

Curso 1996/97
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

TOMÁS MARTÍN RUIZ

**Síntesis enantioselectiva de γ -lactosas polisustituidas.
Síntesis total de ácidos paracónicos, avenaciolido,
isoavenaciolido, grandisol y fraganol**

Directores
VÍCTOR S. MARTÍN GARCÍA
CARMEN MARÍA RODRÍGUEZ PÉREZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

Los trabajos que constituyen la presente Memoria fueron realizados en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, bajo la dirección de los Drs. Víctor S. Martín García y Carmen M^a Rodríguez Pérez a quienes expreso mi más sincero y profundo agradecimiento.

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de la realización de los trabajos aquí presentados, son muchas las personas e instituciones a las que tengo algo que agradecer.

En primer lugar me gustaría agradecer a mi familia el apoyo que siempre me brindaron, en especial a mi esposa, Yaya, por su comprensión y amor.

A la Consejería de Educación, Cultura y Deportes del Gobierno Autónomo de Canarias, por la concesión y disfrute de la “Beca de Postgraduados para la Realización de Proyectos de Investigación Conducentes a la Obtención del Grado de Doctor”.

Al Dr. Miguel Angel Ramírez Muñoz, por la realización de los Cálculos Semiempíricos que forman parte de esta Memoria.

Agradezco a todo el personal del laboratorio la ayuda que me dispensaron en aquellos momentos en que la necesite, así como el proporcionar un ambiente propicio para el desarrollo del trabajo. Especial mención merece la Dra. Carmen M^a Rodríguez por su inestimable ayuda y amistad. Al Dr. José M^a Palazón Lopez por sus consejos. A mis compañeros: Beatriz Añorbe, Marcos A. Soler, José M. Padrón y Juan Manuel Betancort.

En definitiva, quiero hacer patente mi reconocimiento y agradecimiento a todas aquellas personas que posibilitaron la culminación de este periodo de mi vida, especialmente aquellas que participaron directamente en mi formación, no sólo científica, sino humana.

A Yaya.

A mis padres y hermana.

INDICE

I.- INTRODUCCION	1
II.- DISCUSION DE RESULTADO	11
1.- Síntesis enantioselectiva de γ-lactonas polifuncionalizadas	11
1.1.- <i>Síntesis de γ-lactonas totalmente sustituidas en β</i>	15
1.2.- <i>Síntesis de γ-lactonas totalmente sustituidas en γ</i>	18
1.3.- <i>Justificación teórica de la selectividad observada en la ciclación</i>	24
2.- Estudio de los factores que influyen en la estereoselección de la alquilación en α a sistemas de α-bencenosulfonil-γ-lactonas	29
2.1.- <i>Síntesis de γ-lactonas no sustituidas en β</i>	33
2.2.- <i>Síntesis de γ-lactonas no sustituidas en γ</i>	35
2.3.- <i>Alquilaciones estereoselectivas de α-bencenosulfonil-γ-lactonas con alto grado de sustitución</i>	42
2.4.- <i>Justificación teórica sobre la estereoselección de la alquilación en las α-bencenosulfonil-γ-lactonas</i>	45
3.- Aplicación de la metodología desarrollada en la síntesis de productos naturales	49
3.1.- <i>Síntesis de ácidos paracónicos</i>	51
3.2.- <i>Síntesis de avenaciolido e isoavenaciolido</i>	62
3.3.- <i>Síntesis del grandisol y fraganol</i>	78
III.- PARTE EXPERIMENTAL	95
1.- Técnicas experimentales	95
2.- Parte experimental	99
2.1.- <i>Síntesis de γ-lactonas totalmente sustituidas en β</i>	99
2.2.- <i>Síntesis de γ-lactonas totalmente sustituidas en γ</i>	106
2.3.- <i>Síntesis de γ-lactonas no sustituidas en β</i>	112

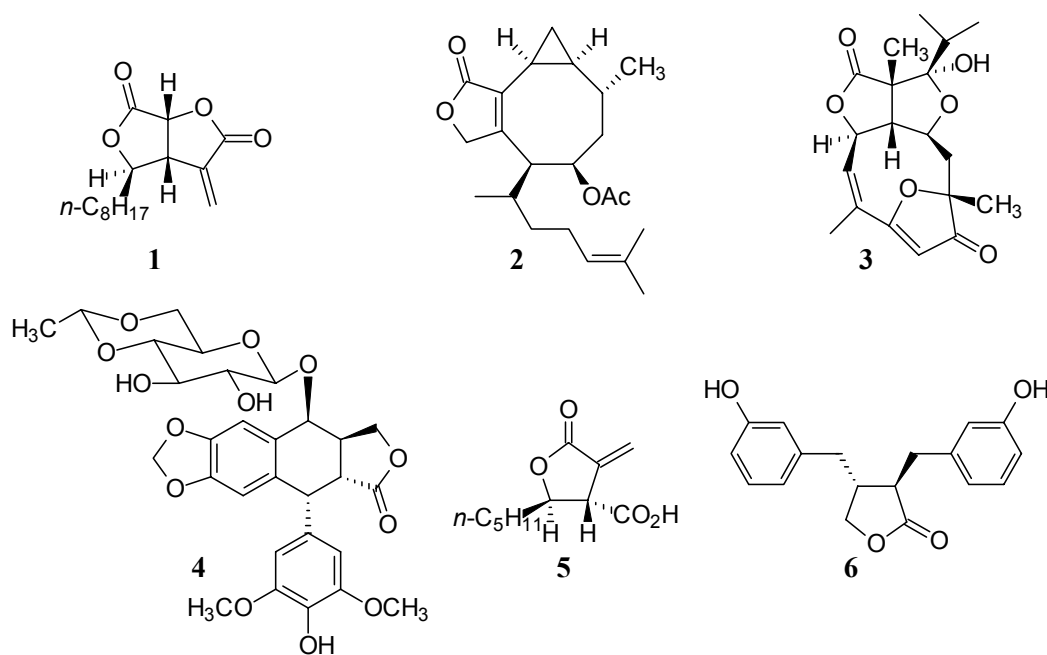
2.4.- <i>Síntesis de γ-lactonas no sustituidas en γ</i>	114
2.5.- <i>Alquilaciones estereoselectivas de α-bencenosulfonyl-γ-lactonas con alto grado de sustitución</i>	122
2.6.- <i>Síntesis de ácidos paracónicos</i>	128
2.7.- <i>Síntesis de avenaciolido e isoavenaciolido</i>	144
2.8.- <i>Síntesis del grandisol y fraganol</i>	164
IV.- CONCLUSIONES	185
V.- ABREVIATURAS	187
VI.- APENDICE DE ESPECTROS	

INTRODUCCIÓN

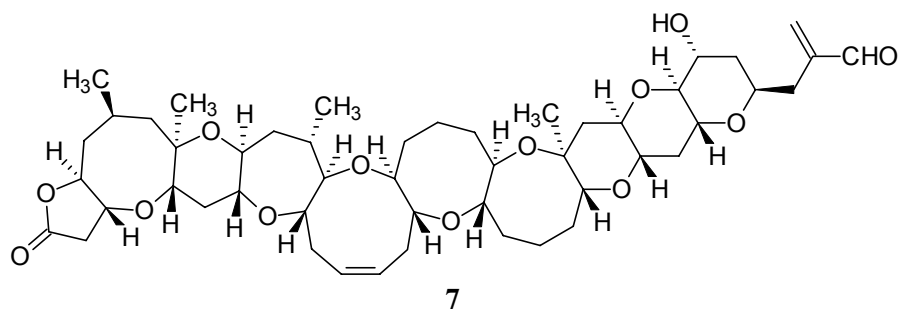
I. INTRODUCCION.

La síntesis de γ -lactonas y butenólidos ópticamente activos es un área de investigación de continuo interés, debido a su utilidad como precursores en la obtención de productos biológicamente activos.^{1,2} Así, cabe mencionar que pueden utilizarse como precursores claves en la obtención de nucleótidos y compuestos bioactivos relacionados.³

Por otro lado, este tipo de unidad estructural es una de las más comúnmente encontradas en Productos Naturales que presentan actividades biológicas.⁴ Así, podemos destacar los siguientes productos: el avenaciolido **1**⁵ y la acetoxicrenulida **2**,⁶ por su acción fungicida; el eremantolido **3**⁷ y la etoposido epipodofillotoxina **4**⁸ por su acción antitumoral; el metilnolactocino **5**,⁹ por su acción antibiótica y antitumoral; la enterolactona **6**,^{1a} por su acción hormonal y la brevetoxina B **7**,¹⁰ una potente toxina de origen marino.



- 1.- (a) Nagao, Y.; Dai, W.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211, y referencias allí citadas. (b) Corey, E. J.; Cheng, X. M. In "The Logic of Chemical Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, **1989**.
- 2.- (a) Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2165. (b) Rodríguez, C. M.; Martín, T.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4461, y referencias allí citadas.
- 3.- Dueholm, K. L.; Pedersen, I. B. *Synthesis* **1992**, 1.
- 4.- *Dictionary of Organic Compounds*, Chapman and Hall, NY, **1982**.
Comprehensive Medicinal Chemistry, Ed. C. Hansch, Pergamon Press, Oxford, UK, **1990**.
- 5.- Sharma, G. V. M.; Vepachedu, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4931.
- 6.- Ezquerra, J. H. W.; Paquette, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6979.
- 7.- Boeckmann, R. K.; Yoon, S. K.; Heckendorn, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682.
- 8.- (a) Staehelin, H. *Eur. J. Cancer* **1973**, *9*, 215. (b) Van Maanen, J. M. S.; Retel, J.; de Vries, J.; Pinedo, H. M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1988**, *80*, 1526.
- 9.- Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 751.
- 10.- Shimizu, Y.; Chou, H. N.; Bando, H.; Van Duyne, G.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514.



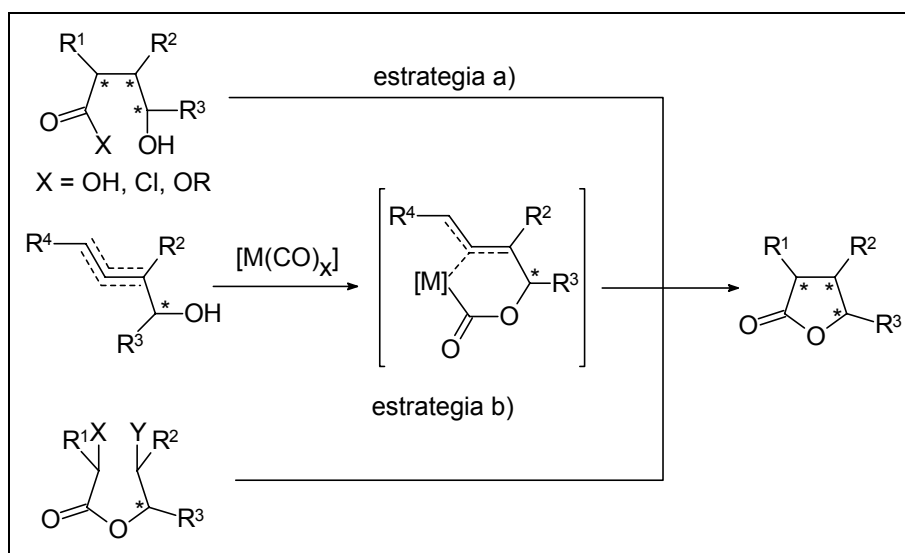
7

Considerando el interés biológico de estas sustancias, se comprende que numerosos grupos de investigación de todo el mundo hayan impulsado el desarrollo de diversos métodos tendentes a la síntesis asimétrica de estos importantes compuestos. Desgraciadamente, los métodos existentes presentan sus limitaciones, no sólo en cuanto a la escasez de los rendimientos, sino a la dificultad de abordarlos de manera estereocontrolada cuando se pretende conseguir γ -lactonas con un alto grado de sustitución.

De los métodos existentes en la literatura, fundamentalmente existen dos estrategias para la obtención de lactonas de 5 miembros (**Esquema 1**):

a) Por formación de enlace C-O, que implica la ciclación de γ -hidroxi-ácidos o derivados de estos (este método es el más empleado).

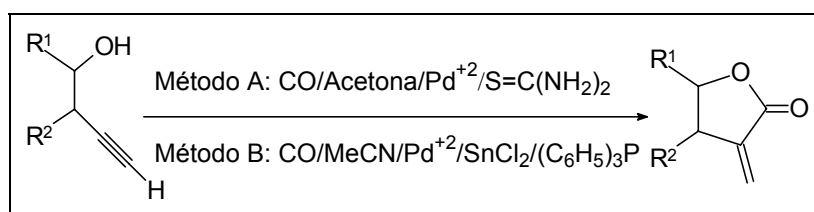
b) Por formación de enlace C-C, que implica la carbociclación de ésteres lineales convenientemente funcionalizados. En esta aproximación, nosotros también hemos incluido, o considerado, aquellos casos en los cuales se produce la formación de un sistema $R^1-O(CO)-R^2$ como intermedio de reacción en el proceso, tal como ocurre en las reacciones de ciclocarbonilación asistidas por metales de transición. La principal ventaja de esta estrategia es que se obvia la síntesis de sistemas tan polares como son los hidroxi-ácidos, principalmente si se trata de moléculas de bajo peso molecular. Además, el control estereoquímico en los centros quirales originados en el proceso de ciclación, se debe a la inducción asimétrica que produce el centro quiral presente en la molécula precursora. Contrariamente, en la estrategia a) es necesario la definición de la estereoquímica de los centros quirales antes de la ciclación, ya que en esta etapa no se produce inducción asimétrica.^{1,2}



Esquema 1

Nosotros hemos centrado nuestra atención en la estrategia b), dentro de la cual destacaremos algunos de los métodos más utilizados para la obtención de γ -lactonas:

1.- Carbonilación intramolecular de alcoholes homopropargílicos con monóxido de carbono usando catalizadores de paladio, que da lugar a la obtención α -metileno- γ -lactonas (**Esquema 2**).¹¹

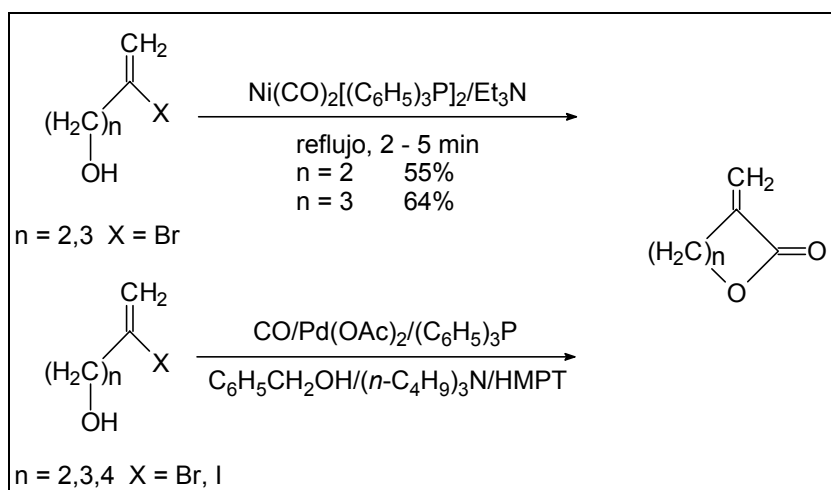


Esquema 2

De los dos métodos reflejados en el **Esquema 2**, el B se emplea más frecuentemente debido a que se obtienen mejores rendimientos, que oscilan entre el 27% y 93%, dependiendo del precursor utilizado.

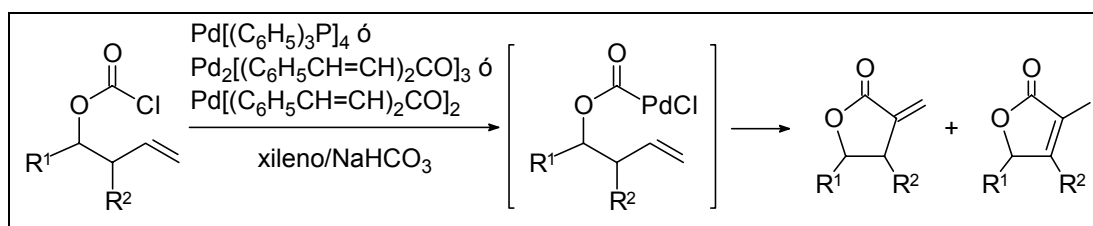
2.- Ciclocarbonilación de haluros de vinilo sustituidos con grupos hidroxi-alkilos, usando diferentes catalizadores metálicos, entre los que se pueden destacar: Ni, Pd, etc., lo que constituye un método general para la síntesis de α -metileno-lactonas de distintos tamaños, incluyendo los anillos de cinco miembros (**Esquema 3**).^{12,13}

- 11.- (a) Norton, J. R.; Shenton, K. E.; Schwartz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 51. (b) Murray, T. F.; Varma, V.; Norton, J. R. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 353. (c) Murray, T. F.; Samsel, E. G.; Varma, V.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7520.
- 12.- Semmelhack, M. F.; Brickner, S. J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1723.
- 13.- Mori, M.; Washioka, Y.; Urayama, T.; Yoshiura, K.; Chiba, K.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4058.



Esquema 3

3.- Se obtienen resultados similares cuando el sistema necesario $\text{R}^1\text{-O}(\text{CO})\text{-R}^2$ se origina a partir del cloroformato de alcoholes homoalílicos (estos se obtienen a su vez de los correspondientes alcoholes y fosgeno),¹⁴ con diferentes catalizadores de Paladio (**Esquema 4**).



Esquema 4

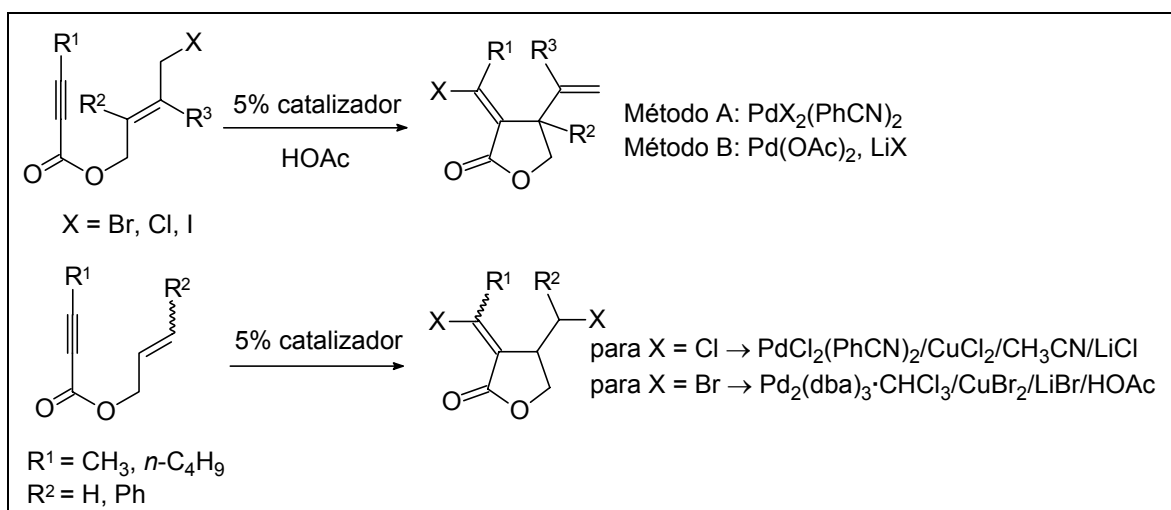
4.- A partir de alquinoatos de alilo también es posible obtener γ -lactonas.^{15,16} Hay que destacar, que esta reacción se lleva a cabo con diferentes complejos de Paladio y de manera catalítica, transcurriendo con buenos rendimientos (> 70%).

En esta última reacción se puede observar que el resultado es independiente de la estereoquímica del doble enlace en el precursor (**Esquema 5**).

14.- Henin, F.; Pete, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4687.

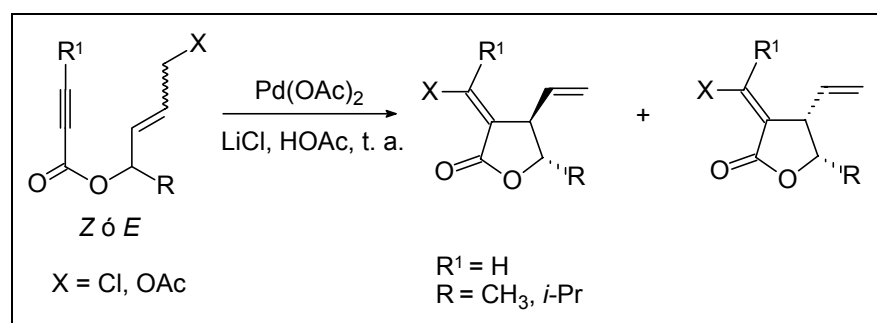
15.- (a) Ma, S.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 733. (b) Ma, S.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5120. (c) Zhu, G.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1087.

16.- (a) Ji, J.; Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1160. (b) Zhu, G.; Lu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 345. (c) Zhu, G.; Lu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 885.



Esquema 5

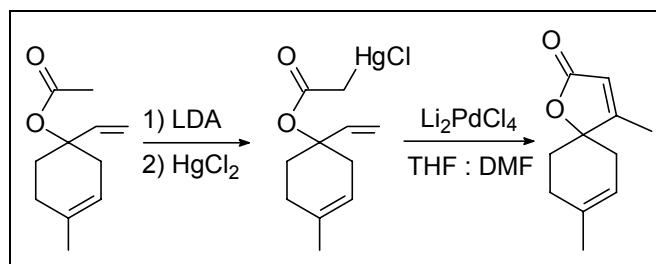
Por otra parte, la presencia de un sustituyente (R) en el precursor, produce estereoinducción en la posición β de la γ -lactona final, y el resultado estereoquímico depende de la geometría del doble enlace. Así, se puede observar que cuando se parte del precursor con el doble enlace *E* se obtiene una relación de productos *trans* : *cis* (70 : 30), pero cuando se parte del precursor con doble enlace *Z* se obtiene una proporción de 96 : 4 del *trans* frente al *cis*. Estos sustratos ponen de manifiesto que la configuración del doble enlace C-C alílico en el precursor juega un papel muy importante en la estereoquímica de la reacción (Esquema 6).



Esquema 6

5.- Por medio de las ciclaciones de cloromercurioacetatos de alcoholes alílicos,¹⁷ obtenidos a partir de los correspondientes acetatos de dichos alcoholes, llevadas a cabo en presencia de complejos de Paladio, podemos obtener butenólidos con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 7).

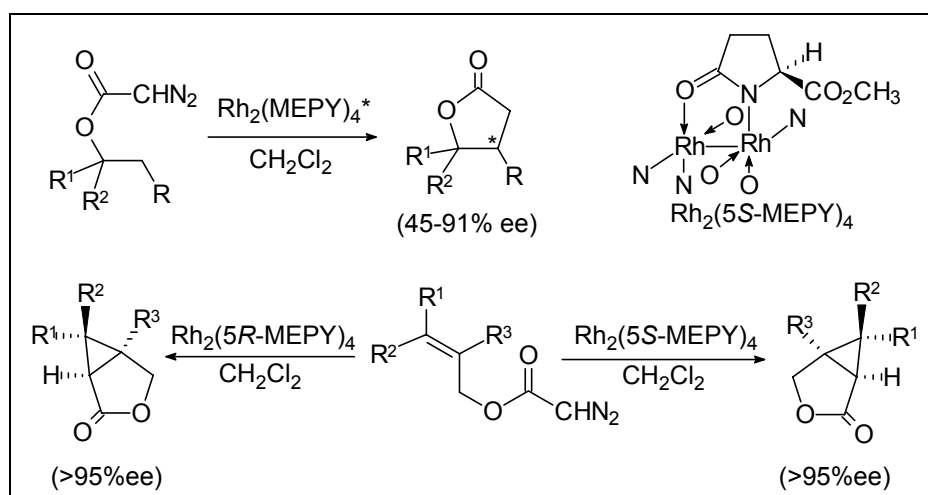
17.- Larock, R. C.; Stinn, D. E.; Kuo, M. Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 17.



Esquema 7

6.- La química de carbenos ha sido también empleada para la obtención de γ -lactonas. La generación de estos intermedios con catalizadores de rodio, utilizando como producto de partida α -diazooésteres, produce reacciones intramoleculares de inserción en enlaces C-H en sistemas saturados,¹⁸ o de ciclopropanación en los ésteres de los alcoholes insaturados (**Esquema 8**).¹⁹

Un hecho destacable es que cuando dichas reacciones son llevadas a cabo con un catalizador de rodio asimétrico, se observa un alto nivel de enantioselectividad (**Esquema 8**).



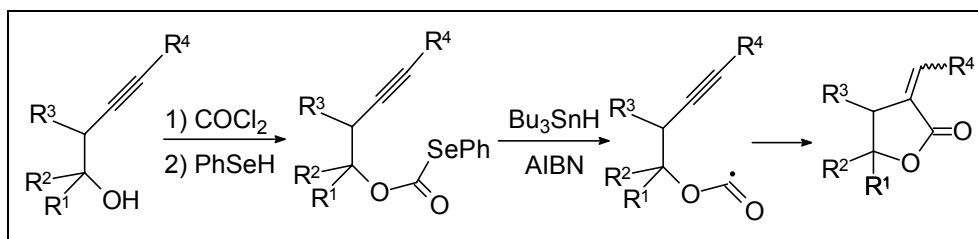
Esquema 8

7.- También la adición intramolecular de radicales alcoxycarbonilos sobre dobles y triples enlaces se ha utilizado para sintetizar lactonas (**Esquema 9**). Dichos radicales se originan al tratar los fenilselenocarbonatos derivados de alcoholes homopropargílicos con hidruro de tributil estaño.²⁰ Esta reacción se caracteriza por su alta regioselectividad en favor de la adición *exo* frente a la *endo*, y por su elevada relación entre ciclación y reducción. A través de esta metodología se pueden obtener γ - y δ -lactonas.

18.- Doyle, M. P.; van Oeveren, A.; Westrum, L. J.; Protopopova, M. N.; Clayton Jr., T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8982.

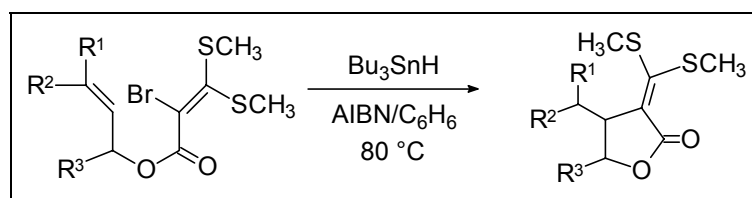
19.- Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Bailey, A. S.; Dwyer, M. P.; Dyatkin, A. B.; Kalinin, A. V.; Kwan, M. M. Y.; Liras, S.; Oalman, C. J.; Pieters, R. J.; Protopopova, M. N.; Raab, C. E.; Roos, G. H. P.; Zhou, Q. L.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763.

20.- Bachi, M. D.; Bosch, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4696.



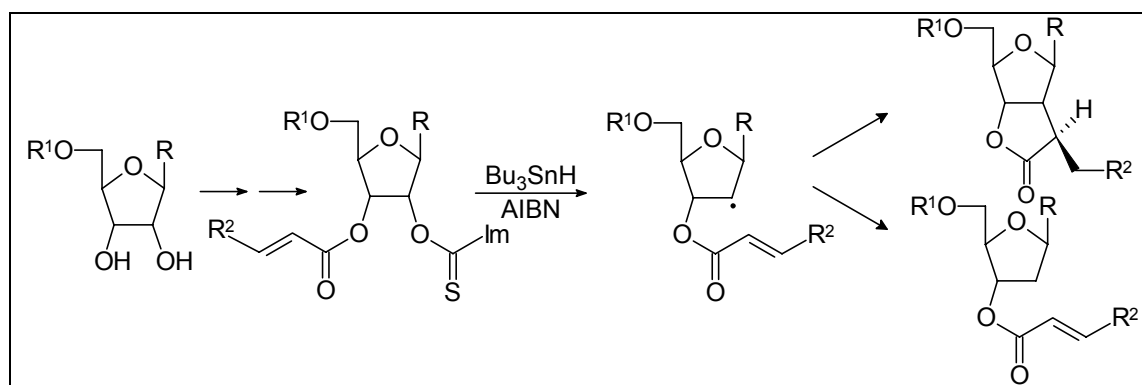
Esquema 9

8.- De manera similar la ciclación radicalaria intramolecular de 2-bromo-3,3-bis-sulfuros acrilatos de alcoholes alílicos, permite obtener α -metileno- γ -lactonas (**Esquema 10**).²¹ En esta reacción se observa también una alta regioselectividad de la adición *exo* frente a la *endo*. Cuando R^3 es un grupo alquilo, se observa muy poca estereoselección en el producto final, entre el grupo que esta en la posición β , y el sustituyente que esta en γ , excepto cuando R^3 y R^2 forman un ciclo. Esta reacción transcurre con rendimientos moderados (**Esquema 10**).



Esquema 10

9.- También se ha empleado la adición radicalaria intramolecular a partir de derivados de nucleósidos ó azúcares, obteniéndose γ -lactonas fusionadas a las posiciones 2,3 del anillo de la ribofuranosa (**Esquema 11**). En el transcurso de esta reacción se genera, de manera estereoselectiva, un nuevo centro quiral en posición α a la lactona.²² Esta reacción compite con la de reducción, en la cual el radical capta un átomo de hidrógeno, siendo esta reacción lateral la causa de que los rendimientos de adición sean bastante moderados.

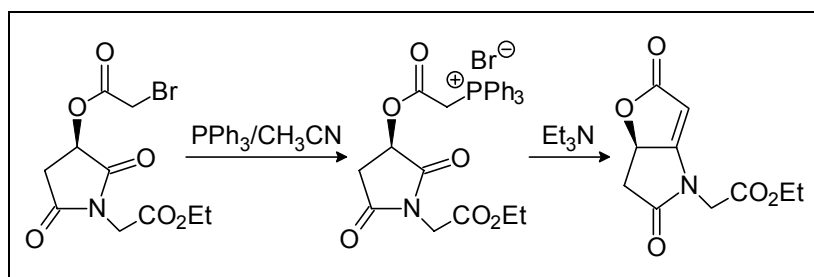


Esquema 11

21.- Iwasa, S.; Yamamoto, M.; Furusawa, A.; Kohmoto, S.; Yamada, K. *Chem. Lett.* **1991**, 1457.

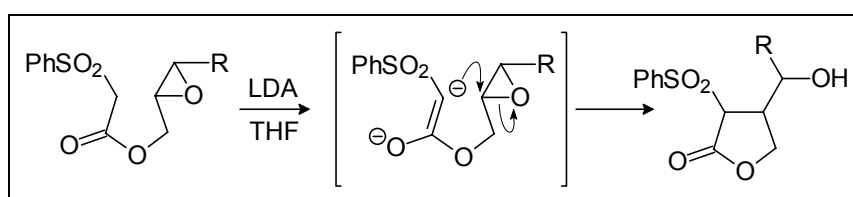
Una aproximación adecuada a la síntesis de γ -lactonas podría ser la ciclación intramolecular, de un carbanión generado en α al grupo carbonilo del éster que ataque a un carbono electrofílico localizado en la posición β relativa al grupo oxicarbonilo. Existen principalmente cuatro métodos que se han desarrollado según esta estrategia:

1.- Reacción intramolecular de Wittig de un iluro estabilizado con un grupo carbonilo. Este método conduce a la obtención de butenólidos con buenos rendimientos (**Esquema 12**).²³



Esquema 12

2.- Ciclación intramolecular de dianiones generados a partir de bencenosulfonilacetatos de epoxi-alcoholes (**Esquema 13**).²⁴ Cuando se genera el monoanión, con un equivalente de diisopropil amiduro de litio, la reacción no se produce, es necesario la adición de otro equivalente de base para que la reacción tenga lugar. Esta reacción transcurre con rendimientos buenos cuando se parte de epóxidos con estereoquímica *cis*, en cambio los rendimientos son pobres cuando los epóxidos son *trans*. Esto se debe a repulsiones de tipo estérico que existen en la conformación adoptada para ciclar.



Esquema 13

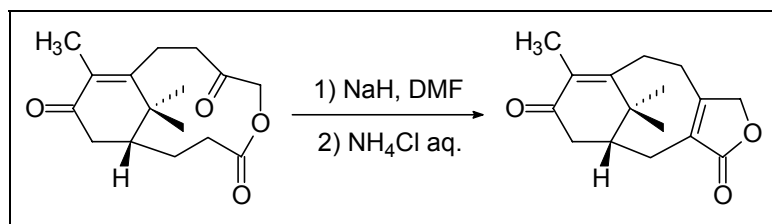
3.- Condensación intramolecular tipo aldólica dentro de una ceto-lactona macrocíclica, para obtener butenólidos (**Esquema 14**).²⁵ Hay que hacer mención a la quimioselectividad observada en esta reacción, ya que solo se forma el butenólido. Esta reacción ha sido empleada para llevar a cabo la síntesis de los anillos AB que presenta el Taxol.

22.- Velázquez, S.; Huss, S.; Camarasa, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1263.

23.- Niwa, H.; Okamoto, O.; Miyachi, Y.; Uosaki, Y.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2941.

24.- McCombie, S.W.; Shankar, B.B.; Ganguly, A.K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7029.

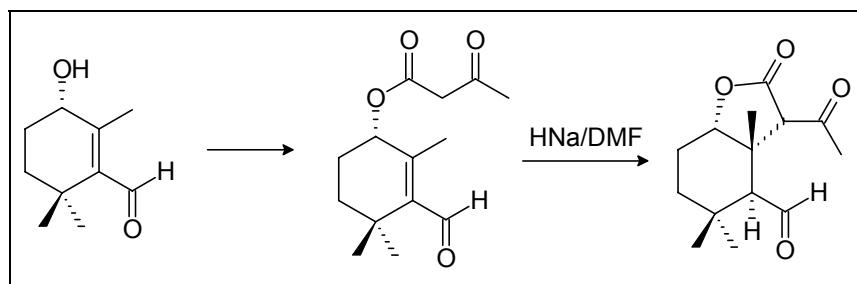
25.- Chai, K.B.; Sampson, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6807.



Esquema 14

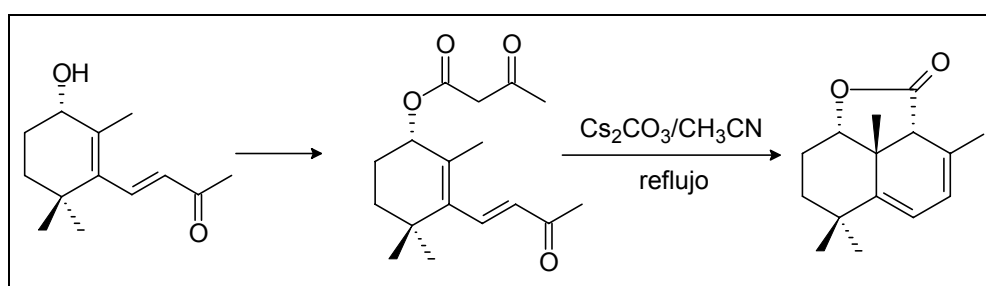
4.- La obtención de γ -lactonas por adición de Michael intramolecular, se ha descrito de manera esporádica en la literatura.

En uno de estos casos, se puede observar como a partir de un solo centro asimétrico se obtienen otros dos con total control estereoquímico (**Esquema 15**).²⁶ La situación en este caso es casi evidente, debido a que el inductor asimétrico está sobre un ciclo imponiendo la geometría del sistema el control estereoquímico.



Esquema 15

En la literatura existe otro caso muy similar al anterior, en el cual se produce consecutivamente adición de Michael, condensación tipo aldólica, desacilación e isomerización de olefina (**Esquema 16**).²⁷



Esquema 16

Hasta ahora hemos podido observar una serie de métodos conducentes a la obtención de γ -lactonas y butenólidos, y en todos ellos se pueden apreciar los siguientes problemas:

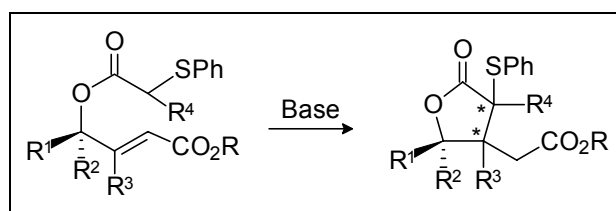
a) Rendimientos de bajos a moderados.

26.- Li, T. T.; Wu, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4039.

27.- Koft, E. R.; Kotnis, A. S.; Broadbent, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2799.

- b) Baja estereoselección.
- c) Obtención de sistemas poco funcionalizados.

La presente memoria tratará sobre el uso de adiciones de Michael intramoleculares aplicadas a ésteres de γ -[(feniltio)acil]oxi- α,β -insaturados ópticamente activos (**Esquema 17**),² que nos permitirá la obtención de γ -lactonas en sus formas enantioméricas con un alto grado de sustitución y control estereoquímico. Posteriormente se aplicará esta metodología a la obtención de compuestos de elevado interés biológico.



Esquema 17

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

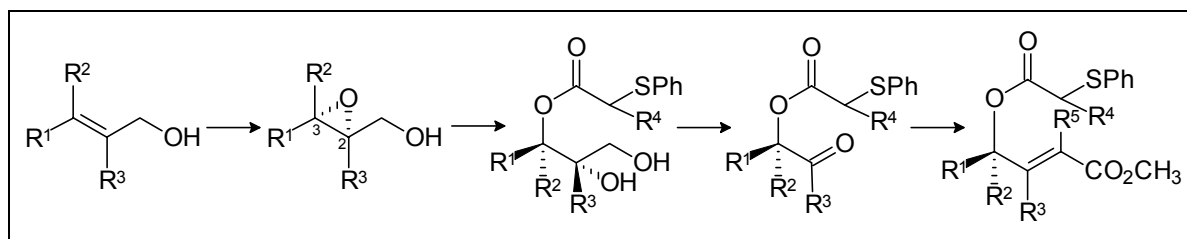
II.- DISCUSION DE RESULTADOS.

1.- Síntesis enantioselectiva de γ -lactonas polifuncionalizadas.

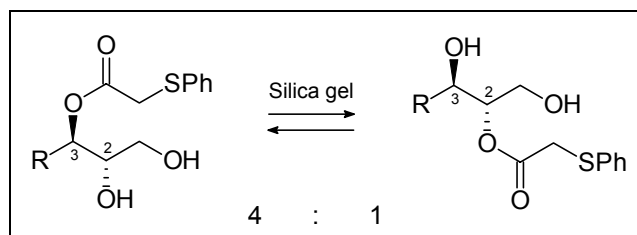
Nuestra estrategia dirigida a la síntesis enantioselectiva de γ -lactonas está basada en la ciclación, en condiciones básicas, de ésteres γ -[(feniltio)acil]oxi- α,β -insaturados ópticamente activos. Este proceso está fundamentado en la posibilidad de realizar aperturas regioselectivas de 2,3-epoxi-alcoholes con distintos ácidos carboxílicos, asistidas por tetraisopropóxido de titanio.¹ Dichos 2,3-epoxi-alcoholes son fácilmente obtenidos, a su vez, mediante la epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless sobre un amplio rango de alcoholes alílicos (**Esquema 1**).² La elección como nucleófilo del ácido feniltioacético ó del ácido feniltiopropiónico, esta motivada por el hecho de que el grupo feniltio produce un aumento de la acidez de los protones ubicados en los carbonos adyacentes a dicho grupo, con lo cual se pueden favorecer las adiciones intramoleculares de Michael. Por otro lado se favorecerían, igualmente, las reacciones de alquilación en dicha posición, sobre los ciclos previamente obtenidos. El grupo feniltio puede someterse, asimismo, a diversos tipos de reacciones tales como eliminaciones a sistemas saturados por medio de Níquel Raney, oxidaciones a sulfóxidos que pueden ser eliminados térmicamente para dar alquenos u oxidaciones a sulfonas que pueden eliminarse para dar sistemas saturados, usando por ejemplo: amalgama de sodio Na(Hg).

La reacción de apertura puede llevarse a cabo usando el epoxi-alcohol aislado, obtenido en condiciones estequiométricas. Sin embargo, para obtener mayores rendimientos y conversiones, es aconsejable realizar la epoxidación de manera catalítica lo que nos permite realizar la reacción de apertura “*in situ*”, sin que sea necesario aislar el 2,3-epoxi-alcohol. La elección de un método u otro depende del grado de pureza óptica que se desee en el producto final, ya que es bien conocido que la epoxidación asimétrica en su versión catalítica tiene del orden de 2 a 5% menos de exceso enantiomérico que en la versión estequiométrica.² En el caso donde un producto cristalino aparece durante la secuencia sintética, la versión catalítica es la más adecuada, ya que una simple recrystalización permite obtener en muchos casos productos enantioméricamente puros con un rendimiento global óptimo.

-
- 1.- (a) Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1551. (b) Palazón, J. M.; Añorbe, B.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4987. (c) Martín, V. S.; Ode, J. M.; Palazón, J. M.; Soler, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 573.
 - 2.- (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976. (b) Martín, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237. (c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. (d) Katsuki, T.; Martín, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1.

**Esquema 1**

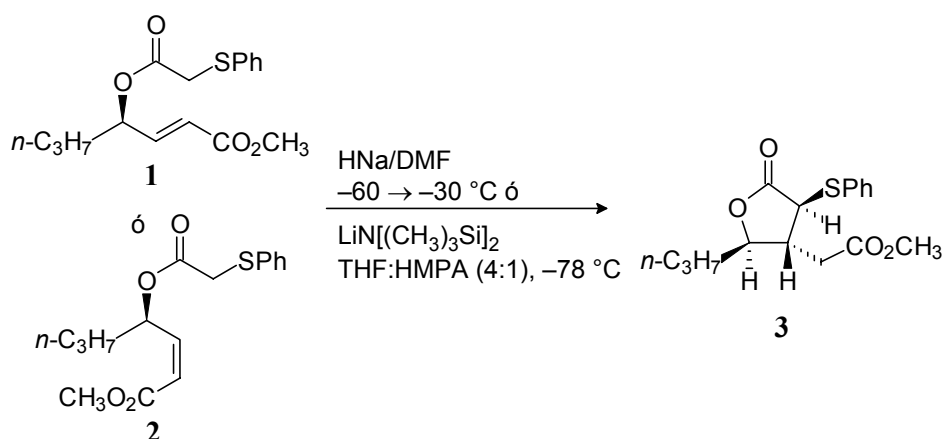
La reacción de apertura de los 2,3-epoxi-alcoholes con ácidos carboxílicos, asistida por $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$, es altamente regioselectiva (C3 frente a C2, $\approx 100 : 1$). En este caso, la ruptura oxidativa del diol obtenido, para generar el aldehído ($\text{R}^3 = \text{H}$) o la cetona ($\text{R}^3 = \text{grupo alquilo}$) (**Esquema 1**), debe llevarse a cabo sin previa purificación del crudo de la reacción de apertura, ya que se ha observado que en presencia de silica gel se produce una transesterificación aumentando la presencia del producto indeseado, con el grupo éster en el carbono C2 (**Esquema 2**).

**Esquema 2**

Una vez obtenido el aldehído, vía ruptura oxidativa del diol, este se somete a una reacción de Wittig con fosforanos o a una reacción de Wittig-Horner con fosfonatos, para dar los deseados ésteres γ -[(feniltio)acil]oxi- α,β -insaturados ópticamente activos (**Esquema 1**), precursores adecuados para la síntesis estereocontrolada de la unidad de lactona por adición intramolecular de Michael. La configuración de los nuevos estereocentros creados en la reacción de ciclación viene controlada por la presencia de un carbono asimétrico en el precursor lineal y por la existencia, o no, de diferentes sustituyentes en este.

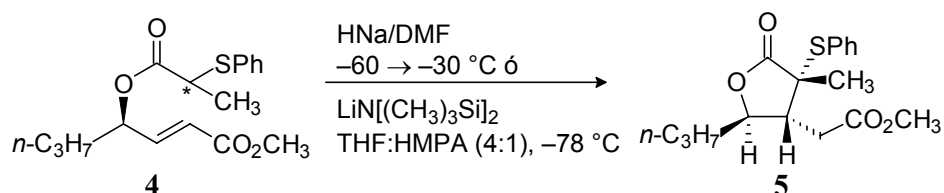
Los resultados conocidos hasta el comienzo de los trabajos presentados en esta memoria,³ se basan en tres tipos de precursores:

- Cuando, $\text{R}^1 = \text{grupo alquilo}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**Esquema 1**). Se obtiene únicamente el producto con todos los sustituyentes ubicados en *trans* relativo al anillo de γ -lactona:



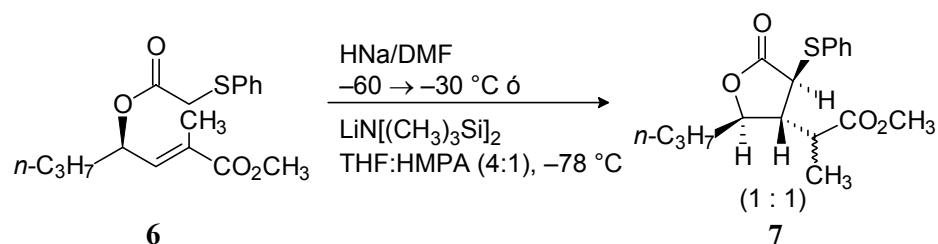
En este caso se pone de manifiesto que la reacción es altamente estereoselectiva ya que solo se obtiene uno de los posibles cuatro estereoisómeros. Por otro parte el resultado estereoquímico de la reacción de ciclación es independiente de la estereoquímica del doble enlace del éster α,β -insaturado. Esta observación es general para todos los precursores ensayados.

b) Cuando, $R^1 =$ grupo alquilo, $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$ (**Esquema 1**).

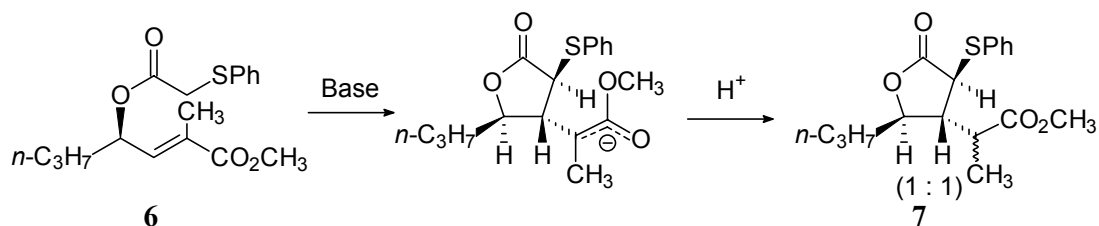


La presencia de un metilo en α al carbonilo del éster α -feniltioacilo produce un resultado de inversión de configuración en la posición α de la lactona, si lo comparamos con **3** obtenida en el apartado anterior.

c) Cuando, $R^1 =$ grupo alquilo, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_3$ (**Esquema 1**).

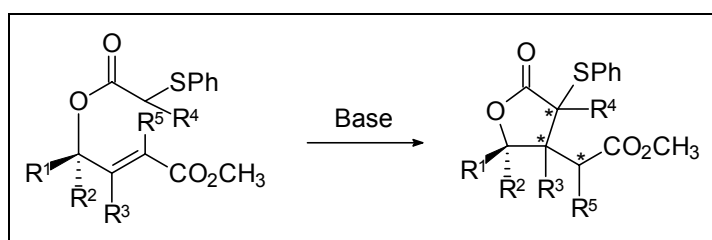


Se puede observar que la presencia de un sustituyente en la posición α del éster α,β -insaturado, no influye en el resultado estereoquímico de los sustituyentes en la γ -lactona, pero produce una mezcla de epímeros en la posición α del éster de la cadena lateral. Esto se debe a la formación de un ion enolato en la adición de Michael, el cual posteriormente capta un protón (H^+), en el proceso de extracción, de manera indistinta por cualquiera de las dos caras del ion enolato.



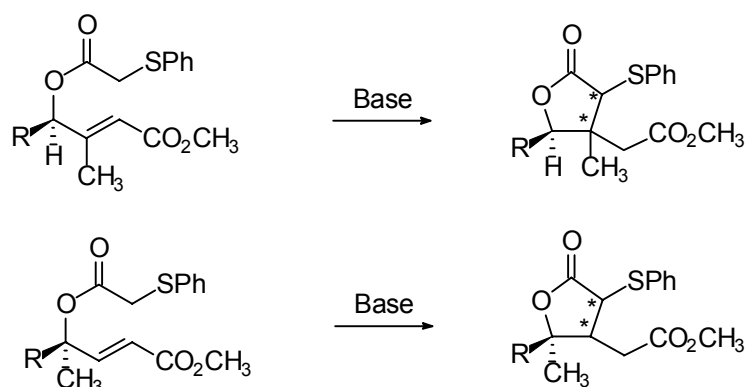
En estos tres casos, se puede observar el hecho de que todos los centros asimétricos, dentro del anillo lactónico, se encuentran perfectamente definidos, con lo cual se puede decir que existe una inducción asimétrica notable, establecida por el centro asimétrico del precursor. Si se observan los casos a) y b), se pone de manifiesto que la presencia de sustituyentes en el éster α,β -insaturado, influye notoriamente en la estereoquímica de los centros quirales creados en el proceso de ciclación. Así, partiendo de un compuesto que presenta un solo centro quiral, se obtiene un compuesto en el cual se han generado otro dos centros quirales con total control estereoquímico. Hay que destacar el hecho de que la reacción de ciclación transcurre con más de un 90% de rendimiento en todos los casos.

Uno de los objetivos trazados en esta tesis, es el estudio de la generalización del método mediante la obtención de precursores con mayor grado de sustitución, para así poder observar la influencia de estos sustituyentes en la reacción de ciclación (**Esquema 3**).



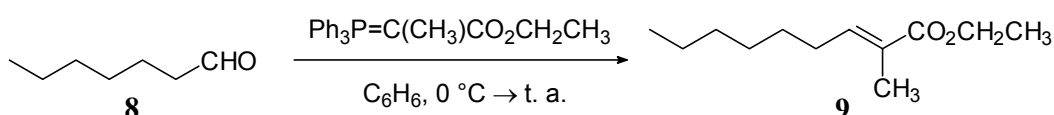
Esquema 3

Por aplicación de la metodología ya desarrollada, podríamos preparar los ésteres 3-metil- y 4-metil- α,β -insaturados, como precursores posibles para obtener las γ -lactonas totalmente sustituidas en β y en γ .⁴

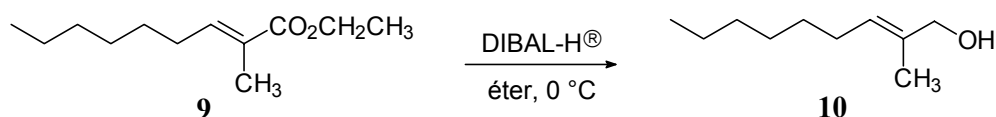


1.1.- Síntesis de γ -lactonas totalmente sustituidas en β .

Partiendo del heptaldehído comercial (**8**), obtuvimos el éster α,β -insaturado **9** ($E : Z > 20 : 1$) con un 84% de rendimiento, mediante reacción de Wittig con el iluro carboetoxietiliditriphenilfosforano en benceno a 0 °C.⁵



El éster α,β -insaturado **9** se redujo con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL[®]), en éter, a 0 °C⁶, dando lugar al alcohol alílico **10** (94% de rendimiento).



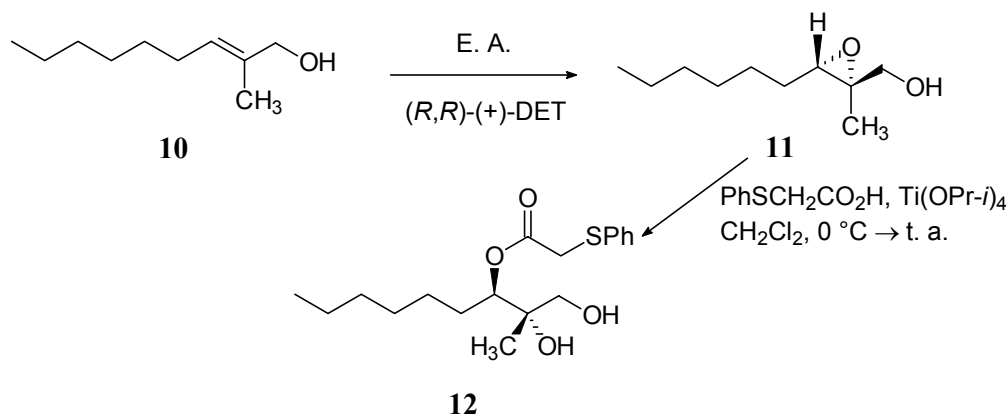
El alcohol alílico **10** se epoxidó por el método de Katsuki-Sharpless,² utilizando como auxiliar quiral (*R,R*)-(+)-tartrato de dietilo, obteniéndose el (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-alcohol **11** (83%

4.- Rodríguez, C.M.; Martín, T.; Ramírez, M.A.; Martín, V.S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4461.

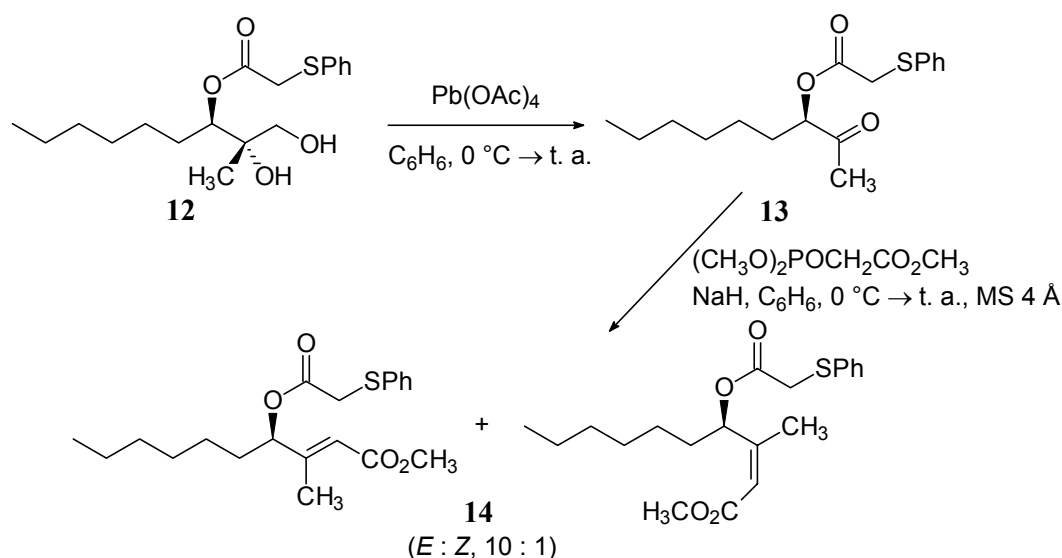
5.- Denmark, S. E.; Sternbere, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8277.

6.- Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, *51*, 515.

de rendimiento, con un elevado exceso enantiomérico, $ee > 95\%$, determinado a través de los ésteres de Mosher)⁷. Dicho epóxido fue abierto regioselectivamente, ($C3 : C2 \approx 100 : 1$), con ácido feniltioacético asistido por tetraisopropóxido de titanio,¹ para dar el diol-éster **12** con un 78% de rendimiento.



El diol resultante **12** se sometió a ruptura oxidativa con tetraacetato de plomo en benceno,⁸ para dar la éster-cetona **13** (94% de rendimiento), que se transformó en el éster α,β -insaturado **14** (70% de rendimiento, relación $E : Z$, 10 : 1) por medio de una reacción de Wittig-Horner con el iluro del dimetilfosfonoacetato de metilo, generado con hidruro sódico en benceno a $0\text{ }^\circ\text{C}$,⁹ y en presencia de tamiz molecular de 4 Å.

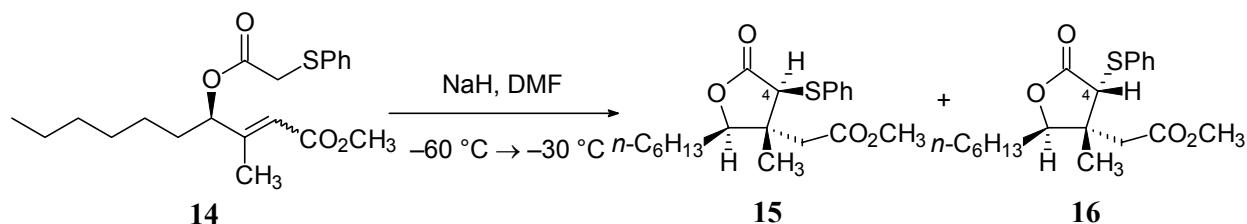


7.- Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.

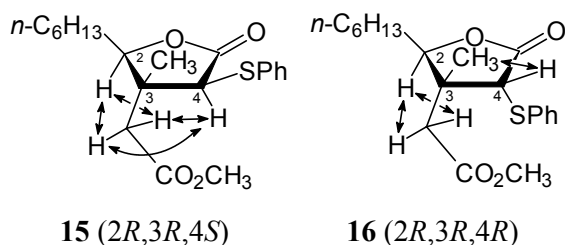
8.- Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447.

9.- (a) Beastmamm, H. J. *Pure and Appl. Chem.* **1979**, *51*, 515. (b) Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martín, V. S.; Massamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373. (c) Zhdanar, Y. I.; Alexeer, V. G. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1982**, *27*, 222.

Al tratar la mezcla de ésteres α,β -insaturados **14** con hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida, en un intervalo de temperaturas de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtuvieron las lactonas **15** y **16** (95% de rendimiento, relación entre **15** : **16** es de 8 : 1) en 4 h. Al aumentar la temperatura en las mismas condiciones, se observó un aumento de la proporción del compuesto **16**. Así, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtuvo una relación de diastereoisómeros respecto al carbono C4, **15** : **16**, 5 : 1.



Dichas lactonas pudieron separarse mediante cromatografía de HPLC, con lo que se determinaron las estructuras en base a sus datos espectroscópicos, así como su configuración relativa, de manera inequívoca, por experimentos ROESY. Considerando que la configuración absoluta del carbono del enlace C-O es *R*, de acuerdo a la estereoquímica prevista para el epoxi-alcohol **11**, quedó establecida la configuración absoluta de ambas moléculas.

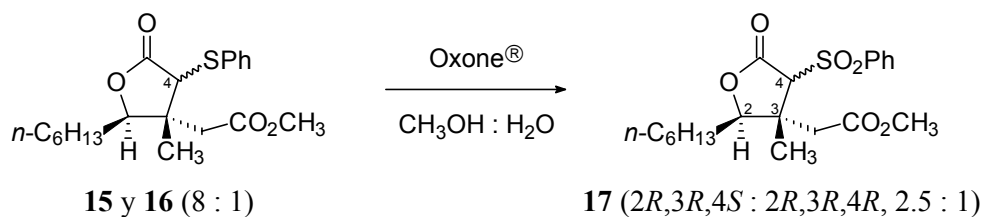


Por otro lado, también se prepararon las sulfonas **17**, con un rendimiento del 95%, a partir de las γ -lactonas anteriores, por oxidación con Oxone[®] (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) en CH₃OH : H₂O,¹⁰ obteniéndose una relación de epímeros respecto al carbono C4 de *S* : *R*, 2.5 : 1. En esta reacción también se emplearon otros agentes oxidantes como: el ácido *meta*-cloroperbenzoico¹¹ y el tetraóxido de rutenio, generado al mezclar el ácido peryódico con

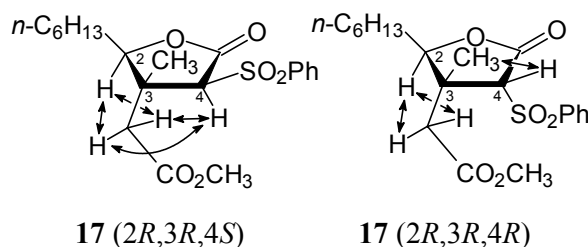
10.- (a) Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287. (b) Trost, B. M.; Blaslau, R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 532.

11.- (a) Temary, A. L.; Ens, L.; Herrmam, J.; Evans, S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 940. (b) Van den Broek, L. A. G. M.; In'tVeld, P. J. A.; Colstee, J. H.; Ottenheijm, H. C. J. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 3397. (c) Vemura, S. *Oxidation of Sulfur, Selenium and Tellurium in Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Ed. Pergaman Press, **1991**, Vol.7, 766-769, y referencias allí citadas.

cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio,¹² obteniéndose las mismas proporciones de los epímeros, pero con menores rendimientos.



Las estructuras de las mismas, así como su configuración, fueron también confirmadas por sus datos espectroscópicos y experimentos ROESY.



Estas sulfonas fueron posteriormente utilizadas para realizar estudios de alquilaciones en la posición α de las mismas. Esto se abordara con más detalle en el apartado 2.3 de la discusión de resultados.

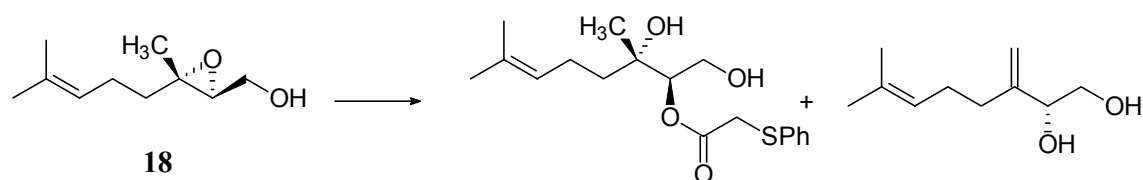
1.2.- Síntesis de γ -lactonas totalmente sustituidas en γ .

Como ya hemos comentado, uno de nuestros objetivos era preparar γ -lactonas totalmente sustituidas en la posición γ por aplicación de nuestra metodología, para lo cual tomamos el geraniol como producto de partida. La epoxidación asimétrica del mismo, según se ha descrito en la literatura,¹³ y posterior apertura regioselectiva asistida por tetraisopropóxido de titanio con ácido feniltioacético, nos condujo, sin embargo, a la mezcla compleja del producto de apertura en el carbono C2 y el producto de eliminación.¹⁴

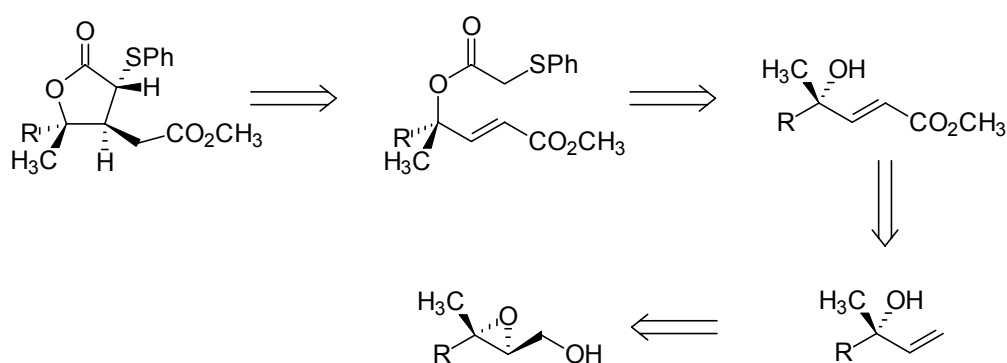
12.- Rodríguez, C. M.; Ode, J. M.; Palazón, J. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3571.

13.- (a) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136. (b) Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254. (c) Rossiter, B. E.; Verhoeven, T. R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4733. (d) Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichimica Acta* **1979**, *12*, 63.

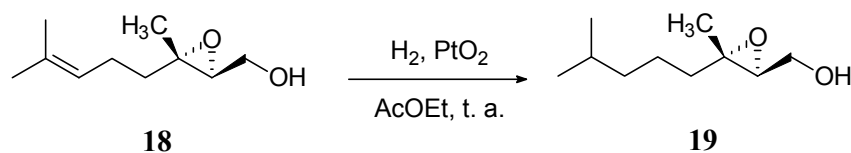
14.- Morgans, D. J.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 462-464.



La imposibilidad de obtener el feniltioéster en la posición más sustituida, por nuestro método general nos obligó a variar la ruta sintética, planteándonos el siguiente esquema retrosintético:

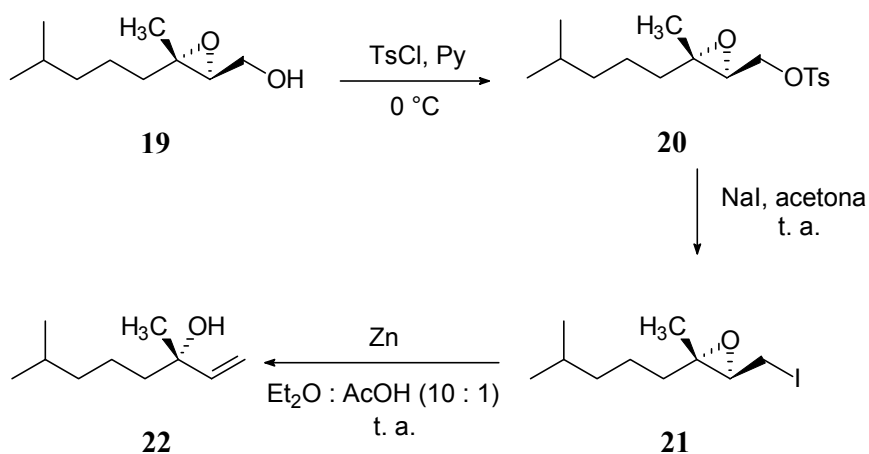


Partiendo del epóxido **18** y a fin de evitar posibles interferencias en nuestro estudio, del doble enlace presente, debido a que en etapas posteriores se llevará a cabo una ozonólisis, se optó por saturar la cadena del compuesto **18**. Así, el (2*S*,3*S*) epóxido del geraniol (**18**), se transformó en el epóxido **19**, con un 95% de rendimiento, por medio de una hidrogenación catalítica, empleando como catalizador óxido de platino (IV) en acetato de etilo, la cual transcurrió sin que se detectara producto de apertura del epóxido.

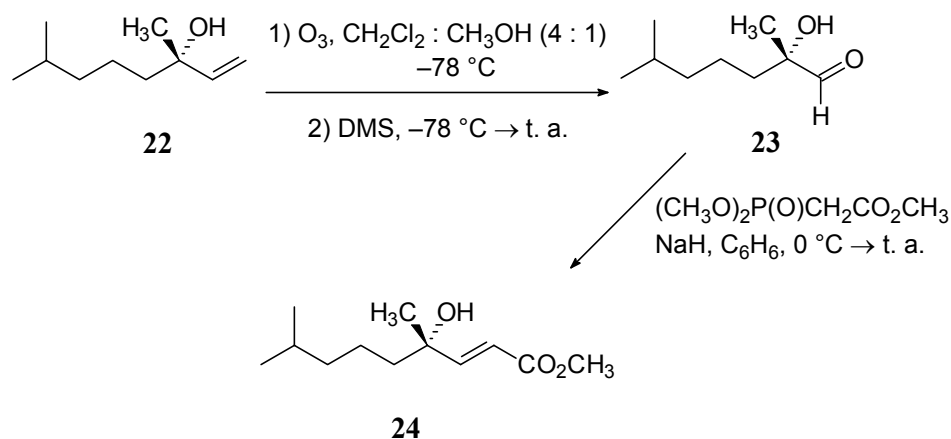


El epóxido **19** se trató con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina a 0 °C durante 6 h para obtener el epoxi-tosilato **20** con un 90% de rendimiento, que se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica con yoduro sódico en acetona, para obtener el derivado yodado **21**, el cual se trató, sin previa purificación debido a su inestabilidad, con zinc en Et₂O : AcOH (10 : 1),

para dar tras una eliminación reductiva el alcohol alílico **22** con un 90% de rendimiento a partir de **20**.¹⁵



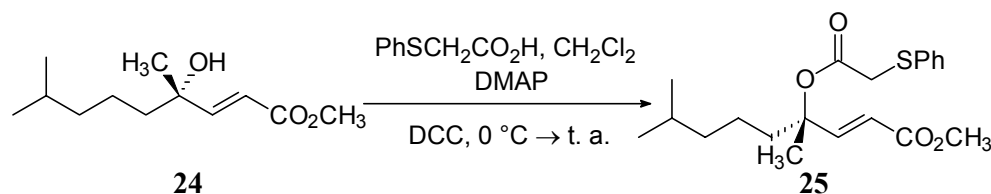
El alcohol alílico **22** se sometió a una reacción de ozonólisis, en $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (4 : 1), a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, reduciéndose el ozónido con sulfuro de dimetilo para dar el hidroxialdehído **23**,¹⁶ que sin previa purificación, se homologó por medio de una reacción de Wittig-Horner con exceso del iluro del dimetilfosfonoacetato de metilo, generado con hidruro sódico en benceno a $0\text{ }^\circ\text{C}$,⁹ para obtener el γ -hidroxi-éster α,β -insaturado **24** ($E : Z > 20 : 1$) con un rendimiento del 70% a partir de **22**.



Nuestro siguiente paso implicaba la esterificación de un alcohol terciario con el ácido feniltoacético, para obtener así el éster α,β -insaturado precursor, que por una adición de

- 15.- (a) Kigoshi, H.; Ojika, M.; Shizuri, Y.; Niwa, H.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5413. (b) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Ladduwahetty, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2069. (c) Kigoshi, H.; Ojika, M.; Shizuri, Y.; Niwa, H.; Yamada, K. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3789.
- 16.- Pappas, J. J.; Keaveney, W. P.; Gancher, E.; Berger, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4273.

Michael intramolecular nos llevaría a las γ -lactonas deseadas. Así, el γ -hidroxi-éster α,β -insaturado **24**, se trató con ácido feniltioacético en CH_2Cl_2 en presencia de 4-*N,N*-dimetilamino-piridina (DMAP) y *N,N'*-diciclohexil-carbodiimina (DCC) a 0 °C.¹⁷ La reacción concluyó en 3 h, dando el compuesto **25** con 83% de rendimiento.

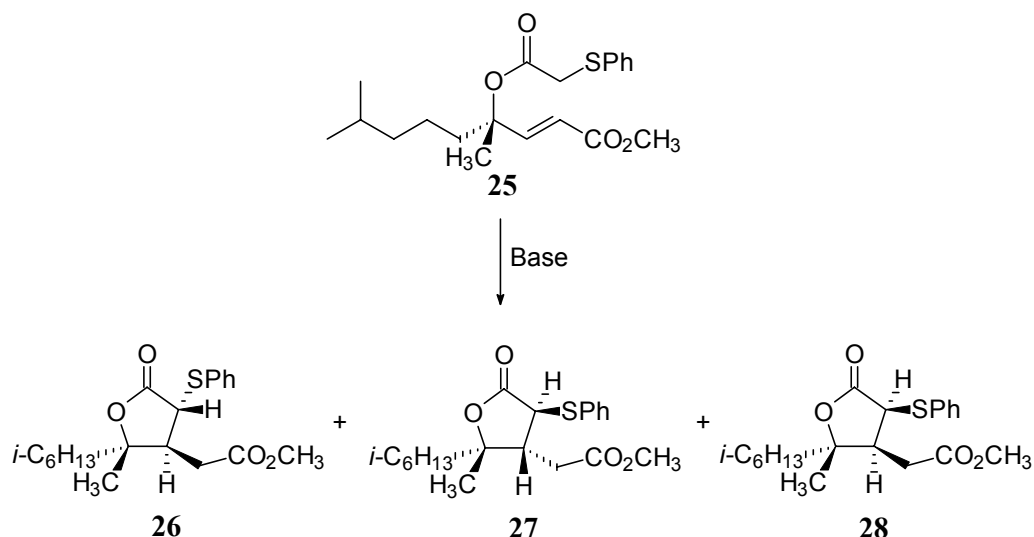


Para llevar a cabo esta reacción se emplearon otros procedimientos, con los cuales no se obtuvieron tan buenos resultados como los descritos en el párrafo anterior. Se trató el γ -hidroxi-éster α,β -insaturado **24** con el cloruro del ácido feniltioacético, (preparado a partir de ácido feniltioacético con cloruro de oxalilo en *n*-hexano y con una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida),¹⁸ en presencia de trietilamina y cantidades catalíticas de 4-*N,N*-dimetilamino-piridina (DMAP) a 0 °C, obteniéndose el compuesto **25** con 55% de rendimiento. Este bajo rendimiento quizás sea debido a la inestabilidad del cloruro de ácido.

El éster α,β -insaturado **25**, se trató con hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida (−60 °C → −30 °C), obteniéndose tres lactonas diferentes **26**, **27** y **28** en proporciones 20 : 3 : 1. La reacción transcurrió con un 90% de rendimiento. Esta reacción se llevó a cabo empleando otras condiciones, en las cuales se obtuvo una mejor estereoselección. Así, el compuesto **25**, disuelto en THF : HMPA (4 : 1), se trató con *bis*-trimetilsililamido de litio a −78 °C, dando lugar a las lactonas **26** y **27** (90% de rendimiento) en proporción 7 : 1.

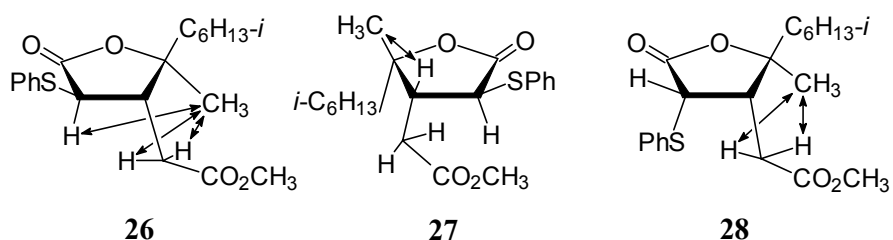
17.- Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.

18.- (a) Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1653. (b) Egawa, Y.; Suzuki, M.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 589.

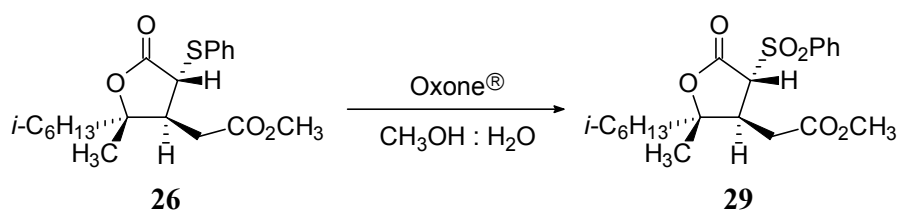


Base	Disolvente	Temp. (°C)	Rend.	26	27	28
HNa	DMF	-60 → -30	90%	20	3	1
LiN(TMS) ₂	THF : HMPA, 4 : 1	-78	90%	7	1	-

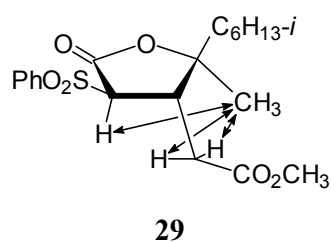
Las estructuras de los productos cíclicos **26**, **27** y **28** quedaron confirmadas por sus datos espectroscópicos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, E.M., E.M.A.R. e IR. Las configuraciones relativas se determinaron por experimentos NOE y considerando la configuración absoluta del carbono del enlace C-O como *S*, de acuerdo con la estereoquímica del epoxi-alcohol **19**, quedaron establecidas las configuraciones absolutas de todos los productos.



La oxidación del compuesto **26** utilizando Oxone[®] (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄), en CH₃OH : H₂O a 0 °C permitió obtener la sulfona **29** como un sólido cristalino (p. f.: 80 - 82 °C) con un 96% de rendimiento en 4 h.¹⁰

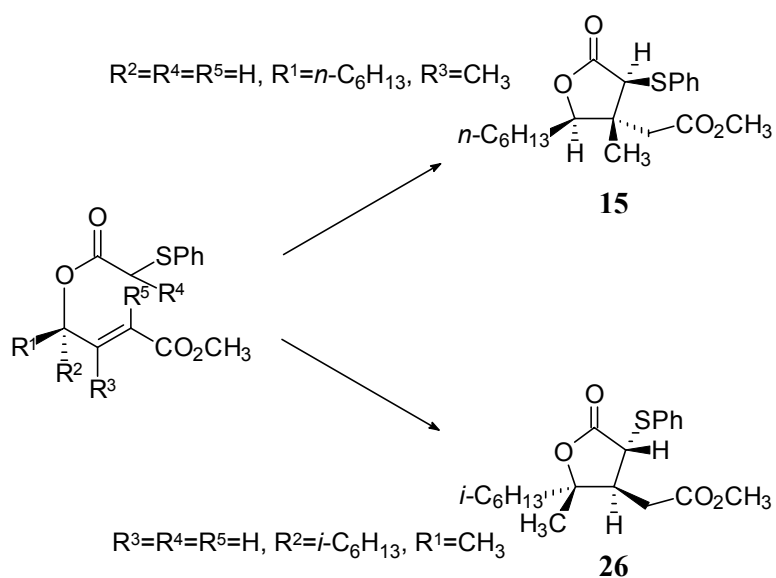


La estructura de la misma quedó perfectamente determinada por sus datos espectroscópicos, y su configuración relativa por experimentos NOE.



Estas sulfonas fueron posteriormente utilizadas para realizar estudios de alquilaciones en la posición α de las mismas. Esto se abordara con más detalle en el apartado 2.3 de la discusión de resultados.

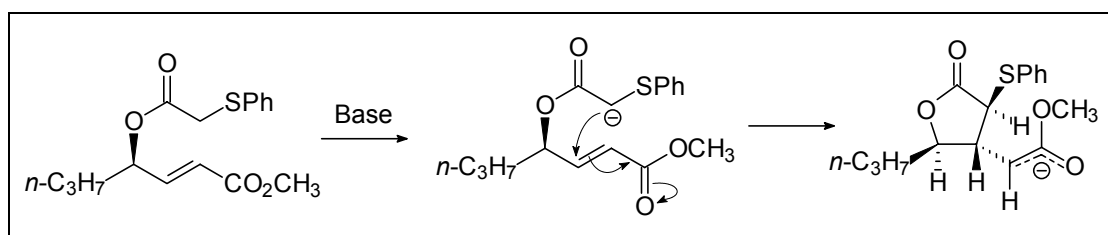
En resumen, en este apartado hemos podido observar como el método es general, a la hora de hablar de sustituyentes presentes en las posiciones α y β del precursor lineal, es decir que se obtienen las γ -lactonas y además con el control estereoquímico esperado.



1.3- Justificación teórica de la selectividad observada en la ciclación.

Las reacciones de adición conjugada de Michael,¹⁹ dada su extraordinaria importancia en Química Orgánica, han dado lugar a numerosos trabajos de investigación sintética y, en menor escala, mecanísticos. Sin embargo, estos últimos se han centrado en las reacciones de tipo intermolecular que permiten una mayor generalización de los resultados obtenidos.^{19d-e,20}

Con objeto de intentar justificar la extraordinaria diastereoselectividad observada en las ciclaciones intramoleculares tipo-Michael, conducentes a la síntesis de los anillos lactónicos, analizamos mediante cálculos semiempíricos, utilizando el hamiltoniano AM1, la estabilidad de los posibles diastereoisómeros que podían obtenerse en la ciclación (**Tabla 1**). Puede apreciarse que, si bien, para la lactona neutra formada, estas estabilidades están de acuerdo con el producto mayoritario obtenido en cada caso, el producto que se obtiene en la ciclación debe corresponder a un enolato, dado el exceso de base existente en el medio y la ausencia de disolventes próticos (**Esquema 4**). Un estudio comparativo de las estabilidades relativas de dichos aniones muestra, sin embargo, que las mismas no están de acuerdo con los productos formados.

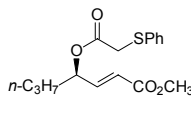
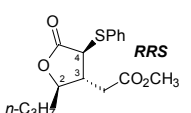
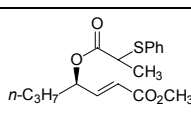
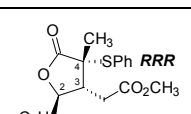
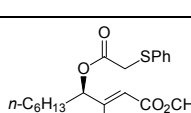
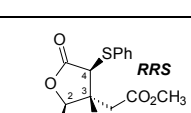
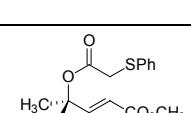
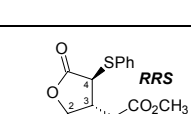


Esquema 4

En la **Tabla 1** se muestran tanto los calores de formación de los enolatos libres como de los asociados a un catión sodio correspondientes, aunque en este último caso hay que hacer notar que, a falta de una parametrización para este metal, se considera al mismo como "sparkles", entendiéndose como tal un átomo simplificado de carga nuclear +1 y radio iónico de 0.7 Å y calor de formación nulo, que no presenta orbitales ni potencial de ionización.

- 19.- (a) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Stereochemistry of the Base-Promoted Michael Addition Reaction* en *Topics in Stereochemistry*, Eliel, E. L. y Wilen, S. H. **1989**, 19, 227, y referencias allí citadas. (b) Lee, V. J. *Conjugate Additions of Reactive Carbanions to Activated Alkenes and Alkynes*, en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M. Ed. Pergamon Press, **1991**, 4, 69, y referencias allí citadas. (c) D'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 459, y referencias allí citadas. (d) Yamamoto, Y.; Chonnan, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7652, y referencias allí citadas. (e) Ghera, E.; Ben-Yaakov, T.; Yechezkel, T.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 2741.
- 20.- Bernardi, A.; Capelli, A.M.; Gennari, C.; Scolastico, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 21.

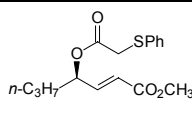
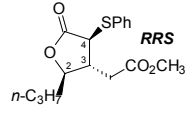
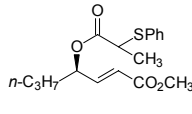
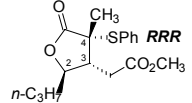
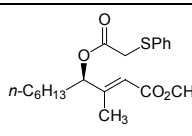
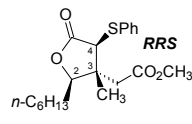
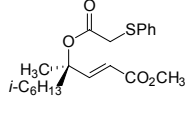
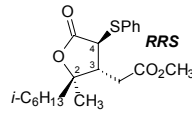
Tabla 1: Calores de formación en kcal/mol para los productos de ciclación de Michael, obtenidos mediante MOPAC/AM1.*

Sulfuro de partida	Posible configuración final	ΔH compuesto saturado	ΔH anion libre	ΔH anion + Na ⁺	Compuesto final
 <p>1</p>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	-160.02 -155.28 -157.40 -157.82	-182.15 -182.95 -184.52 -180.78	-239.38 -235.86 -237.68 -235.62	 <p>3</p>
 <p>4</p>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	-156.51 -154.79 -158.70 -154.89	-181.49 -181.84 -185.95 -180.70	-237.01 -233.32 -236.23 -236.07	 <p>5</p>
 <p>14</p>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	-178.40 -177.47 -174.20 -177.35	-200.78 -204.23 -203.15 -199.97	-256.35 -256.16 -256.66 -254.20	 <p>15</p>
 <p>Enantiómero de 25</p>	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	-177.17 -174.93 -175.16 -175.73	-193.67 -201.90 -201.77 -199.82	-253.68 -254.69 -253.89 -256.44	 <p>Enantiómero de 26</p>

*En negritas se representan los calores de formación correspondientes a la configuración, teóricamente, más estable.

Ante estos resultados decidimos investigar un posible control cinético de la reacción, tratando de determinar los posibles estados de transición para cada uno de los casos anteriores. Partiendo de las estructuras correspondientes a los aniones libres anteriormente citados, y mediante sucesivos incrementos en la longitud del enlace C3-C4 se generaron estructuras cuya minimización energética condujo a una coordenada de reacción, que sirvió como punto de partida para el cálculo del estado de transición. Un análisis de las estructuras de menor energía de los rotámeros correspondientes al diedro C_{Ar}-S-C₄-C₃, efectuado sobre la mayoría de los puntos de estas curvas mediante los algoritmos NLLSQ ó EF, según los casos permitió encontrar los estados de transición que se muestran en la **Tabla 2**.

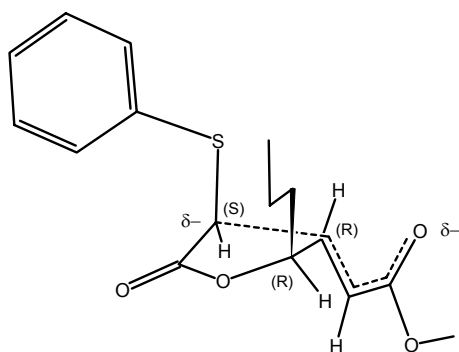
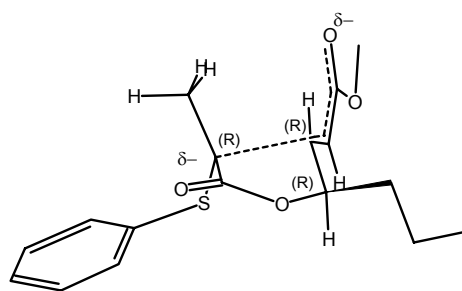
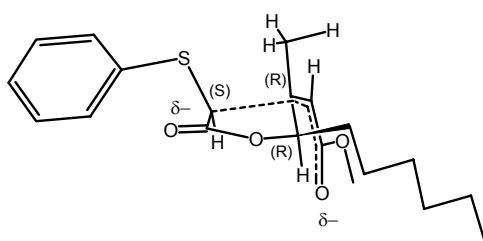
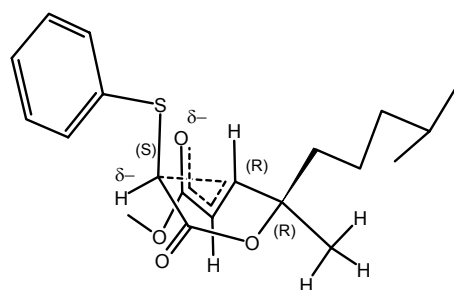
Tabla 2: Características más destacadas de los posibles estados de transición conducentes a los productos de ciclación, según MOPAC/AM1.*

Sulfuro de partida	Posible configuración final	δ (Å) ^a	S-C-C=O (°) ^b	C-C=C (°) ^c	ΔH (kcal/mol)	Compuesto final
 1	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	2.17	93.98	107.94	-165.93	 3
	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>	2.10	95.54	113.55	-163.75	
	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>	2.11	-99.85	113.29	-164.43	
	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	2.15	-96.73	107.60	-164.09	
 4	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	2.08	95.78	109.75	-168.57	 5
	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>	2.12	92.76	111.70	-164.84	
	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>	2.06	-102.49	112.27	-168.66	
 14	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	2.06	45.61	108.89	-187.70	 15
	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>	2.10	96.81	109.31	-186.05	
	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>	2.10	-93.70	111.97	-184.80	
	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	2.10	-89.93	104.48	-186.53	
 Enantiómero de 25	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	2.17	92.91	106.15	-182.75	 Enantiómero de 26
	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>	2.12	95.35	113.15	-182.23	
	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>	2.12	-95.45	113.49	-182.28	
	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	2.18	-93.48	106.26	-182.68	

* Se muestran en negritas los estados de transición menos energéticos: (a) Distancia C3-C4 correspondiente a la coordenada de reacción; (b) Valores del diedro S-C-C=O; (c) Valor del ángulo de enlace C-C=C.

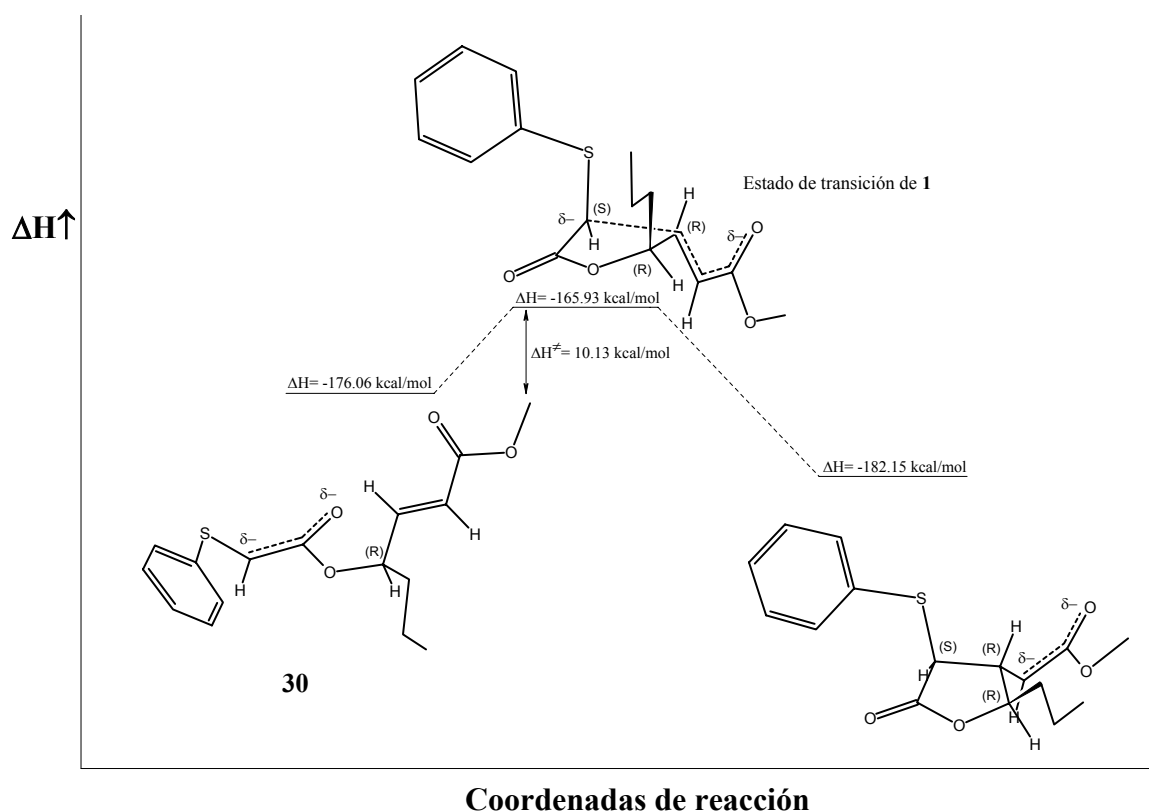
Como puede observarse en la **Tabla 2** para cada éster γ -[(feniltio)acil]oxi- α,β -insaturado, los estados de transición menos energéticos encontrados son los conducentes a las γ -lactonas aisladas.

En la **Figura 1** se muestran las geometrías de tales estados de transición.

Estado de transición de **1**Estado de transición de **4**Estado de transición de **14**Estado de transición del enantiómero de **25****Figura 1**

En la **Figura 2** se muestra una posible coordenada de reacción, que explica correctamente el curso estereoquímico de la reacción de ciclación del compuesto **1**. El estado de transición de **1** proviene del ataque de la cara *Si* del ion enolato *E* **30** (los cálculos sugieren que el enolato *E* es del orden de 0.8-3 kcal/mol más estable que el enolato *Z*) a la cara *Re* del carbono β del éster α,β-insaturado.

Los resultados mostrados en la **Tabla 2** y en las **Figuras 1** y **2** ponen de manifiesto que en el curso de la reacción, el ion enolato planar (ángulo diedro S-C⁻-C=O ≈ 6°, necesario para estabilizar el carbanión con el grupo carbonilo vecinal) correspondiente al anión de partida debe deformarse enormemente en el estado de transición, disponiéndose el orbital *p* doblemente ocupado casi ortogonal al sistema π del grupo éster (ángulo diedro S-C⁻-C=O ≈ 94°), y comportándose, por tanto, como un carbanión estabilizado en α por un átomo de azufre.

**Figura 2**

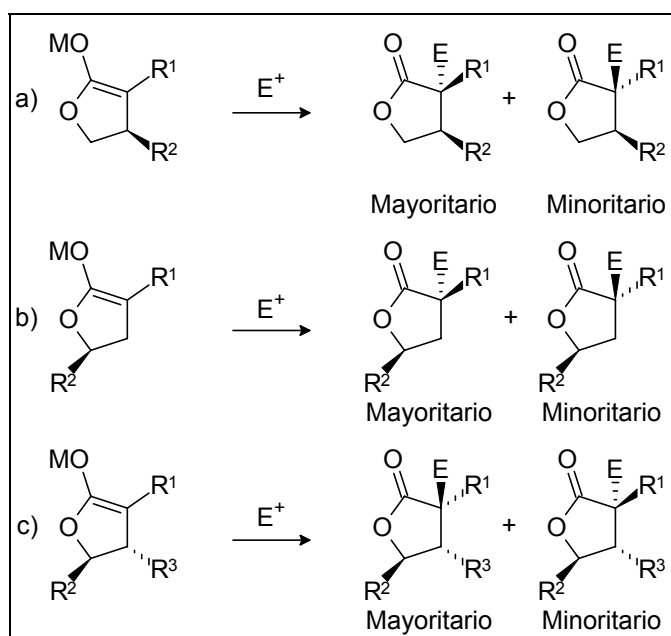
Este hecho es similar para todos los estados de transición para las reacciones de ciclación de los compuestos **14** y **25**. Sin embargo, en la ciclación de **4** el estado de transición de más baja energía de **4** corresponde a uno proveniente del ataque de la cara *Re* del ion enolato planar *E* a la cara *Re* de el doble enlace electrofílico con un claro intercambio entre el grupo metilo y el grupo tiofenilo (ángulo diedro S-C⁻-C=O \approx -102°).

Las estabildades relativas de los estados de transición conducentes a los aniones libres de las γ -butirolactonas justifican plenamente el producto mayoritario obtenido en el curso de las reacciones de ciclación. Asimismo, la ubicación en un cuadrante abierto del grupo carboximetilo justificaría los idénticos resultados estereoquímicos que se obtienen al realizar la ciclación con un éster α,β -insaturado de geometría *E* o *Z*.

2.- Estudio de los factores que influyen en la estereoselección de la alquilación en α a sistemas de α -bencenosulfonil- γ -lactonas.

En nuestro propósito de lograr la síntesis de γ -lactonas polifuncionalizadas con total control estereoquímico, observamos, en el capítulo anterior (1.1 y 1.2), la obtención de sistemas totalmente sustituidos en β ó en γ . Con el objetivo de aumentar el control en la síntesis de estos valiosos sintones, centraremos ahora nuestra atención en los sustituyentes en α al grupo carbonilo.

Numerosos ejemplos de alquilaciones estereoselectivas de enolatos derivados de γ -lactonas pueden ser encontrados en las síntesis totales de algunos productos naturales.²¹ La alquilación diastereoselectiva de enolatos *endo*-cíclicos de cinco miembros, muestra buenos niveles de inducción asimétrica 1,2 y 1,3, siendo gobernada la entrada del electrófilo por los efectos estéricos generados por la presencia de sustituyentes localizados en las posiciones alílica u homoalílica, obligando a que el electrófilo entre por la cara opuesta a ellos. Es decir, la alquilación ocurre *anti* con respecto al sustituyente presente en la molécula (casos a y b del Esquema 5).^{21,22}



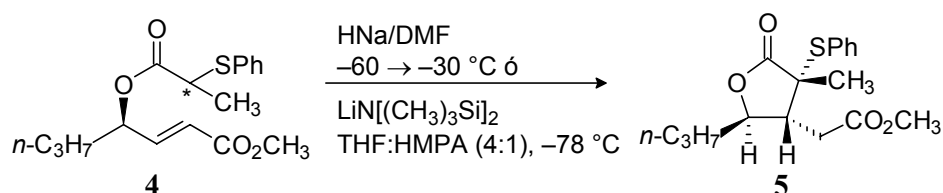
Esquema 5

- 21.- Evans, D. A. en *Asymmetric Synthesis*, Ed. by J. D. Morrison, Academic Press, N.Y., **1985**, Vol 4, 2-110, y referencias allí citadas.
 22.- (a) Larcheveque, M.; Henrot, S. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2303. (b) Tomioka, K.; Cho, Y. S.; Sato, F.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4094.

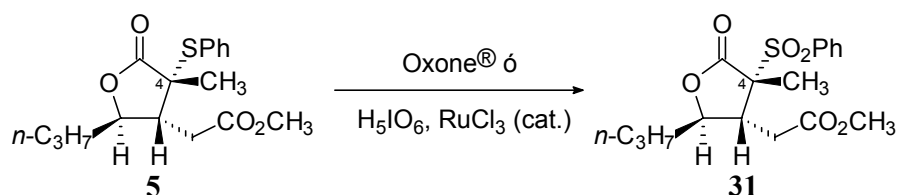
En la alquilación de γ -lactonas no fusionadas β,γ -disustituidas, la entrada del electrófilo se produce por la cara *anti* con respecto al sustituyente en β (caso c del **Esquema 5**).²³

Aprovechando que nuestros sustratos poseen un centro doblemente activado, podemos obtener sistemas totalmente sustituidos en α , por alquilación estereoselectiva del anión generado a partir del sistema de α -bencenosulfonil- γ -lactonas con diferentes electrófilos. Nosotros esperábamos que la reacción fuera con cierto grado de control por la localización de los centros estereogénicos próximos.²⁴

En el capítulo anterior pudimos observar como el éster α,β -insaturado **4**, al someterse a las condiciones de ciclación nos conducía a la lactona **5**.



Si la lactona **5** la sometemos a condiciones de oxidación tales como Oxone[®] (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄)¹⁰ ó con tetraóxido de rutenio, generado al mezclar ácido peryódico y cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio,¹² nos conduce a la sulfona **31**.



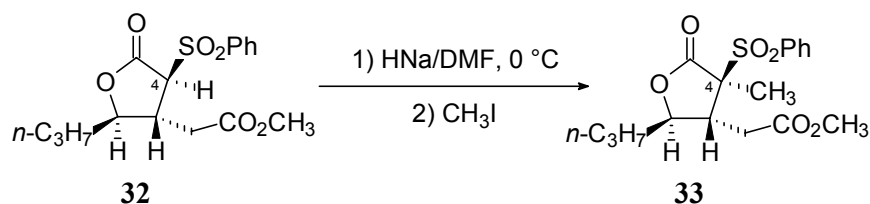
Pensando en la posibilidad de obtener la lactona **31** mediante una vía alternativa, tratamos de llevar a cabo una alquilación en la posición α de la lactona **32** (obtenida de la oxidación del correspondiente sulfuro **3**, con Oxone[®] (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄)¹⁰ ó con tetraóxido de rutenio (obtenido al mezclar ácido peryódico y cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio)).¹² Era de esperar que la entrada del electrófilo ocurriera por la cara opuesta al

23.- (a) Hanessian, S.; Murray, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1171. (b) Boeckman, R. K.; Heckendorn, D. K.; Chinn, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3551.

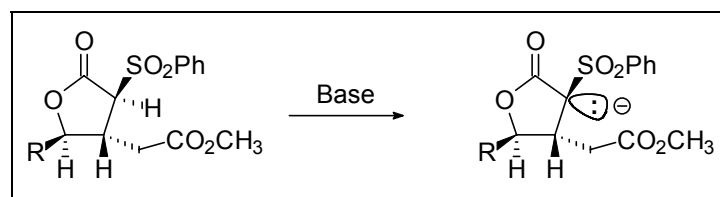
24.- (a) Boeckman, R. K.; Heckendorn, D. K.; Chinn, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3551. (b) Evans, D. A. *"Asymmetric Synthesis"*, Morrison, J. D.; Ed. Academic Press, Orlando, **1985**, Vol.3, Chapter 1, pp. 37-45, y referencias allí citadas.

sustituyente situado en la posición β (caso c del **Esquema 5**), y esto nos conduciría a la obtención del compuesto **31**.

Para nuestra sorpresa, cuando la lactona **32** se trató con hidruro sódico en DMF a 0 °C y CH₃I, se obtuvo como único estereoisómero la lactona **33** que es el epímero en el carbono C4 del compuesto **31**, observándose que la entrada del electrófilo transcurre con retención formal de la configuración en dicho carbono.



Este resultado se podría explicar suponiendo la formación de un carbanión quiral en α a un carbonilo (**Esquema 6**).²⁵



Esquema 6

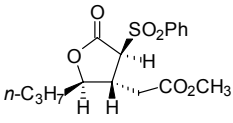
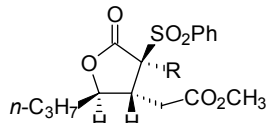
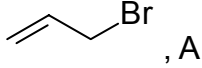
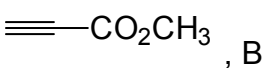
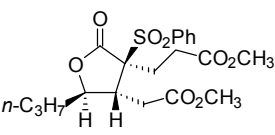
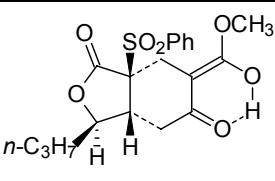
Para poder determinar el alcance y limitaciones de este método, varios electrófilos fueron empleados (**Tabla 3**).²⁶

Con todos los agentes alquilantes utilizados, los enlaces C-C fueron formados con excelentes rendimientos y observándose un solo estereoisómero. Los ensayos del 1 al 4 (**Tabla 3**), se llevaron a cabo por simple mezcla de la lactona **32**, hidruro sódico y agente alquilante en *N,N*-dimetilformamida a 0 °C. Estas condiciones de reacción no fueron efectivas cuando se intentó llevar a cabo adiciones de Michael intermoleculares con acrilato y propiolato de metilo. Afortunadamente, estas reacciones se consiguieron cuando la sulfona **32** se trató con *bis*-trimetilsililamiduro de litio en THF : HMPA (1 : 1) a -78 °C y el compuesto carbonílico insaturado se añadió, manteniendo la mezcla a -78 °C.

25.- (a) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390. (b) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546.

26.- Rodríguez, C. M.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *21*, 3039.

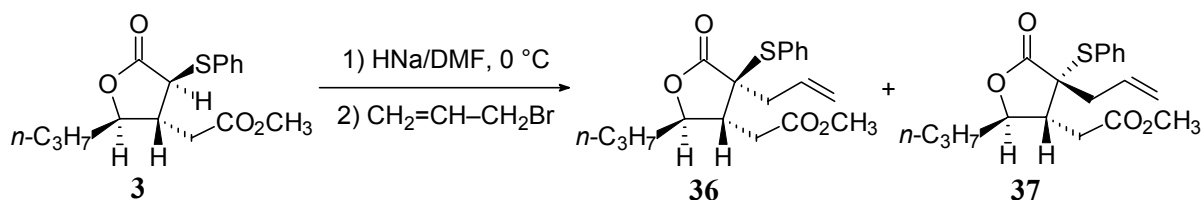
Tabla 3: Alquilación estereocontrolada de α -bencenosufonil- γ -lactonas.

Ensayos	Sustrato	Electrófilos ^a	Producto	Rendimiento
	 32			
1		CH ₃ I, A	R = CH ₃ , 33	88
2		 , A	R = CH ₂ CH=CH ₂	97
3		PhCH ₂ Br, A	R = CH ₂ Ph	94
4		<i>n</i> -C ₄ H ₉ Br, A	R = <i>n</i> -C ₄ H ₉	83
5		 , B	R = CH=CHCO ₂ CH ₃ (<i>E</i> : <i>Z</i> , 5 : 1)	78
6		CH ₂ =CHCO ₂ CH ₃ , B	 34	85
7		CH ₂ =CHCO ₂ CH ₃ , C	 35	88
8		RCHO	-	-

a) Método A: i) NaH, DMF, 0 °C; ii) Electrófilo 0 °C → t. a.; Método B: i) [(CH₃)₃Si]₂NLi, THF : HMPA (1 : 1), -78 °C, 15 min, ii) Electrófilo, -78 °C; Método C: Similar al Método B, pero permitiendo que la reacción alcance la temperatura ambiente.

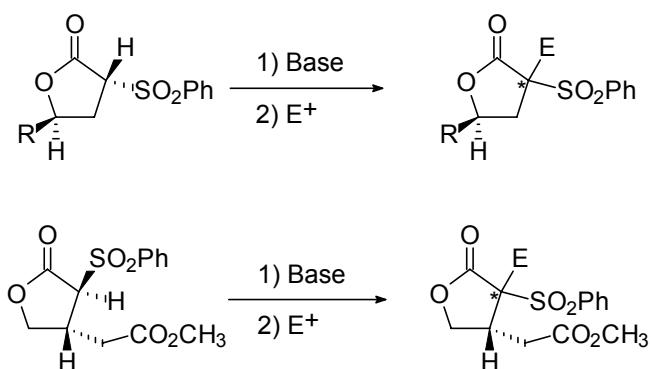
En el caso del propi lato de metilo, se obtuvo una mezcla 5 : 1 de los productos *E* y *Z* respectivamente. Mientras que en el caso del acrilato de metilo, manteniendo la reacción a -78 °C por 4 h, se obtiene el compuesto de adición de Michael **34**. Sin embargo, cuando la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, el enol cíclico **35** fue el único producto observado, el cual proviene de una adición de Michael seguido de una condensación de Dieckmann (Ensayo 7, **Tabla 3**). Sorprendentemente, cualquier intento por lograr una reacción de adición con compuestos carbonílicos fue infructuoso (Ensayo 8, **Tabla 3**).

La presencia de un grupo bencenosulfonil en la posición α a la lactona, es necesaria para observar este elevado grado de estereoselección. Así, cuando el carbanión fue generado del sulfuro **3** y tratado con bromuro de alilo en las mismas condiciones que para las sulfonas (HNa/DMF, 0 °C), se obtiene una mezcla de **36** y **37** en relación 45 : 55.



A la vista de estos resultados, emprendimos un estudio de los factores que influyen en el control de dicha reacción de alquilación, para lo cual preparamos sustratos más sencillos que nos sirvieran como modelos, para comprobar la influencia que los sustituyentes presentes en el anillo γ -lactónico tenían sobre la selectividad observada.²⁷

Así, preparamos sustratos que no presentan sustitución en β , ó en γ , sobre los que llevar a cabo las reacciones de alquilación, en nuestras condiciones estándar.



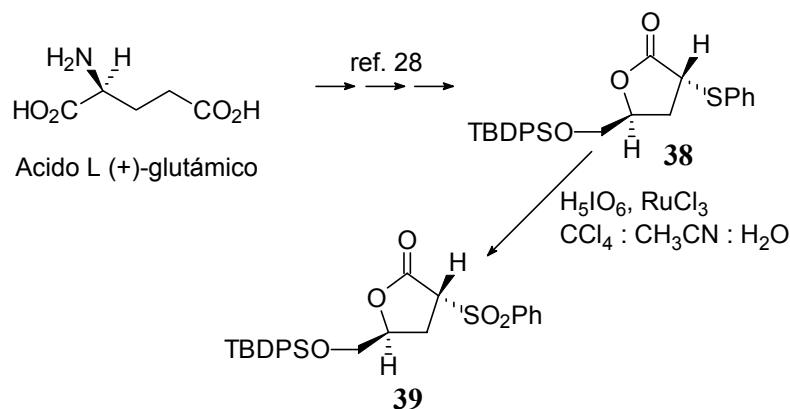
2.1.- Síntesis de γ -lactonas no sustituidas en β .

Partiendo del ácido L(+)-glutámico, y por procedimientos ampliamente descritos en la literatura,²⁸ se llegó al compuesto **38**, que se sometió a una reacción de oxidación con tetraóxido de rutenio, obtenido al mezclar el ácido peryódico con cantidades catalíticas de tricloruro de

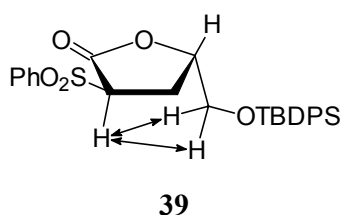
27.- Rodríguez, C. M.; Martín, T.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8081.

28.- (a) Taniguchi, M.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3547. (b) Ravid, U.; Silverstein, R. M.; Smith, L. R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449. (c) Wilson, L. J.; Liotta, D. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1948.

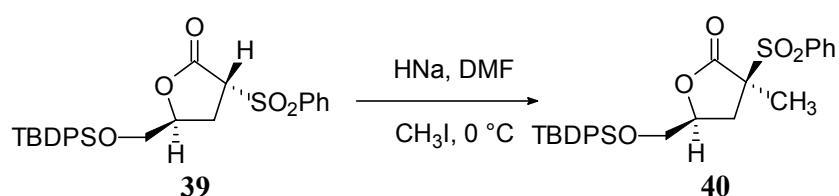
rutenio, en un sistema bifásico de disolventes (H_2O , CH_3CN y CCl_4)¹² para dar la α -bencenosulfonil- γ -lactona **39**, con un 91% de rendimiento.



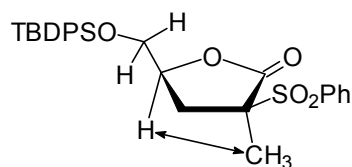
La estructura de **39** se estableció en base a los datos espectroscópicos, y su configuración relativa por experimentos ROESY. La configuración absoluta se determinó por el seguimiento del curso estereoquímico de las reacciones a partir del ácido L(+)-glutámico.



El producto **39** se sometió a una reacción de alquilación con yodometano, utilizando como base hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el compuesto **40**, como único producto, con un 68% de rendimiento.



La estructura del compuesto **40** quedó perfectamente determinada por sus datos espectroscópicos, y su configuración relativa por experimentos ROESY.

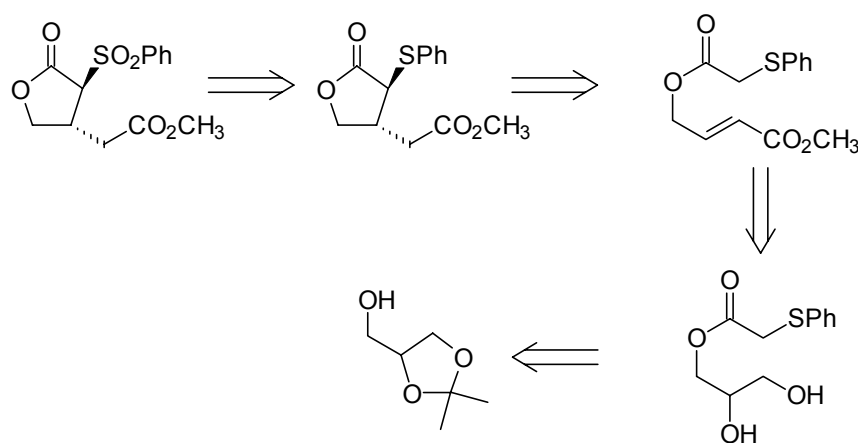


40

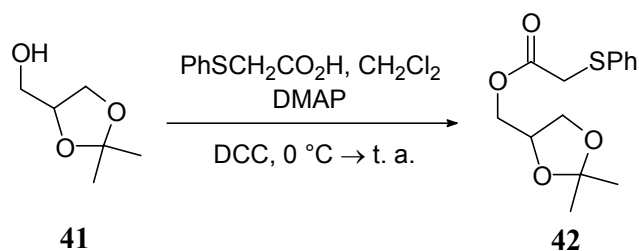
Como se puede observar, en la reacción se obtuvo el producto metilado **40** con inversión de la configuración del carbono en α al carbonilo, ubicándose el grupo metilo en disposición *trans* respecto al sustituyente en la posición γ de la lactona, a pesar de la presencia del grupo bencenosulfonil en α a la γ -lactona. Esta alquilación es un claro ejemplo del caso b en el **Esquema 5**.

2.2.- Síntesis de γ -lactonas no sustituidas en γ .

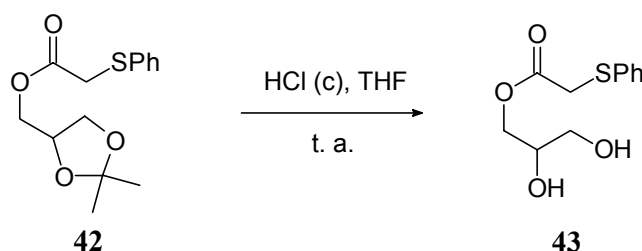
Una vez vista la influencia, que en el proceso de alquilación tiene un sustituyente en la posición γ de las lactonas, decidimos abordar la síntesis de este tipo de sustratos sin sustituyente en γ . En el siguiente esquema retrosintético podemos apreciar una vía posible de obtención de estos compuestos:



Partimos del (2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)metanol (**41**), que sometimos a una reacción de esterificación con el ácido feniltioacético en presencia de *N,N'*-diciclohexil-carbodiimina (DCC) y cantidades catalíticas de 4-*N,N*-dimetilamino-piridina (DMAP), en CH_2Cl_2 , a $0\text{ }^\circ\text{C}$,¹⁷ para dar el éster **42** con un rendimiento del 96%.

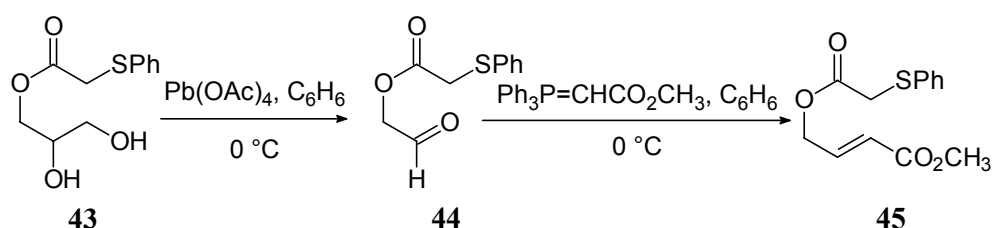


Para lograr la desprotección del acetónido-éster **42**, se emplearon varios métodos: ácido clorhídrico concentrado (catalítico) en CH_3OH ,²⁹ ácido *p*-toluensulfónico en THF, ácido *p*-toluensulfónico en CH_3OH ,³⁰ DOWEX® 50 W en H_2O a $70\text{ }^\circ\text{C}$,³¹ bromo en Et_2O ,³² etc., pero en todos ellos se obtienen rendimientos poco satisfactorios, siempre del orden del 60%, debido a que se producía una transesterificación con el CH_3OH cuando este se utilizaba como disolvente de la reacción ó hidrólisis del éster cuando se empleaba como disolvente el H_2O . Por suerte para nuestros propósitos, encontramos que el empleo de ácido clorhídrico concentrado (catalítico) en THF daba un resultado excelente, obteniéndose el diol-éster **43** con un 90% de rendimiento, en 30 min.

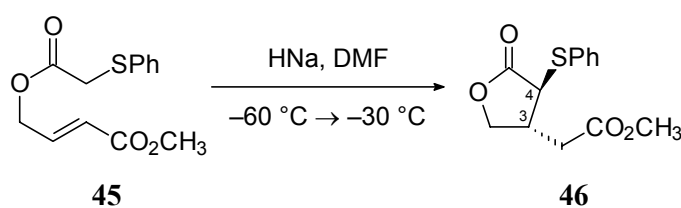


El diol **43** se sometió a una reacción de ruptura oxidativa con tetraacetato de plomo en benceno a $0\text{ }^\circ\text{C}$,⁸ para obtenerse el aldehído **44**, que sin previa purificación, dada su inestabilidad, se trató con el iluro carbometoximetiléntrifenilfosforano, en benceno, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el éster α,β -insaturado **45** (relación *E* : *Z*, 12 : 1) con un rendimiento del 83% a partir del diol **43**.

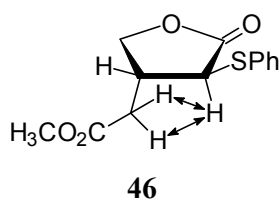
- 29.- (a) Parham, W. E; Anderson, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4187. (b) Van Boom, J. H.; Herschield, J. D. M.; Reese, C. B. *Synthesis* **1973**, 169. (c) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
- 30.- Ichihara, A.; Ubukata, M.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3473.
- 31.- Ho, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1623.
- 32.- de Belder, A. N. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, *20*, 219.



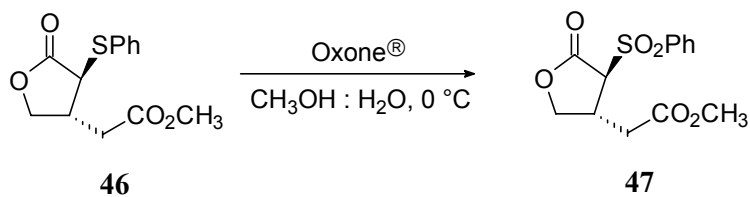
Así, se obtuvo el éster α,β -insaturado **45**, precursor deseado, que por una posterior adición de Michael intramolecular nos conducirá a la lactona sin el sustituyente en la posición γ . Así, el éster **45** se sometió a las condiciones de ciclación ya descritas por nosotros, es decir hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida entre $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y $-30\text{ }^\circ\text{C}$, para dar la *trans*-lactona **46** con un 70% de rendimiento, entendiéndose como *trans* a la disposición antiperiplanar, con respecto al anillo lactónico, de los hidrógenos localizados en los carbonos C3 y C4.



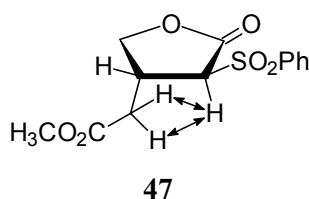
La estructura de la lactona **46** quedó perfectamente confirmada por sus datos espectroscópicos (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, E.M., E.M.A.R.), y su configuración relativa por experimento ROESY.



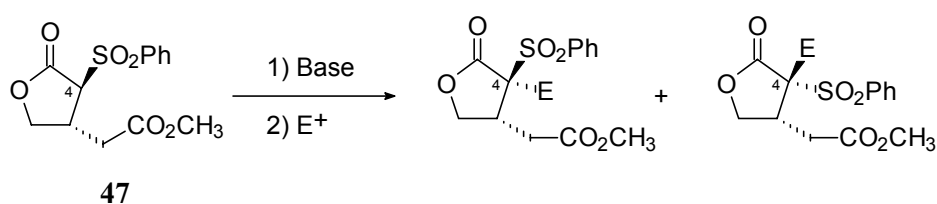
El compuesto **46** se oxidó empleando Oxone[®] ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) en $\text{CH}_3\text{OH} : \text{H}_2\text{O}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$,¹⁰ para obtener la *trans*-lactona **47** con un rendimiento del 95%.



La estructura de la α -bencenosulfonil- γ -lactona **47** quedó perfectamente determinada por sus datos espectroscópicos (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, E.M., E.M.A.R.) y su configuración relativa quedó determinada por experimento ROESY.

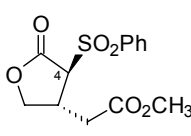
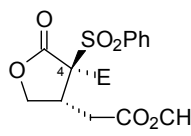
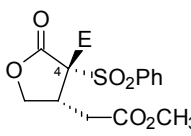
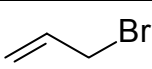


Una vez obtenida la α -bencenosulfonil- γ -lactona **47**, ésta se sometió a reacciones de alquilación con distintos agentes alquilantes (yodometano, bromuro de alilo, bromuro de bencilo, bromo acetato de metilo), para observar el curso estereoquímico de la reacción. En todos los casos se empleó *N,N*-dimetilformamida como disolvente y como base hidruro sódico, variándose únicamente la temperatura.



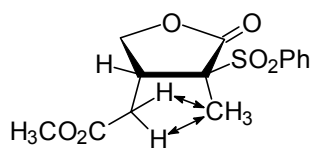
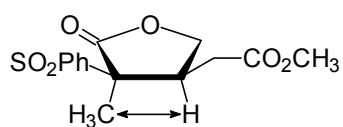
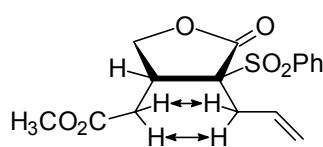
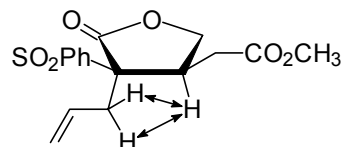
Los resultados obtenidos quedan reflejados en la **Tabla 4**. Así, podemos observar que a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ es cuando se producen las alquilaciones con mayor proporción en el producto de retención que en el producto de inversión. Las proporciones obtenidas no solo dependen de la temperatura, sino también del tipo de electrófilo. Mientras mejor electrófilo sea, más rápido transcurre la reacción y mayor es la proporción del producto de retención obtenida.

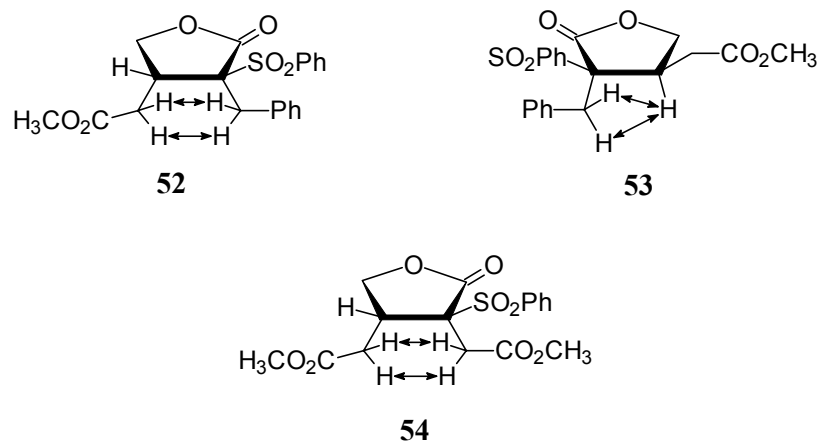
Tabla 4: Alquilación de α -bencenosulfonil- γ -lactonas no sustituidas en γ .

Sustrato	Electrófilos ^a (R-X)	Temp. (°C)	t. (h)	Producto de retención en C4	Producto de inversión en C4	Rend. %
 47						
	CH ₃ I	-30	1	100 48	- 49	90
	CH ₃ I	0 → t. a	0.1	9 48	1 49	90
		-30	5	5 50	1 51	85
	PhCH ₂ Br	-30	10	3 52	1 53	85
	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	-30	1	100 54	-	88

a) i) NaH, DMF, 15 min; ii) Electrónimo.

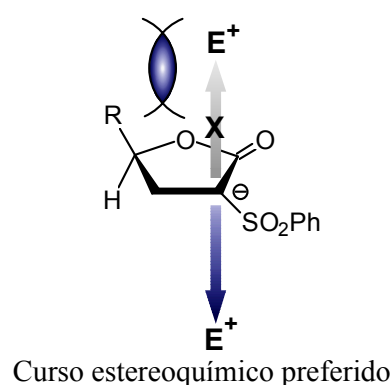
Las estructuras de todos estos productos fueron determinadas en base a sus datos espectroscópicos y las configuraciones relativas de los mismos fueron establecidas por experimentos NOE y/o ROESY. En todos los casos el producto mayoritario era el resultante de sustituir, por un electrónimo, el H en α al carbonilo, con retención formal de la configuración.

**48****49****50****51**

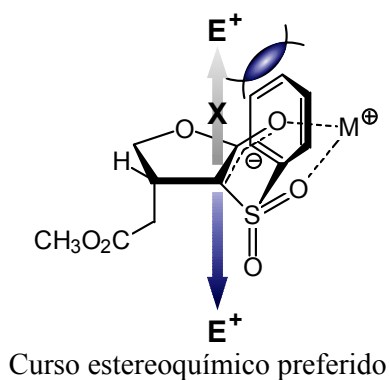


Por tanto, y a la vista de estos resultados, podemos concluir que:

- En las γ -lactonas que no presentan sustituyente en la posición β , la selectividad observada en las reacciones de alquilación, se debe al impedimento estérico que ejerce el grupo ubicado en la posición γ . Esto está en concordancia con lo observado en el caso b del **Esquema 5**.



- En las γ -lactonas que no presentan sustituyente en γ , el control de este tipo de reacciones se debe a la presencia del sustituyente en β . Este sustituyente debe obligar al grupo bencenosulfonyl a ubicarse *trans* al mismo, dirigiendo la entrada del electrófilo por la misma cara donde se encuentra el sustituyente que esta en la posición β . Se observa claramente que el electrófilo entra predominantemente por la cara “más impedida” del anillo γ -lactónico si solo tuviéramos en cuenta la presencia del sustituyente en la posición β . Esto es completamente opuesto a lo esperado y a lo observado en las alquilaciones de γ -lactonas (ver caso a del **Esquema 5**).



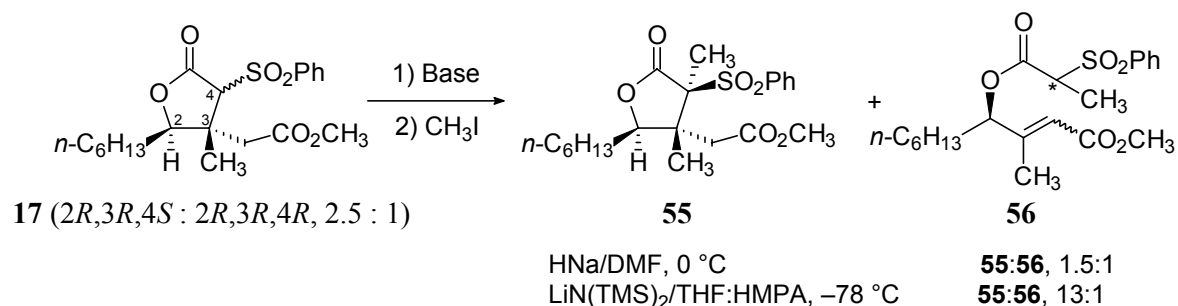
Por lo cual podemos afirmar que ambas caras del anión formado en α al carbonilo presentan una diferenciación estereoquímica suficiente para obtener mayoritariamente, y en algunos casos exclusivamente, uno de los dos posibles compuestos alquilados, aquel donde la reacción transcurre con un curso estereoquímico de **retención** en la configuración del carbono C4.

También hay que hacer mención, al hecho de que la velocidad de reacción que viene determinada tanto por la temperatura, como por la naturaleza del agente alquilante, juega un papel importante en el curso estereoquímico de la misma.

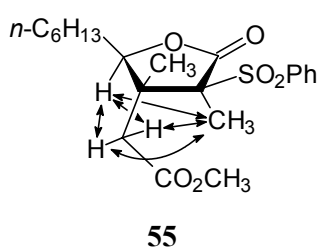
2.3.- Alquilaciones estereoselectivas de α -bencenosulfonil- γ -lactonas con alto grado de sustitución.

Nuestro propósito era ensayar las reacciones de alquilación, anteriormente mencionadas, sobre α -bencenosulfonil- γ -lactonas que presentaran mayor grado de sustitución para poder ponderar la influencia de los distintos sustituyentes en la estereoselectividad de la reacción, y así tener acceso a lactonas altamente sustituidas con absoluto control de la estereoquímica.

La lactona **17** (obtenida en el apartado 1.1), se alquiló con yodometano, según el método usual (NaH / DMF, 0 °C), para obtener una mezcla de dos productos **55** y **56** en proporciones 1.5 : 1, respectivamente. La reacción transcurrió con un 92% de rendimiento. El producto **56** (relación *E* : *Z*, 1 : 5) se genera debido al exceso de hidruro sódico, que produce una reacción de retro-Michael en el producto alquilado, ya que se obtiene una olefina trisustituida muy estable. Así, cuando la cantidad de base se controla mejor, con el empleo de la base *bis*-trimetilsililamiduro de litio en THF : HMPA (1 : 1) a -78 °C, las proporciones de los dos productos anteriores cambia notablemente, obteniéndose **55** y **56** en proporciones 13 : 1, con un 95% de rendimiento.

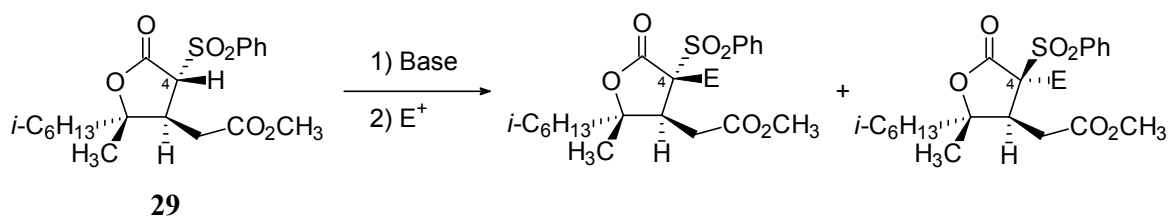


La estructura del compuesto **55** quedó perfectamente determinada por sus datos espectroscópicos y su configuración relativa, por experimentos ROESY y considerando que la configuración absoluta del carbono en el enlace C-O es *R*, de acuerdo a la estereoquímica prevista del epoxi-alcohol **11**, se pudo establecer la configuración absoluta del compuesto **55**.



Como se puede observar, al disminuir la temperatura y cambiar la base, logramos que la reacción de alquilación sea preferente respecto a la retro-Michael, con lo que obtenemos un excelente rendimiento del producto alquilado **55**, en donde el metilo entra por la cara α del anillo lactónico de acuerdo al comportamiento general observado en los casos anteriores.

Las alquilaciones también se realizaron con α -bencenosulfonyl- γ -lactonas que presentaban la posición γ totalmente sustituida. Así, el compuesto **29** (obtenido en el apartado 1.2) se sometió a reacciones de alquilación, empleando distintos agentes alquilantes (yodometano, bromuro de alilo, bromuro de bencilo, bromo-acetato de metilo), para observar el curso estereoquímico de la reacción. Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando hidruro sódico como base y *N,N*-dimetilformamida como disolvente, variando la temperatura.



Los datos de la **Tabla 5** reflejan los resultados obtenidos.

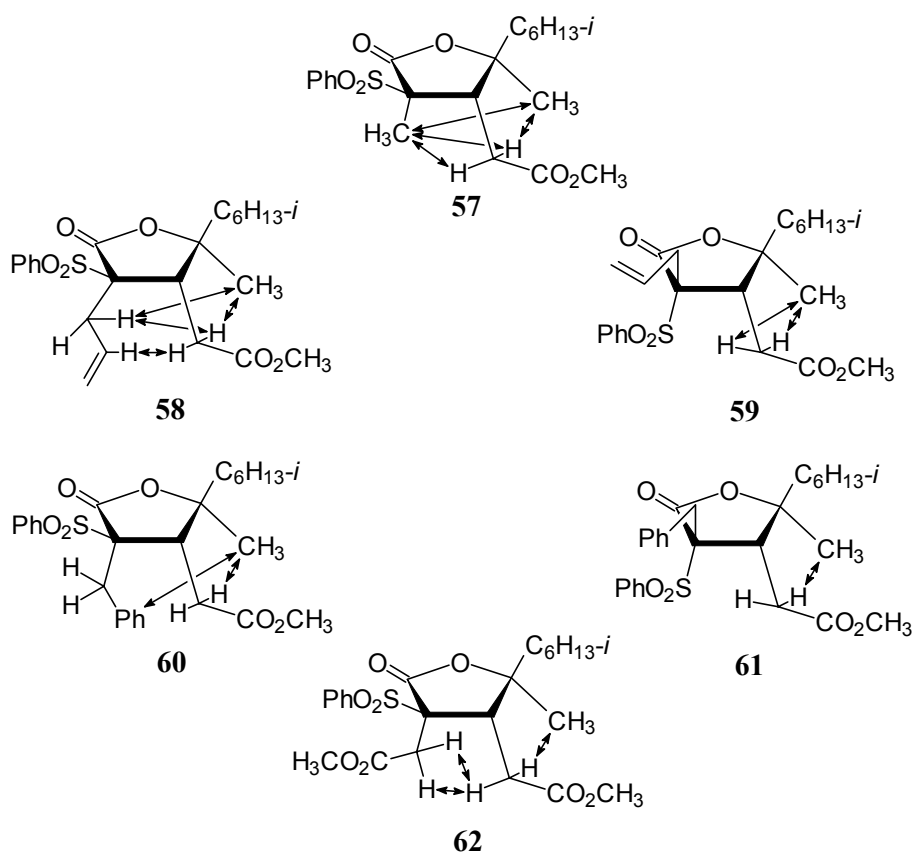
Tabla 5: Alquilaciones de las α -bencenosulfonyl- γ -lactonas totalmente sustituidas en γ .

Sustrato	Electrófilo ^a (R-X)	Temp. (°C)	t. (h)	Productos de retención en C4	Productos de inversión en C4	%
29						
	CH ₃ I	-30	1	100 57	-	98
		0	2	5 58	1 59	85
		t. a.	0.3	8 58	1 59	95
	PhCH ₂ Br	-30	16	1.5 60	1 61	80
		0	2	3 60	1 61	83
	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	-30	1	100 62	-	83

a) i) NaH, DMF, 15 min; ii) Electrófilo.

Podemos observar que cuando la reacción de alquilación es realizada con bromuro de alilo a 0 °C, se obtiene una proporción de producto de retención frente al de inversión de 5 : 1 en un periodo de 2 h, mientras que si dicha reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente se obtiene una proporción de 8 : 1, en un periodo de 0.3 h. Esto pone de manifiesto el hecho de que al disminuir la temperatura se disminuye la velocidad de reacción y esto genera un aumento del producto de inversión frente al de retención. Una situación similar ocurre con el bromuro de bencilo. Este hecho es opuesto a lo observado cuando el electrófilo es yodometano y bromoacetato de metilo, que actúa como mejores agentes alquilantes que los anteriores.

Sus estructuras quedaron confirmadas por sus datos espectroscópicos y su configuración relativa se determinaron por experimentos NOE y teniendo en cuenta que la configuración absoluta del carbono en el enlace C-O es *S*, de acuerdo con la estereoquímica del epoxi-alcohol **19**, se pudo determinar la configuración absoluta para todos estos compuestos.



En conclusión, en este apartado hemos podido determinar los factores que influyen en la alquilación estereoselectiva de los aniones de las α -bencenosulfonil- γ -lactonas. La citada reacción se ha podido extender a sistemas polisustituídos observándose el mismo curso estereoquímico, es decir, de retención formal de la configuración.

2.4.- Justificación teórica sobre la estereoselección de la alquilación en las α -bencenosulfonil- γ -lactonas.

El segundo objetivo de la investigación teórica se centra en la posible justificación del comportamiento en la alquilación en α al átomo de azufre (S), que muestran las sulfonas obtenidas por oxidación de los sulfuros.

Se conoce desde hace un cierto tiempo el hecho destacable de que los aniones de las sulfonas acíclicas, generados por abstracción de un protón emplazado sobre un C- α , retienen su configuración, y se han propuesto, según los casos, dos posibles justificaciones:³³ a) una configuración piramidal del centro carbaniónico, y b) un impedimento en la rotación del enlace C α -S en un sistema carbaniónico planar. En nuestro caso una estructura piramidal es difícilmente previsible, dada la posible deslocalización del centro negativo a través del grupo carboxilo en α . Con objeto de justificar los resultados observados, llevamos a cabo un análisis de la estabilidad de los aniones libres y asociados al metal, mediante los hamiltonianos AM1, PM3 y MNDO. El uso del MNDO es imprescindible si se quiere utilizar un metal alcalino parametrizado (el Li),³⁴ ya que los otros hamiltonianos sólo permiten su uso como "sparkles". Haciendo uso de este sistema (MNDO-Li), se incluyeron en el análisis una o dos moléculas de éter dimetílico como modelo de los posibles efectos del disolvente.

Un análisis de los rotámeros más destacados alrededor de los enlaces C_{Ar}-S-C₄-C₃ muestra la presencia, en todos los casos, de dos mínimos energéticos en los que el grupo fenilo se pliega hacia una u otra de las diastereocaras del anillo lactónico, como puede apreciarse en la **Tabla 6**.

En el caso de las sulfonas, las geometrías correspondientes a estos mínimos energéticos no difieren demasiado según el hamiltoniano utilizado, e incluso, de la parametrización o no del contraión metálico. El metal se asocia al oxígeno carbonílico de la lactona y a un oxígeno del grupo sulfónico, formando un anillo de seis miembros relativamente plano. La quelación impone al anillo bencénico una disposición plegada sobre la lactona que se ve mucho más relajada (aunque no suprimida) cuando se analiza el anión libre. La introducción de una o dos moléculas de éter sobre el anión de litio, tampoco supone una modificación apreciable ni en la geometría ni en la diferencia energética existente entre los dos mínimos (**Figura 3**). La barrera de

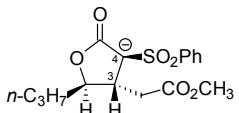
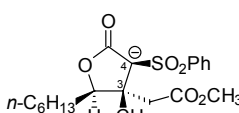
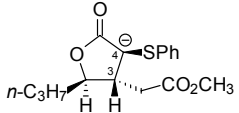
33.- Simpkins, N.S.; *Sulphones in Organic Synthesis*; Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 10, Pergamon Press, 1993 y referencias allí citadas.

34.- MOPAC toma estos parámetros del programa MNDOC, escrito por W. Thiel., QCPE # 438, Indiana University, 1982.

interconversión entre éstos se encuentra en el rango 8-9 kcal/mol, según los casos.

En conjunto, se aprecia en el conformero de menor energía una disposición del anillo bencénico que, colocado por la misma cara de la molécula que contiene al grupo propilo, protege selectivamente a ésta. Aún siendo el anión prácticamente plano, la alquilación debería realizarse por la cara opuesta originando así un producto con retención de la configuración.

Tabla 6: Alquilación de las lactonas. Estructura del anión en α al azufre.

Carbanión	Contraión	Hamilton.	Ph-S-C4-C3 (°) ^a	ΔH (kcal/mol)	ΔE^b (kcal/mol)
 Carbanión de 32	Na	AM1	-84.10	-342.47	
	--	AM1	100.43	-341.24	1.23
	--	AM1	-106.50	-279.75	
	Na	PM3	117.67	-279.40	0.35
	Na	PM3	-73.27	-332.72	
	Na	MNDO	89.40	-331.40	1.32
	Na	MNDO	-51.78	-199.54	
	Li	MNDO	85.00	-198.15	1.39
Li	MNDO	-59.10	-126.66		
Li+1éter	MNDO	81.34	-125.15	1.51	
Li+1éter	MNDO	-60.40	-192.95		
Li+2éter	MNDO	82.70	-191.54	1.41	
Li+2éter	MNDO	-58.33	-251.57		
Li+2éter	MNDO	82.24	-250.03	1.54	
 Carbanión de 17	Na	AM1	-94.20	-361.48	
	--	AM1	99.61	-360.70	0.78
	--	AM1	-108.88	-299.18	
	--	MNDO	118.40	-298.79	0.39
	--	MNDO	-129.44	-141.18	
	Li	MNDO	135.33	-140.93	0.25
	Li	MNDO	-78.00	-129.81	
	Li	MNDO	81.86	-129.24	0.57
Li+1éter	MNDO	-79.96	-196.14		
Li+1éter	MNDO	83.39	-195.57	0.57	
Li+2éter	MNDO	-79.23	-254.61		
Li+2éter	MNDO	82.53	-254.06	0.55	
 Carbanión de 3	Na	AM1	-89.19	-258.65	
	--	AM1	96.64	-258.17	0.48
	--	AM1	-87.15	-200.49	
	Na	PM3	94.47	-200.23	0.26
	Na	PM3	-83.87	-253.31	
	Na	PM3	94.28	-252.45	0.76
	Na	MNDO	-84.22	-249.69	
	Na	MNDO	96.89	-248.65	1.04
Li	MNDO	-148.50	-187.31		
Li	MNDO	154.06	-187.48	-0.17	
Li+1éter	MNDO	-147.21	-250.62		
Li+1éter	MNDO	152.97	-250.77	-0.15	
Li+2éter	MNDO	-147.19	-302.51		
Li+2éter	MNDO	152.94	-302.66	-0.15	

a) Angulos diedros para los rotámeros con valor energético más bajo. b) Diferencia de energía entre los dos rotámeros de menor energía.

Los resultados obtenidos para el anión de la sulfona **17**, más compleja, son totalmente análogos a los comentados, con la única salvedad de una menor diferencia energética entre los mínimos.

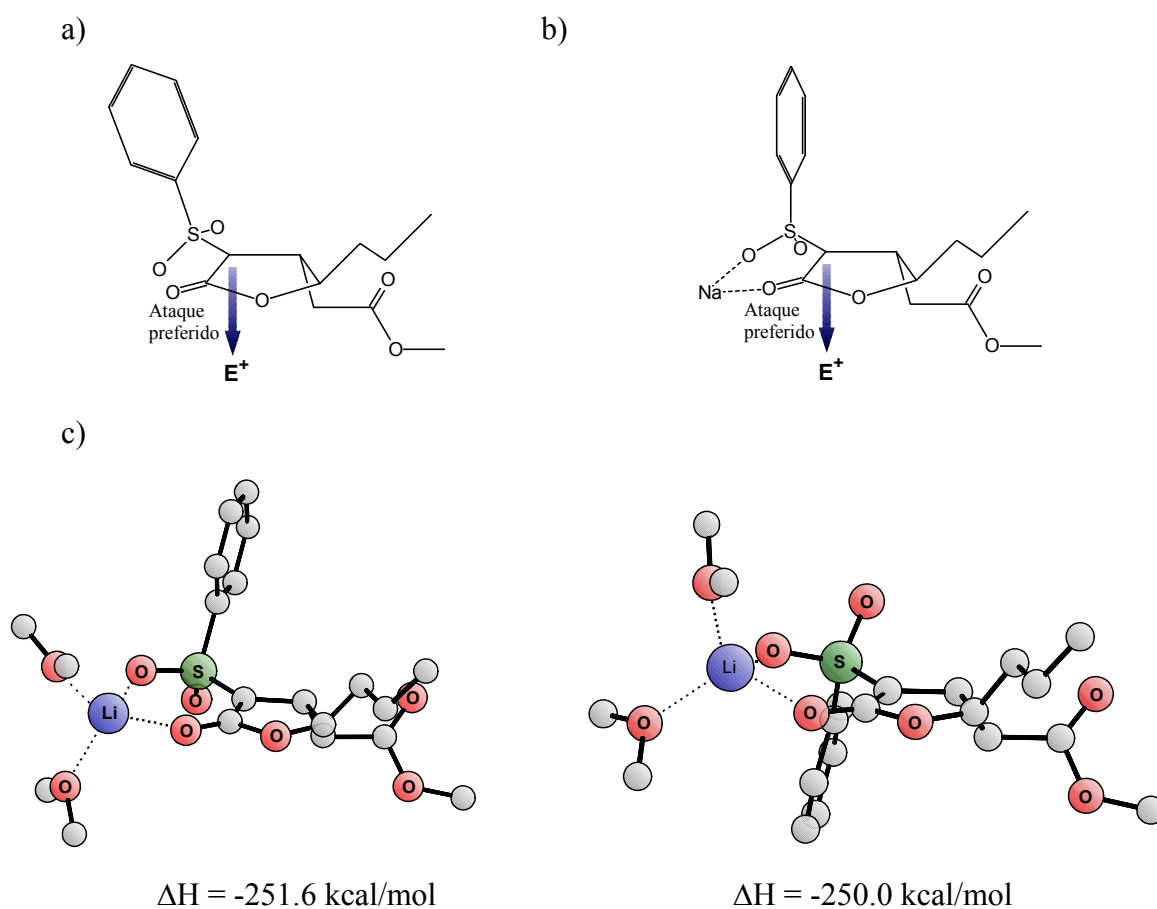


Figura 3

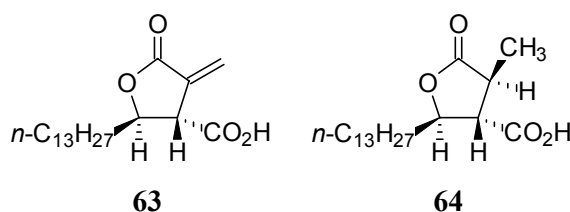
a) Confórmero de menor energía para el anión libre de la sulfona **32** (Tabla 6) (MNDO/AM1) b) Idem para el sistema anión-metal sparkles (MOPAC/AM1) c) Los dos confórmeros de menor energía más destacados para el sistema anterior litiado (MOPAC/MNDO).

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, podemos considerar que los cálculos semiempíricos proporcionan un método de análisis cualitativamente correcto para predecir tanto la diastereoselectividad observada en las ciclaciones de Michael, conducentes a la formación de sistemas γ -lactónicos diversamente sustituidos, del tipo descrito, así como de las reacciones de alquilación efectuadas sobre los aniones generados por deprotonación de dichos sistemas.

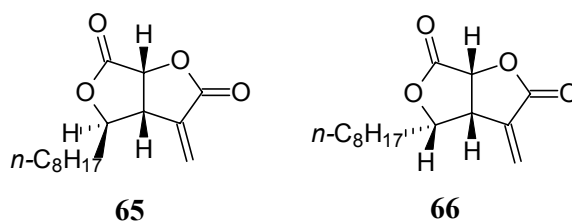
3.- Aplicación de la metodología desarrollada en la síntesis de productos naturales.

Una vez estudiado todos los aspectos que influyen en la ciclación y en la alquilación, el siguiente paso será aplicar la metodología desarrollada a la obtención de productos naturales que presenten importantes actividades biológicas. Teniendo en cuenta esto último hemos decidido llevar a cabo la síntesis de los siguientes compuestos, en sus formas enantioméricas naturales:

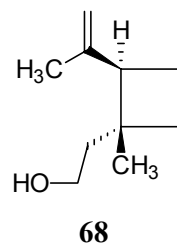
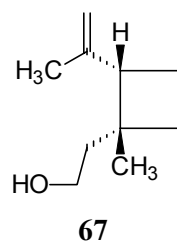
- a) Ácidos protolichesterínico **63** y rocellárico **64**. Ambos forman parte de la familia de productos naturales llamada ácidos paracónicos. El primero de ellos es un antibiótico antitumoral.



- b) El avenaciolido **65** y el isoavenaciolido **66**. Los dos son productos naturales aislados de las especies *Aspergillus* y *Penicillium*. El primero de ellos es un fungicida.

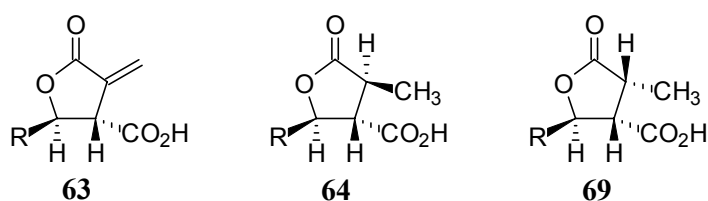


- c) El gradisol **67** y el fraganol **68**. El primero es el componente principal de la feromona del gorgojo del algodón, *Anthonomus grandis* Boheman, que produce serios daños en las cosechas de algodón del Sur de los Estados Unidos de América. El segundo, es una esencia producto natural aislado de las raíces de la *Artemisia Fragrens* Willd.



3.1.- Síntesis de ácidos paracónicos.

Los ácidos paracónicos son un conjunto de compuestos naturales caracterizados por la presencia de una γ -lactona altamente sustituida, en cuya posición β presentan un grupo carboxílico. Esta familia de productos poseen importantes actividades biológicas de gran interés farmacológico. Especialmente notables son aquellos productos que tienen un metileno en la posición α , como en los casos del metilenolactosino (**63**) ($R = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$) y del ácido protolichesterínico (**63**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) que son antibióticos antitumorales, o los que poseen, en dicha posición, un metilo, como en los ácidos rocellárico (**64**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) y dihidroprotolichesterínico (**69**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$).



En este apartado de la presente memoria vamos a abordar la síntesis de los ácidos rocellárico, protolichesterínico y dihidroprotolichesterínico.³⁵

El ácido rocellárico (**64**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) es un producto natural que fue aislado del líquen *Roccellaria mollis*,³⁶ y su estructura fue determinada por Huneck y Follmann.³⁷ Como se puede observar es una γ -lactona que presenta una cadena lineal saturada de trece átomos de carbono en la posición γ , un metilo en α y un grupo carboxílico en β , este último se ubica en la cara opuesta a los otros dos, manteniéndose así una disposición *trans* entre los sustituyentes vecinos del anillo lactónico.

El ácido protolichesterínico (**63**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) es un producto natural que fue aislado a principios de siglo por Zopf de varias especies de *Cetraria*,³⁸ su estructura fue elucidada por Asahina y Asano veinticinco años más tarde.³⁹ Hay que destacar el hecho de que ambas formas dextro y levorrotatoria han sido obtenidas de diferentes fuentes de *Cetraria*.³⁸⁻⁴⁰ La forma dextrorrotatoria [enantiómero de **63** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$)] ha sido encontrada por diversos grupos en

35.- Martín, T.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6450.

36.- Hesse, O. J. *Prakt. Chem.*, **1898**, *57*, 232.

37.- Huneck, S.; Follmann, G. *Z. Naturforsch. B* **1967**, *22*, 666.

38.- Zopf, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *324*, 39.

39.- Asahina, Y.; Asano, M. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1927**, *539*, 1.

40.- Asahina, Y.; Yanagita, M. *Chem. Ber.* **1936**, *69*, 120.

especies de *Parmelia*.⁴¹ El ácido protolichesterínico es probablemente el miembro más conocido de las lactonas de los ácidos grasos. Estructuralmente se caracteriza por poseer una cadena lineal saturada de trece átomos de carbono en la posición γ , en α presenta un metileno y el grupo carboxílico en β , característico de los ácidos paracónicos. Los grupos localizados en β y en γ se encuentran en disposición *trans* uno con respecto al otro. La síntesis de este tipo de compuestos presenta una gran dificultad debido a la facilidad con la que se isomeriza el doble enlace *exo*-cíclico a posiciones internas, para dar un butenólido cuyo doble enlace se encuentra doblemente conjugado tanto con el grupo carboxílico del ácido como con el grupo carboxílico de la lactona.⁴²

El ácido dihidroprotolichesterínico (**69**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) no es un producto natural, pero ha sido obtenido a partir del ácido protolichesterínico por hidrogenación catalítica.⁴³ Como se puede observar, en este compuesto el metilo ubicado en α se encuentra en disposición *cis* con respecto al grupo carboxílico y *trans* con respecto a la cadena lineal saturada que esta en la posición γ .

Debido al gran interés que han suscitado las actividades biológicas de estos compuestos, en los últimos años, varios grupos de investigación han abordado la síntesis de los mismos.⁴⁴ En la mayoría de estas síntesis se observan dificultades en el control de la estereoselección y en el número de etapas empleadas, siendo además algunas de ellas con bajo rendimiento y de difícil extrapolación a grandes escalas.

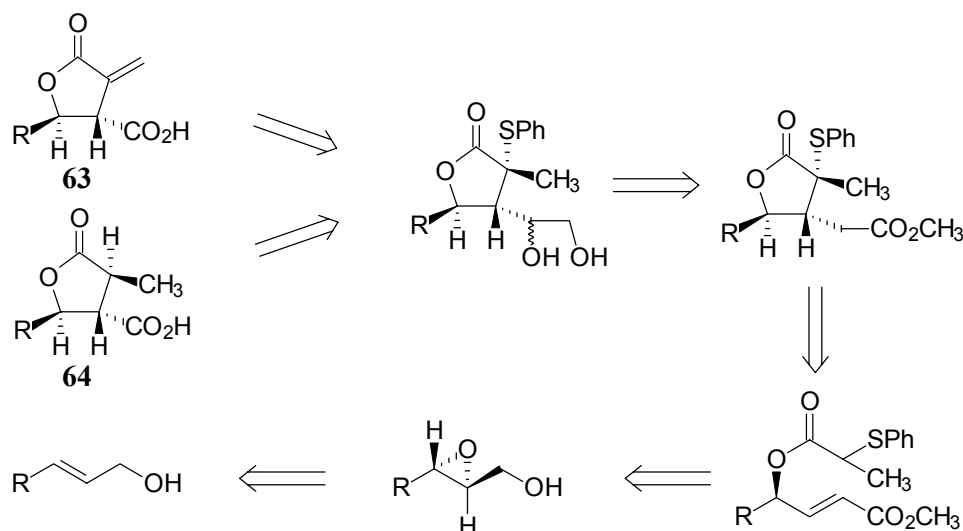
Para poder llevar a cabo la síntesis de estos compuestos, nos planteamos el siguiente esquema retrosintético:

41.- Shah, L. G. *J. Ind. Chem. Soc.* **1954**, *31*, 253.

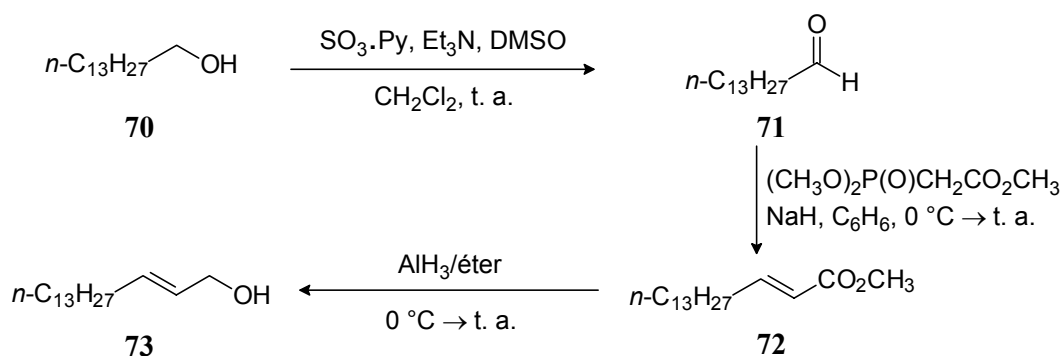
42.- van Tamelen, E. E.; Bach, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3079.

43.- Asano, M.; Azumi, T. *Ber. Dt. Chem. Soc.* **1935**, *68*, 995.

44.- Síntesis del metilenolactosino: (a) de Azevedo, B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567. (b) Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 231. (c) Zhu, G.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1087. Síntesis del ácido protolichesterínico: (d) de Azevedo, B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537. (e) Sibi, M. P.; Deshpande, P. K.; La Loggia, A. J. *Synlett* **1996**, 343. Síntesis del ácido rocellárico: (f) Mulzer, J.; Salimi, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 457. y la ref. 43(e).



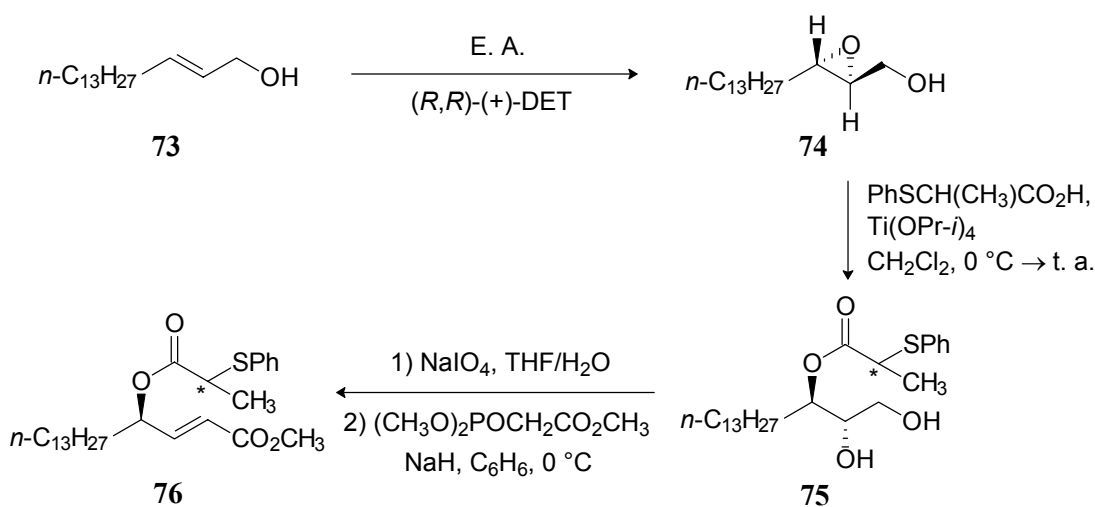
El tetradecanol comercial (**70**), se oxidó con el complejo trióxido de azufre-piridina al correspondiente aldehído **71**,⁴⁵ que sin previa purificación se sometió a reacción de Wittig-Horner con el iluro de dimetilfosfonoacetato de metilo,⁹ obteniéndose el éster α,β -insaturado **72** ($E : Z > 20 : 1$) con un 88% de rendimiento a partir de **70**. A continuación se redujo **72** al alcohol alílico **73**, con un 92% de rendimiento, utilizando hidruro de aluminio en éter (preparado con hidruro de aluminio y litio, y tricloruro de aluminio).



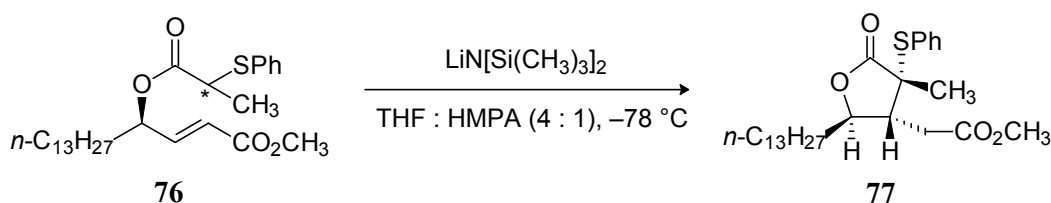
El alcohol alílico **73** se epoxidó por el método de Katsuki-Sharpless,² utilizando como auxiliar quiral (*R,R*)-(+)-tartrato de dietilo, obteniéndose el (2*S*,3*S*)-2,3-epoxialcohol **74** (78% de rendimiento, con un elevado exceso enantiomérico, ee > 95%, determinado mediante los ésteres de Mosher).⁷ Dicho epóxido fue abierto regioselectivamente, (C3 : C2 > 100 : 1), con ácido 2-feniltiopropiónico asistido por tetraisopropóxido de titanio,¹ para dar los diol-ésteres **75**, que sin previa purificación se sometieron a ruptura oxidativa para dar los aldehídos que se homologaron en dos átomos de carbono por medio de la reacción de Wittig-Horner con el iluro del

45.- Parikh, J.; Doering, von E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

dimetilfosonoacetato de metilo,⁹ dando los ésteres α,β -insaturado **76** ($E : Z > 20 : 1$) con un 74% de rendimiento a partir del epóxido **74**.



El éster α,β -insaturado **76** se disolvió en THF : HMPA (4 : 1), se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se trato con la base *bis*-trimetilsililamiduuro de litio, dando lugar a la γ -lactona **77**, con un rendimiento del 91%.

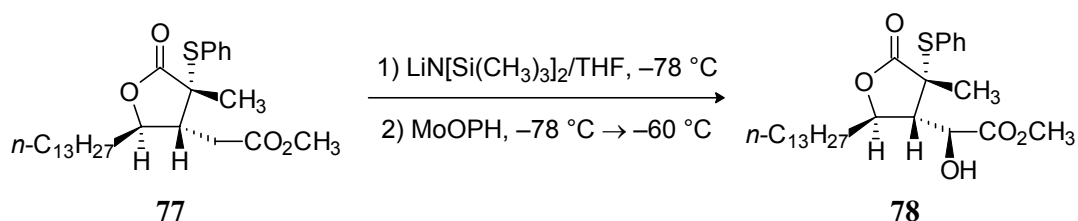


Como puede observarse, la lactona **77** presenta los sustituyentes con la adecuada estereoquímica, si la comparamos con los productos naturales **63** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) y **64** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$). Afortunadamente, la disposición espacial que presenta el grupo fenilitio, en la posición α de la lactona, es la necesaria para la obtención del metileno *exo*-cíclico vía oxidación a sulfóxido y eliminación pirolítica del mismo.

La γ -lactona **77** se trato con la base *bis*-trimetilsililamiduuro de litio (generada *in situ* con hexametildisilazano y *n*-butil litio) en THF, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el enolato del éster metílico, el cual se trató con el complejo oxidiperoxomolibdeno-piridina-HMPA (MoOPH),⁴⁶ obteniéndose el α -hidroxi-éster **78** en un 85% de rendimiento como un solo estereoisómero detectado por

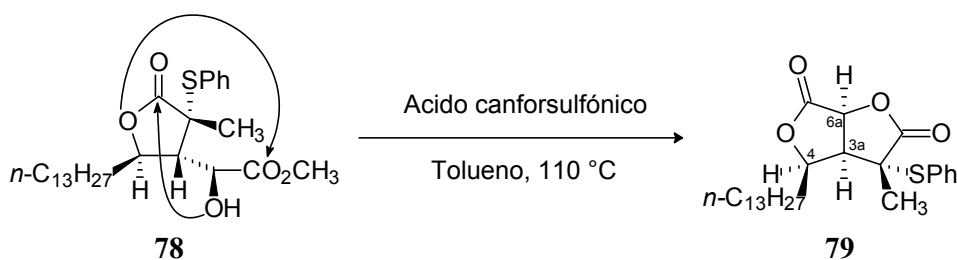
46.- Vedejs, E.; Larsen, S. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 127.

RMN- ^1H . Sin embargo, la estereoselectividad observada, en la reacción de hidroxilación, carece de relevancia para la síntesis de los ácidos paracónicos, pero será muy útil a la hora de abordar la síntesis de las *bis*-lactonas fusionadas tales como el avenaciolido (**65**) y el isoavenaciolido (**66**) (ver apartado 3.2).



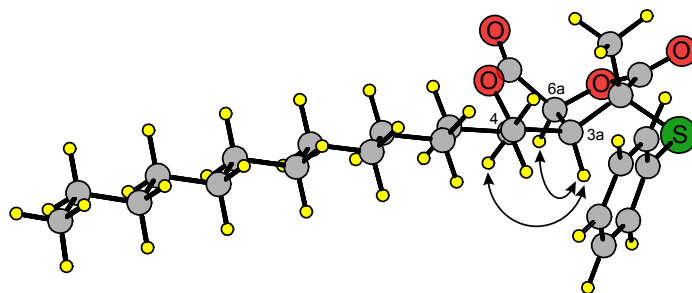
Todos los intentos por llevar a cabo, en un solo paso, las reacciones de ciclación del éster α,β -insaturado **76** seguida de la hidroxilación en α al metil éster, para obtener el α -hidroxi-éster **78** de manera directa, fueron infructuosos. La idea consistía en atrapar el anión generado después de que tenga lugar la reacción de ciclación (**Esquema 4**, pag. 24).

La determinación de la estereoquímica del nuevo centro asimétrico formado, se pudo establecer por medio de estudios NOE llevados a cabo sobre la *bis*-lactona **79**, que se obtuvo por una doble transesterificación al tratar el α -hidroxi-éster **78** con cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico en tolueno a reflujo.⁴⁷

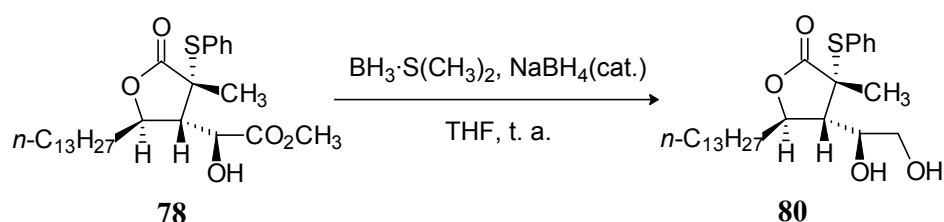


Así, la irradiación del protón localizado en el carbono C3a muestra NOE con los protones ubicados en los carbonos C6a y C4. La disposición *cis* de los protones que se encuentran en la fusión de los dos anillos de γ -lactona, es decir, los protones ubicados en los carbonos C3a y C6a se confirmó por el efecto NOE obtenido en el protón C3a al irradiarse el protón localizado en el carbono C6a.

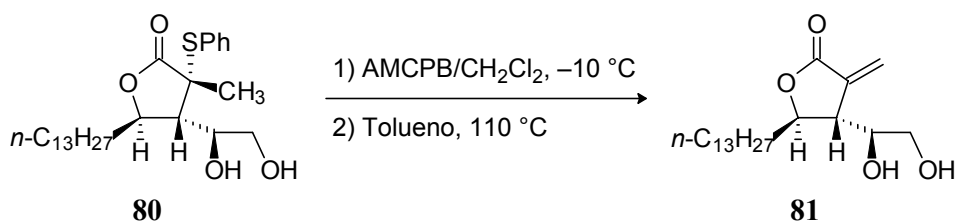
47.- (a) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3345. (b) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2228.



La reducción del α -hidroxi-éster **78** al diol **80** se llevó a cabo con la mezcla de borohidruro sódico (catalítico) y complejo borano-dimetil sulfuro en THF, con un rendimiento del 92%, sin afectar para nada el carbonilo de la lactona.⁴⁸



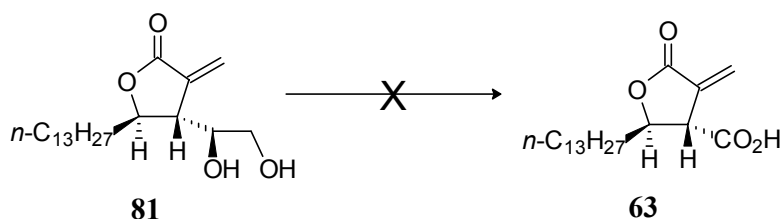
El diol **80** se utilizó de manera divergente. Así, para llevar a cabo la obtención del ácido protolichesterínico, el diol **80** se trató con un equivalente del ácido *meta*-cloroperbenzoico en CH_2Cl_2 , para oxidar el sulfuro a sulfóxido, el cual se sometió a reflujo en tolueno para dar el compuesto **81** que presenta el metileno *exo*-cíclico en la posición α de la γ -lactona.



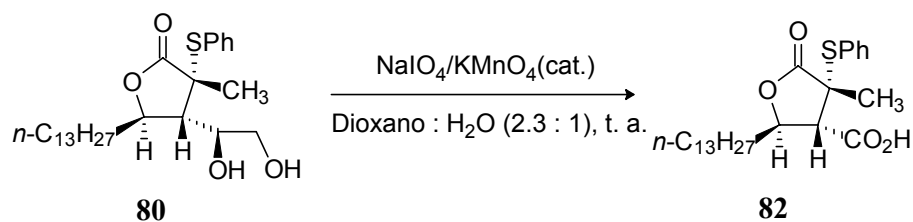
Los intentos de llevar a cabo la ruptura oxidativa del diol **81** hasta el ácido y de esta forma obtener el ácido protolichesterínico (**63**), fueron infructuosos. Estos ensayos se llevaron a cabo con distintos reactivos tales como: peryodato sódico y cantidades catalíticas de

48.- Saito, S.; Hasegana, T.; Inada, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1384.

permanganato potásico,⁴⁹ tetraóxido de rutenio, generado con peryodato sódico y cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio,⁵⁰ etc., obteniéndose en todos ellos una mezcla inseparable de productos.



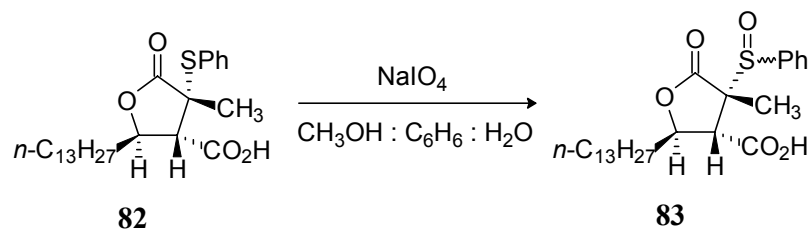
A la vista de estos resultados infructuosos, tuvimos que cambiar la secuencia de reacciones. Así el diol **80**, se sometió a ruptura oxidativa con peryodato sódico y cantidades catalíticas de permanganato potásico en un sistema bifásico de dioxano : agua (2.3 : 1) a temperatura ambiente, para dar el ácido **82**, con un 83% de rendimiento, sin que se afectara el grupo feniltio.



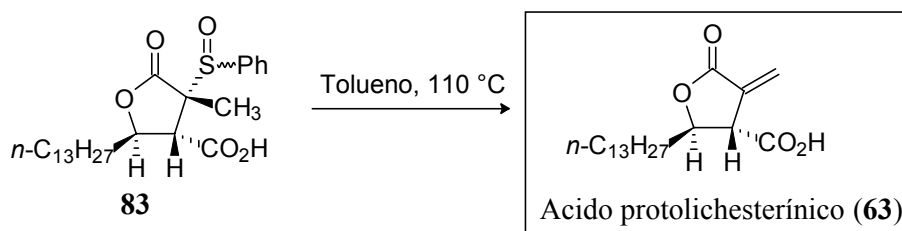
El ácido **82** se trató con un equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico en CH_2Cl_2 , con la intención de oxidar el sulfuro a sulfóxido, pero los rendimientos fueron muy bajos, posiblemente por la presencia de un ácido carboxílico en la molécula de partida. Otros métodos de oxidación de sulfuros a sulfóxidos fueron empleados, pero en todos ellos se obtenían mezclas de sulfóxido y de sulfona. Afortunadamente, encontramos que el uso de peryodato sódico en una mezcla heterogénea de solventes ($\text{CH}_3\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : \text{H}_2\text{O}$), conducía al deseado sulfóxido **83** con un 55% de rendimiento, sin que se produjera sobre-oxidación hasta la sulfona.

49.- Lemieux, R. U.; von Rudloff, E. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701.

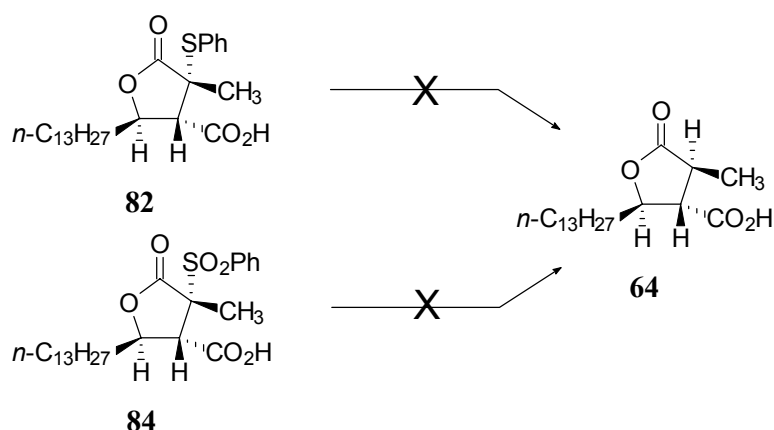
50.- (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martín, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936. (b) Nuñez, M. T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928.



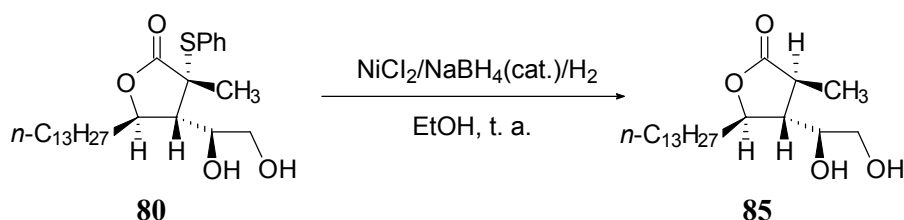
Finalmente, la eliminación térmica del grupo sulfóxido, en tolueno a reflujo, nos condujo al ácido (+)-protolichesterínico (**63**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$), con un 85% de rendimiento, p. f. 103 - 104 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +14.2$ (c 0.95, CHCl_3) [valores de la literatura para el enantiómero,^{44d} p. f. 103 - 105 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15$ (c 1, CHCl_3)].



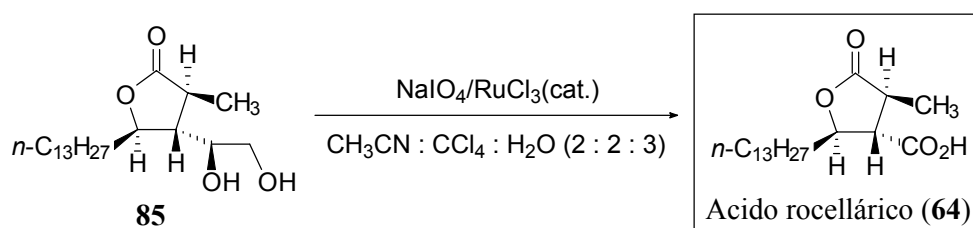
Para llevar a cabo la síntesis del ácido rocellárico (**64**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) se usó el mismo intermedio **80**. Inicialmente intentamos seguir la misma secuencia de reacciones llevadas a cabo para la obtención del ácido protolichesterínico (**63**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$), es decir, ruptura oxidativa con peryodato sódico y cantidades catalíticas de permanganato potásico, para así obtener el ácido **82**. Sin embargo, los diferentes intentos de eliminar el grupo feniltio, con la reacción de Níquel/Raney o reacciones análogas a esta, fueron infructuosos. Igualmente el intento de eliminar el grupo fenilsulfona del compuesto **84** (obtenido al tratar el diol **80** con exceso de tetraóxido de rutenio, obtenido con peryodato sódico y cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio) por medio de amalgama de sodio $\text{Na}(\text{Hg})$, no fue exitoso.



A la vista de estos resultados, tuvimos que variar la secuencia de reacciones para poder obtener el ácido rocellárico (**64**). Así, el diol **80**, se sometió a una reacción de desulfuración con una mezcla de cloruro de níquel y borohidruro sódico bajo atmósfera de hidrógeno, para dar el diol desulfurado **85**, con un rendimiento del 82%.⁵¹ Hay que destacar el hecho de que la eliminación del grupo feniltio ocurre de manera estereoselectiva, obteniéndose una γ -lactona en la que los sustituyentes vecinos ubicados en el anillo lactónico guardan una relación *trans* entre sí.

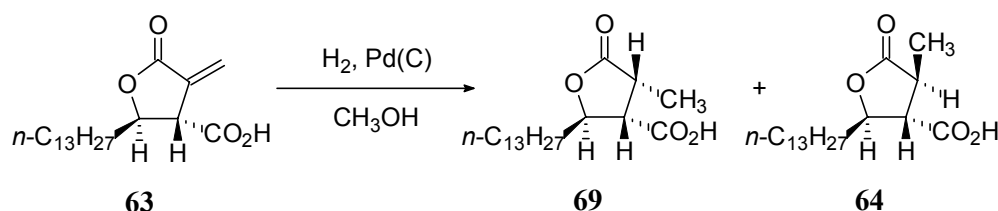


La ruptura oxidativa del diol **85**, usando peryodato sódico y cantidades catalíticas de permanganato potásico o tetraóxido de rutenio obtenido con peryodato sódico y cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio, permitió obtener el deseado (+)-ácido rocellárico (**64**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$), p. f. 108 - 109 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.2$ (c 1.6, CHCl_3) [lit.,^{44f} p. f. 110 - 111 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +24$ (c 1.37, CHCl_3)], con un 90% de rendimiento.

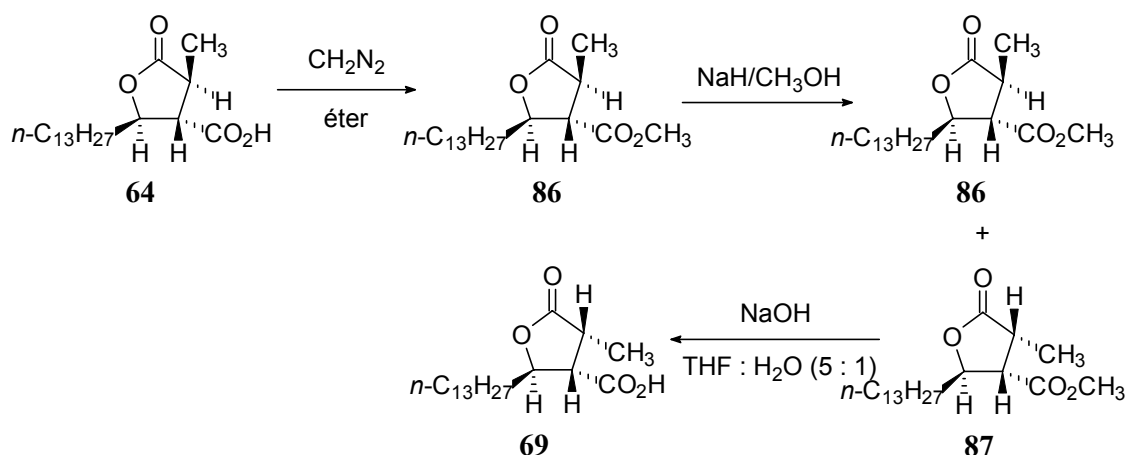


51.- Flippin, L. A.; Dombroski, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2977.

Finalmente, el ácido dihidroprotolichesterínico (**69**) ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) se obtuvo a partir tanto de **63** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) como de **64** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$). Así, el compuesto **63** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) se sometió a hidrogenación catalítica usando paladio depositado sobre carbono, obteniéndose, con un 95 % de rendimiento, una mezcla fácilmente separable, por cromatografía, de los compuestos **69** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) y **64** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) en una proporción de 6 : 1.

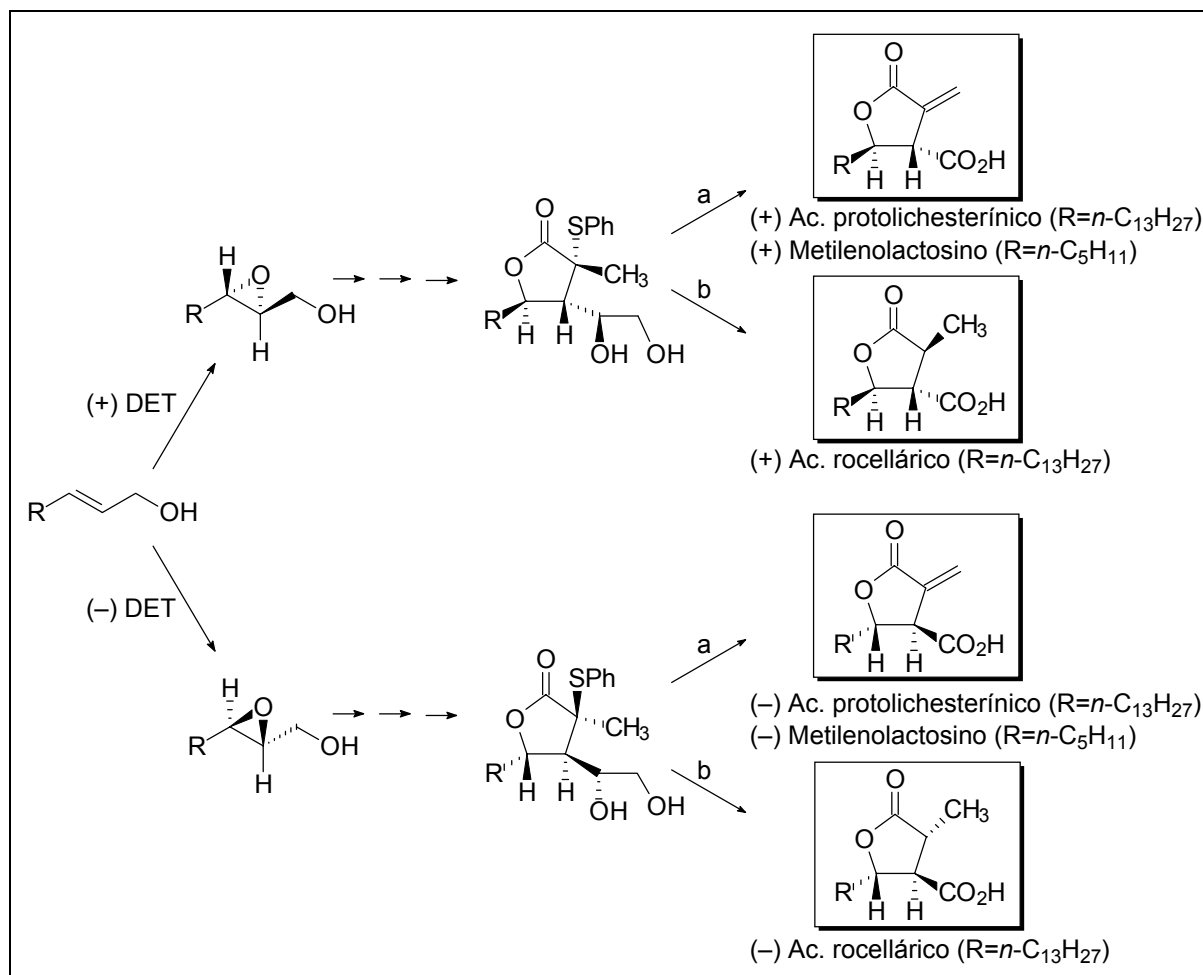


Por otro lado, también es posible obtener **69** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$) a partir de **64** ($R = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$), sin más que tratar el éster metílico del ácido rocellárico **86** (obtenido a su vez del ácido por medio de una esterificación con diazometano en éter), bajo condiciones básicas con metóxido sódico en CH_3OH a $60\text{ }^\circ\text{C}$, para dar la mezcla equimolecular de los dos ésteres metílicos **86** y **87**. Posterior hidrólisis básica del éster **87** nos condujo al ácido (+)-dihidroprotolichesterínico (**69**), p. f. $101 - 102\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41.5$ ($c\ 0.55$, CHCl_3) [lit.,^{44f} p. f. $106\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.6$ ($c\ 2.54$, CHCl_3)].



Como se puede observar hemos desarrollado una metodología corta, general y eficiente, para la síntesis de este tipo de compuestos que presentan diversas actividades biológicas. Este método nos permite realizar la síntesis de ambos enantiómeros, con la simple elección del tartrato adecuado en la reacción de epoxidación asimétrica del alcohol alílico **73**, manteniendo además el exceso enantiomérico a lo largo de la secuencia de reacciones. Esta estrategia al ser

divergente nos permite la síntesis de uno u otro compuesto según convenga a partir de un precursor común. Por otra parte, es posible aplicar esta metodología a la síntesis del metilenolactosino (**63**) ($R = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$), simplemente eligiendo el alcohol alílico correspondiente, es decir, el (*E*)-2-octenol (**Esquema 7**).

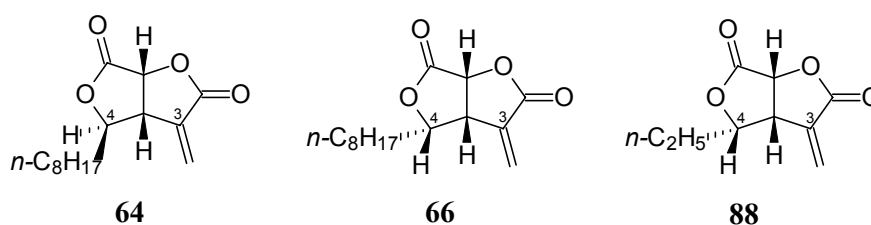


Esquema 7

- a) i) NaIO₄, KMnO₄ (cat.), Na₂CO₃, dioxano : H₂O (2.3 : 1); ii) NaIO₄, CH₃OH : C₆H₆ : H₂O (8 : 0.25 : 2);
iii) Tolueno, reflujo (110 °C).
- b) i) NiCl₂, NaBH₄, H₂, EtOH; ii) NaIO₄, RuCl₃ (cat.), CH₃CN : CCl₄ : H₂O (2 : 2 : 3).

3.2.- Síntesis de avenaciolido e isoavenaciolido.

El avenaciolido (**65**),⁵² el isoavenaciolido (**66**)⁵³ y el etisolido (**88**)⁵³ son un conjunto de metabolitos secundarios aislados de los cultivos de las especies *Aspergillus* y *Penicillium*, que muestran diversas y potentes actividades biológicas. Estos compuestos se caracterizan fundamentalmente por la presencia de un sistema, poco usual, de α -metileno-*bis*-(γ -lactona), que contiene tres centros asimétricos. El isoavenaciolido (**66**) es el epímero del avenaciolido (**65**), en la posición C4, mientras que el etisolido (**88**), presenta la misma configuración que el isoavenaciolido (**66**), pero en la posición C4 el sustituyente es un radical etilo, en lugar del *n*-octilo.



En este apartado de la presente memoria vamos a discutir la síntesis del avenaciolido (**65**) y del isoavenaciolido (**66**).⁵⁴

El avenaciolido (**65**) fue aislado por primera vez de la *Aspergillus avenaceus* por Turner^{52a} y colaboradores, y posteriormente de la *Aspergillus fischeri*.^{52b} La configuración relativa y absoluta fue determinada por degradación y técnicas espectroscópicas. Dentro de este conjunto de compuestos, es el avenaciolido (**65**) el que exhibe las más diversas y potentes actividades biológicas, entre las que cabe destacar su acción fungicida y antibacteriana.^{51a} Estructuralmente se caracteriza por estar formado por dos unidades de γ -lactonas fusionadas, presentando en la posición C3 un metileno *exo*-cíclico. El sustituyente en la posición C4 es un radical *n*-octilo y se coloca del mismo lado que los hidrógenos que forman la fusión de las dos γ -lactonas.

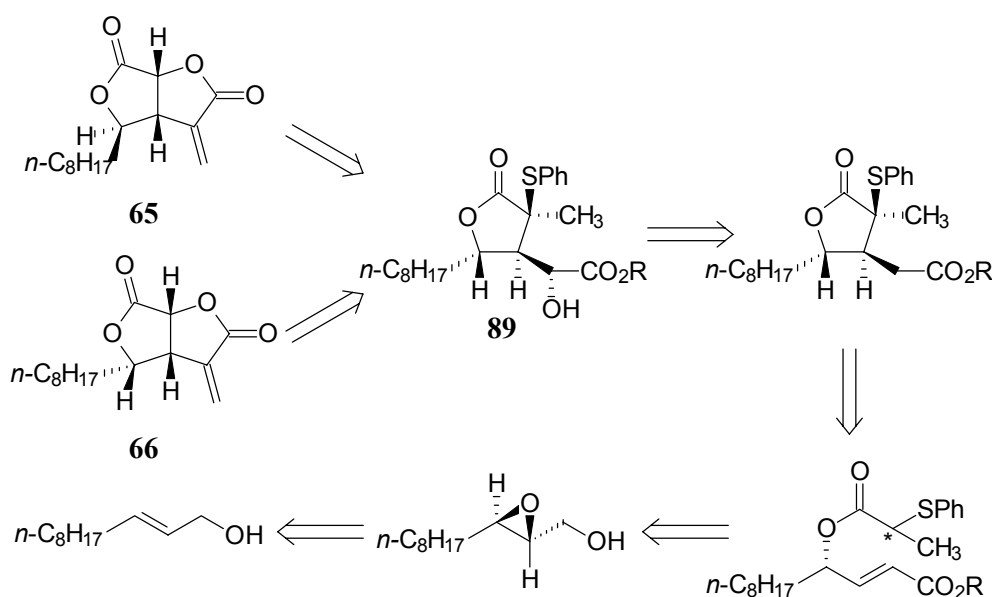
El isoavenaciolido (**66**) fue aislado en menor cantidad de la *Aspergillus avenaceus* por Turner.⁵³ La molécula es levorrotatoria y su configuración absoluta se obtuvo por comparación con el avenaciolido (**65**).

52.- (a) Brookes, D.; Tidd, B. K.; Turner, W. B. *J. Chem. Soc.* **1963**, 5385. (b) Ellis, J. J.; Stodola, F. H.; Vesonder, R. F.; Glass, C. A. *Nature* (Londres) **1964**, 203, 1382. (c) Brookes, D.; Sternhell, S.; Tidd, B. K.; Turner, W. B. *Aust. J. Chem.* **1965**, 18, 373.

53.- Aldridge, D. C.; Turner, W. B. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2431.

Debido a la importancia que poseen este tipo de compuestos, tanto desde el punto de vista sintético, debido a su inusual estructura, como desde el punto de vista farmacológico, debido a las diferentes actividades biológicas que poseen, numerosas síntesis han sido realizadas por diversos grupos de investigación. La síntesis de estos compuestos ha sido abordada empleando diferentes estrategias, entre las que se pueden mencionar: condensación de Fittig,⁵⁵ transformación de carbohidratos,⁵⁶ adición de nucleófilos a butenóidos,⁵⁷ cicloadición con furanos [4 + 2],⁵⁸ reagrupamientos de Claisen,⁵⁹ ciclación radicalaria,⁶⁰ etc.

Considerando los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en la síntesis de γ -lactonas, decidimos abordar la síntesis del avenaciolido (**65**) y del isoavenaciolido (**66**), para lo cual nos planteamos el siguiente esquema retrosintético:



Nuestro interés radica fundamentalmente en la obtención de un precursor adecuado, como es el α -hidroxi-éster **89**, que a través de reacciones de doble transesterificación, llevadas a cabo por Burker y colaboradores,⁵⁹ nos conduciría a la obtención de los productos naturales **65** y **66**.

54.- Rodríguez, C. M.; Martín, T.; Martín, V. S.; *J. Org. Chem.* **1996**, en prensa.

55.- Parker, W. L.; Jonson, F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2489.

56.- (a) Anderson, R. C.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3870. (b) Anderson, R. C.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4781.

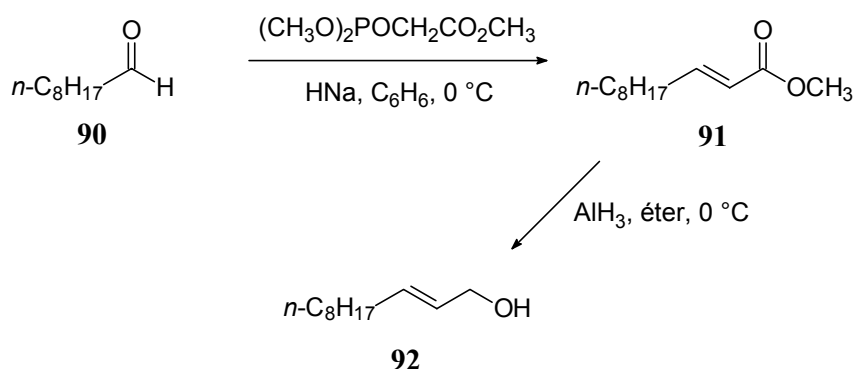
57.- (a) Herrmann, J. L.; Berger, M. H.; Schlessinger, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1544. (b) Sakai, T.; Horikawa, H.; Takeda, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2039.

58.- Murai, A.; Takahashi, K.; Taketsuru, H.; Masamune, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 221.

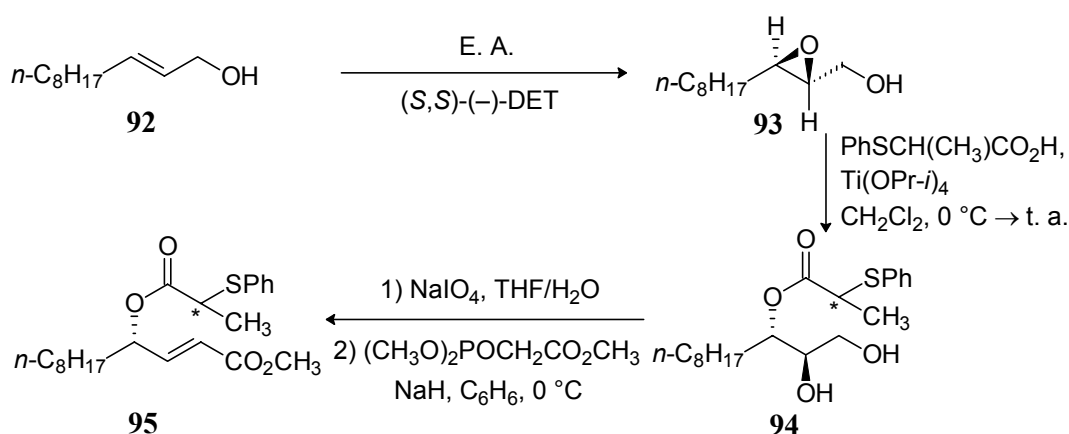
59.- (a) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3345. (b) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2228.

60.- Sharma, G. V. M.; Vepachedu, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4931.

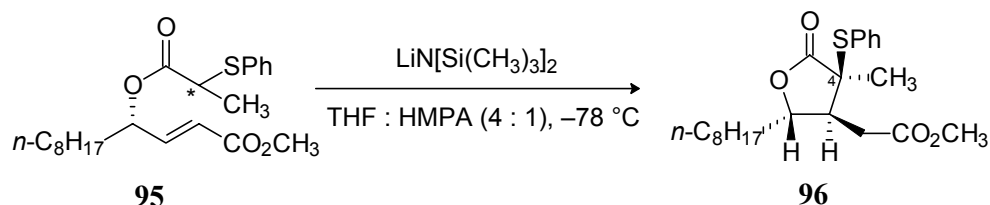
Partimos del aldehído comercial nonanal (**90**), que se homologó en dos átomos de carbono por medio de la reacción de Wittig-Horner con el iluro del dimetilfosonoacetato de metilo generado con hidruro sódico en benceno a 0 °C,⁹ de esta forma se obtiene el éster α,β -insaturado **91** ($E : Z, > 20 : 1$), con un rendimiento del 93 %. El compuesto **91** se redujo con hidruro de aluminio en éter, al alcohol alílico **92**, con un 90% de rendimiento.



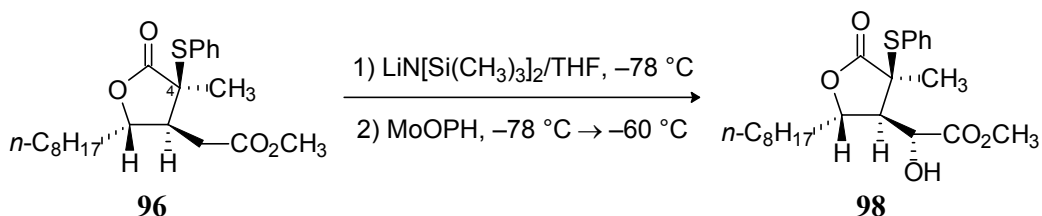
El alcohol alílico **92** se epoxidó por el método de Katsuki-Sharpless,² utilizando como auxiliar quiral (*S,S*)-(-)-tartrato de dietilo, obteniéndose el (2*R*,3*R*)-2,3-epoxialcohol **93** (82% de rendimiento, con un elevado exceso enantiomérico, ee > 95%).⁷ Dicho epóxido fue abierto regioselectivamente, ($C_3 : C_2 > 100 : 1$), con ácido 2-feniltiopropiónico asistido por tetraisopropóxido de titanio,¹ para dar los diol-ésteres **94**, que sin previa purificación se sometieron a ruptura oxidativa para dar los aldehídos que se homologaron en dos átomos de carbono por medio de la reacción de Wittig-Horner con el iluro del dimetilfosonoacetato de metilo,⁹ dando los ésteres α,β -insaturado **95** ($E : Z > 20 : 1$) con un 71% de rendimiento a partir del epóxido **93**.



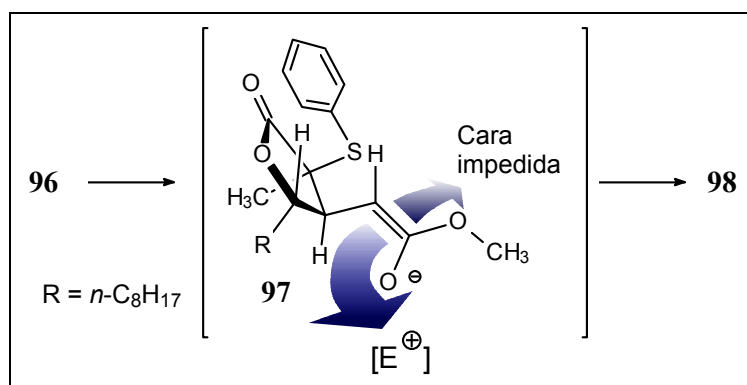
Los ésteres α,β -insaturados **95** se disolvieron en THF : HMPA (4 : 1), la mezcla se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se trató con la base *bis*-trimetilsililamido de litio, dando lugar a la γ -lactona **96**, con un rendimiento del 91%. Esta lactona presenta la estereoquímica esperada según lo visto en el apartado 1 de la discusión de resultados de esta memoria.



La γ -lactona **96** se trató con la base *bis*-trimetilsililamido de litio (generada *in situ* con hexametildisilazano y *n*-butil litio) en THF, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el enolato del éster metílico, el cual se trató con el complejo oxidiperoxomolibdeno-piridina-HMPA (MoOPH),⁴⁶ obteniéndose el α -hidroxi-éster **98** en un 85% de rendimiento como un solo estereoisómero, detectado por RMN- ^1H .

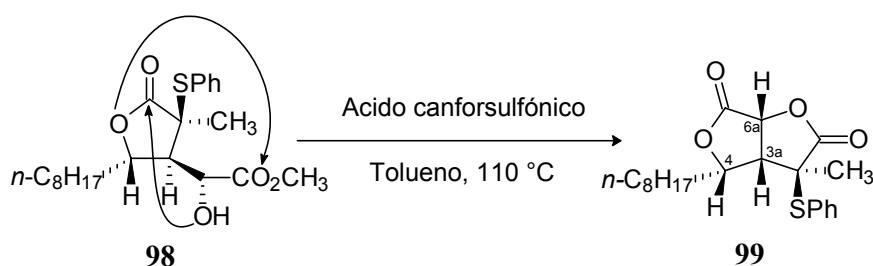


La elevada estereoselectividad observada en esta reacción es atribuida a la conformación más estable adoptada por el ion enolato **97**, donde el hidrógeno que se encuentra unido al carbono sp^2 , está orientado hacia el interior del anillo, forzando a que la reacción con el electrófilo tenga lugar por la cara *Re* en vez de por la cara *Si* que se encuentra estéricamente impedida por la presencia del sustituyente en el carbono vecino al carbonilo de la lactona (Esquema 8).



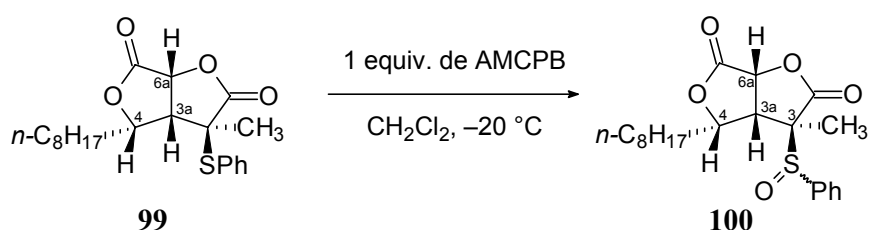
Esquema 8

Cuando se trató el α -hidroxi-éster **98** con cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico, en tolueno a reflujo durante 72 h, se obtuvo la *bis*-lactona **99** con un rendimiento de un 83%, recuperándose aproximadamente un 12% del material de partida que quedó sin reaccionar.

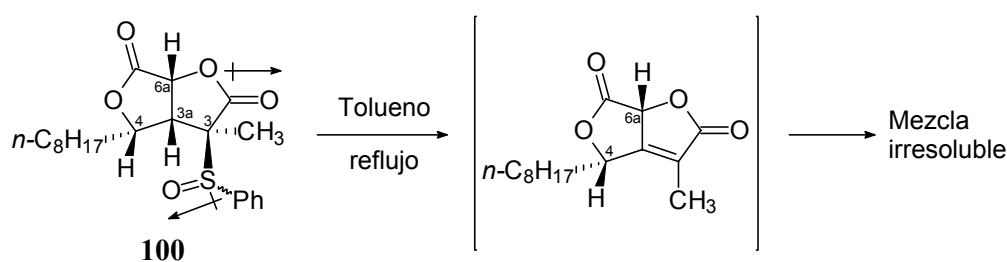


Como se puede observar la formación de la *bis*-lactona **99** ocurre por una reacción de doble transesterificación. Esta reacción nos permite construir muy fácilmente el esqueleto de este tipo de compuestos. La configuración relativa de la *bis*-lactona **99**, fue determinada por medio de experimentos NOE, observándose los mismo resultados que para el compuesto **79**. Su configuración absoluta quedó establecida al considerar la asignación del carbono C4 como *S*, ya que dicho estereocentro proviene de la transformación del epóxido **93**.

Una vez obtenido el compuesto **99**, la siguiente etapa fue la oxidación de este con un equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico (AMCPB), a la correspondiente mezcla de sulfóxidos **100**, con excelentes rendimientos (> 95%).

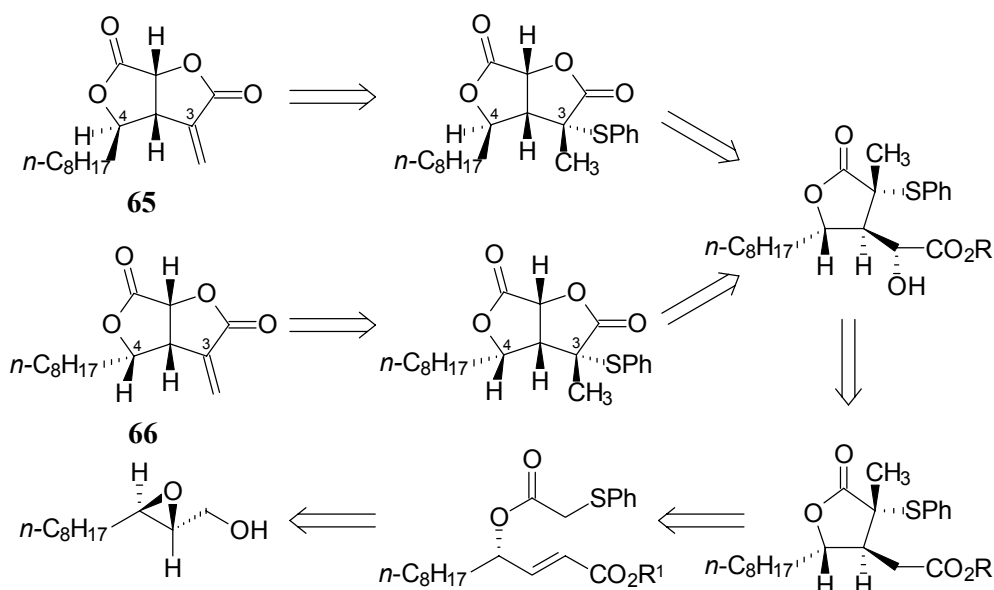


El siguiente paso fue someter a la mezcla de sulfóxidos **100** a una eliminación pirolítica, que se llevo a cabo en tolueno a reflujo. De esta forma esperábamos obtener una mezcla en proporciones 3 : 1 del compuesto con el enlace *exo*-cíclico frente al compuesto con el doble enlace *endo*-cíclico, considerando estadísticamente el número de protones de posible eliminación. Desafortunadamente, se obtuvo una mezcla no caracterizable de productos. Un estudio más detallado del compuesto **100**, pone de manifiesto el hecho de que el oxígeno unido al átomo de azufre se coloca de forma *antiperiplanar* al grupo carbonílico de la γ -lactona, debido a que de esta forma se contrarrestan los momentos dipolares de esos enlaces. Esta interacción produce un acercamiento del protón ubicado en el carbono C3a y el oxígeno del sulfóxido, con lo cual se favorece la eliminación hacia el producto con el doble enlace *endo*-cíclico.⁶¹ Así, el compuesto *endo*-cíclico, es decir el butenólido, al ser una molécula demasiado tensa (debido a la presencia de un doble enlace en un átomo cabeza de puente, situación considerada en la denominada regla de Bredt) se descompone en el calentamiento originando diversos productos.

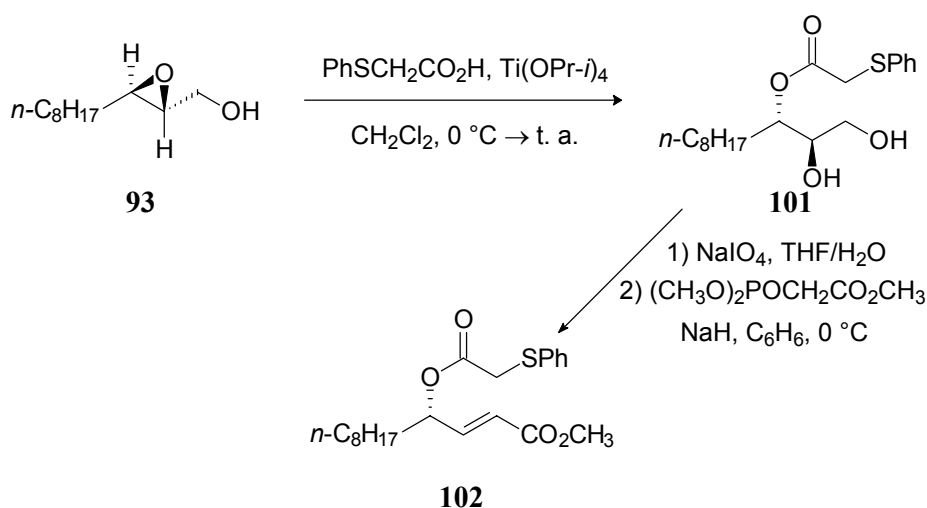


A la vista del resultado anterior, decidimos llevar a cabo la síntesis del epímero en el carbono C3 del compuesto **100**, con lo cual se obviaría el problema de la pirólisis del sulfóxido, debido a que el hidrógeno localizado en el carbono C3a y el grupo sulfóxido estarían en disposición *anti*, siendo de esta forma imposible la obtención del compuesto con el doble enlace *endo*-cíclico y posterior descomposición del mismo. Este planteamiento nos lleva de acuerdo a nuestra metodología previamente descrita (apartado 1 y 2 de la discusión de resultados) a la síntesis del epímero en el carbono C4 del compuesto **96**. Para realizar dicha síntesis nos planteamos el siguiente esquema retrosintético:

61.- Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887.

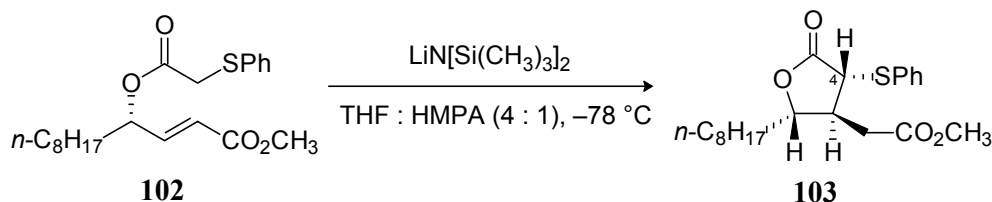


Partimos del epóxido **93**, el cual fue abierto regioselectivamente, ($\text{C3} : \text{C2} > 100 : 1$), con ácido feniltioacético asistido por tetraisopropóxido de titanio,¹ para dar el diol-éster **101**, que sin previa purificación se sometió a ruptura oxidativa, con peryodato sódico en THF : H₂O (5 : 1) para dar el aldehído que se homologó, sin previa purificación, en dos átomos de carbono por medio de la reacción de Wittig-Horner con el iluro del dimetilfosfonoacetato de metilo, generado con hidruro sódico en benceno a 0 °C,⁹ dando el éster α,β -insaturado **102** ($E : Z > 20 : 1$) con un 74% de rendimiento a partir del epóxido **93**.

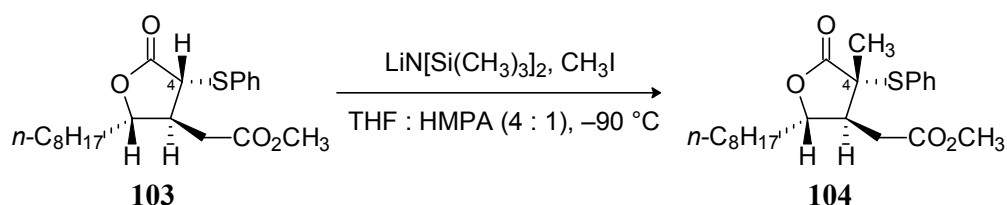


El éster α,β -insaturado **102** se disolvió en THF : HMPA (4 : 1), se enfrió a -78 °C y se trató con la base *bis*-trimetilsililamiduro de litio, dando lugar a la γ -lactona **103**, con un

rendimiento del 95%. Esta lactona presenta la estereoquímica esperada según lo visto en el apartado 1 de la discusión de resultados de esta memoria.

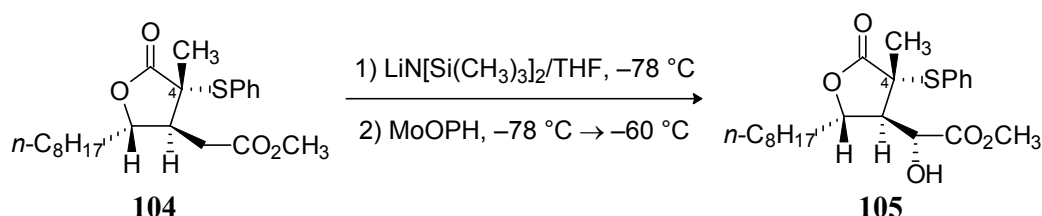


El siguiente paso consistía en llevar a cabo una alquilación en la posición α de la lactona **103**, con yoduro de metilo y que esta transcurriera con retención de la configuración para dar el compuesto **104** (epímero en el carbono C4 del compuesto **96**). Como observamos en el apartado 2 de la discusión de resultados, es necesaria la presencia del grupo fenilsulfona para que la reacción tenga lugar de manera estereoselectiva y que además transcurra con una retención formal de la configuración. En principio, esperábamos obtener una mezcla de productos alquilados, uno con retención y el otro con inversión de la configuración, dado que la alquilación la vamos a realizar con el sulfuro y no con la sulfona. Afortunadamente, cuando realizamos la alquilación en THF : HMPA (4 : 1) empleando como base *bis*-trimetilsililamiduro de litio, a $-90\text{ }^\circ\text{C}$, se obtuvo con un rendimiento del 92% un único estereoisómero que resulta de la alquilación con retención formal de la configuración en el carbono α . Estimamos que este nuevo comportamiento en la alquilación del sulfuro se deba al uso de una base de litio y a la baja temperatura a la que es posible realizar la alquilación. Con estas dos variantes sobre nuestro proceso previo (hidruro sódico como base y temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$) pensamos se crea la diferencia energética suficiente entre los dos conformeros de menor energía siendo capaz de discriminar el producto de alquilación (apartado 2.4. de la discusión de resultados).

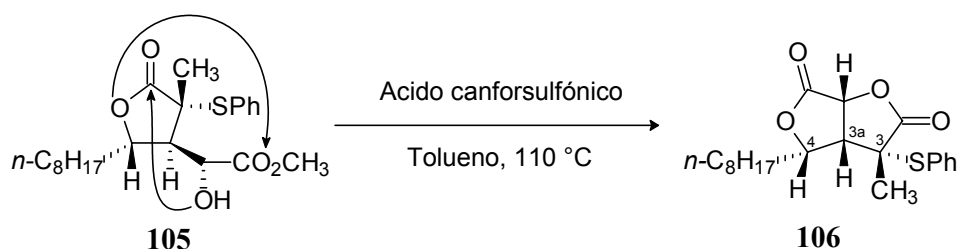


La γ -lactona **104** se trató con la base *bis*-trimetilsililamiduro de litio (generada *in situ* con hexametildisilazano y *n*-butil litio) en THF, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, para dar el enolato del éster metílico, el cual se trató con el complejo oxidiperoxomolibdeno-piridina-HMPA (MoOPH),⁴⁶ obteniéndose

el α -hidroxi-éster **105** con un 78% de rendimiento, como un solo estereoisómero detectado por RMN- H^1 . Como esperábamos, la hidroxilación de **104** siguió el mismo curso estereoquímico relativo al estereocentro vecino, es decir, sin que el cambio de configuración en el carbono C4, con respecto al compuesto **96**, influyera en estereoselectividad observada (ver **Esquema 8**).

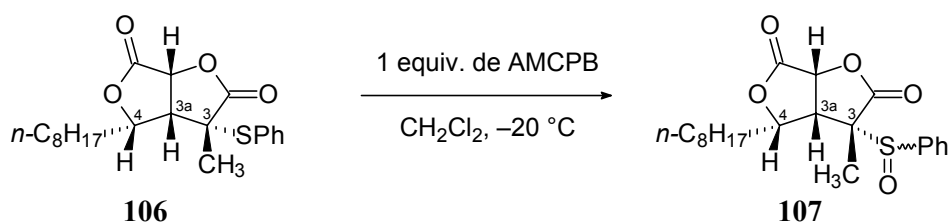


El compuesto **105** se trató con cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico en tolueno a reflujo durante 72 h, para dar la *bis*-lactona **106** con un rendimiento del 76% y recuperación de aproximadamente el 15% de producto de partida que quedó sin reaccionar.



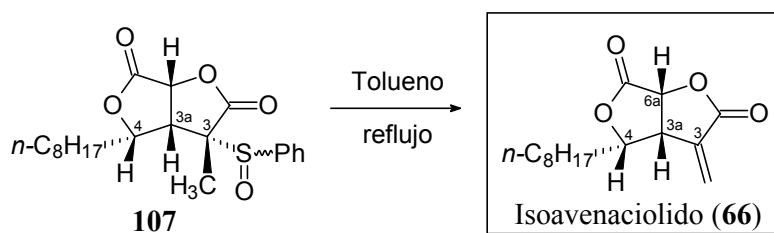
La formación de la *bis*-lactona **106**, se debe a una doble transesterificación intramolecular del α -hidroxi-éster **105**.

La oxidación del compuesto **106** con un equivalente del ácido *meta*-cloroperbenzoico nos conduce a la obtención de los sulfóxidos **107**, con un rendimiento del 96%.



Cuando el compuesto **107** se sometió a calentamiento en tolueno a reflujo, nos condujo al

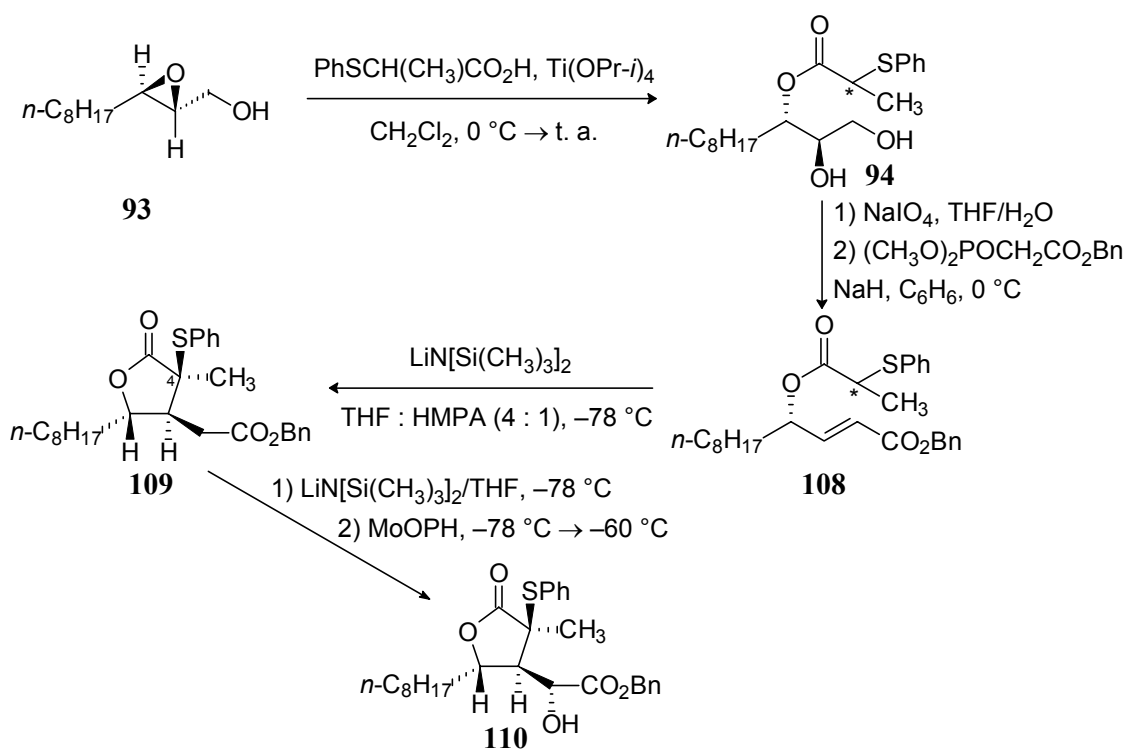
deseado (-)-isoavenaciólido (**66**) con un 85% de rendimiento, p. f. 126 - 127 °C, $[\alpha]^{25}_D -154$ (c 1.1, EtOH) [lit.,⁵⁹ p. f. 128 - 129 °C, $[\alpha]^{25}_D -155.83$ (c 0.5, EtOH)].



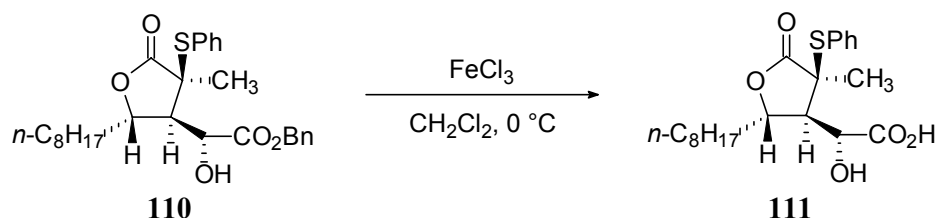
En el compuesto **107** no se produce la obtención del butenólido ya que el grupo sulfóxido y el hidrógeno ubicado en el carbono C3a se encuentran *anti*, por lo que la eliminación ocurre necesariamente sobre los hidrógenos del metilo produciendo la α -metileno-*bis*-lactona **66**. Este es un claro ejemplo de como la reacción de pirólisis de sulfóxidos transcurre a través de un mecanismo de *syn* eliminación.

Para llevar a cabo la síntesis del avenaciólido (**65**), decidimos aplicar una secuencia de reacciones similares a las empleadas para la obtención del compuesto **66**, con la excepción de que la reacción de bislactonización se llevara a cabo con el α -hidroxi-ácido, en vez de con el α -hidroxi-éster. De esta forma y de acuerdo a los precedentes bibliográficos se lograría que el curso estereoquímico de la reacción transcurra con la inversión de la configuración del carbono donde se encuentra el oxígeno de la γ -lactona.⁵⁹

Dada la inestabilidad que suele caracterizar a los α -hidroxi-ácidos, es necesario llevar a cabo la obtención de los mismos, a través de reacciones que impliquen condiciones suaves, en cuanto a reactivos y temperatura se refiere. Así, para poder obtener el α -hidroxi-ácido decidimos preparar el α -hidroxi-éster bencílico **110**, para lo cual empleamos la misma secuencia de reacciones que para la obtención del compuesto **98**, a partir del epóxido **93**, con la salvedad de emplear en la reacción de Wittig-Horner el iluro del dimetilfosfonoacetato de bencilo, en vez del dimetilfosfonoacetato de metilo.

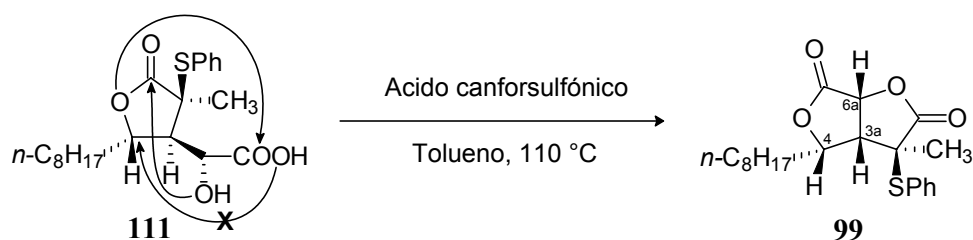


El compuesto **110** se trató con tricloruro de hierro para dar el α -hidroxi-ácido **111**,⁶² con un rendimiento bastante elevado.

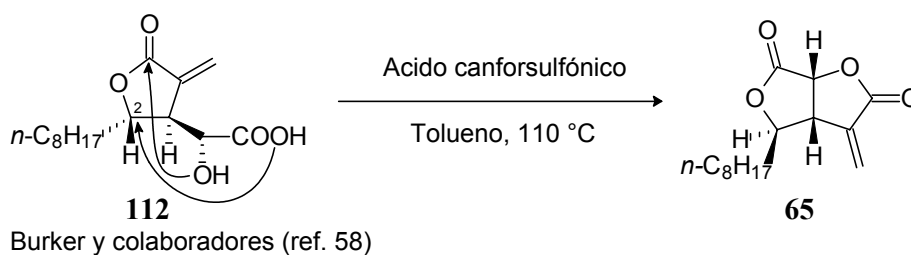


Cuando el compuesto **111** se sometió a reflujo en tolueno con cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico, se obtuvo el producto **99**. Es decir, se produjo una doble transesterificación con retención en la estereoquímica de los centros involucrados, en lugar de la esperada inversión de la configuración en el centro γ de la lactona. El hecho de que la deseada inversión no haya tenido lugar se atribuye a la presencia de un centro cuaternario en α a la γ -lactona.

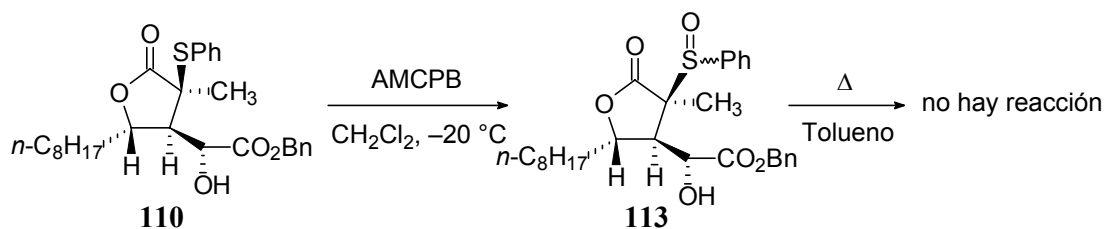
62.- Padrón, J. I.; Vázquez, J. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 857.



Ante este infructuoso resultado, para evitar que la reacción transcurra con retención, decidimos preparar el intermedio utilizado por Burker y sus colaboradores para la síntesis del avenaciolido (**65**), es decir el compuesto **112**, ya que dicho compuesto al ser tratado con ácido canforsulfónico en tolueno a reflujo, conducía a la obtención del avenaciolido (**65**).⁵⁹ En este caso se puede observar que la reacción transcurre por ataque nucleofílico del ácido carboxílico sobre el carbono C2 que porta el oxígeno de cierre de la γ -lactona, produciendo la inversión de configuración en dicho carbono, la formación de la otra lactona es a través de una transesterificación intramolecular.

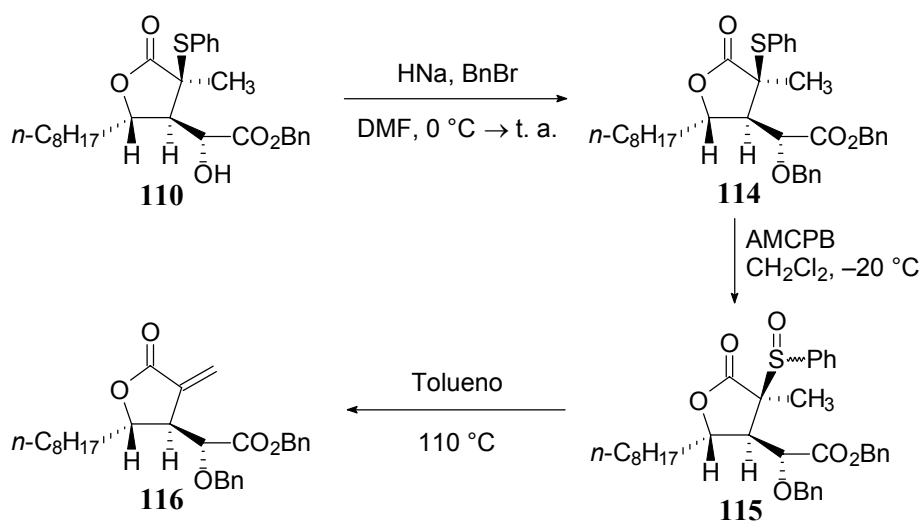


Para llevar a cabo la síntesis del compuesto **112**, se oxidó el compuesto **110**, con un equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico para dar los sulfóxidos **113**. Cuando el compuesto **113**, se somete a reflujo en tolueno, para generar el doble enlace *exo*-cíclico, observamos que esta reacción no tenía lugar, permaneciendo el compuesto **113** inalterado. Esto podría deberse a la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el oxígeno de los sulfóxidos.

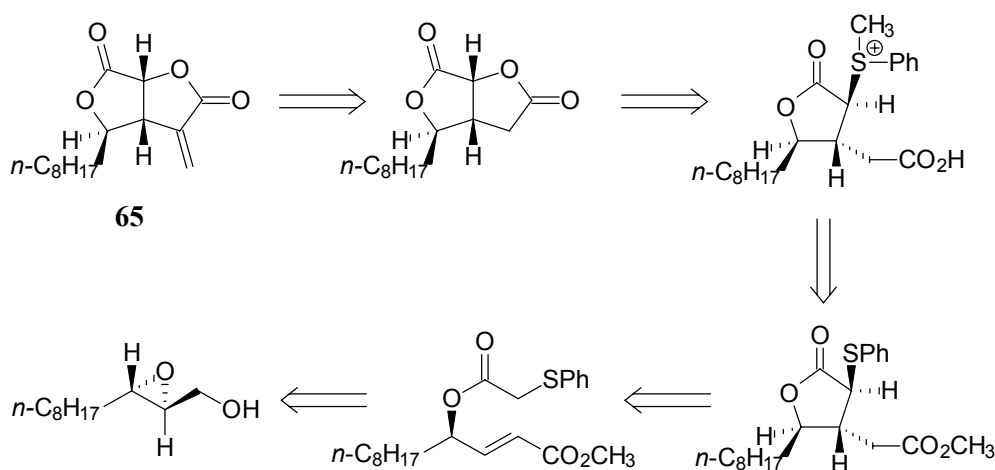


A la vista de este resultado, decidimos llevar a cabo la protección del grupo hidroxilo del compuesto **110** como éter bencílico para dar el producto **114**, que se trató con un equivalente de

ácido *meta*-cloroperbenzoico, en CH_2Cl_2 a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, obteniéndose así los sulfóxidos **115**, que se sometieron a reflujo en tolueno dando la α -metileno- γ -lactona **116**.

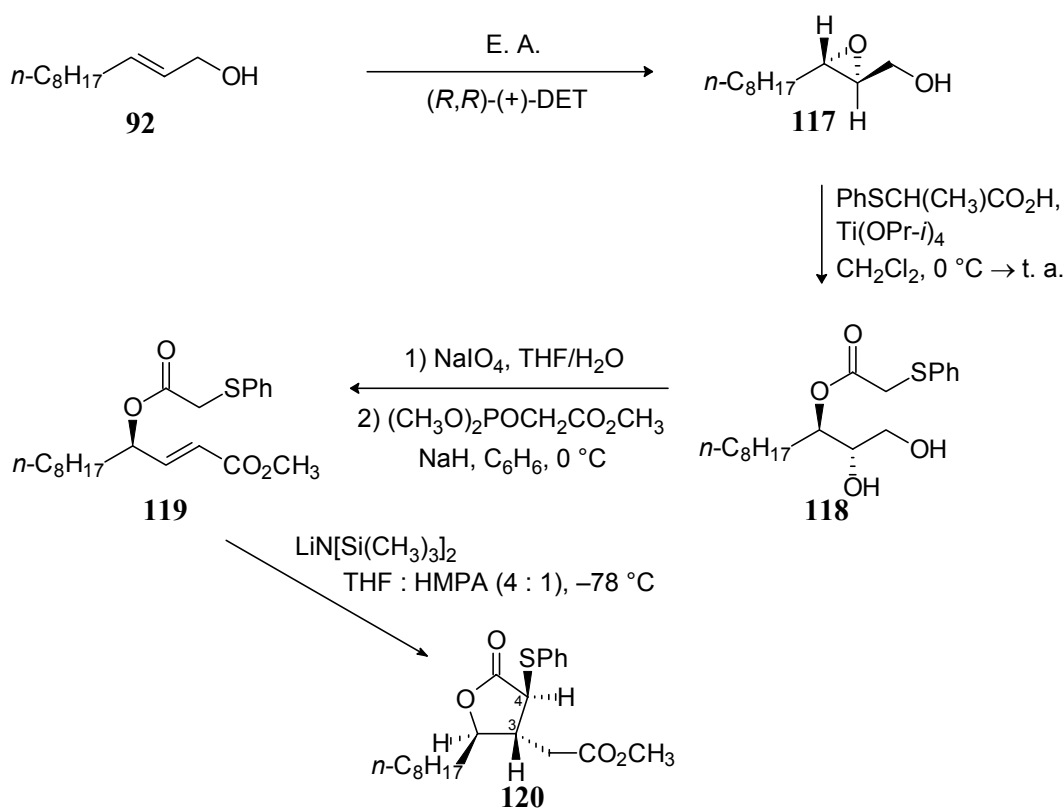


El siguiente paso obligaba a la desprotección tanto del éter bencílico como del éster bencílico, para así obtener el α -hidroxi-ácido **112**. Desafortunadamente, todos los intentos por obtener el compuesto **112**, a través de la desprotección de los grupos bencilos fueron infructuosos, lo que nos obligó a un nuevo planteamiento de nuestro esquema para realizar la síntesis del avenaciolido (**65**). Así, nos planteamos el siguiente esquema retrosintético, en el que aprovechamos la presencia del grupo feniltio como grupo saliente, para la construcción del sistema de γ -lactona.



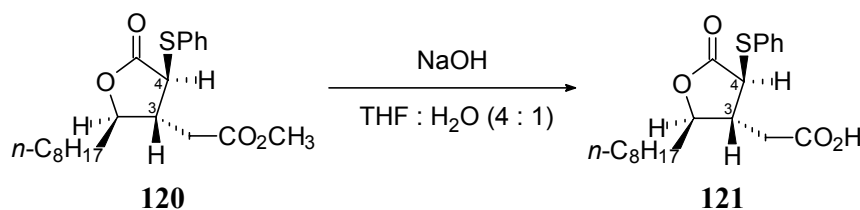
De acuerdo con esta propuesta, se partió del alcohol alílico **92**, y se aplicó a éste la misma secuencia de reacciones que las empleadas para la obtención del compuesto **103**, con la salvedad de que en la reacción de epoxidación asimétrica se empleó como auxiliar quiral el

(*R,R*)-(+)-tartrato de dietilo. De esta forma se obtuvo la γ -lactona **120**, que es el enantiómero del compuesto **103**.



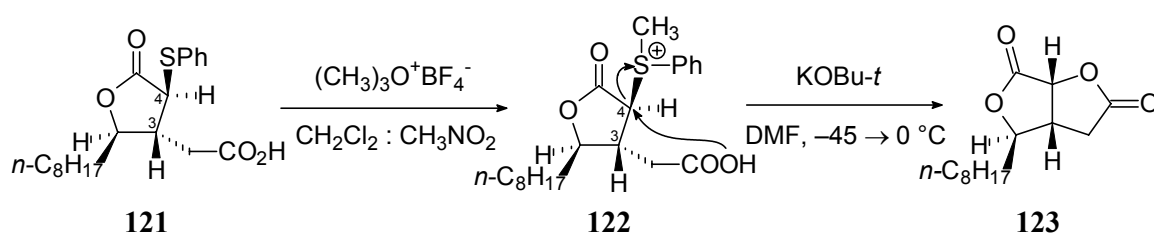
Como se puede observar el compuesto **120** presenta el grupo feniltio en el carbono C4 (α), con una disposición *anti* con respecto al sustituyente ubicado en la posición C3 (β). Es bien conocido el hecho de que un grupo sulfuro es un potencial grupo saliente, esto se logra transformándolo en un grupo sulfonio. Por otro lado el grupo situado en la posición β , puede actuar como nucleófilo sobre el carbono que porta el grupo saliente lo que nos conduciría a la obtención del esqueleto *bis*-lactónico.⁶³

El compuesto **120** se sometió a hidrólisis básica con hidróxido sódico en THF : H₂O (4 : 1), obteniéndose el ácido **121**, con un rendimiento del 92%.



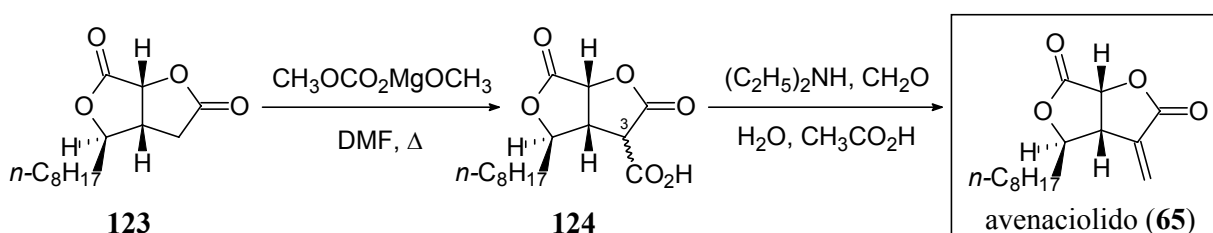
63.- Bravo, P.; Resnati, G.; Viani, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2913.

Una vez obtenido el ácido **121**, decidimos abordar la síntesis del esqueleto *bis*-lactónico, aplicando una secuencia de reacciones, sin llevar a cabo extracciones. Así, el compuesto **121** se trató con $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ en $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{NO}_2$ (1 : 1), para dar la sal de sulfonio **122**. El crudo de **122** se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (DMF) y se le añadió un equivalente de *tert*-butóxido de potasio a $-45\text{ }^\circ\text{C}$, dejando que la temperatura alcanzase los $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agitándolo durante 1 h a dicha temperatura. De esta forma se obtuvo la *bis*-lactona **123**, con un rendimiento del 86% a partir del ácido **121**.

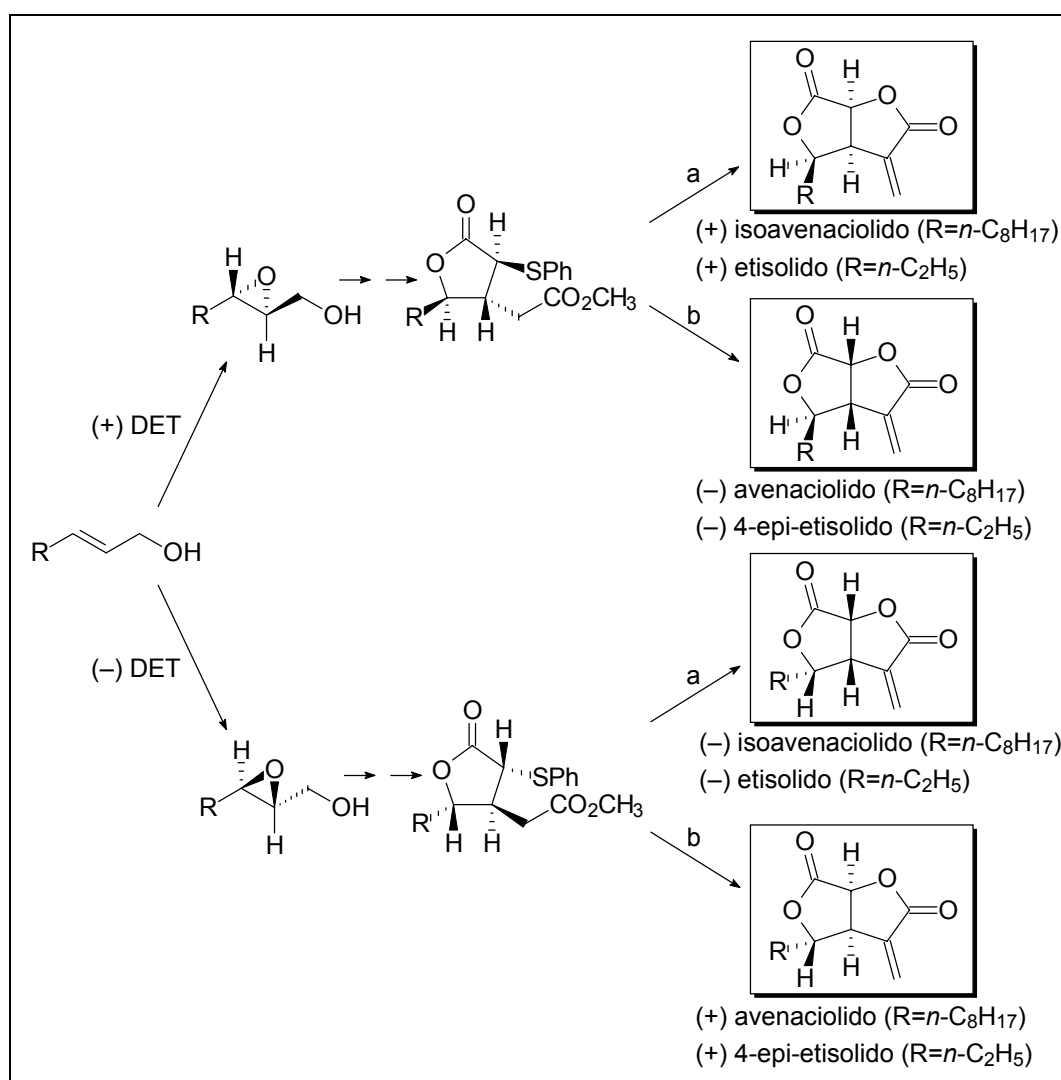


Como se puede observar el compuesto **122**, al ser tratado con *tert*-butóxido de potasio genera el carboxilato correspondiente, que actúa como nucleófilo dando una sustitución nucleofílica intramolecular, produciendo la inversión de la configuración en el carbono portador del grupo saliente, es decir, del carbono C4 ó α .

El compuesto **123**, es un intermedio en la síntesis del avenaciolido (**65**), que fue obtenido de forma racémica y a través de otra metodología por Johnson y Parker.⁵⁵ Finalmente, al tratar la *bis*-lactona **123** con el reactivo de Stiles (metoximagnesio carbonato de metilo) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 h, se obtuvo después de una extracción en medio ácido el 3-carboxi-*bis*-lactona **124**. El crudo obtenido de esta reacción se trató con una disolución previamente preparada con ácido acético, formaldehído, agua, dietilamina y acetato sódico, agitando vigorosamente bajo argón a temperatura ambiente durante 2 h, hasta que finalizó el desprendimiento de anhídrido carbónico, obteniéndose con un 68% de rendimiento, a partir de la *bis*-lactona **123**, el (-)-avenaciolido (**65**), p. f. $49 - 50\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} -41.1$ (*c* 1.1, EtOH) [lit.,⁵⁹ p. f. $51 - 52\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} -39.7$ (*c* 1.28, EtOH)].



Como se puede observar hemos descrito rutas sencillas y eficientes, para la síntesis del avenaciolido (**65**) e isoavenaciolido (**66**). Nuestro método nos permite realizar la síntesis de ambos enantiómeros, con la simple elección del tartrato adecuado en la reacción de epoxidación asimétrica del alcohol alílico **92**, manteniendo además el exceso enantiomérico a lo largo de la secuencia de reacciones. Por otra parte, es posible aplicar esta metodología a la síntesis del etisolido **88**, simplemente eligiendo el alcohol alílico correspondiente, es decir, el (*E*)-2-pentenol (**Esquema 9**).



Esquema 9

- a) i) LiN[Si(CH₃)₃]₂, CH₃I, THF : HMPA (4 : 1), -90 °C; ii) LiN[Si(CH₃)₃]₂, MoOPH, THF, -50 °C; iii) Acido canforsulfónico, tolueno, reflujo; iv) AMCPB, CH₂Cl₂, -20 °C; v) Tolueno, reflujo.
- b) i) NaOH, THF : H₂O (4 : 1), 0 °C; ii) (CH₃)₃O⁺BF₄⁻, CH₂Cl₂ : CH₃NO₂ (1 : 1), -5 → 0 °C; iii) KOBu-*t*, DMF, -45 → 0 °C; iv) CH₃OCO₂MgOCH₃, DMF, 120 °C; v) (C₂H₅)₂NH, CH₂O, H₂O, CH₃COOH.

3.3.- Síntesis del grandisol y fraganol.

Las feromonas de los insectos fueron definidas por Karlson y Luscher como: “sustancias químicas segregadas por un individuo (insecto) y recibida por otro, en el cual dichas sustancias producen una reacción específica”.⁶⁴ Estas son agentes del sistema químico de comunicación, y como tales pueden servir para atraer o excitar a miembros del sexo opuesto, como señal de alarma o para dejar un rastro hasta una fuente de alimento.

El estudio de las feromonas de los insectos ha llamado la atención en diversas áreas del conocimiento. El hecho de aislar los insectos induce a un estudio fisiológico de los mismos, para así, poder entender como ocurre la recepción de las feromonas y la transmisión sensorial de las mismas. Por otro lado, la manipulación de las feromonas facilita el estudio de la conducta y sociabilidad de los insectos. El poder atrayente de las feromonas de determinados insectos, puede ser aplicado para el control de plagas. Esto último parece ser uno de los aspectos más importantes del estudio de las feromonas que se centra principalmente en: 1) aislamiento de las feromonas, 2) determinación estructural de las mismas y 3) síntesis de estas.

Las estructuras de las feromonas suelen ser muy simples. Sin embargo, el hecho de su escasez (un insecto contiene del orden de nanogramos) dificulta mucho la elucidación estructural de las mismas y el aislamiento, por lo que la síntesis de las mismas juega un papel fundamental.

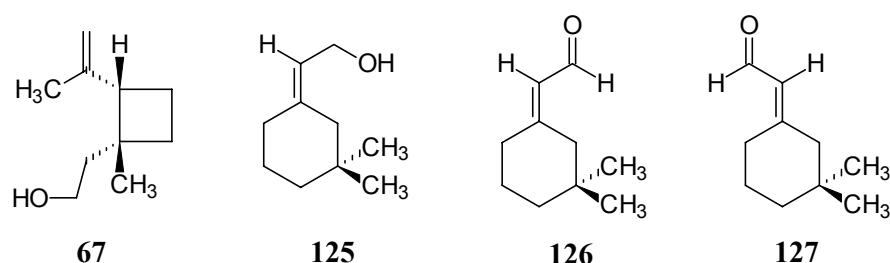
La mayor parte de las feromonas no están formadas exclusivamente por una sola sustancia, sino que normalmente consiste en una combinación de varios productos en unas proporciones determinadas.

Algunos insectos suelen ser un grave problema para el desarrollo de determinadas plantas y arboles. Como ejemplos, podemos mencionar: el *Pissode strobi*, el gorgojo del pino blanco, que produce deformaciones en los pinos y arbustos de los Estados Unidos; el *Pissode approximatus*, el escarabajo del pino, no es tan importante económicamente como el *Pissode strobi*, pero sus larvas pueden matar arboles viejos y la intensa voracidad de los adultos puede ser nociva para el desarrollo de los arboles pequeños; el *Anthonomus grandis*, el gorgojo del algodón, que es la plaga más importante que ataca a la producción de algodón en el sur de los Estados Unidos, produciendo de esta forma grandes pérdidas económicas en este sector.

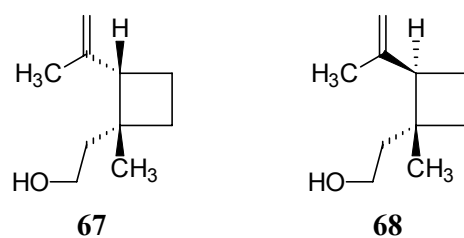
En 1966, empezaron los trabajos para el aislamiento y determinación estructural de la feromona que produce el *Anthonomus grandis*, para lo cual se dispusieron de aproximadamente 5 millones de gorgojos y 50 kilogramos de excrementos de los mismos. En 1967, Tumlinson y

64.- Karlson, P.; Lüscher, M. *Nature* (Londres) **1959**, *183*, 55.

colaboradores, aislaron cuatro nuevos monoterpenos **67**, **125**, **126** y **127** como los componentes de la feromona producida por el macho del gorgojo *Anthonomus grandis* Boheman.⁶⁵ El derivado ciclobutano quiral **67** que fue llamado grandisol, fue el que atrajo la mayor atención de muchos químicos sintéticos debido a su peculiar estructura. Hay que destacar el hecho de que ninguno de los componentes por si solo rebasan el 10% de actividad, si los comparamos con la mezcla de los cuatro. Este fenómeno, en el que una mezcla de dos o más componentes posee mayor actividad biológica que la que cabría esperar en base a su efectividad individual, se denomina sinergismo (*synergos*, en griego, trabajar junto). El sinergismo se define como la acción simultánea de varias fuerzas que tienen un efecto total superior a la suma de sus fuerzas individuales (“el todo es mayor que la suma de las partes”).



El isómero *trans* del grandisol (**67**), el fraganol (**68**), es una esencia aislado de las raíces de *Artemisia fragrans* Willd, se encontró que es del orden de 100 a 200 veces menos activo que el compuesto *cis*-, en los ensayos de atracción de gorgojos llevados a cabo en el laboratorio.⁶⁶



Algunas síntesis de estos compuestos han sido llevadas a cabo para poder estudiar la relación existente entre la estereoquímica y la acción como feromona.⁶⁷ La mayoría de las ellas, utilizan como estrategia en la construcción del anillo de cuatro miembros, las reacciones de

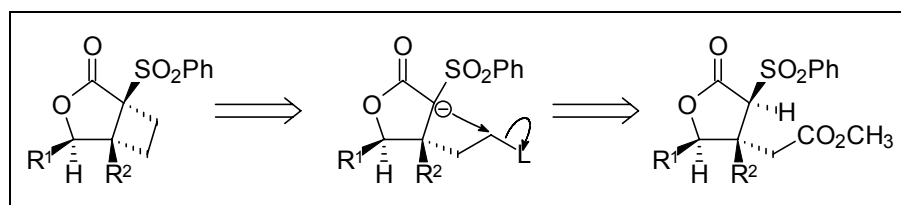
- 65.- (a) Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010. (b) Tumlinson, J. H.; Gueldner, R. C.; Hardee, D. D.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2616.
- 66.- (a) Katzenellenbogen, J. A. *Science* **1976**, *194*, 139. (b) *Dictionary of Natural Products*, C. Djerassi, Ed. by Chapman and Hall, London, **1994**, Vol 3, 2984.
- 67.- Rosini, G.; Marotta, E.; Raimondi, A.; Righi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 123.

cicloaddición [2 + 2], que se tratan de llevar a cabo de manera estereoselectiva, lo cual es bastante complicado si tenemos en cuenta que uno de los reactivos utilizados es el eteno, el cual presenta un tamaño pequeño, con lo que la discriminación de una de las caras frente a la otra es relativamente baja.⁶⁸

La síntesis asimétrica de anillos de cuatro miembros por ataque intramolecular de un carbono nucleofílico a una posición electrofílica ha sido escasamente usada debido a la dificultad que encierra el control de la estereoquímica del anillo.⁶⁹

En este apartado de la presente memoria vamos a discutir la síntesis del grandisol (**67**) y del fraganol (**68**).⁷⁰

En principio, no parece observarse ninguna relación estructural entre las γ -lactonas y los ciclobutanos. Sin embargo, como pudimos observar en el apartado 2 de la discusión de resultados, los aniones originados en α a las α -bencenosulfonil- γ -lactonas presentan un elevado poder nucleofílico, que junto con la posibilidad de dar reacciones de sustitución nucleofílica intramolecular, podría conducir a la obtención de ciclos carbonados. Esto nos impulsó a pensar en la posibilidad de obtener ciclos de cuatro miembros fusionados a las γ -lactonas (**Esquema 10**).



Esquema 10

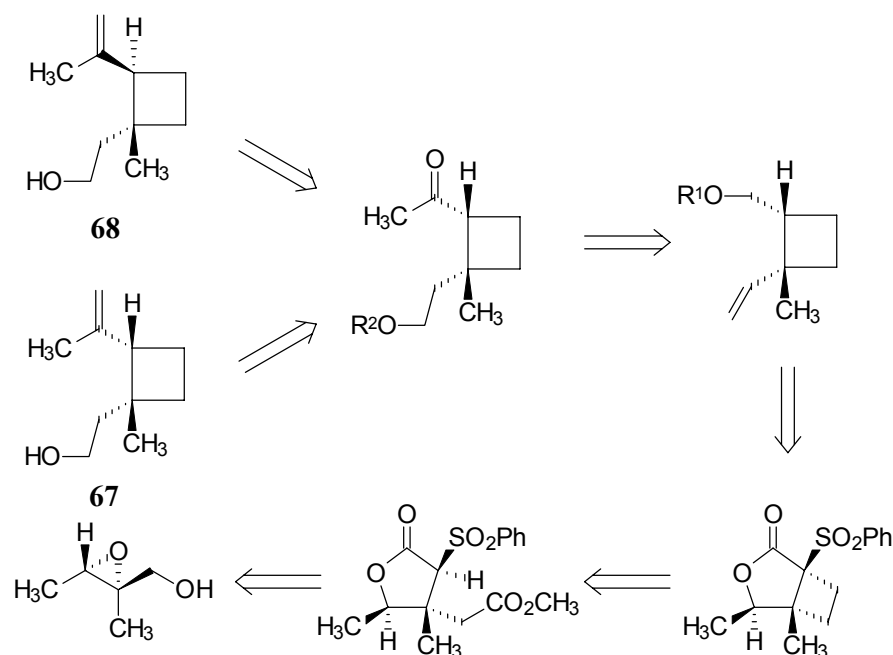
Para poder realizar esto, tenemos que transformar la cadena lateral ubicada en la posición β de la γ -lactona, en un apéndice que en el extremo presente un buen grupo saliente, con el cual podremos llevar a cabo la sustitución nucleofílica intramolecular.

Una vez considerados estos aspectos, decidimos plantearnos un esquema retrosintético que nos permitiera abordar de manera satisfactoria la síntesis del grandisol (**67**) y del fraganol (**68**):

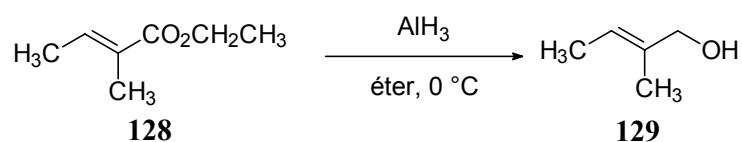
68.- Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2587, y referencias allí citadas.

69.- (a) Mori, K.; Fukamatsu, K. *Liebigs. Ann. Chem.* **1992**, 489. (b) Kim, D.; Kwak, Y. S.; Shin, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9211.

70.- Martín, T.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1151.

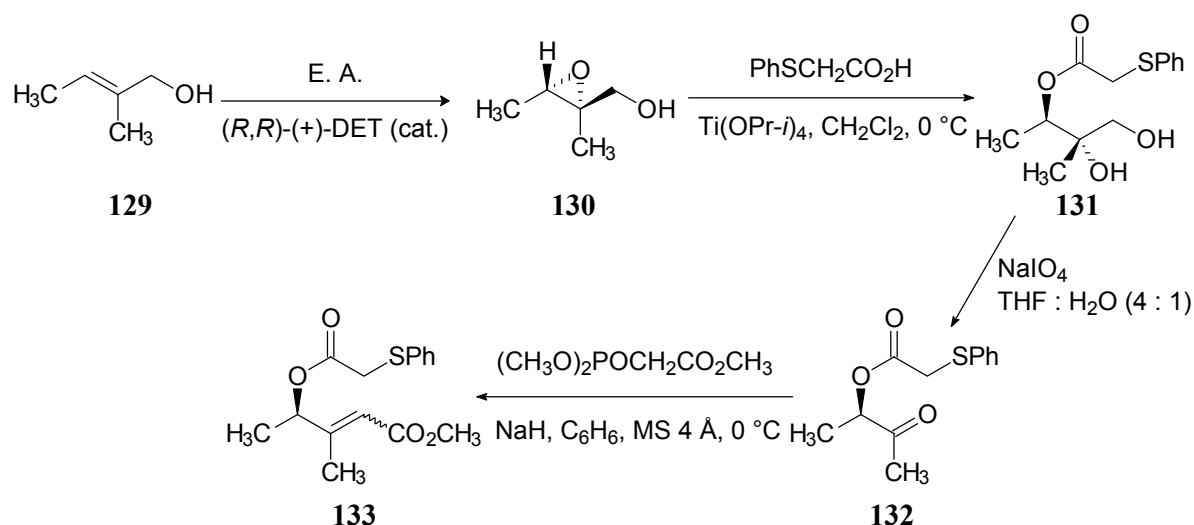


Partimos del tiglato de etilo (**128**) que es un producto comercial, que se redujo al alcohol alílico **129**, al tratarlo con hidruro de aluminio (generado *in situ*, con hidruro de aluminio y litio, y tricloruro de aluminio) en éter a 0 °C. Esta reacción transcurrió con un 81% de rendimiento después de destilar el producto final (p. e. 133 - 135 °C).

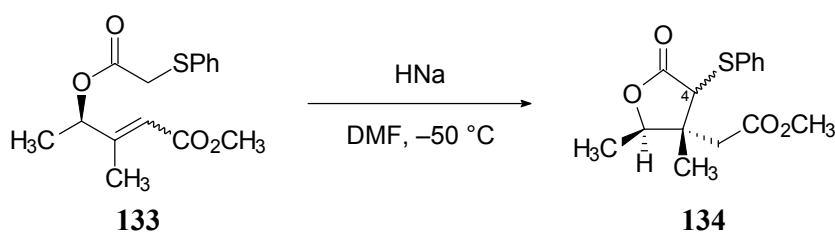


El alcohol alílico **129** se epoxidó por el método de Katsuki-Sharpless,² utilizando como auxiliar quiral (*R,R*)-(+)-tartrato de dietilo, obteniéndose el (2*S*,3*S*)-2,3-epoxialcohol **130**, que se purificó por destilación (p. e. 2.5mm 60 - 65 °C) (75% de rendimiento, con un exceso enantiomérico, ee = 90%, que fue determinado a través de los ésteres de Mosher).⁷ En esta ocasión, la reacción de epoxidación se llevó a cabo en su versión catalítica, debido a que cuando se intentó realizar la epoxidación en forma estequiométrica, se obtuvo mayoritariamente el producto de apertura del epóxido en el carbono C3, con *iso*-propanol, proveniente del tetraisopropóxido de titanio. El epóxido **130** fue abierto regioselectivamente, “*in situ*” (C3 : C2 > 100 : 1), con ácido feniltioacético asistido por tetraisopropóxido de titanio,¹ para dar el diol-éster **131**, que sin previa purificación se sometió a ruptura oxidativa para dar la metil cetona **132**, con un rendimiento del 80%. Esta se trató con la sal sódica del dimetilfosfonoacetato de metilo,⁹

originando de esta forma la mezcla de los ésteres α,β -insaturados **133** ($E : Z = 2 : 1$) con un 75% de rendimiento.



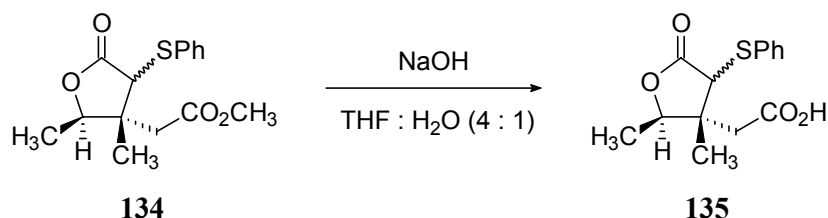
La mezcla de ésteres α,β -insaturados **133**, se trató con hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose una mezcla epimérica (4 : 1) en el carbono C4 (α), de la γ -lactona **134**, con un rendimiento del 95%.



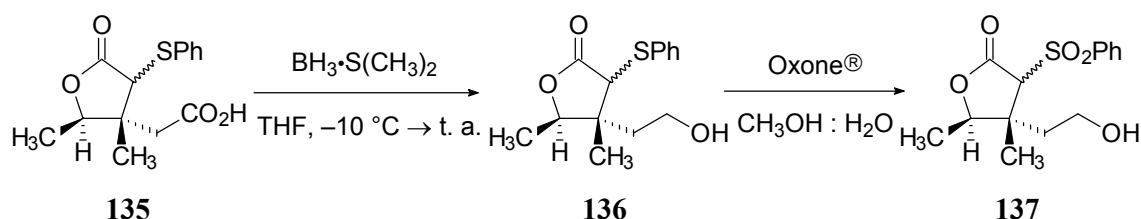
Como se puede observar, este es un caso similar al realizado en el apartado 1.1 de la discusión de resultados, poniéndose en evidencia, que de los centros asimétricos originados en el proceso de ciclación, solo se encuentra perfectamente definido el ubicado en la posición β de la γ -lactona, siendo destacable el hecho de que dicho centro asimétrico es un carbono cuaternario. Hay que hacer mención de que la estereoquímica del doble enlace del éster α,β -insaturado es irrelevante en el resultado estereoquímico de la reacción de ciclación. La relación *cis* de los metilos ubicados en las posiciones β y γ de la lactona **134**, quedó perfectamente establecida por medio de experimentos NOE.

El siguiente paso fue transformar el éster metílico ubicado en el apéndice de la posición β de la lactona **134**, en un buen grupo saliente, que nos permitiera realizar sobre él una sustitución

nucleofílica intramolecular. Para ello, se llevó a cabo la saponificación del éster metílico de la lactona **134** con hidróxido sódico en THF : H₂O (4 : 1) a temperatura ambiente, durante 1 h, obteniéndose con un 87% de rendimiento el ácido **135**, sin que se observara presencia de productos originados de la saponificación de la γ -lactona.

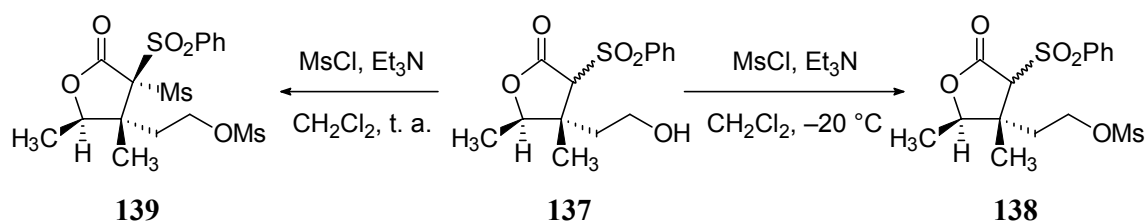


El ácido carboxílico **135** se redujo al alcohol primario **136**, empleando el complejo borano-dimetil sulfuro en THF.⁷¹ Esta reacción transcurrió con 91% de rendimiento, sin que se observara reducción alguna del carbonilo de la lactona. El compuesto **136** se trató con Oxone[®] (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) en CH₃OH : H₂O,¹⁰ para llevar a cabo la oxidación del grupo feniltio al bencenosulfonilo. Esta reacción transcurrió muy limpiamente en 5 h, dando la α -bencenosulfonil- γ -lactona **137**, con un rendimiento del 93%. De esta forma llegamos simultáneamente al precursor del nucleófilo y del grupo saliente.



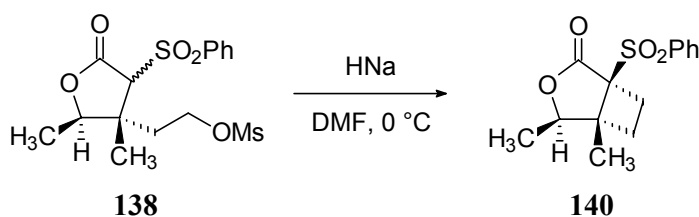
El siguiente paso consistió en transformar el alcohol primario del compuesto **137**, en un buen grupo saliente, lo que se llevó a cabo con una reacción de mesilación, transformando el alcohol primario en el metanosulfonato **138**. Hay que destacar el hecho, de que esta reacción, se tiene que realizar a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, debido a que si se realiza a temperaturas más elevadas se produce, además de la mesilación del alcohol primario, la C-sulfonación en el carbono en la posición α de la γ -lactona dando el compuesto **139**. Esto pone de manifiesto, nuevamente, el poder nucleofílico que presenta las α -bencenosulfonil- γ -lactonas.

71.- Yoou, N.M.; Pak, C.S.; Brown, H.C.; Kvishnamurthy, S.; Stocky, T.P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786.



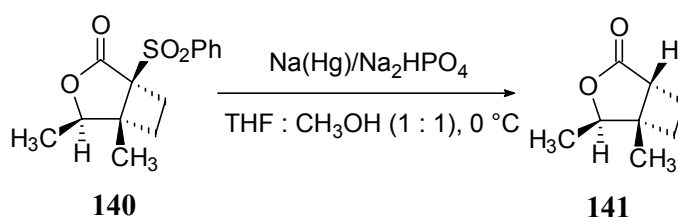
Como pudimos ver en el apartado 2 de la discusión de resultados, se ponía en evidencia el poder nucleofílico de los aniones derivados de las α -bencenosulfonil- γ -lactonas y la capacidad para dar alquilaciones cuyo curso estereoquímico se podría definir como retención formal de la configuración. Teniendo esto en cuenta, basamos nuestra estrategia sintética, para la obtención de los anillos de cuatro miembros, en la posibilidad de generar un ion enolato que reaccionara con un grupo saliente ubicado en la cadena lineal (β) del anillo de la γ -lactona, esperando que la estereoquímica de la fusión del sistema bicíclico, fuera controlada por dos factores: a) la estereoquímica relativa de los anillos fusionados que se van a obtener y b) el curso estereoquímico observado en las reacciones de alquilación.

Con estas consideraciones en mente, nos dispusimos a realizar la reacción de ciclación. Para ello, se trató el compuesto **138** con hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 0 °C, dando el ciclobutano **140** (p. f. 201 - 203 °C), con un rendimiento del 75% a partir del compuesto **137**.



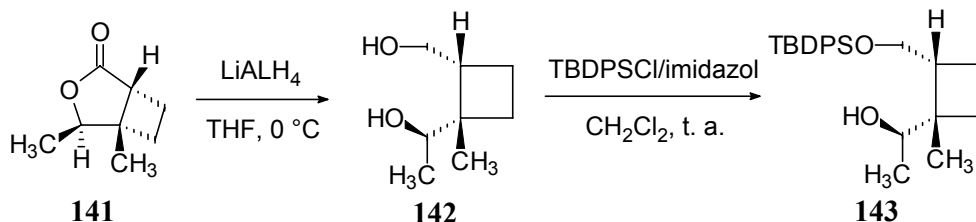
Con el ciclobutano **140** en nuestras manos, dirigimos nuestra atención a la eliminación del grupo bencenosulfonilo que se logró fácilmente usando amalgama de sodio Na(Hg) en presencia de monohidrogenofosfato de sodio (Na_2HPO_4) en THF : CH_3OH (1 : 1),⁷² obteniéndose con un 92% de rendimiento el ciclobutano **141**.

72.- Trost, B. M.; Arndt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477.

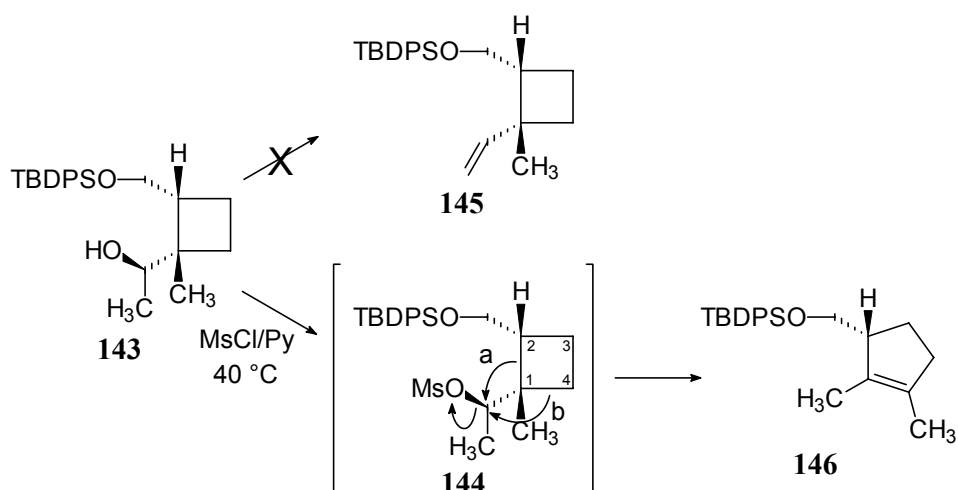


La reacción de desulfonación transcurrió sin que tuviera lugar la apertura tanto del ciclobutano, como de la lactona, produciéndose la entrada del átomo de hidrógeno por el mismo lado donde se encuentra el grupo bencenosulfonilo, cuestión por otro lado evidente, si consideramos los anillos implicados en la fusión.

El compuesto **141**, se redujo con hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) en THF a 0°C , para dar el diol **142**, con un rendimiento del 97%. En este diol **142**, se llevo a cabo una protección selectiva del alcohol primario frente al secundario con cloruro de *t*-butildifenilsililo, con un rendimiento del 90%, dando el compuesto **143**. Hay que mencionar el hecho de que el alcohol secundario se encuentra bastante impedido debido a la presencia de un carbono cuaternario vecino.



El siguiente paso consistía en la eliminación del alcohol secundario, generando un alqueno terminal. Para ello se tenía que transformar el alcohol secundario en un buen grupo saliente, lo que se realizó tratando el compuesto **143** con cloruro de metanosulfonilo, en piridina, a 40°C . De esta forma debería obtenerse el compuesto metanosulfonato **144**, que por posterior reacción de eliminación nos debería conducir al alqueno terminal **145**. Sin embargo, el resultado de esta reacción fue la obtención de un ciclopenteno **146**, como único producto y con un rendimiento del 75%.

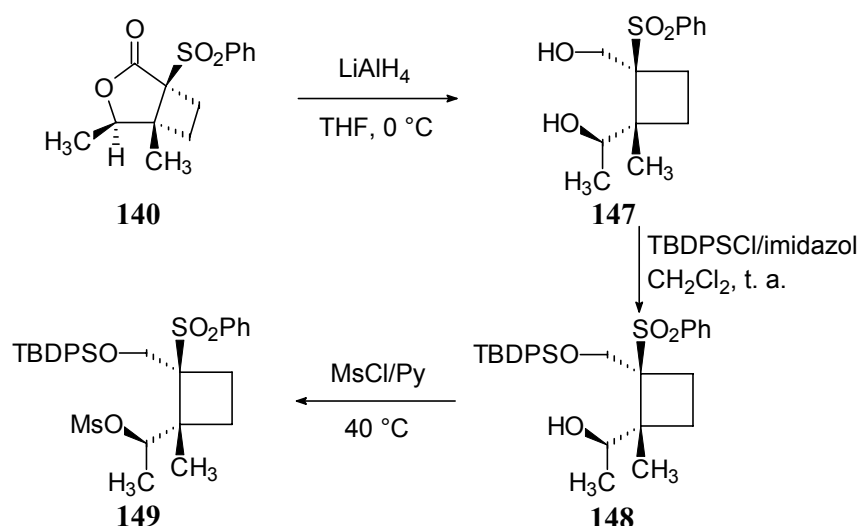


El ciclopenteno **146** es el producto que se obtiene de un reagrupamiento del esqueleto del ciclobutano como consecuencia de la migración de un enlace sigma para producir la expulsión del grupo metanosulfonato. El carbocatión que se genera, evoluciona a través de una eliminación generando la olefina más estable, que en este caso se trata de un alqueno tetrasustituido. Se observaría el mismo resultado, si la reacción transcurre por el camino “a”, es decir por migración del enlace sigma entre los carbonos C1 y C2, que si la reacción transcurre por el camino “b”, es decir por migración del enlace sigma entre los carbonos C1 y C4. Estudios conformacionales indican, sin embargo, que el camino más probable es el “b”, debido a que el ángulo diedro que forman los átomos C4-C1-C-OMs es de -166.8° , es decir, que el enlace sigma entre los carbonos C1 y C4 es casi *antiperiplanar* al grupo saliente (mesilato), mientras que el ángulo diedro que forman los átomos C2-C1-C-OMs es de -65.7° , lo que dificulta una migración de este enlace. La fuerza impulsora para que tenga lugar la expansión del ciclo, es la liberalización de la tensión en el anillo de cuatro miembros.

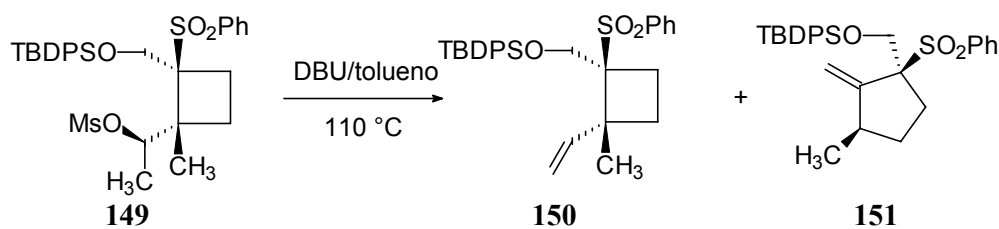
Considerando este proceso no deseado, pensamos en la posibilidad de llevar a cabo la desulfonación en etapas más avanzadas de la síntesis, sobretodo esperando que la presencia del grupo bencenosulfonilo en el ciclobutano pudiera dar un curso distinto en la reacción de eliminación.

Teniendo en cuenta lo ocurrido anteriormente, se partió nuevamente del compuesto **140** que se redujo con hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) en THF, obteniéndose el diol **147**, con un rendimiento del 95%. El compuesto **147** se trató con cloruro de *t*-butildifenilsililo, originando el producto monoprotegido **148**, con un rendimiento del 90%. Esta reacción transcurre con total selectividad en la protección del alcohol primario frente al secundario, evitándose además la sobreprotección de ambos grupos hidroxilos. Esta situación es debida al impedimento estérico que viene impuesto no solo por el carbono cuaternario vecino, sino por la presencia del alcohol

primario protegido como *t*-butildifenilsilil éter. A pesar de ello cuando el compuesto **148**, se trató con cloruro de metanosulfonilo en piridina a 40 °C, se obtuvo, sin ningún problema adicional, el metanosulfonato **149** con un rendimiento del 91%, sin que se produjera el reagrupamiento observado en el compuesto **144**.

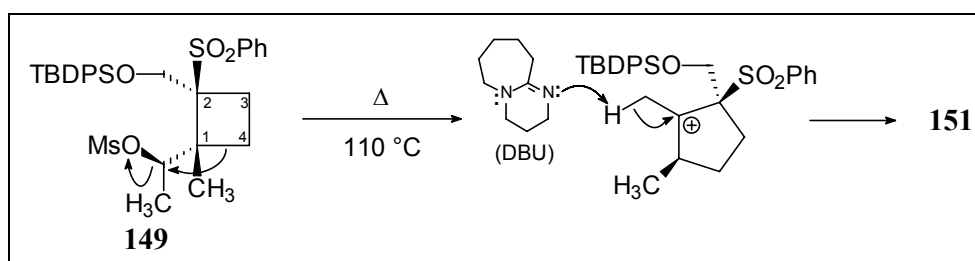


El siguiente paso consistió en llevar a cabo la reacción de eliminación del grupo metanosulfonato para generar un doble enlace terminal. Cuando se trató el compuesto **149** con 10 equivalentes de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en tolueno a reflujo, se obtuvo una mezcla de dos compuestos, uno de los cuales era el producto deseado **150** y el otro un producto de reagrupamiento del esqueleto carbonado **151**, en una proporción de 1 : 4 respectivamente. Cuando la reacción se llevó a cabo con 20 equivalentes de DBU la proporción de la mezcla fue de 2 : 1, y finalmente cuando se realizó en DBU, es decir, sin tolueno, es cuando se obtuvo el mejor resultado, siendo la proporción de 9 : 1, a favor del producto eliminado **150** frente al reagrupado **151**.



Producto de partida	Equivalentes de DBU	Temperatura (°C)	Compuesto 150	Compuesto 151
149	10	110	1	4
149	20	110	2	1
149	sin disolvente	110	9	1

El compuesto **151** se forma por la migración del enlace sigma (σ) entre los carbonos C1 y C4 que forman el ciclobutano, hacia el carbono que porta el grupo metanosulfonato, produciendo la expulsión de este último, originando un carbocatión terciario, que evoluciona a través de una eliminación generando un doble enlace *exo*-cíclico. Un posible mecanismo es el mostrado en el **Esquema 11**.



Esquema 11

La reacción de eliminación con DBU, transcurre a la temperatura de 110 °C, por debajo de la cual la reacción no tiene lugar. Por otro lado, hemos podido comprobar que el producto **149** se reagrupa al ciclopentano **151**, cuando el primero se somete a calentamiento (aún sin base, a temperaturas > 100 °C). Estamos ante dos reacciones que compiten para originar productos diferentes. Afortunadamente para nosotros, cuando la reacción se lleva a cabo con DBU, sin disolvente se produce mayoritariamente la reacción de eliminación, lo que quizás se deba a que en estas condiciones la eliminación transcurre más rápido que el reagrupamiento.

Como se puede observar, en este caso, se obtuvo el doble enlace *exo*-cíclico, mientras que cuando tratamos al compuesto **143** con cloruro de metanosulfonilo, en piridina, a 40 °C, se generó el ciclopenteno **146**, que presenta el doble enlace *endo*-cíclico. Esta diferencia en la evolución de los carbocationes generados en cada caso, se debe principalmente a dos factores: a) el volumen de la base, ya que en un caso es la piridina y en el otro es el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), siendo mayor en la última, lo que obliga a una abstracción preferente de los protones ubicados en el carbono primario (metilo), obteniéndose de esta forma el compuesto con el doble enlace *exo*-cíclico **151** (siguiendo la ley de Hofmann para las reacciones de eliminación); y b) la conformación adoptada por cada uno de los carbocationes

generados (**Figura 4**), que pone de manifiesto el hecho de que en el generado a partir del compuesto **143**, el grupo *t*-butildifenilsililoxi-metil se coloca en un cuadrante abierto, de forma que no produce efectos estéricos notables sobre los hidrógenos ubicados en el ciclo de cinco, por lo que la eliminación transcurre siguiendo la regla de Saytseff, obteniéndose de esta forma el alqueno más estable, es decir, el tetrasustituído (doble enlace *endo*-cíclico). Sin embargo, en el carbocatión que genera el compuesto **151**, el grupo *t*-butildifenilsililoxi-metil se orienta al interior del ciclo de cinco miembros, debido al efecto estérico que genera el grupo bencenosulfonilo, impidiendo que la base se aproxime al hidrógeno ubicado en posición contigua en el ciclo. De esta manera, la base se dirige preferentemente a los hidrógenos ubicados en el metilo que se localiza en una posición libre de impedimento estérico, obteniéndose el compuesto con el doble enlace *exo*-cíclico **151**.

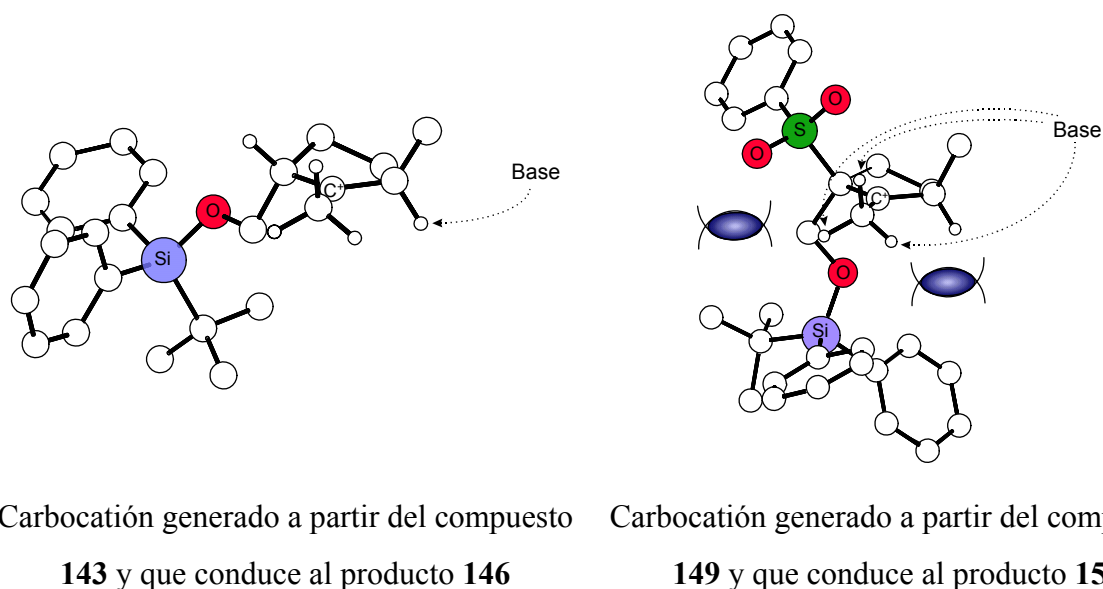
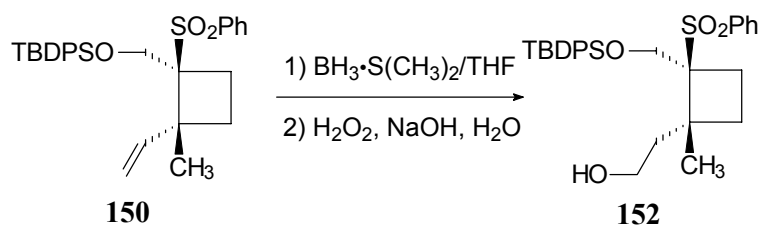


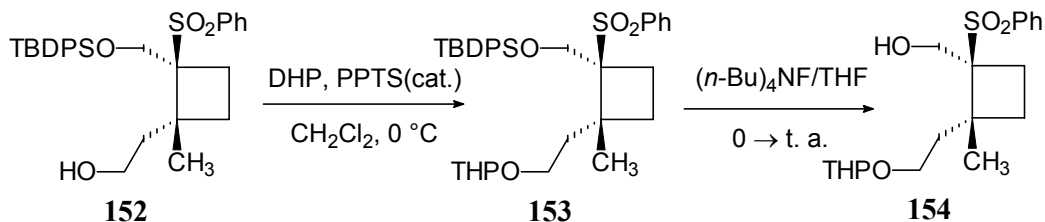
Figura 4

Una vez obtenido el compuesto **150**, el siguiente paso fue realizar la adición de una molécula de agua de forma *anti* Markovnikov, para de esta manera obtener un alcohol primario. Así, el producto **150** se trató con el complejo borano-dimetil sulfuro en THF y se realizó la posterior ruptura oxidativa del alquil borano formado, con peróxido de hidrógeno, hidróxido sódico y agua, obteniéndose el alcohol primario **152**, como único producto observado, con un rendimiento del 77%.



La alta regioselectividad observada en la adición del borano al doble enlace terminal, se debe principalmente, a que el grupo vinilo se encuentra unido a un carbono cuaternario, originando un impedimento estérico, lo suficientemente elevado para poder discernir entre los dos carbonos que forman el grupo vinilo, haciéndose innecesario la utilización de boranos más voluminosos.

Protegimos el alcohol primario **152** como tetrahidropiranyl éter, con dihidropirano (DHP) y cantidades catalíticas de *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS), en CH₂Cl₂ a 0 °C,⁷³ obteniéndose el compuesto **153** con un rendimiento del 87%. La desprotección del grupo *t*-butildifenilsilil éter del compuesto **153**, con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio un THF,⁷⁴ nos condujo a la obtención del alcohol **154**, con un rendimiento del 85%.

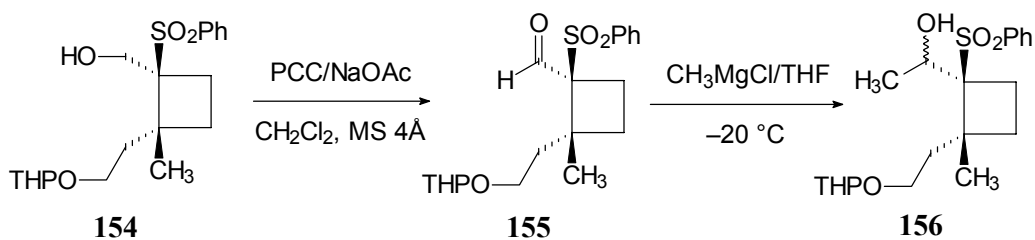


El alcohol primario **154** se oxidó con clorocromato de piridinio (PCC) en CH₂Cl₂,⁷⁵ y el aldehído resultante **155** se sometió inmediatamente, sin previa purificación, al tratamiento con cloruro de metil-magnesio en THF a -20 °C, para dar el producto de adición de un metilo al carbonilo del aldehído, originándose la mezcla epimérica de los alcoholes secundarios **156**, con un rendimiento del 85% a partir del alcohol primario **154**.

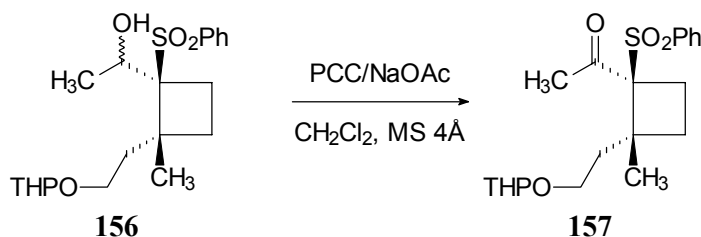
73.- Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.

74.- (a) Hanessian, S.; Lavalley, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975. (b) Hanessian, S.; Lavalley, P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 562.

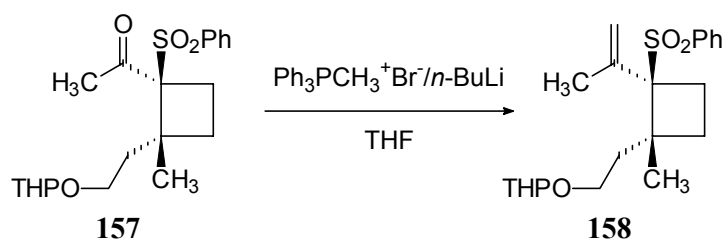
75.- Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647.



La mezcla epimérica de alcoholes **156**, se oxidó con clorocromato de piridinio (PCC) en CH₂Cl₂,⁷⁴ durante 3 h, obteniéndose la metil cetona **157**, con un rendimiento del 92%.

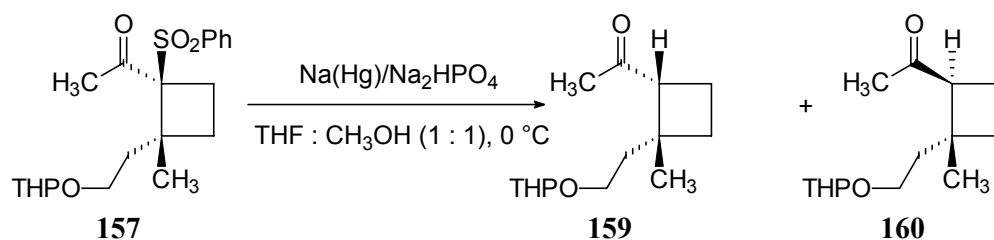


Algunos intentos de transformar la metil cetona **157**, en el correspondiente isoprenil derivado **158**, llevando a cabo una reacción de Wittig con el iluro metileno-trifenilfosforano (generado “*in situ*” por el tratamiento con *n*-BuLi de una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio), tuvieron lugar con pobres rendimientos, probablemente debido al impedimento estérico a que está sometida dicha cetona, ya que la posición en α al carbonilo es un carbono cuaternario con sustituyentes voluminosos tales como el grupo bencenosulfonilo.



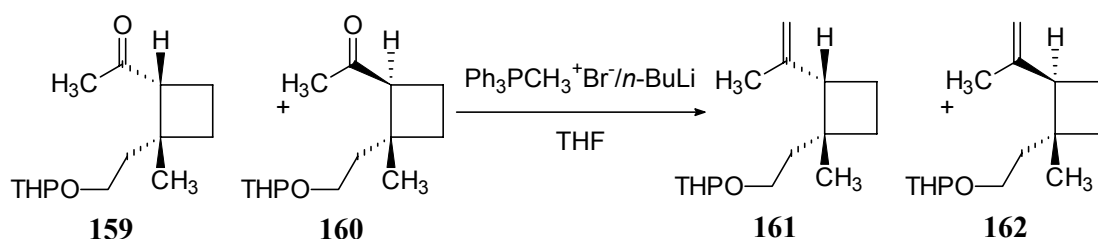
A la vista de los resultados obtenidos, decidimos eliminar el grupo bencenosulfonilo en la siguiente etapa sintética. De esta forma **157** se sometió a desulfonación reductiva con amalgama de sodio Na(Hg), empleando como tampón el monohidrogenofosfato de sodio (Na₂HPO₄),⁷² a temperatura ambiente, originándose una mezcla epimérica de **159** y **160** en proporciones 1 : 10, respectivamente. La estereoquímica de **160**, es la adecuada para la obtención del fraganol (**68**). Sin embargo, este resultado resulta insatisfactorio para llevar a cabo la síntesis del grandisol (**67**). Afortunadamente, encontramos que el curso estereoquímico en la

reacción de desulfonación es dependiente de la temperatura, es decir, que la proporción entre **159** y **160** varía dependiendo de la misma. Así, cuando esta reacción se realizó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (siendo esta temperatura la más baja a la cual la reacción procede), se obtuvo una mezcla de **159** y **160** en proporciones 1 : 1, con un rendimiento del 92%, con lo que de manera divergente a partir de **157**, podemos obtener ambos productos naturales.



Producto de partida	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)	Compuesto 159	Compuesto 160
157	t. a.	0.5	1	10
157	-20	1.5	1	2
157	-40	3.0	1	1

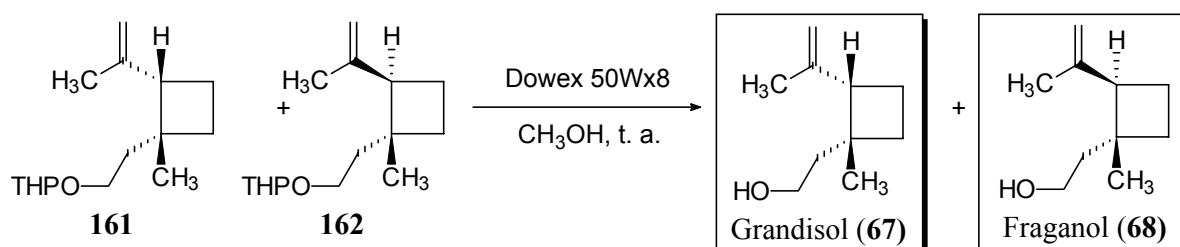
Una vez llevado a cabo la eliminación del grupo bencenosulfonilo, se procedió a llevar a cabo la transformación de la metil cetona en el grupo isopropenilo presente en ambos productos naturales. Esto se realizó por medio de la reacción de Wittig, llevada a cabo sobre la mezcla 1 : 1 de los compuestos **159** y **160**, con el iluro metileno-trifenilfosforano (generado a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio y *n*-butil-litio en THF),⁷⁶ a temperatura ambiente, obteniéndose con un 87% de rendimiento los compuestos **161** y **162**.



El último paso de la síntesis consiste en la desprotección del tetrahidropiranyl éter. La presencia de un grupo isopropenilo impide el empleo de condiciones muy severas, tales como

76.- Stork, G.; Cohen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5270.

HCl (cat.) en CH₃OH, ácido *p*-toluensulfónico en CH₃OH, etc., ya que en estas condiciones se obtuvieron mezclas de productos, debido posiblemente a la formación de carbocationes que evolucionan de muy diversas maneras. Encontramos que con Dowex 50Wx8 en CH₃OH, a temperatura ambiente durante 15 h, se lograron unos resultados excelentes. De esta forma llegamos a la obtención de una mezcla, perfectamente separable por cromatografía en columna, del (+)-grandisol (**67**) (con un rendimiento del 39% a partir de **157**) [α]_D²⁵ = +18.4 (c 0.5, *n*-hexano) [lit.⁷⁷ [α]_D²⁵ = +20.4 (c 0.6, *n*-hexano)] y del (+)-fraganol (**68**) (38% de rendimiento a partir de **157**) [α]_D²⁵ = +5.5 (c 1.16, CHCl₃). El exceso enantiomérico de los productos finales es del 90%, determinado por medio de los ésteres de Mosher de los mismos,⁷ que esta de acuerdo con la pureza óptica observada en el epóxido **130**, que también fue del 90%, lo que demuestra que no se produce pérdida de exceso enantiomérico a lo largo de la secuencias de reacciones. Sin embargo, nuestra metodología permite obtener los compuestos naturales ópticamente puros, ya que uno de los intermedios, el compuesto **140**, se pudo recrystalizar varias veces, observándose un aumento de la actividad óptica de este compuesto. Así, cuando se recrystalizó dos veces en *n*-hexano/cloroformo, se obtuvo un compuesto con un 99% de exceso enantiomérico [α]_D²⁵ = +28.5 (c 2.2, CHCl₃). En cambio cuando no se recrystaliza el compuesto **140**, el valor de su actividad óptica es de [α]_D²⁵ = +25.7 (c 2.26, CHCl₃).

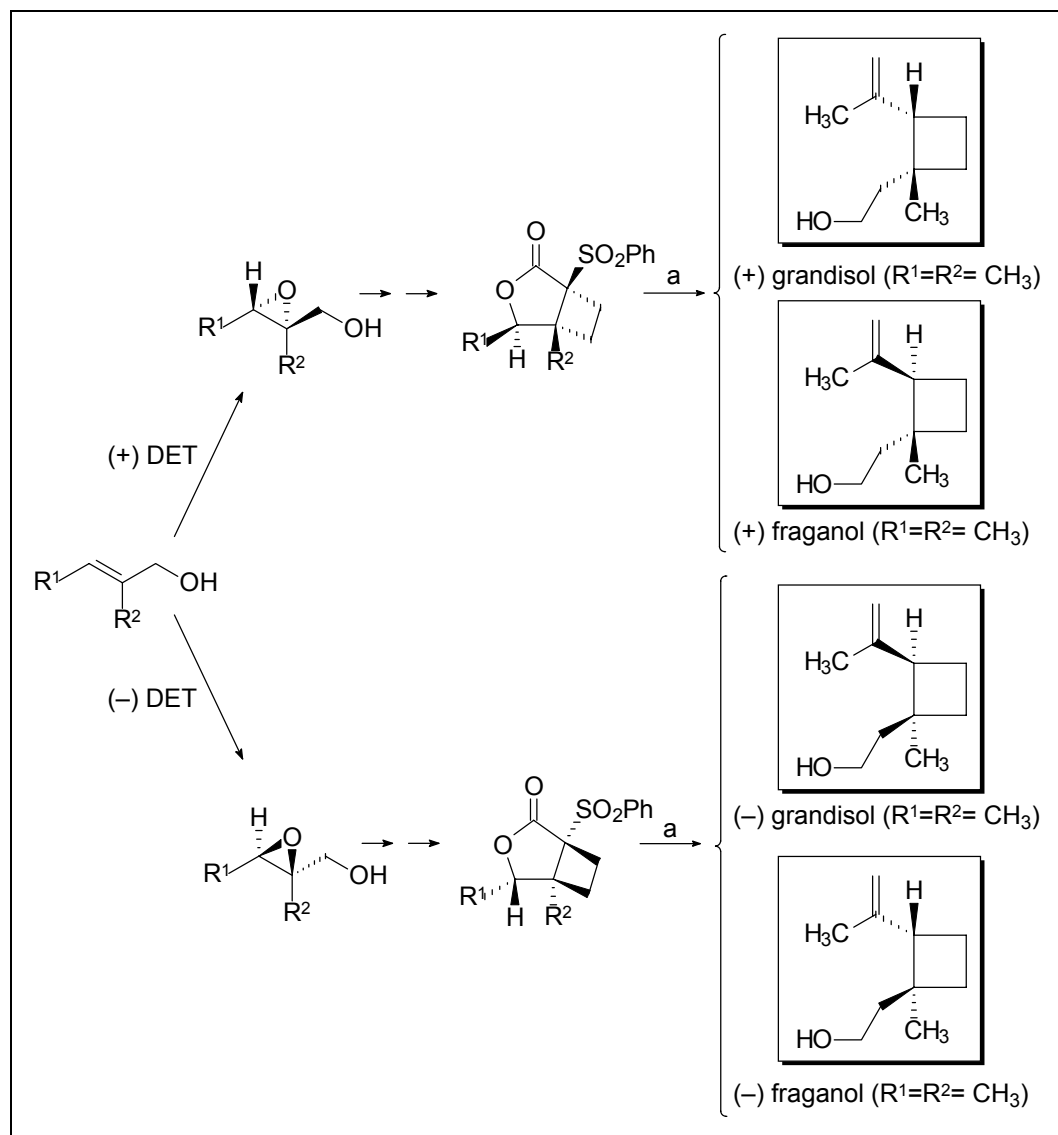


Obviamente, la utilización de los productos que se obtienen de la reacción de desulfonación a temperatura ambiente, conducirían a la obtención del fraganol (**68**) en mayor proporción.

Como se puede observar hemos desarrollado una metodología general y eficiente, para la síntesis de este tipo de compuestos que presentan anillos de ciclobutanos sustituidos. Por medio de esta estrategia se puede llevar a cabo la síntesis de ciclobutanos tetrasustituidos, con la estereoquímica perfectamente definida y además de manera estereoselectiva. Este método nos permite realizar la síntesis de ambos enantiómeros, con la simple elección del tartrato adecuado en la reacción de epoxidación asimétrica del alcohol alílico **129** (**Esquema 12**), manteniendo

77.- Mori, K.; Fukamatsu, K. *Liebigs. Ann. Chem.* **1992**, 489.

además el exceso enantiomérico a lo largo de la secuencia de reacciones. Esta estrategia ha sido aplicada a la síntesis de los enantiómeros naturales del grandisol (**67**) y de su isómero *trans* el fraganol (**68**).



Esquema 12

a) i) LiAlH₄, THF, 0 °C; ii) TBDPSCl, imidazol, CH₂Cl₂, t. a.; iii) MsCl, Py, 40 °C; iv) DBU, Δ; v) 1) BH₃·S(CH₃)₂, THF, 2) H₂O₂, NaOH, H₂O; vi) DHP, PPTS (cat.), CH₂Cl₂, 0 °C; vii) (*n*-Bu)₄NF, THF; viii) PCC, NaOAc, CH₂Cl₂, MS 4Å; ix) CH₃MgCl, THF, -20 °C; x) PCC, NaOAc, CH₂Cl₂, MS 4Å; xi) Na(Hg), Na₂HPO₄, THF : CH₃OH (1 : 1), 0 °C; xii) Ph₃PCH₃⁺Br⁻, *n*-BuLi, THF; xiii) Dowex 50Wx8, CH₃OH, t. a.

PARTE EXPERIMENTAL

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

1.- TÉCNICAS EXPERIMENTALES.

Técnicas instrumentales.

Resonancia Magnética Nuclear:

Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) fueron realizados en disolución de CDCl_3 ó C_6D_6 según se indica en cada caso. Se utilizó como referencia interna CHCl_3 ó TMS. Estos espectros, tanto de ^1H , como de ^{13}C , fueron realizados en espectrómetros BRUKER AC 200 ó AMX 400 MHz, según las necesidades. Se utilizaron programas COSY,¹ DEPT,² ^{13}C - ^1H (HETCOR),³ HMQC,⁴ NOEDIFF⁵ y ROESY⁶ convencionales, suministrados por la casa BRUKER.

Infrarrojo:

Los espectros de infrarrojo (IR) se llevaron a cabo en disolución de cloroformo seco, en células de cloruro sódico de 0.1 mm.. Se utilizaron espectrofotómetros PERKIN-ELMER modelo 257, y PERKIN-ELMER modelo 1605 (F.T.I.R.).

Espectrometría de Masas:

Los espectros de masa de baja resolución (E.M.) fueron realizados en el espectrómetro HEWLETT-PACKARD modelo 5930. Los espectros de masas de alta resolución (E.M.A.R.), en el espectrómetro VG MICROMASS modelo ZAB-2F.

Análisis Elemental:

-
- 1.- (a) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229. (b) Nagayama, K. y col. *J. Magn. Reson.* **1980**, *40*, 321.
 - 2.- Pegg, D. T.; Doddrell, D. M.; Bendall, M. R. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 2745.
 - 3.- (a) Bodenhausen, G.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1977**, *28*, 471-476. (b) Bax, A.; Morris, G. A. *J. Magn. Reson.* **1981**, *42*, 501.
 - 4.- Muller, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4481.
 - 5.- (a) Noggle, J. H.; Schimer, R. E. *The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications*, Academic Press, New York, **1971**. (b) Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachman, P.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546.
 - 6.- Bax, A.; Davis, D. G. *J. Magn. Reson.* **1985**, *63*, 207.

Los análisis elementales fueron realizados en un aparato Fisons modelo EA 1108 CHNS-O.

Rotación óptica:

La determinación de actividades ópticas se realizó a 25 °C, en un polarímetro PERKIN-ELMER, modelo 241, utilizando la línea D del sodio. Se llevaron a cabo en disolución de cloroformo seco, en células de 1 dm. de longitud.

Puntos de fusión:

Se realizaron en un aparato BUCHI modelo 535. Los puntos de fusión indicados están sin corregir.

Técnicas cromatográficas.

Cromatografía de gases:

Se utilizaron los cromatógrafos HEWLETT-PACKARD modelo 5790A y HEWLETT-PACKARD modelo 5890, equipados con una columna capilar OV-101 de 25 m. de longitud, y empleando un detector tipo FID.

Cromatografía en capa fina:

La evolución de las reacciones y de las cromatografías en columnas se monitorizó mediante placas tipo F-1500 / LS254 de la casa SCHLEICHER & SCHULL. El revelado se realizó con luz ultravioleta de 254 nm. y por pulverización con disolución de ácido fosfomolibdico en etanol (10%), y posterior calentamiento a 140 °C.

Cromatografía en capa fina preparativa:

Se utilizaron placas preparadas de 1 mm. de espesor de la casa SCHLEICHER & SCHULL, tipo G 1510 / LS254, sembrando de 20 a 100 mg. de producto. El revelado se hizo con luz ultravioleta de 254 nm..

Cromatografía en columna:

Se empleó gel de sílice 60, tipos G y H, de distintos tamizados según las necesidades, suministrada por la casa MERCK. La preparación de las columnas se realizó mediante los procedimientos habituales de compactación en seco a vacío, ó previa mezcla de la gel con el eluyente y compactación mediante bomba de presión. Los eluyentes habituales fueron mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo en distintas proporciones.

Para HPLC se usó una bomba HPLC PUMP LKB, modelo 2248, con un detector 2MD RAPID SPECTRAL LKB, de longitud de onda variable, fijada a 254 nm., y a una columna μ -Porasil™ sílica 125 Å 10 μ m., de 15 cm de longitud y 19 mm de diametro interno de WATERS, siendo el sistema isocrático de disolventes utilizados *n*-hexano/acetato de etilo.

Disolventes y reactivos.

Los disolventes fueron secados y destilados mediante métodos estándar, y siempre bajo atmósfera de argón. El tetrahidrofurano (THF) y el éter dietílico (Et₂O) fueron secados y destilados sobre sodio metálico, utilizando como indicador de humedad la benzofenona. El diclorometano (CH₂Cl₂), libre de metanol, fue secado y destilado sobre hidruro cálcico y almacenado sobre tamiz molecular de 4 Å. El dimetilsulfóxido (DMSO) y la hexametilfosforotriamida (HMPA) fueron secados y destilados sobre hidruro de calcio y almacenados sobre tamiz molecular de 4 Å. La *N,N*-dimetilformamida (DMF) se calentó con cloruro de trifenilsilicio a 120 °C durante 24 h, y posteriormente fue destilada a vacío. El cloroformo (CHCl₃) fue secado sobre alumina básica antes de su uso como disolvente para las medidas de actividades ópticas e infrarrojos. El hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) fue preparado por el método de Sharpless y colaboradores.⁷ Los reactivos se usaron normalmente en su forma comercial sin purificación, excepto cuando las condiciones de extrema sequedad de la reacción lo requerían. Los reactivos organometálicos que son suministrados en disolución (por ejemplo: *n*-BuLi, BH₃·Me₂S, etc.) fueron valorados antes de su uso, por métodos estándar.

Excesos enantioméricos.

Cuando en el texto nos referimos a excesos enantioméricos superiores al 95% queremos

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

indicar que el éster de Mosher del otro enantiómero no es detectable por RMN.

Métodos computacionales.

Los cálculos semiempíricos se llevaron a cabo haciendo uso de los principales hamiltonianos implementados en el MOPAC 6.01⁸ (MNDO,⁹ AM1¹⁰ y PM3¹¹). Las geometrías de los productos finales fueron previamente optimizadas mediante mecánica molecular (PCMODEL 3.3)¹² y reoptimizadas respecto de todas las variables geométricas, haciendo uso del algoritmo de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS)¹³ o de la rutina del vector propio (EF)¹⁴ implementados en MOPAC. En todos los caso se impuso la condición PRECISE y una norma del gradiente, $[\Sigma(\delta E/\delta r)^2]^{0.5}$, menor que 0.01 kcal/Å. Los estados de transición, para la reacción de ciclación, fueron calculados de un modo aproximado minimizando la energía para diferentes valores del enlace C4-C3 (coordenada de reacción), los cuales fueron optimizados con los algoritmos NLLSQ¹⁵ o TS.¹⁶ El análisis de los valores propios negativos resultante del cálculo de fuerzas permite la clarificación de las estructuras estacionarias como productos finales o estados de transición.

Nomenclatura.

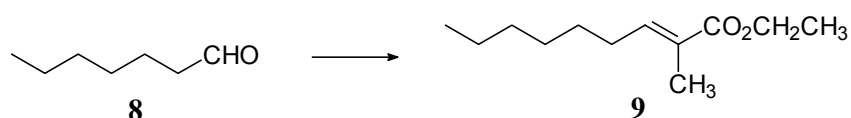
La nomenclatura utilizada a lo largo de esta memoria viene dada por el programa "AUTONOM" versión 1.1 (c) Softron, suministrado por Beilstein Institut 1994.

-
- 8.- Stewart, J. J. P.; QCPE #455, Indiana University, **1990**.
 - 9.- (a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899. (b) Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4907.
 - 10.- Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
 - 11.- Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 221.
 - 12.- Serena Software, P. O. Box 3076, Bloomington 47402-3076.
 - 13.- Stewart, J. J. P. *MOPAC Maanual*, **1990**.
 - 14.- Baker, J. *J. Comp. Chem.* **1986**, *7*, 385.
 - 15.- Baltels, R. H.; Report CNA-44; University of Texas Center for Numerical Analysis.
 - 16.- McIver, J. W.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625.

2.- PARTE EXPERIMENTAL.

2.1.- Síntesis de γ -lactonas totalmente sustituidas en β .

Preparación de 2-metil-2(*E*)-nonenoato de etilo (**9**).



En un balón perfectamente seco, bajo atmósfera de argón, se disolvió el heptaldehído (**8**) (3.7 mL, 27.6 mmol) en benceno seco (276 mL, 0.1 M), y a 0 °C se adicionaron 1.5 equiv. de carboetoxietiliditridenilfosforano (15 g, 41.4 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se mantuvo agitando durante 20 h a dicha temperatura. La reacción se vertió sobre una disolución saturada de cloruro sódico (250 mL), se extrajo y se lavó repetidas veces la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró y purificó mediante columna cromatográfica (3% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose **9** (4.59 g, 84 % de rendimiento) como un aceite.

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.33 (m, 8 H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3 H), 2.15 (ddd, J = 7.5, 7.1, 7.1 Hz, 2 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.74 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.4 Hz, 1 H).

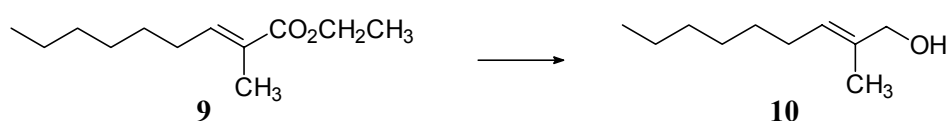
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 12.2 (q), 14.0 (q), 14.2 (q), 22.5 (t), 28.5 (t), 28.6 (t), 29.0 (t), 31.6 (t), 60.3 (t), 122.6 (s), 142.4 (d), 168.3 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3012, 2920, 2848, 1698, 1191, 1141.

E.M. m/z (intensidad relativa): 198 (M)⁺ (12), 153 (M – OC₂H₅)⁺ (27), 115 (55), 102 (91), 55 (100).

E.M.A.R. calc. para C₁₂H₂₂O₂ (M)⁺: 198.1620, obsd. 198.1629.

Preparación de 2-metil-2(*E*)-nonen-1-ol (**10**).



En un balón perfectamente seco, bajo atmósfera de argón, se disolvió el etil éster α,β -insaturado **9** (4.5 g, 22.7 mmol) en éter seco (114 mL, 0.2 M), y a 0 °C se gotearon lentamente 2.1 equiv. de DIBAL[®] 1 M en hexano (47.7 mL, 47.7 mmol). Se dejó agitando la mezcla de reacción a dicha temperatura hasta que se observó el final de la misma por cromatografía en capa fina (1 h). La reacción se paró con agua, hidróxido sódico al 15% y agua en la proporción x, x, 3x, (donde x es un volumen en mL, igual al número de gramos de DIBAL[®]). Se agitó vigorosamente mientras se alcanzaba la temperatura ambiente, se adicionó MgSO₄ para secar y se filtró a través de una capa de celita, lavando el precipitado resultante con éter (3 x 50 mL). El conjunto de filtrados se concentró, y el crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (10% AcOEt / *n*-Hex) dando lugar al alcohol alílico **10** (3.33 g, 94% de rendimiento).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.31 (m, 8 H), 1.65 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 1.75 (s. a., 1 H), 2.00 (ddd, J = 7.2, 6.7, 6.7 Hz, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 5.40 (ddd, J = 7.2, 7.2, 1.3 Hz, 1 H).

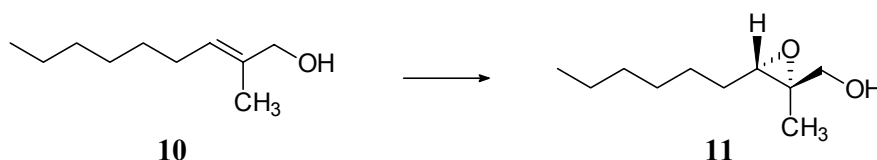
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.6 (q), 14.0 (q), 22.6 (t), 27.6 (t), 29.0 (t), 29.4 (t), 31.7 (t), 68.9 (t), 126.6 (d), 134.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3606, 3460, 3012, 2930, 2857, 1680, 1036, 994.

E.M. m/z (intensidad relativa): 156 (M)⁺ (7), 138 (M - H₂O)⁺ (2), 83 (19), 71 (100), 55 (51).

E.M.A.R. calc. para C₁₀H₂₀O (M)⁺: 156.1514, obsd. 156.1515.

Preparación de (2*S*,3*S*)-2-metil-2,3-epoxi-1-nonanol (**11**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, que contenía tamiz molecular de 4Å molido y activado (20% en peso), se adicionó CH₂Cl₂ seco (130 mL, 0.15 M). El balón se enfrió a -20 °C y se adicionaron secuencialmente 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (6.9 mL, 23.1 mmol), 1.4 equiv. de (*R,R*)-(+)-tartrato de dietilo (4.6 mL, 26.9 mmol) y el alcohol alílico **10** (3 g, 19.2 mmol). Se agitó durante 20 min, y se gotearon 1.8 equiv. de hidropéroxido de *terc*-butilo (5.2 mL, 6.7 M en isooctano, 34.6 mmol). Después de la adición, la mezcla se mantuvo a dicha temperatura durante 6 h, entonces se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (130 mL) y se agitó hasta que ambas fases se aclararan (30 min). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). El combinado orgánico se

concentró, el residuo obtenido se diluyó con éter (130 mL) y se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (75 mL), pre-enfriada a 0 °C. Una vez agitada la mezcla, 5-10 min, se separaron las fases, la orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (75 mL) y la capa acuosa se extrajo con éter nuevamente (2 x 40 mL). El combinado etéreo se secó sobre MgSO₄, se concentró y el crudo resultante se pasó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice (15% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose el epóxido **11** (2.75 g, 83% de rendimiento, > 95% ee).¹⁷

$[\alpha]_D^{25} -14.94^\circ$ (c 0.89, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.36 (m, 8 H), 1.53 (m, 2 H), 1.92 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1 H), 3.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 11.6, 8.3 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1 H).

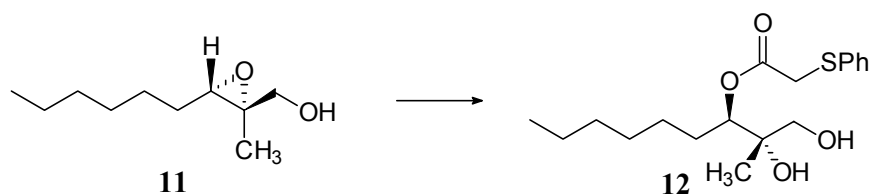
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 14.2 (q), 22.5 (t), 26.4 (t), 28.1 (t), 29.1 (t), 31.7 (t), 60.3 (d), 60.9 (s), 65.4 (t).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3570, 3021, 2958, 2857, 1026.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 173 (M + 1)⁺ (11), 172 (M)⁺ (5), 156 (21), 155 (29), 138 (39), 97 (71), 57 (85), 55 (100).

E.M.A.R. calc. para C₁₀H₂₁O₂ (M + 1)⁺: 173.1542, obsd: 173.1513.

Preparación de (1*R*)-feniltioacetato de 1-[(1*S*)-1,2-dihidroxi-1-metil-etil]-heptilo (**12**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, se disolvió el epóxido **11** (2 g, 12 mmol) en CH₂Cl₂ seco (120 mL, 0.1 M), se adicionaron 1.5 equiv. del ácido feniltioacético (3.0 g, 18 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 15 min y se añadieron 1.2 equiv. de Ti(OP*r*-i)₄ (4.2 mL, 14 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta su finalización (2 h). Entonces se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (100 mL), y se agitó hasta que ambas fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de

17.- Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.

bicarbonato sódico (100 mL) y cloruro sódico (100 mL). Se secó sobre MgSO_4 , se concentró, obteniéndose **12** (3.18 g, 78% de rendimiento) después de purificar en columna de gel de sílice (50% AcOEt / *n*-Hex).

$[\alpha]_D^{25} +17.59^\circ$ (c 1.41, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.29 (m, 8 H), 1.55 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 2.65 (s. a., 1 H), 2.77 (s. a., 1 H), 3.17 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 4.79 (dd, $J = 10.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.34 (m, 5 H).

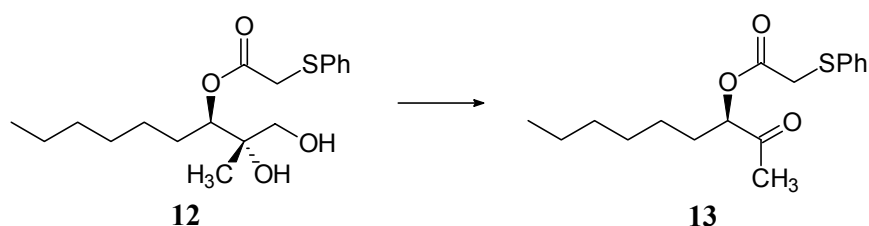
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.0 (q), 17.9 (q), 22.5 (t), 26.2 (t), 28.1 (t), 29.0 (t), 31.6 (t), 36.4 (t), 66.6 (t), 73.1 (s), 77.2 (d), 127.1 (d), 129.2 (d), 129.6 (d), 134.6 (s), 171.1 (s).

I.R. (CHCl_3) (cm^{-1}): 3679, 3542, 3021, 2958, 1711, 1131, 976.

E.M. m/z (intensidad relativa): 342 ($\text{M} + 2$)⁺ (1), 341 ($\text{M} + 1$)⁺ (3), 340 (M)⁺ (14), 123 (100), 110 (92).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 340.1708, obsd. 340.1679.

Preparación de (1*R*)-feniltioacetato de 1-acetil-heptilo (**13**).



A una disolución del diol **12** (3 g, 8.82 mmol) en benceno (88.2 mL, 0.1 M), se añadieron 1.2 equiv. de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (4.7 g, 10.6 mmol) a 0°C , bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1h. Entonces se diluyó en AcOEt (100 mL) y se filtró a través de una capa de celita. La disolución resultante se trató con bicarbonato sódico (sólido) y se filtró. El disolvente se evaporó al vacío y el crudo resultante se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (10% AcOEt / *n*-Hex), dando la cetona **13** (2.55 g, 94% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +10.08^\circ$ (c 2.38, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.25 (m, 8 H), 1.71 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H), 4.98 (dd, $J = 7.3, 5.3$ Hz, 1 H), 7.27 (m, 3 H), 7.42 (m, 2 H).

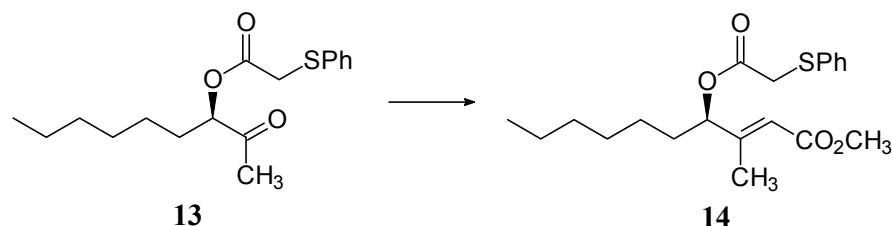
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.0 (q), 22.5 (t), 24.9 (t), 26.0 (q), 28.8 (t), 30.2 (t), 31.4 (t), 36.2 (t), 79.6 (d), 127.0 (d), 129.1 (d), 129.8 (d), 134.7 (s), 169.3 (s), 179.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3021, 2958, 2930, 1732, 1725, 1068, 1026.

E.M. m/z (intensidad relativa): 310 (M + 2)⁺ (3), 309 (M + 1)⁺ (8), 308 (M)⁺ (41), 123 (85), 97 (100).

E.M.A.R. calc. para C₁₇H₂₄O₃S (M)⁺: 308.1446, obsd. 308.1444.

Preparación de (4R)-4-(2-feniltioacetoxi)-3-metil-dec-2(E)-enoato de metilo (14).



A una suspensión de tamiz molecular de 4Å (20% en peso), molido y activado, en benceno seco (100 mL), se añadieron 1.8 equiv. de hidruro sódico (440 mg, 80% en aceite mineral, 14.6 mol), a 0 °C. A la suspensión se adicionó lentamente una disolución de 2 equiv. de dimetilfosfonoacetato de metilo (2.6 mL, 16.2 mmol) en benceno (40 mL). La mezcla se agitó durante 15 min, luego se añadió lentamente la cetona **13** (2.5 g, 8.12 mmol) disuelta en benceno (30 mL) y se agitó durante 20 h. Después de este periodo la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Se extrajo, lavando con una disolución saturada de cloruro sódico (150 mL), se decantaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (10% AcOEt / *n*-Hex) para dar el éster **14** (2.07 g, 70% rendimiento, relación *E* : *Z*, 10 : 1).

Compuesto **14 E**:

[α]_D²⁵ +8.63° (c 2.34, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.25 (m, 8 H), 1.62 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 5.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.39 (m, 2 H).

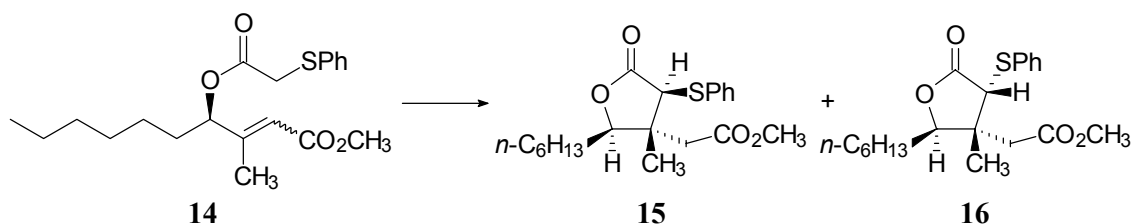
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.0 (q), 14.9 (q), 22.5 (t), 25.0 (t), 28.9 (t), 31.5 (t), 32.6 (t), 36.6 (t), 51.0 (q), 78.8 (d), 116.1 (d), 127.0 (d), 129.0 (d), 129.8 (d), 134.3 (s), 155.8 (s), 166.8 (s), 168.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3051, 3030, 2956, 2861, 1728, 1717, 1156, 739.

E.M. m/z (intensidad relativa): 366 (M + 2)⁺ (1), 365 (M + 1)⁺ (3), 364 (M)⁺ (9), 123 (100), 97 (59).

E.M.A.R. calc. para C₂₀H₂₉O₄S (M + 1)⁺: 365.1787, obsd. 365.1779.

Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*)- y (2*R*,3*R*,4*R*)-(4-feniltio-2-hexil-3-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (15**) y (**16**).**



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (45 mg, 80% en aceite mineral, 1.5 mmol) en DMF seca (11 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **14** (500 mg, 1.37 mmol) disuelto en DMF seca (2.6 mL) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, y una vez finalizada (4 h), se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (30 mL), hielo y éter (30 mL). Se agitó vigorosamente y, posteriormente, se decantaron las fases, lavando la capa orgánica con disolución saturada de bicarbonato sódico (30 mL) y cloruro sódico (30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y se purificó a través de una columna cromatográfica (10% AcOEt / *n*-Hex) obteniéndose las lactonas **15** y **16** (475 mg, 95% de rendimiento) como dos compuestos epiméricos en el carbono C4 (**15** : **16**, 8 : 1).

Compuesto **15**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -31.32^{\circ}$ (c 0.91, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.31 (m, 8 H), 1.57 (m, 2 H), 2.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 2.57 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 4.32 (s, 1 H), 4.35 (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1 H), 7.29 (m, 3 H), 7.60 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.4 (q), 17.0 (q), 22.9 (t), 26.9 (t), 29.4 (t), 29.4 (t), 32.0 (t), 39.3 (t), 46.2 (s), 52.1 (q), 58.3 (d), 84.5 (d), 128.3 (d), 129.5 (d), 132.8 (d), 134.5 (s), 171.1 (s), 174.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3018, 2959, 2858, 1771, 1733, 1231, 1206, 1172, 966.

E.M. m/z (intensidad relativa): 366 ($\text{M} + 2$)⁺ (7), 365 ($\text{M} + 1$)⁺ (18), 364 (M)⁺ (80), 291 (71), 207 (58), 149 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 364.1708, obsd. 364.1687.

Compuesto **16**:

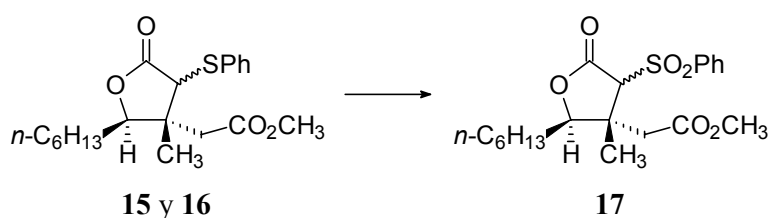
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +111.76^{\circ}$ (c 1.19, CHCl_3).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.29 (m, 8 H), 1.55 (m, 2 H), 2.46 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H), 2.80 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.75 (s, 1 H), 4.24 (dd, $J = 10.0$, 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 14.4 (q), 19.7 (q), 22.9 (t), 27.0 (t), 29.4 (t), 29.4 (t), 32.0 (t), 38.9 (t), 46.2 (s), 52.1 (q), 57.9 (d), 86.0 (d), 129.1 (d), 129.7 (d), 134.0 (d), 134.5 (s), 171.1 (s), 174.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3021, 2953, 2856, 1766, 1737, 1211, 964.

Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*)- y (2*R*,3*R*,4*R*)-(4-bencenosulfonil-2-hexil-3-metil-5-oxotetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (17).



A una disolución de las lactonas **15** y **16** (400 mg, 1.1 mmol) en CH_3OH (3.7 mL, 0.3 M) a 0°C , se añadieron 1.5 equiv. de una disolución acuosa (3.2 mL, 0.5 M) de Oxone[®] [$2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (1.01 g, 1.6 mmol)]. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 4 h. En este periodo la reacción había concluido. Entonces se disolvió en AcOEt (10 mL), se lavó con agua (10 mL) y una disolución saturada de cloruro sódico (10 mL). La capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y, a continuación se pasó a través de una columna cromatográfica (20% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose la lactona **17** (416 mg, 95% de rendimiento) como dos compuestos epiméricos en el carbono C4 (*S* : *R*, 2.5 : 1).

Compuesto **17** (2*R*,3*R*,4*S*):

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.30 (m, 8 H), 1.46 (s, 3 H), 1.56 (m, 2 H), 2.50 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.15 (dd, $J = 10.0$, 2.0 Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.68 (m, 1 H), 8.08 (m, 2 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 13.9 (q), 17.1 (q), 22.4 (t), 26.3 (t), 27.8 (t), 28.8 (t), 31.4 (t), 37.6 (t), 46.5 (s), 51.9 (q), 67.5 (d), 83.2 (d), 129.0 (d), 129.1 (d), 134.1 (d), 139.7 (s), 166.9 (s), 171.5 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3023, 2952, 2855, 1781, 1728, 1205, 971.

E.M. m/z (intensidad relativa): 398 ($M + 2$)⁺ (1), 397 ($M + 1$)⁺ (2), 259 (94), 181 (95), 141 (100), 77 (90).

E.M.A.R. calc. para C₂₀H₂₉O₆S ($M + 1$)⁺: 397.1685, obsd. 397.1703.

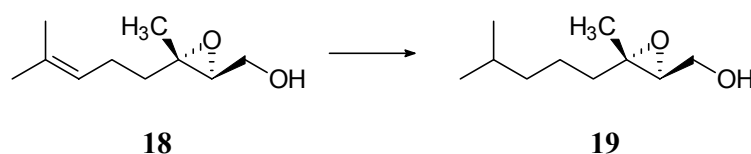
Compuesto **17** (2*R*,3*R*,4*R*):

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.30 (m, 8 H), 1.46 (s, 3 H), 1.56 (m, 2 H), 2.63 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 3.37 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.03 (s, 1 H), 4.80 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.68 (m, 1 H), 7.90 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.9 (q), 20.5 (q), 22.4 (t), 26.6 (t), 28.8 (t), 29.0 (t), 31.5 (t), 37.0 (t), 46.2 (s), 51.7 (q), 72.6 (d), 86.9 (d), 129.0 (d), 129.1 (d), 134.6 (d), 138.1 (s), 167.8 (s), 170.7 (s).

2.2.- Síntesis de γ -lactonas totalmente sustituidas en γ .

Preparación de (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-3,7-dimetil-1-octanol (**19**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, se disolvió el epóxido **18** (3 g, 17.6 mmol) en AcOEt seco (120 mL, 0.15 M), adicionándose 0.05 equiv. de PtO₂ (200 mg, 0.88 mmol) a temperatura ambiente y se sustituyó la atmósfera de argón por otra de hidrógeno (≈ 1.5 atmósferas de presión). La mezcla se agitó vigorosamente durante 4h, periodo en el cual la reacción se completó. La reacción se filtró a través de papel Whatman n° 2 y la disolución resultante se concentró y purificó por columna cromatográfica (15% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose el epóxido **19** (2.88 g, 95% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} -7.37^\circ$ (c 2.78, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 1.14 (m, 2 H), 1.27 (s, 3 H), 1.39 (m, 3 H), 1.54 (m, 2 H), 2.30 (s. a., 1 H), 2.95 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1 H), 3.66 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1 H).

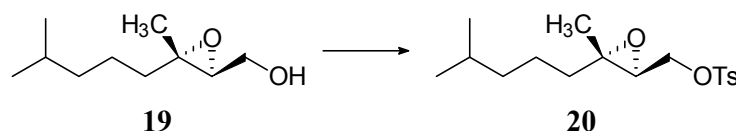
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 16.7 (q), 22.5 (q), 27.9 (d), 38.7 (t), 38.8 (t), 61.4 (t), 61.4 (s), 63.0 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3606, 3456, 3005, 2952, 1210, 1022.

E.M. m/z (intensidad relativa): 172 (M)⁺ (3), 171 ($M - 1$)⁺ (25), 129 ($M - i\text{-Pr}$)⁺ (100), 101 (19).

E.M.A.R. calc. para $C_{10}H_{19}O_2$ ($M - 1$)⁺: 171.1385, obsd. 171.1369.

Preparación de *p*-toluensulfonato de (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-3,7-dimetil-1-octilo (**20**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, se disolvió el epóxido **19** (2.5 g, 14.5 mmol) en piridina seca (72.6 mL, 0.2 M), adicionándose a continuación 1.2 equiv. de cloruro de *p*-toluensulfonilo (3.3 g, 17.4 mmol) a 0 °C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, hasta su finalización (6 h). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con éter (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (100 mL), disoluciones saturadas de sulfato de cobre (100 mL) y de cloruro sódico (100 mL). El combinado orgánico se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, obteniéndose **20** (4.26 g, 90% de rendimiento) después de purificar en columna de gel de sílice (5% AcOEt / *n*-Hex).

$[\alpha]_D^{25} +16.08^\circ$ (c 0.69, $CHCl_3$).

1H -RMN (δ , $CDCl_3$): 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.12 (m, 2 H), 1.18 (s, 3 H), 1.29 (m, 3 H), 1.45 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.94 (dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1 H), 4.15 (dd, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H).

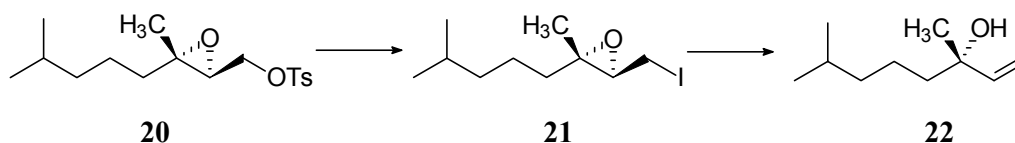
^{13}C -RMN (δ , $CDCl_3$): 17.1 (q), 22.1 (t), 22.9 (q), 23.0 (t), 28.3 (d), 38.5 (t), 39.1 (t), 59.1 (d), 61.6 (s), 69.0 (t), 128.4 (d), 130.3 (d), 133.3 (s), 145.5 (s).

IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3036, 3018, 2953, 2871, 1723, 1172, 1098, 974.

E.M. m/z (intensidad relativa): 283 ($M - i\text{-Pr}$)⁺ (1), 241 (1), 200 (34), 155 (100), 91 (90).

E.M.A.R. calc. para $C_{14}H_{19}O_4S$ ($M - i\text{-Pr}$)⁺: 283.1004, obsd. 283.1007.

Preparación de (3*S*)-3,7-dimetil-oct-1-en-3-ol (**22**).



A una disolución del epóxido-tosilato **20** (4 g, 12.3 mmol) en acetona seca (41 mL, 0.3 M), se adicionaron 4 equiv. de yoduro sódico (7.4 g, 49.1 mmol) a temperatura ambiente bajo

atmósfera de argón. La reacción se siguió por capa fina, observándose su finalización en 4 h. La mezcla se diluyó en Et₂O (100 mL), se filtró a través de una capa de celita, se concentró y sin previa purificación se empleó en la siguiente reacción.

En un balón seco, bajo atmósfera de argón, se colocaron 6 equiv. de Zinc activado en polvo (4.8 g, 73.6 mmol), (el Zinc comercial fue tratado con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M durante 2 min, después se lavó con agua, etanol y por último con éter dietílico, secándose a continuación bajo presión reducida), a temperatura ambiente, sobre los que se añadieron secuencialmente, el crudo de la reacción anterior disuelto en éter dietílico seco (75 mL) y ácido acético (7.5 mL) hasta obtener una disolución 0.15 M. Esta reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y se siguió por cromatografía en capa fina, observándose el final de la misma en un periodo de 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celita y la fase orgánica se lavó con disoluciones acuosas saturadas de bicarbonato sódico (3 x 75 mL) y cloruro sódico (100 mL). El combinado etéreo se secó sobre MgSO₄, filtró, concentró y purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (5% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose **22** (1.72 g, 90% de rendimiento a partir de **20**).

$[\alpha]_D^{25} +9.65^\circ$ (c 2.02, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 6 H), 1.17 (m, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.30 (m, 2 H), 1.49 (m, 3 H), 5.03 (dd, *J* = 10.7, 1.4 Hz, 1 H), 5.19 (dd, *J* = 17.5, 1.4 Hz, 1 H), 5.91 (dd, *J* = 17.5, 10.7 Hz, 1 H).

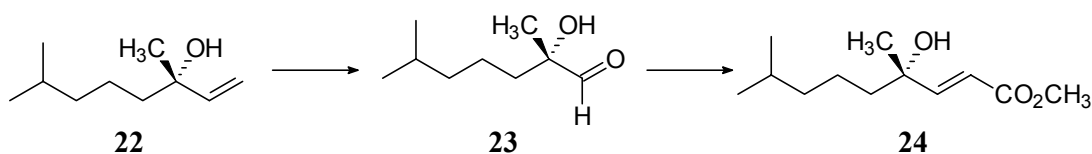
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 21.6 (t), 22.6 (q), 27.8 (d), 27.9 (q), 39.3 (t), 42.6 (t), 73.3 (s), 111.4 (t), 145.3 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3596, 2995, 2952, 1177, 1097, 995.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 156 (M)⁺ (6), 155 (M - 1)⁺ (70), 111 (28), 91 (100).

E.M.A.R. calc. para C₁₀H₁₉O (M - 1)⁺: 155.1436, obsd. 155.1435.

Preparación de (4*S*)-4-hidroxi-4,8-dimetil-non-2(*E*)-enoato de metilo (**24**).



En un balón perfectamente seco, bajo atmósfera de argón, se disolvió el alcohol **22** (1.5 g, 9.6 mmol) en CH₂Cl₂ : CH₃OH, 4 : 1 (0.05 M), a -78 °C, burbujeándose O₃ hasta que la disolución se tornó de color azul. El exceso de O₃ se eliminó pasando argón a través de la

disolución hasta la desaparición del color azul. Después se adicionaron 2 equiv. de sulfuro de dimetilo (1.4 mL, 19.2 mmol), se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente manteniéndose la agitación durante 12 h. La reacción se extrajo con una disolución saturada de cloruro sódico (100 mL) y la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , concentró y se empleó sin previa purificación en la siguiente reacción.

A una suspensión de 2.5 equiv. de hidruro sódico (720 mg, 80% en aceite mineral, 24.0 mmol) en benceno seco (75 mL), se adicionaron lentamente de 2.7 equiv. de dimetilfosfonoacetato de metilo (4.2 mL, 26 mmol) en benceno (50 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una vez completa la adición, se agitó durante 15 min y se añadió lentamente el crudo de la reacción anterior disuelto en benceno (50 mL). La reacción finalizó al cabo de 1 h, se extrajo con una disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se decantó y se reextrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (10% AcOEt / *n*-Hex) para dar el éster **24** (1.44 g, 70% rendimiento a partir de **22**, relación *E* : *Z* > 20 : 1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.78^{\circ}$ (c 2.54, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.17 (m, 3 H), 1.26 (m, 2 H), 1.31 (s, 3 H), 1.52 (m, 2 H), 1.76 (s. a., 1 H), 3.73 (s, 3 H), 6.02 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H).

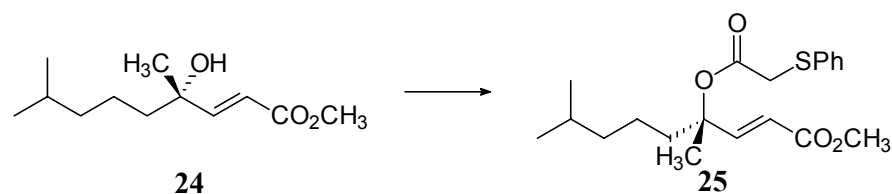
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 21.9 (t), 23.0 (q), 28.1 (q), 28.2 (d), 39.6 (t), 42.7 (t), 52.0 (q), 73.5 (s), 118.6 (d), 153.0 (d), 167.7 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3598, 3015, 2956, 2867, 1713, 1199, 981.

E.M. m/z (intensidad relativa): 215 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 183 ($\text{M} - \text{OCH}_3$)⁺ (2), 171 ($\text{M} - \text{Pr-}i$)⁺ (40), 129 (100), 97 (81), 69 (99), 55 (80).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3$ ($\text{M} + 1$)⁺: 215.1647, obsd. 215.1650.

Preparación de (4*S*)-4-(2-feniltio-acetoxi)-4,8-dimetil-non-2(*E*)-enoato de metilo (**25**).



A una disolución de 2 equiv. de ácido feniltioacético (1.89 g, 11.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (56 mL, 0.1 M) bajo atmósfera inerte de argón, se añadieron, secuencialmente y con agitación,

0.7 equiv. de DMAP (480 mg, 3.93 mmol) y 1 equiv. del hidroxio-éster α,β -insaturado **24** (1.2 g, 5.6 mmol), a 0 °C. Posteriormente se adicionaron 1.8 equiv. de DCC (2.08 g, 10.1 mmol) y después de 5 min de agitación se llevó a temperatura ambiente, manteniéndose a esta temperatura hasta que finalizó la reacción (3 h). La mezcla se diluyó en CH₂Cl₂ (100 mL), se filtró a través de una capa de celita y se lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (2 x 100 mL) y con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (100 mL) y cloruro sódico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% AcOEt / *n*-Hex), para dar **25** (1.69 g, 83% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +2.78^\circ$ (c 2.63, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 1.09 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H), 1.46 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.66 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 5.84 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H).

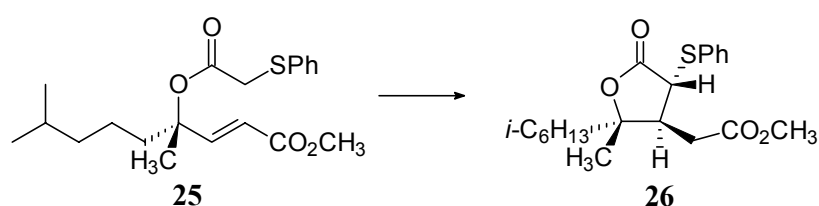
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 21.5 (t), 22.9 (q), 24.0 (q), 28.1 (d), 37.8 (t), 39.3 (t), 39.9 (t), 52.1 (q), 83.6 (s), 119.6 (d), 127.4 (d), 129.5 (d), 130.4 (d), 135.3 (s), 151.0 (d), 167.1 (s), 168.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3063, 2902, 2867, 1724, 1720, 1176, 979.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 366 (M + 2)⁺ (1), 365 (M + 1)⁺ (2), 364 (M)⁺ (10), 123 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₀H₂₈O₄S (M)⁺: 364.1708, obsd. 364.1715.

Preparación de (2*S*,3*S*,4*R*)-[4-feniltio-2-metil-2-(4-metil-pentil)-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (26**).**



a) NaH / DMF (−60 °C, −30 °C).

A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (18 mg, 80% en aceite mineral, 0.6 mmol) en DMF seca (4 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó 1 equiv. del metiléster **25** (200 mg, 0.55 mmol), disuelto en DMF seca (1.4 mL), a −50 °C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, y una vez finalizada (4 h), la mezcla se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (10 mL), hielo y éter (10 mL), se agitó vigorosamente y posteriormente se decantó, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (10 mL) y cloruro de sódico (10 mL). La fase orgánica se seco sobre MgSO₄, se filtró, se

concentró y se purificó a través de una columna cromatográfica (10% AcOEt / *n*-Hex) obteniéndose las lactonas **26** (2*S*,3*S*,4*R*), **27** (2*S*,3*R*,4*S*) y **28** (2*S*,3*S*,4*S*) (180 mg, 90% de rendimiento). Las proporciones entre las lactonas **26**, **27** y **28** son: 20 : 3 : 1.

b) LiN[Si(CH₃)₃]₂ / THF : HMPA, 4 : 1 (−78 °C).

En un balón perfectamente seco, bajo atmósfera de argón, se disolvió el metiléster **25** (200 mg, 0.55 mmol) en THF : HMPA (4 : 1) (5.5 mL, 0.1 M) y a continuación se enfrió a −78 °C. A esta temperatura se añadió lentamente 1.1 equiv. de *bis*-trimetilsililamido de litio (0.6 mL, 0.60 mmol) 1 M en THF. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, observándose su finalización en 4 h. Entonces se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (10 mL), hielo y éter (10 mL), se agitó vigorosamente, y posteriormente se decantó, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (10 mL) y cloruro de sodio (10 mL). La fase orgánica se seco sobre MgSO₄, filtró, concentró y se purificó a través de una columna cromatográfica (10% AcOEt / *n*-Hex) obteniéndose las lactonas **26** (2*S*,3*S*,4*R*) y **27** (2*S*,3*R*,4*S*) (180 mg, 90% de rendimiento) siendo la proporción entre las lactonas **26** y **27** de 7 : 1.

Compuesto **26**:

$[\alpha]_D^{25} +13.16^\circ$ (c 2.34, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 1.04 (m, 4 H), 1.25 (s, 3 H), 1.38 (m, 2 H), 1.56 (m, 1 H), 2.45 (dd, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1 H), 2.66 (ddd, *J* = 11.6, 7.8, 5.8 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 1 H), 3.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 7.34 (m, 3 H), 7.60 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 20.9 (t), 22.1 (q), 22.9 (q), 28.2 (d), 34.1 (t), 39.2 (t), 40.3 (t), 43.8 (d), 52.4 (q), 52.5 (d), 86.7 (s), 129.6 (d), 131.0 (s), 135.6 (d), 172.0 (s), 173.3 (s).

IR (CHCl₃) (cm^{−1}): 3021, 2958, 2868, 1765, 1738, 1229, 955.

E.M. m/z (intensidad relativa): 366 (M + 2)⁺ (5), 365 (M + 1)⁺ (14), 364 (M)⁺ (62), 149 (72), 109 (94), 69 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₀H₂₈O₄S (M)⁺: 364.1708, obsd. 364.1706.

Compuesto **27**:

$[\alpha]_D^{25} -52.08^\circ$ (c 1.57, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 1.15 (m, 2 H), 1.29 (s, 3 H), 1.44 (m, 5 H), 2.50 (dd, *J* = 14.5, 8.6 Hz, 1 H), 2.59 (ddd, *J* = 12.1, 8.6, 5.4 Hz, 1 H), 2.75 (dd, *J* = 14.5, 5.4 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 7.34 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 21.4 (t), 22.9 (q), 22.9 (q), 25.5 (q), 28.3 (d), 33.7 (t), 36.3 (t), 39.6 (t), 48.3 (d), 52.5 (d), 52.6 (q), 86.6 (s), 129.3 (d), 129.6 (d), 131.7 (s), 134.8 (d), 172.0 (s), 173.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3024, 2954, 2848, 1765, 1738, 1229, 956.

Compuesto **28**:

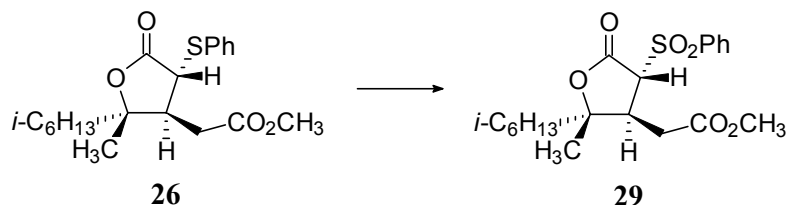
$[\alpha]_D^{25}$ -98.38° (c 1.36, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.21 (m, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.42 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 2.47 (dd, $J = 17.0, 4.1$ Hz, 1 H), 2.94 (dd, $J = 17.0, 10.8$ Hz, 1 H), 3.08 (ddd, $J = 10.8, 8.8, 4.1$ Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.57 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 21.7 (t), 22.6 (q), 23.0 (q), 28.3 (d), 31.6 (t), 39.4 (t), 41.1 (t), 44.1 (d), 51.4 (d), 52.4 (q), 87.7 (s), 128.6 (d), 129.6 (d), 132.9 (d), 134.6 (s), 172.1 (s), 175.1 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3022, 2958, 2856, 1756, 1738, 1246, 860.

Preparación de (2S,3S,4R)-[4-bencenosulfonil-2-metil-2-(4-metil-pentil)-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (29).



Se empleo el método utilizado en la obtención del compuesto **17**, a la lactona **26**, en una escala de 0.6 g (1.65 mmol), obteniéndose después de 4 h, la sulfona **29** (633 mg, 96% de rendimiento), como un sólido cristalino con un p. f. 80 - 82 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ $+13.81^\circ$ (c 1.47, Et_2O).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.11 (m, 2 H), 1.19 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.30 (m, 1 H), 1.47 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 2.69 (dd, $J = 16.1, 8.6$ Hz, 1 H), 2.96 (dd, $J = 16.1, 4.6$ Hz, 1 H), 3.39 (ddd, $J = 10.9, 8.6, 4.6$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.28 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 8.02 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 21.1(t), 22.5 (q), 22.9 (q), 28.2 (d), 34.6 (t), 39.2 (t), 40.6 (t), 40.8 (d), 52.6 (q), 68.0 (d), 87.5 (s), 129.6 (d), 130.4 (d), 135.1 (d), 137.1 (s), 166.4 (s), 171.7 (s).

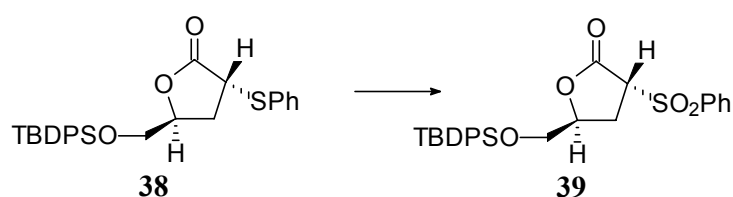
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3012, 2979, 1770, 1738, 1236, 1082, 1046.

E.M. m/z (intensidad relativa): 365 ($M - OCH_3$)⁺ (2), 311 (3), 169 (62), 127 (58), 77 (100).

E.M.A.R. calc. para $C_{19}H_{25}O_5S$ ($M - OCH_3$)⁺: 365.1423, obsd. 365.1449.

2.3.- Síntesis de γ -lactonas no sustituidas en β .

Preparación de (3*R*,5*S*)-3-bencenosulfonil-5-(*tert*-butildifenilsililoxi-metil)-dihidrofuran-2-ona (39).



A una disolución de la lactona **38** (100 mg, 0.216 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (0.33 mL de CH_3CN , 0.33 mL de CCl_4 , 0.5 mL de agua / mmol de producto) se adicionaron 2.1 equiv. de ácido periódico como oxidante estequiométrico (104 mg, 0.45 mmol) y 2% en peso de tricloruro de rutenio pentahidratado como oxidante catalítico (1 mg, 0.004 mmol), a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. Entonces se vertió sobre un volumen de éter 5 veces mayor, adicionándose $MgSO_4$ para secar. La disolución se filtró mediante papel Whatman n° 2 y el sólido resultante se lavó con éter (3 x 3 mL). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (15% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose **39** (97 mg, 91% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +14.59^\circ$ (c 2.31, $CHCl_3$).

1H -RMN (δ , $CDCl_3$): 1.02 (s, 9 H), 2.74 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 3.68 (dd, $J = 11.7, 2.5$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1 H), 4.33 (dd, $J = 10.1, 6.4$ Hz, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 7.39 (m, 8 H), 7.62 (m, 5 H), 7.96 (m, 2 H).

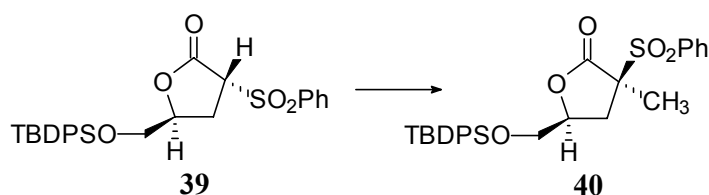
^{13}C -RMN (δ , $CDCl_3$): 19.1 (s), 26.7 (q), 31.7 (t), 45.3 (d), 65.1 (t), 78.0 (d), 127.8 (d), 128.4 (d), 129.2 (d), 129.9 (d), 132.2 (s), 132.7 (s), 133.2 (d), 135.4 (d), 135.5 (d), 175.0 (s).

IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3076, 2961, 2864, 1781, 1227, 984.

E.M. m/z (intensidad relativa): 437 ($M - t-Bu$)⁺ (45), 199 (85), 77 (100), 57 (81).

E.M.A.R. calc. para $C_{23}H_{21}O_5SiS$ ($M - t-Bu$)⁺: 437.0879, obsd. 437.0883.

Preparación de (3*S*,5*S*)-3-bencenosulfonil-3-metil-5-(*tert*-butildifenilsililoxi-metil)-dihidrofuran-2-ona (40).



A una suspensión de 1.2 equiv. de hidruro sódico (6 mg, 80% en aceite mineral, 0.2 mmol) en DMF seca (0.9 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó, gota a gota, 1 equiv. de la lactona **39** (90 mg, 0.182 mmol) en DMF seca (0.9 mL), a 0 °C. Después de 15 min de agitación se adicionaron 1.2 equiv. de yodometano (14 μ l, 0.218 mmol). A la reacción se le dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y después de 2 h la cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. Entonces se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (5 mL), hielo y éter (5 mL), se agitó vigorosamente y posteriormente se decantó, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (5 mL) y cloruro sódico (5 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 5 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatografió en columna de gel de sílice (15% AcOEt / *n*-Hex), para dar **40** (63 mg, 68% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +14.34^\circ$ (c 2.20, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.08 (s, 9 H), 1.61 (s, 3 H), 2.30 (dd, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1 H), 3.14 (dd, $J = 14.1, 8.2$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 7.42 (m, 6 H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.67 (m, 5 H), 7.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.2 (s), 20.0 (q), 26.7 (q), 32.1 (t), 64.3 (t), 68.0 (s), 76.5 (d), 127.8 (d), 128.7 (d), 129.9 (d), 131.1 (d), 132.7 (s), 132.8 (s), 134.2 (s), 134.6 (d), 135.5 (d), 135.6 (d), 171.4 (s).

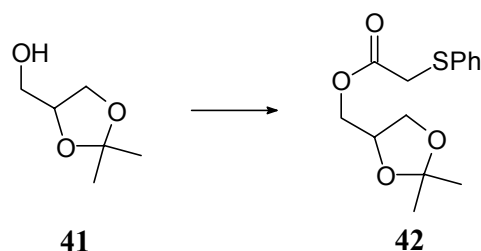
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3068, 2935, 2864, 1777, 1227, 953.

E.M. m/z (intensidad relativa): 509 (M)⁺ (4), 451 (M - *t*-Bu)⁺ (52), 163 (93), 141 (100), 125 (95).

E.M.A.R. calc. para C₂₄H₂₃O₅SiS (M - *t*-Bu)⁺: 451.1036, obsd. 451.1021.

2.4.- Síntesis de γ -lactonas no sustituidas en γ .

Preparación de feniltioacetato de 2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il-metilo (**42**).



A una disolución de 1.2 equiv. de ácido feniltioacético (3.1 g, 18.2 mmol) en CH_2Cl_2 seco (76 mL, 0.2 M) bajo atmósfera inerte de argón, se añadió, secuencialmente y con agitación, 0.05 equiv. de DMAP (93 mg, 0.75 mmol), 1 equiv. de (2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-metanol (**41**) (2 g, 15.15 mmol), a 0 °C, añadiéndose posteriormente 0.7 equiv. de DCC (2.2 g, 10.6 mmol). Después de 5 min se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura hasta que finalizó la reacción (3 h). La mezcla se diluyó en CH_2Cl_2 (100 mL), filtró a través de una capa de celita y lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% en volumen (2 x 100 mL) y con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (100 mL) y cloruro sódico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% AcOEt / *n*-Hex), para dar **42** (4.1 g, 96% de rendimiento).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.35 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 3.65 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.99 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.41 (m, 2 H).

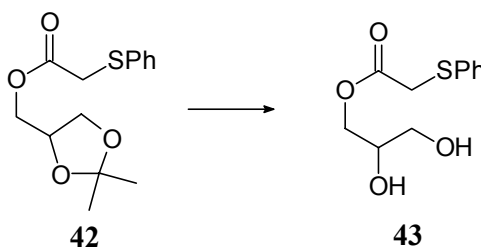
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 25.3 (q), 26.6 (q), 36.4 (t), 65.5 (t), 66.2 (t), 73.2 (d), 109.8 (s), 127.0 (d), 129.0 (d), 130.0 (d), 134.7 (s), 169.4 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3018, 2989, 2893, 1735, 1258, 1056, 1004.

E.M. m/z (intensidad relativa): 284 ($M + 2$)⁺ (2), 283 ($M + 1$)⁺ (6), 282 (M)⁺ (36), 267 (72), 123 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 282.0926, obsd. 282.0922.

Preparación de feniltioacetato de 2,3-dihidroxi-propilo (**43**).



A una disolución de **42** (3 g, 0.011 mol) en THF (112 mL, 0.1 M) se añadió ácido clorhídrico concentrado (10% mol) a temperatura ambiente. Cuando la cromatografía en capa fina mostró la conversión completa al diol, se añadió Et₃N (hasta la neutralización de la disolución), se extrajo con éter (150 mL), se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (150 mL), se secó sobre MgSO₄ y concentró, obteniéndose, después de purificar por cromatografía en gel sílice (75% AcOEt / *n*-Hex), el compuesto **43** (2.4 g, 90% de rendimiento).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 2.62 (s. a., 1 H), 3.20 (s. a., 1 H), 3.49 (dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1 H), 3.58 (dd, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 7.25 (m, 3 H), 7.38 (m, 2 H).

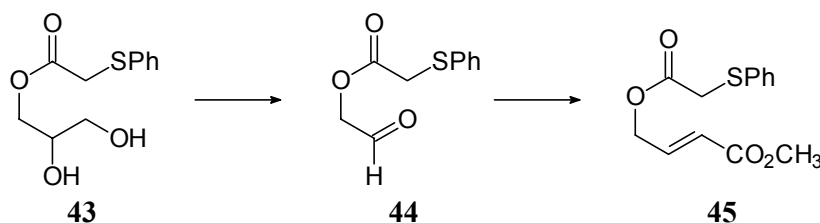
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 36.9 (t), 63.6 (t), 66.6 (t), 70.3 (d), 127.6 (d), 129.6 (d), 130.4 (d), 135.0 (s), 170.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3693, 3599, 3024, 2958, 1734, 1277, 1131, 1046.

E.M. m/z (intensidad relativa): 244 (M + 2)⁺ (1), 243 (M + 1)⁺ (4), 242 (M)⁺ (21), 123 (100), 117 (94).

E.M.A.R. calc. para C₁₁H₁₄O₄S (M)⁺: 242.0613, obsd. 242.0622.

Preparación de 4-(2-feniltioacetoxi)-but-2(*E*)-enoato de metilo (**45**).



A una disolución de **43** (2 g, 8.8 mmol) en benceno (88 mL, 0.1 M), se añadieron 1.2 equiv. de Pb(OAc)₄ (4.7 g, 10.5 mmol) a 0 °C, bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. Entonces se diluyó en AcOEt (100 mL) y se filtró a través de una capa de celita. La disolución resultante se trató con bicarbonato sódico (sólido) y filtró. El disolvente se evaporó al vacío, y el crudo resultante se empleó en la siguiente reacción sin previa purificación.

A una disolución del crudo anterior en benceno seco (88 mL, 0.1 M) se añadieron 2 equiv. de carbometoximetiléntrifenilfosforano (5.9 g, 17.5 mmol) a 0 °C, bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 h, periodo tras el que la reacción finalizó. La mezcla de reacción se diluyó en éter (100 mL), se lavó con agua (150 mL), se decantó y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó por

medio de una columna cromatográfica de gel de sílice (10% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose **45** (1.93 g, 83% de rendimiento a partir de **43**, relación *E* : *Z*, 12 : 1).

Compuesto **45 E**:

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 3.67 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 4.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 5.96 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.85 (ddd, $J = 15.8, 4.5, 4.5$ Hz, 1 H), 7.24 (m, 3 H), 7.40 (m, 2 H).

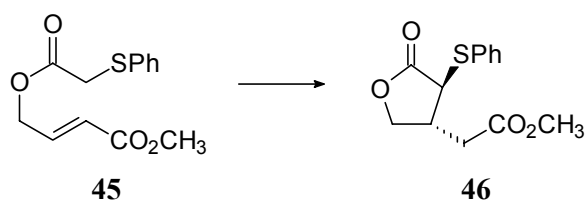
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 37.0 (t), 52.1 (q), 63.7 (t), 122.5 (d), 127.7 (d), 129.6 (d), 130.7 (d), 134.9 (s), 141.1 (d), 166.5 (s), 169.5 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3064, 2955, 1728, 1719, 1227, 992.

E.M. m/z (intensidad relativa): 268 ($M + 2$)⁺ (1), 267 ($M + 1$)⁺ (2), 266 (M)⁺ (14), 123 (100), 85 (53).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 266.0613, obsd. 266.0619.

Preparación de (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)-(4-feniltio-5-oxo-tetrahydrofuran-3-il)-acetato de metilo (46).



A una suspensión de tamiz molecular de 4Å (20% en peso), molido y activado, en DMF seca (32 mL), se añadieron 1.2 equiv. de hidruro sódico (143 mg, 80% en aceite mineral, 4.76 mmol), a -50 °C. A la suspensión anterior se adicionó lentamente una disolución del éster α,β -insaturado **45** (1 g, 3.96 mmol) en DMF seca (6 mL). La reacción se agitó durante 2 h, observándose la finalización de la misma por medio de cromatografía en capa fina. Entonces se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% en volumen (50 mL), hielo y éter (50 mL), se agitó vigorosamente, y posteriormente se decantó, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (50 mL) y cloruro sódico (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y se purificó a través de una columna cromatográfica (20% AcOEt / *n*-Hex), obteniéndose la lactona **46** (740 mg, 70% de rendimiento, e. d. en el carbono C4 > 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.49 (dd, $J = 17.4, 10.2$ Hz, 1 H), 2.73 (dddd, $J = 10.2, 8.4, 7.6, 7.2, 5.6$ Hz, 1 H), 2.74 (dd, $J = 17.4, 5.6$ Hz, 1 H), 3.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.95 (dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz, 1 H), 4.43 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1 H), 7.32 (m, 3 H), 7.56 (m, 2 H).

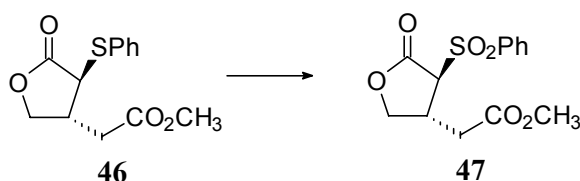
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 35.9 (t), 38.6 (d), 50.7 (d), 52.5 (q), 71.2 (t), 129.4 (d), 129.8 (d), 131.4 (s), 134.6 (d), 171.5 (s), 174.4 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3028, 2955, 2901, 1778, 1737, 1209, 938.

E.M. m/z (intensidad relativa): 268 ($M + 2$)⁺ (7), 267 ($M + 1$)⁺ (18), 266 (M)⁺ (100), 109 (84).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 266.0613, obsd. 266.0609.

Preparación de (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)- (4-bencenosulfonil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (47).



Se aplico el método de oxidación utilizado para la obtención de **17**, a la lactona **46**, en una escala de 0.5 g (1.98 mmol), obteniéndose después de 4 h, la sulfona **47** (561 mg, 95% de rendimiento).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 2.01 (dd, $J = 16.8, 8.2$ Hz, 1 H), 2.35 (dd, $J = 16.8, 5.1$ Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.32 (dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1 H), 3.40 (dddd, $J = 8.2, 7.8, 6.8, 6.0, 5.1$, 1 H), 3.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.15 (dd, $J = 8.9, 7.8$ Hz, 1 H), 6.99 (m, 3 H), 7.99 (m, 2 H).

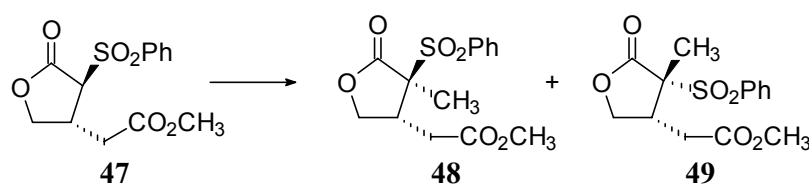
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 33.8 (d), 36.8 (t), 52.6 (q), 67.8 (d), 71.6 (t), 129.7 (d), 130.0 (d), 135.3 (d), 137.0 (s), 167.9 (s), 171.2 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3028, 2955, 1782, 1737, 1168, 929.

E.M. m/z (intensidad relativa): 299 ($M + 1$)⁺ (1), 267 ($M - \text{OCH}_3$)⁺ (15), 157 (99), 141 (94), 77 (100), 51 (95).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{S}$ ($M + 1$)⁺: 299.0589, obsd. 299.0594.

Preparación de (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)- (4-bencenosulfonil-4-metil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (48).



a) -30 °C.

A una suspensión de 1.2 equiv. de hidruro sódico (13 mg, 80% en aceite mineral, 0.42 mmol) en DMF seca (3 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó, gota a gota, 1 equiv. de la lactona **47** (100 mg, 0.35 mmol) en DMF seca (0.6 mL), a -30 °C. Después de 15 min de agitación se adicionaron 1.5 equiv. de yodometano (33 μ L, 0.53 mmol). La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h, en cuyo tiempo se observó la conversión completa. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% en volumen (10 mL), hielo y éter (10 mL), se agitó vigorosamente, y posteriormente se decantó, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (10 mL) y cloruro sódico (10 mL). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 5 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatografió en columna de gel de sílice (20% AcOEt / *n*-Hex), para dar **48** (99 mg, 90% de rendimiento) como un sólido cristalino (p. f. 75 - 79 °C).

b) 0 °C → t. a.

La alquilación fue llevada a cabo según se describe en el apartado anterior. La reacción finalizó en 30 min, a una temperatura de 0 °C (t. a.), obteniéndose **48** y **49** (90% de rendimiento, relación **48** : **49**, 9 : 1).

Compuesto **48**:

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.45 (s, 3 H), 2.44 (dd, *J* = 16.7, 11.1 Hz, 1 H), 2.90 (dd, *J* = 16.7, 3.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.80 (dddd, *J* = 11.1, 8.0, 6.7, 3.8 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 9.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.94 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 15.0 (q), 34.2 (t), 36.1 (d), 52.7 (q), 69.4 (s), 71.1 (t), 129.4 (d), 131.6 (d), 134.4 (s), 135.3 (d), 171.4 (s), 172.1 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3019, 2955, 1778, 1737, 1227, 1150, 992.

E.M. m/z (intensidad relativa): 312 (M)⁺ (1), 281 (M - OCH₃)⁺ (7), 171 (100), 55 (83).

E.M.A.R. calc. para C₁₄H₁₆O₆S (M)⁺: 312.0668, obsd. 312.0681.

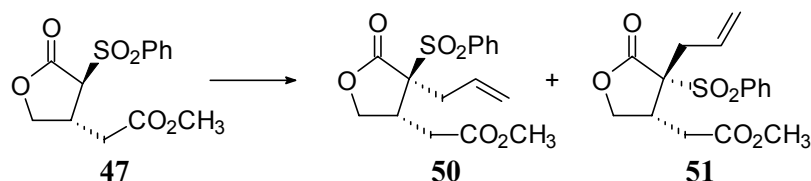
Compuesto **49**:

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.59 (s, 3 H), 2.77 (dd, *J* = 12.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.87 (dd, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 1 H), 3.66 (dddd, *J* = 8.4, 6.7, 3.9, 2.5 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.18 (dd, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 1 H), 4.49 (dd, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.84 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1(q), 30.0 (t), 37.2 (d), 53.3 (q), 69.1 (s), 69.4 (t), 129.1 (d), 130.2 (d), 134.0 (s), 134.8 (d), 171.5 (s), 172.1 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3021, 2951, 1778, 1734, 1214, 1040, 961.

Preparación de (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)- (4-alil-4-bencenosulfonil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (50**).**



Se aplico el método de alquilación utilizado para la obtención de **48**, a la lactona **47** (0.1 g, 0.35 mmol), con la salvedad de emplear como agente alquilante el bromuro de alilo (46 μ l, 0.53 mmol), obteniéndose después de 5 h, a -30 $^{\circ}$ C, los compuestos **50** como un sólido cristalino (p. f. 85 - 88 $^{\circ}$ C) y **51** como un sólido cristalino (p. f. 110 - 111 $^{\circ}$ C), con un 85% de rendimiento, (101 mg, relación **50** : **51**, 5 : 1).

Compuesto **50**:

1 H-RMN (δ , C_6D_6): 2.33 (dd, $J = 16.2, 11.4$ Hz, 1 H), 2.58 (dd, $J = 14.4, 8.5$ Hz, 1 H), 2.78 (dd, $J = 14.4, 5.8$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J = 16.2, 3.2$ Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.42 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1 H), 4.06 (dddd, $J = 11.4, 9.0, 9.0, 3.2$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1 H), 4.85 (dd, $J = 16.9, 2.8$ Hz, 1 H), 5.34 (dddd, $J = 16.9, 10.1, 8.5, 5.8$ Hz, 1 H), 7.01 (m, 3 H), 8.05 (m, 2 H).

13 C-RMN (δ , $CDCl_3$): 32.3 (t), 33.9 (t), 35.7 (d), 52.2 (q), 70.6 (t), 71.6 (s), 122.3 (t), 128.9 (d), 129.6 (d), 131.3 (d), 134.0 (s), 134.8 (d), 170.6 (s), 171.1 (s).

IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3072, 2957, 2921, 1782, 1738, 1223, 975.

E.M. m/z (intensidad relativa): 339 ($M + 1$)⁺ (4), 307 ($M - OCH_3$)⁺ (20), 197 (100), 79 (100), 77 (100).

E.M.A.R. calc. para $C_{16}H_{19}O_6S$ ($M + 1$)⁺: 339.0902, obsd. 339.0901.

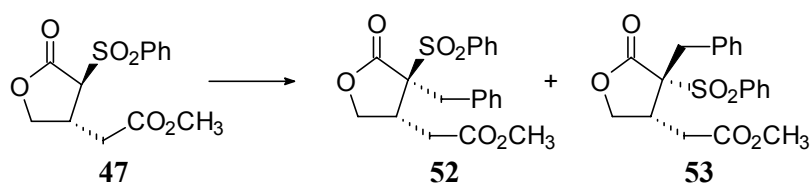
Compuesto **51**:

1 H-RMN (δ , $CDCl_3$): 2.58 (dd, $J = 13.7, 5.7$ Hz, 1 H), 2.79 (dd, $J = 13.7, 8.8$ Hz, 1 H), 3.06 (dd, $J = 17.6, 9.8$ Hz, 1 H), 3.33 (dd, $J = 17.6, 5.1$ Hz, 1 H), 3.46 (dddd, $J = 10.8, 9.8, 8.4, 5.1$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.47 (dd, $J = 10.8, 8.4$ Hz, 1 H), 4.59 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1 H), 5.26 (dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J = 14.7, 2.8$ Hz, 1 H), 5.53 (dddd, $J = 14.7, 11.9, 8.8, 5.7$ Hz, 1 H), 7.58 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.83 (m, 2 H).

13 C-RMN (δ , $CDCl_3$): 32.0 (t), 35.7 (t), 38.0 (d), 52.5 (q), 71.6 (t), 72.7 (s), 123.1 (d), 129.2 (d), 130.0 (d), 131.3 (d), 135.4 (d), 135.4 (d), 171.2 (s), 172.0 (s).

IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3069, 3034, 2982, 2923, 1769, 1735, 1231, 1027, 1001, 936.

Preparación de (3*R*,4*R*)- y (3*S*,4*S*)- (4-bencenosulfonil-4-bencil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (52**).**



Se aplico el método de alquilación utilizado para la obtención de **48**, a la lactona **47** (0.1 g, 0.35 mmol), con la salvedad de emplear como agente alquilante el bromuro de bencilo (63 μ l, 0.53 mmol), obteniéndose después de 10 h, a -30 $^{\circ}$ C, los compuestos **52** como un sólido cristalino (p. f. 108 - 111 $^{\circ}$ C) y **53** como un sólido cristalino (p. f. 172 - 174 $^{\circ}$ C), con un 85% de rendimiento (137 mg, , relación **52** : **53**, 3 : 1).

Compuesto **52**:

1 H-RMN (δ , CDCl_3): 2.68 (dd, $J = 16.8, 11.3$ Hz, 1 H), 2.88 (dd, $J = 10.1, 8.8$ Hz, 1 H), 3.19 (dd, $J = 16.8, 2.6$ Hz, 1 H), 3.27 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.50 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.87 (dddd, $J = 11.3, 10.1, 8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1 H), 7.27 (m, 5 H), 7.62 (m, 2 H), 7.74 (m, 1 H), 8.05 (m, 2 H).

13 C-RMN (δ , CDCl_3): 32.4 (t), 35.5 (t), 36.7 (d), 52.6 (q), 70.8 (t), 73.6 (s), 128.7 (d), 129.4 (d), 129.6 (d), 130.3 (d), 132.1 (d), 133.2 (s), 134.7 (s), 135.3 (d), 171.6 (s), 172.2 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3038, 1777, 1735, 1230, 1151, 1078, 1030.

E.M. m/z (intensidad relativa): 389 ($M + 1$)⁺ (4), 357 ($M - \text{OCH}_3$)⁺ (4), 247 (100), 129 (100), 91 (100), 77 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{S}$ ($M + 1$)⁺: 389.1059, obsd. 389.1076.

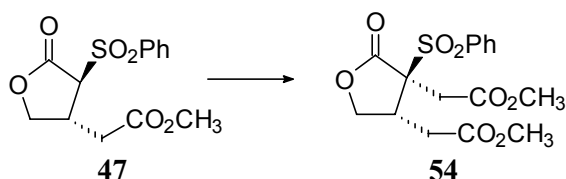
Compuesto **53**:

1 H-RMN (δ , C_6D_6): 2.75 (dd, $J = 17.5, 8.6$ Hz, 1 H), 3.30 (dddd, $J = 10.7, 8.6, 8.4, 6.6$ Hz, 1 H), 3.36 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H); 3.51 (dd, $J = 17.5, 6.6$ Hz, 1 H), 3.56 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1 H), 4.19 (dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 7.04 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.86 (m, 2 H).

13 C-RMN (δ , CDCl_3): 31.6 (t), 36.2 (t), 36.9 (d), 52.1 (q), 71.2 (t), 74.5 (s), 128.0 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 130.6 (d), 131.0 (d), 134.1 (s), 135.0 (d), 136.2 (s), 171.3 (s), 171.5 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3034, 2957, 2871, 1773, 1735, 1215, 1047, 1025.

Preparación de (3*R*,4*S*)- y (3*S*,4*R*)- (4-bencenosulfonil-4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (54).



Se aplico el método de alquilación utilizado para la obtención de **48**, a la lactona **47** (0.1 g, 0.35 mmol), con la salvedad de emplear como agente alquilante el bromo acetato de metilo (50 μ l, 0.53 mmol), obteniéndose después de 1 h, a -30 °C, el compuesto **54** (115 mg, 88% de rendimiento) como un sólido cristalino (p. f. $102 - 105$ °C).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 2.44 (dd, $J = 16.4, 11.6$ Hz, 1 H), 2.75 (dd, $J = 16.4, 3.6$ Hz, 1 H), 3.01 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 3.18 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.93 (dddd, $J = 11.6, 8.7, 8.7, 3.6$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1 H), 4.72 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.74 (m, 1 H), 7.91 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 34.3 (t), 34.5 (d), 34.8 (t), 52.7 (q), 53.3 (q), 70.6 (s), 72.0 (t), 129.6 (d), 131.8 (d), 133.7 (s), 135.6 (d), 170.2 (s), 171.2 (s).

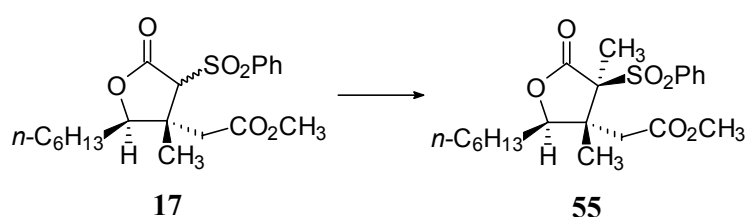
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3067, 2953, 2924, 1773, 1740, 1736, 1230, 1054, 1026.

E.M. m/z (intensidad relativa): 371 ($M + 1$)⁺ (26), 339 ($M - \text{OCH}_3$)⁺ (18), 197 (100), 165 (56), 69 (75).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{S}$ ($M + 1$)⁺: 371.0801, obsd. 371.0784.

2.5.- Alquilaciones estereoselectivas de α -bencenosulfonil- γ -lactonas con alto grado de sustitución.

Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*)-(4-bencenosulfonil-2-hexil-3,4-dimetil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (55).



En un balón perfectamente seco, bajo atmósfera de argón, se disolvió la lactona **17** (0.1 g, 0.25 mmol) en THF : HMPA, 1 : 1 (2.5 mL, 0.1 M), a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta temperatura se añadió lentamente 1.1 equiv. de *bis*-trimetilsililamido de litio (0.28 mL, 0.28 mmol) 1 M en THF. Tras 15 min de agitación, se adicionaron 1.2 equiv. de yodometano (19 μL , 0.3 mmol). La reacción se dejó que alcanzara la temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, y después de 1 h la cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% en volumen (15 mL), hielo y éter (15 mL). Se agitó vigorosamente, y posteriormente se decantó, lavando la capa orgánica con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (15 mL) y cloruro sódico (15 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , concentró y purificó mediante cromatografía en columna (15% AcOEt / *n*-Hex), para dar **55** como producto mayoritario (90 mg, 88% de rendimiento) y **56** como producto minoritario (7 mg, 7% de rendimiento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +65.55^{\circ}$ (c 2.47, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.31 (m, 8 H), 1.40 (s, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 2.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 2.87 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.34 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.67 (m, 1 H), 8.12 (m, 2 H).

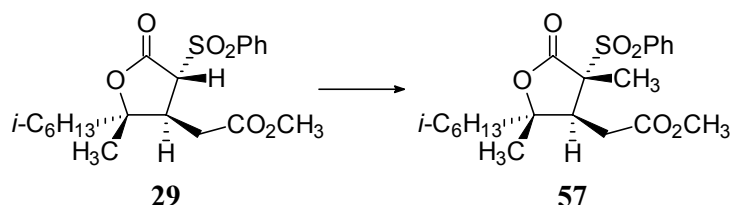
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.4 (q), 17.9 (q), 18.4 (q), 22.9 (t), 27.4 (t), 29.4 (t), 29.7 (t), 32.0 (t), 39.4 (t), 49.1 (s), 52.4 (q), 74.5 (s), 85.5 (d), 129.0 (d), 131.7 (d), 134.6 (d), 137.9 (s), 171.3 (s), 171.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3023, 2952, 1777, 1737, 1241, 1210, 966.

E.M. m/z (intensidad relativa): 412 ($\text{M} + 2$)⁺ (1), 411 ($\text{M} + 1$)⁺ (4), 410 (M)⁺ (1), 195 (92), 155 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + 1$)⁺: 411.1841, obsd. 411.1852.

Preparación de (2*S*,3*S*,4*R*)-[4-bencenosulfonil-2,4-dimetil-2-(4-metil-pentil)-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (57**).**



Se aplico el método de alquilación utilizado para la obtención de **48**, a la lactona **29** (0.1 g, 0.25 mmol), obteniéndose después de 1 h, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, el compuesto **57** (102 mg, 98% de rendimiento) como único producto.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -18.37^{\circ}$ (c 1.84, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.83 (m, 6 H), 1.05 (m, 3 H), 1.22 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H), 1.45 (m, 2 H), 1.58 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 2.48 (dd, $J = 15.5, 10.1$ Hz, 1 H), 2.82 (dd, $J = 15.5, 4.4$ Hz, 1 H), 3.66 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 7.59 (m, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.97 (m, 2 H).

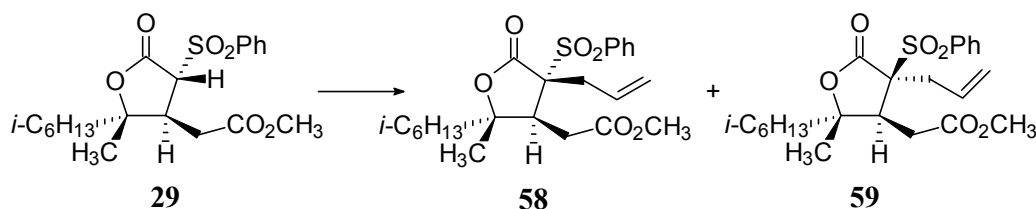
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 16.2 (q), 20.8 (t), 22.9 (q), 23.0 (q), 23.6 (q), 28.0 (d), 32.4 (t), 39.2 (t), 41.3 (t), 41.8 (d), 52.6 (q), 70.5 (s), 87.2 (s), 129.4 (d), 131.3 (d), 134.6 (s), 135.1 (d), 171.1 (s), 171.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3070, 2986, 2889, 1765, 1740, 1229, 1083, 966.

E.M. m/z (intensidad relativa): 412 ($M + 2$)⁺ (1), 411 ($M + 1$)⁺ (3), 410 (M)⁺ (6), 379 ($M - \text{OCH}_3$)⁺ (12), 269 (100), 183 (89), 141 (96).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$ (M)⁺: 410.1763, obsd.: 410.1768.

Preparación de (2S,3S,4R)-[4-alil-4-bencenosulfonil-2-metil-2-(4-metil-pentil)-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (58**).**



a) $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Se aplico el método de alquilación utilizado para la obtención de **48**, a la lactona **29** (0.1 g, 0.25 mmol), con la salvedad de emplear como agente alquilante el bromuro de alilo (33 μl , 0.38 mmol), obteniéndose después de 2 h, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, los compuestos **58** y **59** (88 mg, 80% de rendimiento, relación **58** : **59**, 5 : 1).

b) t. a.

La alquilación fue llevada a cabo según se describe en el proceso de obtención de **48**, utilizando como agente alquilante el bromuro de alilo. La reacción finalizó en 15 min, a temperatura ambiente, obteniéndose **58** y **59** (95% de rendimiento, relación **58** : **59**, 8 : 1).

Compuesto **58**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.82^{\circ}$ (c 2.98, CHCl_3).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.84 (m, 6 H), 1.05 (m, 2 H), 1.19 (m, 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.32 (m, 2 H), 1.42 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 2.66 (dd, *J* = 15.6, 10.2 Hz, 1 H), 2.77 (dd, *J* = 14.6, 9.4 Hz, 1 H), 2.81 (dd, *J* = 15.6, 4.5 Hz, 1 H), 2.99 (dd, *J* = 14.6, 4.4 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 10.2, 4.5 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 5.25 (dd, *J* = 11.2, 1.1 Hz, 1 H), 5.30 (dd, *J* = 17.0, 1.1 Hz, 1 H), 5.65 (dddd, *J* = 17.0, 11.2, 9.4, 4.4 Hz, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.97 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 21.2 (t), 22.6 (q), 22.9 (q), 23.0 (q), 28.0 (d), 32.2 (t), 34.5 (t), 39.2 (t), 42.7 (t), 43.6 (d), 52.6 (q), 74.5 (s), 87.6 (s), 121.7 (t), 129.4 (d), 131.8 (d), 131.9 (d), 134.7 (s), 125.1 (d), 169.8 (s), 171.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3067, 2988, 2874, 1760, 1738, 1223, 1020, 950.

E.M. m/z (intensidad relativa): 437 (M + 1)⁺ (1), 405 (M - OCH₃)⁺ (13), 295 (100), 277 (61).

E.M.A.R. calc. para C₂₃H₃₃O₆S (M + 1)⁺: 437.1998, obsd. 437.2004.

Compuesto **59**:

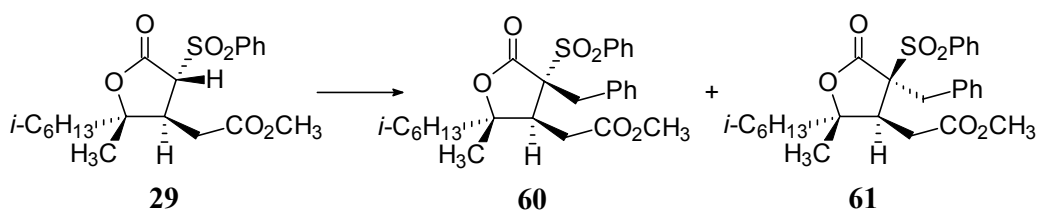
[α]_D²⁵ -4.13° (c 0.63, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 1.15 (m, 2 H), 1.34 (m, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 1.54 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 2.57 (dd, *J* = 12.9, 5.0 Hz, 1 H), 2.65 (dd, *J* = 12.5, 9.3 Hz, 1 H), 2.96 (dd, *J* = 12.9, 8.8 Hz, 1 H), 3.49 (dd, *J* = 10.5, 9.3 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 12.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.31 (dd, *J* = 9.4, 0.8 Hz, 1 H), 5.43 (dd, *J* = 16.5, 0.8 Hz, 1 H), 5.50 (dddd, *J* = 16.5, 9.4, 8.8, 5.0 Hz, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.84 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 21.5 (q), 21.6 (t), 22.4 (q), 22.6 (q), 27.9 (d), 31.7 (t), 38.3 (t), 38.9 (t), 42.7 (t), 43.6 (d), 52.0 (q), 74.5 (s), 87.0 (s), 123.2 (t), 128.5 (d), 130.2 (d), 131.4 (d), 134.6 (d), 135.5 (s), 169.7 (s), 172.0 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3073, 2958, 1757, 1740, 1220, 1208, 1144, 1076.

Preparación de (2*S*,3*S*,4*S*)-[4-bencenosulfonil-4-bencil-2-metil-2-(4-metil-pentil)-5-oxotetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (60**).**



a) -30 °C.

Se aplico el método de alquilación utilizado para la obtención de **48**, a la lactona **29** (0.1 g, 0.25 mmol), con la salvedad de emplear como agente alquilante el bromuro de bencilo

(30 μ l, 0.38 mmol), obteniéndose después de 16 h, a -30 °C, los compuestos **60** y **61** (98 mg, 80% de rendimiento, relación **60** : **61**, 1.5 : 1).

b) 0 °C.

La alquilación fue llevada a cabo según se describe en el proceso de obtención de **48**, utilizando como agente alquilante el bromuro de bencilo. La reacción finalizó en 2 h, a una temperatura de 0 °C, obteniéndose **60** y **61** (83% de rendimiento, relación **60** : **61**, 3 : 1).

Compuesto **60**:

$[\alpha]_D^{25} -12.98^\circ$ (c 2.48, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.30 (s, 3 H), 0.81 (m, 6 H), 1.02 (m, 2 H), 1.14 (m, 1 H), 1.29 (m, 2 H), 1.41 (m, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 2.59 (dd, $J = 15.5, 10.0$ Hz, 1 H), 2.92 (dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz, 1 H), 3.26 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.63 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.81 (dd, $J = 10.0, 4.3$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 4 H), 7.38 (m, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 8.02 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 21.0 (q), 21.2 (t), 22.9 (q), 22.9 (q), 28.0 (d), 32.3 (t), 35.4 (t), 39.2 (t), 42.8 (t), 43.7 (d), 52.6 (q), 76.9 (s), 87.8 (s), 128.5 (d), 129.4 (d), 129.5 (d), 131.2 (d), 132.2 (d), 134.2 (s), 134.7 (s), 135.1 (d), 170.8 (s), 171.9 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3069, 2955, 2866, 1755, 1738, 1222, 1020, 910.

E.M. m/z (intensidad relativa): 455 ($\text{M} - \text{OCH}_3$)⁺ (2), 345 (78), 327 (74), 129 (91), 91 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + 1$)⁺: 487.2154, obsd. 487.2141.

Compuesto **61**:

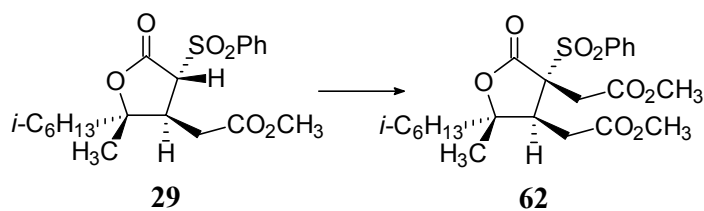
$[\alpha]_D^{25} -5.52^\circ$ (c 1.65, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.74 (m, 6 H), 0.79 (m, 4 H), 1.10 (m, 1 H), 1.25 (m, 2 H), 1.52 (s, 3 H), 2.60 (dd, $J = 17.3, 4.8$ Hz, 1 H), 3.20 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 3.41 (dd, $J = 10.6, 4.8$ Hz, 1 H), 3.48 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 3.55 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 7.27 (m, 3 H), 7.36 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.93 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 20.2 (t), 22.0 (q), 22.4 (q), 22.7 (q), 27.2 (d), 32.0 (t), 38.8 (t), 39.1 (t), 41.8 (t), 42.1 (d), 52.0 (q), 76.4 (s), 86.8 (s), 127.9 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 131.3 (d), 131.6 (d), 133.5 (s), 134.6 (d), 135.8 (s), 170.0 (s), 172.2 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3065, 2953, 2873, 1756, 1737, 1221, 1081, 950.

Preparación de (2*S*,3*S*,4*R*)-[4-bencenosulfonil-2-metil-2-(4-metil-pentil)-4-metoxicarbonilmetil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (62**).**



Se aplico el método de alquilación empleado para la obtención de **48**, a la lactona **29** (0.1 g, 0.25 mmol), con la salvedad de emplear como agente alquilante el bromo acetato de metilo (36 μ l, 0.38 mmol), obteniéndose después de 1 h, a -30 °C, el compuesto **62** (101 mg, 85% de rendimiento) como único producto.

$[\alpha]_D^{25} -21.90^\circ$ (c 2.94, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.12 (m, 2 H), 1.37 (s, 3 H), 1.40 (m, 2 H), 1.51 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.47 (dd, $J = 15.7, 5.2$ Hz, 1 H), 2.59 (dd, $J = 15.7, 9.8$ Hz, 1 H), 3.04 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 3.19 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.72 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 7.60 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H), 7.92 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 20.0 (q), 21.8 (t), 22.9 (q), 23.0 (q), 28.2 (d), 33.2 (t), 34.9 (t), 39.3 (t), 43.3 (t), 43.5 (d), 52.7 (q), 53.1 (q), 73.7 (s), 88.8 (s), 129.5 (d), 132.0 (d), 133.9 (s), 135.5 (d), 169.8 (s), 170.0 (s), 171.6 (s).

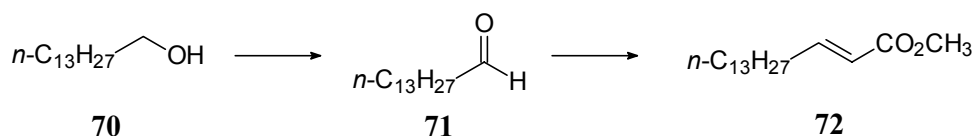
IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3070, 2952, 2873, 1757, 1743, 1217, 1083, 1051.

E.M. m/z (intensidad relativa): 469 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 437 ($\text{M} - \text{OCH}_3$)⁺ (2), 241 (100), 209 (74), 77 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + 1$)⁺: 469.1896, obsd.: 469.1893.

2.6.- Síntesis de ácidos paracónicos.

Preparación de hexadec-2(*E*)-enoato de metilo (**72**).



A una disolución de 1-tetradecanol (**70**) (3 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂ seco (46.7 mL) se añadió trietilamina (13.7 mL, 98 mmol) y dimetil sulfóxido (9.2 mL, 0.66mL/mmol de alcohol) a 0 °C, bajo atmósfera argón. Después de completada la adición la mezcla fue agitada por 15 min y se añadió el complejo SO₃·Py (8.91 g, 56 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a esa temperatura. La mezcla fue diluida con éter (50 mL) y lavada con agua (50 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró, obteniéndose el crudo del aldehído **71** como un aceite, el cual fue usado sin purificación.

A una suspensión de hidruro sódico (672 mg, 80% en aceite mineral, 22 mmol) en benceno (100 mL), a 0 °C se añadió lentamente dimetilfosfonoacetato de metilo (4.1 mL, 25 mmol) en benceno (10 mL). A continuación se agitó la mezcla durante 5 min y el crudo del aldehído **71** se añadió gota a gota disuelto en benceno (30 mL). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 30 min, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. La reacción se disolvió en éter (100 mL) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (150 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para dar el éster α,β-insaturado **72** (3.3 g, 88% de rendimiento, relación *E* : *Z* > 20 : 1).

Compuesto **72 E**:

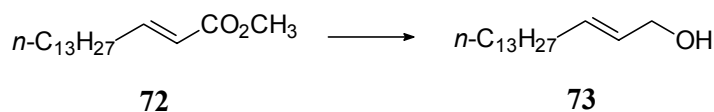
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.27 (s. a., 20 H), 1.43 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 5.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 6.97 (ddd, *J* = 15.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.7 (t), 28.0 (t), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 32.2 (t), 51.3 (q), 120.8 (d), 149.8 (d), 167.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3027, 2928, 2855, 1715, 1465, 1438, 1282.

E.M. m/z (intensidad relativa): 269 (M + 1)⁺ (16), 268 (M)⁺ (4), 237 (32), 194 (22), 113 (56), 87 (100).

E.M.A.R. calc. para C₁₇H₃₂O₂ (M)⁺: 268.2402, obsd.: 268.2395.

Preparación de hexadec-2(*E*)-en-1-ol (73).

A una disolución de LiAlH_4 (5.9 mL, 5.9 mmol, 1 M en éter) en éter seco (30 mL) a 0 °C fue añadido lentamente AlCl_3 (261 mg, 2 mmol). Una vez concluida la adición la mezcla agitó por 15 min y se añadió lentamente el hexadec-2(*E*)-enoato de metilo (**72**) (3 g, 11 mmol) disuelto en éter (7 mL). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se paró la reacción añadiendo secuencialmente agua (225 μL), disolución acuosa de hidróxido sódico (15% en peso, 225 μL) y agua (675 μL). La mezcla resultante se diluyó en éter (30 mL), se añadió MgSO_4 y se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró a través de una delgada capa de Celite y se lavó varias veces con éter (3 x 30 mL). La disolución resultante se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en silica-gel, para dar el alcohol alílico **73**, como un aceite incoloro (2.5 g, 92% de rendimiento).

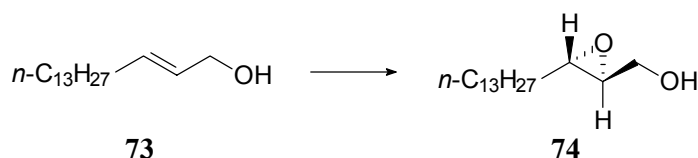
^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.30 (s. a., 22 H), 2.01 (m, 2 H), 2.28 (s. a., 1 H), 4.04 (d, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 5.62 (dt, $J = 4.5, 4.5$ Hz, 2 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 14.0 (q), 22.6 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 32.2 (t), 63.5 (t), 128.8 (d), 133.2 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3610, 3444, 3014, 2928, 2855, 1466, 1087, 972.

E.M. m/z (intensidad relativa): 240 (M^+) (1), 222 (4), 96 (51), 82 (87), 57 (100), 55 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}$ (M^+): 240.2453, obsd.: 240.2459.

Preparación de (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-1-hexadecanol (74).

En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, que contenía tamiz molecular de 4 Å molido y activado (20% en peso), se adicionó CH_2Cl_2 seco (80 mL). El balón se enfrió a -20 °C y se adicionaron secuencialmente 1.2 equiv. de $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ (3.6 mL, 12 mmol), 1.4 equiv. de

(*R,R*)-(+)-DET (2.4 mL, 14 mmol) y el hexadec-2(*E*)-en-1-ol (**73**) (2.4 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Se agitó durante 20 min, y se gotearon 1.8 equiv. de hidropéroxido de *tert*-butilo (3.3 mL, 5.5 M en isooctano, 0.018 mol). Después de la adición, la mezcla se mantuvo a dicha temperatura durante 4 h, entonces se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (100 mL) y se agitó hasta que ambas fases se aclararan (30 min). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). El combinado orgánico se concentró, el residuo obtenido se diluyó con éter (100 mL) y se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (100 mL), pre-enfriada a 0 °C. Una vez agitada la mezcla, 5-10 min, se separaron las fases, la orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con éter nuevamente (2 x 30 mL). El combinado etéreo se secó sobre MgSO₄, se concentró y el crudo resultante se pasó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el epóxido **74** (2 g, 78% de rendimiento, con un exceso enantiomérico > 95%),¹⁷ como un sólido blanco: p. f. 70 - 72 °C.

$[\alpha]_D^{25} -19.8$ (c 1.5, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.30 (s. a., 20 H), 1.41 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 2.01 (s. a., 1 H), 2.93 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H).

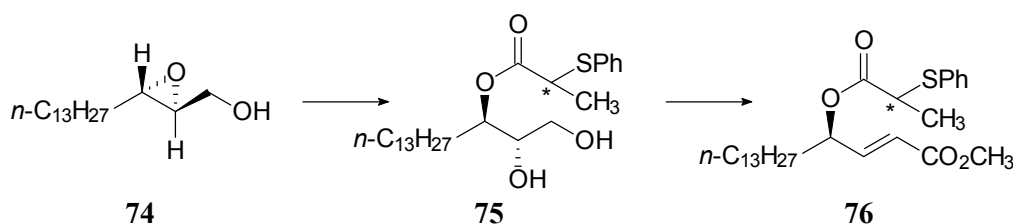
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.7 (t), 25.9 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.5 (t), 31.9 (t), 56.0 (d), 58.5 (d), 61.7 (t).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3445, 2928, 2856, 1466, 1083, 1017.

E.M. m/z (intensidad relativa): 257 (M + 1)⁺ (6), 123 (13), 111 (27), 97 (61), 83 (86), 69 (99), 57 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₁₆H₃₂O₂: C, 74.94; H, 12.58. obsd.: C, 75.00; H, 12.27.

Preparación de (4*R*)-4-[(2*R*)- y (2*S*)-2-feniltio-propioniloxi]-heptadec-2(*E*)-enoato de metilo (**76**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, se disolvió el (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-1-hexadecanol **74** (1.88 g, 7.3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (73 mL, 0.1 M), se adicionaron 1.5 equiv. del

ácido 2-feniltio-propiónico (2 g, 11 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadieron 1.2 equiv. de $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ (2.62 mL, 8.8 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta su finalización (2 h). Entonces se vertió sobre una disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (75 mL), y se agitó hasta que ambas fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (100 mL) y cloruro sódico (100 mL). Se secó sobre MgSO_4 , se concentró, obteniéndose el diol **75** el cual fue usado sin previa purificación.

A una disolución del crudo anterior en THF : H_2O (5 : 1, 73 mL, 0.1 M) a temperatura ambiente, le fueron añadidos 2.5 equiv. de NaIO_4 (3.9 g, 18.4 mmol) y una cantidad catalítica de Bu_4NIO_4 . Después de 1 h, la mezcla se diluyó con éter (50 mL) y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se decantó y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y el crudo obtenido se empleo en la siguiente reacción sin previa purificación.

A una suspensión de hidruro sódico (308 mg, 80% en aceite mineral, 10.3 mmol) en benceno (40 mL), a 0 °C se añadió lentamente dimetilfosfonoacetato de metilo (1.78 mL, 11 mmol) en benceno (10 mL). A continuación se agitó la mezcla durante 5 min y el crudo del aldehído se añadió gota a gota disuelto en benceno (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 30 min, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. La reacción se disolvió en éter (75 mL) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (120 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para dar los ésteres α,β -insaturado **76** (2.5 g, 74% de rendimiento desde el epóxido, relación *E* : *Z*, 20 : 1).

Compuesto **76 E**:

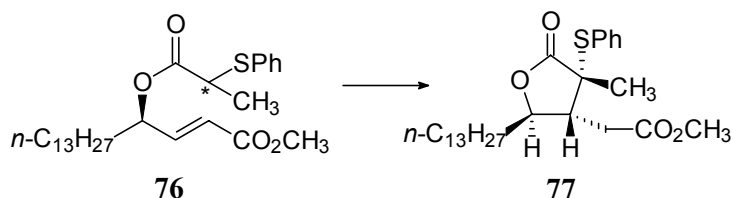
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 1.29 (m, 44 H), 1.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 3 H), 1.52 (d, $J = 4.1$ Hz, 3 H), 1.60 (m, 4 H), 3.74 (s, 6 H), 3.83 (m, 2 H), 5.35 (m, 2 H), 5.90 (m, 2 H), 6.78 (m, 2 H), 7.30 (m, 6 H), 7.46 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 17.3 (q), 17.3 (q), 22.6 (t), 24.7 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 33.7 (t), 45.2 (d), 45.2 (d), 51.6 (q), 73.2 (d), 121.2 (d), 121.3 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.9 (d), 128.9 (d), 132.7 (d), 132.7 (d), 132.8 (d), 133.1 (d), 133.2 (s), 145.2 (d), 145.3 (d), 166.4 (s), 171.7 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3020, 2928, 2855, 1723, 1439, 1165, 980.

E.M. m/z (intensidad relativa): 463 ($\text{M} + 1$)⁺ (13), 462 (M)⁺ (39), 281 (19), 137 (100), 109 (23), 55 (20).

Preparación de (2*R*,3*R*,4*R*)-(4-feniltio-4-metil-5-oxo-2-tridecil-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (77).



A una disolución de hexametildisilazano (1.76 mL, 8.3 mmol) en THF : HMPA (4 : 1, 40 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió *n*-butil litio (4.9 mL, 1.6 M en *n*-hexano, 7.8 mmol) y se agitó durante 15 min. A continuación la disolución se enfrió a -78 °C y el éster α,β -insaturado **76** (2.4 g, 5.2 mmol) se añadió disuelto en THF : HMPA (4 : 1, 12 mL) durante 5 min. La mezcla se agitó por 4 h, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró la completa conversión a la lactona. La reacción se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% en volumen (50 mL), hielo y éter (60 mL) y se agitó vigorosamente. Después de 5 min, la mezcla se extrajo con éter (2 x 50 mL) y el combinado orgánico se lavó con disoluciones acuosas saturadas de bicarbonato sódico (50 mL) y de cloruro sódico (50 mL), se secó, concentró y purificó por medio de una cromatografía en columna de silica gel, obteniéndose la lactona **77** (2.18 g, 91% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} + 68.8$ (*c* 0.77, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.25 (s. a., 21 H), 1.40 (s, 3 H), 1.48 (m, 2 H), 1.62 (m, 1 H), 2.50 (dd, *J* = 16.4, 6.6 Hz, 1 H), 2.67 (ddd, *J* = 10.1, 6.6, 6.1 Hz, 1 H), 2.90 (dd, *J* = 16.4, 6.1 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.19 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 7.52 (m, 2 H).

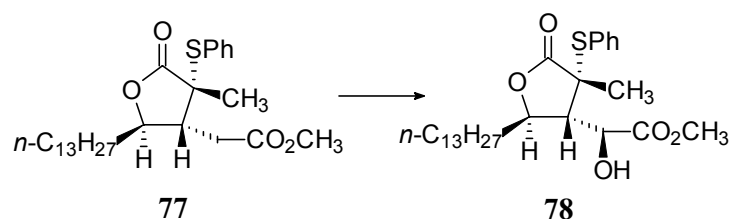
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.0 (q), 22.7 (t), 25.6 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 29.7 (t), 29.7 (t), 31.2 (t), 31.9 (t), 33.1 (t), 49.3 (d), 52.1 (q), 54.9 (s), 81.3 (d), 128.1 (s), 128.9 (d), 130.1 (d), 137.5 (d), 171.7 (s), 174.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3018, 2928, 2855, 1764, 1738, 1439, 1221, 1175, 991.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 464 (M + 2)⁺ (4), 463 (M + 1)⁺ (4), 462 (M)⁺ (17), 353 (21), 110 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₇H₄₂O₄S (M)⁺: 462.2804, obsd.: 462.2800.

Preparación de 2-[(2*S*)-hidroxi]-2-[(2*R*,3*R*,4*R*)-4-feniltio-4-metil-5-oxo-2-tridecil-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (78).



A una disolución de hexametildisilazano (2 mL, 9.5 mmol) en THF seco (35 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió *n*-butil litio (5.4 mL, 1.6 M en *n*-hexano, 8.6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, y posteriormente se enfrió hasta -78 °C, luego se añadió la lactona **77** (2 g, 4.3 mmol) disuelta en THF (8 mL) durante un periodo de 5 min. La disolución se agitó a esta temperatura durante 30 min y se añadió el complejo oxodiperoxomolibdeno-piridina-HMPA (MoOPH) (3.76 g, 8.6 mmol). La temperatura se dejó llegar hasta -50 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 40 min. La disolución azul verdosa obtenida se vertió sobre una mezcla de éter (50 mL) y disolución acuosa saturada de Na₂SO₃ (50 mL), la fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄, filtró, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica para dar el α -hidroxi-éster **78** como un sólido blanco: p. f. 83 - 85 °C (1.76 g, 85 % de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +59.5$ (*c* 1.21, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.27 (s. a., 22 H), 1.43 (s, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 2.62 (dd, *J* = 10.6, 2.5 Hz, 1 H), 3.10 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.66 (m, 1 H), 4.81 (m, 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.56 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.2 (q), 22.6 (t), 25.5 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 33.8 (t), 53.3 (q), 54.0 (s), 55.7 (d), 67.0 (d), 77.0 (d), 128.2 (s), 128.8 (d), 130.0 (d), 137.6 (d), 173.5 (s), 174.4 (s).

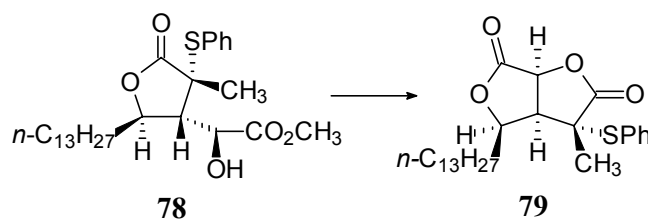
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3527, 3021, 2928, 2855, 1762, 1741, 1440, 1221, 1118.

E.M. m/z (intensidad relativa): 478 (M)⁺ (1), 446 (35), 280 (9), 110 (69), 97 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₂₇H₄₂O₅S: C, 67.75; H, 8.84; S, 6.70. obsd.: C, 67.91; H, 8.57; S, 6.37.

E.M.A.R. calc. para C₂₆H₃₈O₄S (M - CH₄O)⁺: 446.2491, obsd.: 446.2458.

Preparación de (3*R*,3*aS*,4*R*,6*aS*)-3-feniltio-3-metil-4-tridecil-dihidrofuro-[3,4-*b*]-furan-2,6-diona (79**).**



A una disolución de la lactona **78** (500 mg, 1.05 mmol) en tolueno seco (10.5 mL, 0.1 M) se añadió una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico. La reacción se sometió a reflujo durante 72 h. Entonces, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silica gel obteniéndose la *bis*-lactona **79** como un aceite (355 mg, 76% de rendimiento) y el α -hidroxi-éster de partida **78** (100 mg, 21%).

Compuesto **79**:

$[\alpha]_D^{25} + 32.1$ (*c* 1.44, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.28 (s. a., 20 H), 1.57 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.91 (m, 2 H), 3.31 (dd, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1 H), 4.61 (ddd, *J* = 7.4, 6.3, 5.9 Hz, 1 H), 4.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H).

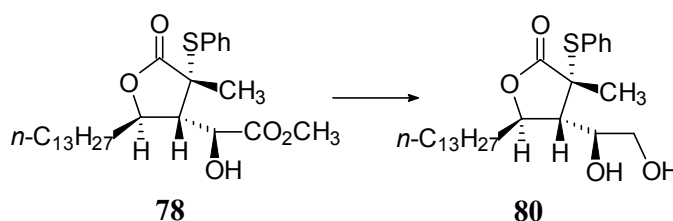
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 20.9 (q), 22.6 (t), 26.7 (t), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 30.3 (t), 31.9 (t), 47.6 (d), 52.6 (s), 74.0 (d), 80.3 (d), 129.0 (s), 129.5 (d), 130.5 (d), 136.8 (d), 170.2 (s), 175.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2927, 2855, 1792, 1466, 1440, 1282, 1170, 1091.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 447 (M + 1)⁺ (4), 446 (M)⁺ (14), 109 (49), 97 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₆H₃₈O₄S (M)⁺: 446.2491, obsd.: 446.2491.

Preparación de (3*R*,4*R*,5*R*)-3-feniltio-4-[(1*S*)-1,2-dihidroxi-etil]-3-metil-5-tridecil-dihidrofuran-2-ona (80).



A una disolución de **78** (1.2 g, 2.5 mmol) en THF seco (12.5 mL) se añadió lentamente una disolución 2 M del complejo BH₃·(CH₃)₂S (1.5 mL, 3 mmol) en THF, agitándose la reacción durante 30 min. a temperatura ambiente. Entonces, se añadió en una porción NaBH₄ (5 mg, 0.13

mmol) y la mezcla resultante se agitó por un tiempo adicional de 1 h, después del cual se añadió metanol seco (4 mL) y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó para dar un aceite incoloro, el cual se pasó a través de una columna cromatográfica para dar el diol **80** (1.04 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco: p. f. 70 - 72 °C.

$[\alpha]_D^{25} +60.8$ (c 1.42, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (s. a., 20 H), 1.51 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 2.20 (dd, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1 H), 2.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.74 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 3.95 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 7.51 (m, 2 H).

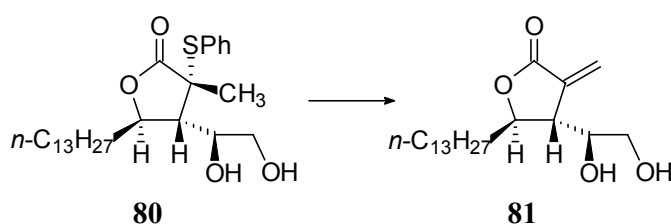
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 11.6 (q), 20.1 (t), 20.5 (q), 23.3 (t), 26.8 (t), 27.0 (t), 27.0 (t), 27.0 (t), 27.1 (t), 27.1 (t), 27.1 (t), 29.4 (t), 32.9 (t), 51.4 (s), 51.6 (d), 62.7 (t), 67.8 (d), 78.0 (d), 125.5 (s), 126.4 (d), 127.7 (d), 135.0 (d), 172.3 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3688, 3602, 3429, 3017, 2928, 2855, 1759, 1118, 1026.

E.M. m/z (intensidad relativa): 451 (M + 1)⁺ (8), 450 (M)⁺ (19), 323 (85), 281 (55), 110 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₂₆H₄₂O₄S: C, 69.29; H, 9.39; S, 7.11. obsd.: C, 69.34; H, 9.32; S, 6.80.

Preparación de (4*R*,5*R*)-4-[(1*S*)-1,2-dihidroxi-etil]-3-metilen-5-tridecil-dihidrofuran-2-ona (**81**).



A una disolución de **80** (100 mg, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2.2 mL) se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (51 mg, 0.22 mmol) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, tiempo en el cual la cromatografía en capa fina mostró el final de la misma, entonces se añadió fluoruro de potasio (51 mg, 0.88 mmol) y se agitó vigorosamente durante 0.5 h. La mezcla se filtró a través de una delgada capa de Celite y se lavó con éter (3 x 10 mL). La disolución resultante se concentró y el crudo resultante de sulfóxidos (100 mg) se utilizó sin previa purificación.

Una disolución de la mezcla de sulfóxidos (100 mg, 0.22 mmol) en tolueno seco (2.2 mL, 0.1 M) se sometió a reflujo (110 °C) durante 1 h. Después de este periodo, la reacción se

concentró a vacío y el crudo resultante se paso a través de una columna cromatográfica, obteniéndose la α -metileno- γ -lactona **81** (696 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco y cristalino, p. f. 91 - 93 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ -6.4 (*c* 0.7, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.25 (s. a., 20 H), 1.43 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 2.39 (s. a., 1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.91 (s. a., 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 5.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H).

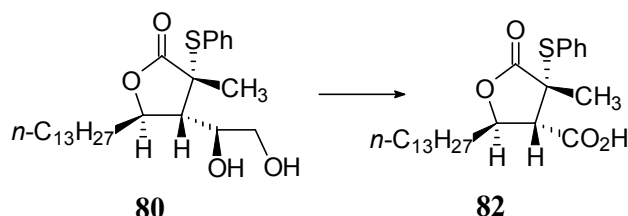
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.6 (t), 24.9 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.9 (t), 36.4 (t), 47.3 (d), 63.4 (t), 72.8 (d), 79.6 (d), 124.7 (t), 136.1 (s), 170.4 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3625, 3023, 2928, 2855, 1757, 1222, 1128.

E.M. m/z (intensidad relativa): 341 (M + 1)⁺ (1), 322 (M - H₂O)⁺ (1), 280 (56), 97 (93), 69 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₂₀H₃₆O₄: C, 70.53; H, 10.66. obsd.: C, 70.43; H, 10.76.

Preparación del ácido (2*R*,3*S*,4*R*)-4-feniltio-4-metil-5-oxo-2-tridecil-tetrahidrofuran-3-carboxílico (**82**).



A una disolución del diol **80** (0.5 g, 1.11 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (dioxano : agua, 2.3 : 1, 0.1 M) a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente Na₂CO₃ (59 mg, 0.55 mmol), NaIO₄ (950 mg, 4.44 mmol) y KMnO₄ (35 mg, 0.22 mmol) y se agitó vigorosamente. Después de 30 min, la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Entonces la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (25 mL) y se lavó con disoluciones acuosas de ácido clorhídrico al 5% en volumen (2 x 20 mL) y cloruro sódico saturada (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó por medio de cromatografía en columna de silica gel, obteniéndose el ácido carboxílico **82** como un aceite (0.4 mg, 83 % de rendimiento), el sulfóxido **83** (50 mg, 10 % de rendimiento) y trazas de la sulfona **84** (< 3 % de rendimiento).

Compuesto **82**:

$[\alpha]_D^{25}$ +51.4 (*c* 1.43, CHCl₃).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.25 (s. a., 20 H), 1.39 (m, 1 H), 1.56 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.76 (m, 1 H), 3.05 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 5.36 (s. a., 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.56 (m, 2 H).

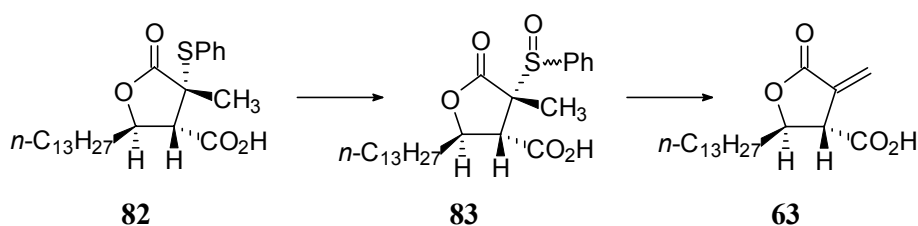
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 22.7 (q), 22.8 (t), 25.5 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 34.3 (t), 53.5 (s), 58.3 (d), 77.7 (d), 128.3 (s), 128.9 (d), 130.3 (d), 137.6 (d), 171.5 (s), 173.9 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3689, 3022, 2928, 2855, 1765, 1731, 1377, 1221, 976.

E.M. m/z (intensidad relativa): 435 ($M + 1$)⁺ (15), 434 (M)⁺ (48), 324 (10), 279 (35), 211 (78), 110 (50), 57 (100).

Análisis Elemental: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}$: C, 69.09; H, 8.81; S, 7.38. obsd.: C, 68.91; H, 8.62; S, 7.15.

Preparación del ácido (+)-protolichesterínico (**63**).



A una disolución de la lactona **82** (0.4 g, 0.92 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (8 mL de CH_3OH - 0.25 mL de C_6H_6 - 1.9 mL de agua, 0.1 M) se añadió NaIO_4 (0.4 g, 1.84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 50 h y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). El combinado orgánico se concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose el compuesto **83**, como una mezcla de isómeros (228 mg, 55% de rendimiento) y se recuperó producto de partida **82** (160 mg, 40%).

Una disolución de los sulfóxidos **83** (228 mg, 0.51 mmol) en tolueno seco (5 mL, 0.1 M) se sometió a reflujo (110 °C) durante 1 h. Después de este periodo, la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó a través de una columna cromatográfica, obteniéndose el ácido (+)-protolichesterínico (**63**) (140 mg, 85% de rendimiento desde los sulfóxidos **83**), como un sólido blanco: p. f. 103 - 104 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +14.2$ (c 0.95, CHCl_3) [Valores de la literatura para el enantiómero,¹⁸ p. f. 103 - 105 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15$ (c 1, CHCl_3)].

18.- de Azevedo, B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537.

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.27 (m, 20 H), 1.44 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 6.01 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 2.9 Hz, 1 H).

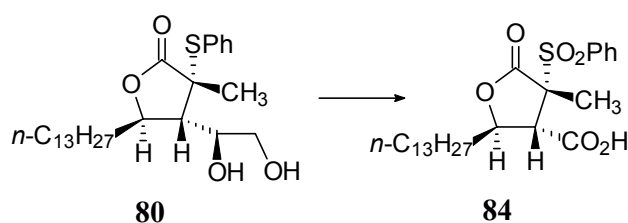
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.6 (t), 24.7 (t), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.5 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.8 (t), 31.9 (t), 35.7 (t), 49.5 (d), 78.9 (d), 125.8 (t), 132.5 (s), 168.2 (s), 173.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3020, 2928, 2855, 1761, 1733, 1466, 1398, 1266, 1146, 958.

E.M. m/z (intensidad relativa): 326 (M + 2)⁺ (3), 325 (M + 1)⁺ (14), 324 (M)⁺ (19), 279 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₁₉H₃₂O₄: C, 70.32; H, 9.95. obsd.: C, 69.85; H, 9.86.

Preparación del ácido (2*R*,3*S*,4*R*)-4-bencenosulfonil-4-metil-5-oxo-2-trideciltetrahydrofuran-3-carboxílico (**84**).



A una disolución del diol **80** (0.2 g, 0.46 mmol) en un sistema bifásico de disolventes CH₃CN, CCl₄ y H₂O (2 : 2 : 3, 0.1 M), a 0 °C, se adicionaron 5 equiv. de ácido periódico como oxidante estequiométrico (0.5 g, 2.3 mmol) y 2% en peso de tricloruro de rutenio pentahidratado como oxidante catalítico (2.3 mg, 0.0092 mmol), a temperatura ambiente. La reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. Entonces se vertió sobre un volumen de éter 5 veces mayor, adicionándose MgSO₄ para secar. La disolución se filtró mediante papel Whatman n° 2 y el sólido resultante se lavó con éter (3 x 3 mL). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose **84** (187 mg, 87% de rendimiento).

[α]_D²⁵ +26.9 (c 1.03, CHCl₃).

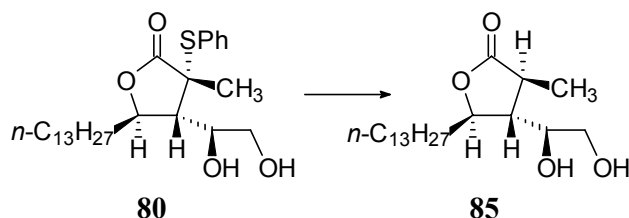
¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.26 (s. a., 20 H), 1.40 (m, 1 H), 1.57 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 3.05 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.16 (m, 1 H), 5.56 (s. a., 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.71 (m, 1 H), 7.85 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 20.3 (q), 22.7 (t), 25.5 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 29.7 (t), 29.8 (t), 31.9 (t), 34.6 (t), 56.0 (d), 72.1 (s), 79.9 (d), 128.9 (d), 130.7 (d), 135.0 (d), 135.2 (s), 169.9 (s), 171.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3676, 3032, 2928, 2856, 1772, 1739, 1326, 1151.

E.M. m/z (intensidad relativa): 465 ($M - 1$)⁺ (3), 324 (4), 186 (18), 110 (100).

Preparación de (3*S*,4*R*,5*R*)-4-[(1*S*)-1,2-dihidroxi-etil]-3-metil-5-tridecil-dihidrofuran-2-ona (85).



A una disolución del diol **80** (0.5 g, 1.11 mmol) en EtOH al 95% (3.7 mL) a 0 °C, se añadió 20 equiv. de NiCl₂ anhidro (2.88 g, 22.2 mmol) y 10 equiv. de NaBH₄ (0.42 g, 11.1 mmol). Una vez finalizado el desprendimiento de H₂, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo atmósfera de H₂ (1 atmósfera de presión) durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con AcOEt (25 mL) y se filtró a través de una delgada capa de Celite. El combinado orgánico se concentró y purificó por medio de una cromatografía en columna de silica gel, obteniéndose **85** (311 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco: p. f. 62 - 65 °C.

$[\alpha]_D^{25} + 17.1$ (*c* 0.82, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.27 (s. a., 19 H), 1.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.39 (m, 1 H), 1.56 (m, 2 H), 1.78 (m, 1 H), 1.87 (ddd, *J* = 7.8, 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 2.57 (dq, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 2.85 (s. a., 2 H), 3.53 (dd, *J* = 10.8, 7.5 Hz, 1 H), 3.70 (dd, *J* = 10.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.75 (ddd, *J* = 7.5, 7.3, 3.0 Hz, 1 H), 4.43 (ddd, *J* = 8.4, 7.8, 2.7 Hz, 1 H).

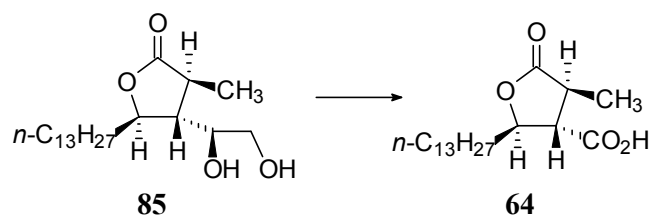
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 15.7 (q), 22.7 (t), 25.8 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 29.7 (t), 31.9 (t), 36.2 (t), 37.9 (d), 50.8 (d), 65.0 (t), 72.4 (d), 80.8 (d), 179.4 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3444, 2928, 2855, 1760, 1647, 1458, 1276, 1193.

E.M. m/z (intensidad relativa): 343 ($M + 1$)⁺ (7), 324 ($M - H_2O$)⁺ (9), 281 (44), 141 (90), 71 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₂₀H₃₈O₄: C, 70.12; H, 11.19. obsd.: C, 70.48; H, 10.80.

Preparación del ácido (+)-rocellárico (64).



A una disolución de la lactona **85** (275 mg, 0.8 mmol) en un sistema bifásico de disolventes (2 mL de CH₃CN - 2 mL de CCl₄ - 3 mL de agua, 0.1 M) a temperatura ambiente, se añadió NaIO₄ (430 mg, 2 mmol) y RuCl₃·xH₂O (17 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. A continuación, se añadió éter (25 mL) y se agitó durante otros 10 min. La mezcla se secó con MgSO₄, se filtró y el residuo se lavó con éter (3 x 10 mL). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de silica gel, obteniéndose el ácido (+)-rocellárico (**64**) (236 mg, 90% de rendimiento), como un sólido blanco: p. f. 108 - 109 °C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +26.2$ (*c* 1.6, CHCl₃) [lit.,¹⁹ p. f. 110 - 111 °C, $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +24$ (*c* 1.37, CHCl₃)].

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.26 (s. a., 20 H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.41 (m, 1 H), 1.51 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 2.67 (dd, *J* = 9.6, 9.3 Hz, 1 H), 2.97 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1 H), 4.47 (m, 1 H).

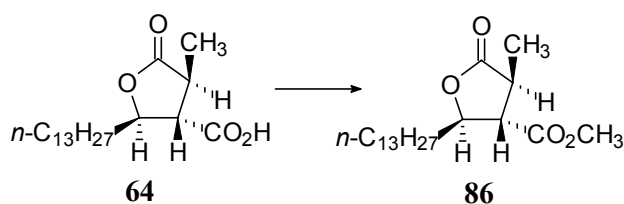
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 14.5 (q), 22.6 (t), 25.3 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.9 (t), 39.8 (d), 54.0 (d), 79.5 (d), 175.8 (s), 176.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3445, 2928, 2855, 1771, 1727, 1647, 1458, 1188, 973.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 328 (M + 2)⁺ (3), 327 (M + 1)⁺ (14), 326 (M)⁺ (24), 281 (100), 69 (68).

Análisis Elemental: calc. para C₁₉H₃₄O₄: C, 69.89; H, 10.50. obsd.: C, 69.77; H, 10.42.

Preparación del rocellarato de metilo (**86**).



19.- Mulzer, J; Salimi, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 457.

A una disolución del ácido rocellárico (**64**) (80 mg, 0.24 mmol) en éter (2.5 mL, 0.1 M) a temperatura ambiente, se añadió una disolución etérea de diazometano hasta que la disolución se tornó amarilla. A continuación se añadieron algunas gotas de ácido acético hasta obtener una disolución incolora, que se concentró y se purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose **86** (81 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanco: p. f. 37 - 38 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 22.1$ (*c* 0.65, CHCl₃) [valores de la literatura para el enantiómero,¹⁹ p. f. 39 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 22.5$ (*c* 2.18, CHCl₃)].

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.28 (s. a., 20 H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.49 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 2.65 (dd, *J* = 11.4, 9.5 Hz, 1 H), 2.94 (dq, *J* = 11.4, 7.1 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.44 (m, 1 H).

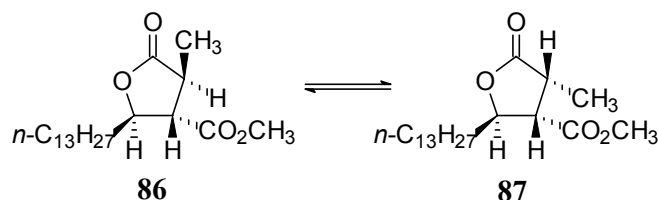
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 14.4 (q), 22.6 (t), 25.2 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.8 (t), 40.0 (d), 52.5 (q), 54.2 (d), 79.5 (d), 171.2 (s), 176.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2928, 2855, 1773, 1736, 1603, 1439, 1261, 1176, 1001.

E.M. m/z (intensidad relativa): 342 (M + 2)⁺ (6), 341 (M + 1)⁺ (30), 340 (M)⁺ (8), 69 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₂₀H₃₆O₄: C, 70.53; H, 10.66. obsd.: C, 70.58; H, 10.82.

Preparación de dihidroprotolichesterinato de metilo (**87**).



A una disolución del compuesto **86** (45 mg, 0.13 mmol) en CH₃OH seco (1.3 mL, 0.1 M) se añadió hidruro sódico (8 mg, 80% en aceite mineral, 0.26 mmol). Esta mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con éter (10 mL) y se lavó con disoluciones acuosas de ácido clorhídrico al 5% en volumen (10 mL) y cloruro sódico saturada (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica de silica gel, obteniéndose el metil-éster **87** como un sólido blanco: p. f. 49 - 50 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 47.2$ (*c* 0.18, CHCl₃) [valores de la literatura para el enantiómero,¹⁹ p. f. 58 - 60 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 47$ (*c* 0.64, CHCl₃)].

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.29 (s. a., 20 H), 1.49 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 2.97 (dq, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.70 (m, 1 H).

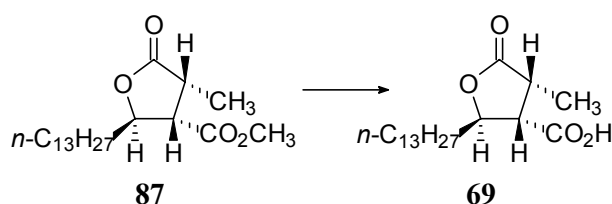
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 11.9 (q), 14.1 (q), 22.6 (t), 25.3 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.7 (t), 37.1 (d), 50.0 (d), 52.1 (q), 79.4 (d), 170.5 (s), 177.2 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2928, 2855, 1772, 1736, 1603, 1458, 1199, 989.

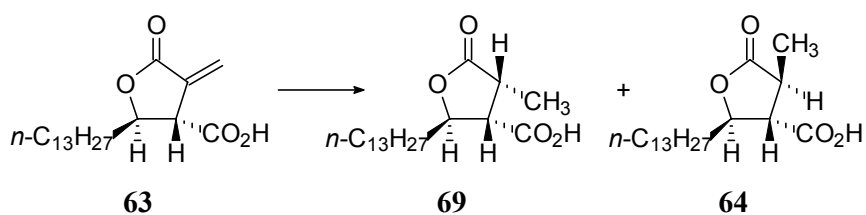
E.M. m/z (intensidad relativa): 342 ($M + 2$)⁺ (1), 341 ($M + 1$)⁺ (3), 340 (M)⁺ (7), 281 (100), 69 (89).

Análisis Elemental: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C, 70.53; H, 10.66. obsd.: C, 70.51; H, 10.71.

Preparación de ácido dihidroprotolichesterínico (**69**).



Método A: A una disolución de la lactona **87** (10 mg, 0.029 mmol) en THF : H_2O (5 : 1, 0.3 mL) se añadió hidróxido sódico (6 mg, 0.15 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, después de dicho tiempo la cromatografía en capa fina mostró la desaparición del producto de partida. A continuación se enfrió la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta conseguir un $\text{pH} \approx 1$, luego se decantó y la capa acuosa se lavó con AcOEt (4 x 5 mL). El combinado orgánico se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó, se concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica, para dar el compuesto **69** (9 mg, 95% de rendimiento).



Método B: A una disolución del ácido (+)-protolichesterínico (**63**) (20 mg, 0.062 mmol) en CH₃OH seco (1 mL) se añadió Pd/C 10 % (4 mg, 20% en peso) a temperatura ambiente y esto se colocó bajo atmósfera de H₂ (1 atmósfera de presión). La reacción se agitó durante 6 h, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con AcOEt (3 x 1 mL). El combinado orgánico se concentró y purificó haciéndolo pasar a través de una columna cromatográfica de silica gel, obteniéndose el compuesto **64** (2.6 mg, 13% de rendimiento) y **69** (15.4 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco: p. f. 101 - 102 °C.

Compuesto **69**:

$[\alpha]_D^{25} +41.5$ (*c* 0.55, CHCl₃) [valores de la literatura¹⁹ p. f. 106 °C, $[\alpha]_D^{25} +34.6$ (*c* 2.54, CHCl₃)].

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.27 (s. a., 20 H), 1.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.41 (m, 1 H), 1.49 (m, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 3.02 (dq, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1 H), 3.14 (dd, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 1 H), 4.48 (s. a., 1 H), 4.67 (ddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.2 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 11.7 (q), 14.1 (q), 22.6 (t), 25.3 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.6 (t), 31.9 (t), 34.6 (t), 36.9 (d), 49.8 (d), 79.4 (d), 177.1 (s), 177.2 (s).

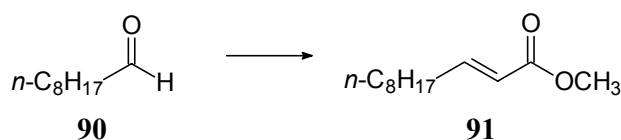
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3510, 3029, 2928, 2855, 1770, 1731, 1204.

E.M. m/z (intensidad relativa): 328 (M + 2)⁺ (1), 327 (M + 1)⁺ (3), 326 (M)⁺ (4), 281 (100).

Análisis Elemental: calc. para C₁₉H₃₄O₄: C, 69.89; H, 10.50. obsd.: C, 69.46; H, 10.86.

2.7.- Síntesis de avenaciolido e isoavenaciolido.

Preparación de undec-2(*E*)-enoato de metilo (**91**).



A una suspensión de hidruro sódico (672 mg, 80% en aceite mineral, 22 mmol) en benceno (100 mL), a 0 °C se añadió lentamente dimetilfosonoacetato de metilo (4.1 mL, 25 mmol) en benceno (10 mL). A continuación se agitó la mezcla durante 5 min y el nonanal (**90**) (2.4 mL, 14 mmol) se añadió gota a gota disuelto en benceno (30 mL). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 30 min, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. La reacción se disolvió en éter (100 mL) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (150 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para dar el éster α,β -insaturado **91** (2.58 g, 93% de rendimiento, relación *E* : *Z*, > 20 : 1).

Compuesto **91 E**:

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.26 (s. a., 10 H), 1.47 (m, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 5.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 15.6, 9.8 Hz, 1 H).

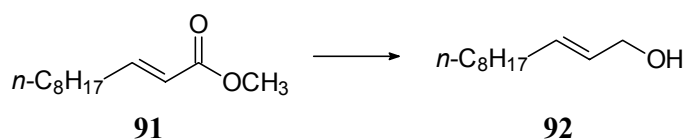
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 25.9 (t), 27.4 (t), 29.2 (t), 29.5 (t), 29.6 (t), 31.8 (t), 34.5 (t), 51.5 (q), 122.5 (d), 150.2 (d), 166.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2928, 2856, 1715, 1281, 988.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 198 (M)⁺ (46), 166 (8), 113 (81), 55 (100).

E.M.A.R. calc. para C₁₂H₂₂O₂ (M)⁺: 198.1620, obsd.: 198.1642.

Preparación de undec-2(*E*)-en-1-ol (**92**).



A una disolución de LiAlH₄ (5.9 mL, 5.9 mmol, 1 M en éter) en éter seco (30 mL) a 0 °C fue añadido lentamente AlCl₃ (261 mg, 2 mmol). Una vez concluida la adición la mezcla agitó

por 15 min y se añadió lentamente el undec-2(*E*)-enoato de metilo (**91**) (2.18 g, 11 mmol) disuelto en éter (7 mL). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se paro la reacción añadiendo secuencialmente agua (225 µL), disolución acuosa de hidróxido sódico (15% en peso, 225 µL) y agua (675 µL). La mezcla resultante se diluyó en éter (30 mL), y se le añadió MgSO₄ y se agito durante 15 min, entonces se filtró a través de una delgada capa de Celite y se lavó varias veces con éter (3 x 30 mL). El combinado orgánico se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en silica-gel, para dar el alcohol alílico **92**, como un aceite incoloro (1.7 g, 90% de rendimiento).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.27 (s. a., 10 H), 1.34 (m, 2 H), 1.65 (s. a., 1 H), 2.03 (ddd, *J* = 7.2, 6.8, 6.4 Hz, 2 H), 4.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 5.66 (m, 2 H).

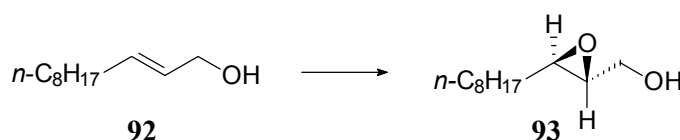
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 22.7 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 31.9 (t), 32.2 (t), 63.8 (t), 128.8 (d), 133.6 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3613, 2927, 1466, 972.

E.M. m/z (intensidad relativa): 170 (M)⁺ (1), 152 (3), 113 (11), 57 (100).

E.M.A.R. calc. para C₁₁H₂₁O (M - 1)⁺: 169.1592, obsd.: 169.1594.

Preparación de (2*R*,3*R*)-2,3-epoxi-1-undecanol (**93**).



En un balón seco, bajo atmósfera de argón, que contenía tamiz molecular de 4Å molido y activado (20% en peso), se adicionó CH₂Cl₂ seco (80 mL). El balón se enfrió a -20 °C y se adicionaron secuencialmente 1.2 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (3.6 mL, 0.012 mol), 1.4 equiv. de (*S,S*)-(-)-DET (2.4 mL, 0.014 mol) y el undec-2(*E*)-en-1-ol (**92**) (1.7 g, 0.01 mol) en CH₂Cl₂ (20 mL). Se agitó durante 20 min, y se gotearon 1.8 equiv. de hidroperóxido de *terc*-butilo (3.3 mL, 5.5 M en isooctano, 0.018 mol). Después de la adición, la mezcla se mantuvo a dicha temperatura durante 4 h, entonces se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (100 mL) y se agitó hasta que ambas fases se aclararan (30 min). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). El combinado orgánico se concentró, el residuo obtenido se diluyó con éter (100 mL) y se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (100 mL), pre-enfriada a 0 °C. Una vez agitada la mezcla, 5-10 min, se separaron las fases,

la orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con éter nuevamente (2 x 30 mL). El combinado etéreo se secó sobre MgSO₄, se concentró y el crudo resultante se pasó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el epóxido **93** (1.68 g, 82% de rendimiento y un exceso enantiomérico > 95%),¹⁷ como un sólido blanco: p. f. 70 - 72 °C.

$[\alpha]_D^{25} +34.2$ (c 2.4, CHCl₃).

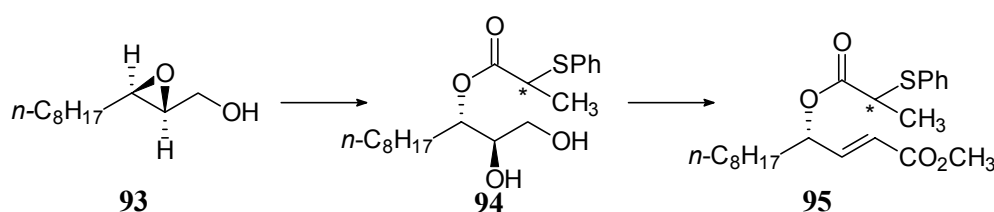
¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.25 (s. a., 10 H), 1.39 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 2.28 (s. a., 1 H), 2.92 (m, 2 H), 3.58 (ddd, *J* = 12.6, 6.9, 4.5 Hz, 1 H), 3.88 (ddd, *J* = 12.6, 5.8, 2.4 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.6 (t), 25.9 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 31.5 (t), 31.8 (t), 56.1 (d), 58.5 (d), 61.8 (t).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3594, 3473, 3020, 2929, 2857, 1466, 1084.

E.M. m/z (intensidad relativa): 169 (M - OH)⁺ (3), 152 (8), 83 (40), 69 (69), 55 (100).

Preparación del (4*S*)-4-[(2*R*)- y (2*S*)-2-feniltio-propioniloxi]-dodec-2(*E*)-enoato de metilo (**95**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, se disolvió el (2*R*,3*R*)-2,3-epoxi-1-undecanol (**93**)⁷ (250 mg, 1.34 mmol) en CH₂Cl₂ seco (13.4 mL, 0.1 M), se adicionaron 1.2 equiv. del ácido 2-feniltio-propionico (290 mg, 1.61 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 15 min y se añadieron 1.1 equiv. de Ti(OPr-*i*)₄ (0.44 mL, 1.48 mmol). Después de la adición, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta su finalización (2 h). Entonces se vertió sobre una disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (15 mL), y se agitó hasta que ambas fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (25 mL) y cloruro sódico (25 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, obteniéndose el diol **94** el cual fue usado sin previa purificación.

A una disolución del crudo anterior en THF : H₂O (5 : 1, 10.7 mL : 2.7 mL) a temperatura ambiente, le fueron añadidos 2 equiv. de NaIO₄ (575 mg, 2.69 mmol) y una cantidad catalítica de Bu₄NIO₄. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con éter (15 mL) y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (25 mL), se decantó y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y el crudo obtenido se empleó en la siguiente reacción sin previa purificación.

A una suspensión de hidruro sódico (64 mg, 80% en aceite mineral, 2.15 mmol) en benceno (15 mL), a 0 °C se añadió lentamente dimetilfosfonoacetato de metilo (0.3 mL, 2.42 mmol) en benceno (1.8 mL). A continuación se agitó la mezcla durante 5 min y el crudo del aldehído se añadió gota a gota disuelto en benceno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó por un periodo de 30 min, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. La reacción se disolvió en éter (20 mL) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para dar los ésteres α,β -insaturado **95** (374 mg, 71% de rendimiento desde el epóxido **93**, relación *E* : *Z*, 20 : 1).

Compuesto **95 E**:

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (m, 12 H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.83 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.37 (ddd, *J* = 6.4, 6.4, 1.5 Hz, 1 H), 5.94 (dd, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 15.7, 5.4 Hz, 1 H), 7.21 (m, 3 H), 7.36 (m, 2 H).

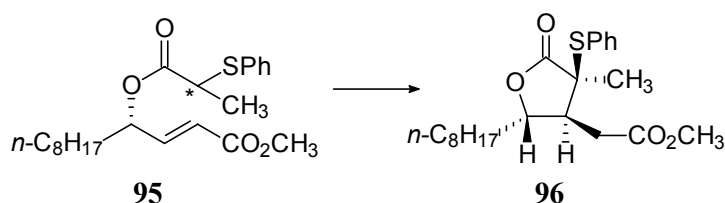
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 17.4 (q), 22.6 (t), 24.7 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 33.7 (t), 45.3 (d), 51.6 (q), 73.2 (d), 121.4 (d), 127.9 (d), 129.0 (d), 132.7 (d), 134.6 (s), 145.3 (d), 166.3 (s), 171.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2955, 2931, 2857, 1724, 1438, 1283, 1163.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 392 (M)⁺ (1), 211 (2), 182 (3), 137 (100), 55 (43).

E.M.A.R. calc. para C₂₂H₃₂O₄S (M)⁺: 392.2021, obsd.: 392.2025.

Preparación del (2*S*,3*S*,4*S*)-(4-feniltio-4-metil-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (96**).**



A una disolución de hexametildisilazano (0.26 mL, 1.22 mmol) en THF : HMPA (4 : 1, 4.8 mL : 1.2 μ L, 0.1 M) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió *n*-butil litio (0.72 mL, 1.6 M en *n*-hexano, 1.15 mmol) y se agitó durante 15 min. A continuación la disolución se enfrió a -78 °C y el éster α,β -insaturado **95** (0.3 g, 076 mmol) se añadió disuelto en THF : HMPA (4 : 1, 1.7 mL : 0.4 mL) durante 5 min. La mezcla se agitó por 4 h, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró la completa conversión a la lactona. La reacción se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% en volumen (25 mL), hielo y éter (25 mL) y se agitó vigorosamente. Después de 5 min, la mezcla se extrajo con éter (2 x 10 mL) y el combinado orgánico se lavó con disoluciones acuosas saturadas de bicarbonato sódico (30 mL) y de cloruro sódico (30 mL), se secó, concentró y purificó por medio de una cromatografía en columna de silica gel, obteniéndose la lactona **96** (273 mg, 91% de rendimiento) como un aceite. $[\alpha]_D^{25} -60.9$ (*c* 4.1, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (m, 12 H), 1.37 (s, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 2.47 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 1 H), 2.64 (ddd, *J* = 10.1, 6.4, 6.0 Hz, 1 H), 2.87 (d, *J* = 16.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.16 (m, 1 H), 7.31 (m, 3 H), 7.48 (m, 2 H).

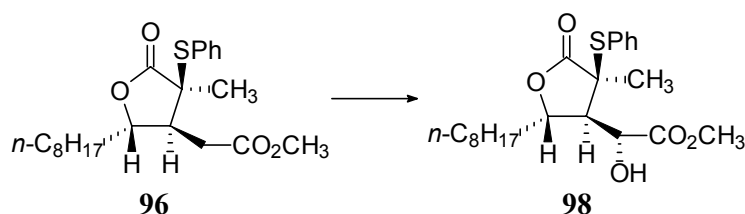
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.0 (q), 22.6 (t), 25.5 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.2 (t), 31.9 (t), 33.0 (t), 49.2 (d), 52.1 (q), 54.9 (s), 81.3 (d), 128.1 (s), 128.9 (d), 130.0 (d), 137.3 (d), 171.7 (s), 174.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3018, 2929, 2856, 1765, 1738, 1439, 1231, 1109.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 392 (M)⁺(4), 283 (4), 251 (3), 109 (83), 55 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₂H₃₂O₄S (M)⁺: 392.2021, obsd.: 392.2028.

Preparación del 2-[(2*R*)-hidroxi]-2-[(2*S*,3*S*,4*S*)-4-feniltio-4-metil-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (98**).**



A una disolución de hexametildisilazano (0.3 mL, 1.4 mmol) en THF seco (5 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió *n*-butil litio (0.8 mL, 1.6 M en *n*-hexano, 1.27 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, y posteriormente se enfrió hasta -78 °C, luego se añadió la

lactona **96** (250 mg, 0.64 mmol) disuelta en THF (1.4 mL) durante un periodo de 5 min. La disolución se agitó a esta temperatura durante 30 min y se añadió el complejo oxodiperoxomolibdeno-piridina-HMPA (MoOPH) (554 g, 1.27 mmol). La temperatura se dejó ascender hasta $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo a dicha temperatura durante 50 min. La disolución azul verdosa obtenida se vertió sobre una mezcla de éter (10 mL) y disolución acuosa saturada de NaHSO_3 (10 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 8 mL), se secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica para dar el α -hidroxi-éster **98** (222 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -54.1$ (*c* 1.6, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.30 (m, 12 H), 1.42 (s, 3 H), 1.54 (m, 2 H), 2.61 (dd, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.65 (dd, $J = 4.2, 2.8$ Hz, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 7.40 (m, 3 H), 7.55 (m, 2 H).

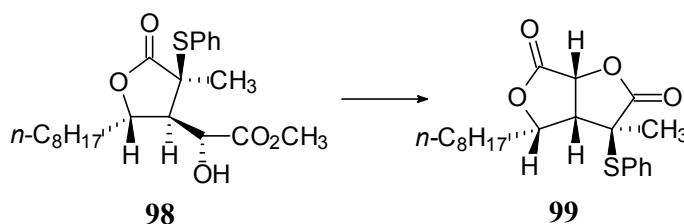
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 22.2 (q), 22.6 (t), 25.5 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 33.9 (t), 53.3 (q), 54.0 (s), 55.7 (d), 67.0 (d), 76.7 (d), 128.4 (s), 128.8 (d), 130.0 (d), 137.7 (d), 174.1 (s), 174.4 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3525, 3025, 2956, 1763, 1260, 1116.

E.M. m/z (intensidad relativa): 408 (M^+) (2), 299 (1), 251 (78), 227 (20), 182 (22), 109 (93).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$ (M^+): 408.1971, obsd.: 408.1981.

Preparación de (3*S*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-3-feniltio-3-metil-4-octil-dihidrofuro-[3,4-*b*]-furan-2,6-diona (**99**).



A una disolución de la lactona **98** (160 mg, 0.39 mmol) en tolueno seco (3.9 mL, 0.1 M) se añadió una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico. La reacción se sometió a reflujo durante 72 h. Entonces, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose la *bis*-lactona **99** como un aceite (123 mg, 83% de rendimiento) y el α -hidroxi éster de partida **98** (19 mg, 12%).

Compuesto **99**:

$[\alpha]_D^{25} -27.3$ (c 1.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.29 (m, 12 H), 1.55 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 3.31 (dd, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.44 (m, 3 H), 7.55 (m, 2 H).

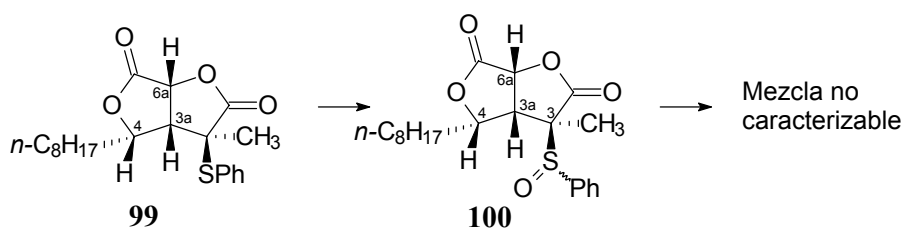
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 20.9 (q), 22.6 (t), 26.8 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 30.3 (t), 31.8 (t), 47.6 (d), 52.6 (s), 73.9 (d), 80.3 (d), 129.0 (s), 129.5 (d), 130.5 (d), 136.9 (d), 170.2 (s), 175.4 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2928, 2856, 1792, 1281, 1210, 1088.

E.M. m/z (intensidad relativa): 376 (M^+) (3), 182 (3), 109 (82), 55 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$ (M^+): 376.1708, obsd.: 376.1700.

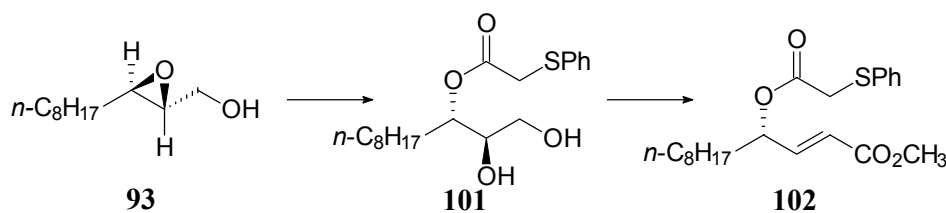
Proceso general de eliminación térmica del grupo feniltio. Oxidación y Pirólisis de **99**.



A una disolución de **99** (100 mg, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2.7 mL) se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (66 mg, 0.27 mmol) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, la reacción se paró añadiendo fluoruro de potasio (62 mg, 1.06 mmol) y se agitó vigorosamente durante 0.5 h. La mezcla se filtró a través de una delgada capa de Celite y se lavó con éter (3 x 10 mL). La disolución resultante se concentró y el crudo obtenido de sulfóxidos **100** (100 mg) se utilizó sin previa purificación.

Una disolución de la mezcla de sulfóxidos **100** (0.1 mg, 0.25 mmol) en tolueno seco (2.5 mL, 0.1 M) se sometió a reflujo (110 °C) durante 1 h. Después de este periodo, la cromatografía en capa fina mostró la formación de una mezcla no caracterizable de compuestos.

Preparación del (4*S*)-4-[2-feniltio-acetiloxi]-dodec-2(*E*)-enoato de metilo (**102**).



El proceso utilizado para la obtención del compuesto **95** se aplicó al (2*R*,3*R*)-2,3-epoxi-1-undecanol (**93**) en una escala de 250 mg (1.34 mmol), utilizando el ácido feniltioacético (271 mg, 1.61 mmol), obteniéndose el éster **102** (376 mg, 74% de rendimiento desde el epóxido), como una mezcla de isómeros *E* : *Z*, 20 : 1.

$[\alpha]_D^{25} -5.4$ (*c* 0.56, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.23 (m, 12 H), 1.60 (m, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 5.38 (m, 1 H), 5.91 (dd, *J* = 15.7, 1.4 Hz, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 15.7, 5.4 Hz, 1 H), 7.27 (m, 3 H), 7.42 (m, 2 H).

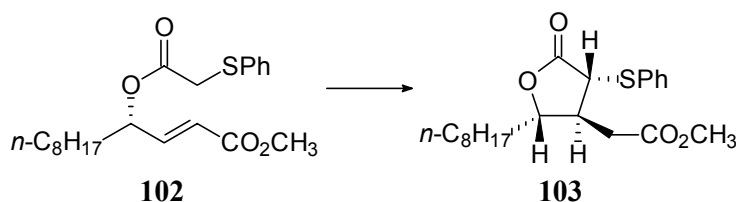
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 22.6 (t), 24.9 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 29.6 (t), 31.8 (t), 33.7 (t), 36.7 (t), 51.6 (q), 73.6 (d), 121.4 (d), 127.1 (d), 129.0 (d), 130.1 (d), 134.6 (s), 145.0 (d), 166.3 (s), 168.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2955, 2928, 2856, 1724, 1439, 1263, 1128, 1092.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 378 (M)⁺ (5), 211 (18), 168 (11), 123 (100), 55 (40).

Análisis Elemental: calc. para C₂₁H₃₀O₄S: C, 66.63; H, 7.99; S, 8.45. obsd.: C, 66.51; H, 8.01; S, 8.43.

Preparación del (2*S*,3*S*,4*R*)-[4-feniltio-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (103**).**



El proceso de ciclación empleado en la obtención del compuesto **96** se aplicó al producto **102** en una escala de 0.3 g (0.8 mmol), la reacción se llevó a cabo a -78 °C y concluyó a las 4 h, obteniéndose **103** (285 mg, 95% de rendimiento) como un aceite.

$[\alpha]_D^{25} -6.2$ (*c* 0.68, CHCl₃).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.23 (m, 12 H), 1.59 (m, 2 H), 2.39 (m, 1 H), 2.60 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.73 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.58 (m, 2 H).

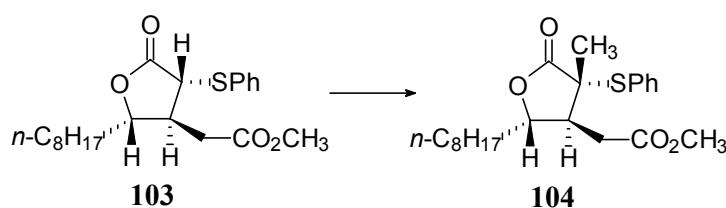
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 22.6 (t), 25.0 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 33.9 (t), 34.7 (t), 42.9 (d), 51.4 (d), 52.0 (q), 82.5 (d), 128.9 (d), 129.2 (d), 133.1 (s), 134.3 (d), 171.1 (s), 173.7 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 2956, 2929, 2856, 1770, 1736, 1439, 1262, 1179.

E.M. m/z (intensidad relativa): 378 (M^+ (75), 304 (14), 211 (13), 109 (100).

Análisis Elemental: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}$: C, 66.63; H, 7.99; S, 8.45. obsd.: C, 66.51; H, 8.01; S, 8.43.

Preparación del (2*S*,3*S*,4*R*)-[4-feniltio-4-metil-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (**104**).



A una disolución de hexametildisilazano (0.3 mL, 1.4 mmol) en THF : HMPA (4 : 1, 4 mL : 1 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió *n*-butil litio (0.8 mL, 1.6 M en *n*-hexano, 1.32 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, y posteriormente se enfrió hasta -90 °C, luego se añadió la lactona **103** (250 mg, 0.66 mmol) disuelta en THF : HMPA (4 : 1, 1.3 mL : 0.3 mL) durante un periodo de 5 min. La disolución se agitó a esta temperatura durante 15 min y se añadió yodometano (82 μL , 1.32 mmol). Después de la adición, la reacción se mantuvo con agitación a esta temperatura durante 4 h. Entonces, la reacción se vertió sobre una disolución de ácido clorhídrico al 5 % (25 mL), hielo y éter (25 mL) y se agitó vigorosamente. Después de 5 min, la mezcla se extrajo con éter (2 x 15 mL) y el combinado orgánico se lavó con disoluciones acuosas de bicarbonato sódico (15 mL) y cloruro sódico (15 mL), se secó y concentró. La purificación a través de una columna cromatográfica nos conduce a la obtención de la α -metil- γ -butirolactona **104** (238 mg, 92% de rendimiento) como un aceite.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -26.3$ (c 3.61, CHCl_3).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.23 (m, 12 H), 1.37 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 2.29 (m, 1 H), 2.60 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 4.02 (m, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.58 (m, 2 H).

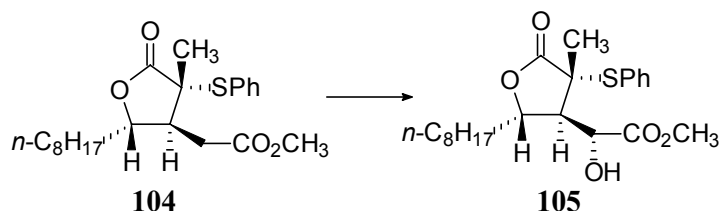
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 18.2 (q), 22.6 (t), 24.6 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 32.1 (t), 33.1 (t), 43.8 (d), 52.0 (q), 55.7 (s), 81.4 (d), 129.0 (d), 129.5 (s), 129.9 (d), 137.1 (d), 171.6 (s), 176.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2955, 2929, 2857, 1767, 1737, 1439, 1231, 1103.

E.M. m/z (intensidad relativa): 392 (M)⁺ (48), 283 (100), 251 (78), 110 (37).

E.M.A.R. calc. para C₂₂H₃₂O₄S (M)⁺: 392.2021, obsd.: 392.2027.

Preparación del 2-[(2*R*)-hidroxi]-2-[(2*S*,3*S*,4*R*)-4-feniltio-4-metil-2-octil-5-oxotetrahidrofuran-3-il]-acetato de metilo (105).



El proceso general de hidroxilación empleado en la obtención de **98**, se aplicó a **104** en una escala de 0.2 mg (0.51 mmol) a -50 °C por 2 h, dando **105** (162 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite.

[α]_D²⁵ -29.4 (*c* 1.97, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.22 (m, 12 H), 1.39 (m, 2 H), 1.55 (s, 3 H), 2.59 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 2.99 (s. a., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.4 (m, 1 H), 4.48 (s. a., 1 H), 7.39 (m, 3 H), 7.55 (m, 2 H).

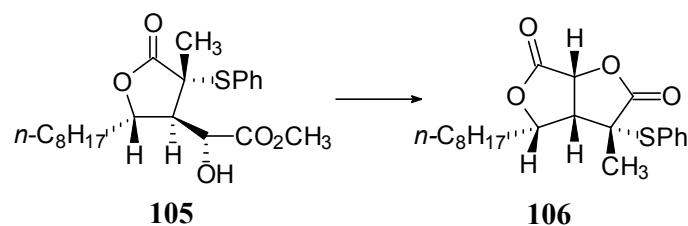
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 14.1 (q), 19.4 (q), 22.6 (t), 24.6 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 34.1 (t), 50.1 (d), 53.1 (q), 54.5 (s), 67.6 (d), 76.7 (d), 128.9 (d), 130.0 (d), 136.9 (s), 137.1 (d), 174.4 (s), 176.1 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3525, 3025, 2956, 1763, 1260, 1116.

E.M. m/z (intensidad relativa): 408 (M)⁺ (2), 299 (1), 251 (78), 227 (20), 182 (22), 109 (93).

E.M.A.R. calc. para C₂₂H₃₂O₅S (M)⁺: 408.1971, obsd.: 408.1981.

Preparación de (3*R*,3*aR*,4*S*,6*aR*)-3-feniltio-3-metil-4-octil-dihidrofuro-[3,4-*b*]-furan-2,6-diona (106).



El proceso empleado en la obtención de **99** se realizó sobre el compuesto **105** en una escala de 150 mg (0.37 mmol) durante un periodo de 72 h, obteniéndose **106** (105 mg, 76% de rendimiento) como un aceite y recuperándose parte del producto de partida **105** (30 mg, 15%).

Compuesto **106**:

$[\alpha]_D^{25} +21.1$ (*c* 1.75, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.30 (m, 12 H), 1.60 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 3.33 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1 H), 4.69 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 4.9 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.47 (m, 2 H).

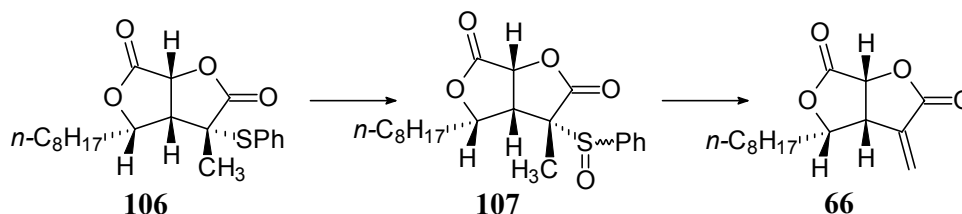
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 22.6 (t), 23.5 (q), 26.6 (t), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 29.8 (t), 31.8 (t), 51.8 (s), 53.1 (d), 73.6 (d), 78.9 (d), 127.6 (s), 129.0 (d), 130.7 (d), 137.9 (d), 170.5 (s), 172.4 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2928, 2856, 1792, 1281, 1210, 1168, 1088.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 376 (M)⁺ (3), 182 (3), 109 (82), 55 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₁H₂₈O₄S (M)⁺: 376.1708, obsd.: 376.1700.

Preparación del (–)-isoavenaciolido (**66**).



El proceso general de oxidación y eliminación térmica usado sobre **99** se aplicó a **106** en una escala de 100 mg (0.27 mmol), obteniéndose el (–)-isoavenaciolido (**66**) (60 mg, 85% de rendimiento), como un sólido: p. f. 126 - 127 °C.

$[\alpha]_D^{25} -154^\circ$ (c 1.1, EtOH) [lit.²⁰ p. f. 128 - 129 °C, $[\alpha]_D^{25} -155.8^\circ$ (c 0.5, EtOH)].

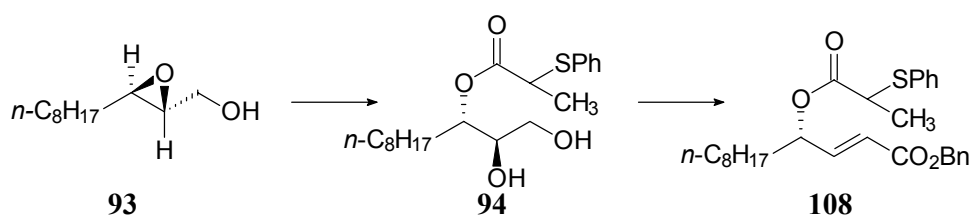
¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.27 (m, 12 H), 1.61 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 5.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 22.6 (t), 26.0 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.7 (t), 32.4 (t), 41.7 (d), 74.6 (d), 80.3 (d), 128.8 (t), 130.8 (s), 167.7 (s), 169.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2956, 2929, 2857, 1788, 1294, 1208, 1103, 1066.

E.M. m/z (intensidad relativa): 267 (M + 1)⁺ (5), 191 (15), 124 (21), 96 (100).

Preparación del (4*S*)-4-[(2*R*)- y (2*S*)-2-feniltio-propioniloxi]-dodec-2(*E*)-enoato de bencilo (108).



El proceso general empleado para la obtención del compuesto **95** se aplicó al producto (2*R*,3*R*)-2,3-epoxi-1-undecanol (**93**) en una escala de 550 mg (2.95 mmol) usando el ácido 2-feniltio propiónico (646 mg, 3.55 mmol) para la reacción de apertura del epóxido y dimetilfosfonoacetato de bencilo (1.1 mL, 5.32 mmol) para la reacción de Wittig, obteniéndose los ésteres **108** (982 mg, 71% de rendimiento desde el epóxido, relación *E* : *Z*, 20 : 1).

Compuesto **108 E**:

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.26 (m, 12 H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 3.83 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 5.40 (ddd, J = 6.4, 6.4, 1.4 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J = 15.7, 1.4 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 15.7, 5.3 Hz, 1 H), 7.31 (m, 3 H), 7.38 (m, 5 H), 7.43 (m, 2 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 17.4 (q), 22.6 (t), 24.7 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 33.7 (t), 45.2 (d), 66.4 (t), 73.2 (d), 121.3 (d), 127.9 (s), 128.0 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 128.9 (d), 132.6 (d), 132.8 (d), 135.4 (s), 145.6 (d), 165.7 (s), 171.7 (s).

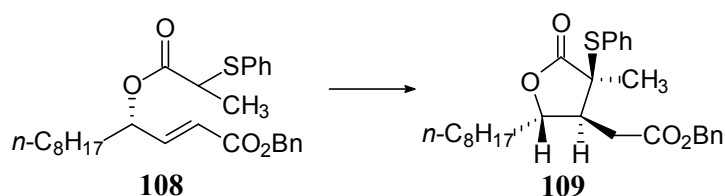
IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3024, 2931, 2857, 1720, 1455, 1277, 1164.

E.M. m/z (intensidad relativa): 468 (M)⁺ (1), 392 (5), 180 (14), 137 (100), 91 (97).

E.M.A.R. calc. para C₂₈H₃₆O₄S (M)⁺: 468.2334, obsd.: 468.2336.

20.- (a) Burke, S. D.; Pacofsky, G. J.; Piscopio, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3345. (b) Burke, S. D.;

Preparación del (2*S*,3*S*,4*S*)-[4-feniltio-4-metil-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de bencilo (109).



El proceso general de ciclación que se llevó a cabo para la obtención de **96** se aplicó a **108** en una escala de 940 mg (2.01 mmol), la reacción se llevó a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y concluyó a las 4 h, obteniéndose **109** (855 mg, 91% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} -45.9$ (c 2.87, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.26 (m, 12 H), 1.37 (s, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 2.55 (dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 1 H), 2.68 (ddd, $J = 6.6, 6.0, 3.8$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J = 16.2, 6.0$ Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 5.17 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 7.31 (m, 3 H), 7.49 (m, 5 H), 7.52 (m, 2 H).

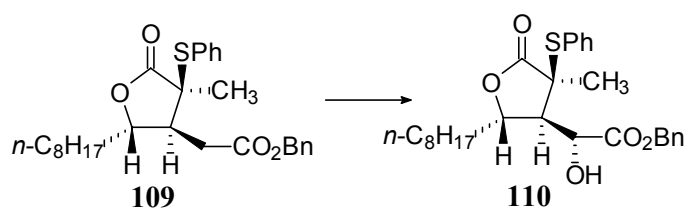
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 22.0 (q), 22.1 (t), 25.6 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 31.6 (t), 31.8 (t), 33.1 (t), 49.2 (d), 54.9 (s), 66.9 (t), 81.4 (d), 128.1 (s), 128.4 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 128.9 (d), 130.1 (d), 135.4 (s), 137.5 (d), 171.1 (s), 174.9 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3018, 2929, 2856, 1765, 1735, 1456, 1286, 1226, 1171, 1109.

E.M. m/z (intensidad relativa): 468 (M^+) (2), 359 (1), 163 (14), 109 (53), 91 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$ (M^+): 468.2334, obsd.: 468.2341.

Preparación del 2-[(2*R*)-hidroxi]-2-[(2*S*,3*S*,4*S*)-4-feniltio-4-metil-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de bencilo (110).



El proceso general de hidroxilación empleado en la obtención de **98**, se aplicó a **109** en una escala de 825 mg (1.76 mmol) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h, dando el α -hidroxi lactona **110** (648 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite.

$[\alpha]_D^{25} -42.1$ (c 1.9, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.32 (m, 12 H), 1.41 (s, 3 H), 1.48 (m, 2 H), 2.57 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1 H), 3.19 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 4.3, 2.8$ Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 5.19 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 7.32 (m, 3 H), 7.40 (m, 5 H), 7.52 (m, 2 H).

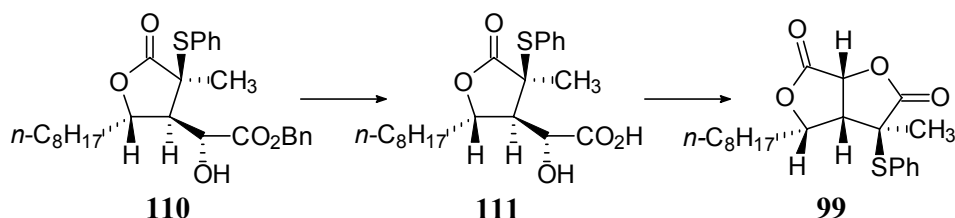
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 22.2 (q), 22.7 (t), 25.6 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.4 (t), 31.8 (t), 33.9 (t), 53.9 (s), 55.8 (d), 67.1 (d), 68.3 (t), 76.7 (d), 127.5 (s), 128.5 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 130.0 (d), 134.4 (s), 137.7 (d), 173.6 (s), 174.3 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3524, 3018, 2927, 1762, 1261, 1231, 1114, 1004.

E.M. m/z (intensidad relativa): 485 ($M + 1$)⁺ (2), 393 (2), 375 (1), 303 (7), 91 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{S}$ ($M + 1$)⁺: 485.2362, obsd.: 485.2367.

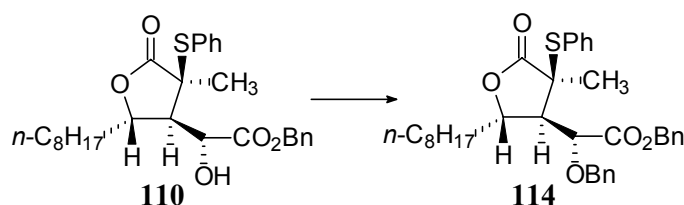
Proceso alternativo para la obtención de **99**.



A una disolución de **110** (0.3 mg, 0.62 mmol) en CH_2Cl_2 seco (12.4 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de argón, se añadió FeCl_3 anhidro (0.2 mg, 1.24 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, hasta que no se detectó material de partida por medio de la cromatografía en capa fina. Entonces, la reacción se paró por adición de agua (15 mL) y se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 y concentró para dar el α -hidroxi-ácido **111**, el cual se usó sin purificar.

A una disolución del crudo **111** en tolueno seco (6.2 mL) se añadió una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico (CSA). La reacción se sometió a reflujo durante 72 h. Después de este periodo el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna, obteniéndose **99** (140 mg, 60% de rendimiento) y recuperando el α -hidroxi-ácido **111** (105 mg, 35%).

Preparación del 2-[(2*R*)-benciloxi]-2-[(2*S*,3*S*,4*S*)-4-feniltio-4-metil-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de bencilo (114**).**



A una suspensión de NaH (22 mg, 80% en aceite mineral, 0.74 mmol) en DMF seca (3.1 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió goteando el compuesto **110** (0.3 mg, 0.62 mmol) en DMF seca (3.1 mL). La reacción se agitó durante 15 min, después de cuyo tiempo se añadió 1.5 equiv. de bromuro de bencilo (110 μ L, 0.93 mmol). La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a dicha temperatura durante 1h. Después de este periodo la cromatografía en capa fina mostró la conversión completa. Entonces, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de ácido clorhídrico al 5% (15 mL), hielo y éter (15 mL), se agitó vigorosamente durante 5 min, se decantó y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 10 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones acuosas saturadas de bicarbonato sódico (30 mL) y de cloruro sódico (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó a través de una columna cromatográfica, obteniéndose **114** (327 mg, 92% de rendimiento) como un aceite.

$[\alpha]_D^{25}$ -11.1 (*c* 3.1, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.23 (m, 12 H), 1.34 (s, 3 H), 1.42 (m, 2 H), 2.61 (dd, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 1 H), 4.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 5.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 5.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 7.39 (m, 15 H).

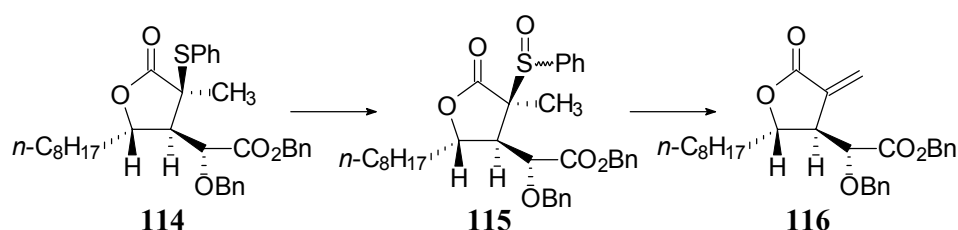
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.1 (q), 22.3 (q), 22.7 (t), 25.6 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 34.3 (t), 53.7 (s), 55.0 (d), 67.3 (t), 72.7 (t), 75.2 (d), 78.5 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.5 (d), 128.6 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 130.1 (d), 135.0 (s), 136.8 (s), 137.2 (s), 137.6 (d), 171.1 (s), 174.5 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3015, 2975, 2928, 1750, 1457, 1396, 1222, 1046.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 483 (M - 91)⁺ (1), 275 (1), 137 (5), 135 (12), 91 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₈H₃₅O₅S (M - 91)⁺: 483.2205, obsd.: 483.2223.

Preparación del 2-[(2*R*)-benciloxi]-2-[(2*S*,3*S*)-4-metilen-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il]-acetato de bencilo (116**).**



El proceso general de eliminación térmica empleado en el compuesto **99** se aplicó a **114** en una escala de 0.3 mg (0.52 mmol), obteniéndose la α -metileno- γ -lactona **116** (233 mg, 96% de rendimiento) como un aceite.

$[\alpha]_D^{25} +58.6$ (c 0.7, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.29 (m, 12 H), 1.42 (m, 2 H), 3.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 4.0 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 4.38 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.71 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 5.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 5.41 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.23 (m, 3 H), 7.32 (m, 2 H), 7.38 (m, 5 H).

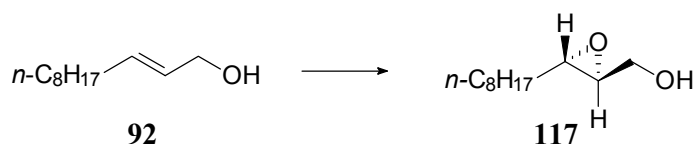
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.1 (q), 22.6 (t), 24.7 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 36.1 (t), 47.0 (d), 67.2 (t), 72.8 (t), 78.7 (d), 78.8 (d), 124.1 (t), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 128.9 (d), 134.9 (s), 135.1 (s), 136.3 (s), 169.5 (s), 170.1 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3031, 2929, 2857, 1756, 1456, 1263, 1120, 1004.

E.M. m/z (intensidad relativa): 300 ($\text{M} - 164$)⁺ (2), 107 (3), 91 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ ($\text{M} - 164$)⁺: 300.2089, obsd.: 300.2080.

Preparación de (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-1-undecanol (**117**).



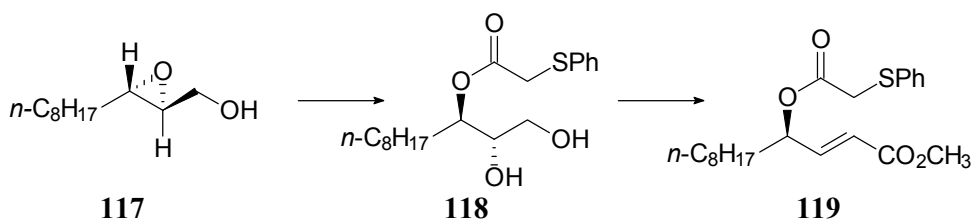
En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, que contenía tamiz molecular de 4Å molido y activado (20% en peso), se adicionó CH_2Cl_2 seco (80 mL). El balón se enfrió a -20 °C y se adicionaron secuencialmente 1.2 equiv. de $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ (3.6 mL, 0.012 mol), 1.4 equiv. de (*R,R*)-(+)-DET (2.4 mL, 0.014 mol) y el undec-2(*E*)-en-1-ol (**92**) (1.7 g, 0.01 mol) en CH_2Cl_2 (20 mL). Se agitó durante 20 min, y se gotearon 1.8 equiv. de hidroperóxido de *terc*-butilo (3.3 mL, 5.5 M en isooctano, 0.018 mol). Después de la adición, la mezcla se mantuvo a dicha

temperatura durante 4 h, entonces se vertió sobre igual volumen de disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (100 mL) y se agitó hasta que ambas fases se aclararan (30 min). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). El combinado orgánico se concentró, el residuo obtenido se diluyó con éter (100 mL) y se trató con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (100 mL), pre-enfriada a 0 °C. Una vez agitada la mezcla, 5-10 min, se separaron las fases, la orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con éter nuevamente (2 x 30 mL). El combinado etéreo se secó sobre MgSO₄, se concentró y el crudo resultante se pasó a través de una columna cromatográfica de gel de sílice, obteniéndose el epóxido **117** (1.68 g, 82% de rendimiento y con un exceso enantiomérico > 95%),¹⁷ como un sólido blanco: p. f. 70 - 72 °C.

Compuesto **117** (enantiómero de **93**):

$[\alpha]_D^{25} -34.0$ (*c* 2.2, CHCl₃).

Preparación del (4*R*)-4-[2-feniltio-acetiloxi]-dodec-2(*E*)-enoato de metilo (**119**).

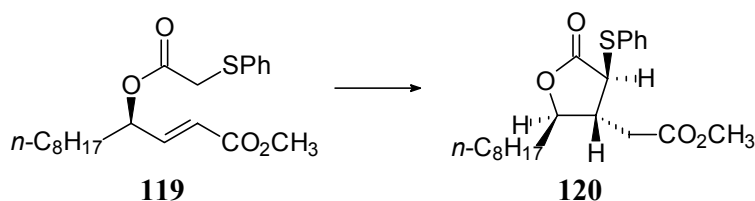


El proceso general empleado para la obtención del producto **102** se aplicó al compuesto (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-1-undecanol (**117**) en una escala de 250 mg (1.1 mmol), obteniéndose el éster **119** (0.3 mg, 74% de rendimiento desde el epóxido, en una relación *E* : *Z*, 20 : 1).

Compuesto **119** *E* (enantiómero de **102** *E*):

$[\alpha]_D^{25} +5.3$ (*c* 1.7, CHCl₃).

Preparación del (2*R*,3*R*,4*S*)-(4-feniltio-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (**120**).

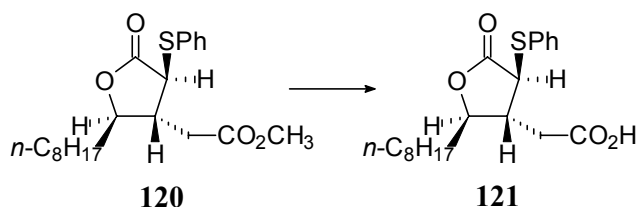


El proceso general de ciclación empleado en la obtención del compuesto **103** se aplicó al producto **119** en una escala de 250 mg (0.66 mmol), la reacción se llevó a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y concluyó a las 4 h, obteniéndose **120** (238 mg, 95% de rendimiento) como un aceite.

Compuesto **120** (enantiómero de **103**):

$[\alpha]_D^{25} +6.1$ (c 1.06, CHCl_3).

Preparación del ácido (2*R*,3*R*,4*S*)-(4-feniltio-2-octil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acético (121**).**



A una disolución de **120** (0.2 mg, 0.53 mmol) en THF : H_2O (4 : 1, 4.2 mL : 1.1 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió hidróxido sódico (85 mg, 2.12 mmol). La reacción fue agitada por 1 h, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró la desaparición del producto de partida, a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico concentrado hasta conseguir un $\text{pH} \approx 1$, se decantó la capa orgánica y la fase acuosa se lavó varias veces con AcOEt (3 x 20 mL). El combinado orgánico se lavó con 50 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO_4 , filtró y se concentró y el crudo obtenido se pasó a través de una columna cromatográfica para dar el ácido **121** (177 mg, 92% de rendimiento) como un aceite.

$[\alpha]_D^{25} +3.3$ (c 3.3, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.22 (m, 12 H), 1.59 (m, 2 H), 2.38 (ddd, $J = 10.2, 7.0, 3.5$ Hz, 1 H), 2.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.76 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.18 (ddd, $J = 8.1, 8.1, 3.5$ Hz, 1 H), 7.32 (m, 3 H), 7.55 (m, 2 H).

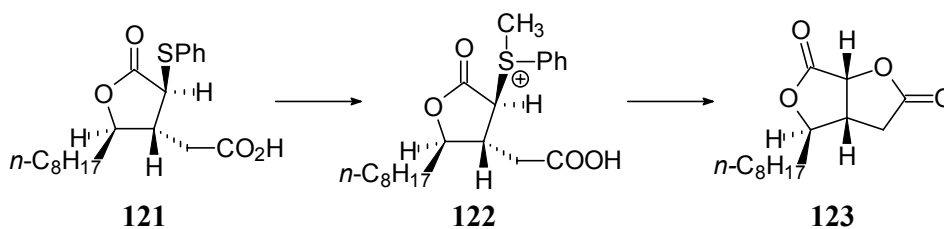
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.0 (q), 22.6 (t), 25.0 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 33.9 (t), 42.5 (d), 51.2 (d), 82.5 (d), 129.2 (d), 131.0 (s), 133.2 (d), 134.4 (d), 173.9 (s), 176.5 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3027, 2929, 2857, 1768, 1715, 1440, 1230, 1184, 980.

E.M. m/z (intensidad relativa): 364 (M^+) (52), 319 (2), 238 (7), 109 (99).

Análisis Elemental: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$: C, 65.90; H, 7.75; S, 8.78. obsd.: C, 65.58; H, 8.00; S, 8.43.

Preparación de (3a*S*,4*R*,6a*R*) 4-octil-dihidrofuro-[3,4-*b*]-furan-2,6-diona (123).



A una disolución de la lactona **121** (150 mg, 0.41 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ : CH₃NO₂ (1 : 1, 2.1 mL : 2.1 mL) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (61 mg, 0.41 mmol) a -5 °C. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se dejó agitando por 1 h. Entonces el disolvente se concentró a vacío a 0 °C y el crudo de la sal de sulfonio **122** se disolvió en DMF (8.2 mL, 0.05 M). La disolución se enfrió a -45 °C y se le añadió 1 equiv. *tert*-butoxido de potasio (50 mg, 0.41 mmol). La reacción se dejó que alcanzara los 0 °C y se agitó por 1 h. La mezcla resultante se vertió sobre éter (20 mL) y se lavó con disolución saturada de NH₄Cl (25 mL), se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica para dar **123** (90 mg, 86 % de rendimiento), como un aceite.

$[\alpha]_D^{25}$ -2.45 (*c* 1.96, CHCl₃).

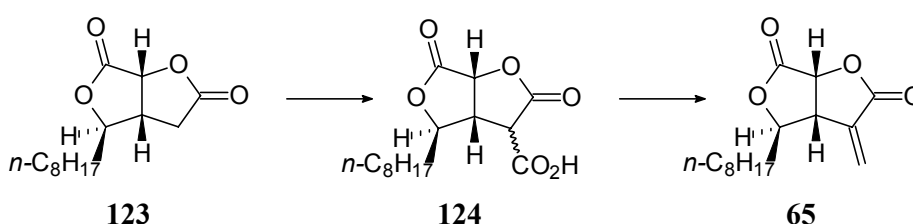
¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.27 (m, 12 H), 1.69 (m, 2 H), 2.54 (dd, *J* = 18.1, 3.8 Hz, 1 H), 2.93 (dd, *J* = 18.1, 9.4 Hz, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 5.0 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 13.9 (q), 22.5 (t), 24.8 (t), 29.0 (t), 29.1 (t), 29.2 (t), 31.6 (t), 32.6 (t), 35.1 (t), 39.9 (d), 77.2 (d), 85.1 (d), 170.4 (s), 174.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2956, 2929, 2858, 1795, 1782, 1243, 1146, 1071.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 355 (M + 1)⁺ (18), 212 (3), 197 (2), 113 (28), 55 (100).

Preparación del (-)-avenaciolido (65).



A una disolución de **123** (75 mg, 0.29 mmol) en DMF seca (1.5 mL, 0.2 M) se añadió una disolución 2 M de carbonato de metil metoximagnesio (0.8 mL, 1.53 mmol) en DMF y la mezcla se calentó, bajo atmósfera de argón, a 120 °C por 5 h, hasta que la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. La mezcla resultante se vertió sobre una disolución de ácido clorhídrico 6 N (10 mL), hielo y éter (10 mL) y se agitó hasta que todo el precipitado se disolvió. La fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), posteriormente se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida y por debajo de 30 °C, para obtener de esta forma el ácido *bis*-lactona **124**, que se empleó en la siguiente reacción sin purificación.

El crudo del ácido *bis*-lactona **124** se trató con 5 mL/mmol de compuesto de una disolución preparada a partir de: 4 mL de ácido acético, 2.9 mL de 37% formaldehído en agua, 1 mL de dietilamina, y 105 mg de NaOAc. Se agitó vigorosamente bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 h, hasta que la evolución de CO₂ cesó. La mezcla resultante se vertió sobre agua (10 mL) y éter (10 mL). La fase etérea se lavó con disoluciones acuosas saturadas de bicarbonato sódico (10 mL) y cloruro sódico (10 mL), se secó, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica dando (–)-avenaciolido (**65**) (53 mg, 68% de rendimiento), como un sólido blanco: p. f. 49 - 50 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -41.1^{\circ}$ (*c* 1.1, EtOH) [lit.,²⁰ p. f. 51 - 52 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -39.7^{\circ}$ (*c* 1.28, EtOH)].

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.28 (m, 12 H), 1.80 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 4.43 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 4.0 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H).

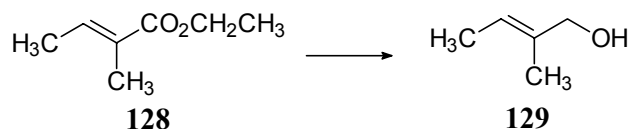
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 14.0 (q), 22.6 (t), 24.8 (t), 29.1 (t), 29.3 (t), 29.6 (t), 31.8 (t), 36.0 (t), 44.2 (d), 74.2 (d), 85.1 (d), 126.2 (t), 134.6 (s), 167.4 (s), 169.6 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2956, 2929, 2857, 1788, 1294, 1208, 1103, 1066.

E.M. m/z (intensidad relativa): 267 (M + 1)⁺ (3), 191 (6), 124 (23), 96 (100).

2.8.- Síntesis del grandisol y fraganol.

Preparación de 2-metil-2(*E*)-buten-1-ol (**129**).



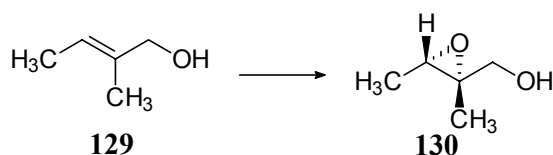
A una disolución de LiAlH_4 (102 mL, 0.102 mol, 1 M en éter) en éter (600 mL), a 0 °C fue añadido lentamente AlCl_3 (4.5 g, 0.034 mol). Después de completada la adición la mezcla fue agitada por un periodo de 15 min y el tiglato de etilo (**128**) (25 g, 0.195 mol) disuelto en éter (50 mL) fue añadido gota a gota. La reacción fue agitada por 30 min, después de dicho tiempo, la cromatografía en capa fina mostró el final de la misma. La reacción se paró añadiendo secuencialmente, agua (3.9 mL), disolución acuosa de hidróxido sódico (15% en peso, 3.9 mL) y agua (11.7 mL), se diluyó con éter (300 mL) y se añadió MgSO_4 anhidro para secar. La mezcla fue filtrada a través de una capa fina de Celite y lavada con éter (3 x 100 mL). La disolución resultante fue concentrada y el crudo obtenido se purificó por destilación (p. e. 133 - 135 °C) dando el alcohol **129** como un aceite incoloro (13.6 g, 81% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 2.86 (s. a., 1 H), 3.69 (s, 2 H), 5.41 (q, $J = 5.4$ Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 12.8 (q), 13.1 (q), 68.4 (t), 120.0 (d), 135.3 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3611, 3435, 3017, 2920, 1453, 1385, 995.

Preparación de (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-2-metil-1-butanol (**130**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, que contenía tamiz molecular de 4Å molido y activado (20% en peso), se adicionó CH_2Cl_2 seco (600 mL). El balón se enfrió a -20 °C y se adicionaron secuencialmente 0.1 equiv. de $\text{Ti}(\text{OPr-}i)_4$ (4.7 mL, 0.0157 mol), 0.12 equiv. de (*R,R*)-(+)-tartrato de diisopropilo (4.3 mL, 0.0188 mol) y el 2-metil-2(*E*)-buten-1-ol **129** (13.5 g, 0.157 mol) disuelto en CH_2Cl_2 (30 mL). Se agitó durante 25 min, y se enfrió a -78 °C. Después

de 10 min se gotearon 1.8 equiv. de hidroperóxido de *terc*-butilo (39.2 mL, 7.2 M en isoctano, 0.283 mol). Después de la adición, la mezcla se mantuvo a dicha temperatura durante 12 h y con cuidado se añadieron 0.8 equivalentes Bu₃P (31.3 mL, 0.1256 mol). La mezcla de reacción fue entonces tratada con 250 mL de una disolución de ácido cítrico monohidratado (3.3 g, 0.01 mol) en acetona : éter (1 : 9). El baño frío se retiró y la mezcla fue agitada por un periodo de 30 min. El combinado orgánico se filtró a través de una delgada capa de Celite y se concentró. El crudo resultante se purificó por destilación (p. e.2.5mm 60 - 65 °C) obteniéndose el epóxido **130** como un aceite incoloro (12 g, 75% de rendimiento, 90% ee por análisis de los ésteres de Mosher¹⁷).

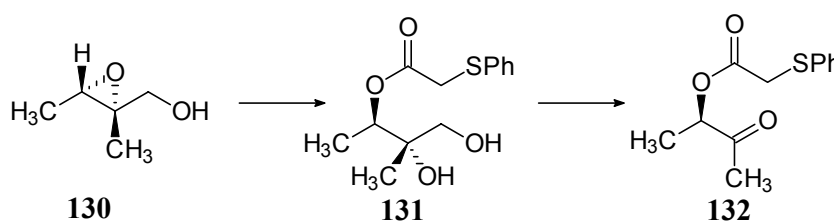
$[\alpha]_D^{25} -19.9$ (*c* 0.68, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.26 (s, 3 H), 1.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 3 H), 2.26 (s. a., 1 H), 3.14 (q, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 13.4 (q), 13.8 (q), 55.9 (d), 60.9 (s), 65.5 (t).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3420, 3000, 2971, 1460, 1380, 1031, 855.

Preparación de feniltio acetato de (1*R*)-1-metil-2-oxo-propilo (**132**).



En un balón seco, bajo atmósfera inerte de argón, se disolvió el (2*S*,3*S*)-2,3-epoxi-2-metil-1-butanol (**130**) (10 g, 0.098 mol) en CH₂Cl₂ seco (980 mL, 0.1 M), se adicionaron 1.2 equiv. del ácido feniltioacético (19.7 g, 0.117 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 15 min y se añadieron 1.1 equiv. de Ti(OP*r*-*i*)₄ (32 mL, 0.108 mol). Después de la adición, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta su finalización (2 h). Entonces se vertió sobre una disolución acuosa de ácido tartárico al 15% (800 mL), y se agitó hasta que ambas fases quedaron claras (30 min). Se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 mL). El combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (300 mL) y cloruro sódico (300 mL). Se secó sobre MgSO₄, se concentró, obteniéndose el diol **131** el cual fue usado sin previa purificación.

A una disolución del crudo anterior en THF : H₂O (5 : 1, 490 mL) a temperatura ambiente, le fueron añadidos 2 equiv. de NaIO₄ (42 g, 0.196 mol) y una cantidad catalítica de

Bu₄NIO₄. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con éter (300 mL) y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (400 mL), se decantó y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de una columna cromatográfica para dar la cetona **132** (22.1 g, 80% de rendimiento desde **130**).

$[\alpha]_D^{25} +22.7$ (*c* 1.45, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 5.08 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.35 (m, 5 H).

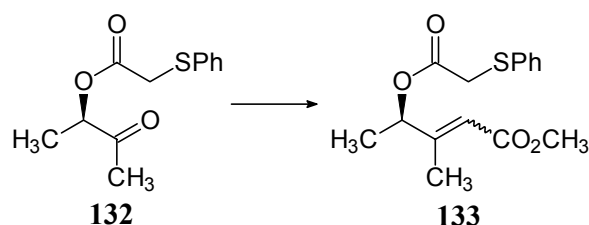
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 15.9 (q), 25.5 (q), 36.3 (t), 75.8 (d), 127.1 (d), 129.1 (d), 130.0 (d), 134.6 (s), 169.1 (s), 179.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2060, 3020, 2939, 1735, 1728, 1358, 1267, 1091, 984.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 240 (M + 2)⁺ (5), 239 (M + 1)⁺ (12), 238 (M)⁺ (71), 150 (72), 123 (100), 109 (63), 77 (68).

E.M.A.R. calc. para C₁₂H₁₄O₃S (M)⁺: 238.0664, obsd.: 238.0663.

Preparación de (4*R*)-4-(feniltio-acetoxi)-3-metil-pent-2-enoato de metilo (**133**).



A una suspensión de tamiz molecular de 4Å (20% en peso), molido y activado, en benceno seco (800 mL), se añadieron 1.15 equiv. de hidruro sódico (3.2 g, 80% en aceite mineral, 0.106 mol), a 0 °C. A la suspensión se adicionó lentamente una disolución de 1.25 equiv. de dimetilfosfonoacetato de metilo (18.7 mL, 0.115 mmol) en benceno (50 mL.). La mezcla se agitó durante 15 min, luego se añadió lentamente la cetona **132** (22 g, 0.092 mol) disuelta en benceno (30 mL) y se agitó durante 2 h. Después de este periodo la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. La reacción se filtró a través de una delgada capa de Celite y se extrajo, lavando con una disolución saturada de cloruro sódico (150 mL), se decantaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). El combinado orgánico se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el éster **133** (20.4 g, 75% rendimiento, relación *E* : *Z*, 2 : 1).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 1.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 3 H), 1.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H), 2.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.69 (s, 6 H), 5.22 (q, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 5.65 (q, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 5.83 (q, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 6.51 (q, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.32 (m, 10 H).

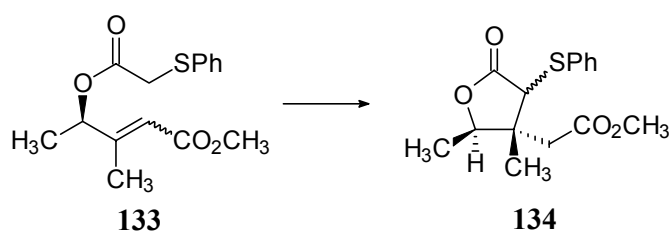
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.9 (q), 18.4 (q), 18.7 (q), 18.9 (q), 36.5 (t), 36.7 (t), 51.0 (q), 51.1 (q), 70.9 (d), 74.8 (d), 115.3 (d), 116.8 (d), 126.9 (d), 127.0 (d), 129.01 (d), 129.9 (d), 130.1 (d), 134.6 (s), 134.9 (s), 156.2 (s), 157.2 (s), 165.7 (s), 166.7 (s), 168.5 (s), 168.6 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3063, 3023, 2953, 1731, 1718, 1440, 1276, 1074.

E.M. m/z (intensidad relativa): 296 ($M + 2$)⁺ (2), 295 ($M + 1$)⁺ (6), 294 (M)⁺ (33), 168 (18), 150 (25), 123 (100), 95 (63).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 294.0926, obsd.: 294.0916.

Preparación de (2*R*,3*R*,4*S*)- y (2*R*,3*R*,4*R*)-(4-feniltio-2,3-dimetil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acetato de metilo (**134**).



A una suspensión de 1.1 equiv. de hidruro sódico (2.24 g, 80% en aceite mineral, 75 mmol) en DMF seca (600 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionó gota a gota el metiléster **133** (20 g, 68 mmol) disuelto en DMF seca (80 mL) a -50 °C. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, y una vez finalizada (4 h), se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (500 mL), hielo y éter (500 mL). Se agitó vigorosamente y, posteriormente, se decantaron las fases, lavando la capa orgánica con disolución saturada de bicarbonato sódico (200 mL) y cloruro sódico (200 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y se purificó a través de una columna cromatográfica obteniéndose las lactonas **134** (19 g, 95% de rendimiento) como dos compuestos epiméricos en el carbono C4 ($S : R$, 4 : 1).

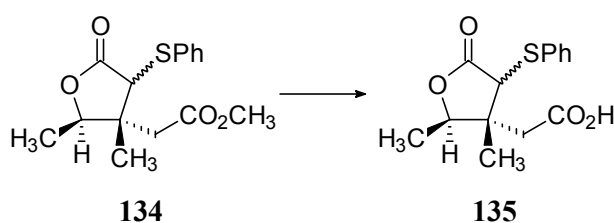
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.08 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 2.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 2.43 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 2.54 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 2.78 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.76 (s, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.47 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.55 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.30 (m, 6 H), 7.58 (m, 4 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 13.7 (q), 13.9 (q), 15.9 (q), 18.6 (q), 37.7 (t), 38.7 (t), 44.7 (s), 45.7 (s), 51.8 (q), 57.1 (d), 57.6 (d), 79.9 (d), 81.1 (d), 127.8 (d), 128.5 (d), 128.9 (d), 129.1 (d), 132.3 (d), 133.9 (d), 133.8 (s), 170.5 (s), 170.6 (s), 174.0 (s).

E.M. m/z (intensidad relativa): 296 ($\text{M} + 2$)⁺ (3), 295 ($\text{M} + 1$)⁺ (7), 294 (M)⁺ (38), 221 (20), 141 (26), 109 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 294.0926, obsd.: 294.0930.

Preparación del ácido (2*R*,3*R*,4*S*)- y (2*R*,3*R*,4*R*)-(4-feniltio-2,3-dimetil-5-oxo-tetrahidrofuran-3-il)-acético (135).



A una disolución de la lactona **134** (15 g, 0.05 mol) en THF : H_2O (4 : 1, 500 mL) se le añadió hidróxido sódico (20.4 g, 0.51 mol). La reacción fue agitada por 1 h, después de cuyo tiempo la cromatografía en capa fina mostró la desaparición del producto de partida, la mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió ácido clorhídrico concentrado hasta conseguir un pH \approx 1, se decantó la capa orgánica y la fase acuosa se lavó varias veces con AcOEt (4 x 150 mL). El combinado orgánico se lavó con 150 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO_4 , filtró y se concentró y el crudo obtenido se pasó a través de una columna cromatográfica para dar el ácido **135** (12.4 g, 87% de rendimiento) como un aceite.

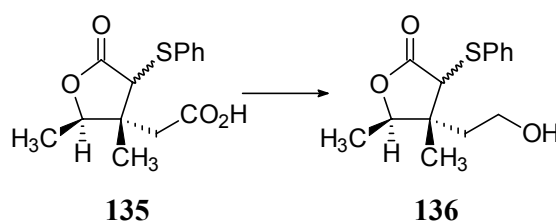
^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.24 (s, 3 H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 2.49 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 2.89 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 4.47 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 13.8 (q), 18.6 (q), 37.7 (t), 44.7 (s), 57.0 (d), 81.2 (d), 128.8 (d), 129.3 (d), 131.5 (s), 133.6 (d), 174.1 (s), 175.7 (s).

E.M. m/z (intensidad relativa): 282 ($\text{M} + 2$)⁺ (3), 281 ($\text{M} + 1$)⁺ (7), 280 (M)⁺ (46), 177 (16), 127 (20), 110 (38), 69 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (M)⁺: 280.0769, obsd.: 280.0763.

Preparación de (3*S*,4*R*,5*R*)- y (3*R*,4*R*,5*R*)-3-feniltio-4-(2-hidroxi-etil)-4,5-dimetil-dihidrofuran-2-ona (136).



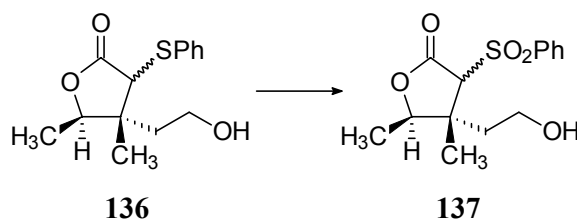
Bajo atmósfera de argón, a una disolución de **135** (12 g, 43 mmol) en THF seco (214 mL, 0.2 M) a 0 °C, se le añadió gota a gota el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 2 M en THF (26 mL, 50 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 6 h hasta que la cromatografía en placa fina mostró el final de la reacción. Entonces la mezcla fue enfriada a 0 °C y se añadió con cuidado CH_3OH (16 mL, 0.43 mol). La disolución resultante se evaporó al vacío y el crudo obtenido se purificó por medio de una cromatografía en columna obteniéndose el alcohol **136** (10.4 g, 91% de rendimiento).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.05 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.64 (s. a., 2 H), 1.79 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 4 H), 3.59 (s, 1 H), 3.77 (dd, $J = 6.3, 6.0$ Hz, 4 H), 3.91 (s, 1 H), 4.45 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.46 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.29 (m, 6 H), 7.61 (m, 4 H).

E.M. m/z (intensidad relativa): 268 ($\text{M} + 2$)⁺ (8), 267 ($\text{M} + 1$)⁺ (23), 266 (M)⁺ (100), 221 (82), 177 (58), 135 (36), 109 (75), 69 (49).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ (M)⁺: 266.0977, obsd.: 266.0978.

Preparación de (3*S*,4*R*,5*R*)- y (3*R*,4*R*,5*R*)-3-bencenesulfonil-4-(2-hidroxi-etil)-4,5-dimetil-dihidrofuran-2-ona (137**).**



A una disolución de la lactona **136** (10 g, 0.037 mol) en CH_3OH (125 mL, 0.3 M) a 0 °C, se añadieron 1.5 equiv. de una disolución acuosa (112 mL, 0.5 M) de Oxone[®] [$2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (34.7 g, 0.056 mol)]. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 4 h. En este periodo la reacción había concluido. Entonces se disolvió en AcOEt (250 mL), se lavó con agua (150 mL) y una disolución saturada de cloruro sódico (150 mL). La capa

orgánica se decantó, se secó sobre MgSO_4 , filtró, concentró y, a continuación se pasó a través de una columna cromatográfica, obteniéndose la lactona **137** (10.4 g, 93% de rendimiento) como dos compuestos epiméricos en el carbono 3 (*S*:*R*, 1:1).

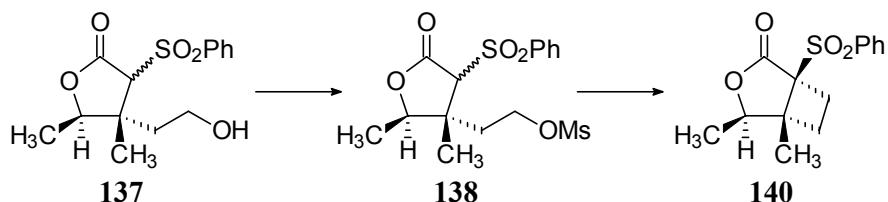
$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 1.17 (s, 3 H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 1.43 (s, 3 H), 1.68 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.91 (s. a., 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.85 (s, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 4.48 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 5.01 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.62 (m, 6 H), 7.85 (m, 2 H), 8.06 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 12.9 (q), 13.1 (q), 17.0 (q), 18.9 (q), 32.9 (t), 37.2 (t), 47.4 (s), 47.5 (s), 58.6 (t), 58.7 (t), 69.5 (d), 74.1 (d), 79.9 (d), 83.1 (d), 128.8 (d), 129.0 (d), 129.1 (d), 134.1 (d), 134.7 (d), 137.3 (s), 139.6 (s), 167.5 (s), 167.8 (s).

E.M. m/z (intensidad relativa): 299 ($M + 1$)⁺ (1), 253 (12), 234 (22), 189 (59), 113 (86), 77 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}$ ($M + 1$)⁺: 299.0953, obsd.: 299.0966.

Preparación de (1*S*,4*R*,5*R*)-1-bencenesulfonil-4,5-dimetil-3-oxa-biciclo-[3.2.0]-heptan-2-ona (140).



A una disolución del alcohol **137** (10 g, 0.033) en CH_2Cl_2 seco (330 mL, 0.1 M), bajo atmósfera de argón, se añadieron 1.2 equiv. de Et_3N (5.6 mL, 0.04 mol) a -20 °C. Después de 15 min de agitación, se goteó lentamente 1 equiv. de cloruro de metanosulfonilo (2.6 mL, 0.033 mol) y se continuó la agitación hasta que la cromatografía en placa fina mostró el final de la reacción (20 min). Entonces la mezcla de reacción se vertió en hielo y agua, y se extrajo con éter (3 x 100 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró para obtener el mesilato **138**, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin previa purificación.

El mesilato **138** se disolvió en DMF seco (335 mL, 0.1 M) bajo argón, y NaH (1.2 g, 80% en aceite mineral, 0.04 mol) se agregó a 0 °C, con agitación. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se continuó la agitación hasta que la cromatografía en placa fina mostró el final de la reacción (4 h). La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (200 mL), hielo y el éter (200 mL) y se agitó vigorosamente. Después de 10 min, la

mezcla se extrajo con éter (2 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disoluciones acuosas saturadas de bicarbonato sódico (100 mL) y de cloruro sódico (100 mL), se secó y concentró. El crudo obtenido se purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose **140** (7.05 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco: p. f. 201 - 203 °C.

$[\alpha]_D^{25} +25.7$ (*c* 2.26, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.01 (m, 1 H), 2.10 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 4.38 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.85 (m, 2 H).

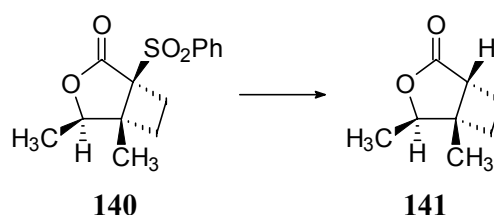
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 16.9 (q), 17.8 (q), 25.7 (t), 30.1 (t), 52.3 (s), 68.2 (s), 84.3 (d), 129.2 (d), 130.3 (d), 134.7 (d), 137.3 (s), 172.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3072, 3024, 2939, 1766, 1321, 1219, 1087.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 281 (M + 1)⁺ (1), 253 (M - C₂H₅)⁺ (2), 139 (M - SO₂Ph)⁺ (100), 93 (30), 77 (78).

E.M.A.R. calc. para C₁₄H₁₇O₄S (M + 1)⁺: 281.0848, obsd.: 281.0833.

Preparación de (1*R*,4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-3-oxa-biciclo-[3.2.0]-heptan-2-ona (**141**).



A una disolución de la sulfona **140** (1 g, 3.6 mmol) y Na₂HPO₄ anhidro (2.03 g, 14.4 mmol) en THF : CH₃OH, 1 : 1 (71 mL, 0.05 M), a esto se le añadió amalgama de sodio Na(Hg) al 6% (5.4 g) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente hasta que la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción (1 h), entonces se vertió sobre agua (50 mL) y se extrajo con éter (3 x 50 mL). La disolución resultante fue secada sobre MgSO₄, concentrada y el crudo obtenido fue purificado por medio de una columna cromatográfica, para obtener el compuesto **141** (460 mg, 92% de rendimiento) como único producto.

$[\alpha]_D^{25} -30.5$ (*c* 0.44, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 4.44 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H).

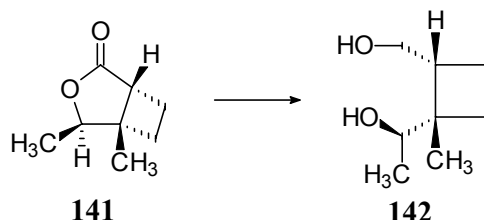
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 17.7 (q), 18.3 (q), 20.8 (t), 32.0 (t), 42.9 (d), 44.3 (s), 84.6 (d), 180.1 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2925, 2850, 1751, 1460, 1334, 1170, 1048.

E.M. m/z (intensidad relativa): 140 (M)⁺ (6), 113 (34), 81 (38), 69 (100), 67 (58).

E.M.A.R. calc. para C₈H₁₂O₂ (M)⁺: 140.0837, obsd.: 140.0834.

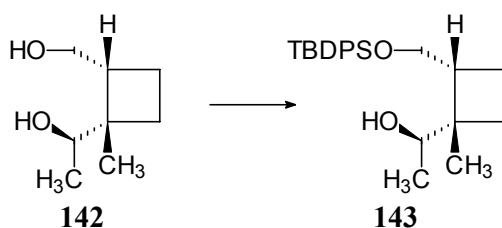
Preparación de (1R)-1-[(2R)-2-hidroximetil-(1S)-1-metil-ciclobutil]-etanol (142).



A una suspensión de LiAlH₄ (146 mg, 3.85 mmol) en THF seco (30 mL) fue añadido lentamente el bicyclo **141** (450 mg, 3.21 mmol) en THF seco (2 mL) a 0 °C. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se paró la reacción añadiendo secuencialmente agua (146 µL), disolución acuosa de hidróxido sódico (15% en peso, 146 µL) y agua (440 µL). Se agitó durante 1 h, entonces se diluyó en éter (30 mL) y se le añadió MgSO₄ y se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró a través de una delgada capa de Celite y se lavó varias veces con éter (3 x 30 mL). La disolución resultante se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en silica-gel, para dar **142** (461 mg, 97% de rendimiento).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.30 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.98 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 3.56 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1 H), 3.63 (s. a., 2 H), 3.86 (dd, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1 H), 4.14 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H).

Preparación de (1R)-1-[(2R)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi-metil)-(1S)-1-metil-ciclobutil]-etanol (143).



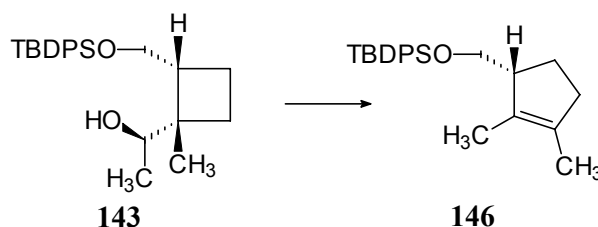
A una disolución del diol **142** (450 mg, 3.13 mmol) en CH_2Cl_2 seco (31.3 mL, 0.1 M) se adicionó imidazol (250 mg, 3.65 mmol), a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 min. de agitación se goteó el cloruro de *tert*-butildifenilsililo (810 μL , 3.13 mmol) a 0 °C. La reacción se permitió alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). El combinado orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró, se concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose el compuesto **143** (1.04 g, 90% de rendimiento).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 1.06 (s, 9 H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.15 (m, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 3.54 (dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1 H), 3.98 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1 H), 4.24 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 4.29 (s. a., 1 H), 7.45 (m, 6 H), 7.70 (m, 4 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 15.3 (q), 16.6 (t), 19.0 (s), 20.9 (q), 26.7 (q), 28.4 (t), 44.5 (s), 45.3 (d), 65.3 (t), 69.4 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 129.9 (d), 132.8 (s), 135.5 (d).

E.M. m/z (intensidad relativa): 383 ($\text{M} + 1$)⁺ (1), 239 (13), 199 (100), 181 (51), 135 (60), 109 (100), 67 (100).

Preparación de *tert*-butil-[(1*R*)-2,3-dimetil-ciclopent-2-enilmetoxi]-difenil-silano (**146**).



A una disolución de **143** (1 g, 2.6 mmol) en piridina seca (26 mL, 0.1 M) fue añadido cloruro de metanosulfonilo (400 μL , 5.2 mmol) a 40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, hasta que se observó el final de la misma por medio de la cromatografía en capa fina. La mezcla se vertió dentro hielo, disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (50 mL) y éter (50 mL) y se agitó vigorosamente, se decantó y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 mL). El combinado orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL) y de cloruro sódico (50 mL), se secó y concentró. El crudo obtenido se purificó por medio de una cromatografía en columna de sílica gel, dando **146** (715 mg, 75% de rendimiento).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +13.8$ (c 2.41, CHCl_3).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.08 (s, 9 H), 1.56 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.75 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 3.55 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1 H), 3.74 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1 H), 7.42 (m, 6 H), 7.70 (m, 4 H).

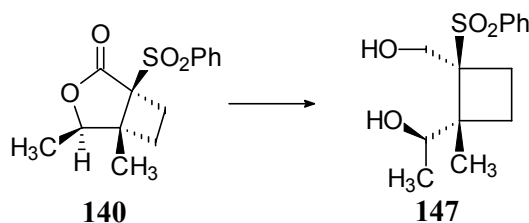
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 12.9 (q), 14.3 (q), 19.7 (s), 26.4 (t), 27.3 (q), 37.2 (t), 52.8 (d), 66.9 (t), 127.9 (d), 129.9 (d), 131.6 (s), 133.4 (s), 134.5 (s), 134.7 (s), 136.0 (d), 136.1 (d).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3075, 3019, 2935, 2860, 1470, 1006.

E.M. m/z (intensidad relativa): 308 (M + 1 - *t*-Bu)⁺ (31), 307 (M - *t*-Bu)⁺ (96), 229 (82), 199 (100), 183 (52), 107 (66), 67 (52).

E.M.A.R. calc. para C₂₀H₂₃OSi (M - *t*-Bu)⁺: 307.1518, obsd.: 307.1532.

Preparación de (1*R*)-1-[(2*S*)-2-bencenosulfonil-2-hidroxi-metil-(1*R*)-1-metil-ciclobutil]-etanol (147).



La reducción con LiAlH₄ llevada a cabo para la obtención de **142** fue aplicada a **140** en una escala de 6 g (0.021 mol), obteniéndose **147** (5.78 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco: p. f. 147 - 149 °C.

[α]²⁵_D -29.0 (*c* 1.35, CHCl₃).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.46 (ddd, *J* = 12.0, 8.4, 3.8 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.73 (m, 2 H), 2.76 (ddd, *J* = 12.0, 9.6, 9.6 Hz, 1 H), 3.25 (s. a., 1 H), 3.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 4.01 (s. a., 1 H), 4.10 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.65 (m, 1 H), 7.9 (m, 2 H).

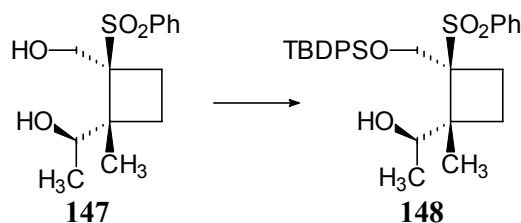
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 16.0 (q), 16.4 (q), 23.5 (t), 28.0 (t), 51.7 (s), 63.1 (t), 71.3 (d), 71.6 (s), 129.4 (d), 129.5 (d), 134.1 (d), 138.3 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3491, 3406, 3032, 2985, 2872, 1448, 1298, 1037.

E.M. m/z (intensidad relativa): 285 (M + 1)⁺ (1), 239 (M - C₂H₅O)⁺ (3), 143 (M - SO₂Ph)⁺ (46), 125 (96), 81 (96).

E.M.A.R. calc. para C₁₄H₁₇O₃S (M - H₃O)⁺: 265.0898, obsd.: 265.0908.

Preparación de (1*R*)-1-[(2*S*)-2-bencenosulfonil-2-(*tert*-butildifenilsililoxi-metil)-(1*R*)-1-metil-ciclobutil]-etanol (148).



La protección con cloruro de *tert*-butildifenilsilicio usada para la obtención de **143** fue aplicada a **147** en una escala de 5.5 g (0.019 mol), obteniéndose **147** (9.1g, 90% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} -1.53$ (c 0.72, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (δ , CDCl_3): 0.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 1.43 (m, 2 H), 1.54 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 2.87 (s. a., 1 H), 3.53 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 3.91 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 7.43 (m, 10 H), 7.60 (m, 3 H), 7.82 (m, 2 H).

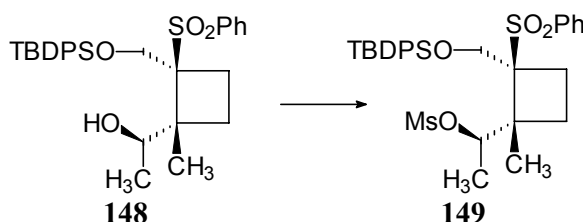
$^{13}\text{C-RMN}$ (δ , CDCl_3): 14.6 (q), 15.5 (q), 19.0 (s), 23.4 (t), 27.2 (q), 27.5 (t), 52.1 (s), 63.1 (t), 69.0 (d), 71.3 (s), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.5 (d), 128.9 (d), 129.8 (d), 130.1 (d), 131.6 (s), 133.2 (d), 135.7 (d), 135.9 (d), 139.2 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3528, 3069, 2938, 1467, 1302, 1139, 1078.

E.M. m/z (intensidad relativa): 465 ($\text{M} - t\text{-Bu}^+$) (12), 323 (58), 259 (83), 199 (100), 135 (64).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{SSi}$ ($\text{M} - t\text{-Bu}^+$): 465.1556, obsd.: 465.1560.

Preparación de metanosulfonato de (1*R*)-1-[(2*S*)-2-bencenosulfonil-2-(*tert*-butildifenilsililoxi-metil)-(1*R*)-1-metil-ciclobutil]-etilo (149).



El proceso de mesilación empleado para la obtención de **146** se aplicó a **148** en una escala de 9 g (0.017 mol), obteniéndose **149** (9.4 g, 91% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +6.1$ (c 2.41, CHCl_3).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.01 (s, 9 H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.54 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 1.9$ Hz, 1 H), 1.75 (s, 3 H), 1.85 (ddd, $J = 10.0, 9.5, 1.9$ Hz, 1 H), 2.06 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 9.5$ Hz, 1 H), 2.80 (ddd, $J = 10.0, 9.5, 9.5$ Hz, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.57 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 4.33 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 5.61 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.33 (m, 10 H), 7.53 (m, 5 H).

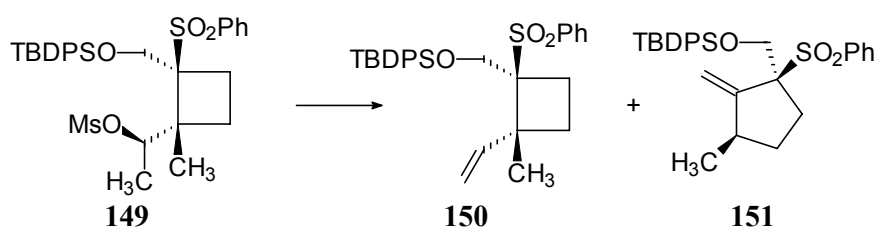
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 15.0 (q), 17.2 (q), 19.2 (s), 21.9 (t), 26.8 (q), 28.3 (t), 39.1 (q), 50.5 (s), 62.7 (t), 69.9 (s), 78.3 (d), 127.7 (d), 128.4 (d), 128.9 (d), 129.8 (d), 129.9 (d), 131.9 (s), 131.9 (s), 133.3 (d), 135.4 (d), 135.8 (d), 138.8 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3069, 3013, 2947, 1471, 1326, 1171, 1073.

E.M. m/z (intensidad relativa): 543 (M - *t*-Bu)⁺ (1), 323 (81), 263 (94), 259 (100), 199 (100).

E.M.A.R. calc. para C₂₄H₃₁O₃S (M - MsO - SO₂Ph - H)⁺: 363.2144, obsd.: 363.2134.

Preparación de [(1*S*)-1-bencenosulfonil-(2*R*)-2-metil-2-vinil-ciclobutilmetoxi]-*tert*-butil-difenil-silano (**150**).



Una disolución de **149** (9 g, 0.015 mol) en DBU (44.9 mL, 0.3 mol) a 110 °C se agitó vigorosamente durante 5 h, en cuyo tiempo la cromatografía en placa fina mostró la conversión completa. La reacción se vertió sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (100 mL), hielo y éter (100 mL) a 0 °C y se agitó fuertemente. Después de 15 min, la mezcla se extrajo con éter (2 x 100 mL) y el combinado orgánico se lavó con disoluciones saturadas de bicarbonato sódico (100 mL) y cloruro sódico (100 mL), se secó y concentró. El crudo obtenido se pasó a través de una columna cromatográfica, obteniéndose **150** como un sólido blanco: p. f. 92 - 94 °C (5.74 g, 76% de rendimiento) y **151** como un sólido blanco: p. f. 111 - 113 °C (605 mg, 8% de rendimiento).

Compuesto **150**:

$[\alpha]_D^{25} -4.7$ (c 2.33, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.85 (s, 9 H), 1.56 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 2.9$ Hz, 1 H), 1.64 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 9.9$ Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 2.03 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 2.9$ Hz, 1 H), 2.78 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 9.9$ Hz, 1 H), 3.80 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 3.92 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 4.63 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 4.87 (d, J

= 10.6 Hz, 1 H), 5.91 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1 H), 7.41 (m, 10 H), 7.45 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.81 (m, 2 H).

^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 19.0 (s), 21.0 (t), 24.9 (q), 26.9 (q), 27.0 (t), 50.8 (s), 62.4 (t), 70.7 (s), 113.6 (t), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.8 (d), 128.8 (d), 129.6 (d), 129.7 (d), 129.8 (d), 132.6 (s), 132.7 (s), 133.1 (d), 134.8 (d), 135.6 (d), 135.8 (d), 140.5 (s), 142.1 (d).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3069, 2929, 1471, 1429, 1298, 1143, 1115.

E.M. m/z (intensidad relativa): 379 (1), 259 (8), 199 (82), 121 (21), 77 (100), 57 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiS}$ ($M + 1 - t\text{-Bu}$) $^+$: 448.1529, obsd.: 448.1529;

Compuesto **151**:

$[\alpha]_D^{25} +31.7$ (c 1.57, CHCl_3).

^1H -RMN (δ , CDCl_3): 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.00 (s, 9 H), 1.06 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 3.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.17 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 5.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.35 (m, 4 H), 7.37 (m, 4 H), 7.45 (m, 5 H), 7.55 (m, 2 H).

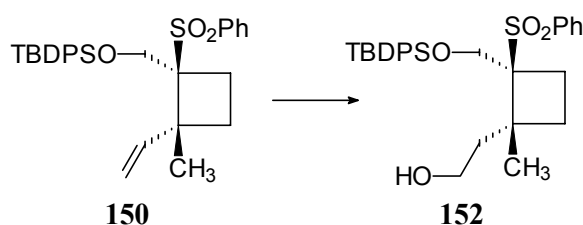
^{13}C -RMN (δ , CDCl_3): 18.4 (q), 19.3 (s), 26.8 (q), 29.9 (t), 31.8 (t), 40.4 (d), 66.0 (t), 77.0 (s), 112.6 (t), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.4 (d), 129.8 (d), 130.8 (d), 132.8 (s), 132.9 (s), 133.4 (d), 135.6 (d), 135.7 (d), 137.8 (s), 151.3 (s).

IR (CHCl_3) (cm^{-1}): 3075, 2963, 2860, 1469, 1427, 1301, 1146, 1114.

E.M. m/z (intensidad relativa): 363 (2), 323 (15), 259 (45), 199 (53), 77 (100).

E.M.A.R. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiS}$ ($M + 1 - t\text{-Bu}$) $^+$: 448.1529, obsd.: 448.1529.

Preparación de 2-[(2*S*)-2-bencenosulfonil-2-(*terc*-butildifenilsililoxi-metil)-(1*R*)-1-metil-ciclobutil]-etanol (152).



A una disolución de **150** (5 g, 9.92 mmol) en THF seco (99 mL, 0.1 M) bajo atmósfera de argón a 0 °C se añadió gota a gota el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 2 M en THF (6 mL, 11.9 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h hasta que la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C

y se añadió secuencialmente y con agitación H₂O₂ (30%, 4.2 mL), hidróxido sódico (3 M, 1.8 mL) y agua (1.8 mL). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se continuo agitando durante 0.5 h. Después se extrajo con éter (3 x 50 mL) y el combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se evaporó el disolvente al vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna, dando el alcohol **152** (3.99 g, 77% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} -1.25$ (*c* 1.12, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.92 (s, 9 H), 1.35 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 2.06 (m, 2 H), 2.49 (s. a., 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.81 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 4.12 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 7.28 (m, 3 H), 7.44 (m, 10 H), 7.71 (m, 2 H).

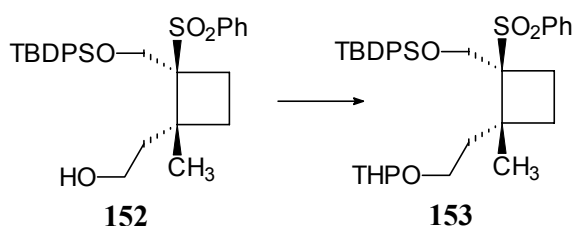
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.5 (s), 22.6 (t), 23.6 (q), 27.3 (q), 31.6 (t), 41.5 (t), 46.9 (s), 59.2 (t), 62.8 (t), 71.4 (s), 128.1 (d), 128.1 (d), 129.0 (d), 129.3 (d), 130.2 (d), 130.3 (d), 132.2 (s), 133.7 (d), 135.9 (d), 136.1 (d), 140.0 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3491, 3070, 2938, 1429, 1293, 1115, 1073.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 465 (M - *t*-Bu)⁺ (4), 323 (33), 259 (56), 199 (100), 107 (66).

E.M.A.R. calc. para C₂₆H₂₉O₄SiS (M - *t*-Bu)⁺: 465.1556, obsd.: 465.1562.

Preparación de {(1*S*)-1-bencenosulfonil-(2*R*)-2-metil-2-[2-(tetrahidropiran-(2*R* y 2*S*)-2-iloxi)-etil]-ciclobutilmetoxi}-*tert*-butil-difenil-silano (153**).**



A una disolución del alcohol **152** (3.9 g, 7.5 mmol) en CH₂Cl₂ seco (75 mL, 0.1 M) bajo atmósfera de argón se le añadió dihidropirano (1.02 mL, 11.2 mmol) y cantidad catalítica de *p*-toluenosulfonato de piridinio a 0 °C. Se dejó que la reacción alcanzará la temperatura ambiente y se continuó la agitación por un periodo de 6 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y agua, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó y concentró. El crudo así obtenido se purifico por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose **153** (3.94 g, 87% de rendimiento).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.95 (s, 9 H), 1.55 (m, 4 H), 1.61 (s, 3 H), 1.68 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 3.77 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 3.98 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 7.41 (m, 13 H), 7.66 (m, 2 H).

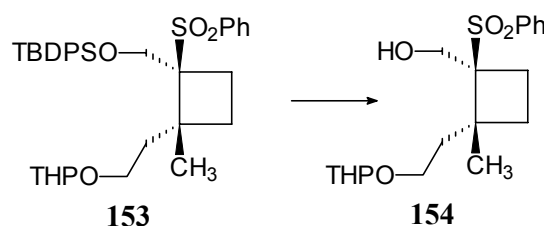
¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.2 (s), 19.4 (t), 19.5 (t), 22.5 (t), 23.2 (q), 23.3 (q), 25.5 (t), 26.9 (q), 30.7 (t), 31.0 (t), 37.1 (t), 37.2 (t), 46.7 (s), 46.9 (s), 61.9 (t), 62.1 (t), 62.8 (t), 63.8 (t), 71.1 (s), 71.2 (s), 98.5 (d), 98.7 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 128.6 (d), 128.8 (d), 129.7 (d), 129.6 (d), 132.4 (s), 132.5 (s), 133.0 (d), 135.6 (d), 135.7 (d), 139.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3069, 3013, 2947, 1429, 1298, 1138, 1115, 1078.

E.M. m/z (intensidad relativa): 465 (M - *t*-Bu - C₅H₈O)⁺ (1), 323 (12), 259 (34), 199 (85), 77 (100), 57 (100).

E.M.A.R. calc. para C₃₁H₃₇O₅SiS (M - *t*-Bu)⁺: 549.2131, obsd.: 549.2167.

Preparación de {(1*S*)-1-bencenosulfonil-(2*R*)-2-metil-2-[2-(tetrahidropiran-(2*R* y 2*S*)-2-iloxi)-etil]-ciclobutil}-metanol (154**).**



A una disolución de **153** (3.9 g, 6.4 mmol) en THF seco (32 mL, 0.2 M) bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (7.7 mL, 7.7 mmol). Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 mL) y se extrajo con éter (2 x 30 mL). El combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. La disolución resultante se concentró y purificó a través de una columna cromatográfica, obteniéndose el alcohol **154** (2.01g, 85% de rendimiento).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.58 (m, 10 H), 1.67 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.87 (m, 8 H), 2.03 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 3.31 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.51 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 3.83 (m, 4 H), 4.05 (m, 3 H), 4.35 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 7.56 (m, 4 H), 7.65 (m, 2 H), 7.90 (m, 4 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.3 (q), 19.4 (t), 22.0 (s), 22.5 (q), 22.9 (t), 23.4 (s), 25.4 (t), 30.2 (t), 30.5 (t), 30.5 (t), 30.7 (t), 38.0 (t), 38.2 (t), 45.1 (s), 45.7 (s), 62.2 (t), 62.3 (t), 62.5 (t), 62.6 (t),

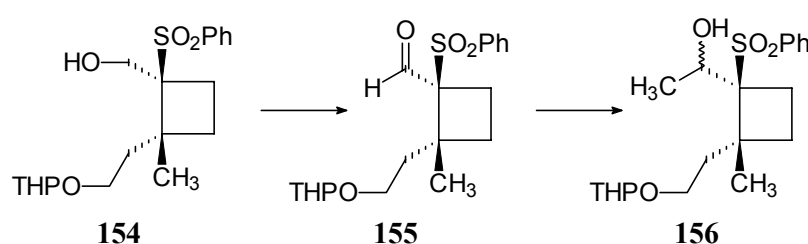
63.6 (t), 64.0 (t), 70.7 (s), 99.2 (d), 99.2 (d), 128.9 (d), 129.0 (d), 129.1 (d), 133.6 (d), 133.7 (d), 139.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3491, 3359, 2947, 1448, 1293, 1134, 1026.

E.M. m/z (intensidad relativa): 265 (1), 199 (3), 139 (30), 85 (100), 71 (87).

E.M.A.R. calc. para C₁₃H₁₇O₃S (M - C₆H₁₁O₂)⁺: 253.0898, obsd.: 253.0913.

Preparación de (1*R* y 1*S*)-1-{(1*S*)-1-bencenosulfonil-(2*R*)-2-metil-2-[2-(tetrahidropiran-(2*R* y 2*S*)-2-iloxi)-etil]-ciclobutil}-etanol (156).



A una suspensión de tamiz molecular de 4Å (20% en peso), molido y activado, se añadió NaOAc (134 mg, 1.6 mmol) y una disolución del alcohol **154** (2 g, 5.4 mmol) en CH₂Cl₂ seco (27 mL, 0.2 M), todo esto bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió clorocromato de piridinio (2.3 g, 10.9 mmol). Se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después se diluyó con éter (75 mL) y se filtró a través de una delgada capa de Celite y silica gel, y se lavó con éter (2 x 10 mL). La disolución resultante se concentró, obteniéndose el crudo del aldehído **155**, el cual se empleó sin previa purificación.

A una disolución del crudo del aldehído **155** en THF seco (54.3 mL, 0.1 M), bajo atmósfera de argón, se añadió cloruro de metil magnesio 3 M en THF (2.17 mL, 6.5 mmol) a -20 °C. Después de la adición, la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. La reacción se diluyó en éter y se vertió sobre agua, se decantó y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 mL). El combinado orgánico se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (100 mL), se secó y concentró. La purificación por medio de una columna cromatográfica nos condujo al alcohol **156** (1.76 g, 85% de rendimiento) como una mezcla de diastereoisómeros.

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.56 (m, 10 H), 1.71 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.86 (m, 10 H), 2.21 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 3.42 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 3.75 (s. a., 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.97 (m, 2 H), 4.49 (m, 3 H), 4.62 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 7.53 (m, 4 H), 7.61 (m, 2 H), 7.91 (m, 4 H).

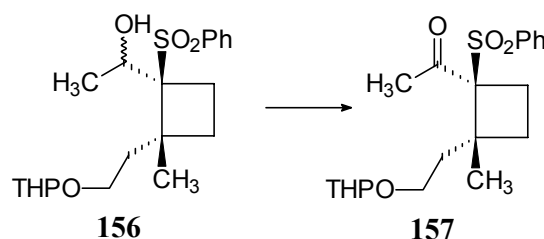
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 17.9 (q), 18.4 (q), 19.1 (t), 19.4 (t), 23.3 (q), 23.4 (q), 25.0 (t), 25.2 (t), 25.4 (t), 30.1 (t), 30.5 (t), 30.8 (t), 31.0 (t), 38.5 (t), 38.6 (t), 48.1 (s), 48.4 (s), 61.9 (t), 62.2 (t), 63.7 (t), 64.0 (t), 66.7 (d), 67.4 (d), 76.2 (s), 76.3 (s), 99.1 (d), 99.3 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 128.8 (d), 129.6 (d), 129.8 (d), 133.4 (d), 133.5 (d), 141.9 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3444, 3022, 2947, 1729, 1448, 1284, 1134, 1076.

E.M. m/z (intensidad relativa): 279 (M – H₂O – C₅H₉O)⁺ (1), 254 (4), 139 (20), 85 (100), 67 (38).

E.M.A.R. calc. para C₁₅H₁₉O₃S (M – H₂O – C₅H₉O)⁺: 279.1021, obsd.: 279.1049.

Preparación de (1S)-1-bencenosulfonil-(2R)-2-metil-2-[2-(tetrahidropiran-(2R y 2S)-2-iloxi)-etil]-ciclobutil metil cetona (157).



A una suspensión de tamiz molecular de 4Å (20% en peso), molido y activado, se añadió NaOAc (110 mg, 1.33 mmol) y una disolución de los alcoholes **156** (1.7 g, 4.45 mmol) en CH₂Cl₂ seco (22 mL, 0.2 M), todo esto bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadió clorocromato de piridinio (1.9 g, 8.9 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después se diluyó con éter (75 mL) y se filtró a través de una delgada capa de Celite y silica gel, y se lavó con éter (2 x 10 mL). La disolución resultante se concentró, y purificó por cromatografía en columna con silica gel, obteniéndose la cetona **157** (1.55 g, 92% de rendimiento).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 1.53 (m, 4 H), 1.66 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.86 (m, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.80 (m, 2 H), 4.52 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H).

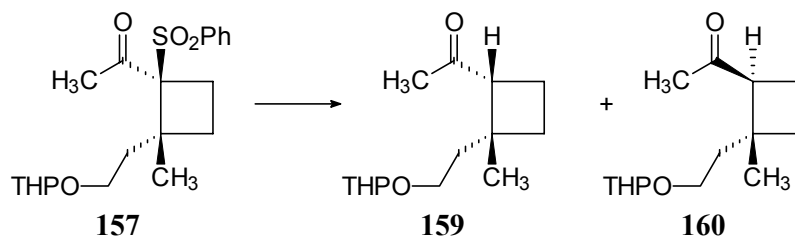
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.5 (t), 22.2 (q), 22.2 (q), 23.1 (t), 25.4 (t), 28.4 (t), 28.4 (t), 30.3 (q), 30.6 (t), 37.6 (t), 37.7 (t), 49.2 (s), 62.4 (t), 63.2 (t), 63.2 (t), 82.9 (s), 82.9 (s), 99.0 (d), 99.0 (d), 128.9 (d), 128.9 (d), 133.9 (d), 137.9 (s), 201.6 (s), 201.6 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3028, 2953, 1769, 1699, 1446, 1306, 1156, 1076.

E.M. m/z (intensidad relativa): 211 (5), 109 (6), 85 (100), 67 (34), 55 (23).

E.M.A.R. calc. para $C_{15}H_{19}O_4S$ ($M - C_5H_9O$)⁺: 295.1004, obsd.: 295.1014.

Preparación de (1*R* y 1*S*)-(2*R*)-(2*R*)-2-metil-2-[2-(tetrahidropiran-(2*R* y 2*S*)-2-iloxi)-etil]-ciclobutil metil cetonas (159) y (160).



La reacción de desulfonación utilizada para la obtención de **141**, se aplicó a **157** en una escala de 1.5 g (3.9 mmol), durante 3 h a -40 °C, obteniéndose **159** y **160** (872 mg, 92% de rendimiento) como una mezcla de epímeros 1 : 1 (cuando esta misma reacción se llevo a cabo a temperatura ambiente, durante 0.5 h, se obtuvo una mezcla de 1 : 10 de **159** y **160**).

¹H-RMN (δ , $CDCl_3$): 0.97 (s, 6 H), 1.27 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.48 (m, 20 H), 1.61 (m, 6 H), 1.76 (m, 14 H), 1.86 (m, 4 H), 2.00 (s, 6 H), 2.02 (s, 6 H), 2.26 (m, 4 H), 2.94 (m, 2 H), 3.04 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.43 (m, 6 H), 3.69 (m, 2 H), 3.79 (m, 6 H), 4.49 (m, 2 H), 4.54 (m, 2 H).

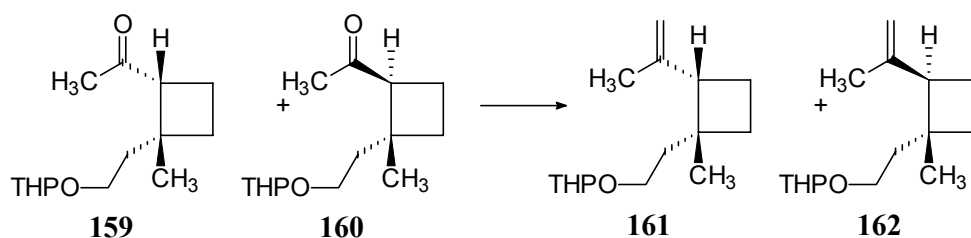
¹³C-RMN (δ , $CDCl_3$): 16.3 (t), 16.4 (t), 16.4 (t), 19.4 (t), 19.5 (t), 19.6 (t), 19.6 (t), 20.9 (q), 21.0 (q), 25.4 (t), 25.4 (t), 27.9 (q), 28.0 (q), 29.5 (t), 29.6 (t), 29.9 (q), 30.2 (t), 30.3 (t), 30.5 (q), 30.6 (t), 30.7 (t), 30.7 (t), 34.6 (t), 34.7 (t), 42.2 (s), 42.3 (t), 42.5 (t), 42.5 (t), 42.5 (s), 42.6 (s), 54.5 (d), 54.5 (d), 56.9 (d), 62.1 (t), 62.2 (t), 62.4 (t), 62.4 (t), 63.7 (t), 63.8 (t), 64.1 (t), 98.7 (d), 98.8 (d), 99.0 (d), 99.1 (d), 208.3 (s).

IR ($CHCl_3$) (cm^{-1}): 3010, 2953, 1699, 1357, 1184, 1137, 1025.

E.M. m/z (intensidad relativa): 155 ($M - C_5H_9O$)⁺ (36), 139 (17), 95 (41), 85 (100), 67 (68).

E.M.A.R. calc. para $C_{14}H_{24}O_3$ (M)⁺: 240.1725, obsd.: 240.1743.

Preparación de (2*R* y 2*S*)-2-{2-[(2*R* y 2*S*)-2-isopropenil-(1*R*)-1-metil-ciclobutil]-etoxi}-tetrahidropiran (161) y (162).



Una disolución de *n*-BuLi (1.98 mL, 4.9 mmol, 2.5 M en *n*-hexano) se añadió gota a gota a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1.9 g, 5.3 mmol) en THF seco (30 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Esto se agitó a 0 °C por 1h y después se dejó reposar. El sobrenadante, libre de sal, se colocó en otro matraz, y una disolución de **159** y **160** (850 mg, 3.5 mmol) en THF seco (5.4 mL) se añadió gota a gota a la mezcla. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después la mezcla se vertió sobre agua (35 mL) y se extrajo con éter (3 x 30 mL). La disolución resultante se secó, concentró, y el crudo obtenido se pasó a través de una columna cromatográfica, obteniéndose **161** y **162** (733 mg, 87% de rendimiento).

¹H-RMN (δ, CDCl₃): 0.92 (s, 6 H), 1.16 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.49 (m, 18 H), 1.64 (s, 6 H), 1.66 (s, 6 H), 1.69 (m, 6 H), 1.73 (m, 18 H), 1.95 (m, 6 H), 2.56 (m, 4 H), 3.38 (m, 4 H), 3.50 (m, 4 H), 3.80 (m, 4 H), 3.86 (m, 4 H), 4.56 (m, 4 H), 4.61 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.82 (s, 4 H).

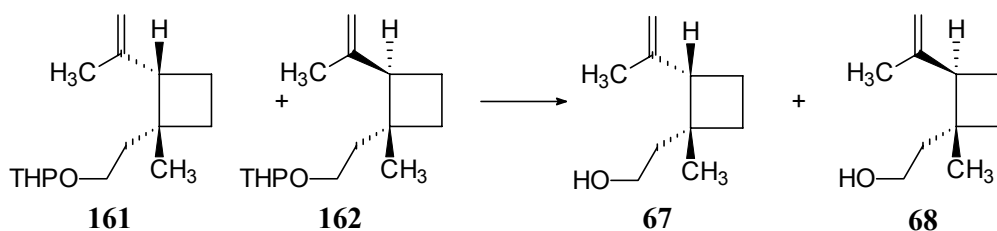
¹³C-RMN (δ, CDCl₃): 19.1 (t), 19.5 (q), 19.6 (q), 19.7 (t), 23.0 (q), 23.2 (q), 25.5 (t), 28.3 (q), 28.4 (q), 29.1 (t), 29.2 (t), 29.9 (t), 30.0 (t), 30.8 (t), 33.3 (t), 41.0 (s), 41.3 (s), 43.3 (t), 50.4 (d), 50.4 (d), 52.5 (d), 62.2 (t), 62.3 (t), 64.4 (t), 64.5 (t), 64.6 (t), 98.9 (d), 98.9 (d), 98.9 (d), 99.0 (d), 109.5 (t), 109.7 (t), 145.1 (s), 145.7 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3010, 2944, 2869, 1455, 1441, 1132, 1025.

E.M. m/z (intensidad relativa): 165 (4), 108 (13), 85 (100), 67 (95), 57 (54).

E.M.A.R. calc. para C₁₅H₂₆O₂ (M)⁺: 238.1933, obsd.: 238.1946.

Preparación de 2-[(2*S* y 2*R*)-2-isopropenil-(1*R*)-1-metil-ciclobutil]-etanol (**67**) y (**68**).



A una disolución de **161** y **162** (0.7 mg, 2.94 mmol) en CH₃OH (19.6 mL, 0.15 M) se añadió Dowex 50Wx8 (210 mg, 30% en peso) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 h, en este periodo la cromatografía en capa fina mostró el final de la reacción. Después se filtró, concentró y purificó por medio de una columna cromatográfica, obteniéndose **67** (220 mg, 49% de rendimiento) y **68** (220 mg, 47% de rendimiento).

Compuesto **67**:

$[\alpha]_D^{25} +18.4$ (c 0.5, *n*-hexano).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 1.17 (s, 3 H), 1.45 (ddd, *J* = 6.1, 9.2, 13.5 Hz, 1 H), 1.58 (s. a., 1 H), 1.61 (ddd, *J* = 8.8, 10.2, 10.9 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.69 (ddd, *J* = 2.6, 9.0, 10.9 Hz, 1 H), 1.76 (ddd, *J* = 5.8, 9.2, 13.5 Hz, 1 H), 1.81 (dddd, *J* = 2.6, 8.8, 9.0, 11.2 Hz, 1 H), 1.97 (dddd, *J* = 9.0, 9.0, 10.2, 11.2 Hz, 1 H), 2.55 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1 H), 3.66 (ddd, *J* = 5.8, 9.2, 10.2 Hz, 1 H), 3.69 (ddd, *J* = 6.1, 9.2, 10.2 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.84 (s, 1 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.1 (t), 23.2 (q), 28.4 (q), 29.3 (t), 36.9 (t), 41.3 (s), 52.5 (d), 59.9 (t), 109.7 (t), 145.2 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3625, 3462, 3004, 2946, 1646, 1455, 1374.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 154 (M)⁺ (1), 139 (M - CH₃)⁺ (2), 121 (10), 109 (36), 93 (26), 79 (30), 68 (100), 53 (93).

E.M.A.R. calc. para C₁₀H₁₈O (M)⁺: 154.1358, obsd.: 154.1360.

Compuesto **68**:

$[\alpha]_D^{25} +5.5$ (c 1.16, CHCl₃).

¹H-RMN (δ , CDCl₃): 0.94 (s, 3 H), 1.32 (s. a., 1 H), 1.43 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.81 (m, 4 H), 1.98 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 3.70 (m, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 4.84 (s, 1 H).

¹³C-RMN (δ , CDCl₃): 19.5 (q), 19.7 (t), 23.0 (q), 30.2 (t), 40.9 (s), 46.7 (t), 50.5 (d), 59.9 (t), 109.8 (t), 145.6 (s).

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 3623, 3446, 3032, 2966, 1645, 1377, 1038.

E.M. *m/z* (intensidad relativa): 139 (M - CH₃)⁺ (1), 109 (16), 91 (14), 79 (22), 67 (100), 56 (23).

E.M.A.R. calc. para C₁₀H₁₈O (M)⁺: 154.1358, obsd.: 154.1368.

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES.

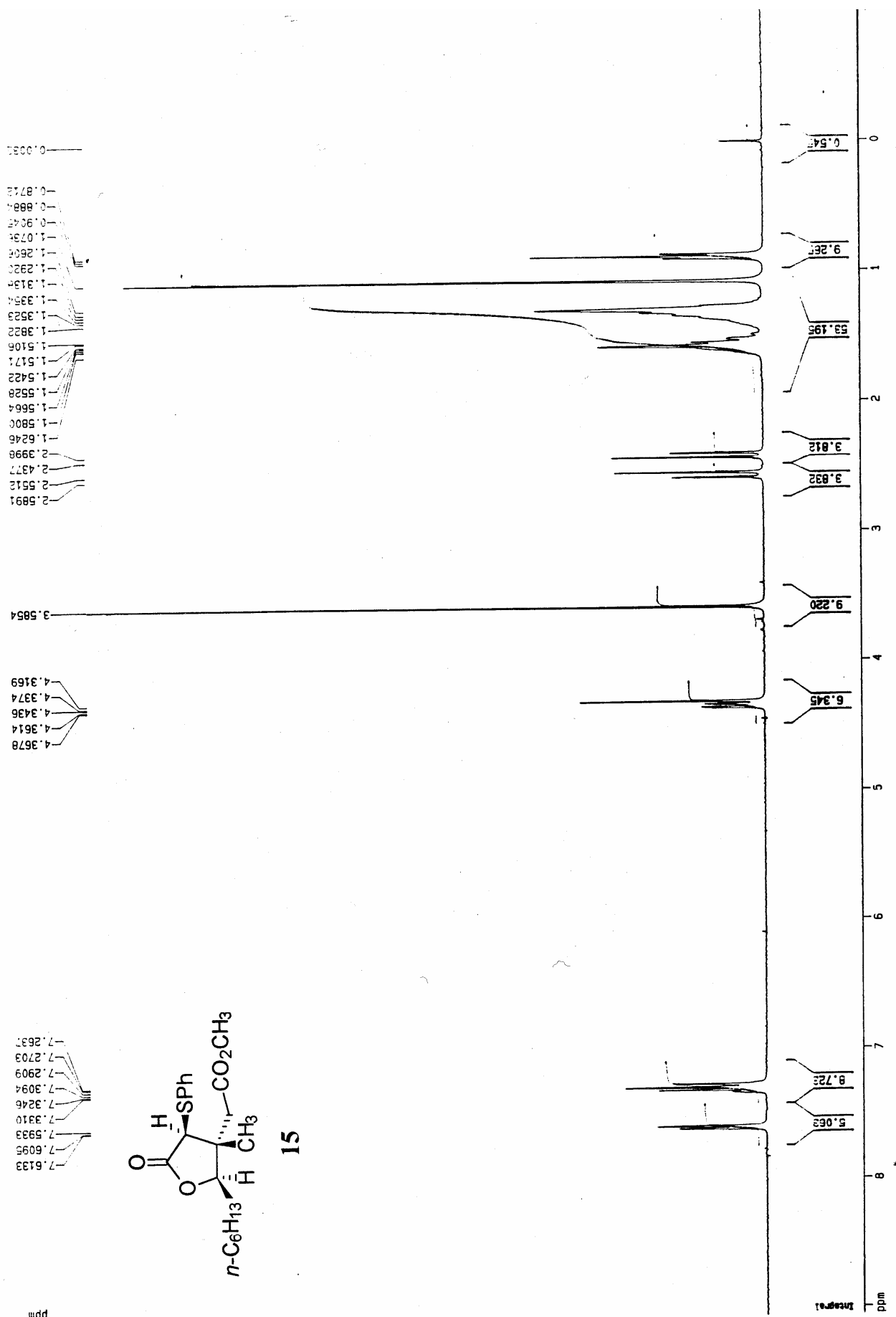
- 1.- Se desarrolla una metodología de síntesis enantioselectiva de γ -lactonas polifuncionalizadas, haciendo uso de la ciclación intramolecular de Michael de feniltioacetatos y fenitiopropiolatos de γ -hidroxi-ésteres α,β -insaturados, estando controlada la estereoquímica de los nuevos estereocentros generados por la del centro ya existente en el precursor lineal.
- 2.- Se demuestra la generalidad del método cuando se lleva a cabo la ciclación con sistemas lineales altamente sustituidos.
- 3.- Se concluye, mediante cálculos semiempíricos, que el proceso de ciclación está controlado cinéticamente, estando las energías relativas de los estados de transición encontrados en consonancia con los resultados estereoquímicos obtenidos.
- 4.- Se realiza un estudio de los factores que intervienen en el proceso de alquilación estereoselectiva en las α -bencenosulfonil- γ -lactonas.
- 5.- Mediante cálculos semiempíricos, se propone un modelo que explica el alto grado de estereoselectividad con que transcurren las alquilaciones en la posición α de los sistemas α -bencenosulfonil- γ -lactonas.
- 6.- Se lleva a cabo la síntesis total enantioselectiva y estereoselectiva de los ácidos protolichesterínico, rocellárico y dihidroprotolichesterínico, mediante una estrategia divergente, donde a partir de un precursor común se puede obtener a voluntad uno u otro compuesto.
- 7.- Se realiza la síntesis total enantioselectiva y estereoselectiva del avenaciolido e isoavenaciolido.
- 8.- Se logra la síntesis total enantioselectiva del grandisol y del fraganol. Se puede aplicar la estrategia desarrollada a la síntesis de ciclobutanos sustituidos.

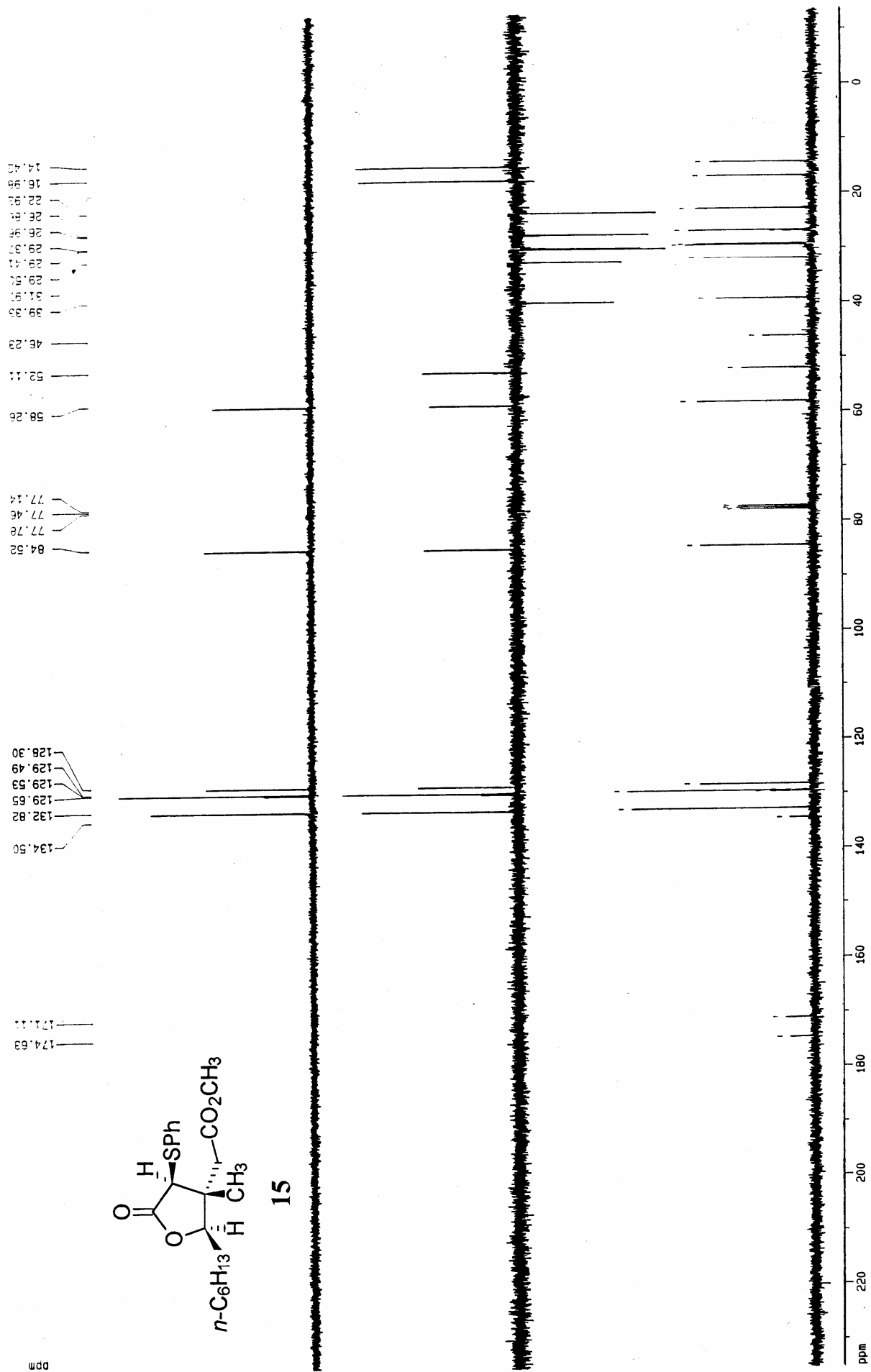
ABREVIATURAS

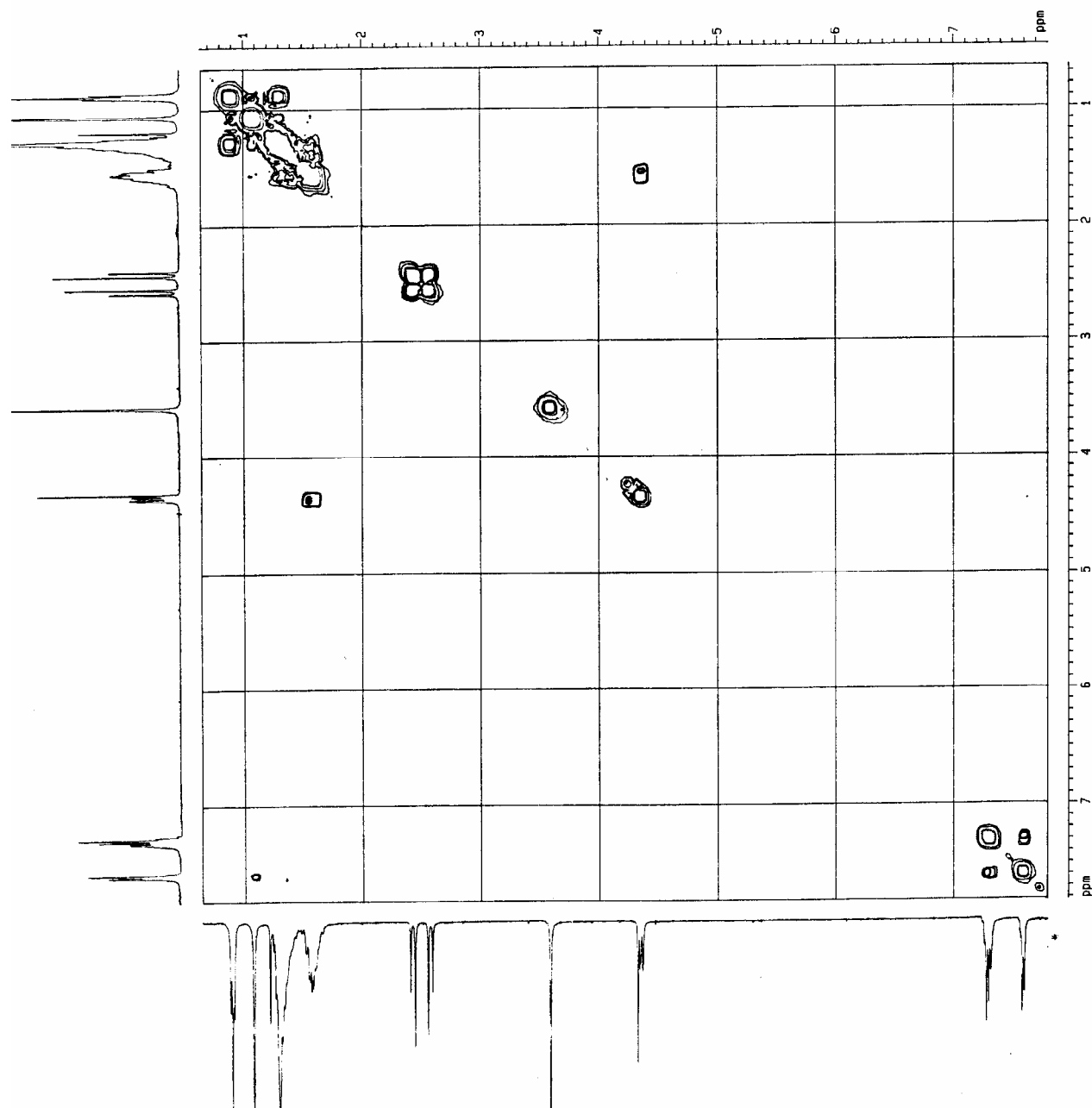
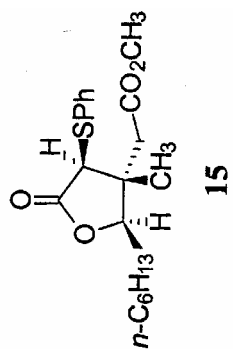
V.- ABREVIATURAS.

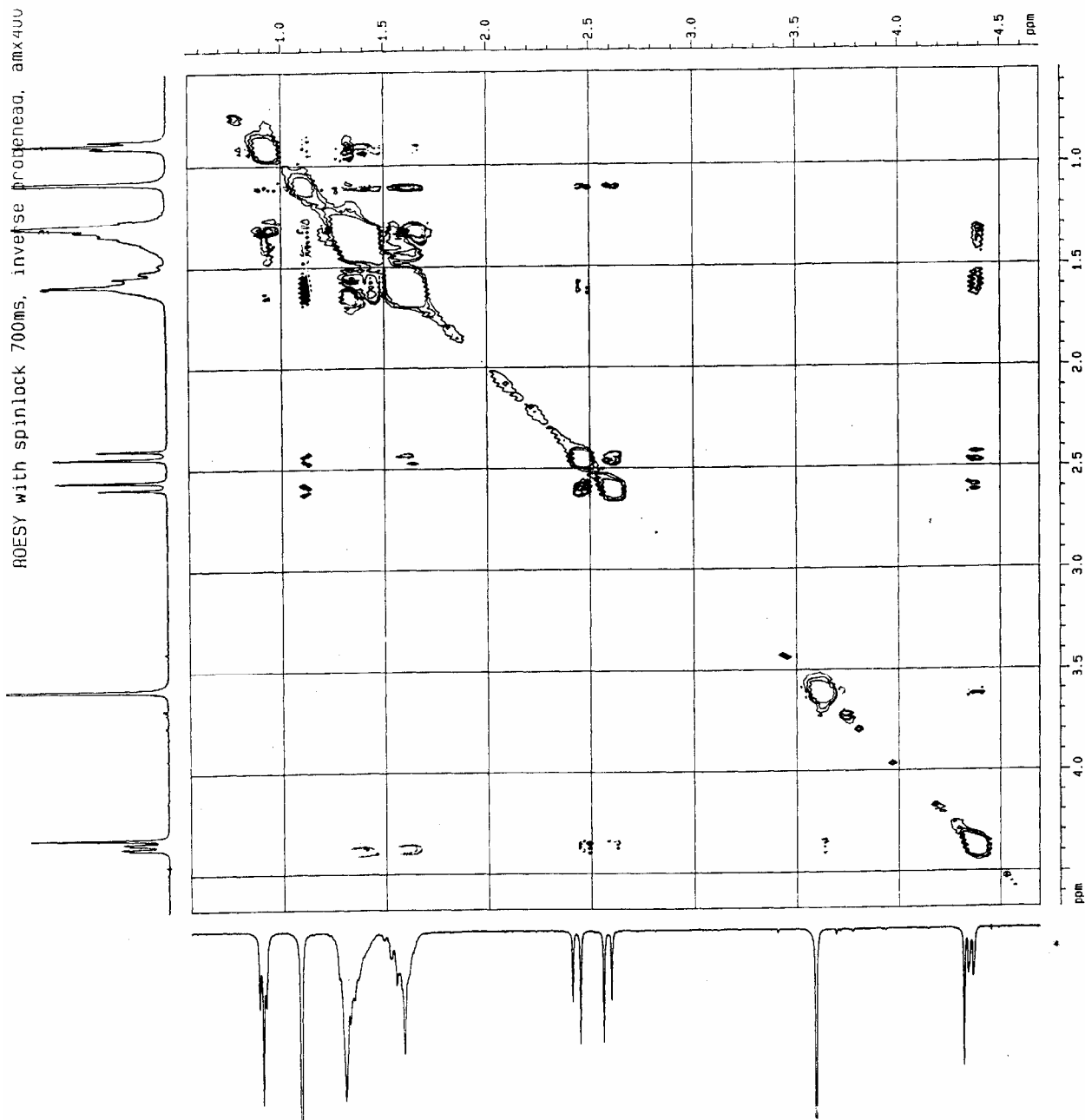
Ac	acetil
AMCPB	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Bn	bencil
BnBr	bromuro de bencilo
CSA	ácido canforsulfónico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexil-carbodiimina
DET	tartrato de dietilo
DHP	dihidropirano
DIBAL [®]	hidruro de diisobutilaluminio
DIPT	tartrato de diisopropilo
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilamino-piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMS	dimetil sulfuro
DMSO	dimetil sulfóxido
equiv.	equivalente(s)
HMPA	hexametilfosforamida
LDA	diisopropilamiduro de litio
MoOPH	oxodiperoxomolibdeno-piridina- hexametilfosforamida
Ms	mesilato (metanosulfonato)
MsCl	cloruro de metasulfonilo
MS	tamiz molecular
PCC	clorocromato de piridinio
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Py	piridina
Rend.	Rendimiento(s)
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsilil
TBDPSCI	cloruro de <i>t</i> -butildifenilsililo
TBHP	hidroperóxido de <i>t</i> -butilo
TEA	triethylamina
Temp.	Temperatura
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMS	tetrametilsilano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico

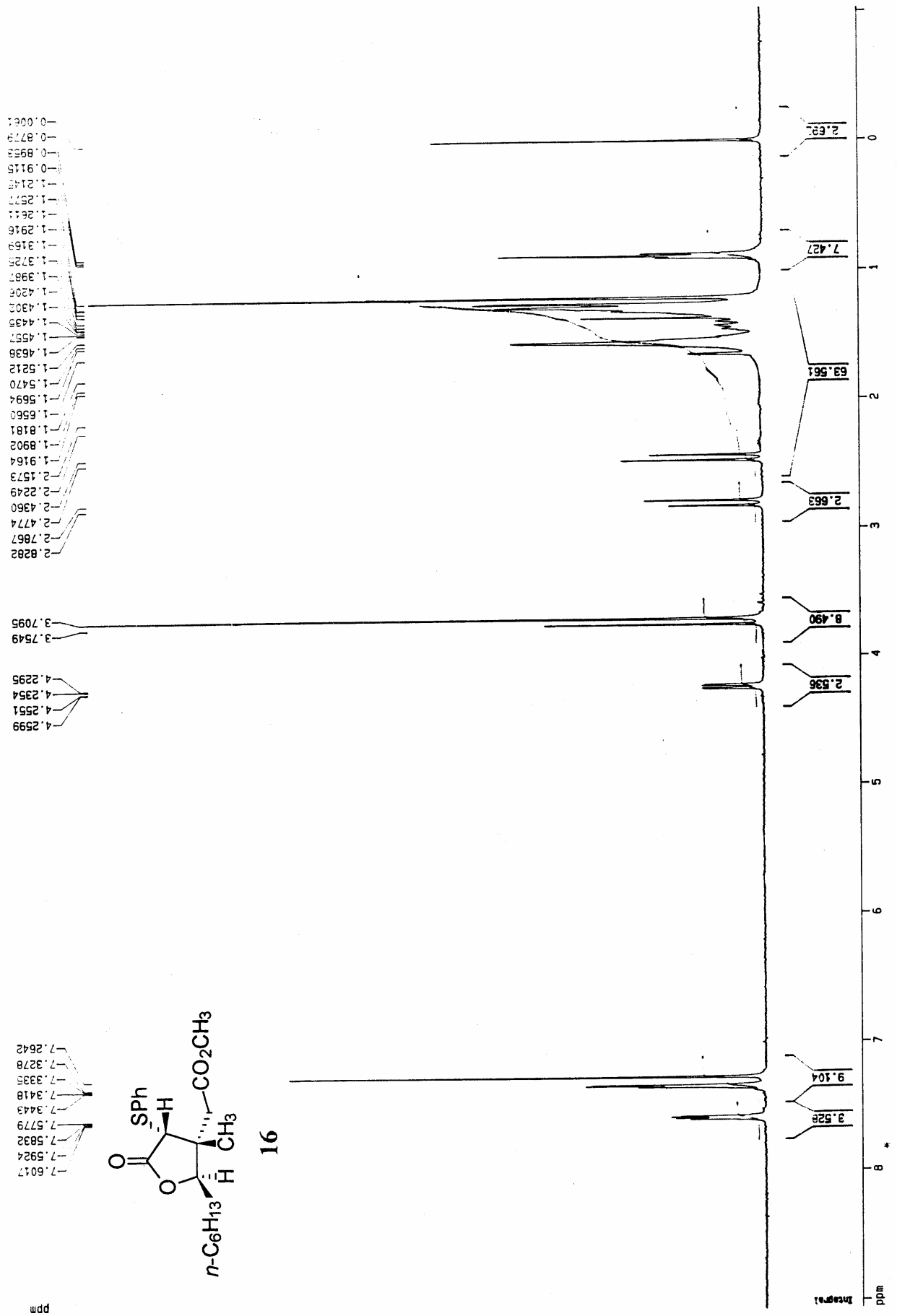
APÉNDICE DE ESPECTROS

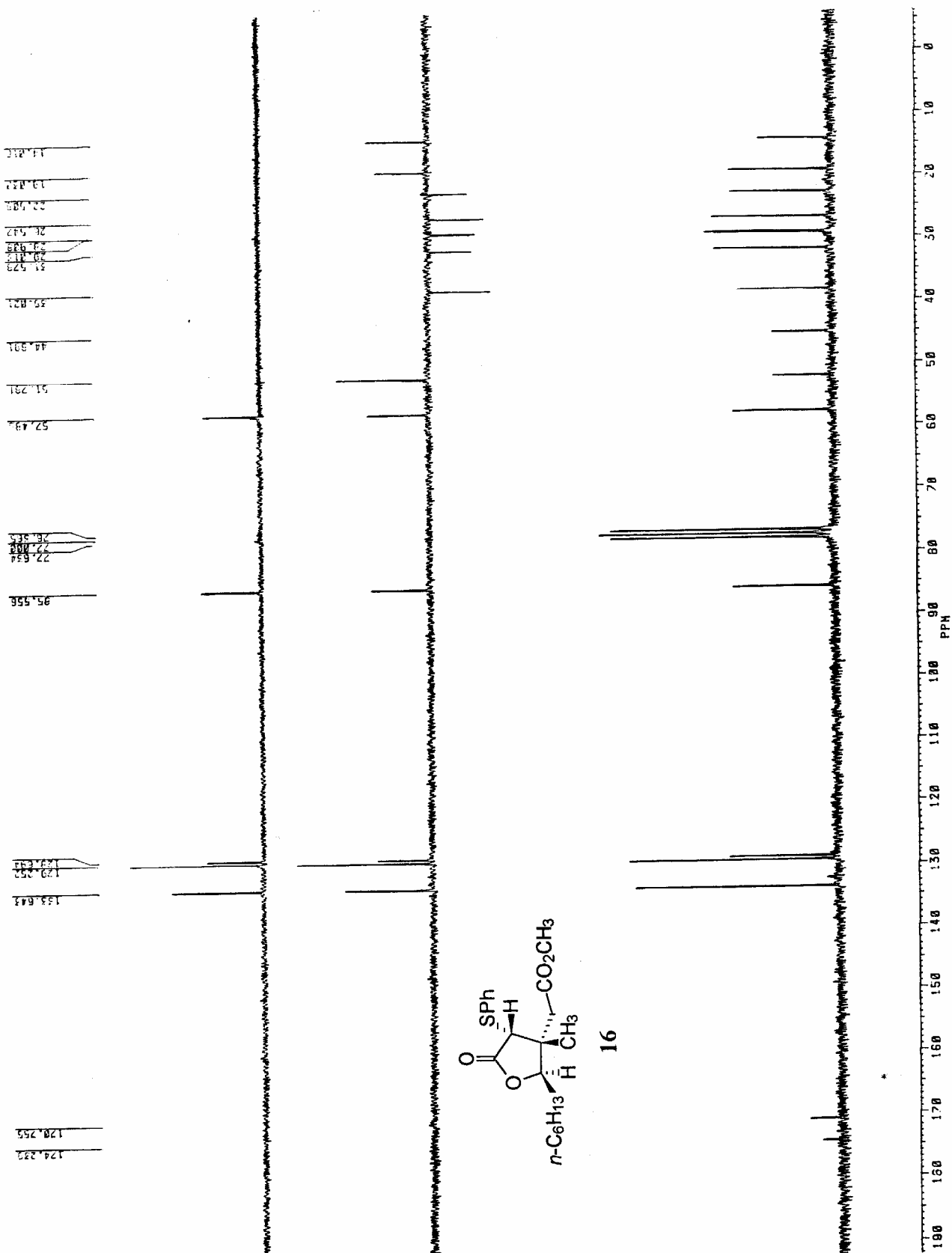


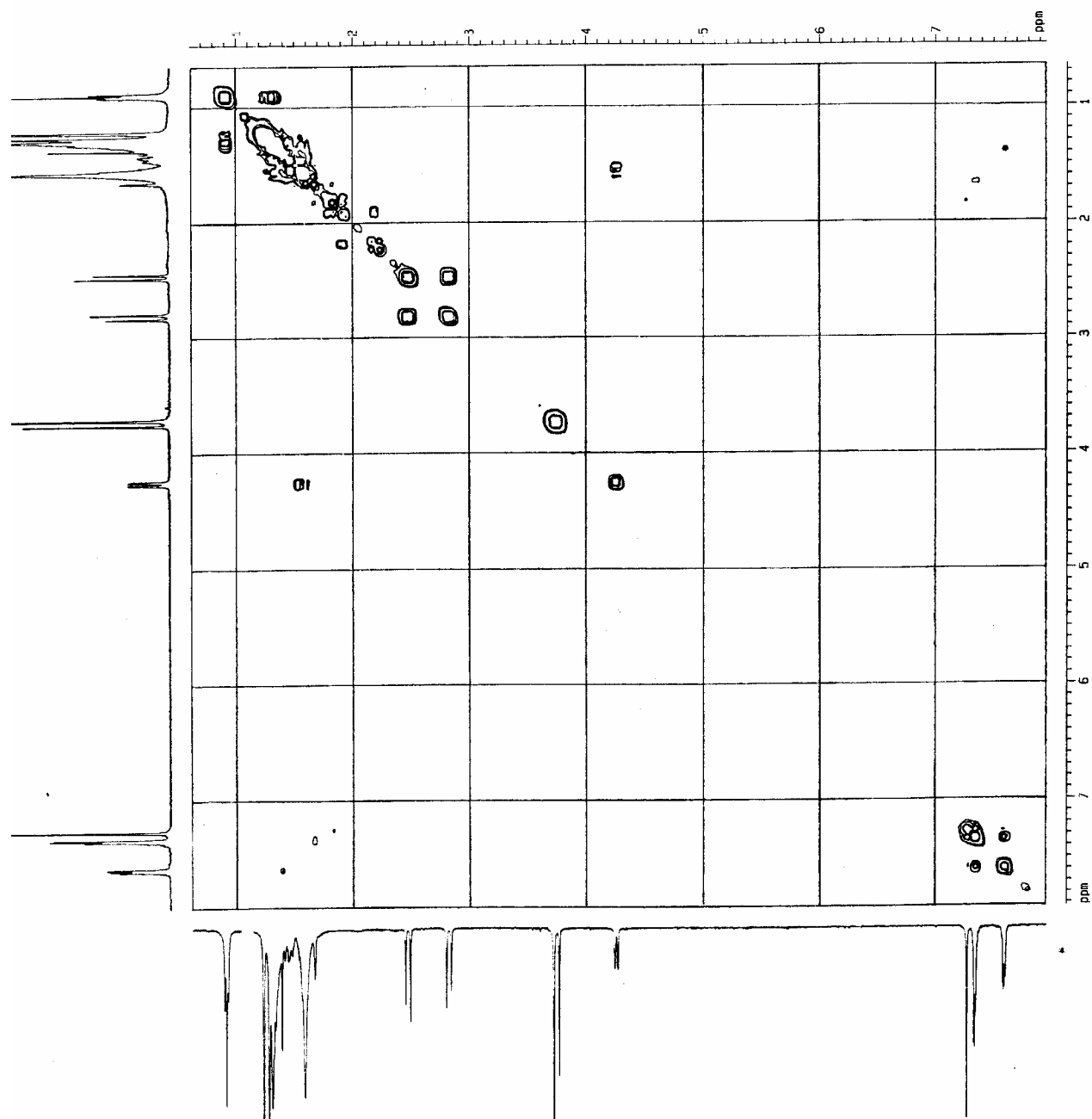
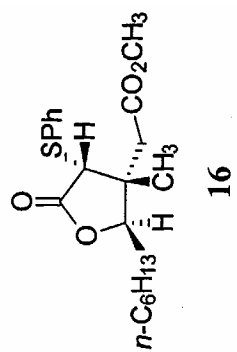


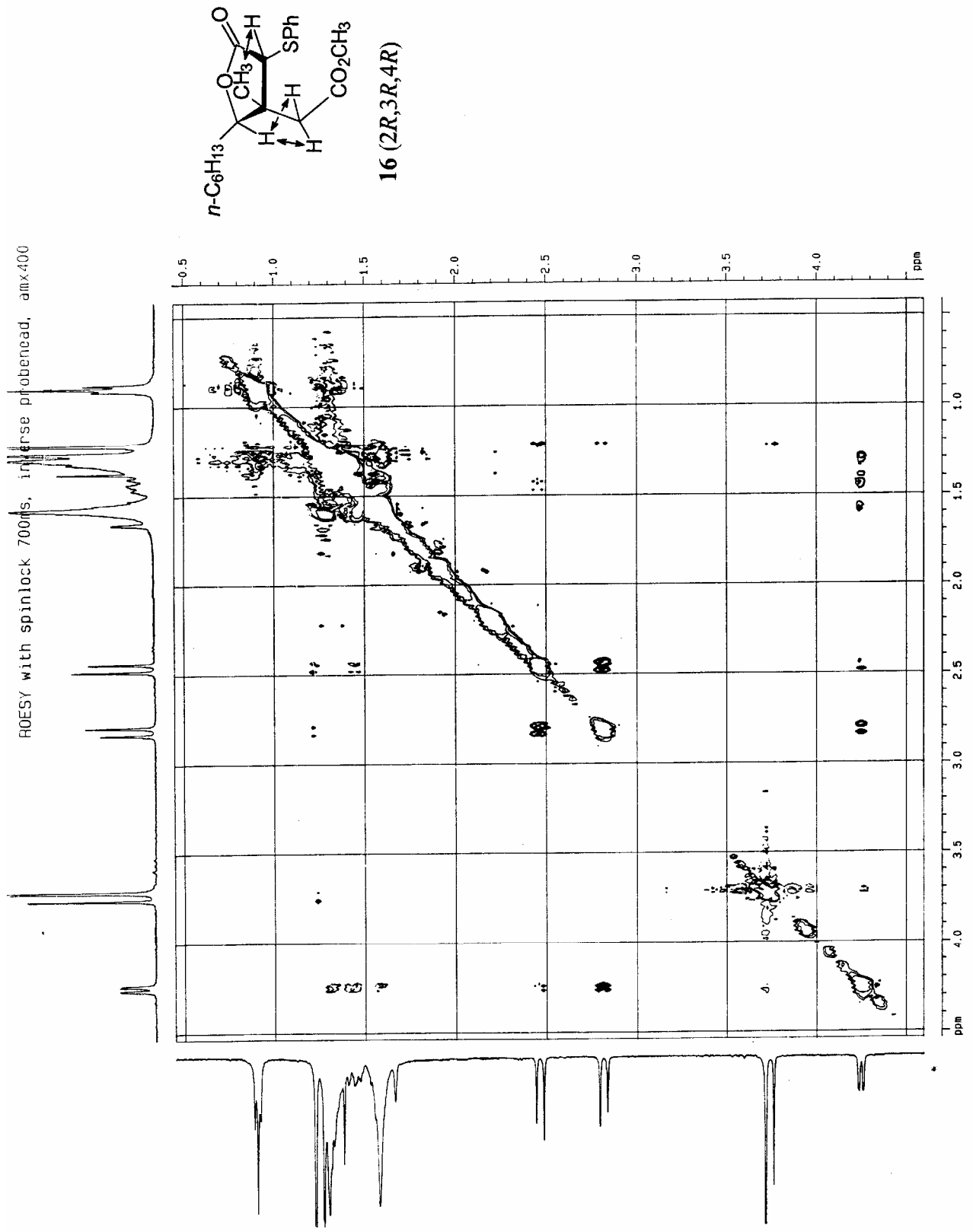


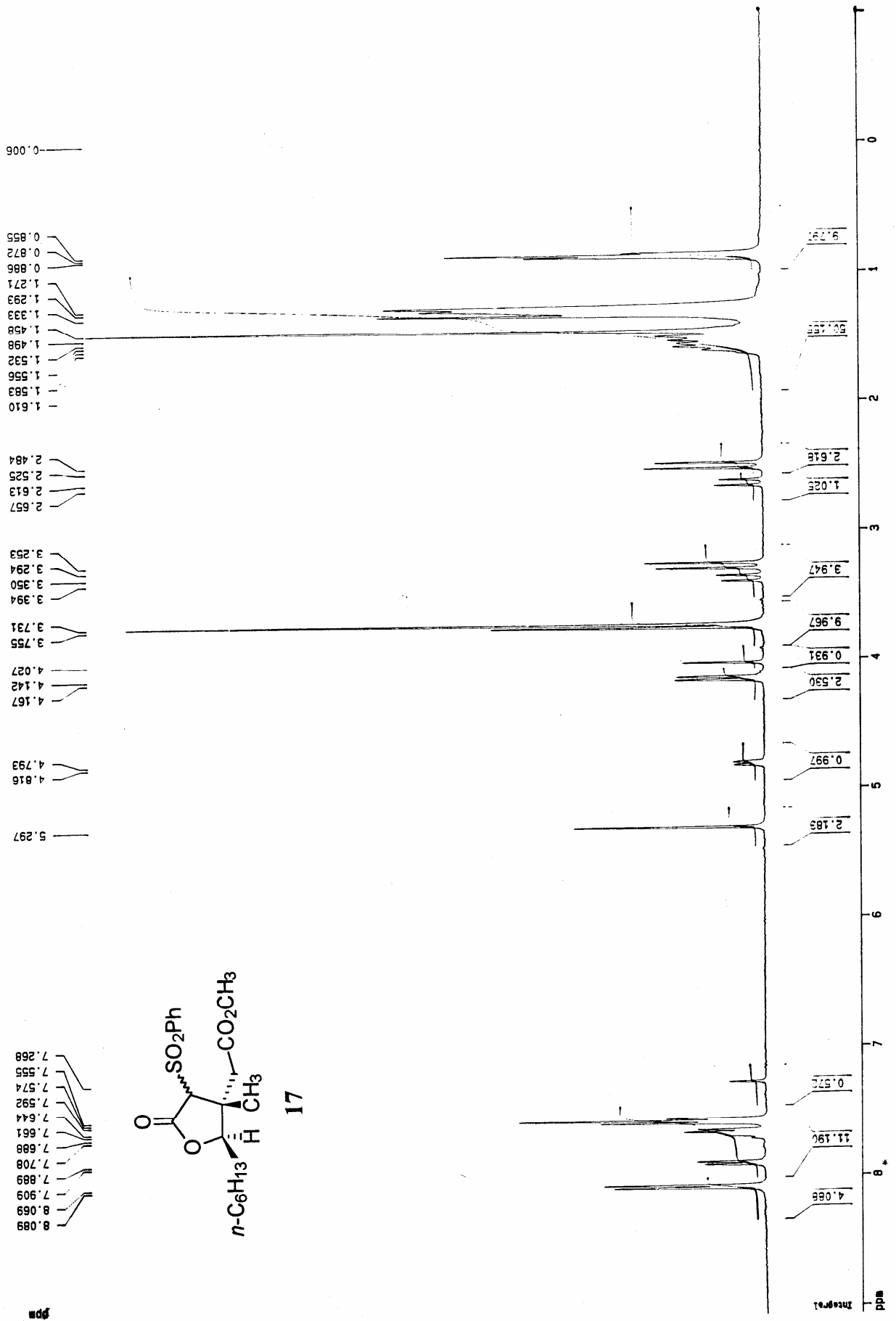


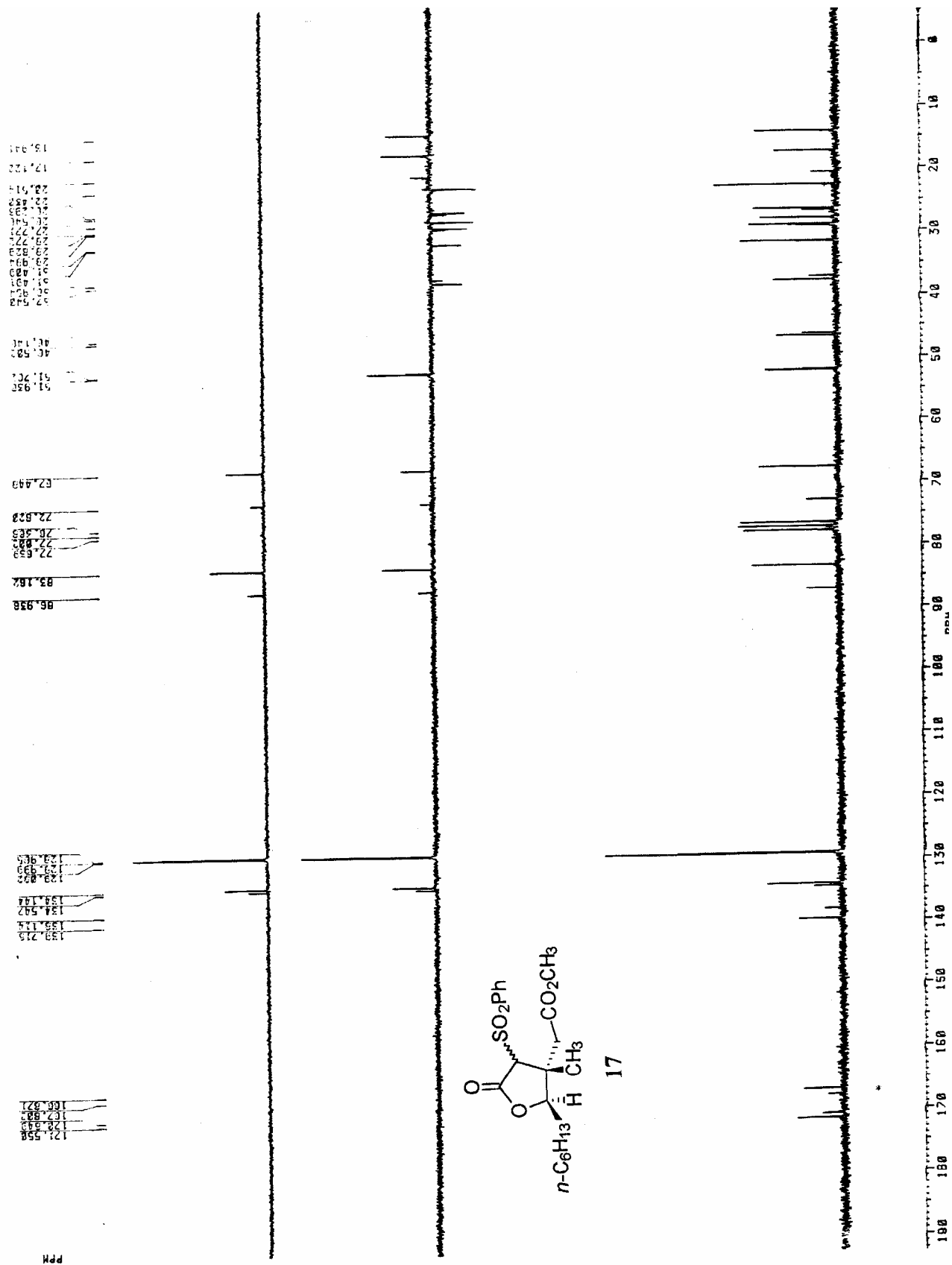


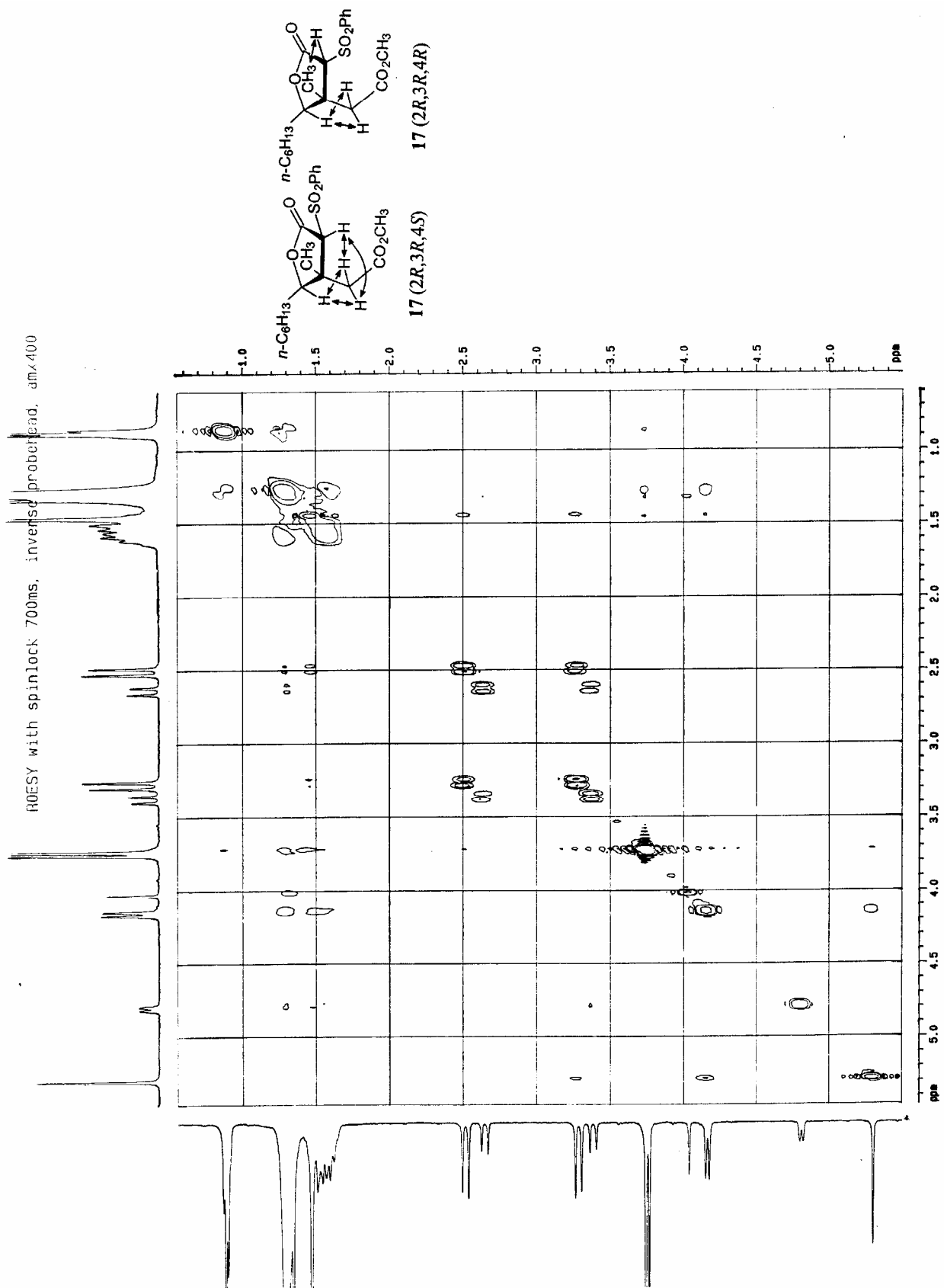


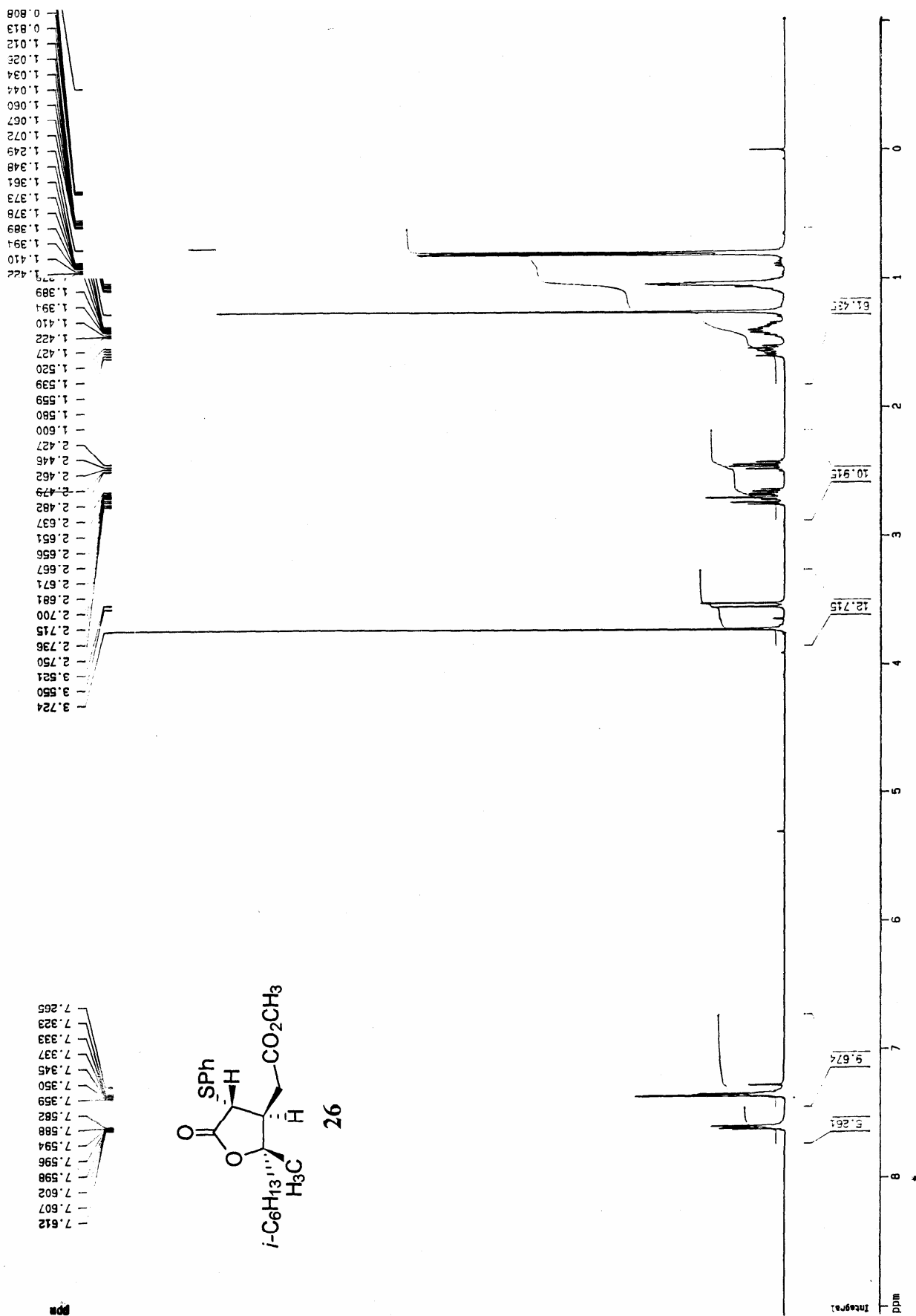


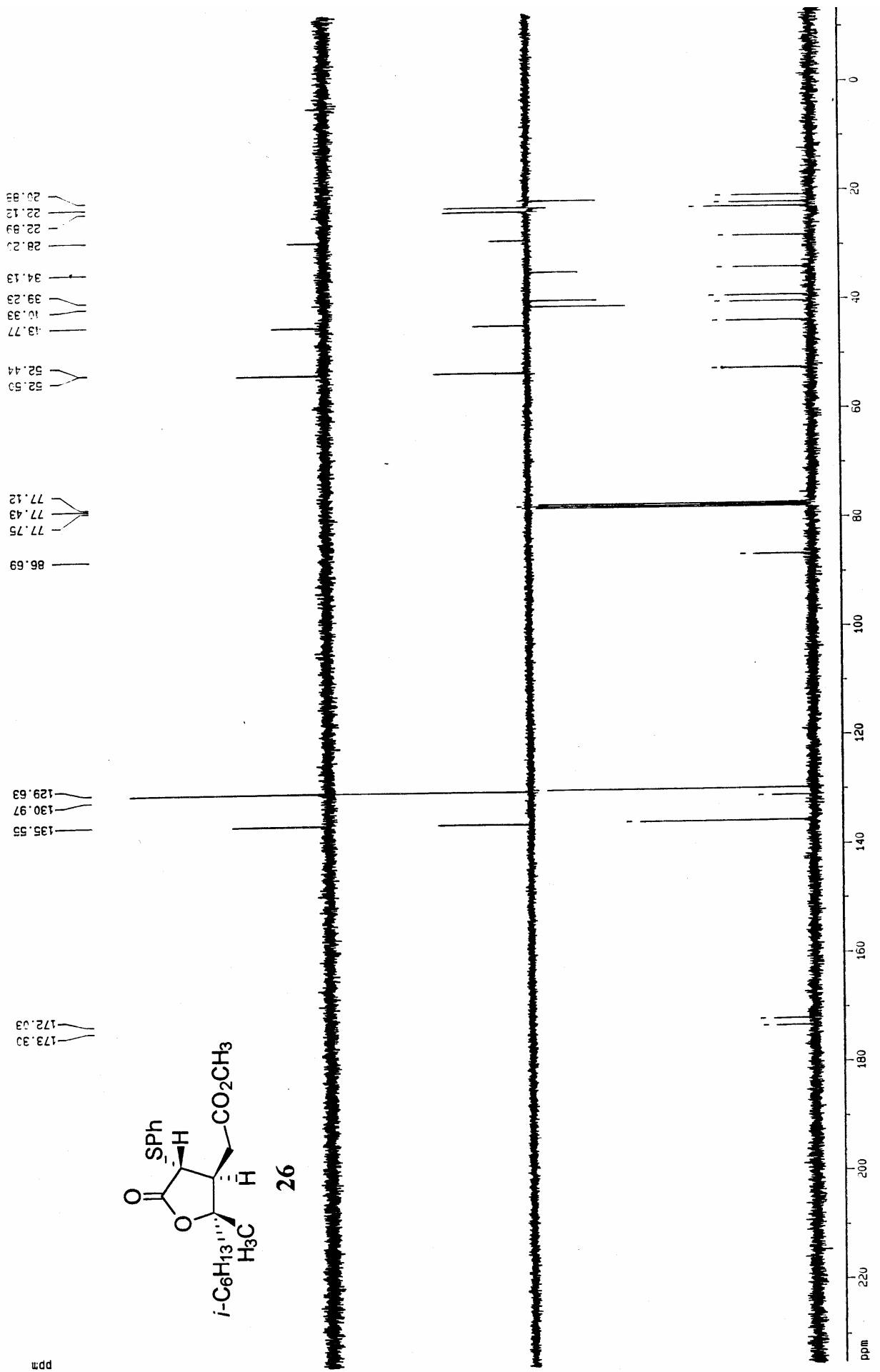


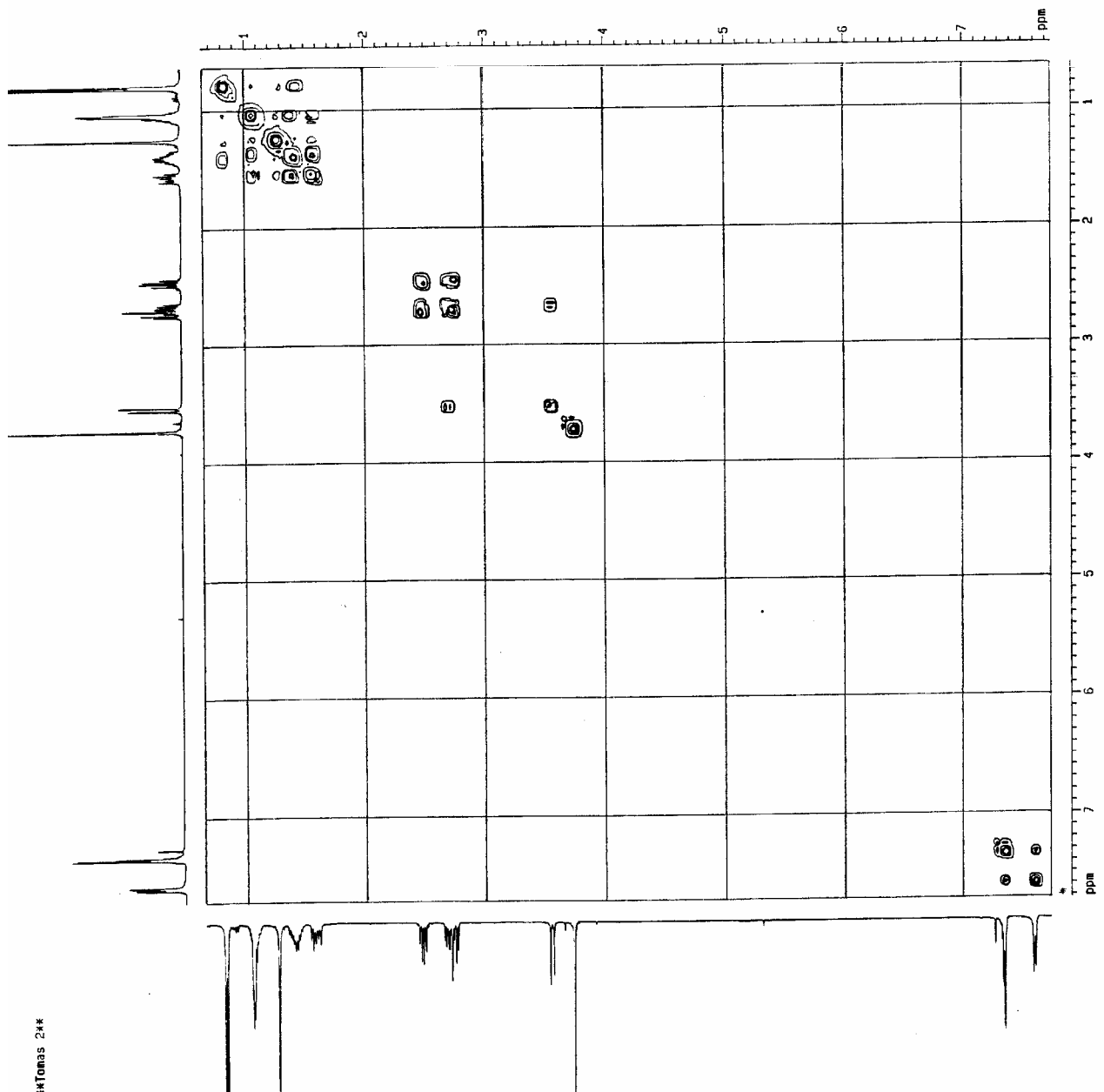
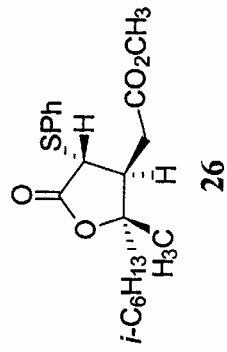




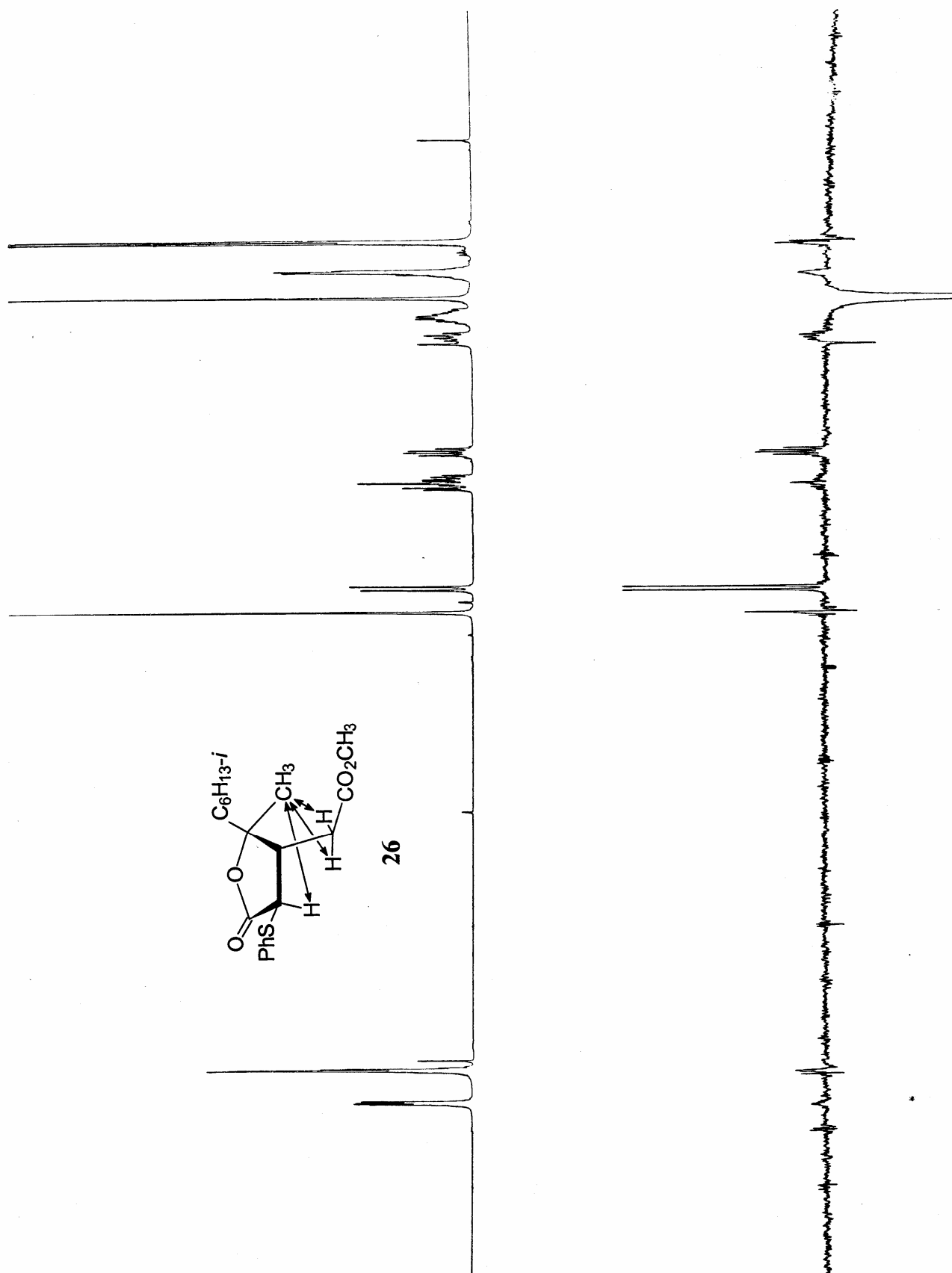


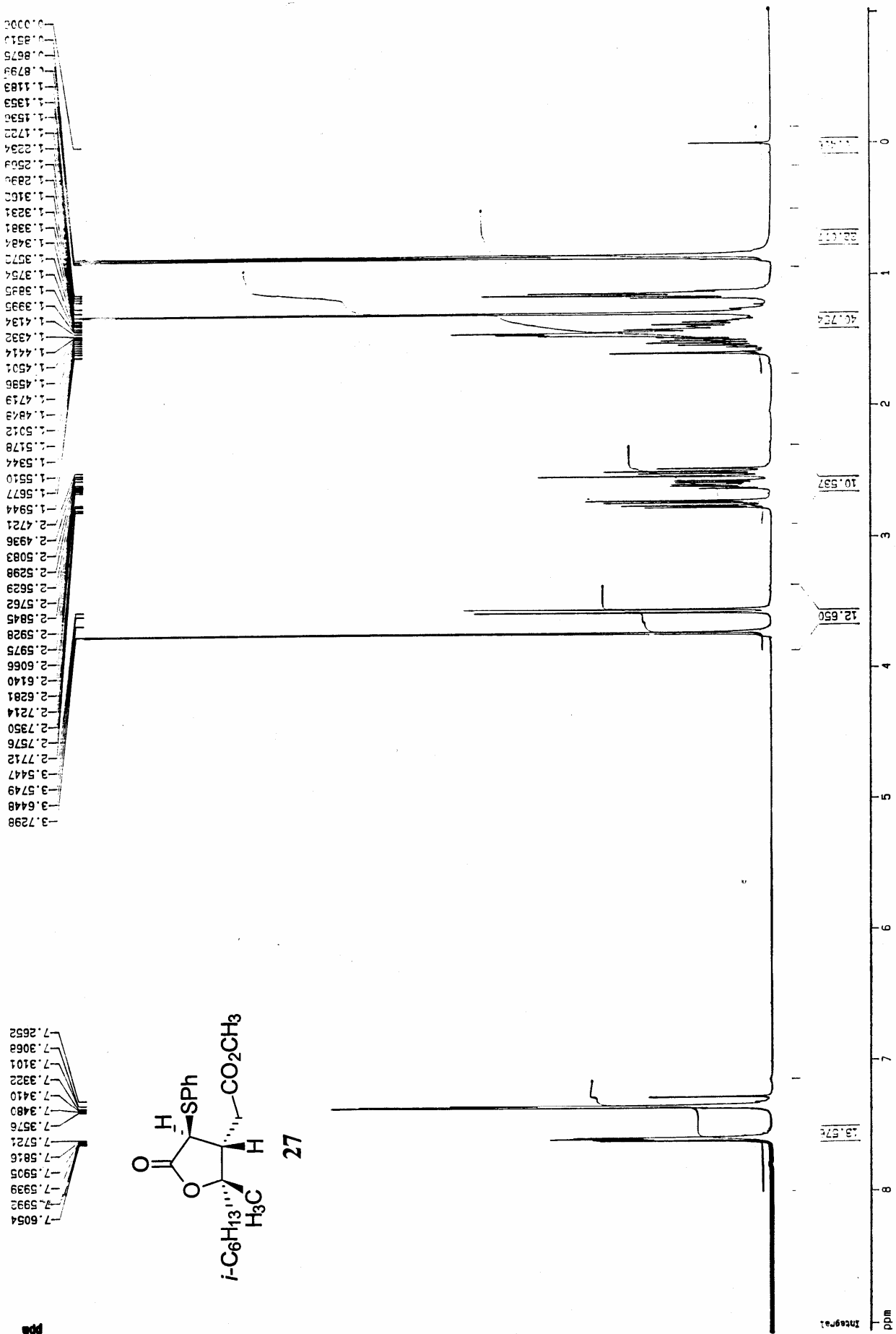


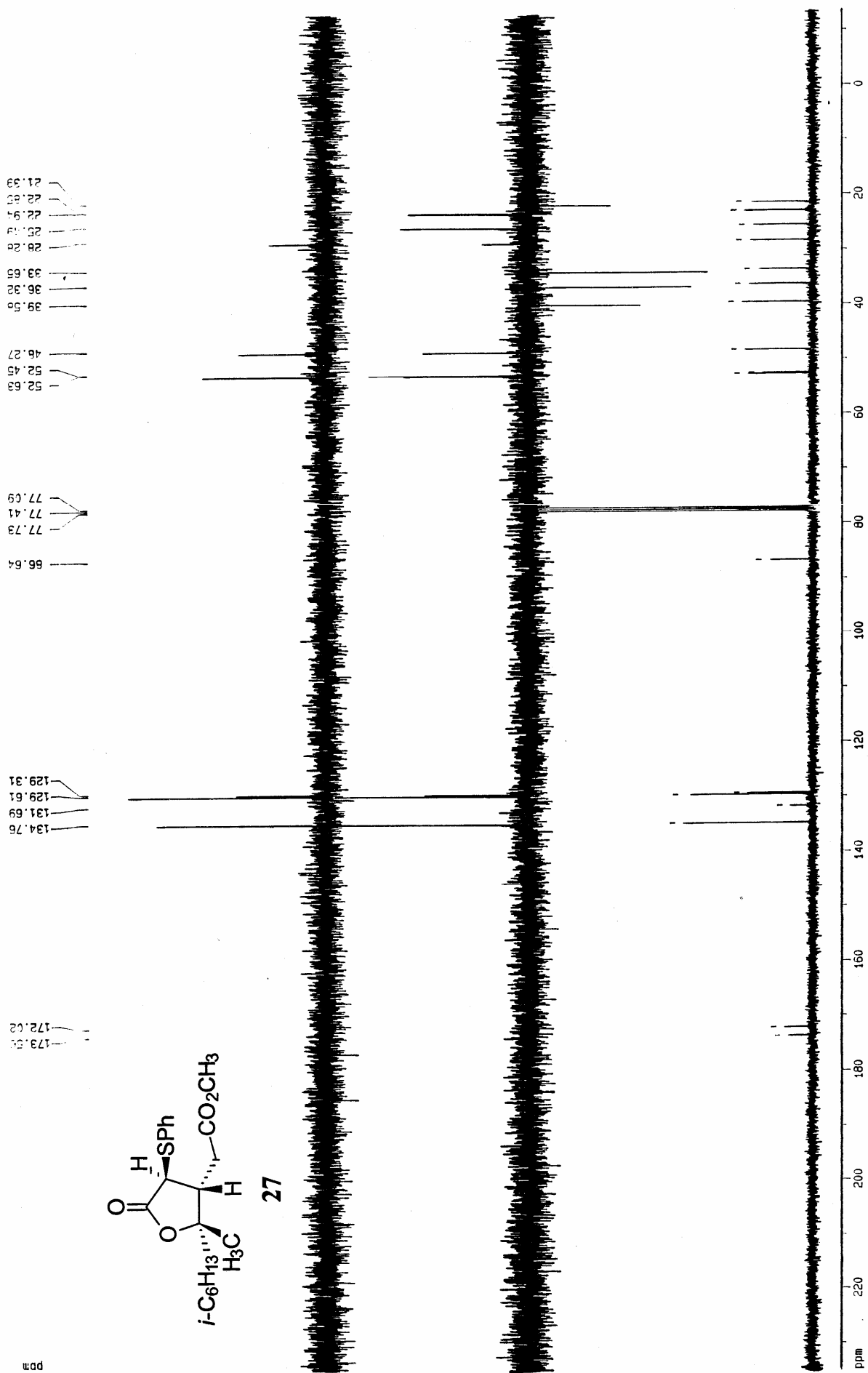


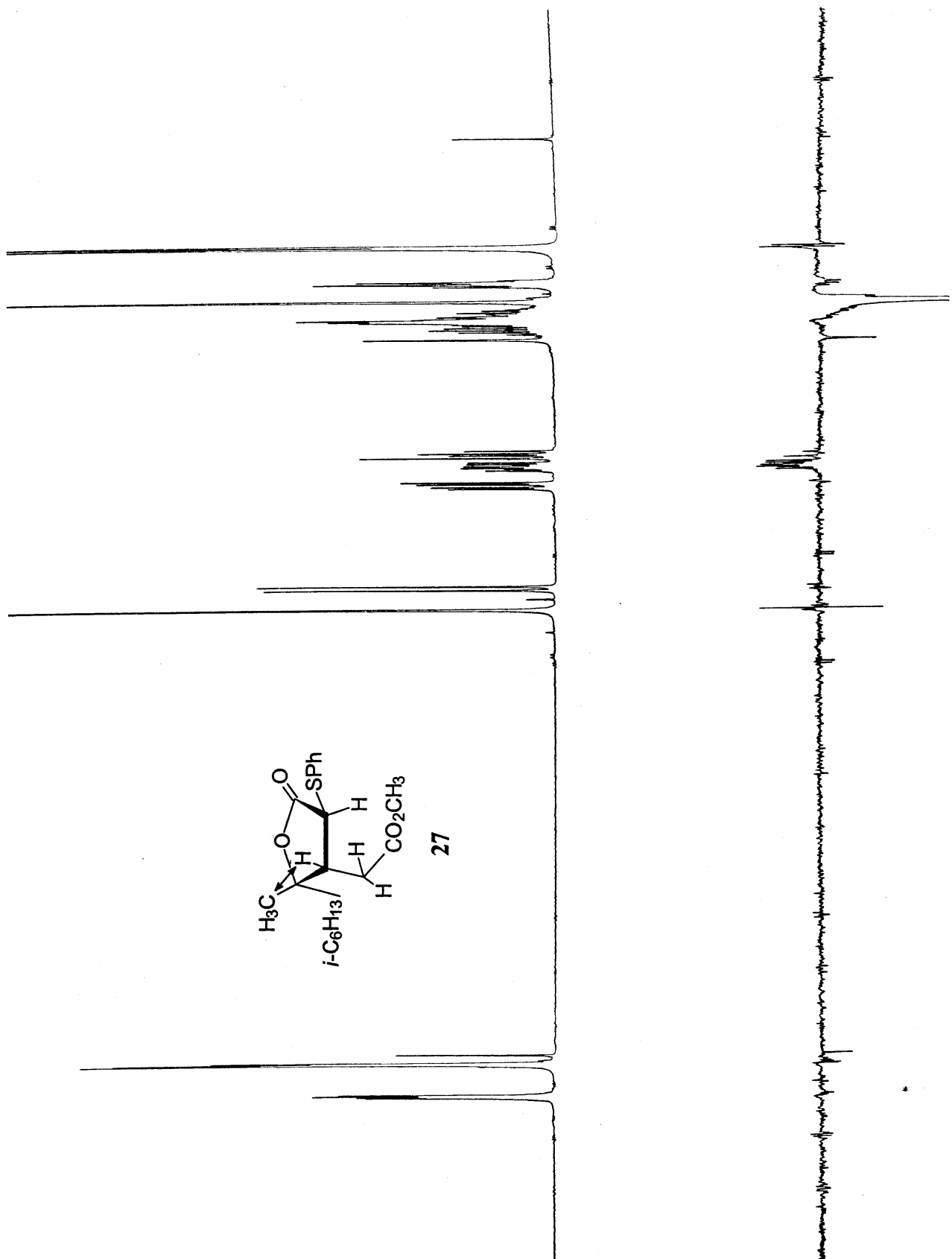


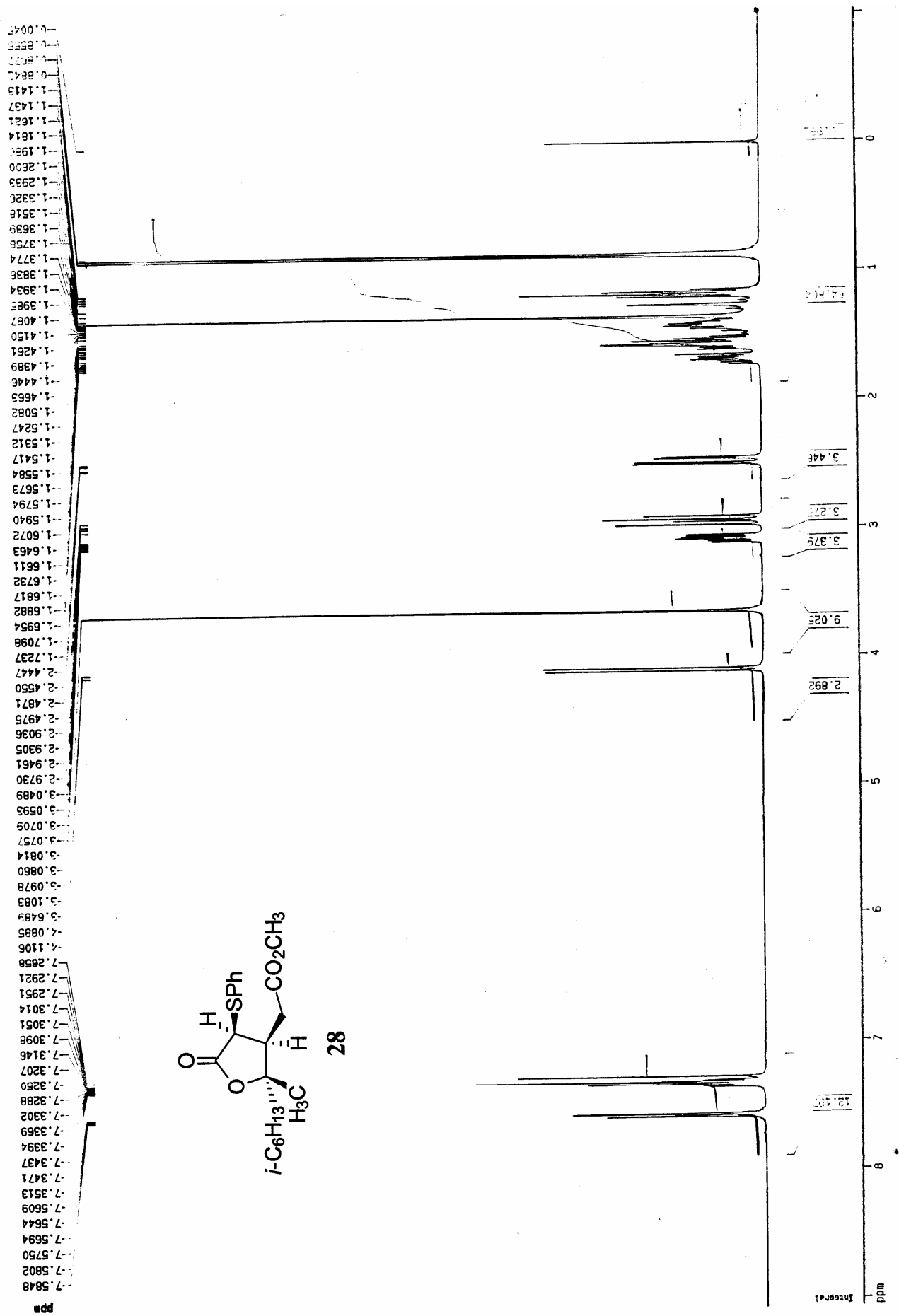
hTomas 24*

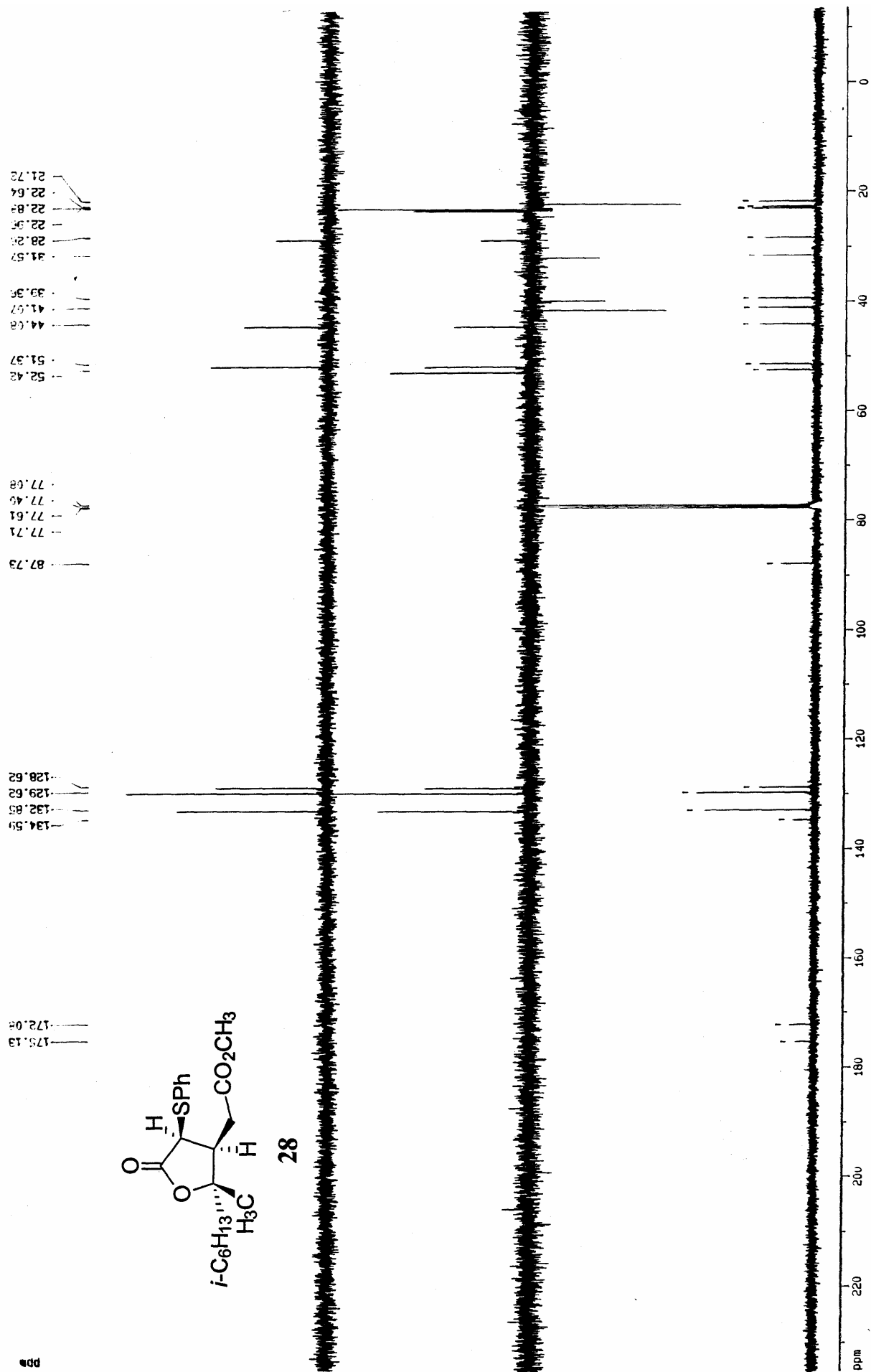


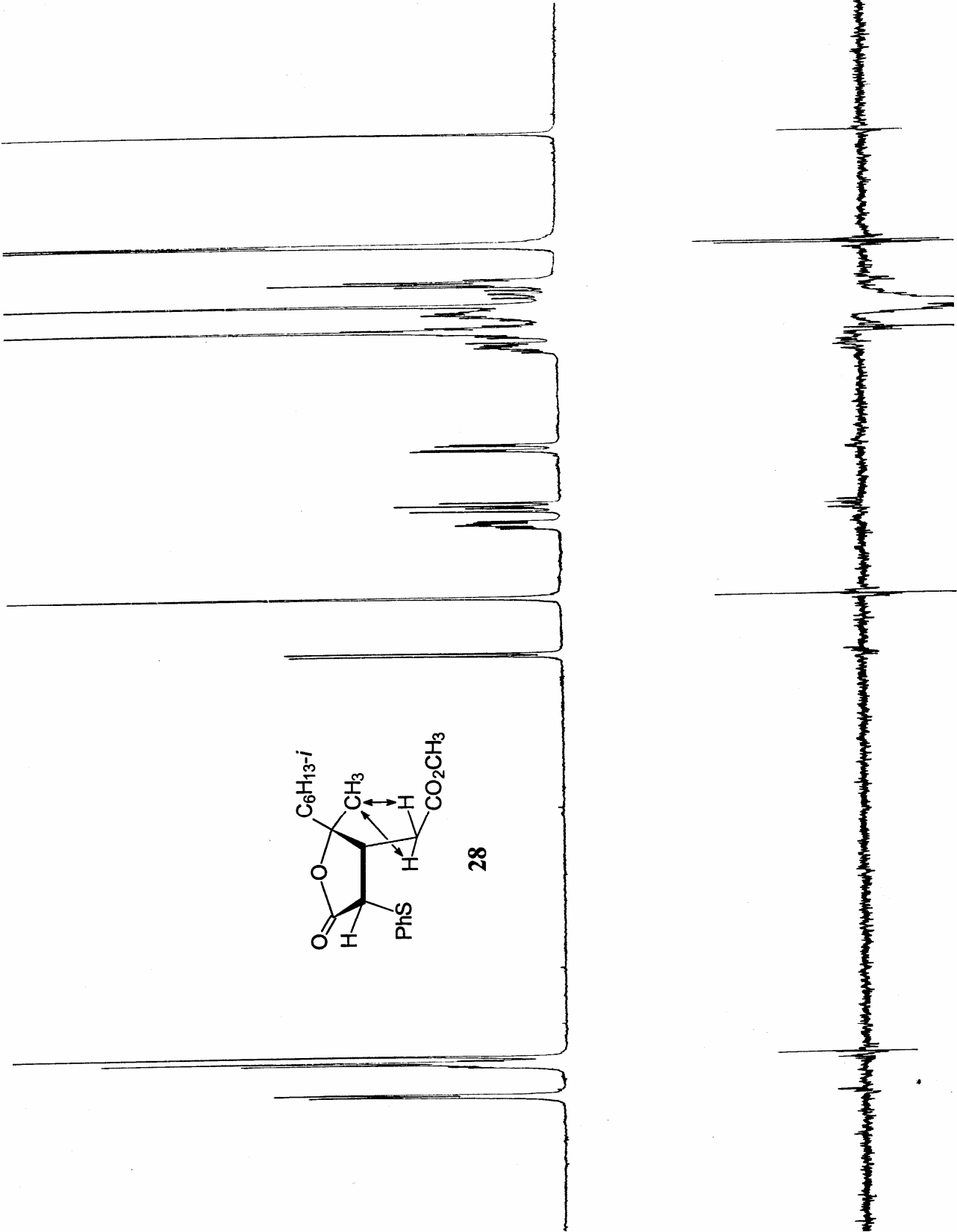


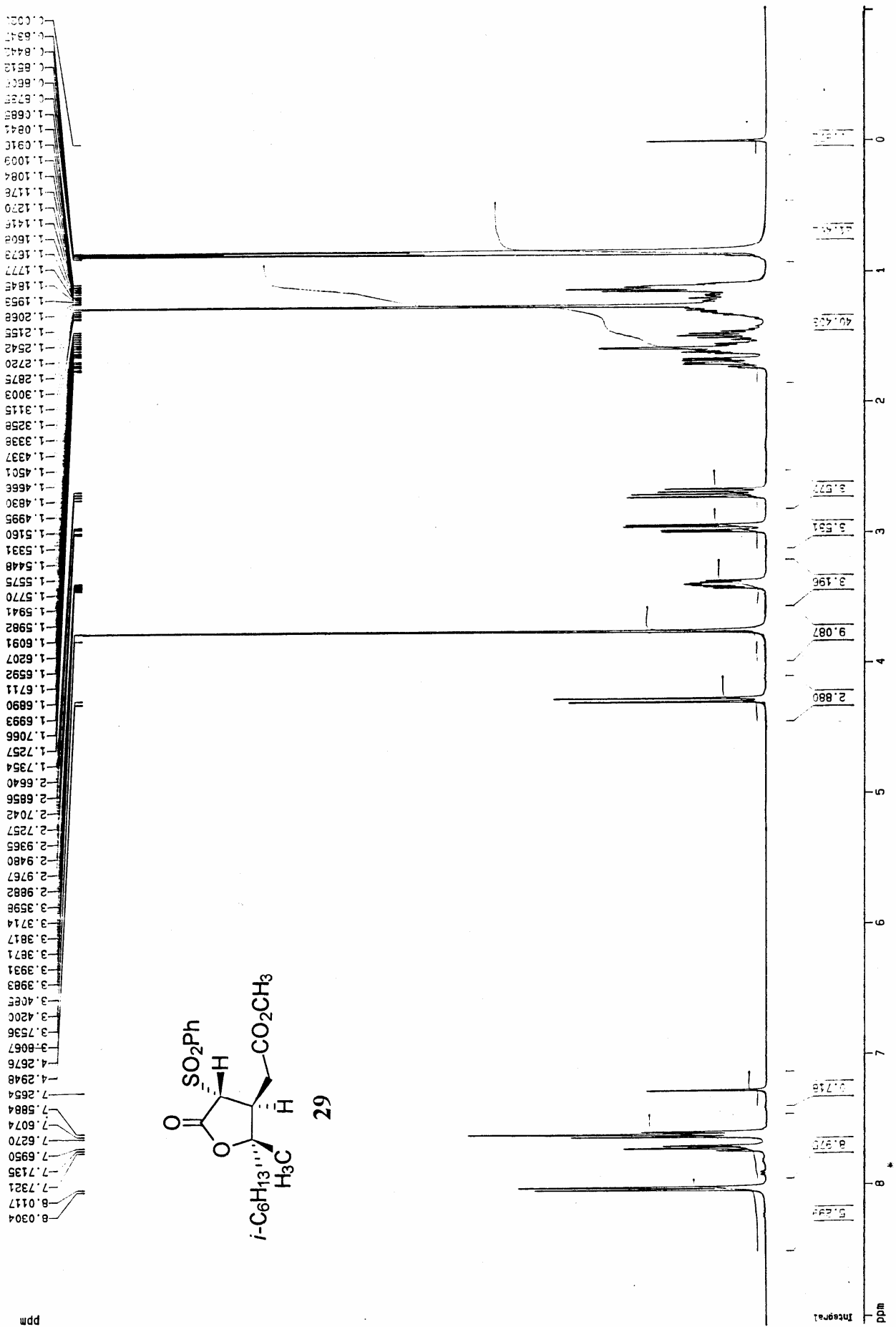


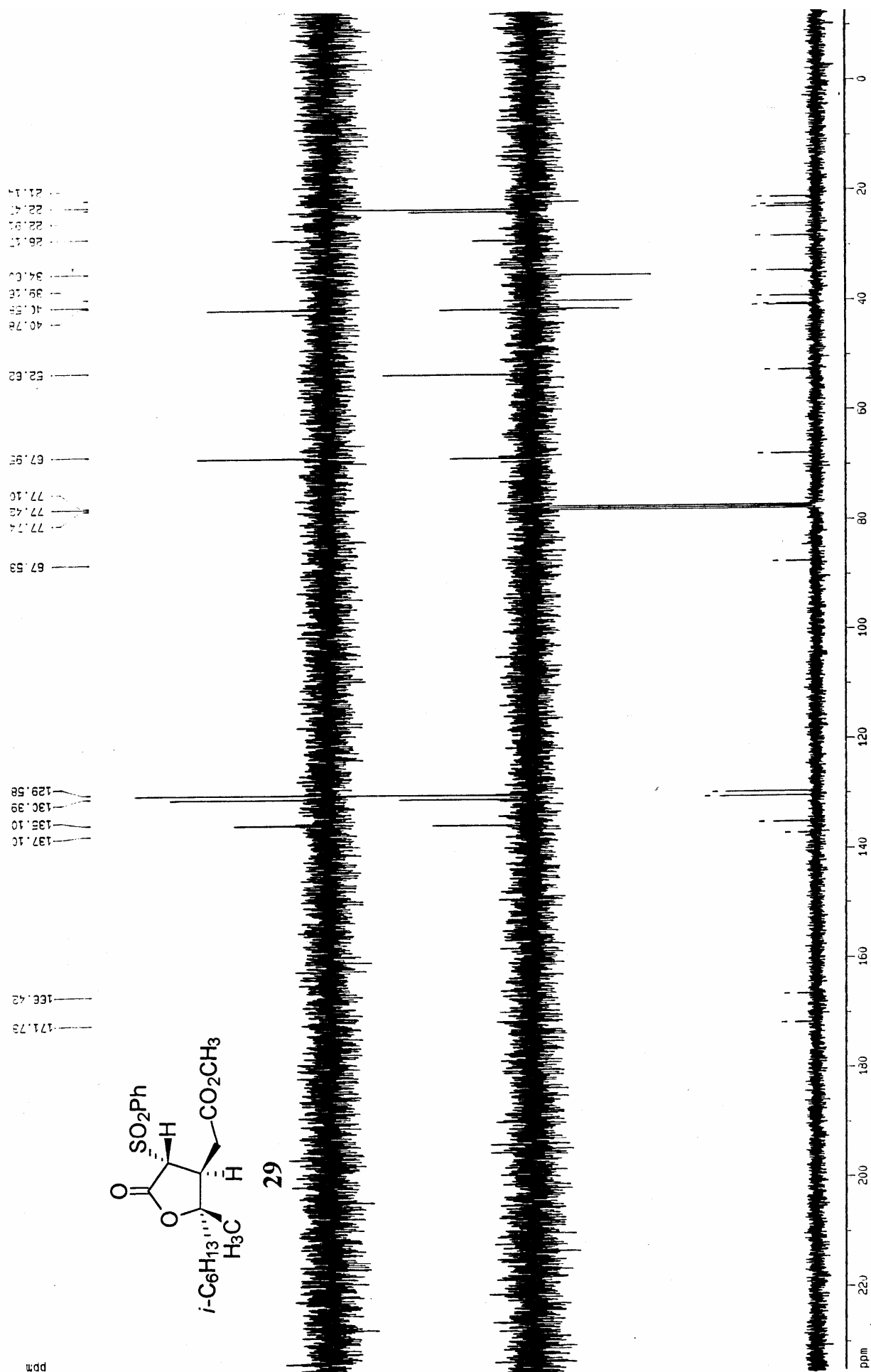


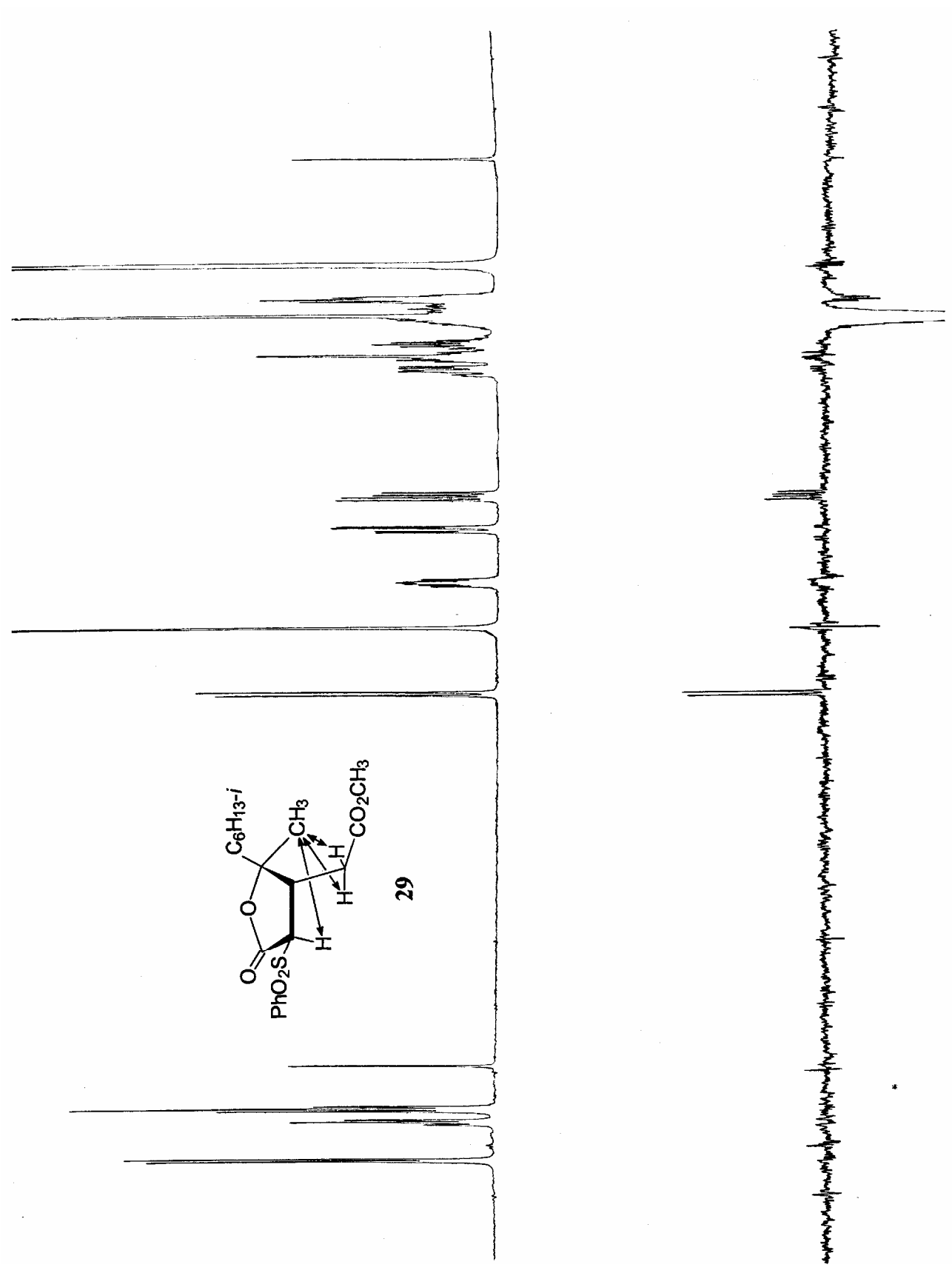


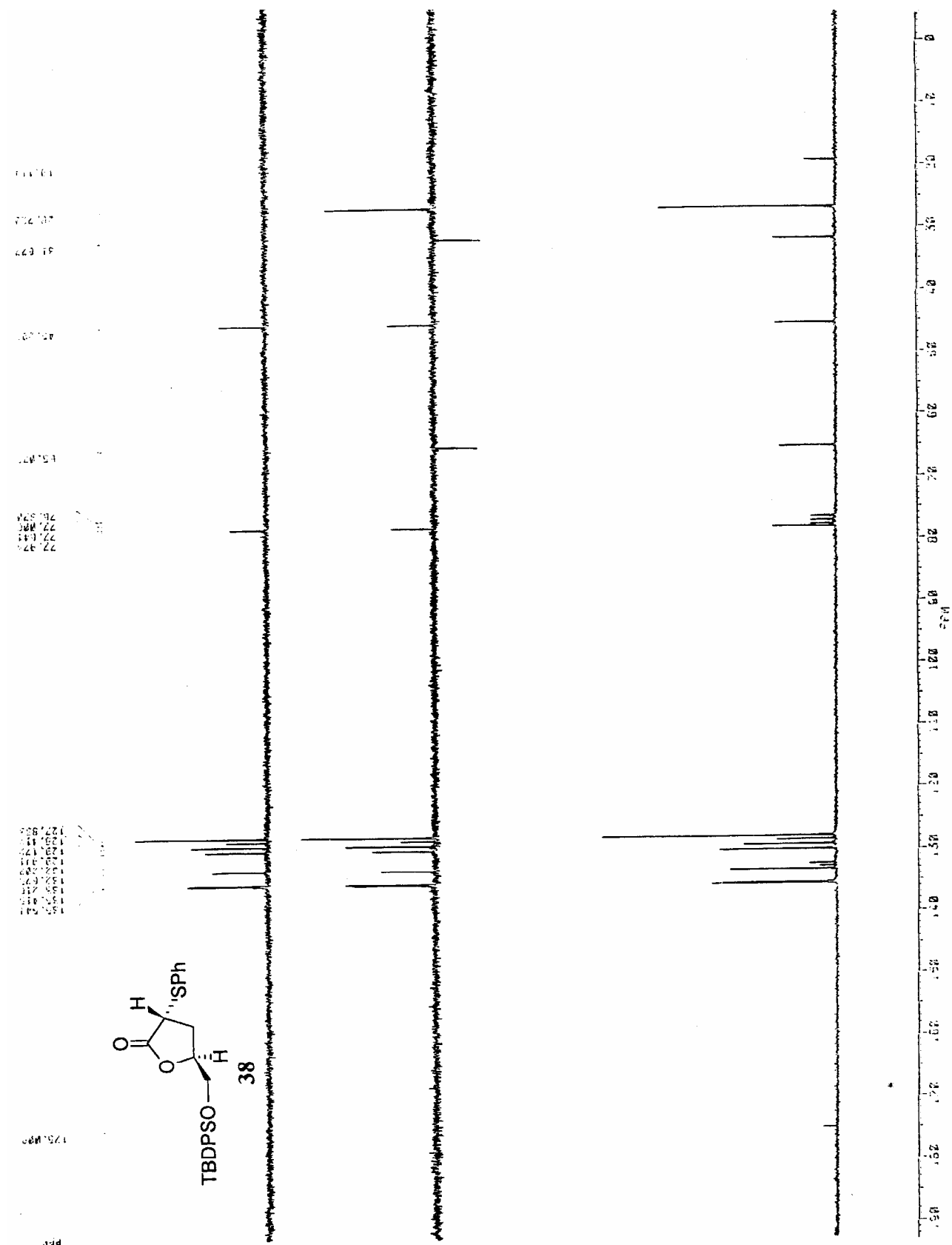


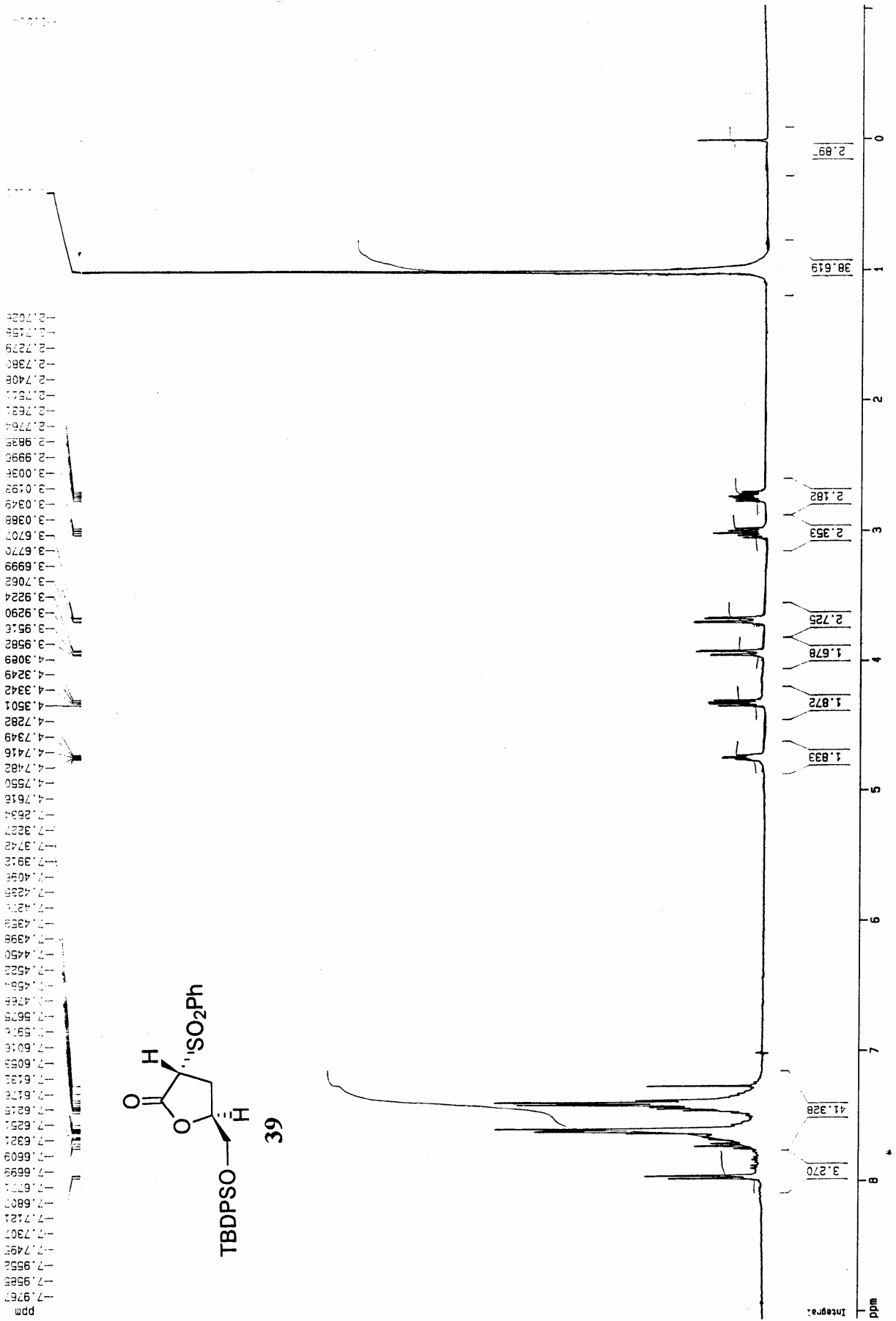


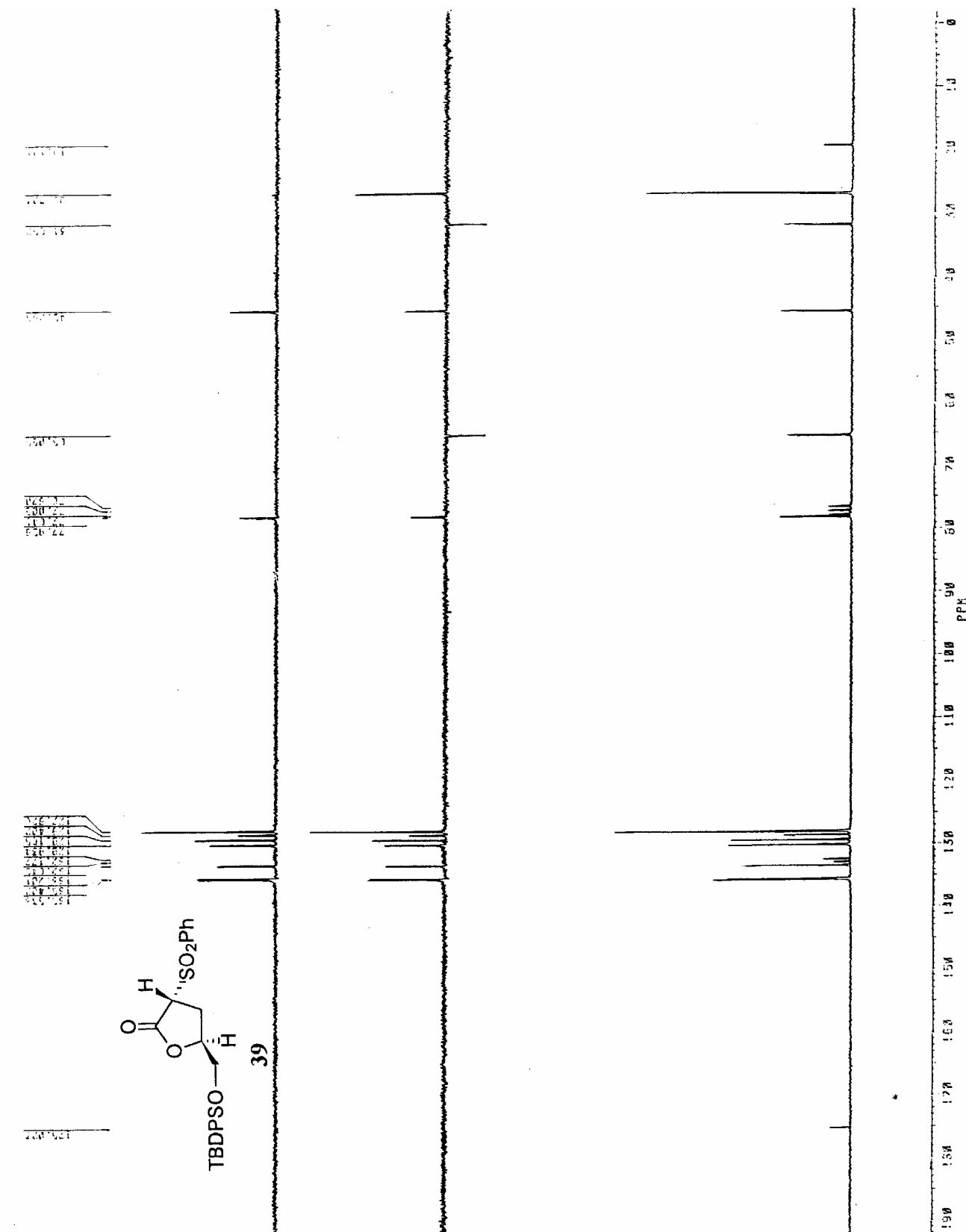




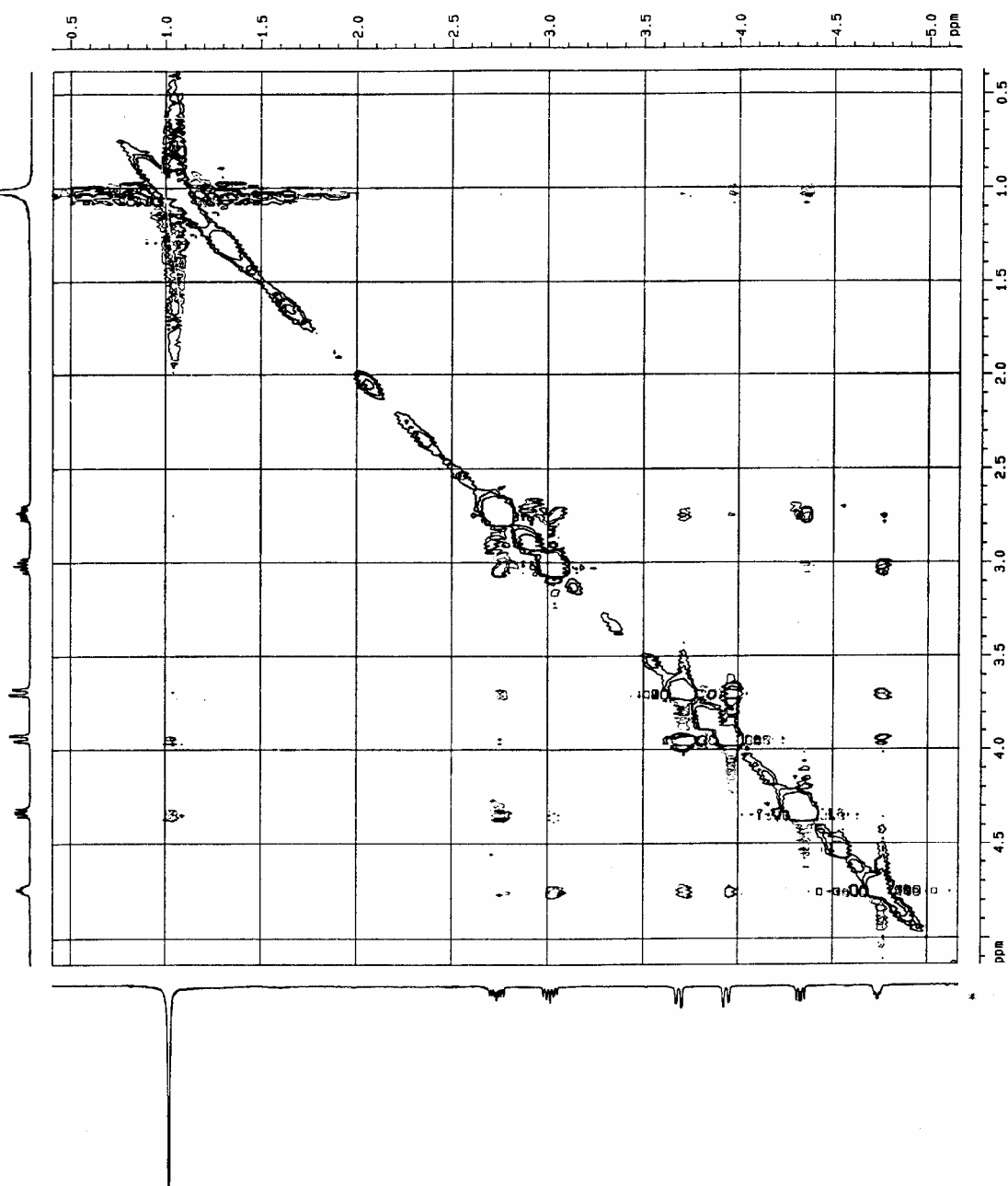


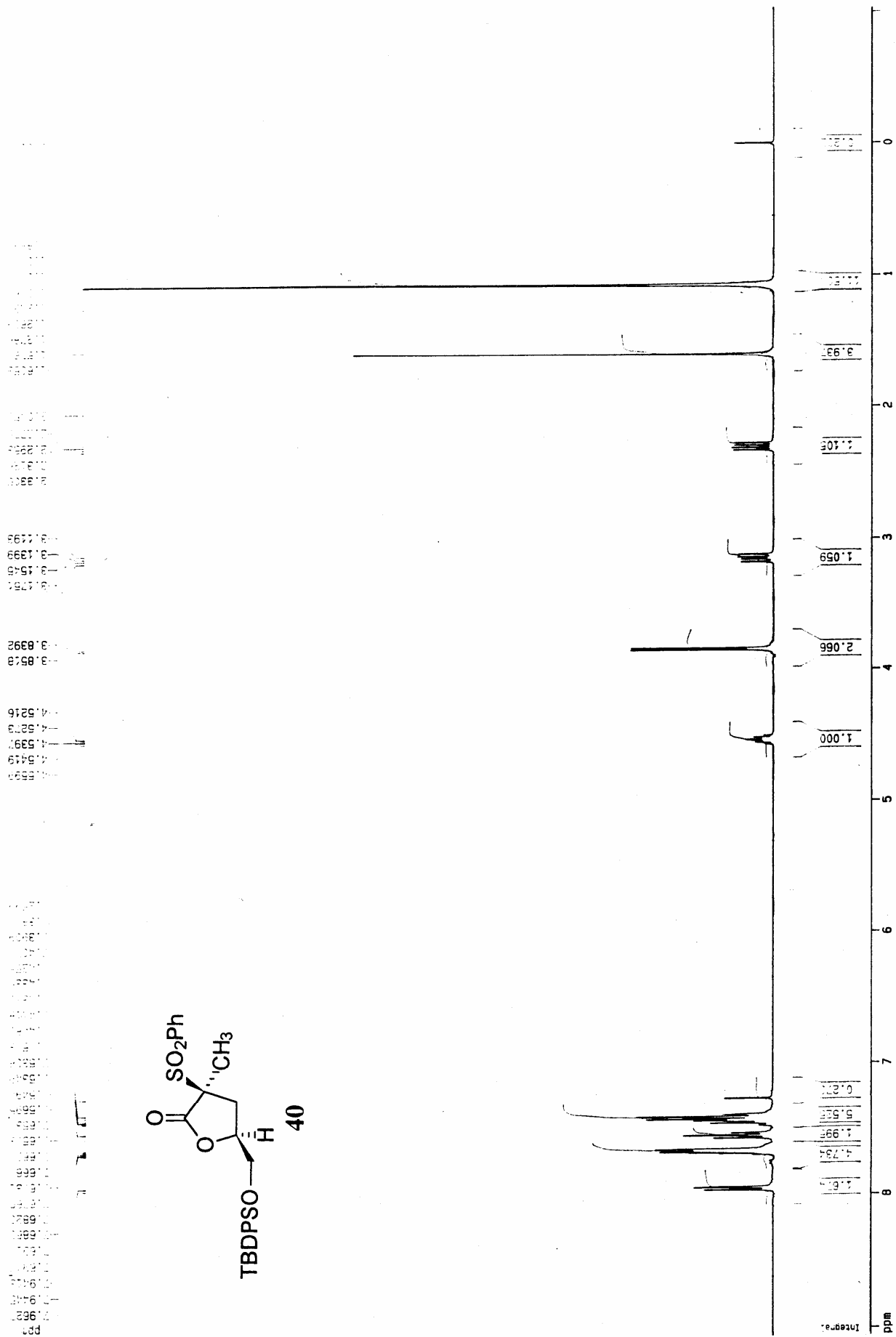




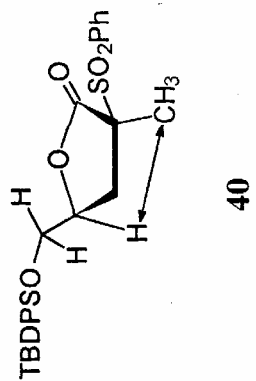
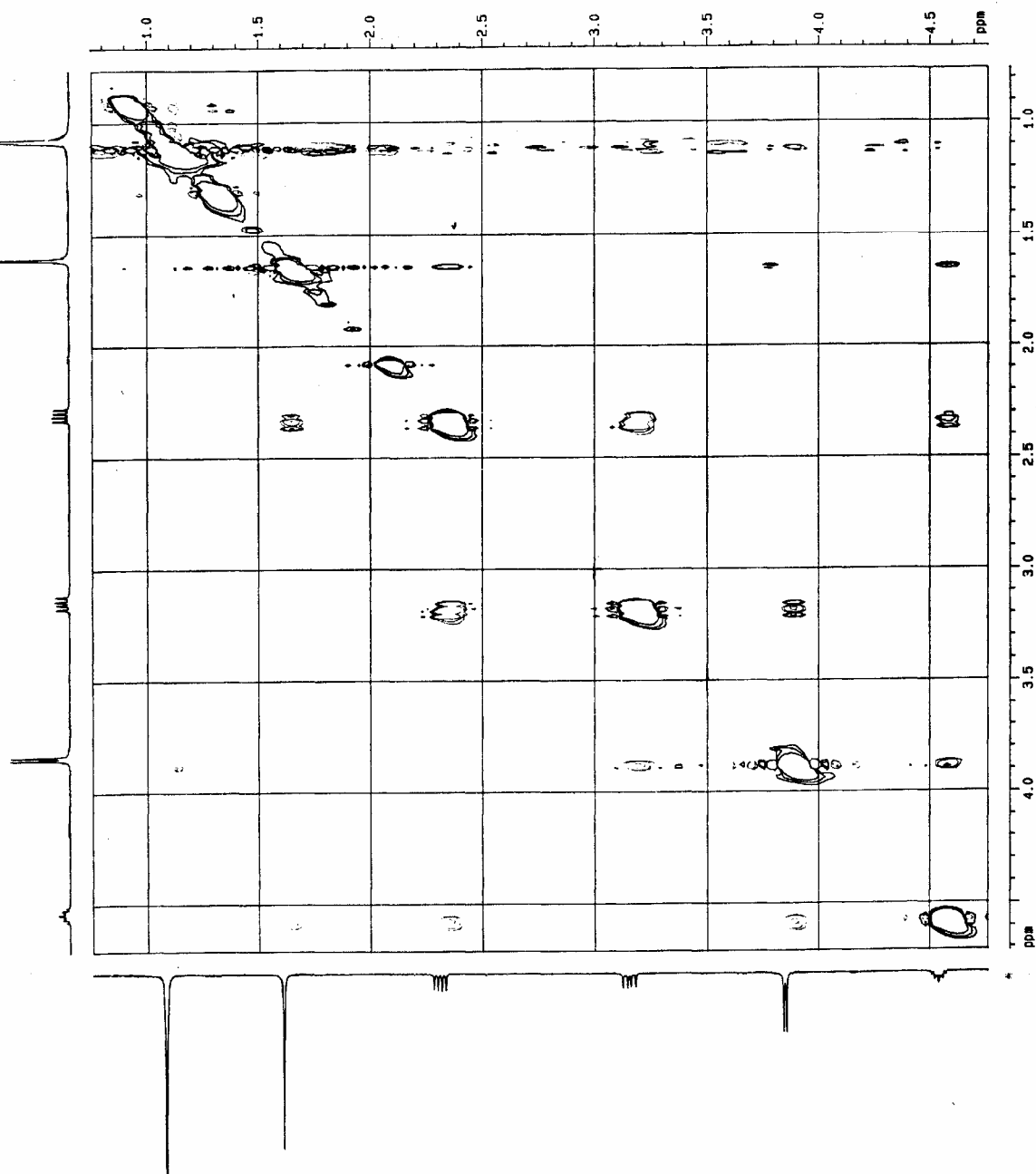


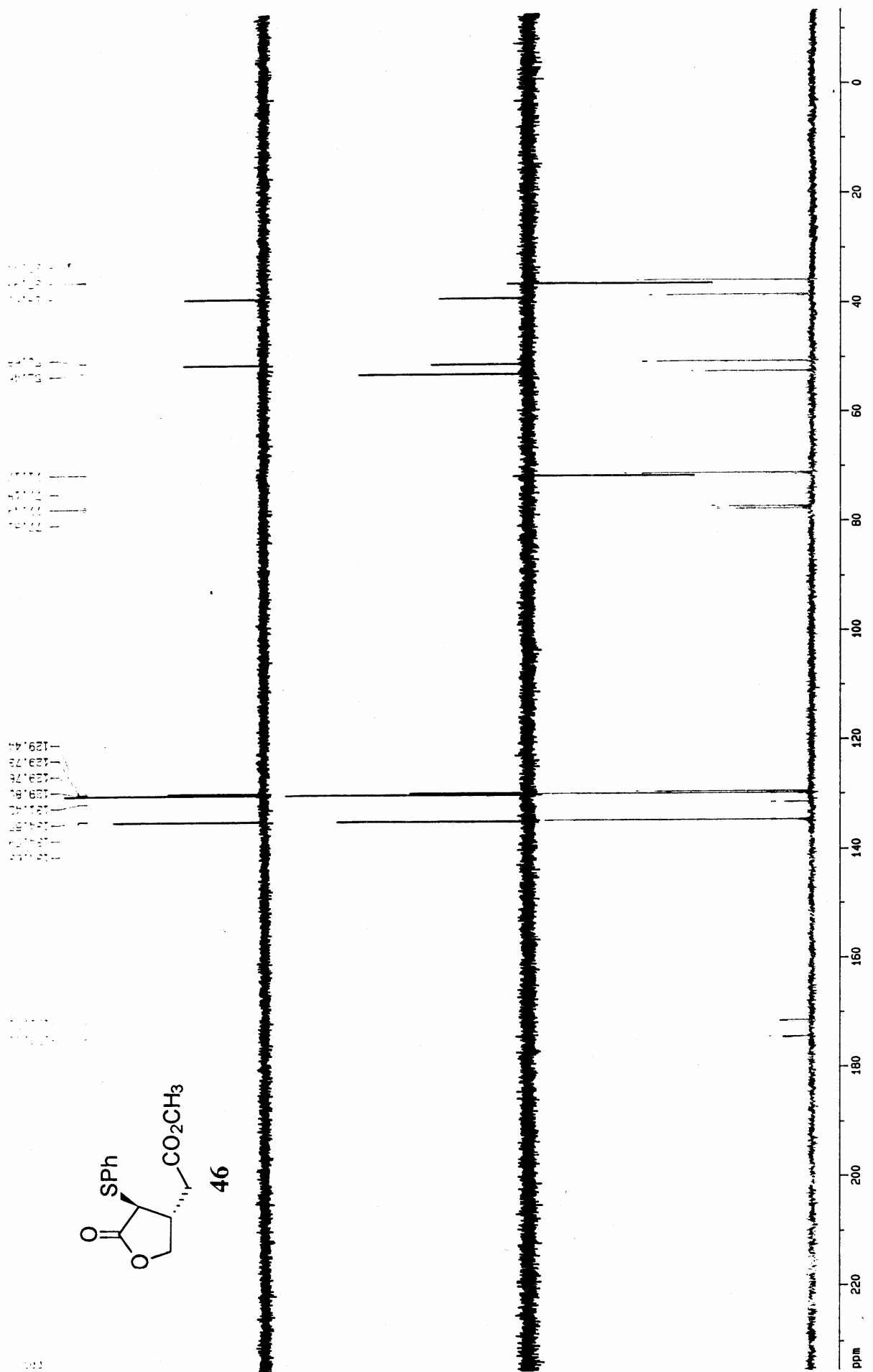
ROESY with spinlock 700ms, inverse probehead, amx400

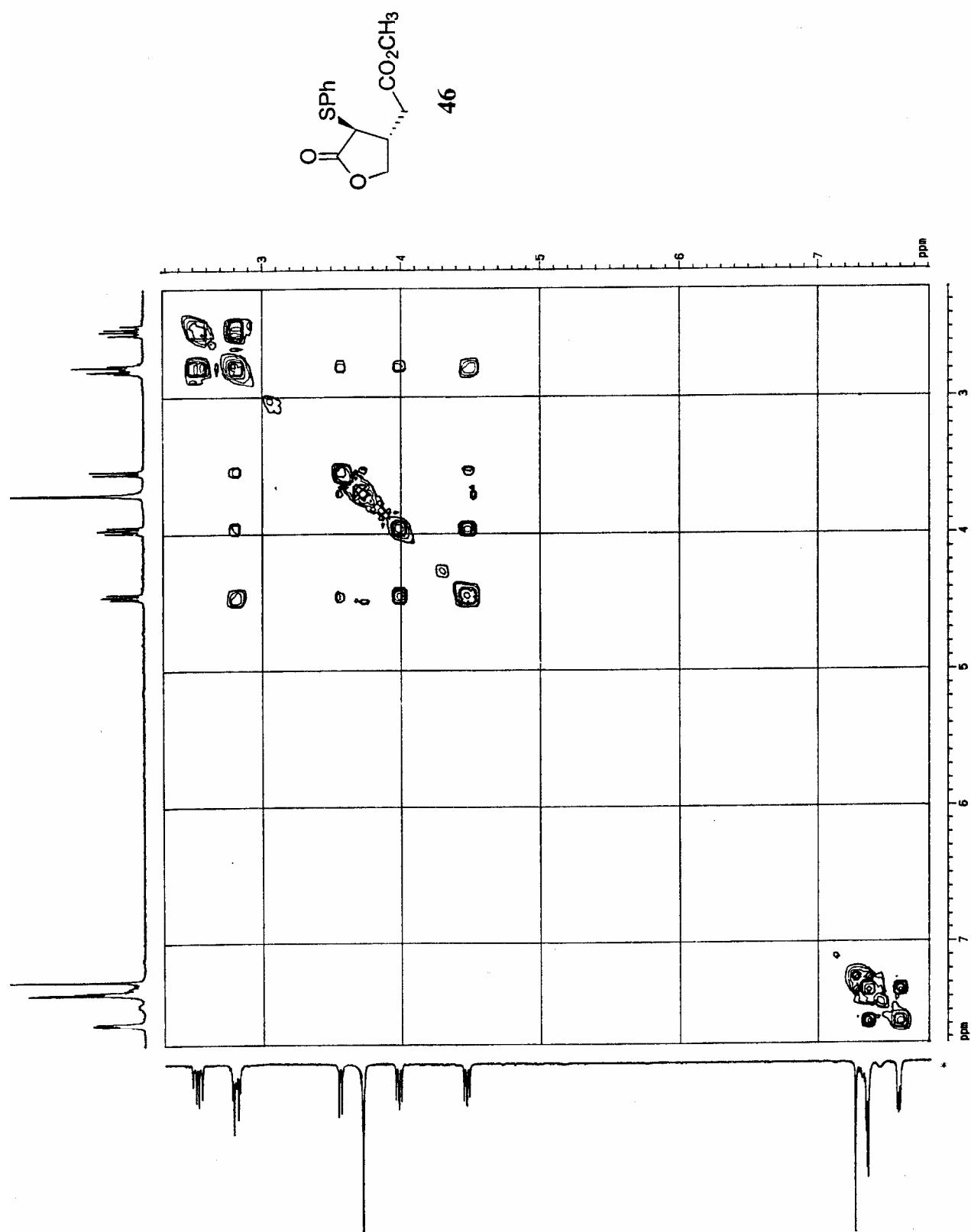




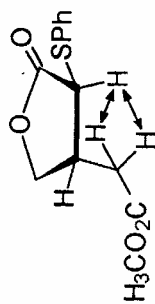
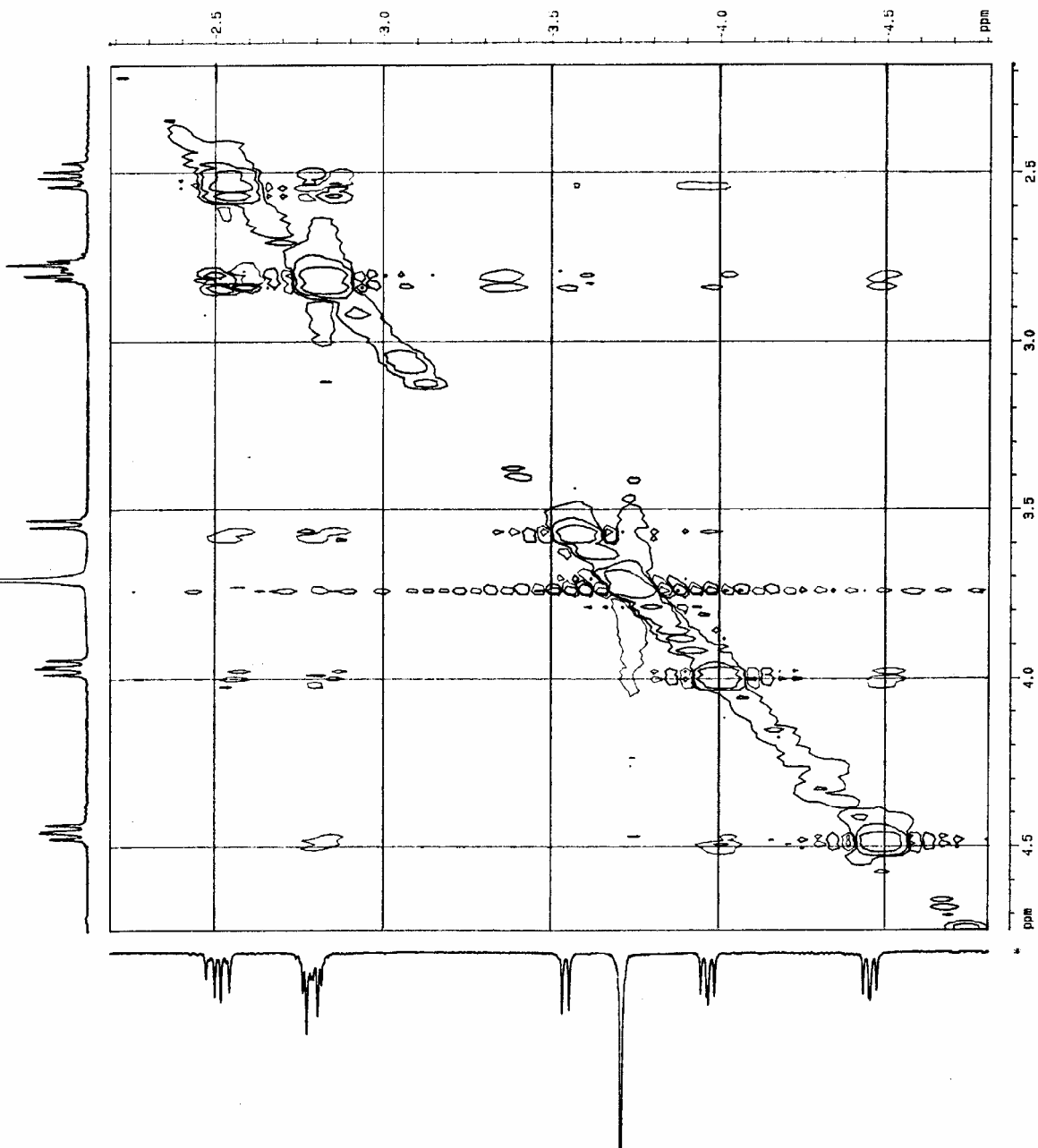
ROESY with spinlock 700ms, inverse probnead, amx400



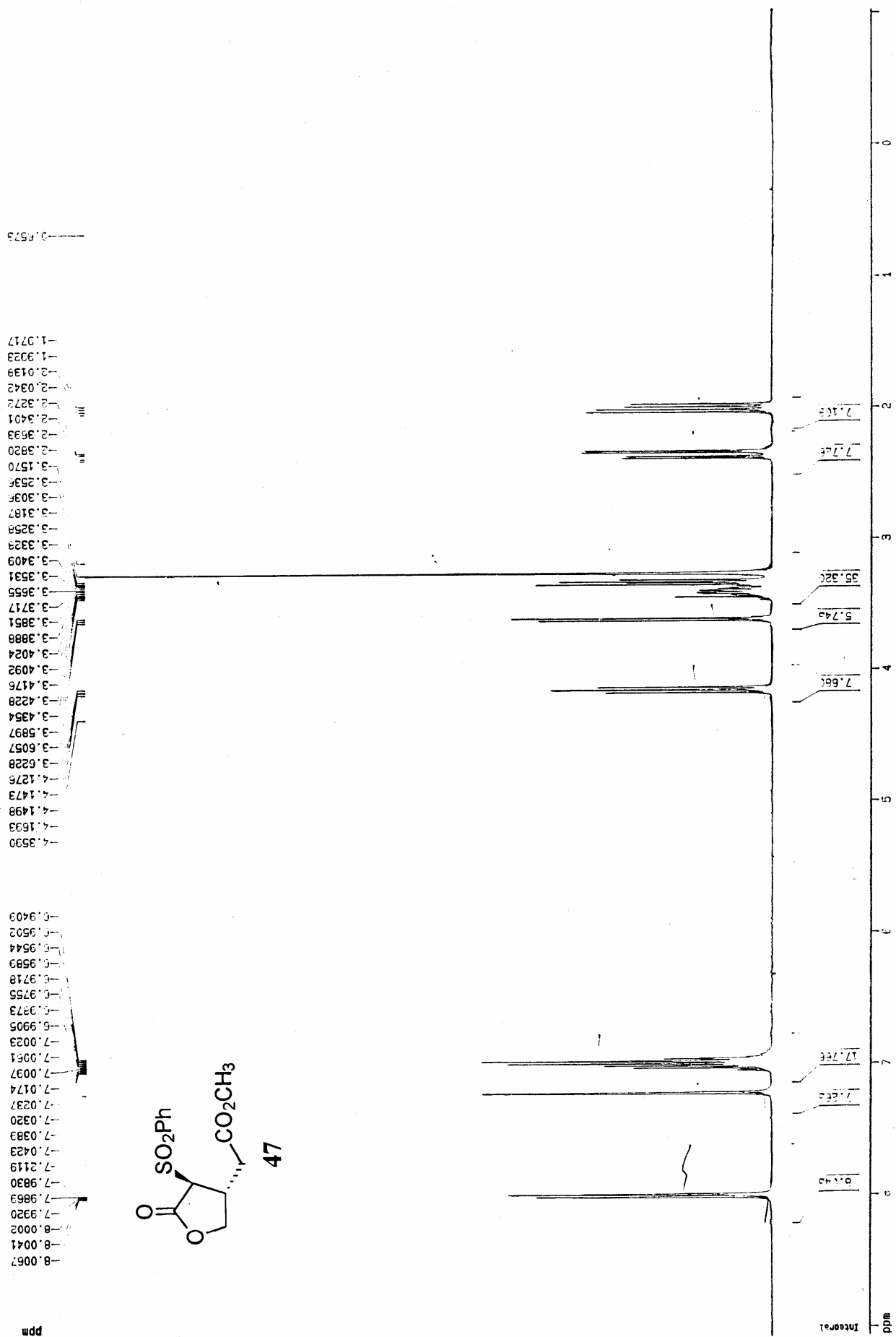


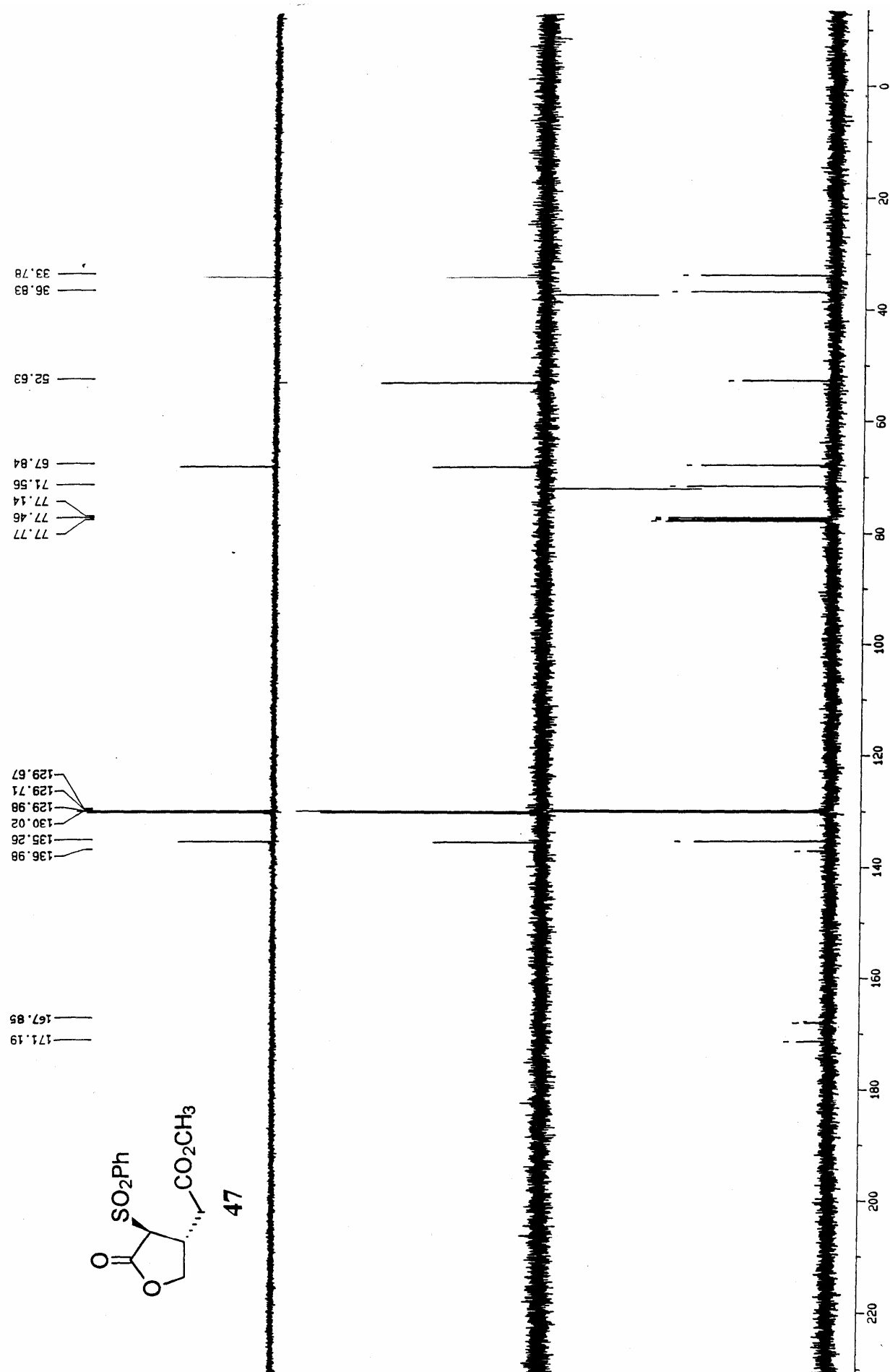


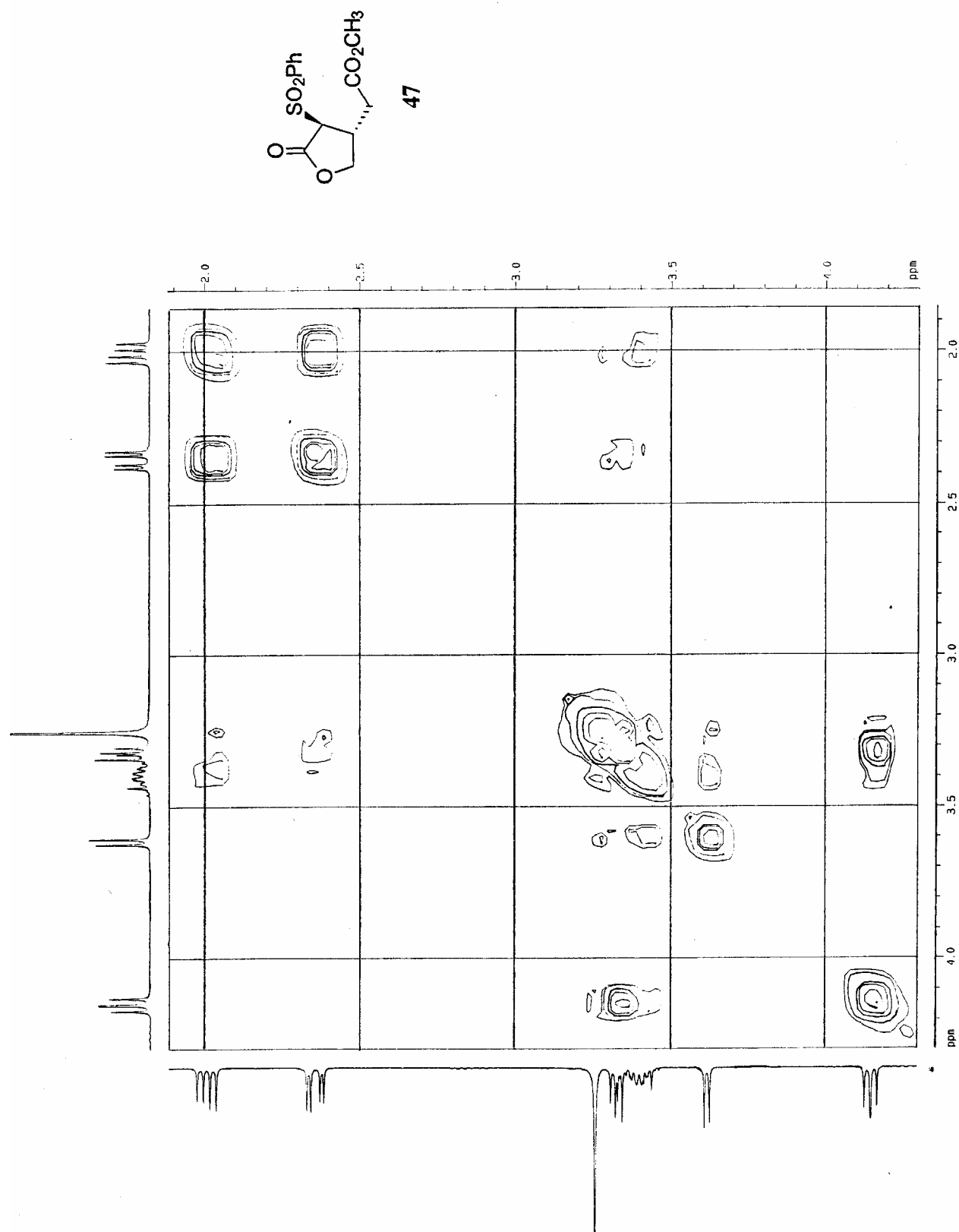
HUESY with spinlock /00ms, inverse probhead, amx400



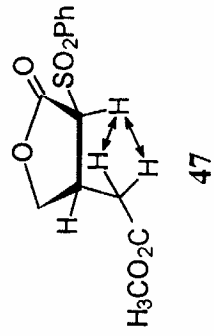
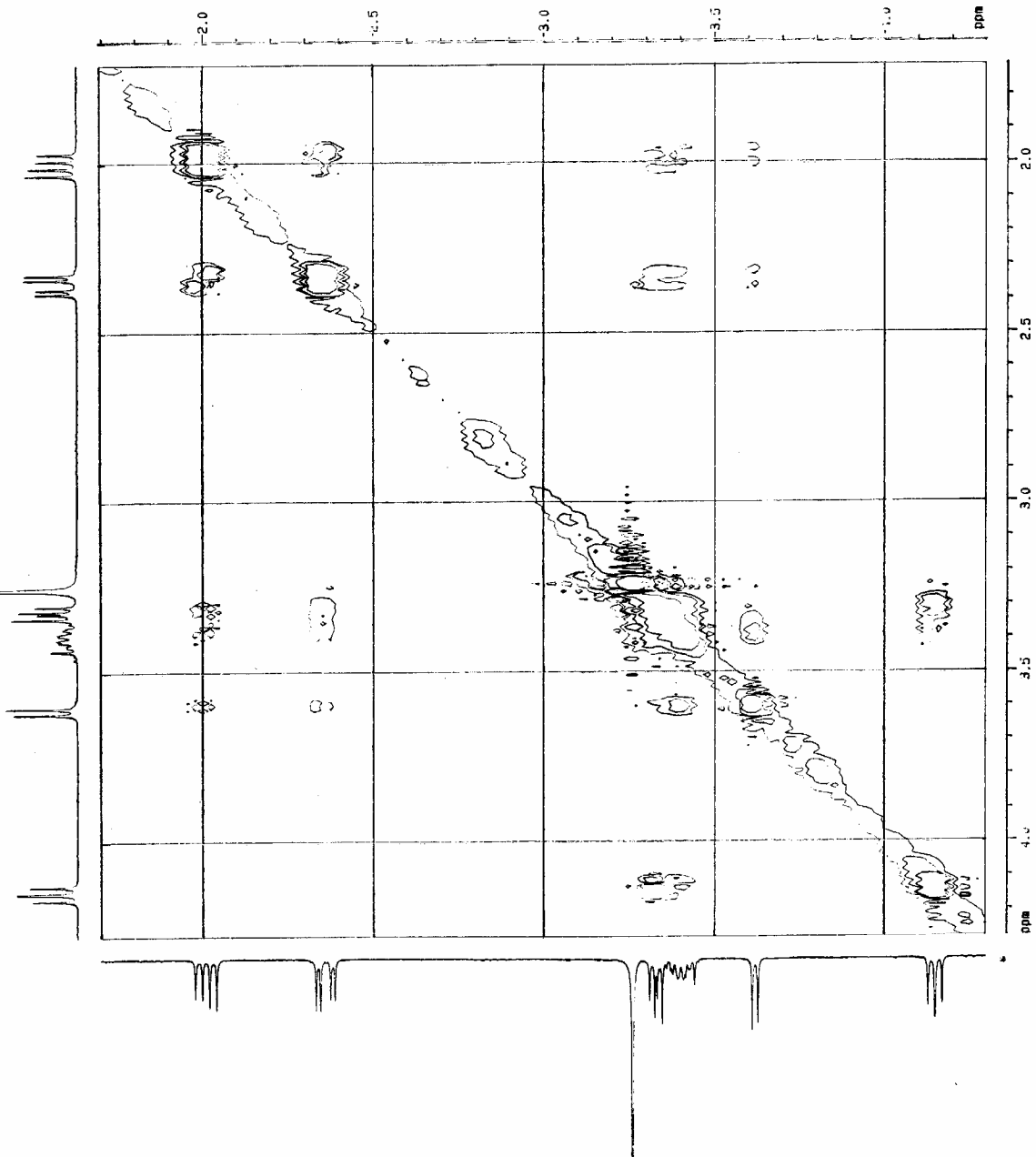
46

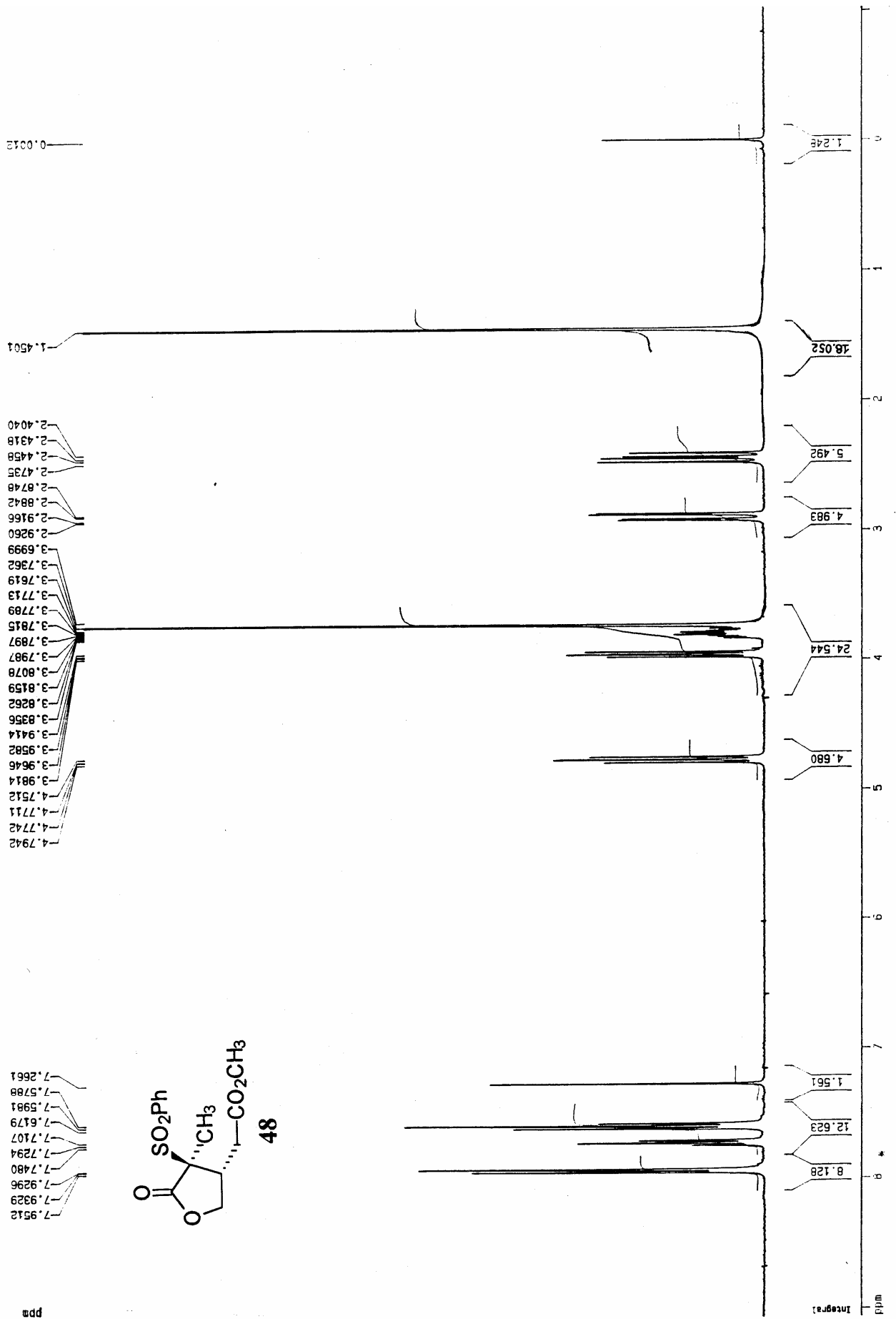


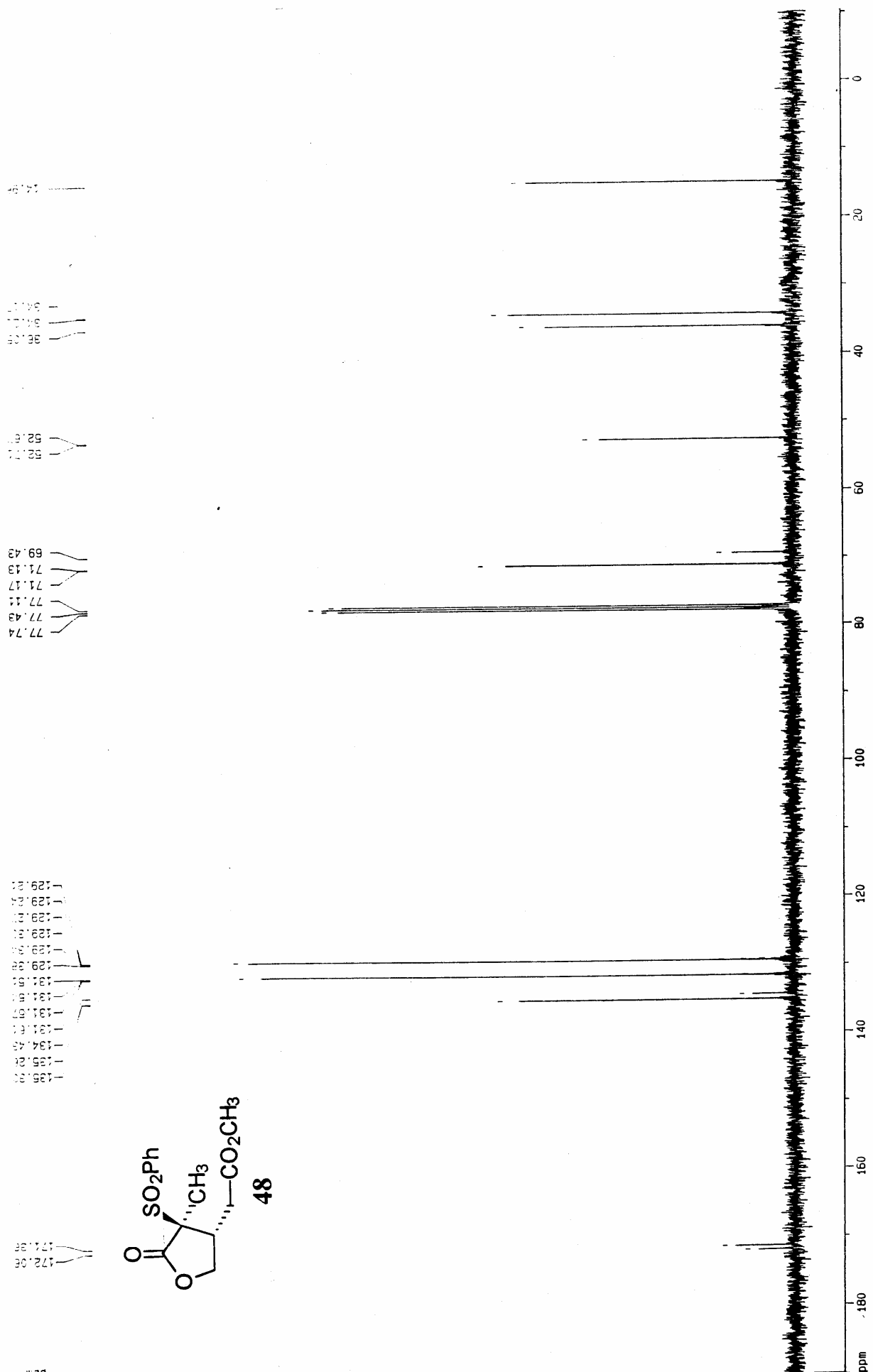


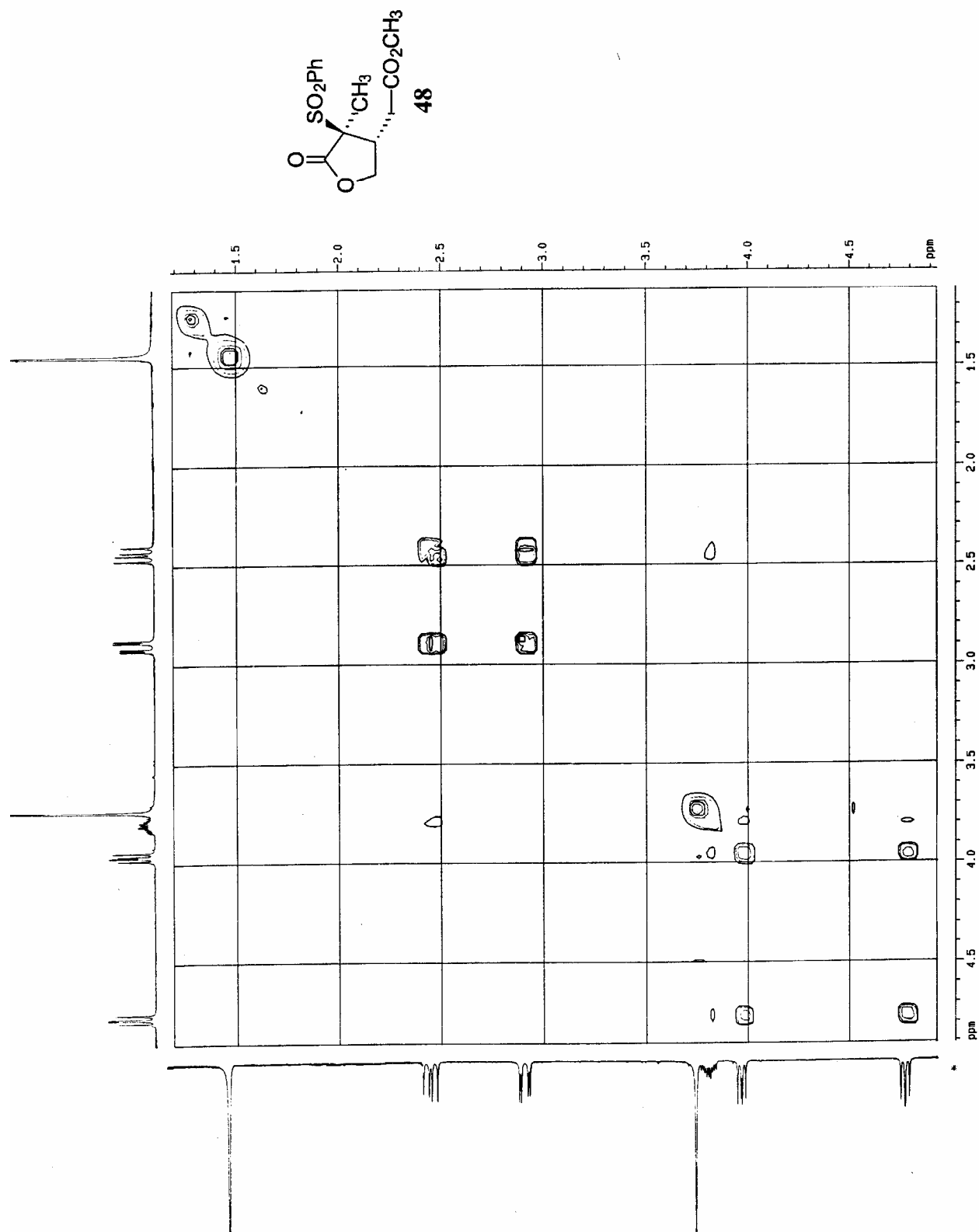


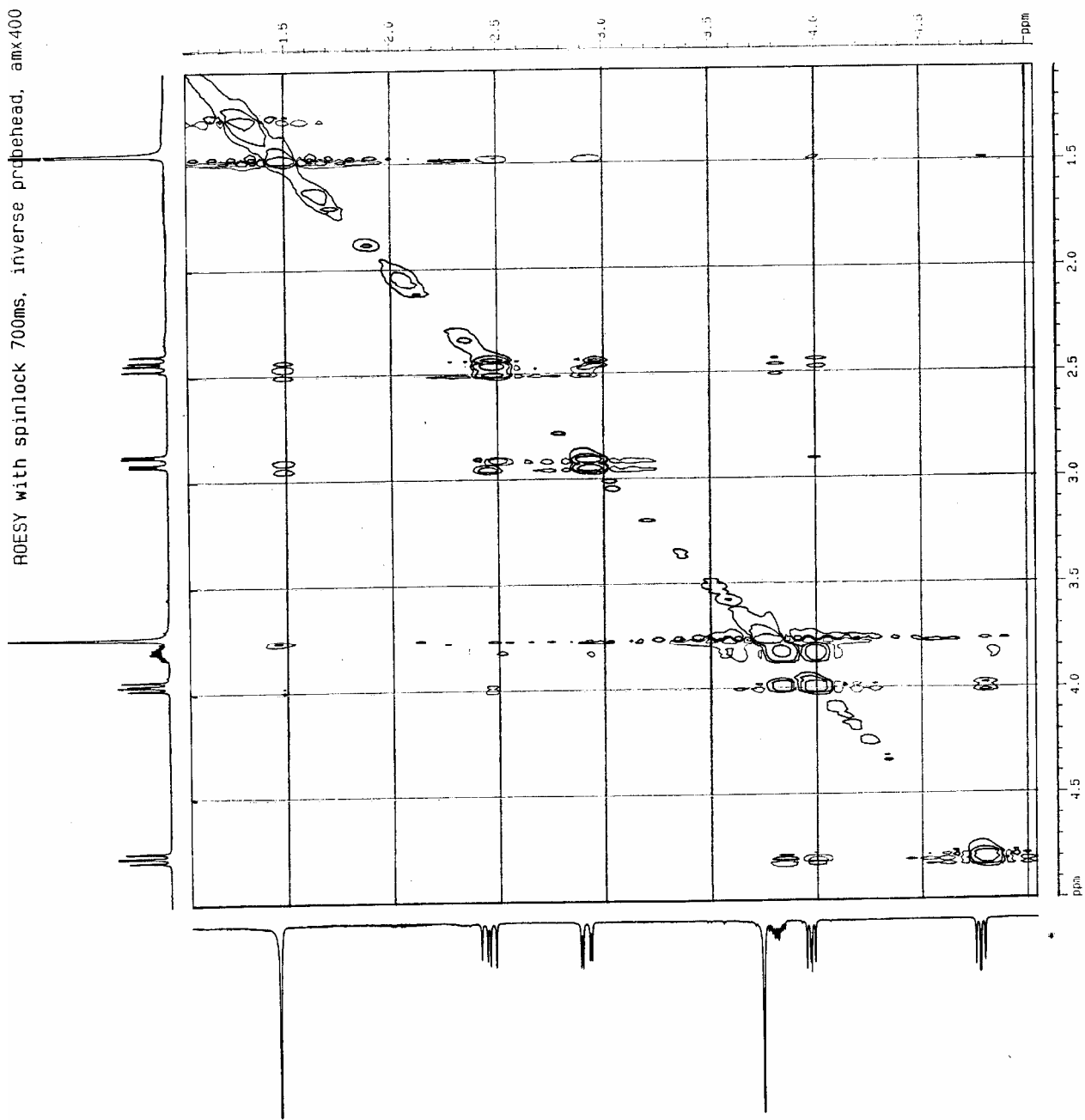
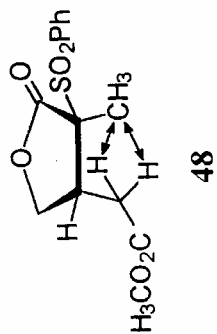
NOFSY with spinlock 700ms, inverse probehead, 1m/4J0

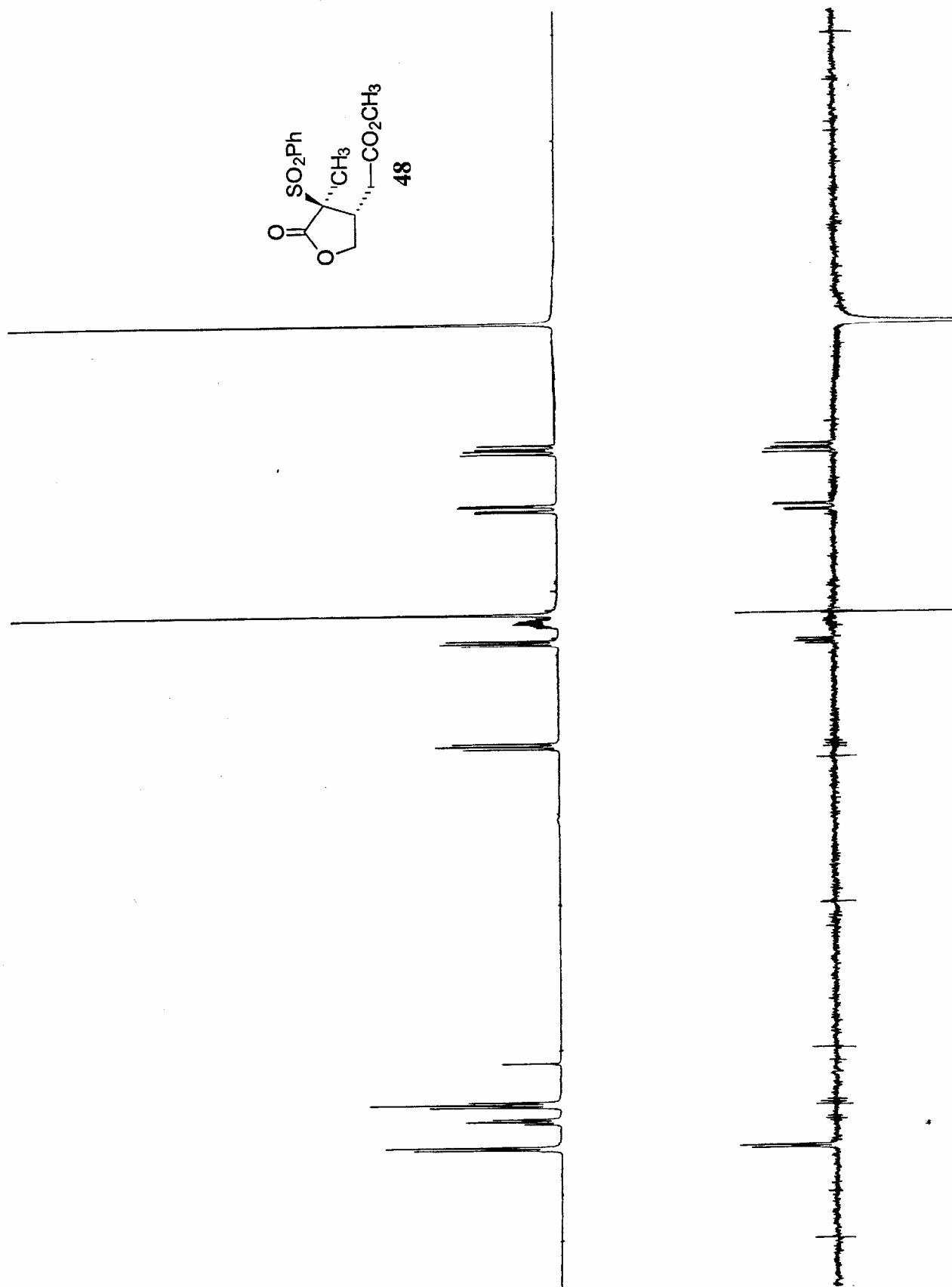


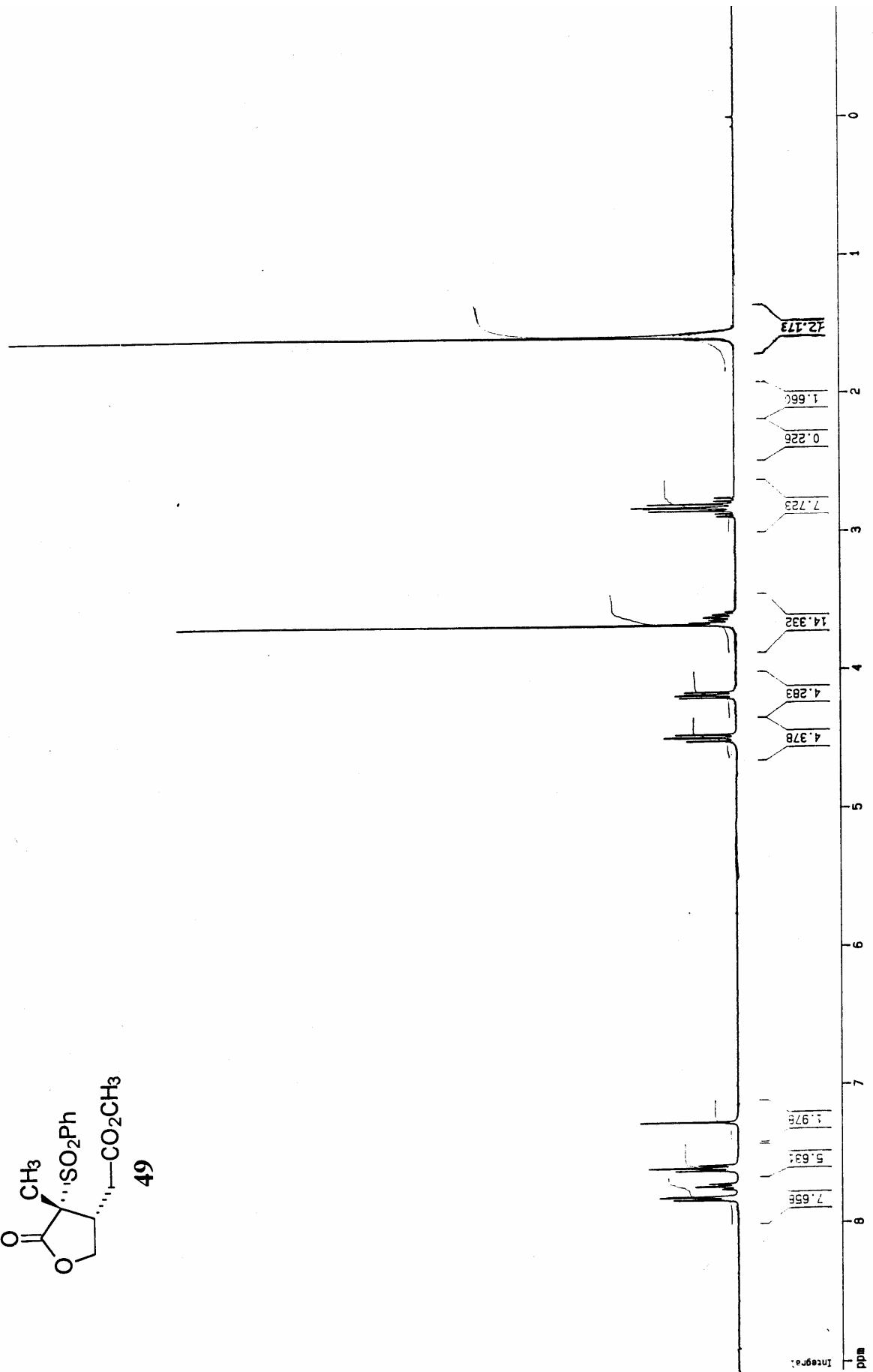
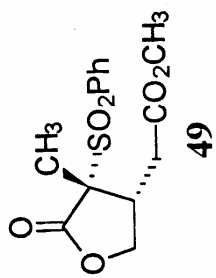


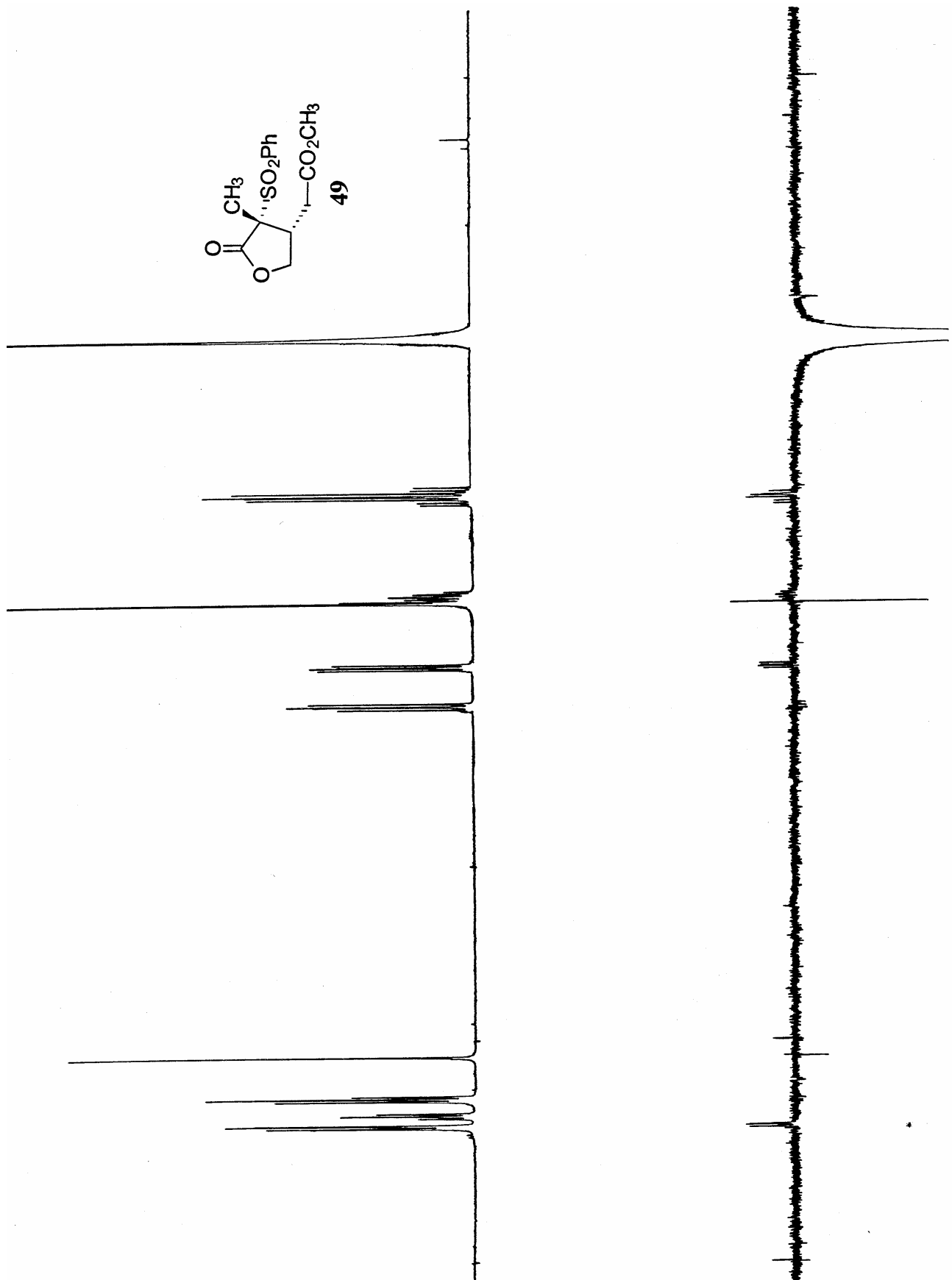


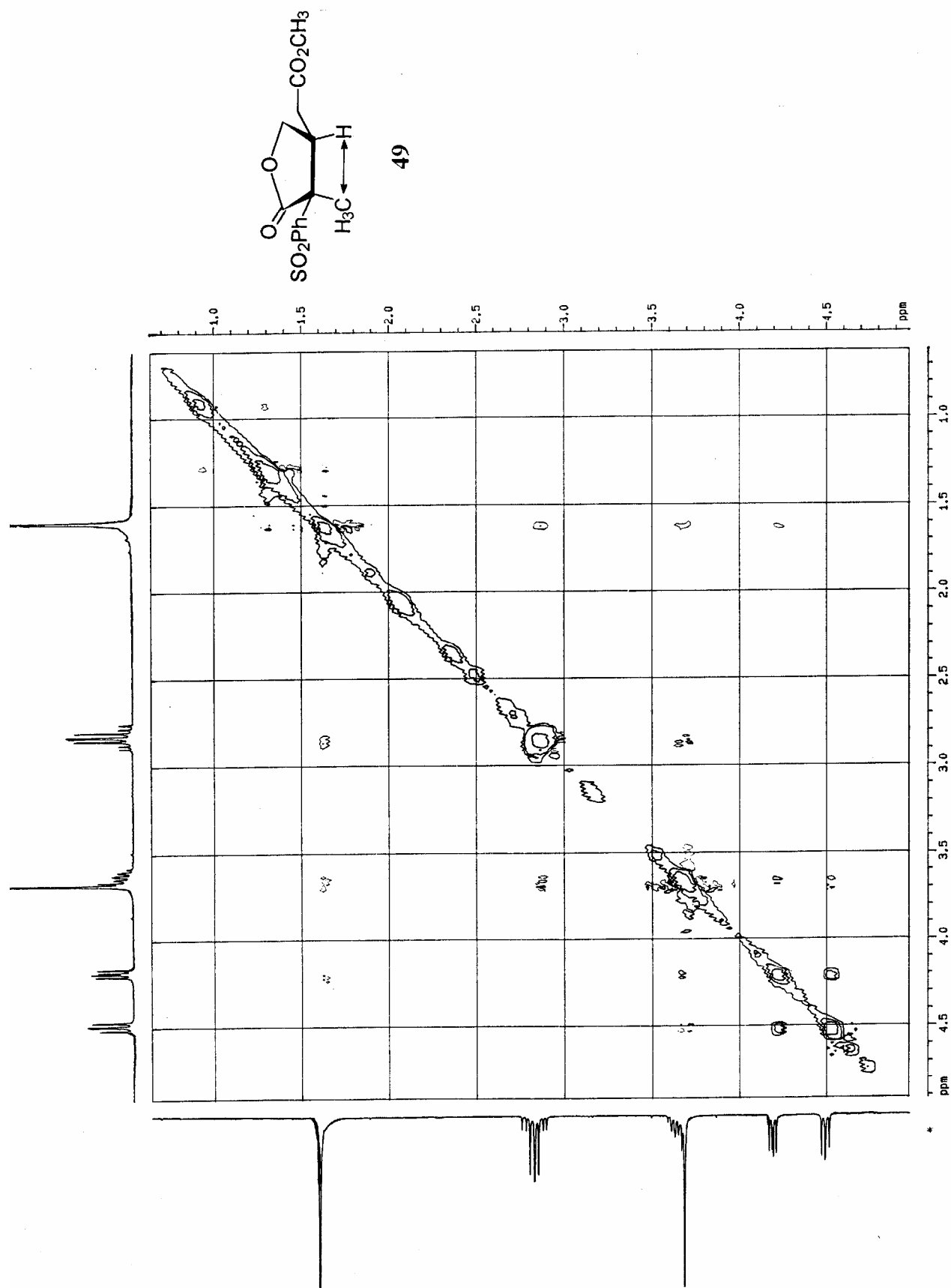


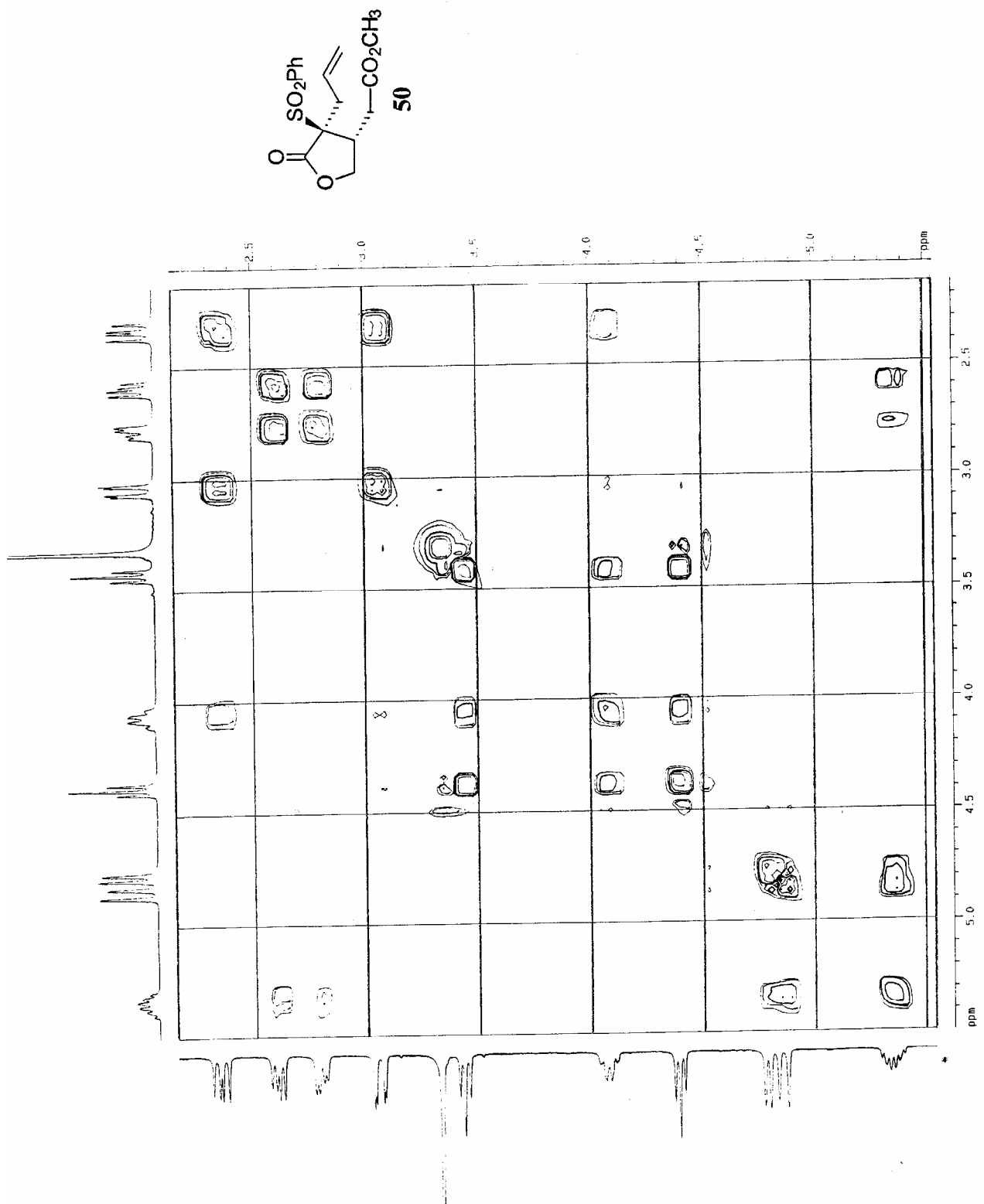




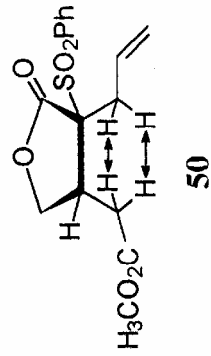
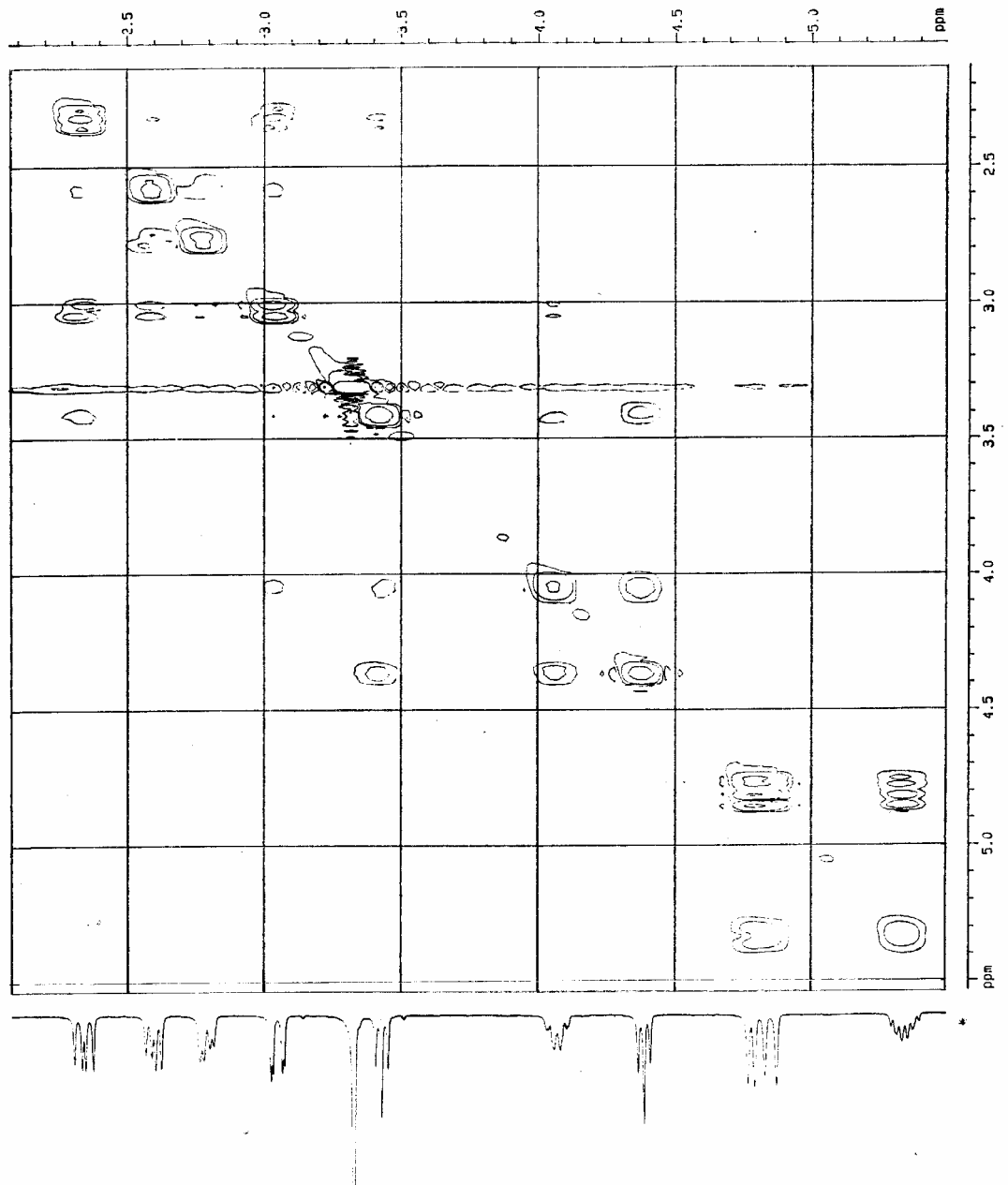


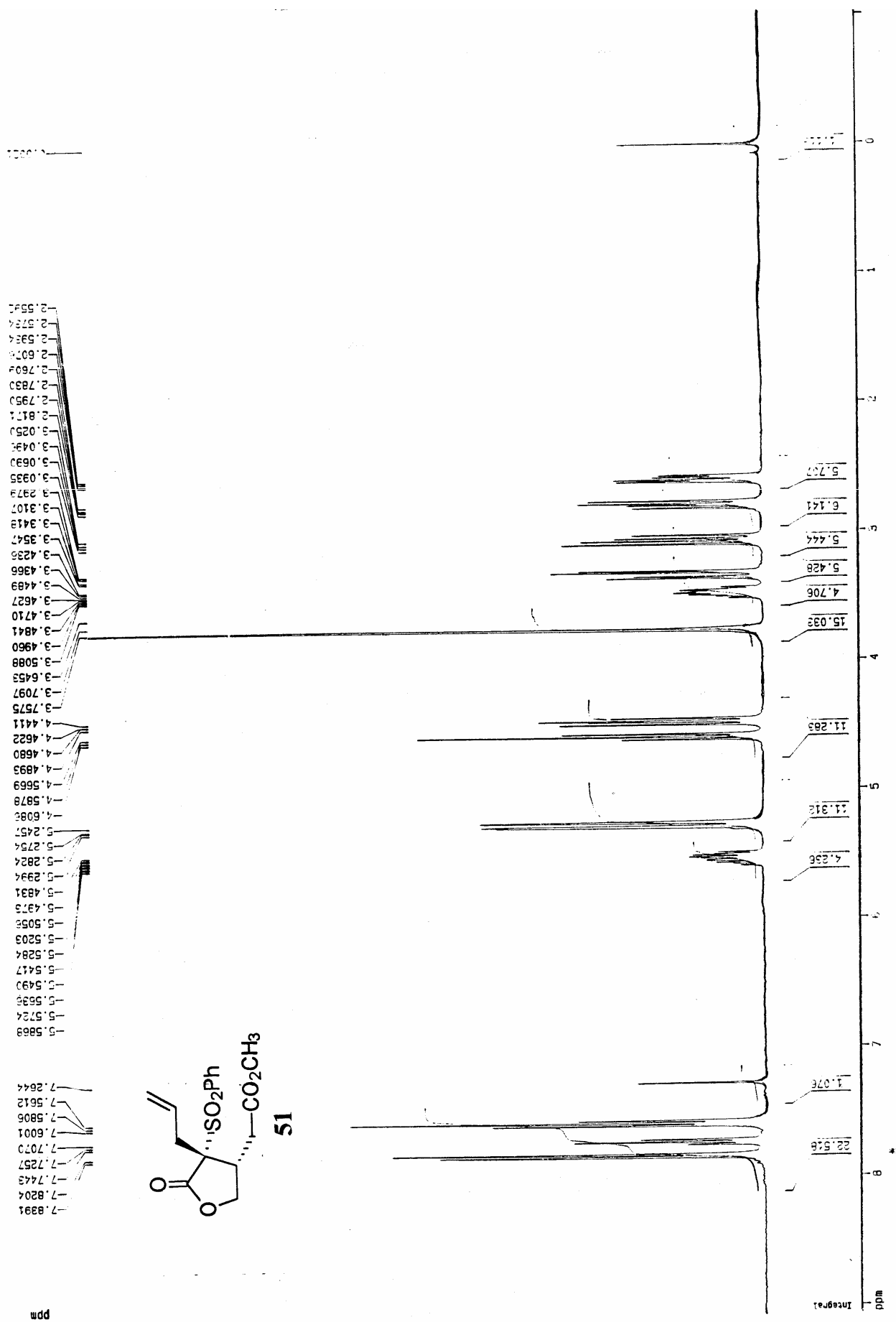


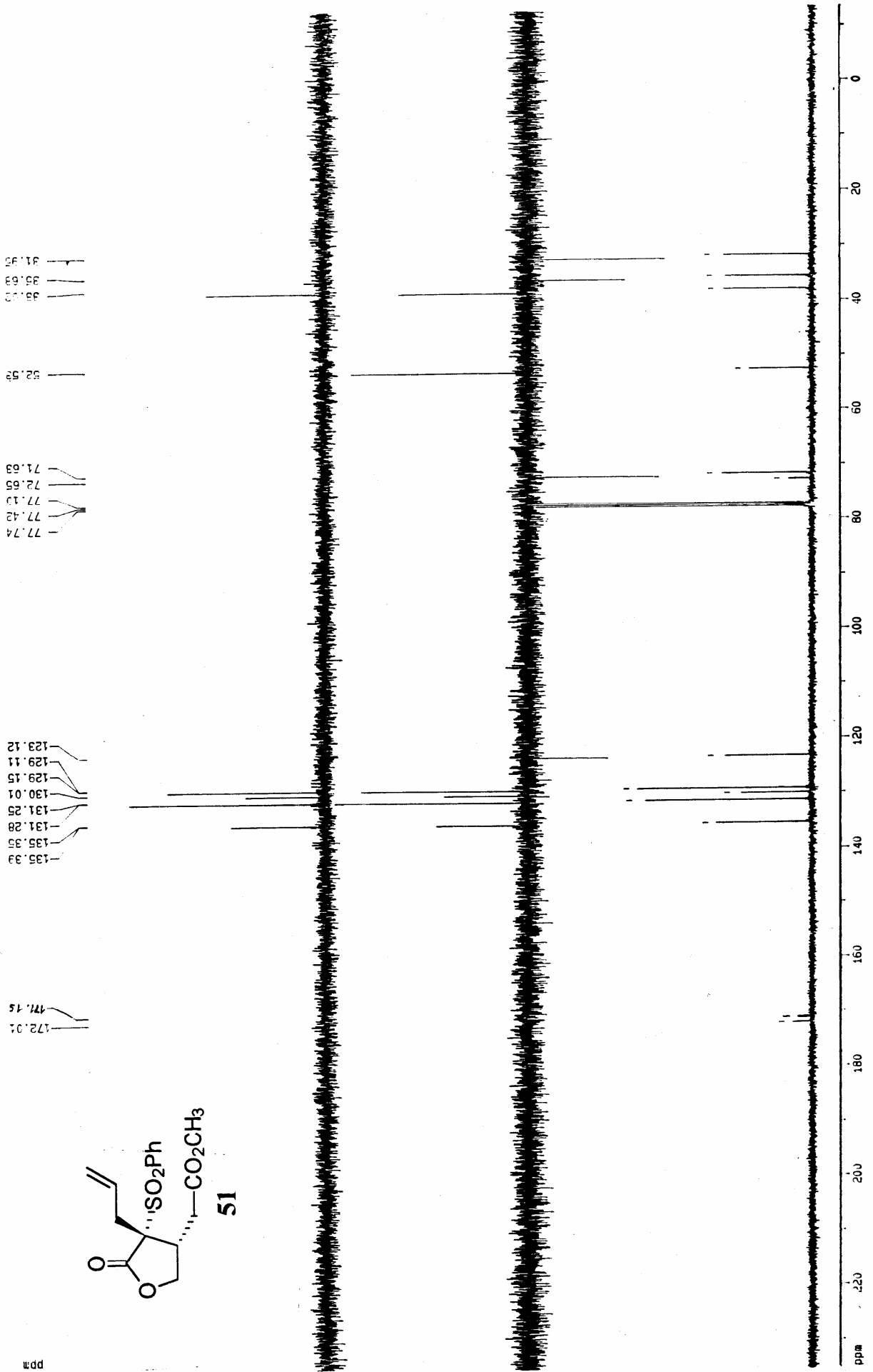


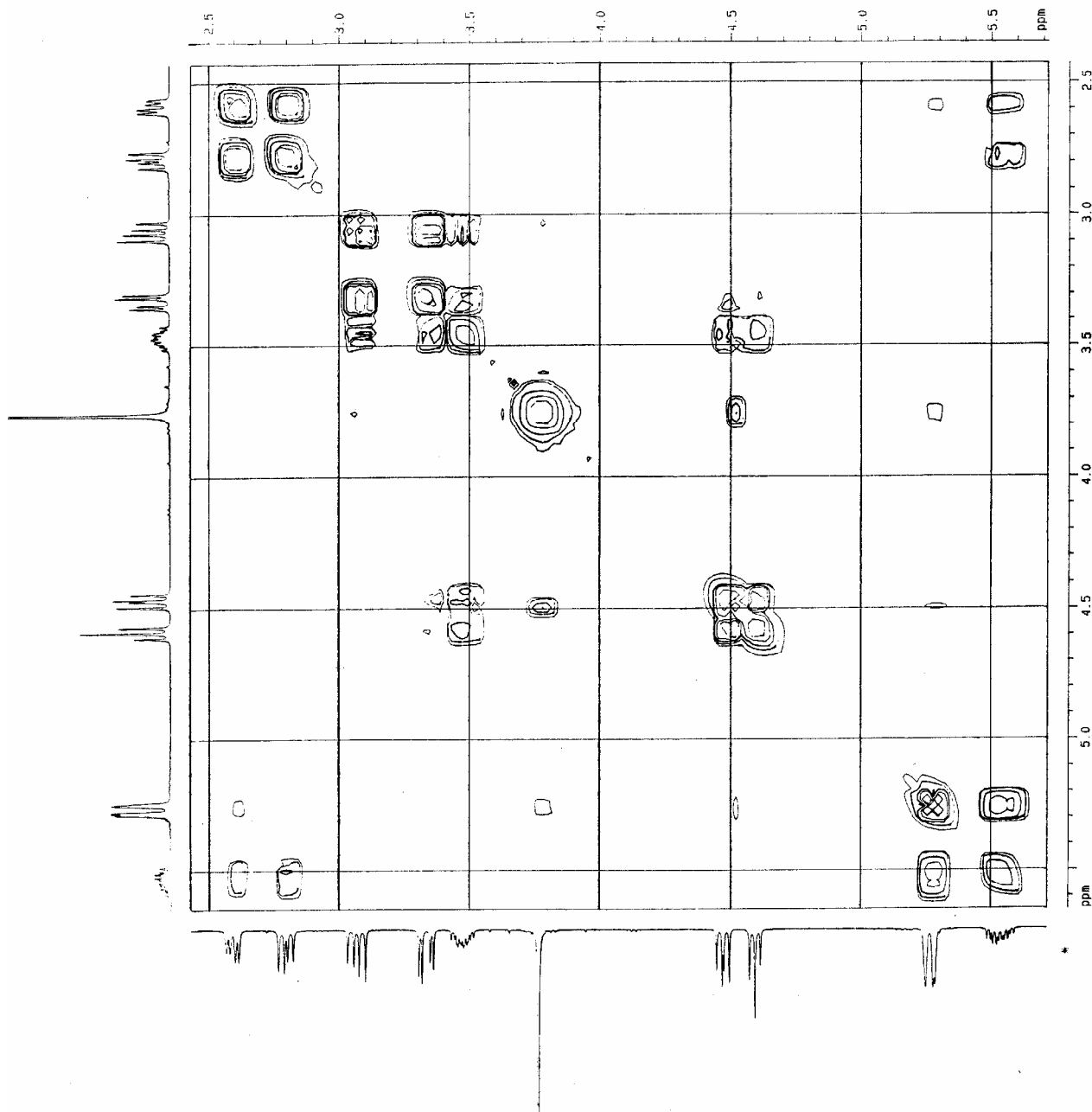
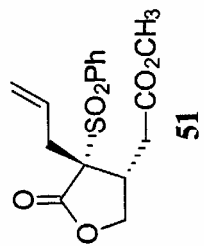


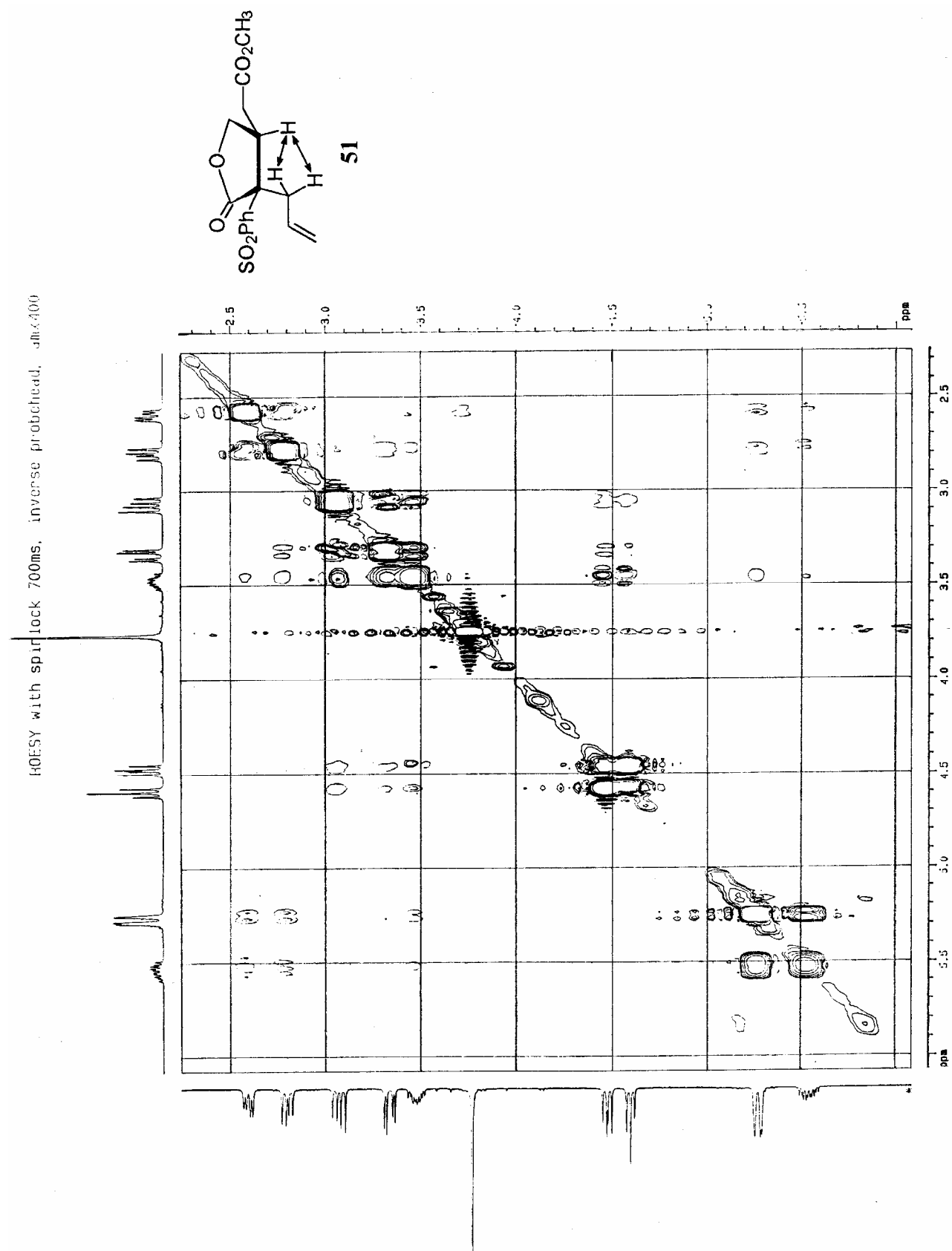
FOSSF with spinlock 700ms, inverse-protection, dmf-d7

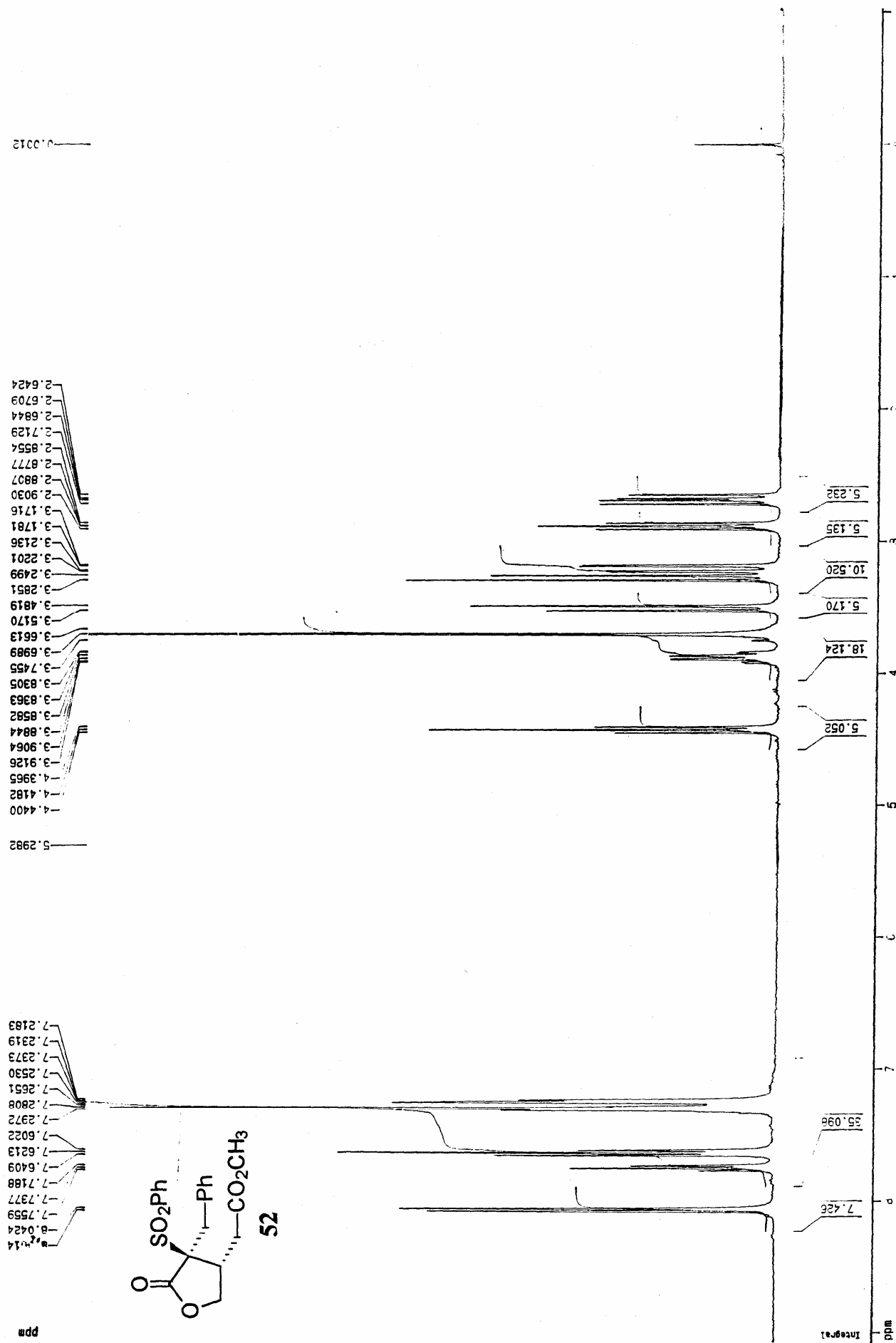


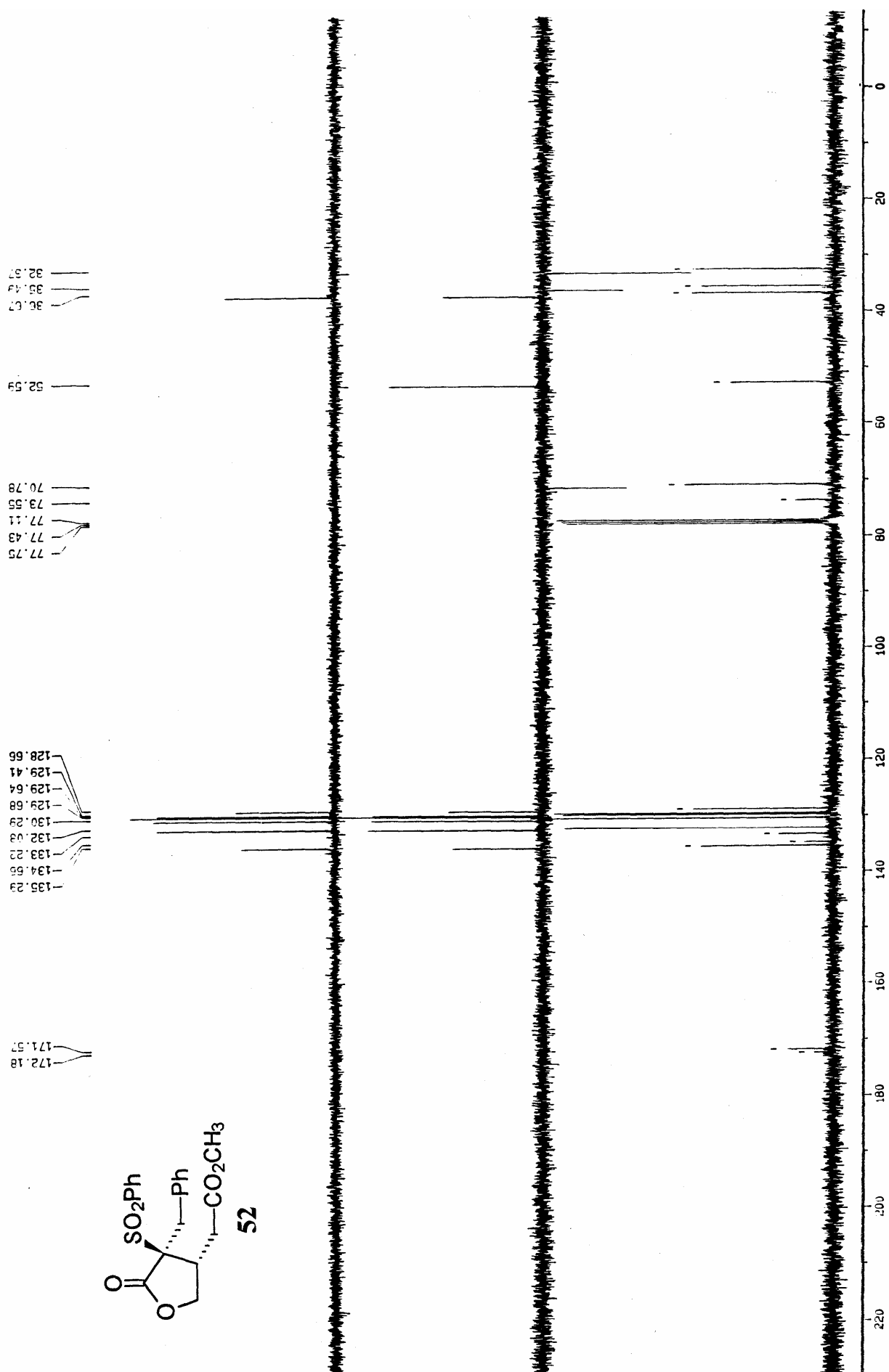


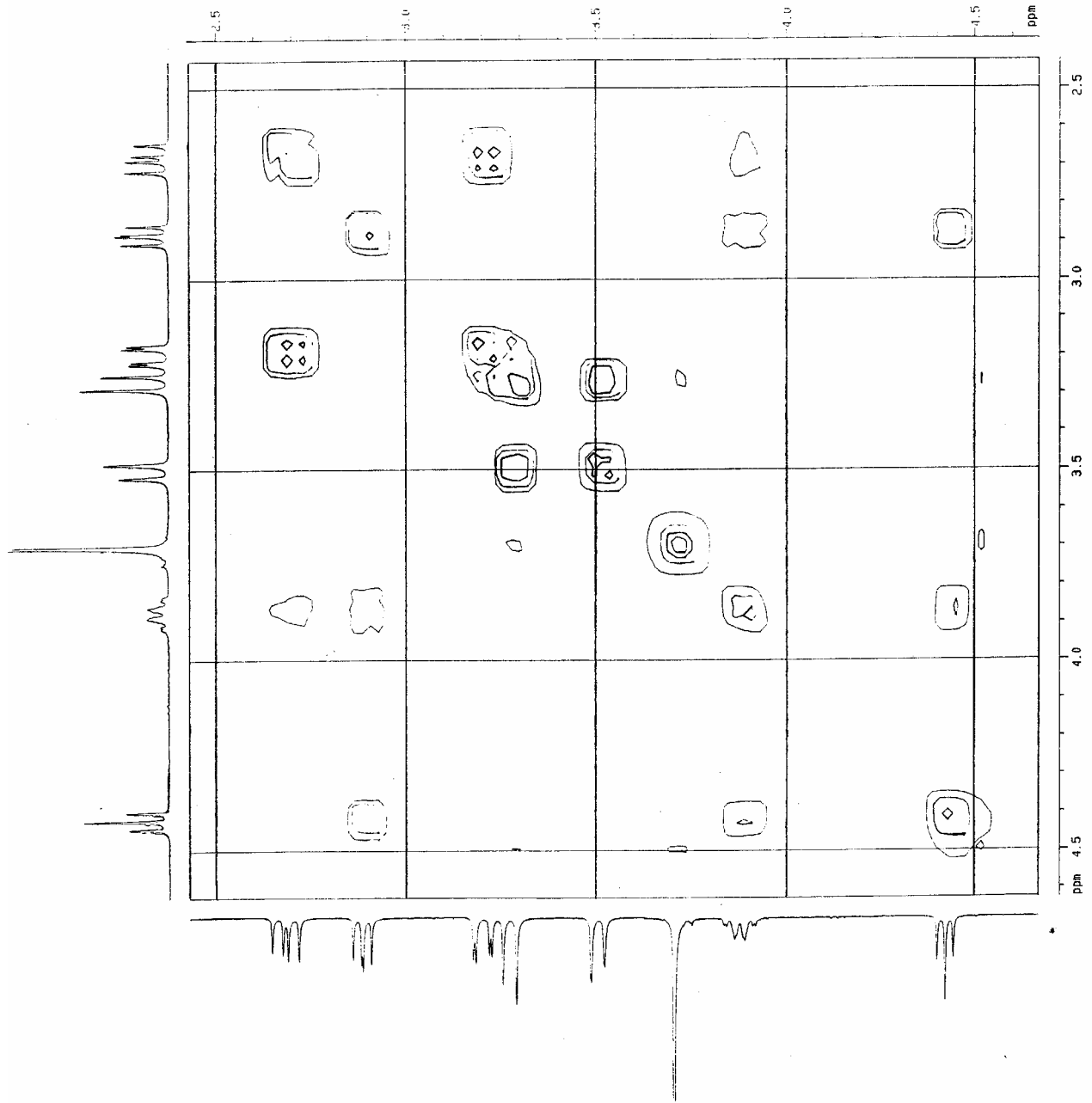
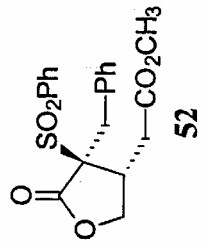




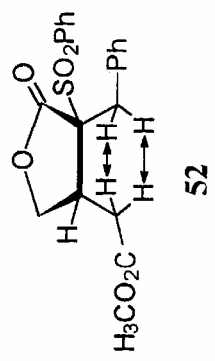
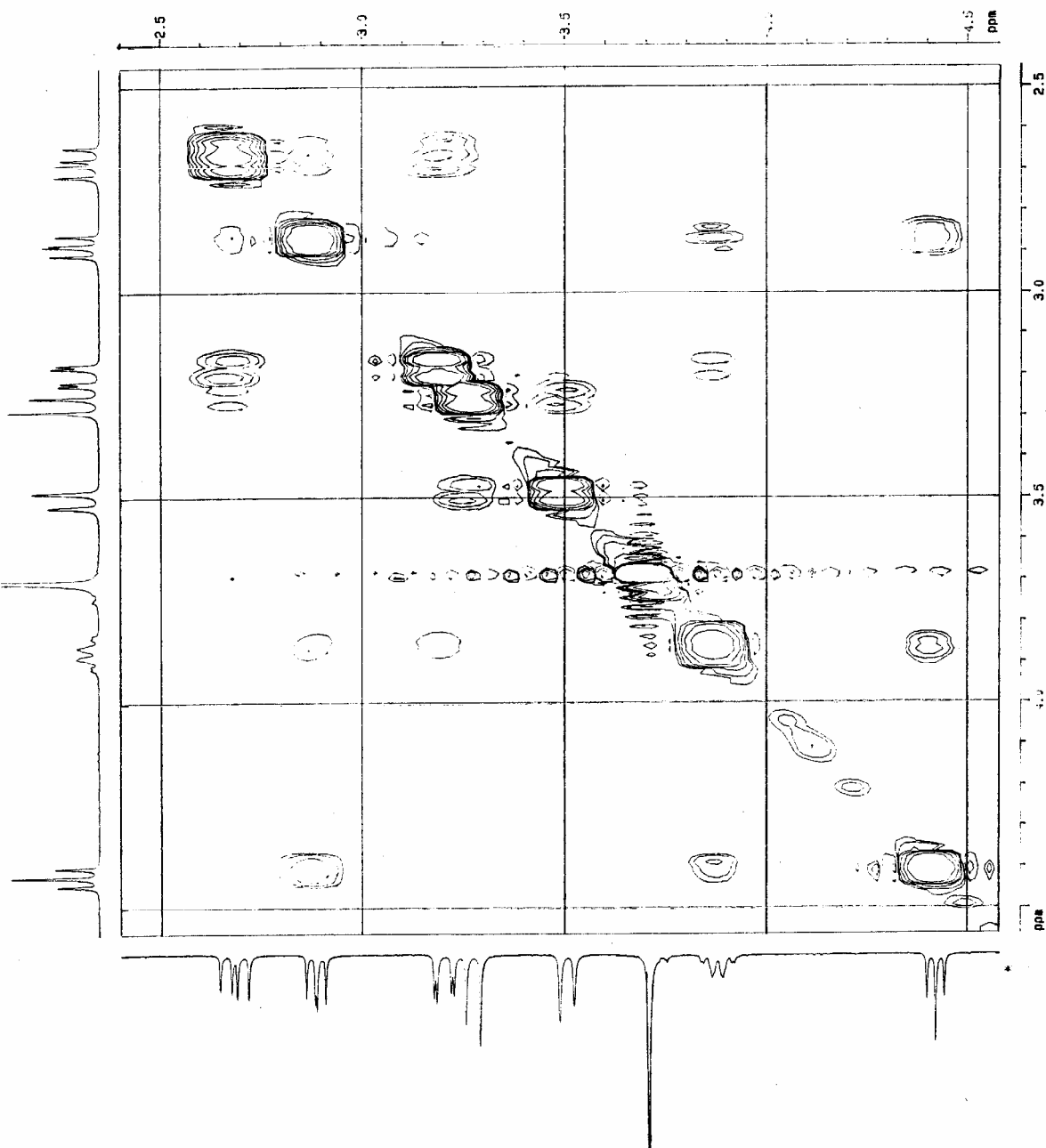


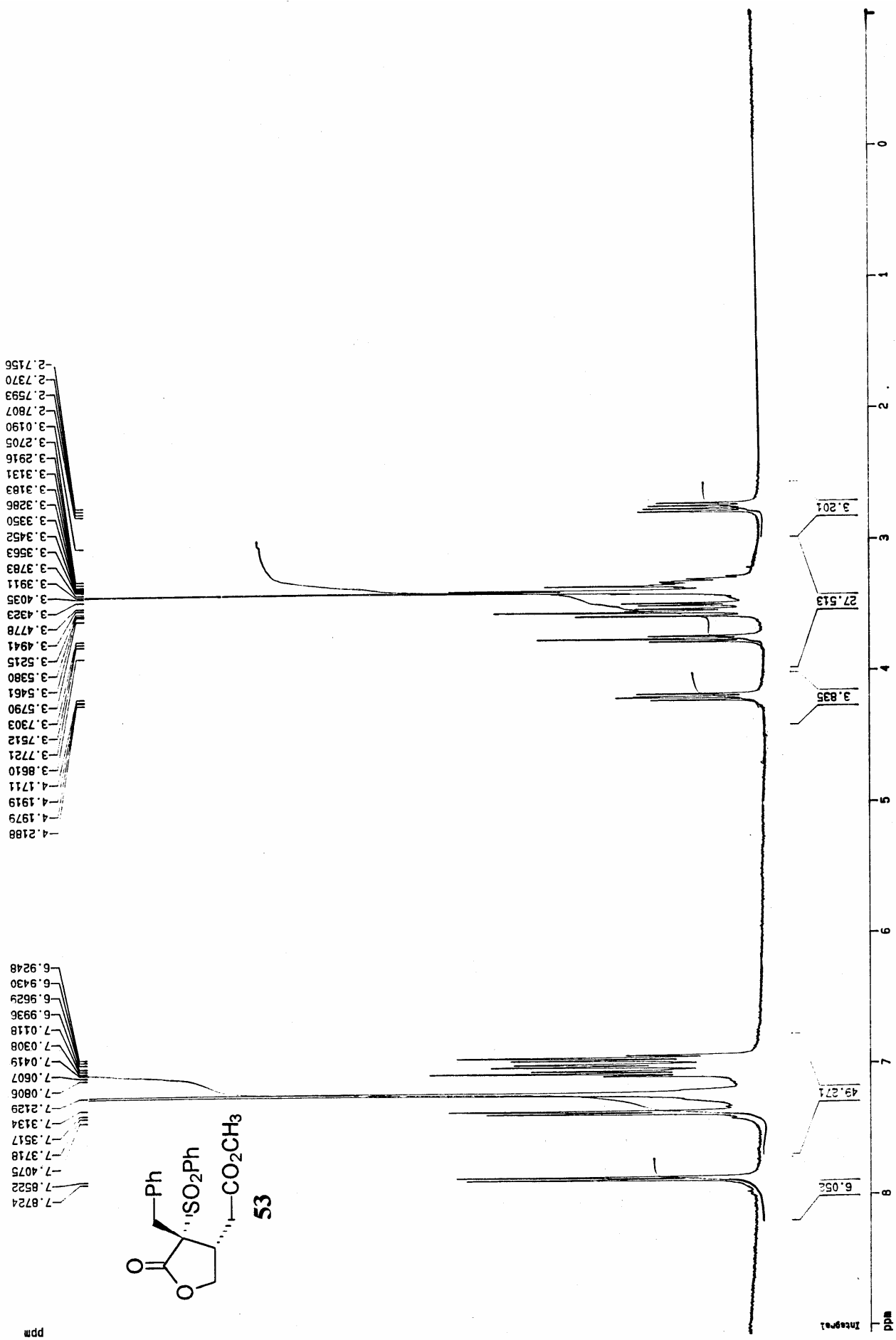


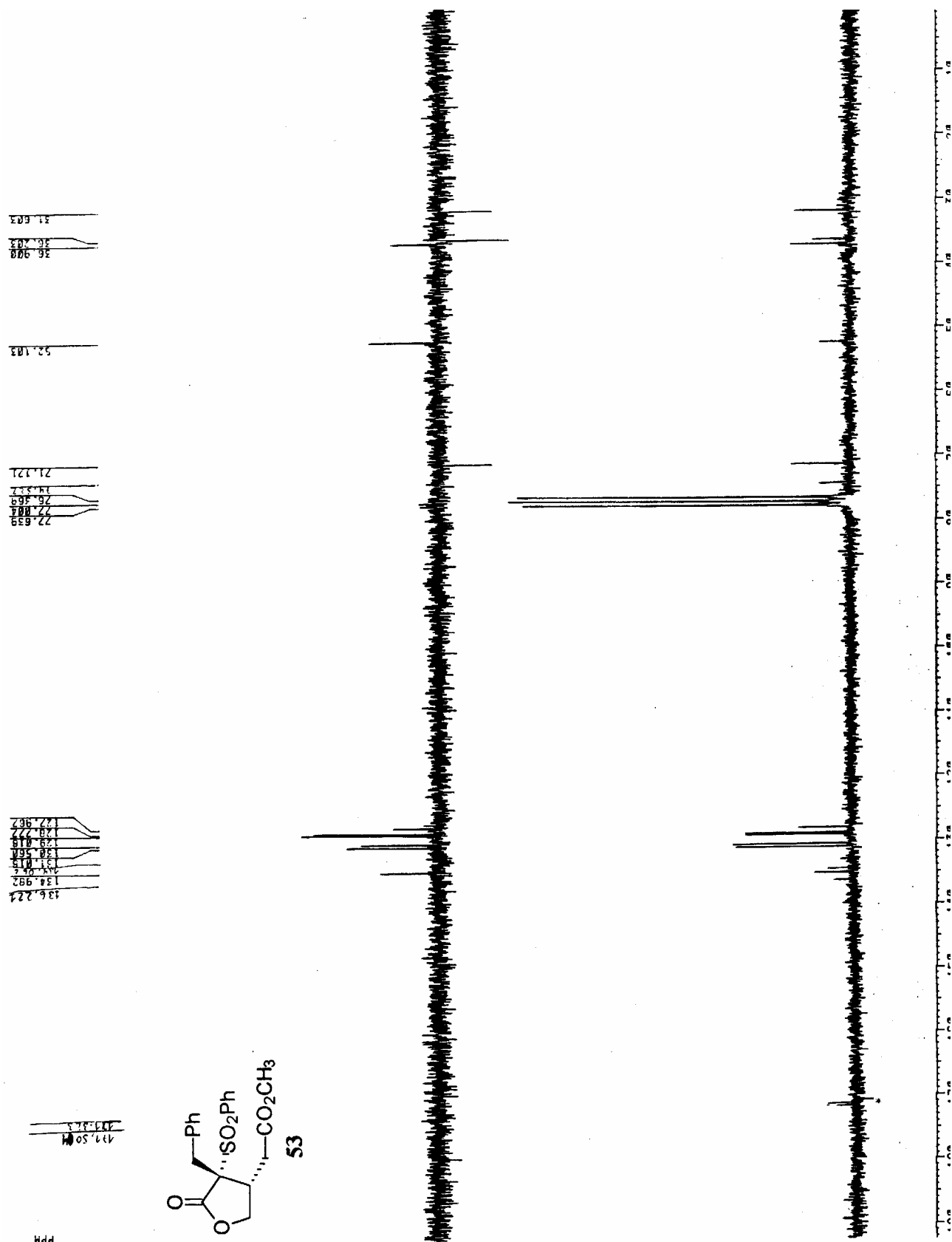


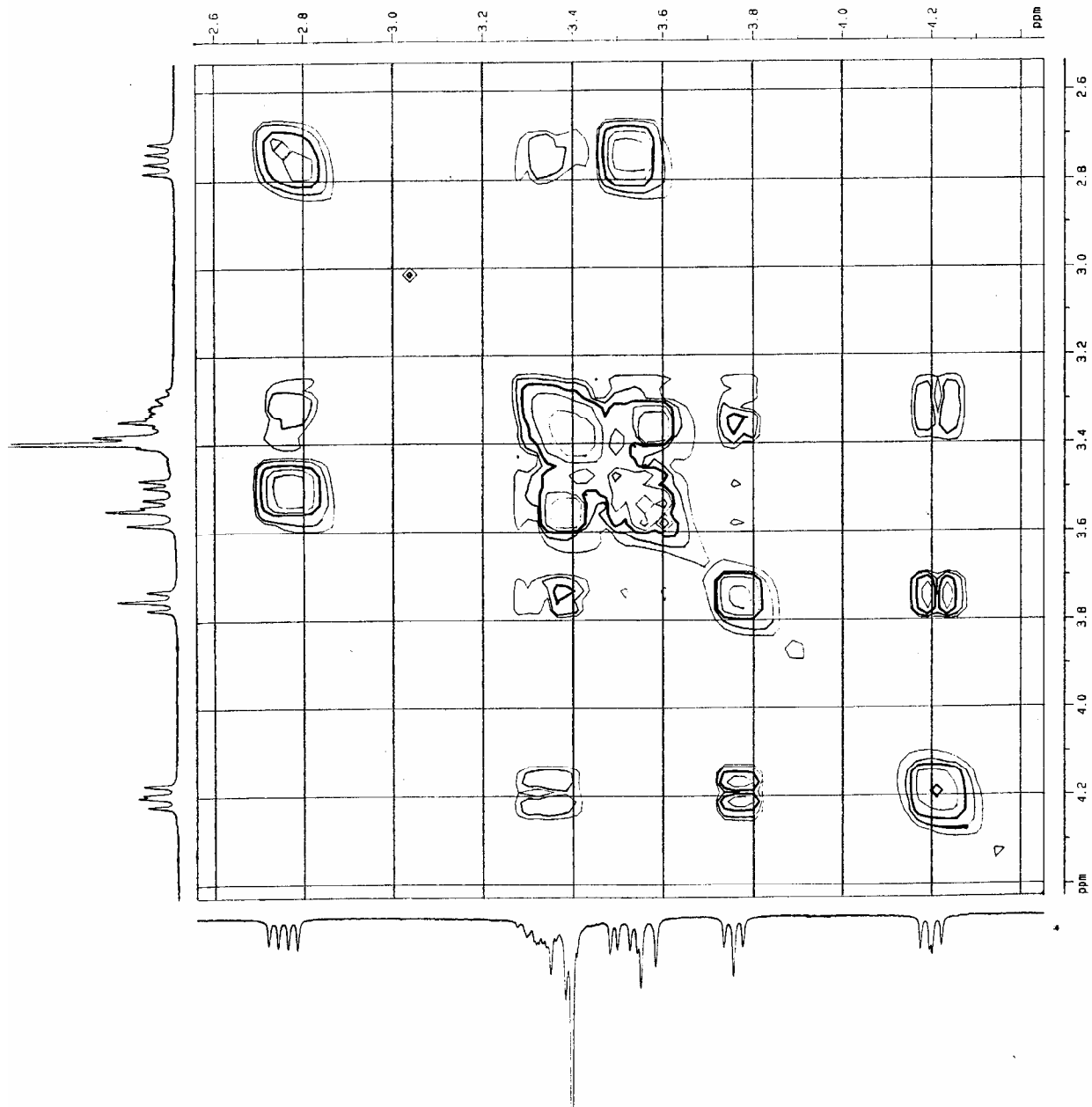
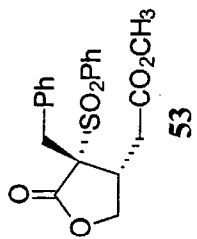


PROESY with spinlock 700ms, inverse probehead, 400 MHz

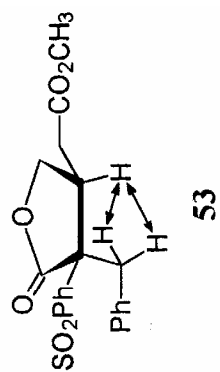
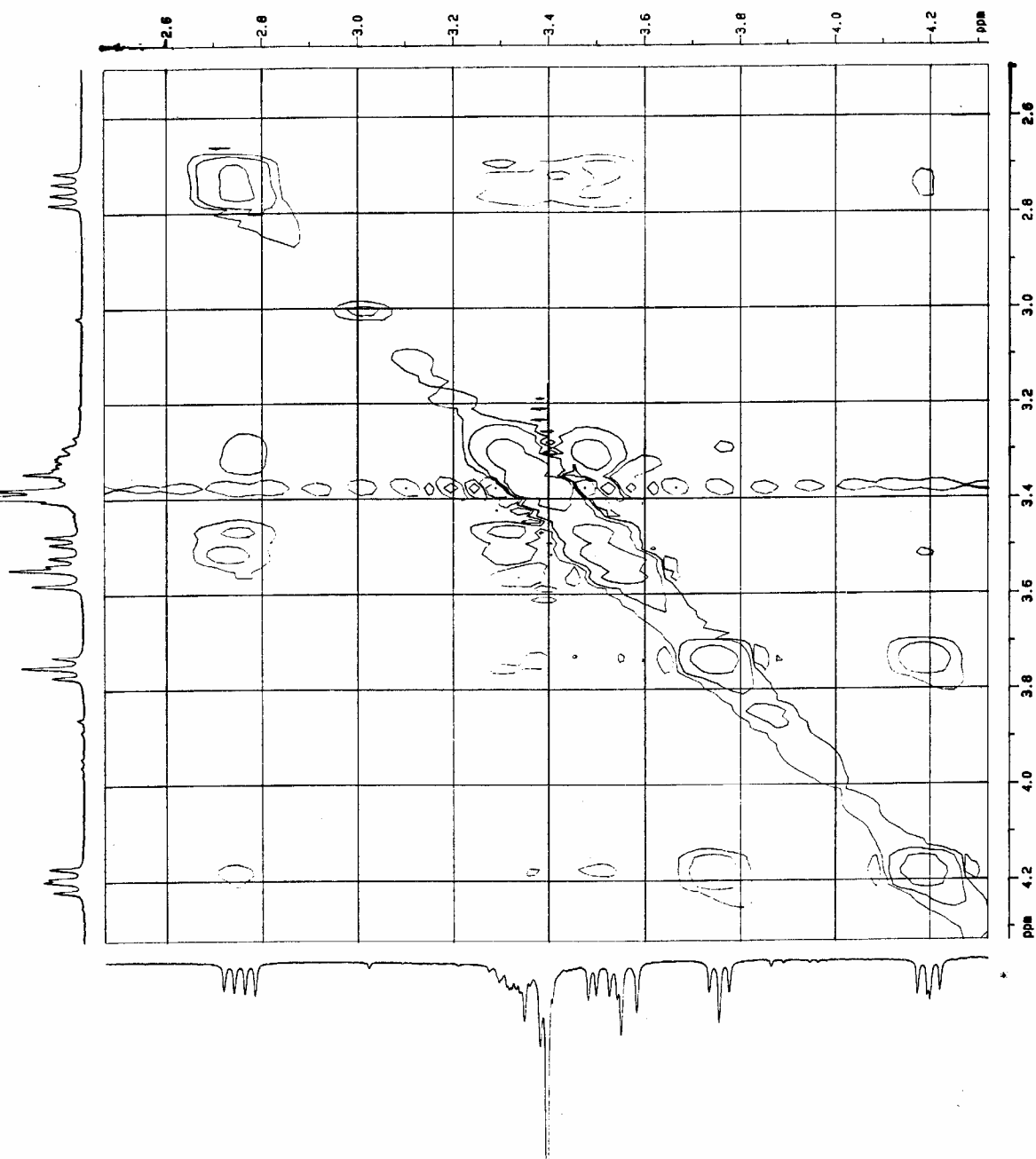


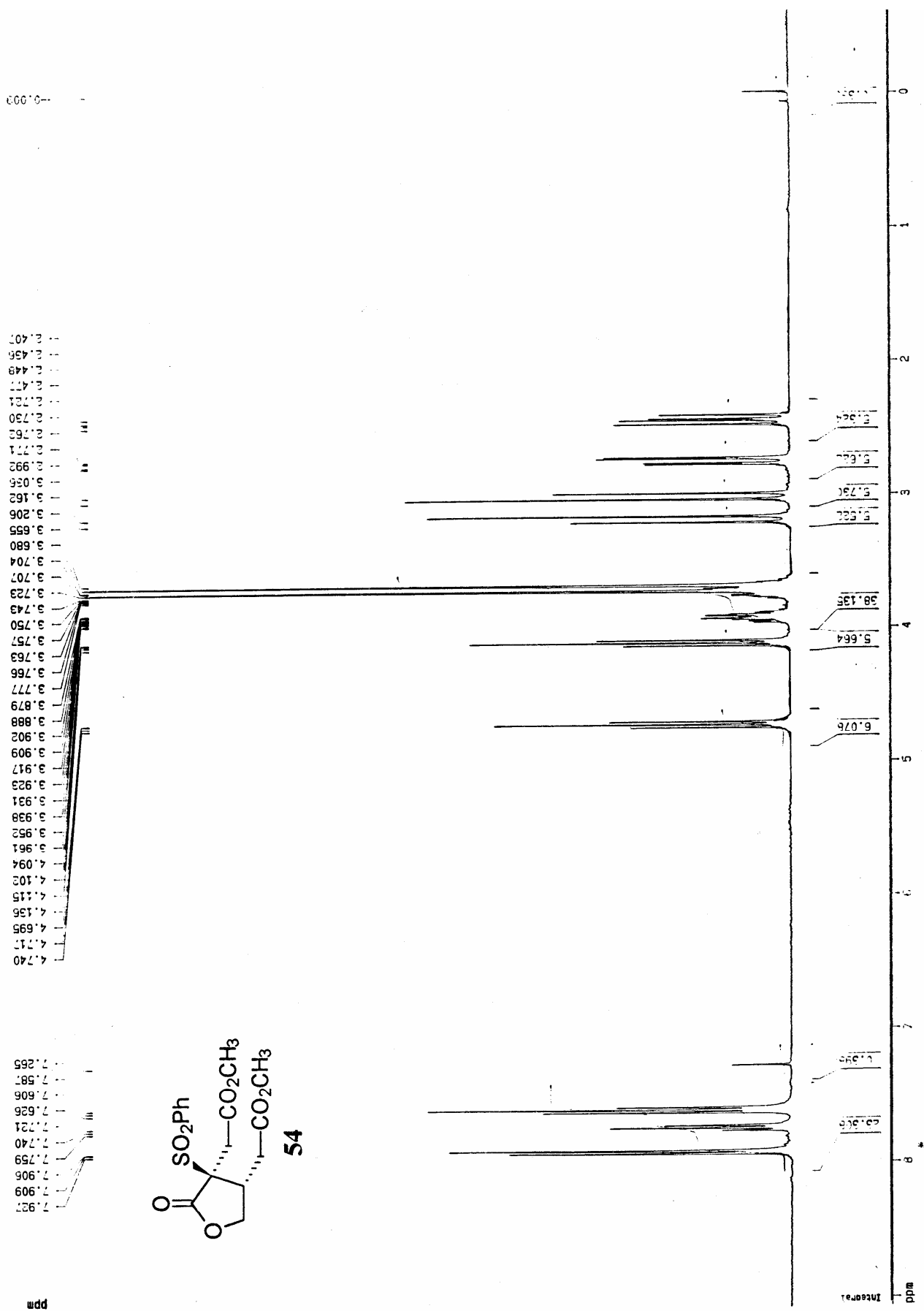


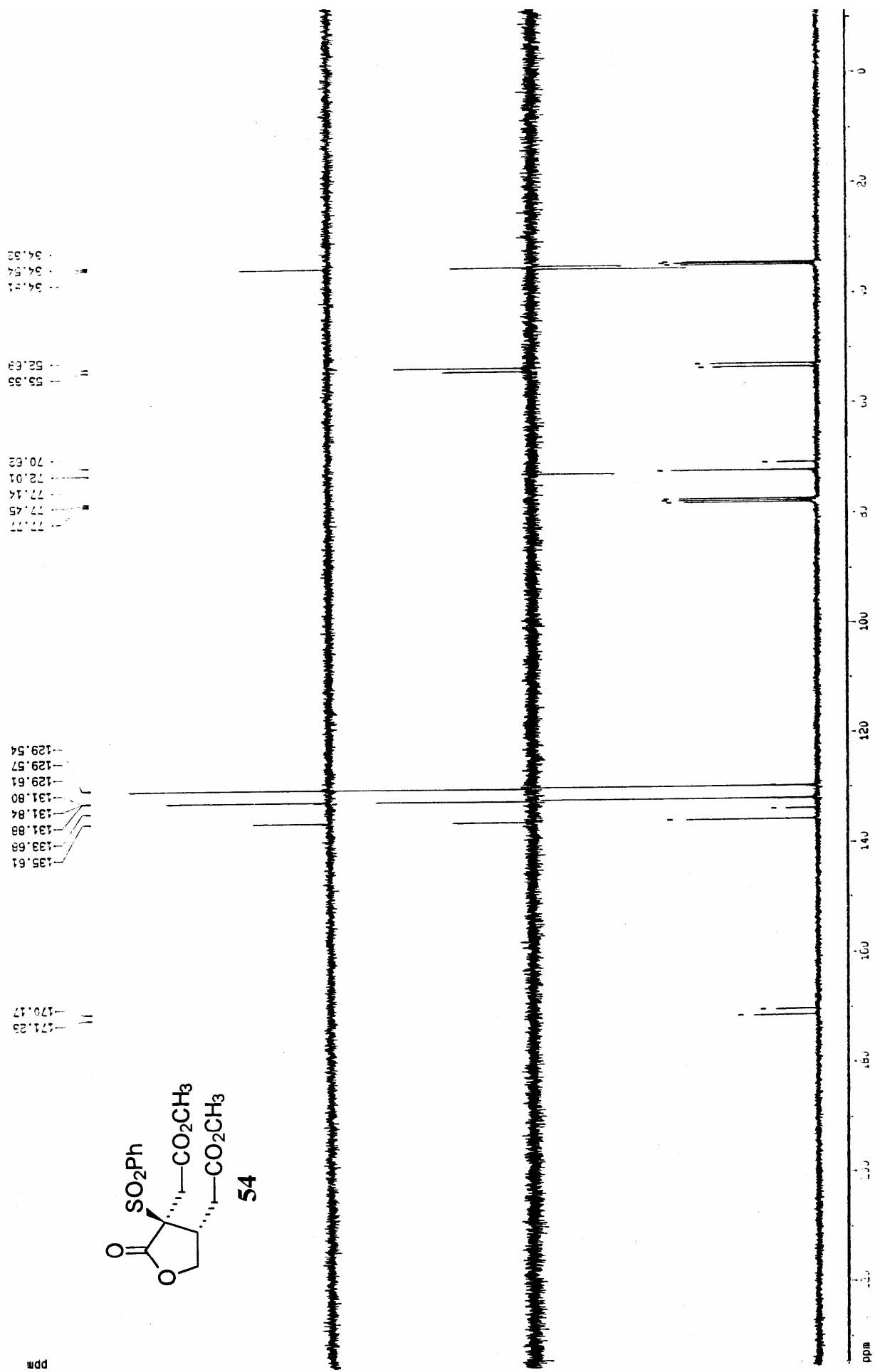


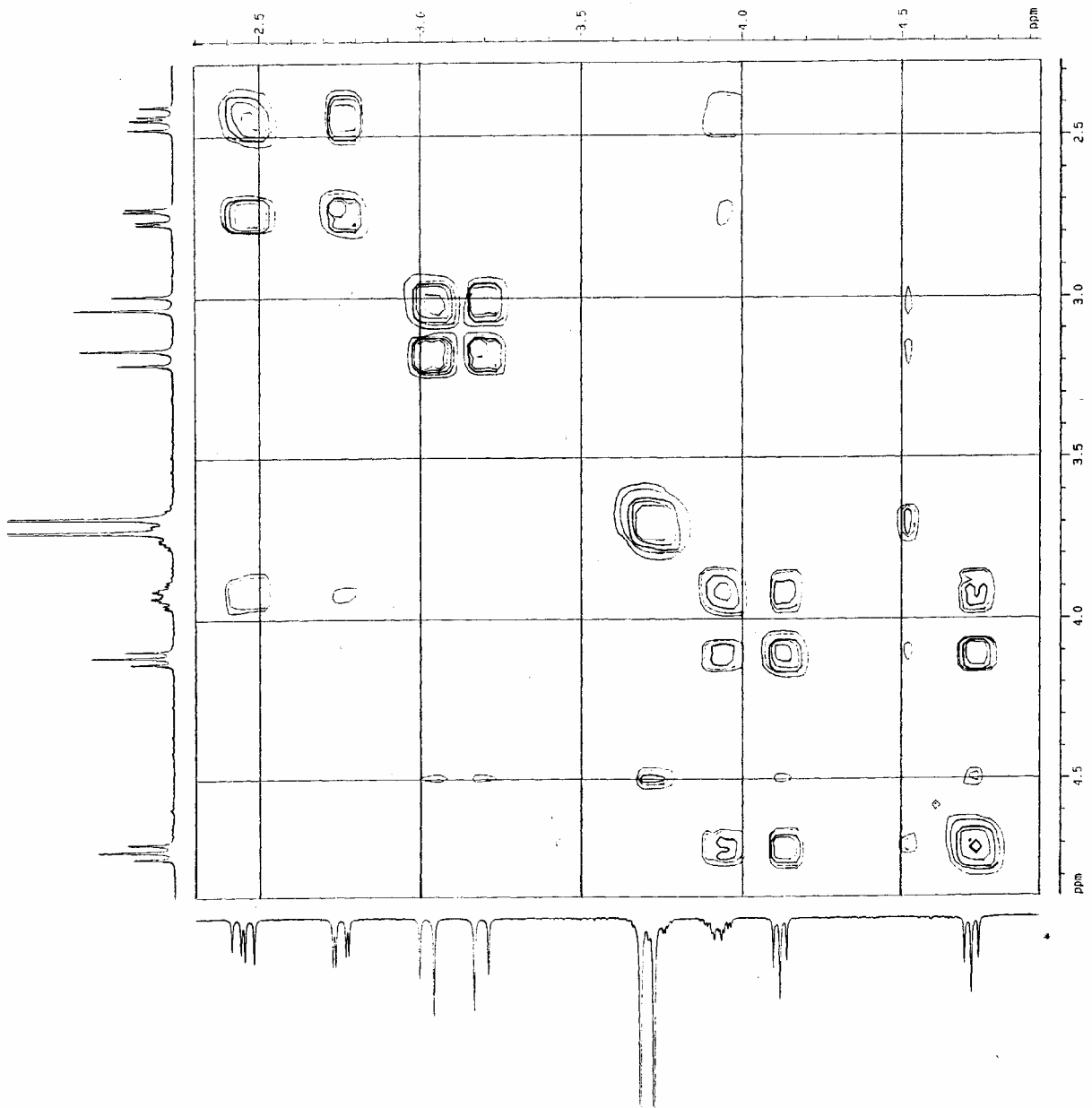
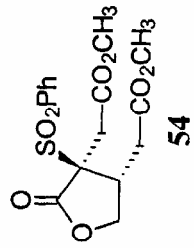


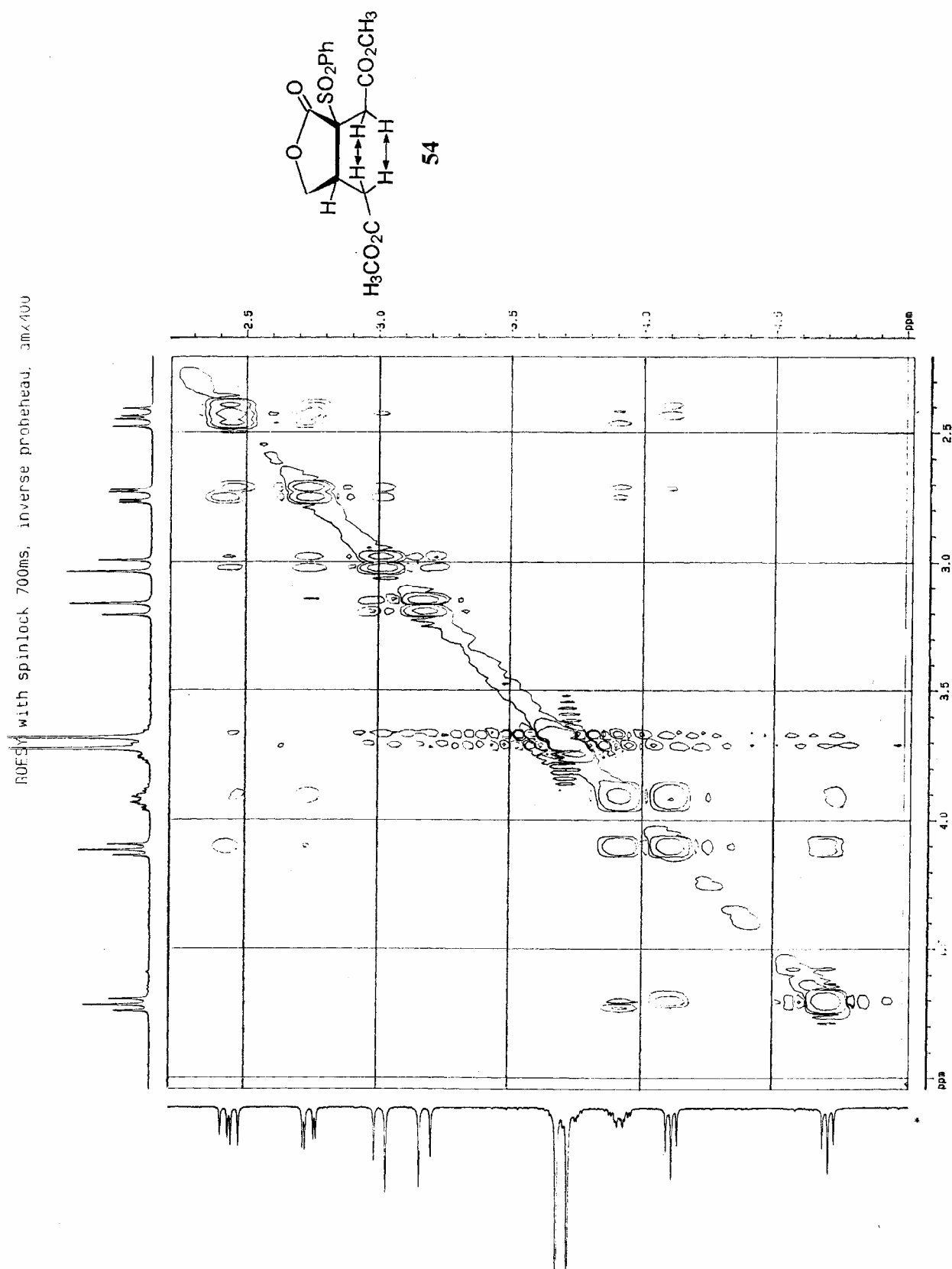
ROESY with spinlock 700ms, inverse probehead, amx400

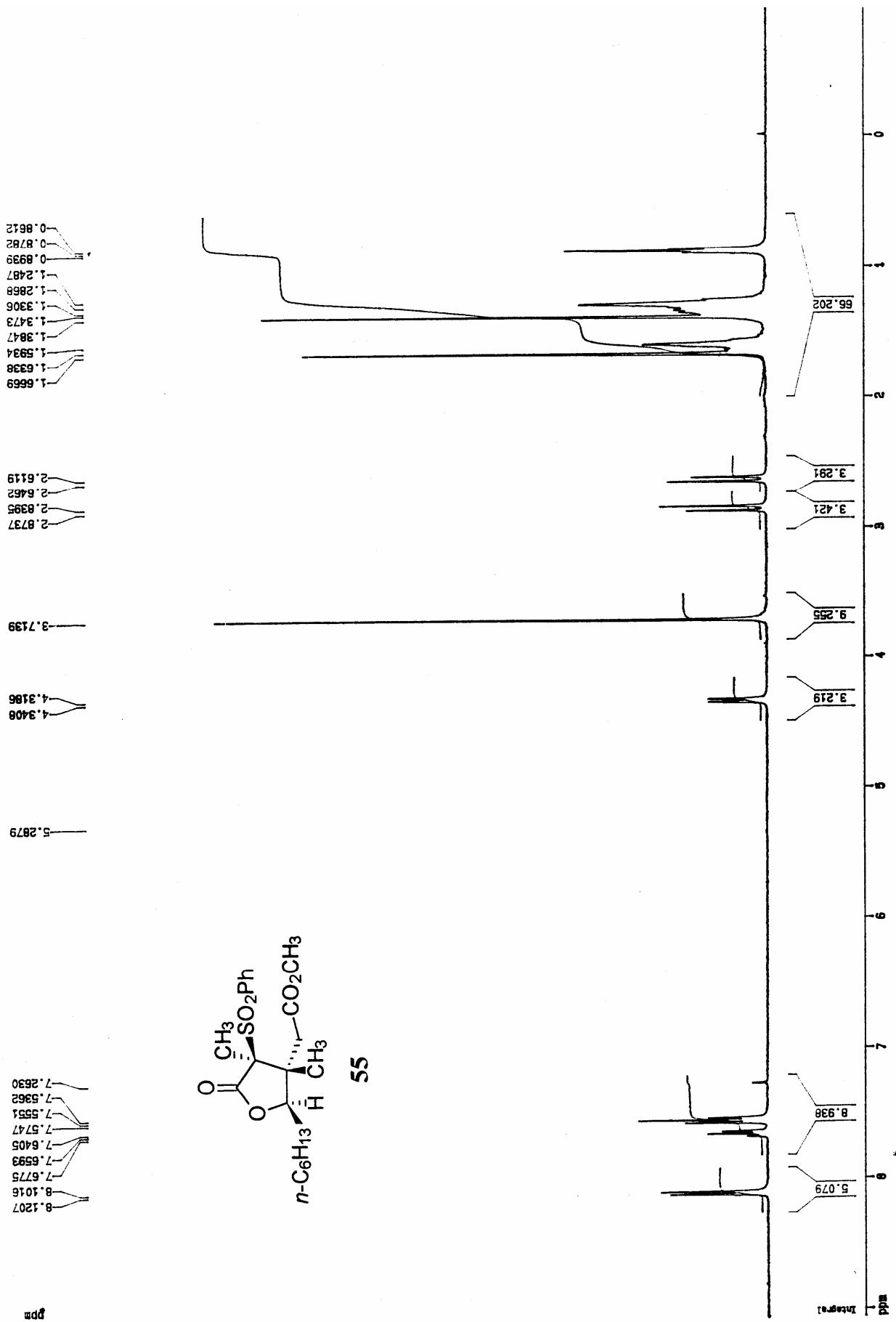


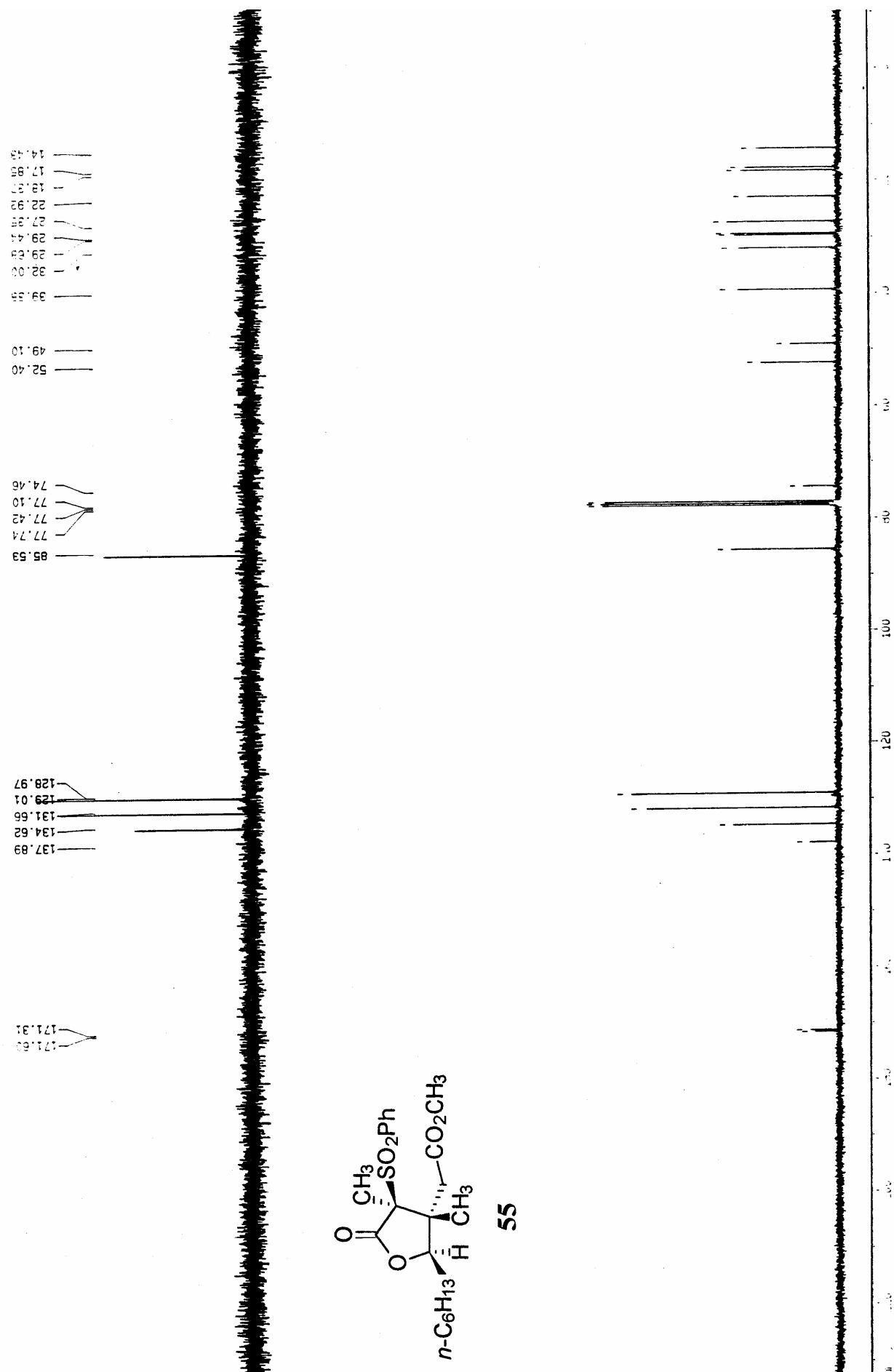




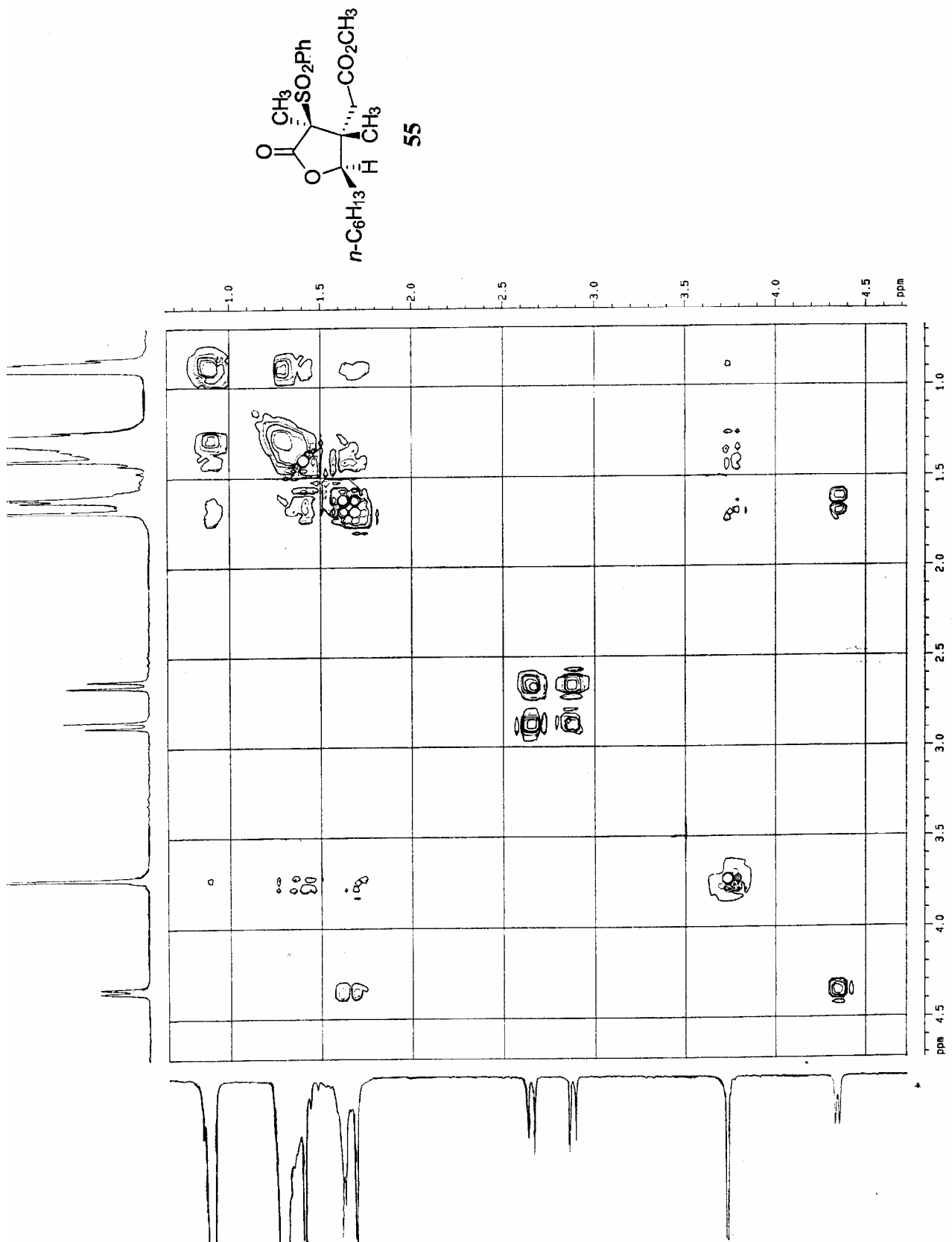


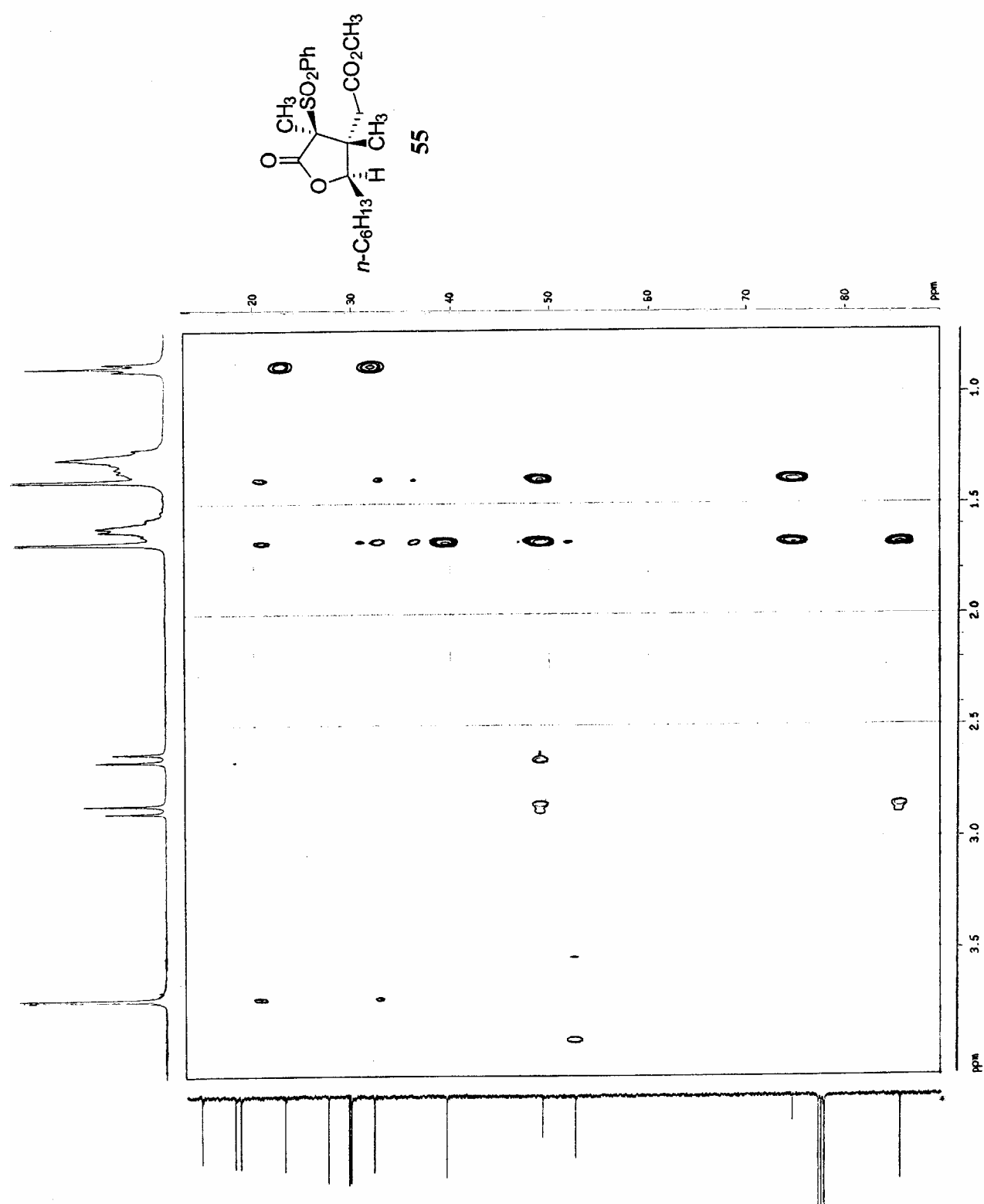




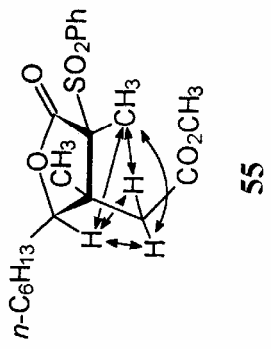
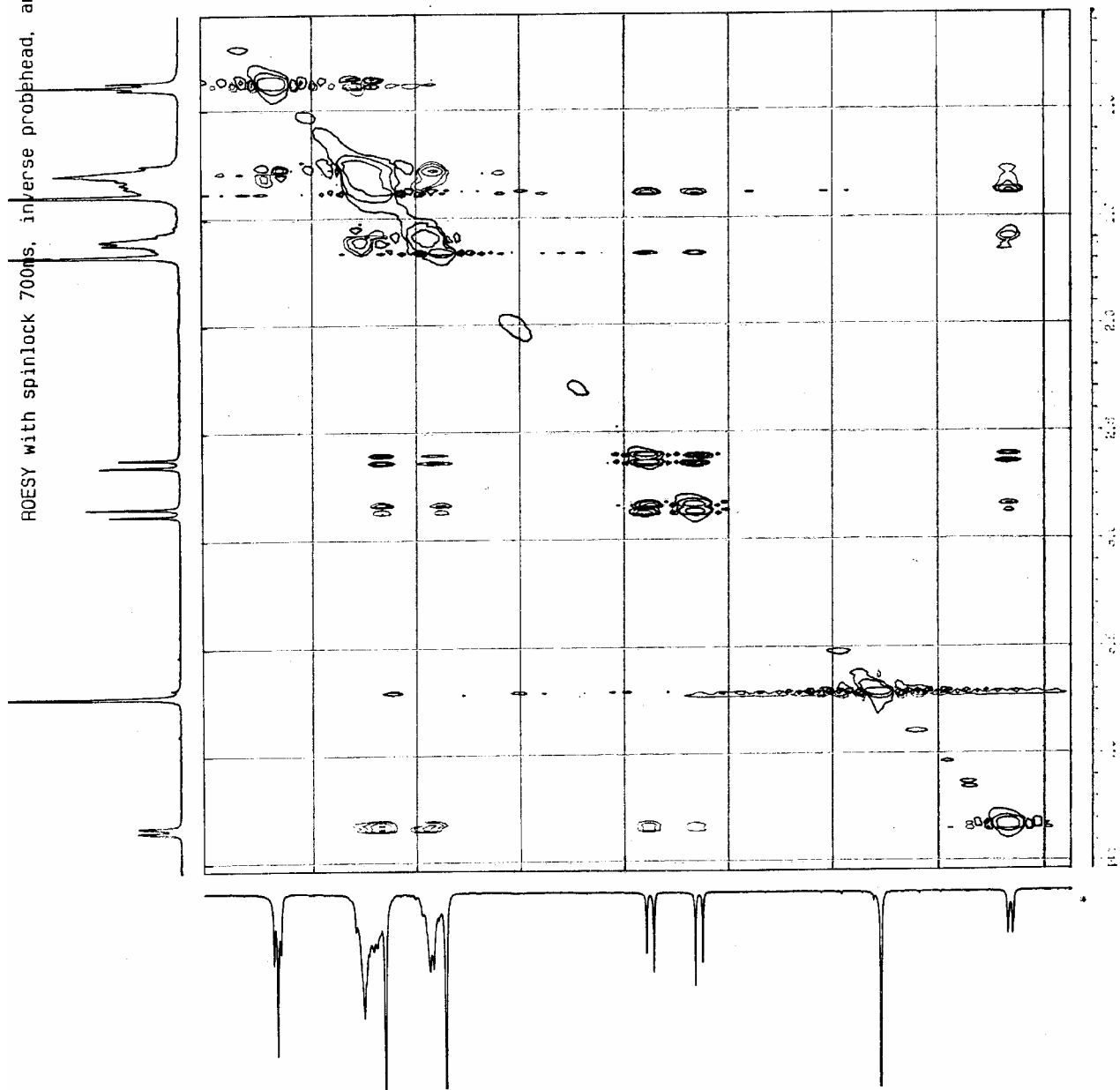


55

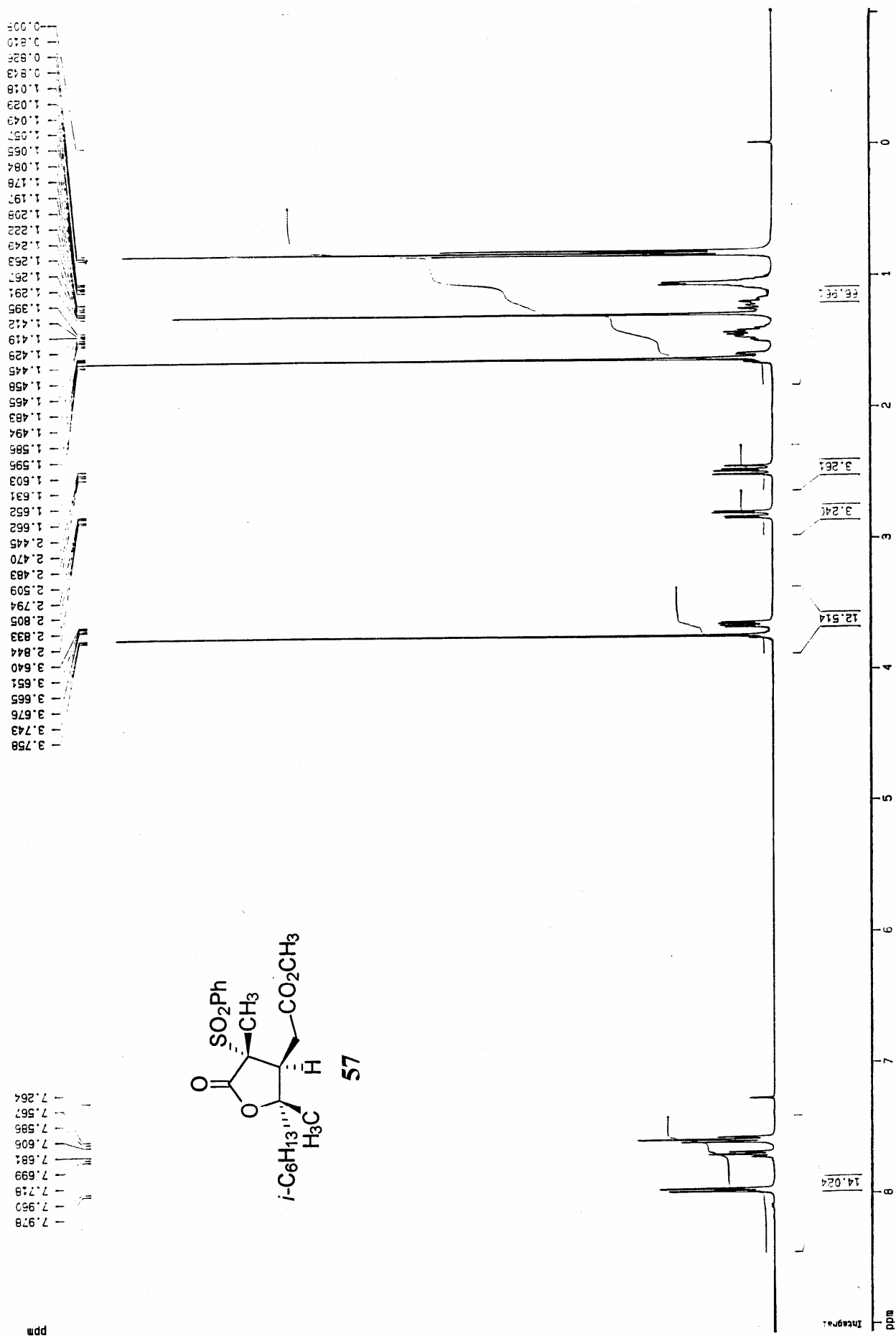


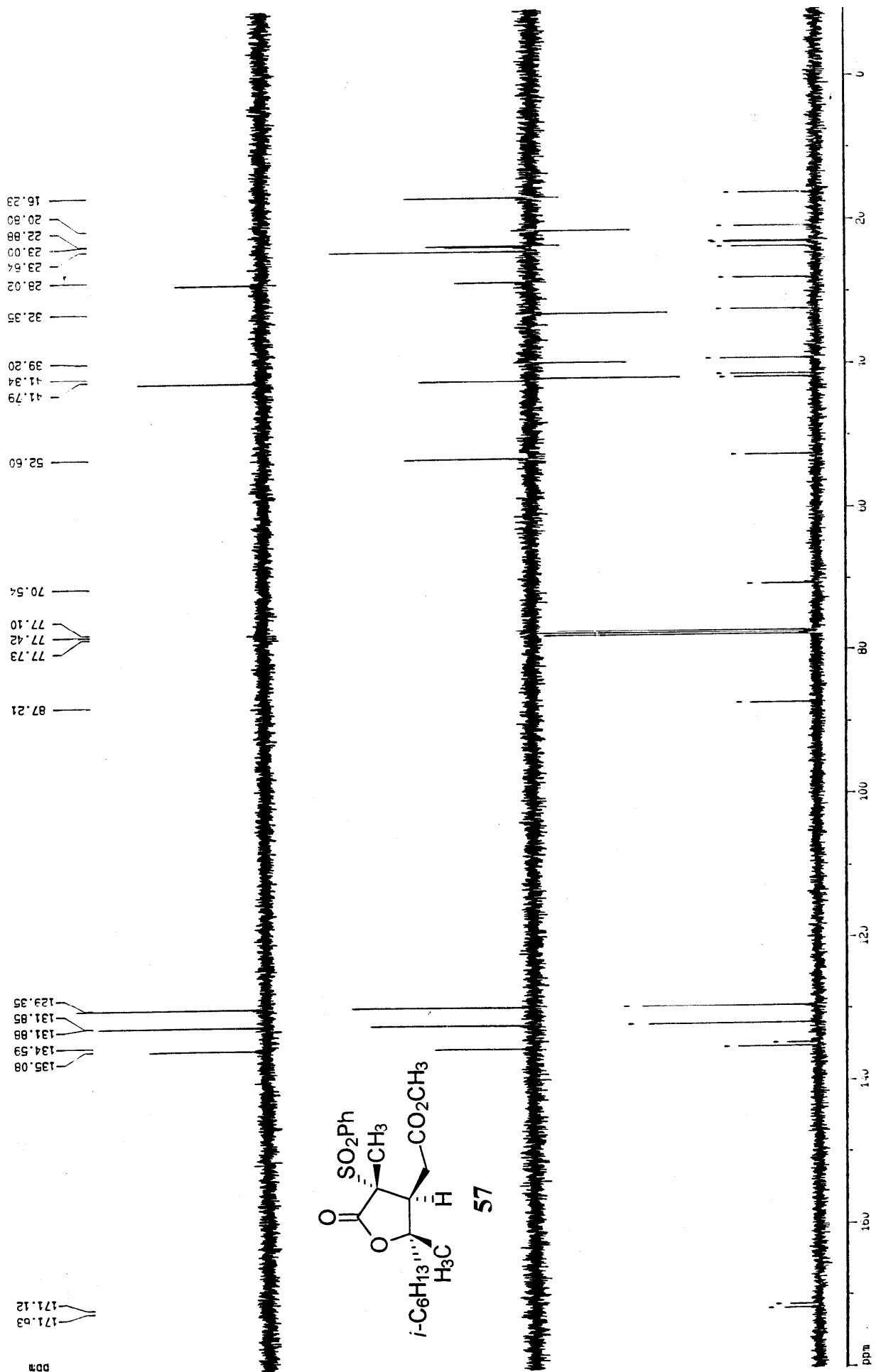


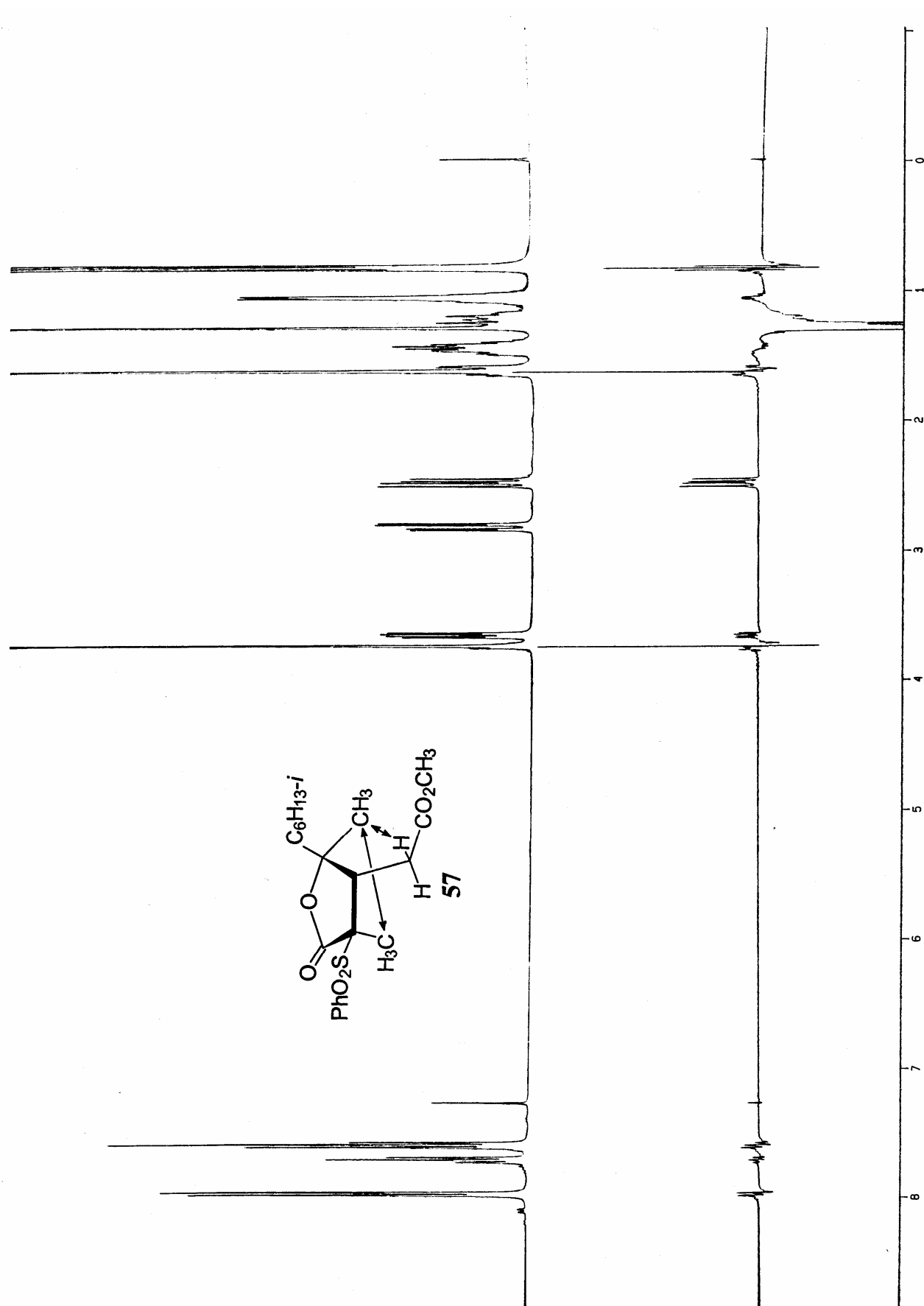
ROESY with spinlock 700ms, inverse probehead, amx400

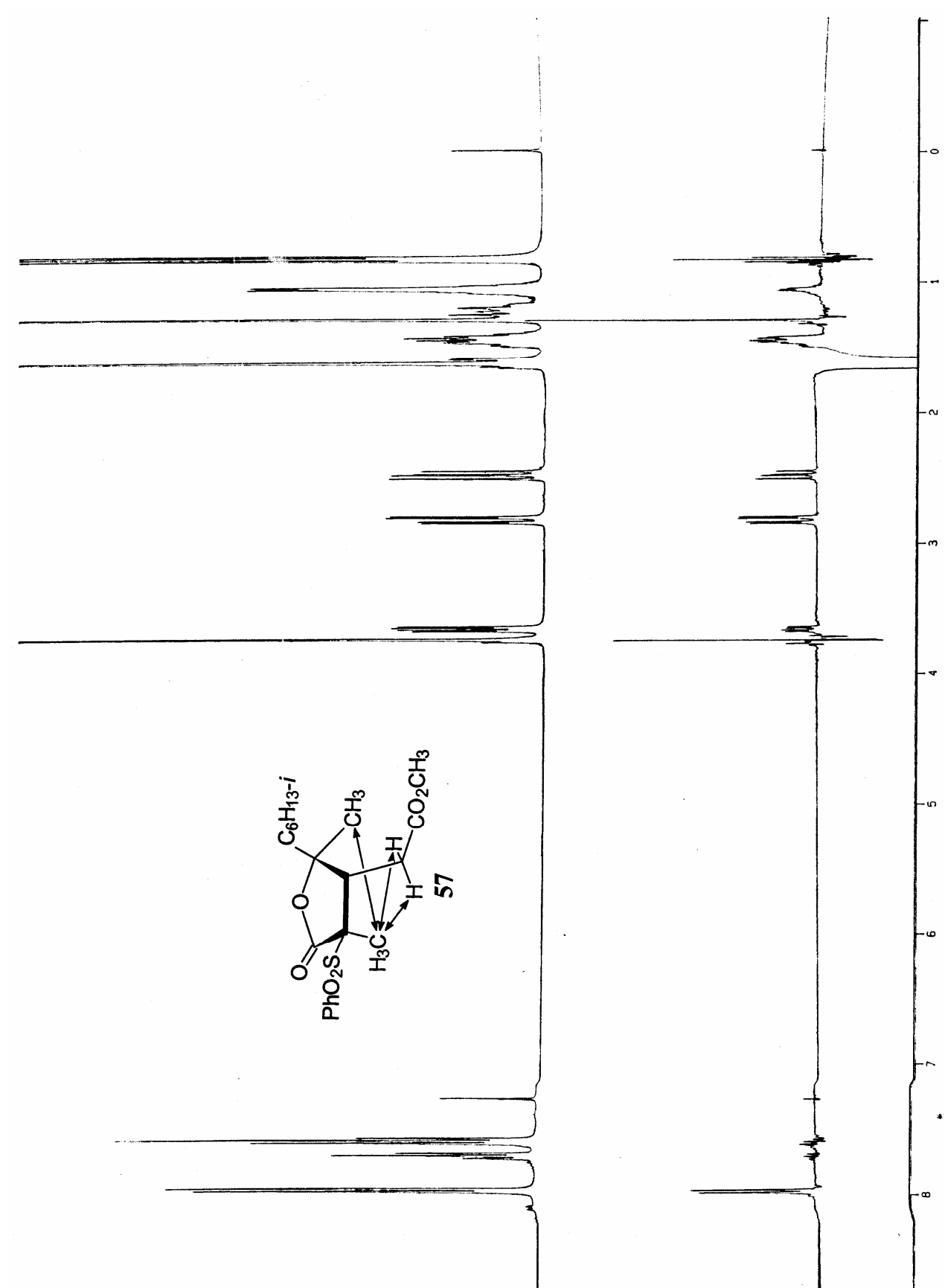


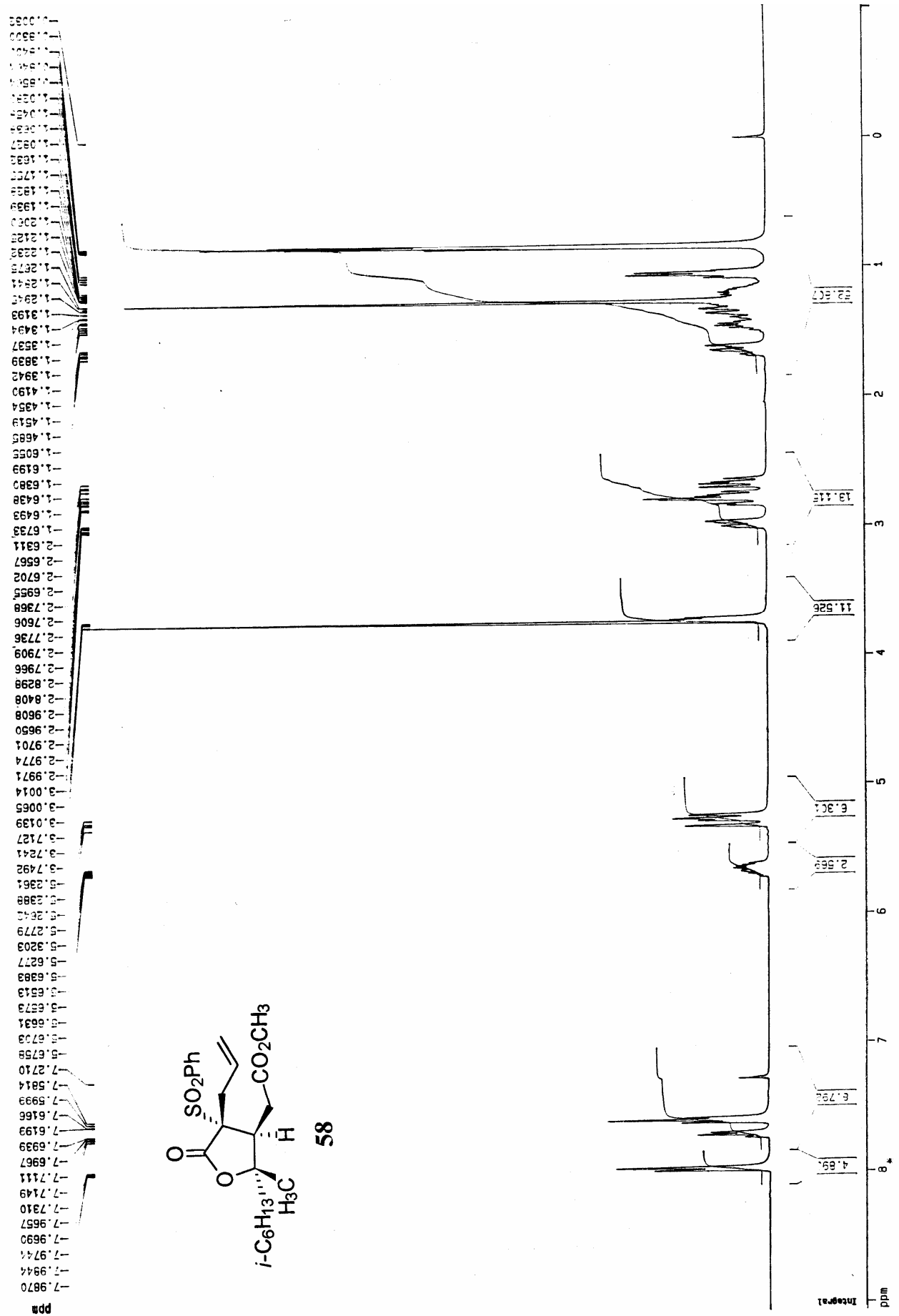
55

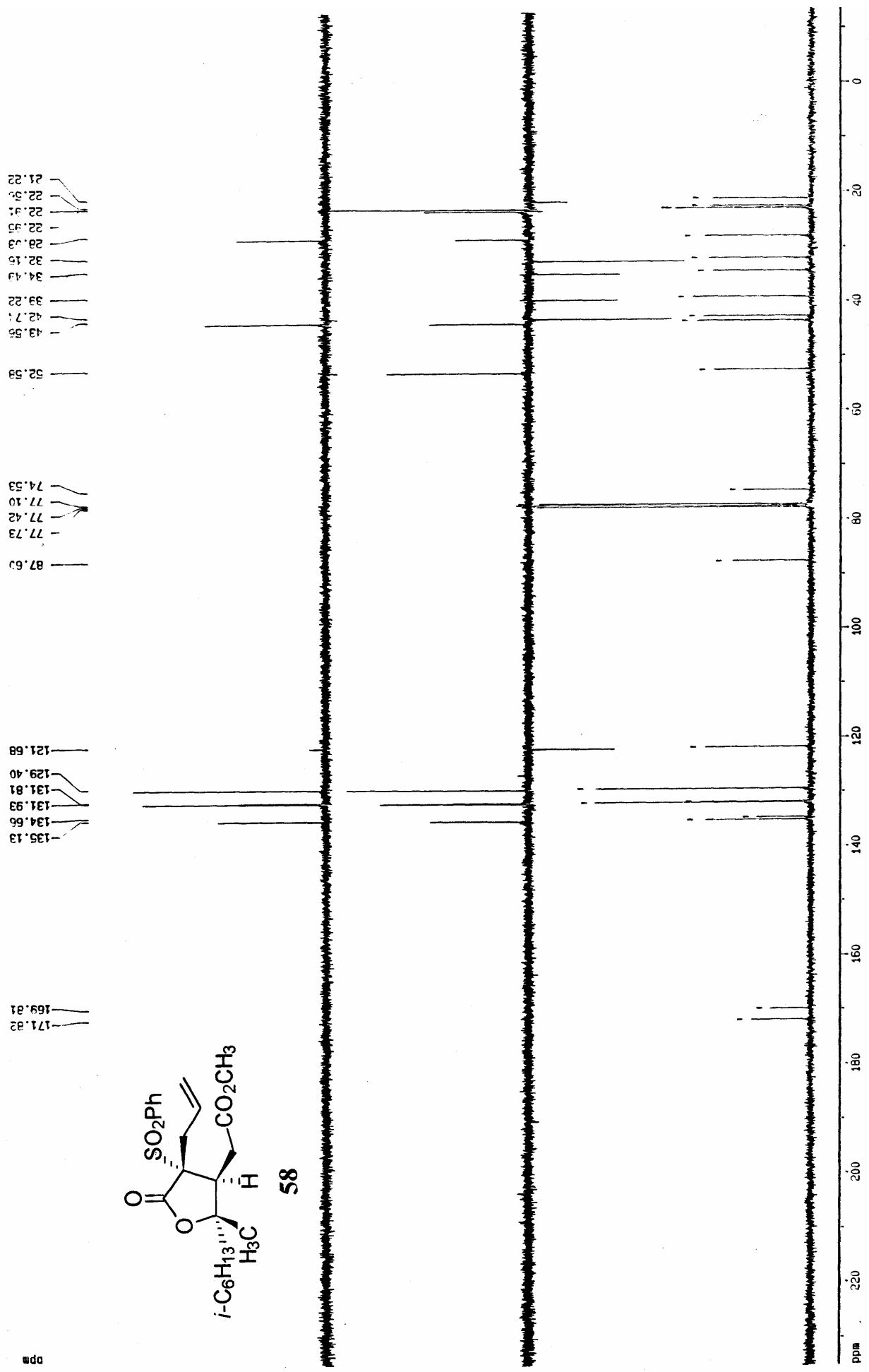


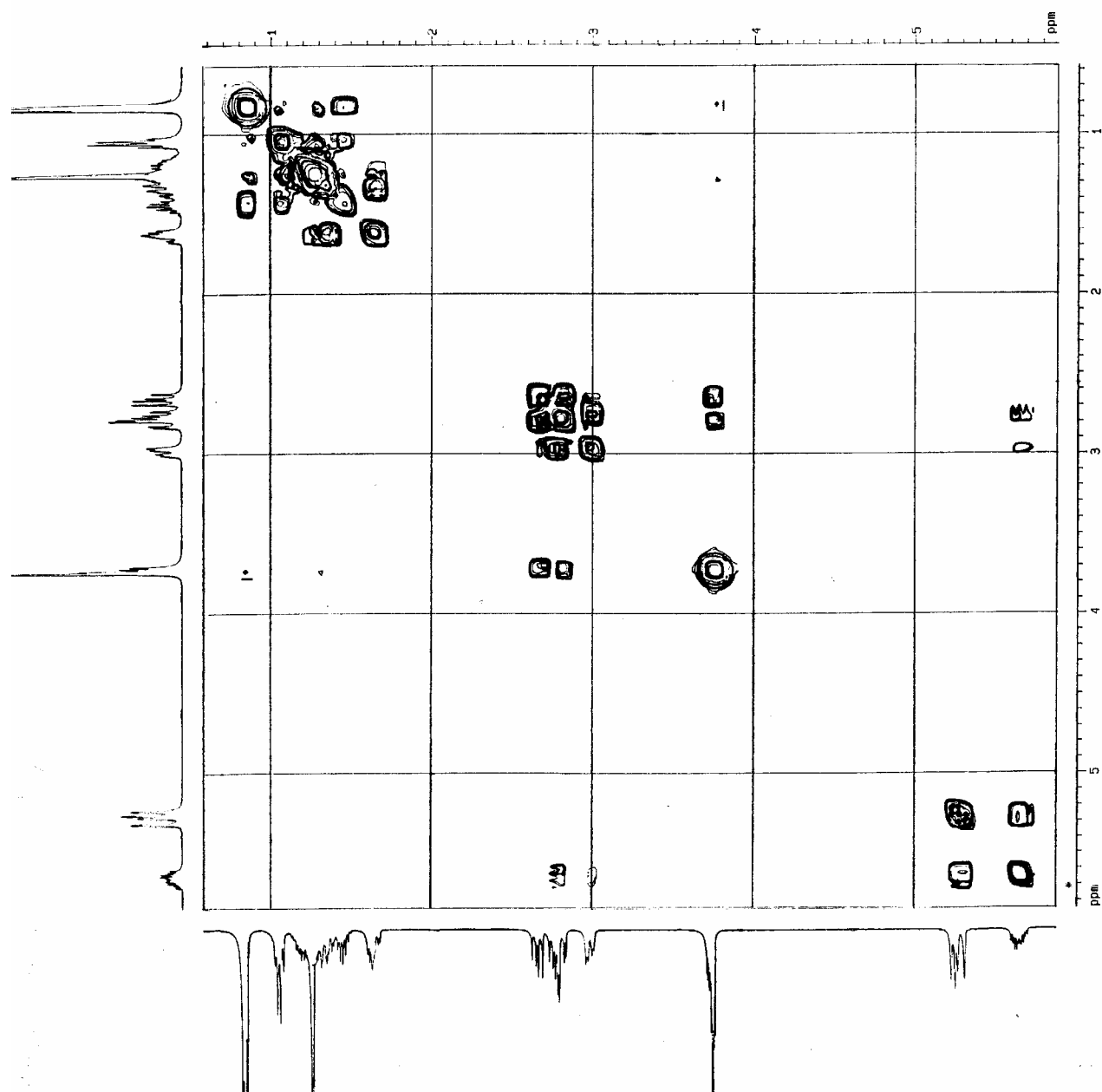


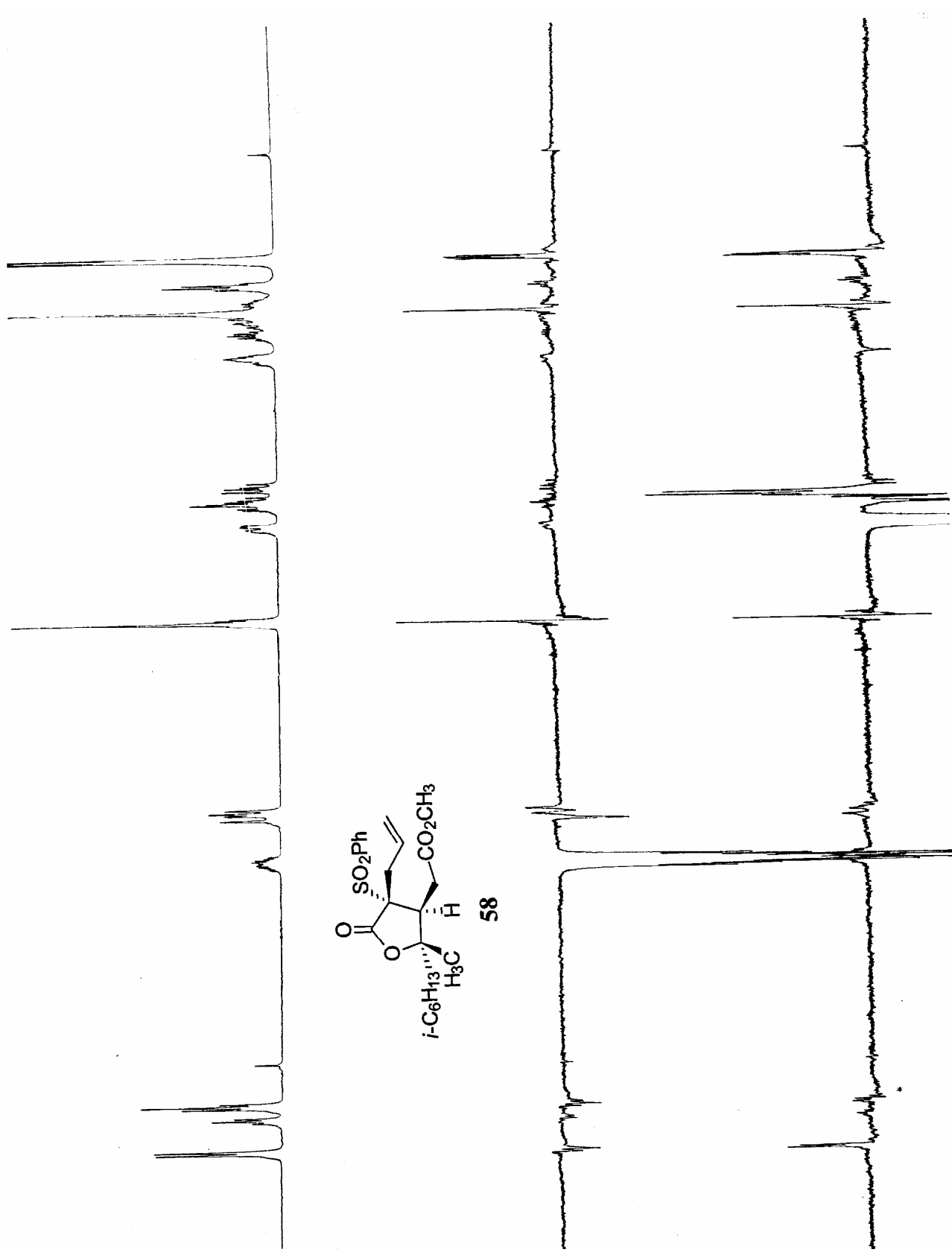


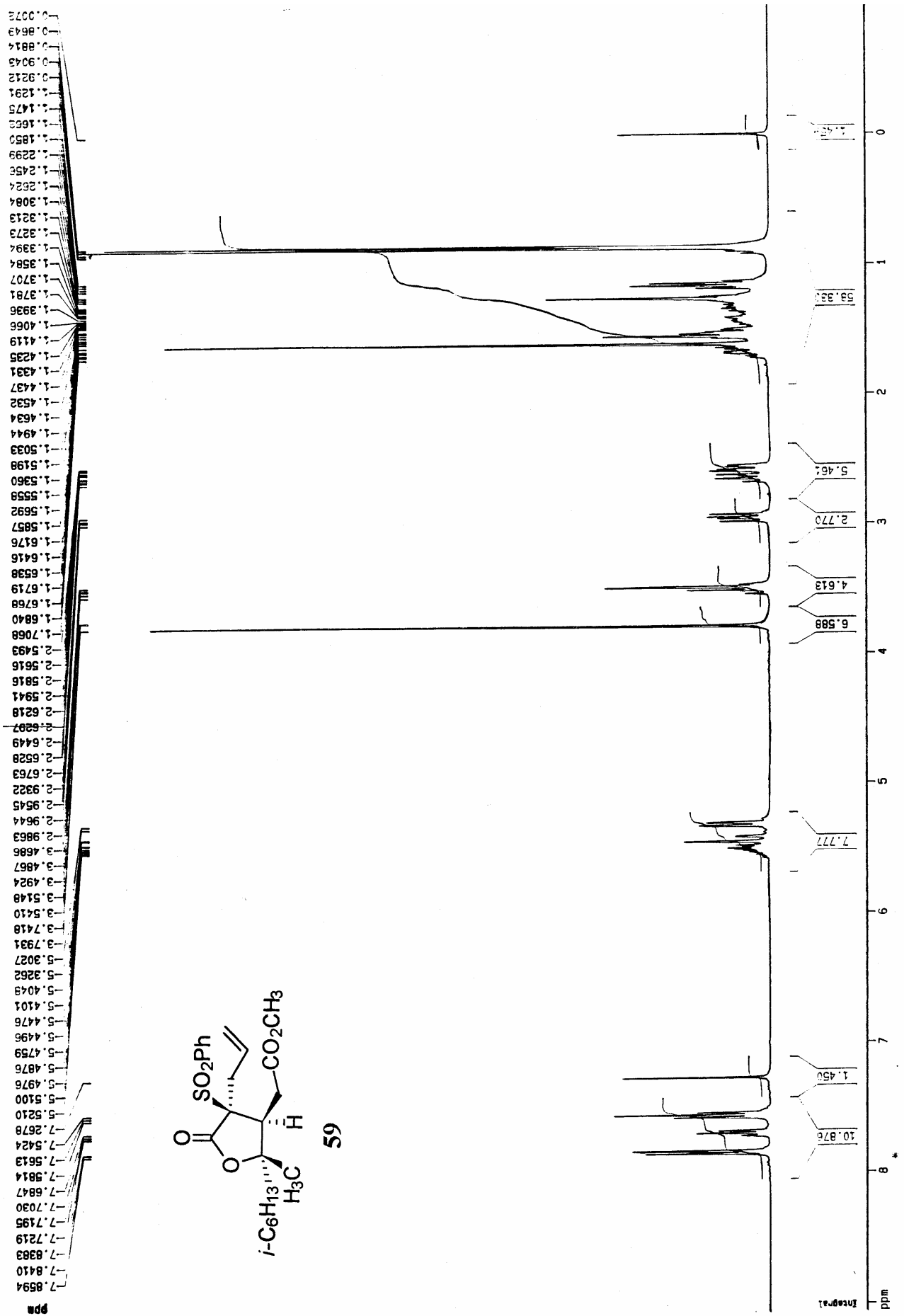


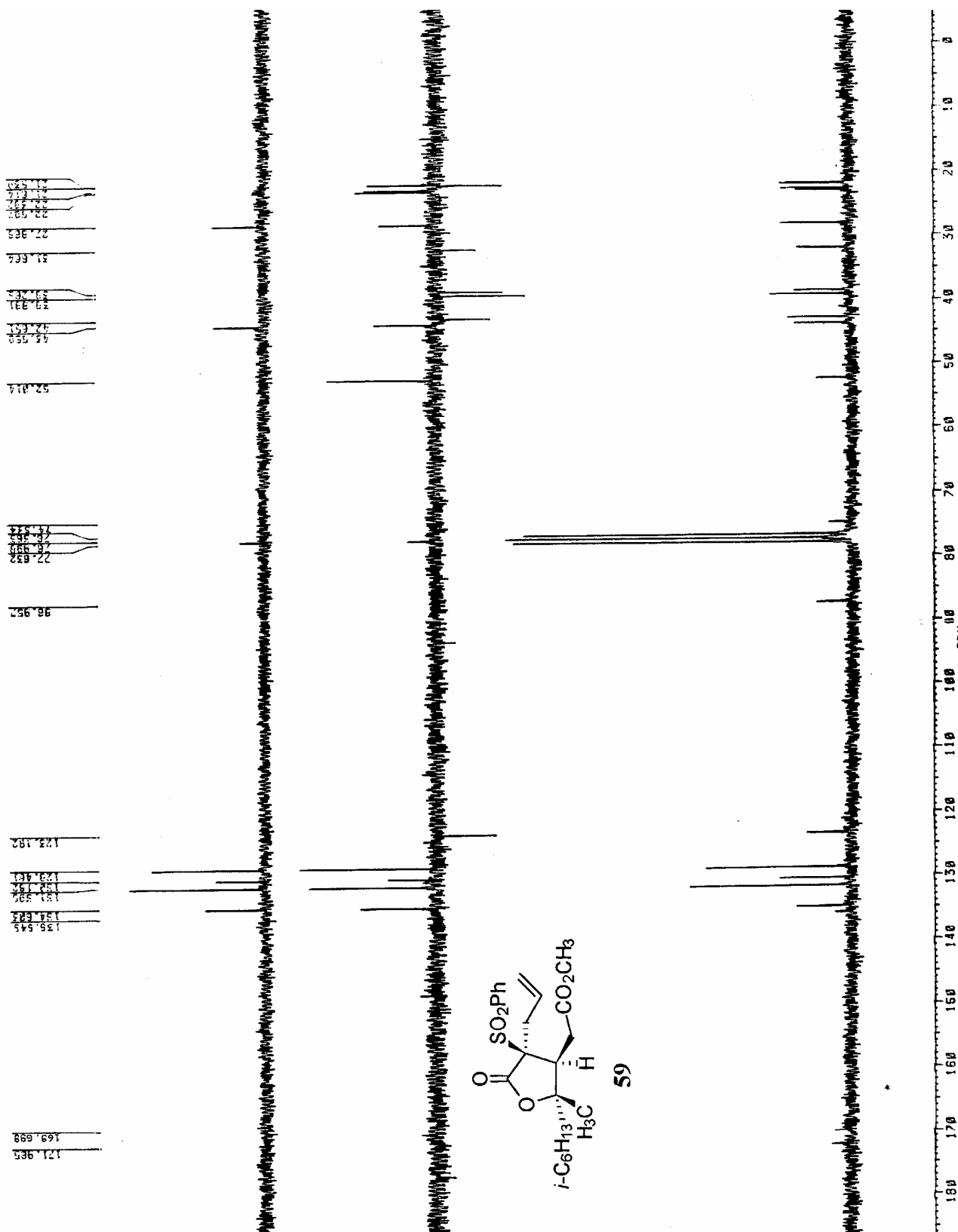


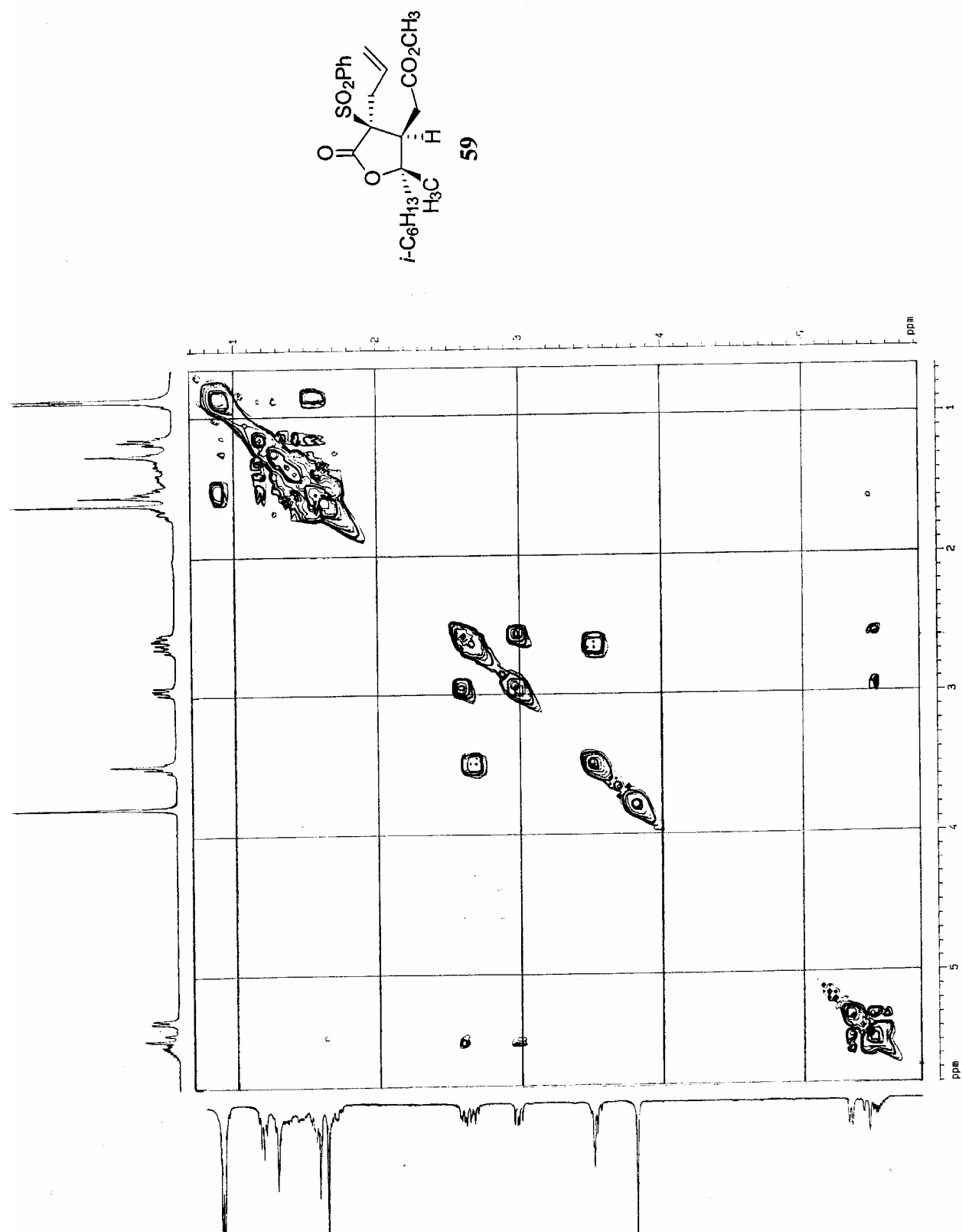


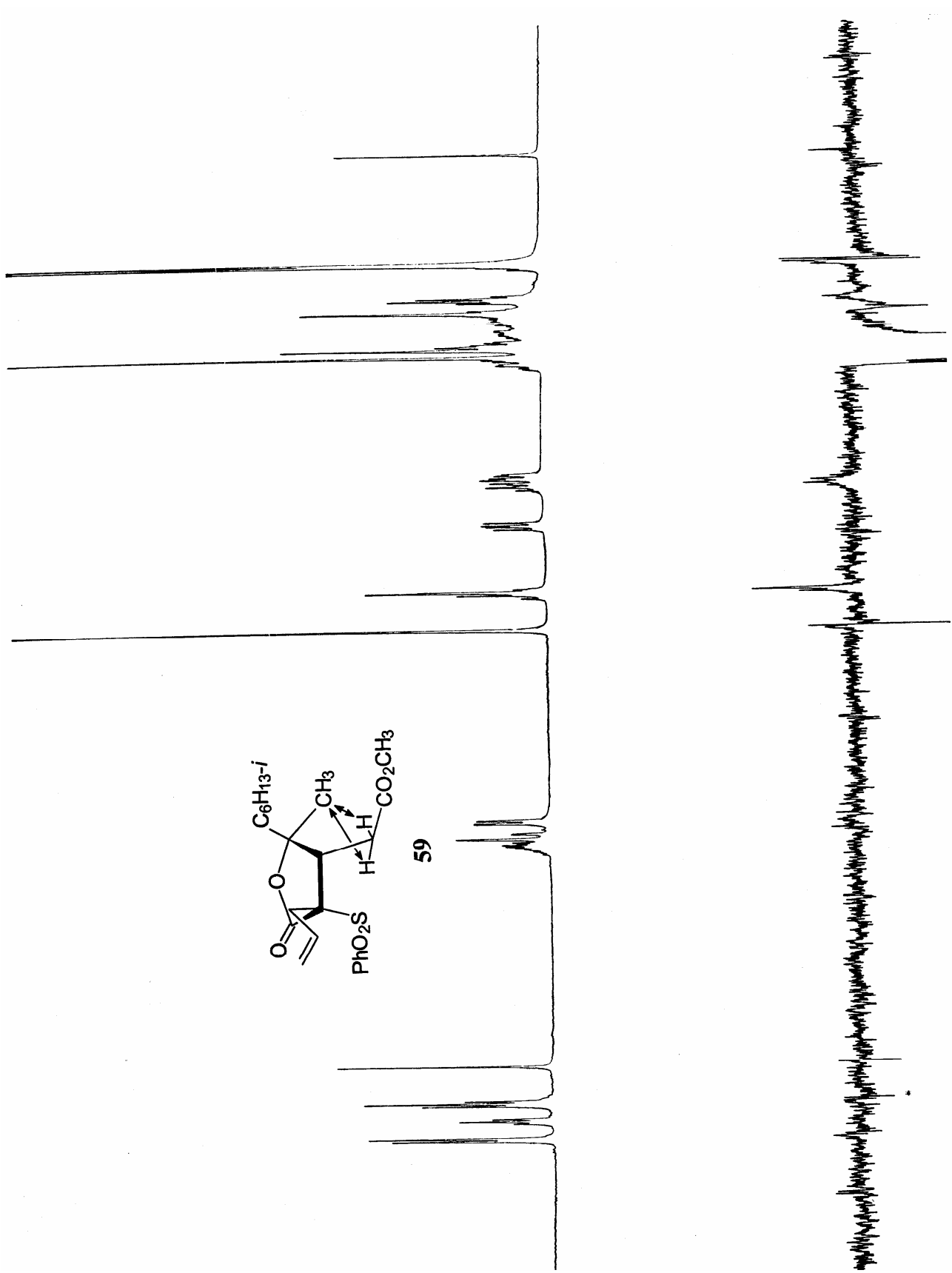


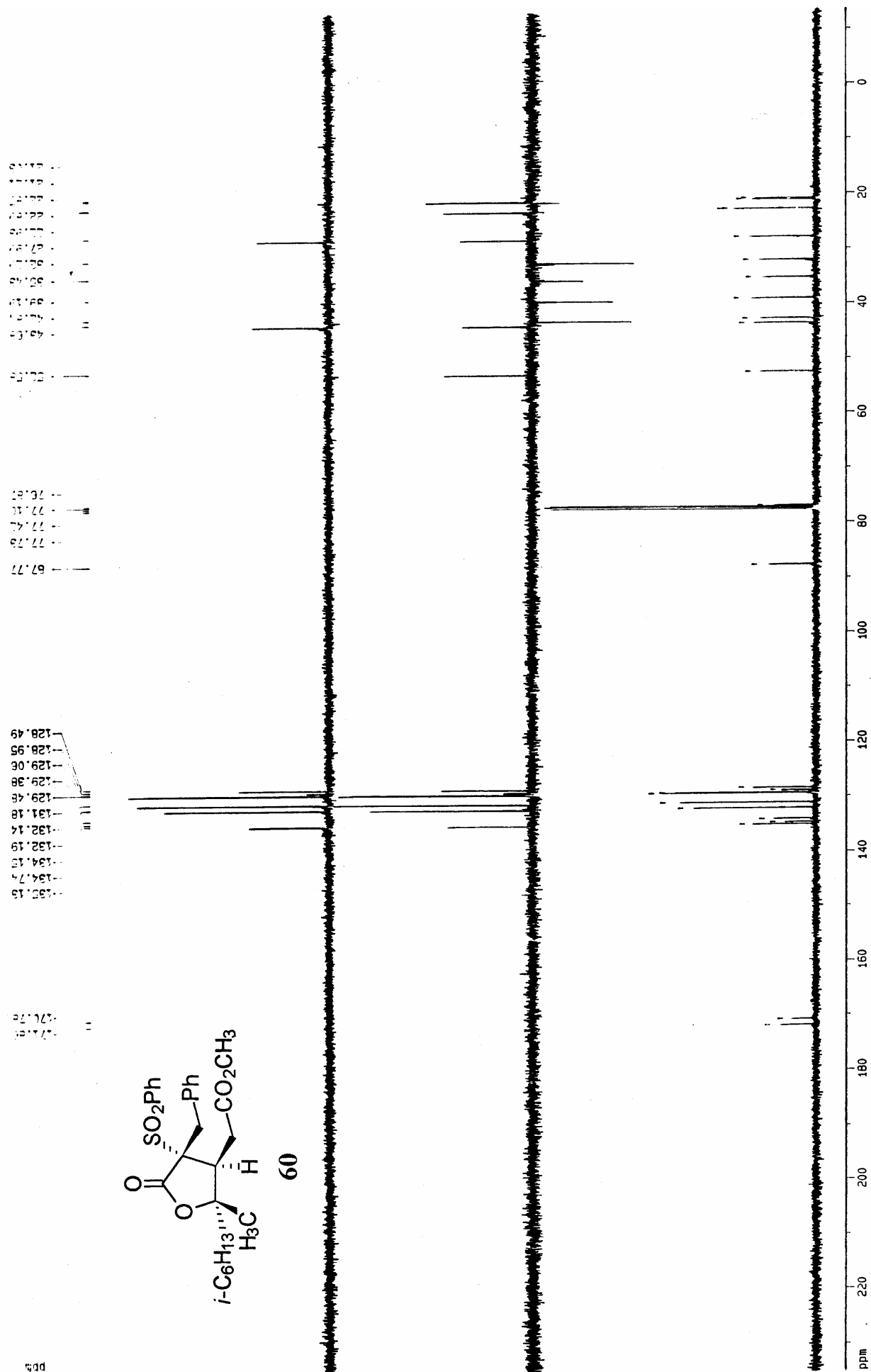


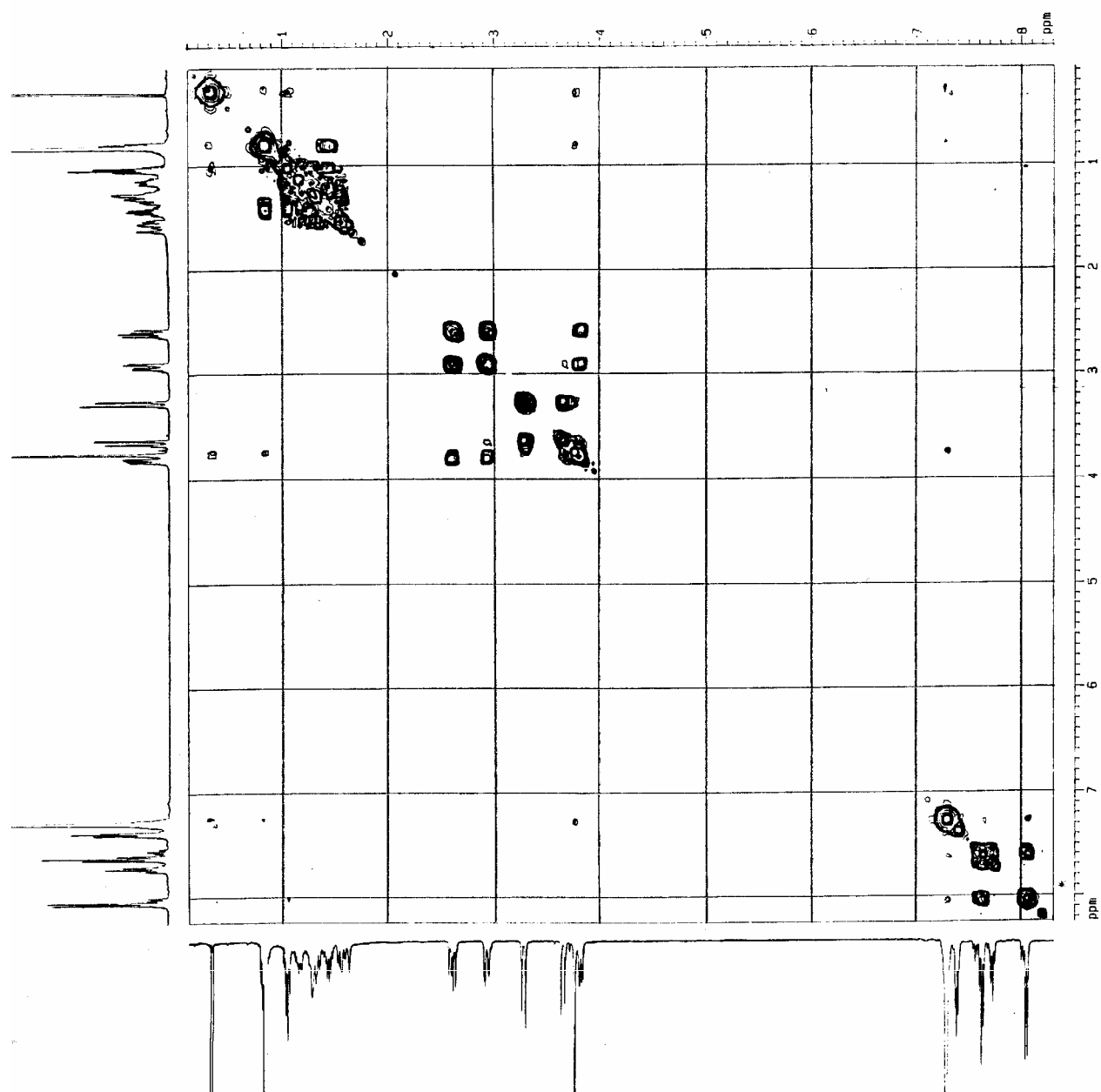


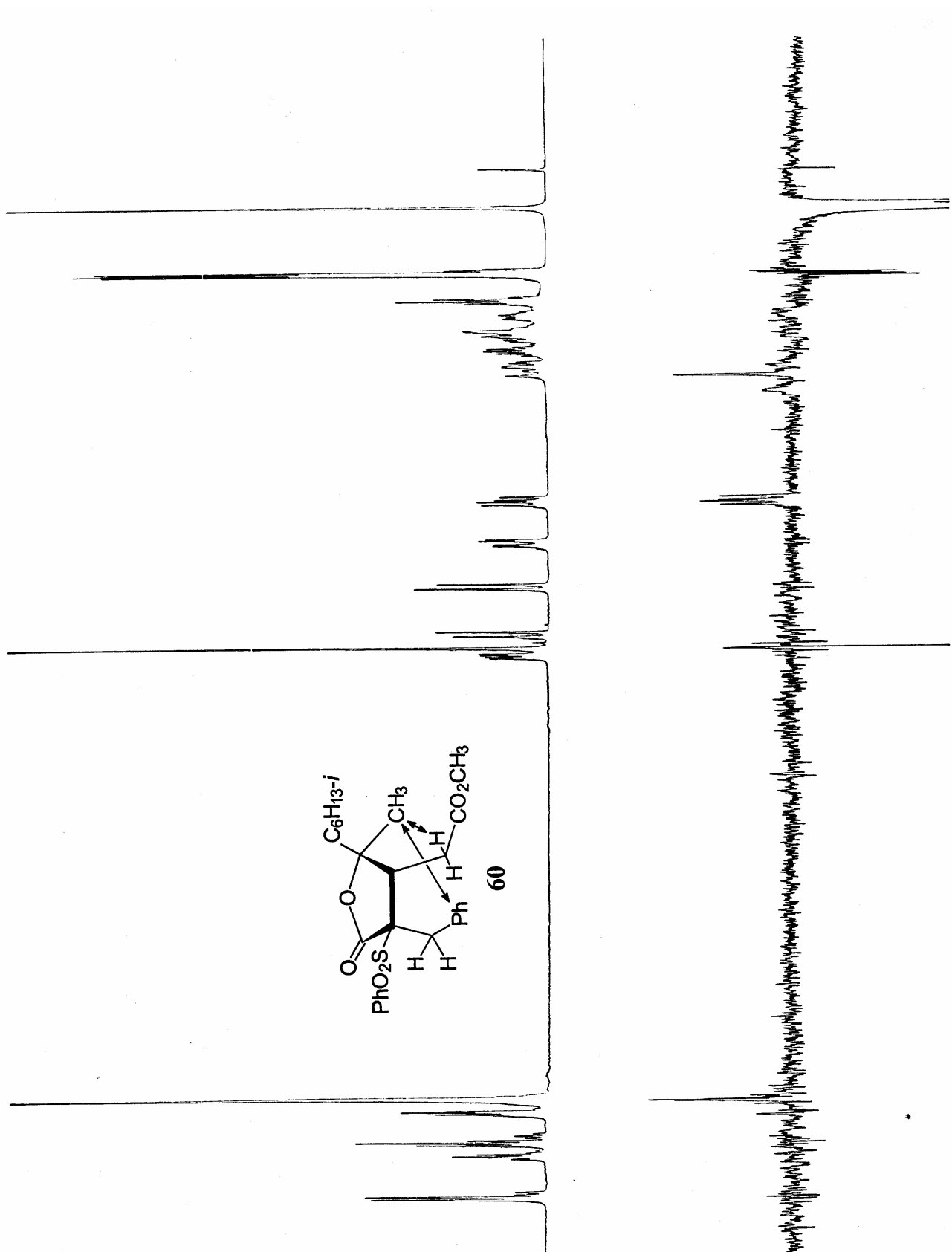


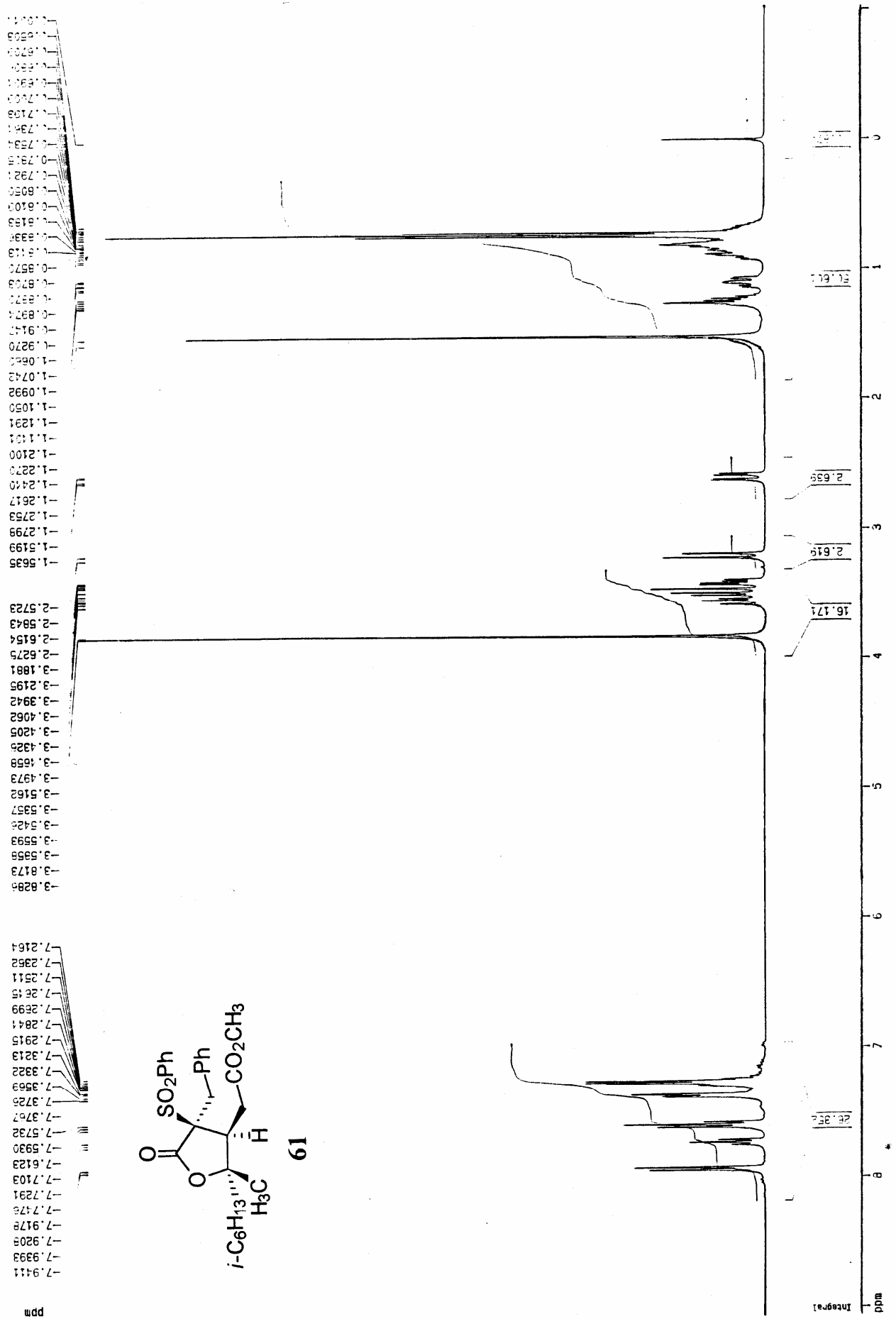


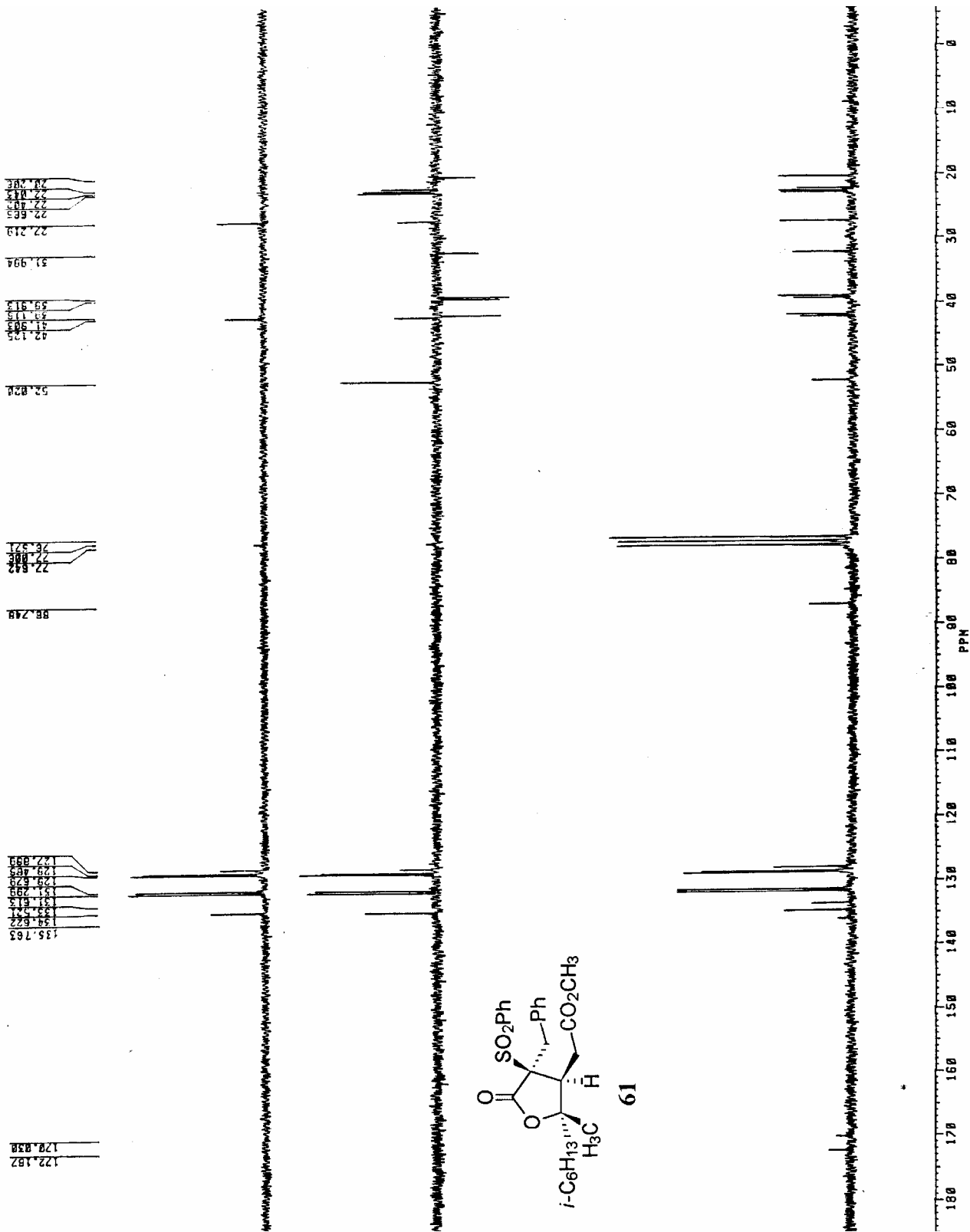


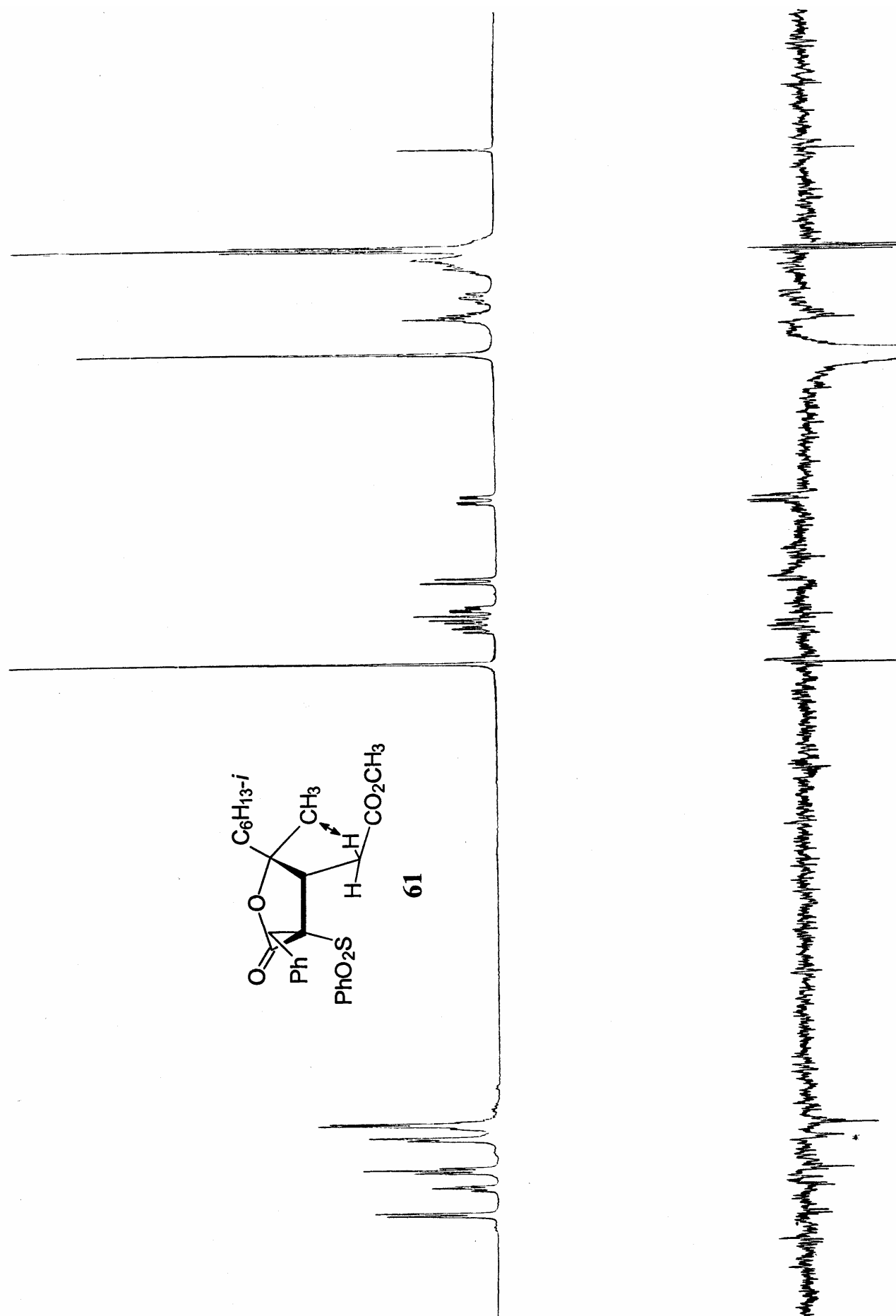


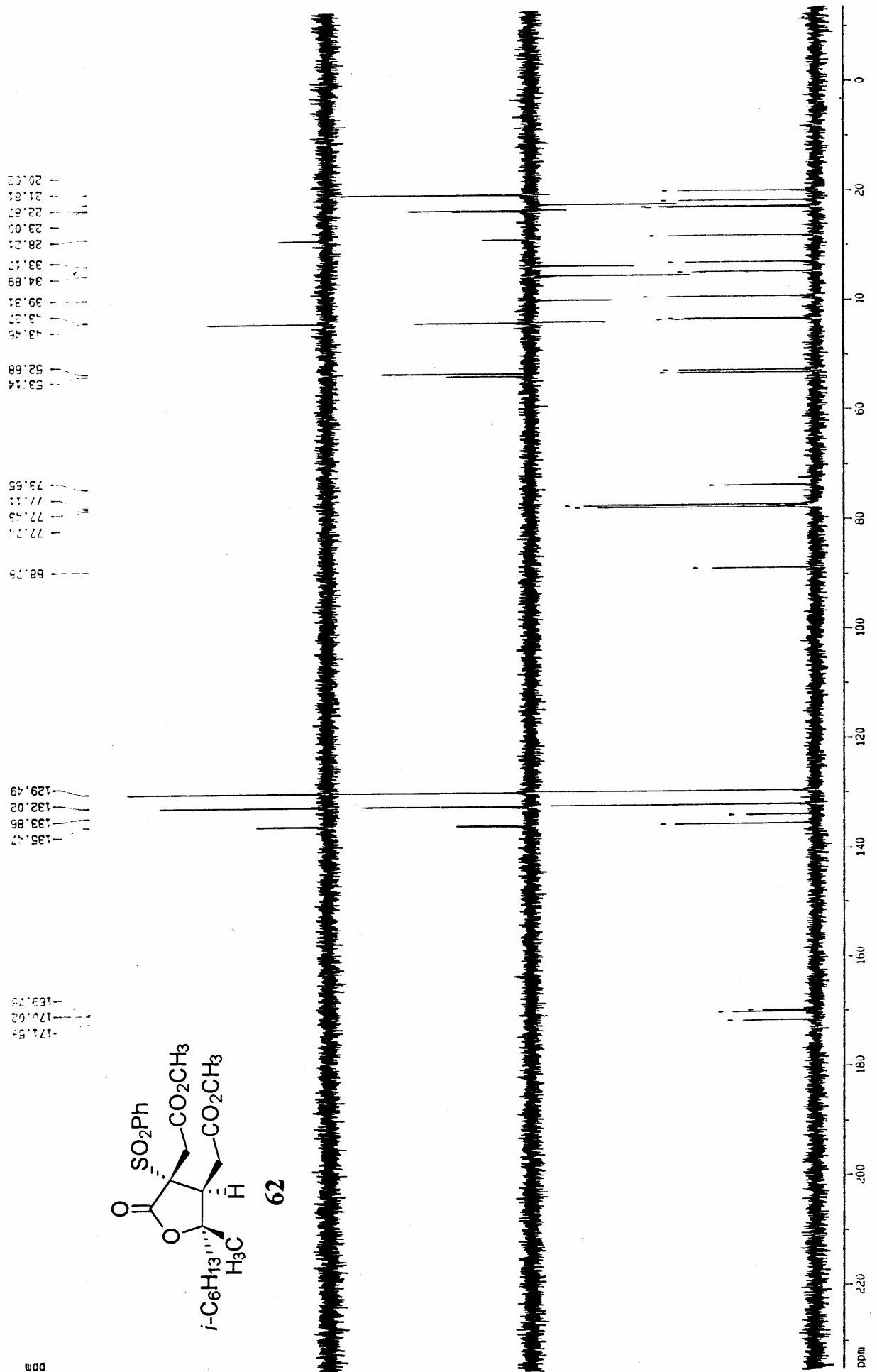


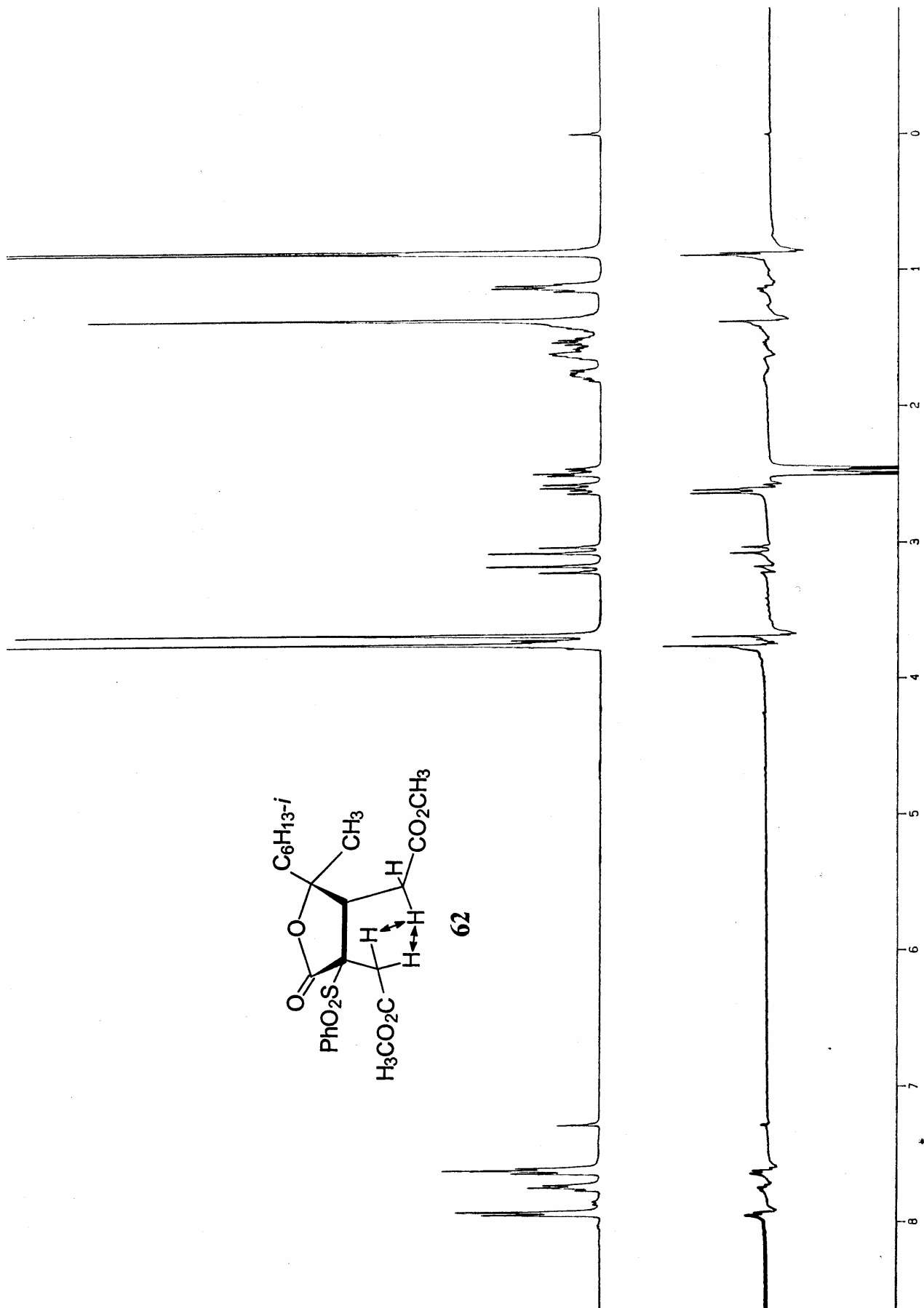


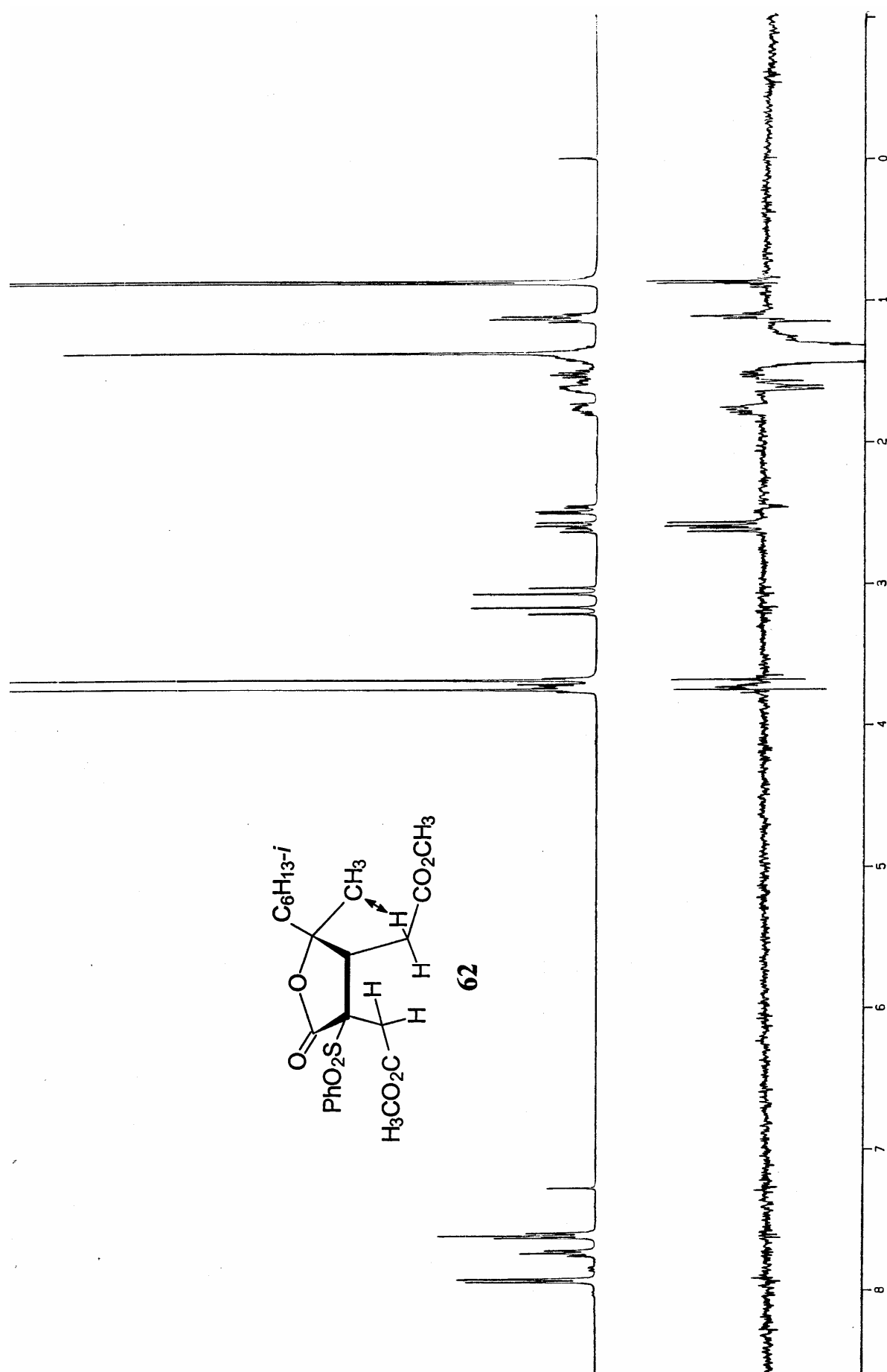


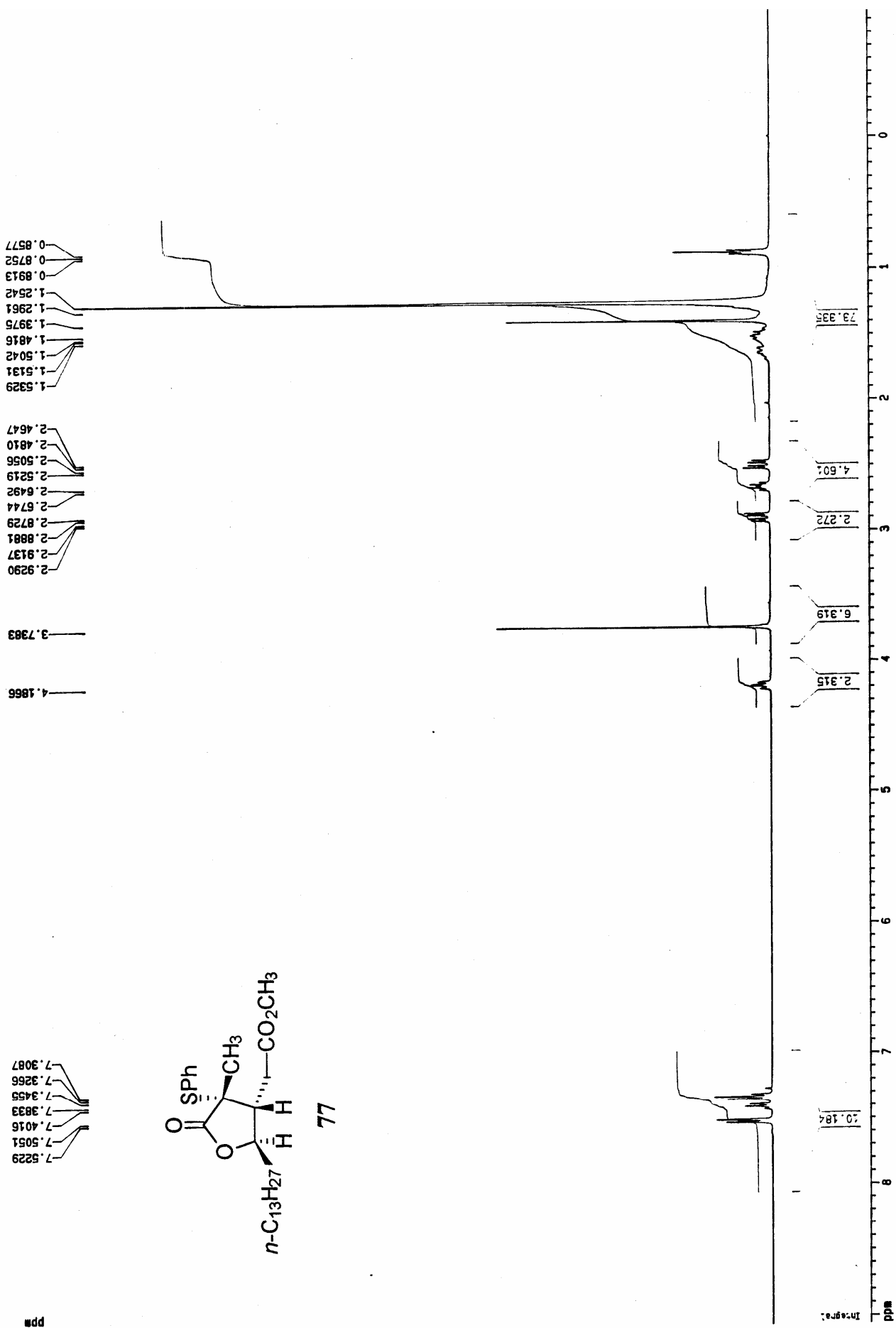


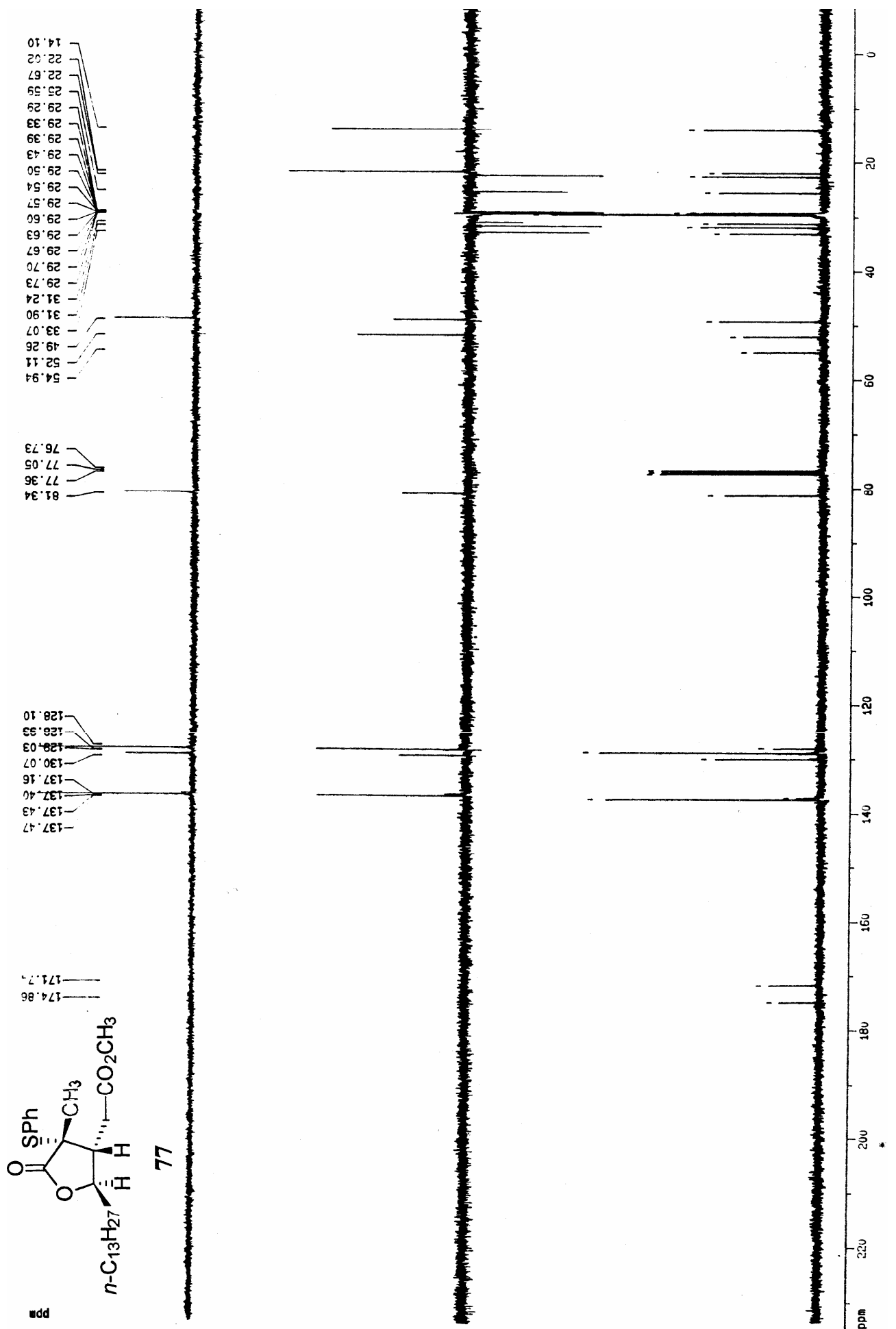


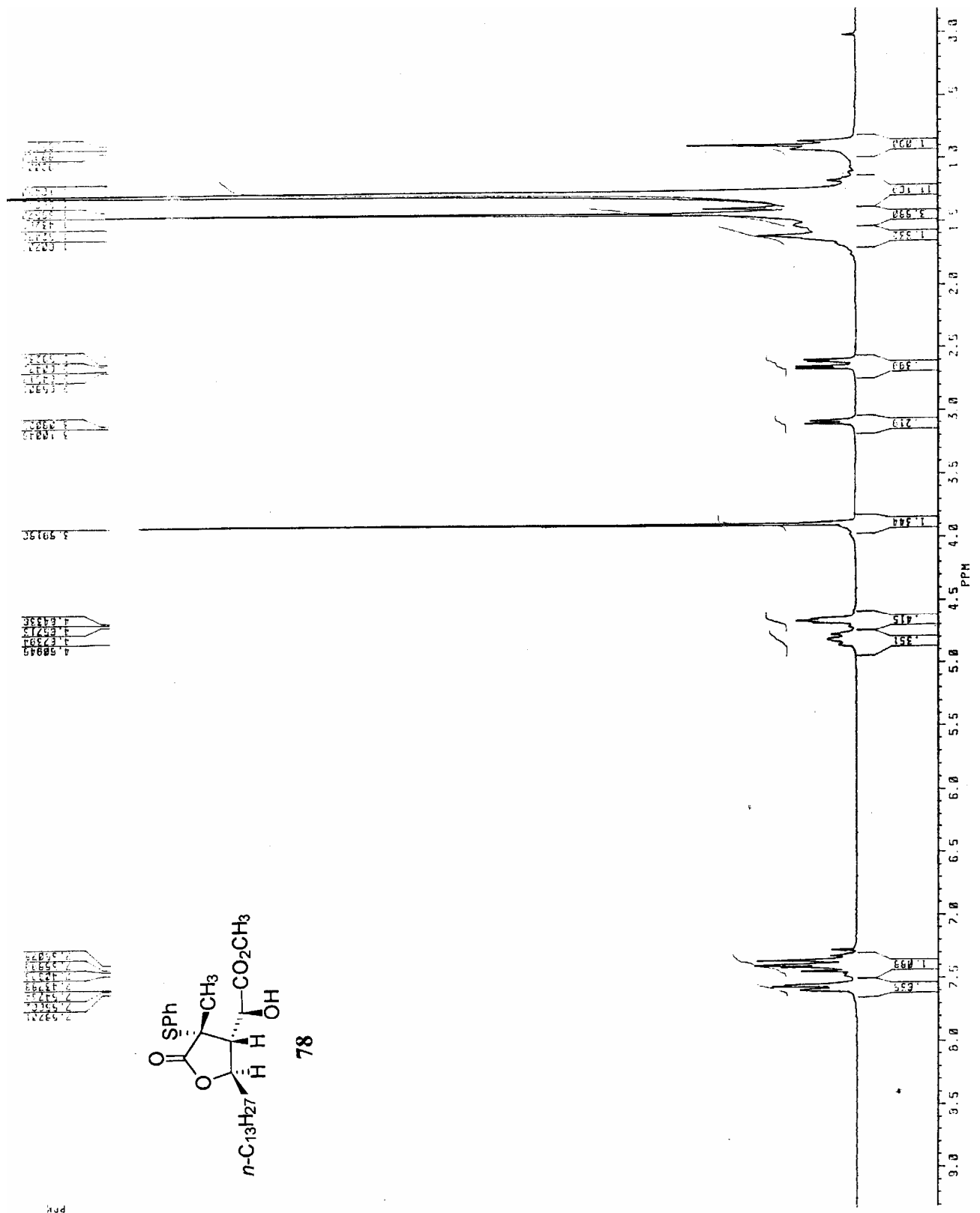


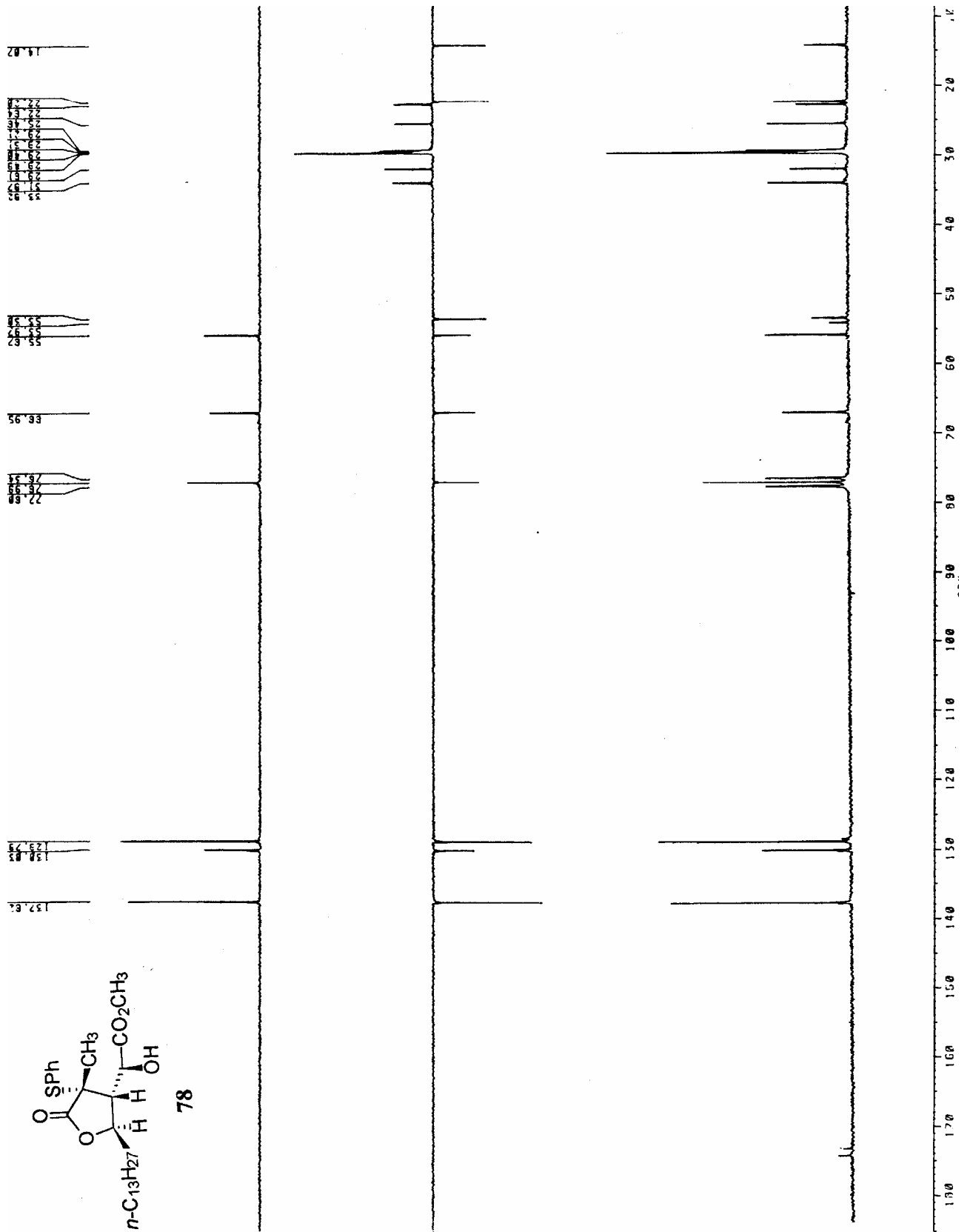


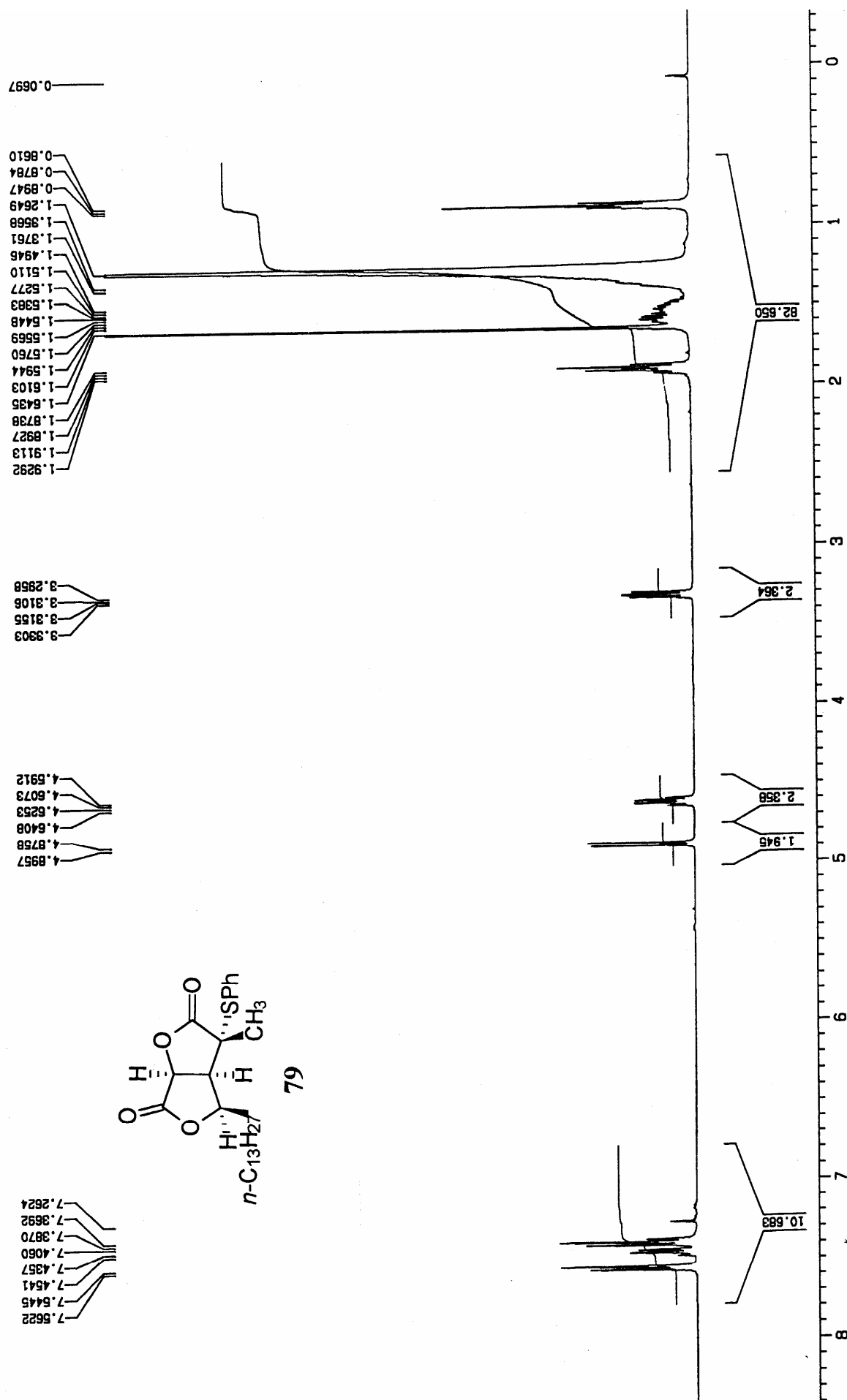


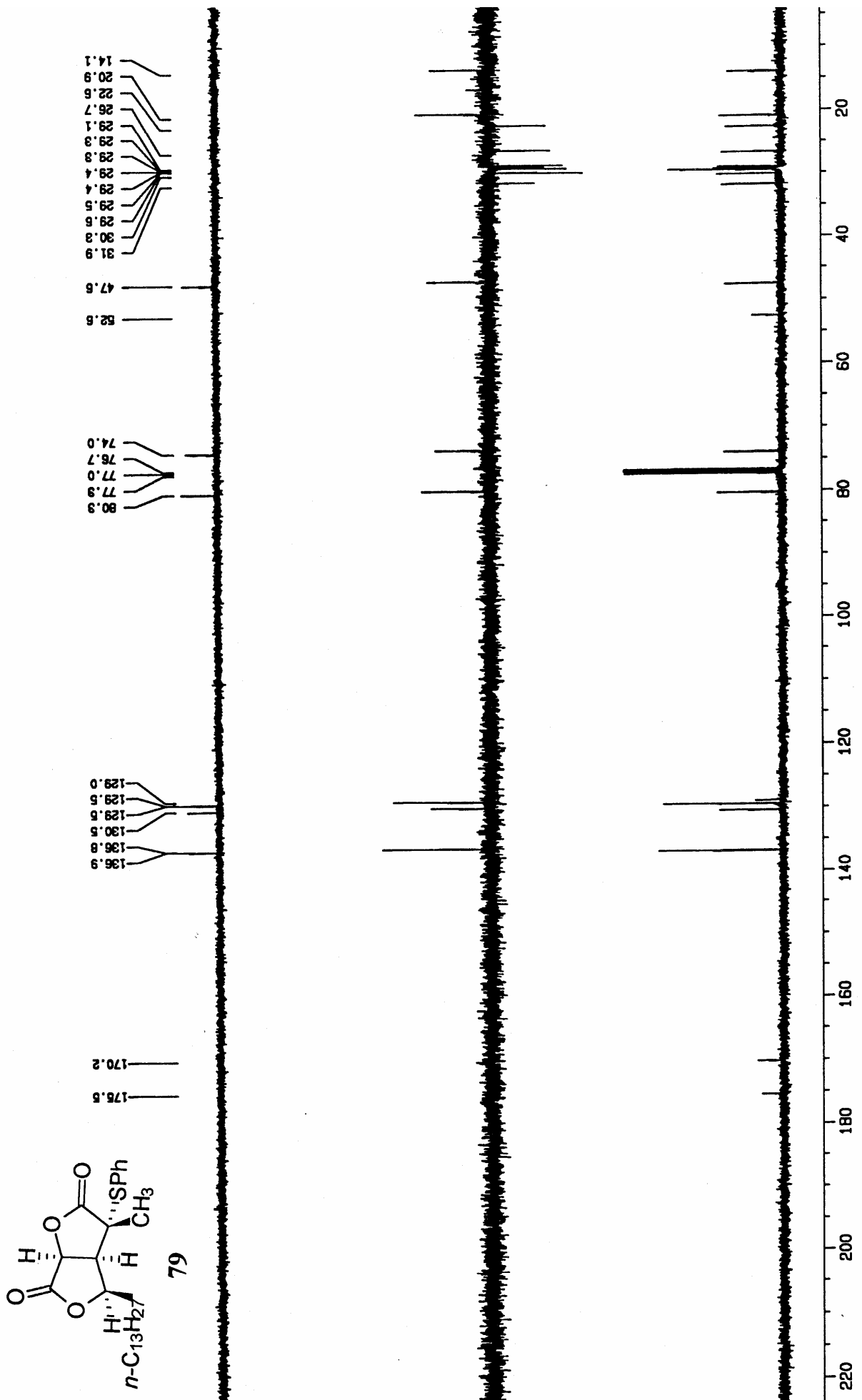


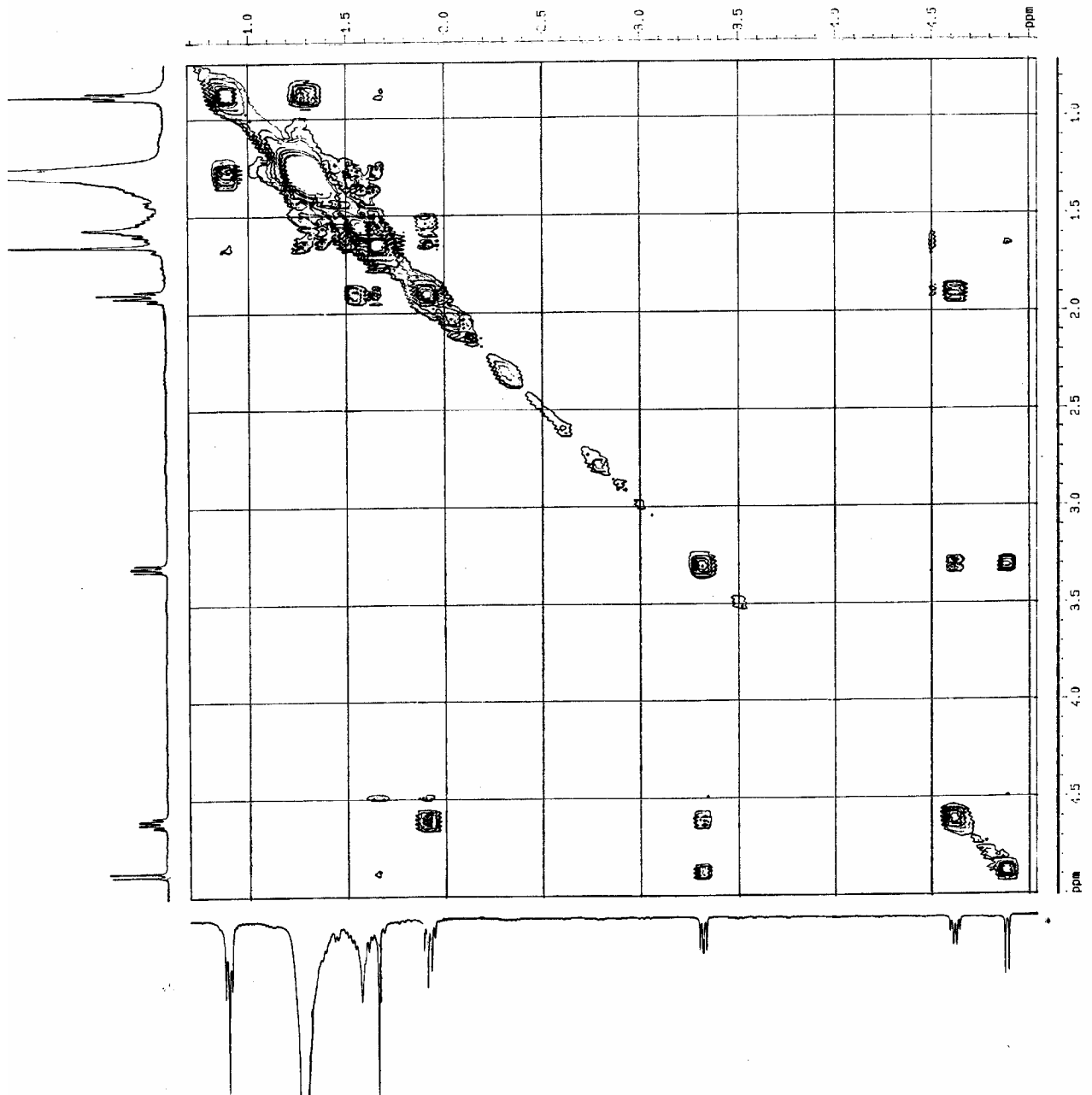
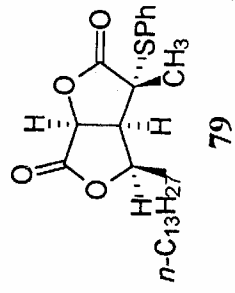


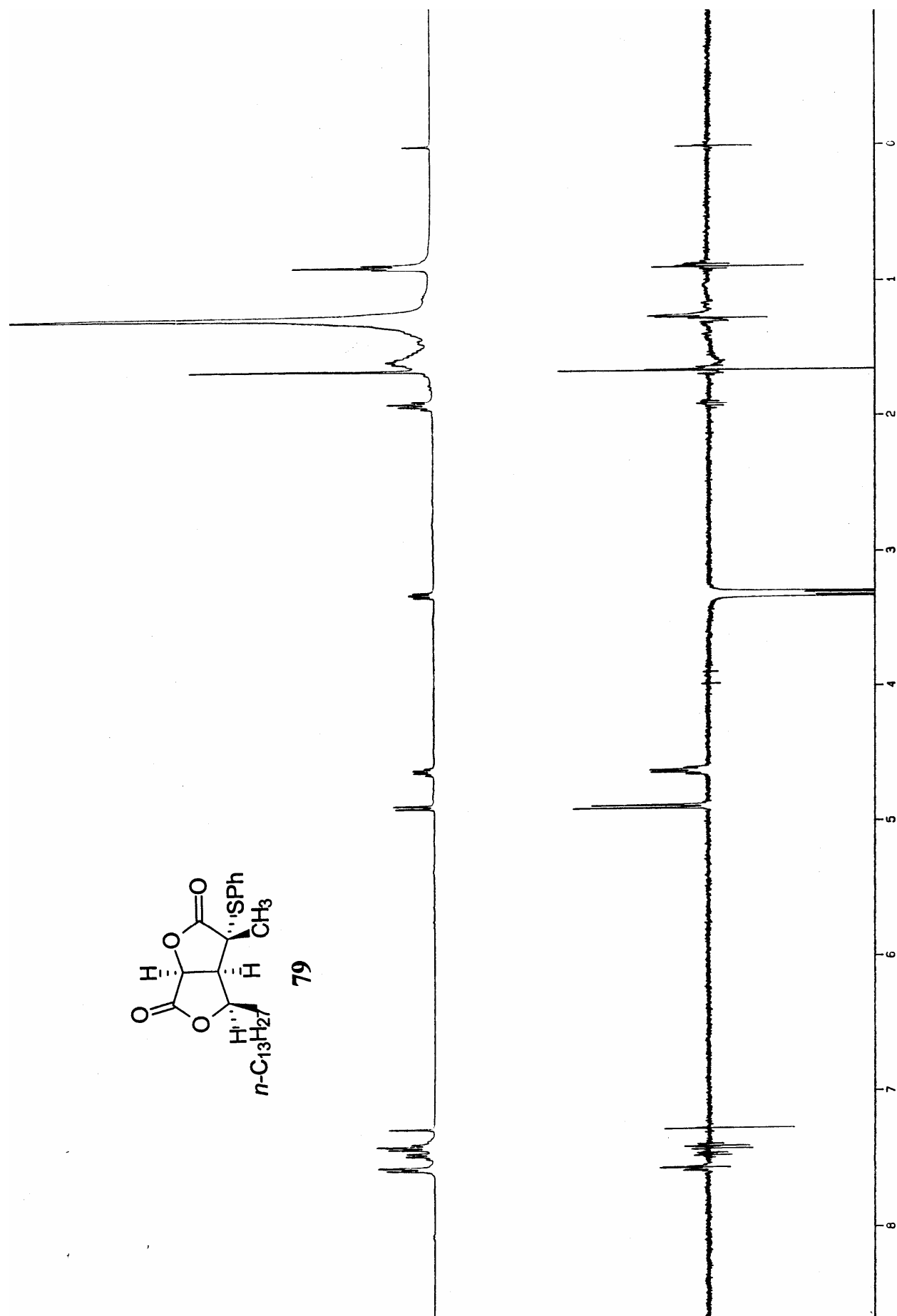


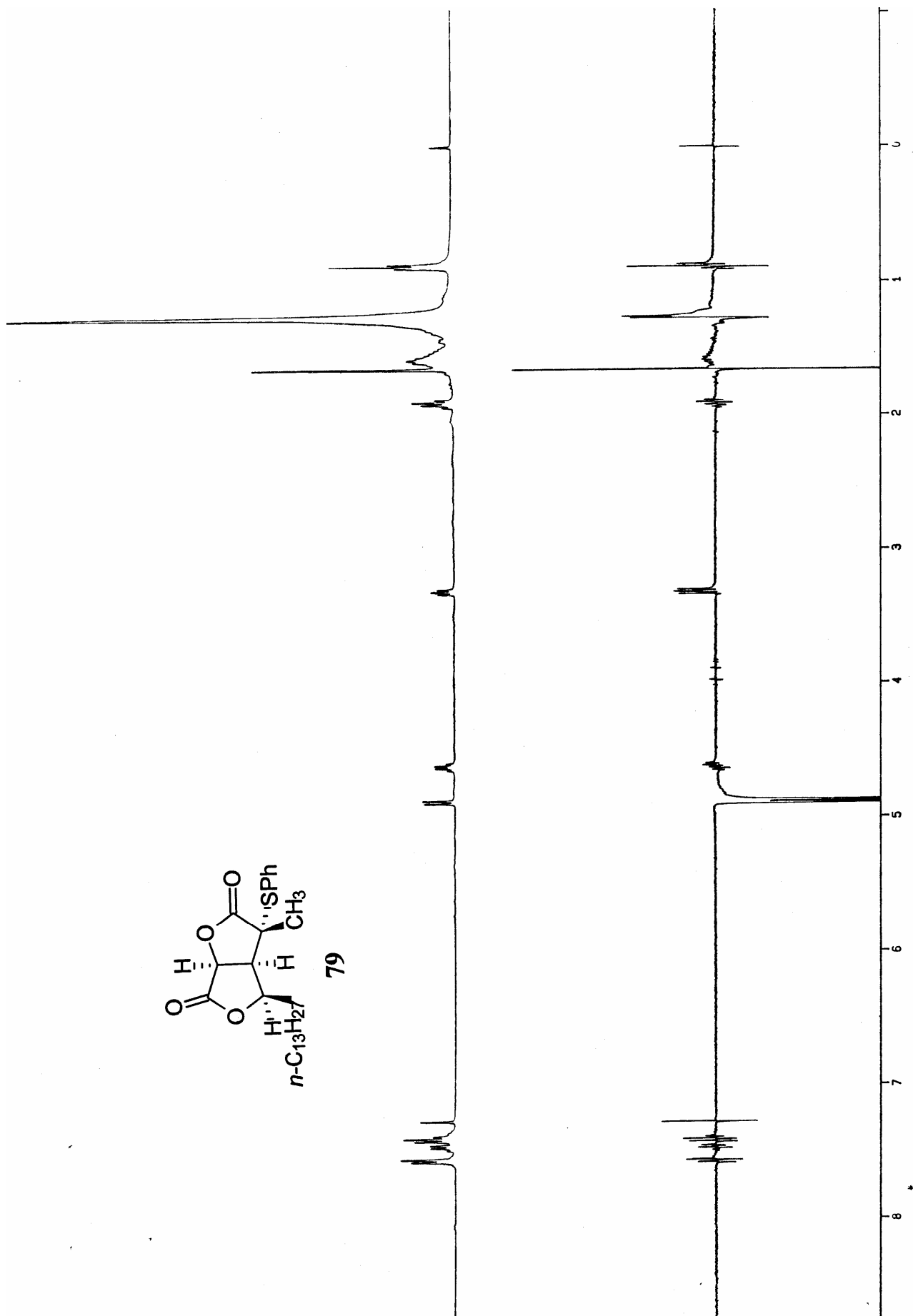


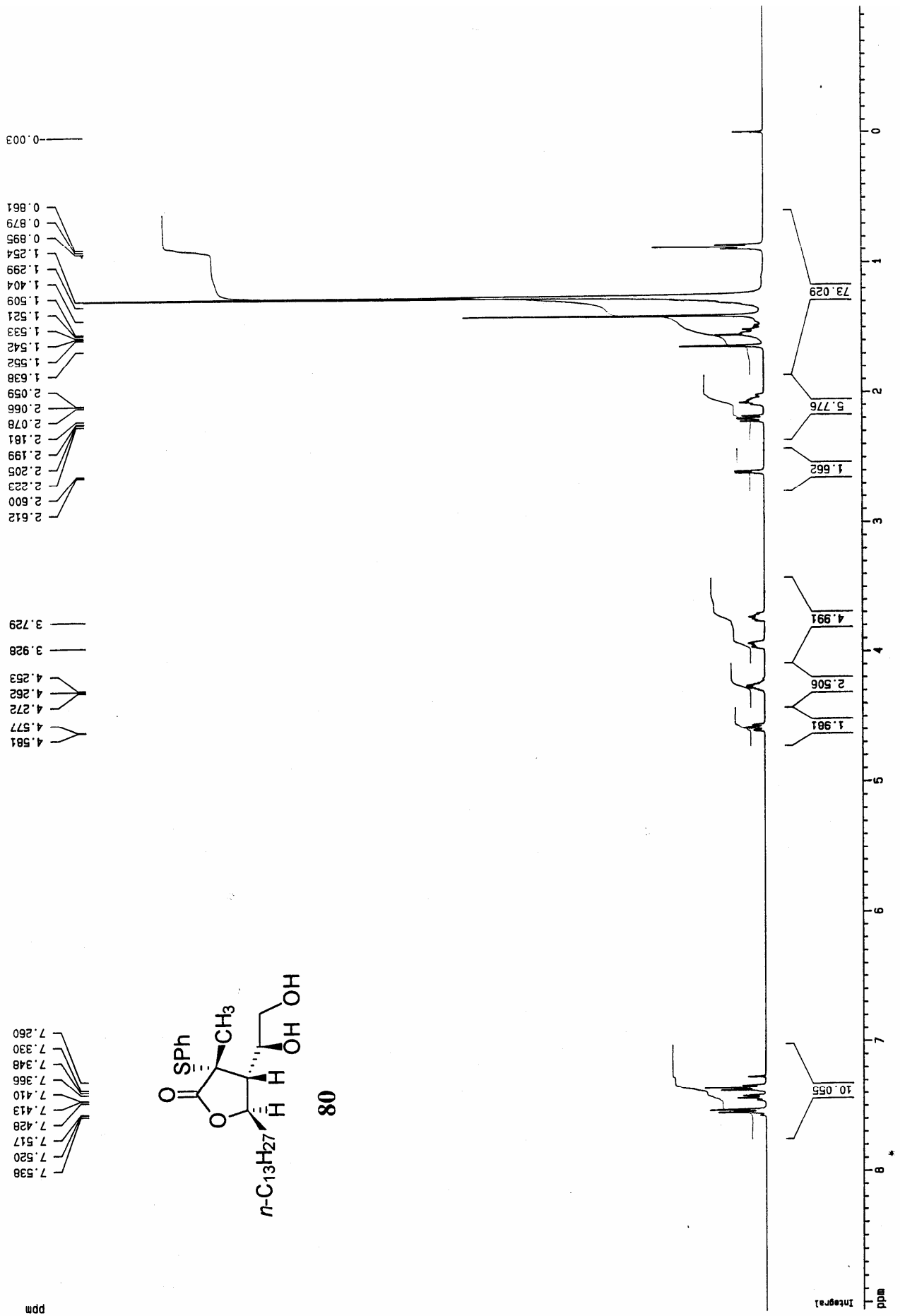


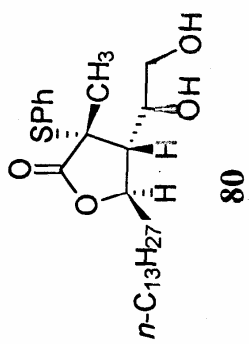








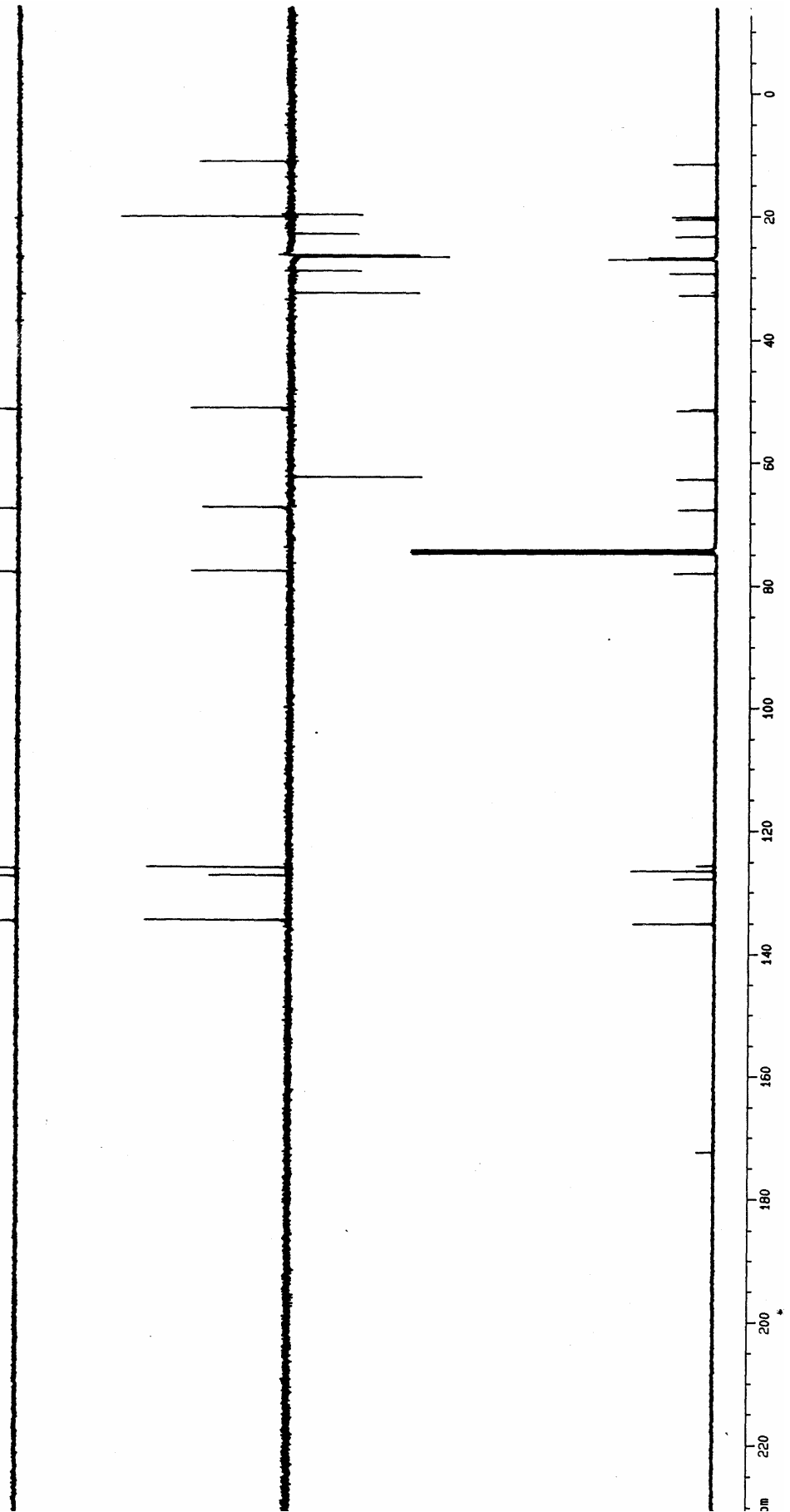


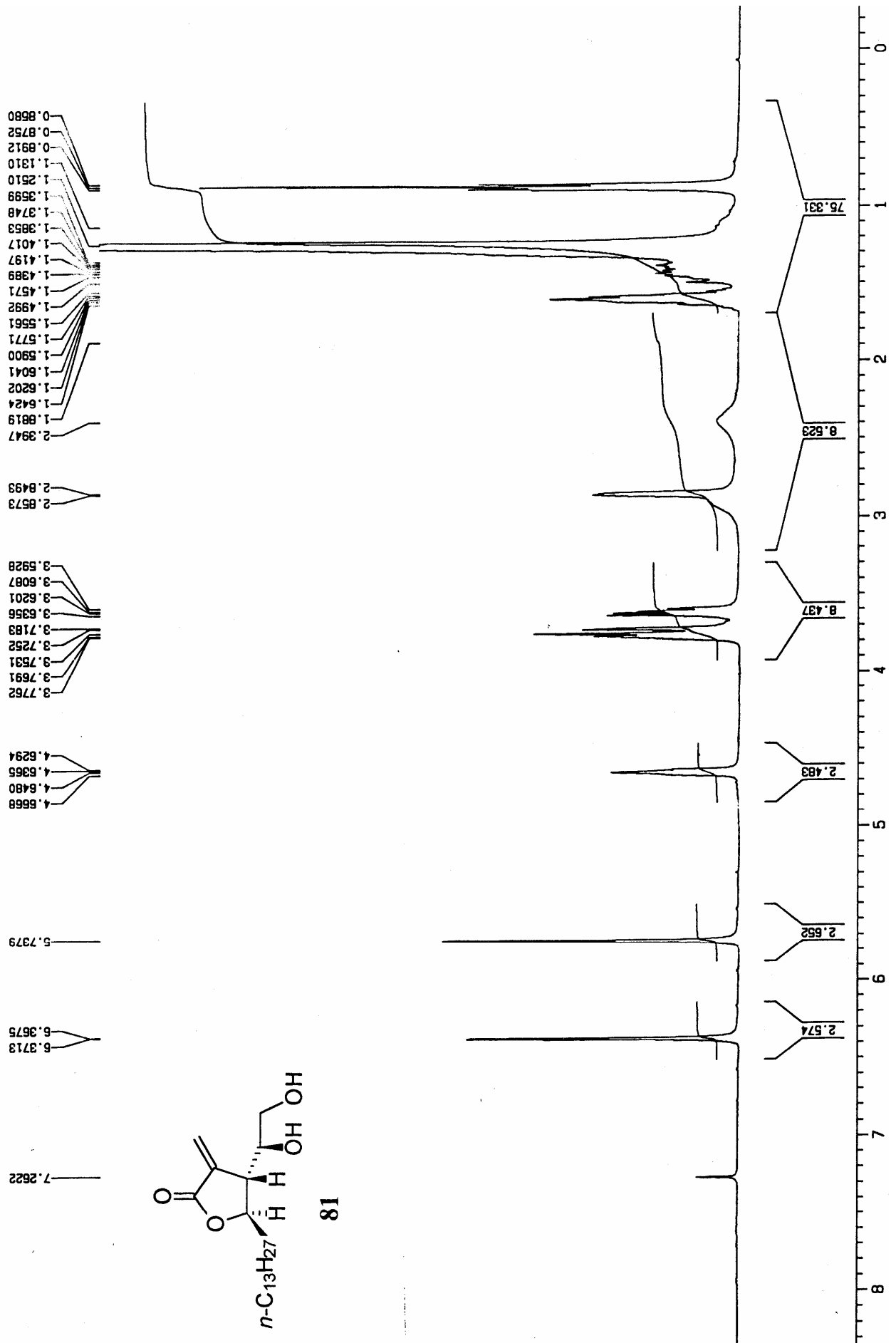


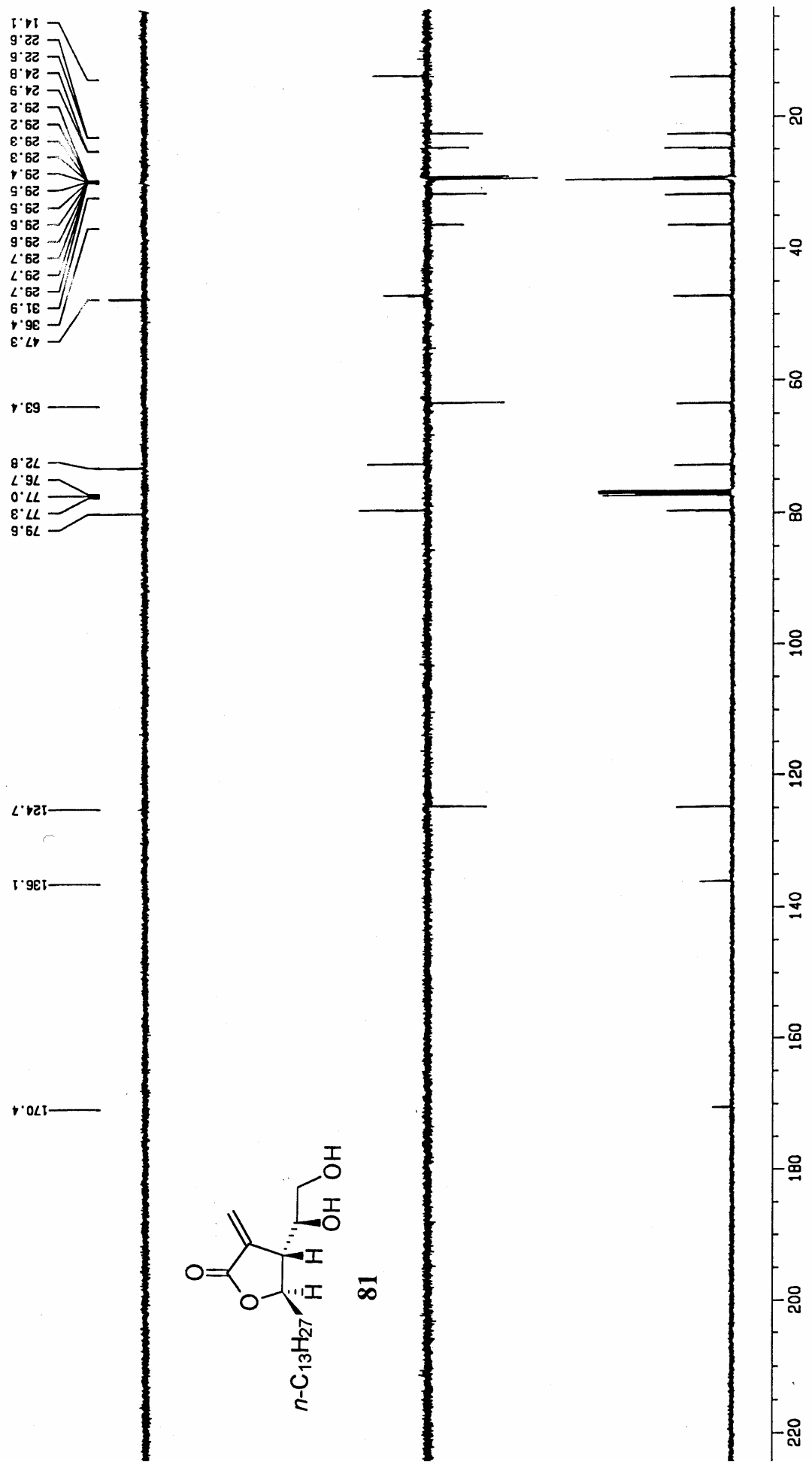
11.6
20.1
20.5
23.3
26.8
27.0
27.0
27.0
27.1
27.1
27.1
27.1
29.4
32.9
51.4
51.6
62.7
67.8
74.1
74.2
74.4
74.5
74.7
74.8
78.0

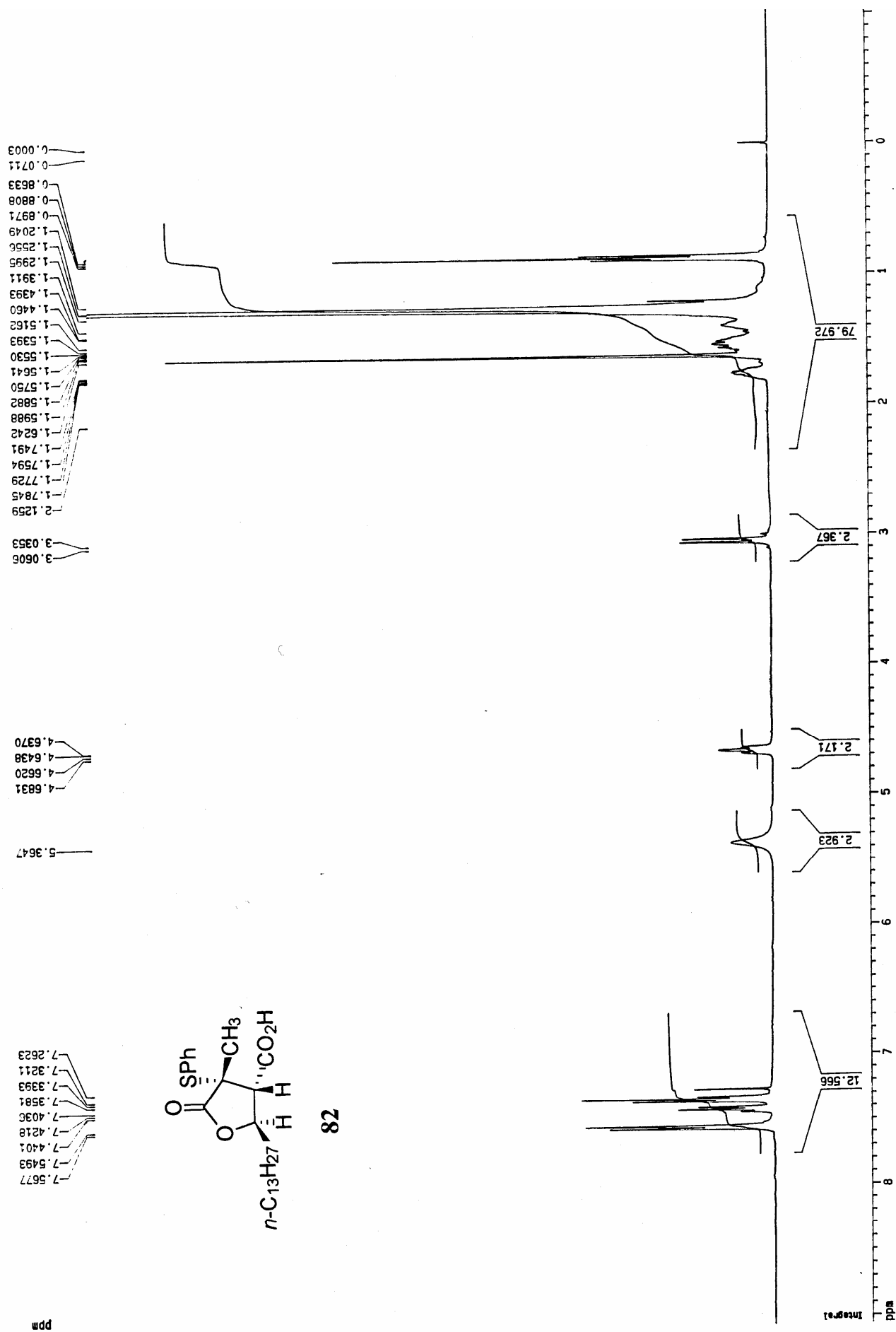
125.5
126.4
127.7
134.9
135.0

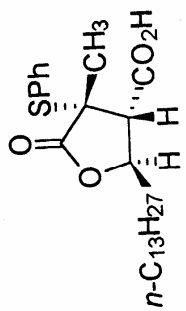
172.3



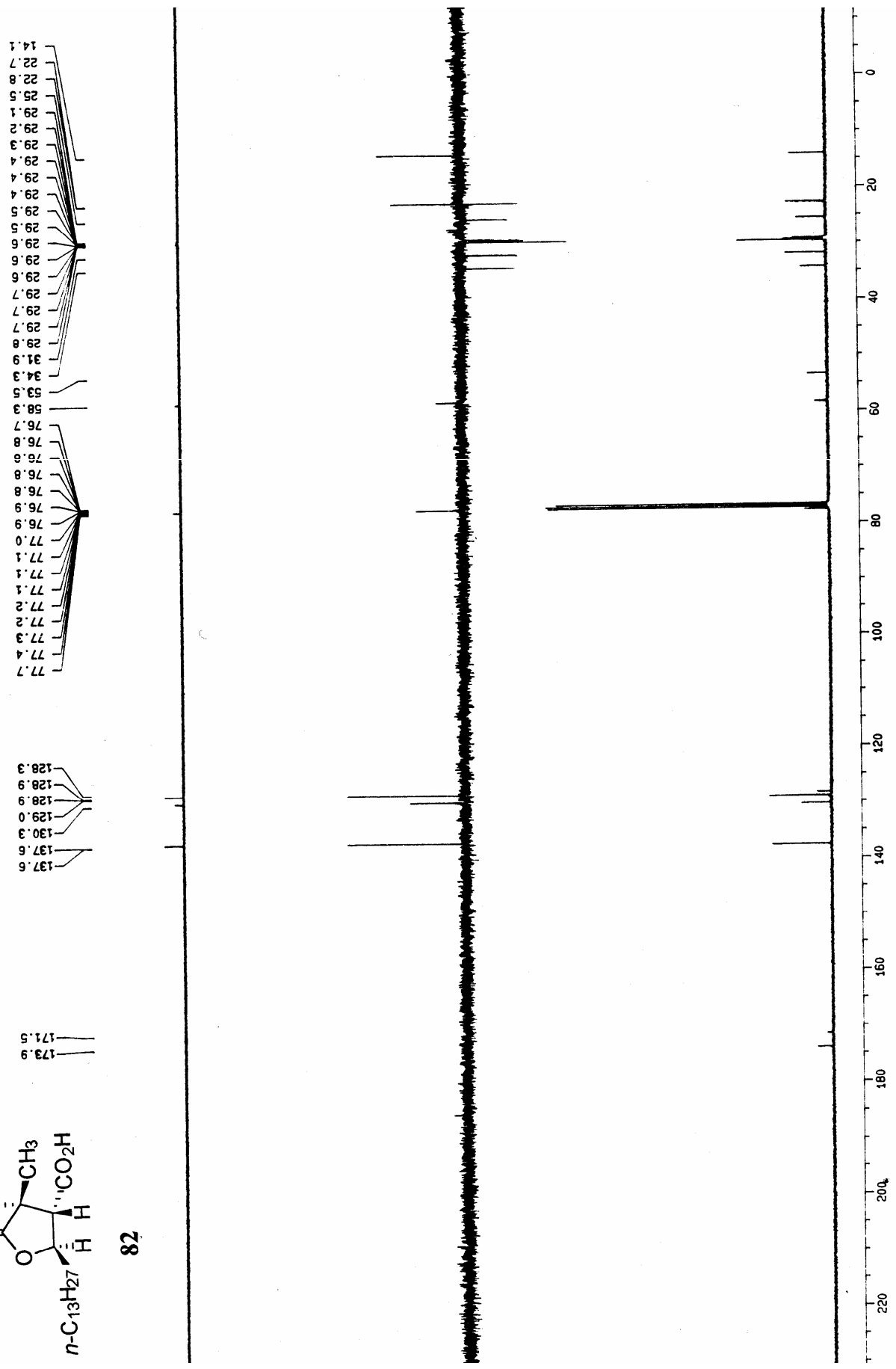


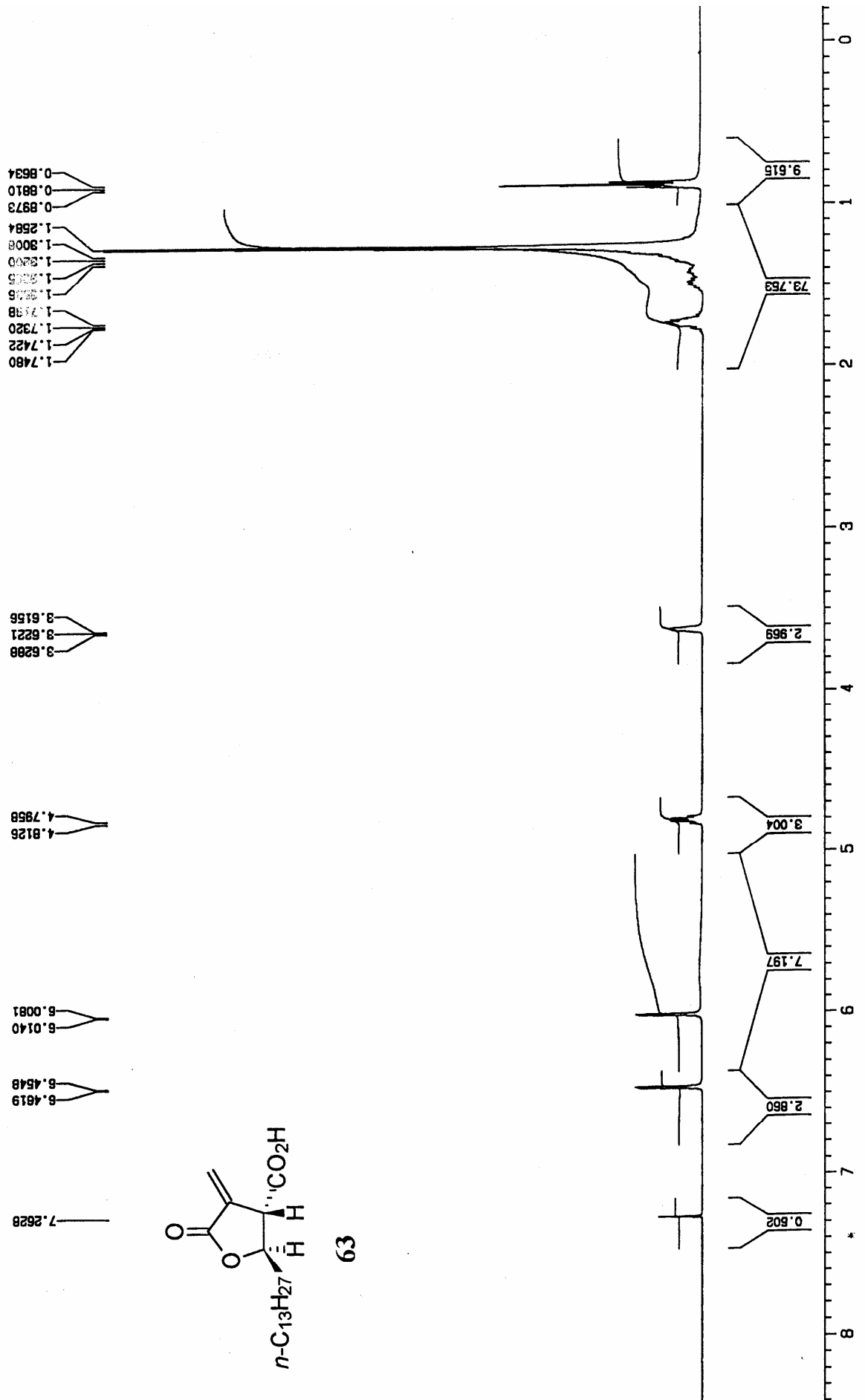




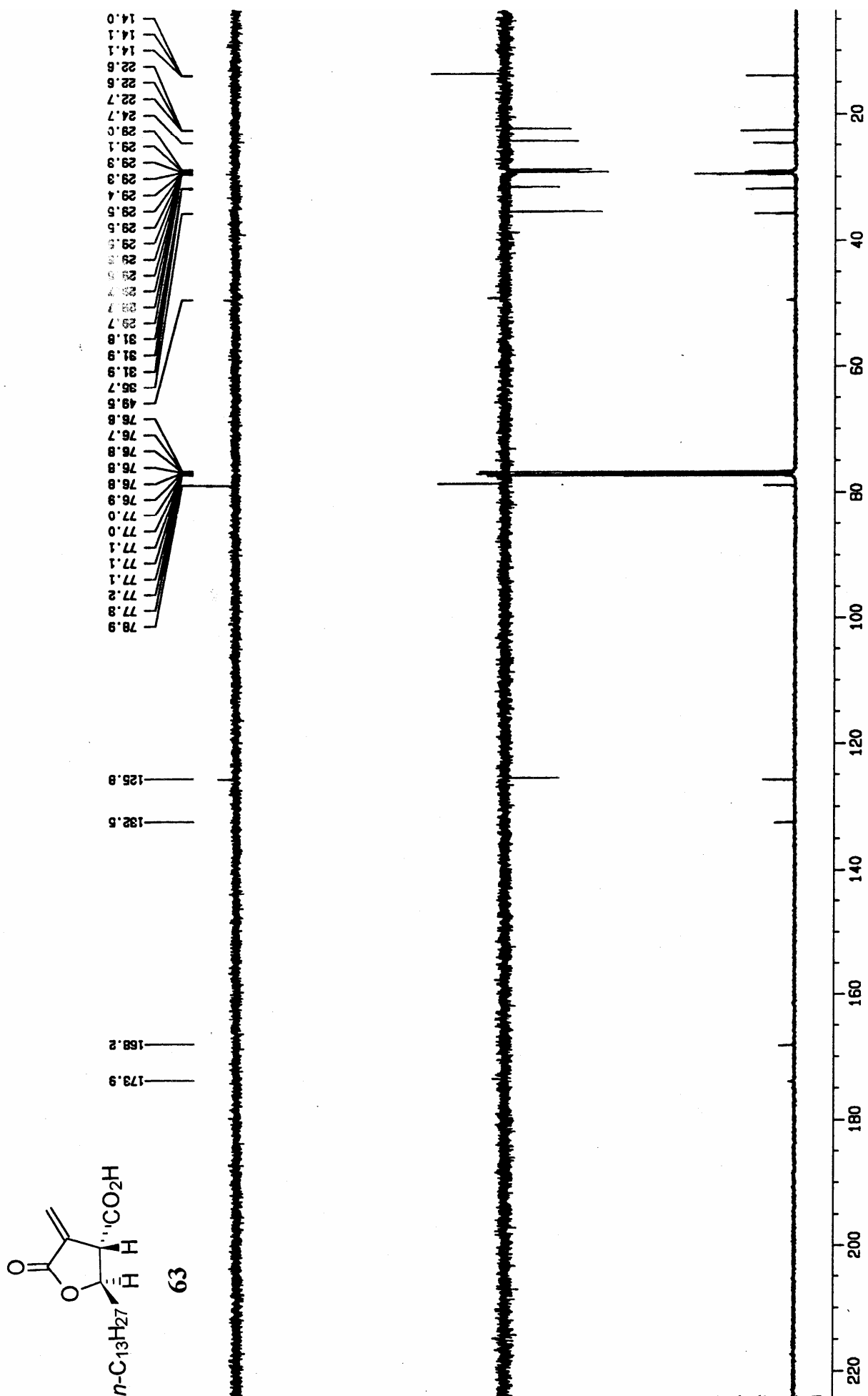


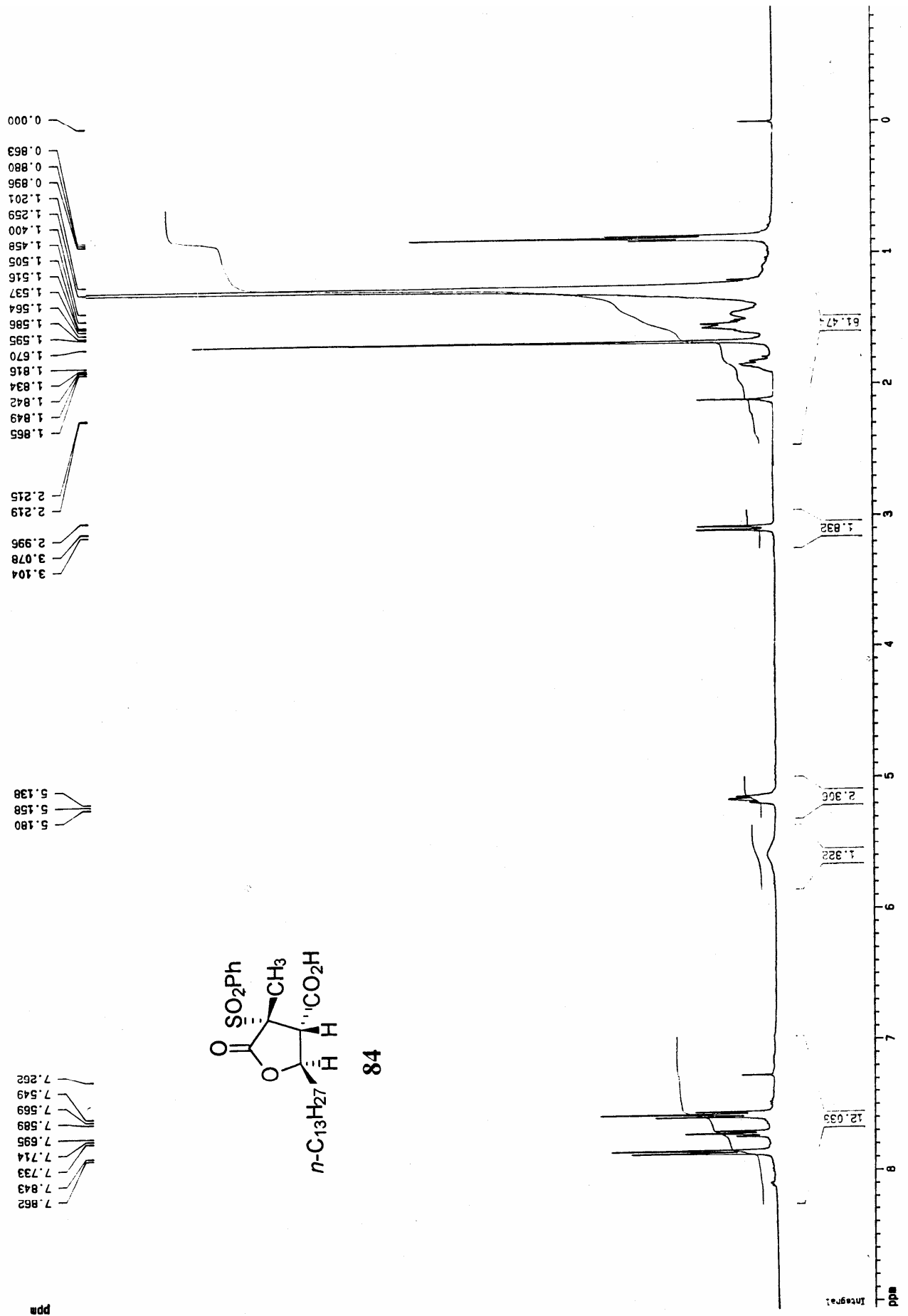
82

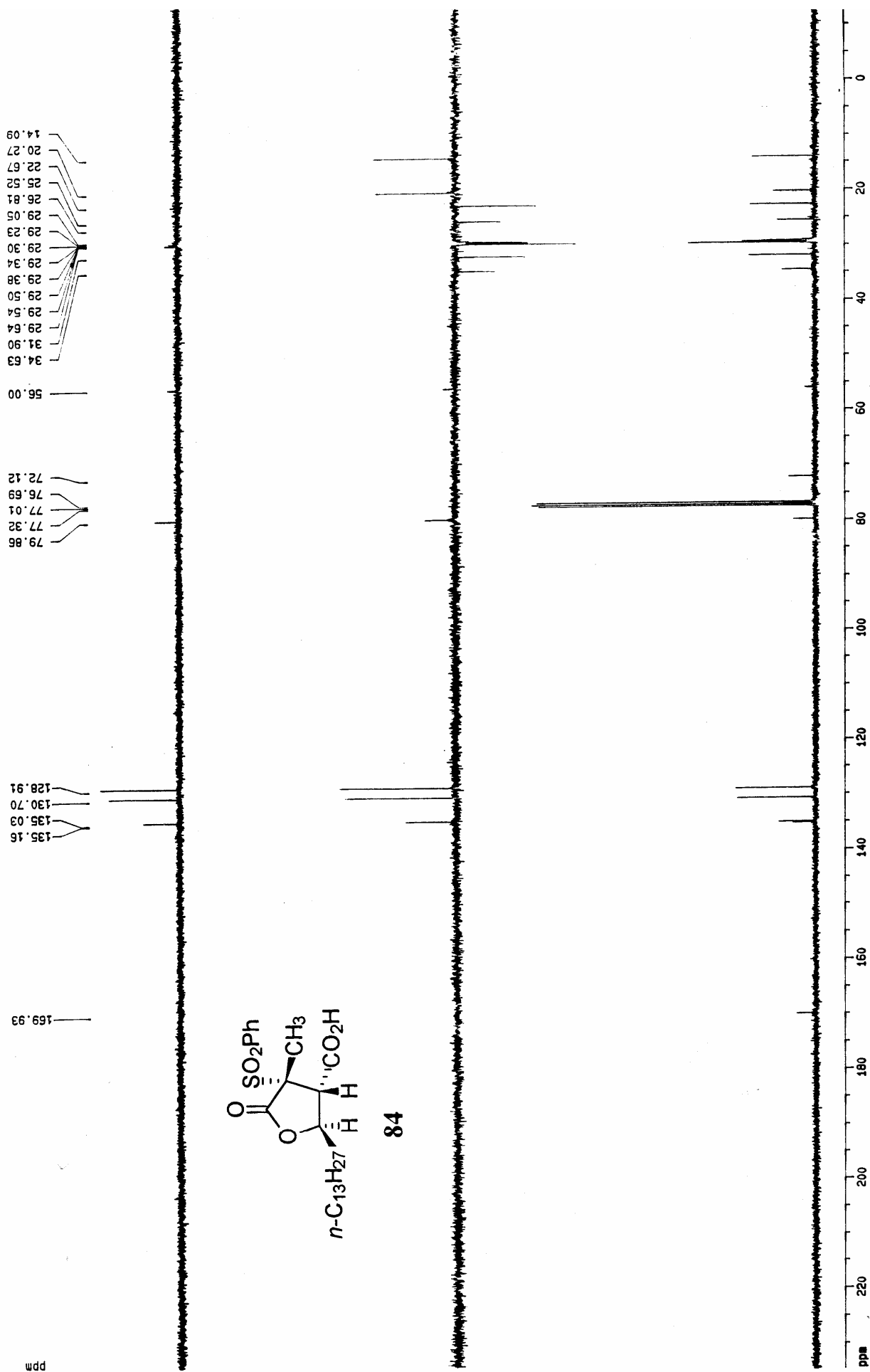


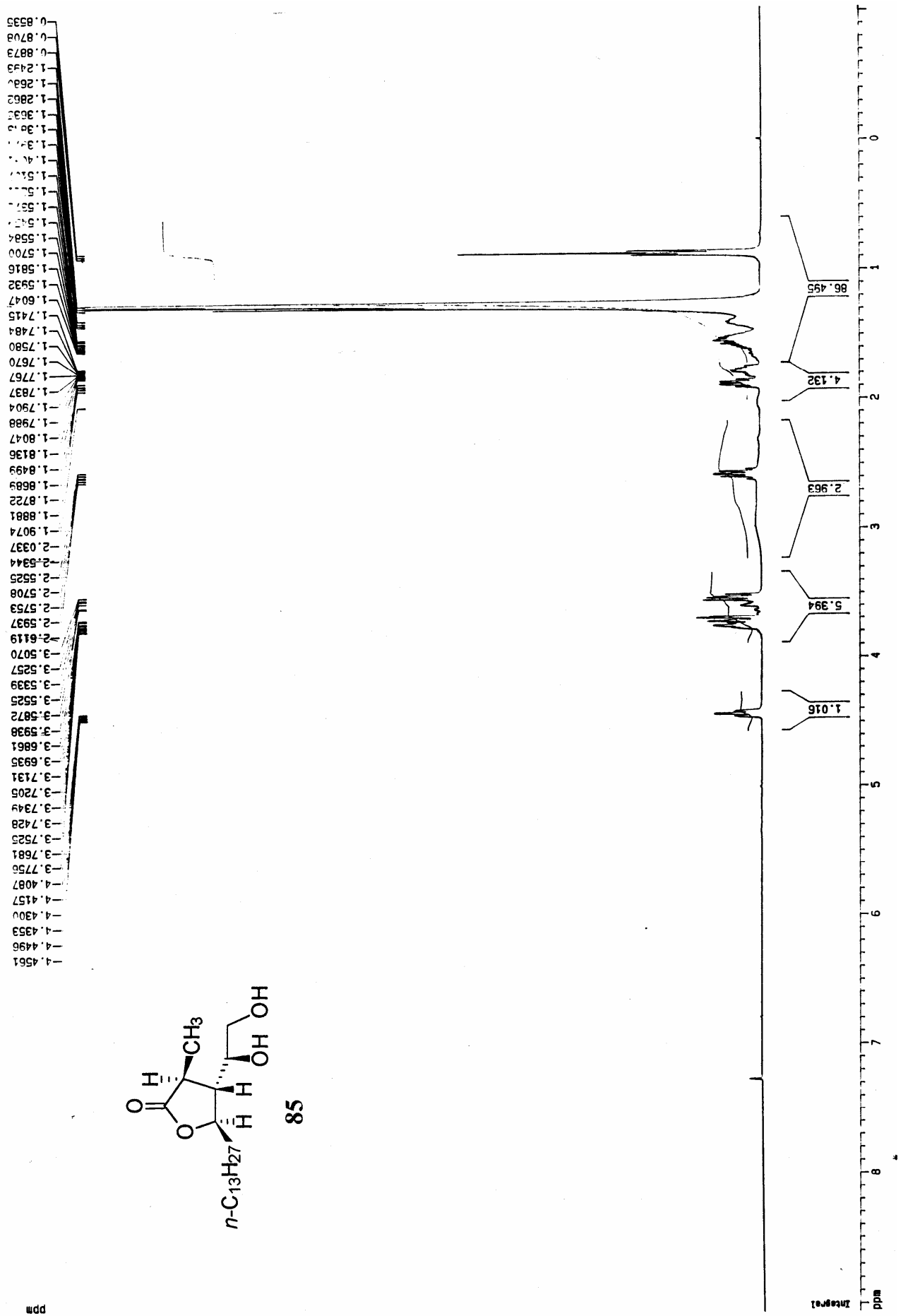


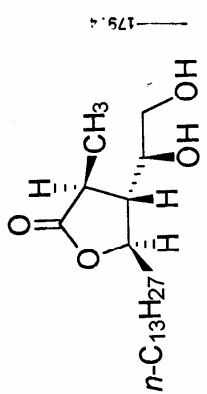
63





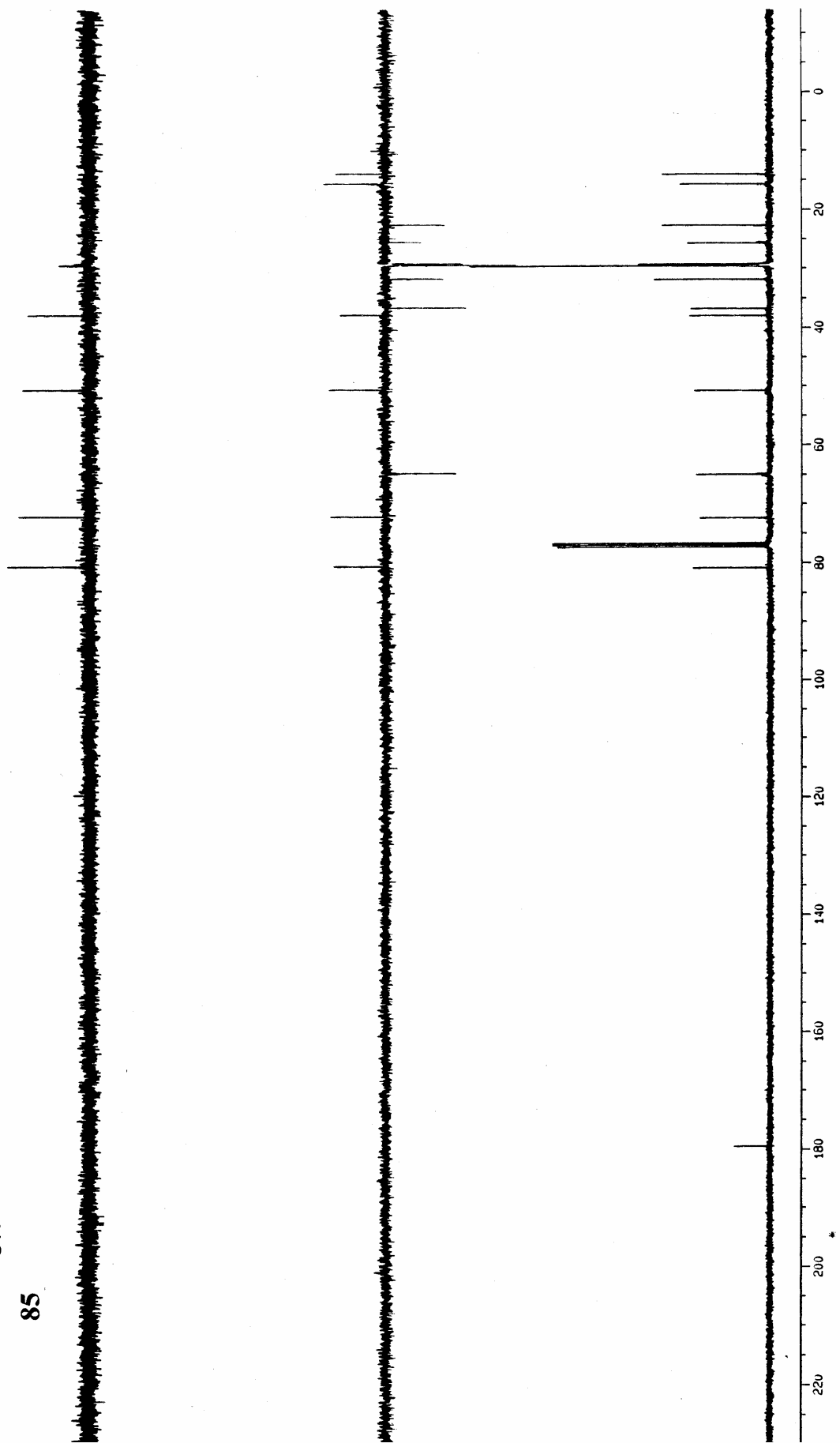


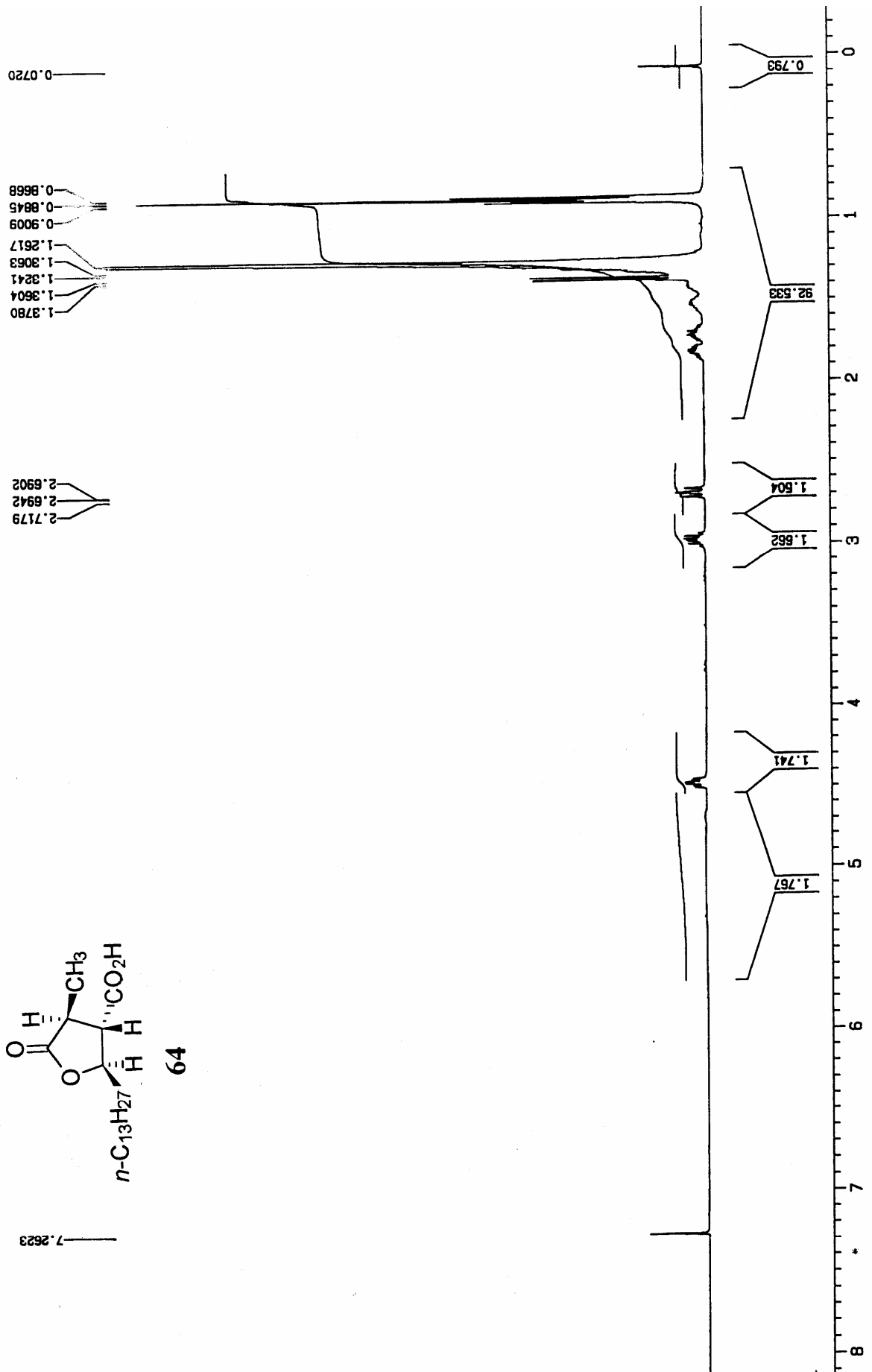


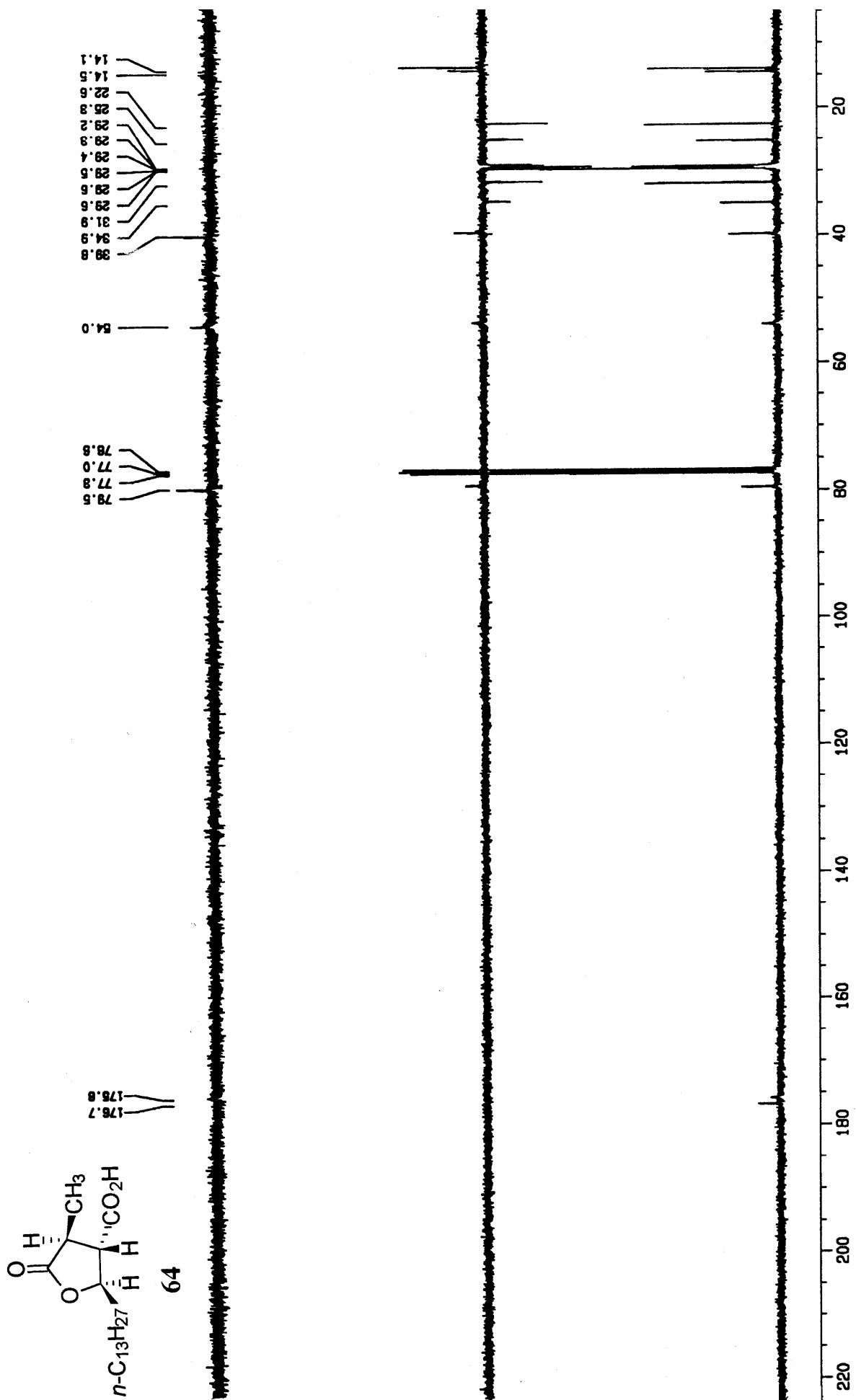


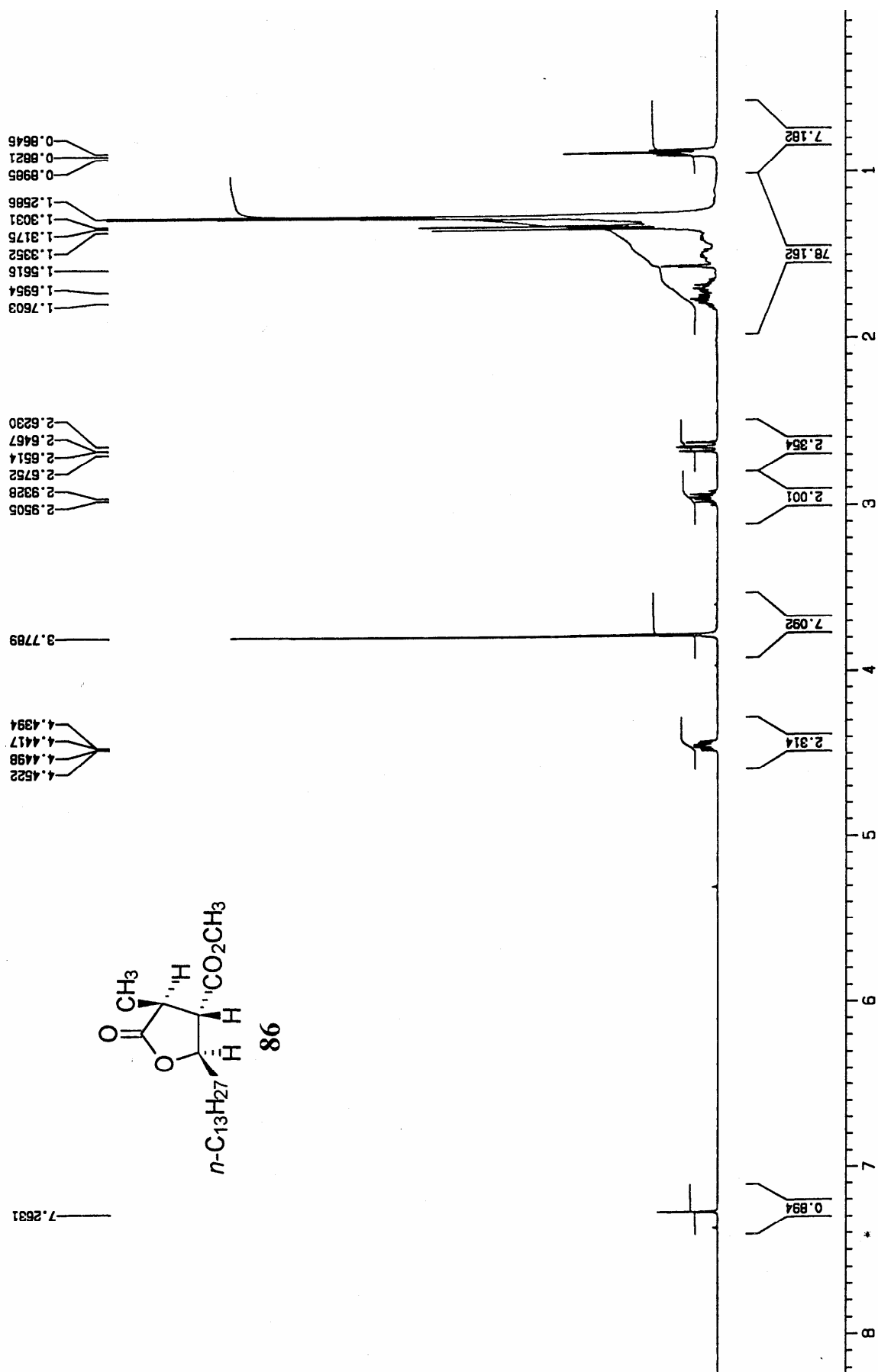
85

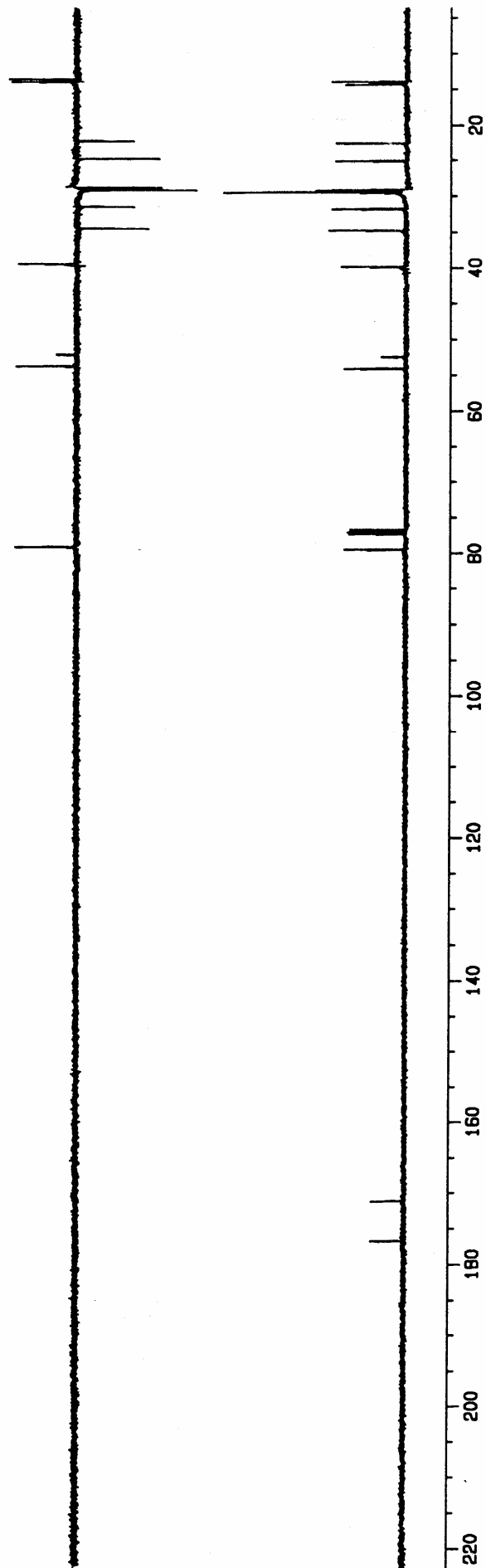
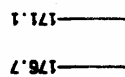
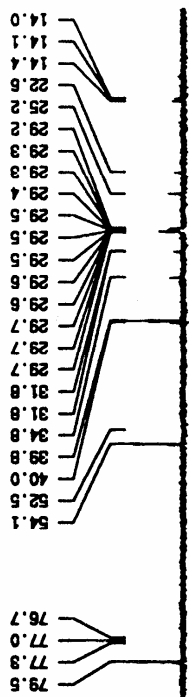
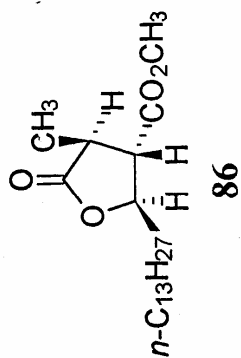
- 14.1
- 15.7
- 22.7
- 25.8
- 29.3
- 29.3
- 29.4
- 29.4
- 29.5
- 29.6
- 29.6
- 29.7
- 31.9
- 36.7
- 37.9
- 50.8
- 55.0
- 72.4
- 76.7
- 77.0
- 77.3
- 80.8

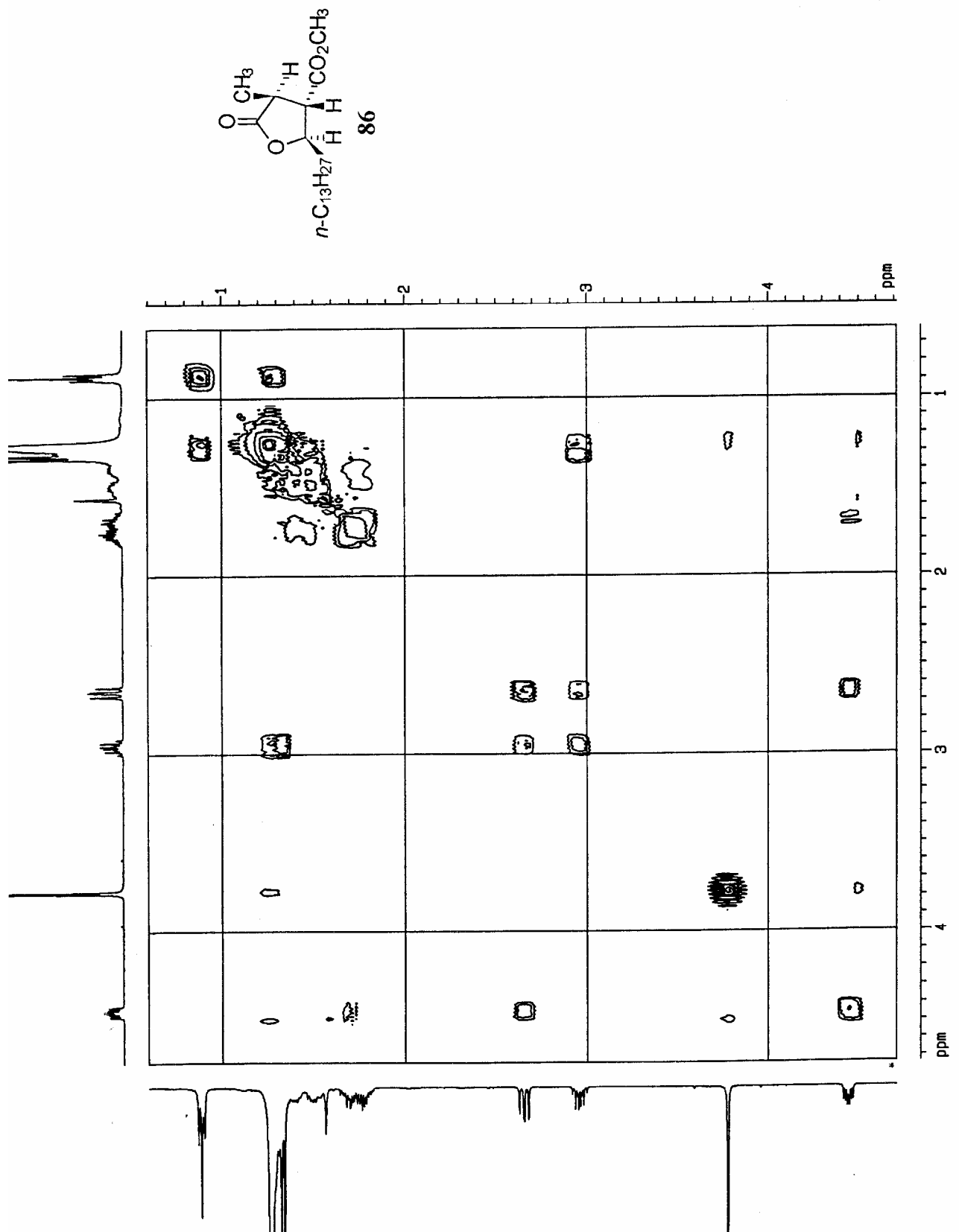


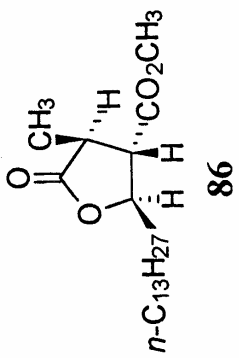
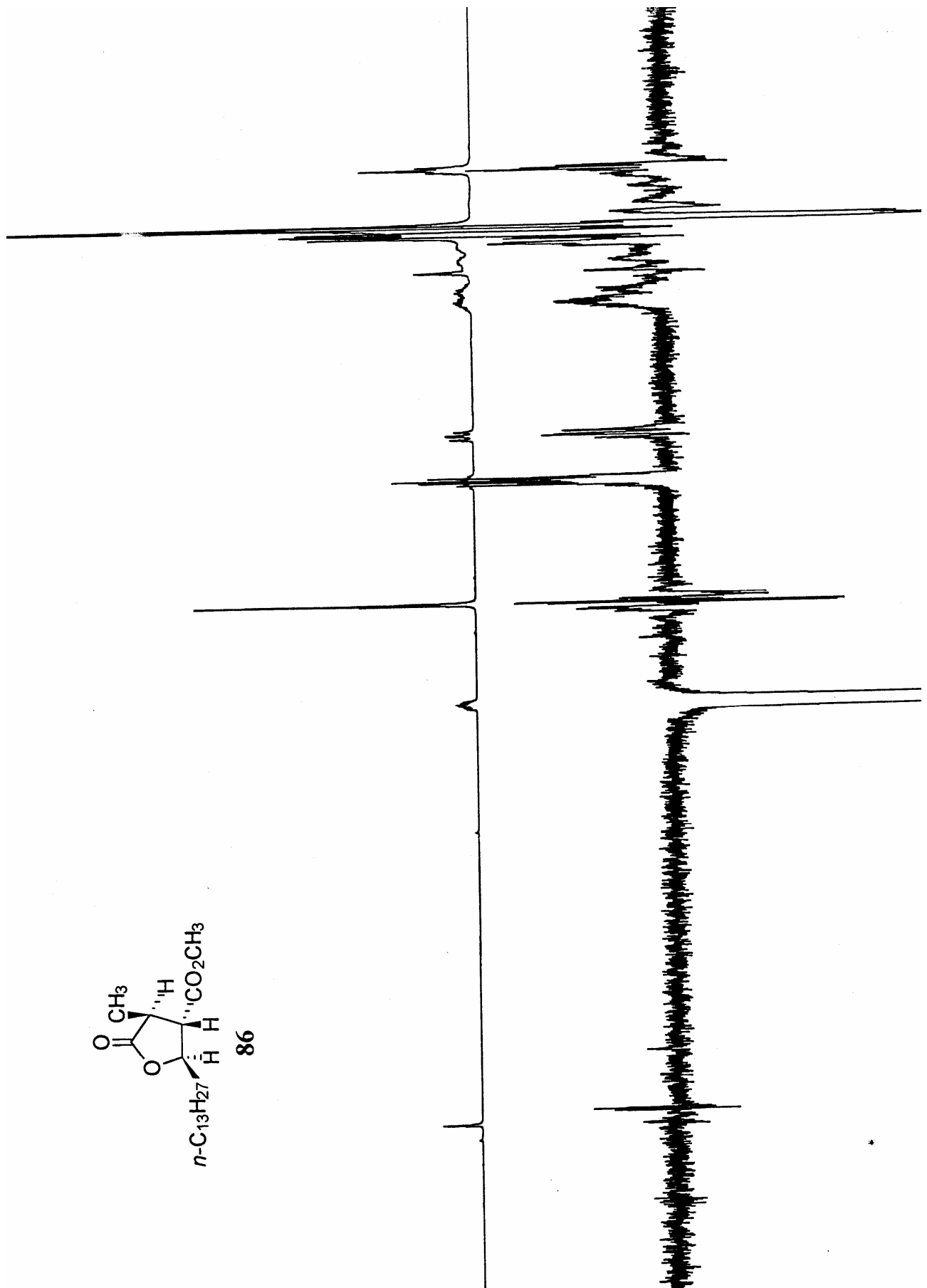


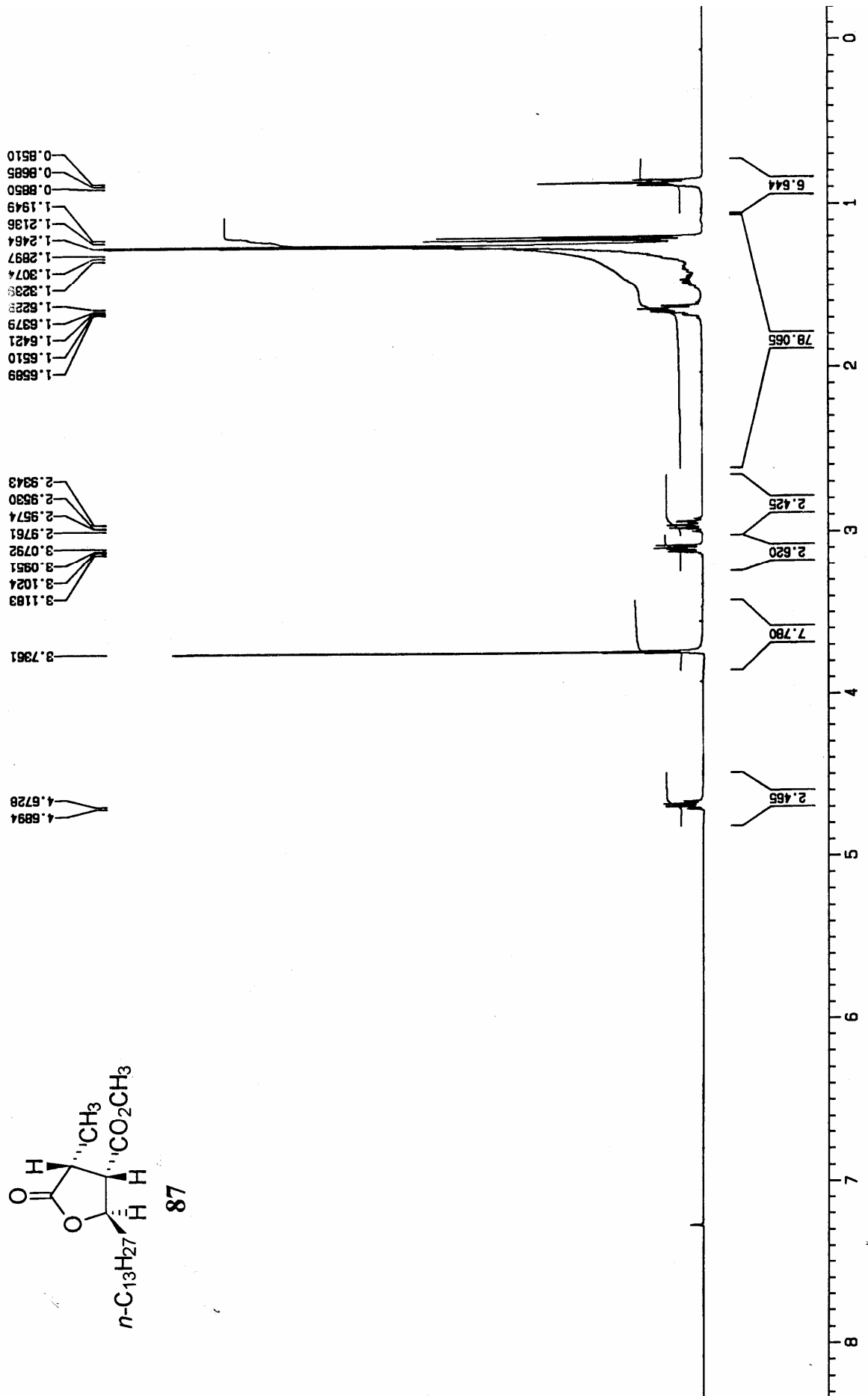


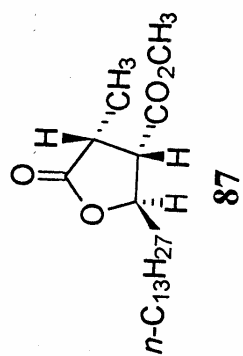








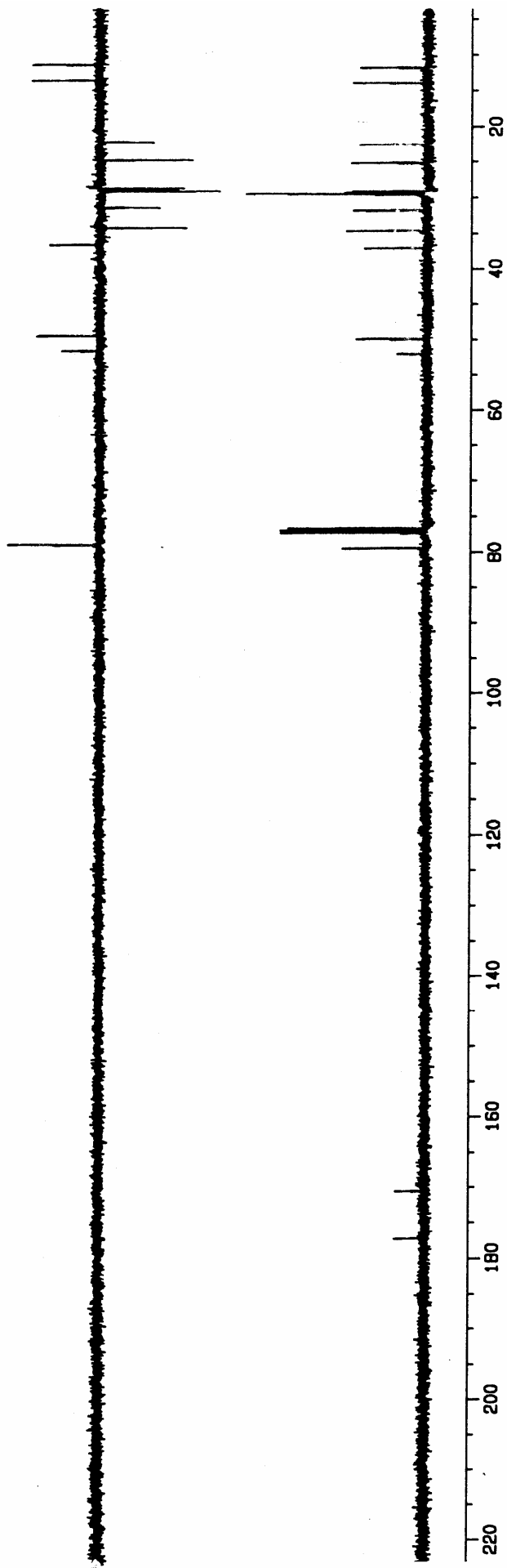


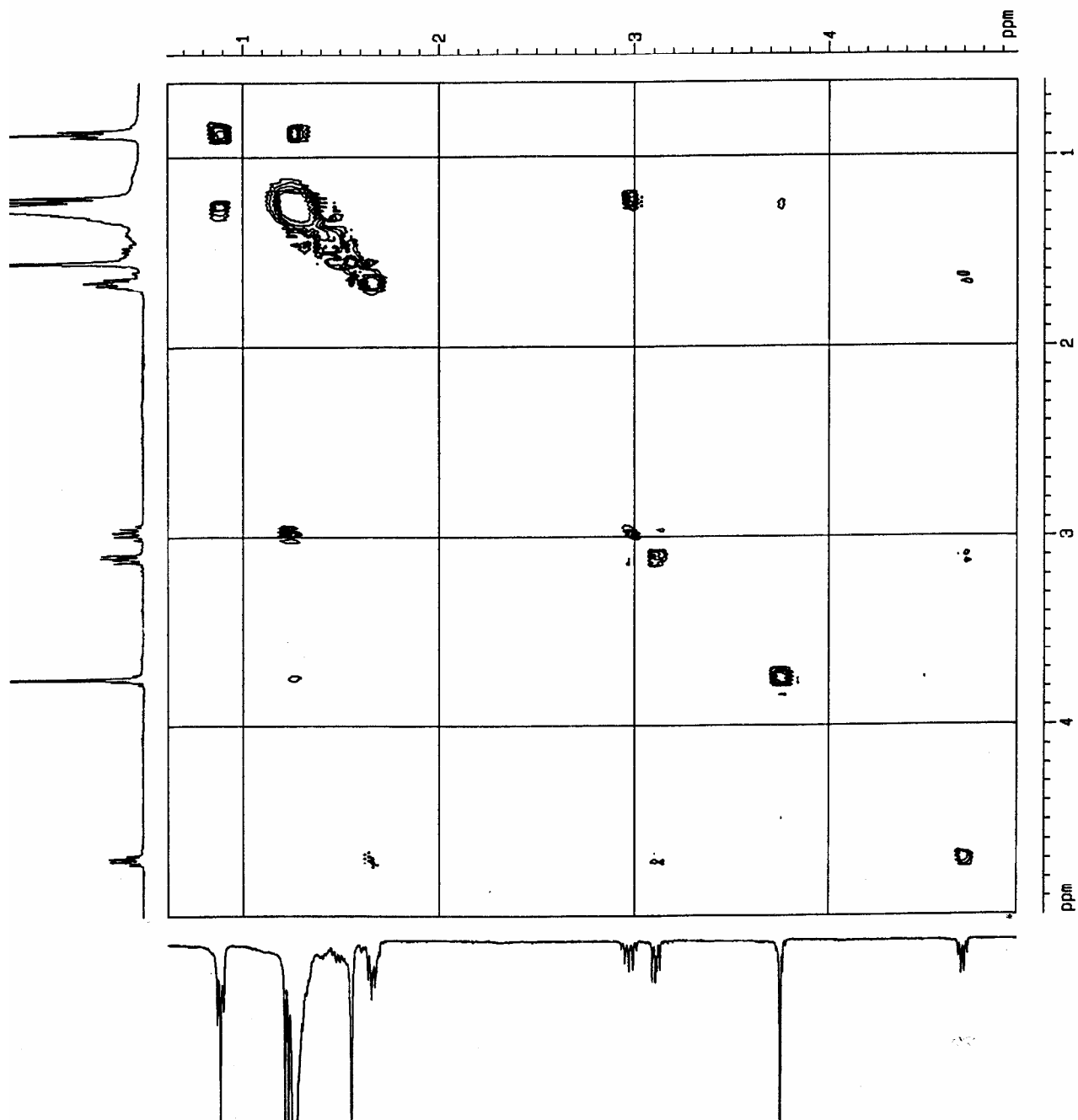
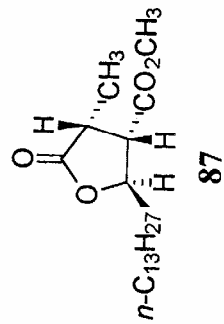


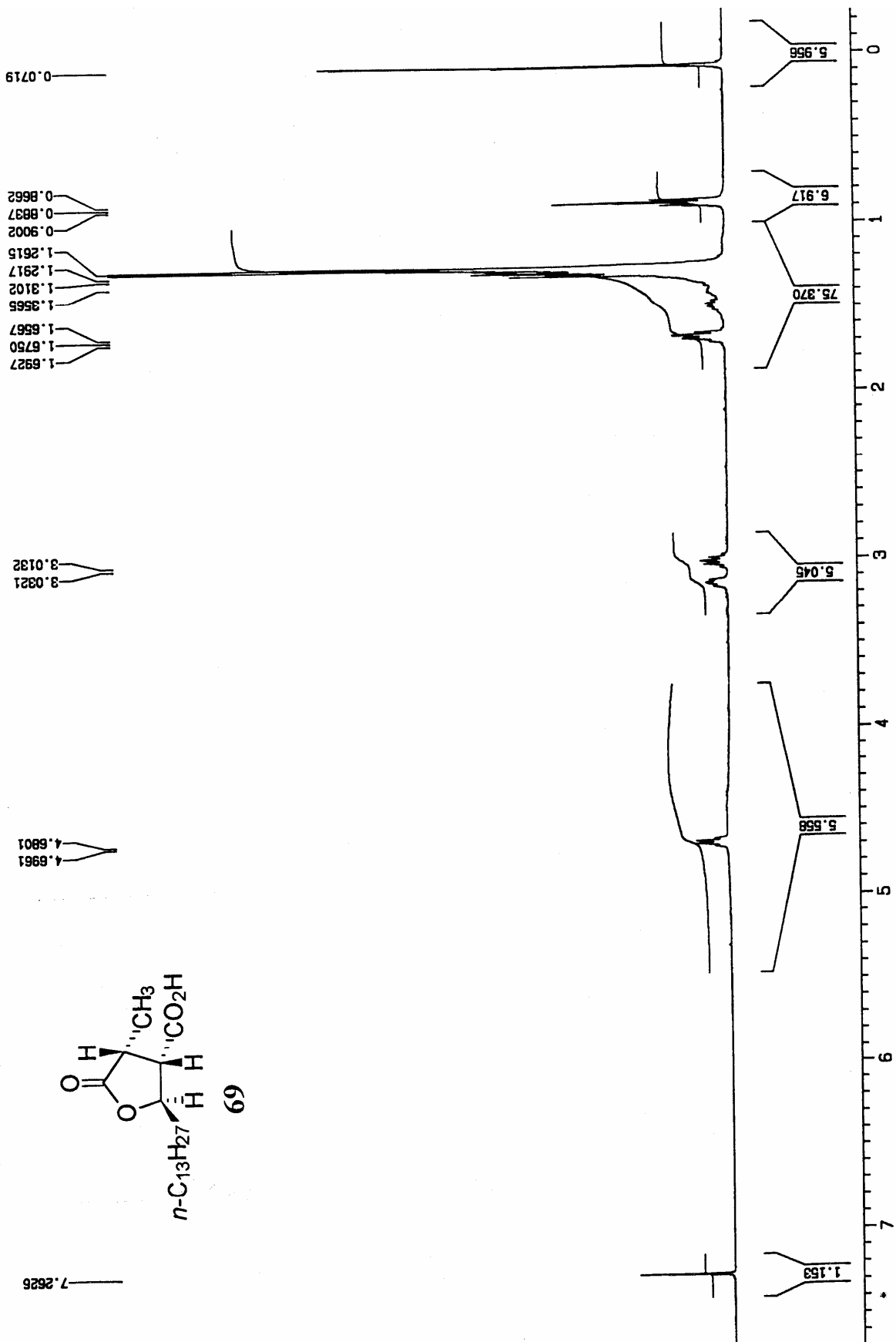
170.5
177.2

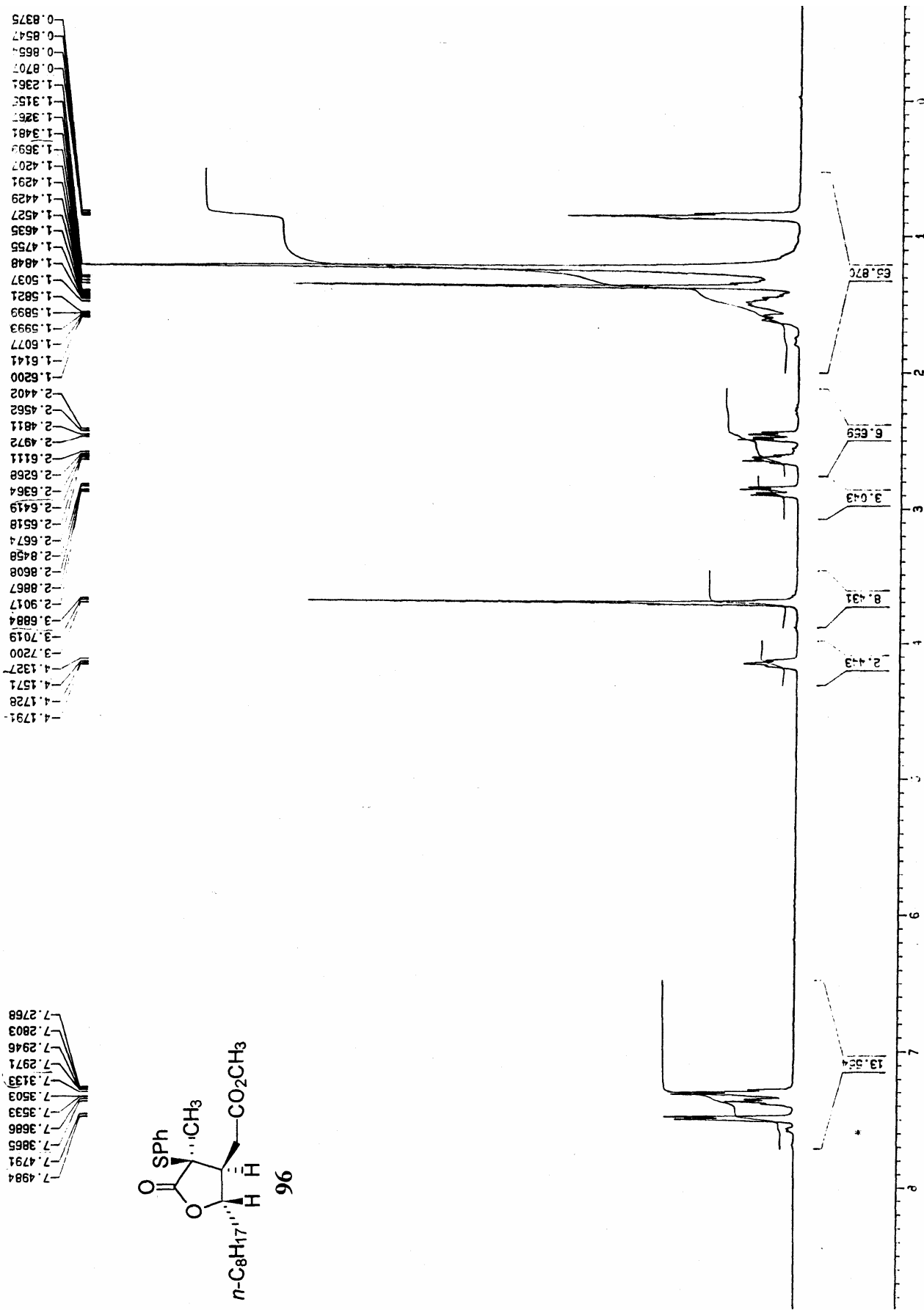
78.4
77.8
77.0
76.7

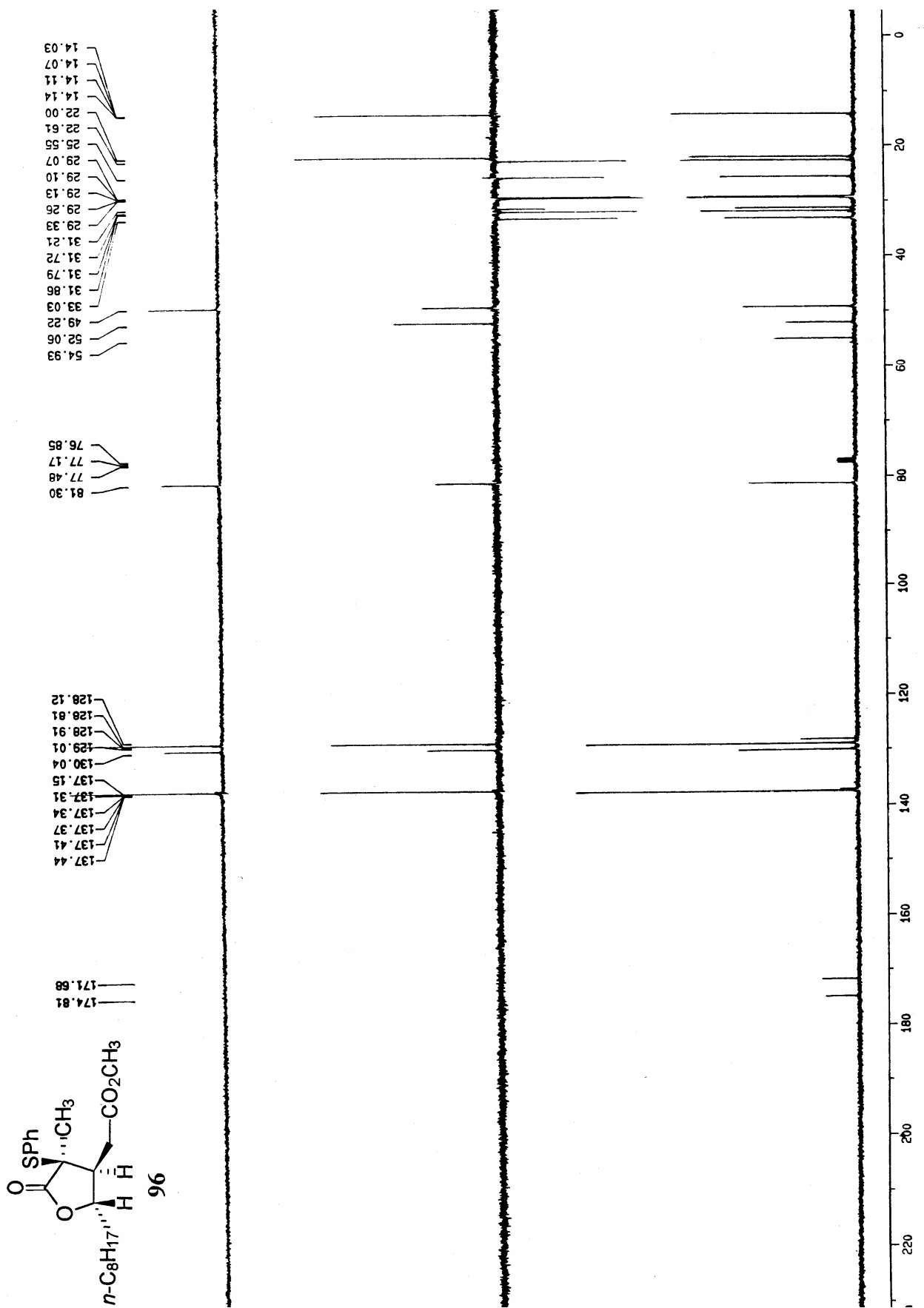
52.1
50.0
37.1
34.7
31.9
29.6
29.6
29.5
29.5
29.4
29.3
29.3
29.2
25.3
22.6
14.0
11.8

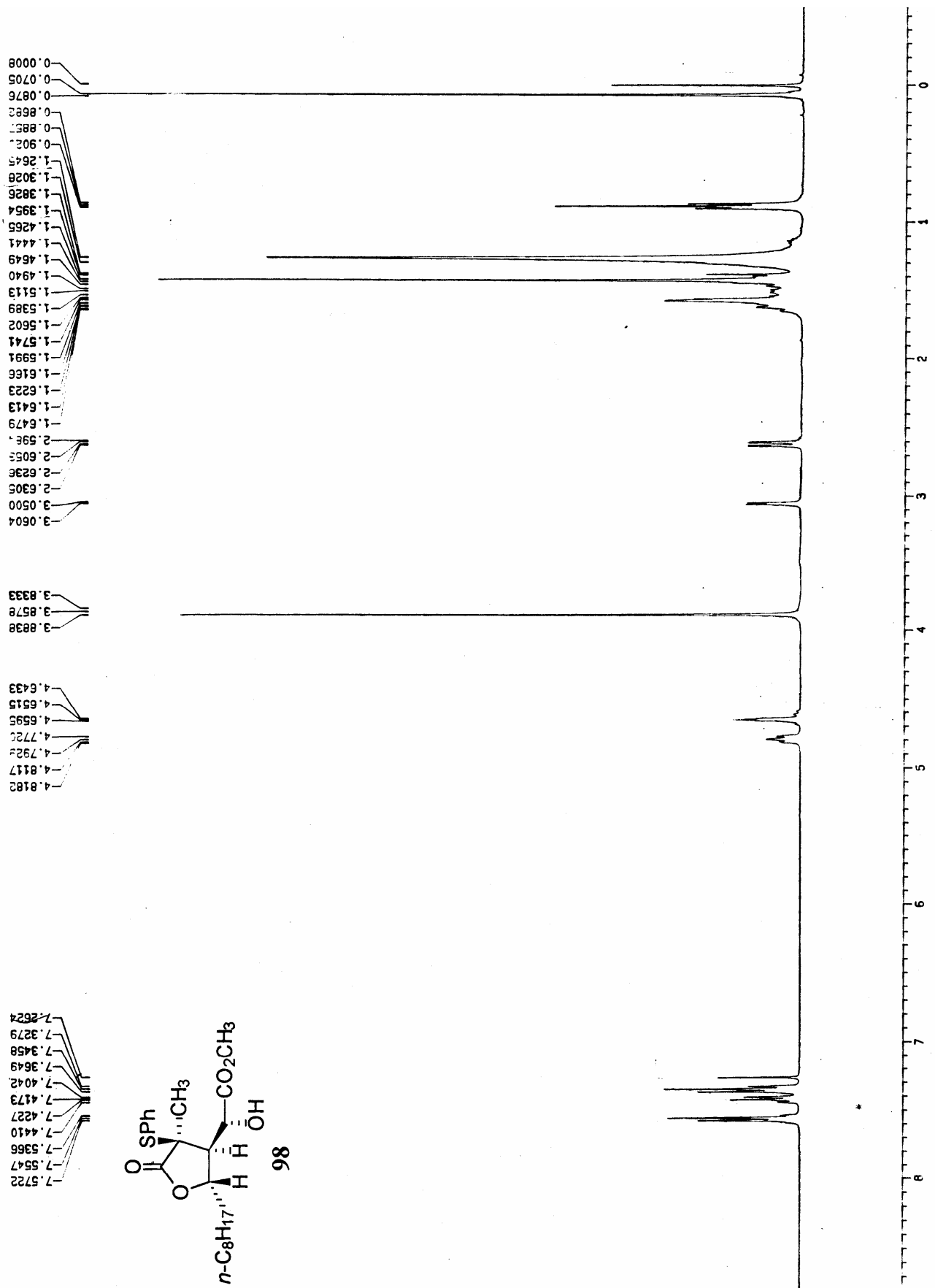


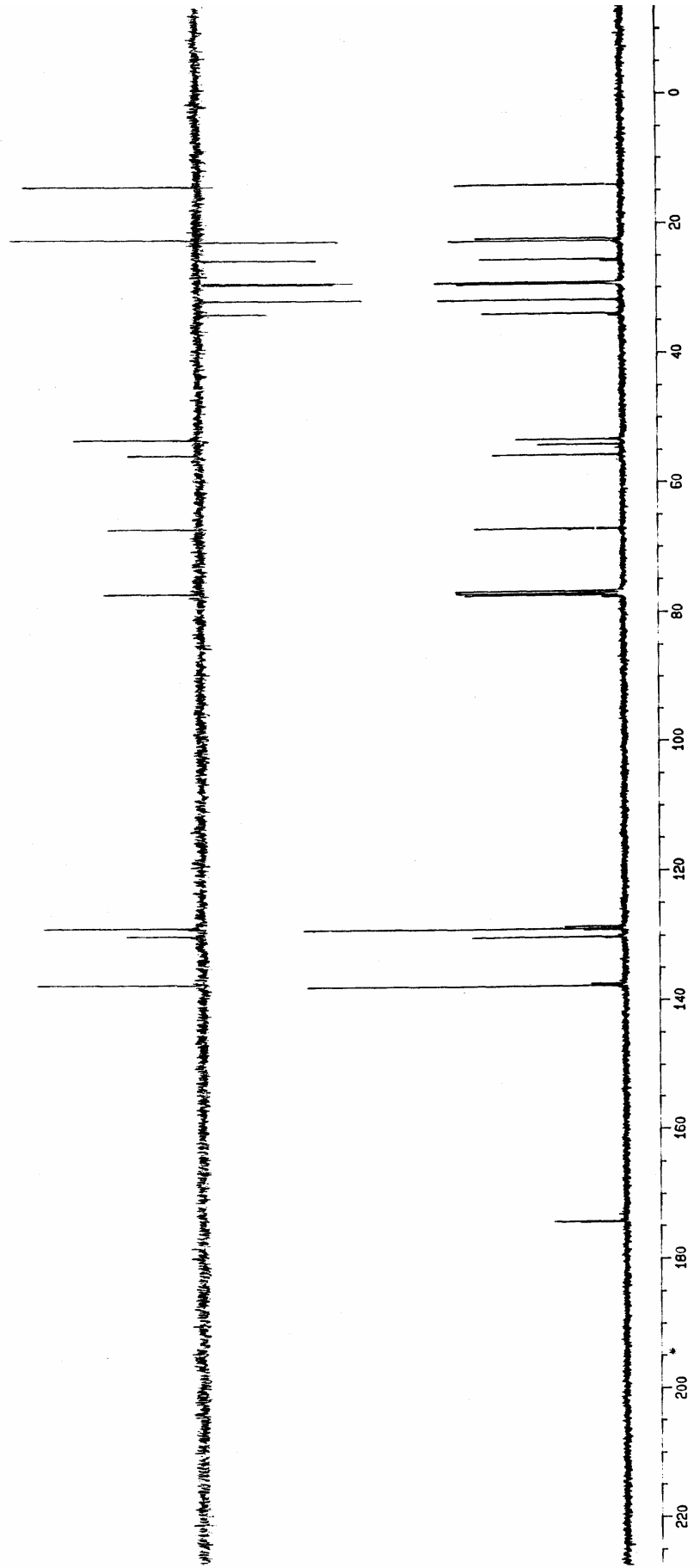
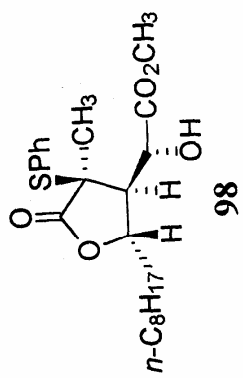


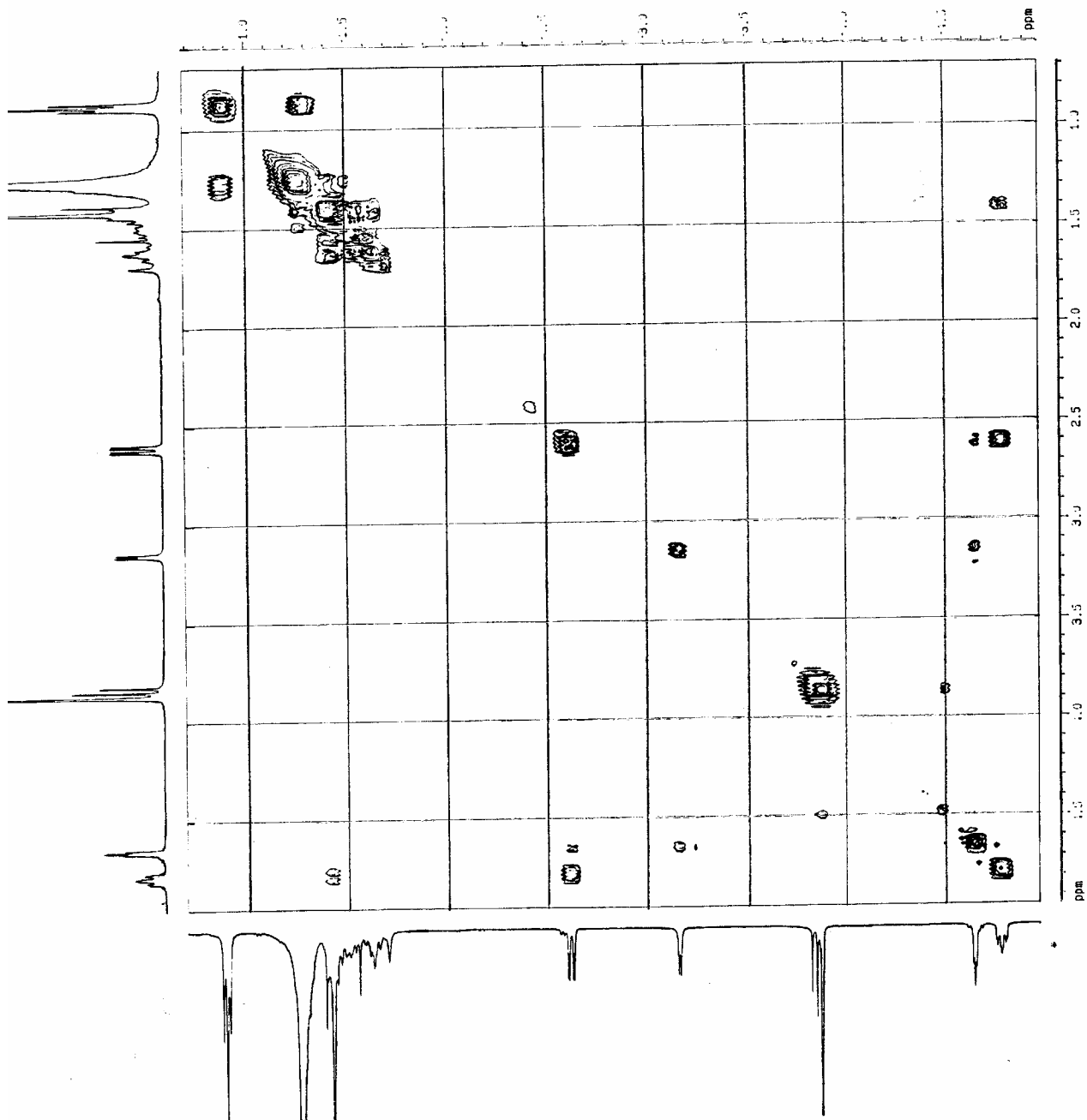
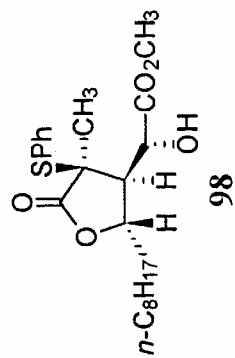


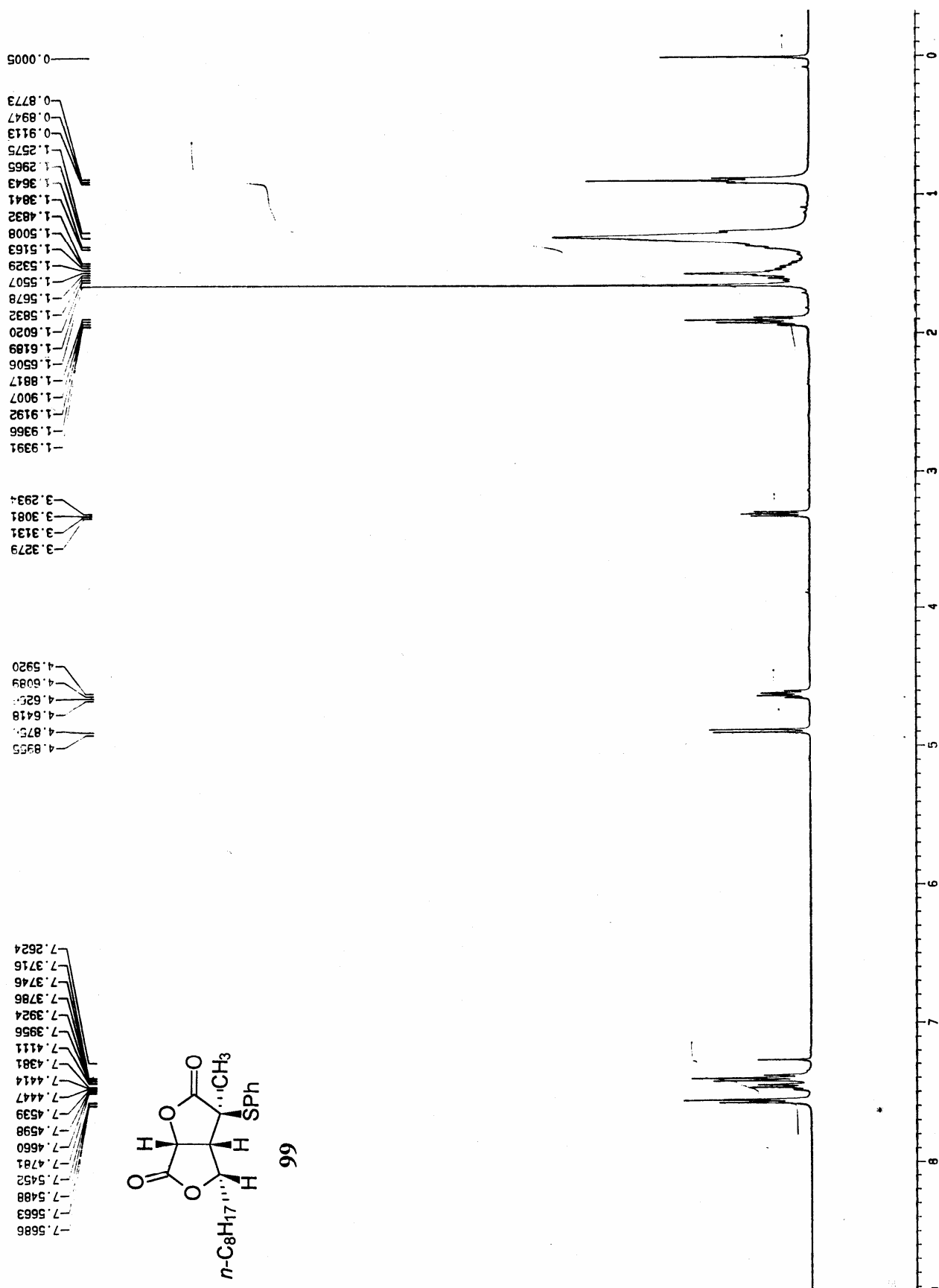




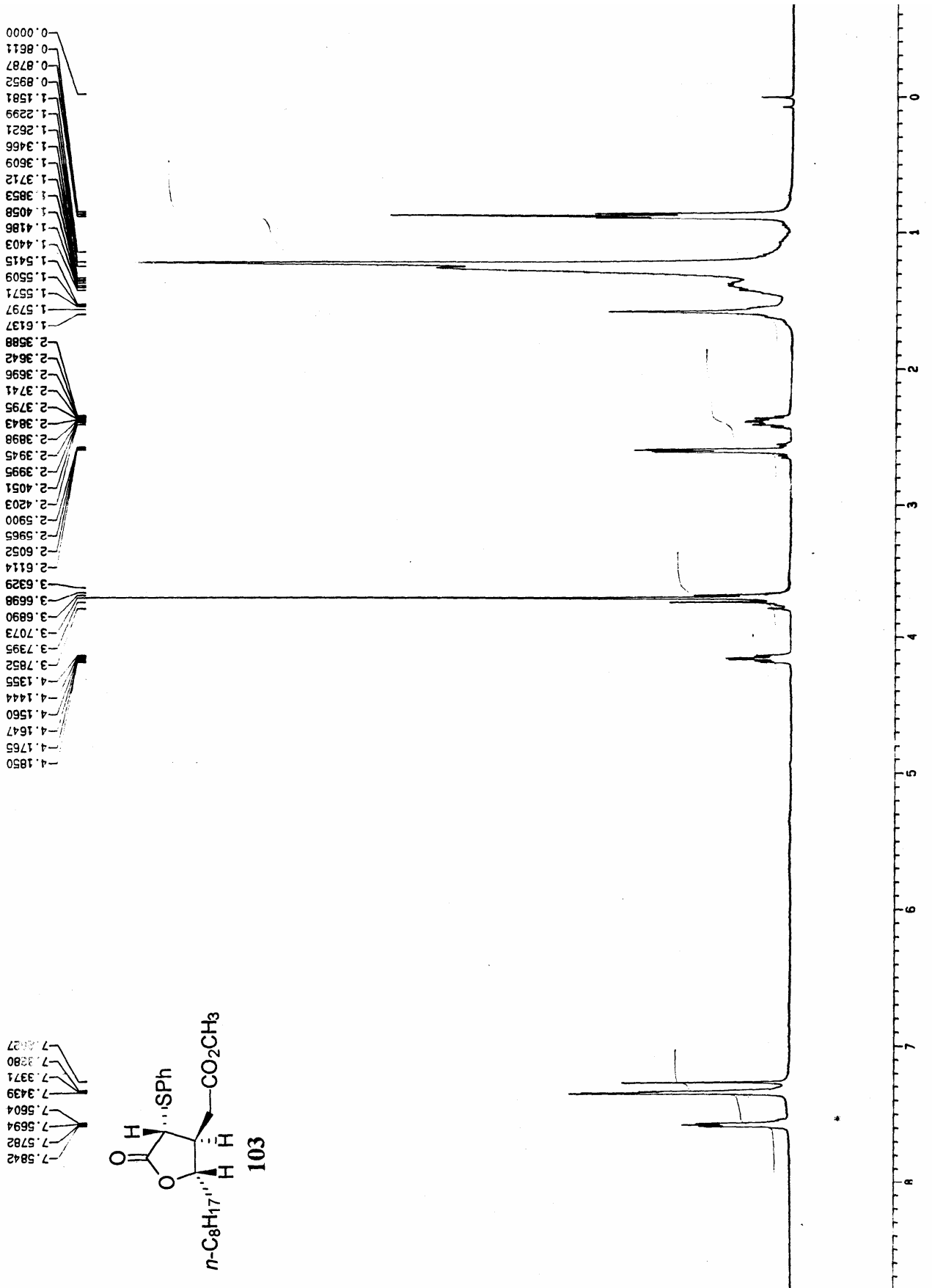


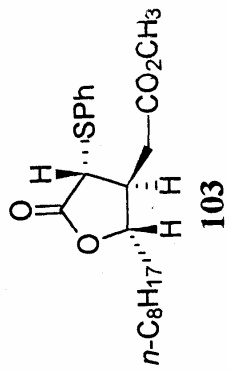




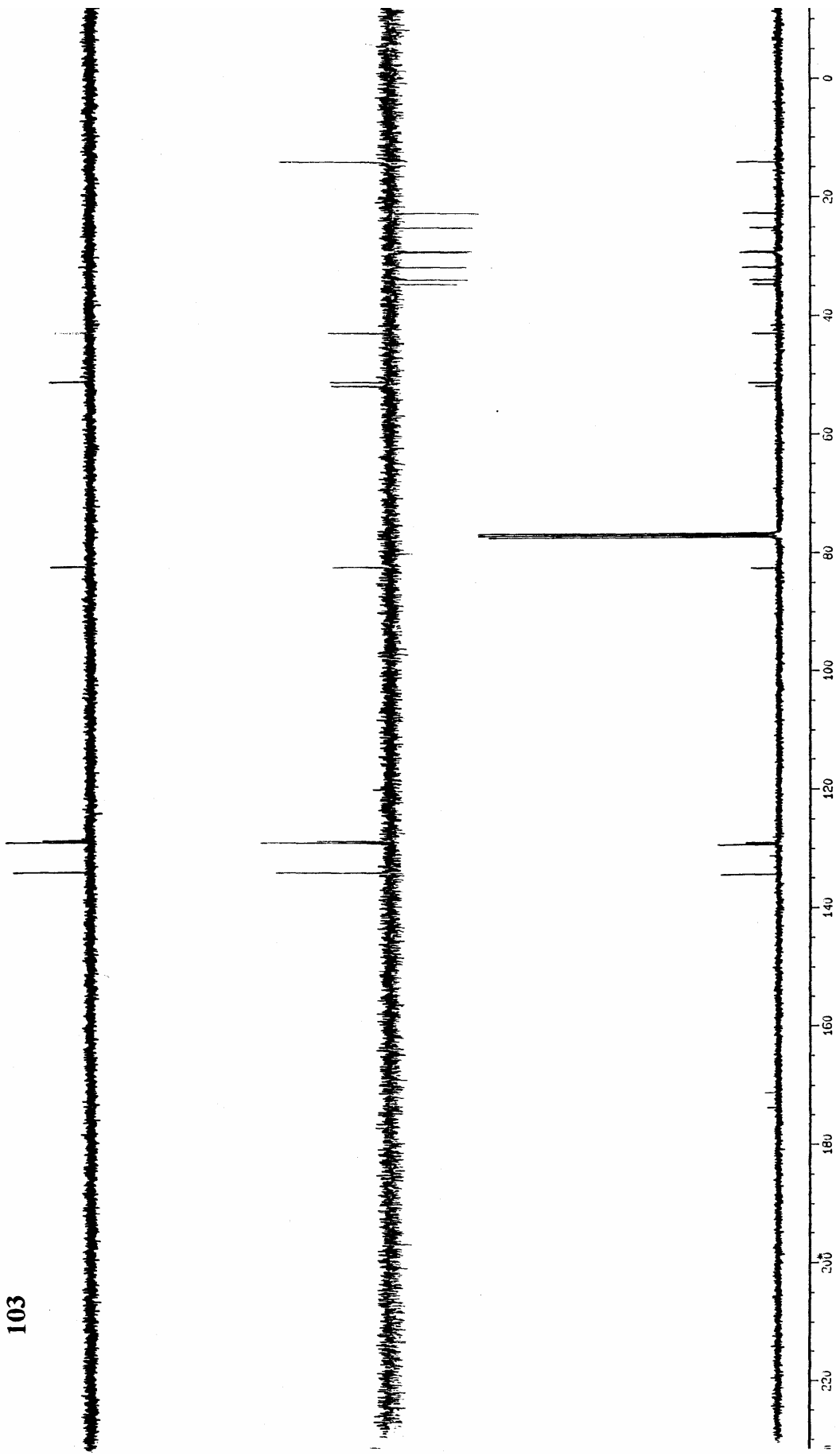


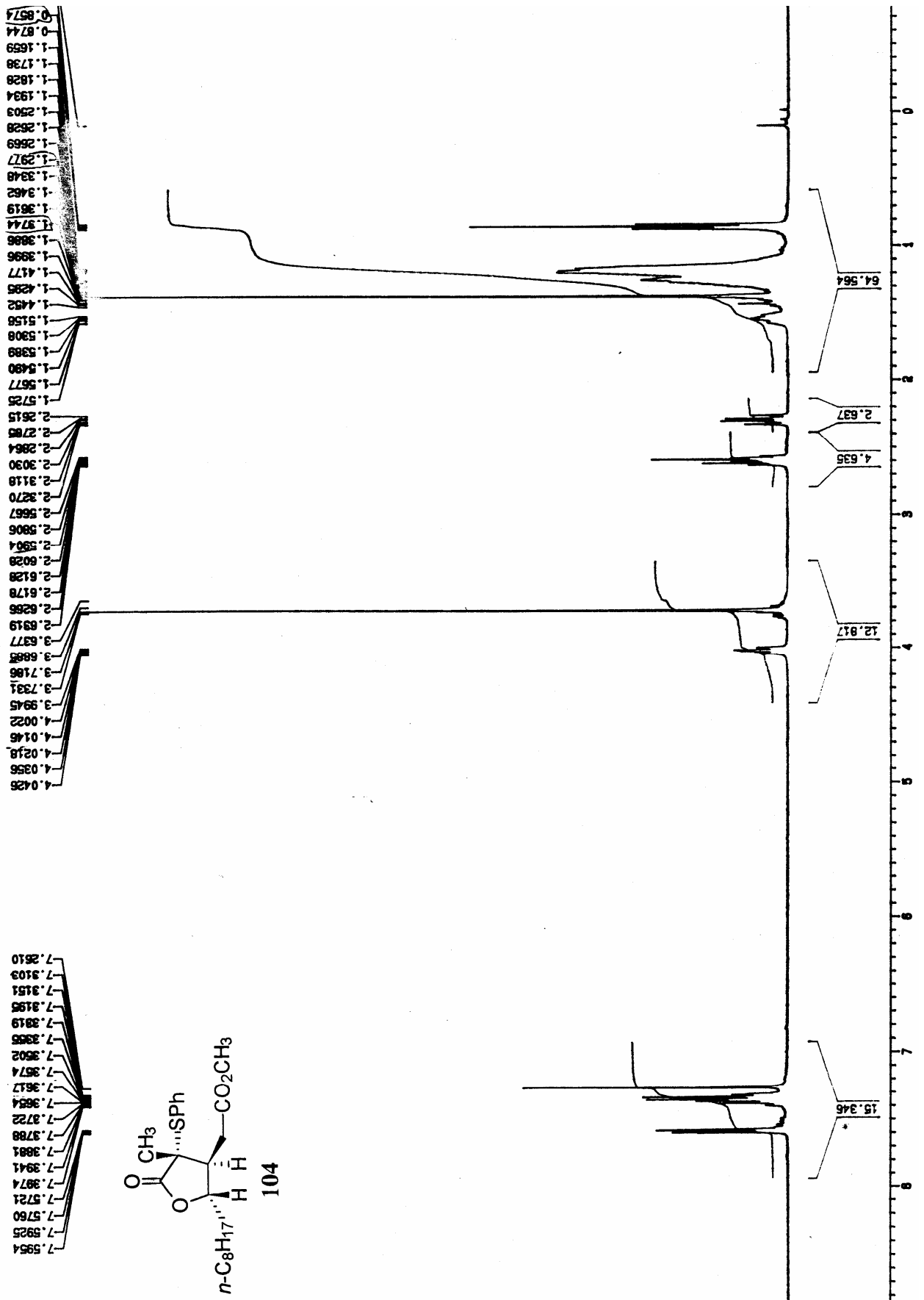


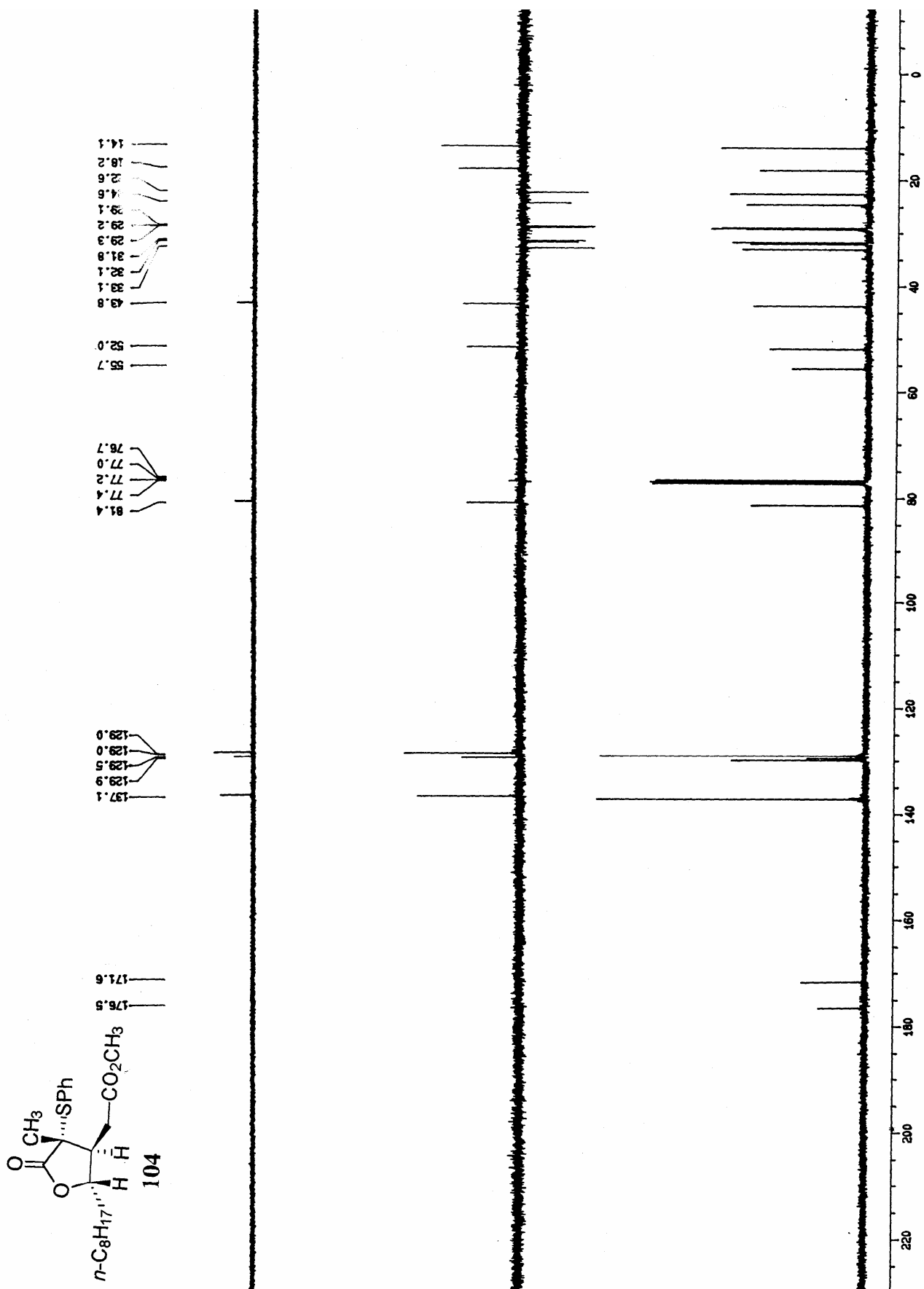


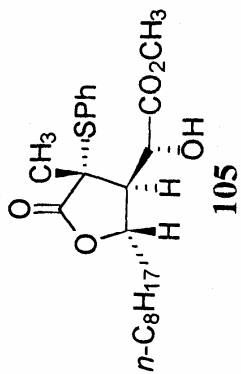


103









105

14.06
 19.37
 22.62
 24.60
 29.10
 29.20
 29.36
 31.80
 34.15

50.09

67.60

76.51

76.70

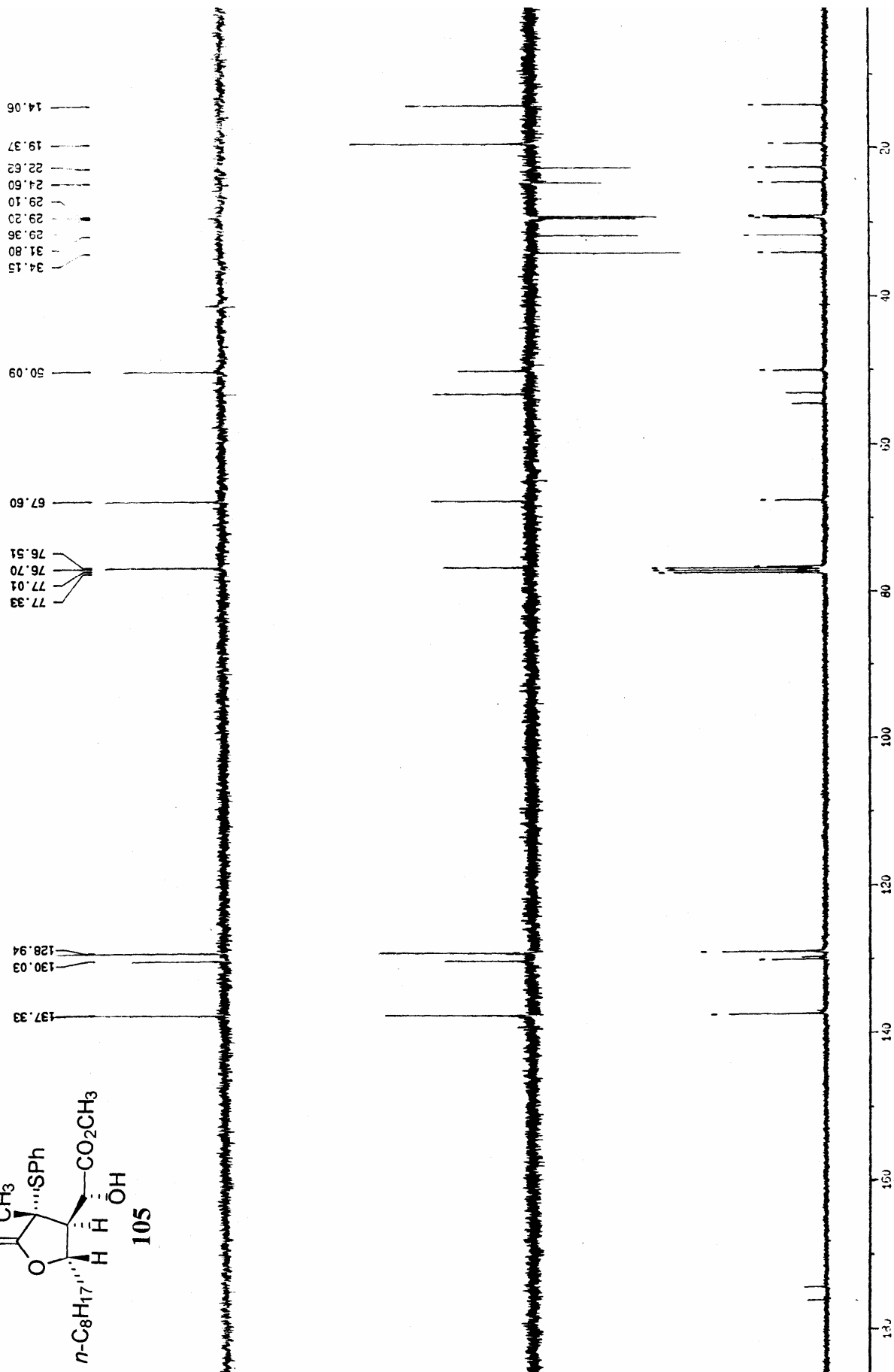
77.01

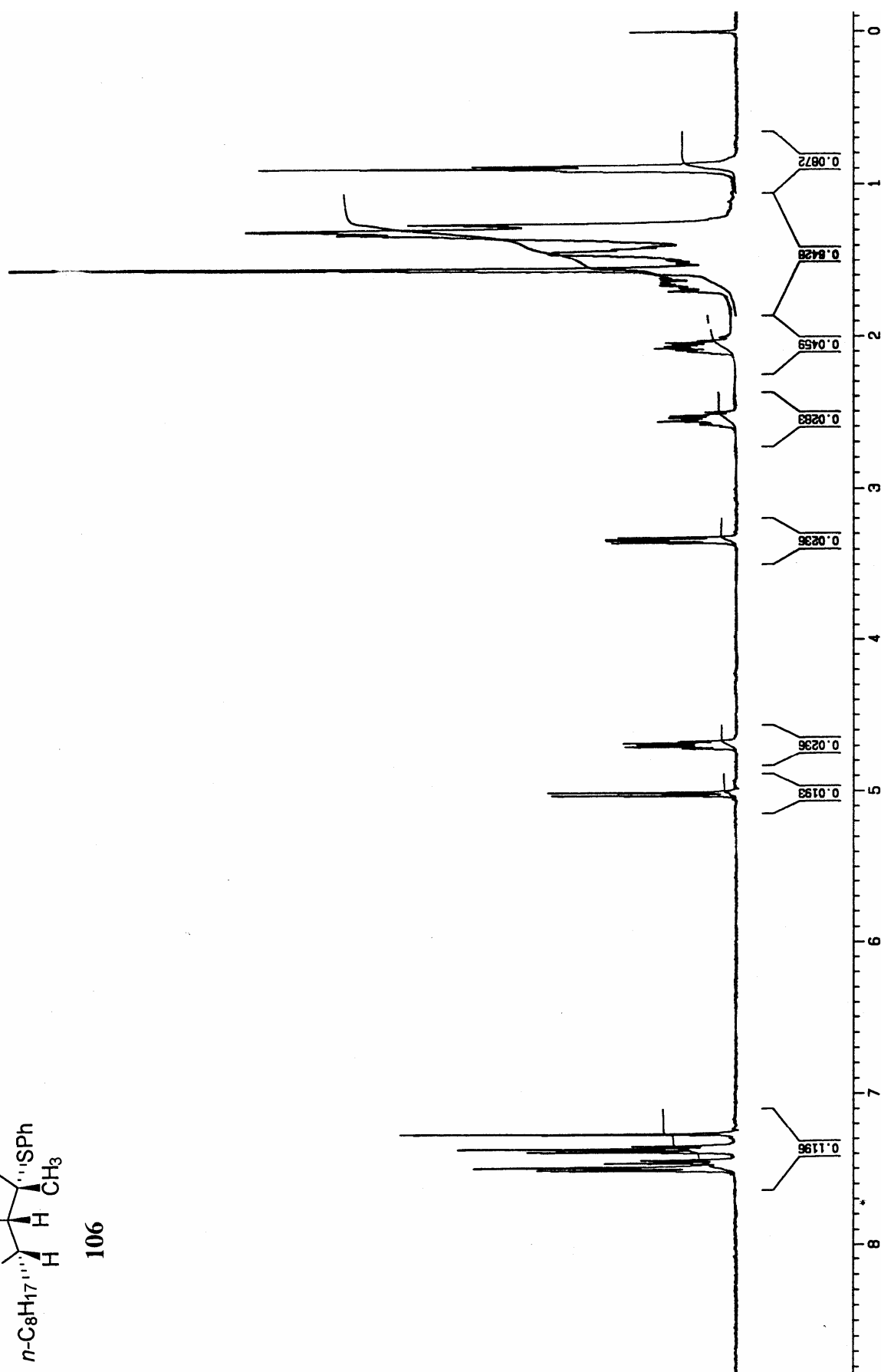
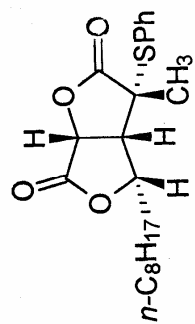
77.33

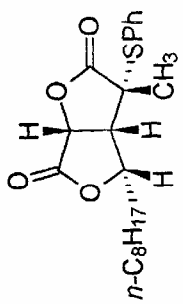
128.94

130.03

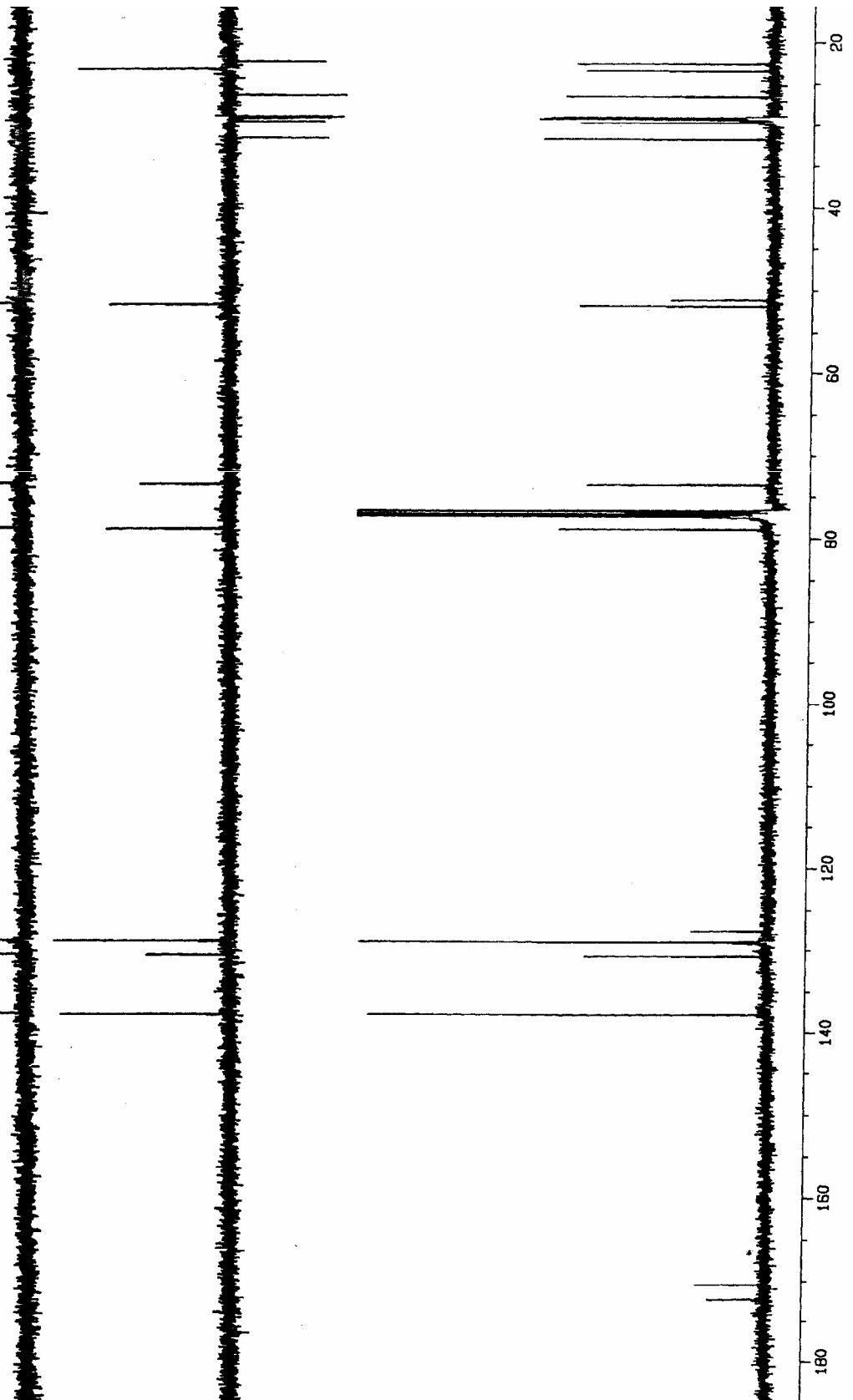
137.33

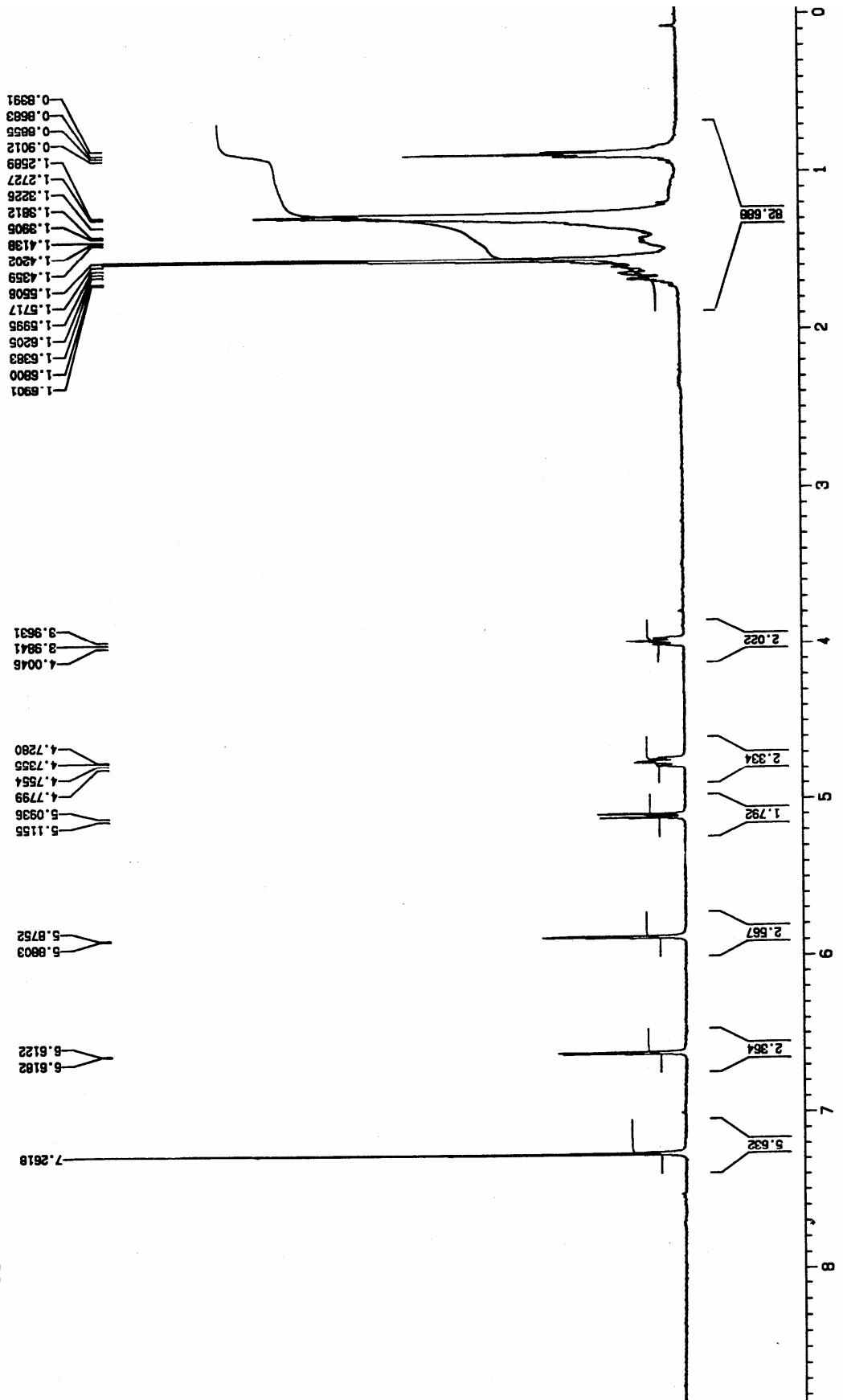
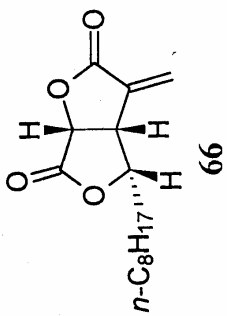


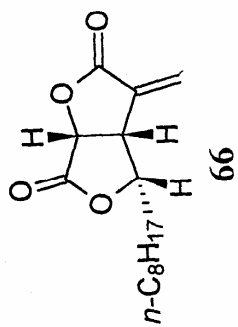




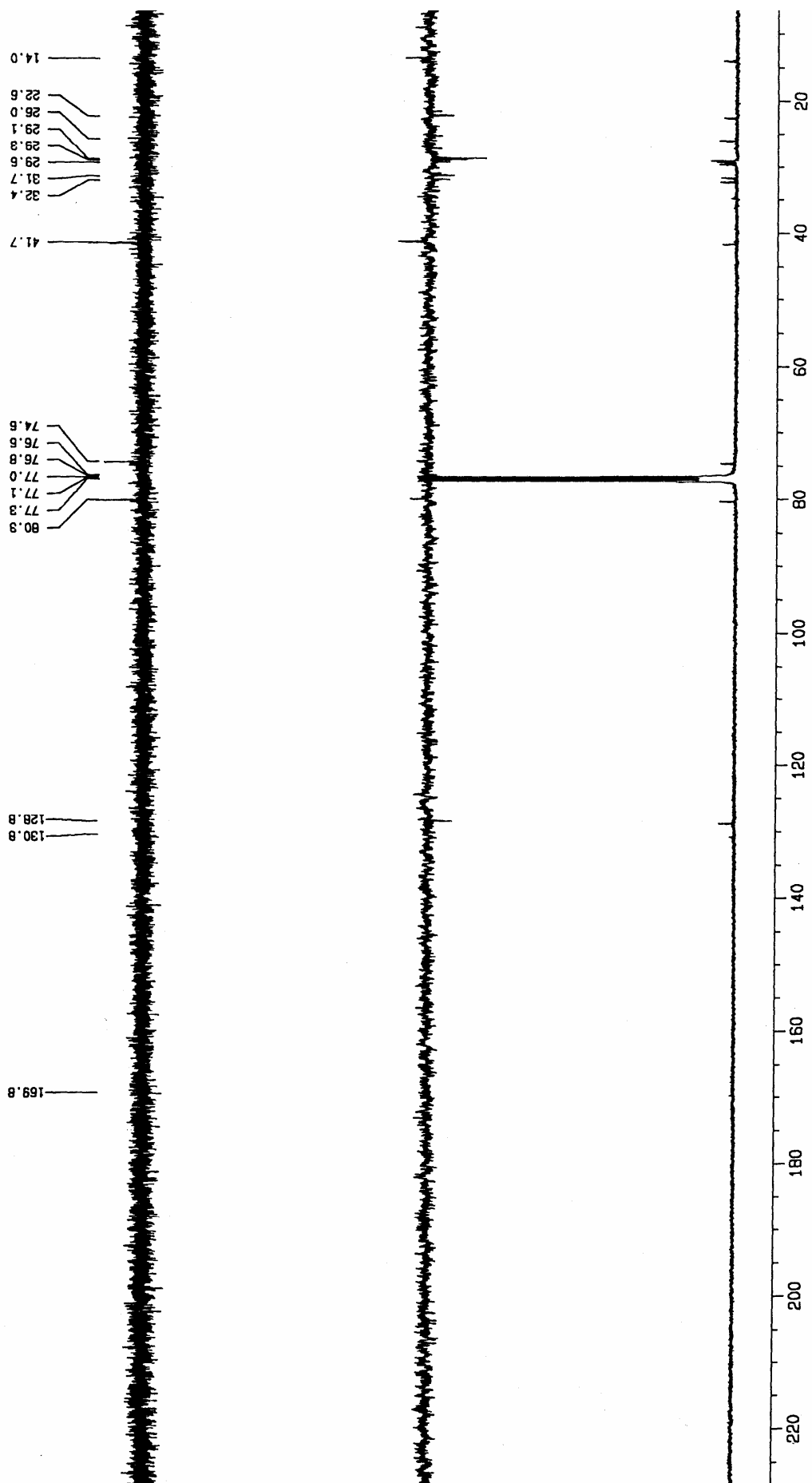
106

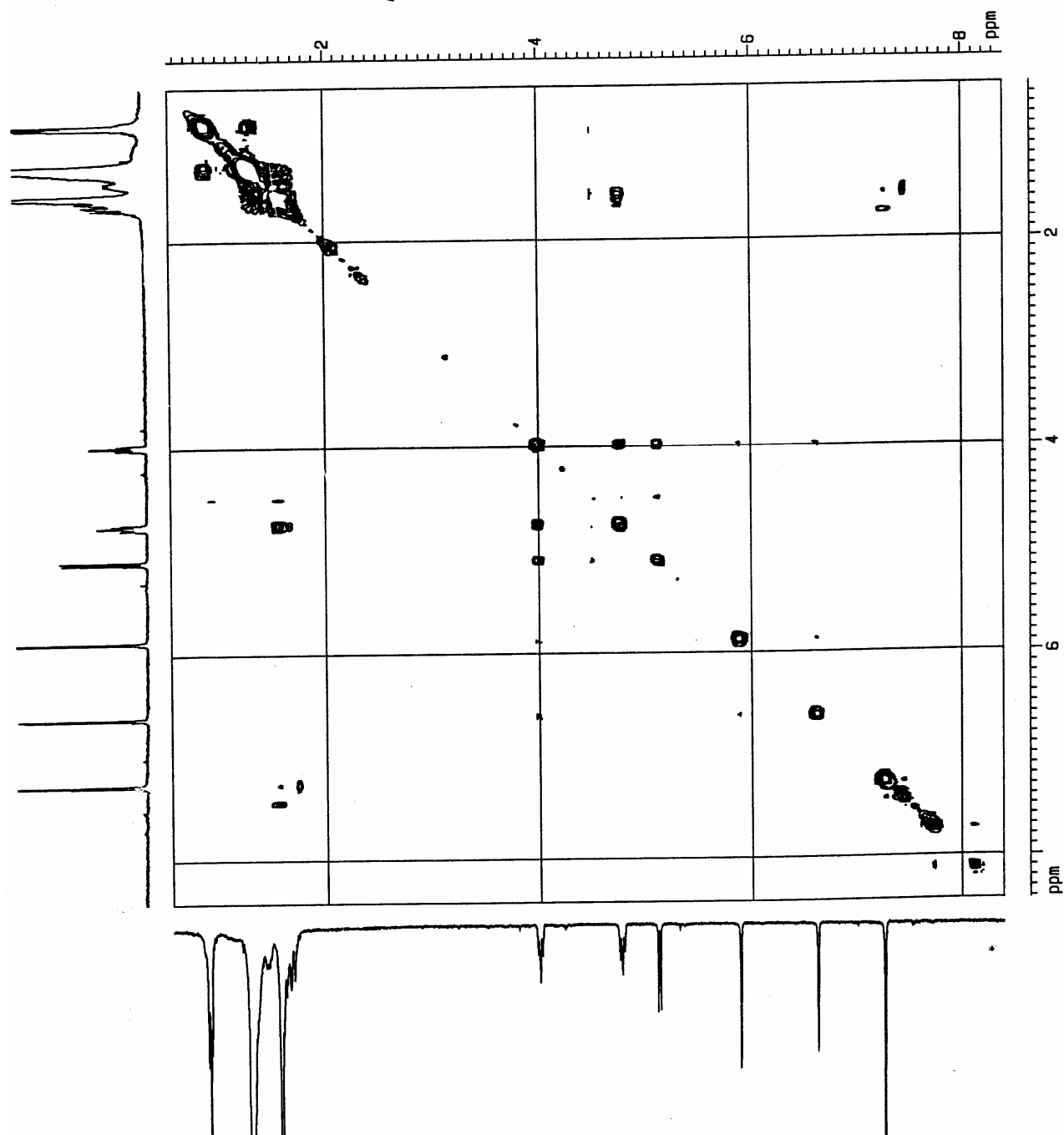
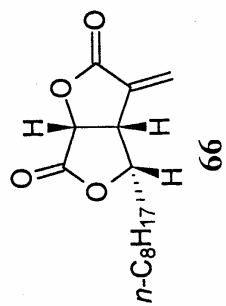


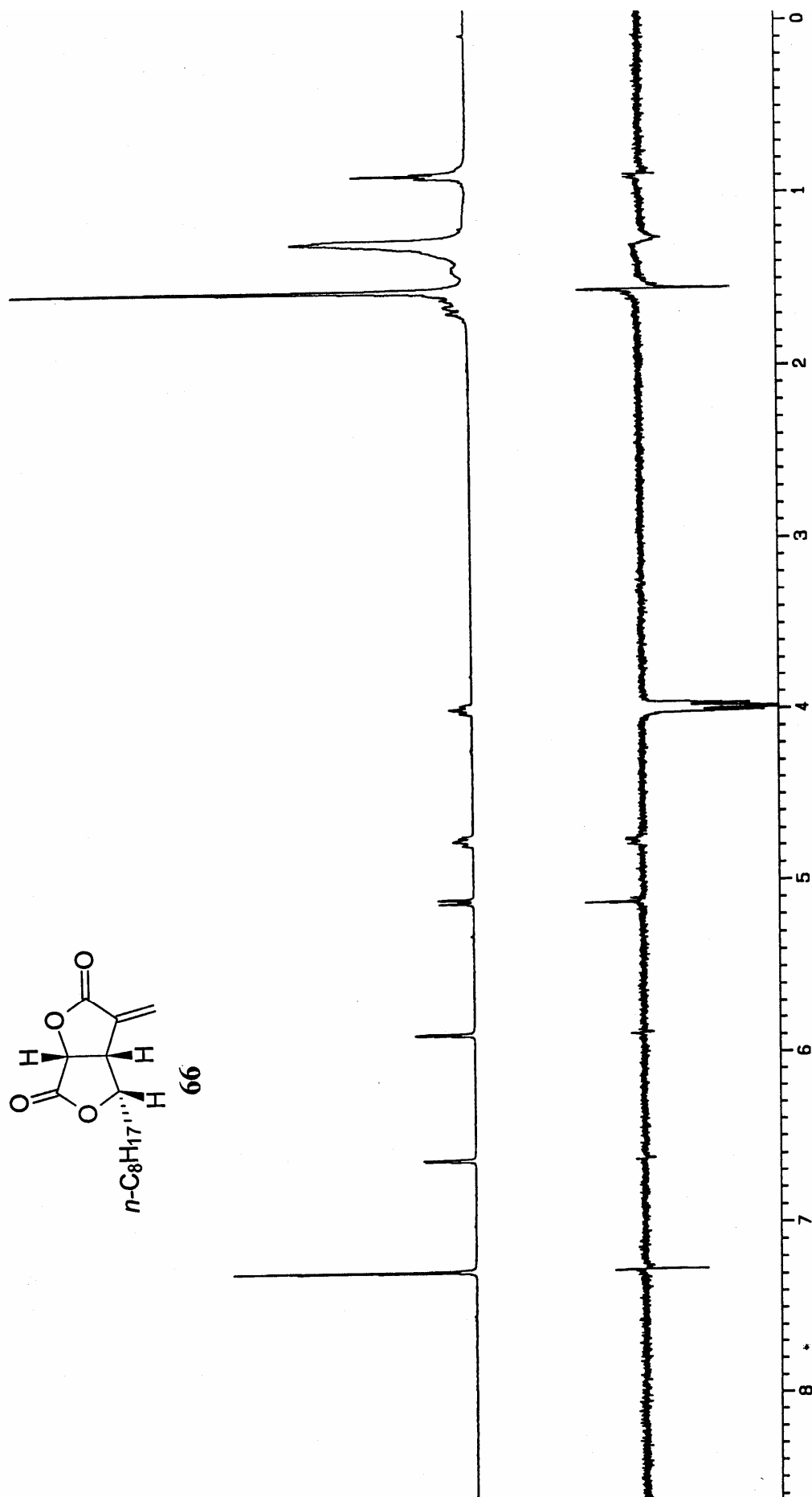


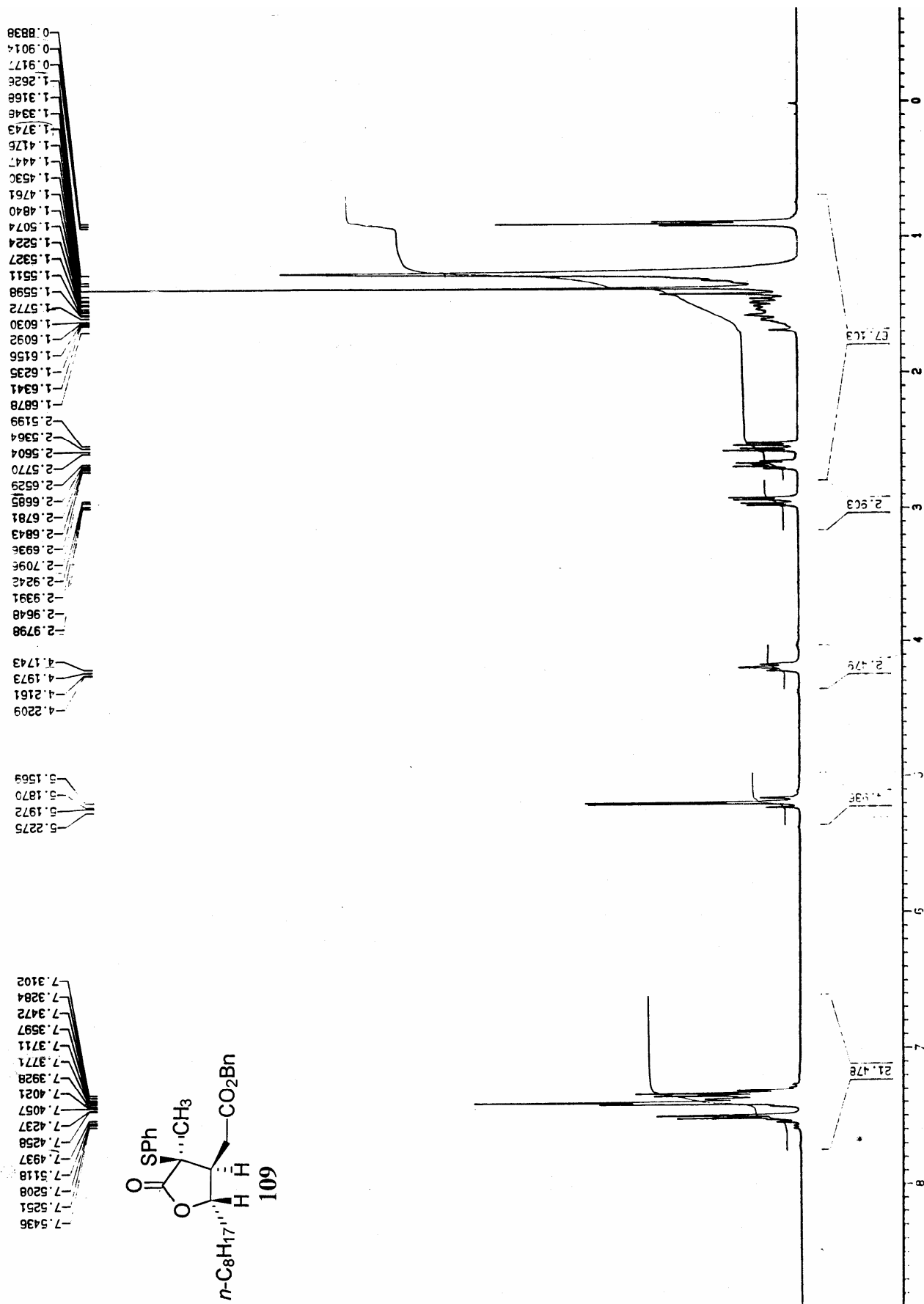


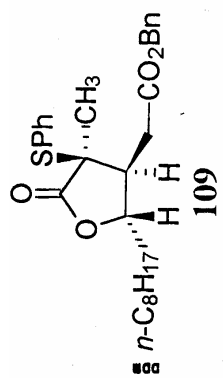
66



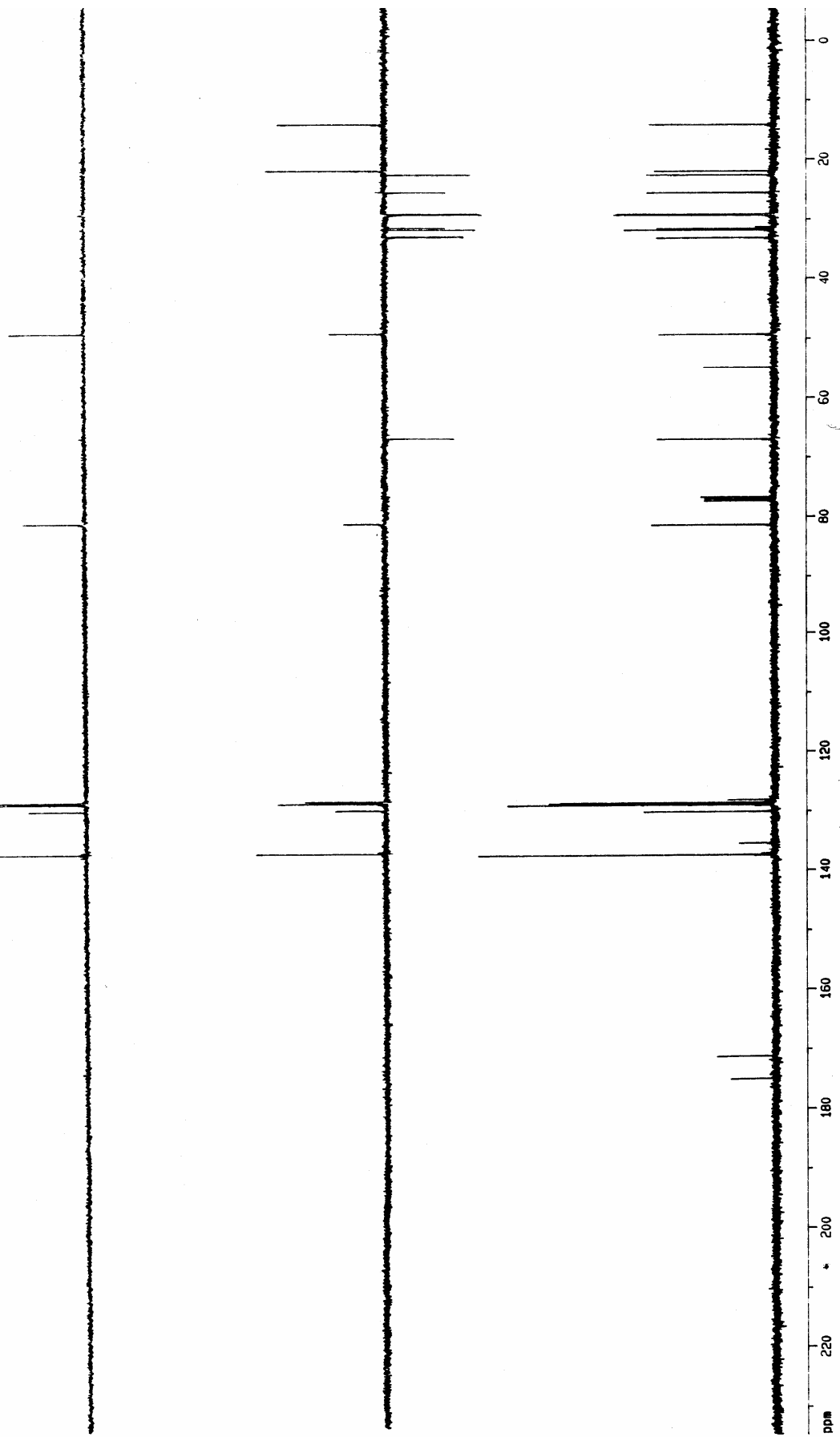


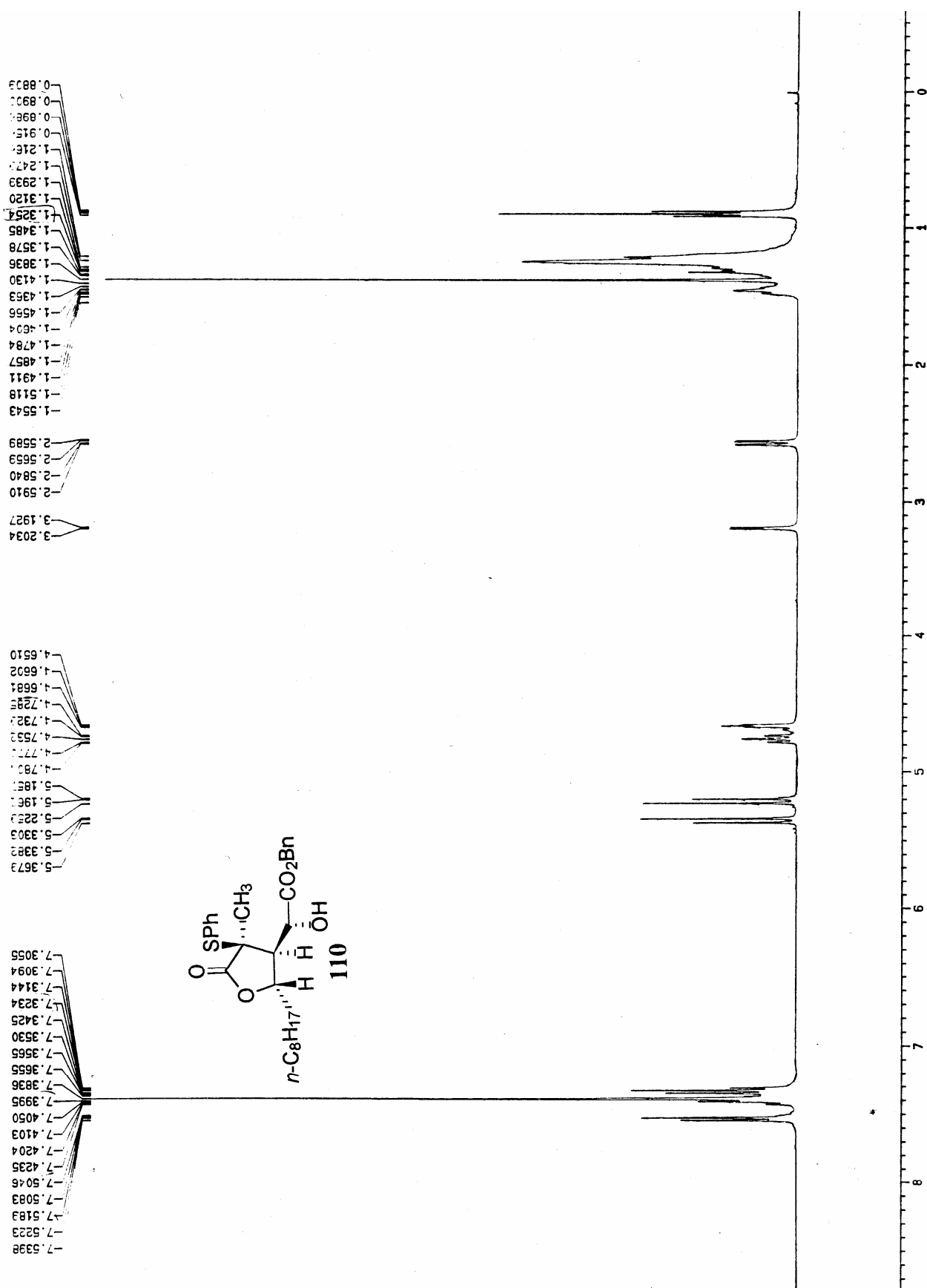


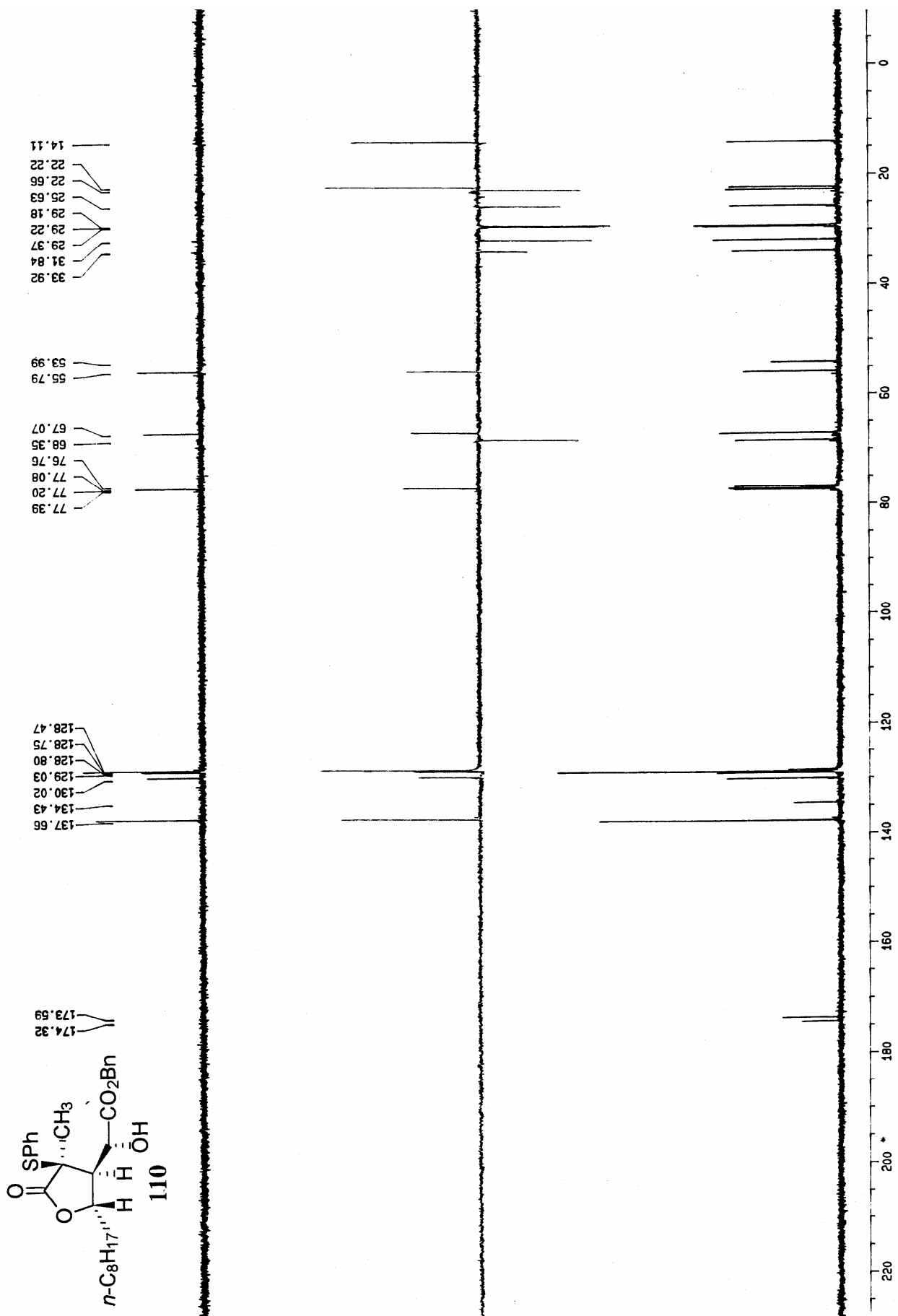


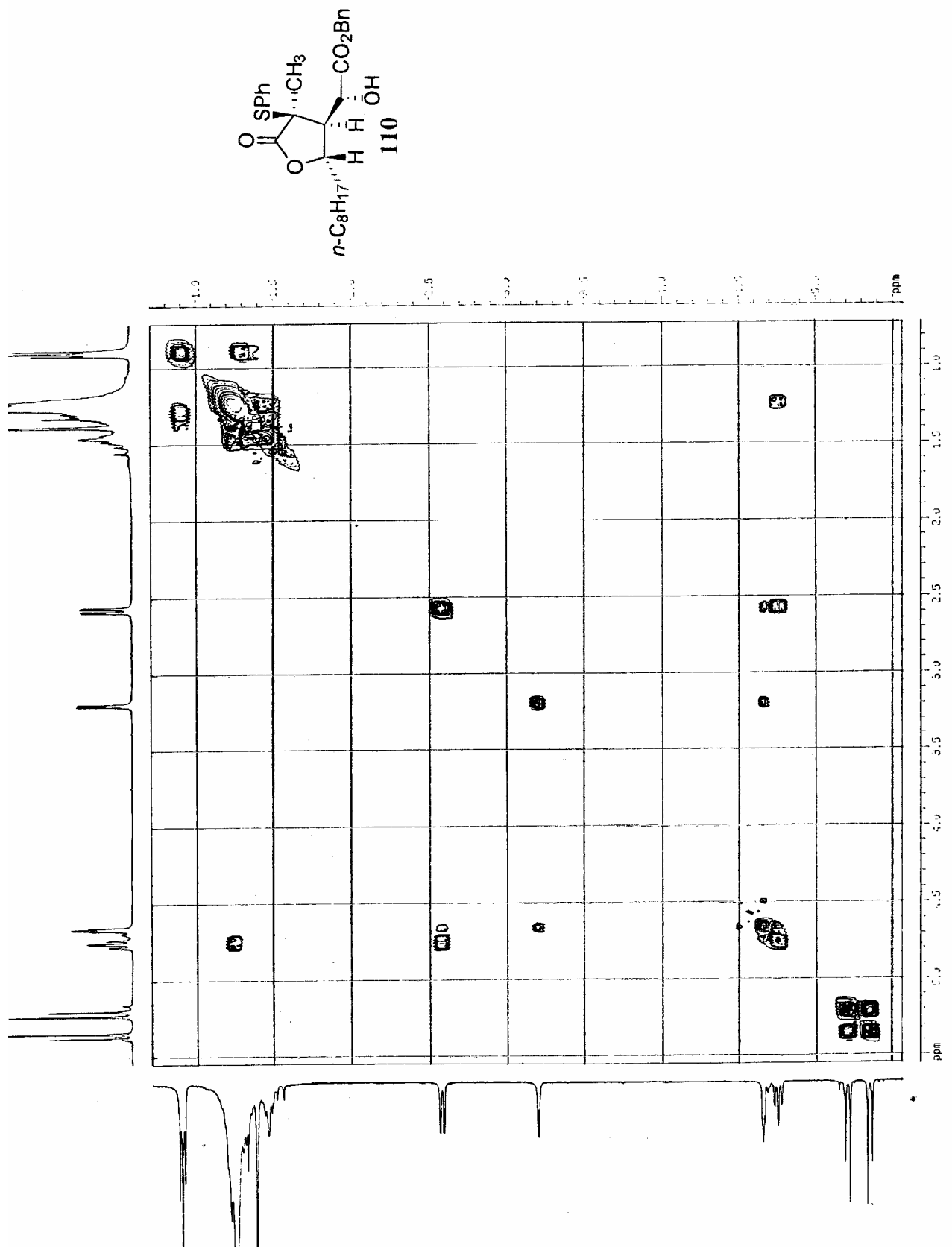


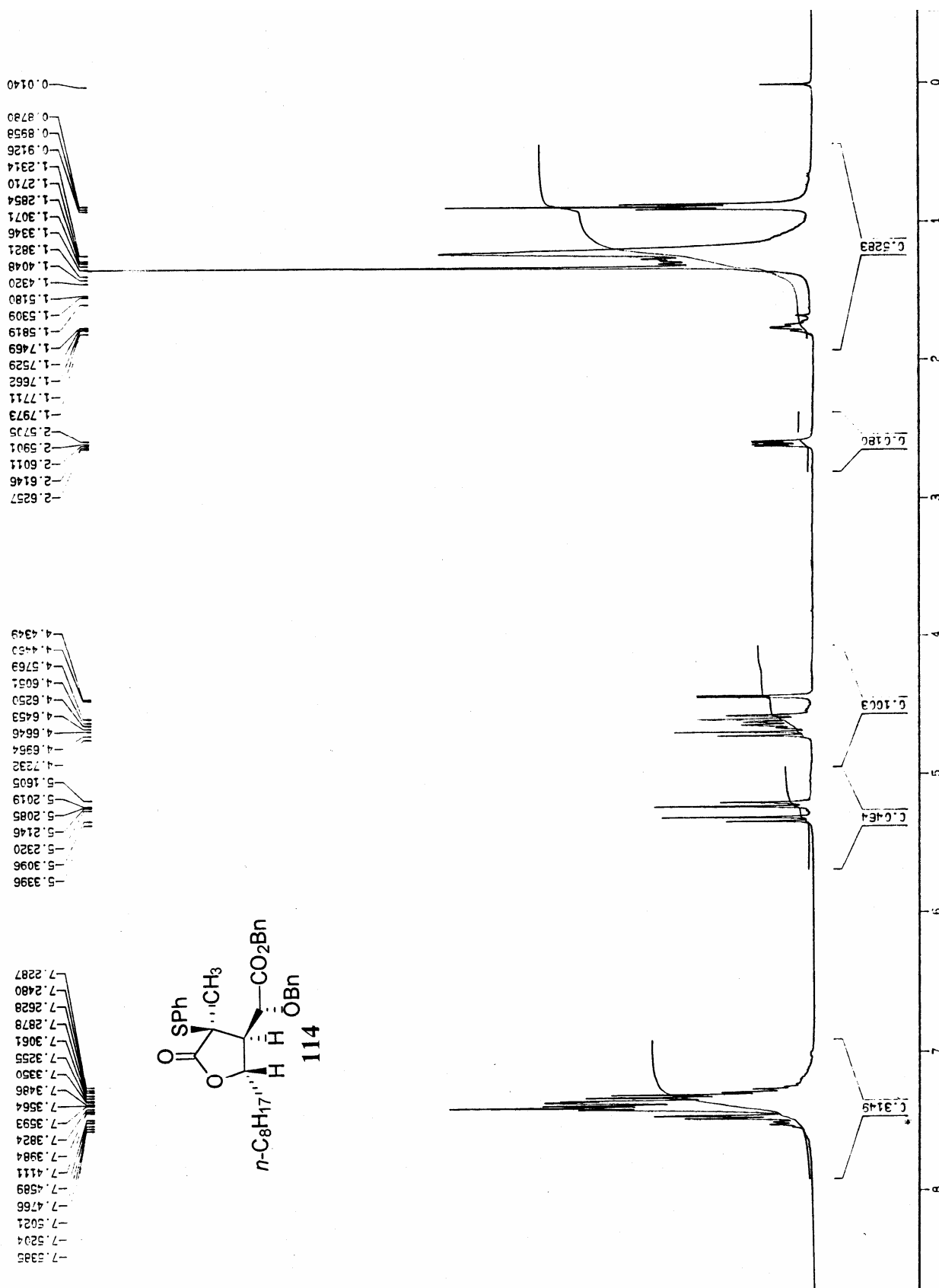
14.12
22.01
22.04
22.60
25.60
25.63
29.18
29.24
29.28
29.37
29.41
31.26
31.58
31.76
31.80
31.83
31.87
33.12
33.22
49.27
49.33
52.13
54.91
54.97
66.99
76.79
77.11
77.42
81.37
128.10
128.42
128.45
128.48
128.51
128.55
128.58
128.61
128.64
128.68
128.74
128.74
128.77
128.81
128.84
128.84
128.87
128.90
128.94
129.00
129.06
130.07
135.39
135.39
137.21
137.39
137.42
137.45
137.45
137.49
137.53
137.56
137.59
171.13
174.88

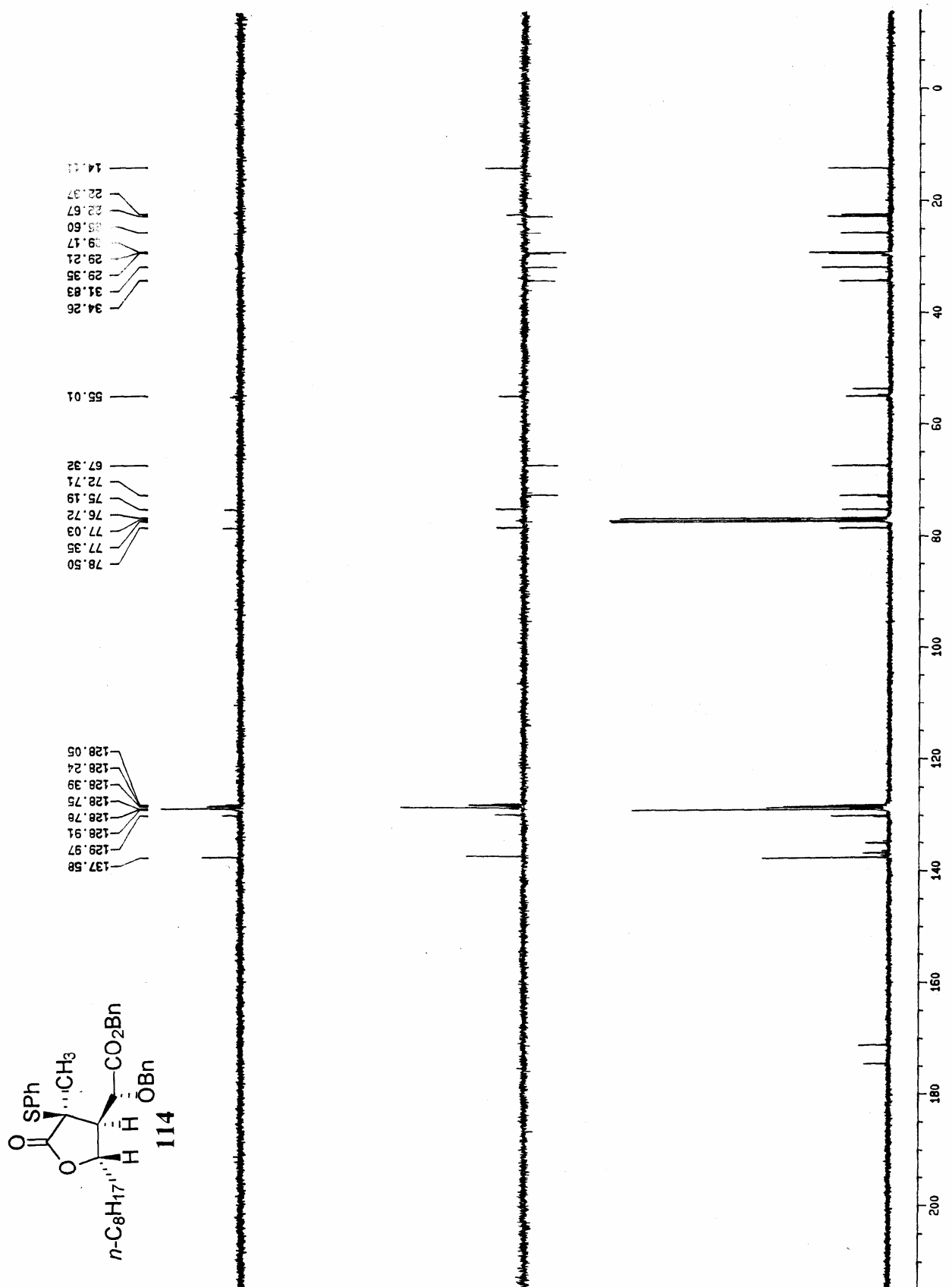


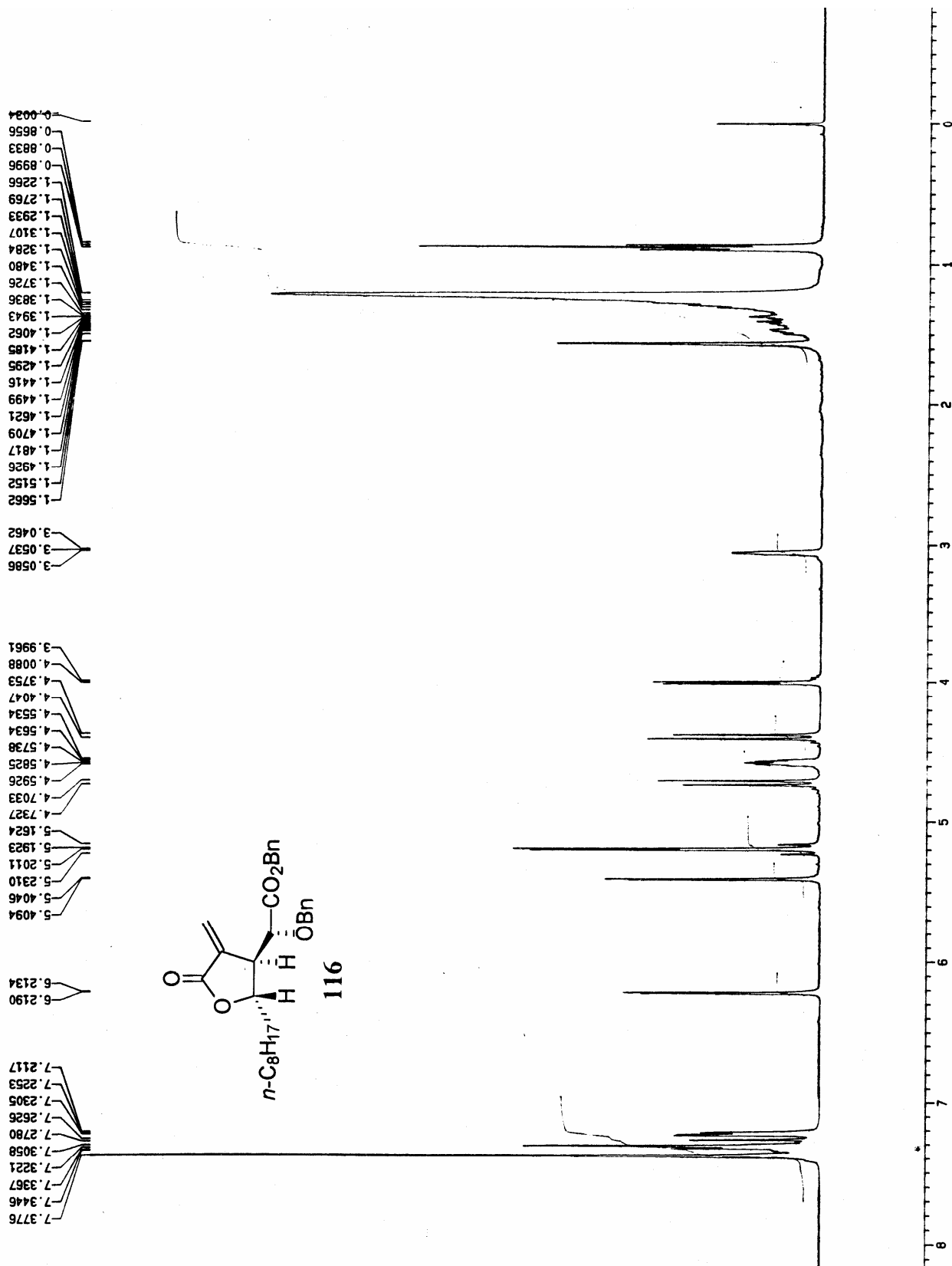


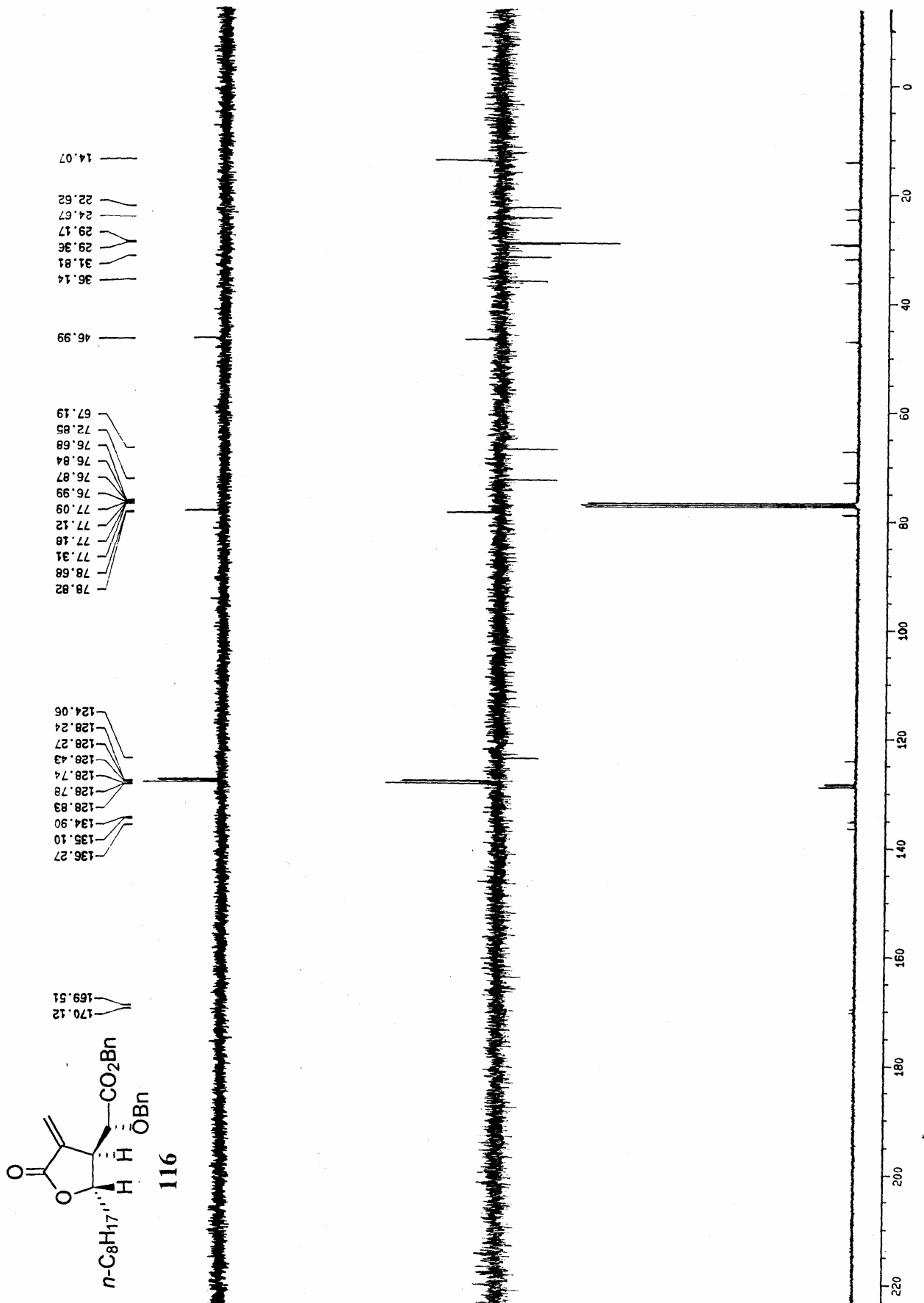


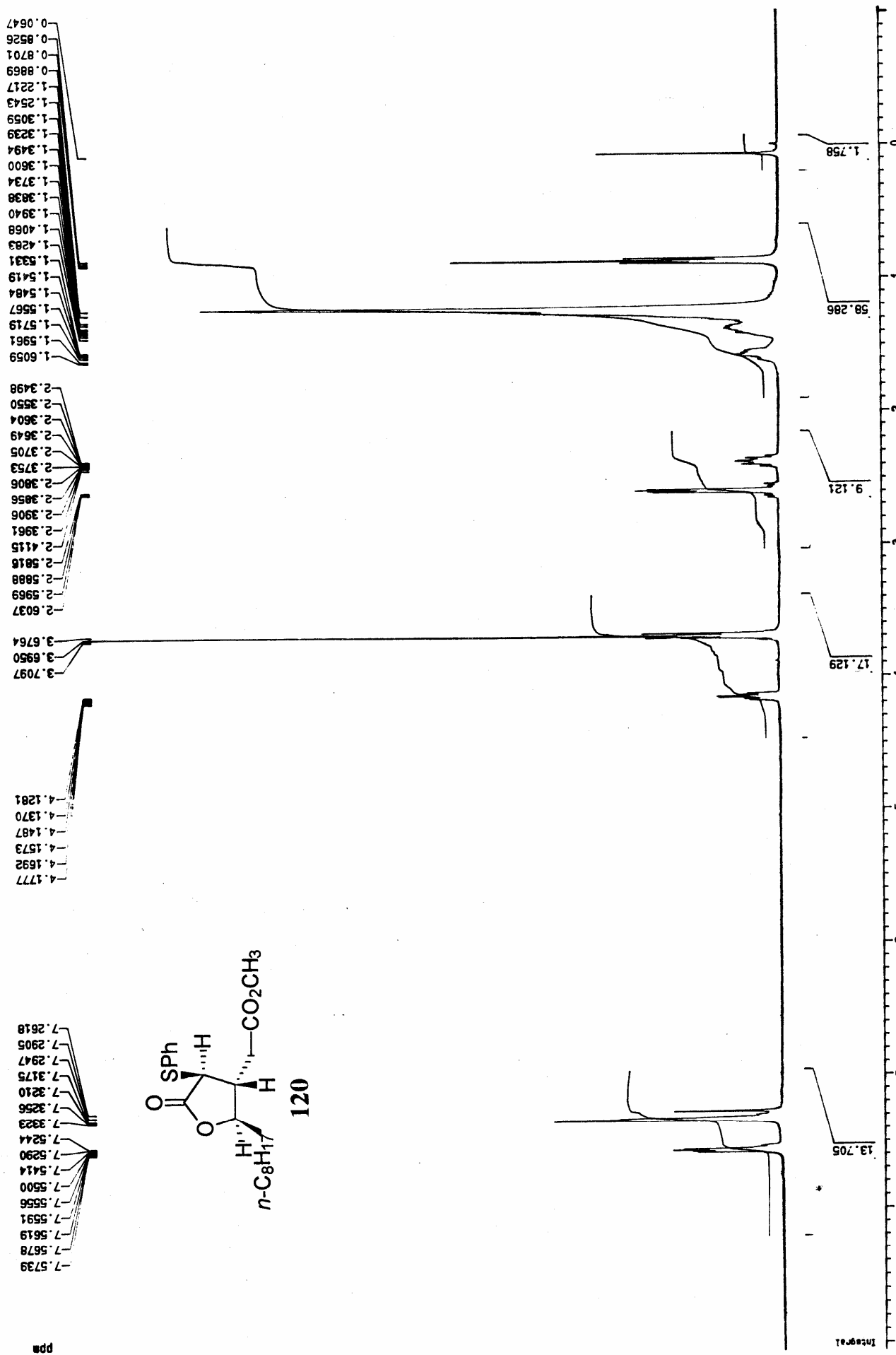


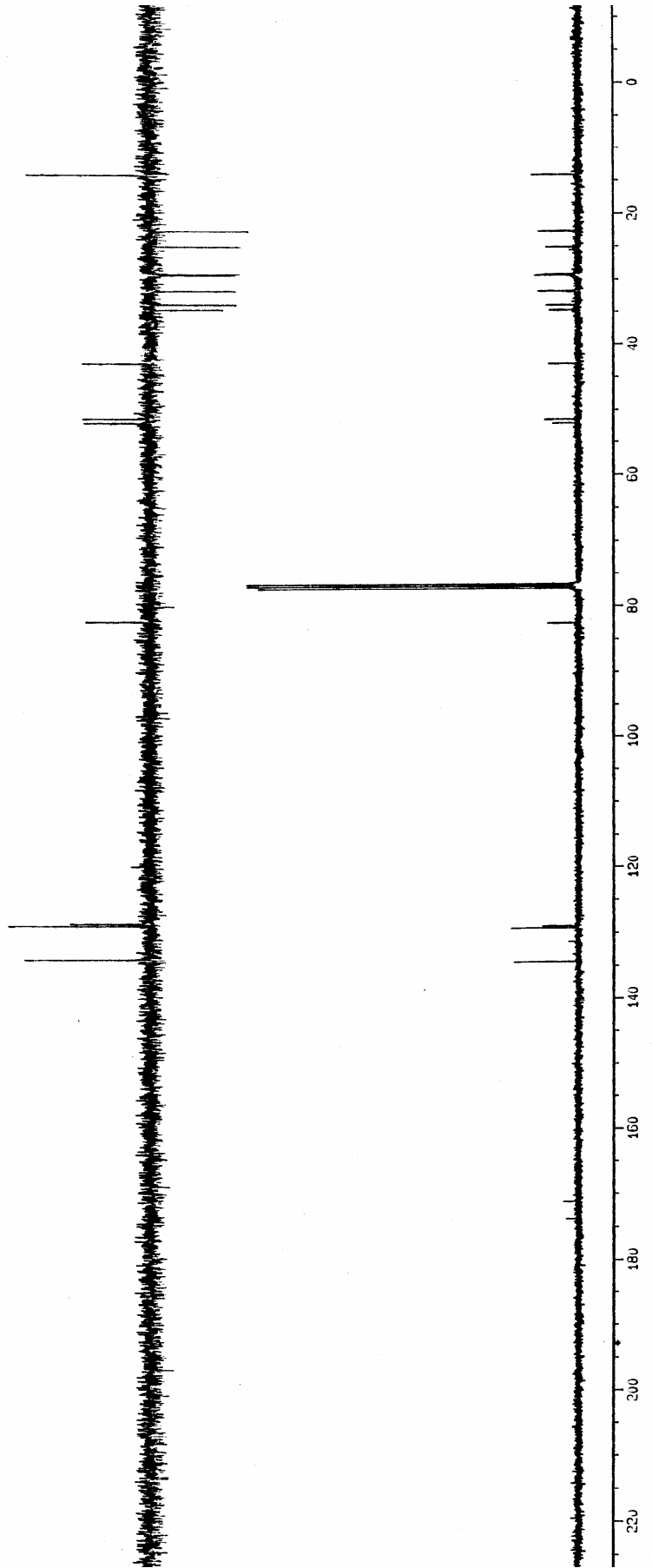
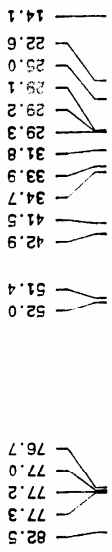
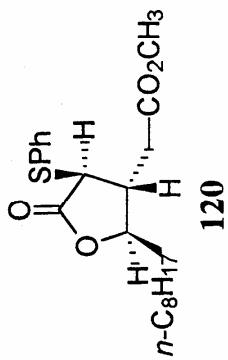


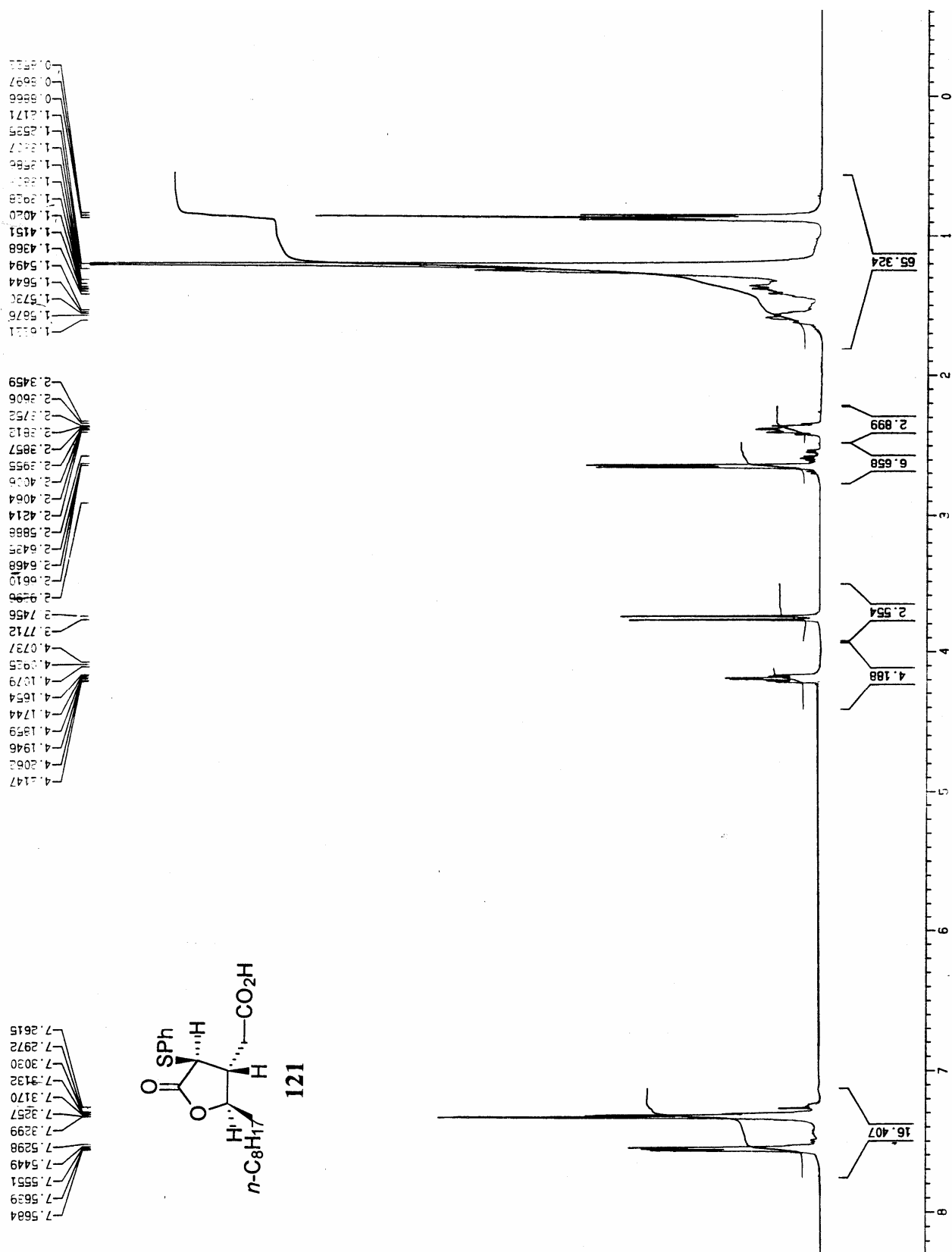


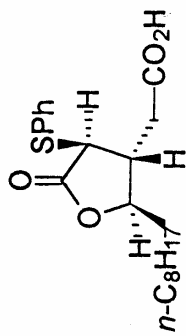












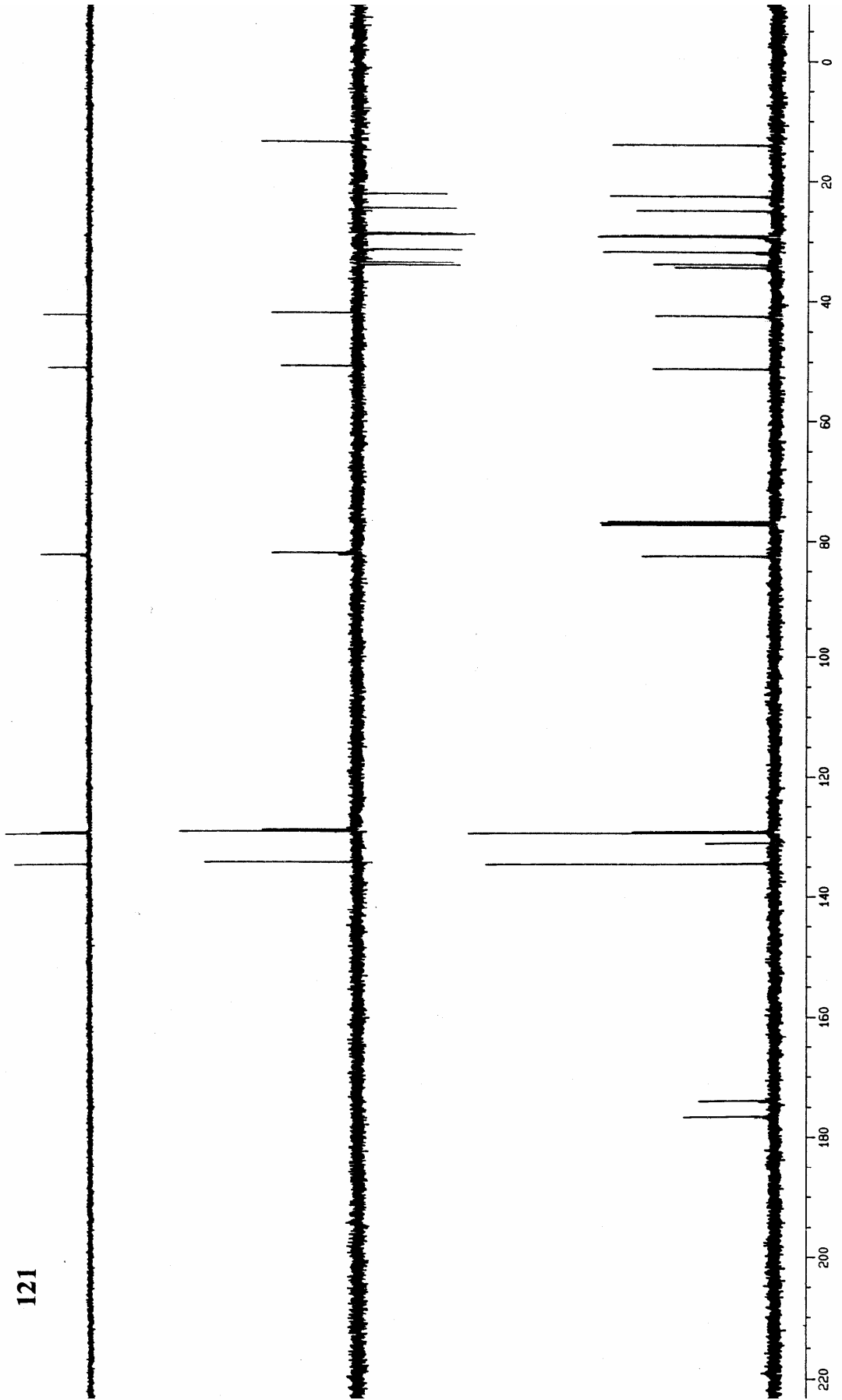
121

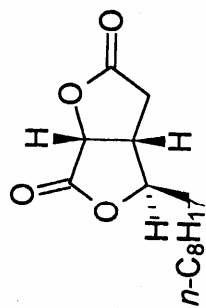
51.2
50.2
42.5
41.9
34.5
33.9
33.4
32.0
31.8
29.3
29.2
29.1
25.5
25.0
22.6
20.7
14.0

82.8
77.4
77.2
77.2
77.0
76.7

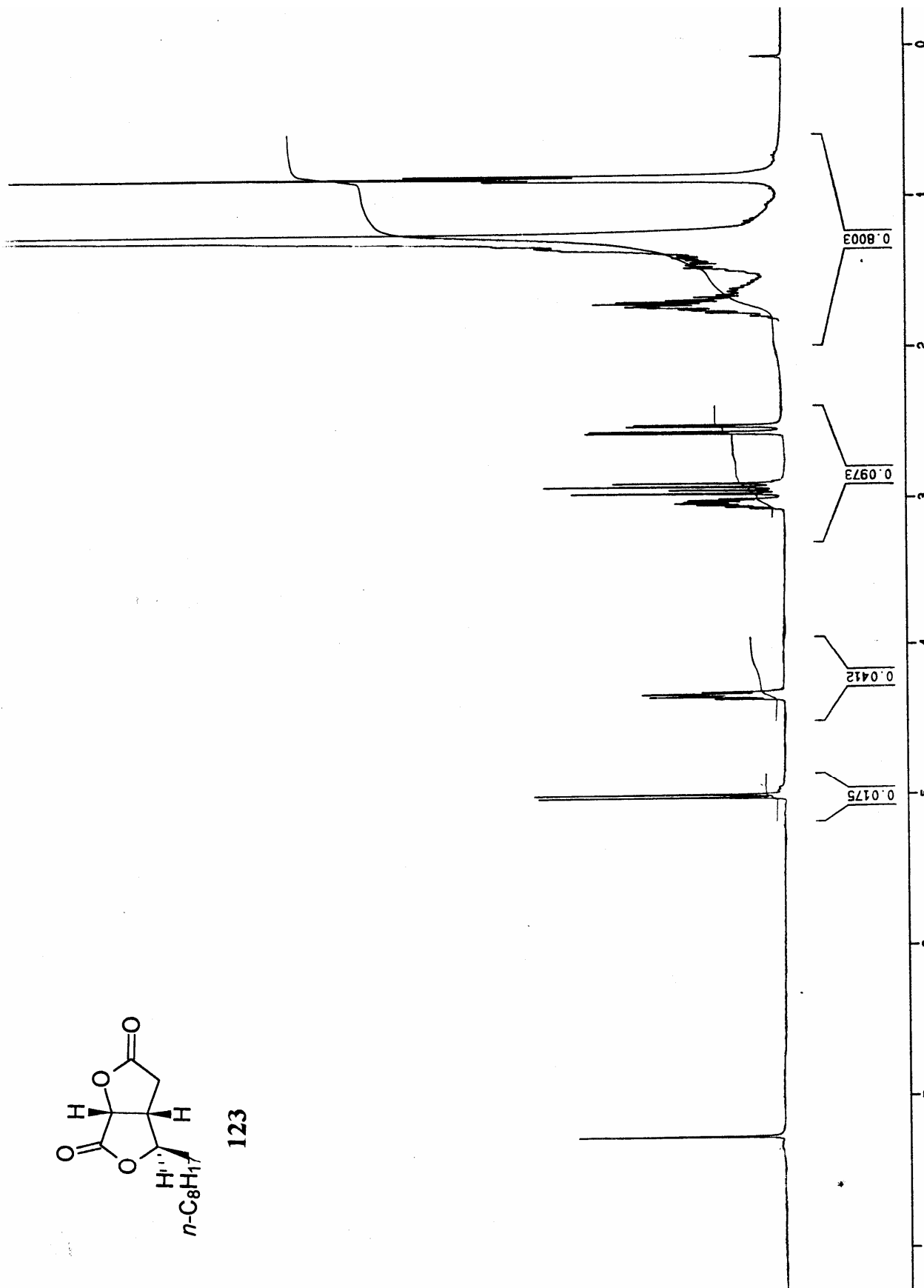
134.4
134.4
134.4
134.3
134.3
133.2
131.0
129.3
129.3
129.2
129.2
129.2
129.1
129.0
128.6

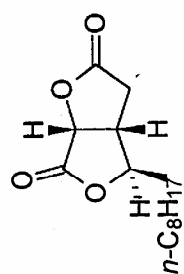
176.8
176.5
174.1
173.9



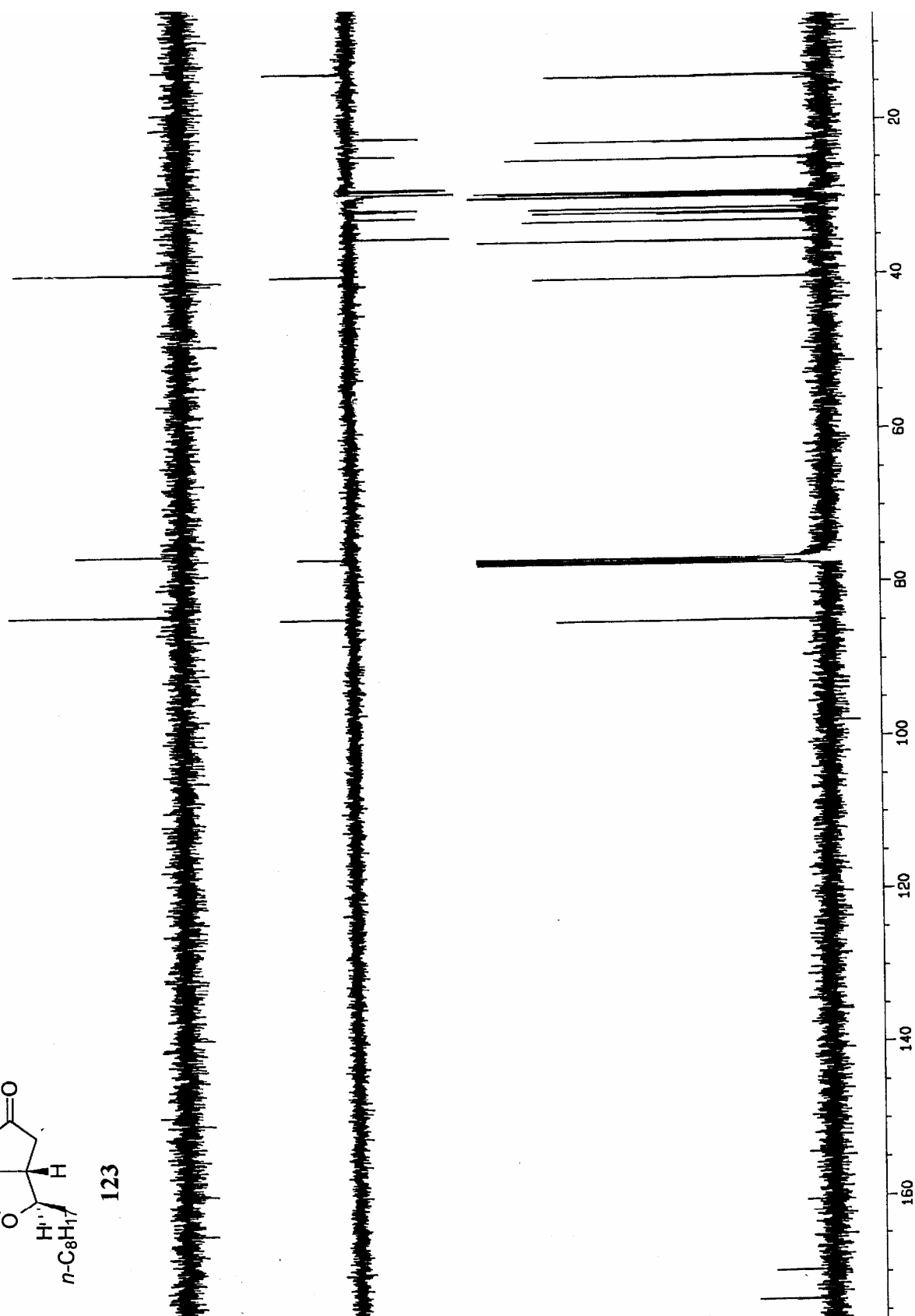


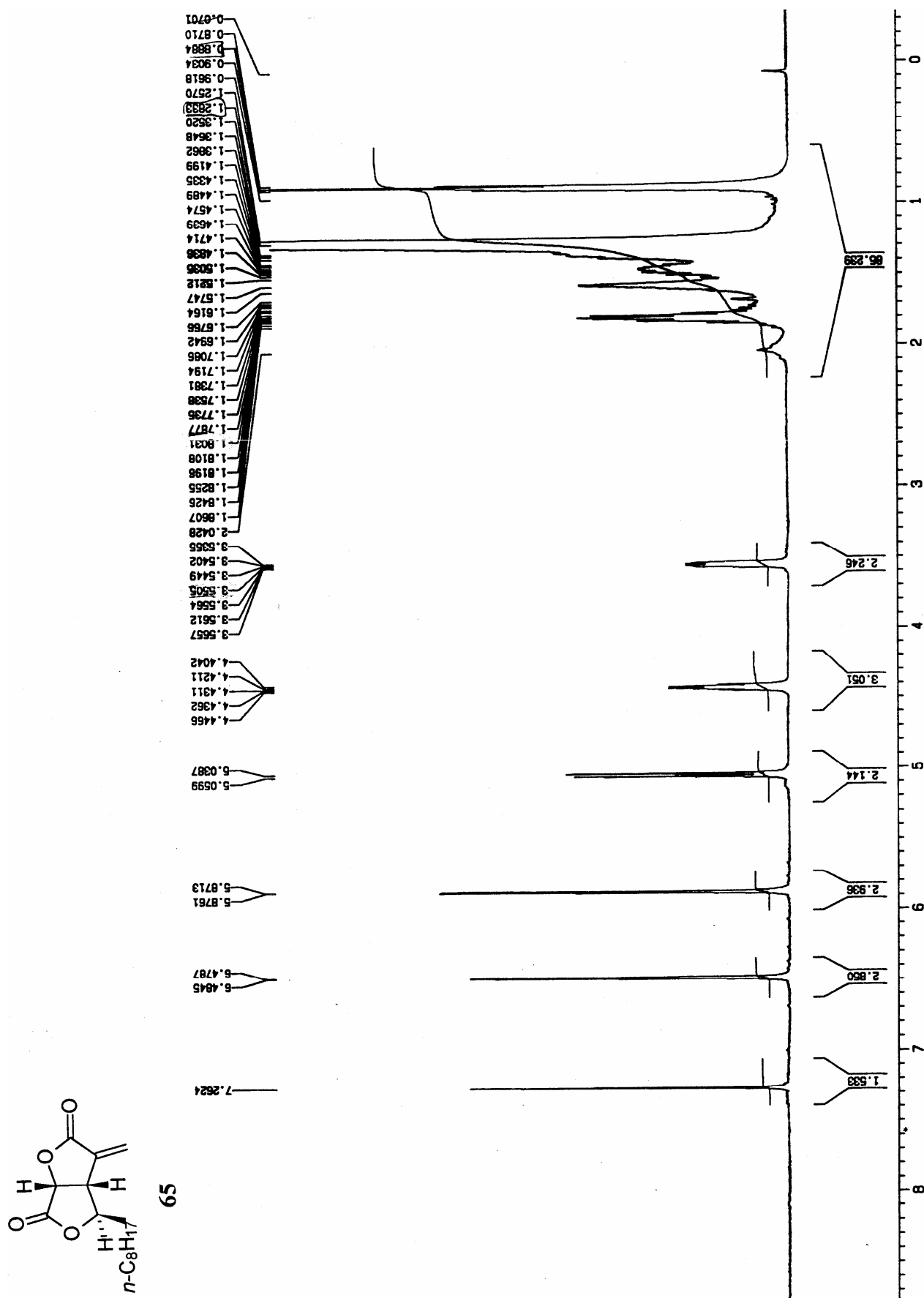
123

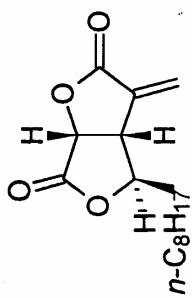




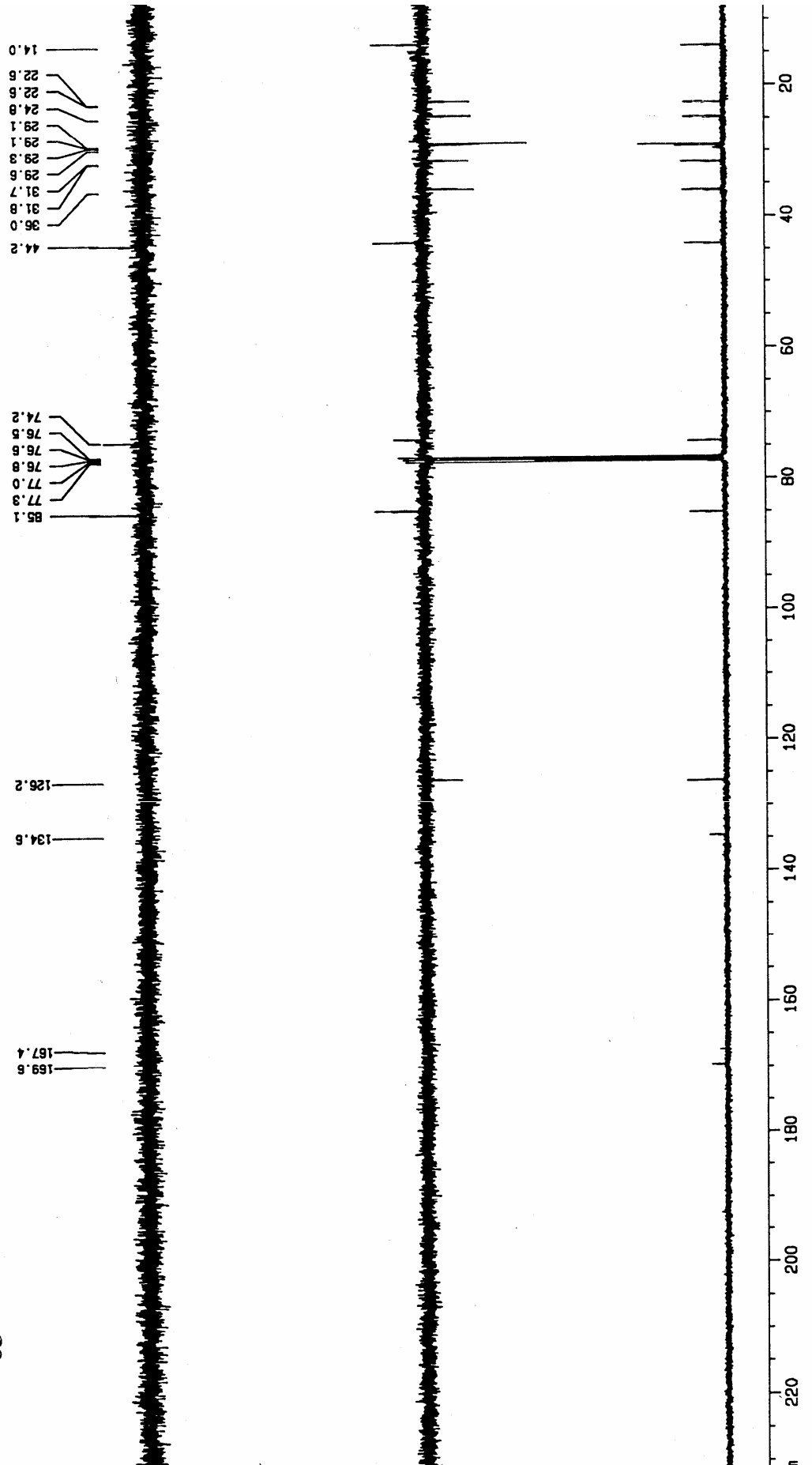
123

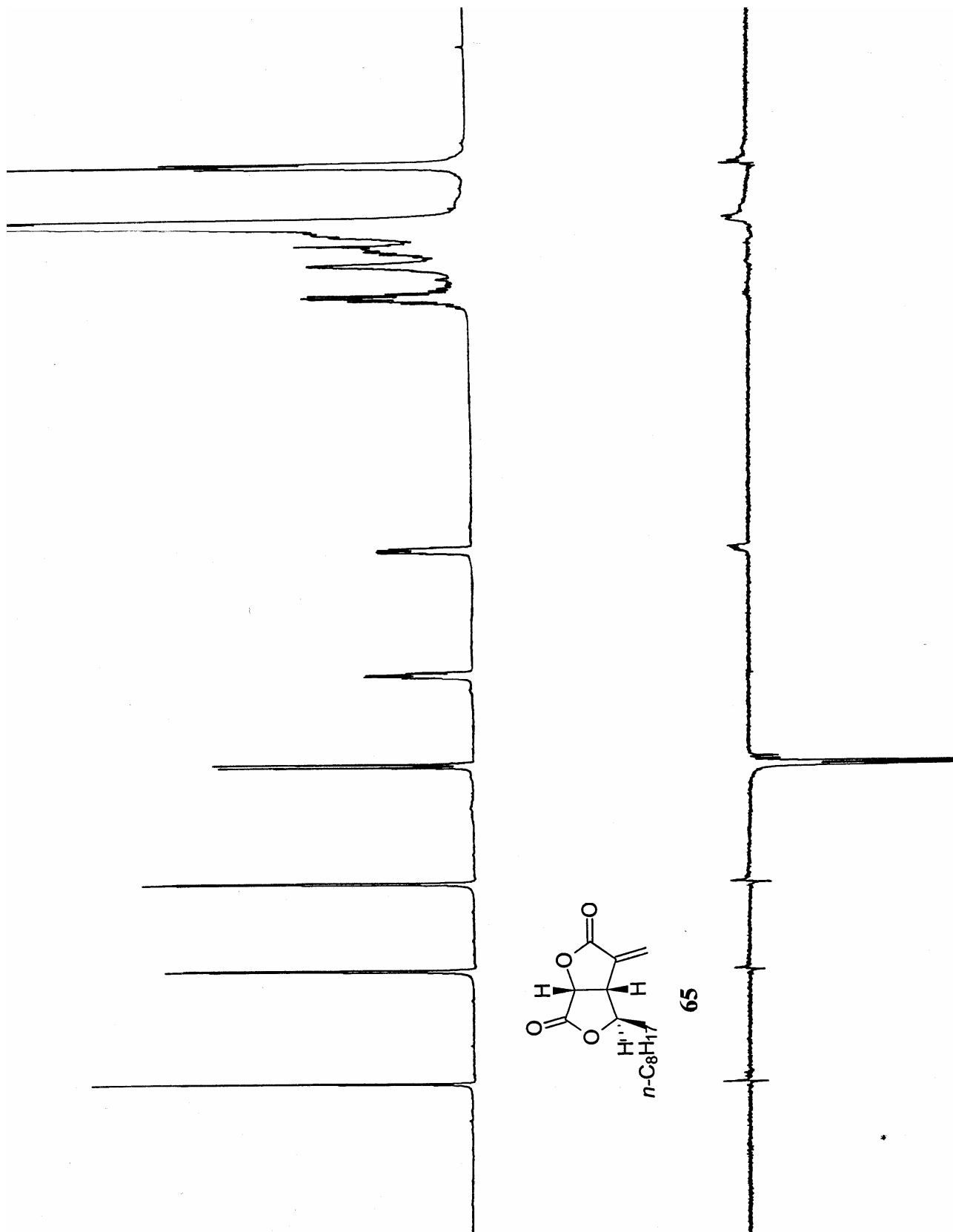


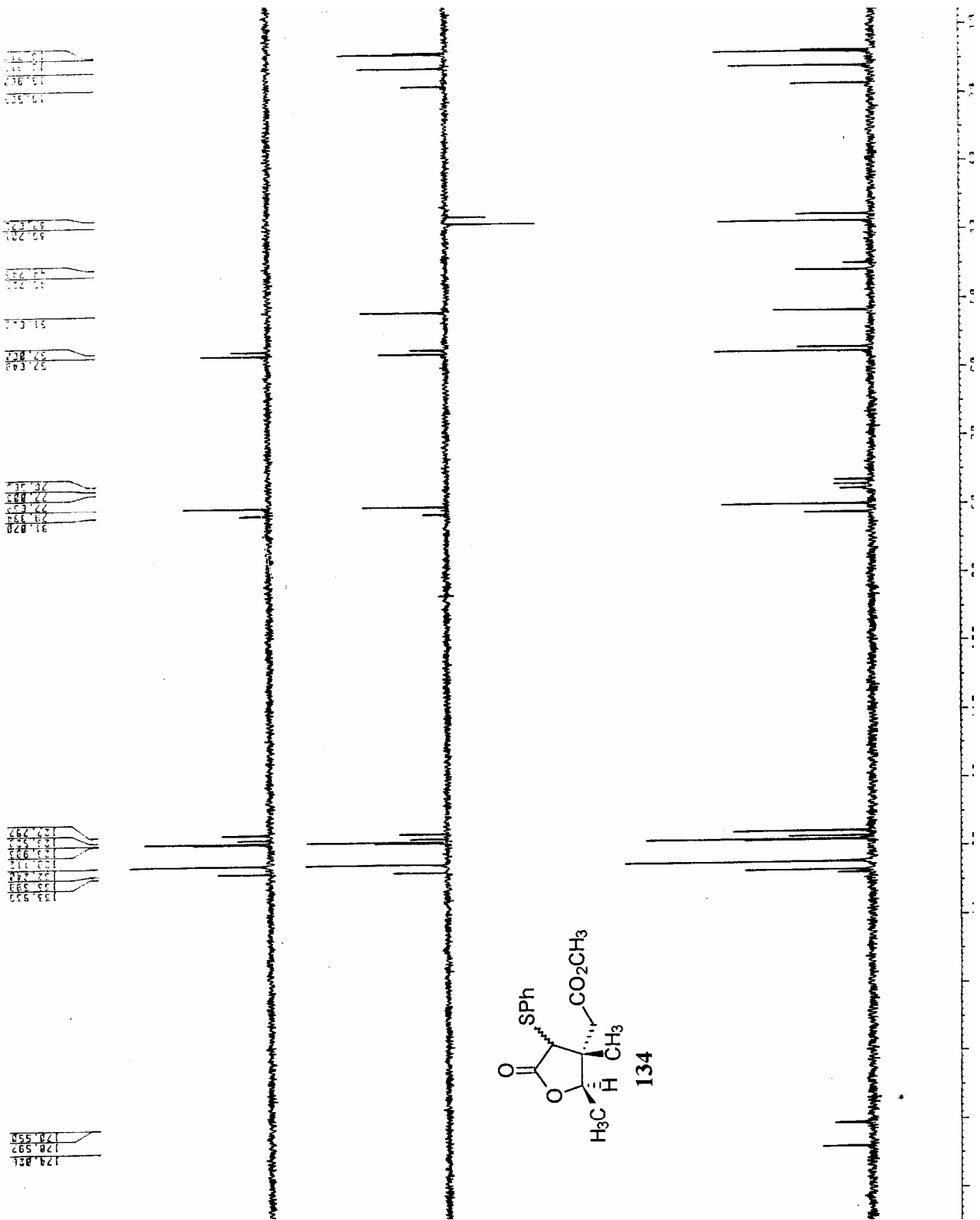


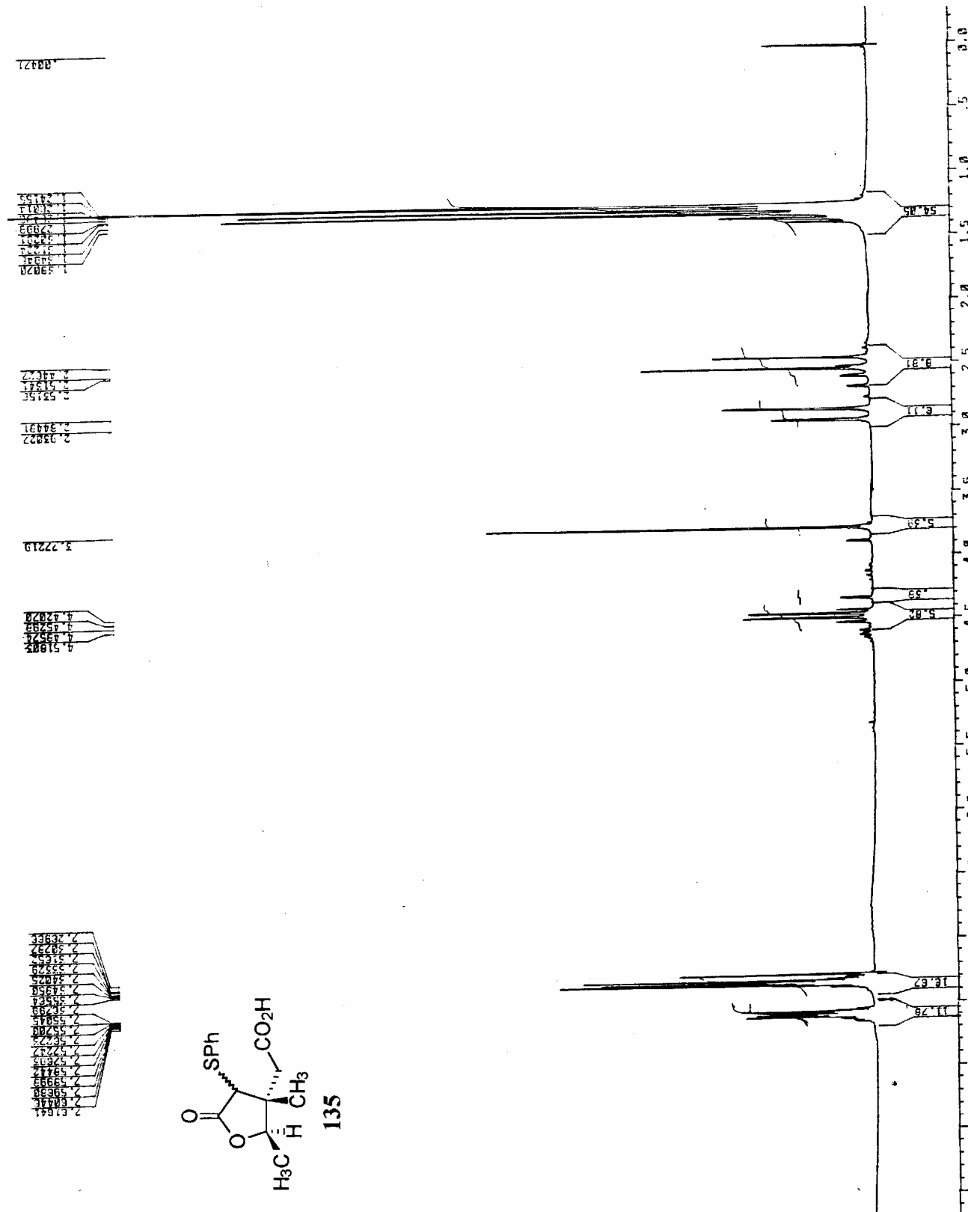


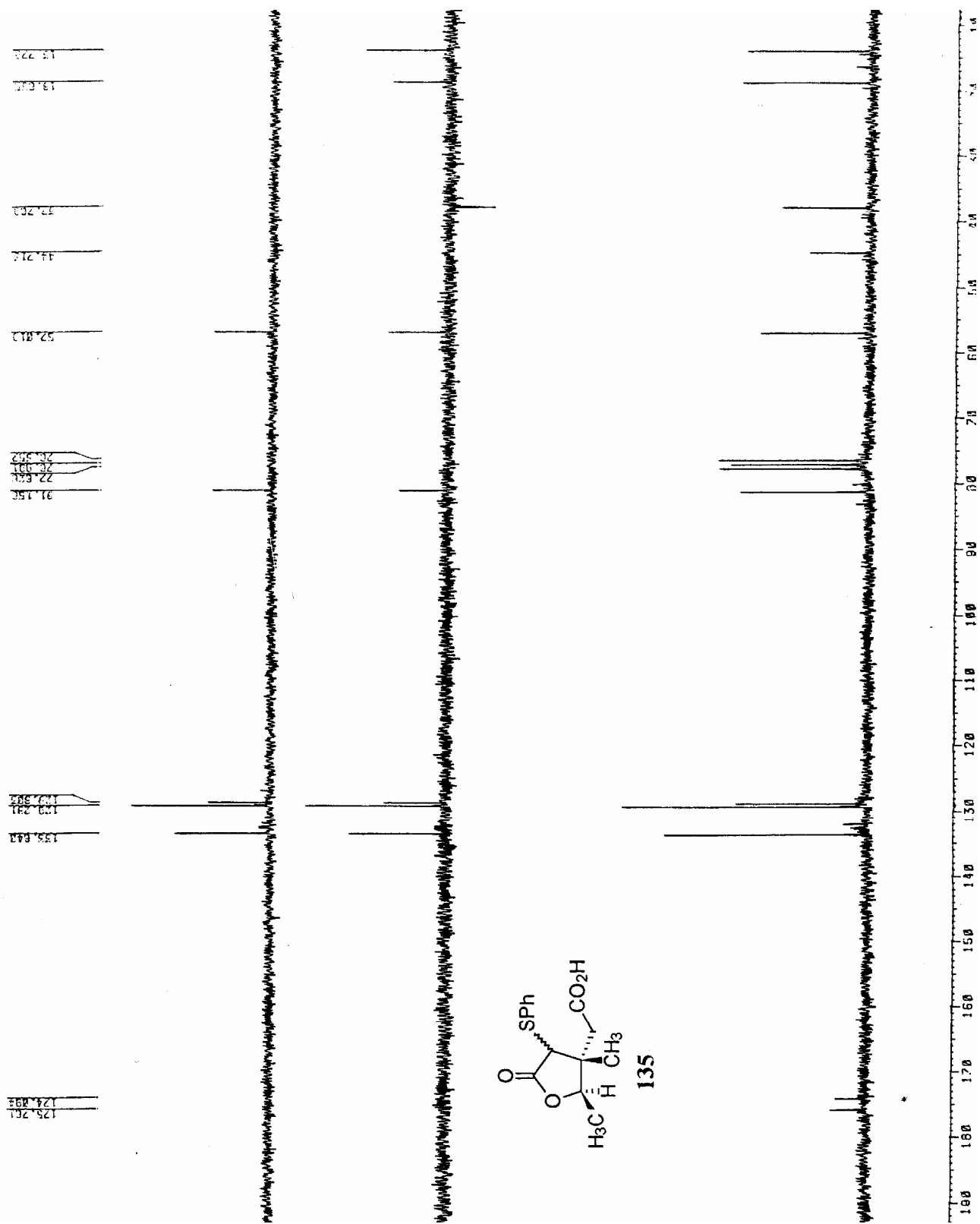
65

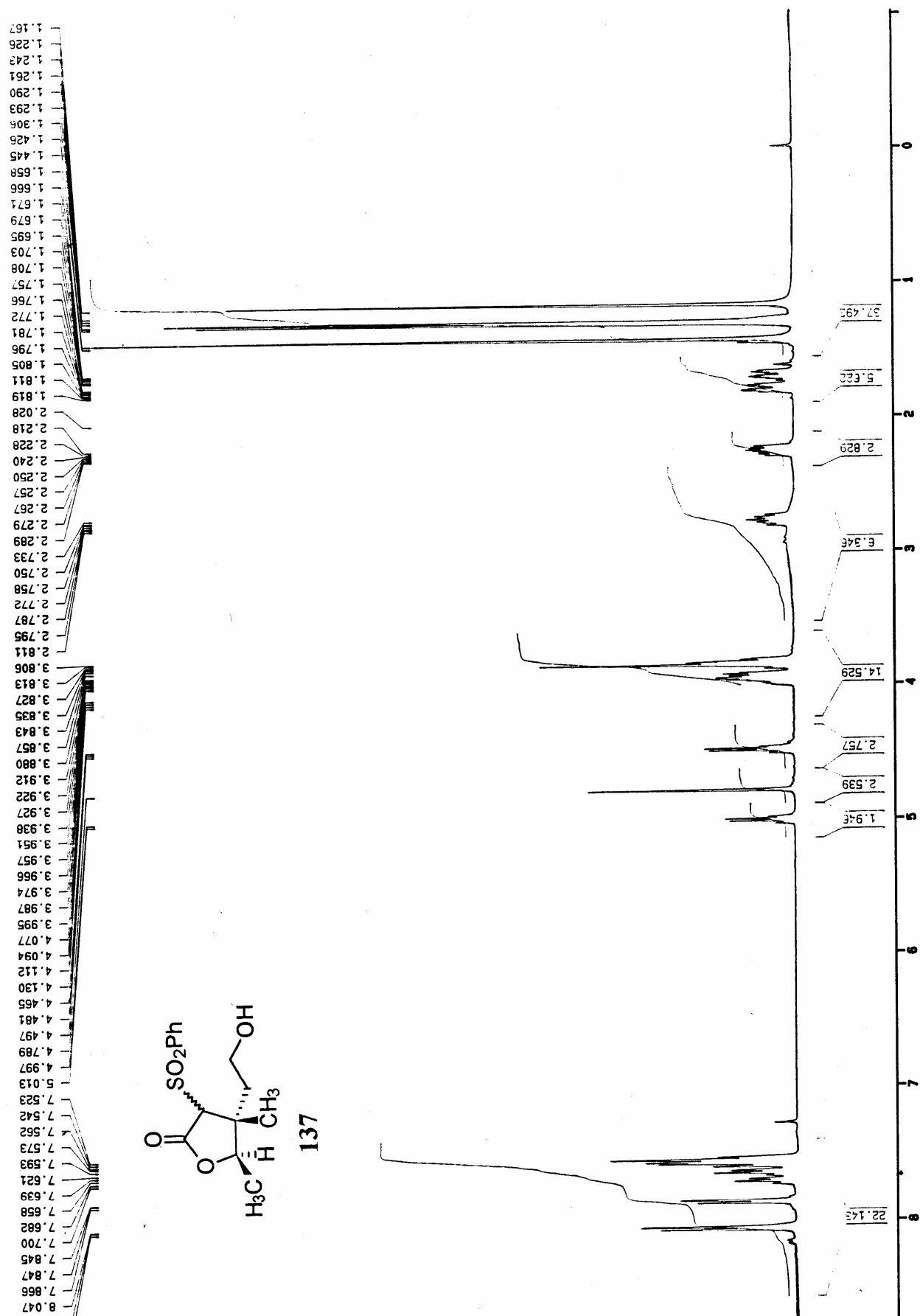


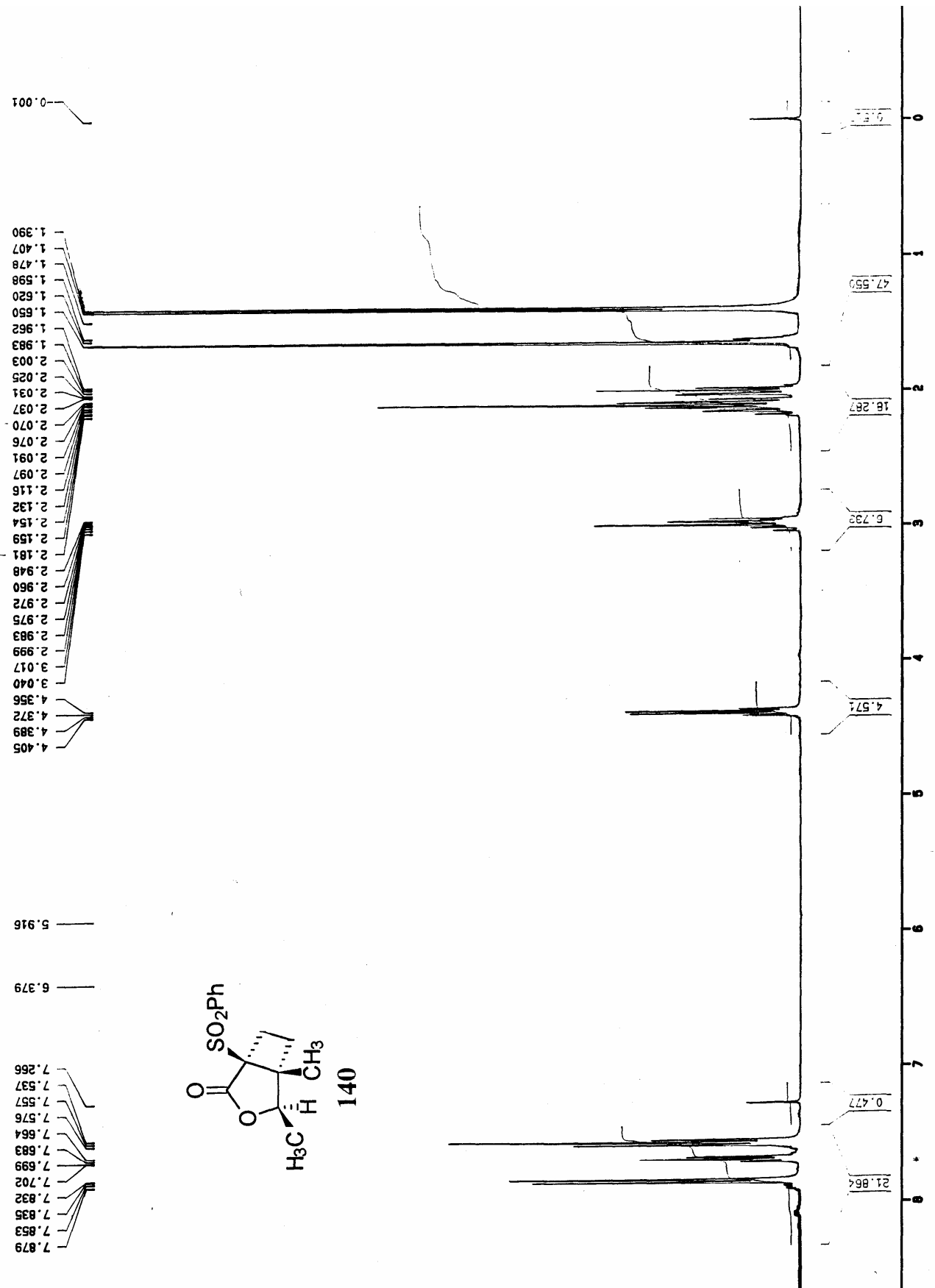


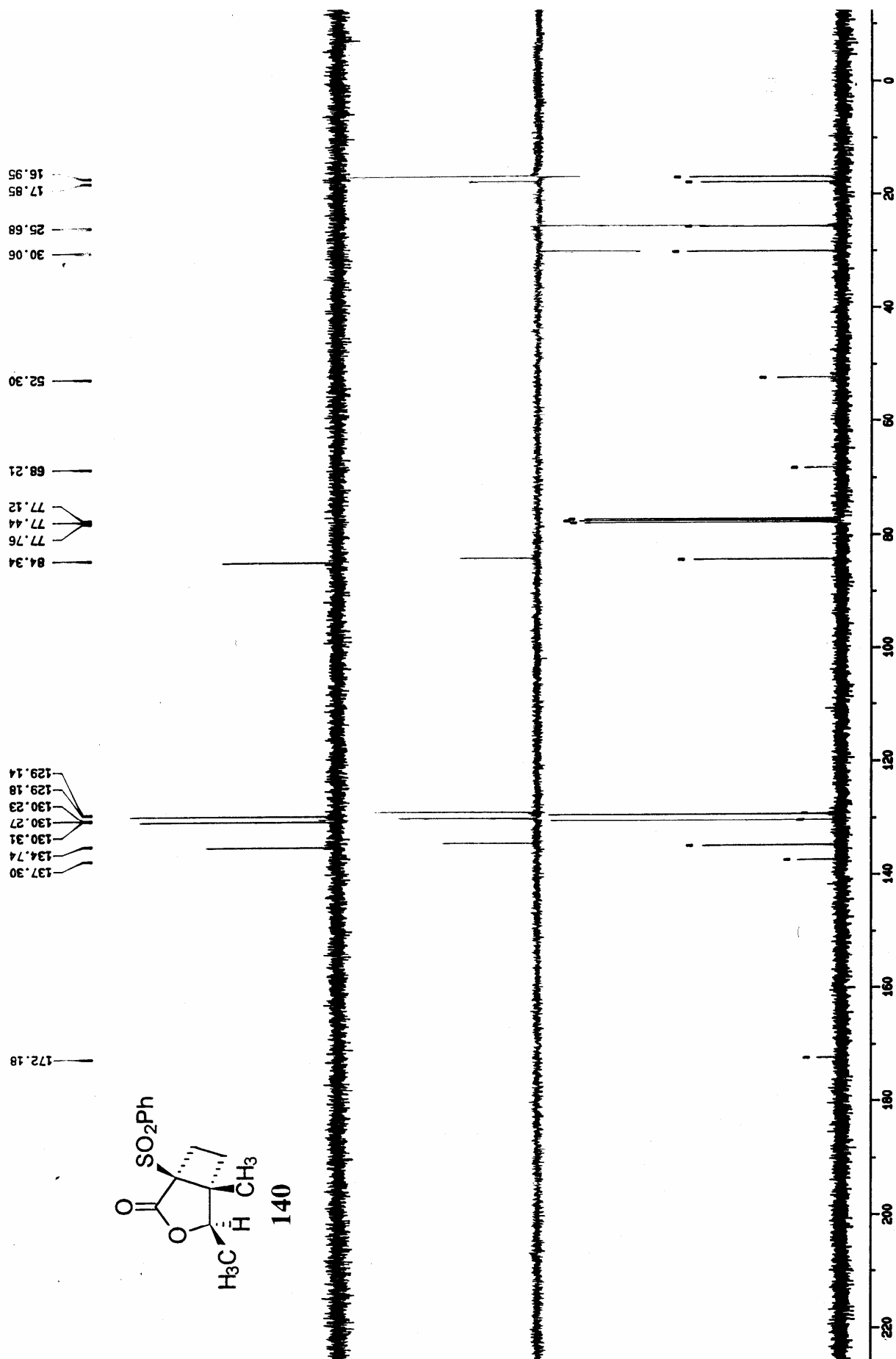


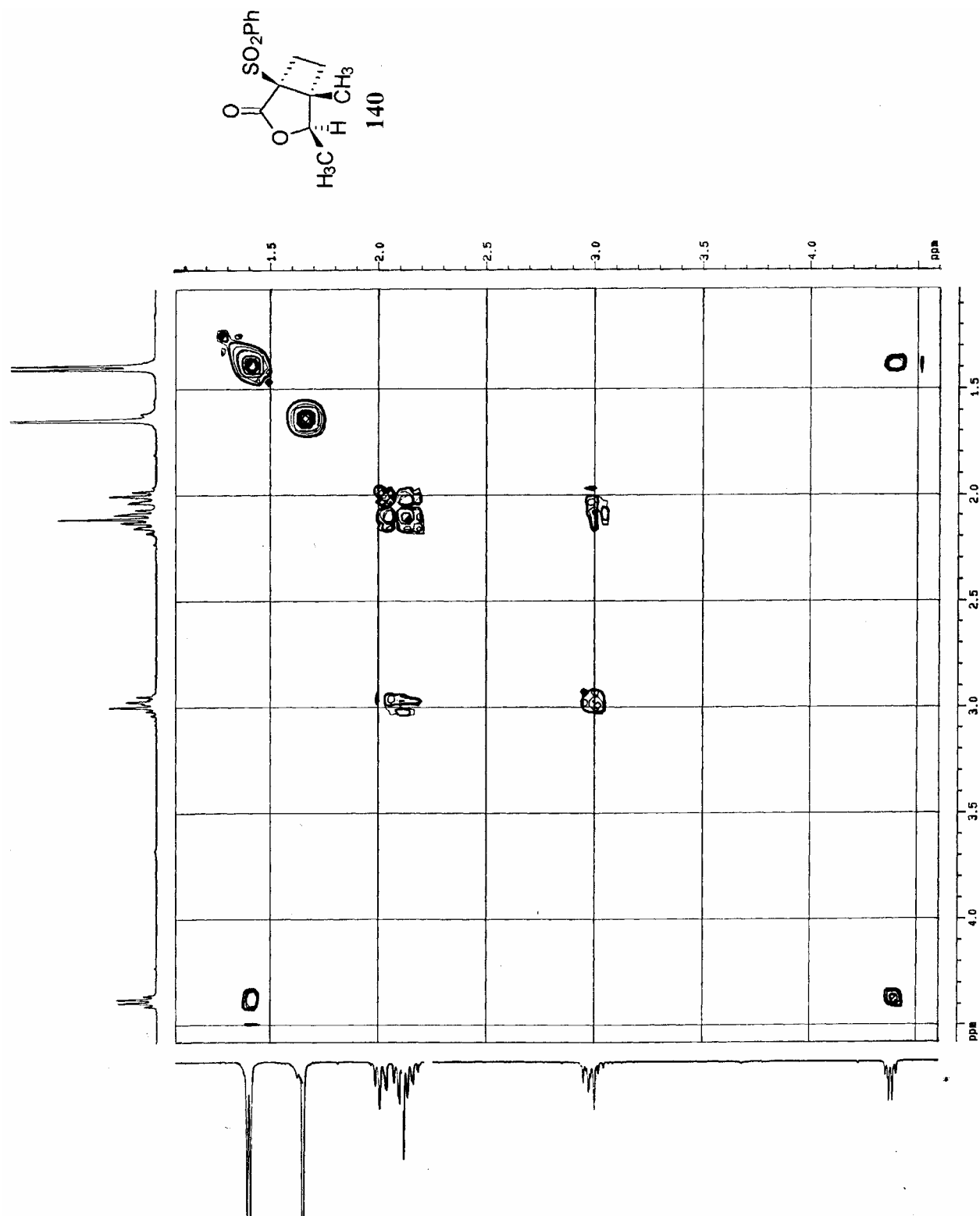


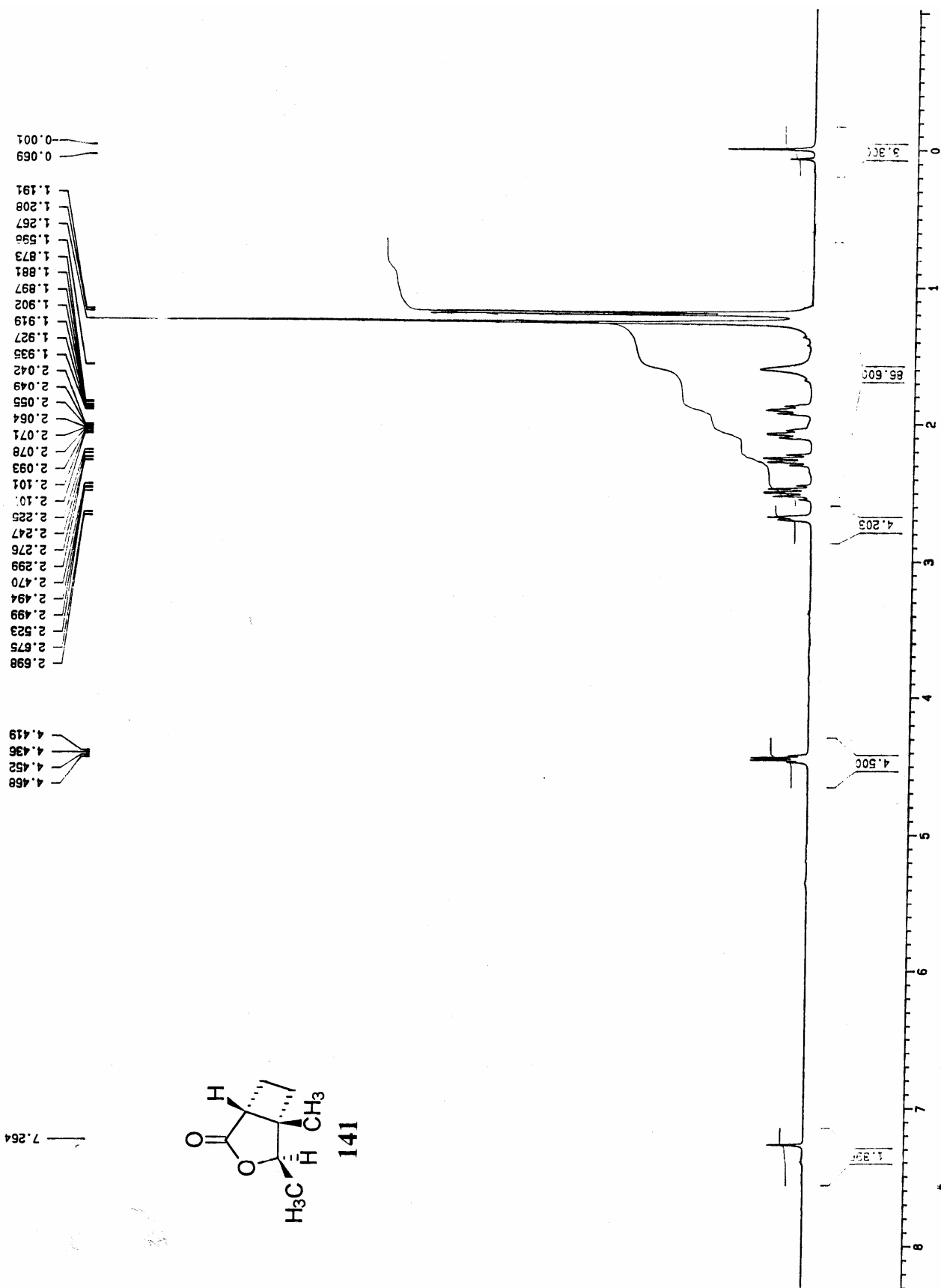


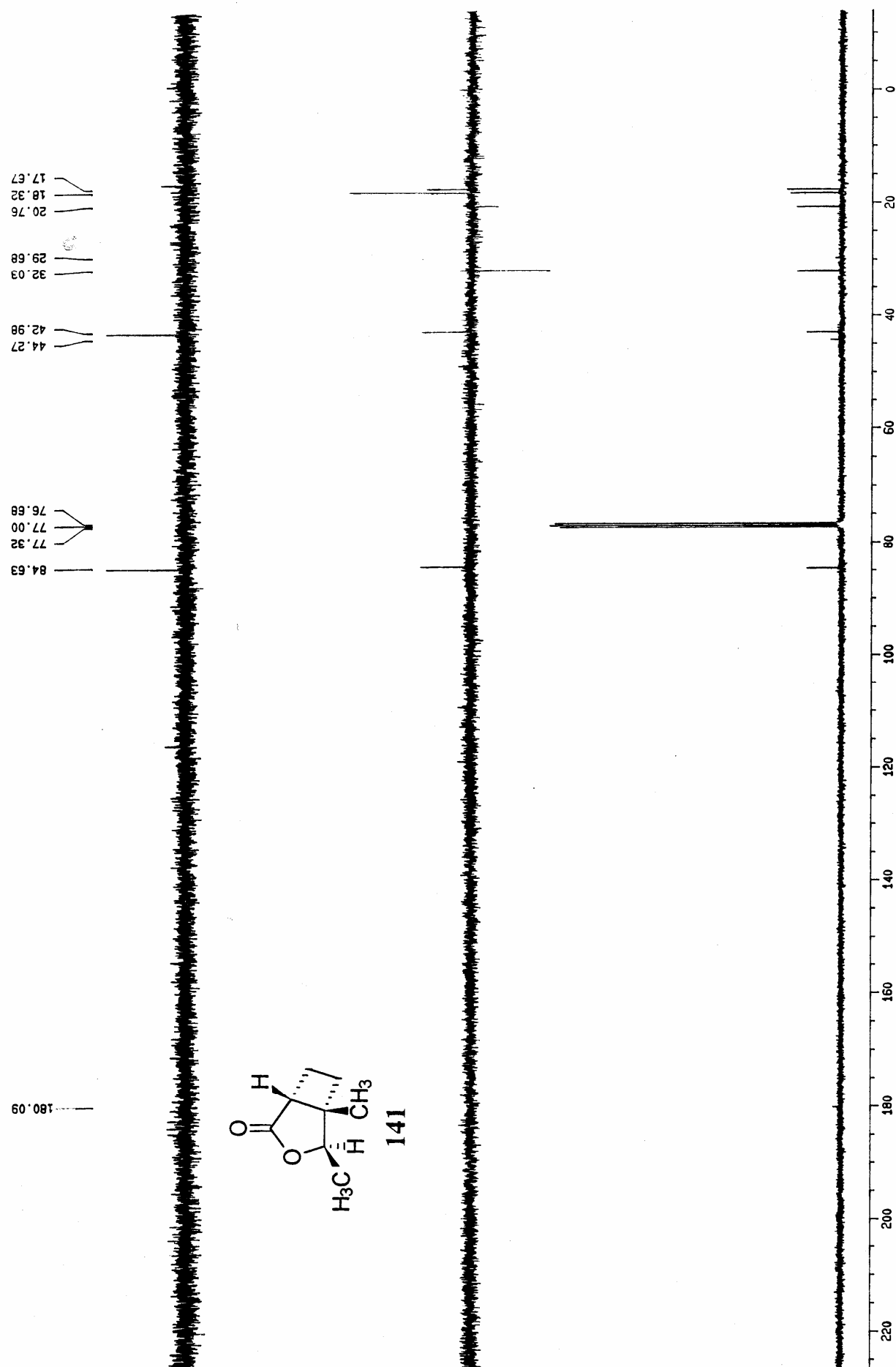


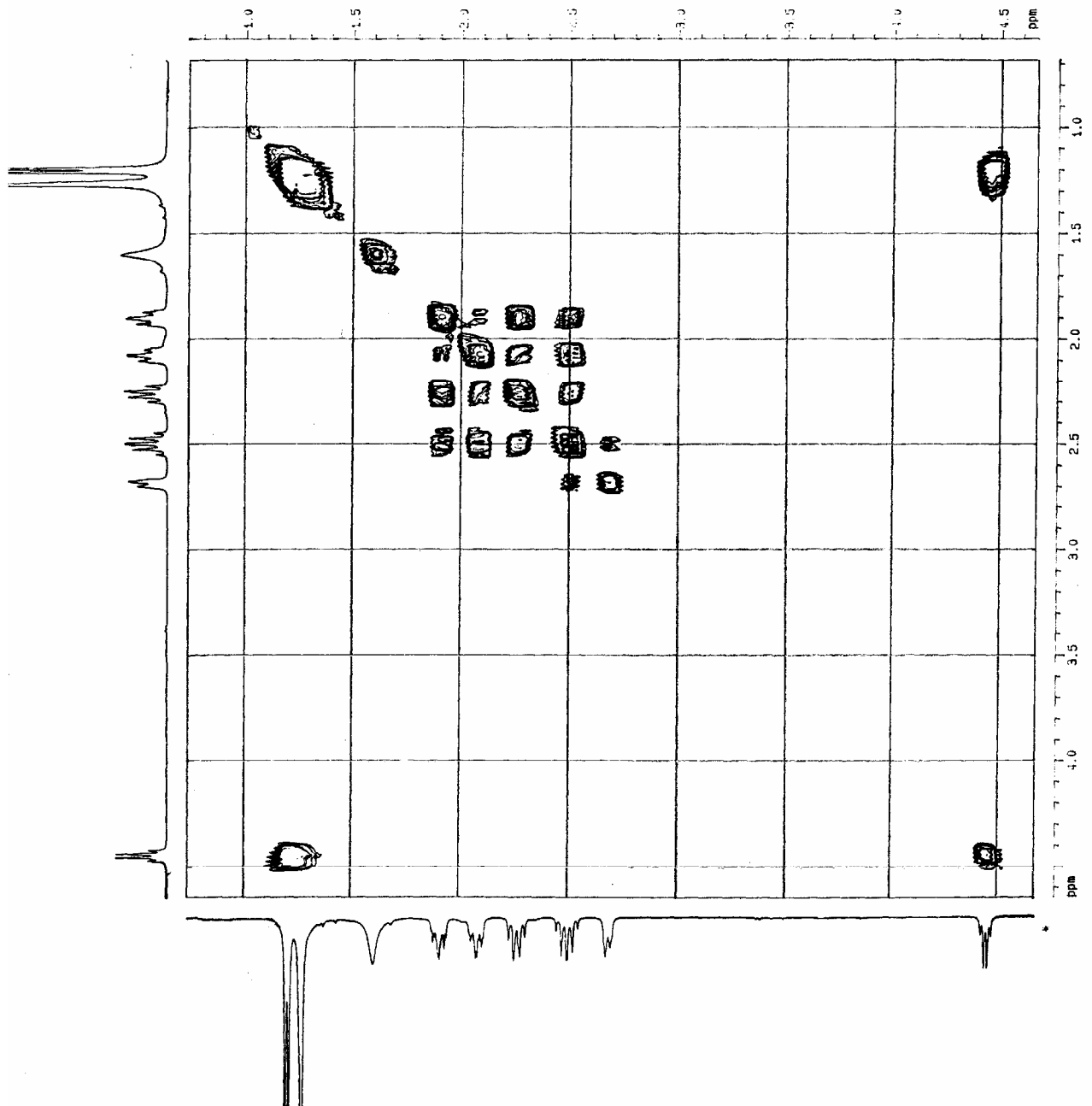
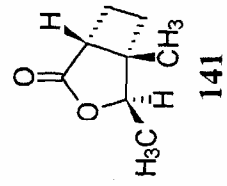


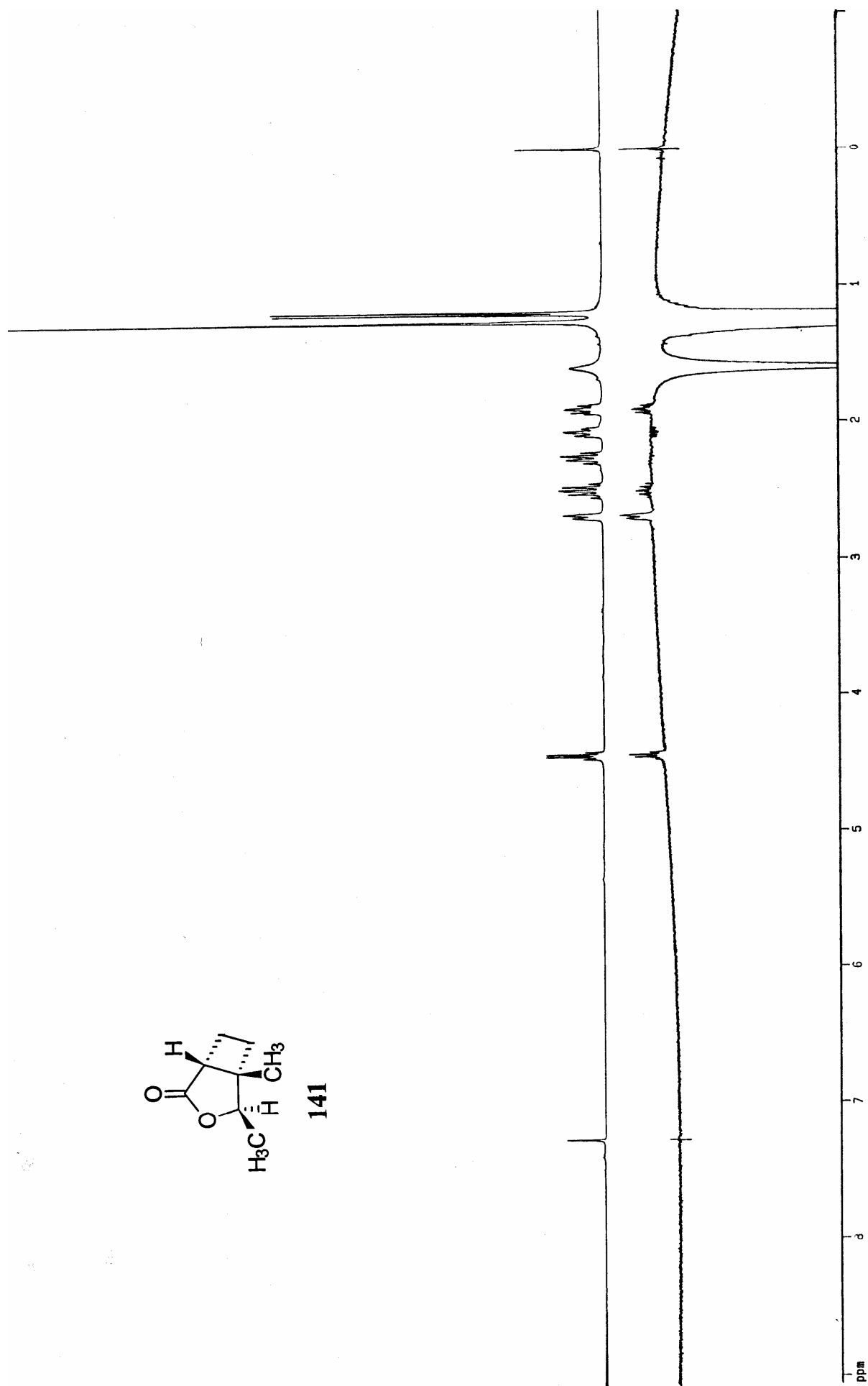


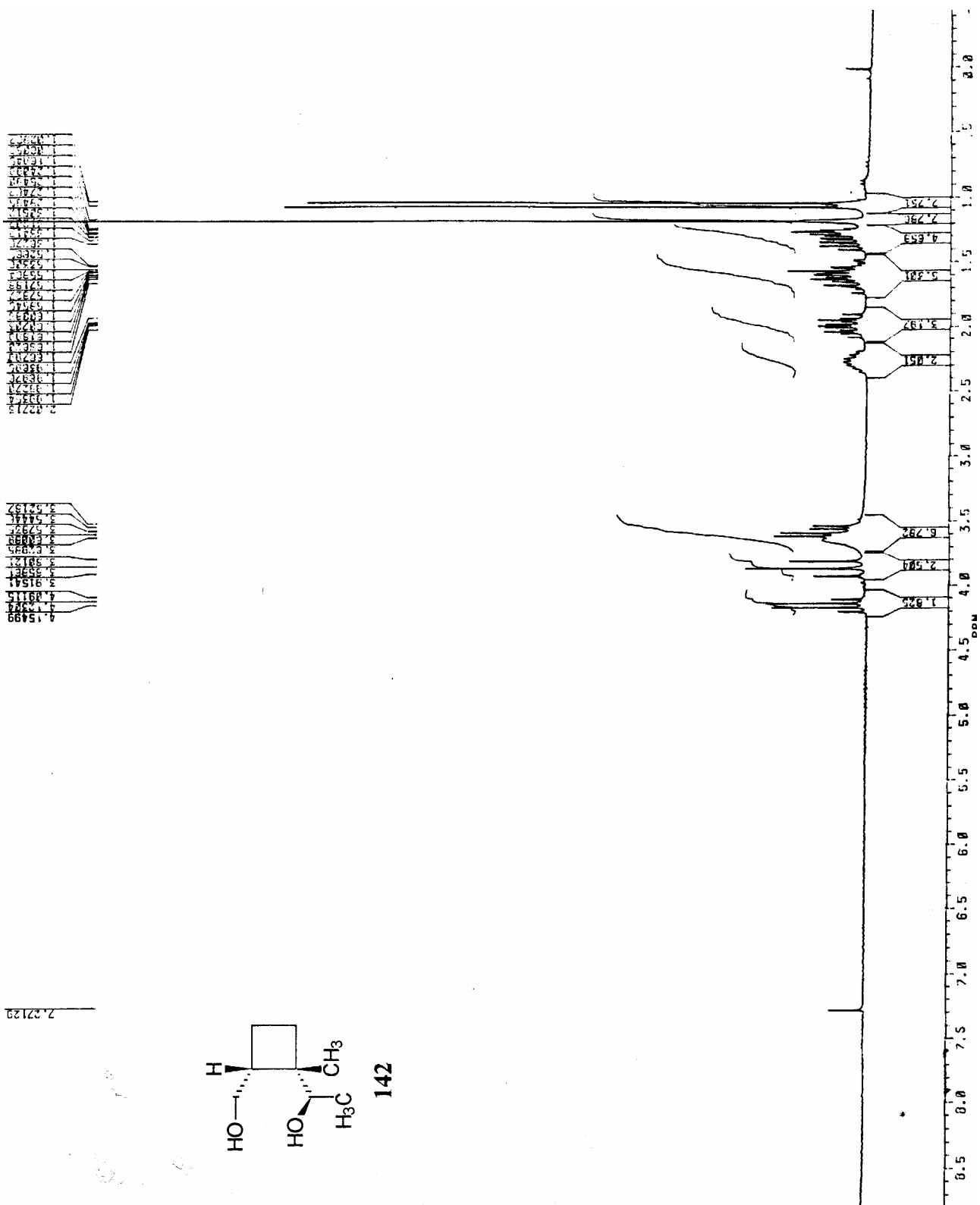


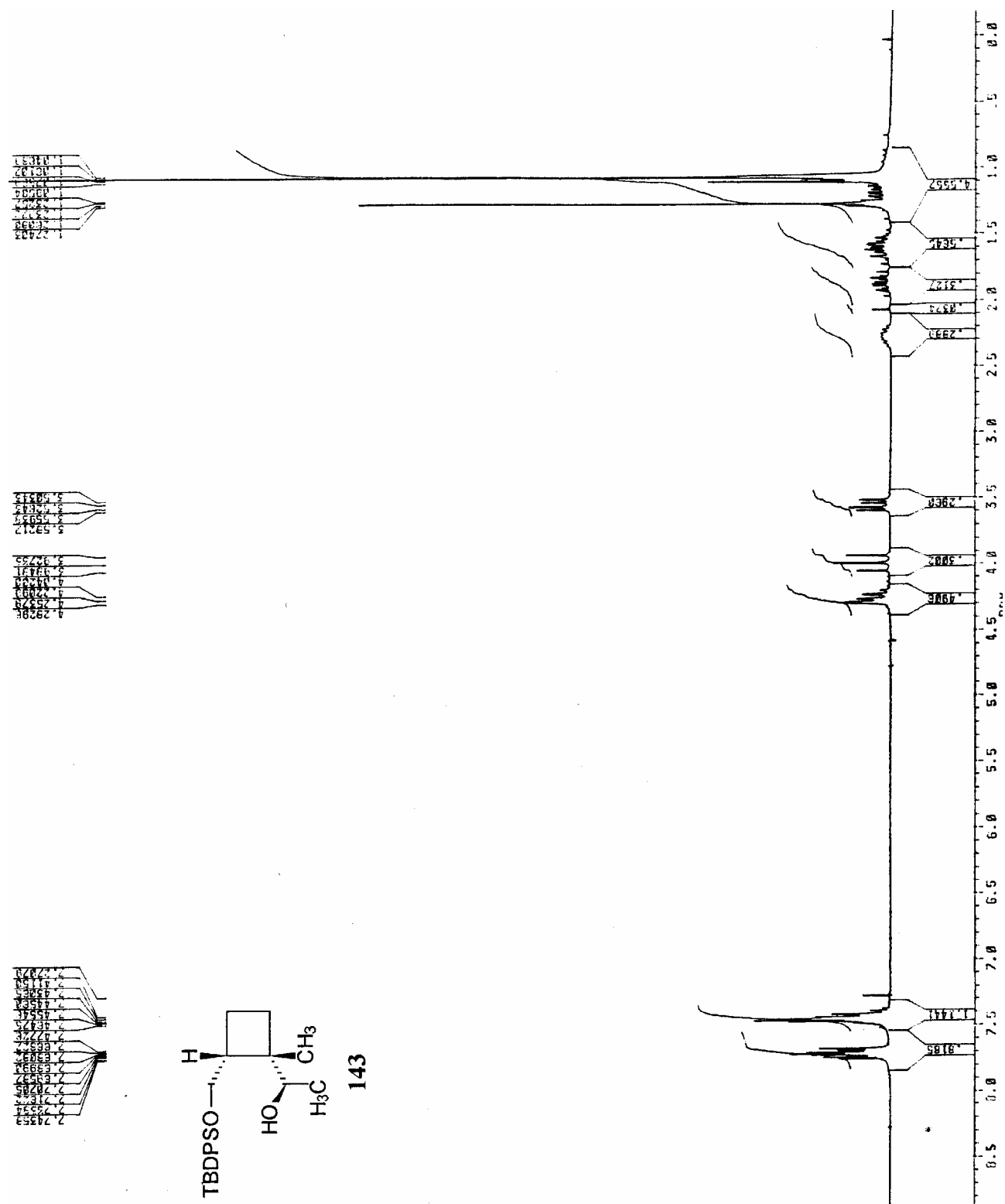


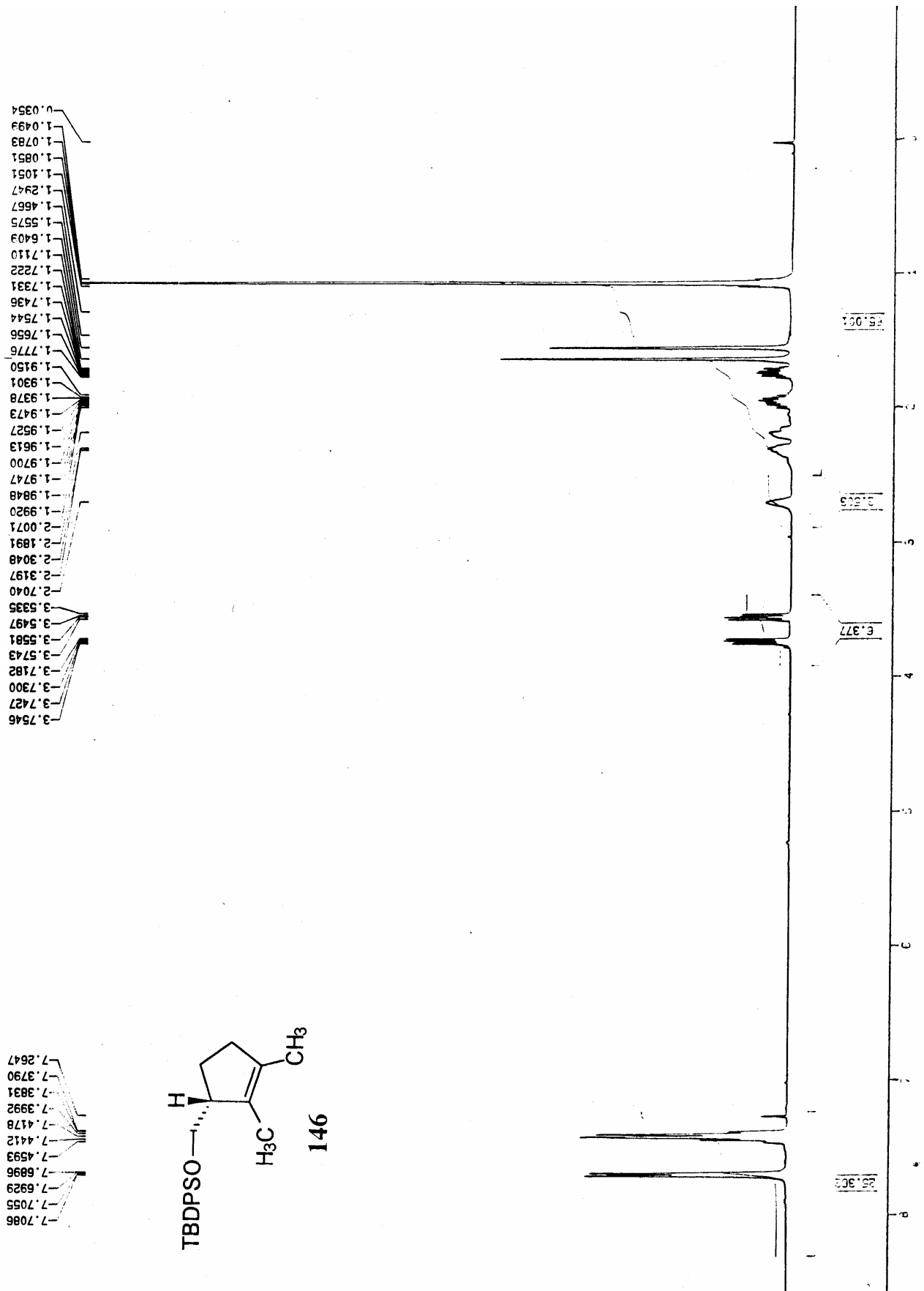


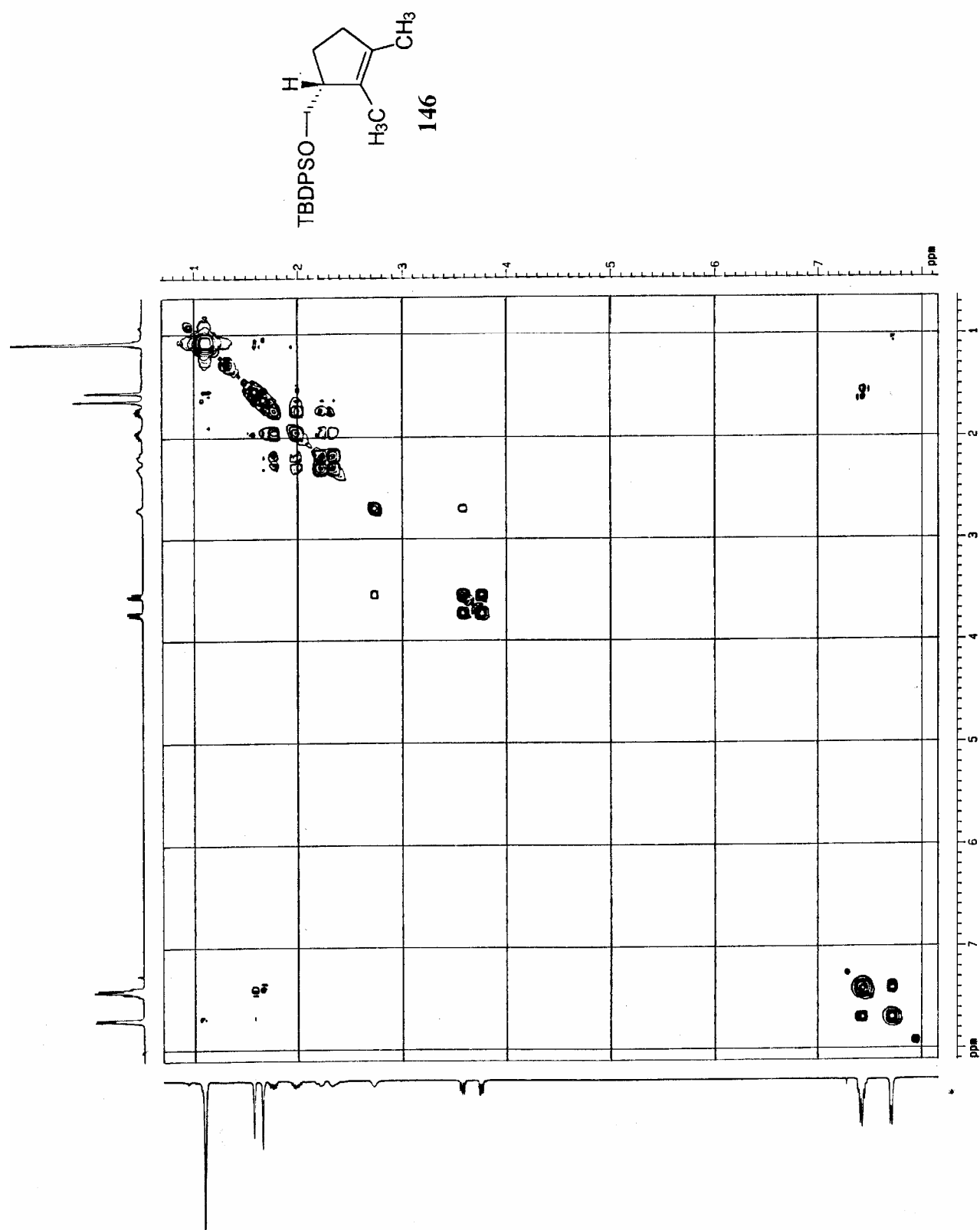


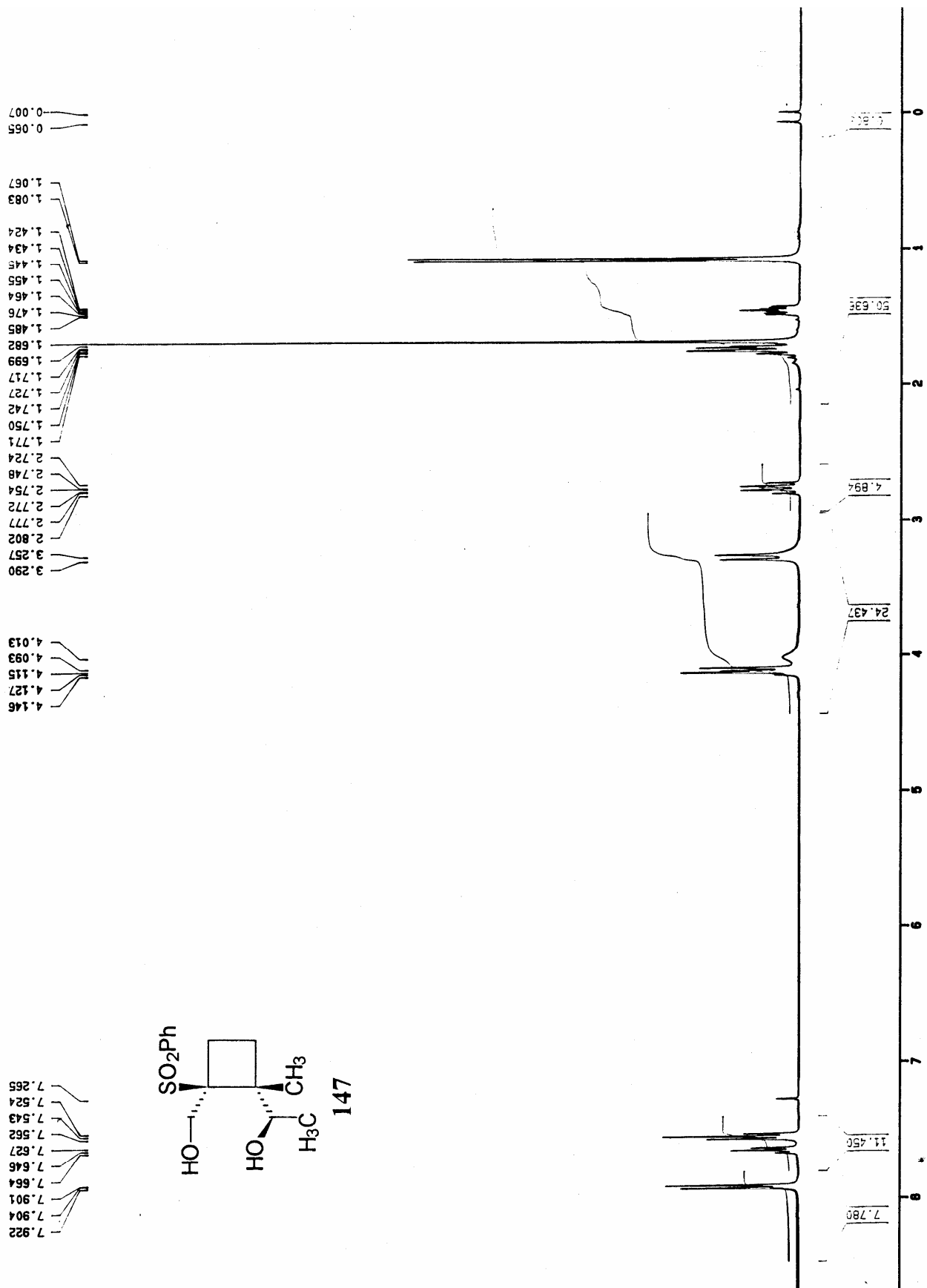


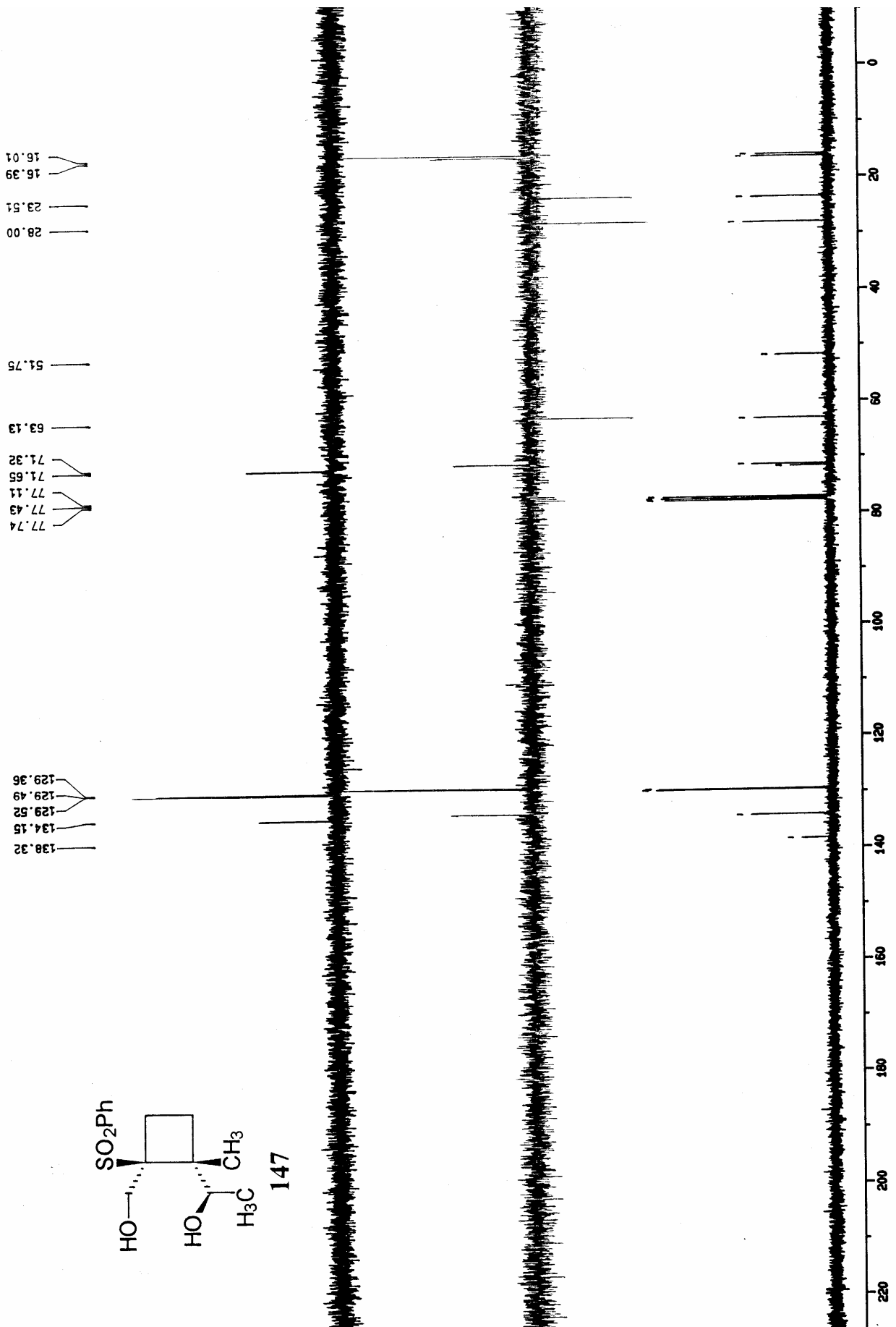


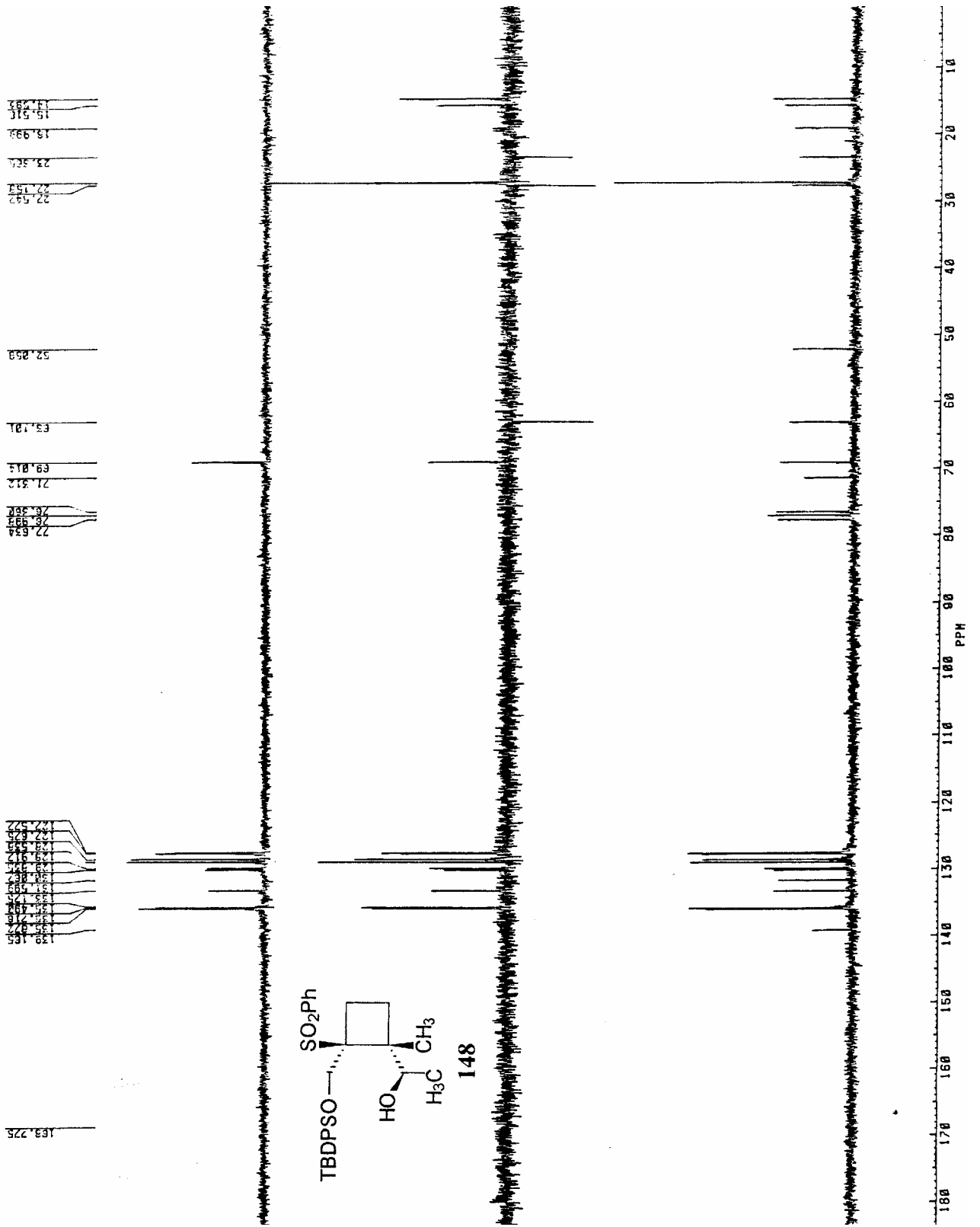


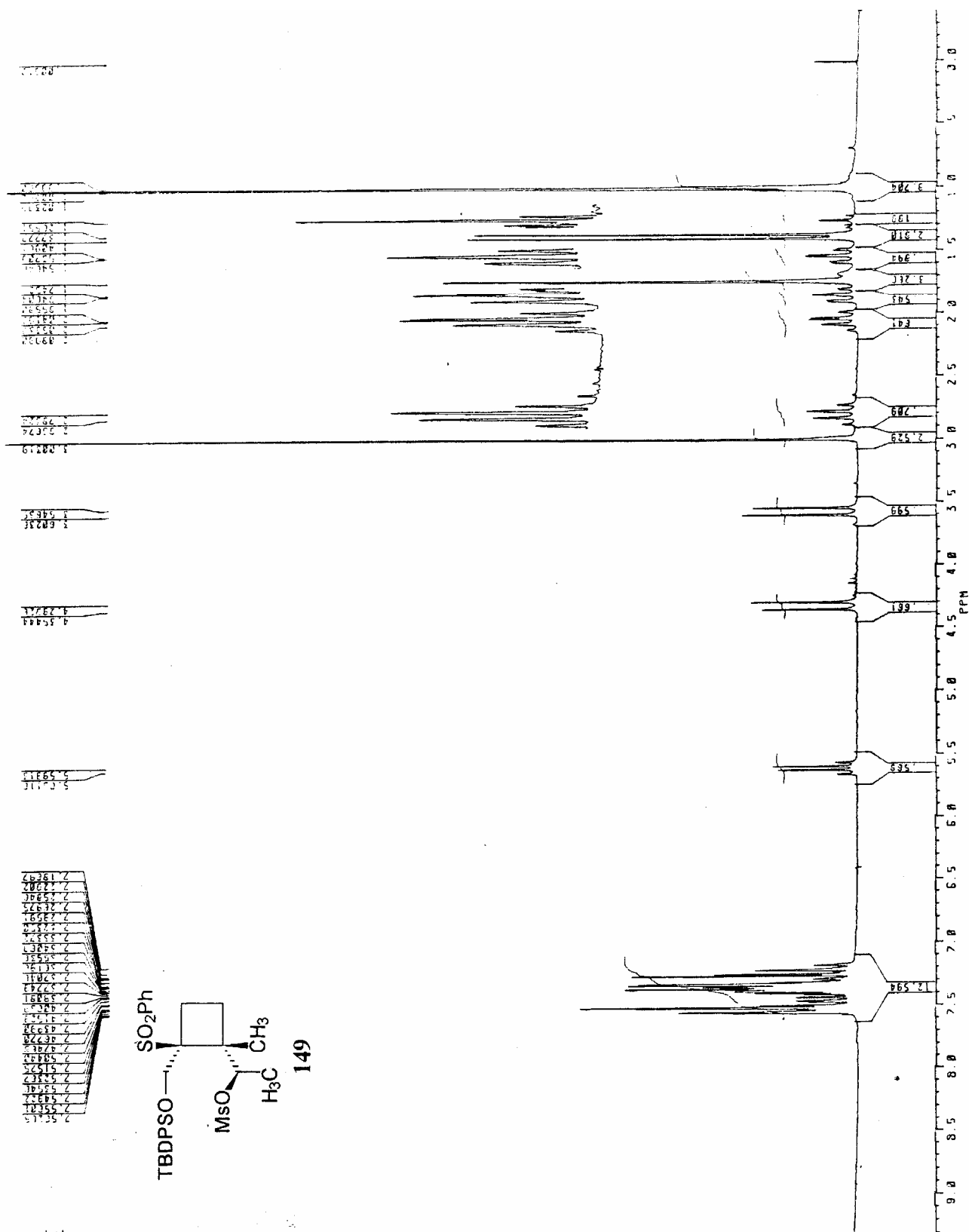


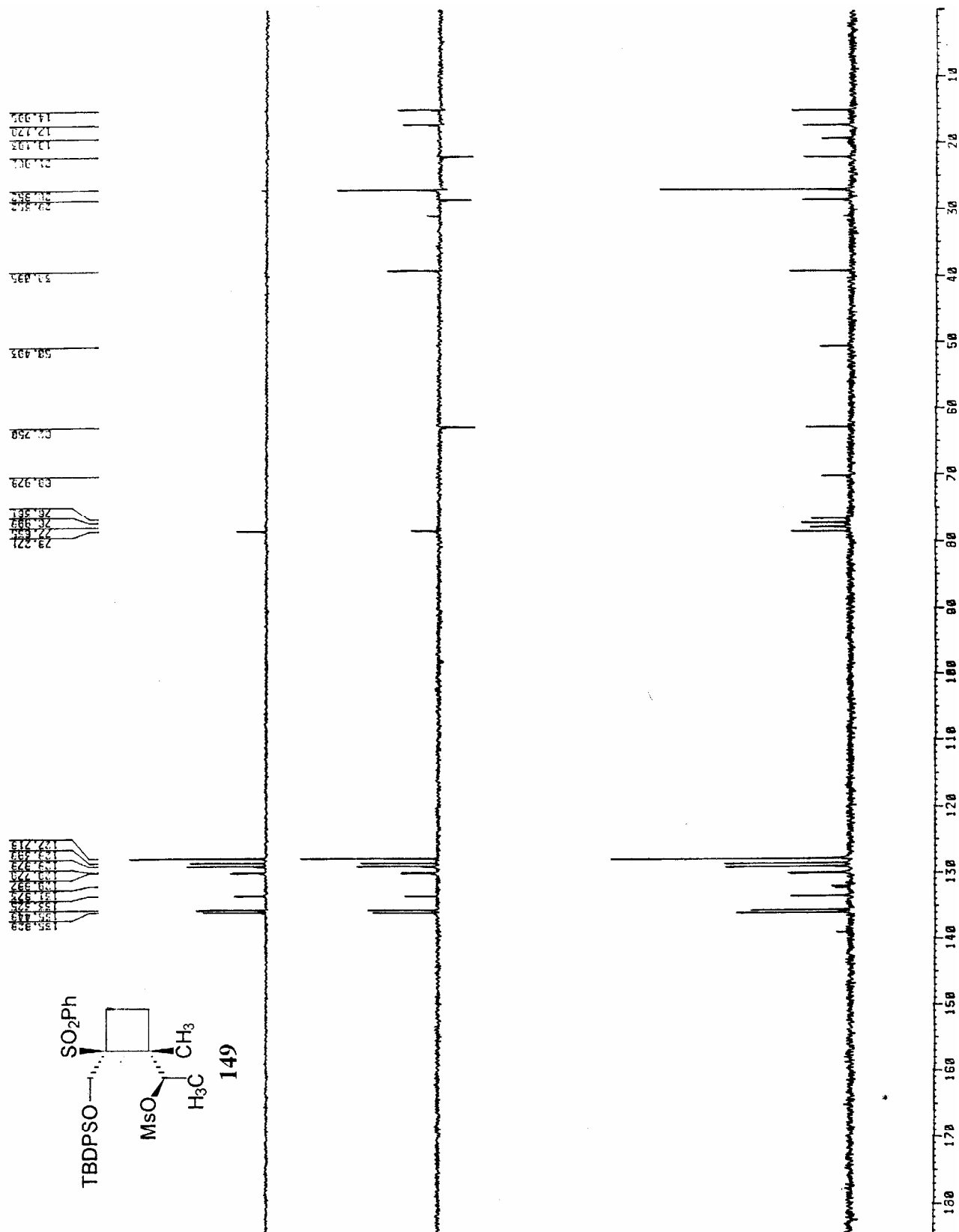


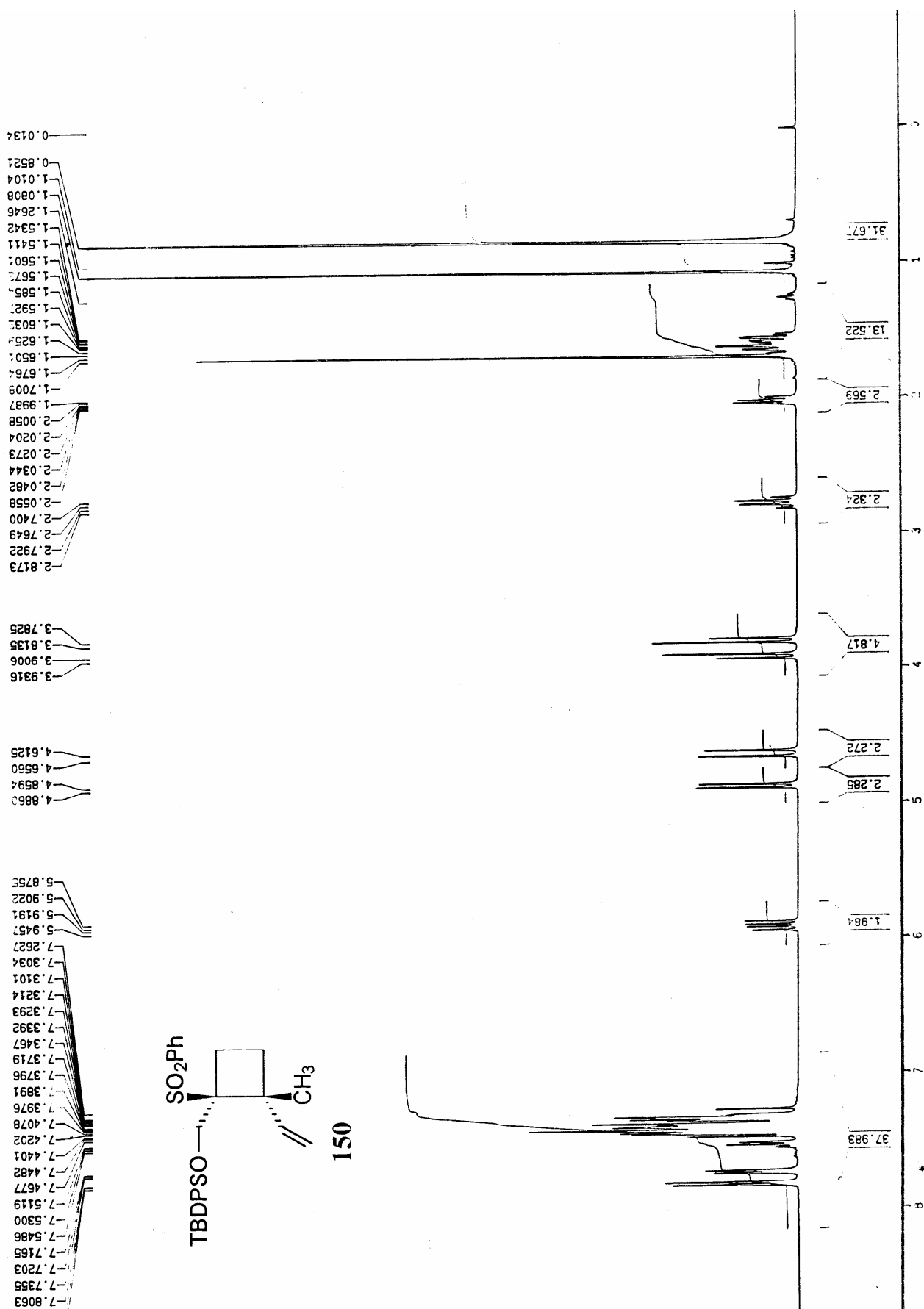


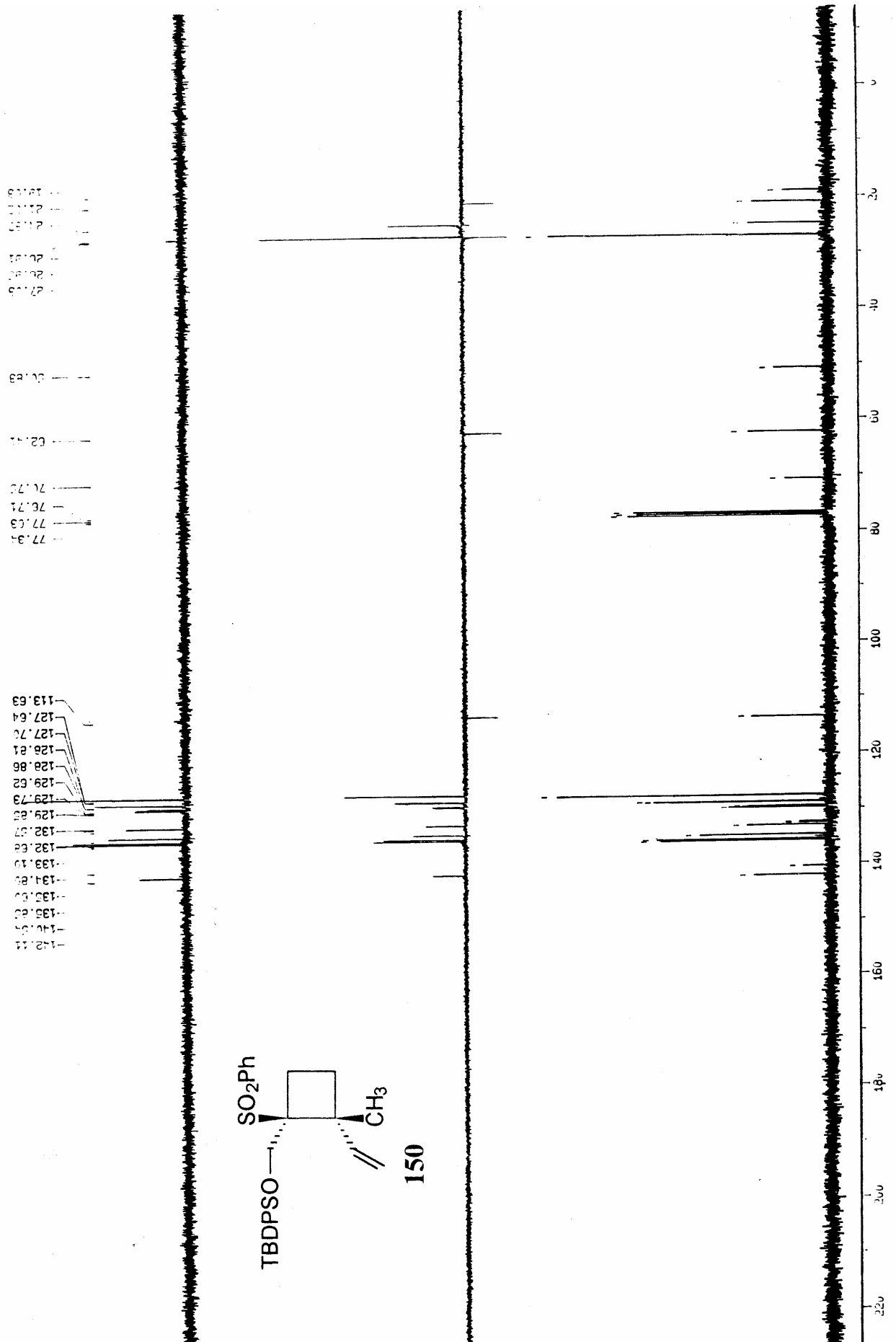


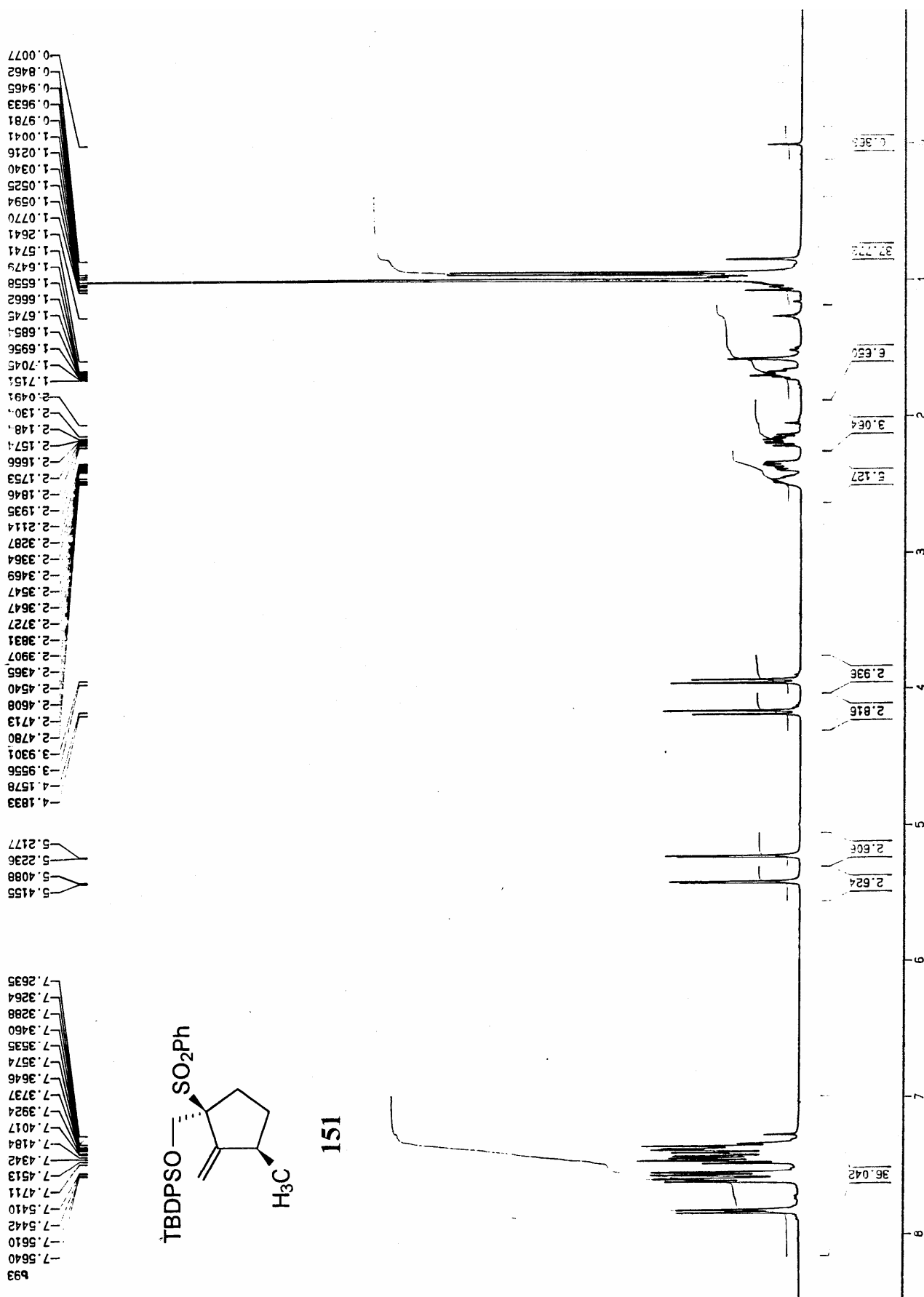


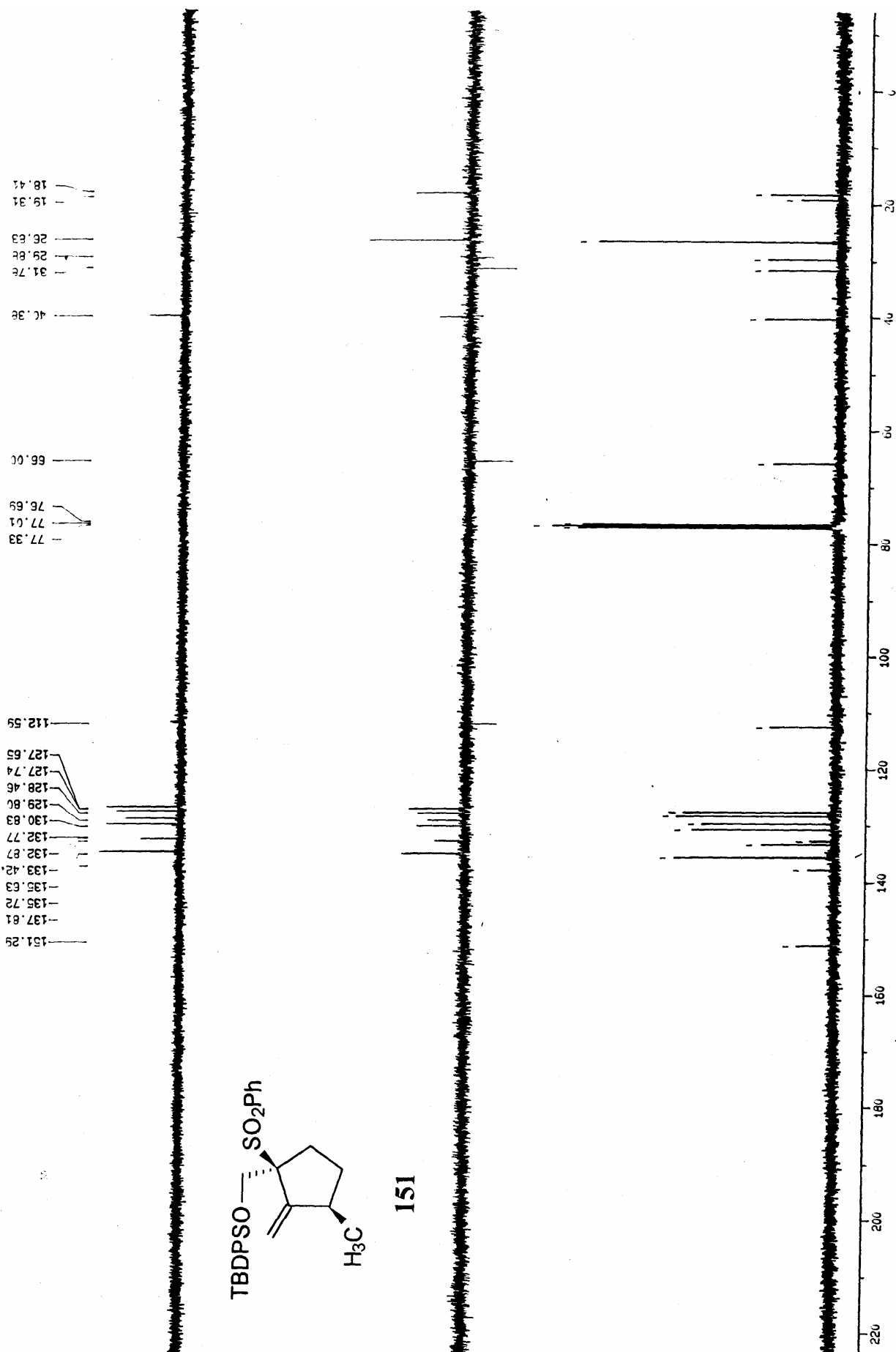


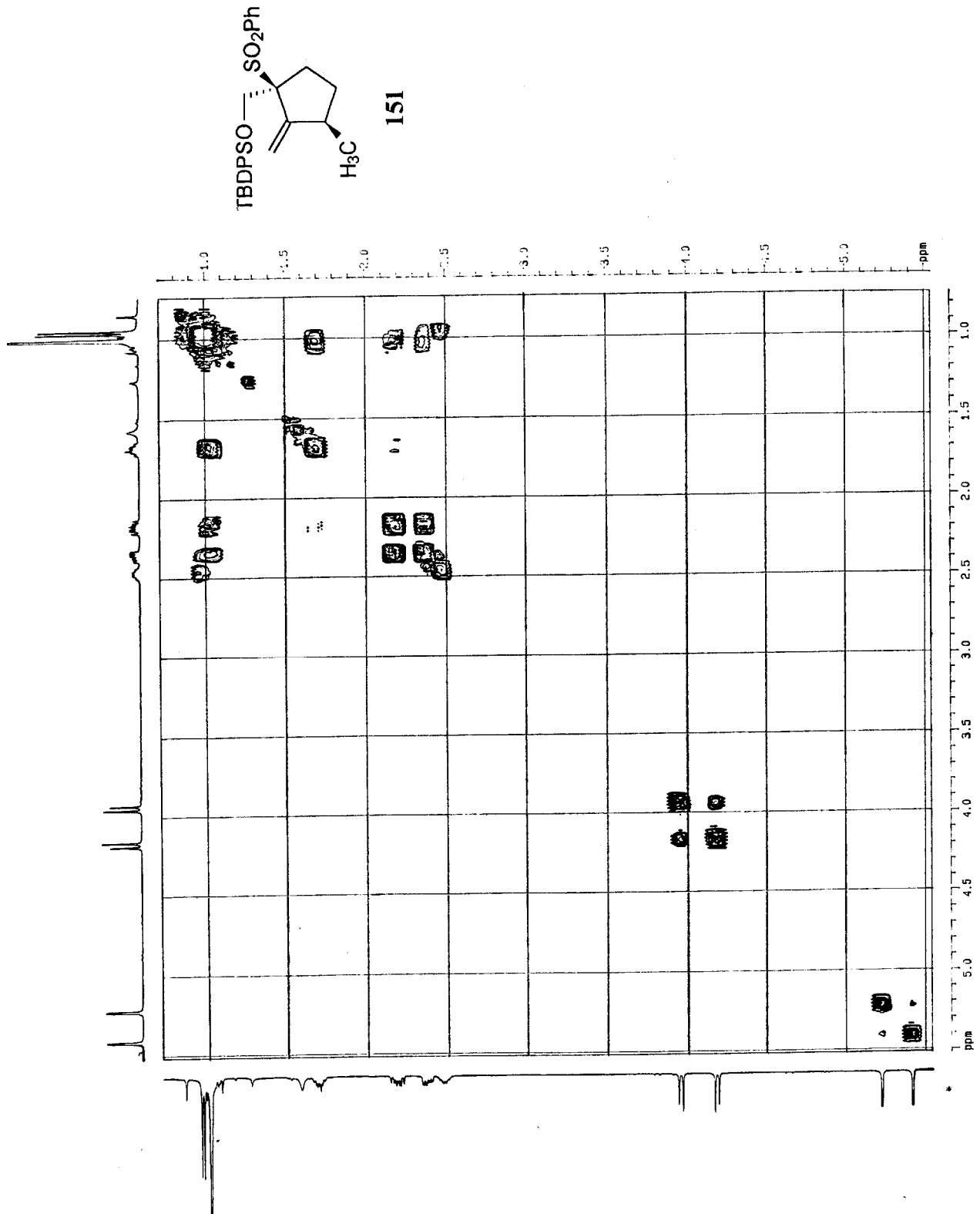


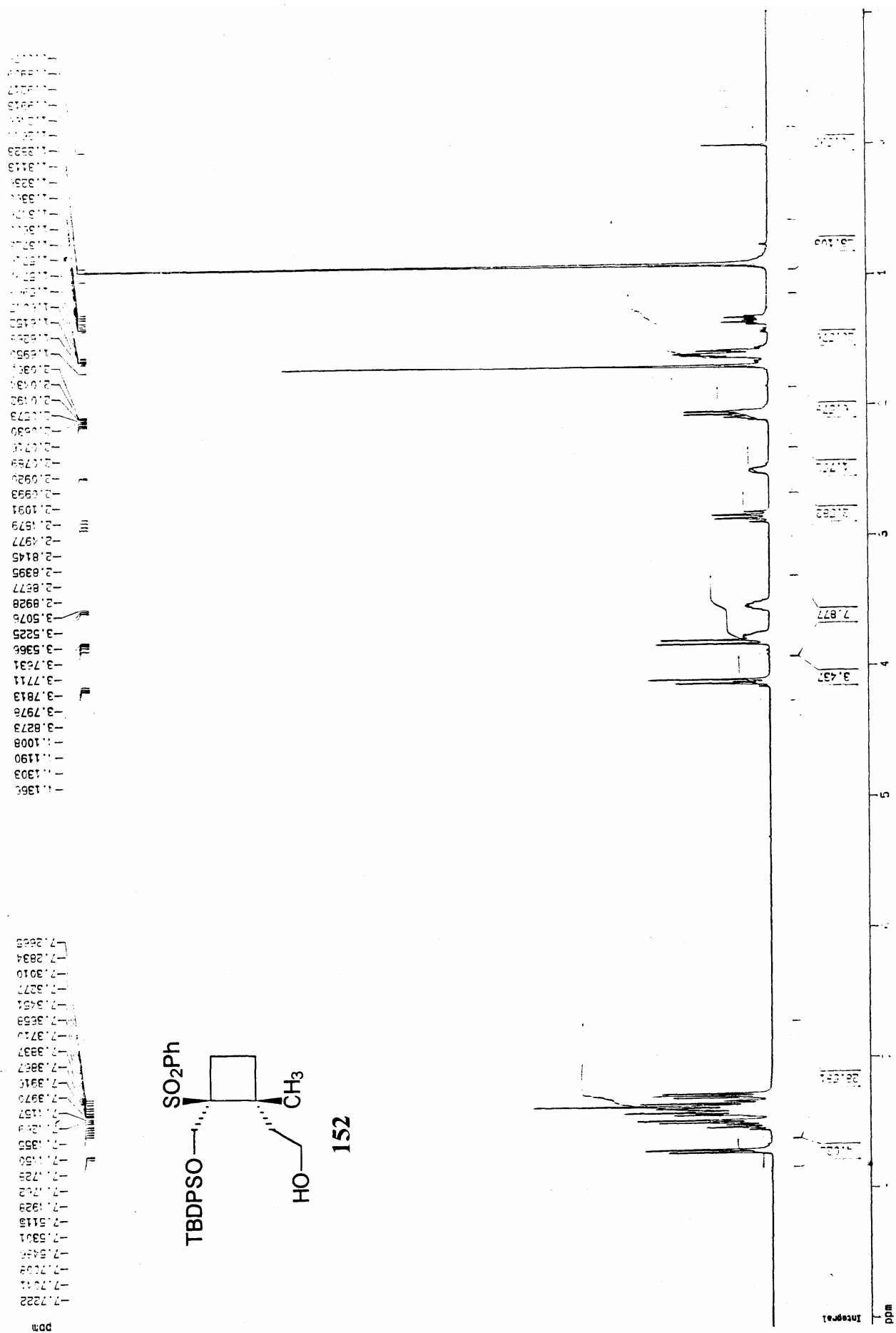


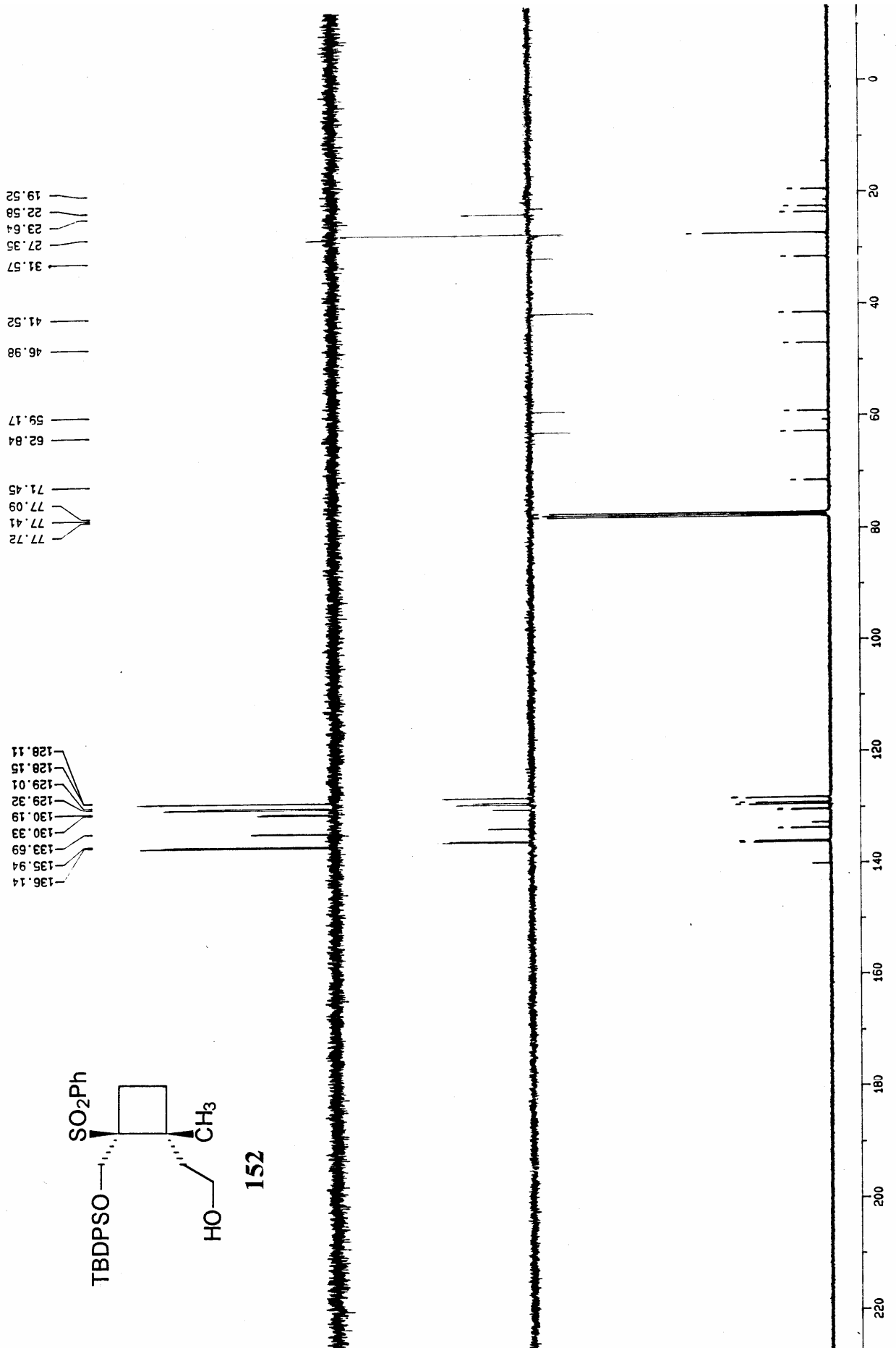


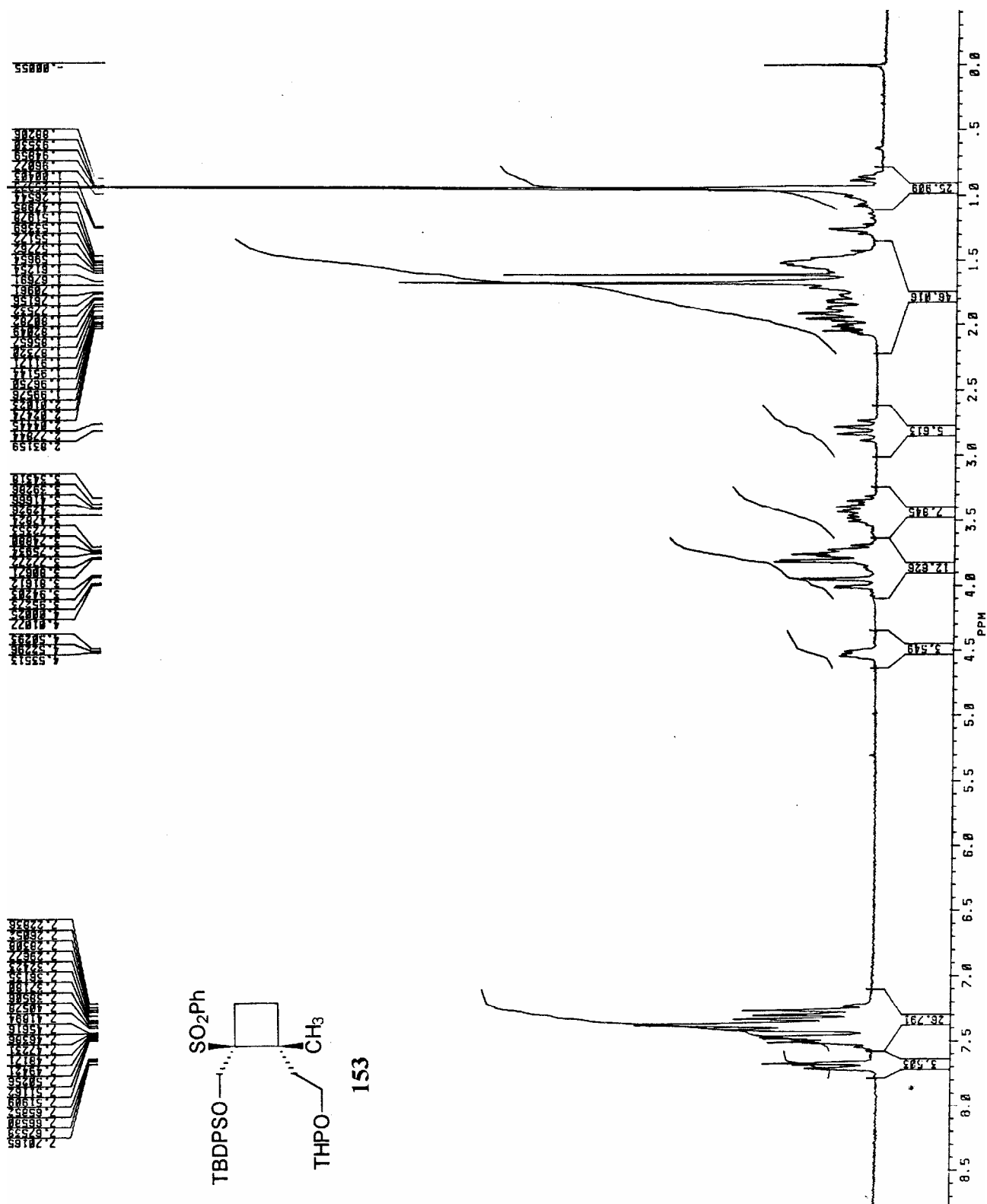


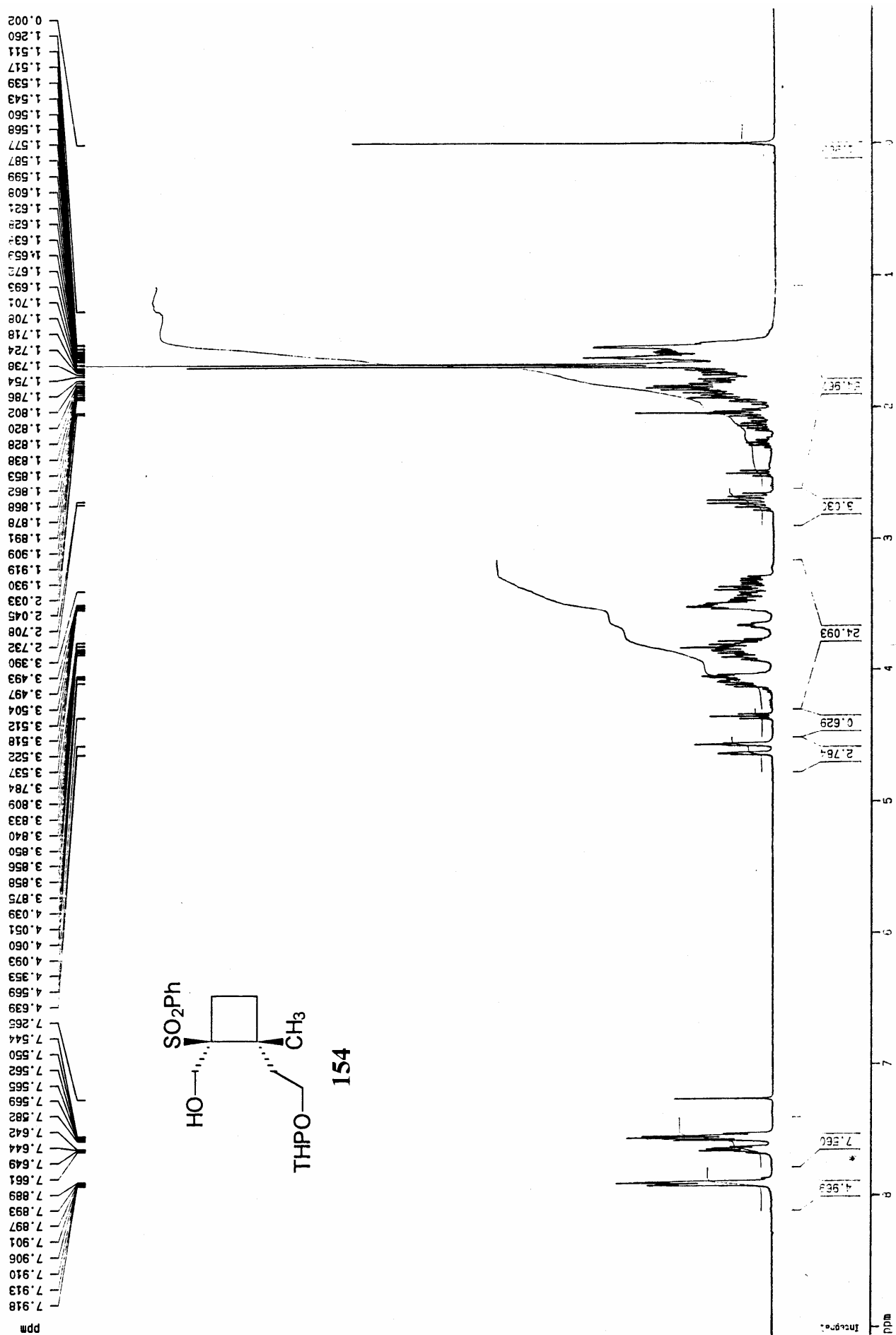


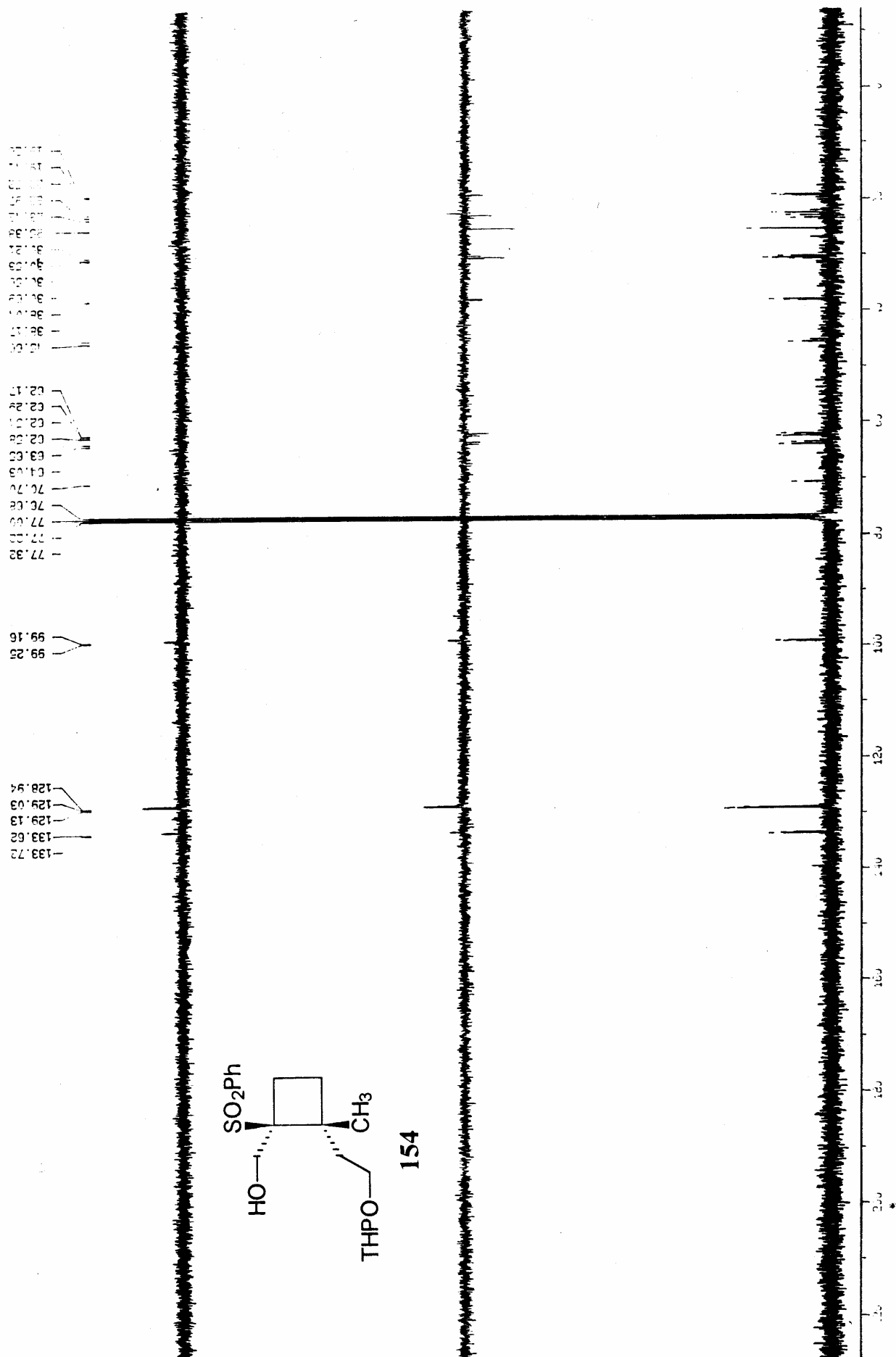












154

