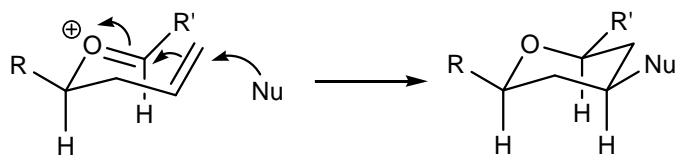


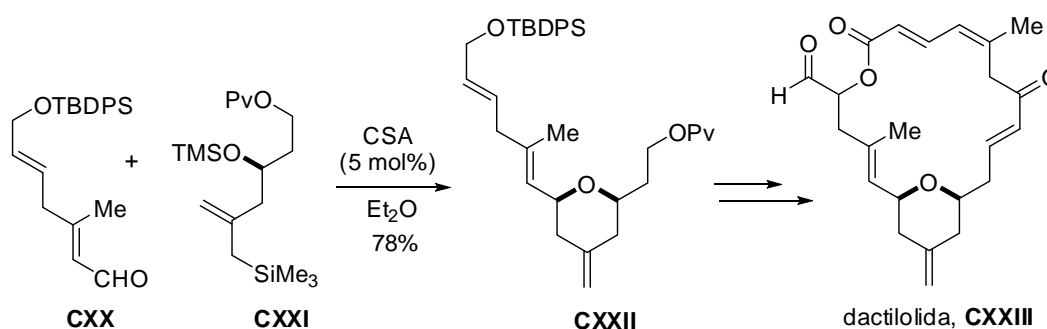
Figura 8

¹⁰⁷ (a) Böhrsch, V.; Neidhöfer, J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1302; (b) Böhrsch, V.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1968.

¹⁰⁸ Cefalo, D. R.; Kiely, A. F.; Wuchrer, M.; Jamieson, J. Y.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3139.

2.3.1. Ciclación de Sakurai

En la reacción de Sakurai tiene lugar la alilación de un electrófilo con alilsilanos catalizada por ácidos de Lewis,¹⁰⁹ aunque también se han utilizado ácidos de Brønsted como catalizadores. Este es el caso de Hoye *et al.*, que utilizaron una ciclación de Sakurai catalizada por CSA en su síntesis de dactilolida (Esquema 64).¹¹⁰



Esquema 64

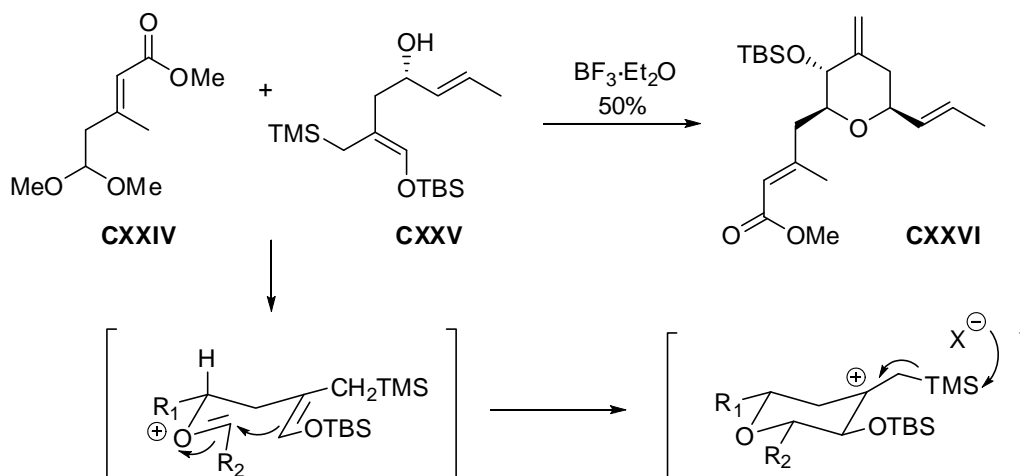
El grupo de Markó ha investigado considerablemente esta metodología, desarrollando reacciones tándem énica-ciclación de Sakurai,¹¹¹ o aplicándola a la síntesis de los fragmentos tetrahidropiránicos de productos naturales como la policarvenosida A^{112a} o el amphidinol 3.^{112b} También ha aplicado esta metodología a la síntesis del tetrahidropirano presente en la estructura del metil monato C, el éster metílico derivado del ácido pseudomónico C (Esquema 65).^{112c}

¹⁰⁹ (a) Kjellgren, J.; Szabó, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1123; (b) Keck, G. E.; Covell, J. A.; Schiff, T.; Yu, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1189; (c) Miura, K.; Itaya, R.; Horiike, M.; Izumi, H.; Hosomi, A. *Synlett* **2005**, 3148.

¹¹⁰ (a) Hoye, T. R.; Hu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9576; (b) Para otra síntesis de dactilolida en la que se hace uso de una ciclación de Sakurai catalizada por CeCl₃, ver: Aubele, D. L.; Wan, S.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3485.

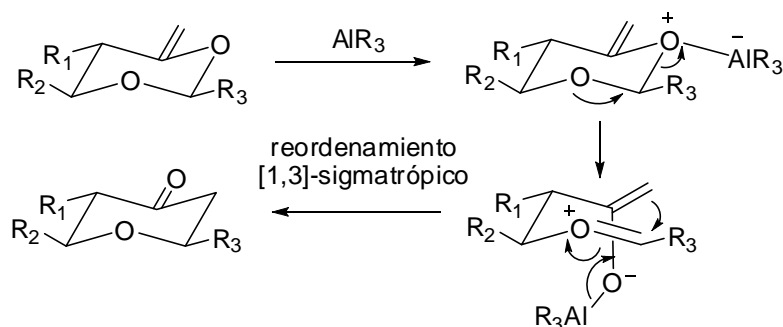
¹¹¹ (a) Markó, I. E.; Dumeunier, R.; Leclercq, C.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Mekhalfia, A.; Bayston, D. *J. Synthesis* **2002**, 958; (b) Leroy, B.; Markó, I. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8744.

¹¹² (a) Pérez-Balado, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4887; (b) Dubost, C.; Markó, I. E.; Bryans, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4005; (c) van Innis, L.; Plancher, J.-M.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6111.



Esquema 65

2.3.2. Reordenamiento de Petasis-Ferrier¹¹³



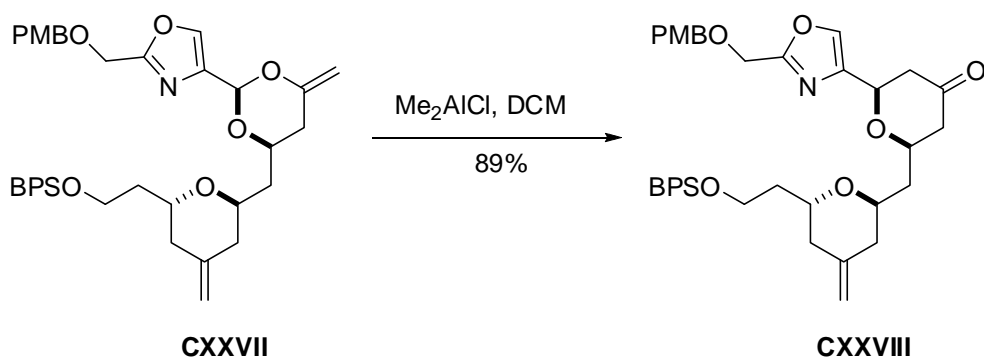
Esquema 66

Este reordenamiento [1,3]-sigmatrópico catalizado por compuestos de aluminio (Esquema 66) ha sido muy utilizado por el grupo de Smith en la síntesis de varios productos naturales, como la (+)-zampanolida,^{114a} la (+)-dactilolida^{114b} o el phorboxazol A.¹¹⁵ En el Esquema 67 vemos como ejemplo el uso de dicho reordenamiento en la síntesis del fragmento bis-tetrahidropiránico del phorboxazol A.^{115b}

¹¹³ Para una revisión reciente del reordenamiento de Petasis-Ferrier y su aplicación a la síntesis de productos naturales, ver: Smith III, A. B.; Fox, R. J.; Razler, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 675.

¹¹⁴ (a) Smith III, A. B.; Safonov, I.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12426; (b) Smith III, A. B.; Safonov, I.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102.

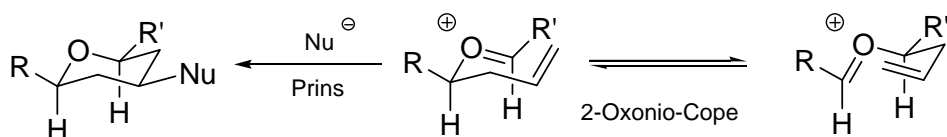
¹¹⁵ (a) Smith III, A. B.; Verhoest, P. R.; Minbirole, K. P.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834; (b) Referencia 75c; (c) Referencia 1c.



Esquema 67

2.3.3. Ciclación de Prins

Durante los últimos años, la reacción de Prins se ha aplicado en numerosas ocasiones a la síntesis de productos naturales, debido a su convergencia y eficacia para la formación de anillos tetrahidropiránicos. Sin embargo, hasta hace poco tiempo, tenía la desventaja de que los productos de reacción podían sufrir racemización parcial debido a un reordenamiento 2-Oxonio-Cope simétrico (Esquema 68).



Esquema 68

Algunos autores han superado este problema utilizando ácidos de Lewis como SnBr_4 ¹¹⁶ o $\text{In}(\text{OTf})_3$,¹¹⁷ los cuales promueven la ciclación de Prins más rápidamente que otros ácidos, como $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, con lo que se suprime el proceso competitivo de reordenamiento.

¹¹⁶ Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3919.

¹¹⁷ Chan, P. K.; Loh, P. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4491.

Debido a la gran cantidad de bibliografía sobre el estudio o las aplicaciones de la reacción de ciclación de Prins para la formación de tetrahidropiranos aparecida en los últimos años,¹¹⁸ en los siguientes párrafos nos centraremos en algunas de las aplicaciones más interesantes y recientes que ha tenido dicha reacción en la síntesis de productos naturales.

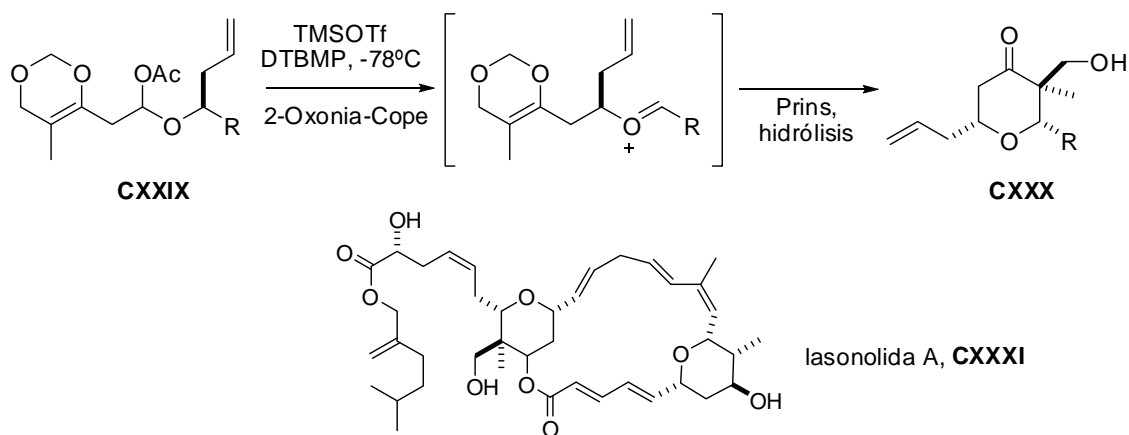
Rychnovsky *et al.* han utilizado la reacción de Prins en la síntesis de varios productos naturales, como el anillo de tetrahidropirano pentasustituído^{119a} y la unidad bis-tetrahidropiránica^{119b} presentes en la estructura de los phorboxazoles A y B. Asimismo, han llevado a cabo la síntesis del fragmento C18-C25 del agente antitumoral lasonolida A mediante la aplicación de una ciclación en cascada 2-Oxonia-Cope-ciclación de Prins (Esquema 69).¹²⁰

¹¹⁸ Revisión bibliográfica sobre la reacción de Prins: (1) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925; Bibliografía seleccionada: (2) Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960; (3) Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577; (4) Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3407; (5) Barry, C. S.; Crosby, S. R.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2429; (6) Cho, Y. S.; Karupaiyan, K.; Kang, H. J.; Pae, A. N.; Cha, J. H.; K, H. Y.; Chang, M. H. *Chem. Commun.* **2003**, 2346; (7) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979; (8) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Niranjan, N.; Prasad, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1779; (9) Hart, D. H.; Bennet, C. E.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1499; (10) Aubele, D. L.; Lee, C. A.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4521; (11) Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Hong, Y.-T.; Kim, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1840; (12) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Gupta, M. K.; Biswas, S. K. *Synthesis* **2004**, 2711; (13) Patterson, B.; Rychnovsky, S. D. *Synlett*, **2004**, 543; (14) Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904; (15) Yadav, V. K.; Kumar, N. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8652; (16) Chan, K.-P.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8387; (17) Miranda, L. S. M.; Meireles, B. A.; Costa, J. S.; Pereira, V. L. P.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Synlett* **2005**, 869; (18) Yang, X.-F.; Wang, M.; Zhang, Y.; Li, C.-J. *Synlett* **2005**, 1912; (19) Dziedzic, M.; Lipner, G.; Furman, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6861; (20) Kumar, H. M. S.; Qazi, N. A.; Shafi, S.; Kumar, V. N.; Krishna, A. D.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7205; (21) Jasti, R.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9939; (22) Barry, C. S.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; Parker, G. D.; Roe, R.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2005**, 3727; (23) Sabitha, G.; Reddy, K. B.; Reddy, G. S. K. K.; Fatima, N.; Yadav, J. S. *Synlett* **2005**, 2347; (24) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 57; (25) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 283; (26) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633; (27) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633; (28) Mullen, C. A.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 665; (29) Miles, R. B.; Davis, C. E.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1493; (30) Epstein, O. L.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16480; (31) Nannei, R.; Dallavalle, S.; Merlini, L.; Bava, A.; Nasini, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6277; (32) Liu, F.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2063; (33) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Krishna, V. H.; Swamy, T.; Kumar, G. G. K. S. N. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 412; (34) Tian, G.-Q.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2405.

¹¹⁹ (a) Rychnovsky, S. D.; Thomas, C. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1217; (b) Vitale, J. P.; Wolckenhauer, S. A.; Do, N. M.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3255.

¹²⁰ Dalgard, J. E.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1589.

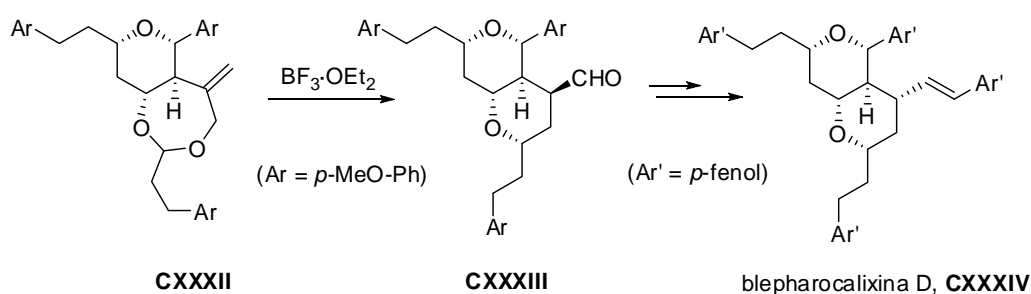
Más recientemente este mismo grupo ha utilizado esta metodología en la obtención del C-arilglucósido que se encuentra en la estructura de la macrolida kendomicina.¹²¹



Esquema 69

La síntesis formal de (+)-SCH 351448, un nuevo activador del promotor de LDL-R (receptor de la lipoproteína de baja densidad), se ha llevado a cabo recientemente en el grupo de Loh haciendo uso de la reacción de Prins.¹²²

Un paso clave en la primera síntesis total de blepharocalixina D (Esquema 70, **CXXXIV**), un agente con actividad antiproliferativa frente a algunas líneas celulares tumorales, es el reordenamiento Prins-pinacolínico de **CXXXII** a **CXXXIII**. El aldehído axial es el producto cinético mayoritario obtenido tras la ciclación, el cual se puede equilibrar hacia el aldehído ecuatorial deseado (Esquema 70).¹²³



Esquema 70

¹²¹ Bahnck, K. B.; Rychnovsky, S. D. *Chem. Commun.* **2006**, 2388.

¹²² Chan, K.-P.; Ling, Y. H.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2007**, 939.

¹²³ Ko, H. M.; Lee, D. G.; Kim, M. A.; Kim, H. J.; Park, J.; Lah, M. S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 141.

INTRODUCCIÓN. PARTE II:
ORGANOCATÁLISIS: APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE
HETEROCICLOS OXIGENADOS DE SEIS MIEMBROS

El término organocatálisis, acuñado por MacMillan, 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 principio activo.

El interés en este campo de la química ha aumentado drásticamente en los últimos años, habiendo aparecido gran cantidad de bibliografía sobre el tema, tanto artículos o capítulos de libros como números monográficos.¹²⁴ Resulta sorprendente que un campo como la organocatálisis que hace no muchos años ni siquiera existía como tal,¹²⁵ hoy día se haya convertido, junto con la biocatálisis y la catálisis con complejos metálicos en uno de los tres grandes pilares de la catálisis asimétrica.

La mayoría de los catalizadores orgánicos pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. Estos catalizadores inician el ciclo catalítico proporcionando o sustrayendo electrones o protones de un determinado sustrato o estado de transición. Así, el catalizador que actúa como base de Lewis (**B:**), inicia el ciclo catalítico mediante una adición nucleofílica al sustrato (**S**). El complejo resultante propicia la formación del producto (**P**) al mismo tiempo que el catalizador es liberado. De igual manera, el catalizador que

¹²⁴ Para una bibliografía seleccionada, ver: **Revisiones bibliográficas:** (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; (b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; (c) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; (e) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; (f) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819; (g) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001; (h) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496; (i) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876; (j) Cozzi F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367; (k) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8; (l) de Figueiredo, R. M.; Christmann, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575; (m) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570; (n) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797; (o) Tsogoeva, S. B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; (p) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; (q) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299; (r) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065; (s) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267; (t) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42; (u) Dondori, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; **Números especiales sobre organocatálisis asimétrica:** (s) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487 (Eds.: Houk, K. N.; List, B.); (t) *Tetrahedron* **2006**, *62*, 255 (Eds.: Kočovský, P.; Malkov, A.V.); (u) *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413 (Ed.: List, B.); **Libros:** (v) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; (w) *Enantioselective Organocatalysis* (Ed.: Dalko, P. I.) Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

¹²⁵ Por ejemplo, en los últimos años de la década de los 90, Sorensen y Nicolau definieron en su libro "Classics in Total Synthesis" la catálisis asimétrica afirmando que: "En una reacción catalítica asimétrica se usa una pequeña cantidad de un catalizador enantioméricamente puro, ya sea una enzima o un complejo soluble con un metal de transición sintético, para obtener grandes cantidades de un compuesto ópticamente activo a partir de un precursor que puede ser quiral o aquiral" (Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **1996**).

funciona como ácido de Lewis (**A**) activa el sustrato (**S**) de forma nucleofílica, mientras que los catalizadores que funcionan como bases o ácidos de Brønsted inician el ciclo catalítico mediante la desprotonación o protonación del sustrato (Figura 9).^{124e}

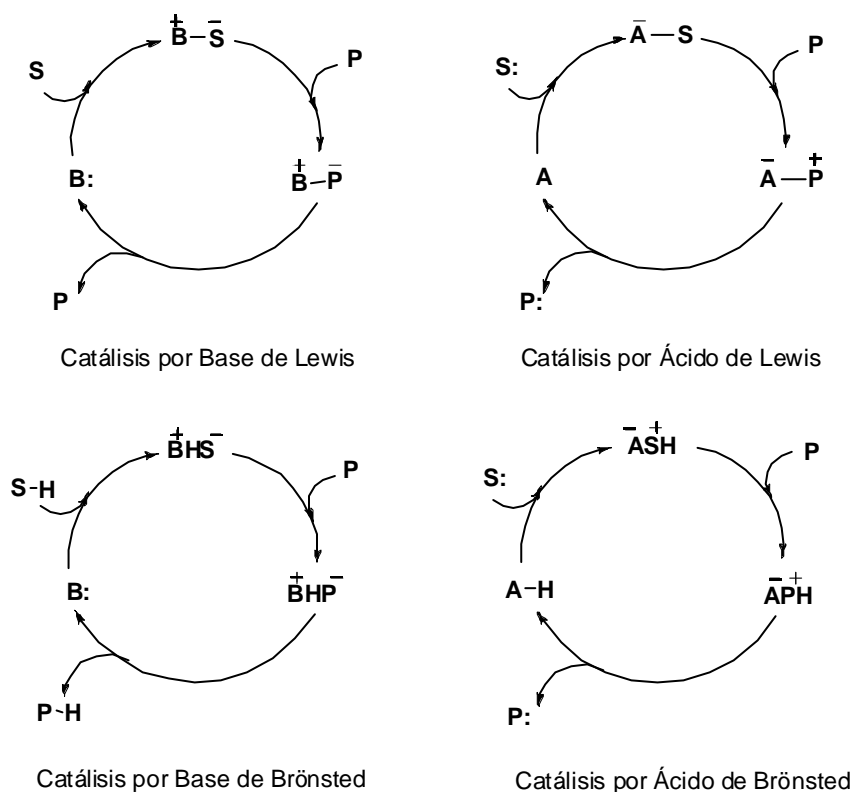


Figura 9. Ciclos catalíticos

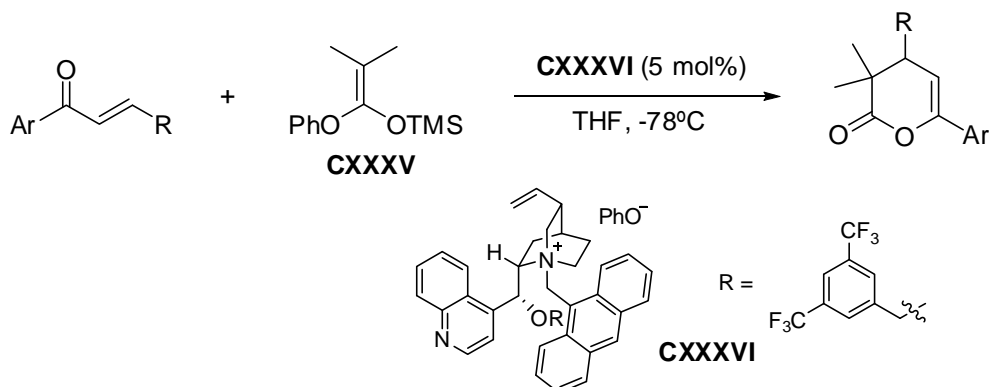
A continuación se comentarán diversas metodologías desarrolladas recientemente para la formación de heterociclos oxigenados de seis miembros que utilizan catalizadores orgánicos, las cuales se pueden englobar en dos grandes grupos: adiciones conjugadas y *oxo*-Hetero-Diels-Alder (*oxo*-HDA). Dentro del primer grupo domina la organocatálisis por bases de Lewis, en la que se utilizan catalizadores como aminas o carbenos. En las reacciones de *oxo*-HDA organocatalíticas, aparte de algunos casos de catálisis por aminas, predomina el uso de ácidos orgánicos de Brønsted quirales, lo que supone un concepto relativamente novedoso en el campo de la catálisis asimétrica.

1. ADICIONES CONJUGADAS ORGANOCATALÍTICAS

1.1. Adición conjugada de nucleófilos carbonados

1.1.1. Adición conjugada de silil enol éteres

Mukaiyama y col. han utilizado fenóxidos de amonio cuaternarios derivados de alcaloides de *Cinchona* en un método nuevo y eficiente para la preparación de derivados 3,4-dihidropiran-2-ona quirales a través de una reacción tándem adición de Michael-Mukaiyama/lactonización entre cetonas α,β -insaturadas y el silil enolato derivado del fenil isobutirato. De todos los fenóxidos de amonio cuaternario probados, **CXXXVI** mostró la mejor actividad catalítica (Esquema 71).¹²⁶



Esquema 71

1.1.2. Reacción de Stetter

La reacción de Stetter consiste en la adición conjugada de un aldehído a una olefina deficiente en electrones. Para ello, un carbeno de heteroazolio quiral lleva a cabo el “umpolung” o cambio de la polaridad normal del aldehído, con lo que el carbono carbonílico de éste se transforma en nucleofílico.¹²⁷

¹²⁶ Tozawa, T.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 56.

¹²⁷ La reacción de Stetter es un tipo de reacción benzoínica en la que el anión de acilo formado se adiciona sobre un aceptor de Michael. Suzuki y col. también han utilizado una condensación benzoínica cruzada intramolecular organocatalítica para la síntesis de croman-4-onas: Takikawa, H.; Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3492.

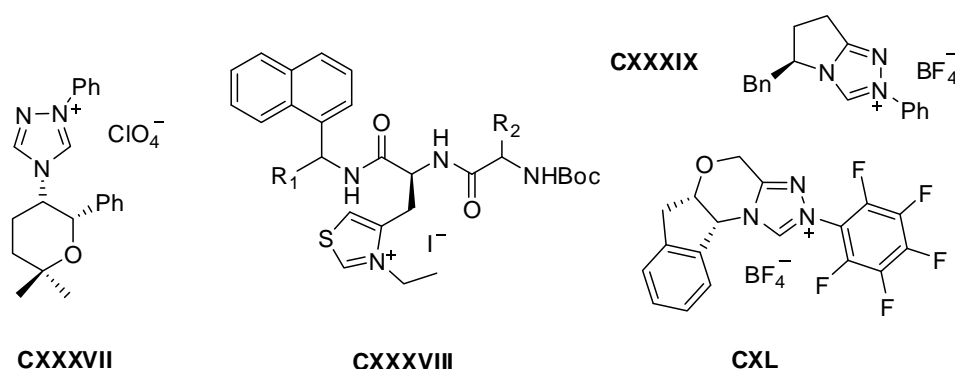
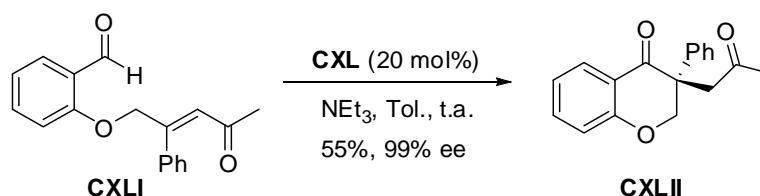


Figura 10

La primera reacción de Stetter intramolecular organocatalítica asimétrica¹²⁸ fue llevada a cabo por Enders en 1996 utilizando la sal de triazolio **CXXXVII** quiral como catalizador (Figura 10).¹²⁹ Esta metodología abrió una nueva vía para la síntesis enantioselectiva de derivados croman-4-ona. Posteriormente, Rovis *et al.* mejoraron la enantioselectividad y el rango de sustratos de la reacción utilizando catalizadores tipo **CXXXIX** y **CXL**.¹³⁰ Estos mismos autores llevaron a cabo la síntesis de croman-4-onas (**CXLII**) con formación de estereocentros cuaternarios, como se muestra en el ejemplo del Esquema 72.¹³¹



Esquema 72

Miller y col. han utilizado una serie de catalizadores que incorporan una unidad de tiazolilalanina en una secuencia peptídica (Figura 10, **CXXXVIII**) para este mismo tipo de reacciones. Sin embargo, en ningún caso han mejorado los resultados obtenidos por Rovis *et al.*¹³²

¹²⁸ Para una versión no asimétrica anterior, ver: Ciganek, E. *Synthesis* **1995**, 1311.

¹²⁹ Enders, D.; Breuer, K.; Runsik, J. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899.

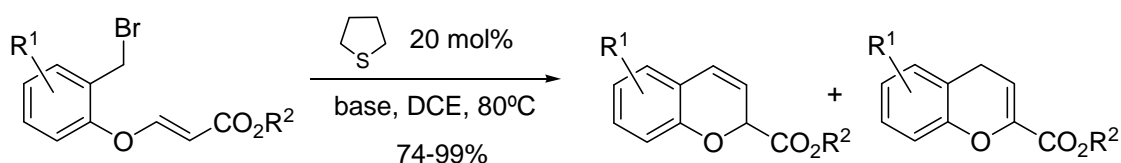
¹³⁰ (a) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298; (b) Kerr, M. S.; Rovis, T. *Synlett* **2003**, 1934; (c) Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284.

¹³¹ (a) Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876. (b) Moore, J. L.; Kerr, M. S.; Rovis, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11477; (c) Para una versión no asimétrica, ver: Nakamura, T.; Hara, O.; Tamura, T.; Makino, K.; Hamada, Y. *Synlett* **2005**, 155.

¹³² Mennen, S. M.; Blank, J. T.; Tran-Dubé, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Commun.* **2005**, 195.

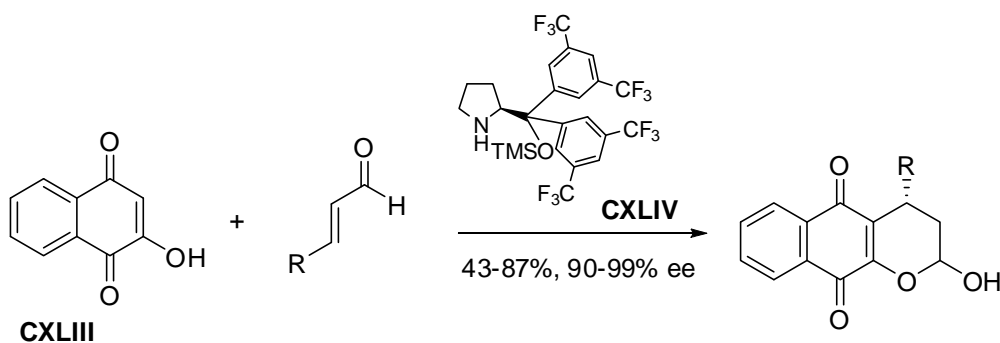
1.1.3. Reacciones tándem

Tang y col. han descrito una reacción de ciclación tándem adición de Michael/eliminación/sustitución catalizada por tetrahidrotiofeno para la síntesis de cromenos a partir del correspondiente bromuro de bencilo sustituido (Esquema 73). Se pueden obtener selectivamente tanto *2H*- como *4H*-cromenos dependiendo de la base empleada en cada caso.¹³³



Esquema 73

Recientemente, se ha publicado la síntesis organocatalítica enantioselectiva de 1,4-piranonaftoquinonas catalizada por diarilprolinoles quirales (Esquema 74, CXLIV).¹³⁴ En este caso, el mecanismo propuesto implica la formación de un ión iminio por reacción del catalizador con el correspondiente aldehído, seguido de la adición conjugada de la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. Un último paso de hidrólisis y acetalización da lugar a las correspondientes 1,4-piranonaftoquinonas.



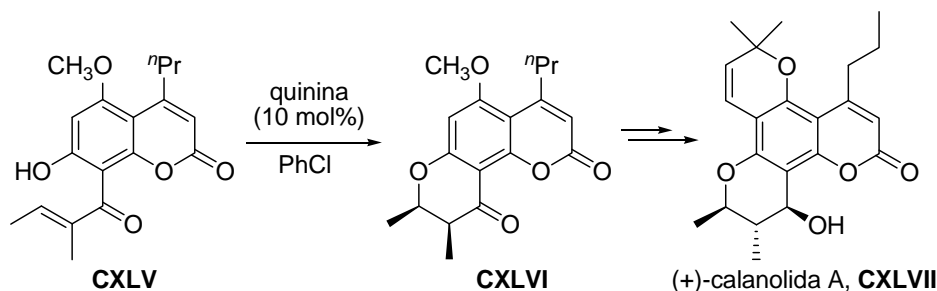
Esquema 74

¹³³ Ye, L.-W.; Sun, X.-L.; Zhu, C.-Y.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3853.

¹³⁴ Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3046.

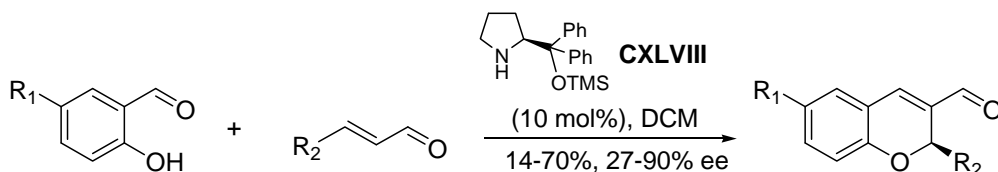
1.2. Adición conjugada de nucleófilos oxigenados

Los primeros estudios de adición conjugada organocatalítica de nucleófilos oxigenados fueron llevados a cabo por Ishikawa *et al.*, quienes describieron la adición conjugada de fenoles catalizada por quinina en el curso de la síntesis del producto natural con actividad anti-VIH (+)-calanolida A (Esquema 75, **CXLVII**).^{135, 136}



Esquema 75

La adición *oxo*-Michael asimétrica organocatalítica ha sido recientemente empleada por Arvidsson y col. en la síntesis de benzopiranos.¹³⁷ La formación de estos heterociclos implica una reacción dominada que comienza con la adición *oxo*-Michael de los derivados del aldehído salicílico sobre el ión iminio formado por el catalizador difenilprolinol **CXLVIII** y el aldehído correspondiente, seguido de una reacción aldólica intramolecular y eliminación de agua (Esquema 76).



Esquema 76

¹³⁵ (a) Ishikawa, T.; Oku, Y.; Tanaka, T.; Kumamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3777; (b) Tanaka, T.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4633; (c) Sekino, E.; Kumamoto, T.; Tanaka, T.; Ikeda, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2760; (d) Para una síntesis asimétrica de esqueletos de cromano 2,2-disustituídos mediante una reacción *oxo*-Michael intramolecular catalizada por guanidina, ver: Saito, N.; Ryoda, A.; Nakanishi, W.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2759.

¹³⁶ Para otros ejemplos recientes del uso de derivados de *Cinchona* como catalizadores orgánicos en adiciones conjugadas de nucleófilos fenólicos para la síntesis de estructuras benzopiránicas, ver: (a) Merschaert, A.; Delbeke, P.; Daloz, D.; Dive, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4697; (b) Biddle, M. M., Lin, M., Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3830; (c) Dittmer, C., Raabe, G., Hintermann, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5886.

¹³⁷ Govender, T.; Hojabri, L.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763.

Más tarde, Córdova¹³⁸ y Wang¹³⁹ emplearon esta misma reacción con catalizadores tipo pirrolidina, mejorando los resultados tanto en rendimientos como en enantioselectividades.

2. REACCIONES DE *oxo*-HETERO-DIELS-ALDER ORGANOCATALÍTICAS

La mayoría de las reacciones de *oxo*-hetero-Diels-Alder (*oxo*-HDA) organocatalíticas asimétricas descritas en los últimos años para la síntesis de heterociclos oxigenados de seis miembros se basan en procesos de catálisis orgánica por ácidos de Brønsted. En éstos, moléculas sintéticas quirales de bajo peso molecular, las cuales poseen uno o varios sitios activos para la formación de puentes de hidrógeno, actúan como catalizadores orgánicos activando el sustrato.¹⁴⁰ Aunque la mayor parte del desarrollo en el campo de los enlaces de hidrógeno en catálisis asimétrica se ha materializado en los últimos seis años, este subcampo de la organocatálisis encuentra sus fundamentos en investigaciones realizadas en varias disciplinas durante las pasadas décadas. Por ejemplo, el estudio del mecanismo de acción de los enzimas puso de manifiesto la vital importancia de los enlaces de hidrógeno en la activación de electrófilos,¹⁴¹ a la vez que, simultáneamente, se descubrió que diversas moléculas aquirales que podían formar puentes de hidrógeno eran capaces de catalizar transformaciones orgánicas.¹⁴²

Otro grupo menos extenso de reacciones *oxo*-HDA organocatalíticas para la síntesis de este tipo de heterociclos se basa en la catálisis orgánica por aminas quirales, las cuales actúan como bases de Lewis activando en algunos casos al dienófilo y en otros (los menos) al dieno.

¹³⁸ (a) Rios, R.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2181; (b) Sundén, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G- L.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574; (c) Ibrahim, I.; Sundén, H.; Rios, R.; Zhao, G- L.; Córdova, A. *Chimia* **2007**, *61*, 219.

¹³⁹ Li, H.; Wang, J.; E-Nunu, T.; Zu, L.; Jiang, W.; Wei, S.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2007**, 507.

¹⁴⁰ De la ref. 124u, ver el artículo: Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

¹⁴¹ (a) Fersht, A. *Structure and Mechanism in Protein Science*; Freeman: New York, **1999**; (b) Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions*; Academic Press: San Diego, CA, **2002**.

¹⁴² (a) Hine, J.; Linden, S.-M.; Kanagasabapathy, V. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5096. (b) Hine, J.; Hahn, S.; Miles, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 577.

2.1. oxo-HDA con activación por enlace de hidrógeno

Rawal y col. observaron que los disolventes próticos como el 2-butanol aceleraban la reacción de *oxo*-HDA entre aldehídos desactivados y cetonas.¹⁴³ A la vista de estos resultados, se comenzaron a introducir alcoholes quirales como catalizadores para así poder llevar a cabo la reacción de *oxo*-HDA de forma enantioselectiva.

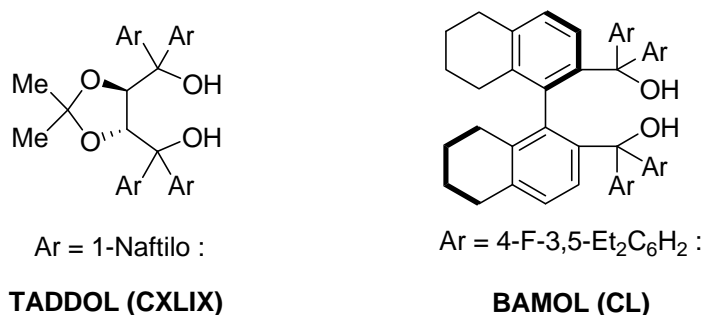


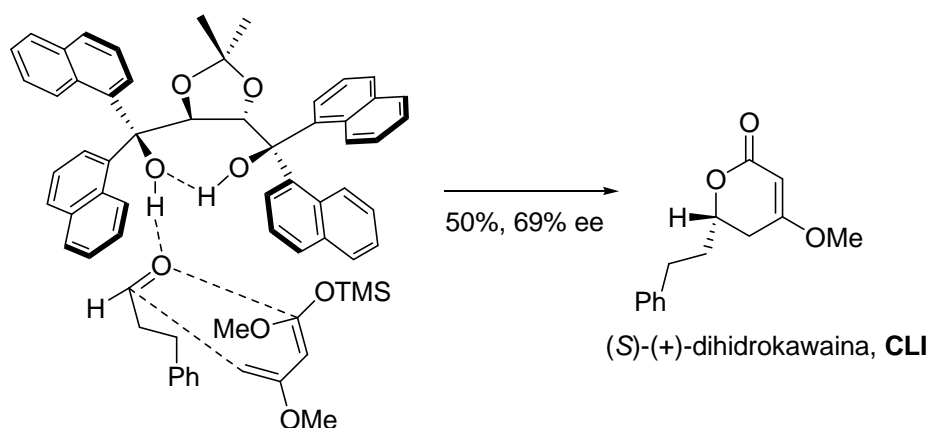
Figura 11

Los derivados de TADDOL¹⁴⁴ (Figura 11, **CXLIX**) y dioles relacionados como el BAMOL¹⁴⁵ (Figura 11, **CL**) fueron los primeros catalizadores por enlace de hidrógeno que se introdujeron para la síntesis enantioselectiva de dihidropironas mediante reacción de *oxo*-HDA. El grupo de Rawal fue de nuevo el primero en describir una reacción de *oxo*-HDA enantioselectiva entre aminosiloxidienos y aldehídos catalizada por TADDOL.^{144a} También se han utilizado otros tipos de dienos en estas transformaciones, como el 1,3-dimetoxi-1-(trimetilsililo)-butadieno (dieno de Brassard). Este sustrato ha sido utilizado por Ding *et al.* en la síntesis del producto natural (+)-dihidrokawaina (Esquema 77, **CLI**).^{144b} Estos autores han propuesto un mecanismo para esta transformación en el que el grupo carbonilo del benzaldehído se activa mediante la formación de un enlace de hidrógeno intermolecular con uno de los grupos hidroxilo del TADDOL (Esquema 77).^{144b,d}

¹⁴³ (a) Huang, Y.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3321; (b) Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9662.

¹⁴⁴ (a) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, 424, 146; (b) Du, H.; Zhao, D.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5964. (c) Harriman, D. J.; Deslongchamps, G. *J. Mol. Model.* **2006**, 12, 793; (d) Zhang, X.; Du, H.; Wang, Z.; Wu, Y.-D.; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2862.

¹⁴⁵ Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1336.



Esquema 77

A diferencia de este tipo de catalizadores, que activan al sustrato mediante un solo enlace de hidrógeno, también se han utilizado otro tipo de moléculas quirales bastante diferentes como catalizadores en reacciones de *oxo*-HDA enantioselectivas. Dichas moléculas, como la bis-trifilamida **CLII** y la sulfonamida **CLIII** (Figura 12), activan el sustrato mediante doble enlace de hidrógeno.¹⁴⁶

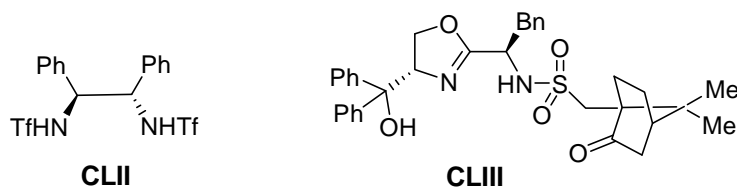


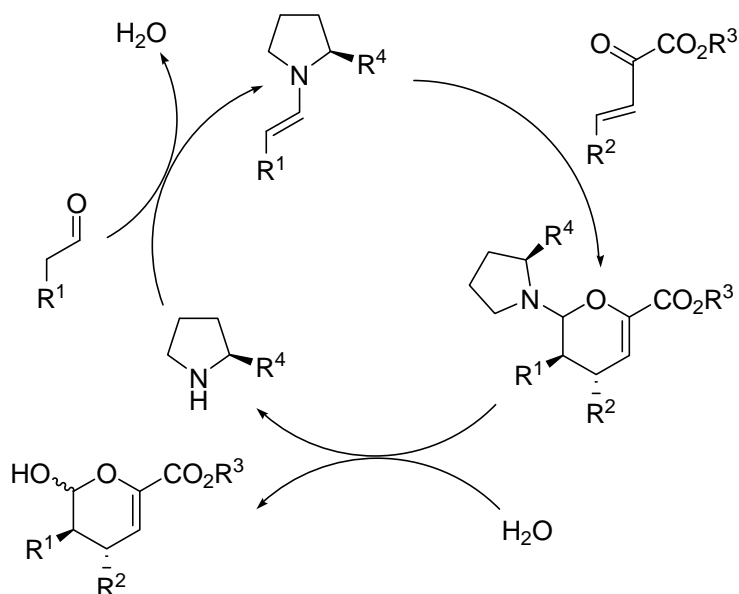
Figura 12

2.2. *oxo*-HDA con activación por formación de enamina

En 2003, Jørgensen describió la primera reacción de *oxo*-HDA enantioselectiva entre enaminas quirales, generadas a partir de aldehídos y pirrolidinas quirales, y enonas según el ciclo catalítico descrito en el Esquema 78.¹⁴⁷ Esta reacción fue probada con varios aldehídos y enonas, consiguiéndose sintetizar hemiacetales con rendimientos en el rango 62-93% y excesos enantioméricos en el rango 84-92% utilizando (*S*)-2-(Bis(3,5-dimetilfenil)metil)pirrolidina ($R^4 = \text{CH}(3,5\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_2$) como catalizador.

¹⁴⁶ (a) Tanoi, T.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6355; (b) Rajaram, S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5473.

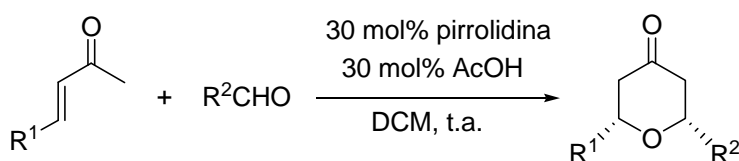
¹⁴⁷ Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498.



Esquema 78

Aparte de α -cetoésteres β,γ -insaturados, también se han utilizado otro tipo de sustratos como dienos en reacciones de *oxo*-HDA organocatalíticas de demanda electrónica inversa. Zhao y col. describieron la reacción de *oxo*-HDA entre aldehídos enolizables y α -cetofosfonatos β,γ -insaturados catalizada por derivados ditioacetálicos de L-prolinal.¹⁴⁸

Otro ejemplo de reacción de *oxo*-HDA organocatalítica no asimétrica relacionado con los comentados anteriormente pero mecanísticamente diferente ha sido descrito muy recientemente por el grupo de Xiao.¹⁴⁹ En este caso, el catalizador activa la enona (dieno) en lugar del aldehído (dienófilo), obteniéndose tetrahidropiran-4-onas (Esquema 79) con unos rendimientos moderados y excesos diastereoisoméricos de hasta >95:5.



Esquema 79

¹⁴⁸ Samanta, S.; Krause, J.; Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2745.

¹⁴⁹ Lu, L.-Q.; Xing, X.-N.; Wang, X.-F.; Ming, Z.-H.; Wang, H.-M.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1631.

Esta revisión bibliográfica da una idea de la importancia que tiene en química orgánica la obtención de anillos di- y tetrahidropiránicos, dada su presencia en infinidad de productos naturales. En los siguientes apartados de esta memoria, mostraremos nuestro trabajo en este campo de la síntesis.

OBJETIVOS

El presente trabajo está encuadrado dentro de los estudios realizados en nuestro grupo de investigación en los últimos años, centrados estos en la búsqueda de nuevas formas de síntesis estereoselectiva de tetrahidropiranos. Derivados de esta línea de investigación, en el presente estudio se han planteado dos objetivos principales que a su vez se subdividen en varios objetivos secundarios:

1. Síntesis de tetrahidropiranos *cis*-3-oxi-2,2,6,6-tetrasustituídos. Estudio de reacciones de ciclación.

Este apartado se subdivide en los siguientes objetivos secundarios:

- ✓ Síntesis de los materiales de partida para el estudio de reacciones de yodociclación. Dichos sustratos comprenden tanto alcoholes alílicos como olefinas deficientes en electrones (nitrilos, aldehídos y ésteres α,β -insaturados).
- ✓ Preparación estereoselectiva de sistemas tetrahidropiránicos de 10 átomos de carbono mediante reacciones de yodociclación.
- ✓ Preparación estereoselectiva de sistemas tetrahidropiránicos de 9 átomos de carbono mediante ciclación de δ -hidroxiepóxidos y aplicación de éstos como catalizadores orgánicos en reacciones de epoxidación asimétrica.

2. Síntesis organocatalítica de tetrahidropiranos.

Este objetivo comprende la síntesis de nuevas pirrolidinas quirales para su utilización como catalizadores orgánicos en la síntesis organocatalítica enantioselectiva de tetrahidropiranos mediante reacciones *oxo*-Michael intramoleculares.

Derivados de la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación para la síntesis de heterociclos oxigenados de cinco y seis miembros, se han planteado otros dos objetos de estudio en este trabajo:

- ✓ Síntesis de *ent*-Sachalinol A, aprovechando la metodología llevada a cabo en nuestro grupo para la síntesis de nitrilos α,β -insaturados.
- ✓ Síntesis y aplicaciones de tetrahidrofuranos.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Capítulo 1: Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos y tetrahydrofuranos

1.1. Síntesis de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituídos de 10 átomos de carbono

- 1.1.1. Antecedentes
- 1.1.2. Análisis retrosintético
- 1.1.3. Procedimiento sintético: síntesis del tosilato intermedio **15**
- 1.1.4. Síntesis de los sustratos para la reacción de yodociclación: alcoholes alílicos y olefinas deficientes en electrones (nitrilos, aldehídos y ésteres)
 - 1.1.4.a. Síntesis de olefinas deficientes en electrones: obtención de los nitrilos α,β -insaturados **19** y **20**
 - 1.1.4.b. Síntesis de olefinas deficientes en electrones : obtención de los aldehídos α,β -insaturados **21** y **22**
 - 1.1.4.c. Síntesis de olefinas deficientes en electrones: obtención de los ésteres α,β -insaturados **26**, **27**, **30** y **31**
 - 1.1.4.d. Síntesis de los alcoholes alílicos **32** y **33**
- 1.1.5. Estudio de la reacción de yodociclación de los alcoholes alílicos **32** y **33**
- 1.1.6. Estudio de las reacciones de yodociclación de olefinas deficientes en electrones
 - 1.1.6.a. Yodociclación de los nitrilos α,β -insaturados **19** y **20**
 - 1.1.6.b. Yodociclación de aldehídos α,β -insaturados **21** y **22**
- 1.1.7. Uso de los nitrilos en síntesis: Síntesis de *ent*- Sachalinol A

1.2. Síntesis y aplicaciones de tetrahydrofuranos

- 1.2.1. Síntesis de los tetrahydrofuranil-dioxolanos **54** y **58**
- 1.2.2. Extracción de picratos
- 1.2.3. Estudios de modelización molecular

1.3. Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituidos de 9 átomos de carbono

1.3.1. Antecedentes

1.3.2. Síntesis de los aldehídos **68** y **69** como catalizadores orgánicos para epoxidaciones asimétricas

Capítulo 2: Organocatálisis aplicada a la síntesis de tetrahidropiranos

2.1. Síntesis de pirrolidinas quirales como catalizadores orgánicos

2.1.1. Importancia de los catalizadores tipo pirrolidina

2.1.2. Síntesis de los análogos de prolina **84** y **88**

2.2. Síntesis organocatalítica de tetrahidropiranos

2.2.1. Síntesis del sustrato **103** para la reacción de ciclación organocatalítica

2.2.2. Optimización de las condiciones de ciclación organocatalítica con el sustrato **103**

2.2.3. Estudios de modelización molecular

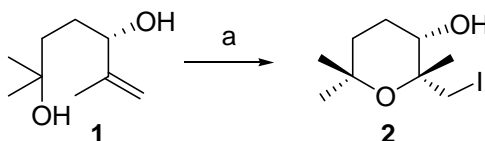
2.2.4. Síntesis de los sustratos **129** y **141** y posterior utilización en la reacción de ciclación organocatalítica bajo condiciones de reacción optimizadas

Capítulo 1: Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos
y tetrahidrofuranos

1.1. SÍNTESIS DE TETRAHIDROPIRANOS 3-HIDROXI-2,2,6,6-TETRASUSTITUIDOS DE 10 ÁTOMOS DE CARBONO

1.1.1. Antecedentes

En estudios precedentes de nuestro grupo de investigación, se consiguió sintetizar el compuesto (2*S*,3*S*)-2-Yodometil-2,6,6-trimetiltetrahidropiran-3-ol **2** de forma totalmente estereoselectiva a partir del diol **1**,¹⁵⁰ sin embargo, todos los intentos de extender la cadena lateral fueron infructuosos. Así pues, como nuestro interés se centraba en la síntesis enantioselectiva de tetrahidropiranos *cis*-3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituídos que pudieran ser usados como sintones de importantes productos naturales, se decidió llevar a cabo la reacción de yodociclación en sustratos más complicados y estudiar la estereoselección de la reacción.

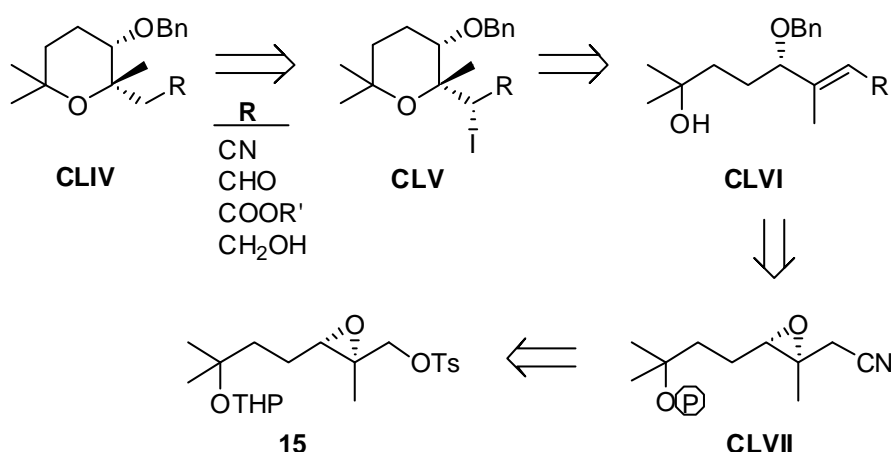


Esquema 80. a) I₂, NaHCO₃, MeCN, 0 °C, 99%.

1.1.2. Análisis retrosintético

Para la obtención de tetrahidropiranos tipo **CLIV** de diez átomos de carbono, planteamos el esquema retrosintético mostrado a continuación (Esquema 81). Los compuestos **CLV** se podrán obtener fácilmente mediante una reacción de yodociclación de las correspondientes δ -hidroxiolefinas **CLVI**, obtenidas a partir del epoxinitrilo **CLVII** por desprotonación en posición α al nitrilo y apertura del epóxido. Dicho epoxinitrilo **CLVII** procede a su vez del tosilato **15**, para cuya obtención hay desarrollada una ruta sintética en nuestro grupo de trabajo.¹⁵⁰

¹⁵⁰ Diez, D.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Romero, R. E.; Moro, R. F.; Lumeras, W.; Rodríguez, L.; Urones, J. G. *Synthesis* **2001**, 1013.



Esquema 81

1.1.3. Procedimiento sintético: síntesis del tosilato intermedio 15

La síntesis del tosilato **15**, intermedio común en la síntesis de los materiales de partida para el estudio de reacciones de yodociclación en sustratos tipo **CLVI** (Esquema 81), se lleva a cabo a partir de productos comerciales como acetona y alcohol propargílico protegido en forma de su tetrahidropiránilderivado **3**, tal como se muestra en el siguiente esquema de reacciones (Esquema 82).

La adición del acetiluro de litio de **3** a acetona¹⁵¹ conduce al alcohol **4**, el cual se somete a una hidrogenación a presión atmosférica utilizando Pd sobre carbono como catalizador,¹⁵² obteniéndose el producto saturado **5**. Posteriormente se desprotege éste con *p*-TsOH en MeOH,¹⁵³ lo que conduce al diol hidrosoluble **6**, cuya oxidación con PDC en DMF¹⁵⁴ da la lactona volátil **7** con buen rendimiento. La reducción de dicha lactona con DIBAL-H¹⁵⁵ lleva al lactol **8**, el cual se somete a una reacción de olefinación de Wittig con (carboxietiliden)trifenilfosforano.¹⁵⁶

¹⁵¹ Diez, D.; Kotecha, N.; Ley, S.V.; Montegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, E.; White, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899.

¹⁵² (a) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic Press, New York, **1985**; (b) Marvell, E. N.; Li, T. *Synthesis* **1973**, 457; (c) McEwen, A. B.; Guttieri, M. J.; Maier, W. F. *J. Org. Chem.* **1986**, 601.

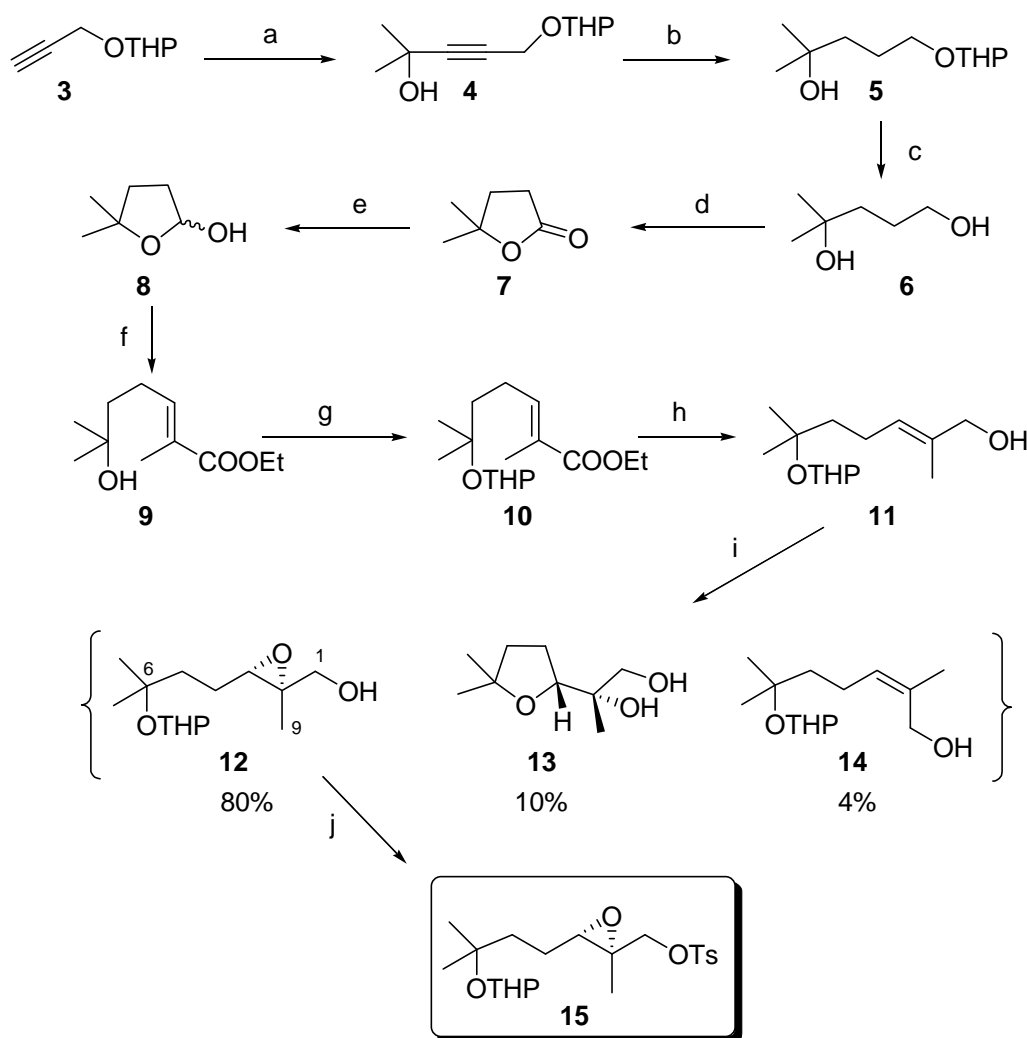
¹⁵³ Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª Edición, John Wiley & Sons: New York, **1999**.

¹⁵⁴ (a) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron* **1979**, 399; (b) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699.

¹⁵⁵ (a) Daniewsky, A. R.; Wojciechowska, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2993; (b) Vidari, G.; Ferrino, S.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3539.

¹⁵⁶ Guanti, G.; Banfi, L.; Ghiron, C.; Narisano, E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 267.

De esta última reacción se obtiene mayoritariamente el éster α,β -insaturado **9**, con estereoquímica *E* del doble enlace. Se detecta también una pequeña proporción (4%) del isómero *Z* mediante ^1H RMN y, aunque en este paso ambos isómeros son inseparables por cromatografía en columna sobre sílicagel, más adelante se consigue aislar el isómero *Z* de un derivado (**14** en Esquema 82). Con el fin de evitar ciclaciones indeseadas, se protege el hidroxilo terciario de **9** por reacción de éste con DHP y PPTS como catalizador para obtener el éster **10**, el cual se reduce con DIBAL-H consiguiéndose el alcohol alílico **11** con buen rendimiento (Esquema 82).



Esquema 82. a) *n*-BuLi, THF, -20°C ; luego acetona, -78°C , 98%; b) H_2 , Pd/C, AcOEt, 88%; c) *p*-TsOH, MeOH, 70%; d) PDC, DMF, 94%; e) DIBAL-H, DCM, -78°C , 99%; f) $\text{Ph}_3\text{P}(\text{C})(\text{CH}_3)\text{COOEt}$, C_6H_6 , 75%; g) DHP, PPTS, DCM, 93%; h) DIBAL-H, DCM, -78°C , 91%; i) *L*-(+)-DET, $\text{Ti}(\text{OPr})_4$, TBHP, DCM, -23°C , 94%; j) TsCl, Pi, 0°C , 82%.

Una vez obtenido el alcohol alílico **11**, se lleva a cabo la reacción de epoxidación enantioselectiva de Sharpless empleando L-(+)-DET.¹⁵⁷ El exceso enantiomérico (ee) del producto de esta reacción ya había sido determinado previamente en nuestro grupo de investigación¹⁵⁸ por formación de los ésteres de Mosher¹⁵⁹ del epoxialcohol **12** y de la mezcla racémica, obtenida al epoxidar el alcohol alílico **11** con *m*-CPBA. En el espectro de RMN ¹H del éster de Mosher de **12** no se aprecian las señales desdobladas del metileno sobre C-1 de los ésteres diastereoisoméricos. Sin embargo, en el éster de Mosher de la mezcla racémica sí se observan las señales de los dos diastereoisómeros, con lo que se comprueba que el compuesto **12** se ha obtenido con un ee > 98%.

Al eliminar las sales de titanio formadas en esta reacción por tratamiento con una disolución acuosa de ácido tartárico (10%), se produce la desprotección parcial del hidroxilo terciario de **12**, con la consiguiente ciclación hasta el tetrahidrofurano **13**.¹⁶⁰ En esta reacción se recupera el alcohol alílico **14**, con estereoquímica *Z*, debido a su epoxidación más lenta. El tratamiento del epoxialcohol **12** con TsCl en piridina¹⁶¹ conduce al tosilderivado **15**.

El bloqueo del hidroxilo terciario de **9** es absolutamente necesario, ya que si se lleva a cabo la reacción de epoxidación de Sharpless sobre el diol resultante de la reducción del éster **9** con DIBAL-H, se produce la apertura del epóxido formado, dando exclusivamente el tetrahidrofurano **13**.¹⁶⁰

¹⁵⁷ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; (b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

¹⁵⁸ Lumeras Amador, W. Tesis Doctoral: *Estudio de reacciones de ciclación para la obtención de tetrahidropiranos 2,2,6,6-tetrasustituidos. Síntesis de octahidropirano[3,2-b]piranos*. Universidad de Salamanca, **2000**.

¹⁵⁹ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

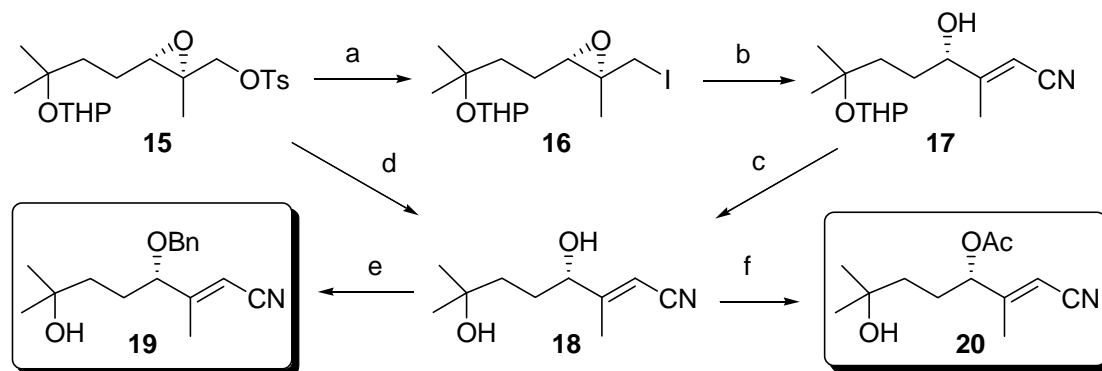
¹⁶⁰ García, C.; Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4127.

¹⁶¹ Mori, K.; Ueda, H. *Tetrahedron* **1983**, *37*, 2581.

1.1.4. Síntesis de los sustratos para la reacción de yodociclación: alcoholes alílicos y olefinas deficientes en electrones (nitrilos, aldehídos y ésteres)

1.1.4.a. Síntesis de olefinas deficientes en electrones: obtención de los nitrilos α,β -insaturados **19** y **20**

Una vez obtenido el tosilato **15** se procede a la síntesis de los diferentes nitrilos α,β -insaturados según se indica a continuación (Esquema 83).



Esquema 83. a) NaI, acetona, reflujo, 85%; b) KCN, 18-corona-6, CH₃CN, reflujo, 33%; c) *p*-TsOH, MeOH, 81%; d) 1. NaCN, HMPA; 2. *p*-TsOH, MeOH, 81%; e) NaH, BnBr, TBAI, THF, 77%; f) Ac₂O, Pi, 78%.

El tratamiento de **15** con NaI en acetona conduce al yododerivado **16**,¹⁶¹ el cual se trata con KCN en presencia del éter 18-corona-6, obteniéndose el nitrilo α,β -insaturado **17** con rendimiento moderado. La desprotección de éste con ácido *p*-TsOH conduce al diol **18**.¹⁵³

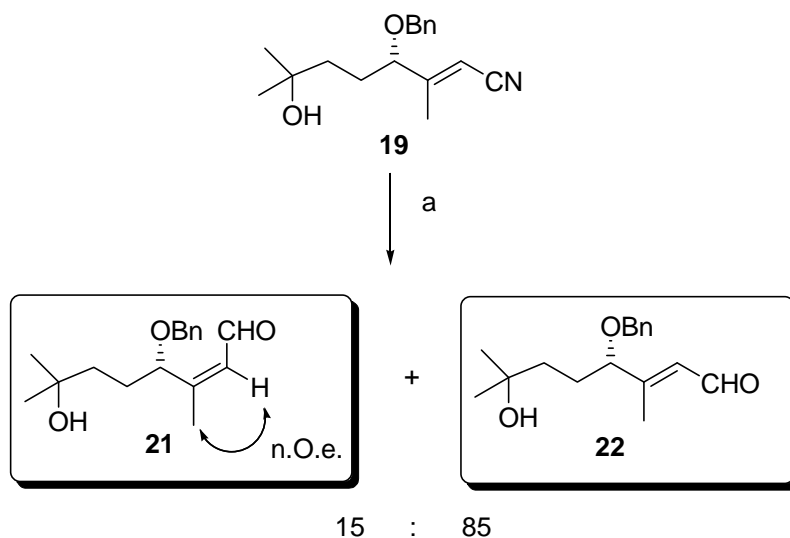
Como se observa, en la conversión de **16** en **17** no sólo se produce la sustitución nucleofílica del átomo de yodo por cianuro, sino que también tiene lugar la desprotonación en la posición α con respecto al nitrilo, con la consiguiente apertura del epóxido. Esta reacción de eliminación transcurre con una alta diastereoselectividad, pues sólo se detecta el diastereoisómero *E* como puede deducirse de la existencia en el espectro de ¹³C RMN de una señal correspondiente a un metilo sobre doble enlace a $\delta=17.71$ ppm.¹⁶²

¹⁶² Breitmaier, E.; Voelter, W. *¹³C NMR Spectroscopy. Methods and Applications in Organic Chemistry*, 3ª Edición, Verlag Chemie, Weinheim-New York 1987.

Dado que el rendimiento en la obtención del nitrilo α,β -insaturado **18** por el método descrito anteriormente no era demasiado satisfactorio, se decidió tratar el tosilato **15** con NaCN en HMPA, produciéndose como en el caso anterior la sustitución por cianuro y la eliminación en posición α , dando de nuevo el compuesto **17**, que no es necesario aislar. El tratamiento de la mezcla de reacción con ácido *p*-TsOH en MeOH conduce al diol **18** con un 81% de rendimiento desde **15**, mejorando así los resultados anteriores. Para evitar interferencias del hidroxilo secundario de **18** en posteriores reacciones de ciclación, se protege éste selectivamente. Así, por tratamiento de **18** con NaH en THF seguido de BnBr se obtiene el bencilderivado **19** con buen rendimiento.¹⁵³ También se protege en forma de monoacetato por tratamiento con anhídrido acético en piridina, obteniéndose el hidroxiacetato **20** (Esquema 83).

1.1.4.b. Síntesis de olefinas deficientes en electrones : obtención de los aldehídos α,β -insaturados **21** y **22**

El nitrilo **19** se reduce con DIBAL-H a baja temperatura, obteniéndose la mezcla de aldehídos diastereoisómeros **21** y **22** en relación 15:85, separables por cromatografía en columna sobre sílicagel (Esquema 84).

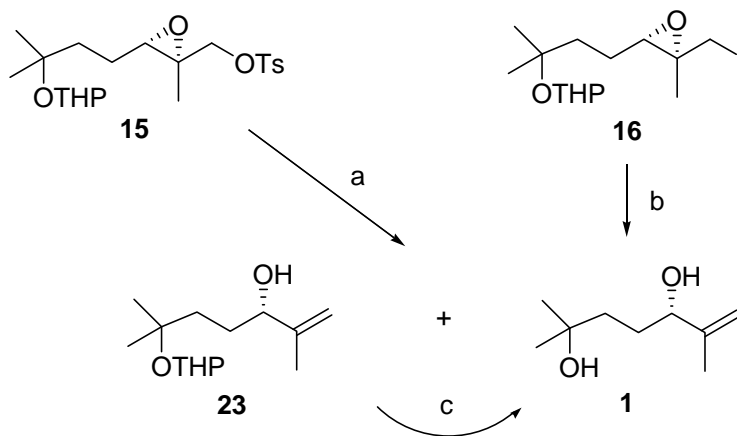


Esquema 84. a) DIBAL-H, DCM, -78°C, 67%.

La estereoquímica de **21** y **22** se determina por comparación del desplazamiento químico de los metilos sobre doble enlace en sus espectros de ^{13}C RMN, a 19.19 y 12.90 ppm respectivamente, con los de otros compuestos de estereoquímica conocida.¹⁶³ Asimismo, se corrobora por la presencia de nOe en **21** entre el metilo sobre doble enlace y el hidrógeno olefinico.

1.1.4.c. Síntesis de olefinas deficientes en electrones: obtención de los ésteres α,β -insaturados **26**, **27**, **30** y **31**

A partir del tosilato **15**, por tratamiento de éste con KI, I_2 y PPh_3 ¹⁶⁴ se obtiene una mezcla de los alcoholes alílicos **23** y **1** separables por cromatografía en columna sobre sílicagel. El compuesto **23** se puede transformar en el diol **1** mediante desprotección en las condiciones habituales.¹⁵³ Asimismo, se puede obtener el diol **1** por tratamiento del yododerivado **16**, obtenido previamente, con Zn y AcOH.¹⁶¹ La mezcla de reacción se trata directamente con *p*-TsOH en MeOH para dar el diol **1** con buen rendimiento (Esquema 85).

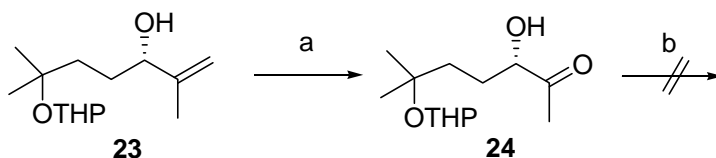


Esquema 85. a) KI, I_2 , PPh_3 , acetona/DMF, 55%; b) 1. Zn, AcOH; 2. *p*-TsOH, MeOH, 63%; c) *p*-TsOH, MeOH, 94%.

¹⁶³ Urones, J. G.; De Pascual Teresa, J.; Sánchez Marcos, I.; Díez Martín, D.; Martín Garrido, N.; Alfayate Guerra, R. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1077

¹⁶⁴ Fujii, N.; Habashita, H.; Akaji, M.; Nakai, K.; Ibuka, T.; Fujiwara, M.; Tamamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 865.

La ozonolisis del alcohol **23** conduce a la correspondiente cetona **24** con un rendimiento del 40% (Esquema 86). Cuando ésta se hace reaccionar con (carbetoximetileno)trifenilfosforano, no se obtienen los ésteres α,β -insaturados deseados, por lo que se decide realizar la ozonolisis con el diol **1** (Esquema 87).

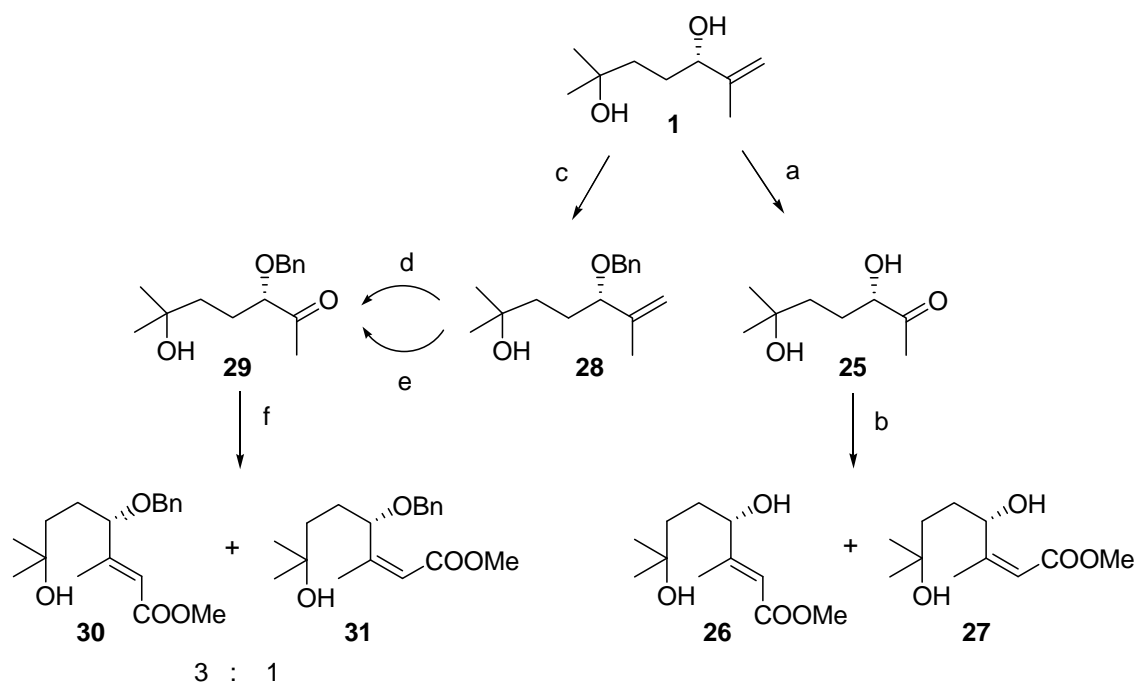


Esquema 86. a) O_3 , DCM, $-78^\circ C$, 40%; b) $PH_3P(CH)COOEt$, DCM/MeOH, LiI.

Al someter a ozonolisis el diol **1**, se obtiene la cetona **25**, la cual se trata con el fosfonato $(EtO)_2P(O)CH_2COOMe$ (Horner-Emmons),¹⁶⁵ aislándose una pequeña cantidad de los ésteres α,β -insaturados **26** y **27**, pero con muy bajo rendimiento (Esquema 87). Debido a este resultado, se decide proteger selectivamente el hidroxilo secundario de **1** antes de la reacción de ozonolisis. Así, por tratamiento con NaH y BnBr se obtiene el bencilderivado **28** con un 67% de rendimiento. Posteriormente este compuesto se ozonoliza, produciéndose la correspondiente cetona **29** con un 50% de rendimiento. También se obtiene este compuesto sometiendo **28** a ruptura oxidativa con OsO_4 y $NaIO_4$,¹⁶⁶ con lo que aumenta el rendimiento hasta el 70%. Al tratar la cetona **29** con el reactivo de Wittig (carbetoximetilideno)trifenilfosforano, como sucedía anteriormente con la cetona **24**, no se obtienen los ésteres deseados, por lo que se decide someterla a las condiciones de Horner-Emmons. En este caso se obtiene la mezcla de ésteres α,β -insaturados **30** y **31**, inseparables por cromatografía en columna sobre sílicagel, en una relación 3:1. Su estereoquímica se determina por el distinto desplazamiento del grupo metilo sobre el doble enlace en el espectro de 1H RMN, siendo de 2.14 ppm para el isómero *E* y 1.91 ppm para el isómero *Z* (Esquema 87).

¹⁶⁵ Boons G.- J.; Brown D. S.; Clase J. A.; Lennon I. C.; Ley S.V. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 319.

¹⁶⁶ Hubbs, J. L.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12836.

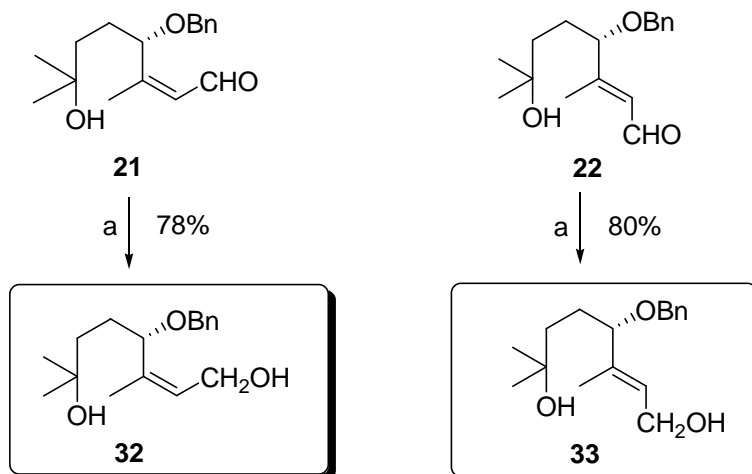


Esquema 87. a) O_3 , DCM, $-78^\circ C$; b) $(EtO)_2P(O)CH_2COOMe$, NaH, THF, 10% en 2 pasos; c) NaH, BnBr, THF, 67%; d) O_3 , DCM, $-78^\circ C$, 50%; e) $OsO_4/NaIO_4$, THF/ H_2O , 70%; f) $PH_3P(CH)COOEt$, DCM/MeOH, LiI, 54%.

Como nuestro objetivo es llevar a cabo la reacción de yodociclación en olefinas deficientes en electrones viendo la influencia de la estereoquímica del sustrato en la estereoselección del proceso, y al no haber conseguido ninguno de los ésteres α,β -insaturados como diastereoisómeros puros con buenos rendimientos, se decide abandonar este tipo de sustratos.

1.1.4.d. Síntesis de los alcoholes alílicos **32** y **33**

Al tratar separadamente los aldehídos α,β -insaturados **21** y **22** con DIBAL-H, se obtienen respectivamente los alcoholes alílicos **32** y **33** con buen rendimiento (Esquema 88).

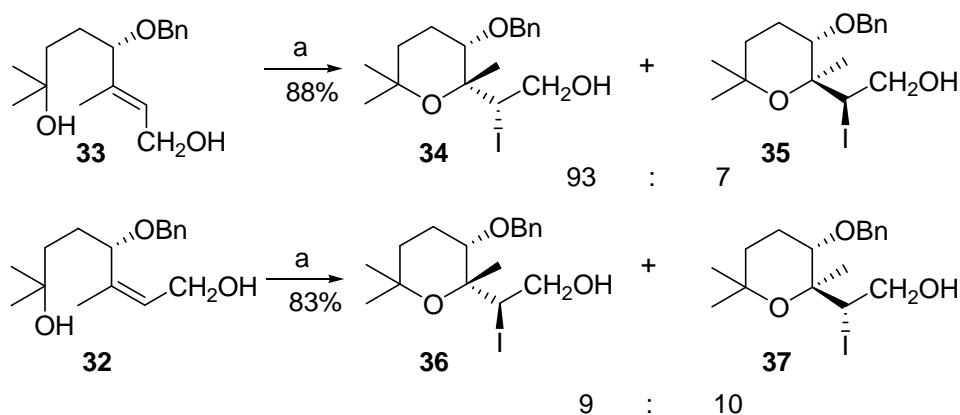


Esquema 88. a) DIBAL-H, DCM, -78°C.

Una vez obtenidos los diferentes materiales de partida, en los apartados siguientes pasaremos a estudiar las reacciones de yodociclación de dichos sustratos, en primer lugar los alcoholes alílicos **32** y **33** y en segundo lugar las olefinas deficientes en electrones, es decir, los nitrilos **19** y **20** y aldehídos **21** y **22**.

1.1.5. Estudio de la reacción de yodociclación de los alcoholes alílicos **32** y **33**¹⁶⁷

Al someter el alcohol **33** a condiciones de yodociclación cinética,¹⁶⁸ se obtuvieron los tetrahidropiranos **34** y **35** en una relación 93:7 con buen rendimiento (Esquema 89). Cuando el alcohol **32** se sometió a las mismas condiciones de yodociclación, se obtuvieron los tetrahidropiranos **36** y **37** sin apenas estereoselección (relación 9:10, Esquema 89). En ninguno de los dos casos se detectó la presencia de oxepanos procedentes del proceso de ciclación 7-*endo*.



Esquema 89. a) I₂, NaHCO₃, CH₃CN, 0 °C.

La determinación de la estereoquímica de los compuestos obtenidos se llevó a cabo según se detalla a continuación (Esquema 90). El tetrahidropirano **34** se redujo con Bu₃SnH y AIBN¹⁶⁹ hasta el alcohol **38**, en cuyo espectro de ¹H-RMN sus tres metilos aparecen como singletes, descartando así la estructura oxepánica para este compuesto. Al oxidar el alcohol **38** en las condiciones de Swern¹⁷⁰ se obtiene el aldehído **39** con un 95 % de rendimiento, el cual se oxida espontáneamente, en 24 horas, con el oxígeno atmosférico hasta el ácido **40**. Cuando se somete dicho ácido a una hidrogenolisis con

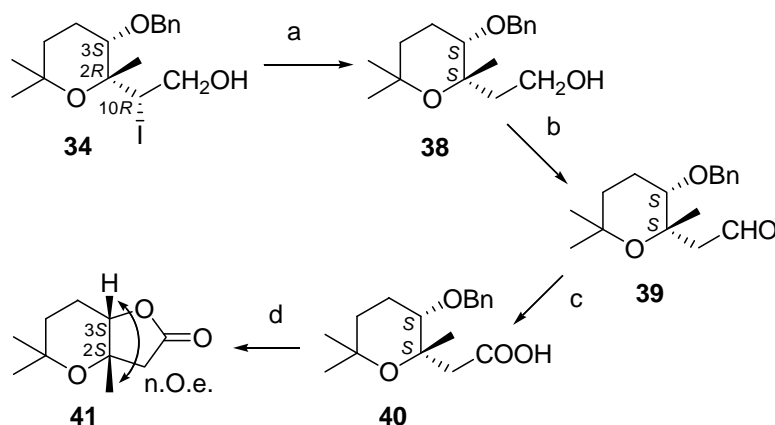
¹⁶⁷ Díez, D.; Nuñez, M. G.; Moro, R. F.; Lumeras, W.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synlett*, **2006**, 939.

¹⁶⁸ Barks, J. M.; Knight, D. W.; Seaman, C. J.; Weingarten, G. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7259.

¹⁶⁹ White, J. D.; Mitchell, A. A.; Choudhry, S. C.; Dhingra, O. P.; Gray, B. D.; Kang, M.; Kuo, S.; Whittle, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 790.

¹⁷⁰ (a) Mancuso, A. J.; Huang, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480; (b) Mancuso, A. J.; Huang, S.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

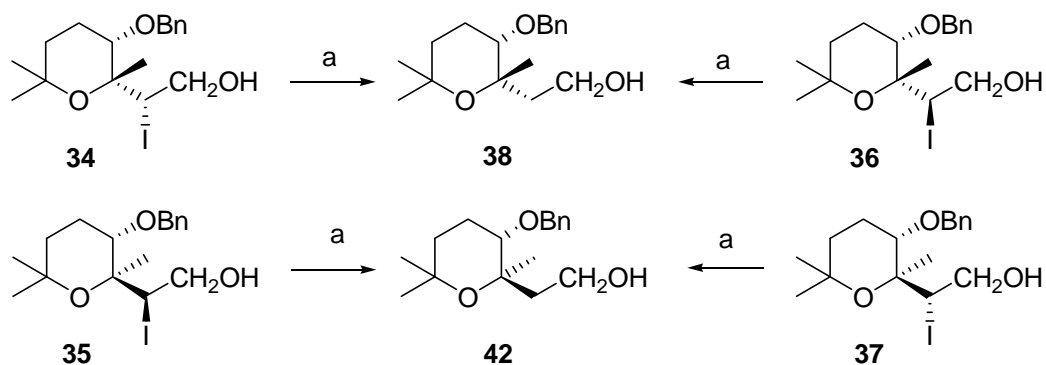
H₂/Pd para desproteger el hidroxilo sobre C-3, se produce la γ -lactona **41**,¹⁷¹ que presenta nOe entre el metilo en posición 2 y el hidrógeno en posición 3. Así pues, **34** tiene una configuración absoluta *R* en C-2.



Esquema 90. a) Bu₃SnH, AIBN, C₆H₆, reflujo, 94%; b) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, DCM, -60 °C, 95%; c) O₂ (aire, 24 h), 41%; d) H₂, Pd/C, EtOH, t.a., 66%.

Habiendo establecido la estereoquímica de **34** en C-2, procedemos a hacer lo mismo para los otros tres tetrahidropiranos restantes (**35-37**). La reducción con Bu₃SnH y AIBN de los cuatro tetrahidropiranos obtenidos en la reacción de yodociclación (**34-37**) produjeron dos alcoholes, **38** y **42**, como cabía esperar (Esquema 91). La estereoquímica del tetrahidropirano **38** ya ha sido determinada previamente y, como la única diferencia entre **38** y **42** es la configuración en C-2, la estructura del alcohol **42** será la mostrada en el Esquema 91 (2*S*). Con esto queda determinada la estereoquímica de los tetrahidropiranos **34-37** en C-2 y también en C-10, la cual se deduce del mecanismo de ciclación, donde se produce una apertura *anti* del ión yodonio formado.

¹⁷¹ Díez, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, H. M.; White, A. D.; Banks, B. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899.



Esquema 91. a) Bu_3SnH , AIBN, C_6H_6 , reflujo.

La estereoquímica de los productos de ciclación, así como la relación en la que se obtienen, se puede explicar teniendo en cuenta los estados de transición propuestos para la reacción de yodociclación (Figura 14). Considerando la preferencia que los alquenos acíclicos oxigenados en C-1 presentan por la conformación en la que el grupo alil-metilo eclipsa el doble enlace C-C descrita por Gung *et al.* (Figura 13),¹⁷² y suponiendo una disposición ecuatorial del grupo benciloxi, el estado de transición **A** para la ciclación de **33** está más favorecido que el **B** (Figura 14). Este hecho explica que los tetrahidropiranos **34** y **35** se obtengan en una proporción 93:7.

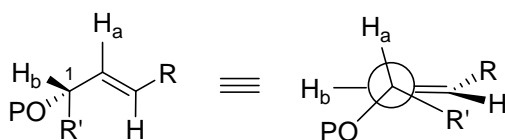


Figura 13

Sin embargo, los estados de transición **C** y **D** para la ciclación de **33** serán muy parecidos en energía debido a la interacción del grupo hidroximetilo con el grupo bencilo en el estado de transición **C** (Figura 14), lo que explica que los tetrahidropiranos **36** y **37** se obtengan casi en la misma proporción (9:10).

¹⁷² (a) Gung, B. W.; Wolf, M. A.; Zhu, Z. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3350; (b) Gung, B. W.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7038; (c) Ver también: Labelle, M.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2204.

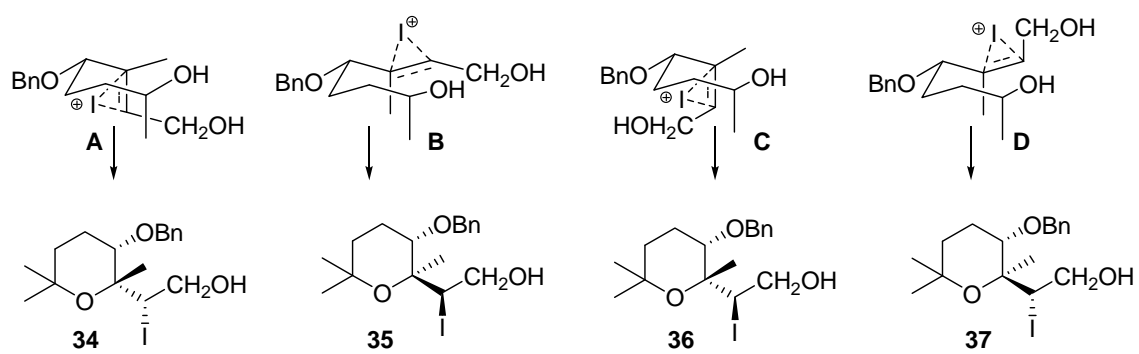
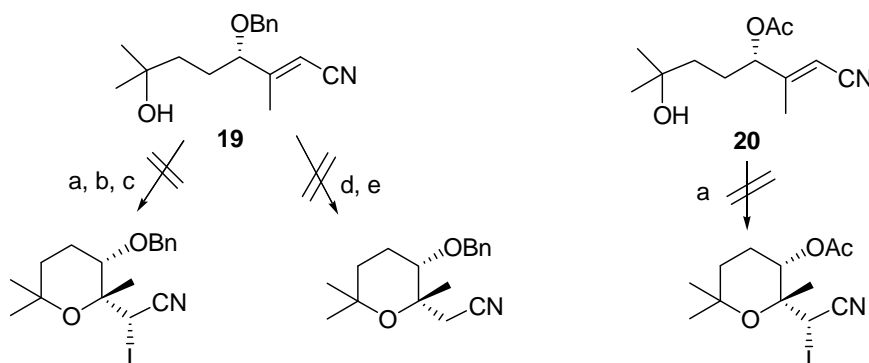


Figura 14

1.1.6. Estudio de las reacciones de yodociclación de olefinas deficientes en electrones

1.1.6.a. Yodociclación de los nitrilos α,β -insaturados **19** y **20**

En estudios previos de nuestro grupo de trabajo, se intentó llevar a cabo la yodociclación del nitrilo **18** (Esquema 83). Sin embargo, no se obtuvo el tetrahidropirano deseado, llegando solo a aislarse una pequeña proporción de la cetona producto de oxidación del hidroxilo secundario de **18**.¹⁵⁸ Así, para evitar procesos de interferencia de este tipo, se decidió someter a las condiciones de yodociclación cinéticas habituales los nitrilos **19** y **20**, los cuales tienen su hidroxilo secundario protegido en forma de éter bencílico y de acetilderivado, respectivamente.



Esquema 92. a) I_2 , $NaHCO_3$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C}$; b) I_2 , CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) IPi_2BF_4 , DCM, t.a.; d) NaH , THF; e) K_2CO_3 , MeOH.

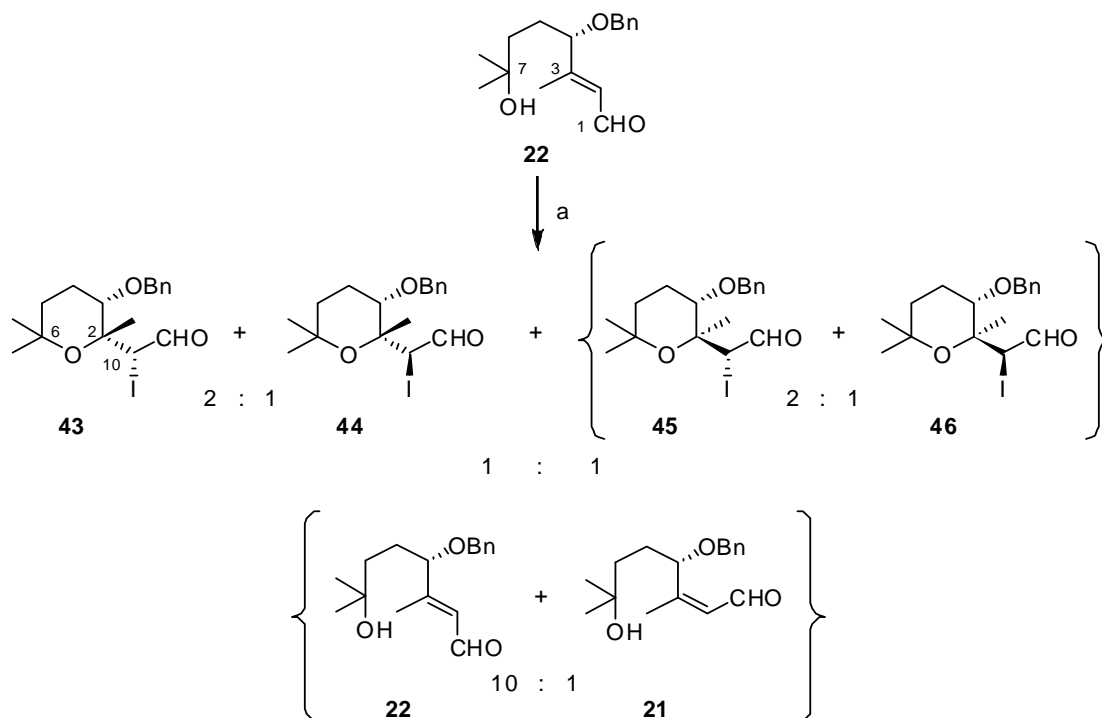
Cuando se trata tanto el nitrilo **19** como el **20** con I_2 y $NaHCO_3$ en CH_3CN a $0\text{ }^\circ\text{C}$, en ninguno de los dos casos se observa evolución del producto de partida (Esquema 92), debido tal vez a la desactivación del doble enlace por la presencia del nitrilo adyacente, lo que dificulta que el halógeno se coordine con el alqueno y, por tanto, que se produzca la ciclación. Tampoco se observa evolución alguna del sustrato al hacer reaccionar el bencilderivado **19** con I_2 en CH_3CN a $0\text{ }^\circ\text{C}$ o con el reactivo de Barluenga IPi_2BF_4 ¹⁷³ (Esquema 92, rutas b y c respectivamente) ni en condiciones de adición tipo Michael (Esquema 92, rutas d y e respectivamente).

¹⁷³ Barluenga, J. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 431.

1.1.6.b. Yodociclación de los aldehídos α,β -insaturados **21** y **22**

La reacción de yodociclación con I_2 y $NaHCO_3$ en CH_3CN a $0^\circ C$ (condiciones cinéticas) del aldehído α,β -insaturado **22** conduce a una mezcla de cuatro aldehídos, **43-46**, de polaridad semejante (Esquema 93).

Se aíslan por cromatografía en columna sobre sílicagel los tetrahidropiranos **43**, sólido cristalino, y **44**. Los compuestos **45** y **46**, cuya estructura y estereoquímica se determinan más adelante, permanecen como una mezcla inseparable en proporción 2:1. También se aísla una pequeña proporción del aldehído de partida **22** y de su diastereoisómero **21** en relación 10:1.

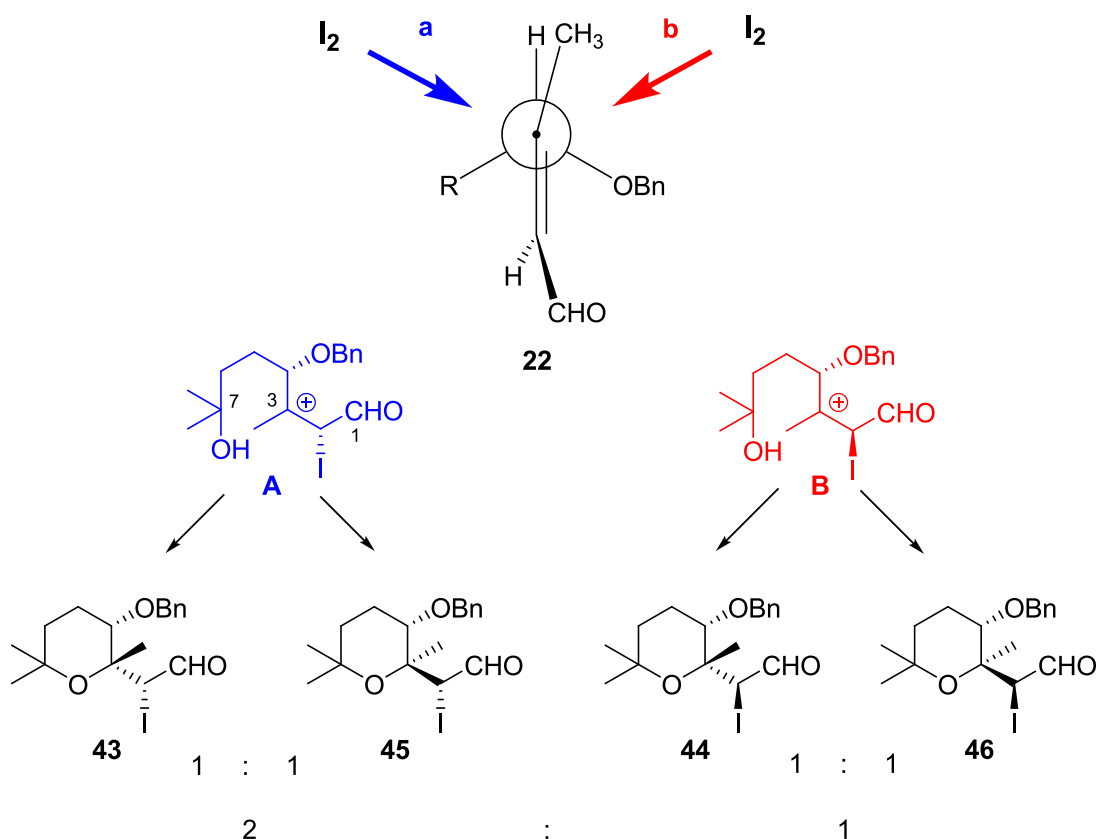


Esquema 93. a) I_2 , $NaHCO_3$, CH_3CN , $0^\circ C$, 66%.

Al someter tanto al aldehído **21** por separado como a una mezcla de **21/22** a idénticas condiciones cinéticas de yodociclación, se obtiene absolutamente la misma mezcla de tetrahidropiranos y en la misma proporción que en la ciclación de **22** (Esquema 93), recuperándose igualmente los aldehídos lineales **21** y **22** en una proporción similar.

Este hecho parece indicar que se produce una interconversión entre los aldehídos **21** y **22** en las condiciones de reacción previa a la ciclación. Para comprobar que dicha interconversión no tiene lugar por apertura de los productos de ciclación, se hizo reaccionar el aldehído **43** con I_2 y $NaHCO_3$ en CH_3CN a $0\text{ }^\circ\text{C}$, recuperándose inalterado.

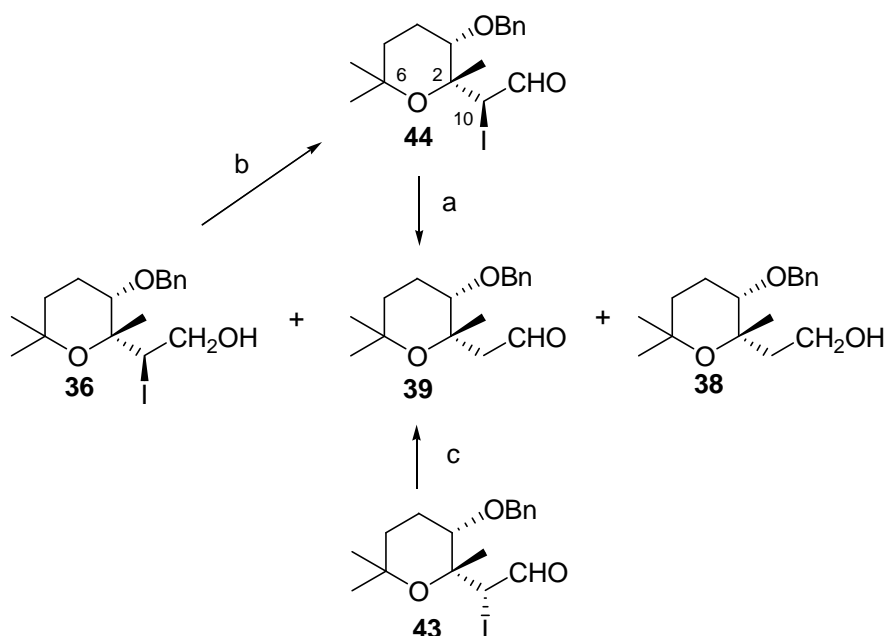
Esta es la primera vez que se lleva a cabo una reacción de yodoeterificación para la síntesis de tetrahidropiranos utilizando como sustratos aldehídos α,β -insaturados. Sin embargo, el mecanismo de reacción habitual a través de un intermedio yodonio no puede explicar los resultados obtenidos. Estos se podrán justificar suponiendo la formación de un carbocatión intermedio en C-3 previa a la reacción de ciclación (Esquema 94).



Esquema 94

Según se observa en la proyección de Newman a lo largo del enlace C3-C4 del aldehído lineal **22** (Esquema 94), la entrada del yodo por la cara del doble enlace menos impedida, es decir, la opuesta al grupo benciloxi, dará lugar al intermedio **A**, el cual ciclará para dar los tetrahidropiranos **43** y **45**, que son los que se obtienen en una mayor proporción. De igual manera, la entrada del yodo por la cara del doble enlace más impedida, esto es, la más próxima al grupo bencilo, conducirá al intermedio **B**, que ciclará hasta los tetrahidropiranos **44** y **46**. En este caso, el mayor impedimento estérico hace que estos productos se obtengan en menor proporción. La proporción de 1:1 en la que se obtienen tanto **43/45** como **44/46** también se justifica mediante este mecanismo, puesto que la planaridad de los intermedios carbocatiónicos **A** y **B** hace que la ciclación ocurra con la misma probabilidad por una cara que por otra.

Con el objetivo de determinar la estereoquímica de los aldehídos **43-46** se procedió según se indica a continuación. Al tratar el aldehído **44** con NaBH₄, se obtuvieron los compuestos **36**, **39** y **38**, cuya estereoquímica ha sido determinada previamente (apartado 1.1.5.), en una proporción 1:2:2 (Esquema 95).



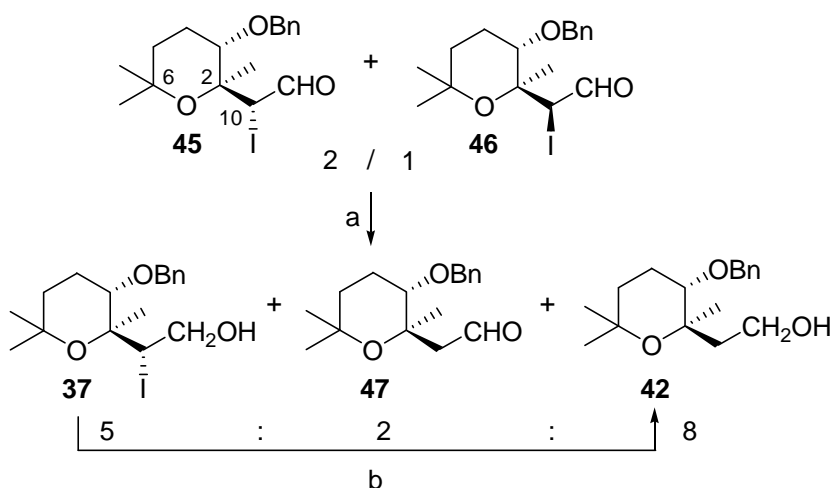
Esquema 95. a) NaBH₄, MeOH, t.a., 82%; b) TPAP, NMO, tamiz molecular (3Å activado), DCM, t.a., 80%; c) Bu₃SnH, AIBN, C₆H₆, reflujo, 87%.

Dicho aldehído **44** se había obtenido con anterioridad al someter al alcohol **36**, previamente obtenido por yodociclación del alcohol lineal **33** (Esquema 89), a oxidación con TPAP (Esquema 95).¹⁷⁴ Así pues, la estereoquímica de **44** será la mostrada en el Esquema 95.

Cuando se sometió el otro aldehído aislado **43** a condiciones de deshalogenación con Bu_3SnH y AIBN, se obtuvo el aldehído **39** con un 87% de rendimiento (Esquema 95).

Así pues, se puede concluir que la estereoquímica de **43** y **44** es coincidente en C-2, ya que todos los compuestos obtenidos por reducción de éstos en posiciones C-10 y/o C-11 son conocidos y su estereoquímica había sido determinada con anterioridad (apartado 1.1.5.). Dado que la única diferencia entre los aldehídos **43** y **44** es la estereoquímica en la posición C-10 y la de **44** ya había sido determinada anteriormente, la estereoquímica del aldehído **43** será la que se muestra en el Esquema 95.

Ya que los aldehídos **43** y **44** tienen la misma estereoquímica en C-2, los aldehídos **45** y **46**, que se obtuvieron como una mezcla inseparable por cromatografía en columna sobre sílicagel, deberían tener la misma estereoquímica en C-2 y contraria a la de **43** y **44** (Esquema 93). Por tanto, la única diferencia entre estos dos aldehídos será la estereoquímica en C-10.



Esquema 96. a) NaBH_4 , MeOH , t.a., 70%; b) Bu_3SnH , AIBN, C_6H_6 , reflujo, 85%.

¹⁷⁴ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis*, **1994**, 639.

Para determinar la estereoquímica de los aldehídos **45** y **46** se decidió tratar la mezcla obtenida en proporción 2:1 con NaBH₄ en MeOH, obteniéndose la mezcla de compuestos **37**, **47** y **42** en una relación 5:2:8 (Esquema 96). La deshalogenación de **37** con Bu₃SnH y AIBN produjo el alcohol **42** con un 85% de rendimiento. Tanto el alcohol **37** como el **42** habían sido sintetizados previamente y su estereoquímica determinada (apartado 1.1.5.).

Los resultados mostrados en el Esquema 96 se producirán debido a una mayor resistencia frente a la reducción del yodo en el compuesto **45**, en el que en primer lugar tiene lugar la reducción de la función aldehído obteniéndose así el alcohol **37**. Por tanto, la estereoquímica del tetrahidropirano **45** será la mostrada en el Esquema 96. La estereoquímica del aldehído **46** también coincidirá con la indicada en dicho esquema, lo que está de acuerdo con el mecanismo carbocatiónico propuesto en el Esquema 94.

Con el fin de encontrar una explicación al hecho de que en la reducción de la mezcla de tetrahidropiranos **45/46** (2:1) con NaBH₄ se produzcan los compuestos **37**, **47** y **42**, se llevaron a cabo estudios de modelización molecular.¹⁷⁵ Para ello se propusieron diferentes modelos en busca de un estado de transición que pudiera dar explicación al mecanismo de reacción, sin embargo no fue posible hallar un estado de transición real. Así pues, se pensó en la posibilidad de que la retención del átomo de yodo en el compuesto **37** pudiera deberse a efectos conformacionales.

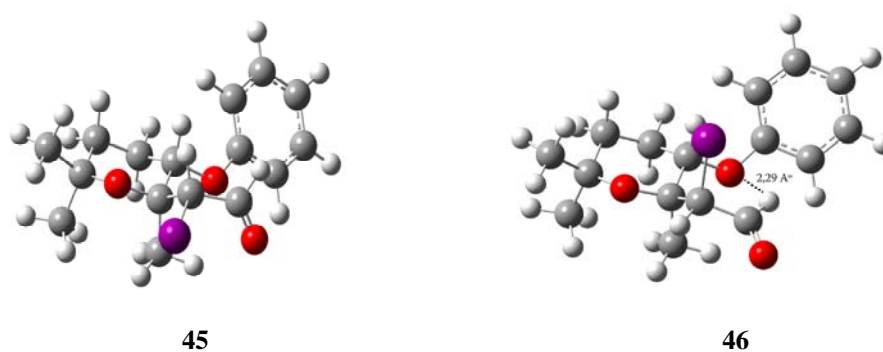


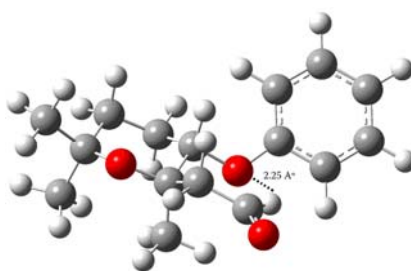
Figura 15

¹⁷⁵ Los cálculos se realizaron en un PC, Pentium IV 1.86 GHz con 2 Gb de RAM utilizando el programa *Gaussian 03* (Revision B.03, M. J. Frisch *et al.*). La optimización de las geometrías se llevó a cabo empleando cálculos semi-empíricos según el modelo de Austin con un nivel teórico Restricted-Hartree-Fock (AM1/RHF).

Tras llevar a cabo la minimización de energía, se encontró que en **46** el hidrógeno del aldehído está formando un enlace por puente de hidrógeno con el oxígeno bencílico (Figura 15), adquiriendo el sistema una conformación de pseudo-silla y confiriéndole cierta rigidez. En dicha conformación, el átomo de yodo se encuentra en una disposición pseudo-axial, facilitando la entrada del reductor en esta posición. Así, en el compuesto **46** se producirá primero la reducción del yodo seguido de la reducción del aldehído.

Por el contrario, en **45** no existe enlace por puente de hidrógeno (Figura 15) ya que el hidrógeno del aldehído se encuentra a más de 100° respecto del oxígeno bencílico. Este hecho hace que, en este caso, el átomo de yodo se encuentre ocupando una posición pseudo-ecuatorial, lo que le hace peor grupo saliente y por tanto, dificulta la entrada del reductor. De este modo, en el compuesto **45** se producirá en primer lugar la reducción del aldehído, obteniéndose el alcohol **37**, seguida de la reducción del yodo.

La presencia en los productos de reacción (Esquema 96) del compuesto de reducción parcial **47** se podrá explicar teniendo en cuenta que el hidrógeno de la función aldehído de dicho aldehído se encuentra formando un enlace de hidrógeno con el oxígeno bencílico (Figura 16). Este hecho estabilizará su estructura y lo hará más inerte frente al ataque de un reductor.

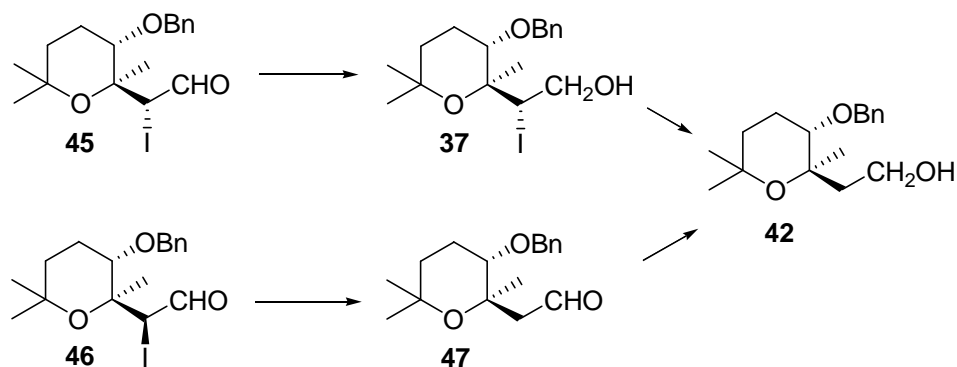


47

Figura 16

Como conclusión de estos estudios, podemos decir que el mecanismo de la reacción descrita en el Esquema 96 se puede ajustar a una reacción de sustitución nucleofílica S_N2 del átomo de yodo por un ión hidruro. En el compuesto **46**, este desplazamiento nucleofílico se producirá en primer lugar, obteniéndose el aldehído **47**. Debido a la estabilidad de dicho aldehído frente a la reducción, sólo se reducirá parcialmente para dar el alcohol **42**.

Por el contrario, en el compuesto **45** primero tiene lugar la reducción de la función aldehído, obteniéndose el alcohol **37**, el cual se reducirá en parte hasta el compuesto **42**. Por tanto, los productos de reducción **37** y **47** provendrán únicamente de **45** y **46** respectivamente, mientras que el producto de reducción total **42** procederá tanto de **45** como de **46** por reducción parcial de los productos iniciales de reducción **37** y **47**.



Esquema 97

1.1.7. Uso de los nitrilos en síntesis: Síntesis de *ent*- Sachalinol A¹⁷⁶

Recientemente, Kadota *et al.* han descrito el aislamiento de los Sachalinoles A-C, de *Rhodiola Sachalinensis*,¹⁷⁷ como nuevos monoterpenoides. La Rosiridina, glucósido del Sachalinol A, había sido previamente aislada de *Rhodiola Rosea*¹⁷⁸ y presenta inhibición no competitiva de la actividad endopeptidasa de *Flavobacterium* PEP con un IC₅₀ de 84μM (Figura 17).

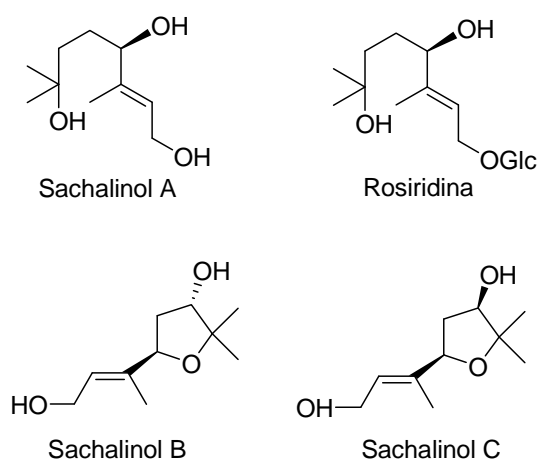


Figura 17

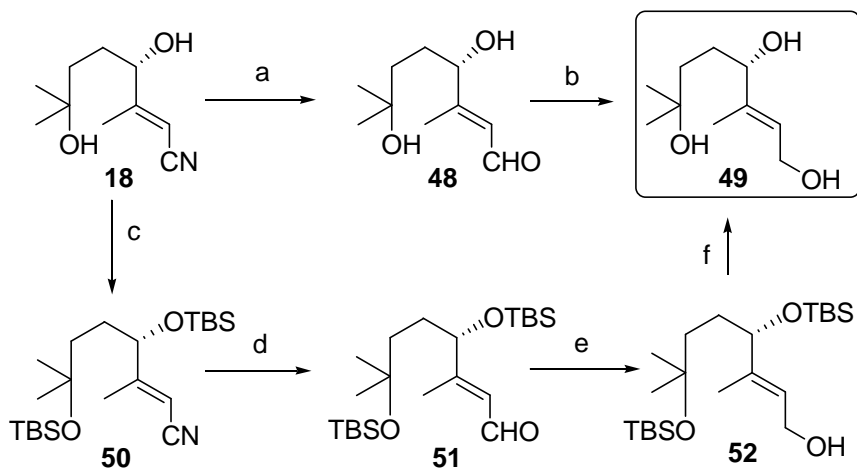
Dado que disponíamos del nitrilo **18** (Esquema 83), intermedio en la síntesis de los nitrilos **19** y **20** y los aldehídos **21** y **22** que han sido utilizados como sustratos en reacciones de yodociclación (apartado 1.1.6.), decidimos sintetizar a partir de él el enantiómero del producto natural Sachalinol A. Así, al someterlo a reducción con DIBAL-H, se obtuvo el aldehído **48**, el cual se redujo de nuevo con DIBAL-H, dando el triol **49** (Esquema 98). Sin embargo, debido a los problemas que supone la manipulación de moléculas polihidroxiladas de bajo peso molecular como estas, por la dificultad de separación de las sales de aluminio producidas en las reducciones con DIBAL-H, el compuesto **49** se obtuvo en muy pequeña cantidad.

¹⁷⁶ Díez, D.; Nuñez, M. G.; Moro, R. F.; Antón, A. B.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Basabe, P. *Synlett*, **2006**, 1715.

¹⁷⁷ Fan, W.; Tezuka, Y.; Ni, K.; Kadota, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 396.

¹⁷⁸ (a) Kurkin, V. A.; Zapesochnaya, G. G.; Shchavinskii, A. N. *Khim. Prir. Soedin.* **1985**, *21*, 632; (b) *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 102314.

Para obtener el compuesto **49** con un mayor rendimiento se decidió proteger el compuesto **18** en forma de su di-*tert*-butildimetilsilil derivado en las condiciones habituales.¹⁷⁹ Una doble reducción con DIBAL-H como en el caso anterior seguido de un paso final de desprotección con TBAF¹⁸⁰ produjo el *ent*-Sachalinol A con un rendimiento global del 35% a partir del nitrilo **18** (Esquema 98).



Esquema 98. a) DIBAL-H, DCM, -78°C, 35%; b) DIBAL-H, DCM, -78°C, 40%; c) TBDMSOTf, 2,6-lutidina, THF, t.a., 85%; d) DIBAL-H, DCM, -78°C, 85%; e) DIBAL-H, DCM, -78°C, 65%; f) TBAF, THF, t.a., 75%.

Las propiedades espectroscópicas del triol **49** coinciden con las descritas para el producto natural Sachalinol A¹⁷⁷ excepto en el poder rotatorio, siendo $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.1$ ($c = 0.17$, MeOH) para el producto natural y $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.0$ ($c = 1.0$, MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.4$ ($c = 0.19$, MeOH) para **49**.

Con el fin de evaluar el exceso enantiomérico de **49**, se obtuvo su diéster de Mosher **53** por tratamiento con cloruro de (*S*)-(+)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo (10 equivalentes), observándose un solo compuesto en su espectro de ¹H-RMN con un poder rotatorio de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.0$ ($c = 1.1$, CHCl₃).

¹⁷⁹ Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455.

¹⁸⁰ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.

Así pues, podemos concluir que el triol **49** se trata del *ent*-Sachalinol A, habiendo corroborado de esta manera la estructura y la estereoquímica del producto natural Sachalinol A. El hecho de que tanto el Sachalinol A como el *ent*-Sachalinol A **49** tengan el mismo signo en el valor del poder rotatorio se explica por la baja concentración utilizada en la medida del producto natural.

El uso del enantiómero del nitrilo **18**, el cual se puede obtener de la misma forma que éste, utilizando D-(-)-DET en lugar de L-(+)-DET en el paso de epoxidación asimétrica de Sharpless (Esquemas 82 y 83; apartados 1.1.3. y 1.1.4.), conducirá a la estereoquímica correcta para el Sachalinol A.

1.2. SÍNTESIS Y APLICACIONES DE TETRAHIDROFURANOS

Los tetrahidrofuranos sustituidos son estructuras que se encuentran en numerosos productos naturales y otras moléculas biológicamente activas, por lo que se han desarrollado un gran número de métodos para su síntesis estereoselectiva. Muchas de estas estrategias son las mismas que las comentadas en la introducción de esta memoria para la síntesis de tetrahidropiranos.¹⁸¹ Así, aunque este trabajo se centre en la síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos, debido la experiencia de nuestro grupo de trabajo en la obtención de heterociclos oxigenados de cinco y seis miembros, en este apartado se describe la síntesis y posibles aplicaciones de dos análogos del bis-tetrahidrofurano.

1.2.1. Síntesis de los tetrahidrofuranil-dioxolanos 54 y 58

Recientemente se ha descrito la síntesis a partir de D-manitol de bis-tetrahidrofurano (Figura 18) y sus aplicaciones como ligando quiral para reactivos organolíticos en diferentes tipos de reacciones de adición.¹⁸²

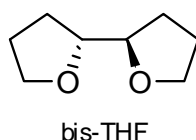
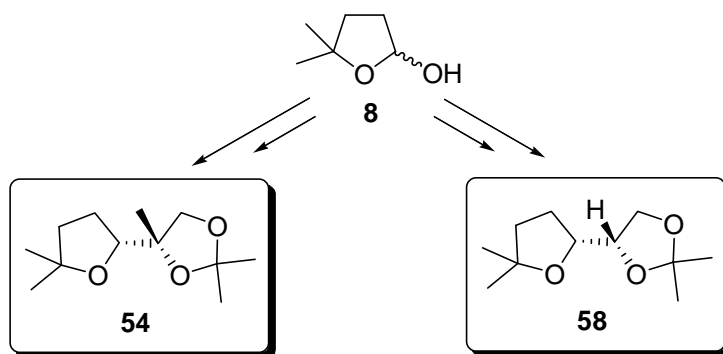


Figura 18

En nuestro grupo de investigación se ha diseñado la síntesis de dos posibles análogos del bis-tetrahidrofurano, **54** y **58**, a partir del lactol **8** (Esquema 99), cuya obtención ya ha sido descrita con anterioridad en esta memoria (apartado 1.1.3., Esquema 82).

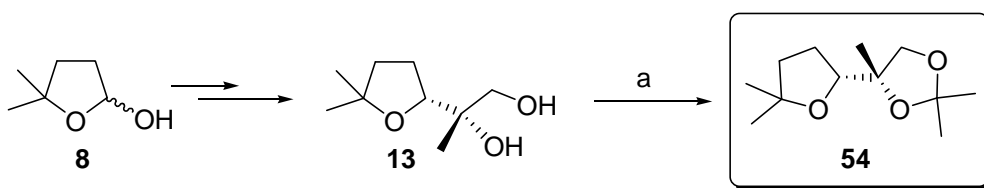
¹⁸¹ Para una revisión bibliográfica reciente sobre síntesis estereoselectiva de tetrahidrofuranos, ver: Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261.

¹⁸² Alexakis, A.; Tomassini, A.; Leconte, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9479.



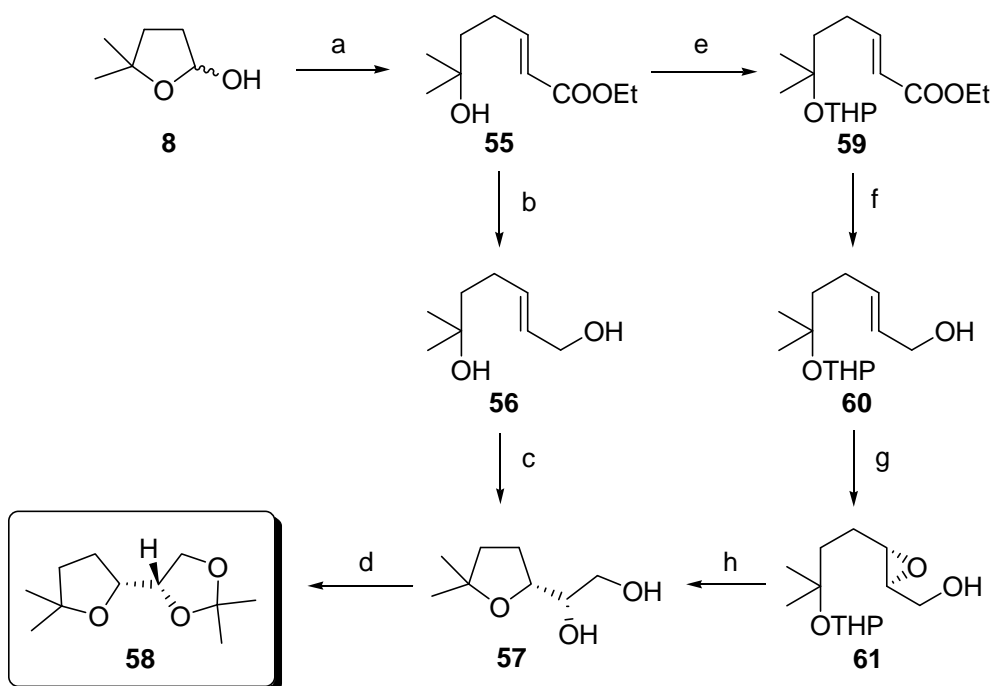
Esquema 99

La obtención del tetrahidrofurano **13** (Esquema 100), que se obtiene en el paso de la epoxidación de Sharpless, a partir del lactol **8**, ya ha sido descrita en el apartado 1.1.3 de este trabajo. Así pues, como ya se disponía de este producto, se le hace reaccionar con acetona, dimetoxipropano y CuSO_4 anhidro, obteniéndose el compuesto **54** con buen rendimiento (Esquema 100).



Esquema 100. a) Acetona, dimetoxipropano, CuSO_4 anhidro, 68%.

Para obtener el compuesto **58**, se trata el lactol **8** con (1-etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano, obteniéndose el éster α,β -insaturado **55** (Esquema 101). Dicho éster se reduce con DIBAL-H hasta el diol **56**, el cual se somete a epoxidación de Sharpless con L-(+)-DET, pudiéndose aislar apenas una pequeña cantidad del tetrahidrofurano **57**, producto de apertura intramolecular del epóxido formado en la reacción. Tratando **57** con acetona, dimetoxipropano y CuSO_4 anhidro se obtiene el acetal deseado **58** (Esquema 101).

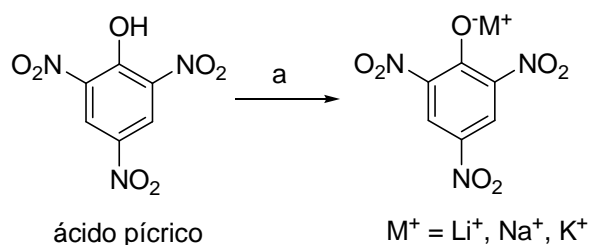


Esquema 101. a) $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH})\text{COOEt}$, C_6H_6 , 60%; b) DIBAL-H, DCM, -78°C , 87%; c) L-(+)-DET, $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$, TBHP, DCM, -23°C ; d) Acetona, dimetoxipropano, CuSO_4 anhidro, 10% en 2 pasos; e) DHP, PPTS, DCM, 88%; f) DIBAL-H, DCM, -78°C , 82%; g) L-(+)-DET, $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$, TBHP, DCM, -23°C , 20%; h) *p*-TsOH, MeOH, 70%.

Debido al bajo rendimiento obtenido en la epoxidación de Sharpless, se decide proteger el éster **55** para dar su tetrahidropiranilderivado **59**, el cual se reduce con DIBAL-H hasta el alcohol alílico **60**. Al someter éste a epoxidación de Sharpless con L-(+)-DET, se obtiene el epóxido **61** con un 20% de rendimiento. Posteriormente se desprotege en las condiciones habituales produciéndose el tetrahidrofurano **57**, el cual se trata nuevamente con acetona, dimetoxipropano y CuSO_4 anhidro para dar **58** (Esquema 101).

1.2.2. Extracción de picratos

Con el fin de evaluar la habilidad de los compuestos **54** y **58** para complejar cationes alcalinos (Li^+ , Na^+ , K^+), se formaron los correspondientes picratos de estos metales (Esquema 102).¹⁸³ Lo que posteriormente se mide es la capacidad que tienen **54** y **58** para extraer los picratos, disueltos en D_2O , mediante CDCl_3 . El estudio de los desplazamientos químicos en ^1H RMN de nuestros compuestos permite conocer el grado de complejación con los cationes.



Esquema 102. a) M_2CO_3 , H_2O , 100°C .

Como de todas las pruebas que se realizaron los resultados fueron negativos, se llevaron a cabo estudios de modelización molecular que pudiesen explicar dichos resultados.

1.2.3. Estudios de modelización molecular

Se realizaron estudios de modelización molecular de los tetrahidrofuranyl-dioxolanos **54** y **58**, comparando estas moléculas con el bis-tetrahidrofurano (bis-THF) descrito en bibliografía y así predecir su capacidad como complejantes de cationes alcalinos (Li^+ , Na^+ , K^+) (Figura 19).

¹⁸³ Babb, D. A.; Czech, B. P.; Bartsch, R. A. *Arkivoc* **2003**, 164.

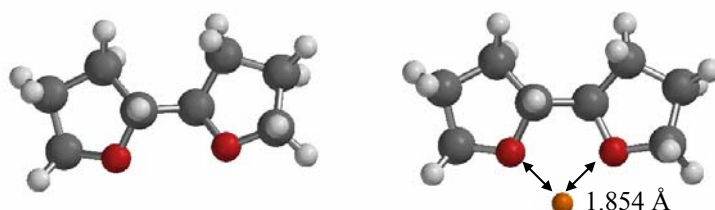


Figura 19. Bis-tetrahidrofurano. La energía de afinidad absoluta por el Li^+ en el nivel HF/6-31+G* es de 4615.116 kcal/mol.

Como se conoce el comportamiento del bis-THF en la formación de complejos con metales, es interesante comparar las energías de asociación y las propiedades geométricas de los complejos formados por las dos clases de ligandos.¹⁸⁴ Para ello, se dibujó el complejo bis-THF- Li^+ y en primer lugar se sometió a minimización de energía por MMFF94s. El resultado de esta operación tenía simetría C_2 , tal y como se esperaba. Comparando con varios complejos de diéteres con Li^+ de la base de datos de Cambridge se demostró una superposición satisfactoria.

Posteriormente, el complejo bis-THF- Li^+ se sometió a minimización de energía usando el “Basis Set” 6-31+G*, que con las funciones difusas (indicadas por el +) suele dar buenos resultados para afinidad absoluta con Li^+ .¹⁸⁵ La estructura que se obtuvo con estos cálculos es la indicada en la Figura 19 y, aunque es satisfactoria, la distancia O-Li en este complejo es más corta (normalmente en las estructuras por RX la distancia Li-O es alrededor de 2.0 Å), probablemente debido a la ausencia de otros ligandos para el Li^+ . Por tanto, se eliminó el Li^+ y la minimización se llevó a cabo en las mismas condiciones, dando una energía de asociación con el litio al nivel HF/6-31+G* de 4615.116 kcal/mol. Hay que tener en cuenta que esto puede alterar los resultados, dado que la conformación del ligando sin Li^+ no es necesariamente la más baja en energía, sino la más cercana a la que hay en el complejo.

¹⁸⁴ El cálculo se hizo con Spartan '04 bajo Windows 2000 en un PC Pentium II.

¹⁸⁵ Hehre, W. J. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction, inc., Irvine, CA, 2003.

El proceso anterior se repitió añadiendo metilos en los tetrahidrofuranos para ver el efecto de este cambio en la afinidad por el litio (Figura 20).

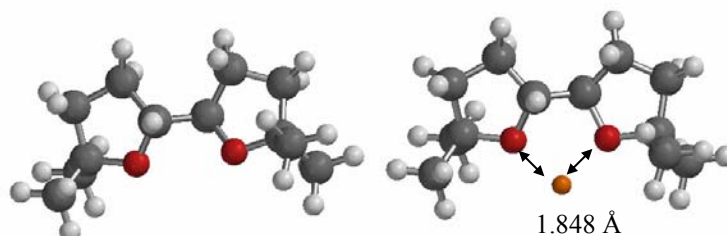


Figura 20. La energía de afinidad absoluta por el Li^+ en el nivel HF/6-31+G* es de 4616.596 kcal/mol, 1.48 kcal/mol mayor que en el caso de no tener metilos.

El resultado de los cálculos parece indicar que aumenta la afinidad por el litio, siempre con la aproximación de que la conformación del ligando sin litio, o es el mínimo energético o tiene la misma separación energética en ambos casos. La distancia más corta O-Li está de acuerdo con un aumento de la afinidad.

Se repitió el mismo proceso para el ligando tetrahidrofuranil-dioxolano **58** (Figura 21). En este caso, la afinidad por el Li^+ baja bastante y una de las distancias O-Li es más larga que en el complejo inicial con el bis-THF. Este complejo sigue siendo pseudo-*trans* alrededor del enlace entre los dos anillos y se observa que el ambiente del litio en este caso es más asimétrico que en el caso de los bis-THF.

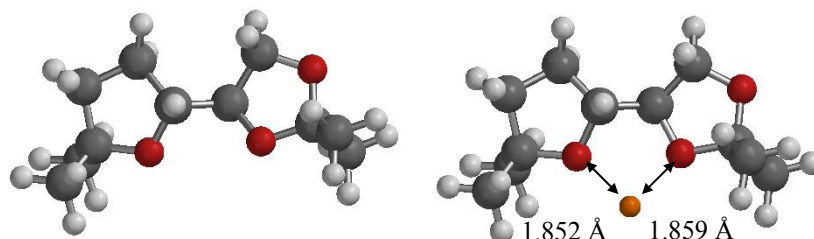


Figura 21. *Tetrahidrofuranil-dioxolano 58*. La energía de afinidad absoluta por el Li^+ en el nivel HF/6-31+G* es de 4610.182 kcal/mol, 6.41 kcal/mol menor que en el caso del bis-dimetil-tetrahidrofurano.

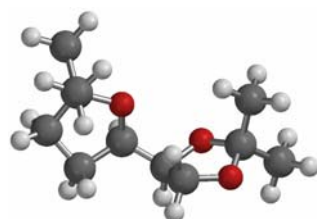
Las estructuras de los derivados tetrahidrofuranyl-dioxolanos se basaron en la estructura por RX del complejo Nigericina-Na⁺.¹⁸⁶ De ella se obtuvo la parte del bis-THF, se cambió el Na⁺ por el Li⁺ y se hizo una optimización de la geometría utilizando el campo de fuerzas MMFF94s. Seguidamente se modificó la estructura para introducir el oxígeno del dioxolano y se volvió a hacer la optimización.

Como había varias posibilidades respecto a la elección del oxígeno del dioxolano destinado a complejarse con el litio, se plantearon tres casos mediante la aplicación de restricciones de distancia (a 1.9 Å) durante la minimización: que el Li⁺ se complejase sólo con el oxígeno del dioxolano con el que forma un ciclo de 5 miembros (caso **a**), sólo con el que forma un ciclo de 6 miembros (caso **b**), o con ambos oxígenos a la vez (caso **c**) (Figura 22).

Las estructuras resultantes se optimizaron en Spartan usando el conjunto de funciones (Basis Set) 6-31+G*, obteniéndose lo indicado en la Figura 22. La optimización de cualquiera de estas estructuras tras eliminar el litio da como resultado la estructura no complejada representada en la parte superior (Figura 21). Como se puede observar, el sistema más estable es el correspondiente al caso *a*, es decir, cuando el Li⁺ se coordina con el oxígeno del dioxolano con el que forma un ciclo de cinco miembros.

La afinidad de los ligandos tetrahidrofuranyl-dioxolanos por el Li⁺ es bastante menor que la de los bis-THF y, aunque en los primeros la distancia entre el oxígeno del tetrahidrofurano y el Li⁺ es similar a la que hay en el bis-THF, la distancia entre el oxígeno del dioxolano y el Li⁺ es mucho más larga. Esto indica una mayor asimetría en el complejo, aunque también puede suponer una menor cantidad de Li⁺ complejoado.

¹⁸⁶ Barrans, Y.; Alleaume, M.; David, L. *Acta Cryst.*, Sect. B. Struct. Crystallogr: Cryst. Chem. **1980**, *36*, 936.



Tetrahidrofuranil-dioxolano **58**

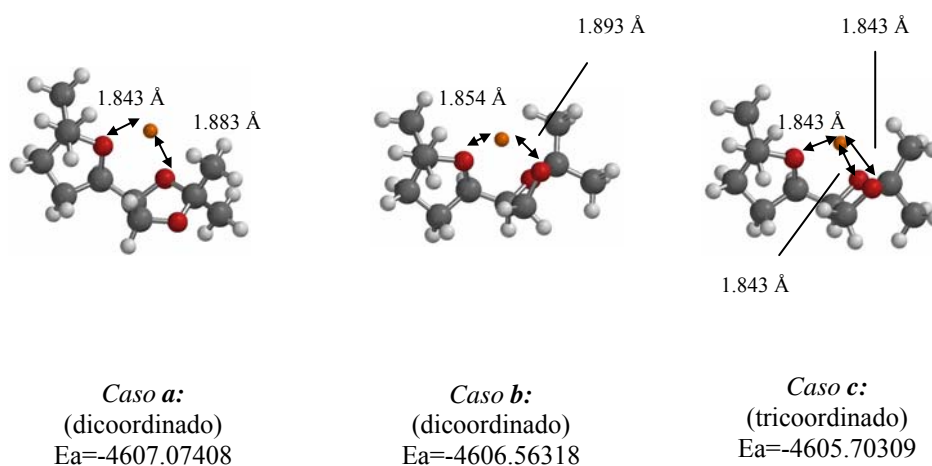
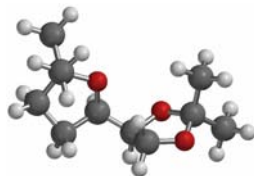


Figura 22. Energías de afinidad absolutas por el Li⁺ en el nivel HF/6-31+G* (kcal/mol) para los tres casos planteados.

Las estructuras representadas en la siguiente figura (Figura 23) se hicieron cambiando el Li⁺ del caso anterior por Na⁺ y realizando de nuevo la optimización de la geometría con HF/6-31+G*. En este caso, las únicas estructuras encontradas tras la optimización son las de la figura, es decir, o el metalociclo de 5 miembros (caso **a**), o el complejo con tres oxígenos implicados (caso **b**), que sólo está ligeramente desfavorecido en comparación con el complejo dicoordinado.



Tetrahidrofuranil-dioxolano **58**

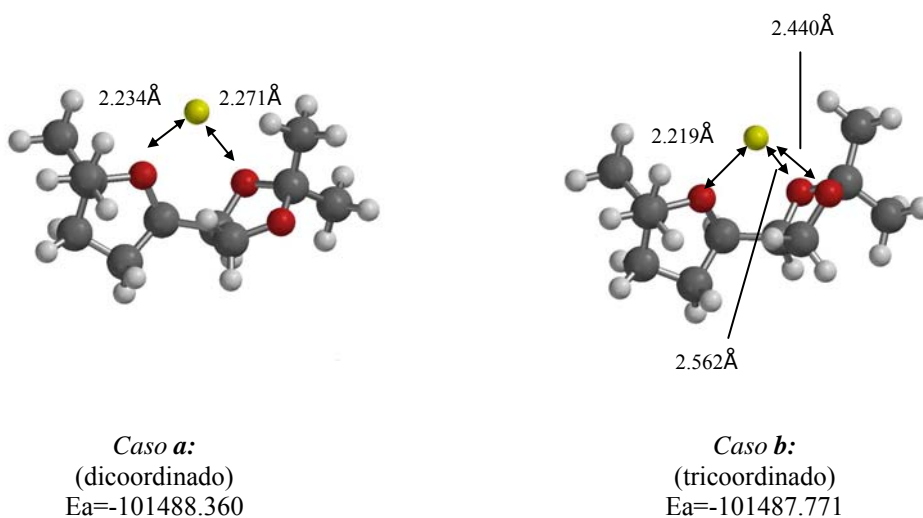
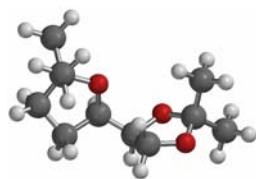


Figura 23. Energías de afinidad absoluta por el Na^+ en el nivel HF/6-31+G*

De forma similar al método usado para los complejos con Na^+ , se hicieron los cálculos para los complejos con K^+ . Se cambió el Li^+ por K^+ y se hizo la optimización de la geometría con HF/6-31+G*. Los mínimos energéticos encontrados corresponden a la estructura tipo bis-THF (caso **a**) y a aquella en la que el metal se coordina solo con dos oxígenos pero forma un metalociclo de seis miembros (caso **b**). El sistema con tres oxígenos ligados al catión no se encontró como mínimo de energía en este caso (Figura 24).



Tetrahidrofuranil-dioxolano **58**

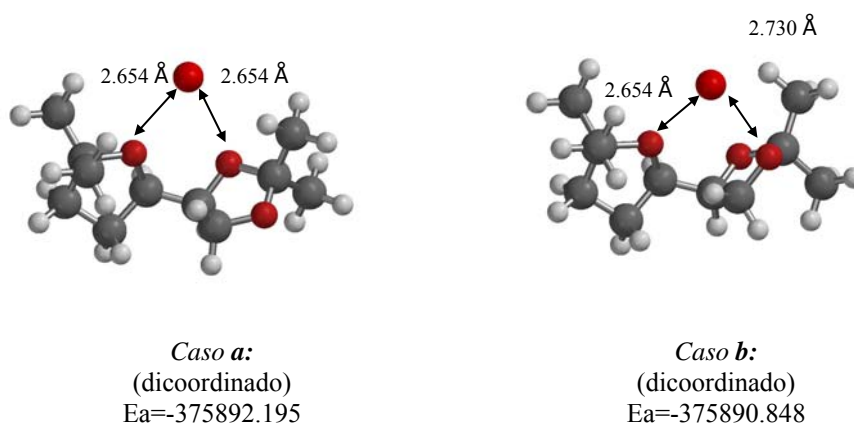


Figura 24. Energías de afinidad absoluta por el K^+ en el nivel HF/6-31+G*

Hay que tener en cuenta que, aunque esta técnica es capaz de calcular afinidades con una fiabilidad de alrededor de 2 kcal/mol, las diferencias energéticas serían más fiables para series de moléculas estrechamente relacionadas.

Tras estos estudios se puede concluir lo siguiente:

- Los ligandos tetrahidrofuranil-dioxolano **54** y **58** tendrán menos afinidad por el Li^+ que el bis-THF descrito en bibliografía, pero podrían ser más asimétricos y por lo tanto ser útiles como catalizadores asimétricos en reacciones con organometálicos de litio.
- La colocación de los dos metilos en alfa al oxígeno del tetrahidrofurano parece aumentar la afinidad de estos ligandos por el litio.

- La estructura del complejo dependerá mucho del catión, aunque la más favorecida siempre es la que tiene el metal coordinado por los oxígenos para formar un anillo de 5 miembros.
- Probablemente el disolvente influirá bastante, ya que puede afectar a la coordinación preferida del metal, y podría afectar también la cantidad de complejo formado.

También se llevaron a cabo estudios de modelización molecular para conocer el mecanismo de complejación de los compuestos **54** y **58** con cationes alcalinos (Li^+ , Na^+ y K^+) y alcalinotérreos (Na^+ y Mg^+).¹⁸⁷

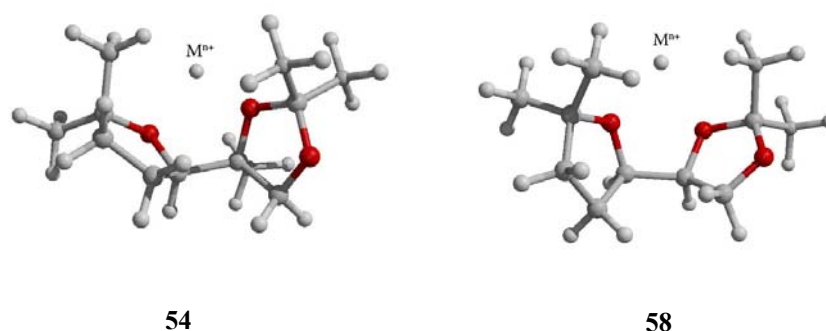


Figura 25. Modelo A

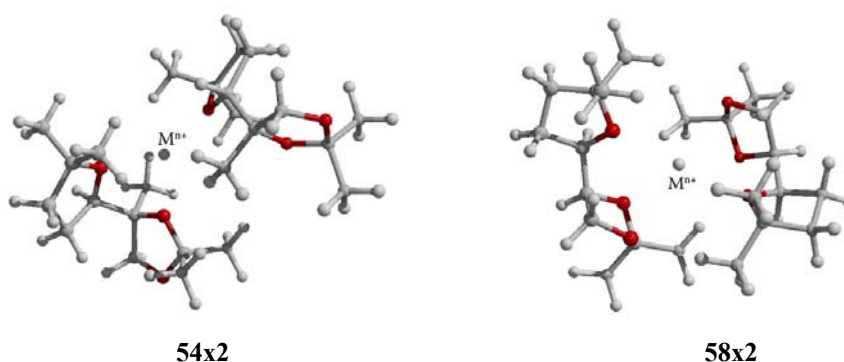


Figura 26. Modelo B

¹⁸⁷ Los cálculos se realizaron en un PC, Pentium IV 1.86 GHz con 2 Gb de RAM utilizando el programa *Gaussian 03* (Revision B.03, M. J. Frisch *et al.*). Para la optimización de las geometrías de **54** y **58**, se empleó el modelo de cálculo PM3/RHF. Los cálculos de las energías se obtuvieron a partir de las geometrías optimizadas mediante un cálculo de *single-point* con un nivel de teoría 6-31G(d)/RHF.

Para ello se propusieron dos modelos: un primer modelo **A** en el que una molécula de tetrahidrofuranil-dioxolano está complejando un catión (Figura 25) y un segundo modelo **B** en el que dos moléculas de tetrahidrofuranil-dioxolano se encuentran complejando un solo catión (Figura 26).

Lo que se busca es calcular las constantes de afinidad de cada uno de los tetrahidrofuranil-dioxolanos **54** y **58** por los cationes correspondientes para cada modelo **A** o **B** y ver cuál de ellos presenta una mayor estabilidad. El valor de la constante de afinidad K_a para cada caso se obtiene a partir del cálculo de las energías libres de Gibbs a través de la ecuación siguiente: $\Delta G = -RT \ln K_a$. Así, mediante el cálculo de la energía necesaria para formar el complejo correspondiente, se podrá obtener el valor de K_a para cada caso.

En las siguientes tablas (Tablas 1-4) se resumen los valores de K_a encontrados para el modelo **A** (unimolecular) y el modelo **B** (bimolecular) con cada uno de los tetrahidrofuranil-dioxolanos **54** y **58**.

Tabla 1. Constantes de afinidad (K_a) calculadas para el compuesto **54** en el modelo **A**.

54/Complejo	Energía (Hartree)	ΔG (Kcal/mol)	K_a (M^{-1})
54	-652,7521	0,0	-
54-Li⁺	-660,0607	-45,87	$6,0 \cdot 10^3$
54-Na⁺	-814,4668	-34,76	$3,4 \cdot 10^3$
54-K⁺	-1251,6953	18,07*	$9,3 \cdot 10^2$
54-Ca²⁺	-1328,8725	-10,22	$3,0 \cdot 10^2$
54-Mg²⁺	-851,8316	-167,80	$8,0 \cdot 10^4$

* Proceso desfavorecido termodinámicamente

Tabla 2. Constantes de afinidad (K_a) calculadas para el compuesto **58** en el modelo **A**.

58/Complejo	Energía (Hartree)	ΔG (Kcal/mol)	K_a (M^{-1})
58	-691,7911	0,0	-
58-Li⁺	-699,1168	-56,60	$9,1 \cdot 10^3$
58-Na⁺	-853,4839	-21,02	$1,3 \cdot 10^3$
58-K⁺	-1290,7510	7,60*	$1,6 \cdot 10^2$
58-Ca²⁺	-1367,9122	-10,67	$3,2 \cdot 10^2$
58-Mg²⁺	-890,8613	-161,96	$7,5 \cdot 10^4$

* Proceso desfavorecido termodinámicamente

Tabla 3. Constantes de afinidad (K_a) calculadas para el compuesto **54** en el modelo **B**.

54x2/Complejo	Energía (Hartree)	ΔG (Kcal/mol)	K_a (M^{-1})
54	-1305,5042	0,0	-
54x2-Li⁺	-1312,8858	-91,68	$2,4 \cdot 10^4$
54x2-Na⁺	-1467,2939	-81,83	$1,9 \cdot 10^4$
54x2-K⁺	-1904,4710	3,26*	$3,0 \cdot 10$
54x2-Ca²⁺	-1981,7604	-95,44	$2,6 \cdot 10^4$
54x2-Mg²⁺	-1504,6911	-235,19	$1,6 \cdot 10^5$

* Proceso desfavorecido termodinámicamente

Tabla 4. Constantes de afinidad (K_a) calculadas para el compuesto **58** en el modelo **B**.

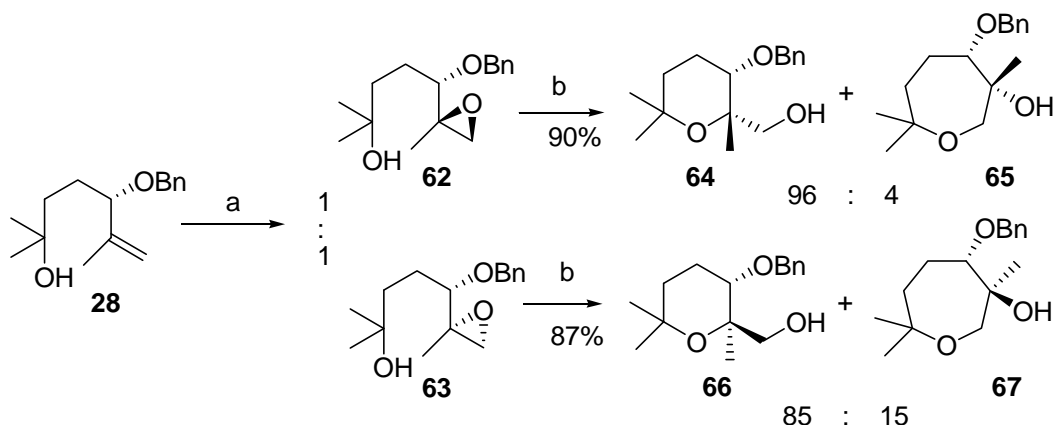
58x2/Complejo	Energía (Hartree)	ΔG (Kcal/mol)	K_a (M^{-1})
58x2	-1383,5822	0,0	-
58x2-Li⁺	-1390,9429	-78,56	$1,8 \cdot 10^4$
58x2-Na⁺	-1545,3110	-43,61	$5,4 \cdot 10^3$
58x2-K⁺	-1982,6029	-30,56	$2,7 \cdot 10^3$
58x2-Ca²⁺	-2059,8521	-104,04	$3,1 \cdot 10^4$
58x2-Mg²⁺	-1582,7835	-244,23	$1,7 \cdot 10^5$

A la vista de los resultados, parece muy probable que el mecanismo de complejación de cualquiera de los tetrahidrofuranyl-dioxolanos sea bimolecular. Asimismo, tanto **54** como **58** presentan una gran afinidad de complejación por los cationes divalentes, en especial Mg^{2+} , mientras que para los monovalentes es mucho menor, llegando incluso a ser desfavorable termodinámicamente para el K^+ .

1.3. SÍNTESIS Y APLICACIONES DE TETRAHIDROPIRANOS 3-HIDROXI-2,2,6,6-TETRASUSTITUIDOS DE 9 ÁTOMOS DE CARBONO

1.3.1. Antecedentes

En trabajos precedentes de nuestro grupo de investigación, se llevó a cabo un estudio minucioso de reacciones de ciclación de δ -hidroxiepóxidos, estudiando en particular la influencia de los diferentes grupos protectores.¹⁸⁸ En este estudio se lograron sintetizar tetrahidropiranos *cis* y *trans* con alto rendimiento y regioselectión por ciclación con CSA de los δ -hidroxiepóxidos diastereoisoméricos **62** y **63** (Esquema 103). Dichos epóxidos se obtienen en una relación 1:1 por epoxidación, en las condiciones habituales, con *m*-CPBA del compuesto **28**, cuya obtención ya ha sido comentada anteriormente en esta memoria (apartado 1.1.4., Esquema 87).

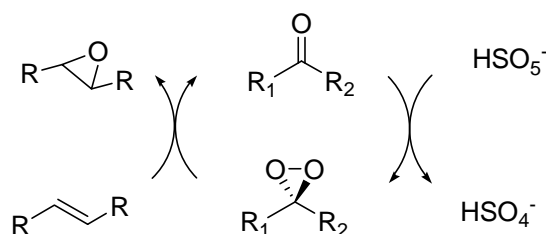


Esquema 103. a) *m*-CPBA, DCM, 0°C, 82%; b) CSA, DCM, -40°C.

¹⁸⁸ (a) Díez, D.; Moro, R. F.; Lumeras, W.; Rodríguez, L.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Escarcena, R.; Urones, J.G. *Synlett* **2001**, 8, 1335; (b) Díez, D.; Moro, R. F.; Lumeras, W.; Rodríguez, L.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Escarcena, R.; Urones, J. G. *Synthesis* **2002**, 2, 175.

1.3.2. Síntesis de los aldehídos 68 y 69 como catalizadores orgánicos para epoxidaciones asimétricas¹⁸⁹

Los dioxiranos son agentes oxidantes muy versátiles que presentan un gran potencial para la síntesis asimétrica, particularmente en las epoxidaciones asimétricas de olefinas no funcionalizadas.¹⁹⁰ Los dioxiranos se pueden obtener in situ a partir de Oxone® y cetonas (Esquema 104) por lo que, si éstas son quirales, se podrán llevar a cabo epoxidaciones asimétricas.



Esquema 104

La primera cetona quiral que se utilizó para este tipo de reacciones fue la isopinocanfona, introducida por Curci¹⁹¹ y con la que se lograron ee del 12.5%, demostrándose que se podían obtener epóxidos quirales si se utilizaban cetonas quirales.

¹⁸⁹ Díez, D.; Nuñez, M. G.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Molecules* **2006**, *11*, 959.

¹⁹⁰ Para revisiones bibliográficas sobre epoxidaciones asimétricas organocatalíticas con cetonas quirales, ver: (a) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 1979; (b) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488; (c) Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497. Para revisiones bibliográficas sobre epoxidaciones asimétricas organocatalíticas de olefinas deficientes en electrones, ver: (a) Lattanzi, A. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 117; (b) Díez, D.; Nuñez, M. G.; Antón, A. B.; García, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Basabe P.; Urones, J. G. *Curr. Org. Synth.* **2008**, en prensa. Para ejemplos recientes, ver: (d) Armstrong, A.; Ahmed, G.; Dominguez-Fernandez, B.; Hayter, B. R.; Wailes, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610; (e) Shing, T. K. M.; Leung, G. Y. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7545; (f) Stearman, C. J.; Behar, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1943; (g) Matsumoto, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 631; (h) Klein, S.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2686; (i) Denmark, S. E.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3479; (j) Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Forlani, R.; Maietti, S.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5802; (k) Tian, H. Q.; She, X. G.; Yu, H. W.; Shu, L. H.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2435; (l) Shing, T. K. M.; Leung, G. Y. C.; Yeung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9225; (m) Shing, T. K. M.; Leung, Y. C.; Yeung, K. W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2159; (n) Shu, L. H.; Wang, P. Z.; Gan, Y. H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 293; (ñ) Shu, L. H.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8115; (o) Hickey, M.; Goeddel, D.; Crane, Z.; Shi, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5794; (p) Armstrong, A.; Dominguez-Fernandez, B.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6614.

¹⁹¹ (a) Curci, R.; Fiorentino, M.; Serio, M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 155.

Otros tipos de cetonas quirales utilizadas son las derivadas de binaftilos, utilizadas por primera vez por Yang *et al.*,¹⁹² las tipo tetrahidropiranonas desarrolladas por Armstrong^{190d,p} y las derivadas de la D-fructosa, introducidas por Shi (Figura 27).^{190k,n,ñ,o}

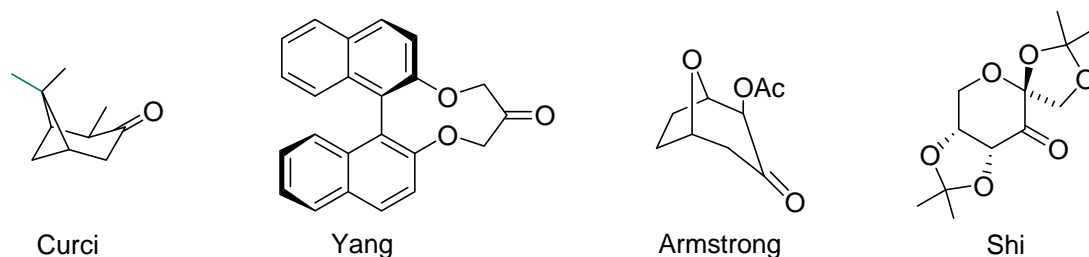
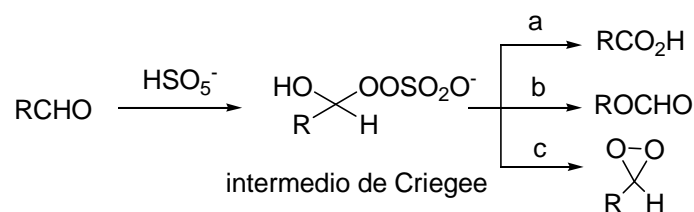


Figura 27

Sin embargo, aunque los dioxiranos de aldehídos estén implicados en algunos procesos biológicos, dichos compuestos no se suelen utilizar para este tipo de reacciones. Esto se debe a que siempre se ha descrito que la reacción de aldehídos con Oxone® produce el correspondiente ácido. Pero como se observa en el Esquema 105, este es sólo uno de los caminos de reacción que pueden seguir por evolución del intermedio de Criegee.



Esquema 105

Recientemente, Zhao *et al.* probaron que se pueden llevar a cabo reacciones de epoxidación enantioselectiva de olefinas utilizando Oxone® y los aldehidos derivados de fructosa quirales representados en la Figura 28, obteniéndose en algunos casos excesos enantioméricos superiores al 90%.¹⁹³

¹⁹² Yang, D.; Yip Y.- C.; Tang, M.- W.; M.- K. Wong; Zheng, J.- H.; Cheung, K.- K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491.

¹⁹³ Bez, G.; Zhao, C.- G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7403.

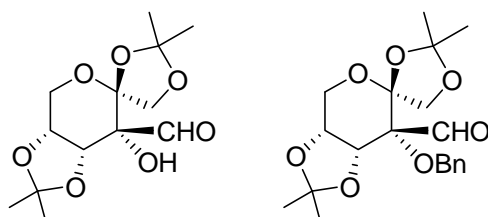
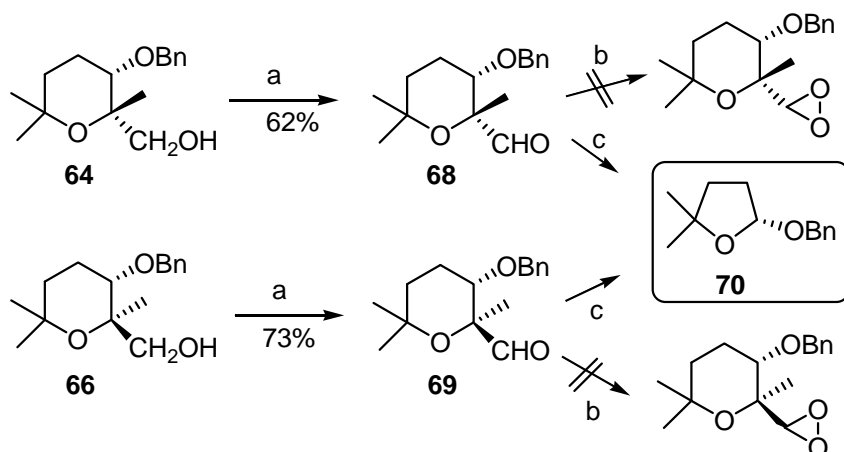


Figura 28

Como disponíamos de un procedimiento sencillo para la síntesis de los tetrahidropiranos **64** y **66** (Esquema 103), decidimos utilizarlos como precursores de los aldehídos **68** y **69**, los cuales se podrían utilizar como catalizadores orgánicos en reacciones de epoxidación asimétrica de olefinas no funcionalizadas siguiendo la metodología de Zhao. Así, al someter por separado los tetrahidropiranos **64** y **66** a oxidación con el reactivo de Ley,¹⁷⁴ se obtuvieron los aldehídos **68** y **69** con buen rendimiento (Esquema 106).

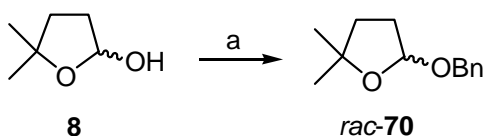


Esquema 106. a) TPAP, NMO, DCM, tamiz molecular (3Å activado); b) Condiciones de epoxidación de Shi (Ref. 194): Oxone® (5 eq.), aq. K₂CO₃, Na₂AEDT (0.4mM, aq. sol.), Buffer pH=10.5, (Bu₄N)⁺SO₄, CH₃CN, 0%; c) Condiciones de epoxidación de Yang (Ref. 195) (pH= 7.5): Oxone® (10 eq.), NaHCO₃ (15 eq.), Na₂AEDT (0.4mM, aq. sol.), CH₃CN/H₂O, 60%.

Al utilizar los compuestos **68** y **69** como catalizadores orgánicos para la epoxidación de *E*-estilbeno bajo las condiciones de epoxidación de Shi,¹⁹⁴ no se observó transformación alguna, recuperándose el material de partida en su totalidad.

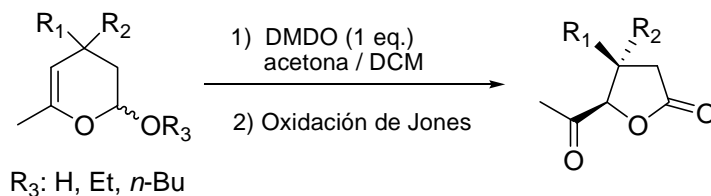
¹⁹⁴ Wang, Z. X.; Tu, Y.; Fhron, M.; Zhang, J. R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224.

Por otra parte, al aplicar las condiciones de epoxidación de Yang¹⁹⁵ tanto con **68** como con **69** para esta misma reacción, solo se obtuvo un 6% del óxido de *E*-estilbeno racémico. Sin embargo, en ambos casos se aisló el tetrahidrofurano **70** con un 60% de rendimiento. Dado que este compuesto presentaba rotación óptica, se decidió medir su pureza enantiomérica mediante HPLC quiral (ChiralPak AD-H, 25 cm x 10 mm, 99:1 hexano/ⁱPrOH), para lo cual se sintetizó el racémico de **70** (*rac*-**70**) por tratamiento del lactol **8**, previamente sintetizado (apartado 1.1.3., Esquema 82), con alcohol bencílico en medio ácido (Esquema 107).¹⁹⁶ Tras el análisis de HPLC, se vió que el lactol **70** se obtenía con un 78% ee.



Esquema 107. a) BnOH, *p*-TsOH, DCM, 70%.

Recientemente Armstrong *et al.* han descrito la contracción de anillo de 2-alcoxi-3,4-dihidro-2*H*-pironas hasta 4,5-*cis*- tetrahidropironas disustituídas mediante un reordenamiento oxidativo (Esquema 108).¹⁹⁷



Esquema 108

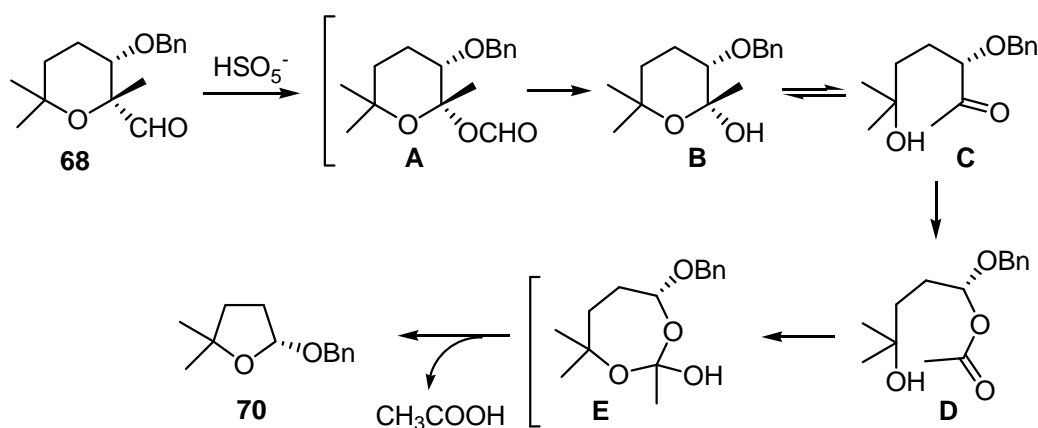
Así pues, los resultados obtenidos en nuestro caso se podrán explicar de manera análoga mediante un nuevo reordenamiento oxidativo según el mecanismo representado en el Esquema 109 para el caso del aldehído **68**.

¹⁹⁵ Yang, D.; Wong, M. K.; Yip, Y. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887.

¹⁹⁶ Clive, D. J.; Ardelean, E-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4841.

¹⁹⁷ Armstrong, A.; Chung, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1617.

El monopersulfato ataca al aldehído **68** y el intermedio de Criegee formado evoluciona mediante una reacción de Baeyer-Villiger¹⁹⁸ hacia el formiato correspondiente **A**, el cual se hidroliza hasta el lactol **B**. Dicho lactol en el medio de reacción está en equilibrio con la hidroxicetona **C**, la cual sufre una nueva oxidación de Baeyer-Villiger formándose el acetato **D**. Esta segunda oxidación está favorecida por la existencia de una función oxigenada en posición α .¹⁹⁹ El ataque del hidroxilo terciario de **D** al carbono carboxílico da como resultado el hemioctoéster **E**, que es el que reordena finalmente para dar el lactol bencilado **70**. Este mismo mecanismo de reacción también explicaría los idénticos resultados obtenidos con el aldehído **69**.

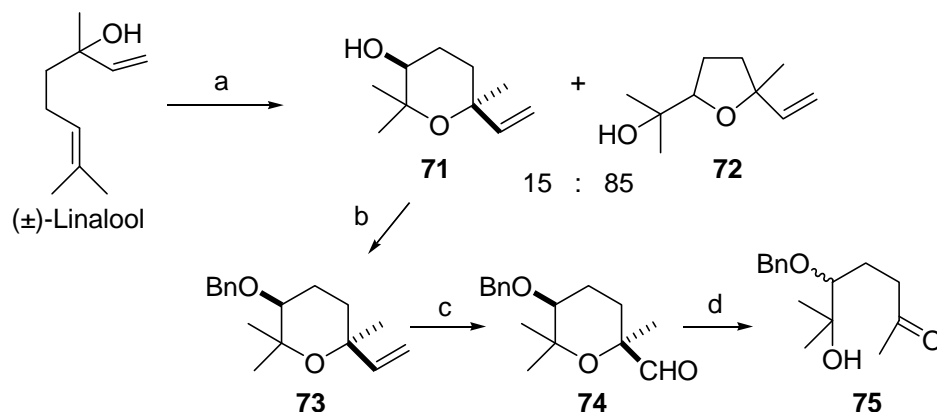


Esquema 109

Con el fin de comprobar el mecanismo propuesto y ver la influencia que tiene el sustituyente benciloxi en posición C-3 en el reordenamiento, se sintetizó un aldehído análogo a **68** y **69** con el grupo benciloxi en posición C-5 (**74**) y se sometió a las condiciones de epoxidación de Yang (Esquema 110).

¹⁹⁸ Para revisiones bibliográficas, ver: (a) Krow, G. R. *Org. React.* **1993**, *43*, 251; (b) Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737; (c) ten Brink, G. J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105; Ver también: (d) Crudden, C. M.; Chen, A. C.; Calhoun, L. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2851; (e) Krasutsky, P. A.; Kolomytsin, I. V. *Arkivoc* **2005**, 151; (f) Alvarez-Idaboy, J. R.; Reyes, L.; Cruz, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1763; (g) Frison, J.- C.; Palazzi, C.; Bolm, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6700; (h) Chang, M.- Y.; Kung, Y.- H.; Chen, S.- T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4865.

¹⁹⁹ Dave, V.; Warnhoff, E. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2590.



Esquema 110. a) 1. *m*-CPBA, DCM, 0°C; 2. CCl₃COOH, Et₂O, t.a. 80%; b) NaH, BnBr, THF, 90%; c) 1. OsO₄, NMO, THF/H₂O; 2. NaIO₄, THF/H₂O, 84%; d) Condiciones de epoxidación de Yang (pH= 7.5): Oxone® (10 eq.), NaHCO₃ (15 eq.), Na₂AEDT (0.4mM, aq. sol.), CH₃CN/H₂O.

La epoxidación de linalool racémico con *m*-CPBA y posterior tratamiento en medio ácido produjo una mezcla del tetrahidropirano **71** y el tetrahydrofurano **72** en una proporción 15:85 (Esquema 110).²⁰⁰ Tras separar el primero de la mezcla, se trató con NaH y BnBr obteniéndose el bencilderivado **73** con buen rendimiento. La ruptura oxidativa del doble enlace de **73** con OsO₄ y posterior tratamiento con NaIO₄ dio el aldehído deseado **74**, el cual se somete a las condiciones de epoxidación de Yang, obteniéndose la metilcetona **75**. Por tanto, en este caso ha tenido lugar solamente una oxidación de Baeyer-Villiger, con lo que se puede concluir que es necesaria una función hidroxílica próxima al aldehído para que tenga lugar la segunda oxidación de Baeyer-Villiger y se produzca así el reordenamiento hasta el tetrahydrofuranolactol correspondiente.

²⁰⁰ (a) Urones, J. G.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Lithgow, A. M.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Escarcena, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3691; (b) Khomenko, T. M.; Tatarova, L. E.; Korchagina, D. V.; Barkhash, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 498.

Capítulo 2: Organocatálisis aplicada a la síntesis de tetrahidropiranos

Como ya se mencionaba en la Introducción de esta memoria, en los últimos años la organocatálisis está ganando importancia dentro del campo de la síntesis orgánica, ya que se ha comprobado que las moléculas orgánicas pequeñas, aparte de los complejos metálicos y los biocatalizadores, pueden ser catalizadores altamente eficientes y selectivos. Dentro de la organocatálisis, se ha prestado especial atención a la catálisis nucleofílica con catalizadores tipo bases de Lewis, como las aminas, mostrándose un creciente interés por las reacciones que se producen a través de intermedios enamina o de una especie iminio.

La adición conjugada de nucleófilos a olefinas deficientes en electrones es una de las metodologías más empleadas en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo.²⁰¹ Recientemente, la versión asimétrica catalítica de esta reacción empleando catalizadores orgánicos quirales ha sido ampliamente desarrollada.^{124ñ} Más concretamente, en el capítulo de Introducción de esta memoria, vimos que la adición conjugada organocatalítica de nucleófilos oxigenados era uno de los métodos utilizados para la síntesis enantioselectiva de heterociclos oxigenados de seis miembros (Introducción. Parte II, apartado 1.2).

En este capítulo se estudiará la obtención organocatalítica de tetrahidropiranos mediante adiciones conjugadas intramoleculares. Para llevar a cabo dicho estudio, se han sintetizado diversos sustratos y se han probado como catalizadores orgánicos nuevas pirrolidinas quirales sintetizadas en nuestro grupo de investigación, así como otras comerciales o fácilmente obtenibles.

²⁰¹ Perlmutter, A. *Conjugative Additions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.

^{124ñ} Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299.

2.1. SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS QUIRALES COMO CATALIZADORES ORGÁNICOS

2.1.1. Importancia de los catalizadores tipo pirrolidina

Hasta el momento, la prolina es la molécula orgánica que ha proporcionado los mejores resultados en organocatálisis. 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, una reacción aldólica intramolecular catalizada por prolina.²⁰² Tuvieron que pasar 30 años hasta que List *et al.*, seguido de otros grupos descubrieran la gran variedad de transformaciones asimétricas catalizadas por este aminoácido aparte de la reacción aldólica, como son la reacción de Mannich o la adición de Michael entre muchas otras.²⁰³ 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, no muy cara y existir en sus dos formas enantioméricamente puras, desde el punto de vista químico es una molécula bifuncional (Figura 29), lo que hace que pueda actuar como un ácido y como una base, catalizando reacciones de forma similar a las enzimas. Además de estas características, que comparte con el resto de aminoácidos, la prolina se diferencia de éstos en que es una amina secundaria cíclica de estructura pirrolidínica (Figura 29), lo que hace que pueda catalizar procesos basados en intermedios iminio-enamina. Por su parte, el ácido carboxílico contribuye al proceso catalítico actuando como un cocatalizador tipo Brønsted.^{124b}

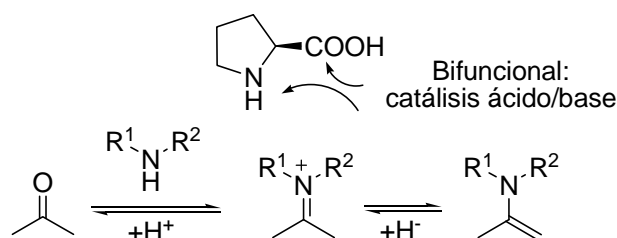


Figura 29

²⁰² (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; Patente alemana DE 2102623, **1971**; (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496; c) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

²⁰³ Ver referencia 124.

^{124b} List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.

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%), han llevado a buscar nuevos análogos sintéticos que superen estos problemas. Algunos de estos catalizadores son los mostrados en la Figura 30.

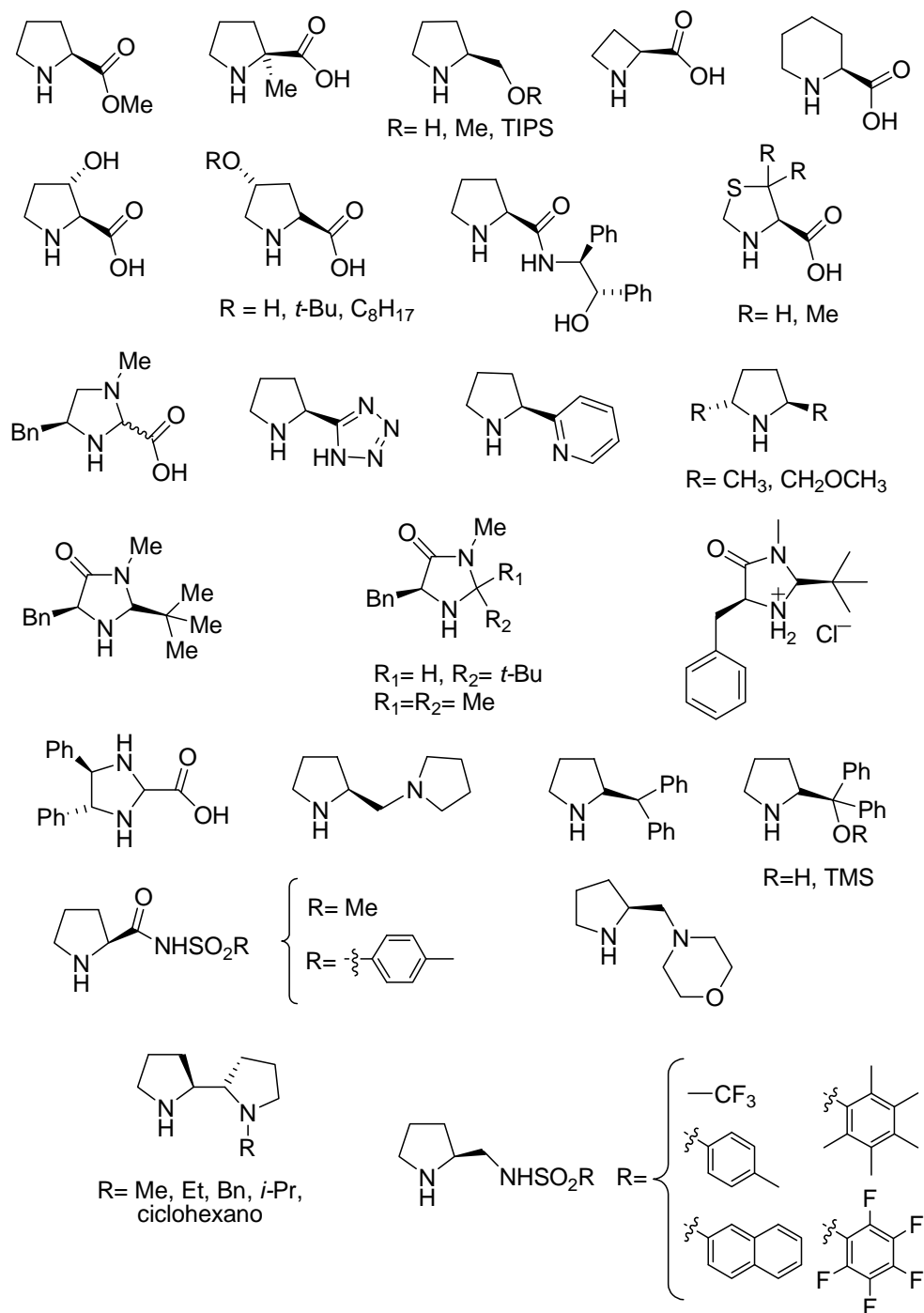


Figura 30

2.1.2. Síntesis de los análogos de prolina **84** y **88**

Los catalizadores tipo pirrolidina han ganado notable importancia en los últimos años dentro del campo de la organocatálisis debido a los excelentes resultados conseguidos en la enantioselectión de numerosas reacciones. Por ello, decidimos sintetizar los catalizadores análogos de prolina **84** y **88** (Figura 31) como catalizadores nucleofílicos para reacciones que transcurren mediante intermedios tipo ión iminio.

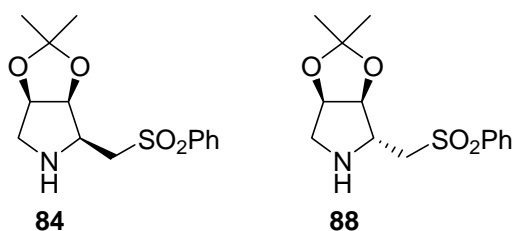
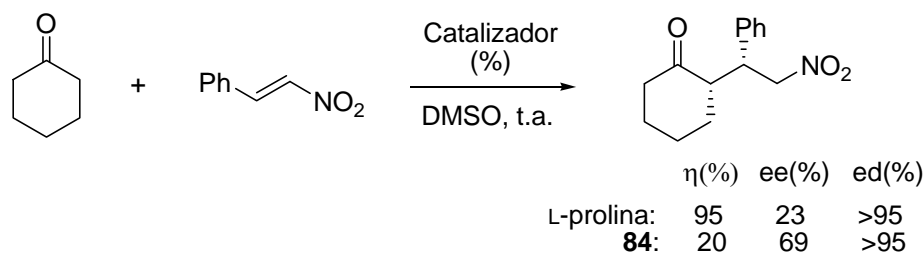


Figura 31

El compuesto **84** ya había sido previamente sintetizado en nuestro grupo de investigación aprovechando la metodología desarrollada para la obtención de pirrolidinas quirales a partir de vinilsulfonas y epoxisulfonas.²⁰⁴ Recientemente se ha utilizado en nuestro grupo como catalizador orgánico en la reacción de adición conjugada de ciclohexanona a nitroestireno y, aunque los rendimientos obtenidos fueron bajos, el exceso enantiomérico superó al descrito con L-prolina (Esquema 111).²⁰⁵



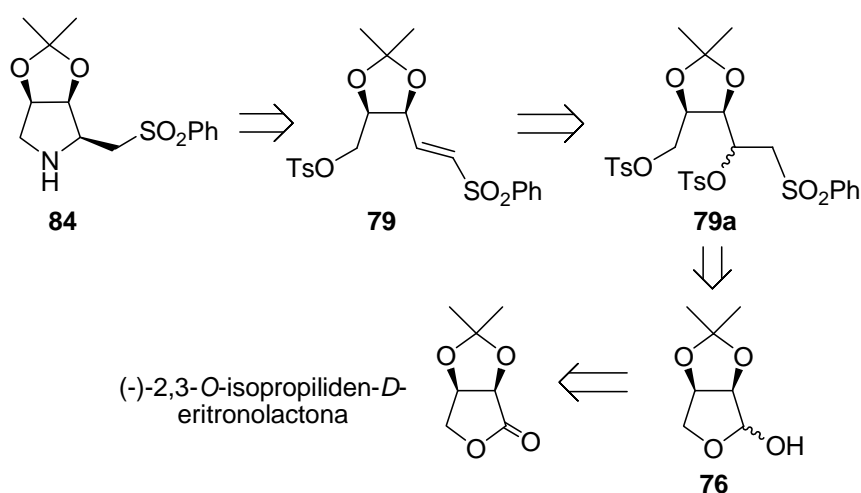
Esquema 111

²⁰⁴ (a) Díez, D.; Benítez, M. T.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 639; (b) Díez, D.; Benítez, M. T.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synlett* **2003**, 729; (c) Díez, D.; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Sainz, F.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2980.

²⁰⁵ Gil Ingelmo, M. J. Tesis Doctoral: *Nuevos catalizadores en síntesis asimétrica*. Universidad de Salamanca, **2006**.

El esquema retrosintético para la obtención del catalizador **84** es el que se muestra a continuación (Esquema 112).

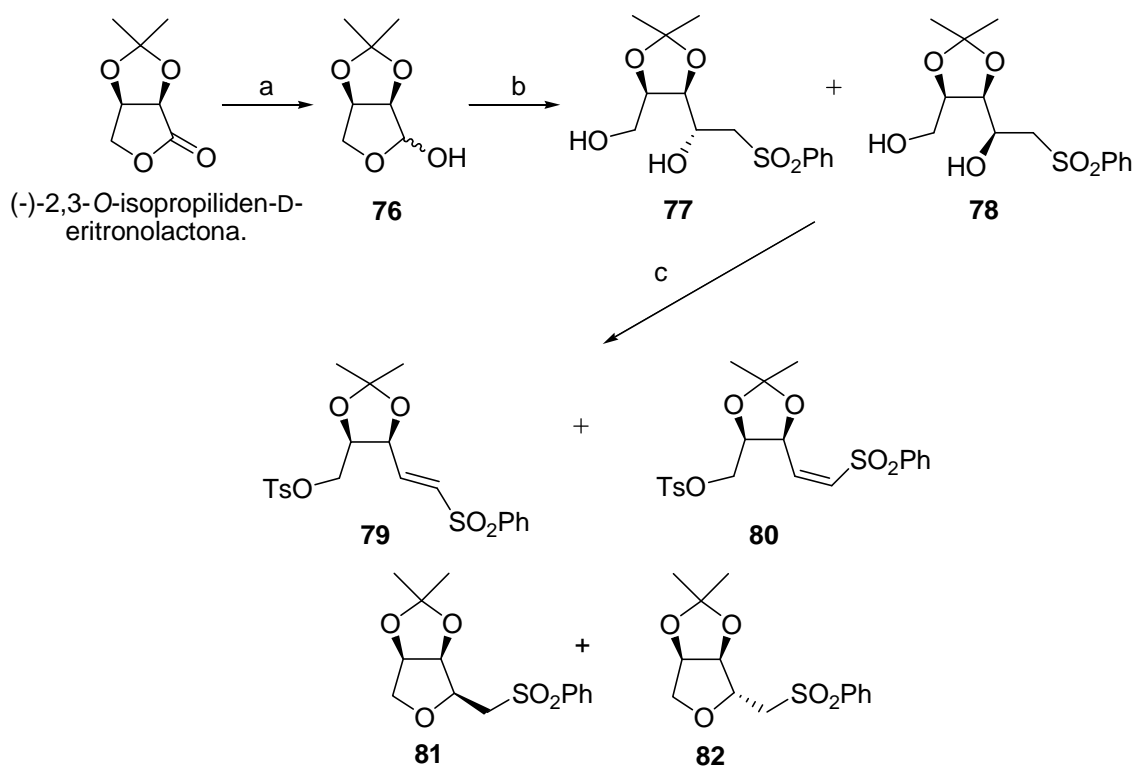
La pirrolidina objetivo **84** se obtendrá a partir de la vinilsulfona **79** por reacción de ésta con bencilamina y posterior desbencilación. Dicha vinilsulfona se puede obtener fácilmente por reacción de eliminación del intermedio **79a**, el cual procede de la adición de $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ al lactol **76** seguida de tosilación. Este último intermedio es fácilmente asequible por reducción del producto comercial (-)-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-eritronolactona (Esquema 112).



Esquema 112

Así pues, el procedimiento sintético para la obtención de la vinilsulfona intermedia **79** es el que se detalla a continuación (Esquema 113). El material de partida es la (-)-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-eritronolactona, cuya reducción con DIBAL-H conduce al eritronolactol **76** con un rendimiento del 92%. La posterior apertura de **76** con $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{Li}$ da los alcoholes **77** y **78** en relación 7/3, esto es, con una pequeña estereoselectividad *anti*.²⁰⁶ Tras un estudio detallado de la posterior reacción de eliminación,²⁰⁴ se encontró que las mejores condiciones para esta reacción, es decir, las que minimizan los productos de ciclación **81** y **82** y la vinilsulfona con estereoquímica *Z* **80**, son el tratamiento de la mezcla de dioles **77** y **78** 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 **79** y **80** en una proporción 3:1.

²⁰⁶ La denominación *anti* está de acuerdo con la nomenclatura de Masamune: Masamune, S.; Kaiho, T.; Garvey, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5521.



Esquema 113. a) DIBAL-H, DCM, -78°C , 92%; b) $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{Li}$, THF, -78°C , 95%; c) NaH (4 eq.), 0°C , TsCl (6 eq.), -78°C , THF, 95%.

En el paso de obtención de las vinilsulfonas **79** y **80**, también se aíslan los tetrahidrofuranos **81** y **82** en muy pequeña proporción (5%). Los resultados obtenidos en la reacción de eliminación pueden entenderse si se consideran los estados de transición de los ditosilatos intermedios formados a partir de los compuestos **77** y **78** (Figura 32). Como se observa, no existe una diferencia energética notable entre estos estados de transición, aunque se entiende que se forme mayoritariamente **79** por impedimento estérico.

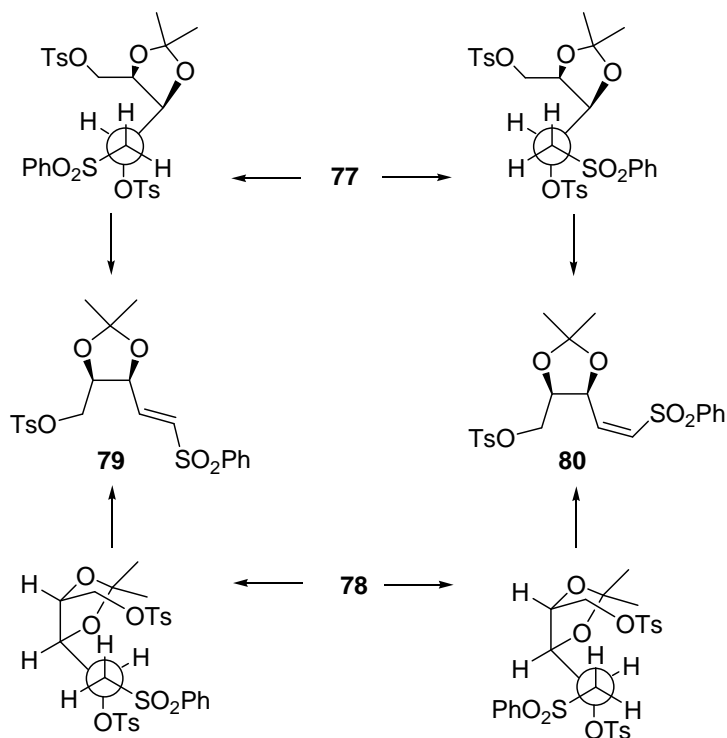
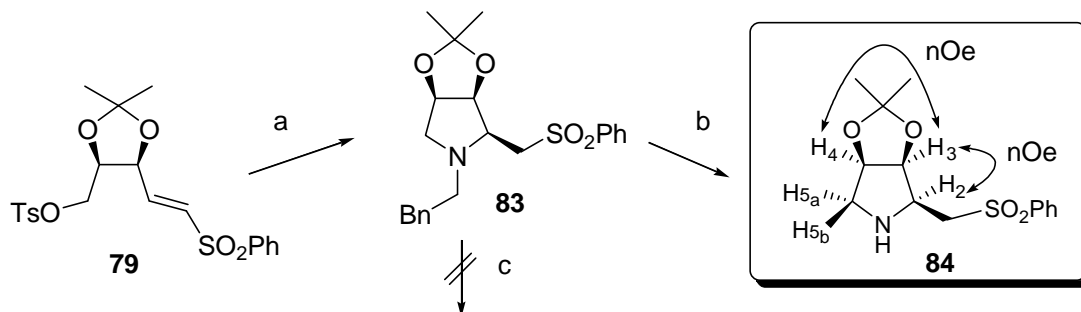


Figura 32

Tras la separación de la vinilsulfona **79** de la mezcla de reacción, su tratamiento con bencilamina en metanol²⁰⁷ conduce a la formación de la pirrolidina **83** de forma estereoselectiva mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ seguida de una adición de Michael (Esquema 114). 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 desbencilación²⁰⁸ de **83** por hidrogenolisis utilizando Pd/C como catalizador conduce al compuesto **84** (Esquema 114).


 Esquema 114. a) BnNH_2 , MeOH , reflujo, 78%; b) H_2 , Pd/C , MeOH , 95%; c) $n\text{-BuLi}$, THF , -78°C -t.a.

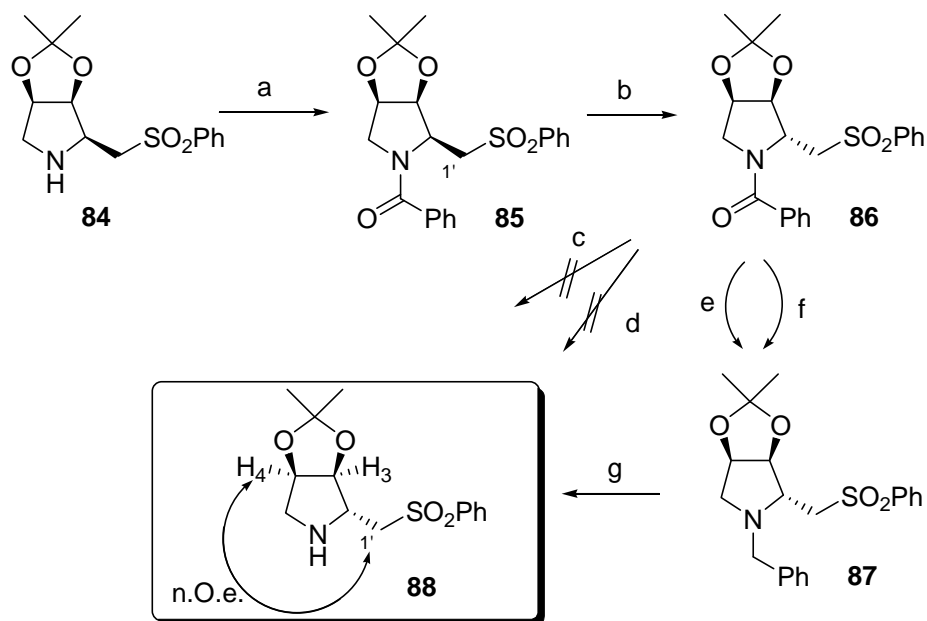
²⁰⁷ Bunce, R. A.; Peebles, C. J.; Jones, P. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1727.

²⁰⁸ Wang, Q.; Sasaki, A.; Potier, P.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15759.

La estereoquímica del compuesto **84** se establece mediante experimentos nOe. La existencia de nOe entre H-2 y H-3, así como entre H-3 y H-4 pone de manifiesto una disposición *cis* del grupo metilsulfona y del grupo acetónido (Esquema 114).

Posteriormente se decidió sintetizar el compuesto **88** (Esquema 115), epímero de **84** en posición C-2, ya que una disposición *trans* de los sustituyentes metilsulfona y acetónido podría incrementar la estereoselección en posteriores reacciones en las que se utilice como catalizador orgánico. En primer lugar se pensó en llevar a cabo la epimerización en posición C-2 con el compuesto bencilado **83**. Sin embargo, al tratar dicho compuesto con *n*-BuLi en THF a -78°C , se recuperó inalterado (Esquema 114), por lo que se decidió introducir un grupo sustractor de electrones en el nitrógeno pirrolidínico. De esta manera se conseguiría transformarlo en mejor grupo saliente y tendría lugar la reacción retro-Michael buscada por desprotonación en posición C-1'.

El procedimiento sintético que se siguió es el descrito en el Esquema 115.



Esquema 115. a) PhCOCl , Pi, 0°C-t.a. , 97%; b) *n*-BuLi, THF, -78°C-t.a. , 50%; c) $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, EtOH, reflujo, 0%; d) HCl 6M, reflujo, 0%; e) LiAlH_4 , THF, 0°C-t.a. , 30%; f) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF, $0^{\circ}\text{C-}40^{\circ}\text{C}$, 26%; g) H_2 , Pd/C, MeOH, t.a., 80%.

El tratamiento de la pirrolidina **84** con PhCOCl en Pi conduce al benzoylderivado **85** con buen rendimiento. Al hacer reaccionar éste con *n*-BuLi a baja temperatura se consigue aislar un 50% de su diastereoisómero **86**, no recuperándose nada del material

de partida **85**. Este proceso retro-Michael²⁰⁹ tendrá lugar mediante una β -eliminación inicial en **85** favorecida por el carácter ácido de H₂C₁' y el buen grupo saliente *N*-benzoilo seguida de una adición de Michael intramolecular para obtener el compuesto **86**.²¹⁰

Los intentos de desbenzoilación directa de **86** para dar la pirrolidina deseada **88** tanto con NH₂-NH₂ en EtOH a reflujo²¹¹ como con HCl 6M a reflujo²¹² (Esquema 115, rutas **c** y **d** respectivamente), no dieron resultado, por lo que se decidió llevar a cabo una reducción del grupo benzoilo hasta bencilo para finalmente obtener la pirrolidina **88** mediante una reacción de desbencilación. La reducción de **86** a **87** se llevó a cabo tanto con LiAlH₄ como con el complejo borano-tetrahidrofurano (BH₃·THF),²¹³ obteniéndose resultados ligeramente mejores con el primer método. Un último paso de desbencilación con H₂ utilizando Pd/C como catalizador condujo a la pirrolidina **88**, cuya estereoquímica se corrobora inequívocamente por la existencia de nOe entre H-1' y H-4, lo que pone de manifiesto una disposición *trans* del grupo metilsulfona y del grupo acetónido. Sin embargo, el compuesto **88** se obtuvo en muy pequeña cantidad, por lo que no se pudo probar su utilidad como catalizador orgánico.

No obstante, el compuesto **84**, obtenido fácilmente mediante una ruta optimizada en nuestro grupo de trabajo, se probará posteriormente como catalizador orgánico en reacciones de adición *oxo*-Michael intramoleculares.

²⁰⁹ Vázquez, E.; Galindo, A.; Gnecco, D.; Bernés, S.; Terán, J. L.; Enríquez, R. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3209.

²¹⁰ Hussaini, S. R.; Moloney, M. G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2600.

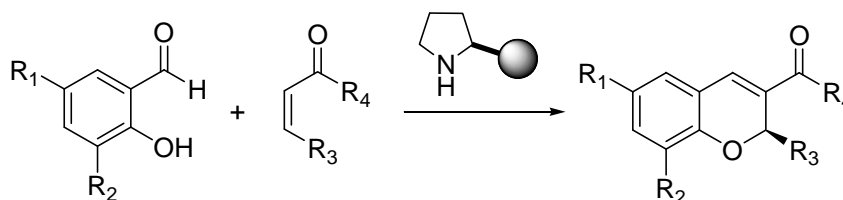
²¹¹ Boger, D. L.; McKie, J. A.; Nishi, T.; Ogiku, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 311.

²¹² Gil, A. M.; Buñuel, E.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1479.

²¹³ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; Wiley-VCH: NY, **1999**.

2.2. SÍNTESIS ORGANOCATALÍTICA DE TETRAHIDROPIRANOS

En el campo de la organocatálisis, se han llevado a cabo reacciones de adición conjugada de nucleófilos heteroatómicos como tioles,²¹⁴ amidas,²¹⁵ carbamatos²¹⁶ y triazoles²¹⁷ a aldehídos α,β -insaturados mediante catálisis tipo iminio. Sin embargo, no existen muchos ejemplos de adiciones conjugadas organocatalíticas de nucleófilos oxigenados a cetonas²¹⁸ o aldehídos²¹⁹ α,β -insaturados. Algunos de estos ejemplos son las ya descritas síntesis organocatalíticas de sistemas benzopiránicos mediante reacciones dominó en las que el paso clave es una adición de *oxo*-Michael intramolecular promovida por catalizadores pirrolidínicos (Esquema 116).¹³⁷⁻¹³⁹



Esquema 116

Sin embargo, no existen ejemplos de este tipo de reacciones en su versión intramolecular, por lo que decidimos abordar la síntesis organocatalítica enantioselectiva de oxaciclos mediante reacciones de adición *oxo*-Michael intramoleculares en aldehídos α,β -insaturados promovida por catalizadores pirrolidínicos (Esquema 117).

²¹⁴ Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710.

²¹⁵ Takasu, K.; Maiti, S.; Ihara, M. *Heterocycles* **2003**, *59*, 51.

²¹⁶ (a) Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328; (b) Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Zhao, G.-L.; Xu, Y.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2193.

²¹⁷ Dinér, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983.

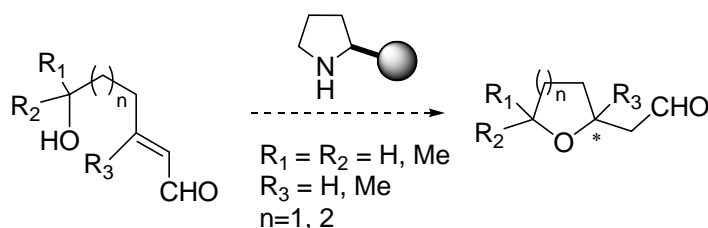
²¹⁸ (a) Ramachary, D. B.; Mondal, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7689; (b) Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Pesciaioli, F.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5492; (c) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 1759.

²¹⁹ (a) Kano, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3039; (b) Bertelsen, S.; Dinér, P.; Johansen, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536; (c) Kano, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8658.

¹³⁷ Govender, T.; Hojabri, L.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1763.

¹³⁸ (a) Rios, R.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2181; (b) Sundén, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574; (c) Ibrahim, I.; Sundén, H.; Rios, R.; Zhao, G.-L.; Córdova, A. *Chimia* **2007**, *61*, 219.

¹³⁹ Li, H.; Wang, J.; E-Nunu, T.; Zu, L.; Jiang, W.; Wei, S.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2007**, 507.

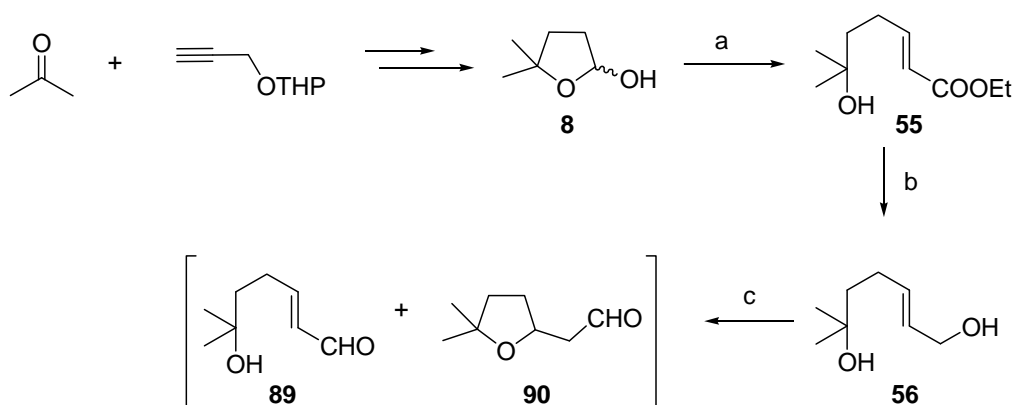


Esquema 117

Así pues, el primer paso para llevar a cabo este estudio será la síntesis de los sustratos para las adiciones de *oxo*-Michael intramoleculares como los mostrados en el esquema anterior (Esquema 117).

2.2.1. Síntesis del sustrato 103 para la reacción de ciclación *oxo*-Michael organocatalítica

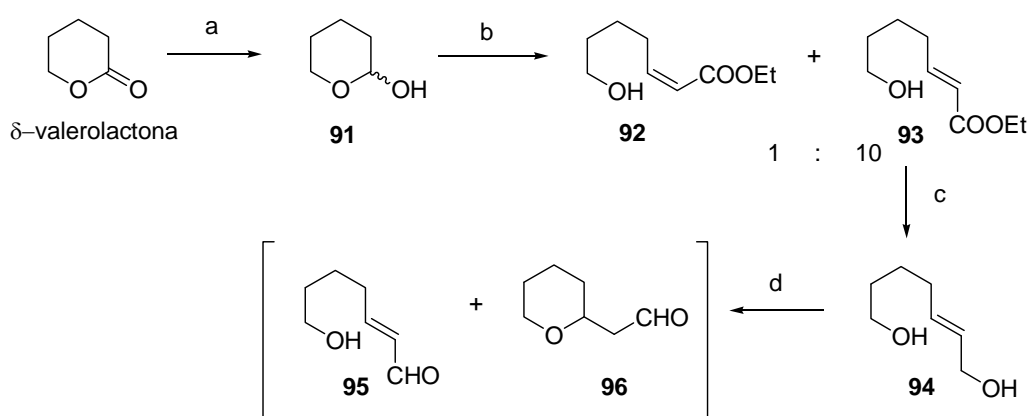
En un principio se decidió utilizar como sustrato para la síntesis de tetrahidrofuranos el aldehído **89** (Esquema 118), ya que se podría obtener fácilmente por oxidación del diol **56**, producto intermedio en la síntesis del tetrahidrofuranil-dioxolano **58** (Capítulo 1 de *Discusión y resultados*, apartado 1.2.1., Esquema 101).



Esquema 118. a) $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH})\text{COOEt}$, C_6H_6 , 60%; b) DIBAL-H, DCM, -78°C , 87%; c) TPAP, NMO, DCM, mol. sieves, 98%.

Sin embargo, este aldehído **89** no resultó ser útil para su utilización como sustrato en reacciones de ciclación, ya que cicla de forma parcial o total hasta el aldehído **90** durante el trabajo de la reacción de oxidación con TPAP (Esquema 118). Esta mezcla es inseparable por cromatografía en columna sobre sílicagel, ya que en el medio ácido de la sílice el aldehído **89** cicla para dar **90**.

Así pues, decidimos sintetizar un nuevo material de partida **95** para la síntesis de tetrahidropiranos, que se obtendría en pocos pasos a partir de δ -valerolactona tal y como se indica en el Esquema 119. La reducción con DIBAL-H de δ -valerolactona conduce al lactol **91**, el cual se somete a condiciones de olefinación de Wittig con (1-etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano, obteniéndose la mezcla de ésteres **92** y **93** en una proporción 1:10.²²¹ Tras su separación en columna sobre sílicagel, se redujo el éster **93** con DIBAL-H hasta el diol **94**, el cual se somete a oxidación alílica con MnO_2 .²²² No obstante, durante el trabajo de esta reacción, se encuentra el mismo problema que con el diol **56**, ya que se produce la ciclación parcial del aldehído **95** hasta el **96** (Esquema 119). Por tanto, este sustrato tampoco resulta ser de utilidad para el estudio de reacciones de ciclación.

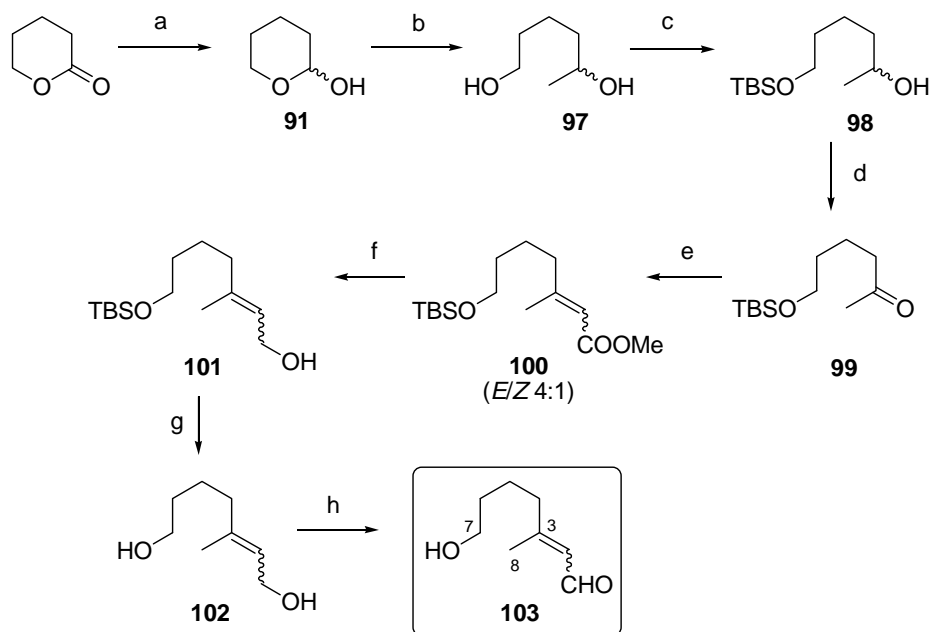


Esquema 119. a) DIBAL-H, DCM, -78°C ; b) $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH})\text{COOEt}$, C_6H_6 , t.a. 65% en 2 pasos; c) DIBAL-H, DCM, -78°C , 87%; d) MnO_2 , DCM, t.a.

²²¹ Baldwin, J. E.; Chesworth, R.; Parker, J. S.; Russell, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9551.

²²² Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am Chem. Soc.* **1968**, 90, 5616.

De nuevo, planteamos otra ruta de obtención de sustratos a partir de δ -valerolactona (Esquema 120), esta vez introduciendo un metilo en posición C-3 para comprobar si un mayor impedimento estérico en este punto evitaba la ciclación previa a la reacción organocatalítica.



Esquema 120. a) DIBAL-H, DCM, -78°C ; b) MeMgBr , THF, 0°C , 70%; c) TBDMSCl, imidazol, DMF, 0°C , 80%; d) TPAP, NMO, tamiz molecular (3\AA activado), DCM, t.a., 94%; e) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$, NaH, monoglime, 60°C , 96%; f) DIBAL-H, DCM, -78°C , 93%; g) TBAF, THF, t.a.; h) MnO_2 , DCM, t.a. 70% en 2 pasos.

Para ello, tras la reducción de la δ -valerolactona con DIBAL-H, se hizo reaccionar el lactol obtenido **91** con MeMgBr ,²²³ obteniéndose el diol **97**. Posteriormente se trató dicho diol con 1 equivalente de TBDMSCl e imidazol para proteger selectivamente el alcohol primario frente al secundario,²²⁴ obteniéndose el compuesto **98**. Éste se oxidó con TPAP hasta la cetona **99**, la cual se hizo reaccionar con dietilfosfonoacetato de metilo (Horner-Emmons)²²⁵ dando una mezcla de ésteres **100** en proporción *E/Z* 4:1 inseparables por cromatografía en columna sobre sílicagel. Tras la reducción de la mezcla de ésteres con DIBAL-H hasta los correspondientes

²²³ Marco-Contelles, J.; de Opazo, E.; Arroyo, N. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4729.

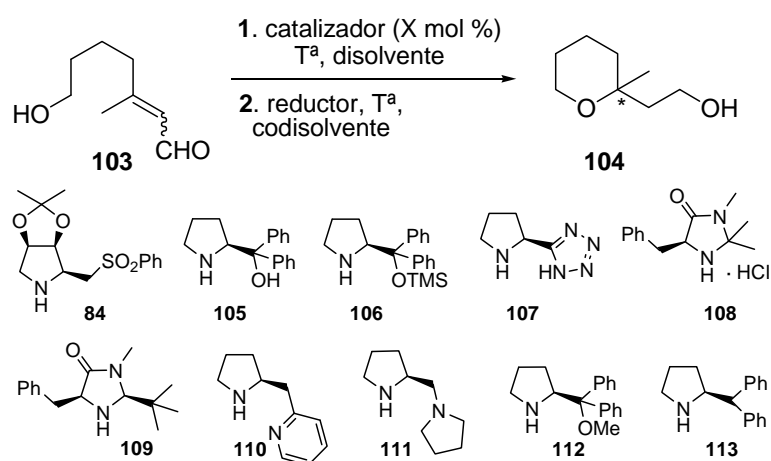
²²⁴ Black, G. P.; Murphy, P. J.; Thornhill, A. J.; Walshe, N. D. A.; Zanetti, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6547.

²²⁵ a) van Wyk, A. W. W.; Davies-Coleman, M. T. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12179. b) Kelly, S. E. *Alkene Synthesis. Phosphorus-Stabilized Alkenation*; In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 1, pp. 755-782.

alcoholes **101** y posterior desprotección del alcohol primario con TBAF, se obtuvieron los dioles **102**, los cuales se oxidaron con MnO₂ hasta la mezcla de aldehídos **103**, no observándose en este caso ciclación parcial del producto de reacción (Esquema 120). Tanto los productos intermedios **101** y **102** como el producto final **103** se obtuvieron como mezclas de diastereoisómeros *E/Z* en proporción 4:1, no siendo ninguno de ellos separable por cromatografía en columna sobre sílicagel. No obstante, decidimos utilizar el sustrato **103** como una mezcla *E/Z* ya que existen precedentes en bibliografía de adiciones de Michael organocatalíticas tipo ión iminio en las que los sustratos olefínicos con estereoquímica fija *E* o *Z*, e incluso mezclas *E/Z* en distinta proporción, convergen hacia el mismo enantiómero.²²⁶ El origen de esta estereoconvergencia parece provenir de la isomerización *E-Z* acelerada por el catalizador pirrolidínico previa a la reacción de adición conjugada.

2.2.2. Optimización de las condiciones de ciclación organocatalítica con el sustrato **103**

La reacción organocatalítica llevada a cabo implica una adición *oxo*-Michael intramolecular de **103** para dar el correspondiente tetrahidropirano, cuya función aldehído se reduce *in situ* en la mayoría de los casos hasta el alcohol **104** con el fin de evitar la epimerización del nuevo centro estereogénico creado (Esquema 121).



Esquema 121

²²⁶ a) Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32; b) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.

Los catalizadores tipo pirrolidina empleados son los representados en el Esquema 121. Estos compuestos, excepto el **84**, cuya obtención ya ha sido previamente comentada, son comerciales o fácilmente obtenibles²²⁷ y han sido utilizados previamente en reacciones de adición de Michael organocatalíticas.^{124ñ}

En primer lugar, se comenzó realizando experimentos a temperatura ambiente (Tabla 5) con catalizadores tipo diarilprolinol (**105** y **106**, entradas 2-7, tabla 5), con análogos de prolina (**107**, entrada 8, tabla 5), tipo imidazolidinona (**108** y **109**, entradas 9 y 10, tabla 5) y con los catalizadores dibásicos **110** y **111** (entradas 11-19, tabla 5).

Tabla 5. Adiciones *oxo*-Michael intramoleculares organocatalíticas de **103** para dar los correspondientes tetrahidropiranos con los catalizadores **105-111**.^a

Entrada	Catalizador	Disolvente	t(h)	T ^a (°C)	Reductor	Codisolvente	η (%)	e.e. ^c (%)
1	---	tolueno	96	t.a.	---	----	0	---
2	105	DCM	112	t.a.	----	----	10	n.d.
3	106	tolueno	2	t.a.	----	----	75	n.d.
4	106	MeOH	7	t.a.	NaBH ₄	----	60	7
5	106	tolueno	1	t.a.	DIBAL-H	----	74 ^b	0
6	106	DCM	3	t.a.	DIBAL-H	----	60 ^b	0
7	106^d	tolueno	1	t.a.	DIBAL-H	---	68	0
8	107	MeOH	2	t.a.	NaBH ₄	----	30 ^b	0
9	108	MeOH	7	t.a.	----	----	0	---
10	109^e	MeOH	24	t.a.	----	---	53 ^{b,f}	0
11	110	tolueno	3	t.a.	NaBH ₄	MeOH	25 ^b	0
12	111	MeOH	1/2	t.a.	NaBH ₄	----	30 ^b	5
13	111	tolueno	1/2	t.a.	NaBH ₄	MeOH	43 ^b	0
14	111	clorobenceno	1/2	t.a.	NaBH ₄	MeOH	43 ^b	5
15	111	tolueno	3	-78	DIBAL-H	----	0	0
16	111	tolueno	3	-40	DIBAL-H	----	0	0
17	111	tolueno	1/2	-20	NaBH ₄	MeOH	66 ^b	4
18	111^d	tolueno	1	-20	NaBH ₄	MeOH	64 ^b	5
19	111	DCM	1	-20	NaBH ₄	MeOH	40 ^b	4

^a En todas las reacciones se utilizó un 20 mol% del catalizador correspondiente.

^b Rendimiento del compuesto puro **104** aislado por cromatografía en 2 pasos.

^c Determinado por experimentos de GC-MS quiral (CHIRASIL DEX-CB). Ver cromatogramas en apartado correspondiente de esta memoria.

^d Se añadió un 20 mol% de ácido benzoico.

^e Se añadió un 20 mol% de HCl.

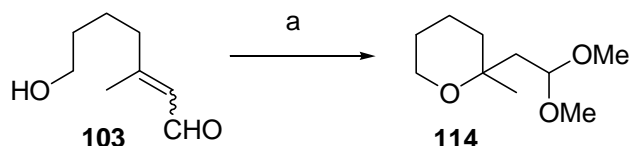
^f Se obtuvo 2-(2',2'-dimetoxietil)-2-metiltetrahidropirano **114** (Esquema 120) como producto de reacción.

²²⁷ Para la obtención de **106**, ver: (a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; (b) Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 99; Para la obtención de **107**, ver: Almquist, R. G.; Chao, W.-R.; White, C. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1067. Para la obtención de **110**, ver: Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558 y referencias allí citadas.

^{124ñ} Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299.

Al realizar una prueba en blanco (entrada 1), no se obtuvo nada de producto de ciclación tras 96 horas de reacción, con lo que estos compuestos tipo pirrolidina, excepto **105** y la imidazolidinona **108**, catalizan la reacción de adición conjugada intramolecular de **103**. Sin embargo, aunque algunos catalizadores como el (*S*)-(-)- α,α -difeníl-2-pirrolidinmetanol trimetilsilil éter **106** producen buenos rendimientos, a la vista de los excesos enantioméricos, esta reacción no es enantioselectiva a esta temperatura. En todos los casos, excepto en las entradas 2, 3 y 10, se llevó a cabo la reducción *in situ* del aldehído producido con DIBAL-H (entradas 5-7) o con NaBH₄ (entradas 4, 8, 11-13), en cuyo caso se añadía MeOH como codisolvente, ya que se observó la oxidación del aldehído hasta ácido al estar en contacto con el aire. Esta es la razón por la cual en los experimentos de las entradas 2 y 3 no se pudiese determinar el exceso enantiomérico.

La adición de ácido benzoico como co-catalizador de **106** no mejoró el rendimiento de la reacción (entrada 7). Sin embargo, con el catalizador imidazolidinona **109** (entrada 10), no hay evolución alguna del producto de partida antes de añadir como co-catalizador HCl. Tras la adición y pasadas 24 horas de reacción, se aísla el producto de ciclación **114** (Esquema 122), en el cual el medio ácido de reacción en MeOH ha dado lugar a la formación del acetal. No obstante, al realizar experimentos de GC-MS quiral, se vio que este producto tampoco presentaba enantioselectividad.



Esquema 122. a) **109** (20 mol%), HCl (20 mol%, disolución 4M en 1,4-dioxano), t.a., 24h, 53%.

El catalizador (*S*)-2-(pirrolidin-2-il-metil)piridina **110** no dio buenos resultados (entrada 11), por lo que se continuó con el otro catalizador dibásico (*S*)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina **111** (entradas 12-19). Las pruebas realizadas con este catalizador, aunque se dejaron reaccionar durante 1/2 hora previa a la reducción, eran instantáneas. Este hecho se observa por el repentino cambio en la coloración de la mezcla de reacción, que pasa de incolora a naranja intensa inmediatamente después de la adición del catalizador.

Así pues, se decidió llevar a cabo más pruebas con este catalizador **111** a menor temperatura, para ver si este cambio en las condiciones de reacción conducía a un aumento de la enantioselectión.

Como se observa en la tabla 5, la reacción de ciclación no se produce ni a -78°C ni a -40°C (entradas 15 y 16 respectivamente), por lo que se decide subir la temperatura a -20°C . En este caso se observa que en disolventes poco polares (tolueno, DCM) tiene lugar un aumento del rendimiento (entradas 17 y 19), que no se ve incrementado al añadir ácido benzoico como co-catalizador (entrada 18). Sin embargo, en ningún caso se consigue llevar a cabo la reacción con enantioselectión.

A la vista de los resultados, decidimos realizar más pruebas de ciclación con los catalizadores **84**, **112** y **113** (tabla 6).

Tabla 6. Adiciones *oxo*-Michael intramoleculares organocatalíticas de **103** para dar los correspondientes tetrahidropiranos con los catalizadores **84** y **112-113**.^a

Entrada	Catalizador	Disolvente	t(h)	T ^a (°C)	Reductor	Codisolvente	η^b (%)	e.e. ^c (%)	Config. ^e
1	84	tolueno	2	-20	NaBH ₄	MeOH	80	13	<i>S</i>
2	84 ^d	tolueno	2	-20	NaBH ₄	MeOH	70	0	---
3	112	tolueno	2	-20	NaBH ₄	MeOH	60	41	<i>R</i>
4	112 ^d	tolueno	2	-20	NaBH ₄	MeOH	63	37	<i>R</i>
5	112	DCM	2	-20	NaBH ₄	MeOH	70	44	<i>R</i>
6	112	MeOH	6	-20	NaBH ₄	---	61	26	<i>R</i>
7	112	THF	6	-20	NaBH ₄	MeOH	20	33	<i>R</i>
8	112	DCM	2	t.a.	NaBH ₄	MeOH	62	0	---
9	112	DCM	2	0	NaBH ₄	MeOH	74	14	<i>R</i>
10	112	DCM	2	-40	NaBH ₄	MeOH	30	48	<i>R</i>
11	112	DCM	12	-78	DIBAL-H	---	50	57	<i>R</i>
12	113	tolueno	1	-20	NaBH ₄	MeOH	60	48	<i>R</i>

^a En todas las reacciones se utilizó un 20 mol% del catalizador correspondiente.

^b Rendimiento del compuesto puro **104** aislado por cromatografía en 2 pasos.

^c Determinado por experimentos de GC-MS quiral (CHIRASIL DEX-CB). Ver cromatogramas en apartado correspondiente de esta memoria.

^d Se añadió un 20 mol% de ácido benzoico.

^e Determinada por comparación de los espectros GC-MS quiral con el compuesto **104** obtenido tal y como se muestra en el esquema 123 (Ver cromatogramas en apartado)

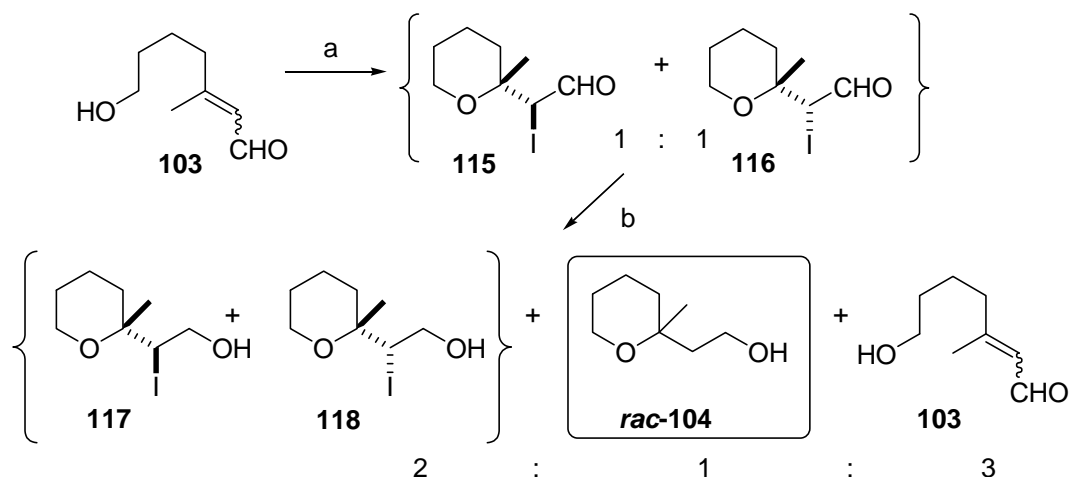
Se comenzó con la sulfona análoga de prolina anteriormente sintetizada **84**. Al llevar a cabo la reacción de ciclación de **103** en tolueno y a -20°C , se obtuvo el producto de ciclación **104** con buen rendimiento (77%), sin embargo, el exceso enantiomérico solo fue del 13% (tabla 6, entrada 1). La adición de ácido benzoico como co-catalizador no mejoró los resultados anteriores (entrada 2).

Los resultados con el catalizador (*S*)-2-(metoxidifenilmetil)pirrolidina **112** (tabla 6, entradas 3-11) fueron más alentadores. Al realizar la ciclación a -20°C en tolueno, se obtuvo un 60% de rendimiento y un 41% de ee (entrada 3). Como sucedía anteriormente en otros casos, la adición de ácido benzoico como co-catalizador no mejora la enantioselectión (entrada 4).

En las entradas de 5 a 7 se muestran los resultados de las pruebas realizadas en distintos disolventes a -20°C , encontrándose que los mejores se obtienen utilizando DCM (entrada 5). Así pues, se realizó un estudio de temperaturas utilizando DCM como disolvente (entradas 8-11). Se encontró que a temperatura ambiente la reacción no es enantioselectiva (entrada 8), y que la enantioselectión aumenta progresivamente al disminuir la temperatura, alcanzándose un 57% ee a -78°C . También se observa que el efecto de la temperatura sobre el rendimiento no es significativo.

Por último se probó el catalizador (*S*)-2-difenilmetilpirrolidina **113** (entradas 12 y 13) para ver si el grupo metoxilo del catalizador **112** tenía un efecto significativo en la catálisis del proceso de ciclación. Al llevar a cabo la reacción en tolueno a -20°C (entrada 12) se obtuvieron resultados casi idénticos a los obtenidos con **112**. No sucedió esto sin embargo al realizar la ciclación en DCM y a -78°C , donde el exceso enantiomérico se vió reducido (48%, entrada 13) con respecto al obtenido con el catalizador **112** en las mismas condiciones (57%, entrada 11).

Para sintetizar el compuesto **104** racémico (*rac*-**104**), el cual es necesario para encontrar las condiciones óptimas de separación en los experimentos de GC-MS quiral,²²⁸ seguimos el siguiente esquema de reacciones (Esquema 123).

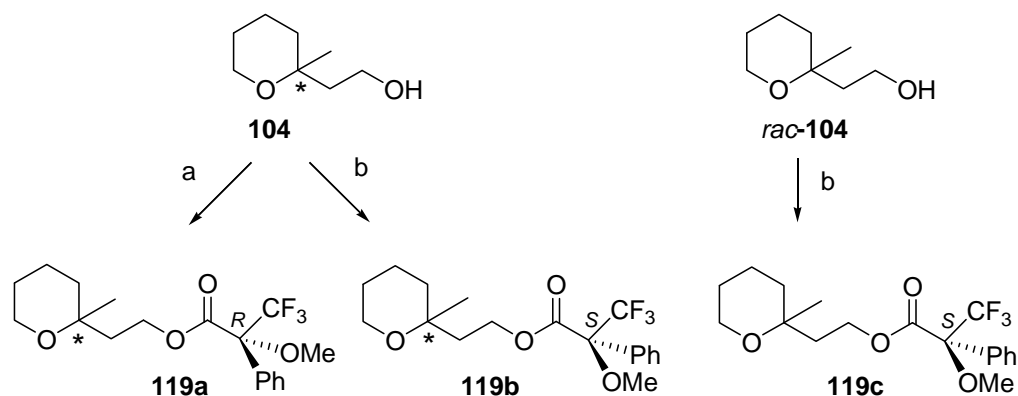


Esquema 123. a) I₂, NaHCO₃, CH₃CN, 0°C-t.a., 86%; b) NaBH₄, EtOH, 0°C-t.a., 74%.

Al someter la mezcla de aldehídos **103** (*E/Z* 4:1) a condiciones de yodociclación, se obtuvo una mezcla de los diastereoisómeros **115** y **116**, inseparables por cromatografía en columna sobre sílicagel, en proporción 1:1. La posterior reducción de **115/116** con NaBH₄ en EtOH, condujo una mezcla de los compuestos de monorreducción **117** y **118**, inseparables por cromatografía en columna sobre sílicagel, el producto de doble reducción *rac*-**104** y el de apertura de anillo **103** en una proporción 2:1:3. No fue necesario reducir la mezcla de diastereoisómeros **117/118** con Bu₃SnH para obtener *rac*-**104**, pues ya disponíamos de suficiente cantidad de compuesto para realizar los experimentos de GC-MS quiral.

²²⁸ Los experimentos GC-MS se llevaron a cabo utilizando una columna quiral CHIRASIL DEX-CB (10m x 0.25mm x 0.25µm coating) utilizando el siguiente programa de temperaturas a una presión de 93.7 KPa: 100°C, 3 min - 4°C/min hasta 140°C - 140°C, 2 min.

Con el fin de determinar la configuración del nuevo centro estereogénico creado (C-2) al formarse **104** en la reacción de ciclación organocatalítica, se obtuvieron los ésteres de Mosher¹⁵⁹ del producto quiral **104** (obtenido con el catalizador **112** en DCM a -78°C, entrada 11, tabla 6) tanto con *R*(+)-MTPA como con *S*(-)-MTPA (Esquema 124). Sin embargo, en los espectro de ¹H RMN (400 MHz) de los productos **119a** y **119b** no se apreciaban las señales desdobladas de los ésteres diastereoisoméricos en ninguno de los dos casos. Así pues, se preparó el éster de Mosher de la mezcla *rac*-**104** con *S*(-)-MTPA (Esquema 124), pero se obtuvo el mismo espectro de ¹H RMN (400 MHz) que en los dos casos anteriores, no observándose tampoco las señales de los dos diastereoisómeros. Probablemente este hecho se deberá a la lejanía de los dos centros quirales en **119**, lo que hará que las interacciones conformacionales en ambos diastereoisómeros no se manifiesten en el espectro de ¹H RMN.



Esquema 124. a) *R*(+)-MTPA, DCC, DMAP, DCM, 70%; b) *S*(-)-MTPA, DCC, DMAP, DCM, 70%.

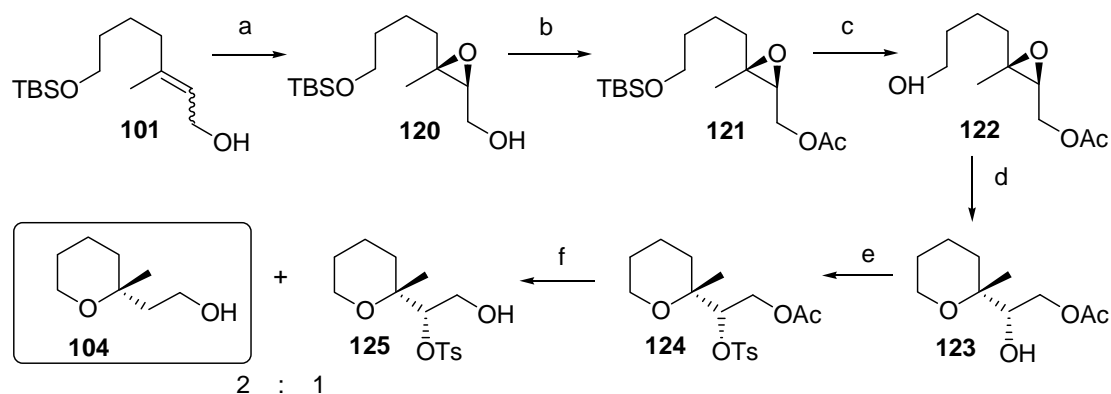
Por tanto, se eligió otra vía para la determinación de la configuración de C-2 en **104**, la cual consistió en la síntesis del tetrahidropirano **104** de forma enantioselectiva y configuración absoluta conocida, a partir del alcohol alílico **101**, producto intermedio en la síntesis del sustrato **103** (Esquema 125). La epoxidación asimétrica de Sharpless¹⁵⁷ de la mezcla **101** (*E/Z* 4:1) con *L*(+)-DET condujo al compuesto **120** como enantiómero y diastereoisómero mayoritario con buen rendimiento. Como los diastereoisómeros obtenidos no son separables por cromatografía en columna sobre sílicagel en ninguno

¹⁵⁹ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

¹⁵⁷ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. (b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

de los pasos descritos en el Esquema 125, se trabajó con las mezclas, ya que en el paso final de reducción para la obtención de **104** se elimina el centro quiral en C-8.

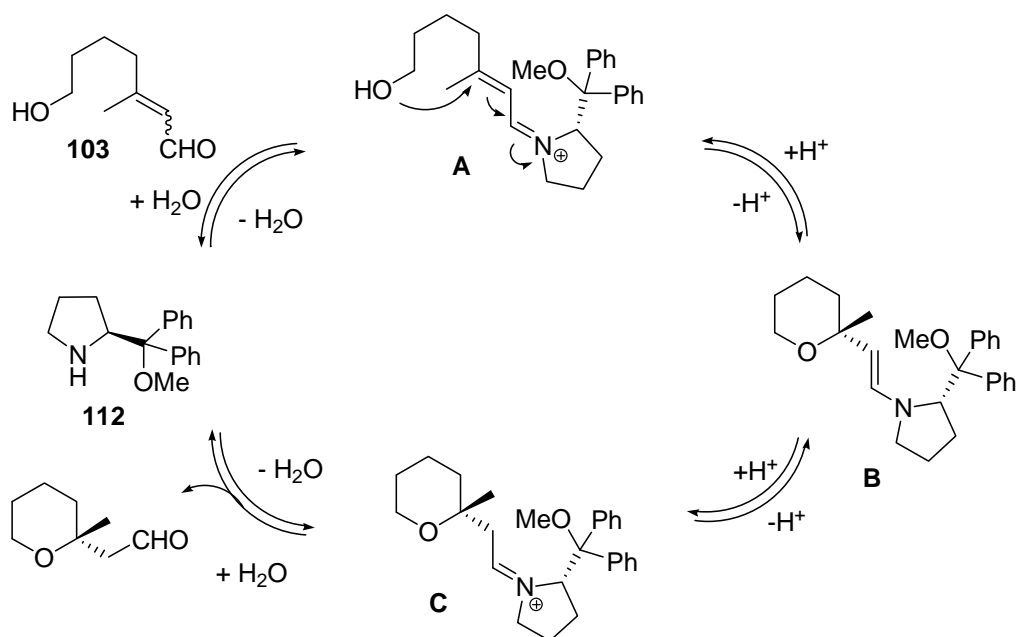
La acetilación de **120** produjo el compuesto **121**, el cual se trató con TBAF obteniéndose **122**. La ciclación de este en medio ácido dio el tetrahidropirano **123**, el cual se tosiló obteniéndose el compuesto **124** con un 80% de rendimiento. Finalmente, la reducción de **124** con LAH²³¹ condujo a una mezcla de los tetrahidropiranos **104** y **125** en proporción 2:1. El compuesto **104** se sometió a experimentos de GC-MS quiral para determinar la configuración en C-2 de los tetrahidropiranos obtenidos en las pruebas de ciclación organocatalíticas por comparación con él, ya que sabemos la configuración del enantiómero mayoritario por epoxidación enantioselectiva de Sharpless, que será la mostrada en el Esquema 125.



Esquema 125. a) L-(+)-DET, Ti(*i*OPr)₄, TBHP, DCM, -20°C, 90%; b) Ac₂O, Pi, t.a., 92%; c) TBAF, THF, t.a., 80%; d) CSA, DCM, -40°C-t.a., 60%; e) TsCl, Pi, 0°C-t.a., 90%; f) LAH, THF, 0°C, 50%.

El mecanismo catalítico propuesto para esta reacción *oxo*-Michael organocatalítica intramolecular es el mostrado en el Esquema 126 para el catalizador **112**. El primer paso es la formación del ión iminio intermedio **A** por reacción del aldehído α,β -insaturado con el catalizador tipo pirrolidina. Seguidamente, tiene lugar el ataque nucleofílico intramolecular del grupo hidroxilo al átomo de carbono β , formándose el enlace C-O del tetrahidropirano que da lugar al intermedio enamina **B**. Éste a su vez está en equilibrio con el ión iminio **C**, que por hidrólisis conduce al producto de reacción y al catalizador **112**, que vuelve a introducirse en el ciclo catalítico.

²³¹ Julia, M.; Roy, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5003.



Esquema 126

2.2.3. Estudios de modelización molecular

Con el fin de dar explicación tanto a la inducción asimétrica como a los moderados excesos enantioméricos observados en la reacción *oxo*-Michael intramolecular en el sustrato **103**, se ha realizado un estudio de modelización molecular en el que se ha llevado a cabo una amplia búsqueda de todos los estados de transición posibles para este proceso de ciclación.²³²

Inicialmente se realizó un análisis conformacional de todos los posibles iones iminio tipo **A** resultantes de la adición del catalizador **112** al grupo carbonilo de **103** (Esquema 126), ya que este intermedio de reacción es el más próximo al estado de transición de interés. Para ello se empleó mecánica molecular con OPLS (Optimized Potential for Liquid Simulations) como “*force-field*”, simulando un entorno de solvatación en DCM mediante la utilización de la constante dieléctrica de dicho medio ($\epsilon = 8.93$). Una vez halladas las conformaciones de mínima energía de los iones iminio tipo **A**, éstas fueron optimizadas empleando un cálculo semi-empírico RHF/AM1. A partir de las geometrías optimizadas, se llevó a cabo la búsqueda de cada estado de

²³² Se han realizado los cálculos únicamente para el caso del catalizador **112**.

transición mediante un cálculo de IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) para la localización de los mínimos y, una vez encontrados, se procedió al análisis de frecuencias para cada uno de ellos. En todos los casos se halló una única frecuencia imaginaria (negativa), lo que confirma la existencia de un estado de transición. 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* realizando el cálculo en dos modalidades: *gas-phase* y modelo de solvatación C-PCM (Conductor Polarizable Continuum Model). En este último caso, se empleó un *additional input* para la descripción de la cavidad del disolvente denominado *radii=uahf* (United Atom Topology Model). Todos los cálculos se han hecho con Gaussian 03²³³ a 298.15 K y a 1 atm.

Como se observa en el diagrama mostrado en la Figura 33, las conformaciones de mínima energía encontradas para el ión iminio-1 y para el ión iminio-2 adoptan una disposición espacial en la que el grupo hidroxilo de la cadena se aproxima al sistema conjugado por la cara menos impedida, esto es, por la cara opuesta a los grupos fenilos del catalizador **112**. Ambas conformaciones se encuentran próximas a la de silla, lo que explica que sean las conformaciones más estables halladas. Como se ha comentado anteriormente, estos iones iminio presentan una conformación muy cercana a la de los estados de transición de más baja energía encontrados, siendo el ión iminio-1 el más favorecido energéticamente. De igual modo, el estado de transición al que este ión iminio da lugar, TS-1, resulta ser más bajo en energía que TS-2, lo que sugiere un mecanismo cinético. Por tanto, el enantiómero *R* parece ser el producto cinético de reacción, lo cual está de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos.

²³³ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr. Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M. P.; Gill, M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; GAUSSIAN 03, Revision B.03; Gaussian, Inc.; Pittsburgh PA, **2003**.

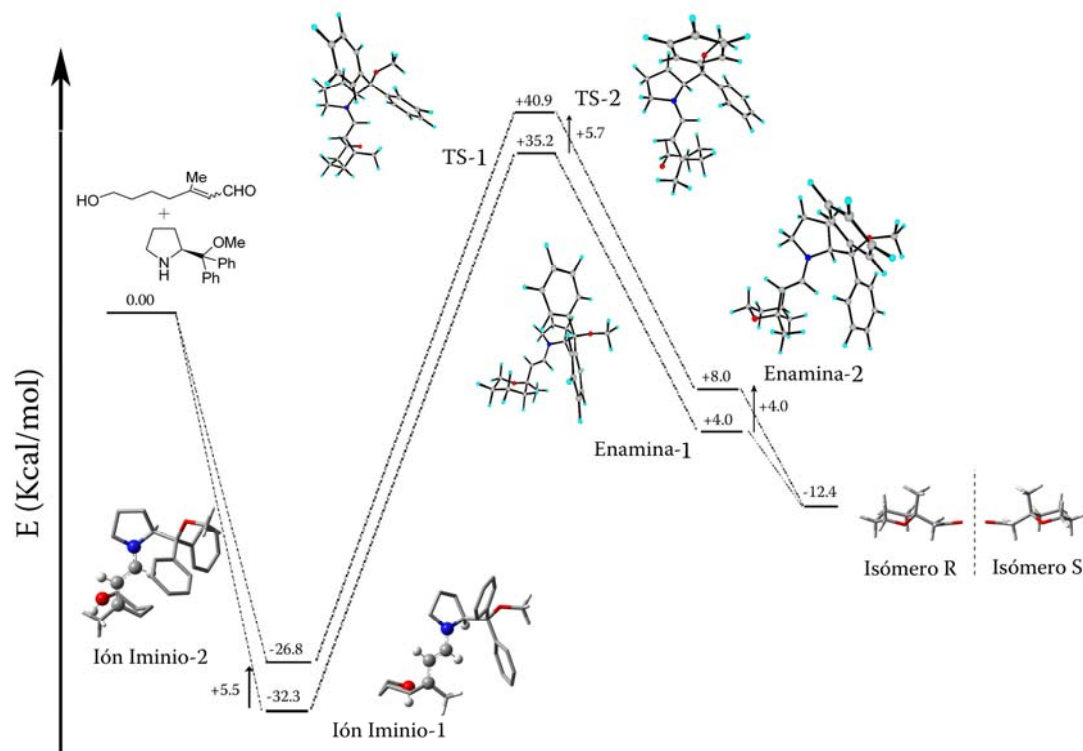


Figura 33. Las diferencias energéticas mostradas en la figura corresponden al cálculo de *single-point* en DFT con un nivel de teoría B3LYP/6-31G* en modelo de solvatación C-PCM. Estas energías incluyen la corrección correspondiente a la adición o eliminación de agua/protón, para lo que se ha tenido en cuenta la energía del sistema $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{O}^+$ calculada al mismo nivel de teoría.

A partir del cálculo de *single-point* en C-PCM (Figura 33), la diferencia de energía encontrada para los estados de transición TS-1 y TS-2 es de 5.7 kcal/mol lo que predeciría un *ee* del 99.8 %, valor muy alejado del obtenido experimentalmente. Teniendo en cuenta que la diferencia de energía teórica necesaria para predecir un *ee* del 34-58 % sería aproximadamente de 0.4-0.8 kcal/mol, el error cometido tendría su origen en el nivel de teoría empleado. No obstante, si nos fijamos en la diferencia de energía obtenida entre estos mismos estados de transición en el cálculo de *single-point* en *gas-phase* (6.4 kcal/mol, Tabla 7) se puede observar que es 0.7 kcal/mol mayor que para el modelo de solvatación, lo que demuestra que el modelo de solvatación elegido para este caso parece ser el adecuado. En cualquier caso, los estados de transición encontrados a nivel semi-empírico (AM1) son consistentes con los resultados experimentales obtenidos y han sido capaces de predecir el producto mayoritario obtenido en esta reacción, esto es, el isómero *R*.

De igual forma, el análisis termodinámico elaborado a partir de los cálculos semi-empíricos (Tabla 7), sugiere que el control más probable para la reacción aquí descrita sea cinético, lo que se encuentra apoyado por los resultados experimentales, donde se observa que la disminución de la temperatura supone un cambio drástico en los *ee* a favor del isómero *R*.

Tabla 7

	H (kcal/mol) ^a	G (kcal/mol) ^a	S (cal/mol·K) ^a	Dipolo ^a	Gas-phase (Hartrees) ^b	C-PCM (Hartrees) ^b
TS_1	0.6251	0.5388	181.622	5.403	-1215.7147	-1215.7157
TS_2	0.6343	0.5490	179.427	6.406	-1215.7045	-1215.7066
TS_3	0.6306	0.5462	177.713	3.491	-1215.7090	-1215.7065
TS_4	0.6109	0.5260	178.656	3.079	-1215.7275	-1215.7260
TS_5	0.6286	0.5444	177.176	4.232	-1215.7067	-1215.7075
TS_6	0.6202	0.5364	176.554	3.638	-1215.7155	-1215.7151
TS_7	0.6339	0.5490	178.751	5.464	-1215.7052	-1215.7059
TS_8	0.6165	0.5306	180.884	4.956	-1215.7222	-1215.7216

^a Valores obtenidos a partir del cálculo de frecuencias a nivel semi-empírico RHF/AM1.

^b Valores obtenidos en DFT con un nivel de teoría B3LYP/6-31G*.

La elección de los estados de transición TS-1 y TS-2 como estados de transición más probables para esta reacción de ciclación *oxo*-Michael, se realizó teniendo en cuenta los datos tanto termodinámicos como de *single-point* recogidos en la Tabla 7. Considerando los datos correspondientes al dipolo y el valor de la entropía como principales factores, se descartaron los TS del 3 al 6 por presentar entropías y dipolos mucho menores que TS-1, TS-2, TS-7 y TS-8. Este primer criterio de discriminación se siguió basándonos en lo que sucede experimentalmente, ya que la polaridad del disolvente afecta significativamente al *ee* obtenido. Este hecho se pone aún más de manifiesto en las variaciones de energía observadas al pasar del modelo *gas-phase* al modelo de solvatación. TS-7 se descartó frente TS-2 debido a que TS-7 presenta una disminución de 0.4 kcal/mol al pasar de *gas-phase* al estado solvatado, mientras que para TS-2 el descenso es de 1.3 kcal/mol, lo cual sugiere que en disolución TS-2 será el estado de transición más probable (ver Tabla 7). La elección entre TS-8 y TS-1 (basándonos en el mismo criterio seguido anteriormente), se puede explicar de forma análoga a los casos anteriores, con la única diferencia de que en TS-8 se produce un

aumento de 0.3 kcal/mol al pasar de *gas-phase* al modelo de solvatación, mientras que TS-1 reduce su energía en 0.6 kcal/mol al pasar al estado solvatado.

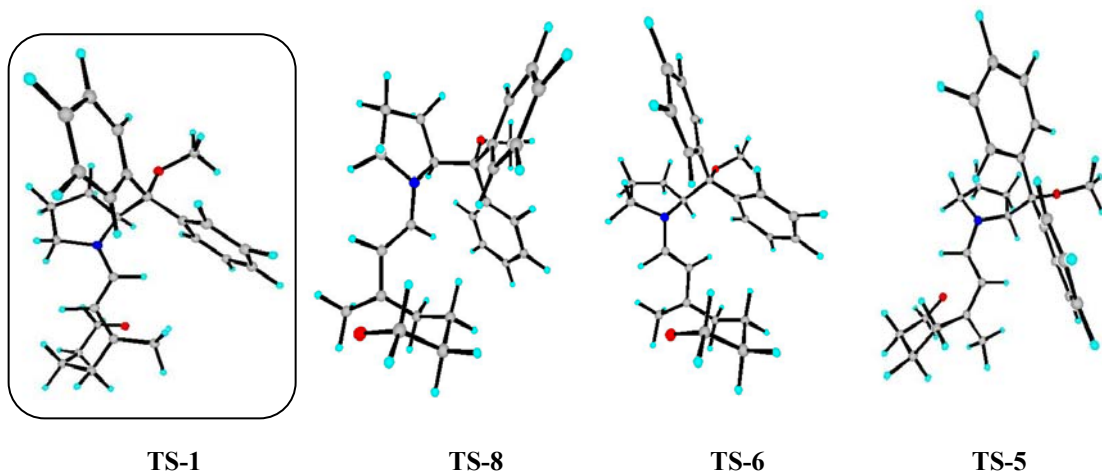


Figura 34. Geometrías de los estados de transición para el isómero *R*.

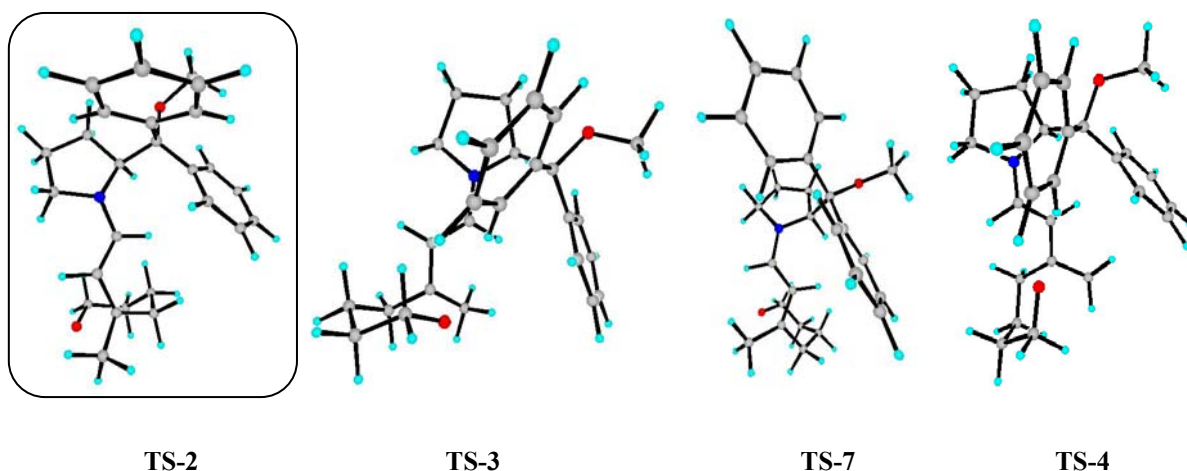


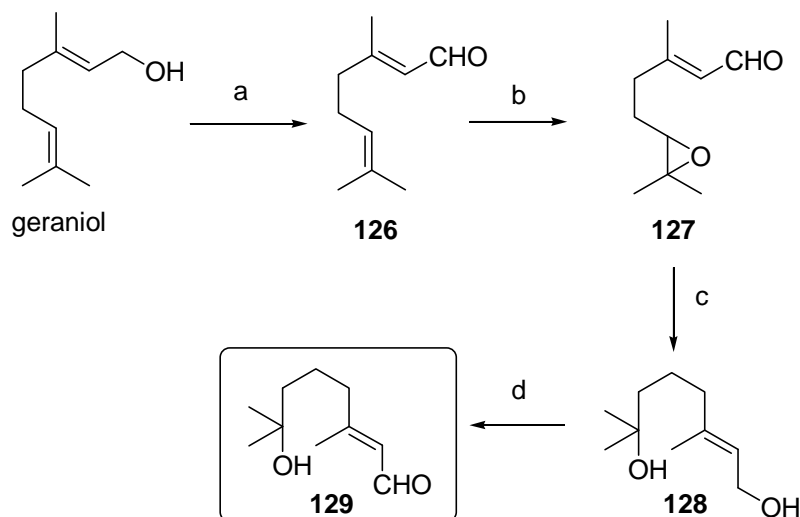
Figura 35. Geometrías de los estados de transición para el isómero *S*.

Dado que los resultados teóricos obtenidos son bastante satisfactorios, actualmente se están llevando a cabo cálculos a un mayor nivel de teoría en los dos estados de transición hallados a nivel semi-empírico con objeto de poder predecir *ee* más aproximados a los experimentales. Además, estos cálculos podrán ser empleados por nuestro grupo de investigación en el diseño y la síntesis de sustratos que puedan dar lugar a mayores *ee* en este tipo de reacciones.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción con el sustrato **103**, el siguiente paso de este estudio será probar dichas condiciones con otros sustratos y ver de este modo el alcance de la reacción de ciclación *oxo*-Michael organocatalítica.

2.2.4. Síntesis de los sustratos **129** y **141** para su posterior utilización en la reacción de ciclación *oxo*-Michael organocatalítica

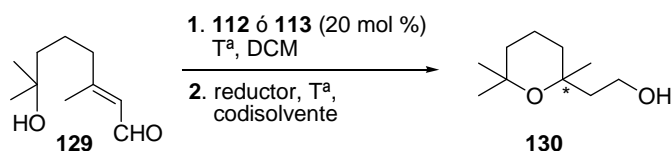
Para determinar la influencia que tiene la introducción de grupos más voluminosos en posición α al grupo hidroxilo, se decidió sintetizar el sustrato **129**, donde $R_1=R_2=Me$ (Esquema 117), a partir de geraniol (Esquema 127). La oxidación alílica de este compuesto con MnO_2 conduce al aldehído α,β -insaturado **126**, el cual se epoxida con *m*-CPBA hasta **127** con buen rendimiento. La posterior reducción con LAH produce el diol **128**, el cual se oxida con MnO_2 para dar **129** con buen rendimiento. En este caso, el sustrato **129** se obtiene como un único diastereoisómero con estereoquímica *E*.



Esquema 127. a) MnO_2 , DCM, t.a., 97%; b) *m*-CPBA, DCM, 0°C-t.a., 84%; c) LAH, Et_2O , 0°C-t.a.; d) MnO_2 , DCM, t.a., 91% en 2 pasos.

Se llevaron a cabo pruebas de ciclación organocatalíticas con el sustrato **129** y posteriores reducciones *in situ* con los catalizadores **112** y **113** (20 mol%), ya que eran los que habían dado mejores resultados con el sustrato **103**. Todas las pruebas se realizaron utilizando DCM como disolvente y MeOH como codisolvente en los casos en los que la reducción se hizo con NaBH₄. Los resultados obtenidos están recogidos en la tabla 8.

Tabla 8. Adiciones *oxo*-Michael intramoleculares organocatalíticas de **129** para dar los correspondientes tetrahidropiranos con los catalizadores **112** y **113**.^a



Entrada	Catalizador	t(h)	T ^a (°C)	Reductor	η ^b (%)	e.e. ^c (%)
1	112	6	0	NaBH ₄	50	0
2	112	7	-20	NaBH ₄	67	0
3	112	7	-40	NaBH ₄	60	54
4	112	65	-78	DIBAL-H	50	66
5	113	6	0	NaBH ₄	53	0
6	113	7	-20	NaBH ₄	70	0
7	113	7	-40	NaBH ₄	65	40
8	113	65	-78	DIBAL-H	54	72

^a En todas las reacciones se utilizó un 20 mol% del catalizador correspondiente.

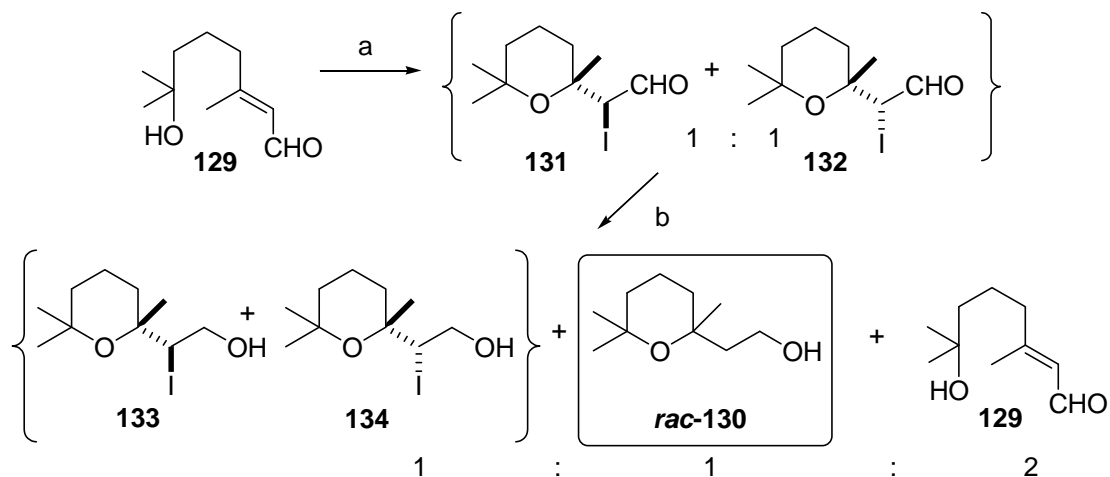
^b Rendimiento del compuesto puro **130** aislado por cromatografía en 2 pasos.

^c Determinado por experimentos de GC-MS quiral (CHIRASIL DEX-CB). Ver cromatogramas en apartado correspondiente de esta memoria.

Como puede observarse en la tabla 8, la estereoselección de la reacción de ciclación aumenta con la disminución de la temperatura, tanto con el catalizador **112** como con el **113**, no observándose exceso enantiomérico en ningún caso ni a 0°C ni a -20°C. En cuanto al rendimiento, no se observa la misma tendencia, ya que primero aumenta al disminuir la temperatura, pero luego se observa un descenso moderado al seguir disminuyendo esta. Este hecho puede ser debido a que, para este sustrato, a bajas temperaturas la reacción sea demasiado lenta.

Los mejores resultados en términos de enantioselectión se alcanzaron a -78°C con el catalizador **113**, lográndose un ee del 72%.

Con el fin de sintetizar el compuesto racémico de **130** (*rac*-**130**), necesario para los experimentos de GC-MS quiral, se procedió de manera totalmente similar a la empleada para la obtención del compuesto *rac*-**104** (Esquema 128).



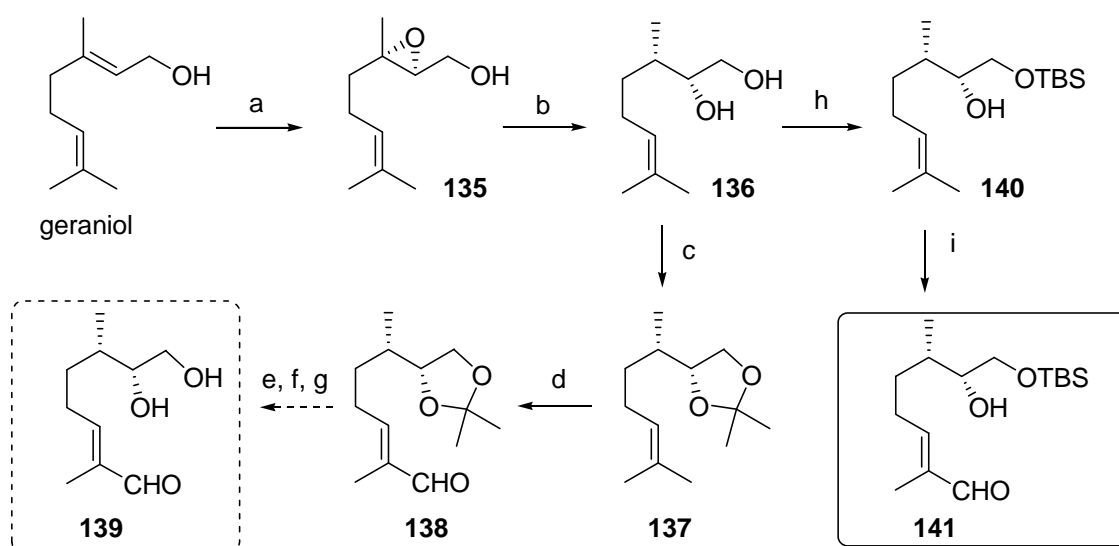
Esquema 128. a) I₂, NaHCO₃, CH₃CN, 0°C-t.a., 80%; b) NaBH₄, EtOH, 0°C-t.a., 60%.

La yodociclación del sustrato **129** dio lugar a la mezcla de diastereoisómeros **131** y **132**, inseparables por cromatografía en columna sobre sílicagel, en proporción 1:1 (Esquema 128). La posterior reducción de esta mezcla con NaBH₄ en EtOH, condujo una mezcla de los compuestos de monorreducción **133** y **134**, inseparables por cromatografía en columna sobre sílicagel, el producto de doble reducción *rac*-**130** y el de apertura de anillo **129** en una proporción 1:1:2. No fue necesario reducir la mezcla de diastereoisómeros **133/134** con Bu₃SnH para obtener *rac*-**130**, pues ya disponíamos de suficiente cantidad de compuesto para realizar los experimentos de GC-MS quiral.

Otra forma de obtener aldehídos α,β-insaturados con un grupo hidroxilo en posición C-7 como sustratos para este tipo de ciclaciones *oxo*-Michael intramoleculares es la mostrada en el siguiente esquema de reacciones (Esquema 129), en el que el material de partida es de nuevo el geraniol.¹⁵⁷ La epoxidación enantioselectiva de Sharpless con L(+)-DET del geraniol¹⁵⁷ conduce al epoxigeraniol **135** con buen

¹⁵⁷ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. (b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

rendimiento y un ee del 95%.²³⁵ La posterior reducción de **135** con NaBH₃CN y BF₃·OEt₂ produce el 1,2-diol **136**²³⁶ con rendimiento moderado. Seguidamente, para evitar posibles interferencias en la posterior reacción de oxidación, se protege este diol como acetónido obteniéndose **137**, el cual se somete a oxidación alílica con SeO₂²³⁷ para dar el aldehído **138** con un 41% de rendimiento. Sin embargo, la desprotección de **138** para dar el compuesto **139**, posible sustrato para la reacción de ciclación organocatalítica, resultó problemática. Se probaron condiciones de desprotección tanto con ácidos orgánicos (*p*-TsOH en MeOH) como inorgánicos (HCl 2M y 6M), resultando negativas en ambos casos. Al utilizar HCl 6M en MeOH a 40°C, el compuesto **138** descompuso, por lo que decidimos utilizar otra vía para la síntesis de un sustrato análogo de **139**.



Esquema 129. a) L-(+)-DET, Ti(OⁱPr)₄, TBHP, DCM, -23°C, 85%; b) NaCH₃CN, BF₃·OEt₂, THF, verde de bromocresol, t.a., 50%; c) dimetoxipropano, acetona, CuSO₄ anhidro, t.a., 85%; d) SeO₂, EtOH, reflujo, 41%; e) *p*-TsOH, MeOH, t.a.; f) HCl 2M, MeOH, t.a.; g) HCl 6M, MeOH, t.a.-40°C; h) TBSCl, imidazol, DMF, 0°C-t.a., 77%; i) SeO₂, EtOH, reflujo, 27%.

En lugar de llevar a cabo la reacción de oxidación alílica con SeO₂ directamente sobre el diol **136**, decidimos proteger previamente el hidroxilo primario de este para evitar posibles interferencias. Así, al hacer reaccionar **136** con TBSCl e imidazol en

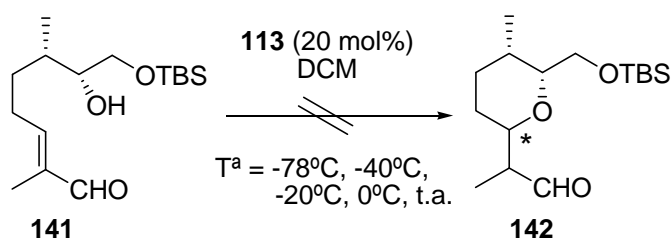
²³⁵ Determinado mediante GC-MS quiral utilizando una columna CHIRASIL DEX-CB.

²³⁶ (a) Taber, D. F.; Houze, J. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4004; (b) Taber, D. F.; Rahimizadeh, M.; You, K. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 529.

²³⁷ Labadie, G. R.; Viswanathan, R.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9291.

DMF, se obtiene el compuesto **140** con un 77% de rendimiento. Finalmente, se oxida **140** en posición alílica para dar **141** con bajo rendimiento. La estereoquímica del doble enlace se determina por comparación del desplazamiento químico del metilo sobre doble enlace en su espectros de ^{13}C RMN, a 9.47 ppm, con el de otros compuestos similares de estereoquímica conocida.²³⁷

El compuesto **141** se probó como sustrato para la reacción de ciclación *oxo*-Michael organocatalítica con el catalizador **113**, pues es el que mejores resultados dio con el sustrato **129**. Sin embargo, como puede observarse en el siguiente esquema (Esquema 130), no se obtuvieron resultados positivos a ninguna de las temperaturas ensayadas. Este hecho quizás sea debido a que el gran volumen del grupo *t*-butildimetilsilanilo impide el acercamiento del grupo hidroxilo secundario al sistema conjugado.

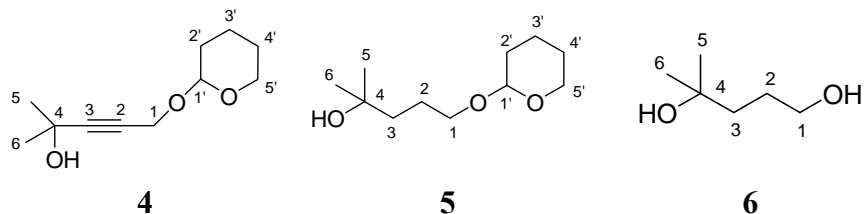


Esquema 130

Los resultados comentados en este último capítulo abren una nueva ruta para la obtención organocatalítica de tetrahidropiranos. Sin embargo, tanto los rendimientos como la enantioselectión del proceso han de ser mejorados.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

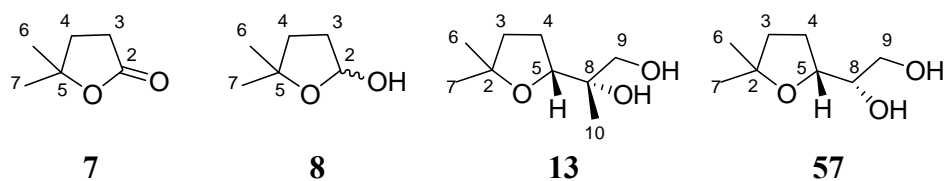
TABLAS DE ¹³C

TABLA I: RMN ^{13}C para los compuestos 4, 5 y 6.

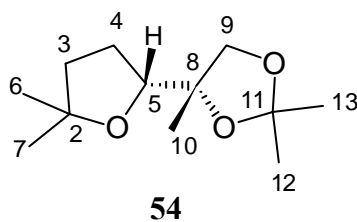
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	61.98	62.33	63.11
2	90.69	25.52	27.52
3	89.36	40.80	40.50
4	65.00	70.44	70.50
5	31.40	29.39	29.39
6	31.40	29.39	29.39
1'	96.69	98.91	---
2'	30.26	30.75	---
3'	18.97	19.64	---
4'	25.38	24.84	---
5'	54.30	68.07	---

Nota: La numeración de estos sistemas se realiza como se muestra en las figuras, teniendo únicamente fines comparativos.

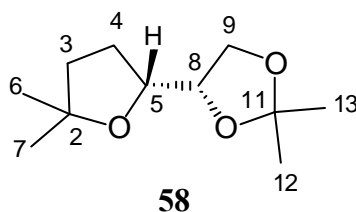
TABLA II: RMN ^{13}C para los compuestos 7, 8, 13 y 57 .



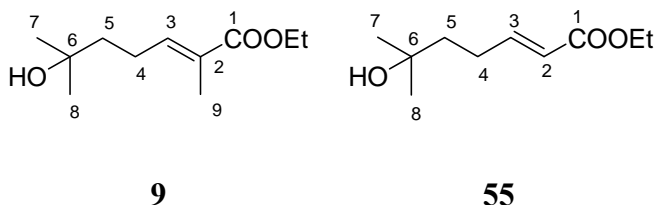
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	176.36	98.73	81.22	81.57
3	34.78	36.29	38.60	38.39
4	29.33	33.80	27.02	27.53
5	84.37	82.52	84.08	80.11
6	27.35	30.18	28.72	28.97
7	27.35	28.56	27.66	27.98
8	---	---	72.97	73.33
9	---	---	67.64	64.18
10	---	---	20.82	---

TABLA III: RMN ^{13}C para el compuesto 54.

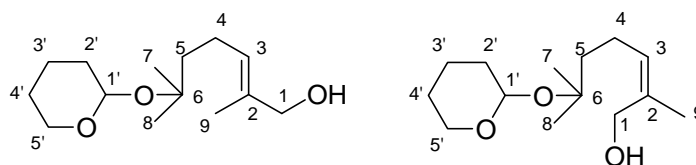
C	$\delta(\text{ppm})$	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	81.17	C	---	H-6, H-7
3	38.45	CH_2	1.70-1.63 (1H, m)	H-6, H-7
4	26.87	CH_2	1.98-1.93 (1H, m) 1.84-1.79 (1H, m)	---
5	81.73	CH	3.91 (1H, t, $J = 7$ Hz)	H-10
6	28.45	CH_3	1.20 (6H, s)	H-3, H-7
7	27.51	CH_3	1.17 (3H, s)	H-3, H-6
8	82.03	C	---	H-10
9	73.17	CH_2	3.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz) 3.69(1H, dd, $J = 8.5$ y 0.8 Hz)	H-5
10	19.76	CH_3	1.20 (6H, s)	H-9, H-5
11	109.19	C	---	H-9, H-12, H-13
12	26.91	CH_3	1.36 (3H, s)	H-13
13	26.91	CH_3	1.35 (3H, s)	H-12

TABLA IV: RMN ^{13}C para el compuesto 58.

C	δ(ppm)	DEPT	δ(H)/ppm	HMBC
2	81.37	C	---	H-6, H-7, H-3
3	37.89	CH ₂	1.73-1.69 (2H, m)	H-6, H-7
4	28.94	CH ₂	2.13-2.07 (1H, m) 1.90-1.86 (1H, m)	H-3
5	79.58	CH	3.91-3.87 (2H, m)	H-9, H-3
6	28.82	CH ₃	1.22 (3H, s)	H-3
7	27.78	CH ₃	1.19 (3H, s)	H-3
8	78.46	CH	3.91-3.87 (2H, m)	H-4
9	67.68	CH ₂	4.06 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz y 5.8 Hz) 3.81 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz y 5.8 Hz)	H-5
11	109.04	C	---	H-12, H-13
12	26.60	CH ₃	1.38 (3H, s)	---
13	25.34	CH ₃	1.33 (3H, s)	---

TABLA V: RMN ^{13}C para los compuestos 9 y 55.

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	168.15	166.97
2	127.83	121.32
3	142.16	149.63
4	23.73	27.40
5	42.34	41.92
6	70.47	70.64
7	29.21	29.44
8	29.21	29.44
9	12.13	---
O- <u>CH</u> ₂ -CH ₃	60.30	60.40
O-CH ₂ - <u>CH</u> ₃	14.20	14.45

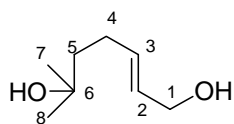
TABLA VII: RMN ^{13}C para los compuestos 11 y 14.

11

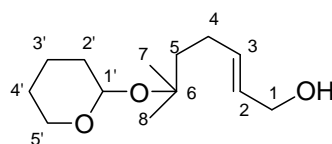
14

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	68.93	61.33
2	134.61	134.18
3	126.59	128.49
4	22.47	22.34
5	41.82	42.23
6	75.89	75.90
7	26.10	26.19
8	26.76	26.66
9	13.49	21.24
1'	93.74	93.86
2'	32.56	32.47
3'	20.58	20.64
4'	25.56	25.40
5'	62.99	63.18

TABLA VIII: RMN ^{13}C para los compuestos 56 y 60.

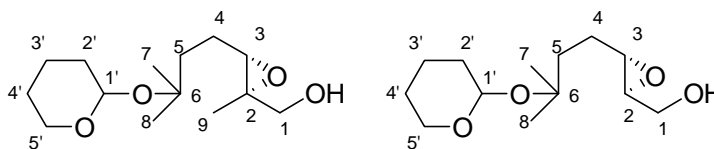


56



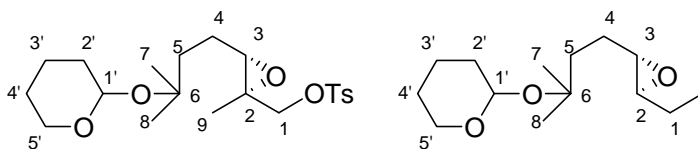
60

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	63.77	63.80
2	133.32	133.60
3	129.24	128.87
4	27.42	25.60
5	43.16	41.45
6	71.15	76.09
7	29.45	26.35
8	29.45	26.92
1'	---	94.09
2'	---	32.68
3'	---	20.99
4'	---	27.11
5'	---	63.60

TABLA IX: RMN ^{13}C para los compuestos 12 y 61.**12****61**

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	65.89	63.81
2	61.07	58.82
3	60.70	56.60
4	23.15	25.60
5	38.63	38.20
6	75.55	75.77
7	26.12	26.33
8	26.83	27.04
9	14.07	---
1'	93.82	94.32
2'	32.48	32.73
3'	20.53	21.12
4'	25.47	26.67
5'	63.04	62.01

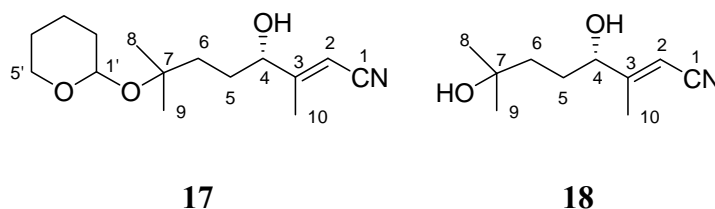
TABLA X: RMN ^{13}C para los compuestos 15 y 16.



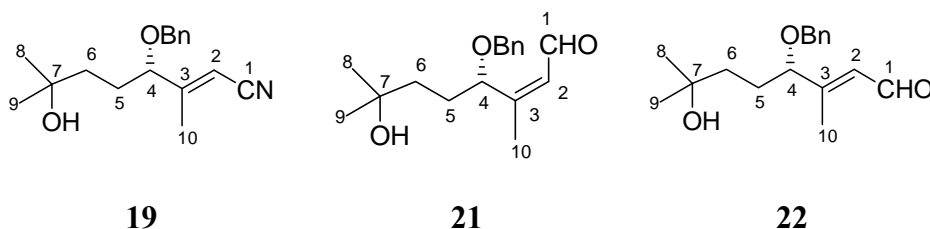
15

16

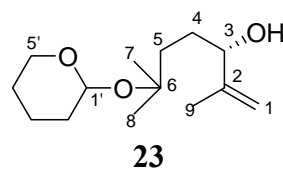
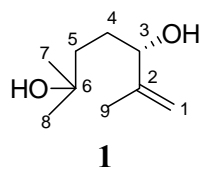
C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	74.51	13.89
2	57.88	60.01
3	61.84	66.75
4	22.99	23.99
5	38.45	38.53
6	75.39	75.46
7	26.87	26.93
8	26.10	26.15
9	13.93	15.93
1'	93.87	93.88
2'	32.48	32.50
3'	20.62	20.66
4'	25.47	25.52
5'	63.10	63.15
Tos _{ipso}	133.21	---
Tos _{orto}	127.93	---
Tos _{meta}	129.88	---
Tos _{para}	144.90	---
<u>Me-Ar</u>	21.54	---

TABLA XI: RMN ^{13}C para los compuestos 17 y 18.

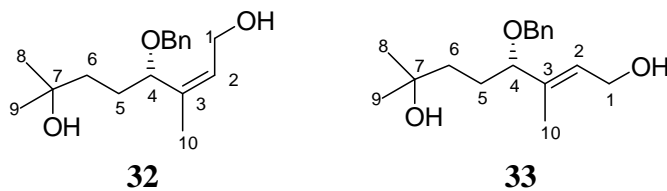
C	δ/ppm	$\delta(\text{ppm})$
1	117.48	117.27
2	94.21	94.95
3	166.40-165.84	166.07
4	74.29-73.37	74.43
5	29.23-29.84	29.35
6	37.06-35.56	38.36
7	76.32-76.18	70.76
8	26.78-26.68	29.57
9	29.19-26.05	29.53
10	17.70-17.55	17.71
1'	94.63-94.59	---
2'	32.38-32.28	---
3'	20.89-20.54	---
4'	25.09-25.06	---
5'	64.05-63.64	---

TABLA XII: RMN ^{13}C para los compuestos 19, 21 y 22.

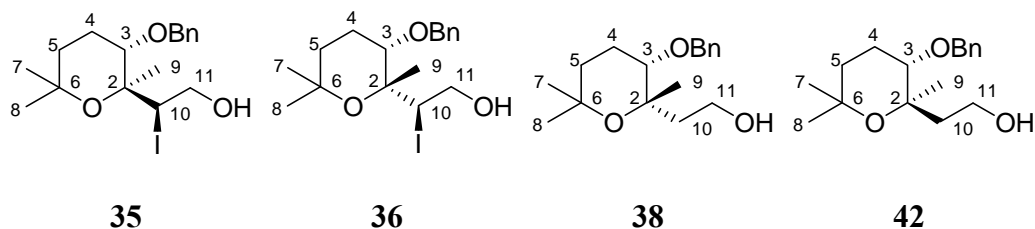
C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	116.58	189.71	191.04
2	96.66	130.92	127.78
3	163.95	162.09	161.47
4	82.15	76.41	83.90
5	28.38	29.09	28.52
6	38.90	39.49	39.36
7	70.33	70.45	70.40
8	29.49	29.37	29.42
9	29.23	29.26	29.26
10	16.67	19.19	12.90
PhCH_2O	71.25	70.94	71.13
Ph_{ipso}	137.45	137.41	137.71
Ph_{orto}	127.74	127.83	127.78
Ph_{meta}	128.50	128.54	128.42
Ph_{para}	127.94	127.97	127.78

TABLA XIII: RMN ^{13}C para los compuestos 1 y 23.

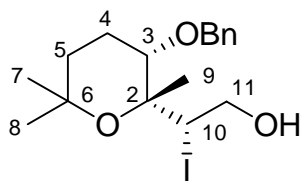
C	δ/ppm	δ/ppm
1	110.80	113.77
2	147.66	144.19
3	76.07	79.61
4	29.83	28.54
5	39.68	39.83
6	70.55	70.53
7	29.55	29.39
8	29.30	29.39
9	17.76	16.77
1'	---	95.39
2'	---	30.95
3'	---	19.84
4'	---	25.53
5'	---	62.60

TABLA XIV: RMN ^{13}C para los compuestos 32 y 33.

C	δ/ppm	δ/ppm
1	58.11	59.01
2	128.51	127.46
3	138.65	138.58
4	76.80	84.99
5	28.56	28.59
6	39.67	39.93
7	70.63	70.54
8	29.51	29.35
9	29.26	29.23
10	17.80	11.08
PhCH₂O	70.17	70.13
Ph_{ipso}	138.65	137.84
Ph_{orto}	127.75	127.77
Ph_{meta}	128.38	128.31
Ph_{para}	127.60	127.57

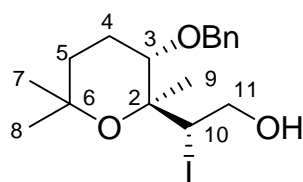
TABLA XV: RMN ^{13}C para los compuestos 35, 36, 38 y 42.

C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	79.11	78.21	77.67	79.02
3	75.79	76.34	78.99	79.35
4	21.45	19.27	19.82	20.88
5	35.79	30.34	32.43	36.37
6	73.20	73.34	71.97	72.20
7	27.03	28.20	29.80	26.89
8	32.36	32.26	30.91	32.85
9	24.49	26.64	25.98	21.37
10	50.86	48.50	39.34	42.50
11	65.84	66.60	59.68	59.52
PhCH₂O	70.07	70.91	71.00	70.74
Ph_{ipso}	137.86	137.69	138.30	138.54
Ph_{orto}	127.62	127.74	127.58	127.43
Ph_{meta}	128.44	128.39	128.32	128.27
Ph_{para}	127.82	127.94	127.58	127.52

TABLA XVI: RMN ^{13}C para el compuesto 34.

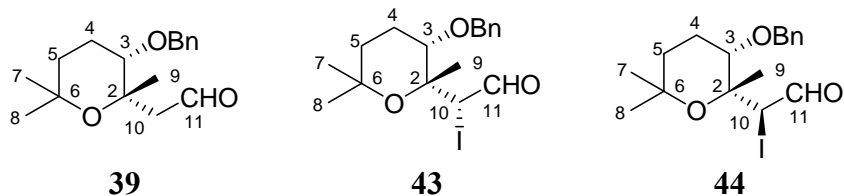
34

C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	80.40	C	---	H-9, H-10, H-11
3	75.98	CH	3.43 (1H, m)	PhCH ₂ , H-4, H-9
4	18.33	CH ₂	2.05-1.85 (2H, m)	H-5, H-7, H-8
5	29.34	CH ₂	2.05-1.85 (2H, m)	H-3, H-4, H-7
6	74.04	C	---	H-4, H-5, H-7
7	27.44	CH ₃	1.26 (3H, s)	H-5, H-8
8	32.81	CH ₃	1.22 (3H, s)	H-5, H-7
9	20.13	CH ₃	1.51 (3H, s)	H-10
10	39.12	CH	4.85 (1H, dd $J = 3.4$ Hz y 10.1 Hz)	H-9, H-11
11	66.70	CH ₂	4.09 (1H, m) 3.94 (1H, m)	H-10, OH
PhCH ₂	71.15	CH ₂	4.58 (1H, d $J = 10.8$ Hz) 4.48 (1H, d $J = 10.8$ Hz)	H-3, H _{orto}
Ph _{ipso}	138.45	C	---	PhCH ₂ , H _{meta}
Ph _{orto}	127.69	CH	7.46-7.30 (5H, m)	H _{para}
Ph _{meta}	128.25	CH		H _{para}
Ph _{para}	127.47	CH		H _{orto}

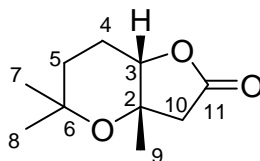
TABLA XVII: RMN ^{13}C para el compuesto 37.

37

C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	79.66	C	---	H-9
3	82.15	CH	3.83-3.76 (1H, m)	H-9
4	29.62	CH ₂	1.35-1.20 (2H, m)	---
5	35.55	CH ₂	1.68-1.57 (2H, m)	H-7, H-8
6	72.86	C	---	H-5, H-7, H-8
7	26.65	CH ₃	1.20 (3H, s)	H-8
8	31.85	CH ₃	1.24 (3H, s)	H-7
9	18.46	CH ₃	1.46 (3H, s)	---
10	50.98	CH	4.58 (1H, t, J = 3.2 Hz)	H-9
11	66.42	CH ₂	4.18 (1H, dd, J = 12.8 y 3.2 Hz) 3.80 (1H, dd, J = 12.8 y 3.2 Hz)	---
PhCH ₂ O	70.94	CH ₂	4.64 (1H, d, J = 11.5 Hz) 4.50 (1H, d, J = 11.5 Hz)	---
Ph _{ipso}	138.47	C	---	PhCH ₂
Ph _{orto}	127.58	CH	} 7.33-7.27 (5H, m)	PhCH ₂ , Ph _{para}
Ph _{meta}	128.43	CH		Ph _{para}
Ph _{para}	127.43	CH		Ph _{orto}

TABLA XVIII: RMN ^{13}C para los compuestos 39, 43 y 44.

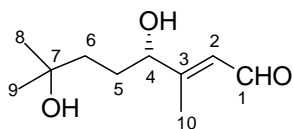
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	75.43	76.48	76.19
3	78.55	73.64	75.97
4	20.04	19.61	19.68
5	32.36	29.31	31.53
6	71.90	72.92	73.25
7	29.93	27.41	29.10
8	30.42	32.61	30.86
9	27.70	27.02	26.73
10	51.73	47.28	47.79
11	202.91	191.72	192.19
PhCH₂O	70.94	70.87	71.18
Ph_{ipso}	138.13	137.71	137.40
Ph_{orto}	127.57	128.20	127.91
Ph_{meta}	128.30	128.33	128.32
Ph_{para}	127.70	127.76	127.70

TABLA XIX: RMN ^{13}C para el compuesto 41.

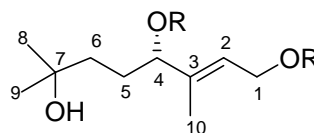
41

C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	75.66	C	---	H-9, H-10
3	79.31	CH	4.27 (1H, t $J = 3.0$ Hz)	H-9, H-10
4	19.52	CH ₂	2.15-1.95 (2H, m)	---
5	28.11	CH ₂	1.80-1.70 (1H, m) 1.40-1.30 (1H, m)	H-7, H-8
6	71.55	C	---	H-7, H-8
7	26.13	CH ₃	1.24 (3H, s)	H-8
8	32.41	CH ₃	1.18 (3H, s)	H-5, H-7
9	23.52	CH ₃	1.45 (3H, s)	H-10
10	47.47	CH ₂	2.61 (1H, d, $J = 17.0$ Hz) 2.46 (1H, d, $J = 17.0$ Hz)	H-9
11	175.84	C	---	H-10

TABLA XX: RMN ^{13}C para los compuestos 48, 49 y 53.



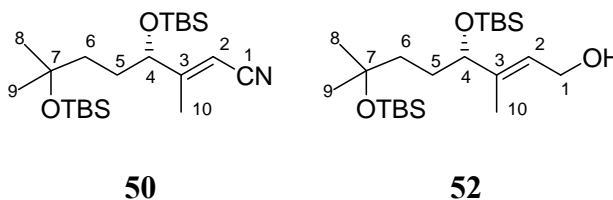
48



49 (R = H)

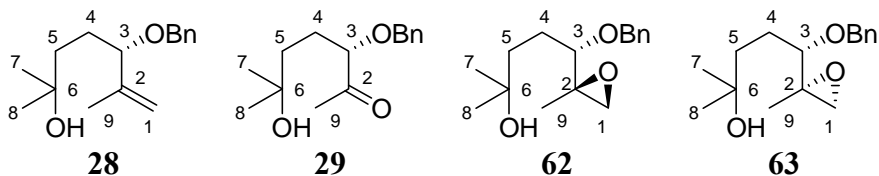
53 (R = (R)-MTPA)

C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	191.88	59.18	61.95
2	125.83	126.23	121.70
3	162.20	140.82	139.71
4	76.25	78.60	80.65
5	29.89	30.57	26.98
6	39.12	40.76	38.49
7	70.99	71.12	70.27
8	29.80	29.14	29.26
9	29.80	29.30	29.00
10	14.10	11.54	12.42

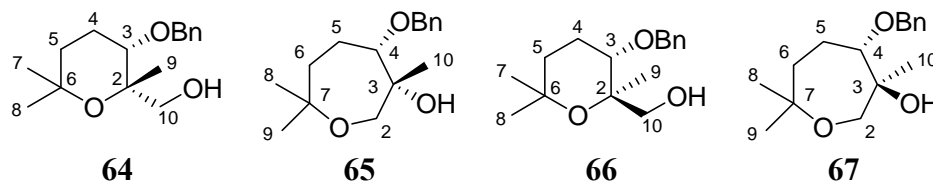
TABLA XXI: RMN ^{13}C para los compuestos 50 y 52.

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	117.58	59.45
2	95.06	124.04
3	166.74	141.72
4	75.47	78.46
5	30.42	31.08
6	39.58	41.10
7	73.07	73.40
8	30.18	30.19
9	29.95	29.92
10	17.69	11.71
<u>(CH₃)₃(C)Si</u>	26.05	26.09
(CH ₃) ₃ (<u>C</u>)Si	18.34	18.45
<u>Me</u> ₂ (C)Si	-4.64, -4.78	-4.34, -4.71

TABLA XXII: RMN ^{13}C para los compuestos 28, 29, 62 y 63.

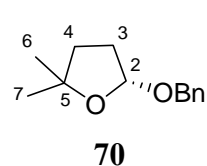
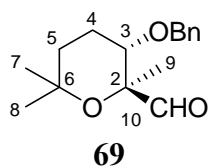
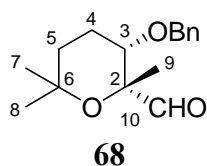


C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	113.77	---	53.85	49.77
2	144.62	210.29	56.92	58.74
3	83.87	84.12	82.22	83.81
4	28.62	25.63	26.66	27.70
5	39.99	37.74	39.87	40.24
6	70.53	69.36	70.56	70.46
7	29.29	28.18	29.18	29.28
8	29.44	28.27	29.49	29.49
9	16.70	24.50	16.28	15.57
PhCH₂O	70.07	71.35	72.15	71.78
Ph_{ipso}	138.80	136.29	138.56	138.73
Ph_{orto}	127.81	126.95	127.71	127.88
Ph_{meta}	128.32	127.54	128.39	128.28
Ph_{para}	127.44	126.87	127.71	127.48

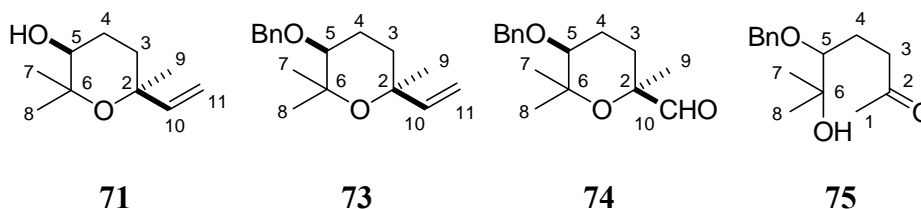
TABLA XXIII: RMN ^{13}C para los compuestos 64, 65, 66 y 67.

C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	75.36	52.60	76.60	50.70
3	80.09	74.64	75.60	75.35
4	20.46	83.09	21.25	81.31
5	33.55	24.95	36.50	24.43
6	71.60	40.84	71.94	39.96
7	29.26	70.85	27.08	70.72
8	30.75	29.50	32.57	29.59
9	25.05	29.11	18.98	28.98
10	66.99	20.74	67.93	21.35
PhCH ₂ O	70.94	74.29	71.20	74.21
Ph _{ipso}	138.09	138.34	138.98	138.01
Ph _{orto}	127.58	127.60	127.34	127.86
Ph _{meta}	128.45	128.49	128.25	128.45
Ph _{para}	127.75	127.69	127.34	127.86

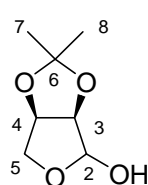
TABLA XXIV: RMN ^{13}C para los compuestos 68, 69 y 70.



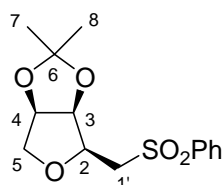
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
2	80.03	81.14	103.70
3	78.13	71.48	33.34
4	20.54	20.54	36.45
5	31.95	30.36	82.72
6	72.44	73.05	29.09
7	29.09	26.65	30.34
8	30.78	31.29	---
9	22.48	19.59	---
10	205.43	204.43	---
PhCH₂O	71.29	71.34	68.68
Ph_{ipso}	138.20	138.52	138.70
Ph_{orto}	127.62	127.65	128.53
Ph_{meta}	128.32	128.27	128.92
Ph_{para}	127.62	127.53	127.62

TABLA XXV: RMN ^{13}C para los compuestos 71, 73, 74 y 75.

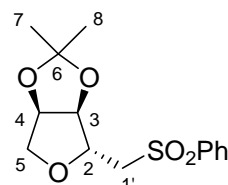
C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	---	---	---	27.17
2	73.65	68.78	78.34	209.01
3	32.71	30.22	29.82	40.35
4	25.81	19.45	21.72	22.93
5	74.93	79.94	81.04	85.70
6	76.22	73.38	76.54	73.79
7	20.94	19.23	24.34	24.63
8	29.76	29.65	29.25	24.63
9	31.89	27.70	21.01	---
10	146.40	144.03	204.99	---
11	110.82	108.28	---	---
PhCH₂O	---	71.08	71.24	74.87
Ph_{ipso}	---	136.67	138.85	138.63
Ph_{orto}	---	125.09	127.68	128.00
Ph_{meta}	---	125.96	128.54	128.75
Ph_{para}	---	125.09	127.76	128.00

TABLA XXVI: RMN ^{13}C para los compuestos 76, 81 y 82.

76

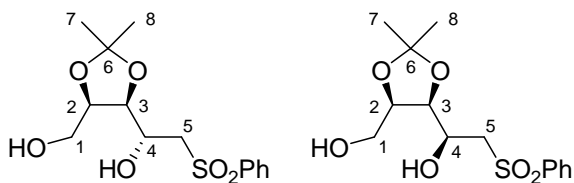


81



82

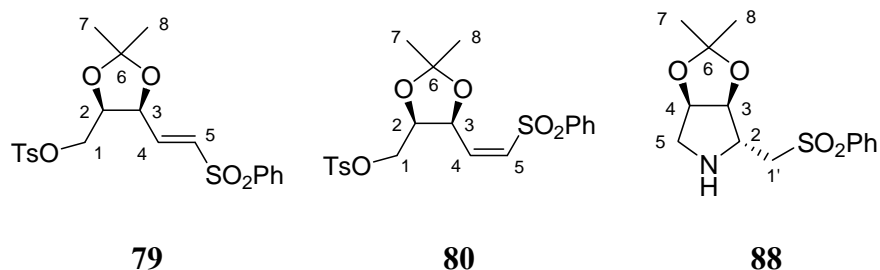
C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
2	101.62	76.20	84.28
3	85.27	81.27	80.46
4	80.01	80.94	79.04
5	71.75	73.17	72.19
6	112.37	111.76	113.35
7	26.21	26.15	26.47
8	24.76	24.94	24.92
1'	---	56.07	56.58
Ph_{ipso}	---	140.02	139.37
Ph_{orto}	---	128.36	128.24
Ph_{meta}	---	129.40	129.21
Ph_{para}	---	133.98	133.87

TABLA XXVII: RMN ^{13}C para los compuestos 77 y 78.

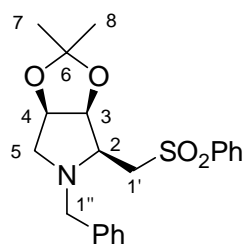
77

78

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	60.40	60.50
2	78.04	78.85
3	77.40	77.29
4	65.43	65.06
5	59.73	60.43
6	109.03	108.98
7	27.72	26.91
8	25.46	25.15
Ph_{ipso}	139.54	139.91
Ph_{orto}	128.17	128.23
Ph_{meta}	129.62	129.52
Ph_{para}	134.24	134.14

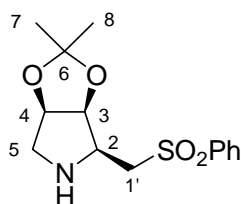
TABLA XXVIII: RMN ^{13}C para los compuestos 79, 80 y 88.

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	67.06	68.39	---
2	75.00	72.88	60.58
3	75.00	76.47	84.19
4	138.62	141.51	78.37
5	133.13	134.30	52.85
6	110.29	110.49	112.50
7	27.34	27.27	27.27
8	25.02	25.21	25.61
1'	---	---	54.18
SO₂Ph_{ipso}	139.83	140.14	139.70
SO₂Ph_{orto}	127.91	127.67	128.43
SO₂Ph_{meta}	129.42	129.80	129.62
SO₂Ph_{para}	133.62	132.09	134.17
Tos_{ipso}	145.24	145.22	---
Tos_{orto}	128.03	128.26	---
Tos_{meta}	130.07	130.12	---
Tos_{para}	132.45	132.80	---
Me-Ar	21.65	21.90	---

TABLA XXIX: RMN ^{13}C para el compuesto 83.

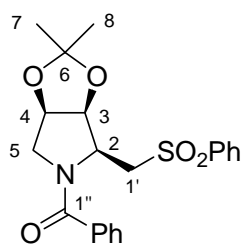
83

C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	62.10	CH	2.77 (1H, m)	H _A -5, H _B -1'
3	79.90	CH	4.53 (1H, dd, $J = 5.1$ y 10.8 Hz)	H-5
4	77.86	CH	4.57 (1H, dd, $J = 4.4$ y 10.8 Hz)	H-2
5	58.77	CH ₂	3.01 (1H, d, $J = 11.2$ Hz) 2.03 (1H, dd, $J = 4.4$ y 11.2 Hz)	H-2
1'	53.79	CH ₂	3.87 (1H, dd, $J = 8.6$ y 14.5 Hz) 3.20 (1H, d, $J = 14.5$ Hz)	H-4
1''	56.57	CH ₂	3.88 (1H, d, $J = 13.9$ Hz) 3.13 (1H, d, $J = 13.9$ Hz)	
6	111.44	C	---	
7	26.20	CH ₃	1.45 (3H, s)	H-8
8	25.37	CH ₃	1.26 (3H, s)	H-7
SO ₂ Ph _{ipso}	139.83	C	---	
SO ₂ Ph _{orto}	128.30	CH	} 7.96-7.19 (5H, m)	
SO ₂ Ph _{meta}	129.15	CH		
SO ₂ Ph _{para}	133.63	CH		
Ph _{ipso}	137.75	C	---	
Ph _{orto}	128.03	CH	} 7.96-7.19 (5H, m)	
Ph _{meta}	128.30	CH		
Ph _{para}	127.05	CH		

TABLA XXX: RMN ^{13}C para el compuesto 84.

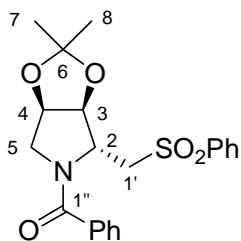
84

C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	57.14	CH	3.22 (1H, m)	H _A -5, H _B -1'
3	81.01	CH	4.54 (1H, dd, $J = 4.2$ y 5.3 Hz)	H-5
4	80.80	CH	4.67 (1H, dd, $J = 4.0$ y 5.3 Hz)	H-2
5	52.57	CH ₂	3.13 (1H, d, $J = 12.7$ Hz) 2.69 (1H, dd, $J = 4.0$ y 12.7 Hz)	
1'	55.91	CH ₂	3.57 (1H, dd, $J = 5.0$ y 14.0 Hz) 3.36 (1H, dd, $J = 7.0$ y 14.0 Hz)	
6	111.10	C	---	
7	25.68	CH ₃	1.41 (3H, s)	H-8
8	24.00	CH ₃	1.25 (3H, s)	H-7
SO ₂ Ph _{ipso}	139.72	C	---	
SO ₂ Ph _{orto}	128.00	CH	} 7.95-7.50 (5H, m)	
SO ₂ Ph _{meta}	129.21	CH		
SO ₂ Ph _{para}	133.71	CH		

TABLA XXXI: RMN ^{13}C para el compuesto 85.

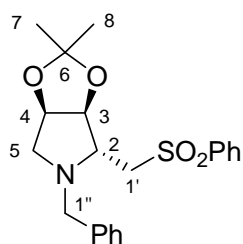
85

C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	54.77	CH	3.59-3.52 (2H, m)	H-3, H-1'
3	78.70	CH	4.83 (1H, t, $J = 5.8$ Hz)	H-1', H-4
4	77.53	CH	4.66-4.61 (2H, m)	H-5
5	54.49	CH ₂	4.66-4.61 (2H, m) 3.59-3.52 (2H, m)	H-4
1'	53.18	CH ₂	3.98 (1H, dd, $J = 14.0$ y 4.7 Hz) 3.84 (1H, dd, $J = 14.0$ y 9.0 Hz)	H-2, H-5
1''	171.34	C	---	
6	113.07	C	---	H-7, H-8
7	27.15	CH ₃	1.54 (3H, s)	H-8
8	25.21	CH ₃	1.32 (3H, s)	H-7
SO ₂ Ph _{ipso}	139.71	C	---	
SO ₂ Ph _{orto}	128.35	CH	8.01 (2H, d, $J = 7.3$ Hz)	
SO ₂ Ph _{meta}	129.09	CH	7.59-7.55 (2H, m)	
SO ₂ Ph _{para}	133.63	CH	7.65-7.63 (1H, m)	
C(O)Ph _{ipso}	135.28	C	---	
C(O)Ph _{orto}	128.15	CH	7.38-7.34 (2H, m)	
C(O)Ph _{meta}	130.85	CH	7.44-7.41 (3H, m)	
C(O)Ph _{para}	127.69	CH	7.44-7.41 (3H, m)	

TABLA XXXII: RMN ^{13}C para el compuesto 86.

86

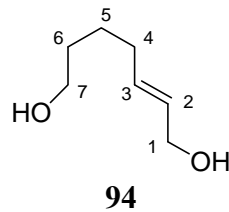
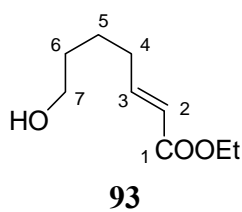
C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	60.17	CH	4.79 (1H, m)	H-5
3	82.52	CH	5.25-5.23 (1H, m)	H-5
4	79.58	CH	4.85 (1H, m)	H-5
5	54.84	CH ₂	3.78-3.71 (2H, m)	
1'	54.76	CH ₂	3.89 (1H, dd, $J = 12.8$ y 3.6 Hz) 3.44 (1H, d, $J = 14.0$ Hz)	
1''	170.01	C	---	
6	112.17	C	---	H-7, H-8
7	26.89	CH ₃	1.44 (3H, s)	H-8
8	24.89	CH ₃	1.33 (3H, s)	H-7
SO ₂ Ph _{ipso}	139.62	C	---	
SO ₂ Ph _{orto}	128.29	CH	7.69-7.66 (2H, m)	
SO ₂ Ph _{meta}	129.41	CH	7.61-7.57 (2H, m)	
SO ₂ Ph _{para}	134.01	CH	7.97 (2H, d, $J = 7.4$ Hz)	
C(O)Ph _{ipso}	135.50	C	---	
C(O)Ph _{orto}	127.76	CH	} 7.46-7.38 (5H, m)	
C(O)Ph _{meta}	130.23	CH		
C(O)Ph _{para}	127.22	CH		

TABLA XXXIII: RMN ^{13}C para el compuesto 87.

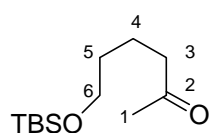
87

C	δ/ppm	DEPT	$\delta(\text{H})/\text{ppm}$	HMBC
2	63.38	CH	3.32-3.27 (2H, m)	H-1'
3	84.29	CH	4.70 (1H, m)	H-1'
4	78.69	CH	4.64 (1H, m)	H-5
5	57.28	CH ₂	2.87 (1H, dd, $J = 10.7$ y 5.3 Hz) 2.68 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	
1'	55.06	CH ₂	3.32-3.27 (2H, m) 3.13 (1H, dd, $J = 13.5$ y 9.0 Hz)	
1''	56.56	CH ₂	3.81 (1H, d, $J = 13.3$ Hz) 3.55 (1H, d, $J = 13.3$ Hz)	
6	112.42	C	---	H-7, H-8
7	26.96	CH ₃	1.50 (3H, s)	H-8
8	24.96	CH ₃	1.28 (3H, s)	H-7
SO ₂ Ph _{ipso}	139.44	C	---	
SO ₂ Ph _{orto}	128.30	CH	7.90-7.87 (2H, m)	
SO ₂ Ph _{meta}	129.21	CH	7.54-7.51 (2H, m)	
SO ₂ Ph _{para}	133.66	CH	7.63-7.61 (1H, m)	
Ph _{ipso}	137.00	C	---	
Ph _{orto}	128.08	CH	7.25-7.15 (5H, m)	
Ph _{meta}	128.30	CH		
Ph _{para}	127.13	CH		

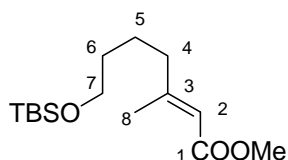
TABLA XXXIV: RMN ^{13}C para los compuestos 93 y 94.



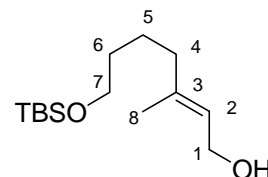
C	δ/ppm	δ/ppm
1	167.05	63.56
2	121.60	129.52
3	149.31	132.82
4	32.16	32.15
5	24.40	25.39
6	32.03	32.06
7	62.31	62.58
O-<u>CH</u>₂-CH₃	60.42	---
O-CH₂-<u>CH</u>₃	14.38	---

TABLA XXXV: RMN ^{13}C para los compuestos 99, 100 y 101.

99



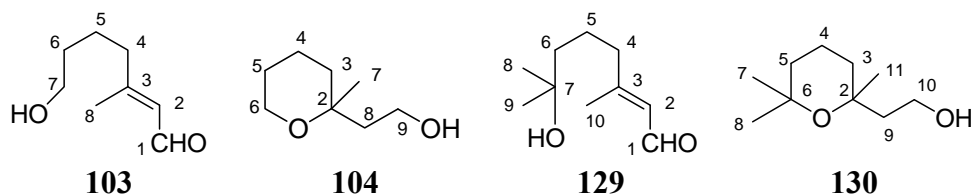
100



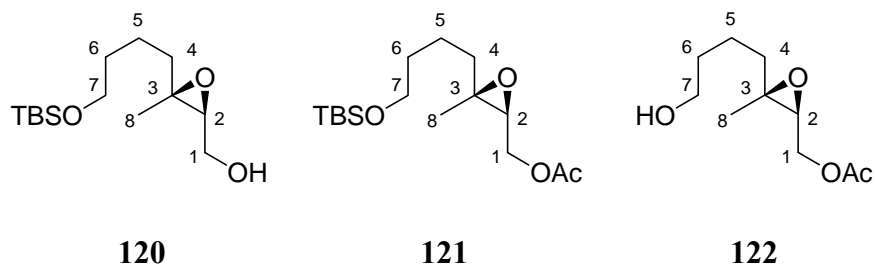
101

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	29.98	167.36	59.39
2	209.16	115.37	123.78
3	43.65	160.51	139.58
4	20.49	40.80	39.46
5	32.36	23.82	24.01
6	62.96	32.38	32.54
7	---	62.89	63.25
8	---	18.78	16.31
COOCH_3	---	50.88	---
$(\text{CH}_3)_3(\text{C})\text{Si}$	26.13	23.82	26.17
$(\text{CH}_3)_3(\text{C})\text{Si}$	18.50	18.49	18.56
$\text{Me}_2(\text{C})\text{Si}$	-5.14	-5.15	-5.11

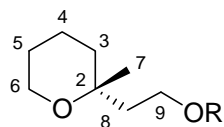
TABLA XXXVI: RMN ^{13}C para los compuestos 103, 104, 129 y 130 .



C	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
1	191.66	---	191.67	---
2	127.58	75.15	127.53	72.46
3	164.34	35.37	164.62	34.74
4	40.49	19.33	41.07	16.46
5	25.26	25.99	21.99	36.61
6	32.43	61.77	43.27	76.09
7	62.53	21.70	70.74	27.67
8	17.71	42.81	29.44	33.41
9	---	59.71	29.44	45.91
10	---	---	17.67	59.88
11	---	---	---	26.43

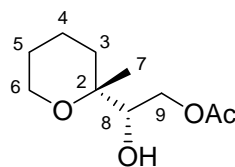
TABLA XXXVII: RMN ^{13}C para los compuestos 120, 121 y 122.

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	61.65	63.00	62.64
2	63.07	59.75	59.78
3	61.53	60.90	60.93
4	38.44	38.18	38.03
5	21.62	21.55	21.42
6	32.86	32.78	32.59
7	63.07	63.58	63.55
8	16.88	16.94	16.96
<u>CH</u> ₃ COO	---	20.98	20.98
CH ₃ <u>C</u> OO	---	171.04	171.19
(<u>CH</u> ₃) ₃ (C)Si	26.17	26.15	---
(CH ₃) ₃ (<u>C</u>)Si	18.56	18.53	---
<u>Me</u> ₂ (C)Si	-5.07	-5.10	---

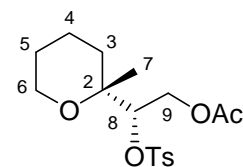
TABLA XXXVIII: RMN ^{13}C para los compuestos 119, 123 y 124.

119 (a, b y c)

R = (R)-MTPA o (S)-MTPA

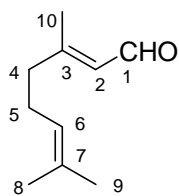


123

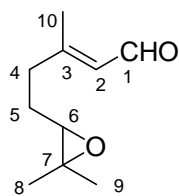


124

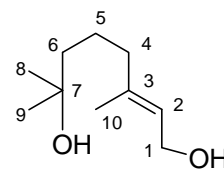
C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
2	71.71	74.54	73.71
3	35.34	29.53	32.24
4	19.11	18.94	18.81
5	25.64	26.06	25.48
6	61.54	61.87	62.08
7	23.34	17.85	18.74
8	37.53	76.13	83.84
9	62.92	65.63	63.06
<u>CH</u> ₃ COO	---	21.23	20.91
CH ₃ <u>C</u> OO	---	171.69	171.08
Tos _{ipso}	---	---	144.60
Tos _{orto}	---	---	127.98
Tos _{meta}	---	---	129.61
Tos _{para}	---	---	135.27

TABLA XXXIX: RMN ^{13}C para los compuestos 126, 127 y 128.

126



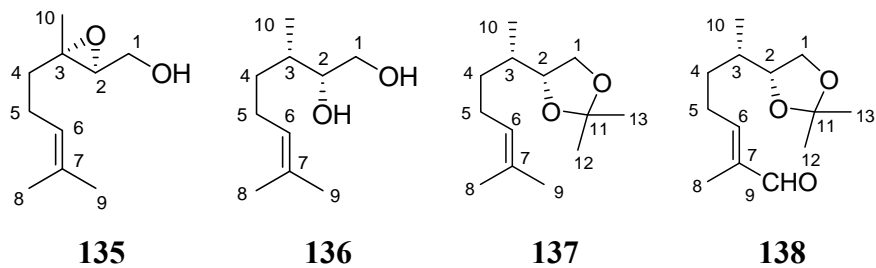
127



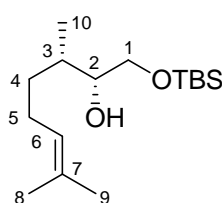
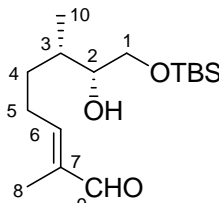
128

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	191.48	191.21	59.07
2	127.59	127.54	123.96
3	164.09	162.87	138.86
4	40.78	37.41	39.92
5	25.91	26.78	22.43
6	122.77	63.42	43.40
7	133.07	58.57	70.98
8	17.90	18.82	29.24
9	25.84	24.85	29.24
10	17.75	17.70	16.30

TABLA XL: RMN ^{13}C para los compuestos 135, 136, 137 y 138.



C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	61.44	65.35	67.99	67.46
2	63.52	75.94	80.51	79.84
3	61.39	35.51	36.25	36.08
4	38.67	33.31	33.02	31.43
5	23.82	25.72	25.59	26.74
6	123.52	124.55	124.54	154.42
7	132.20	131.89	131.88	139.76
8	17.78	17.90	17.90	9.47
9	25.82	25.94	26.85	195.47
10	16.86	14.67	15.73	15.33
11	---	---	108.74	108.99
12	---	---	25.94	26.77
13	---	---	25.75	25.58

TABLA XLI: RMN ^{13}C para los compuestos 140 y 141.**140****141**

C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
1	65.64	65.38
2	75.21	74.75
3	35.11	35.22
4	33.31	31.92
5	25.77	26.94
6	124.76	154.88
7	131.66	139.64
8	17.89	9.47
9	25.94	195.58
10	14.80	14.55
(CH₃)₃(C)Si	26.10	26.09
(CH₃)₃(C)Si	18.48	18.68
Me₂(C)Si	-5.11	-5.10

1. Instrumentación

1.1. Rotaciones específicas

1.2. Puntos de fusión

1.3. Espectroscopía de IR

1.4. Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

nOe

Experimentos bidimensionales

HMQC

HMBC

COSY

ROESY

1.5. Espectrometría de masas

2. Técnicas generales cromatográficas

2.1. Cromatografía de gases (GC)

2.2. Cromatografía en capa fina (CCF)

2.3. Cromatografía en columna (CC)

3. Purificación de reactivos y disolventes

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.

1.2. Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) y están sin corregir.

1.3. Espectroscopía de IR

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro BOMEM FT MB-100 en película capilar sobre cristales de NaCl y en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet en película capilar sobre cristales de NaCl.

1.4. Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

Se han realizado en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Figura D), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, en un espectrómetro BRUKER WP-200-SY (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C) y en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C).

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.

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 , CH_2 y CH_3 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 c/u. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para $^1J_{\text{H,C}} = 145$

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 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 inv4gslprnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento $^1J_{\text{H,C}} = 145$ 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 $^1J_{\text{H,C}}$ 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 c/u.

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 (CORrelation 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 se utiliza la secuencia con filtro de doble cuanto, que permite la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolventes o singletes en la diagonal y sus correspondientes artefactos.

Experimentos bidimensionales: ROESY (Rotating 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 otros componentes se desenfocan o se dispersan, y sólo las magnetizaciones cuyos componentes 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 ms. El tiempo de “spin-lock” puede variar desde 250 ms hasta 650 ms, dependiendo de las moléculas.

La transformada de Fourier (FT) 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).

1.5. Espectrometría de masas

Se realizaron en un espectrómetro VG-TS 250, 70 eV (Figura F), en el que las técnicas empleadas fueron Impacto Electrónico (EI), FAB (Xenon, 10 KV), empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico, o Ionización Química (CI), utilizando NH₃ como gas ionizador. Algunas muestras se realizaron en un espectrómetro de masas QSTAR XL, utilizando el Electrospray como técnica de ionización (ESI, positivo) y metanol como disolvente.

2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS

2.1. 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. La columna quiral empleada fue una CHIRASIL DEX-CB (10m x 0.25mm x 0.25 μ m).

2.2. 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 H₂SO₄/H₂O 15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, o de molibdato amónico en H₂SO₄/H₂O al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° durante unos segundos.


















Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de $\lambda = 254$ y 306 nm antes de ser reveladas.

2.3. Cromatografía en columna (CC)

Se realizó en columna de vidrio, llenándola con gel de sílice flash Merck-60 (0.063- 0.040 mm) o con una papilla preparada con el mismo gel y el eluyente inicial, agitando suavemente para eliminar el aire. Se emplea normalmente la proporción de 20 g de gel de sílice 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 CaCl₂.
-  Acetona (Me₂CO): Se somete a ebullición sobre KMnO₄ y se destila.
-  Acetonitrilo (MeCN): Se somete a ebullición sobre CaH₂ bajo atmósfera de argon y se destila.
-  Anhídrido acético (Ac₂O): Se destila a partir del producto comercial.
-  Benceno (C₆H₆): Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argon. Se almacena con Na.
-  Bencilamina (BnNH₂): Se destila y almacena sobre KOH.
-  Cloroformo (CHCl₃): Se destila y se almacena con P₂O₅.
-  Diclorometano (CH₂Cl₂): Se destila sobre CaH₂ bajo atmósfera de argon.
-  Diisopropilamina (iPr₂NH): Se destila y almacena sobre KOH.
-  N,N-Dimetilformamida (HCONMe₂): Se destila sobre CaH₂, bajo atmósfera de argon y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
-  Éter (Et₂O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
-  n-Hexano (C₆H₁₂): Se destila y almacena con CaCl₂ o Na.
-  Metanol (MeOH): Se destila.
-  Piridina (C₅H₅N): Se destila y almacena con BaO.
-  Tetrahidrofurano (C₄H₈O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
-  Tolueno (MeC₆H₅): Se destila y almacena con Na.
-  Trietilamina (Et₃N): Se somete a ebullición sobre CaH₂, se destila y almacena con KOH.

El resto de los reactivos líquidos y disolventes se destilaron inmediatamente antes de cada reacción.

Metodología experimental

Capítulo I: Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos y tetrahidrofuranos

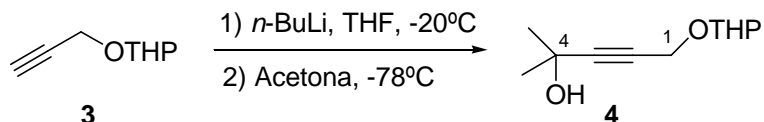
- Síntesis de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituidos de 10 átomos de carbono
- Uso de los nitrilos en síntesis: Síntesis de *ent*- Sachalinol A
- Síntesis y aplicaciones de tetrahidrofuranos
- Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos 3-hidroxi-2,2,6,6-tetrasustituidos de 9 átomos de carbono

Capítulo II: Organocatálisis aplicada a la síntesis de tetrahidropiranos

- Síntesis de pirrolidinas quirales como catalizadores orgánicos
- Síntesis organocatalítica de tetrahidropiranos

Capítulo I: Síntesis y aplicaciones de tetrahidropiranos

y tetrahidrofuranos

ADICIÓN DEL ACETILURO DE 3 A ACETONA

Sobre una disolución de **3** (5.00 g, 35.67 mmoles) en 35 mL de THF seco, bajo atmósfera de argón y a -20°C , se añaden 22.3 mL de una disolución de *n*-BuLi 1.6M en hexano. Se deja reaccionando a esta temperatura con buena agitación durante 15 minutos (se observa que la disolución se torna de un color naranja intenso). Pasado este tiempo se baja la temperatura a -78°C , se adicionan 3.9 mL (53.50 mmoles) de acetona y se deja reaccionando a esta temperatura con agitación durante 45 minutos. Seguidamente se deja subir progresivamente la temperatura durante una hora más y se añaden 25 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . Se diluye la fase acuosa con agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente para obtener 8.05 g de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 7:3), separándose 6.93 g (98%) del producto de adición **4**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

2-Metil-5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-3-in-2-ol (4)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 2a): 3400 (ancha), 2900-2840, 1480, 1350, 950, 800.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 2b): 4.81 (1H, m, H-1'), 4.29 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H_A -1), 4.25 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H_B -1), 3.83 (1H, m, H_A -5'), 3.54 (1H, m, H_B -5'), 1.52-1.90 (6H, m, H-2', H-3' y H-4'), 1.52 (6H, s, H-5 y H-6).

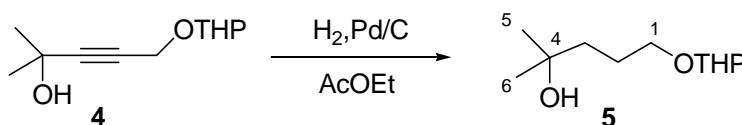
ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 2c) (Tabla I).

Nota: Aunque en cada compuesto figura el nombre IUPAC, la asignación de los datos espectroscópicos se realiza siguiendo la numeración mostrada en las figuras, con fines únicamente comparativos.

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 2d): 67 (100), 77 (42), 85 (100), 101 (100), 125 (76), 139 (72), 163 (10), 181 (100), 199 (16) ($M + H$)⁺.

HRMS, EI: Calculado para $C_{11}H_{18}O_3$ (M^+), 198.1256. Experimental (M^+), 198.1269.

HIDROGENACIÓN DE 4



A una disolución de **4** (6.50 g, 32.78 mmoles) en 65 mL de AcOEt se añade una cantidad catalítica de paladio sobre carbono activado (10% Pd). Se pone bajo atmósfera de H₂ y se deja reaccionando con buena agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se filtra la mezcla resultante por celita y se evapora el disolvente, obteniéndose 5.82 g (88%) de **5**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

2-Metil-5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-2-pentanol (5)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 3a): 3400 (ancha), 2900-2800, 1450, 1380, 800.

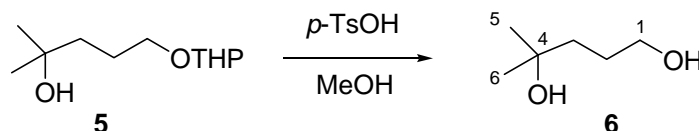
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 3b): 4.62 (1H, m, H-1'), 3.83 (2H, m, H_A-1 y H_A-5'), 3.48 (2H, m, H_B-1 y H_B-5'), 1.90-1.40 (10H, m, H-2, H-3, H-2', H-3' y H-4'), 1.24 (6H, s, H-5 y H-6).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 3c) (Tabla I).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 3d): 85 (100), 101 (20), 154 (15), 203 (10) ($M+H$)⁺.

HRMS, EI: Calculado para $C_{11}H_{23}O_3$ ($M + H$)⁺, 203.1648. Experimental ($M + H$)⁺, 203.1660.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $C_{11}H_{23}O_3$: %C: 65.31, %H: 10.96; Experimental: %C: 65.31, %H: 11.12.

DESPROTECCIÓN DE 5

Se disuelve **5** (11.65 g, 57.60 mmoles) en 115 mL de MeOH seco y se añade una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). Se deja reaccionando con buena agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 1.5 g de NaHCO₃ y se deja agitando 10 minutos. A continuación, se evapora el metanol, se redissuelve el residuo en AcOEt y se filtra para obtener 4.76 g (70%) de **6**, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

4-Metil-1,4-pentanodiol (6)

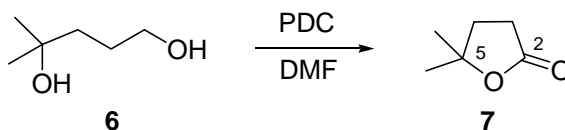
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 4a): 3390 (ancha), 3000-2840, 1380, 1210, 1150, 1050, 950.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 4b): 3.67 (2H, t, J = 6.8 Hz, H-1), 1.75-1.55 (4H, m, H-2 y H-3), 1.24 (6H, s, H-5 y H-6).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 4c) (Tabla I).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 4d): 55 (39), 69 (24), 77 (28), 83 (68), 101 (100), 119 (38) ($M + H$)⁺.

HRMS, EI: Calculado para C₆H₁₅O₂ ($M + H$)⁺, 119.1072. Experimental ($M + H$)⁺, 119.1055.

OXIDACIÓN DE 6

Sobre una disolución de **6** (6.27 g, 53.06 mmoles) en 130 mL de DMF se añaden 69.86 g (185.70 mmoles) de PDC y se deja reaccionando la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 500 mL de agua y se extrae con abundante AcOEt (5 veces). La fase orgánica se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de HCl (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl saturada. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora cuidadosamente, sin calentar, para dar 5.67 g (94%) de la lactona volátil **7**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

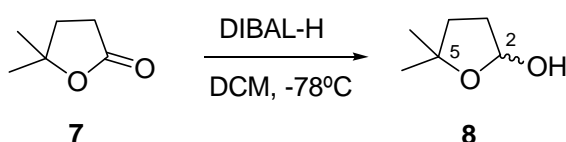
5,5-Dimetil-dihidro-2-furanona (7)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 5a): 3000-2840, 1760, 1280, 1140, 940.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 5b): 2.60 (2H, t, $J = 8.2$ Hz, H-3), 2.04 (2H, t, $J = 8.2$ Hz, H-4), 1.41 (6H, s, H-6 y H-7).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 5c) (Tabla II).

REDUCCIÓN DE LA LACTONA 7



Se disuelve **7** (7.10 g, 62.20 mmoles) en 200 mL de DCM seco, se pone bajo atmósfera de argón con buena agitación y se baja la temperatura a -78°C. Seguidamente se añaden cuidadosamente 49.7 mL (74.64 mmoles) de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se deja reaccionando a -78°C durante una hora. Pasado este tiempo se añaden 8 mL de agua y se deja la mezcla agitando, permitiendo que alcance progresivamente temperatura ambiente. Entonces se disuelven los productos en abundante éter (2 L), se añaden 100 g de NaHCO₃, 100 g de Na₂SO₄ anhidro y se deja agitando vigorosamente durante 3 horas. Pasado este tiempo se filtra por celita y se evapora el disolvente, obteniéndose 7.0 g de crudo con restos de tolueno. Se

cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/éter 7:3), aislándose 7.15 g (99%) del lactol **8**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

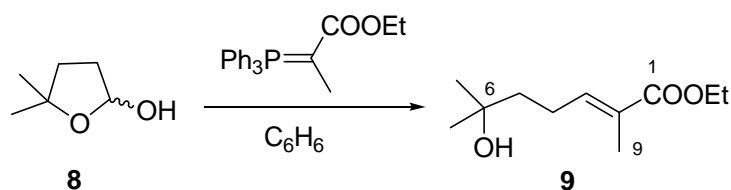
5,5-Dimetil-tetrahidro-2-furanol (8)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 6a): 3400 (ancha), 3000-2800, 1450, 1050.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 6b): 5.50 (1H, sa, H-2), 2.10-1.60 (4H, m, H-3 y H-4), 1.38 y 1.17 (3H c/u, s, H-6 y H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 6c) (Tabla II).

REACCIÓN DE WITTIG DEL LACTOL 8 CON (CARBETOXIETILIDEN)TRIFENILFOSFORANO



A una disolución de **8** (4.67 g, 40.21 mmoles) en 200 mL de benceno se añaden 29.14 g (80.42 mmoles) de $\text{Ph}_3\text{PC}(\text{Me})\text{COOEt}$. Se calienta la mezcla a ebullición (85°C) y se mantiene a reflujo durante 7 horas. Pasado este tiempo se evapora parcialmente el disolvente (hasta un volumen de aproximadamente 10 mL) para evitar así la precipitación del óxido de trifenilfosfina. El crudo obtenido se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose 6.02 g (75%) de **9**, como una mezcla inseparable *E:Z* 97:3. Las propiedades físicas y espectroscópicas del isómero *E* mayoritario son las siguientes:

6-Hidroxi-2,6-dimetil-hept-E-2-enoato de etilo (9)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 7a): 3440 (ancha), 3000-2840, 1710, 1650, 1360, 1280, 1150, 940, 910, 750.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 7b): 6.78 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-3), 4.20 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 2.35-2.20 (2H, m, H-4), 1.85 (3H, s, H-9), 1.70-1.50 (2H, m, H-5), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 1.25 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 7c) (Tabla V).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 7d): 59 (48), 69 (15), 97 (25), 111 (62), 139 (100), 154 (28), 182 (25), 200 (12) (M^+).

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (M^+), 200.1412. Experimental (M^+), 200.1421.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$: %C: 65.97, %H: 10.06; Experimental: %C: 65.88, %H: 10.03.

PROTECCIÓN DEL ÉSTER 9



Se disuelven 6.02 g (30.06 mmoles) de **9** en 300 mL de DCM seco y se añade una cantidad catalítica de PPTS. Se pone bajo atmósfera de argón y se adicionan 5.48 mL (60.12 mmoles) de 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP). Se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo se evapora parte del DCM (hasta unos 50 mL aproximadamente), se añade AcOEt y se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para dar 10.2 g de crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 7.90 g (93%) de **10**, que presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

2,6-Dimetil-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-hept-E-2-enoato de etilo (10)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 8a): 2970-2870, 1710, 1650, 1370, 1280, 1020, 860, 750.

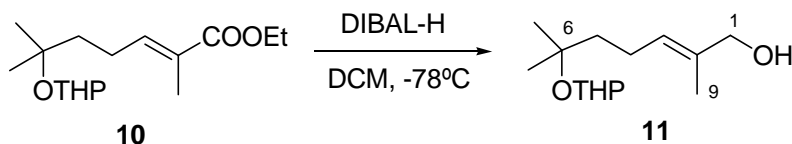
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 8b): 6.78 (1H, t, $J= 7.4$ Hz, H-3), 4.73 (1H, m, H-1'), 4.16 (2H, c, $J= 7.1$ Hz, -O-CH₂-CH₃), 3.91 y 3.48 (1H c/u, m, H-5'), 2.25 (2H, m, H-4), 1.84 (3H, s, H-9), 1.70-1.48 (8H, m, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.29 (3H, t, $J= 7.1$ Hz, -O-CH₂-CH₃), 1.26 y 1.23 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 8c) (Tabla VI).

LRMS, FAB⁺, m/z (%) (fig. 8d): 85 (100), 99 (20), 154 (40), 183 (75), 285 (8) ($M + H$)⁺.

HRMS, FAB⁺: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_4$ ($M + H$)⁺, 285.2066. Experimental ($M + H$)⁺, 285.2033.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4$: %C: 67.57, %H: 9.92; Experimental: %C: 67.32, %H: 10.29.

REDUCCIÓN DEL ÉSTER 10

Se disuelve **10** (7.58 g, 26.65 mmoles) en 220 mL de DCM seco, se pone bajo atmósfera de argon con buena agitación y se baja la temperatura a -78°C . Seguidamente se añaden 44 mL (66.63 mmoles) de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se deja reaccionando a -78°C durante 90 minutos. Pasado este tiempo se añaden 5 mL de agua y se deja la mezcla agitando, permitiendo que alcance progresivamente temperatura ambiente. Entonces se disuelven los productos en abundante éter (1L), se añaden 50 g de NaHCO_3 , 50 g de Na_2SO_4 anhidro y se deja agitando vigorosamente

durante 3 horas. A continuación se filtra por celita y se evapora el disolvente, obteniéndose 10 g de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1 → 8:2). Se obtienen 5.90 g (91%) del alcohol alílico **11**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

2,6-Dimetil-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-hept-E-2-en-1-ol (11)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 9a): 3400 (ancha), 2980-2870, 1450, 1380, 1120, 1010, 880, 820.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 9b): 5.41 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-3), 4.72 (1H, m, H-1'), 3.96 (2H, s, H-1), 3.91 y 3.48 (1H c/u, m, H-5'), 2.15-1.40 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.64 (3H, s, H-9), 1.20 y 1.18 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

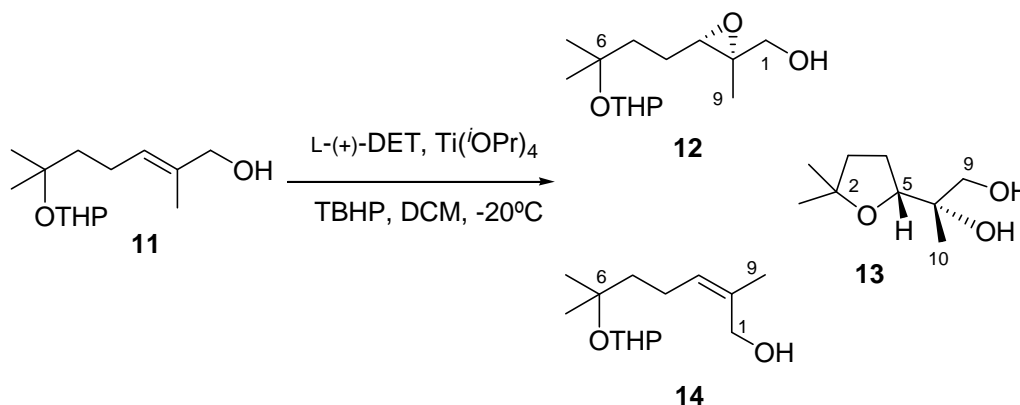
ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 9c) (Tabla VII).

LRMS, FAB $^+$, m/z (%) (fig. 9d): 67 (8), 85 (100), 123 (40), 140 (8), 154 (11), 225 (5), 243 (2) ($M + H$) $^+$.

HRMS, FAB $^+$: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3$ ($M + H$) $^+$, 243.1932. Experimental ($M + H$) $^+$, 243.1961.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$: %C: 69.38, %H: 10.81; Experimental: %C: 69.03, %H: 10.95.

EPOXIDACIÓN DE SHARPLESS DE 11



Se disuelven 510 mg (2.47 mmoles) de L-(+)-DET en 12.5 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -23°C y se añaden 0.61 mL (2.06 mmoles) de $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$. Pasados 10 minutos en estas condiciones se añaden 500 mg (2.06 mmoles) de **11** disueltos en 7.5 mL de DCM. Se deja agitando a -23°C durante 5 minutos, y entonces se adicionan 0.42 mL (4.12 mmoles) de una disolución de TBHP 5.5 M en *n*-decano. Se mantiene la reacción a -23°C durante 20 horas.

Pasado este tiempo se añaden (a -23°C) 5 mL de una disolución acuosa de ácido tartárico (10%). Se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante una hora más. Se filtra la mezcla por celita, lavando abundantemente con éter (250 mL). Seguidamente se lava con agua y se evapora parte del éter (hasta 50 mL aproximadamente). Se baja la temperatura a 0°C y se añaden 6.3 mL de NaOH 1 M; se deja agitando en estas condiciones durante 45 minutos. A continuación se separa la fase orgánica y se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada. La fase acuosa se extrae con éter (2 veces) y se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada. Se reúnen las fases etéreas y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se evapora el éter, obteniéndose 1g de crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2 \rightarrow 7:3 \rightarrow 1:1). Se obtienen 35 mg (7%) del alcohol alílico **Z 14**, 417 mg (78%) del epoxialcohol **12** y 49 mg (13%) del tetrahidrofurano **13**. Estos compuestos presentan las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2S,3S)-{2-Metil-3-[3-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-butil]-oxiranil}-metanol

(12)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 10a): 3400 (ancha), 3000-2800, 1450, 1380, 1020, 860, 800.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 10b): 4.72 (1H, m, H-1'), 3.94 y 3.43 (1H c/u, m, H-5'), 3.62 (2H, m, H-1), 3.06 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-3), 1.9-1.45 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.30 (3H, s, H-9), 1.24 y 1.21 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 10c) (Tabla IX).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 10d): 69 (15), 85 (100), 99 (88), 139 (24), 157 (78), 175 (80), 259 (5) (M + H)⁺.

HRMS, EI: Calculado para C₁₄H₂₇O₄ (M + H)⁺, 259.1909. Experimental (M + H)⁺, 259.1901.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para C₁₄H₂₆O₄: %C: 65.09, %H: 10.14; Experimental: %C: 64.78, %H: 10.42.

$[\alpha]_D^{25} = -9.85^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

(2S,2'R)-2-(5',5'-Dimetil-tetrahydro-furan-2'-il)-1,2-propanodiol (13)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 11a): 3400 (ancha), 2970-2870, 1460, 1360, 1140, 1050, 935, 890.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 11b): 3.96 (1H, t, J = 6.6 Hz, H-5), 3.71 (1H, d, J = 11.3 Hz, H_A-9), 3.37 (1H, d, J = 11.3 Hz, H_B-9), 2.0-1.65 (4H, m, H-3 y H-4), 1.23 y 1.21 (3H c/u, s, H-6 y H-7), 1.08 (3H, s, H-10).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 11c) (Tabla II).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 11d): 57 (8), 70 (9), 76 (12), 82 (48), 100 (100), 125 (15), 143 (25), 157 (72), 174 (48) (M⁺).

HRMS, EI: Calculado para C₉H₁₉O₃ (M + H)⁺, 175.1334. Experimental (M + H)⁺, 175.1360.

$[\alpha]_D^{25} = +12.8^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para C₉H₁₈O₃: %C: 62.04, %H: 10.41; Experimental: %C: 62.49, %H: 10.52.

P.F.: 53-55 °C (Recristalizado en AcOEt-hexano)

2,6-Dimetil-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-hept-Z-2-en-1-ol (14)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 12a): 3400 (ancha), 3000-2800, 1454, 1368, 1260, 1200, 1130, 1076, 1024, 993, 868, 812.

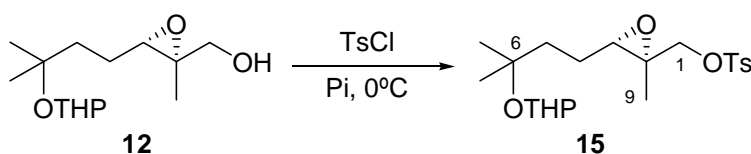
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 12b): 5.30 (1H, t, $J = 6.7$ Hz, H-3), 4.72 (1H, m, H-1'), 4.18 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H_A -1), 4.10 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H_B -1), 3.91 y 3.48 (1H c/u, m, H-5'), 2.20-1.30 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.79 (3H, s, H-9), 1.22 y 1.19 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 12c) (Tabla VII).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 12d): 67 (62), 85 (100), 97 (23), 107 (38), 123 (98), 140 (86), 159 (15), 225 (8), 243 (4) ($M + \text{H}$) $^+$.

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3$ ($M + \text{H}$) $^+$, 243.1960. Experimental ($M + \text{H}$) $^+$, 243.1978.

TOSILACIÓN DEL EPOXIALCOHOL 12



A una disolución de **12** (158 mg, 0.61 mmoles) en 1.3 mL de piridina se añaden 152 mg (0.80 mmoles) de TsCl a 0°C y se mantiene la reacción a esa temperatura y con buena agitación durante 12 horas. Pasado este tiempo, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se extrae con éter (4 veces). La combinación de las fases etéreas se lava sucesivamente con agua y disoluciones acuosas de CuSO_4 (20%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el éter para obtener 232 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 206 mg (81%) de **15**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

Toluen-4-sulfonato de (2S,3S)-2-metil-3-[3-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-butil]-oxiranilmetilo (15)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 13a): 3000-2840, 1600, 1460, 1380, 1190, 810, 680.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 13b): 7.75 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{orto} Ar-Me), 7.31 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{meta} Ar-Me), 4.65 (1H, m, H-1'), 3.93 (2H, s, H-1), 3.93 y 3.45 (1H c/u, m, H-5'), 2.78 (1H, sa, H-3), 2.46 (3H, s, Ar-Me), 1.90-1.40 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.30 (3H, s, H-9), 1.23 y 1.19 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 13c) (Tabla X).

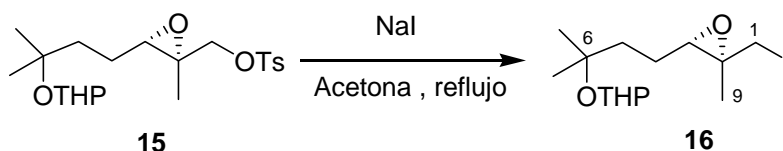
LRMS, FAB⁺, *m/z* (%) (fig. 13d): 85 (100), 139 (62), 329 (5) (M-THP+H)⁺.

HRMS, FAB⁺: Calculado para C₁₆H₂₅O₅S (M-THP+H)⁺, 329.1423. Experimental (M-THP+H)⁺, 329.1426.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para C₂₁H₃₂O₆S: %C: 61.14, %H: 7.82, %S: 7.77; Experimental: %C: 60.96, %H: 7.79, %S: 7.56.

$[\alpha]_D^{25} = -16.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

YODACIÓN DEL TOSILATO 15



Sobre una disolución de **15** (192 mg, 0.47 mmoles) en 2.3 mL de acetona se añaden 245 mg (1.63 mmoles) de NaI. Se calienta la mezcla a ebullición y se deja reaccionando a reflujo durante 2 horas. Pasado este tiempo se evapora la acetona y se disuelve el residuo en 20 mL de agua. Se extrae 3 veces con éter y el combinado de fases etéreas se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el éter obteniéndose 164 mg de crudo. Se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 9:1), aislándose 145 mg (85%) del yododerivado **16**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

**(2'S,3'S)-2-[3-(3'-Yodometil-3'-metil-oxirani)-1,1-dimetil-propoxil]-tetrahidro-
pirano (16)**

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 14a): 3000-2840, 1455, 1390, 1125, 1085, 1020, 860, 810.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 14b): 4.75 (1H, m, H-1'), 3.95 y 3.45 (1H c/u, m, H-5'), 3.25 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, $\text{H}_{\text{A}}-1$), 3.11 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, $\text{H}_{\text{B}}-1$), 2.90 (1H, m, H-3), 1.90-1.48 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.46 (3H, s, H-9), 1.24 y 1.21 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

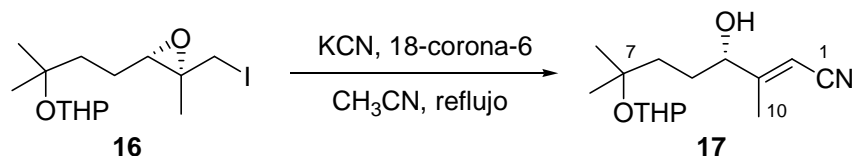
ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 14c) (Tabla X).

HRMS, FAB $^+$: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{I}$ ($M + \text{H}$) $^+$, 369.0926. Experimental ($M + \text{H}$) $^+$, 369.0943.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{I}$: %C: 45.66, %H: 6.83; Experimental: %C: 45.85, %H: 6.96.

$[\alpha]_D^{25} = +6.98^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

**DESPLAZAMIENTO DEL YODO DE 16 POR CIANURO CON ELIMINACIÓN
Y APERTURA DEL EPÓXIDO**



Se disuelven 46 mg (0.13 mmoles) de **16** en 1 mL de CH_3CN bajo atmósfera de argón y se añaden 3 mg (0.013 mmoles) del éter 18-corona-6. A continuación se adiciona esta disolución sobre 25 mg (0.38 mmoles) de KCN y se deja reaccionando a reflujo (90°C) durante 20 horas. Pasado este tiempo se diluye la mezcla de reacción con 150 mL de agua y se extrae 3 veces con DCM. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se

filtra y se evapora el disolvente para obtener 37 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 85:15). Finalmente se aíslan 11 mg (33%) del nitrilo **17** que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

(4S)-4-Hidroxi-3,7-dimetil-7-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-oct-E-2-en-nitrilo (17)

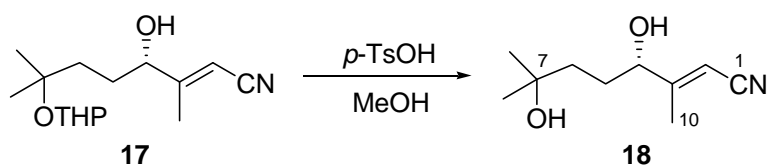
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 15a): 3420 (ancha), 2970-2870, 2220, 1634, 1441, 1385, 1128, 1074, 1024, 991, 866, 812.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 15b): 5.59-5.57 (1H c/u, s, H-2), 4.77-4.73 (1H c/u, m, H-1'), 4.26-4.08 (1H c/u, sa, H-4), 3.94 (2H, m, $\text{H}_A\text{-5}'$), 3.47 (2H, m, $\text{H}_B\text{-5}'$), 2.00-1.99 (3H c/u, s, H-10), 1.95-1.35 (20 H, m, H-5, H-6, H-2', H-3'y H-4'), 1.26-1.25 (3H c/u, s, H-8), 1.19-1.18 (3H c/u, s, H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 15c) (Tabla XI).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 15d): 41 (90), 55 (78), 85 (100), 96 (28), 121 (12), 148 (22), 166 (40) (M - OTHP)⁺.

DESPROTECCIÓN DE 17



Se disuelven 51 mg (0.19 mmoles) de **17** en 1 mL de MeOH y se añade una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). Se deja reaccionando con buena agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, transcurridas las cuales se añaden 50 mg de NaHCO_3 y se deja agitando durante 10 minutos. Seguidamente se evapora el MeOH, se redisuelve el residuo en AcOEt y se filtra. Tras evaporar el disolvente se obtienen 29 mg (81%) de **18**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(4S)-4,7-Dihidroxi-3,7-dimetil-oct-E-2-en-nitrilo (18)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 16a): 3400 (ancha), 2970-2870, 2222, 1632, 1441, 1381, 1215, 1152, 1090, 910.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 16b): 5.55 (1H, s, H-2), 4.18 (1H, m, H-4), 2.01 (3H, s, H-10), 1.9-1.2 (4H, m, H-5 y H-6), 1.24 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 16c) (Tabla XI).

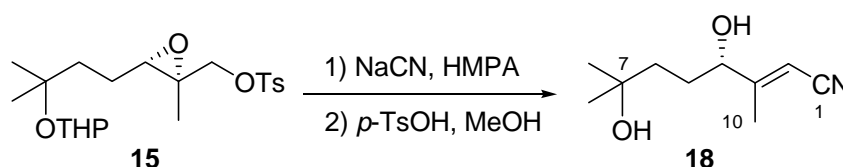
LRMS, EI, m/z (%) (fig. 16d): 131 (32), 139 (11), 150 (45), 166 (100), 182 (25), 183 (5) (M^+).

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (M^+), 183.1259. Experimental (M^+), 183.1237.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$: %C: 65.54, %H: 9.35, %N: 7.64; Experimental: %C: 65.27, %H: 9.15, %N: 7.65.

$[\alpha]_D^{25} = -27.0^\circ$ (c = 2.0, CHCl_3)

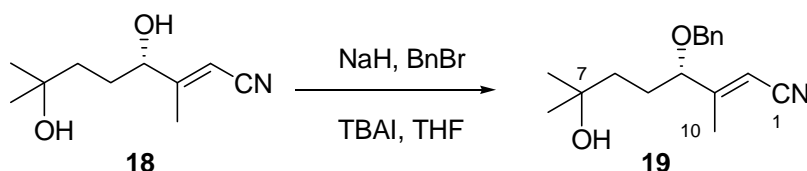
**DESPLAZAMIENTO DEL TOSILO DE 15 POR CIANURO CON
ELIMINACIÓN Y APERTURA DEL EPÓXIDO**



Se disuelven 660 mg (1.60 mmoles) de **15** en 3.2 mL de HMPA. A continuación se añaden 236 mg (4.81 mmoles) de NaCN y se deja reaccionando con buena agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se diluye la mezcla con agua (50 mL) y se extrae 5 veces con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de HCl (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se evapora el disolvente para obtener 441 mg de un crudo que se redissuelve en 5.5 mL de MeOH. Se añade una cantidad catalítica de *p*-TsOH y se deja reaccionando con buena agitación a

temperatura ambiente durante 2 horas, transcurridas las cuales se añaden 50 mg de NaHCO₃. Se mantiene agitando durante 10 minutos, luego se evapora el MeOH y se redissuelve el residuo en AcOEt. Tras filtrar y evaporar se obtienen 336 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 1:1). Finalmente se obtienen 239 mg (81%) del nitrilo **18**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas ya han sido descritas.

BENCILACIÓN DE 18



Sobre una suspensión de NaH (14 mg, 0.58 mmoles, 60% en parafina y previamente lavado con dos porciones de THF de 1 mL) en 1 mL de THF se añaden 89 mg (0.48 mmoles) de **18** disueltos en 1.5 mL de THF, bajo atmósfera de argón. A continuación se añaden 18 mg (0.05 mmoles) de TBAI y por último 0.12 mL (0.97 mmoles) de BnBr. Se mantiene la reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Transcurrido este tiempo se añade 1 mL de agua (a 0°C) y se deja agitando 15 minutos. Seguidamente se diluye la mezcla con 50 mL de agua, se extrae con AcOEt (3 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 176 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2), aislándose 100 mg (77%) del bencilderivado **19**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(4S)-4-Benciloxi-7-hidroxi-3,7-dimetil-oct-E-2-en-nitrilo (19)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 17a): 3470 (ancha), 3065, 3032, 2970-2870, 2220, 1636, 1456, 1379, 1217, 1096, 909, 739, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 17b): 7.49-7.30 (5H, m, -Ph), 5.42 (1H, s, H-2), 4.47 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph, H_A), 4.30 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph, H_B), 3.81 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, H-4), 2.03 (3H, s, H-10), 1.8-1.2 (4H, m, H-5 y H-6), 1.21 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 17c) (Tabla XII).

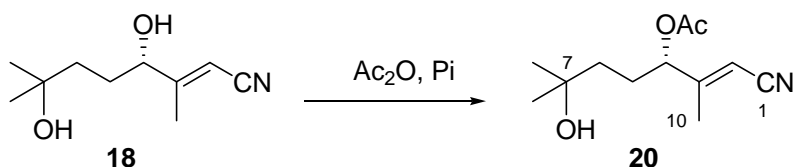
LRMS, EI, m/z (%) (fig. 17d): 59 (35), 77 (22), 91 (100), 105 (22), 149 (149), 258 (3), 274 (1) ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ (M) $^+$, 273.1729. Experimental (M) $^+$, 273.1741.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$: %C: 74.69, %H: 8.48, %N: 5.12; Experimental: %C: 74.14, %H: 8.52, %N: 5.32.

$[\alpha]_D^{25} = -31.8^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

ACETILACIÓN DE 18

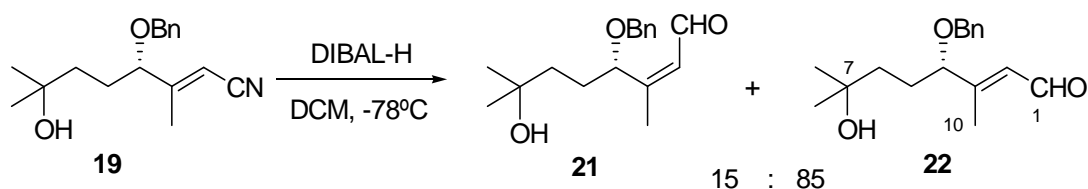


Se disuelve **18** (18.6 mg, 0.10 mmoles) en 1 mL de piridina destilada bajo atmósfera de argón y se añaden 0.5 mL de anhídrido acético. Se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo se añade hielo y se deja agitando durante 10 minutos. Se extrae 3 veces con éter y el combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de HCl (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 18 mg (78%) de **20**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

(4S)-4-Acetoxi-7-hidroxi-3,7-dimetil-oct-E-2-en-nitrilo (20)

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 18): 5.36-5.20 (2H, m, H-2 y H-4), 2.11-2.07 (6H, m, MeCOO y H-10), 1.82-1.43 (4H, m, H-5 y H-6), 1.24 (6H, s, H-8 y H-9)

REDUCCIÓN DEL NITRILO 19 HASTA ALDEHIDO



Se disuelven 126 mg (0.46 mmoles) de **19** en 4.6 mL de DCM seco y se pone bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -78°C y se añaden 0.67 mL (1.01 mmoles) de una disolución de DIBAL-H 1.5 M en tolueno. Se mantiene la reacción a esa temperatura y con buena agitación durante 90 minutos, transcurridos los cuales se vierte la mezcla de reacción sobre 65 mL de una disolución acuosa de NH₄Cl (saturada). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos y seguidamente se extrae con AcOEt (4 veces). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 163 mg de una mezcla con restos de tolueno que se cromatografía en columna sobre silicagel (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 13 mg (10%) del aldehído *Z* **21** y 73 mg (57%) del aldehído *E* **22**, que presentan las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(4S)-4-Benciloxi-7-hidroxi-3,7-dimetil-oct-Z-2-enal (21)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 19a): 3447 (ancha), 3069, 3034, 2970-2870, 1674, 1456, 1375, 1072, 739, 698.

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 19b): 9.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, -CHO), 7.37-7.29 (5H, m, -Ph), 6.05 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-2), 4.76 (1H, m, H-4), 4.54

(1H, d, $J = 11.7$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.32 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 1.98 (3H, s, H-10), 2.0-1.3 (4H, m, H-5 y H-6), 1.21 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 19c) (Tabla XII).

$$[\alpha]_D^{25} = -22.4^\circ (c = 0.6, \text{CHCl}_3)$$

(4S)-4-Benciloxi-7-hidroxi-3,7-dimetil-oct-E-2-enal (22)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ (fig. 20a): 3445 (ancha), 3065, 3032, 2970-2870, 1674, 1456, 1377, 1198, 1094, 739, 698.

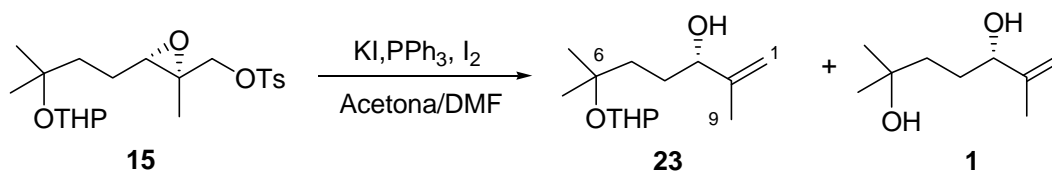
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 20b): 10.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, -CHO), 7.38-7.30 (5H, m, -Ph), 6.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-2), , 4.50 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.29 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.81 (1H, m, H-4), 2.16 (3H, s, H-10), 1.9-1.3 (4H, m, H-5 y H-6), 1.20 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 20c) (Tabla XII).

HRMS, FAB⁺ (fig. 20d): Calculado para C₁₇H₂₅O₃ ($M + H$)⁺, 277.1804. Experimental ($M + H$)⁺, 277.1840.

$$[\alpha]_D^{25} = -27.3^\circ (c = 0.7, \text{CHCl}_3)$$

REACCIÓN DE ELIMINACIÓN DEL TOSILATO 15 Y APERTURA DEL EPÓXIDO



Se disuelve **15** (93 mg, 0.24 mmoles) en 1.75 mL de acetona/DMF 6:1 y se añaden 121 mg (0.73 mmoles) de KI. Se deja la mezcla refluendo (65-70°C) durante 1 hora. Pasado este tiempo se enfría hasta que alcanza temperatura ambiente y se añaden, a 0°C, 64 mg (0.24 mmoles) de PPh₃ y 6 mg (0.024 mmoles) de I₂. Se deja agitando a esta temperatura durante 3 horas, transcurridas las cuales se añaden 17 mL de agua. Se extrae 3 veces con éter y el combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ (10%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 139 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 26 mg (44%) de **23** y 5 mg (13%) de **1**, que presentan las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(3S)-2,6-Dimetil-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-hept-1-en-3-ol (23)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 21a): 3400 (ancha), 3050, 3000-2800, 1650, 1450, 1360, 1120, 1020, 910, 820.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 21b): 4.92 (2H, sa, H-1), 4.55 (1H, m, H-1'), 4.20 (1H, m, H-3), 3.90 y 3.50 (1H c/u, m, H-5'), 1.85-1.40 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.64 (3H, s, H-9), 1.22 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 21c) (Tabla XIII).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 21d): 67 (28), 85 (100), 98 (8), 109 (16), 123 (84), 141 (38), 155 (12), 224 (2), 243 (1) (M + H)⁺.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para C₁₄H₂₆O₃: %C: 69.39, %H: 10.81; Experimental: %C: 69.06, %H: 10.79.

$[\alpha]_D^{25} = -14.0^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃)

(5S)-2,6-Dimetil-hept-6-en-2,5-diol (1)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 1a): 3400 (ancha), 3050, 3000-2800, 1650, 1450, 1380, 1060, 900.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 1b): 4.93 (1H, sa, $\text{H}_{\text{A}}-1$), 4.82 (1H, sa, $\text{H}_{\text{B}}-1$), 4.05 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-3), 1.71 (3H, s, H-9), 1.70-1.40 (4H, m, H-4 y H-5), 1.21 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 1c) (Tabla XIII).

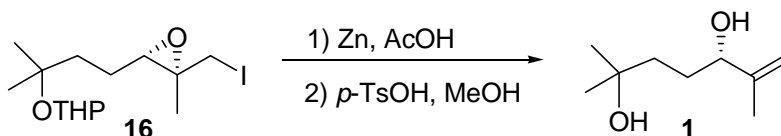
LRMS, CI (NH_3), m/z (%) (fig. 1d): 58 (3), 82 (4), 105 (3), 123 (63), 141 (100), 158 (54) (M^+), 176 (59) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

HRMS, CI (NH_3): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, 176.1650. Experimental ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$, 176.1651.

$[\alpha]_D^{25} = -10.6^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

P.F. : 40-42 $^\circ\text{C}$ (Recristalizado en AcOEt-hexano)

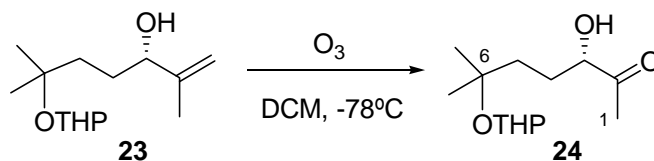
REACCIÓN DE ELIMINACIÓN DE 16 CON ZINC EN AcOH Y POSTERIOR DESPROTECCIÓN



Se disuelve **16** (150 mg, 0.40 mmoles) en 0.7 mL de ácido acético glacial a 0°C y se añaden con agitación 106 mg (1.62 mmoles) de Zn activado (lavado previamente con HCl 2M, H_2O , MeOH y éter). Se deja reaccionar a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se diluye la mezcla de reacción con éter y se filtra por celita, lavando abundantemente con éter (250 mL). Luego se lava el filtrado sucesivamente con agua y con disoluciones acuosas de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el éter, obteniéndose 75 mg de crudo que se redisuelven en 1.5 mL de MeOH. Se añade a esta mezcla una cantidad catalítica de *p*-TsOH y se deja reaccionando a temperatura ambiente con buena agitación durante 1 hora. Pasado este tiempo se añade una pequeña cantidad de NaHCO_3 y se esperan 10 minutos. Seguidamente se evapora el MeOH, se redisuelve en AcOEt, se filtra y se evapora el

AcOEt para obtener 40 mg (63%) de **1**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas ya han sido descritas anteriormente.

REACCIÓN DE OZONOLISIS DE 23

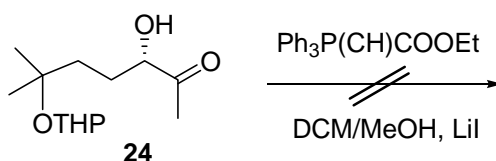


Se disuelven 20 mg (0.08 mmoles) de **23** en 2 mL de DCM seco y se baja la temperatura a -78°C . Seguidamente se pasa una corriente de O_3 hasta que la disolución se vuelve de color azul-violeta (10 minutos). Entonces se añade una gota de dimetilsulfuro y se deja agitando a temperatura ambiente durante 90 minutos. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se obtienen 22 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 8 mg (40%) de **24**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

(3S)-3-Hidroxi-6-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-heptan-2-ona (24)

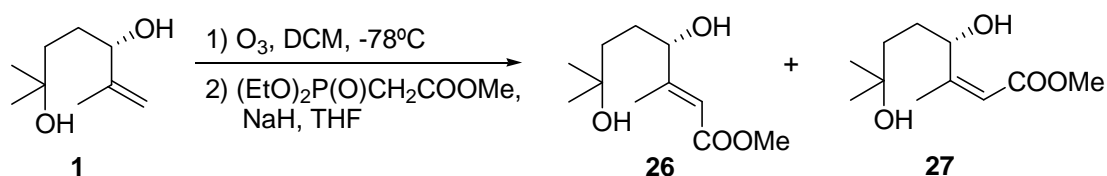
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 22): 4.46 (1H, m, H-1'), 4.22 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-3), 3.86 y 3.45 (1H c/u, m, H-5'), 1.83-1.37 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 2.16 (3H, s, H-1), 1.22 (6H, s, H-7 y H-8).

REACCIÓN DE WITTIG DE 24 CON (CARBETOXIMETILEN)TRIFENILFOSFORANO



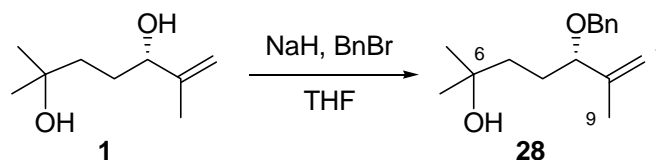
A una disolución de **24** (8 mg, 0.03 mmoles) en 1 mL de DCM/MeOH (15:85) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añaden sucesivamente 11 mg de (carbetoximetilen)trifenilfosforano y 6 mg de LiI trihidrato. Se deja reaccionando a esta temperatura durante 12 horas, transcurridas las cuales se evapora el disolvente, recuperándose el material de partida inalterado.

OZONOLISIS DE 1 Y POSTERIOR OLEFINACIÓN DE HORNER-WADSWORTH-EMMONS



Se disuelven 47 mg (0.30 mmoles) de **1** en 2 mL de DCM seco y se baja la temperatura a -78°C. Entonces se pasa una corriente de O₃ hasta que la disolución se pone de color azul-violeta (10 minutos). Transcurrido este tiempo, se añade una gota de dimetilsulfuro y se deja agitando a temperatura ambiente durante 90 minutos. Seguidamente se evapora el disolvente para obtener un crudo que se redissuelve en 2 mL de THF seco bajo atmósfera de argón y se añade sobre una disolución del carbanión estabilizado del fosfonato (EtO)₂P(O)CH₂COOMe (previamente formado por adición de 0.26 mL (1.47 mmoles) del fosfonato sobre una suspensión de NaH (58 mg, 1.47 mmoles), anteriormente lavado, en 1 mL de THF seco a 0°C) en THF seco. Se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 20 horas, transcurridas las cuales se añaden 4 mL de H₂O y se extrae con éter (x3). El combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con H₂O y disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 70 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Finalmente se obtienen 6 mg (10%) de la mezcla de ésteres **26** y **27**.

REACCIÓN DE BENCILACIÓN DE 1



Se añade una disolución de **1** (50 mg, 0.31 mmoles) en 1.5 mL de THF sobre 15 mg de NaH (0.65 mmoles, 60% en parafina y previamente lavado con 2 porciones de THF de 1mL) a 0°C. Se deja reaccionando con buena agitación a temperatura ambiente durante 50 minutos, transcurridos los cuales se añaden 40.5 μ L de BnBr. Se deja reaccionando durante 15 horas. A continuación se baja la temperatura a 0°C, se añaden 0.5 mL de H₂O y se deja 15 minutos agitando a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre 10 mL de una disolución acuosa de NaCl (saturada) y se extrae varias veces con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 70 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 85:15). Finalmente se aíslan 51 mg (67%) del bencilderivado **28**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se detallan a continuación:

(5S)-5-Benciloxi-2,6-dimetil-hept-6-en-2-ol (28)

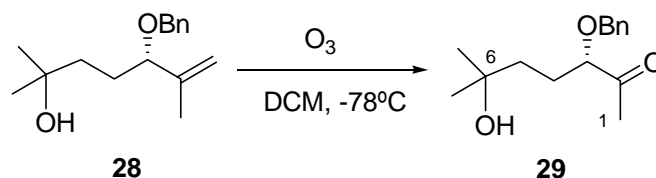
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 23a): 3430, 3071, 3032, 2971, 2864, 1649, 1454, 1373, 1069, 905, 735, 696.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 23b): 7.34 -7.32 (5 H, m, -Ph), 4.99 (1H, sa, H_A-1), 4.94 (1H, sa, H_B-1), 4.50 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.27 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.72 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, H-3), 1.8-1.3 (4H, m, H-4 y H-5), 1.70 (3H, s, H-9), 1.20 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 23c) (Tabla XXII).

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para C₁₆H₂₄O₂: %C: 77.37, %H: 9.74; Experimental: %C: 77.54, %H: 9.68.

$[\alpha]_D^{25} = -38.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

REACCIÓN DE OZONOLISIS DEL BENCILDERIVADO 28

Se disuelven 43 mg (0.17 mmoles) de **28** en 2.5 mL de DCM seco y se enfría a -78°C. Seguidamente se pasa una corriente de O₃ hasta que la disolución se torna de color azul-violeta (5 minutos) y entonces se añade una gota de dimetilsulfuro. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación se evapora el disolvente y se obtienen 67 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2), aislándose 20 mg (50%) de **29**, que posee las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(3S)-3-Benciloxi-6-hidroxi-6-metil-heptan-2-ona (29)

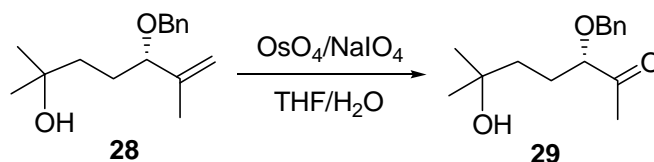
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 24a): 3426, 2973, 2918, 1725, 1447, 1364, 1175, 1105.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 24b): 7.35 (5H, m, Ph), 4.58 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, -O-CH₂-Ph, H_A), 4.43 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, -O-CH₂-Ph, H_B), 3.80 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, H-3), 1.80-1.40 (4H, m, H-4 y H-5), 2.20 (3H, s, H-1), 1.21 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 24c) (Tabla XXII).

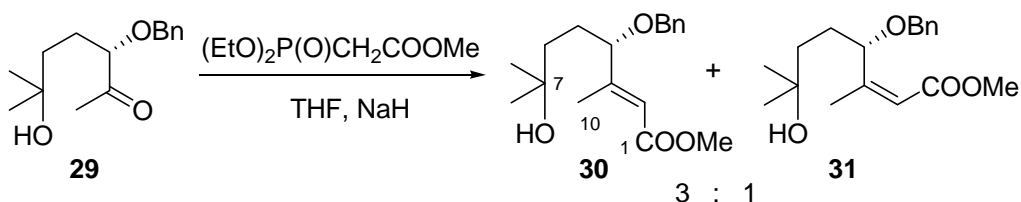
$[\alpha]_D^{25} = -43.5^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃)

RUPTURA OXIDATIVA DEL BENCILDERIVADO 28



Se disuelven 32 mg (0.13 mmoles) de **28** en 1.3 mL de THF/H₂O (3:1) y se añaden 3 mg (0.013 mmoles) de OsO₄ y 83 mg (0.39 mmoles) de NaIO₄. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se diluye la mezcla con AcOEt y se extrae la fase acuosa varias veces con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se junta y se añade sobre 20 mL de una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃. Se deja agitando durante 45 minutos. Pasado este tiempo se separa la fase orgánica y se lava con H₂O y una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 30 mg de crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 23 mg (70%) de **29**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas ya han sido descritas anteriormente.

REACCIÓN DE HORNER-WADSWORTH-EMMONS DE LA CETONA 29



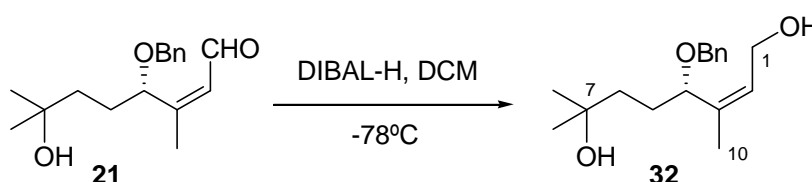
Sobre una suspensión de NaH (5 mg, 0.22 mmoles, 60% en parafina, previamente lavado con 2 porciones de 0.5 mL de THF) en 0.3 mL de THF, se añaden lentamente 41 μ L del fosfonato correspondiente. Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos, transcurridos los cuales se añade una disolución de **29** (14 mg, 0.056 mmoles) en 1 mL de THF. Se deja reaccionando a temperatura ambiente

durante 20 horas. A continuación se añaden 4 mL de agua y se extrae varias veces con éter. Se juntan las fases orgánicas y se lavan con agua y con una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el éter para obtener 14 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se obtienen 9 mg (54%) de una mezcla de los ésteres *E* y *Z* **30** y **31** en una proporción 3:1. Las propiedades espectroscópicas del isómero *E* mayoritario, son las siguientes:

(4S)-4-Benciloxi-7-hidroxi-3,7-dimetiloct-E-2-enoato de metilo (30)

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 25): 7.34-7.32 (5H, m, Ph), 5.89 (1H, s, H-2), 4.51 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, -O-CH₂-Ph, H_A), 4.25 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, -O-CH₂-Ph, H_B), 3.73 (1H, s, -COOMe), 3.71 (1H, m, H-4), 2.14 (3H, s, H-10), 1.57-1.25 (4H, m, H-5 y H-6), 1.20 (6H, s, H-8 y H-9).

REDUCCIÓN DEL ALDEHÍDO 21



Se disuelven 67 mg (0.24 mmoles) de **21** en 2.5 mL de DCM y se añaden, bajo atmósfera de argón y a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.24 mL (0.36 mmoles) de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se mantiene la agitación a esa temperatura durante una hora, tras la cual se adicionan 0.3 mL de H₂O y se agita durante 10 minutos más a temperatura ambiente. A continuación se añade la mezcla sobre 100 mL de éter y se agita con 2 g de NaHCO₃ y 2 g de Na₂SO₄ durante 3 horas. Pasado este tiempo se filtra por celita y se evapora el disolvente, obteniéndose 80 mg de crudo con restos de tolueno que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 6:4), para

obtener 52 mg (78 %) del alcohol alílico **32**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(4S)-4-Benciloxi-3,7-dimetil-oct-2-Z-en-1,7-diol (32)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 26a): 3380 (ancha), 3065, 3032, 2970-2870, 1454, 1377, 1217, 1157, 1069, 1028, 737, 698.

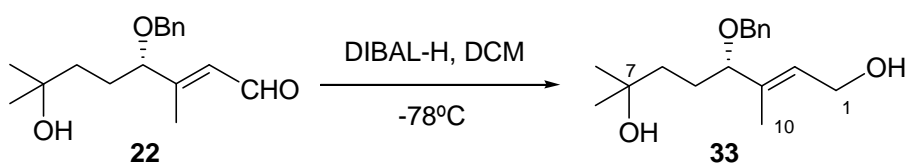
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 26b): 7.38-7.30 (5H, m, -Ph), 5.68 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, H-2), 4.48 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_A), 4.24 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_B), 4.19 (1H, m, H-4), 4.07 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, H-1), 1.9-1.3 (4H, m, H-5 y H-6), 1.73 (3H, s, H-10), 1.19 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 26c) (Tabla XIV).

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$ ($M + \text{H}$) $^+$, 279.1960. Experimental ($M + \text{H}$) $^+$, 279.1955.

$[\alpha]_D^{25} = -20.9^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

REDUCCIÓN DEL ALDEHÍDO 22



Sobre una disolución de **22** (110 mg, 0.40 mmoles) en 4 mL de DCM se añaden, a -78°C y bajo atmósfera de argón, 0.4 mL de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se mantiene la mezcla de reacción con agitación a -78°C durante 90 minutos. Transcurrido este periodo de tiempo se añaden 0.5 mL de agua y se deja que la mezcla alcance progresivamente la temperatura ambiente. Entonces se disuelven los productos en 300 mL de éter, se añaden 3.5 g de NaHCO_3 , 5 g de Na_2SO_4 anhidro y se deja agitando durante 14 horas. Después de este tiempo se filtra por celita y se evapora el

éter, obteniéndose 110 mg de una mezcla con restos de tolueno que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt (6/4→8/2), aislándose 107 mg (97%) del alcohol alílico **33**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(4S)-4-Benciloxi-3,7-dimetil-oct-2-E-en-1,7-diol (33)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 27a): 3400 (ancha), 3032, 2970-2870, 1456, 1377, 1211, 1157, 1072, 737, 698.

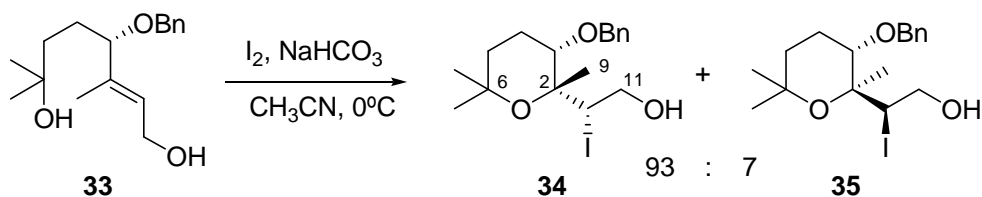
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 27b): 7.35-7.30 (5H, m, Ph), 5.60 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, H-2), 4.46 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.26 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 4.22 (2H, m, H-1), 3.67 (1H, m, H-4), 1.90-1.30 (4H, m, H-5, H-6), 1.65 (3H, s, H-10), 1.19 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 27c) (Tabla XIV).

HRMS, FAB $^+$: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3$ ($M + \text{H}$) $^+$, 279.1960. Experimental ($M + \text{H}$) $^+$, 279.1948.

$[\alpha]_D^{25} = -28.0^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

YODOCICLACIÓN DEL ALDEHÍDO 33



Se disuelven 1.46 g (5.25 mmoles) de **33** en 52 mL de CH_3CN y se añaden, a 0°C , 3.99 g (15.75 mmoles) de I_2 resublimado y 1.32 g (15.75 mmoles) de NaHCO_3 . Se deja agitando permitiendo subir la temperatura lentamente. Transcurridos 90 minutos se diluye la mezcla con AcOEt (900 mL) y se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturado). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 2.13 g de crudo que se

cromatografían sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95:5) aislándose 1.74 g (82%) del tetrahidropirano **34** y 136 mg (6%) del diastereoisómero **35**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(2S,2'R,3'S)-2-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahydro-piran-2'-il)-2-vodoetanol
(34)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig.28a): 3460 (ancha), 2970-2870, 1454, 1377, 1221, 1069, 974, 731, 696.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 28b): 7.46-7.30 (5H, m, Ph), 4.85 (1H, dd, $J = 3.4$ Hz y 10.1 Hz, H-10), 4.58 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.48 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 4.09 (1H, m, H_A -11), 3.94 (1H, m, H_B -11), 3.43 (1H, m, H-3), 2.05-1.85 (4H, m, H-4, H-5), 1.51 (3H, s, H-9), 1.26 y 1.22 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 28c) (Tabla XVI).

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{I}$ ($M + \text{H}$)⁺, 405.0927. Experimental ($M + \text{H}$)⁺, 405.0944.

$[\alpha]_D^{25} = +22.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

(2R,2'S,3'S)-2-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahydro-piran-2'-il)-2-vodoetanol
(35)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 29a): 3450 (ancha), 2970-2870, 1454, 1366, 1221, 1098, 1028, 737, 698.

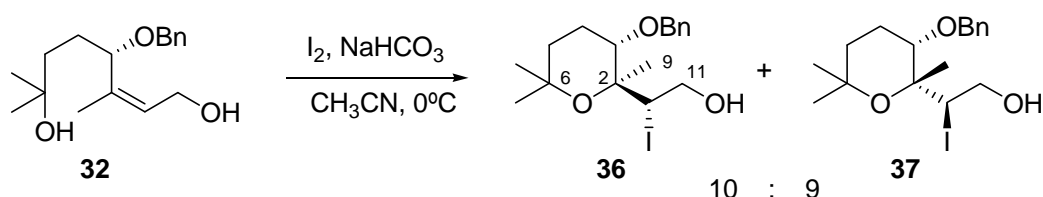
ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig.29b): 7.40-7.30 (5H, m, Ph), 4.69 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.44 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 4.44 (1H, m, H-10), 3.89 (1H, m, H_A -11), 3.74 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz y 10.5 Hz, H-3), 3.66 (1H, m, H_B -11), 2.10-1.30 (4H, m, H-4, H-5), 1.49 (3H, s, H-9), 1.29 y 1.25 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 29c) (Tabla XV).

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{I}$ ($M + \text{H}$) $^+$, 405.0927. Experimental ($M + \text{H}$) $^+$, 405.0952.

$[\alpha]_D^{25} = +6.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

YODOCICLACIÓN DEL ALDEHÍDO 32



Se disuelven 26 mg (0.09 mmoles) de **32** en 1 mL de CH_3CN y se añaden 70 mg (0.27 mmoles) de I_2 y 23 mg (0.27 mmoles) de NaHCO_3 a 0°C . Se mantiene la agitación durante 2 horas dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se diluye la mezcla con AcOEt (200 mL) y se lava con disoluciones acuosas de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora el disolvente para obtener 40 mg de un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: CHCl_3) para obtener 10 mg del tetrahidropirano **36**, 8 mg del tetrahidropirano **37** y 11 mg de mezcla **36/37**, con un rendimiento global del 83%. Las propiedades físicas y espectroscópicas de de estos compuestos son las que se muestran a continuación:

(2S,2'S,3'S)-2-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahidro-piran-2'-il)-2-yodoetanol (36)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 30a): 3496, 2926, 2854, 1458, 1364, 1090, 1030, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 30b): 7.33-7.27 (5H, m, Ph), 4.64 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.50 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 4.58 (1H, t, $J = 3.2$ Hz, H-10), 4.18 (1H, dd, $J = 12.8$ y 3.2 Hz, H_A -11), 3.80 (1H, dd, $J = 12.8$ y 3.2 Hz, H_B -11), 3.83-3.76 (1H, m, H-3), 1.68-1.57 (2H, m, H-5), 1.35-1.20 (2H, m, H-4), 1.46 (3H, s, H-9), 1.24 y 1.20 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 30c) (Tabla XV).

LRMS, FB^+ , m/z (%) (fig. 30d): 91 (95), 154 (90), 204 (15), 259 (5), 307 (10), 405 (3) (M^+).

HRMS, FAB^+ : Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{I}$, (M^+) 405,0927. Experimental, (M^+), 405.0916.

$[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

(2R,2'R,3'S)-2-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahydro-piran-2'-il)-2-yodoetanol
(37)

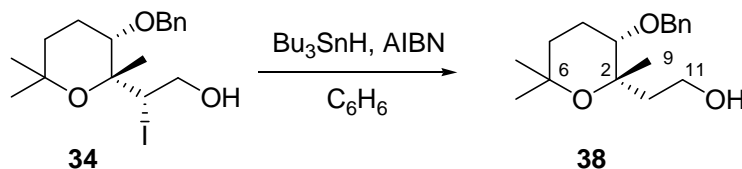
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 31a): 3436 (ancha), 2975, 2926, 2871, 1463, 1375, 1359, 1216, 1101, 1074, 1030, 970, 833.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 31b): 7.40-7.28 (5H, m, Ph), 4.58 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.48 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 4.43 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, H-10), 4.08-4.04 (1H, m, H_A -11), 3.89-3.83 (1H, m, H_B -11), 3.22 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, H-3), 2.01-1.86 (4H, m, H-4, H-5), 1.42 (3H, s, H-9), 1.27 y 1.25 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 31c) (Tabla XVII).

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{I}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 427.0740. Experimental ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 427.0741.

$[\alpha]_D^{25} = +18.3^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

REDUCCIÓN DE 34 CON Bu₃SnH

Sobre una disolución de **34** (1.74 g, 4.30 mmoles) en 50 mL de benceno seco se añaden 100 mg de AIBN y 4.6 mL (17.18 mmoles) de Bu₃SnH. Se calienta la mezcla a ebullición (80 °C) y se mantiene a reflujo durante dos horas y media. A continuación se añaden 100 mg de ácido oxálico y se agita la reacción durante otros 10 minutos, transcurridos los cuales se diluye la mezcla en AcOEt (900 mL) y se lava con disoluciones acuosas de NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturado). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 10 g de un crudo que se cromatografía sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1 → 8:2) aislándose 1.12 g (94%) del alcohol **38** que presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2'S,3'S)-2-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahidropiran-2'-il)-etanol (38)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 32a): 3400 (ancha), 2970-2870, 1454, 1371, 1227, 1109, 1003, 737, 698.

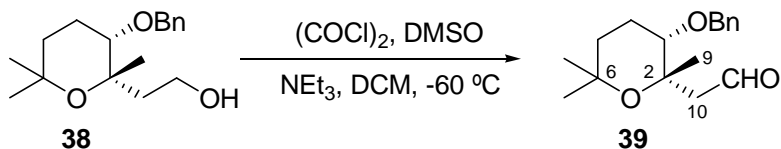
ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 32b): 7.40-7.30 (5H, m, Ph), 4.69 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.46 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.90 (1H, m, H_A-11), 3.80 (1H, m, H_B-11), 3.18 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz y 6.6 Hz, H-3), 2.35-2.25 (1H, m, H_A-10), 2.0-1.30 (5H, m, H-4, H-5 y H_B-10), 1.33 (3H, s, H-9), 1.28 y 1.25 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 32c) (Tabla XV).

HRMS, EI: Calculado para C₁₇H₂₇O₃ ($M + H$)⁺, 279.1960. Experimental ($M + H$)⁺, 279.1956.

$[\alpha]_D^{25} = +28.2^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃)

OXIDACIÓN DE SWERN DE 38



Sobre 0.39 mL (4.43 mmoles) de $(\text{COCl})_2$ disueltos en 18 mL de DCM se añaden, a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de argón, 0.63 mL (8.86 mmoles) de DMSO. Pasados cinco minutos se adicionan 1.12 g (4.03 mmoles) de **38** disueltos en 9 mL de DCM y se mantiene la agitación a esa temperatura durante 30 minutos, transcurridos los cuales se añaden 2.8 mL (20.14 mmoles) de NEt_3 . Se mantiene la agitación a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante cinco minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos más. A continuación se disuelve la mezcla en 400 mL de H_2O y se extrae con AcOEt (x 4). El combinado de fases orgánicas se lava con una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 1.17 g de una mezcla que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95/5 \rightarrow 9/1), para aislar 1.06 g (95%) del aldehído **39**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(2'S,3'S)-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahydro-piran-2'-il)-acetaldehído (39)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 33a): 2980-2860, 2745, 1717, 1456, 1373, 1229, 1109, 1028, 737, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 33b): 9.82 (1H, t, $J = 2.9$ Hz, H-11), 7.35-7.30 (5H, m, Ph), 4.56 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph, H_A), 4.40 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph, H_B), 3.21 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz y 6.4 Hz, H-3), 2.50 (1H, m, H_A -10), 2.0-1.30 (5H, m, H-4, H-5 y H_B -10), 1.33 (3H, s, H-9), 1.23 (6H, s, H-7 y H-8).

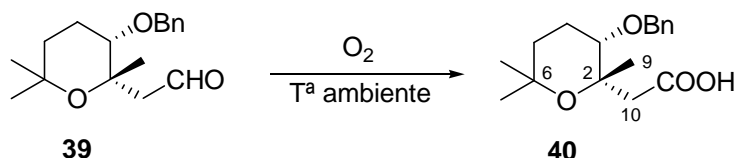
ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 33c) (Tabla XVIII).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 33d): 77 (18), 91 (100), 134 (10), 275 (2) ($\text{M} - \text{H}$) $^+$.

HRMS, FAB $^+$: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 277.1804. Experimental ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 277.1783.

$$[\alpha]_D^{25} = +46.7^\circ (c = 0.8, \text{CHCl}_3)$$

FORMACIÓN DEL ÁCIDO 40



Se mantienen 28 mg (0.10 mmoles) del aldehído **39** a temperatura ambiente en contacto con el oxígeno atmosférico durante 24 horas, transcurridas las cuales se cromatografía la mezcla por sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1→8/2) para aislar 12 mg (41%) del ácido **40**, que presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

Ácido-(2*S*,3*S*)-(3-Benciloxi-2,6,6-trimetil-tetrahidro-piran-2-il)-acético (40)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 34a): 3600-3100 (ancha), 2970-2870, 1738, 1454, 1379, 1227, 1094, 978, 750, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 34b): 7.36-7.30 (5H, m, -Ph), 4.60 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.45 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 3.20 (1H, m, H-3), 2.67 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, $\text{H}_\text{A-10}$), 2.45 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, $\text{H}_\text{B-10}$), 2.0-1.3 (4H, m, H-4 y H-5), 1.33, 1.32 y 1.31 (3H c/u, s, H-9, H-7 y H-8).

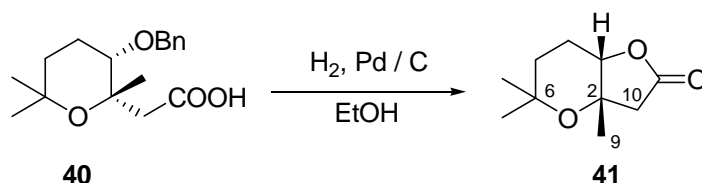
LRMS, EI, m/z (%) (fig. 34c): 65 (15), 77 (16), 91 (100), 105 (18), 185 (5), 275 (2), 293 (4) ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 293.1753. Experimental ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 293.1794.

$$[\alpha]_D^{25} = +27.1^\circ (c = 1.3, \text{CHCl}_3)$$

DESPROTECCIÓN DEL BENCILO DE 40 Y FORMACIÓN DE LA LACTONA

41



Se disuelven 12 mg (0.04 mmoles) de **40** en 1.5 mL de EtOH absoluto y se añaden 3 mg de Pd/C. A continuación se evacúa el oxígeno del sistema y se introduce una atmósfera de hidrógeno, manteniendo la reacción a temperatura ambiente y con buena agitación durante 2 horas. Después se filtra la mezcla por una pequeña cantidad de celita, lavando con AcOEt. Se evapora el disolvente, obteniéndose 9 mg de un crudo que se cromatografía por sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 5 mg (66%) de la lactona **41**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(3a*S*,7a*S*)-3a,5,5-Trimetil-hexahidro-furo[3,2-*b*]-2-piranona (41)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 35a): 2980-2870, 1771, 1458, 1370, 1246, 1184, 1123, 1045, 995, 976, 945, 808, 743.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 35b): 4.27 (1H, t, $J = 3.0$ Hz, H-3), 2.61 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H_A-10), 2.46 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H_B-10), 2.2-1.3 (4H, m, H-4 y H-5), 1.45 (3H, s, H-9), 1.24 y 1.18 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 35c) (Tabla XIX).

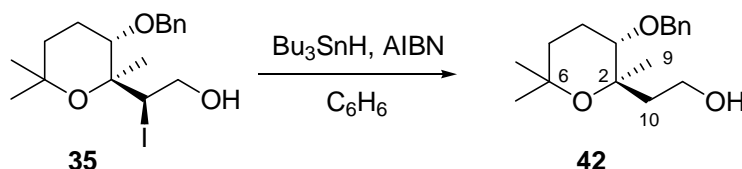
LRMS, EI, m/z (%) (fig. 35d): 55 (100), 69 (82), 77 (99), 98 (78), 107 (35), 141 (45), 151 (11), 169 (52), 185 (7) ($M + H$)⁺.

HRMS, EI: Calculado para C₁₀H₁₇O₃ ($M + H$)⁺, 185.1178. Experimental ($M + H$)⁺, 185.1176.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para C₁₀H₁₆O₃: %C: 65.19, %H: 8.75; Experimental: %C: 64.97, %H: 8.70.

$$[\alpha]_D^{25} = +39.5^\circ \text{ (c = 0.4, CHCl}_3\text{)}$$

REDUCCIÓN DE 35 CON Bu₃SnH



Sobre una disolución de **35** (29 mg, 0.07 mmoles) en 2 mL de benceno seco se añaden 10 mg de AIBN y 0.08 mL (0.29 mmoles) de Bu₃SnH. Se calienta la mezcla a ebullición (80 °C) durante una hora. A continuación se añaden 20 mg de ácido oxálico y se agita la reacción durante otros 10 minutos, transcurridos los cuales se diluye la mezcla en AcOEt (100 mL) y se lava con disoluciones acuosas de NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturado). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 134 mg de un crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1) aislándose 12 mg (60%) del alcohol **42** que presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2'R,3'S)-2-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahidro-piran-2'-il)-etanol (42)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 36a): 3400 (ancha), 2970-2870, 1454, 1366, 1225, 1096, 993, 737, 698.

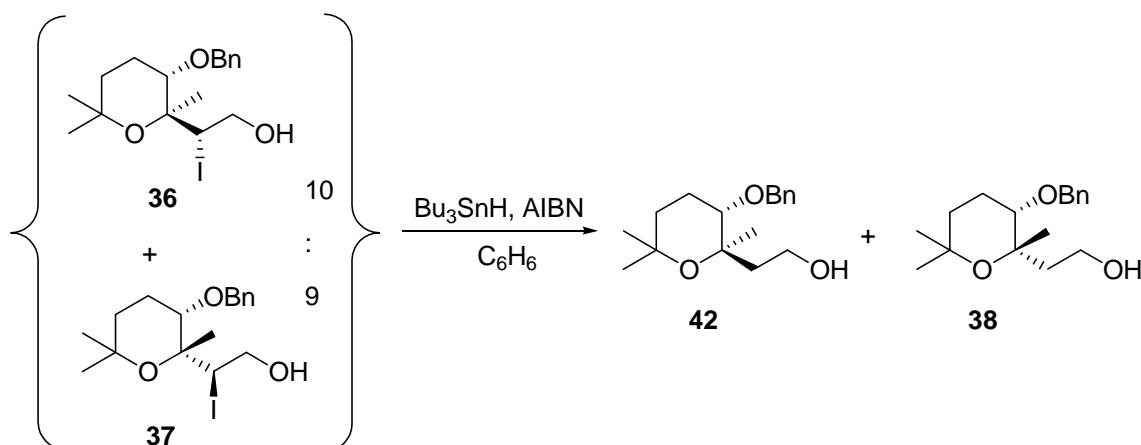
ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 36b): 7.34-7.30 (5H, m, Ph), 4.65 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.42 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.72-3.68 (2H, m, H-11), 3.37 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz y 11.3 Hz, H-3), 2.0-1.30 (6H, m, H-4, H-5 y H-10), 1.33 (3H, s, H-9), 1.28 y 1.18 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 36c) (Tabla XV).

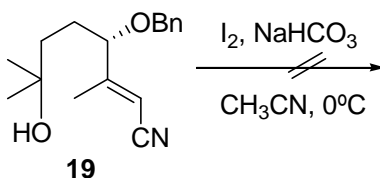
HRMS, EI: Calculado para C₁₇H₂₇O₃ ($M + H$)⁺, 279.1960. Experimental ($M + H$)⁺, 279.1946.

$$[\alpha]_D^{25} = +36.2^\circ (c = 0.5, \text{CHCl}_3)$$

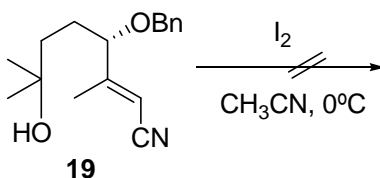
REDUCCIÓN DE LA MEZCLA 36/37 CON Bu_3SnH



Sobre una disolución de la mezcla de tetrahidropiranos **36** y **37** (11 mg, 0.03 mmoles) en 1 mL de benceno seco se añaden 10 mg de AIBN y 29 μL (0.11 mmoles) de Bu_3SnH . Se calienta la mezcla a ebullición (80 °C) durante una hora. A continuación se añaden 20 mg de ácido oxálico y se agita la reacción durante otros 10 minutos, transcurridos los cuales se diluye la mezcla en AcOEt (150 mL) y se lava con disoluciones acuosas de NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturado). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 10 mg de un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1→8:2) aislandose 2 mg (26%) del alcohol **42** y 5 mg (66%) del alcohol **38**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas ya han sido descritas anteriormente.

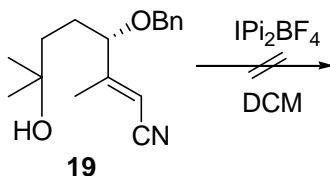
REACCIÓN DEL NITRILO 19 CON I₂ Y NaHCO₃

Sobre una disolución de **19** (18 mg, 0.07 mmoles) en 1 mL de CH₃CN a 0°C se añaden 51 mg (0.20 mmoles) de I₂ y 17 mg (0.20 mmoles) de NaHCO₃. Se mantiene la agitación durante 19 horas dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Al no observar evolución alguna del producto de partida por CCF, se diluye la mezcla con AcOEt (50 mL) y se lava con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el material de partida sin reaccionar.

REACCIÓN DEL NITRILO 19 CON I₂

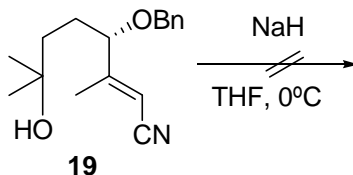
Sobre una disolución de **19** (18 mg, 0.07 mmoles) en 1 mL de CH₃CN a 0°C se añaden 51 mg (0.20 mmoles) de I₂. Se mantiene la agitación durante 72 horas dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Durante este tiempo no se observa evolución del producto de partida por CCF, así pues, se diluye la mezcla con AcOEt (50 mL) y se lava con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el material de partida en su totalidad sin reaccionar.

REACCIÓN DEL NITRILO **19** CON IPi_2BF_4

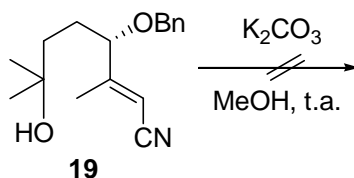


Sobre una disolución de **19** (35 mg, 0.13 mmoles) en 1.3 mL de DCM seco y bajo atmósfera de argón se añaden 52 mg (0.14 mmoles) de IPi_2BF_4 . Se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. A no observarse evolución del producto de partida por CCF, se diluye la mezcla con DCM (50 mL) y se lava con disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), H_2O y disolución acuosa saturada de NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el material de partida en su totalidad sin reaccionar.

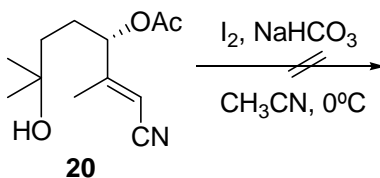
REACCIÓN DEL NITRILO **19** CON NaH



Sobre una suspensión de NaH (2.4 mg, 0.10 mmoles, 60% en parafina y previamente lavado con dos porciones de THF de 1 mL) en 0.3 mL de THF se añaden a 0°C 18 mg (0.07 mmoles) de **19** disueltos en 0.5 mL de THF, bajo atmósfera de argón. Se mantiene la agitación durante 17 horas dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Al no observar evolución alguna del producto de partida por CCF, se para la reacción añadiendo 1 mL de THF húmedo a 0°C . Se deja agitando durante 15 minutos y se extrae con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida sin reaccionar.

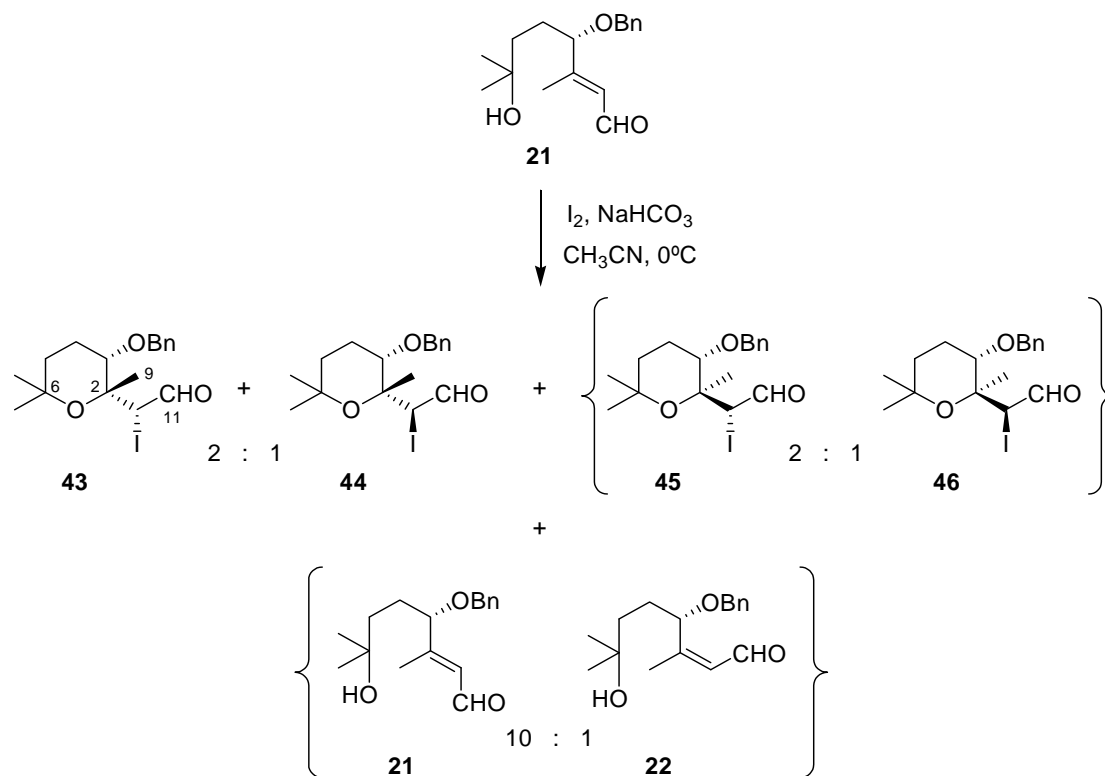
REACCIÓN DEL NITRILO 19 CON K₂CO₃

Sobre una disolución de **19** (18 mg, 0.07 mmoles) en 1 mL de MeOH se añaden 100 mg de K₂CO₃ y se deja agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo HCl 2M hasta alcanzar pH neutro. Seguidamente se extrae con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida sin reaccionar.

REACCIÓN DEL NITRILO 20 CON I₂ Y NaHCO₃

Sobre una disolución de **20** (18 mg, 0.08 mmoles) en 1 mL de CH₃CN a 0°C se añaden 60 mg (0.24 mmoles) de I₂ y 20 mg (0.24 mmoles) de NaHCO₃. Se mantiene la agitación durante 48 horas dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Al no observar evolución alguna del producto de partida por CCF, se diluye la mezcla con AcOEt (50 mL) y se lava con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el material de partida sin reaccionar.

YODOCICLACIÓN DEL ALDEHÍDO **21**



Se disuelven 48 mg (0.17 mmoles) de **21** en 1.7 mL de CH₃CN y se añaden 132 mg (0.52 mmoles) de I₂ resublimado y 44 mg (0.52 mmoles) de NaHCO₃ a 0°C. Se mantiene la agitación durante 5 horas dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con AcOEt (200 mL) y se lava con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 60 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 98:2). Se aíslan 27 mg de una mezcla de los tetrahidropiranos **45** y **46** en una proporción 2:1, 6 mg de una mezcla de dichos tetrahidropiranos y de **44**, 3 mg del tetrahidropirano **44** y 10 mg del tetrahidropirano **43** (como un sólido cristalino), con un rendimiento global del 66%. Asimismo, se separaron 11 mg (23%) de una mezcla del aldehído de partida **21** y de su isómero **22** en una proporción 10:1. Las propiedades físicas y espectroscópicas de estos compuestos se muestran a continuación:

(2R,2'R,3'S)-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahidro-piran-2'-il)-vodo-acetaldehído (43)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 37a): 3065, 3032, 2970-2870, 2731, 1705, 1454, 1373, 1225, 1115, 1071, 1028, 974, 750, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 37b): 9.27 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-11), 7.36-7.30 (5H, m, Ph), 4.54 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-10), 4.47 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_A), 4.43 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_B), 3.36 (1H, t, $J = 2.1$ Hz, H-3), 1.95-1.80 (3H, m, H-4 y H-5), 1.44 (3H, s, H-9), 1.30-1.20 (1H, m, H-5), 1.22 y 1.21 (3H, c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 37c) (Tabla XVIII).

LRMS, FAB $^+$, m/z (%) (fig. 37d): 69 (15), 91 (100), 154 (16), 295 (20), 403 (3) (M + H) $^+$.

HRMS, FAB $^+$: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{I}$ (M + H) $^+$, 403.0770. Experimental (M + H) $^+$, 403.0753.

$[\alpha]_D^{25} = -84.5^\circ$ (c = 0.7, CHCl_3)

P.F. : 70-72 °C (Recristalizado en AcOEt-hexano)

(2S,2'R,3'S)-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahidro-piran-2'-il)-vodo-acetaldehído (44)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 38a): 3065, 3032, 2970-2870, 2731, 1713, 1454, 1373, 1223, 1098, 976, 737, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 38b): 9.20 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-11), 7.35-7.30 (5H, m, Ph), 4.75 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-10), 4.53 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_A), 4.42 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_B), 3.63 (1H, t, $J = 4.2$ Hz, H-3), 1.90-1.30 (4H, m, H-4 y H-5), 1.47 (3H, s, H-9), 1.27 y 1.24 (3H, c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 38c) (Tabla XVIII).

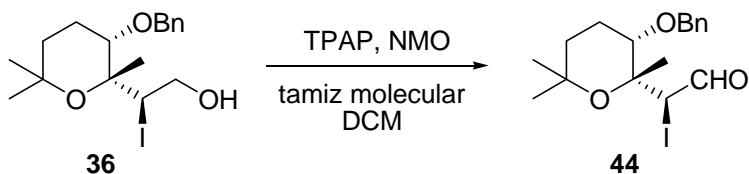
LRMS, FAB $^+$, m/z (%) (fig. 38d): 69 (31), 91 (100), 137 (8), 233 (8), 295 (12), 403 (1) (M + H) $^+$.

$$[\alpha]_D^{25} = +35.5^\circ \text{ (c = 0.4, CHCl}_3\text{)}$$

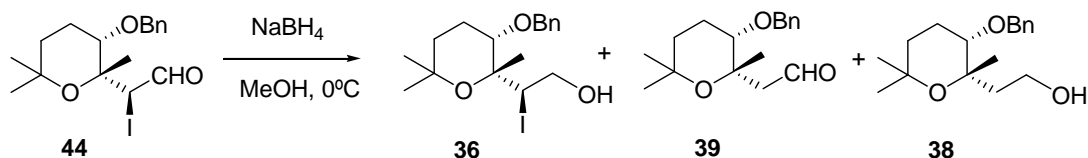
(2R,2'S,3'S)-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahydro-piran-2'-il)-yodo-acetaldehído (45) y (2S,2'S,3'S)-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahydro-piran-2'-il)-yodo-acetaldehído (46)

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 39): 9.33 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-11), 7.37-7.27 (5H, m, Ph), 4.62 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.44 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 4.53 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-10), 3.60-3.55 (1H, m, H-3), 2.00-1.50 (4H, m, H-4 y H-5), 1.46 (3H, s, H-9), 1.31 y 1.29 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

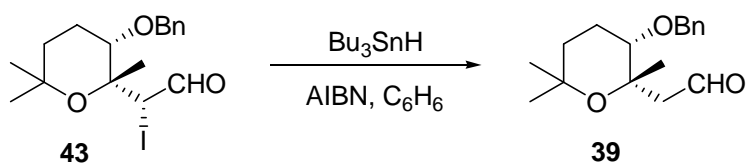
OXIDACIÓN DE 36 CON TPAP



Sobre una disolución agitada de **36** (9 mg, 0.02 mmoles) en 0.3 mL de DCM se añade tamiz molecular (3 Å, activado), NMO (9 mg, 0.07 mmoles) y una cantidad catalítica de TPAP. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora, se filtra por sílice, lavando abundantemente con DCM, para obtener 7 mg (79%) del aldehído **44**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas ya han sido descritas.

REDUCCIÓN DE 44 CON NaBH₄

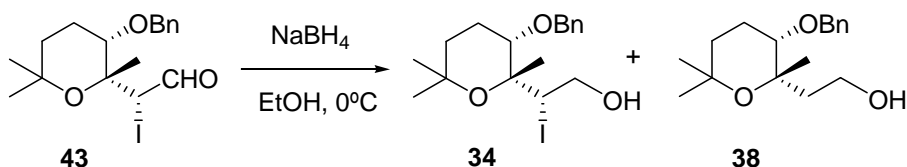
Se disuelven 6 mg (0.015 mmoles) de **44** en 0.3 mL de MeOH seco bajo atmósfera de argón. Se añaden con agitación 0.7 mg (0.018 mmoles) de NaBH₄ a 0°C y se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo se evapora el MeOH, se diluye con agua, se extrae varias veces con AcOEt y el combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con agua y una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 7 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95:5 → 8:2), aislándose 1 mg (25%) de **39**, 1 mg (24%) de **38** y trazas de **36**. Las propiedades físicas y espectroscópicas de estos compuestos ya han sido descritas anteriormente.

REDUCCIÓN DE 43 CON Bu₃SnH

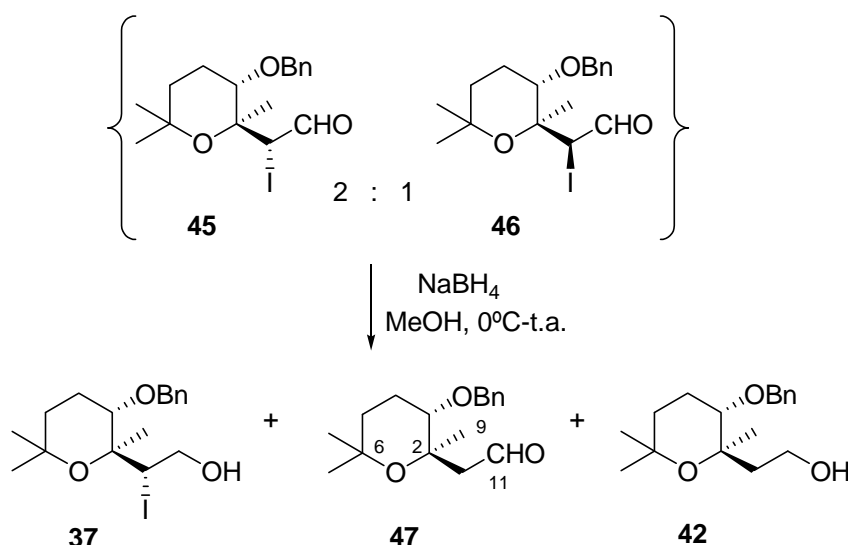
Sobre una disolución de **43** (5 mg, 0.012 mmoles) en 1 mL de benceno seco se añaden 3 mg de AIBN y 0.02 mL (0.074 mmoles) de Bu₃SnH. Se calienta la mezcla a ebullición (80 °C) durante 1 hora. A continuación se añaden 5 mg de ácido oxálico y se agita la reacción durante otros 10 minutos, transcurridos los cuales se diluye la mezcla en AcOEt (100 mL) y se lava con disoluciones acuosas de NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturado). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 86 mg de un crudo que se cromatografían sobre sílicagel flash

(eluyente: hexano/AcOEt 95/5), aislándose 3 mg (87%) del aldehído **39**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas ya han sido descritas anteriormente.

REDUCCIÓN DEL ALDEHÍDO 43 CON NaBH₄



Se disuelven 25 mg (0.062 mmoles) de **43** en 1 mL de EtOH absoluto bajo atmósfera de argón. Se añaden con agitación 3 mg (0.075 mmoles) de NaBH₄ a 0°C y se deja reaccionando permitiendo que suba la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo se evapora el EtOH, se diluye con agua, se extrae varias veces con AcOEt y el combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con agua y una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 23 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2), aislándose 5 mg (20%) de **34** y 9 mg (52%) de **38**. Las propiedades físicas y espectroscópicas de estos compuestos ya han sido descritas anteriormente.

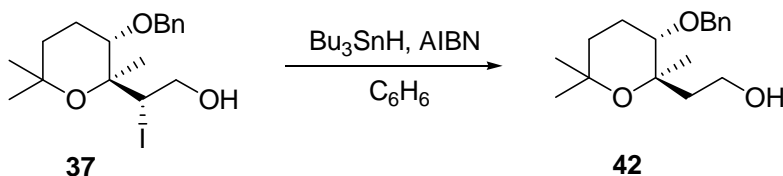
REDUCCIÓN DE LA MEZCLA DE ALDEHÍDOS 45/46 CON NaBH₄

Se disuelven 27 mg (0.07 mmoles) de la mezcla **45/46** en 1 mL de MeOH seco bajo atmósfera de argón. Se añaden 3.0 mg (0.08 mmoles) de NaBH₄ a 0°C y se deja reaccionando con buena agitación permitiendo que suba la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo se evapora el MeOH, se diluye con agua, se extrae varias veces con AcOEt y el combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con agua y una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 20 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95:5 → 8:2), aislándose 2 mg (11%) de **47**, 5 mg (20%) de **37** y 7 mg (40%) de **42**. Las propiedades espectroscópicas de **37** y **42** ya han sido descritas anteriormente y las del aldehído **47** son las que se indican a continuación:

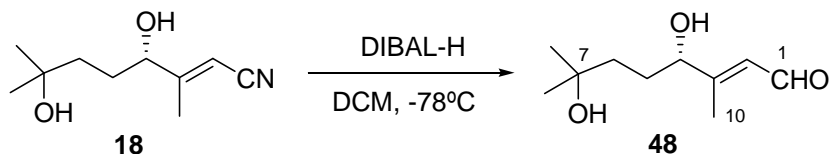
(2'R,3'S)-(3'-Benciloxi-2',6',6'-trimetil-tetrahydro-piran-2'-il)-acetaldehído (47)

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 40): 9.75 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-11), 7.30 (5H, m, Ph), 4.60 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.38 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.29 (1H, dd, *J* = 4.2 Hz y 10.4 Hz, H-3), 2.46 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H_A-10), 2.0-1.30 (5H, m, H-4, H-5 y H_B-10), 1.35, 1.25 y 1.13 (3H c/u, s, H-7, H-8 y H-9).

REDUCCIÓN DEL ALCOHOL 37 CON Bu₃SnH



Se disuelven 7 mg (0.017 mmoles) de **37** en 1 mL de benceno seco y se añaden 19 μL (0.07 mmoles) de Bu₃SnH y una cantidad catalítica de AIBN. Se calienta la mezcla a ebullición (80 °C) durante 2 horas. A continuación se añaden 5 mg de ácido oxálico y se agita la reacción durante otros 10 minutos, transcurridos los cuales se diluye la mezcla en AcOEt (100 mL) y se lava éste con disoluciones acuosas de NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturado). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9/1) aislándose 3 mg (63%) del alcohol **42** cuyas propiedades físicas y espectroscópicas ya han sido descritas con anterioridad.

REDUCCIÓN DEL NITRILO 18 CON DIBAL-H

Se disuelve **18** (150 mg, 0.81 mmoles) en 9 mL de DCM seco, se baja la temperatura a -78°C y se pone bajo atmósfera de argón. Entonces se añaden 2.5 mL de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno y se deja reaccionar a esa temperatura durante una hora. Pasado este tiempo se añade la mezcla de reacción sobre 30 mL de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se deja agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se extrae varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de NaCl (saturada) y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente para obtener 90 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 7:3 \rightarrow 6:4), recuperándose 25 mg (17%) de producto de partida y aislándose 23 mg (15%) del aldehído **48**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se muestran a continuación:

(4S)-4,7-Dihidroxi-3,7-dimetil-oct-E-2-enal (48)

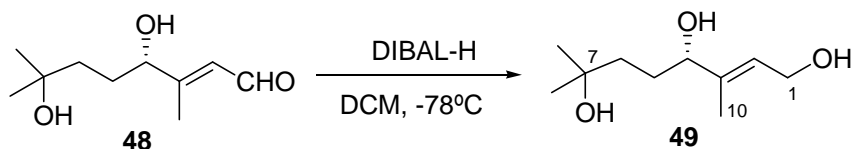
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 41a): 3389, 2969, 2918, 2849, 1664, 1383.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 41b): 10.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 6.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-2), 4.18 (1H, m, H-4), 2.16 (3H, s, H-10), 1.86-1.55 (4H, m, H-5 y H-6), 1.26 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 41c) (Tabla XX).

$$[\alpha]_D^{25} = +3.7^{\circ} (c = 0.4, \text{CHCl}_3)$$

REDUCCIÓN DEL ALDEHIDO 48 CON DIBAL-H



Se disuelve **48** (17 mg, 0.09 mmoles) en 1.5 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón, se baja la temperatura a -78°C y se añaden con buena agitación 2.5 mL de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se deja reaccionar a esa temperatura durante una hora y luego se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. A continuación se para la reacción añadiendo una gota de HCl 2M. Se añaden 10 mL de DCM, 0.5 g de NaHCO_3 y 0.5 g de Na_2SO_4 anhidro a la mezcla de reacción y se deja agitando durante 2 horas, transcurridas las cuales se filtra por celita. El crudo obtenido se cromatografía en columna sobre sílicagel (eluyente: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5), pudiéndose aislar únicamente 3 mg (18%) de **49**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se muestran a continuación:

(4S)-3,7-Dimetil-oct-E-2-en-1,4,7-triol, *ent*-Sachalinol A (49)

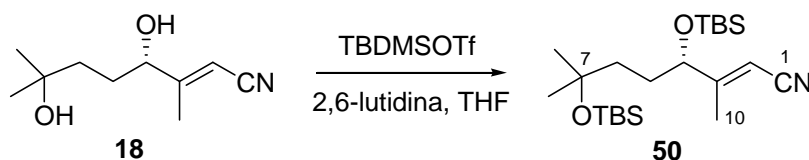
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 42a): 3348 (ancha), 2964, 2866, 1375, 1310, 1211, 1156, 1058, 1003, 904.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD , δ ppm) (fig. 42b): 5.54 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, H-2), 4.13 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, H-1), 3.91 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-4), 1.64 (3H, s, H-10), 1.58-1.41 (4H, m, H-5 y H-6), 1.17 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD , δ ppm) (fig. 42c) (Tabla XX).

HRMS, ESI (fig. 42d): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 211.1304. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 211.1298.

$[\alpha]_D^{25} = -1.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, MeOH)

PROTECCIÓN DE 18 CON TBDMSOTf

Sobre una disolución de **18** (47 mg, 0.26 mmoles) en THF seco a 0°C, se añade 2,6-lutidina (90 μL , 0.77 mmoles), TBDMSOTf (176 μL , 0.77 mmoles) y se deja reaccionando a esa temperatura durante dos horas. Pasado este tiempo, la reacción se para añadiendo una disolución saturada de NaHCO_3 hasta alcanzar pH neutro y seguidamente se extrae con AcOEt (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 200 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95:5), aislándose 86 mg (85%) del compuesto diprotegido **50**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(4S)-4,7-Bis(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3,7-dimetil-oct-E-2-en-nitrilo (50)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 43a): 2956, 2930, 2887, 2858, 2220, 1640, 1463, 1382, 1364, 1254, 1218, 1150, 1103, 938.

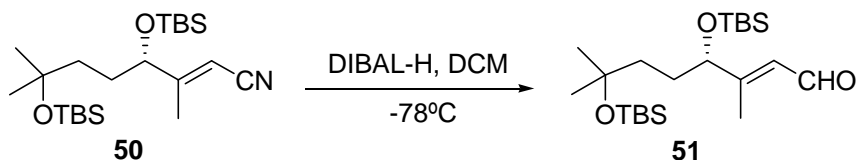
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 43b): 5.43 (1H, s, H-2), 4.13 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, H-4), 1.98 (3H, s, H-10), 1.70-1.30 (4H, m, H-5 y H-6), 1.17 (6H, s, H-8 y H-9), 0.89 y 0.84 (9H c/u, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$), 0.053 (6H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$), 0.009 y -0.002 (3H c/u, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 43c) (Tabla XXI).

HRMS, ESI (fig. 43d): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{NO}_2\text{NaSi}_2$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 434.2881. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 434.2901.

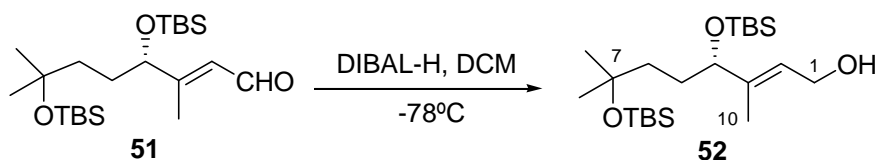
$[\alpha]_D^{25} = -5.7^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

REDUCCIÓN DE 50 CON DIBAL-H



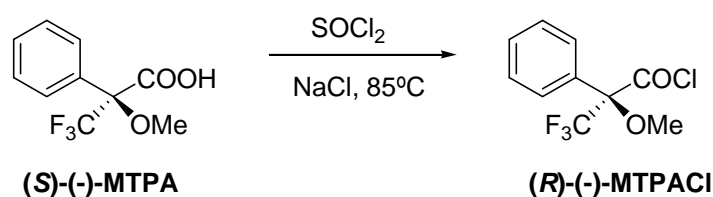
Se disuelven 85 mg (0.21 mmoles) de **50** en 2 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -78°C y se añaden 0.30 mL (0.46 mmoles) de una disolución de DIBAL-H 1.5 M en tolueno. Se mantiene la reacción a esa temperatura durante 1 hora, transcurrida la cual se vierte la mezcla de reacción sobre 50 mL de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos y seguidamente se extrae con AcOEt (x4). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 73 mg (85%) del aldehído **51** que se utiliza sin previa purificación en la siguiente reacción de reducción.

REDUCCIÓN DE 51 CON DIBAL-H



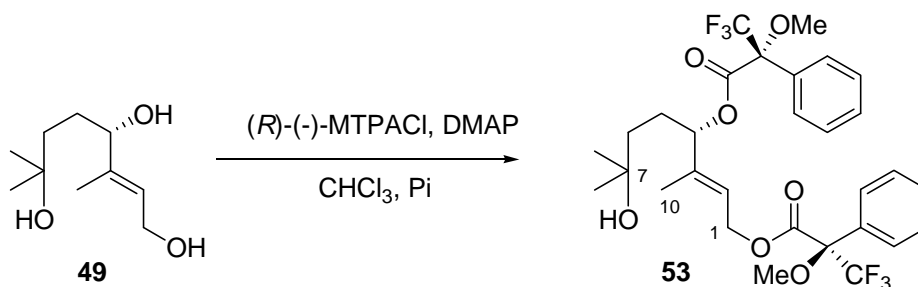
Se disuelven 73 mg (0.17 mmoles) de **51** en 2 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -78°C y se añaden 0.22 mL (0.33 mmoles) de una disolución de DIBAL-H 1.5 M en tolueno. Se deja reaccionando a -78°C durante una hora. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo 0.2 mL de agua y se deja la mezcla agitando, permitiendo que alcance progresivamente temperatura ambiente. Entonces se disuelven los productos en 200 mL de éter, se añaden 2 g de NaHCO₃, 2 g de Na₂SO₄ anhidro y se deja agitando vigorosamente durante 3 horas. Seguidamente se filtra por celita y se evapora el disolvente, obteniéndose 80 mg de crudo con

FORMACIÓN DEL (R)-(-)-MTPACI



Se disuelven 1.08 g (4.61 mmoles) de (S)-(-)-MTPA y 45 mg de NaCl en 4 mL de SOCl₂ previamente destilado y se calienta a 85°C durante dos días bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo se evapora el exceso de SOCl₂ y se purifica el (R)-(-)-MTPACI por destilación a presión reducida en un Kügelrhor (110 °C, 18 mmHg) obteniéndose 805 mg (69%) de (R)-(-)-MTPACI.

FORMACIÓN DE LOS ÉSTERES DE MOSHER DE 49



A una disolución agitada de **49** (10 mg, 0.05 mmoles) en 0.8 mL de CHCl₃ se añaden sucesivamente 0.8 mL de piridina, una cantidad catalítica de DMAP y 100 µL (0.53 mmoles) de (R)-(-)-MTPACI a 0°C. Se deja la mezcla reaccionando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se añade AcOEt (100 mL) y se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de CuSO₄ (20%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre NaSO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 100 mg de crudo con restos de piridina que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 8:2) para obtener 20 mg (61%) del compuesto **53**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(4'S,2R)-Bis-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato) de (7'-hidroxi-3',7'-dimetil-oct-E-2'-en-1',4'-diilo) (53)

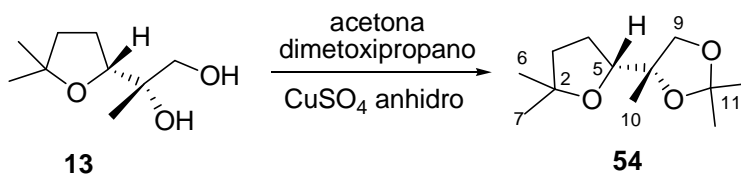
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 45a): 3452 (ancha), 2970, 2844, 1748, 1496, 1452, 1375, 1271, 1173, 1118, 1025, 992.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 45b): 7.49-7.36 (10H, m, -Ph), 5.70 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2), 5.36 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, H-4), 4.90 (1H, dd, $J = 12.5$ y 7.0 Hz, H_A -1), 4.78 (1H, dd, $J = 12.5$ y 7.0 Hz, H_B -1), 3.52 y 3.48 (3H c/u, s, CH_3O), 1.79-1.64 y 1.27-1.23 (2H c/u, m, H-5 y H-6), 1.74 (3H, s, H-10), 1.13 y 1.11 (3H c/u, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 45c) (Tabla XX).

HRMS, ESI (fig. 45d): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{F}_6\text{Na}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 643.2101. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 643.2078.

$[\alpha]_D^{25} = -48.0^\circ$ (c = 1.1, CHCl_3)

PROTECCIÓN DE 13 COMO ACETÓNIDO

Se disuelve **13** (200 mg, 1.15 mmoles) en 6 mL de acetona seca bajo atmósfera de argón, y se adiciona una pequeña cantidad de CuSO_4 anhidro. A continuación se añaden 1.1 mL de dimetoxipropano y se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo se filtra por celita, lavando abundantemente con AcOEt. Por último se evapora el disolvente, obteniéndose 250 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1). Se aíslan 170 mg (70%) de **54**, el cual presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

(4*S*,2'*R*)-4-(5',5'-Dimetil-tetrahidro-furan-2'-il)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (54)

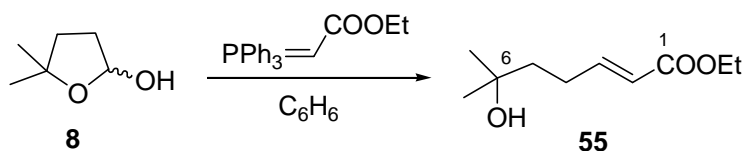
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 46a): 2975, 2934, 2872, 1464, 1371, 1262, 1205, 1123, 1061, 993, 900, 833.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 46b): 3.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, $\text{H}_{\text{A}-9}$), 3.69 (1H, dd, $J = 8.5$ y 0.8 Hz, $\text{H}_{\text{B}-9}$), 3.91 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-5), 1.98-1.93 (1H, m, $\text{H}_{\text{A}-4}$), 1.84-1.79 (1H, m, $\text{H}_{\text{B}-4}$), 1.70-1.63 (1H, m, H-3), 1.36 (3H, s, H-12), 1.35 (3H, s, H-13), 1.20 (6H, s, H-6 y H-10), 1.17 (3H, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 46c) (Tabla III).

HRMS, ESI (fig. 46d): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 237.1461. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 237.1460.

**REACCIÓN DE WITTIG DEL LACTOL 8 CON
(CARBETOXIMETILEN)TRIFENILFOSFORANO**



A una disolución de **8** (5.0 g, 43.80 mmoles) en 150 mL de benceno se añaden 22.8 g (65.70 mmoles) de $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$. Se calienta la mezcla a ebullición (85°C) y se mantiene a reflujo durante 20 horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente parcialmente (hasta un volumen de aproximadamente 10 mL) para evitar así la precipitación del óxido de trifenilfosfina. El crudo obtenido se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose 4.9 g (60%) de **55**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

6-Hidroxi-6-metil-hept-*E*-2-enoato de etilo (55)

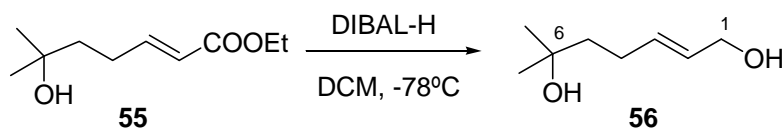
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 47a): 3430, 2970, 2926, 1715, 1655, 1463, 1364, 1273, 1174, 1040, 988, 926, 854.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 47b): 7.00 (1H, dt, $J = 15.6$ y 6.8 Hz, H-3), 5.84 (1H, dt, $J = 15.6$ y 1.6 Hz, H-2), 4.18 (2H, c, $J = 7.2$ Hz, O-CH₂-CH₃), 2.37- 2.25 (2H, m, H-4), 1.66- 1.58 (2H, m, H-5), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, O-CH₂-CH₃), 1.25 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 47c) (Tabla V).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 47d): 59 (100), 69 (22), 81 (23), 95 (28), 125 (26), 168 (13), 186 (2) (M)⁺.

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M)⁺, 186.1256. Experimental (M)⁺, 186.1237.

REDUCCIÓN DEL ÉSTER 55

Sobre una disolución agitada de **55** (3.0 g, 16.10 mmoles) en 150 mL de DCM seco a -78°C se añaden bajo atmósfera de argón 26.6 mL de una disolución de DIBAL-H 1.5 M en tolueno. Se deja reaccionando a esa temperatura durante 2 horas, transcurridas las cuales se añaden 5 mL de agua y se deja agitando hasta que la mezcla alcanza temperatura ambiente. A continuación se añade la mezcla de reacción sobre 1L de éter, se adicionan 25 g de NaHCO_3 , 25 g de Na_2SO_4 anhidro y se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado este tiempo, se filtra por celita, lavando abundantemente con éter. Tras evaporar el disolvente se obtienen 3 g de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 1:1). Finalmente se aíslan 2 g (87%) de **56**, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

6-Metil-hept-E-2-en-1,6-diol (56)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 48a): 3348, 2970, 2921, 2860, 1666, 1381, 1211, 1149, 1092, 998, 967, 916.

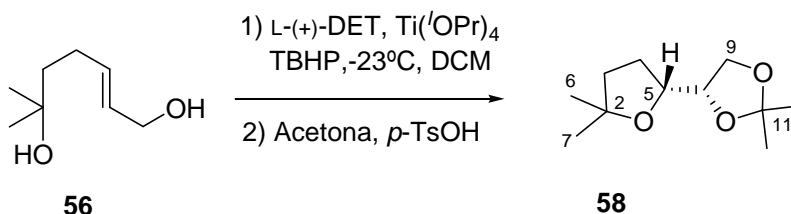
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 48b): 5.82-5.58 (2H, m, H-2 y H-3), 4.09 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, H-1), 2.18-2.09 (2H, m, H-4), 1.61-1.52 (2H, m, H-5), 1.23 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 48c) (Tabla VIII).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 48d): 59 (100), 82 (30), 93 (18), 111 (24), 126 (10), 144 (1) (M) $^+$.

HRMS, EI: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M) $^+$, 144.1150. Experimental (M) $^+$, 144.1138.

**EPOXIDACIÓN DE SHARPLESS DE 56 Y POSTERIOR PROTECCIÓN
COMO ACETÓNIDO**



Se disuelven 923 mg (4.47 mmoles) de L-(+)-DET en 20 mL de DCM destilado y seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -23°C y se añaden 1.1 mL (3.73 mmoles) de $\text{Ti}^i(\text{OPr})_4$. Pasados 10 minutos en estas condiciones se añaden 537 mg (3.73 mmoles) de **56** disueltos en 17 mL de DCM. Se deja agitando a -23°C durante 5 minutos, y entonces se añaden 1.3 mL (7.46 mmoles) de una disolución de TBHP 5.5 M en *n*-decano. Se mantiene la reacción a -23°C durante 23 horas.

Pasado este tiempo se añaden (a -23°C) 5 mL de una disolución acuosa de ácido tartárico (10%). Se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante una hora más. Se filtra la mezcla por celita, lavando abundantemente con éter (300 mL). Posteriormente se lava con agua y se evapora parte del éter (hasta 50 mL aproximadamente). Se baja la temperatura a 0°C y se añaden 7 mL de NaOH 1M; se deja agitando en estas condiciones durante 45 minutos. A continuación se separa la fase orgánica y se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada. La fase acuosa se extrae con éter (2 veces) y se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada. Se reúnen las fases etéreas y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se evapora el éter, obteniéndose un crudo que se redissuelve en acetona destilada (10 mL). Tras añadir una cantidad catalítica de *p*-TsOH se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 5 horas. Pasado este tiempo se añade una disolución acuosa de NaHCO_3 (5%) hasta pH neutro y se extrae con éter. Las fases etéreas combinadas se lavan con H_2O y con disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el éter, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 3:7). Se aíslan 75 mg (10%) del compuesto **58**, el cual presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

(4*S*,2'*R*)-4-(5',5'-Dimetil-tetrahidro-furan-2'-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (58)

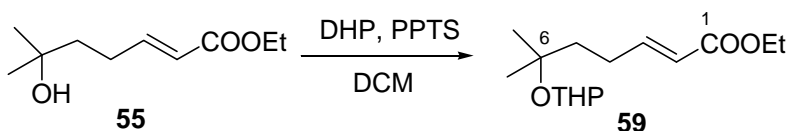
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 50a): 2971, 2929, 2874, 1733, 1459, 1380, 1250, 1214, 1144, 1062, 842.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 50b): 4.06 (1H, dd, $J = 8.2$ y 5.8 Hz, H_A -9), 3.81 (1H, dd, $J = 8.2$ y 5.8 Hz, H_B -9), 3.91-3.87 (2H, m, H-5 y H-8), 1.73-1.69 (2H, m, H-3), 2.13-2.07 (1H, m, H_A -4), 1.90-1.86 (1H, m, H_B -4), 1.38 (3H, s, H-12), 1.33 (3H, s, H-13), 1.22 (3H, s, H-6), 1.19 (3H, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 50c) (Tabla IV).

LRMS, ESI, m/z (%) (fig. 50d): 101 (22), 137 (40), 141 (14), 199 (36), 210(25), 223 (100) ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 223.1304. Experimental ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$, 223.1297.

REACCIÓN DE PROTECCIÓN DEL ÉSTER 55

Se disuelven 4.0 g (21.47 mmoles) de **55** en 200 mL de DCM seco. A continuación se añade una cantidad catalítica de PPTS. Se pone bajo atmósfera de argon y se adicionan 4.9 mL (53.68 mmoles) de DHP. Se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se evapora parte del DCM (hasta unos 50 mL aproximadamente), se añade AcOEt y se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para dar 7 g de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel (eluyente: hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 5.1 g (88%) de **59**, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

6-Metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-hept-E-2-enoato de etilo (59)

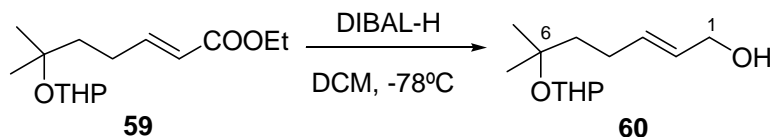
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 51a): 2937, 2860, 1721, 1644, 1452, 1370, 1260, 1185, 1133, 1024, 993.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 51b): 6.97 (1H, dt, $J = 15.6$ y 6.8, H-3), 5.78 (1H, dt, $J = 15.6$ y 1.6 Hz, H-2), 4.67 (1H, m, H-1'), 4.14 (2H, c, $J = 7.2$, -O-CH₂-CH₃), 3.90 y 3.42 (1H c/u, m, H-5'), 2.30-2.24 (2H, m, H-4), 1.70-1.42 (8H, m, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, -O-CH₂-CH₃), 1.21 y 1.18 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 51c) (Tabla VI).

LRMS, ESI, m/z (%) (fig. 51d): 102 (40), 123 (40), 141 (13), 169 (81), 187 (22), 246 (9), 271 (5) (M + H)⁺, 290 (27), 297 (16), 293 (100) (M + Na)⁺.

REACCIÓN DE REDUCCIÓN DEL ÉSTER 59 CON DIBAL-H



Se disuelve **59** (2.9 g, 10.72 mmoles) en 110 mL de DCM seco, se pone bajo atmósfera de argón y se baja la temperatura a -78°C . Seguidamente se añaden 18 mL (26.81 mmoles) de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se deja reaccionando a -78°C durante 1 hora. Pasado este tiempo se añaden 2 mL de agua y se deja la mezcla agitando, permitiendo que alcance progresivamente temperatura ambiente. Entonces se disuelven los productos en 1L de éter, se añaden 30 g de NaHCO_3 , 30 g de Na_2SO_4 anhidro y se deja agitando vigorosamente durante 3 horas. Pasado este tiempo se filtra por celita, se evapora el disolvente y el crudo se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se obtienen 2 g (82%) del alcohol alílico **60**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

6-Metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-hept-E-2-en-1-ol (60)

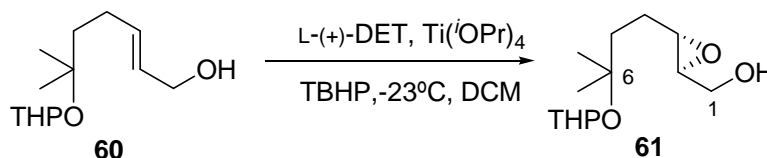
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 52a): 3396, 2941, 2867, 1676, 1454, 1383, 1199, 1130, 1076, 1024, 988, 942, 869, 812.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 52b): 5.80-5.57 (2H, m, H-2 y H-3), 4.72 (1H, m, H-1'), 4.08 (2H, d, $J = 4.4$ Hz, H-1), 4.00-3.90 y 3.50-3.39 (1H c/u, m, H-5'), 2.19-2.07 (2H, m, H-4), 1.61-1.50 (8H, m, H-5, H-2', H-3', H-4'), 1.22-1.20 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 52c) (Tabla VIII).

LRMS, ESI, m/z (%) (fig. 52d): 109 (63), 127 (29), 193 (7), 229 (13) ($M + H$)⁺, 251 (100) ($M + \text{Na}$)⁺.

HRMS, ESI: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_3$ ($M + H$)⁺, 229.1798. Experimental ($M + H$)⁺, 229.1792.

REACCIÓN DE EPOXIDACIÓN DE SHARPLESS DE 60

Se disuelven 1.1 g (5.19 mmoles) de L-(+)-DET en 30 mL de DCM destilado y seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -23°C y se añaden 1.27 mL (4.33 mmoles) de $\text{Ti}(\text{iPr})_4$. Pasados 10 minutos en estas condiciones se añaden 986 mg (4.33 mmoles) de **60** disueltos en 13 mL de DCM. Se deja agitando a -23°C durante 5 minutos y entonces se añaden 1.6 mL (8.65 mmoles) de una disolución de TBHP 5.5M en *n*-decano. Se mantiene la reacción a -23°C durante 23 horas.

Pasado este tiempo se añaden (a -23°C) 10 mL de una disolución acuosa de ácido tartárico (10%). Se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante una hora más. Se filtra la mezcla por celita, lavando abundantemente con éter (500 mL). Luego se lava con agua y se evapora parte del éter (hasta 50 mL aproximadamente). Se baja la temperatura a 0°C y se añaden 14 mL de

NaOH 1 M; se deja agitando en estas condiciones durante 45 minutos. A continuación se separa la fase orgánica y se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada. La fase acuosa se extrae con éter (2 veces) y se lava con una disolución acuosa NaCl saturada. Se reúnen las fases etéreas y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se evapora el éter, obteniéndose 1 g de crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 1:1). Se recuperan 100 mg (10%) de producto de partida y se aíslan 200 mg (20%) del epóxido **61**, que presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2S,3S)-{3-[3-metil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-butil]-oxiranil}-metanol (61)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 53a): 3441, 2944, 2872, 1475, 1361, 1133, 1076, 1024, 993, 869.

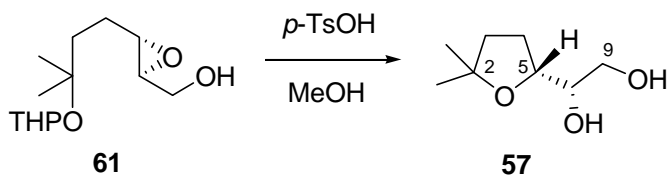
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 53b): 4.69 (1H, m, H-1'), 3.91 y 3.43 (1H c/u, m, H-5'), 3.61 (2H, m, H-1), 2.95 (2H, m, H-2 y H-3), 2.20-1.48 (10H, m, H-4, H-5, H-2', H-3' y H-4'), 1.21 y 1.18 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 53c) (Tabla IX).

LRMS, ESI, m/z (%) (fig. 53d): 125 (8), 143 (19), 161 (38), 267 (100) (M)⁺.

$[\alpha]_D^{25} = -13.9^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

REACCIÓN DE DESPROTECCIÓN DE 61



A una disolución agitada de **61** (200 mg, 0.82 mmoles) en 4 mL de MeOH seco se añaden 15 mg (0.082 mmoles) de *p*-TsOH. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, transcurridas las cuales se añaden 10 mg de NaHCO₃ y se deja agitando durante 15 minutos. A continuación se evapora el MeOH, se redissuelve el residuo en AcOEt, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 140 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 1:1). Se aíslan 90 mg (70%) de **57**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se detallan a continuación:

(2*S*,2'*R*)-2-(5',5'-Dimetil-tetrahidro-furan-2'-il)-1,2-etanodiol (57)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 49a): 3385, 2970, 2932, 2874, 1651, 1460, 1367, 1316, 1235, 1130, 1056, 902, 856.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 49b): 3.94 (1H, m, H-5), 3.63 (3H, m, H-8 y H-9), 2.01-1.70 (4H, m, H-3 y H-4), 1.22 y 1.20 (3H c/u, s, H-6 y H-7).

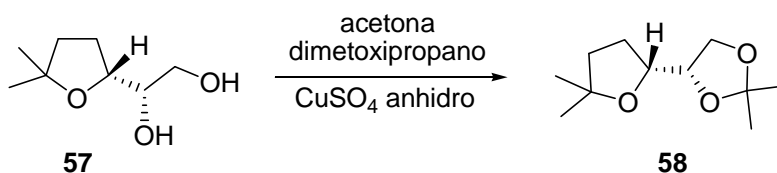
ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 49c) (Tabla II).

LRMS, ESI, *m/z* (%) (fig. 49d): 161 (18) (*M* + H)⁺, 180 (45), 183 (100) (*M* + Na)⁺.

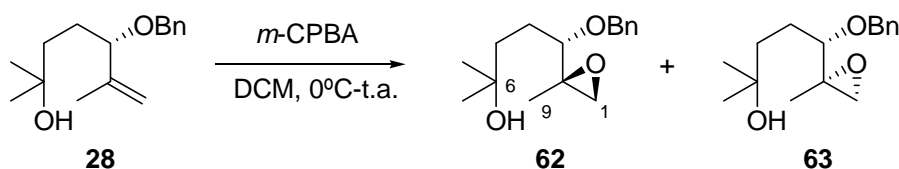
HRMS, ESI: Calculado para C₈H₁₆O₃Na (*M* + Na)⁺, 183.0997. Experimental (*M* + Na)⁺, 183.0981.

$$[\alpha]_D^{25} = +3.3^\circ (c = 0.8, \text{CHCl}_3)$$

REACCIÓN DE PROTECCIÓN DE 57



Se disuelve **57** (90 mg, 0.56 mmoles) en 3 mL de acetona destilada y seca bajo atmósfera de argón, y se adiciona una pequeña cantidad de CuSO₄ anhidro. A continuación se añaden 0.5 mL de dimetoxipropano y se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo se filtra por celita, lavando abundantemente con AcOEt. Por último se evapora el disolvente, obteniéndose 100 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 76 mg (70%) de **58**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas anteriormente.

EPOXIDACIÓN DE 28 CON *m*-CPBA

Se disuelven 528 mg (2.13 mmoles) de **28** en 21 mL de DCM, se añaden 550 mg (3.20 mmoles) de *m*-CPBA a 0°C y se deja agitando a temperatura ambiente durante 14 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 50 mL de H₂O y se extrae con AcOEt (4 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con disoluciones acuosas de NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 700 mg de una mezcla que se cromatografía sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2 → 7:3). Se aíslan 230 mg (41%) del epóxido *anti* **62** y 230 mg (41%) del epóxido *syn* **63**. Estos compuestos presentan las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(5*S*,2'*S*)-5-Benciloxi-2-metil-5-(2'-metil-oxirani)-2-pentanol (62)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ (fig. 55a): 3400 (ancha), 3032, 2971-2870, 1454, 1375, 1101, 1072, 909, 739, 698.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 55b): 7.35-7.32 (5H, m, -Ph), 4.67 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.46 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.04 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-3), 2.74 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H_A-1), 2.67 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H_B-1), 1.8-1.2 (4H, m, H-4 y H-5), 1.34 (3H, s, H-9), 1.22 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 55c) (Tabla XXII).

LRMS, CI (NH₃), m/z (%) (fig. 55d): 91 (27), 99 (72), 139 (33), 157 (100), 247 (62), 265 (23) (M + H)⁺

HRMS, CI (NH₃): Calculado para C₁₆H₂₅O₃ (M + H)⁺, 265.1804. Experimental (M + H)⁺, 265.1800.

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para C₁₆H₂₄O₃: %C: 69.20, %H: 10.32; Experimental: %C: 69.16, %H: 10.08.

$$[\alpha]_D^{25} = -20.6^\circ \text{ (c = 0.9, CHCl}_3\text{)}$$

(5*S*,2'*R*)-5-Benciloxi-2-metil-5-(2'-metil-oxirani)-2-pentanol (63)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 54a): 3400 (ancha), 3032, 2971-2870, 1454, 1377, 1096, 1072, 909, 737, 698.

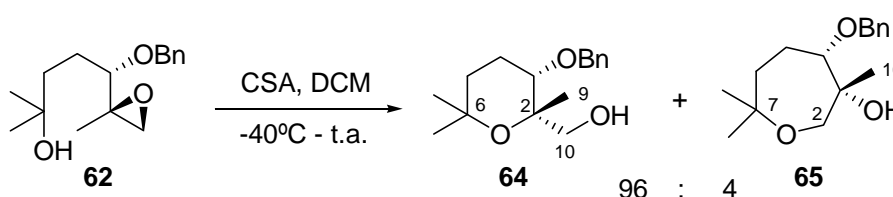
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 54b): 7.37-7.30 (5H, m, -Ph), 4.82 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_A), 4.52 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_B), 2.98 (1H, dd, $J = 10.0$ y 5.0 Hz, H-3), 2.62 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H_A -1), 2.54 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H_B -1), 1.8-1.2 (4H, m, H-4 y H-5), 1.37 (3H, s, H-9), 1.21 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 54c) (Tabla XXII).

ANÁLISIS ELEMENTAL: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: %C: 69.20, %H: 10.32; Experimental: %C: 69.59, %H: 10.23.

$$[\alpha]_D^{25} = -43.9^\circ \text{ (c = 0.8, CHCl}_3\text{)}$$

CICLACIÓN DE 62 CON CSA



Se disuelven 134 mg (0.51 mmoles) de **62** en 5 mL de DCM y se añaden 12 mg (0.051 mmoles) de CSA a -40°C . Se mantiene la mezcla agitando bajo atmósfera de argón dejando subir lentamente la temperatura. Transcurridas 48 horas se añaden 0.4 mL de NEt_3 y se agita durante 10 minutos. A continuación se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo por sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 9:1) para obtener 115 mg (86%) del tetrahidropirano **64** y 5 mg (4%) del oxepano **65**, que presentan las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2S,3S)-(3-Benciloxi-2,6,6-trimetil-tetrahidro-piran-2-il)-metanol (64)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 56a): 3400 (ancha), 2970-2870, 1454, 1366, 1101, 1072, 1030, 997, 737, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 56b): 7.35-7.31 (5H, m, -Ph), 4.66 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.42 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 3.74 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H_A -10), 3.61 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H_B -10), 3.37 (1H, dd, $J = 3.7$ y 8.2 Hz, H-3), 2.0-1.8 (2H, m, H-4), 1.8-1.4 (2H, m, H-5), 1.27 (3H, s, H-9), 1.26 y 1.22 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 56c) (Tabla XXIII).

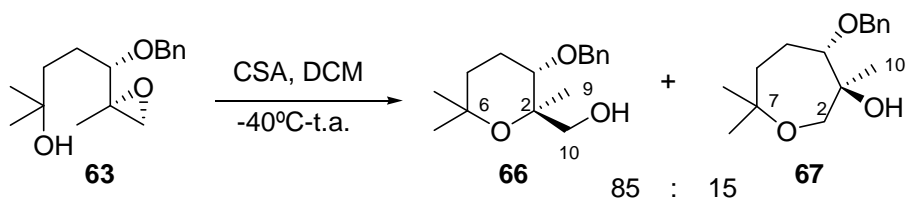
$$[\alpha]_D^{25} = +46.4^\circ \quad (c = 0.7, \text{CHCl}_3)$$

(3R,4S)-4-Benciloxi-3,7,7-trimetil-oxepan-3-ol (65)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 57a): 3400 (ancha), 2970-2870, 1456, 1375, 1098, 737, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 57b): 7.36-7.29 (5H, m, -Ph), 4.68 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.63 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 3.81 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H_A -2), 3.57 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H_B -2), 3.51 (1H, dd, $J = 3.3$ y 7.9 Hz, H-4), 1.9-1.2 (4H, m, H-5 y H-6), 1.28 (3H, s, H-10), 1.23 y 1.22 (3H c/u, s, H-8 y H-9)

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 57c) (Tabla XXIII).

CICLACIÓN DE 63 CON CSA

Se disuelven 135 mg (0.51 mmoles) de **63** en 5 mL de DCM y se añaden 12 mg (0.051 mmoles) de CSA a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se mantiene la mezcla agitando bajo atmósfera de argón dejando subir lentamente la temperatura. Transcurridas 48 horas se añaden 0.4 mL de NEt_3 y se agita durante 10 minutos. A continuación se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo (155 mg) por sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1) para obtener 102 mg (76%) del tetrahidropirano **66** y 15 mg (11%) del oxepano **67**, que presentan las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2R,3S)-(3-Benciloxi-2,6,6-trimetil-tetrahidro-piran-2-il)-metanol (66)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 58a): 3400 (ancha), 2970-2870, 1454, 1364, 1127, 1099, 1049, 993, 735, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 58b): 7.35-7.31 (5H, m, -Ph), 4.65 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.51 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.63 (1H, dd, $J = 4.4$ y 10.8 Hz, H-3), 3.48 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H_A-10), 3.31 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H_B-10), 2.0-1.4 (4H, m, H-4 y H-5), 1.30 (3H, s, H-9), 1.19 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 58c) (Tabla XXIII).

LRMS, CI (NH_3), m/z (%) (fig. 58d): 91 (4), 108 (4), 157 (43), 174 (11), 233 (23), 247 (51), 265 (100) ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 282 (58) ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺.

HRMS, CI (NH_3): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 265.1804. Experimental ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 265.1807.

$[\alpha]_D^{25} = +41.4^{\circ}$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

(3S,4S)-4-Benciloxi-3,7,7-trimetil-oxepan-3-ol (67)

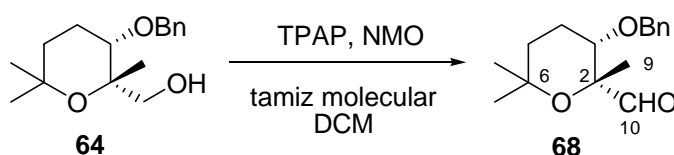
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 59a): 3400 (ancha), 2970-2870, 1454, 1377, 1092, 737, 698.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 59b): 7.37-7.30 (5H, m, -Ph), 4.71 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.65 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.65 (1H, m, H-4), 4.64 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H_A-2), 4.45 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H_B-2), 1.8-1.5 (4H, m, H-5 y H-6), 1.28 (3H, s, H-10), 1.23 y 1.22 (3H c/u, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 59c) (Tabla XXIII).

LRMS, CI (NH_3), m/z (%) (fig. 59d): 81 (9), 91 (57), 99 (87), 108 (60), 157 (17), 175 (99), 191 (44), 265 (15) ($M + H$) $^+$.

OXIDACIÓN DE 64 CON TPAP



Sobre una disolución de **64** (103 mg, 0.39 mmoles) en 4 mL de DCM se añade tamiz molecular (3 Å, activado), NMO (158 mg, 1.17 mmoles) y una cantidad catalítica de TPAP. Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, se filtra por sílice lavando abundantemente con DCM para obtener 65 mg (64%) del aldehído **68**, que presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2R,3S)-3-Benciloxi-2,6,6-trimetil-tetrahidro-piran-2-carbaldehído (68)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 60a): 2970-2870, 1736, 1452, 1370, 1258, 1111, 737, 698.

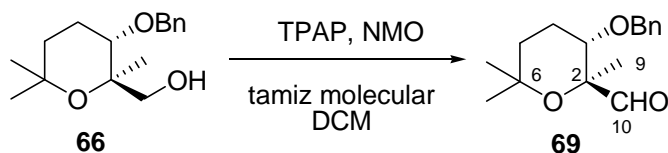
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 60b): 9.71 (1H, s, H-10), 7.35-7.30 (5H, m, -Ph), 4.58 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_A), 4.37 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H_B), 3.48 (1H, dd, $J = 2.7$ y 5.9 Hz, H-3), 1.9-1.3 (4H, m, H-4 y H-5), 1.28 (3H, s, H-9), 1.27 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 60c) (Tabla XXIV).

HRMS, ESI (fig. 60d): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 285.1461. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 285.1474.

$[\alpha]_D^{25} = +65.5^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

OXIDACIÓN DE 66 CON TPAP



Sobre una disolución de **66** (70 mg, 0.26 mmoles) en 2.5 mL de DCM se añade tamiz molecular (3 Å, activado), NMO (107 mg, 0.79 mmoles) y una cantidad catalítica de TPAP. Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, se filtra por sílice lavando abundantemente con DCM para obtener 51 mg (73%) del aldehído **69**, que presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2S,3S)-3-Benciloxi-2,6,6-trimetil-tetrahidro-piran-2-carbaldehído (69)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 61a): 2970-2870, 1736, 1452, 1370, 1258, 1213, 1111, 1026, 737, 698.

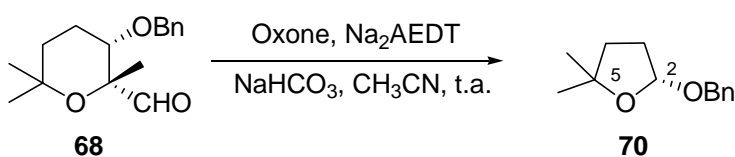
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig.61b): 9.56 (1H, s, H-10), 7.35-7.30 (5H, m, -Ph), 4.63 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_A), 4.46 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, O- CH_2 -Ph, H_B), 3.75 (1H, sa, H-3), 2.0-1.5 (4H, m, H-4 y H-5), 1.30 (3H, s, H-9), 1.20 y 1.15 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 61c) (Tabla XXIV).

HRMS, ESI (fig. 61d): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 285.1461. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 285.1457.

$[\alpha]_D^{25} = +76.3^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

REORDENAMIENTO OXIDATIVO DEL ALDEHÍDO 68



Sobre una disolución de **68** (13 mg, 0.05 mmol) en CH₃CN (0.8 mL) a temperatura ambiente, se añaden 0.5 mL de una disolución acuosa 0.4 mM de Na₂AEDT. Seguidamente, se añade una mezcla de Oxone[®] (150 mg, 0.25 mmol KHSO₅) y NaHCO₃ (66 mg, 0.77 mmol) en pequeñas porciones durante 30 minutos. Se deja agitando vigorosamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo se diluye con H₂O (10 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente, el crudo se purifica por cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt, 95:5), obteniéndose 6 mg (60%) del producto de reordenamiento **70**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se muestran a continuación:

(2R)-2-(Benciloxi)-tetrahydro-5,5-dimetilfurano (70)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 62a): 2970, 2924, 1454, 1361, 1262, 1138, 1091, 1042, 1026, 1008, 962.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 62b): 7.34-7.25 (5H, m, -Ph), 5.15-5.17 (1H, m, H-2), 4.75 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.42 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 2.07-1.72 (4H, m, H-3 y H-4), 1.40 y 1.24 (3H c/u, s, H-6).

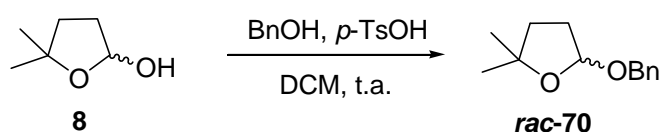
ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 62c) (Tabla XXIV).

HRMS, ESI (fig. 62d): Calculado para C₁₃H₁₈O₂Na ($M + Na$)⁺, 229.1199. Experimental ($M + Na$)⁺, 229.1200.

$[\alpha]_D^{25} = +79.4^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃)

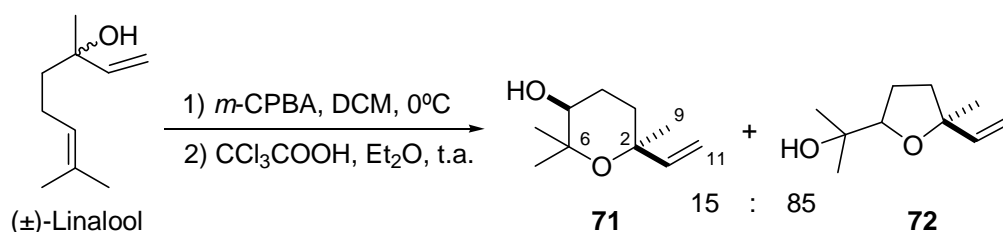
ee = 78% (Determinado por HPLC en una columna ChiralPak AD-H, 25 cm x 10 mm)

BENCILACIÓN DEL LACTOL 8



Se disuelve **8** (348 mg, 3.0 mmol) en DCM y se añade alcohol bencílico (3.24 g, 30.0 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se para añadiendo disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y DCM (100 mL). Se separan las fases, se lava la orgánica con disolución acuosa saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se purifica el crudo por cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95:5) obteniendo 430 mg (70%) de *rac*-**70**, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas.

CICLACIÓN DE LINALOOL CON *m*-CPBA



Sobre una disolución de (±)-linalool (4.0 g, 25.9 mmol) en DCM (52 mL) a 0°C se añaden 7.7 g (31.1 mmol) de *m*-CPBA 70%. Se deja agitando la mezcla a esta temperatura durante 3 horas. Posteriormente se diluye con éter y se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de Na₂SO₃ (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el éter obteniéndose 4.4 g de crudo que se redisuelven en 60 mL de éter. Se añaden 0.2 mL de ácido tricloroacético y se deja reaccionando la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se diluye con más éter (200 mL) y se lava con disoluciones acuosas de Na₂CO₃ (10%) y NaCl (saturada). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrar y evaporar el éter, se obtienen 4.1 g de crudo que se cromatografian en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/éter 4:1), obteniéndose una mezcla de **71/72** (3.5 g, 80%) en una proporción 15:85. Dicha mezcla se volvió a cromatografiar (eluyente: hexano/AcOEt 9:1→ 85:15) y se consiguieron aislar 130 mg (4%) del diastereoisómero **71**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

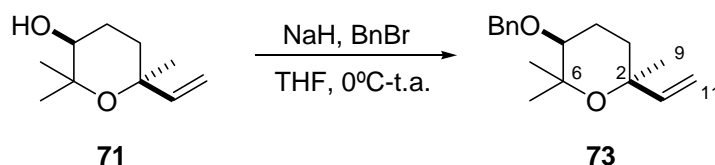
2,2,6-Trimetil-6-vinil-tetrahidropiran-3-ol (71)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 63a): 3415 (ancha), 2976, 2943, 2874, 1452, 1410, 1365, 1229, 1156, 1078, 1001, 182, 911.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 63b): 5.92 (1H, dd, $J = 18.4$ Hz y 11.0 Hz, H-10), 4.93 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-11_{cis}), 4.92 (1H, d, $J = 18.4$ Hz, H-11_{trans}), 3.41-3.34 (1H, m, H-5), 2.11-1.50 (4H, m, H-3 y H-4), 1.19 (3H, s, H-9), 1.11 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 63c) (Tabla XXV).

HRMS, ESI (fig. 63d): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 193.1199. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 193.1210.

BENCILACIÓN DE 71

Sobre una suspensión de NaH (37 mg, 0.92 mmoles, 60% en parafina y previamente lavado con dos porciones de THF de 2 mL) en 3 mL de THF, se añaden 130 mg (0.76 mmol) de **71** disueltos en 1 mL de THF bajo atmósfera de argón a 0°C. A continuación se añaden 0.18 mL (1.53 mmol) de BnBr y se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo 1 mL de H₂O. Seguidamente se diluye la mezcla con 40 mL de agua, se extrae con AcOEt (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 300 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95:15). Se aíslan 180 mg (90%) del bencilderivado **73**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

3-Benciloxi-2,2,6-trimetil-6-vinil-tetrahidropirano (73)

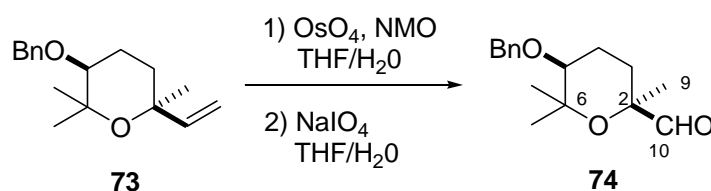
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 64a): 2974, 2942, 2871, 1496, 1454, 1365, 1238, 1164, 1092, 986, 911.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 64b): 7.40-7.27 (5H, m, -Ph), 6.01 (1H, dd, $J = 17.2$ y 11.0 Hz, H-10), 5.00 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-11 $_{\text{cis}}$), 4.99 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-11 $_{\text{trans}}$), 4.67 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H $_{\text{A}}$), 4.48 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph, H $_{\text{B}}$), 3.21 (1H, dd, $J = 11.0$ y 4.2 Hz, H-5), 2.21-1.51 (4H, m, H-3 y H-4), 1.27, 1.24 y 1.18 (3H c/u, s, H-7, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 64c) (Tabla XXV).

HRMS, ESI (fig. 64d): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 283.1668. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 283.1657.

RUPTURA OXIDATIVA DEL BENCILDERIVADO 73



Sobre una disolución de **73** (100 mg, 0.38 mmoles) en 1 mL de THF/ H_2O (2:1) se añade una cantidad catalítica de OsO_4 (0.1 mL de una disolución 2.5 % p/v en *t*-butanol) y 183 mg (1.34 mmol) de NMO y se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo 3 mL de una disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 . Tras dejar agitando durante 30 minutos, se extrae la fase acuosa con AcOEt (50 mL x 3). El combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), H_2O y con disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 100 mg de un crudo que se disuelve en 3 mL de THF/ H_2O (5:1). Se añade NaIO_4 (182 mg, 0.85 mmol) y se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 20 minutos, transcurridos los cuales se diluye la mezcla con 10 mL de H_2O . Se extrae con Et_2O (x3) y se lavan las fases orgánicas con H_2O y disolución acuosa

saturada de NaCl. Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrar y evaporar el disolvente se obtienen 86 mg (84%) del aldehído **74**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

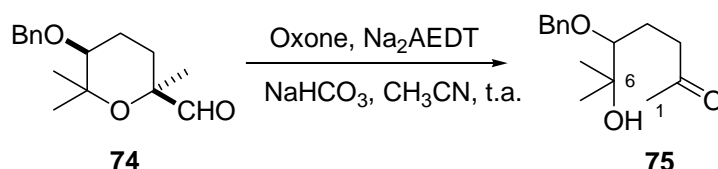
5-(Benciloxi)-2,6,6-trimetil-tetrahidro-piran-2-carbaldehído (74)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 65a): 2975, 2929, 2867, 2789, 1728, 1454, 1361, 1257, 1097, 1009.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 65b): 9.60 (1H, s, H-10), 7.34-7.26 (5H, m, -Ph), 4.63 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, O-CH₂-Ph, H_A), 4.43 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, O-CH₂-Ph, H_B), 3.21-3.15 (1H, m, H-5), 2.41-1.35 (4H, m, H-3 y H-4), 1.31, 1.12 y 1.09 (3H c/u, s, H-7, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 65c) (Tabla XXV).

REORDENAMIENTO OXIDATIVO DEL ALDEHÍDO 74



Sobre una disolución de **74** (38 mg, 0.14 mmol) en CH₃CN (2.4 mL) a temperatura ambiente, se añaden 1.5 mL de una disolución acuosa 0.4 mM de Na₂AEDT. Seguidamente, se añade una mezcla de Oxone[®] (450 mg, 0.72 mmol KHSO₅) y NaHCO₃ (190 mg, 2.25 mmol) en pequeñas porciones durante 30 minutos. Se deja agitando vigorosamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo se diluye con H₂O (10 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente, el crudo se purifica por cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt, 7:3), obteniéndose 18 mg (50%) del producto de reordenamiento **75**, cuyas propiedades espectroscópicas se muestran a continuación:

5-(Benciloxi)-6-hidroxi-6-metilheptan-2-ona (75)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 66a): 3452, 2926, 2855, 1715, 1458, 1364, 1260, 1096, 1030.

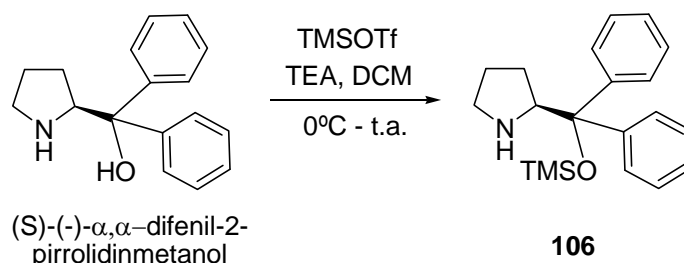
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 66b): 7.33-7.31 (5H, m, -Ph), 4.62 (2H, s, O-CH₂-Ph), 3.24 (1H, dd, $J = 8.2$ y 3.4 Hz, H-5), 2.5-2.48 (2H, m, H-3), 2.08 (3H, s, H-1), 1.87-1.66 (2H, m, H-4), 1.23 (6H, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 66c) (Tabla XXV).

HRMS, ESI (fig. 66d): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 273.1461. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 273.1451.

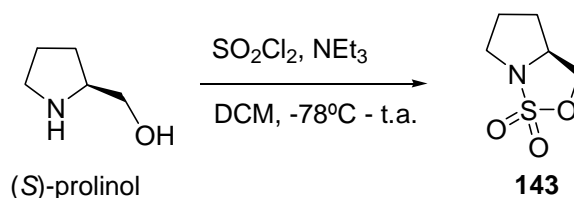
Capítulo II: Organocatálisis aplicada a la síntesis de tetrahidropiranos

**SÍNTESIS DE (S)-(-)- α,α -DIFENIL-2-PIRROLIDINMETANOL
TRIMETILSILIL ÉTER, 106**



Se disuelven 113 mg (0.44 mmoles) de (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol en 2 mL de DCM destilado y seco bajo atmósfera de argón y se baja la temperatura a 0°C. Entonces se añaden sucesivamente 80 μ L (0.58 mmoles) de TEA y 105 μ L (0.58 mmoles) de TMSOTf y se deja calentando lentamente hasta temperatura ambiente durante 17 horas. Transcurrido este tiempo se para la reacción añadiendo 0.5 mL de H₂O y se extrae con DCM. El combinado de fases orgánicas se agita con NaHCO₃ durante 15 minutos y posteriormente se filtra y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel (eluyente: hexano/AcOEt 7:1 \rightarrow 3:1). Se aíslan 135 mg (91%) de (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol trimetilsilil éter **106**, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.²²⁷

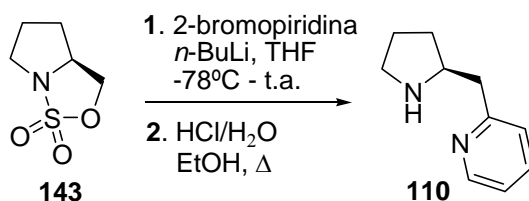
SÍNTESIS DEL SULFAMIDATO CÍCLICO 143 A PARTIR DE (S)-PROLINOL



²²⁷ Para la obtención de **106**, ver: (a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; (b) Sundén, H.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 99; Para la obtención de **110**, ver: Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558 y referencias allí citadas.

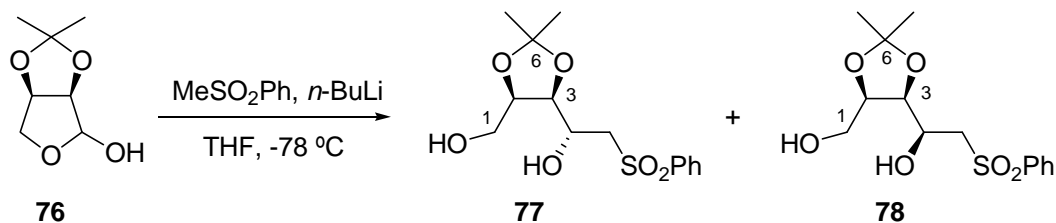
Se disuelve (*S*)-prolinol (553 mg, 5.47 mmoles) y NEt_3 (1.5 mL, 10.95 mmoles) en 27 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón y se baja la temperatura a -78°C . Entonces se añaden 5.5 mL de una disolución de SO_2Cl_2 en DCM y se deja agitando a esta temperatura durante 3 horas. Seguidamente se calienta lentamente hasta que alcanza temperatura ambiente y se deja reaccionando 10 horas más. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con AcOEt y se lava con disoluciones acuosas de HCl (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 500 mg (56%) de **143**, que se utiliza en la siguiente reacción sin previa purificación. Las propiedades espectroscópicas de este compuesto coinciden con las descritas en bibliografía.²²⁷

SÍNTESIS DE (*S*)-2-(PIRROLIDIN-2-IL-METIL)PIRIDINA, 110



Sobre una disolución de 2-bromopiridina (126 mg, 0.79 mmoles) en 1 mL de THF seco a -78°C se añaden 0.5 mL de una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano y se deja la mezcla agitando a esta temperatura durante 1 hora. Pasado este tiempo se añade a -78°C una disolución del sulfamato **143** (100 mg, 0.61 mmoles) en 2 mL de THF y se agita la mezcla durante 12 horas dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, se añaden sobre el residuo 1 mL de HCl 6M caliente y 1 mL de EtOH y se deja reaccionando durante 12 horas. Transcurrido este tiempo se lleva la mezcla hasta pH básico por adición de una disolución acuosa de NaOH al 50% y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O y disolución acuosa 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 sílicagel flash (eluyente: $\text{CHCl}_3/i\text{-PrNH}_2$ 19:1). Se aíslan 60 mg (47%) del catalizador **110**, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.²²⁷

REACCIÓN DE 76 CON MeSO₂Ph/*n*-BuLi



Sobre una disolución de MeSO₂Ph (4.10 g, 26.3 mmol) en 40 mL de THF se añaden lentamente 16.4 mL (26.3 mmol) de una disolución de *n*-BuLi 1.6M en hexano, bajo atmósfera de argón y a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando durante 10 minutos a esta temperatura. Pasado este tiempo, se enfría a -78 °C y se añade sobre una disolución del lactol **76** (2.80 g, 17.5 mmol) en 60 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 NH₄Cl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 7:3). Se consiguen aislar 3.97 g (72%) del compuesto **77** y 1.33 g (23%) del compuesto **78** en una relación 75/25. Las propiedades físicas y espectroscópicas de estos compuestos son las siguientes:

(2R,3S,4R)-5-Fenilsulfonil-2,3-isopropilidendioxi-pentano-1,4-diol (77)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 68a): 3500 (ancha), 1306, 1142, 1071, 855.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 68b): 7.95-7.40 (5H, m, -Ar), 4.36-4.19 (2H, m, H-2 y H-3), 3.95-3.74 (3H, m, H-4 y H-1), 3.59 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, H_A-5), 3.19 (1H, dd, $J = 10.0$ y 14.4 Hz, H_B-5), 1.41 y 1.26 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 68c) (Tabla XXVII).

$[\alpha]_D^{25} = -58.3^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃)

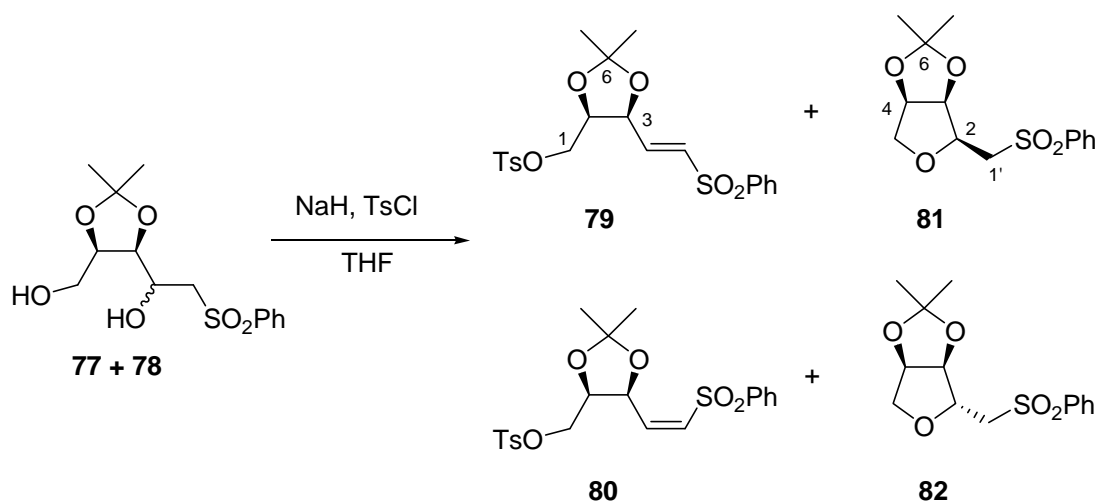
(2R,3S,4S)-5-Fenilsulfonil-2,3-isopropilidendioxi-pentano-1,4-diol (78)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 69a): 3500 (ancha), 1449, 1304, 1217, 1146.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 69b): 7.95-7.40 (5H, m, -Ar), 4.37 (1H, ddd, $J = 2.6, 3.6$ y 7.8 Hz, H-4), 4.23 (1H, m, H-2), 4.12 (1H, dd, $J = 2.6$ y 6.6 Hz, H-3), 3.83 (2H, t, $J = 4.0$ Hz, H-1), 3.42 (1H, dd, $J = 8.2$ y 14.4 Hz, H_A -5), 3.30 (1H, dd, $J = 3.6$ y 14.4 Hz, H_B -5), 1.48 y 1.34 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 69c) (Tabla XXVII).

$$[\alpha]_D^{25} = -14.2^\circ (c = 1.2, \text{CHCl}_3)$$

REACCIÓN DE 77 Y 78 CON TsCl

Una disolución de la mezcla dioles **77** y **78** (5.30 g, 16.80 mmol) en 20 mL de THF se añade sobre NaH (2.7 g, 67.1 mmol), previamente lavado con THF, a 0 °C. La mezcla se mantiene agitando a esta temperatura durante 40 minutos, transcurridos los cuales se enfría a -78 °C y se añade una disolución de TsCl (19.20 g, 100.6 mmol) en THF (30 mL). Pasados 10 minutos se para la reacción añadiendo HCl 2 M y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua y disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 85:15). Se

obtiene la mezcla de olefinas **79** (5.11 g, 68%) y **80** (1.70 g, 22%) y de tetrahidrofuranos **81** (100 mg, 2%) y **82** (150 mg, 3%). Las propiedades físicas y espectroscópicas de estos compuestos se detallan a continuación:

(2R,3S)-Tosilato de 5-fenilsulfonil-2,3-isopropilidendioxi-pent-E-4-en-1-ilo (79)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 70a): 2990, 1368, 1177, 1150, 980.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 70b): 7.91-7.39 (9H, m, -Ar), 6.91 (1H, dd, $J = 3.8$ y 15.0 Hz, H-4), 6.63 (1H, dd, $J = 1.4$ y 15.0 Hz, H-5), 4.85 (1H, m, H-3), 4.44 (1H, ddd, $J = 5.5$, 6.7 y 6.7 Hz, H-2), 3.93 (1H, dd, $J = 5.5$ y 10.3 Hz, H_A -1), 3.79 (1H, dd, $J = 6.7$ y 10.3 Hz, H_B -1), 2.46 (3H, s, Ar-Me), 1.37 y 1.31 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 70c) (Tabla XXVIII).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 70d): 452 (28) (M^+), 426 (55), 414 (100).

HMRS, EI (fig. 70e): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}_2$ (M^+), 452.0963. Experimental (M^+), 452.0945.

$[\alpha]_D^{25} = -3.2^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

(2R,3S)-Tosilato de 5-fenilsulfonil-2,3-isopropilidendioxi-pent-Z-4-en-1-ilo (80)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 71a): 1456, 1364, 1308, 1177, 988.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 71b): 7.95-7.31 (9H, m, -Ar), 6.34-6.20 (2H, m, H-4 y H-5), 5.72 (1H, dd, $J = 5.4$ y 7.4 Hz, H-3), 4.62 (1H, ddd, $J = 3.8$, 4.8 y 7.4 Hz, H-2), 4.11 (1H, dd, $J = 3.8$ y 10.6 Hz, H_A -5), 3.94 (1H, dd, $J = 4.8$ y 10.6 Hz, H_B -5), 2.44 (3H, s, Ar-Me), 1.44 y 1.36 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 71c) (Tabla XXVIII).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 71d): 452 (5) (M^+), 437 (25), 267 (10), 238 (20), 209 (30), 155 (50), 125 (60), 91 (100).

HMRS, EI (fig. 71e): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}_2$ (M^+), 452.0963. Experimental (M^+), 452.0964.

$[\alpha]_D^{25} = +184.0^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3).

(2S,3S,4R)-2-Fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxi-tetrahidrofurano (81)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 72a): 2932, 1308, 1148, 1086.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 72b): 7.96-7.19 (5H, m, -Ar), 4.73 (1H, dd, $J = 3.2$ y 5.8 Hz, H-4), 4.60 (1H, dd, $J = 3.6$ y 5.8 Hz, H-3), 3.97 (1H, m, H-2), 3.95 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H_A -5), 3.60 (1H, dd, $J = 4.8$ y 14.8 Hz, H_A -1'), 3.46 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, H_B -1'), 3.44 (1H, dd, $J = 3.2$ y 11.0 Hz, H_B -5), 1.41 y 1.28 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 72c) (Tabla XXVI).

LRMS, FAB $^+$, m/z (%) (fig. 72d): 299 (5) ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 154 (100), 107 (22), 69 (28).

HMRS, FAB $^+$ (fig. 72e): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 299.0953. Experimental ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 299.0958.

$[\alpha]_D^{25} = -17.8^\circ$ (c = 0.7, CHCl_3).

(2R,3S,4R)-2-Fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxi-tetrahidrofurano (82)

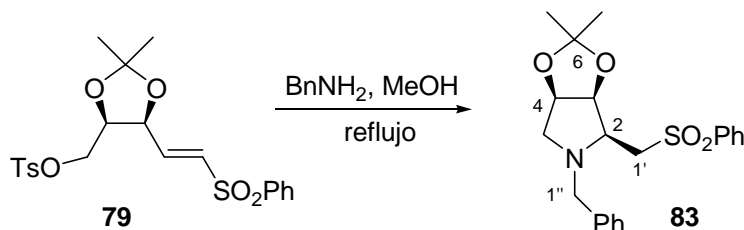
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 73a): 2932, 1308, 1144, 1080.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 73b): 7.96-7.19 (5H, m, -Ar), 4.77 (1H, m, H-4), 4.68 (1H, dd, $J = 1.6$ y 6.2 Hz, H-3), 4.39 (1H, dt, $J = 1.6$ y 6.6 Hz, H-2), 3.86 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H_A -5), 3.65 (1H, dd, $J = 4.3$ y 10.9 Hz, H_B -5), 3.28 (1H, dd, $J = 6.8$ y 14.4 Hz, H_A -1'), 3.20 (1H, dd, $J = 6.6$ y 14.4 Hz, H_B -1'), 1.41 y 1.28 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 73c) (Tabla XXVI).

$[\alpha]_D^{25} = -14.0^\circ$ (c = 0.3, CHCl_3).

CICLACIÓN DE 79 CON BnNH₂



Sobre una disolución de **79** (48 mg, 0.10 mmol) en 1.5 mL de MeOH se añade BnNH₂ (45 μ L, 0.40 mmol). La disolución se calienta a reflujo (65 °C) bajo atmósfera de argón durante 12 horas. Pasado este tiempo, se evapora el MeOH, y el residuo obtenido se diluye con agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua y disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 85:15), aislándose 30 mg (78%) del compuesto **83**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2S,3S,4R)-N-Bencil-2-fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxipirrolidina (83)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 74a): 2938, 2805, 1447, 1306, 1150, 1086.

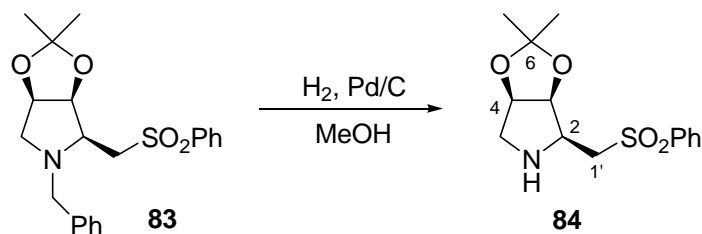
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 74b): 7.96-7.19 (10H, m, -Ar), 4.57 (1H, dd, $J = 4.4$ y 10.8 Hz, H-4), 4.53 (1H, dd, $J = 5.1$ y 10.8 Hz, H-3), 3.88 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, H_A-1''), 3.87 (1H, dd, $J = 8.6$ y 14.5 Hz, H_A-1'), 3.20 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H_B-1'), 3.13 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, H_B-1''), 3.01 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H $_{\alpha}$ -5), 2.77 (1H, m, H-2), 2.03 (1H, dd, $J = 4.4$ y 11.2 Hz, H $_{\beta}$ -5), 1.45 y 1.26 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 74c) (Tabla XXIX).

LRMS, EI, m/z (%) (fig. 74d): 388 (21) (M+H)⁺, 376 (100), 370 (30), 364 (25).

HMRS, EI (fig. 74e): Calculado para C₂₁H₂₆O₄SN (M + H)⁺, 388.1582. Experimental (M + H)⁺, 388.1588.

$[\alpha]_D^{25} = -37.3^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

DESBENCILACIÓN DE 83

Sobre una disolución de **83** (500 mg, 1.29 mmoles) en 5 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 durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita y se evapora el disolvente obteniéndose 313 mg (95%) del compuesto **84**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se detallan a continuación:

(2S,3S,4R)-2-Fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina (84)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 75a): 3000, 2936, 1447, 1381, 1308, 1148, 1086, 650.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 75b): 7.95-7.50 (5H, m, -Ar), 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'), 3.22 (1H, m, H-2), 3.13 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H _{α} -5), 2.69 (1H, dd, $J = 4.0$ y 12.7 Hz, H _{β} -5), 2.20 (1H, sa, H-1), 1.41 y 1.25 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

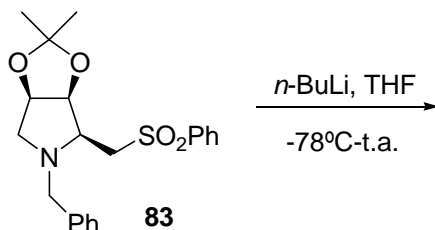
ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 75c) (Tabla XXX).

LRMS, FAB⁺, m/z (%) (fig. 75d): 298 (100) (M + H)⁺, 154 (55), 136 (50), 107 (25), 80 (45).

HMRS, FAB⁺ (fig. 75e): Calculado para C₁₄H₂₀NO₄S (M + H)⁺, 298.1113. Experimental (M + H)⁺, 298.1128.

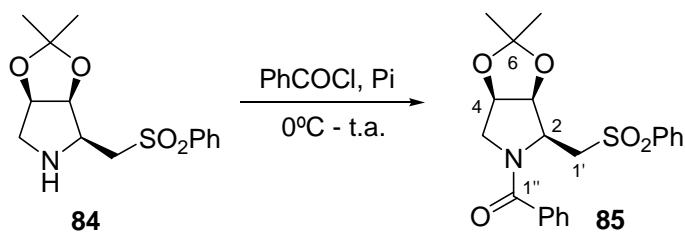
$[\alpha]_D^{25} = -25.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

REACCIÓN DE 83 CON *n*-BuLi



Sobre una disolución de **83** (40 mg, 0.10 mmoles) en 1 mL de THF seco, bajo atmósfera de argón y a -78°C , se añaden 75 μL de una disolución de *n*-BuLi 1.6M en hexano. Se agita la mezcla durante 3 horas dejando alcanzar temperatura ambiente. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo unas gotas de disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente recuperándose el compuesto **83** en su totalidad.

BENZOILACIÓN DE 84



Sobre una disolución de **84** (40 mg, 0.13 mmoles) en 0.5 mL de piridina destilada, a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añaden 20 μL de PhCOCl y se agita durante 3 horas dejando alcanzar temperatura ambiente. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo hielo. Se extrae con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con disoluciones acuosas de CuSO_4 (20%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt

8:2), aislándose 52 mg (97%) del compuesto **85**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2S,3S,4R)-N-Benzoil-2-fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina (85)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 76a): 3066, 2987, 2939, 1738, 1643, 1584, 1447, 1383, 1307, 1249, 1215, 1153, 1085, 970.

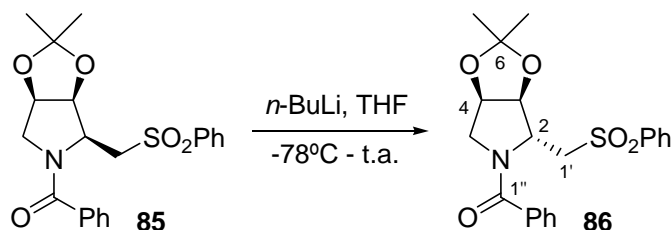
ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 76b): 8.03-7.34 (10H, m, -C(O)-Ar y -SO₂-Ar), 4.83 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, H-3), 4.66-4.61 (2H, m, H-4 y H $_{\alpha}$ -5), 3.98 (1H, dd, $J = 14.0$ y 3.7 Hz, H $_A$ -1'), 3.84 (1H, dd, $J = 14.0$ y 9.0 Hz, H $_B$ -1'), 3.59 (2H, m, H-2 y H $_{\beta}$ -5), 1.54 y 1.32 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 76c) (Tabla XXXI).

HRMS, ESI (fig. 76d): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ ($M + \text{H}$)⁺, 402.1369. Experimental ($M + \text{H}$)⁺, 402.1364.

$[\alpha]_D^{25} = -67.1^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

EPIMERIZACIÓN DE 85 EN C-2 CON *n*-BuLi



Sobre una disolución de **85** (40 mg, 0.10 mmoles) en 1 mL de THF seco, bajo atmósfera de argón y a -78°C , se añaden 75 μL de una disolución de *n*-BuLi 1.6M en hexano. Se agita la mezcla durante 3 horas dejando alcanzar temperatura ambiente. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo unas gotas de disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Posteriormente

se filtra y evapora el disolvente para obtener un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 7:3 → 6:4). Se aíslan 20 mg (50%) de **86**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2R,3S,4R)-N-Benzoil-2-fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina (86)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 77a): 3064, 2978, 2938, 1634, 1577, 1413, 1319, 1217, 1152, 1074, 1046, 858.

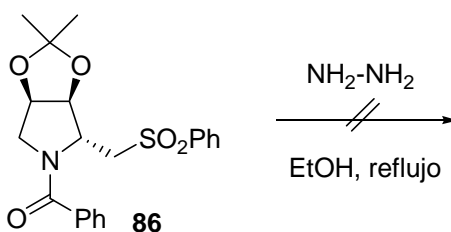
ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 77b): 7.98-7.38 (10H, m, -C(O)-Ar y -SO₂-Ar), 5.25-5.23 (1H, m, H-3), 4.85 (1H, m, H-4), 4.79 (1H, m, H-2), 3.89 (1H, dd, $J = 14.0$ y 3.6 Hz, H_A-1'), 3.78-3.71 (2H, m, H-5), 3.44 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H_B-1'), 1.44 y 1.33 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 77c) (Tabla XXXII).

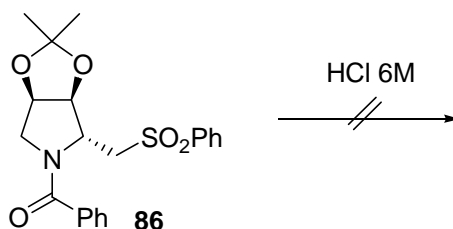
HRMS, ESI (fig. 77d): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{NaS}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 424.1189. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 424.1195.

$[\alpha]_D^{25} = +33.9^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

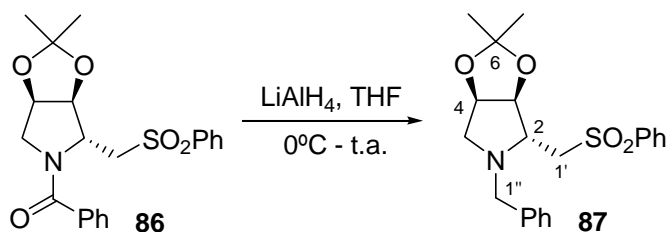
REACCIÓN DE 86 CON $\text{NH}_2\text{-NH}_2$



Sobre una disolución de **86** (5 mg, 0.01 mmoles) en 0.1 mL de EtOH seco se añade 1 mL de $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ y se refluja durante 24 horas. Pasado este tiempo se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se para añadiendo 10 mL de H_2O . Se extrae con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose el material de partida sin reaccionar.

REACCIÓN DE 86 CON HCl

Sobre una disolución de **86** (22 mg, 0.055 mmoles) en 1 mL de MeOH se añaden 4 gotas de una disolución acuosa de HCl 6M y se pone la mezcla a reflujo durante 1 hora. Pasado este tiempo, se añade la mezcla sobre hielo, se neutraliza con disolución acuosa de NaOH 1M y se extrae con éter. Tras lavar las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El crudo obtenido no se trata del producto de desbenzoylación deseado, sino del producto de desprotección parcial del acetónido.

REDUCCIÓN DE 86 CON LiAlH₄

Se disuelve **86** (38 mg, 0.09 mmoles) en 1 mL de THF seco y se añaden a 0°C 7 mg (0.189 mmoles) de LiAlH₄. Se deja reaccionando durante 1 hora permitiendo que vaya subiendo lentamente la temperatura hasta la ambiente. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo éter húmedo. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2 → 7:3). Se aíslan 10 mg (30%) del compuesto **87**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(2R,3S,4R)-N-Bencil-2-fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina (87)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 78a): 2983, 2942, 1454, 1377, 1307, 1209, 1148, 1086, 1054, 849.

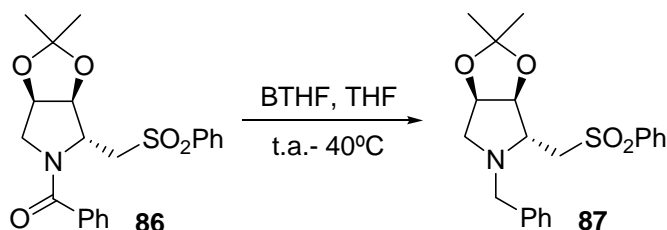
ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 78b): 7.90-7.15 (10H, m, $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ y $-\text{SO}_2-\text{Ar}$), 4.70 (1H, m, H-3), 4.64 (1H, m, H-4), 3.81 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H_A-1''), 3.55 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H_B-1''), 3.32-3.27 (2H, m, H-2 y H_A-1'), 3.13 (1H, dd, $J = 13.5$ y 9.0 Hz, H_B-1'), 2.87 (1H, dd, $J = 10.7$ y 5.3 Hz, $\text{H}_\alpha-5$), 2.68 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, $\text{H}_\beta-5$), 1.50 y 1.28 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 78c) (Tabla XXXIII).

HRMS, ESI (fig. 78d): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{NaS}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 410.1396. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 410.1397.

$[\alpha]_D^{25} = +20.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

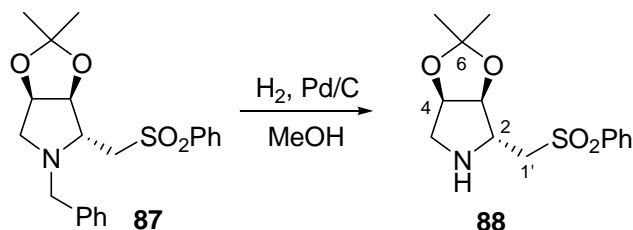
REDUCCIÓN DE 86 CON $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$



Sobre una disolución de **86** (38 mg, 0.09 mmoles) en 1 mL de THF seco bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añaden 0.12 mL de una disolución de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1M en THF. Se sube la temperatura a 40°C y se deja reaccionando durante 2 horas, transcurridas las cuales se para añadiendo unas gotas de agua. Se extrae con Et_2O y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y disolución acuosa 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 sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 8:2 \rightarrow 7:3). Se aíslan 5 mg (15%) del compuesto **87** y 10 mg (26%) de

producto de partida **86**. Las propiedades físicas y espectroscópicas de estos compuestos ya se han descrito anteriormente.

DESBENCILACIÓN DE 87



Sobre una disolución de **87** (10 mg, 0.03 mmoles) en 0.5 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 durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla sobre celita y se evapora el disolvente obteniéndose 6 mg (80%) del compuesto **88**, cuyas propiedades espectroscópicas se detallan a continuación:

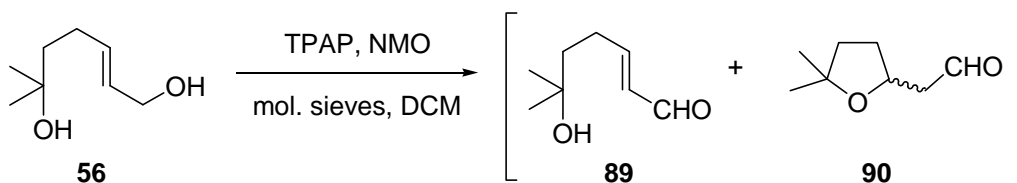
(2R,3S,4R)-2-Fenilsulfonilmetil-3,4-isopropilidendioxi-pirrolidina (88)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 79a): 2976, 2934, 1448, 1382, 1307, 1210, 1149, 1086, 1056, 858.

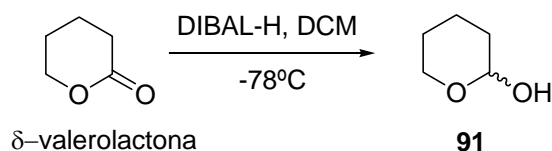
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig.79b): 7.98-7.58 (5H, m, -Ar), 4.67 (2H, m, H-3 y H-4), 3.57-2.70 (5H, m, H-2, H-5 y H-1'), 1.48 y 1.27 (3H c/u, s, H-7 y H-8).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 79c) (Tabla XXVIII).

HMRS, ESI (fig.79d): Calculado para C₁₄H₂₀NO₄S ($M + H$)⁺, 298.1113. Experimental ($M + H$)⁺, 298.1130.

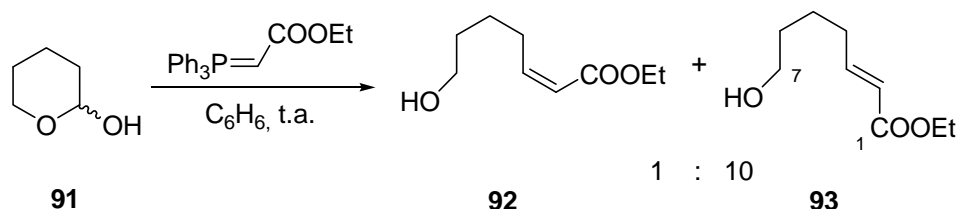
OXIDACIÓN DE 56 CON TPAP

Sobre una disolución de **56** (55 mg, 0.38 mmoles) en 4 mL de DCM se añade tamiz molecular de 3Å, NMO (154 mg, 1.14 mmoles) y una cantidad catalítica de TPAP. Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, se filtra la mezcla de reacción y se evapora el disolvente, obteniéndose una mezcla de los aldehídos **89** y **90** en una proporción variable dependiendo del agente filtrante utilizado (sílice, celita o Fluorisil), llegando a ser del 98% de **90** cuando se filtra a través de Fluorisil. Esta mezcla es inseparable por cromatografía en columna sobre sílicagel, ya que en el medio ácido de la sílice el aldehído **89** cicla para dar **90**.

REDUCCIÓN DE δ-VALEROLACTONA CON DIBAL-H

A una disolución de δ -valerolactona (1g, 10.0 mmoles) en 50 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón y a -78°C , se añaden 8 mL de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se mantiene la reacción en estas condiciones con buena agitación durante una hora. Pasado este tiempo se añaden 1.5 mL de agua y se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. A continuación se diluye la mezcla en 500 mL de éter, se añaden 5g de NaHCO_3 , 5g de Na_2SO_4 anhidro y se deja agitando a temperatura ambiente durante 14 horas, transcurridas las cuales se filtra por celita y se evapora el éter. Se obtiene el lactol **91** con restos de tolueno que se utiliza sin previa purificación en la siguiente reacción.

**REACCIÓN DEL LACTOL 91 CON
(CARBETOXIMETILEN)TRIFENILFOSFORANO**



A una disolución de **91** (10.0 mmoles) en 50 mL de benceno seco se añaden 7.0 g (20.0 mmoles) de $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$ y se calienta a 50°C durante 2 horas. Posteriormente se deja enfriar hasta temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo se evapora el benceno y se redissuelve la mezcla en éter. Se baja la temperatura a -18°C y se deja en estas condiciones durante 1 hora para facilitar la precipitación del óxido de trifenílfosfina. Tras filtrar y evaporar el disolvente, el crudo obtenido se cromatografía en columna sobre sílicagel (eluyente: hexano/AcOEt 8:2), aislándose 19 mg de **92**, 812 mg de **93** y 276 mg de mezcla **92/93** con un rendimiento global del 65% en dos pasos. Las propiedades espectroscópicas del compuesto *E* mayoritario son las siguientes:

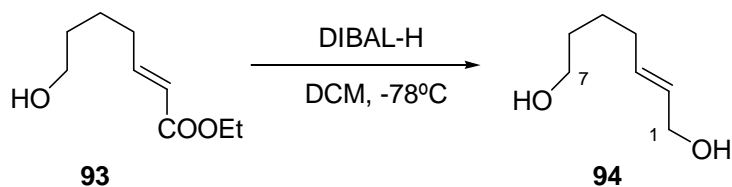
7-Hidroxi-hept-*E*-2-enoato de etilo (93)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 80a): 3423 (ancha), 2982, 2937, 2866, 1720, 1654, 1452, 1369, 1313, 1270, 1191, 1044, 984.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 80b): 6.90 (1H, dt, $J = 16.0$ y 7.0 Hz, H-3), 5.81, (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-2), 4.16 (2H, c, $J = 7.0$ Hz, -O-CH₂-CH₃), 3.64 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-7), 2.25-2.21 (2H, m, H-4), 1.58-1.51 (4H, m, H-5 y H-6), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, -O-CH₂-CH₃).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 80c) (Tabla XXXIV).

HRMS, ESI (fig. 80d): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 195.0991. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 195.0995.

REDUCCIÓN DEL ÉSTER 93 CON DIBAL-H

Sobre una disolución de **93** (580 mg, 3.37 mmoles) en 34 mL de DCM destilado y seco bajo atmósfera de argón y a -78°C , se añaden 5.6 mL (8.43 mmoles) de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se mantiene la reacción a esta temperatura con buena agitación durante 90 minutos. Pasado este tiempo se añaden 5 mL de agua y se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. A continuación se diluye la mezcla en 250 mL de éter, se añaden 5g de NaHCO_3 , 5g de Na_2SO_4 anhidro y se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 horas, transcurridas las cuales se filtra por celita y se evapora el éter. Se obtiene un crudo con restos de tolueno que se purifica por cromatografía en columna sobre sílica gel flash (eluyente: hexano/AcOEt 1:1), aislándose 380 mg (87%) del diol **94**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

Hept-*E*-2-en-1,7-diol (94)

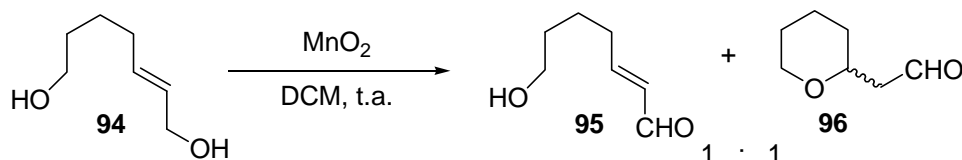
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 81a): 3331 (ancha), 2933, 2861, 1438, 1060, 1002, 970.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 81b): 5.60 (2H, m, H-2 y H-3), 4.01 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, H-1), 3.56 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-7), 3.00 (2H, sa, -OH), 2.03 (2H, m, H-4), 1.52-1.40 (4H, m, H-5 y H-6).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 81c) (Tabla XXXIV).

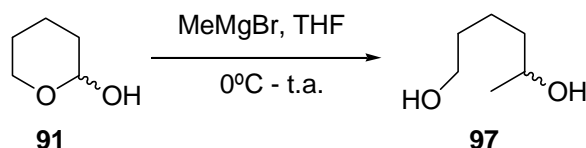
HRMS, ESI (fig. 81d): Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 153.0886. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 153.0875.

OXIDACIÓN ALÍLICA DEL DIOL **94** CON MnO_2



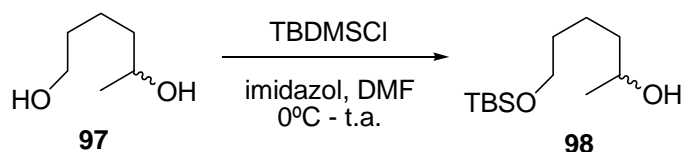
Se disuelven 53 mg (0.41 mmoles) del diol **94** en 8 mL de DCM seco y se añaden 708 mg (8.15 mmoles) de MnO_2 . Se deja reaccionando con buena agitación durante 1 hora. Pasado este tiempo se filtra la mezcla por celita, obteniéndose tras evaporar el disolvente una mezcla de los aldehídos **95** y **96** inseparable por cromatografía en columna sobre sílicagel, ya que en el medio ácido de la sílice el aldehído **95** cicla para dar **96**.

ADICIÓN DE MeMgBr AL LACTOL **91**

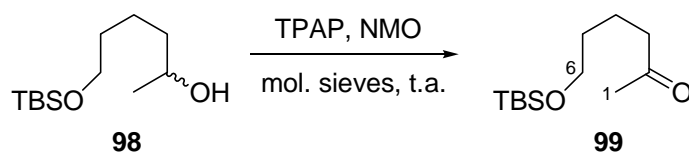


Sobre una disolución del lactol **91** (500 mg, 4.90 mmoles) en 25 mL de THF seco se añaden lentamente, bajo atmósfera de argón y a 0°C , 6.5 mL de una disolución 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O . Se mantiene la agitación durante 2 horas dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se para la reacción añadiendo unas gotas de disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Posteriormente se extrae con AcOEt (3 x 200 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 407 mg (70%) de **97**, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.²³⁸ Este compuesto se utiliza en la siguiente reacción sin previa purificación.

²³⁸ Black, G. P.; Murphy, P. J.; Thornhill, A. J.; Walshe, N. D. A.; Zanetti, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6547.

PROTECCIÓN DE 97 CON TBDMSCI

Sobre una disolución de **97** (407 mg, 3.45 mmoles) en 9 mL de DMF destilada, a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añaden sucesivamente 470 mg (6.9 mmoles) de imidazol y 521 mg (3.45 mmoles) de TBDMSCI. Se mantiene la agitación durante 3 horas dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se diluye la mezcla de reacción con éter (100 mL) y se lava con H₂O (3 x 20 mL). Las aguas de lavado se combinan y se extraen con 50 mL de éter. Posteriormente, las fases etéreas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1). Se aíslan 640 mg (80%) del producto monoprotegido **98**, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.²³⁸

OXIDACIÓN DE 98 CON TPAP

Sobre una disolución de **98** (640 mg, 2.76 mmoles) en 28 mL de DCM se añade tamiz molecular (3 Å), NMO (1.12 g, 8.27 mmoles) y una cantidad catalítica de TPAP. Tras agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos, se filtra la mezcla de reacción a través de celita. Después de evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 597 mg (94%) de la metilcetona **99**, cuyas propiedades espectroscópicas se describen a continuación:

6-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-hexan-2-ona (99)

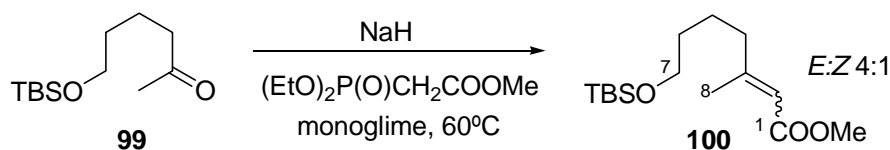
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 82a): 2955, 2930, 2887, 2858, 1720, 1472, 1361, 1255, 1162, 1100, 837.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 82b): 3.54 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-6), 2.38 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-3), 2.06 (3H, s, H-1), 1.57-1.44 (4H, m, H-4 y H-5), 0.82 (9H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$), -0.02 (6H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 82c) (Tabla XXXV).

HRMS, ESI (fig. 82d): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NaSi}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 253.1594. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 253.1577.

REACCIÓN DE HORNER-WADSWORTH-EMMONS DE 99



Sobre una suspensión de NaH (1.0 g, 26 mmoles, 60% en parafina) en 16 mL de monoglyme bajo atmósfera de argón, se añade el metildietilfosfonoacetato (4.6 mL, 26 mmoles) a 0°C. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación se adiciona una disolución de **99** (597 mg, 2.6 mmoles) en 10 mL de monoglyme y se calienta la mezcla de reacción a 60°C durante una hora. Transcurrido este tiempo se deja enfriar hasta temperatura ambiente y posteriormente se baja hasta 0°C. Entonces se añaden 25 mL de H_2O y se extrae con AcOEt (3 x 200mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 1.5 g de un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1). Se consiguen aislar 720 mg (96%) de la mezcla inseparable de diastereoisómeros **100** en una proporción E/Z 4:1. Las propiedades espectroscópicas del diastereoisómero *E* mayoritario son las siguientes:

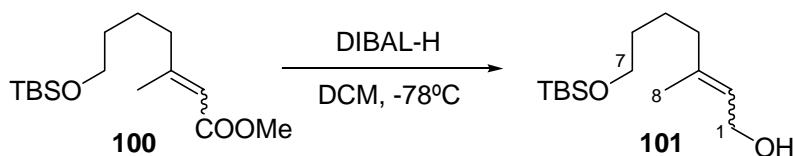
3-Metil-7-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hept-*E*-2-enoato de metilo (100)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 83a): 2951, 2931, 2858, 1723, 1649, 1472, 1435, 1387, 1360, 1255, 1224, 1150, 1101, 1033, 837.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 83b): 5.65 (1H, s, H-2), 3.67 (3H, s, -COOMe), 3.65-3.59 (2H, m, H-7), 2.14 (3H, s, H-8), 2.15-2.13 (2H, m, H-4), 1.56-1.48 (4H, m, H-5 y H-6), 0.87 (9H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$), -0.03 (6H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 83c) (Tabla XXXV).

HRMS, ESI (fig. 83d): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 309.1856. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 309.1840.

REDUCCIÓN DE LA MEZCLA DE ÉSTERES 100 CON DIBAL-H

Sobre una disolución de **100** (720 mg, 2.5 mmoles) en 25 mL de DCM destilado y seco bajo atmósfera de argón y a -78°C , se añaden 4.2 mL (6.3 mmoles) de una disolución 1.5 M de DIBAL-H en tolueno. Se mantiene la reacción a esta temperatura con buena agitación durante dos horas. Pasado este tiempo se añaden 5 mL de agua y se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. A continuación se diluye la mezcla en 500 mL de éter, se añaden 10 g de NaHCO_3 , 10 g de Na_2SO_4 anhidro y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas, transcurridas las cuales se filtra por celita y se evapora el éter. Se obtiene un crudo con restos de tolueno que se purifica por cromatografía en columna sobre sílica gel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 8:2), aislándose 600 mg (93%) de la mezcla inseparable de alcoholes alílicos **101**. Las propiedades espectroscópicas del diastereoisómero *E* mayoritario son las siguientes:

7-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-hept-E-2-en-1-ol (101)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 84a): 3346 (ancha), 2930, 2858, 1668, 1472, 1387, 1361, 1255, 1101, 1006, 836.

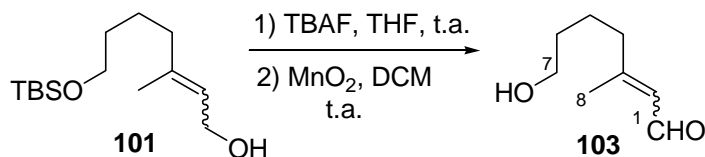
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 84b): 5.34 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2), 4.10-4.05 (2H, m, H-1), 3.55 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-7), 2.03-1.94 (2H, m, H-4), 1.67 (3H, s, H-8), 1.44-1.38 (4H, m, H-5 y H-6), 0.84 (9H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$), -0.01 (6H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 84c) (Tabla XXXV).

HRMS, ESI (fig. 84d): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NaSi}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 281.1907. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 281.1901.

DESPROTECCIÓN DE 101 CON TBAF Y POSTERIOR OXIDACIÓN ALÍLICA

CON MnO_2



Se disuelven 1.58 g (6.12 mmoles) de **101** en 61 mL de THF bajo atmósfera de argón, se añaden 7.4 mL (7.40 mmoles) de una disolución de TBAF 1.0 M en THF y se deja reaccionando a temperatura ambiente durante una hora. Pasado este tiempo se añaden 20 mL de H_2O , se extrae con AcOEt (3 x 300 mL) y el combinado de fases orgánicas se lava con H_2O y disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener un crudo que se redisuelve en 61 mL de DCM. Se añaden 10.6 g de MnO_2 y se deja reaccionando con buena agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Pasado este tiempo se filtra la mezcla de reacción a través de celita lavando abundantemente con AcOEt. Tras evaporar el disolvente se obtienen 1.2 g de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel (eluyente: hexano/AcOEt 1:1), aislándose 600 mg (70% en dos pasos) de la mezcla

inseparable de aldehídos α,β -insaturados **103**. Las propiedades espectroscópicas del diastereoisómero *E* mayoritario son las siguientes:

7-Hidroxi-3-metil-hept-*E*-2-en-1-al (103)

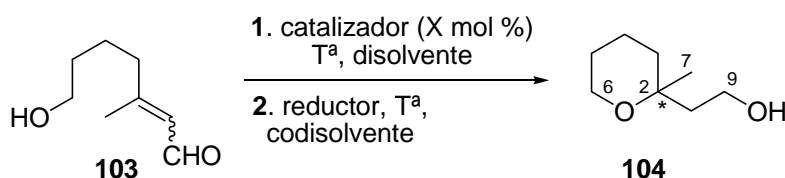
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 85a): 3431 (ancha), 2938, 1667, 1442, 1380, 1196, 1128, 1066, 859.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 85b): 9.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-1), 5.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2), 3.67-3.62 (2H, m, H-7), 2.26-2.19 (2H, m, H-4), 2.14 (3H, s, H-8), 1.63-1.53 (4H, m, H-5 y H-6).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 85c) (Tabla XXXVI).

HRMS, ESI (fig. 85d): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 165.0886. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 165.0885.

**PROCEDIMIENTO GENERAL DE ADICIÓN *oxo*-MICHAEL
ORGANOCATALÍTICA DEL SUSTRATO 103 Y POSTERIOR REDUCCIÓN**



Sobre una disolución del sustrato **103** en el disolvente y a la temperatura de elección, bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador correspondiente. Se deja reaccionando a esa temperatura hasta que el seguimiento por CCF indica que ha finalizado. Entonces se añade, en caso necesario, el codisolvente (MeOH) y el reductor (NaBH_4 o DIBAL-H) correspondientes. Pasada media hora se para la reacción de la forma habitual en cada caso y se cromatografía el crudo obtenido en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2) para obtener el tetrahidropirano **104**, el cual presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

2-(2'-Metil-tetrahidro-piran-2'-il)-etanol (104)

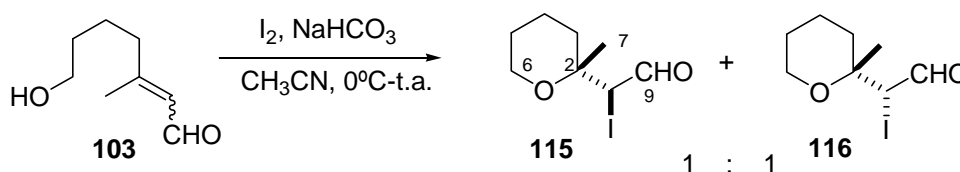
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 86a): 3407 (ancha), 2935, 2864, 1454, 1373, 1283, 1221, 1087, 1045, 964.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 86b): 3.85-3.78 (2H, m, H-6), 3.74-3.65 (2H, m, H-9), 1.91-1.32 (8H, m, H-3, H-4, H-5 y H-8), 1.26 (3H, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 86c) (Tabla XXXVI).

HRMS, ESI (fig. 86d): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 167.1042. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 167.1035.

YODOCICLACIÓN DE 103



Se disuelven 47 mg (0.33 mmoles) de **103** en 3.5 mL de CH_3CN y se añaden a 0°C 252 mg (0.99 mmoles) de I_2 resublimado y 84 mg (0.99 mmoles) de NaHCO_3 . Se mantiene la reacción agitando durante 3 horas dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con AcOEt (100 mL) y se lava con disoluciones acuosas de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente para obtener 77 mg (86%) de la mezcla de diastereoisómeros **115** y **116**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

(2'-Metil-tetrahidro-piran-2'-il)-yodo-acetaldehído (115 y 116)

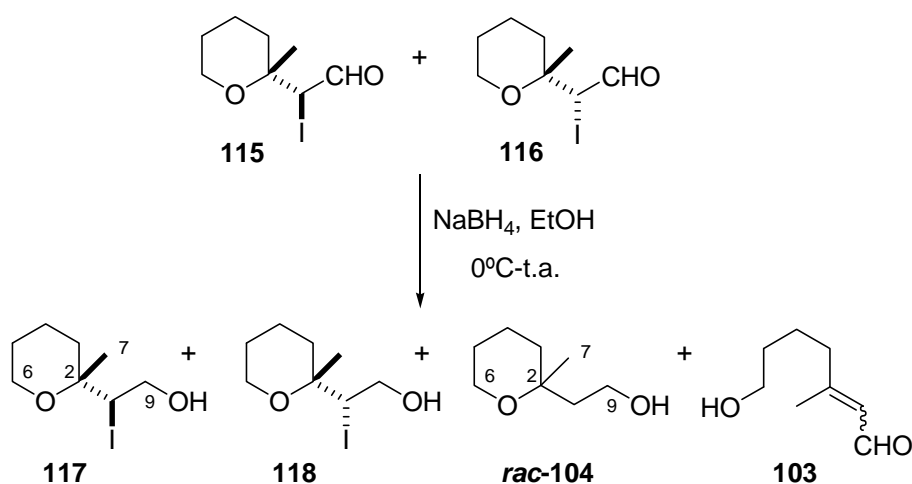
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 88a): 2940, 2866, 1712, 1449, 1377, 1283, 1217, 1082, 1046, 962.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 88b): 9.34 y 9.31 (1H c/u, d, $J = 5.8$ y 6.4 Hz, H-9), 4.52 y 4.43 (1H c/u, d, $J = 5.8$ y 6.4 Hz, H-8), 3.71-3.59 (2H, m, H-6), 1.68-1.36 (6H, m, H-3, H-4 y H-5), 1.43 y 1.35 (3H c/u, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 88c).

HRMS, ESI (fig. 88d): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NaI}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 290.9852. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 290.9845.

REDUCCIÓN DE LA MEZCLA 115/116 CON NaBH_4



Se disuelven 77 mg (0.28 mmoles) de la mezcla **115/116** en 3 ml de EtOH seco bajo atmósfera de argón. Se añaden 24 mg (0.63 mmoles) de NaBH_4 a 0°C y se agita dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado este tiempo se evapora el EtOH , se diluye con agua, se extrae varias veces con AcOEt y el combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con agua y una disolución acuosa de NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 9:1 \rightarrow 8:2 \rightarrow 1:1), aislándose 21 mg (27%) de la mezcla de diastereoisómeros **117/118**, 5 mg (12%) del producto de reducción **rac-104** y 14 mg (35%) del producto de apertura **103**. Las propiedades espectroscópicas de la mezcla de diastereoisómeros **117/118** son las siguientes:

2-(2'-Metil-tetrahidro-piran-2'-il)-2-yodoetanol (117/118)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 89a): 3416, 2937, 2867, 1448, 1378, 1206, 1078, 1047, 960, 859.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 89b): 4.36 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-8), 4.02-3.80 (2H, m, H-9), 3.71-3.65 (2H, m, H-6), 1.73-1.40 (6H, m, H-3, H-4 y H-5), 1.40 y 1.37 (3H c/u, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 89c).

HRMS, ESI (fig. 88d): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NaI}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 293.0009. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 293.0011.

FORMACIÓN DE LOS ÉSTERES DE MOSHER DE 104 Y *rac*-104*



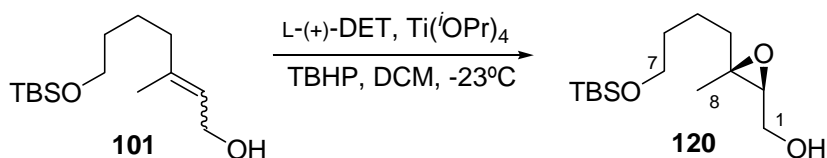
A una disolución de *rac*-**104** (9 mg, 0.062 mmoles) en 2 mL de DCM se añaden sucesivamente a 0°C una cantidad catalítica de DMAP, 70 μL (0.068 mmoles) de una disolución 1M de DCC en DCM y 16 mg (0.068 mmoles) de *S*(-)-MTPA. Se deja la mezcla reaccionando bajo atmósfera de argón durante 12 horas. Transcurrido este periodo de tiempo se diluye la mezcla de reacción con AcOEt y se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de HCl (2M), NaHCO_3 (5%) y NaCl (sat.). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 95:5). Se obtienen 13 mg (70%) de la mezcla de diastereoisómeros **119**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

* Se muestra únicamente el procedimiento de obtención de **119c** a partir del producto racémico de **104**, ya que la obtención de **119a** y **119b** es absolutamente similar y las propiedades espectroscópicas de todos los productos **119** coinciden (Ver esquema 124 del apartado *Discusión y resultados. Capítulo 2*).

(2S)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de 2-(2'-metil-tetrahidro-piran-2'-il)-etilo (119c)

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 92a): 7.53-7.38 (5H, m, -Ar), 4.44 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-9), 3.65-3.60 (2H, m, H-6), 3.55 (3H, s, -OMe), 2.05-1.40 (8H, m, H-3, H-4, H-5 y H-8), 1.17 (3H, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 92b) (Tabla XXXVIII).

EPOXIDACIÓN DE SHARPLESS DE 101

Se disuelven 331 mg (1.61 mmoles) de L-(+)-DET en 8 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -23°C y se añaden 0.40 mL (1.34 mmoles) de $\text{Ti}(\text{iPr})_4$. Pasados 10 minutos en estas condiciones se añaden 346 mg (1.34 mmoles) de **101** disueltos en 5 mL de DCM. Se deja agitando a -23°C durante 5 minutos, y entonces se añaden 0.5 mL (2.68 mmoles) de una disolución de TBHP 5.5 M en *n*-decano. Se mantiene la reacción a -23°C durante 20 horas.

Pasado este tiempo se añaden, a -23°C , 2 mL de una disolución acuosa de ácido tartárico (10%). Se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante una hora más. Se filtra la mezcla por celita, lavando abundantemente con éter (125 mL). Luego se lava con agua y se evapora parte del éter. Se baja la temperatura a 0°C , se añaden 3 mL de NaOH 1M y se deja agitando en estas condiciones durante 45 minutos. A continuación se separa la fase orgánica y se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada. La fase acuosa se extrae 2 veces con éter y se lava con una disolución acuosa NaCl saturada. Se reúnen las fases etéreas y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se evapora el éter, obteniéndose 600 mg de crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel (eluyente: hexano/AcOEt 9:1). Se obtienen 330 mg (90 %) del alcohol alílico **120** como diastereoisómero y enantiómero

mayoritario, no recuperándose el material de partida **Z-101**. Las propiedades físicas y espectroscópicas de este compuesto son las siguientes:

(2S,3S)-3-Metil-3-[4'-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-butil]-oxiranilmetanol (120)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 93a): 3424 (ancha), 2930, 2858, 1472, 1463, 1386, 1361, 1255, 1101, 1034, 837.

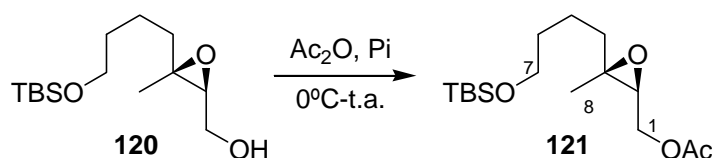
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 93b): 3.82-3.57 (4H, m, H-1 y H-7), 2.95 (1H, dd, $J = 6.2$ y 4.2 Hz, H-2), 1.87-1.44 (6H, m, H-4, H-5 y H-6), 1.28 (3H, s, H-8), 0.88 (9H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$), 0.03 (6H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 93c) (Tabla XXXVII).

HRMS, ESI (fig. 93d): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 297.1856. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 297.1853.

$[\alpha]_D^{25} = -4.3^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

ACETILACIÓN DEL EPOXIALCOHOL 120



Se disuelve **120** (134 mg, 0.49 mmoles) en 1 mL de piridina y se añade 1 mL de anhídrido acético a 0°C . Se agita durante 20 horas dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añade hielo picado y se deja agitando durante 10 minutos. Se extrae 3 veces con AcOEt y el combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de CuSO_4 (20%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 150 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 9:1). Se aíslan 142 mg (92%) del compuesto **121** como diastereoisómero y enantiómero mayoritario. Las propiedades físicas y espectroscópicas de este compuesto son las siguientes:

Acetato de (2S,3S)-3-Metil-3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-oxiranilmetilo (121)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 94a): 2931, 2858, 1747, 1472, 1376, 1233, 1101, 1036, 837.

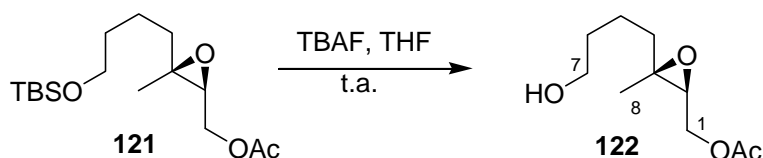
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 94b): 4.29 (1H, dd, $J = 12.2$ y 4.4 Hz, $\text{H}_{\text{A}-1}$), 4.02 (1H, dd, $J = 12.2$ y 6.6 Hz, $\text{H}_{\text{B}-1}$), 3.58 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, H-7), 2.95 (2H, dd, $J = 6.6$ y 4.4 Hz, H-2), 2.07 (3H, s, MeCOO-), 1.56-1.30 (6H, m, H-4, H-5 y H-6), 1.28 (3H, s, H-8), 0.87 (9H, s, $\text{t-BuMe}_2\text{Si}$), 0.02 (6H, s, $\text{t-BuMe}_2\text{Si}$).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 94c) (Tabla XXXVII).

HRMS, ESI (fig. 94d): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{NaSi}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 339.1962. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 339.1941.

$[\alpha]_D^{25} = -15.0^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

DESPROTECCIÓN DE 121 CON TBAF



Se disuelven 220 mg (0.69 mmoles) de **121** en 7 mL de THF y se añaden 0.8 mL (0.83 mmoles) de una disolución de TBAF 1.0 M en THF. Se deja reaccionando a temperatura ambiente durante una hora, transcurrida la cual se añaden 4 mL de H_2O y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se lava con H_2O y disolución acuosa saturada de NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 6:4). Se aíslan 112 mg (80%) del compuesto **122** como diastereoisómero y enantiómero mayoritario. Las propiedades físicas y espectroscópicas de este compuesto son las siguientes:

Acetato de [(2S,3S)-3-(4-hidroxibutil)-3-metil-oxiran-2-il]-metilo (122)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 95a): 3466 (ancha), 2938, 2867, 1741, 1440, 1371, 1247, 1108, 1081, 1047, 975, 913.

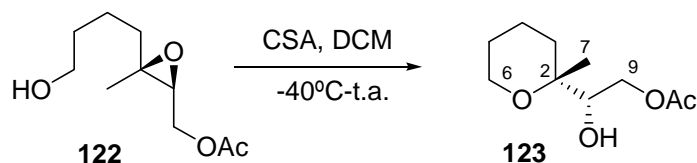
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 95b): 4.28 (1H, dd, $J = 12.2$ y 4.4 Hz, H_A -1), 3.99 (1H, dd, $J = 12.2$ y 6.6 Hz, H_B -1), 3.59 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, H-7), 2.95 (2H, dd, $J = 6.6$ y 4.4 Hz, H-2), 2.06 (3H, s, MeCOO-), 1.61-1.43 (6H, m, H-4, H-5 y H-6), 1.29 (3H, s, H-8).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 95c) (Tabla XXXVII).

HRMS, ESI (fig. 95d): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 225.1097. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 225.1104.

$[\alpha]_D^{25} = -27.5^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

CICLACIÓN DE 122 CON CSA



Se disuelven 52 mg (0.26 mmoles) de **122** en 2.5 mL de DCM y se añaden 6 mg (0.026 mmoles) de CSA a -40°C . Se mantiene la mezcla con agitación bajo atmósfera de argón dejando subir lentamente la temperatura. Transcurridas 12 horas se añaden 0.2 mL de NEt_3 y se agita durante 10 minutos. A continuación se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 85:15) para obtener 30 mg (60%) del tetrahidropirano **123** como diastereoisómero y enantiómero mayoritario. Las propiedades físicas y espectroscópicas de este compuesto son las siguientes:

Acetato de (2*S*,2'*R*)-2-(2'-tetrahidro-2'-metil-tetrahydro-piran-2'-il)-2-hidroxi-etilo
(123)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 96a): 3466 (ancha), 2938, 2867, 1741, 1440, 1371, 1247, 1108, 1081, 1047, 975, 913.

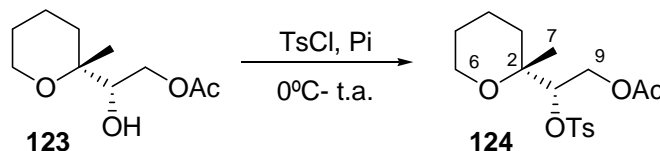
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 96b): 4.30 (1H, dd, $J = 11.4$ y 2.2 Hz, $\text{H}_{\text{A}-9}$), 4.00 (1H, dd, $J = 11.4$ y 8.5 Hz, $\text{H}_{\text{B}-9}$), 3.73-3.70 (3H, m, H-6 y H-8), 2.10 (3H, s, MeCOO-), 1.70-1.25 (6H, m, H-3, H-4 y H-5), 1.22 (3H, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 96c) (Tabla XXXVIII)

HRMS, ESI (fig. 96d): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 225.1097. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 225.1112.

$[\alpha]_D^{25} = -9.1^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

TOSILACIÓN DE 123



A una disolución de **123** (50 mg, 0.25 mmoles) en 0.5 mL de piridina se añaden 94 mg (0.49 mmoles) de TsCl a 0°C. Se agita durante 12 horas dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añade hielo picado y se extrae la fase acuosa con AcOEt (4 veces). El combinado de fases orgánicas se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de CuSO_4 (20%), NaHCO_3 (5%), H_2O y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 100 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1). Se aíslan 54 mg (61%) de **124** como diastereoisómero y enantiómero mayoritario y se recuperan 15 mg (30%) de producto de partida. Las propiedades físicas y espectroscópicas del tosilderivado **124** son las siguientes:

Toluen-4-sulfonato de (2S,2'R)-2-acetoxi-1-(2'-tetrahidro-2'-metil-tetrahidropiran-2'-il)-etilo (124)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 97a): 2941, 2868, 1744, 1598, 1451, 1366, 1235, 1176, 1081, 1047, 925.

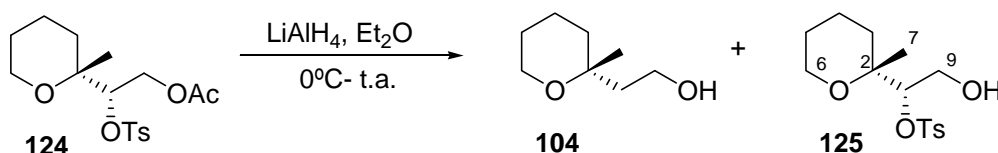
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 97b): 7.80 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{H}_{\text{orto}} \text{Ar-Me}$), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{H}_{\text{meta}} \text{Ar-Me}$), 4.92 (1H, dd, $J = 8.4$ y 1.8 Hz, H-8), 4.45 (1H, dd, $J = 12.6$ y 1.8 Hz, H_A -9), 4.11 (1H, dd, $J = 12.6$ y 8.4 Hz, H_B -9), 3.60 (2H, t, $J = 5.4$ Hz, H-6), 2.43 (3H, s, Ar-Me), 1.88 (3H, s, MeCOO-), 1.63-1.41 (6H, m, H-3, H-4 y H-5), 1.21 (3H, s, H-7).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig.97c) (Tabla XXXVIII)

HRMS, ESI (fig. 97d): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{NaS}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 379.1185. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 379.1206.

$[\alpha]_D^{25} = -34.7^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

REDUCCIÓN DE 124 CON LiAlH_4

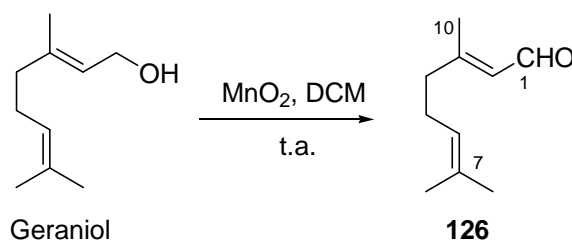


Se disuelve **124** (95 mg, 0.27 mmoles) en 3 mL de Et_2O seco y se añaden a 0°C 50 mg (1.33 mmoles) de LiAlH_4 . Se agita durante cinco horas dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo éter húmedo. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 50 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/ AcOEt 9:1). Se aíslan 12 mg (32%) del alcohol **104** como enantiómero mayoritario, cuyas propiedades espectroscópicas ya han sido descritas con anterioridad y 15 mg (18%) del compuesto **125** como diastereoisómero y enantiómero mayoritario, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

Toluen-4-sulfonato de (2S,2'R)-1-(2'-tetrahidro-2'-metil-tetrahidro-piran-2'-il)-2-hidroxi-etilo (125)

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 98): 7.83 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_{orto} Ar-Me), 7.34 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_{meta} Ar-Me), 4.59 (1H, m, H-8), 3.88-3.47 (4H, m, H-6 y H-9), 2.45 (3H, s, Ar-Me), 1.67-1.31 (6H, m, H-3, H-4 y H-5), 1.18 (3H, s, H-7).

OXIDACIÓN ALÍLICA DE GERANIOL CON MnO₂



Se disuelven 3 g (19.45 mmoles) de geraniol en 195 mL de DCM seco, se añaden 34 g (389 mmoles) de MnO₂ y se deja reaccionando con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se filtra la mezcla de reacción a través de celita lavando abundantemente con AcOEt. Tras evaporar el disolvente se obtienen 2.9 g (97%) de **126**, que se utiliza en la siguiente reacción sin previa purificación. Este compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

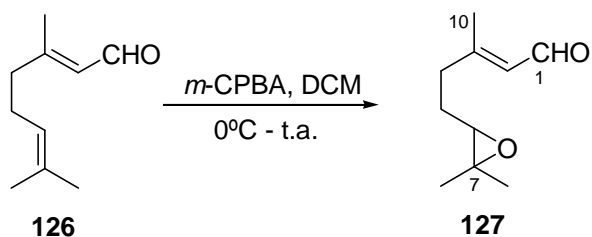
3,7-Dimetil-octa-E-2,6-dien-1-al (126)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ (fig. 99a): 2969, 2917, 2856, 1672, 1444, 1380, 1196, 1124, 910.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 99b): 9.97 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1), 5.85 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2), 5.09-5.04 (1H, m, H-6), 2.14 (3H, s, H-10), 2.24-2.00 (4H, m, H-4 y H-5), 1.66 y 1.58 (3H c/u, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 99c) (Tabla XXXIX).

EPOXIDACIÓN DE 126 CON *m*-CPBA



Sobre una disolución de **126** (1.0 g, 6.57 mmol) en DCM (65 mL) a 0°C se añaden 1.7 g (9.85 mmol) de *m*-CPBA al 70%. Se agita la mezcla dejando que alcance temperatura ambiente durante 90 minutos. Pasado este tiempo se para añadiendo 10 mL de una disolución acuosa de NaHCO_3 (5%). Se extrae con AcOEt (x3) y se lava sucesivamente con disoluciones acuosas de Na_2SO_3 (10%), NaHCO_3 (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se aíslan 910 mg (84%) del epóxido **127**, que se utiliza en la siguiente reacción sin previa purificación. Este compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

3-Metil-5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-pent-*E*-2-en-1-al (127)

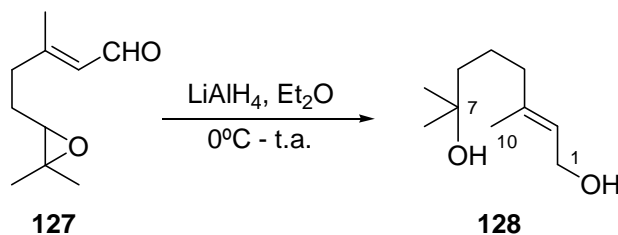
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} (fig. 100a): 2963, 2927, 2863, 2774, 1676, 1448, 1379, 1325, 1250, 1196, 1126, 878.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 100b): 9.85 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1), 5.77 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-2), 2.58 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-6), 2.27-2.19 (2H, m, H-4), 2.06 (3H, s, H-10), 1.60 (2H, dt, $J = 14.8$ y 6.8 Hz, H-5), 1.16 y 1.13 (3H c/u, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 100c) (Tabla XXIX).

HRMS, ESI (fig. 100d): Calculado para $C_{10}H_{16}O_2Na$ ($M + Na$)⁺, 191.1042. Experimental ($M + Na$)⁺, 191.1024.

REDUCCIÓN DE 127 CON $LiAlH_4$



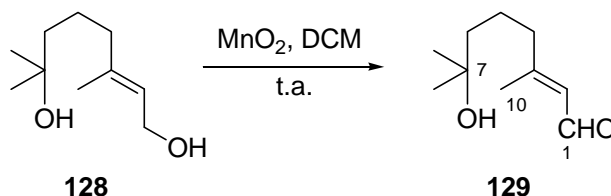
Se disuelve **127** (254 mg, 1.51 mmoles) en 15 mL de Et_2O seco y se añaden a 0°C 143 mg (3.78 mmoles) de $LiAlH_4$. Se agita durante 30 minutos dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se para la reacción añadiendo éter húmedo. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 210 mg (80%) del diol **128** que se utiliza en la siguiente reacción sin previa purificación. Las propiedades espectroscópicas de este compuesto son las siguientes:

3,7-Dimetil-oct-*E*-2-en-1,7-diol (128)

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (fig. 101a): 5.29 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-2), 4.02 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-1), 1.95-1.88 (2H, m, H-4), 1.40-1.32 (4H, m, H-5 y H-6), 1.58 (3H, s, H-10), 1.10 (6H, s, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) (fig. 101b) (Tabla XXXIX).

OXIDACIÓN ALÍLICA DE 128 CON MnO₂



Se disuelven 509 mg (2.96 mmoles) de **128** en 30 mL de DCM seco, se añaden 5 g (59.20 mmoles) de MnO₂ y se deja reaccionando con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se filtra la mezcla de reacción a través de celita lavando abundantemente con AcOEt. Tras evaporar el disolvente se obtienen 500 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel (eluyente: hexano/AcOEt 7:3). Se aíslan 460 mg (91%) del compuesto **129**, el cual presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

7-Hidroxi-3,7-dimetil-oct-E-2-en-1-al (129)

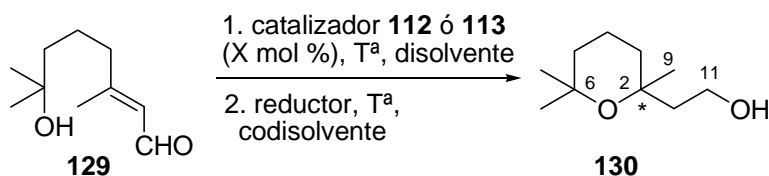
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ (fig. 102a): 3419 (ancha), 2969, 1670, 1450, 1380, 1196, 1151, 911, 870.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 102b): 9.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-1), 5.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2), 2.19-2.00 (3H, m, H-4 y -OH), 2.10 (3H, s, H-10), 1.61-1.34 (4H, m, H-5 y H-6), 1.15 (6H, s, H-8 y H-9)

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 102c) (Tabla XXXVI).

HRMS, ESI (fig. 102d): Calculado para C₁₀H₁₈O₂Na ($M + \text{Na}$)⁺, 193.1199. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 193.1199.

PROCEDIMIENTO GENERAL DE ADICIÓN *oxo*-MICHAEL
ORGANOCATALÍTICA DEL SUSTRATO 129 Y POSTERIOR REDUCCIÓN



Sobre una disolución del sustrato **129** en el disolvente y a la temperatura de elección, bajo atmósfera de argón, se añade el catalizador correspondiente. Se deja reaccionando a esa temperatura hasta que el seguimiento por CCF indica que ha terminado. Entonces se añade en caso necesario el codisolvente (MeOH) y el reductor (NaBH₄ o DIBAL-H) correspondientes. Pasada media hora se para la reacción de la forma habitual para cada caso y se cromatografía el crudo en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2) para obtener el tetrahidropirano **130**, el cual presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

2-(Tetrahidro-2',6',6'-trimetil-piran-2'-il)-etanol (130)

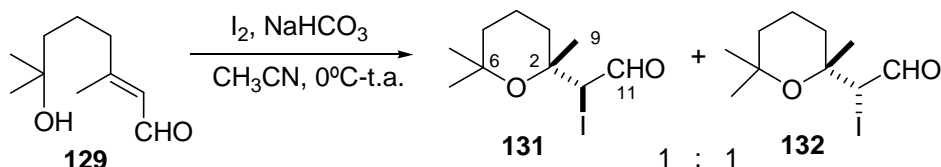
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 103a): 3424 (ancha), 2971, 2935, 1444, 1373, 1352, 1226, 1122, 1078, 1004, 982.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 103b): 3.83-3.76 (2H, m, H-11), 1.84-1.35, (8H, m, H-3, H-4, H-5 y H-8), 1.28, 1.22 y 1.17 (3H c/u, H-7, H-8 y H-9).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 103c) (Tabla XXXVI).

HRMS, ESI (fig. 103d): Calculado para C₁₀H₂₀O₂Na (M + Na)⁺, 195.1355. Experimental (M + Na)⁺, 195.1341.

YODOCICLACIÓN DE 129



Se disuelven 53 mg (0.31 mmoles) de **129** en 3 mL de CH₃CN y se añaden 237 mg (0.93 mmoles) de I₂ resublimado y 79 mg (0.93 mmoles) de NaHCO₃ a 0°C. Se mantiene la agitación durante 1 hora dejando calentar progresivamente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se diluye la mezcla con AcOEt (100 mL) y se lava con disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ (10%), NaHCO₃ (5%) y NaCl (saturada). Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente para obtener 75 mg (80%) de la mezcla de diastereoisómeros **131** y **132**, cuyas propiedades espectroscópicas son las siguientes:

2-(Tetrahydro-2',6',6'-trimetil-piran-2'-il)-2-yodo-acetaldehído (131 y 132)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 104a): 2973, 2938, 1712, 1471, 1375, 1222, 1120, 1059, 1024, 987.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 104b): 9.35 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-11), 4.36 y 4.29 (1H c/u, d, J = 6.0 Hz, H-10), 1.76-1.33 (6H, m, H-3, H-4 y H-5), 1.50 y 1.43 (3H c/u, s, H-9), 1.21 (6H, s, H-7 y H-8).

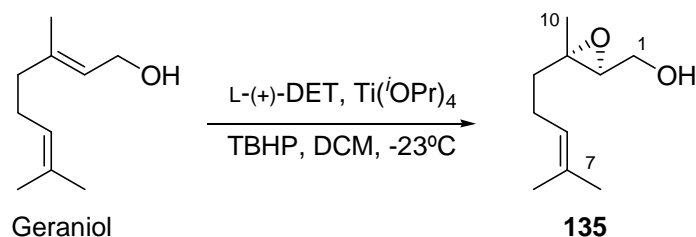
ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 104c).

HRMS, ESI (fig. 104d): Calculado para C₁₀H₁₇O₂NaI ($M + Na$)⁺, 319.0171. Experimental ($M + Na$)⁺, 319.0160.

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 105c).

HRMS, ESI (fig. 105d): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NaI}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 321.0322. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 321.0319.

EPOXIDACIÓN DE SHARPLESS DE GERANIOL



Se disuelven 3.2 g (15.56 mmoles) de L-(+)-DET en 80 mL de DCM seco bajo atmósfera de argón. Se baja la temperatura a -23°C y se añaden 3.8 mL (12.96 mmoles) de $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$. Pasados 10 minutos en estas condiciones se añaden 2 g (12.96 mmoles) de geraniol disueltos en 50 mL de DCM. Se deja agitando a -23°C durante 5 minutos, y entonces se añaden 4.7 mL (25.93 mmoles) de una disolución de TBHP 5.5 M en *n*-decano. Se mantiene la reacción a -23°C durante 15 horas.

Pasado este tiempo se añaden, a -23°C , 30 mL de una disolución acuosa de ácido tartárico (10%). Se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante una hora más. Se filtra la mezcla por celita, lavando abundantemente con éter (125 mL). Luego se lava con agua y se evapora parte del éter. Se baja la temperatura a 0°C , se añaden 40 mL de NaOH 1M y se deja agitando en estas condiciones durante 45 minutos. A continuación se separa la fase orgánica y se lava con una disolución acuosa de NaCl saturada. La fase acuosa se extrae con éter (2 veces) y se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl. Se reúnen las fases etéreas y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y se evapora el éter, obteniéndose 4 g de crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Se obtienen 1.86 g (85 %) del alcohol alílico **135**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son las siguientes:

(2S,3S)-3-Metil-3-(4'-metil-pent-3'-enil)-oxiran-2-il-metanol (135)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 106a): 3415 (ancha), 2968, 2927, 2859, 1451, 1384, 1034, 874.

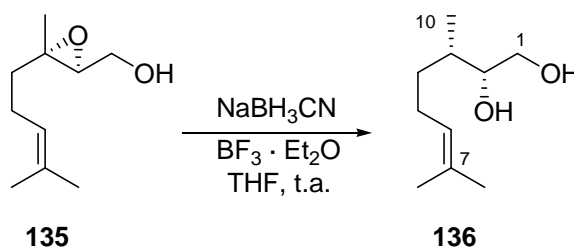
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 106b): 4.99 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-6), 3.72-3.66 (1H, m, H_A -1), 3.62-3.57 (1H, m, H_B -1), 2.90 (1H, dd, $J = 6.6$ y 4.0 Hz, H-2), 2.05-1.94 (2H, m, H-5), 1.65-1.34 (2H, m, H-4), 1.59 y 1.54 (3H c/u, s, H-8 y H-9), 1.20 (3H, s, H-10).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 106c) (Tabla XL).

HRMS, ESI (fig. 106d): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 193.1199. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 193.1199.

$[\alpha]_D^{25} = -5.4^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

ee = 92% (Determinado por GCMS en una columna Xterra C8 de 2.1 x 20 mm)

REDUCCIÓN DE 135 CON NaBH_3CN 

A una disolución de **135** (200 mg, 1.18 mmoles) en 6 mL de THF con una pequeña cantidad de verde de bromocresol se añaden con agitación 186 mg (2.95 mmoles) de NaBH_3CN a temperatura ambiente. Seguidamente se añade gota a gota el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ hasta que el indicador vira de verde a amarillo y este color se mantiene (≈ 0.3 mL). Transcurridas 3 horas se para la reacción añadiendo unas gotas de HCl 2M y se deja agitando 20 minutos. Se filtra la mezcla obtenida y el filtrado se neutraliza con disolución de NaOH (10%). Posteriormente se extrae con AcOEt (x3) y las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener un crudo que se

cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 8:2). Finalmente se aíslan 100 mg (50%) del diol **136**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(2R,3S)-3,7-Dimetil-oct-6-en-1,2-diol (136)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 107a): 3373 (ancha), 2966, 2925, 1451, 1377, 1068.

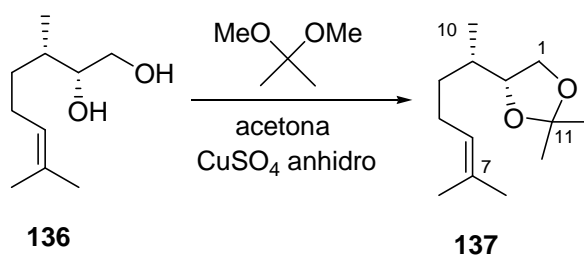
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 107b): 5.07 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-6), 3.65-3.51 (3H, m, H-1 y H-2), 2.10-1.85 (2H, m, H-5), 1.67 y 1.59 (3H c/u, s, H-8 y H-9), 1.55-1.13 (3H, m, H-3 y H-4), 0.890 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-10).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 107c) (Tabla XL).

HRMS, ESI (fig. 107d): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$, 195.1355. Experimental ($M + \text{Na}$) $^+$, 195.1356.

$[\alpha]_D^{25} = -16.4^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

PROTECCIÓN DE 136 COMO ACETÓNIDO



Se disuelve **136** (22 mg, 0.13 mmoles) en 1 mL de acetona seca bajo atmósfera de argón, y se adiciona una pequeña cantidad de CuSO₄ anhidro. A continuación se añaden 0.12 mL de dimetoxipropano y se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo se filtra por celita, lavando abundantemente con AcOEt. Por último se evapora el disolvente, obteniéndose 30 mg de crudo que se cromatografían en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano). Se aíslan 23 mg (85 %) de **137**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

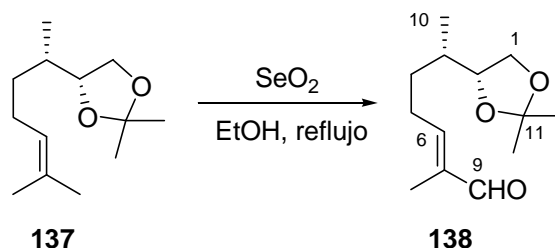
(4R, 6'S)-2,2-Dimetil-4-(2'-metilhept-2'-en-6'-il)-1,3-dioxolano (137)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 108a): 2984, 2929, 2877, 1455, 1378, 1369, 1248, 1214, 1158, 1067, 861.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 108b): 5.08 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-6), 4.00 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, H_A -1), 3.90 (1H, ddd, $J = 7.0$ Hz, H-2), 3.59 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, H_B -1), 2.04-1.82 (2H, m, H-5), 1.68 y 1.60 (3H c/u, s, H-8 y H-9), 1.40 y 1.35 (3H c/u, s, H-12 y H-13), 1.65-1.30 (3H, m, H-3 y H-4), 0.97 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-10).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 108c) (Tabla XL).

$[\alpha]_D^{25} = -25.4^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

OXIDACIÓN ALÍLICA DE 137 CON SeO_2 

Se disuelve **137** (23 mg, 0.11 mmoles) en 1 mL de EtOH seco, se añaden 18 mg (0.16 mmoles) de SeO_2 y se pone la mezcla a reflujo. Pasadas 24 horas se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se filtra por sílice lavando abundantemente con EtOH. Seguidamente se evapora el EtOH, se redisuelve en AcOEt y se lava con disolución acuosa 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 sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 9:1). Finalmente se aíslan 10 mg (41%) del aldehído **138**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(6*S*,4'*R*)-2-Metil-6-(2',2'-dimetil-1,3-dioxolan-4'-il)-hept-*E*-2-en-1-al (138)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 109a): 2984, 2932, 2877, 1688, 1646, 1454, 1379, 1247, 1214, 1157, 1065, 861.

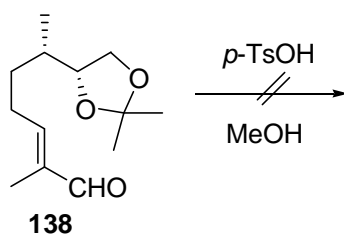
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 109b): 9.39 (1H, s, H-9), 6.46 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-6), 4.04-3.90 (2H, m, H_A-1 y H-2), 3.65-3.59 (1H, m, H_B-1), 2.44-2.25 (2H, m, H-5), 1.75 (3H, s, H-8), 1.65-1.30 (3H, m, H-3 y H-4), 1.41 y 1.35 (3H c/u, s, H-12 y H-13), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-10).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 109c) (Tabla XL).

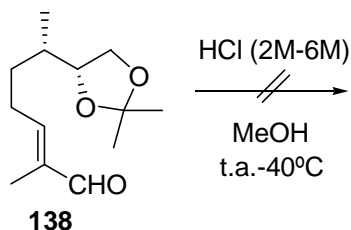
HRMS, ESI (fig. 109d): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 249.1461. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 249.1475.

$[\alpha]_D^{25} = -18.8^\circ$ ($c = 0.6$, CHCl_3)

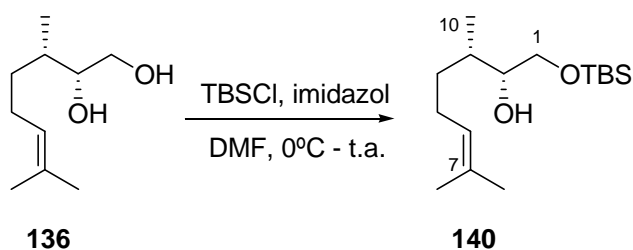
REACCIÓN DE 138 CON *p*-TsOH



A una disolución de **138** (10 mg, 0.044 mmoles) en 0.2 mL de MeOH seco se le añade una cantidad catalítica de *p*-TsOH y se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo se añade NaHCO_3 hasta alcanzar pH neutro, se evapora el MeOH y se redisuelve en AcOEt. Tras filtrar y evaporar el disolvente se obtiene el producto de partida sin reaccionar.

REACCIÓN DE 138 CON HCl

A una disolución de **138** (10 mg, 0.04 mmoles) en 0.2 mL de MeOH seco se le añade una gota de una disolución acuosa de HCl 2M y se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 2 horas. Al no observar evolución alguna del producto de partida por CCF, se añade una gota de una disolución acuosa de HCl 6M y se calienta a 40°C durante 2 horas. Pasado este tiempo se añade NaHCO₃ hasta alcanzar pH neutro, se evapora el MeOH y se redissuelve en AcOEt. Tras filtrar y evaporar el disolvente se recupera el producto de partida sin reaccionar.

PROTECCIÓN DE 136 CON TBDMSCI

Sobre una disolución de **136** (70 mg, 0.41 mmoles) en 1 mL de DMF, a 0°C y bajo atmósfera de argón, se añaden sucesivamente 55 mg (0.81 mmoles) de imidazol y 61 mg (0.41 mmoles) de TBDMSCI. Se mantiene la agitación durante 1 hora dejando calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se diluye la mezcla de reacción con éter (100 mL) y se lava con H₂O. Las aguas de lavado se combinan y se extraen con 20 mL de éter. Posteriormente, las fases etéreas combinadas se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Se

filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 99:1). Finalmente se aíslan 90 mg (77%) del producto monoprotegido **140**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se muestran a continuación:

(2R,3S)-1-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-3,7-dimetil-oct-6-en-2-ol (140)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} (fig. 110a): 3473 (ancha), 2956, 2929, 2858, 1463, 1381, 1256, 1098, 837.

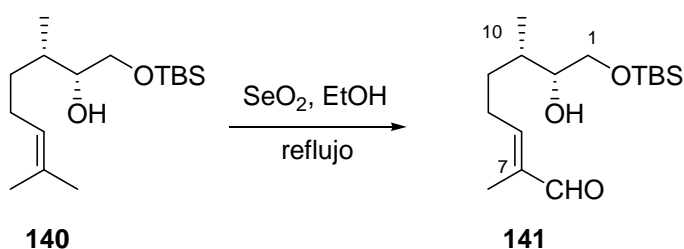
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 110b): 5.09 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-6), 3.64 (1H, dd, $J = 14.0$ y 8.0 Hz, H_A-1), 3.54-3.44 (2H, m, H_B-1 y H-2), 2.15-1.85 (2H, m, H-5), 1.68 y 1.60 (3H c/u, s, H-8 y H-9), 1.56-1.10 (3H, m, H-3 y H-4), 0.93 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10), 0.90 (9H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$), 0.07 (6H, s, $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$).

ESPECTRO RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) (fig. 110c) (Tabla XLI).

HRMS, ESI (fig. 110d): Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{NaSi}$ ($M + \text{Na}$)⁺, 309.2220. Experimental ($M + \text{Na}$)⁺, 309.2208.

$[\alpha]_D^{25} = -16.7^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

OXIDACIÓN ALÍLICA DE 140 CON SeO_2



Se disuelve **140** (73 mg, 0.25 mmoles) en 2.5 mL de EtOH seco, se añaden 42 mg (0.38 mmoles) de SeO_2 y se pone la mezcla a reflujo. Pasadas 24 horas se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtra por sílice lavando abundantemente con EtOH. Seguidamente se evapora el EtOH, se redisuelve en AcOEt

y se lava con disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se cromatografía en columna sobre sílicagel flash (eluyente: hexano/AcOEt 96:4). Finalmente se aíslan 20 mg (27%) del aldehído **141**, el cual presenta las siguientes propiedades físicas y espectroscópicas:

(6S,7R)-8-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-7-hidroxi-2,6-dimetil-oct-E-2-en-1-al (141)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ (fig. 111a): 3449 (ancha), 2955, 2928, 2857, 1689, 1463, 1255, 1096, 1006, 837.

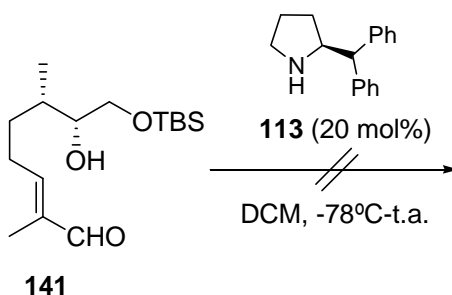
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 111b): 9.39 (1H, s, H-9), 6.48 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-6), 3.78-3.47 (3H, m, H-1 y H-2), 2.46-2.33 (2H, m, H-5), 1.75 (3H, s, H-8), 1.71-1.33 (3H, m, H-3 y H-4), 0.97 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-10), 0.90 (9H, s, ^tBuMe₂Si), 0.08 (6H, s, ^tBuMe₂Si).

ESPECTRO RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) (fig. 111c) (Tabla XLI).

HRMS, ESI (fig. 111d): Calculado para C₁₆H₃₂O₃NaSi ($M + Na$)⁺, 323.2013. Experimental ($M + Na$)⁺, 323.2017.

$[\alpha]_D^{25} = -10.2^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

REACCIÓN DE 141 CON EL CATALIZADOR 113

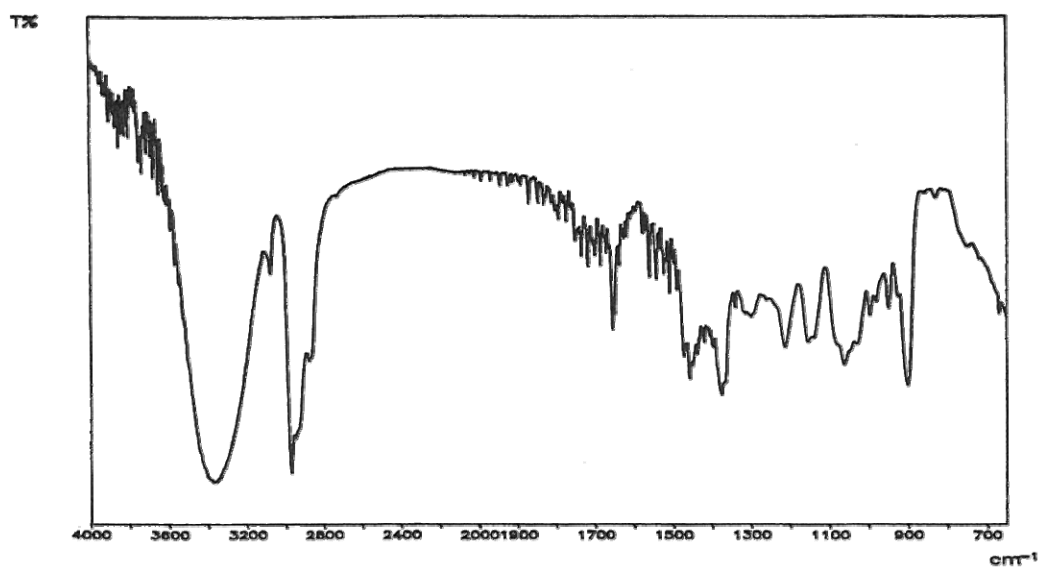


Sobre una disolución de **141** (16 mg, 0.053 mmoles) en 1.3 mL de DCM a -78°C y bajo atmósfera de argón se añaden 2 mg (0.011 mmoles) del catalizador **113** y se deja reaccionando a esta temperatura. Al no observarse evolución del producto de partida por CCF se sube la temperatura paulatinamente hasta -40°C, -20°C, 0°C y temperatura

ambiente. Sin embargo, no hay evolución del sustrato en ningún caso. Así pues, se evapora el disolvente y tras una percolación se recupera **141** inalterado.

ESPECTROSCOPIA

Fig. 1a



Res= 4 cm-1

Fig. 1b

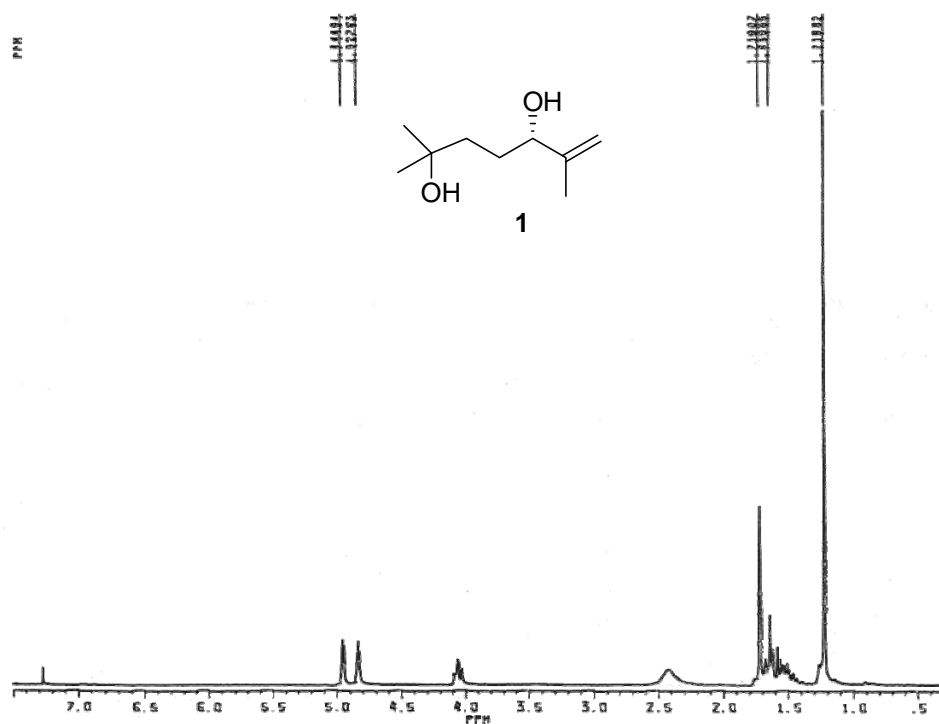


Fig. 1c

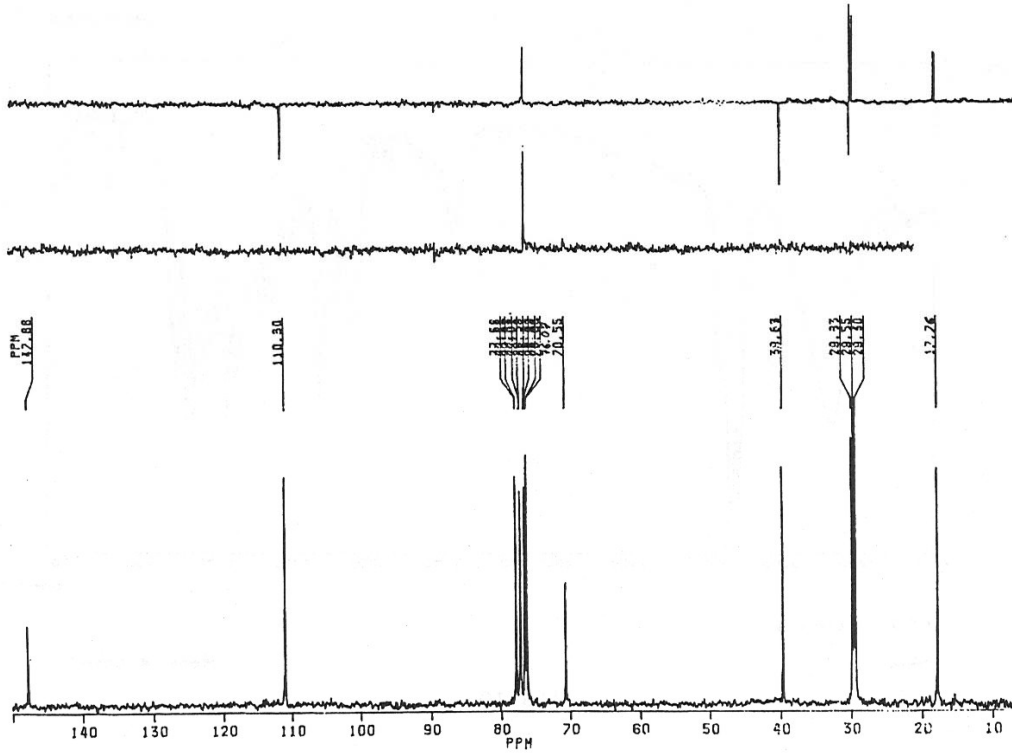


Fig. 1d

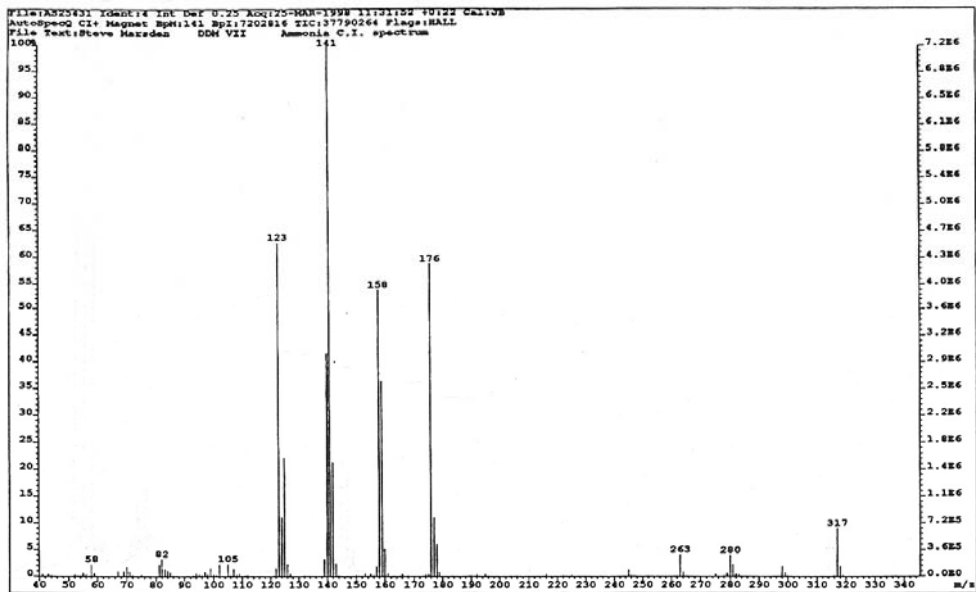


Fig. 2a

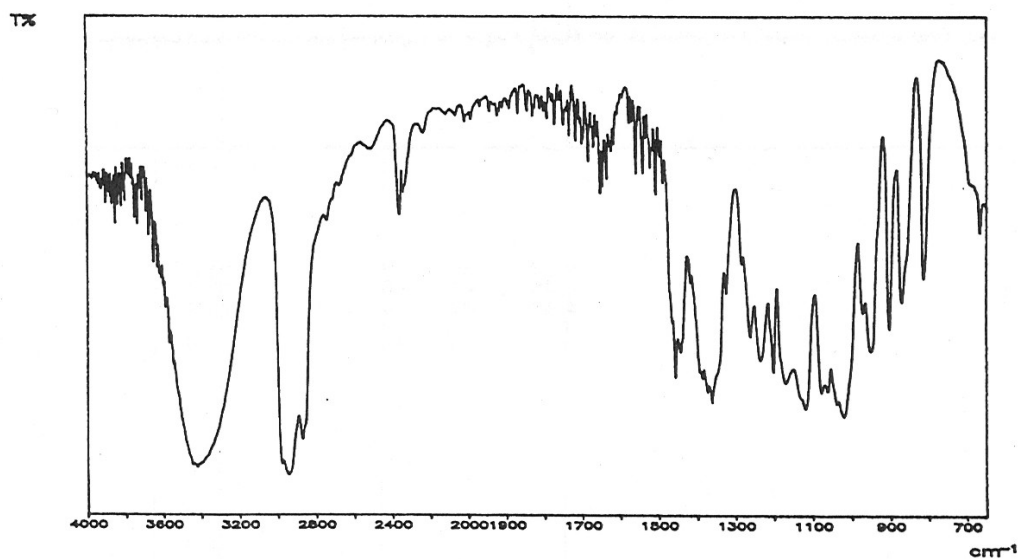


Fig. 2b

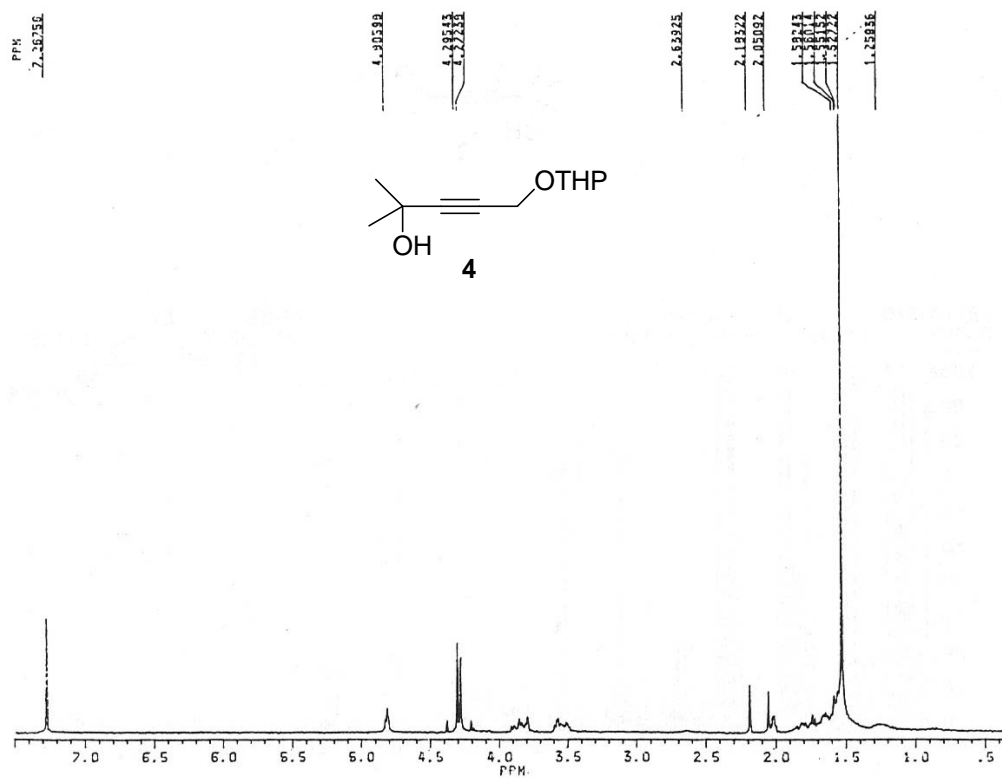


Fig. 2c

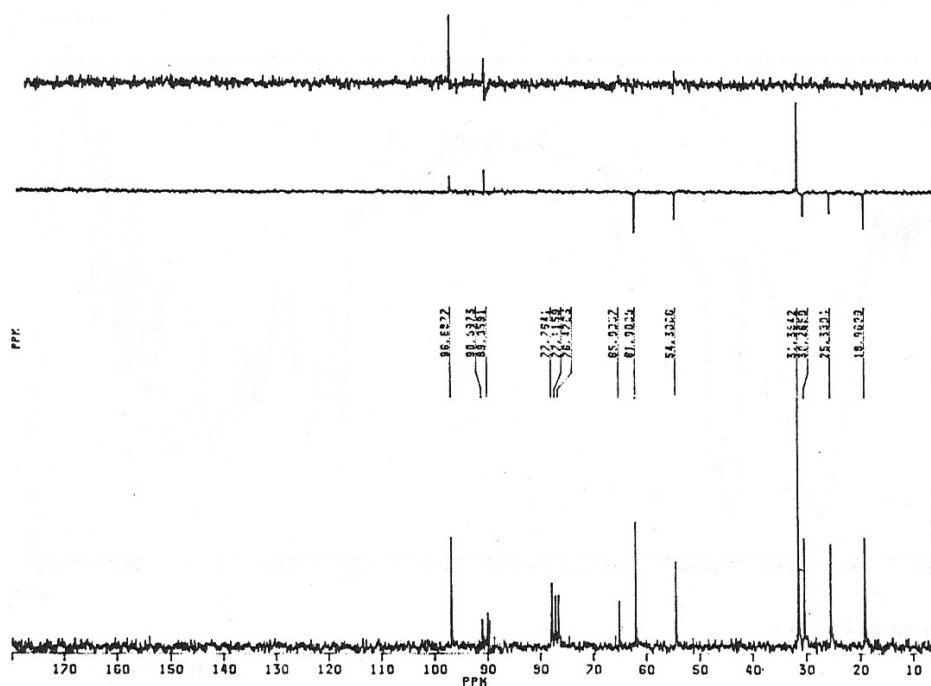


Fig. 2d

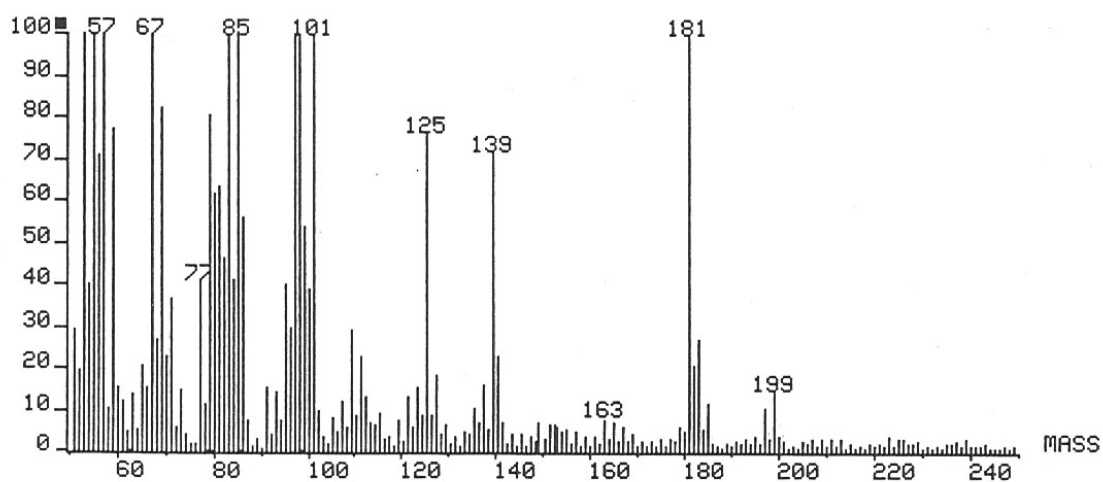


Fig. 3a

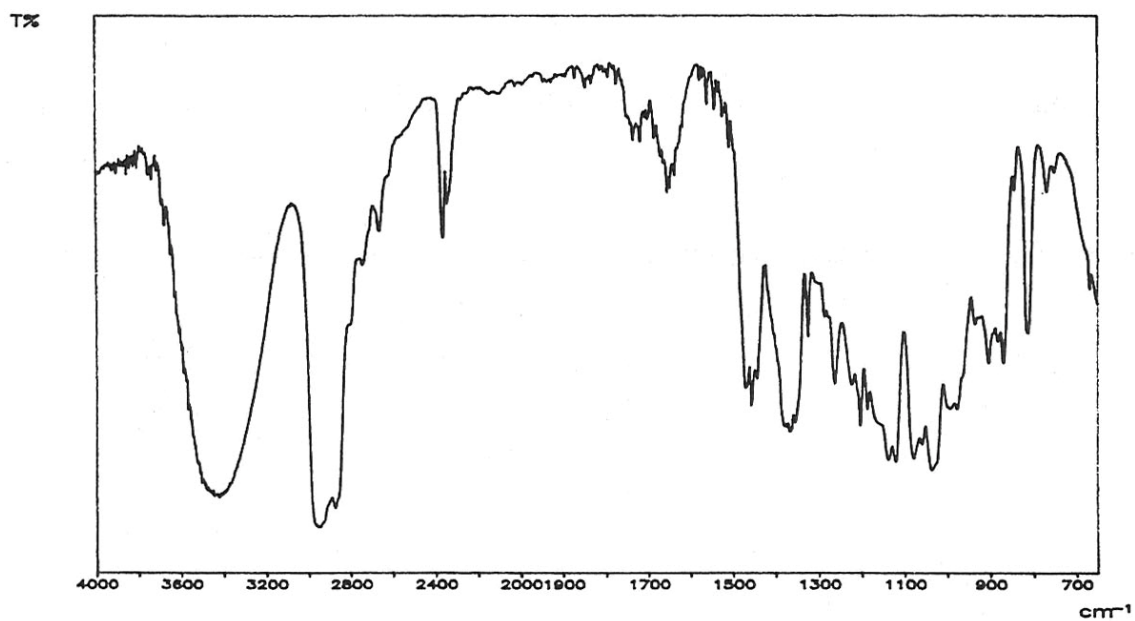


Fig. 3b

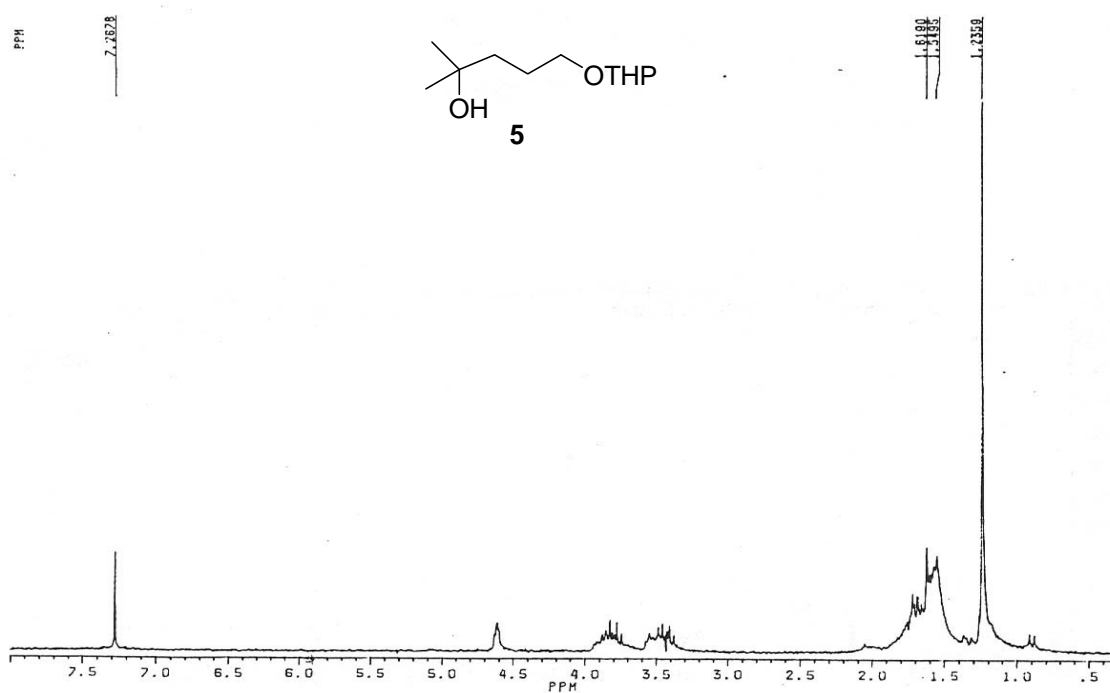


Fig. 4a

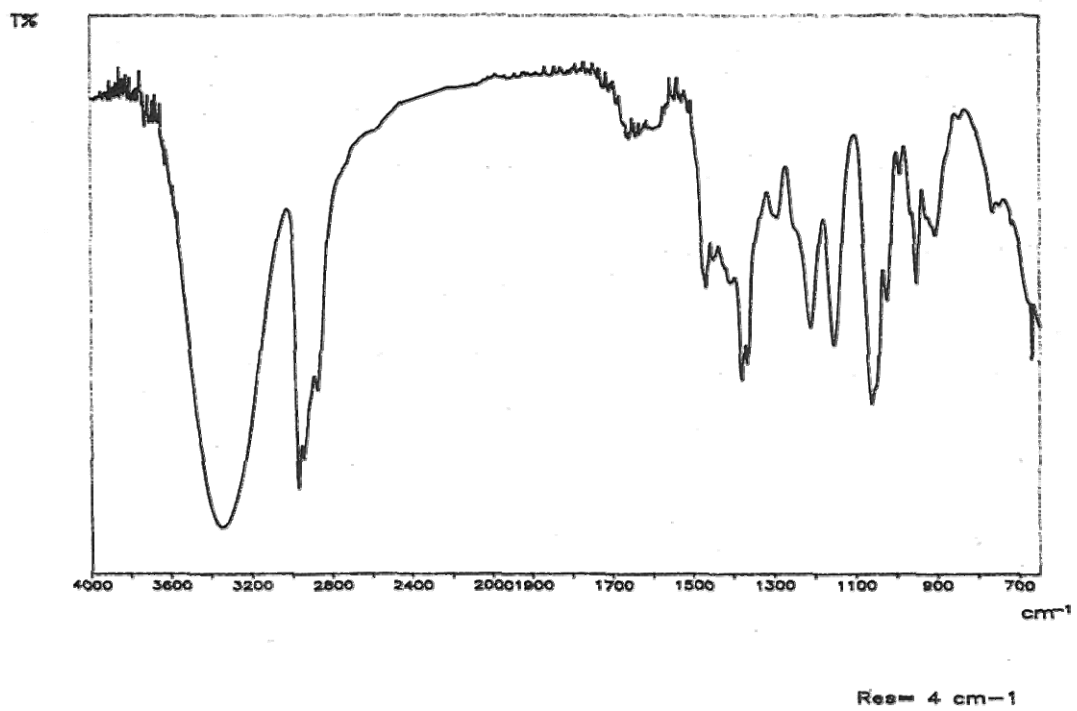


Fig. 4b

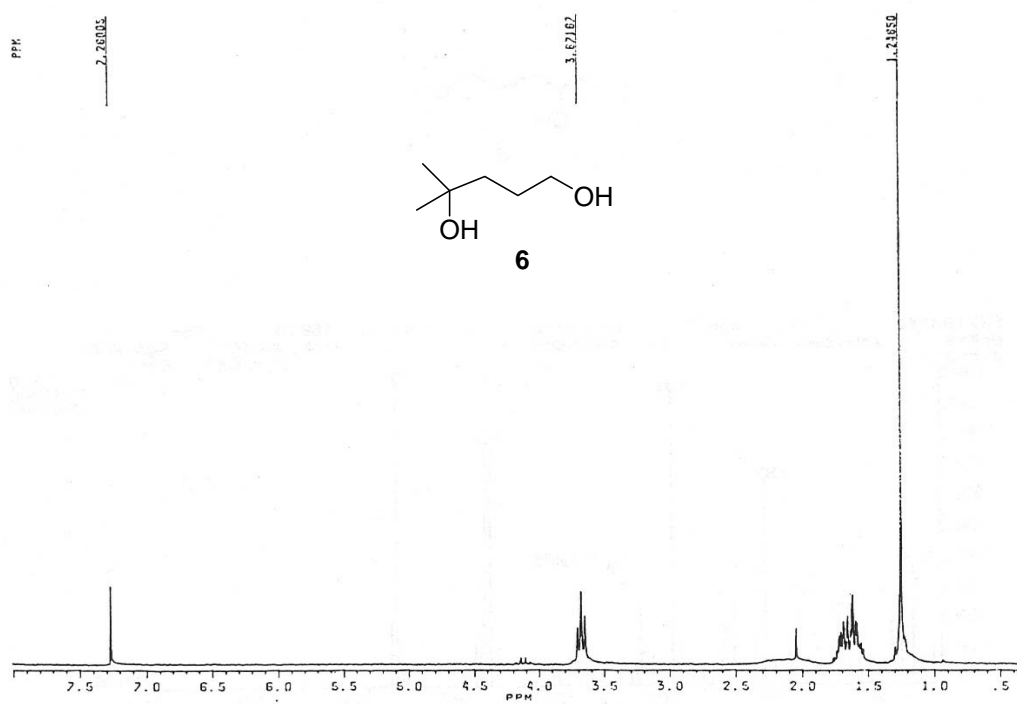


Fig. 4c

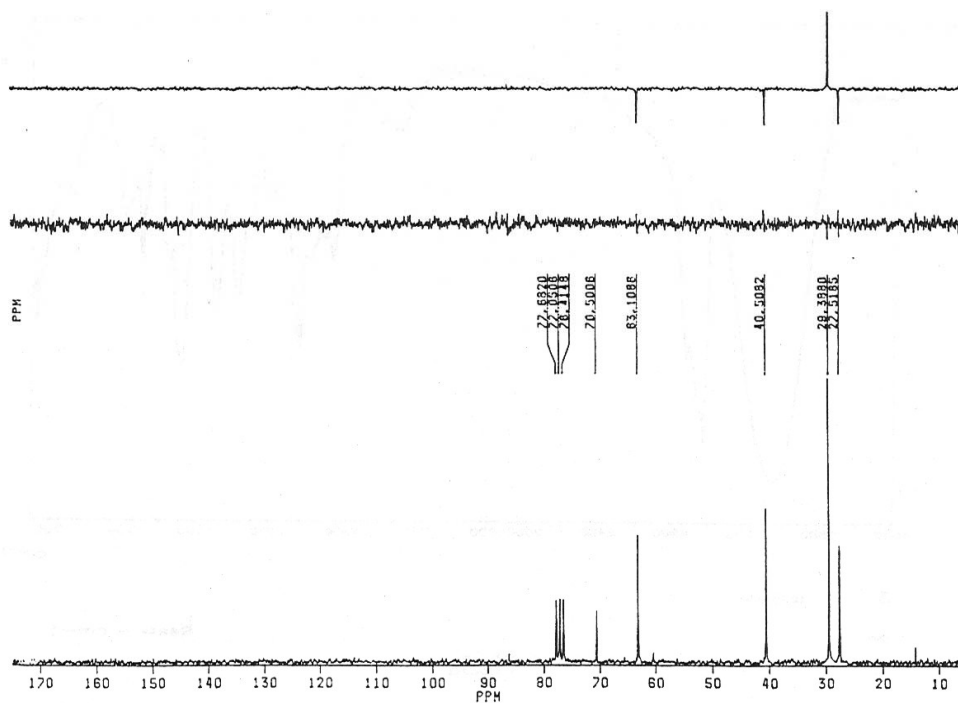


Fig. 4d

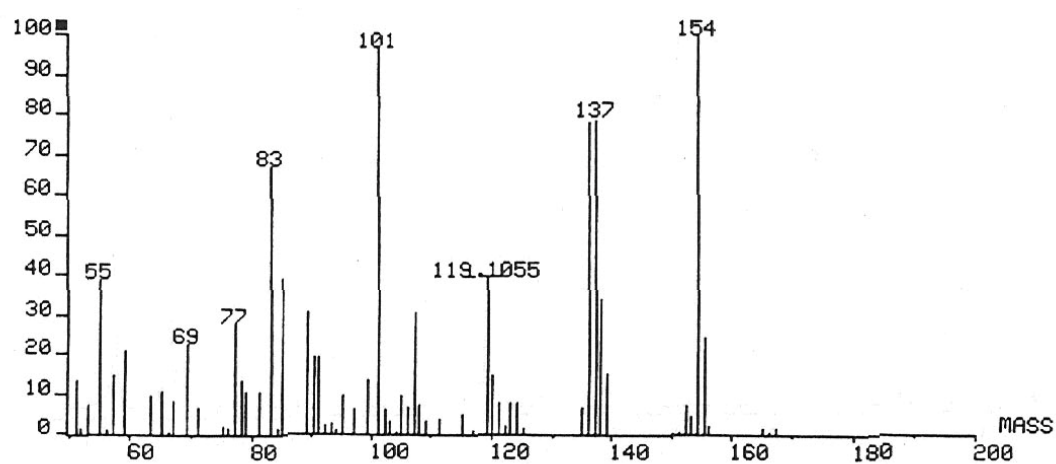


Fig. 5a

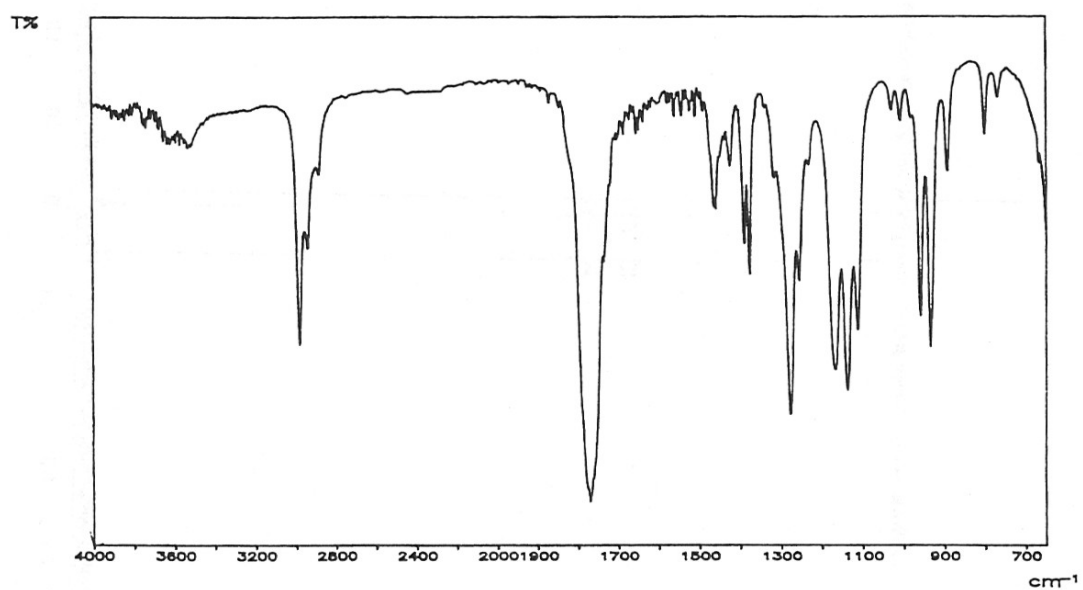


Fig. 5b

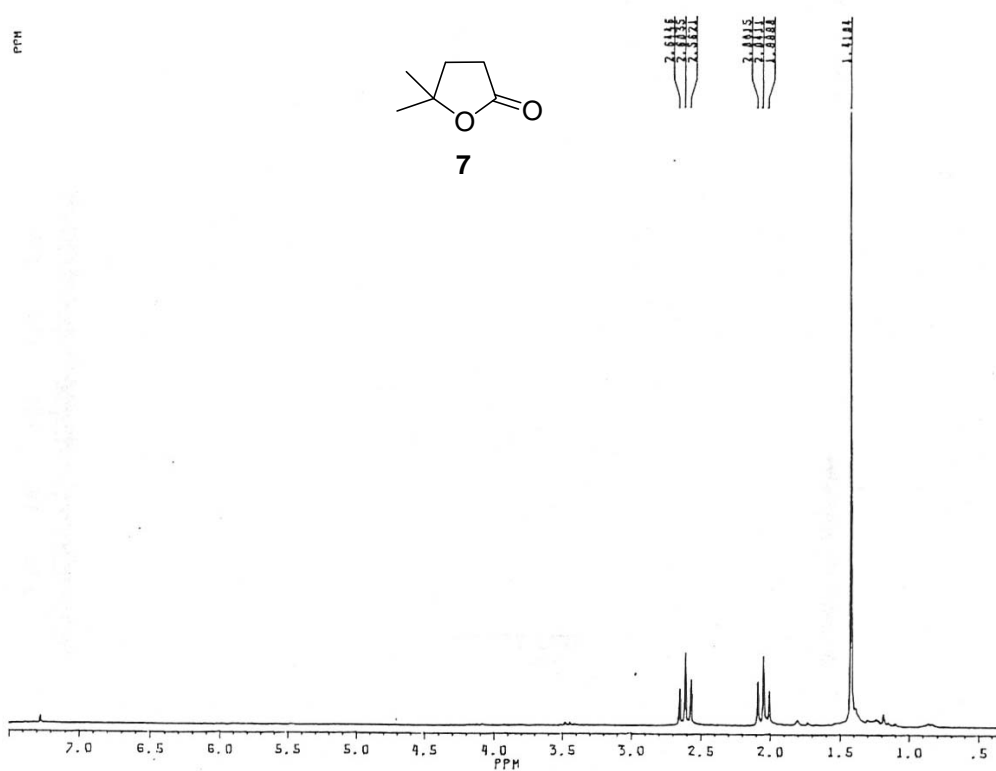


Fig. 5c

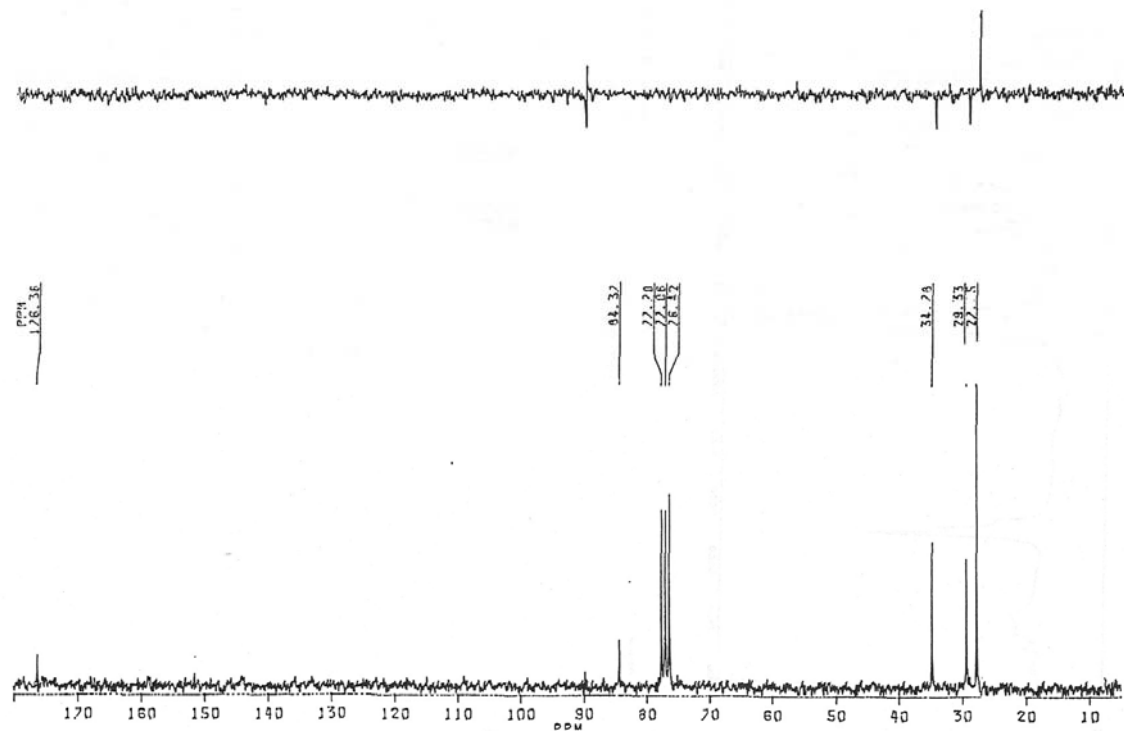


Fig. 6a

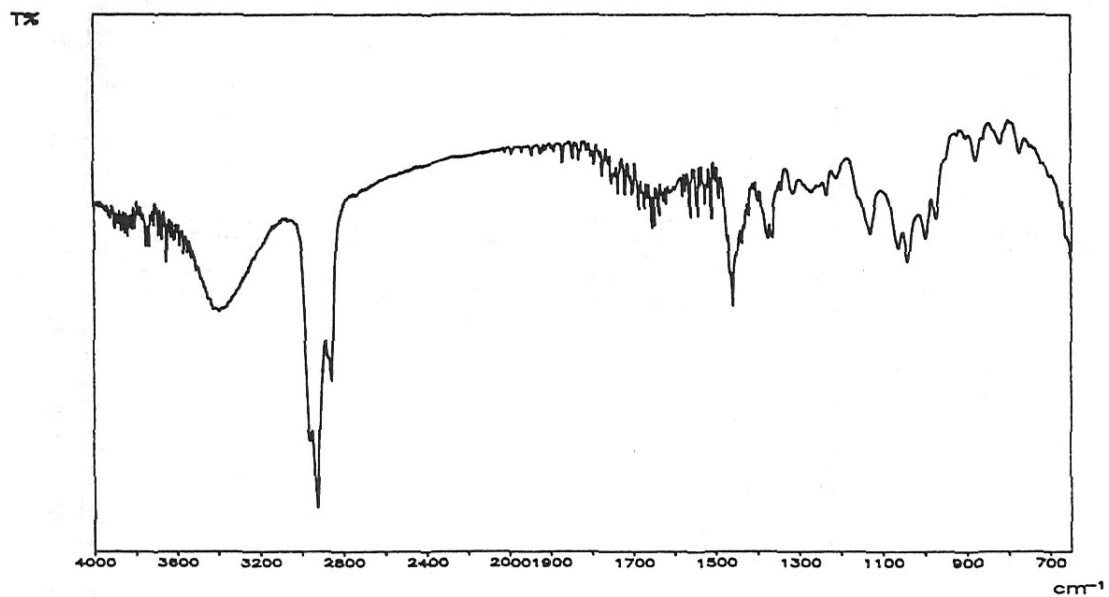


Fig. 6b

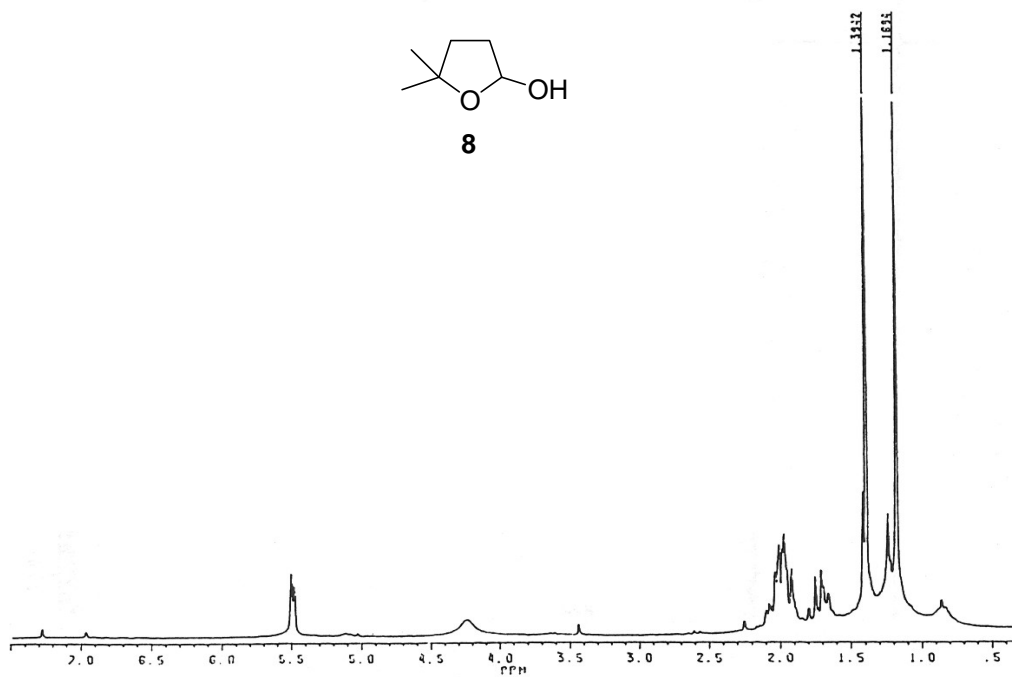


Fig. 6c

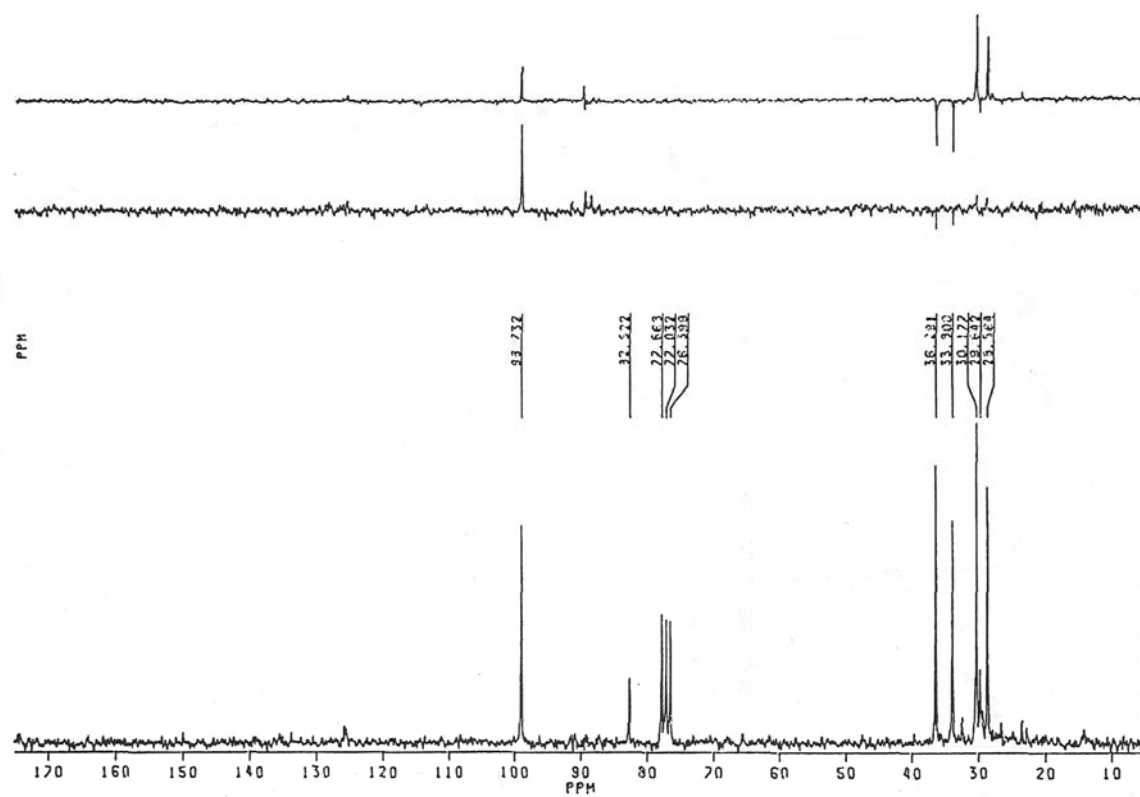


Fig. 7a

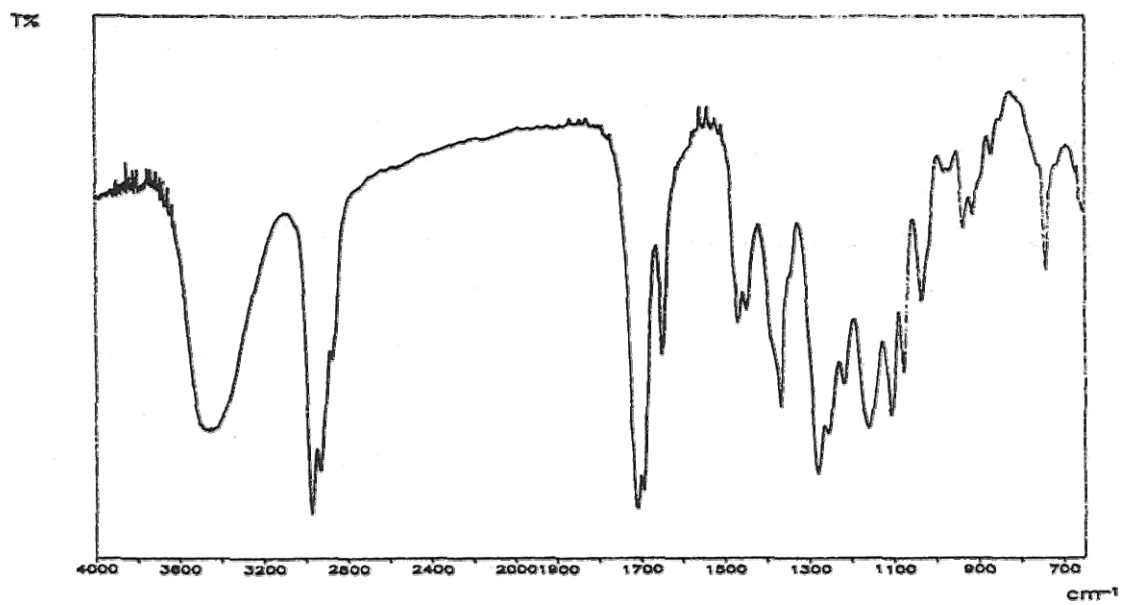


Fig. 7b

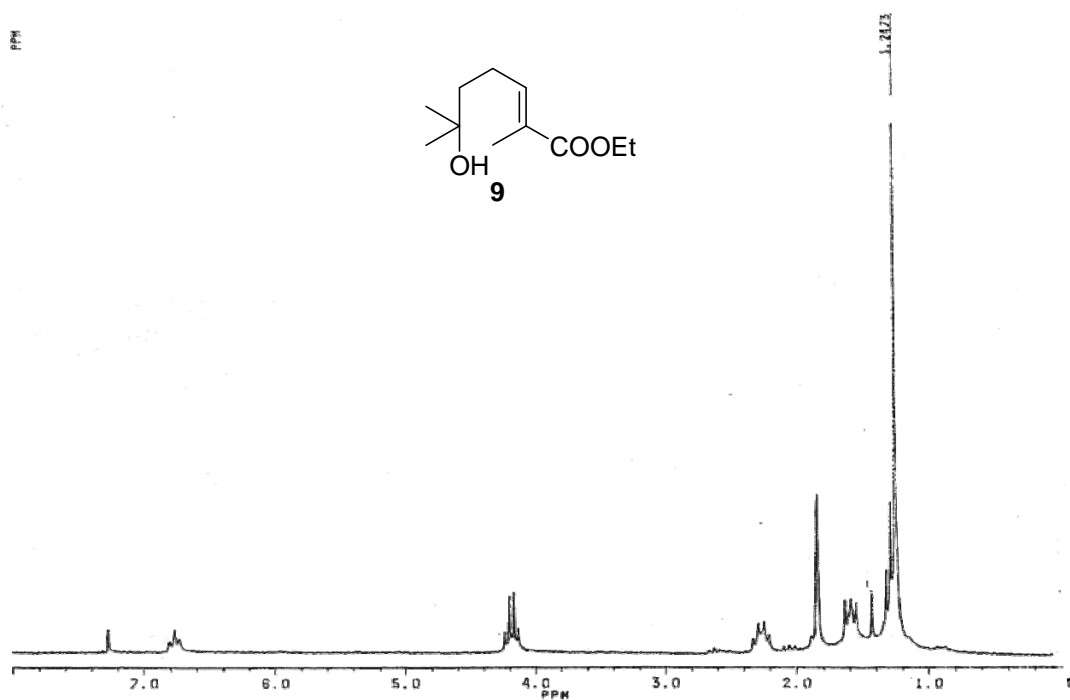


Fig.7c

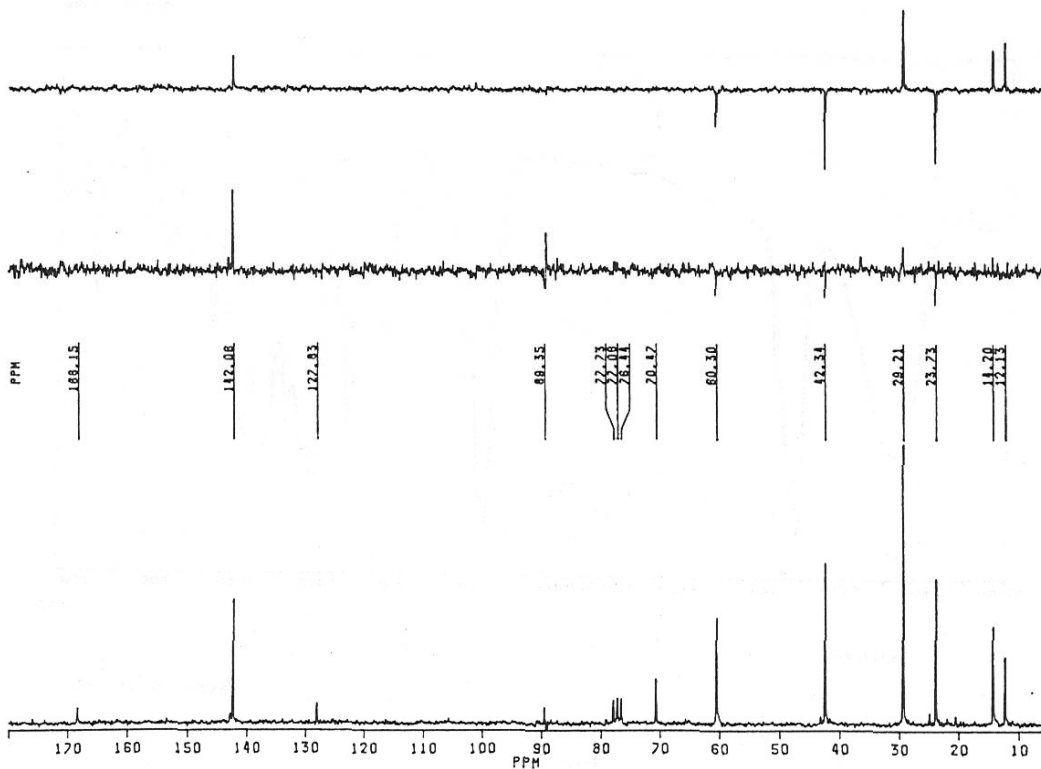


Fig. 7d

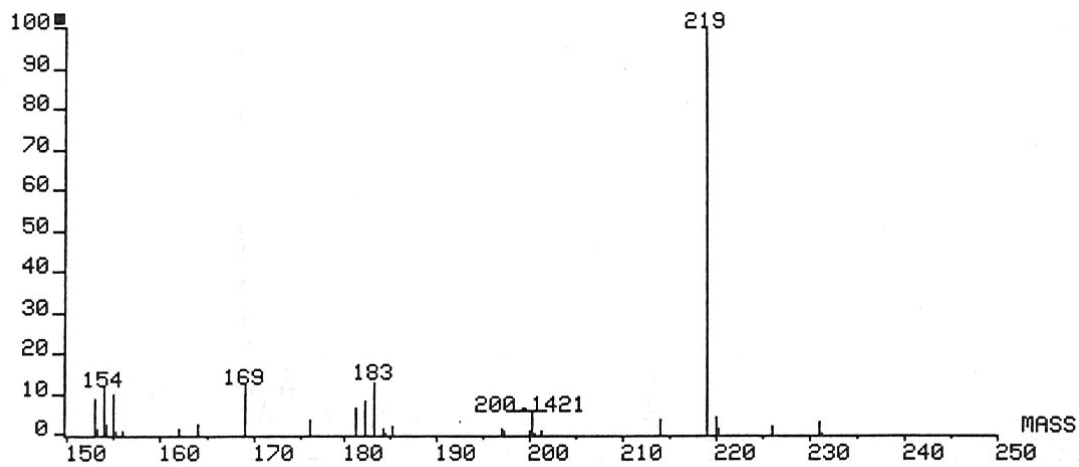


Fig. 8a

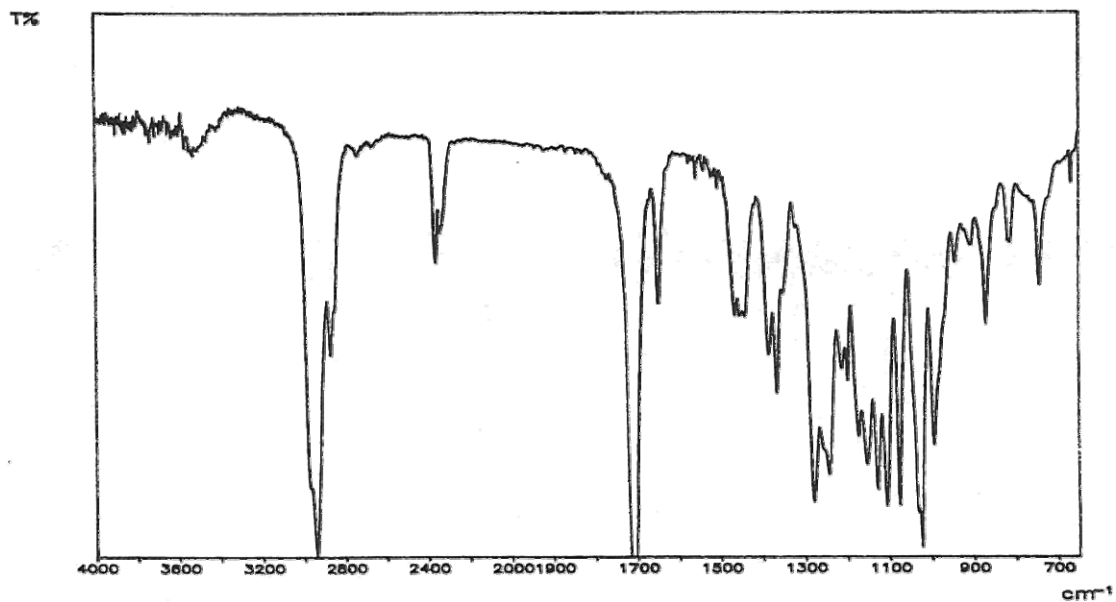


Fig. 8b

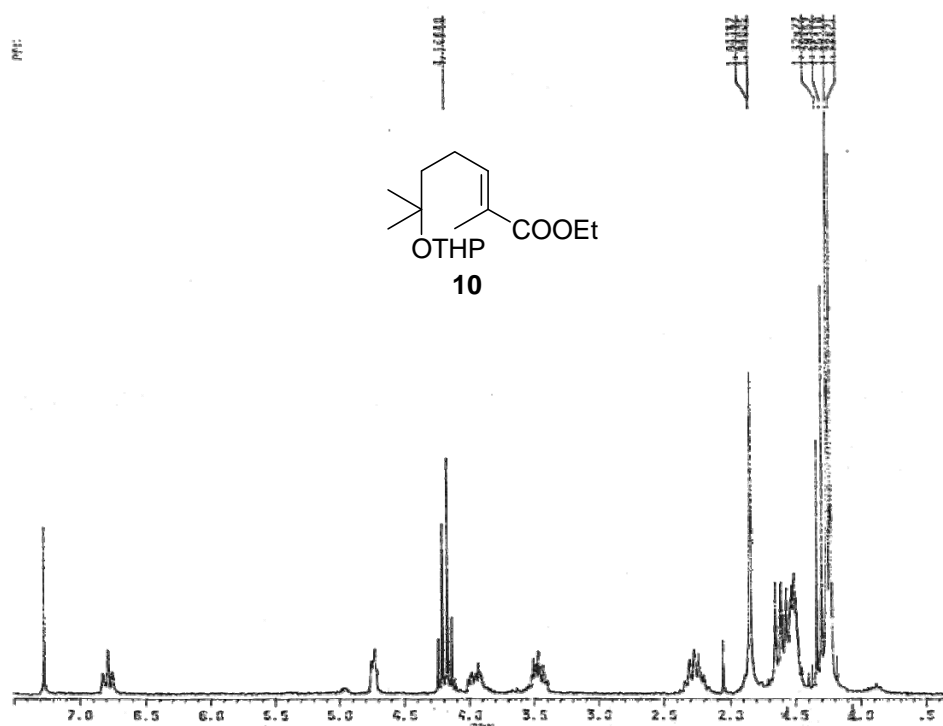


Fig. 8c

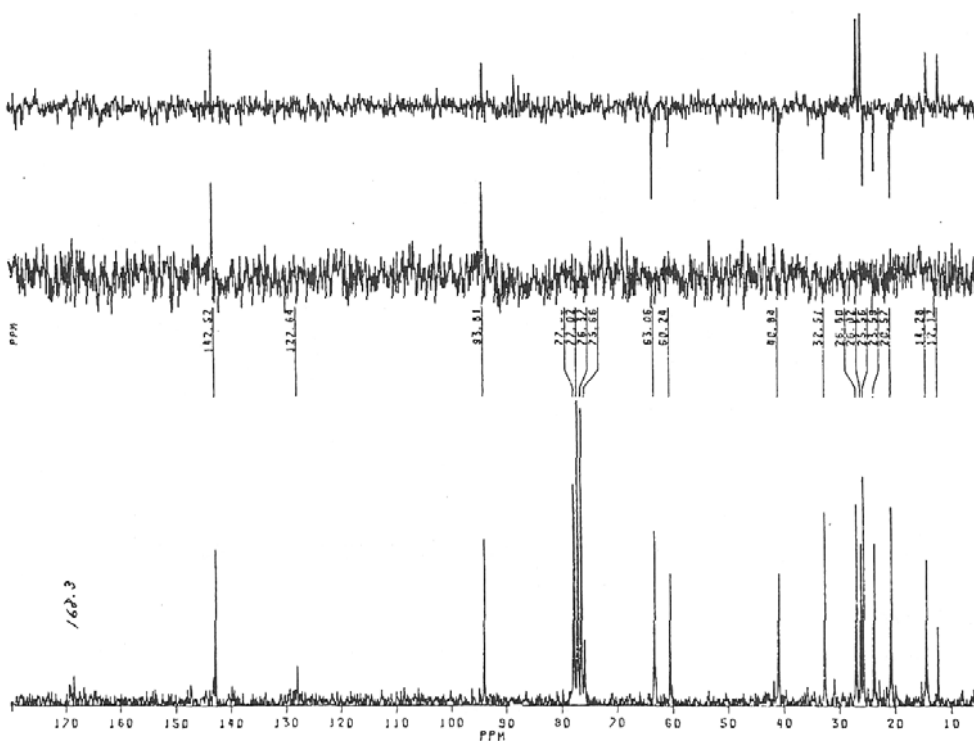


Fig. 8d

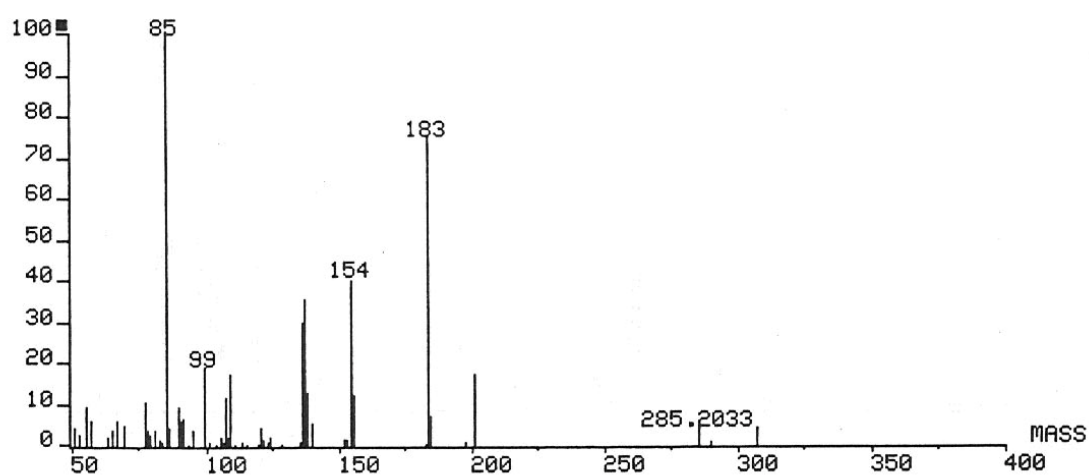


Fig. 9a

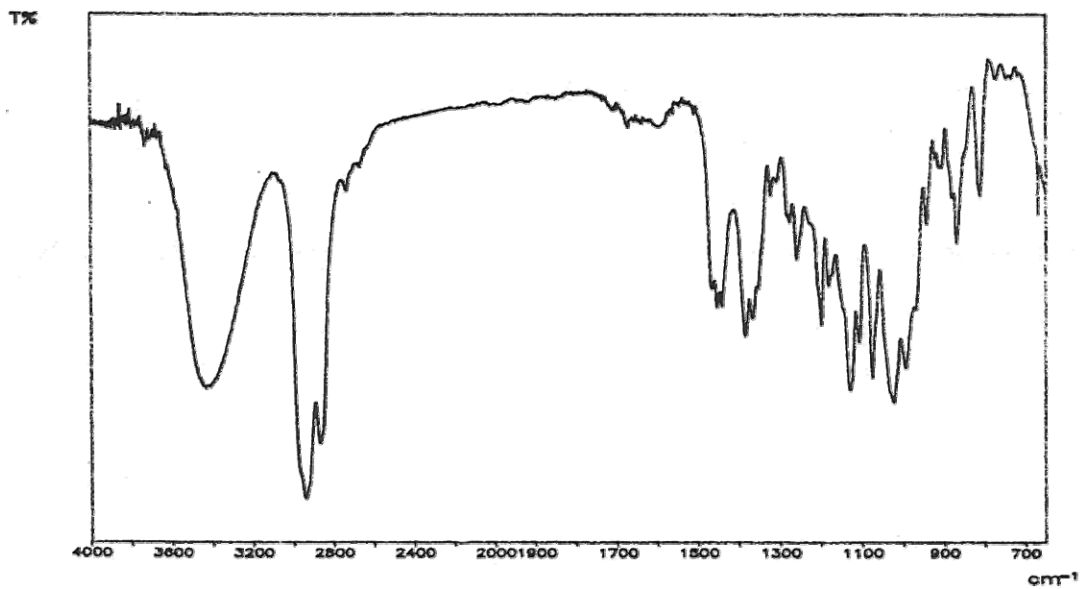


Fig. 9b

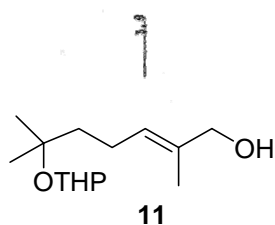
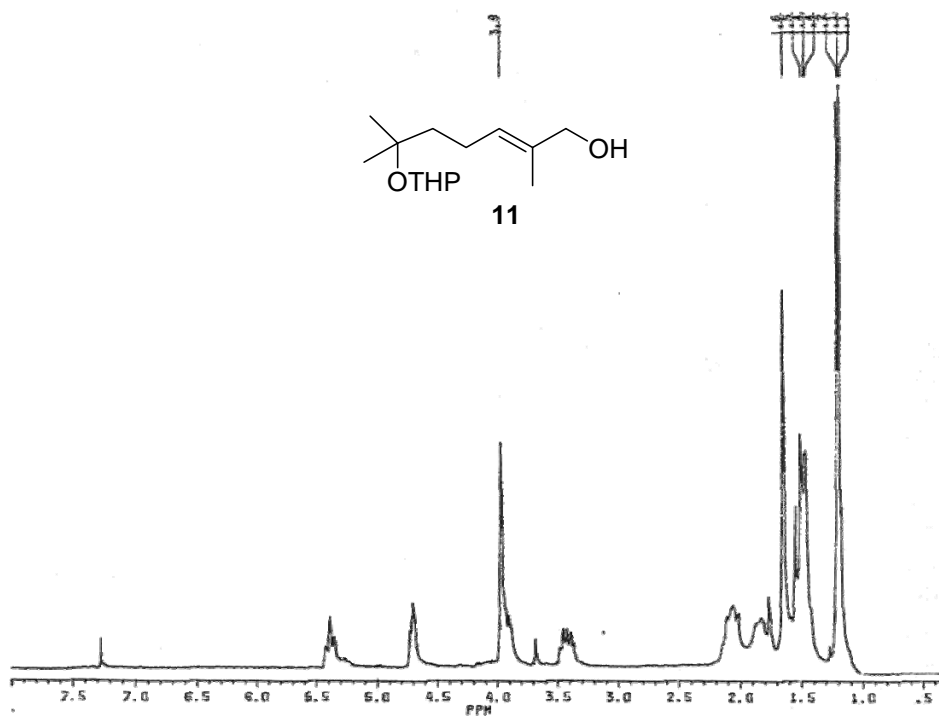


Fig. 9c

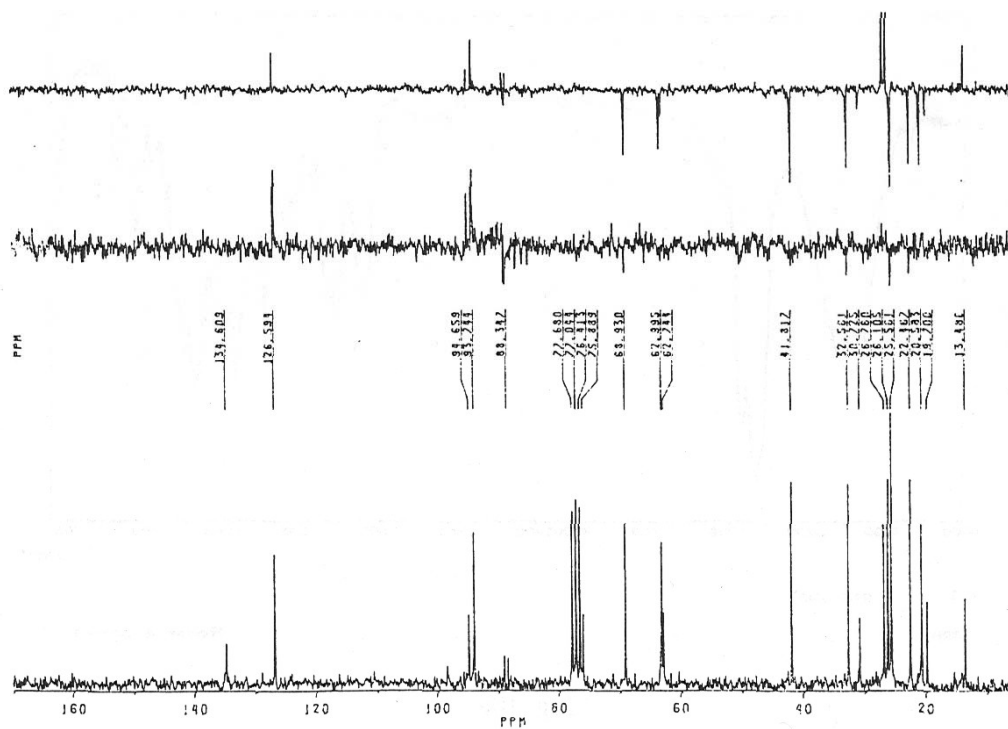


Fig. 9d

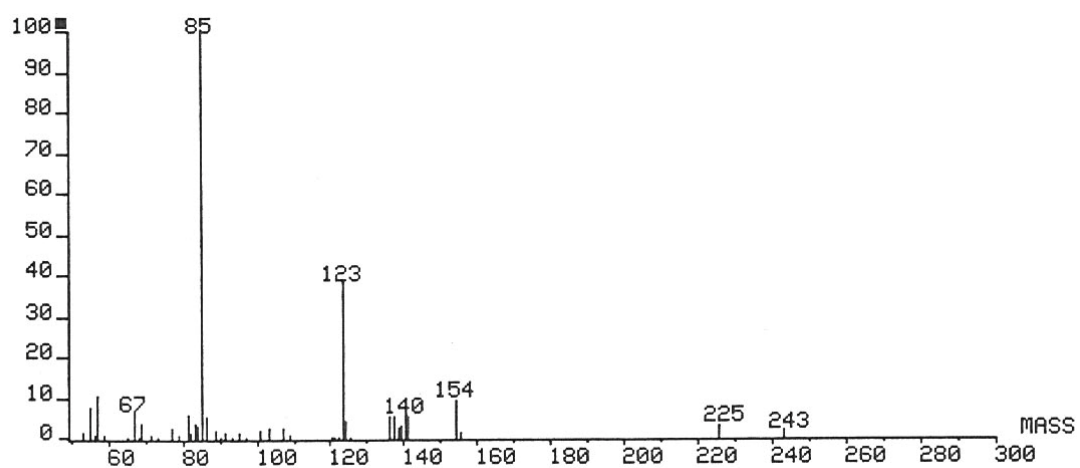


Fig. 10a

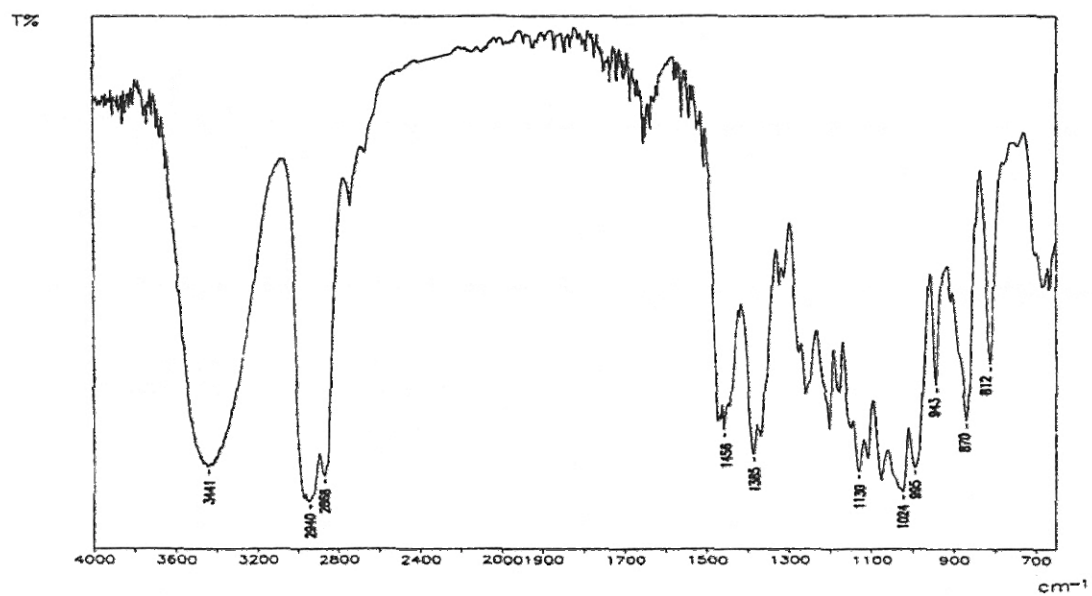


Fig. 10b

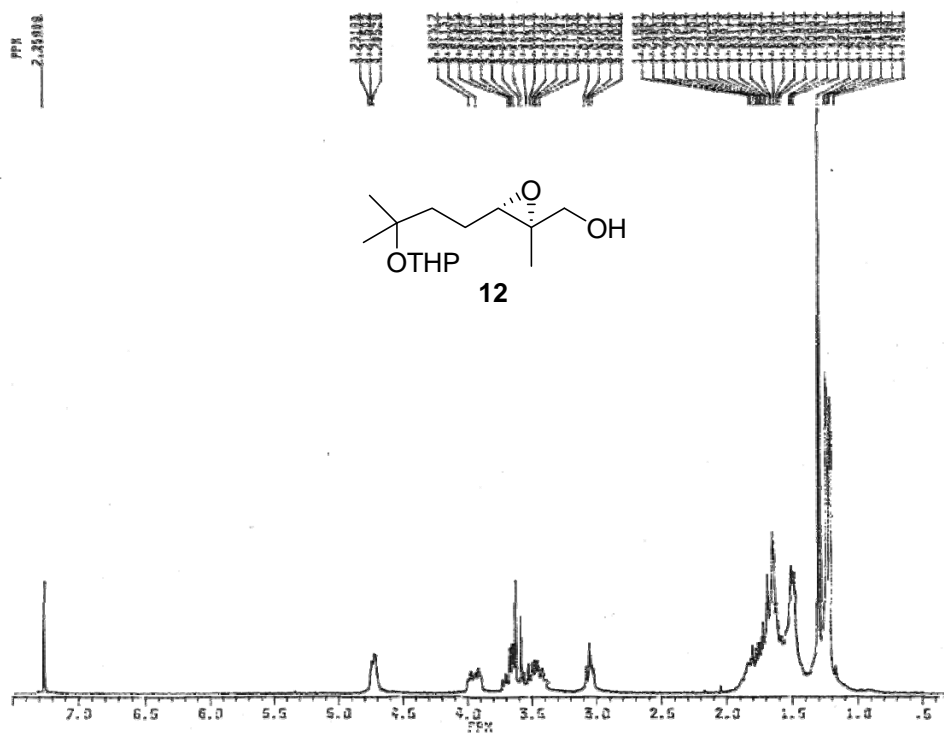


Fig. 10c

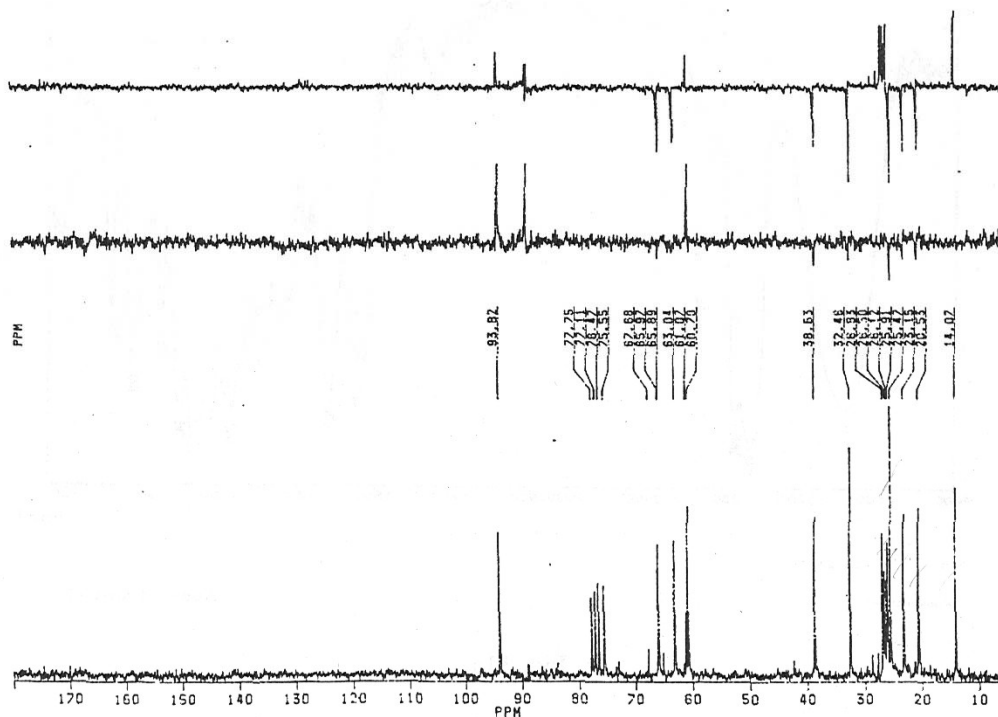


Fig. 10d

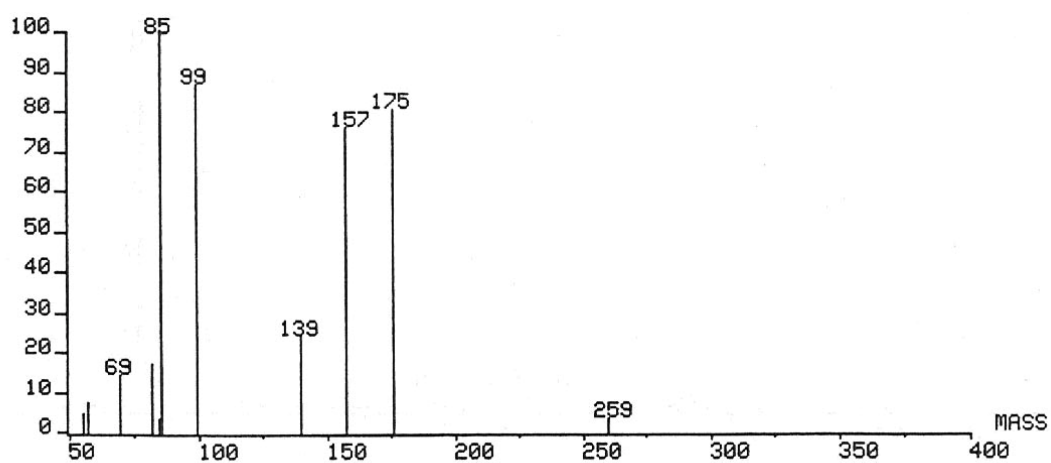


Fig. 11c

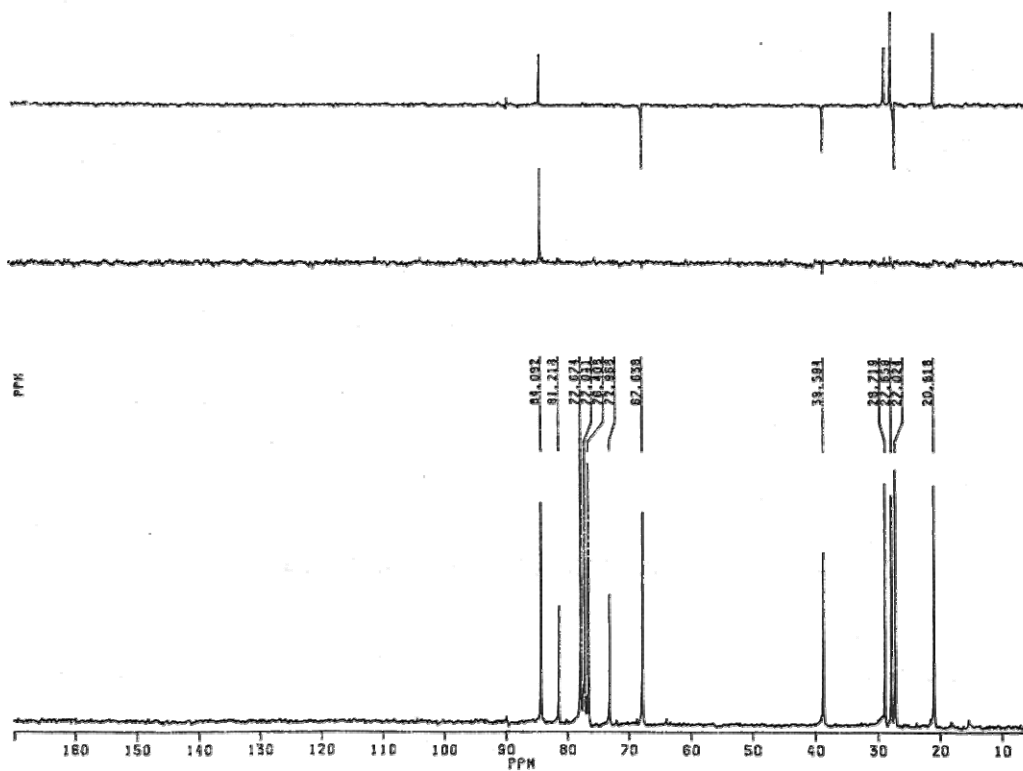


Fig. 11d

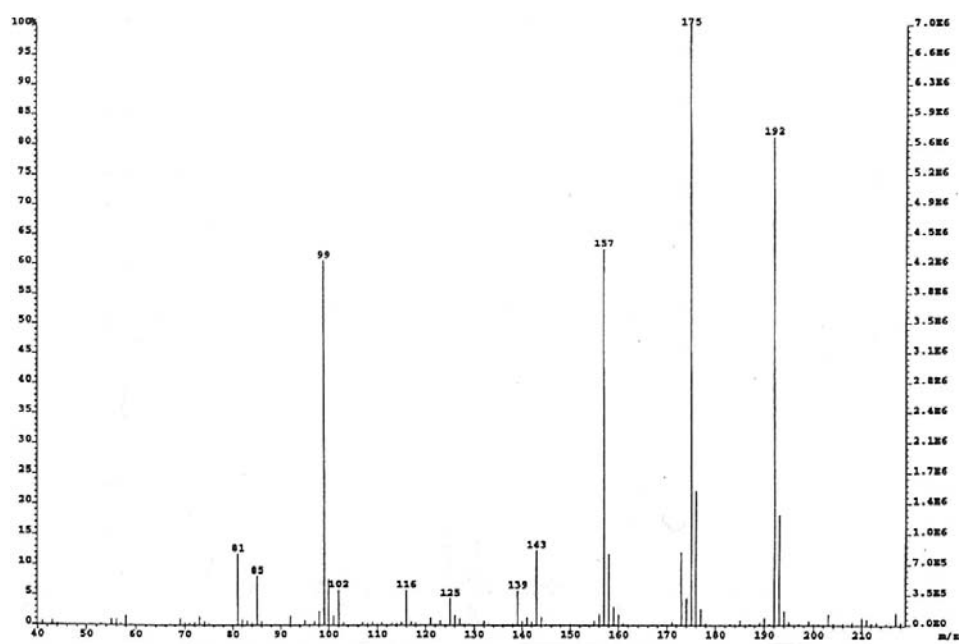


Fig. 12a

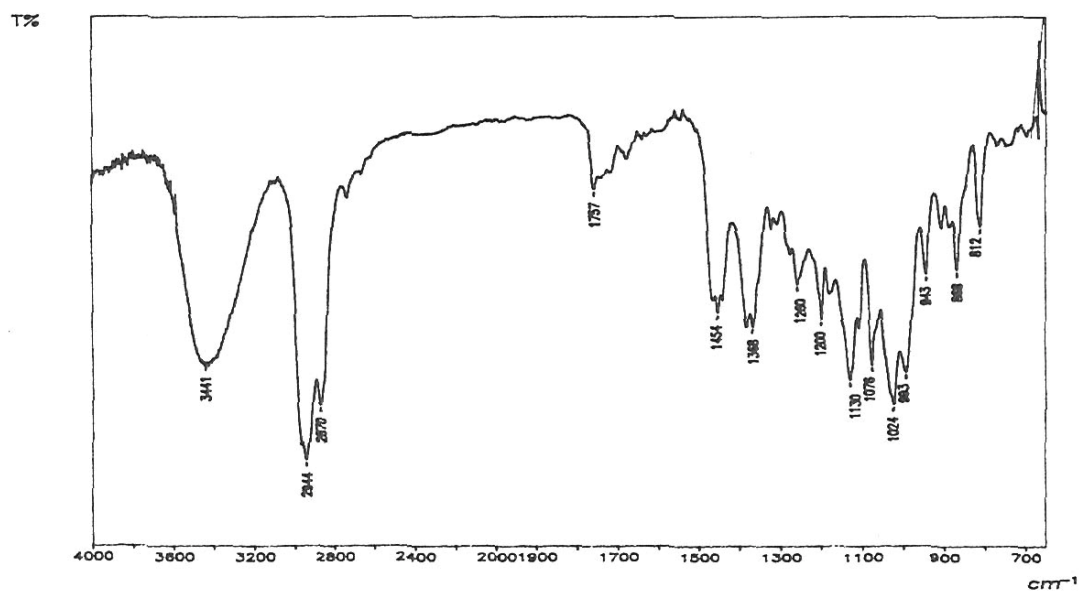


Fig. 12b

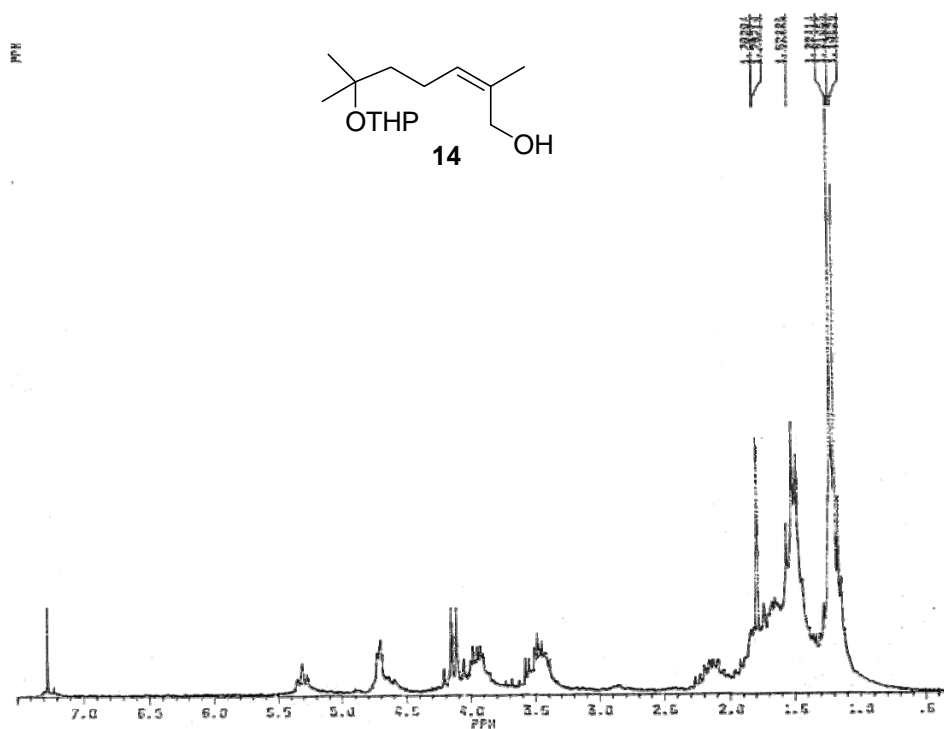


Fig. 12c

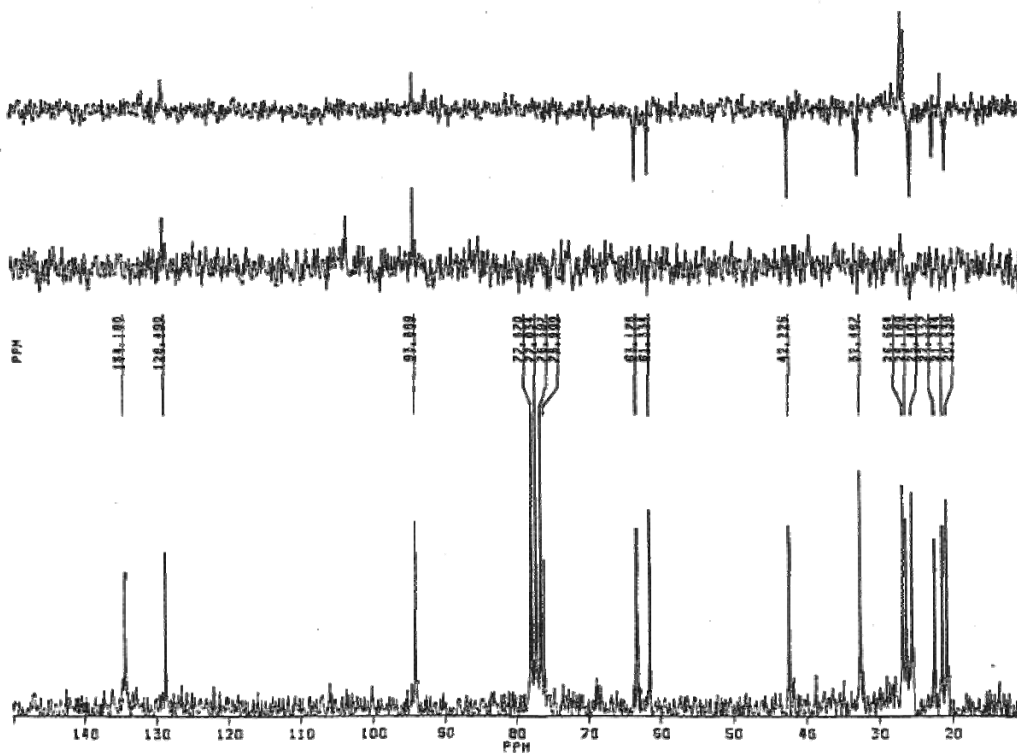


Fig. 12d

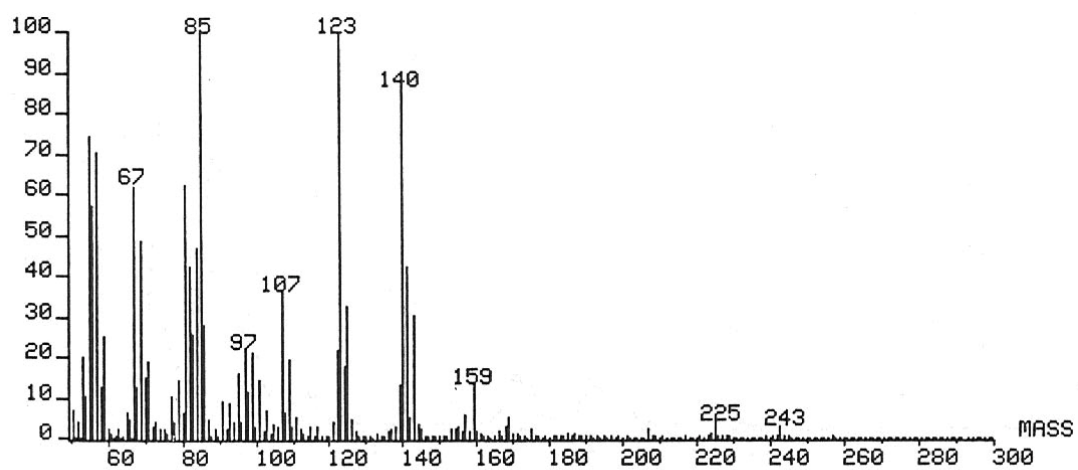


Fig. 13a

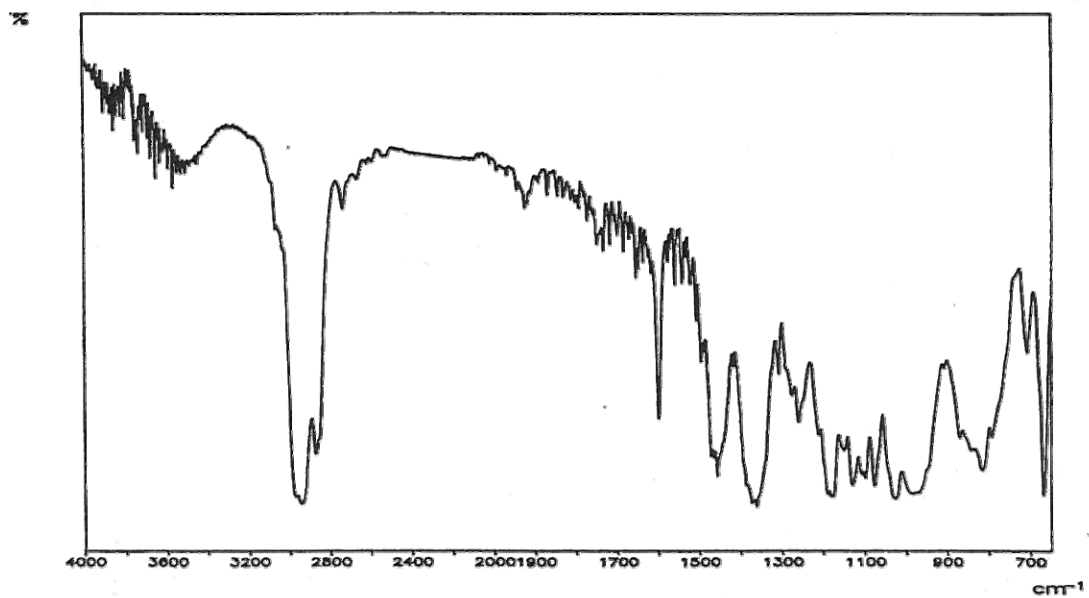


Fig. 13b

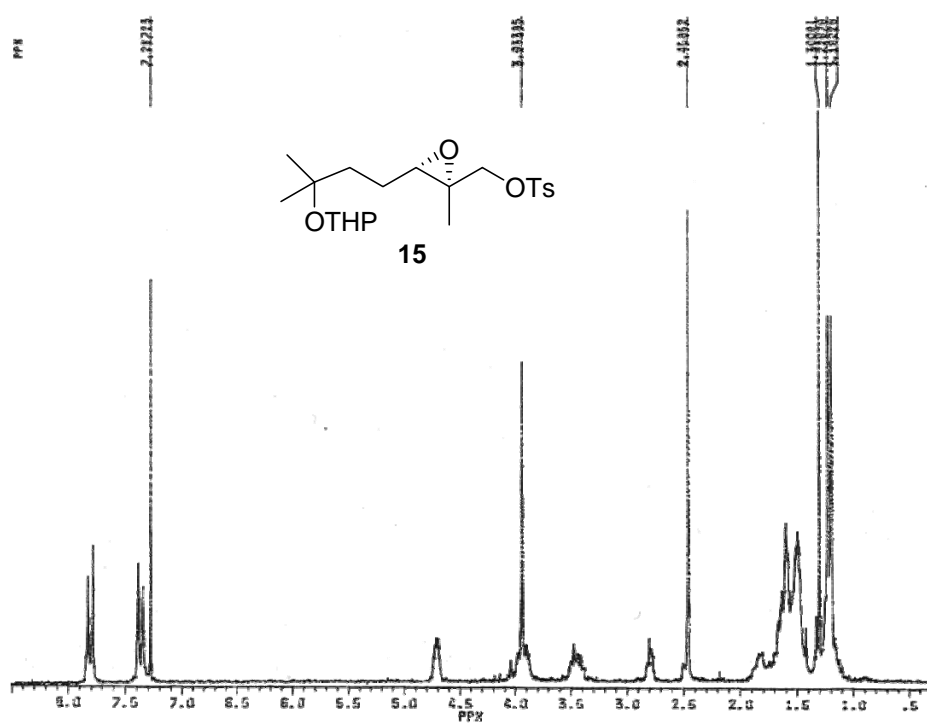


Fig. 13c

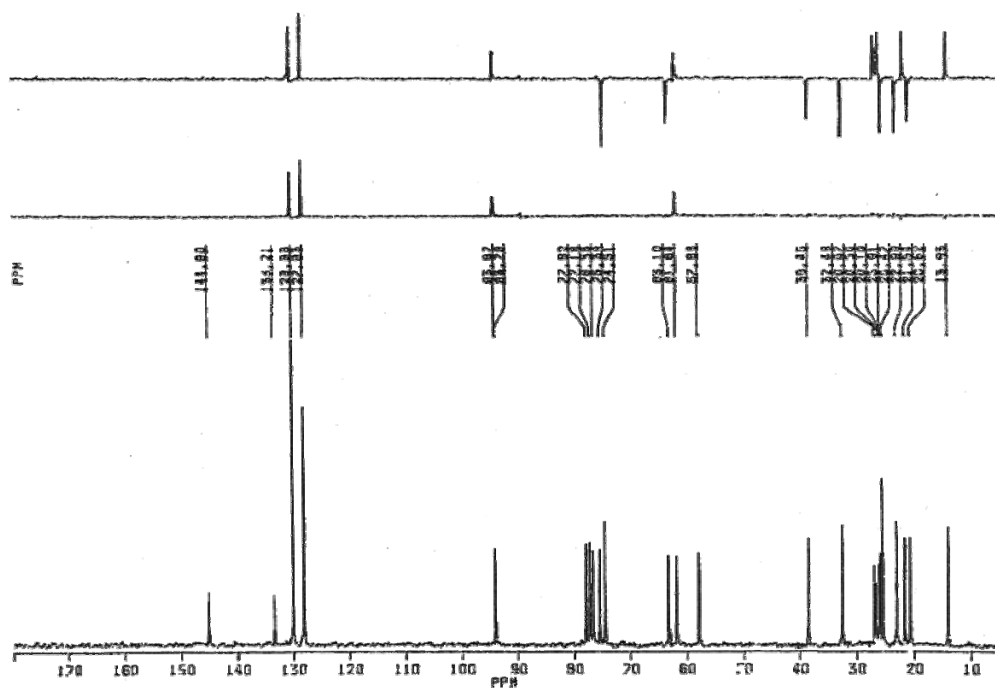


Fig. 13d

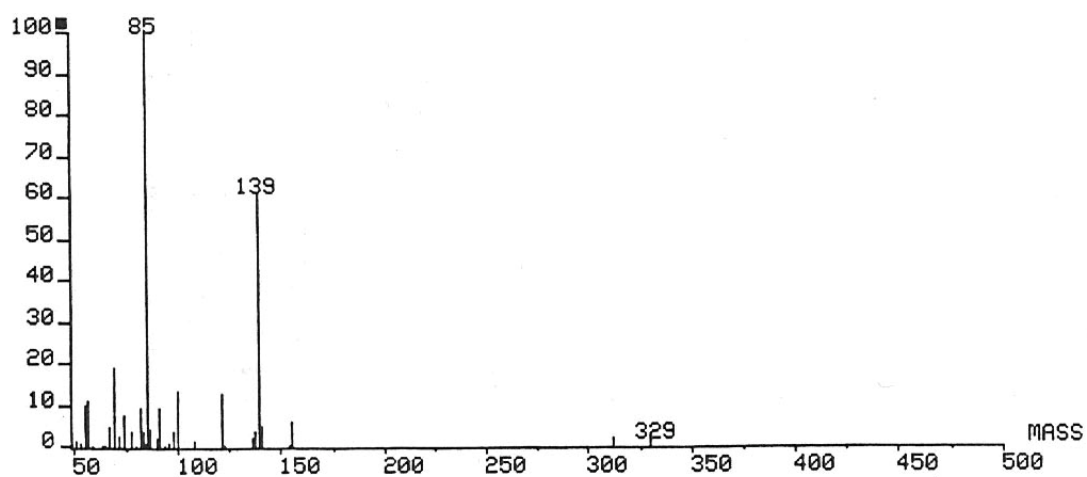


Fig. 14a

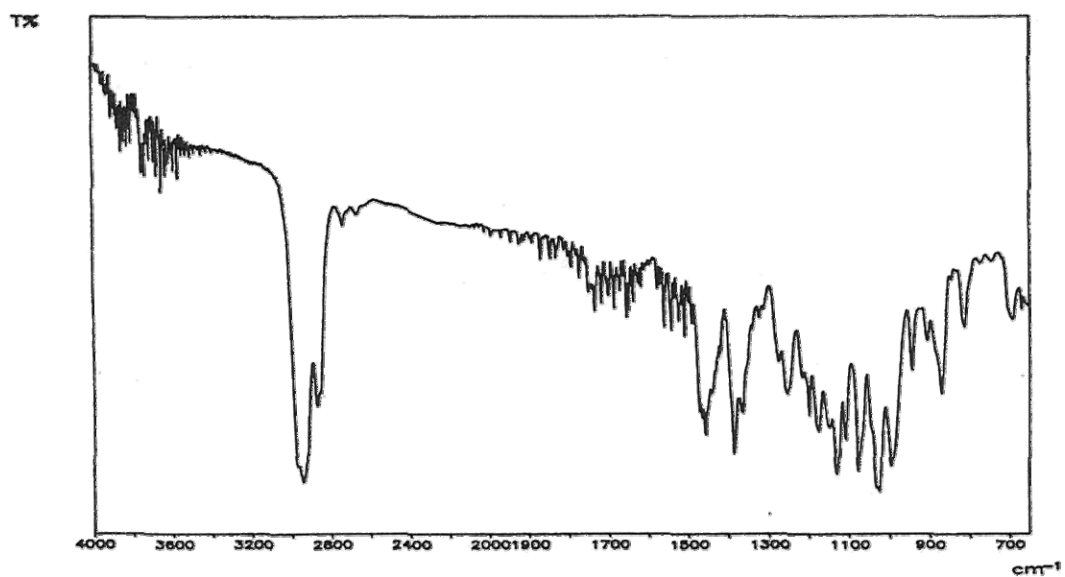


Fig. 14b

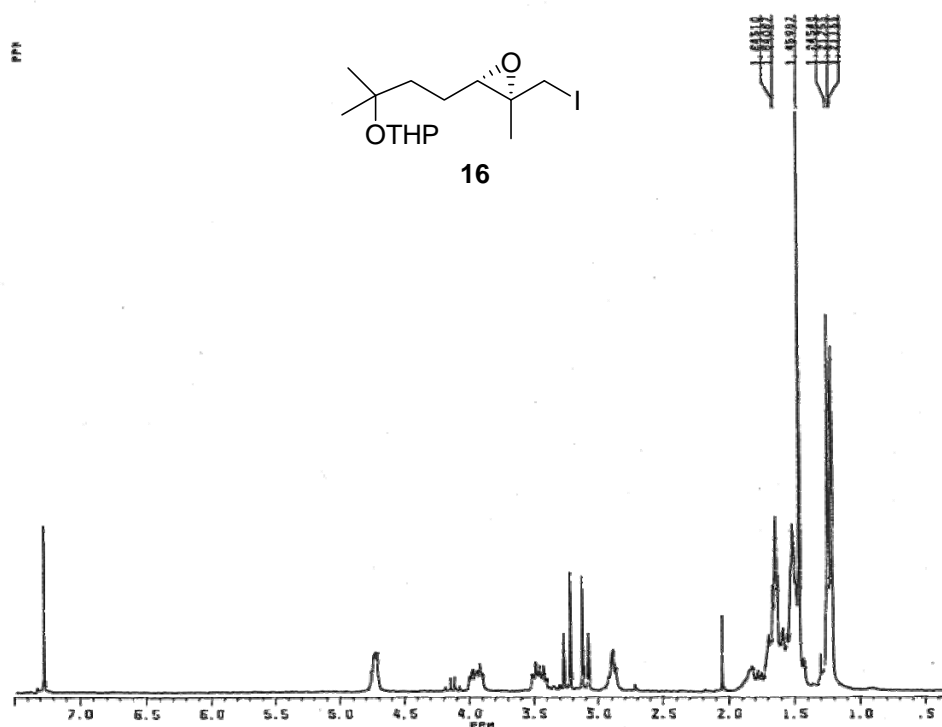


Fig. 14c

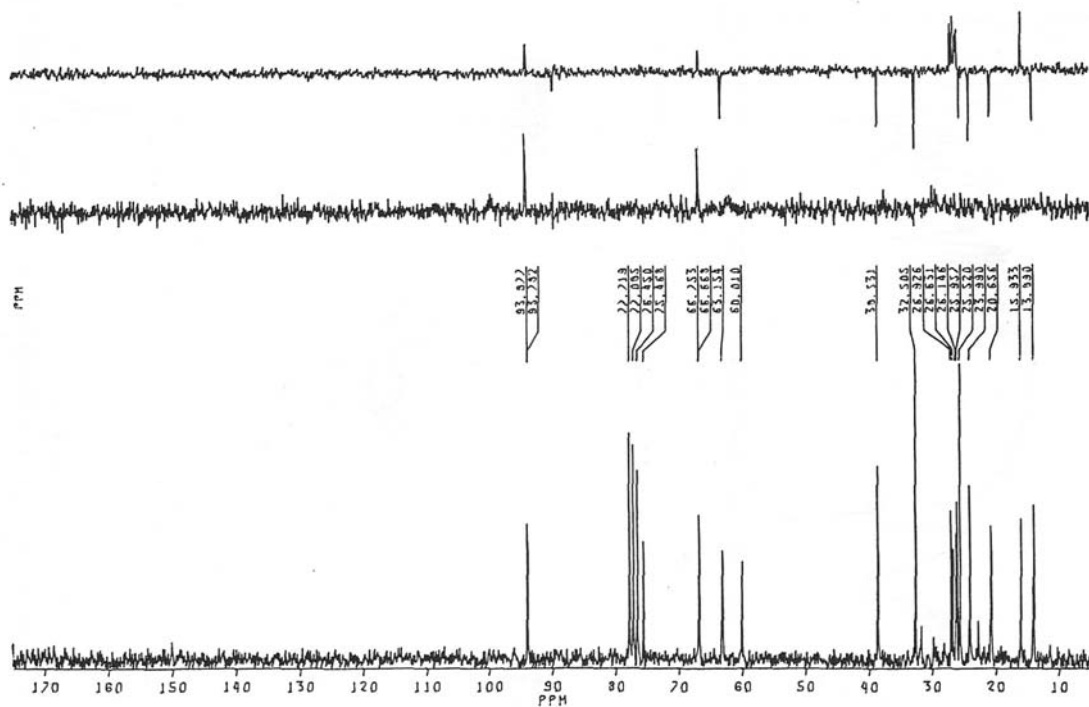


Fig. 15a

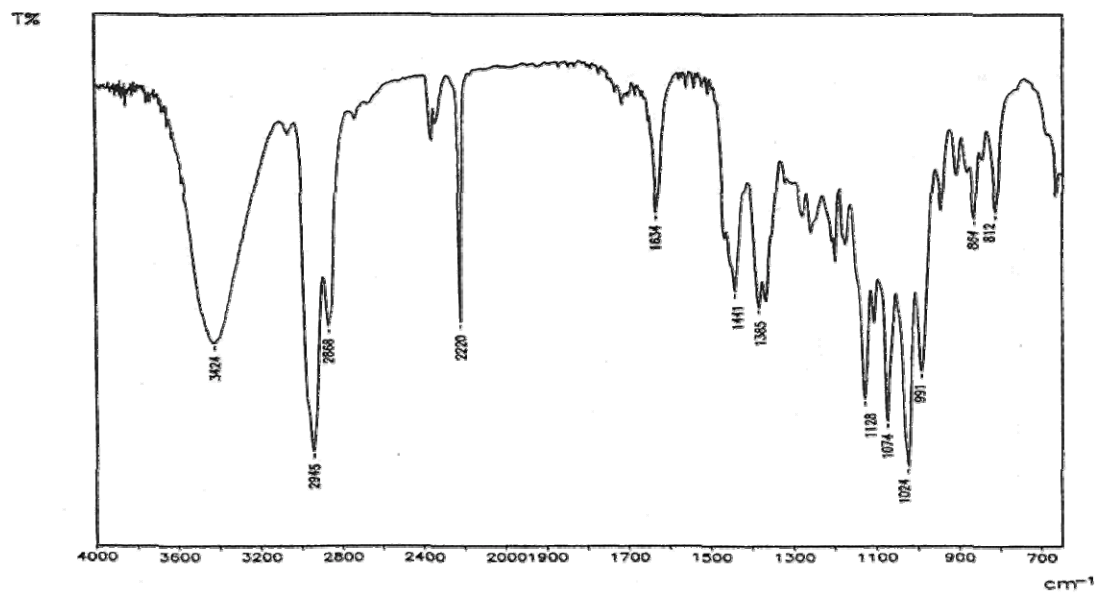


Fig. 15b

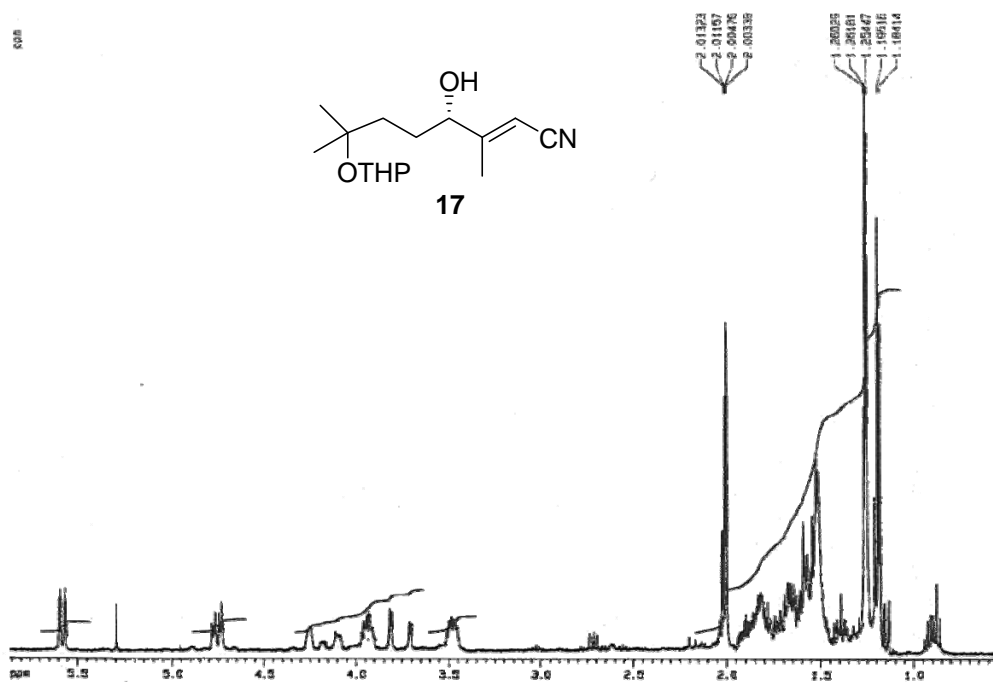


Fig. 15c

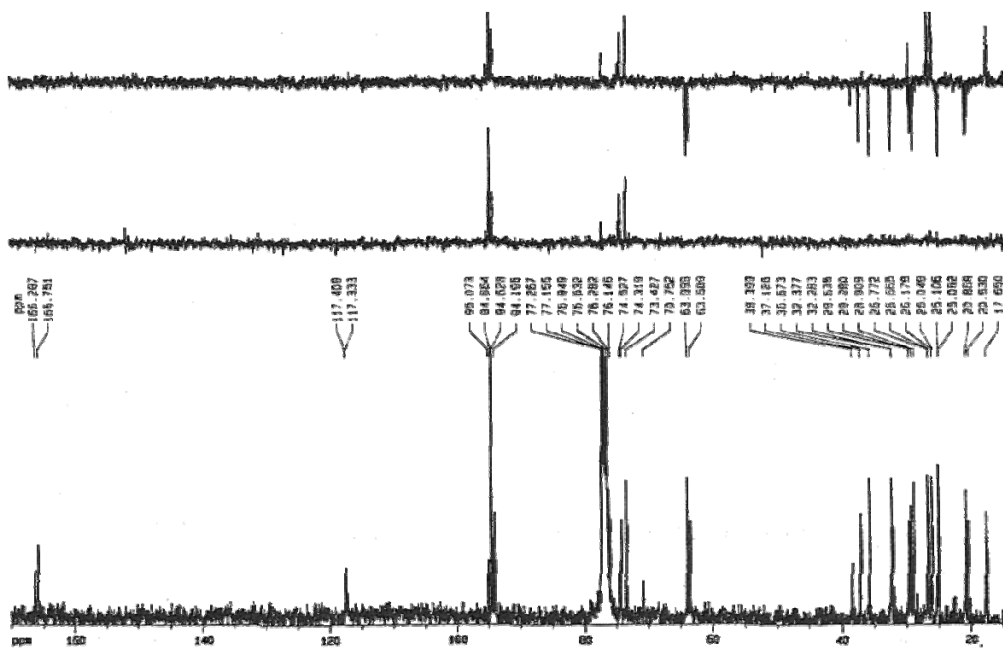


Fig. 15d

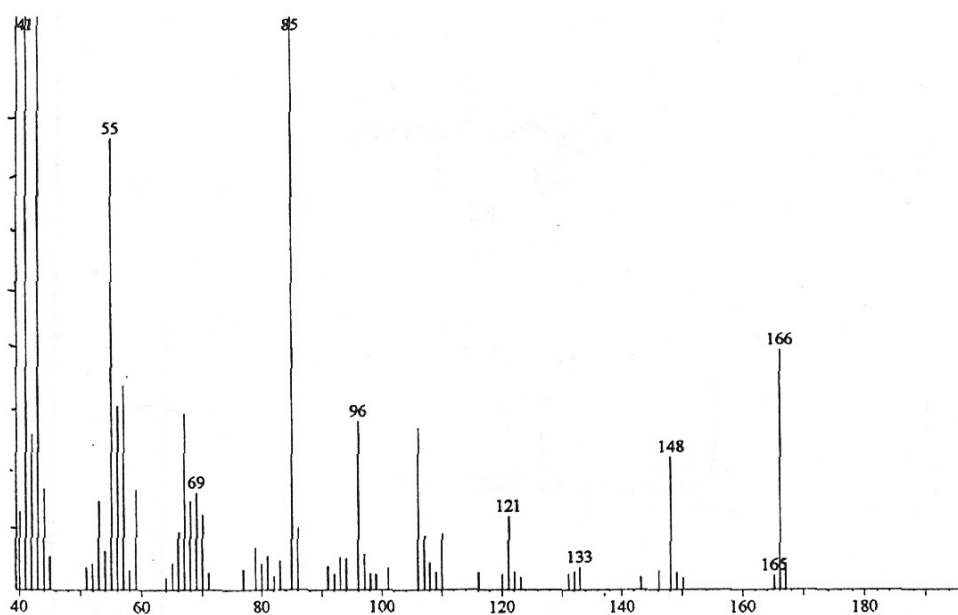


Fig. 16c

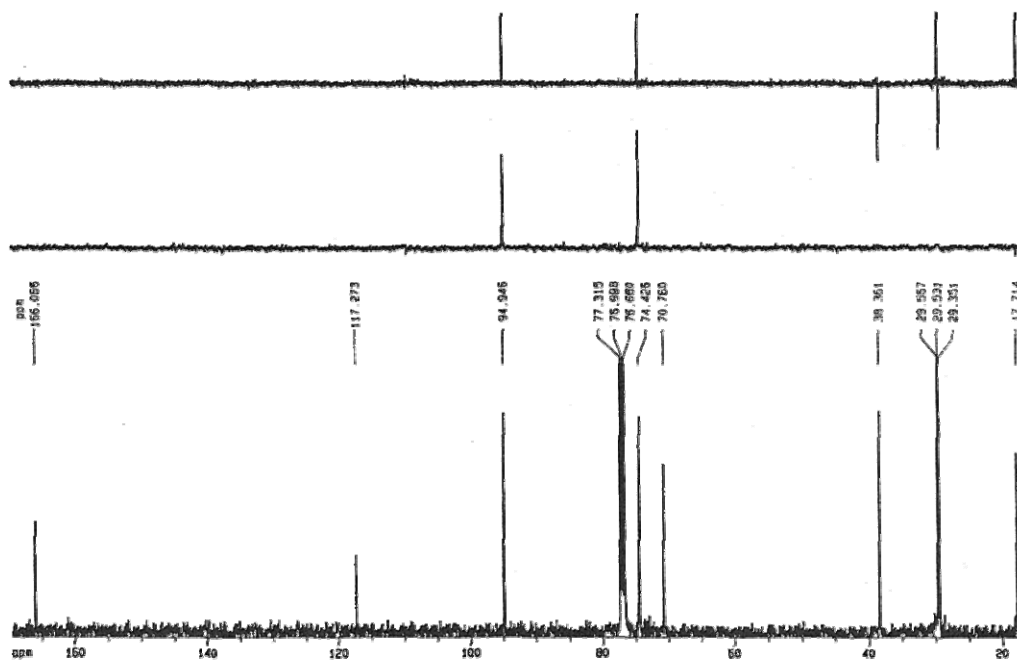


Fig. 16d

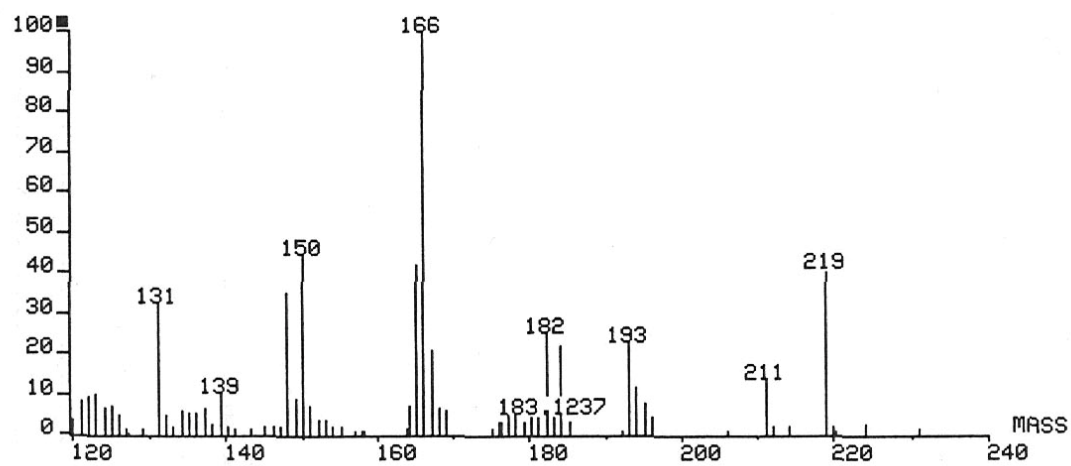


Fig. 17a

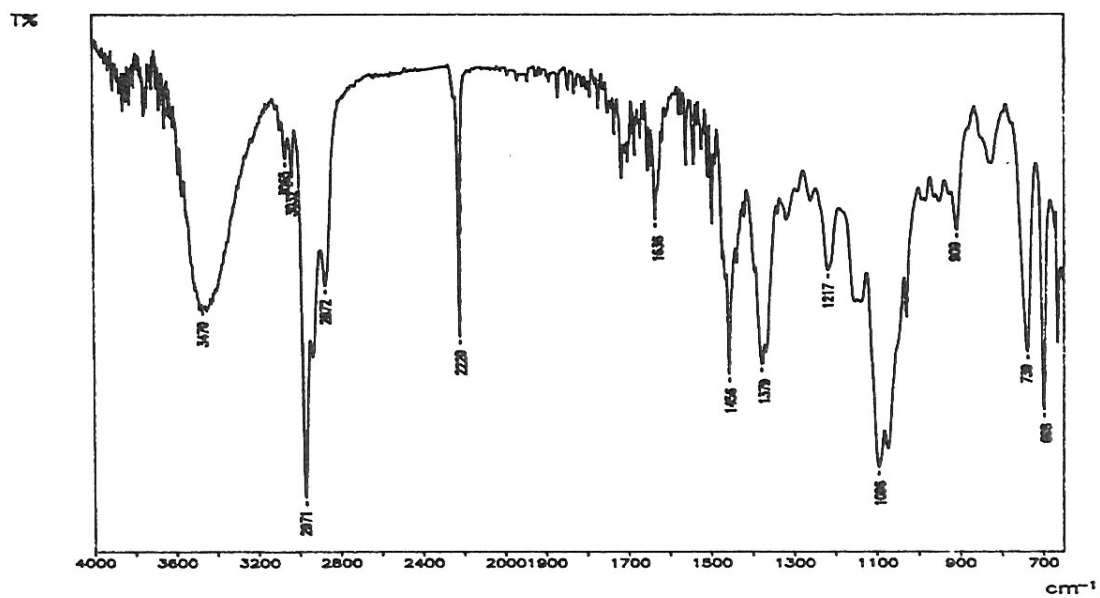


Fig. 17b

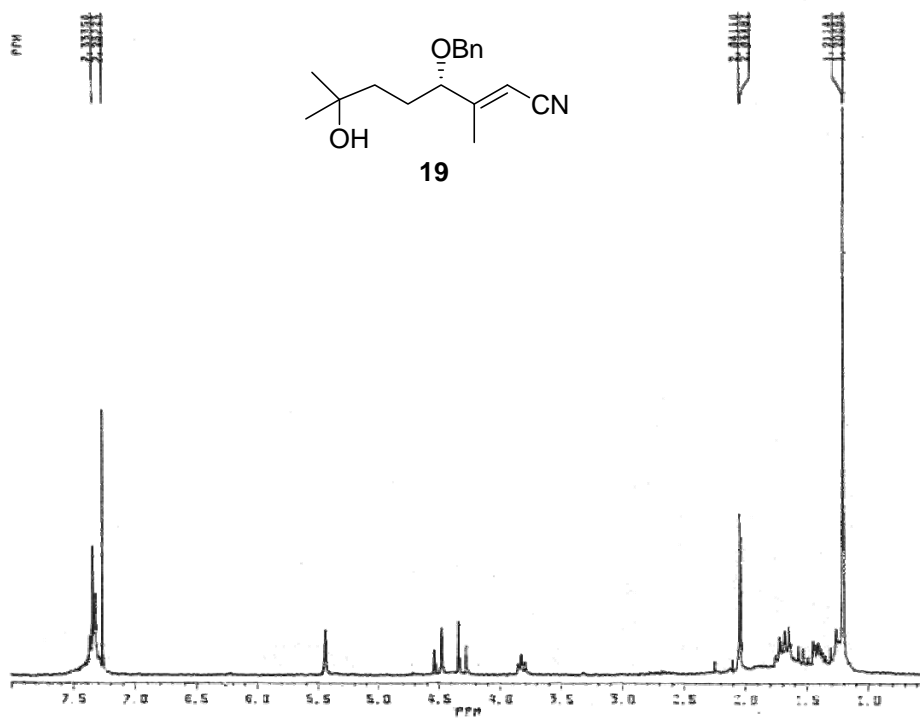


Fig. 17c

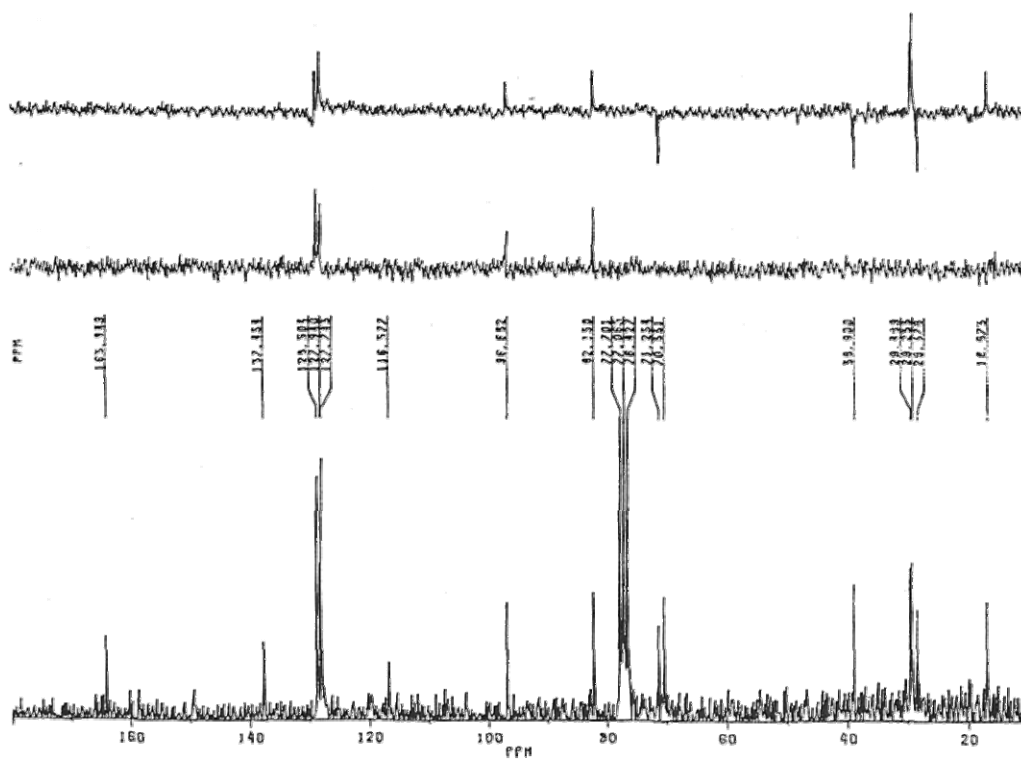


Fig. 17d

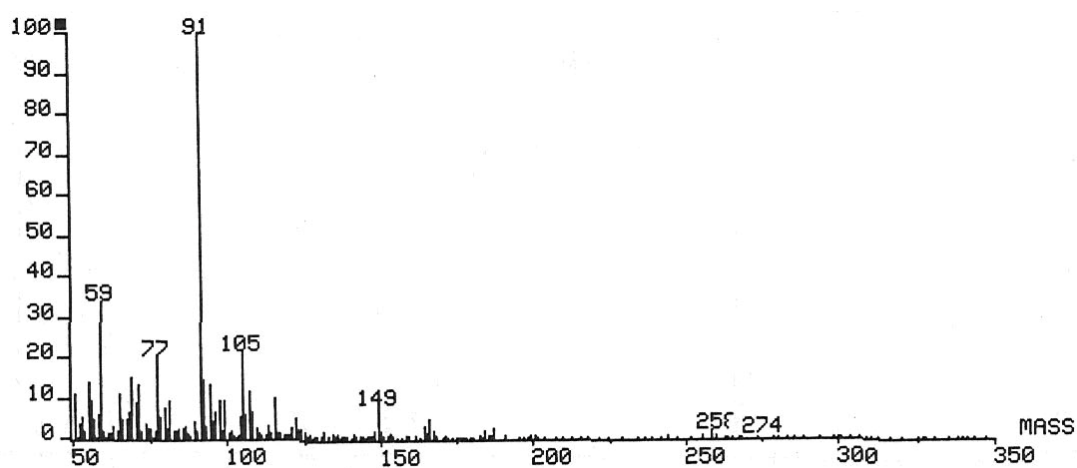


Fig. 19a

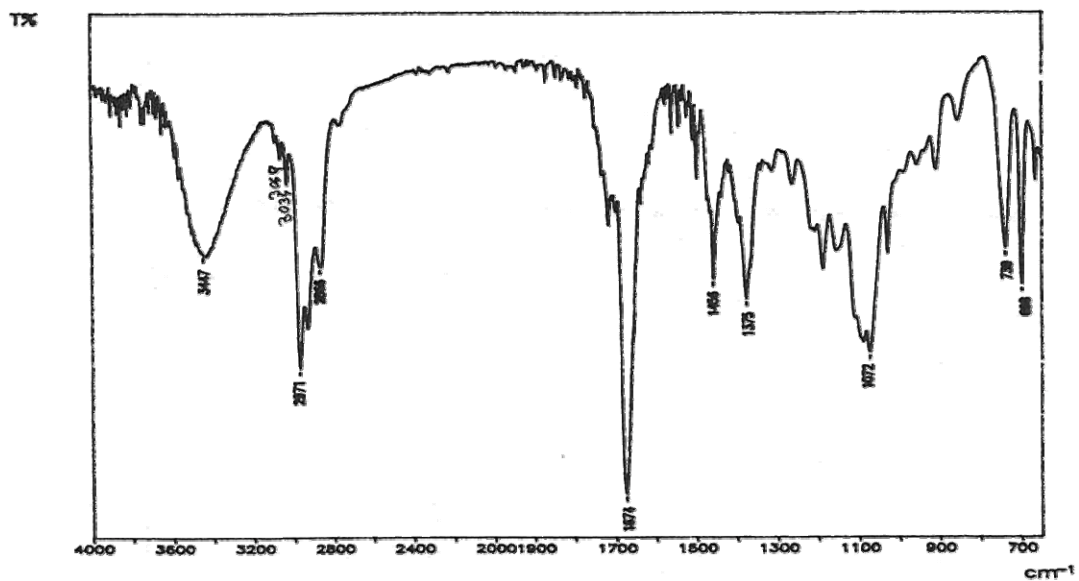


Fig. 19b

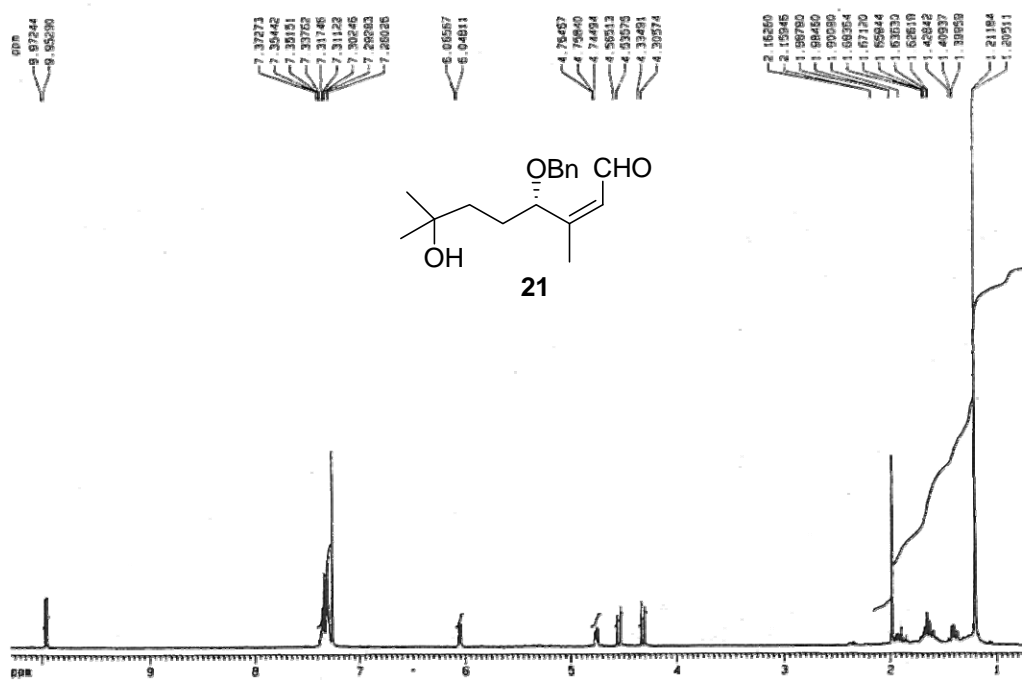


Fig. 19c

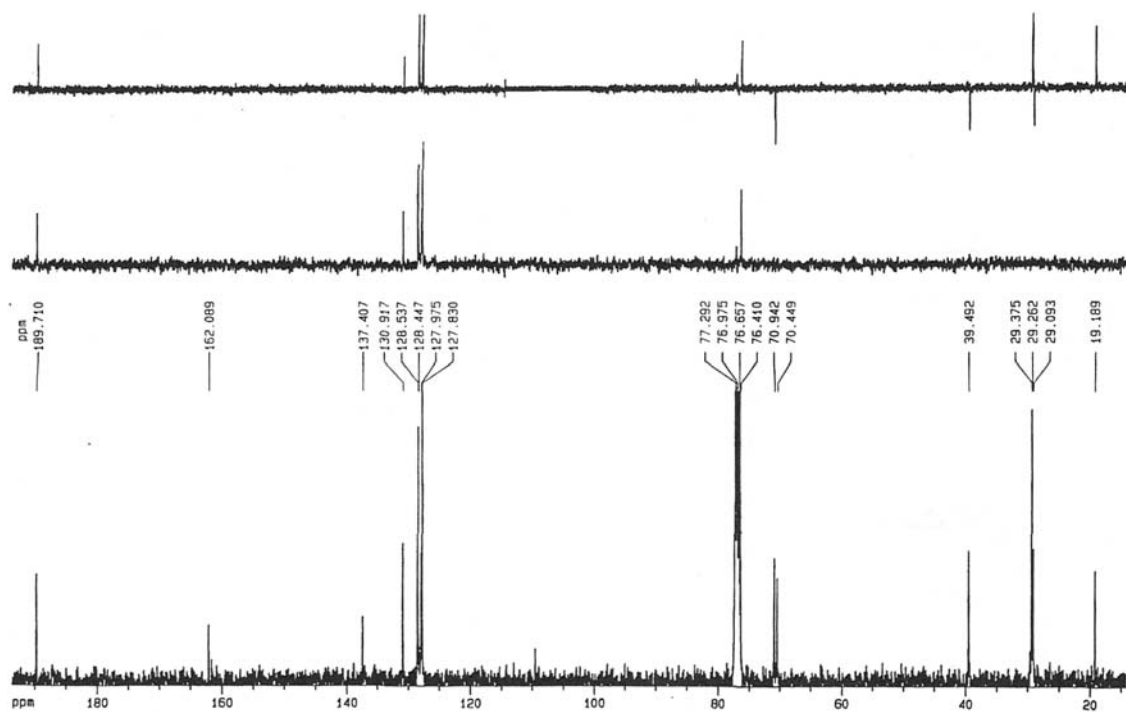


Fig. 20a

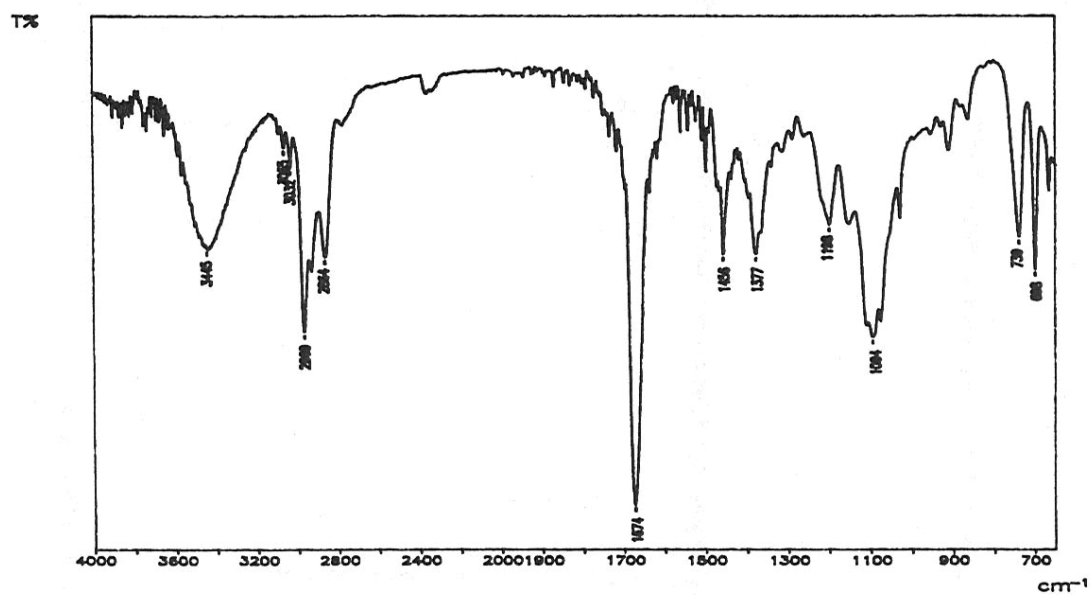


Fig. 20b

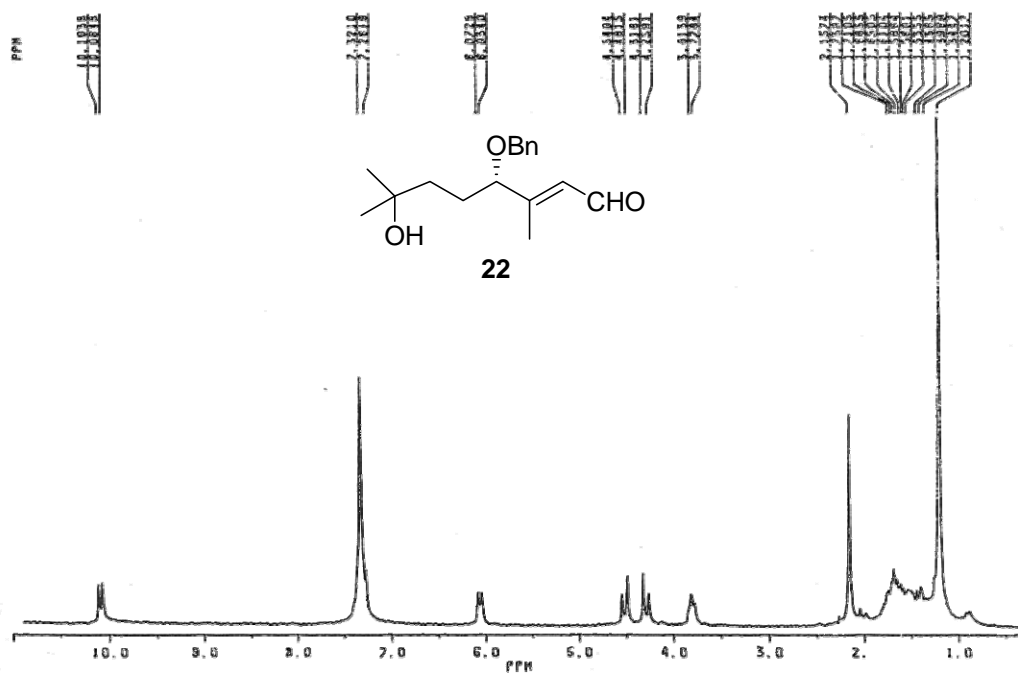


Fig. 20c

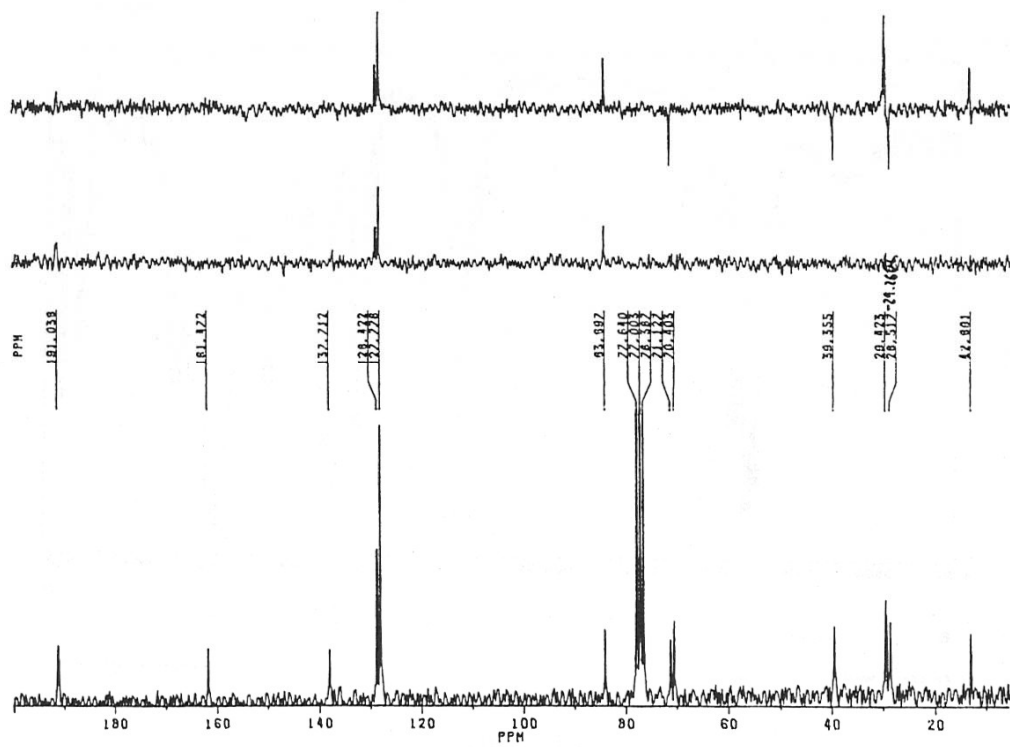


Fig. 20d

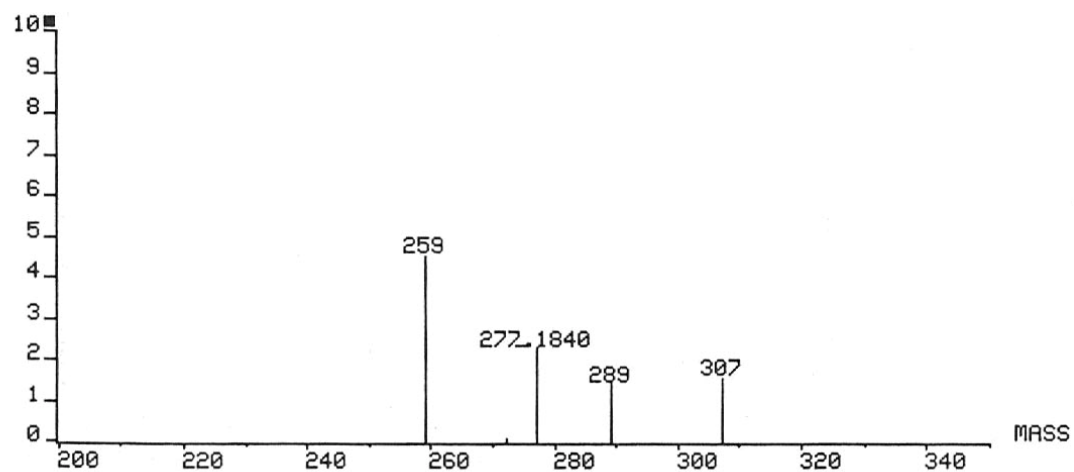


Fig. 21a

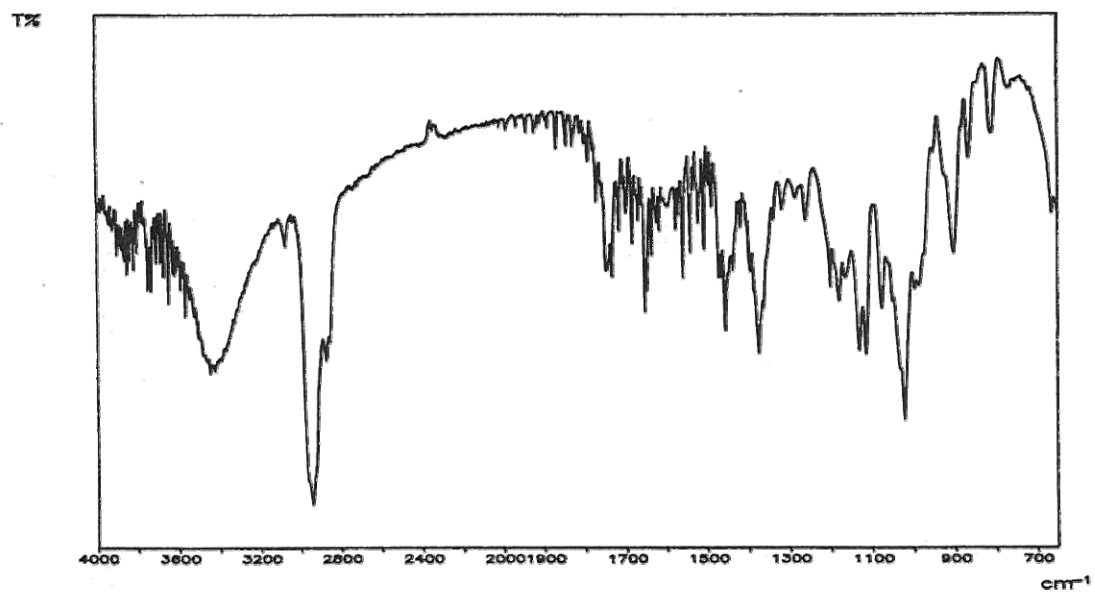


Fig. 21b

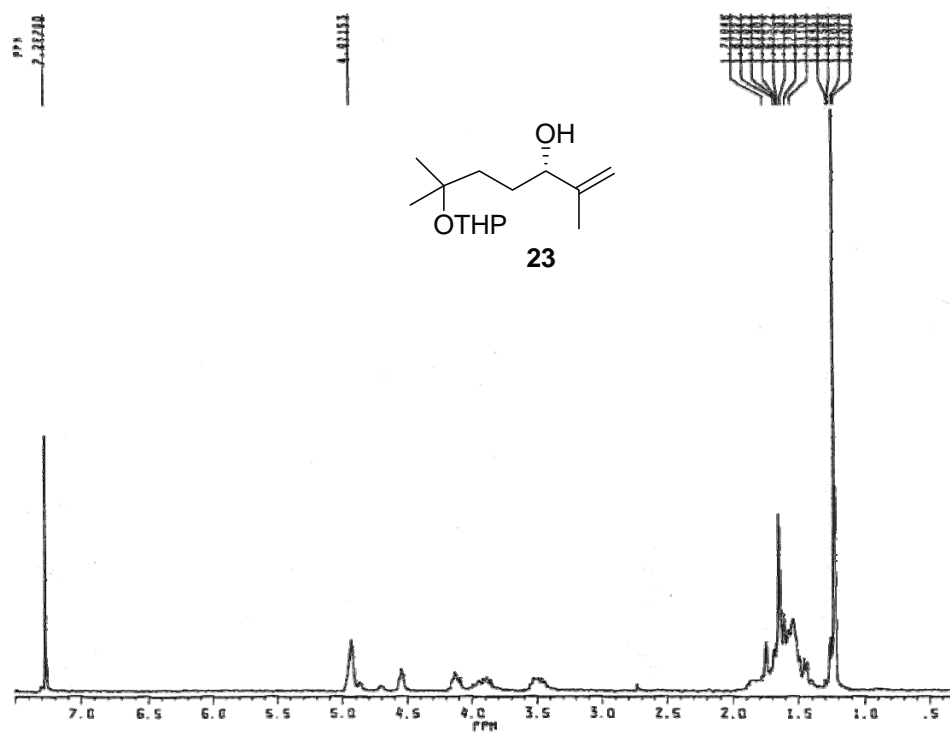


Fig. 21c

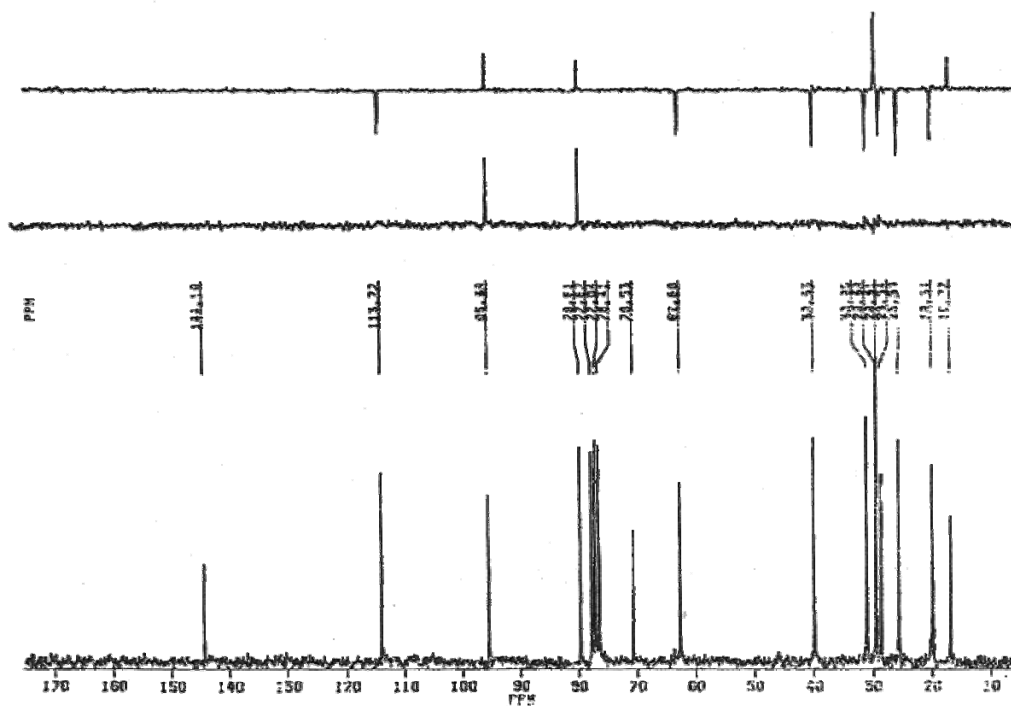


Fig. 21d

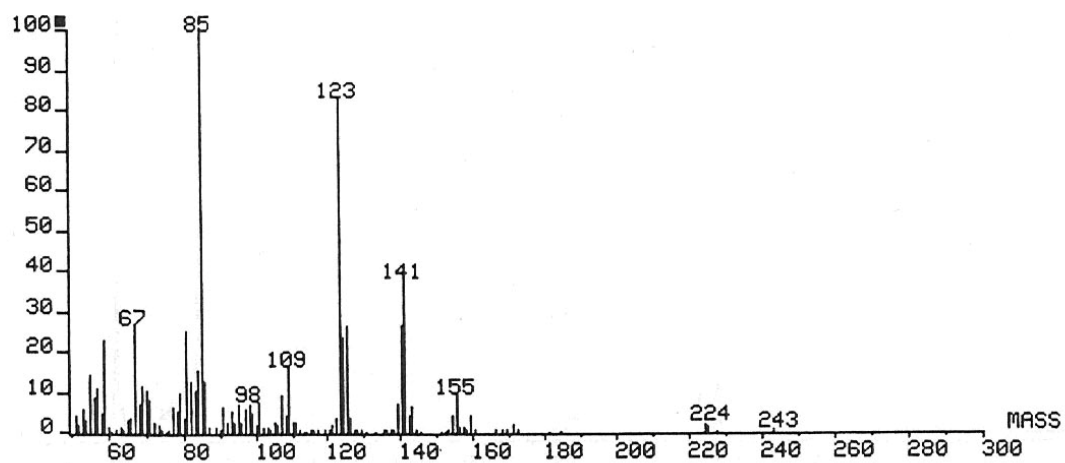


Fig. 22

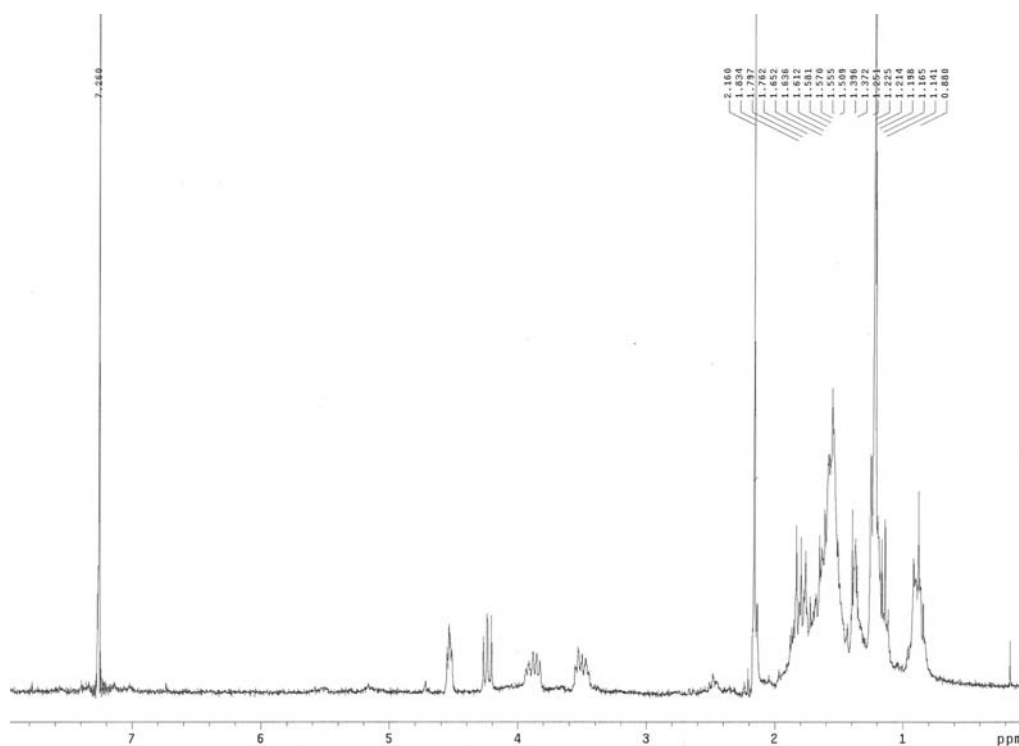
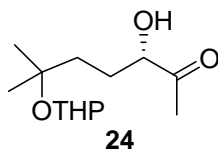


Fig. 23a

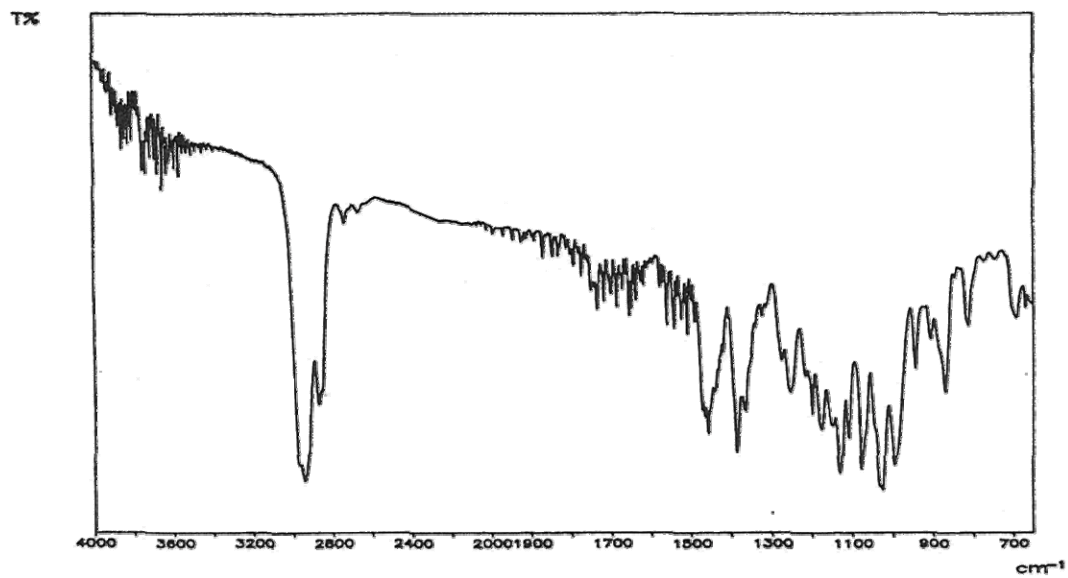


Fig. 23b

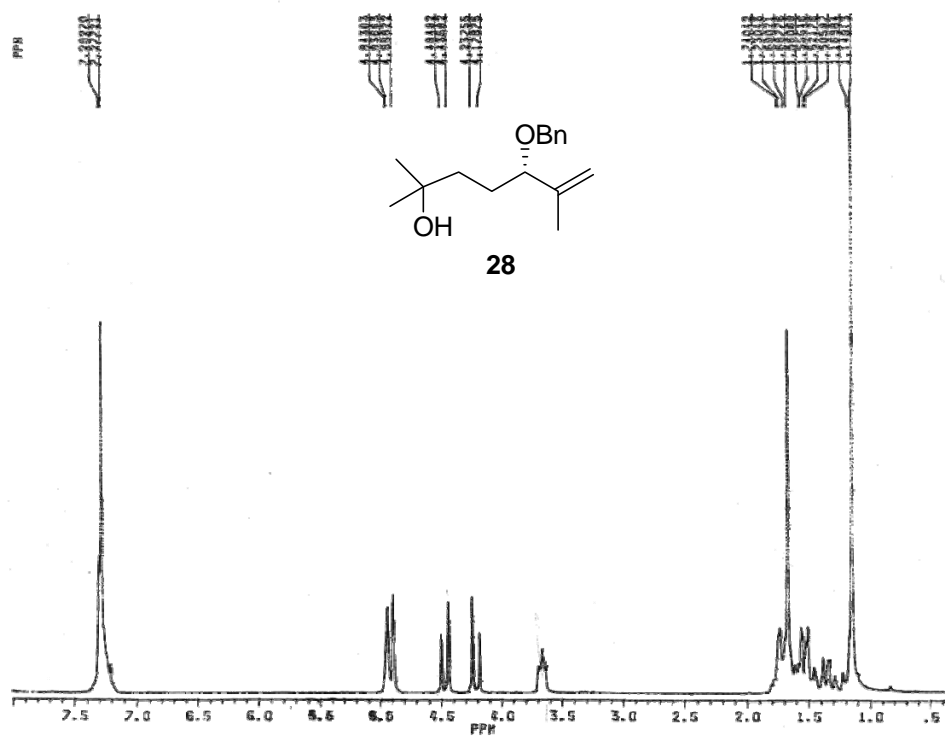


Fig. 23c

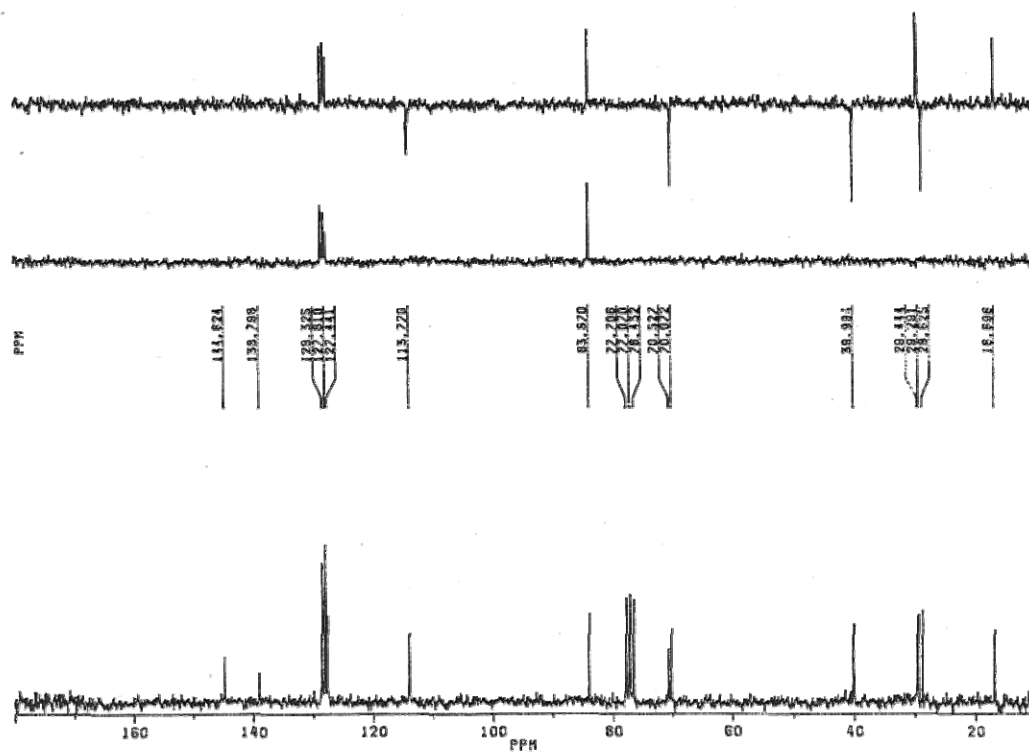


Fig. 24a

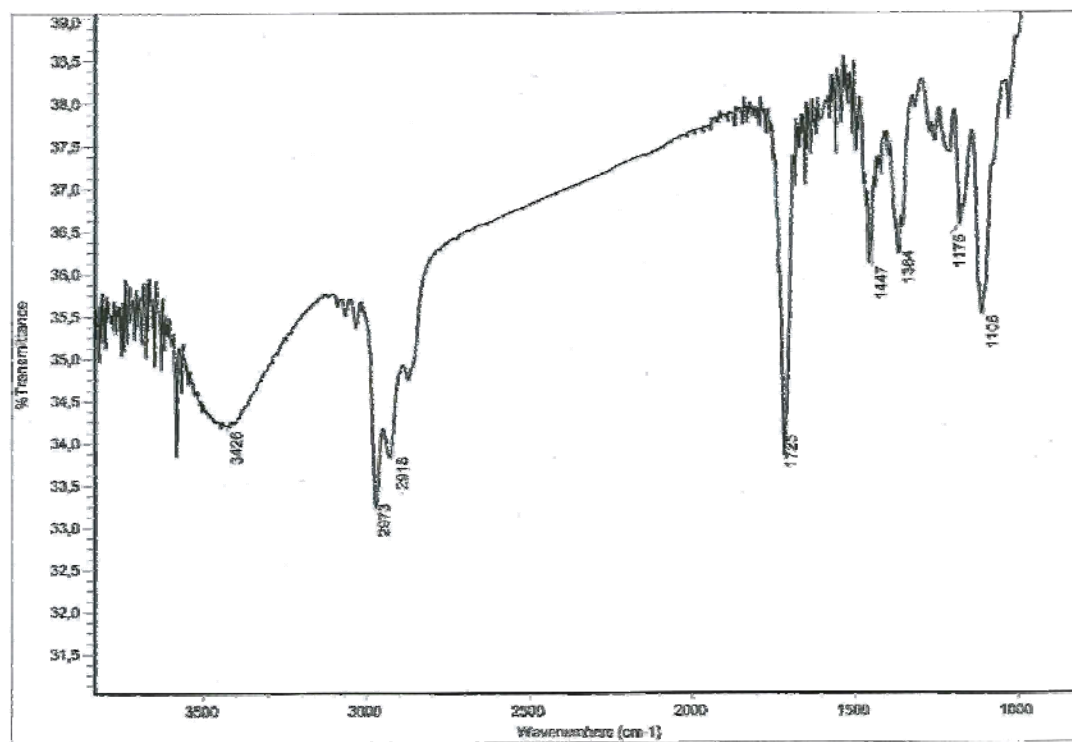


Fig. 24b

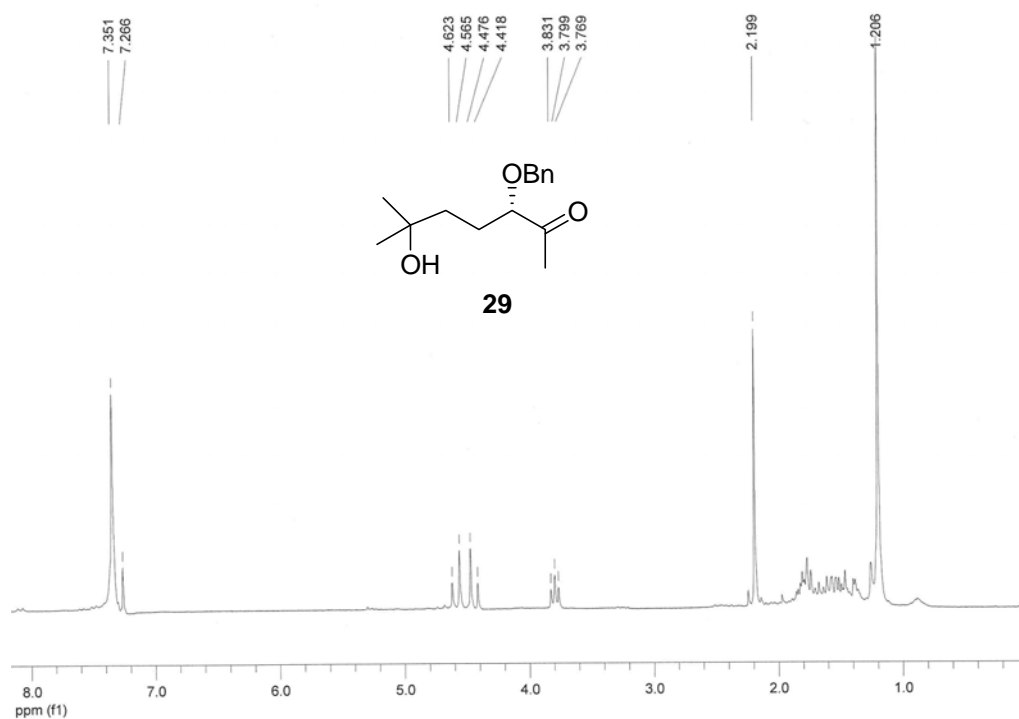


Fig. 24c

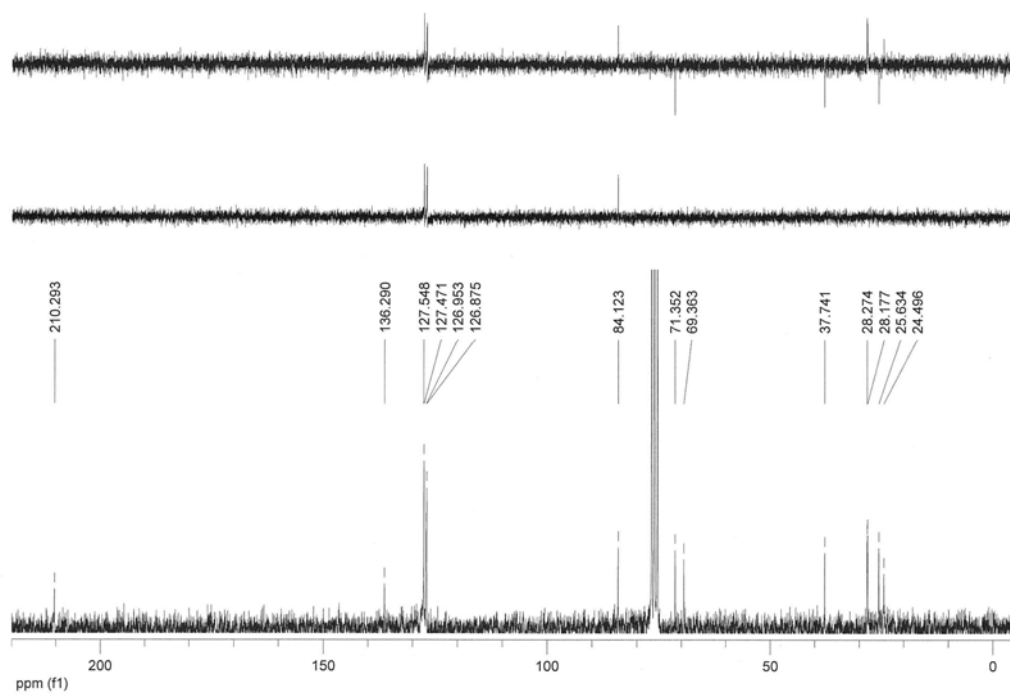


Fig. 25

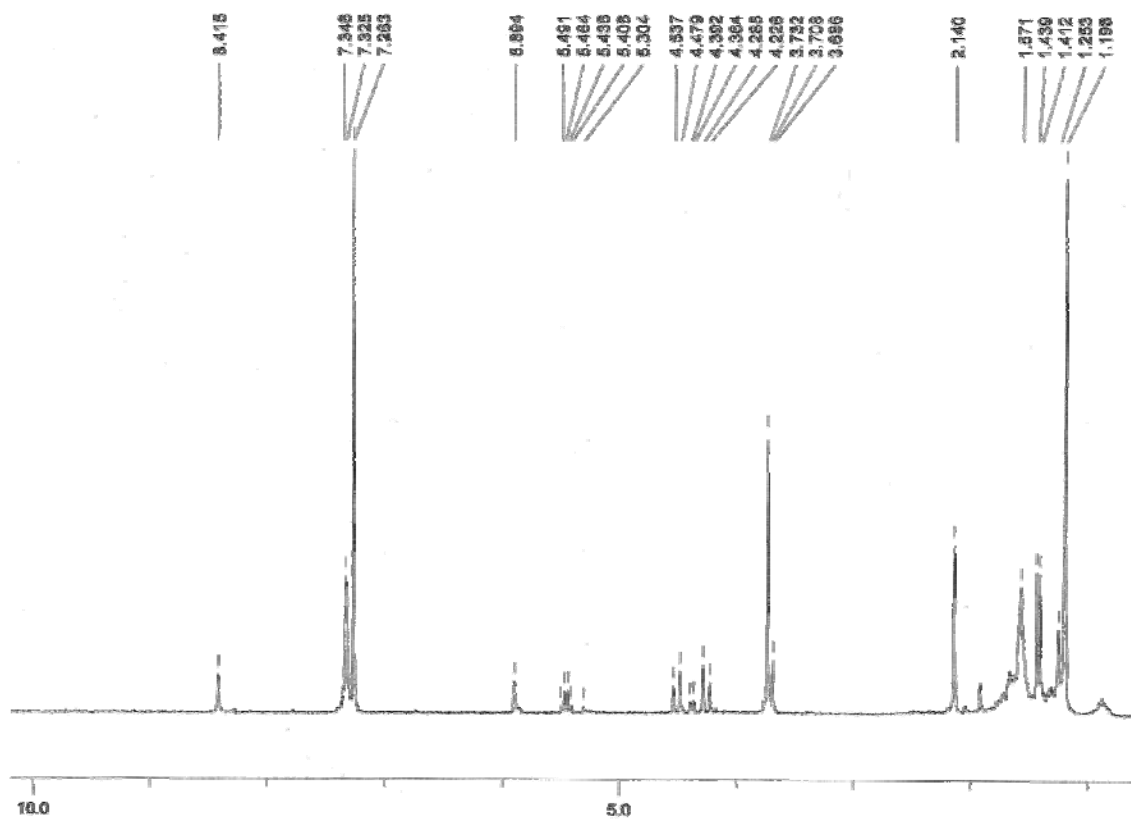
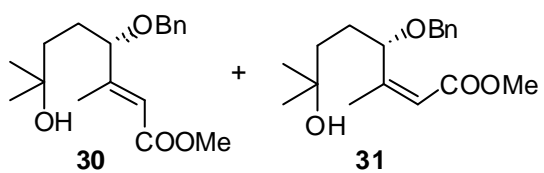


Fig. 26a

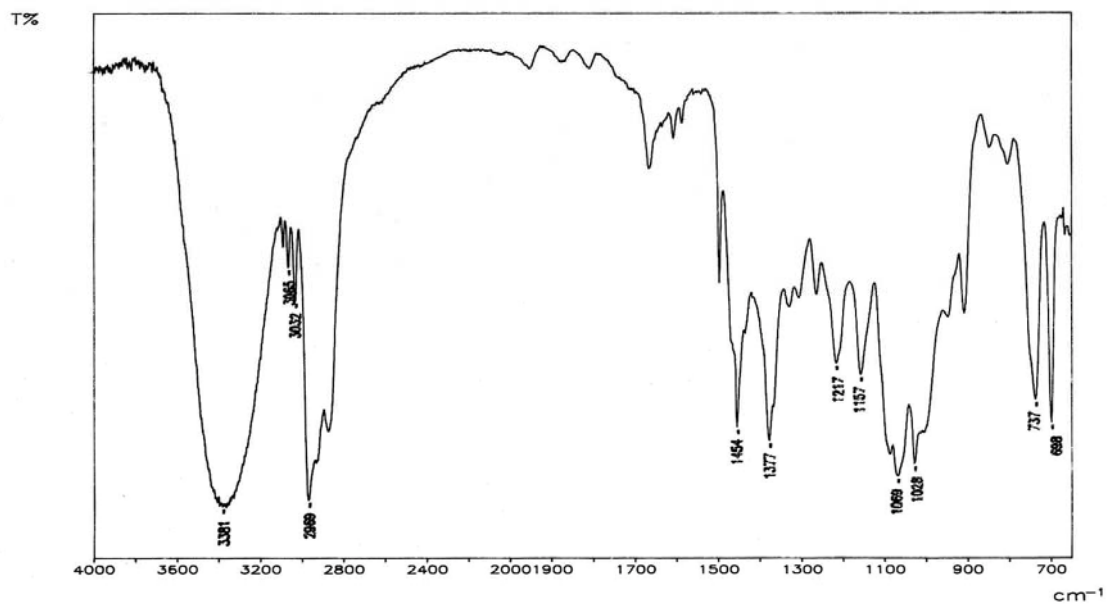


Fig. 26b

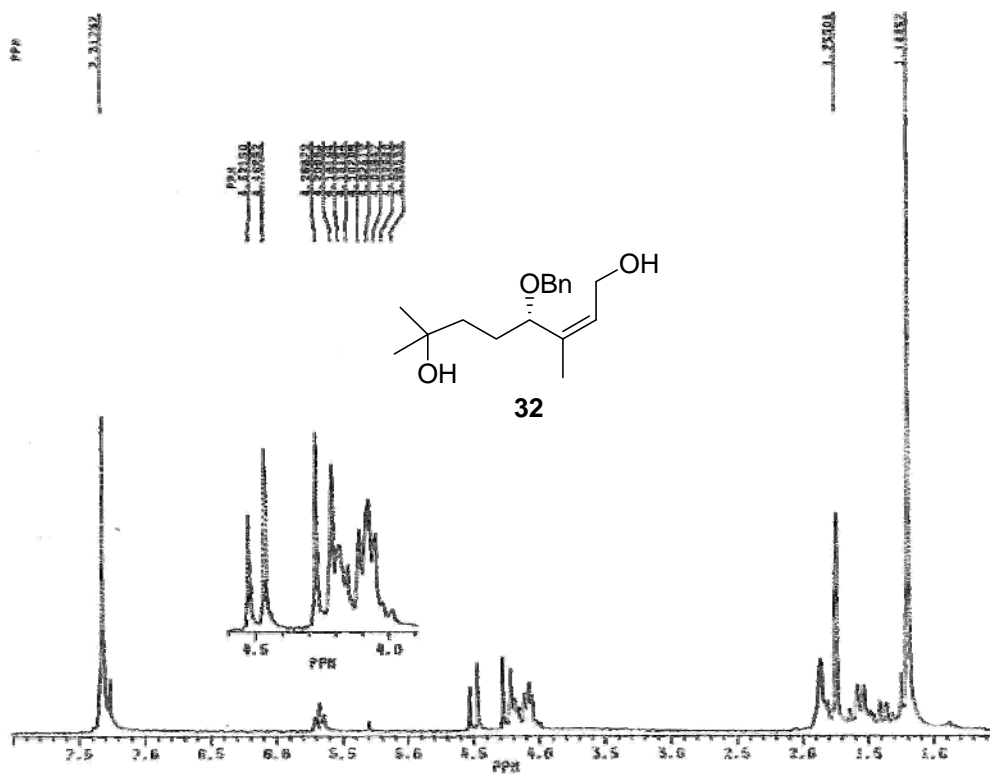


Fig. 27a

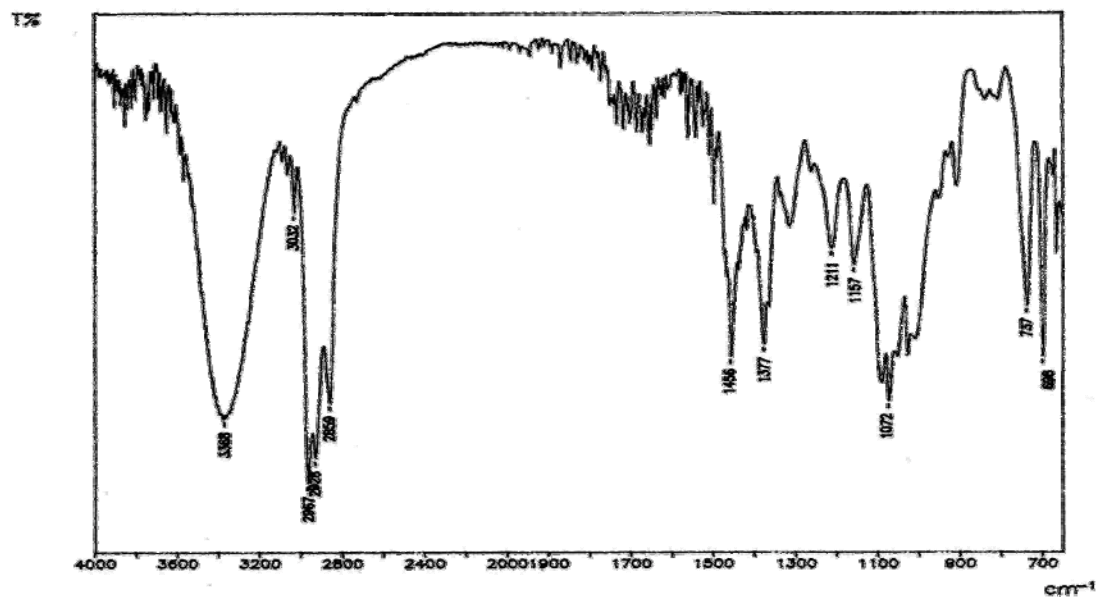


Fig. 27b

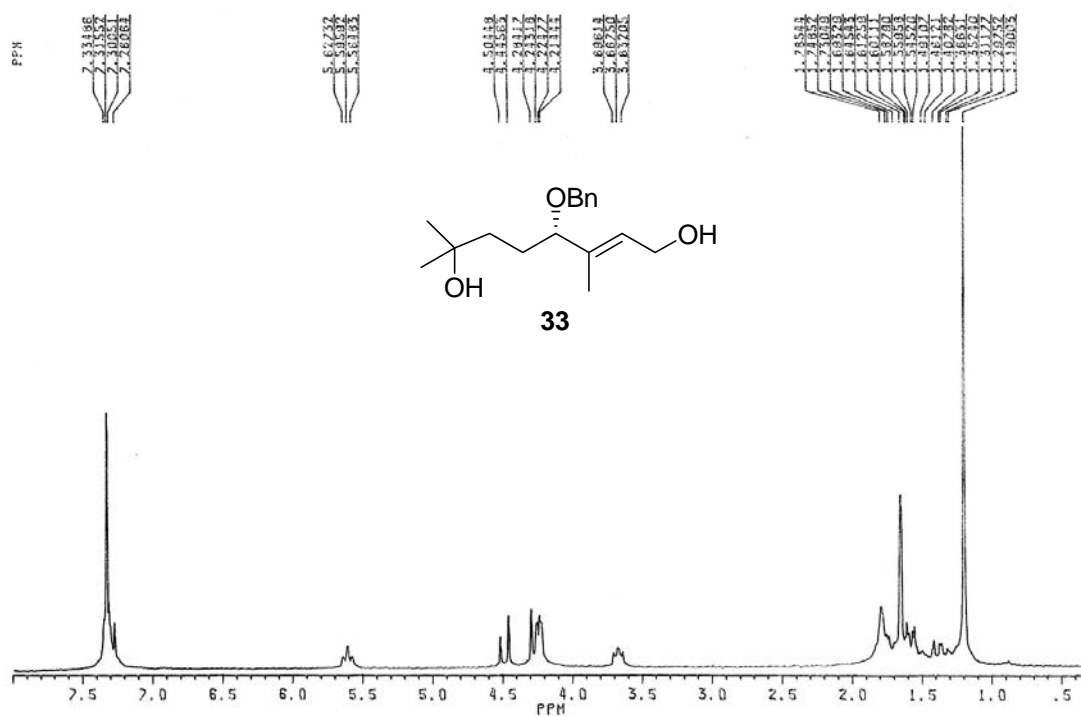


Fig. 27c

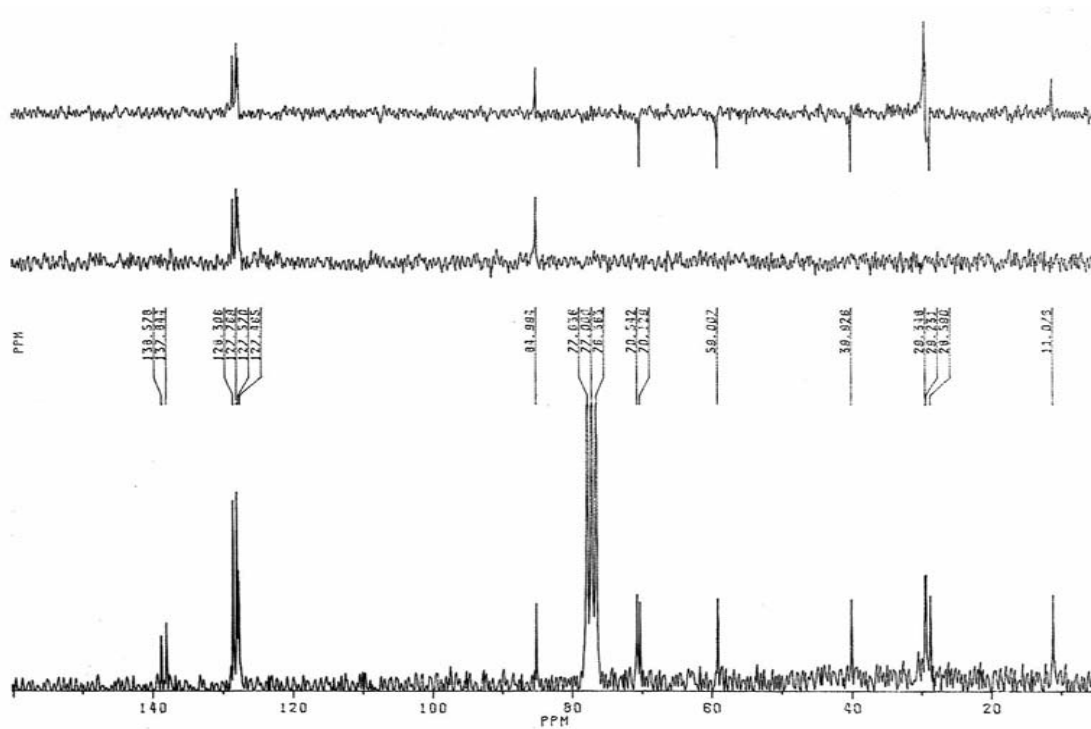


Fig. 28a

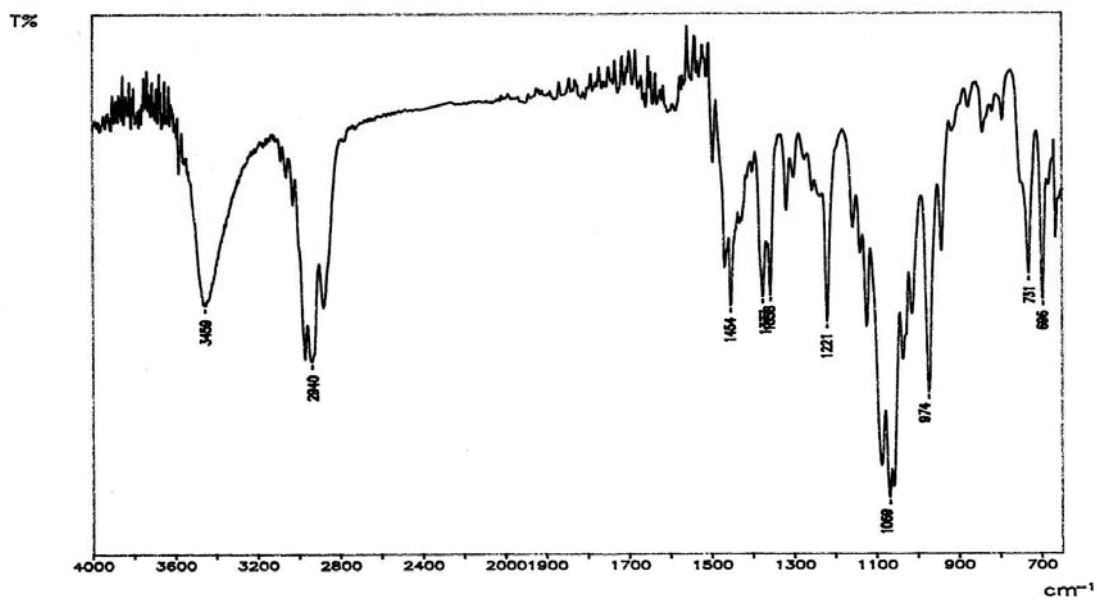


Fig. 28b

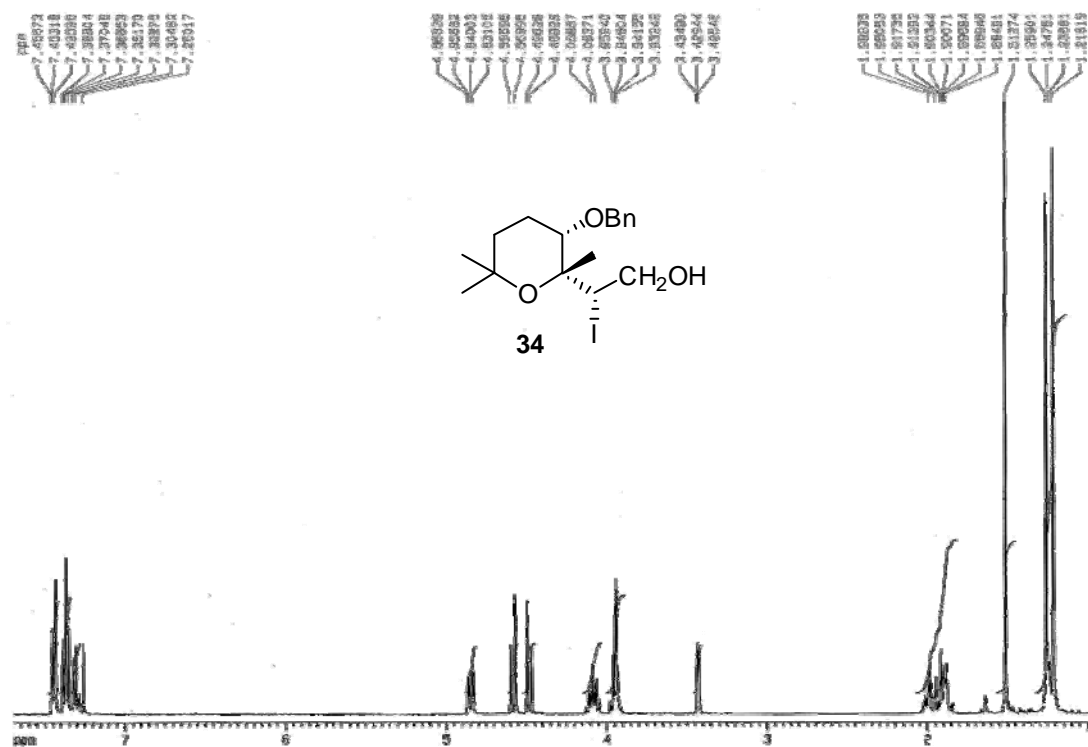


Fig. 28c

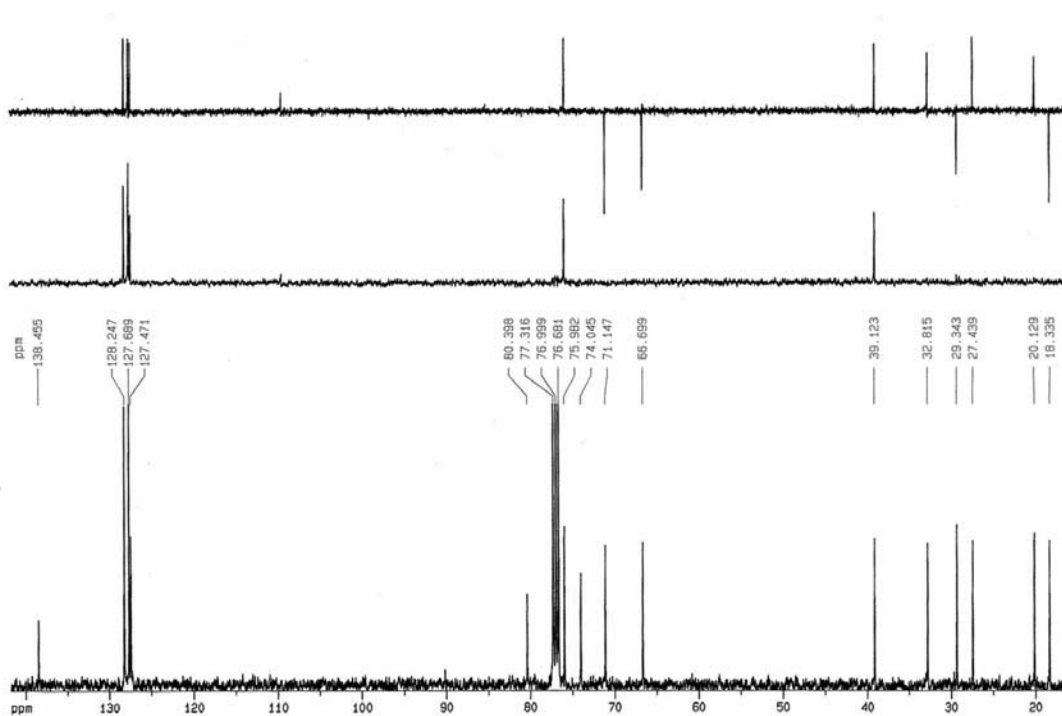


Fig. 28d

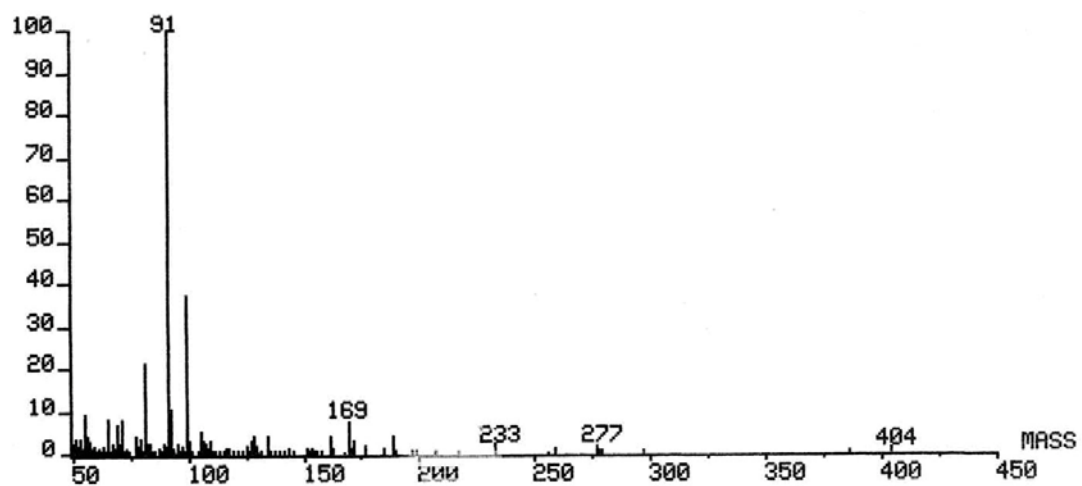


Fig. 28e

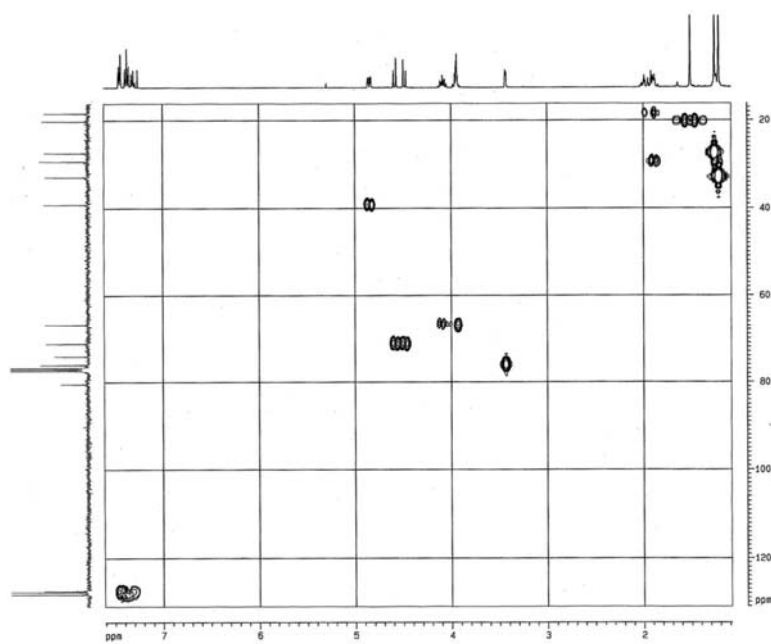


Fig. 28f

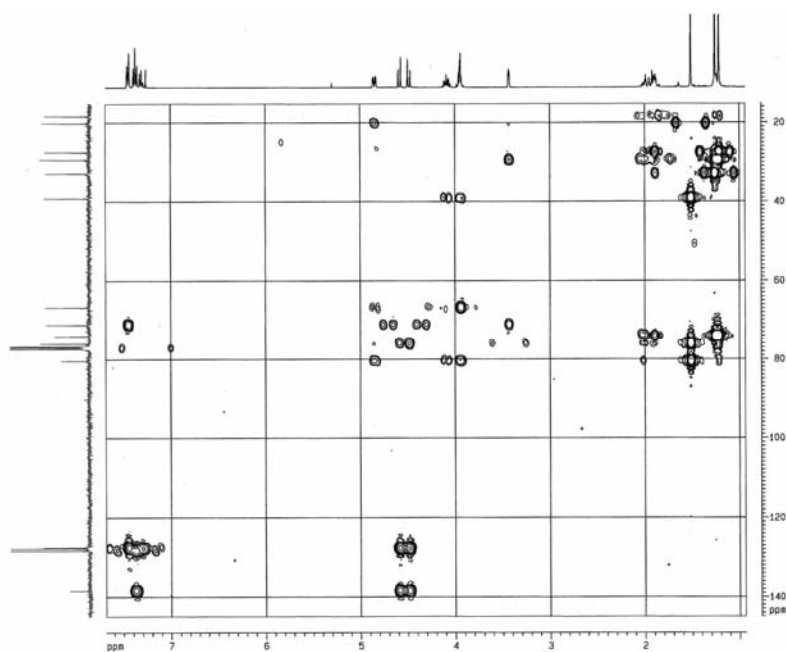


Fig. 28g

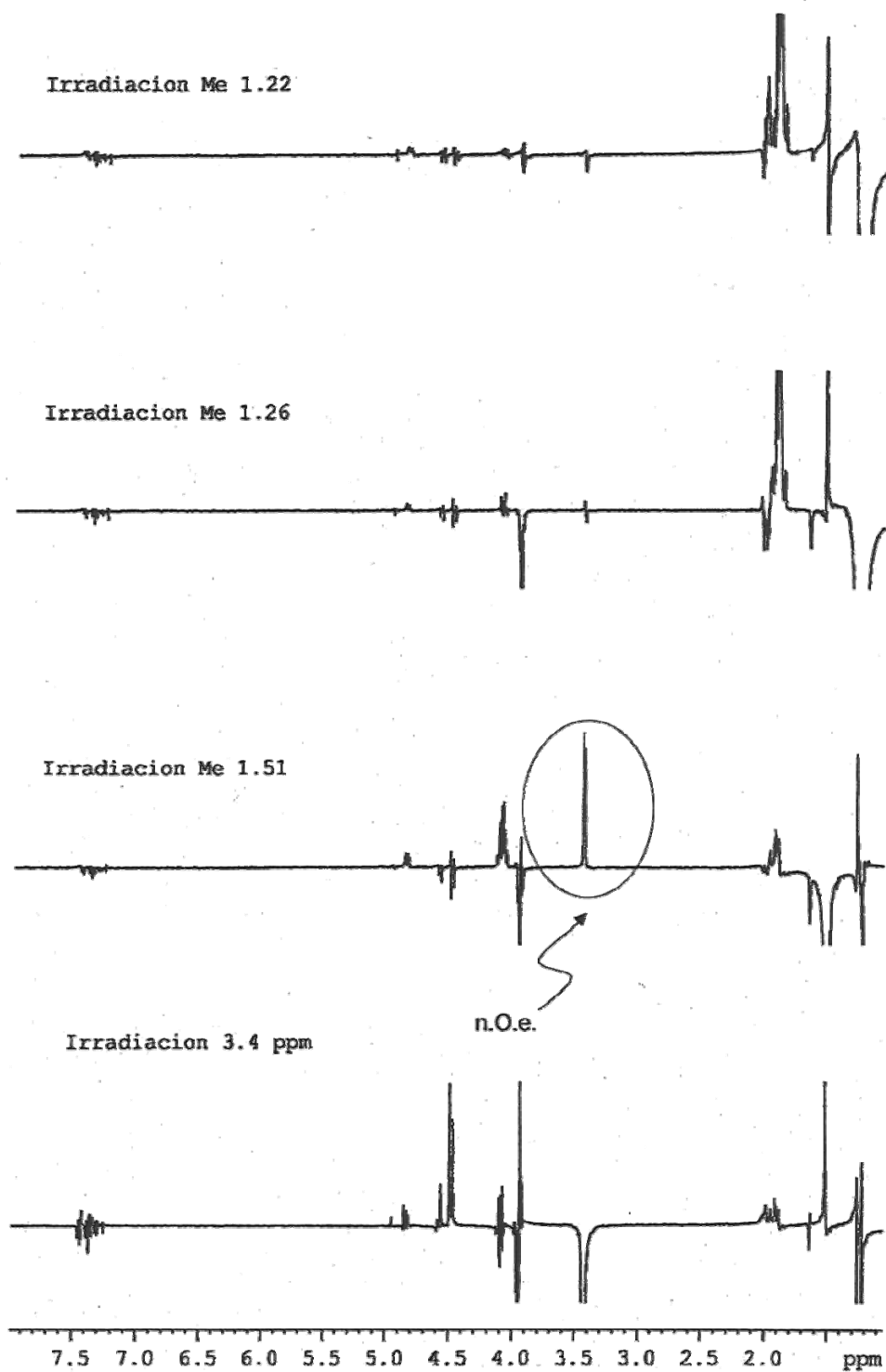


Fig. 29a

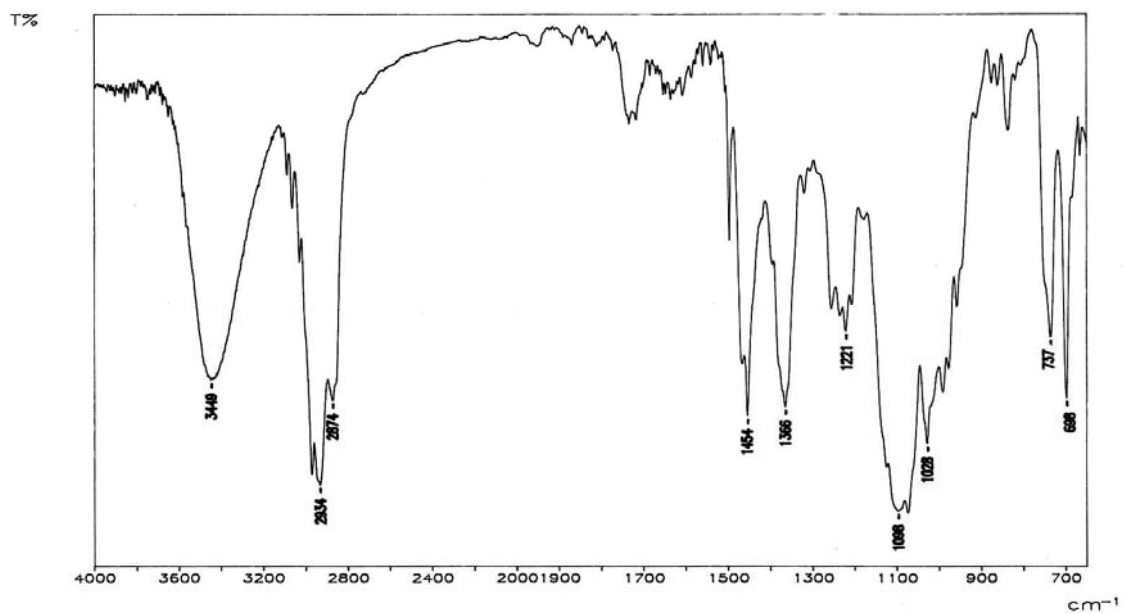


Fig. 29b

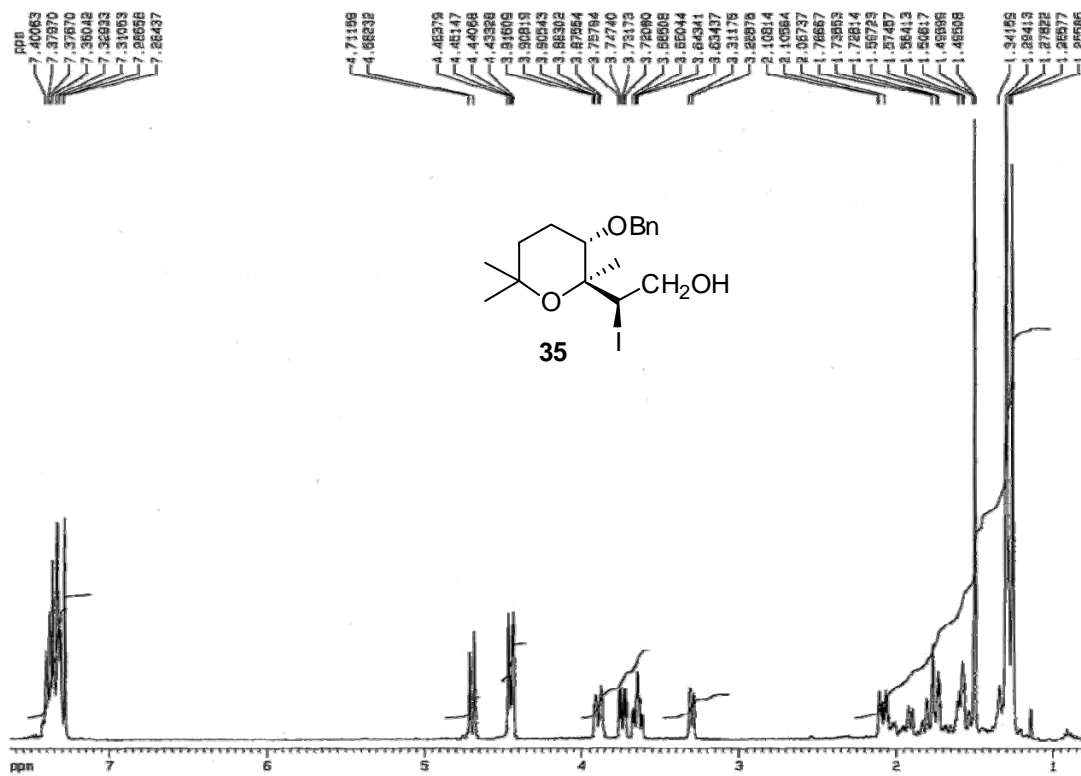


Fig. 29c

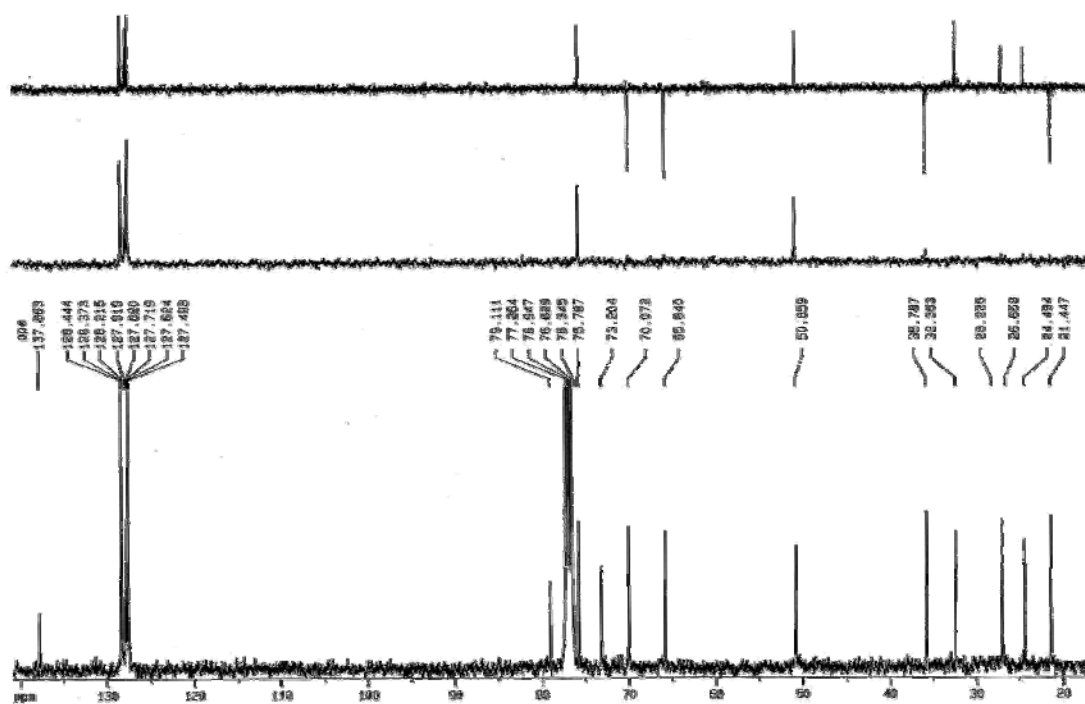


Fig. 29d

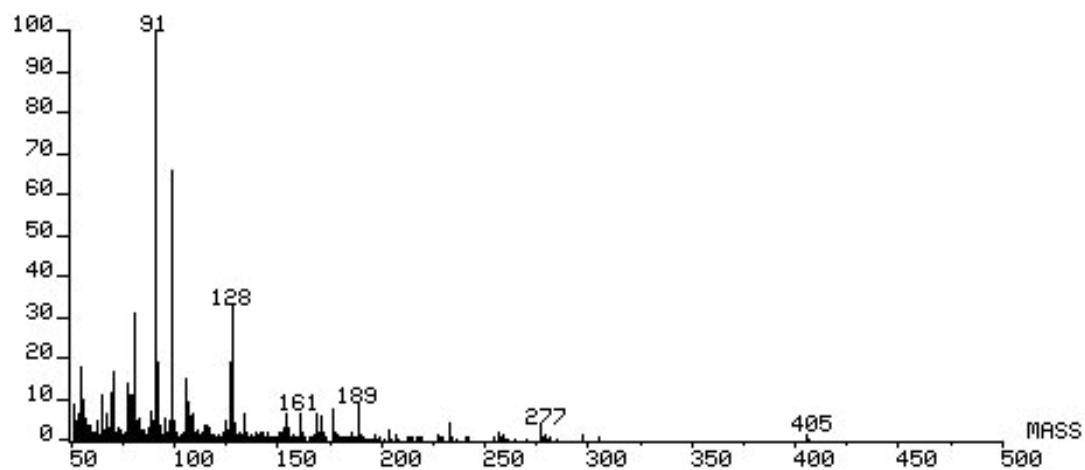


Fig. 30a

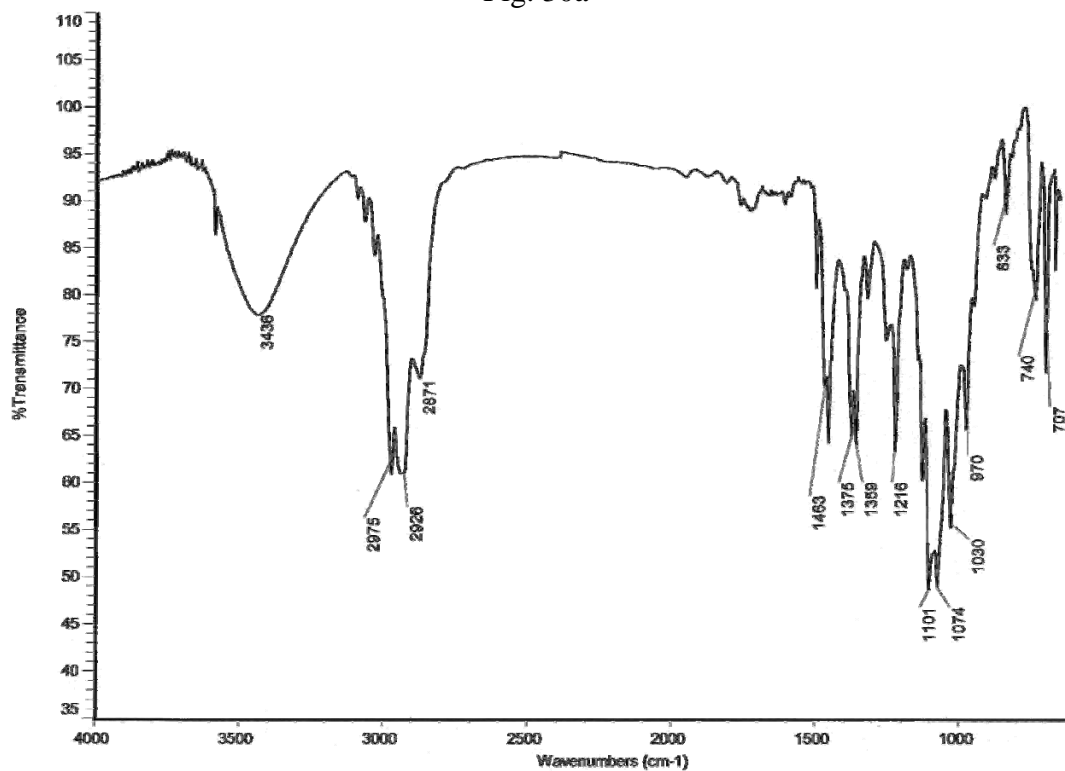


Fig. 30b

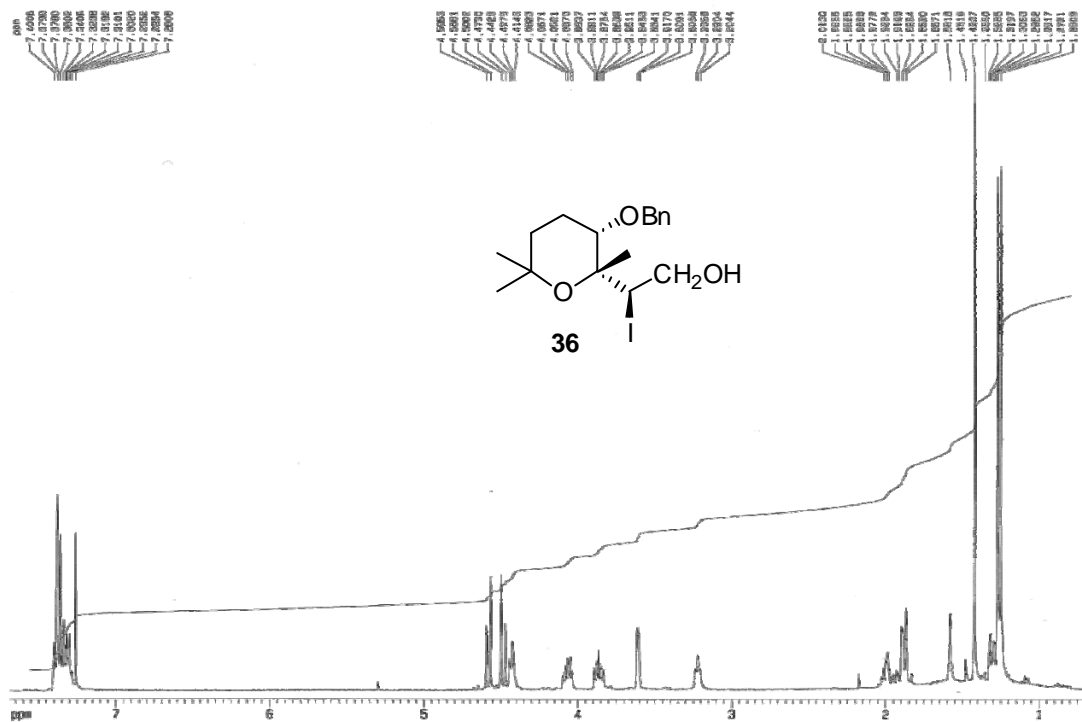


Fig. 30c

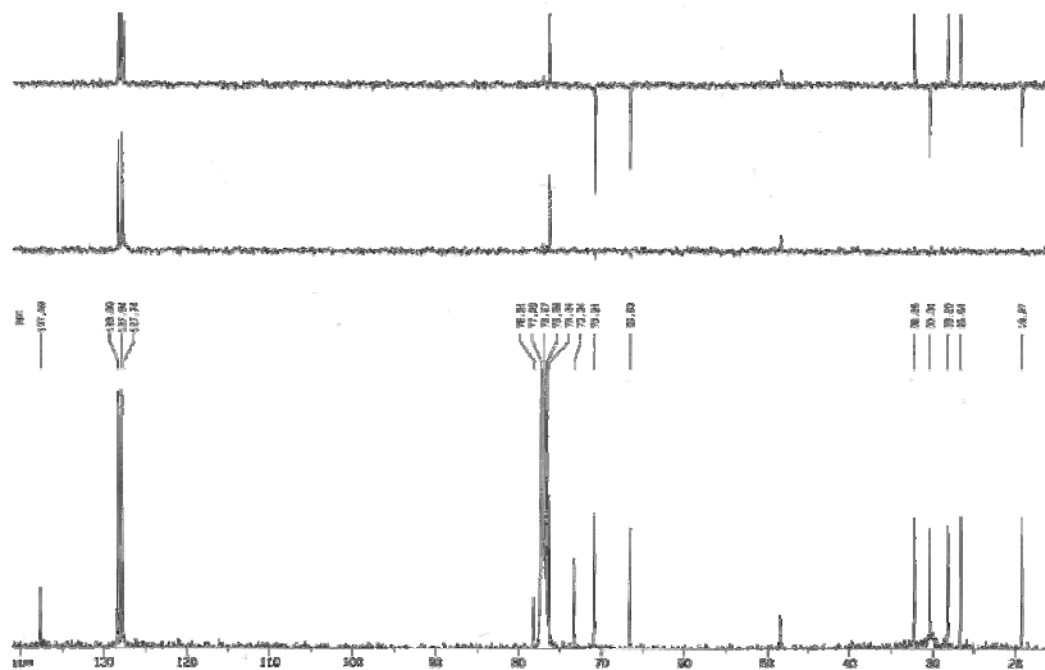


Fig. 30d

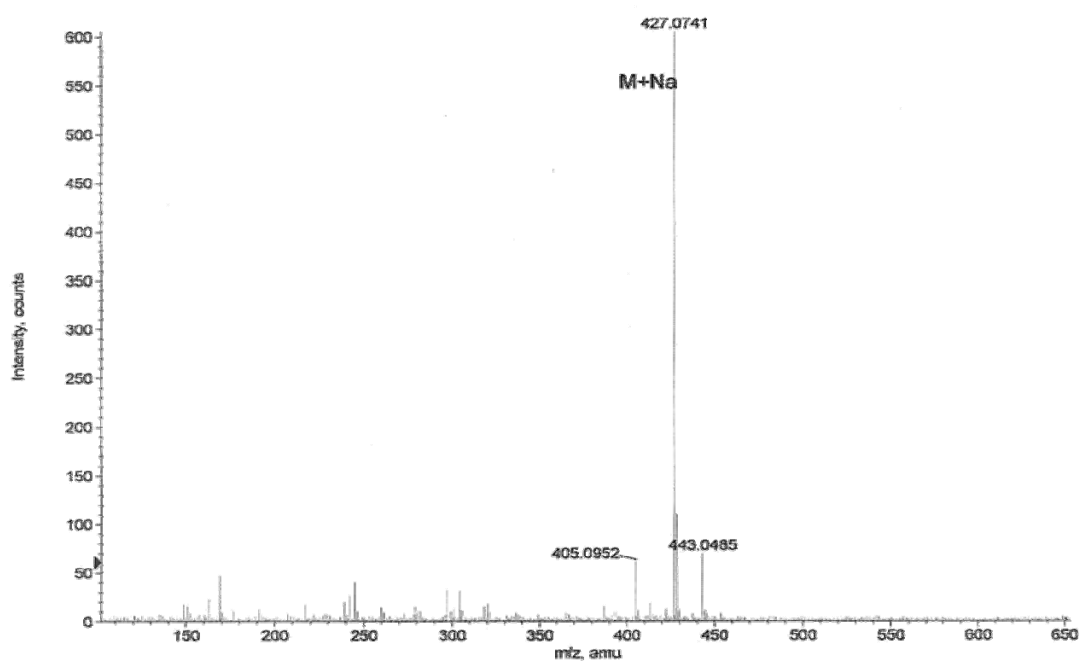


Fig. 31a

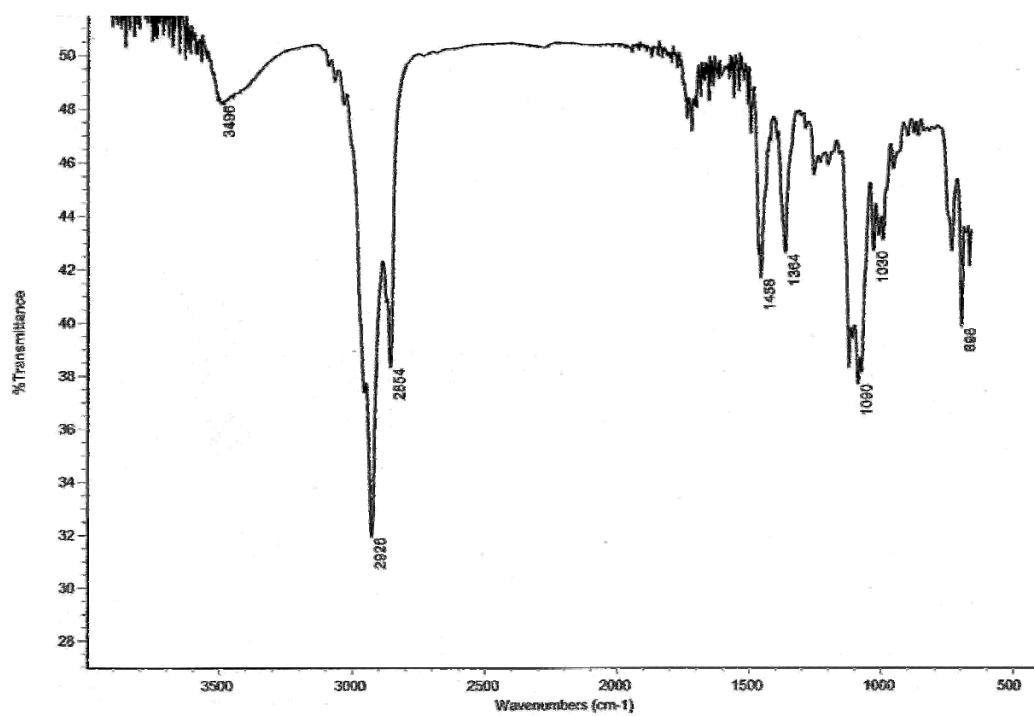


Fig. 31b

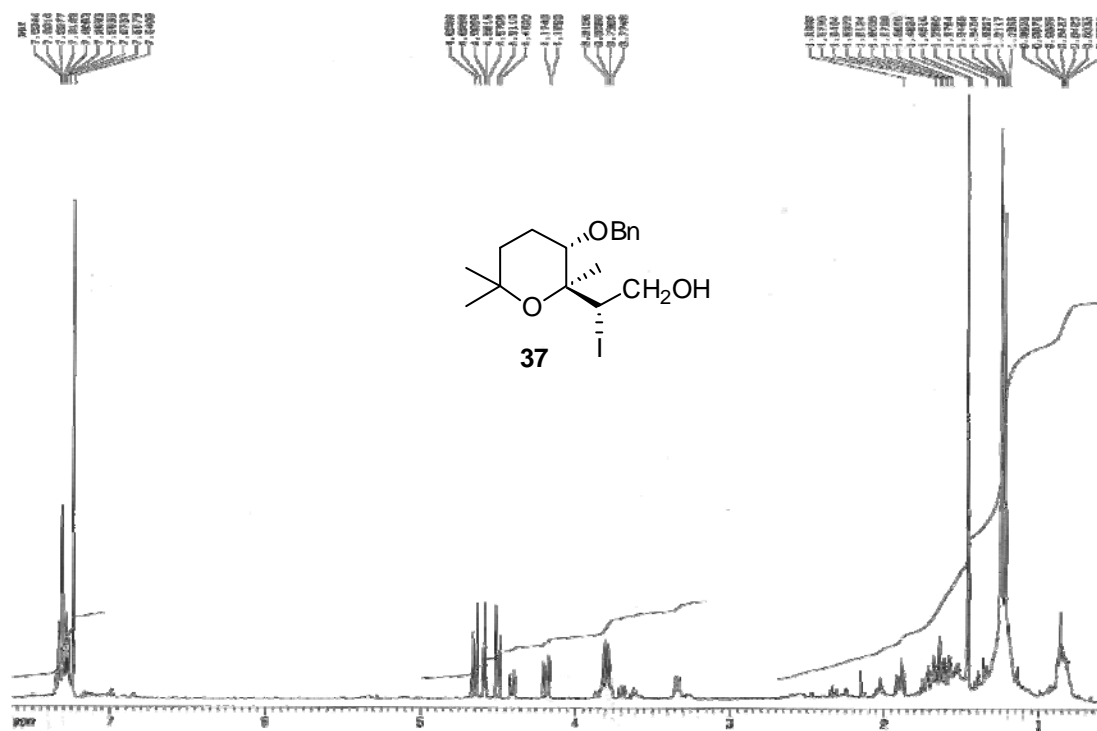


Fig. 31c

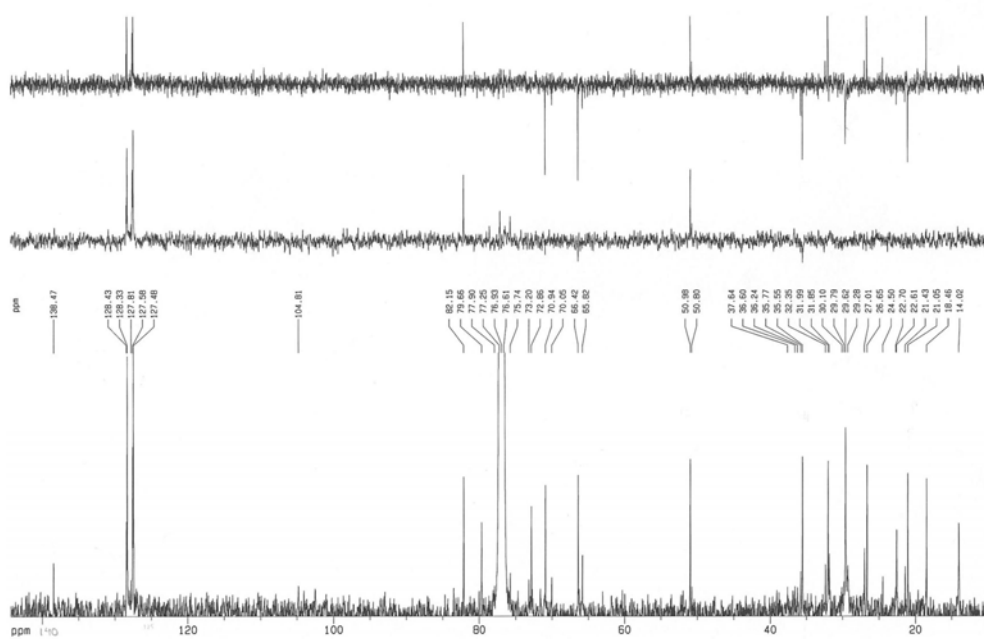


Fig. 31d

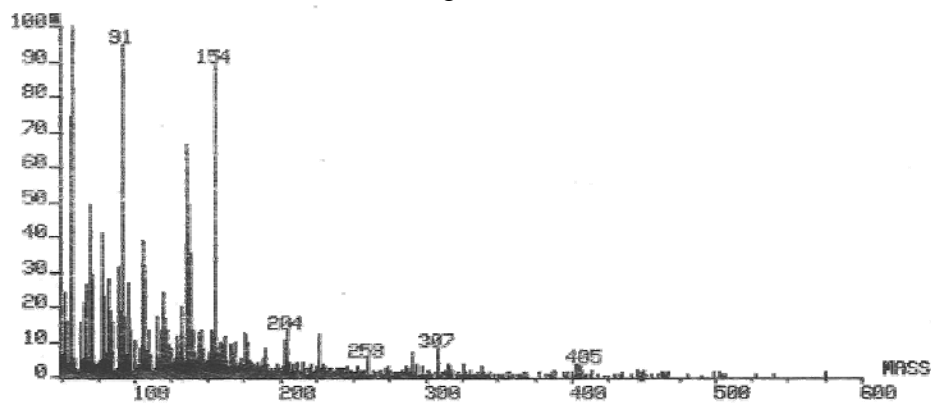


Fig. 31e

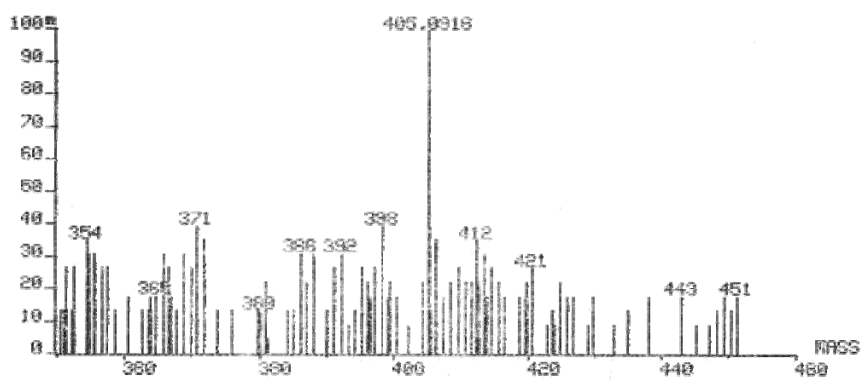


Fig. 31f

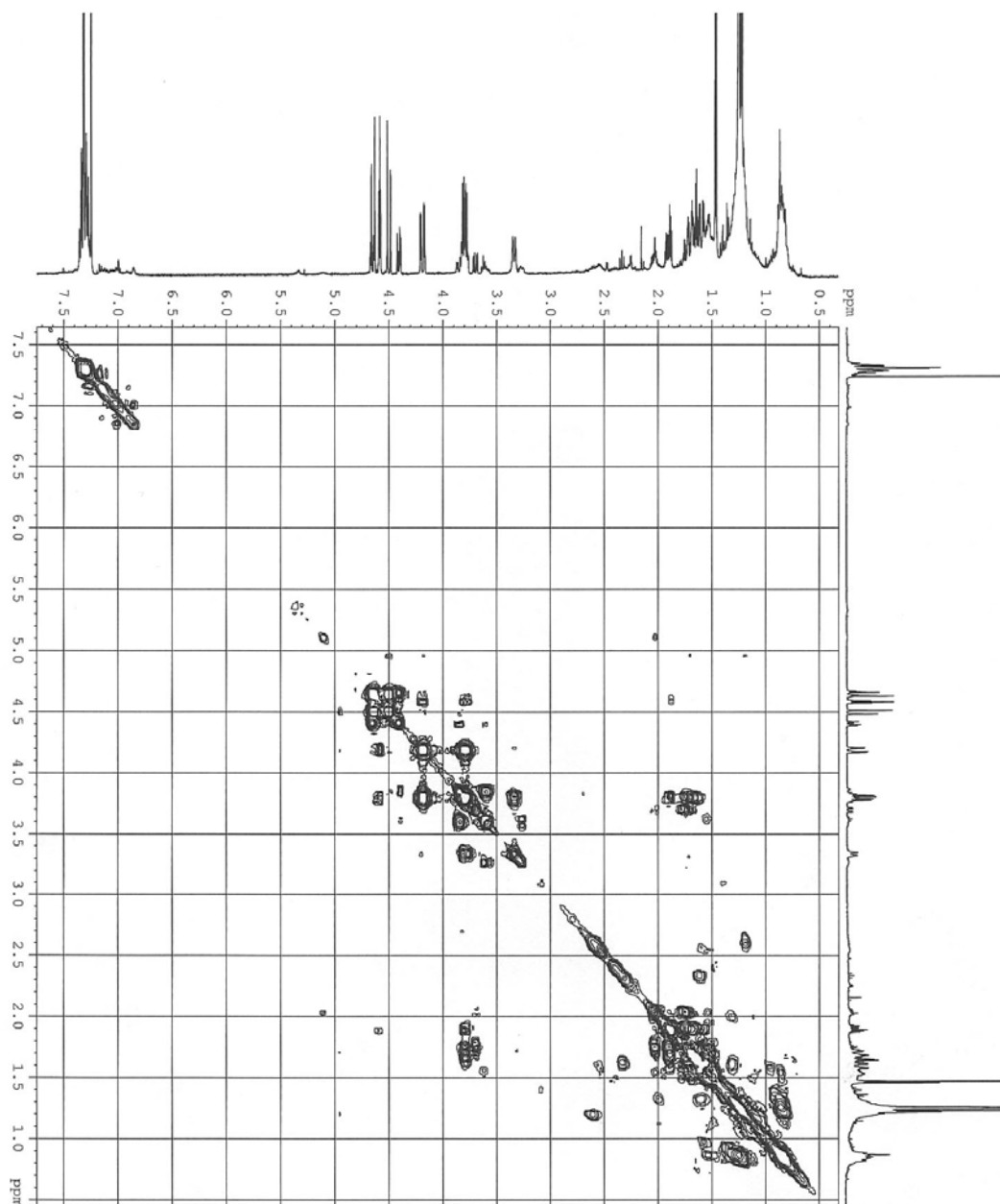


Fig. 31g

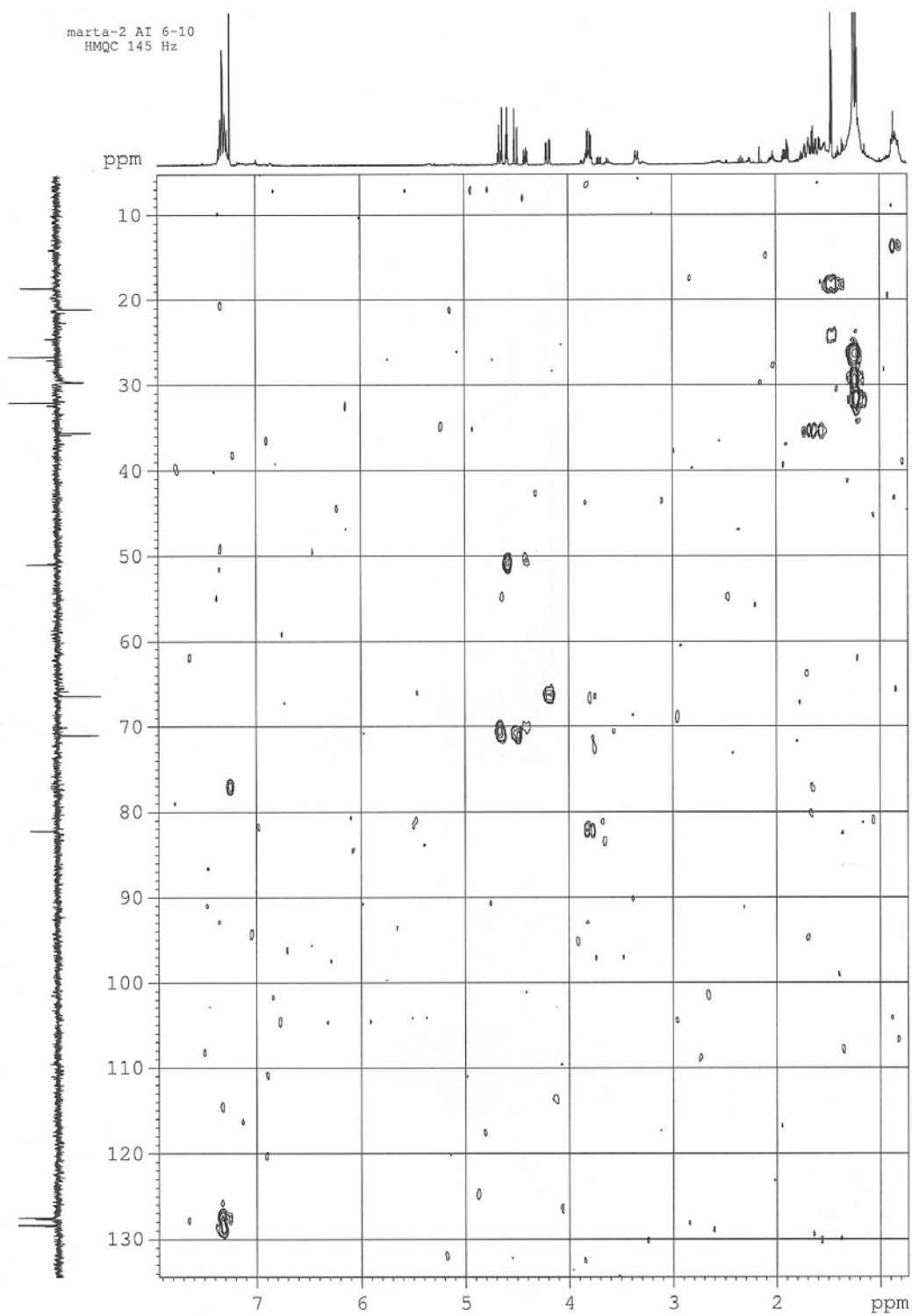


Fig. 31h

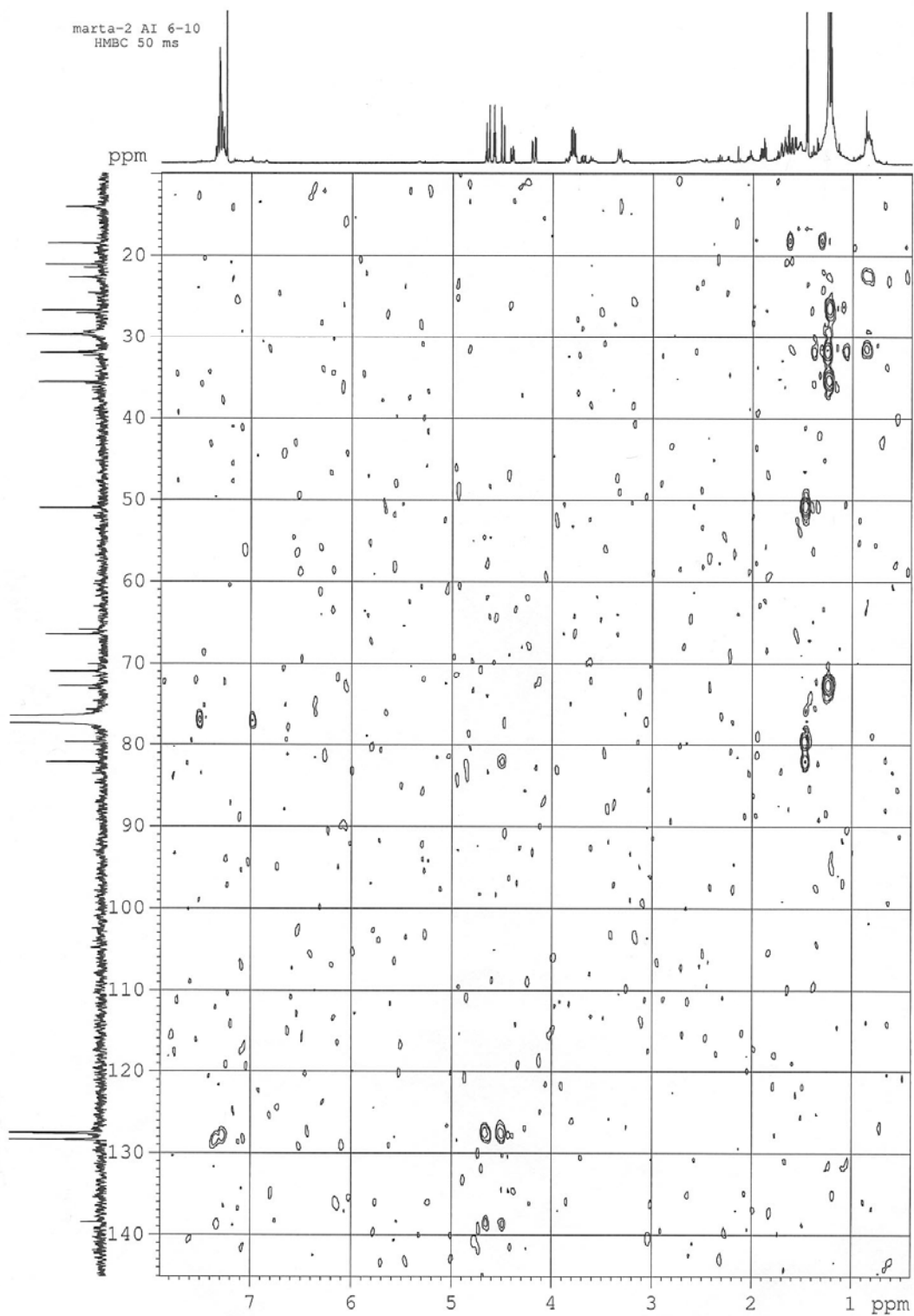


Fig. 31i

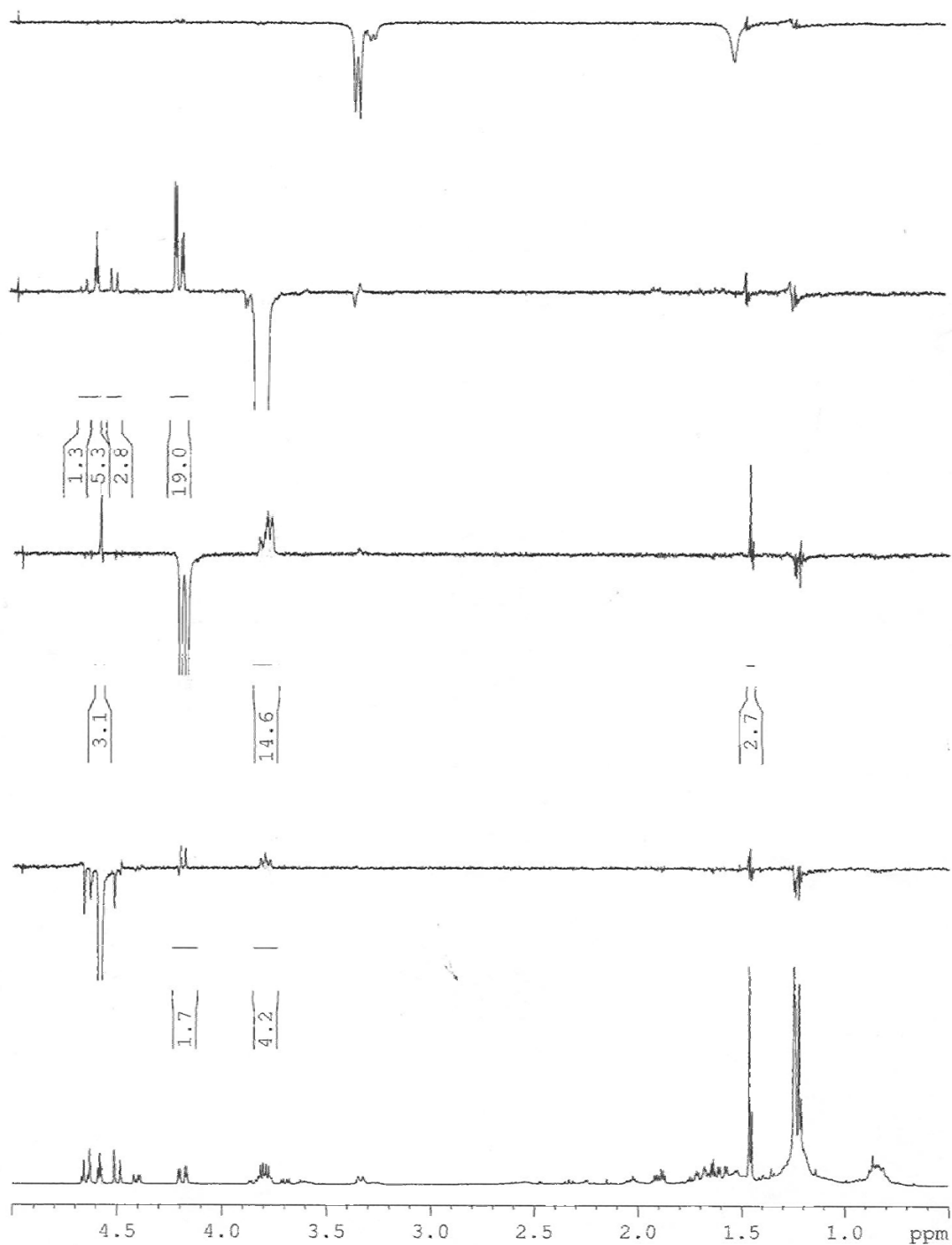


Fig. 32a

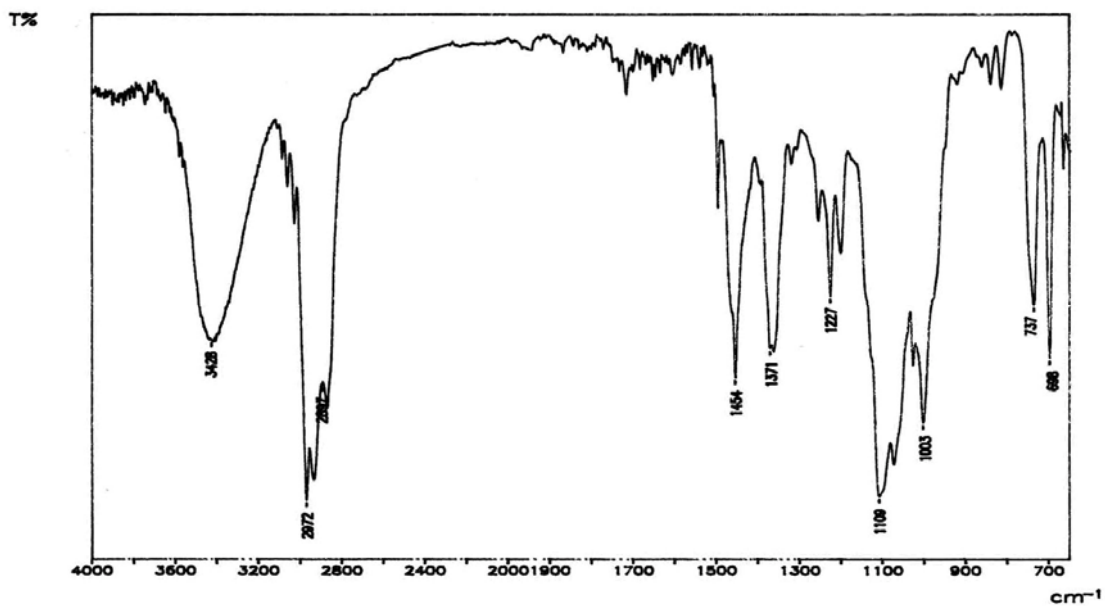


Fig. 32b

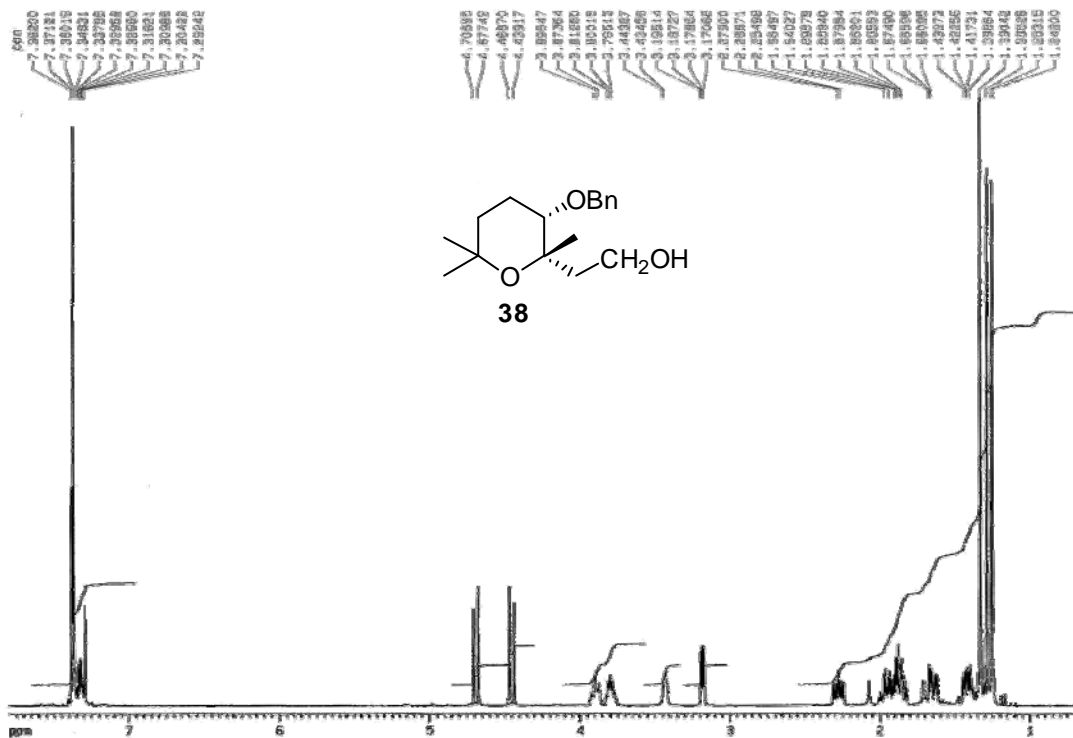


Fig. 32c

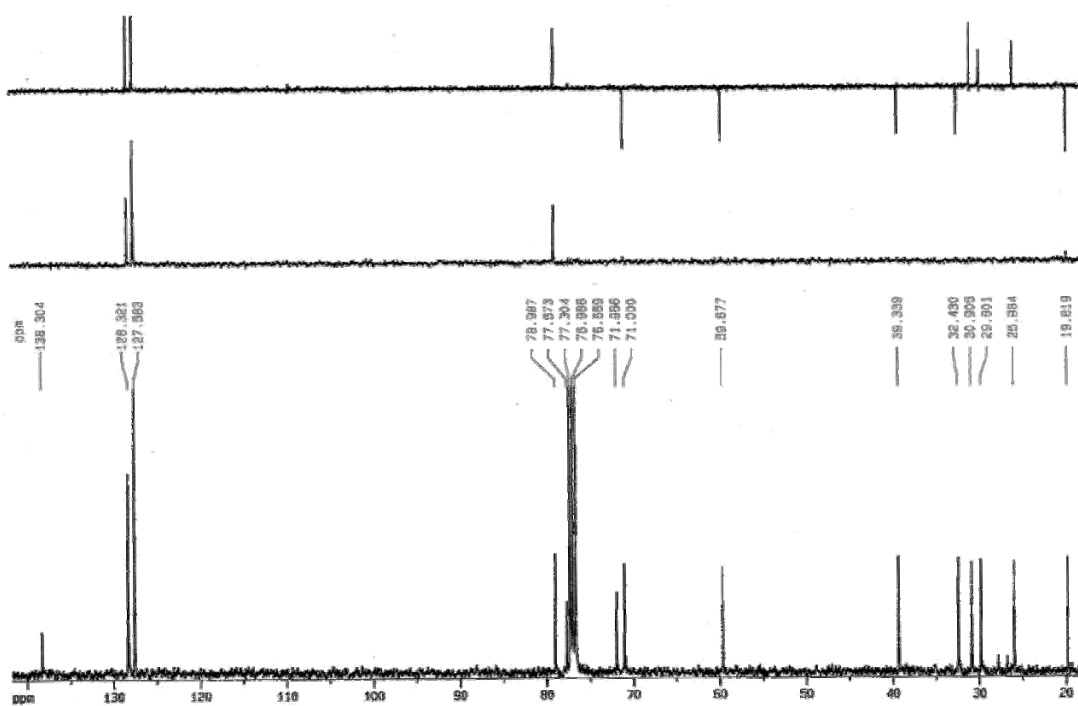


Fig. 32d

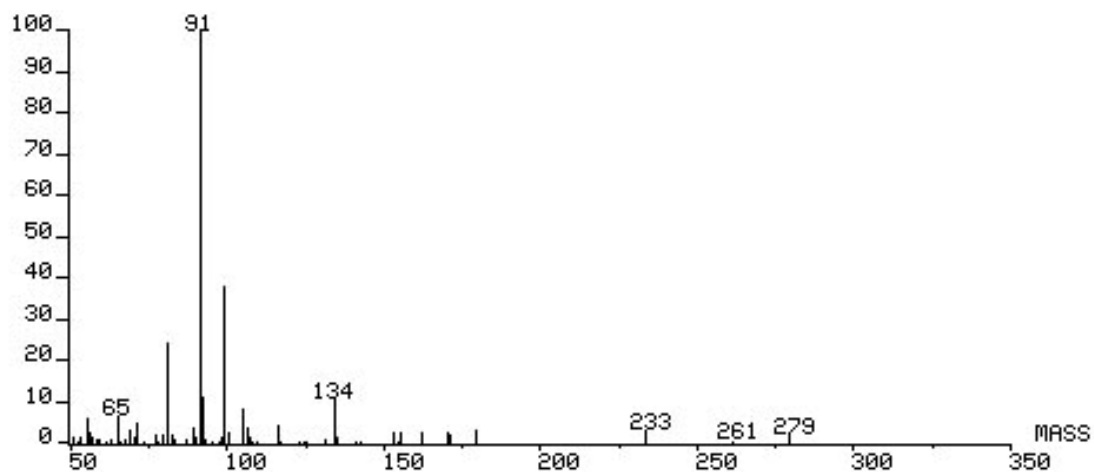


Fig. 33a

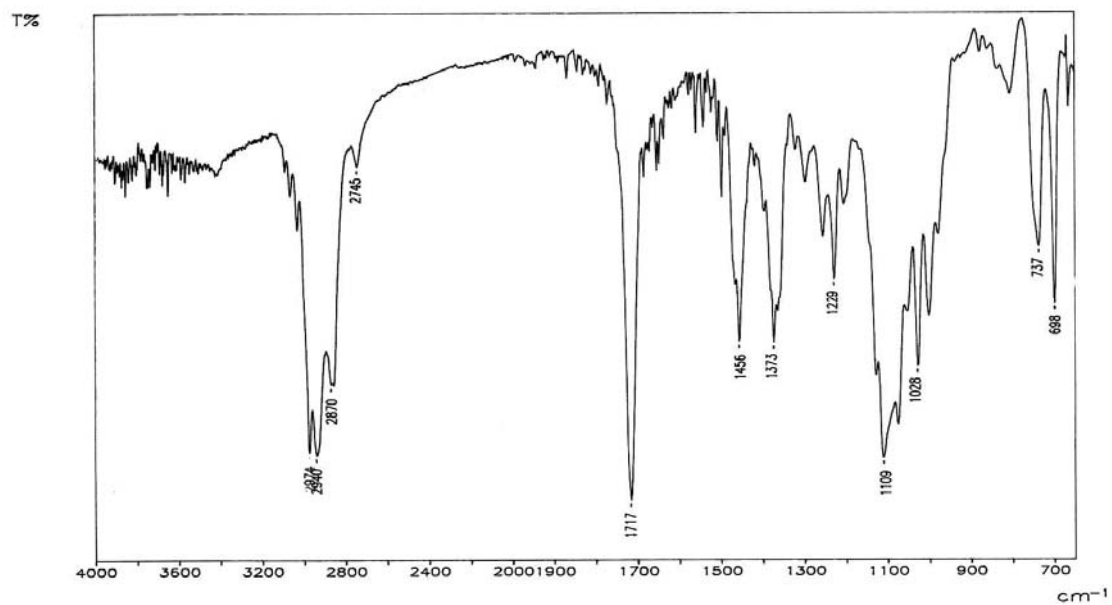


Fig. 33b

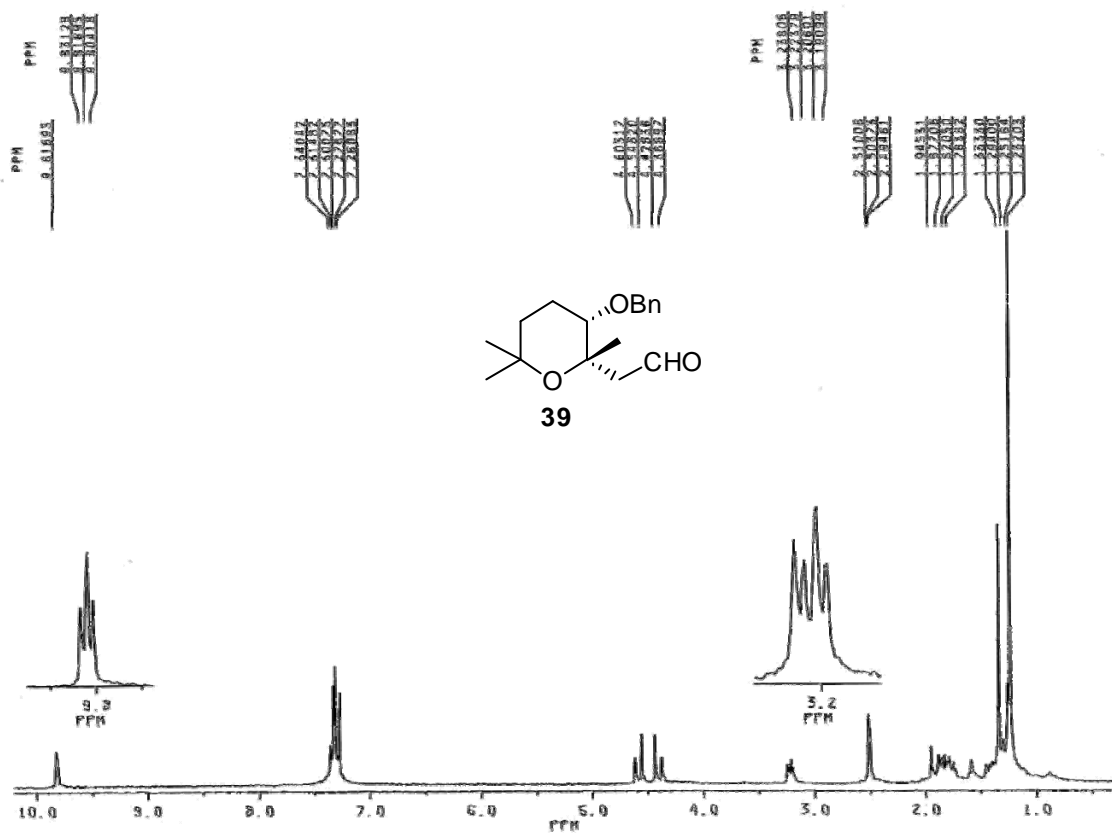


Fig. 33c

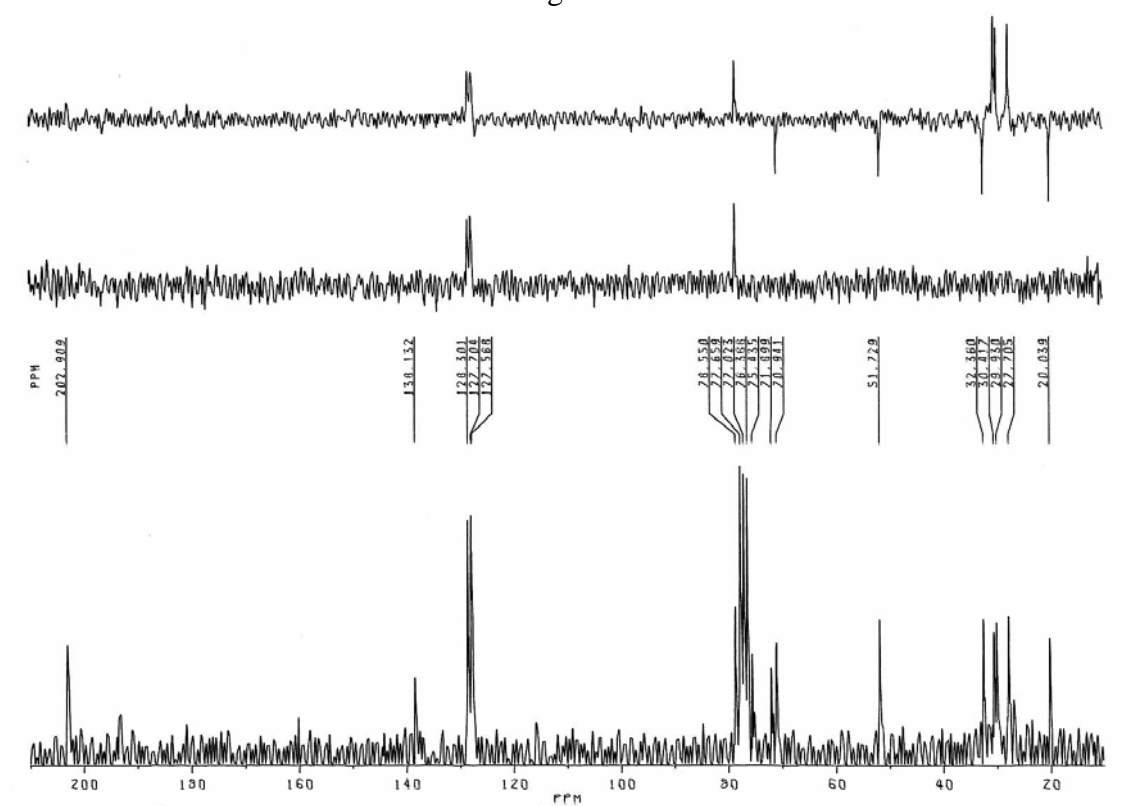


Fig. 33d

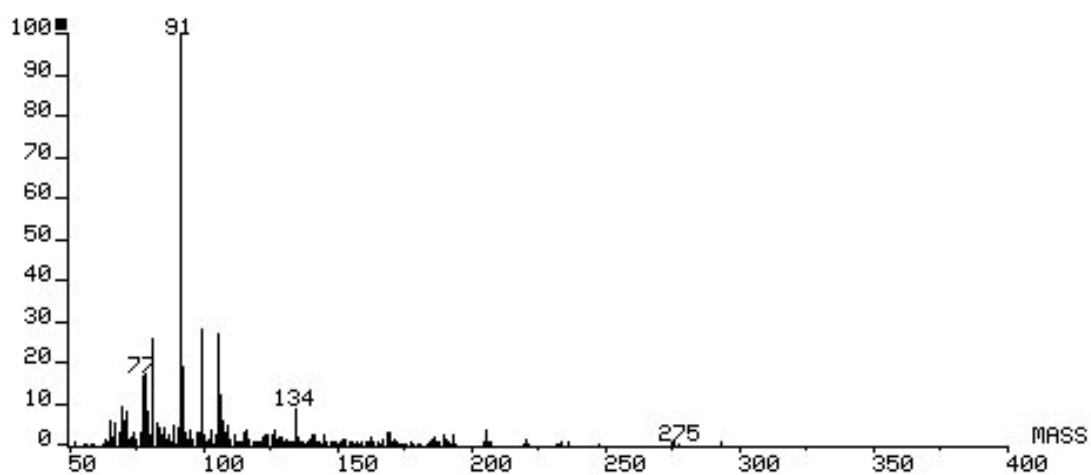


Fig. 34a

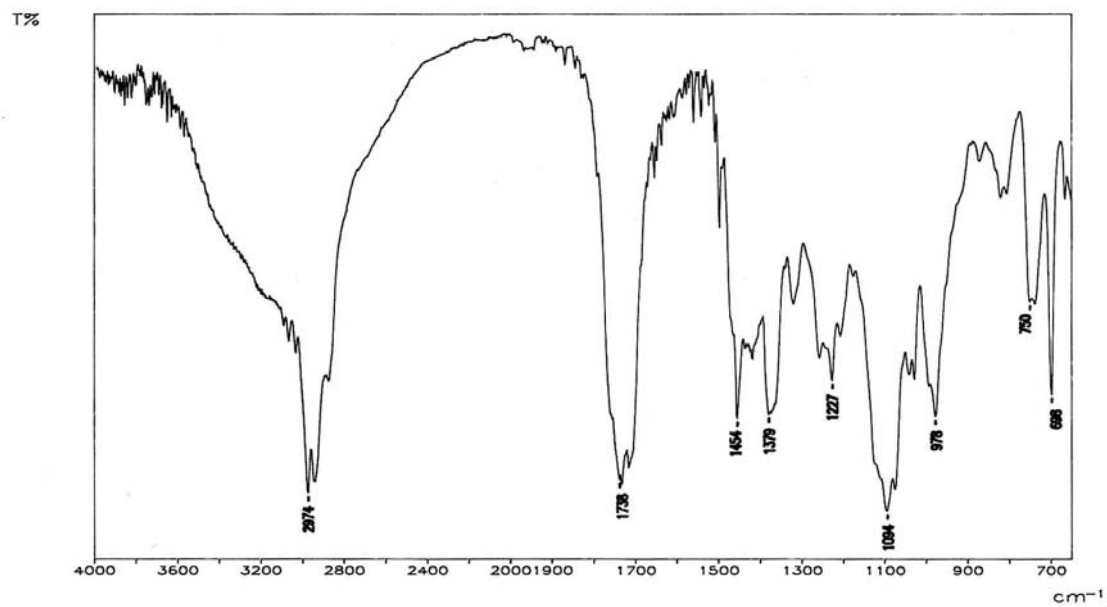


Fig. 34b

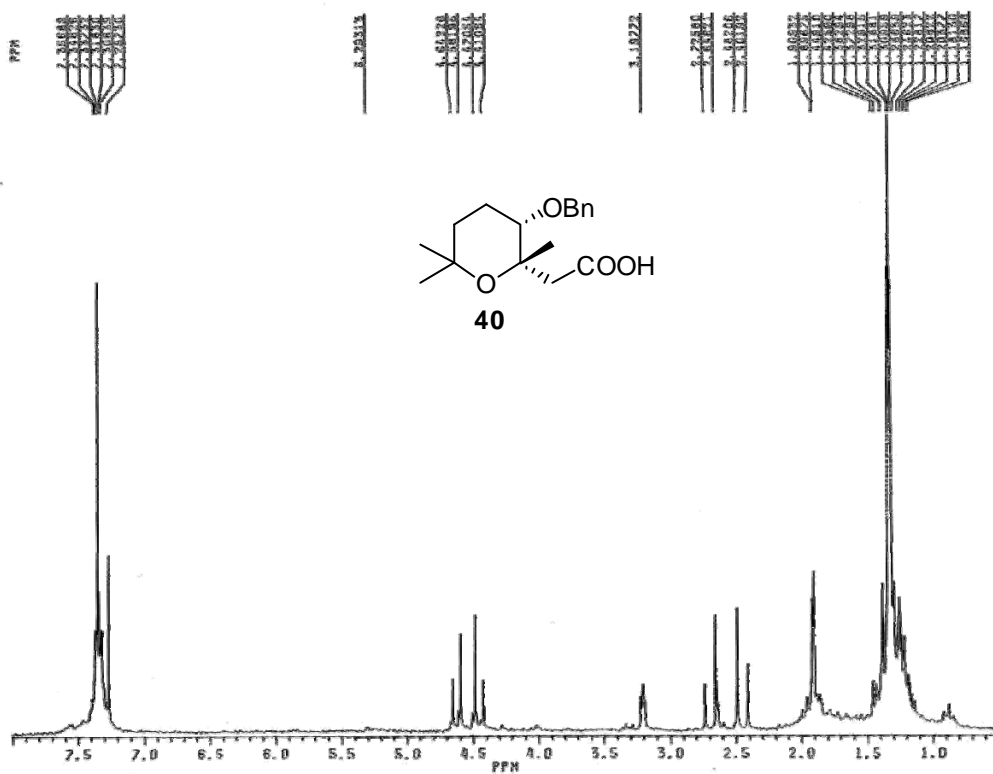


Fig. 34c

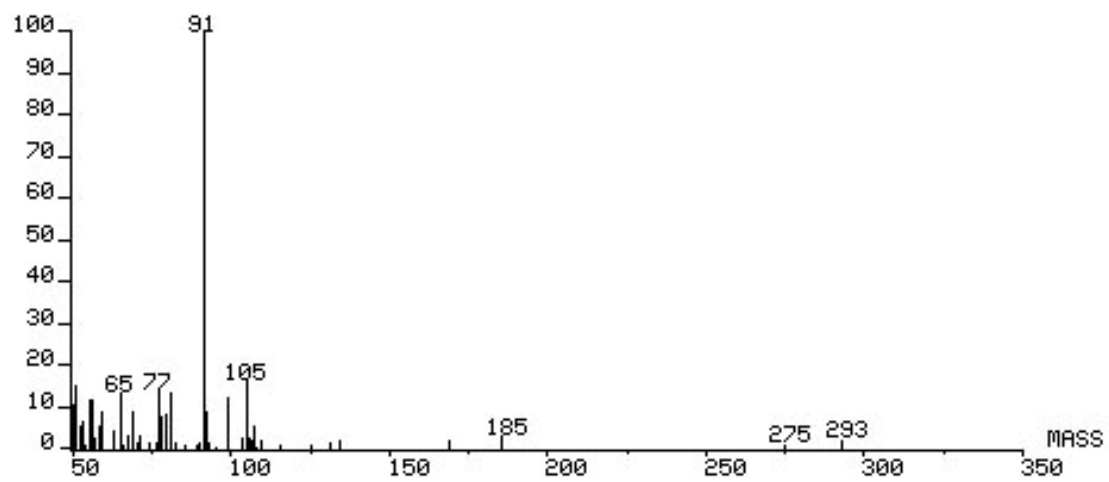


Fig. 35a

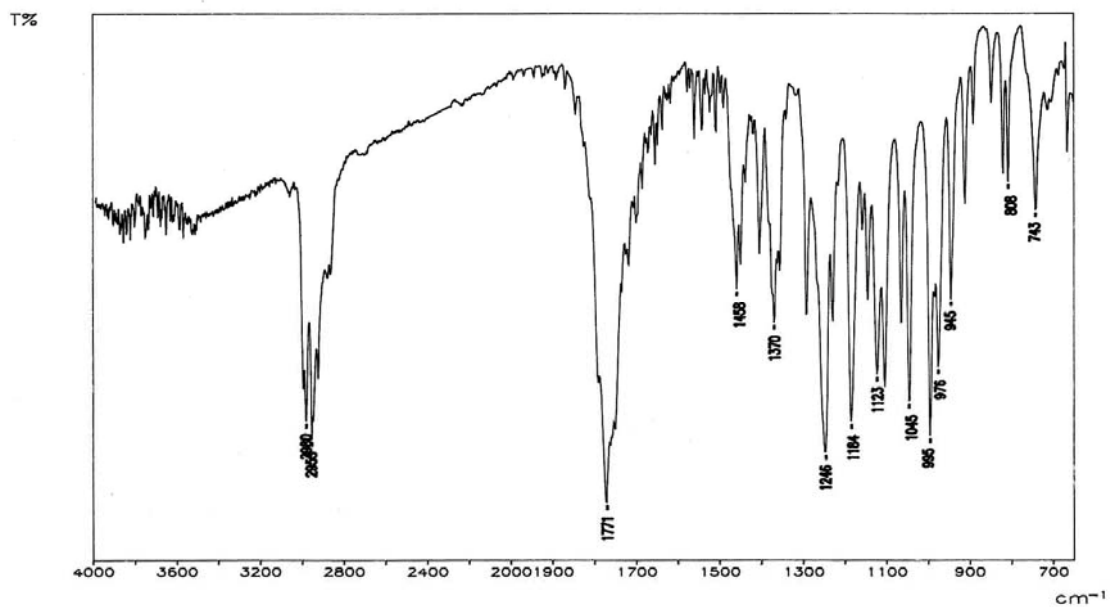


Fig. 35b

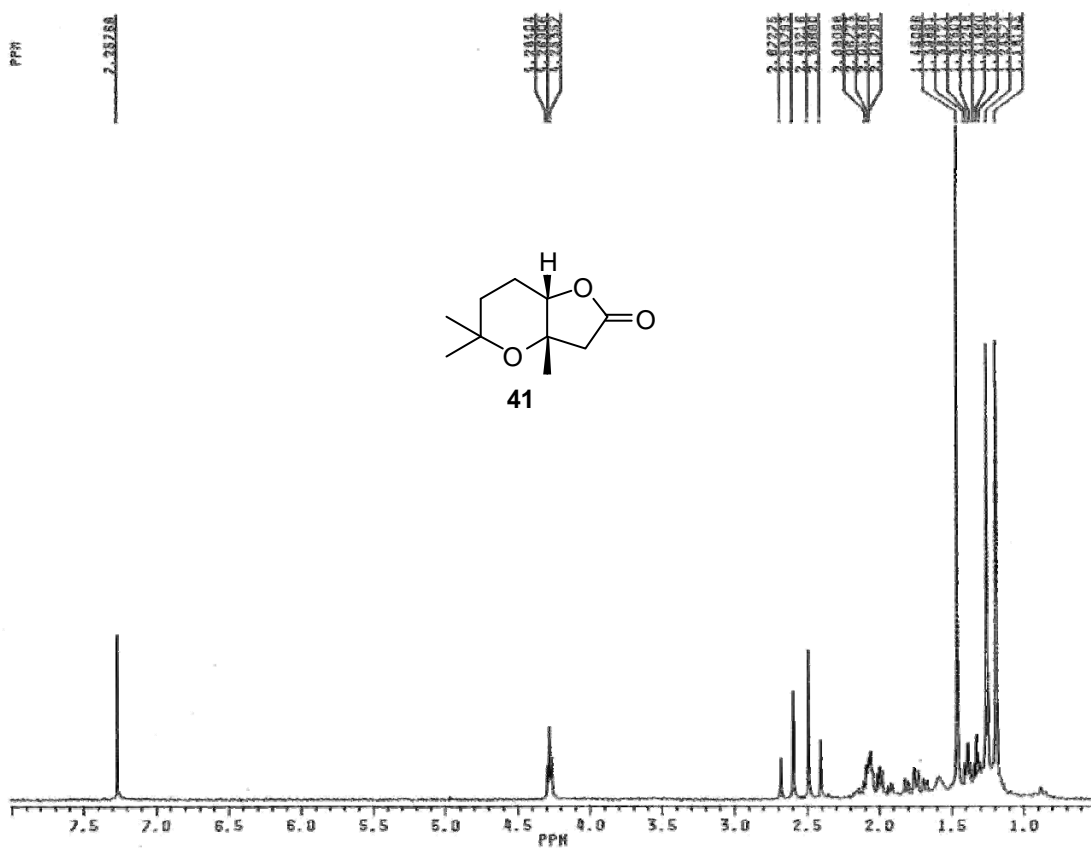


Fig. 35c

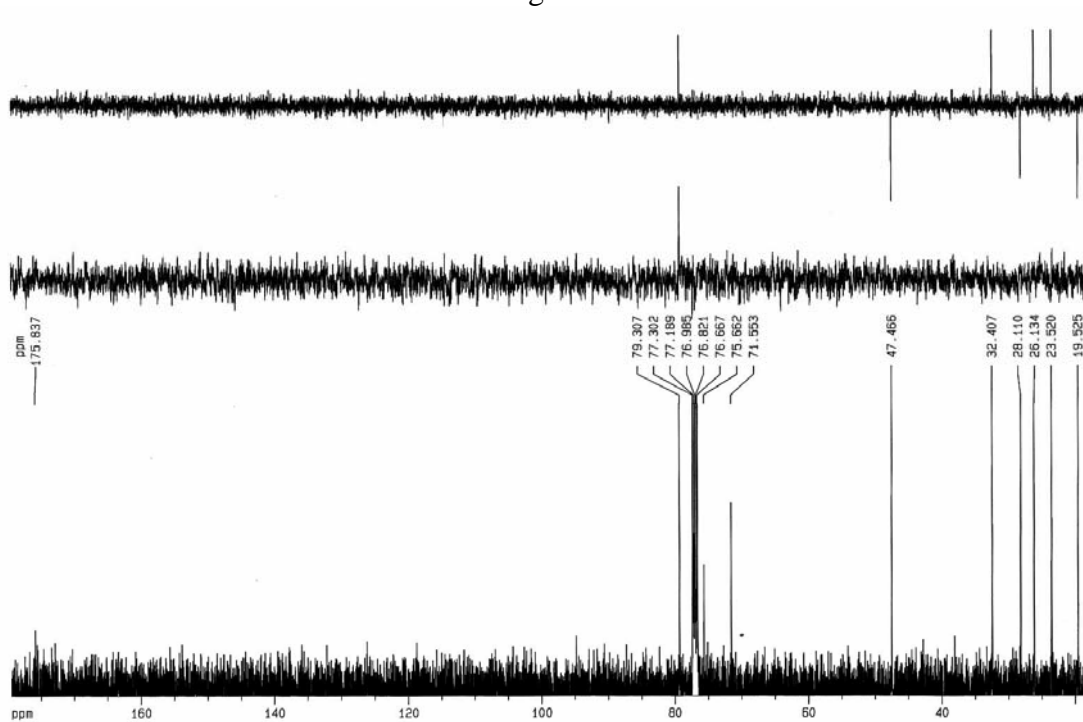


Fig. 35d

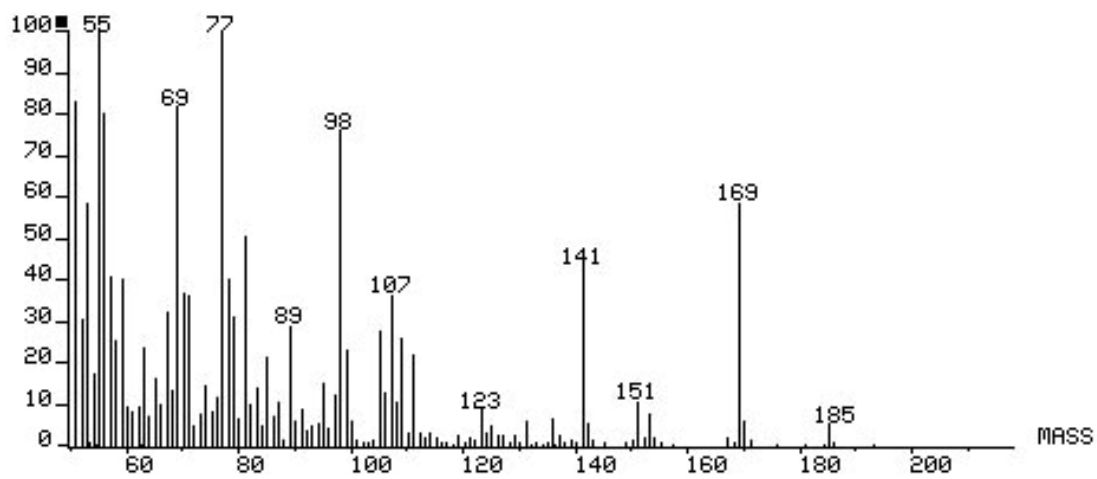


Fig. 35e

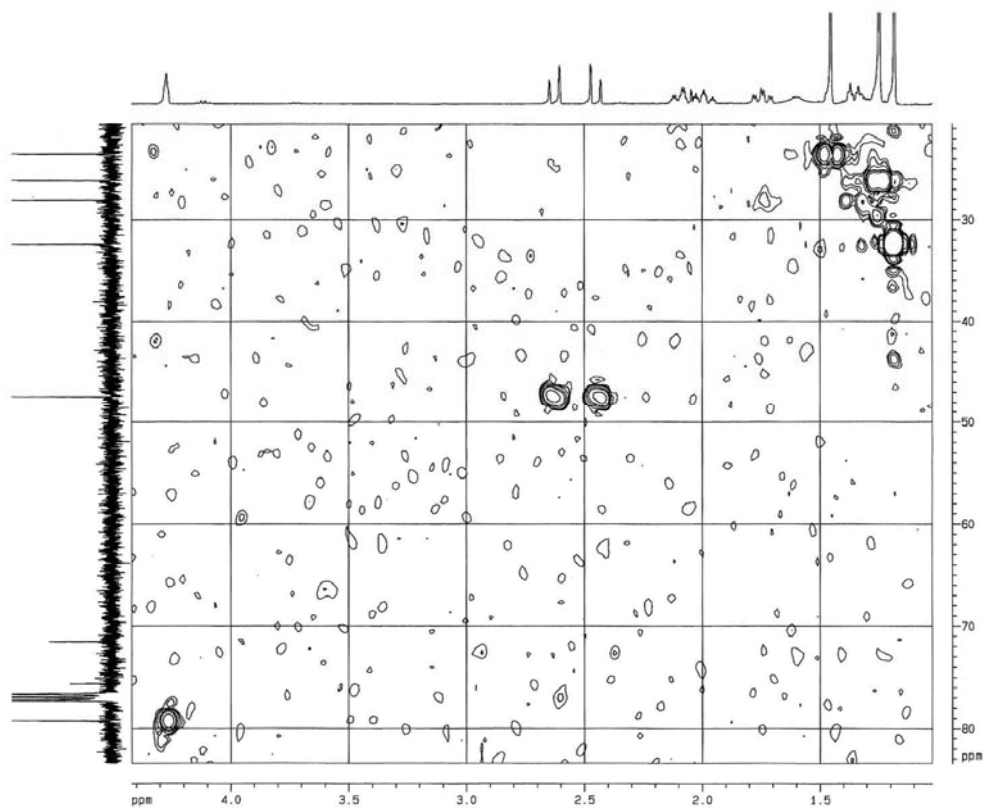


Fig. 35f

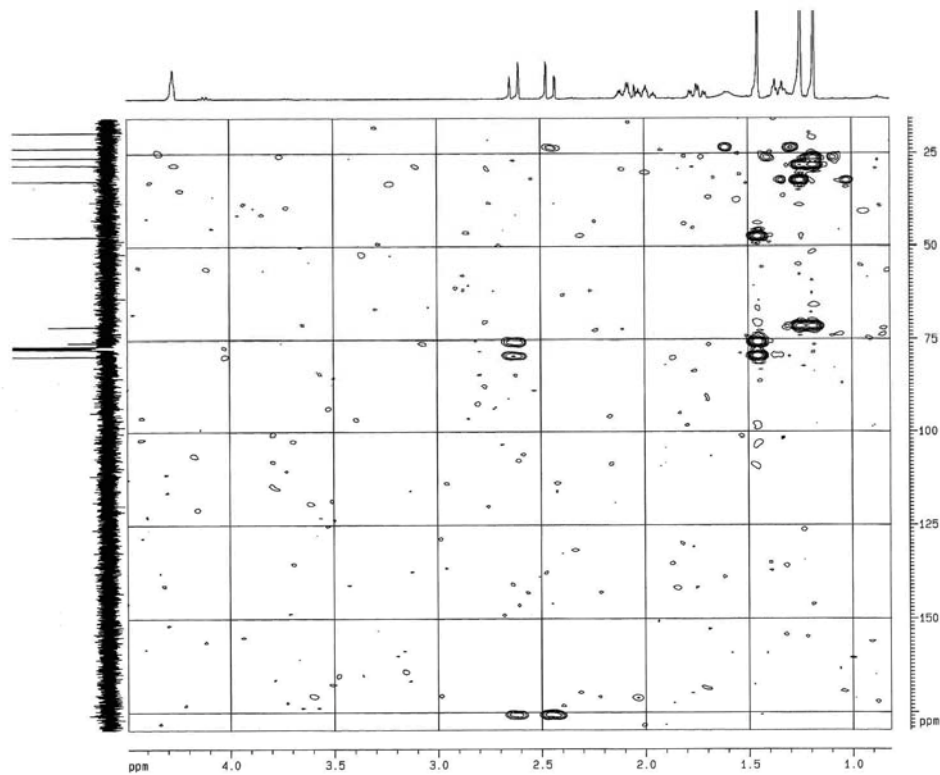


Fig. 35g

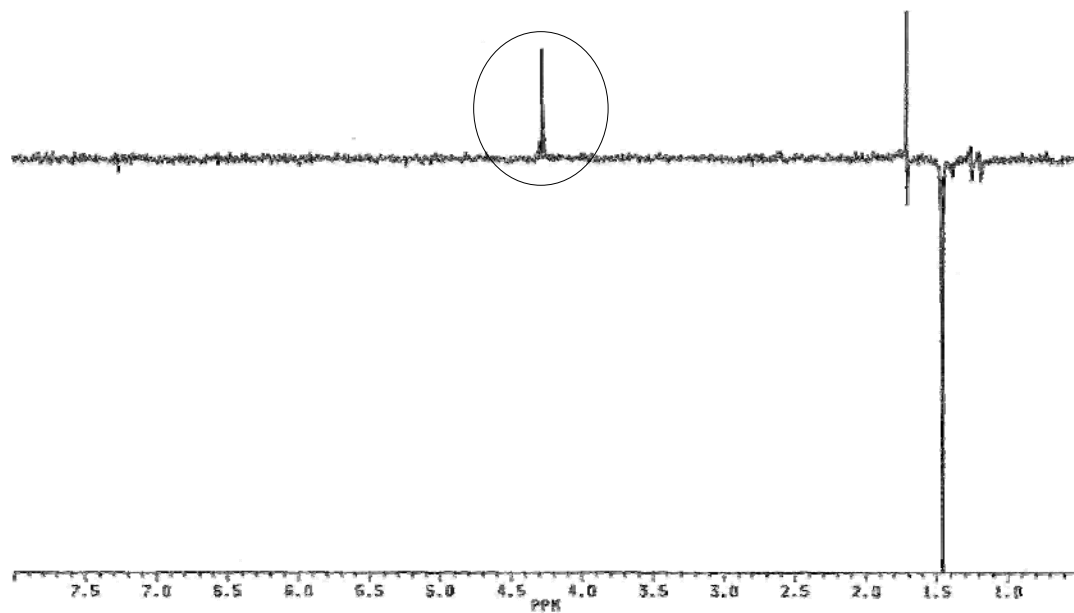


Fig. 36c

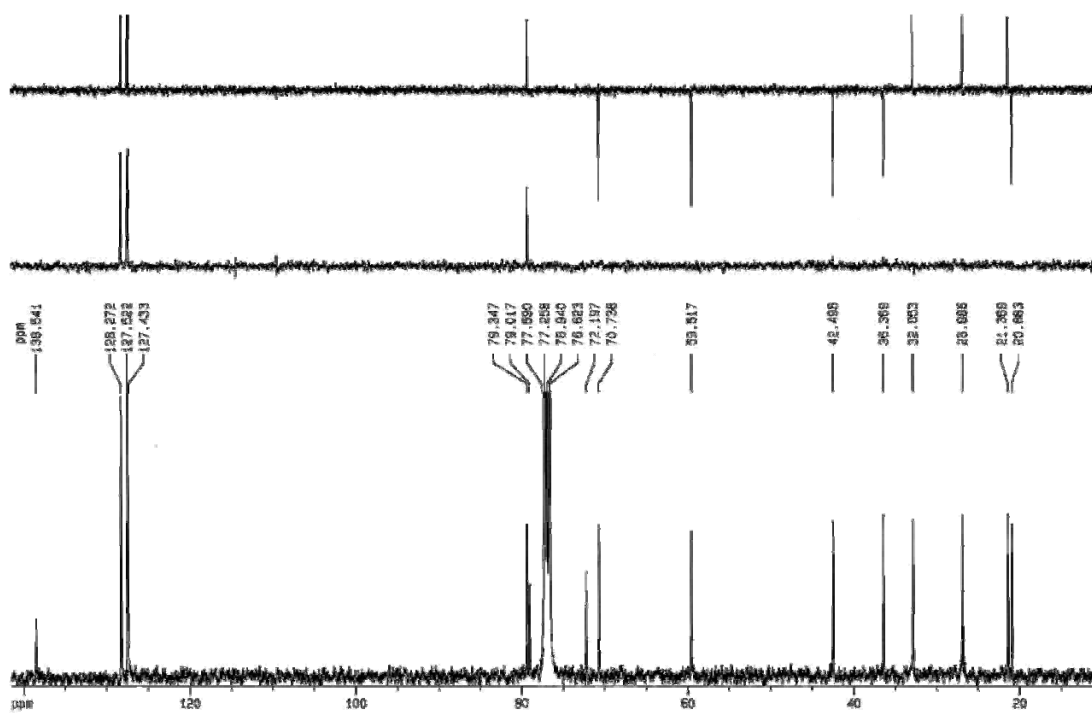


Fig. 36d

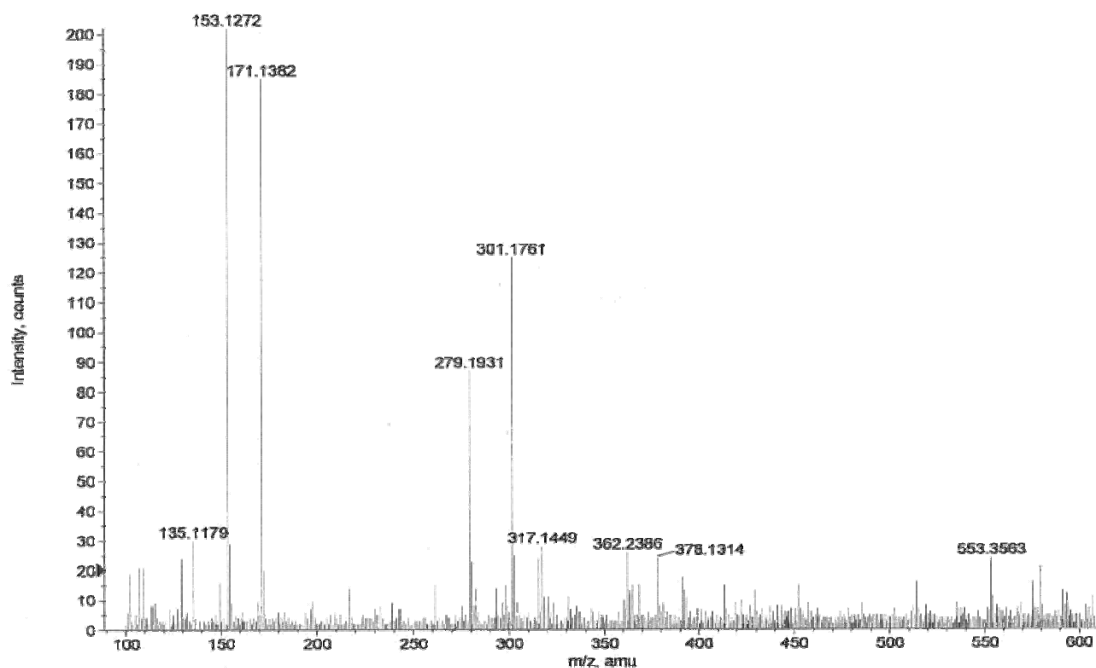


Fig. 37c

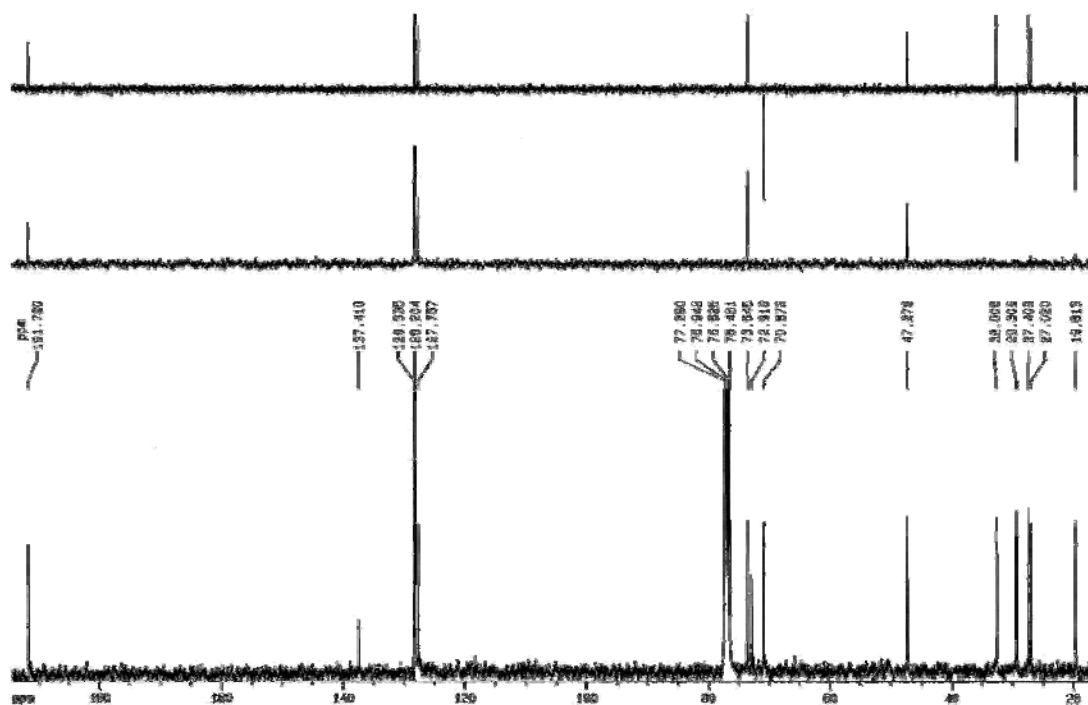


Fig. 37d

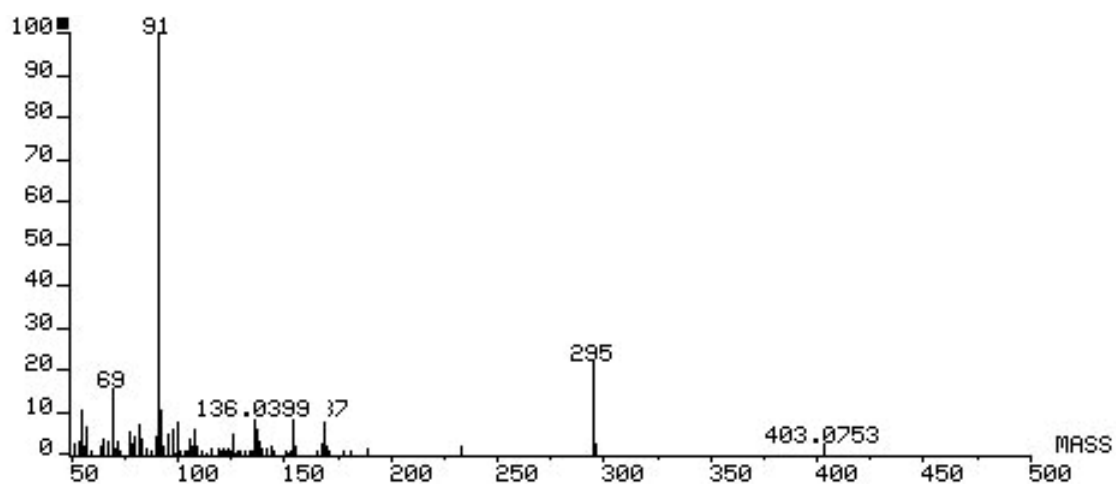


Fig. 37e

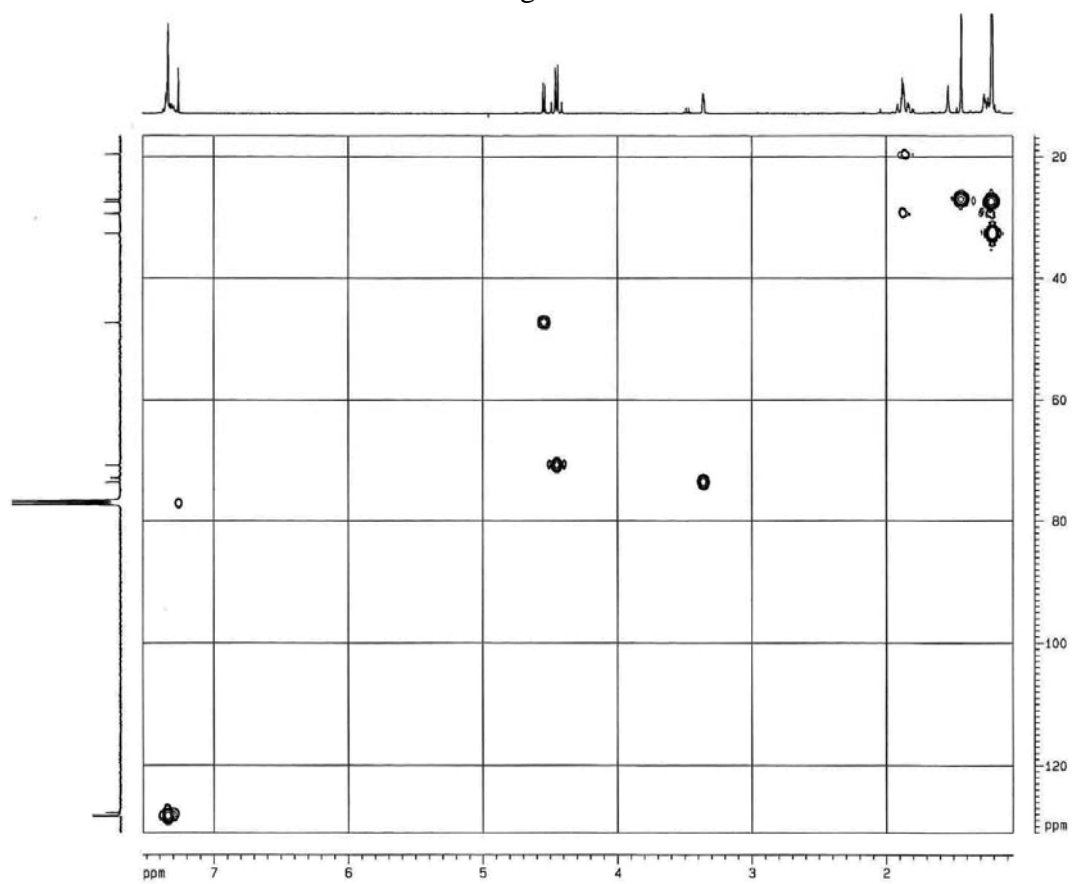


Fig. 37f

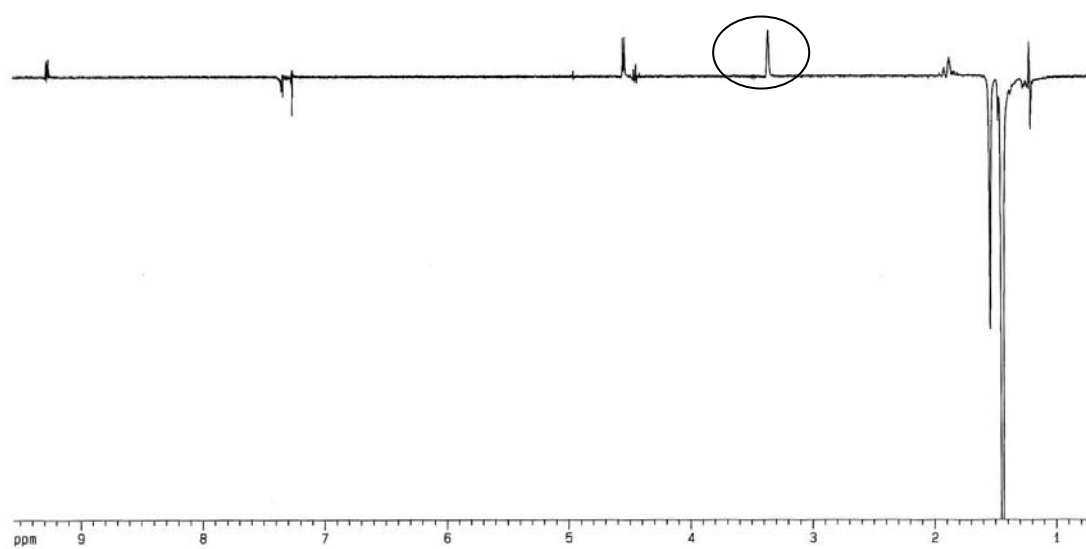


Fig. 38a

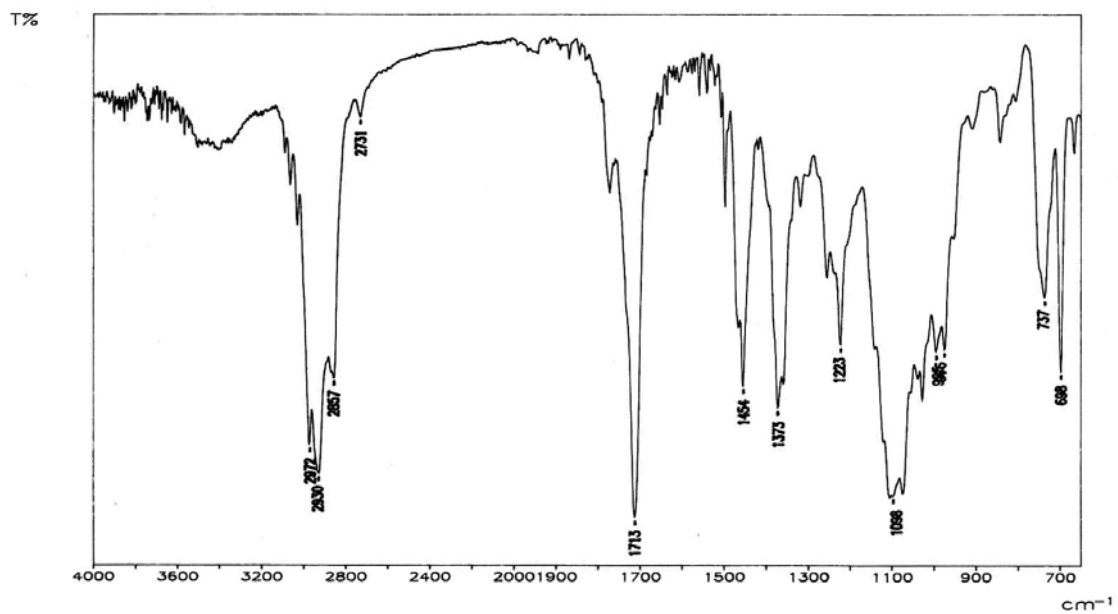


Fig. 38b

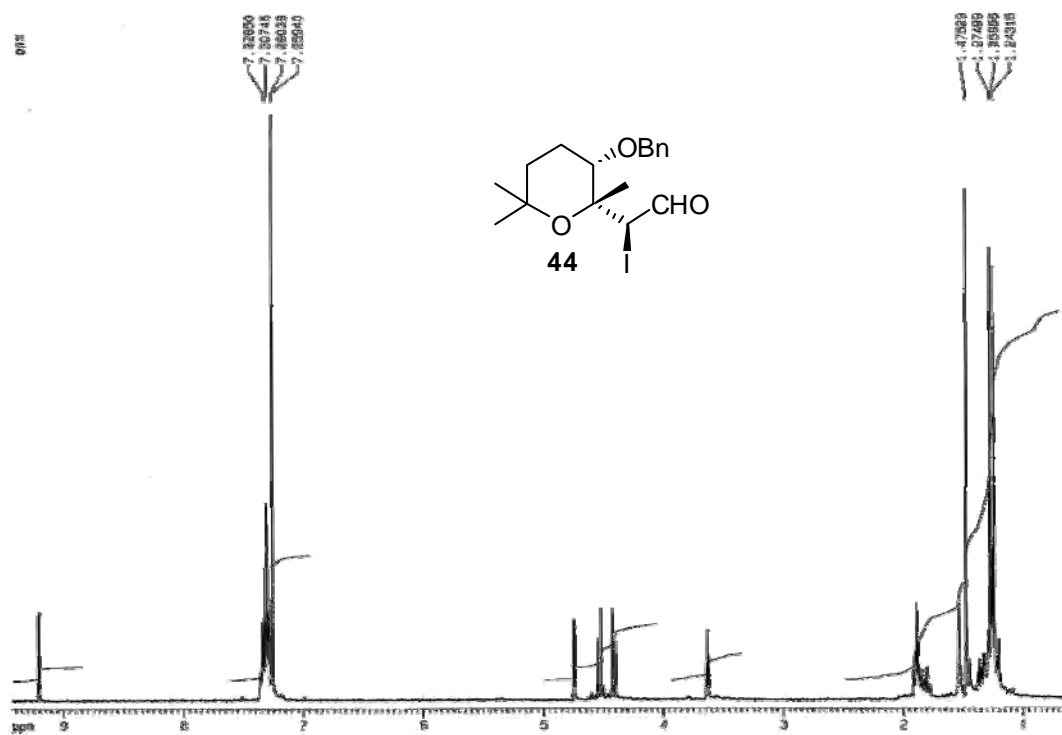


Fig. 38c

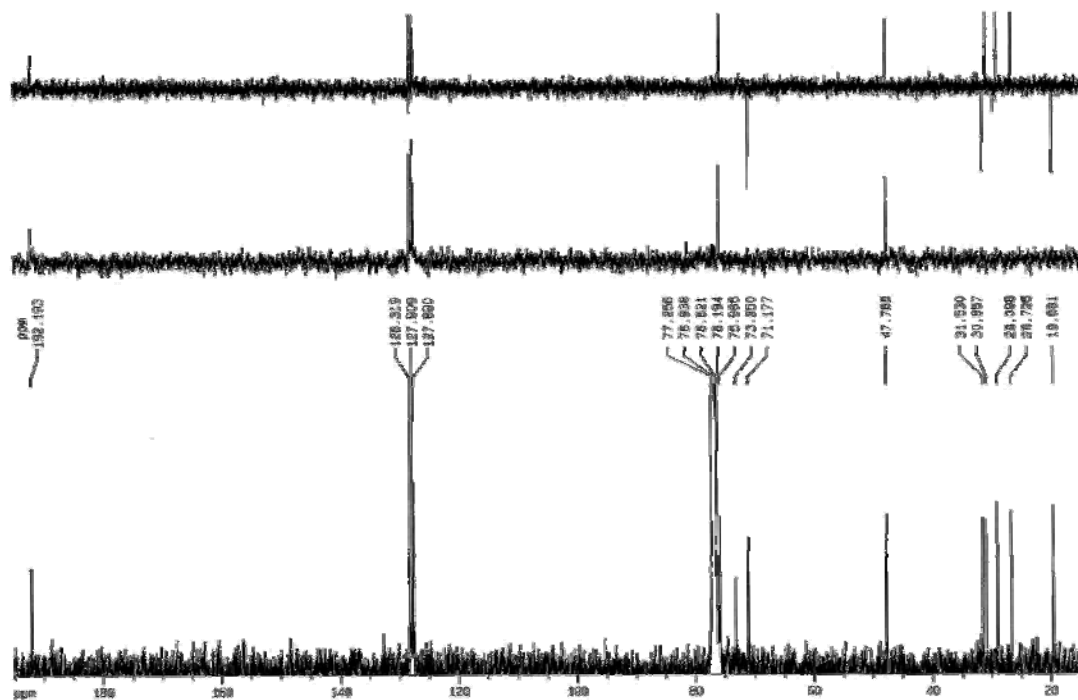


Fig. 38d

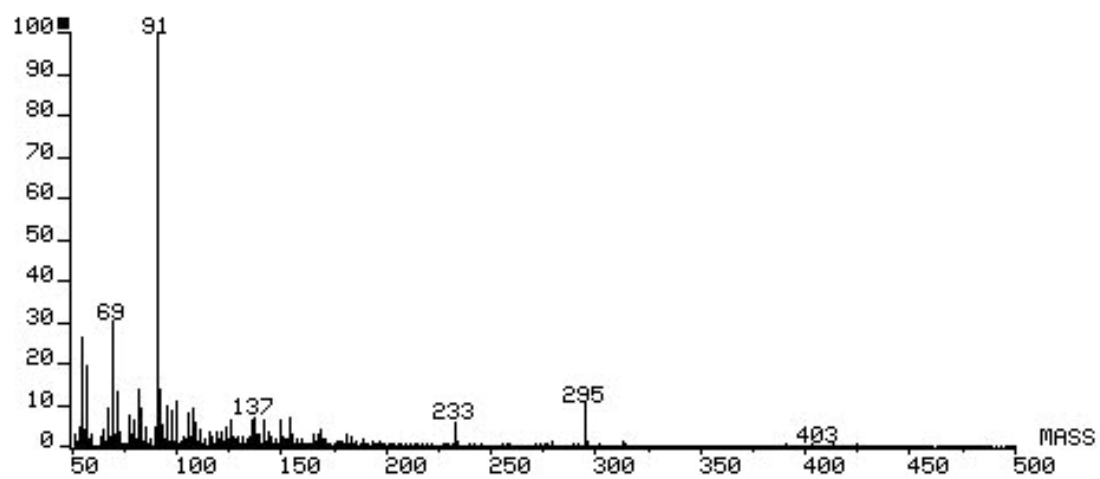


Fig. 39a

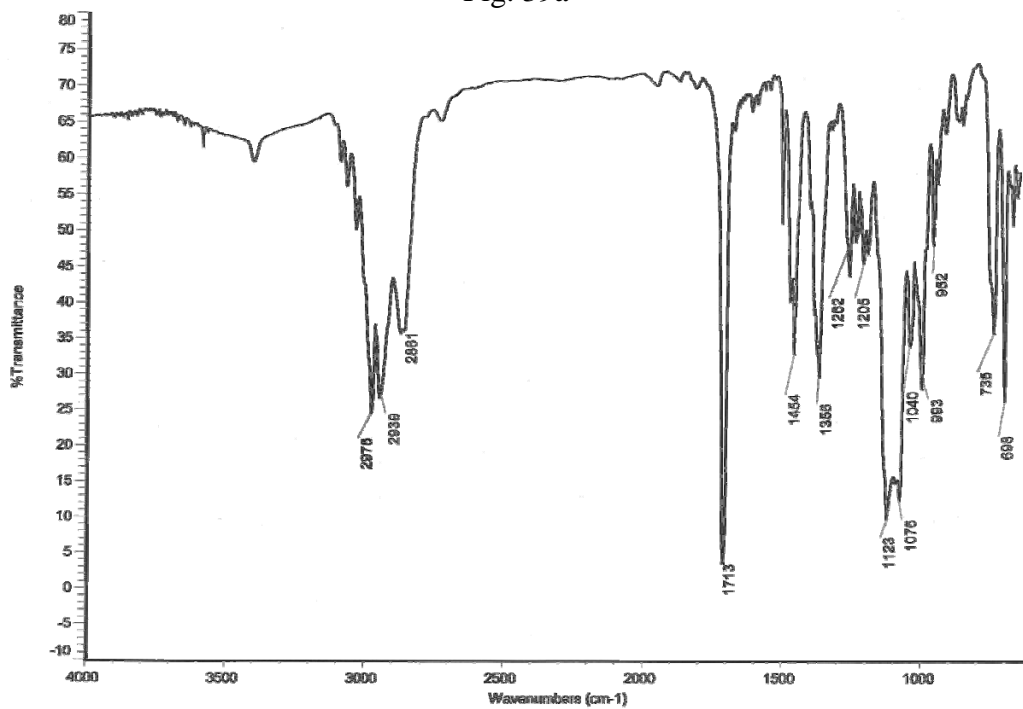


Fig. 39b

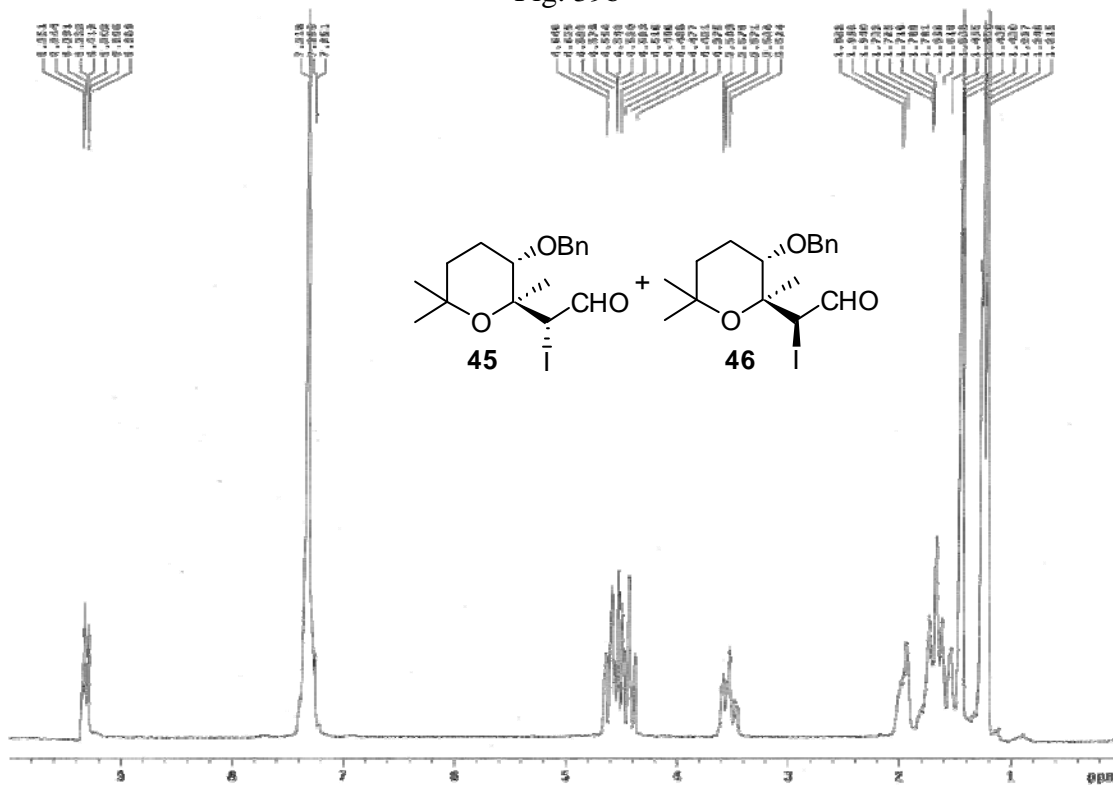


Fig. 39c

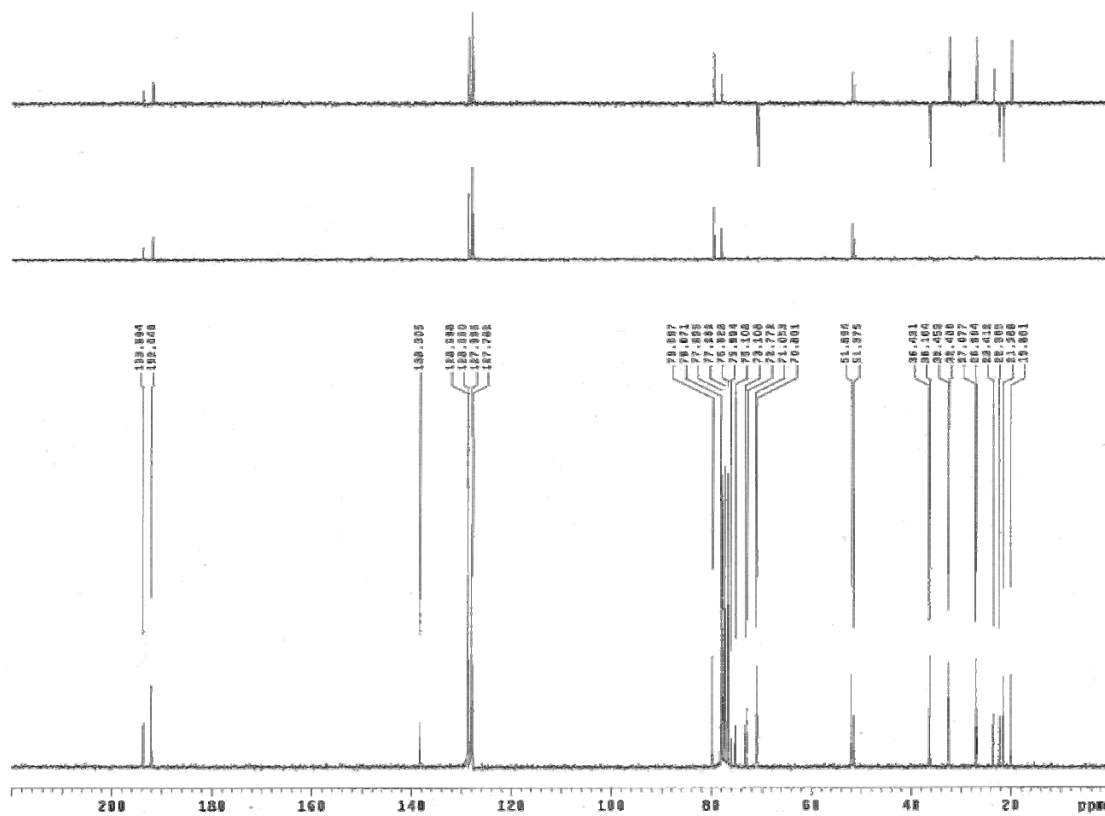


Fig. 40

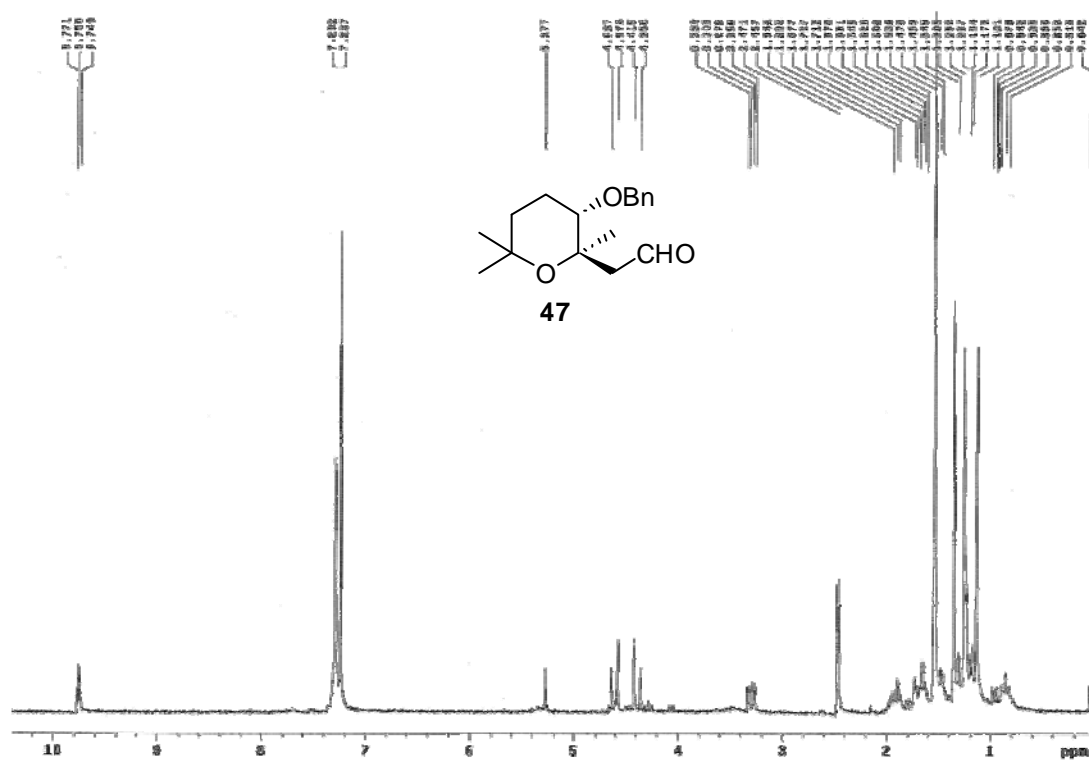


Fig. 41a

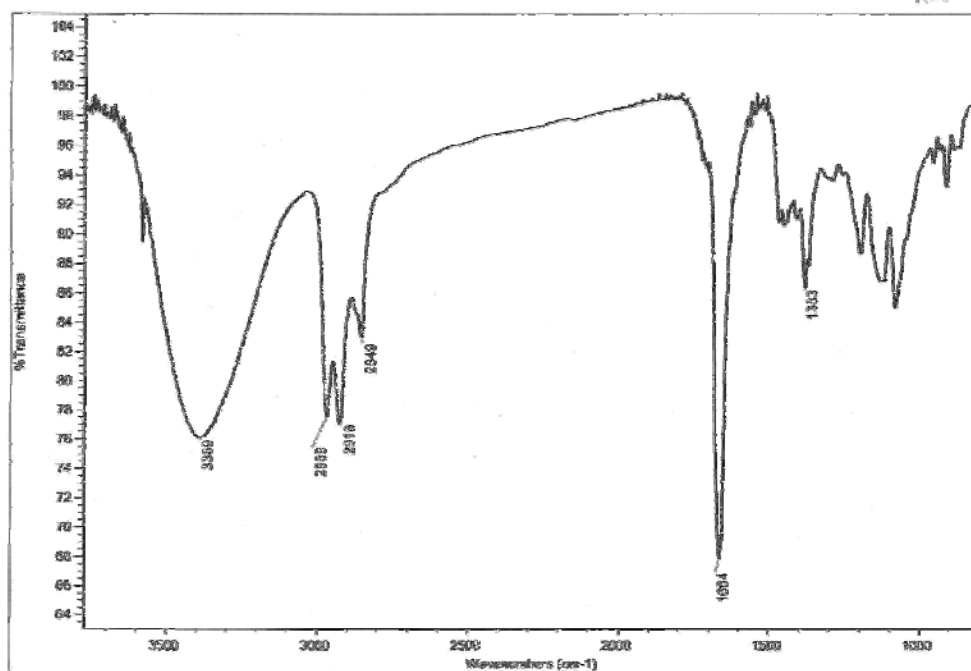


Fig. 41b

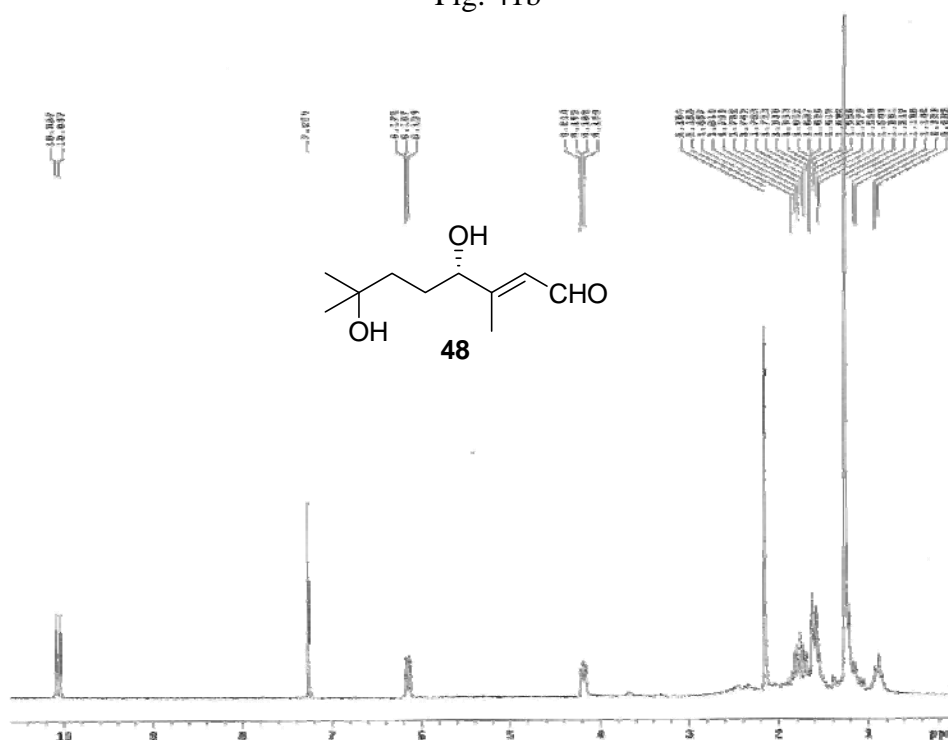


Fig. 41c

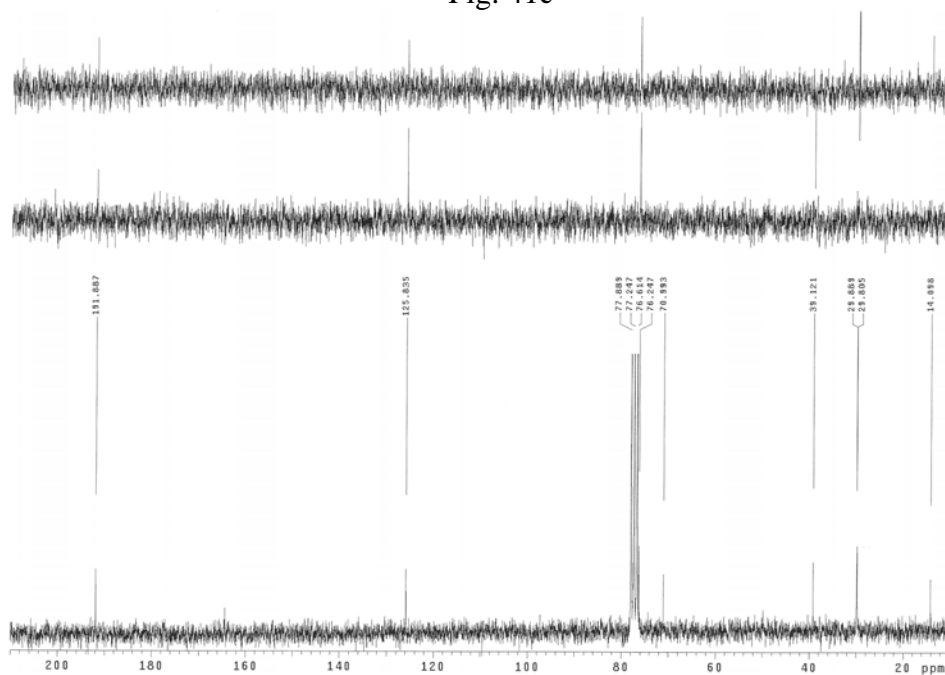


Fig. 42a

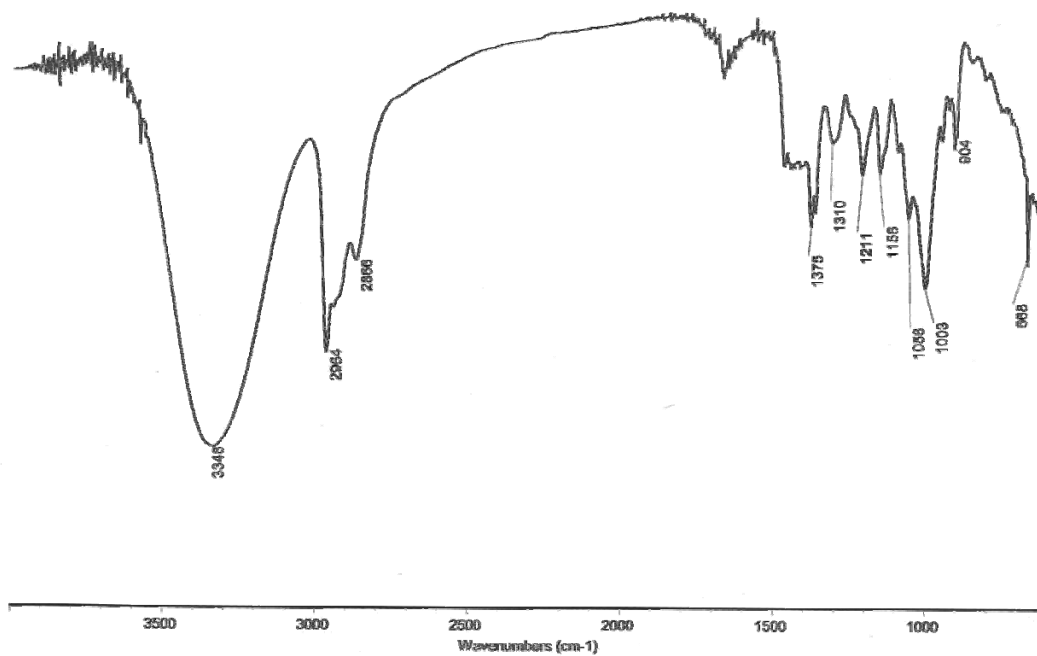


Fig. 42b

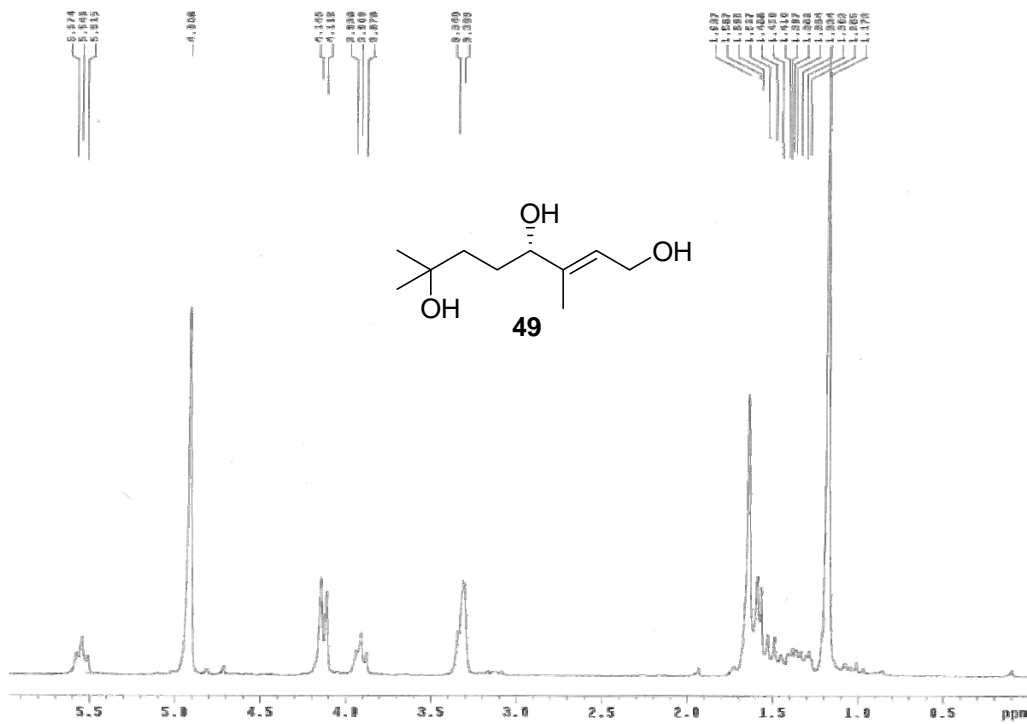


Fig. 42c

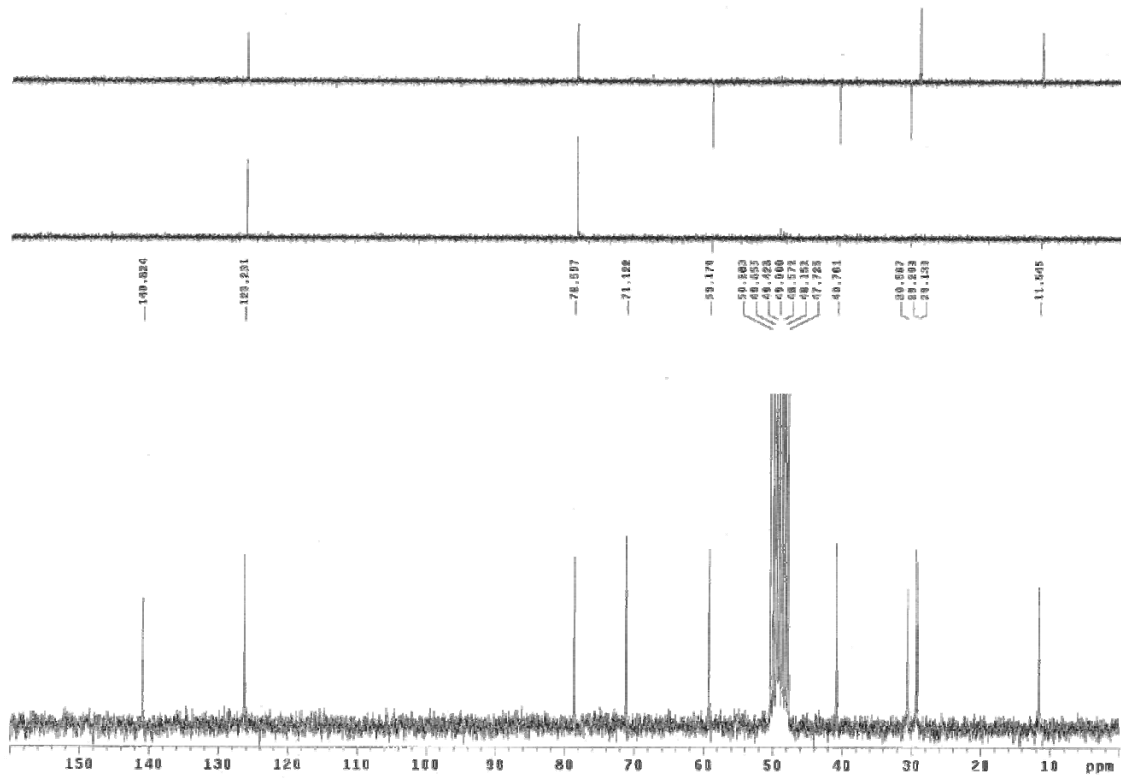


Fig. 42d

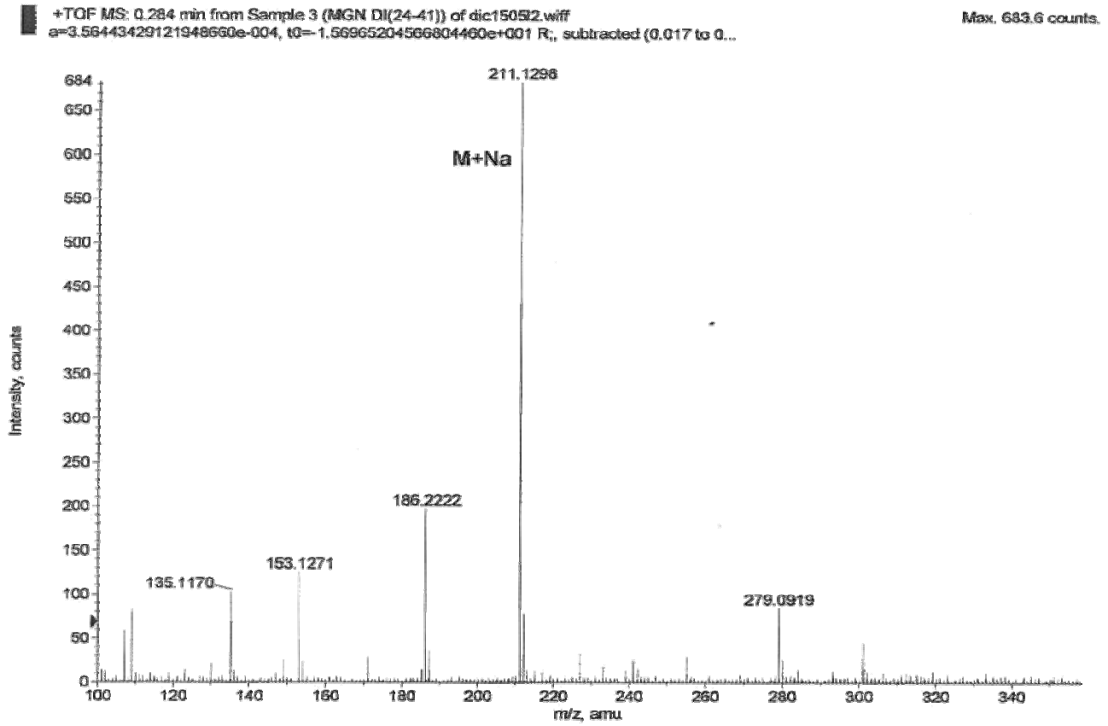


Fig. 43c

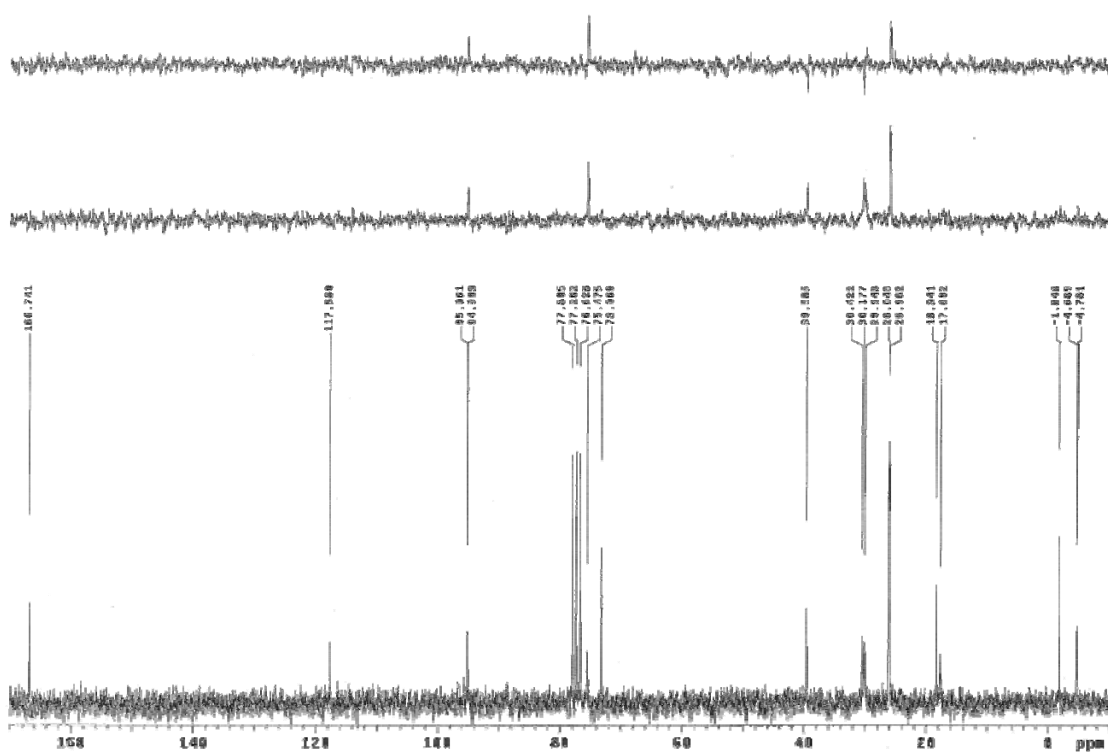


Fig. 43d

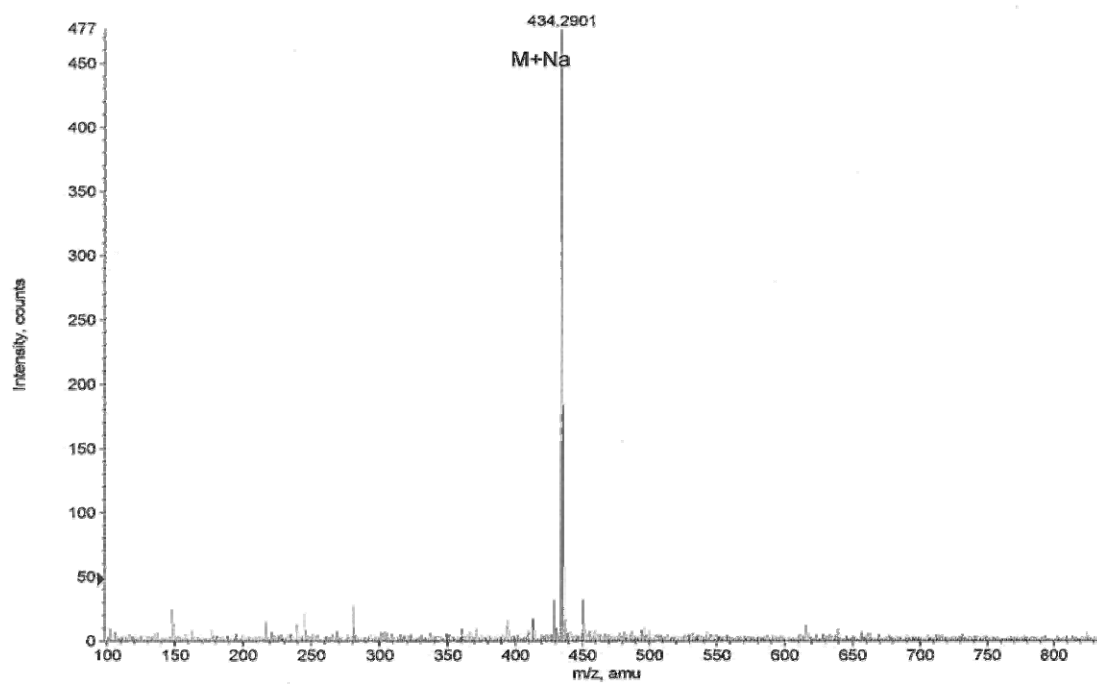


Fig. 44a

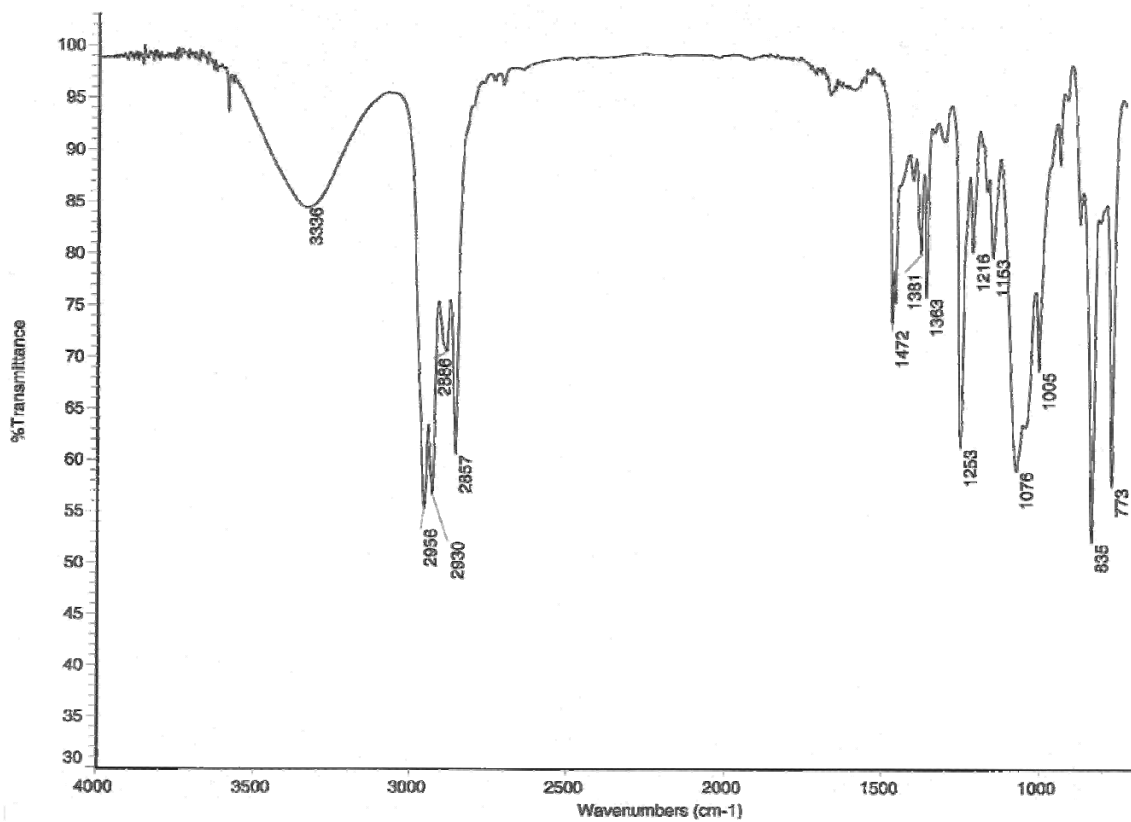


Fig. 44b

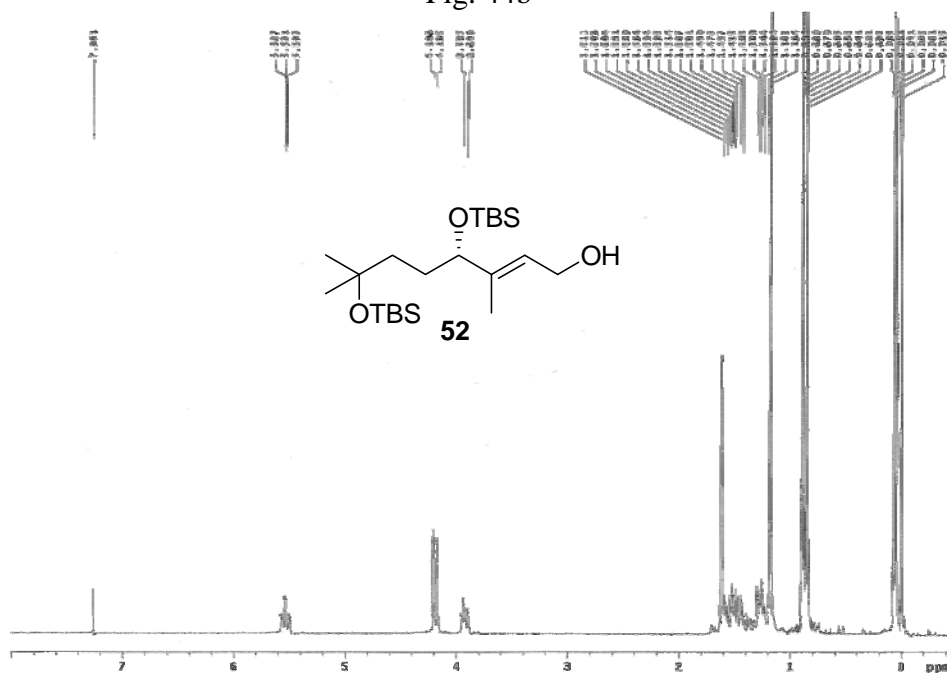


Fig. 44c

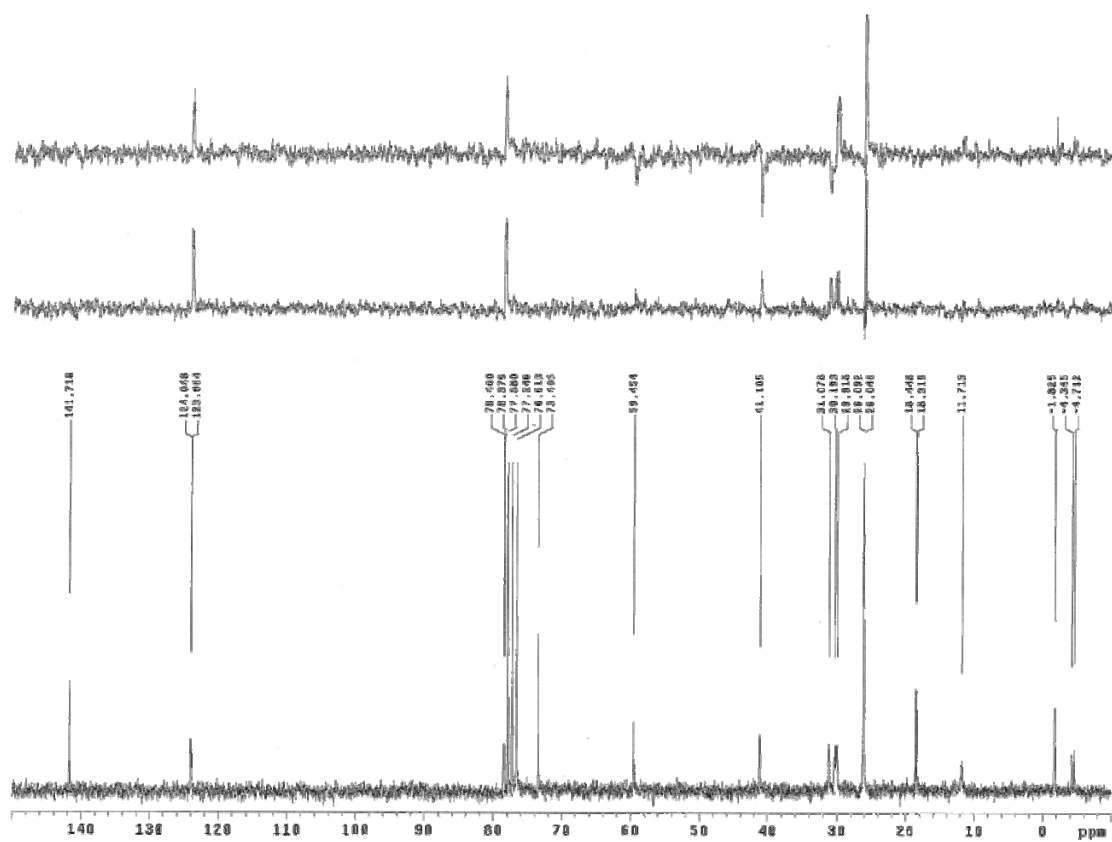


Fig. 44d

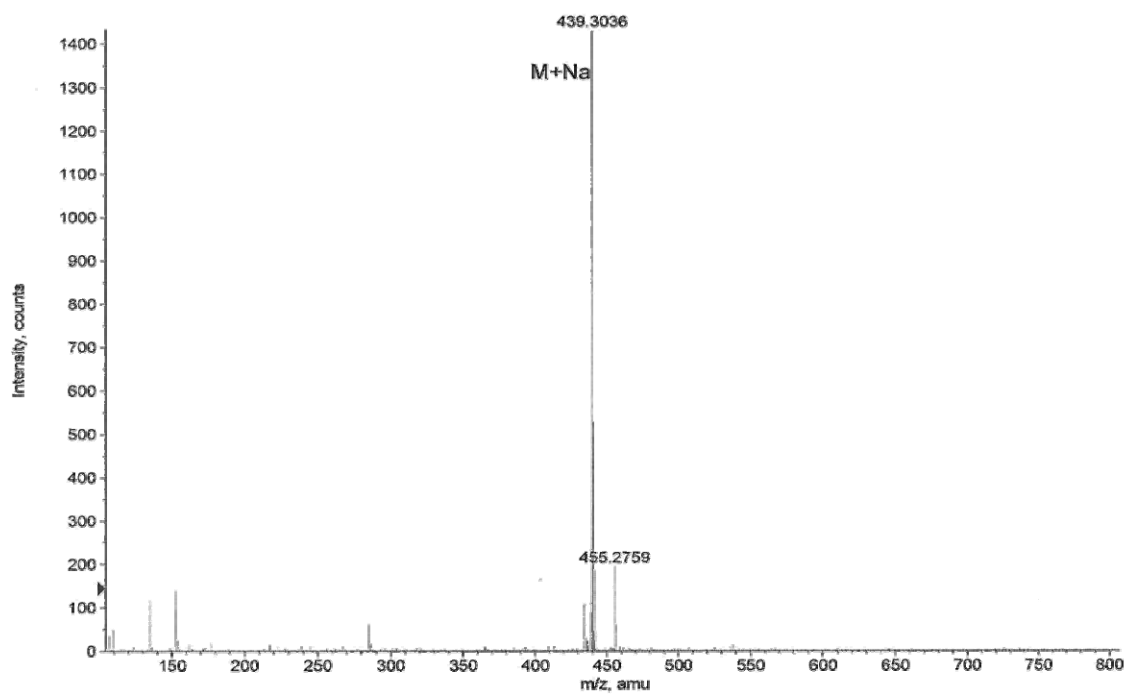


Fig. 45a

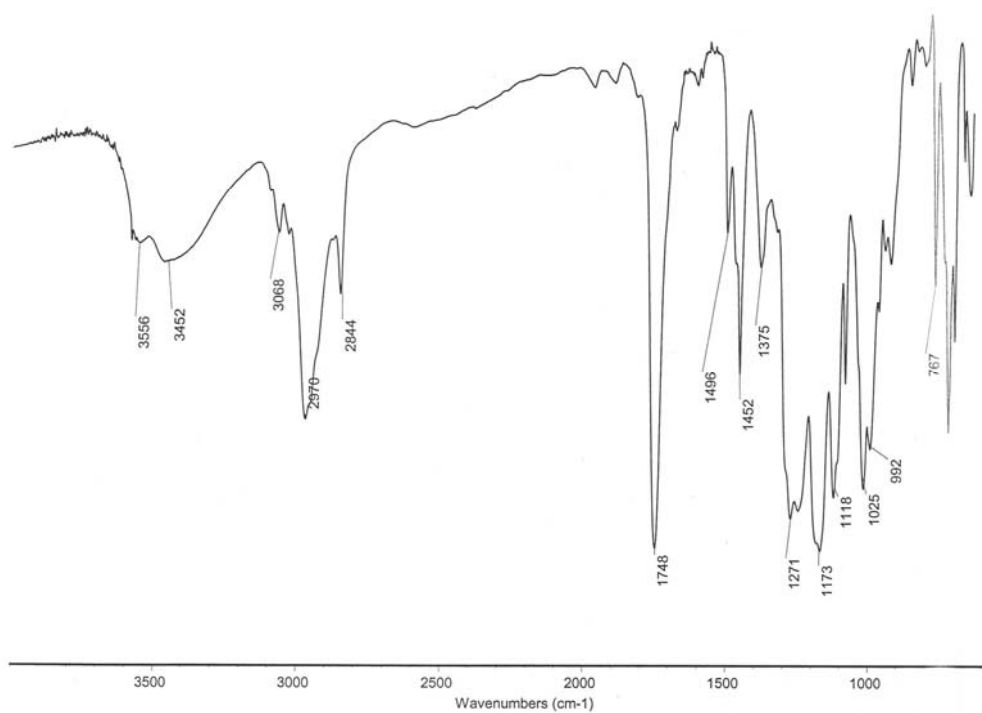


Fig. 45b

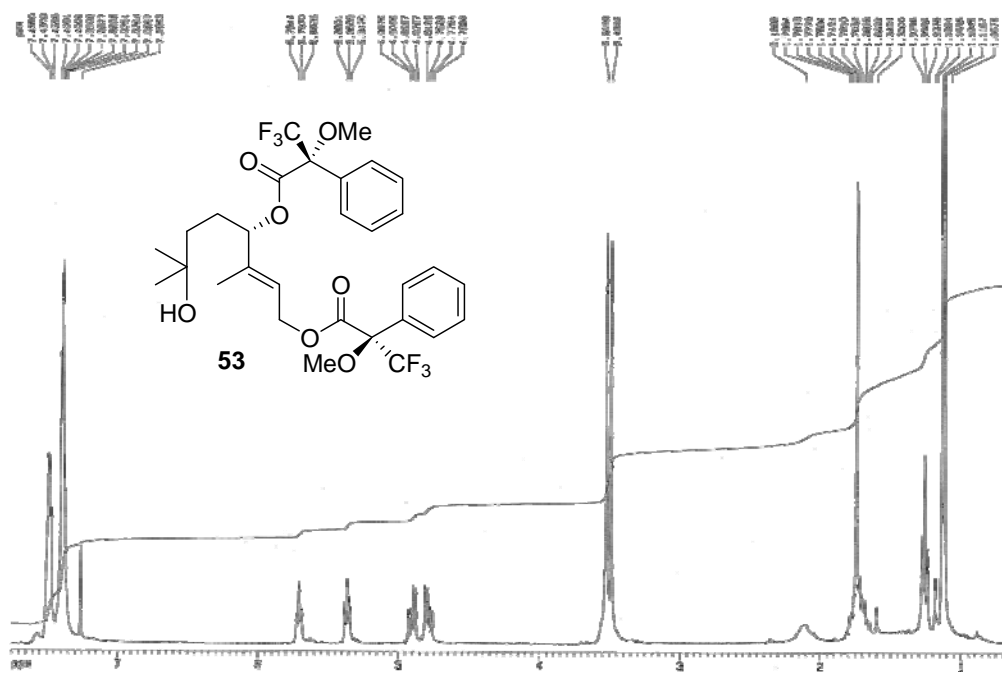


Fig. 45c

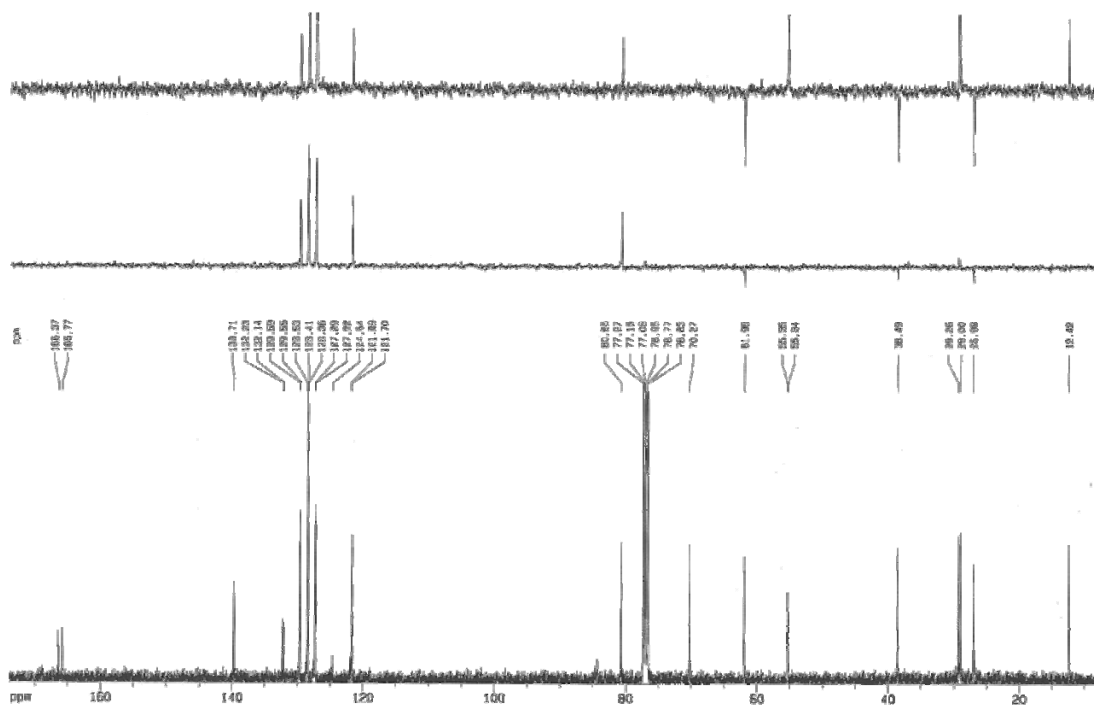


Fig. 45d

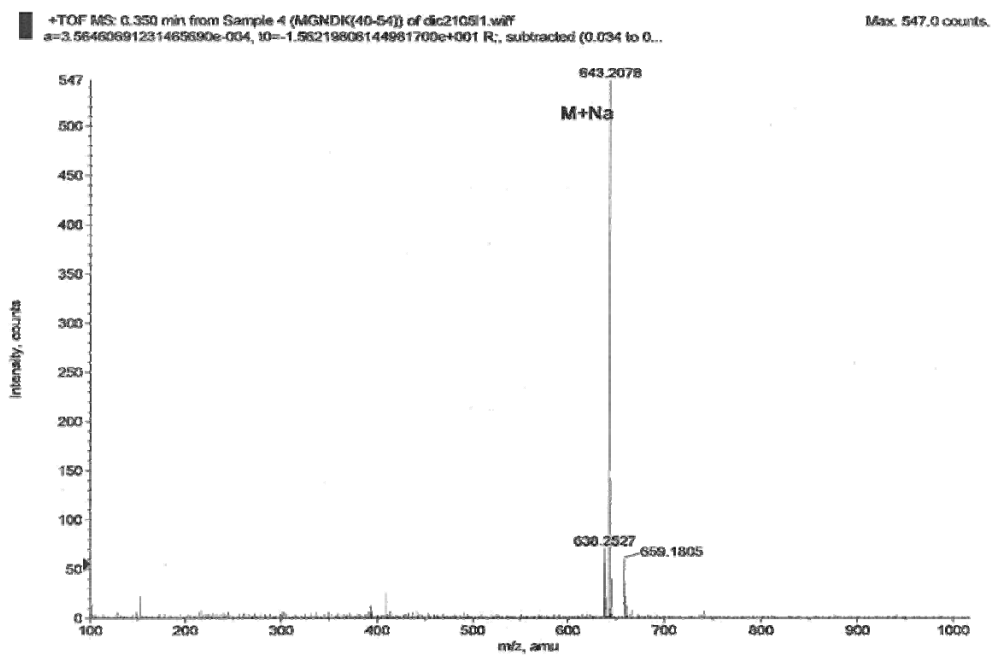


Fig. 46a

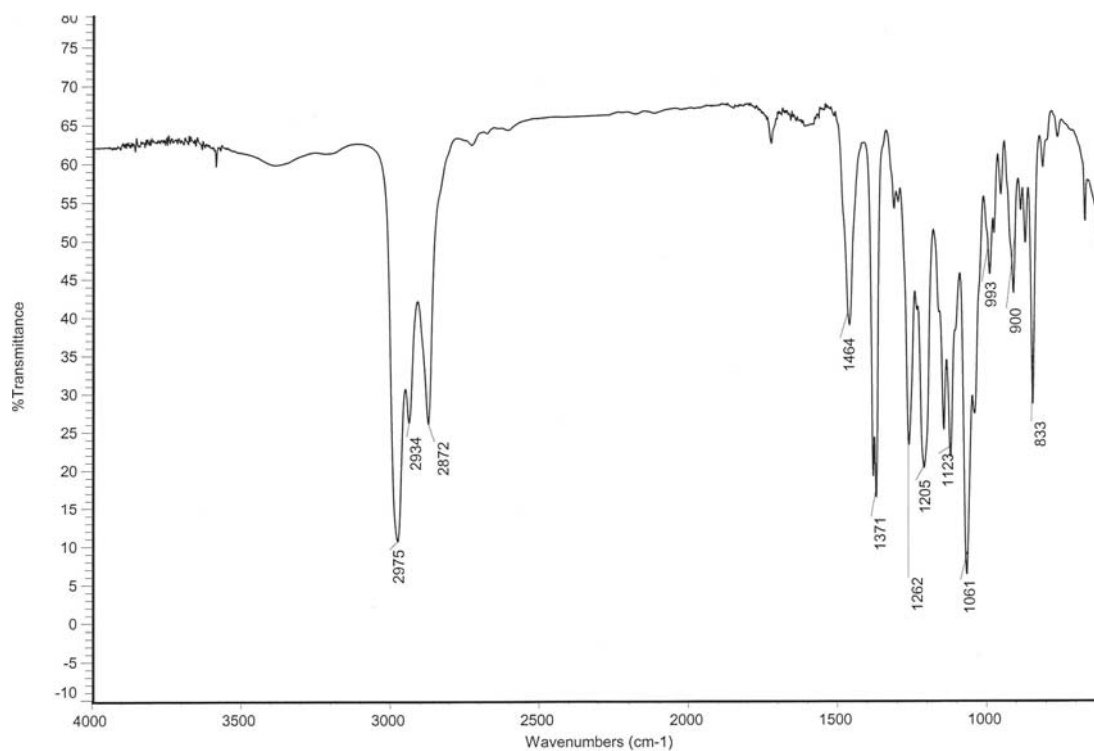


Fig. 46b

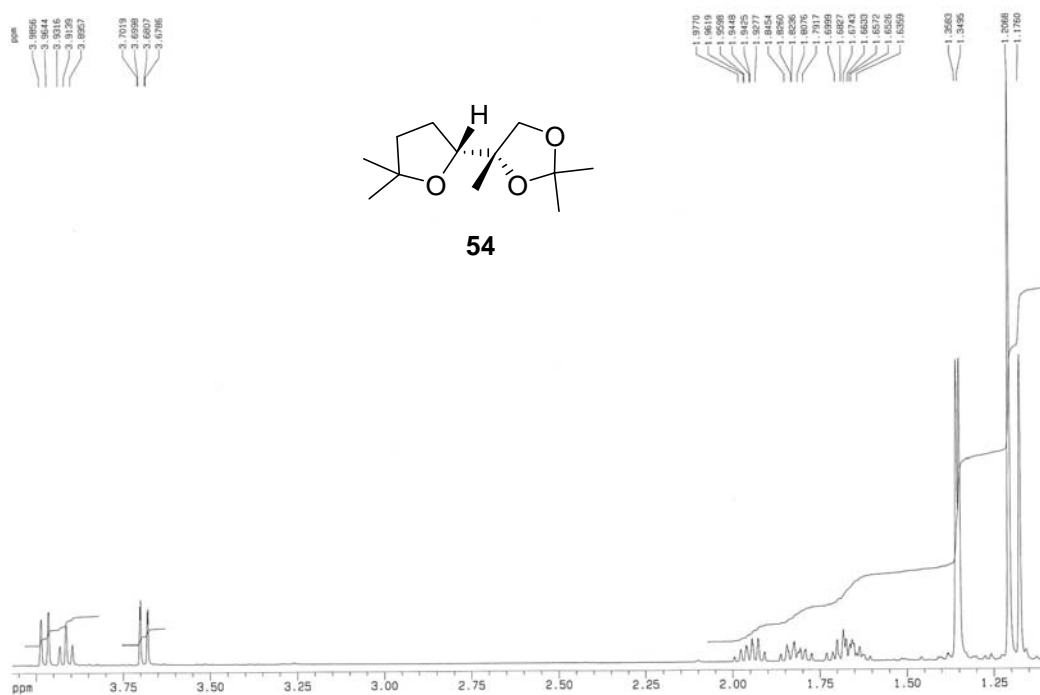


Fig. 46c

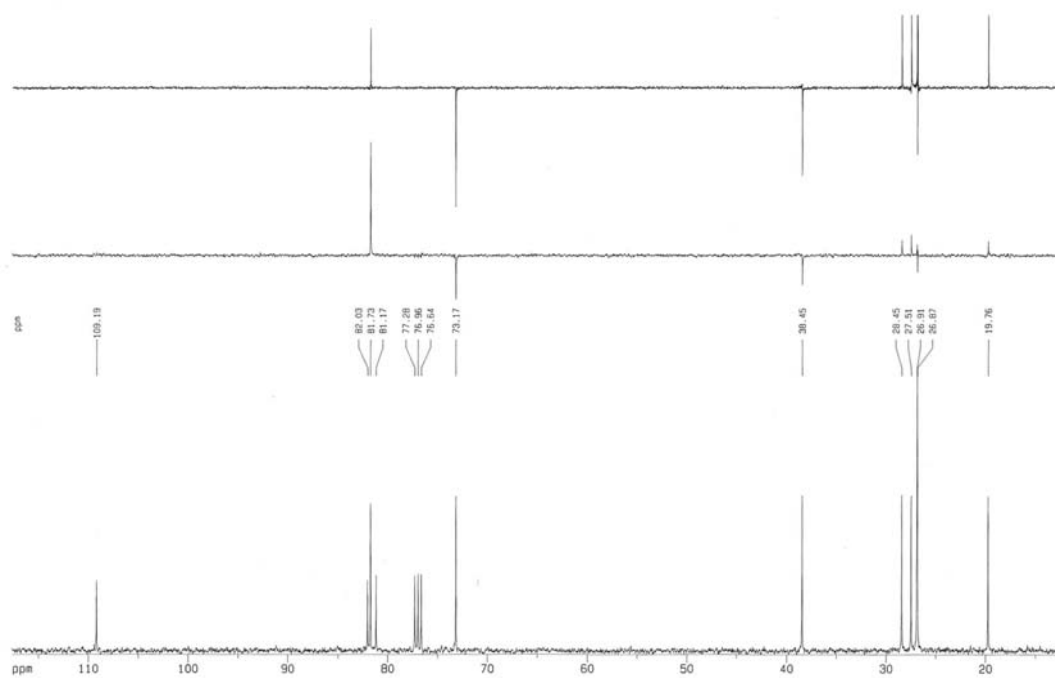


Fig. 46d

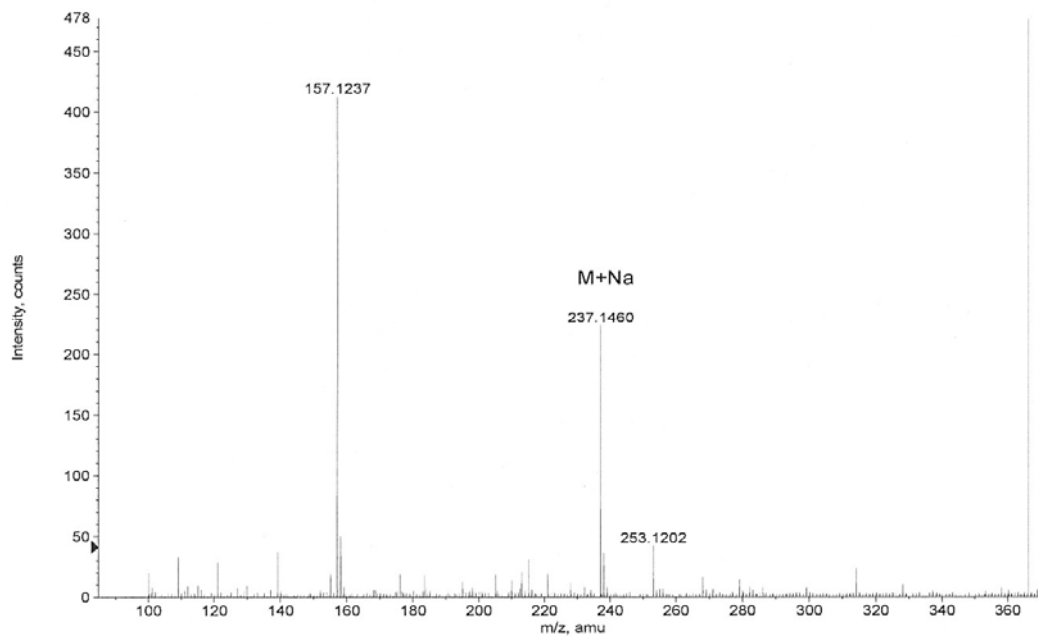


Fig. 46e-COSY

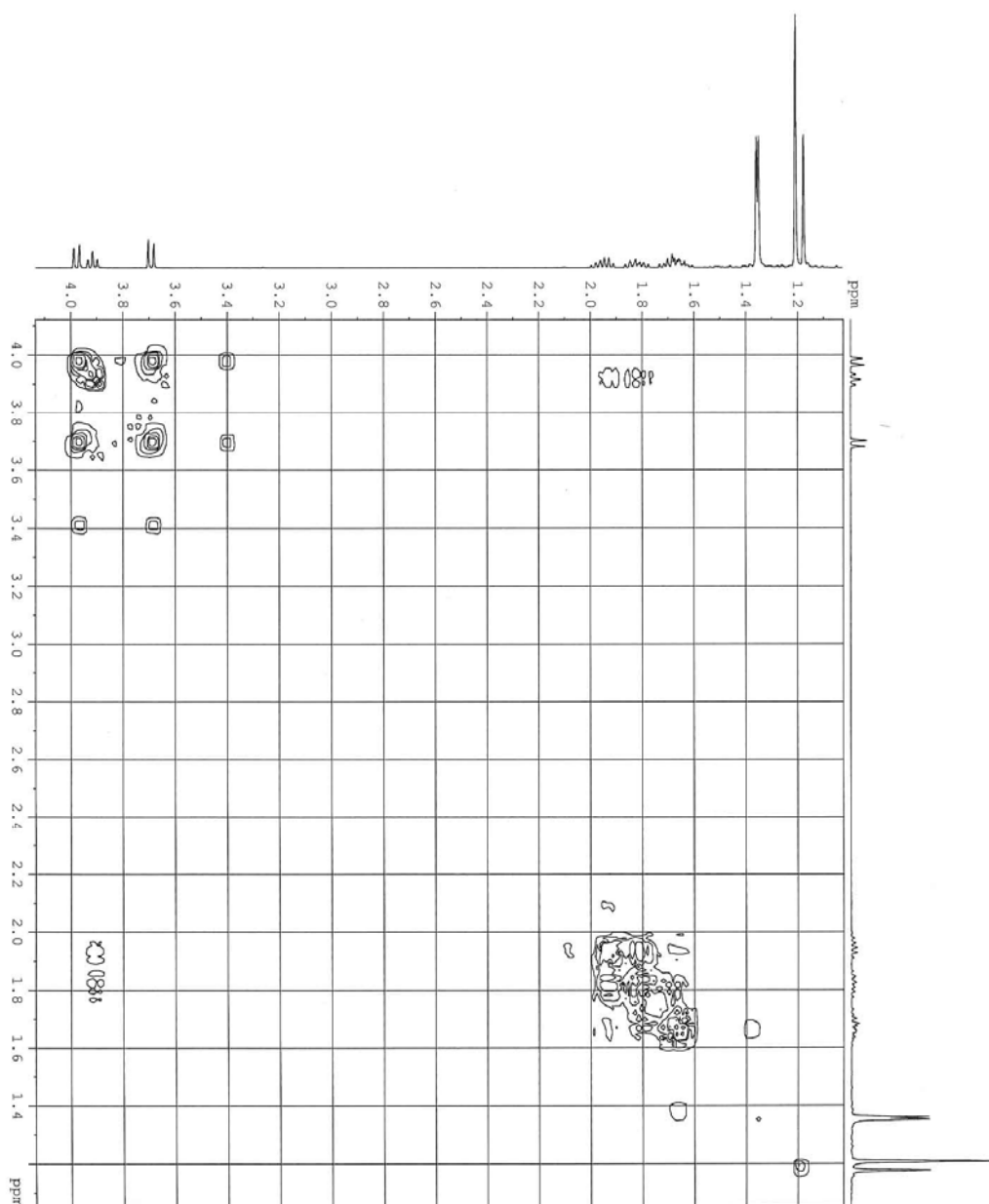


Fig. 46f-HMQC

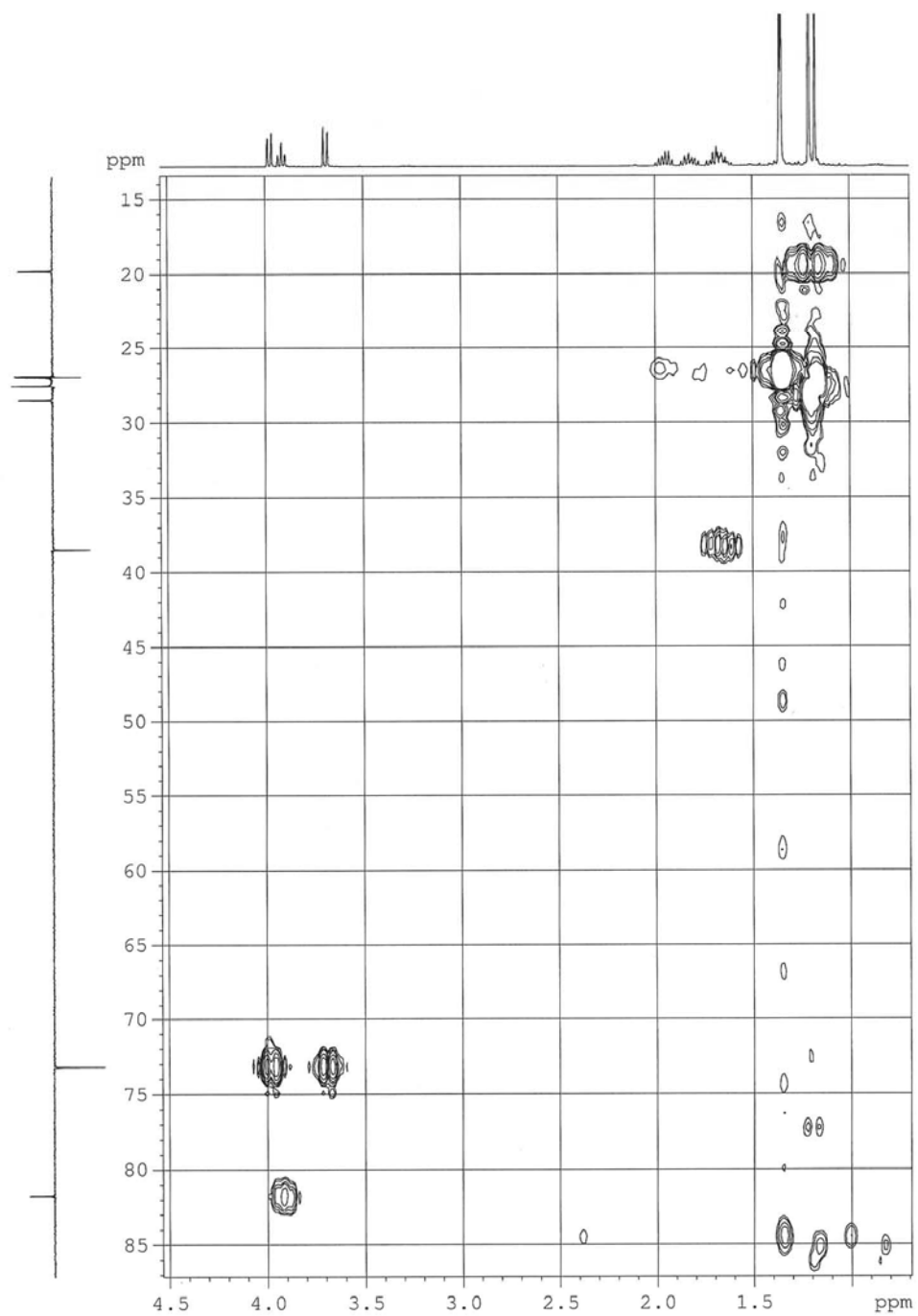


Fig. 47a

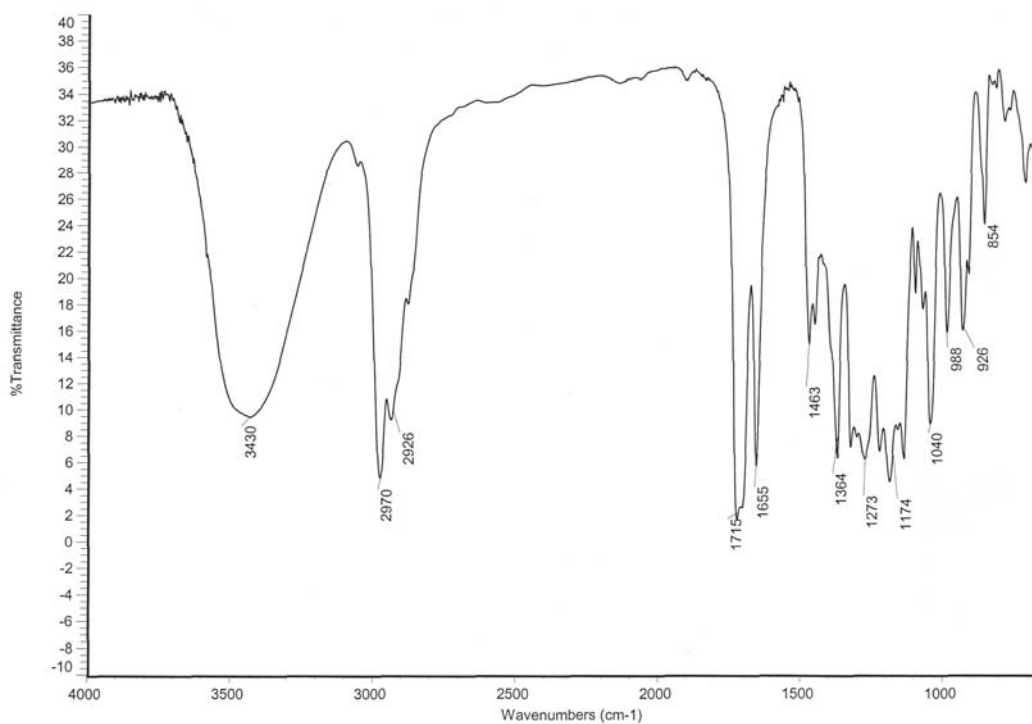


Fig. 47b

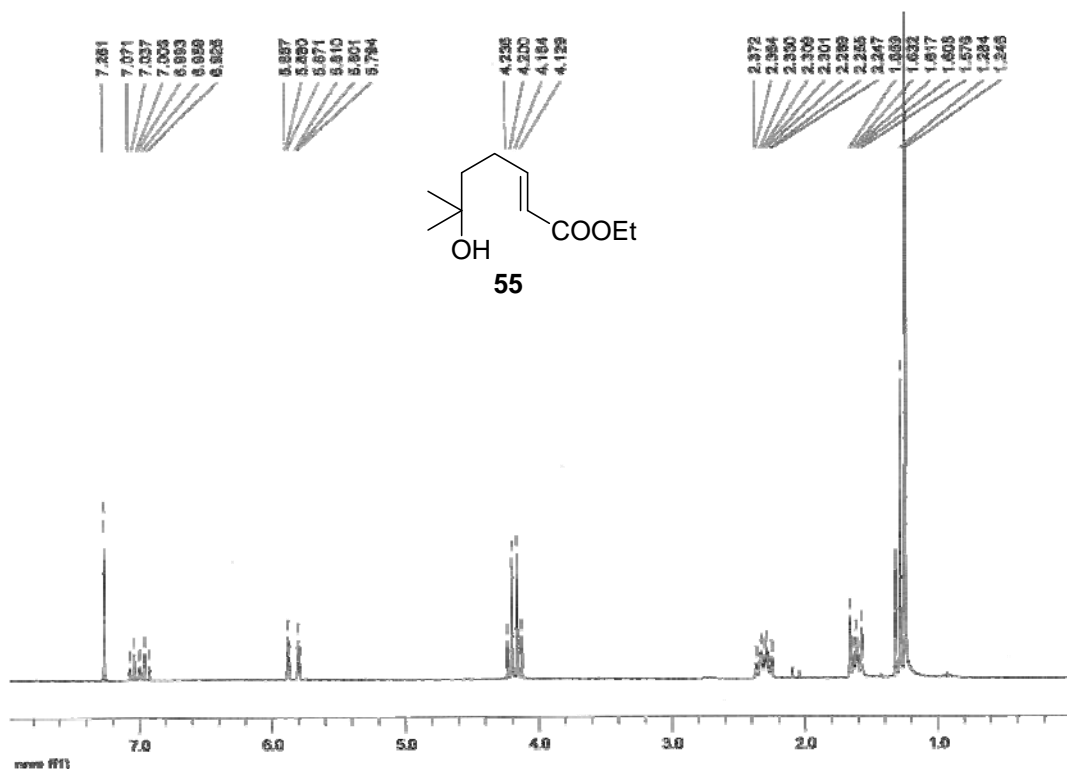


Fig. 47c

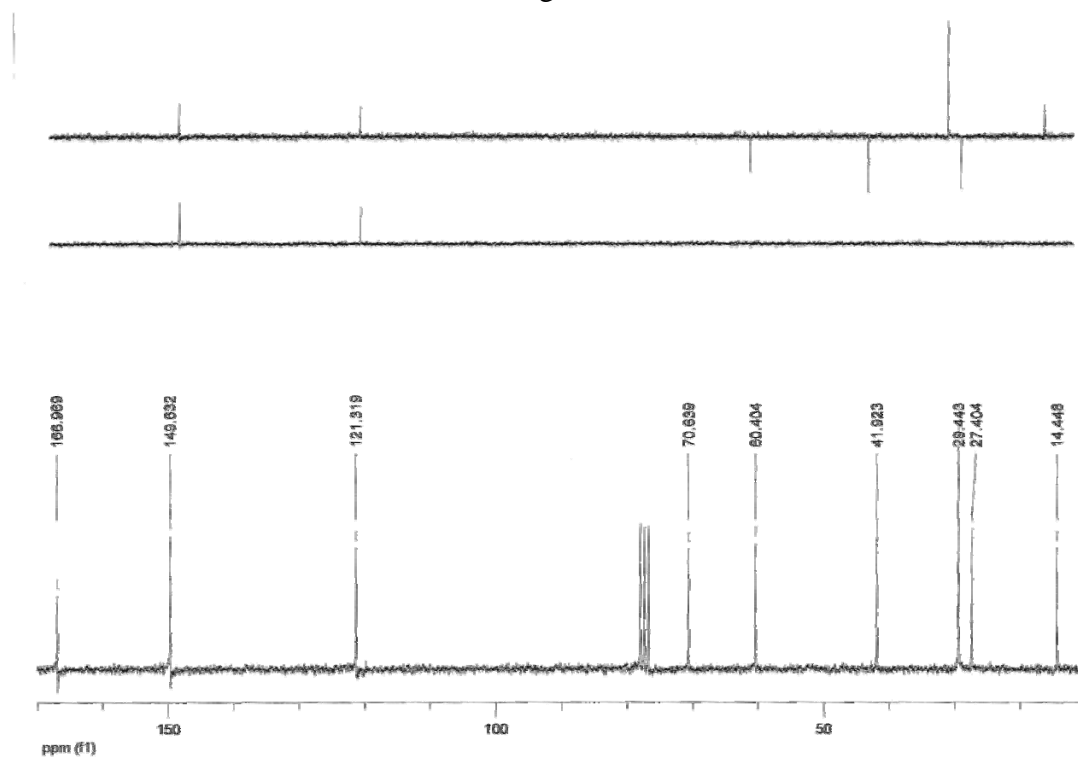


Fig. 47d

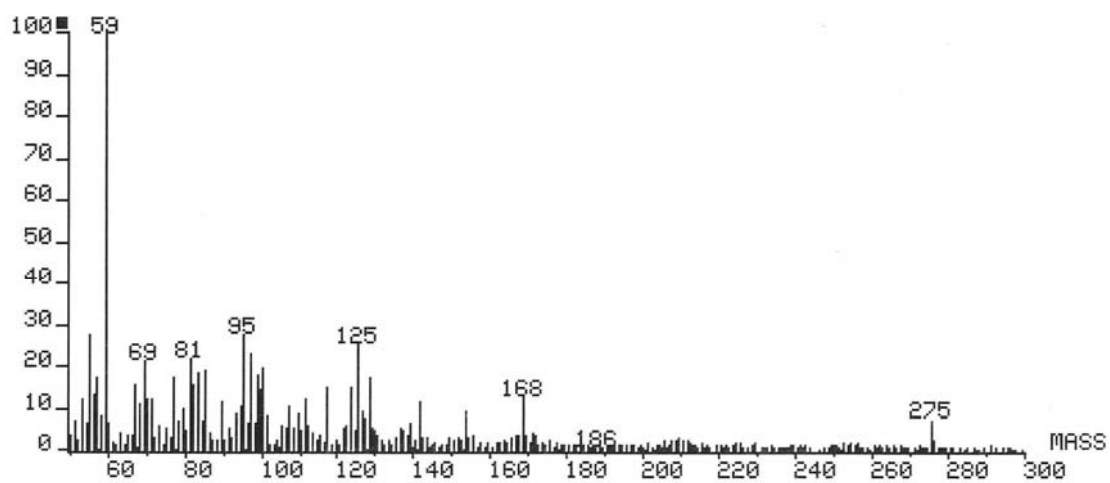


Fig. 48a

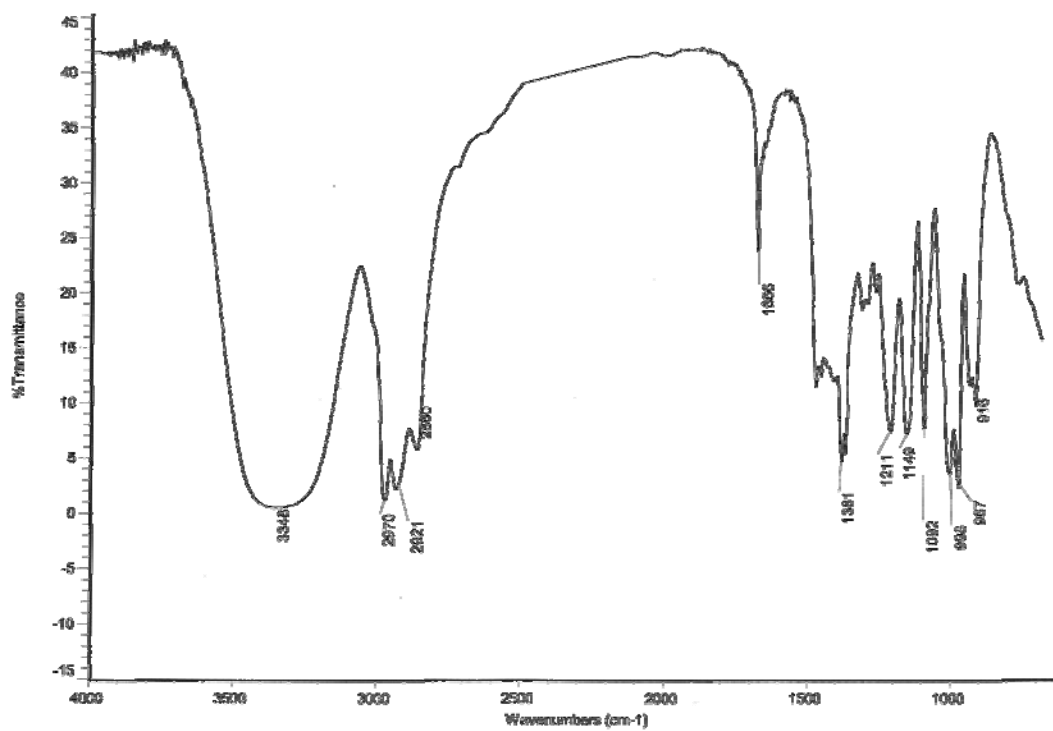


Fig. 48b

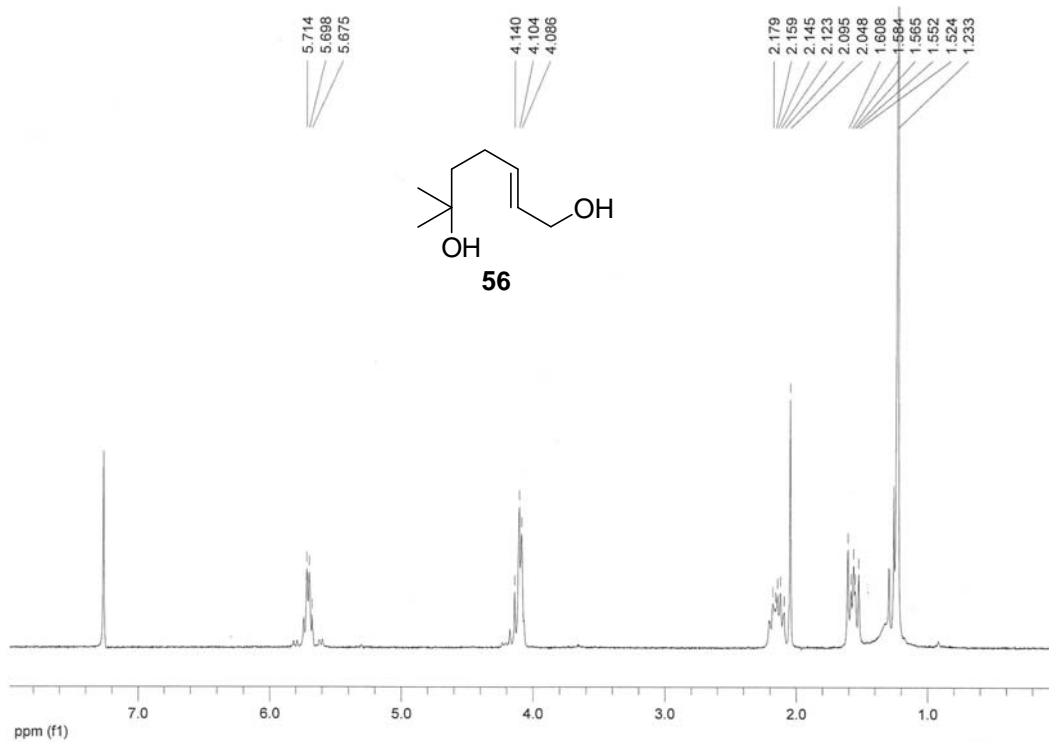


Fig. 48c

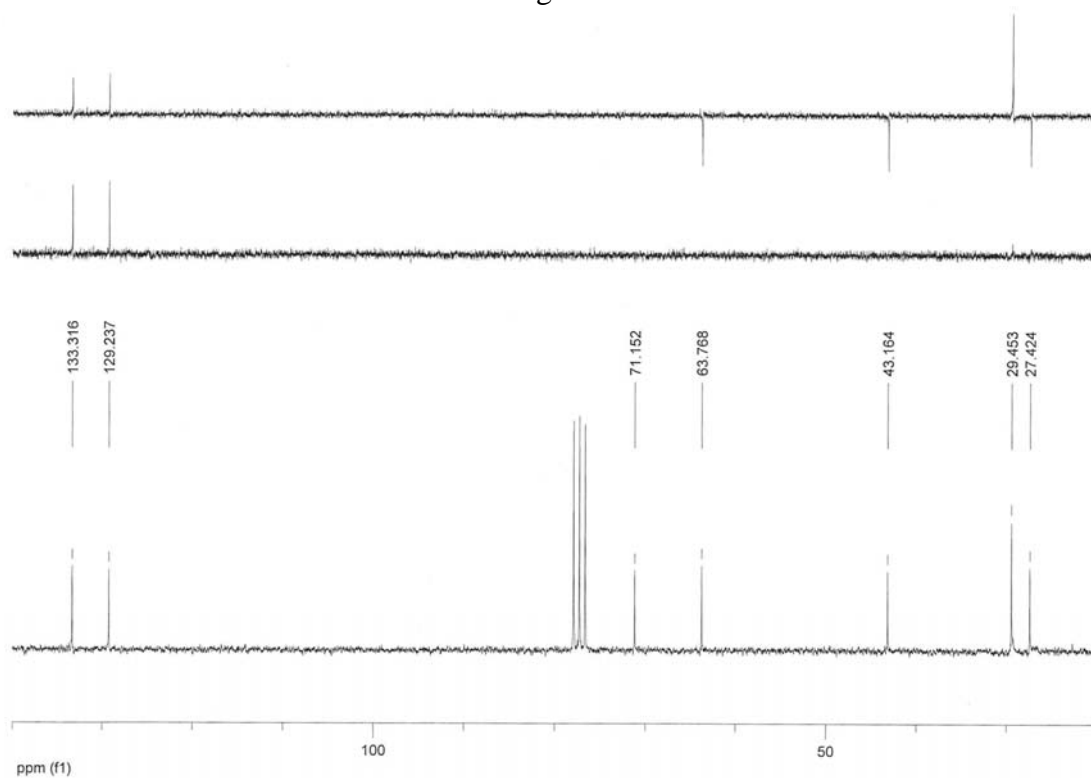


Fig. 48d

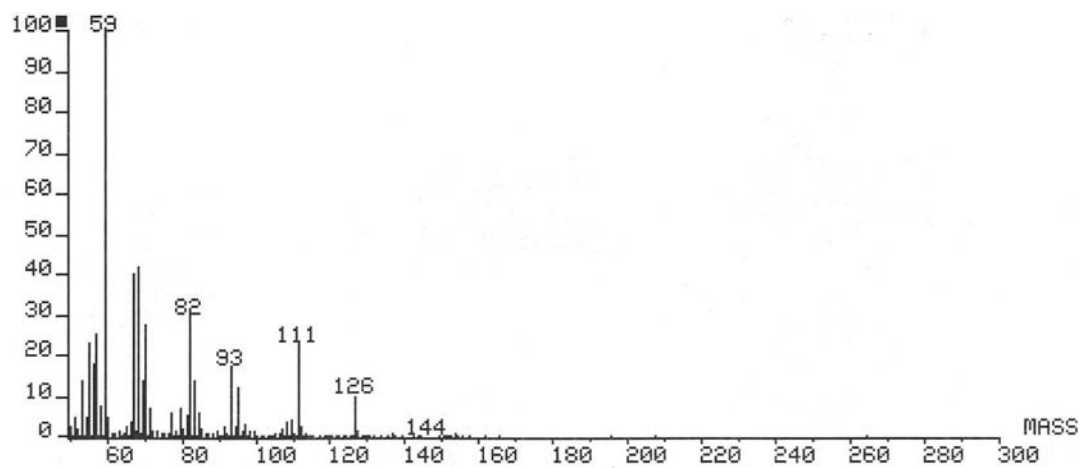


Fig. 49a

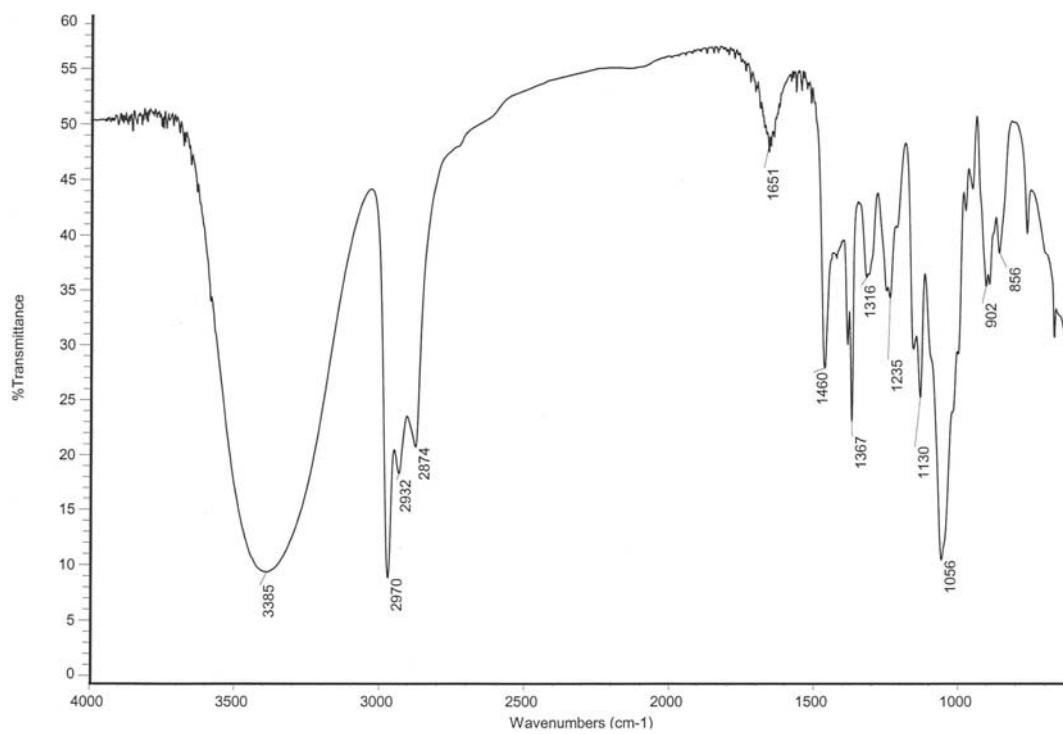


Fig. 49b

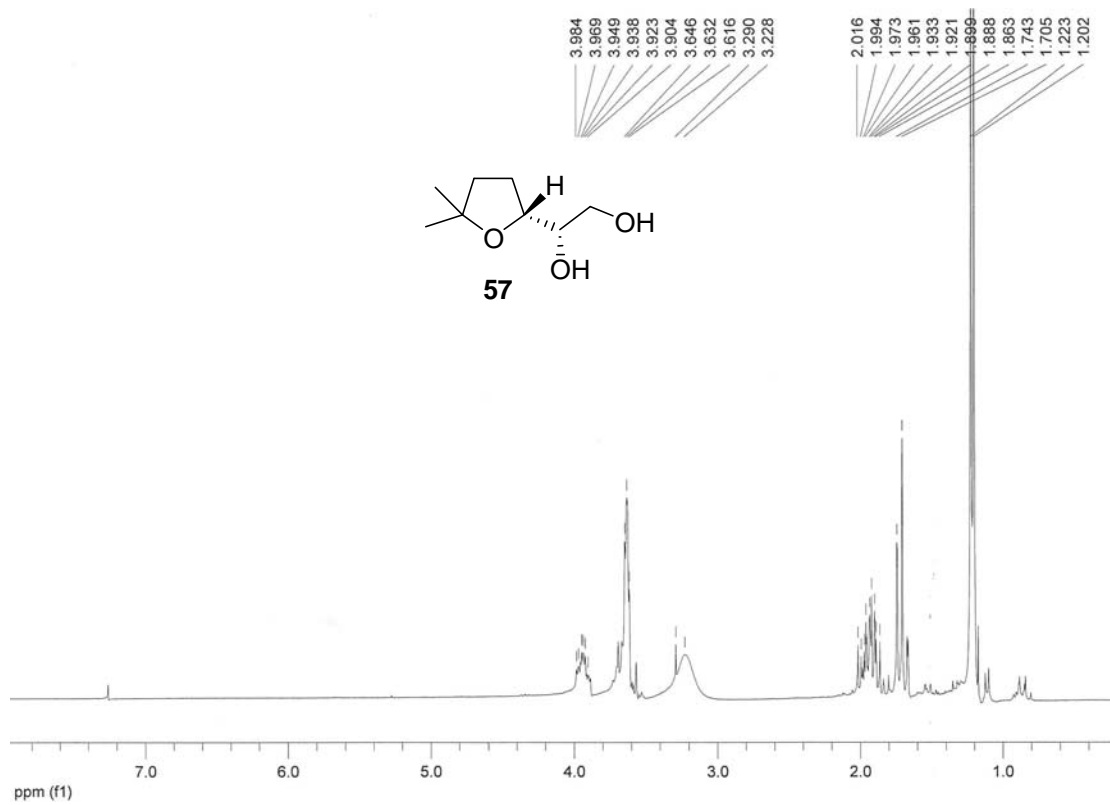


Fig. 49c

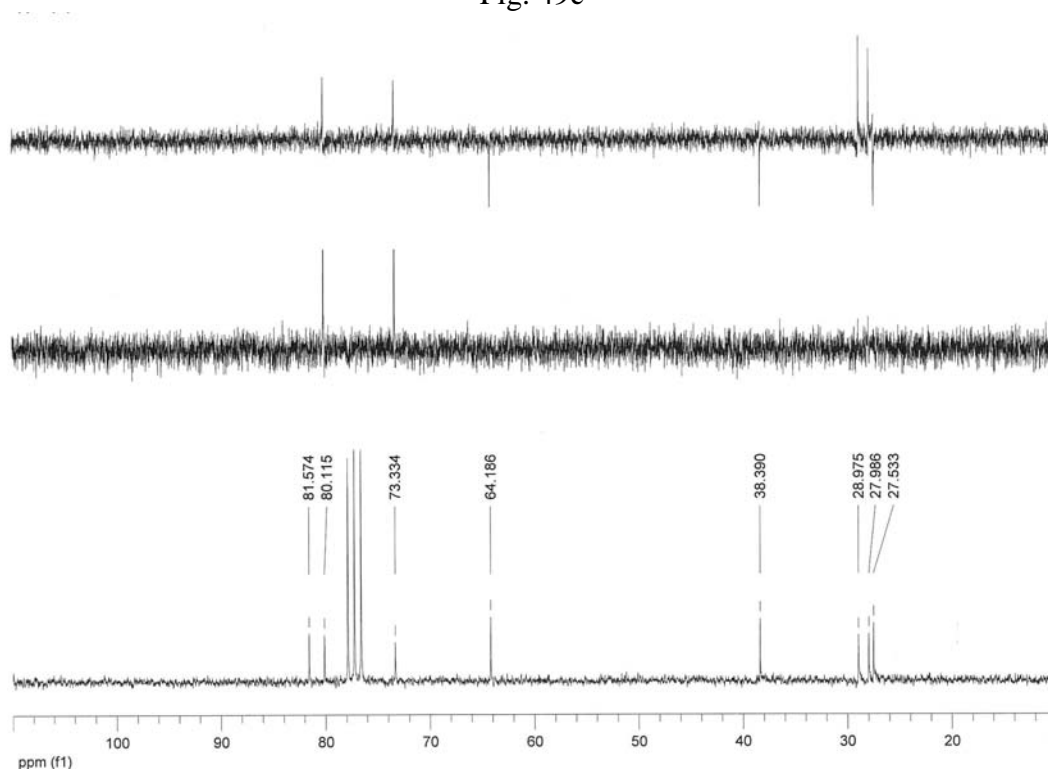


Fig. 49d

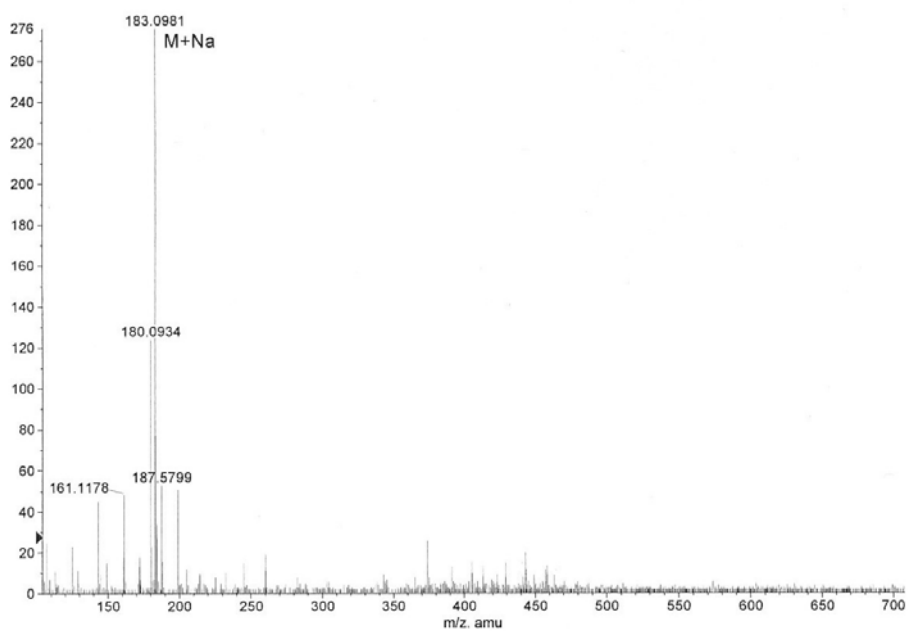


Fig. 50a

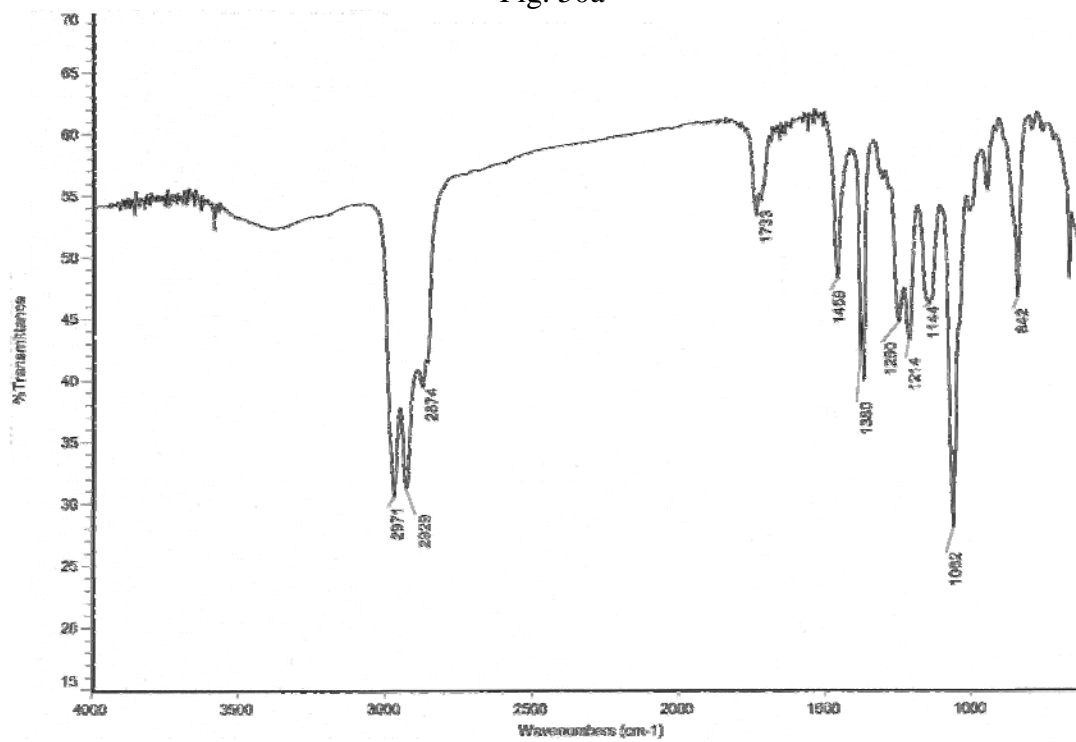


Fig. 50b

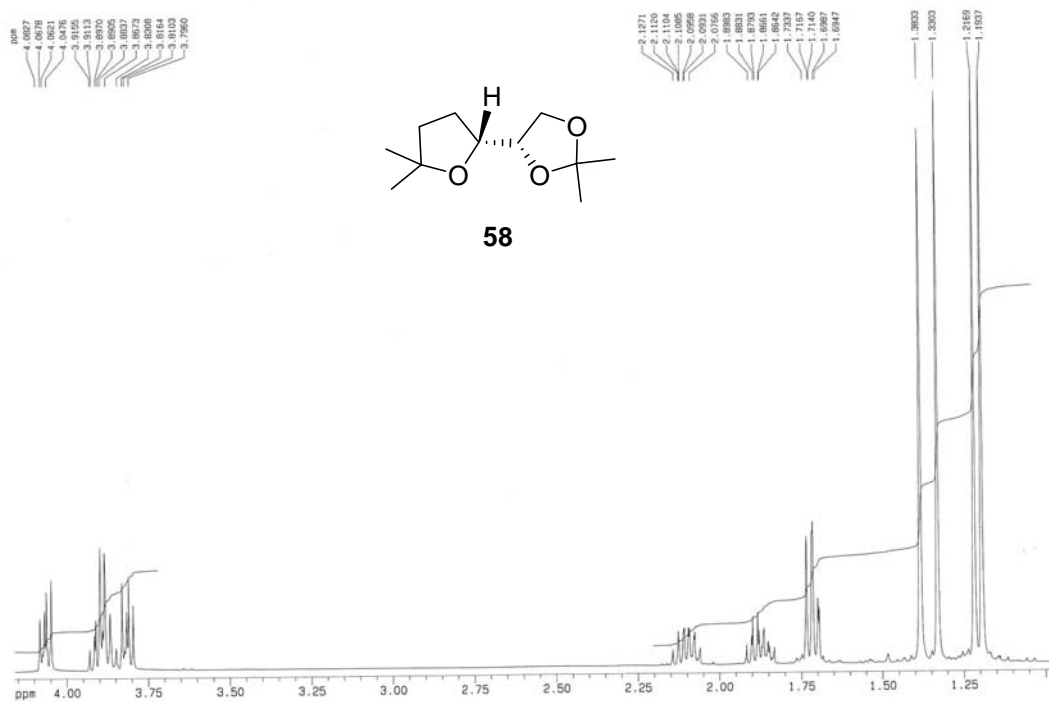


Fig. 50c

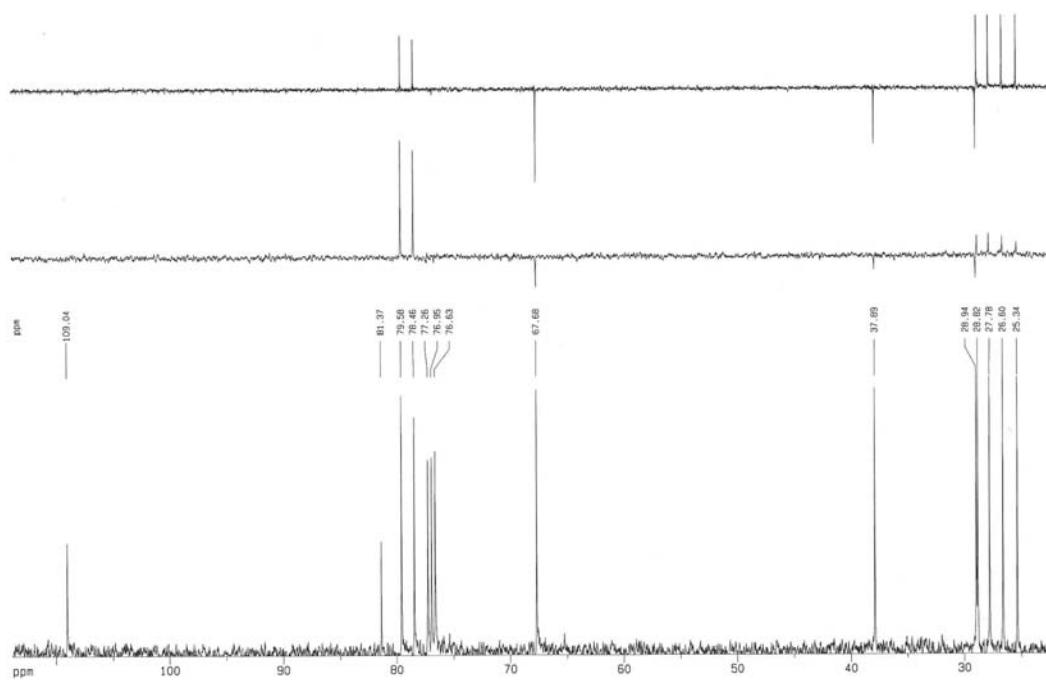


Fig. 50d

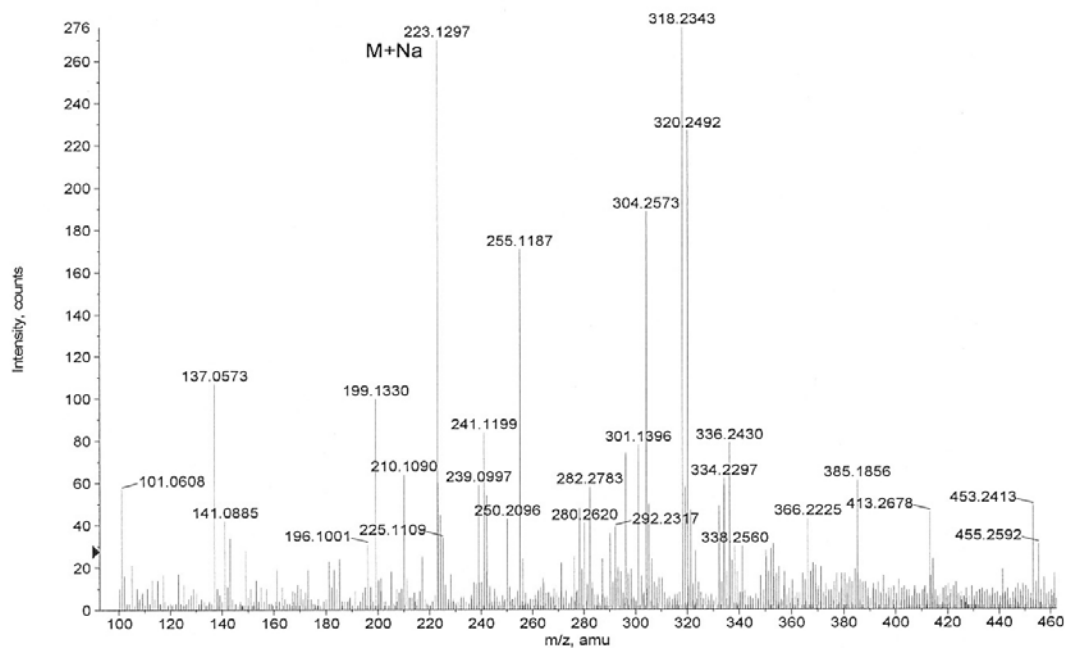


Fig. 50e-COSY

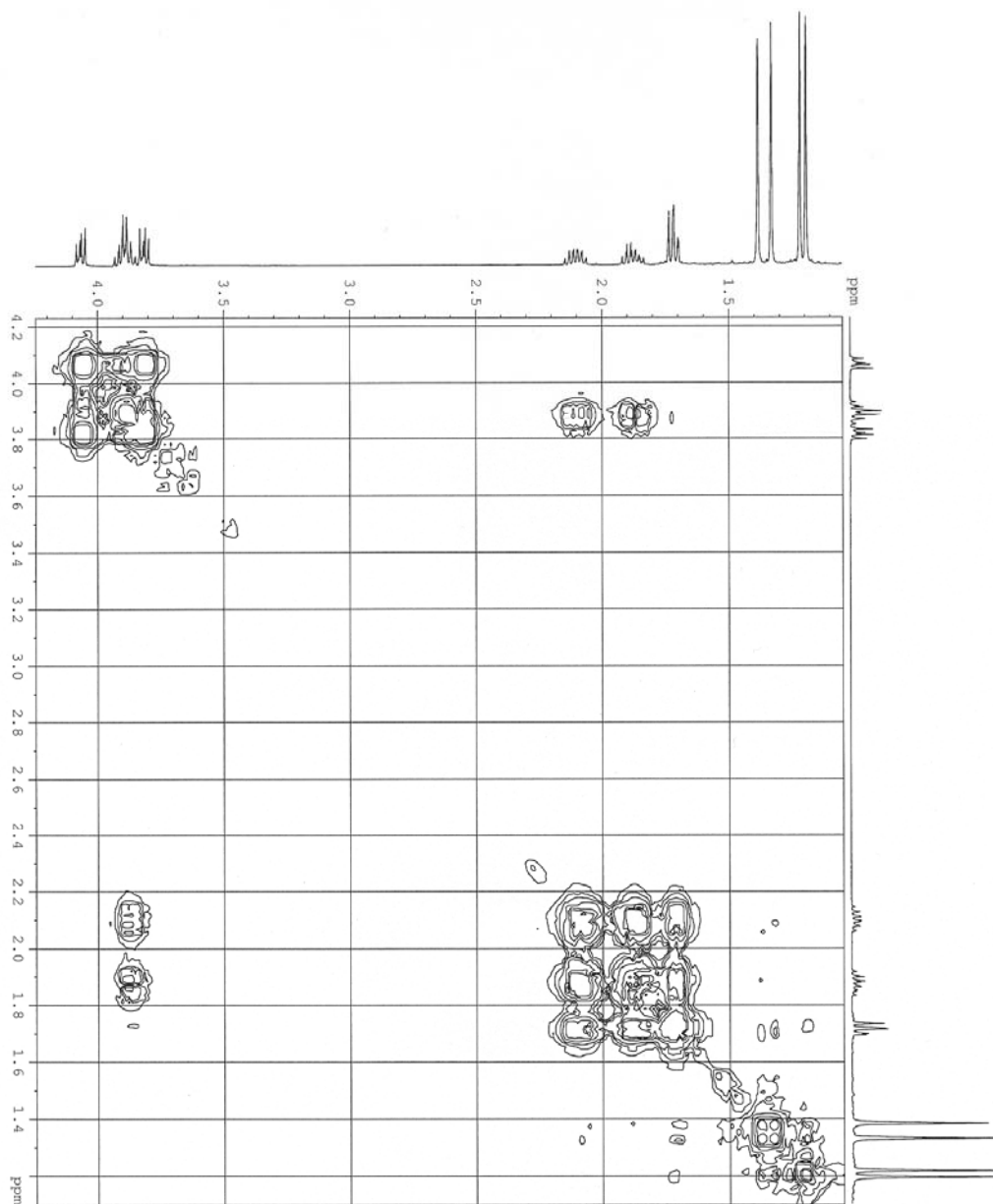


Fig. 50f-HMQC

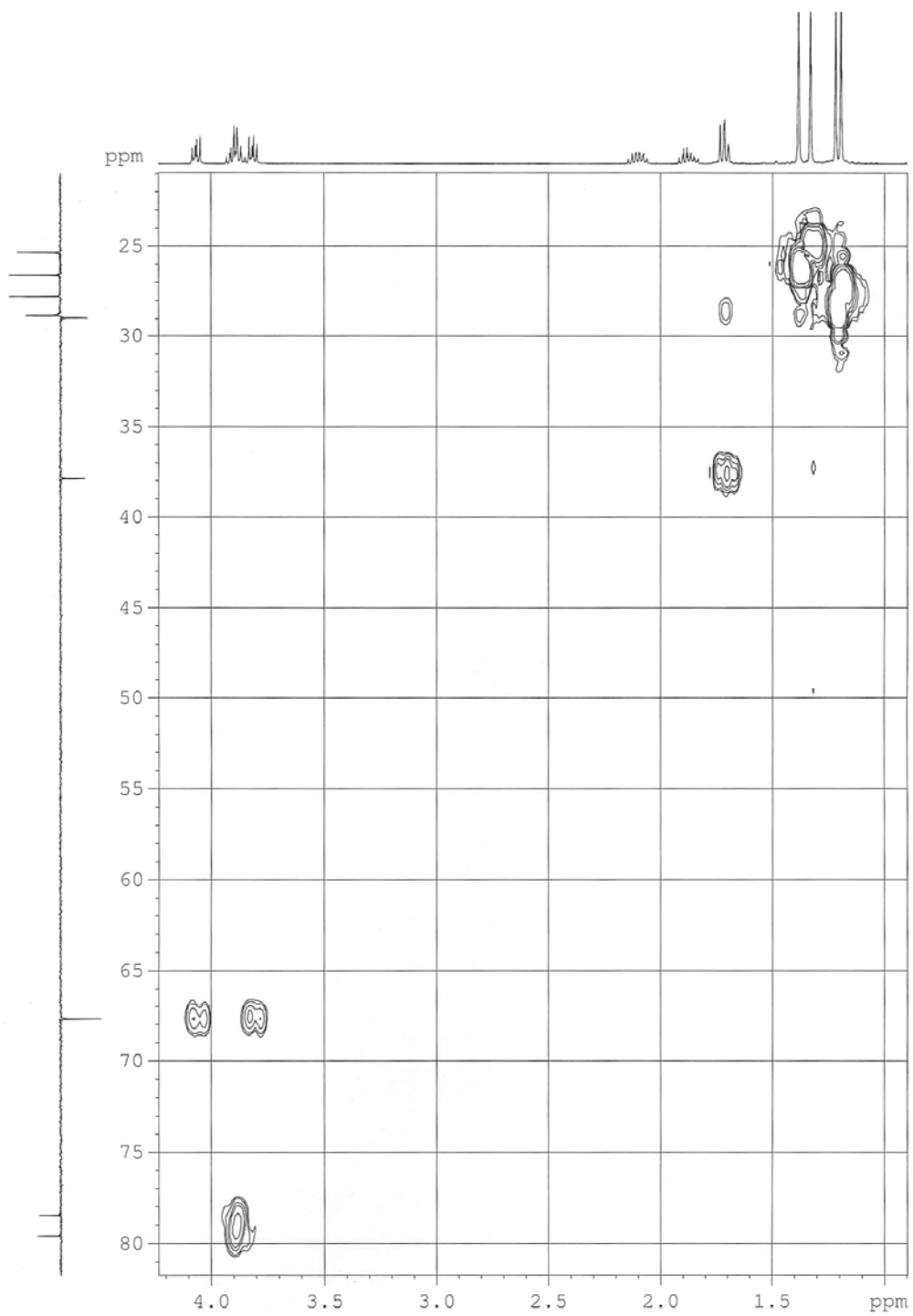


Fig. 50g-HMBC

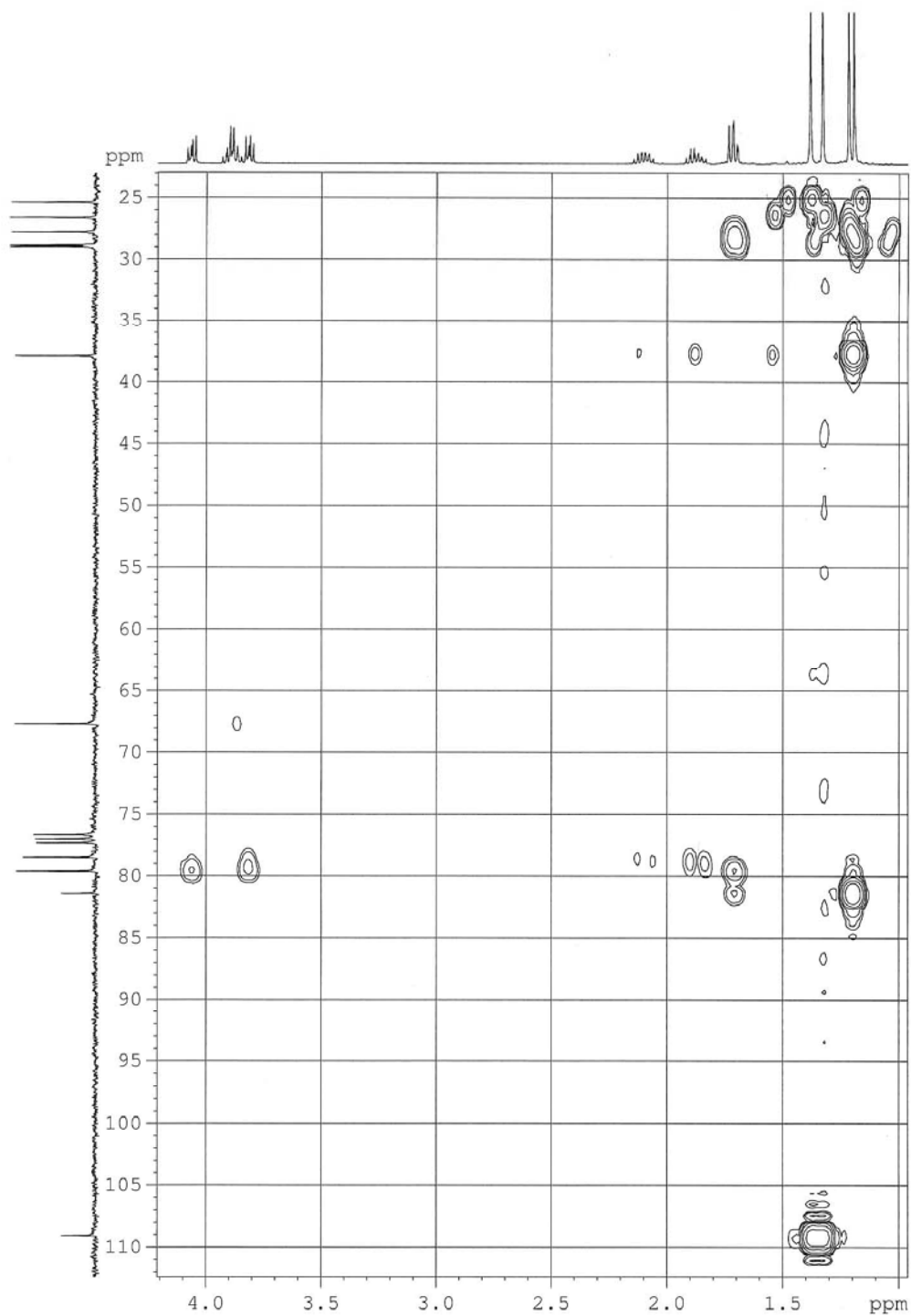


Fig. 51a

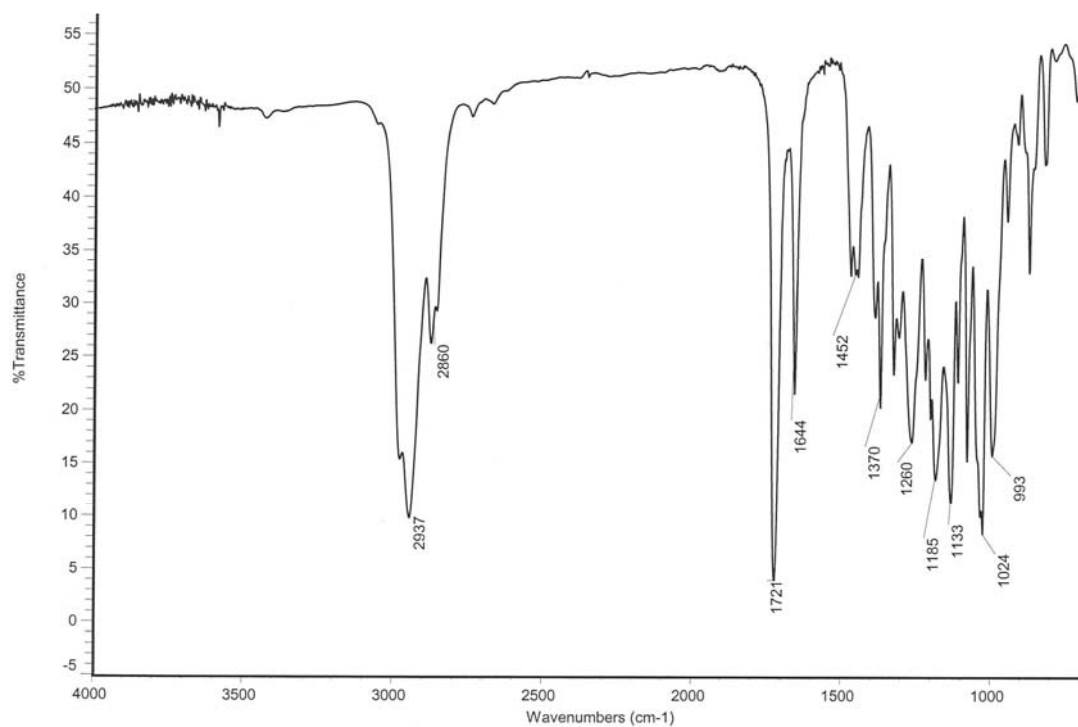


Fig. 51b

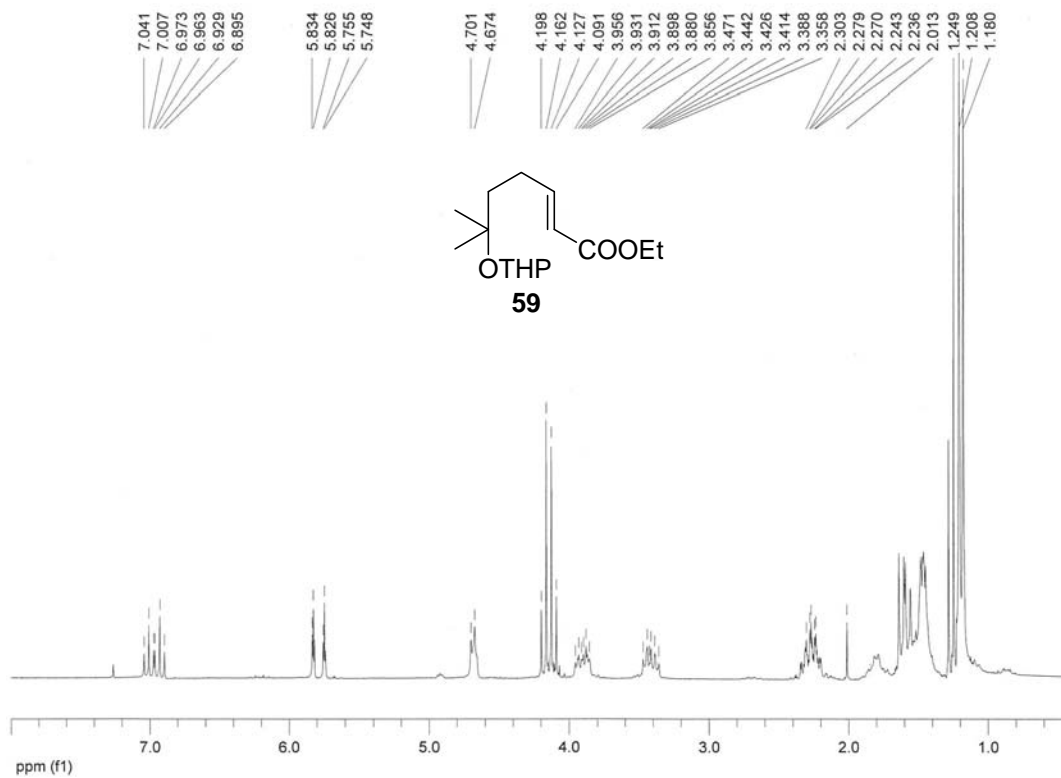


Fig. 51c

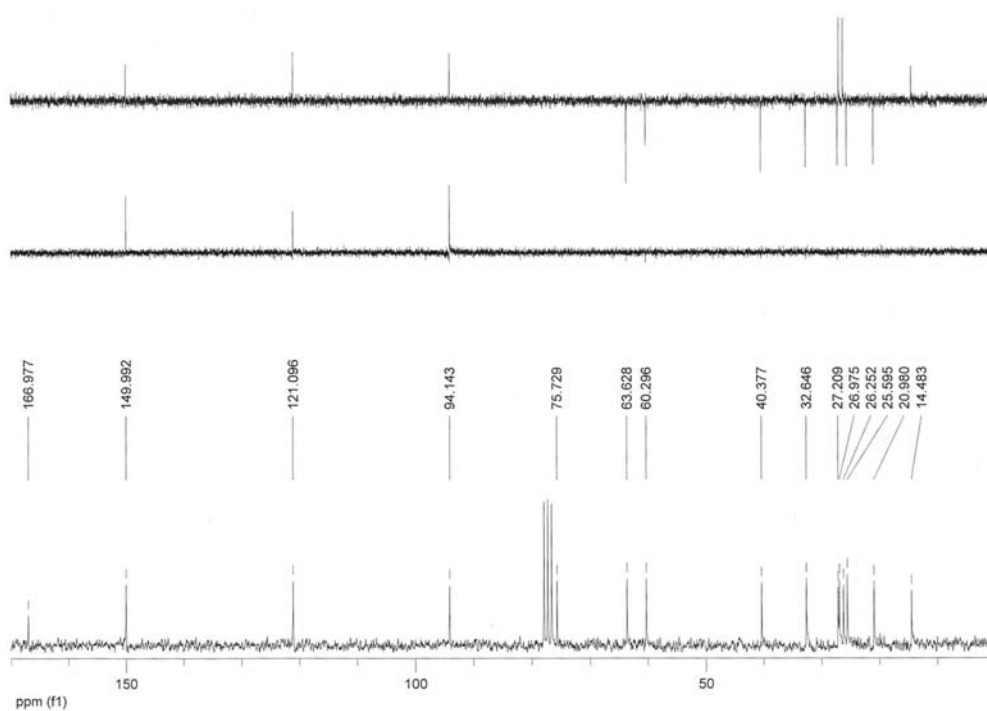


Fig. 51d

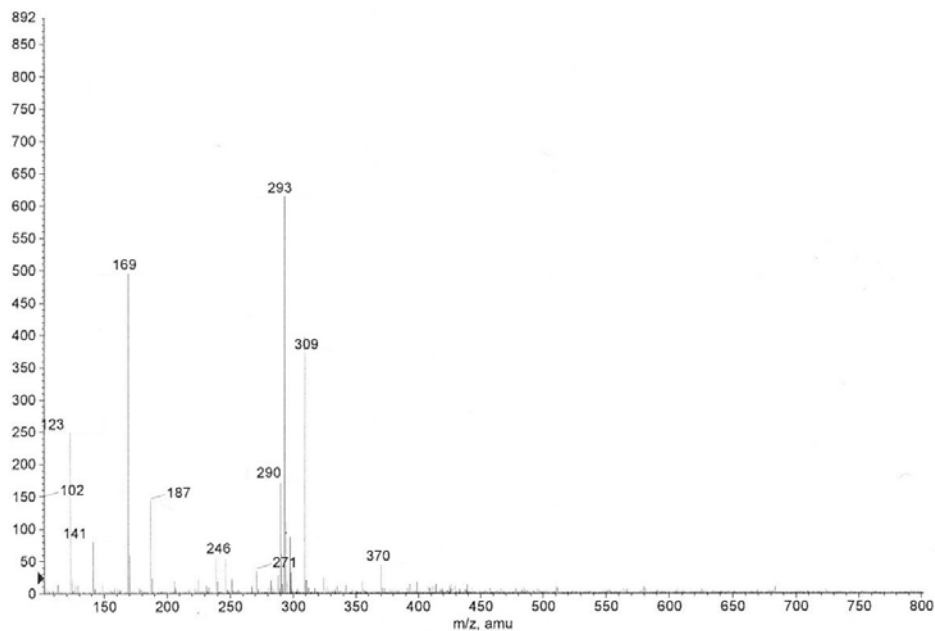


Fig. 52a

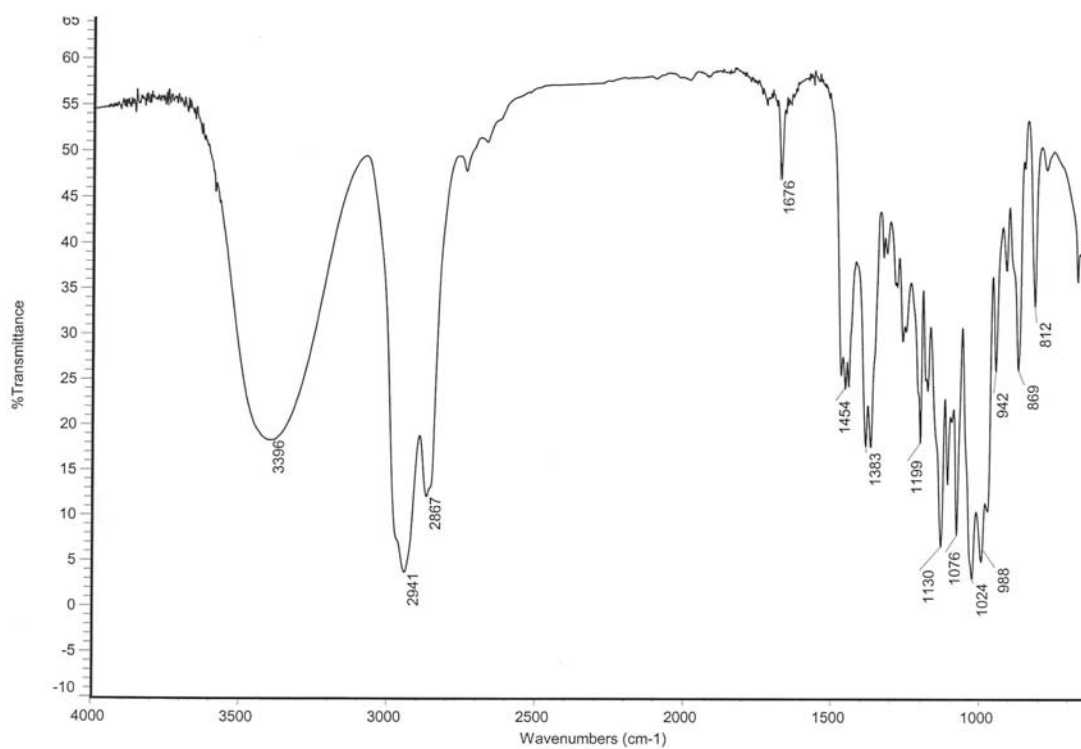


Fig. 52b

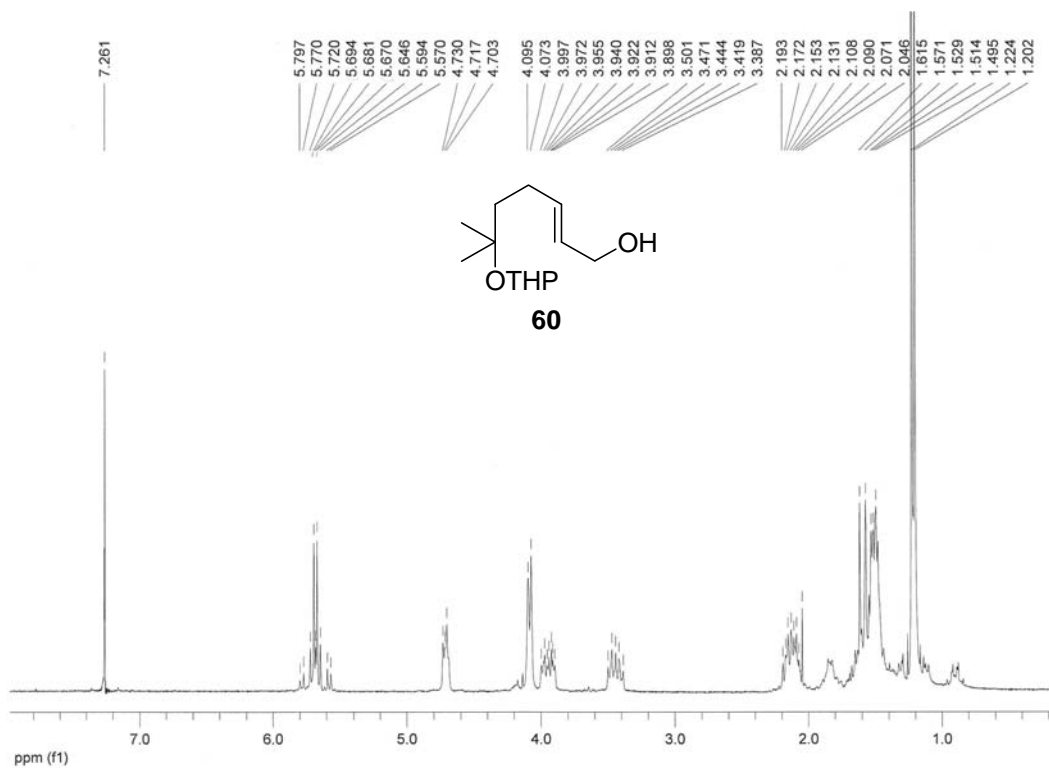


Fig. 52c

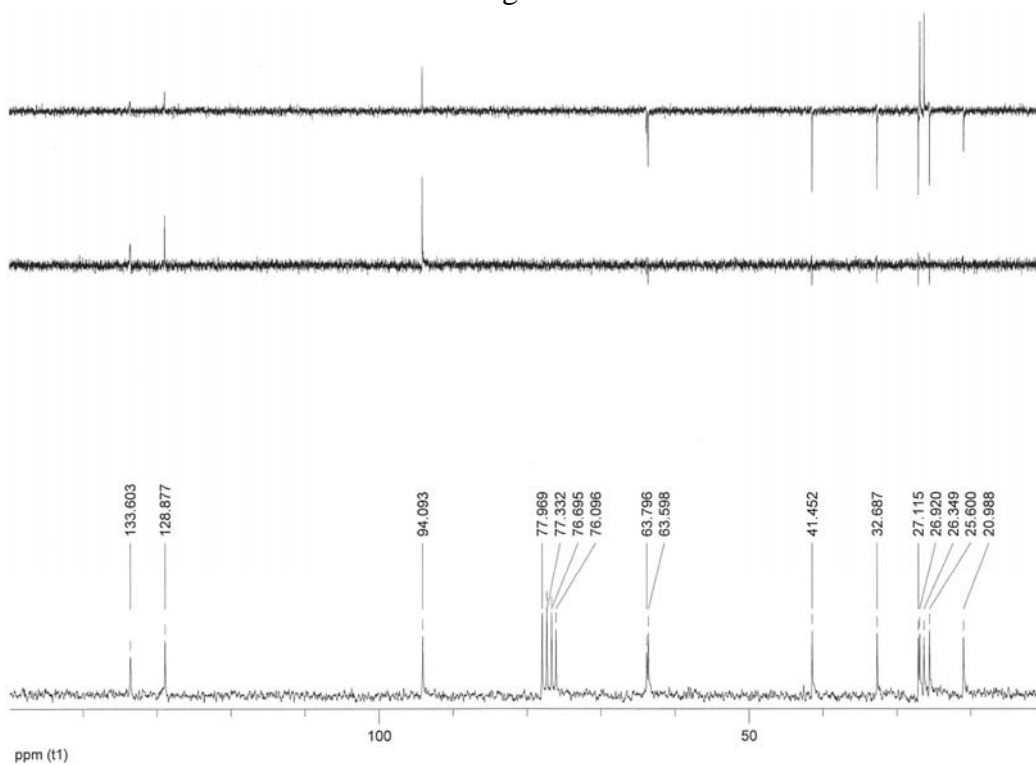


Fig. 52d

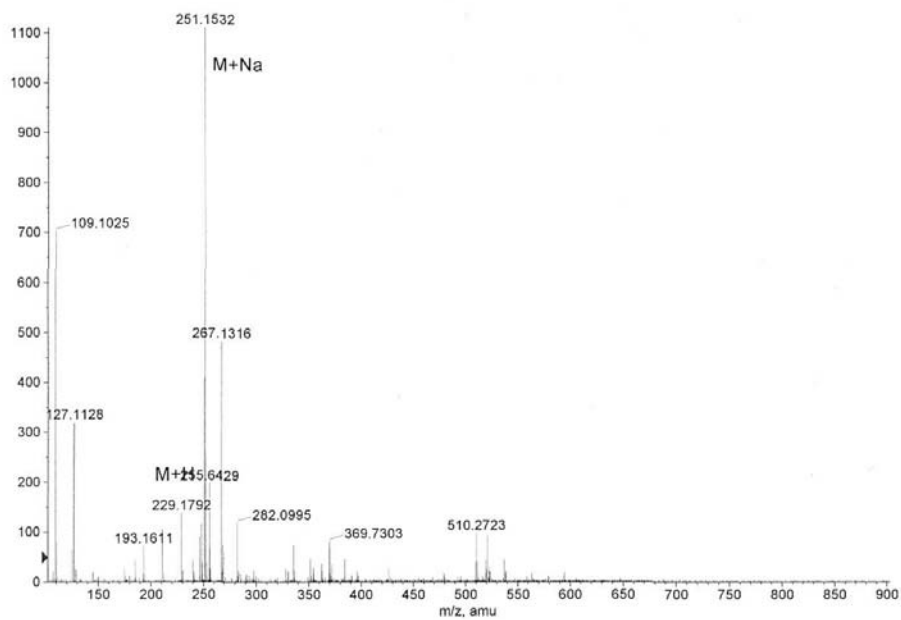


Fig. 53a

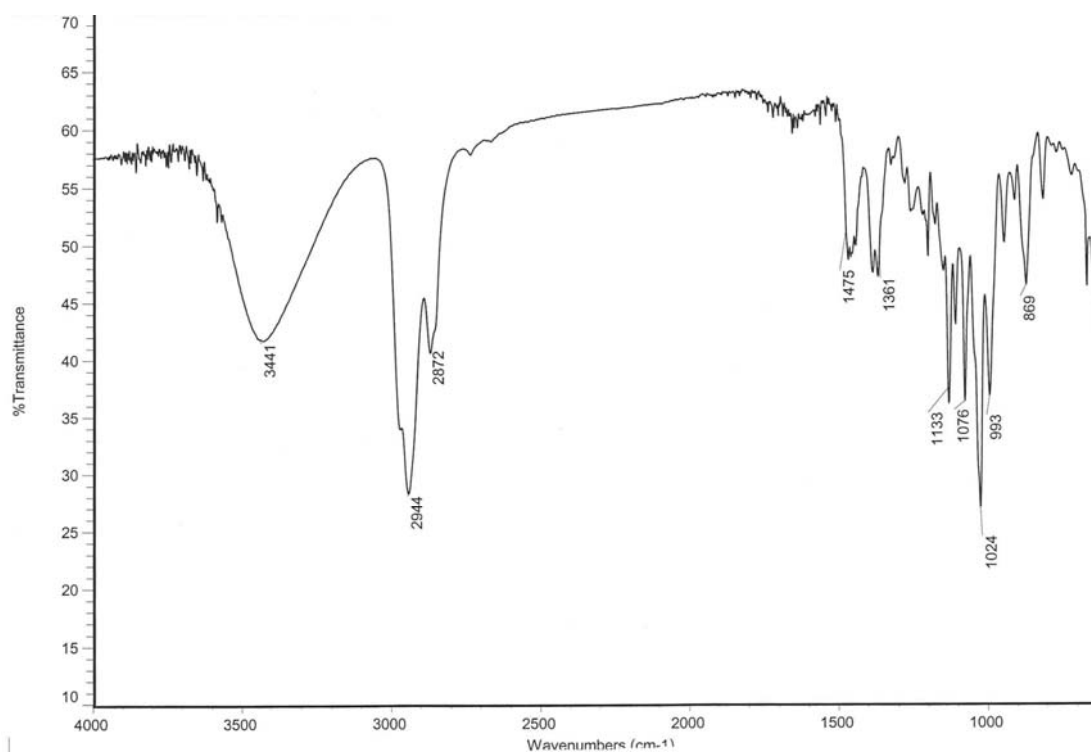


Fig. 53b

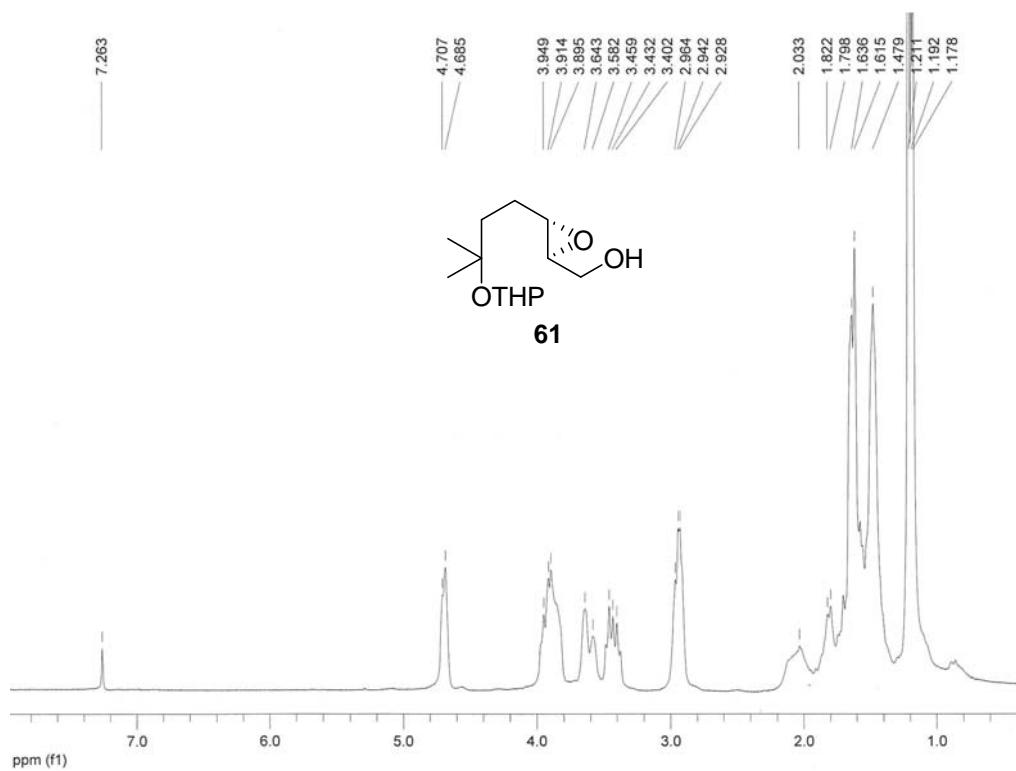


Fig. 53c

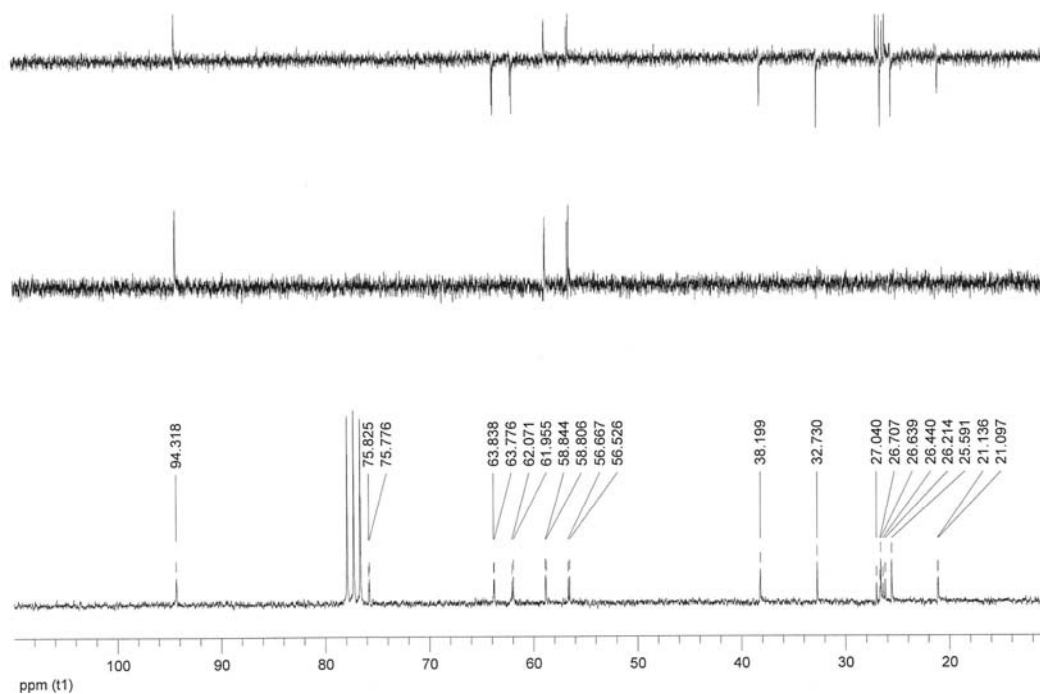


Fig. 53d

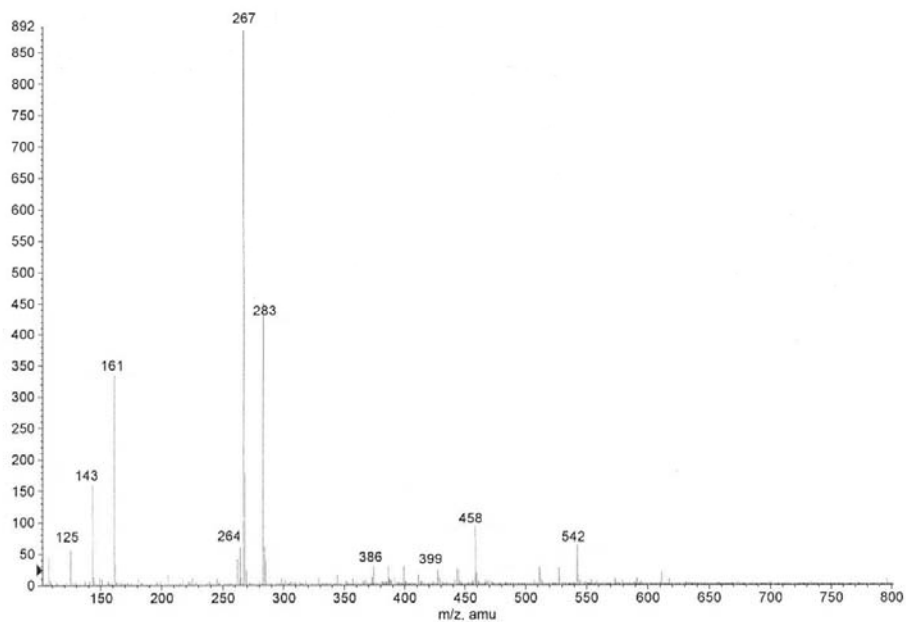


Fig. 54a

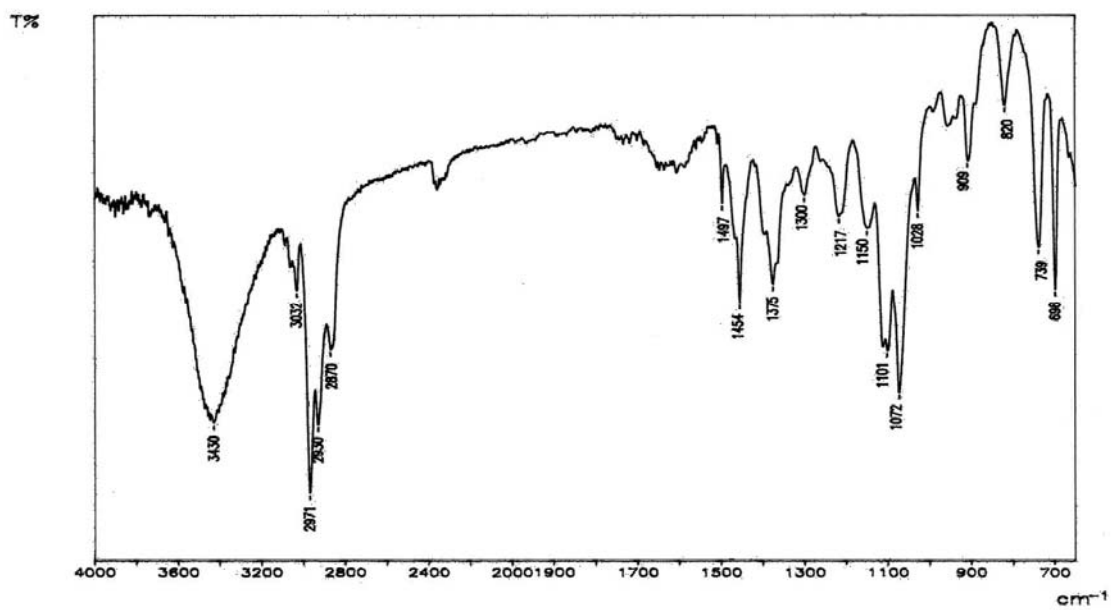


Fig. 54b

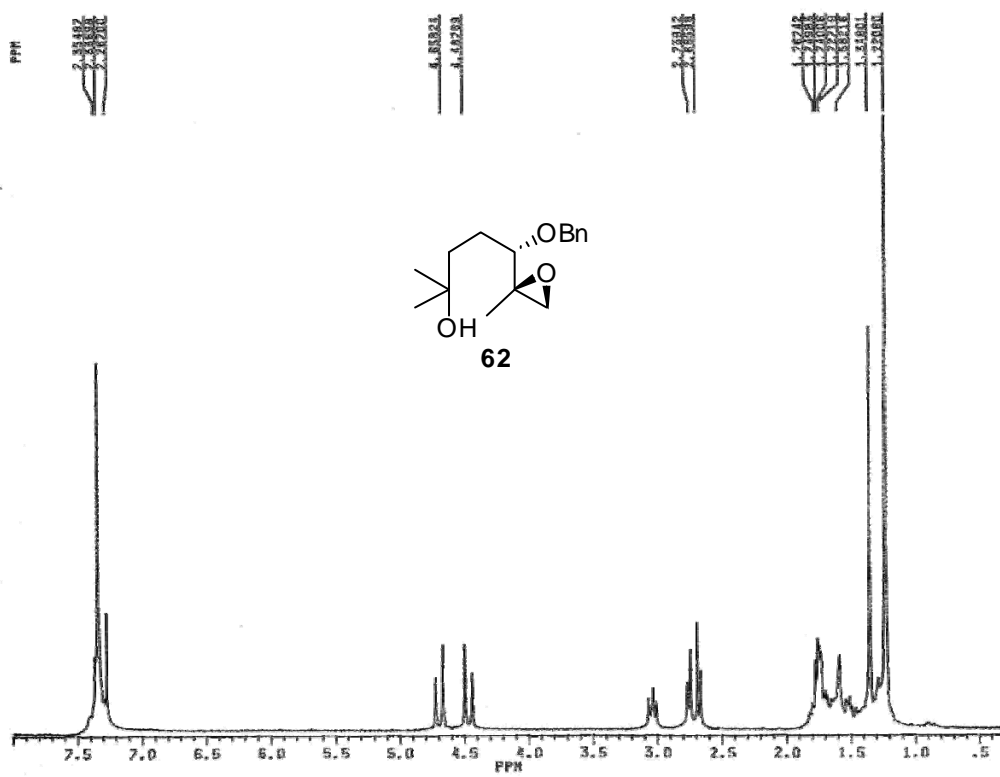


Fig. 54c

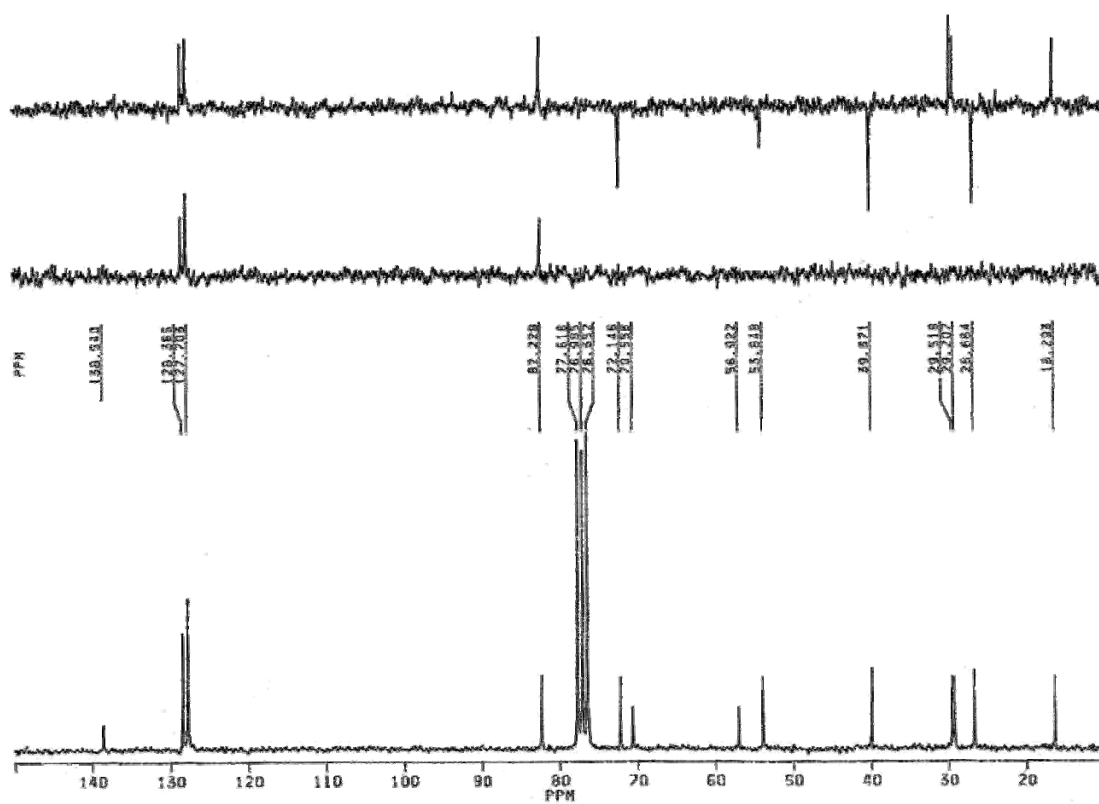


Fig. 54d

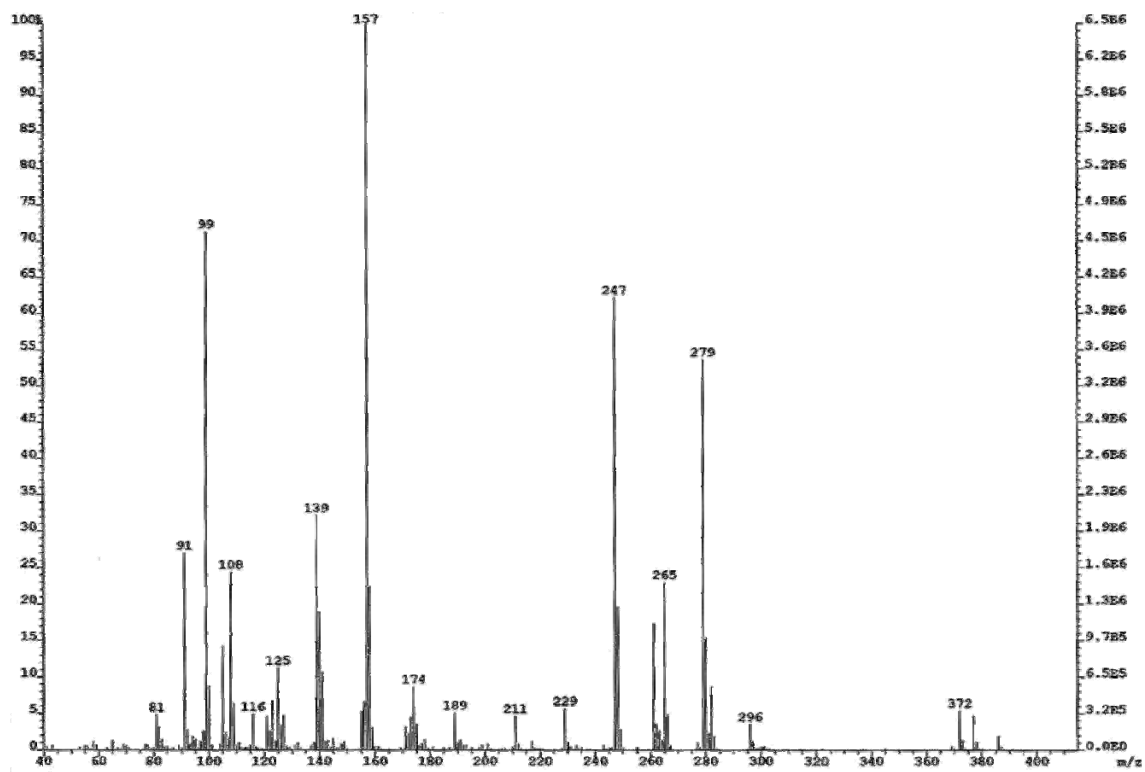


Fig. 55a

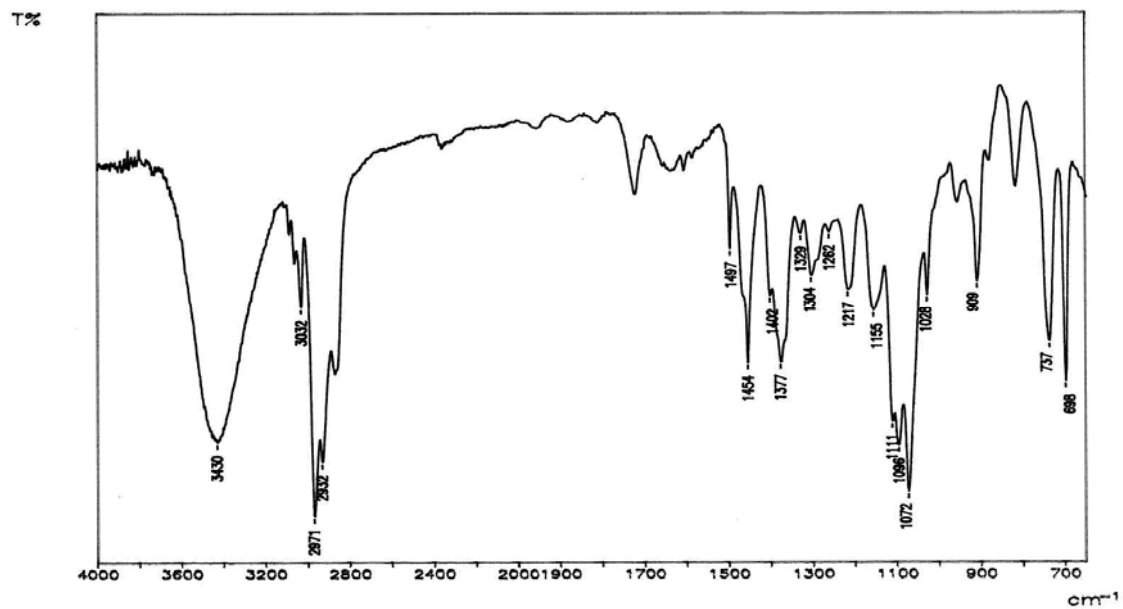


Fig. 55b

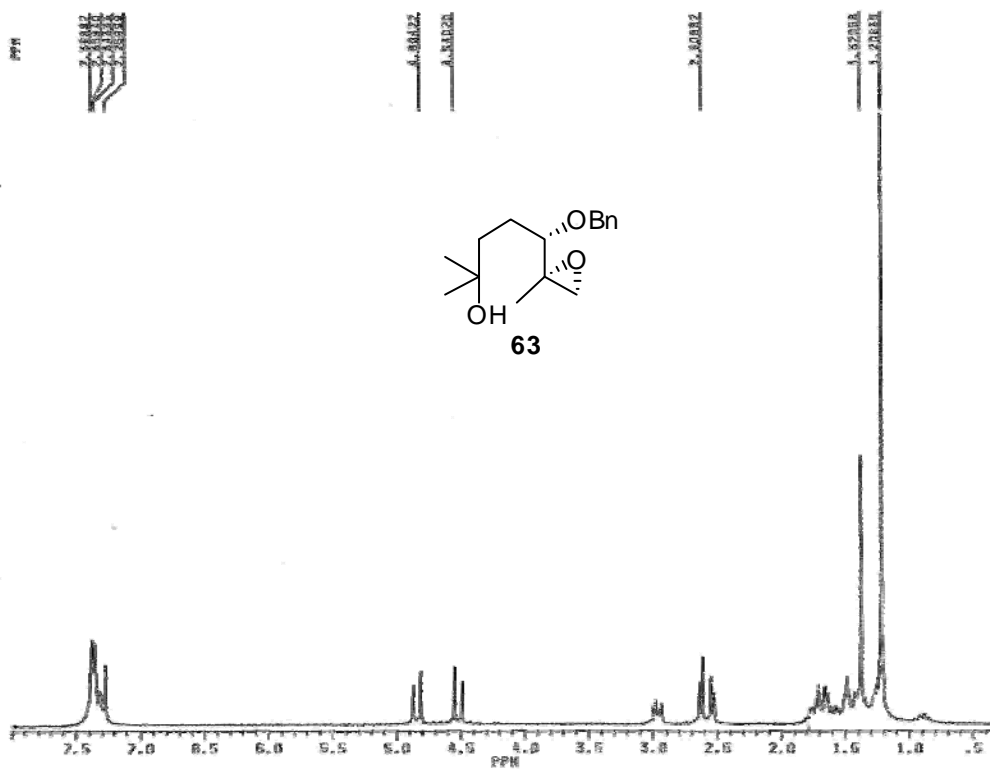


Fig. 55c

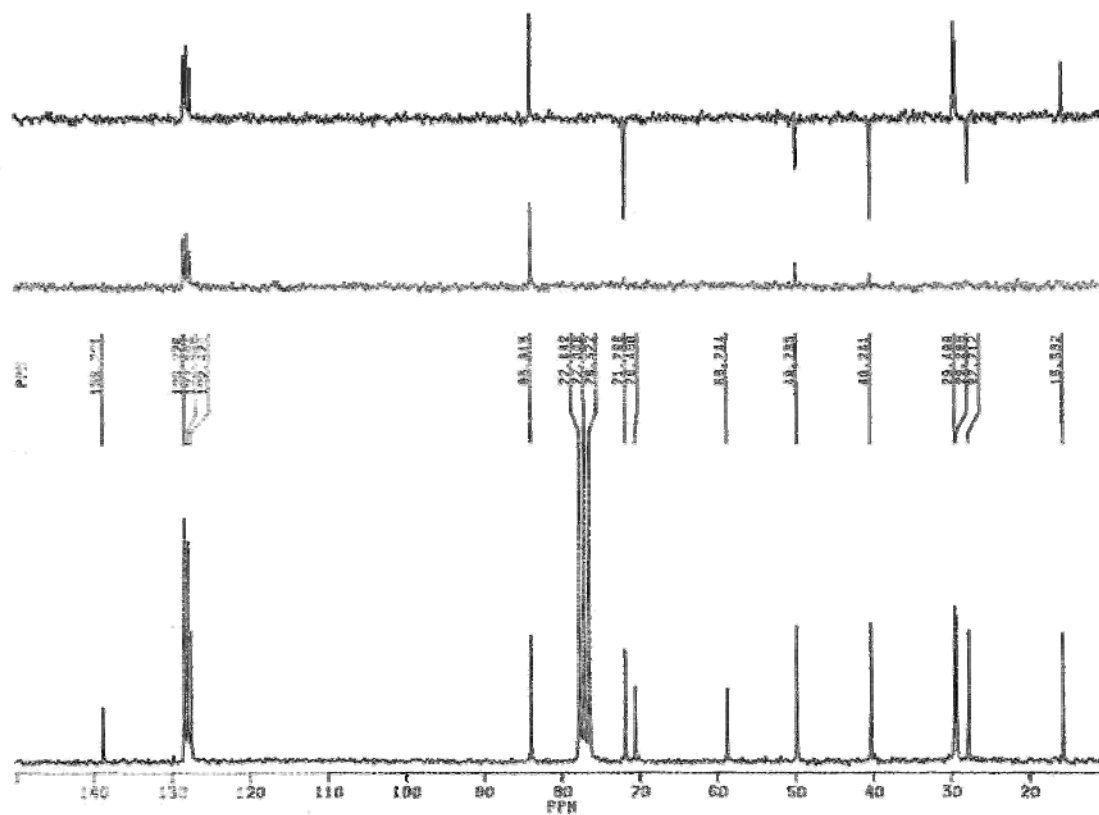


Fig. 56a

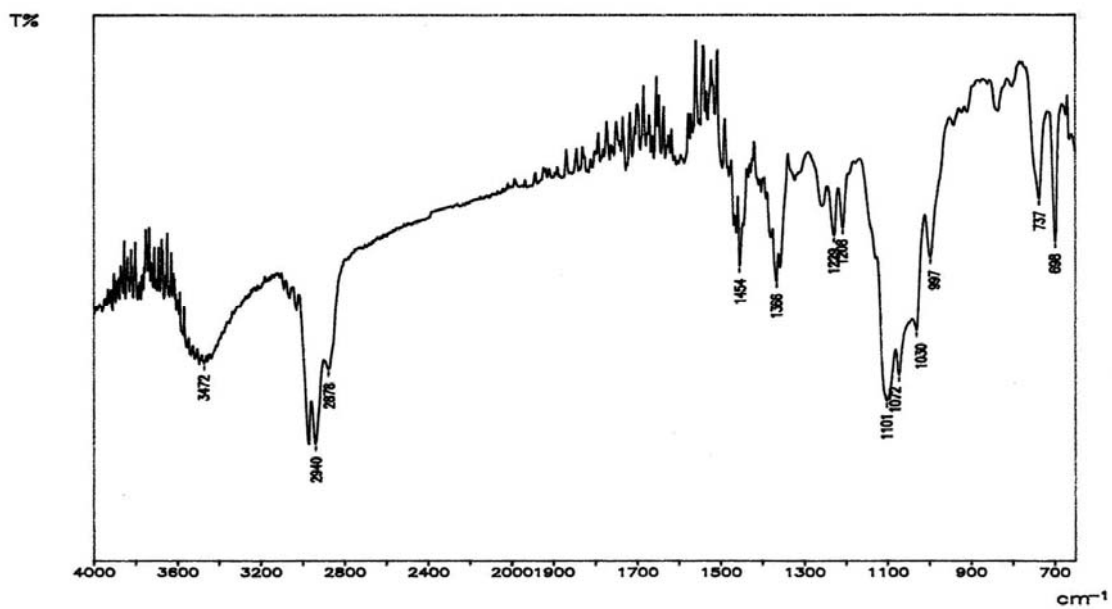


Fig. 56b

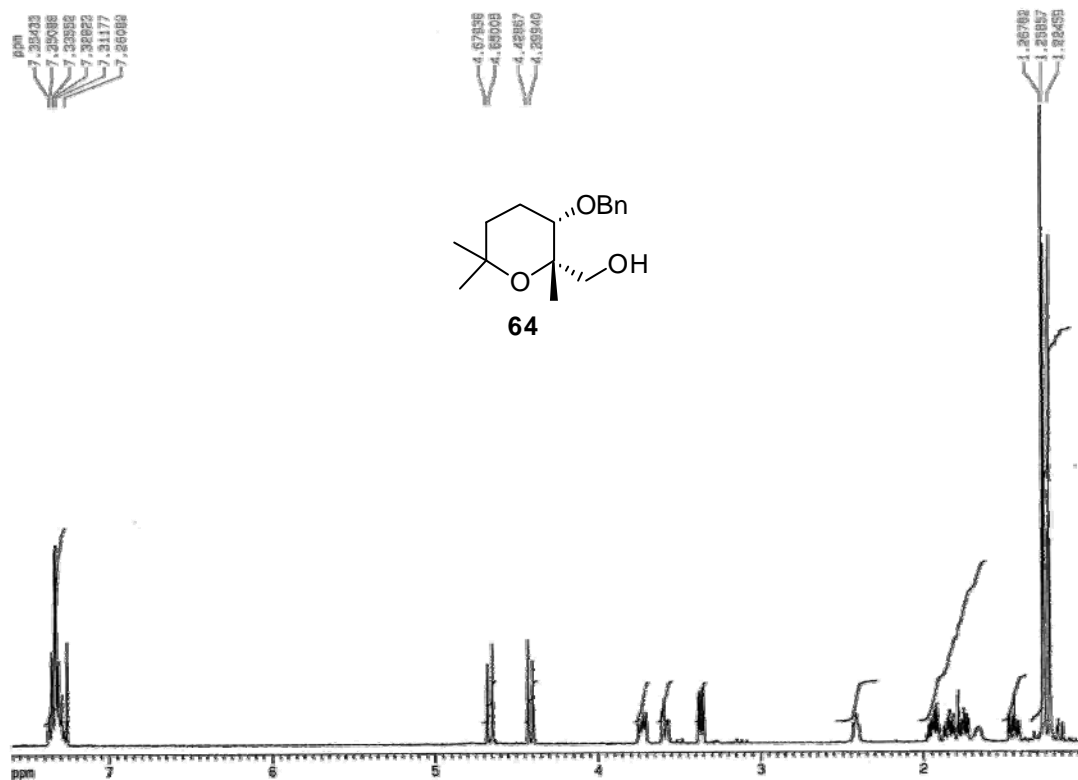


Fig. 56c

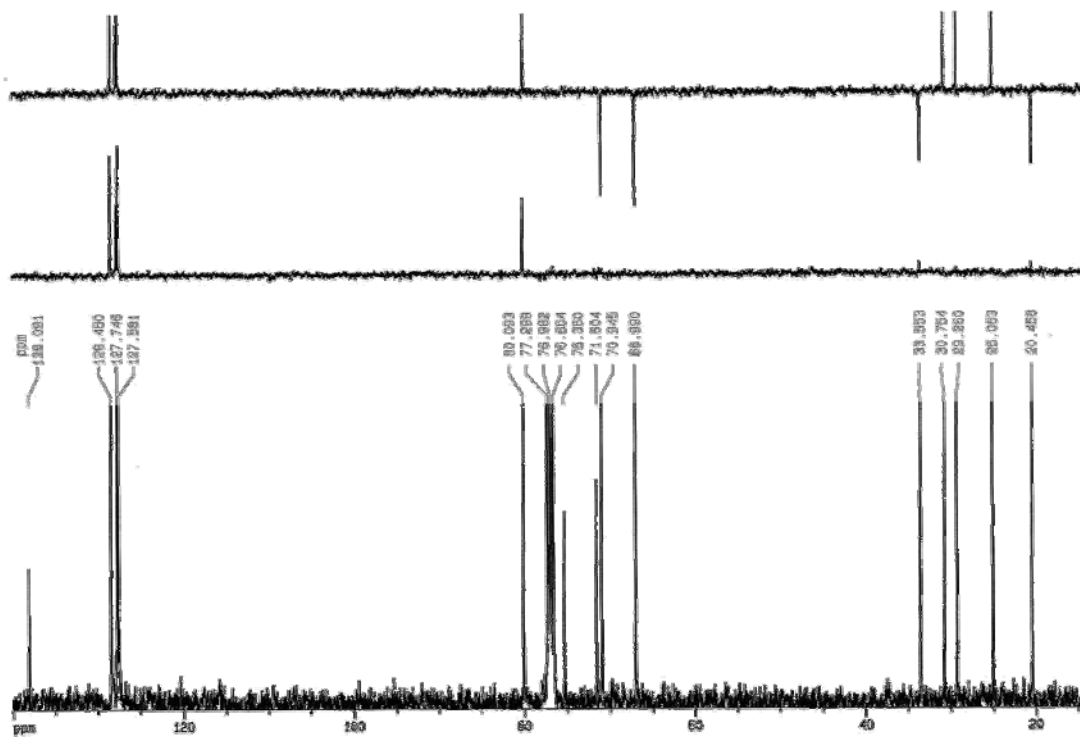


Fig. 56d

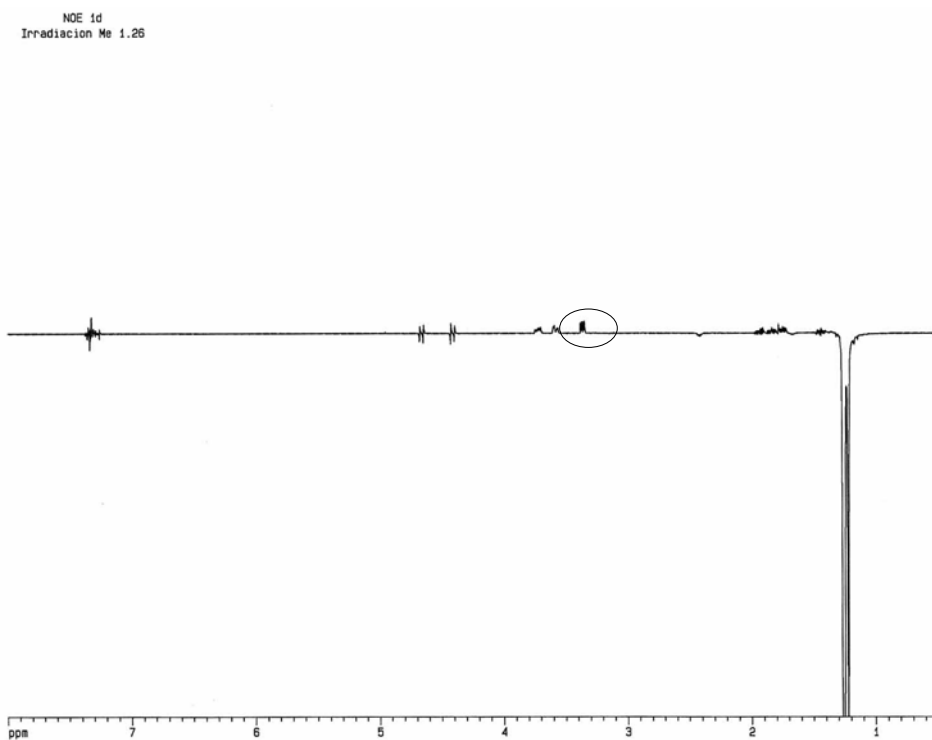


Fig. 57a

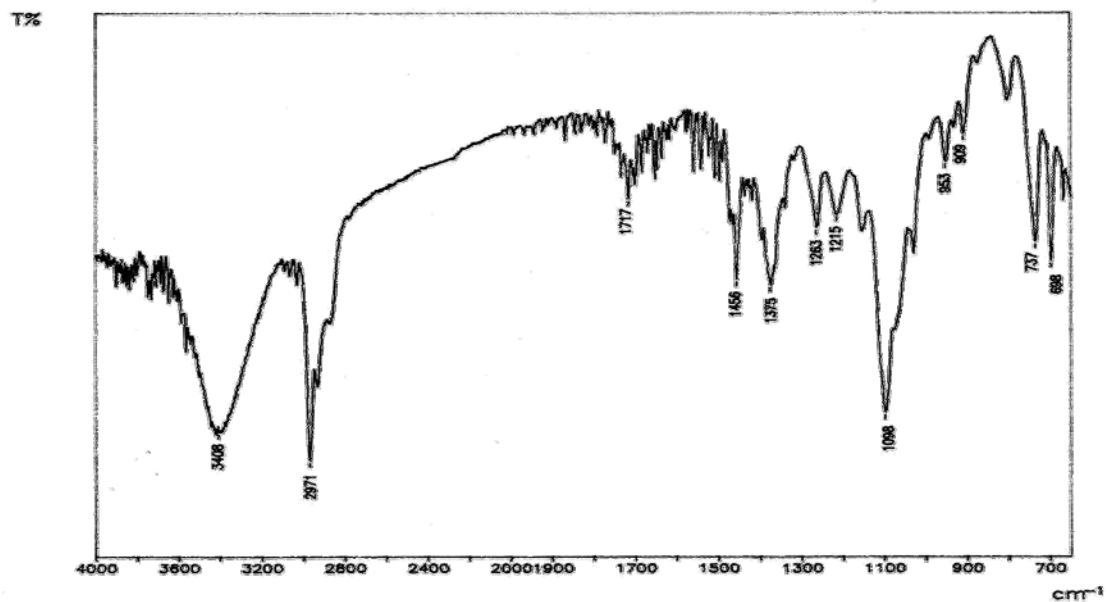


Fig. 57b

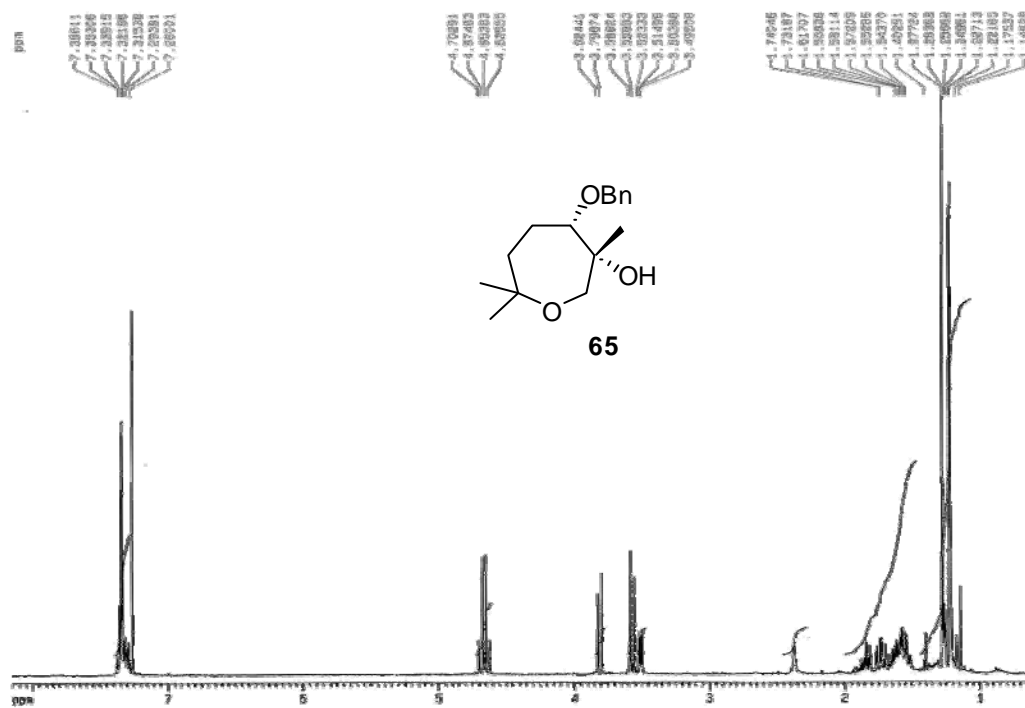


Fig. 57c

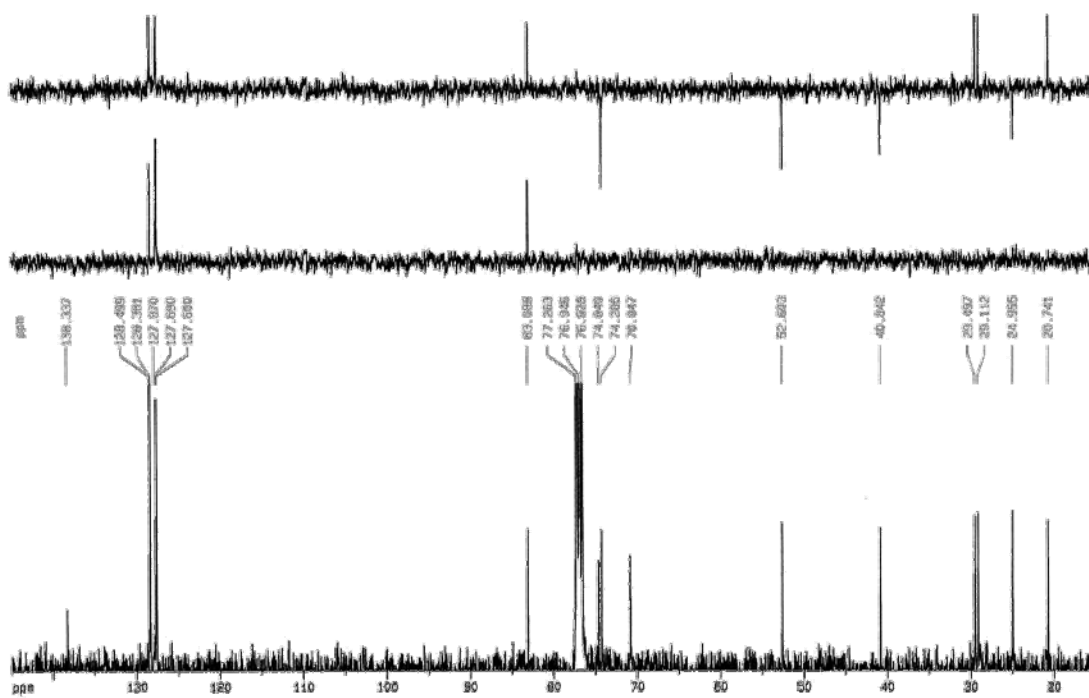


Fig. 58a

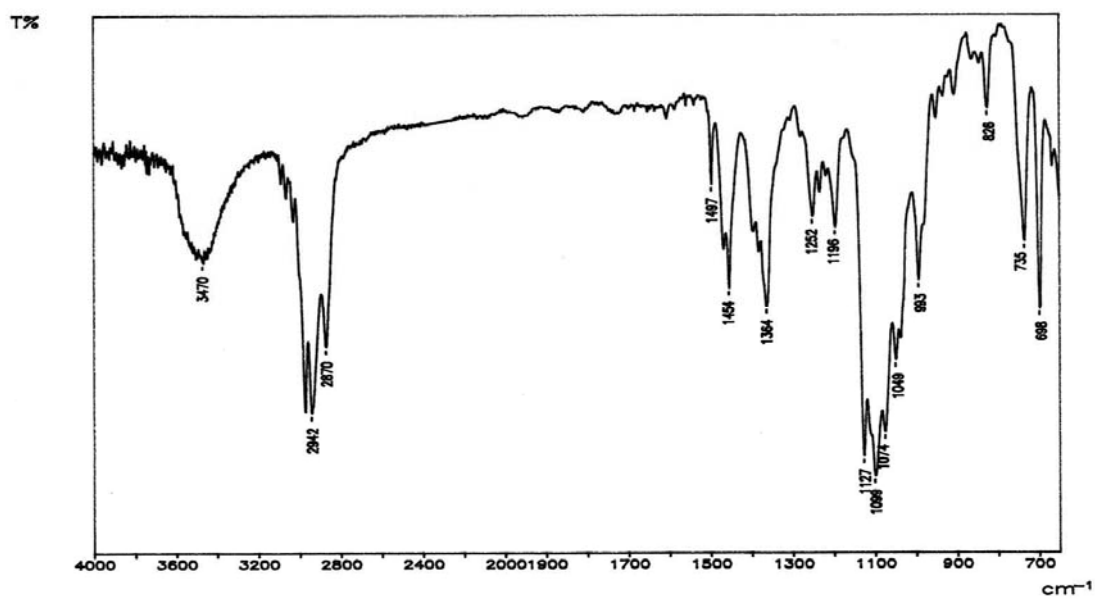


Fig. 58b

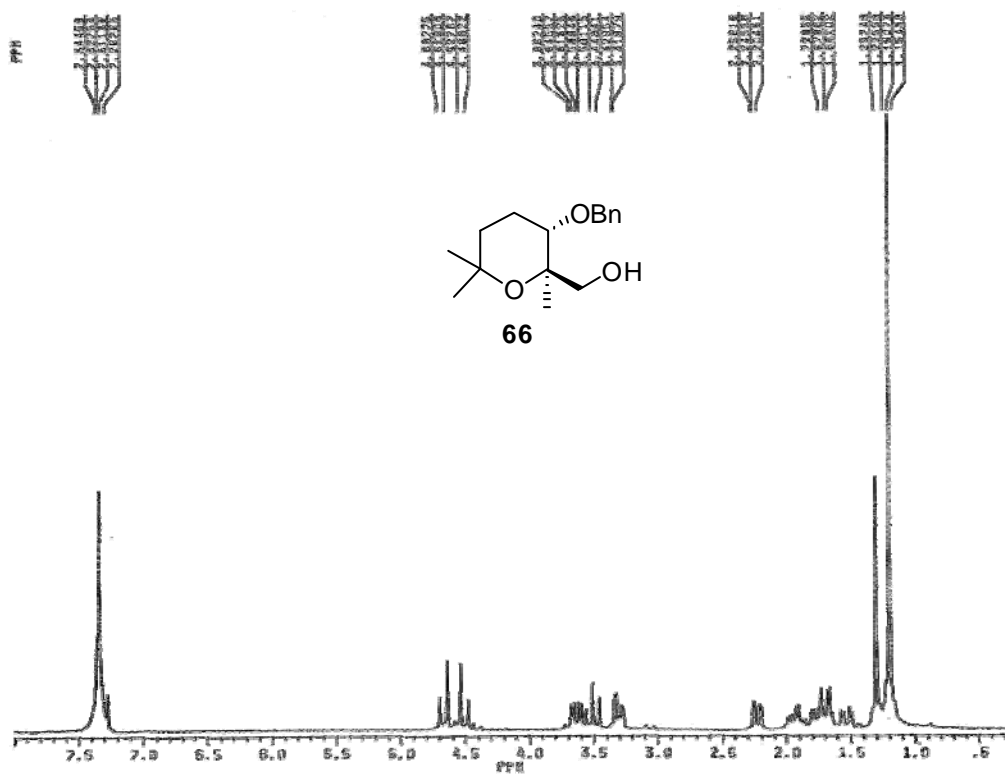


Fig. 58c

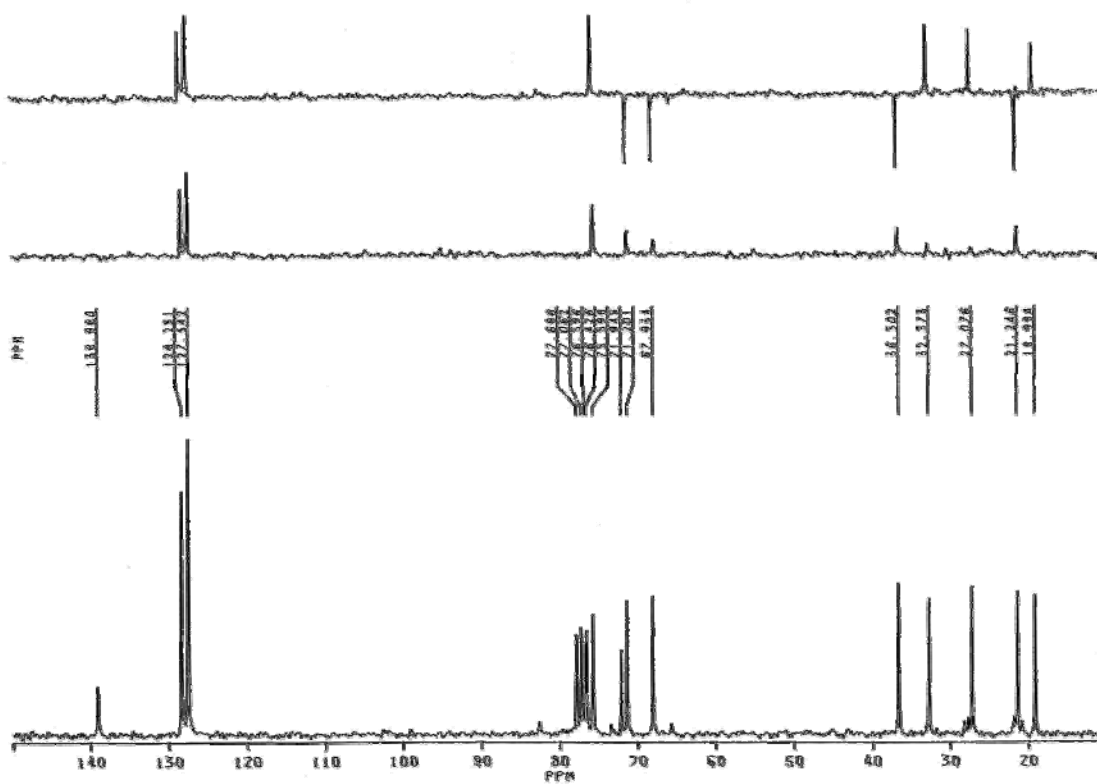


Fig. 58d

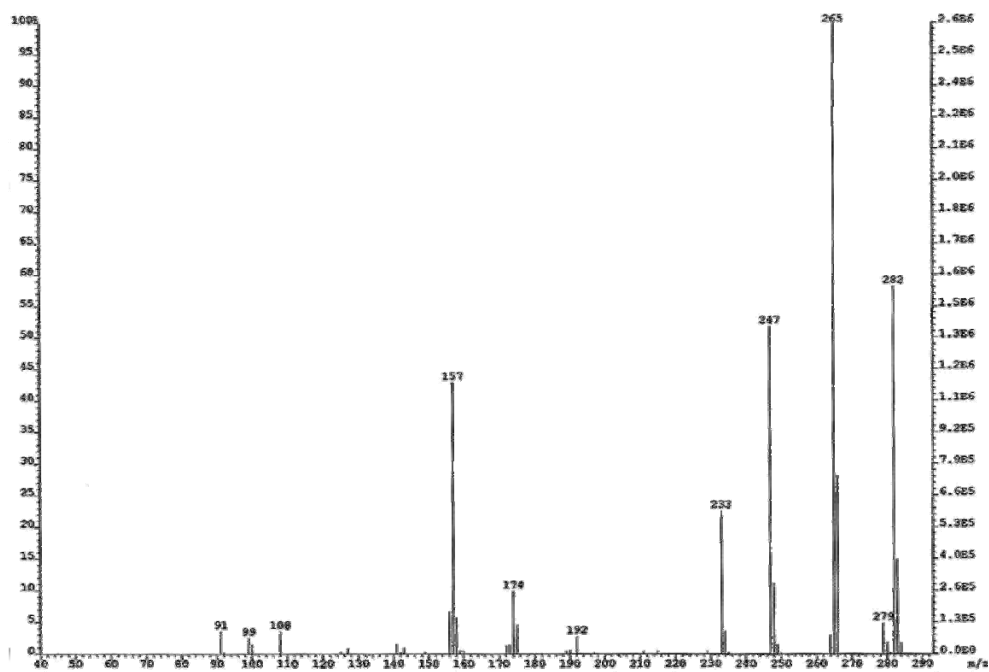


Fig. 59a

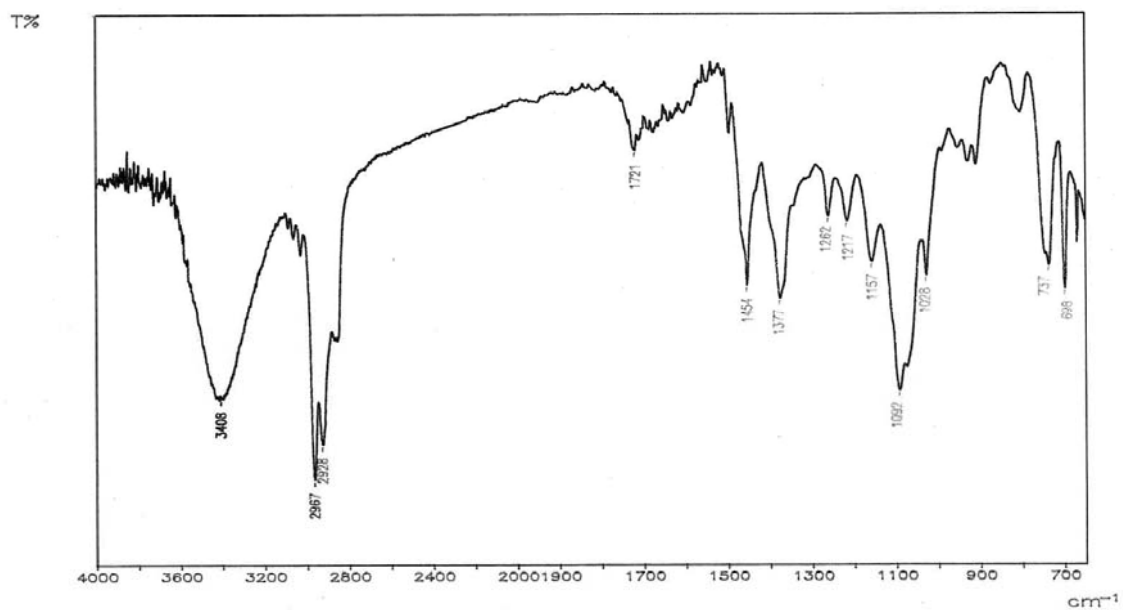


Fig. 59b

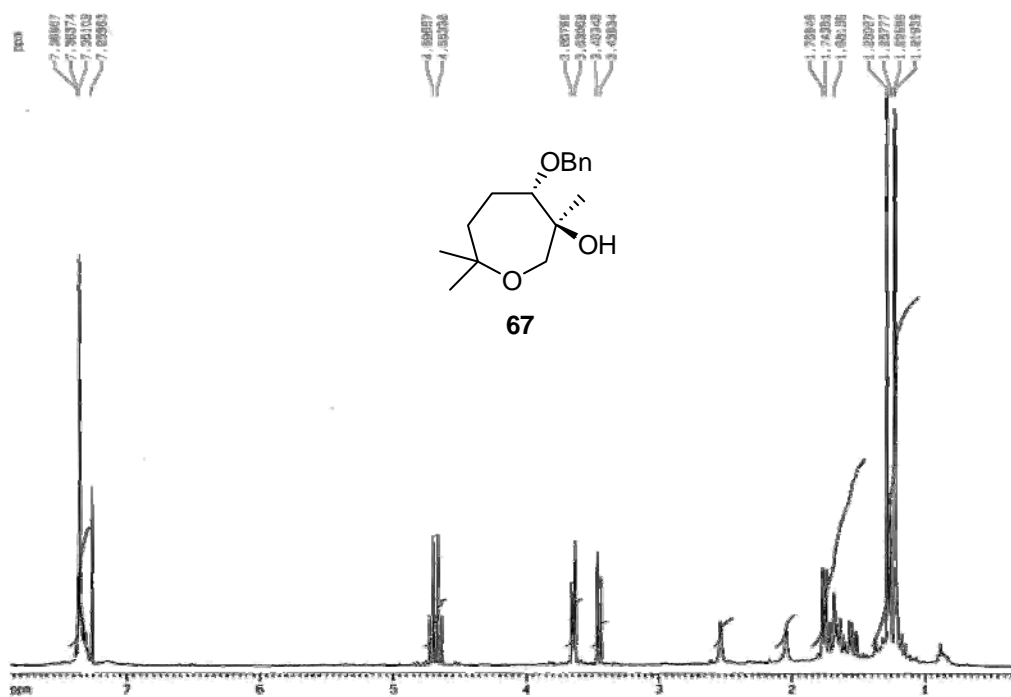


Fig. 59c

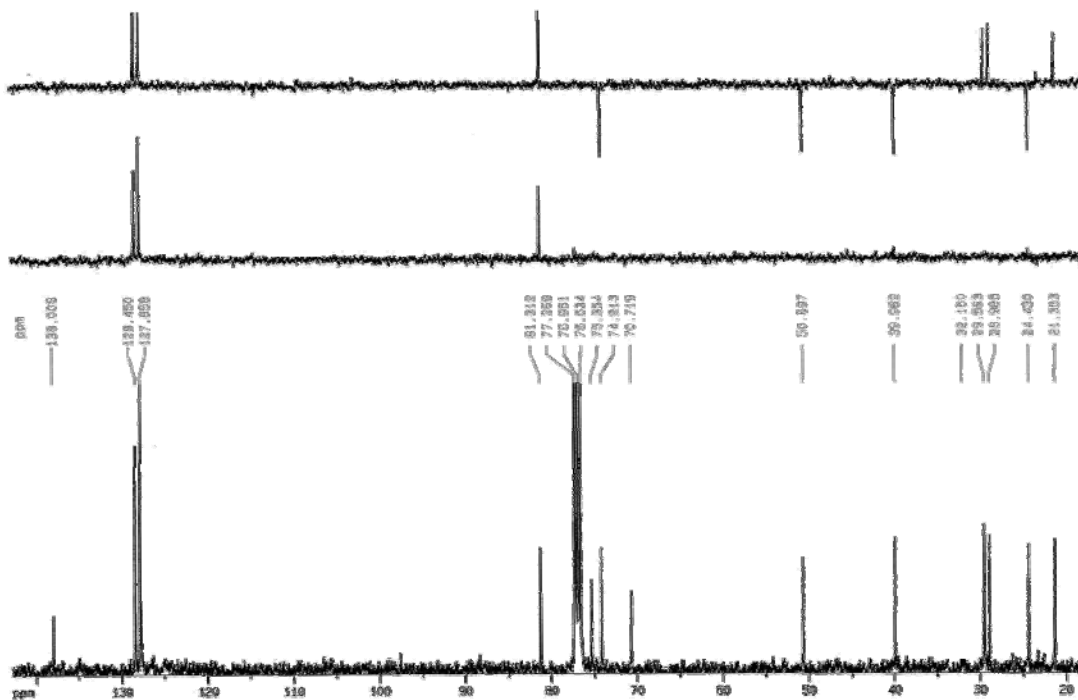


Fig. 59d

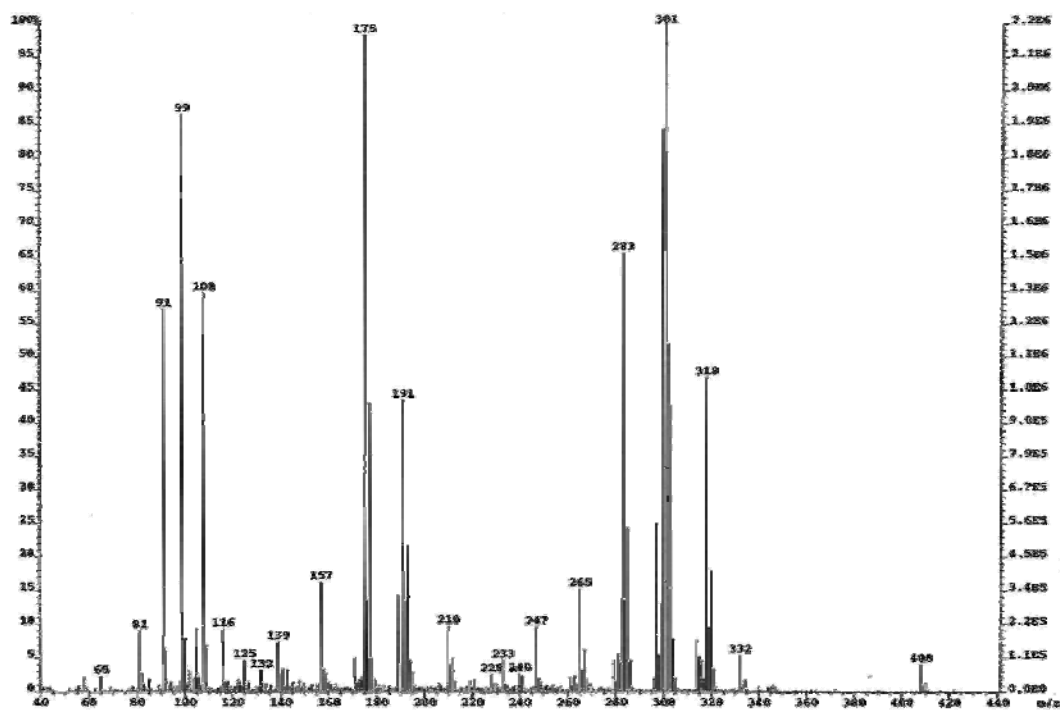


Fig. 60a

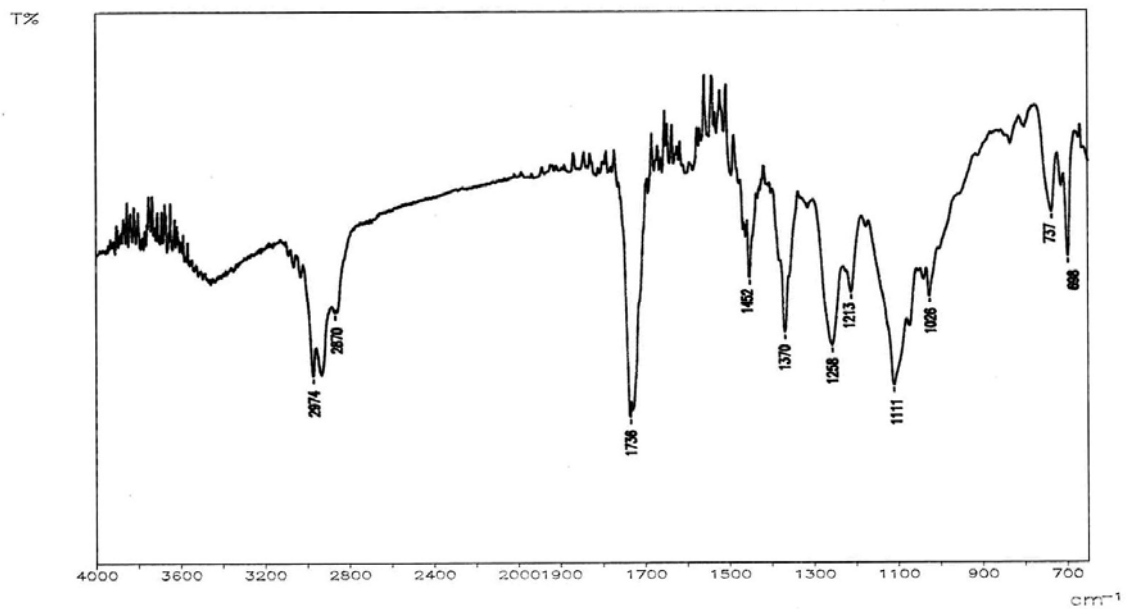


Fig. 60b

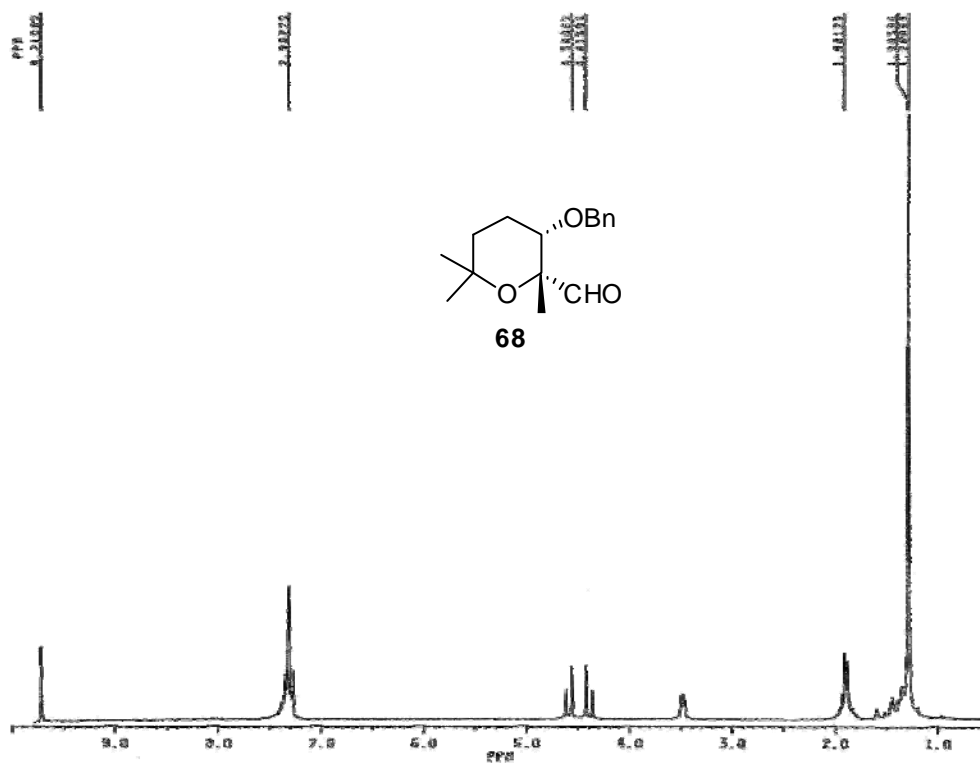


Fig. 60c

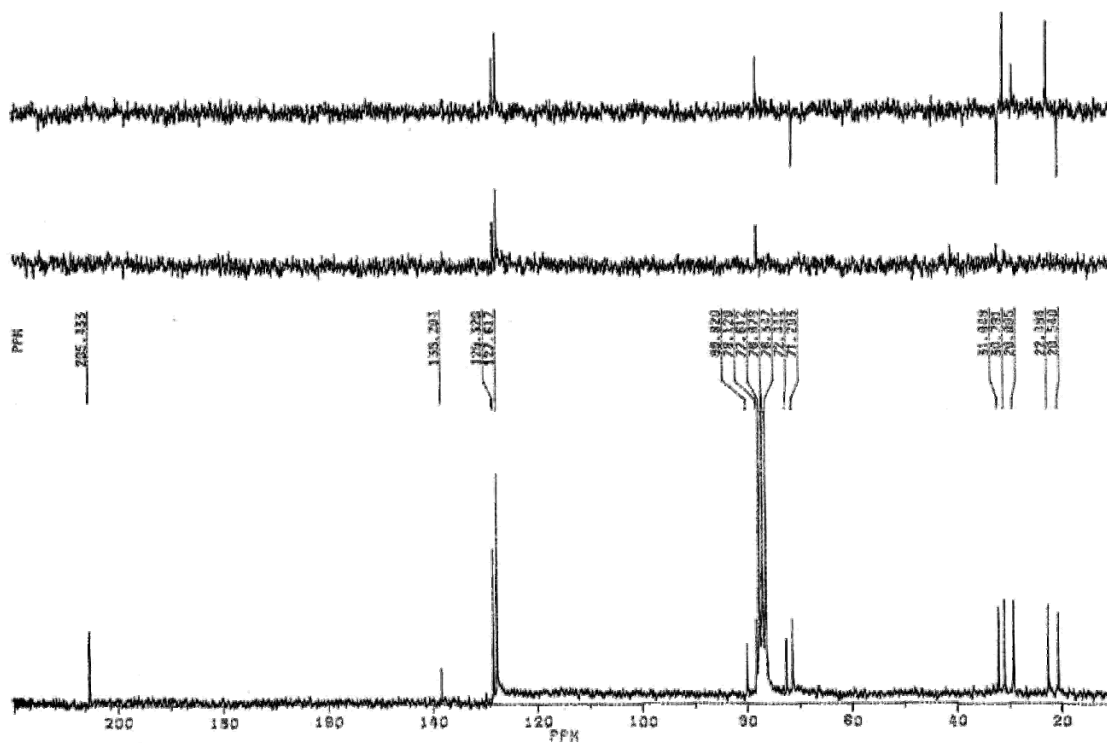


Fig. 60d

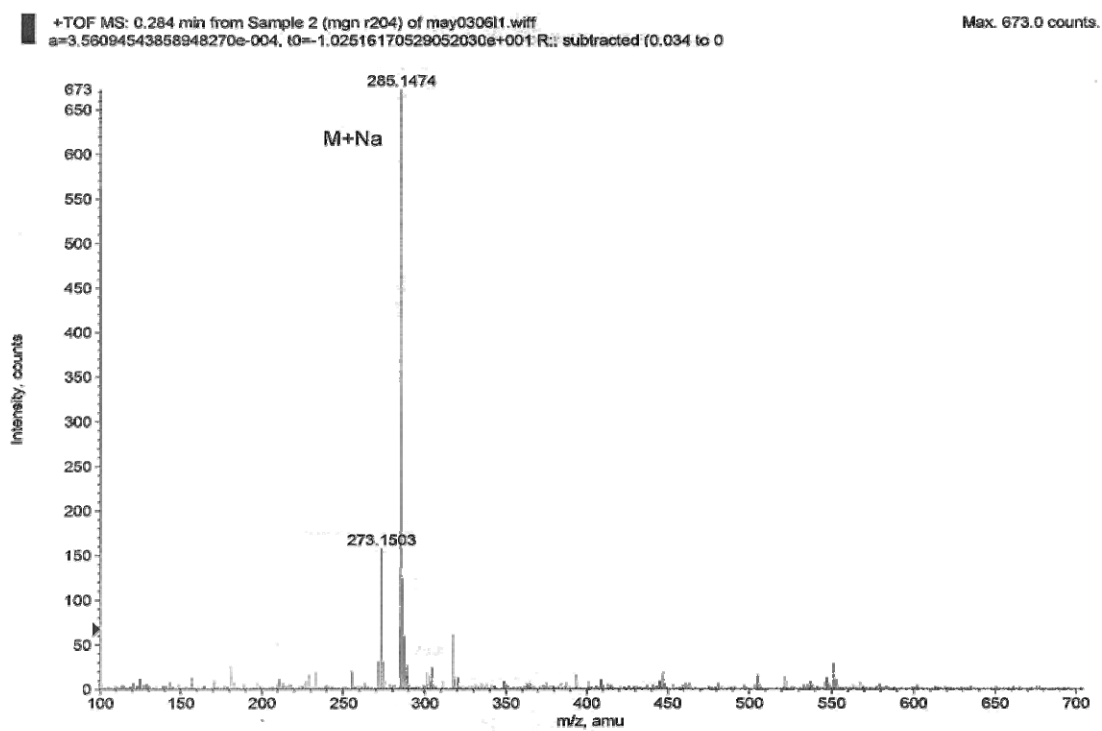


Fig. 61a

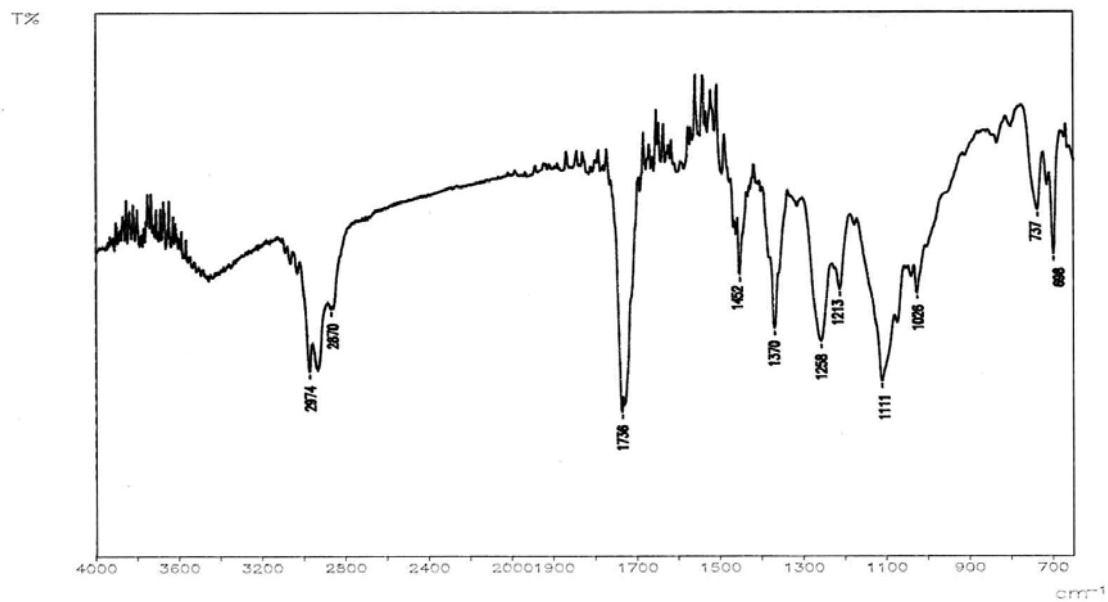


Fig. 61b

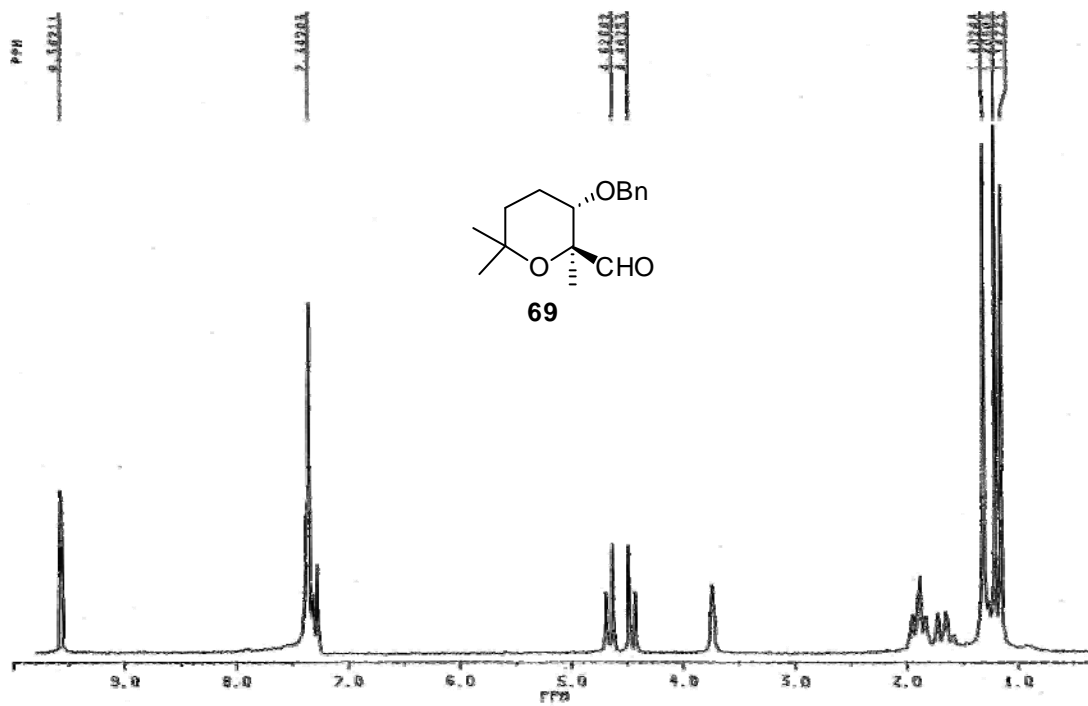


Fig. 61c

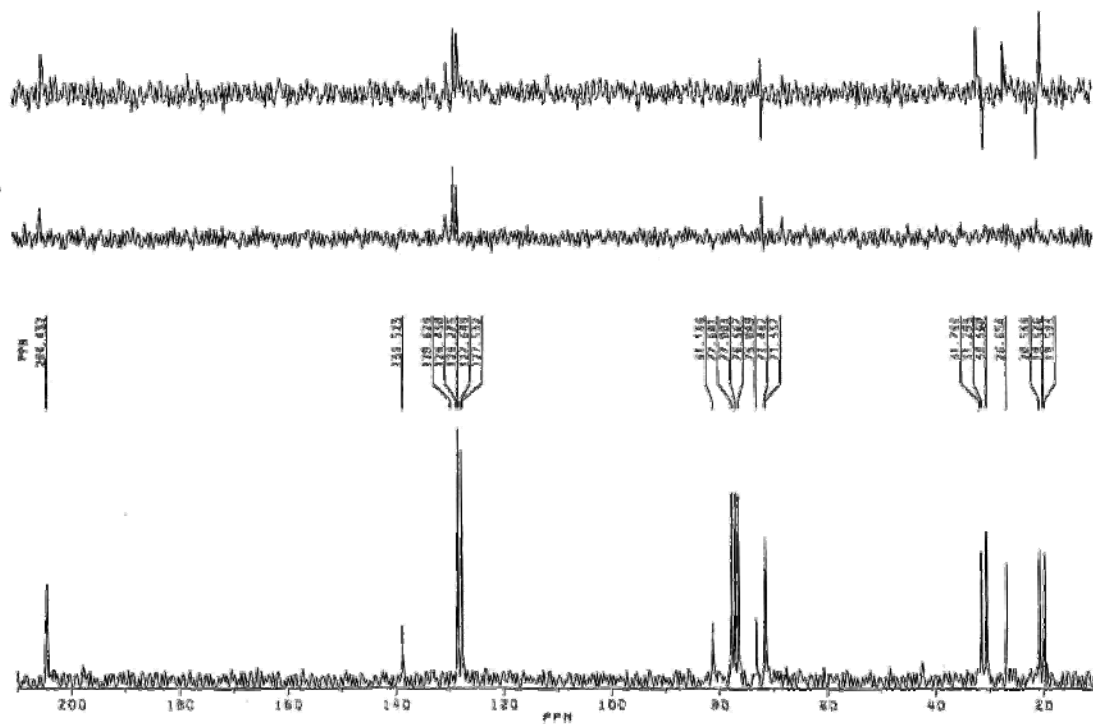


Fig. 61d

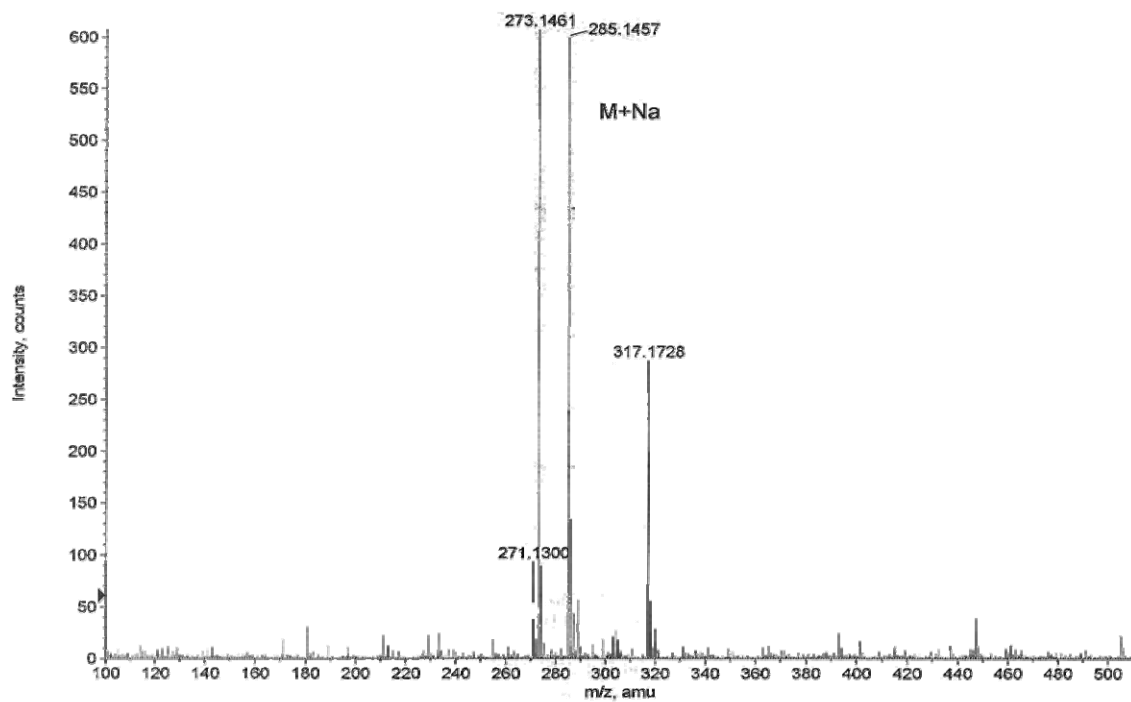


Fig. 62a

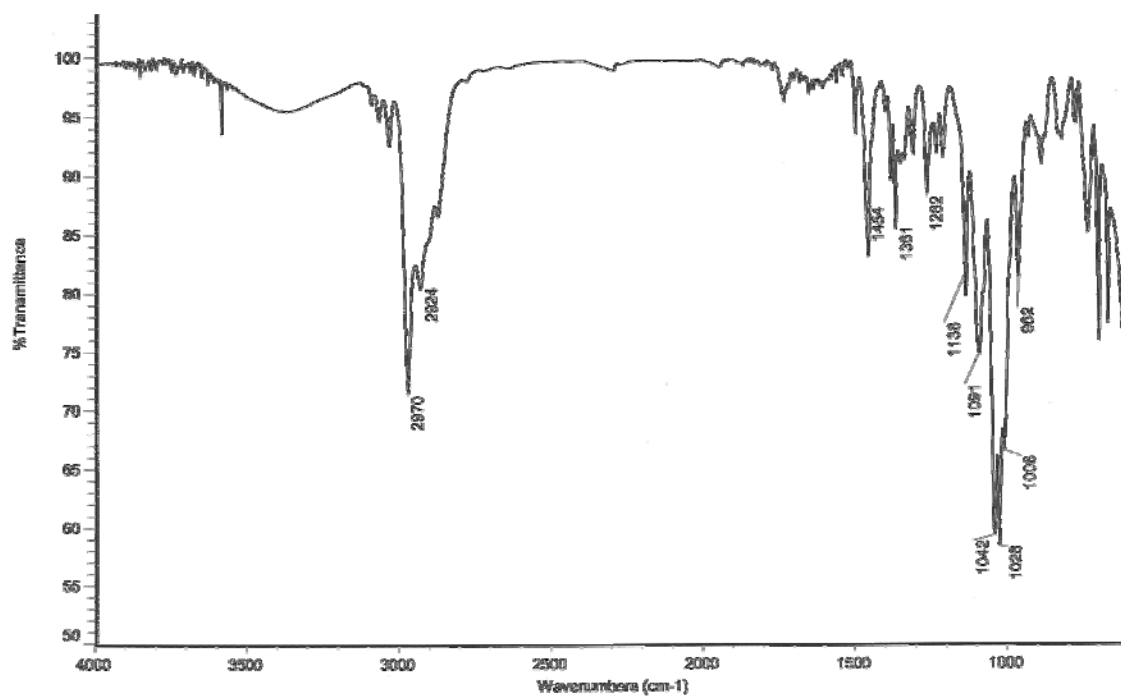


Fig. 62b

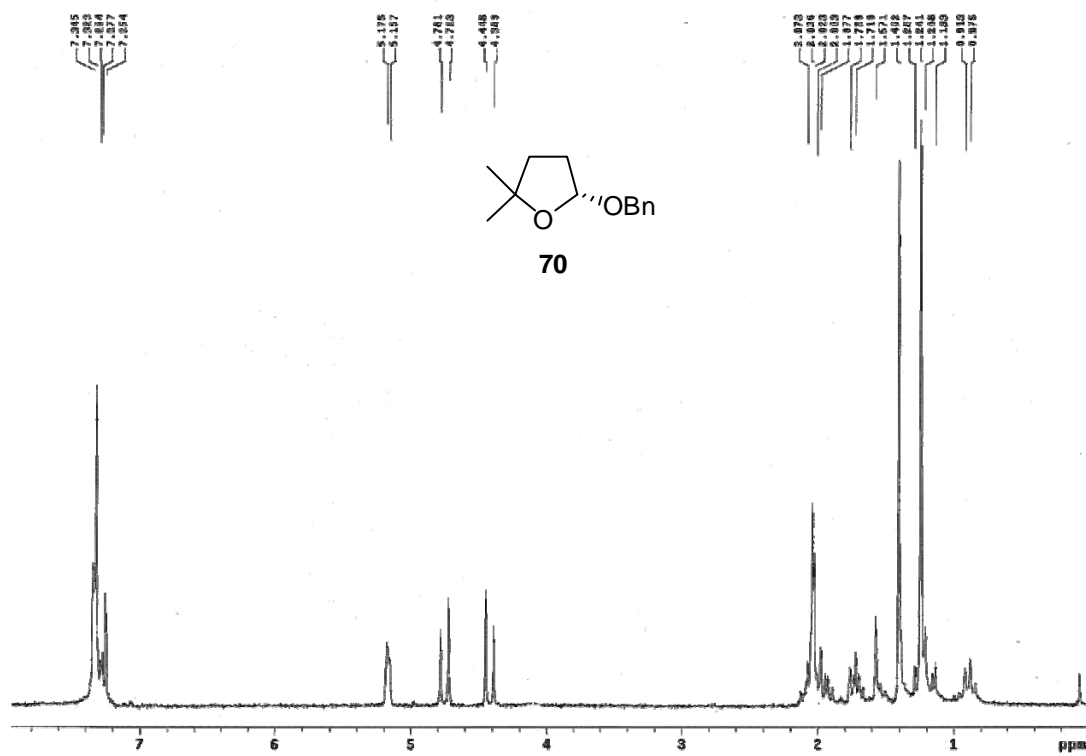


Fig. 62c

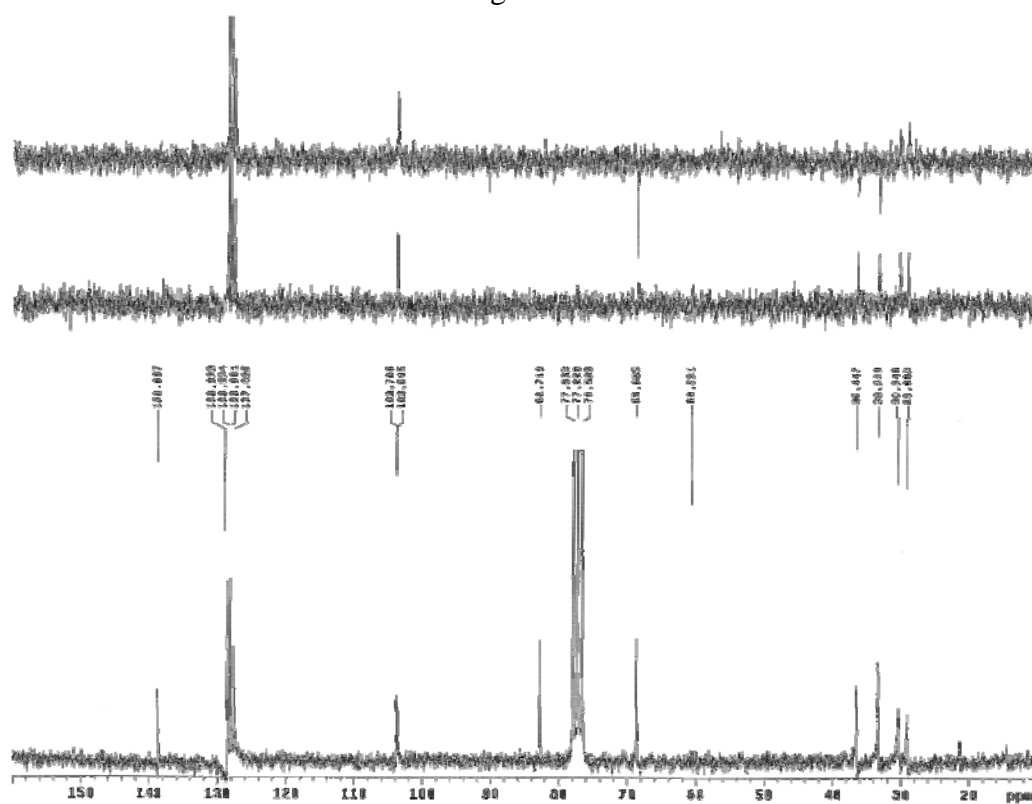


Fig. 62d

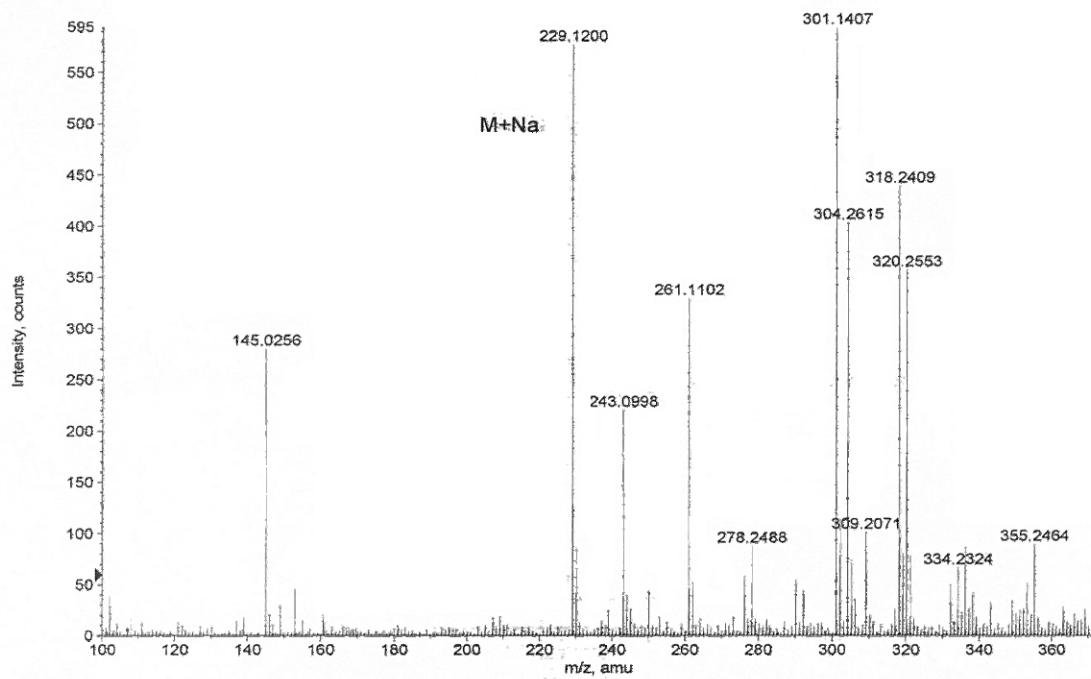


Fig. 62e-HPLC racémico

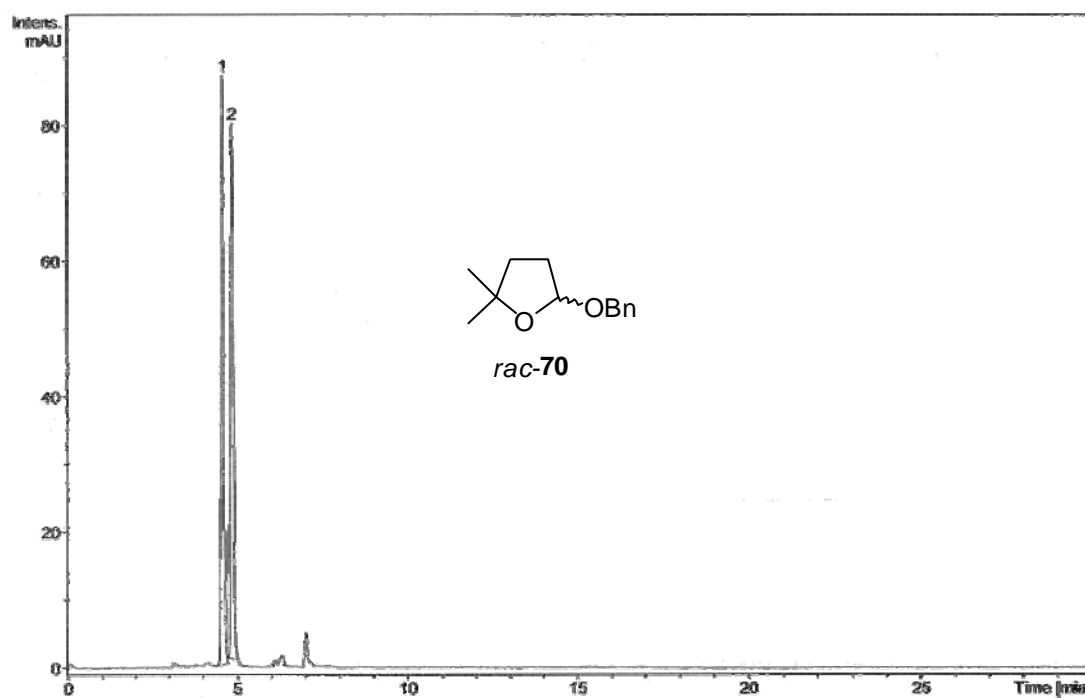


Fig. 62f- HPLC quiral

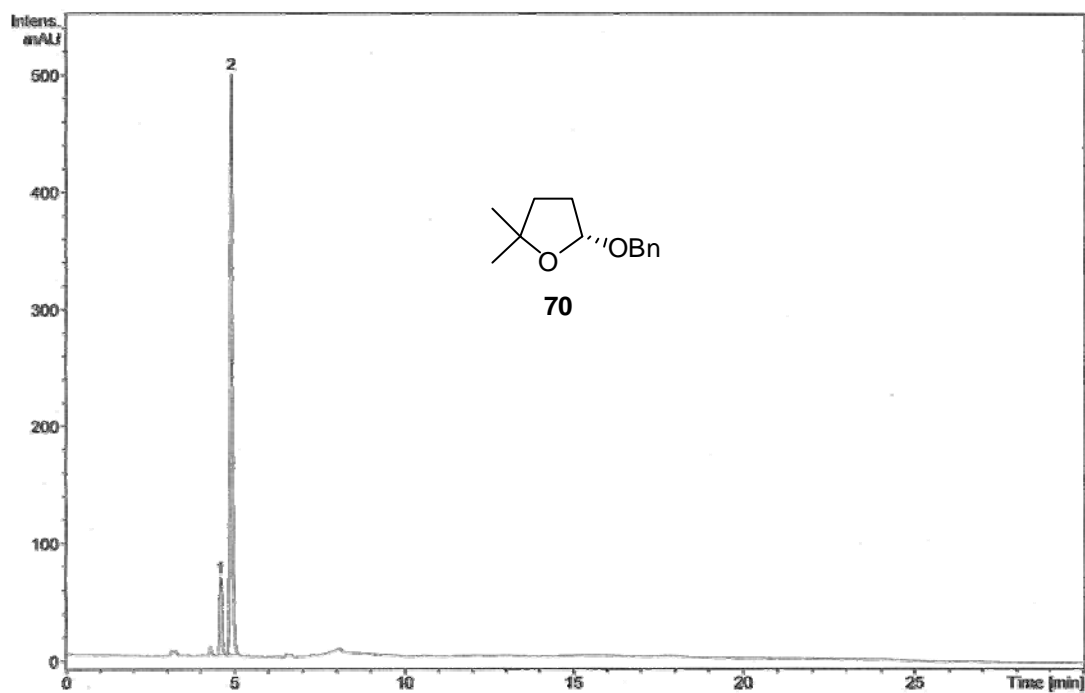


Fig. 63c

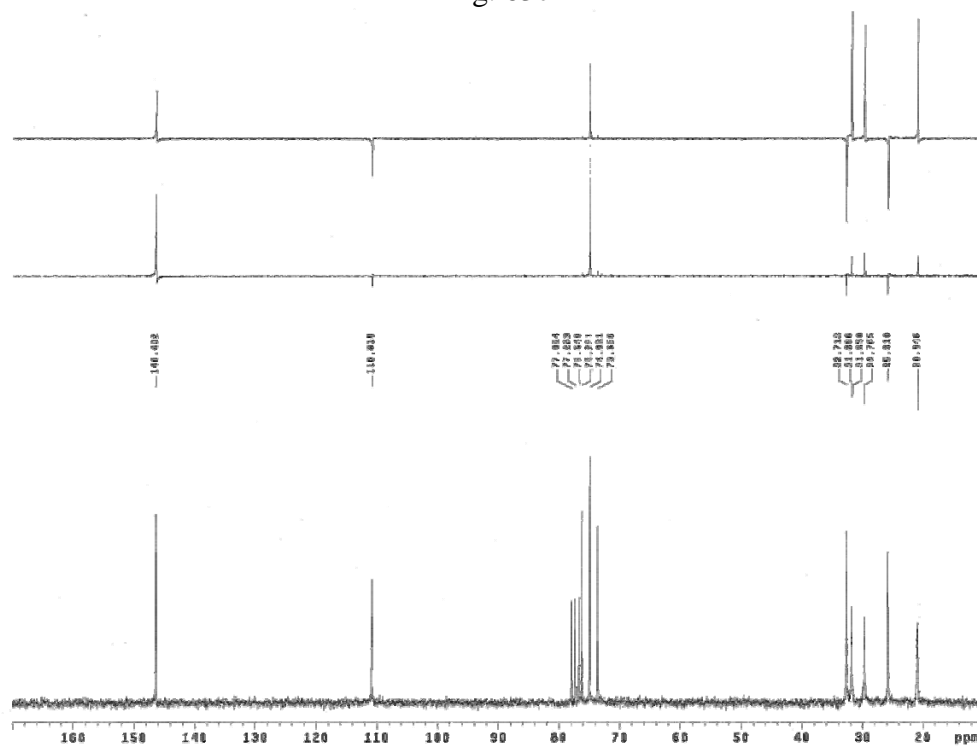


Fig. 63d

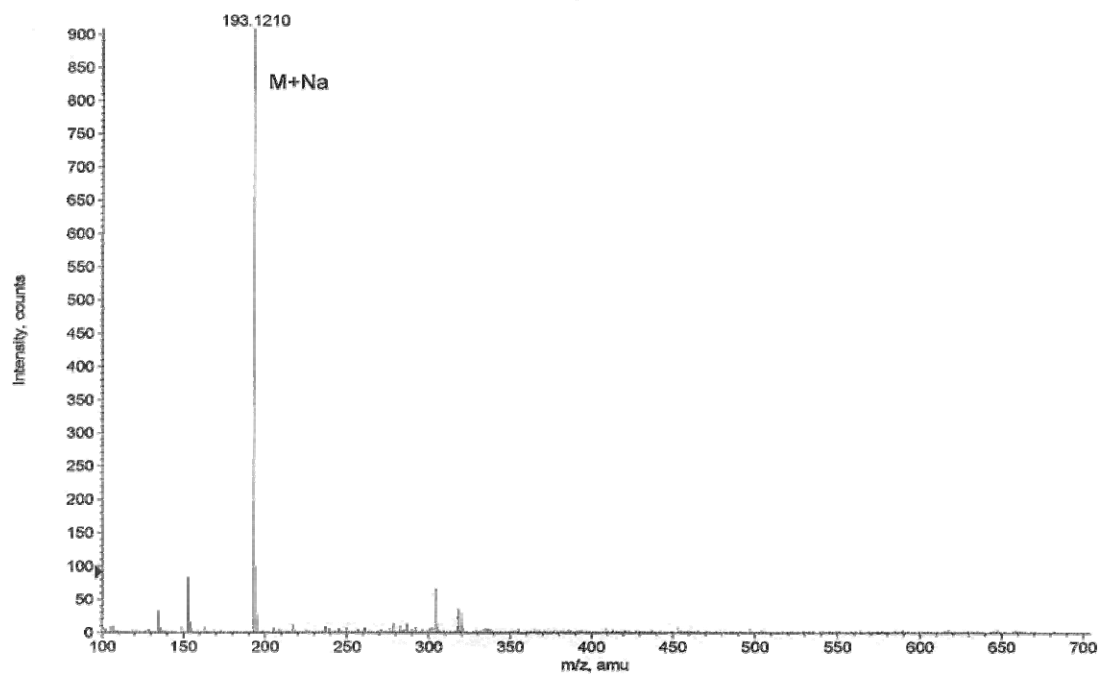


Fig. 64a

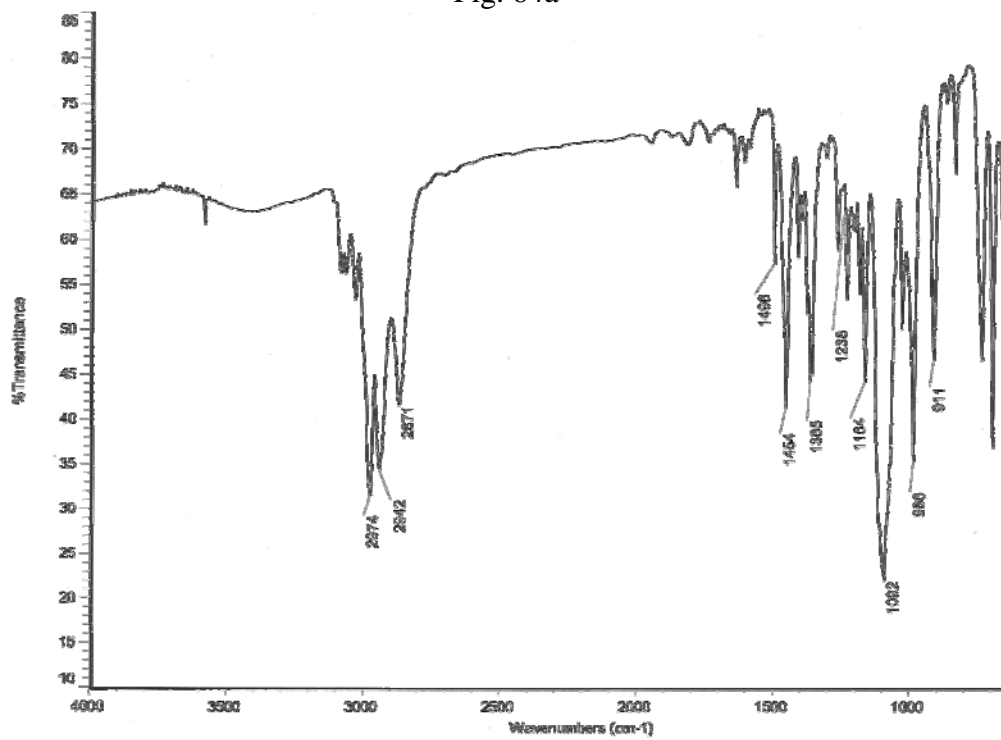


Fig. 64b

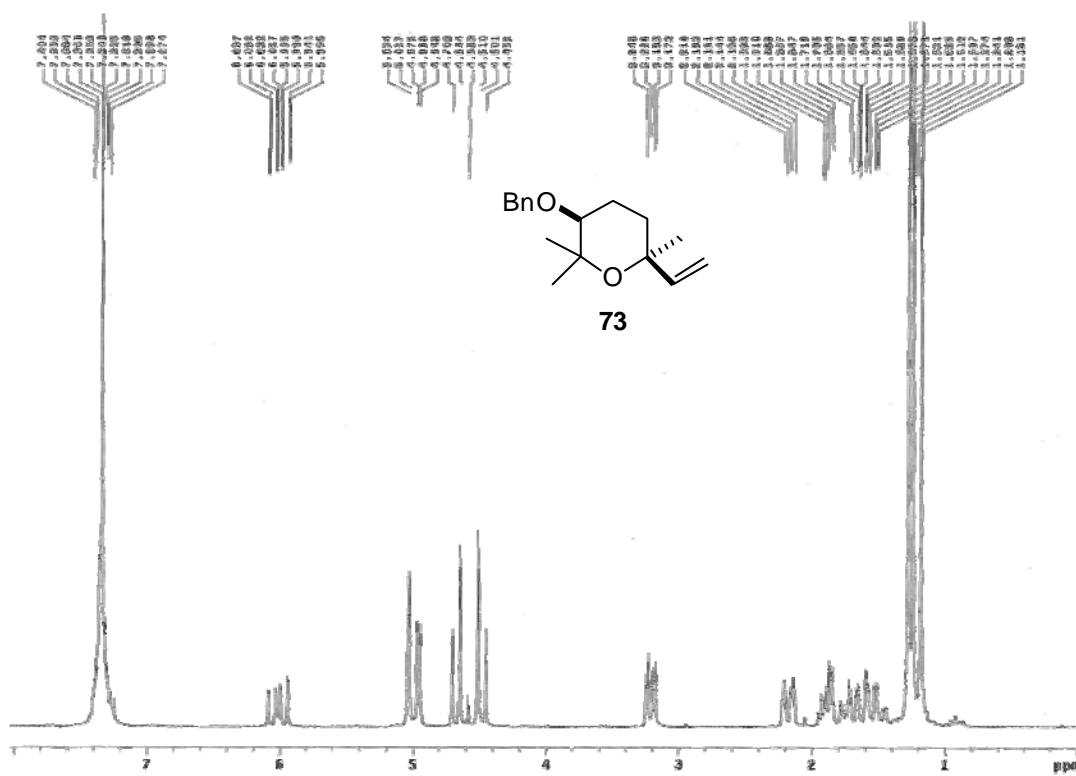


Fig. 64c

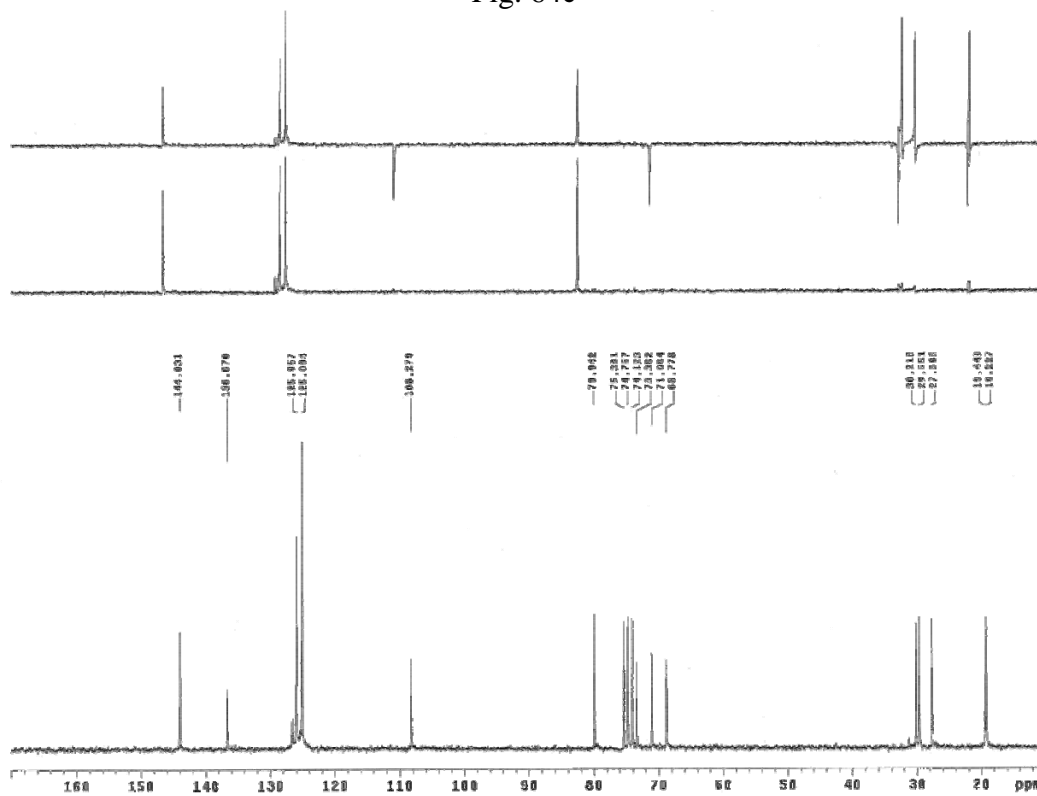


Fig. 64d

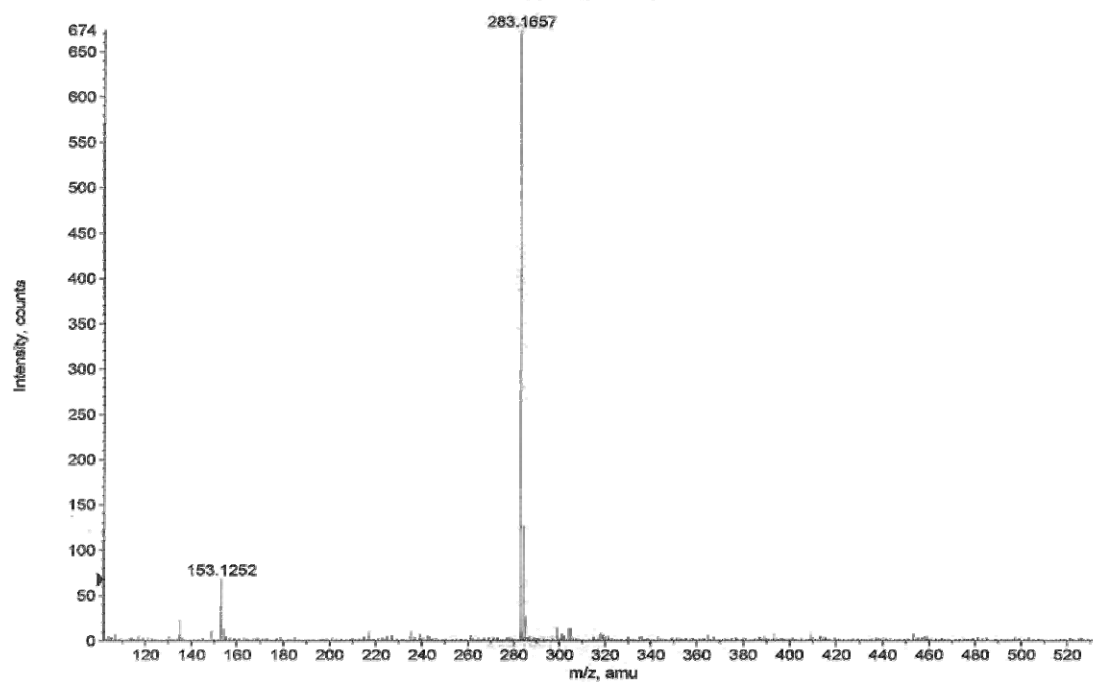


Fig. 65c

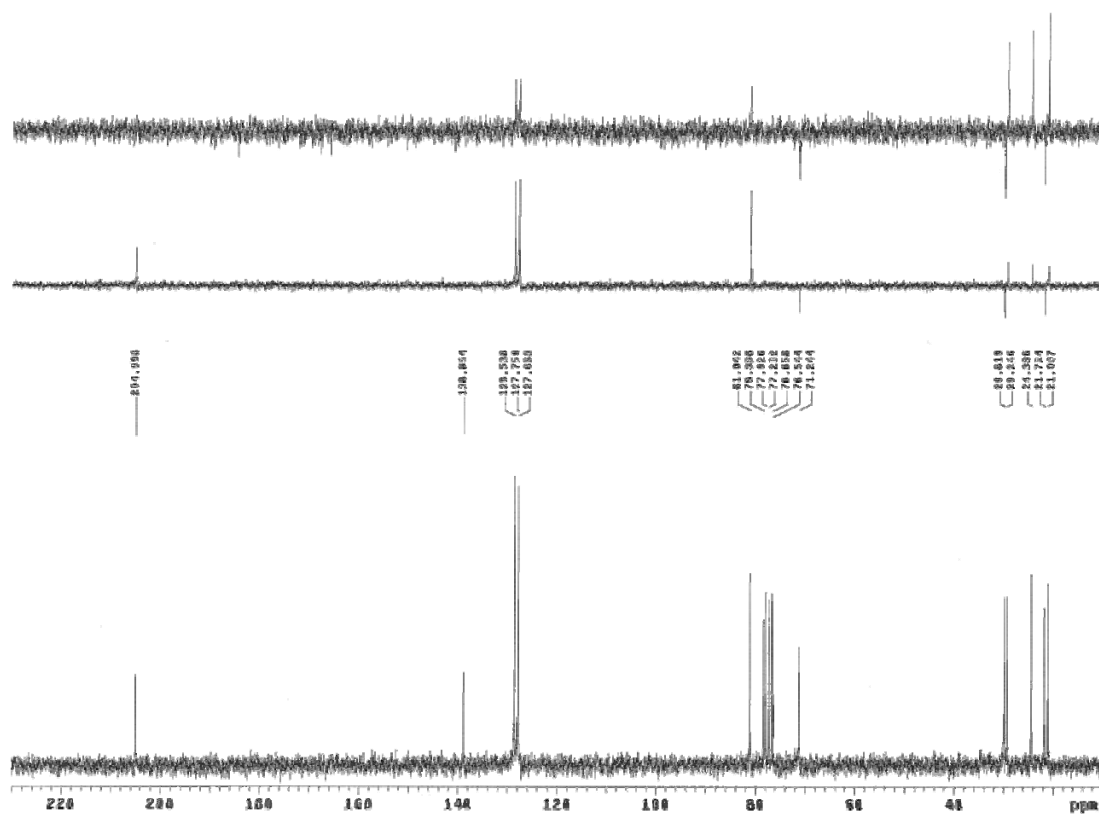


Fig. 66a

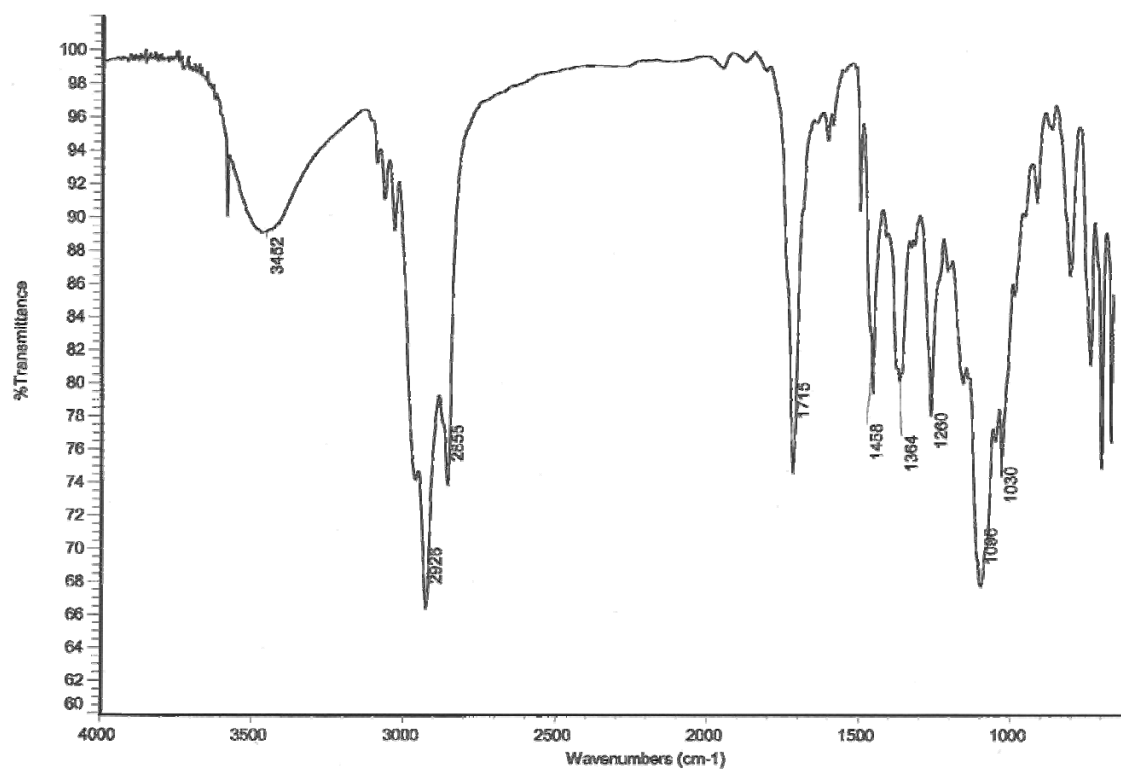


Fig. 66b

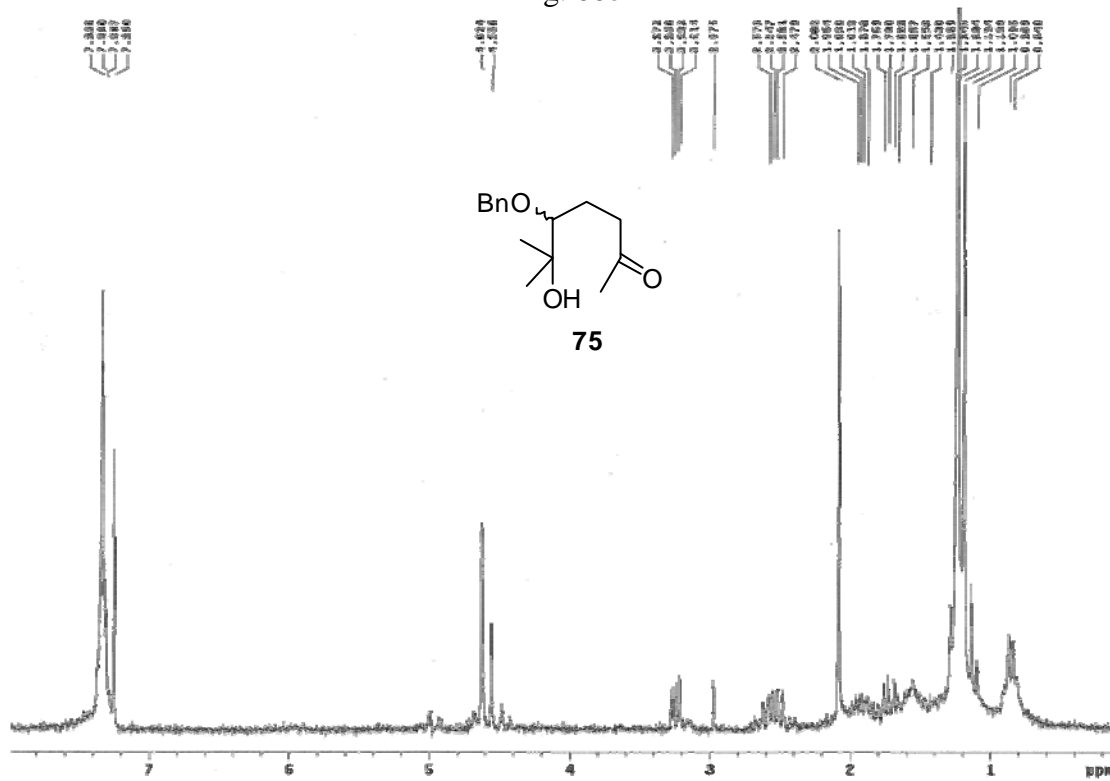


Fig. 66c

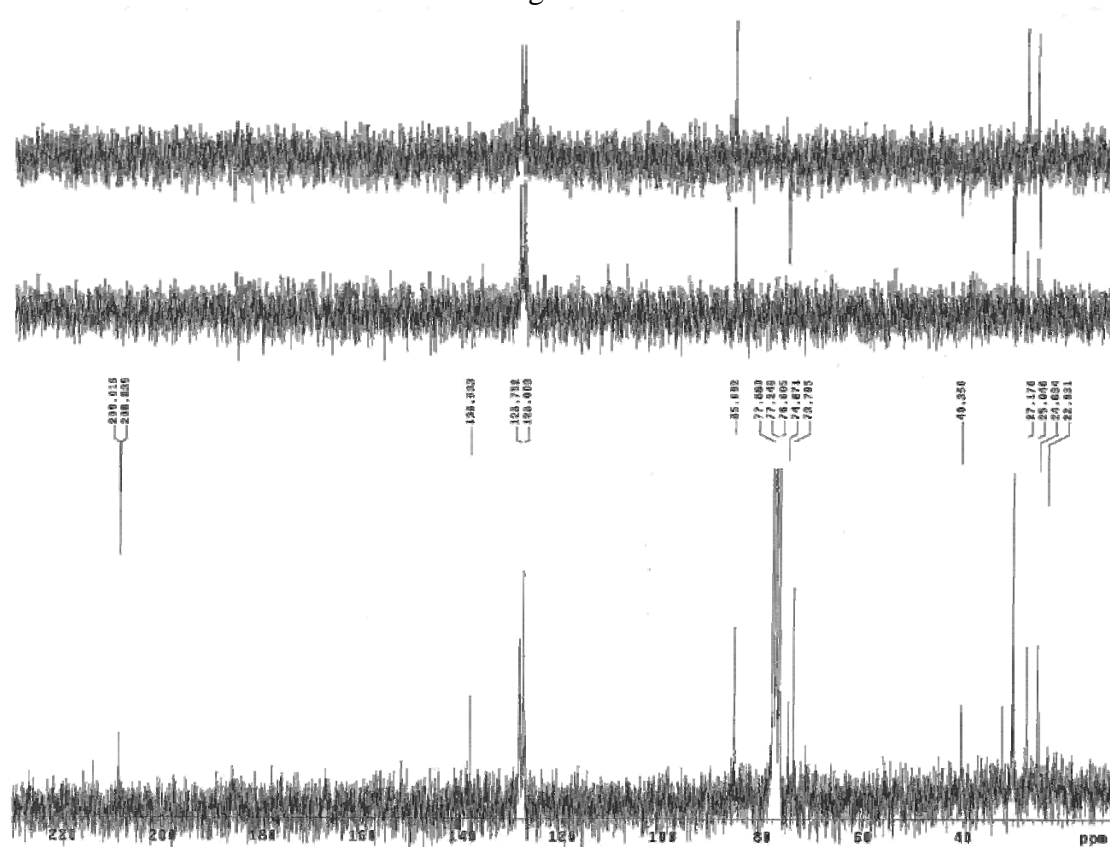


Fig. 66d

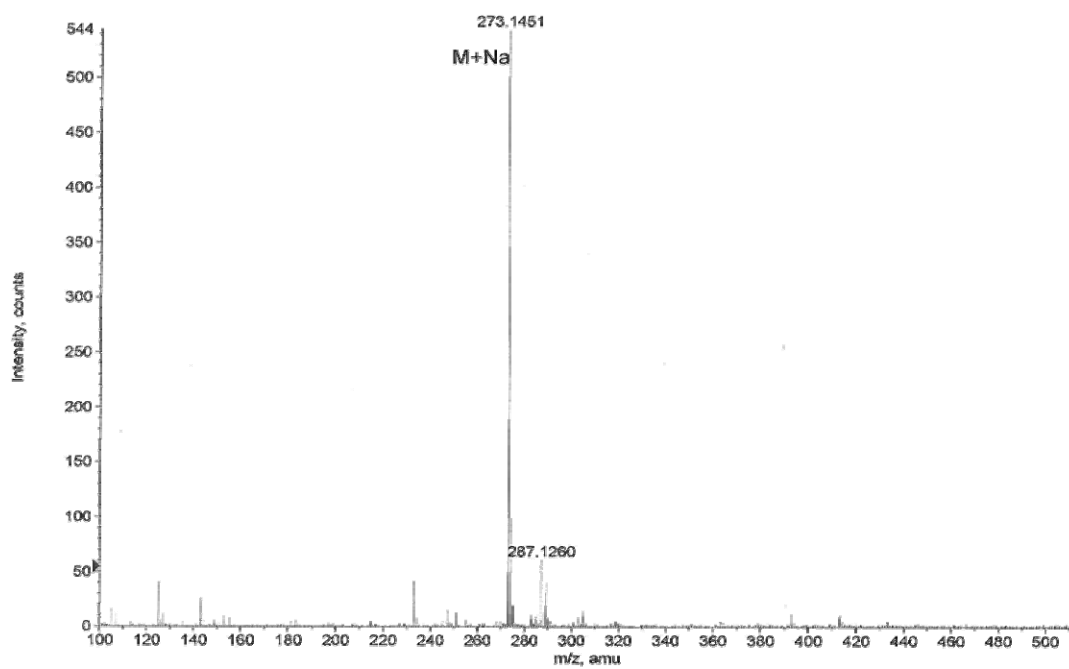


Fig. 67a

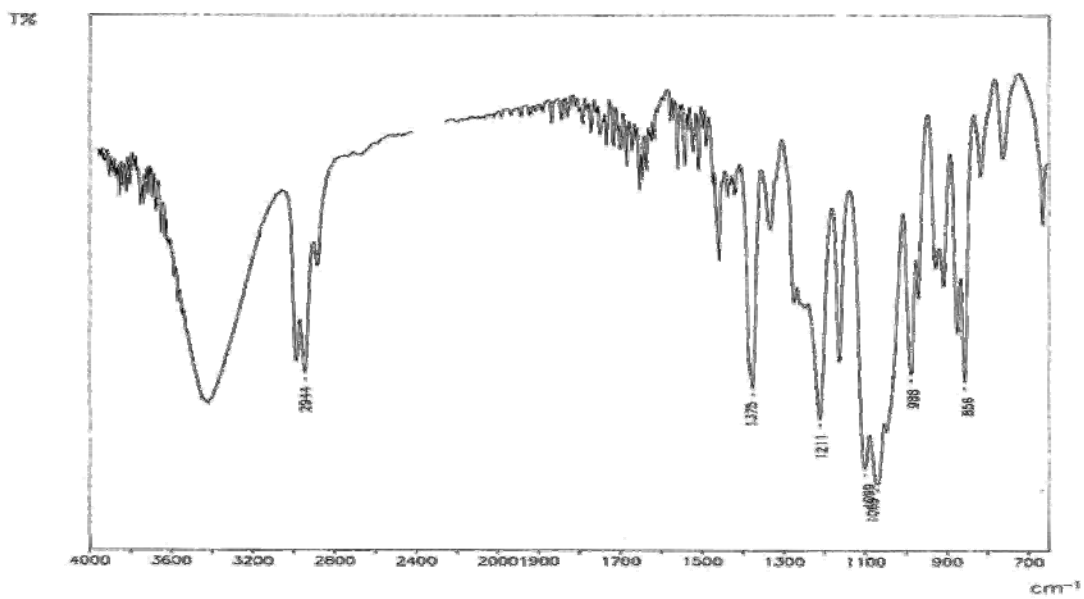


Fig. 67b

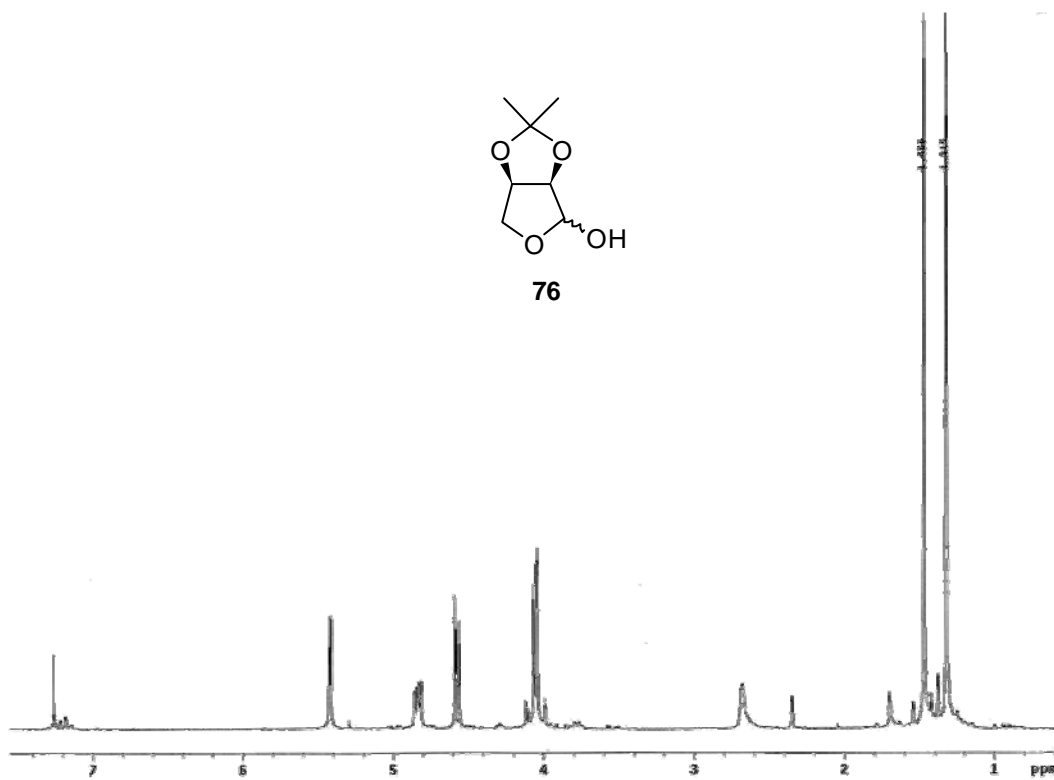


Fig. 67c

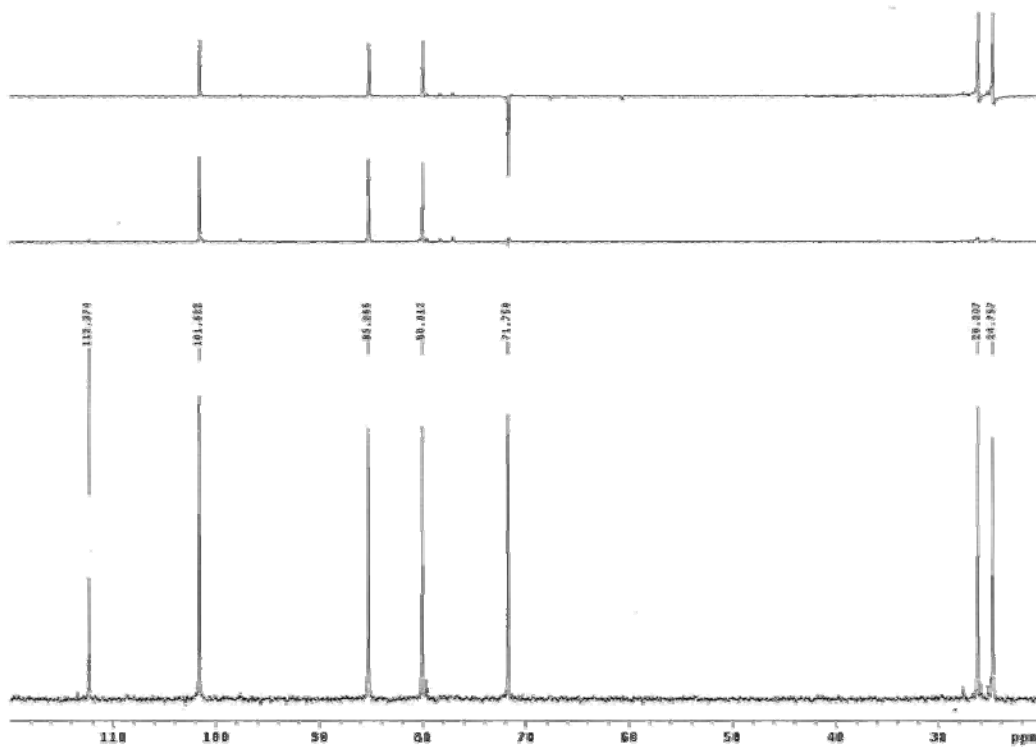


Fig. 68a

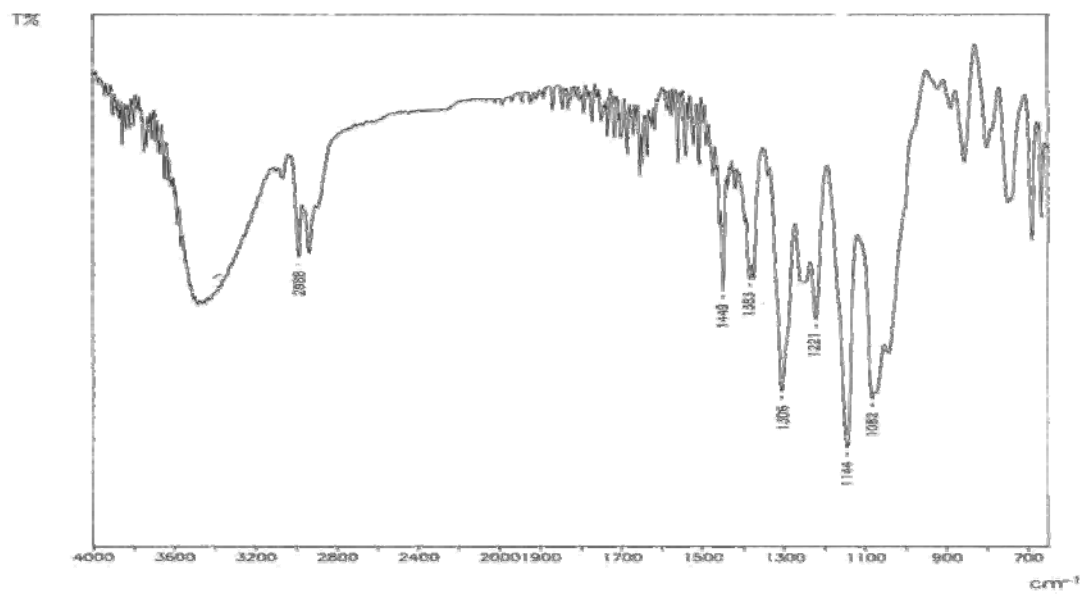


Fig. 68b

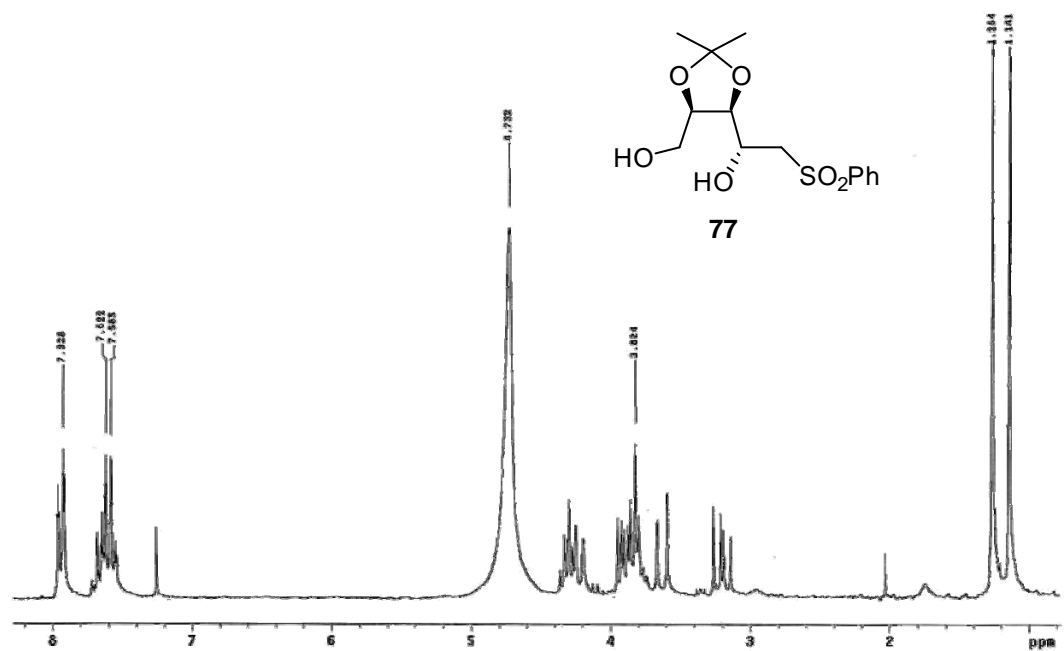


Fig. 68c

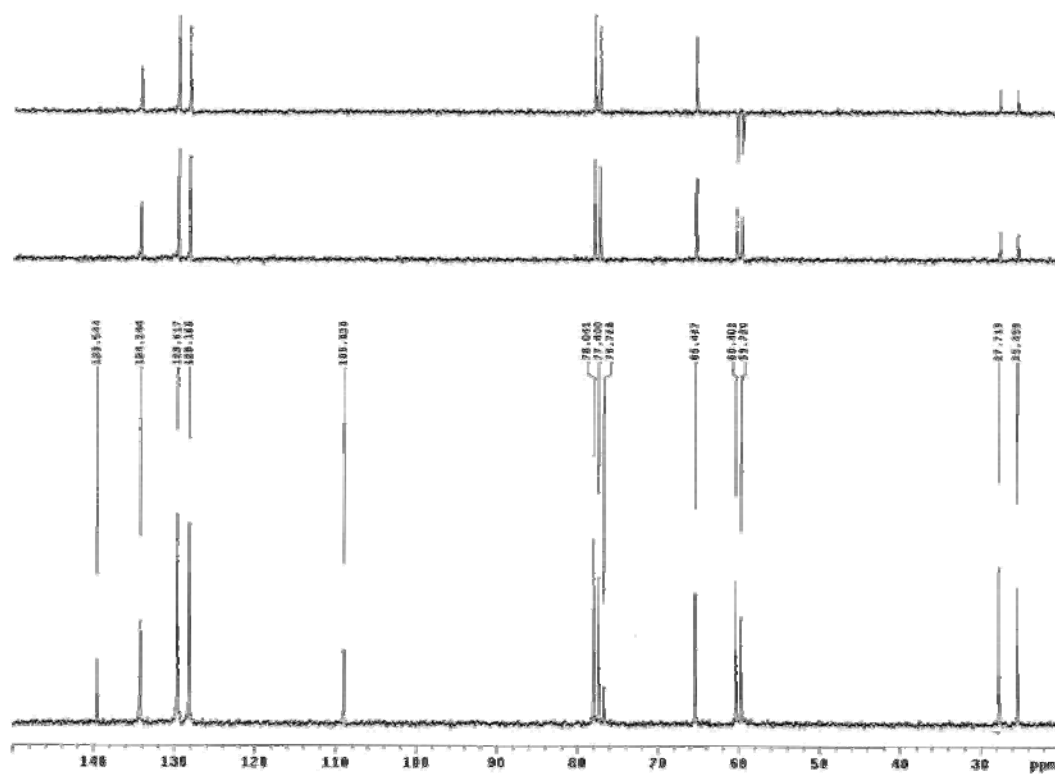


Fig. 69a

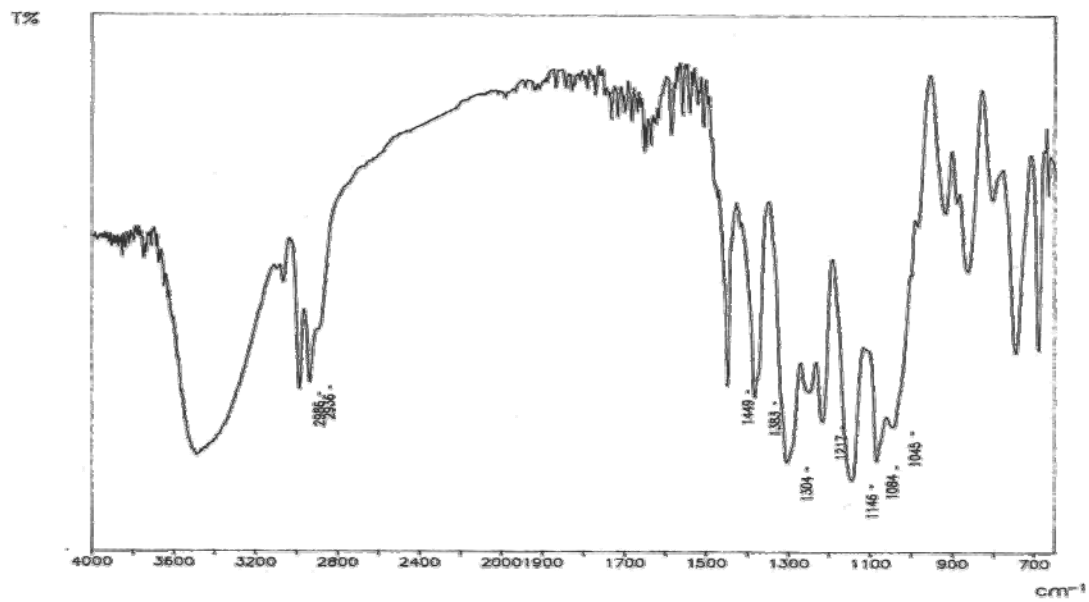


Fig. 69b

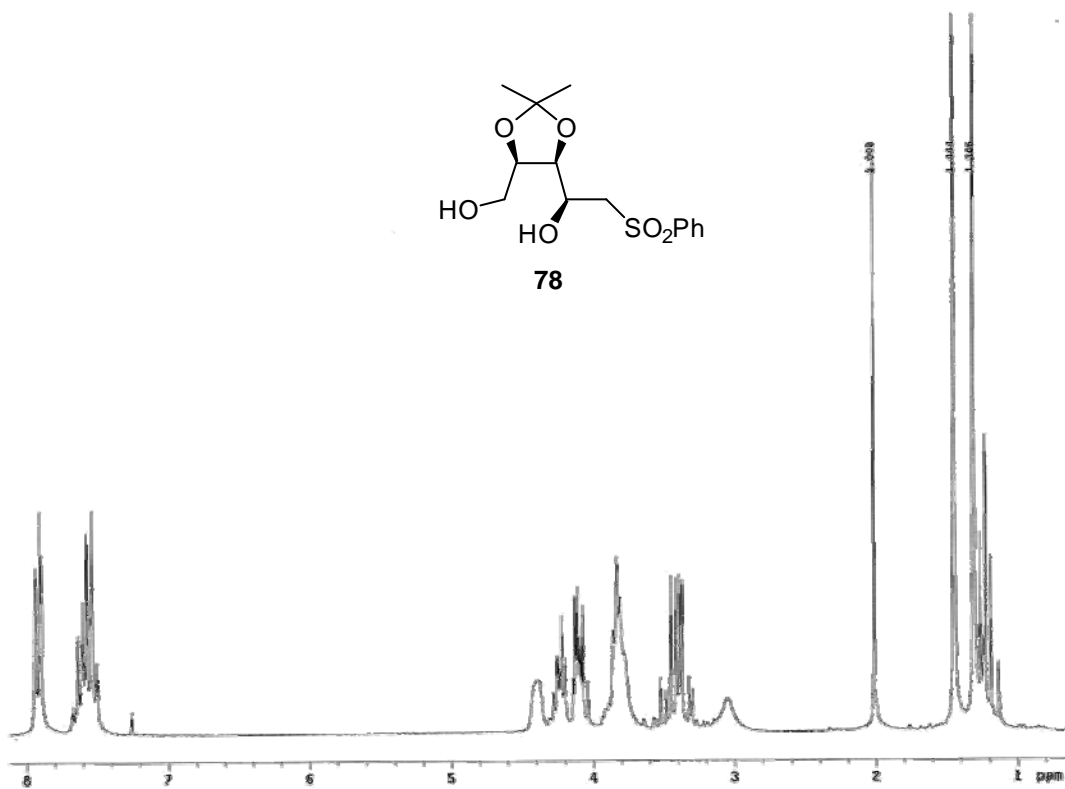


Fig. 69c

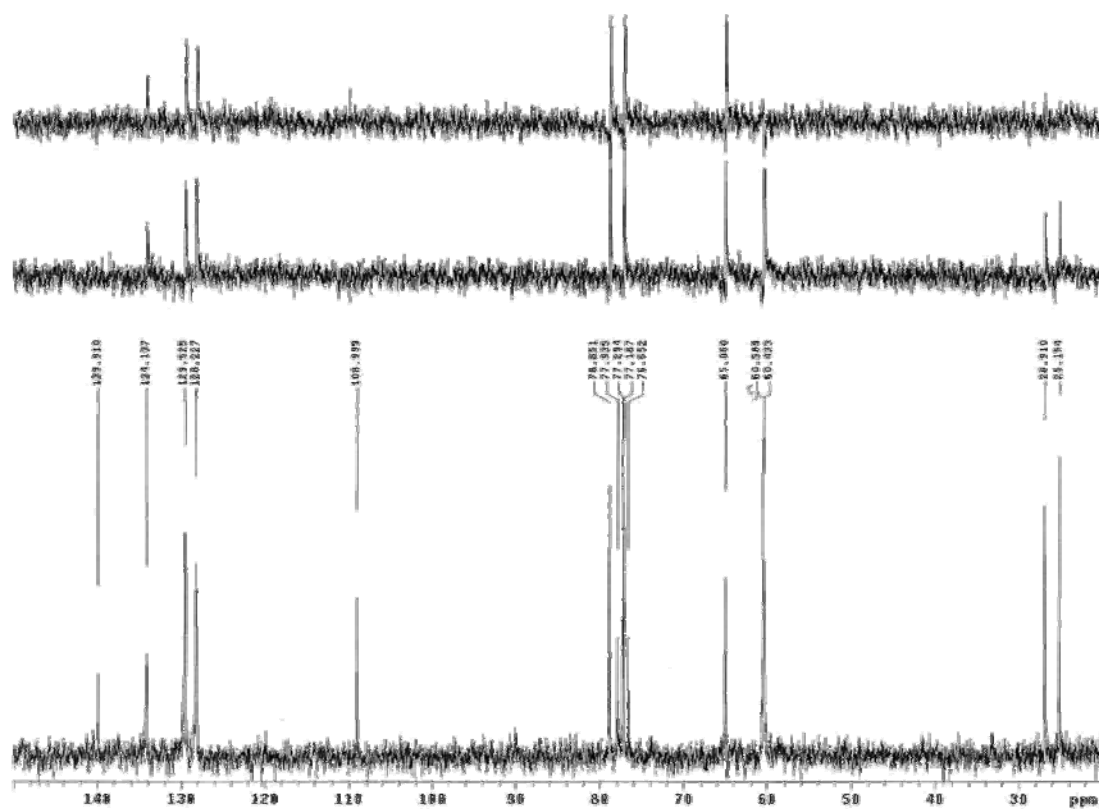


Fig. 70a

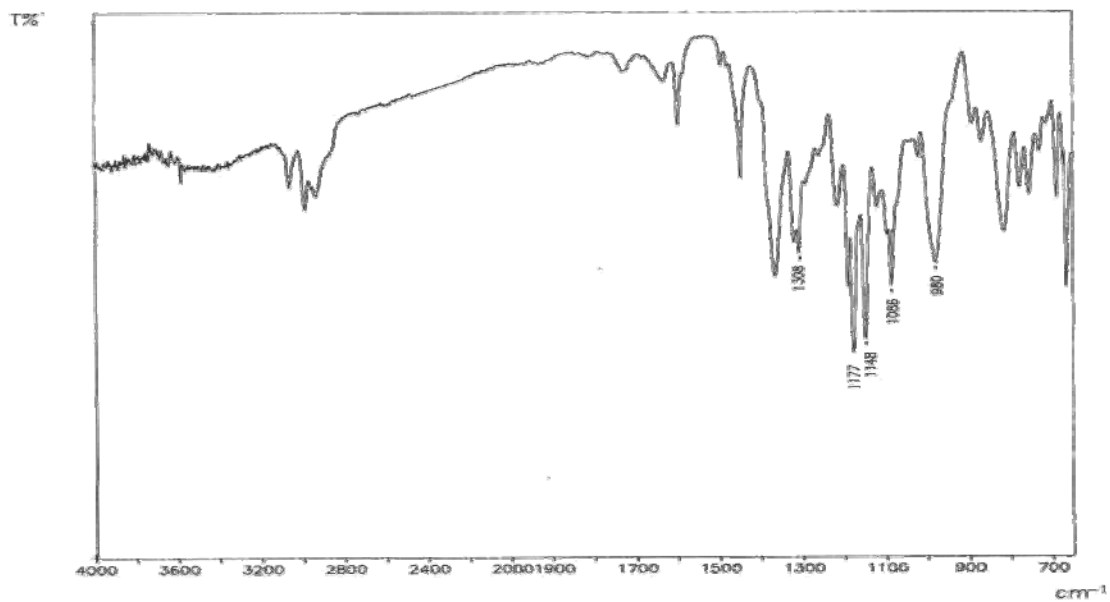


Fig. 70b

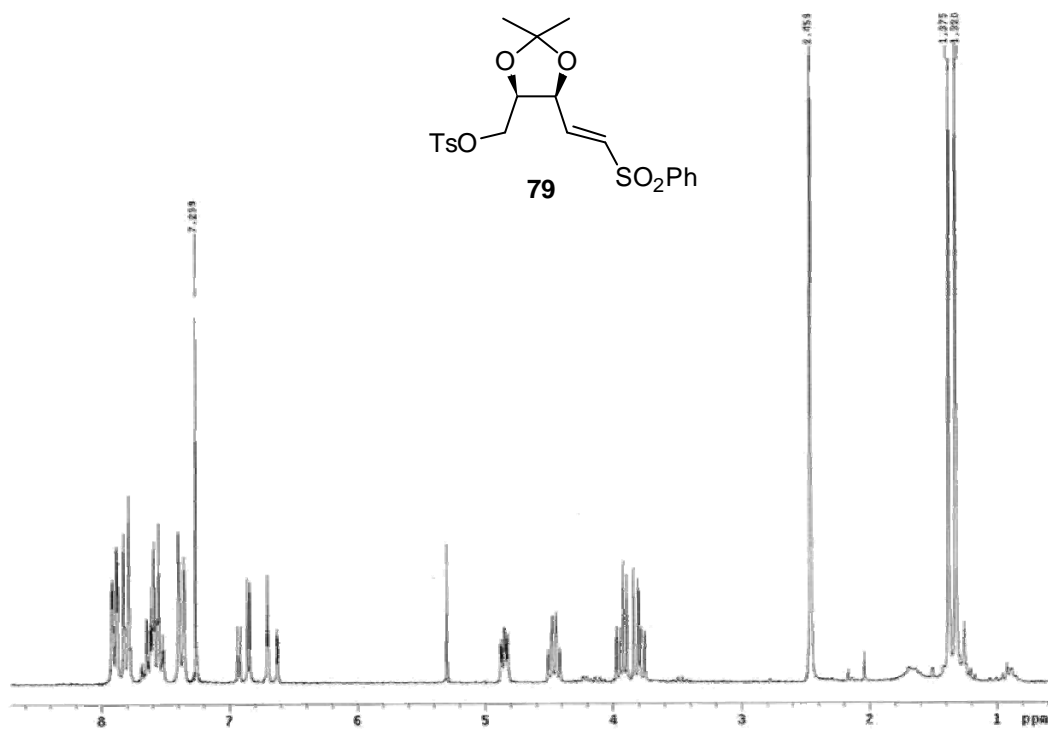


Fig. 70c

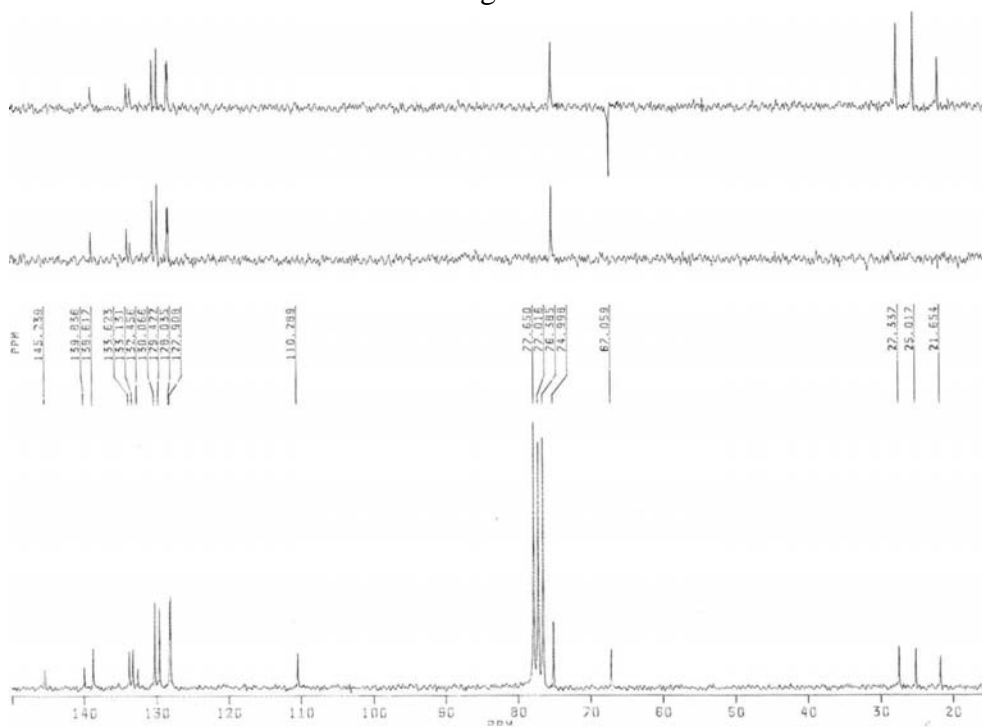


Fig. 70d

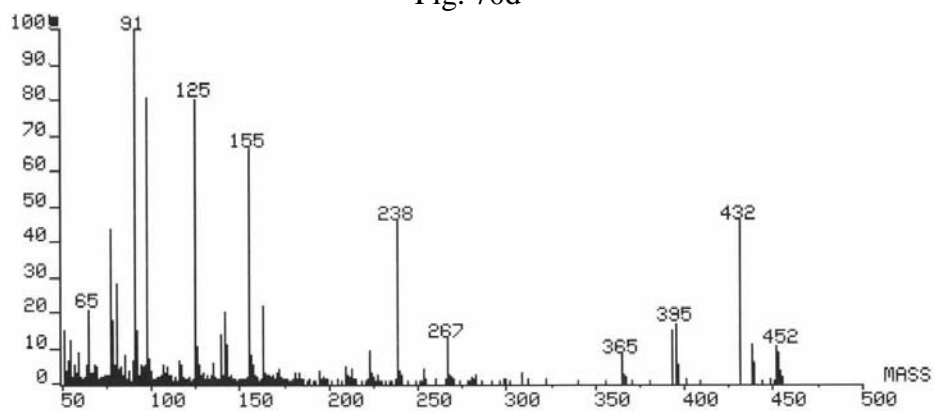


Fig. 70e

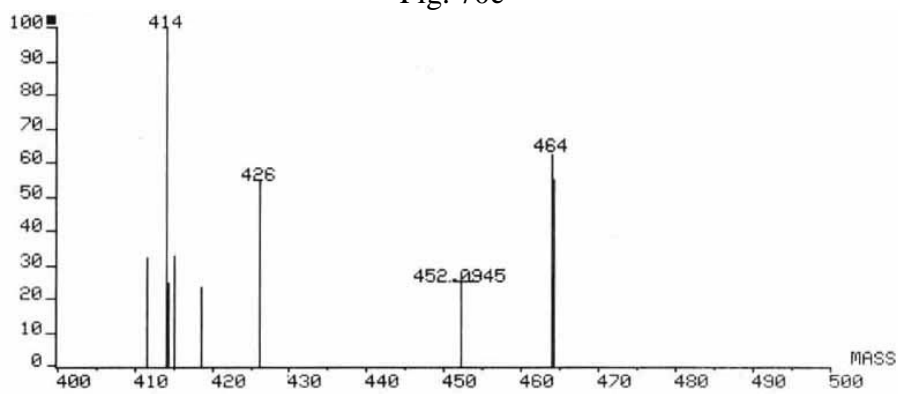


Fig. 71a

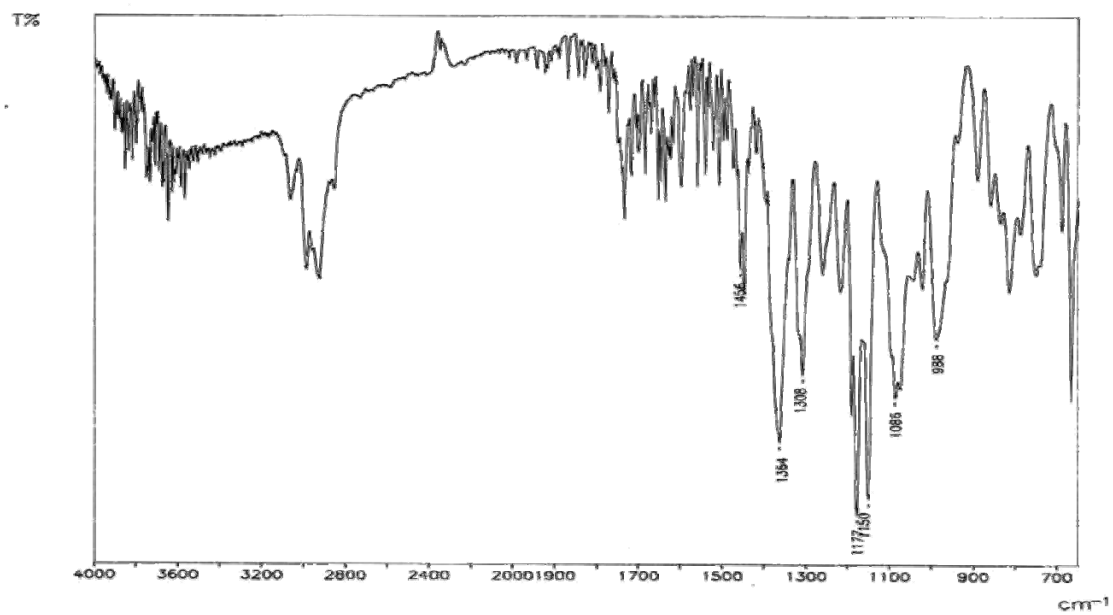


Fig. 71b

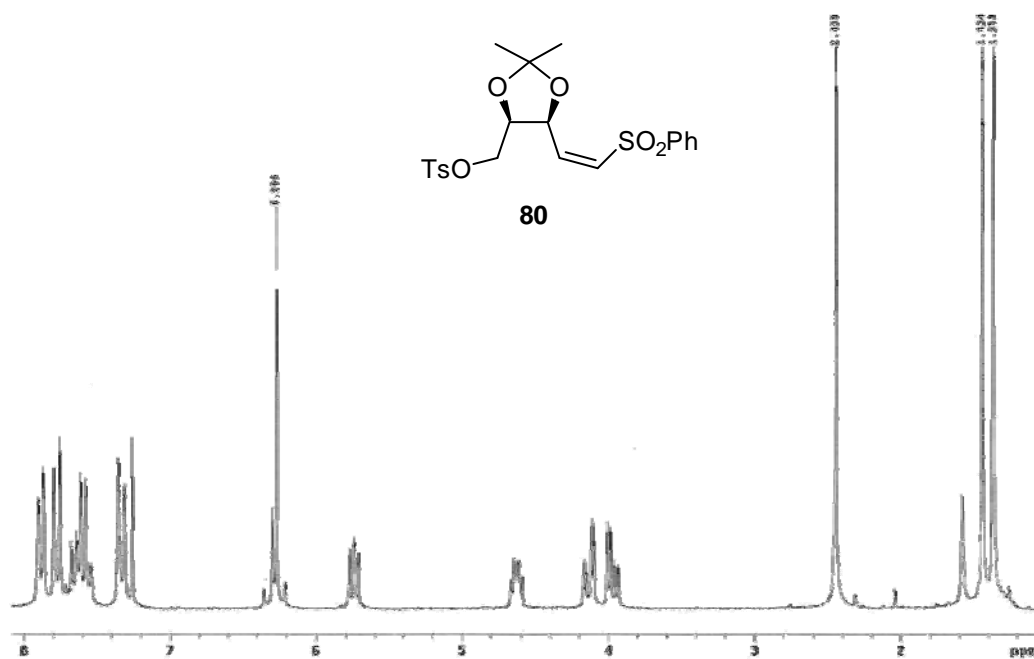


Fig. 71c

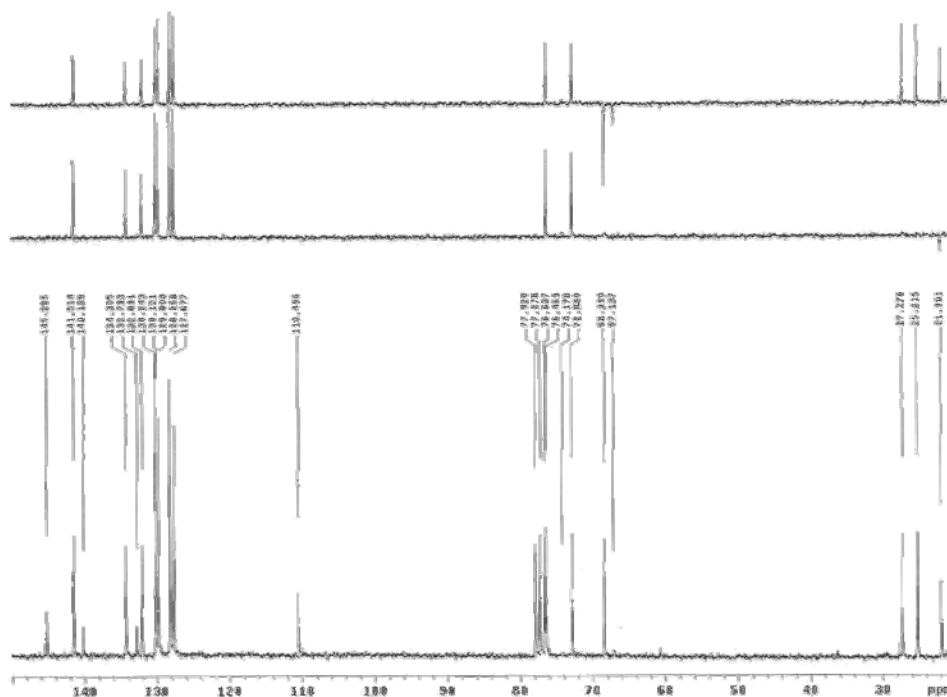


Fig. 71d

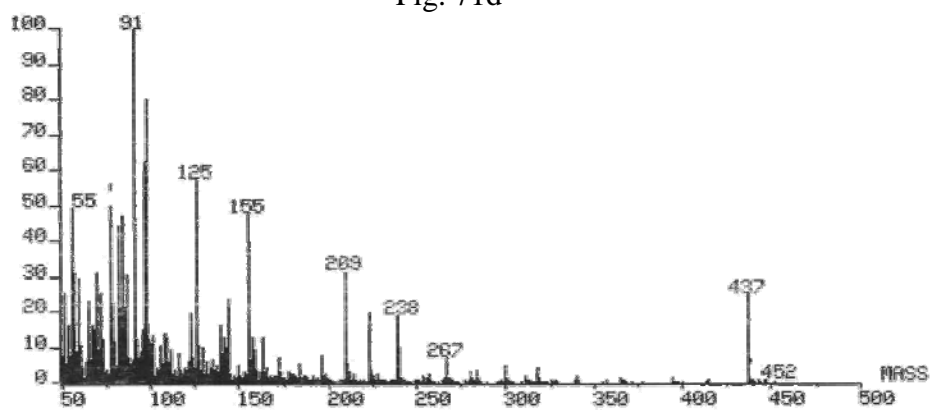


Fig. 71e

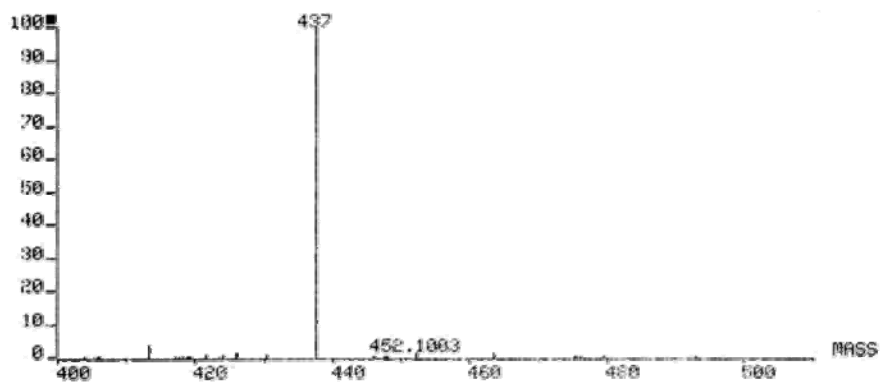


Fig. 72a

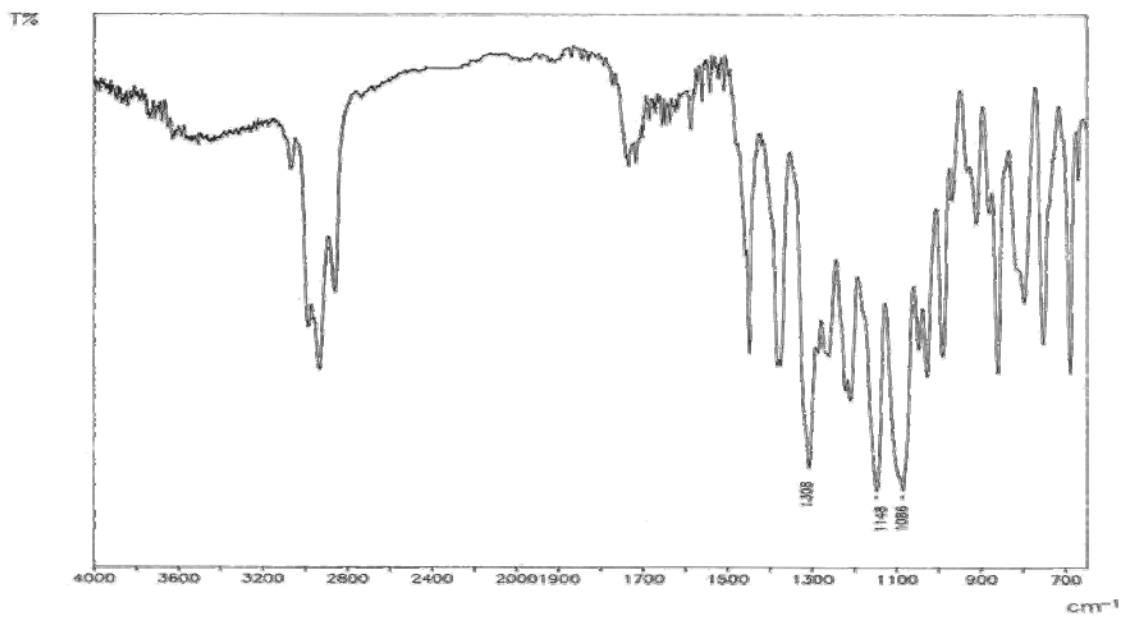


Fig. 72b

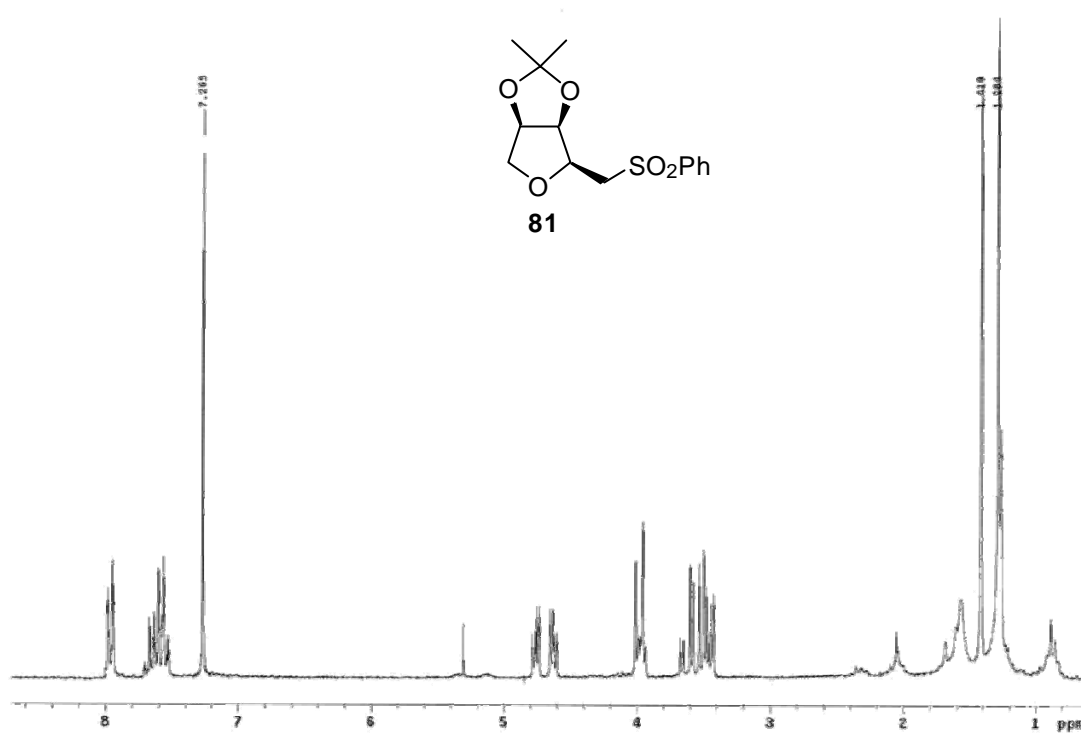


Fig. 72c

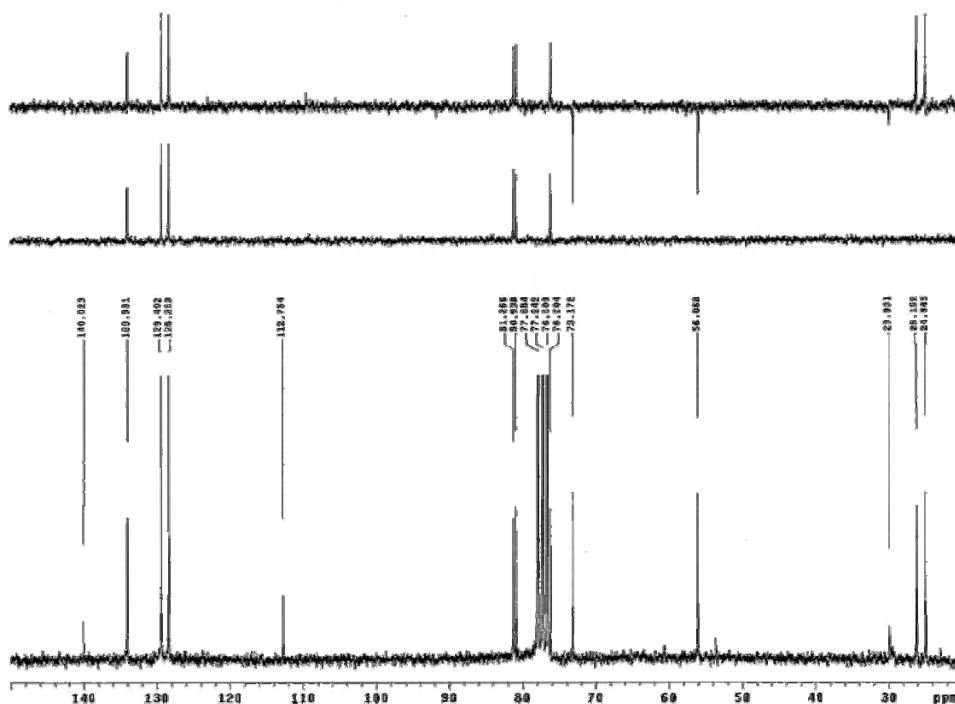


Fig. 72d

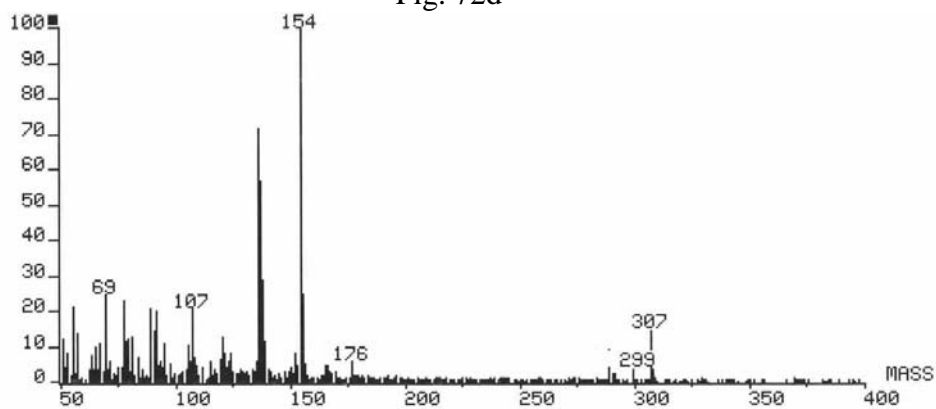


Fig. 72e

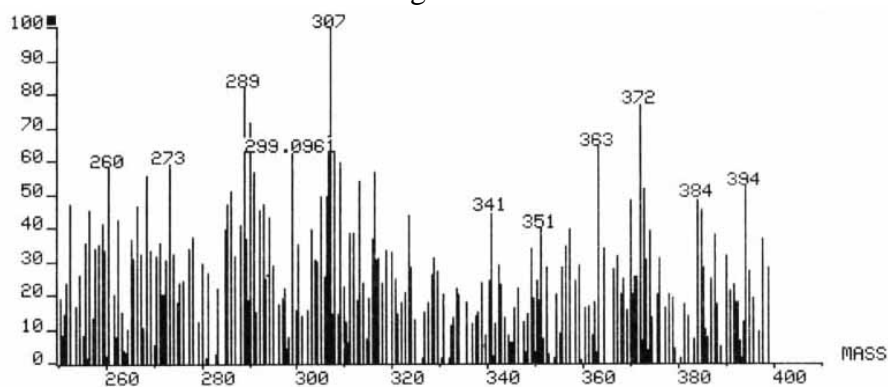


Fig. 73a

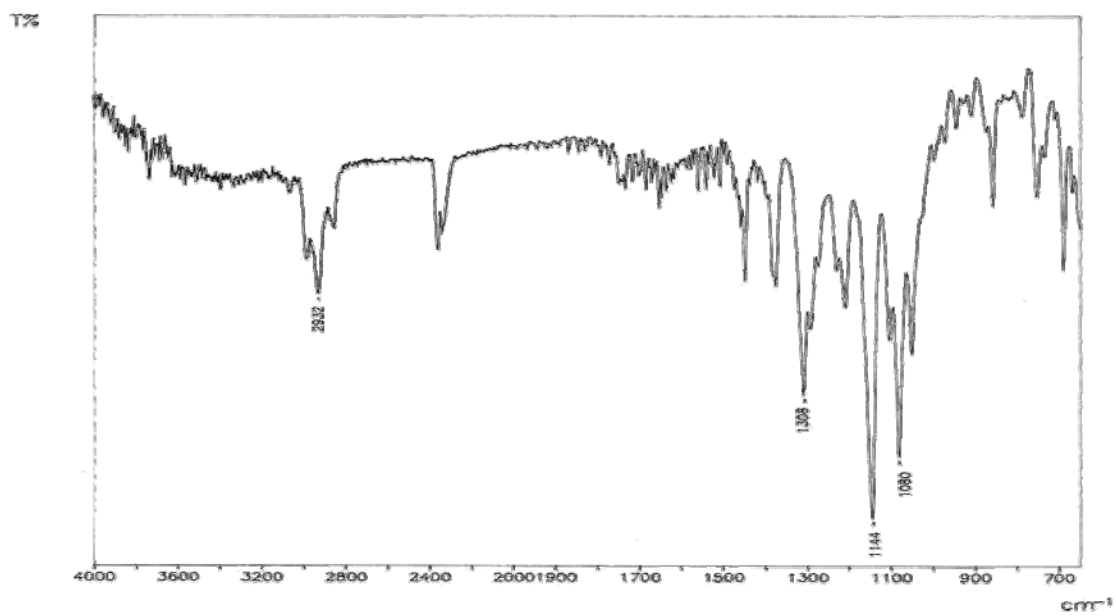


Fig. 73b

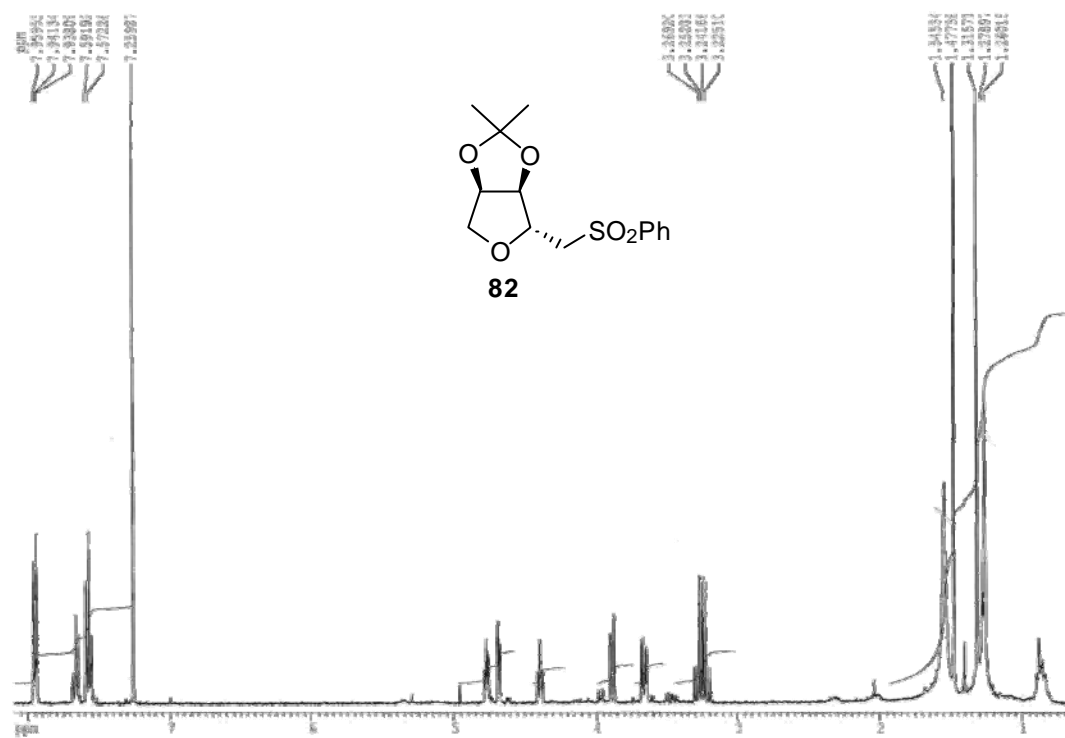


Fig. 73c

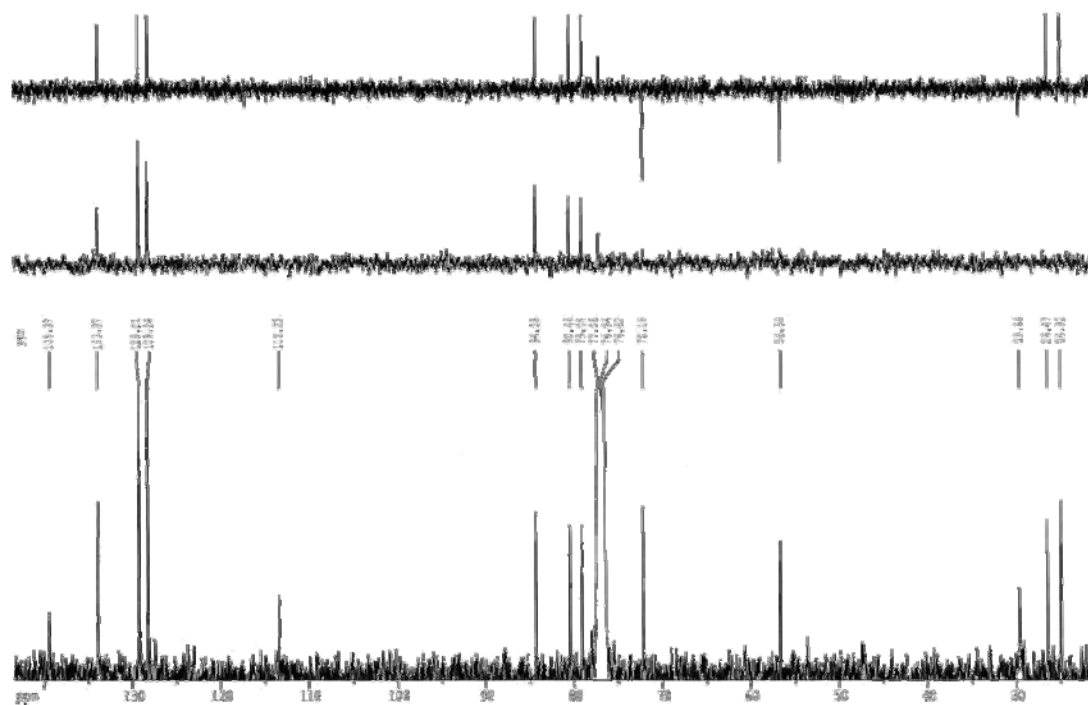


Fig. 74a

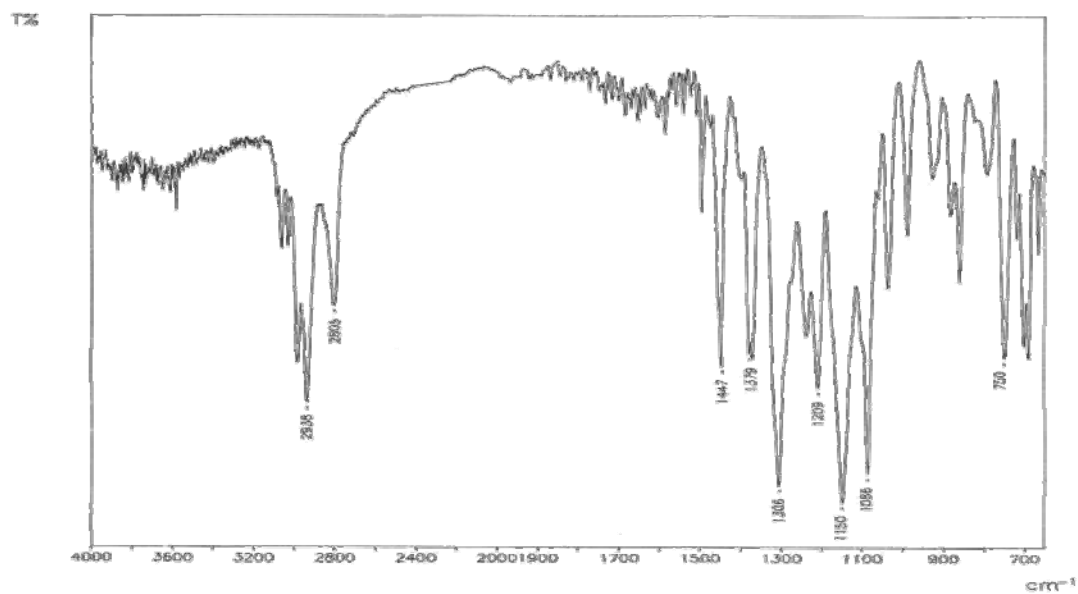


Fig. 74b

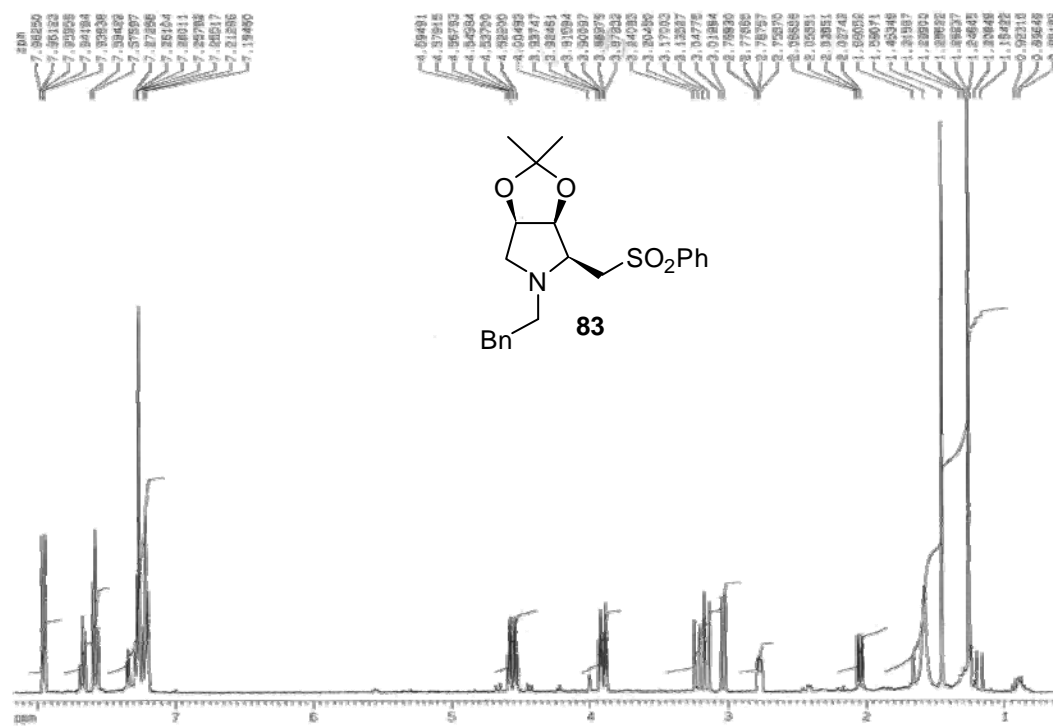


Fig. 74c

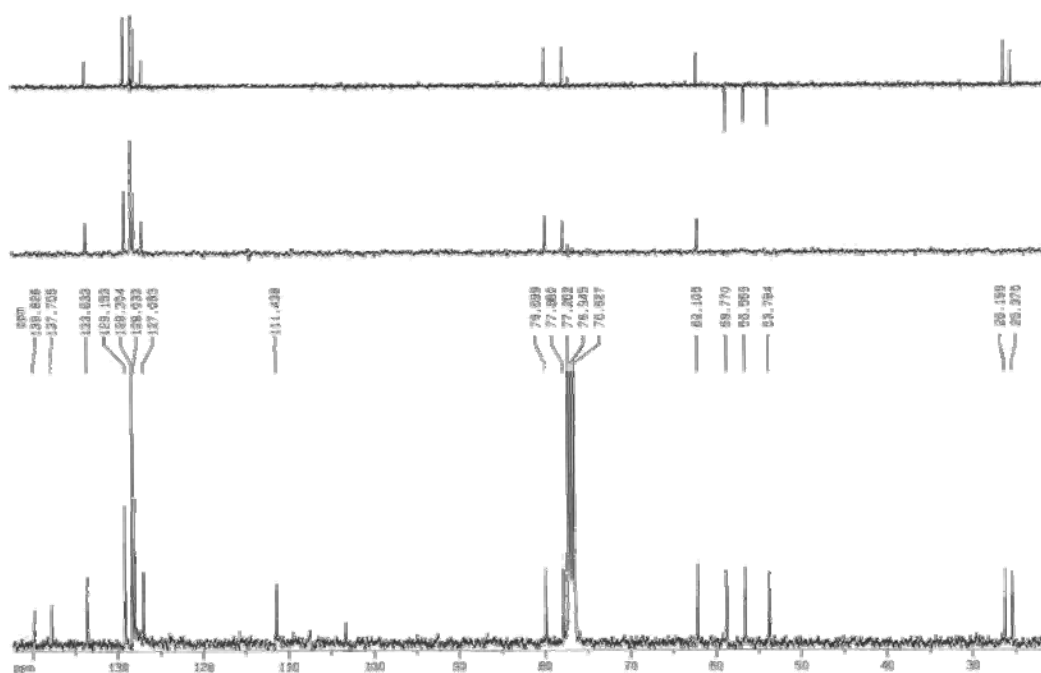


Fig. 74d

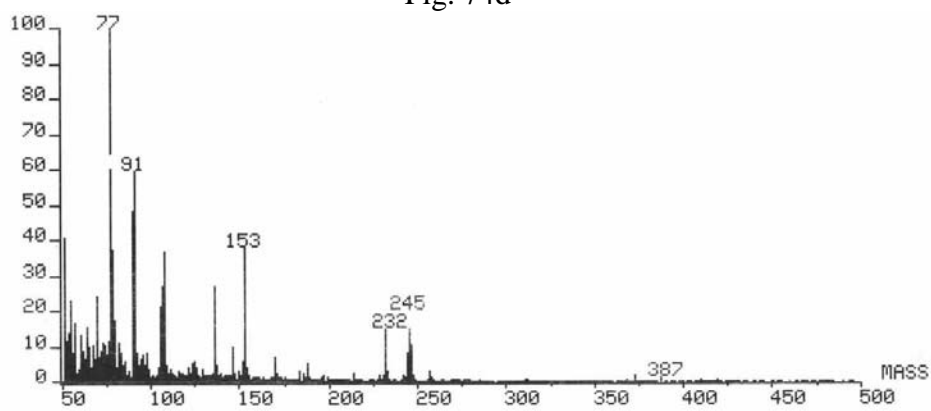


Fig. 74e

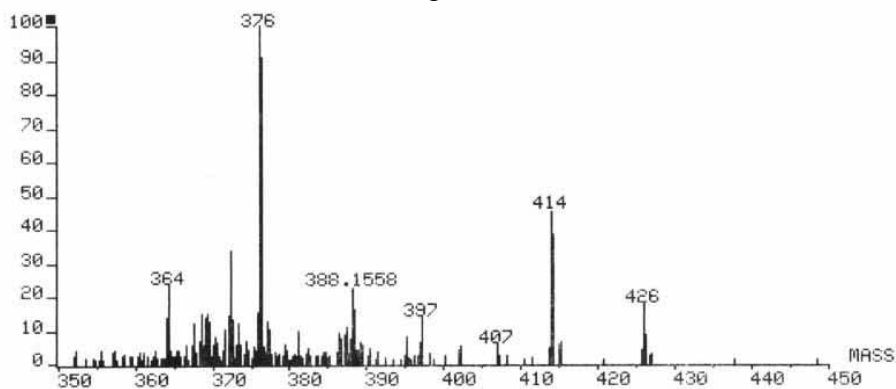


Fig. 74f-COSY

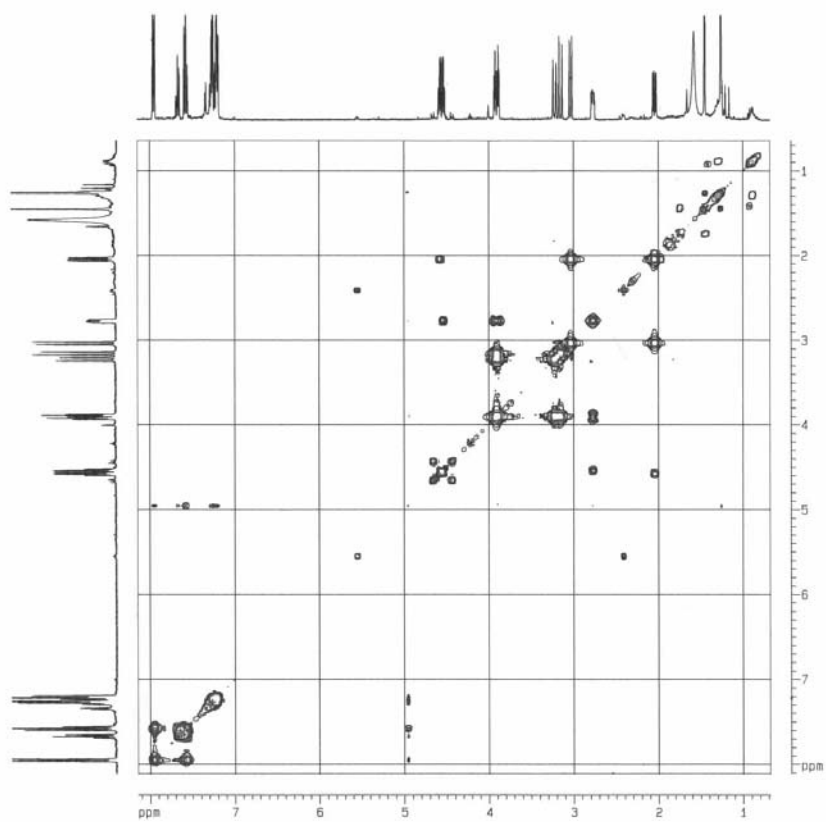


Fig. 74g-HMQC

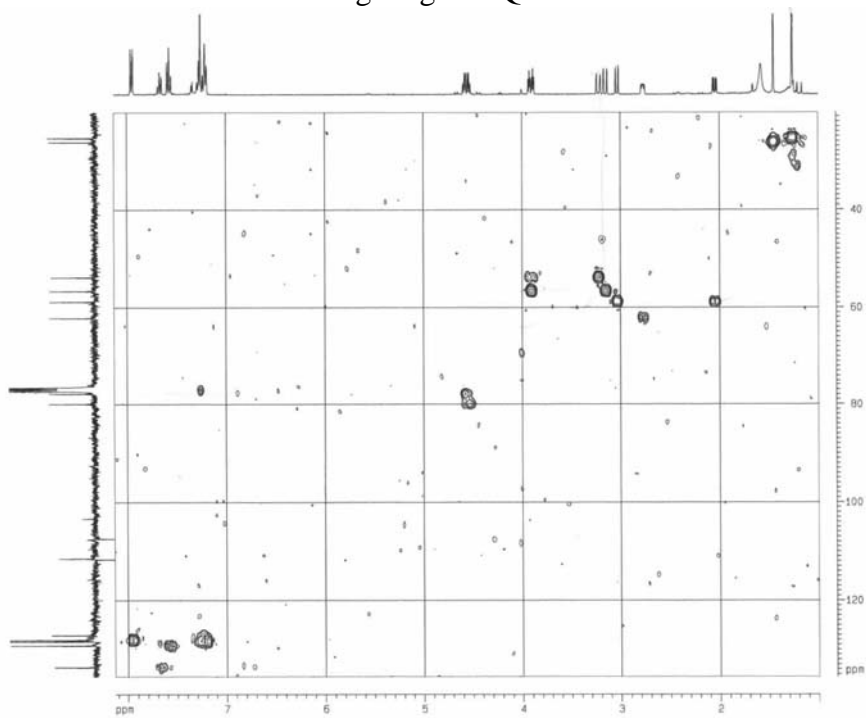


Fig. 75a

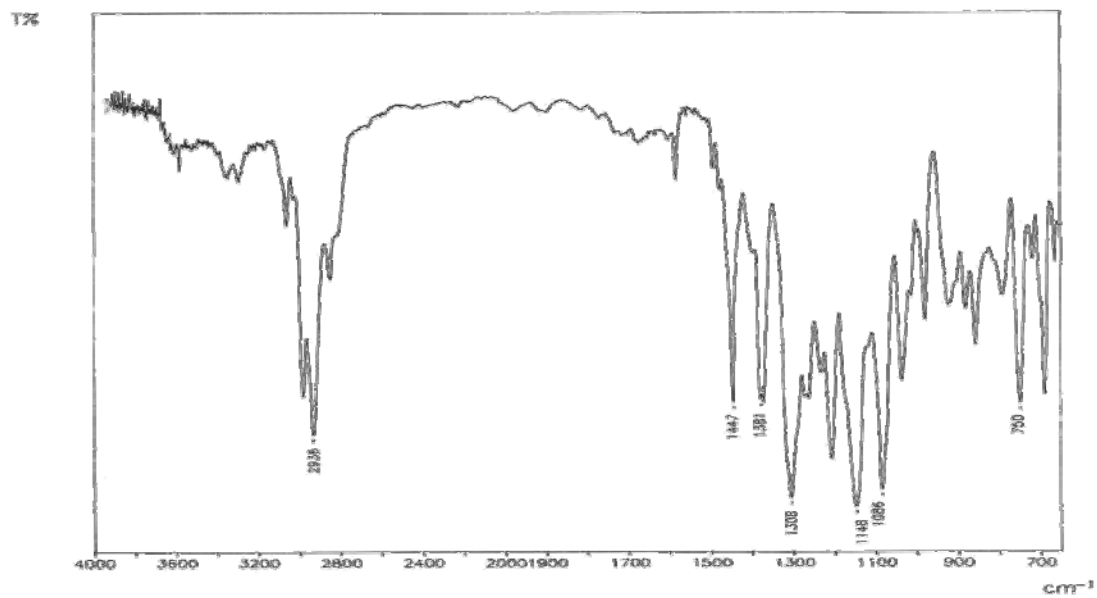


Fig. 75b

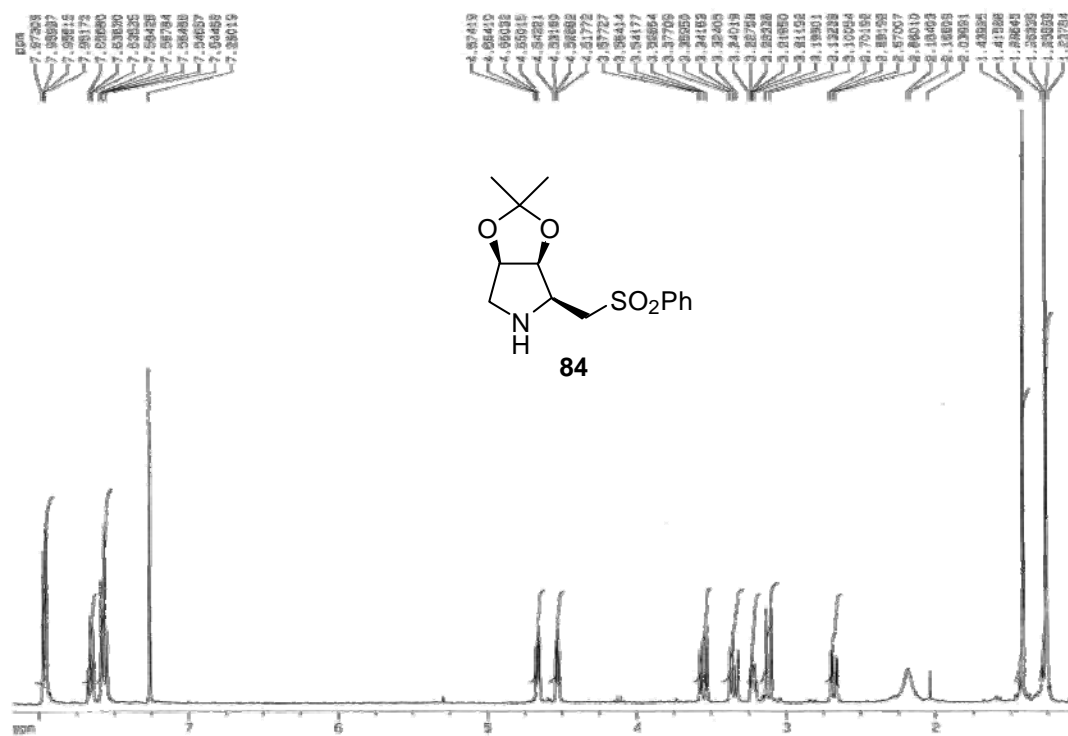


Fig. 75c

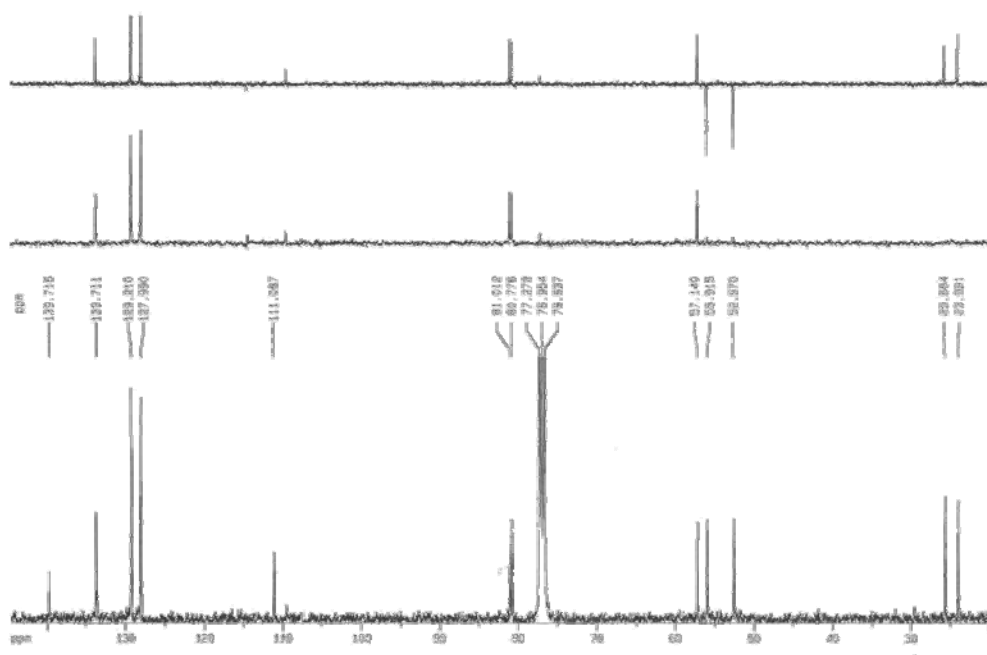


Fig. 75d

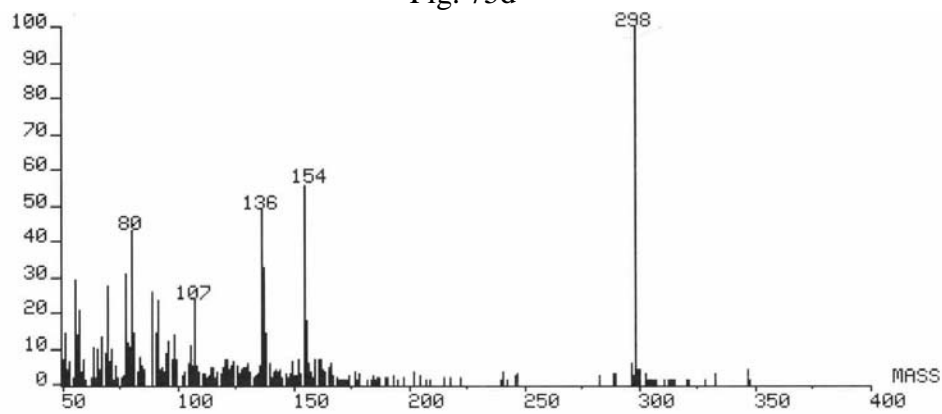


Fig. 75e

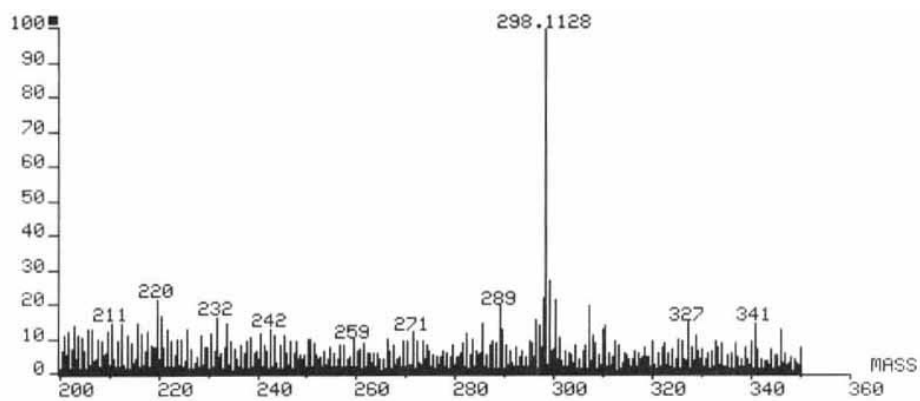


Fig. 75f-COSY

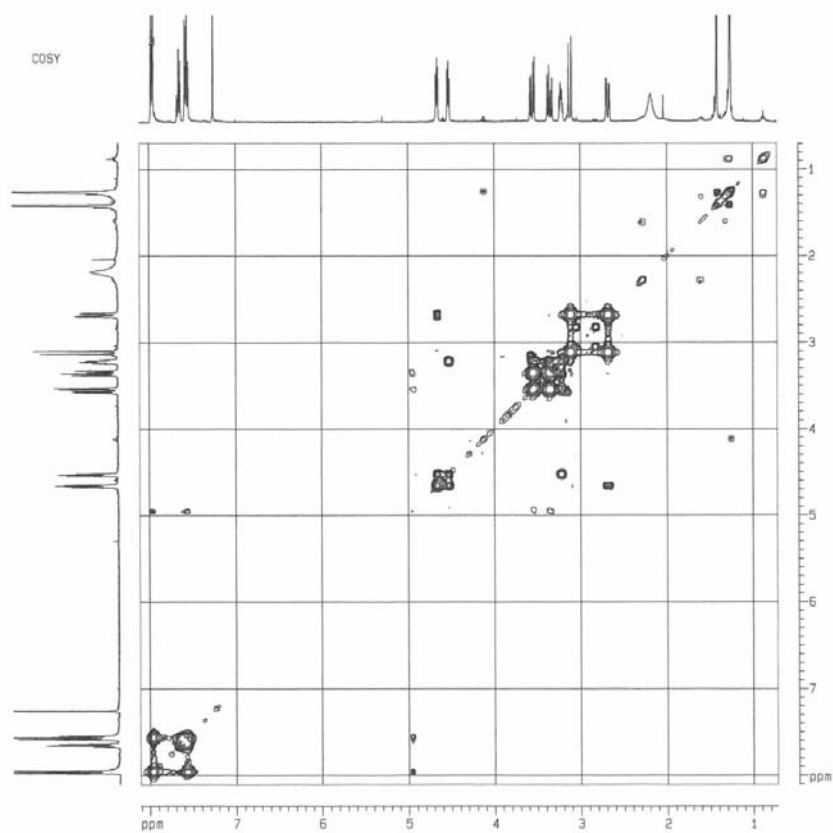


Fig. 75g-HMQC

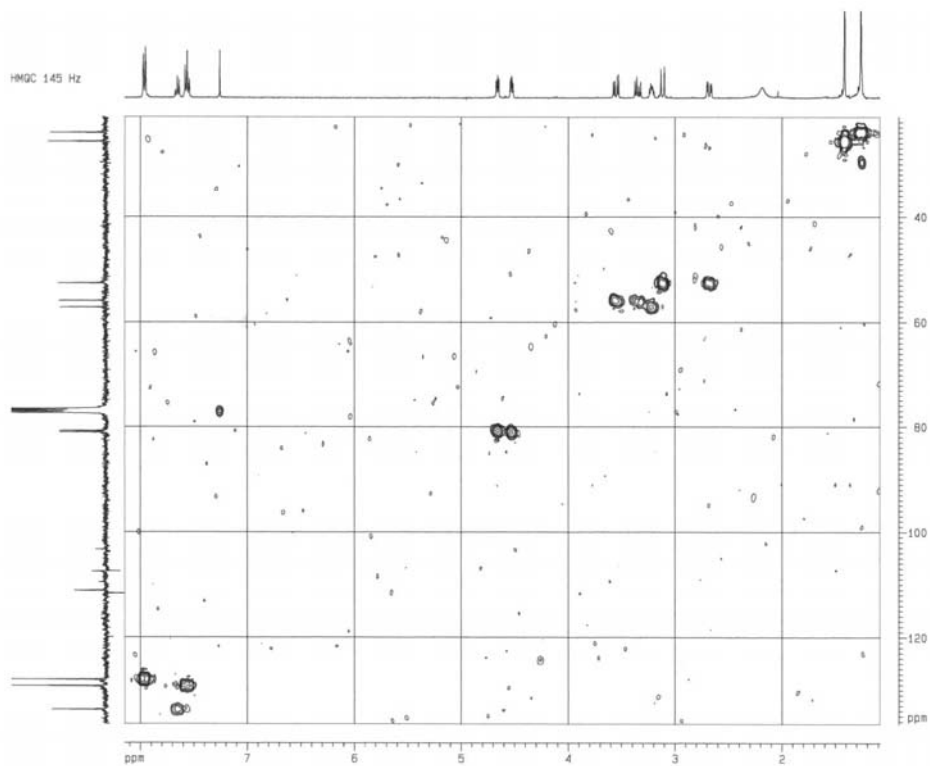


Fig. 75h-HMBC

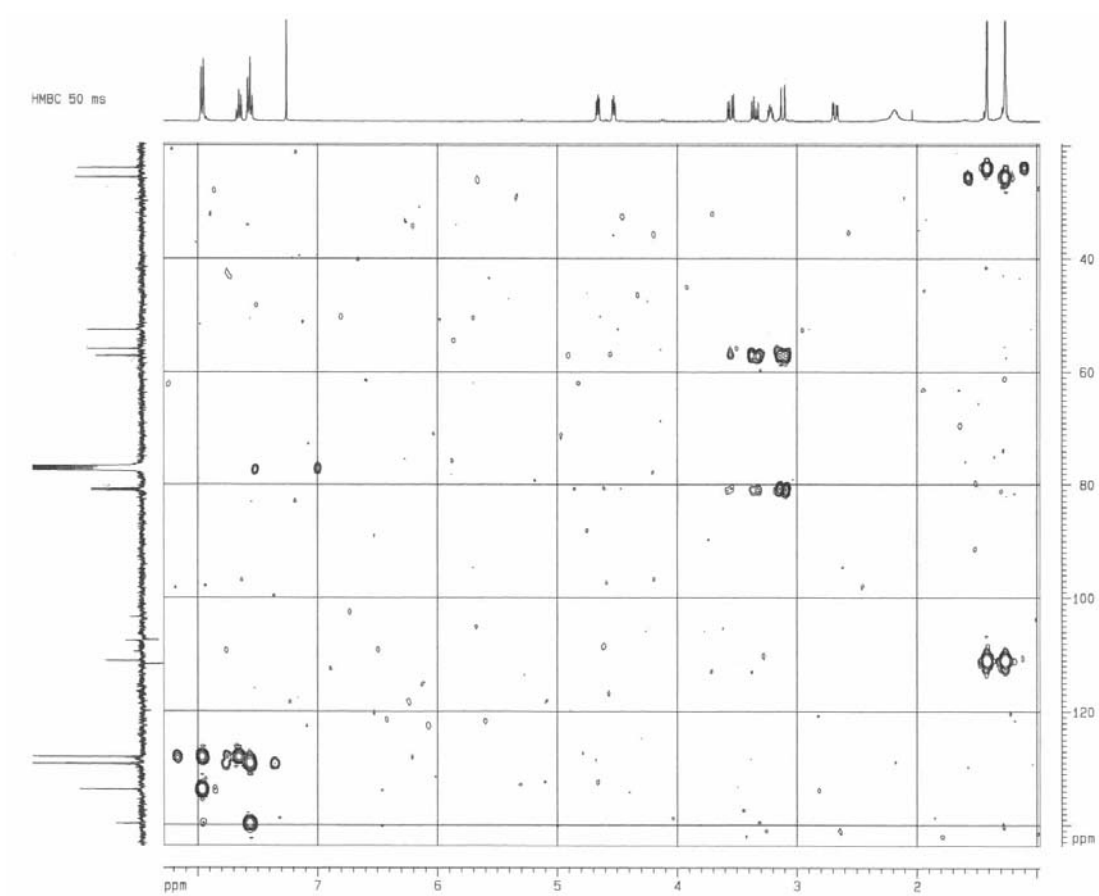


Fig. 76a

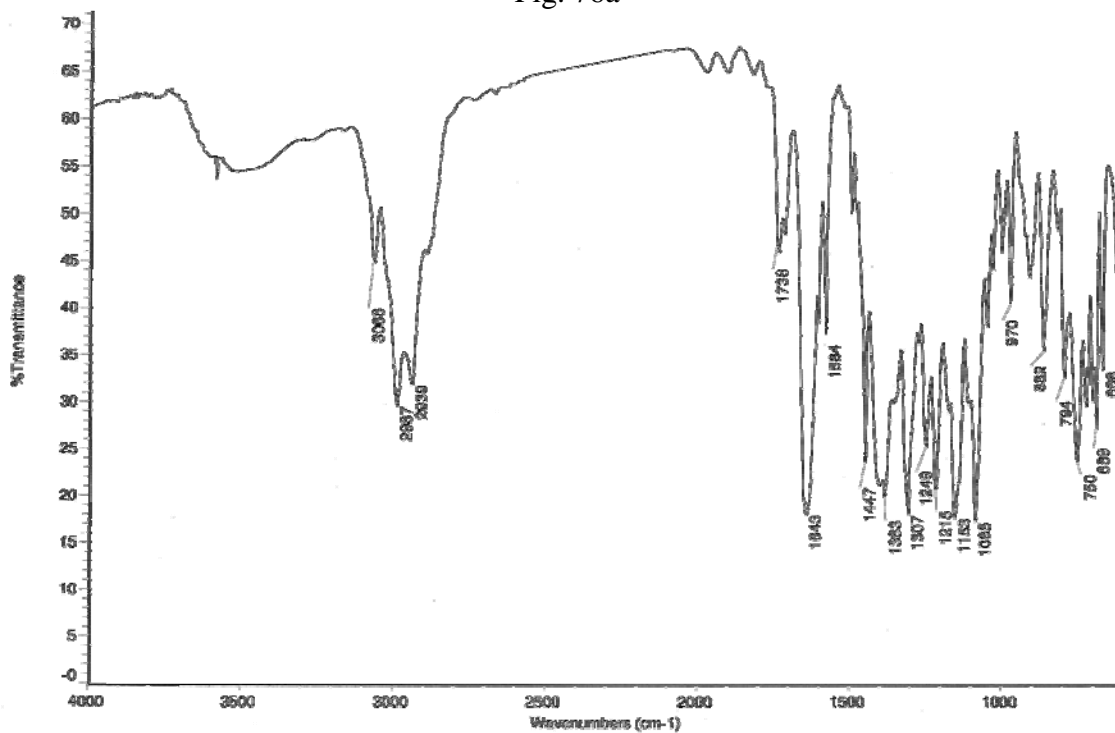


Fig. 76b

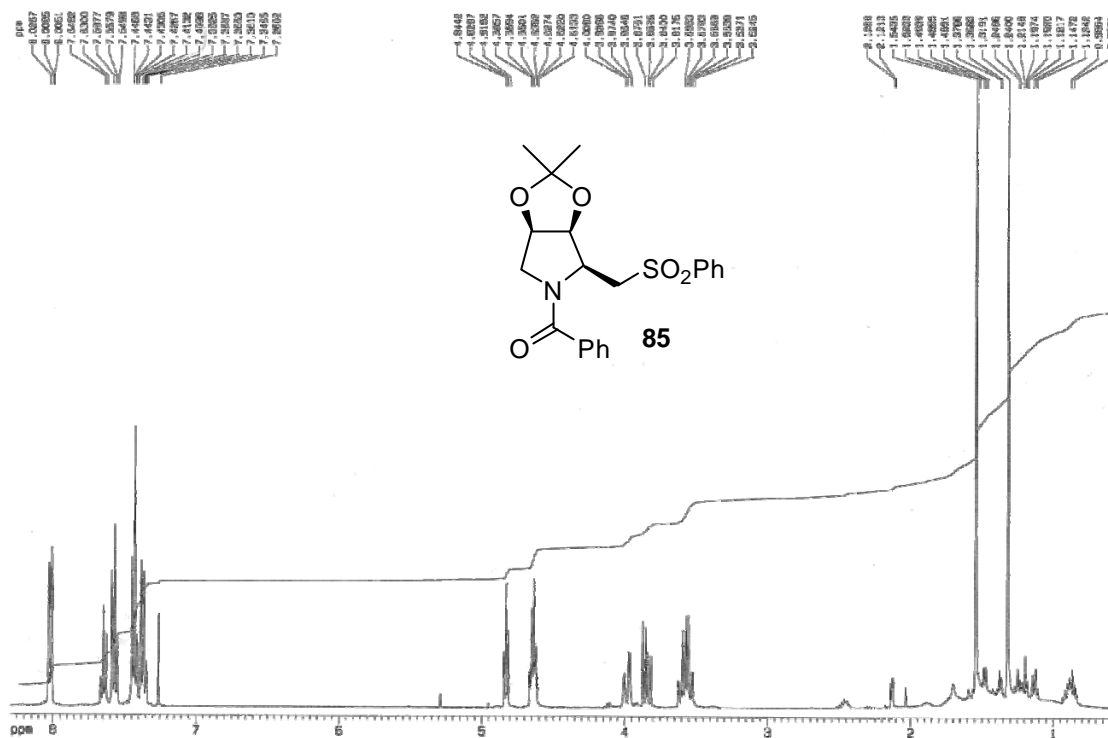


Fig. 76c

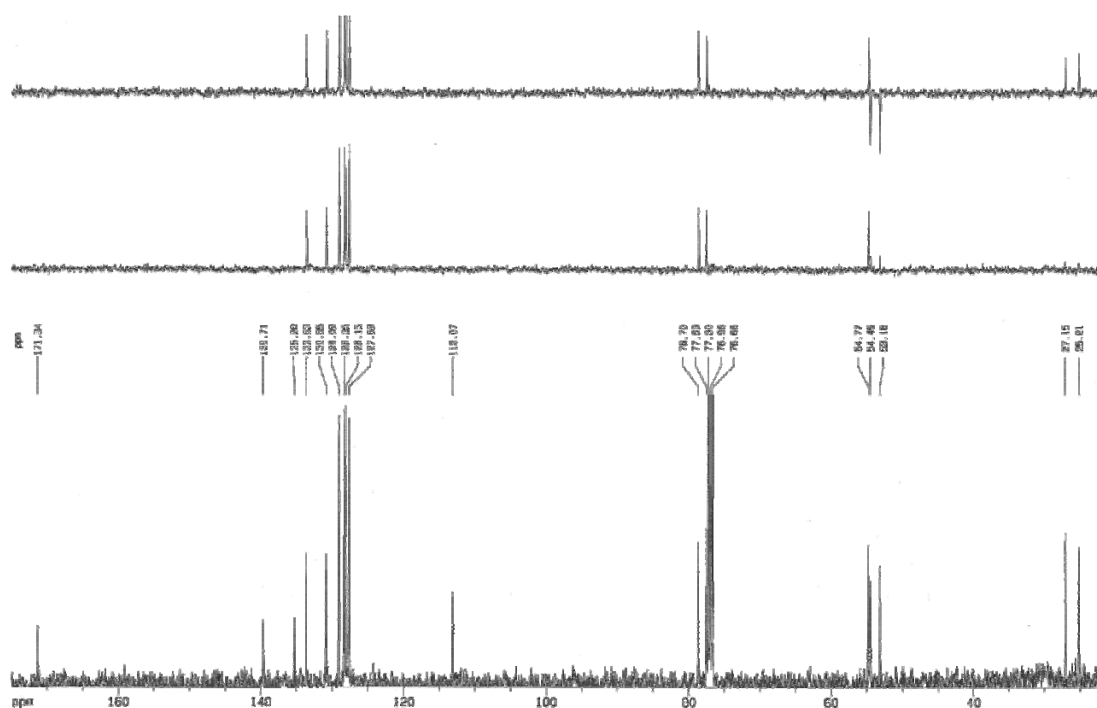


Fig. 76d

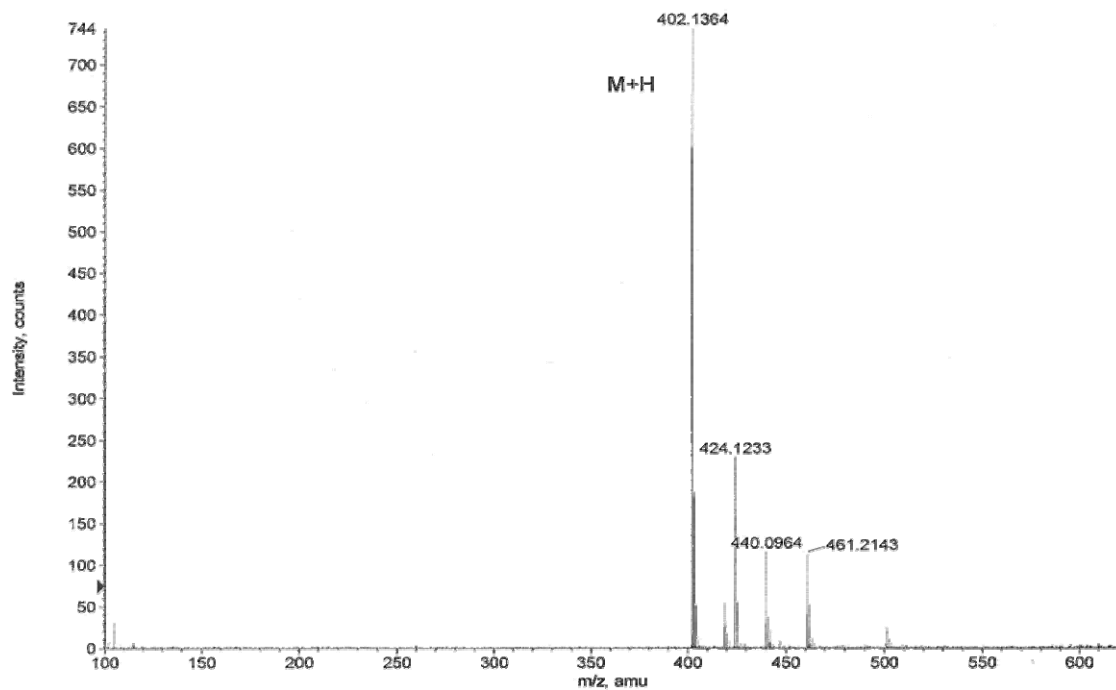


Fig. 76e-HMQC

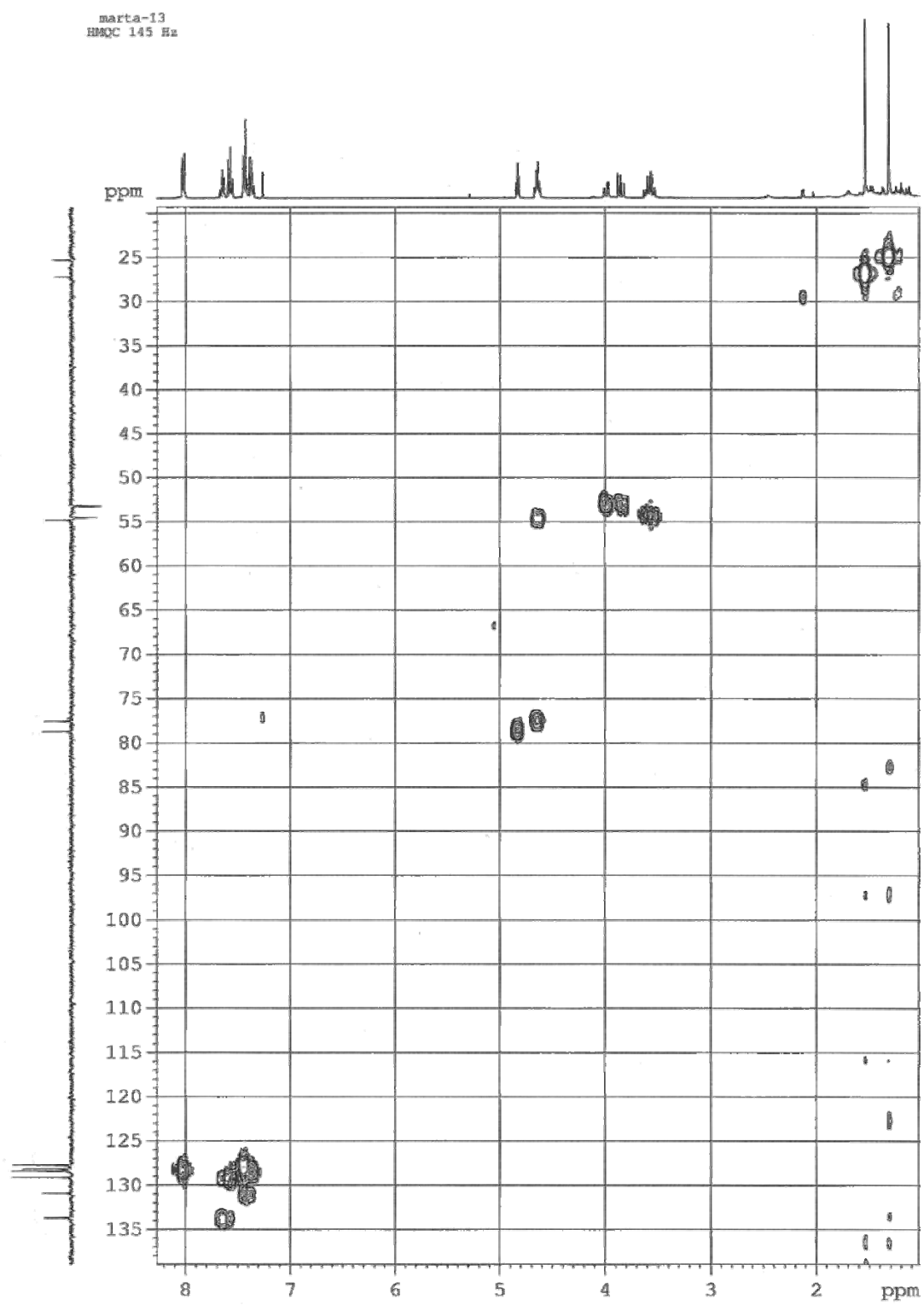


Fig. 76f-HMBC

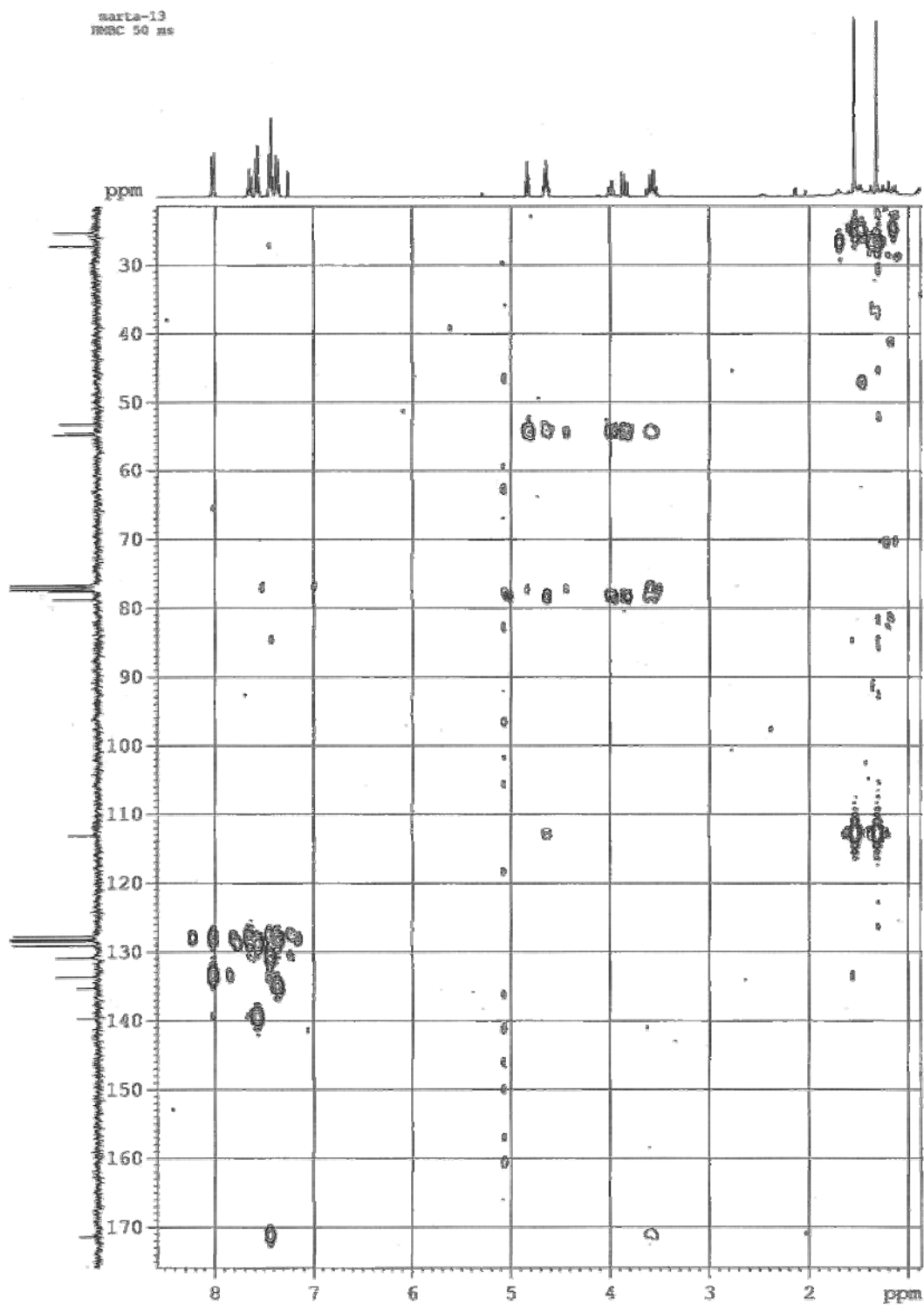


Fig. 77a

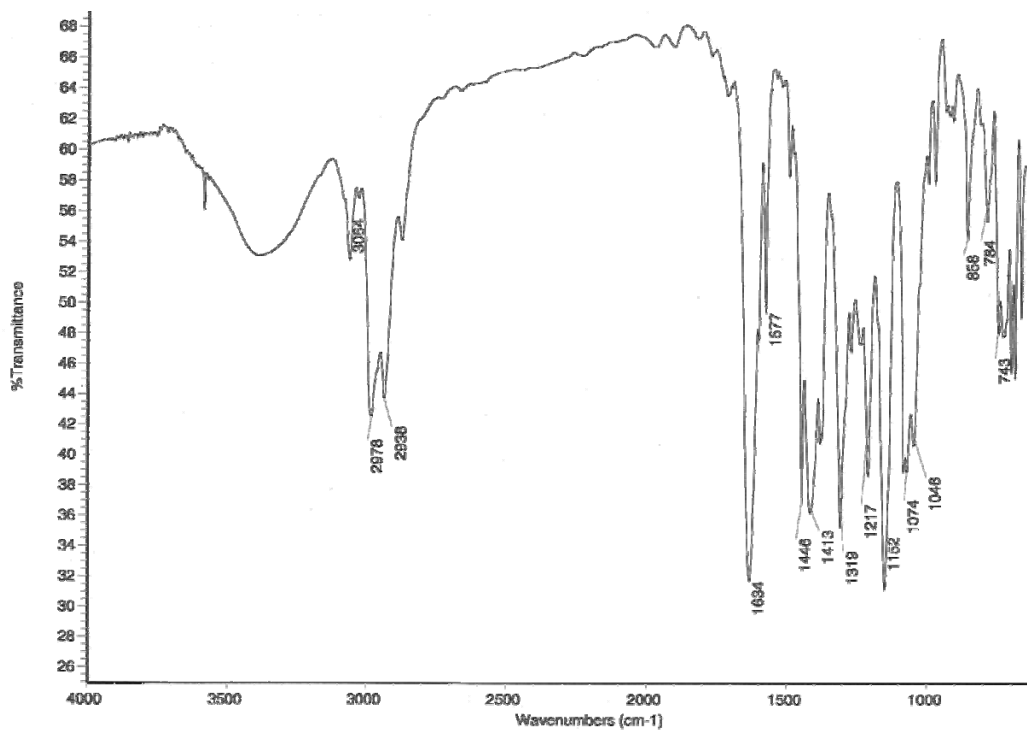


Fig. 77b

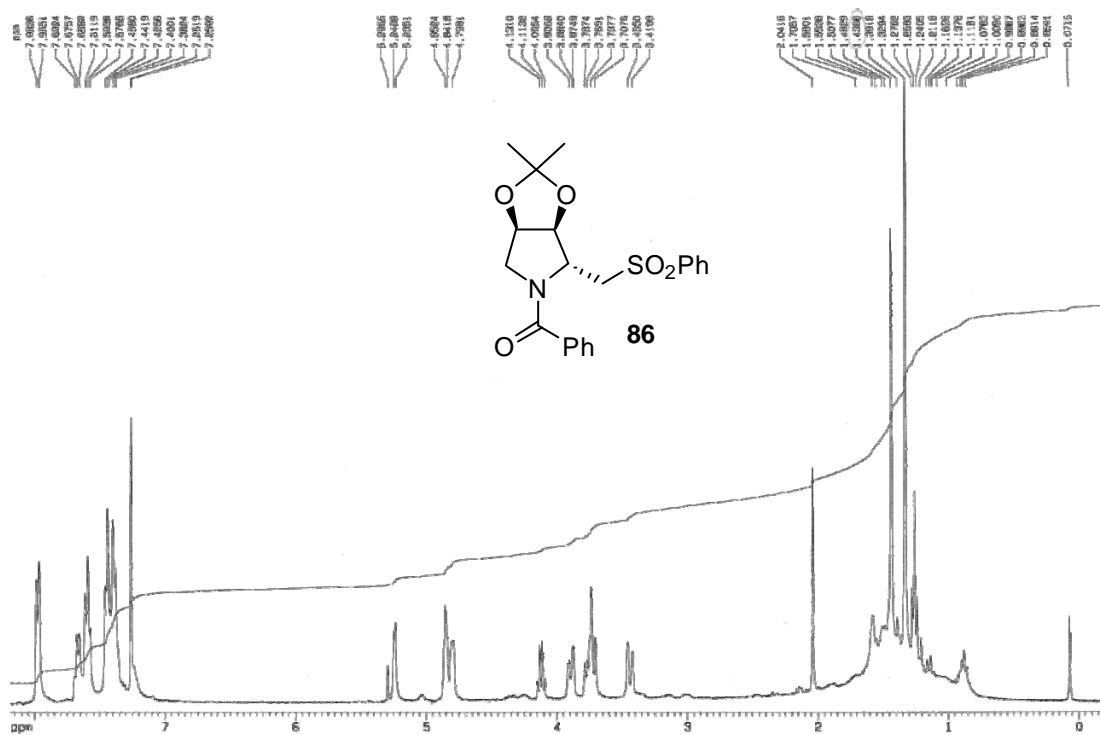


Fig. 77c

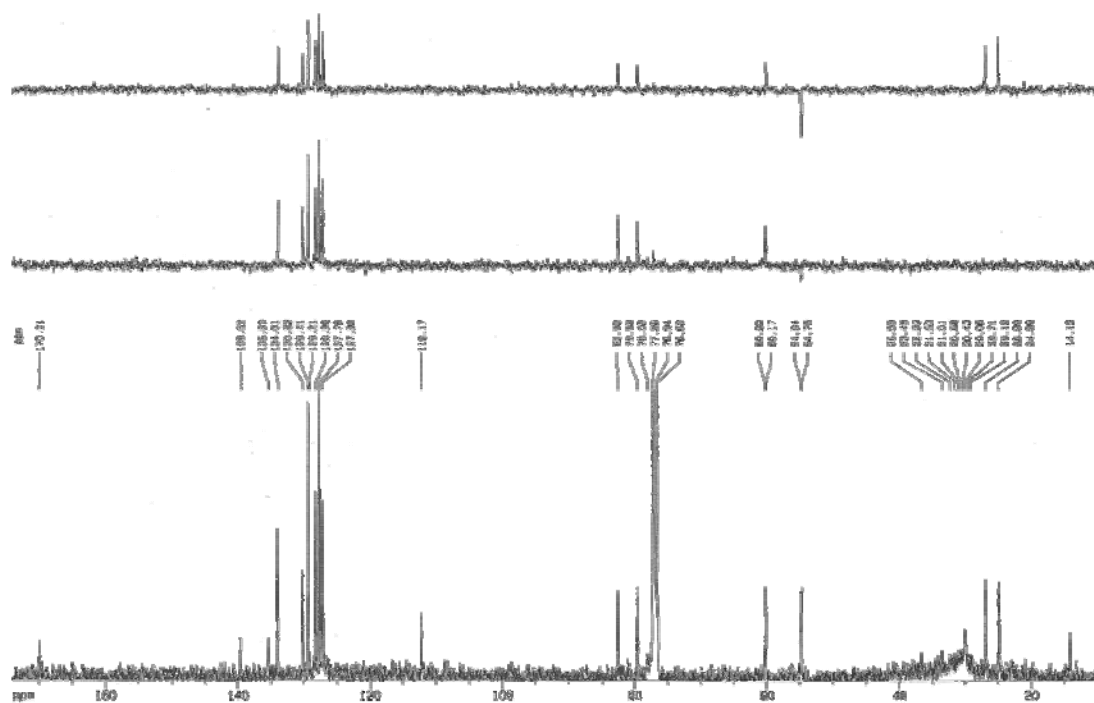


Fig. 77d

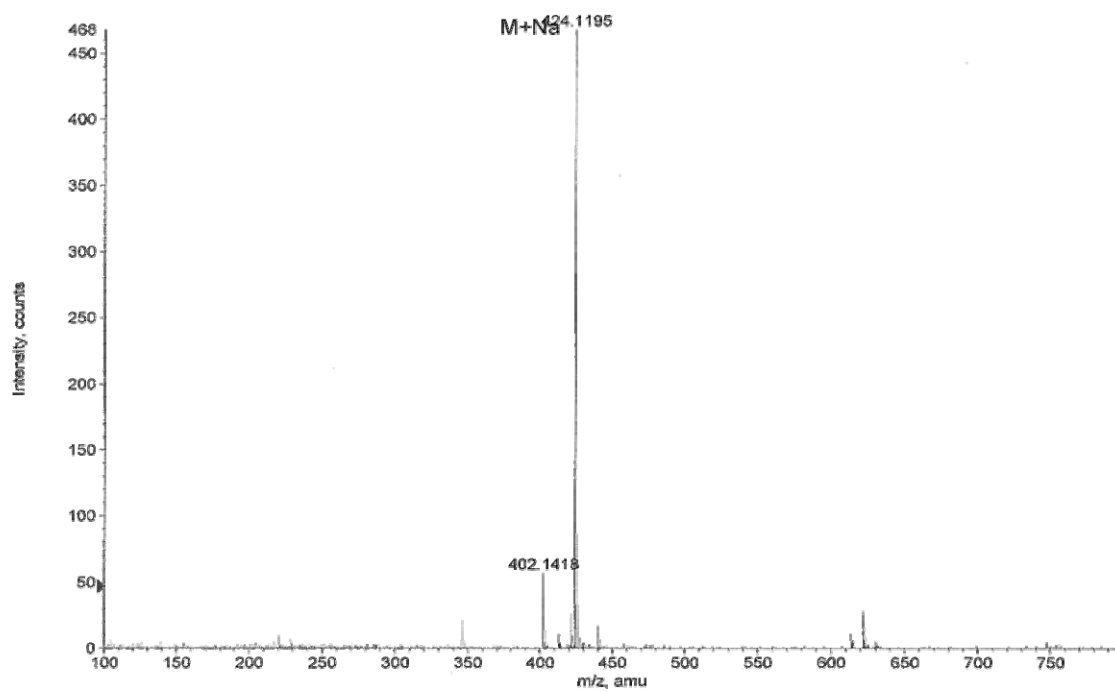


Fig. 77e-HMQC

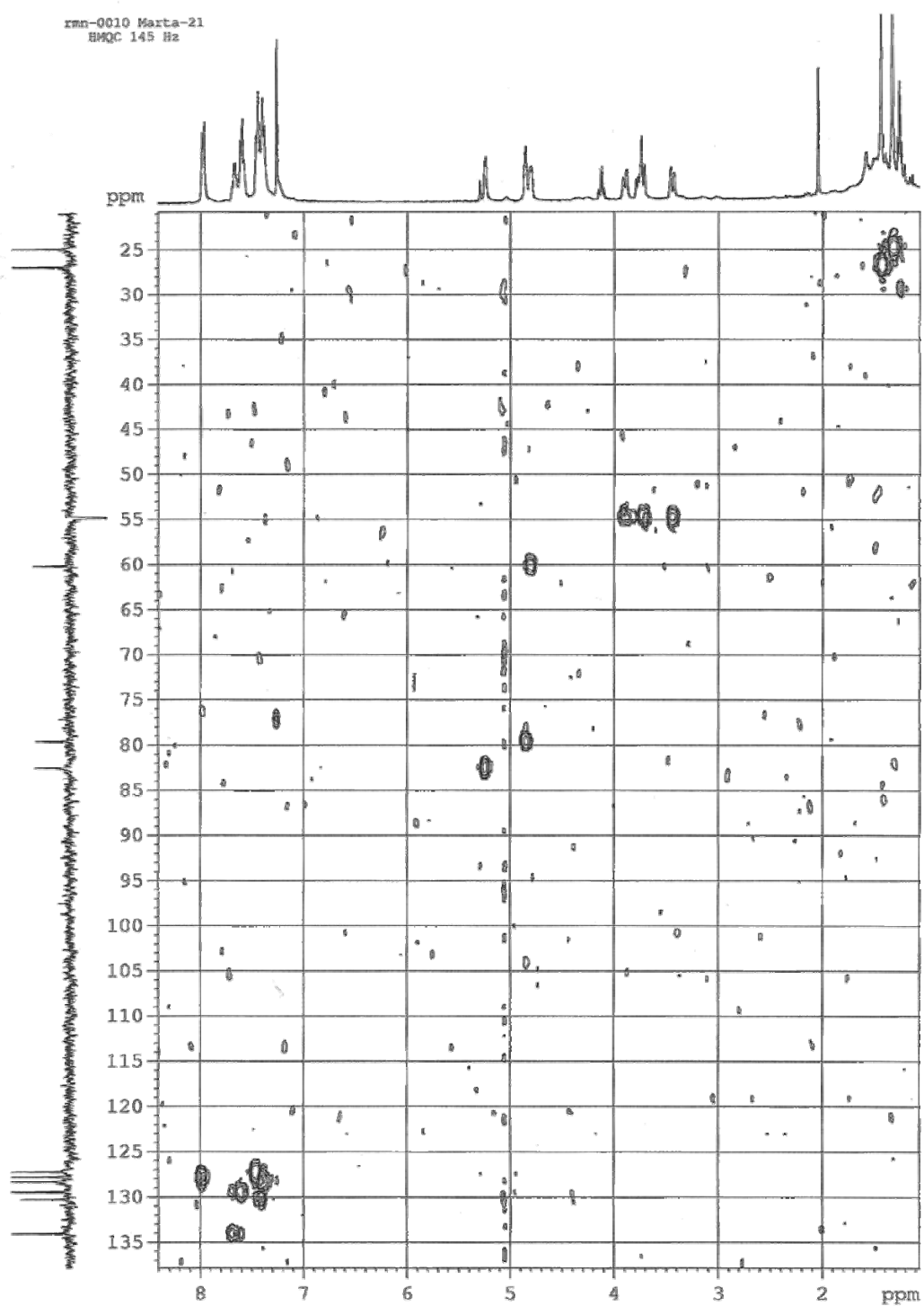


Fig. 77f-HMBC

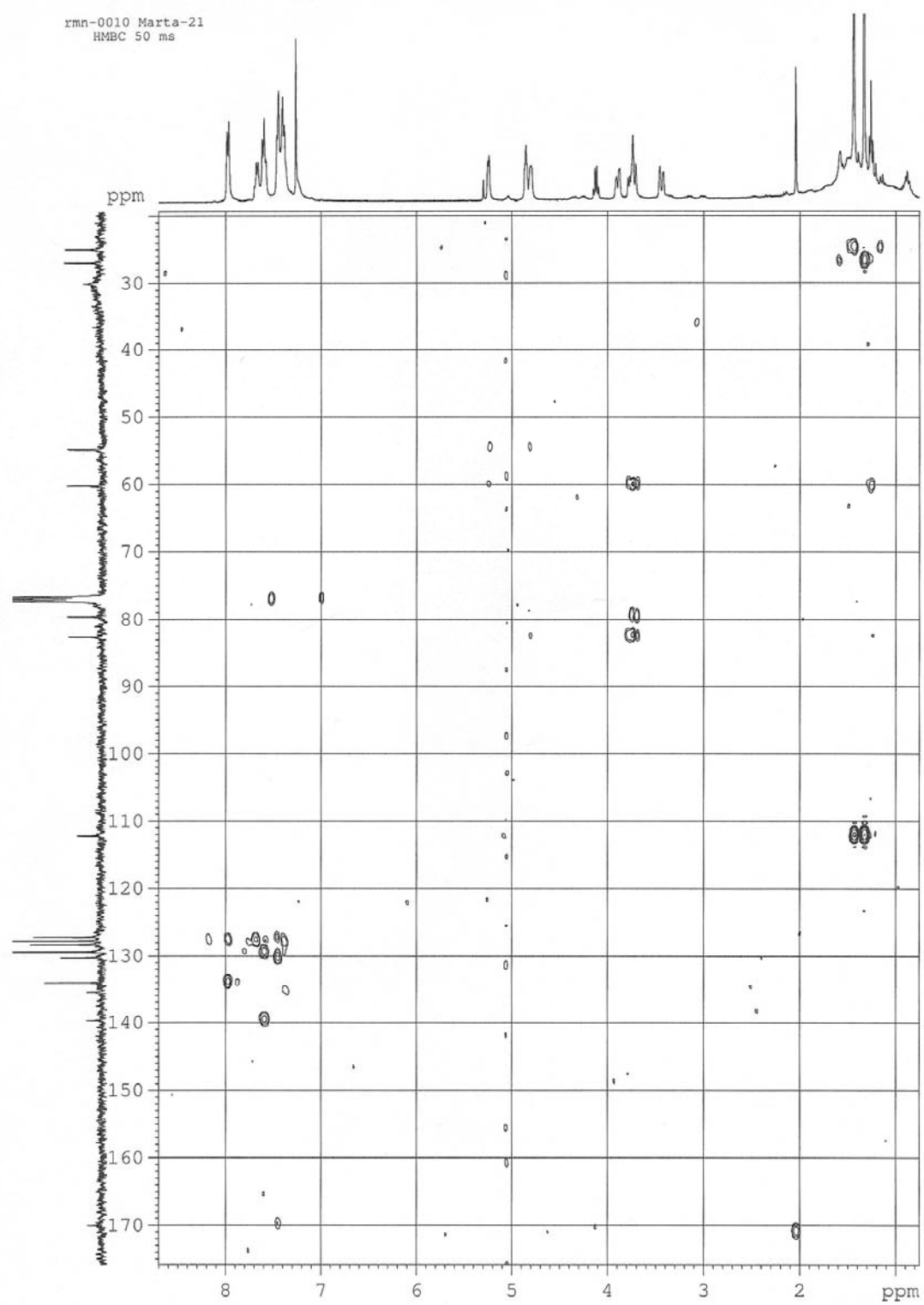


Fig. 78a

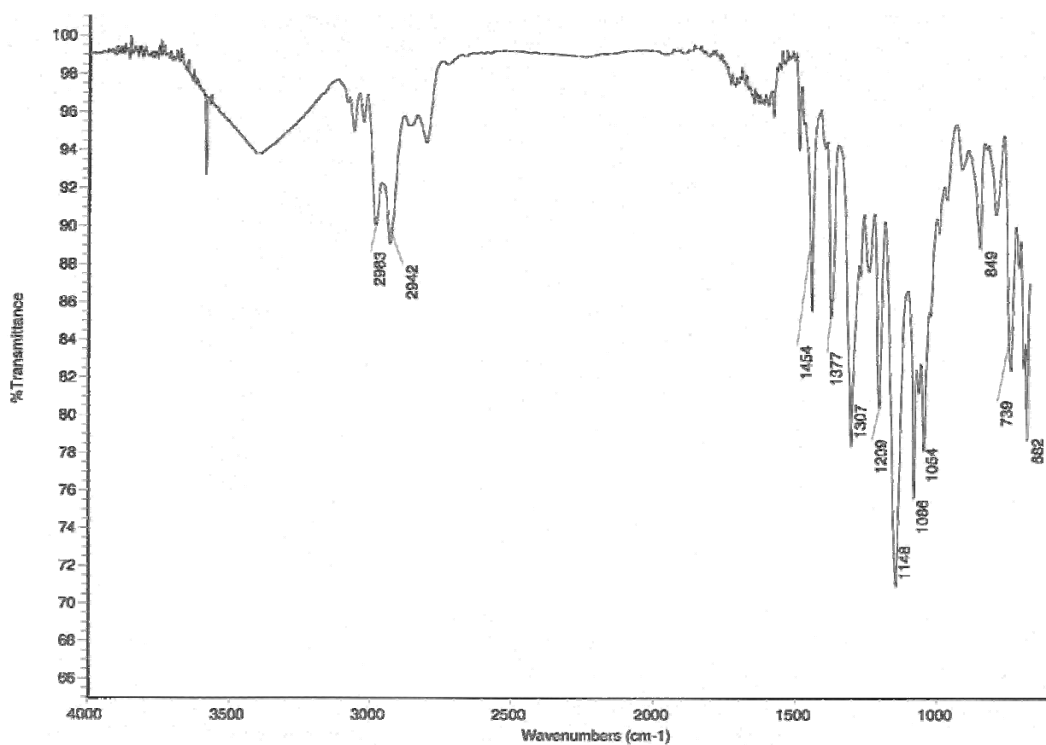


Fig. 78b

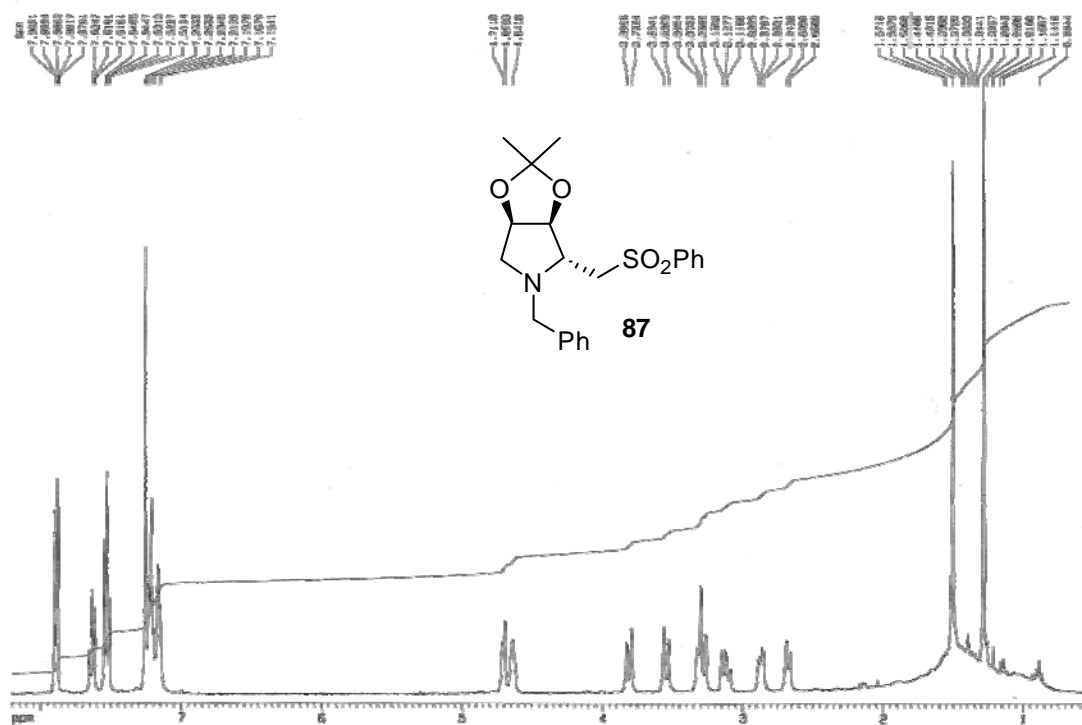


Fig. 78c

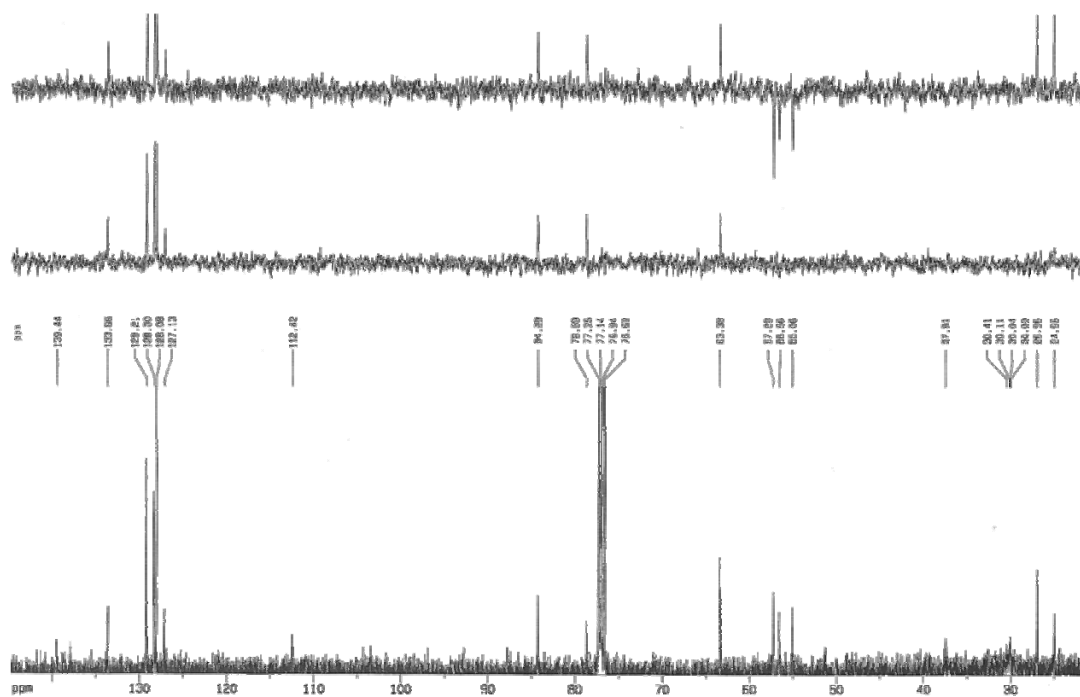


Fig. 78d

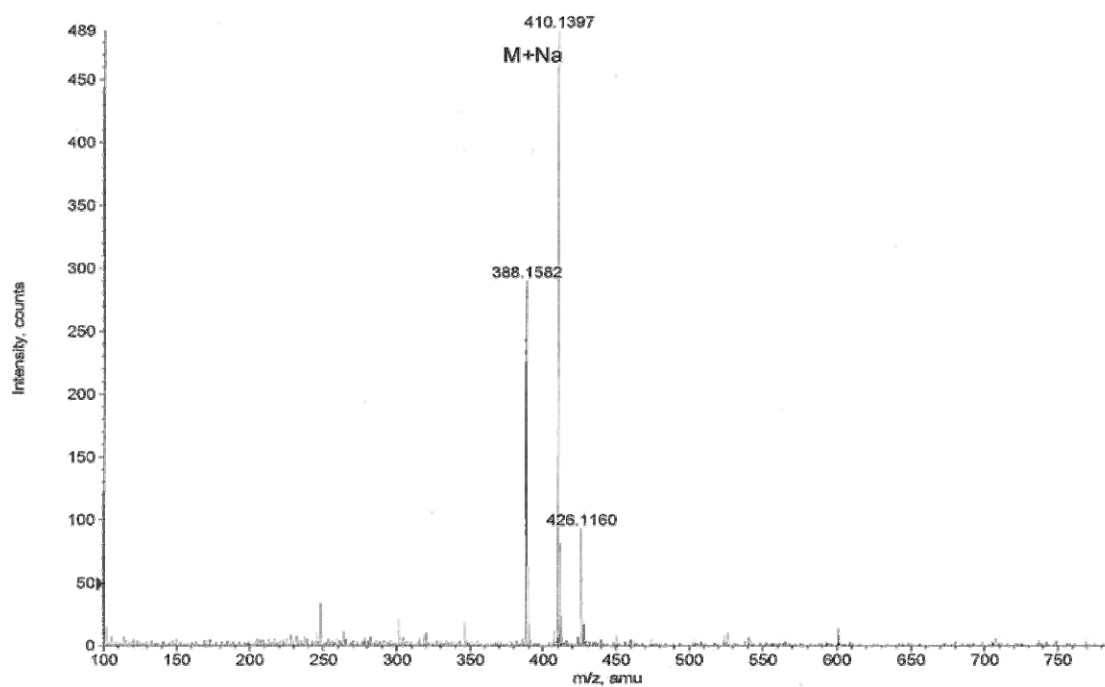


Fig. 78e-COSY

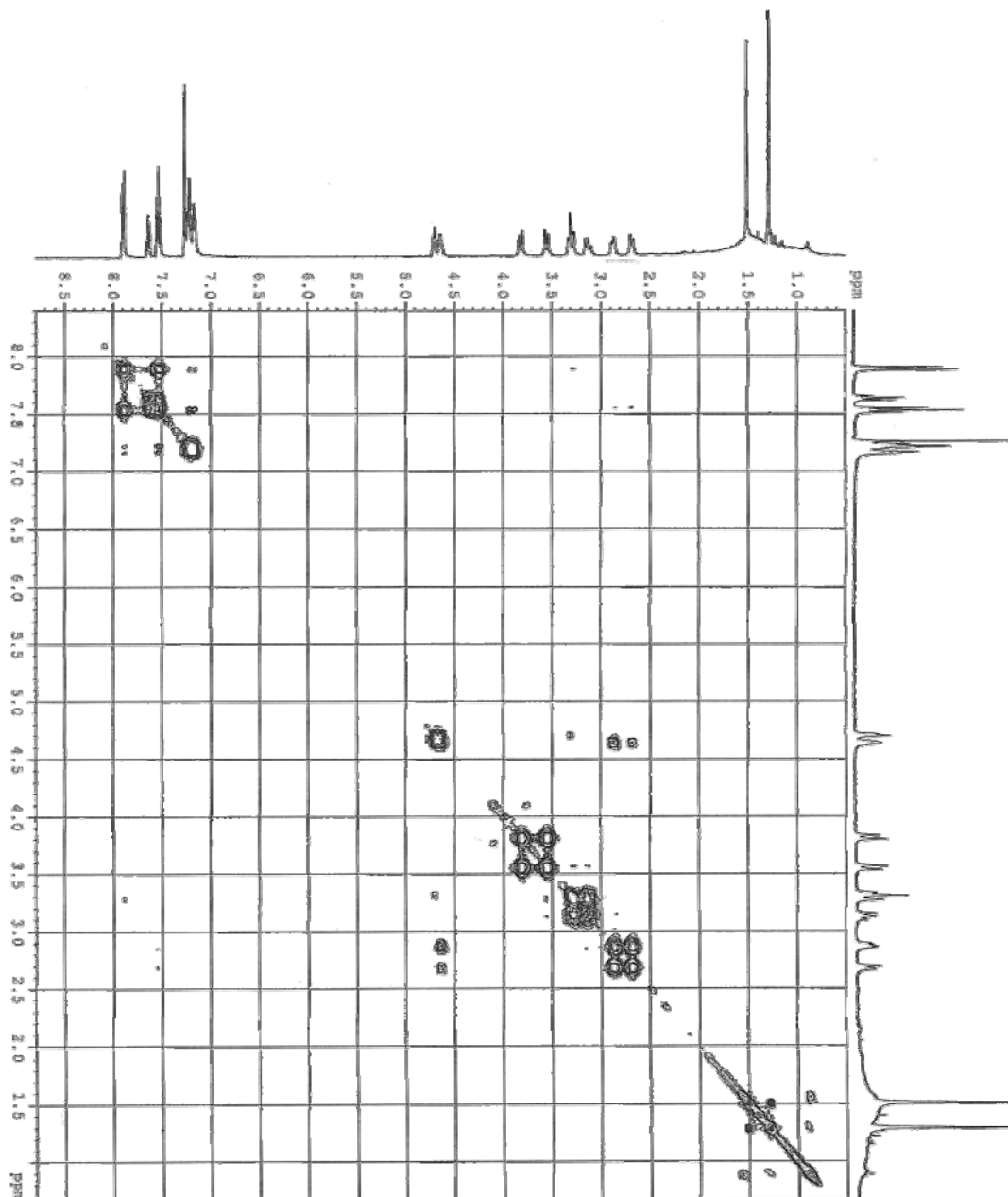


Fig. 78f-HMQC

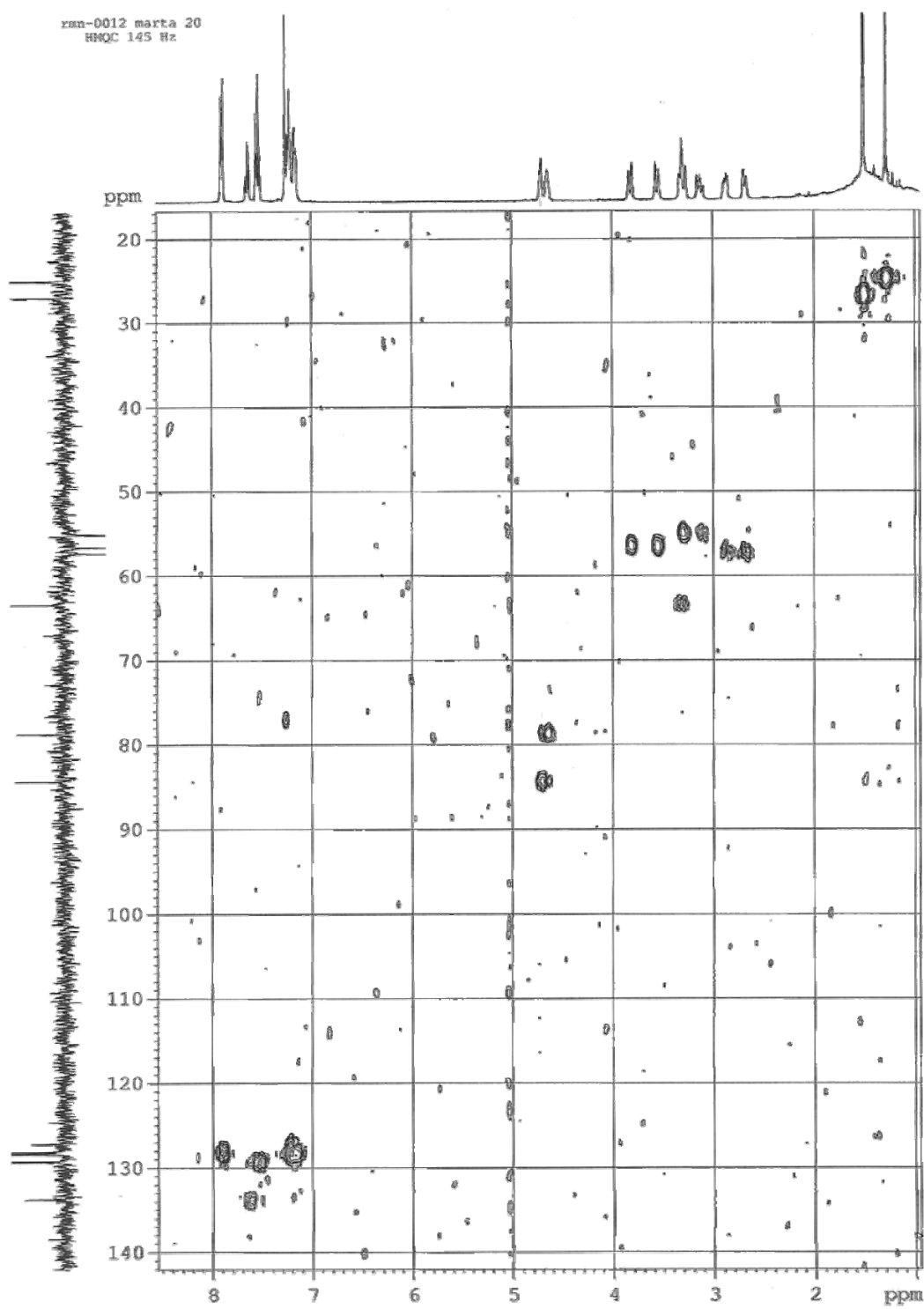


Fig. 78h-ROESY

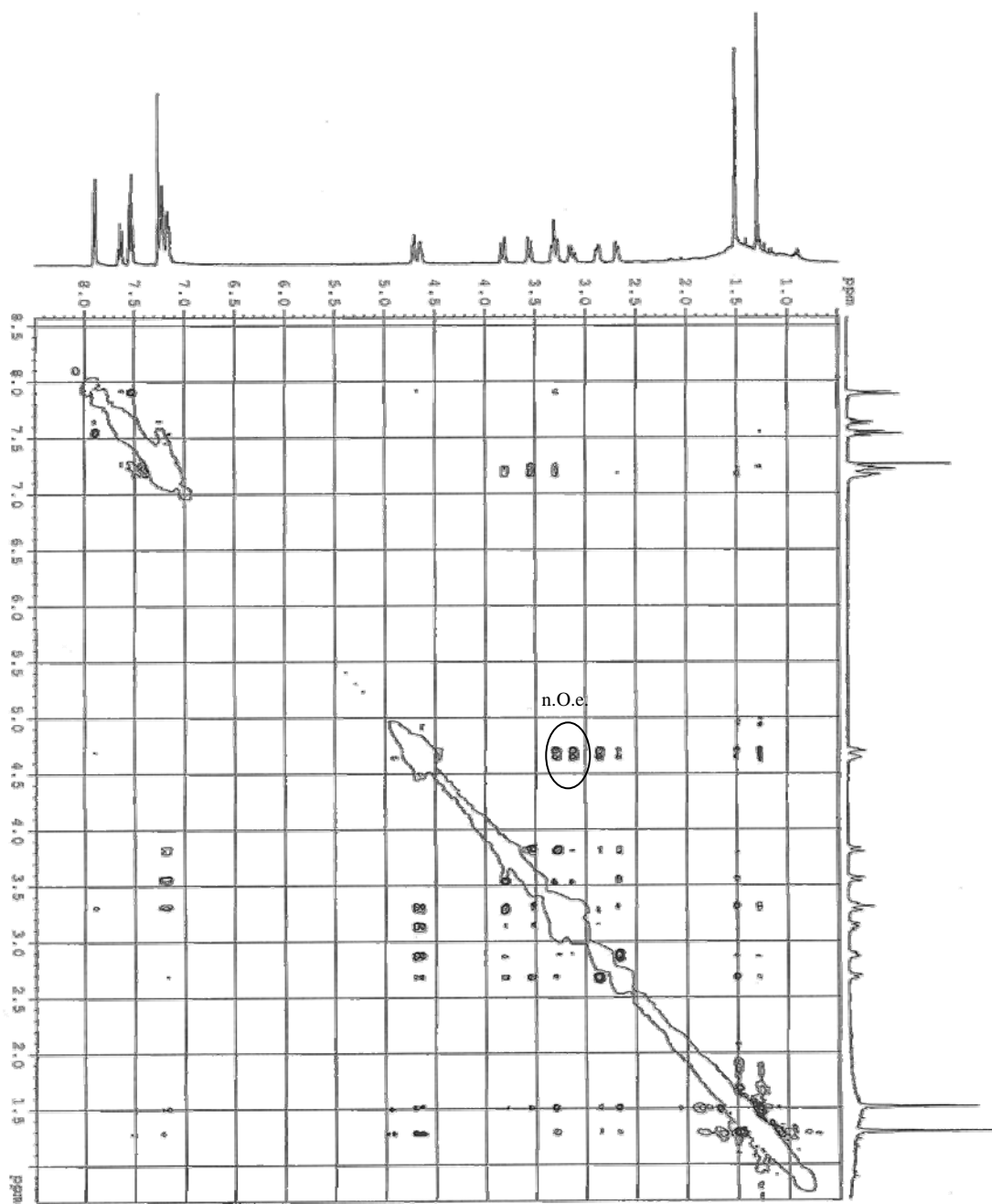


Fig. 79a

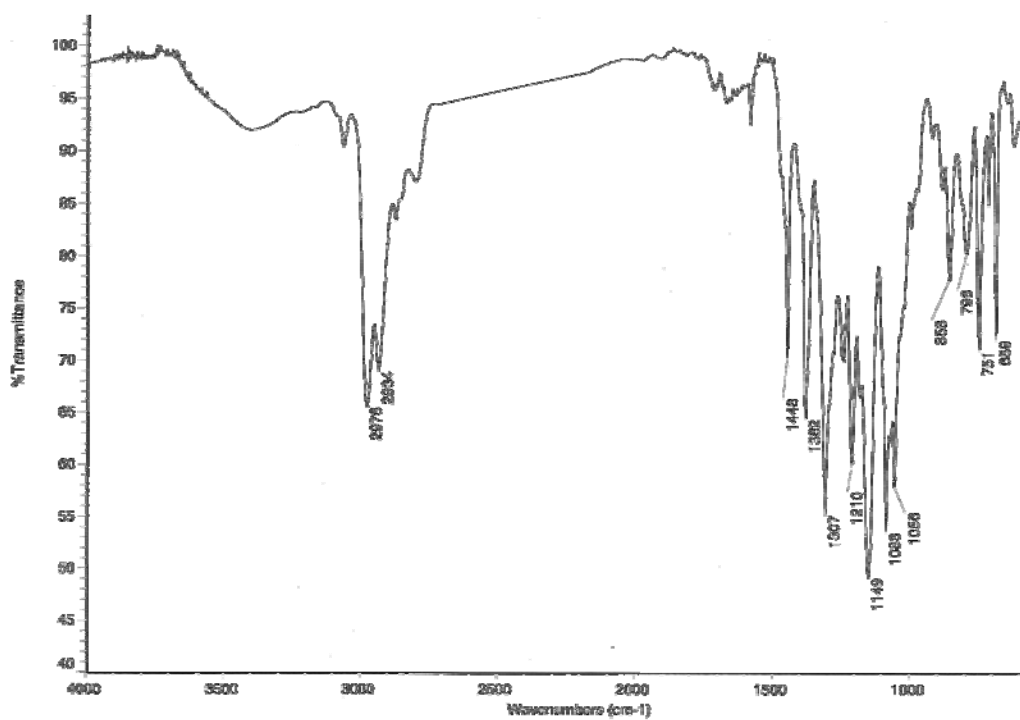


Fig. 79b

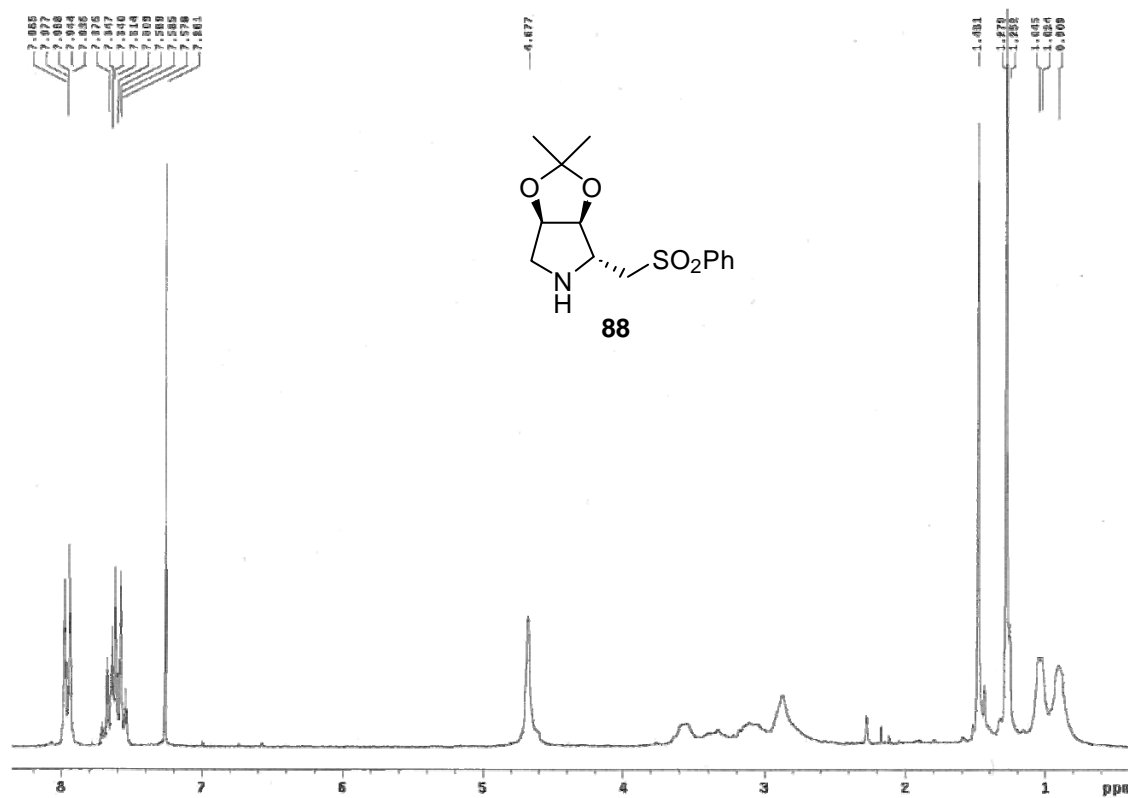


Fig. 79c

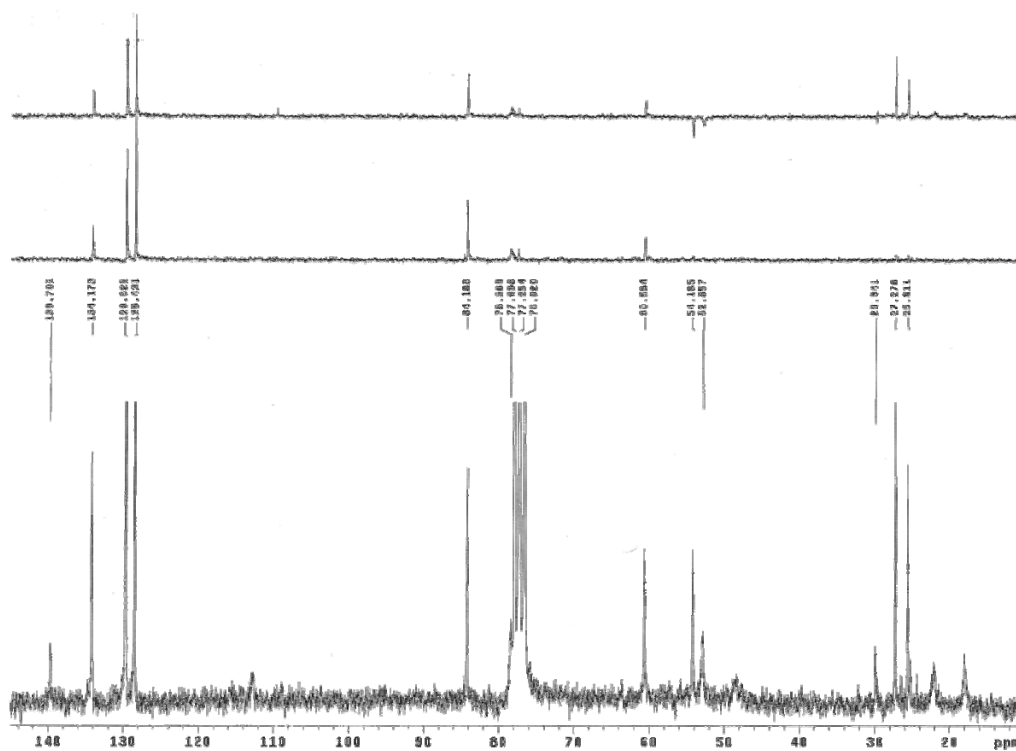


Fig. 79d

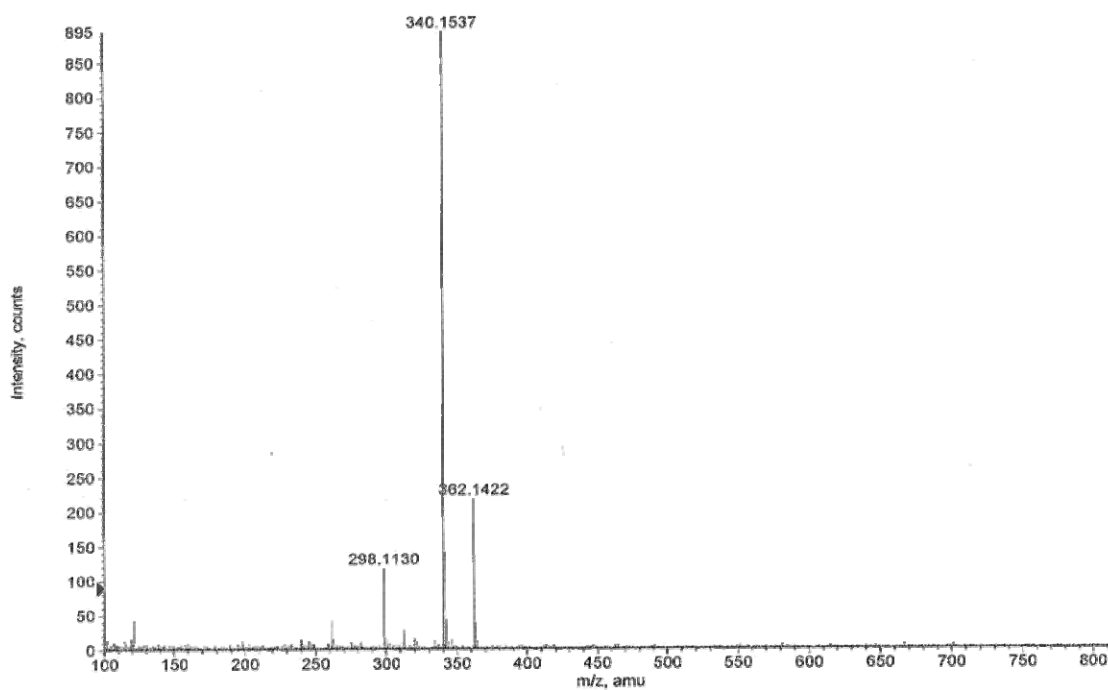


Fig. 80a

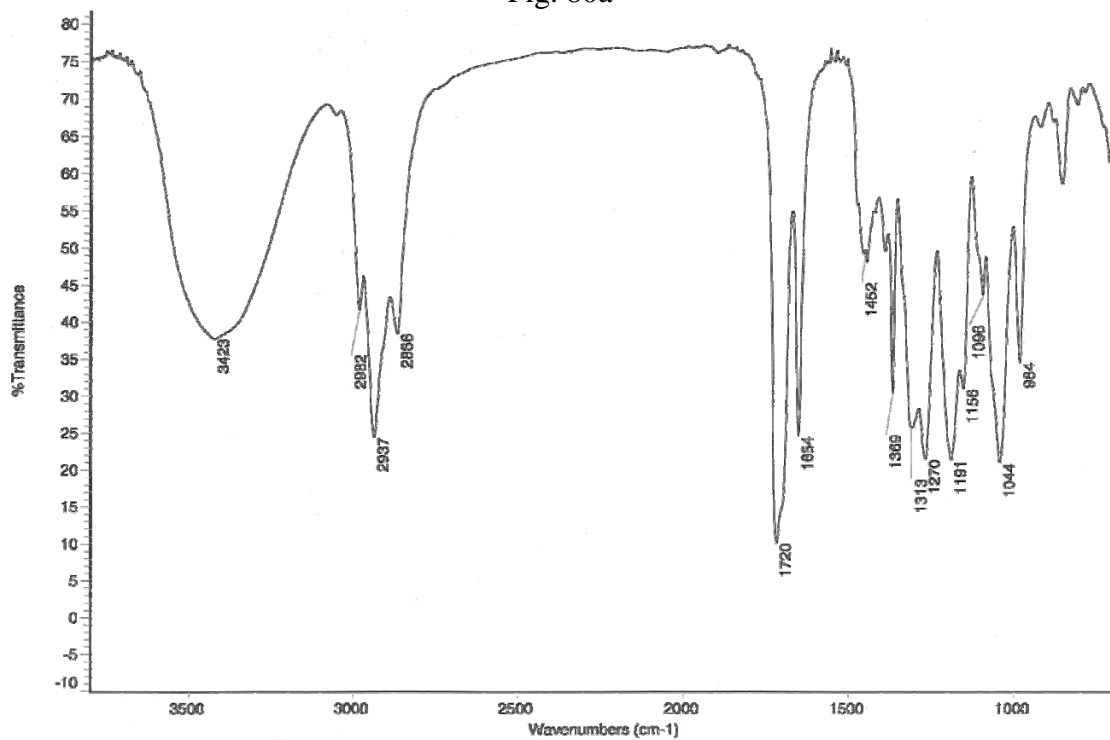


Fig. 80b

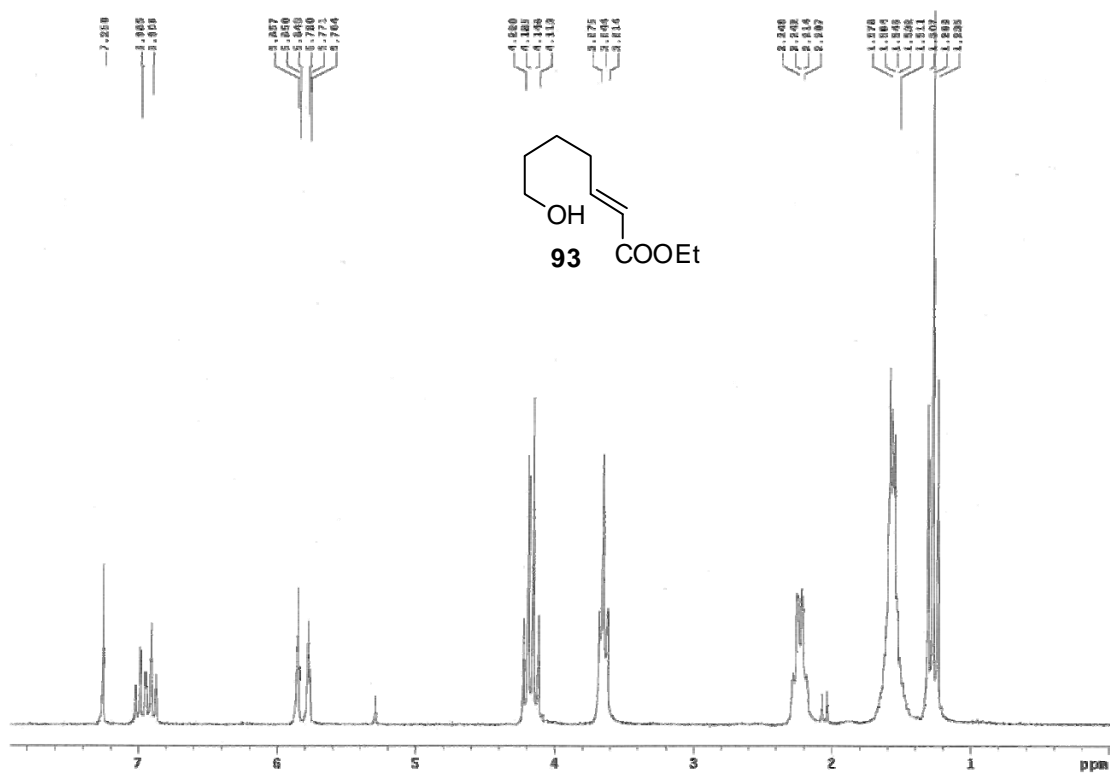


Fig. 80c

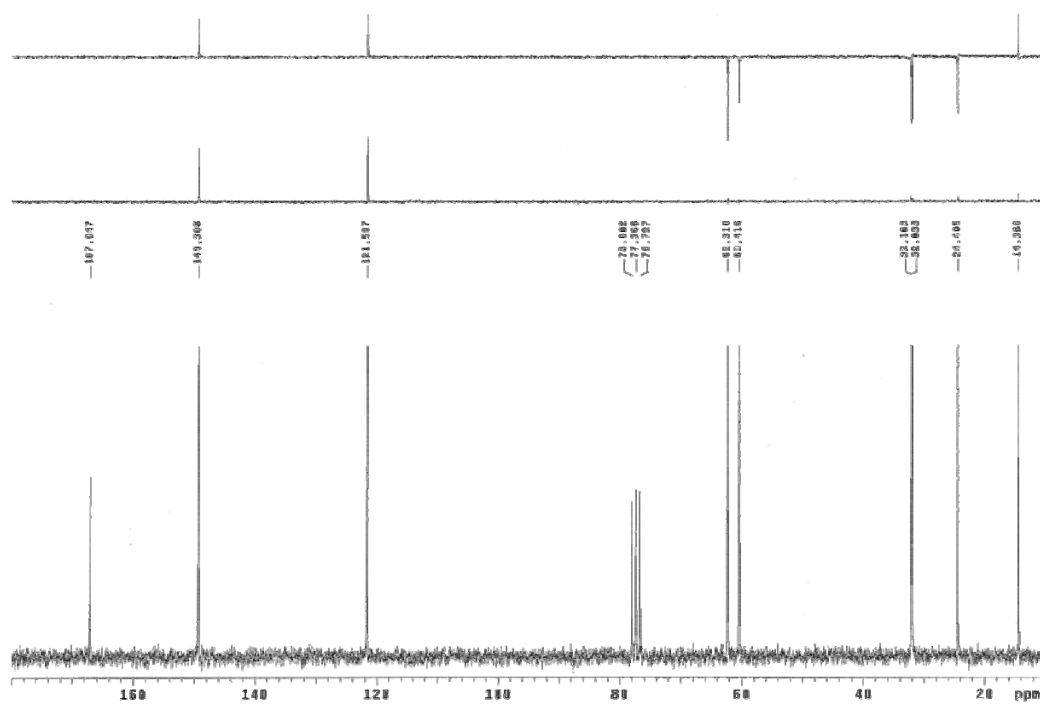


Fig. 80d

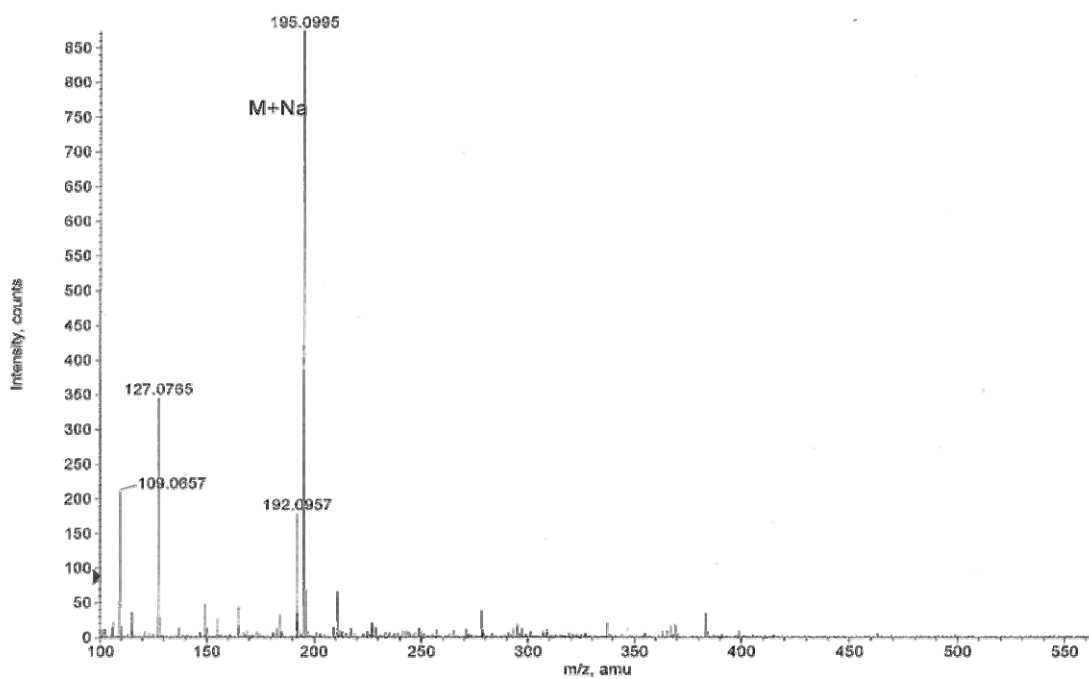


Fig. 81a

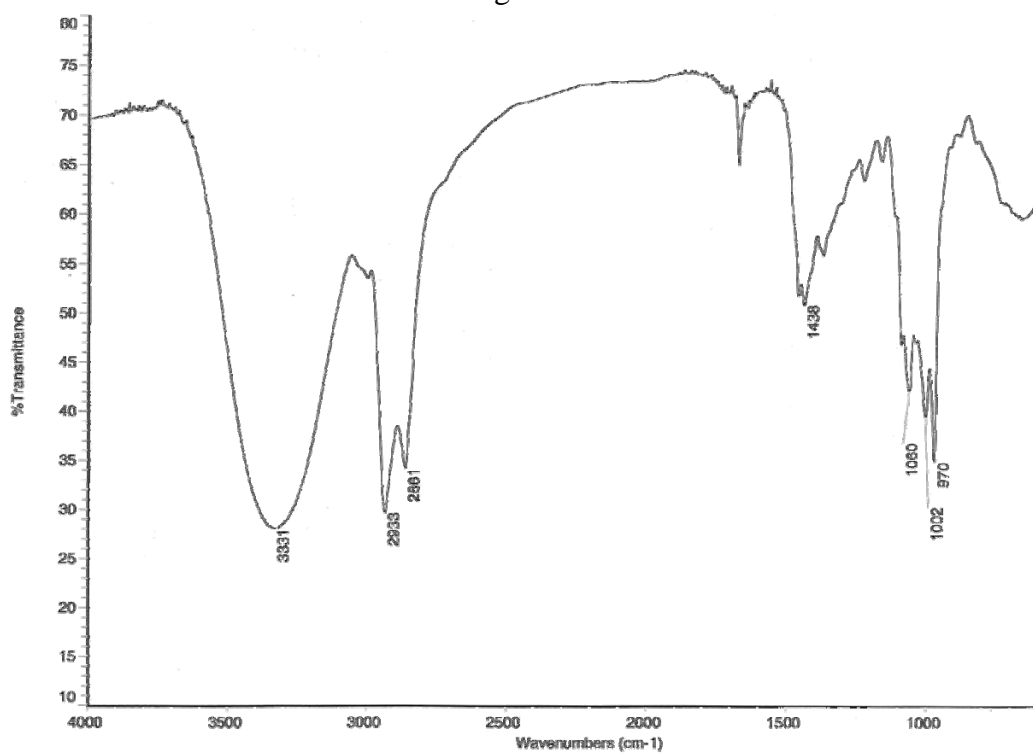


Fig. 81b

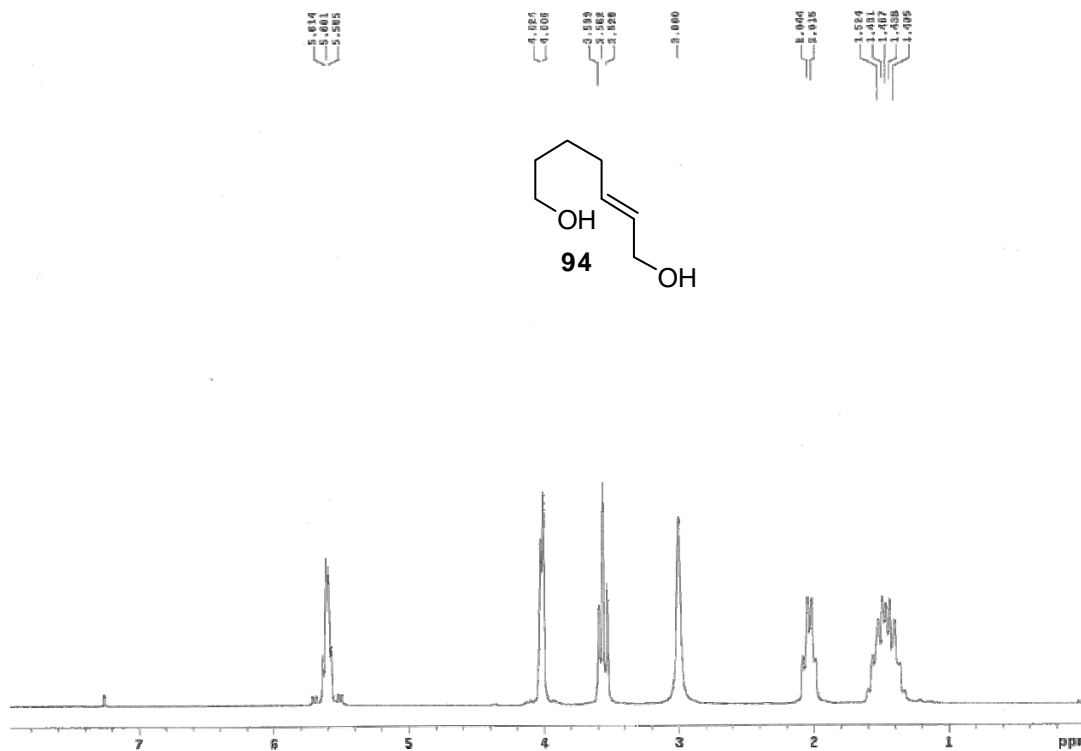


Fig. 81c

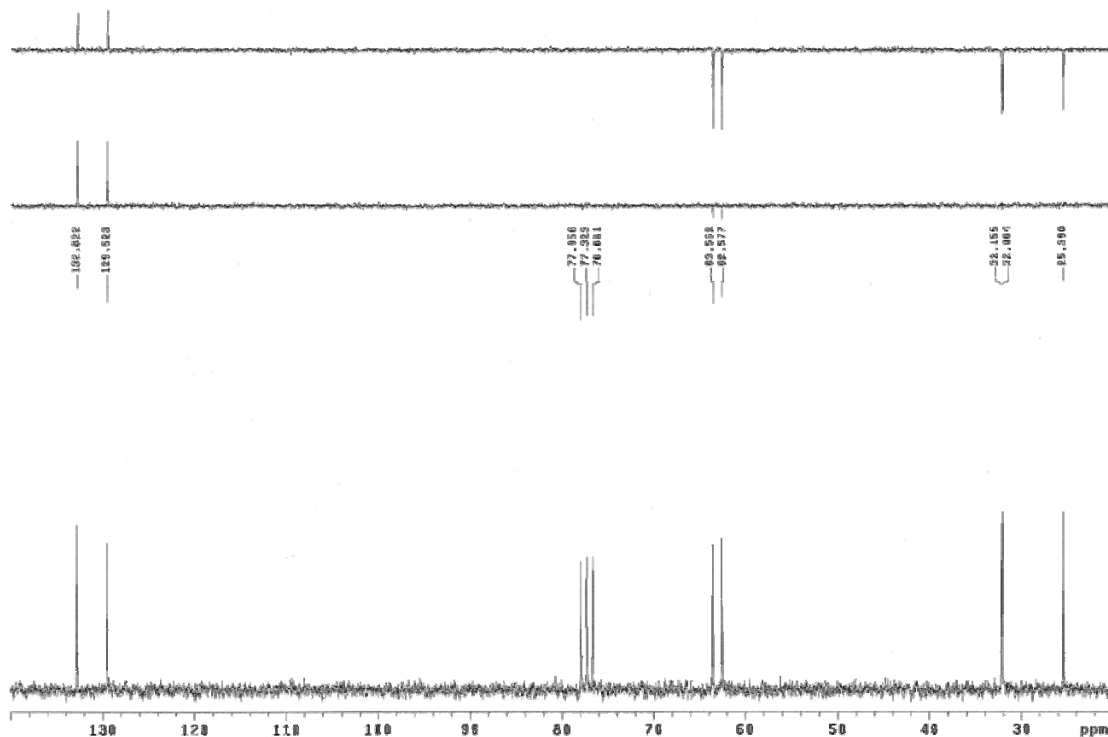


Fig. 81d

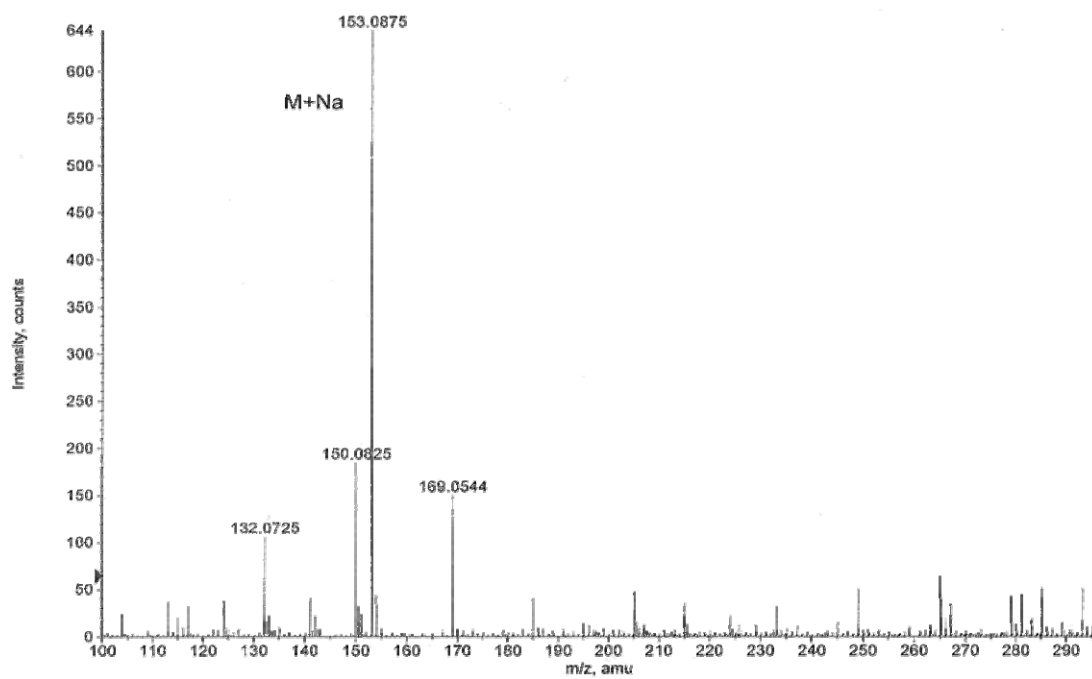


Fig. 82a

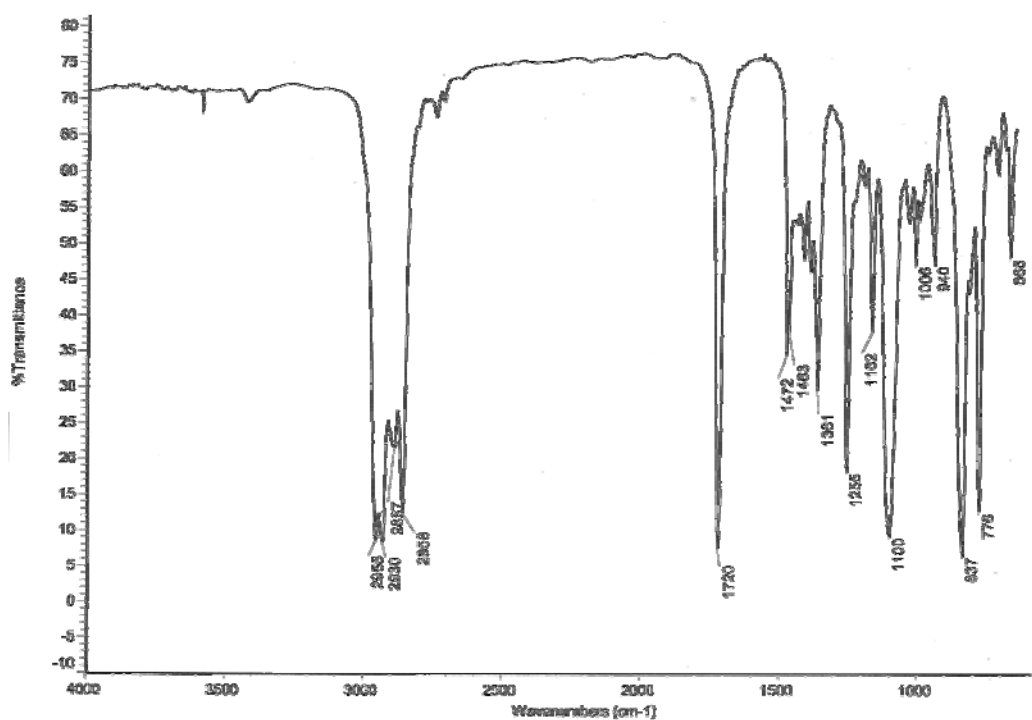


Fig. 82b

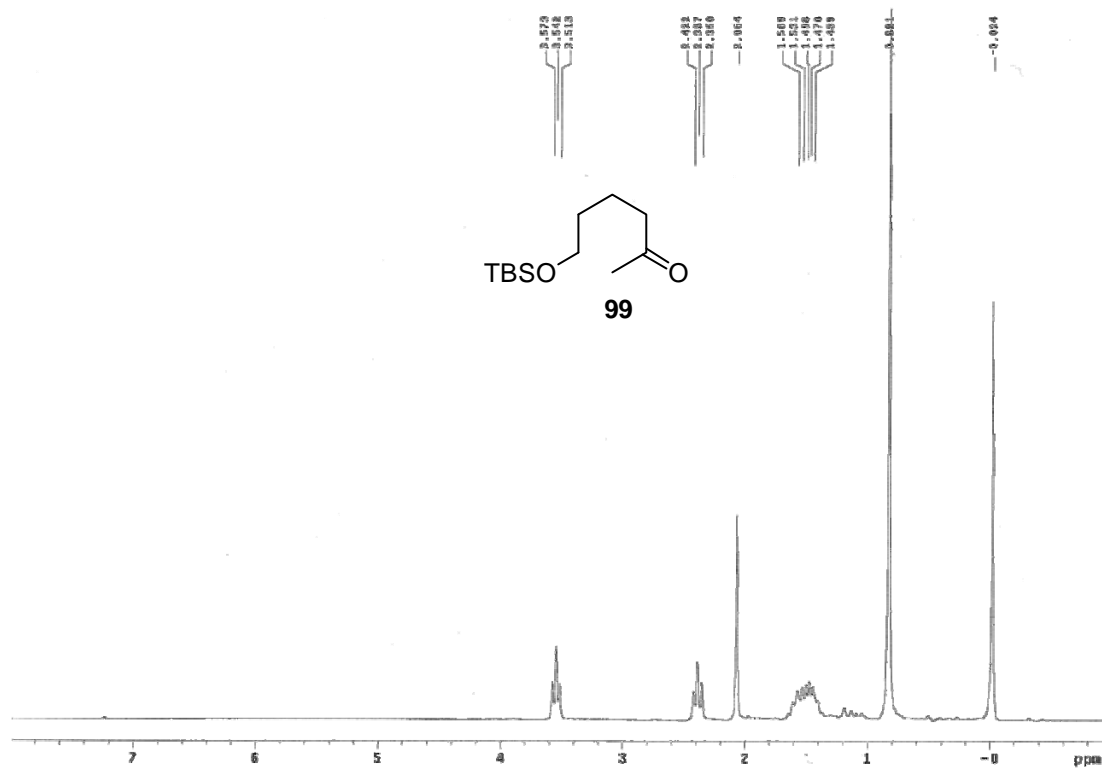


Fig. 82c

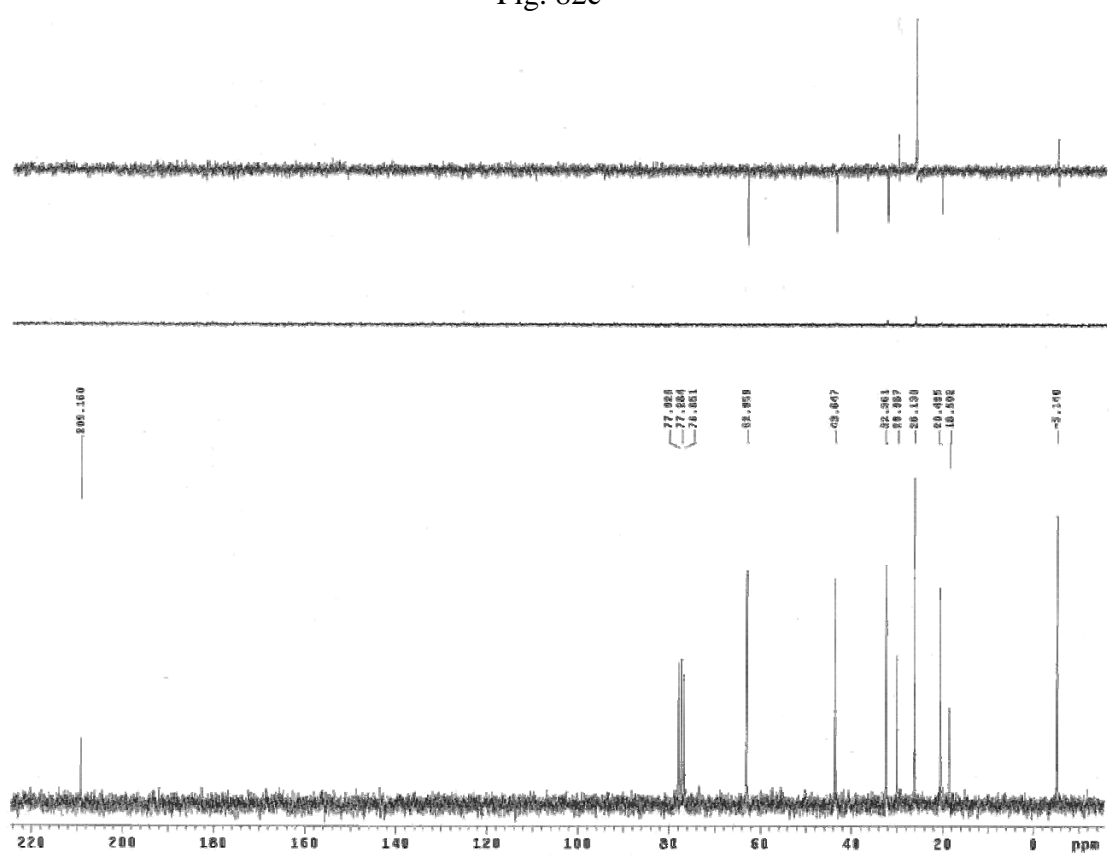


Fig. 82d

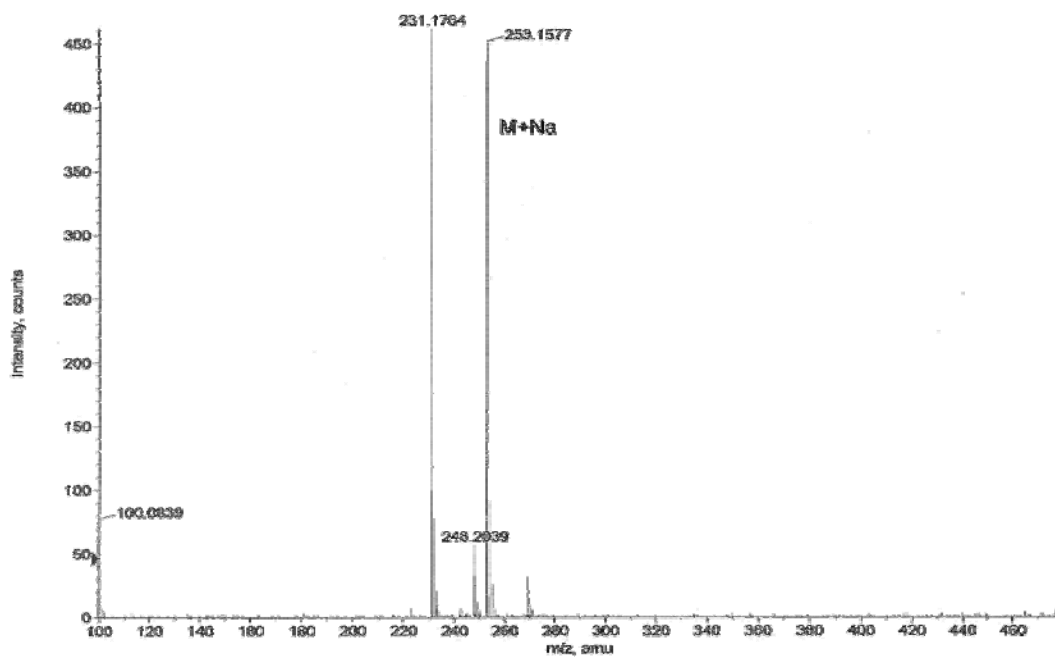


Fig. 83a

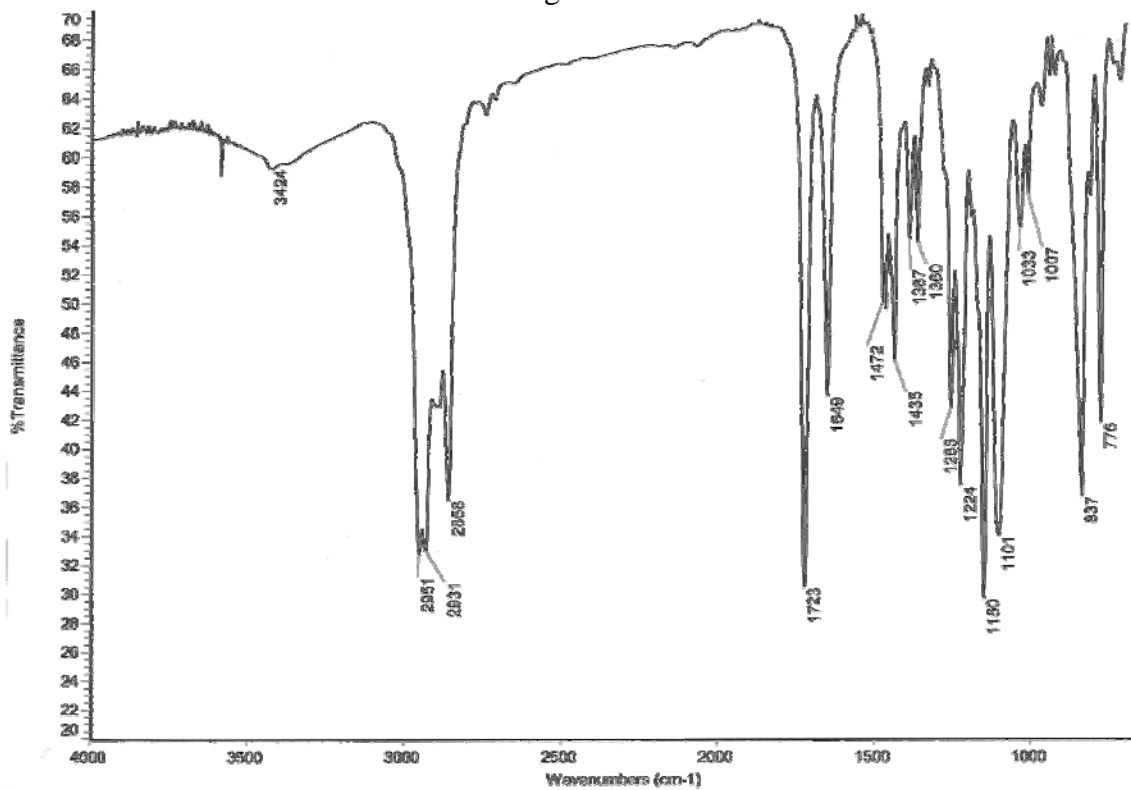


Fig. 83b

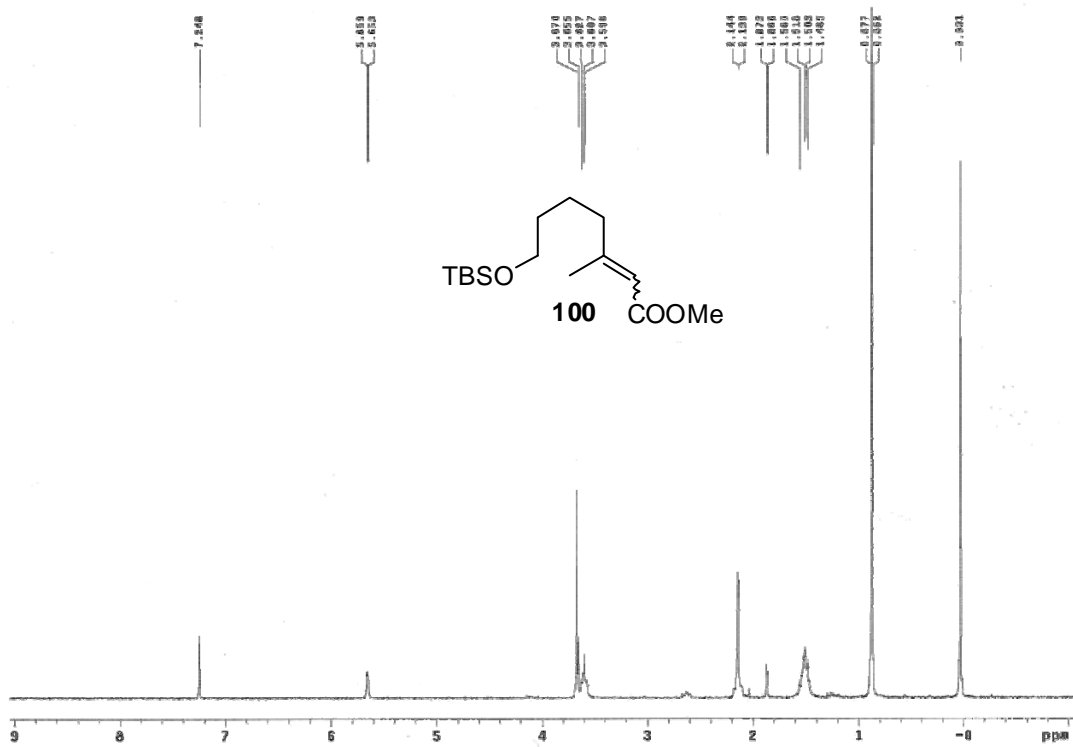


Fig. 83c

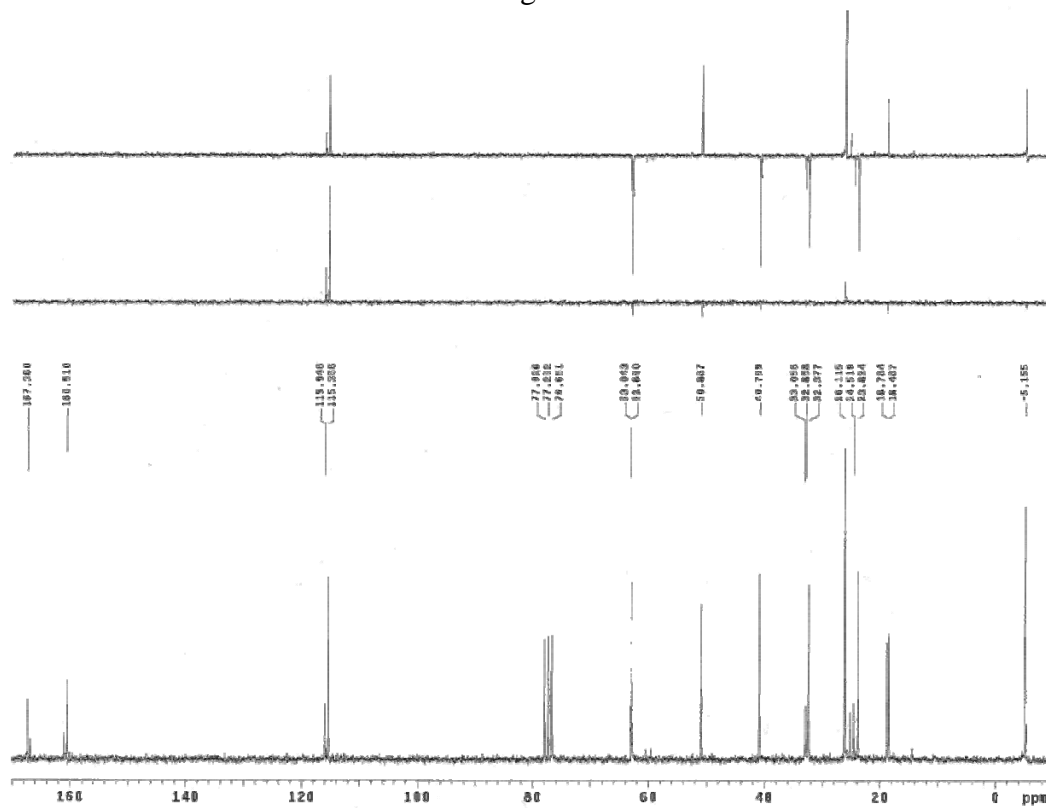


Fig. 83d

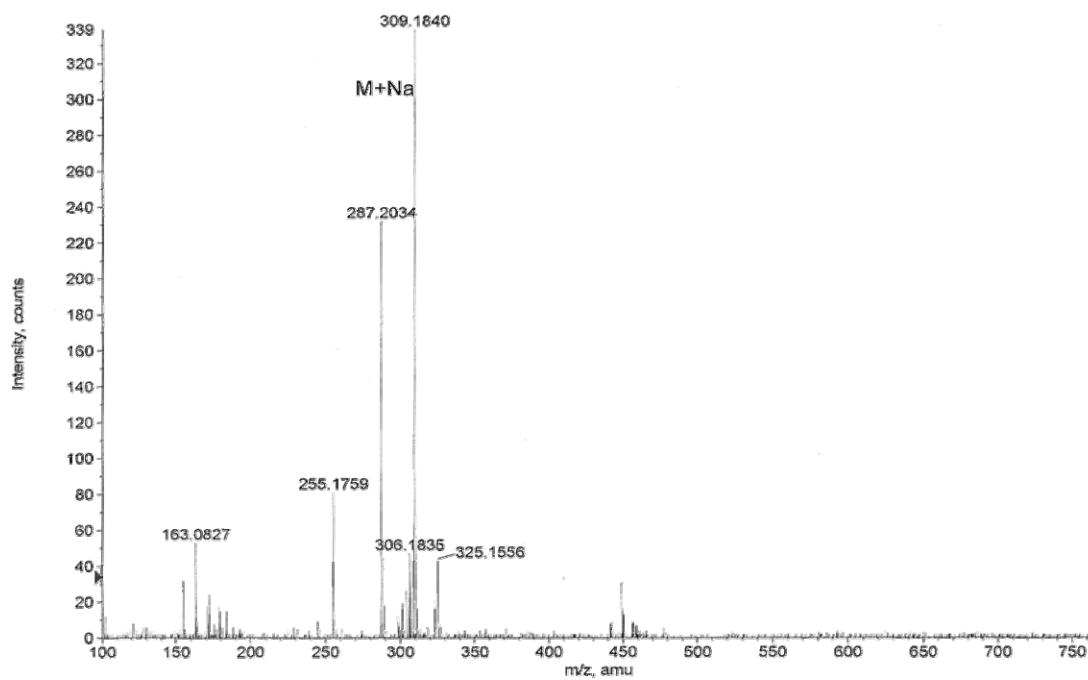


Fig. 84c

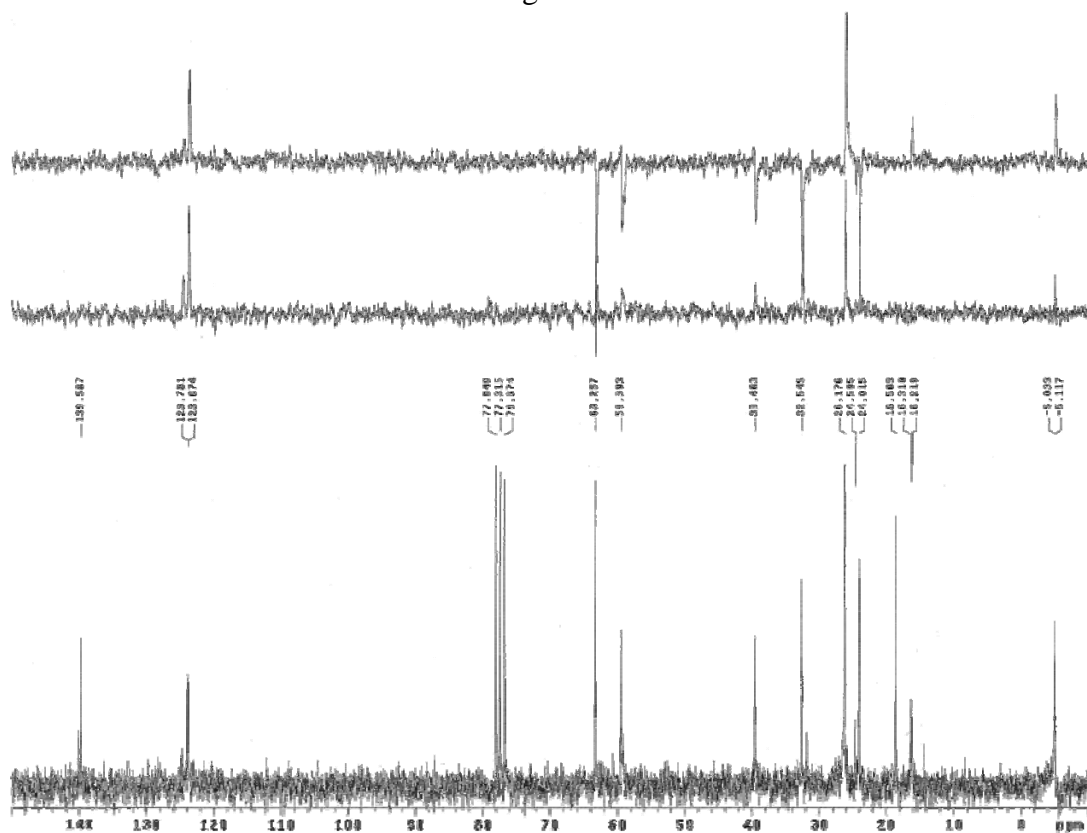


Fig. 84d

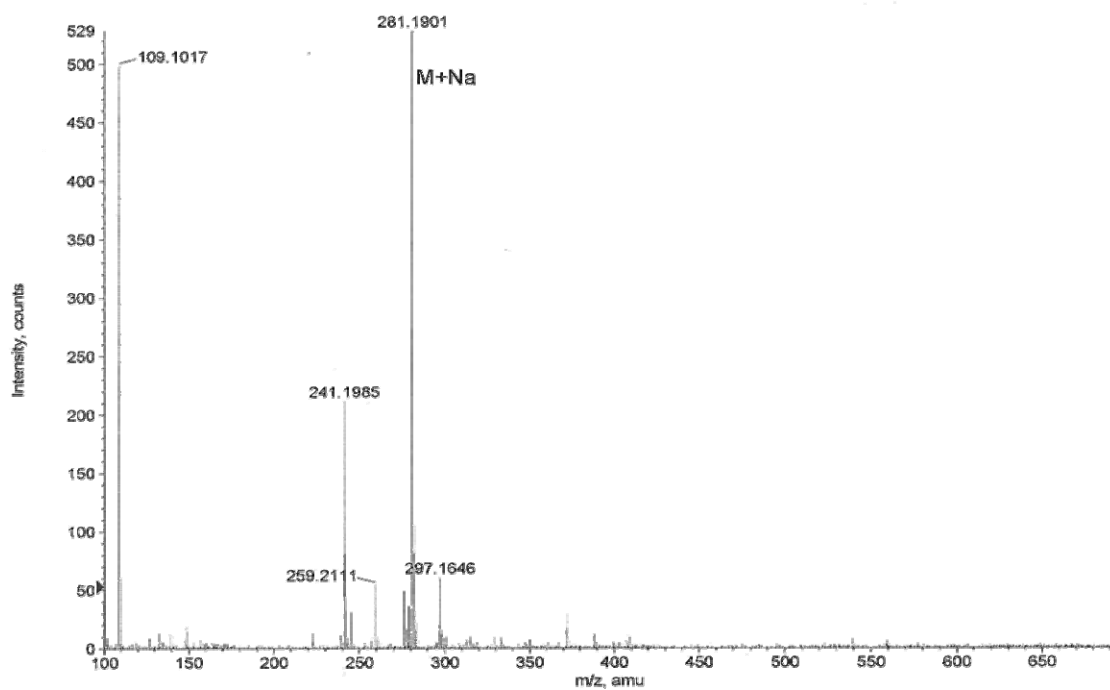


Fig. 85a

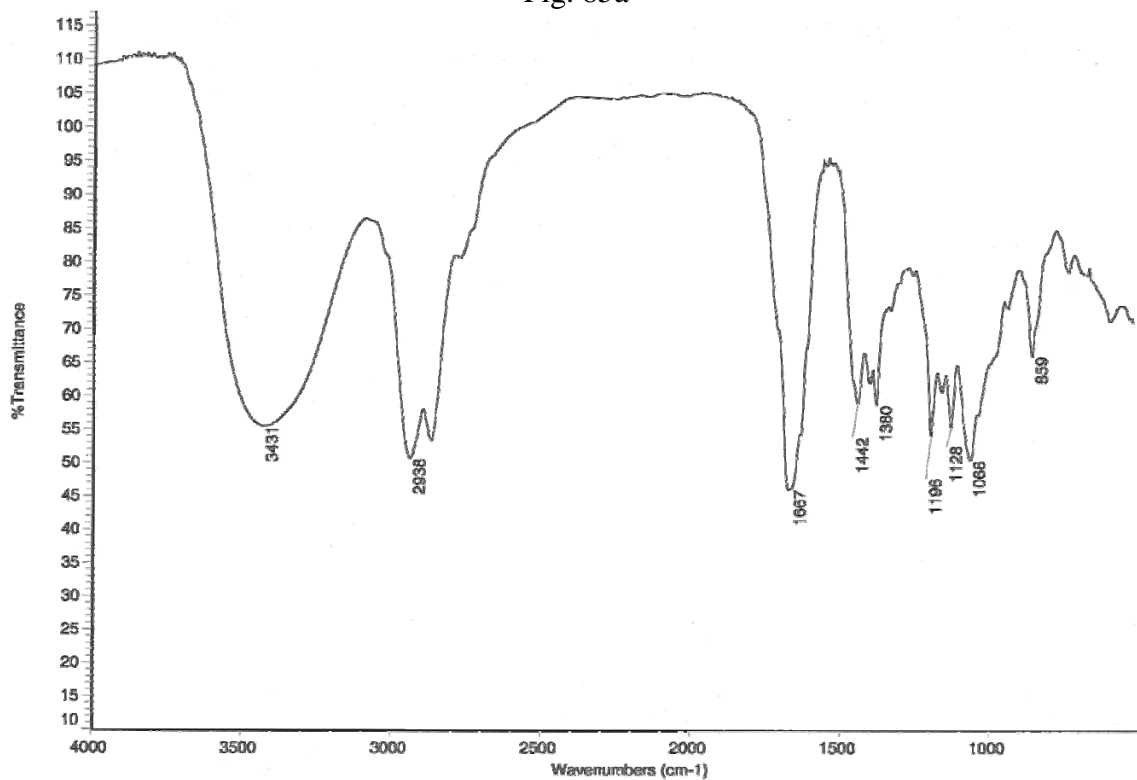


Fig. 85b

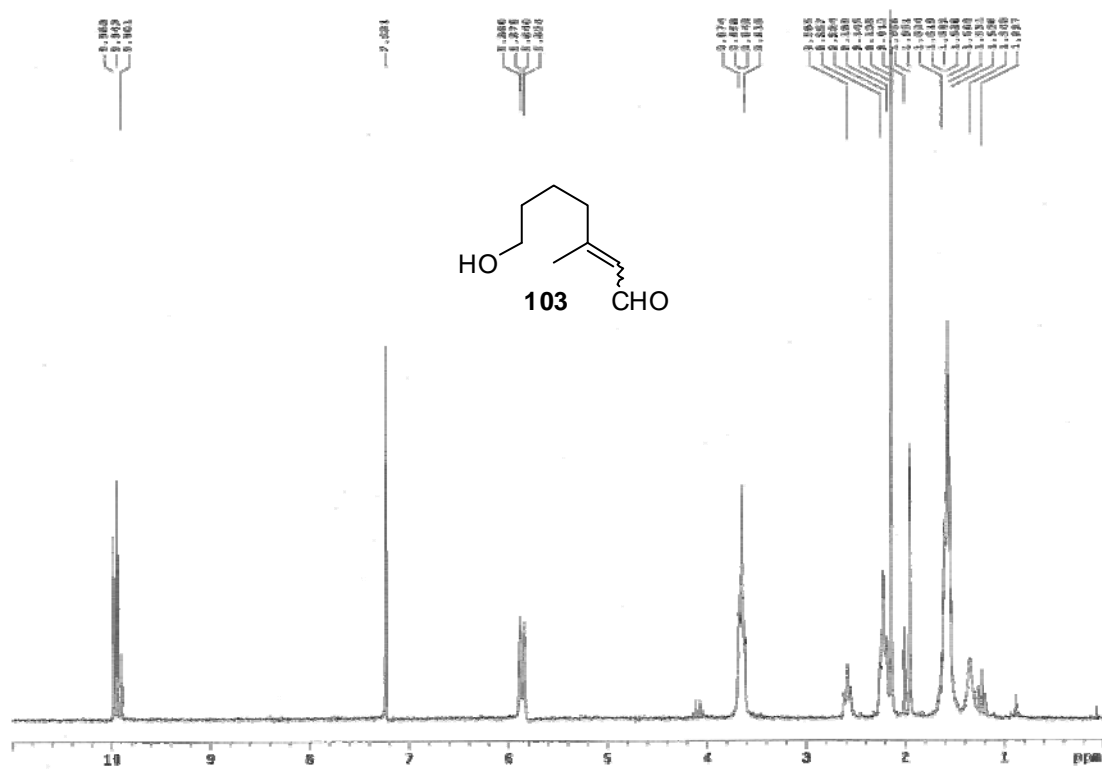


Fig. 85c

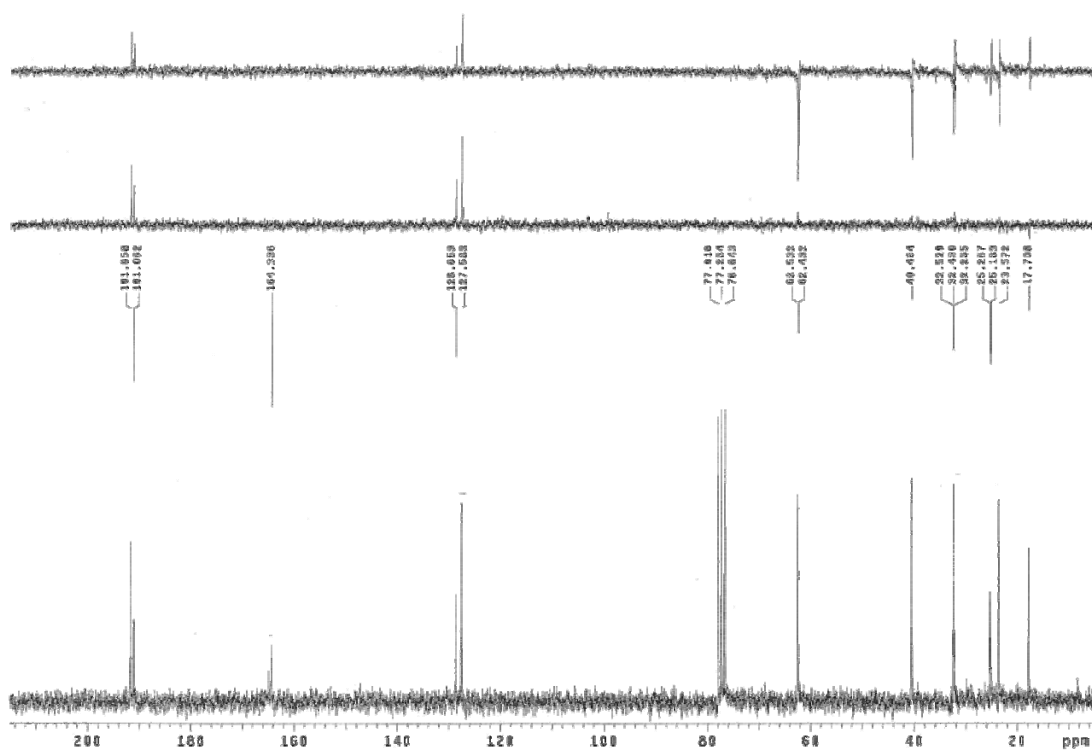


Fig. 85d

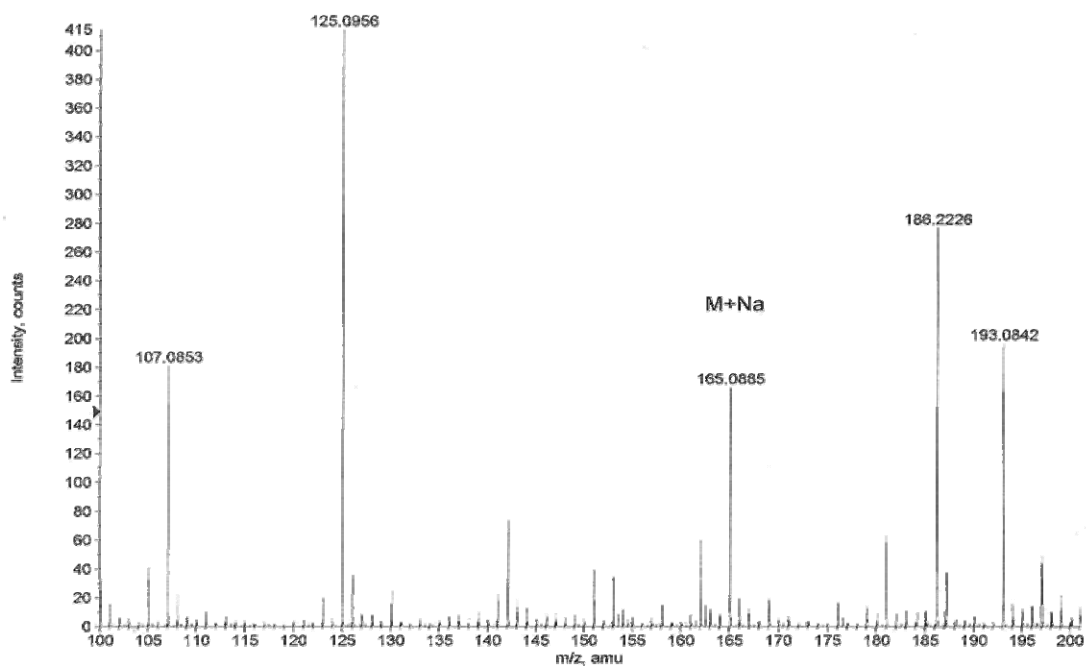


Fig. 86a

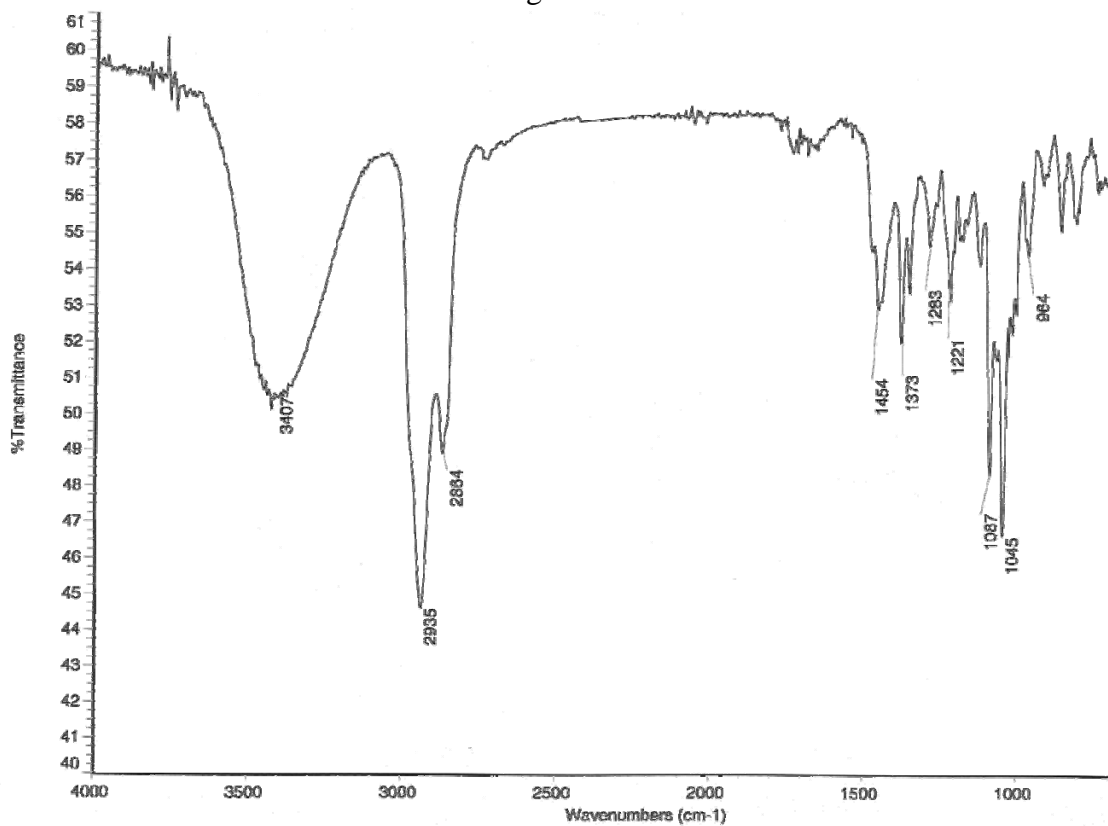


Fig. 86b

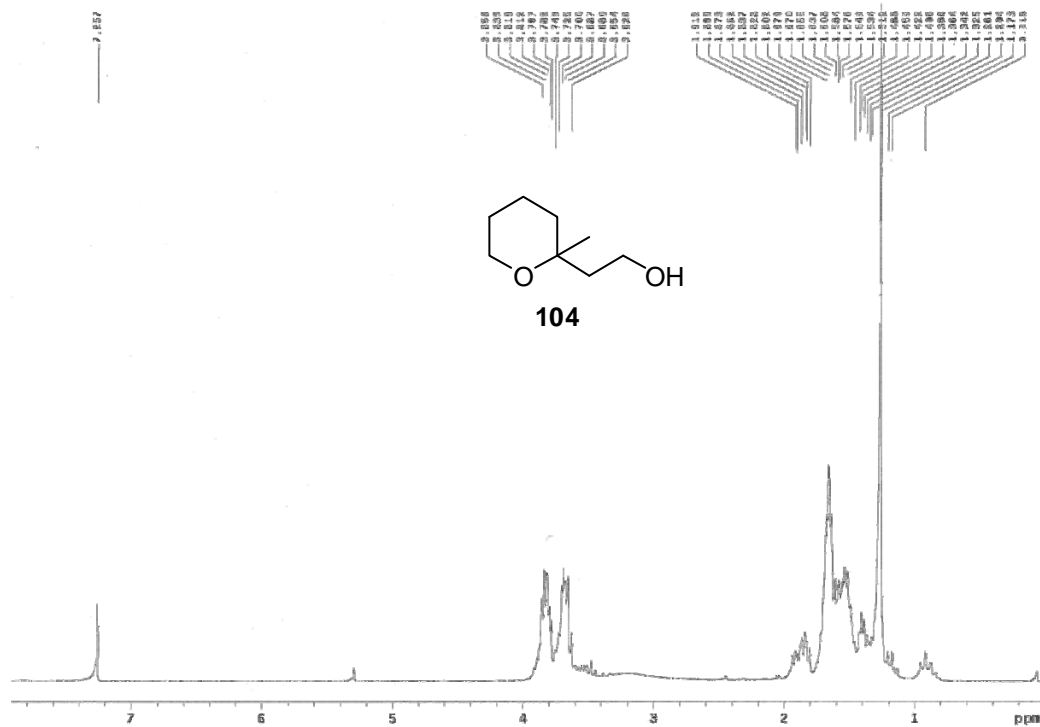


Fig. 86c

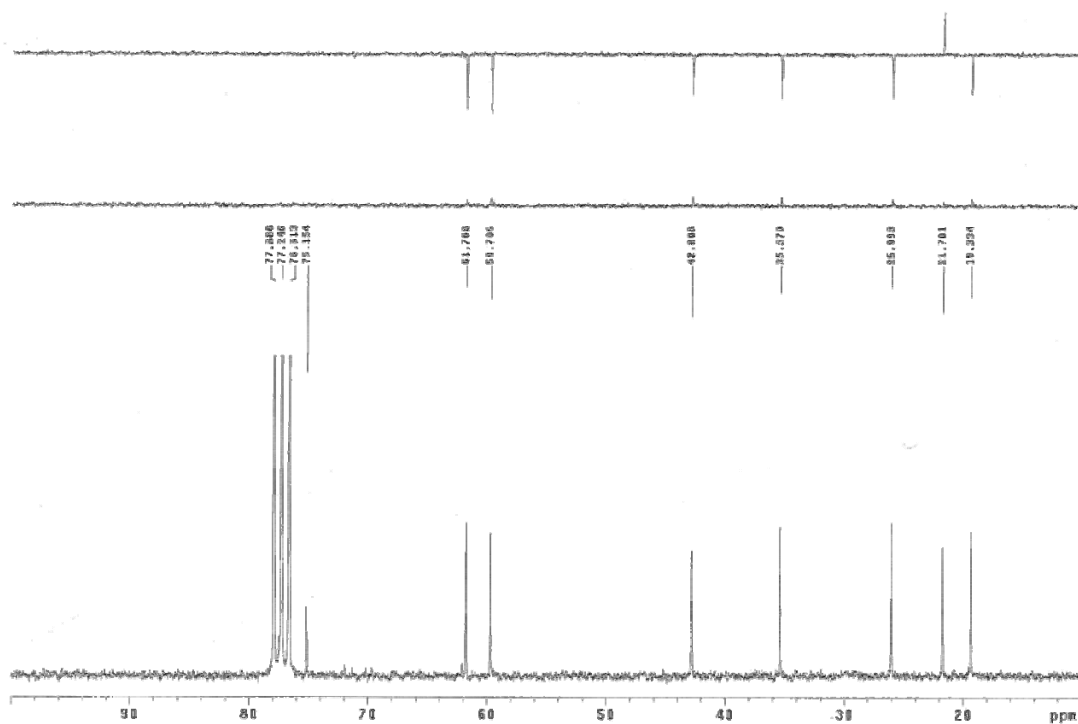


Fig. 86d

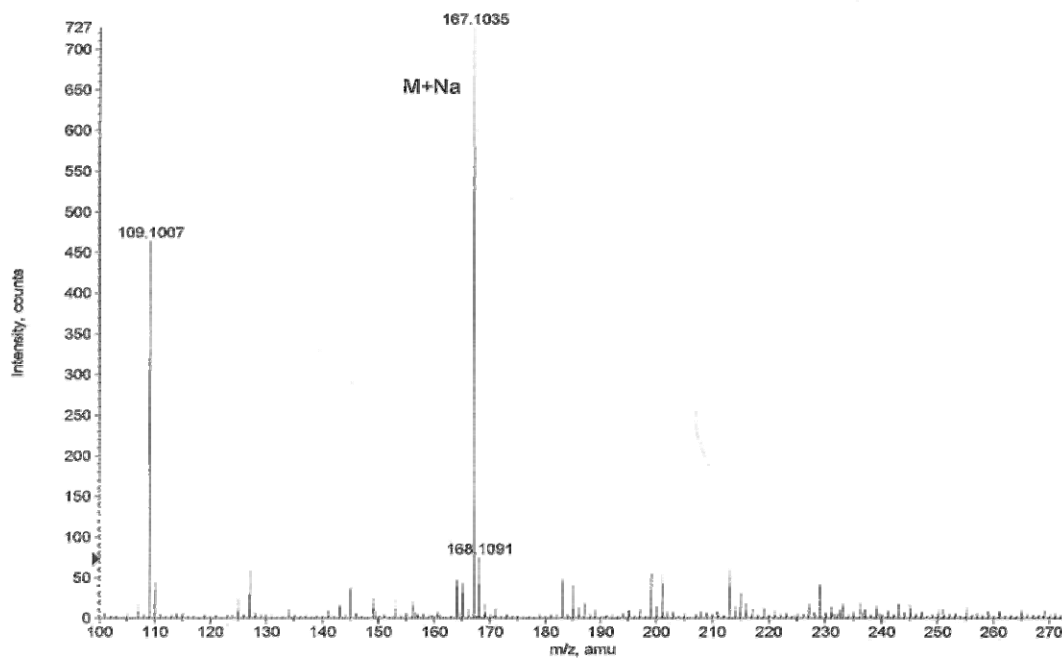


Fig. 88a

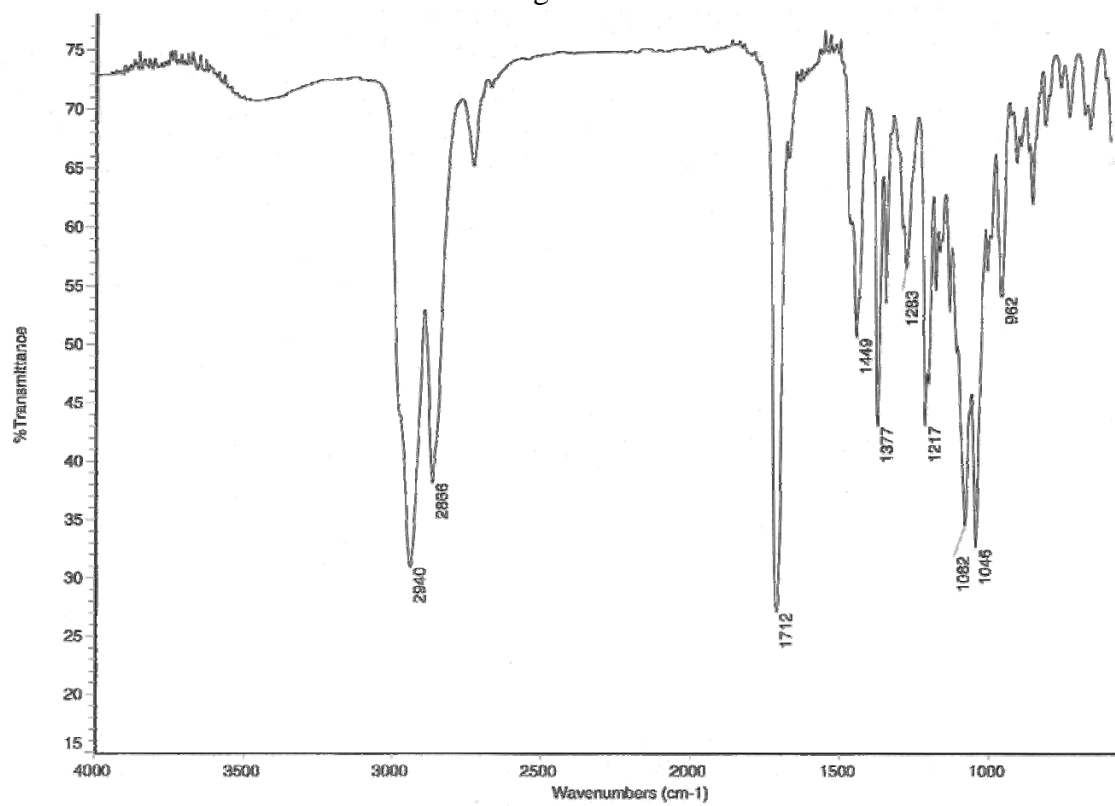


Fig. 88b

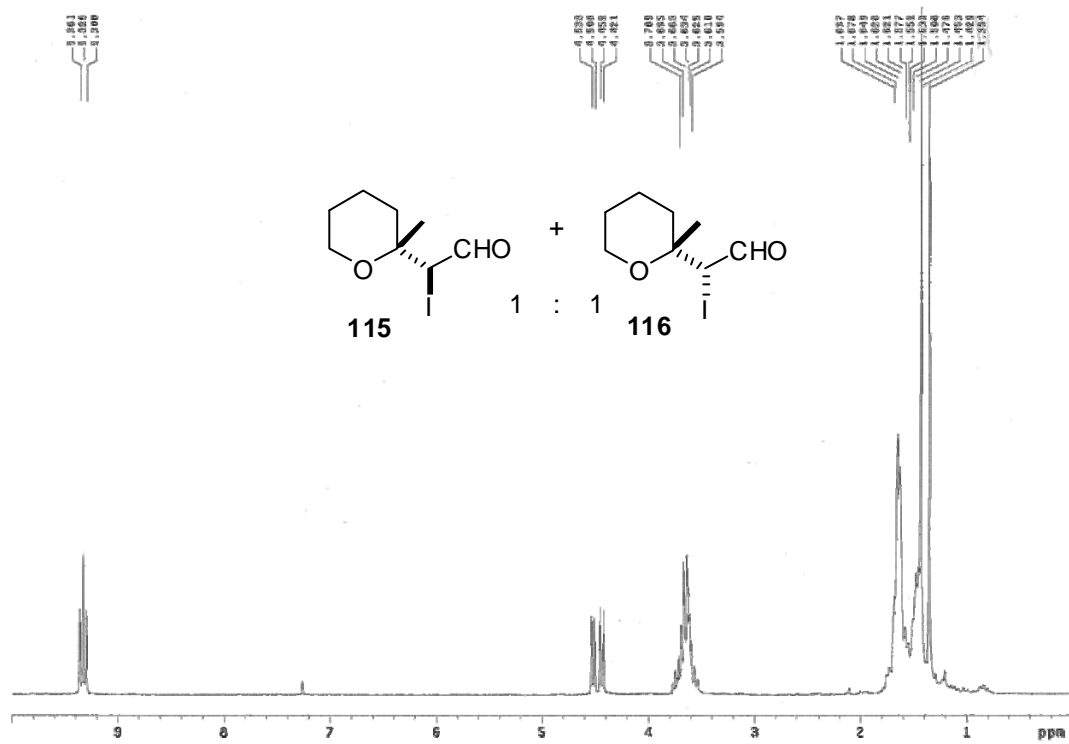


Fig. 88c

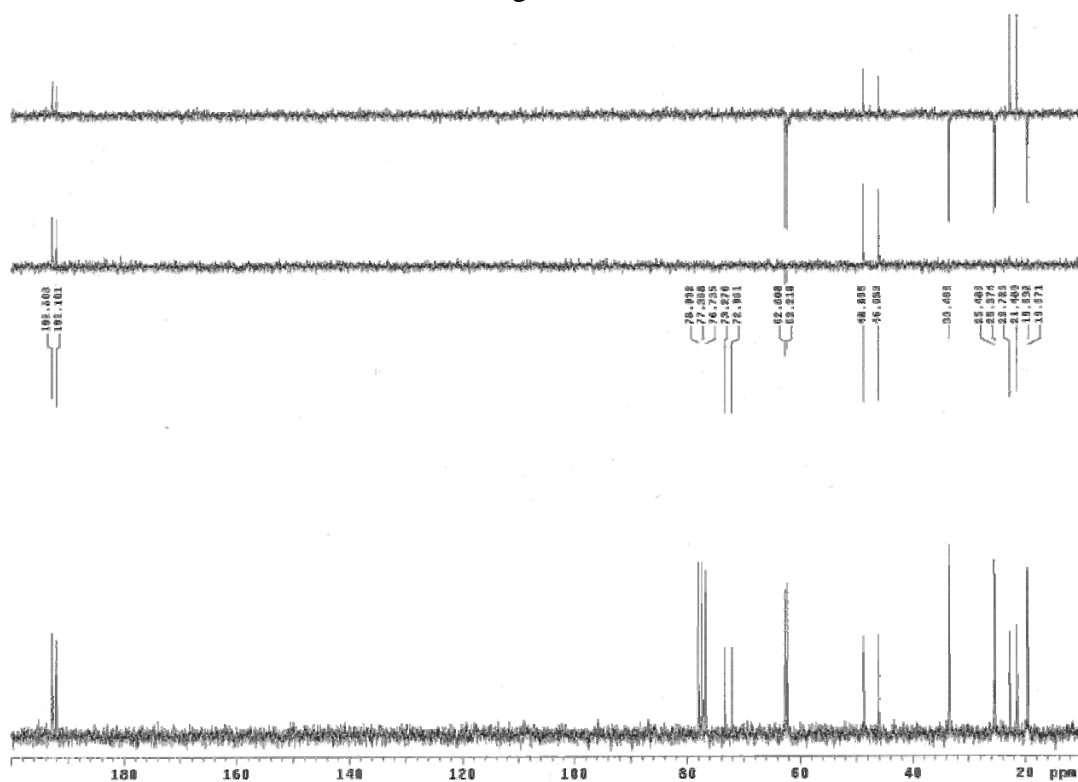


Fig. 88d

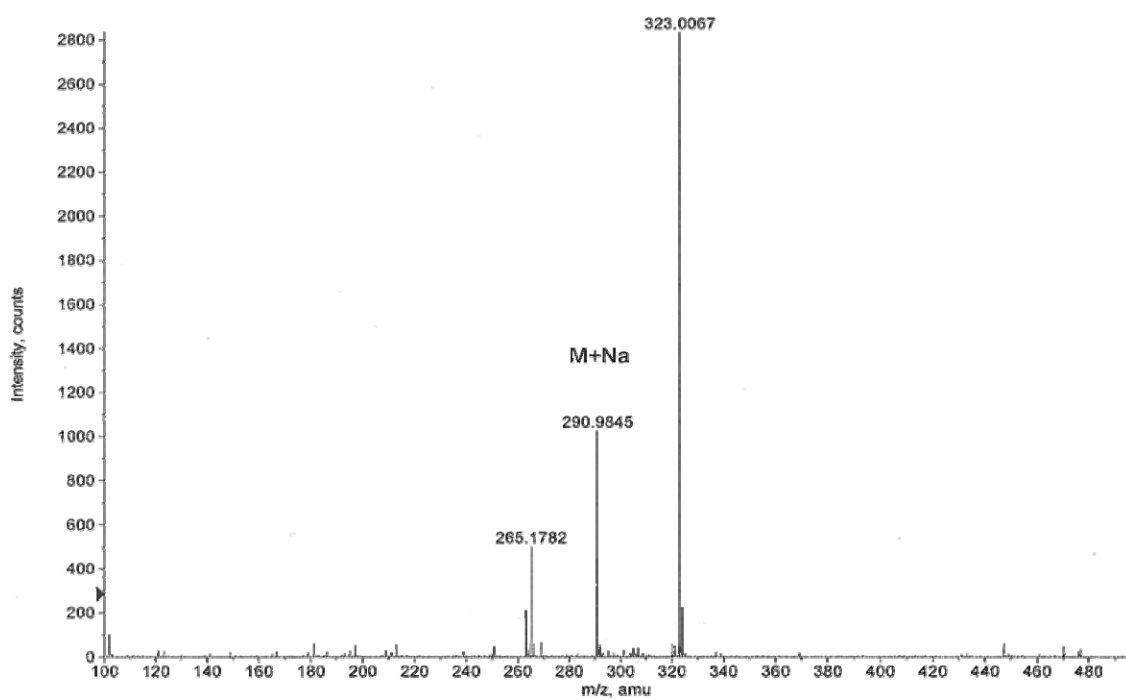


Fig. 89a

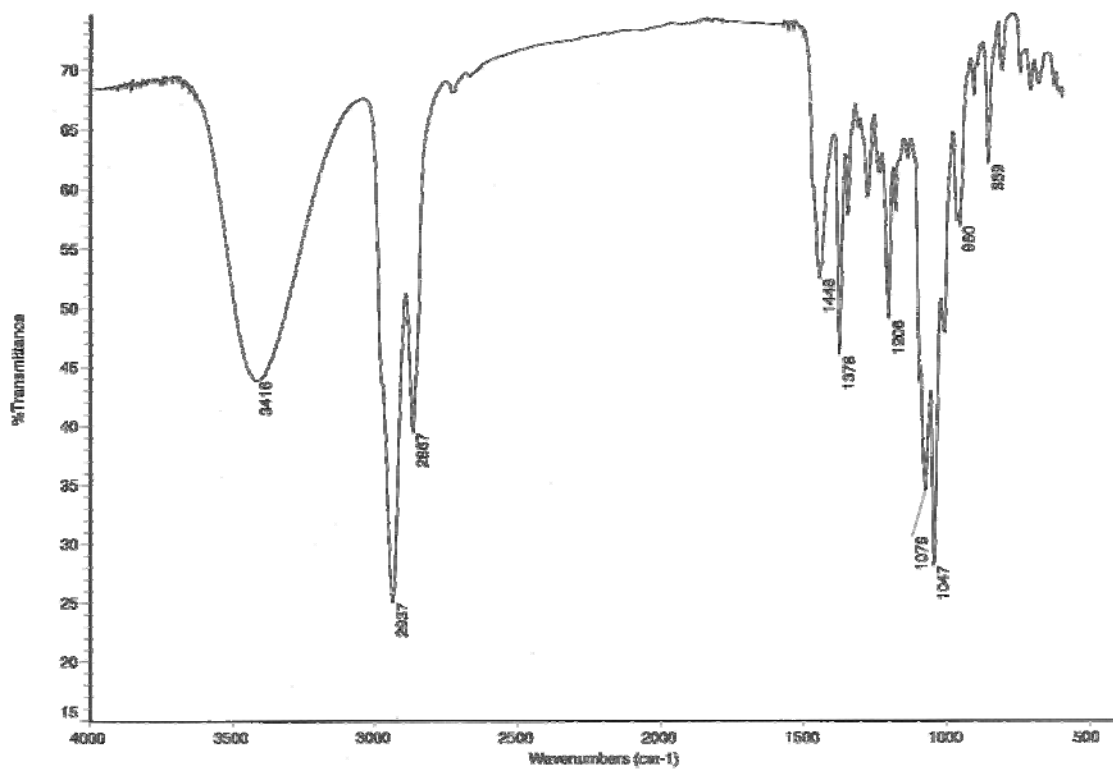


Fig. 89b

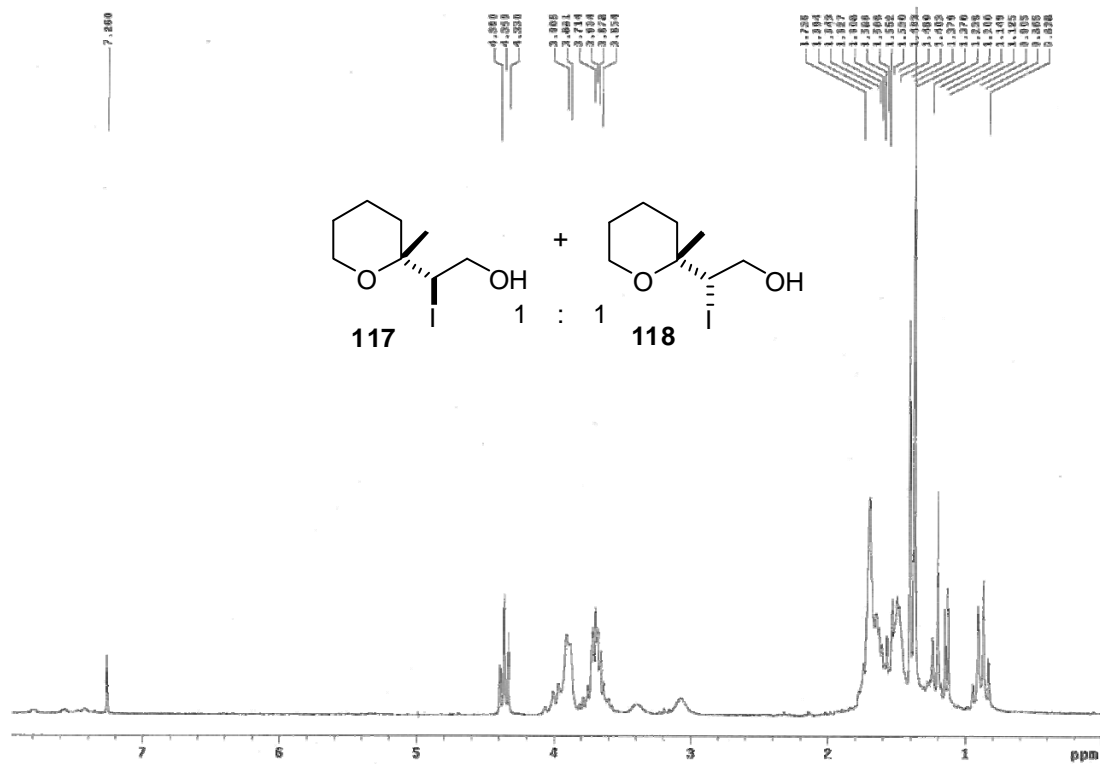


Fig. 89c

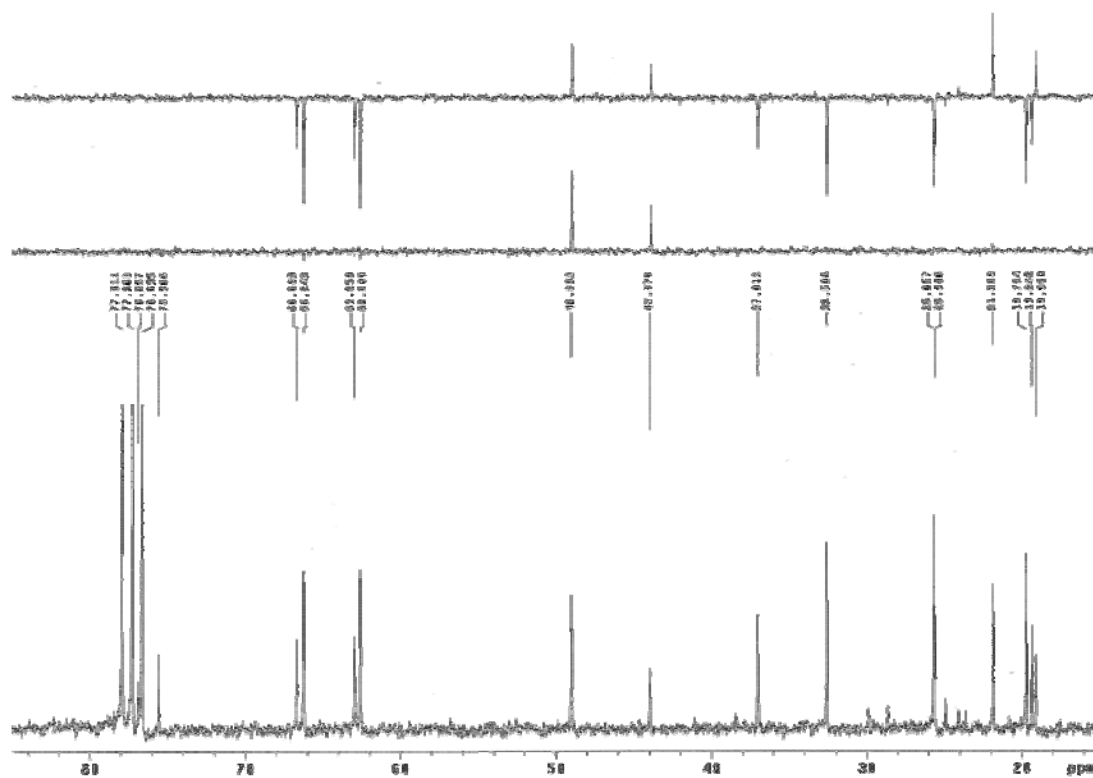


Fig. 93a

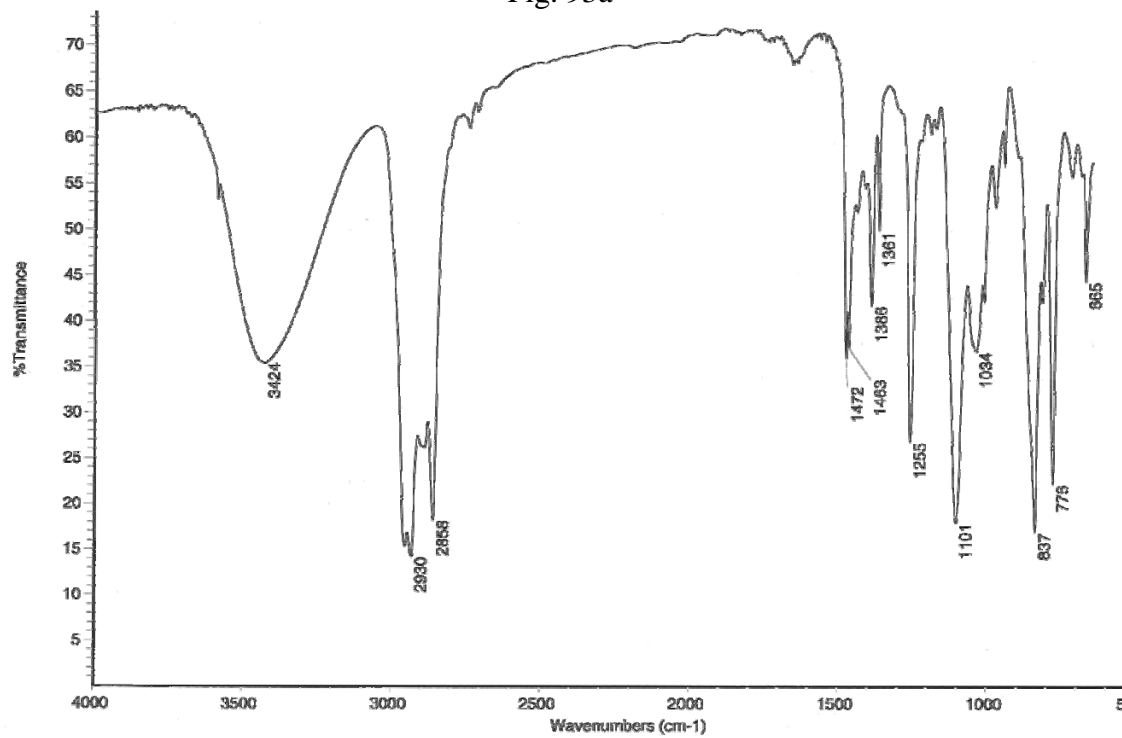


Fig. 93b

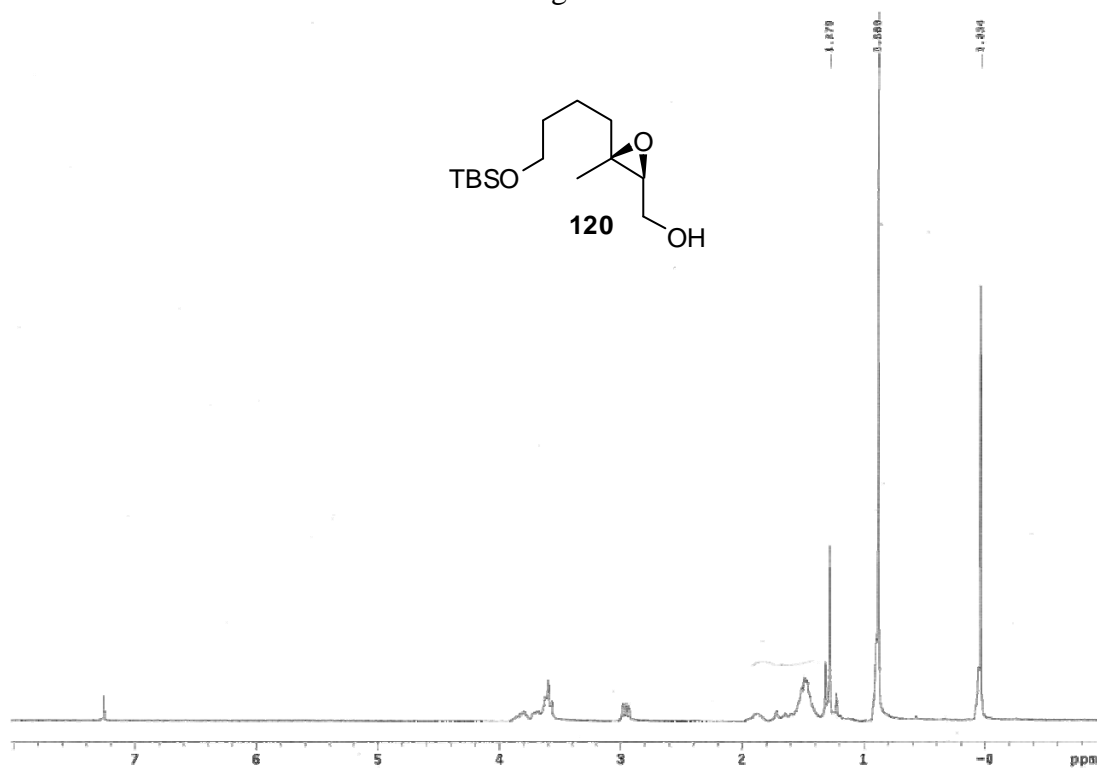


Fig. 93c

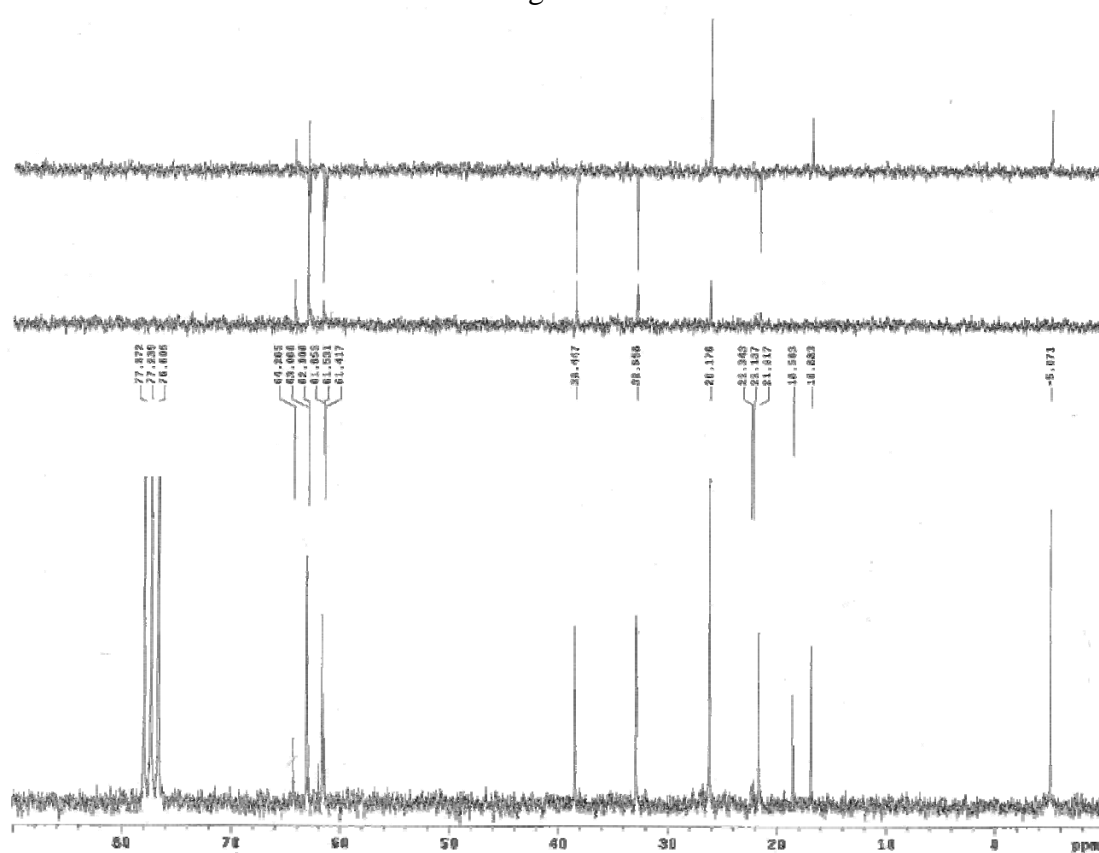


Fig. 93d

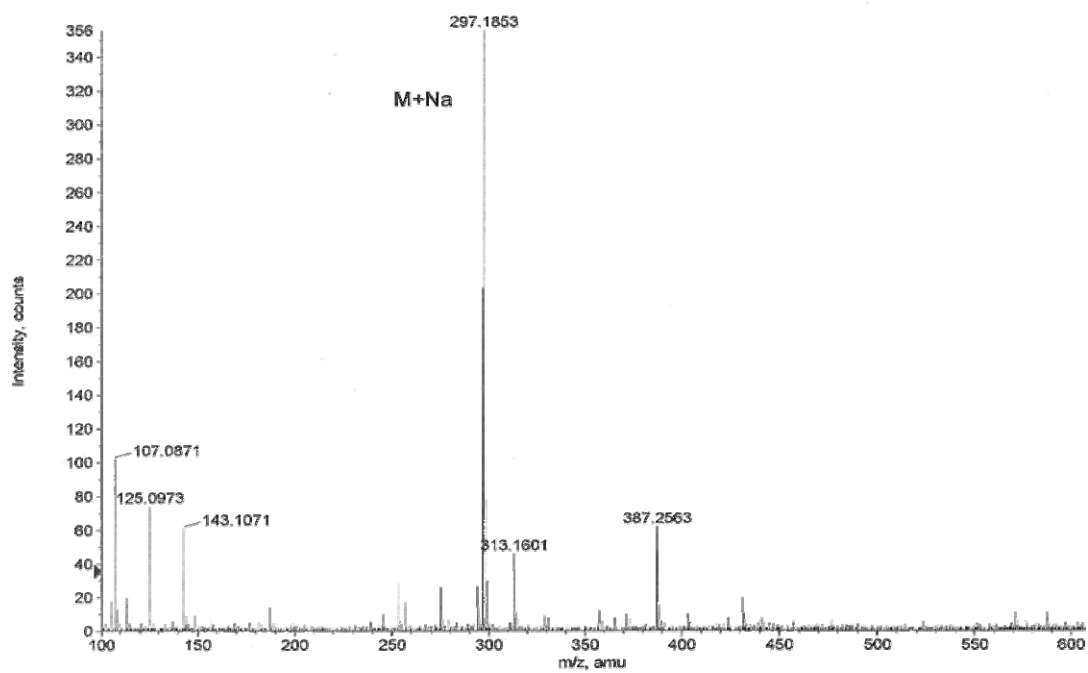


Fig. 94a

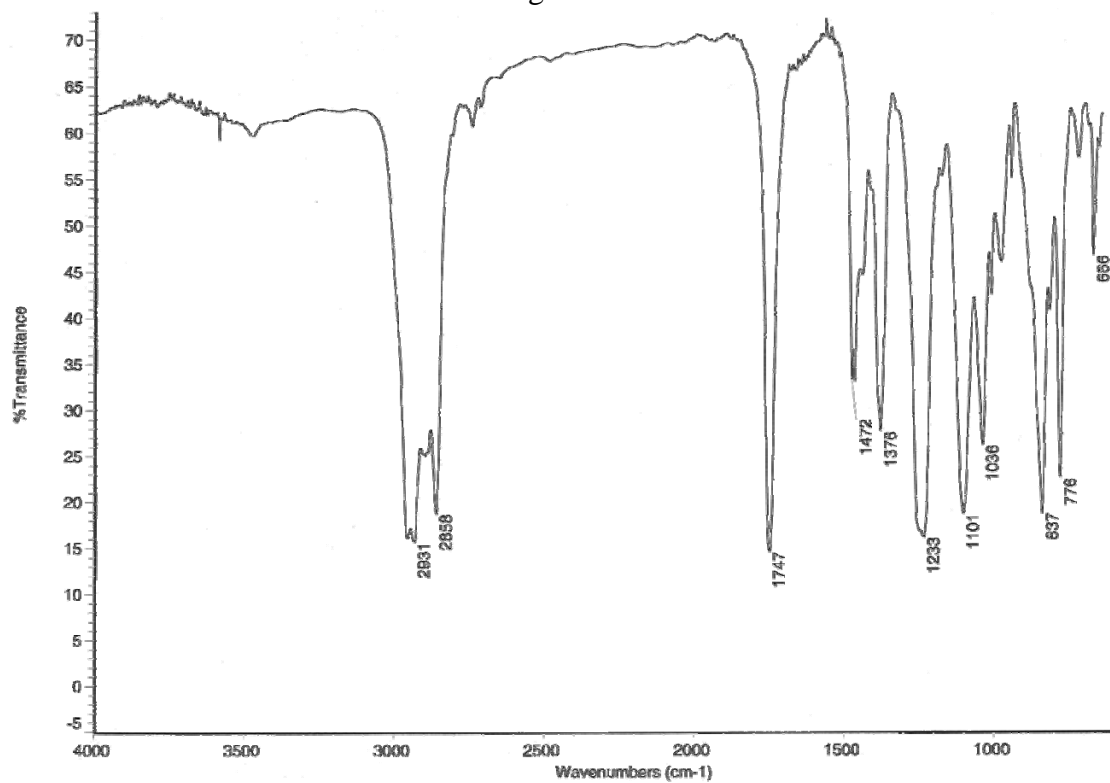


Fig. 94b

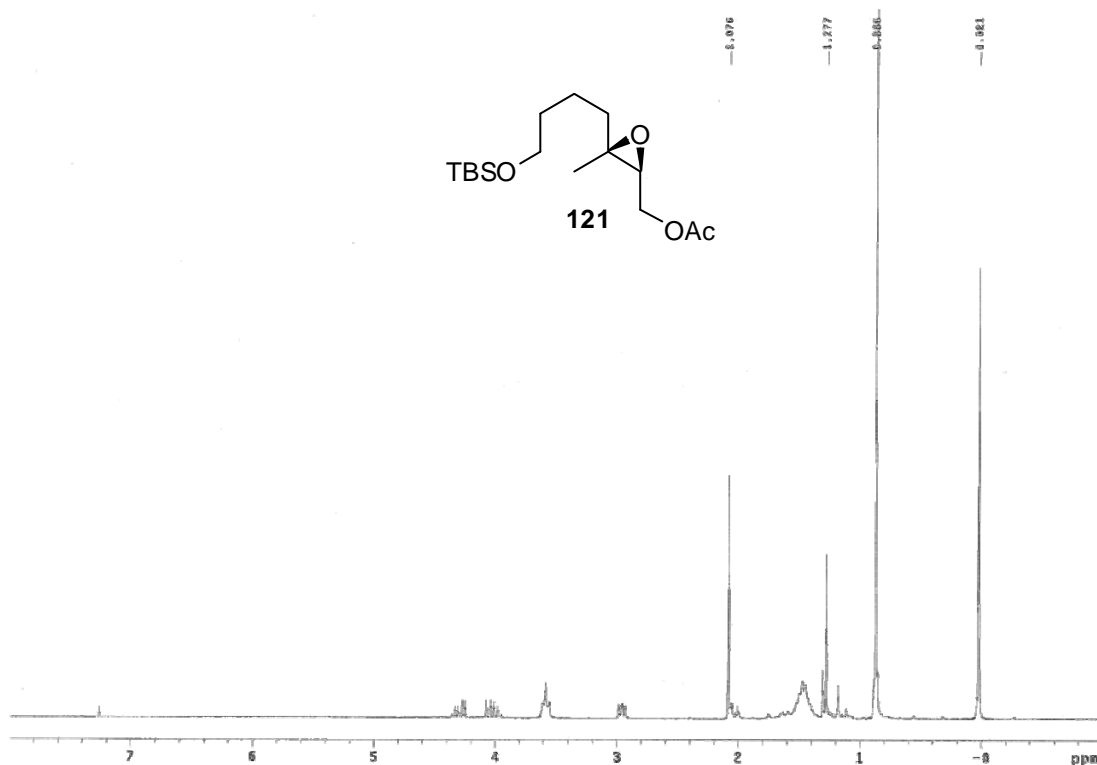


Fig. 94c

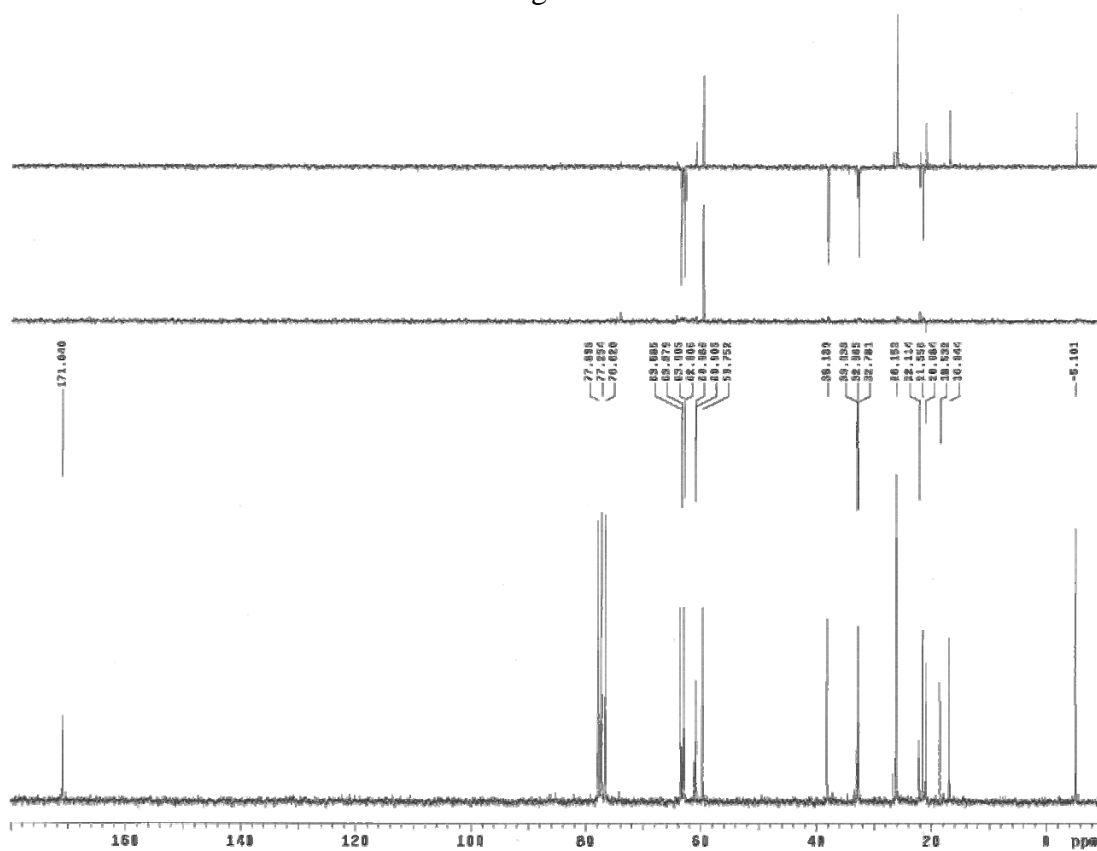


Fig. 94d

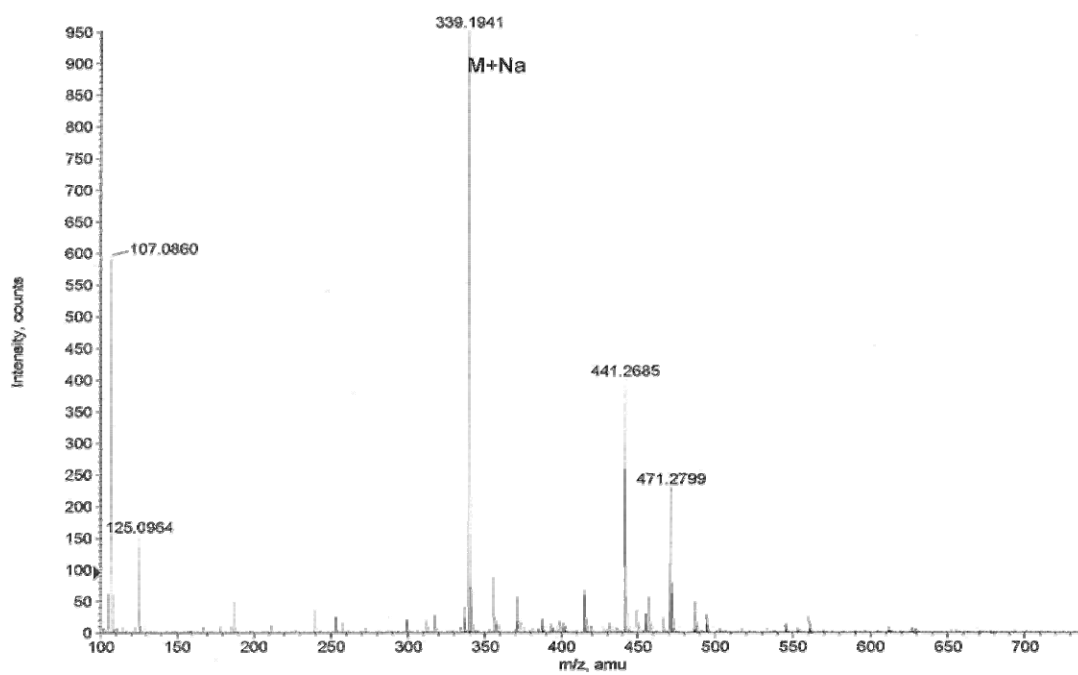


Fig. 95a

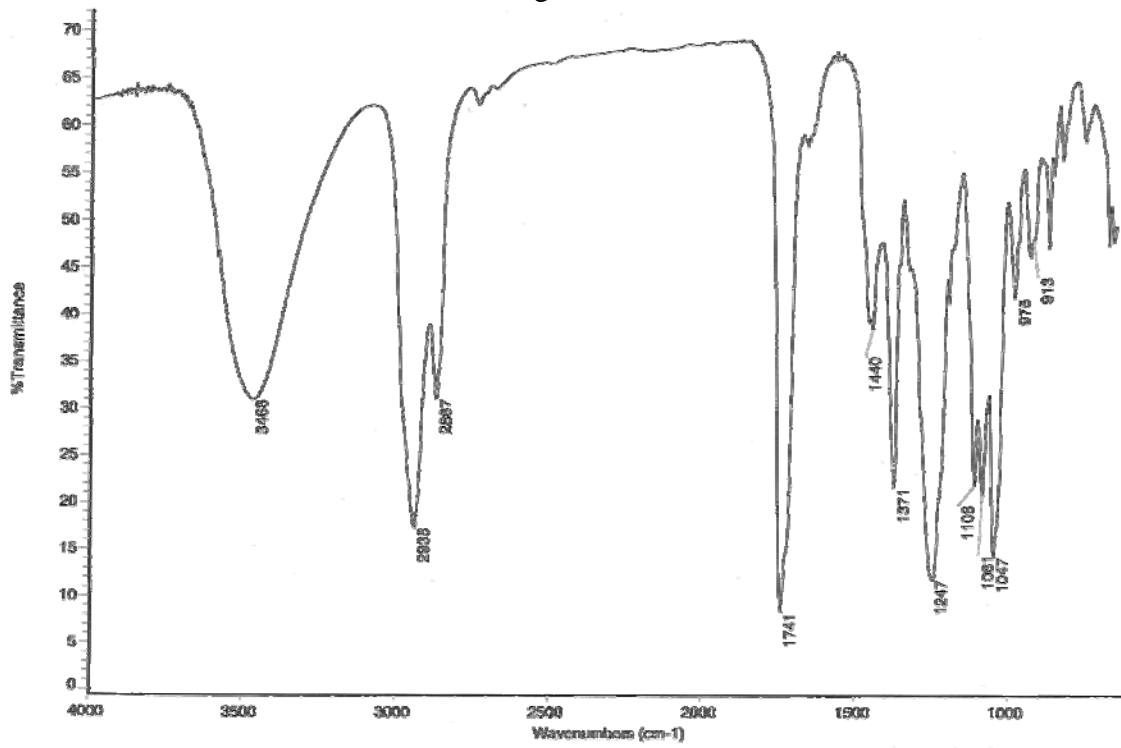


Fig. 95b

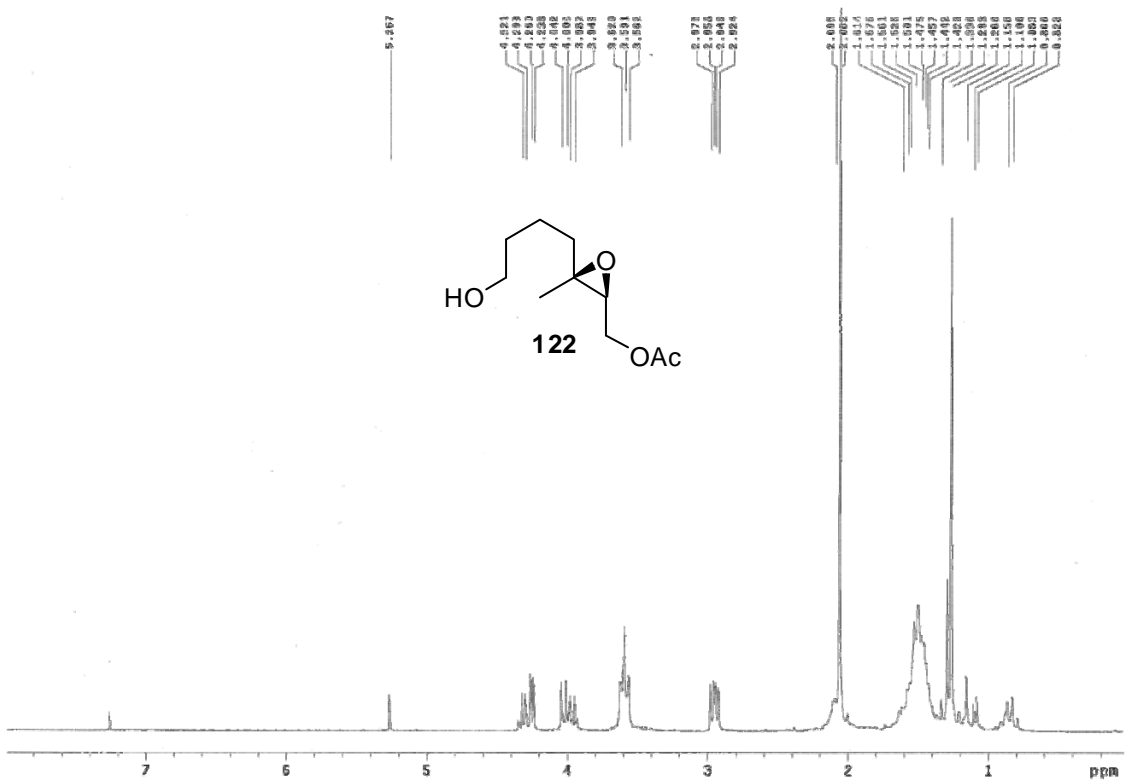


Fig. 95c

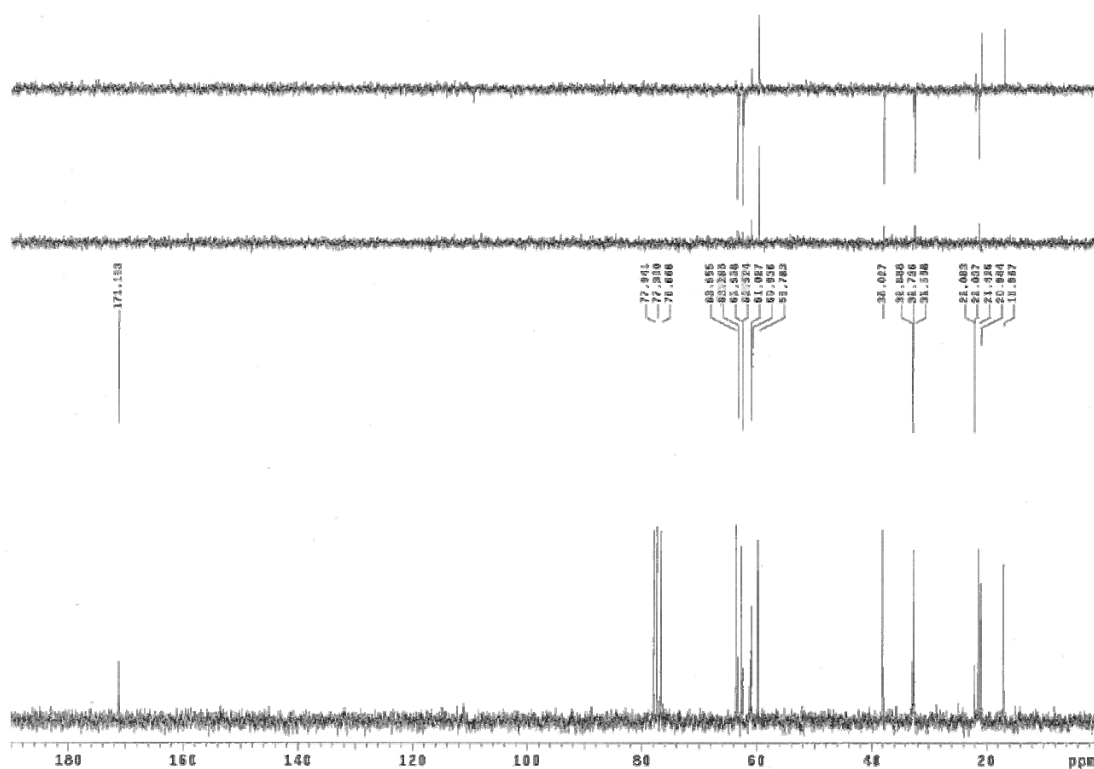


Fig. 95d

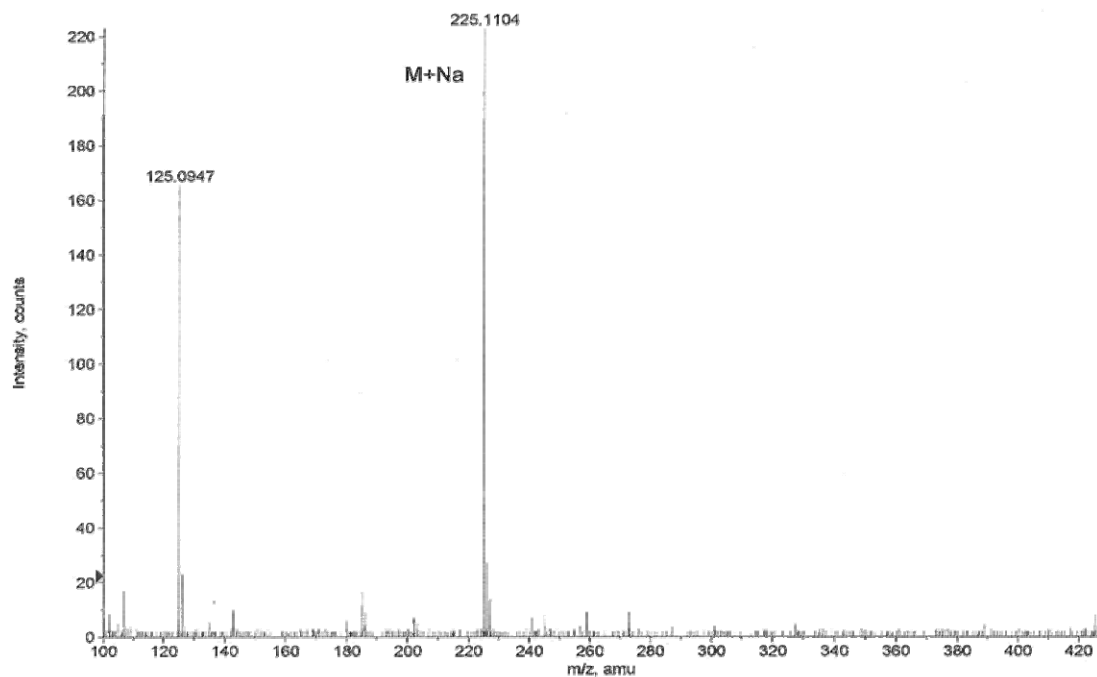


Fig. 96a

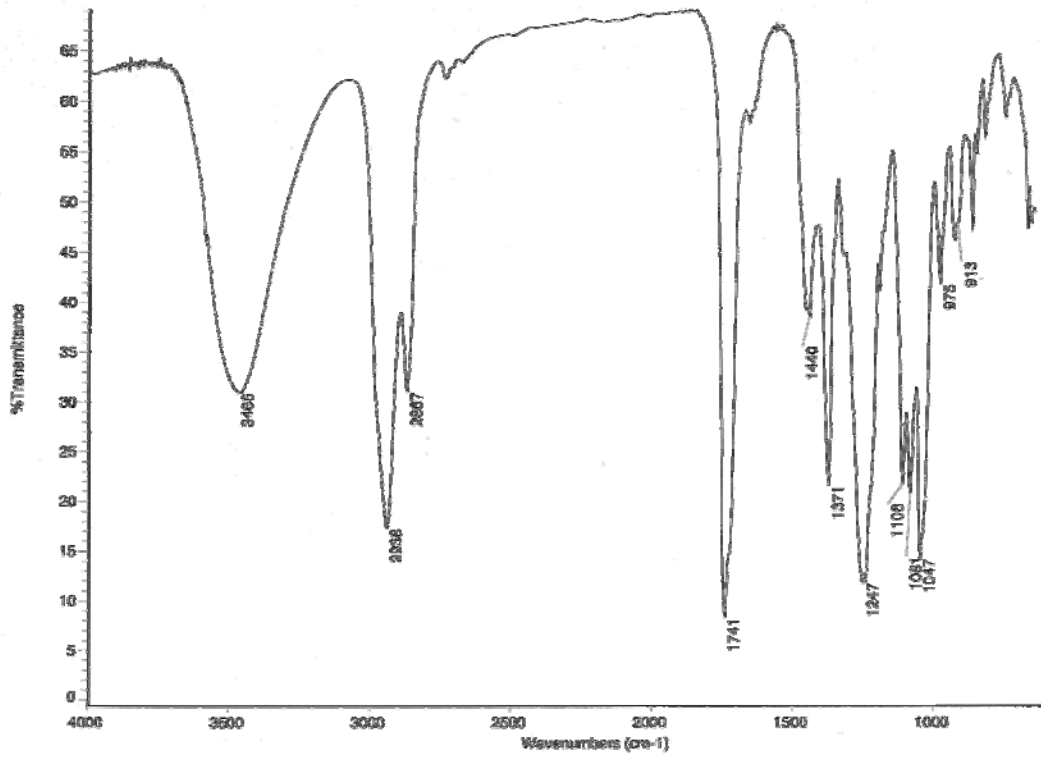


Fig. 96b

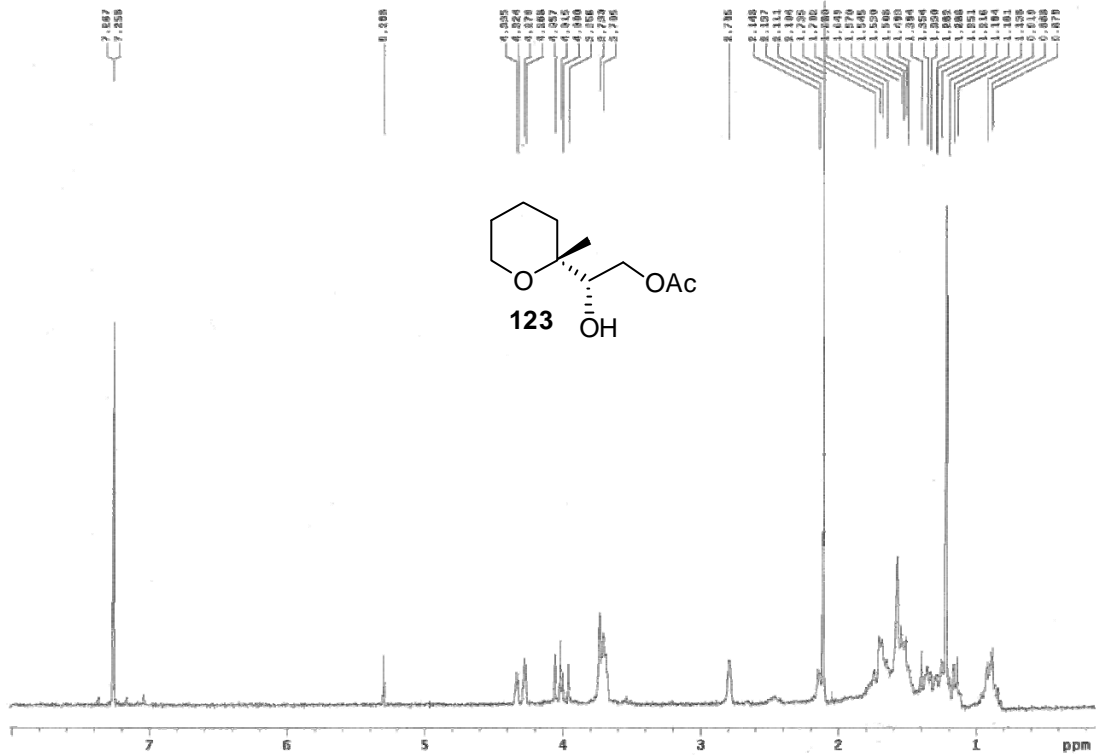


Fig. 96c

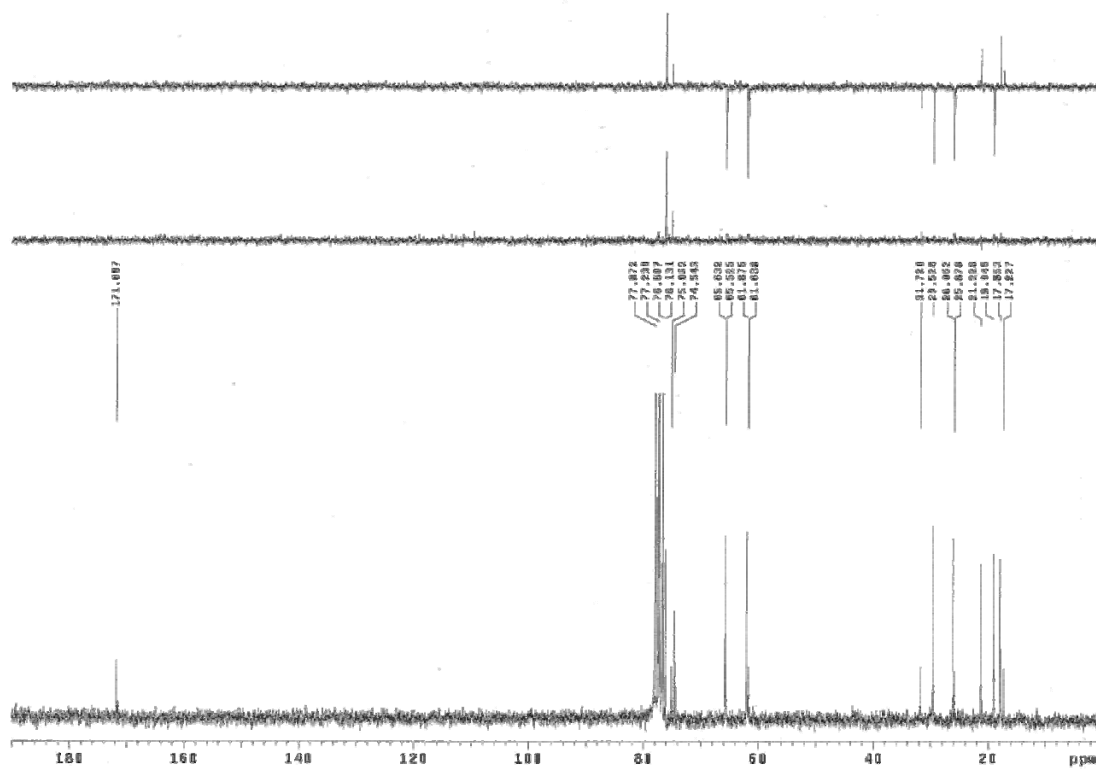


Fig. 96d

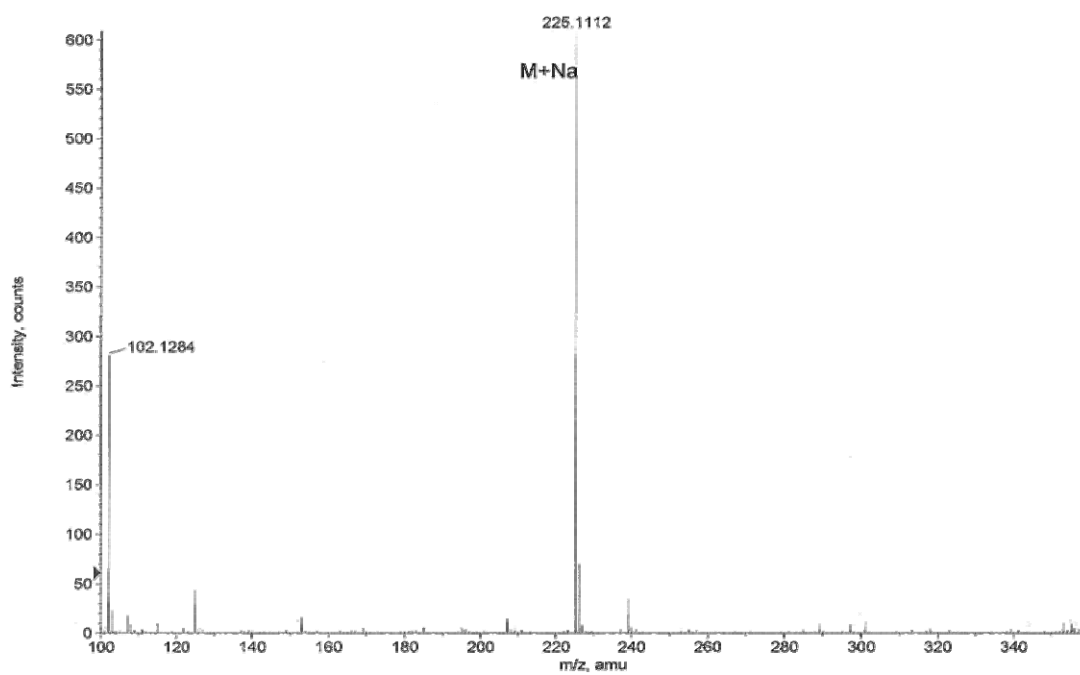


Fig. 97a

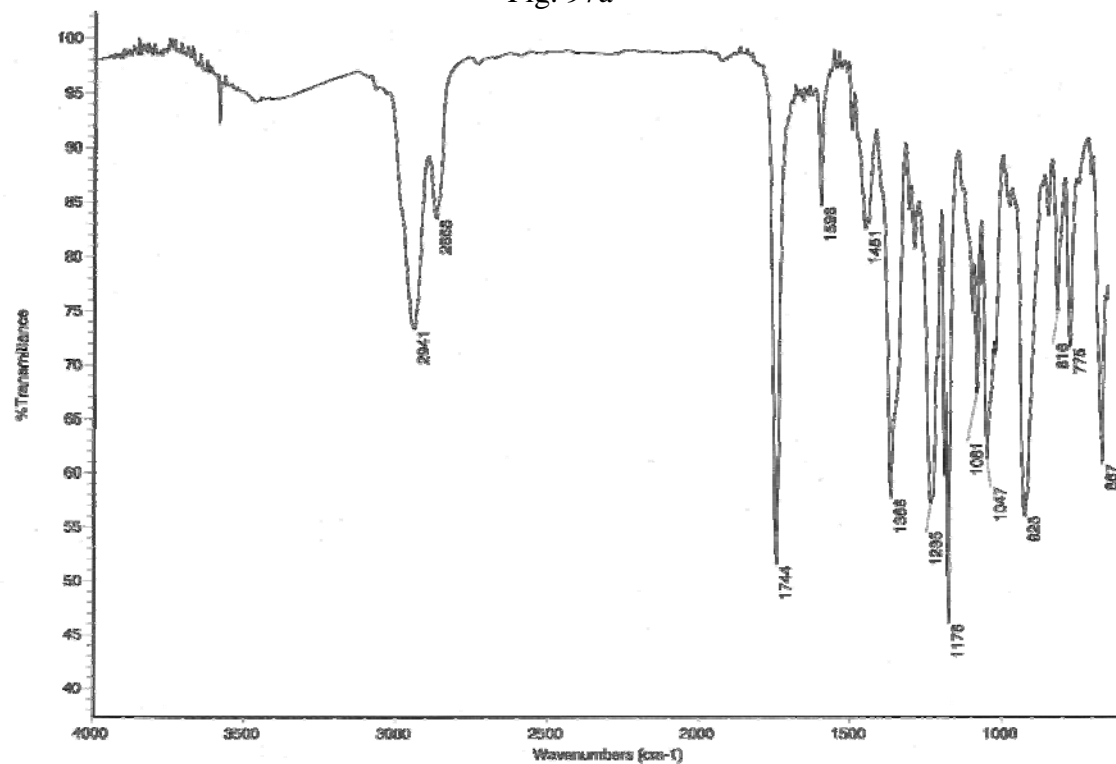


Fig. 97b

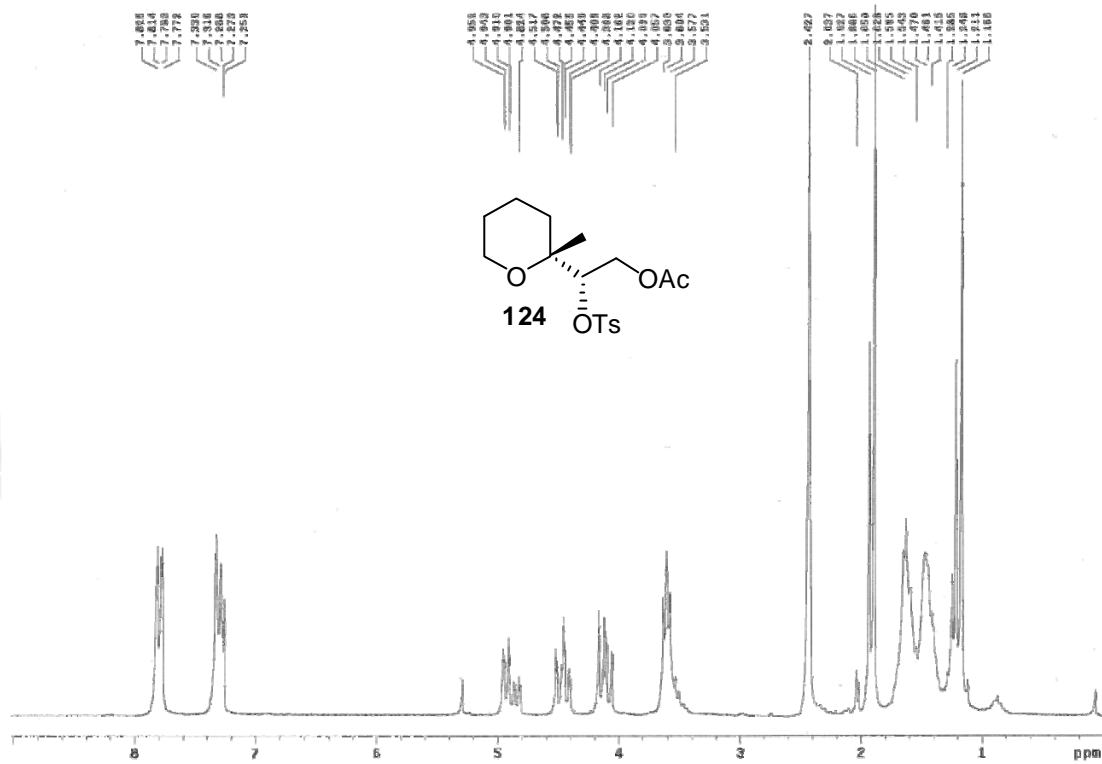


Fig. 97c

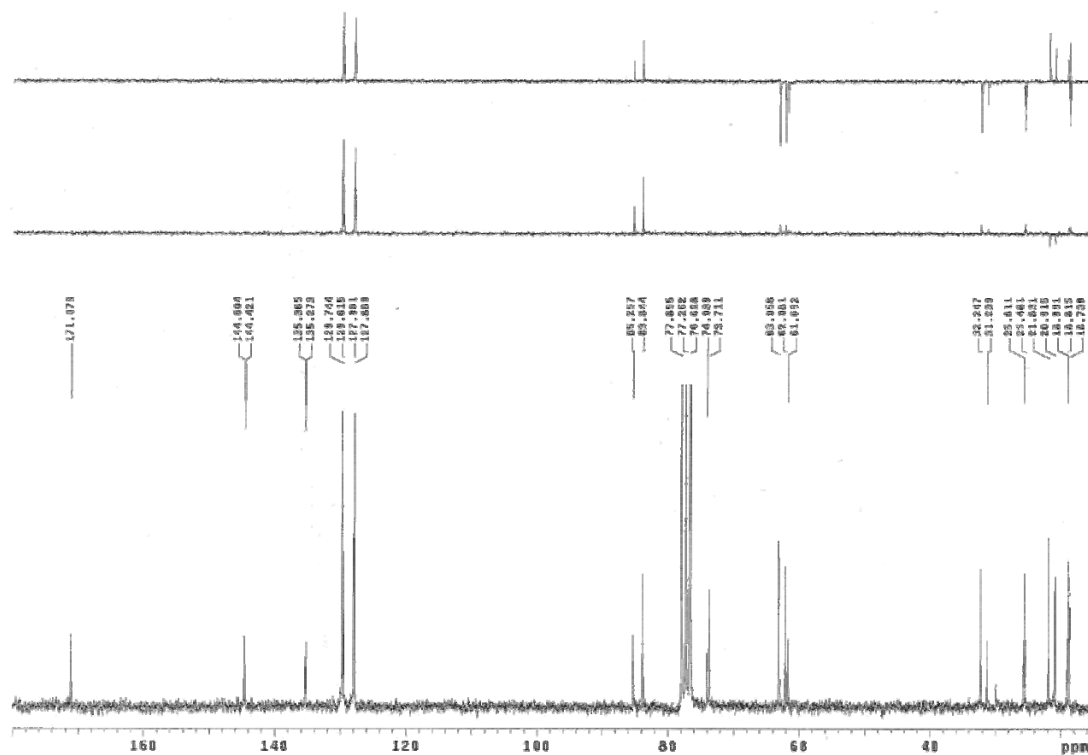


Fig. 97d

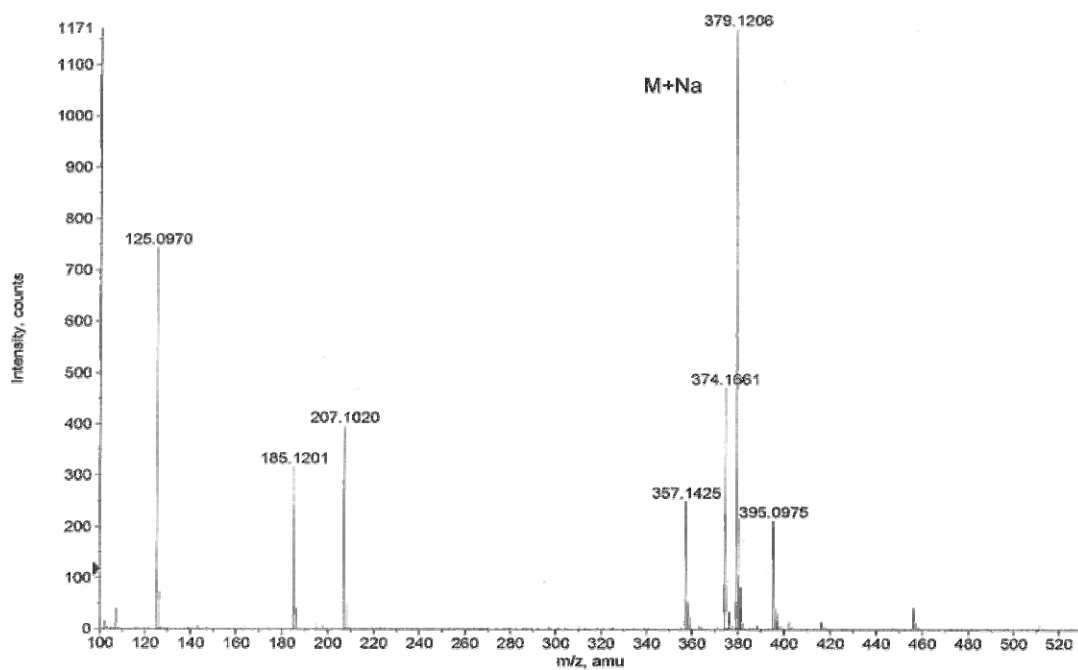


Fig. 99a

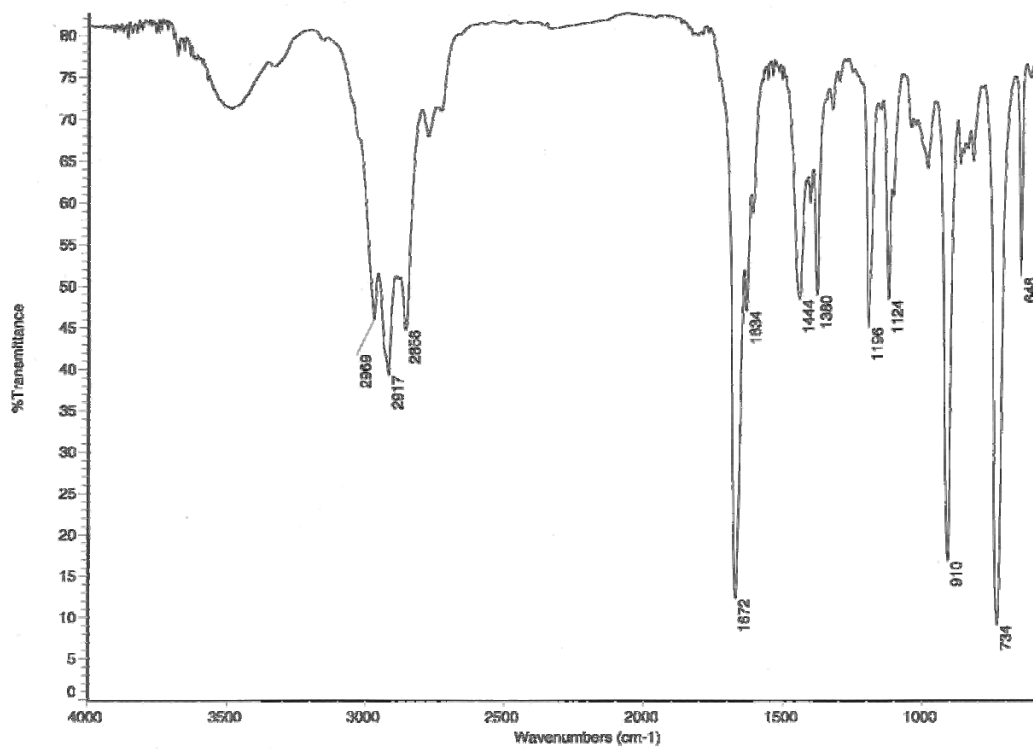


Fig. 99b

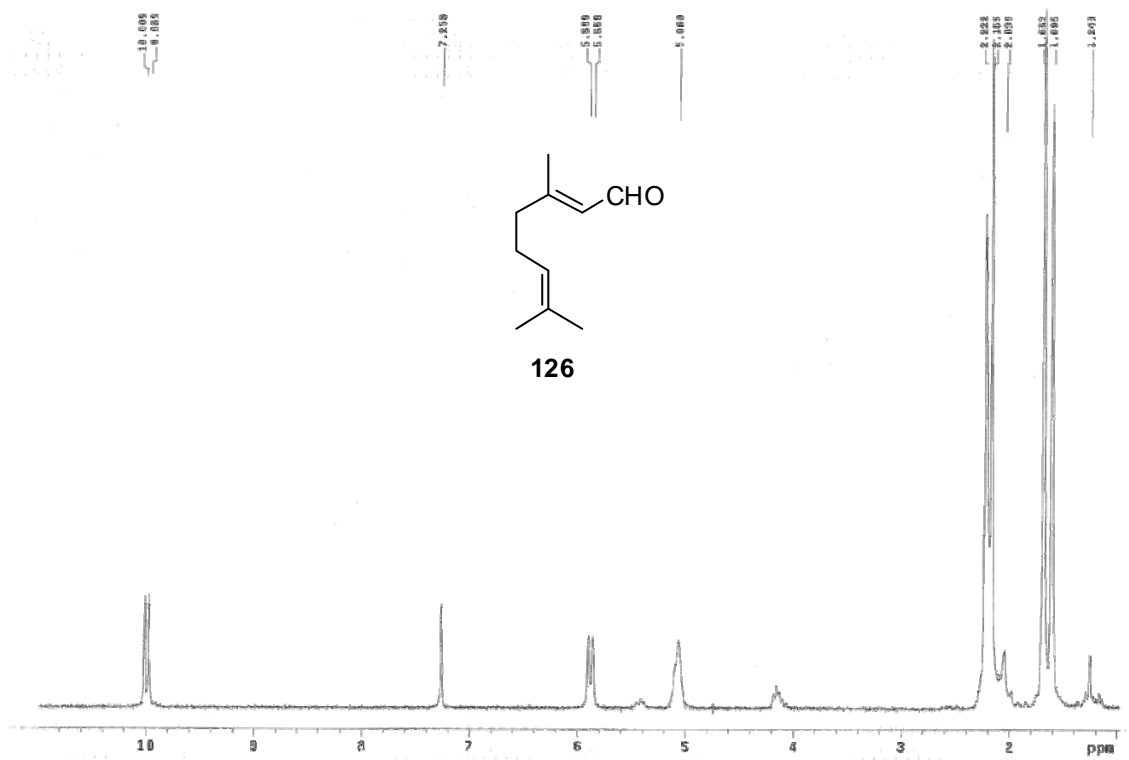


Fig. 99c

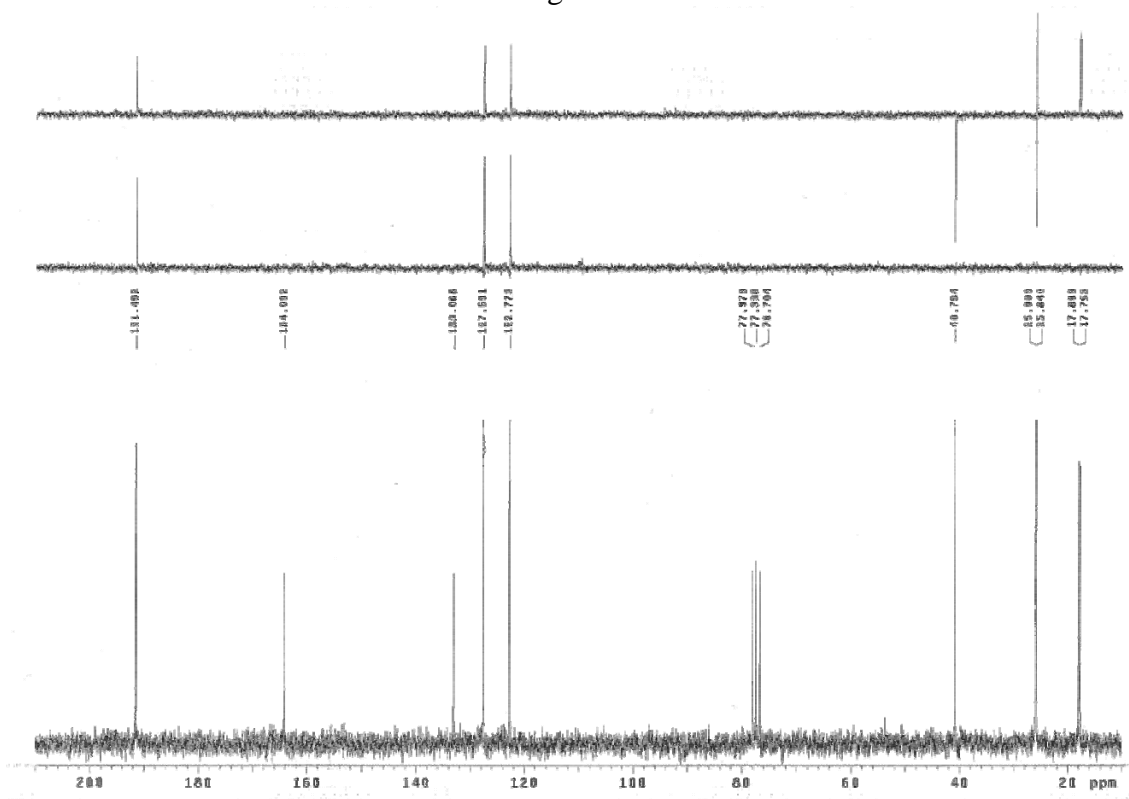


Fig. 100a

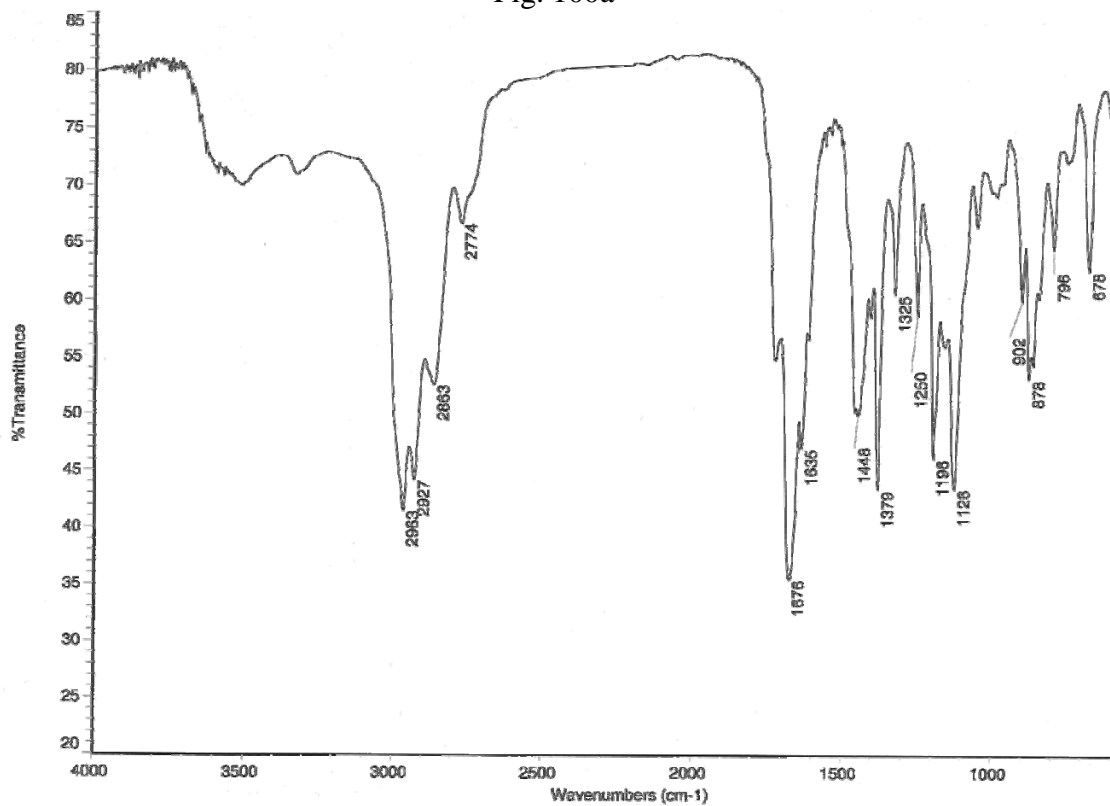


Fig. 100b

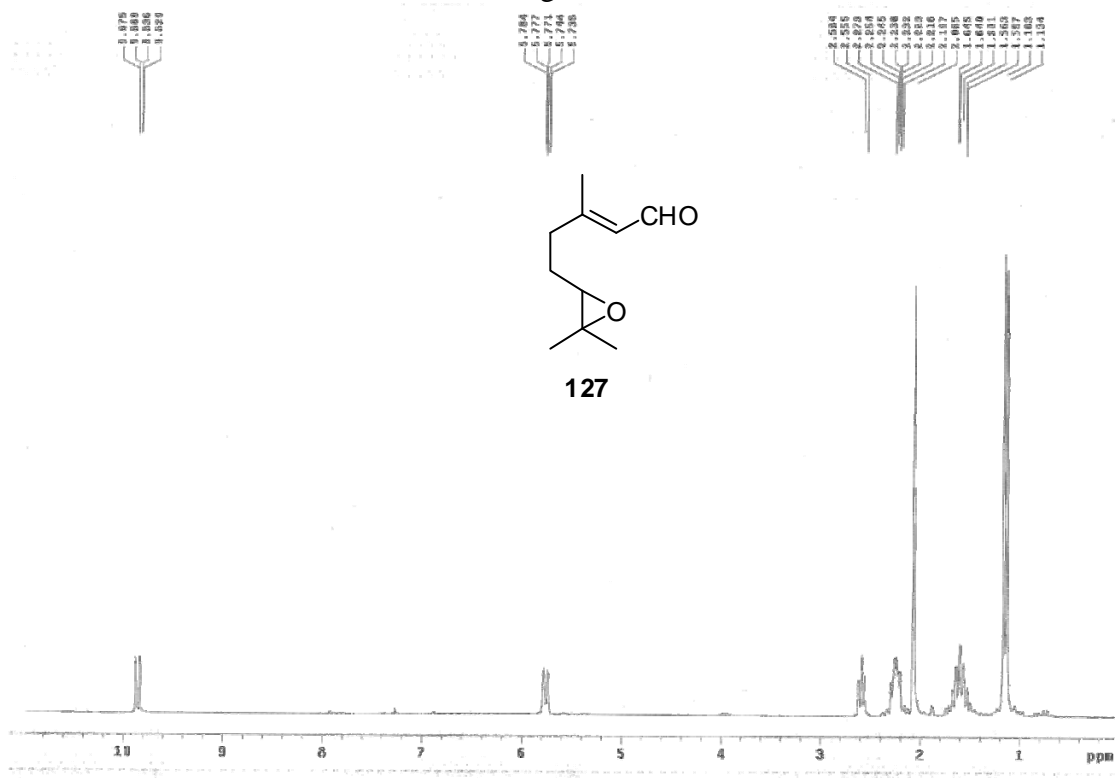


Fig. 100c

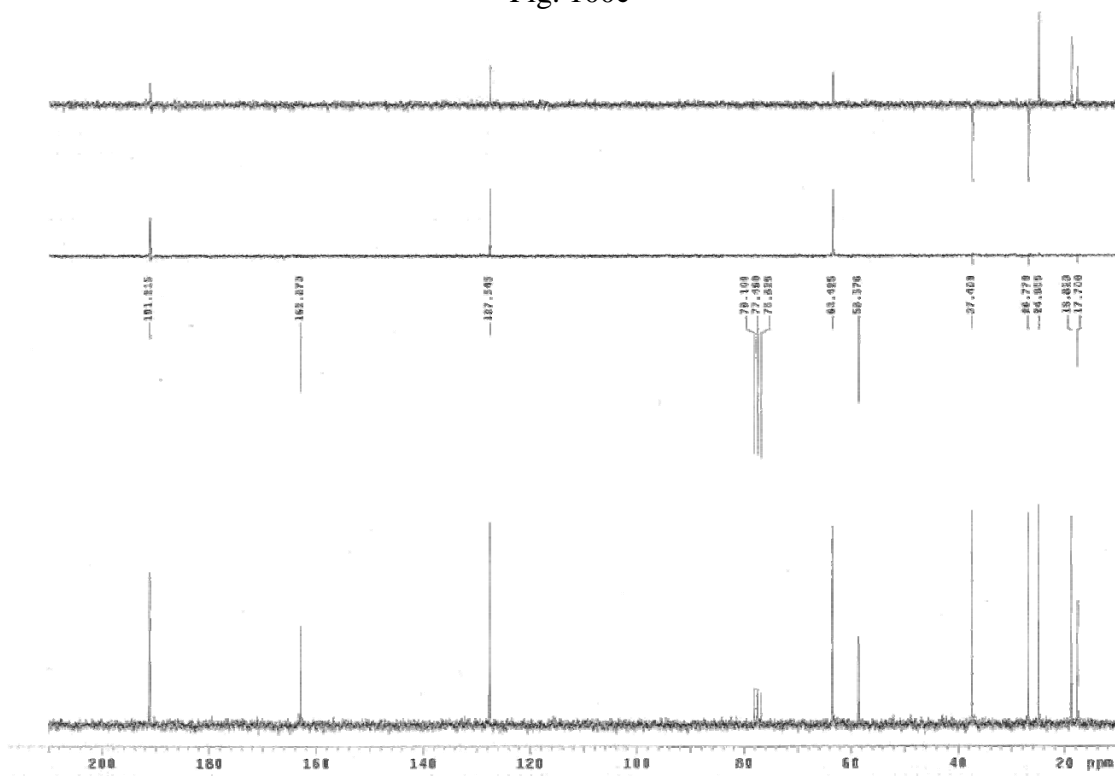


Fig. 100d

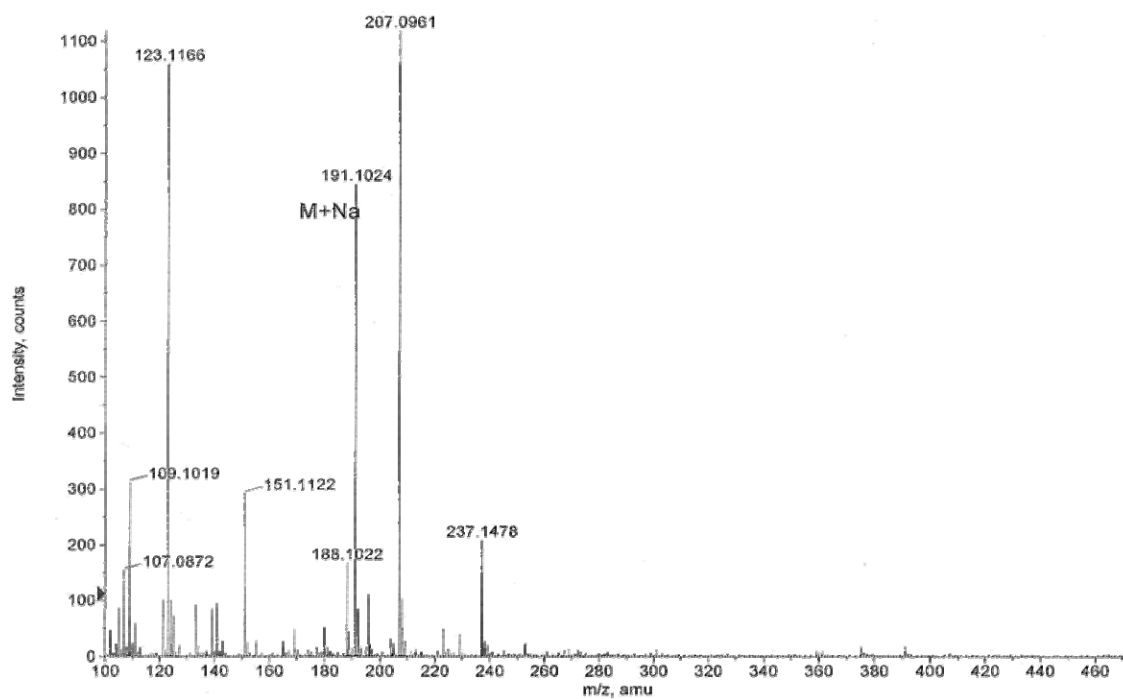


Fig. 102a

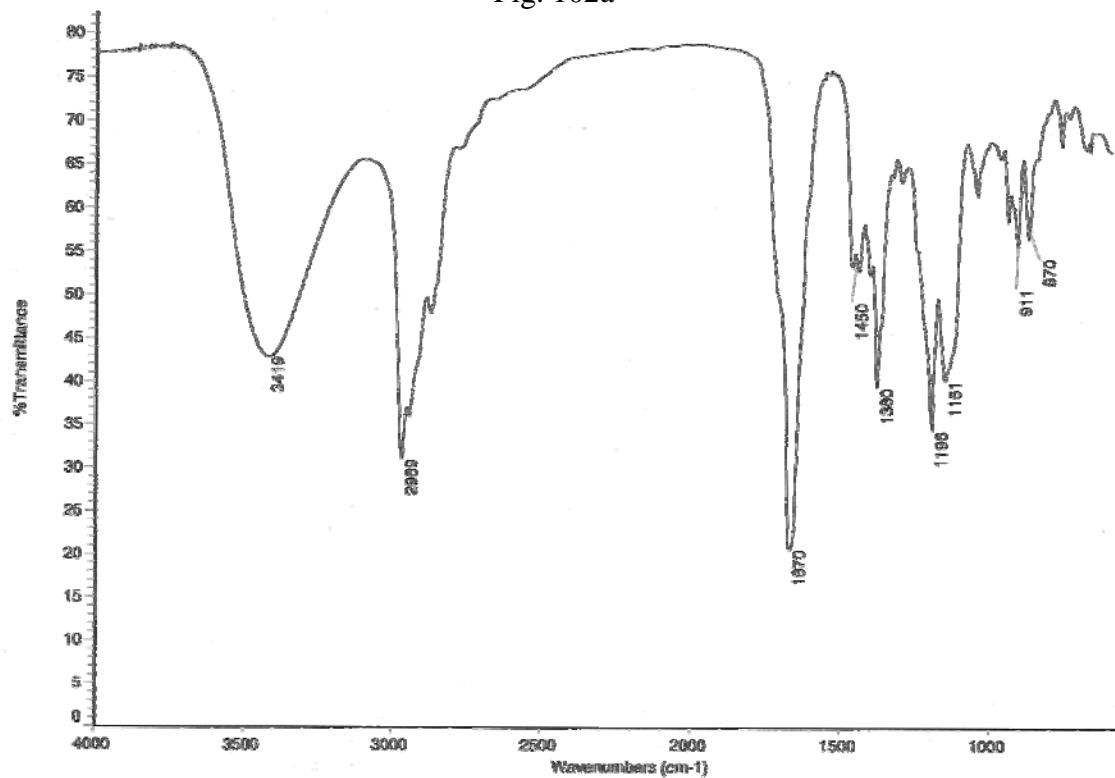


Fig. 102b

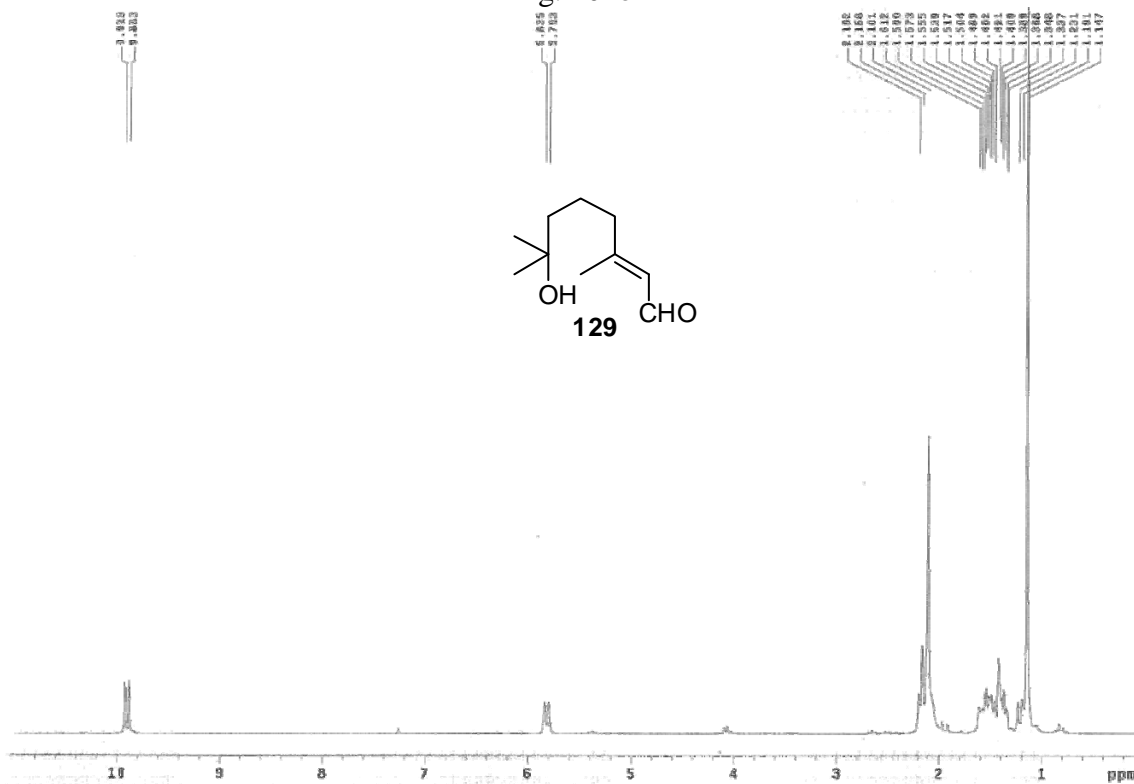


Fig. 102c

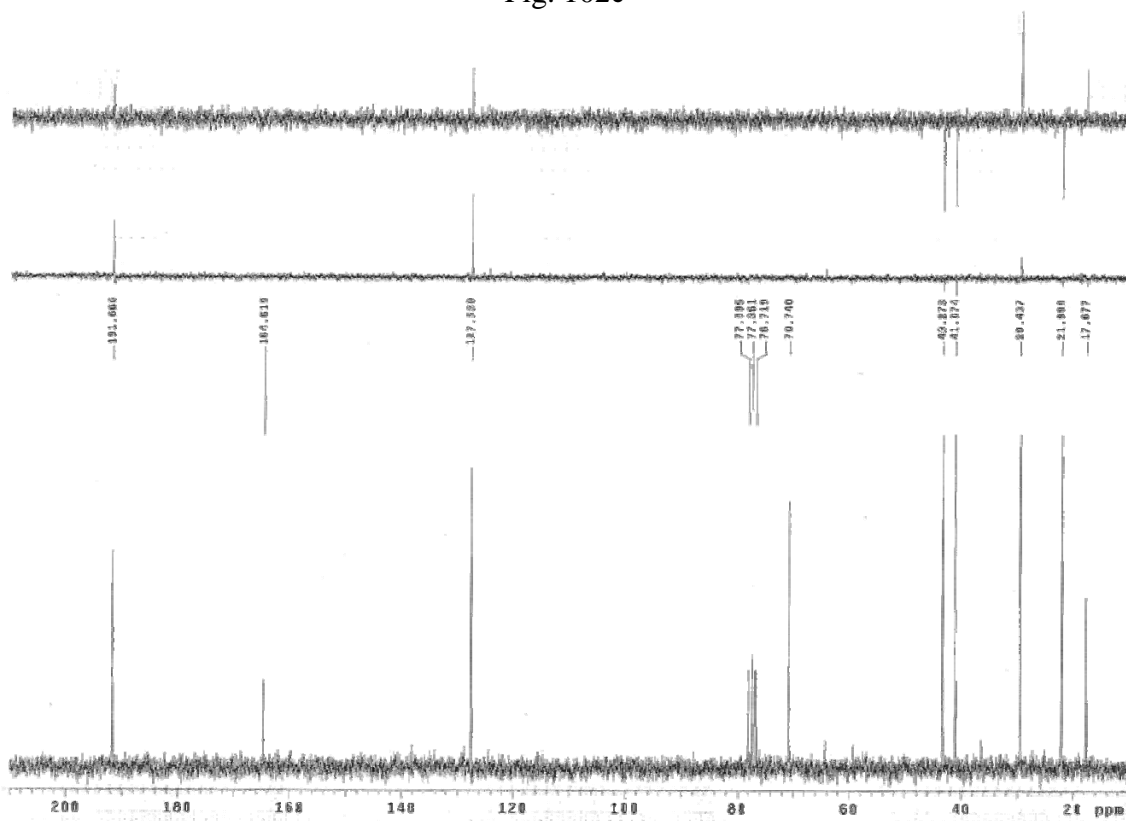


Fig. 102d

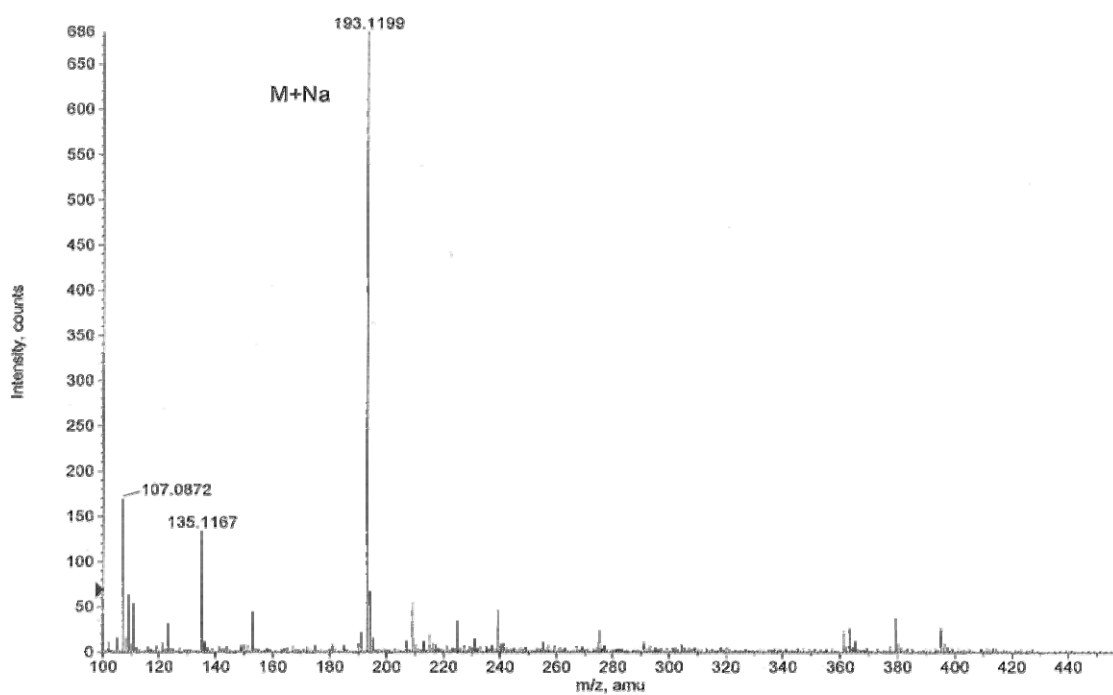


Fig. 103a

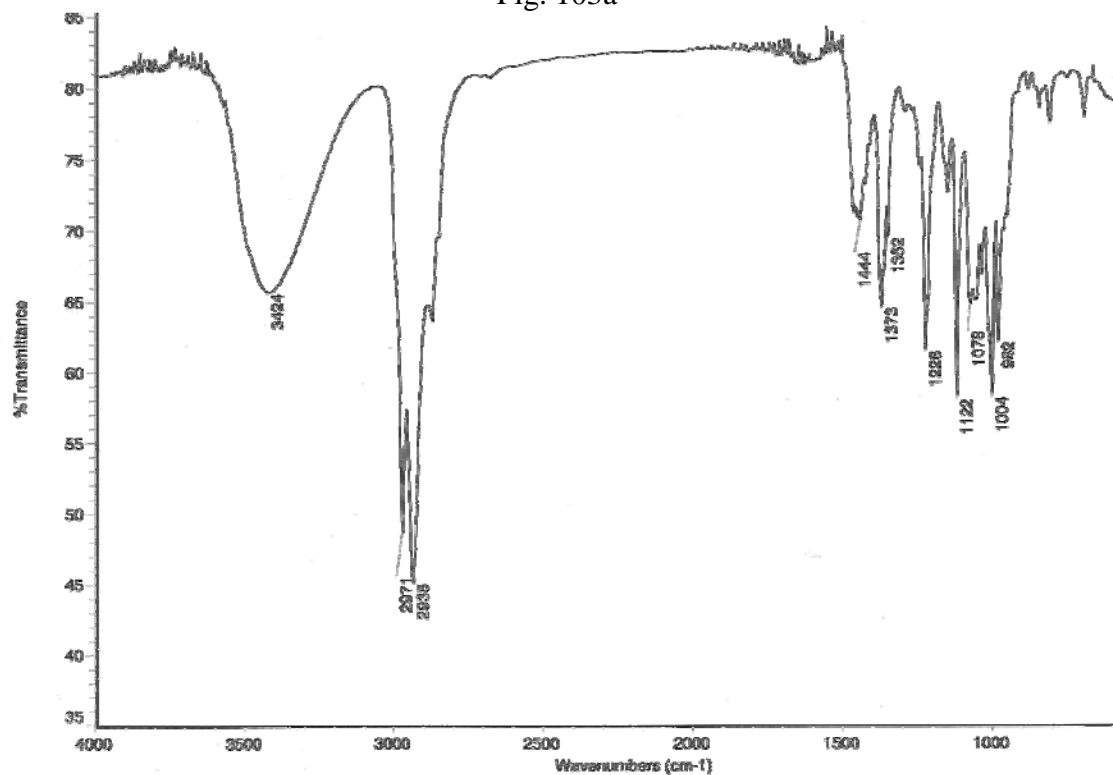


Fig. 103b

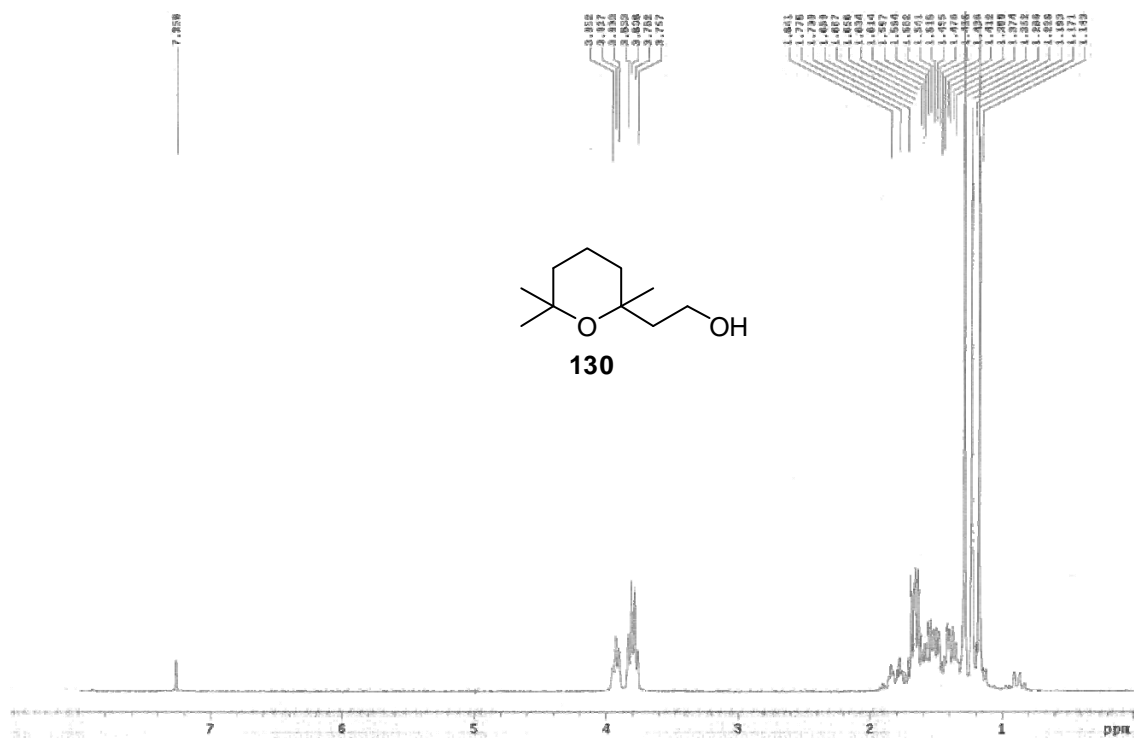


Fig. 103c

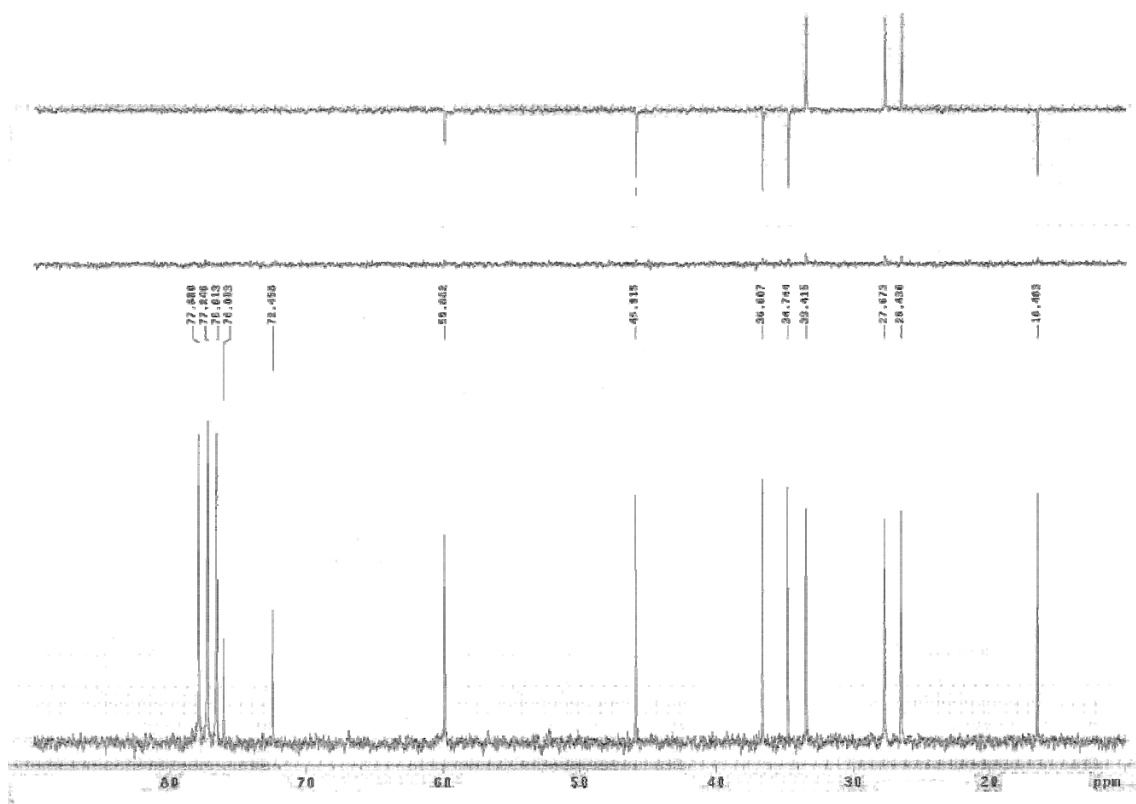


Fig. 103d

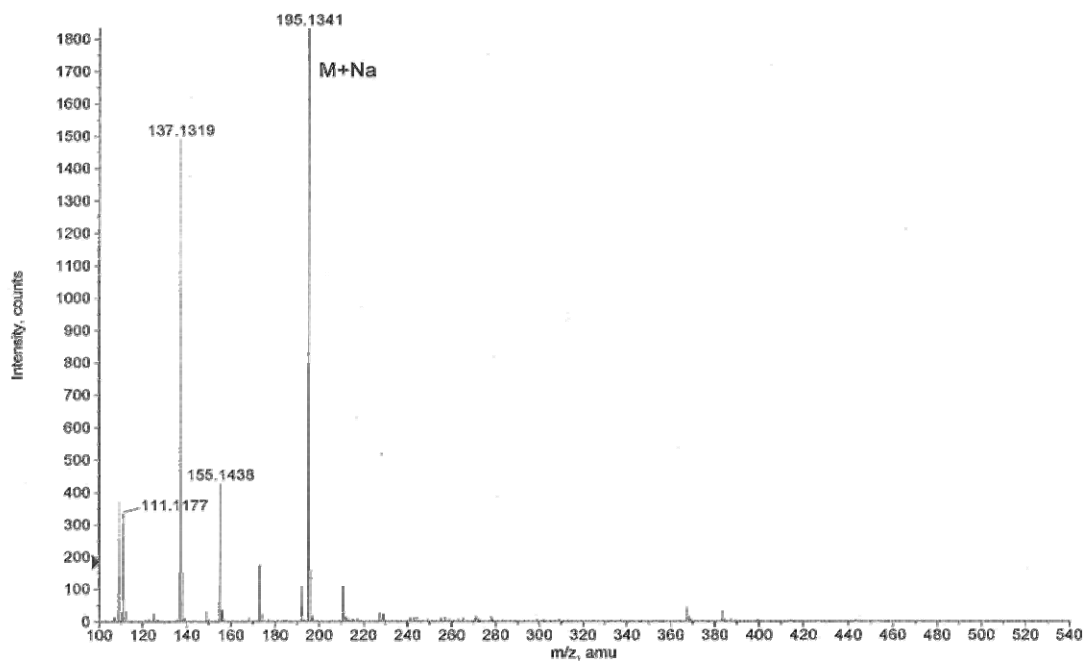


Fig. 104a

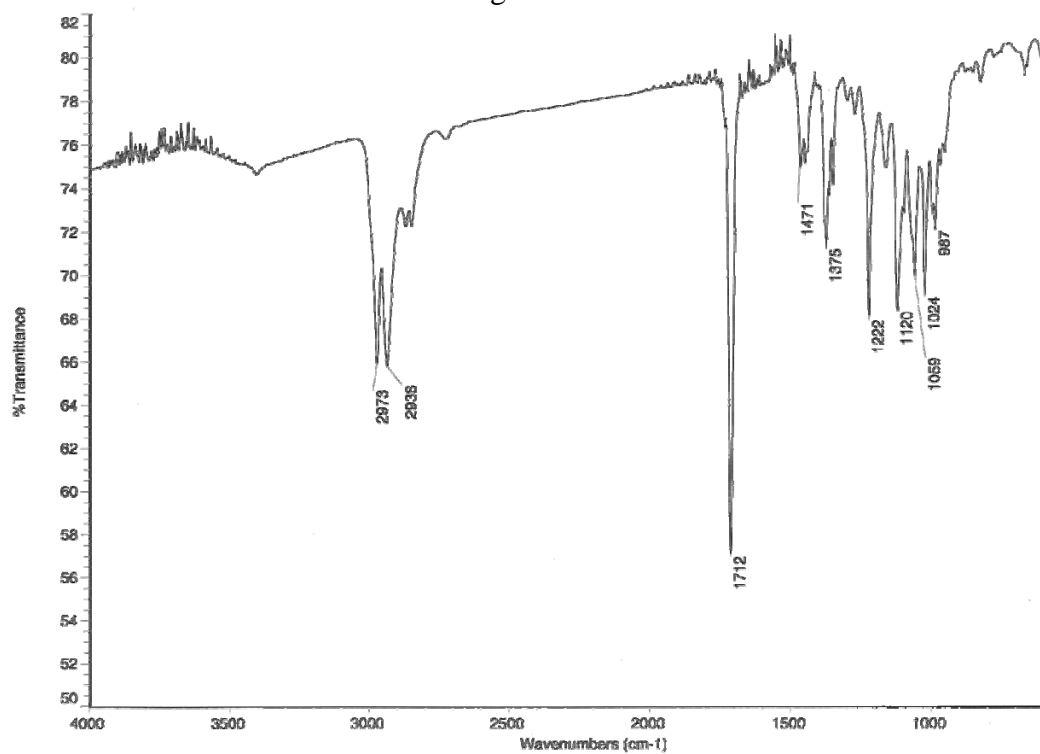


Fig. 104b

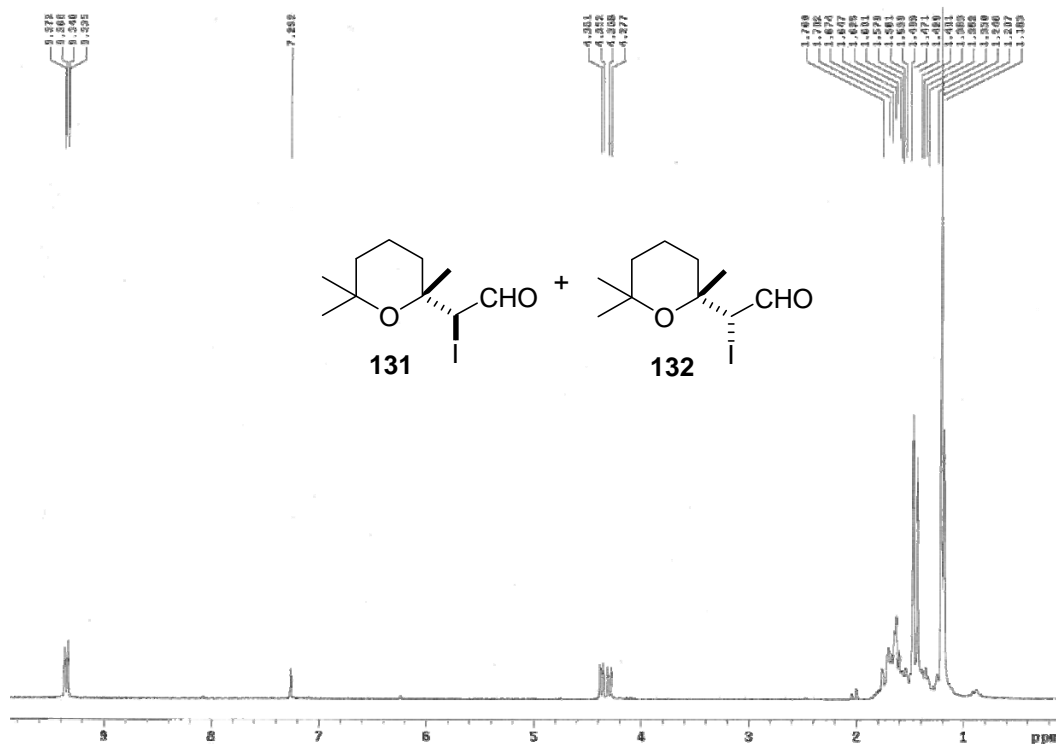


Fig. 105a

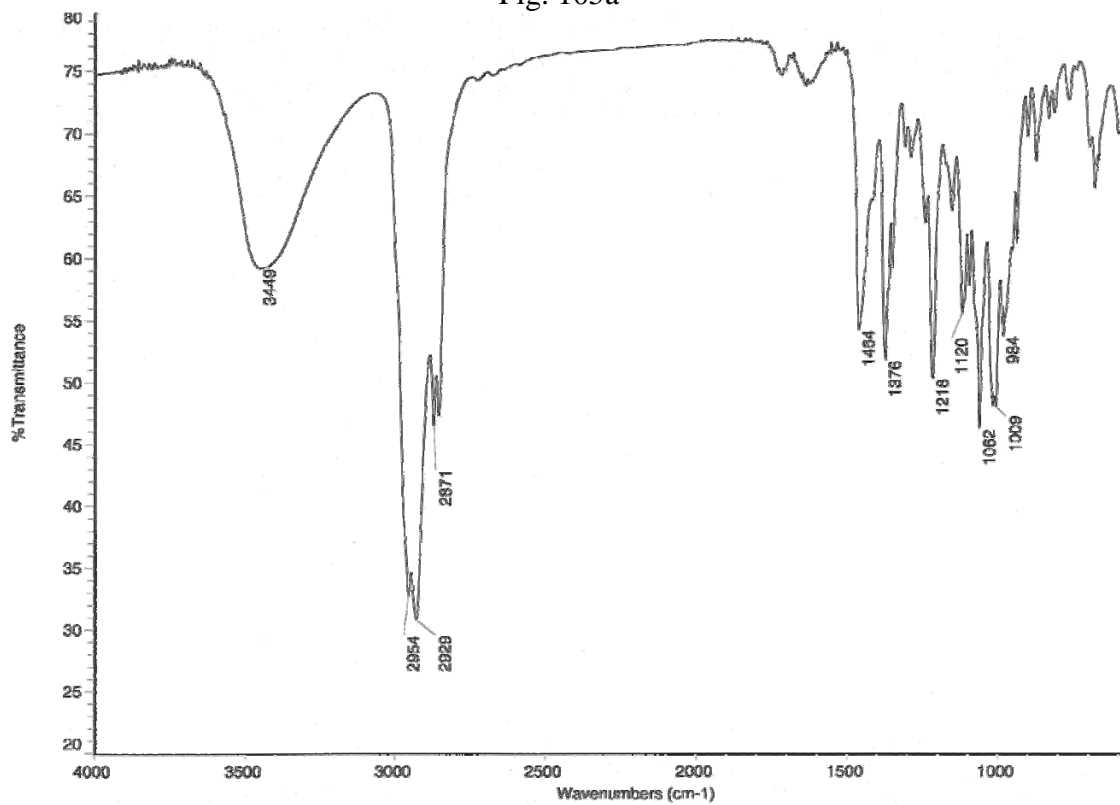


Fig. 105b

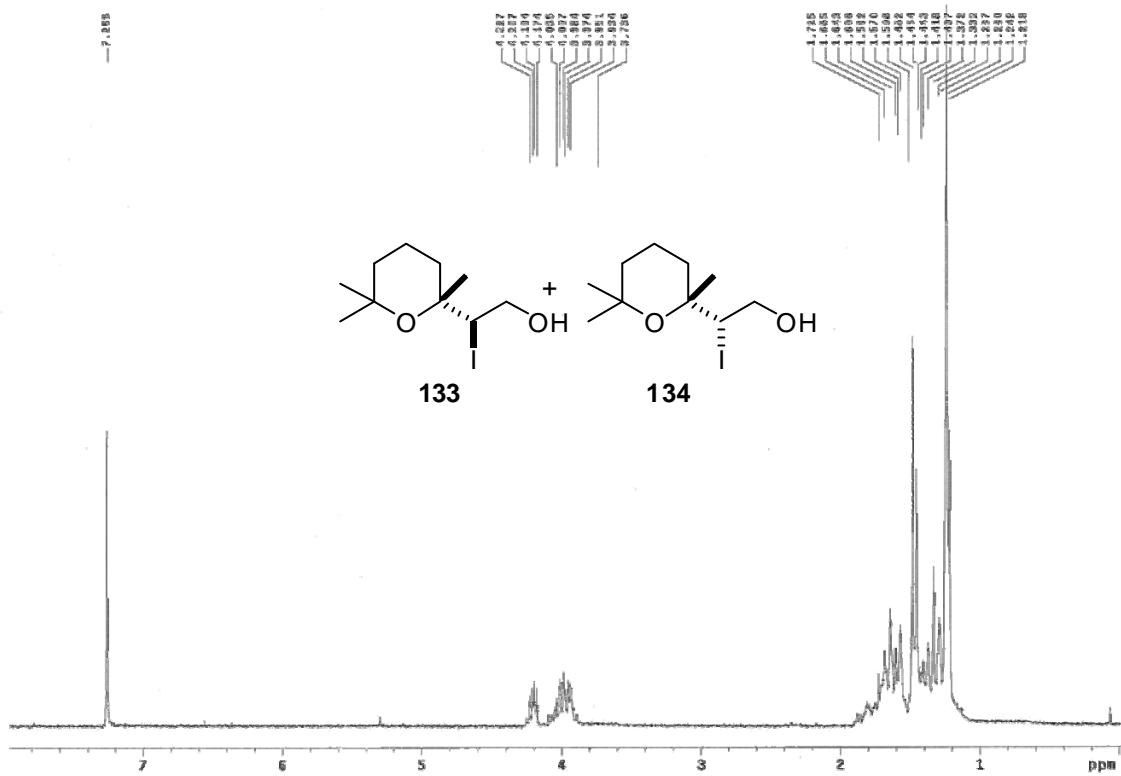


Fig. 105c

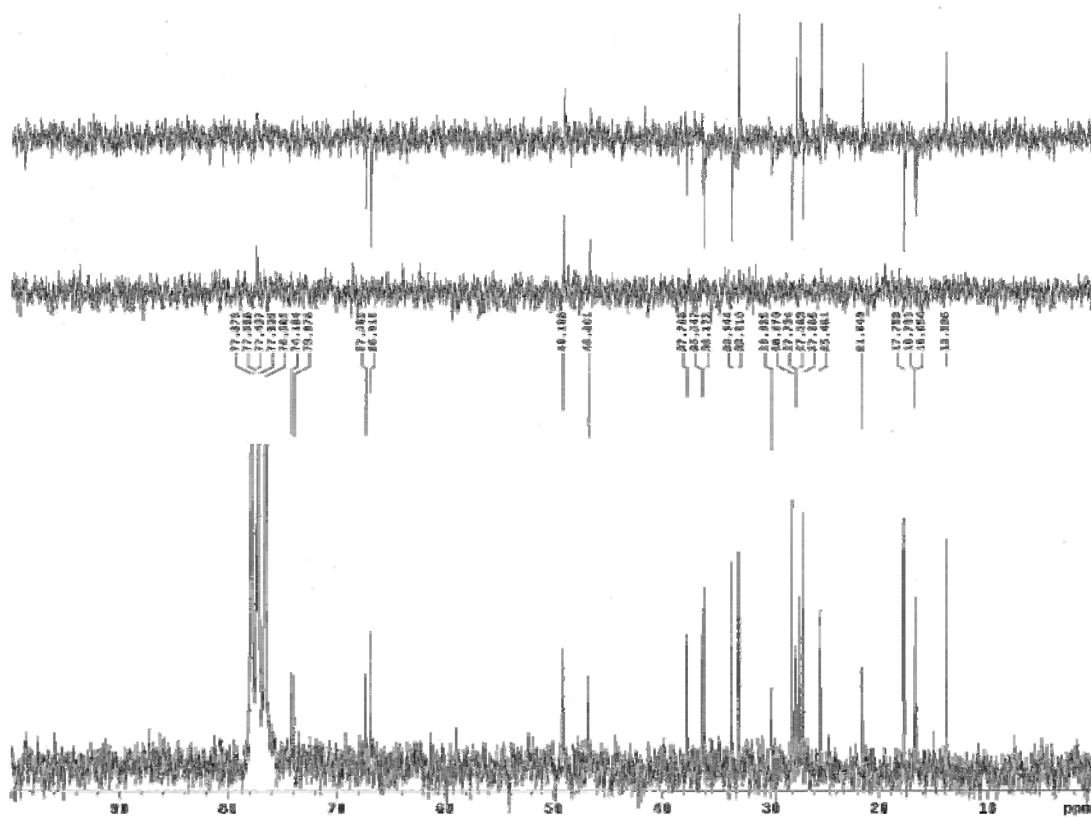


Fig. 106a

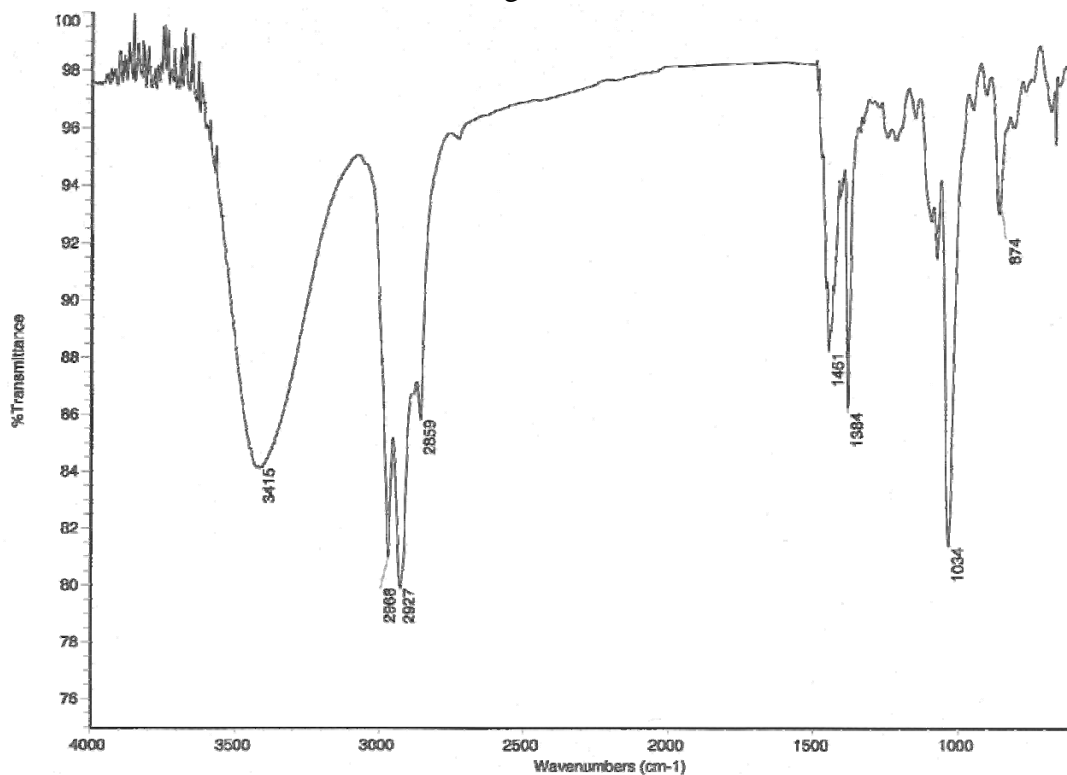


Fig. 106b

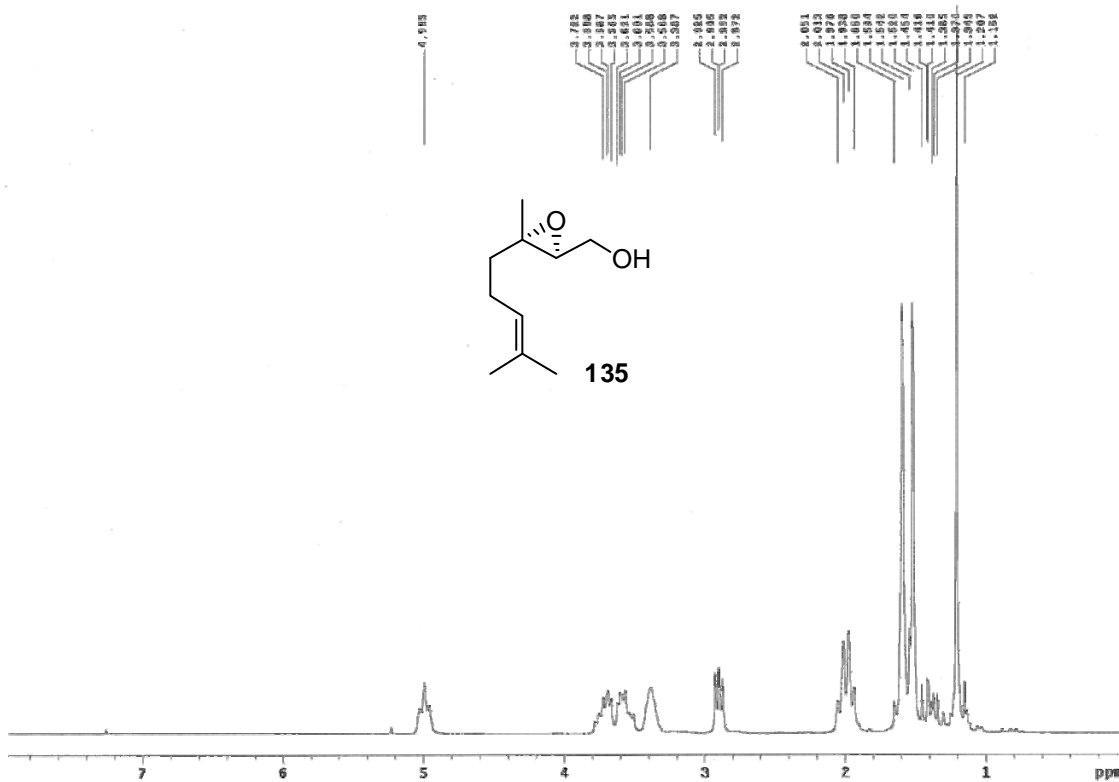


Fig. 106c

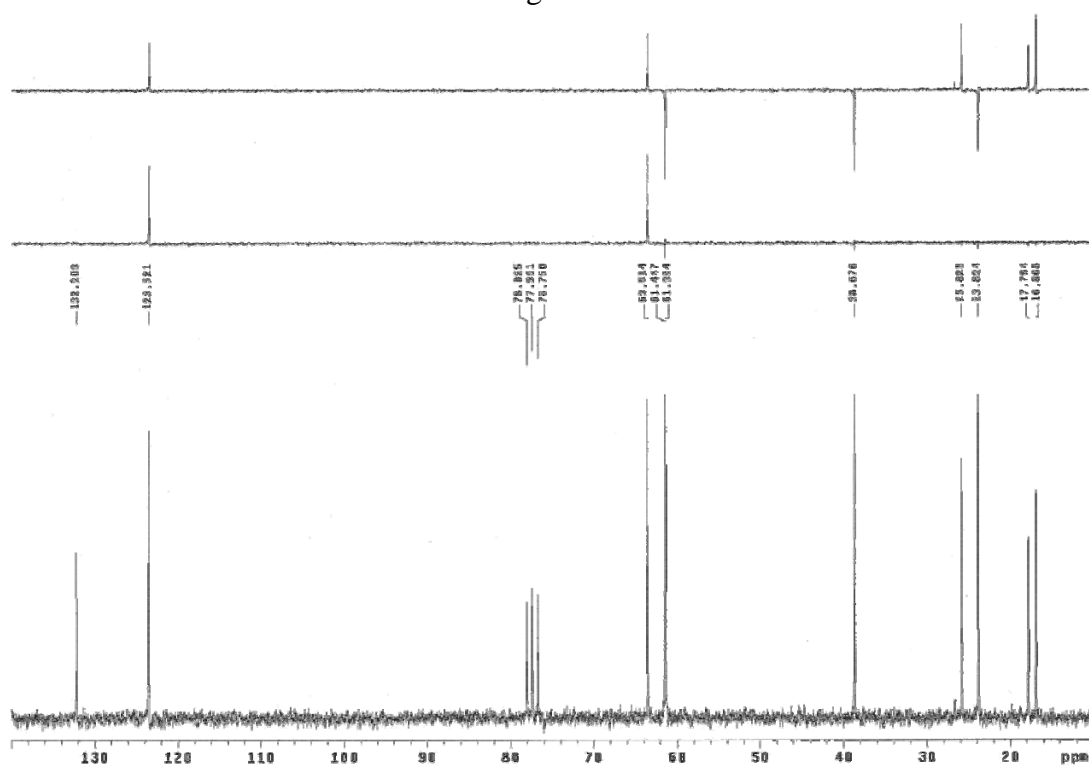


Fig. 106d

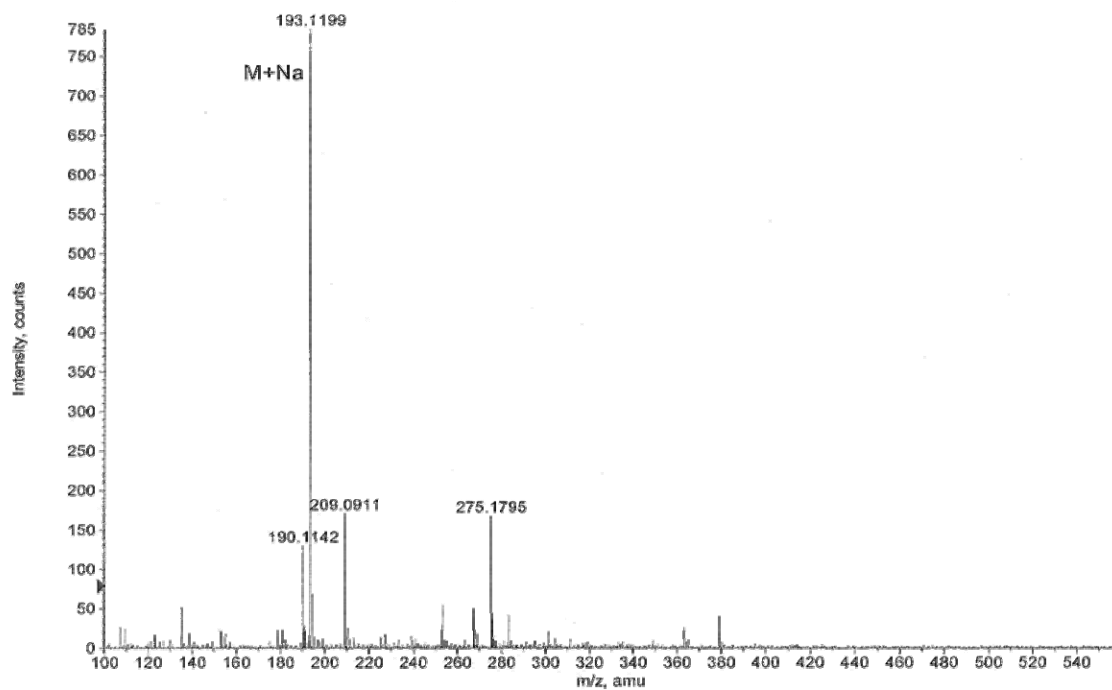


Fig. 107a

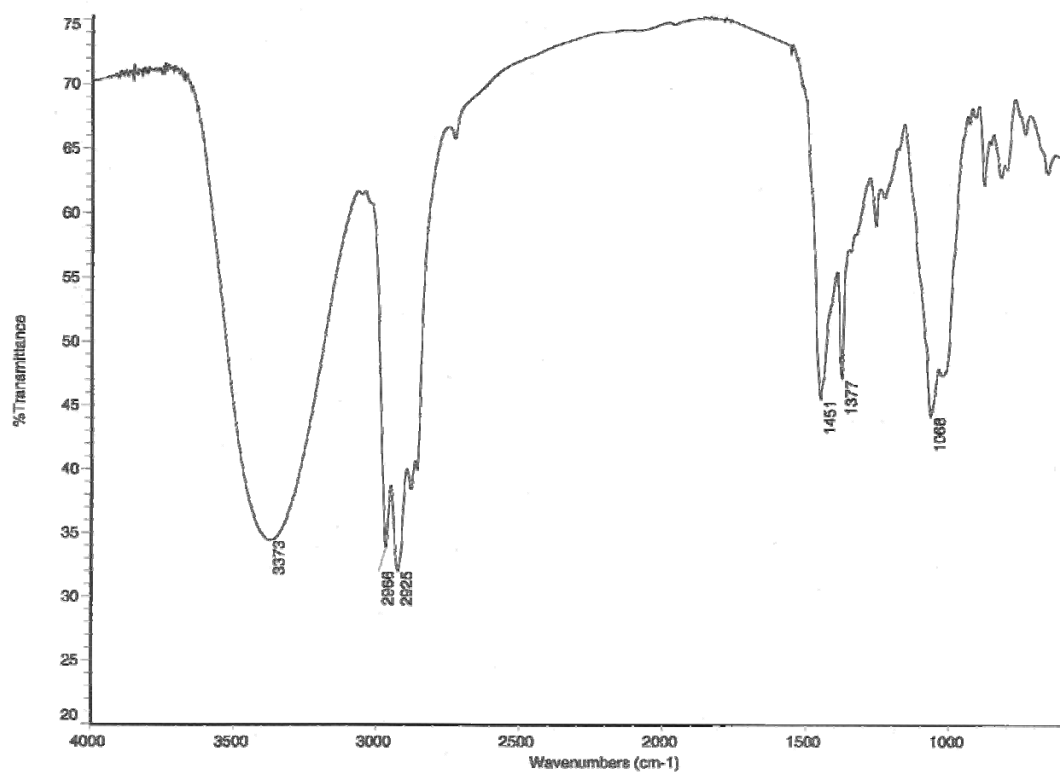


Fig. 107b

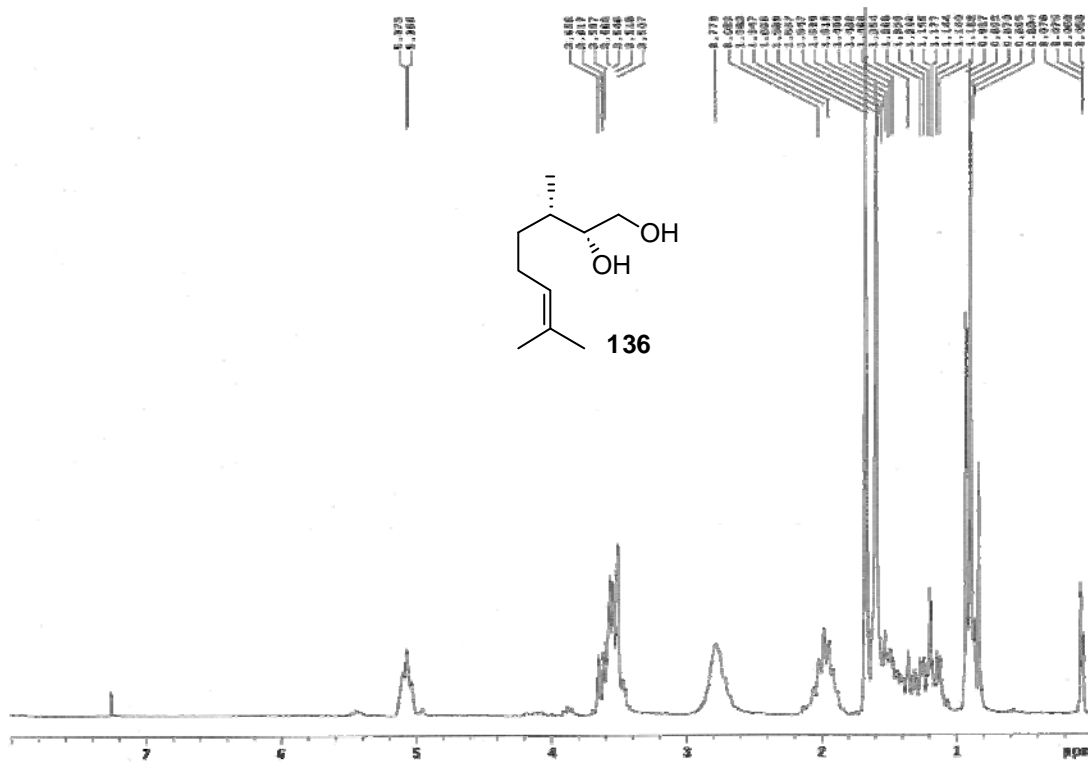


Fig. 107c

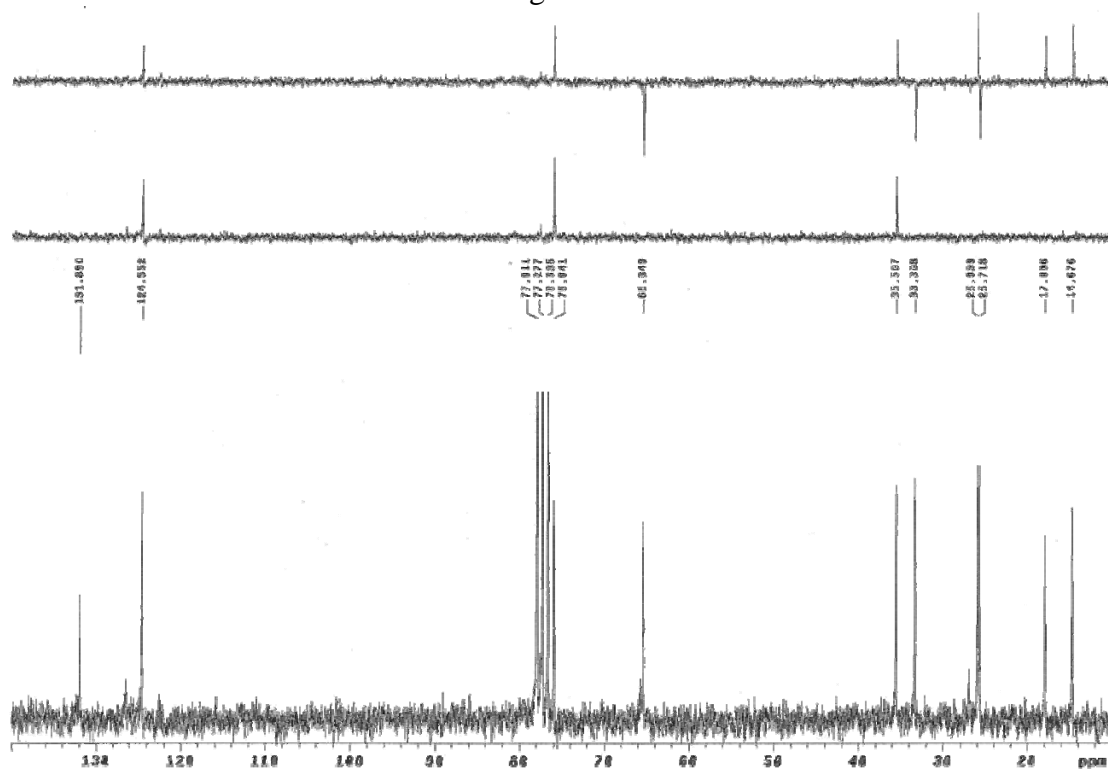


Fig. 107d

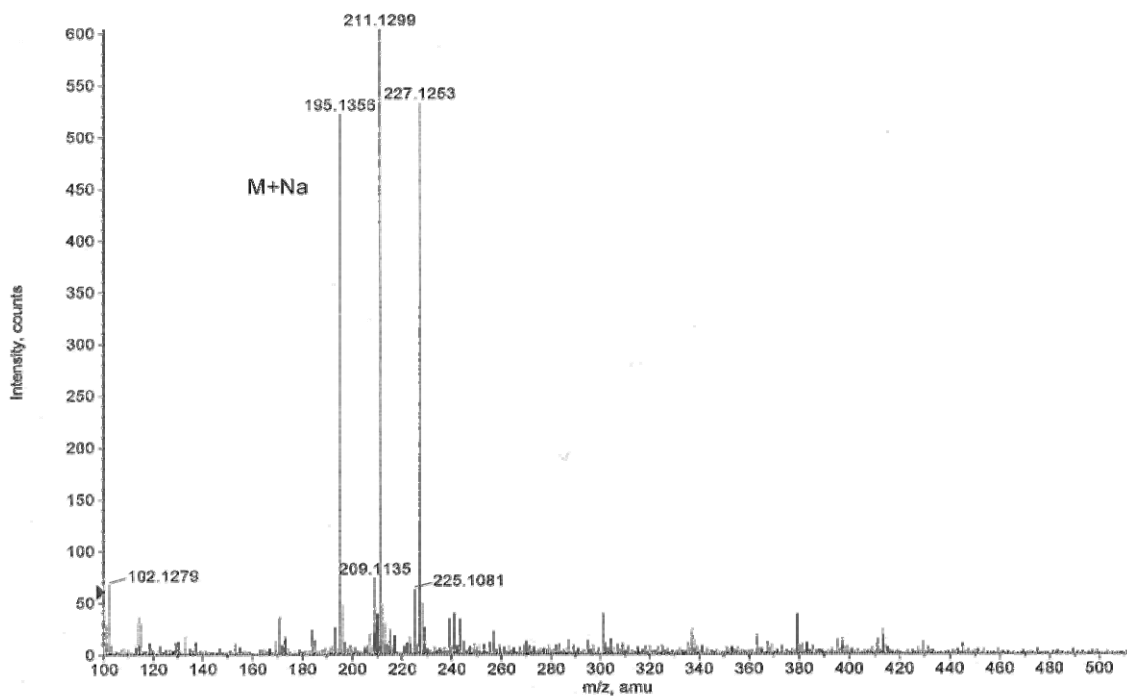


Fig. 108c

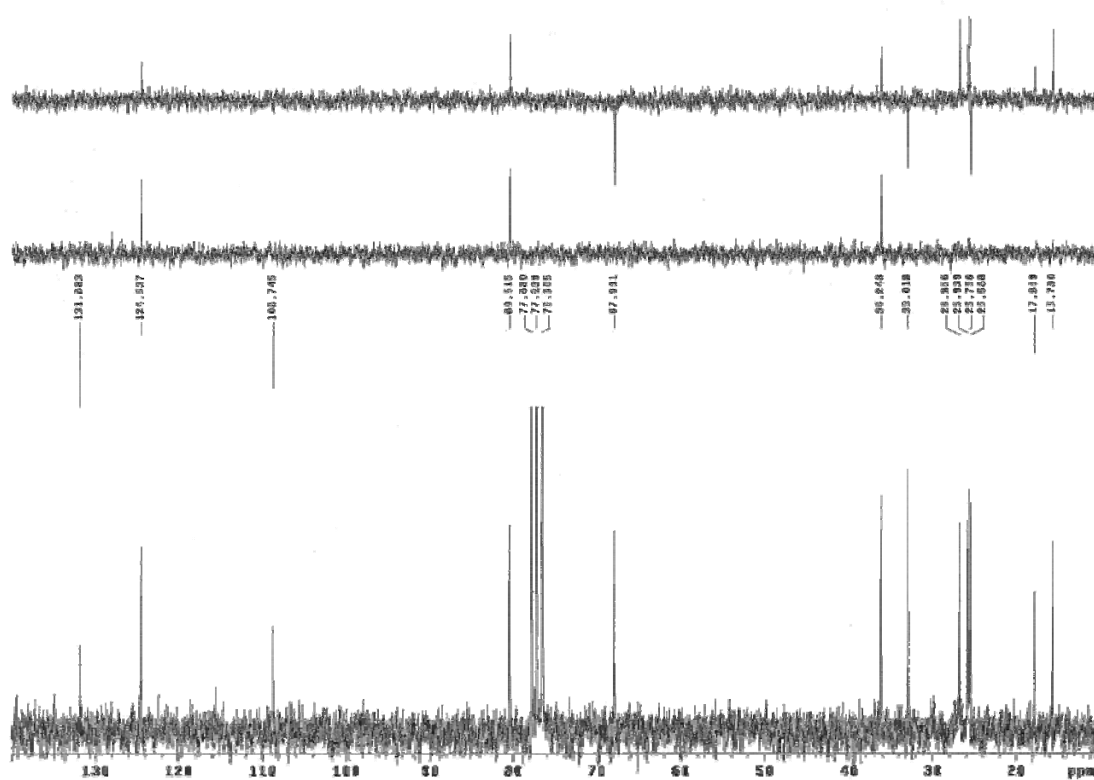


Fig. 109a

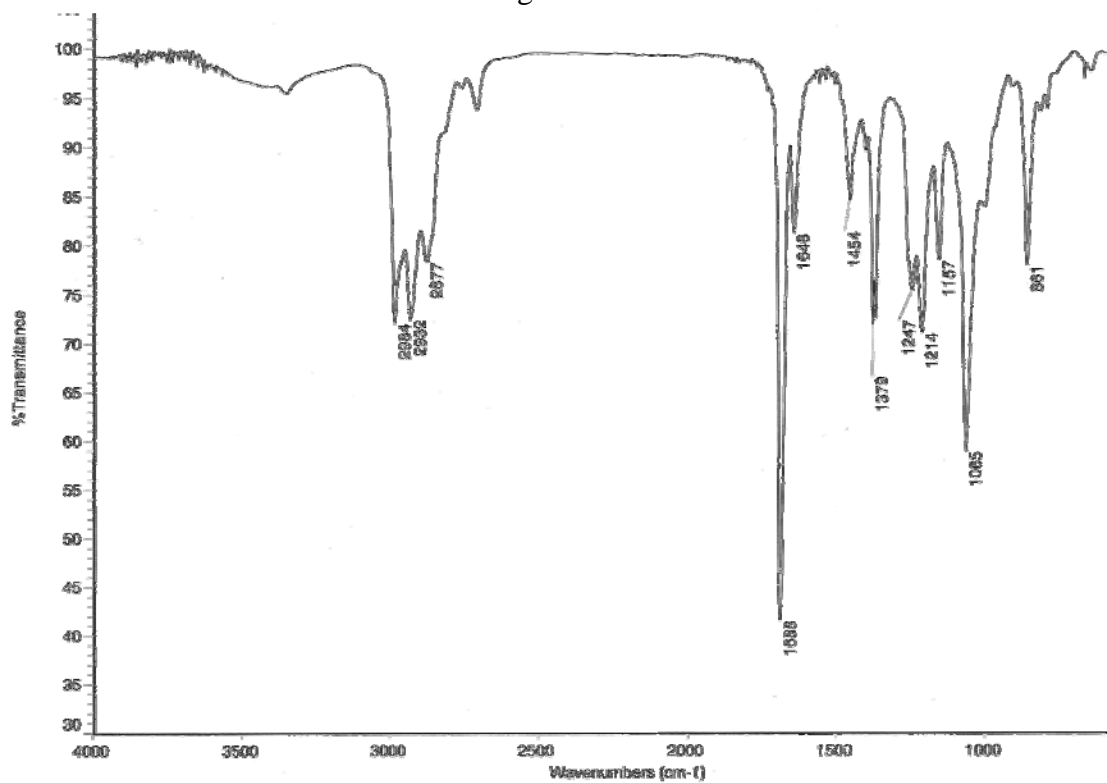


Fig. 109b

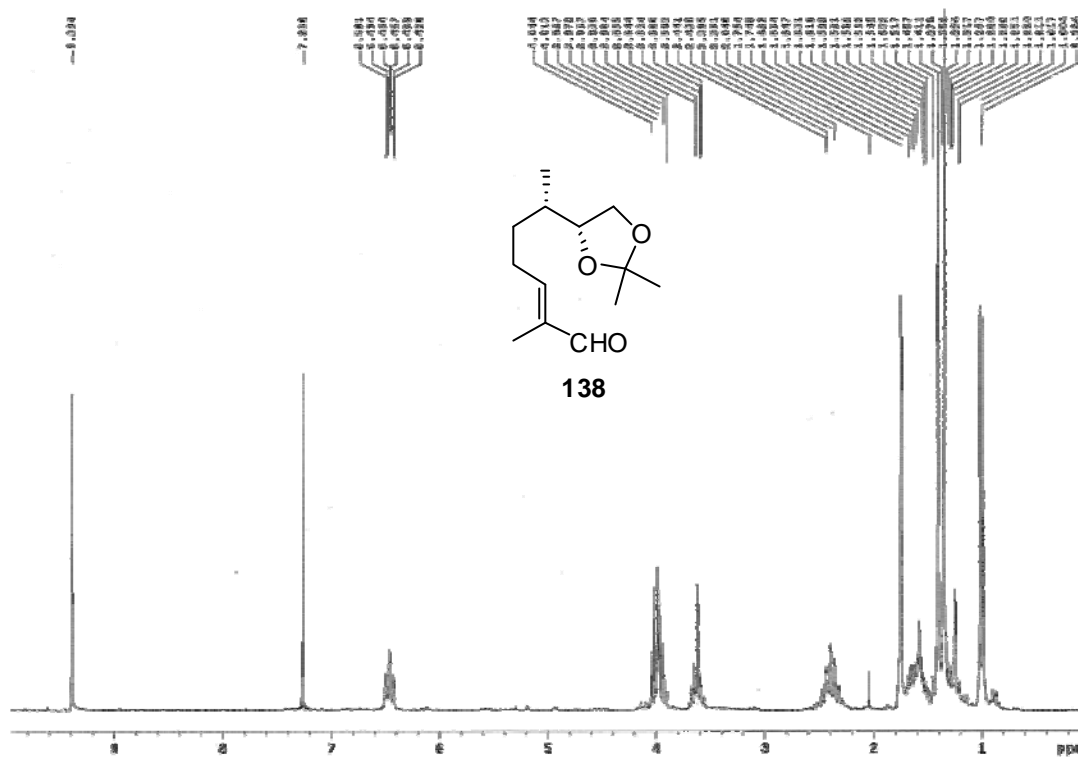


Fig. 109c

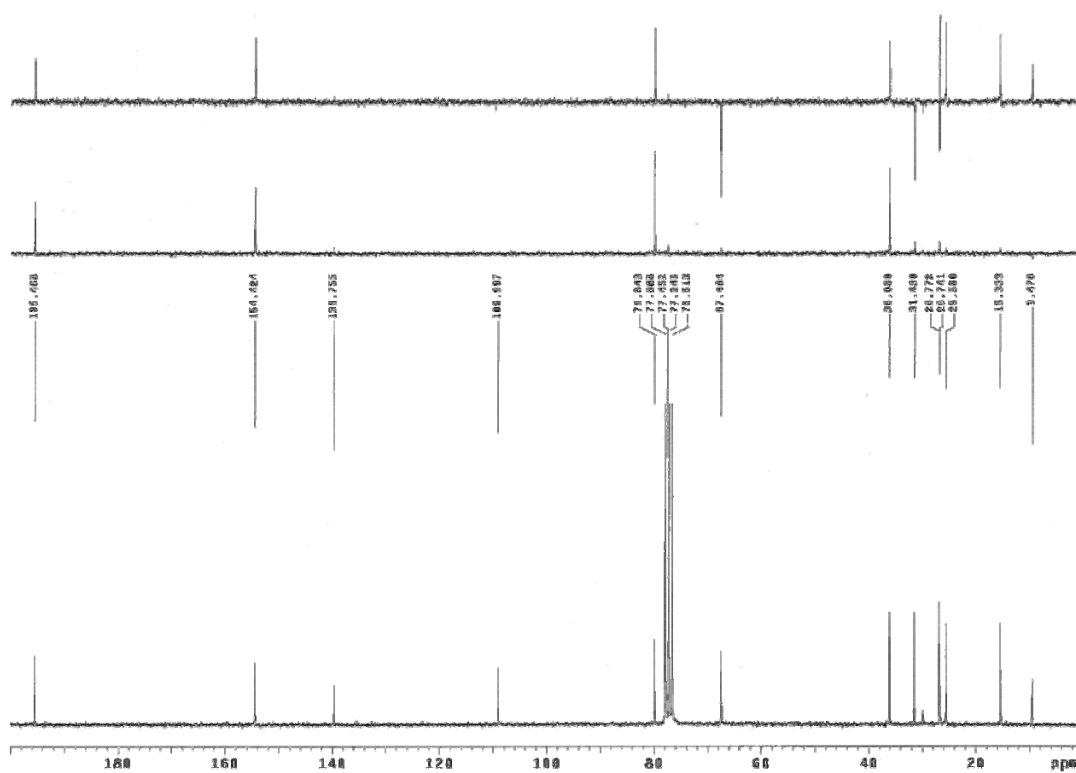


Fig. 109d

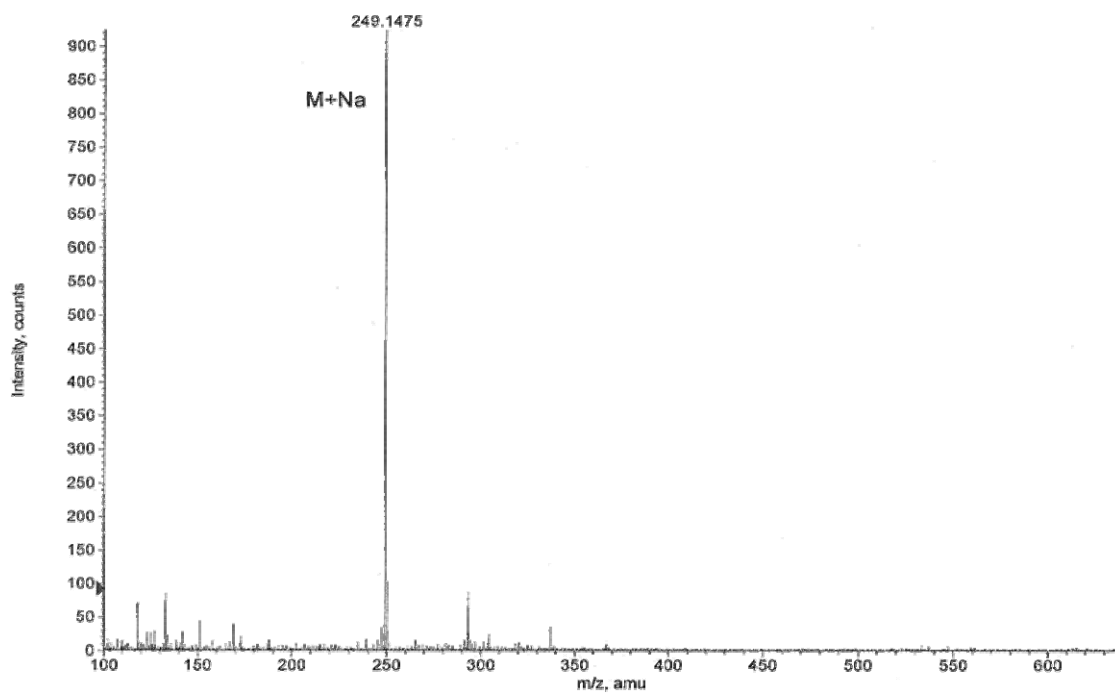


Fig. 110a

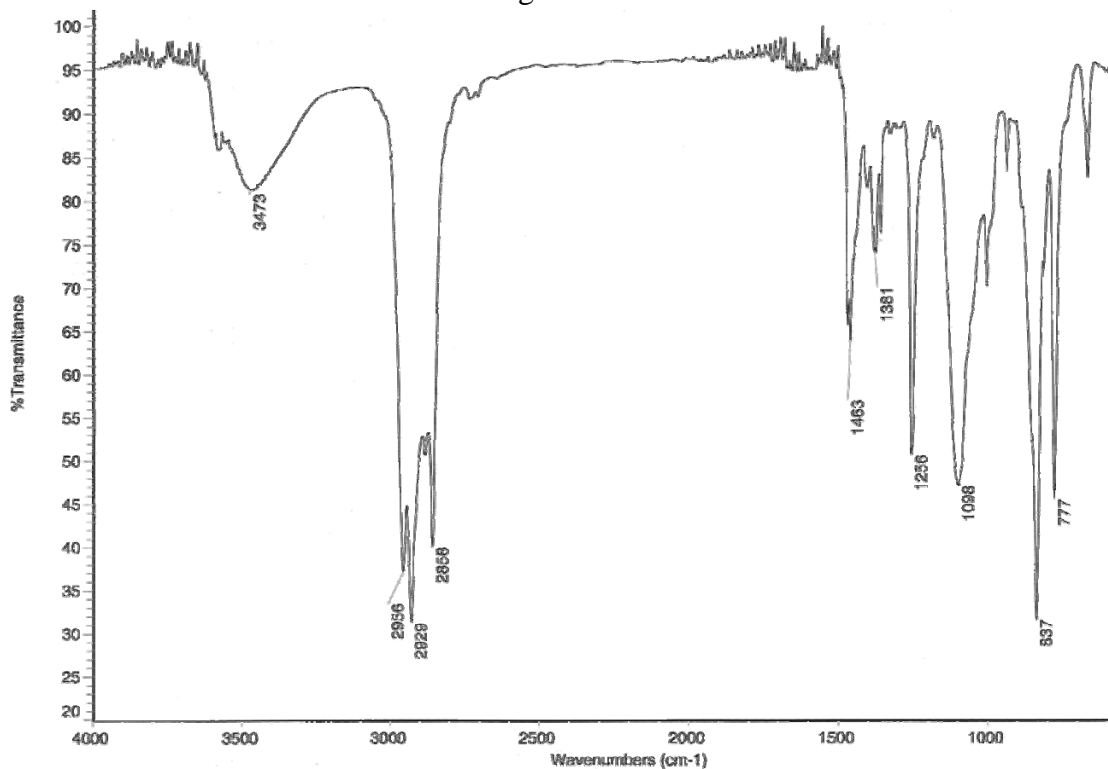


Fig. 110b

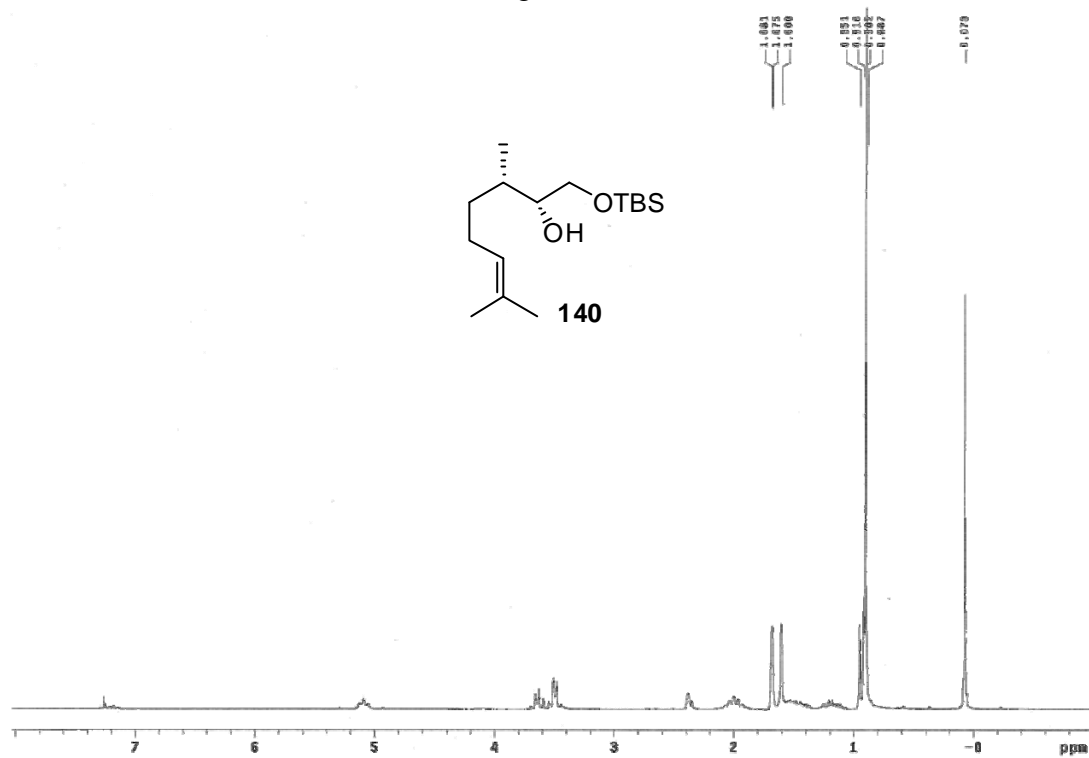


Fig. 110c

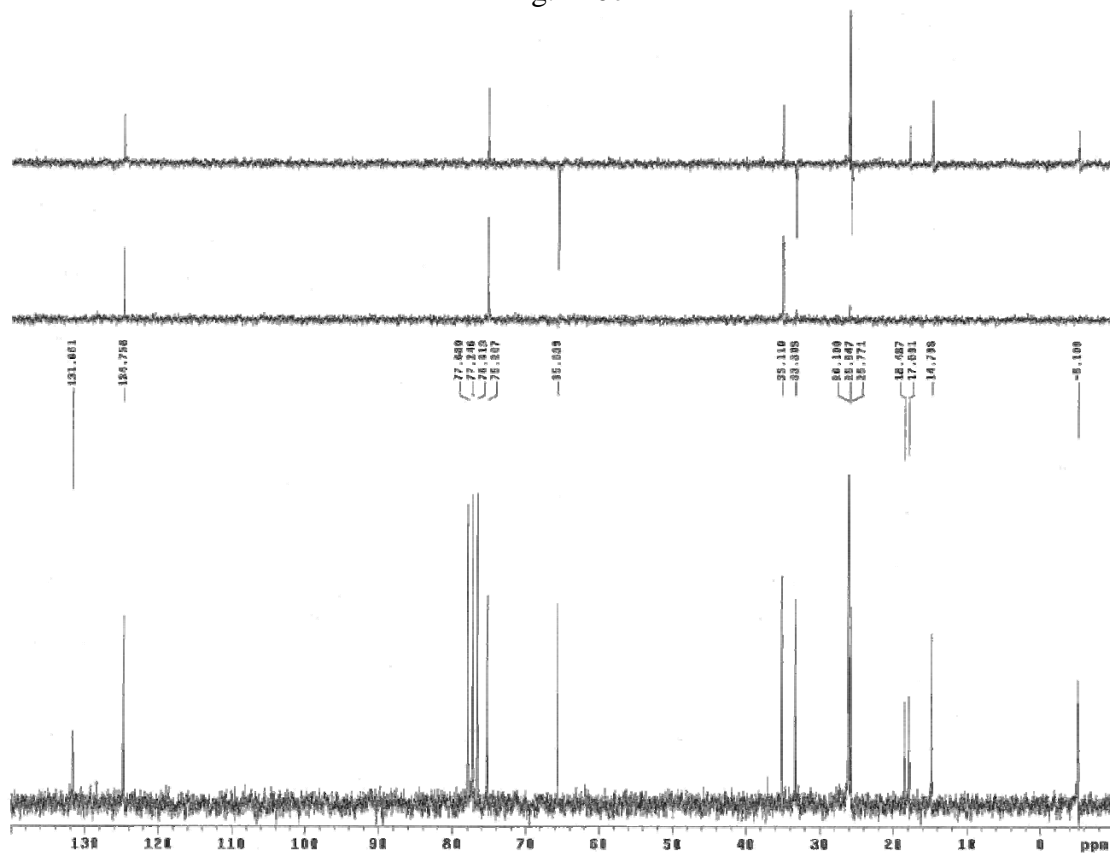


Fig. 110d

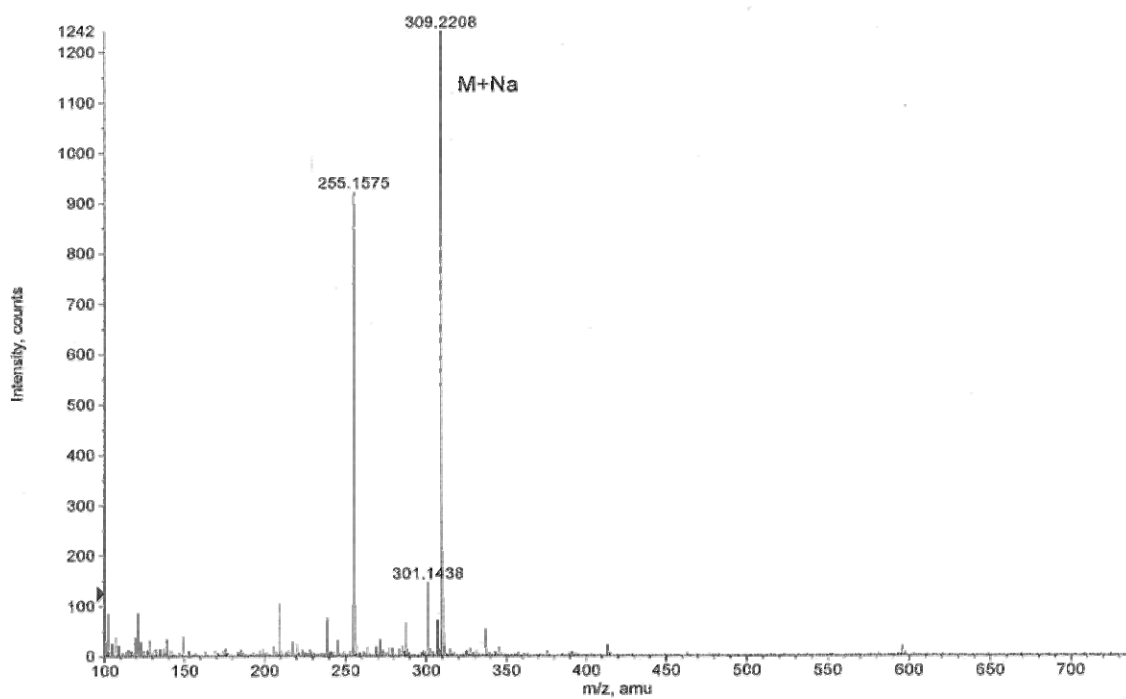


Fig. 111a

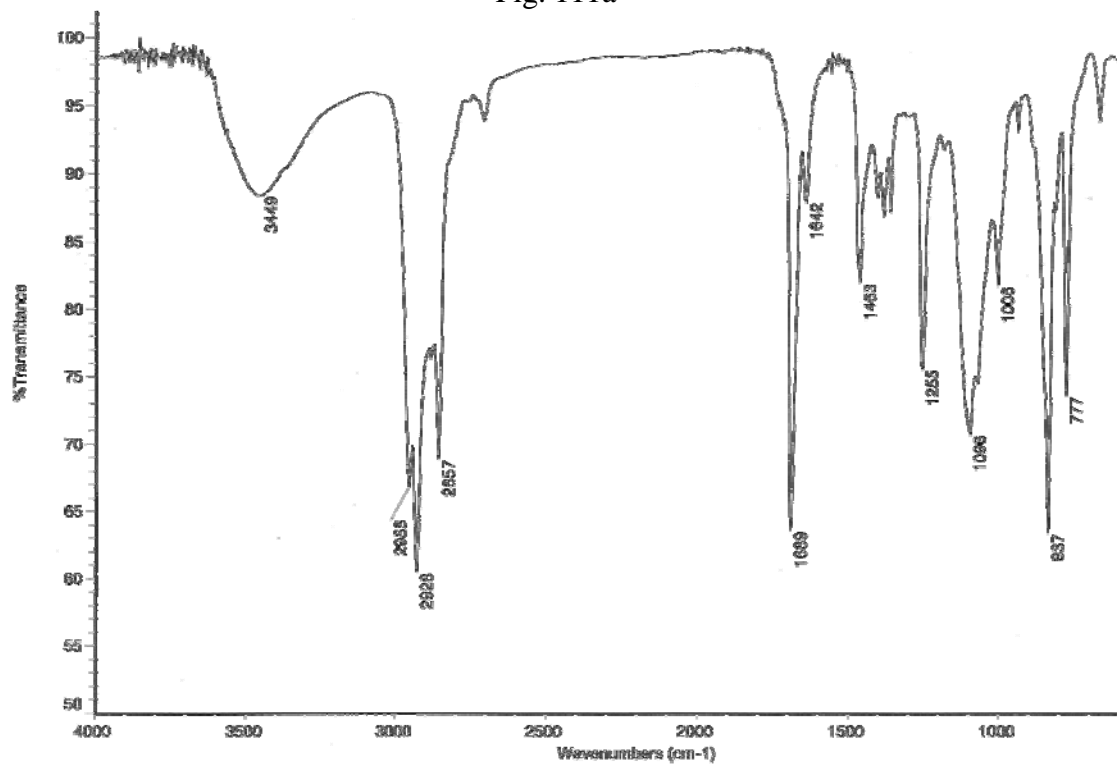


Fig. 111b

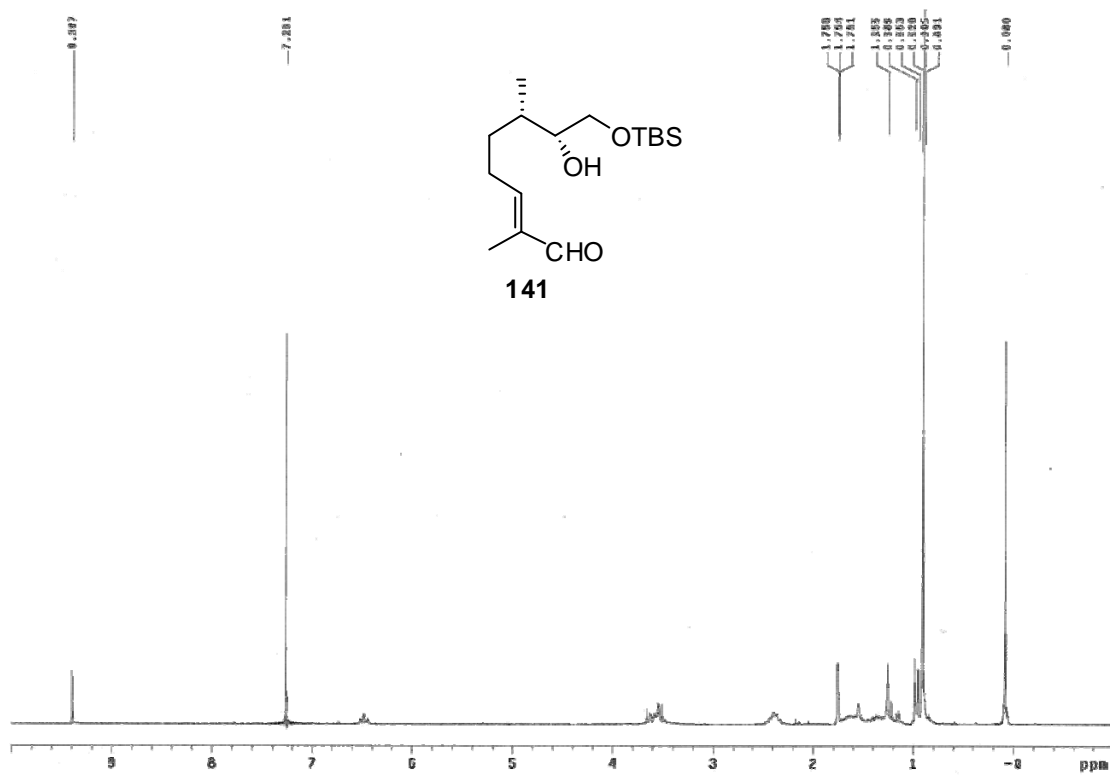


Fig. 111c

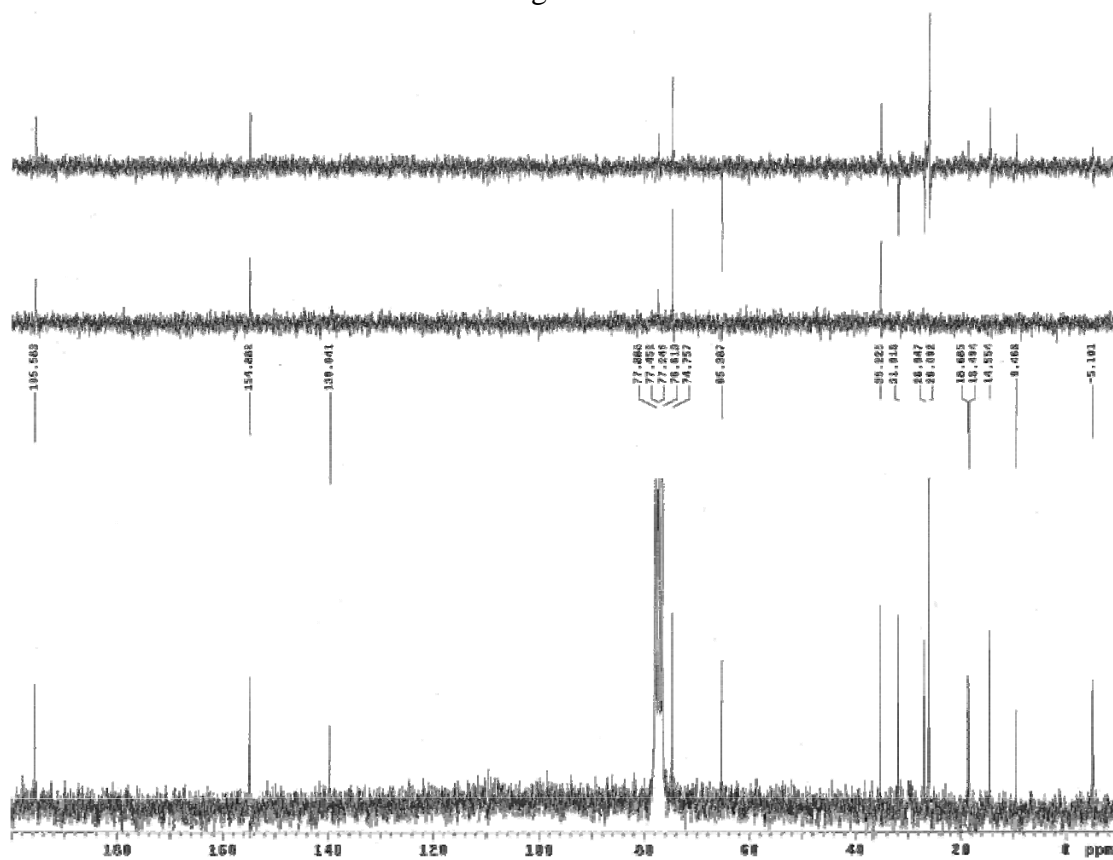
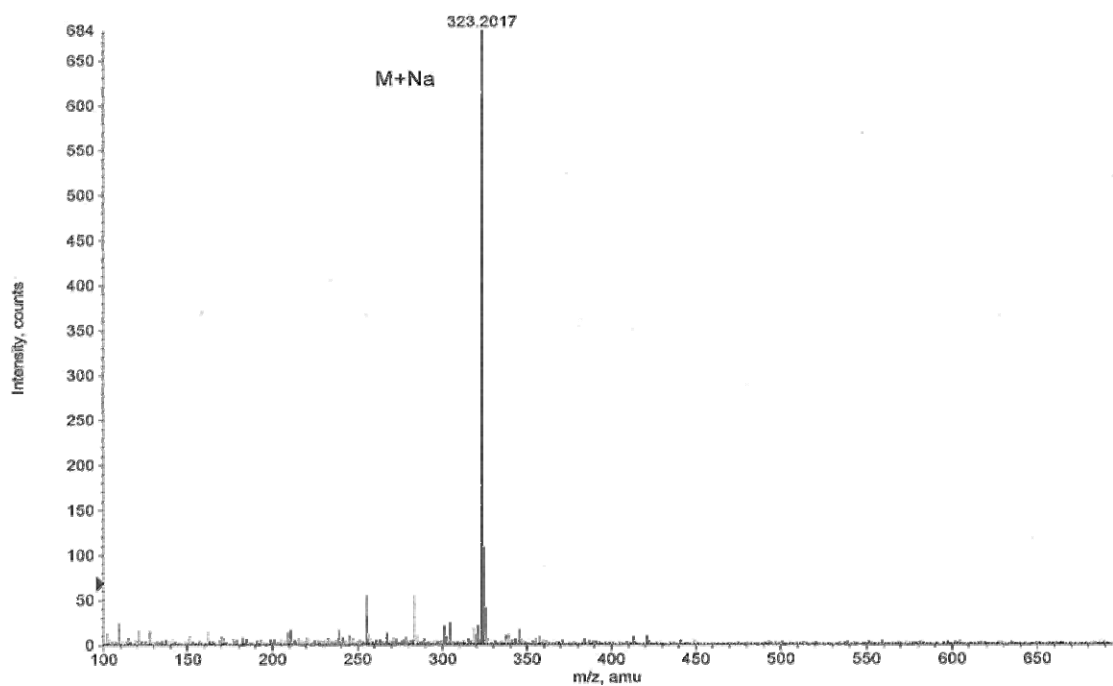


Fig. 111d



CROMATOGRAMAS

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 5

Fig. 112 (entrada 4)

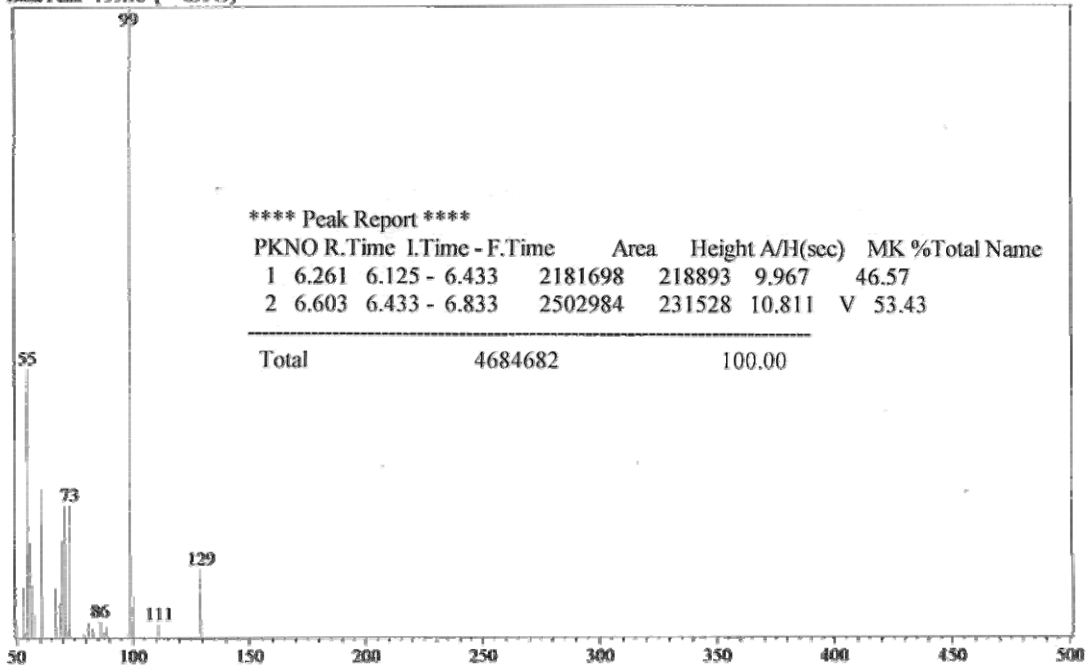
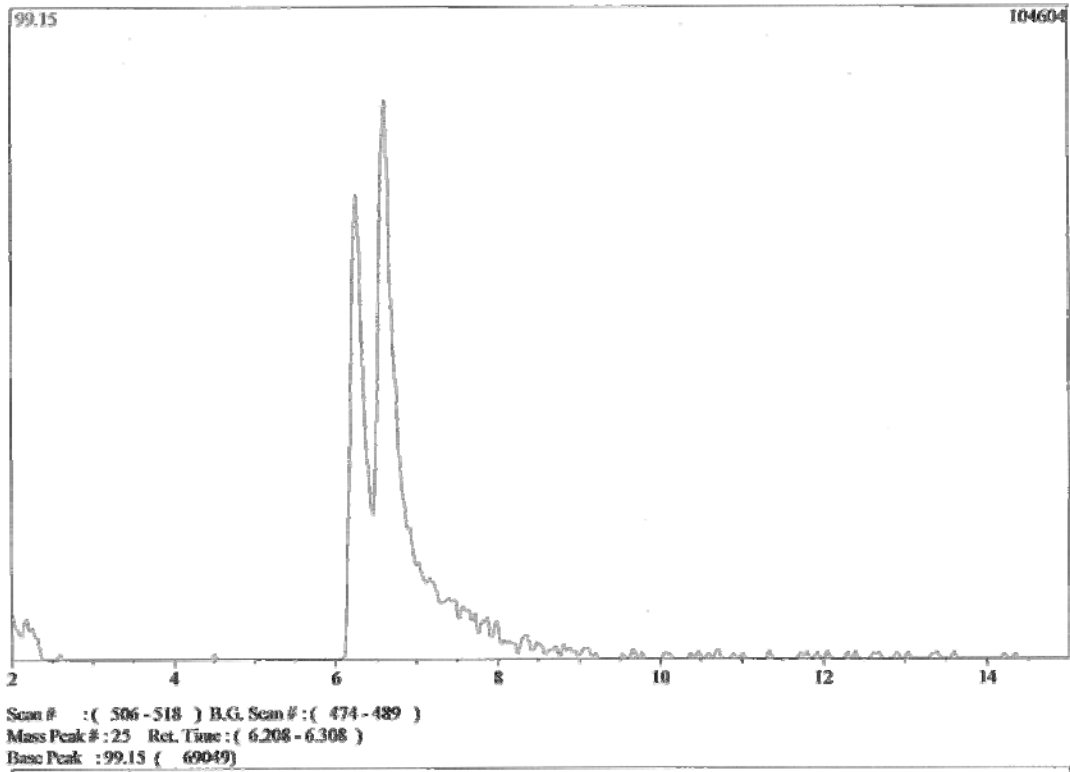
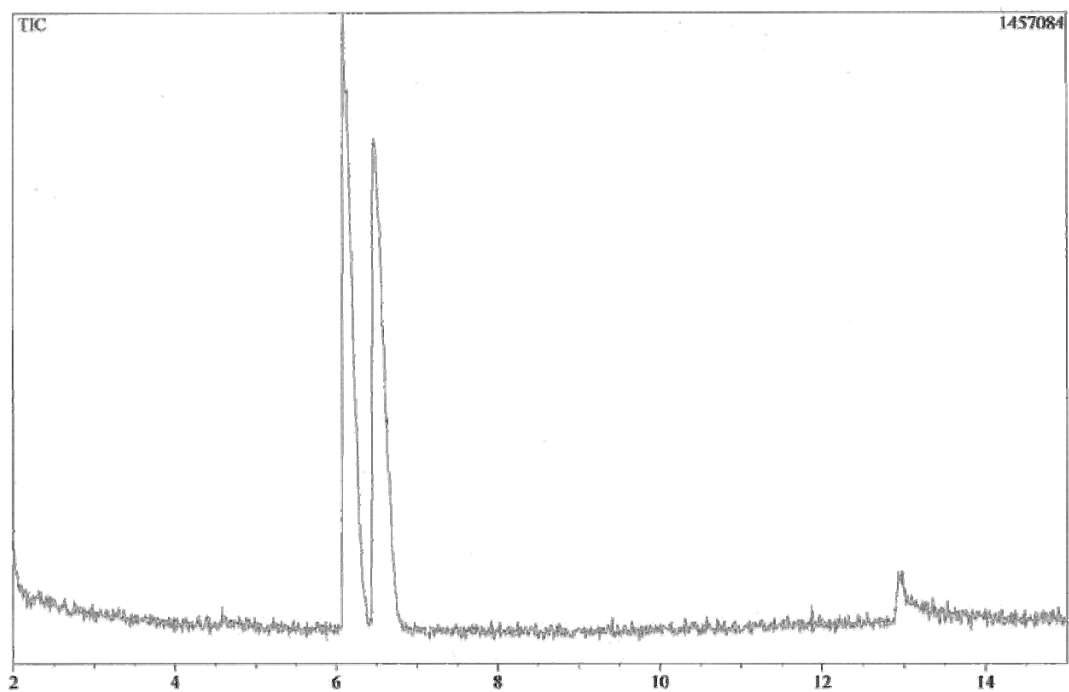


Fig. 113 (entrada 5)



Scan # : (493 - 506) B.G. Scan # : (458 - 482)
Mass Peak # : 38 Ret. Time : (6.100 - 6.208)
Base Peak : 99.10 (290077)

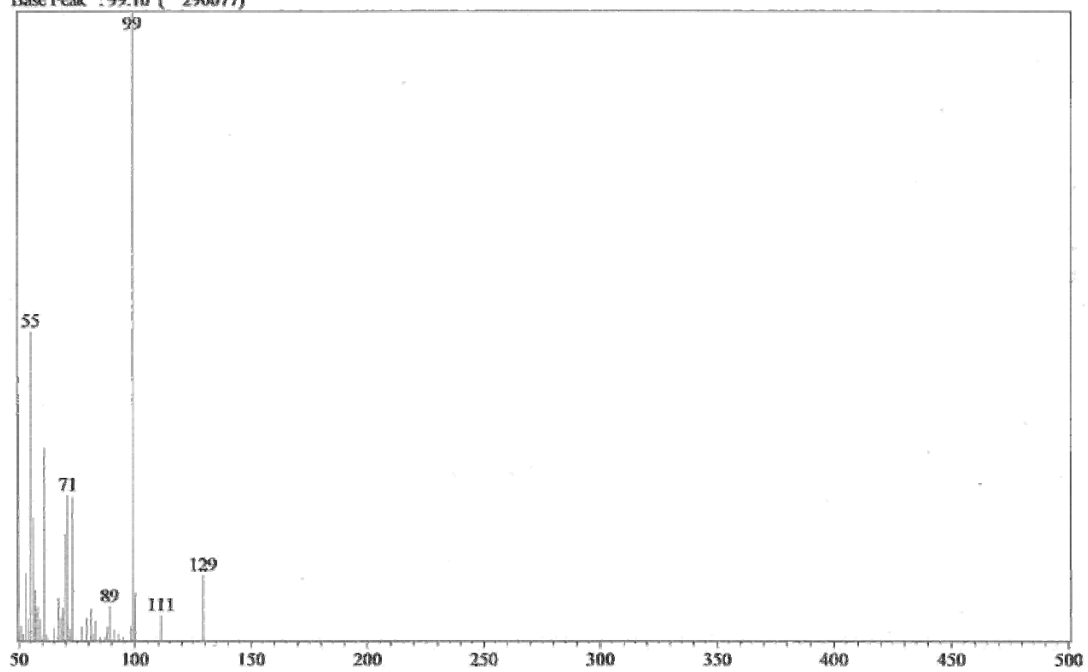
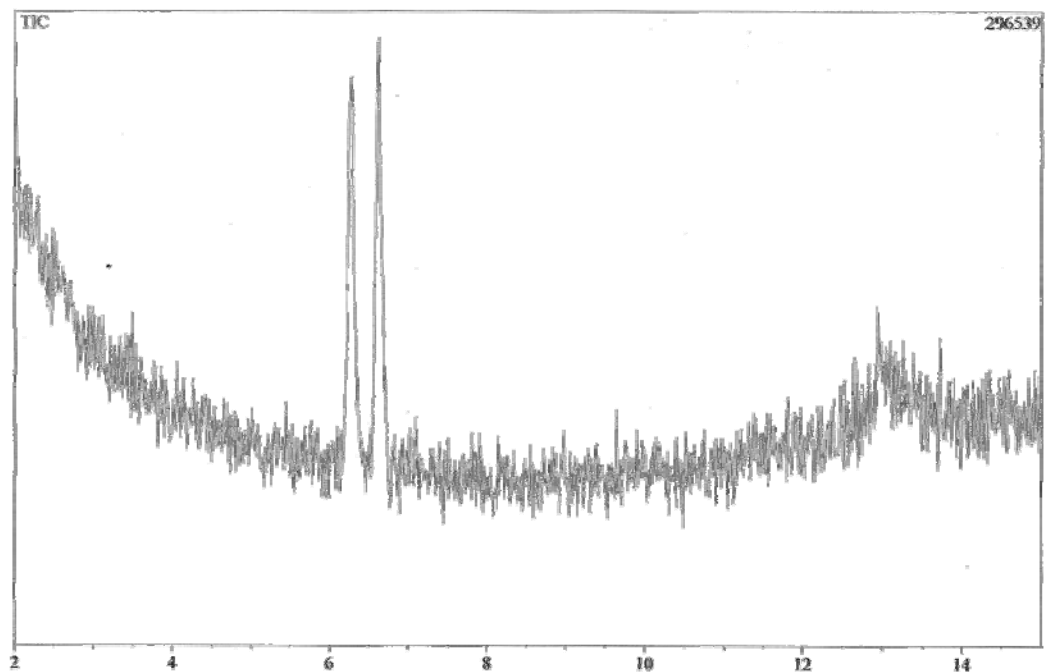


Fig. 114 (entrada 6)



Scan # : (510 - 518) R.G. Scan # : (478 - 497)
Mass Peak # : 25 Ret. Time : (6.242 - 6.308)
Base Peak : 99.15 (44969)

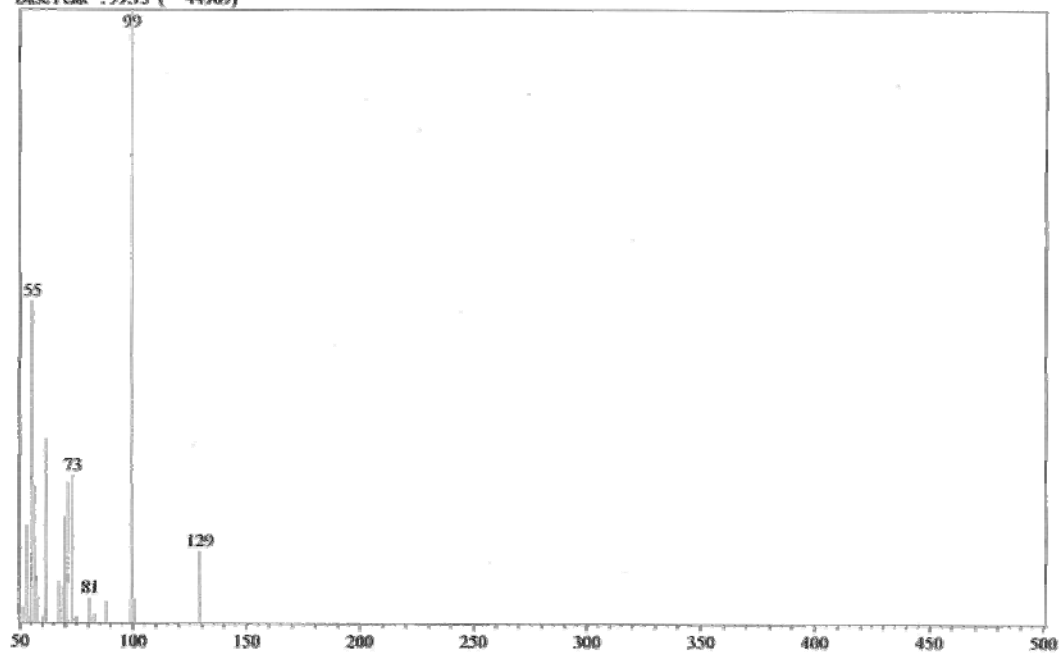
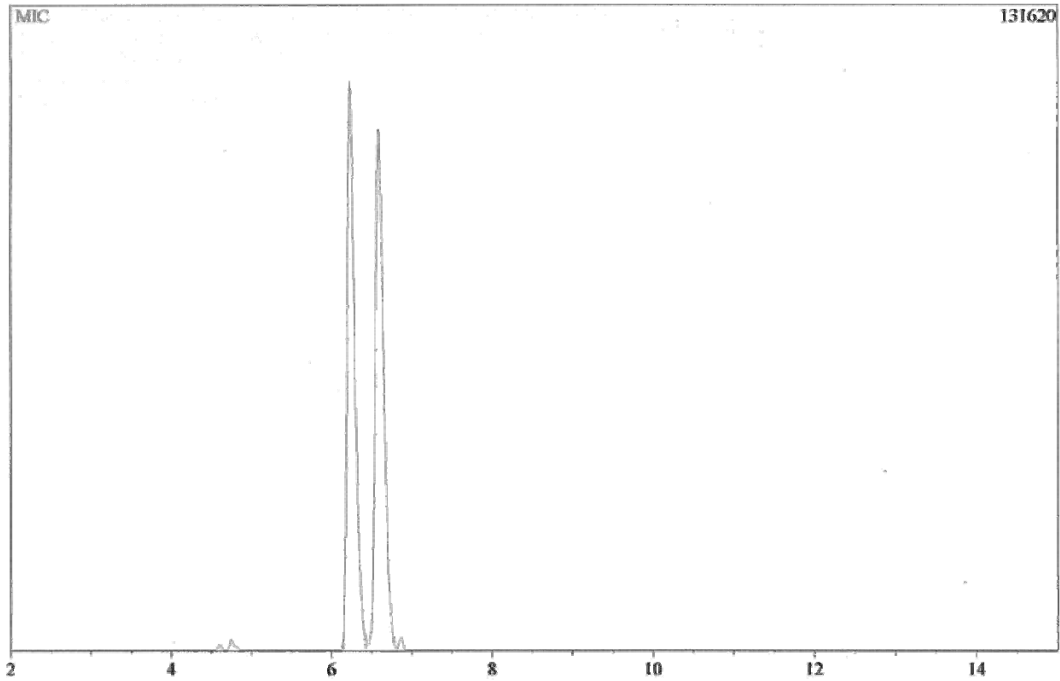
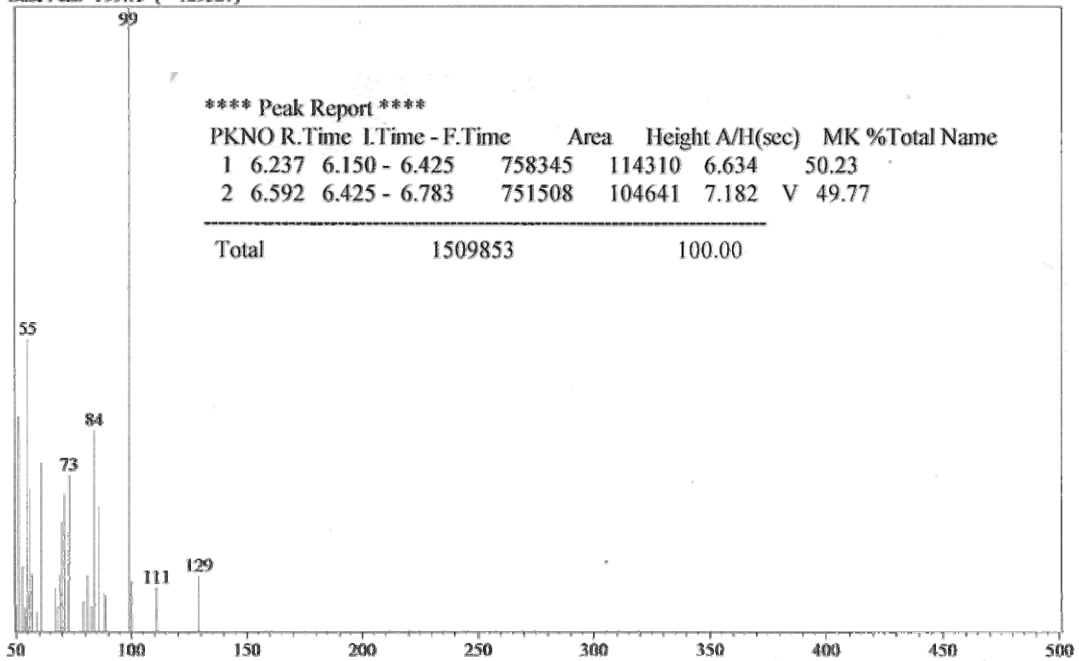


Fig. 115 (entrada 7)



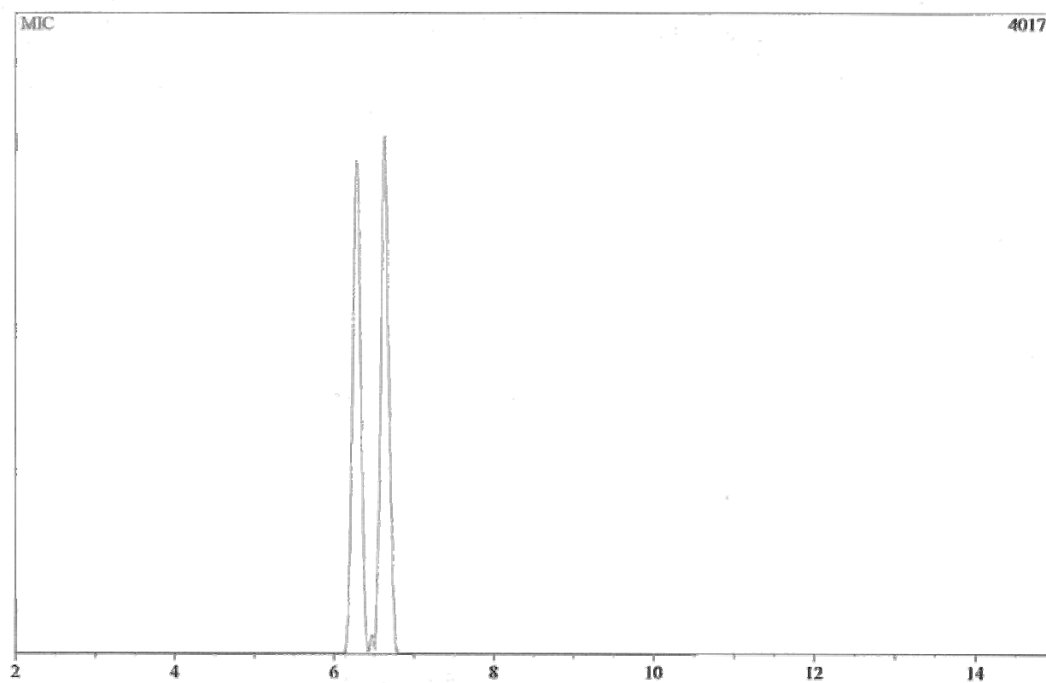
Scan # : 510
Mass Peak # : 26 Ret. Time : 6.242
Base Peak : 99.15 (129321)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK %Total	Name
1	6.237	6.150 - 6.425	758345	114310	6.634	50.23	
2	6.592	6.425 - 6.783	751508	104641	7.182	V 49.77	
Total			1509853			100.00	

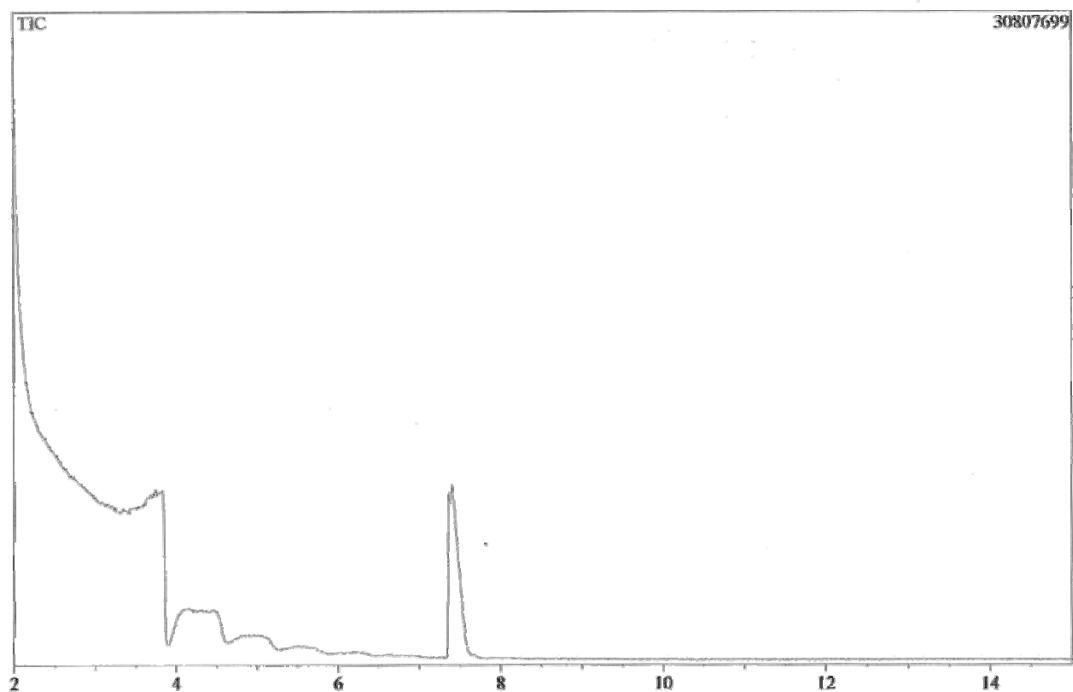
Fig. 116 (entrada 8)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	6.278	6.142 - 6.433	223126	30749	7.256		50.25	
2	6.628	6.508 - 6.792	220883	32051	6.892		49.75	
Total			444008				100.00	

Fig. 117 (entrada 10)



Scan # : (644 - 657) B.G. Scan # : (622 - 633)
Mass Peak # : 31 Ret. Time : (7.358 - 7.467)
Base Peak : 75.10 (3439490)

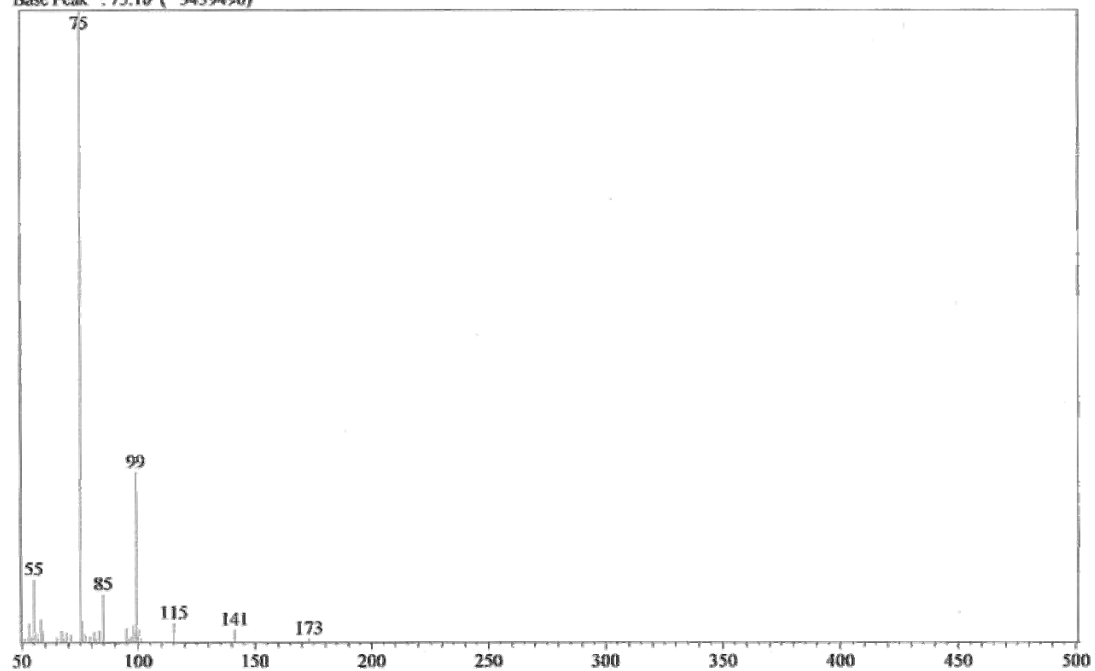
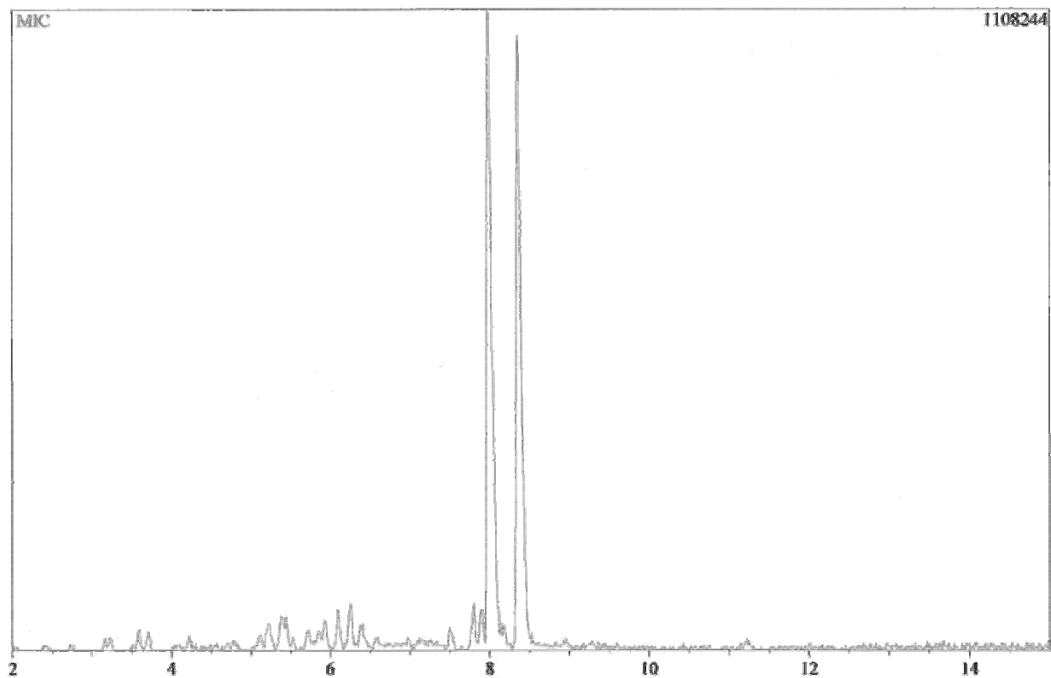
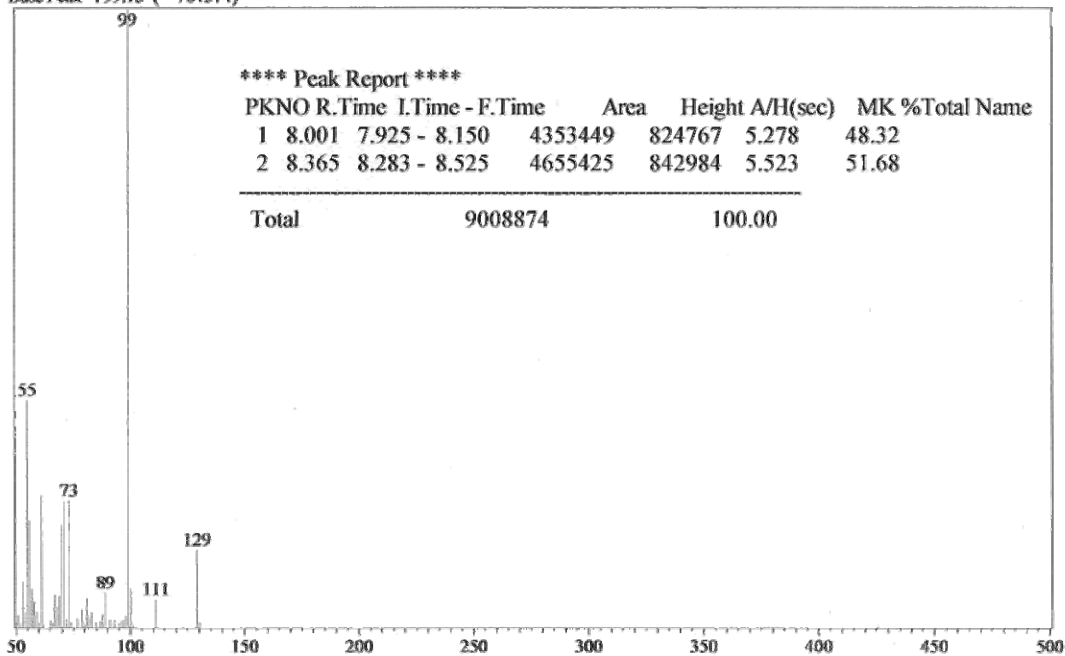


Fig. 118 (entrada 11)



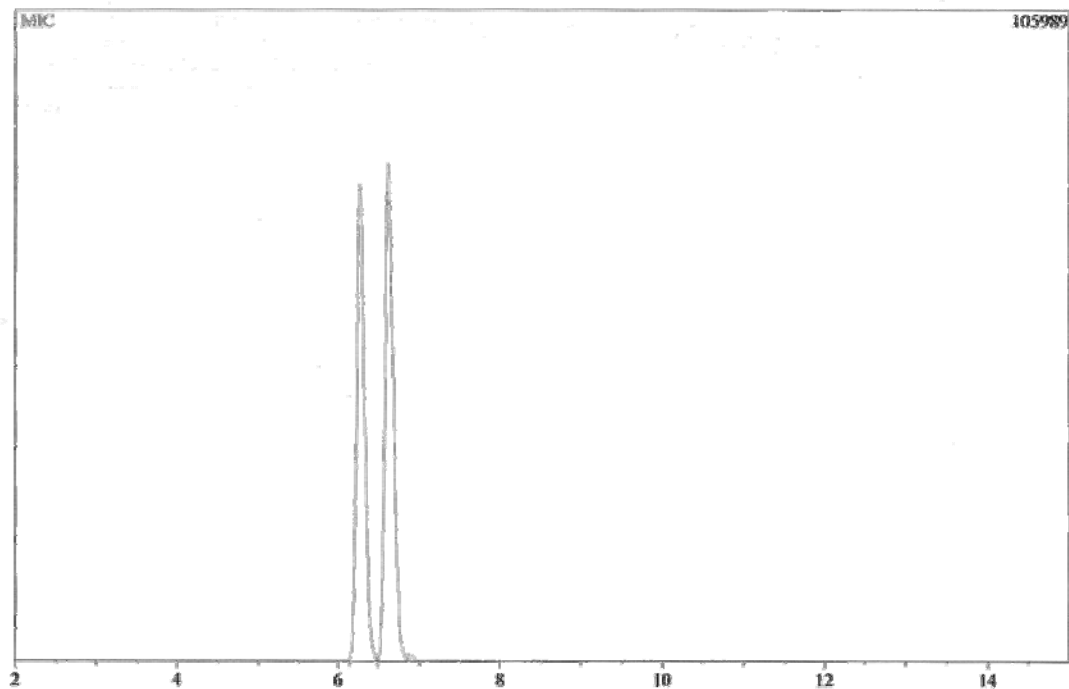
Scan # : (720 - 727) B.G. Scan # : (676 - 687)
 Mass Peak # : 45 Ret. Time : (7.992 - 8.050)
 Base Peak : 99.15 (784574)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK %Total	Name
1	8.001	7.925 - 8.150	4353449	824767	5.278	48.32	
2	8.365	8.283 - 8.525	4655425	842984	5.523	51.68	
Total			9008874			100.00	

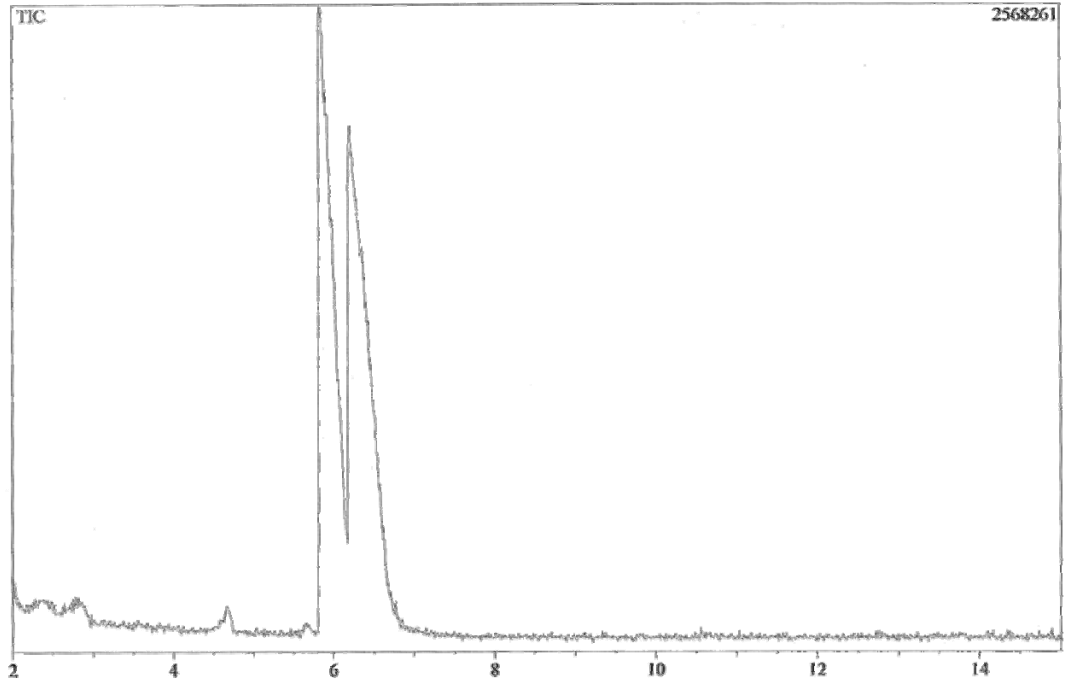
Fig. 119 (entrada 12)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	6.272	6.142 - 6.483	536822	77459	6.930		47.51	
2	6.622	6.483 - 6.858	593174	80949	7.328		52.49	
Total			1129995				100.00	

Fig. 120 (entrada 13)



Scan # : 470
 Mass Peak # : 41 Ret. Time : 5.908
 Base Peak : 99.10 (600338)

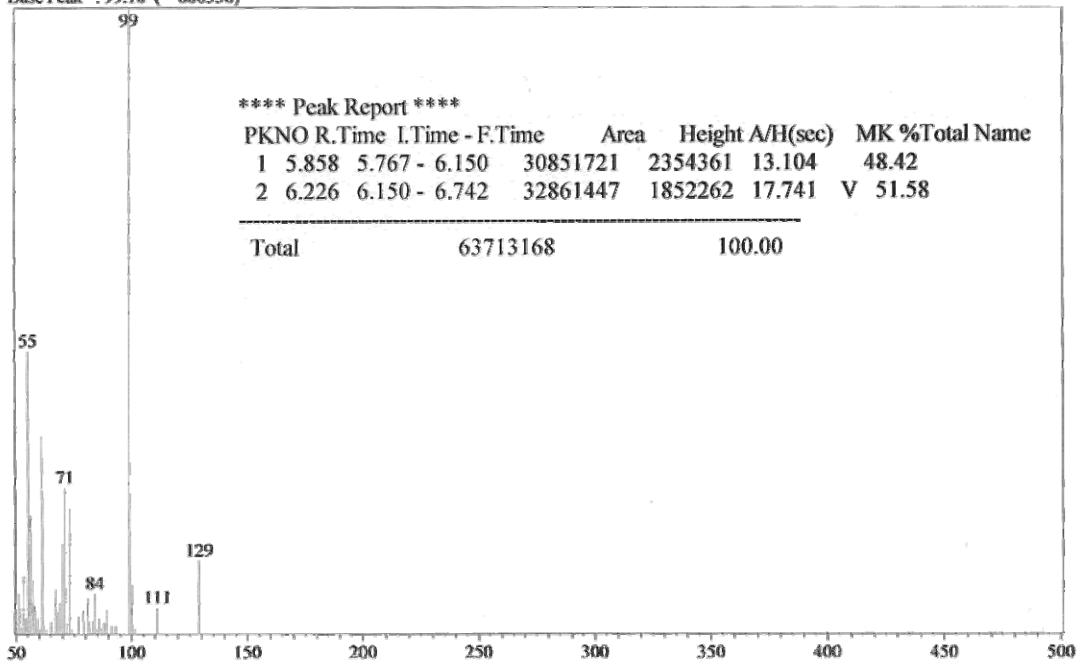
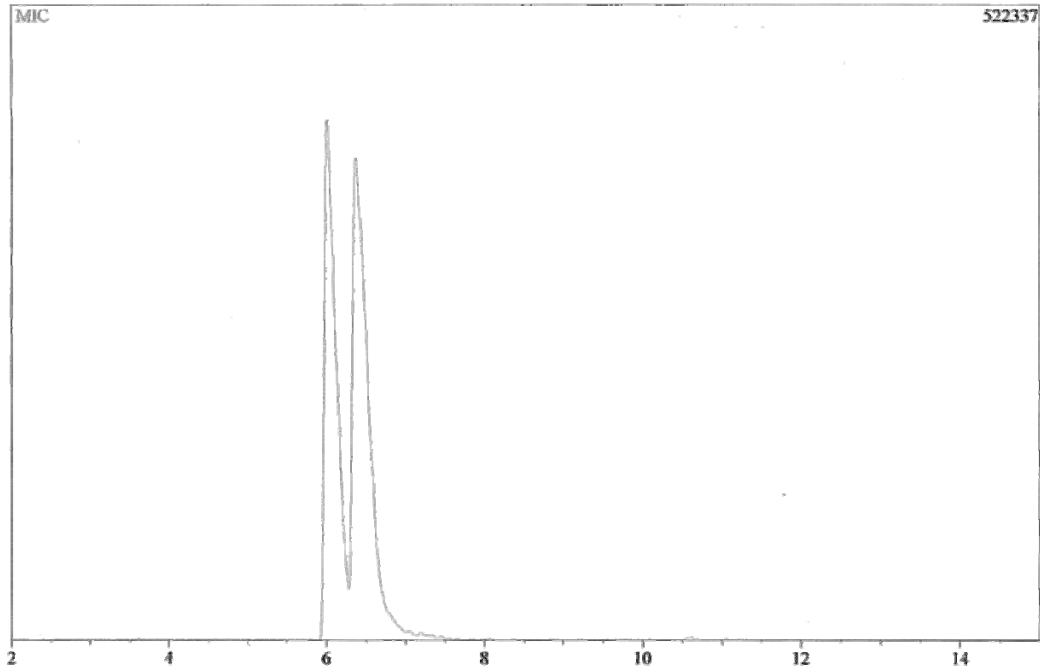


Fig. 121 (entrada 14)



Scan # : 491
Mass Peak # : 36 Ret. Time : 6.083
Base Peak : 99.15 (322053)

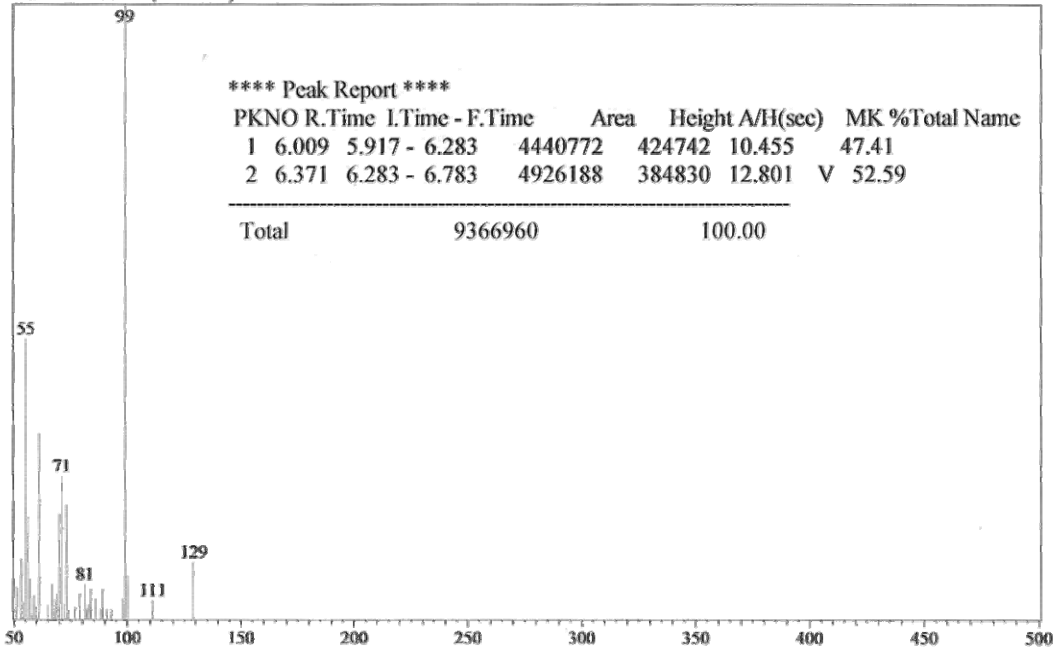
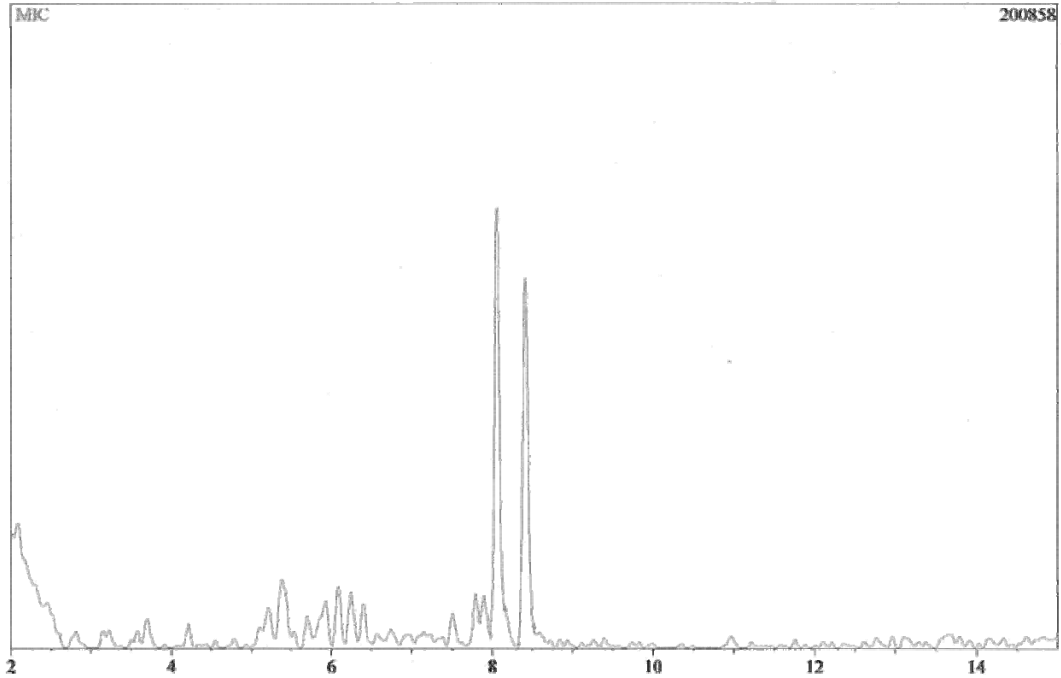


Fig. 122 (entrada 17)



Scan # : (528 - 532)
 Mass Peak # : 34 Ret. Time : (6.388 - 6.419)
 Base Peak : 55.10 (95545)

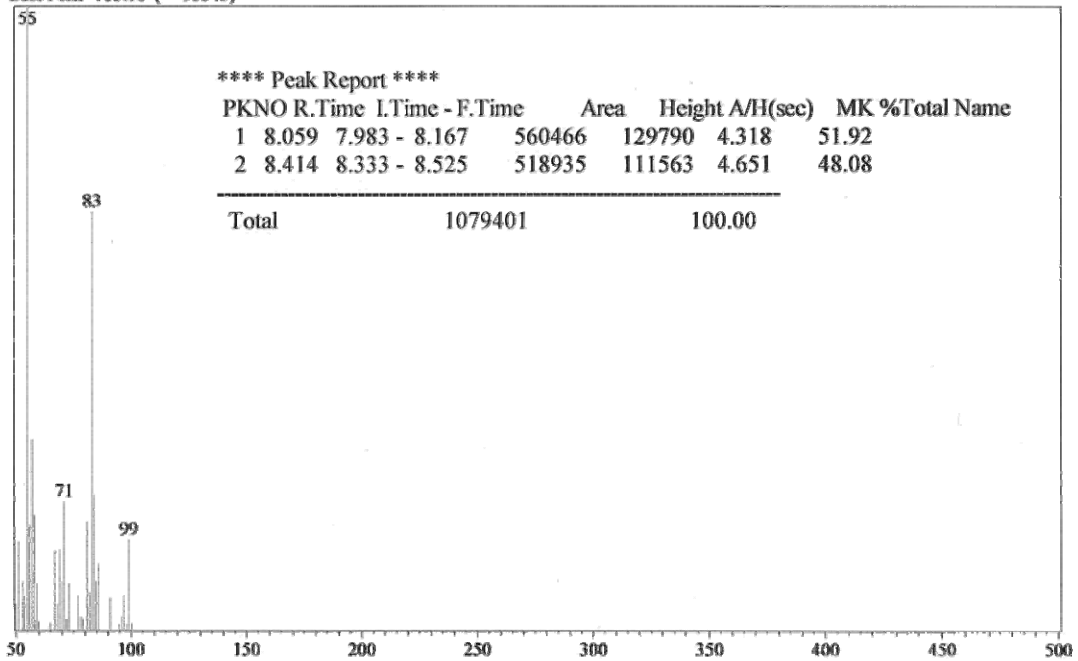


Fig. 123 (entrada 18)

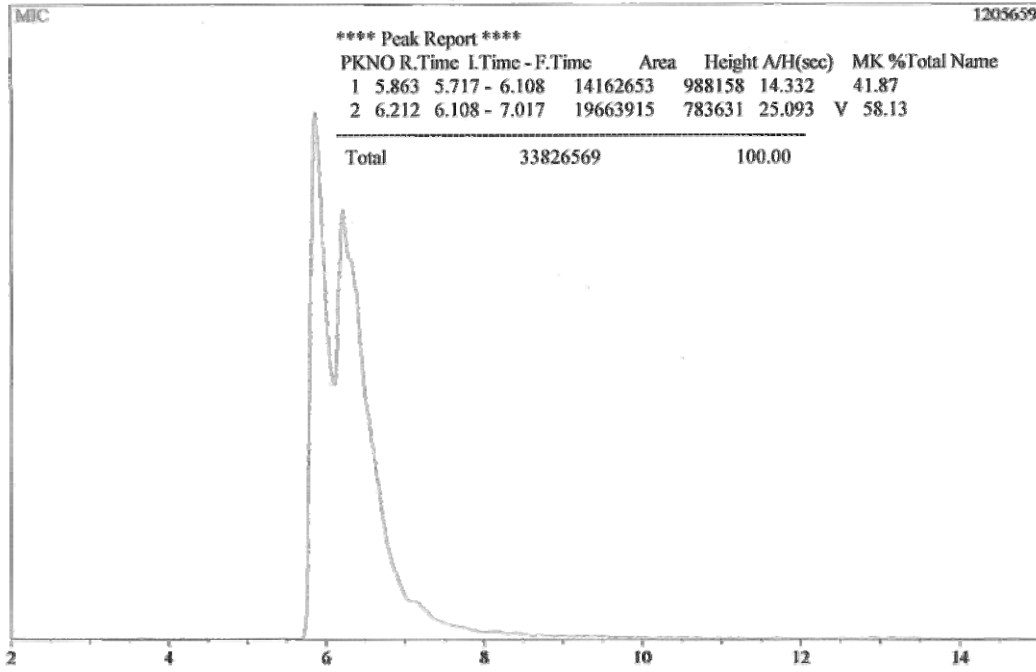
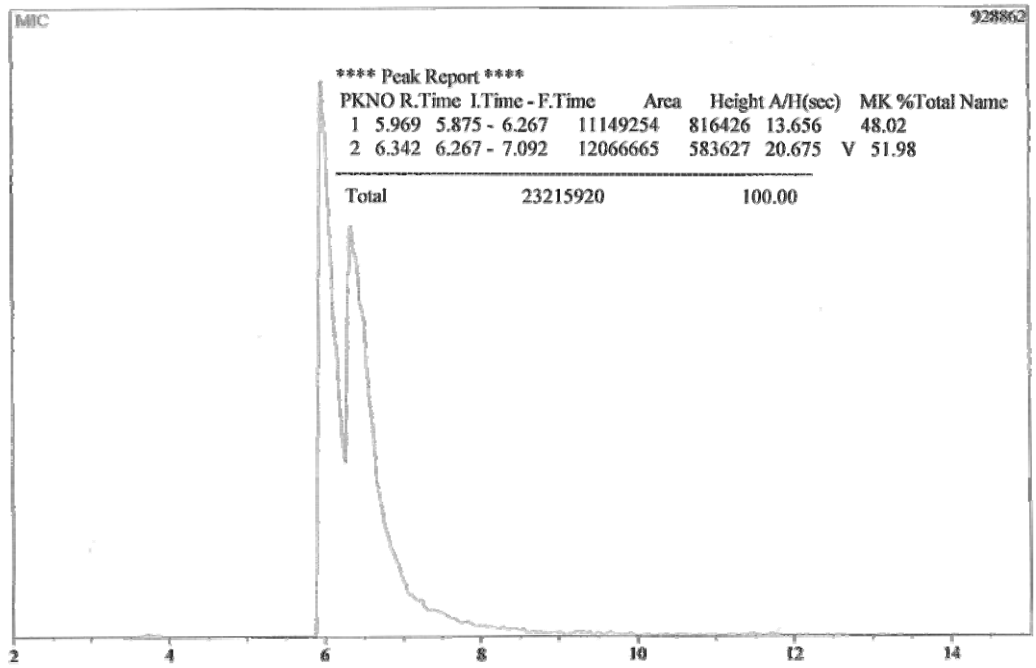


Fig. 124 (entrada 19)



CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 6

Fig. 125 (entrada 1)

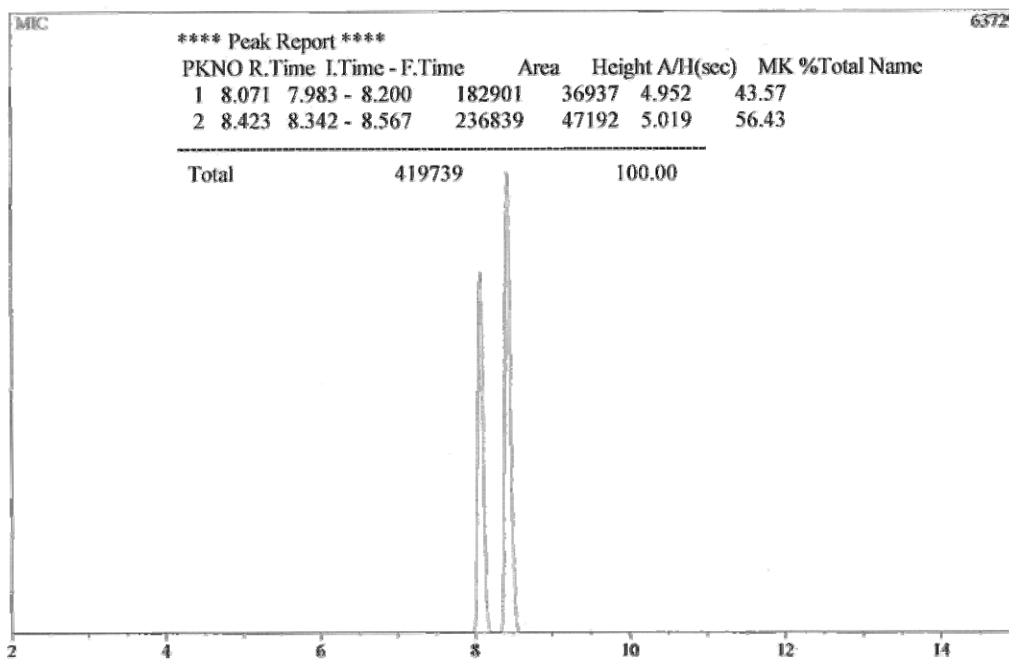


Fig. 126 (entrada 2)

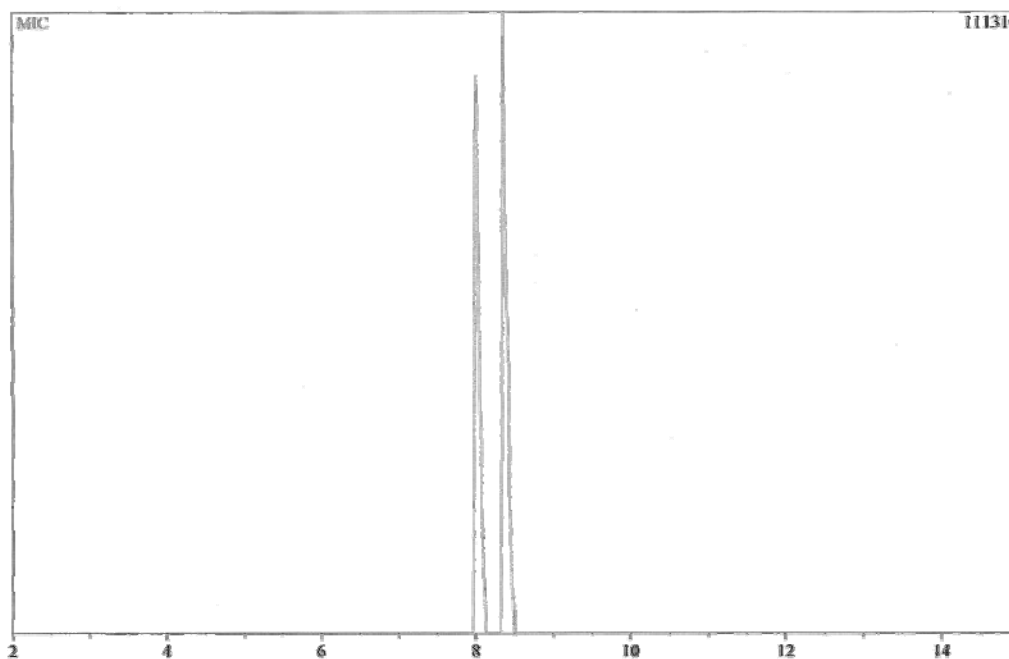
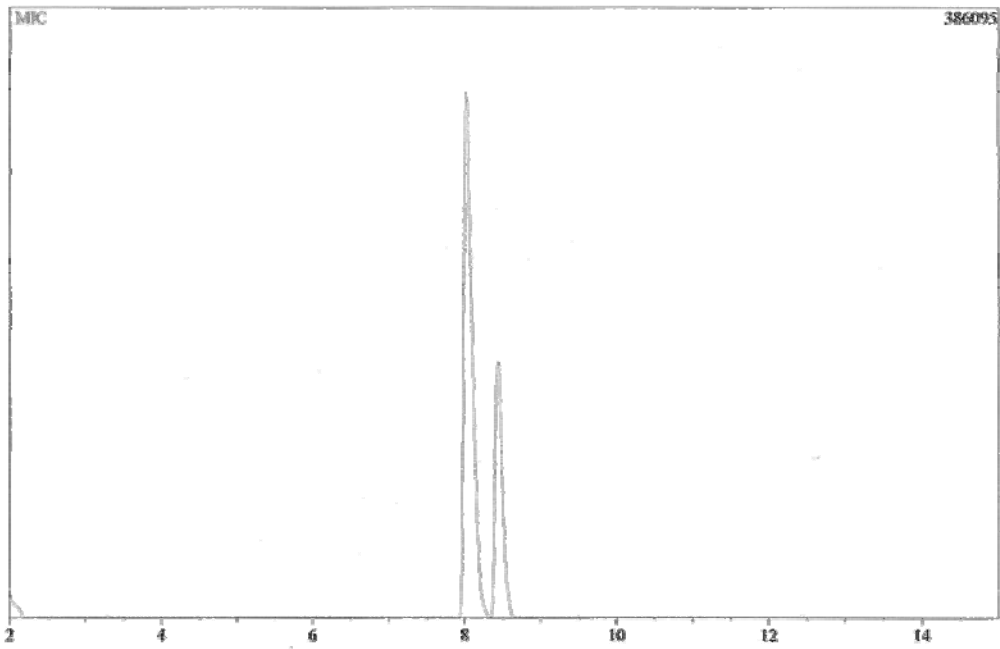


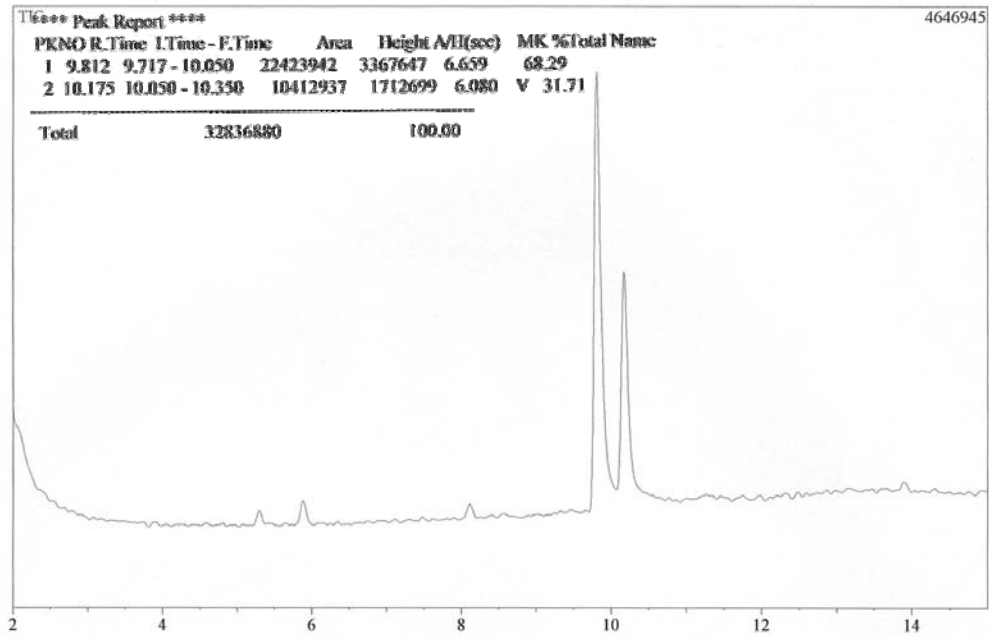
Fig. 127 (entrada 3)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	8.025	7.925 - 8.342	2598235	332171	7.822		70.35	
2	8.441	8.342 - 8.667	1095009	162022	6.758	V	29.65	
Total			3693243				100.00	

Fig. 128 (entrada 4)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	9.812	9.717 - 10.050	22423942	3367647	6.659		68.29	
2	10.175	10.050 - 10.350	10412937	1712699	6.080	V	31.71	
Total			32836880				100.00	

Fig. 129 (entrada 5)

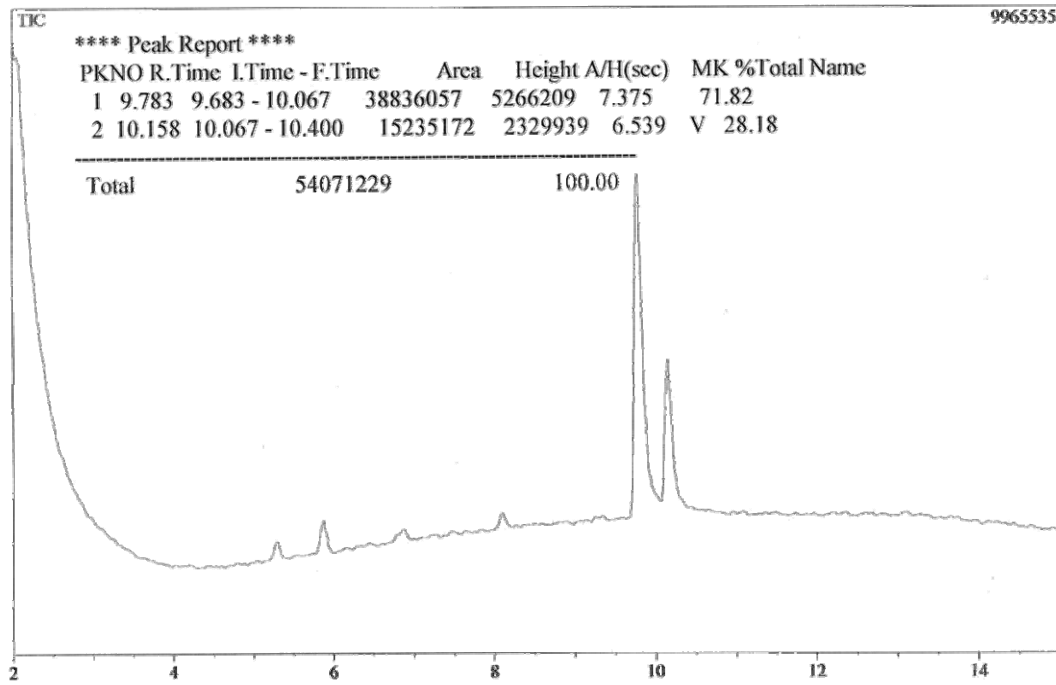


Fig. 130 (entrada 6)

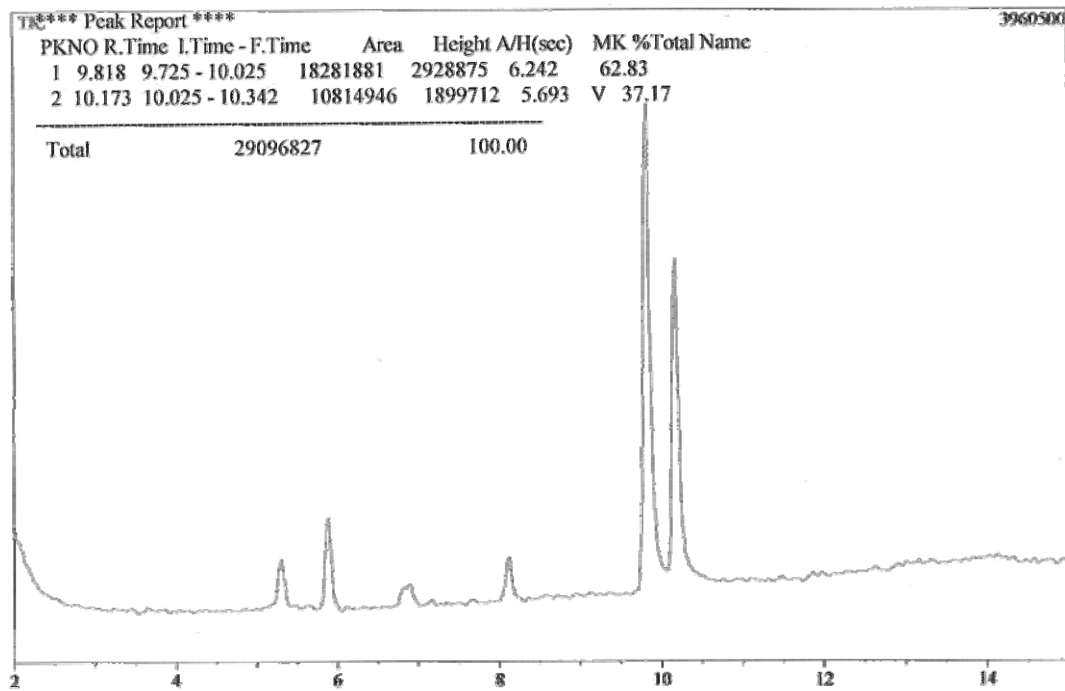


Fig. 131 (entrada 7)

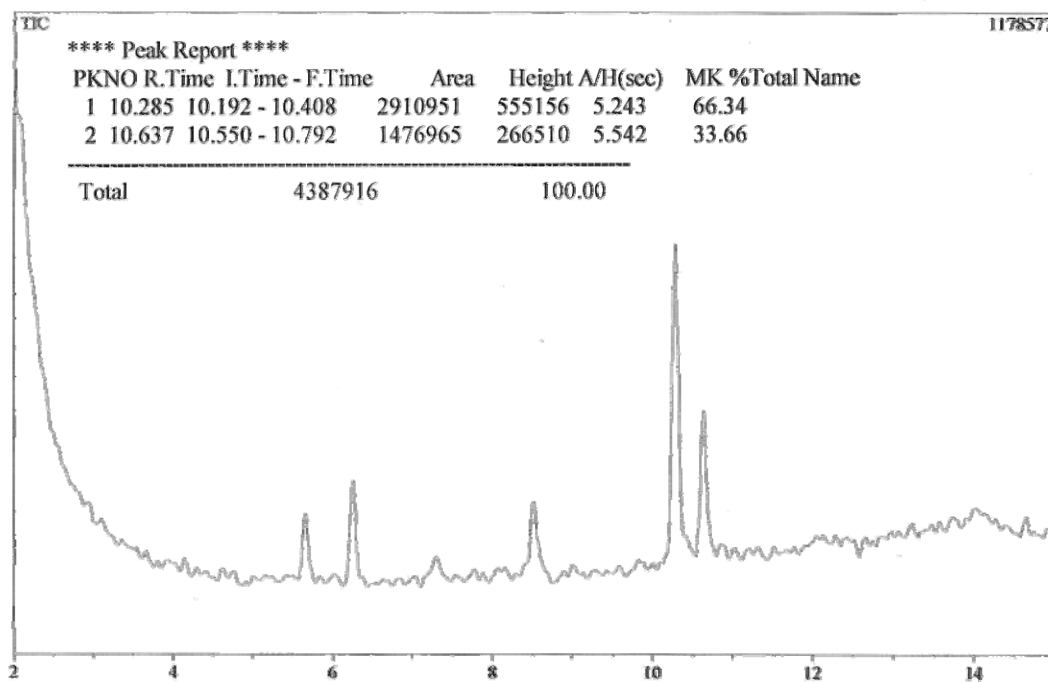


Fig. 132 (entrada 8)

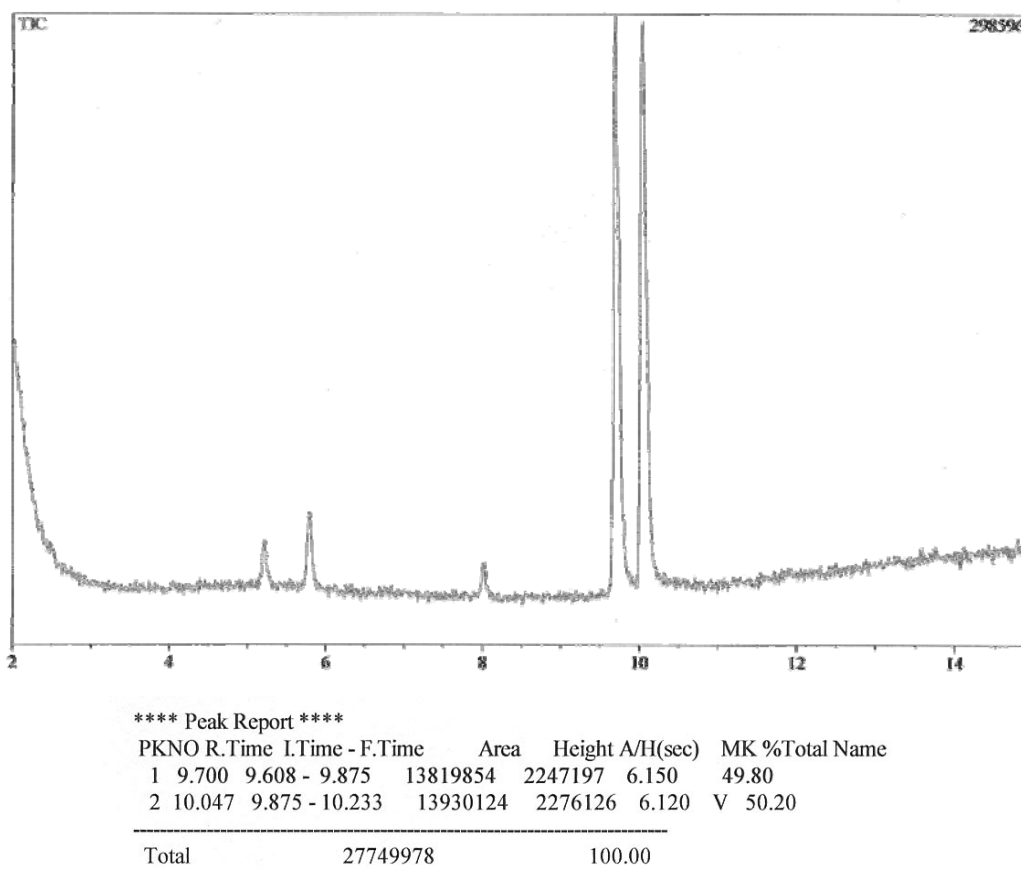
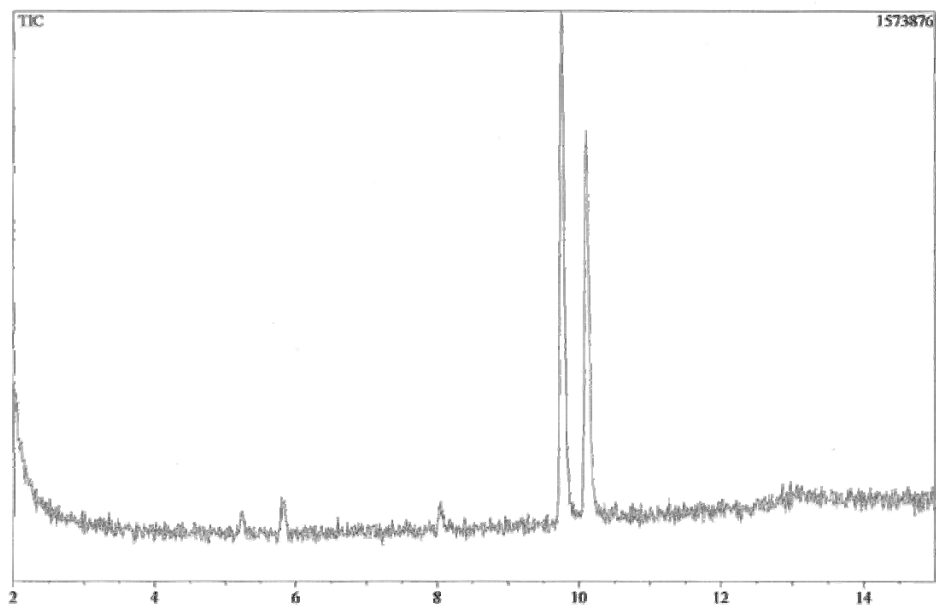


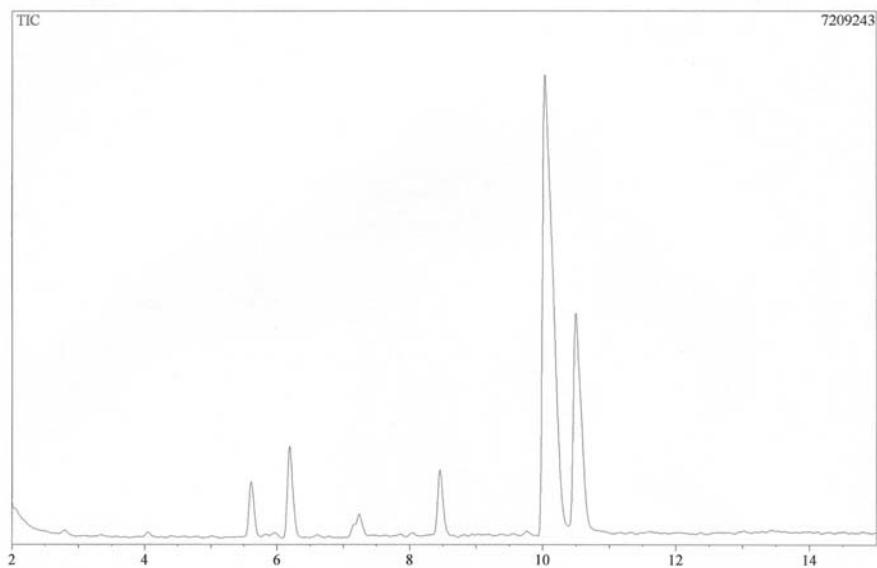
Fig. 133 (entrada 9)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK %Total	Name
1	9.765	9.683 - 9.900	6171613	1162633	5.308	56.81	
2	10.114	10.033 - 10.250	4691119	875024	5.361	43.19	
Total			10862732			100.00	

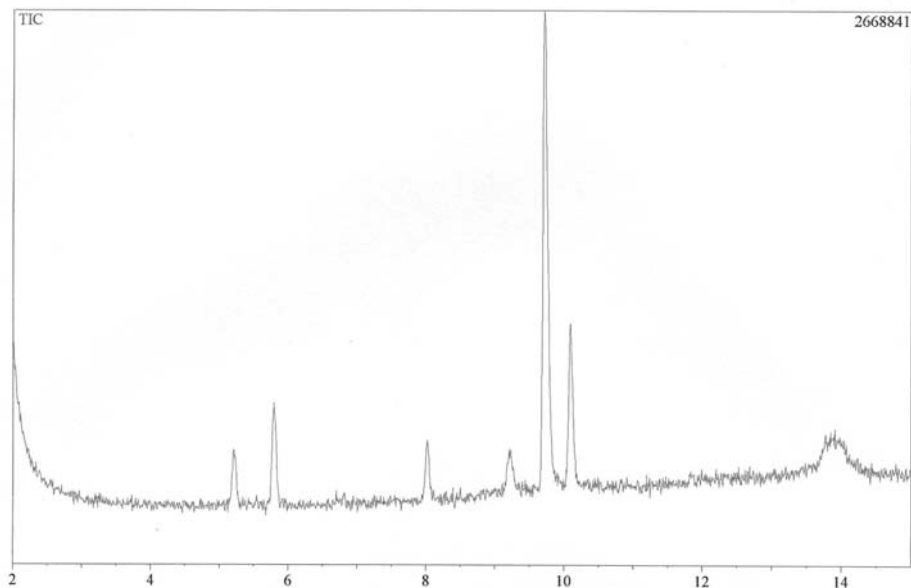
Fig. 134 (entrada 10)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK %Total	Name
1	10.042	9.950 - 10.375	66436943	6213070	10.693	73.81	
2	10.503	10.375 - 10.742	23574353	2936704	8.027	26.19	V
Total			90011296			100.00	

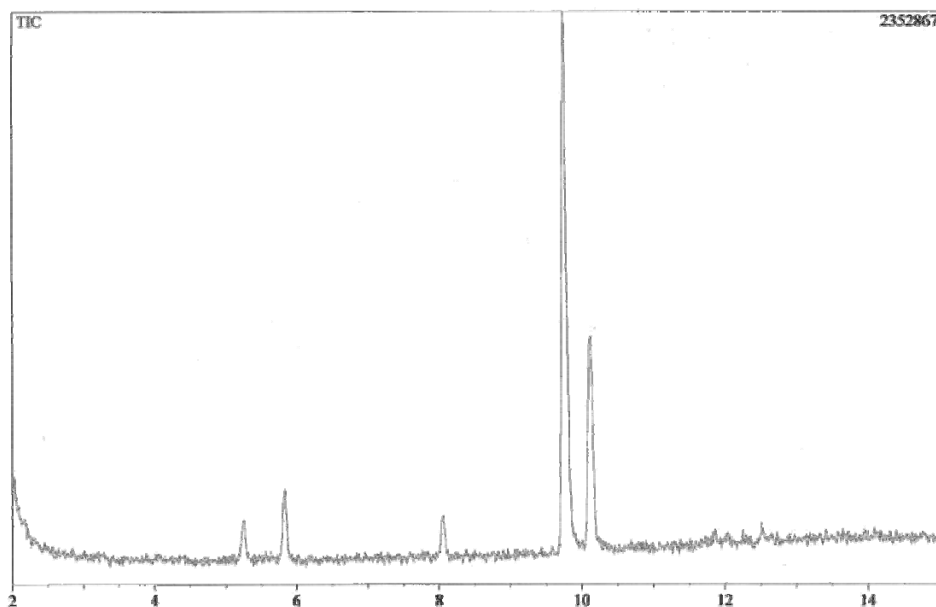
Fig. 135 (entrada 11)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK %Total	Name
1	9.725	9.633 - 9.883	11093528	1931941	5.742	78.71	
2	10.098	10.025 - 10.217	3000245	590297	5.083	21.29	
Total			14093773			100.00	

Fig. 136 (entrada 12)

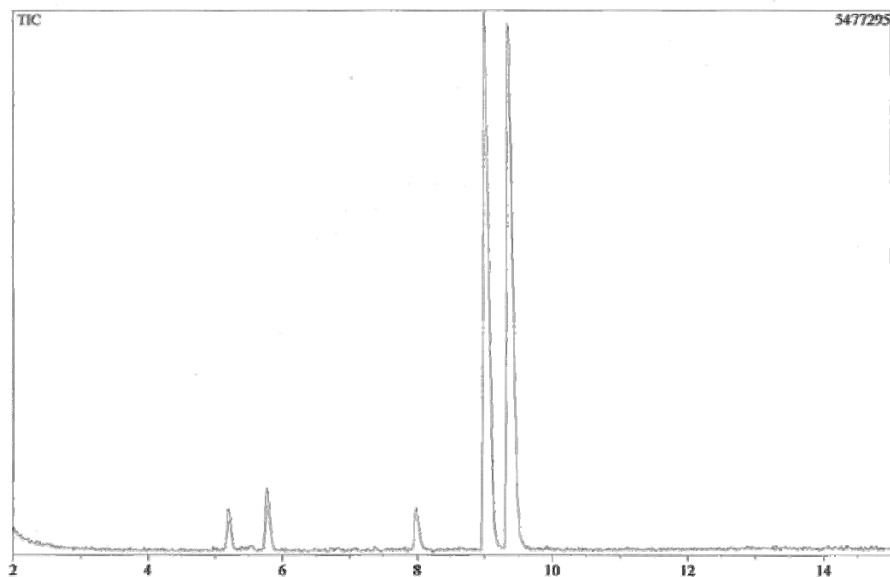


**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK %Total	Name
1	9.751	9.667 - 9.908	10672256	1848180	5.774	74.10	
2	10.121	10.042 - 10.242	3730148	719595	5.184	25.90	
Total			14402404			100.00	

CROMATOGRAMAS CORRESPONDIENTES A LA TABLA 7

Fig. 137 (entrada 1)

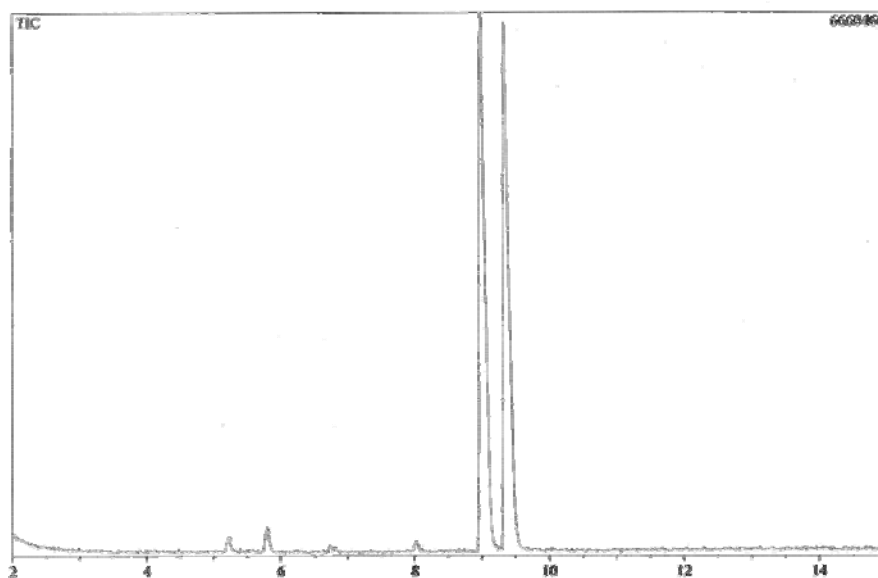


**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	9.012	8.917 - 9.217	31826411	4689770	6.786		49.44	
2	9.363	9.217 - 9.592	32549586	4699169	6.927	V	50.56	

Total		64375997		100.00				
-------	--	----------	--	--------	--	--	--	--

Fig. 138 (entrada 2)

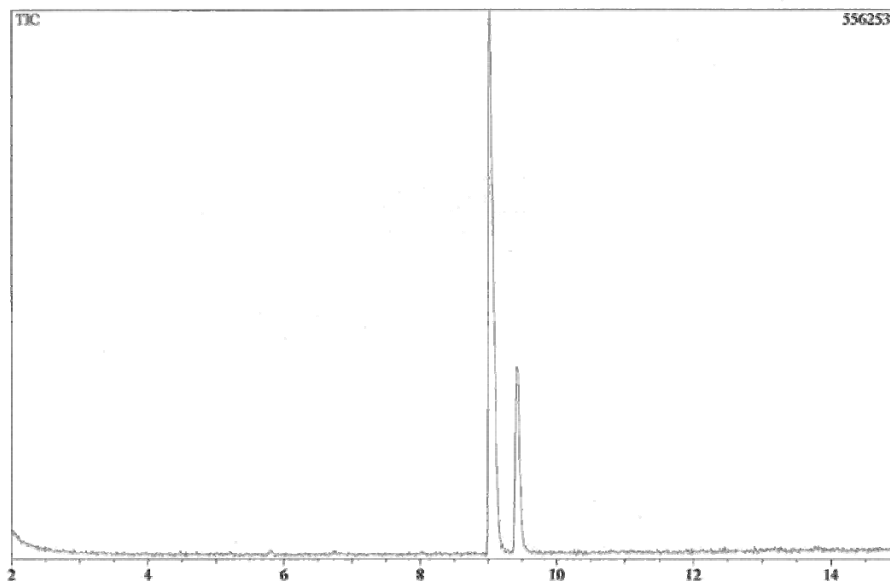


**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	9.003	8.908 - 9.225	39564393	5780136	6.845		49.71	
2	9.356	9.225 - 9.600	40019285	5621693	7.119	V	50.29	

Total		79583678		100.00				
-------	--	----------	--	--------	--	--	--	--

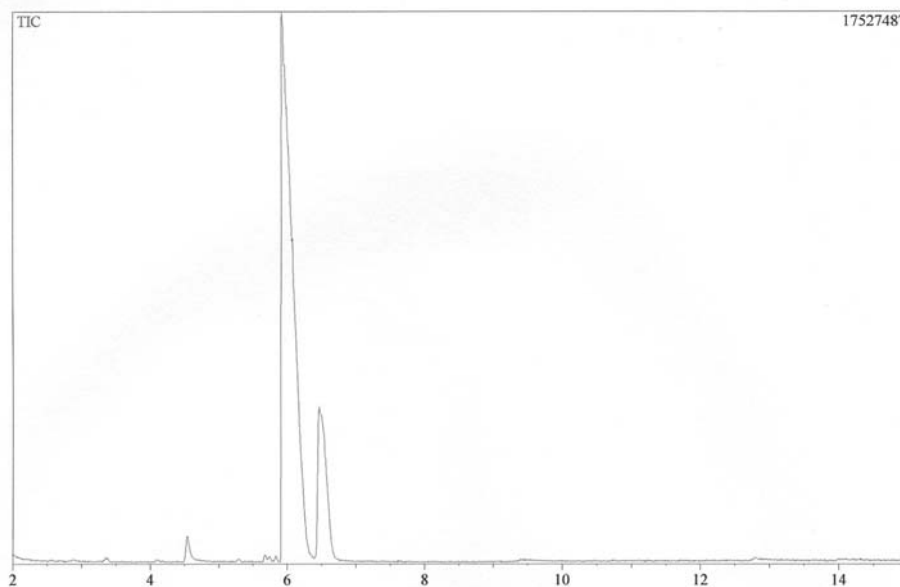
Fig. 139 (entrada 3)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	9.038	8.950 - 9.242	28452012	4594277	6.193		77.10	
2	9.429	9.242 - 9.567	8449750	1594370	5.300	V	22.90	
Total			36901762				100.00	

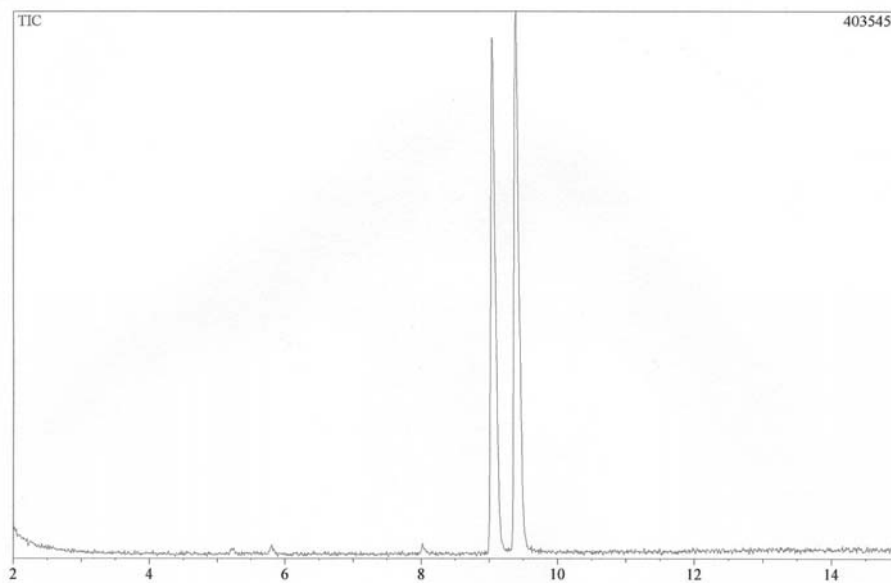
Fig. 140 (entrada 4)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	5.956	5.867 - 6.383	198282480	15961162	12.423		82.79	
2	6.490	6.383 - 6.750	41223021	4553658	9.053	V	17.21	
Total			239505502				100.00	

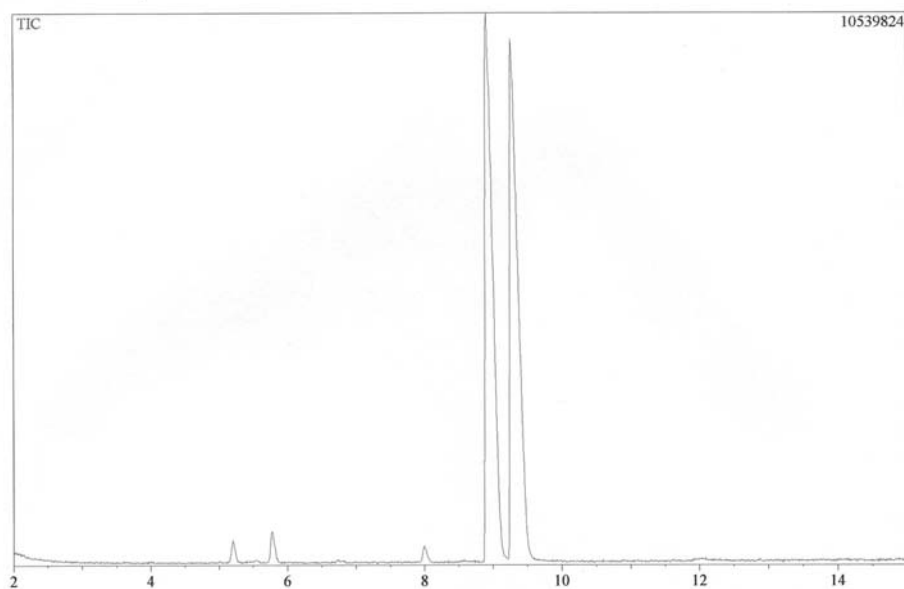
Fig. 141 (entrada 5)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	9.053	8.967 - 9.233	18603111	3157367	5.892		48.49	
2	9.397	9.233 - 9.583	19759418	3374155	5.856	V	51.51	
Total			38362529				100.00	

Fig. 142 (entrada 6)



**** Peak Report ****

PKNO	R.Time	I.Time - F.Time	Area	Height	A/H(sec)	MK	%Total	Name
1	8.929	8.833 - 9.200	82029455	9638613	8.511		50.13	
2	9.291	9.200 - 9.600	81614303	8986984	9.081	V	49.87	
Total			163643757				100.00	

Fig. 143 (entrada 7)

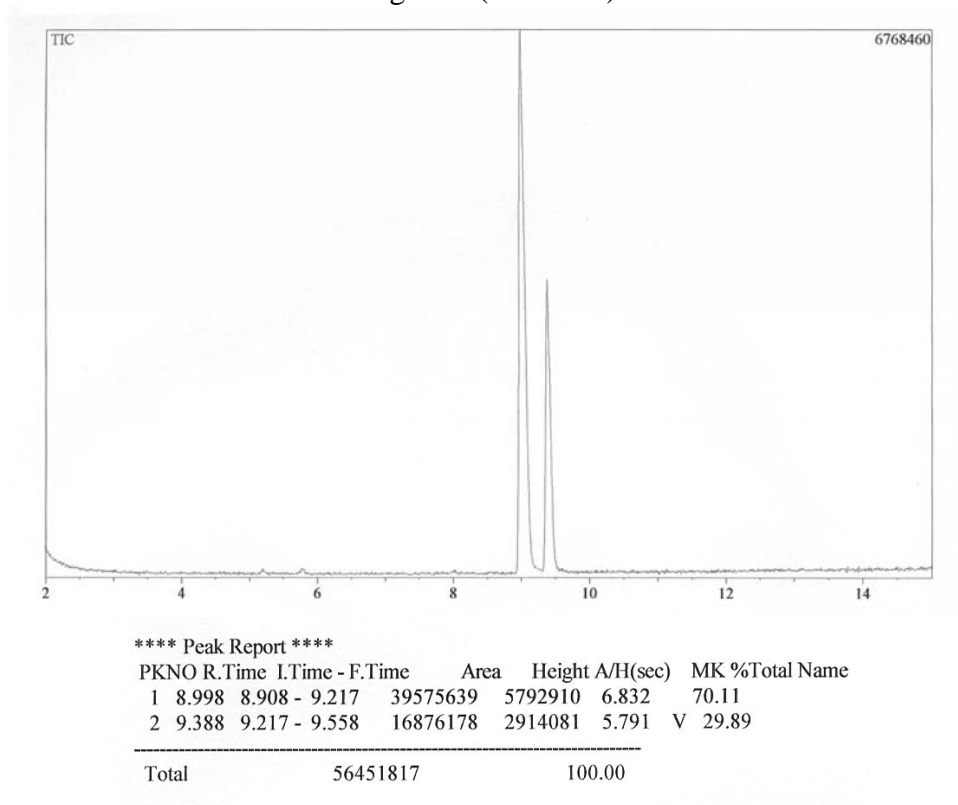
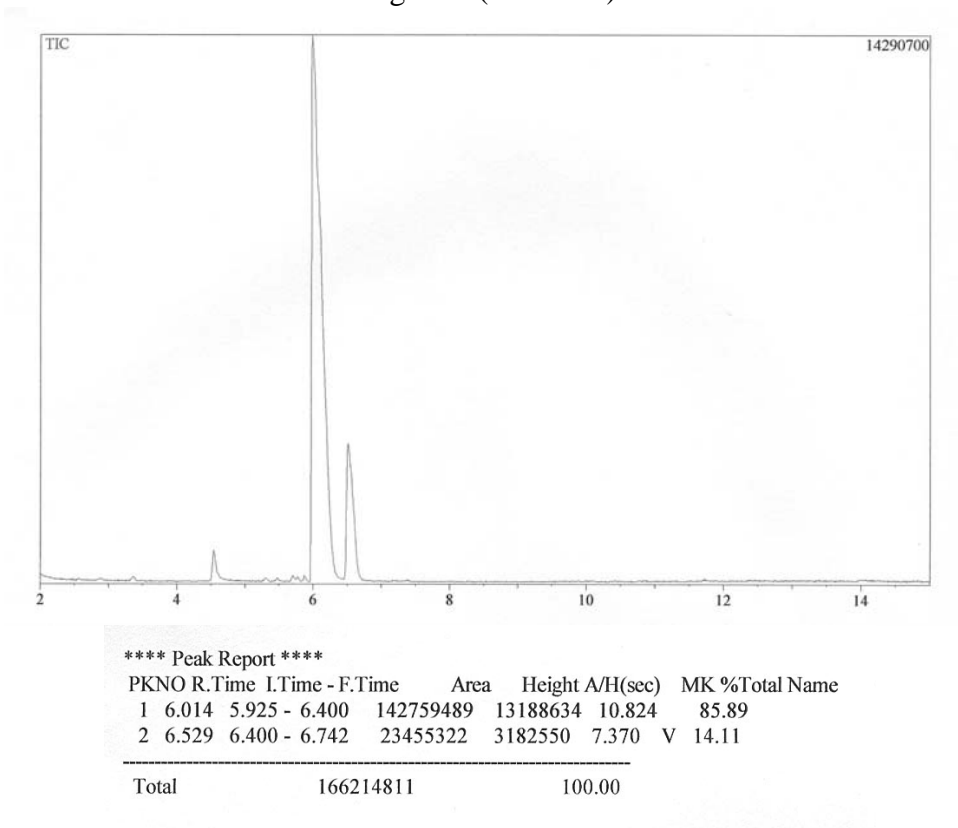


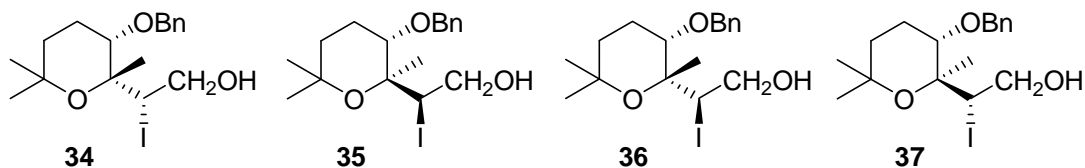
Fig. 144 (entrada 8)



CONCLUSIONES

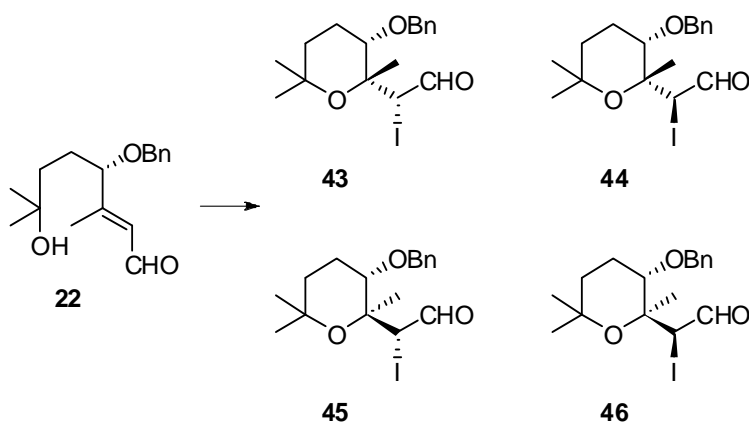
CONCLUSIONES

- Se ha descrito una nueva síntesis de tetrahidropiranos *cis*-3-oxi-2,2,6,6-tetrasustituídos, cuya estructura hemos demostrado. Estos compuestos pueden utilizarse como sintones para la síntesis de importantes productos naturales.



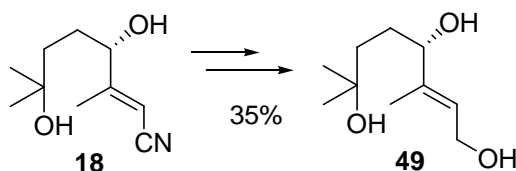
El hecho de que puedan obtenerse los diferentes tetrahidropiranos diastereoisómeros con un rendimiento global satisfactorio añade versatilidad a este procedimiento de síntesis.

- Por primera vez se han utilizado reacciones de yodoeterificación para la síntesis de tetrahidropiranos utilizando como sustratos aldehídos α,β -insaturados.



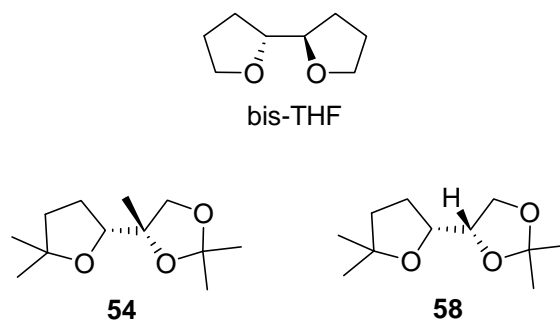
La formación de los compuestos **43-46**, cuya estereoquímica hemos determinado, no se puede explicar mediante el mecanismo de reacción habitual a través de un intermedio yodonio, por lo que hemos hecho una nueva propuesta mecanística que pasa a través de la formación de un carbocatión previa a la reacción de ciclación.

- Aprovechando la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación para la síntesis de nitrilos α,β -insaturados, hemos llevado a cabo la síntesis de *ent*-Sachalinol A con un rendimiento global del 35% a partir del nitrilo **18**.



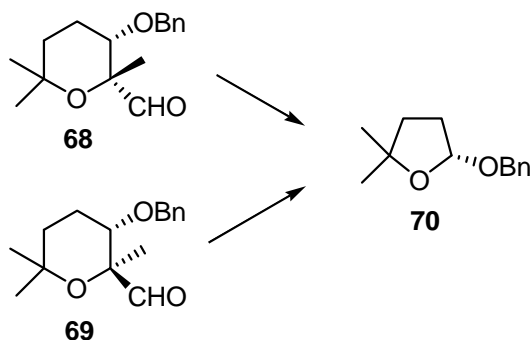
Esta metodología permite sintetizar tanto el *ent*-Sachalinol A **49** como su enantiómero, el producto natural Sachalinol A, mediante la utilización de L-(+)-DET o D-(-)-DET respectivamente en la epoxidación enantioselectiva de Sharpless, que es el paso de la síntesis en el que se introduce la quiralidad en el sustrato.

- Se han sintetizado los tetrahydrofuranil-dioxolanos **54** y **58** y se ha estudiado su capacidad para complejar cationes alcalinos, dada su analogía con el compuesto bis-tetrahydrofurano descrito en bibliografía.

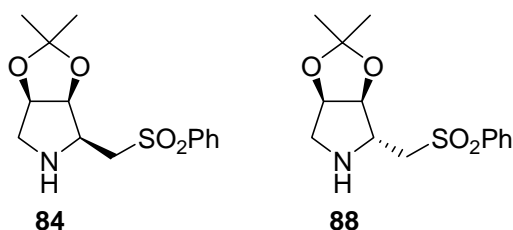


Con el fin de encontrar una explicación al hecho de que, experimentalmente, todas las pruebas de complejación llevadas a cabo con los compuestos **54** y **58** fuesen negativas, se llevaron a cabo estudios de modelización molecular. Estos concluyeron que aunque **54** y **58** tendrán menos afinidad por el Li^+ que el bis-THF descrito en bibliografía, son más asimétricos y por lo tanto pueden ser útiles como catalizadores asimétricos en reacciones con organometálicos de litio.

- Durante el estudio de los tetrahidropiranos **68** y **69** como catalizadores orgánicos en reacciones de epoxidación asimétrica de olefinas no funcionalizadas, se ha descrito un nuevo reordenamiento oxidativo desde estos 3-(benciloxi)-tetrahidro-2,6,6-trimetil-2*H*-piran-2-carbaldehídos hasta el tetrahydrofuranolactol quiral **70** (ee = 78%). Este reordenamiento abre una nueva vía de obtención de sintones quirales.

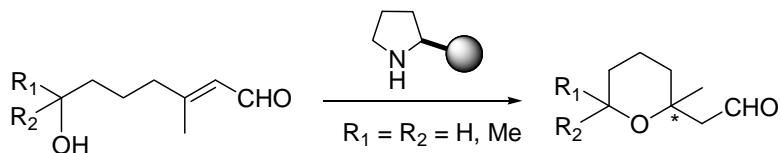


- Se han sintetizado los análogos de prolina **84** y **88** para probar su utilidad como catalizadores nucleofílicos en reacciones que transcurren mediante intermedios tipo ión iminio.



El compuesto **88**, obtenido en muy pequeña cantidad, no se ha podido probar como catalizador orgánico. Sin embargo, el compuesto **84**, obtenido mediante una ruta de 5 pasos optimizada en nuestro grupo de trabajo, se ha probado como catalizador orgánico en reacciones de adición *oxo*-Michael intramoleculares, lográndose buenos rendimientos ($\eta = 80\%$) y moderados excesos enantioméricos (ee = 13%).

- Se ha abordado por primera vez la síntesis organocatalítica enantioselectiva de tetrahidropiranos mediante reacciones de adición *oxo*-Michael intramoleculares en aldehídos α,β -insaturados promovida por catalizadores pirrolidínicos.



Los mejores resultados se han conseguido con el catalizador comercial (*S*)-(-)-2-(difenilmetil)pirrolidina ($\eta = 54\%$ en dos pasos; ee = 72%). Aunque tanto los rendimientos como la enantioselección del proceso han de ser mejorados, estos resultados abren una nueva vía para la obtención organocatalítica de tetrahidropiranos.

ANEXO:

Relación de moléculas sintetizadas en este trabajo

