

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**Abstracción intramolecular de hidrógeno
promovida por *O*- y *N*- radicales**

Autor: Pérez Martín, María Inés

**Directores: María Ángeles Martín Hernández
y Raimundo Freire Barreira**

Departamento de Química Orgánica



INSTITUTO DE PRODUCTOS NATURALES
Y AGROBIOLOGÍA
CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA ORGÁNICA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**ABSTRACCIÓN INTRAMOLECULAR DE
HIDRÓGENO PROMOVIDA POR O- Y N-
RADICALES**

MEMORIA presentada por la Lcda.
María Inés Pérez Martín para aspirar
al grado de Doctora en Ciencias
Químicas

La Laguna, mayo 2003

La Dra. M^a ÁNGELES MARTÍN HERNÁNDEZ, Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el Dr. RAIMUNDO FREIRE BARREIRA, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas,

AUTORIZAN:

La presentación de la Memoria titulada "*Abstracción Intramolecular de Hidrógeno promovida por O- y N-Radicales*", que ha sido realizada en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de La Laguna durante el período 1999-2003 bajo nuestra dirección, dado que reúne la calidad y cantidad de trabajo necesario para constituir la Tesis Doctoral, que la Licenciada MARÍA INÉS PÉREZ MARTÍN presenta para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas.

Fdo.: M^a Ángeles Martín Hernández

Fdo.: Raimundo Freire Barreira

La Laguna a 26 de mayo de 2003.

La Dra. CARMEN BETANCOR ESPINO, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna, como Profesora Tutora

HACE CONSTAR:

Que ha revisado el presente trabajo considerando que cumple los requisitos necesarios para que pueda ser presentado como Tesis Doctoral.

Fdo.: Carmen Betancor Espino

La Laguna, a 26 de mayo de 2003.

 AGRADECIMIENTOS 

Son muchas las personas que, de una manera u otra, han contribuido a este trabajo y a las que tengo que agradecer toda la colaboración prestada.

- A Ernesto Suárez, por la idea de realizar un estudio de estas características, por la confianza depositada en mí, que me ha permitido formar parte de su grupo de investigación, y por todos los consejos que me ha brindado cuando los he necesitado.
- A Cosme García, por la magnífica labor como director del centro y por su perseverancia. Si no fuera por su colaboración, probablemente sería profesora de secundaria en Fuerteventura y me habría perdido esta experiencia, a veces desquiciante y otras, simplemente apasionante.
- A mi directora de tesis Ángeles Martín, por su tiempo, esfuerzo, generosidad y por su amistad. Su experiencia profesional ha resultado muy valiosa para el desarrollo de este trabajo y por ello se merece un “GRACIAS” (con mayúsculas).
- A R. Freire, que más que un director de tesis ha sido un gran amigo. Gracias por las palabras de aliento, las risas oportunas y la canción exacta de Sabina en el momento perfecto. Por tu ayuda, mi más sincero agradecimiento.
- A Bety, por su profesionalidad y buen hacer. Muchos de nosotros hoy somos químicos orgánicos porque tuvimos la suerte de ser sus alumnos. Por esos momentos que me *han permitido descubrir la humorista y excelente persona que es, y por “adiestrarme” en mis comienzos en el laboratorio.*
- A Toño. Mi amigo, mi compañero de faenas. Para ti no tengo palabras, sino un fortísimo abrazo.
- A Marisol, por su inapreciable ayuda y apoyo en los momentos más desalentadores de este trabajo. Por su humanidad y afecto, pero sobre todo por haberme concedido el privilegio de descubrir lo maravillosa que es.
- A Conchi González, mi más sincera admiración porque representa la conjunción perfecta de amor al trabajo y dedicación. Por sus sabios consejos y por los momentos de laboratorio que han contribuido a forjar una gran amistad.
- A Ventura, por su inestimable ayuda y eficiencia. Por su extraordinaria humanidad y generosidad, y por habernos deleitado con sus exquisitas sorpresas culinarias.
- A Enrique Dorta, por su valioso apoyo y por esa risa que nos contagia.
- A Rosi, por tantas y tantas conversaciones mañaneras y por esos ánimos que siempre me daba. Espero que nunca olvide la música.
- A Yolanda, por distraerme de vez en cuando con curiosidades varias, y por mantenerme informada de las últimas novedades de lo más “fashion”.
- A todos mis compañeros de la unidad de Síntesis de Productos Naturales (Elisa, Lelia, Salazar, Rosendo, Alicia, Daniel, Conchi R., Luis, Dácil, Mari Luz, Adriana, Nieves y Carmen), por su apoyo y colaboración.





- A Juan Antonio y Pastora, por la paciencia con las azidas y guiarnos gustosamente en los pateos endulzándonos el sendero con nevaditos.
- A Manolo, M^a Carmen, Domingo, Paco, Pauline, Matute, al personal de administración y a todas las personas que forman parte del resto de unidades que constituyen el Instituto, por la fantástica atención que he recibido en estos años.
- A Pablo, Cándido, Santiago y Salvador, porque es maravilloso llegar al trabajo con un recibimiento tan afable.
- Al C.S.I.C. por la concesión de una beca para realizar la tesis doctoral y a BIOSIGMA por su cooperación.
- Al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna, por su colaboración durante estos años de estudio.
- A todos mis amigos, por su apoyo, confianza y conseguir que me olvidara de la tesis sábados y fiestas de guardar. No todo iba a ser el trabajo...
- A Bea, porque conseguiste traerme el mar.
- A mis abuelos (Paco, Lala y Concha), porque han hecho la tesis conmigo y a veces con más ilusión que yo. Su fe en mí ha sido un acicate durante estos años.
- A mis tíos, parte imprescindible del “equipo de apoyo moral”. La risa en familia es la mejor terapia antiestrés.
- A mi perro Kiko, por querer jugar conmigo a pesar de mi mal humor.
- A Guille. Aunque tu nacimiento supuso la quiebra de mi supremacía en el hogar de los Pérez-Martín, has resultado un espléndido ser humano: sensible, cariñoso, inteligente, divertido y sólo medianamente desordenado. No hay un “turuti” como tú.
- Y muy especialmente, gracias a Gloria y Óscar. Me siento orgullosa de que sean mis padres. ¡Qué suerte!. Un camino tan largo y tan bien acompañada...



A mis padres y abuelos

En síntesis

Hoy ha sido un gran día. Todavía te emocionas al describir una reacción enantioselectiva que ha transcurrido con un rendimiento glorioso. Hablas atropelladamente, tratando de explicarme tu trabajo con dibujos que a mí se me antojan pajaritas caprichosas, y mientras comentas el travieso comportamiento de un nitrógeno, decido rendirme.

Sólo me consuela saber que en esta relación tú pondrás definitivamente la química, pero de la física, te lo advierto, de esa me encargaré yo.

Un buen físico

ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
Ac₂O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
AIH	Abstracción intramolecular de hidrógeno
ATMS	Aliltrimetilsilano
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bu	Butilo
^tBu	<i>tert</i> -butilo
Bz	Benzoílo
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	Espectroscopía de correlación H-H
CSA	Ácido canforsulfónico
Cy	Ciclohexano
d	Doblete
da	Doblete ancho
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
DEPT	Incremento no distorsionado por transferencia de polarización
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIB	Diacetoxiyodobenceno
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	Espectro de masas
Et	Etilo
Equiv	Equivalente
GEA	Grupo electrón atrayente
GLC	Glucosa
h	Hora/s
H-L-F	Hoffmann-Löffler-Freytag
HMBC	Coherencia heteronuclear a múltiples enlaces (H-C)
HSQC	Coherencia cuántica múltiple heteronuclear con detección de protón (correlación directa C-H)
Hz	Hertzios
IC₅₀	Concentración inhibitoria del 50% de la población
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
IUPAC	"International Union of Pure and Applied Chemistry"
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete

MHz	Megahertzios
min	minutos
MOM	Metoximetilo
MsCl	Cloruro de Mesilo
NIS	N-yodosuccinimida
NOE	Efecto Nuclear Overhauser
NOESY	Correlación homonuclear bidimensional NOE en sistemas de referencia rotante
Ph	Fenilo
PhIO	Yodosilbenceno
Piv	Pivaloilo
PNB	<i>p</i> -Nitrobencilo
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
q	Cuarteto
RMN	Resonancia magnético nuclear
RMN ¹³C	Resonancia magnético nuclear de carbono 13
RMN ¹H	Resonancia magnético nuclear de protón
s	Singulete
sa	Singulete ancho
S_N	Sustitución nucleofílica
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDMSCl	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsilano
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
TBDPSCI	Cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsilano
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSOTf	Triflato de trimetilsilano
Tol	Tolueno
W	Watio

Introducción General: Radicales centrados en el Nitrógeno	1
INTRODUCCIÓN	3
PRINCIPIOS BÁSICOS	4
ABSTRACCIÓN INTRAMOLECULAR DE HIDRÓGENO	5
Radicales Aminio	7
Radicales Aminilo neutros	8
Radicales Amidilo	9
Factores que gobiernan las AIH	12
CICLACIONES INTRAMOLECULARES DE <i>N</i> -RADICALES COBRE SISTEMAS INSATURADOS	15
Radicales Aminio	15
Radicales Aminilo neutros	17
Radicales Amidilo	19
Radicales Iminilo	20
OBJETIVOS DE ESTA MEMORIA	22
Parte Teórica Capítulo 1	25
INTRODUCCIÓN	27
OBJETIVOS	30
SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LAS AIH	33
1) Síntesis de precursores de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.4]nonano	33
○ Síntesis de 3,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxyfosforil)amino]- 1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-nonitol (14)	33
○ Síntesis de 3,6-anhidro-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9-tridesoxi- 1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-nonitol (15)	35
○ Síntesis de 4,7-anhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-5,6,8- tri- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -altro-octitol (20)	36
2) Síntesis de precursores de sistemas 6-oxa-1-azaespiro [4.5]decano	37
○ Síntesis de 8-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri- <i>O</i> - metil-β- <i>D</i> -gluco-octopiranosido de metilo (24)	37

◇ Síntesis de 2,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(dietoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-nonitol (31).....	38
◇ Síntesis de 2,6-anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi-9 [(difenoxi fosforil)amino]-D-glicero-L-gulo-nonitol (38)	40
◇ Síntesis de 5-O-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi-9- [(difenoxi fosforil)amino]-D-glicero-L-gulo-nonitol (39).....	42
4 Síntesis de 2,6-anhidro-5-O-bencil-9-[[bis(benciloxi) fosforil] amino]-1-O-[<i>terc</i> -butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-nonitol (47).....	42
3) Síntesis de precursores de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.5]decano.....	47
◇ Síntesis de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi) fosforil]amino]-7,8, 9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (50).....	47
4 Síntesis de la mezcla de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi) fosforil] amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (50) y 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi) fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-L-glicero-D-mano-decitol (54)	48
4) Síntesis de precursores de sistemas 1-oxa-7-azaespiro [5.5]undecano.....	50
◇ Síntesis de 9-[[bis(benciloxi) fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D-gluco-nonopiranosido de metilo (57).....	50
◇ Síntesis de 2,6-anhidro-5-O-bencil-10-[[bis(benciloxi) fosforil] amino]-1-O-[<i>terc</i> -butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9,10-hexadesoxi-D-arabino-decitol (59).....	50
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	52
1) Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.4]nonano.....	54
2) Síntesis de sistemas 6-oxa-1-azaespiro [4.5]decano.....	60
3) Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.5]decano.....	66
4) Síntesis de sistemas 1-oxa-7-azaespiro [5.5]undecano.....	74
CONCLUSIONES.....	81
TABLAS COMPARATIVAS DE LOS DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	81
1) Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.4]nonano.....	82
2) Síntesis de sistemas 6-oxa-1-azaespiro [4.5]decano.....	83
3) Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.5]decano.....	84
4) Síntesis de sistemas 1-oxa-7-azaespiro [5.5]undecano.....	86

Parte Teórica Capítulo 2	87
INTRODUCCIÓN	89
OBJETIVOS	92
SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LAS AIH	94
1) Síntesis de precursores de sistemas hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol.....	94
✧ Síntesis de 3,6-anhidro-8-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-octitol (78)	94
✧ Síntesis de 3,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-octitol (79).....	95
✧ Síntesis de 3,6-anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-7- <i>O</i> -(metoximetil)-4,5- <i>O</i> -metilen- <i>D</i> -alo-heptitol (85)	96
2) Síntesis de precursores de sistemas octahidropirano[2,3- <i>b</i>]pirrol.....	98
✧ Síntesis de 2,6-anhidro-8-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-octitol (87).....	98
4 Síntesis de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-octitol (88)	99
✧ Síntesis de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -glicero- <i>L</i> -mano-octitol (94).....	99
3) Síntesis de precursores de sistemas 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano..	101
✧ Síntesis de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -glicero- <i>D</i> -galacto-octitol (99)	101
✧ Síntesis de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>L</i> -gulo-octitol (105)	102
✧ Síntesis de 3,7-anhidro-1,2,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -mano-octitol (111)	103
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	106
1) Síntesis de sistemas hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol.....	107
2) Síntesis de sistemas octahidropirano[2,3- <i>b</i>]pirrol	110
3) Síntesis de sistemas 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1] nonano.....	115
CONCLUSIONES.....	119

Parte Teórica Capítulo 3	121
INTRODUCCIÓN	123
OBJETIVOS	124
SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LAS AIH	125
1) Síntesis de precursores de sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.4]nonan-7-ona	125
○ Síntesis de 4,7-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,8,9-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-talo-nononamida (123)	125
○ Síntesis de 4,7-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-O-metil-D-arabino-octonamida (129)	126
2) Síntesis de precursores de sistemas 6-oxa-1-azaespiro [4.5]decan-2-.....	128
◇ Síntesis de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D-glicero-D-talo-nononamida (131)	128
◇ Síntesis de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D-glicero-D-talo-nononamida (132)	128
○ Síntesis de N-terc-butoxicarbonil 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D-glicero-D-talo-nononamida (133)	129
◇ Síntesis de 4,8-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri-O-metil-D-mano-nononamida (135)	129
○ Síntesis de 5-O-acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri-O-bencil-2,3-didesoxi-D-glicero-D-ido-nononamida (136)	130
○ Síntesis de 4,8-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7-O-isopropiliden-D-ribo-octonamida (142)	131
3) Síntesis de precursores de sistemas 1-oxa-7-azaespiro [5.5]undecan-8-ona	132
○ Síntesis de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-O-metil-D-glicero-D-ido-deconamida (145)	132
○ Síntesis de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-O-metil-D-glicero-D-talo-deconamida (148)	132

◇ Síntesis de 5,9-anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-7,8-O-isopropiliden-D-ribo- nononamida (151)	133
4) Cítisis de precursores de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.5]decan-7- ona.....	134
◇ Síntesis de 5,8-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7:9,10-di-O-isopropiliden-D- glicero-D-talo-deconamida (152)	134
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	135
1) Reacciones de AIH. Síntesis de los productos finales.....	136
1.1 Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.4]nonan-7-ona.....	136
1.2 Cítisis de sistemas 6-oxa-1-azaespiro [4.5]decan-2-ona.....	140
1.3 Cítisis de sistemas 1-oxa-7-azaespiro [5.5]undecan-8-ona.....	146
1.4 Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro [4.5]decan-7-ona.....	148
2) Influencia en la AIH del grupo situado en el carbono contiguo al espirocentro.....	149
CONCLUSIONES.....	153
Parte Teórica Capítulo 4	155
INTRODUCCIÓN	157
OBJETIVOS	160
Síntesis de (23R,25R)-3β-metoxi-5α-espirostan-23-ol (167a).....	162
Síntesis de (22S,23R,25R)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-5α- furostan-26-ol (170)	163
Síntesis de (22S,23R)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-5α-furost-25- eno (173)	165
Osmilación de (22S,23R)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-5α-furost- 25-eno (173)	166
AIH de (22S,23R,25S)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5α- furostan-25-ol (174a).....	167
Síntesis de (22S,23R,25S)-3β-metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (177).....	171

Síntesis de (22 <i>R</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (179)	172
Síntesis de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-metoxi-22,26-epoxi-5α-espirostan-23,25-diol (180)	173
Isomerización de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan -23,26-diol (177)	175
AIH de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5α-furostan-25-ol (174b)	176
Hidrólisis de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5α-furostano (181a)	179
Hidrólisis de (22 <i>R</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5α-furostano (181b)	180
Isomerización de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (182)	181
CONCLUSIONES	183

Técnicas generales **185**

Parte Experimental Capítulo 1 **191**

3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-non-8-enitol (11)	193
3,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-nonitol (12)	194
3,6-Anhidro-9-azido-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-nonitol (13)	195
3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxyfosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-nonitol (14)	196
AIH de 3,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxyfosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-nonitol (14)	197
3,6-Anhidro-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-nonitol (15)	200

AIH de (4S)-1,4:4,7-dianhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3-tridesoxi-5,6:8,9-di-O-isopropiliden-D- <i>mano</i> -non-4-ulosa (15).....	201
4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6,8-tri-O-metil-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (17).....	203
4,7-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,8-tri-O-metil-D- <i>altro</i> -octitol (18).....	204
4,7-Anhidro-1-azido-1,2,3-tridesoxi-5,6,8-tri-O-metil-D- <i>altro</i> -octitol (19)....	205
4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-O-metil-D- <i>altro</i> -octitol (20).....	206
AIH de 4,7-anhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-O-metil-D- <i>altro</i> -octitol (20).....	207
6,7-Didesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -octopiranosido de metilo (22).....	209
8-Azido-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -octopiranosido de metilo (23).....	210
8-[[Bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -octopiranosido de metilo (24).....	211
AIH de 8-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -octopiranosido de metilo (24).....	212
2,3,4,6-Tetra-O-metil-D-manopiranosido de metilo (26).....	214
1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-metil-D-manopiranososa (2).....	215
2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -non-8-enitol (28).....	216
2,6-Anhidro-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (29)...	217
4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> -nonononitrilo (30).....	218
2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(dietoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -nonitol (31).....	219
AIH de 2,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(dietoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -nonitol (31).....	220
2,3,4,6-Tetra-O-bencil-1-O-(<i>p</i> -nitrobenzoil)-α-D- <i>gluco</i> piranososa (33).....	221
Calilación de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-O-(<i>p</i> -nitrobenzoil)-α-D- <i>gluco</i> piranososa (33).....	222
2,6-Anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi-D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -non-8-enitol (35).....	223
5-O-Acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi-D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -non-8-enitol (36).....	224

5-O-Acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri-O-bencil-2,3-didesoxi-D-glicero-D-ido- nononitrilo (37).....	225
2,6-Anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxyfosforil) amino] -D-glicero-L-gulo-nonitol (38).....	227
Intento de AIH de 2,6-anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi-9- [(difenoxyfosforil)amino]-D-glicero-L-gulo-nonitol (38).....	228
5-O-Acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxy fosforil)amino]-D-glicero-L-gulo-nonitol (39).....	228
Intento de AIH de 5-O-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7,8,9-tridesoxi- 9-[(difenoxyfosforil)amino]-D-glicero-L-gulo-nonitol (39).....	229
Obtención de (1S,5R)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-ona (40) por pirólisis de papel.....	230
1,6-Anhidro-2-O-bencil-3,4-didesoxi-βD-treo-hexopiranososa (42).....	231
C-alilación de 1,6-anhidro-2-O-bencil-3,4-didesoxi-βD-treo-hexopiranososa (42).....	232
Sililación de 2,6-anhidro-5-O-bencil-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-non- 8-enitol (43a/43b).....	234
2,6-Anhidro-5-O-bencil-1-O-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8-tetradesoxi-D- arabino-nonitol (45).....	236
2,6-Anhidro-9-azido-5-O-bencil-1-O-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9- pentadesoxi-D-arabino-nonitol (46).....	237
2,6-Anhidro-5-O-bencil-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1-O-[terc- butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-nonitol (47).....	238
AIH de 2,6-anhidro-5-O-bencil-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1-O- [terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-nonitol (47).....	239
3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-yodo-1,2,4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero- D-mano-nonitol (48).....	241
3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2,4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano- deconitrilo (49).....	242
3,6-Anhidro-10-{ [bis (benciloxi)fosforil]amino}-7,8,9,10-tetradesoxi- 1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (50).....	243
AIH de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi- 1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (50).....	244

Reducción de 5,8-anhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3,4-tetradesoxi-4-yodo-6,7,9,10-di-O-isopropiliden-D-eritro-L- <i>altro</i> -decitol (69).....	246
Reducción de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-7,7-di-yodo-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> decitol (70)	246
C-Alquenilación de 2,3:5,6-di-O-isopropiliden-D- <i>manofuranosa</i> (10).....	247
3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -decitol (52a) y 3,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-L- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -decitol (52b)	249
3,6-Anhidro-10-azido-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -decitol (53a) y 3,6-anhidro-10-azido-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-L- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -decitol (53b).....	251
3,6-Anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -decitol (50) y 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-L- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -decitol (54)	252
AIH de la mezcla de (50) y (54)	254
6,7,8-Tridesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -nonopiranosido de metilo (55).....	257
9-Azido-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -nonopiranosido de metilo (56).....	258
9-[[Bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -nonopiranosido de metilo (57).....	259
AIH de 9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-D- <i>gluco</i> -nonopiranosido de metilo (57).....	260
2,6-Anhidro-5-O-bencil-1-O-[<i>terc</i> -butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D- <i>arabino</i> -decononitrilo (58)	263
2,6-Anhidro-5-O-bencil-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1-O-[<i>terc</i> -butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9,10-hexadesoxi-D- <i>arabino</i> -decitol (59).....	264
Intentos de AIH de 2,6-anhidro-5-O-bencil-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1-O-[<i>terc</i> -butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9,10-hexadesoxi-D- <i>arabino</i> -decitol (59)	266

Parte Experimental Capítulo 2	267
3,6-Anhidro-7-desoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (76).....	269
3,6-Anhidro-8-azido-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (77).....	270
3,6-Anhidro-8-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (78)	271
(4 <i>R</i>)-1,4-Anhidro-1-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-1,2-didesoxi-4,5:7,8-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>mano</i> -oct-4-ulofuranosa (112).....	272
3,6-Anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (79).....	273
AIH de 3,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (79)	274
3,6-Anhidro-2-desoxi-D- <i>alo</i> -heptonato de metilo (81)	275
3,6-Anhidro-2-desoxi-7- <i>O</i> -(metoximetil)-4,5- <i>O</i> -metilen-D- <i>alo</i> -heptonato de metilo (82)	276
3,6-Anhidro-2-desoxi-7- <i>O</i> -(metoximetil)-4,5- <i>O</i> -metilen-D- <i>alo</i> -heptitol (83).....	277
3,6-Anhidro-1-azido-1,2-didesoxi-7- <i>O</i> -(metoximetil)-4,5- <i>O</i> -metilen-D- <i>alo</i> -heptitol (84).....	278
3,6-Anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-7- <i>O</i> -(metoximetil)-4,5- <i>O</i> -metilen-D- <i>alo</i> -heptitol (85)	279
AIH de 3,6-anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-7- <i>O</i> -(metoximetil)-4,5- <i>O</i> -metilen-D- <i>alo</i> -heptitol (85)	280
2,6-Anhidro-8-azido-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (86)	282
2,6-Anhidro-8-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (87).....	283
AIH de 2,6-anhidro-8-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>gluco</i> -octitol (87).....	284
2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (88)	286

AIH de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-octitol (88)	288
Reacción en medio ácido de (4R)-1,4-anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-4,5,6,8-tetra-O-metil-D-mano-oct-4-ulopiranososa (116).....	290
3,4,5-Tri-O-acetil-2,6-anhidro-1,7,8,9-tetradesoxt-L-glicero-L-mano-non-8-enitol (90)	291
2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxt-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-non-8-enitol (91)	292
2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-octitol (92).....	293
2,6-Anhidro-8-azido-1,7,8-tridesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-octitol (93).....	294
2,6-Anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-octitol (94)	295
AIH de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-octitol (94)	296
Reacción en medio ácido de (4R)-1,4-anhidro-1,2,8-tridesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-4,5,6-tri-O-metil-L-mano-oct-4-ulopiranososa (118).....	299
2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxt-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-non-8-enitol (96)	299
2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (97)	300
2,6-Anhidro-8-azido-1,7,8-tridesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (98)	301
2,6-Anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (99)	302
AIH de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (99)	304
1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucopiranososa (101)	306
2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-non-8-enitol (102)	307
2,6-Anhidro-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (103)	308
2,6-Anhidro-8-azido-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (104)	309

2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (105)	310
Intentos de AIH de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (105)	311
6,7,9-Tri-O-acetil-4,8-anhidro-1,2,3,5-tetradesoxt-D-mano-non-1-enitol (107)	312
4,8-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxt-6,7,9-tri-O-metil-D-mano-non-1-enitol (108)	313
2,6-Anhidro-5,7-didesoxi-1,3,4-tri-O-metil-D-mano-octitol (109)	314
3,7-Anhidro-1-azido-1,2,4-tridesoxi-5,6,8-tri-O-metil-D-mano-octitol (110)	315
3,7-Anhidro-1,2,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-O-metil-D-mano-octitol (111)	316
Intento de AIH de 3,7-anhidro-1,2,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-O-metil-D-mano-octitol (111)	318
Parte Experimental Capítulo 3	319
3,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-nononitrilo (122)	321
4,7-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,8,9-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-tal-nononamida (123)	322
AIH de 4,7-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,8,9-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-tal-nononamida (123)	323
C-alilación de 2-desoxi-D-eritro-pentofuranosa (124)	325
4,7-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxt-6,8-di-O-metil-D-arabino-oct-1-enitol (126)	327
3,6-Anhidro-2,4-didesoxi-5,7-di-O-metil-D-arabino-heptitol (127)	328
4,7-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-O-metil-D-arabino-octonitrilo (128)	329
4,7-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-O-metil-D-arabino-octonamida (129)	330
AIH de 4,7-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-O-metil-D-arabino-octonamida (129)	331
2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-nononitrilo (130)	332

4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> -nononamida (131)	333
AIH de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> - nononamida (131)	334
4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> -nononamida (132)	336
AIH de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> - nononamida (132)	337
<i>N</i> - <i>terc</i> -butoxicarbonil 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> -nononamida (133)	338
Intento de AIH de <i>N</i> - <i>terc</i> -butoxicarbonil 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9- tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> -nononamida (133)	339
4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri- <i>O</i> -metil-D- <i>mano</i> -nononitrilo (134)	340
4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri- <i>O</i> -metil-D- <i>mano</i> -nononamida (135)	341
AIH de 4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri- <i>O</i> -metil-D- <i>mano</i> -nononamida (135)	342
5- <i>O</i> -Acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri- <i>O</i> -bencil-2,3-didesoxi-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> - nononamida (136)	343
AIH de 5- <i>O</i> -Acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri- <i>O</i> -bencil-2,3-didesoxi-D- <i>glicero</i> -D- <i>ido</i> -nononamida (136)	344
2-Desoxi-3,4- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>eritro</i> -pentopiranososa (138).....	345
4,8-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxi-6,7- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> -oct-1-enitol (139)	346
3,7-Anhidro-2,4-didesoxi-5,6- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> -heptitol (140).....	347
4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> -octonitrilo (141)	348
4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> -octonamida (142)	349
Intento de AIH de 4,8-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> - octonamida (142)	350
2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -nonitol (143)	350

2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo- deconitrilo (144)	351
5,9-Anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-O-metil-D-glicero-D-ido- deconamida (145)	352
AIH de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-O-metil-D-glicero -D-ido- deconamida (145)	353
2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-nonitol (146)	354
2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano- deconitrilo (147)	355
5,9-Anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-O-metil-D-glicero-D-talo- deconamida (148)	357
AIH de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-O-metil-D-glicero -D-talo- deconamida (148)	358
4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7-O-isopropiliden-D-ribo-octitol (149).....	359
5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxti-7,8-O-isopropiliden-D-ribo-nononitrilo (150)	360
5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxti-7,8-O-isopropiliden-D-ribo-nononamida (151)	361
AIH de 5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxti-7,8-O-isopropiliden-D-ribo- nononamida (151)	362
5,8-Anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7:9,10-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-talo- deconamida (152)	363
Intentos de AIH de 5,8-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7:9,10-di-O-isopropiliden- D-glicero-D-talo-deconamida (152)	364
Parte Experimental Capítulo 4	367
(25R)-3 β -Metoxi-5 α -espirostan-23-ona (3-metoxi-23-oxotigogenina). (166b)	369
Reducción de (25R)-3 β -Metoxi-5 α -espirostan-23-ona (166b).....	370
(22S,23R,25R)-3 β -Metoxi-5 α -metilfurostan-23,26-diol (168).....	372
(22S,23R,25R)-3 β -Metoxi-26-pivaloiloxi-5 α -furostan-23-ol (169).....	373

(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-Metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-pivaloiloxi-5α-furostano (170).....	374
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-Metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-5α-furostan-26-ol (171).....	375
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-Metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-(2-nitrofenilselenenil)-5α-furostano (172).....	376
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i>)-3β-Metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-5α-furost-25-eno (173).....	378
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-Metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5α-furostan-25-ol (174a) y (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butil dimetilsililoxi-26-acetoxi-5α-furostan-25-ol (174b).....	379
AIH de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-Metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5α-furostan-25-ol (174a).....	382
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-Metoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23-ol (176).....	384
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-Metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (177).....	385
(22 <i>R</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-Metoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23-ol (178).....	386
(22 <i>R</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-Metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (179).....	387
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-Metoxi-22,26-epoxi-5α-espirostan-23,25-diol (180).....	389
Isomerización de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>S</i>)-3β-metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (177).....	390
AIH de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-metoxi-23- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5α-furostan-25-ol (174b).....	391
(22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-Metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (182).....	393
(22 <i>R</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-Metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (183).....	394
Isomerización de (22 <i>S</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3β-metoxi-22,25-epoxi-5α-furostan-23,26-diol (182).....	396
Apéndice A. Rayos X	397
Apéndice B. Espectros	405



Introducción

INTRODUCCIÓN GENERAL

Las reacciones radicalarias han recibido en los últimos años una considerable atención por su utilidad en la síntesis de subestructuras implicadas en sustancias biológicamente activas. En este campo, los radicales alcoxilo y los centrados sobre el nitrógeno, constituyen una clase particularmente importante para el químico orgánico ya que pueden sufrir una gran variedad de reacciones sintéticamente útiles como son:

- ✧ Abstracción Intramolecular de hidrógeno
- ✧ β -Fragmentación
- ✧ Adición a sistemas insaturados
- ✧ Oxidación
- ✧ Reagrupamiento

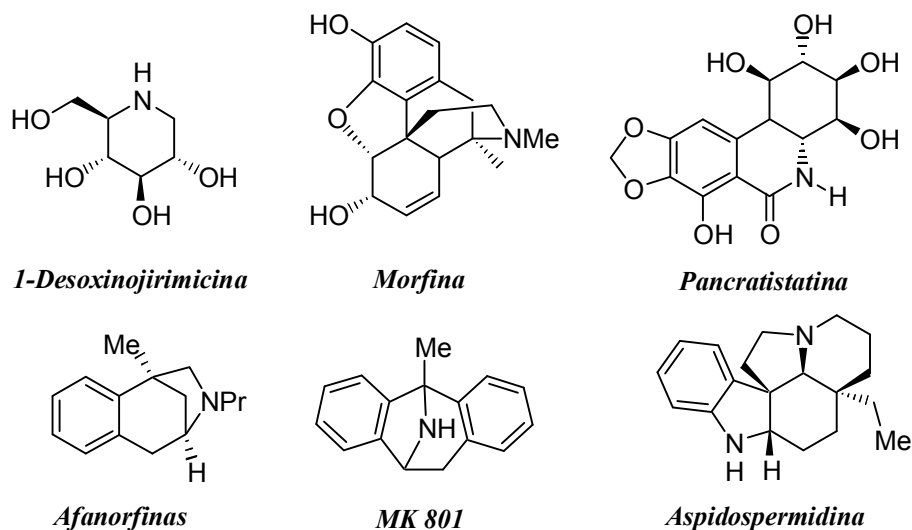
Hasta el momento, las reacciones más conocidas y con mayor aplicación son las de los radicales alcoxilo, mientras que los radicales centrados en el nitrógeno han sido menos estudiados. Considerando la escasa bibliografía que existe sobre radicales centrados en el nitrógeno, se muestra en este apartado una breve introducción sobre este tipo de especies que recopila algunos trabajos realizados en este campo.

RADICALES CENTRADOS EN EL NITRÓGENO

INTRODUCCIÓN

Existe una amplia variedad de transformaciones útiles en el campo de la síntesis orgánica que implican especies radicalarias centradas en el nitrógeno. Muchas de estas reacciones son especialmente valiosas para la preparación de pirrolidinas, alcaloides y estructuras relacionadas que contienen nitrógeno, encontrándose presentes en numerosos metabolitos generados por organismos vivos y que muestran una importante actividad biológica (esquema 1).¹

¹ (a) Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2747–2762. (b) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543–17594. (c) Zard, S. Z. *Synlett* **1996**, 1148–1154. (d) Stella, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1983**, *22*, 337–350. (e) Danen, W. C.; Neugebauer, F. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1975**, *14*, 783–789. (f) Heusler, K. *Heterocycles* **1975**, *3*, 1035–1064. (g) Minisci, F. *Synthesis* **1973**, 1–24. (h) Neale, R. S. *Synthesis* **1971**, 1–15.



Esquema 1. Productos naturales que contienen anillos de nitrógeno.

Los *N*-radicales pueden experimentar distintas reacciones inter- e intramoleculares con un importante interés sintético, pero las más características son:

- *Abstracción selectiva de hidrógeno*: es una reacción en la que el radical centrado en el nitrógeno promueve la fragmentación de un enlace ó C-H generando un *C*-radical que normalmente se combina con un átomo de halógeno en un mecanismo en cadena.
- *Adición a sustratos insaturados*: en la que el radical centrado en el nitrógeno se adiciona al sistema ð de un doble enlace carbono-carbono para formar un nuevo enlace C-N y un *C*-radical, que puede ser atrapado por otra especie radicalaria del medio o bien evolucionar a través de un mecanismo en cadena.

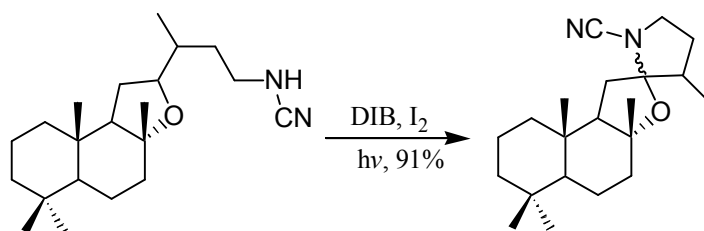
PRINCIPIOS BÁSICOS

El tipo de reacciones llevadas a cabo por radicales centrados en el nitrógeno depende del grado en que éste se encuentre asociado a un protón, un ácido de Lewis o un grupo atrayente de electrones. Así, los radicales catión-aminio (**B**), aminilo complejados con metales (**C**), amidilo (**D**), cianamidilo, sulfonamidilo y

NH_3^+ , etc), cuyo efecto atractor de electrones provoca una notable pérdida de fuerza del enlace C-H. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los compuestos insaturados, en los que se observa un debilitamiento del enlace C-H en las posiciones contiguas a la insaturación.

Tampoco se necesita una activación previa en las reacciones de abstracción de hidrógeno por radicales libres puesto que se generan con la energía suficiente para romper enlaces C-H que no estén activados. En síntesis orgánica, dentro del campo de las reacciones radicalarias, las *intermoleculares* tienen poca aplicación práctica debido a su escaso control regioquímico. La especie radicalaria que se genera, aún en condiciones suaves, prácticamente no muestra selectividad alguna, por lo que en general, se obtienen mezclas indeseadas. Sin embargo, las reacciones radicalarias *intramoleculares* pueden mostrar una gran selectividad, de ahí que hayan adquirido un importante valor sintético.

En compuestos que reúnan determinadas características estructurales y geométricas, se pueden conseguir ataques muy específicos a enlaces C-H por especies radicalarias generadas en la propia molécula (esquema 3).



Esquema 3. Funcionalización intramolecular de un radical *N*-cianamidilo⁴

Hasta ahora, las reacciones de abstracción de hidrógeno promovidas por radicales se han estudiado principalmente para los radicales centrados en el oxígeno.⁵ Sin embargo, las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno promovidas por radicales centrados en el nitrógeno no son menos importantes si se tiene en cuenta que existe un número considerable de productos naturales que

⁴ Carrau, R.; Hernández, R.; Suárez, E.; Betancor, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 937–943.

⁵ (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2, Renaud, P., Sibi, M. P., Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2001, p. 249 (b) Majetich, G. Wheless, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095–7129. (b) Kalvoda, J.; Heusler, K. *Synthesis* **1971**, 501. (c) Heusler, K.; Kalvoda, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1964**, *3*, 525.

poseen en su estructura un anillo pirrolidínico o piperidínico tal como se mostró en el esquema 1.⁶

▪ **Radicales aminio:**

Una de las pocas reacciones en la que se emplean radicales centrados en el nitrógeno, es la llamada *reacción de Hoffmann-Löffler-Freytag*,⁷ que proporciona un buen método para la síntesis de derivados pirrolidínicos a partir de las correspondientes *N*-haloaminas.⁸ Es análoga a la reacción de *Barton*⁹ de fotólisis de ésteres nitrito, pero implica una transferencia 1,5 de hidrógeno a un átomo de nitrógeno. Desde su descubrimiento en 1887, el mecanismo se ha estudiado concienzudamente hasta que en 1960 *Corey* y colaboradores postularon la formación de un radical aminio.⁷ Se acepta que el primer paso de la reacción es la formación de la sal cloroamónica **A**, para lo que es preciso un tratamiento previo fuertemente ácido.¹⁰ Con posterioridad, este intermedio, al ser irradiado, genera un catión radical centrado en el nitrógeno (radical aminio **B**). Después de la transferencia 1,5 de hidrógeno tiene lugar la captura de un átomo de cloro por el radical carbono formado para dar la especie **C** que finalmente cicla de manera iónica (esquema 4).

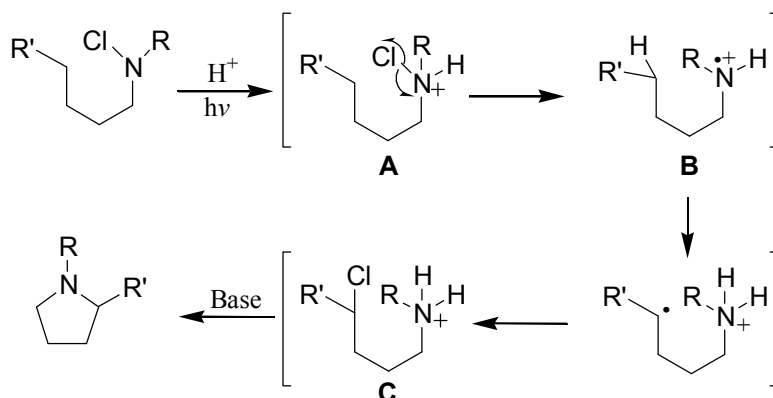
⁶ Esker, J. L.; Newcomb, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *58*, 1.

⁷ (a) Corey, E. J.; Hertler, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1657–1668. (b) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55–64. (c) Neale, R. S. *Synthesis* **1971**, 1–15. (d) Mackiewicz, P.; Furstoss, R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3241–3260.

⁸ (a) Sonnet, P. E.; Oliver, J. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 289–294. (b) Titouani, S. L.; Lavergne, J. P.; Viallefont, P.; Jacquier, R. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2961–2965.

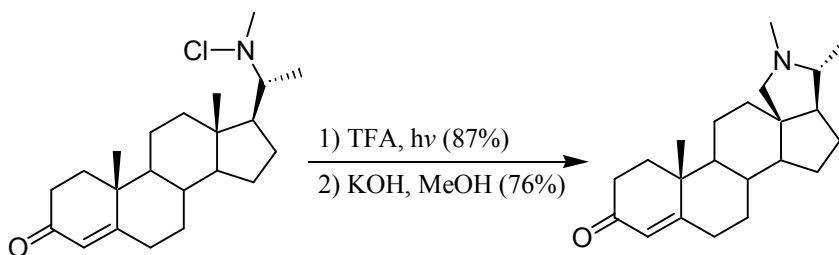
⁹ Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076–4083.

¹⁰ Kerwin, J. F.; Wolff, M. E.; Owings, F. F.; Lewis, B. B.; Blank, B.; Magnani, A.; Karash, C.; Georgian, V. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3628–3639.



Esquema 4. Mecanismo de la reacción de Hoffmann-Löffler-Freytag

Esta reacción, aunque se ha utilizado frecuentemente en la síntesis de pirrolidinas con esqueletos carbonados sencillos (esquema 5),¹⁰ ha tenido una aplicación muy limitada en el caso de moléculas más complejas. Considerando que requiere la preparación previa de las *N*-cloroaminas y el uso de un ácido fuerte (ácido trifluoroacético o sulfúrico) y posterior tratamiento básico, es evidente que la presencia de grupos funcionales sensibles a estas condiciones limita considerablemente su aplicación.

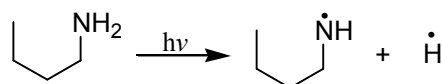
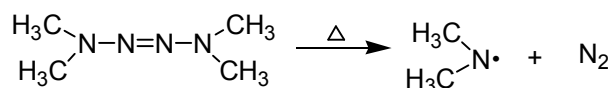


Esquema 5. Síntesis del derivado *conanina* por la reacción de H-L-F.

▪ **Radicales aminilo neutros:**

A diferencia de los radicales aminio generados en la reacción de *Hoffmann-Löffler-Freytag*, los radicales aminilo neutros dialquilados no han sido muy empleados en la síntesis de estructuras pirrolidínicas o piperidínicas. Su estabilidad y reactividad dependen en gran medida de que el nitrógeno se encuentre asociado a

grupos dadores o atrayentes de electrones. Los radicales aminilo en cadenas carbonadas lineales se pueden generar por descomposición de los tetracenos o fotólisis de las aminas originales (esquema 6).^{11,12}



Esquema 6

Las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno promovidas por radicales aminilo neutros en hidrocarburos insaturados son similares a las desarrolladas por los radicales alcoxilo. Sin embargo, en el caso de hidrocarburos saturados, estas reacciones se han estudiado poco debido a que estos *N*-radicales presentan el inconveniente de que son muy reactivos y tienden a estabilizarse dimerizándose o fragmentándose a iminas, hidrazinas, etc. Todas estas desventajas han restringido considerablemente su utilidad sintética.

▪ Radicales amidilo:

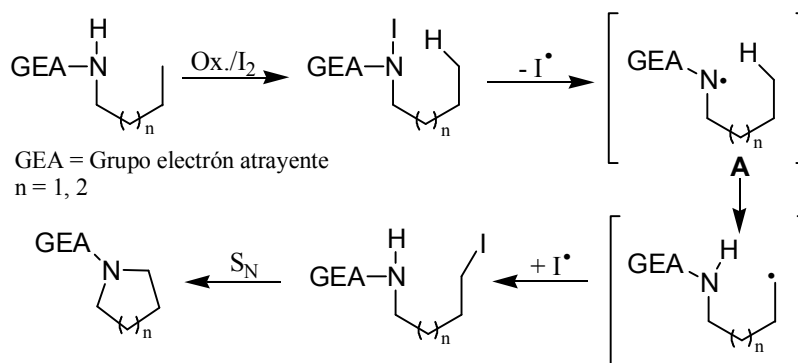
Como hemos mostrado, los radicales aminio (catión-radical centrado en el N) y aminilo (*N*-radicales neutros), debido a sus limitaciones, se han empleado relativamente poco en la funcionalización de carbonos no activados. Teniendo en cuenta que existe una cantidad considerable de productos en la naturaleza que poseen en su estructura anillos pirrolidínicos o piperidínicos, se hace necesario buscar otros métodos alternativos a los pocos ya existentes que mejoren no sólo los rendimientos sino también las condiciones de reacción.

Desde hace algunos años se está trabajando en nuestro laboratorio en este sentido, con la intención de obtener compuestos epimínicos por *abstracción*

¹¹ Gowenlock, B. G.; Snelling, D. R. *Free Radicals in Organic Chemistry, Adv. Chem. Ser. n° 36, Am. Chem. Soc.* **1962**, 150, y referencias allí citadas.

¹² Michael, J. V.; Noves, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1228–1233.

intramolecular de hidrógeno (AIH). La reacción consiste en una fotólisis del correspondiente derivado nitrogenado, sustituido por un grupo atrayente de electrones, en presencia de yodo y un agente oxidante (esquema 7).

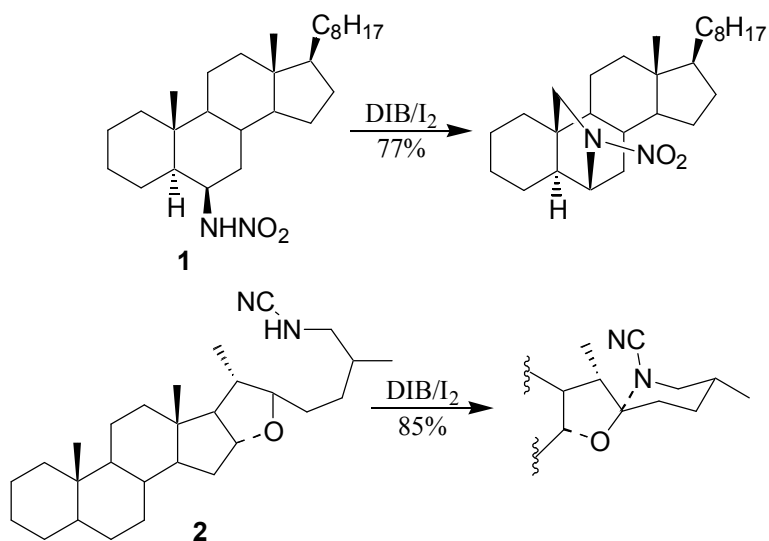


Esquema 7. Mecanismo de la reacción de AIH.

Actualmente, en nuestro grupo se utilizan como agentes oxidantes reactivos de yodo hipervalente, concretamente diacetoxiyodobenceno (DIB) y yodosilbenceno (PhIO), puesto que presentan numerosas ventajas en cuanto a toxicidad y resistencia a la humedad frente a oxidantes más clásicos como el óxido de mercurio o el tetraacetato de plomo. Se supone que el *N*-radical se forma por homólisis del compuesto *N*-yodo que se produce *in situ*. En el mecanismo de la reacción, mostrado en el esquema 7 se genera un radical amidilo **A** que abstrae un átomo de hidrógeno situado en una posición adecuada para obtener una *N*-amidil pirrolidina o piperidina.

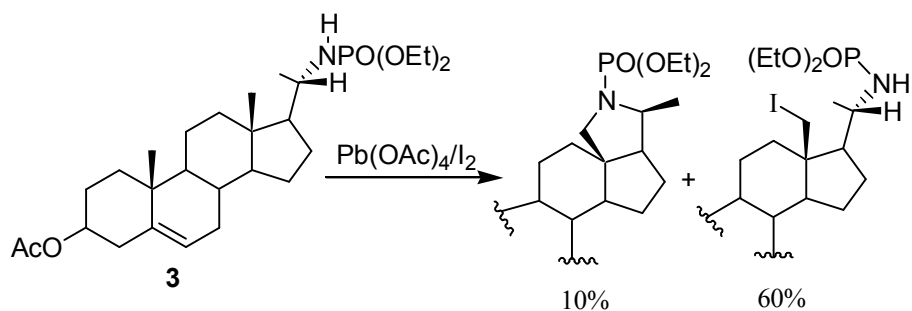
El uso de radicales amidilo para sintetizar pirrolidinas es una alternativa ventajosa frente al empleo de radicales aminio (reacción de *Hoffmann-Löffler-Freytag*) o de radicales aminilo neutros. Las condiciones de reacción son mucho más suaves, la fotólisis se realiza con luz visible y como los radicales amidilo no son tan reactivos, se limitan considerablemente las reacciones indeseadas de dimerización o desproporción.

Los trabajos iniciales realizados en nuestro laboratorio en este campo se hicieron empleando como sustratos compuestos esteroideos, con distintos grupos atrayentes de electrones tales como nitro **1** y ciano **2** (esquema 8).¹³



Esquema 8

También se realizaron estudios con dialquil o diarilfosforilo **3** (esquema 9).¹³

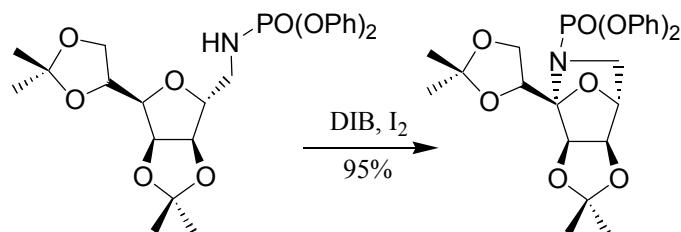


Esquema 9

En trabajos más recientes se ha aplicado esta metodología al campo de los carbohidratos para sintetizar estructuras del tipo 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (derivados de un anillo de furanosa) y 8-oxa-6-azabicyclo[3.3.1]octano (derivados

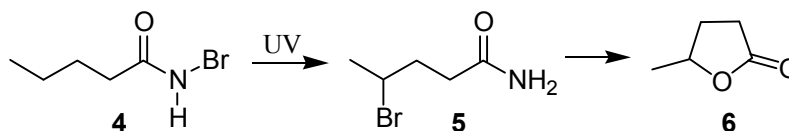
¹³ (a) De Armas, P.; Carrau, R.; Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2493–2496. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432. (c) Hernández, R.; Rivera, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 958–959.

de un anillo de piranosa), que están presentes en numerosos metabolitos bioactivos de origen natural (esquema 10).¹⁴



Esquema 10

Otras sustancias que son capaces de generar radicales amidilo son las *N*-haloamidas **4**, que se reagrupan por irradiación a través de un radical amidilo dando lugar a 4-haloamidas **5**, que pueden evolucionar a su vez para dar la lactona **6** por hidrólisis de la imina intermedia (esquema 11).¹⁵



Esquema 11

▪ Factores que gobiernan las reacciones de AIH:

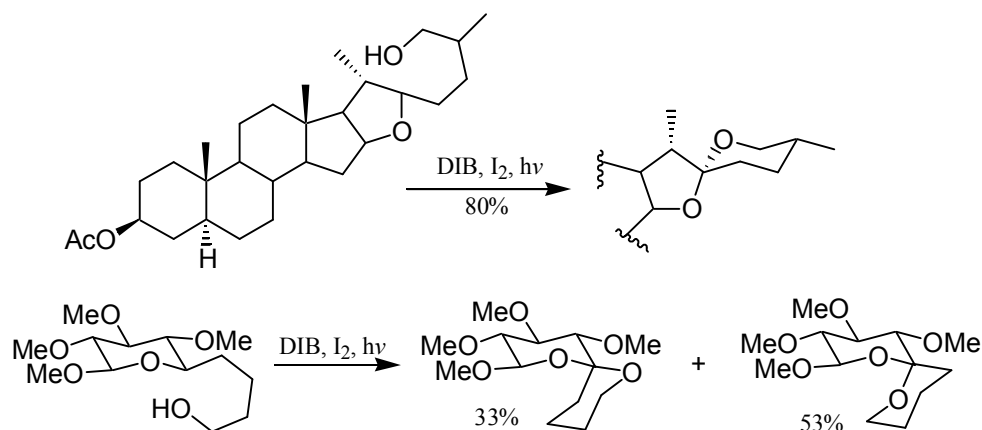
De los resultados obtenidos a lo largo de estos años de estudio en los radicales alcoxilo, se ha llegado a la conclusión de que existen diversos factores que gobiernan las reacciones de AIH:

- La reacción de abstracción de hidrógeno 1,5 está favorecida frente a la 1,6. Esta regioselectividad se explica teniendo en cuenta que el mecanismo de reacción implica un estado de transición cíclico. En el caso de una abstracción 1,5, el estado de transición es de 6 miembros mientras que en una abstracción 1,6, el estado de transición correspondiente es de 7 miembros, menos favorecido que el anterior. Aunque existen pocos trabajos en la literatura de

¹⁴ (a) Tesis Doctoral A. J. Herrera, "Aplicación de *O*- y *N*-radicales a la química de carbohidratos", abril, 2002. (b) Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012–1017.

¹⁵ (a) Chow, J. L.; Joseph, T. L. *J. Chem. Soc. D* **1969**, 490–491. (b) Barton, D. H. R.; Beckwith, A. C. *J. J. Chem. Soc.* **1965**, 181–190.

AIH-1,6, se han llevado a cabo algunos ejemplos interesantes en nuestro grupo de investigación, principalmente destinados a la formación de espiroacetales a través de radicales alcoxilo, tanto en el campo de los esteroides como en el de los carbohidratos (esquema 12).¹⁶ Ésta es una buena metodología para la síntesis de antibióticos polietéricos cíclicos como *salinomicina* y *narasina*.¹⁷



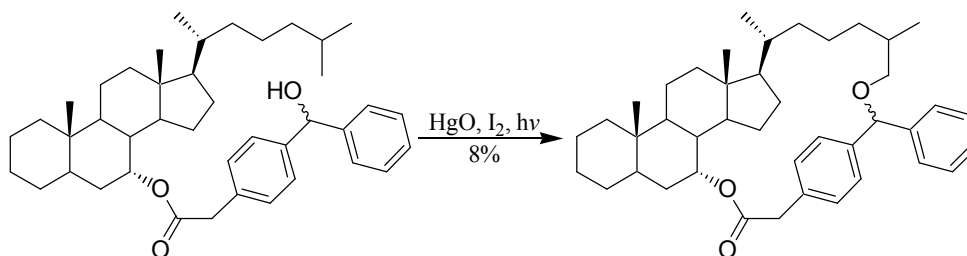
Esquema 12

Los intentos de realizar AIH en sustratos en los que el estado de transición es superior a 7 miembros no han sido satisfactorios. Tan sólo *Suginome* y sus colaboradores han conseguido llevar a cabo una AIH que implica un estado de transición de 22 miembros, aunque el rendimiento obtenido es muy bajo (8%) (esquema 13).¹⁸

¹⁶ (a) de Armas, P.; Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 405. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489–4492. (c) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006. (d) Dorta, R. L.; Martín, A.; Suárez, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1907–1910. (e) Dorta, R. L.; Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E.; Prangé, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251–2261.

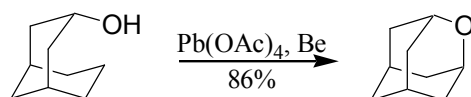
¹⁷ Corbin, P. S.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9710–9711.

¹⁸ Orito, K.; Satoh, S.; Suginome, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1829–1831.



Esquema 13

- Se ha constatado que las AIH tienen mejores rendimientos en sustratos que presentan cierta rigidez en su estructura debido a que la reacción transcurre con un menor consumo entrópico. Por ejemplo, si existiera un equilibrio conformacional en la molécula, puede que los centros reactivos se encuentren alejados en el espacio y por tanto, no se produzca finalmente la reacción de abstracción.
- La proximidad de los centros que interactúan debe ser alrededor de 3 Å. Esta limitación cobra mayor importancia en el caso de los sustratos rígidos donde puede tener lugar una abstracción 1,6 favorecida por el efecto de la proximidad de los átomos reactivos a pesar de que la reacción de abstracción 1,5 esté favorecida por un estado de transición de 6 miembros (esquema 14).¹⁹

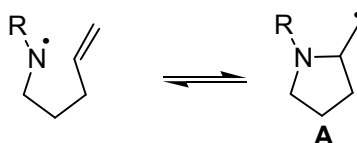


Esquema 14

¹⁹ Fisch, M.; Smallcombe, S.; Gramain, J. C.; McKervey, M. A.; Anderson, E. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1886–1890.

CICLACIONES INTRAMOLECULARES DE *N*-RADICALES SOBRE SISTEMAS INSATURADOS

En las últimas décadas, la formación de sistemas heterocíclicos que contienen algún átomo de nitrógeno por ciclación intramolecular de *N*-radicales sobre olefinas ha sido objeto de numerosos estudios sintéticos. Este proceso puede ser prometedor para la síntesis de pirrolidinas, alcaloides y estructuras nitrogenadas relacionadas con un enorme potencial farmacológico (esquema 15).²⁰



Esquema 15

Se ha observado que incrementando el carácter electrófilo del radical centrado en el nitrógeno se acelera la reacción de cierre del anillo para dirigir el equilibrio hacia la especie radicalaria ciclada. Esto se consigue por protonación, complejación con un metal o sustitución en el nitrógeno con un grupo atrayente de electrones.²¹

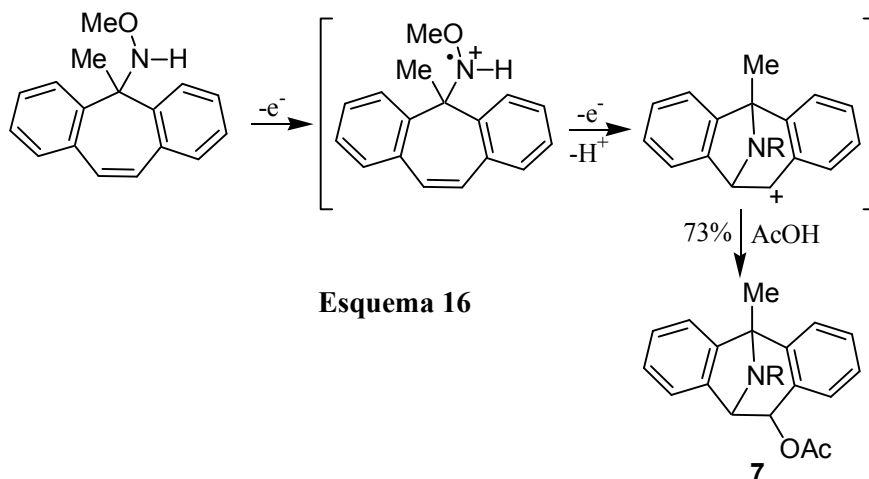
▪ Radicales aminio:

Los cationes-radicales aminio y la complejación con metales o ácidos de Lewis de los radicales aminilo proporcionan al nitrógeno mayor carácter electrófilo y como consecuencia, intervienen principalmente en reacciones de adición a sistemas insaturados.

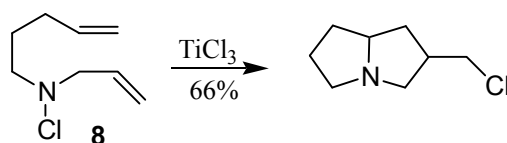
²⁰ (a) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543–17594. (b) Esker, J. L.; Newcomb, M. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 58, Katritzky, A. R. Ed.; Academic San Diego, 1993, p. 1–45.

²¹ (a) Horner, J. H.; Musa, O. M.; Bouvier, A.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7738–7748. (b) Ha, C.; Musa, O. M.; Martínez, F. N.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2704–2710. (c) Bowman, W. R.; Broadhurst, M. J.; Coghlan, D. R.; Lewis, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *35*, 6301–6304.

Weinstock y colaboradores han utilizado procedimientos electroquímicos para la síntesis de un derivado del metabolito MK-801 **7** (receptor antagonista de *N*-metil-D-aspartato), a través de un catión-radical aminio (esquema 16).²²



Por otra parte, las *N*-alquil-*N*-cloroaminas **8** en presencia de sales metálicas o ácidos próticos ciclan rápidamente para generar sistemas heterocíclicos (esquema 17).²³

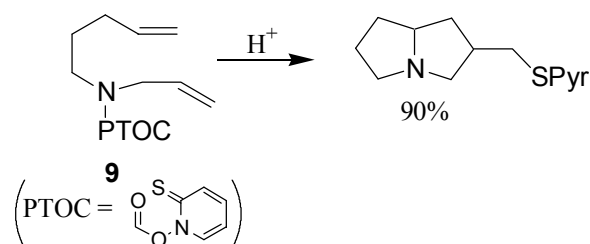


Análogamente, el uso de carbamatos PTOC **9** (derivados de *N*-hidroxipiridin-2-(1*H*)-tiona) para la generación y ciclación de radicales aminio en presencia de ácido en acetonitrilo genera los correspondientes compuestos cíclicos nitrogenados con excelentes rendimientos (esquema 18).^{23b,24}

²² Karadi, S.; Corley, E. G.; Abramson, N. L.; Weinstock, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2191–2194.

²³ (a) Broka, C. A.; Eng, K. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5043–5045. (b) Surzur, J. –M.; Stella, L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2191–2194. (c) Bastable, J. W.; Hobson, J. D.; Ridell, W. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2205.

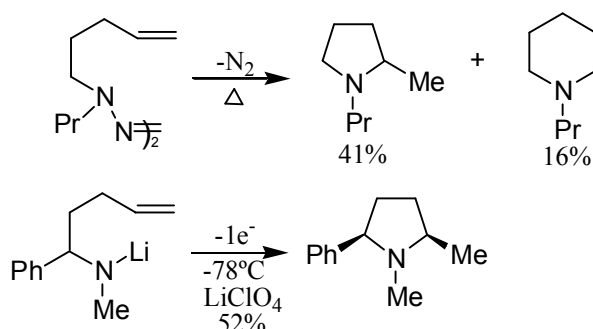
²⁴ Newcomb, M.; Marquardt, D. J.; Deeb, T. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2329–2344.



Esquema 18

▪ Radicales aminilo neutros:

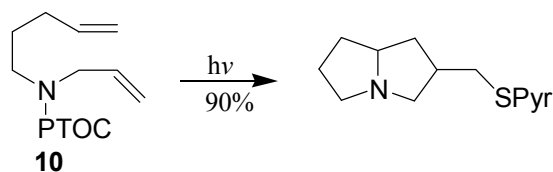
Al igual que describimos en el apartado de las abstracciones intramoleculares, los radicales aminilo se pueden generar por descomposición térmica de azenos, aunque existen alternativas más recientes que emplean la oxidación electroquímica de sales de litio.²⁵ Estos radicales pueden adicionarse a dobles enlaces convenientemente situados originando sistemas pirrolidínicos y en menor medida, piperidínicos (esquema 19).



Esquema 19

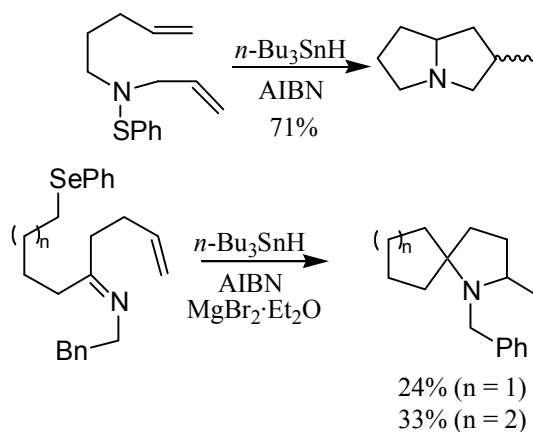
Los ésteres de Barton (ésteres PTOC) **10** constituyen otra fuente importante para la generación de radicales aminilo. El proceso es similar a la generación de radicales aminio, pero en este caso, el *N*-radical se genera por irradiación. Finalmente, el *C*-radical primario es atrapado dando sulfuro de alquil-2-piridilo (esquema 20).²⁴

²⁵ Tokuda, M.; Yamada, Y.; Takagi, T.; Sugimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6085–6088.



Esquema 20

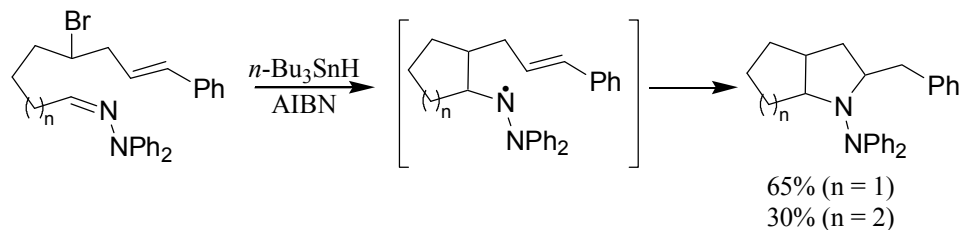
Los trabajos de *Bowman* y colaboradores en el campo de las ciclaciones originadas por radicales aminilo han sido muy destacados. Utilizan arilsulfenamidas para la generación del *N*-radical en primera instancia por tratamiento con Bu_3SnH , pero también emplean arilselenuros obteniendo primeramente un *C*-radical el cual evoluciona formando el radical aminilo que en la etapa final se adiciona a un doble enlace formando biciclos nitrogenados (esquema 21).²⁶



Esquema 21

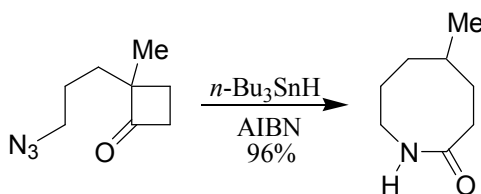
²⁶ (a) Bowman, W. R.; Stepheson, P. T.; Young, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5623–5626. (b) Bowman, W. R.; Clark, D. N.; Marmon, R. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1295–1310. (c) Bowman, W. R.; Stepheson, P. T.; Terett, N. K.; Young, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6369–6372. (d) Bowman, W. R.; Clark, D. N.; Marmon, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4993–4994.

Fallis encontró resultados similares en sus estudios con hidrazonas (esquema 22).²⁷



Esquema 22

Otros trabajos muy interesantes son los desarrollados por el grupo de *Kim* en los que mediante adición intramolecular de radicales aminilo sobre grupos carbonilo se forman lactamas después de un reagrupamiento originado por el *O*-radical o *N*-radical intermedio (esquema 23).²⁸



Esquema 23

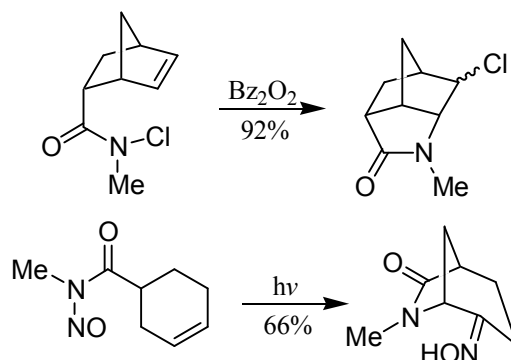
▪ Radicales amidilo:

Los radicales amidilo pueden generarse a partir de amidas *N*-sustituidas por grupos como halógenos, nitroso, hidrazina, benzoato o *N*-hidroxipiridin-2-tiona imidato. Algunos ejemplos se exponen en el esquema 24.²⁹

²⁷ (a) Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6514–6516. (b) Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7447–7448.

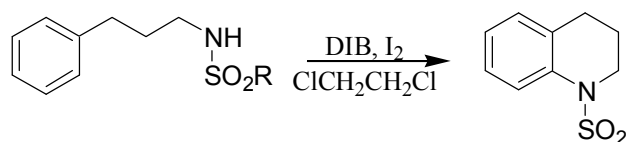
²⁸ (a) Kim, S.; Joe, G. H.; Do, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5521–5522. (b) Kim, S.; Joe, G. H.; Do, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3328–3329.

²⁹ (a) Callier-Dublanchet, A. -C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791–8794. (b) Chow, Y. L.; Perry, R. A. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2203. (c) Mackiewicz, P.; Furstoss, R.; Wagell, B.; Cote, R.; Lessard, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746–3750. (d) Kuehne, M. E.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1287–1292.



Esquema 24

Togo y Yokoyama, y más recientemente Kim y colaboradores, han realizado trabajos de ciclaciones de radicales amidilo sobre derivados aromáticos. Para generar estos *N*-radicales utilizan reactivos de yodo hipervalente análogos a los que se emplean en nuestro laboratorio (DIB y derivados) (esquema 25).³⁰



Esquema 25

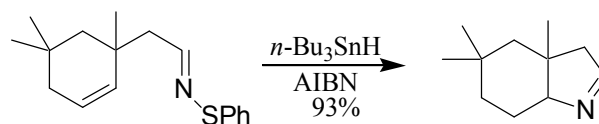
▪ Radicales iminilo:

Los radicales iminilo son particularmente útiles para la síntesis de heterociclos nitrogenados. Zard y col. son los pioneros en el desarrollo de la metodología para la generación y ciclación de estos *N*-radicales.³¹

³⁰ (a) Kim, J. N.; Chung, Y. M.; Im, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6209–6211. (b) Togo, H.; Harada, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 926–929. (c) Togo, H.; Katohgi, M. *Synlett* **2001**, 565. (d) Tsuritani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2709–2711. (e) Togo, H.; Hoshima, Y.; Muraki, T.; Nakayama, H.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5193–5200. (f) Togo, H.; Katohgi, M.; Yokoyama, M. *Synlett* **1998**, 131–132. (g) Togo, H.; Hoshima, Y.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6129–6132.

³¹ (a) Gagos, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **1999**, 1978–1980. (b) Le Tadic-Biadatti, M. -H.; Callier-Dublanchet, A. -C.; Horner, J. H.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 559–563. (c) Zard, S. Z. *Synlett* **1996**, 1148–1154.

Se ha observado que los radicales iminilo ciclan más rápidamente que los aminilo sin embargo, abstraen con más lentitud átomos de hidrógeno. Por ello, los radicales iminilo, generados en reacciones en cadena podrían ser tan versátiles como los correspondientes C-radicales (esquema 26).³²



Esquema 26

³² Bouvin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 85–88.

OBJETIVOS DE ESTA MEMORIA

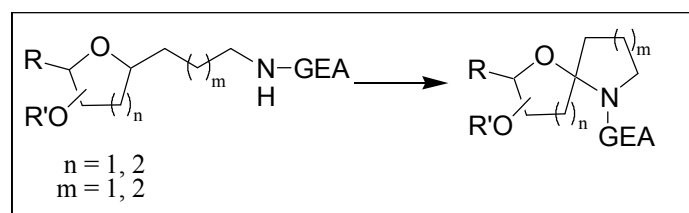
Con objeto de estudiar nuevos procesos útiles para la preparación de productos naturales y otras sustancias con posible interés sintético, en nuestro grupo de investigación se han venido desarrollando, desde hace algún tiempo, reacciones de α -fragmentación promovidas por radicales alcoxilo y reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno, llevadas a cabo tanto por radicales alcoxilo como por radicales amidilo. Estos procesos se han realizado mayoritariamente por tratamiento de los correspondientes sustratos con reactivos de yodo hipervalente y yodo.

Basándonos en estos estudios, pretendemos extender la metodología desarrollada para la síntesis de espiroacetales promovida por radicales alcoxilo en modelos de carbohidratos,³³ a la preparación de sistemas oxa-azaespiroacetales a partir de radicales amidilo. Asimismo, continuando con el estudio de los radicales amidilo, intentaremos sintetizar sistemas bicíclicos fusionados mediante reacciones de AIH con intermedios de 6 y 7 miembros.

Finalmente, aplicaremos la reacción de AIH promovida por radicales alcoxilo a la síntesis de los distintos estereoisómeros en C-22 y C-25 de un sistema dioxaspiro[4.4]nonano, por modificación de la cadena lateral de una sapogenina espirostánica.

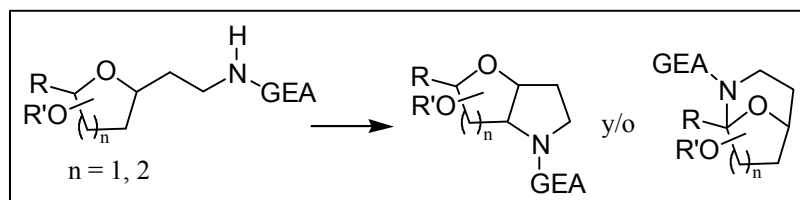
La presente memoria se encuentra dividida en cuatro capítulos:

CAPÍTULO 1: Síntesis de oxa-azaespirobiciclos por abstracción intramolecular de hidrógeno promovida por *N*-radicales en sistemas sencillos de carbohidratos.

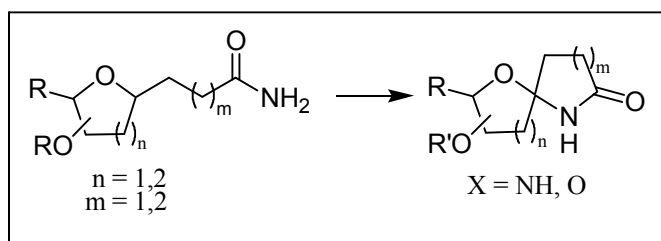


³³ (a) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489–4492. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006. (c) Dorta, R. L.; Martín, A.; Suárez, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1907–1910. (d) Dorta, R. L.; Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E.; Prangé, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251–2261.

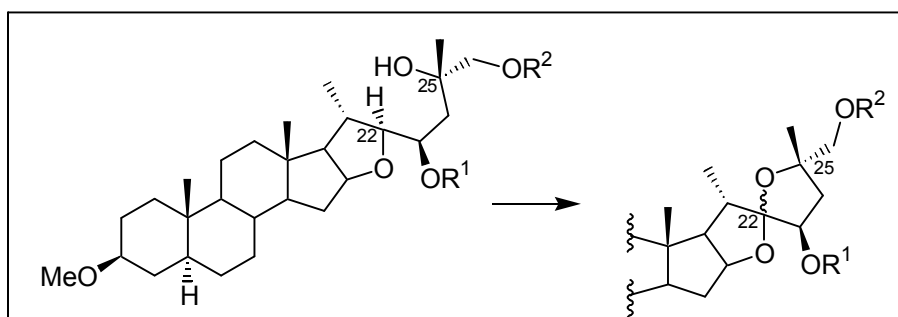
CAPÍTULO 2: Reacciones de AIH-1,5 y 1,6 promovidas por radicales amidilo. Síntesis de sistemas cíclicos hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, octahidropirano [2,3-*b*]pirrol y 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano.



CAPÍTULO 3: Síntesis de espirolactonas y/o espirolactamas en sistemas de carbohidratos por reacciones de AIH promovidas por radicales amidilo.

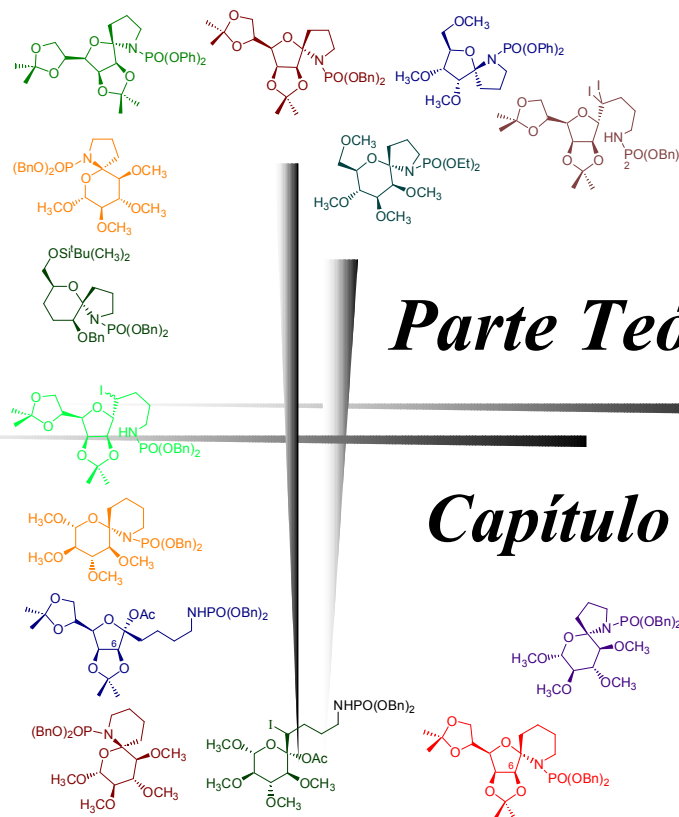


CAPÍTULO 4: Síntesis de los estereoisómeros en C-22 y C-25 de la cadena norte de de una cefalostatina a partir de una sapogenina espirostánica.



El trabajo expuesto en esta memoria ha dado lugar a las siguientes comunicaciones preliminares:

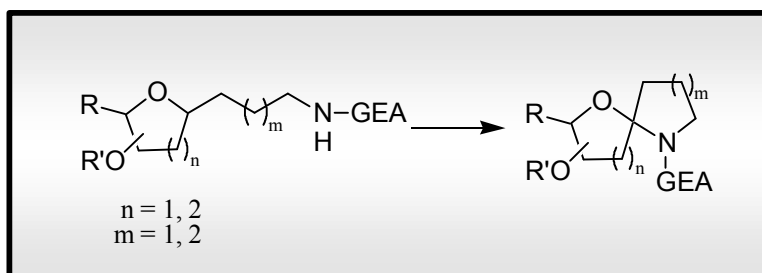
- “Synthesis of oxa-aza spirobicycles by intramolecular hydrogen abstraction promoted by *N*-radicals in carbohydrate systems”; Freire, R.; Martín, A.; Pérez-Martín, I.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5113–5116.
- “A convenient synthesis of C-22 y C-25 stereoisomers of cephalostatin north 1 side chain from spirostan sapogenins”; Betancor, C.; Freire, R.; Pérez-Martín, I.; Suárez, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1295–1297.
- “Synthesis of spirolactones and spirolactames by intramolecular hydrogen abstraction promoted by *N*-radicals in carbohydrate systems”; en preparación.
- “1,5- and 1,6-Intramolecular hydrogen abstraction promoted by *N*-radicals. Synthesis of hexahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrole, octahidropirane [2,3-*b*]pirrole and 9-oxa-2-azabicycle[3.3.1]nonane systems”; en preparación.

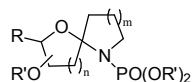


Parte Teórica

Capítulo 1

Síntesis de oxa-azaespirobiciclos por abstracción intramolecular de hidrógeno promovida por *N*-radicales en sistemas de carbohidratos

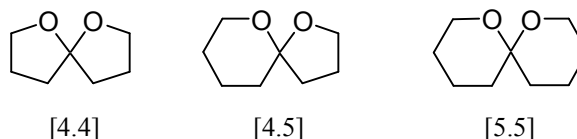




INTRODUCCIÓN

Una amplia variedad de organismos vivos tales como insectos, algas, hongos y organismos marinos elaboran metabolitos que contienen en sus estructuras agrupamientos espiroacetálicos. La creciente importancia biológica y farmacológica de estos compuestos ha originado un gran interés por parte de la comunidad científica, no sólo en su elucidación estructural y síntesis, sino también en el estudio de su reactividad química.³⁴

La mayor parte de las investigaciones en este campo, se han encaminado hacia el desarrollo de métodos generales para la preparación de espiroacetales derivados de sistemas [4.4], [4.5] y [5.5] debido a que la mayor parte de los productos naturales con unidades espiroacetálicas son de esta naturaleza (esquema 27).³⁵



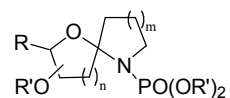
Esquema 27

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una metodología sencilla basada en reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno llevadas a cabo por radicales alcoxilo, que permite la síntesis de este tipo de estructuras en sustratos derivados de carbohidratos utilizando diacetoxiyodobenceno (DIB) y I₂ como iniciadores de radicales.³⁶

³⁴ (a) Kluge, A. F. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1699. (b) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309–3362. (c) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617–1661. (d) Vaillancourt, V.; Praft, N. E.; Perron, F.; Albizati, K. F. *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J., Ed. Wiley: New York, 1992; Vol. 8, 533.

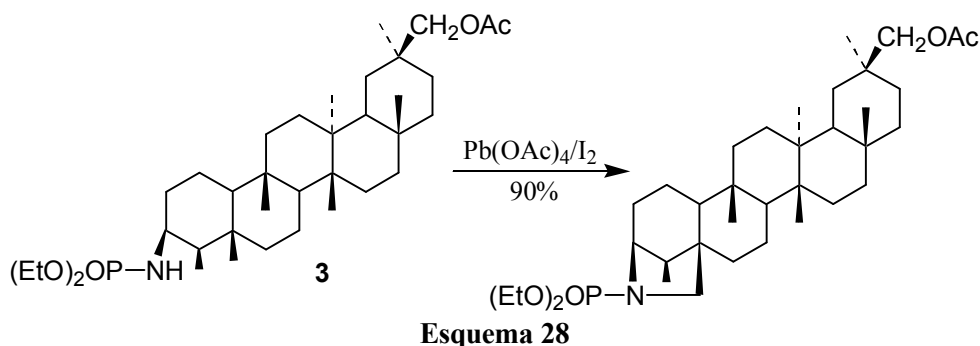
³⁵ Pothier, N.; Goldstein, S.; Deslongchamps, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 604, y referencias allí citadas.

³⁶ (a) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489–4492. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006. (c) Dorta, R. L.; Martín, A.; Suárez, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1907–1910. (d) Dorta, R. L.; Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E.; Prangé, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251–2261.



Como ya se ha mencionado en la Introducción General, a pesar de que las reacciones en las que intervienen radicales alcoxilo se han estudiado ampliamente, de manera comparativa se ha prestado poca atención a las que implican radicales centrados en el nitrógeno. Una de las pocas reacciones de este tipo que permite sintetizar aminas cíclicas es la reacción de *Hoffmann-Löffler-Freytag*,³⁷ que requiere condiciones fuertemente ácidas.

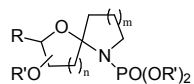
Siguiendo con este estudio, en algunos trabajos previos de nuestro laboratorio se ha expuesto la funcionalización de átomos de carbono no activados a través de intermedios de radicales aminilo neutros producidos por la AIH de *N*-yodonitroaminas, *N*-fosforamidatos y *N*-cianamidas en el campo de los esteroides, como es el caso del compuesto **3** (esquema 28).³⁸



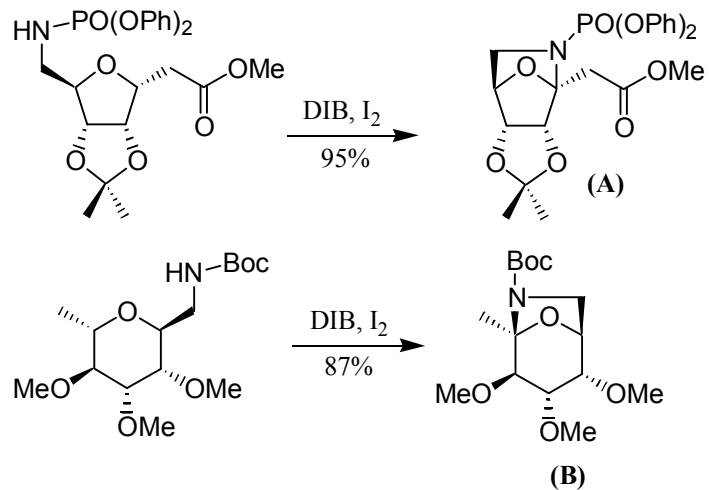
Más recientemente, se ha aplicado esta metodología al campo de los carbohidratos para sintetizar estructuras del tipo 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano

³⁷ (a) Corey, E. J.; Hertler, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1657–1668. (b) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55–64. (c) Neale, R. S. *Synthesis* **1971**, 1–15. (d) Mackiewicz, P.; Furstoss, R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3241–3260.

³⁸ (a) Carrau, R.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 937–943. (b) De Armas, P.; Carrau, R.; Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2493–2496. (c) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432. (d) Hernández, R.; Rivera, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 958.

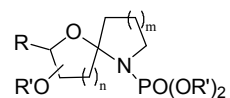


(A) y 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano (B), presentes en numerosos compuestos bioactivos de origen natural (esquema 29).³⁹



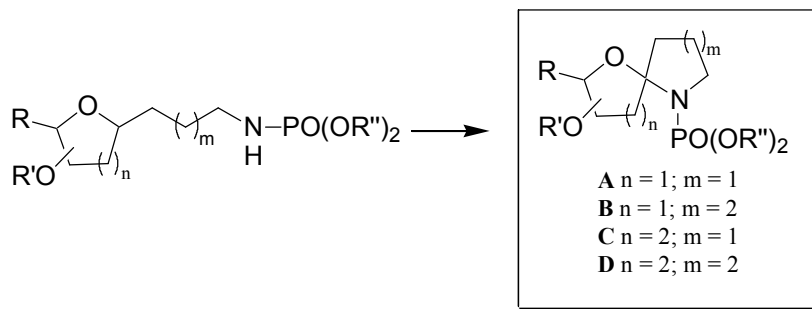
Esquema 29

³⁹ (a) Tesis Doctoral A. J. Herrera, *Aplicación de O- y N-radicales a la química de carbohidratos*, abril, 2002. (b) Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012–1017.



OBJETIVOS

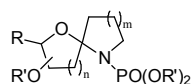
En este capítulo se describe la síntesis de los sistemas 1-oxa-6-aza-espiro[4.4]nonano (**A**), 1-oxa-6-azaespiro[4.5]decano (**B**), 6-oxa-1-azaespiro[4.5]decano (**C**) y 1-oxa-7-azaespiro[5.5]undecano (**D**) (esquema 30). Para ello se ha utilizado la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación de AIH promovidas por radicales amidilo partiendo de carbohidratos comerciales.



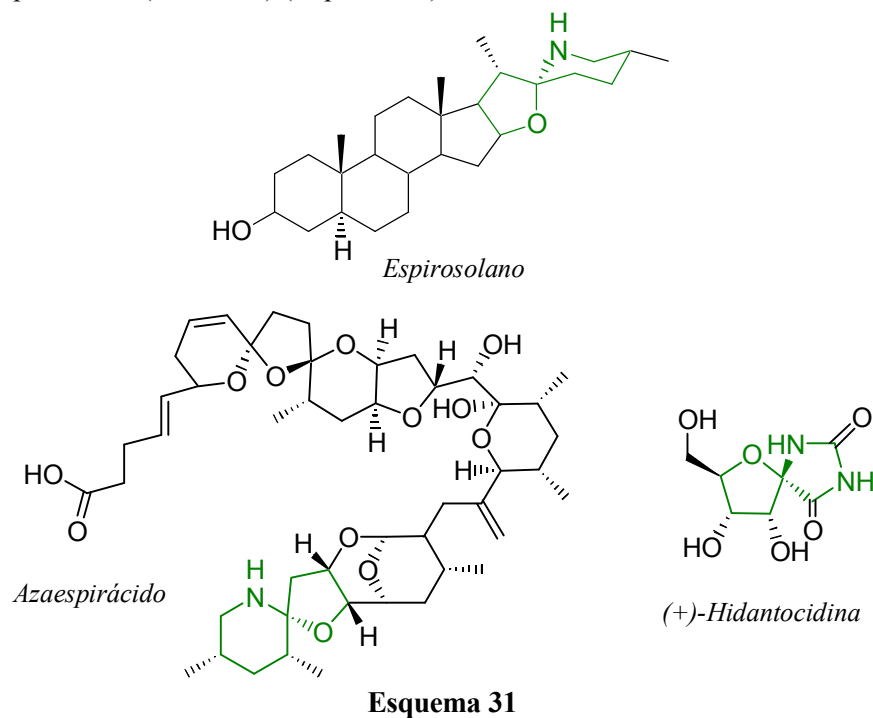
Esquema 30

Se ha sustituido convenientemente el grupo amino con derivados del fósforo teniendo en cuenta ciertas características de los mismos, tales como:

- ❖ El grupo fosforilo presenta propiedades moderadamente atrayentes de electrones, lo que confiere cierta acidez al enlace N-H adyacente.
- ❖ Estos derivados de las aminas se preparan fácilmente. Los métodos y reactivos empleados son compatibles con numerosos grupos funcionales que pueden estar presentes en la molécula.
- ❖ Una vez realizada la reacción de AIH y obtenidos los productos deseados, las aminas pueden desprotegerse fácilmente, según los casos, en medio ácido, alcalino, o por hidrogenación.



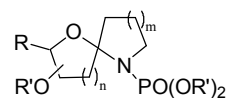
Algunas de estas estructuras de oxa-azaespirobiciclos están presentes en algunos productos naturales y derivados bioactivos como *hidantocidina*⁴⁰ (sistema de tipo **A**), alcaloides del género *solanum* como el *espirosolano*⁴¹ (sistema **B**), *azaespirácido*⁴² (sistema **B**) (esquema 31).



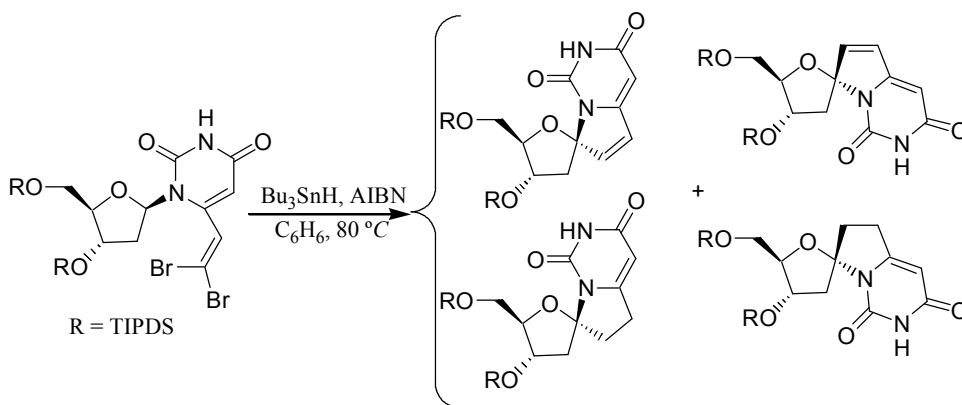
⁴⁰ Haruyama, H.; Takayama, T.; Kinoshita, T.; Kondo, M.; Nakajima, M.; Haneishi, T. *J Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1637–1640.

⁴¹ Ripperger, H.; Schreiber, K. In *The Alkaloids*; Rodrigo, R. G. A., Ed. Solanum Steroid Alkaloids; Academic Press: New York, 1981; Vol. XIX, pp. 81–192.

⁴² (a) Satake, M.; Ofuki, K.; Naoki, H.; James, K. J.; Furey, A.; McMahon, T.; Silke, J.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9967–9968. (b) Dounay, A. B.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 975–978. (c) Nicolaou, K. C.; Pihko, P. N.; Diedrichs, N.; Zou, N.; Bernal, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1262–1265. (d) Carter, R. G.; Graves, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6035–6039.



En la literatura se han encontrado algunas aproximaciones radicalarias para la síntesis de espiro-nucleósidos anoméricos relacionados con la estructura **A** (esquema 32).⁴³

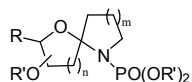


Esquema 32

Sin embargo, se han descrito muy pocos ejemplos de derivados de carbohidratos que presenten la estructura de 6-oxa-1-azaspiro[4.5]decano (sistema **C**) en su esqueleto.⁴⁴

⁴³ (a) Chatgialiloglu, C.; Gimisis, T.; Spada, G. P. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2866–2876. (b) Kittaka, A.; Asakura, T.; Kuse, T.; Tanaka, H.; Yamada, N.; Nakamura, K. T.; Miyasaka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7081–7093. (c) Kittaka, A.; Odanaka, Y.; Ohnuki, K.; Yamaguchi, K.; Miyasaka, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3636–3641.

⁴⁴ (a) Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Rodríguez, C.; Ramírez, A.; Mota, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1269–1274; (b) Aamlid, K. L.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 117–129.



SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LAS AIH

La síntesis de los precursores de las reacciones de AIH se ha desarrollado utilizando una química sencilla de carbohidratos, para obtener, en general, los productos en pocos pasos y con buenos rendimientos.

1) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 1-OXA-6-AZAESPIRO [4.4]NONANO

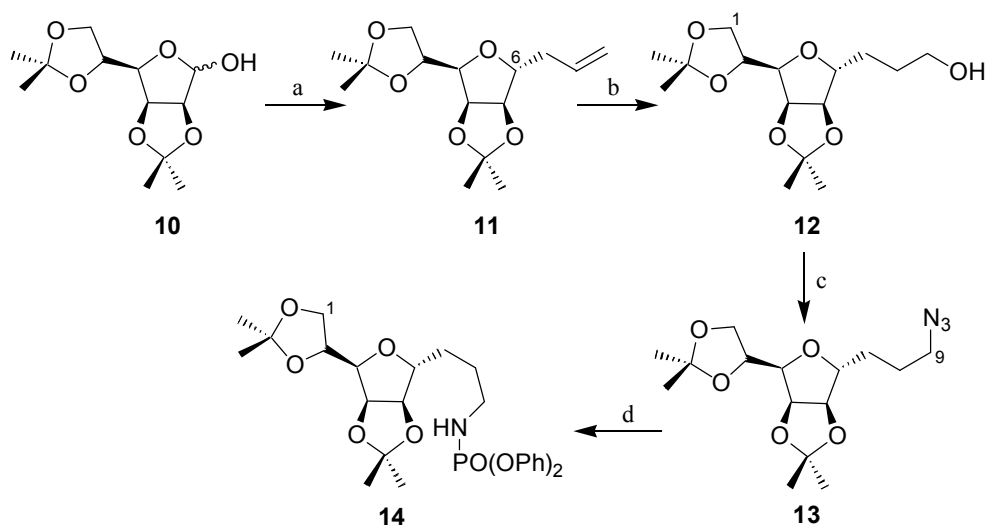
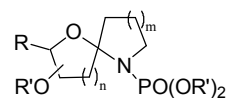
Síntesis de 3,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxfosforil)-amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-*mano*-nonitol (**14**)

Se partió del producto comercial 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-manofuranosa **10** y se realizó una *C*-alquilación sobre el carbono anomérico. Para ello, se utilizó el método de alquilación radicalaria descrito por Keck,⁴⁵ que ha sido aplicado a una gran variedad de sustratos con unos resultados excelentes. Se trató el compuesto **10** con CCl₄ y Ph₃P para generar el cloro anomérico, relativamente inestable, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación previa. Seguidamente, por reacción con aliltributylestano y AIBN a 80 °C se obtuvo el alil-derivado **11** como un solo epímero y con un rendimiento global del 48% (esquema 33).

Su estructura se confirma por los datos espectroscópicos obtenidos. En su espectro de RMN ¹H al irradiar los multipletes a 2.15 y 2.25 ppm, correspondientes a 7-H_a y 7-H_b, se observa que el triplete de 6-H se simplifica a un singulete. Esto indica que la constante de acoplamiento con 5-H es cero, lo que es únicamente posible en una disposición α de la cadena carbonada.

Por hidroboração del *C*-alquilglicósido con BH₃·THF, seguida de oxidación con disoluciones de NaOH 3M y H₂O₂ (30%), se obtuvo el alcohol **12** en un 70% de rendimiento.

⁴⁵ (a) Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829–5831. (b) Keck, G. E.; Enholm, E. J.; Yates, J. B.; Wiley, M. R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079–4094.



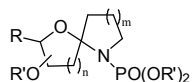
Esquema 33. a) (i) CCl_4 , Ph_3P , THF, 68°C , 4.5 h. (ii) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$, AIBN, 80°C , 11 h, 48%. b) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M, THF, 0°C t.a., 7.5 h. (ii) NaOH 3M, H_2O_2 (30%), 0°C t.a., 1 h, 70%. c) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$, Ph_3P , DIAD, t.a., 2 h, 75%. d) (i) H_2 , Pd/C 10%, AcOEt, t.a., 22 h. (ii) TEA, $\text{CIPO}(\text{OPh})_2$, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h, 53%.

La preparación del compuesto **13** se realizó mediante tratamiento del alcohol **12** con diazida de zinc ($\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$) en las condiciones de *Mitsunobu*.⁴⁶

La hidrogenación de la azida **13**, en presencia de Pd/C al 10% dio lugar a la amina que se protegió sin purificación previa. Así, se disolvió la amina en CH_2Cl_2 seco y se adicionó TEA como base, y el derivado de fósforo $[\text{CIPO}(\text{OPh})_2]$,⁴⁷ como agente protector de la amina, y a la vez, como estabilizador del radical que se genere sobre el nitrógeno en el proceso. El producto obtenido **14** presenta en sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C señales de aromáticos correspondientes a los fenilos del grupo protector de la amina.

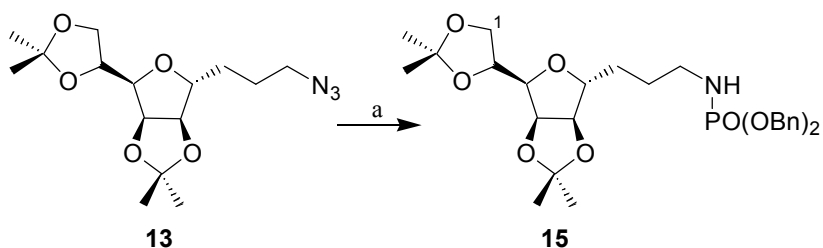
⁴⁶ Rollin, P.; Viand, M. C. *Synthesis* **1990**, 130–132.

⁴⁷ (a) Wolfrom, M. L.; Conigliaro, P. J.; Soltes, E. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 653–655. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.



Síntesis de 3,6-anhidro-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-nonitol (**15**)

La azida **13** se hidrogenó igual que en el caso anterior para dar la amina correspondiente que se protegió directamente con el derivado de fósforo [CIPO(OBn)₂],⁴⁸ recién preparado. De esta forma se obtuvo el fosforamidato **15** con un rendimiento moderado del 59% (esquema 34).

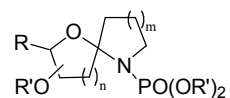


Esquema 34. a) (i) H₂, Pd/C 10%, AcOEt, t.a., 23 h. (ii) TEA, CIPO(OBn)₂, CH₂Cl₂, t.a., 4 h, 59%.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C muestran señales características de aromáticos de los fenilos del fosforamidato. Los cuatro protones bencilicos son equivalentes, pero sin embargo salen en el espectro de ¹H como un doblete ($J = 7.3$ Hz). Esto se puede explicar por el efecto del fósforo, que es capaz de desdoblar las señales de hidrógenos y carbonos que se encuentren próximos a él.⁴⁹

⁴⁸ (a) Kenner, G. W.; Todd, A. R.; Weymouth, F. J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3675. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.

⁴⁹ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Ed. Thieme, 1997, pp. 112–113, 154–155.



Síntesis de 4,7-anhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*altro*-octitol (**20**)

El compuesto **16** se sintetizó según la metodología descrita por *Lansbury* y colaboradores a partir de tetra-*O*-acetil- α -D-ribofuranosa, en la que se describe el α -epímero en C-4 como único producto de reacción.⁵⁰ Nosotros confirmamos dicha estereoquímica con los resultados obtenidos del espectro de RMN ¹H donde la señal de 5-H es un dd ($J = 7.2, 7.2$ Hz), indicativo de que los dos hidrógenos contiguos tienen una disposición *cis* (esquema 35).

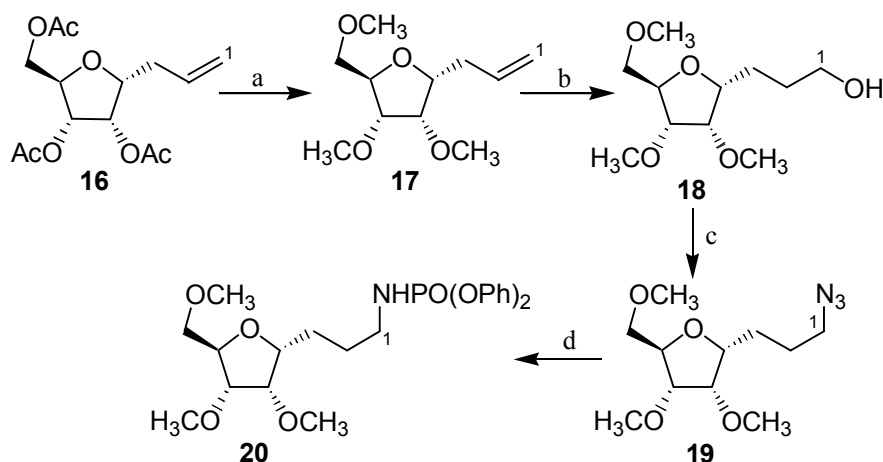
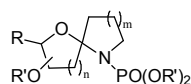
La saponificación de los acetatos del compuesto **16** y posterior reacción de los grupos hidroxilos con NaH y CH₃I generó el compuesto **17** con buen rendimiento y cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos por *Jung* y *Araki*.^{51,52} Por hidroboreación de **17** con BH₃·THF, seguida de oxidación con disoluciones de NaOH 3M y H₂O₂ (30%), se obtuvo el alcohol **18** en un 70% de rendimiento. A continuación, este alcohol se transformó en un *O*-mesil-derivado, intermedio sobre el que se lleva a cabo un desplazamiento nucleófilo con NaN₃ en DMF. La reducción de la azida **19** a amina se realizó esta vez con LiAlH₄, en THF a reflujo.⁵³ Luego, sin previa purificación, se protegió el grupo amino con CIPO(OPh)₂, obteniéndose un producto bastante menos polar, que se puede purificar fácilmente obteniéndose el fosforamidato **20** como un aceite bastante estable.

⁵⁰ McDevitt, J. P.; Lansbury, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818–3828.

⁵¹ Jung, M. E.; Kass, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 641–644.

⁵² Araki, Y.; Kobayashi, N.; Ishido, Y.; Nagasawa, J. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 125–140.

⁵³ (a) Gatto, V. J.; Arnold, K. A.; Viscariello, A. M.; Miller, S. R.; Morgan, C. R.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5373–5384. (b) Dokuzovic, Z.; Roberts, N. K.; Sawyer, J. F.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2034–2039.



Esquema 35. a) (i) KOH/MeOH (3%), t.a., 1 h, 89%. (ii) NaH, CH₃I, DMF seca, 0 °C, 1 h, 70%. b) (i) BH₃·THF 1M, THF, 0 °C@t.a., 1.5 h. (ii) NaOH 3M, H₂O₂ (30%), 0 °C@t.a., 1 h, 95%. c) (i) MsCl, Py, 0 °C@t.a., 1 h. (ii) NaN₃, DMF, 80 °C, 2 h, 60%. d) (i) LiAlH₄, THF, reflujo, 1 h. (ii) ClPO(OPh)₂, TEA, 0 °C@t.a., 2.5 h, 51%.

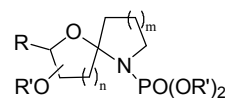
2) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 6-OXA-1-AZAESPIRO [4.5]DECANO

Síntesis de 8-{{bis(benciloxi)fosforil}amino}-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-**b**-D-*gluco*-octopiranosido de metilo (**24**)

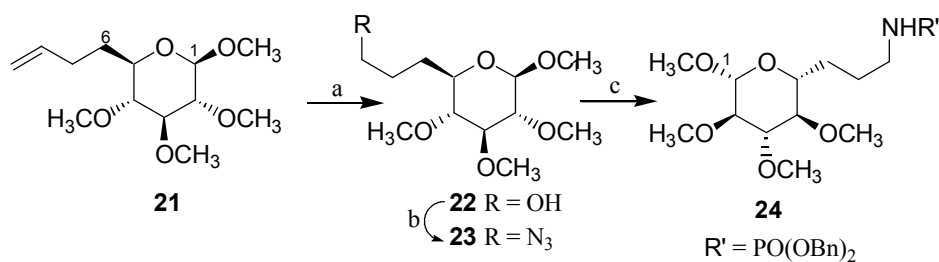
El compuesto **21** se obtuvo siguiendo la metodología descrita en este laboratorio a partir de α -D-glucopiranosido de metilo.⁵⁴ El plan de síntesis consistió en proteger el grupo hidroxilo sobre C-6 como un tritil-derivado por tratamiento con cloruro de tritilo y piridina.⁵⁵ A continuación, se sometieron a *O*-metilación los hidroxilos situados sobre C-2, C-3 y C-4, y se desprotegió el grupo tritilo con MeOH/H₂SO₄. El alcohol generado se transformó en un derivado de tosilato, grupo

⁵⁴ Sintetizado según: Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006.

⁵⁵ Vasella, A.; Bernet, B. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1990.



saliente adecuado para llevar a cabo una posterior *C*-alilación con bromuro de alilmagnesio.⁵⁶ Seguidamente, se sometió el producto **21** a una ozonólisis reductiva para obtener, con un rendimiento elevado, el alcohol **22**, que se transformó en la azida **23** en las condiciones de *Mitsunobu*, con $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$ como nucleófilo (esquema 36).



Esquema 36. a) (i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1), -78°C . (ii) NaBH_4 , 0°C @ t.a., 3 h, 90%. b) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$, Ph_3P , DIAD, t.a., 2 h, 86%. c) (i) Pd/C 10%, H_2 , AcOEt , t.a., 22 h. (ii) $\text{CIPO}(\text{OBn})_2$, TEA, CHCl_3 , 0°C @ t.a., 5 h, 38%.

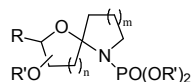
Posteriormente, la azida **23** se hidrogenó con Pd/C 10% generándose la amina que se trató directamente con $\text{CIPO}(\text{OBn})_2$ recién preparado y TEA como base.⁵⁷ El fosoramidato obtenido **24** presenta en sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C señales de aromáticos del grupo protector.

Síntesis de 2,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(dietoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-nonitol (**31**)

La D-manosa **25** se sometió a per-*O*-metilación con NaH y un exceso de CH_3I para generar el derivado **26**, como una mezcla inseparable de anómeros α/β (1:1) (esquema 37). La sustitución del grupo metoxilo anomérico por un mejor grupo saliente ($-\text{OAc}$) por tratamiento con Ac_2O en medio ácido generó **27**. En su espectro de RMN ^1H se observa un singulete intenso correspondiente a los seis

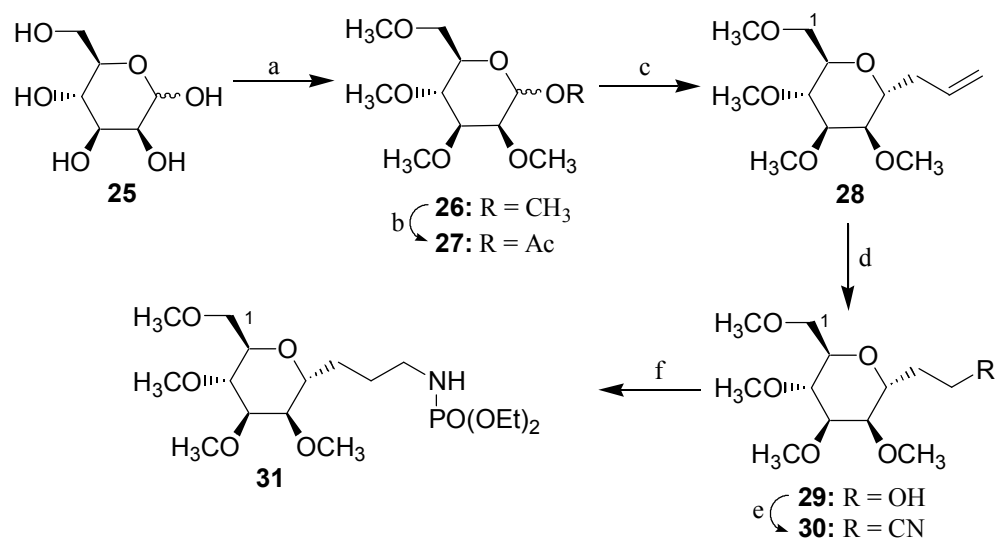
⁵⁶ Baumgarten, H. E. *Organic Synthesis Collective*, Vol 5; Wiley & Sons, 1973, p. 608.

⁵⁷ (a) Kenner, G. W.; Todd, A. R.; Weymouth, F. J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3675. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.



hidrógenos de los dos grupos acetato anoméricos a 2.07 ppm. Asimismo, en el espectro de RMN ^{13}C se detectan los carbonos carbonílicos a 159.5 ppm.

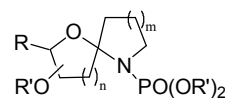
Para la introducción de la cadena carbonada, el derivado **27** se trató con ATMS, en presencia de un ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) para obtener **28**, como único isómero. La ozonólisis reductiva generó el alcohol **29**, con un rendimiento del 79%, que se transformó en el ciano-compuesto **30** a través de un mesilato intermedio. Posterior reducción con LiAlH_4 en THF a reflujo generó la amina, que se protegió directamente con $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$ y TEA, sin purificación previa, para obtener el fosforamidato **31** como un aceite incoloro.^{58,59}



Esquema 37. a) NaH , CH_3I , DMF , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 76%. b) Ac_2O , H_2SO_4 , t.a., 25 min, 97%. c) ATMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C}$ t.a., 30 min, 83%. d) (i) O_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$. (ii) NaBH_4 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ t.a., 2 h, 79%. e) (i) ClMs , Py , t.a., 1 h. (ii) NaCN , DMSO , t.a., 22 h, 78%. f) (i) LiAlH_4 , THF , reflujo, 1 h. (ii) $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$, TEA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ t.a., 55%.

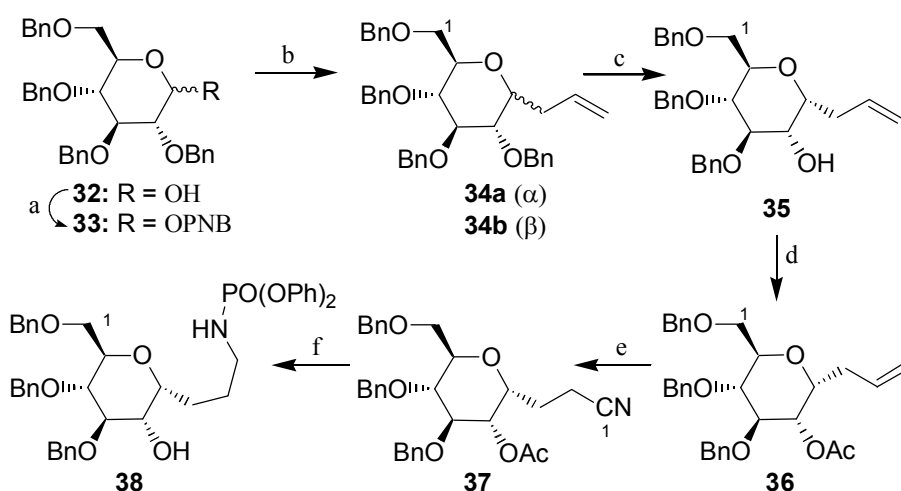
⁵⁸ Cimino, G.; Gavagnin, M.; Sodano, G.; Spinella, A.; Strazzullo, G.; Schmitz, F.; Yalamanchili, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2301–2303.

⁵⁹ Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.



Síntesis de 2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxifosforil)amino]-*D*-glicero-*L*-gulo-nonitol (**38**)

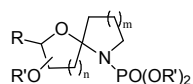
Se partió del carbohidrato comercial 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-*D*-glucopiranososa **32**. Tras ensayar diversos métodos para la introducción de la cadena *C*-alílica en el carbono anomérico, los mejores resultados se obtuvieron por formación de un *p*-nitrobenzoílo y posterior tratamiento con ATMS y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.^{60,61} Se obtuvieron los dos derivados **34a** (α) y **34b** (β) con un rendimiento global del 87% y una estereoselectividad $\alpha/\beta = 9:1$. La estructura de los epímeros se asignó comparando los datos espectroscópicos con los obtenidos por *Kishi* (esquema 38).⁶²



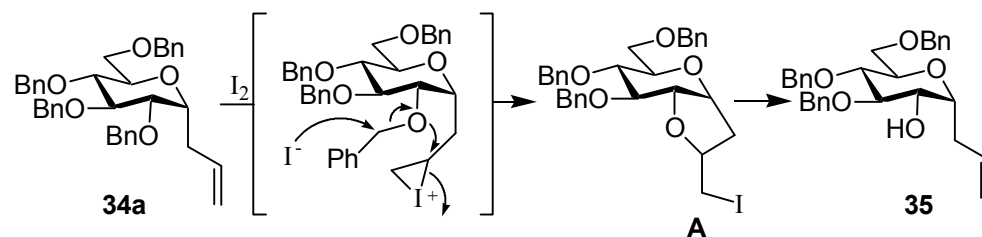
Esquema 38. a) CIPNB, Py, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h, 98%. b) ATMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 0°C t.a., 5 h, 87%. c) (i) I_2 , THF, 0°C , 1.5 h. (ii) Zn, AcOH, 12 h, 99%. d) Ac_2O , Py, t.a., 12 h, 91%. e) (i) O_3 , MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1), -78°C . (ii) NaBH_4 , 0°C t.a., 30 min. (iii) CIMs, Py, t.a., 20 min. (iv) NaCN, DMF, 80°C , 20 min, 60%. f) (i) LiAlH_4 , THF. (ii) $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$, TEA, CH_2Cl_2 , 0°C t.a., 1 h, 63%.

⁶⁰ Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 6; Academic Press, 1972, p. 373. Para la preparación de cloruro de *p*-nitrobenzoílo véase: *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Vogel, Ed.; 3ª ed., p. 792.

⁶¹ Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976–4978.



A continuación, el epímero mayoritario, el compuesto **34a** (á), se hizo reaccionar, siguiendo la metodología de Nicotra y col., con yodo en THF seco para obtener un producto yodado intermedio **A** que se trata, sin purificar, con Zn en polvo y ácido acético glacial generándose el alcohol **35** con un rendimiento excelente (esquema 39).⁶² Los datos espectroscópicos del alcohol **35** coinciden con los que describe Nicotra en su publicación.^{63b}



Esquema 39. Mecanismo para la formación de **35**.

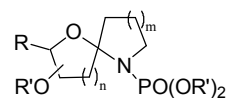
Como mecanismo se propone que el oxígeno de un bencil-éter situado convenientemente, puede actuar como un nucleófilo ante un ión yodonio con la consecuente pérdida de un grupo bencilo en un proceso intramolecular.⁶³ La reacción genera un yodoéter **A** que bajo una eliminación reductiva reestablece el doble enlace y un grupo hidroxilo libre en posición C-5 (esquema 39).

El alcohol **35** se protegió como acetato de la forma usual obteniéndose el derivado **36** que se sometió a una ozonólisis reductiva para obtener el alcohol intermedio que se utiliza en la siguiente reacción sin purificación previa. La transformación en un mesilato y posterior desplazamiento nucleófilo con NaCN generó el ciano-derivado **37** como una laca blanca que no cristaliza.

Finalmente, el compuesto **37** se reduce a amina con LiAlH₄, reducción que afecta también al acetato que se transforma en alcohol. La amina se protege con

⁶² (a) Cipolla, L.; Lay, L.; Nicotra, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6678–6681. (b) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Lay, L.; Peri, F.; Nicotra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 295–303.

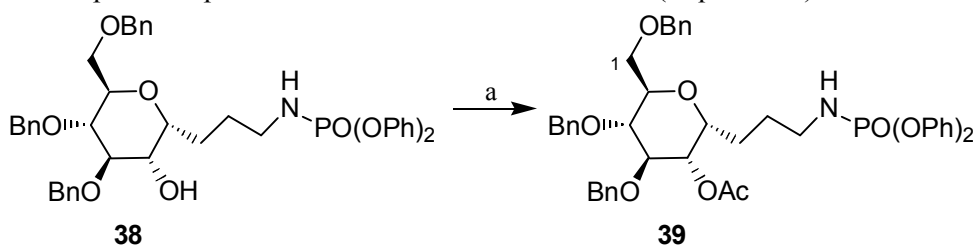
⁶³ (a) Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963–3964. (b) Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5627–5630.



CIPO(OPh)₂ empleando TEA como base obteniéndose el correspondiente precursor **38** con buen rendimiento (esquema 38).

Síntesis de 5-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoilfosforil)amino]-*D*-glicero-*L*-gulo-nonitol (**39**)

Con el fin de estudiar cómo influye la naturaleza del sustituyente en la posición C-5, el fosforamidato **38** se transformó en un nuevo precursor por protección del grupo hidroxilo libre como un acetato, por tratamiento con Ac₂O en piridina seca, obteniéndose el compuesto **39** con un rendimiento excelente y cuyos datos espectroscópicos confirman la estructura obtenida (esquema 40).



Esquema 40. a) Ac₂O, Py, t.a., 3 h, 95%.

Síntesis de 2,6-anhidro-5-*O*-bencil-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino}-1-*O*-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-*D*-arabino-nonitol (**47**)

Se partió del compuesto (1*S*,5*R*)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-ona **40**, (levoglucosenona) obtenido por una variante, desarrollada en nuestro laboratorio, de pirólisis de celulosa (papel) impregnado en ácido fosfórico en un microondas (figura 1).⁶⁴

⁶⁴ Para ver procedimiento experimental ir a la página 230 de esta tesis.

Síntesis de la levoglucosenona por pirólisis de papel: (a) Morin, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5095–5096. (b) Swenton, J. S.; Freskos, J. N.; Dalidowicz, P.; Kerns, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 459–464.

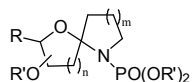
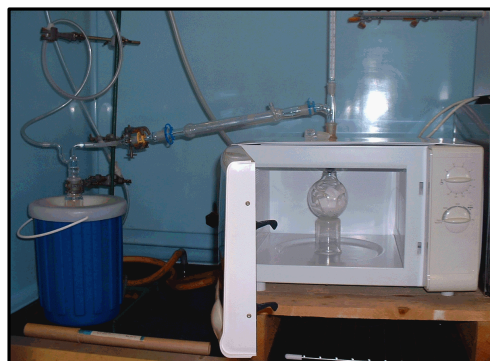


Figura 1. Pirólisis de papel en un microondas comercial modificado



Debido a la volatilidad del compuesto **40** y derivados posteriores, todas las reacciones hasta llegar al producto **42** se realizaron sin purificación y procurando no concentrar los disolventes a vacío, sino empleando destilaciones a presión atmosférica.

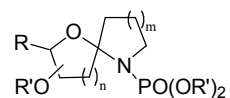
La reducción selectiva del carbonilo de la cetona α,β -insaturada **40** con NaBH_4 en presencia de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ permitió obtener exclusivamente el α -alcohol α,β -insaturado.⁶⁵ A continuación, en el mismo medio de reacción, se realizó la hidrogenación del doble enlace utilizando Pd/C 10% como catalizador, para dar el compuesto **41**.⁶⁶ Tras filtrar sobre celita, destilar el metanol, extraer con CH_2Cl_2 y destilarlo también, se realizó directamente la bencilación empleando bromuro de bencilo y NaH como base. Una vez introducido el grupo bencilo, la molécula ya tiene el peso suficiente para ser cromatografiada sin riesgo de volatilizarse. De esta forma se obtuvo el compuesto **42** como un aceite amarillo y con buen rendimiento global (esquema 41).

A continuación, el derivado bencilado **42** se sometió a una C-alilación en las condiciones de *Kishi*.⁶⁷ Se produjo la apertura del acetal por el ataque de aliltrimetilsilano para generar una mezcla inseparable de los dos posibles isómeros, **43a** (\hat{a}) y **43b** (\hat{a}), en una proporción según RMN ^1H de \hat{a}/\hat{a} (4:1), con un

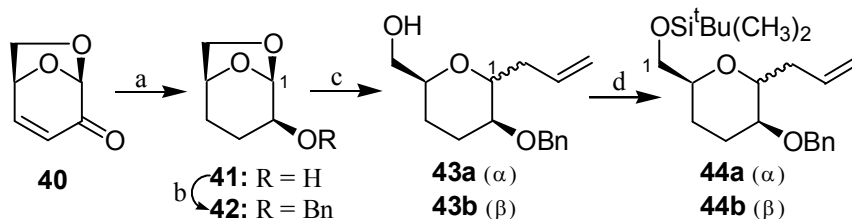
⁶⁵ Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576–4577.

⁶⁶ Jung, M. E.; Kiankarimi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8133–8144.

⁶⁷ Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976–4978.



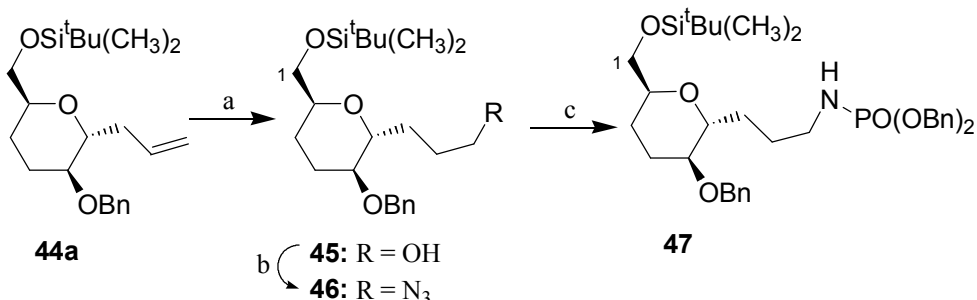
rendimiento excelente. Esta mezcla se enriqueció en el isómero α tras sucesivas cromatografías.



Esquema 41. a) (i) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH, 0°C t.a., 2 h. (ii) H_2 , Pd/C 10%, 9 h. b) NaH, BnBr, DMF, 0°C t.a., 12 h, 71% (desde **40**). c) ATMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 0°C t.a., 1.5 h, 93%. d) CITBDMS, imidazol, DMF, t.a., 3 h, 89%.

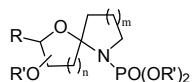
Los alcoholes de la mezcla de **43a** (α) y **43b** (β) (9:1) se protegieron posteriormente con cloruro de *tert*-butildimetilsilano para obtener los dos sililéteres, **44a** (α) y **44b** (β), en esta ocasión como dos isómeros perfectamente separables.⁶⁸

Los siguientes pasos de la síntesis se llevaron a cabo con el isómero α mayoritario **44a**. La metodología habitual de hidroborcación-oxidación del doble enlace permitió obtener el alcohol **45** con un 63% de rendimiento (esquema 42).



Esquema 42. a) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M, CH_3CN , 0°C t.a., 2 h. (ii) NaOH 3M, H_2O_2 (30%), 0°C t.a., 1 h, 63%. b) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$, Ph_3P , DIAD, tol, t.a., 2 h, 75%. c) (i) Bu_3SnH , AIBN, C_6H_6 , reflujo, 1.5 h. (ii) $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$, TEA, CHCl_3 , t.a., 9 h, 95%.

⁶⁸ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.



Bajo las condiciones de reacción de *Mitsunobu*, con $ZnN_6 \cdot 2Py$, el compuesto **45** generó la azida **46**, que se redujo a amina de forma radicalaria con Bu_3SnH y AIBN, en lugar de hidrogenación o tratamiento con $LiAlH_4$, para evitar la posible eliminación de los grupos protectores. La amina se protegió seguidamente y sin previa purificación, con $ClPO(OBn)_2$ obteniéndose el precursor **47**.⁶⁹

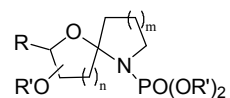
En sus espectros de RMN 1H y ^{13}C se observan picos de aromáticos correspondientes a los bencilos del grupo protector. Sin embargo, en los espectros de RMN, las señales son bastante complejas. Resueltas en su mayoría como multipletes, los picos parecen estar desdoblados incluso en el espectro de ^{13}C , efecto que es especialmente acusado en el caso de los hidrógenos bencilicos. La complejidad de las señales podría deberse a tres posibles causas:

a) Acoplamiento con el fósforo: en algunos casos, el fósforo puede producir desdoblamiento de las señales de los carbonos e hidrógenos próximos a él. Sin embargo, esto se descarta ya que se comprueba que al irradiar el fósforo del compuesto, el desdoblamiento persiste. Por otro lado, las constantes de desdoblamiento observadas son del orden de 12 Hz (en el caso de los hidrógenos bencilicos), que no corresponden con los valores descritos para un desdoblamiento originado por el fósforo sobre un hidrógeno situado a tres enlaces (aproximadamente de 8 Hz).⁷⁰ Además, el fósforo puede afectar a los carbonos e hidrógenos situados próximos a él, pero no a todos los carbonos e hidrógenos de la molécula, que es lo que sucede en este caso.

b) Rotámeros del anillo: podría existir un equilibrio entre los rotámeros de la amina, no obstante, al intercambiar el hidrógeno del grupo NH por un deuterio, no se observa ninguna modificación en el espectro, por lo que también se descarta esta hipótesis.

⁶⁹ (a) Kenner, G. W.; Todd, A. R.; Weymouth, F. J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3675. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4430–4432.

⁷⁰ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Ed. Thieme, 1997, p. 112–113, 154–155.



c) Equilibrio conformacional lento entre las dos posibles sillas del anillo: dado que el compuesto no tiene muchos sustituyentes como para estabilizar la molécula en una conformación determinada, se puede pensar que existe un equilibrio lento entre varias conformaciones y que por tanto, estemos observando un promedio de ellas. Sin embargo, los espectros de RMN realizados a 70 °C muestran que el desdoblamiento persiste, aunque se observa que algunas señales situadas a campos altos se simplifican. En base a esto se concluye que tal vez el equilibrio conformacional sea el responsable del desdoblamiento aunque es necesario llevar a cabo un estudio de RMN a mayor temperatura para confirmar esta hipótesis.

Los cálculos teóricos de las energías de la molécula en las dos conformaciones de silla posibles muestran que existe muy poca diferencia entre una y otra, del orden de 0.4 Kcal/mol (figura 2). Esto parece corroborar la suposición de que puede existir un equilibrio entre las dos conformaciones de silla. Tampoco se descarta la posibilidad de que la molécula se encuentre en una disposición de bote u otra similar, que también minimice la energía. Para el cálculo teórico, no hemos considerado dichas conformaciones (ver Técnicas Generales de esta Tesis, pág. 188).

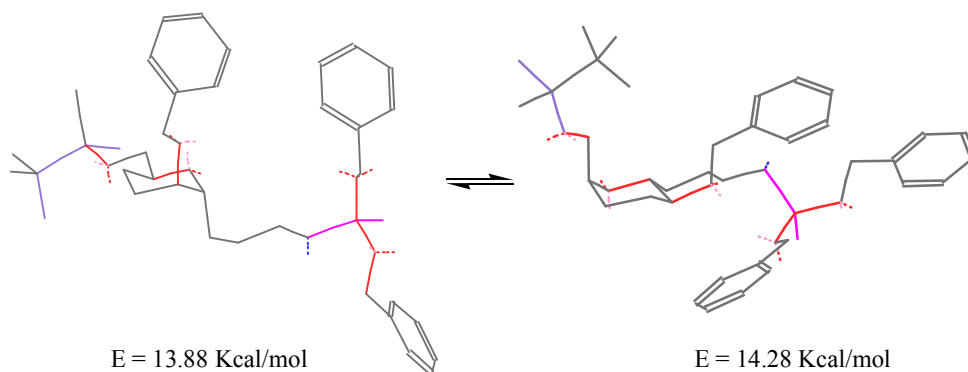
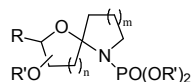


Figura 2. Resultados teóricos para las dos conformaciones de silla de **47**.

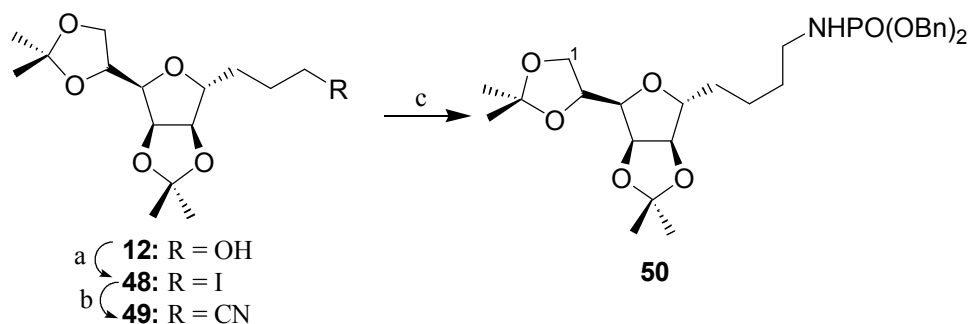


3) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 1-OXA-6-AZAESPIRO[4.5]DECANO

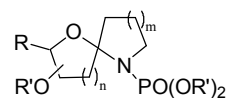
Síntesis de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-mano-decitol (50)

El alcohol **12** se trató con I₂, Ph₃P e imidazol en benceno a reflujo, para obtener el derivado yodado **48** que seguidamente se transformó en el producto **49** por desplazamiento nucleófilo del yodo con NaCN. Luego, reducción del ciano-compuesto **49** y protección de la amina correspondiente con CIPO(OBn)₂ permite obtener el fosforamidato **50** con buen rendimiento (esquema 43).

Su espectroscopía muestra las señales de aromáticos de los grupos bencilos del grupo protector; asimismo existe un desdoblamiento de la señal de los cuatro hidrógenos bencilicos, que aparecen como un doblete a δ 5.04 ($J = 8.1$ Hz), debido al acoplamiento con el fósforo que se encuentra a tres enlaces.



Esquema 43. a) I₂, Ph₃P, imidazol, C₆H₆, reflujo, 30 min, 75%. b) NaCN, DMSO, t.a., 14 h, 99%. c) (i) LiAlH₄, Et₂O, t.a., 3 h. (ii) CIPO(OBn)₂, TEA, CHCl₃, t.a., 4 h, 58%.



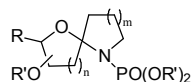
Síntesis de la mezcla de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi) fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-*mano*-decitol (50) y 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi) fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-L-glicero-D-*mano*-decitol (54)

Partiendo del compuesto **10**, se introdujo la cadena carbonada a través del carbono anomérico por formación del cloro-derivado, que seguidamente se sometió a una reacción de sustitución con bromuro de 3-butenilmagnesio. De esta forma, se obtuvieron, con un rendimiento global del 72%, los butenil-derivados **51a** (á) y **51b** (â) en una proporción, según RMN ^1H , á/â (65:35), y cuya separación no fue completa a pesar de realizar varias cromatografías, incluida una con gel de sílice impregnada de nitrato de plata (esquema 44).⁷¹

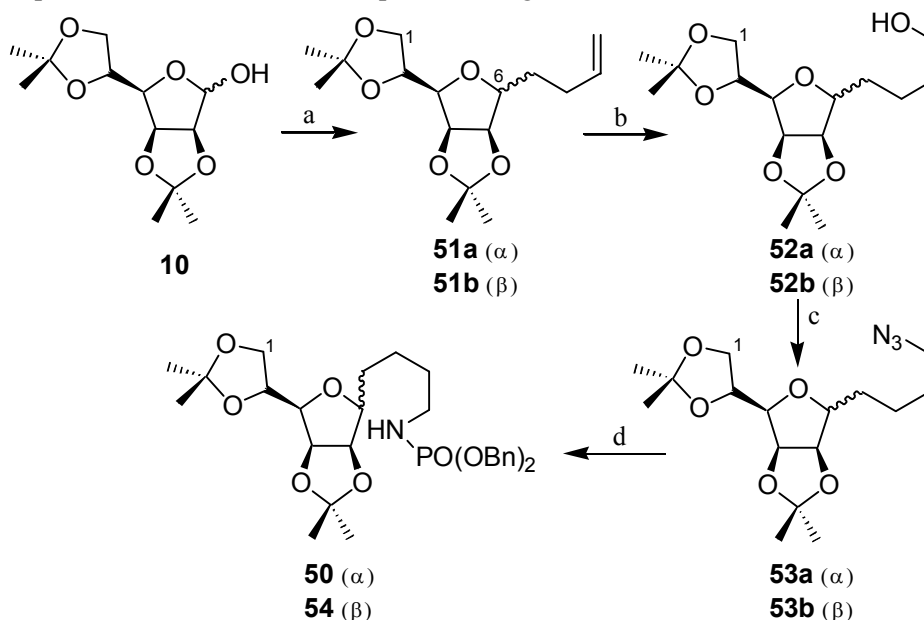
La estereoquímica de C-6 de los dos isómeros se determinó de acuerdo con los datos obtenidos del espectro de RMN ^1H . Así, en el compuesto **51a** (á), destacar que el hidrógeno en C-5 se resuelve como un doblete, lo que indica que la constante de acoplamiento con el hidrógeno 6-H es cero, y en consecuencia, como se deduce examinando el ángulo diedro que forman los átomos H-C₅-C₆-H, la cadena carbonada se encuentra en disposición á. Para el compuesto **51b** (â), en su espectro de RMN ^1H se comprueba que el hidrógeno 6-H, resuelto como un ddd, tiene una constante de acoplamiento con 5-H de 3.6 Hz, indicando una disposición â de la cadena carbonada.

La mezcla de los compuestos **51a** (á) y **51b** (â) se sometió a hidroboraición-oxidación de la forma habitual para generar la mezcla de alcoholes **52a** y **52b**, cuya separación no fue completa. Bajo las condiciones de reacción de *Mitsunobu* con $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$, se generó la mezcla inseparable de azidas **53a** y **53b** con buen rendimiento. Posterior hidrogenación de la misma genera las aminas que se protegieron directamente con $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$ dando la mezcla de fosforamidatos **50** y

⁷¹ Francois, P.; Perilleux, D.; Kempener, Y.; Sonveaux, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6347–6350.

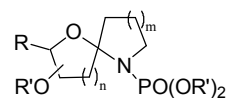


54 en una proporción **50(â)/54(â)** (1.4:1) con buen rendimiento, aunque no se logró la separación de los dos isómeros por cromatografía.



Esquema 44. a) (i) CCl_4 , Ph_3P , reflujo, 4.5 h. (ii) $\text{BrMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Et_2O , t.a., 28 h, 72%. b) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M, CH_3CN , 0°C t.a., 5 h. (ii) NaOH 3M, H_2O_2 (30%), 0°C t.a., 1 h, 88%. c) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$, Ph_3P , DIAD, t.a., 3 h, 77%. d) (i) Pd/C 10%, H_2 , AcOEt , t.a. 23 h. (ii) $\text{CIPO}(\text{OBn})_2$, TEA , CHCl_3 , 0°C t.a., 4 h, 55%.

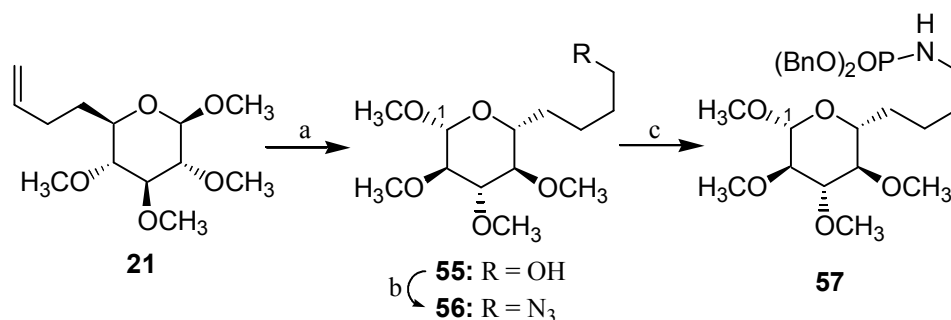
Los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C del isómero minoritario **54** se obtuvieron restando los del isómero **50** a la mezcla **50(â)/54(â)** (1.4:1). Destacar de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C las señales de aromáticos correspondientes al grupo protector.



4) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 1-OXA-7-AZAESPIRO[5.5]UNDECANO

Síntesis de 9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-**b**-D-*gluco*-nonopiranosido de metilo (**57**)

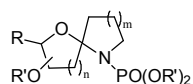
Por hidrobioración-oxidación del compuesto **21** se obtuvo el alcohol **55** con un 92% de rendimiento, que bajo las condiciones de *Mitsunobu* con $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$ generó la azida **56** (esquema 45). La hidrogenación dio la amina intermedia, la cual se protegió con $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$ sin purificación previa. El precursor **57** producido muestra en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , las señales características de grupos aromáticos.



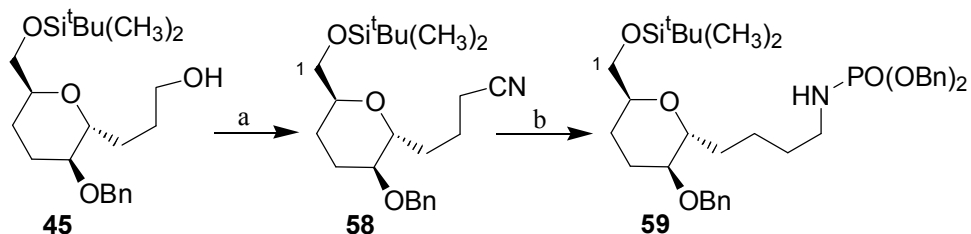
Esquema 45. a) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M, CH_3CN , 0°C t.a., 5 h. (ii) NaOH 3M, H_2O_2 (30%), 0°C t.a., 1 h, 92 %. b) $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$, Ph_3P , DIAD, t.a., 1.5 h, 76%. b) (i) Pd/C 10%, H_2 , AcOEt , t.a. 15 h. (ii) $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$, TEA, CHCl_3 , 0°C t.a., 4.5 h, 52%.

Síntesis de 2,6-anhidro-5-*O*-bencil-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1-*O*-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9,10-hexadesoxi-D-*arabino*-decitol (**59**)

Para la preparación de otro precursor de sistema [5.5], el compuesto **45** se homologó un carbono por transformación de su grupo hidroxilo primario en un *O*-mesil-derivado seguido de desplazamiento nucleófilo con NaCN (esquema 46).

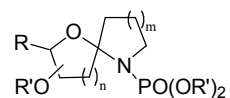


Luego, siguiendo el procedimiento habitual de reducción del grupo ciano a amina con LiAlH_4 y posterior tratamiento con una disolución recién preparada de $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$ y TEA generó el precursor **59** con buen rendimiento y cuyos datos espectroscópicos corroboran su estructura.⁷²



Esquema 46. a) (i) MsCl , Py, t.a., 1 h. (ii) NaCN , DMF, t.a., 12 h, 61%. b) (i) LiAlH_4 , THF, 0°C t.a., 2 h. (ii) $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$, TEA, CH_2Cl_2 , 0°C t.a., 65%.

⁷² (a) Kenner, G. W.; Todd, A. R.; Weymouth, F. J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3675. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

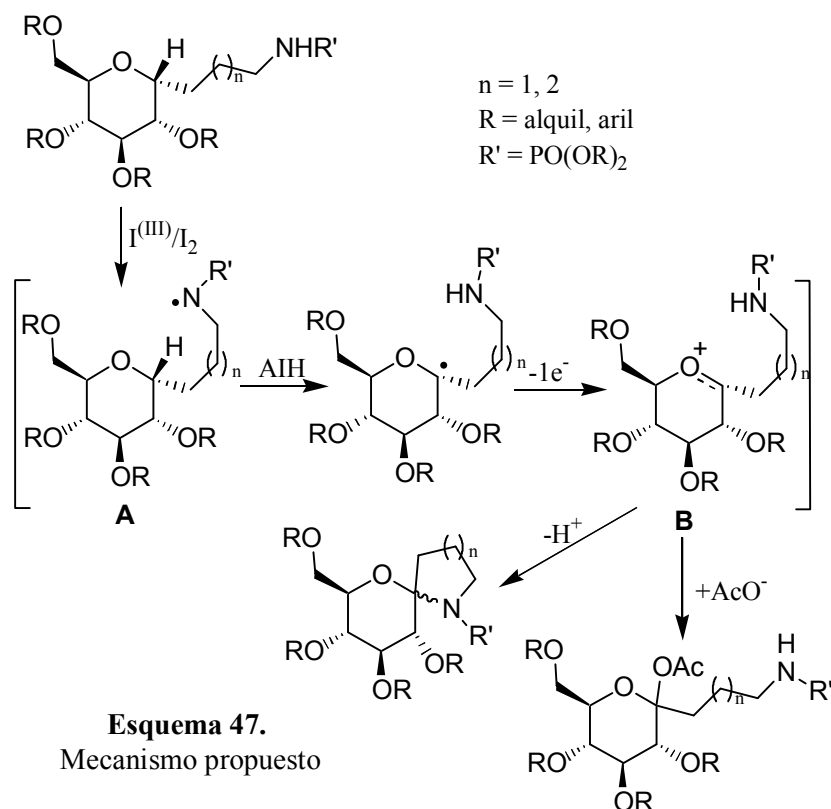
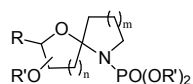
En este capítulo se expone la síntesis de oxa-azaespirobiciclos por abstracción intramolecular de hidrógeno (AIH) promovida por radicales centrados en el nitrógeno en sistemas de carbohidratos,⁷³ mediante una metodología alternativa a la síntesis de pirrolidinas de *Hoffmann-Löffler-Freytag*.⁷⁴ La ventaja de esta metodología es que se desarrolla en condiciones neutras, compatibles con la mayoría de los grupos protectores empleados frecuentemente en la química de carbohidratos.

El resultado final se puede explicar por un mecanismo clásico de AIH, pero en el caso de los carbohidratos, se cree que este tipo de reacciones siguen un curso ligeramente distinto. La diferencia más notable es que no se propone una ciclación por acoplamiento de un dirradical, que colapse en la formación de los espirocompuestos, ni por desplazamiento nucleófilo producido por la amida a un yodo-derivado u otro intermedio. Se propone que existen tres etapas claves que condicionan el curso de la reacción (esquema 47):

- ❖ La primera etapa es la AIH, en la que el radical amidilo **A**, generado por homólisis de una yodamida intermedia, captura un átomo de hidrógeno convenientemente situado.
- ❖ La segunda etapa consiste en la oxidación del C-radical debido al exceso de reactivo empleado, para generar un ión oxicarbenio **B**, que ha de ser suficientemente estable para que se realice la tercera etapa.
- ❖ La etapa final es la adición nucleófila de la amida para obtener el oxa-azaespirocompuesto deseado. Este último paso se supone rápido cuando la fosforamida quede a una distancia adecuada y cuando no existen impedimentos estéricos que puedan limitar su aproximación, de lo contrario, puede competir la adición nucleófila intermolecular con el acetato procedente del reactivo empleado (DIB).

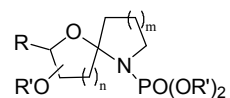
⁷³ Revisión reciente: Majetich, G.; Wheless, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095–7129.

⁷⁴ (a) Corey, E. J.; Hertler, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1657–1668. (b) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55–64. (c) Neale, R. S. *Synthesis* **1971**, 1–15. (d) Mackiewicz, P.; Furstoss, R. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3241–3260.



Los radicales amidilo se generaron por reacción de los correspondientes fosforamidatos con reactivos de yodo hipervalente (DIB o PhIO) y yodo irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una, bajo las condiciones resumidas en cada tabla. En todos los casos, se utilizaron disolventes secos como acetonitrilo y CH_2Cl_2 para evitar la hidrólisis del ión oxocarbenio. El empleo de uno u otro dependerá de la solubilidad de los precursores. En algunos casos (derivados de 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-manofuranosa) se adicionó al medio de reacción la misma cantidad en peso de NaHCO_3 con respecto al fosforamidato de partida con el fin de neutralizar o dejar ligeramente básico el medio y evitar así la pérdida del acetónido terminal.

Los productos ciclados de la reacción se caracterizan por ser menos polares que los sustratos de partida. Se detectan fácilmente por sus espectros de RMN ^{13}C ,



al desaparecer la señal del CH que posee el hidrógeno a abstraer, y aparecer la señal de un carbono cuaternario, alrededor de 90–110 ppm.

Al final del capítulo (pág. 81) se exponen una serie de tablas comparativas de los desplazamientos químicos más significativos de los espectros de todos los productos obtenidos y de sus precursores.

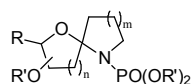
1) Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.4]nonano

Tabla 1. Sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.4]nonano.^a

Entrada	Sustrato	DIB ^b (mmol)	I ₂ ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1		3.7	3.0	25		34 ^c
2		2.4	1.4	4.5		74 ^c
3		1.5	1.0	4		64 ^d

^aTodas las reacciones se realizaron utilizando CH₂Cl₂ seco como disolvente. ^bmmol de reactivo (DIB y I₂) por mmol de sustrato. ^cSe calentó a reflujo. ^dSe agitó a temperatura ambiente.

La AIH en el fosforamidato **14**, realizada de la manera habitual, genera exclusivamente el espirocompuesto **60** con un rendimiento moderado (entrada 1, tabla 1). En su espectro de RMN ¹³C se observa la aparición de un carbono cuaternario a 105.1 ppm correspondiente a C-4 y en del espectro de RMN ¹H destacar la señal del hidrógeno 5-H como un doblete a δ 5.04. Si comparamos la señal de este protón con la del mismo hidrógeno en el fosforamidato de partida (δ 4.35), observamos cierto desapantallamiento de 5-H en el producto ciclado. Lo



mismo se observa para el protón 6-H, que se encuentra desplazado hacia campos más bajos, aproximadamente en 1 ppm, con respecto al sustrato de partida. Probablemente esto se deba a una disposición *syn* de estos hidrógenos y del enlace C-N del nuevo anillo.

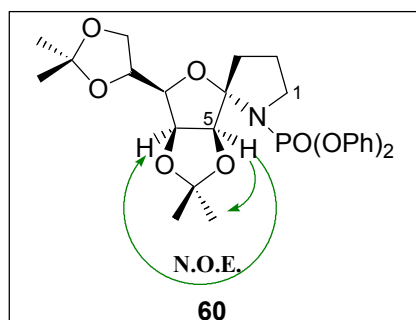


Figura 3

Los datos obtenidos de los experimentos de NOESY y NOE diferencial irradiando en 5-H corroboran este resultado. El hidrógeno 5-H sólo tiene correlación espacial con 6-H y con el metilo á del isopropilideno 5,6, pero no con los hidrógenos sobre C-3 (figura 3).

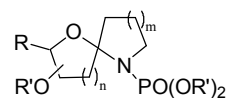
Debido al bajo rendimiento obtenido de la AIH del compuesto **14**, se realizaron distintos ensayos en las condiciones expuestas en la tabla 2.

Tabla 2. Condiciones de AIH del fosforamidato **14**.^a

Entrada	Reactivo ^b (mmol) ^b	I ₂ ^b (mmol)	NaHCO ₃ ^c	t (h)	T ^a	60 (%)
1	DIB 3.7	3.0	–	0.45	reflujo	34
2	DIB 1.5	1.5	si	4	reflujo	10
3	PhIO 2.5	1.7	–	4	t.a.	20
4	PhIO 2.5	1.5	si	3	t.a.	29

^aTodas las reacciones se realizaron utilizando CH₂Cl₂ seco como disolvente. ^bmmol de reactivo por mmol de sustrato. ^cSe empleó la misma cantidad en peso de NaHCO₃ que de sustrato.

Ya que una de las posibles causas del bajo rendimiento puede ser la fácil desprotección del acetónido terminal, decidimos ensayar la ciclación adicionando NaHCO₃ (entradas 2 y 4, tabla 2). Sin embargo no se observó un incremento en el rendimiento de la AIH. Tampoco se observó mejoría cuando se empleó yodosilbenceno como agente oxidante (entradas 3 y 4, tabla 2).



Al variar el grupo protector de la amina, de fenilo a bencilo, se observa una notable mejora en los resultados. Así, la reacción de ciclación del compuesto **15** con DIB y NaHCO₃ genera el espirocompuesto **61** con muy buen rendimiento (entrada 2, tabla 1).

A la vista de estos datos, se llevaron a cabo otras pruebas de ciclación con el precursor **15** (tabla 3). Cuando se empleó DIB sin adicionar NaHCO₃ al medio de reacción (entrada 2, tabla 3) se obtenía el producto ciclado con un rendimiento bajo del 27%. Por CCF se detectó la existencia de otros productos más polares que el sustrato de partida que podrían derivarse de la desprotección del acetónido terminal. Con PhIO como agente oxidante (entrada 3, tabla 3), el rendimiento de la reacción resultó muy bajo (1%) a pesar de que adicionamos NaHCO₃ para evitar la pérdida del isopropilideno y la posterior fragmentación del glicol bajo las condiciones de la reacción.

Tabla 3. Condiciones de AIH del fosforamidato **15**.^a

Entrada	Reactivo ^b (mmol) ^b	I ₂ ^b (mmol)	NaHCO ₃ ^c	t (h)	T ^a	61 (%)
1	DIB 2.4	1.4	si	4.5	reflujo	74
2	DIB 3.0	1.5	–	3	reflujo	27
3	PhIO 2.4	1.3	si	4	t.a.	1

^aTodas las reacciones se realizaron utilizando CH₂Cl₂ seco como disolvente. ^bmmol de reactivo por mmol de sustrato. ^cSe empleó la misma cantidad en peso de NaHCO₃ que de sustrato.

Los datos espectroscópicos del compuesto **61** son análogos a los obtenidos para el espirocompuesto **60**. El espectro de RMN ¹³C verifica la existencia de un carbono cuaternario asignado a C-4 a δ 104.8, mientras que en el espectro de RMN ¹H destaca la señal de 5-H como un doblete a δ 5.16. Nuevamente, observamos un desapantallamiento de la señal de 5-H en el producto ciclado respecto al sustrato de partida (δ 4.38) originado, probablemente, y al igual que ocurría con el compuesto **60**, por una disposición α del enlace C-N del nuevo anillo. Los desplazamientos químicos de las señales de los protones 5-H de los espirocompuestos **60** (5.04 ppm) y **61** (5.16 ppm) son muy parecidos, lo que parece indicar que la estereoquímica en C-4 del compuesto **61** es idéntica al caso anterior.

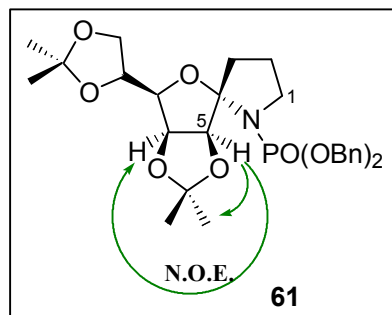
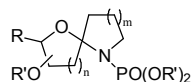


Figura 4

Los datos obtenidos de los experimentos de NOESY y NOE diferencial irradiando en 5-H, son análogos a los obtenidos en el compuesto **60** (figura 4).

Por tanto, la reacción de ciclación, tanto en el sustrato **14** como en **15**, genera aparentemente el isómero α más estable, donde parecen existir menos interacciones estéricas.

Sin embargo, los cálculos teóricos para los dos posibles oxa-azaespiros (α ó β) de estos sistemas no parecen confirmar esta hipótesis (figura 5). Sorprendentemente, por comparación de los datos obtenidos, el isómero procedente de la ciclación por la cara β de la molécula presenta más estabilidad que el α .

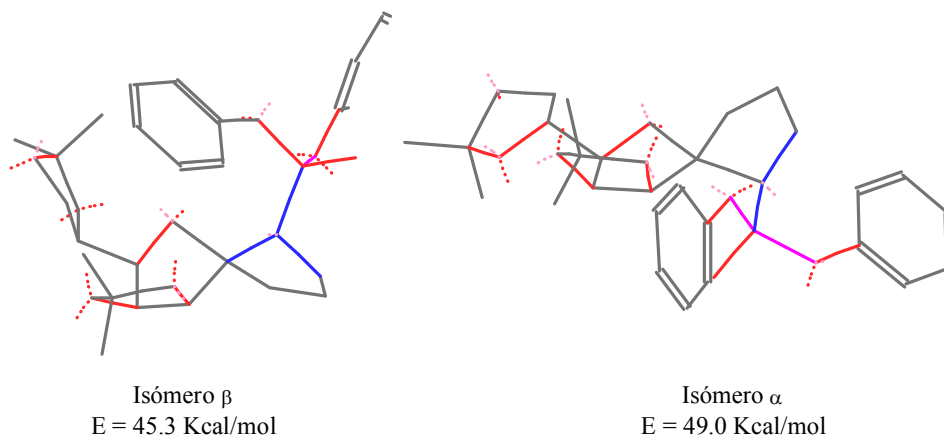
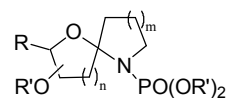


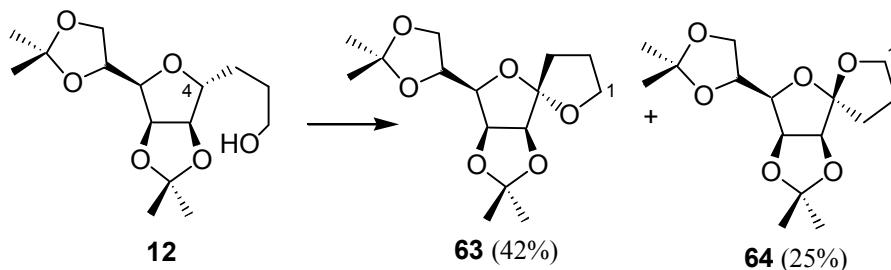
Figura 5. Resultados teóricos para **60**.

Por ello, hemos asignado una configuración $4S$ para los compuestos **60** y **61** considerando los desapantallamientos observados en el espectro de RMN ^1H .

Se han realizado estudios previos en nuestro laboratorio de la reacción de AIH sobre modelos espiroacetálicos análogos, con la diferencia de que la



abstracción está promovida por un radical alcoxilo, no por un radical amidilo (esquema 48).⁷⁵

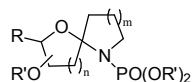


Esquema 48

La spirociclación del alcohol precursor **12** se realizó de manera análoga, por tratamiento con DIB y I₂ en ciclohexano a 40 °C e irradiación con dos lámparas de tungsteno. Se obtuvieron en este caso los dos epímeros en C-4, con un rendimiento global del 67%. Se observa que se genera como producto mayoritario el isómero termodinámicamente más estable, según se deduce de los cálculos de mecánica molecular realizados, que muestran una mayor estabilidad del espirociclo **63** en 5 Kcal/mol. En estos sustratos, la estabilidad debe venir gobernada por factores estéricos (en particular por la disposición de los sustituyentes isopropilideno), ya que en estos anillos de 5 miembros, no existen posiciones axiales o ecuatoriales definidas y, en consecuencia, la influencia del posible efecto anomérico no debe ser tan acusada. Para el caso de los oxa-azaespiroacetales, el factor estérico debe ser también importante junto con otros factores como los stereoelectrónicos que dirigen la ciclación exclusivamente por la cara α .

La AIH del fosforamidato **20** genera con un rendimiento del 64% el espirociclo **62** (entrada 3, tabla 1, pág. 54). Análogamente a los espirocompuestos anteriores, en su espectro de RMN ¹³C destaca la aparición de la señal de un

⁷⁵ (a) Tesis Doctoral Ángeles Martín Hernández, *Síntesis de di- y tri-oxaespiroacetales quirales. Reagrupamiento de dioxaespiroacetales a sistemas cis- y trans-1,6-dioxadecalínicos*. 1996, p. 67. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489–4492. (c) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006.



carbono cuaternario a δ 102.9 que pertenece a C-4 y sustituye al CH correspondiente a δ 79.8 en el fosforamidato de partida. En cuanto al espectro de RMN ^1H , destacar un doblete a δ 4.73, asignado a 5-H, demostrando así que se ha producido la ciclación en el carbono contiguo C-4. La señal del mismo protón en el fosforamidato precursor aparece como un dd ($J = 4.5, 4.5$ Hz) a δ 3.69. Por tanto, existe un desapantallamiento de 5-H en el espirociclo **62** que probablemente esté originado por una disposición β del enlace C-N del nuevo anillo.

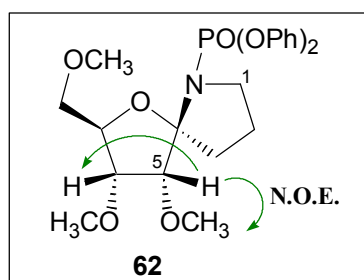


Figura 6

En los experimentos de NOESY y N.O.E. diferencial irradiando en 5-H, no se observa correlación espacial de 5-H con 3-H₂, que podría ser indicativo de que dichos protones se encuentran en caras diferentes de la molécula. Se observaron los efectos N.O.E. esperados de 5-H con 6-H así como con los hidrógenos del metoxilo sobre C-5 (figura 6).

Los datos aproximados aportados por los cálculos teóricos para los dos posibles oxaazaespirociclos ($\hat{\alpha}$ y $\hat{\beta}$) de este sistema muestran que el isómero $\hat{\alpha}$ es termodinámicamente más estable que el $\hat{\beta}$, en 1.3 Kcal/mol, posiblemente porque la cara $\hat{\alpha}$ de la molécula se encuentra más impedida para la ciclación (figura 7).

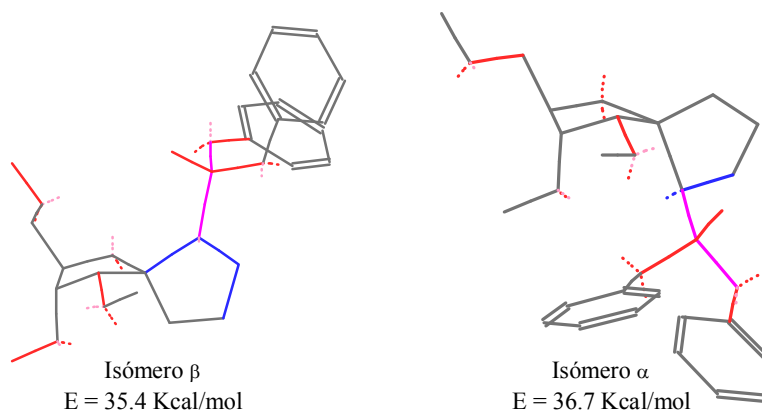
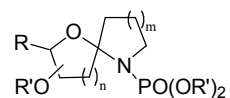


Figura 7. Resultados teóricos para **62**.



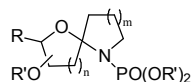
2) Síntesis de sistemas 6-oxa-1-azaspiro[4.5]decano

Tabla 4. Sistemas 6-oxa-1-azaspiro[4.5]decano

Entrada	Sustrato	DIB ^a (mmol)	I ₂ ^a (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1 ^{b,d}	<p>24</p>	2.6	1.5	2	<p>65</p> <p>66</p>	33 51
2 ^c	<p>31</p>	1.6	1.0	5	<p>67</p>	52
3 ^c	<p>38</p>	2.6	1.0	0.3	Mezcla compleja	—
4 ^c	<p>39</p>	2.0	1.0	4	No reacciona	—
5 ^c	<p>47</p>	2.6	1.5	1	<p>68</p>	47

^ammol de reactivo (DIB y I₂) por mmol de sustrato. ^bSe calentó a reflujo. ^cSe empleó acetonitrilo seco como disolvente. ^dSe empleó CH₂Cl₂ como disolvente.

La AIH del fosoramidato **24** con DIB y I₂, originó los espirociclos **65** y **66** con un rendimiento global del 84% (entrada 1, tabla 4).



Los dos compuestos espiroacetálicos muestran unos datos espectroscópicos similares con pequeñas diferencias que han permitido aclarar la estereoquímica de C-5 en cada producto. En sus espectros de RMN ^{13}C se confirma la espirociclación al aparecer un carbono tetrasustituido a δ 95.4 para **65** y a δ 95.8 para **66**. De los espectros de RMN ^1H destacar la simplificación de la señal del protón 4-H, de un dd ($J = 9.2, 9.2$ Hz) a δ 2.77 en el sustrato de partida, a un doblete a δ 3.37 ($J = 9.3$ Hz) para **65**, y a δ 4.36 ($J = 9.8$ Hz) en el caso de **66**, hecho que confirma también la espirociclación. Por otra parte, en el espectro de RMN ^{13}C se observa un desdoblamiento de las señales de los carbonos C-6 y C-7 ($J = 9.2$ Hz en ambos isómeros), por el acoplamiento con el fósforo del grupo protector de la amina.⁷⁶

Para determinar la configuración de los centros espiránicos se realizaron experimentos de N.O.E. diferencial. En el epímero **65**, al irradiar la señal a δ 4.83 correspondiente a 1-H, se observó correlación espacial con los hidrógenos bencílicos del grupo protector de la amina, lo que conduce a una configuración *R* para C-5. En cambio, en el epímero **66**, al irradiar la señal a δ 4.20 (1-H), se observó correlación espacial con 6-H, indicativo de una configuración *S* para C-5. También se observaron N.O.E. de 1-H con 3-H y con los hidrógenos del grupo metoxilo sobre C-1 en ambos compuestos (figura 8).

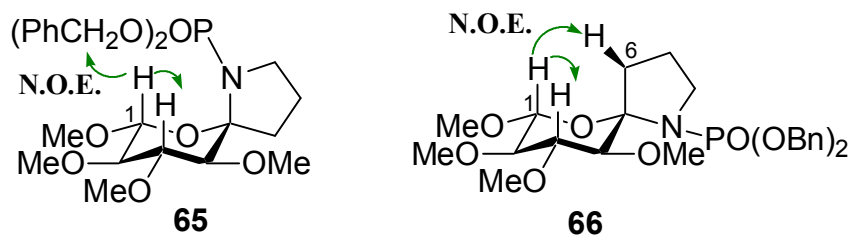
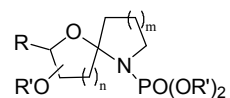


Figura 8

Aparte de emplear DIB como agente oxidante, también se ensayó la ciclación con PhIO y en este caso, el rendimiento decayó notablemente, al 15%

⁷⁶ Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Ed. Thieme, 1997, p. 112–113, 154–155.



(entrada 2, tabla 5). Sin embargo se observa que se obtiene aproximadamente la misma proporción de isómeros en las dos reacciones, siendo en ambos **66** el producto mayoritario. Es posible que **66** sea el isómero más estable a pesar de no tener efectos anoméricos debido a que priman los factores estéricos.

Tabla 5. Condiciones de AIH del fosforamidato **24**.^a

Entrada	Reactivo ^b (mmol) ^b	I ₂ ^b (mmol)	t (h)	T ^a	65 (%)	66 (%)
1	DIB 2.6	1.5	2	reflujo	33	51
2	PhIO 2.5	1.3	2.5	reflujo	6	9

^aSe empleó CH₂Cl₂ seco como disolvente. ^bmmol de reactivo por mmol de sustrato.

Los cálculos teóricos de la energía para los dos posibles oxazaespirocompuestos (á y â) parecen confirmar esta hipótesis al mostrar una diferencia energética entre los dos isómeros de 1.3 Kcal/mol (figura 9). Esto implica que el isómero á **66** es termodinámicamente más estable que el â **65**, posiblemente porque la cara â de la molécula se encuentra algo más impedida para la ciclación.

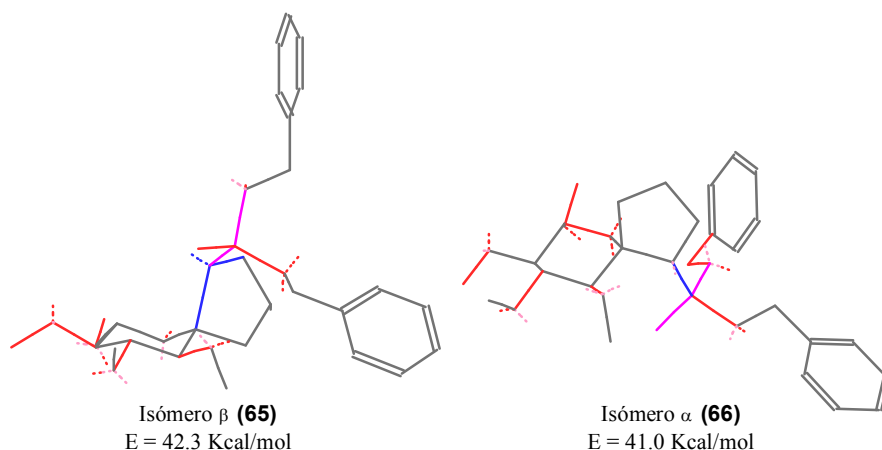
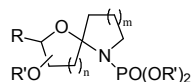


Figura 9. Resultados teóricos para **65** y **66**.

La AIH del compuesto **31** empleando DIB y I₂ genera el espirocompuesto **67** con un rendimiento moderado (entrada 2, tabla 4, pág. 60). En el espectro de RMN



^{13}C destaca la aparición de un carbono cuaternario a 96.9 ppm asignado al carbono espiroacetálico C-4. Se observa también que existe un desdoblamiento de las señales de los carbonos C-2 ($J_p = 6.1$ Hz), C-3 ($J_p = 9.1$ Hz) y del carbono espiroacetálico C-4 ($J_p = 9.1$ Hz) debido al acoplamiento con el fósforo.

El experimento de NOESY de **67** (figura 10) muestra correlación espacial de 5-H con los protones del etoxilo del grupo protector de la amina, así como una correlación entre el protón 7-H con los hidrógenos del metoxilo situado sobre C-5. De estos datos experimentales se concluye una disposición α del enlace C-N formado.

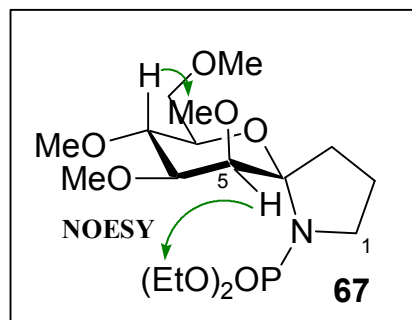


Figura 10

Los cálculos teóricos de energía para los dos posibles oxa-azaespirocompuestos ($\hat{\alpha}$ y $\hat{\beta}$) muestran que el isómero $\hat{\alpha}$ es termodinámicamente más estable que el $\hat{\beta}$, con una diferencia relativa entre ambos isómeros de 2 Kcal/mol (figura 11). Posiblemente esto sea debido a que en el $\hat{\alpha}$ -epímero **67** se maximizan los efectos anoméricos en la conformación de silla más estable, y además en ella, la cara $\hat{\alpha}$ de la molécula debe estar más congestionada para la ciclación debido al impedimento que presenta el metoxilo situado en el carbono contiguo al centro reactivo.

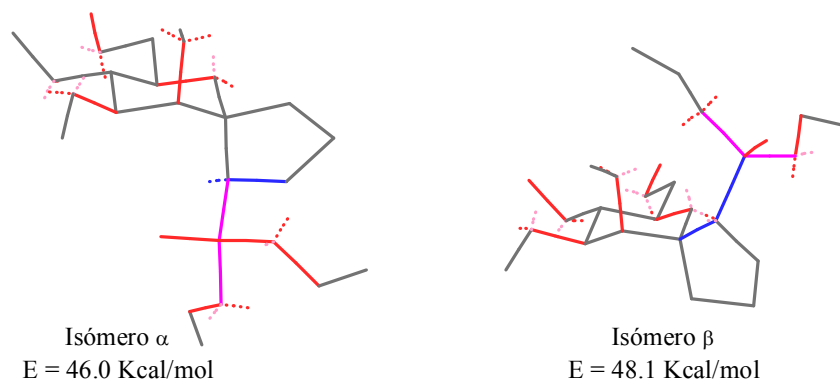
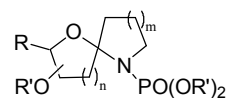


Figura 11. Resultados teóricos para **67**.



La AIH del fosforamidato **38** con DIB y I_2 genera una mezcla de compuestos desde el inicio de la reacción (entrada 3, tabla 4, pág. 60). Esto es lógico, pues en este sustrato pueden competir otras reacciones derivadas de la existencia de un grupo hidroxilo libre, como la α -fragmentación, o una abstracción sobre el bencilo situado en el carbono contiguo.

Sin embargo, en la AIH del derivado **39** en las mismas condiciones, no se observa reacción del sustrato de partida (entrada 4, tabla 4, pág. 60). La variante con respecto al caso anterior es que el grupo hidroxilo sobre C-5 se ha protegido como un acetato. Teniendo en cuenta que el éster es un grupo más electrón atrayente que el grupo metoxilo, la reacción de abstracción intramolecular del hidrógeno que se encuentra situado en la posición C-4 debe estar desfavorecida. Además, en caso de efectuarse la abstracción del hidrógeno, la etapa de oxidación del radical en posición anomérica para generar el ión oxicarbenio estaría desfavorecida también por la presencia del acetato.

La AIH del compuesto **47** con DIB y I_2 generó el compuesto ciclado **68** con rendimiento moderado (entrada 5, tabla 4, pág. 60) y cuyo espectro de RMN ^{13}C confirma la ciclación al aparecer la señal de un carbono tetrasustituido a δ 98.0 asignado al carbono espiroacetálico C-4. Además, del espectro de RMN 1H destacar que 5-H se resuelve como un dd ($J = 5.2, 9.4$ Hz), síntoma de que se ha producido la ciclación en el carbono contiguo C-4. También es interesante señalar que 5-H y el hidrógeno axial 6-H_b resuenan a campos más bajos (δ 4.67 y δ 2.21–2.23, respectivamente) que en el sustrato de partida (δ 3.12 para 5-H y δ 1.26–1.82 para 6-H_b). Este desapantallamiento se puede explicar si suponemos una disposición α del nuevo enlace C-N y por tanto, 1,3-diaxial con respecto a 6-H_b (figura 12A).

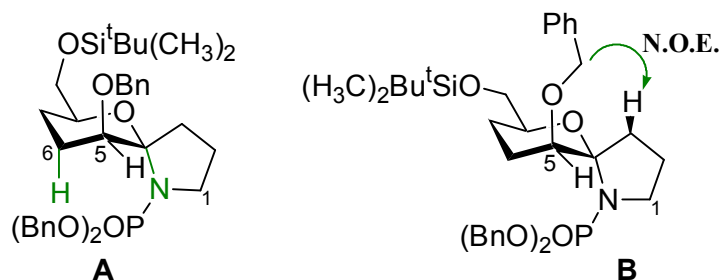
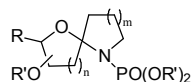


Figura 12



Para confirmar la estereoquímica de C-4, se realizó un experimento de NOESY observándose conectividad de un hidrógeno del bencilo situado en C-5 con 2-H y 3-H, lo que nos permite asignar una configuración 4*S* (figura 12B).

Con la intención de mejorar el rendimiento de la reacción se realizó también la AIH con PhIO pero no hubo éxito (tabla 6). Se trata de un sustrato difícil dada la falta de rigidez del fosforamidato de partida **47**, que consiste en una mezcla de conformeros en equilibrio tal y como se deduce de la espectroscopía de RMN.

Tabla 6. Condiciones de AIH del fosforamidato **47**.^a

Entrada	Reactivo ^b (mmol) ^b	I ₂ ^b (mmol)	t (h)	68 (%)
1	DIB 2.6	1.5	1	47
2	PhIO 2.9	1.9	3	35

^aSe empleó acetonitrilo seco como disolvente y se agitó a temperatura ambiente. ^bmmol de reactivo por mmol de sustrato.

Al comparar los cálculos teóricos para los dos posibles oxa-azaespiros (á y â) considerando que las conformaciones de los anillos de seis miembros son de silla, se observa que la diferencia energética entre los dos isómeros es de 1.5 Kcal/mol a favor del isómero á (figura 13).

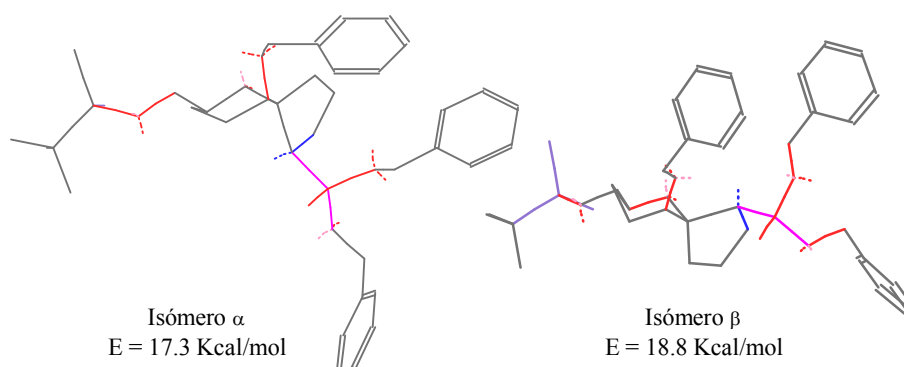
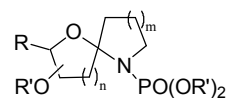


Figura 13. Resultados teóricos para **68**.

El isómero á debe ser termodinámicamente más favorable, posiblemente debido a que en él se maximizan los efectos anoméricos en la silla más estable, y se



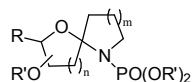
minimizan los impedimentos estéricos al quedar los grupos bencilo y fosforamidilo por diferentes caras de la molécula.

3) Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.5]decano

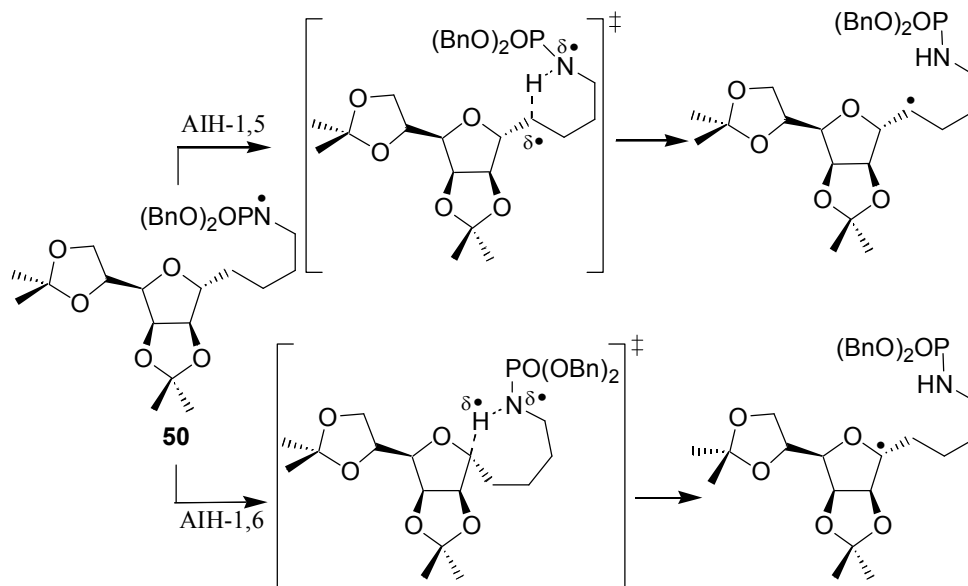
Tabla 7. Sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.5]decano.^a

Entrada	Sustrato	DIB/I ₂ ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1	 50	3.0/1.7	4.5	 69 + 70	14 30
2	 50 (α) 54 (β)	2.5/1.4	8	 69 + 70 + 71 + 72	25 7 18 29

^aLas reacciones se efectuaron en CH₂Cl₂ seco y a reflujo. En todos los casos, se adicionó la misma cantidad en peso de NaHCO₃ que de sustrato. ^bmmol de reactivo por mmol de sustrato.

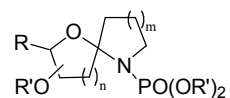


La AIH del derivado **50** con DIB y I_2 en CH_2Cl_2 seco no generó los espirociclos esperados sino la mezcla de compuestos monoyodados **69** y el diyodado **70** con bajo rendimiento (entrada 1, tabla 7). Este fracaso, en cuanto a la síntesis del espirocompuesto se refiere, podría explicarse teniendo en cuenta el enorme impedimento estérico que presentan los isopropilidenos por la cara α de la molécula, impidiendo la posible abstracción del hidrógeno anomérico por parte del voluminoso radical amidilo. Por otro lado, la abstracción intramolecular 1,6 de este hidrógeno requeriría un estado de transición de 7 miembros, desfavorecido frente a la posible abstracción 1,5 a través de un estado de transición de 6 miembros. Esto explicaría los productos obtenidos: los compuestos monoyodados podrían formarse como resultado de una abstracción simple 1,5, mientras que el compuesto diyodado, por una doble abstracción 1,5 (esquema 49).



Esquema 49

Las estructuras de los compuestos **69** y **70** se confirmaron espectroscópicamente, mientras que la configuración del carbono portador de la cadena alquílica se asignó experimentalmente por reducción a la amina de partida con $Bu_3SnH/AIBN$.

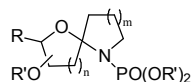


La espectrometría de masas de la mezcla de compuestos monoyodados **69** no detectó el ión molecular, sin embargo, se observaron como fragmentos más significativos los correspondientes a la pérdida de metilo a m/z 686 ($C_{29}H_{38}INO_8P$) y a la pérdida de un átomo de yodo a m/z 474. Los espectros de RMN 1H y ^{13}C muestran una mezcla compleja de isómeros difícil de caracterizar aunque se distinguen dos CH a campos altos, a 35.3 y 34.0 respectivamente, correspondientes probablemente a los carbonos portadores del yodo.

La espectrometría de masas del compuesto diyodado **70** detectó como fragmento más señalado, el correspondiente a la pérdida de metilo a m/z 812 ($C_{29}H_{37}I_2NO_8P$), aunque también se observó la pérdida de yodo molecular a m/z 573. Por otra parte, el espectro de RMN ^{13}C confirma la existencia de un carbono tetrasustituido a δ 23.2 asignado al carbono portador de los átomos de yodo C-7.

Teniendo en cuenta el gran impedimento estérico que ofrecen los grupos isopropilideno en la posible abstracción del hidrógeno por la cara α de la molécula, se intentó sintetizar un fosforamidato precursor análogo en el que la cadena lateral se encuentre en disposición β . De esta forma, el hidrógeno a abstraer se dispondría por la cara α , menos impedida y tal vez así podría tener lugar la abstracción 1,6. Todo lo que se consiguió fue sintetizar una mezcla inseparable de los fosforamidatos epímeros **50** y **54** en una proporción (1.4:1). Sin embargo, como ya conocemos los productos resultantes de la AIH del isómero α **50** (entrada 1, tabla 7), podemos identificar fácilmente los productos que proceden de la AIH del isómero β **54**.

La AIH de la mezcla inseparable de fosforamidatos **50** y **54** (1.4:1) en presencia de DIB y I_2 , generó una mezcla de productos (entrada 2, tabla 7): los compuestos monoyodados **69** y diyodado **70** deben de proceder en su mayor parte de la AIH del fosforamidato de partida α **50** descrita en el ejemplo anterior (entrada 1, tabla 7), mientras que el espirocompuesto **71** y el acetato **72**, deben de provenir de una abstracción 1,6 en el fosforamidato β **54**. Estos resultados confirman la hipótesis de que el impedimento estérico proporcionado por los isopropilidenos es el factor que mayoritariamente impide la abstracción del hidrógeno situado por la misma cara. En el caso de una disposición contraria entre el hidrógeno a abstraer y los grupos acetónidos se observa que la captura intramolecular de hidrógeno 1,6 sí se produce, aunque compite el posterior ataque nucleófilo intramolecular (de la



amina) para generar el espirocompuesto **71**, con el intermolecular (acetato externo) para obtener el acetato **72**.

El espectro de RMN ^{13}C del espirociclo **71** confirma la ciclación pues se observa la aparición de un carbono tetrasustituido a 95.9 ppm asignado a C-5. Del espectro de RMN ^1H señalar el doblete asignado a 6-H, a δ 5.32 ($J = 5.7$ Hz), que se encuentra a campos más bajos que el protón correspondiente en el sustrato de partida (δ 4.50). Lo mismo sucede con el hidrógeno 8-H que aparece más desapantallado (δ 3.86) que el protón equivalente del precursor (δ 3.40). Esto podría ser indicativo de que el nuevo enlace C-N se encuentra por la misma cara de la molécula que los protones 6-H y 8-H.

Para confirmar la estereoquímica del carbono espiránico, se realizaron experimentos de NOESY y N.O.E. diferencial. Estos espectros no mostraron conectividad de los protones 4-H₂ con el hidrógeno 6-H, ni tampoco mostraron conectividad de 6-H con los hidrógenos aromáticos del grupo protector de la amina. Tan sólo se observaron las correlaciones espaciales esperadas de 6-H con 7-H y con el metilo del isopropilideno que se dispone por la cara α , y de 7-H con 8-H (figura 14).

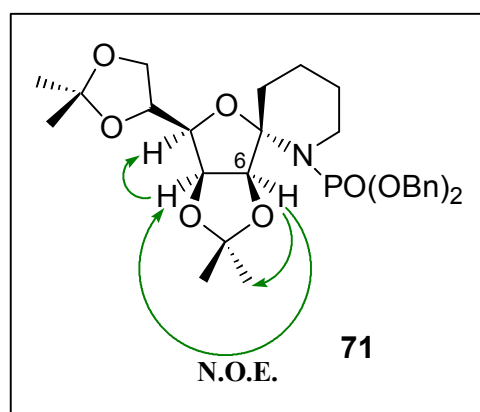
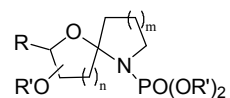


Figura 14.

Los datos aportados por los experimentos de NOESY y N.O.E. diferencial no son concluyentes para determinar la estereoquímica de C-5, por ello la disposición del enlace C-N del ciclo nuevo se ha asignado tentativamente como α en base a los desplazamientos químicos de 6-H y 8-H.

Teniendo en cuenta que en el α -isómero **50** no se produce la abstracción del protón situado en C-5 debido a los impedimentos estéricos que ofrecen los isopropilidenos, es de suponer que la ciclación, partiendo del β -epímero **54**, y una



vez formado el ión oxycarbenio, debe transcurrir por la cara menos impedida de la molécula.

Considerando únicamente las conformaciones de silla para el espirocompuesto **71** y su epímero de ciclación por la cara $\hat{\alpha}$, los datos teóricos muestran que existe una diferencia de 1.1 Kcal/mol a favor del producto esperado **71**, lo que significa que debe ser más estable (figura 15).

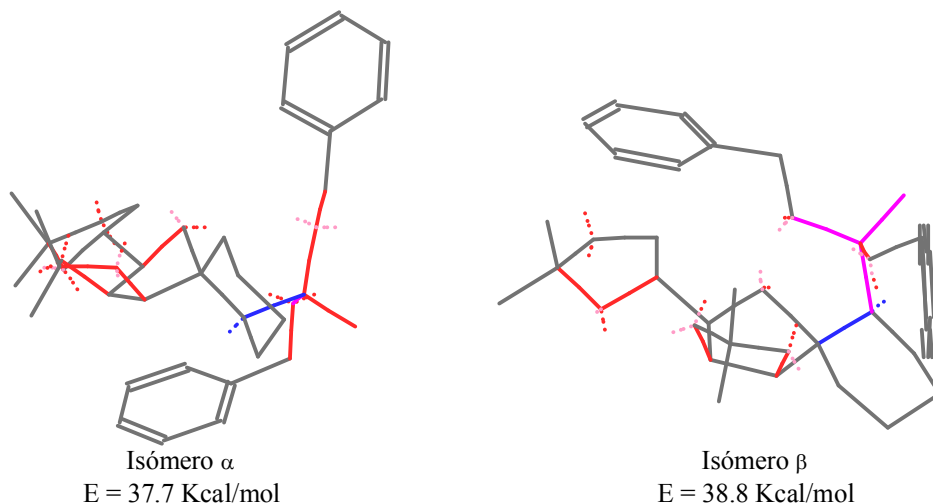
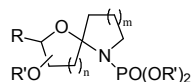


Figura 15. Resultados teóricos de las conformaciones de silla más estables para **71** y su epímero de espirociclación.

El espectro de RMN ^{13}C del acetato **72** confirma la existencia de un carbono tetrasustituido asignado a C-5 a 113.6 ppm. También se observa un CH_3 perteneciente al metilo del grupo acetato a 21.8 ppm, así como el carbono carboxílico correspondiente, a 169.5 ppm. Del espectro de RMN ^1H , destacar que sólo se observa un ligero desapantallamiento de la señal del protón 6-H (δ 4.78) respecto a la señal análoga en el sustrato de partida (δ 4.43), aunque se encuentra dentro del rango de 0.3-0.4 ppm observado para desapantallamientos producidos por oxígeno, en estudios previos de nuestro laboratorio.⁷⁷

⁷⁷ Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006.



Con el fin de confirmar la estereoquímica del carbono cuaternario C-5, se realiza un experimento de NOESY pero no se observan correlaciones espaciales de 6-H con los hidrógenos del acetato y tampoco con los protones de la cadena lateral 4-H₂. Tan sólo muestra conectividades entre 7-H y 8-H, entre 6-H y 7-H y entre estos dos hidrógenos con el metilo en disposición á del isopropilideno-6,7 (figura 16). Por tanto, de este experimento no podemos extraer ninguna conclusión definitiva.

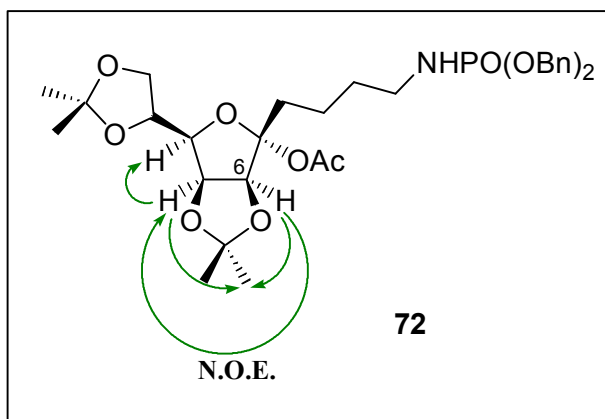


Figura 16

Los resultados obtenidos de los cálculos teóricos parecen indicar que el epímero más favorable es aquel que procede de una entrada del acetato por la cara á menos impedida (figura 17). Se observa una diferencia de 2.5 Kcal/mol a favor del isómero 5*R*.

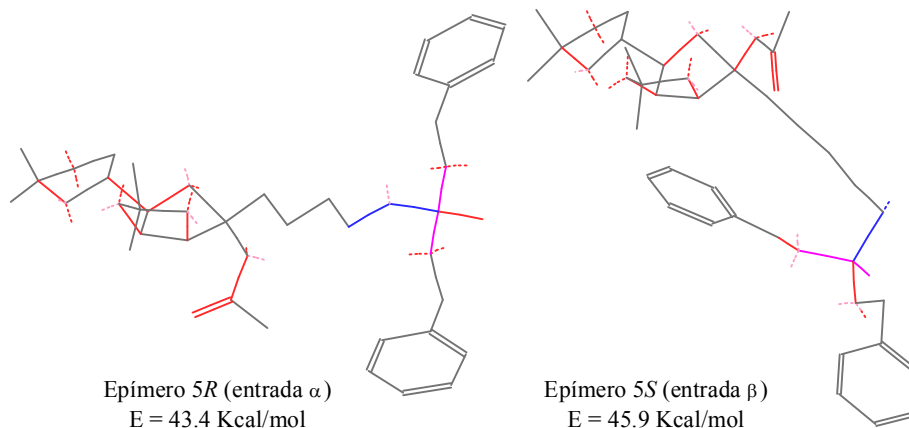
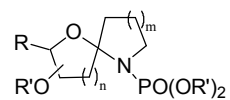


Figura 17. Cálculos teóricos para los epímeros posibles en C-5 de **72**.

Por tanto, para este compuesto **72** se asigna tentativamente una configuración *R* para el carbono 5 en base a los ligeros desapantallamientos observados en el espectro de RMN ^1H .

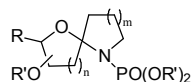
También se realizó la AIH de la mezcla de fosforamidatos con PhIO con la intención de impedir la formación del acetato (entrada 2, tabla 8).

Tabla 8. Condiciones de AIH de la mezcla de fosforamidatos **50** y **54**.^a

Entrada	Reactivo ^b (mmol) ^b	I ₂ ^b (mmol)	NaHCO ₃ ^c	t (h)	69 (%)	70 (%)	71 (%)	72 (%)
1	DIB 2.5	1.4	si	8	25	7	18	29
2	PhIO 1.9	1.4	si	21	15	49	37	—

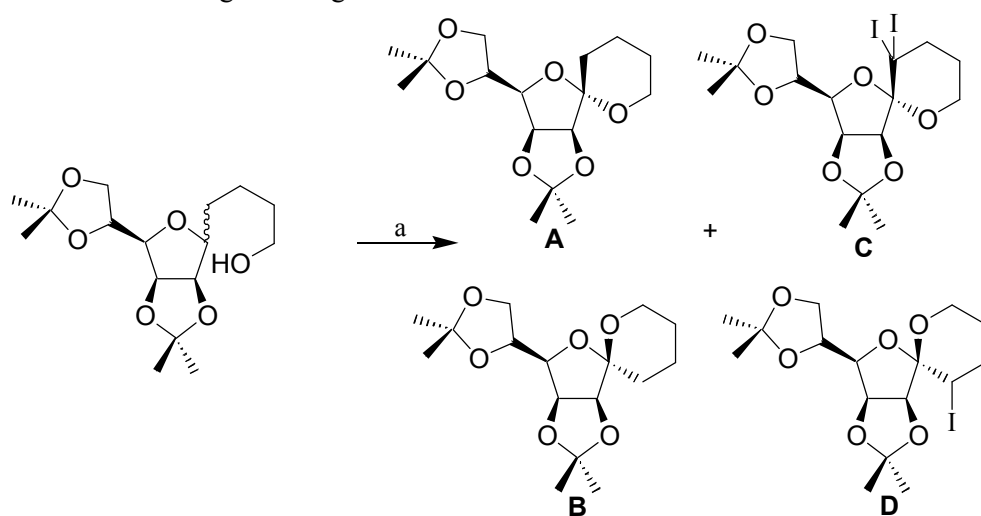
^aSe empleó CH₂Cl₂ seco como disolvente y se calentó a reflujo. ^bmmol de reactivo por mmol de sustrato. ^cSe adicionó la misma cantidad en peso de NaHCO₃ que de fosforamidato.

Se han realizado estudios previos en nuestro laboratorio sobre la reacción de abstracción intramolecular de hidrógeno sobre modelos espiroacetálicos para



obtener derivados de 1,6-dioxaespiro[4.5]decanos.⁷⁸ Estas estructuras son análogas a las que hemos mostrado anteriormente con la diferencia de que la abstracción está promovida por un radical alcoxilo. A modo comparativo, se muestra en el esquema 50.

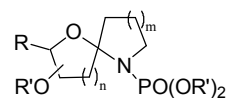
Se obtienen los espiroacetales esperados **A** y **B** junto con los espirocompuestos yodados **C** y **D** resultantes probablemente de una simple o doble abstracción 1,5 de hidrógeno vía un estado de transición de 6 miembros. Sin embargo, no se descarta para el compuesto monoyodado **D** la posibilidad de un mecanismo iónico vía un ión epiyodonio y posterior ciclación 6-endo-trigonal, cierre favorable según las reglas de *Baldwin*.⁷⁹



Esquema 50. a) DIB, I₂, h ν , ciclohexano, 40 °C.

⁷⁸ (a) Tesis Doctoral Ángeles Martín Hernández, *Síntesis de di- y tri-oxaespiroacetales quirales. Reagrupamiento de dioxaespiroacetales a sistemas cis- y trans-1,6-dioxadecalinicos*. 1996, p. 67. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4489–4492. (c) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3999–4006.

⁷⁹ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.



4) Síntesis de sistemas 1-oxa-7-azaespiro[5.5]undecano

Tabla 9. Sistemas 1-oxa-7-azaespiro[5.5]undecano.

Entrada	Sustrato	DIB/I ₂ ^a (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1 ^b	<p>57</p>	2.7/1.6	6.5	<p>73 74 75</p>	31 10 22
2 ^c	<p>59</p>	2.5/1.5	6	Mezcla compleja	—

^ammol de reactivo (DIB y I₂) por mmol de sustrato. ^bSe empleó CH₂Cl₂ como disolvente y se calentó a reflujo. ^cSe empleó acetonitrilo como disolvente y se agitó a temperatura ambiente.

La AIH del fosforamidato **57** con DIB y I₂ genera la mezcla de los espiroacetales **73** y **74** junto con el yodo-acetato **75** con un rendimiento global del 63% (entrada 1, tabla 9).

También se realizó la AIH con PhIO, y tal y como era de esperar, no se observó la formación de **75** (entrada 2, tabla 10). Nuevamente, se obtiene como producto mayoritario el espirocompuesto **73**, aunque los rendimientos fueron peores.

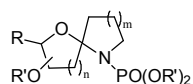


Tabla 10. Condiciones de AIH del fosforamidato **57**.^a

Entrada	Reactivo ^b (mmol)	I ₂ ^b (mmol)	t (h)	T ^a	73 (%)	74 (%)	75 (%)
1	DIB 2.7	1.6	6.5	reflujo	31	10	22
2	PhIO 2.5	1.3	2.5	reflujo	10	6.5	–

^aSe empleó CH₂Cl₂ seco como disolvente. ^bmmol de reactivo por mmol de sustrato.

Para los dos espirocompuestos **73** y **74**, en los espectros de RMN ¹³C se confirma la existencia de un carbono cuaternario asignado al carbono espiránico C-5, a 88.8 ppm en **73**, y a 88.4 ppm en **74**. Además, se observa un desdoblamiento de la señal de C-6 ($J_P = 6.1$ Hz) en el caso de **73**, y de las señales de los carbonos bencílicos y cuaternarios de los anillos aromáticos ($J_P = 6.1$ Hz), en el de **74**.

De los espectros de RMN ¹H destacar que el protón 4-H en ambos compuestos aparece como un doblete (a 4.71, $J = 9.4$ Hz, en **73** y a 3.15, $J = 8.9$ Hz, en **74**) indicativo de que ha transcurrido la espirociclación. También se observa que en el epímero **73**, 4-H aparece más desapantallado que en el isómero **74**, que puede ser señal de que el nuevo enlace C-N en el compuesto **73** se encuentra en disposición α -ecuatorial mientras que en su epímero **74** la disposición relativa de 4-H con el enlace C-N sería *trans*-diaxial.

Con el fin de determinar la configuración en C-5 de los espiroacetales se realizaron experimentos de N.O.E. diferencial irradiando en 1-H (figura 18). En el caso del espirocompuesto **73** se observó que existe correlación espacial de 1-H con 3-H y con 6-H_a confirmando así la configuración 5*S* supuesta. Para el caso de **74** no se observó correlación espacial de 1-H con 6-H, pero sí se detectó una conectividad pequeña de 1-H con los hidrógenos aromáticos del grupo protector de la amina. Al igual que en su epímero, se detecta conectividad de 1-H con 3-H. Consecuentemente, la configuración de C-5 debe ser 5*R* de acuerdo con los datos obtenidos del N.O.E. y de los desplazamientos químicos de 1-H y 4-H.

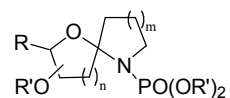


Figura 18. N.O.E. diferencial irradiando 1-H.

Si analizamos los rendimientos obtenidos en la reacción de AIH observamos que el producto **73** es mayoritario frente a **74**. Lo mismo sucedía en la AIH de este sustrato pero con un carbono menos en la cadena lateral para generar un sistema del tipo 6-oxa-1-azaespiro[4.5]decano (entrada 1, tabla 4). Allí parecía primar el factor estérico frente a la maximización de los efectos anoméricos a la hora de establecer la estabilidad de los compuestos. El epímero **74** presenta dos efectos anoméricos estabilizantes, sin embargo, **73**, a pesar de tener sólo uno, parece ser más estable desde el punto de vista de las interacciones estéricas.

Los cálculos teóricos aproximados muestran que **73** es 1.6 Kcal/mol más estable que **74** (figura 19). Estos datos apoyan la hipótesis de que nuevamente priman los factores estéricos.

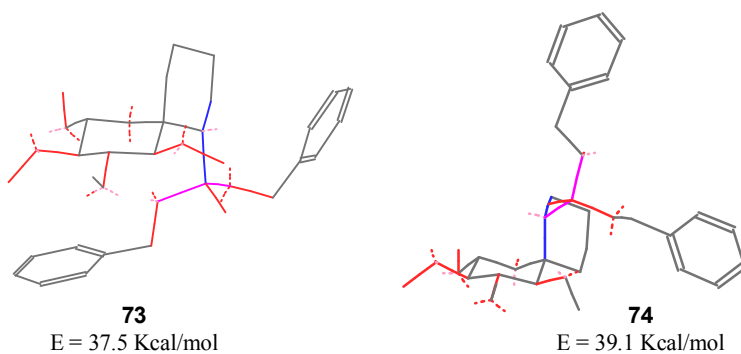
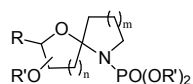
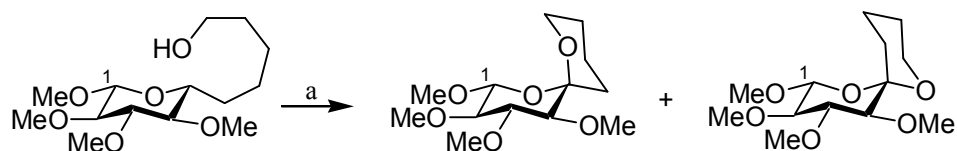


Figura 19



Se han realizado estudios previos en nuestro laboratorio de abstracción intramolecular de hidrógeno sobre modelos espiroacetálicos para obtener derivados de 1,7-dioxaespiro[5.5]undecanos.⁸⁰ Estas estructuras son análogas a las que hemos mostrado anteriormente con la diferencia de que la abstracción está promovida por un radical alcoxilo (esquema 51).



Esquema 51. a) DIB, I₂, ciclohexano, 40 °C.

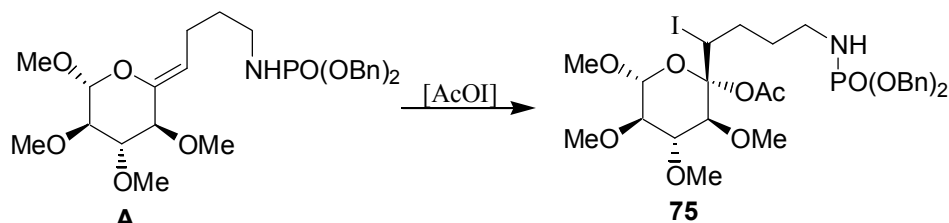
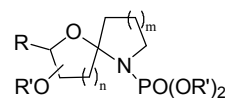
Contrariamente a los sistemas análogos oxa-azaespiroacetales descritos anteriormente, se obtiene en mayor proporción el epímero donde se produce una maximización del efecto anomérico. Teniendo en cuenta la gran voluminosidad que presenta el grupo protector de la amina en los oxa-azaespirocompuestos, es comprensible que sean más importantes los factores estéricos que los anoméricos.

Otro producto obtenido de la AIH de **57** es el yodo-acetato **75** que se generó con rendimiento moderado (entrada 1, tabla 9, pág. 74). La formación de este α -yodo-éster podría explicarse por una adición electrófila *trans* de hipoyodito de acetilo⁸¹ a la hipotética olefina-*Z* **A** (esquema 52), a través de un mecanismo similar al de la reacción de *Prévost*. La olefina **A** podría formarse a partir del ión oxocarbenio intermedio o por catálisis ácida de la apertura de los espirociclos.⁸²

⁸⁰ (a) Tesis Doctoral Ángeles Martín Hernández, *Síntesis de di- y tri-oxaespiroacetales quirales. Reagrupamiento de dioxaespiroacetales a sistemas cis- y trans-1,6-dioxadecalinicos*. 1996, p. 67. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4489–4492. (c) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3999–4006.

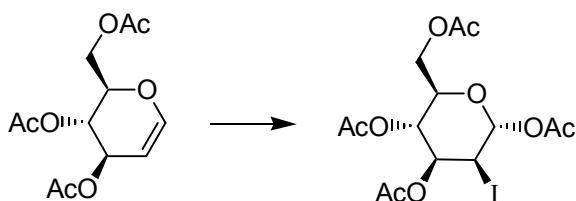
⁸¹ El hipoyodito de acetilo nunca se ha aislado pero se ha demostrado su existencia en disoluciones de DIB y yodo, ver: (a) Ogata, Y.; Aoki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6186–6191. (b) Merkushev, E. B.; Simakhina, N. D.; Koveshnikova, G. M. *Synthesis* **1980**, 486–487. (c) Courtneidge, J. L.; Luszytk, J.; Page, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 94, 1003–1006.

⁸² Para un ejemplo similar ver: Sato, Y.; Nagai, M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2629–2631.



Esquema 52

Aunque sólo hemos encontrado una breve mención de la reactividad de DIB/I₂ con olefinas,⁸³ hemos observado en nuestro laboratorio que este sistema reacciona con tri-*O*-acetil-D-glucal para dar una mezcla diastereomérica cuyo producto mayoritario 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-yodo-á-D-manopiranososa se obtiene con un rendimiento del 65% (esquema 53).⁸⁴



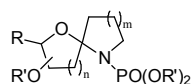
Esquema 53

Del espectro de RMN ¹³C del yodo-acetato **75** destacar la aparición de un carbono tetrasustituido a 104.3 ppm correspondiente al carbono acetálico C-5. Se confirma la existencia del grupo acetato puesto que se aprecia a 21.1 ppm un metilo y a 170.7 ppm el carbonilo carboxílico. Aparece a 31.8 ppm un CH en sustitución de un CH₂ del sustrato de partida, que asignamos al carbono que porta el yodo en C-6.

En el espectro de RMN ¹H resaltar la transformación de 4-H en un doblete a δ 4.73, concordante con la entrada de acetato en C-5. Se observa que este

⁸³ Aoki, K.; Ogata, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1476–1477.

⁸⁴ Para otros estudios similares ver: (a) Kirschning, A.; Plumeier, C.; Rose, L. *Chem. Commun.* **1998**, 33–34. (b) Kirschning, A.; Jesberger, M.; Monenschein, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999–9002.



hidrógeno resuena a campos bastante más bajos que en el sustrato de partida (4-H a δ 2.78), efecto que puede tener su origen en una disposición α -ecuatorial del nuevo enlace C-O, o tal vez por el desapantallamiento generado por el átomo de yodo en caso de una disposición α -ecuatorial de la cadena lateral (figura 20).

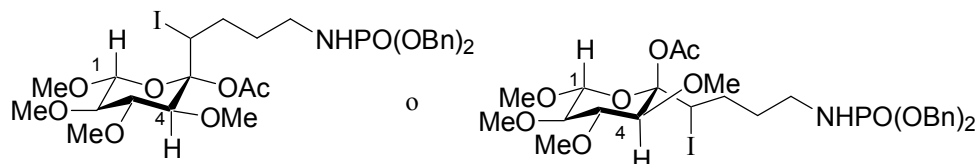


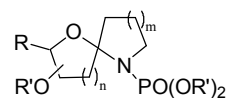
Figura 20. Configuraciones posibles de C-5.

Se observa también un hidrógeno a campos bajos (δ 4.99) que corresponde al protón geminal al yodo 6-H. Por otro lado, los hidrógenos 1-H (δ 5.86) y 3-H (δ 3.67) se encuentran más desapantallados que en el sustrato de partida siendo en el caso de 1-H más acusado el efecto (1-H a δ 4.05 y 3-H a δ 3.20). Tanto el átomo de yodo como el acetato podrían ser los causantes de los desapantallamientos y en consecuencia, la configuración de C-5 es difícil de establecer atendiendo a los datos aportados por los desplazamientos químicos (figura 20).

Tampoco los datos aportados por el experimento de N.O.E. diferencial irradiando en 4-H ayudan a esclarecer la estereoquímica pues no se observaron correlaciones espaciales significativas. Por tanto, no hemos podido determinar con seguridad la configuración del carbono 5.

La AIH del compuesto **59** con DIB y I_2 generó una mezcla compleja de productos más polares que el fosforamidato precursor, que no se estudió (entrada 2, tabla 9, pág 74).

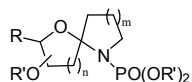
Se realizaron distintos ensayos de AIH modificando las condiciones de reacción, tales como variando los moles de reactivo, adicionando $NaHCO_3$ o cambiando el disolvente, pero en ninguno se consiguió un resultado satisfactorio. En todos los casos se generaba una mezcla irresoluble de productos (tabla 11).

**Tabla 11.** Condiciones de AIH del fosforamidato **59**.

Entrada	Reactivo ^a (mmol)	I ₂ ^a (mmol)	NaHCO ₃ ^b	Disolvente	t (h)	Rto.
1	DIB 2.5	1.5	no	CH ₃ CN	6	–
2	DIB 2.2	1.7	si	CH ₃ CN	2.5	–
3	DIB 1.4	1.4	si	CH ₂ Cl ₂	4	–

^a mmol de reactivo por mmol de sustrato. ^b Se empleó la misma cantidad en peso de NaHCO₃ que de fosforamidato de partida.

Se trata de un ejemplo complicado por la falta de rigidez del fosforamidato de partida **59** ya que consiste en una mezcla de conformeros en equilibrio según se deduce de la espectroscopía de RMN. Además, a esto se suma que las reacciones de AIH-1,6, a través de un estado de transición de 7 miembros, son más difíciles. Esto se confirma teniendo en cuenta que en el fosforamidato **47**, con un carbono menos en la cadena lateral, la AIH-1,5 sí transcurre.



CONCLUSIONES

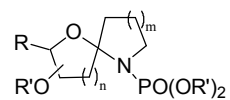
- ❖ Con estos estudios se ha demostrado la viabilidad de la reacción de AIH en la síntesis de los distintos sistemas oxa-azaespirobiciclos derivados de carbohidratos.
- ❖ La suavidad de las condiciones de reacción es compatible con sustratos que poseen una gran variedad de grupos protectores altamente sensibles a condiciones ácidas o básicas.
- ❖ Los productos obtenidos podrían ser útiles como potenciales sintones quirales para la síntesis de moléculas más complejas y con posible interés biológico.
- ❖ Se han propuesto hipótesis para explicar razonadamente los posibles mecanismos de la reacción.

TABLAS COMPARATIVAS DE LOS DATOS ESPECTROSCÓPICOS

Se exponen a continuación una serie de tablas comparativas de los desplazamientos químicos de los protones y carbonos más significativos de los productos de AIH y sus precursores.

En ellas se puede observar fácilmente el desapantallamiento que experimentan ciertas señales tras la AIH con respecto a los sustratos de partida, así como encontrar similitudes entre unos sustratos y otros.

Los datos numéricos que aparecen entre paréntesis corresponden a la diferencia en ppm de la señal del producto de AIH con respecto a la homóloga del sustrato de partida.



1) Sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.4]nonano

Tabla 12.

SUSTRATO	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
<p>14</p>	4-H: 3.92–3.97 5-H: 4.35	C-6 (CH): 80.5
<p>60</p>	6-H: 4.96 (1) 5-H: 5.04 (0.7)	C-4 (C): 105.1
<p>15</p>	4-H: 4.68 5-H: 4.38	C-6 (CH): 83.7
<p>61</p>	6-H: 4.99–5.04 (0.3) 5-H: 5.16 (0.78)	C-4 (C): 104.8

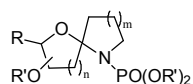


Tabla 12 (continuación).

SUSTRATO	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
<p>20</p>	5-H: 3.69 6-H: 3.75	C-4 (CH):79.8
<p>62</p>	5-H: 4.73 (1.04) 6-H: 3.65 (-0.1)	C-4 (C): 102.9

2) Sistemas 6-oxa-1-azaespiro[4.5]decano

Tabla 13.

SUSTRATO	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
<p>24</p>	1-H: 4.04 2-H: 2.92 3-H: 3.09 4-H: 2.77	C-4 (CH):74.3
<p>65</p>	1-H: 4.83 (0.79) 3-H: 4.79 (1.7) 4-H: 3.37 (0.6)	C-5 (C):95.4
<p>66</p>	1-H: 4.20 (1.04) 2-H: 3.14 (0.2) 4-H: 4.36 (1.59)	C-5(C): 95.8

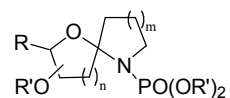


Tabla 13 (continuación).

SUSTRATO	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)
<p>31</p>	4-H: 3.48 5-H: 3.31	C-6 (CH): 71.8
<p>67</p>	6-H: 3.83 (0.35) 5-H: 4.57 (1.26)	C-4 (C): 96.9
<p>47</p>	4-H: 1.26–1.82 5-H: 3.12	C-6 (CH): 71.0
<p>68</p>	6-H _b : 2.21–2.33 (0.8) 5-H: 4.67 (1.55)	C-4 (C): 98.0

3) Sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.5]decano

Tabla 14.

SUSTRATO	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)
<p>50</p>	7-H: 1.35–1.40	C-7 (CH ₂): 31.1

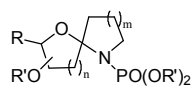
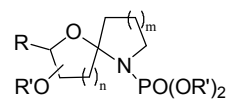


Tabla 14 (continuación).

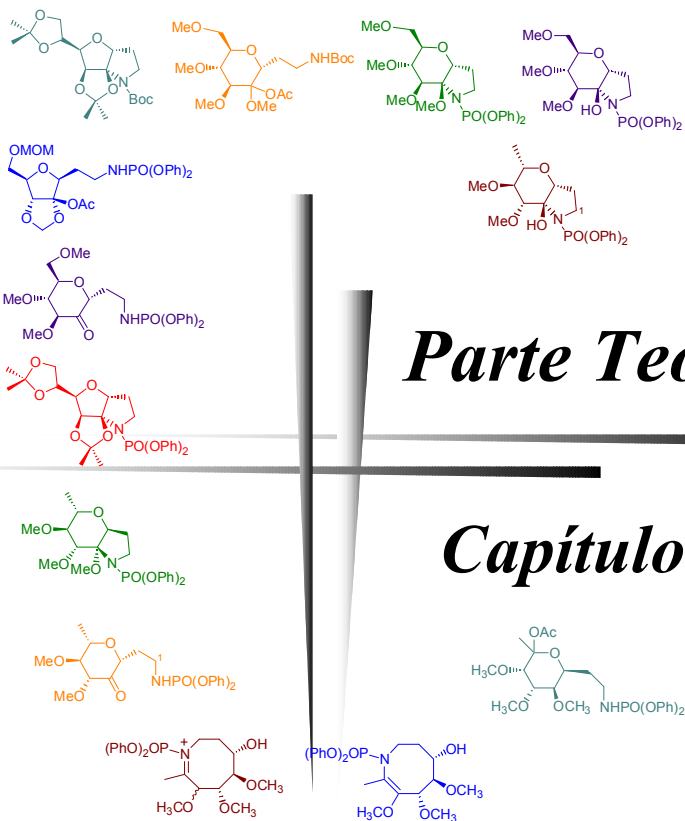
SUSTRATO	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
<p>69</p>		-----
<p>70</p>	-----	C-7 (C): 23.2
<p>54</p>	3-H: 3.40 4-H: 4.67 5-H: 4.50	C-6 (CH): 81.8
<p>71</p>	8-H: 3.86 (0.46) 7-H: 4.57 (-0.1) 6-H: 5.32 (0.82)	C-5 (C): 95.9
<p>72</p>	8-H: 4.04 (0.6) 7-H: 4.83 (0.16) 6-H: 4.78 (0.28)	C-5 (C): 113.6



4) Sistemas 1-oxa-7-aza[5.5]undecano

Tabla 15.

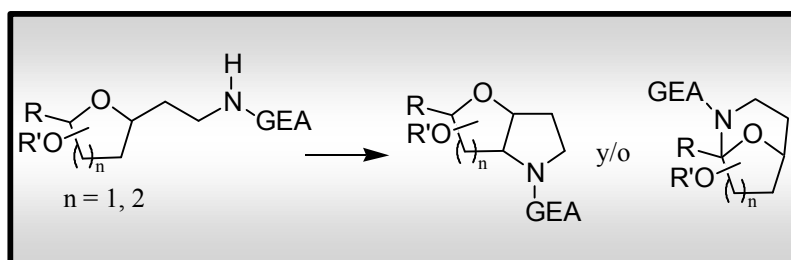
SUSTRATO	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
<p>57</p>	1-H: 4.05 2-H: 2.93 3-H: 3.10 4-H: 2.78	C-5 (CH): 74.4
<p>73</p>	1-H: 4.24 (0.19) 2-H: 3.12 (0.19) 3-H: 3.26 (0.16) 4-H: 4.71 (1.93)	C-5 (C): 88.8
<p>74</p>	1-H: 4.41 (0.36) 2-H: 3.01 (0.08) 3-H: 4.46 (1.36) 4-H: 3.15 (0.37)	C-5 (C): 88.4
<p>75</p>	1-H: 5.86 (1.81) 2-H: 3.28 (0.35) 3-H: 3.67 (0.57) 4-H: 4.73 (1.95)	C-5(C): 104.3

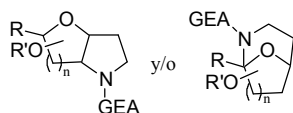


Parte Teórica

Capítulo 2

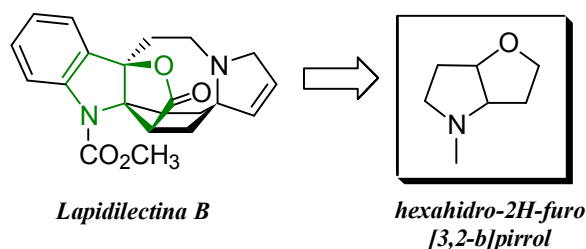
Reacciones de AIH 1,5 y 1,6 promovidas por radicales amidilo. Síntesis de sistemas cíclicos hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, octahidropirano [2,3-*b*]pirrol y 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano





INTRODUCCIÓN

La *lapidilectina B* es un producto aislado por Awang⁸⁶ y colaboradores de las hojas del árbol *Kopsia lapidilecta*. Aunque todavía no se han estudiado los efectos farmacológicos de los alcaloides extraídos de este árbol, se conoce la potente actividad medicinal de algunos alcaloides obtenidos de otras especies de *Kopsia*, incluyendo el tratamiento de la artritis reumatoide, hipertensión, amigdalitis, etc. A pesar del posible interés farmacológico, hasta el momento no se han realizado estudios sintéticos de estos alcaloides derivados de *Kopsia lapidilecta*. La *lapidilectina B* contiene en su estructura un interesante sistema hexahidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol (esquema 54).

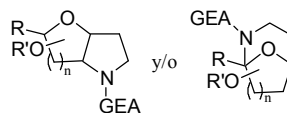


Esquema 54

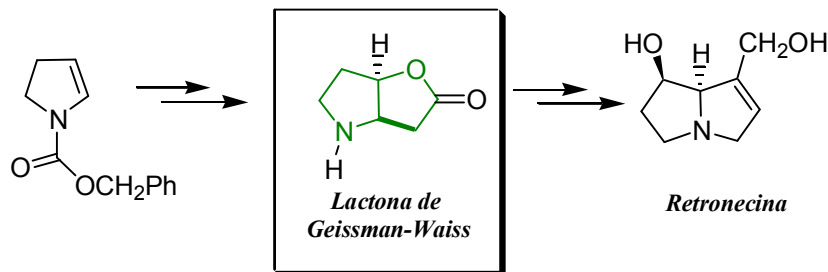
Por otra parte, el grupo *necina* de los alcaloides pirrolicidínicos se encuentra en una amplia variedad de plantas. Estos alcaloides, especialmente aquellos que contienen un núcleo de retronecina⁸⁷ (esquema 55), son hepatotóxicos aunque también presentan propiedades antitumorales, antiinflamatorias, etc, y se han utilizado frecuentemente como remedios naturales en la medicina tradicional. Debido a su diversidad estructural y a sus interesantes propiedades biológicas, se han propuesto numerosas estrategias sintéticas con el fin de construir la base pirrolicidínica. Las más recientes utilizan con éxito la llamada *lactona de*

⁸⁶ (a) Awang, K.; Sévenet, T.; Hadi, A. H A.; David, B.; Païs, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2493–2496. (b) Awang, K.; Sévenet, T.; Païs, M.; Hadi, A. H A. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1134–1139.

⁸⁷ (a) Wee, A. G. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8513–8517. (b) Faria, A. R.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27–30.

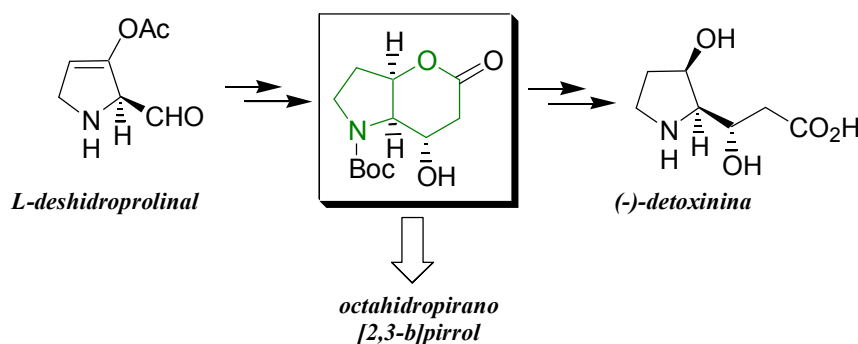


Geissman-Waiss,⁸⁸ que presenta también, al igual que la *lapidilectina B*, una estructura del tipo hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (esquema 55).



Esquema 55

La (-)-detoxinina se engloba dentro de un grupo de metabolitos que muestran una potente actividad antagonista frente a la toxicidad de la *blasticidina S*.⁸⁹ Se ha comprobado que se puede llevar a cabo la síntesis de dicho producto a través de un sistema del tipo octahidropirano[2,3-*b*]pirrol, obtenido tras una larga secuencia sintética partiendo del *L*-deshidroprolinal (esquema 56).



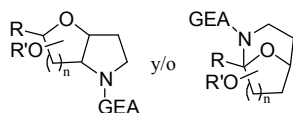
Esquema 56

El sistema bicíclico de morfano representa una subestructura del conocido analgésico opioide *morfina*. La sustitución del puente de carbono de la molécula por uno de oxígeno genera las llamadas *epoxibenzazocinas*⁹⁰ que tienen

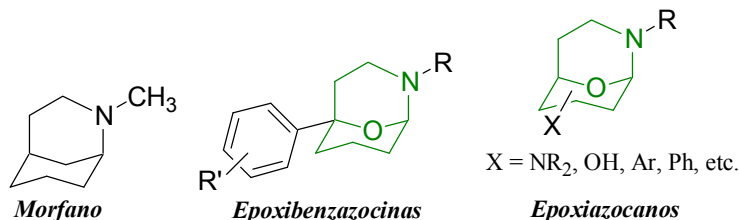
⁸⁸ Geissman, T. A.; Waiss, A. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 139–142.

⁸⁹ Kogen, H; Kadokawa, H; Kurabayashi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1240–1241.

⁹⁰ Wünsch, B.; Höfner, G.; Bauschke, G. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1427–1429.



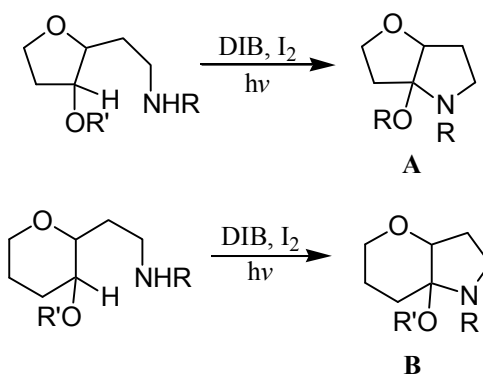
importantes efectos sobre el sistema nervioso central y que presentan una estructura básica de 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano (esquema 57).



Esquema 57

Otros productos interesantes, que contienen este esqueleto básico, son los epoxiazocanos⁹¹ que pueden tener afinidad con ciertos receptores del sistema nervioso central, y se han utilizado como intermedios para la síntesis de antibióticos.⁹²

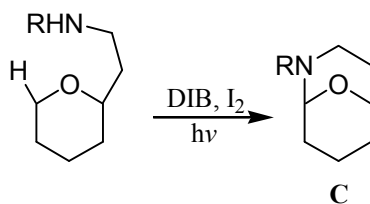
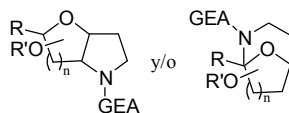
Todos los compuestos descritos anteriormente presentan sistemas del tipo hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol (A), octahidropirano[2,3-*b*]pirrol (B) o 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano (C), los cuales podrían sintetizarse mediante una reacción de abstracción intramolecular de hidrógeno promovida por radicales centrados en el nitrógeno (esquemas 58 y 59).



Esquema 58

⁹¹ Streicher, B.; Wunsch, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 115–120.

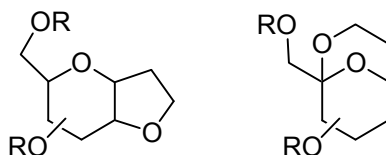
⁹² Nakahara, Y.; Beppu, K.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3197–3200.



Esquema 59

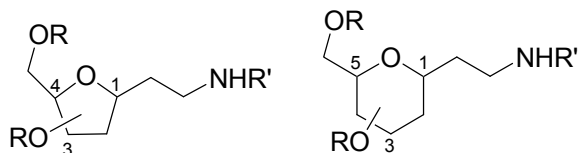
OBJETIVOS

Recientemente en nuestro laboratorio hemos realizado el estudio de las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno (AIH) promovidas por radicales alcóxido para la síntesis de sistemas del tipo 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano y hexahidro2*H*-furo[3,2-*b*]pirano (esquema 60).⁹³



Esquema 60

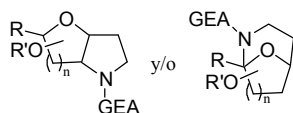
Con el fin de sintetizar estructuras análogas, en este capítulo se ha extendido esta metodología al estudio de las reacciones de AIH promovidas por radicales amidilo a partir de *C*-glicósidos adecuadamente homologados y funcionalizados (esquema 61).



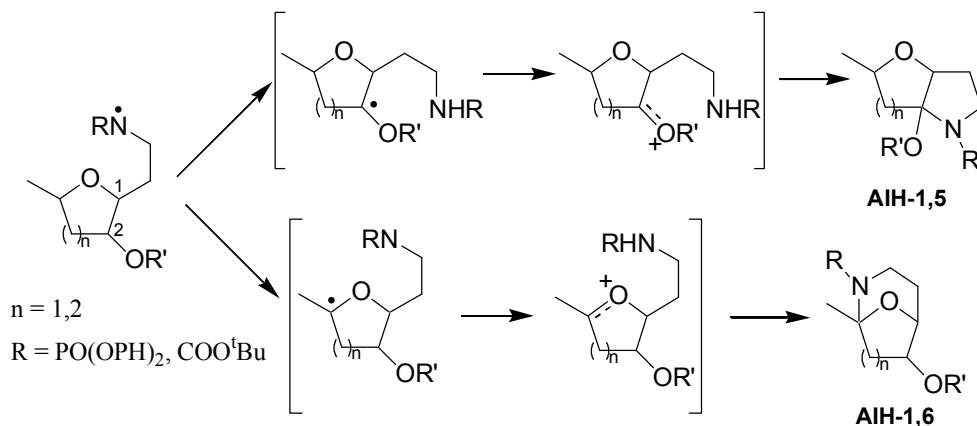
Esquema 61

Estas reacciones de AIH llevadas a cabo con este tipo de sistemas (esquema 61) son similares a las desarrolladas para la síntesis de sustratos oxazaespirobiciclos descritos en el capítulo anterior de esta memoria. Presentan el

⁹³ Francisco, C. G.; Freire, R.; Herrera, A. J.; Pérez-Martín, I.; Suárez, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1959–1961.



mismo mecanismo sintético, pero en este caso la AIH se efectúa bien en el carbono contiguo al centro portador de la cadena lateral, mediante una AIH-1,5, o bien, en el otro carbono en posición α al oxígeno oxetánico del anillo de furanosa o piranosa (C-4 ó C-5 del anillo respectivamente) mediante una AIH-1,6 en principio, menos favorable (esquema 62). También podría producirse la abstracción del hidrógeno en C-3, pero probablemente esté desfavorecida por factores geométricos⁹⁴ y estereoelectrónicos.⁹⁵

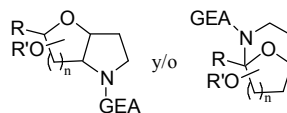


Esquema 62. Mecanismo de las reacciones de AIH-1,5 y 1,6.

En este capítulo se estudian las posibilidades sintéticas y la regioselectividad de estas reacciones, así como el control de la competencia entre ambas AIH (1,5 y 1,6).

⁹⁴ (a) Dorigo, A. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2195–2197. (b) Dorigo, A. E.; McCarrick, M. A.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7508–7514.

⁹⁵ Para estudios sobre efectos estereoelectrónicos en reacciones de abstracción intermolecular de hidrógeno ver: (a) Malatesta, V.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 609–614. (b) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 615–619.

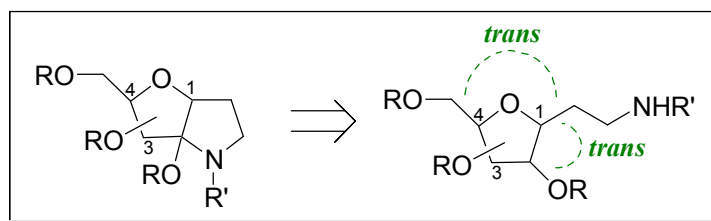


SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LAS AIH

Los precursores de las reacciones finales de AIH se han preparado mediante síntesis cortas y con buenos rendimientos en general, utilizando química sencilla de carbohidratos. Algunos de ellos se sintetizaron en el capítulo anterior de esta tesis.

1) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS HEXAHIDRO-2H-FURO[3,2-*b*]PIRROL

Para que se pueda llevar a cabo la AIH-1,5 en estos sistemas, los sustituyentes sobre las posiciones 1 y 2 deben presentar una estereoquímica *trans*. Además, si la estereoquímica del hidrógeno en C-4 es *syn* con respecto a la cadena que porta el grupo amino, puede producirse también la AIH-1,6 (esquema 63).

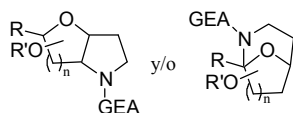


Esquema 63

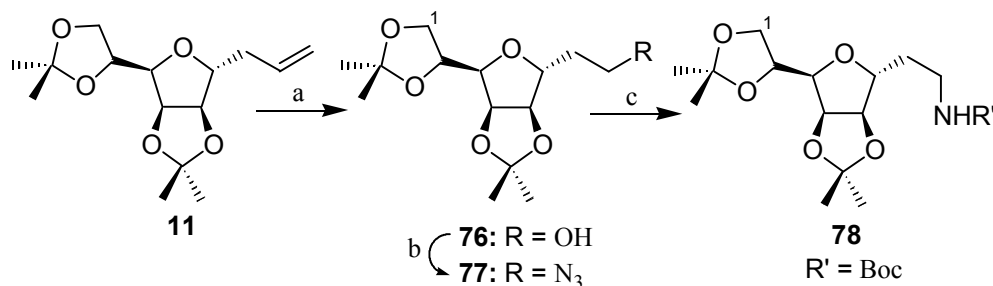
Síntesis de 3,6-anhidro-8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-octitol (78)

Se parte del alil-derivado **11**, sintetizado en el capítulo 1 a partir de D-manosa, y se somete a las condiciones clásicas de ozonólisis reductiva para dar el alcohol **76** con buen rendimiento (esquema 64).⁹⁶ El grupo hidroxilo se transforma en un buen grupo saliente por tratamiento con MsCl y piridina seca y seguidamente, el crudo resultante, se somete a sustitución nucleófila por reacción con NaN₃ obteniéndose la azida **77** correspondiente, la cual se transforma en la *tert*-butilcarbamida **78** en un solo paso y con buen rendimiento, en presencia de di-

⁹⁶ Mereyala, H B.; Rajendrakumar, R. G.; Sunder, K. S.; Shailaja, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3021–3026.



tert-butil-dicarbonato en el medio de hidrogenación.⁹⁷ De los espectros de RMN ¹H y ¹³C de la amida **78** destacan las señales de los metilos del grupo carbamato y del carbonilo correspondiente.



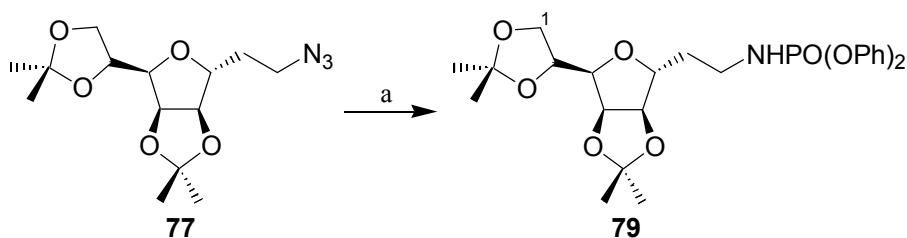
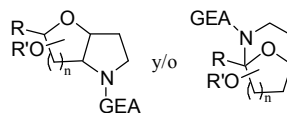
Esquema 64. a) (i) O₃, CH₂Cl₂:MeOH (1:1), -78 °C, 5 min (ii) NaBH₄, 0 °C@t.a., 0.5 h, 90%. b) (i) MsCl, Py seca, t.a., 0.5 h (ii) NaN₃, DMF seca, 80 °C, 0.5 h, 93%. c) H₂, Pd/C 10%, AcOEt, Boc₂O, t.a., 15 h, 83%.

Síntesis de 3,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-mano-octitol (**79**)

Con el fin de ver la influencia del sustituyente en el grupo amino se prepara el precursor **79**. La azida **77** se hidrogena a presión atmosférica para generar la amina correspondiente, que sin previa purificación, se disuelve en diclorometano seco y se trata con ClPO(OPh)₂ y trietilamina como base, para obtener el fosforamidato **79** con un 68% de rendimiento (esquema 65).⁹⁸ Sus espectros de RMN ¹H y ¹³C muestran señales propias de grupos aromáticos correspondientes a los fenilos del grupo protector de la amina, y cabe destacar que se observa un desdoblamiento de las señales de los carbonos cuaternarios de los fenilos por los acoplamientos con el fósforo ($J_P = 6.1$ Hz).

⁹⁷ Saito, S.; Akajima, H; Inaba, M.; Morikawe, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 837–838.

⁹⁸ (a) Wolfrom, M. L.; Conigliaro, P. J.; Soltes, E. J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 653–655. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4430–4432.



Esquema 65. a) (i) H_2 , Pd/C 10%, AcOEt, t.a., 3 h (ii) $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$, TEA, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h, 68%.

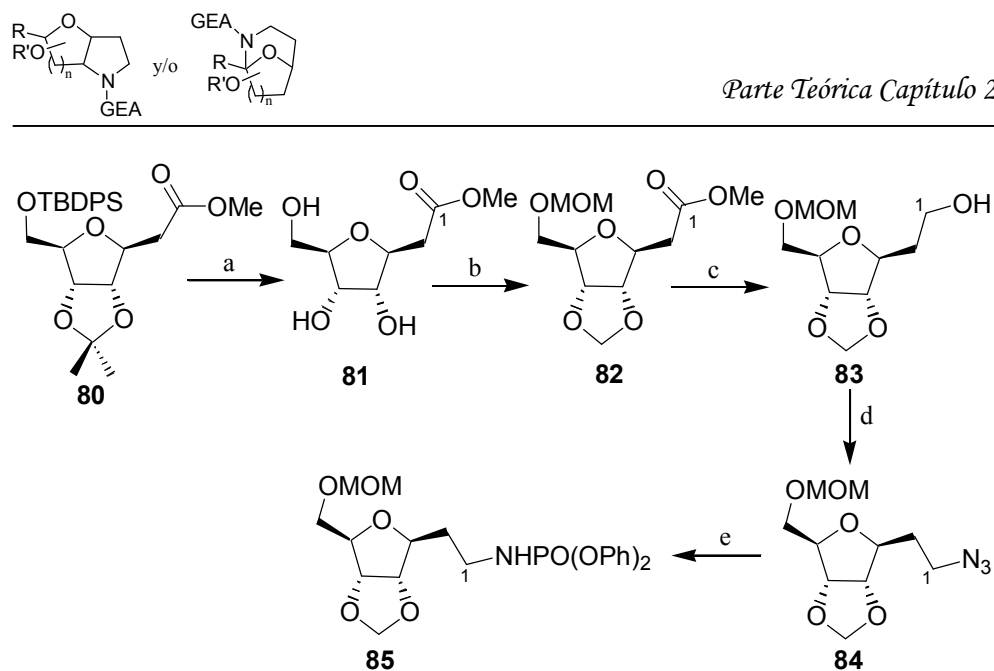
Síntesis de 3,6-Anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-7-O-(metoximetil)-4,5-O-metilen-D-*alo*-heptitol (**85**)

El compuesto **80**⁹⁹ se disuelve en metanol, se adiciona yodo y se calienta a reflujo durante 4 horas para desproteger el silil-éter y el 4,5-isopropilideno, obteniéndose así el triol **81** con buen rendimiento (esquema 66). Los grupos hidroxilo se protegen por tratamiento con dimetoximetano y pentóxido de fósforo en cloroformo seco para obtener el producto **82** con un 79% de rendimiento.¹⁰⁰ En su espectro de RMN ^{13}C se observan dos señales a campos bajos, a 95.8 y 97.1 ppm, correspondientes a dos CH_2 asignados a los carbonos disustituídos de los grupos 4,5-*O*-metilen y 7-*O*-metoximetil, que confirman la protección de los tres grupos hidroxilos. También se observan las señales propias de los protones de estos grupos en el espectro de RMN ^1H .

Por reducción con LiAlH_4 del compuesto **82** se obtiene el alcohol **83** con buen rendimiento. Para eliminar los incómodos residuos aluminados que se generan, se adiciona lentamente una disolución saturada de sulfato sódico a la reacción hasta observar que la disolución inicialmente gris, se vuelve blanca. Finalmente se pasa la mezcla a través de una placa filtrante, obteniendo resultados excelentes en la mayoría de los casos.

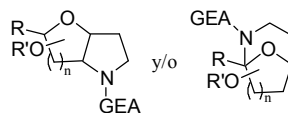
⁹⁹ Sintetizado según: (a) Tesis Doctoral de Antonio J. Herrera *Aplicación de O- y N-Radicales a la Química de Carbohidratos*, **2002**, 58. (b) Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012–1017. (c) Ohrui, H.; Jones, G. H.; Moffat, J. G.; Maddox, M. L.; Christensen, A. T.; Byram, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602–4613.

¹⁰⁰ Fujii, K.; Nakano, S.; Fujita, E. *Synthesis*, **1975**, 276–277.



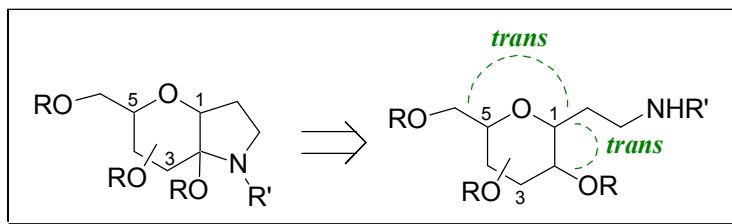
Esquema 66. a) I_2 , MeOH, reflujo, 4 h, 90%. b) P_2O_5 , dimetoximetano, $CHCl_3$, t.a., 3 h, 79%. c) $LiAlH_4$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ t.a., 1 h, 82%. d) (i) $MsCl$, Py seca, t.a., 20 min. (ii) NaN_3 , DMF seca, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, 95%. e) (i) $LiAlH_4$, THF, reflujo, 1 h. (ii) $CIPO(OPh)_2$, TEA, CH_2Cl_2 , t.a., 1 h, 91%.

El alcohol **83** se transforma en su mesil-derivado que se sustituye nucleófilamente y sin previa purificación, con NaN_3 para obtener la azida **84** con un rendimiento excelente. Una nueva reducción con $LiAlH_4$, esta vez de la azida **84**, da la amina correspondiente que seguida de tratamiento con $CIPO(OPh)_2$ permite obtener el precursor **85** con muy buen rendimiento. Su espectro de IR muestra una banda ancha a 3214 cm^{-1} y en la espectrometría de masas se observa el ión molecular a m/z 434 ($C_{22}H_{28}NO_8$). De los espectros de RMN 1H y ^{13}C destacar la aparición de señales de aromáticos correspondientes a los fenilos del grupo protector.



2) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS OCTAHIDROPIRANO [2,3-*b*] PIRROL

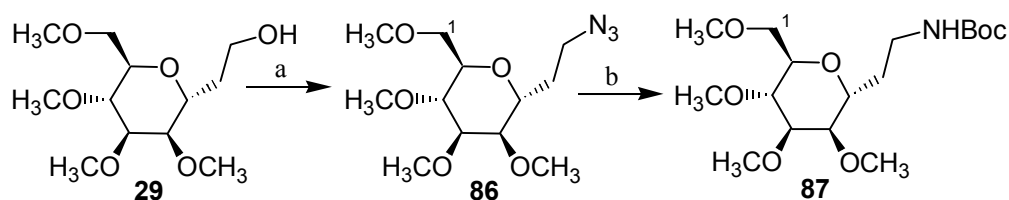
Los requerimientos estereoquímicos necesarios para estos precursores son iguales a los sistemas anteriores. La cadena portadora del grupo amino debe ser *trans* al sustituyente del carbono contiguo para que haya AIH-1,5 y *trans* con respecto al sustituyente en C-5 para que pueda ocurrir la AIH-1,6 (esquema 67).



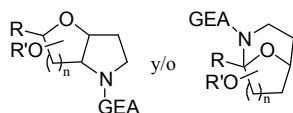
Esquema 67

Síntesis de 2,6-anhidro-8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-*mano*-octitol (**87**)

La síntesis del compuesto **87** se lleva a cabo transformando el alcohol **29** en mesilato y posterior sustitución nucleófila con NaN_3 (esquema 68). Luego, la azida **86** se hidrogena para generar la amina correspondiente que en el mismo medio de reacción se protege como *tert*-butil-carbamida obteniéndose el compuesto **87** con buen rendimiento. En su espectro de IR se observan bandas a 3461 y 1714 cm^{-1} , propias de grupos amino y carbonilo respectivamente. Se observan también en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C las señales de los metilos y del carbonilo del grupo NHBoc.

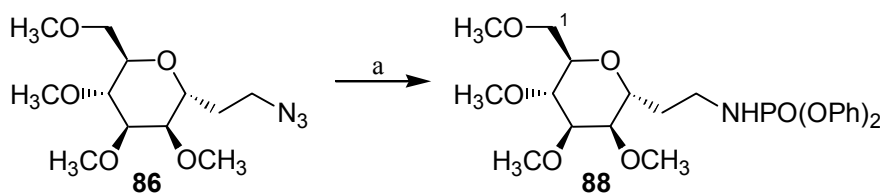


Esquema 68. a) (i) MsCl , Py seca, t.a., 25 min. (ii) NaN_3 , DMF seca, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 85%. b) H_2 , Pd/C 10%, AcOEt, Boc_2O , t.a., 17 h, 81%.



Síntesis de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-octitol (**88**)

Para estudiar la posible influencia del sustituyente sobre el grupo amino, la azida **86**, obtenida con anterioridad, se reduce con LiAlH_4 en THF a reflujo a la amina correspondiente que seguidamente se trata con TEA y $\text{CIPO}(\text{OPh})_2$, de la manera usual, obteniéndose el fosforamidato **88** con un rendimiento moderado (esquema 69).



Esquema 69. a) (i) LiAlH_4 , THF, reflujo, 3 h. (ii) $\text{CIPO}(\text{OPh})_2$, TEA, CH_2Cl_2 , 0°C t.a., 45 min, 60%.

Síntesis de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-octitol (**94**)

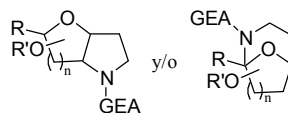
El compuesto **89**, derivado de L-ramnosa, se homologa en el carbono anomérico con aliltrimetilsilano para obtener el alil-derivado **90** como un único isómero (esquema 70).^{101,102} Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C confirman la C-alkilación puesto que se observan claramente los protones y carbonos olefinicos.

La saponificación de los grupos acetatos en el compuesto **90** y posterior per-*O*-metilación por tratamiento con NaH y MeI genera el producto **91** con un rendimiento moderado. Ozonólisis en condiciones reductivas da lugar al alcohol **92** con un rendimiento excelente,¹⁰³ que se transforma, de la forma habitual, en un

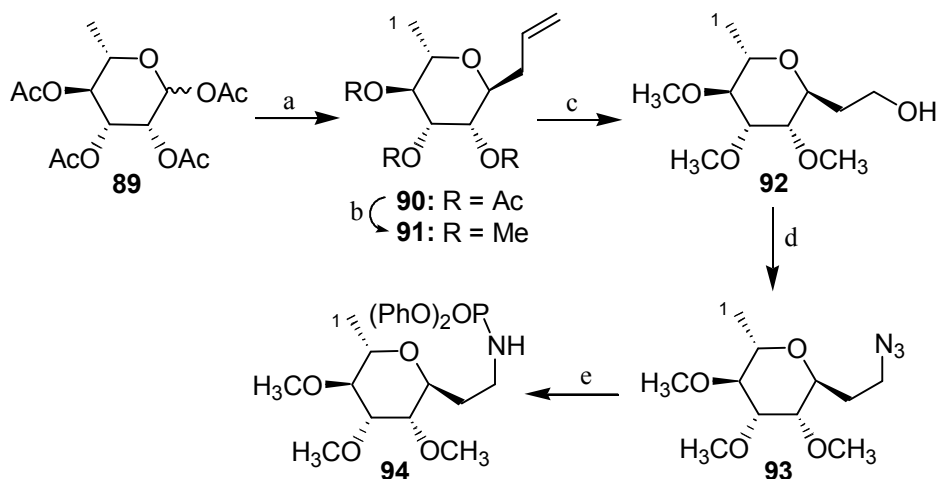
¹⁰¹ Ritcher, P. K.; Tomaszewski, M. J.; Miller, R. A.; Patron, A. P.; Nicolaou, K. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1151–1152.

¹⁰² a) Uchiiama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C. -C.; Kajimoto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *7*, 1149–1166. b) Luengo, J. I.; Gleason J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911–6914.

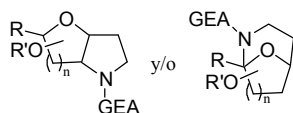
¹⁰³ a) Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479–1482. b) Ponten, F.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7463–7466. c) Arya, P.; Dion, S.; Shimizu, G. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1537–1542.



grupo mesilo, el cual, por desplazamiento nucleófilo con NaN_3 , origina la azida **93**. Finalmente, reducción de **93** a amina por tratamiento con LiAlH_4 y protección por reacción con $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$ y TEA genera el fosforamidato **94** con un 70% de rendimiento. De sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C destacar la aparición de señales de aromáticos correspondientes a los fenilos del grupo protector de la amina.

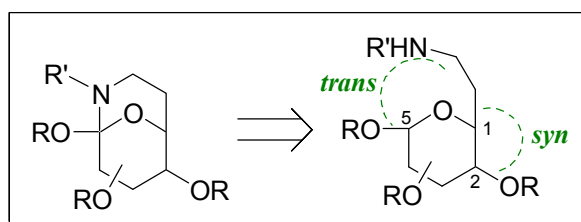


Esquema 70. a) ATMS , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 0°C t.a., 4 h, 77%. b) (i) KOH/MeOH al 3%, t.a., 1 h. (ii) NaH , DMF , MeI , 0°C , 1 h 65%. c) (i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1), -78°C , 10 min. (ii) NaBH_4 , 0°C , 20 min, 96%. d) (i) MsCl , Py seca, t.a., 40 min. (ii) NaN_3 , DMF seca, 80°C , 1.5 h, 70%. e) (i) LiAlH_4 , THF , reflujo, 1.5 h. (ii) $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$, TEA, CH_2Cl_2 , 0°C t.a., 1 h, 70%.



3) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 9-OXA-2-AZABICICLO [3.3.1]NONANO

Para elaborar estos sistemas, la estereoquímica de los precursores debe ser tal que la cadena alquílica que porta la amina sobre C-1 y el hidrógeno sobre C-5 se encuentren *syn* para que la reacción de AIH-1,6 pueda tener lugar. Además se debe evitar la AIH-1,5 sobre C-2, colocando los sustituyentes en C-2 *cis* con respecto a la cadena alquílica o no introduciendo ningún sustituyente en ese carbono (esquema 71).



Esquema 71

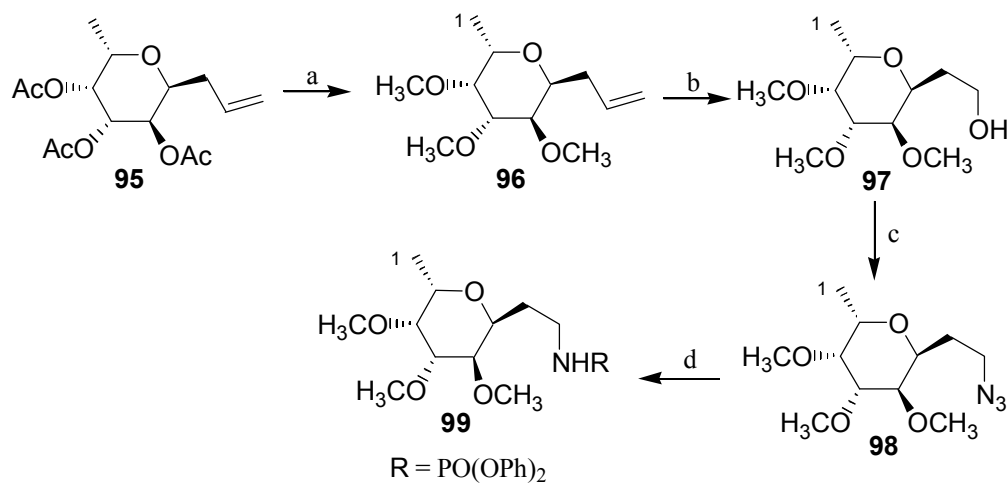
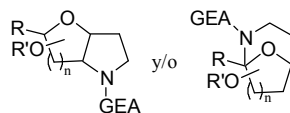
Síntesis de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (**99**)

El conocido compuesto **95**¹⁰⁴ se saponifica con una disolución de KOH en metanol al 3% para obtener el triol correspondiente que se trata con NaH y MeI, sin purificación previa. Se obtiene así el compuesto **96** con buen rendimiento (esquema 72).

La ozonólisis reductiva bajo las condiciones usuales produce el alcohol **97** que se transforma en la azida **98** de la manera habitual, esto es, conversión a un grupo mesilo y posterior desplazamiento nucleófilo con NaN₃.

Finalmente, la reducción de la azida **98** a la correspondiente amina por tratamiento con LiAlH₄ y reacción con trietilamina y ClPO(OPh)₂ genera el precursor **99** con un rendimiento moderado.

¹⁰⁴ Sintetizado según: (a) Uchiiama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C. C.; Tajimoto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 7, 1149–1166. (b) Luengo, J. I.; Gleason, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6911–6914.



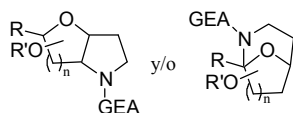
Esquema 72. a) (i) KOH/MeOH al 3%, t.a., 1 h. (ii) NaH, DMF, MeI, 0 °C, 2 h, 69%. b) (i) O₃, CH₂Cl₂/MeOH (1:1), -78 °C, 10 min. (ii) NaBH₄, 0 °C, 20 min, 72%. c) (i) MsCl, Py seca, t.a., 40 min. (ii) NaN₃, DMF seca, 80 °C, 1 h, 81%. d) (i) LiAlH₄, THF, reflujo, 3 h. (ii) ClPO(OPh)₂, TEA, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 59%.

Síntesis de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (105)

La D-glucosa **100** se hace reaccionar inicialmente con NaH y MeI para obtener el pentametil-derivado intermedio que se trata seguidamente y sin purificar, con anhídrido acético y ácido sulfúrico generando el compuesto **101** con un rendimiento moderado (esquema 73).¹⁰⁵ En su espectro de RMN ¹H aparece una señal a δ 2.13 correspondiente a los protones del acetato en posición anomérica. El hidrógeno anomérico aparece a δ 6.31 como un doblete ($J = 3.7$ Hz) indicando que el acetato se encuentra en disposición axial.

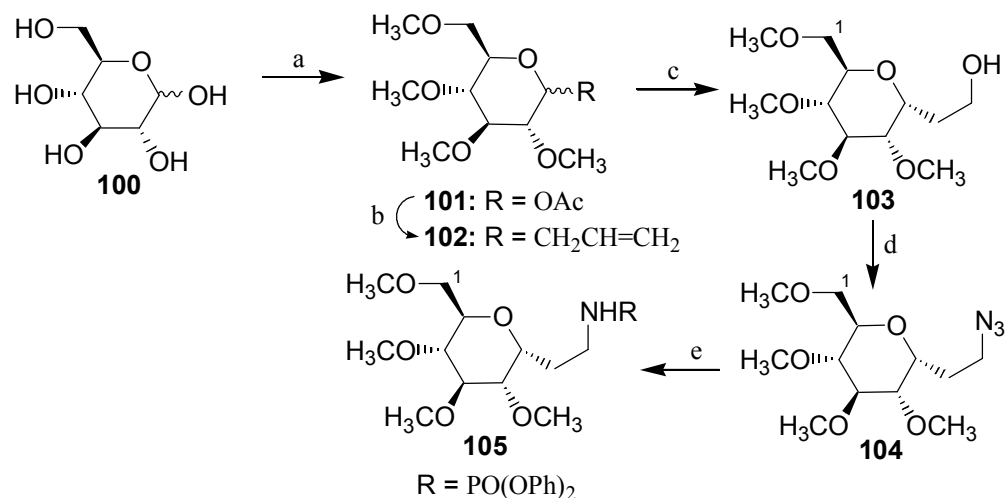
El compuesto **101** se trata con ATMS y BF₃· Et₂O para obtener el alil-derivado **102** con un rendimiento excelente. De su espectro de RMN ¹H destacar además de las señales correspondientes a los protones olefinicos, la señal a δ 4.14

¹⁰⁵ (a) Horton, D.; Lauterback, J. H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 86–92. (b) Miljkovic, M.; Habash-Marino, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 855–860. (c) Spencer, R. P.; Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3987–3995.



como un ddd asignada al protón en posición anomérica, cuyas constantes de acoplamiento ($J = 5.0, 5.0, 10.5$ Hz) indican que el grupo alilo entra preferentemente por la cara α de la molécula situándose en una disposición axial.

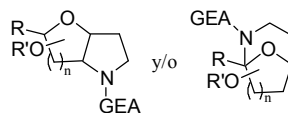
A continuación, el derivado **102** se somete a las condiciones usuales de ozonólisis reductiva para obtener el compuesto **103** con rendimiento cuantitativo. Mediante la habitual secuencia sintética, esto es, sustitución a un buen grupo saliente, desplazamiento nucleófilo con NaN_3 , reducción con LiAlH_4 y finalmente, protección de la amina con $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$ se obtiene el precursor **105** con un rendimiento global del 67%.



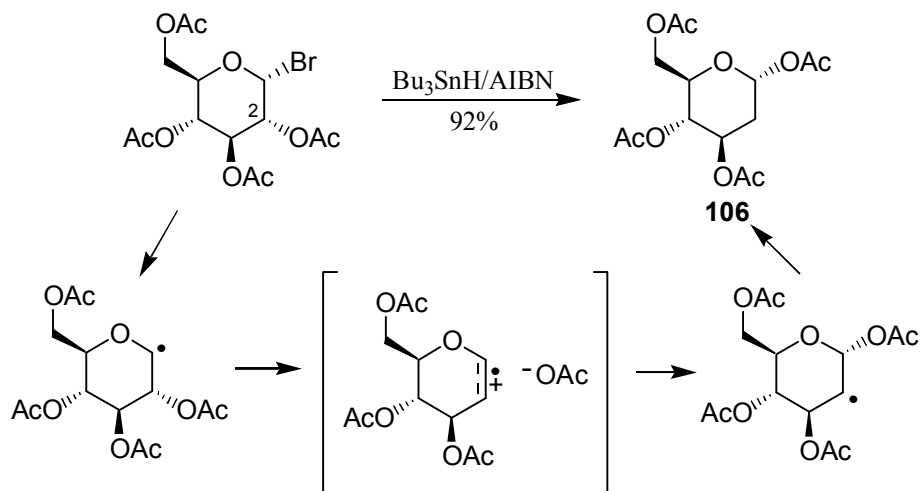
Esquema 73. a) (i) NaH , MeI , DMF seca, 0°C t.a., 3 h. (ii) Ac_2O , H_2SO_4 , 0°C , 2 h, 59%. b) ATMS , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 0°C t.a., 2 h, 93%. c) (i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (1:1), -78°C , 5 min. (ii) NaBH_4 , 0°C , 99%. d) (i) MsCl , Py seca, t.a., 1 h. (ii) NaN_3 , DMF seca, 80°C , 30 min, 84%. e) (i) LiAlH_4 , THF , reflujo, 2 h. (ii) $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$, TEA , CH_2Cl_2 , t.a., 45 min, 80%.

Síntesis de 3,7-anhidro-1,2,4-tridesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-D-mano-octitol (**111**)

La preparación de un precursor desoxi en la posición contigua a la portadora de la cadena alquil-amino se llevó a cabo a partir del producto **106**. Para obtener dicho compuesto se empleó la metodología descrita por *Giese* y colaboradores en



la que 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranososa se trata con Bu_3SnH y AIBN (esquema 74).¹⁰⁶



Esquema 74. Obtención del compuesto **106**.

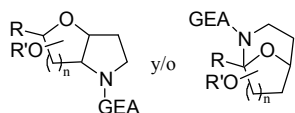
El compuesto **106** se produce a través de un mecanismo en el que después de la ruptura homolítica del bromo, el acetato situado en C-2 migra a la posición anomérica generando el isómero α con un rendimiento del 92%.¹⁰⁷

Una vez obtenido **106**, se realiza la *C*-alquilación con ATMS y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para obtener el alil-derivado **107** con buen rendimiento (esquema 75).

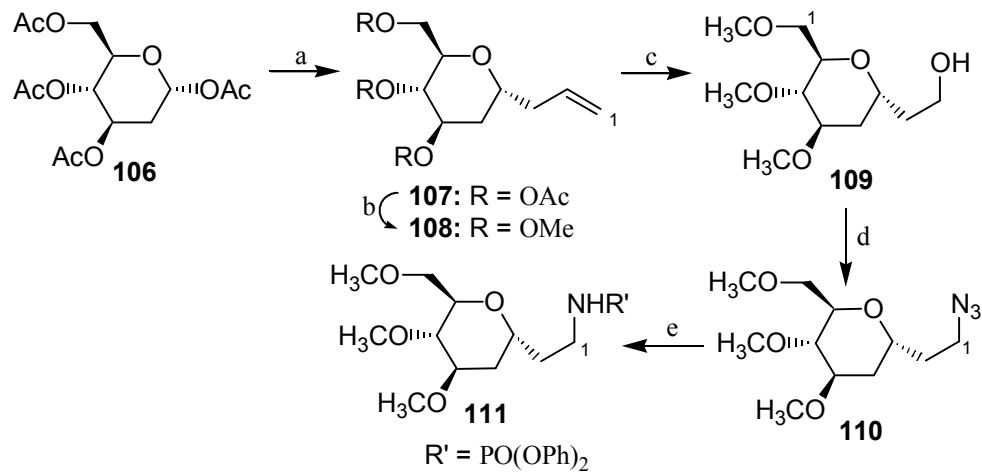
A continuación, el derivado acetilado **107** se saponifica y protege con MeI de la forma habitual para generar el tri-*O*-metil-derivado **108**, que por ozonólisis reductiva permite obtener el alcohol **109** con buen rendimiento. La posterior transformación de éste en la azida **110** por desplazamiento nucleófilo de un

¹⁰⁶ (a) Beckwith, A. L. J.; Crich, D.; Duggan, P. J.; Yao, Q. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3273–3312. (b) Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, *9*, 1673–1680. (c) Giese, B.; Gilges, S.; Groninger, K. S.; Lamberth, C.; Witzel, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 615. (d) Giese, B.; Groninger, K. S. *Org. Syn.* **1990**, *69*, 66.

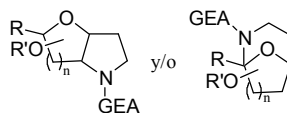
¹⁰⁷ Publicaciones sobre el posible mecanismo: (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: Renaud, P., Sibi, M. P.) Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, p. 188–205. (b) Crich, D.; Yao, Q.; Filzen, F. *G. J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11455–11470.



mesilato intermedio con NaN_3 , seguida de reducción con LiAlH_4 y protección de la amina intermedia genera el fosforamidoato **111** con un rendimiento cuantitativo.

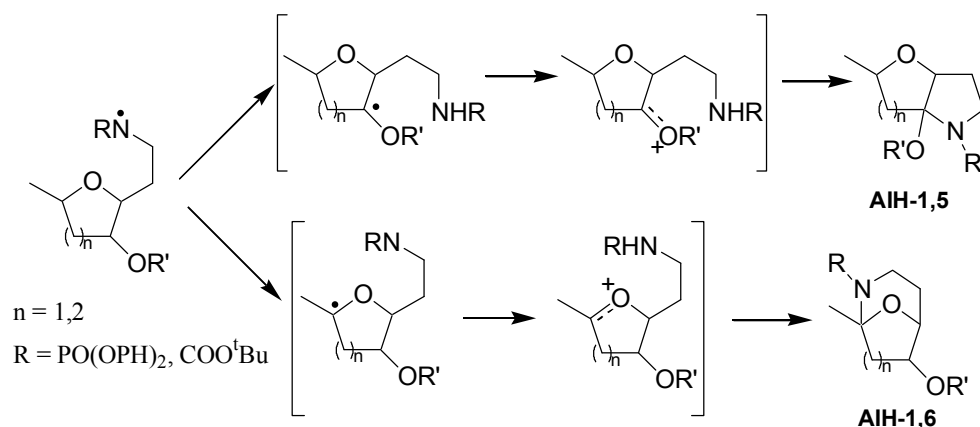


Esquema 75. a) ATMS , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 0°C t.a., 1 h, 77%. b) (i) KOH/MeOH (3%), t.a. 12 h. (ii) NaH , MeI , DMF seca, 0°C t.a., 3 h, 88%. c) (i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (1:1), -78°C , 20 min. (ii) NaBH_4 , t.a., 88%. d) (i) MsCl , Py seca, t.a., 15 min. (ii) NaN_3 , DMF seca, 80°C , 30 min, 77%. e) (i) LiAlH_4 , THF , reflujo, 1 h. (ii) $\text{CIPO}(\text{OPh})_2$, TEA , CH_2Cl_2 , t.a., 2 h, 95%.



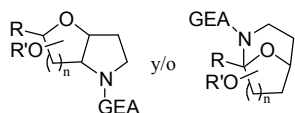
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se realiza el estudio de las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno en sistemas de carbohidratos que presentan una cadena lateral de dos carbonos y un grupo amino protegido. Estudiaremos las posibilidades sintéticas de estas reacciones así como la competencia de las abstracciones, en el caso de que puedan transcurrir las dos AIH (1,5 y 1,6) a la vez (esquema 76).



Los radicales amidilo se generan por reacción de las correspondientes carbamidas o fosforamidatos con un reactivo de yodo hipervalente (DIB o PhIO) y yodo, irradiando con una o dos lámparas de tungsteno de 80 W, bajo las condiciones resumidas en cada tabla. En todos los casos, se utilizaron como disolventes acetonitrilo o diclorometano, siempre secos para evitar la hidrólisis del ión oxocarbenio. El empleo de uno u otro dependerá de la solubilidad de los precursores. En algunos casos se adicionó al medio de reacción la misma cantidad en peso de bicarbonato sódico (NaHCO_3) con respecto al sustrato de partida, para neutralizar o dejar ligeramente básico el medio, evitando así otras posibles reacciones laterales originadas por la presencia de ácido en el medio.

Los productos ciclados de la reacción se caracterizan por ser menos polares que los sustratos de partida. Se detectan fácilmente por sus espectros de RMN ^{13}C ,



pues se observa la desaparición de la señal del CH que posee el hidrógeno a abstraer, y la aparición de un carbono cuaternario, entre 90–110 ppm.

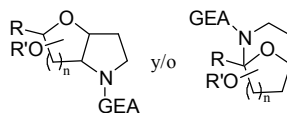
1) Síntesis de sistemas hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol

Tabla 16. Sistemas hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol.^a

Entrada	Sustrato	DIB ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1 ^c		2.5	6		55
2 ^{c,d}		1.5	12		64
3 ^e		3.7	7		51

^a Todas las reacciones se realizaron en disolventes secos (CH₂Cl₂ o CH₃CN), adicionando 1 mmol de I₂/mmol sustrato, a t.a. e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. ^b mmol de reactivo por mmol de sustrato. ^c Se adicionó NaHCO₃. ^d Se calentó a 40 °C. ^e Se calentó a reflujo.

En primer lugar se realiza la AIH del compuesto **78**, un derivado de la D-manosa, generándose el biciclo **112** con un rendimiento moderado (entrada 1, tabla 16). Su espectro de IR muestra la desaparición de la señal sobre 3300 cm⁻¹ característica del grupo amino del sustrato de partida. Análogamente, el espectro de RMN ¹³C confirma definitivamente que ha tenido lugar la ciclación puesto que se observa un carbono cuaternario a 107.8 ppm. Sin embargo, aunque la AIH-1,5 es más favorable ya que transcurre a través de un estado de transición de 6 miembros, también podría tratarse del producto derivado de una AIH-1,6 por la disposición *anti* de los sustituyentes sobre los carbonos C-3 y C-6. Esta posibilidad se elimina con el espectro de RMN ¹H ya que aparece la señal de 6-H como un dd a δ 4.03 ($J = 3.2, 6.5$ Hz), mientras que se aprecia la ausencia de la señal del protón 4-H.



Este resultado podría explicarse teniendo en cuenta que además de que la AIH-1,5 es más favorable desde el punto de vista de la estabilidad del estado de transición, en este sustrato de furanosa el grupo 4,5-isopropilideno proporciona cierta tensión al anillo. Esto dificulta enormemente la aproximación del radical amidilo para abstraer el hidrógeno en posición C-6.

Cambiando el grupo protector de la amina a un derivado de fósforo se observa el mismo resultado (entrada 2, tabla 16). El fosforamidato **79** genera con un rendimiento del 64% el bicyclo **113**, que presenta características espectroscópicas similares a las obtenidas para el compuesto **112**. Tan sólo destacar que en el espectro de RMN ^{13}C se observa acoplamiento con el fósforo, de las señales de los carbonos cuaternarios de los fenilos ($J_p = 6.1$ Hz) y de C-3 ($J_p = 12.2$ Hz).

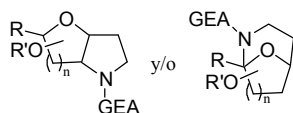
Tanto para la AIH de **78** como de **79** (entradas 1 y 2), se adiciona NaHCO_3 sólido al medio de reacción para evitar la pérdida del acetónido terminal por posibles trazas de ácido existentes.

La AIH del compuesto **85** genera el producto **114** con rendimiento moderado (entrada 3, tabla 16). Se trata de nuevo de un sistema de furanosa algo tensionado por el grupo 4,5-metileno, pero en este caso la posible, aunque no favorecida, AIH-1,6 está bloqueada puesto que el protón correspondiente se encuentra por la cara contraria a la cadena del fosforamidato.

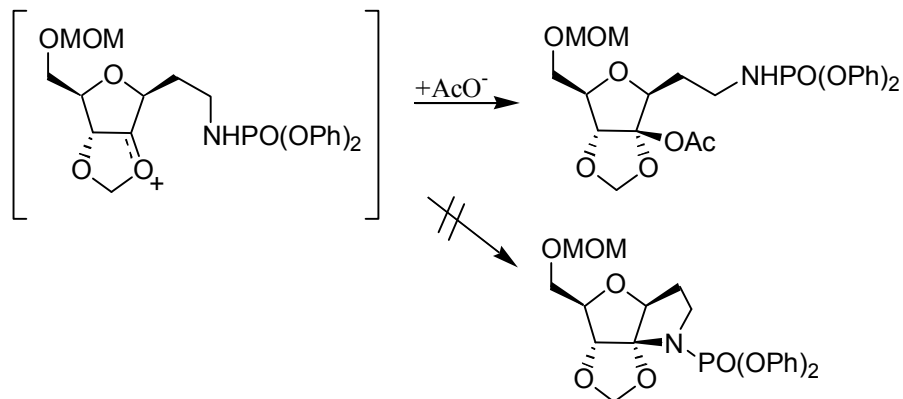
En el espectro de IR del compuesto **114** se observa una banda ancha a 3216 cm^{-1} típica de grupos amino, indicativo de que probablemente la ciclación no se ha producido. Sin embargo se aprecia una banda de absorción intensa a 1756 cm^{-1} característica de grupos carbonilo, que aporta la idea de una posible entrada de acetato como nucleófilo externo.

En los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se confirma esta hipótesis. Se observa la señal de los protones del grupo acetato a 2.06 ppm así como las señales correspondientes a los carbonos del metilo y del carbonilo a 21.5 y 169.1 ppm, respectivamente. Por otra parte, también se aprecia en el espectro de RMN ^{13}C , un pico a 114.0 ppm correspondiente al carbono cuaternario C-4, que porta el acetato.

Estos resultados confirman que la reacción de AIH-1,5 realizada por el radical fosforamidilo ha transcurrido. No obstante, en la etapa de ciclación del fosforamidato sobre el ión oxicarbenio debe existir competencia con la adición de



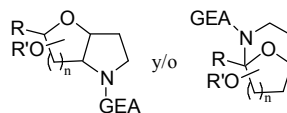
un nucleófilo externo sobre dicho intermedio, en este caso, procedente del DIB (esquema 77).



Esquema 77. Competencia en la adición nucleófila al ión oxicarbenio.

Si consideramos que el grupo protector 7-*O*-metoximetilo puede presentar cierto impedimento estérico para la posible adición nucleófila del voluminoso fosforamidato, es comprensible que la entrada de un nucleófilo externo más pequeño esté favorecida.

En conclusión, formalmente siempre existirá competencia entre la adición de un nucleófilo externo (acetato, en el caso de emplear DIB), y la adición intramolecular de la fosforamida o carbamida. El resultado dependerá de la nucleofilia de ambos en el medio de reacción, así como de las posibles interacciones estéricas que presenten los sustituyentes en la molécula.

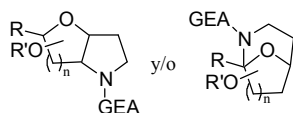


2) Síntesis de sistemas octahidropirano[2,3-*b*]pirrol

Tabla 17. Sistemas octahidropirano[2,3-*b*]pirrol.^a

Entrada	Sustrato	Reactivos ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1		DIB/I ₂ 2.5/1.9	5		61 4 <i>S</i> /4 <i>R</i> (2:1)
2 ^c		DIB/I ₂ 2.2/1.0	3		75
3		PhIO/I ₂ 4.0/1.2	5		74
4 ^c		DIB/I ₂ 2.1/1.0	5.5		66
5		PhIO/I ₂ 3.2/1.0	6		91

^a Todas las reacciones se realizaron en disolventes secos (CH₂Cl₂ o CH₃CN), a t.a, e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. ^b mmol de reactivo por mmol de sustrato. ^c Se adicionó NaHCO₃.



La carbamida **87**, derivada de D-manosa, se somete a las condiciones habituales de AIH para obtener una mezcla prácticamente inseparable de los acetatos **115a** y **115b** con buen rendimiento y en una proporción **a/b** (2:1) (entrada 1, tabla 17). En los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de esta mezcla se observan las señales propias del acetato, y es de destacar la sustitución de la señal de un CH del sustrato de partida por un carbono cuaternario a 103.9 ppm correspondiente a C-4.

La configuración del carbono C-4 se determinó gracias a la información aportada por los experimentos de NOESY del compuesto **115a**. Se observó correlación espacial del protón 6-H con el grupo metoxilo situado sobre el carbono 4 (figura 21).

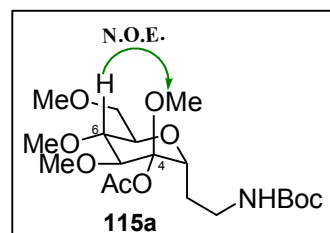


Figura 21

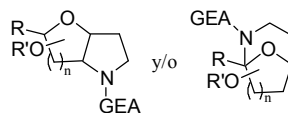
Dada la disposición del protón sobre C-7 en el compuesto **87** es posible también la reacción de AIH-1,6. Sin embargo, experimentalmente ésta no ocurre y puede ser debido al hecho de estar implicado un estado de transición de 7 miembros y a la voluminosidad del grupo protector de la amina.

Paralelamente, se realiza la AIH del compuesto **88**, análogo al sustrato anterior **87**, con la variante de que se cambia el grupo protector de la amina a un derivado de fósforo (entrada 2, tabla 17) y se adiciona NaHCO_3 al medio de reacción. Al contrario de lo que ocurre en el caso anterior (entrada 1, tabla 17), se obtiene el biciclo deseado **116** y no se observa la formación de ningún producto derivado de la adición nucleófila del acetato.

El espectro de RMN ^{13}C confirma que se ha obtenido un producto ciclado puesto que aparece la señal de un carbono cuaternario a 94.8 ppm asignado a C-4, en sustitución de la correspondiente señal del CH del sustrato de partida.

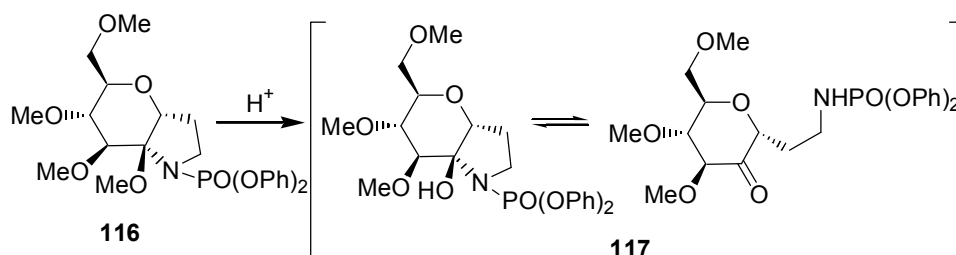
Esta diferencia de resultados entre la AIH de **87** (entrada 1, tabla 17) y **88** (entrada 2, tabla 17) podría explicarse teniendo en cuenta que los grupos protectores de la amina no son químicamente equivalentes y que por tanto, pueden presentar distinta nucleofilia con respecto al ión oxocarbenio intermedio.

Análogamente al caso anterior (entrada 1, tabla 17), en este producto **88** también podría competir la AIH-1,6, pero debido a la voluminosidad del grupo protector de la amina esta reacción debe estar desfavorecida.



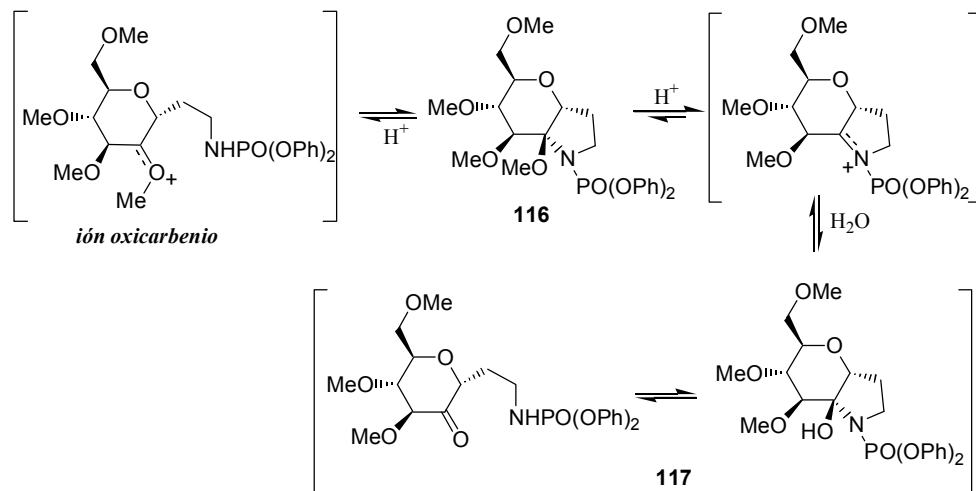
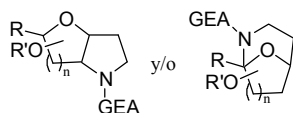
También se realiza la AIH del derivado **88** empleando yodosilbenceno como agente oxidante y sin adicionar NaHCO_3 al medio de reacción (entrada 3, tabla 17). Bajo estas condiciones se obtiene el producto ciclado en equilibrio con su forma ceto **117**, en una proporción (1:1). Los resultados aportados por la espectroscopía fueron sorprendentes. En el espectro de IR de la mezcla se observa una banda ancha a 3252 cm^{-1} propia de grupos amino o hidroxilo, y una banda intensa a 1738 cm^{-1} característica de grupos carbonilo. A pesar de la complejidad del espectro de RMN ^1H , parece observarse la pérdida de uno de los metilos de algún metoxilo de la molécula en los dos productos. Esto se confirma en el espectro de RMN ^{13}C , donde además destaca la señal de un carbono cuaternario a 91.0 ppm asignado a C-4 de la forma ciclada del producto, y la aparición de la señal de un carbono carbonílico a 207.4 ppm correspondiente a la forma ceto. Los espectros de RMN bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) permitieron la elucidación estructural de las moléculas que finalmente se corroboró por espectrometría de masas.

Para comprobar si la acidez del medio es la responsable de que se origine **117**, el producto ciclado **116** se somete a tratamiento en medio ácido. Al cabo de 33 horas se observa por CCF una transformación cuantitativa del compuesto **116** hacia **117**, resultado confirmado por espectroscopía de RMN ^1H del crudo de reacción (esquema 78).



Esquema 78. Tratamiento ácido del producto **116**.

Se concluye por tanto, que la presencia o no de NaHCO_3 en el medio de reacción es la que provoca los distintos resultados en estas reacciones. Un posible mecanismo que explique la formación de **117** podría ser el expuesto en el esquema 79.



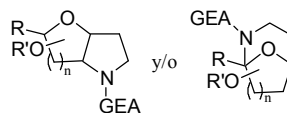
Esquema 79. Posible mecanismo para la formación de **117**.

Considerando que el producto **116** es un acetal mixto, la presencia de trazas de ácido en el medio hace que se regenere el ión oxicarbenio inicial o que evolucione, vía pérdida de un grupo metoxilo, a través de una especie similar, tipo ión iminio, para obtener finalmente por hidrólisis **117**.

Por otra parte, podríamos cuestionarnos por qué en la AIH de la carbamida **87** (entrada 1, tabla 17) no se obtienen productos análogos a **117**, ya que tampoco en ese caso se adiciona NaHCO_3 al medio de reacción. Sin embargo, estos resultados diferentes no son comparables puesto que realmente se trata de sustratos distintos al tener grupos protectores de la amina, $-\text{NBoc}$ y $-\text{NPO}(\text{OPh})_2$, que pueden diferir en nucleofilia y basicidad.

La AIH del compuesto **94**, derivado de L-ramnosa, en acetonitrilo seco y adicionando NaHCO_3 al medio de reacción, genera el bicyclo **118** con buen rendimiento (entrada 4, tabla 17). Su espectro de RMN ^{13}C confirma la ciclación al aparecer la señal de un carbono cuaternario a 95.0 ppm.

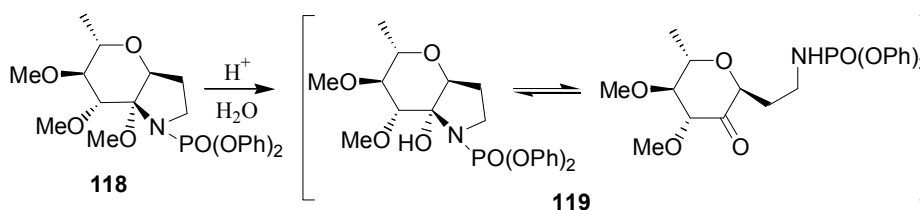
Aunque la AIH-1,5 es más favorable ya que transcurre a través de un estado de transición de 6 miembros, también podría ocurrir una AIH-1,6. Esta duda se resuelve en el espectro de RMN ^1H pues aparece la señal del protón 7-H como un dddd a δ 3.86 ($J = 4.1, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz) mientras que se aprecia la ausencia de la señal del hidrógeno 4-H.



Probablemente el producto derivado de la AIH-1,6 no se obtenga debido al estado de transición implicado y a la voluminosidad del grupo protector de la amina.

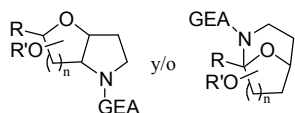
También se realiza la AIH del compuesto **94** en diclorometano en ausencia de NaHCO_3 (entrada 5, tabla 17) obteniéndose el compuesto ciclado en equilibrio con su forma ceto **119** en una proporción (1:1.5), análogo al obtenido para **88** (entrada 3, tabla 17). En sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C se advierte la pérdida de un grupo metoxilo en los dos productos y se observa además, la existencia de la señal de un carbono cuaternario a 90.6 ppm, asignado a C-4 de la forma ciclada del producto, y la aparición de un carbono carbonílico a 207.9 ppm, correspondiente la forma ceto.

Al igual que ocurre con **88**, la acidez del medio es la causante de que la reacción transcurra de manera diferente. Así, al someter el compuesto **118** a tratamiento en medio ácido, con ácido cítrico, durante 13 horas, se observa por CCF una transformación cuantitativa hacia el producto **119** (esquema 80).



Esquema 80. Tratamiento en medio ácido de **118**.

Se concluye por tanto que el pH del medio puede dirigir la reacción hacia la formación del bicyclo esperado o hacia la mezcla de la ceto-fosforamida en equilibrio con su forma ciclada.



3) Síntesis de sistemas 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano

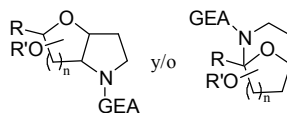
Tabla 18. Sistemas 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano.^a

Entrada	Sustrato	DIB ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1	<p>99</p>	2.4	3.5	<p>120ab</p>	47 a/b 4:1
2 ^c	<p>105</p>	3.1	9	No reacciona	—
3	<p>111</p>	2.0	6	No reacciona	—

^a Todas las reacciones se realizaron en CH₃CN seco, empleando 1 mmol de I₂ por mmol de sustrato, a t.a. e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. ^b mmol de reactivo por mmol de sustrato. ^c A T = 60 °C.

Con el fin de dirigir la reacción de AIH hacia la obtención de productos derivados de la AIH-1,6, siempre menos favorecida, preparamos los sustratos expuestos en la tabla 18 en los que el protón situado en el carbono contiguo al centro portador de la cadena lateral está desactivado para la AIH-1,5.

En el compuesto **99**, derivado de la L-fucosa, el protón sobre C-5 no se puede abstraer porque se encuentra por la cara á, contraria al grupo fosforamidoato (entrada 1, tabla 18). Sometido a las condiciones habituales de AIH genera aparentemente dos productos según CCF, que luego resultaron ser más de acuerdo con los datos obtenidos de la espectroscopía: **120ab**, una mezcla de epímeros, y **121**, posiblemente una mezcla de isómeros conformacionales (entrada 1, tabla 18).



En el espectro de RMN ^1H de la mezcla inseparable de epímeros **120ab**, la señal más significativa corresponde a los protones 1- H_3 , que se resuelven como singuletes a 1.70 ppm indicando que el carbono C-2 es cuaternario. Su espectro de RMN ^{13}C confirma esta observación ya que aparece la señal de un carbono tetrasustituido a 103.8 ppm para los dos isómeros. También se observan los metilos y carbonilos de los grupos acetatos, a 22.7 y 170.3 ppm respectivamente, para los dos compuestos.

Sin embargo, todos los intentos para poder elucidar la configuración de C-2 de los dos epímeros a través de experimentos de NOESY fracasaron. No se obtuvieron correlaciones espaciales aclaratorias, debido a que las señales de los protones más significativos de ambos isómeros coinciden en muchos casos.

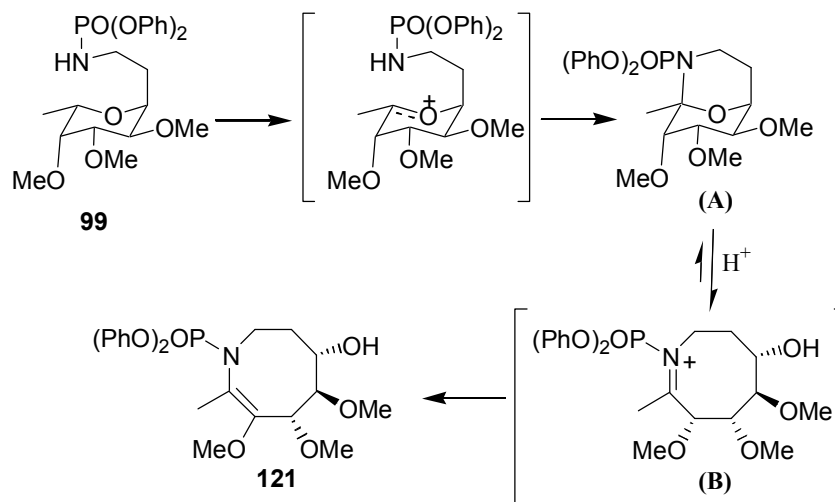
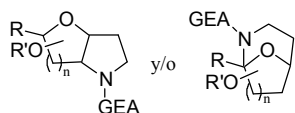
Respecto a la mezcla, también inseparable, de **121**, su espectro de IR muestra una banda ancha a 3226 cm^{-1} y una banda intensa a 1738 cm^{-1} . Por espectrometría de masas se observó que el ión molecular a m/z 463 corresponde a una fórmula empírica de $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{P}$.

En su espectro de RMN ^{13}C se observan cuatro señales de carbonos cuaternarios a 170.5, 170.6, 171.1 y 171.4 ppm que podrían pertenecer a carbonos olefinicos de enaminas.

El espectro de RMN ^1H presenta algunas señales interesantes; se observan dos señales a 2.10 y 2.11 ppm, como singuletes intensos, que pueden corresponder a los protones de metilos vinílicos, y además aparecen señales de grupos metoxilos y de grupos aromáticos correspondientes a los grupos fenilos.

Todos estos datos podrían apuntar a una estructura como **121** (entrada 1, tabla 18). Ahora bien, el hecho de que se observe en la espectroscopía de RMN como una mezcla puede ser indicativo de que existe un equilibrio conformacional lento, factible en estos anillos de ocho miembros. Sin embargo, nos ha resultado imposible realizar experimentos de RMN a alta temperatura dada la inestabilidad del producto.

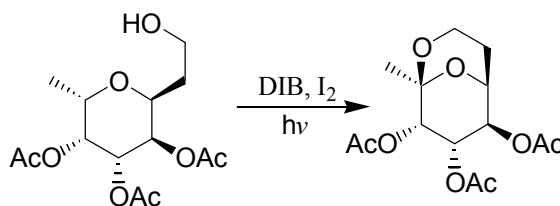
Este resultado se puede explicar a través del mecanismo mostrado en el esquema 81.



Esquema 81. Posible mecanismo de obtención de **121**.

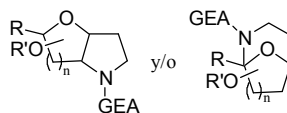
Tras producirse la reacción de AIH-1,6 ocurre la adición nucleófila del fosforamidato originando el acetal mixto (A), que en presencia de trazas de ácido, puede sufrir apertura del anillo de piranosa para dar el intermedio (B), que evoluciona hacia **121**.

Se han realizado estudios previos en nuestro laboratorio sobre la reacción de abstracción intramolecular de hidrógeno para la obtención de sistemas del tipo 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano.¹⁰⁸ Estas estructuras son análogas a las que hemos pretendido sintetizar, con la diferencia de que la abstracción está promovida por un radical alcoxilo, no por un radical centrado en el nitrógeno (esquema 82).



Esquema 82

¹⁰⁸ (a) Francisco, C. G.; Freire, R.; Herrera, A. J.; Pérez-Martín, I.; Suárez, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1959–1961. (b) Tesis Doctoral, Antonio J. Herrera González, 2002, capítulo 3, p. 109–126.



En este esquema se muestra la AIH de un compuesto análogo al fosforamidato **99**, en la que se genera el bicyclo esperado resultante de la AIH-1,6, pero en ningún caso se detecta la formación de una estructura de oxocano.

En el compuesto **105** (entrada 2, tabla 18), la AIH-1,5 no se puede producir debido a que el protón correspondiente se encuentra por la cara β , contraria al grupo fosforamidato. Con ello obligamos al sustrato a que en caso de producirse abstracción, tenga lugar a través de un estado de transición de 7 miembros por una AIH-1,6.

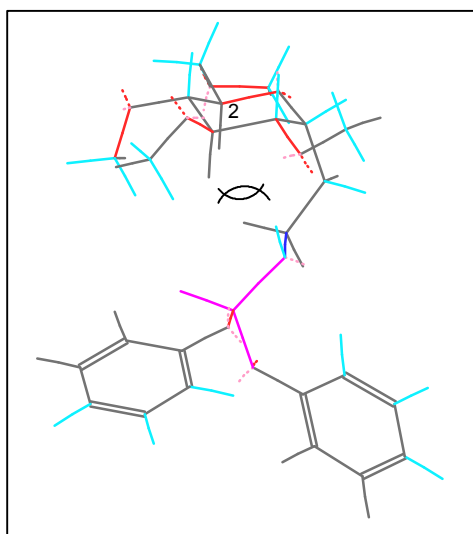
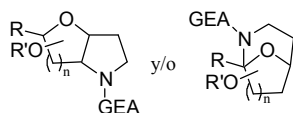


Figura 22: Impedimentos estéricos en **105**.

La AIH del compuesto **105** bajo distintas condiciones no generó en ningún caso producto alguno. El espectro de RMN ^1H del crudo de reacción confirmó la presencia exclusivamente del fosforamidato de partida (entrada 3, tabla 18).

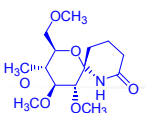
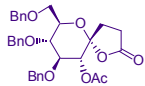
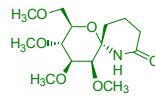
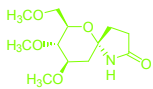
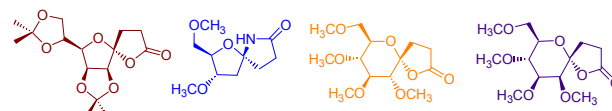
Una explicación posible podría fundamentarse en base a los impedimentos estéricos ya que la cadena del fosforamidato voluminoso debe acercarse por la cara α de la molécula para efectuar la abstracción del hidrógeno en el carbono C-2 (figura 22).

En el compuesto **111** (entrada 3, tabla 18), la AIH-1,5 tampoco está favorecida puesto que de producirse, se generaría un radical sobre el carbono 4 que no se encuentra estabilizado por ningún sustituyente. De esta manera, se obliga al sustrato a que en caso de producirse abstracción, sea la AIH-1,6. Sin embargo, la AIH de este compuesto no condujo a ningún producto resultante de una abstracción intramolecular de hidrógeno. Se recuperó el sustrato de partida según mostró el espectro de RMN ^1H . Nuevamente, las interacciones estéricas de los sustituyentes del grupo fosforamida deben ser la razón de que no transcurra la reacción.



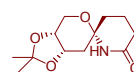
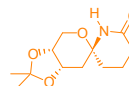
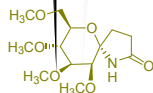
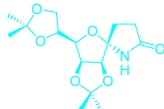
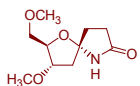
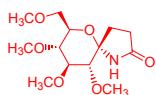
CONCLUSIONES

- ❖ Con estos estudios se ha demostrado la utilidad de la reacción de AIH-1,5 en la síntesis de sistemas del tipo hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol y octahidropirano [2,3-*b*]pirrol.
- ❖ A pesar de que no se han conseguido aislar sustratos del tipo 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano, los datos experimentales demuestran que es posible la AIH-1,6 puesto que se obtienen productos derivados de la misma. Seguiremos con el estudio de este último tipo de abstracciones, ensayando nuevos precursores en los que la AIH-1,5 esté desfavorecida.
- ❖ Se han postulado hipótesis mecanísticas a la formación de los distintos productos obtenidos, en las que se propone como intermedio una especie de ión oxicarbenio.
- ❖ Los productos obtenidos constituyen unos potenciales sintones quirales de gran utilidad para la preparación de moléculas más complejas con interés sintético.

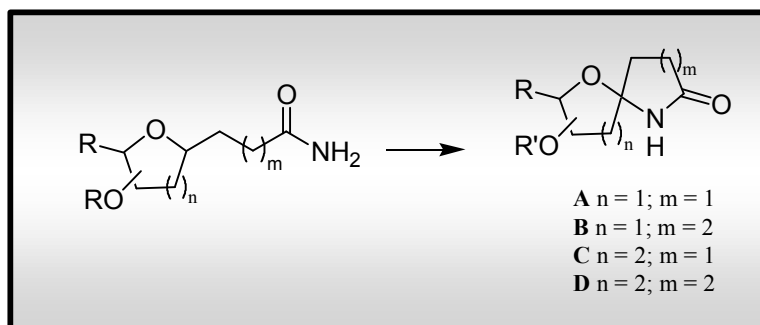


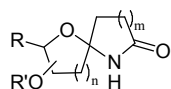
Parte Teórica

Capítulo 3



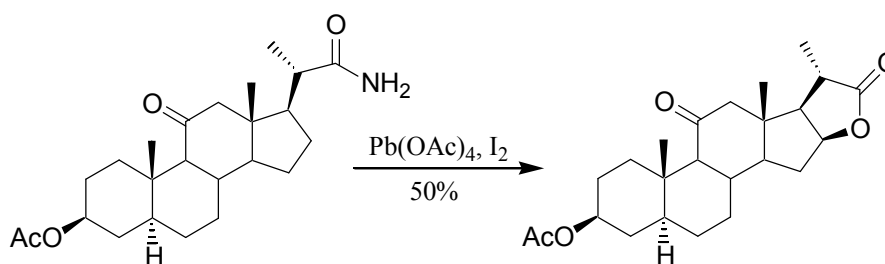
Síntesis de espirolactonas y espirolactamas en sistemas de carbohidratos por reacciones de AIH promovidas por radicales amidilo





INTRODUCCIÓN

La funcionalización intramolecular de amidas fue desarrollada inicialmente por *Barton*¹⁰⁹ y *Petterson*¹¹⁰ obteniéndose α -lactonas vía un intermedio imino-éter. Esta metodología ha sido empleada en la síntesis de lactonas que se encuentran presentes en numerosos productos naturales, aunque los rendimientos obtenidos son bastante bajos. Sin embargo, aparentemente no se forman las posibles lactamas (esquema 83).¹¹¹



Esquema 83

Otros trabajos descritos en la bibliografía sintetizan lactamas por AIH de acil-azidas, vía una inserción intramolecular de carbonil-nitrenos en enlaces C-H no activados, con rendimientos de moderados a bajos.¹¹²

El sistema de espirolactama se encuentra presente en compuestos de origen natural con actividad biológica, como por ejemplo, la *sangliferina A*¹¹³ o la *hidantocidina*¹¹⁴ (esquema 84).

¹⁰⁹ Barton, D. H. R.; Beckwith, A. L. J.; Goosen, A. *J. Chem. Soc.* **1965**, 181–190.

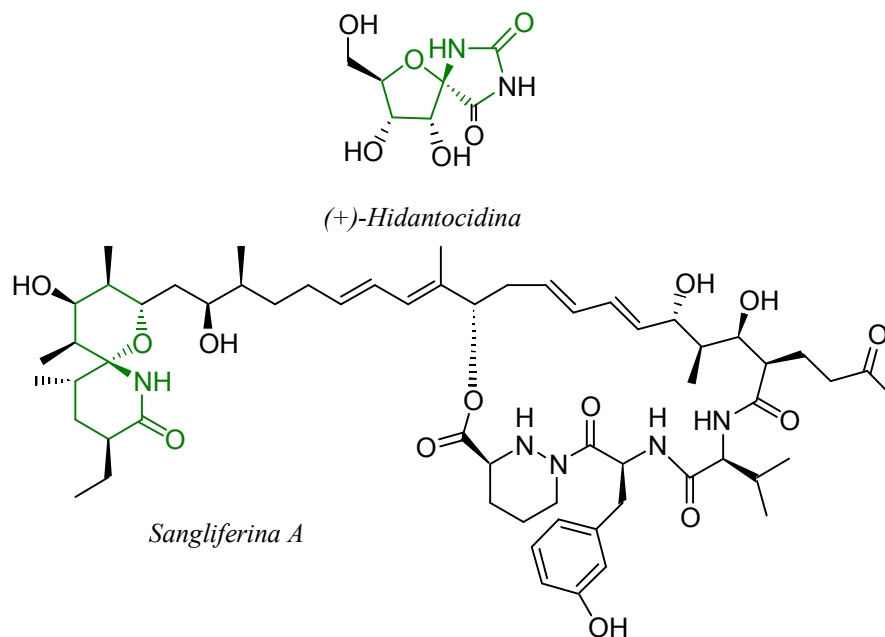
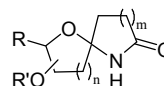
¹¹⁰ Petterson, R. C.; Wambsgans, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1648.

¹¹¹ (a) Beckwith, A. L. J.; Goodrich, *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 747. (b) Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Minchan, W. A. *Tetrahedron* **1969**, *23*, 4463–4468. (c) Baldwin, J. E.; Barton, D. H. R.; Dainis, I.; Pereira, J. L. C. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2284. (d) Allen, J.; Boar, R. B.; McGhie, J. F.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1972**, 2994.

¹¹² Lwowski, W. *The Chemistry of the Azido Group*, ed. E. S. Patai, Interscience, N. Y., Chapter 9, p. 538 (1971).

¹¹³ Nicolaou, K. C.; Murphy, F.; Barluenga, S.; Ohshima, T.; Wei, H.; Xu, J.; Gray, D. L. F.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3830–3838.

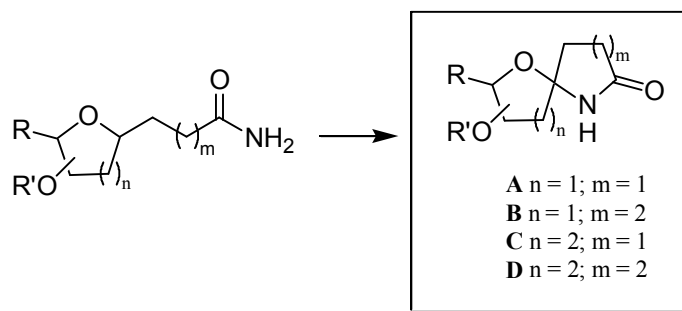
¹¹⁴ Haruyama, H.; Takayama, T.; Kinoshita, T.; Kondo, M.; Nakajima, M.; Haneishi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1637–1640.



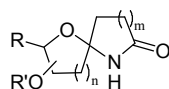
Esquema 84

OBJETIVOS

❖ Continuando con nuestras investigaciones en la síntesis de compuestos epimínicos, y en vista de la importante presencia de las lactamas en el campo de las sustancias naturales bioactivas, pretendemos extender la metodología desarrollada en el capítulo 1 de esta tesis a la síntesis de espirolactamas en sistemas de carbohidratos (esquema 85).



Esquema 85



De nuevo, la etapa clave del proceso va a ser una abstracción intramolecular de hidrógeno 1,5 ó 1,6, según los casos, a partir de un radical amidilo generado de las correspondientes amidas y en presencia de reactivos de yodo hipervalente.

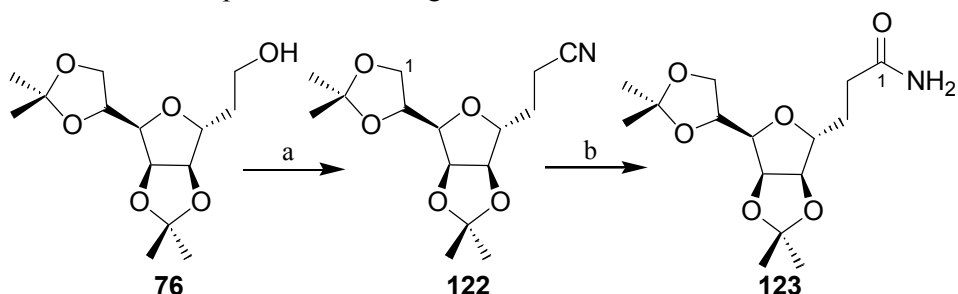
SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE LAS AIH

La síntesis de los precursores de las reacciones de AIH finales se ha realizado utilizando una química sencilla de carbohidratos, para obtener, en general, los productos finales en pocos pasos y con buenos rendimientos. En algunos casos, se han usado sustratos previamente sintetizados en los capítulos anteriores de esta memoria.

1) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 1-OXA-6-AZAESPIRO[4.4]NONAN-7-ONA

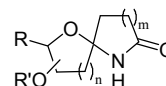
Síntesis de 4,7-anhidro-2,3-didesoxi-5,6:8,9-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-talo-nononamida (**123**)

El alcohol **76** se disuelve en piridina seca y se transforma en el mesilato, que se desplaza nucleófilamente con NaCN para obtener el ciano-derivado **122** con buen rendimiento (esquema 86). Su hidrólisis genera la amida correspondiente **123** por tratamiento con peróxido de hidrógeno en hidróxido amónico.¹¹⁵



Esquema 86. a) (i) MsCl, Py seca, t.a., 1 h. (ii) NaCN, DMF seca, 80 °C, 5 h, 85%. b) NH₄OH (25%), H₂O₂ (30%), t.a., 45 min., 69%.

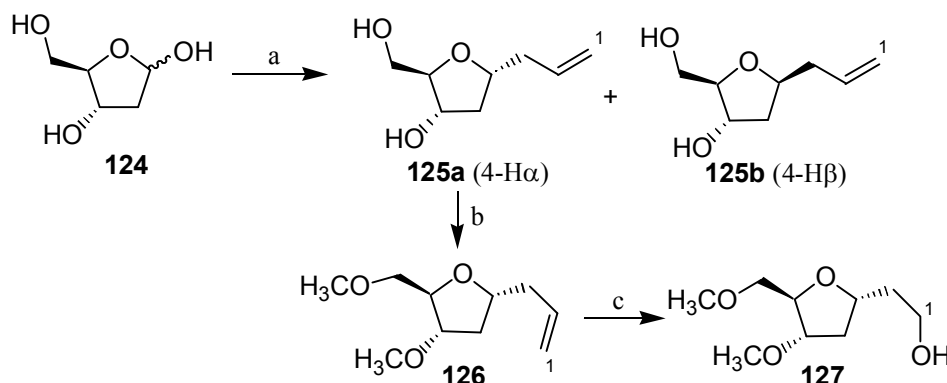
¹¹⁵ Groziak, M. P.; Chern, J. -W.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1065–1069.



Su espectro de RMN ^1H presenta dos señales como singuletes anchos a 5.76 y 5.96 ppm asignados a los dos protones del grupo $-\text{CONH}_2$. Asimismo, destacar del espectro de RMN ^{13}C la presencia de una señal a 174.1 ppm correspondiente al carbono carbonílico.

Síntesis de 4,7-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-*O*-metil-D-arabino-octonamida (**129**)

Se disuelve 2-desoxi-D-*eritro*-pentosa **124** en piridina seca y se esterifica para obtener el compuesto triacetilado, que no se purifica. El crudo resultante del paso anterior se disuelve en acetonitrilo seco y se trata con ATMS y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹¹⁶ generándose la mezcla de alil-derivados que seguidamente se saponifica en presencia de KOH/MeOH . De esta forma, se obtiene la mezcla de compuestos **125a** (á) y **125b** (â) en una proporción **a/b** (1.2:1) (esquema 87).¹¹⁷

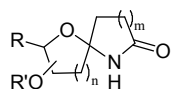


Esquema 87. a) (i) Ac_2O , Py seca, t.a., 24 h. (ii) ATMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , 0°C t.a., 1 h. (iii) KOH/MeOH (3%), t.a., 30 min., 51%. b) NaH , CH_3I , DMF seca, 0°C , 45 min., 72%. c) (i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, -78°C , 10 min. (ii) NaBH_4 , 0°C , 0.5 h, 91%.

De los dos alil-derivados **125a** y **125b** destacar de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C las señales correspondientes a los protones y carbonos olefinicos.

¹¹⁶ (a) Uchiiama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C. -C.; Kajimoto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *7*, 1149–1166. (b) Luengo, J. I.; Gleason J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911–6914.

¹¹⁷ La estereoquímica del carbono C-4 de los alil-derivados **125a** y **125b** se determinó por experimento de NOESY del derivado **126**.



Después, el derivado **125a** se trata con NaH y MeI para obtener el compuesto metilado **126** con un 72% de rendimiento.

Para determinar la estereoquímica del centro C-4 del compuesto **126** se realiza un experimento de NOESY, observándose correlación espacial del metoxilo situado sobre C-6 con 5-H_b y con 1-H, indicativo de que el grupo alilo se encuentra por la cara á de la molécula (figura 23).

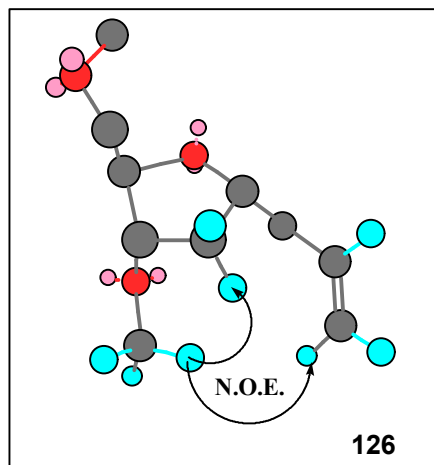
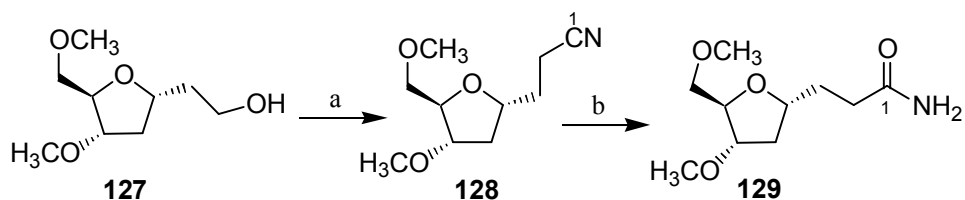


Figura 23

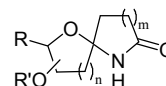
A continuación, el compuesto **126** se somete a las condiciones clásicas de ozonólisis reductiva para obtener el alcohol **127** con buen rendimiento.¹¹⁸ Dicho alcohol se

transforma en un mejor grupo saliente por tratamiento con MsCl en piridina seca y se sustituye nucleófilamente con NaCN obteniéndose el derivado **128** en un 87% de rendimiento. Finalmente, la hidrólisis del compuesto **128**, con peróxido de hidrógeno e hidróxido amónico, genera la amida **129** con buen rendimiento (esquema 88). En sus espectros de RMN ¹H y ¹³C aparecen las señales a 6.02 y 6.13 ppm, como singletes anchos, de los protones del grupo amido, así como el carbono carbonílico a 176.0 ppm.



Esquema 88. a) (i) MsCl, Py seca, t.a., 15 min. (ii) NaCN, DMF seca, 80 °C, 2 h, 87%. b) NH₄OH (25%), H₂O₂ (30%), t.a., 2 h, 69%.

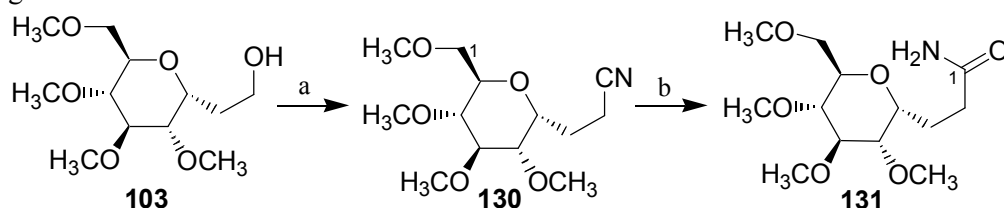
¹¹⁸ Mereyala, H. B.; Rajendrakumar, R. G.; Sunder, K. S.; Shailaja, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3021–3026.



2) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 6-OXA-1-AZAESPIRO [4.5]DECAN-2-ONA

Síntesis de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-*D*-talo-nononamida (**131**)

El alcohol **103** se transforma en un intermedio yodado¹¹⁹ para luego sustituirlo con NaCN en dimetilsulfóxido seco obteniéndose el derivado **130** con un rendimiento cuantitativo (esquema 89). Posteriormente, éste se hidroliza para generar la amida **131** con un rendimiento del 93%.



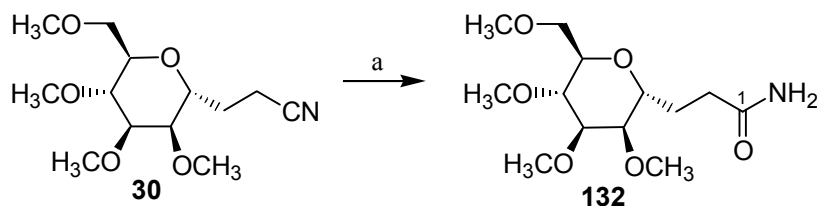
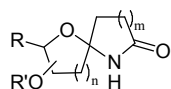
Esquema 89. a) (i) I₂, Ph₃P, Imidazol, 80 °C, 1 h, 71%. (ii) NaCN, DMSO seco, t.a., 24 h, 97%. b) NH₄OH (25%), H₂O₂ (30%), t.a., 1.5 h, 93%.

En los espectros de RMN ¹H y ¹³C aparecen las señales pertenecientes a los protones del grupo amido como singuletes anchos a 5.90 y 5.95 ppm respectivamente y la señal del carbono carbonílico a 175.4 ppm

Síntesis de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-*D*-talo-nononamida (**132**)

El ciano-compuesto **30**, se somete a las condiciones habituales de hidrólisis para obtener la amida correspondiente **132** con buen rendimiento, que presenta en sus espectros las señales típicas del grupo amido (esquema 90).

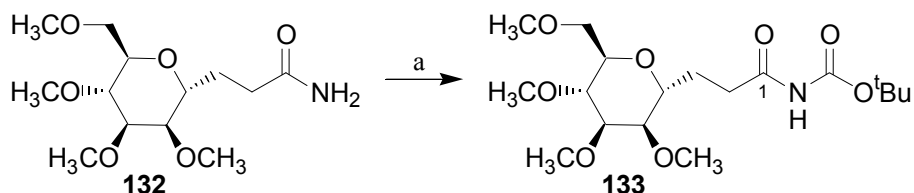
¹¹⁹ (a) Zuidema, L. J.; Bade, T. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1454–1456. (b) Kaldova, J.; Heusler, K. *Synthesis* **1971**, 501.



Esquema 90. a) NH_4OH (25%), H_2O_2 (30%), t.a., 1 h, 74%.

Síntesis de *N*-*tert*-butoxicarbonil 4,8-anhidro-2,3-dideoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talo-nononamida (**133**)

Con intención de comprobar si es posible sintetizar lactamas *N*-sustituidas, se prepara el precursor **133** a partir del compuesto **132**, por tratamiento con cloruro de oxalilo en 1,2-dicloroetano.¹²⁰ La amida sustituida **133** se obtiene con un rendimiento del 80% (esquema 91).

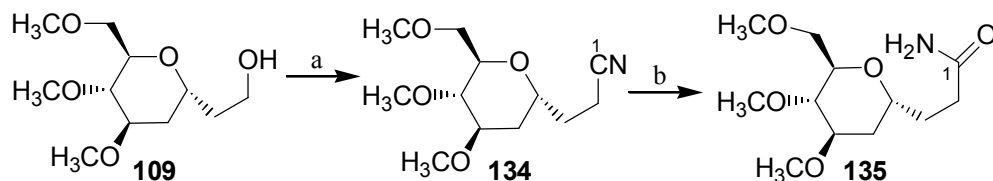
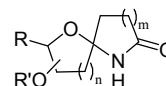


Esquema 91. a) (i) COCl_2 , $(\text{ClCH}_2)_2$, reflujo, 5 h. (ii) $(\text{ClCH}_2)_2\text{:}^t\text{BuOH}$ (1:1), 15 min, 80%.

Síntesis de 4,8-anhidro-2,3,5-trideoxi-6,7,9-tri-*O*-metil-D-*mano*-nononamida (**135**)

Para estudiar el comportamiento de la reacción en ausencia de sustituyentes en la posición contigua al centro de espirociclación, se prepara el precursor **135**. Para ello, el alcohol **109** se trasforma en el ciano-derivado **134** por tratamiento habitual con MsCl en piridina seca y posterior desplazamiento nucleófilo con NaCN . A continuación, el compuesto **134** se hidroliza de la forma usual para obtener la amida **135** con buen rendimiento (esquema 92).

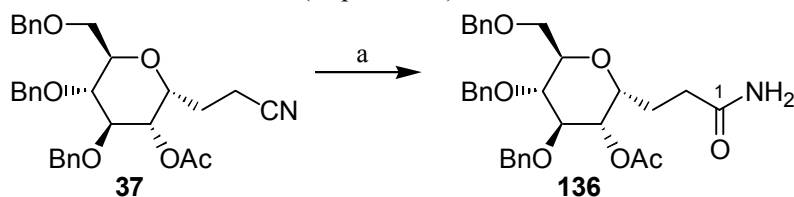
¹²⁰ Leonard, N. J.; Cruickshank, K. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2840–2848.



Esquema 92. a) (i) MsCl, Py seca, t.a., 30 min. (ii) NaCN, DMF seca, 80 °C, 1 h, 77%. b) NH₄OH (25%), H₂O₂ (30%), t.a., 1.5 h, 71%.

Síntesis de 5-*O*-acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri-*O*-bencil-2,3-didesoxi-D-glicero-D-ido-nononamida (**136**)

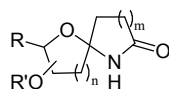
Asimismo, para ver la influencia de un grupo atrayente de electrones en posición contigua a la ciclación se prepara la amida **136**. Teniendo en cuenta que el ciano-derivado **37** contiene un grupo acetato susceptible a las condiciones habituales de hidrólisis (H₂O₂, NH₄OH), se utiliza una metodología diferente empleando TiCl₄ en AcOH, que no afecta a dicho grupo.¹²¹ La amida **136** se obtiene así con buen rendimiento (esquema 93).



Esquema 93. a) TiCl₄, H₂O, AcOH, t.a., 24 h, 67%.

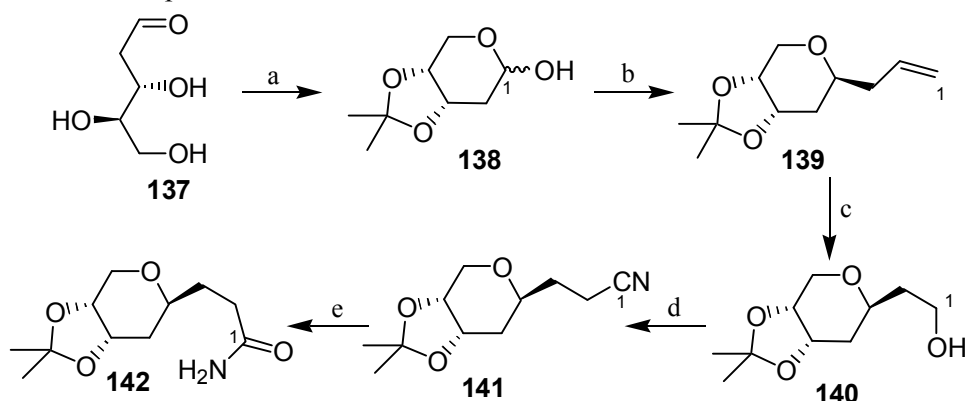
En el espectro de RMN ¹H de la amida **136** se observan dos señales como singuletes anchos a 5.69 y 5.77 ppm pertenecientes a los protones del grupo amino, y en el de ¹³C se aprecia un pico de un carbono cuaternario a 175.4 ppm correspondiente al carbono carbonílico del grupo amido.

¹²¹ BeMiller, J. N.; Yadav, M. P.; Kalabokis, V. N.; Myers, R. W. *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 111–126.



Síntesis de 4,8-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7-*O*-isopropiliden-D-ribo-octonamida (**142**)

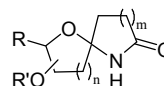
La síntesis del alcohol **140** se lleva a cabo partiendo del compuesto comercial **137**, que se trata con ácido canforsulfónico en acetona seca para obtener el derivado de piranosa **138** con rendimiento moderado (esquema 94).¹²² Posteriormente, éste se somete a una C-alkilación de la forma habitual, por reacción con aliltrimetilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, para obtener exclusivamente el alil-derivado **139** con buen rendimiento, que muestra en su espectroscopía las señales propias de los protones y carbonos olefinicos.¹²³ La ozonólisis reductiva del mismo genera el alcohol **140** con un rendimiento excelente. La transformación de este alcohol al ciano-derivado **141** transcurre con rendimiento cuantitativo. Finalmente, el producto **141** se hidroliza a la amida correspondiente de la forma usual para obtener el compuesto **142** con un rendimiento del 83%.



Esquema 94. a) CSA, CH_3COCH_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ @t.a., 53%. b) (i) Ac_2O , Py seca, t.a., 12 h. (ii) ATMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C}$ @t.a., 3.5 h, 73%. c) (i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min. (ii) NaBH_4 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, 92%. d) (i) I_2 , Ph_3P , Imidazol, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h. (ii) NaCN , DMF seca, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 98%. e) NH_4OH (25%), H_2O_2 (30%), t.a., 0.5 h, 83%.

¹²² (a) Rodríguez, A. R.; Spur, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6057–6060. (b) Yadav, J. S.; Vadapalli, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 641–644. (c) Barbat, J.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 312–316. (d) Corey, E. J.; Marfat, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7984–7985.

¹²³ La estereoquímica de C-4 queda demostrada por experimento de NOESY en el producto **149**.

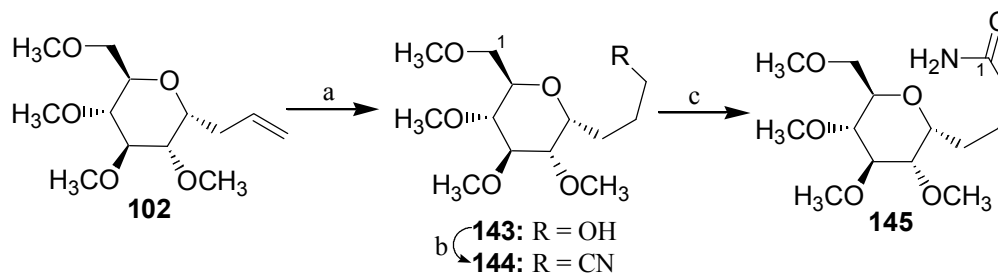


Como es habitual al resto de las amidas obtenidas, en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C aparecen dos singuletes anchos a 5.99 y 6.35 ppm correspondientes a los protones del grupo $-\text{NH}_2$, y la señal de un carbono cuaternario a 176.1 ppm perteneciente al grupo carbonílico.

3) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 1-OXA-7-AZAESPIRO [5.5]UNDECAN-8-ONA

Síntesis de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-ido-deconamida (145)

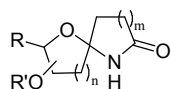
Por hidrobioración del C-alkil-compuesto **102** con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M), seguida de oxidación con disoluciones de NaOH 3M y H_2O_2 (30%), se obtiene el alcohol **143** en un 80% de rendimiento, el cual se transforma en el ciano-derivado **144** de la forma habitual a través de un intermedio mesilado y posterior sustitución nucleófila con NaCN (esquema 95). Finalmente, se obtiene la amida **145** con buen rendimiento por hidrólisis del ciano-derivado **144** con H_2O_2 y NH_4OH .



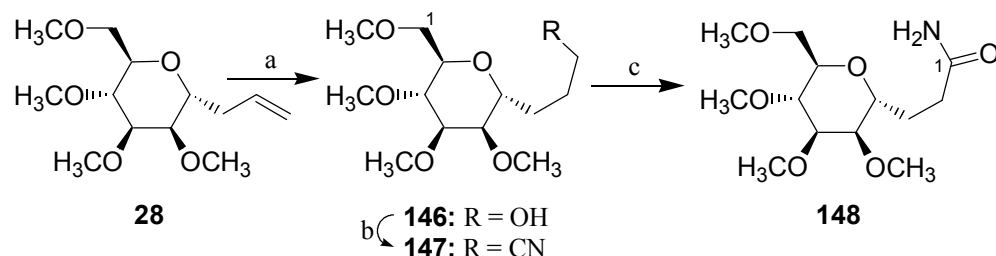
Esquema 95. a) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M, THF seco, t.a. 45 min. (ii) NaOH 3M, H_2O_2 (30%), 3 h, 0°C @ t.a., 80%. b) (i) MsCl , Py seca, t.a., 130 min. (ii) NaCN , DMF seca, 80°C , 12 h, 87%. b) NH_4OH (25%), H_2O_2 (30%), t.a., 1.5 h, 84%.

Síntesis de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talo-deconamida (148)

El alil-derivado **28** se hidrobora y oxida siguiendo la metodología usual para obtener el alcohol **146** con un rendimiento del 81%, el cual se transforma en el



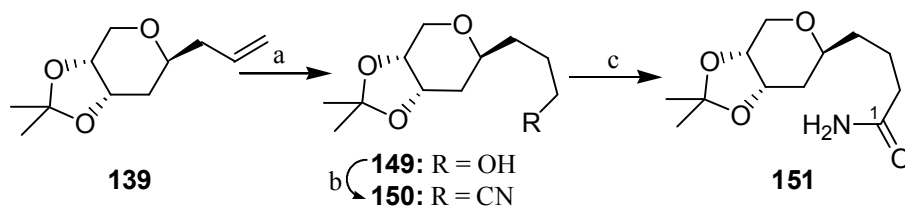
ciano-derivado **147** con un rendimiento excelente, a través de un intermedio yodado que se utiliza sin purificar en la reacción con NaCN (esquema 96). Finalmente, se sintetiza la amida **148** con un 83% de rendimiento por hidrólisis con H_2O_2 y NaOH. Sus datos espectroscópicos corroboran su estructura.



Esquema 96. a) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M, THF seco, t.a. 45 min. (ii) NaOH 3M, H_2O_2 (30%), 2.5 h, 0 °C @ t.a., 81%. b) (i) I_2 , Ph_3P , imidazol, Be, 80 °C, 1 h. (ii) NaCN, DMSO seco, t.a., 15 h, 92%. c) NH_4OH (25%), H_2O_2 (30%), t.a., 2 h, 83%.

Síntesis de 5,9-anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-7,8-*O*-isopropiliden-*D*-ribo-nonamida (**151**)

El alil-derivado **139** se transforma en el alcohol **149** con buen rendimiento, por una reacción de hidroborcación-oxidación (esquema 97).



Esquema 97. (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M, THF seco, t.a. 1 h. (ii) NaOH 3M, H_2O_2 (30%), 1 h, 0 °C @ t.a., 97%. b) (i) I_2 , Ph_3P , imidazol, Be, 80 °C, 0.5 h. (ii) NaCN, DMF seca, 80 °C., 4 h, 79%. b) NH_4OH (25%), H_2O_2 (30%), t.a., 1 h, 82%.

Para determinar la estereoquímica del carbono C-4, se realizó un experimento de NOESY del compuesto **149**, que mostró correlación espacial de 4-H con 8- H_a , confirmando así la estereoquímica α de la cadena lateral (figura 24).¹²⁴

¹²⁴ El experimento de NOESY de **149** confirmó la estereoquímica α de la cadena lateral en el sustrato de partida **139**.

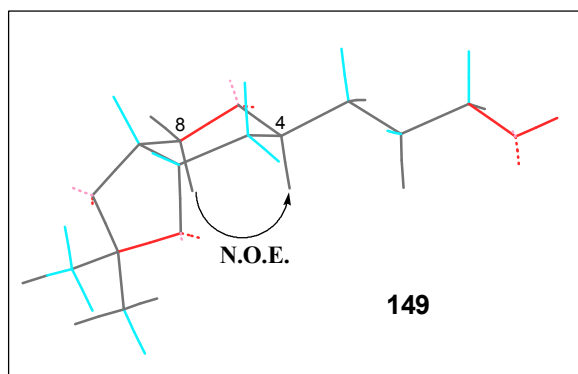
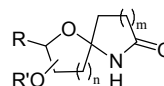


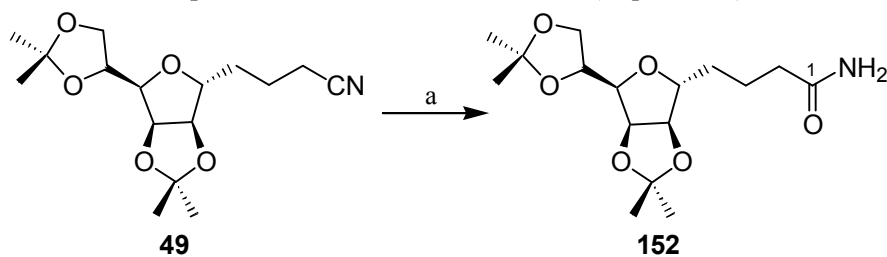
Figura 24

La sustitución nucleófila del grupo hidroxilo en **149** por un grupo ciano, a través de un yodo-intermedio, da lugar al ciano-derivado **150**, que por hidrólisis en las condiciones usuales genera la amida **151** con un rendimiento global del 76%.

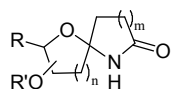
4) SÍNTESIS DE PRECURSORES DE SISTEMAS 1-OXA-6-AZAESPIRO [4.5]DECAN-7-ONA

Síntesis de 5,8-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7:9,10-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-talo-deconamida (**152**)

El ciano-compuesto **49** se hidroliza en presencia de H_2O_2 y NH_4OH para obtener la amida respectiva **152** con buen rendimiento (esquema 98).



Esquema 98. a) NH_4OH (25%), H_2O_2 (30%), t.a., 1 h, 79%.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

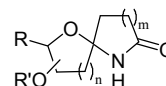
Los radicales amidilo se generaron por reacción de las correspondientes amidas con un reactivo de yodo hipervalente (DIB o PhIO) y yodo, irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W, bajo las condiciones resumidas en cada tabla. En todos los casos, se utilizaron disolventes secos, como acetonitrilo y diclorometano, para evitar la hidrólisis del ión oxocarbenio. El empleo de uno u otro dependerá de la solubilidad de los precursores.

Los lactamas obtenidas de la reacción se caracterizan por ser ligeramente más polares que los sustratos de partida, al contrario que las lactonas, que son bastante menos polares que sus precursores.

Los espirocompuestos se detectan fácilmente por sus espectros de RMN ^{13}C , pues se observa la pérdida de la señal del CH que posee el hidrógeno a abstraer, y la aparición de la señal de un carbono cuaternario, alrededor de 90–115 ppm, tanto en los ejemplos de furanosa como en los de piranosa.

En esta sección de “Resultados y Discusión” abordaremos los siguientes temas:

- 1) Reacciones de AIH. Síntesis de los productos finales.
- 2) Influencia del grupo situado en el carbono contiguo al espirocentro en el resultado de la AIH.



1) Reacciones de AIH. Síntesis de los productos finales

1.1 Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.4]nonan-7-ona

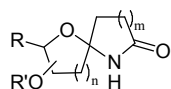
Tabla 19. Sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.4]nonan-7-ona.^a

Entrada	Sustrato	DIB/I ₂ ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1		2.0/1.0	2.5		20
					55
2 ^c		2.5/1.0	1		63
					a/b (1.75:1)

^a Todas las reacciones se realizaron en acetonitrilo seco, a t.a. e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. ^b mmol de reactivo por mmol de sustrato. ^c A T = 0 °C.

En primer lugar, se realiza la AIH de la amida **123** produciéndose, con un rendimiento global del 75%, la lactona **153** (20%) y la lactama **154** (55%) (entrada 1, tabla 19).

El espectro de IR del compuesto **153** presenta una banda de absorción intensa a 1800 cm⁻¹ típica de grupos carbonilo, pero no se observa ninguna señal característica de grupos amino o hidroxilo, lo que nos hace sospechar que se ha producido la espirociclación generándose una posible lactona. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C confirman la estructura puesto que se observa la ausencia de la



señal del protón 4-H, y la aparición de la señal de un carbono tetrasustituido a 114.9 ppm asignado al espirocenro C-4.

Para determinar la configuración estereoquímica del carbono 4, se realiza un experimento de NOESY. Sin embargo, no se observa ninguna correlación espacial definitiva. No se aprecian conectividades de los protones 3-H₂ con ningún hidrógeno del anillo de furanosa.

Por otro lado, los cálculos teóricos aproximados muestran que el epímero generado de la espirociclación por la cara á de la molécula es termodinámicamente más estable en 3.2 Kcal/mol (figura 25).

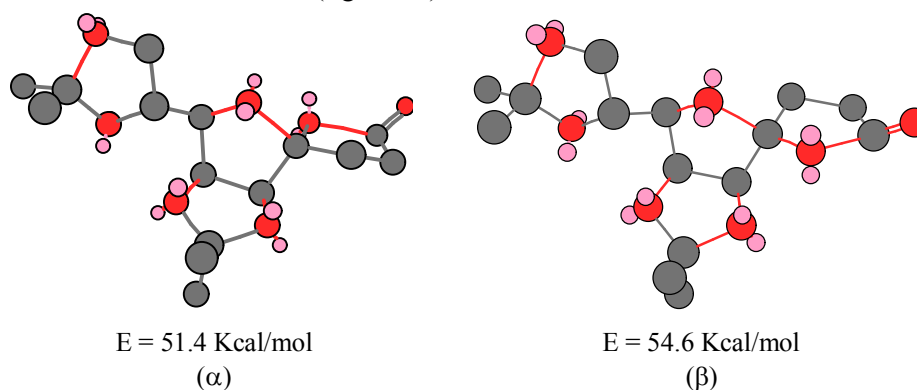
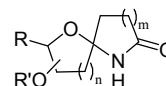


Figura 25. Estudio teórico de la configuración de C-4 de la lactona **153**.

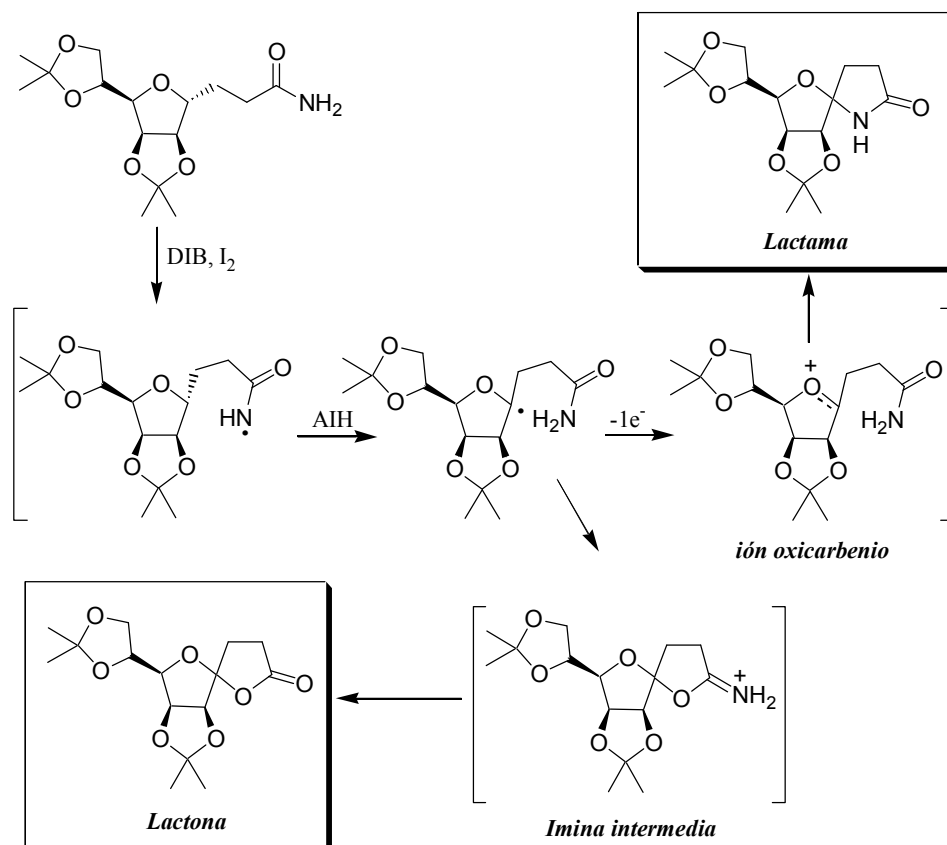
Teniendo en cuenta los resultados del experimento NOESY y los ligeros desapantallamientos de los protones sobre los carbonos 5, 6 y 7, la configuración de C-4 se ha asignado tentativamente como *R*.

Al igual que en la lactona **153**, se realiza un experimento de NOESY para la lactama **154** con el fin de determinar la configuración de C-4, pero nuevamente, no se observa ninguna correlación espacial concluyente. No se aprecian conectividades de los protones 3-H₂ con ningún hidrógeno del anillo de furanosa. Asimismo, se detectan ligeros desapantallamientos de los hidrógenos sobre los carbonos 6 y 7, asignándose de nuevo de forma tentativa una configuración 4*S*.

El mecanismo que proponemos para explicar estos resultados, es similar al expuesto en los capítulos 1 y 2. La primera etapa es la AIH, en la que el radical amidilo, generado por homólisis de una supuesta yodamida intermedio, captura un átomo de hidrógeno convenientemente situado, en este caso, sobre el carbono 4, a

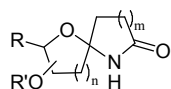


través de un estado de transición de 6 miembros. Seguidamente, el C-radical puede adicionarse al oxígeno del carbonilo para generar una imina intermedia que por hidrólisis evoluciona hacia la espirolactona correspondiente. También puede ocurrir que debido al exceso de reactivo empleado, se produzca la oxidación del C-radical para generar un ión oxicarbenio que puede experimentar la adición nucleófila de la amida para obtener finalmente la espirolactama (esquema 99).



Esquema 99. Mecanismo propuesto.

Como vemos, el grupo amida puede atrapar indistintamente el C-radical o el ión oxicarbenio. Es un grupo muy conveniente para determinar el mecanismo de la reacción y la estabilidad del radical inicialmente formado, así como su facilidad de oxidación.



La AIH de la amida **129** genera una mezcla inseparable de las dos espirolactamas **155a** y **155b** en una proporción **a/b** (1.75:1) y con un rendimiento global del 63% (entrada 2, tabla 19). En este caso, no se observa la formación de lactonas.

En la espectroscopía de RMN ^1H y ^{13}C sólo se muestran los datos del isómero mayoritario **155a** y en ellas, se observa la desaparición de la señal del protón 4-H y la aparición de un carbono cuaternario a 96.8 ppm, correspondiente al espirocentro C-4.

Si analizamos el desplazamiento químico de la señal del protón 5- H_a (1.71 ppm), situado por la cara β , observamos que se encuentra ligeramente desplazada hacia campos más bajos con respecto a la misma señal en el sustrato de partida **129** (5- H_a , 1.28 ppm). Esto podría ser indicativo de que la etapa de adición nucleófila de la amida ha transcurrido mayoritariamente por la cara α de la molécula, puesto que en esta disposición, el nitrógeno podría provocar un desapantallamiento de la señal de 5- H_a en este isómero mayoritario **155a** (figura 26). En el caso de **155b** podría existir desapantallamiento del protón 5- H_b pero no lo sabemos con certeza al aparecer señales solapadas con las del isómero mayoritario **155a**.

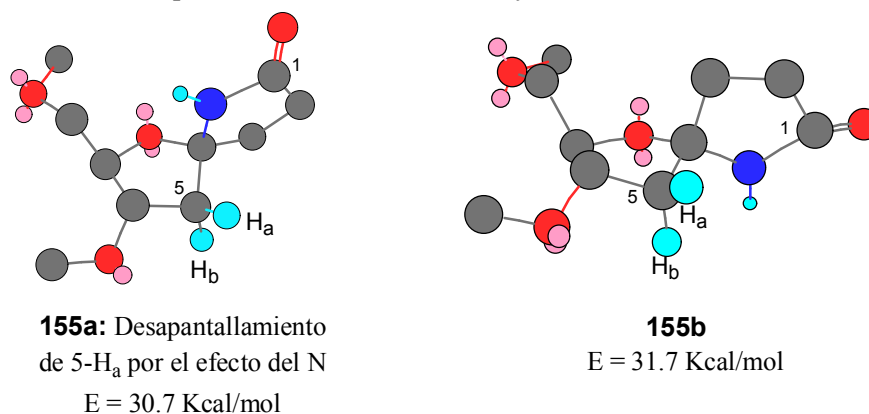
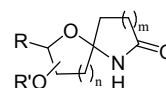


Figura 26

Realizamos un experimento de NOESY de la mezcla **155ab**, pero no llegamos a ninguna conclusión definitiva sobre la configuración del espirocentro C-4, puesto que las señales que permitirían aclarar la estereoquímica coinciden en ambos casos. Los datos obtenidos de los cálculos teóricos aproximados muestran



que el epímero termodinámicamente más estable parece ser precisamente el compuesto mayoritario **155a**, con una diferencia de 1 Kcal/mol (figura 26).

Por tanto, y en base a los desapantallamientos observados en el espectro de RMN ^1H , se ha asignado tentativamente una configuración $4R$ para el isómero mayoritario **155a**.

El posible mecanismo que explique la obtención de esta mezcla de **155ab** es análogo al mostrado en el esquema 99, con la salvedad de que en este caso no se genera la lactona. Este resultado probablemente se debe a la influencia del grupo situado en el carbono contiguo al espirocentro, tal y como se comentará al final de este capítulo (ver pág. 149).

1.2 Síntesis de sistemas 6-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona

Tabla 20. Sistemas 6-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona.^a

Entrada	Sustrato	DIB/I ₂ ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1	 131	2.5/1.0	0.5	 156	32
				 157	48
2	 132	2.1/1.0	0.75	 158	35
				 159	56

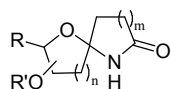


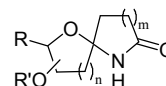
Tabla 20 (continuación). Sistemas 6-oxa-1-azaespiro[4.5]decan-2-ona.^a

Entrada	Sustrato	DIB/I ₂ ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
3 ^c	<p>133</p>	2.5/1.0	5	No reacciona	–
4	<p>135</p>	2.5/1.0	0.5	<p>160</p>	45
5	<p>136</p>	2.6/1.0	0.5	<p>161</p>	47
6	<p>142</p>	2.6/1.0	1	Mezcla compleja	–

^a Todas las reacciones se realizaron en acetonitrilo seco, a t.a. e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. ^b mmol de reactivo por mmol de sustrato. ^c Se calentó a reflujo.

La AIH de la amida **131**, en las condiciones habituales de reacción genera una mezcla de la lactona **156** y lactama **157**, con un rendimiento global del 80% (entrada 1, tabla 20).

De los espectros de RMN ¹H y ¹³C de la lactona **156** destacar la desaparición de la señal del protón 4-H así como la aparición de la señal de un carbono tetrasustituído a 108.0 ppm asignado al espirocentro C-4. Asimismo, se aprecia un ligero desplazamiento hacia campos más bajos de las señales correspondientes a los protones 6-H (3.50 ppm) y 8-H (3.71 ppm), con respecto a los mismos hidrógenos en el sustrato de partida (6-H: 3.02 ppm y 8-H: 3.26 ppm). Esto podría ser indicativo de que la configuración del espirocentro es 4*R* y que el ataque del *C*-radical al carbonilo se ha producido por la cara á de la molécula.



Los datos obtenidos del experimento de NOESY confirman la estereoquímica supuesta, observándose correlación espacial de los protones 3-H₂ con el hidrógeno 5-H (figura 27).

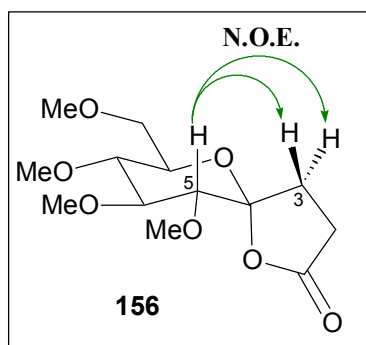


Figura 27

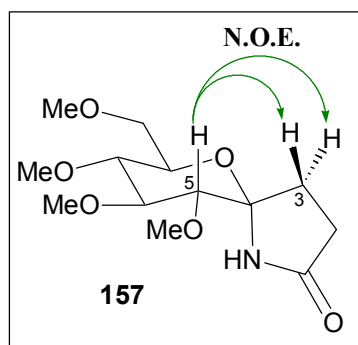


Figura 28

Análogamente a la lactona **156**, en los espectros de RMN ¹H y ¹³C de la lactama **157** se distingue la ausencia del protón 4-H y se observa la aparición de un carbono cuaternario a 96.6 ppm correspondiente al espirocentro C-4. Además, se observan varias señales pertenecientes al protón del grupo NH de la lactama, probablemente correspondientes a los rotámeros posibles de la misma.

También en este caso se observa un desapantallamiento similar de los protones 6-H (3.54 ppm) y 8-H (3.80 ppm) con respecto a los mismos hidrógenos en el sustrato precursor (6-H: 3.02 ppm y 8-H: 3.26 ppm), lo que puede ser resultado de una adición nucleófila de la amida por la cara á de la molécula y por tanto, de una configuración 4*S*. De igual forma, el experimento de NOESY confirma la estereoquímica asignada al observarse conectividades del protón 5-H con los hidrógenos 3-H₂ (figura 28).

La AIH de la amida **131** se realizó también a 0 °C, observándose una variación considerable en el rendimiento de la reacción (entrada 2, tabla 21).

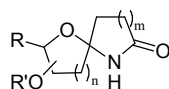


Tabla 21. Condiciones de AIH de la amida **131**.

Entrada	DIB ^a (mmol) ^b	I ₂ ^a (mmol)	t (h)	T ^a	156 (%)	157 (%)
1	2.5	1.0	0.5	t.a.	32	48
2	2.5	1.0	2	0 °C	13	53

^a mmoles de reactivo por mmol de sustrato.

Se observa que la reacción de AIH llevada a cabo a 0 °C genera la espirolactama **157** en una proporción similar que a temperatura ambiente, mientras que el porcentaje obtenido de la lactona **156** es considerablemente inferior. Esta disminución en el porcentaje de la lactona en tan corto rango de temperatura resulta sorprendente. Estos ensayos parecen indicar que la adición del carbonilo sobre el C-radical es más lenta a temperaturas más bajas.

Análogamente, la AIH de la amida **132** genera una mezcla de la espirolactona **158** y la espirolactama **159**, con un rendimiento global del 91% (entrada 2, tabla 20).

De los espectros de RMN ¹H y ¹³C de la lactona **158** destacar la ausencia de la señal del protón 4-H y la aparición de la señal de un carbono cuaternario a 107.8 ppm asignado al espirocentro C-4. También se observa la señal del carbono carbonílico a 175.8 ppm.

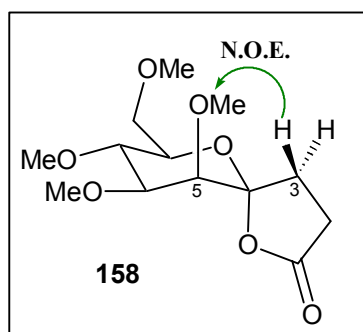
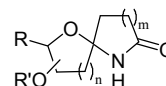


Figura 29

Para determinar la configuración del carbono 4, se realiza un experimento de NOESY observándose correlación espacial del hidrógeno 3-H_a con los protones del grupo metoxilo situado sobre C-5, determinado según los experimentos bidimensionales HSQC y HMBC (figura 29).

Referente a la espirolactama **159**, en su espectro RMN ¹³C presenta la señal del carbono cuaternario C-4 a 97.0 ppm y la correspondiente al carbono carbonílico a 178.2 ppm. En el espectro de RMN ¹H se observa desapantallamiento de los



hidrógenos sobre los carbonos 6 y 8, que puede ser indicativo de una disposición α -axial del nitrógeno de la lactama.

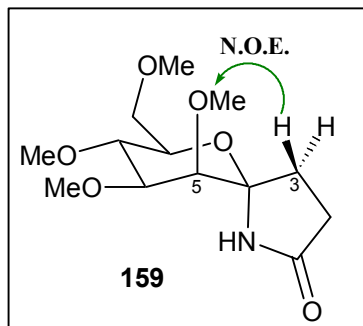


Figura 30

La estereoquímica de C-4 también se confirma por un experimento de NOESY en el que, al igual que en la lactona, se observa conectividad del hidrógeno 3- H_a con los protones del grupo metoxilo situado sobre C-5 (figura 30).

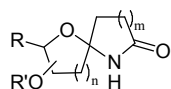
A la vista de los buenos rendimientos obtenidos en los ejemplos anteriores decidimos estudiar si era posible obtener resultados similares para el caso de amidas monosustituídas. Para ello, preparamos la amida **133** y realizamos la AIH de la misma bajo las condiciones habituales (entrada 3, tabla 20). Sin embargo no se observa evolución a pesar de calentar incluso a reflujo. Después de cinco horas de reacción, se realiza un espectro de RMN 1H al crudo comprobándose que sólo existe sustrato de partida.

Se sabe que la reacción de AIH es irreversible es decir, una vez producida la abstracción de hidrógeno por parte del radical amidilo, no se puede regenerar el sustrato de partida. Por tanto se puede concluir que en la AIH de la amida monosustituída no se produce abstracción ya que si tuviera lugar, se produciría al menos la adición nucleófila de acetato procedente del DIB.

Para comprobar cómo afectan los sustituyentes en la posición contigua al centro reactivo se ensayó la reacción de ciclación sobre los precursores **135** y **136**.

La AIH de la amida **135** generó rápidamente y de forma exclusiva la espirolactama **160** con un rendimiento moderado (entrada 4, tabla 20).

El espectro de RMN 1H confirma la espirociclación puesto que se observa la desaparición de la señal del protón 4-H, mientras que en el espectro de RMN ^{13}C aparece la señal de un carbono cuaternario a 96.1 ppm asignado al espirocentro C-4, así como el pico correspondiente al carbono carbonílico a 177.3 ppm.



La configuración del espirocentro C-4 se asigna de acuerdo a los datos obtenidos del experimento de NOESY en el que se observa correlación espacial de uno de los protones 3-H₂ con el hidrógeno 5-H_a situado en disposición axial en el carbono C-5 (figura 31).

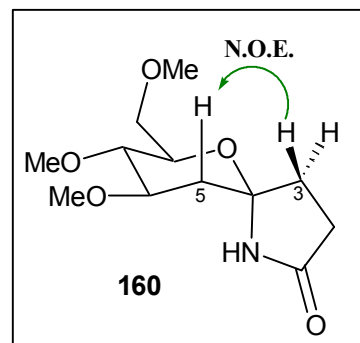


Figura 31

La AIH de la amida **136**, en la que existe un grupo atrayente de electrones en el carbono contiguo al centro reactivo, genera, al cabo de 30 minutos y bajo las condiciones habituales, exclusivamente la lactona **161** con un rendimiento moderado (entrada 5, tabla 20).

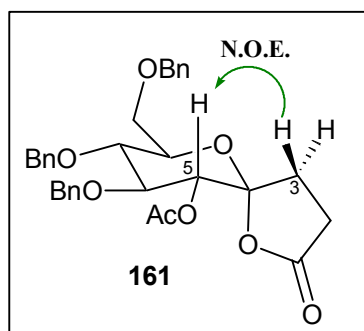
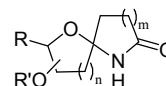


Figura 32

La configuración del espirocentro C-4 se determina de nuevo por un experimento de NOESY, que muestra conectividad de uno de los protones 3-H₂ con el hidrógeno axial 5-H (figura 32).

Finalmente, la AIH de la amida **142** en las condiciones usuales de reacción origina desde el inicio una mezcla compleja de productos, según se observa por CCF, que no fue estudiada (entrada 6, tabla 20).



1.3 Síntesis de sistemas 1-oxa-7-azaespiro[5.5]undecan-8-ona

Tabla 22. Sistemas 1-oxa-7-azaespiro[5.5]undecan-8-ona.^a

Entrada	Sustrato	DIB/I ₂ ^b (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1	 145	2.5/1.0	1	 162	17
2	 148	2.5/1.0	0.7	 163	16
3	 151	2.5/1.0	0.5	 164a + 164b	36 18

^a Todas las reacciones se realizaron en acetonitrilo seco, a t.a. e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. ^b mmol de reactivo por mmol de sustrato.

La AIH de la amida **145** genera, bajo las condiciones habituales de reacción, la espirolactama **162** en bajo rendimiento, junto con una mezcla de productos menos polares, que no se caracteriza, entre los cuales es posible que se encuentre la lactona (entrada 1, tabla 22).

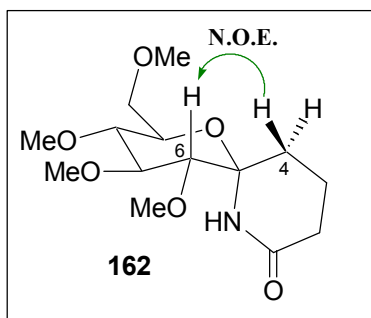
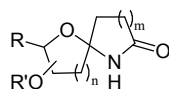


Figura 33

De los espectros de RMN ¹H y ¹³C de la lactama **162** se confirma la espirociclación con la ausencia del protón 5-H y con la aparición de un carbono cuaternario correspondiente al espirocentro C-5.



La determinación de la configuración estereoquímica de C-5 se realiza en base a los datos obtenidos del experimento de NOESY. Se observa correlación espacial del protón axial 6-H con uno de los protones 4-H₂. Por tanto, se concluye que la configuración del espirocentro es 5*S* (figura 33).

Análogamente, al someter la amida **148** a la reacción de AIH, se genera la espirolactama **163** con bajo rendimiento junto a una mezcla de productos menos polares no identificados, entre los que también podría estar la posible espirolactona (entrada 2, tabla 22).

La espectroscopía observada para la lactama **163** es muy similar a la obtenida para el compuesto **162**. No obstante, en este caso la configuración estereoquímica del espirocentro C-5 no se pudo determinar por el experimento de NOESY. Es muy difícil de identificar la señal del metoxilo sobre C-6 que podría dar conectividad con uno de los hidrógenos 4-H. Además, en la zona del espectro entre 3 y 4 ppm se encuentran las señales de todos los protones del anillo de piranosa junto con los singuletes de los metoxilos.

Si tenemos en cuenta que tanto en el caso de la amida **132**, (idéntica a **148** pero con un carbono menos en la cadena lateral) como en el de la amida **145**, (epímera en C-6), la ciclación tiene lugar por la cara á de la molécula, es probable que también en este caso se obtenga preferentemente la lactama 5*S*.

Por último, la AIH de la amida **151** en las condiciones usuales de reacción, generó las lactamas **164a** y **164b**, fácilmente separables, con un rendimiento global del 54%. Los datos espectroscópicos de ambos compuestos son bastante similares y confirman claramente su estructura.

En cuanto a la estereoquímica del centro espiránico, se deduce de experimentos NOESY. Así, la lactama **164a** muestra correlación espacial del protón del grupo NH con uno de los metilos del grupo isopropilideno (figura 34). Se concluye por tanto que la configuración de C-5 es *S*.

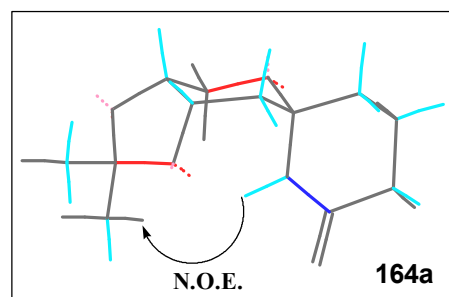
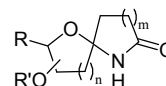


Figura 34



En el caso de la lactama **164b**, el experimento de NOESY no muestra correlación espacial de los protones 4-H₂ con algún metilo del grupo isopropilideno, ni tampoco se observa conectividad del protón del grupo NH con ningún hidrógeno. Por tanto, debe tratarse del epímero 5*R*.

Los cálculos teóricos realizados sobre las posibles conformaciones de las dos lactamas **164a** y **164b**, parecen confirmar los resultados obtenidos experimentalmente. Si analizamos la conformación más estable según estos datos para el isómero **164b** observamos que los protones 4-H₂ y los hidrógenos del metilo no se encuentran próximos en el espacio (figura 35). Además, se observa que la lactama **164a** es termodinámicamente más estable que su epímero **164b**, hecho razonable si tenemos en cuenta que en ella se produce una maximización del efecto anomérico. Esto implica que la adición nucleófila de la amida al ión oxocarbenio genera mayoritariamente el isómero más estable (figura 35).

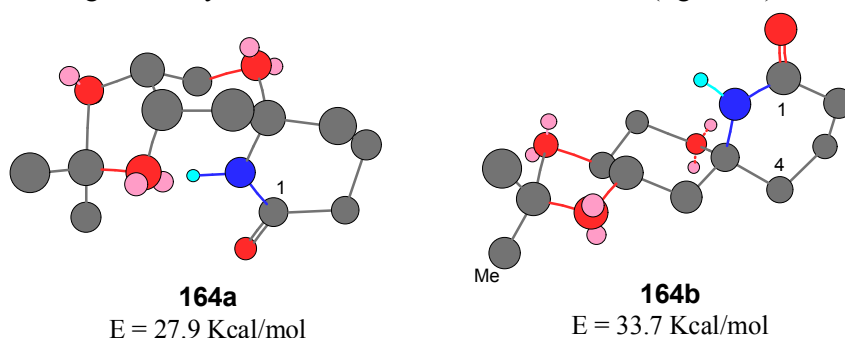


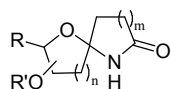
Figura 35. Conformaciones más estables para **164a** y **164b**.

1.4 Síntesis de sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.5]decan-7-ona

Tabla 23. Sistemas 1-oxa-6-azaespiro[4.5]decan-7-ona.

Entrada	Sustrato	DIB/I ₂ ^a (mmol)	t (h)	Producto	Rto (%)
1	 152	1.9/1.0	0.5	Mezcla compleja	—

^a mmoles de reactivo por mmol de sustrato.



La AIH de la amida **152** bajo las condiciones habituales de reacción, genera una mezcla compleja de productos, algunos más polares que el sustrato de partida, que no se caracterizan (entrada 1, tabla 23).

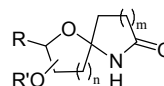
En el capítulo 1, la AIH de un sustrato análogo **50** pero con un fosforamidato en la cadena lateral en lugar de una amida generaba una mezcla de productos monoyodado **69** y diyodado **70** resultantes de una AIH-1,5, mientras que no se observaban productos derivados de la AIH-1,6. Esto ocurría probablemente debido al enorme impedimento estérico que presentan los grupos isopropilideno por la cara α de la molécula, que es la misma cara en la que se encuentra el protón 5-H a abstraer. Posiblemente, en la AIH de la amida **152** ocurra lo mismo es decir, no se produce la abstracción del protón 5-H por impedimentos estéricos, pero no se descarta que se produzcan otras reacciones colaterales, generando una mezcla compleja de productos.

Suponiendo que tal vez, el grupo isopropilideno terminal podría desprotegerse en el medio de reacción, realizamos la AIH en distintas condiciones de temperatura y adicionando NaHCO_3 para neutralizar la posible acidez del medio. Sin embargo, siempre se obtiene una mezcla compleja de productos que no se pudo caracterizar.

2) Influencia en la AIH del grupo situado en el carbono contiguo al espirocentro

Teniendo en cuenta los productos obtenidos de las reacciones de AIH, hemos observado que existe un comportamiento común para los sustratos que presentan grupos funcionales similares en el carbono contiguo al espirocentro es decir, en el carbono C-2 del anillo de piranosa o furanosa del sistema de carbohidrato.

Se ha observado que las amidas que contienen un grupo éter en el carbono C-2 del anillo generan en la reacción de AIH mezclas de lactonas y lactamas. Por otra parte, en las AIH de los sustratos que disponen de un grupo éster en el carbono C-2 se producen exclusivamente lactonas, mientras que los sustratos 2-desoxi originan únicamente lactamas.

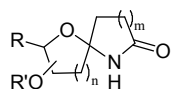


En la tabla 24 se exponen algunas reacciones de AIH seleccionadas que demuestran la influencia de los grupos funcionales en C-2 en los resultados de la reacción.

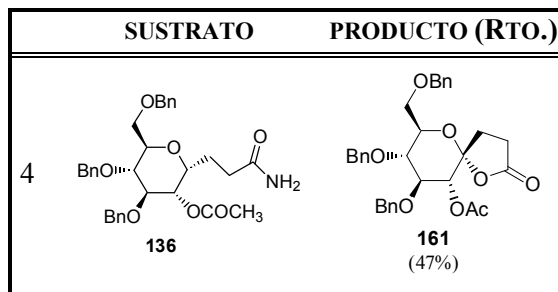
Tabla 24. Influencia de los grupos funcionales en el carbono contiguo al espirocentro

Grupo éter (RO-) en C-2

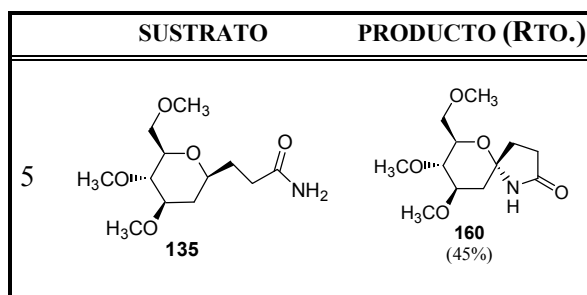
	SUSTRATO	PRODUCTO (RTO.)
1	<p>123</p>	<p>153 (20%)</p> <p>+ 154 (55%)</p>
2	<p>131</p>	<p>156 (32%)</p> <p>+ 157 (48%)</p>
3	<p>132</p>	<p>158 (35%)</p> <p>+ 159 (56%)</p>



Grupo éster (RCOO-) en C-2

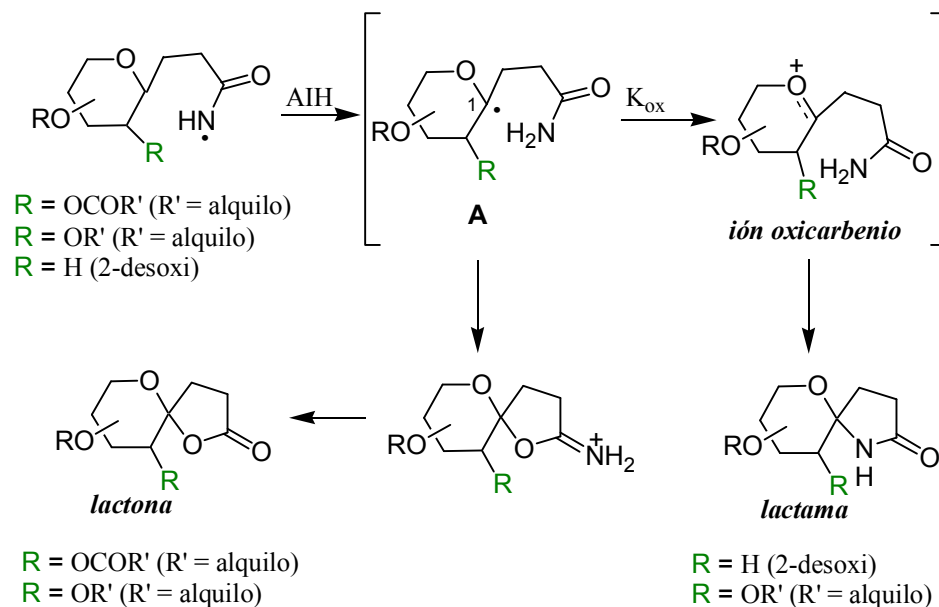
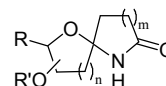


Sistemas 2-desoxi



Estudios previos de nuestro laboratorio sobre AIH llevadas a cabo por radicales alcóxido en sustratos en los que existían distintos sustituyentes, mostraron diferencias notables en los productos obtenidos.¹²⁵ Pensamos que probablemente, esta variación en el resultado de la reacción está relacionada con la estabilidad del ión oxocarbenio intermedio (esquema 100).

¹²⁵ Francisco, C. G.; Freire, R.; Herrera, A. J.; Pérez-Martín, I.; Suárez, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1959–1961.

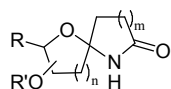


Esquema 100

Cuando el sustituyente en C-2 es un grupo éster, atrayente de electrones (OCOR'), es posible que la oxidación del radical en **A** para generar el ión oxicarbenio no esté favorecida obteniéndose exclusivamente lactona.

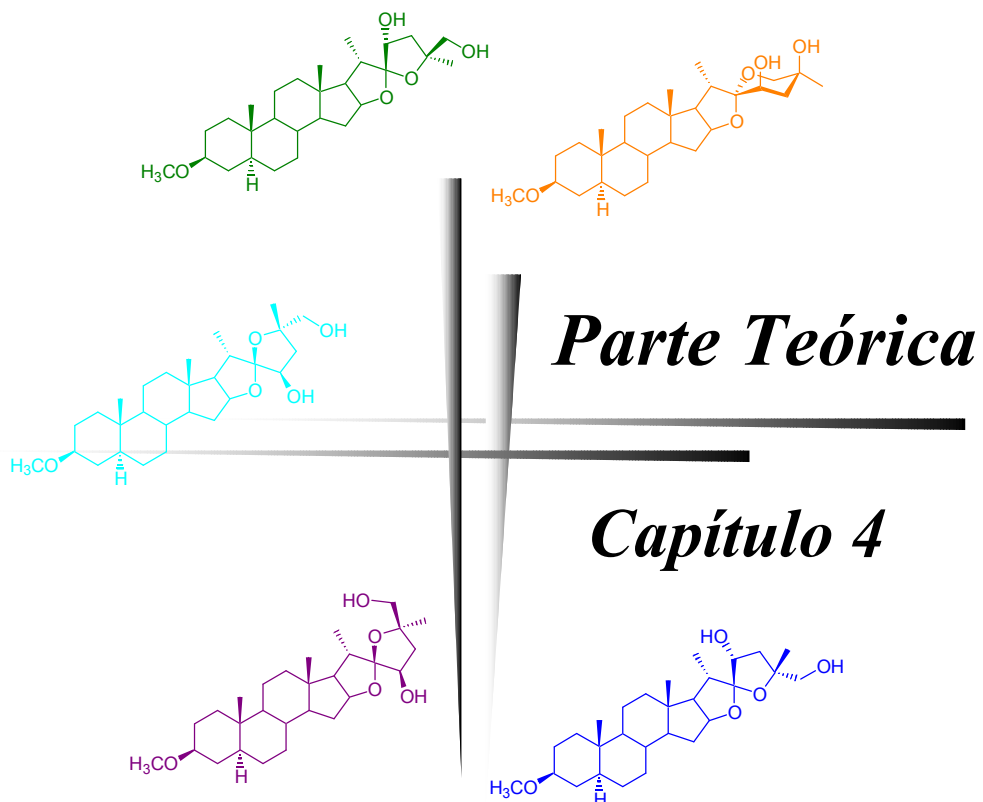
Si el sustituyente en C-2 es un grupo éter (OR'), menos electrón atrayente que el anterior, la oxidación para generar el ión oxicarbenio puede ser más favorable y competir con la adición del carbonilo sobre el radical obteniéndose mezclas de lactona y lactama.

Por otra parte, para el caso de sustratos 2-desoxi, al no existir sustituyentes atrayentes de electrones, el ión oxicarbenio dispone de cierta estabilidad, con lo que la velocidad de la etapa de oxidación del radical en C-1 (K_{ox}) aumenta. Como resultado, se obtienen exclusivamente lactamas.

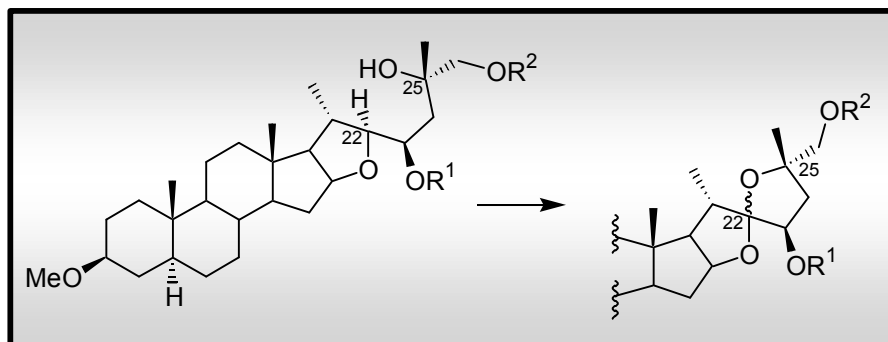


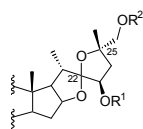
CONCLUSIONES

- ❖ Las reacciones de AIH llevadas a cabo por radicales amidilo presentan un gran interés sintético, tanto para la síntesis de productos naturales con actividad biológica, como para la síntesis de sintones quirales de moléculas complejas.
- ❖ Se propone un mecanismo de reacción, que junto a los descritos en los capítulos anteriores de esta tesis, muestran que estas reacciones en carbohidratos tienden a seguir unas pautas generales.
- ❖ Esta reacción puede verse como una ciclación o una oxidación regioselectiva en condiciones muy suaves, que permite la síntesis de derivados difíciles de preparar por otras metodologías.
- ❖ Se pueden obtener espirolactonas o espirolactamas sin más que variar la naturaleza del sustituyente en la posición 2 del anillo de piranosa o de furanosa.



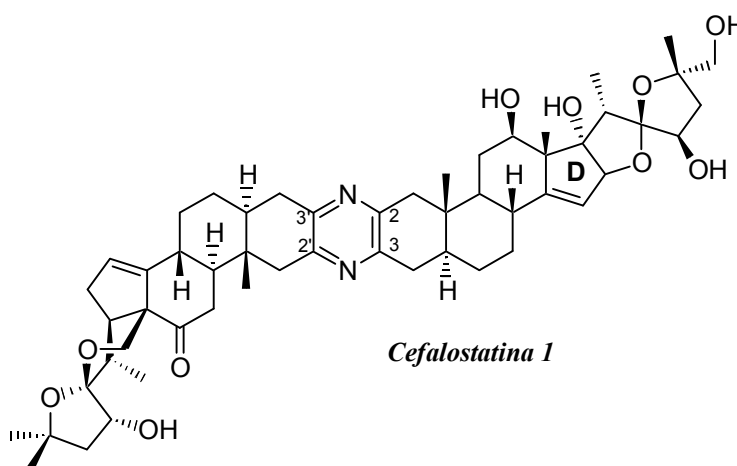
Síntesis de los estereoisómeros en C-22 y C-25 de la cadena norte de una cefalostatina a partir de una sapogenina espirostránica





INTRODUCCIÓN

Ciertos alcaloides de origen marino tales como las *cefalostatinas*¹²⁶ y *riterazinas*¹²⁷ se encuentran hoy en día entre las citotoxinas más potentes aisladas de una fuente natural.¹²⁸ Son unas sustancias con un eficaz poder inhibitor del crecimiento en células de leucemia P388, con un IC₅₀ de 10⁻⁷–10⁻⁹ µg/ml en el caso de la *cefalostatina 1* y de 10⁻³ µg/ml en el caso de la *riterazina A* (esquemas 101 y 102).



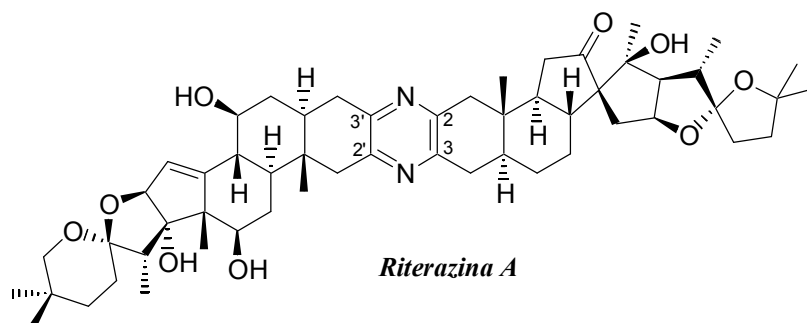
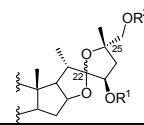
Esquema 101

Están constituidas por dos unidades esteroidales enlazadas por un anillo de pirazina a través de los carbonos C-2 y C-3 de cada monómero. En la mayoría de las cefalostatinas (17 de 19) la cadena lateral de 8 carbonos de la unidad esteroidal norte se ha transformado en una subestructura polioxygenada (2*S*,4*R*,5*S*,9*S*)-2-hidroximetil-2,9-dimetil-1,6-dioxaespiro[4.4]nonan-4-ol (ver *cefalostatina 1*, esquema 101).

¹²⁶ (a) Pettit, G. R.; Inoue, M.; Kamano, Y.; Herald, D. L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N. D.; Schmidt, J. M.; Doubek, D. L.; Kupa, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006–2007. (b) Pettit, G. R.; Tan, R.; Xu, J. -P.; Ichihara, Y.; Williams, M. D.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 955–958, y referencias allí citadas.

¹²⁷ Publicación más reciente: Fukuzawa, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4484–4491, y referencias allí citadas.

¹²⁸ Pettit, G. R.; Xu, J. -P.; Williams, M. D.; Christie, N. D.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 52–53.



Esquema 102

Dada su particular estructura y su potente actividad biológica, estos compuestos se han considerado como importantes objetivos para la síntesis orgánica.¹²⁹ Los primeros estudios en la preparación de estas sustancias se centraron en la síntesis de dímeros simétricos por condensación clásica de α -aminocetonas.¹³⁰

Posteriormente, teniendo en cuenta que la mayoría de los productos naturales bioactivos no presentan simetría, estos estudios evolucionaron hasta que *Smith* y *Heathcock* consiguieron sintetizar un dímero asimétrico.¹³¹ *Winterfeldt* y colaboradores también desarrollaron importantes avances para la preparación de este tipo de compuestos, pero la mayor parte de los trabajos publicados sobre la síntesis total de estas citotoxinas pertenecen al grupo de *Fuchs*.^{132,133}

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de numerosos grupos de investigación, el mecanismo de acción de estas sustancias como potentes inhibidores del crecimiento de algunas células cancerígenas, todavía se desconoce. Esto es debido a que estos alcaloides no contienen grupos funcionales comúnmente asociados a la

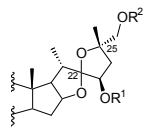
¹²⁹ Ganessan, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 611–615.

¹³⁰ Pan, Y.; Merriman, R. L.; Tanzer, L. R.; Fuchs, P. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 967–972.

¹³¹ Heathcock, C. H.; Smith, S. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6828–6839.

¹³² (a) Drögemüller, M.; Flessner, T.; Jautelat, R.; Scholz, U.; Winterfeldt, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2811–2831. (b) Kramer, A.; Ullman, U.; Winterfeldt, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2865–2867.

¹³³ (a) Jeong, J. U.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 773–774. (b) LaCour, T. G.; Guo, C.; Bhandaru, S.; Boyd, M. R.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 692–707. (c) Kim, S.; Sutton, S. C.; Guo, C.; LaCour, T. G.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2056–2070. (d) Jeong, J. U.; Guo, C.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2071–2084.



citotoxicidad, tales como grupos alquilantes, aceptores de Michael, intercaladores o quinonas con actividad redox.

Las primeras propuestas, teniendo en cuenta la naturaleza esteroideal y dimérica de los alcaloides, se basaron en la hipótesis de que estos compuestos expandían la bicapa lipídica (*cefalostatina 1* tiene 30Å de largo) perturbando la membrana celular eucariótica.¹³⁴ Posteriormente, *Fuchs* consideró que debían actuar como inhibidores enzimáticos formando puentes de hidrógeno con una molécula específica, y más tarde, postuló que tenía lugar la protonación o epoxidación del doble enlace del anillo **D** generando un intermedio electrófilo muy reactivo (esquema 101).^{135,136}

Sin embargo, el mecanismo de acción de las pirazinas bis-esteroideas, que aparentemente es el mismo que el de los glicósidos monoesteroideas como *OSW-1*¹³⁷ (glicósido colestánico aislado de una planta terrestre) sigue siendo un misterio en la actualidad. Las hipótesis más recientes apuntan a que el intermedio activo podría ser un ión oxicarbenio localizado en los anillos **E** ó **F**, originado por la apertura del agrupamiento dioxaespiránico (esquema 103).¹³⁸

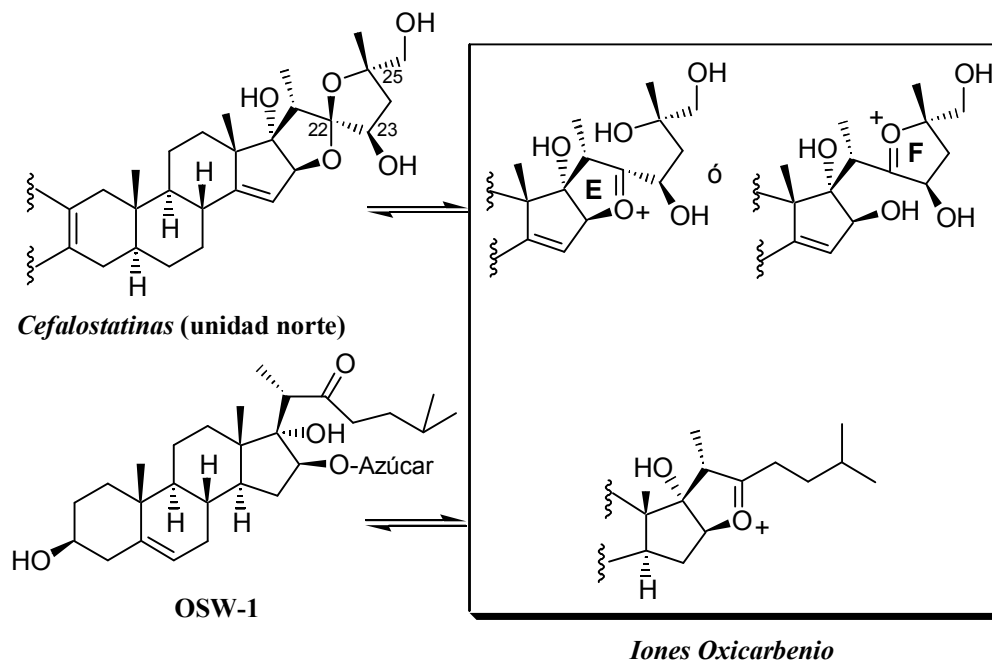
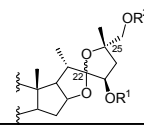
¹³⁴ (a) Jang, H. G.; Cox, D. D.; Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9200–9204. (b) Chiou, Y. –M., Que, L. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3577–3578. (c) Koch, W. O.; Krüger, H. –J. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1995**, *107*, 2671–2674.

¹³⁵ Pan, Y.; Merriman, R. L.; Tanzer, L. R.; Fuchs, P. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 967–972.

¹³⁶ Orville, A. M.; Lipscomb, J. D. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 8596–8607.

¹³⁷ (a) Guo, C.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1099–1102. (b) Deng, S.; Yu, B.; Lou, Y.; Hui, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 202–208. (c) Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3369–3370.

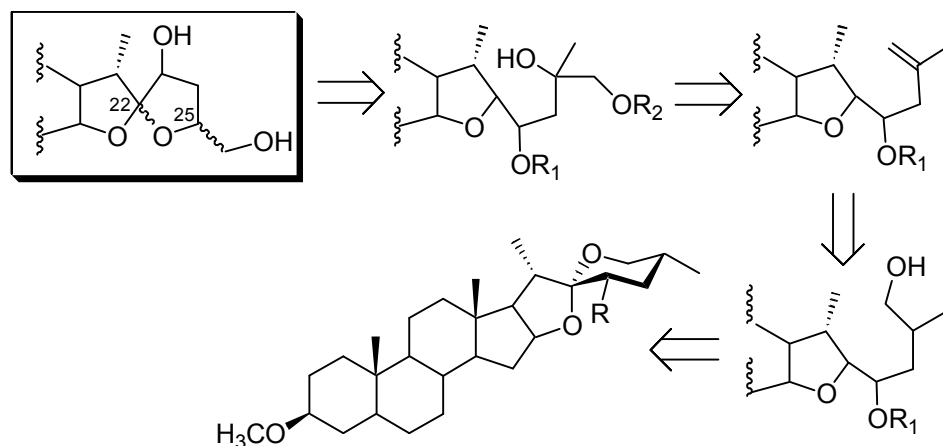
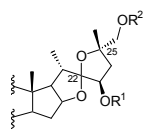
¹³⁸ (a) Guo, C.; LaCour, T. G.; Fuchs, P. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 419–424. (b) Guo, C.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1099–1102.



OBJETIVOS

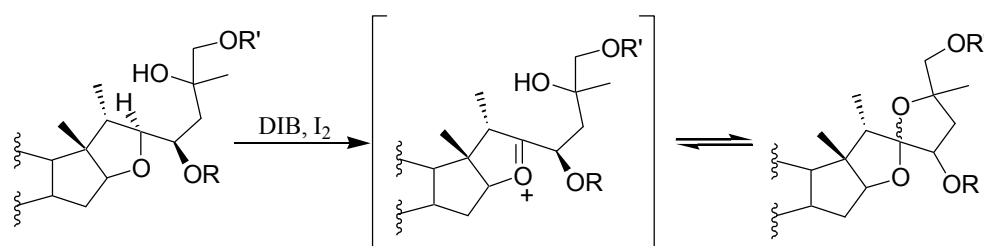
Si el ión oxicarbenio es el intermedio activo, no cabe duda de que la estereoquímica en los carbonos C-22, C-23 y C-25 tendrá una enorme influencia en la actividad biológica de las cefalostatinas ya que es la estereoquímica de dichos carbonos la que influye en definitiva en la estabilidad del sistema espirobicíclico y en que el ión oxicarbenio se pueda formar en mayor o menor medida.

Basándonos en esta idea, se decidió desarrollar una metodología sencilla que permitiera sintetizar los distintos estereoisómeros en C-22 y C-25 del sistema dioxaspiro[4.4]nonano por modificación de la cadena lateral de una sapogenina espirostánica, según se recoge en el análisis retrosintético (esquema 104).



Esquema 104

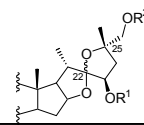
El paso clave de esta metodología sería una reacción de abstracción intramolecular de hidrógeno (AIH) promovida por radicales alcoxilo¹³⁹ generado del correspondiente alcohol por tratamiento con diacetoxiyodobenceno y yodo. En el mecanismo propuesto para esta reacción se postula como intermedio precisamente un ión oxicarbenio (esquema 105).



Esquema 105

En trabajos previos de nuestro grupo se ha demostrado la viabilidad de las AIH promovidas por *O*-radicales para la síntesis de sistemas dioxaspiro

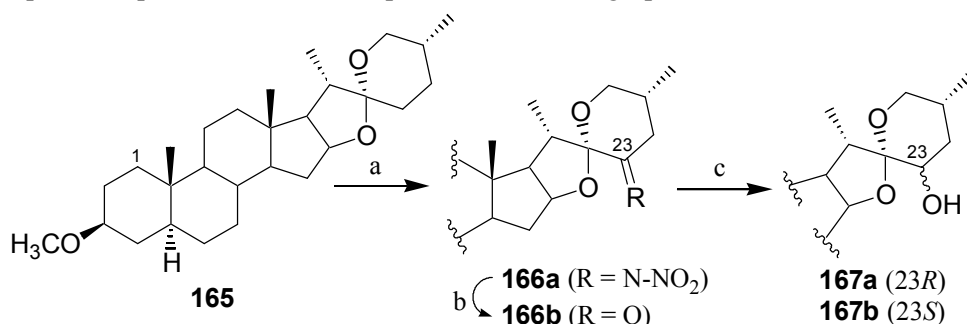
¹³⁹ (a) Majetich, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095–7129. (b) Feray, L.; Kuznetsov, N.; Renaud, P. *Hydrogen Atom Abstraction*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds. Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2, Wiley-VCH: Weinheim, 2001; p. 246–278. (c) Robertson, J.; Pillai, J.; Lush, R. K. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 94–103.



[4.4]nonano en el campo de los carbohidratos.¹⁴⁰ Paralelamente a nuestros estudios en sapogeninas espiroestánicas, Fuchs y col. también han aplicado la metodología de AIH desarrollada en nuestro grupo para construir los diferentes estereoisómeros de una unidad esteroidea de dioxaespiro[4.4].¹⁴¹ Es de destacar la utilidad de esta metodología en la formación de los estereoisómeros en el espirocentro, ya que se puede obtener también el termodinámicamente menos estable.

Síntesis de (23*R*,25*R*)-3*b*-metoxi-5*á*-espirostan-23-ol (167*a*)

La síntesis comienza a partir de 3-metoxitigogenina **165**, obtenida de la sapogenina natural *tigogenina*. Este sustrato se disolvió en ácido acético glacial y se trató con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y nitrito sódico para generar la 23-nitroimina-derivada **166a** que no se aisló. La posterior adsorción sobre una columna de alúmina neutra generó la cetona **166b** con un rendimiento del 68% (esquema 106) y cuyos datos espectroscópicos confirmaron la presencia de dicho grupo funcional.¹⁴²

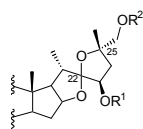


Esquema 106. a) NaNO_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AcOH, t.a., 1 h, 68%. b) Al_2O_3 , *n*-hexano:Be (1:1), 68%. c) L-Selectride, THF, -20°C , 2 h, 72% (relación **167a/167b** 63:37).

¹⁴⁰ (a) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006. (b) Dorta, R. L.; Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E.; Prangé, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251–2261.

¹⁴¹ (a) Lee, S.; LaCour, T. G.; Lantrip, D.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 313–316. (b) Lee, S.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 317–318.

¹⁴² (a) Betancor, C.; Dorta, R. L.; Freire, R.; Martín, A.; Prangé, T.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6355–6362. (b) González, A. G.; Freire, R.; García-Estrada, M. G.; Salazar, J. A.; Suárez, E. **1972**, *28*, 1289–1297. (c) González, A. G.; Freire, R.; García-Estrada, M. G.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Anal. Chim.* **1971**, *67*, 903–905. (d) Barton, D. H. R.; Sammes, P. G.; Taylor, M. V.; Verstiuk, E. *J. Chem. Soc.* **1970**, 1977–1981. (e) Tesis Doctoral M. Glez. García-Estrada, Universidad de La Laguna, **1971**, p. 200.



A continuación, se procedió a la reducción del carbonilo en C-23 con la intención de generar exclusivamente el alcohol con la estereoquímica 23*R* que corresponde al estereoisómero natural. Se ensayaron diferentes agentes reductores tales como NaBH₄, L-Selectride o hidrogenación con PtO₂ como catalizador; no obstante, en todas se obtenía una mezcla de los alcoholes **167a** y **167b** (tabla 25), siendo siempre el compuesto **167b**, correspondiente al isómero no natural, el producto mayoritario. Únicamente para el caso de L-Selectride se conseguía una mezcla con mayor proporción en el alcohol deseado.¹⁴³

Tabla 25: Condiciones de reducción del compuesto **166b**.

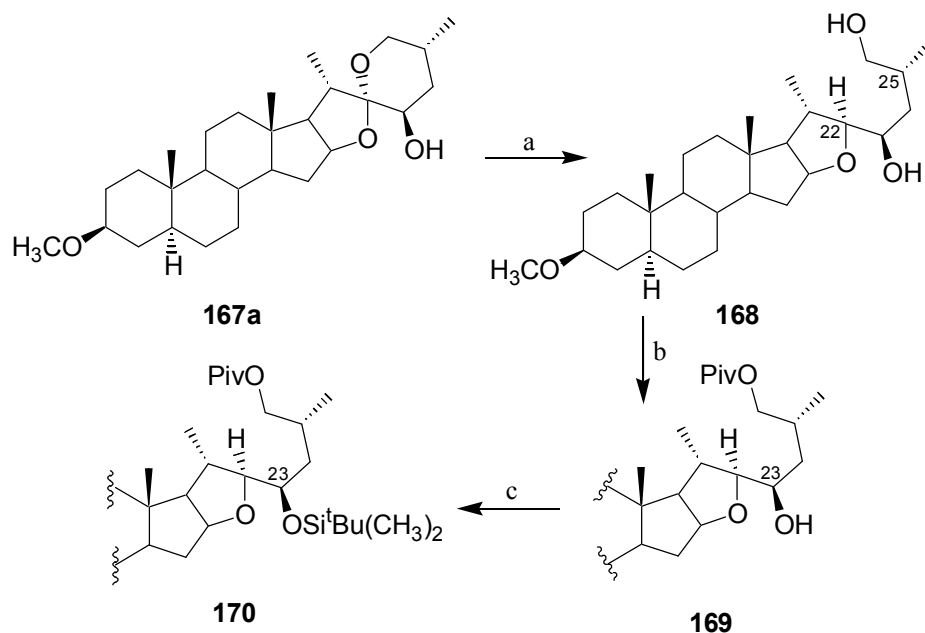
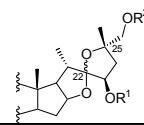
Agente Reductor	Rendimiento (%)	167a/167b
NaBH ₄ /MeOH	91	1:17
H ₂ /PtO ₂	70	1:1.5
L-Selectride	72	1.7:1

Síntesis de (22*S*,23*R*,25*R*)-**3b**-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-5*a*-furostan-26-ol (**170**)

Para estos estudios preliminares, se decidió continuar la secuencia sintética con el isómero que presenta la estereoquímica natural **167a** (23*R*). Este producto se sometió a la apertura del sistema dioxaespiro[5.4]decano de tigogenina de manera regio y estereoselectiva empleando Ph₂SiH₂/TiCl₄ para generar el diol **168** con un 79% de rendimiento (esquema 107).¹⁴⁴

¹⁴³ Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Rodríguez-Borges, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4123–4126.

¹⁴⁴ Oikawa, M.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6237–6254.

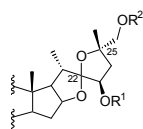


Esquema 107. a) Ph₂SiH₂, TiCl₄, CH₂Cl₂, -20 °C, 1.5 h, 79%. b) Cloruro de pivaloilo, Py, CH₂Cl₂, t.a., 24 h, 95%. c) ^tBuMe₂SiOTf, CH₂Cl₂, Et₃N, t.a., 3 h, 81%.

El grupo hidroxilo primario del compuesto **168** se protege selectivamente en forma de ester pivaloato **169**,¹⁴⁵ que seguido de protección del grupo hidroxilo en C-23 como un *terc*-butildimetilsilano mediante tratamiento con TBDMSOTf y TEA permite obtener el compuesto **170** con un rendimiento global del 85%.¹⁴⁶ La elección de este grupo silil-protector se debe a que es bastante estable a la hidrólisis que se realiza seguidamente y además, se desprotege fácilmente y con buen rendimiento empleando TBAF.

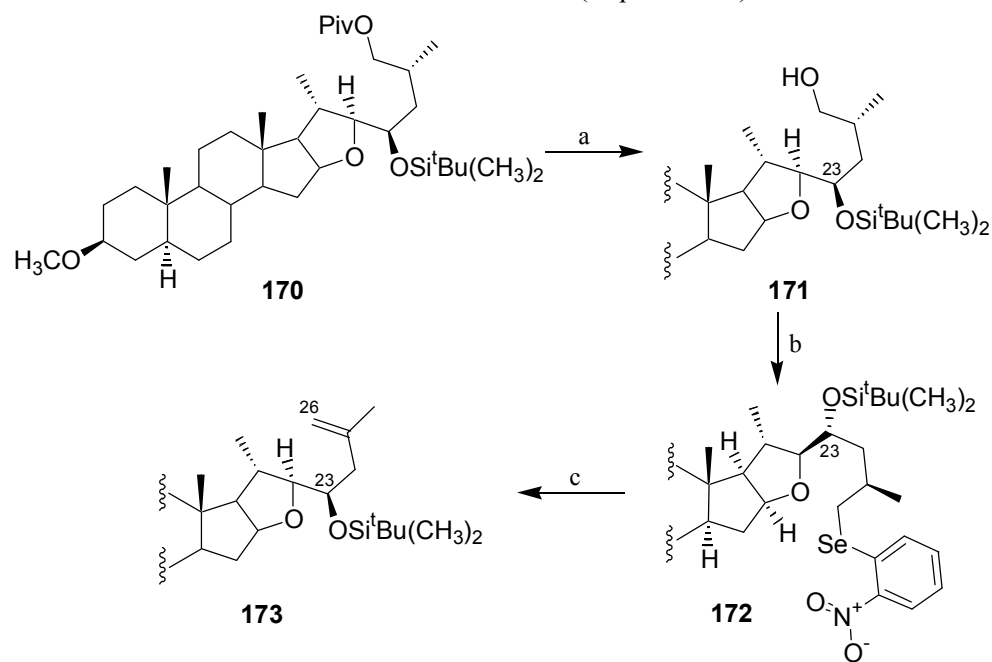
¹⁴⁵ Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Kanai, T.; Siefert, J. -M.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1317.

¹⁴⁶ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.



Síntesis de (22*S*,23*R*)-3*b*-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-5*a*-furost-25-eno (**173**)

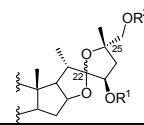
La hidrólisis del grupo pivaloato en el compuesto **170** por tratamiento con una disolución de KOH en metanol y posterior reacción con *o*-nitrofenilselenocianato y tributilfosfina origina el selenuro **172** que se aísla como un sólido cristalino con rendimiento cuantitativo (esquema 108).¹⁴⁷



Esquema 108. a) KOH, MeOH, 50 °C, 24 h, 92%. b) *o*-NO₂PhSeCN, *n*-Bu₃P, THF, t.a., 0.5 h, 99%. c) H₂O₂, THF, t.a., 3 h, 92%.

Por una eliminación oxidativa del selenuro **172** se obtiene el alqueno **173** con un rendimiento del 92% y en forma de sólido amorfo, a pesar de los numerosos intentos de cristalización. La estructura de este compuesto se confirmó por

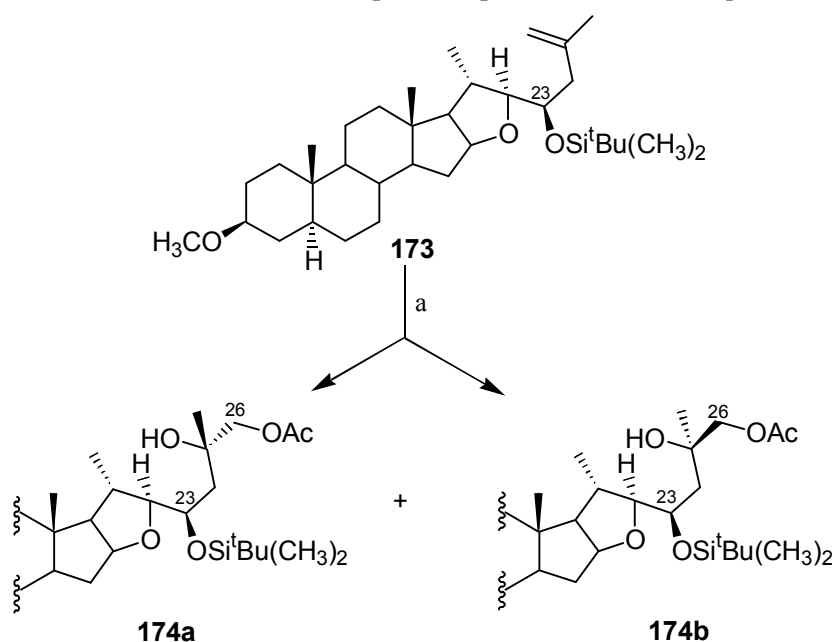
¹⁴⁷ (a) Grieco, P. A.; Takigawa, T.; Schillinger, W. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2247–2251. (b) Grieco, P.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.



espectroscopía de RMN ^1H y ^{13}C donde se observan claramente las señales correspondientes a los protones y carbonos vinílicos.

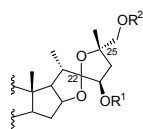
Osmilación de (22*S*,23*R*)-**3b**-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-5a-furost-25-eno (**173**)

La dihidroxilación del doble enlace del compuesto **173** por tratamiento con OsO_4 y piridina seca generó una mezcla inseparable de los dos posibles dioles diastereómeros (esquema 109).¹⁴⁸ La posibilidad de realizar una osmilación con mejor diastereoselectividad utilizando un catalizador asimétrico se descartó debido al interés de obtener los dos isómeros para comparar su reactividad química.



Esquema 109. a) (i) OsO_4 , Py, CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h. (ii) Ac_2O , Py, t.a., 99% (**174a/174b**, 1:2).

¹⁴⁸ (a) Jeong, J. U.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 773–774. (b) Corey, E. J.; Jardine, P. D.; Virgil, S.; Yuen, P. –W.; Connel, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243–9244. (c) Evans, D. A.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1698–1700.

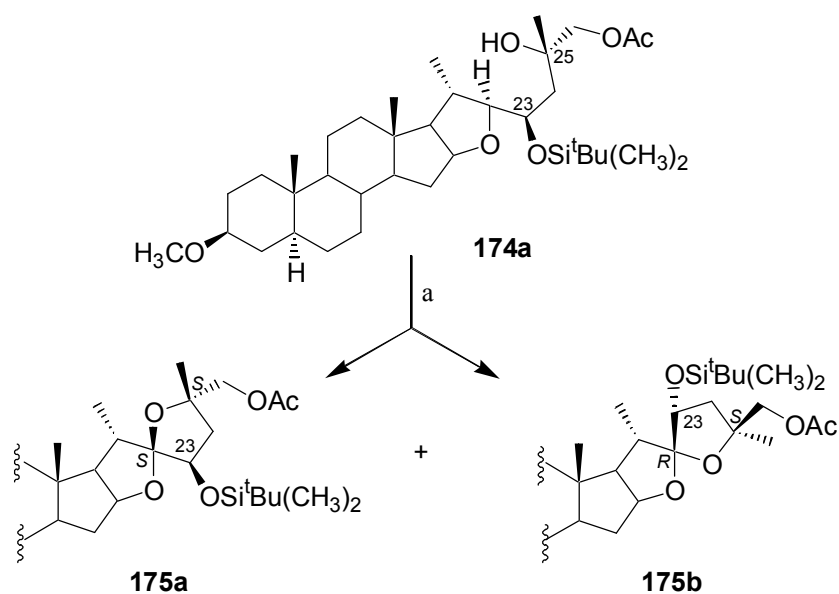


Seguidamente, se efectuó la acetilación del grupo hidroxilo primario de esta mezcla de productos por tratamiento con anhídrido acético en piridina seca. De esta forma se consiguió separar cromatográficamente los dos isómeros **174a** y **174b** con un rendimiento cuantitativo.

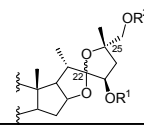
Los dos epímeros muestran unos datos espectroscópicos muy similares. La configuración del carbono C-25 en cada uno de ellos se determinó por un estudio de difracción de Rayos X de los compuestos **179** y **183**, obtenidos tras la AIH y posterior desprotección de los grupos hidroxilo sobre C-23 y C-26, como se verá más adelante.

Los dos isómeros **174a** y **174b** por separado, se sometieron a reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno (AIH) por tratamiento con DIB y yodo, para sintetizar los cuatro posibles estereoisómeros del sistema bicíclico en los carbonos C-22 y C-25.

AIH de (22*S*,23*R*,25*S*)-**3b**-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-**5a**-furostan-25-ol (**174a**)



Esquema 110. a) DIB, I₂, ciclohexano, hv, 50 °C, 3.5 h, 83%, (**175a/175b**, 28:72).



A una disolución del alcohol **174a** en ciclohexano seco se añadió DIB y I₂ y se irradió bajo atmósfera inerte con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una, agitándose a 50 °C (esquema 110). Como resultado, se obtuvieron los dioxaspiroacetales **175a** y **175b** como sólidos amorfos y con rendimientos del 28% y 72% respectivamente.

Los datos aportados por el espectro de RMN ¹³C confirman definitivamente que ha tenido lugar la espirociclación puesto que se observa la desaparición del CH del producto de partida asignado a C-22, y la aparición del correspondiente carbono cuaternario a 117.9 ppm, para **175a**, y a 120.9 ppm, para **175b**.

En los espectros de RMN ¹H de ambos compuestos no se observan grandes diferencias salvo que en el producto **175a** los protones 26-H₂ aparecen como un singulete a δ 3.88, síntoma de que son magnéticamente equivalentes mientras que en su isómero **175b**, se observan dos señales diferentes para cada uno de ellos, y aparecen como dobletes (26-H_a: δ 3.88, $J=10.9$ Hz, y 26-H_b: δ 4.10, $J=10.9$ Hz).

Es interesante destacar que se aprecia un ligero desapantallamiento de la señal asignada a 26-H_b en el producto **175b** con respecto a la de su protón geminal y a la señal asignada a los hidrógenos 26-H₂ del isómero **175a**. Esto podría explicarse debido al posible desapantallamiento que puede ejercer el oxígeno espiroacetálico del anillo **E** situado por la misma cara que este protón en el producto **175b** (figuras 36 y 37, tabla 26).

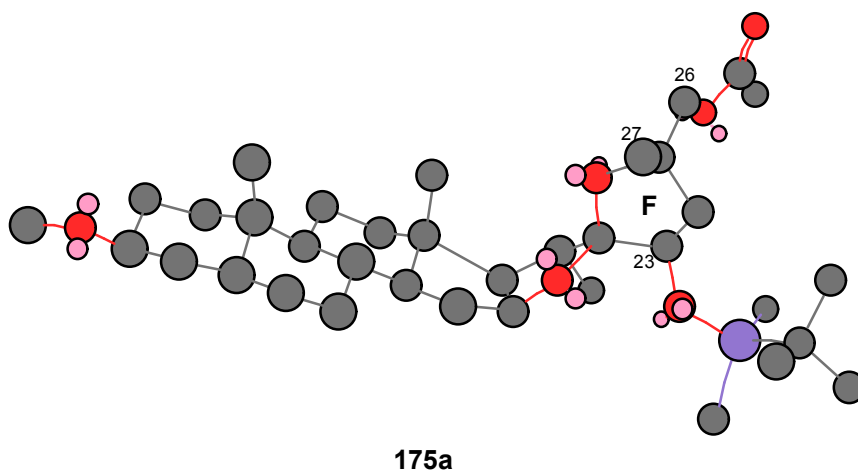


Figura 36. Disposición espacial para **175a**.

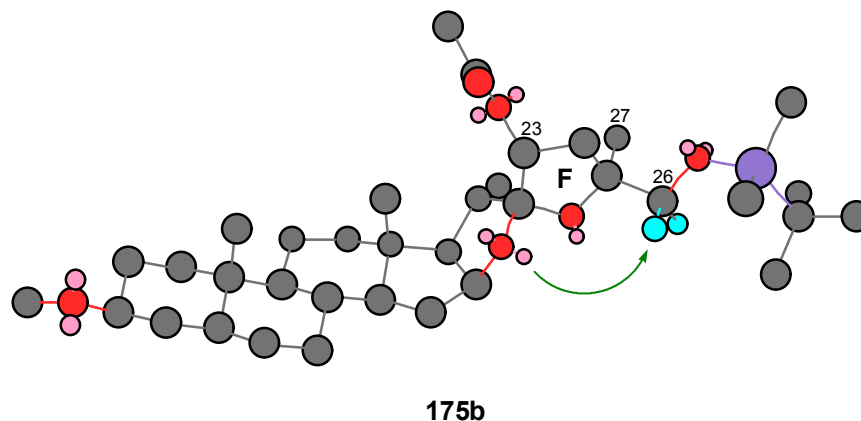
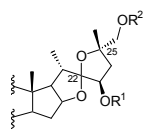


Figura 37. Disposición espacial para **175b**.

Tabla 26. Desplazamientos químicos de los protones sobre C-23, C-26 y C-27.

	δ_{H} (175a)	δ_{H} (175b)
23-H	4.30	4.14
26-H₂	3.88	3.88 (26-H _a) y 4.10 (26-H _b)
27-H₃	1.32	1.33

La configuración del carbono espiroacetálico C-22 se determinó de acuerdo con los datos obtenidos de los experimentos NOESY y N.O.E. diferencial. En el caso de **175a**, se irradió en 23-H y se observó correlación espacial de 23-H con 26-H₂ y con 21-H₃ por lo que la configuración del carbono espiroacetálico se asignó como 22*S* (figura 38). En el compuesto **175b**, en el espectro de NOESY, se observó correlación del hidrógeno 23-H con los protones 20-H y 18-H₃ concluyéndose una configuración 22*R* para ese centro (figura 39).

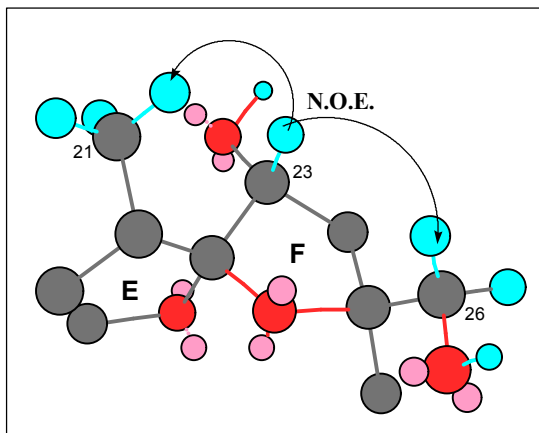
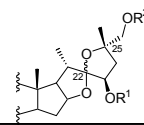


Figura 38. Correlaciones espaciales observadas para los anillos **E** y **F** del isómero minoritario **175a**.

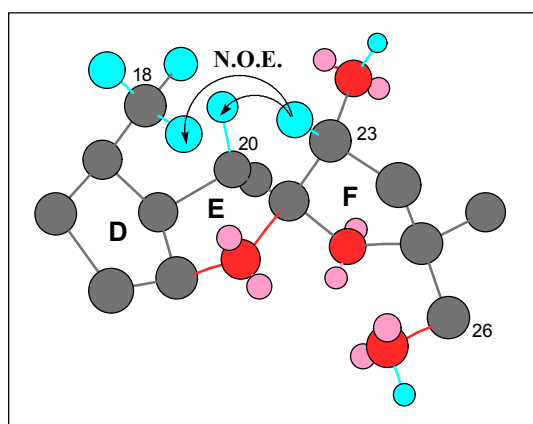
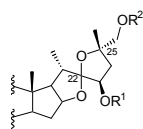


Figura 39. Correlaciones espaciales observadas para los anillos **D**, **E** y **F** del isómero mayoritario **175b**.

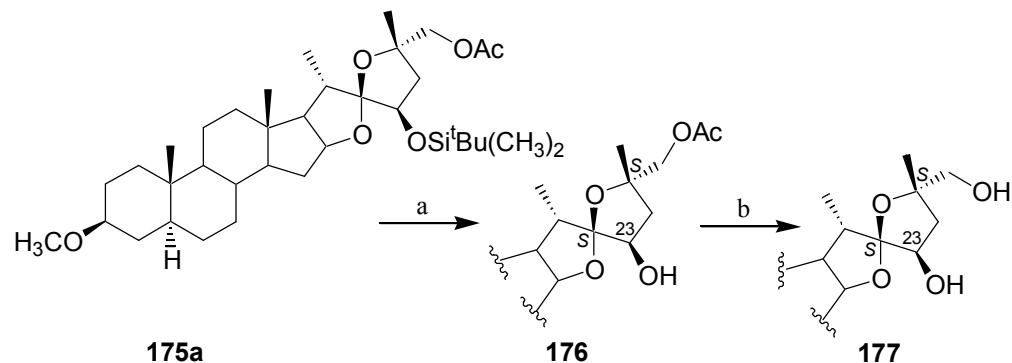
Finalmente, es de destacar que para este sistema, la reacción de AIH genera como producto mayoritario el estereoisómero resultante de un control termodinámico. Cálculos de mecánica molecular muestran una mayor estabilidad del espirociclo **175b** (72%) frente a **175a** (28%) en 1.8 Kcal/mol. En estos sustratos la estabilidad debe venir gobernada por factores estéricos ya que en estos espiroacetales formados por anillos de 5 miembros no existen posiciones axiales o ecuatoriales bien definidas y, en consecuencia, la posible influencia del efecto anomérico no debe ser tan importante.



Síntesis de (22*S*,23*R*,25*S*)-3*b*-metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (**177**)

Para llegar a la subestructura natural se hizo la hidrólisis del grupo silil-éter en C-23 del compuesto **175a** por reacción con TBAF en THF (esquema 11).¹⁴⁹

La hidrólisis del grupo acetato en C-26 de **176** por tratamiento con una disolución de KOH en metanol generó **177** con un rendimiento global del 62%.



Esquema 111. a) TBAF, THF, t.a., 2 h, 81%. b) KOH, MeOH, t.a., 4 h, 76%.

Teniendo en cuenta que tan sólo hemos realizado dos reacciones de hidrólisis desde el compuesto **175a**, es de suponer que la configuración de los carbonos C-22, C-23 y C-25 no se ha visto alterada.

En este sentido, el experimento de N.O.E. diferencial corrobora dicha estereoquímica ya que al irradiar 23-H se observa correlación espacial con 21-H₃ (figura 40).

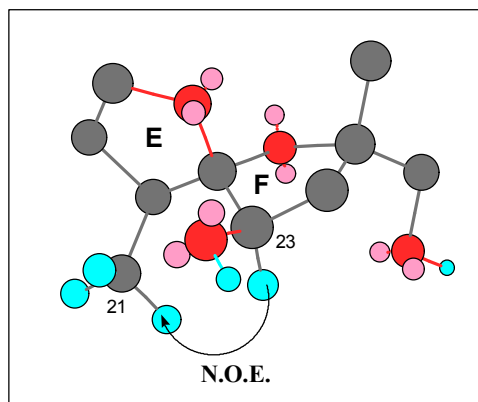
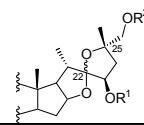
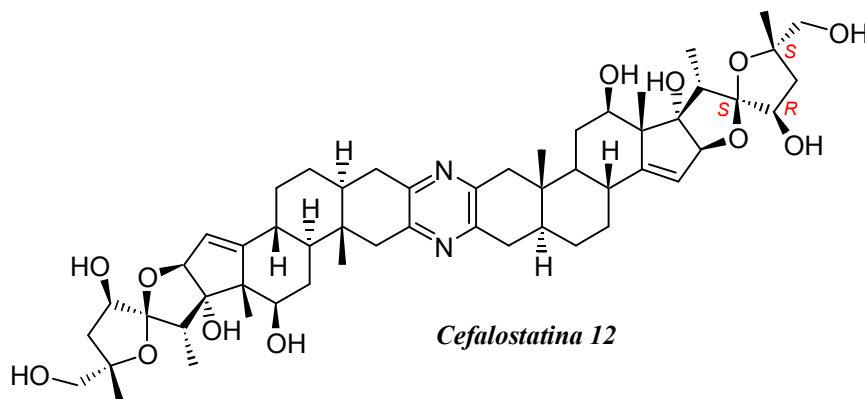


Figura 40. Correlaciones espaciales observadas para los anillos **E** y **F** del compuesto **177**.

¹⁴⁹ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.



Finalmente, es importante destacar que la estereoquímica que presenta el producto **177** (22*S*,23*R*,25*S*) es la que poseen en la naturaleza algunas de las *cefalostatinas* (esquema 112).¹⁵⁰

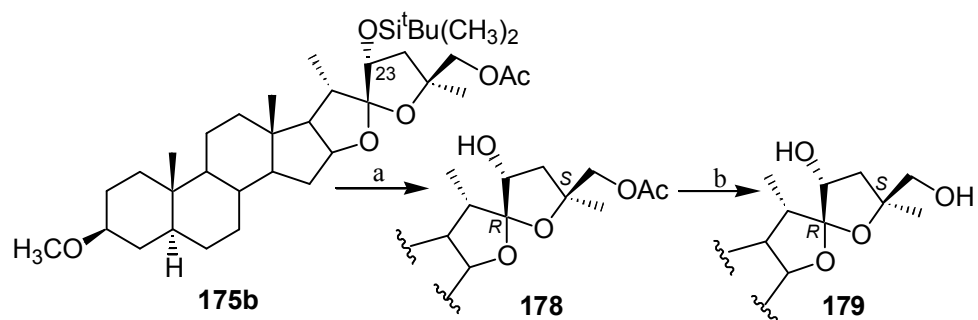
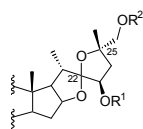


Esquema 112

Síntesis de (22*R*,23*R*,25*S*)-**3b**-metoxi-22,25-epoxi-**5a**-furostan-23,26-diol (**179**)

La misma secuencia sintética de hidrólisis de los grupos sililo y acetato que acabamos de describir (esquema 111) se efectuó con el otro isómero **175b** obtenido en la reacción de AIH del compuesto **174a**, generándose el acetato **178**, y posteriormente, el diol **179** (esquema 113).

¹⁵⁰ (a) LaCour, T. G.; Guo, C.; Boyd, M. R.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 33–36. (b) Kim, S.; Sutton, S. C.; Guo, C.; LaCour, T. G.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2056–2070. (c) Jeong, J. U.; Guo, C.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2071–2084. (d) LaCour, T. G.; Guo, C.; Bhandaru, S.; Boyd, M. R.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 692–707. (e) Drögenmüller, M.; Jautelat, R.; Winterfeldt, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1572–1574. (f) Ganesan, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 611–615.



Esquema 113. a) TBAF, THF, t.a., 2 h, 81%. b) KOH, MeOH, t.a., 4 h, 90%.

El experimento de N.O.E. diferencial irradiando en 23-H muestra al igual que en su precursor **175b**, correlación espacial de 23-H con 26-H_a, 20-H y 18-H₃ (figura 41).

La configuración absoluta del producto **179** se obtuvo por un estudio de Rayos X, quedando simultáneamente establecida la estructura del producto **177** y de su predecesor **175a** (Ver Apéndice A, página 399).

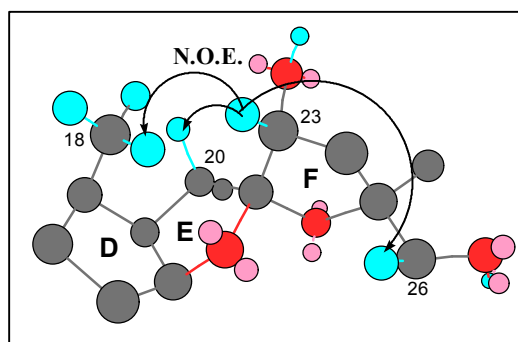
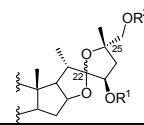


Figura 41. Correlaciones espaciales observadas para los anillos **D**, **E** y **F** del compuesto **179**.

Síntesis de (22*S*,23*R*,25*S*)-3**b**-metoxi-22,26-epoxi-5**a**-espirostan-23,25-diol (**180**)

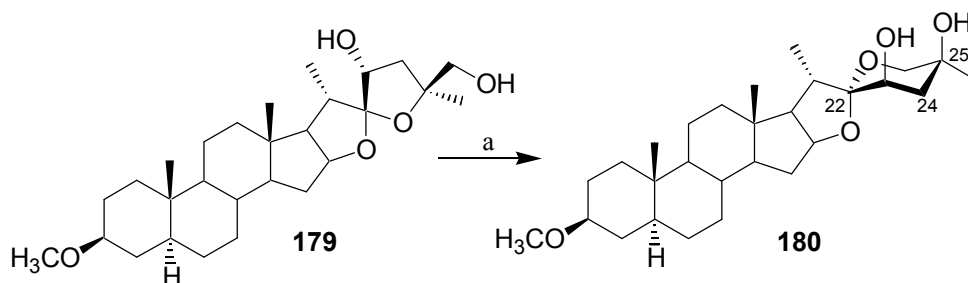
Al preparar el tubo de resonancia del compuesto **179** en cloroformo deuterado y realizar el espectro de RMN ¹H correspondiente, se observó que parecía existir una mezcla de dos productos. En un principio pensamos que el compuesto **179** pudiera isomerizarse a su isómero **177** por apertura y cierre en el medio ligeramente ácido del cloroformo. Sin embargo, el compuesto **179** es 1.6 Kcal/mol más estable que su isómero **177**, según se deduce de los cálculos



aproximados de mecánica molecular. Por otra parte, al analizar el espectro de resonancia de la mezcla de productos obtenidos, se comprobó que el producto desconocido no correspondía al isómero **177**.

Llegamos a la conclusión de que tal vez sea el grupo hidroxilo sobre C-26 el que cicle en C-22 para generar un anillo de 6 miembros.

Para identificar el producto formado en el tubo de resonancia, se disolvió el compuesto **179** en CHCl_3 y se trató con una cantidad indeterminada de HCl, tomando algo de gas con una pipeta Pasteur de la botella de HCl concentrado. Se observó por CCF que a medida que pasaba el tiempo, **179** se iba transformando en otro producto menos polar, y al cabo de 24 h, el sustrato de partida había desaparecido por completo generando el producto **180** (esquema 114).



Esquema 114. a) HCl, CHCl_3 , t.a., 24 h, 50%.

El espectro de RMN ^{13}C del compuesto **180** confirma que se ha producido la isomerización en C-22 porque se observa un carbono cuaternario a 108.7 ppm asignado a dicho carbono. Del espectro de RMN ^1H destacar que no se aprecian variaciones notables con respecto al espectro del sustrato precursor siendo lo más relevante que los dos hidrógenos 24- H_a y 24- H_b aparecen como dd con constantes bien definidas ($J = 2.8, 14.3$ Hz para 24- H_a y $J = 3.2, 14.3$ Hz para 24- H_b), indicativo de que el anillo puede ser de 6 miembros.

Para determinar la configuración del carbono C-22, se realizó un experimento de NOESY observándose correlaciones espaciales de los hidrógenos 23-H con 20-H y 18- H_3 , y de 26- H_b con 24- H_b (figura 42).

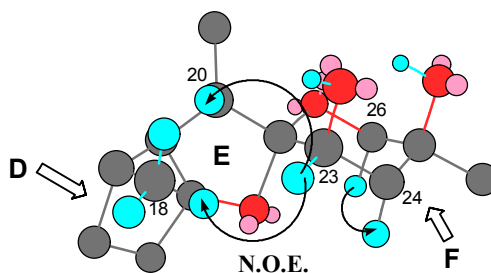
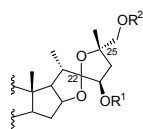
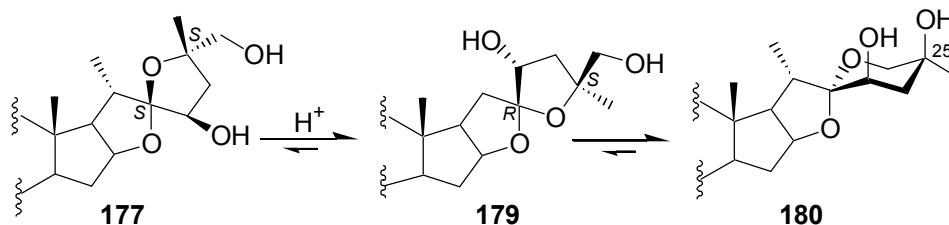


Figura 42. Correlaciones espaciales observadas para el compuesto **180** en los anillos **D**, **E** y **F**.

Isomerización de (22*S*,23*R*,25*S*)-3*b*-metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (**177**)

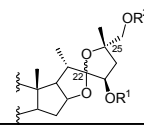
Teniendo en cuenta la transformación que experimenta el producto **179** en medio ligeramente ácido para formar el compuesto **180**, supusimos que el isómero termodinámicamente menos estable **177** podría experimentar también una isomerización de este tipo.

En el tubo de resonancia con el producto **177** puro disuelto en cloroformo deuterado se observó por CCF que se iba transformando con el tiempo en los productos **179** y **180**, menos polares. Al cabo de 24 horas, se realizó un espectro de RMN ^1H confirmando la isomerización (esquema 115).



Esquema 115. Isomerización de **177** en cloroformo deuterado.

Los datos teóricos obtenidos por estudios de mecánica molecular de los tres compuestos demuestran que **180** es el producto termodinámicamente más estable seguido de **179** y finalmente de **177** (tabla 27).

**Tabla 27.** Datos de las energías mínimas obtenidas para cada compuesto.

	Energía (Kcal/mol)
177	75.6
179	70.6
180	67.4

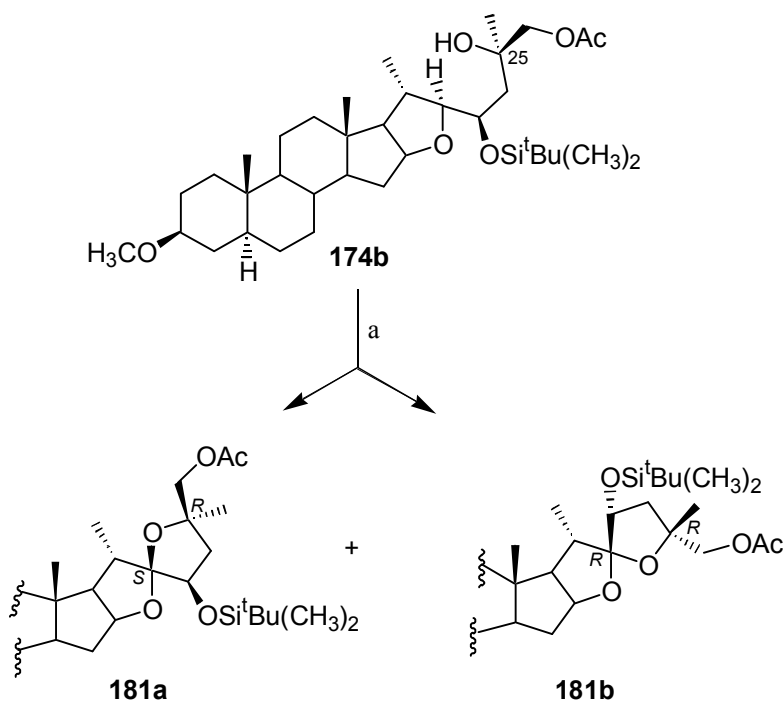
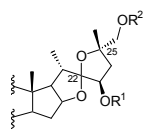
Esta diferencia de estabilidad podría explicarse considerando que en el compuesto **180** existe un efecto anomérico estabilizante que no se observa en los otros dos compuestos debido a la existencia de un anillo de 6 miembros en el que existen posiciones axiales y ecuatoriales bien definidas. Asimismo, la diferencia de estabilidad entre los isómeros **177** y **179** puede originarse principalmente por mayores impedimentos estéricos de los sustituyentes en el compuesto **177** frente a **179**, en especial, por los grupos situados sobre el carbono C-25. Además, es posible la existencia de enlaces por puente de hidrógeno estabilizantes entre los grupos hidroxilo y los oxígenos de los anillos **E** y **F** en **179**.

AIH de (22*S*,23*R*,25*R*)-3b**-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5**a**-furostan-25-ol (174b)**

Paralelamente, se realizó la AIH del epímero (25*R*) **174b** obtenido tras la osmilación del compuesto **173**, con el objetivo de sintetizar otros posibles isómeros de este sistema.

Se procedió de la forma usual. Se disolvió el alcohol en ciclohexano seco, se añadió DIB y yodo y se irradió bajo atmósfera inerte con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una, agitándose a 50 °C.

Se obtuvieron los dioxaespiroacetales **181a** y **181b** con unos rendimientos del 28% y 55% respectivamente (esquema 116).



Esquema 116. a) DIB, I₂, ciclohexano, hv, 50 °C, 7 h, 83%, (**181a/181b**, 33:67).

Los datos aportados por los espectros de RMN ¹³C de ambos compuestos confirman que ha tenido lugar la espirociclación puesto que se observa la desaparición del CH del producto de partida asignado a C-22, y la aparición del correspondiente carbono cuaternario a 118.0 ppm para **181a**, y a 122.0 ppm para **181b**.

Los espectros de RMN ¹H de ambos compuestos son análogos. Se observa la desaparición del protón de C-22 y se aprecia que 23-H aparece como un dd para los dos isómeros **181a** y **181b**, mientras que en el producto de partida **174b** aparece como un ddd. Si analizamos los desplazamientos químicos de los protones que están próximos al carbono espiroacetálico no se observan grandes diferencias entre los dos isómeros.

La configuración del carbono espiroacetálico C-22 se determinó de acuerdo con los datos obtenidos de los experimentos de NOESY y N.O.E. diferencial irradiando sobre 23-H.

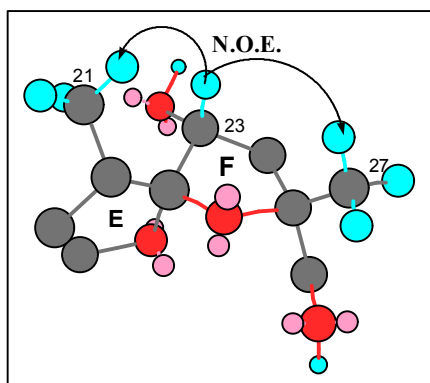
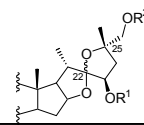


Figura 43. Correlaciones espaciales observadas para **181a** en los anillos **E** y **F**.

En el compuesto **181b**, se observó correlación del hidrógeno 23-H con los protones 20-H, 27-H₃ y 18-H₃ por lo que la configuración del carbono cuaternario se asignó como 22*R* (figura 44).

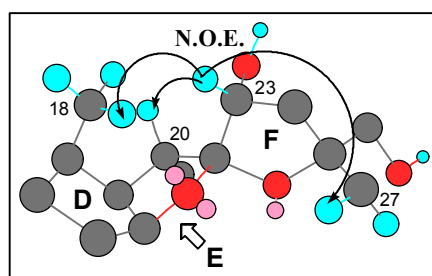
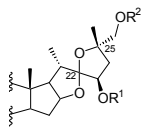


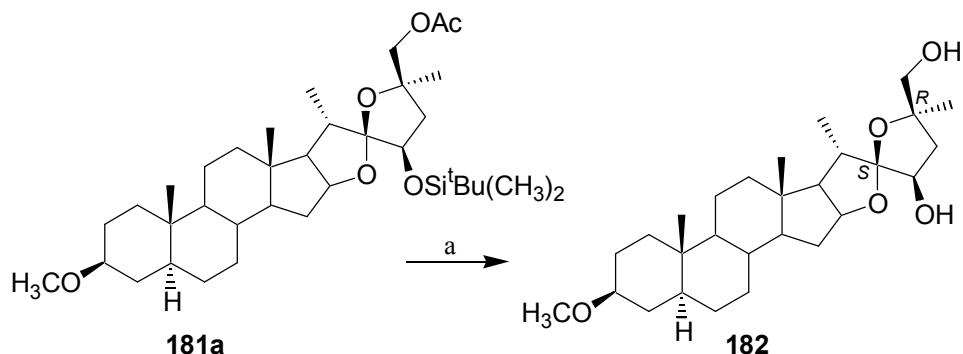
Figura 44. Correlaciones espaciales observadas para **181b** en los anillos **D**, **E** y **F**.

Finalmente, es de destacar que análogamente a lo que sucedía en la AIH de **174a**, se genera como producto mayoritario el estereoisómero resultante de un control termodinámico. El spirociclo **181a** (33%) tiene un contenido energético de 2.4 Kcal/mol superior al spirocompuesto **181b** (67%) según se deduce de los cálculos aproximados de mecánica molecular.



Hidrólisis de (22*S*,23*R*,25*R*)-3*b*-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostano (**181a**)

La desprotección de los grupos silil-éter y acetato se realizó por tratamiento, primeramente con TBAF en THF obteniéndose el alcohol-acetato que,¹⁵¹ sin purificar, se saponificó con una disolución de KOH en metanol para obtener el diol **182** con buen rendimiento (esquema 117).



Esquema 117. a) (i) TBAF, THF, t.a., 1.5 h. (ii) KOH, MeOH, t.a., 8 h, 74%.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **182** muestran que han transcurrido con éxito las reacciones de hidrólisis puesto que no se observan las señales pertenecientes a los metilos de los grupos protectores.

Con el fin de confirmar que la configuración de los carbonos C-22, C-23 y C-25 no se ha modificado en estas reacciones de hidrólisis, se realizó un experimento de NOESY observándose correlaciones espaciales

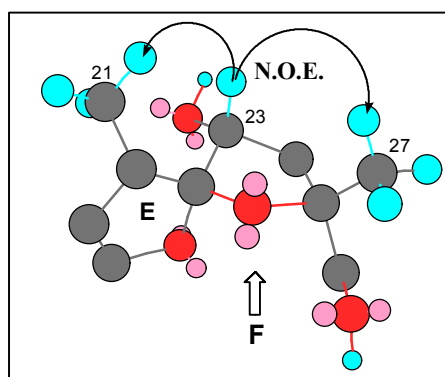
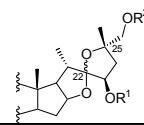


Figura 45. Correlaciones espaciales observadas para **182** en los anillos **E** y **F**.

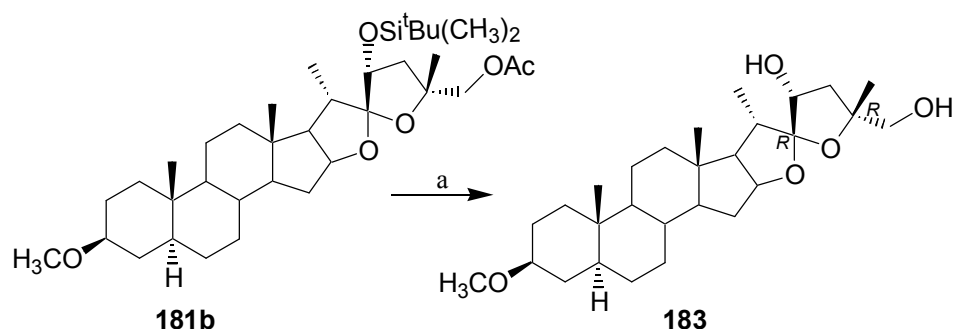
¹⁵¹ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.



de 23-H con 21-H₃ y con 27-H₃, idénticas a las correlaciones observadas para **181a** (figura 45).

Hidrólisis de (22*R*,23*R*,25*R*)-**3b**-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-**5a**-furostano (**181b**)

Paralelamente a la hidrólisis de **181a** (esquema 117), se realizó la desprotección del sililo y del acetato de su isómero **181b** en las mismas condiciones, para obtener el diol correspondiente **183** con buen rendimiento (esquema 118).



Esquema 118. a) (i) TBAF, THF, t.a., 3 h. (ii) KOH, MeOH, t.a., 4 h, 70%.

Los datos espectroscópicos observados en este compuesto **183** son análogos a los obtenidos para su isómero **182**, destacando en sus espectros de RMN ¹H y ¹³C la desaparición de las señales de los protones y carbonos correspondientes a los grupos sililo y acetato.

De nuevo, con el propósito de confirmar que la configuración de los carbonos C-22, C-23 y C-25 no se ha alterado en el proceso de hidrólisis, se llevó a cabo un experimento de N.O.E. diferencial irradiando en 23-H. Los resultados mostraron idénticas correlaciones a las detectadas para

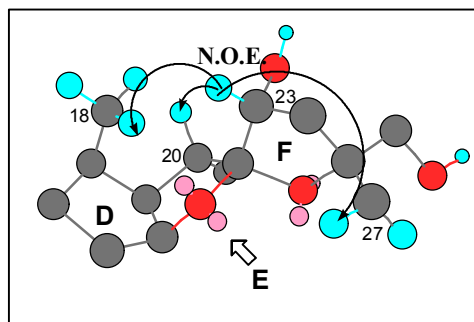
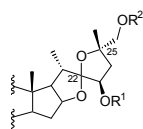


Figura 46. Correlaciones espaciales observadas para **183** en los anillos **D**, **E** y **F**.



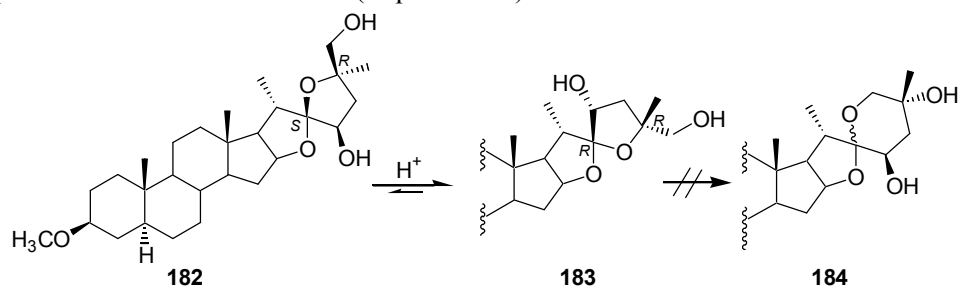
181b, es decir, de 23-H con 18-H₃, 27-H₃ y 20-H (figura 46).

La estereoquímica de la molécula se confirmó definitivamente por un estudio de difracción de Rayos X, que estableció de manera inequívoca una configuración *R* para los carbonos C-22 y C-25 en el compuesto **183**, quedando simultáneamente establecida la configuración absoluta del compuesto **182**, como el epímero en C-22 (ver Apéndice A, página 401).

Isomerización de (22*S*,23*R*,25*R*)-**3b**-metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (**182**)

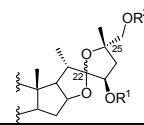
Dada la transformación que experimenta el producto **177** en medio ligeramente ácido para generar el isómero **179** y posteriormente transformarse en el compuesto **180** (esquema 115), supusimos que el producto termodinámicamente menos estable **182** podría experimentar también una isomerización similar.

Se sometió el compuesto **182** a tratamiento con una cantidad indeterminada de ácido en cloroformo. Se observó que al cabo de 30 horas se había producido una transformación parcial hacia el producto **183**, que se identificó por el espectro de RMN ¹H. Sin embargo, en contraste con lo que sucedía con la serie que poseía la estereoquímica natural no se observó isomerización hacia el compuesto **184**, que posee un anillo de 6 miembros (esquema 119).



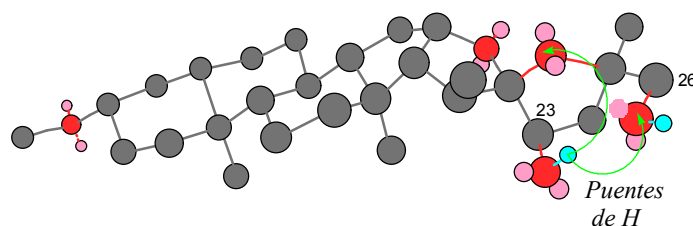
Esquema 119

Estos resultados están acordes con los datos teóricos obtenidos por estudios de mecánica molecular de los tres compuestos que demuestran que **183** es el producto termodinámicamente más estable con una diferencia de energías de aproximadamente 3 Kcal/mol frente a **182** y **184** (tabla 28).

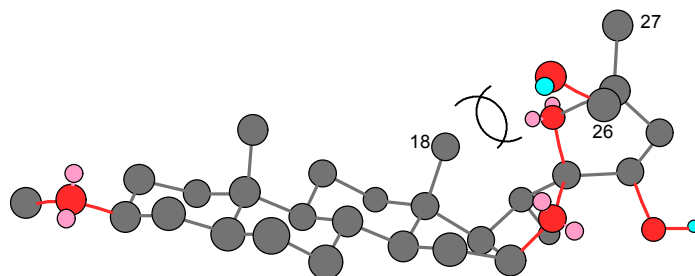
**Tabla 28.** Datos de las energías mínimas obtenidas para cada compuesto.

	Energía (Kcal/mol)
182	72.2
183	68.6
184 ¹⁵²	72.4

Si observamos la conformación más estable obtenida para **183**, en ella es posible la existencia de enlaces intramoleculares por puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo libres y los oxígenos del los anillo furano **F** que podrían estabilizar la estructura de dicho compuesto (figura 47).¹⁵³

**Figura 47.** Conformación más estable en **183**.

Este hecho no se observa en las conformaciones de **182** y **184**. En ellas no existen tantas interacciones estabilizantes y los impedimentos estéricos son mayores (figuras 48 y 49).

**Figura 48.** Conformación más estable para **182**.

¹⁵² Valor de energía para **184** en la configuración 22R y en la conformación más estable según los cálculos de MM2.

¹⁵³ Estabilización por puente de hidrógeno: (a) Cottier, L.; Descotes, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2515. (b) Doherty, A. M.; Ley, S. V.; Lygo, B.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1371. (c) Ireland, R. E.; Haebich, D.; Norbeck, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3271.

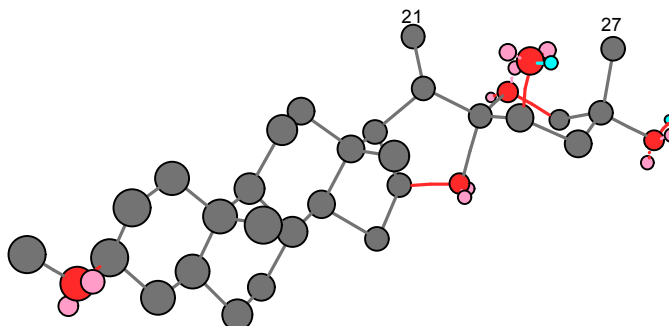
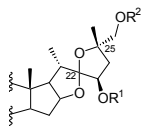
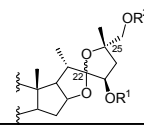


Figura 49. Conformación más estable para **184**.

Análogamente a lo que ocurría en el sistema derivado de la AIH del isómero que presenta la estereoquímica existente en la naturaleza, en este sistema (derivado de la AIH del isómero no natural), la estabilidad de las estructuras viene determinada fundamentalmente por la influencia de los efectos estéricos y la formación de puentes de hidrógeno.

CONCLUSIONES

- ❖ Se ha abordado la síntesis de la unidad de dioxaespiro[4.4]nonano en una estructura de sapogenina esteroidal, análoga a la de un monómero presente en algunas moléculas de cefalostatina o riterazina. Para ello, la metodología se basa en una reacción de abstracción intramolecular de hidrógeno promovida por radicales alcoxilo desarrollada en nuestro laboratorio. Esta metodología es especialmente útil cuando se requiere una estereoquímica determinada en el espirocentro puesto que permite obtener también los isómeros termodinámicamente menos estables.
- ❖ Hasta el momento, se han sintetizado 4 isómeros, que presentan la estereoquímica natural ($23R$), de los 8 posibles isómeros de la molécula estudiada y se ha analizado su estabilidad en medio ácido. En un futuro se pretende continuar con este estudio y preparar los otros 4 posibles isómeros comprobando también su estabilidad.



- ❖ Asimismo, de los estudios realizados se deduce que las estereoquímicas en C-22, C-23 y C-25 tienen una enorme influencia en la estabilidad del sistema dioxaspiránico, y que pueden también afectar a la actividad de las cefalostatinas.
- ❖ Aunque somos conscientes de que las conclusiones obtenidas de este trabajo no pueden ser totalmente extrapoladas a los productos naturales,¹⁵⁴ es interesante destacar que la mayor reactividad frente a catálisis ácida corresponde al compuesto que presenta la estereoquímica natural (22*S*,23*R*, 25*S*).
- ❖ Se sabe que los monómeros de las estructuras de las cefalostatinas no presentan actividad biológica por sí solos. Es necesario que formen dímeros a través de un anillo de pirazina para que la acción citotóxica pueda tener lugar. Por ello, la síntesis de dímeros de los sistemas desarrollados en este capítulo será objeto de estudio en futuras investigaciones de nuestro laboratorio.
- ❖ Por otra parte, continuando con el estudio de las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno y su aplicación en sapogeninas esteroidales de este tipo, sería interesante aplicar las AIH, promovidas por radicales centrados en el nitrógeno (desarrolladas en el capítulo 1 de esta tesis), a estos sistemas y analizar su estabilidad en medio ligeramente ácido y por tanto, su posible actividad biológica.

¹⁵⁴ El 14,15-doble enlace y el grupo 17á-hidroxilo pueden tener una gran influencia en la estabilidad del sistema del dioxaspiro.



Técnicas

Generales



Punto de fusión

Se determinaron en un aparato Kofler Mettler FP 80, y están sin corregir.

Actividad óptica {[α]_D}

La determinación de las actividades ópticas se realizó en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241 utilizando la línea D de lámpara de sodio. Los productos se disolvieron en CHCl₃ previamente secado sobre gel de sílice con indicador de humedad. En algunos casos en los que el producto era insoluble en CHCl₃, se utilizó MeOH seco como disolvente. Se utilizaron células de 1 dm de longitud y las concentraciones se muestran en g/100 ml. Los productos se secaron previamente a vacío sobre pentóxido de fósforo durante 24 horas.

Espectros de infrarrojo

Se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1600/FTIR en células de 0.2 mm. El producto se disuelve en CCl₄ previamente secado sobre gel de sílice con indicador de humedad o se emplea la sustancia neta sobre una pastilla de NaCl. En el caso de que se utilice otro disolvente, se indicará entre paréntesis.

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se realizaron en un espectrómetro Bruker modelo AMX 500 (500 MHz y 125.7 MHz) y se empleó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, salvo que se indique lo contrario, y tetrametilsilano como referencia interna. Algunos espectros se han realizado en espectrómetros Bruker modelo WP 200SY (200 MHz y 50.4 MHz) y modelo AMX 400 (400 MHz y 100.6 MHz) utilizando CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna.

Las asignaciones se confirmaron en todos los casos por experimentos DEPT, COSY, HSQC y HMBC.

Espectros de masas

Los espectros de alta y baja resolución se registraron en un espectrómetro modelo AutoSpec de Micromass. Se utilizaron técnicas de impacto electrónico (E/I, 70 eV) y de FAB.

Análisis elemental

Se realizaron en un analizador Fisons modelo EA 1108 CHN.

Rayos X

Se efectuaron en un difractómetro automático de cuatro círculos Philips PW 1100, empleando una radiación de Cu-K α ($\lambda = 1.5418\text{\AA}$) monocromada por grafito.

Cálculos teóricos

Los cálculos teóricos se efectuaron utilizando el campo de fuerzas MM2 implantado en Chem3D ultra 6.0 (CambridgeSoft.com). En la mayoría de los casos se obtuvieron resultados concordantes con los productos obtenidos.

Estos estudios siempre se han realizado con fines comparativos y nunca para cálculos de energías absolutas.

Técnicas cromatográficas

❖ **Cromatografías en columna:**

Se emplearon dos tipos de cromatografía en columna

1. *Cromatografía húmeda a baja presión*: se vierte la gel de sílice suspendida en el eluyente y se compacta con aire a presión. Los productos se añaden adsorbidos en gel de sílice o en disolución. Se utilizó gel de sílice Merck 0.063-0.2 mm indicándose en cada caso el eluyente empleado.
2. *Cromatografía a media presión (flash)*: se vierte la gel de sílice suspendida en el eluyente y se somete la columna a presión utilizando, para ello, bombas peristálticas de media presión Fluid Metering In., modelo RP-SY. Se usó como soporte gel de sílice Merck con tamaño de partícula de 0.04–0.063 mm, indicándose en cada caso el eluyente empleado.

❖ **Cromatografías rotatorias:**

Se utilizó el cromatotrón como técnica de purificación en algunos casos de mezclas inferiores a 200 mg.

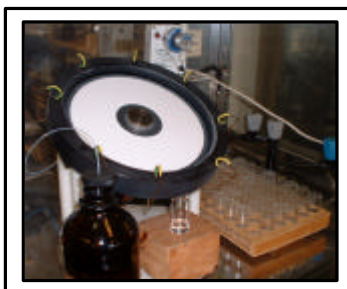


Figura 50. Cromatotrón

Se emplearon placas circulares de 1 mm de grosor de gel de sílice Merck 60 PF 254 y de alúmina neutra 60 GF₂₅₄ (Tipo E), con yeso (figura 50).

❖ **Cromatografías en capa fina (CCF):**

Se realizaron sobre gel de sílice Merck 60 G de 0.25 mm de espesor o en placas preparadas de gel de sílice *Shleicher and Shull* F 1500/LS 254 o sobre alúmina básica Merck 60 F₂₅₄ (tipo E). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. La mayoría de las placas se revelaron pulverizándolas con una disolución de vainillina (0.5 g) en etanol (20 ml) y ácido sulfúrico (80 ml), y en algunas ocasiones, se recurrió a una mezcla de sulfato de cerio (IV) 0.1N (12 ml), molibdato amónico (10 g), ácido sulfúrico (20 ml) y agua (180 ml); calentándolas en ambos casos hasta que desarrollaban color.

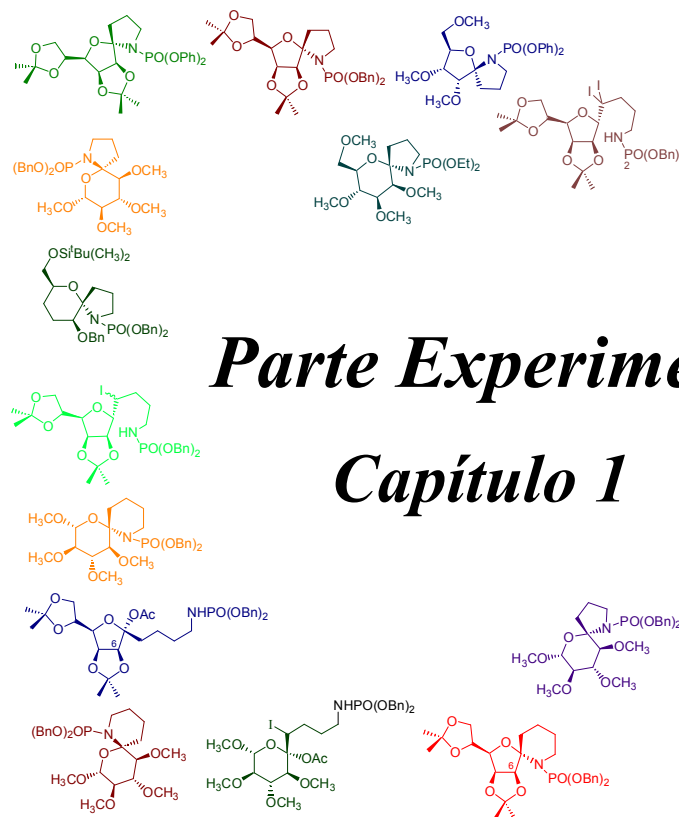
Purificación de disolventes

Los disolventes (éter sulfúrico, tetrahydrofurano, ciclohexano, tolueno y benceno) se calentaron a reflujo sobre sodio y se destilaron antes de ser utilizados. La piridina se secó sobre NaOH. El diclorometano se secó sobre cloruro cálcico y se destiló. La dimetilformamida se destiló sobre sulfato cálcico y se recogió sobre tamiz molecular de 4Å. El acetonitrilo se destiló sobre hidruro cálcico y se recogió sobre tamiz molecular de 4Å.

Las cromatografías se han realizado con disolventes Merck purificados.

Nomenclatura de los compuestos

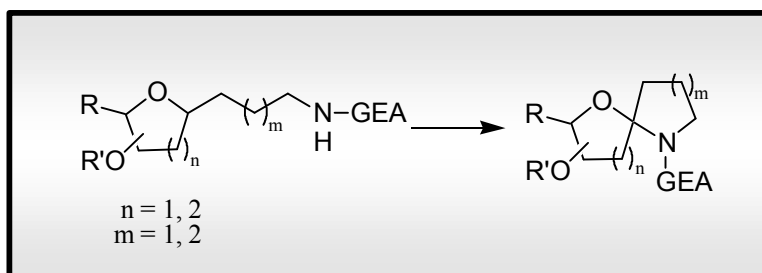
Los nombres de los compuestos se han obtenido siguiendo las reglas establecidas por la IUPAC para la nomenclatura de carbohidratos y de esteroides.

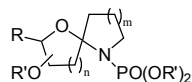


Parte Experimental

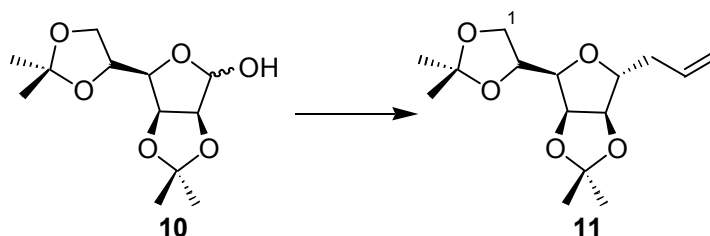
Capítulo 1

Síntesis de oxa-azaespirobiciclos por abstracción intramolecular de hidrógeno promovida por *N*-radicales en sistemas de carbohidratos





3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-*mano*-non-8-enitol (11**)¹⁶⁶**

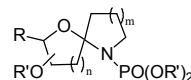


A una disolución de 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manofuranosa **10** (2 g, 7.7 mmoles) en THF seco (38.5 ml) se añadió CCl_4 (3.7 ml, 38.5 mmoles) y Ph_3P (4.03 g, 15.4 mmoles) y se calentó a reflujo durante 4.5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre papel y se concentró a vacío hasta sequedad, obteniéndose el derivado clorado que no fue cromatografiado.

El residuo obtenido (3.8 g) se disolvió en tolueno seco (11.7 ml), se añadió aliltributylestano (5.4 ml, 17.4 mmoles) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) (247 mg, 1.49 mmoles) y se calentó a 80 °C. Al cabo de 2 h se adicionó más AIBN (247 mg, 1.49 mmoles) y se añadió la misma cantidad de AIBN transcurridas 2 h más. Después de 7 h, tras comprobar por CCF que prácticamente no quedaba sustrato de partida se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 9:1), obteniéndose el compuesto **11** (1.05 g, 3.7 mmoles, 48%) como un aceite incoloro.

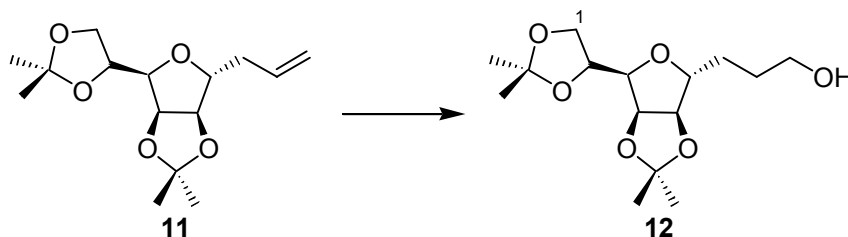
IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 2950 ($=\text{CH}_2$), 1635 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.33 (3H, s, CH_3), 1.37 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.49 (3H, s, CH_3), 2.15 (1H, m, 7- H_a), 2.25 (1H, m, 7- H_b), 3.76 (1H, dd, $J = 3.6, 7.6$ Hz, 3-H), 4.02 (1H, dd, $J = 4.6, 8.6$ Hz, 1- H_a), 4.09 (1H, dd, $J = 6.4, 8.5$ Hz, 1- H_b), 4.11 (1H, ddd, $J = 0.0, 7.9, 7.9$ Hz, 6-H), 4.39 (1H, ddd, $J = 5.6, 6.6, 6.6$ Hz, 2-H), 4.55 (1H, dd, $J = 0.0, 6.1$ Hz, 5-H), 4.77 (1H, dd, $J = 3.6, 6.1$ Hz, 4-H), 5.09 (1H, dd, $J = 0.0, 11.4$ Hz, 9- H_a), 5.10 (1H, dd,

¹⁶⁶ (a) Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829–5831. (b) Keck, G. E.; Enholm, E. J.; Yates, J. B.; Wiley, M.R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079–4094.



$J = 0.0, 15.8 \text{ Hz, 9-H}_b$), 5.77 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.2, 17.0 \text{ Hz, 8-H}$); **RMN** ^{13}C (50.4 MHz) δ_{C} 24.7 (CH₃), 25.1 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.9 (CH₃), 35.3 (CH₂, C-7), 67.0 (CH₂, C-1), 73.3 (CH, C-2), 80.4 (CH, C-3), 80.7 (CH, C-4), 83.4 (CH, C-6), 84.5 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.5 (C), 117.7 (CH₂, C-9), 133.5 (CH, C-8); **EM** 269 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 87), 243 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 4), 185 (23), 101 (100).

3,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-manonitol (**12**)^{166,167}

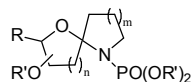


A una disolución del derivado alilo **11** (443 mg, 1.56 mmoles) en THF seco (50 ml) se añadió lentamente a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno una disolución 1M de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (4.7 ml, 4.7 mmoles).¹⁶⁷ Terminada la adición se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Al comprobar por CCF que aún quedaba sustrato de partida, se añadió de nuevo a 0 °C más $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (7 ml, 7 mmoles) y se prosiguió la agitación a temperatura ambiente durante otras 3.5 h.

A continuación, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución 3M de hidróxido sódico (50 ml) y posteriormente, gota a gota, un exceso de peróxido de hidrógeno al 30% (50 ml). Después de 1 h con agitación a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 6:4), obteniéndose el alcohol **12** (310 mg, 1.03 mmoles, 70%) como un aceite incoloro.

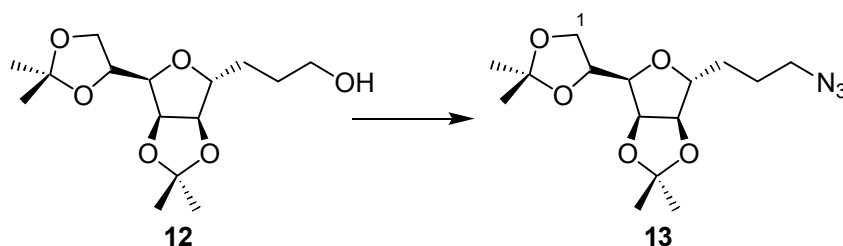
$[\alpha]_{\text{D}} -10.0$ ($c, 0.22$). **IR** (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 3660 (OH libre), 3500 (OH asociado) cm^{-1} ; **RMN** ^1H (200 MHz) δ_{H} 1.32 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃),

¹⁶⁷ Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*, University Press, 1972, 322.



1.48 (3H, s, CH₃), 1.39–1.66 (4H, m, 7-H₂ y 8-H₂), 3.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, 9-H₂), 3.77 (1H, dd, $J = 3.7, 7.4$ Hz, 3-H), 4.02 (1H, dd, $J = 4.8, 8.6$ Hz, 1-H_a), 4.07 (1H, ddd, $J = 0.0, 7.2, 7.2$ Hz, 6-H), 4.09 (1H, dd, $J = 6.0, 8.6$ Hz, 1-H_b), 4.39 (1H, ddd, $J = 4.9, 6.0, 7.3$ Hz, 2-H), 4.49 (1H, dd, $J = 0.0, 6.3$ Hz, 5-H), 4.75 (1H, dd, $J = 3.7, 6.1$ Hz, 4-H); **RMN** ¹³C (50.4 MHz) δ_C 24.5 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.7 (CH₃), 27.0 (CH₂, C-8), 29.0 (CH₂, C-7), 62.0 (CH₂, C-9), 66.7 (CH₂, C-1), 73.3 (CH, C-2), 79.7 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 84.1 (CH, C-6), 85.3 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.5 (C); **EM** 287 (M⁺ – CH₃, 73), 229 (M⁺ – CH₃ – CH₃COCH₃, 4), 169 (10), 101 (100); **EMAR** 287.1488 (C₁₄H₂₃O₆, 287.1495), 229.1078 (C₁₁H₁₇O₅, 229.1076), 169.0853 (C₉H₁₃O₃, 169.0865). **Análisis** Calculado para C₁₅H₂₆O₆: C, 59.58; H, 8.67. Encontrado: C, 59.28; H, 8.91.

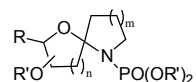
3,6-Anhidro-9-azido-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-nonitol (13)



A una disolución del alcohol **12** (618 mg, 2.05 mmoles) en tolueno seco (10.5 ml) se adicionaron, bajo nitrógeno, el complejo ZnN₆ · 2Py (475 mg, 1.56 mmoles), Ph₃P (1.08 g, 4.11 mmoles) y finalmente, gota a gota, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (820 μ l, 4.16 mmoles) y se agitó durante 2 h.¹⁶⁸ Se vertió directamente en una columna flash (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) para obtener la azida **13** (501 mg, 1.53 mmoles, 75%) como un aceite incoloro.

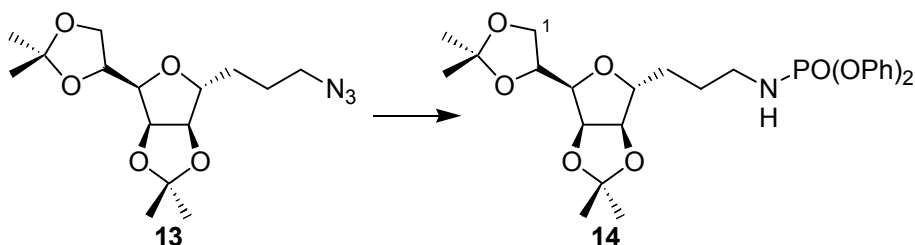
$[\alpha]_D -3.4$ ($c, 0.8$). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2936, 2098 (N₃), 1380, 1210 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.29 (3H, s, CH₃), 1.33 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃), 1.45–1.52 (2H, m 7-H₂), 1.55–1.71 (2H, m, 8-H₂), 3.29 (2H, ddd, $J = 3.9, 6.7, 6.7$ Hz, 9-H₂),

¹⁶⁸ Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis* **1990**, 130–132.



3.69 (1H, dd, $J = 3.8, 7.6$ Hz, 4-H), 3.98 (1H, dd, $J = 4.4, 8.7$ Hz, 1-H_a), 4.00 (1H, ddd, $J = 0.0, 5.1, 9.7$ Hz, 6-H), 4.05 (1H, dd, $J = 6.3, 8.9$ Hz, 1-H_b), 4.35 (1H, ddd, $J = 4.5, 6.9, 6.9$ Hz, 2-H), 4.45 (1H, dd, $J = 0.0, 5.9$ Hz, 5-H), 4.73 (1H, dd, $J = 3.8, 5.9$ Hz, 4-H); **RMN** ^{13}C δ_c 24.5 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.2 (CH₂, C-8), 26.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 27.4 (CH₂, C-7), 50.8 (CH₂, C-9), 66.8 (CH₂, C-1), 73.3 (CH, C-2), 79.9 (CH, C-3), 80.6 (CH, C-4), 83.5 (CH, C-6), 85.2 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.5 (C); **EM** 312 ($M^+ - \text{CH}_3$, 66), 284 ($M^+ - \text{CH}_3 - \text{N}_2$, 2); **EMAR** 312.152786 (C₁₄H₂₂N₃O₅, 312.155946), 284.145653 (C₁₄H₂₂NO₅, 284.149798). **Análisis** Calculado para C₁₅H₂₅N₃O₅: C, 55.03; H, 7.70; N, 12.84. Encontrado: C, 54.84; H, 8.06; N, 12.62.

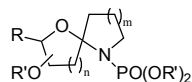
3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-mano-nonitol (**14**)



A una disolución de la azida **13** (190 mg, 0.58 mmoles) en AcOEt seco (10 ml) se añadió Pd/C 10% (102 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 22 h. La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a vacío.

A continuación, el crudo de la amina (teóricamente 0.58 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (10 ml), se añadió bajo atmósfera de nitrógeno TEA (335 μl , 2.4 mmoles) y difenilclorofosfato, (245 μl , 1.18 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.¹⁶⁹ Posteriormente, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

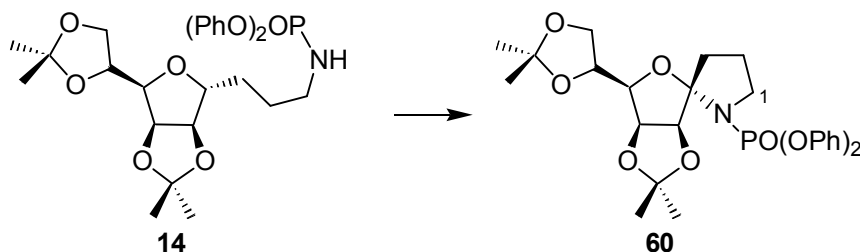
¹⁶⁹ (a) Wolfrom, M. L.; Conigliaro, P. J.; Soltes, E. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 653. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.



El residuo se cromatografió en columna (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose el fosforamidato **14** (72.6 mg, 0.14 mmoles, 53%) como un aceite incoloro.

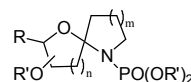
$[\alpha]_D -6.1$ (*c*, 0.098). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3215 (NH), 2936, 1592, 1491, 1380, 1196, 1070 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.23–1.55 (4H, m, 8-H₂, 7-H₂), 1.29 (3H, s, CH₃), 1.35 (3H, s, CH₃), 1.41 (3H, s, CH₃), 1.46 (3H, s, CH₃), 3.07–3.10 (2H, m, 9-H₂), 3.65 (1H, dd, *J* = 3.7, 7.4 Hz, 3-H), 3.92–3.97 (2H, m, 1-H_a, 6-H), 4.05 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.7 Hz, 1-H_b), 4.33 (1H, m, 2-H), 4.35 (1H, dd, *J* = 0.0, 6.2 Hz, 5-H), 4.66 (1H, dd, *J* = 3.7, 6.0 Hz, 4-H), 7.13–7.33 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{c} 25.0 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.8 (CH₃), 27.7 (CH₂, C-8), 27.8 (CH₂, C-7), 41.2 (CH₂, C-9), 66.9 (CH₂, C-1), 73.4 (CH, C-5 ó C-2), 79.8 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 83.7 (CH, C-6), 85.2 (CH, C-5 ó C-2), 109.0 (C), 112.6 (C), 120.1–129.6 (10 × CH, Ar), 150.7 (2 × C, Ar); **EM** 533 (M^+ , <1), 518 (M^+ – CH₃, 27); **EMAR** 533.227127 (C₂₇H₃₆NO₈P, 533.217856), 518.199097 (C₂₆H₃₃NO₈P, 518.194381). **Análisis** Calculado para C₂₇H₃₆NO₈P: C, 60.78; H, 6.80; N, 2.63. Encontrado: C, 60.46; H, 7.14; N, 2.77.

AIH de 3,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-*mano*-nonitol (14**)**



• **MÉTODO A: con PhIO**

A una disolución del fosforamidato **14** (50.4 mg, 0.09 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (6.7 ml) se adiciona PhIO (51.7 mg, 0.23 mmoles) y I₂ (38.1 mg, 0.15 mmoles) y se agita a temperatura ambiente irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Al cabo de 4 h se observa por CCF que la reacción comienza a estropearse así que se vierte sobre disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂ a pesar de que aún queda sustrato de partida. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.



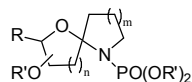
El residuo se cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 85:15) para obtener el espirociclo **60** (7.2 mg, 0.01 mmoles, 20%) como un aceite incoloro y recuperándose sustrato de partida **14** (15.2 mg, 0.03 mmoles).

(4S)-1,4:4,7-Dianhidro-1-[(difenoxfosforil)amino]-1,2,3-tridesoxi-5,6:8,9-di-O-isopropilideno-D-mano-non-4-ulosa (60)

$[\alpha]_D +7.3$ (*c*, 0.68). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2986, 2934, 1591, 1550, 1491, 1214, 1162 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.29 (3H, s, CH₃), 1.32 (3H, s, CH₃), 1.34 (3H, s, CH₃), 1.42 (3H, s, CH₃), 1.85 (1H, m, 2-H_a), 1.96–2.01 (2H, m, 7-H_a, 2-H_b), 2.11 (1H, m, 3-H_b), 3.42 (1H, ddd, $J = 0.0, 8.2, 16.5$ Hz, 1-H_a), 3.53 (1H, ddd, $J = 0.0, 9.5, 9.5$ Hz, 1-H_b), 3.77 (1H, dd, $J = 3.2, 9.5$ Hz, 9-H_a), 3.96 (1H, m, 9-H_b), 4.23–4.24 (2H, s ancho, 8-H, 7-H), 4.96 (1H, dd, $J = 2.2, 5.8$ Hz, 6-H), 5.04 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, 5-H), 7.14–7.34 (10H, m, Ar). El experimento de **NOESY** no mostró correlación espacial entre 3-H₂ con ningún otro protón del anillo de furano, y en el experimento de **N.O.E. diferencial**, al irradiar 5-H, no se observó conectividad entre 5-H y 3-H₂, sino la esperada con 6-H y con el metilo á del isopropilideno 5,6; **RMN** ^{13}C δ_{C} 22.7 (CH₂, C-3), 24.4 (CH₃), 25.4 (CH₃), 25.9 (CH₃), 27.0 (CH₃), 36.5 (CH₂, C-2), 48.8 (CH₂, C-1), 66.7 (CH₂, C-9), 73.5 (CH, C-8 ó C-7), 80.2 (CH, C-8 ó C-7), 81.6 (CH, C-6), 86.4 (CH, C-5), 105.1 (C, C-4), 108.9 (C), 112.0 (C), 120.1–129.7 (10 × CH, Ar), 150.5 (2 × C, Ar); EM 531 (M^+ , <1), 516 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 3), 458 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{COCH}_3$, 2), 318 (100); **EMAR** 531.203171 (C₂₇H₃₄NO₈P, 531.202206), 516.181854 (C₂₆H₃₁NO₈P, 516.178731), 458.142700 (C₂₃H₂₅NO₇P, 458.136866). **Análisis** Calculado para C₂₇H₃₄NO₈P: C, 61.01; H, 6.45; N, 2.64. Encontrado: C, 60.87; H, 6.81; N, 2.79.

- **MÉTODO B: con PhIO, NaHCO₃**

A una disolución del fosforamidato **14** (11.4 mg, 0.02 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (1.5 ml) se adiciona NaHCO₃ (11.4 mg), PhIO (11.7 mg, 0.05 mmoles) y I₂ (8.6 mg, 0.03 mmoles) y se agita a temperatura ambiente mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 3 h se observa por CCF que prácticamente no queda sustrato de partida. Se vierte sobre disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.



El residuo se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el producto ciclado **60** (3.3 mg, 0.006 mmoles, 29%) descrito previamente en el método A.

- **MÉTODO C: con DIB**

A una disolución del fosforamidato **14** (15.8 mg, 0.03 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se adicionó DIB (29.5 mg, 0.09 mmoles) y I₂ (12.8 mg, 0.05 mmoles) y se calentó a reflujo irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una.¹⁷⁰ Después de 5 h se observó por CCF que la reacción había avanzado poco así que se adicionó más DIB (19.3 mg, 0.06 mmoles) y I₂ (11.3 mg, 0.04 mmoles). Al cabo de 20 h más, se vertió sobre disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

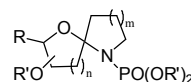
El residuo se cromatógrafió en columna (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el producto ciclado **60** (5.4 mg, 0.01 mmoles, 34%) y recuperándose sustrato de partida **14** (1 mg, 0.002 mmoles).

- **MÉTODO D: con DIB, NaHCO₃**

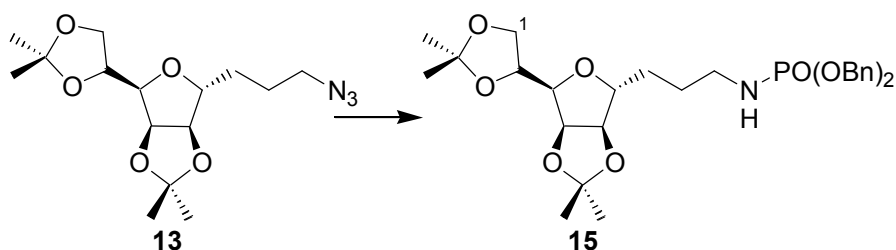
A una disolución del precursor **14** (11 mg, 0.02 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (2.2 ml) se adicionó NaHCO₃ (11 mg), DIB (10.8 mg, 0.03 mmoles) y I₂ (6.6 mg, 0.03 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una durante 2 h. Tras comprobar por CCF que la reacción prácticamente no había transcurrido se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. Se vertió sobre disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se cromatógrafió en columna (*n*-hexano-AcOEt, 75:25) obteniéndose el mismo producto ciclado **60** (1 mg, 0.002 mmoles, 10%) ya descrito.

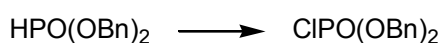
¹⁷⁰ (a) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489–4492. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006.



3,6-Anhidro-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-nonitol (**15**)



- Preparación de dibencilclorofosfato:¹⁷¹



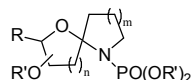
Se hace reaccionar a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, dibencilfosfíto (40.9 μl , 0.185 mmoles) y *N*-clorosuccinimida (24.8 mg, 0.185 mmoles) en benceno seco (1.3 ml). Después de 2 h de agitación, se hace pasar a través de una placa filtrante, se lava el filtrado con benceno seco (0.5 ml) y se recoge la disolución resultante conservándola bajo atmósfera de nitrógeno.

- Reacción:

A una disolución de la azida **13** (85 mg, 0.260 mmoles) en AcOEt seco (5 ml) se añadió Pd/C 10% (45.6 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 23 h. La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a vacío.

El derivado amino (teóricamente 0.260 mmoles) se disolvió en cloroformo seco (0.4 ml) y se añadió lentamente, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (110 μl , 0.780 mmoles) y una disolución de dibencilclorofosfato 0.104 M recién preparada (3.75 ml, 0.390 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 y una disolución saturada de cloruro sódico. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

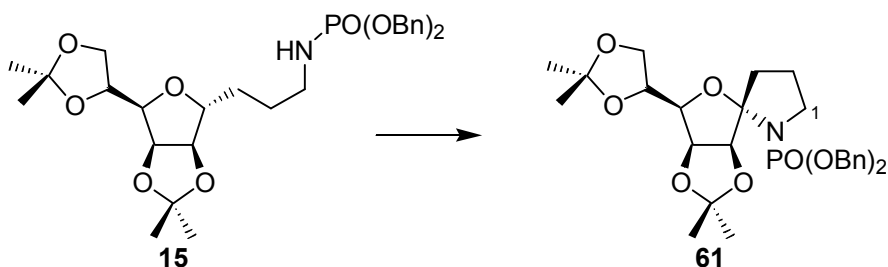
¹⁷¹ (a) Kenner, G. W.; Todd, A. R.; Weymouth, F. J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3675. (b) Betancor, C.; Concepción, J. I.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.



El residuo se cromatografió en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 1:1) obteniéndose el fosforamidato **15** (85.5 mg, 0.152 mmol, 59% desde la azida) como un aceite incoloro.

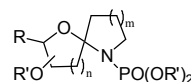
$[\alpha]_D -3.4$ (*c*, 1.0). **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 3217 (NH), 2937, 1549, 1456, 1380, 1233 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.32 (3H, s, CH₃), 1.35 (1H, m, 7-H_a), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.46 (1H, m, 7-H_b), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.58–1.65 (2H, m, 8-H₂), 2.59 (1H, s ancho, NH), 2.88 (2H, m, 9-H₂), 3.67 (1H, dd, *J* = 3.7, 7.5 Hz, 3-H), 3.96 (1H, ddd, *J* = 0.0, 5.0, 8.7 Hz, 6-H), 3.98 (1H, dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1-H_a), 4.06 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.6 Hz, 1-H_b), 4.36 (1H, ddd, *J* = 4.7, 6.6, 6.6 Hz, 2-H), 4.38 (1H, dd, *J* = 0.0, 6.2 Hz, 5-H), 4.68 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.0 Hz, 4-H), 5.04 (4H, d, *J_P* = 7.3 Hz, 2 × OBn), 7.31–7.37 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{c} 24.5 (CH₃), 25.0 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 27.5 (CH₂, C-7 ó C-8), 28.0 (CH₂, C-7 ó C-8), 40.9 (CH₂, C-9), 66.8 (CH₂, C-1), 67.9 (2 × CH₂, OBn), 73.3 (CH, C-2), 79.8 (CH, C-3), 80.6 (CH, C-4), 83.7 (CH, C-6), 85.2 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.5 (C), 127.7 (4 × CH, Ar), 128.2 (2 × CH, Ar), 128.4 (4 × CH, Ar), 136.3 (2 × C, Ar); **EM** 560 (*M*⁺ – 1, <1), 546 (*M*⁺ – CH₃, 5), 427 (4), 91 (100); **EMAR** 560.240479 (C₂₉H₃₉NO₈P, 560.241331), 546.224152 (C₂₈H₃₇NO₈P, 546.225681). **Análisis** Calculado para C₂₉H₄₀NO₈P: C, 62.02; H, 7.18; N, 2.49. Encontrado: C, 62.22; H, 6.82; N, 2.74.

AIH de (4*S*)-1,4:4,7-dianhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3-tridesoxi-5,6:8,9-di-*O*-isopropiliden-*D*-mano-non-4-ulosa (15**)**



• **MÉTODO A: con PhIO y NaHCO₃**

A una disolución del fosforamidato **15** (48.7 mg, 0.09 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (7 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, NaHCO₃ (48.7 mg), PhIO (48.5



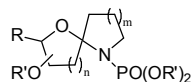
mg, 0.22 mmoles) y I_2 (29.5 mg, 0.12 mmoles) y se agitó a 23 °C irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 4 h, tras comprobar por CCF que la reacción se estaba estropeando, se vertió sobre disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose el espirocompuesto **61** (<1 mg, 1%) como un aceite incoloro.

(4S)-1,4:4,7-Dianhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3-tridesoxi-5,6:8,9-di-O-isopropiliden-D-mano-non-4-ulosa (61)

$[\alpha]_D^{+22.0}$ (*c*, 1.03). IR $\nu_{m\acute{a}x}$. 2986, 1380, 1265, 1070 cm^{-1} ; RMN 1H δ_H 1.34 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3), 1.44 (3H, s, CH_3), 1.46 (3H, s, CH_3), 1.73 (1H, m, 2- H_a), 1.88 (1H, m, 2- H_b), 2.00 (1H, m, 3- H_a), 2.09 (1H, m, 3- H_b), 3.08 (1H, ddd, $J = 8.8, 8.8, 8.8$ Hz, 1- H_a), 3.20 (1H, ddd, $J = 0.0, 8.8, 8.8$ Hz, 1- H_b), 3.97 (1H, dd, $J = 4.6, 8.5$ Hz, 9- H_a), 4.04 (1H, dd, $J = 6.2, 8.5$ Hz, 9- H_b), 4.33 (1H, ddd, $J = 5.0, 6.4, 6.4$ Hz, 8-H), 4.52 (1H, dd, $J = 3.8, 7.1$ Hz, 7-H), 4.94 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OBn), 4.96 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 4.99 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OBn), 4.99–5.04 (1H, m, 6-H), 5.02 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OBn), 5.16 (1H, dd, $J = 0.0, 5.9$ Hz, 5-H), 7.30–7.38 (10H, m, Ar). El experimento de NOESY no mostró correlación espacial entre 3- H_2 con ningún otro H, y en el experimento de N.O.E. diferencial, sólo se observan conectividades esperadas de 5-H con 6-H y con el metilo á del isopropilideno 5,6; RMN ^{13}C δ_c 22.6 (CH_2 , $J_P = 9.1$ Hz, C-2), 24.4 (CH_3), 25.4 (CH_3), 25.9 (CH_3), 26.9 (CH_3), 36.6 (CH_2 , $J_P = 9.1$ Hz, C-3), 48.4 (CH_2 , C-1), 66.6 (CH_2 , C-9), 67.3 (CH_2 , OBn), 67.7 (CH_2 , OBn), 73.8 (CH, C-8), 79.9 (CH, C-7), 81.7 (CH, C-6), 86.5 (CH, C-5), 104.8 (C, C-4), 108.8 (C), 112.0 (C), 127.7 (2 × CH, Ar), 128.1 (2 × CH, Ar), 128.2 (2 × CH, Ar), 128.3 (2 × CH, Ar), 128.4 (2 × CH, Ar), 136.2 (2 × C, Ar); EM 559 (M^+ , <1), 544 ($M^+ - CH_3$, 4), 346 (87), 91 (100); EMAR 559.234467 ($C_{29}H_{38}NO_8P$, 559.233506), 544.211060 ($C_{28}H_{35}NO_8P$, 544.210031). Análisis Calculado para $C_{29}H_{38}NO_8P$: C, 62.24; H, 6.84; N, 2.50. Encontrado: C, 62.32; H, 6.45; N, 2.68.

- **MÉTODO B: con DIB**



A una disolución del fosforamidato **15** (23.1 mg, 0.04 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se adicionó DIB (39.7 mg, 0.12 mmoles) y I₂ (14.8 mg, 0.06 mmoles) y se calentó a reflujo mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Al cabo de 3 h se vertió sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

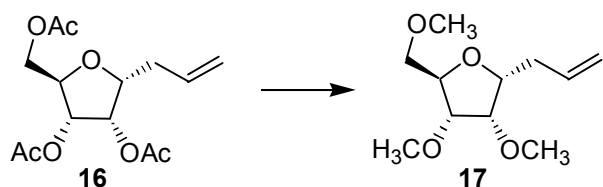
El crudo resultante se cromatógrafa en columna (*n*-hexano-AcOEt, 75:25) obteniéndose el producto **61** (6.2 mg, 0.01 mmoles, 27%).

• **MÉTODO C: con DIB Y NaHCO₃**

A una disolución del fosforamidato **15** (10.7 mg, 0.019 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (1.5 ml) se adicionó, bajo atmósfera de nitrógeno, NaHCO₃ (10.7 mg), DIB (14.7 mg, 0.046 mmoles) y I₂ (6.7 mg, 0.027 mmoles). Se calentó a reflujo y se irradió con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 4.5 h, se vertió sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

El residuo se purificó en columna (*n*-hexano-AcOEt, 75:25) obteniéndose el producto ciclado **61** (5.1 mg, 0.009 mmoles, 74%) y recuperándose sustrato de partida **15** sin reaccionar (3.8 mg, 0.006 mmoles).

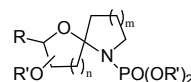
4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*altro*-oct-1-enitol (17**)**¹⁷²



Se disuelve 5,6,8-tri-*O*-acetil-4,7-anhidro-1,2,3-tridesoxi-D-*altro*-oct-1-enitol **16**¹⁷³ (3.82 g, 12.7 mmoles) en una disolución de KOH al 3% en metanol (25 ml) y se agita durante 1 h a temperatura ambiente.

¹⁷² Araki, Y.; Kobayashi, N.; Ishido, Y.; Nagasawa, J. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 125–140.

¹⁷³ Sintetizado según: McDevitt, J. P.; Lansbury, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818–3828.

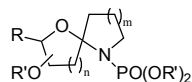


Se neutraliza la mezcla añadiendo resina ácida Dowex (50 × 8) (5 g) y agitando vigorosamente durante 20 minutos. Se filtra y elimina el disolvente a vacío para obtener un residuo que se purifica en columna de gel de sílice (CHCl₃:CH₃OH, 9:1) para dar el triol (1.98 g, 11.4 mmoles, 89%) como un aceite incoloro.

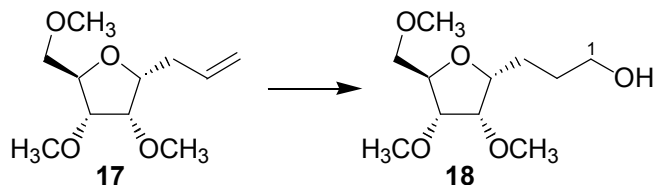
A una suspensión de NaH (1.64 g, 68.3 mmoles) en DMF seca (60 ml), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona lentamente el triol (1.98 g, 11.4 mmoles) disuelto en DMF seca (50 ml). Cuando cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, a 0 °C y gota a gota, un exceso de yoduro de metilo (6 ml, 95.9 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua para eliminar el exceso de NaH y se vierte sobre agua extrayéndose con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose el derivado metilado **17** (1.72 g, 7.95 mmoles, 70%) como un aceite incoloro.

[α]_D +49.2 (*c*, 1.22). **IR** ν_{máx.} 2912, 1643, 1455, 1131, 1094 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 2.38 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, 3-H₂), 3.34 (3H, s, OCH₃), 3.40 (1H, m, 8-H_a), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.48 (3H, s, OCH₃), 3.50 (1H, dd, *J* = 3.5, 10.4 Hz, 8-H_b), 3.71–3.77 (2H, m, 5-H, 6-H), 3.97–4.01 (2H, m, 4-H, 7-H), 5.00 (1H, dd, *J* = 1.4, 10.4 Hz, 1-H_a), 5.07 (1H, dd, *J* = 1.7, 17.0 Hz, 1-H_b), 5.76 (1H, dddd, *J* = 6.9, 6.9, 10.0, 17.0 Hz, 2-H); **RMN** ¹³C δ_C 33.9 (CH₂, C-3), 58.5 (CH₃, OCH₃), 59.4 (CH₃, OCH₃), 59.8 (CH₃, OCH₃), 73.0 (CH₂, C-8), 79.0 (CH), 79.6 (CH), 79.9 (CH), 82.1 (CH), 116.8 (CH₂, C-1), 134.8 (CH, C-2); **EM** 175 (M⁺ – CH₂CH=CH₂, 27), 161 (M⁺ + 1 – CH₂CH=CH₂ – CH₃, 5); **EMAR** 175.096920 (C₈H₁₅O₄, 175.097034), 161.079437 (C₇H₁₃O₄, 161.081384). **Análisis** Calculado para C₁₁H₂₀O₄: C, 61.09; H, 9.32. Encontrado: C, 61.16; H, 8.81.



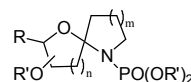
4,7-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*altro*-octitol (**18**)



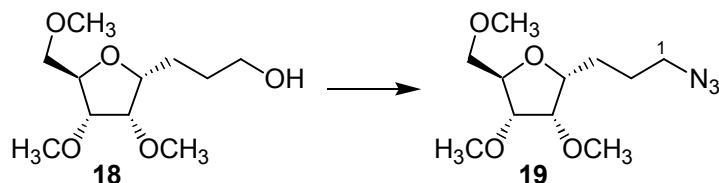
El compuesto **17** (1.14 g, 5.27 mmol) se disolvió en THF seco (59 ml) y se adicionó, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M) (63 ml, 63 mmol) agitándose a temperatura ambiente durante 1.5 h. A continuación, se adicionaron a 0 °C y gota a gota, una disolución 3M de NaOH (112 ml) y luego H_2O_2 30% (112 ml). Transcurrida 1 h más, se vertió sobre disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

El residuo se purificó en columna de gel de sílice ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$, 95:5) obteniéndose el alcohol **18** (1.17 g, 5.01 mmol, 95%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +37.3$ (c , 0.03). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3431 (OH), 2922, 1455, 1081 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.51–1.67 (4H, m, 2- H_2 , 3- H_2), 3.32 (3H, s, OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.38 (1H, dd, $J = 4.5, 10.7$ Hz, 8- H_a), 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.46 (1H, dd, $J = 3.8, 10.7$ Hz, 8- H_b), 3.56 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, 1- H_2), 3.67–3.74 (2H, m, 5-H, 6-H), 3.92–3.97 (2H, m, 4-H, 7-H). ; **RMN** ^{13}C (50.4 MHz) δ_{C} 26.2 (CH_2 , C-3), 29.5 (CH_2 , C-2), 58.4 (CH_3 , OCH_3), 59.3 (CH_3 , OCH_3), 59.8 (CH_3 , OCH_3), 62.6 (CH_2 , C-1), 73.0 (CH_2 , C-8), 79.0 (CH), 80.1 (CH), 80.3 (CH), 81.9 (CH); **EM** 235 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 189 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1), 184 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$, 2), 101 (100); **EMAR** 235.153896 ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_5$, 235.154549), 189.112820 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.112684), 184.110325 ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 184.109945). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 56.39; H, 9.46. Encontrado: C, 56.13; H, 9.64.



4,7-Anhidro-1-azido-1,2,3-tridesoxi-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*altro*-octitol (**19**)

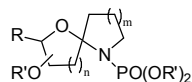


El alcohol **18** (1.09 g, 4.70 mmol) se disolvió en piridina seca (59 ml) y se adicionó MsCl (1.49 ml, 19.2 mmol) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se vertió sobre disolución de HCl 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y concentraron a vacío para dar un residuo que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

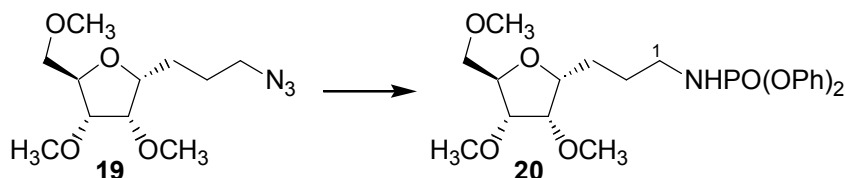
El crudo del producto mesilado (teóricamente 4.70 mmoles) se disolvió en DMF seca (31 ml) y se adicionó, bajo atmósfera de nitrógeno, NaN₃ (1.49 g, 22.91 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 2 h, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró a alto vacío.

El residuo obtenido se cromatógrafió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose la azida **19** (726 mg, 2.80 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +28.2$ (*c*, 0.05). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2930, 2096 (N₃), 1256, 1131, 1089 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.55–1.78 (4H, m, 2-H₂, 3-H₂), 3.22–3.33 (2H, m, 1-H₂), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.41 (1H, dd, *J* = 4.0, 14.5 Hz, 8-H_a), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.51 (1H, dd, *J* = 3.3, 14.5 Hz, 8-H_b), 3.74–3.77 (2H, m, 5-H, 6-H), 3.96–4.01 (2H, m, 4-H, 7-H); **RMN** ¹³C (50.4 MHz) δ_C 25.6 (CH₂), 26.6 (CH₂), 51.4 (CH₂, C-1), 58.5 (CH₃, OCH₃), 59.4 (CH₃, OCH₃), 59.7 (CH₃, OCH₃), 73.1 (CH₂, C-8), 79.2 (CH), 79.7 (CH), 80.2 (CH), 81.7 (CH); **EM** 216 (M⁺ – CH₃ – N₂, <1), 186 (M⁺ – CH₂OCH₃ – N₂, 1), 101 (100); **EMAR** 216.125237 (C₁₀H₁₈NO₄, 216.123583), 186.113247 (C₉H₁₆NO₃, 186.113019). **Análisis** Calculado para C₁₁H₂₁N₃O₄: C, 50.95; H, 8.16; N, 16.21. Encontrado: C, 51.33; H, 8.52; N, 15.86.



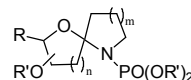
4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*altro*-octitol (**20**)



La azida **19** (374 mg, 1.44 mmol) se disolvió en THF seco (40 ml) y se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno y en varias porciones, LiAlH₄ (210 mg, 5.53 mmol). Tras calentar a reflujo durante 1 h, se adicionaron gotas de una disolución saturada de Na₂SO₄ anhidro hasta que la mezcla gris se volvió de color blanco. Luego, se filtró y concentró a vacío para dar un residuo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

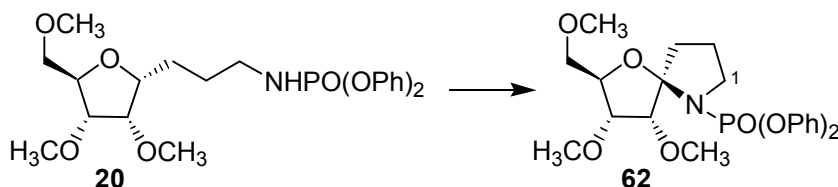
Se disolvió la amina (teóricamente 1.44 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (25 ml) y se adicionaron, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (0.79 ml, 5.67 mmol) y ClPO(OEt)₂ (0.60 ml, 2.90 mmol) agitándose a temperatura ambiente durante 2.5 h. Se concentró un poco el disolvente a vacío y se hizo directamente la cabeza de la columna. Se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose el fosforamidato **20** (342 mg, 0.74 mmol, 51%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +16.1$ (*c*, 1.30). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3271 (NH), 2937, 1591, 1487, 1197 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.48–1.67 (4H, m, 2-H₂, 3-H₂), 3.07–3.13 (2H, m, 1-H₂), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.42 (1H, dd, *J* = 3.8, 10.9 Hz, 8-H_a), 3.45 (3H, s, OCH₃), 3.50 (1H, dd, *J* = 3.3, 10.9 Hz, 8-H_b), 3.69 (1H, dd, *J* = 4.5, 4.5 Hz, 5-H), 3.75 (1H, dd, *J* = 4.8, 6.2 Hz, 6-H), 3.91 (1H, ddd, *J* = 4.3, 4.3, 8.6 Hz, 4-H), 3.99 (1H, ddd, *J* = 3.8, 3.8, 6.4 Hz, 7-H), 7.12–7.33 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C (50.4 MHz) δ_C 26.5 (CH₂, C-3), 28.1 (CH₂, *J_P* = 6.1 Hz, C-2), 41.8 (CH₂, C-1), 58.5 (CH₃, OCH₃), 59.4 (CH₃, OCH₃), 59.7 (CH₃, OCH₃), 73.1 (CH₂, C-8), 79.2 (CH, C-7), 79.8 (CH, C-4), 80.2 (CH, C-5), 81.8 (CH, C-6), 120.2 (2 × CH, Ar), 124.8 (4 × CH, Ar), 129.6 (4 × CH, Ar), 150.8 (2 × C, Ar); **EM** 466 (M⁺ + 1, <1), 402 (M⁺ – CH₃O – CH₃OH, 2), 262 (100); **EMAR** 466.201172 (C₂₃H₃₃NO₇P, 466.199466), 402.154533



(C₂₁H₂₅NO₅P, 402.147037). **Análisis** Calculado para C₂₃H₃₂NO₇P: C, 59.35; H, 6.93; N, 3.01. Encontrado: C, 59.38; H, 6.85; N, 2.92.

AIH de 4,7-anhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*altro*-octitol (20**)**

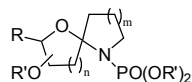


A una disolución del fosforamidato **20** (69.6 mg, 0.150 mmol) en CH₂Cl₂ seco (16 ml) se adicionaron DIB (72.3 mg, 0.224 mmol) y I₂ (38 mg, 0.150 mmol). La reacción se irradió con una lámpara de tungsteno de 80 W mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 4 h. Se vertió sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo obtenido se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 60:40) obteniéndose el espirocompuesto **62** (44.4 mg, 0.096 mmol, 64%) como un aceite incoloro.

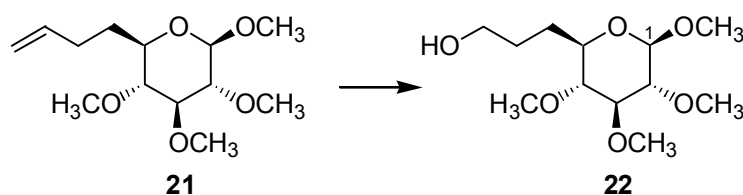
(4*S*)-1,4:4,7-Dianhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*ribo*-oct-4-*ulosa* (62**)**

[α]_D -37.9 (*c*, 0.14). **IR** ν_{máx} 2933, 1490, 1279 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.82 (1H, m, 2-H_a), 1.90–1.99 (2H, m, 2-H_b, 3-H_a), 2.20 (1H, m, 3-H_b), 3.22 (1H, m, 1-H_a), 3.29 (1H, m, 8-H_a), 3.29 (3H, s, OCH₃), 3.30 (3H, s, OCH₃), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.38 (1H, dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 8-H_b), 3.62 (1H, m, 1-H_b), 3.65 (1H, dd, *J* = 1.4, 5.7 Hz, 6-H), 3.90 (1H, ddd, *J* = 1.4, 7.6, 7.6 Hz, 7-H), 4.73 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, 5-H), 7.13–7.32 (10H, m, Ar). Los experimentos de **NOESY** y **N.O.E. diferencial** irradiando en 5-H, no muestran correlación espacial entre 5-H y 3-H₂. Se observan correlaciones esperadas entre 5-H y 6-H así como entre 5-H y los protones del metilo sobre C-5; **RMN** ¹³C (**50.4 MHz**) δ_C 23.0 (CH₂, C-2), 33.9 (CH₂, C-3), 48.4 (CH₂, C-1), 57.6 (CH₃, OCH₃), 58.4 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 73.1 (CH₂,



C-8), 79.1 (CH, C-7), 79.2 (CH, C-6), 79.5 (CH, C-5), 102.9 (C, C-4), 120.3 (CH, Ar), 120.6 (CH, Ar), 124.7 (2 × CH, Ar), 124.9 (2 × CH, Ar), 129.3 (2 × CH, Ar), 129.6 (2 × CH, Ar), 150.7 (2 × C, Ar); **EM** 463 (M^+ , <1), 418 ($M^+ - CH_2OCH_3$, 4), 399 ($M^+ - 2CH_3OH$, 1), 318 (83), 101 (100); **EMAR** 463.174545 ($C_{23}H_{30}NO_7P$, 463.175991), 418.146141 ($C_{21}H_{25}NO_6P$, 418.141951), 399.129143 ($C_{21}H_{22}NO_5P$, 399.123561). **Análisis** Calculado para $C_{23}H_{30}NO_7P$: C, 59.61; H, 6.52; N, 3.02. Encontrado: C, 59.69; H, 6.80; N, 3.03.

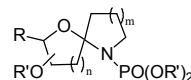
6,7-Didesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-**b**-D-*gluco*-octopiranosido de metilo (**22**)



A través de una disolución del compuesto **21**¹⁷⁴ (251 mg, 0.965 mmoles) en CH_2Cl_2 :metanol (1/1) (64 ml) a $-78\text{ }^\circ C$ se pasó una corriente de ozono hasta que adquirió una coloración azul, y a continuación se burbujeó nitrógeno hasta su decoloración. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta $0\text{ }^\circ C$, se añadió $NaBH_4$ (138 mg, 3.65 mmoles) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con $CHCl_3$. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 75:25) obteniéndose el alcohol **22** (229 mg, 0.86 mmoles, 90%) como un sólido blanco y cristalino.

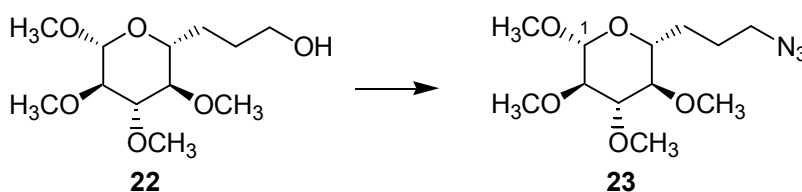
Cristalizó de *n*-hexano:AcOEt, p.f.: $85.1\text{--}85.7\text{ }^\circ C$. $[\alpha]_D -4.3$ (*c*, 0.37). **IR** $\nu_{m\acute{a}x}$. 3637 (OH libre), 3485 (OH asociado), 2933, 1086 cm^{-1} ; **RMN** 1H (200 MHz) δ_H 1.48–1.55 (1H, m, 6- H_a), 1.62–1.70 (1H, m, 7- H_a), 1.73–1.82 (1H, m, 7- H_b), 1.89–1.97 (1H, m, 6- H_b), 2.83 (1H, dd, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 4-H), 2.95 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 2-H), 3.09–3.14 (2H, m, 3-H, 5-H), 3.50 (3H, s, OCH_3), 3.53 (3H, s, OCH_3), 3.55 (3H, s, OCH_3), 3.60 (3H, s, OCH_3), 3.66 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, 8- H_2), 4.10 (1H, d, $J =$

¹⁷⁴ Sintetizado según: Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006.



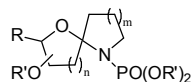
8.0 Hz, 1-H); **RMN** ^{13}C (50.4 MHz) δ_{C} 27.9 (CH₂, C-6), 28.8 (CH₂, C-7), 56.8 (CH₃, OCH₃), 60.3 (CH₃, OCH₃), 60.7 (2 × CH₃, OCH₃), 62.6 (CH₂, C-8), 74.5 (CH, C-5), 83.6 (CH, C-2 ó C-4), 83.8 (CH, C-2 ó C-4), 86.5 (CH, C-3), 104.1 (CH, C-1); **EM (FAB)** 265 (M⁺ + 1, 14), (M⁺ – OCH₃, 59); **EMAR** 265.165114 (C₁₂H₂₅O₆, 265.164047). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₄O₆: C, 54.53; H, 9.15. Encontrado: C, 54.78; H, 8.72.

8-Azido-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- β -D-gluco-octopiranosido de metilo (**23**)

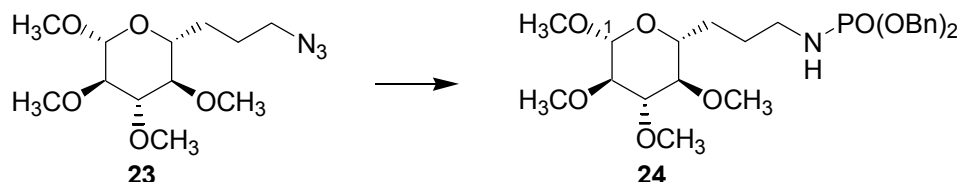


A una disolución del alcohol **22** (479 mg, 1.72 mmoles) en tolueno seco (9 ml) se adicionan bajo nitrógeno, el complejo ZnN₆ · 2Py (405 mg, 1.32 mmoles) y Ph₃P (907 mg, 3.46 mmoles). A continuación, se añade gota a gota DIAD (0.7 ml, 3.56 mmoles) y se agita a temperatura ambiente. Al cabo de 1 h y 15 minutos se vertió la reacción directamente en una columna flash (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) obteniéndose la azida **23** (448 mg, 1.48 mmoles, 86%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -11.3$ (*c*, 0.15). **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 2096 (N₃), 1086 cm⁻¹; **RMN** ^1H δ_{H} 1.44 (1H, m, 6-H_a), 1.58 (1H, m, 7-H_a), 1.74–1.86 (2H, m, 6-H_b, 7-H_b), 2.74 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 4-H), 2.86 (1H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 2-H), 3.02 (1H, ddd, *J* = 2.4, 9.0, 9.4 Hz, 5-H), 3.04 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 3-H), 3.22 (2H, ddd, *J* = 5.4, 8.7, 8.7 Hz, 8-H₂), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.53 (3H, s, OCH₃), 4.02 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 1-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 24.9 (CH₂, C-7), 28.7 (CH₂, C-6), 51.2 (CH₂, C-8), 56.7 (CH₃, OCH₃), 60.2 (CH₃, OCH₃), 60.5 (CH₃, OCH₃), 60.6 (CH₃, OCH₃), 74.0 (CH, C-5), 83.4 (CH, C-4), 83.8 (CH, C-2), 86.3 (CH, C-3), 104.0 (CH, C-1); **EM (FAB)** 290 (M⁺ + 1, 5), 289 (M⁺, 15), 258 (M⁺ – OCH₃, 6); **EMAR (FAB)** 290.171596 (C₁₂H₂₄N₃O₅, 290.168198). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₃N₃O₅: C, 49.81; H, 8.01; N, 14.53. Encontrado: C, 49.91; H, 8.10; N, 14.13.



8-[[Bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- β -D-gluco-octopiranosido de metilo (24**)**



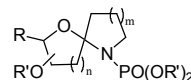
A una disolución de la azida **23** (101.5 mg, 0.33 mmoles) en AcOEt seco (7 ml) se añadió Pd/C 10% (73.2 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 22 h. La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a vacío obteniendo la correspondiente amina como un aceite incoloro.

A una disolución de la amina (teóricamente 0.33 mmol) en CHCl₃ seco (1.3 ml) se añadió lentamente, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (230 μ l, 1.65 mmoles) y una disolución de ClPO(OBn)₂¹⁷⁵ 0.105 M recién preparada (6.3 ml, 0.66 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, tras comprobar por CCF que aún quedaba sustrato de partida, se adicionó de nuevo TEA (115 μ l, 0.82 mmoles) y ClPO(OBn)₂ (3.1 ml, 0.32 mmoles). Al cabo de 2 h más, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ y luego con disolución saturada de cloruro sódico. Posteriormente, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) para obtener el fosforamidato **24** (66.7 mg, 0.12 mmol, 38% desde la azida) como un aceite incoloro.

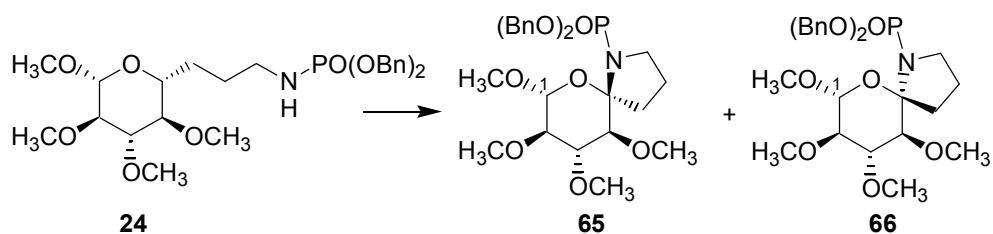
$[\alpha]_D -5.3$ (*c*, 0.94). IR $\nu_{\text{máx}}$. 3217 (NH), 2933, 1456, 1234 cm⁻¹; RMN ¹H δ_H 1.40 (1H, dddd, *J* = 5.0, 9.0, 9.0, 13.8 Hz, 6-H_a), 1.50 (1H, m, 7-H_a), 1.66 (1H, m, 7-H_b), 1.81 (1H, m, 6-H_b), 2.77 (1H, dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 4-H), 2.87–2.93 (2H, m, 8-H₂), 2.92 (1H, dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 2-H), 3.01 (1H, ddd, *J* = 2.5, 9.3, 9.3 Hz, 5-H), 3.09 (1H, dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 3-H), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.48 (3H, s, OCH₃), 3.54

¹⁷⁵ Véase página 200.



(3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 4.04 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 1-H), 5.03 (4H, d, $J_P = 7.0$ Hz, $2 \times$ OBn), 7.30–7.35 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_C 27.8 (CH₂, C-7), 28.4 (CH₂, C-6), 41.2 (CH₂, C-8), 56.8 (CH₃, OCH₃), 60.4 (CH₃, OCH₃), 60.6 (CH₃, OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 67.9 ($2 \times$ CH₂, $2 \times$ OBn), 74.3 (CH, C-5), 83.6 (CH, C-4), 83.8 (CH, C-2), 86.5 (CH, C-3), 104.1 (CH, C-1), 127.7 ($4 \times$ CH, Ar), 128.2 ($2 \times$ CH, Ar), 128.5 ($4 \times$ CH, Ar), 136.5 ($2 \times$ C, Ar); **EM (FAB) m/z (%)** 546 ($M^+ + Na$, 3), 524 ($M^+ + 1$, 1). **Análisis** Calculado para C₂₆H₃₈NO₈P: C, 59.64; H, 7.32; N, 2.68. Encontrado: C, 59.52; H, 7.60; N, 2.54.

AIH de 8-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-O-metil- β -D-glucopiranosido de metilo (24)



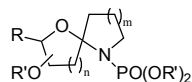
• **MÉTODO A: con DIB**

A una disolución de fosforamidato **24** (72.8 mg, 0.14 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (11 ml) se adicionó DIB (114.8 mg, 0.36 mmoles) y I₂ (54 mg, 0.21 mmoles), y se calentó a reflujo irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Al cabo de 2 h se vertió sobre Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo resultante se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 75:25) obteniéndose los espirocompuestos (*5R*) **65** (16.4 mg, 0.03 mmoles, 33%) y (*5S*) **66** (37 mg, 0.07 mmoles, 51%), ambos como aceites incoloros.

(5R)-5,8-Anhidro-8-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-O-metil- α -D-xilo-octo-5-ulopiranosido de metilo (65)

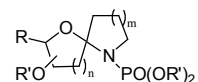
$[\alpha]_D -26.9$ (*c*, 0.87). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2952, 1273, 1090, 1008 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.75 (1H, m, 7-H_a), 1.99 (1H, m, 7-H_b), 2.04 (1H, m, 6-H_a), 2.11 (1H, ddd, $J = 0.0, 7.3, 12.0$ Hz, 6-H_b), 3.01 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 2-H), 3.26 (1H, m, 8-H_a), 3.37 (1H, d, $J =$



9.3 Hz, 4-H), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.43 (1H, ddd, $J = 0.0, 8.7, 9.6$ Hz, 8-H_b), 3.56 (3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 4.79 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 3-H), 4.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 1-H), 5.00 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, $J_P = 6.7$ Hz, OBn), 5.03 (1H, dd, $J = 11.8$ Hz, $J_P = 6.1$ Hz, OBn), 5.12 (2H, d, $J_P = 7.0$ Hz, OBn), 7.29–7.40 (10H, m, Ar). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando 1-H, mostró correlación espacial entre 1-H y los hidrógenos bencilicos del grupo protector de la amina. También se observaron los N.O.E. esperados de 1-H con 3-H y de 1-H con los hidrógenos del metoxilo sobre C-1; **RMN** ¹³C δ_C 21.5 (CH₂, d, $J_P = 6.1$ Hz, C-7), 42.0 (CH₂, d, $J_P = 9.2$ Hz, C-6), 50.5 (CH₂, C-8), 56.4 (CH₃, OCH₃), 59.6 (CH₃, OCH₃), 60.2 (CH₃, OCH₃), 61.5 (CH₃, OCH₃), 67.3 (CH₂, OBn), 67.9 (CH₂, OBn), 83.3 (CH, C-4), 83.6 (CH, C-3), 84.4 (CH, C-2), 95.4 (C, d, $J_P = 6.1$ Hz, C-5), 99.5 (CH, C-1), 127.6 (2 × CH, Ar), 127.7 (2 × CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.3 (2 × CH, Ar), 128.4 (2 × CH, Ar), 136.6 (C, d, $J_P = 6.1$ Hz, Ar), 137.2 (C, d, $J_P = 6.1$ Hz, Ar); **EM (FAB) m/z (%)** 521 (M⁺, 2), 490 (M⁺ – OCH₃, 100), 430 (M⁺ – C₇H₇, 2); **EM** 490 (M⁺ – OCH₃, 1); **EMAR** 490.199745 (C₂₅H₃₃NO₇P, 490.199466). **Análisis** Calculado para C₂₆H₃₆NO₈P: C, 59.87; H, 6.96; N, 2.69. Encontrado: C, 59.55; H, 7.21; N, 2.63.

(5S)-5,8-Anhidro-8-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8-tridesoxi-2,3,4-tri-O-metil- α -D-xilo-octo-5-ulopiranosido de metilo (66)

$[\alpha]_D -8.4$ (*c*, 2.4). **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 2935, 1274, 1094, 1008 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.81–1.90 (3H, m, 6-H_a, 7-H₂), 2.14 (1H, ddd, $J = 7.3, 8.7, 12.2$ Hz, 6-H_b), 3.07 (1H, dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 3-H), 3.14 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 2-H), 3.16 (1H, m, 8-H_a), 3.38 (1H, m, 8-H_b), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.63 (3H, s, OCH₃), 4.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 1-H), 4.36 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, 4-H), 5.03 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, $J_P = 6.9$ Hz, OBn), 5.07 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, $J_P = 6.6$ Hz, OBn), 5.09 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, $J_P = 6.2$ Hz, OBn), 5.12 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, $J_P = 7.2$ Hz, OBn), 7.27–7.38 (10H, m, Ar). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando 1-H mostró correlación espacial de 1-H y 6-H_a. También se observaron los N.O.E. esperados de 1-H con 3-H y de 1-H con los hidrógenos del metoxilo sobre C-1; **RMN** ¹³C δ_C 23.3 (CH₂, d, $J_P = 9.2$ Hz, C-7), 30.5 (CH₂, d, $J_P = 9.2$ Hz, C-6), 47.9 (CH₂, C-8), 56.3 (CH₃, OCH₃), 60.3 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 67.3 (CH₂, OBn), 67.4 (CH₂, OBn), 80.4 (CH, C-4), 83.0 (CH, C-2), 84.5



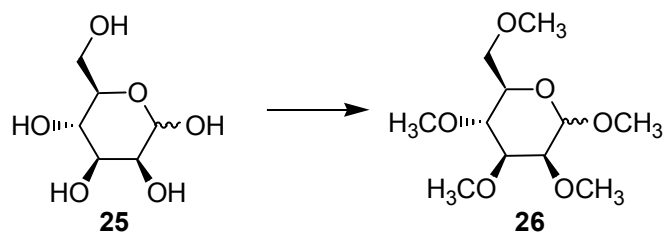
(CH, C-3), 95.8 (C, C-5), 100.7 (CH, C-1), 127.5 ($2 \times$ CH, Ar), 127.7 ($2 \times$ CH, Ar), 127.9 ($2 \times$ CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.3 ($2 \times$ CH, Ar), 136.5 (C, d, $J_P = 9.2$ Hz, Ar), 137.1 (C, d, $J_P = 9.2$ Hz, Ar); **EM** 490 ($M^+ - OCH_3$, 1), 429 ($M^+ - C_7H_8$, 1), 88 (100); **EMAR** 490.202263 ($C_{25}H_{33}NO_7P$, 490.199466). **Análisis** Calculado para $C_{26}H_{36}NO_8P$: C, 59.87; H, 6.96; N, 2.69. Encontrado: C, 59.98; H, 6.67; N, 2.77.

- **MÉTODO B: con PhIO**

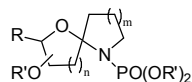
A una disolución del fosforamidato **24** (31.1 mg, 0.06 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) se adicionó PhIO (32.5 mg, 0.148 mmoles) y I_2 (19.8 mg, 0.08 mmoles), y se calentó a reflujo mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Al cabo de 2.5 h se observó por CCF que la reacción se estropeaba. Se vertió sobre $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 a pesar de que aún quedaba sustrato de partida. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentraron a vacío.

El crudo de reacción se cromatografió en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose los espirociclos **65** (1.9 mg, 0.003 mmoles, 6%) y **66** (2.7 mg, 0.005 mmoles, 9%) idénticos a los sintetizados en la prueba anterior.

2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-D-manopiranosido de metilo (**26**)



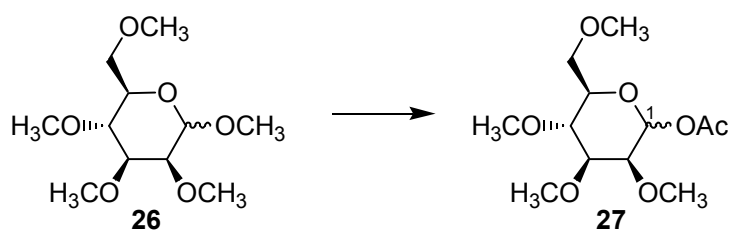
A una suspensión de NaH (12.4 g, 516.5 mmoles) en DMF seca (400 ml), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona lentamente D-manosa **25** (1.03 g, 57.4 mmoles) disuelta en DMF seca (150 ml). Cuando cesa el desprendimiento de H_2 , se adiciona, a 0 °C y gota a gota, un exceso de yoduro de metilo (35.7 ml, 574.0 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade metanol para



eliminar el exceso de NaH y se vierte sobre agua extrayéndose con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el pentametil-derivado **26** (10.9 g, 43.5 mmoles, 76%) como un aceite incoloro, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

1-*O*-Acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-manopiranososa (**27**)



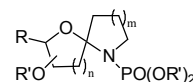
A una disolución del compuesto **26** (10.9 g, 43.5 mmoles) en anhídrido acético (242 ml), a 0 °C, se adiciona lentamente H₂SO₄ al 98% (2.4 ml) y se agita durante 25 minutos.

La reacción se neutraliza añadiendo carbonato sódico (10 g) y agitando vigorosamente durante 2 h. Se filtra y se concentra el disolvente a alto vacío.

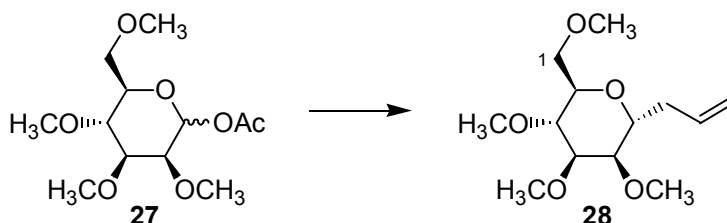
El producto se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el acetato **27** (11.5 g, 42.4 mmoles, 97%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃)¹⁷⁶ δ_H 2.07 (3H, s, OCOCH₃), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.49 (6H, s, 2 × OCH₃), 3.52 (3H, s, OCH₃), 3.50–3.55 (6H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 6.19 (1H, s ancho, 1-H); **RMN ¹³C (50.4 MHz)**¹¹ δ_C 21.0 (CH₃, OCOCH₃- á), 57.8 (CH₃, OCH₃), 58.9 (CH₃, OCH₃), 59.2 (CH₃, OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 71.3 (CH₂, C-6), 73.8 (CH), 75.9 (CH), 76.3 (CH), 80.7 (CH), 99.1 (CH, C-1), 159.5 (C, OCOCH₃).

¹⁷⁶ Se describen los datos del anómero á mayoritario.

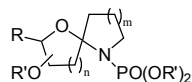


2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-non-8-enitol (**28**)

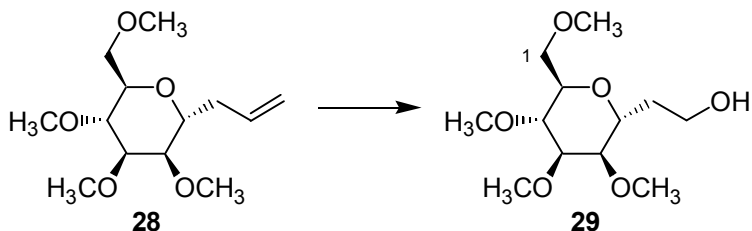


A una disolución del acetato **27** (104 mg, 0.37 mmoles) en acetonitrilo seco (1.5 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan gota a gota, ATMS (0.18 ml, 1.12 mmoles) y el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.11 ml, 0.94 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío. El producto se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 1:1), obteniéndose el compuesto **28** (82 mg, 0.31 mmoles, 83%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +15.6$ (*c*, 0.52). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3076, 2931, 2825, 1642 (C=C), 1453, 1371, 1111 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 2.33 (1H, m, 7- H_a), 2.41 (1H, m, 7- H_b), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.41 (1H, m, 2-H), 3.43 (1H, m, 5-H), 3.47 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.57 (1H, m, 3-H), 3.58 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, 1-H), 3.63 (1H, m, 4-H), 4.02 (1H, ddd, $J = 1.9, 7.2, 7.2$ Hz, 6-H), 5.07 (1H, dd, $J = 0.0, 9.9$ Hz, 9- H_a), 5.10 (1H, d, $J = 0.0, 17.1$ Hz, 9- H_b), 5.80 (1H, dddd, $J = 7.3, 7.3, 10.0, 17.1$ Hz, 8-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 34.1 (CH_2 , C-7), 57.4 (CH_3 , OCH_3), 57.6 (CH_3 , OCH_3), 58.9 (CH_3 , OCH_3), 59.6 (CH_3 , OCH_3), 71.5 (CH_2 , C-1), 71.8 (CH, C-6), 72.6 (CH, C-4), 76.4 (CH, C-2), 77.1 (CH, C-3), 79.3 (CH, C-5), 117.1 (CH_2 , C-9), 134.1 (CH, C-8); **EM** 219 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 35), 187 ($\text{M}^+ - 1 - \text{CH}_3\text{O} - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 63), 183 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{H}_9\text{O}_2$, 15); **EMAR** 219.121777 ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5$, 219.123238), 187.093399 ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4$, 187.097025), 183.099911 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3$, 183.102111). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C, 59.98; H, 9.29. Encontrado: C, 59.84; H, 9.14.



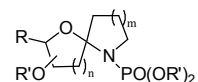
2,6-Anhidro-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-octitol (29)



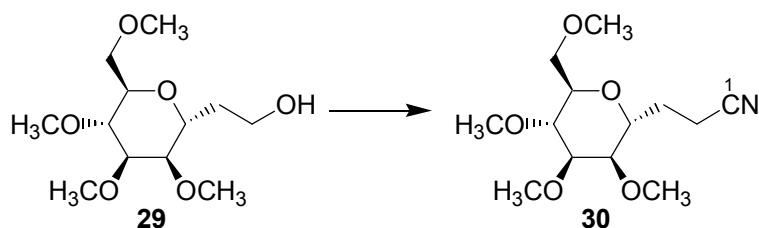
Se disuelve el *C*-alil-derivado **28** (500 mg, 1.92 mmoles) en una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ secos (1:1) (100 ml) y se enfría a -78 °C. Se pasa una corriente de nitrógeno durante 5 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se coloree de azul. Se vuelve a pasar nitrógeno para eliminar el exceso de ozono y después se añade NaBH₄ (436 mg, 11.5 mmoles) en porciones y a 0 °C. Se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se adiciona NH₄Cl sólido y se agita de nuevo hasta pH neutro. Se filtra sobre celita y se concentra a vacío.

El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) obteniéndose el alcohol **29** (398 mg, 1.51 mmoles, 79%) como un aceite incoloro.

[α]_D +19.2 (*c*, 0.24). IR $\nu_{\text{máx}}$. 3471 (OH), 2930, 1454, 1093 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{H} 1.63 (1H, m, 7-H_a), 1.84 (1H, m, 7-H_b), 3.29 (3H, s, OCH₃), 3.30 (1H, m, 3-H), 3.32 (1H, m, 5-H), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.45 (1H, m, 2-H), 3.48 (1H, dd, *J* = 7.2, 10.0 Hz, 1-H_a), 3.56 (1H, dd, *J* = 8.1, 10.0 Hz, 1-H_b), 3.66 (1H, m, 4-H), 3.68 (2H, t, *J* = 5.7 Hz, 8-H₂), 4.06 (1H, ddd, *J* = 4.7, 9.5, 9.5 Hz, 6-H); RMN ¹³C δ_{C} 31.7 (CH₂, C-7), 57.5 (CH₃, OCH₃), 58.2 (CH₃, OCH₃), 58.9 (CH₃, OCH₃), 59.4 (CH₃, OCH₃), 60.5 (CH₂, C-8), 71.2 (CH, C-6), 71.4 (CH₂, C-1), 72.3 (CH, C-4), 76.6 (CH, C-5), 78.4 (CH, C-3), 78.9 (CH, C-2); EM 264 (M⁺, <1), 232 (M⁺ - CH₃OH, 1), 219 (M⁺ - CH₂OCH₃, 4), 187 (M⁺ - CH₃OH - CH₂OCH₃, 35); EMAR 264.152969 (C₁₂H₂₄O₆, 264.157275), 232.131561 (C₁₁H₂₀O₅, 232.131062), 219.125366 (C₁₀H₁₉O₅, 219.123238), 187.097183 (C₉H₁₅O₄, 187.097025). Análisis Calculado para C₁₂H₂₄O₆: C, 54.53; H, 9.15. Encontrado: C, 54.58; H, 9.18.



4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talonoanonitrilo (**30**)

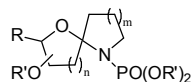


Se disolvió el alcohol **29** (3.22 g, 0.01 mol) en piridina seca (150 ml) y se adicionó cloruro de mesilo (3.22 ml, 0.04 mol) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se vertió sobre disolución de HCl 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar un residuo que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

El crudo del producto mesilado (teóricamente 0.01 moles) se disolvió en DMSO seco (88 ml) y se adicionó NaCN (2 g, 0.04 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 22 h, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a alto vacío.

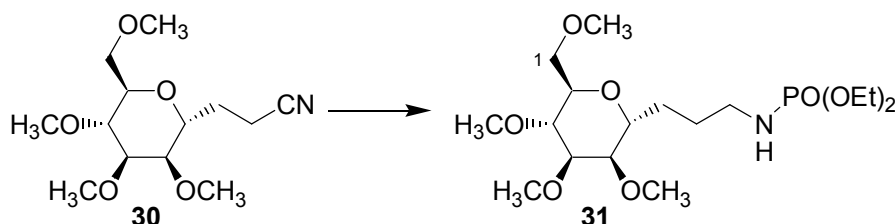
El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el ciano-derivado **30** (2.58 g, 0.01 mol, 78%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{+64.2}$ (*c*, 0.19). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2933, 2249 (CN), 1454, 1128 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.83 (1H, m, 3-H_a), 1.98 (1H, m, 3-H_b), 2.38–2.51 (2H, m, 2-H₂), 3.28 (1H, dd, *J* = 3.5, 6.9 Hz, 5-H), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.45 (1H, dd, *J* = 4.5, 4.5 Hz, 7-H), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.54 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.7 Hz, 9-H_a), 3.60 (1H, dd, *J* = 3.1, 5.2 Hz, 6-H), 3.64 (1H, dd, *J* = 6.9, 10.4 Hz, 9-H_b), 3.78 (1H, m, 8-H), 3.85 (1H, ddd, *J* = 2.8, 7.6, 9.7 Hz, 4-H); **RMN** ¹³C (**50.4 MHz**) δ_C 13.3 (CH₂, C-2), 26.7 (CH₂, C-3), 57.2 (CH₃, OCH₃), 58.3 (CH₃, OCH₃), 58.6 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 68.6 (CH, C-4), 70.5 (CH₂, C-9), 73.1 (CH, C-8), 76.0 (CH, C-7), 76.7 (CH, C-6), 77.9 (CH, C-5), 119.5 (C, C-1); **EM** 273 (M⁺, <1), 258 (M⁺ – CH₃, <1), 228 (M⁺ – CH₂OCH₃, 9), 196 (41), 101 (100);



EMAR 273.157524 (C₁₃H₂₃NO₅, 273.157623), 258.137634 (C₁₂H₂₀NO₅, 258.134148), 228.124340 (C₁₁H₁₈NO₄, 228.123583). **Análisis** Calculado para C₁₃H₂₃NO₅: C, 57.12; H, 8.48; N, 5.13. Encontrado: C, 57.44; H, 8.46; N, 4.86.

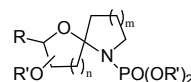
2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(dietoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-nonitol (31)



El ciano **30** (1.11 g, 4.07 mmol) se disolvió en THF seco (34 ml) y se adicionó en pequeñas porciones LiAlH₄ (1 g, 26.3 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar a reflujo durante una h se adicionaron gotas de una disolución saturada de Na₂SO₄ hasta que la mezcla gris se volvió de color blanco. Luego, se filtró y concentró, y el residuo obtenido se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

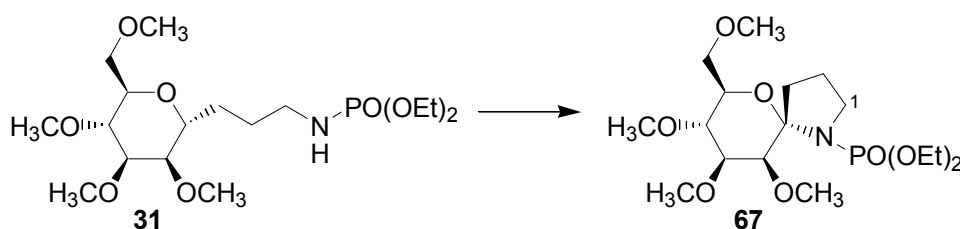
La amina (teóricamente 4.07 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (70 ml) y se adicionaron, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (2.29, 16.4 mmol) y CIPO(OEt)₂ (1.18 ml, 8.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 5 h, se concentró un poco el disolvente a vacío y se hizo directamente la cabeza de la columna. Se cromatografió en columna de gel de sílice (CHCl₃-MeOH, 97.5:2.5) obteniéndose el fosforamidato **31** (926 mg, 2.24 mmol, 55%) como un aceite incoloro.

[α]_D +7.5 (*c*, 1.20). **IR** ν_{máx.} 3563, 1660, 1455 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.29 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, 2 × OCH₂CH₃), 1.46–1.58 (2H, m), 1.58–1.67 (2H, m), 2.75 (1H, m, 9-H_a), 2.92 (1H, m, 9-H_b), 3.31 (1H, dd, *J* = 3.3, 4.8 Hz, 5-H), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.39 (1H, dd, *J* = 3.3, 6.2 Hz, 3-H), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.45 (3H, s, OCH₃), 3.48 (1H, dd, *J* = 2.6, 7.4 Hz, 4-H), 3.52–3.58 (2H, m, 1-H₂), 3.62 (1H, m, 2-H), 3.88 (1H, ddd, *J* = 4.3, 4.3, 9.0 Hz, 6-H), 3.97–4.06 (4H, m, 2 × OCH₂CH₃); **RMN** ¹³C (50.4 MHz) δ_C 16.2 (2 × CH₃, 2 × OCH₂CH₃), 26.4 (CH₂,



C-8), 28.2 (CH₂, C-7), 41.0 (CH₂, C-9), 57.5 (CH₃, OCH₃), 57.9 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 59.5 (CH₃, OCH₃), 62.1 (2 × CH₂, 2 × CH₂OCH₃), 71.5 (CH₂, C-1), 71.8 (CH, C-6), 72.5 (CH, C-2), 76.6 (CH, C-3), 78.4 (CH, C-5), 79.1 (CH, C-4); **EM** 414 (M⁺ + 1, 2), 317 (M⁺ - 3CH₃OH, 8), 304 (M⁺ - CH₃ - 2CH₃O - CH₃OH, 37); **EMAR** 414.228111 (C₁₇H₃₇NO₈P, 414.225681), 317.142166 (C₁₄H₂₄NO₅P, 317.139212), 304.131477 (C₁₃H₂₃NO₅P, 304.131387). **Análisis** Calculado para C₁₇H₃₆NO₈P: C, 49.38; H, 8.78; N, 3.39. Encontrado: C, 49.44; H, 8.83; N, 3.13.

AIH de 2,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-[(dietoxifosforil)amino]-1,3,4,5 - tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-nonitol (31)

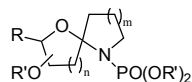


El fosforamidato **31** (30 mg, 0.073 mmol) se disuelve en acetonitrilo seco (7.4 ml) y se adicionan DIB (37 mg, 0.115 mmol) y I₂ (19.2 mg, 0.076 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 5 h mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80W. Se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El residuo obtenido se cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose el producto **67** (15.5 mg, 0.038 mmol, 52%) como un aceite incoloro.

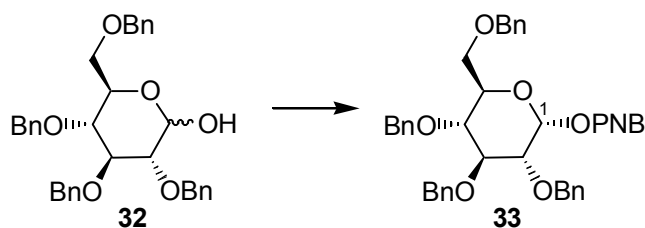
(4S)-1,4:4,8-Dianhidro-1,2,3-tridesoxi-1-[(dietoxifosforil)amino]-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-mano-non-4-ulosa (67)

[α]_D +44.5 (*c*, 1.10). **IR** ν_{máx.} 2933, 1715, 1455, 1252 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.29 (6H, t, *J* = 6.9 Hz, 2 × OCH₂CH₃), 1.72 (1H, m, 2-H_a), 1.85 (1H, m, 2-H_b), 1.98 (1H, m, 3-H_a), 2.19 (1H, ddd, *J* = 9.0, 9.0, 13.2 Hz, 3-H_b), 3.17–3.18 (2H, m, 1-H₂), 3.23 (1H, dd, *J* = 3.5, 9.0 Hz, 7-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.44–3.46 (2H, m, 9-H₂), 3.50 (3H, s, OCH₃), 3.51 (3H, s, OCH₃), 3.83 (1H, dd, *J* = 3.5, 3.5 Hz, 6-H), 3.97–4.10 (5H, m, 8-H, 2 × OCH₂CH₃), 4.57 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, 5-H). El



experimento de **NOESY** mostró correlación espacial entre 5-H y el grupo $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, entre 3-H y los protones del metoxilo situado sobre C-5 y entre 8-H y los hidrógenos de los grupos etoxilo del grupo protector de la amina; **RMN ^{13}C (50.4 MHz)** δ_{C} 16.1 ($2 \times \text{CH}_3$, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 22.4 (CH_2 , $J_P = 6.1$ Hz, C-2), 37.1 (CH_2 , $J_P = 9.1$ Hz, C-3), 47.5 (CH_2 , C-1), 58.0 ($2 \times \text{CH}_3$, OCH_3), 59.0 (CH_3 , OCH_3), 59.2 (CH_3 , OCH_3), 61.9 ($2 \times \text{CH}_2$, $2 \times \text{OCH}_2\text{OCH}_3$) 71.3 (CH , C-8), 73.0 (CH_2 , C-9), 77.8 (CH , C-5), 78.6 (CH , C-7), 79.4 (CH , C-6), 96.9 (C, $J_P = 9.1$ Hz, C-4). ; **EM** 411 (M^+ , <1), 366 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 3), 334 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - 2 \times \text{CH}_3\text{O}$, 2), 88 (100); **EMAR** 411.207062 ($\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_8\text{P}$, 411.202206), 366.174416 ($\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{P}$, 366.168166), 334.144173 ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{P}$, 334.141951). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_8\text{P}$: C, 49.63; H, 8.33; N, 3.41. Encontrado: C, 49.33; H, 8.70; N, 3.46.

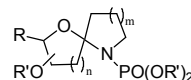
2,3,4,6-Tetra-*O*-bencil-1-*O*-(*p*-nitrobenzoil)- α -D-glucopiranososa (**33**)



A una disolución de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucopiranososa **32** (0.8 g, 1.48 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (5.3 ml) se añadió cloruro de *p*-nitrobenzoílo (344 mg, 0.5 mmoles) y piridina seca (0.3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua, disolución de HCl al 10% y disolución saturada de NaHCO_3 . Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío, obteniéndose el producto **33** (1 g, 1.45 mmoles, 98%).¹⁷⁷

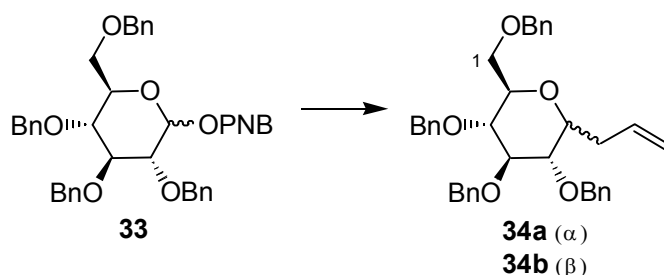
RMN ^1H (200 MHz) δ_{H} 3.64–3.88 (5H, m), 4.00 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.60 (2H, s, OCH_2Ph), 4.70 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OCH_2Ph), 4.76 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OCH_2Ph), 4.91 (2H, s, OCH_2Ph), 5.02 (1H, d, $J = 11.4$ Hz,

¹⁷⁷ Collins, P. M. *Carbohydrates*; Chapman and Hall, 1987, p. 473.



OCH₂Ph), 6.61 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, 1-H), 7.13–7.35 (20H, m, Ar), 8.11–8.34 (4H, m, Ar).

C-alilación de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-1-*O*-(*p*-nitrobenzoi)- α -D-glucopiranososa (**33**)

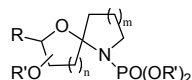


A una suspensión del compuesto **33** (1.52 g, 2.20 mmoles) en CH₃CN seco (22 ml) se añadió, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, ATMS (1.1 ml, 6.6 mmoles) y BF₃·Et₂O (0.3 ml, 2.42 mmoles), agitándose a temperatura ambiente durante 5 h. Al comprobar por CCF que aún quedaba sustrato de partida se añadió más ATMS (1.1 ml, 6.6 mmoles) y BF₃·Et₂O (0.3 ml, 2.42 mmoles) y se agitó 2 h más. Se vertió sobre disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 95:5), obteniéndose los derivados á **34a** (972 mg, 1.72 mmoles, 78%) y á **34b**¹⁷⁸ (108 mg, 0.19 mmoles, 8.7%) como sólidos blancos cristalinos.

2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-D-glicero-L-gulo-non-8-enitol (**34a**)

Cristalizó de *n*-hexano, p. f.: 63.7–64.5 °C. $[\alpha]_D +36.4$ (c , 0.54). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 3080 (=CH₂), 1642 (C=C) cm⁻¹; RMN ¹H (200 MHz) δ_H 2.44–2.56 (2H, m, 7-H₂), 3.58–3.79 (6H, m), 4.13 (1H, m, 6-H), 4.47 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OCH₂Ph), 4.47 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.62 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OCH₂Ph), 4.63 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, OCH₂Ph), 4.69 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, OCH₂Ph), 4.80 (1H, d, $J = 10.9$ Hz,

¹⁷⁸ Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976–4978.

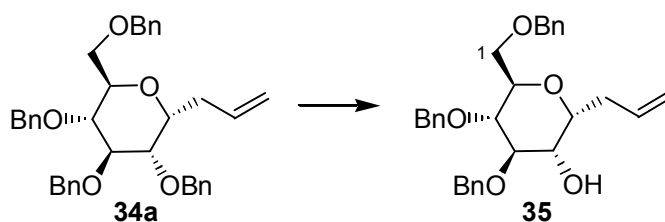


OCH₂Ph), 4.81 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.93 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, OCH₂Ph), 5.07 (1H, dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 9-H_a), 5.10 (1H, dd, $J = 2.0, 17.1$ Hz, 9-H_b), 5.81 (1H, dddd, $J = 6.5, 6.5, 10.1, 17.0$ Hz, 8-H), 7.09–7.35 (20H, m, Ar); **RMN** ¹³C (50.4 MHz) δ_C 29.7 (CH₂, C-7), 68.8 (CH₂, C-1), 71.0 (CH, C-2 ó C-6), 73.0 (CH₂, OCH₂Ph), 73.3 (CH₂, OCH₂Ph), 73.6 (CH, C-2 ó C-6), 74.9 (CH₂, OCH₂Ph), 75.3 (CH₂, OCH₂Ph), 78.0 (CH, C-3), 79.9 (CH, C-5), 82.3 (CH, C-4), 116.8 (CH₂, C-9), 127.5–128.3 (20 × CH, Ar), 134.6 (CH, C-8), 138.0 (C, Ar), 138.1 (2 × C, Ar), 138.7 (C, Ar); **EM** 523 ($M^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 1), 473 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 11), 415 ($M^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 - \text{OBn}$, 3), 181 (100); **EMAR** 523.2476 (C₃₄H₃₅O₅, 523.2484), 473.2316 (C₃₀H₃₃O₅, 473.2328), 415.1936 (C₂₇H₂₇O₄, 415.1909).

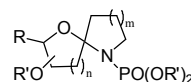
4,8-Anhidro-5,6,7,9-tetra-*O*-bencil-1,2,3-tridesoxi-D-glicero-D-gulo-non-1-enitol (34b)

Cristalizó de *n*-hexano, p. f.: 89.8–90.9 °C. $[\alpha]_D +14.1$ ($c, 0.30$); **RMN** ¹H (200 MHz) δ_H 2.33 (1H, m, 3-H_a), 2.60 (1H, m, 3-H_b), 3.32–3.45 (3H, m), 3.60 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz), 3.63–3.77 (3H, m), 4.54 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, OCH₂Ph), 4.58 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.62 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, OCH₂Ph), 4.65 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.81 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.89 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, OCH₂Ph), 4.89 (2H, s, OCH₂Ph), 5.08 (1H, dd, $J = 0.0, 9.9$ Hz, 1-H_a), 5.10 (1H, dd, $J = 0.0, 17.3$ Hz, 1-H_b), 5.94 (1H, dddd, $J = 6.8, 6.8, 10.2, 17.2$ Hz, 2-H), 7.15–7.34 (20H, m, Ar).

2,6-Anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-D-glicero-L-gulo-non-8-enitol (35)¹⁷⁹



¹⁷⁹ (a) Cipolla, L.; Lay, L.; Nicotra, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6678–6681. (b) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Lay, L.; Peri, F.; Nicotra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 295–303.



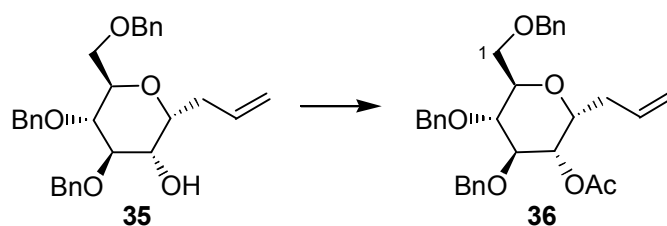
A una disolución del compuesto **34a** (4.8 g, 8.5 mmoles) en THF seco (20 ml) se adicionó I₂ (11 g, 43.3 mmoles) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1.5 h se vertió sobre disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con AcOEt.

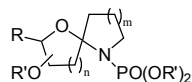
El producto obtenido (teóricamente 8.5 mmoles) se disuelve en una mezcla CH₃OH:Et₂O (1:1) (88 ml) y se adicionan, Zn en polvo (5.1 g, 78.0 mmoles) y ácido acético glacial (0.9 ml). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 12 h, se filtra sobre celita y se concentra a vacío. El residuo obtenido se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío.

El crudo se purifica en una columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el producto **35** (4.0 g, 8.5 mmoles, 99%), como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de AcOEt:*n*-hexano, p. f.: 69.0–71.0 °C. [α]_D +33.3 (*c*, 1.00); **RMN ¹H (400 MHz)** δ_H 2.40–2.44 (2H, m, 7-H₂), 2.96 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.62–3.74 (3H, m), 3.80 (1H, dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz), 3.93 (1H, ddd, *J* = 3.5, 5.8, 8.0 Hz), 4.04 (1H, m), 4.47–4.66 (6H, m, OBn), 5.05 (1H, dd, *J* = 0.0, 12.0 Hz, 9-H_a), 5.13 (1H, dd, *J* = 0.0, 17.0 Hz, 9-H_b), 5.81 (1H, m, 8-H), 7.22–7.32 (15H, m, Ar); **RMN ¹³C (100.6 MHz)** δ_C 33.1 (CH₂, C-7), 68.0 (CH₂, C-1), 69.1 (CH), 70.6 (CH₂, OBn), 71.1 (CH), 72.8 (CH₂, OBn), 73.2 (CH₂, OBn), 73.4 (CH), 74.8 (CH), 77.6 (CH), 117.0 (CH₂, C-9), 127.6–128.5 (15 × CH, Ar), 134.7 (CH, C-8), 137.4 (C, Ar), 137.9 (C, Ar), 138.1 (C, Ar).

5-*O*-Acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-*D*-glicero-*L*-gulo-non-8-enitol (36**)**

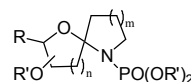




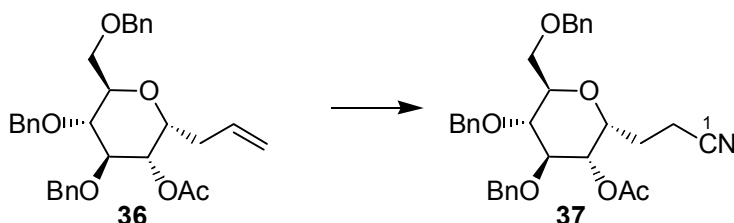
Se disuelve el compuesto **35** (4.1 g, 8.64 mmoles) en piridina seca (32 ml) y se adiciona, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, Ac₂O (11 ml) agitándose a temperatura ambiente durante 12 h. Se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH₂Cl₂. A continuación, la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el acetato **36** (4.09 g, 7.9 mmoles, 91%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de AcOEt:*n*-hexano, p. f.: 61.0-61.7 °C. $[\alpha]_D^{25} +41.7$ (*c*, 0.40). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3066 (C=C), 3032 (C=C), 2935, 2860, 1748 (CO), 1454, 1364, 1232, 1109, 1028 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 2.01 (3H, s, CH₃), 2.29 (1H, m, 7-H_a), 2.51 (1H, m, 7-H_b), 3.66–3.78 (4H, m, 1-H₂, 2-H, 3-H), 3.86 (1H, dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 4-H), 4.23 (1H, ddd, *J* = 5.1, 5.1, 10.1 Hz, 6-H), 4.52 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, OBn), 4.53 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, OBn), 4.64 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, OBn), 4.75 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, OBn), 4.76 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, OBn), 4.80 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, OBn), 5.07–5.14 (3H, m, 9-H₂, 5-H), 5.80 (1H, dddd, *J* = 6.8, 6.8, 10.2, 17.0 Hz, 8-H), 7.17–7.36 (15H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_C 26.5 (CH₃, OCOCH₃), 31.4 (CH₂, C-7), 68.7 (CH₂, C-1), 70.6 (CH₂, OBn), 71.7 (CH, C-2 ó C-3), 72.0 (CH, C-6), 72.6 (CH, C-5), 73.4 (CH₂, OBn), 74.6 (CH₂, OBn), 77.3 (CH, C-2 ó C-3), 79.8 (CH, C-4), 117.3 (CH₂, C-9), 127.6–128.4 (15 × CH, Ar), 133.9 (CH, C-8), 138.0 (C, Ar), 138.1 (C, Ar), 138.3 (C, Ar), 170.0 (C, COCH₃); **EM (FAB)** 539 (M⁺ + Na, 1), 453 (1), 91 (100); **EMAR** 539.240465 (C₃₂H₃₆NaO₆, 539.240959). **Análisis** Calculado para C₃₂H₃₆O₆: C, 74.39; H, 7.02. Encontrado: C, 74.25; H, 7.11.



5-*O*-Acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri-*O*-bencil-2,3-didesoxi-*D*-glicero-*D*-idonononitrilo (**37**)



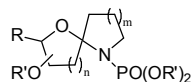
Una disolución del compuesto **36** (3.9 g, 7.7 mmoles) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (1:1) (300 ml) se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se le hace pasar una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se burbujea una corriente de ozono hasta que la disolución, después de 15 minutos, se colorea de azul. Luego se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se deja calentar hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se adiciona NaBH_4 (1.86 g, 49.2 mmoles) en pequeñas porciones y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adiciona NH_4Cl sólido y se agita hasta neutralización de la reacción. Se filtra sobre celita y concentra a vacío.

El residuo resultante (teóricamente 7.7 mmoles) se disuelve en piridina seca (80 ml), se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno, MsCl (2.4 ml, 31.0 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío.

El mesilo (teóricamente 7.7 mmoles) se disuelve en DMF seca (20 ml), se adiciona NaCN (1.5 g, 30.6 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agita a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. Se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a alto vacío.

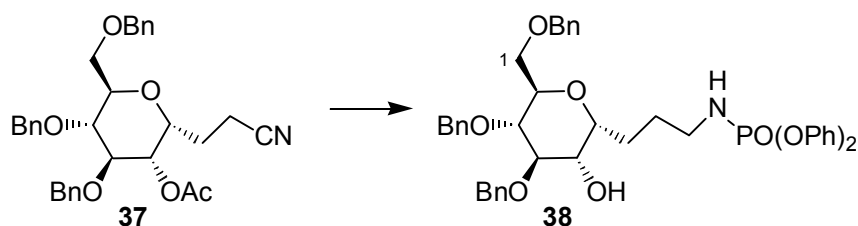
El residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano- AcOEt , 7:3) obteniéndose el producto **37** (2.4 g, 4.5 mmol, 60% desde el *C*-alil-compuesto) como una laca blanca.

$[\alpha]_{\text{D}} +41.0$ (*c*, 0.10). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3032, 2932, 2862, 2249 (CN), 1748 (CO), 1454, 1365, 1229, 1110, 1028 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.79 (1H, m, 3- H_a), 2.02 (3H, s, OCOCH_3), 2.05 (1H, m, 3- H_b), 2.36–2.51 (2H, m, 2- H_2), 3.44 (1H, m, 8-H), 3.65 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6\text{ Hz}$, 7-H), 3.70–3.77 (2H, m, 9- H_2), 3.80 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$



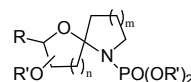
Hz, 6-H), 4.16 (1H, ddd, $J = 3.3, 5.0, 11.7$ Hz, 4-H), 4.51 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, OBn), 4.53 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 4.60 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 4.71 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 4.71 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, OBn), 4.76 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OBn), 5.06 (1H, dd, $J = 5.0, 7.9$ Hz, 5-H), 7.17–7.37 (15H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 13.4 (CH_2 , C-2), 20.9 (CH_3 , OCOCH_3), 23.2 (CH_2 , C-3), 68.5 (CH_2 , C-9), 70.2 (CH , C-4), 71.8 (CH , C-8), 72.7 (CH , C-5), 73.5 (CH_2 , OBn), 74.3 (CH_2 , OBn), 74.4 (CH_2 , OBn), 76.5 (CH , C-7), 78.8 (CH , C-6), 119.3 (C, C-1), 127.7–128.4 ($15 \times \text{CH}$, Ar), 137.8 (C, Ar), 137.9 (C, Ar), 138.0 (C, Ar), 170.0 (C, OCOCH_3); **EM (FAB)** 552 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 2), 530 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 91 (100); **EMAR** 552.240656 ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NNaO}_6$, 552.236208), 530.258768 ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_6$, 530.254263). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: C, 72.57; H, 6.66; N, 2.65. Encontrado: C, 72.46; H, 6.92; N, 2.54.

2,6-Anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxifosforil) amino]-*D*-glicero-*L*-gulo-nonitol (38)



Se disuelve el compuesto **37** (370 mg, 0.70 mmoles) en THF seco (28 ml) y se adiciona LiAlH_4 (101 mg, 2.66 mmoles) en porciones, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras calentar a reflujo durante 2 h, se adicionan gotas de una disolución saturada de Na_2SO_4 hasta que la mezcla gris se vuelve blanca. Se pasa a través de una placa filtrante y se concentra el disolvente a vacío. La amina obtenida, se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

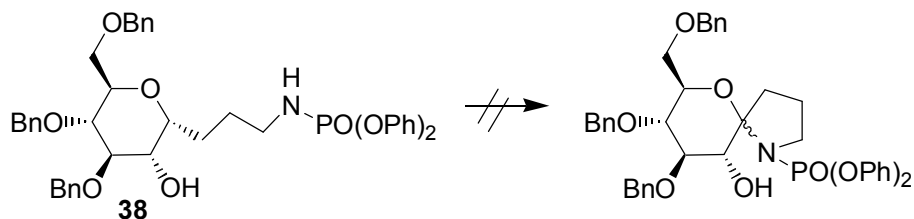
Se disuelve la amina (teóricamente 0.70 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (11.4 ml) y se adiciona a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (0.4 ml, 2.59 mmoles) y CIPO(OPh)_2 (0.3 ml, 1.40 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío.



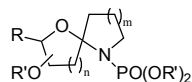
El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose el fosforamidato **38** (319 mg, 0.44 mmoles, 63%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +9.17$ (*c*, 0.12). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3420 (OH), 3269 (NH), 3032, 2931, 2870, 1592, 1491, 1454, 1195, 1089 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.50–1.70 (4H, m, 7-H₂, 8-H₂), 3.07–3.14 (2H, m, NH, 9-H_a), 3.29 (1H, m, 9-H_b), 3.55–3.69 (4H, m), 3.74 (1H, dd, *J* = 6.0, 10.2 Hz), 3.81 (1H, m), 3.93 (1H, dd, *J* = 5.2, 10.5 Hz), 4.45–4.66 (6H, m, 3 × CH₂Ph), 7.10–7.33 (25H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 25.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 42.0 (CH₂, C-9), 68.5 (CH₂, C-1), 70.3 (CH), 71.9 (CH), 73.4 (CH), 73.6 (CH₂, OBn), 73.7 (CH₂, OBn), 73.9 (CH₂, OBn), 75.5 (CH), 78.5 (CH), 120.6–130.1 (25 × CH, Ar), 137.8 (C, Ar), 138.4 (2 × C, Ar), 151.2 (2 × C, Ar); **EM** 723 (M^+ , 1), 496 ($\text{M}^+ + 1 - \text{CH}_2\text{OBn} - \text{OBn}$, <1), 91 (100); **EMAR** 723.291870 (C₄₂H₄₆NO₈P, 723.296106), 496.181465 (C₂₇H₃₁NO₆P, 496.188901). **Análisis** Calculado para C₄₂H₄₆NO₈P: C, 69.70; H, 6.41; N, 1.94. Encontrado: C, 69.95; H, 6.06; N, 1.94.

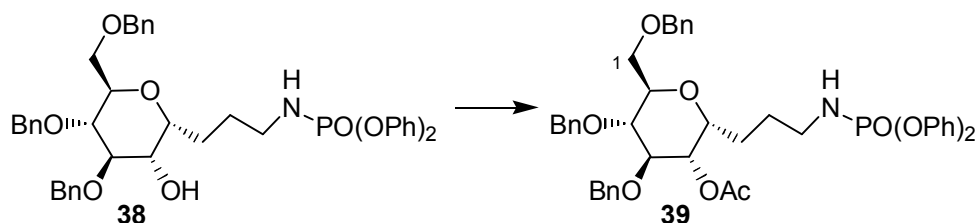
Intento de AIH de 2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxifosforil)amino]-*D*-glicero-*L*-gulo-nonitol (**38**)



El fosforamidato **38** (142.2 mg, 0.19 mmol) se disuelve en CH₃CN seco (10 ml) y se adicionan DIB (158.4 mg, 0.49 mmol) y I₂ (50 mg, 0.19 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80W. Se observa por CCF que se forman numerosos productos que no se estudiaron posteriormente.



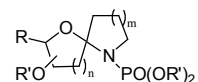
5-*O*-Acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxi fosforil)amino]-*D*-glicero-*L*-gulo-nonitol (39**)**



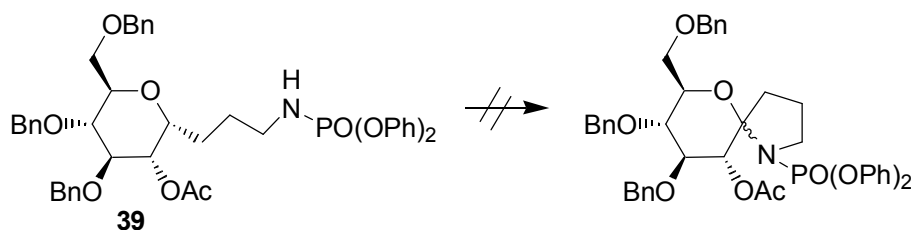
Se disuelve el alcohol **38** (139 mg, 0.19 mmoles) en piridina seca (0.7 ml) y se adiciona Ac₂O (0.2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de NaHCO₃, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El producto se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) para obtener el acetato **39** (139 mg, 0.18 mmoles, 95%) como un aceite incoloro.

[α]_D +23.1 (*c*, 0.13). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3221 (NH), 3066, 2934, 2871, 1746 (CO), 1454, 1232, 1195, cm⁻¹; **RMN** ¹H (400 MHz) δ_{H} 1.42 (1H, m, 7-H_a), 1.53 (1H, m, 8-H_a), 1.60–1.74 (2H, m, 7-H_b, 8-H_b), 1.96 (3H, s, OCOCH₃), 3.10–3.16 (2H, m, NH, 9-H_a), 3.32 (1H, m, 9-H_b), 3.57–3.67 (4H, m, 1-H₂, 2-H, 3-H), 3.75 (1H, dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 4-H), 4.07 (1H, m, 6-H), 4.47 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, OBn), 4.48 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, OBn), 4.57 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, OBn), 4.69 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, OBn), 4.73 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, OBn), 4.74 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, OBn), 5.01 (1H, dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 5-H), 7.13–7.33 (25H, m, Ar); **RMN** ¹³C (100.6 MHz) δ_{C} 20.9 (CH₃, OCOCH₃), 22.9 (CH₂, C-7), 27.5 (CH₂, C-8), 41.4 (CH₂, C-9), 68.8 (CH₂, C-1), 71.9 (CH, C-2 ó C-3), 72.1 (CH, C-4), 72.8 (CH, C-5), 73.4 (CH₂, OBn), 74.5 (CH₂, OBn), 74.7 (CH₂, OBn), 77.4 (CH, C-2 ó C-3), 79.8 (CH, C-6), 120.2–129.7 (25 × CH, Ar), 137.9 (2 × C, Ar), 138.3 (C, Ar), 150.8 (2 × C, Ar), 170.0 (C, OCOCH₃); **EM** 766 (*M*⁺ + 1, 1), 91 (100); **EMAR** 766.314590 (C₄₄H₄₉NO₉P, 766.314496). **Análisis** Calculado para C₄₄H₄₈NO₉P: C, 69.00; H, 6.32; N, 1.83. Encontrado: C, 69.37; H, 6.49; N, 1.76.



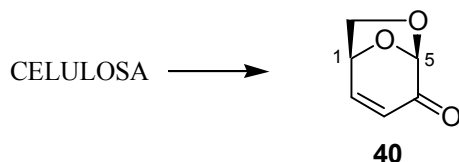
Intento de AIH de 5-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7,8,9-tridesoxi-9-[(difenoxifosforil)amino]-*D*-glicero-*L*-gulo-nonitol (**39**)



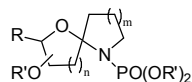
El fosforamidato **39** (69.4 mg, 0.09 mmol) se disuelve en CH_3CN seco (4.6 ml) y se adicionan DIB (58.4 mg, 0.18 mmol) y I_2 (23 mg, 0.09 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 4 h mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80 W. Se observa por CCF que la reacción no evoluciona. Se vierte sobre disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrae con CH_2Cl_2 .

El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) recuperándose el fosforamidato **39** de partida (59 mg, 0.07 mmoles), según se comprueba por RMN ^1H .

Obtención de (1*S*,5*R*)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-ona (**40**) por pirólisis de papel



Se impregna papel de filtro (126 g) con una disolución EtOH: H_3PO_4 (100:1) y se deja secar durante 24 h. Luego se corta el papel en tiras y, se introduce en un balón de Pirex que se conecta a un aparato de destilación a presión reducida (40 mmHg) tal y como se muestra en la figura 1 de la parte teórica (pág. 42). Tras desoxigenar el sistema realizando varios ciclos vacío-nitrógeno, el papel se piroliza a presión reducida en un microondas modificado a 600 W hasta observar una combustión fuerte (aprox. 3 a 5 min.). A continuación, el producto destilado se

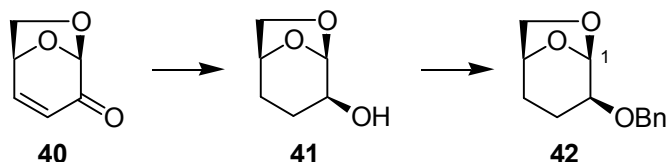


vierte sobre una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío.

El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 85:15) para generar el anhidro-azúcar **40** (1.18 g) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz) δ_{H} 3.77 (1H, dd, $J = 0.0, 6.9$ Hz, 7- H_a), 3.90 (1H, dd, $J = 4.6, 6.2$ Hz, 7- H_b), 5.04 (1H, ddd, $J = 0.0, 4.7, 4.7$ Hz, 1-H), 5.34 (1H, s, 5-H), 6.11 (1H, dd, $J = 1.6, 10.0$ Hz, 3-H), 7.31 (1H, dd, $J = 4.5, 11.5$ Hz, 2-H); **RMN ^{13}C (100.6 MHz)** δ_{C} , 66.9 (CH, C-1), 72.1 (CH_2 , C-7), 102.0 (CH, C-5), 127.1 (CH, C-3), 148.7 (CH, C-2), 189.3 (C, C-4).

1,6-Anhidro-2-*O*-bencil-3,4-didesoxi- β -D-*treo*-hexopiranososa (**42**)

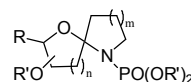


Se disuelven (1*S*,5*R*)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-ona **40** (1.0 g, 7.95 mmoles) y el complejo $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.6 g, 6.91 mmoles) en metanol (121 ml), y se enfría la mezcla a 0 °C.¹⁸⁰ A continuación, se adiciona NaBH_4 (570 mg, 15.1 mmoles) en pequeñas porciones y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añaden dos paladas de NH_4Cl sólido y agita vigorosamente hasta pH neutro. Luego, se adiciona Pd/C 10% (0.41 g) y se hidrogena la mezcla directamente y sin purificación durante 9 h. Se filtra sobre celita y se destila el metanol del filtrado obtenido. A continuación, el residuo restante de la destilación, se vierte sobre una disolución saturada de NaCl y se extrae con CH_2Cl_2 . Se destila el CH_2Cl_2 y el residuo restante **41**¹⁸¹ se somete a bencilación directamente y sin purificar.

A una suspensión de NaH (0.56 g, 23.6 mmoles) en DMF seca (19 ml), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona lentamente el residuo obtenido de la destilación (teóricamente 7.95 mmoles) disuelto en DMF seca (29 ml). Cuando

¹⁸⁰ Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4576–4577.

¹⁸¹ Jung, M. E.; Kiankarimi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8133–8144.

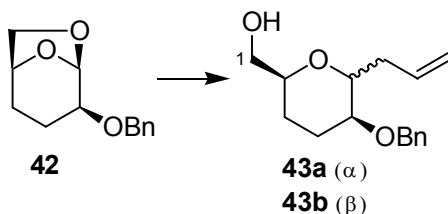


cesa el desprendimiento de H_2 , se adiciona, a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y gota a gota, un exceso de bromuro de bencilo (1.5 ml, 12.6 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se añade agua-hielo para eliminar el exceso de NaH y se vierte sobre agua extrayéndose con éter. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío.

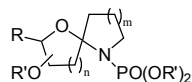
El crudo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) obteniéndose el bencil-derivado **42** (1.24 g, 5.64 mmoles, 71%) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D -66.5$ (*c*, 1.21); **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 3031, 2953, 2891, 1455, 1101 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_H 1.58 (1H, m, 4- H_a), 1.74 (1H, m, 3- H_a), 1.84 (1H, m, 4- H_b), 1.96 (1H, ddd, $J = 5.7, 5.7, 11.8$ Hz, 3- H_b), 3.44 (1H, ddd, $J = 0.0, 5.7, 10.1$ Hz, 2-H), 3.80 (1H, dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 6- H_a), 3.88 (1H, dd, $J = 0.0, 7.0$ Hz, 6- H_b), 4.45 (1H, s ancho, 5-H), 4.56 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, OBn), 4.60 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, OBn), 5.42 (1H, d, $J = 0.0$ Hz, 1-H), 7.26–7.35 (5H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_C 22.8 (CH_2 , C-3), 27.8 (CH_2 , C-4), 68.3 (CH_2 , C-6), 70.5 (CH_2 , OBn), 72.9 (CH, C-5), 75.7 (CH, C-2), 100.9 (CH, C-1), 127.6 ($3 \times \text{CH}$, Ar), 128.3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 138.3 (C, Ar); **EM** 20 (M^+ , <1), 129 ($M^+ - C_7H_7$, 5), 91 (100); **EMAR** 220.119350 ($C_{13}H_{16}O_3$, 220.109945), 129 ($C_6H_9O_3$, 129.055169). **Análisis** Calculado para $C_{13}H_{16}O_3$: C, 70.88; H, 7.32. Encontrado: C, 70.93; H, 7.16.

C-alilación de 1,6-anhidro-2-*O*-bencil-3,4-didesoxi- α -D-treo-hexopiranososa (**42**)



A una disolución del bencil-derivado **42** (433 mg, 1.97 mmoles) en CH_3CN seco (6 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan gota a gota, ATMS (1.6 ml, 10.1 mmoles) y el complejo $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.65 ml, 5.13 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con



AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El producto se purifica en columna de gel de sílice a presión (*n*-hexano-AcOEt, 7:3), obteniéndose una mezcla prácticamente inseparable de los dos epímeros **43a** (isómero \hat{a}) y **43b** (isómero \hat{a}) (477.3 mg, 1.82 mmoles, 93%), en una proporción \hat{a}/\hat{a} (4:1)¹⁸² según RMN ¹H, y como un aceite incoloro.

2,6-Anhidro-5-O-bencil-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-non-8-enitol (43a)

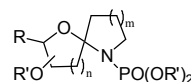
RMN ¹H δ_H 1.41 (1H, m, 3-H_a), 1.61–1.68 (1H, m, 3-H_b), 1.71–1.83 (2H, m, 4-H₂), 2.08 (2H, s ancho, OH), 2.27 (1H, m, 7-H_a), 2.35 (1H, m, 7-H_b), 3.22 (1H, ddd, $J = 0.0, 3.7, 8.8$ Hz, 5-H), 3.41 (1H, dd, $J = 0.0, 10.5$ Hz, 1-H_a), 3.61 (1H, dd, $J = 8.1, 11.1$ Hz, 1-H_b), 3.71 (1H, m, 2-H), 3.79 (1H, ddd, $J = 4.4, 4.4, 8.6$ Hz, 6-H), 4.46 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, OBn), 4.48 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, OBn), 5.00 (1H, dd, $J = 0.0, 10.2$ Hz, 9-H_a), 5.03 (1H, dd, $J = 1.3, 17.6$ Hz, 9-H_b), 5.73 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.2, 17.2$ Hz, 8-H), 7.18–7.27 (5H, m, Ar); **RMN ¹³C** δ_C 22.3 (CH₂, C-3), 23.2 (CH₂, C-4), 35.0 (CH₂, C-7), 64.1 (CH₂, C-1), 70.4 (CH₂, OBn), 70.7 (CH, C-2), 74.0 (CH, C-5), 74.3 (CH, C-6), 117.1 (CH₂, C-9), 127.5–128.3 (5 \times CH, Ar), 134.5 (CH, C-8), 138.4 (C, Ar).

2,6-Anhidro-5-O-bencil-3,4,7,8,9-pentadesoxi-L-xilo-non-8-enitol (43b)¹⁸³

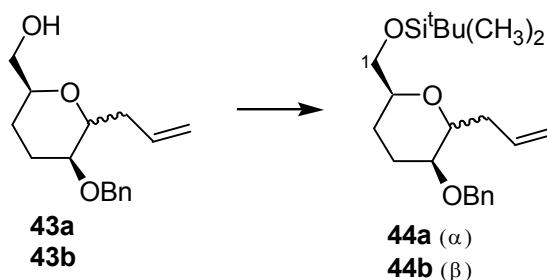
RMN ¹H δ_H 1.31 (1H, m, 3-H_a), 1.62–1.70 (2H, m, 3-H_b, 4-H_a), 1.83 (1H, m, 4-H_b), 1.89 (2H, s ancho, OH), 2.28 (1H, m, 7-H_a), 2.51 (1H, m, 7-H_b), 3.45 (2H, s ancho, 1-H₂), 3.55 (1H, ddd, $J = 4.7, 4.7, 9.8$ Hz, 5-H), 3.66 (1H, m, 2-H), 3.97 (1H, ddd, $J = 4.8, 4.8, 10.1$ Hz, 6-H), 4.44 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 4.51 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 5.02 (1H, dd, $J = 1.01, 10.2$ Hz, 9-H_a), 5.07 (1H, dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 9-H_b), 5.78 (1H, dddd, $J = 7.0, 7.0, 10.2, 17.2$ Hz, 8-H), 7.19–7.29 (5H, m, Ar); **RMN ¹³C** δ_C 23.7 (CH₂, C-4), 25.1 (CH₂, C-3), 30.0 (CH₂, C-7), 64.7 (CH₂, C-1), 69.3 (CH, C-5), 70.6 (CH₂, OBn), 73.6 (CH, C-6), 74.5 (CH, C-2), 116.8 (CH₂, C-9), 127.4–128.3 (5 \times CH, Ar), 135.2 (CH, C-8), 138.9 (C, Ar).

¹⁸² Esta mezcla se enriqueció en el isómero \hat{a} tras sucesivas cromatografías.

¹⁸³ Con el fin de evitar una numeración diferente respecto al isómero \hat{a} , no se ha nombrado el producto siguiendo las reglas de la I.U.P.A.C. (*Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 1919–2008). El nombre correcto es: 4,8-Anhidro-5-O-bencil-1,2,3,6,7-pentadesoxi-D-xilo-non-1-enitol.

**Datos de la mezcla de alilos 43a/43b (4:1):**

IR $\nu_{\text{máx}}$. 3592 (OH), 3478, 3031, 2942, 2872, 1454, 1101 cm^{-1} ; **EM** 231 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 6), 221 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 2), 91 (100); **EMAR** 231.137928 ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2$, 231.138505), 221.118664 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$, 221.117770). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 73.25; H, 8.45. Encontrado: C, 73.56; H, 8.47.

Sililación de 2,6-anhidro-5-O-bencil-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-non-8-enitol (43a/43b)

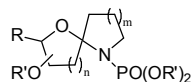
Se adicionó a una disolución de la mezcla de los alilos **43a/43b** (9:1) (482 mg, 1.84 mmol) en DMF seca (12 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno, imidazol (226 mg, 3.32 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsilano (644 mg, 4.27 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.¹⁸⁴ Se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice a presión (*n*-hexano-AcOEt, 97:3) obteniéndose el sililéter- α **44a** (577 mg, 1.53 mmol, 83%) y el sililéter- β **44b** (41 mg, 0.109 mmol, 6%), ambos como aceites incoloros.

2,6-Anhidro-5-O-bencil-1-O-[*terc*-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-non-8-enitol (44a)

$[\alpha]_{\text{D}} +21.5$ (*c*, 1.43); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3067, 3031, 2952, 2857, 1462, 1256, 1098 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.05 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 0.89 (9H, s, ^tBu), 1.34 (1H, m, 3- H_a), 1.71 (1H,

¹⁸⁴ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

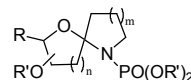


m, 4-H_a), 1.85–1.92 (2H, m, 3-H_b, 4-H_b), 2.32 (1H, m, 7-H_a), 2.58 (1H, m, 7-H_b), 3.49 (1H, dd, $J = 7.9, 11.5$ Hz, 1-H_a), 3.59–3.66 (3H, m, 5-H, 2-H, 1-H_b), 4.02 (1H, ddd, $J = 4.8, 4.8, 10.1$ Hz, 6-H), 4.51 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OBn), 4.57 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OBn), 5.06 (1H, dddd, $J = 1.1, 1.1, 1.1, 10.2$ Hz, 9-H_a), 5.12 (1H, dddd, $J = 1.6, 1.6, 3.4, 17.0$ Hz, 9-H_b), 5.87 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.2, 17.1$ Hz, 8-H), 7.27–7.34 (5H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_C –5.4 (2 × CH₃), 18.3 (C, ^tBu), 23.8 (CH₂, C-4), 25.8 (3 × CH₃, ^tBu), 26.0 (CH₂, C-3), 30.1 (CH₂, C-7), 65.6 (CH₂, C-1), 69.5 (CH, C-2), 70.6 (CH₂, OBn), 74.0 (CH, C-6), 74.7 (CH, C-5), 116.4 (CH₂, C-9), 127.5 (3 × CH, Ar), 128.3 (2 × CH, Ar), 135.3 (CH₂, C-8), 138.5 (C, Ar); **EM** 335 (M⁺ – CH₂CH=CH₂, 4), 319 (M⁺ – ^tBu, 8), 243 (M⁺ – CH₂OSi^tBu, 2), 91 (100); **EMAR** 335.201103 (C₁₉H₃₁O₃Si, 335.204249), 319.166069 (C₁₈H₂₇O₃Si, 319.172948), 243.141296 (C₁₆H₁₉O₂, 243.138505). **Análisis** Calculado para C₂₂H₃₆O₃Si: C, 70.16; H, 9.63. Encontrado: C, 69.76; H, 9.95.

2,6-Anhidro-5-O-bencil-1-O-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-non-8-enitol (44b)¹⁸⁵

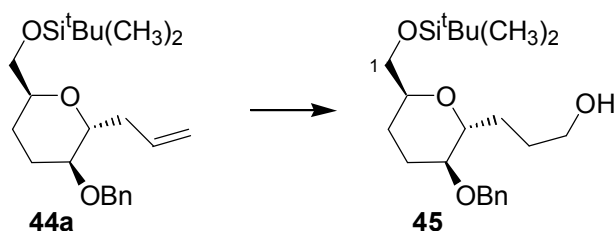
[α]_D +3.1 (*c*, 1.47); **IR** ν_{máx.} 3067, 3030, 2953, 2928, 2856, 1462, 1255, 1124, 1086 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 0.05 (6H, s, CH₃), 0.89 (9H, s, ^tBu), 1.46 (1H, m, 4-H_a), 1.55–1.59 (2H, m, 3-H₂), 2.18 (1H, m, 4-H_b), 2.32 (1H, ddd, $J = 7.1, 7.1, 14.2$ Hz, 7-H_a), 2.43 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 13.8$ Hz, 7-H_b), 3.33 (1H, s ancho, 5-H), 3.37 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.0, 7.0$ Hz, 6-H), 3.44 (1H, m, 2-H), 3.50 (1H, dd, $J = 6.6, 9.8$ Hz, 1-H_a), 3.73 (1H, dd, $J = 5.1, 9.8$ Hz, 1-H_b), 4.41 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OBn), 4.66 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OBn), 4.98 (1H, dd, $J = 1.6, 9.8$ Hz, 9-H_a), 5.03 (1H, dd, $J = 1.6, 17.1$ Hz, 9-H_b), 5.74 (1H, dddd, $J = 7.0, 7.0, 10.1, 17.1$ Hz, 8-H), 7.28–7.37 (5H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_C –5.4 (2 × CH₃), 18.3 (C, ^tBu), 23.8 (CH₂, C-4), 25.8 (3 × CH₃, ^tBu), 26.0 (CH₂, C-3), 30.1 (CH₂, C-7), 65.6 (CH₂, C-1), 69.5 (CH, C-2), 70.6 (CH₂, OBn), 74.0 (CH, C-6), 74.7 (CH, C-5), 116.4 (CH₂, C-9), 127.5 (3 × CH, Ar), 128.3 (2 × CH, Ar), 135.3 (CH₂, C-8), 138.5 (C, Ar); **EM** 377 (M⁺ + 1, <1), 320 (M⁺ + 1 – ^tBu, 18); **EMAR** 377.249573 (C₂₂H₃₇O₃Si, 377.251199),

¹⁸⁵ Con el fin de evitar una numeración diferente respecto al isómero á, no se ha nombrado el producto siguiendo las reglas de la I.U.P.A.C. (*Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 1919–2008). El nombre correcto es: 4,8-Anhidro-5-O-bencil-9-O-[terc-butil(dimetil)silil]-1,2,3,6,7-pentadesoxi-D-xilo-non-1-enitol



320.181198 (C₁₈H₂₈O₃Si, 320.180773). **Análisis** Calculado para C₂₂H₃₆O₃Si: C, 70.16; H, 9.63. Encontrado: C, 70.12; H, 9.96.

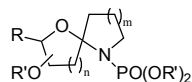
2,6-Anhidro-5-O-bencil-1-O-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8-tetradesoxi-D-arabino-nonitol (45)



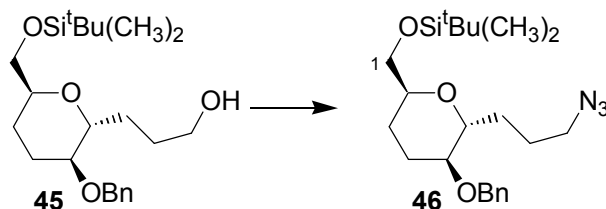
Se disuelve el alil-derivado **44a** (33.4 mg, 0.089 mmol) en THF seco (1 ml) y se adiciona, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, el complejo BH₃·THF (1 M) (1.1 ml, 1.1 mmol) y se agita a temperatura ambiente. Después de 2 h, se adicionan a 0 °C y gota a gota, una disolución 3 M de NaOH (1.9 ml) y H₂O₂ 30% (1.9 ml). Se agita 1 h más, se vierte sobre disolución saturada de cloruro sódico y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El crudo resultante se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) para obtener el alcohol **45** (21.8 mg, 0.055 mmol, 63%) como un aceite incoloro.

[α]_D +33.3 (*c*, 0.27). **IR** ν_{máx.} 3440 (OH), 2930, 2858, 1471, 1256, 1097 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 0.06 (6H, s, 2 × CH₃), 0.89 (9H, s, ¹Bu), 1.55–1.79 (7H, m, 3-H₂, 4-H_a, 7-H₂, 8-H₂), 1.87 (1H, m, 4-H_b), 2.78 (1H, s ancho, OH), 3.20 (1H, m, 5-H), 3.57–3.65 (3H, m, 9-H_a, 1-H₂), 3.70–3.77 (3H, m, 2-H, 6-H, 9-H_b), 4.49 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OBn), 4.58 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, OBn), 7.24–7.33 (5H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_C – 5.5 (2 × CH₃), 18.2 (C, ¹Bu), 23.2 (CH₂, C-3), 23.6 (CH₂, C-4), 25.9 (3 × CH₃, ¹Bu), 27.1 (CH₂, C-8), 29.2 (CH₂, C-7), 62.3 (CH₂, C-9), 64.4 (CH₂, C-1), 70.3 (CH₂, OBn), 71.1 (CH, C-2), 74.9 (CH, C-6), 75.6 (CH, C-5), 127.5 (CH, Ar), 127.6 (2 × CH, Ar), 128.3 (2 × CH, Ar), 138.5 (C, Ar); **EM** 395 (M⁺ + 1, <1), 337 (M⁺ – ¹Bu, 2), 91 (100); **EMAR** 395.260399 (C₂₂H₃₉O₄Si, 395.261764), 337.182770 (C₁₈H₂₉O₄Si, 337.183513). **Análisis** Calculado para C₂₂H₃₈O₄Si: C, 66.96; H, 9.71. Encontrado: C, 66.84; H, 9.57.

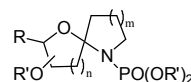


2,6-Anhidro-9-azido-5-*O*-bencil-1-*O*-[*tert*-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-*D*-arabino-nonitol (46**)**

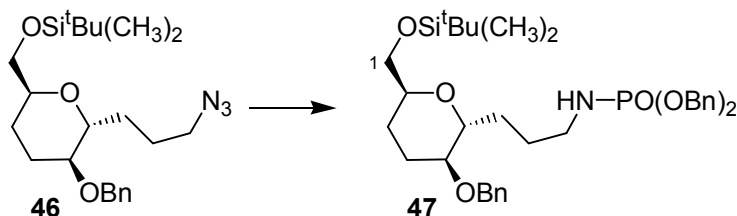


A una disolución del alcohol **45** (413 mg, 1.05 mmoles) en tolueno seco (5.5 ml) se adicionaron bajo atmósfera de nitrógeno, el complejo $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$ (312 mg, 1.02 mmoles), Ph_3P (690 mg, 2.6 mmoles) y gota a gota DIAD (520 μl , 2.6 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió directamente en una columna flash (*n*-hexano-AcOEt, 95:5) obteniéndose la azida **46** (329 mg, 0.78 mmoles, 75%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +30.1$ (*c*, 0.10). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2930, 2858, 2096 (N_3), 1256, 1095 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.07 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 0.90 (9H, s, ^tBu), 1.57–1.68 (5H, m, 7- H_2 , 8- H_a , 3- H_2), 1.70–1.81 (2H, m, 4- H_a , 8- H_b), 1.89 (1H, m, 4- H_b), 3.19 (1H, ddd, $J = 4.8, 4.8, 4.8$ Hz, 5-H), 3.31 (2H, t, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 9- H_2), 3.60 (1H, m, 1- H_a), 3.67–3.74 (3H, m, 1- H_b , 2-H, 6-H), 4.51 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, OBn), 4.60 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, OBn), 7.26–7.35 (5H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} -5.4 ($2 \times \text{CH}_3$), 18.2 (C, ^tBu), 23.3 (CH_2 , C-3), 23.6 (CH_2 , C-4), 25.1 (CH_2 , C-8), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$, ^tBu), 27.7 (CH_2 , C-7), 51.3 (CH_2 , C-9), 64.3 (CH_2 , C-1), 70.3 (CH_2 , OBn), 71.1 (CH, C-2), 74.1 (CH, C-6), 75.5 (CH, C-5), 127.5 (CH, Ar), 127.6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 138.5 (C, Ar); **EM** 362 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 2), 258 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu} - \text{N}_2$, 4), 226 (4), 91 (100); **EMAR** 362.191223 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 362.189995). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$: C, 62.96; H, 8.89; N, 10.02. Encontrado: C, 63.07; H, 9.23; N, 9.92.



2,6-Anhidro-5-*O*-bencil-9-{[bis(benciloxi)fosforil]amino}-1-*O*-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-*D*-arabino-nonitol (47)



Se disuelve la azida **46** (39.4 mg, 0.09 mmol) en benceno seco (3 ml), se adicionan bajo atmósfera de nitrógeno, Bu_3SnH (126 μl , 0.468 mmol) y AIBN (2 mg) y se calienta a reflujo durante 1.5 h. Luego, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el crudo resultante se utiliza en la siguiente reacción sin cromatografiar.

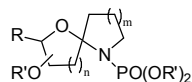
A una disolución de la amina (teóricamente 0.09 mmol) en CHCl_3 seco (0.8 ml) se añadió lentamente, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (155 μl , 1.11 mmoles) y una disolución de $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$ 0.088 M recién preparada (5 ml, 0.440 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente.¹⁸⁶ Después de 9 h, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y con disolución saturada de cloruro sódico. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose el fosforamidato **47** (58.3 mg, 0.09 mmol, 95%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +14.2$ (*c*, 0.39). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3220 (NH), 2929, 2857, 1455, 1252, 1082 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (CDCl_3)¹⁸⁷ δ_{H} 0.04 (6H, s, 2 \times CH3), 0.87 (9H, s, ^tBu), 1.26–1.82 (8H, m), 2.66 (1H, s, NH), 2.88–2.90 (2H, m, 9- H_2), 3.12 (1H, m, 5-H), 3.47 (1H, m, 2-H), 3.54–3.70 (3H, m, 1- H_2 , 6-H), 4.34 (1H, d, J = 12.3 Hz, OBn, confórmero A),

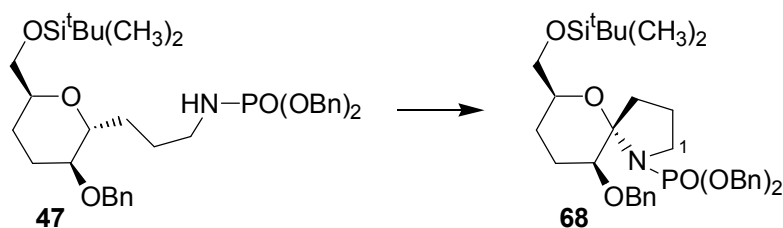
¹⁸⁶ Véase página 200.

¹⁸⁷ Se trata presumiblemente de una mezcla de confórmeros especialmente acusada en las señales de los hidrógenos bencilicos.



4.46 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OBn, confórmero A), 4.56 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OBn, confórmero B), 4.63 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OBn, confórmero B), 5.00–5.06 (4H, m, $2 \times$ OBn), 7.24–7.36 (15H, m, Ar); **RMN** ^{13}C (CDCl_3)¹⁸⁷ δ_{C} -5.29 ($2 \times$ CH₃), 18.2 (C, ^tBu(CH₃)₂Si), 23.6 ($2 \times$ CH₂), 25.7 ($3 \times$ CH₃, ^tBu), 27.5 ($2 \times$ CH₂), 41.2 (CH₂, C-9), 64.3 (CH₂, C-1), 67.8 ($2 \times$ CH₂, $2 \times$ OBn), 70.3 (CH₂, OBn), 71.0 (CH, C-6, confórmero B), 72.1 (CH, C-6, confórmero A), 74.3 (CH, C-5, confórmero B), 75.4 (CH, C-5, confórmero A), 78.5 (CH, C-2, confórmero B), 79.2 (CH, C-2, confórmero A), 128.5–127.5 ($15 \times$ CH, Ar), 136.5 ($2 \times$ C, Ar), 138.5 (C, Ar); **EM** 654 ($M^+ + 1$, <1), 638 ($M^+ - \text{CH}_3$, <1), 596 ($M^+ - ^t\text{Bu}$, 17); **EMAR** 654.337097 ($\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{NO}_6\text{PSi}$, 654.337981), 638.310913 ($\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_6\text{PSi}$, 638.306681), 596.269577 ($\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{PSi}$, 596.259730). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{PSi}$: C, 66.13; H, 8.02; N, 2.14. Encontrado: C, 66.13; H, 8.04; N, 2.12.

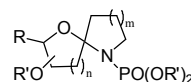
AIH de 2,6-anhidro-5-O-bencil-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1-O-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-nonitol (47)



• **MÉTODO A: con DIB**

Se disolvió el fosforamidato **47** (16.2 mg, 0.025 mmol) en CH_3CN seco (2 ml) y se adicionaron DIB (20.5 mg, 0.064 mmol) y I_2 (9.7 mg, 0.038 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno de 80 W. Se vertió sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo obtenido se cromatografió en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el producto espirocompuesto **68** (7.6 mg, 0.012 mmol, 47%) como un aceite incoloro.



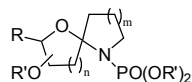
(4S)-1,4:4,8-Dianhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-9-O-[terc-butil(dimetil)silil]-1,2,3,6,7-pentadesoxi-D-treo-non-4-ulosa (68)

$[\alpha]_D +13.5$ (*c*, 1.0). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2929, 2857, 1254, 1101, 1006 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.01 (6H, m, $2 \times \text{CH}_3$), 0.87 (9H, m, $3 \times \text{CH}_3$), 1.65–1.86 (4H, m, 6-H_a, 7-H₂, 2-H_a), 1.86–1.95 (2H, m, 2-H_b, 3-H_a), 2.21–2.33 (2H, m, 3-H_b, 6-H_b), 3.23 (1H, m, 1-H_a), 3.35 (1H, m, 1-H_b), 3.54 (1H, dd, $J = 5.9, 10.0$ Hz, 9-H_a), 3.64 (1H, dd, $J = 4.8, 10.4$ Hz, 9-H_b), 4.23 (1H, m, 8-H), 4.65 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, OBn), 4.67 (1H, dd, $J = 5.2, 9.4$ Hz, 5-H), 4.73 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, OBn), 4.98 (1H, dd, $J_p = 6.9$ Hz, $J = 11.8$ Hz, OBn), 5.03 (1H, dd, $J_p = 6.2$ Hz, $J = 11.8$ Hz, OBn), 5.13 (2H, d, $J_p = 6.9$ Hz, OBn), 7.26–7.45 (15H, m, Ar). El experimento de **NOESY** no mostró correlaciones espaciales entre 5-H y alguno de los hidrógenos en el carbono C-3; **RMN** ^{13}C δ_{C} -5.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 18.2 (C, ^tBu), 23.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 23.6 (CH_2), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$, ^tBu), 35.0 (CH_2 , C-3), 48.2 (CH_2 , C-1), 65.9 (CH_2 , C-9), 67.2 ($2 \times \text{CH}_2$, OBn), 71.2 (CH, C-8), 71.7 (CH_2 , OBn), 75.1 (CH, C-5), 98.0 (C, C-4), 127.2–128.3 ($15 \times \text{CH}$, Ar), 136.5 (C, Ar), 136.9 (C, Ar), 139.0 (C, Ar); **EM** 594 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 6), 560 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 3), 91 (100); **EMAR** 594.246140 ($\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{PSi}$, 594.244080), 560.251831 ($\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{PSi}$, 560.259730). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{NO}_6\text{PSi}$: C, 66.33; H, 7.73; N, 2.15. Encontrado: C, 66.00; H, 8.12; N, 2.17.

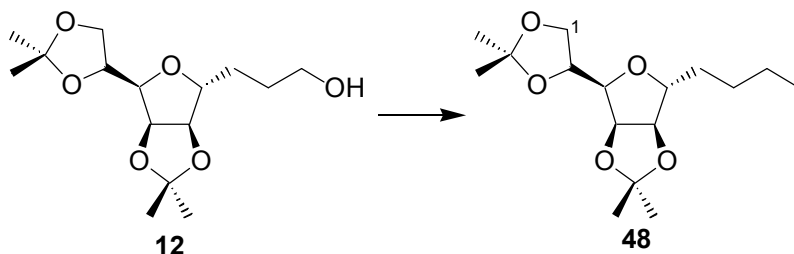
• **MÉTODO B: con PhIO**

A una disolución del fosforamidato **47** (15.4 mg, 0.02 mmol) en acetonitrilo seco (1.9 ml) se adicionaron PhIO (13 mg, 0.059 mmol) y I_2 (10 mg, 0.039 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno de 80 W. Se vertió sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo obtenido se cromatografió en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el mismo producto de ciclación **68** (5.3 mg, 0.01 mmol, 35%) tal y como se comprobó por RMN ^1H .



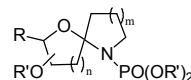
3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-9-yodo-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-nonitol (48**)**



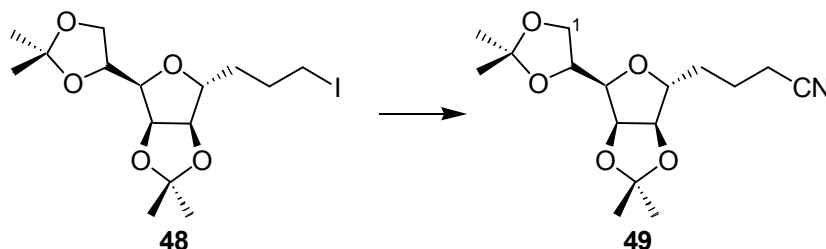
A una disolución del alcohol **12** (35.3 mg, 0.117 mmoles) en benceno seco (1.2 ml) se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno, imidazol (26 mg, 0.382 mmoles), Ph₃P (61 mg, 0.232 mmoles) y I₂ (59.5 mg, 0.234 mmoles) y se agita a reflujo. Al cabo de 30 minutos se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añade *n*-hexano (1.3 ml), se filtra a través de celita y se concentra a vacío.

El residuo se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) obteniéndose el producto yodado **48** (36 mg, 0.087 mmoles, 75%) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D -2.4$ (*c*, 0.55). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2989, 2936, 2872, 1380, 1210, 1070 cm^{-1} ; **RMN** ¹H δ_H 1.33 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.49–1.60 (2H, m, 7-H₂), 1.82–1.98 (2H, m, 8-H₂), 3.23 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, 9-H₂), 3.74 (1H, dd, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 3-H), 4.03 (1H, dd, *J* = 4.1, 8.6 Hz, 1-H_a), 4.05 (1H, ddd, *J* = 0.0, 5.3, 9.9 Hz, 6-H), 4.09 (1H, dd, *J* = 6.1, 8.6 Hz, 1-H_b), 4.39 (1H, ddd, *J* = 5.5, 6.5, 6.5 Hz, 2-H), 4.50 (1H, dd, *J* = 0.0, 5.6 Hz, 5-H), 4.77 (1H, dd, *J* = 3.8, 5.8 Hz, 4-H); **RMN** ¹³C δ_C 6.4 (CH₂, C-9), 24.5 (CH₃), 25.1 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 29.6 (CH₂, C-8), 30.9 (CH₂, C-7), 66.8 (CH₂, C-1), 73.3 (CH, C-2), 80.0 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 83.2 (CH, C-6), 85.2 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.5 (C); **EM** 397 (M⁺ – CH₃, 89), 339 (M⁺ – CH₃ – CH₃COCH₃, 3); **EMAR** 397.050064 (C₁₄H₂₂IO₅, 397.051201), 339.008240 (C₁₁H₁₆IO₄, 339.009336). **Análisis** Calculado para C₁₅H₂₅IO₅: C, 43.70; H, 6.11. Encontrado: C, 44.06; H, 5.72.



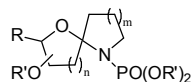
3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-deconitrilo (**49**)



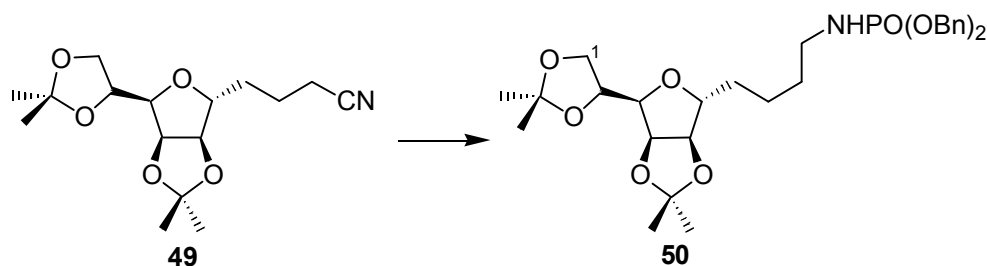
A una disolución del producto yodado **48** (304 mg, 0.74 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, cianuro sódico (94 mg, 1.92 mmoles) y se agitó durante 14 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío, eliminando el exceso de DMSO por concentración a alto vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose el ciano-derivado **49** (228 mg, 0.73 mmoles, 99%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -8.9$ (*c*, 0.25). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2989, 2937, 2873, 2247 (CN), 1380, 1210, 1070 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.31 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.47 (3H, s, CH_3), 1.49–1.63 (2H, m, 7- H_2), 1.68–1.81 (2H, m, 8- H_2), 2.40 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, 9- H_2), 3.73 (1H, dd, $J = 3.6, 7.4$ Hz, 3-H), 4.00 (1H, dd, $J = 4.8, 8.6$ Hz, 1- H_a), 4.03 (1H, ddd, $J = 0.0, 5.0, 10.2$ Hz, 6-H), 4.08 (1H, dd, $J = 6.2, 8.6$ Hz, 1- H_b), 4.37 (1H, ddd, $J = 4.7, 6.2, 7.4$ Hz, 2-H), 4.48 (1H, dd, $J = 0.0, 6.2$, 5-H), 4.75 (1H, dd, $J = 3.8, 6.2$ Hz, 4-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 16.6 (CH_2 , C-9), 22.0 (CH_2 , C-8), 24.5 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.0 (CH_3), 26.8 (CH_3), 29.0 (CH_2 , C-7), 66.7 (CH_2 , C-1), 73.2 (CH, C-2), 80.0 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 83.3 (CH, C-6), 85.2 (CH, C-5), 109.1 (C), 112.7 (C), 119.2 (C, CN); **EM** 296 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 59), 238 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{COCH}_3$, 5), 101 (100); **EMAR** 296.149857 ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$, 296.149798), 238.106956 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$, 238.107933). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 61.72; H, 8.09; N, 4.50. Encontrado: C, 61.65; H, 8.19; N, 4.60.



3,6-Anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (50)



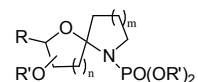
A una disolución del ciano **49** (213 mg, 0.68 mmoles) en éter seco (4 ml) se adicionó, bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, LiAlH_4 (103 mg, 2.72 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, se adicionaron unas gotas de disolución saturada de Na_2SO_4 y se agitó vigorosamente hasta que la mezcla se volvió blanca. Se filtró y concentró obteniendo un residuo (217 mg) que se empleó en la reacción siguiente sin cromatografiar.

A una disolución de la amina (teóricamente 0.68 mmol) en cloroformo seco (2 ml) se añadió lentamente, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (0.45 ml, 3.22 mmoles) y una disolución de $\text{ClPO}(\text{OBn})_2$ 0.11 M recién preparada (11 ml, 1.2 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente.¹⁸⁸ Después de 4 h, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO_3 y una de cloruro sódico. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 4:6), obteniéndose el fosforamidato **50** (228.3 mg, 0.40 mmol, 58% desde el ciano) como un aceite incoloro.

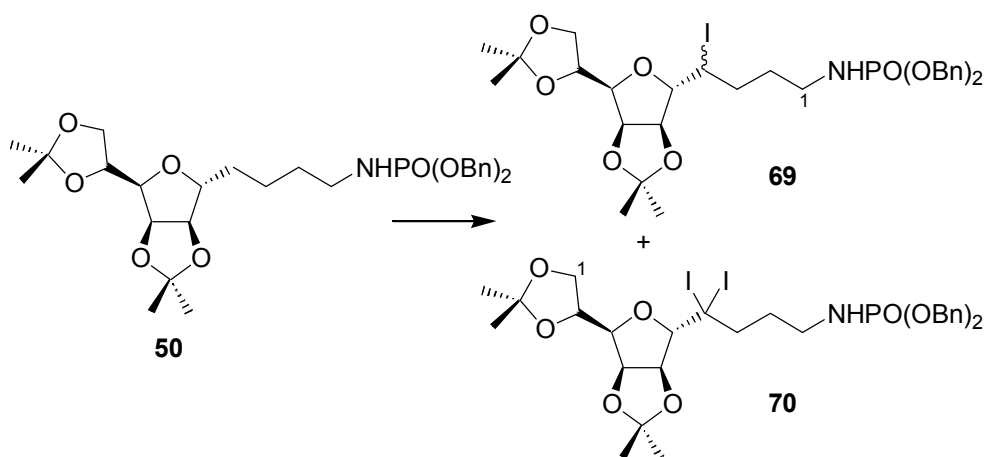
$[\alpha]_D -1.75$ (*c*, 0.286). **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 3219 (NH), 2937, 1455, 1380, 1232 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.25–1.29 (2H, m, 3- H_2), 1.32 (3H, s, CH_3), 1.35–1.40 (2H, m, 4- H_2), 1.37 (3H, s, CH_3), 1.40–1.44 (2H, m, 2- H_2), 1.42 (3H, s, CH_3), 1.49 (3H, s, CH_3), 2.58 (1H, m, NH), 2.84 (2H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 16.6$ Hz, 1- H_2), 3.67 (1H, dd, $J = 3.4, 7.6$ Hz,

¹⁸⁸ Véase página 200.

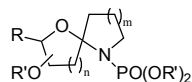


8-H), 3.96 (1H, ddd, $J = 0.0, 5.3, 9.1$ Hz, 5-H), 4.00 (1H, dd, $J = 4.7, 8.5$ Hz, 10-H_a), 4.07 (1H, dd, $J = 6.4, 8.5$ Hz, 10-H_b), 4.37 (1H, ddd, $J = 4.4, 7.0, 7.0$ Hz, 9-H), 4.43 (1H, dd, $J = 0.0, 6.0$ Hz, 6-H), 4.72 (1H, dd, $J = 3.8, 5.9$ Hz, 7-H), 5.04 (4H, d, $J_p = 8.1$ Hz, OBn), 7.31–7.37 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_c 22.6 (CH₂, C-2), 24.5 (CH₃), 25.0 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 30.0 (CH₂, C-3), 31.1 (CH₂, C-4), 41.2 (CH₂, C-1), 66.9 (CH₂, C-10), 67.8 (2 × CH₂, OBn), 73.3 (CH, C-9), 79.9 (CH, C-8), 80.6 (CH, C-7), 83.8 (CH, C-5), 85.1 (CH, C-6), 109.0 (C), 112.5 (C), 127.7 (4 × CH, Ar), 128.2 (2 × CH, Ar), 128.4 (4 × CH, Ar), 136.4 (2 × C, Ar); **EM** 575 (M^+ , <1), 560 ($M^+ - \text{CH}_3$, 7), 91 (100); **EMAR** 575.307480 (C₃₀H₄₂NO₈P, 575.264806), 560.247070 (C₂₉H₃₉NO₈P, 560.241331). **Análisis** Calculado para C₃₀H₄₂NO₈P: C, 62.60; H, 7.35; N, 2.43. Encontrado: C, 62.44; H, 7.33; N, 2.57.

AIH de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-mano-decitol (50)



A una disolución del fosforamidato **50** (204 mg, 0.355 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (27 ml) se adicionó NaHCO₃ (204 mg), DIB (346 mg, 1.075 mmoles) y I₂ (148 mg, 0.582 mmoles). Se calentó a reflujo mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 4.5 h, se vertió sobre disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.



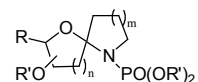
El residuo se cromatógrafió en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) para obtener el producto monoyodado **69** (34.6 mg, 0.049 mmoles, 14%), como una mezcla de isómeros según RMN ¹H, y el diyodado **70** (80.4 mg, 0.097 mmoles, 30%), ambos como aceites incoloros.

5,8-Anhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3,4-tetradesoxi-4-yodo-6,7:9,10-di-O-isopropiliden-D-eritro-L-altro-decitol (69)

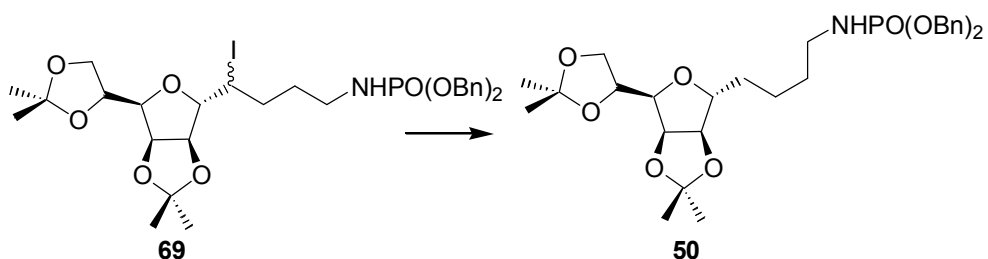
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3216 (NH), 2936, 1745, 1252 cm^{-1} ; **RMN** ¹H δ_{H} Mezcla compleja de isómeros; **RMN** ¹³C δ_{C} Mezcla compleja de isómeros. Se observan dos CH altos a 35.3 y 34.0 ppm correspondientes probablemente a los hidrógenos geminales al I₂; **EM** 686 ($M^+ - \text{CH}_3$, <1), 474 ($M^+ - \text{I}$, <1), 426 ($M^+ - \text{HNPO}(\text{OBn})_2$, <1), 91 (100); **EMAR** 686.138275 ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{INO}_8\text{P}$, 686.137983), 426.091415 ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{IO}_5$, 426.090326). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{INO}_8\text{P}$: C, 51.36; H, 5.89; N, 2.00. Encontrado: C, 51.25; H, 5.88; N, 1.89.

3,6-Anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-7,7-diyodo-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (70)

$[\alpha]_{\text{D}} -2.6$ (*c*, 0.154). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3209 (NH), 2989, 1381, 1257, 1069 cm^{-1} ; **RMN** ¹H δ_{H} 1.36 (3H, s, CH₃), 1.41 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.53 (3H, s, CH₃), 1.81 (2H, dq, $J = 7.3, 7.3, 7.3, 7.3$ Hz, 9-H₂), 2.07 (1H, m, 8-H_a), 2.36 (1H, m, 8-H_b), 2.79 (1H, m, NH), 2.96 (2H, dq, $J = 6.8, 6.8, 6.8, 10.2$ Hz, 10-H₂), 3.82 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, 6-H), 3.99 (1H, dd, $J = 4.9, 8.7$ Hz, 1-H_a), 4.05 (1H, dd, $J = 6.1, 8.7$ Hz, 1-H_b), 4.35 (1H, ddd, $J = 5.1, 6.3, 6.3$ Hz, 2-H), 4.77 (1H, dd, $J = 4.2, 7.6$ Hz, 3-H), 4.87 (1H, dd, $J = 2.5, 5.9$ Hz, 5-H), 4.94 (1H, dd, $J = 3.8, 5.9$ Hz, 4-H), 5.05 (4H, d, $J_{\text{p}} = 7.6$ Hz, 2 × OBn), 7.31–7.38 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_{C} 23.2 (C, Cl₂), 24.9 (CH₃), 25.2 (CH₃), 26.5 (CH₃), 26.8 (CH₃), 33.8 (CH₂, C-9), 40.0 (CH₂, C-10), 48.1 (CH₂, C-8), 66.6 (CH₂, C-1), 68.0 (2 × CH₂, OBn), 73.7 (CH, C-2), 81.0 (CH, C-4), 84.1 (CH, C-3), 88.7 (CH, C-5), 95.0 (CH, C-6), 109.2 (C), 113.4 (C), 127.7 (4 × CH, Ar), 128.3 (2 × CH, Ar), 128.5 (4 × CH, Ar), 136.3 (2 × C, Ar); **EM** 812 ($M^+ - \text{CH}_3$, 1), 573 ($M^+ - \text{I}_2$, <1), 91 (100); **EMAR** 812.030762 ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{I}_2\text{NO}_8\text{P}$, 812.034635), 573.254639 ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_8\text{P}$, 573.249156). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{I}_2\text{NO}_8\text{P}$: C, 43.55; H, 4.87; N, 1.69. Encontrado: C, 43.59; H, 4.65; N, 1.81.



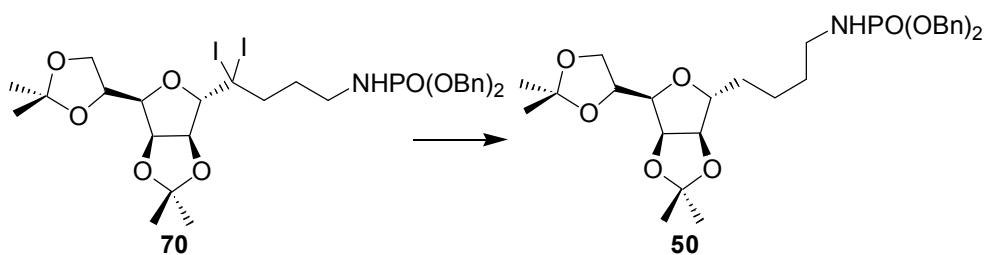
Reducción de 5,8-anhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3,4-tetradesoxi-4-yodo-6,7:9,10-di-*O*-isopropiliden-D-eritro-L-altro-decitol (69)



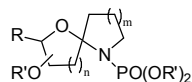
A una disolución del producto monoyodado **69** (6.6 mg, 0.009 mmoles) en benceno seco (1 ml) se añadió bajo atmósfera de nitrógeno Bu_3SnH (12 μl , 0.045 mmoles) y AIBN (1 mg, 0.006 mmoles) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se vertió sobre agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

El residuo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 1:1) obteniéndose el fosforamidato **50** (4.5 mg, 0.008 mmoles, 83%).

Reducción de 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-7,7-diiodo-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (70)

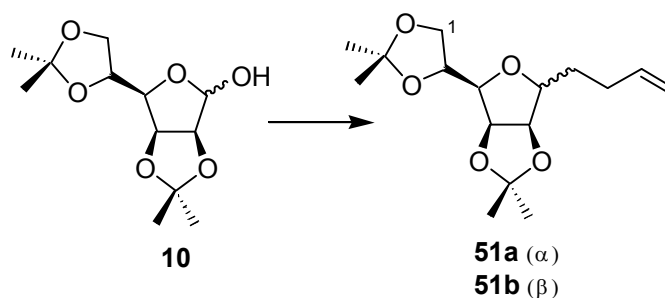


A una disolución del producto diyodado **70** (5 mg, 0.006 mmoles) en benceno seco (1 ml) se añadió bajo atmósfera de nitrógeno Bu_3SnH (0.024 ml, 0.09



mmoles) y AIBN (1 mg, 0.006 mmoles) y se calentó a reflujo durante 40 minutos. Tras extraer, secar y concentrar de la forma usual, el residuo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 1:1) obteniéndose el fosforamidato **50** (3.0 mg, 0.005 mmoles, 86%).

C-Alquenilación de 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-manofuranosa (**10**)



- **Preparación de bromuro de 3-butenilmagnesio:**¹⁸⁹

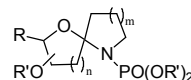
A una suspensión de magnesio Ventron (1.26 g, 52 mmoles) en éter seco (18.9 ml) se añadió un cristal de I₂ para acelerar la formación del reactivo y, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de bromuro de 3-butenilo (4.77 ml, 47 mmoles) en éter seco (23.8 ml). La adición se efectuó de manera que se mantuviera un reflujo suave, aunque al principio fue necesario calentar un poco para iniciarlo. Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió y se decantó.

- **Reacción:**¹⁹⁰

A una disolución de 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-*D*-manofuranosa **10** (1 g, 3.85 mmoles) en THF seco (18 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, CCl₄ (2.7 ml, 28 mmoles) y Ph₃P (2.52 g, 9.6 mmoles) y se calentó a reflujo durante 4.5 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de celita y se concentró a vacío, obteniéndose el cloro-derivado que no se cromatografió. A continuación, el residuo obtenido (3.2 g) se disolvió en éter seco (40 ml) y a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó una disolución de bromuro de 3-butenilmagnesio en éter

¹⁸⁹ Dreger, E. E. *Organic Syntheses Collective*; Vol. 1, Ed. Wiley & Sons, 306.

¹⁹⁰ François, P.; Perilleux, D.; Kempener, Y.; Sonveaux, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6347–6350.



recién preparada (49 ml, 53.9 mmoles), agitándose a temperatura ambiente durante 28 h. Se vertió sobre disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

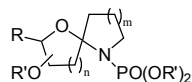
El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 93:7), obteniéndose una mezcla de isómeros **51ab** (825 mg, 2.77 mmoles, 72%) en una proporción, según RMN ^1H , **51a** α /**51b** β (2.2:1) y cuya separación no fue completa.

3,6-Anhidro-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-dec-9-enitol (51a)

IR (CHCl_3) $\hat{\nu}_{\text{máx}}$. 3080 ($=\text{CH}_2$), 1640 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} ; **RMN** ^1H (200 MHz) δ_{H} 1.34 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.46 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.40–1.65 (2H, m, 7- H_2), 2.06–2.20 (2H, m, 8- H_2), 3.72 (1H, dd, $J = 3.7, 7.6$ Hz, 3-H), 4.04 (1H, dd, $J = 4.7, 8.7$ Hz, 1- H_a), 4.07 (1H, señal solapada con 1- H_2 , 6-H), 4.11 (1H, dd, $J = 6.1, 8.7$ Hz, 1- H_b), 4.40 (1H, ddd, $J = 4.8, 6.0, 7.6$ Hz, 2-H), 4.51 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, 5-H), 4.77 (1H, dd, $J = 3.7, 6.1$ Hz, 4-H), 5.00 (1H, dddd, $J = 1.6, 1.6, 1.6, 10.2$ Hz, 10- H_{cis}), 5.05 (1H, dddd, $J = 1.7, 1.7, 1.7, 17.0$ Hz, 10- H_{trans}), 5.82 (1H, dddd, $J = 6.5, 6.5, 10.2, 16.9$ Hz, 9-H); **RMN** ^{13}C (50.4 MHz) δ_{C} 24.6 (CH_3), 25.3 (CH_3), 26.1 (CH_3), 27.0 (CH_3), 29.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 67.0 (CH_2 , C-1), 73.4 (CH, C-2), 79.9 (CH, C-3), 80.7 (CH, C-4), 83.6 (CH, C-6), 85.3 (CH, C-5), 109.1 (C), 112.5 (C), 115.3 (CH_2 , C-10), 137.4 (CH, C-9); **EM** 299 ($\text{M}^+ + 1, 16$), 283 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3, 100$); **EMAR** 298.1782 ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$, 298.1780), 283.1582 ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5$, 283.1545).

3,6-Anhidro-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-L-glicero-D-mano-dec-9-enitol (51b)

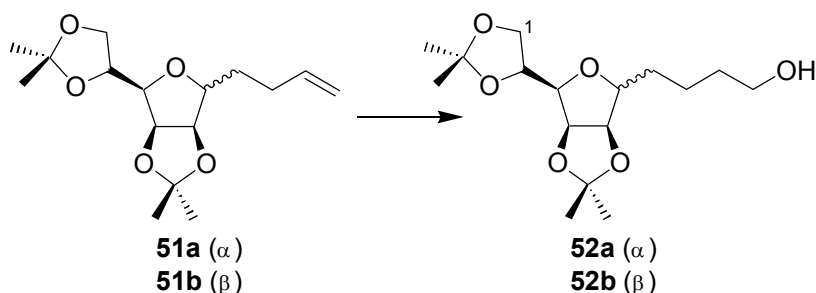
IR (CHCl_3) $\hat{\nu}_{\text{máx}}$. 3079 ($=\text{CH}_2$), 1640 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} ; **RMN** ^1H (200 MHz) δ_{H} 1.33 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.47 (3H, s, CH_3), 1.70–1.86 (2H, m, 7- H_2), 2.13–2.24 (2H, m, 8- H_2), 3.45 (1H, dd, $J = 3.6, 7.6$ Hz, 3-H), 3.48 (1H, ddd, $J = 3.6, 6.7, 6.7$ Hz, 6-H), 4.05 (1H, dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz, 1- H_a), 4.10 (1H, dd, $J = 5.8, 8.7$ Hz, 1- H_b), 4.40 (1H, ddd, $J = 5.3, 5.3, 7.6$ Hz, 2-H), 4.60 (1H, d, $J = 3.6, 6.2$ Hz, 5-H), 4.73 (1H, dd, $J = 3.6, 6.2$ Hz, 4-H), 4.98 (1H, dddd, $J = 1.6,$



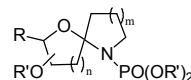
1.6, 1.6, 10.2 Hz, 10-H_{cis}), 5.04 (1H, dddd, $J = 1.7, 1.7, 1.7, 17.1$ Hz, 10-H_{trans}), 5.84 (1H, dddd, $J = 6.6, 6.6, 10.2, 16.9$ Hz, 9-H); **RMN ¹³C (50.4 MHz)** δ_C 24.7 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.9 (CH₃), 27.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 67.0 (CH₂, C-1), 73.2 (CH, C-2), 80.8 (CH, C-3), 81.3 (CH, C-4), 81.5 (CH, C-6), 81.6 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.2 (C), 114.7 (CH₂, C-10), 138.2 (CH, C-9); **EM** 299 ($M^+ + 1, 3$), 283 ($M^+ - CH_3, 100$); **EMAR** 298.1761 (C₁₆H₂₆O₅, 298.1780), 283.1506 (C₁₅H₂₃O₅, 283.1545).

Análisis de la mezcla á/â (2.2:1) Calculado para C₁₆H₂₆O₅: C, 64.41; H 8.78. Encontrado: C, 64.59; H, 8.79.

3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (52a) y 3,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-L-glicero-D-mano-decitol (52b)



A una disolución de los butenil-derivados **51ab** (**a/b** = 1.8:1) (99.3 mg, 0.33 mmoles) en THF seco (3.3 ml) se añadió lentamente, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución 1M de BH₃· THF (3.3 ml, 3.3 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras comprobar por CCF que aún quedaba sustrato de partida, se enfrió a 0 °C, se adicionó más BH₃· THF (2 ml, 2 mmoles) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h más. Se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una disolución 3M de hidróxido sódico (6.8 ml), y luego se añadió gota a gota un exceso de peróxido de hidrógeno al 30% (6.8 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió sobre disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.



El residuo se purificó en cromatografía (*n*-hexano-AcOEt, 8:2), obteniéndose una mezcla de isómeros **52a** (isómero á) y **52b** (isómero â) (93 mg, 0.29 mmoles, 88%) en una proporción á/â (1.6:1) según RMN ^1H , cuya separación no fue completa.

3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (52a**)**

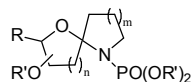
IR (CHCl_3) $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$. 3620 (OH libre), 3488 (OH asociado) cm^{-1} ; **RMN ^1H (200 MHz)** δ_{H} 1.34 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.41–1.69 (7H, m), 1.46 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 3.66 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, 10- H_2), 3.73 (1H, dd, $J = 3.7, 7.7$ Hz, 3-H), 4.04 (1H, dd, $J = 4.6, 8.7$ Hz, 2-H), 4.06 (1H, señal solapada con 1- H_a , 6-H), 4.11 (1H, dd, $J = 6.1, 8.7$ Hz, 1- H_b), 4.40 (1H, ddd, $J = 4.6, 6.0, 7.7$ Hz, 2-H), 4.51 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, 5-H), 4.77 (1H, dd, $J = 3.7, 6.1$ Hz, 4-H); **RMN ^{13}C (50.4 MHz)** δ_{C} 22.0 (CH_2), 24.6 (CH_3), 25.1 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.9 (CH_3), 30.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 62.7 (CH_2 , C-10), 67.0 (CH_2 , C-1), 73.5 (CH, C-2), 80.0 (CH, C-3), 80.7 (CH, C-4), 84.1 (CH, C-6), 85.3 (CH, C-5), 109.1 (C), 112.6 (C); **EM** 317 ($\text{M}^+ + 1, 8$), 301 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3, 100$), 259 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{COCH}_3, 81$); **EMAR** 301.1647 ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_6, 301.1651$), 283.1506 ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5, 283.1545$), 259.1582 ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_5, 259.1545$).

3,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-L-glicero-D-mano-decitol (52b**)¹⁹¹**

IR (CHCl_3) $\tilde{\nu}_{\text{máx}}$. 3620 (OH libre), 3496 (OH asociado) cm^{-1} . **^1H NMR ($\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}$)** δ_{H} 1.26–1.79 (7H, m), 1.34 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.48 (3H, s, CH_3), 3.47 (1H, dd, $J = 3.6, 7.3$ Hz, 3-H), 3.47 (1H, ddd, $J = 3.6, 6.8, 6.8$ Hz, 6-H), 3.67 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, 10- H_2), 3.73 4.04 (1H, dd, $J = 4.6, 8.7$ Hz, 2-H), 4.06 (1H, señal solapada con 1- H_a , 6-H), 4.05 (1H, dd, $J = 5.1, 8.6$ Hz, 1- H_a), 4.10 (1H, dd, $J = 5.8, 8.6$ Hz, 1- H_b), 4.40 (1H, ddd, $J = 5.2, 5.2, 7.4$ Hz, 2-H), 4.62 (1H, dd, $J = 3.6, 6.2$ Hz, 5-H), 4.74 (1H, dd, $J = 3.6, 6.2$ Hz, 4-H). **^{13}C**

¹⁹¹ Con el fin de evitar una numeración diferente respecto al isómero á, no se ha seguido la regla 2.1.3.2 de I.U.P.A.C. de nomenclatura de carbohidratos (*Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919–2008), que indica que se prefiere enumerar de manera que el producto quede descrito como “D” y no como “L”. El nombre correcto para **52b** sería:

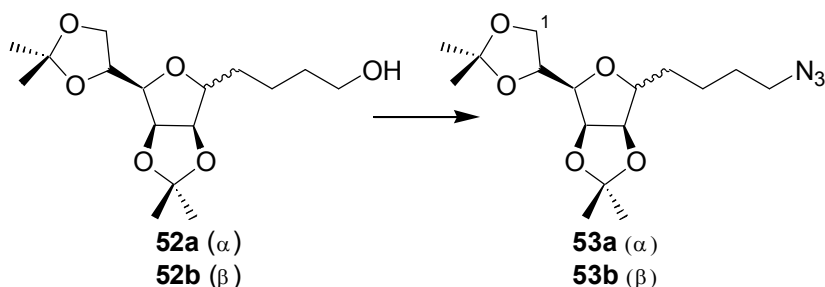
5,8-Anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7:9,10-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-galacto-decitol



NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) δ_C 22.2 (CH₂), 24.7 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.9 (CH₃), 27.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 62.6 (CH₂, C-10), 67.0 (CH₂, C-1), 73.2 (CH, C-2), 80.8 (CH), 81.6 (CH), 82.2 (CH), 109.0 (C), 112.3 (C); **EM** 317 (M⁺ + 1, 8), 301 (M⁺ - CH₃, 100), 259 (M⁺ - CH₂COCH₃, 58).

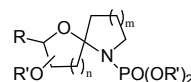
Análisis de la mezcla á/â Calculado para C₁₆H₂₈O₆: C, 60.74; H, 8.92. Encontrado: C, 60.54; H 9.28.

3,6-Anhidro-10-azido-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (53a) y 3,6-anhidro-10-azido-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-L-glicero-D-mano-decitol (53b)



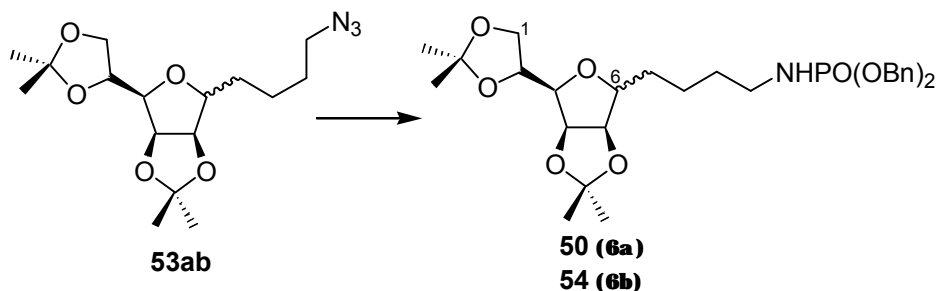
A una disolución de la mezcla de alcoholes **52ab** (57.4 mg, 0.182 mmoles) en tolueno seco (1 ml) se adicionan bajo nitrógeno, el complejo ZnN₆ · 2Py (42.7 mg, 1.14 mmoles), Ph₃P (96 mg, 0.37 mmoles) y DIAD (73 μl, 0.37 mmoles) y se agita a temperatura ambiente. Al cabo de 3 h, se vierte la reacción directamente en una columna flash (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) obteniéndose una mezcla inseparable de isómeros **53ab** (47.8 mg, 0.14 mmoles, 77%) en una proporción á/â (2.2:1) según RMN ¹H, como un aceite incoloro.

IR $\nu_{\text{máx}}$ 2988, 2936, 2097 (N₃), 1380, 1210, 1069 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.27 (3H, s, CH₃β), 1.28 (3H, s, CH₃α), 1.32 (6H, s, CH₃αβ), 1.37–1.47 (6H, m, 7-H₂α, 8-H₂α, 8-H₂β), 1.38 (3H, s, CH₃β), 1.39 (3H, s, CH₃α), 1.40 (3H, s, CH₃β), 1.44 (3H, s, CH₃α), 1.54–1.61 (4H, m, 9-H₂α, 9-H₂β), 1.64–1.69 (2H, m, 7-H₂β) 3.22 (4H, ddd, *J* = 3.7, 6.8, 6.8 Hz, 10-H₂α, 10-H₂β), 3.39–3.42 (2H, m, 3-Hβ, 6-Hβ), 3.66 (1H, dd, *J* = 3.8, 7.6 Hz, 3-Hα), 3.95–4.06 (5H, m, 1-H₂α, 1-H₂β, 6-Hα), 4.31–4.35



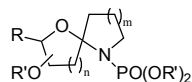
(2H, m, 2-H α , 2-H β), 4.44 (1H, d, J = 6.2 Hz, 5-H α), 4.54 (1H, dd, J = 3.8, 6.2 Hz, 5-H β), 4.68 (1H, dd, J = 3.8, 6.2 Hz, 4-H β), 4.71 (1H, dd, J = 3.8, 5.7 Hz, 4-H α); **RMN** ^{13}C δ_{C} 22.8 (CH $_2\alpha$), 23.3 (CH $_2\beta$), 24.5 (2 \times CH $_3$, CH $_3\alpha$, CH $_3\beta$), 25.0 (CH $_3\alpha$), 25.1 (CH $_3\beta$), 25.6 (CH $_3\beta$), 26.0 (CH $_3\alpha$), 26.8 (2 \times CH $_3$, CH $_3\alpha$, CH $_3\beta$), 27.6 (CH $_2\beta$), 28.3 (CH $_2\alpha$), 28.8 (CH $_2\beta$), 29.9 (CH $_2\alpha$), 51.1 (2 \times CH $_2$, C-10 α , C-10 β), 66.7 (CH $_2$, C-1 β), 66.9 (CH $_2$, C-1 α), 73.0 (CH, C-2 β), 73.3 (CH, C-2 α), 79.9 (CH, C-3 α), 80.6 (2 \times CH, C-4 α , C-4 β), 81.2 (CH, C-5 β), 81.4 (CH, C-3 β), 81.8 (CH, C-6 β), 83.8 (CH, C-6 α), 85.1 (CH, C-5 α), 108.8 (C β), 109.0 (C α), 112.1 (C β), 112.5 (C α); **EM** 326 (M^+ - CH $_3$, 66), 298 (M^+ - CH $_3$ - N $_2$, 2), 101 (100); **EMAR** 326.169373 (C $_{15}$ H $_{24}$ N $_3$ O $_5$, 326.171596), 298.163170 (C $_{15}$ H $_{24}$ NO $_5$, 298.165448). **Análisis** Calculado para C $_{16}$ H $_{27}$ N $_3$ O $_5$: C, 56.29; H, 7.97; N, 12.31. Encontrado: C, 56.26; H, 8.19; N, 12.52.

3,6-Anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-decitol (50) y 3,6-anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-L-glicero-D-mano-decitol (54)



A una disolución de la mezcla de azidas **53ab** (35 mg, 0.103 mmoles) en AcOEt seco (2 ml) se añadió Pd/C 10% (22.7 mg) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 23 h. La suspensión se filtró sobre celita, se concentró a vacío y se guardó bajo nitrógeno.

A una disolución de la amina (teóricamente 0.103 mmol) en CHCl $_3$ seco (0.4 ml) se añadió lentamente, a 0 $^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (76.3 μl , 0.547 mmoles) y una disolución de ClPO(OBn) $_2$ 0.102 M recién preparada (2 ml,



0.204 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente.¹⁹² Después de 4 h, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y con disolución saturada de cloruro sódico. Se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

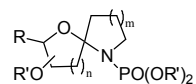
El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose la mezcla de fosforamidatos **50** y **54** (32.2 mg, 0.056 mmol, 55% desde la azida) (**50/54** = 1.4:1) como un aceite incoloro y cuya separación no se pudo realizar.

3,6-Anhidro-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-7,8,9,10-tetradesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*L*-glicero-*D*-mano-decitol (54**)**

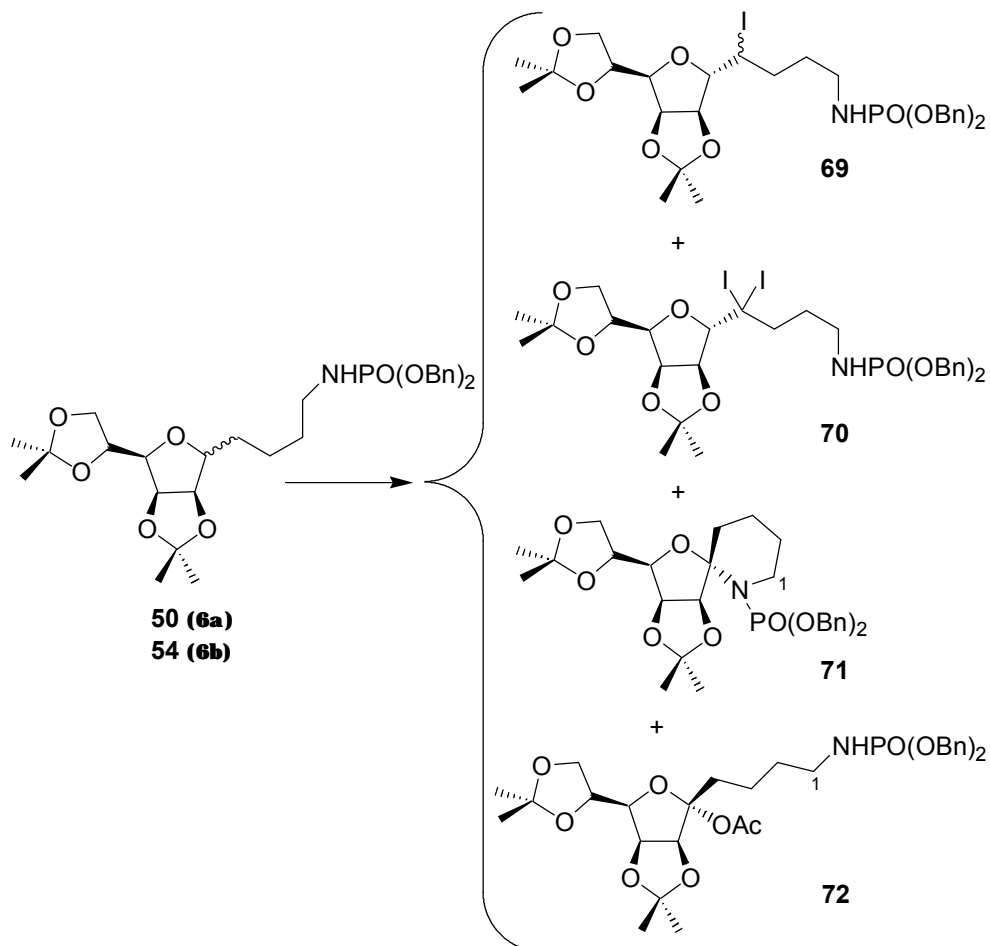
Los datos de RMN del isómero **54** se obtuvieron restando los del isómero **50** (descrito en la página 243) a la mezcla **50/54** (1.4:1). El resto de los datos corresponden a la mezcla de los dos isómeros.

IR $\nu_{\text{máx}}$. 3217 (NH), 2988, 2935, 2871, 1456, 1380, 1232, 1067 cm⁻¹; **RMN** ¹H (isómero **54**) δ_{H} 1.29 (3H, s, CH₃), 1.33–1.43 (4H, m, 8-H₂, 9-H₂), 1.34 (3H, s, CH₃), 1.42 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.61 (2H, m, 7-H₂), 2.67 (1H, m, NH), 2.86 (2H, m, 10-H₂), 3.36 (1H, ddd, $J = 3.8, 6.7, 6.7$ Hz, 6-H), 3.40 (1H, dd, $J = 3.3, 7.4$ Hz, 3-H), 3.99 (1H, dd, $J = 4.8, 8.9$ Hz, 1-H_a), 4.04 (1H, dd, $J = 6.5, 8.0$ Hz, 1-H_b), 4.35 (1H, ddd, $J = 4.4, 7.0, 7.0$ Hz, 2-H), 4.50 (1H, dd, $J = 3.8, 6.2$ Hz, 5-H), 4.67 (1H, dd, $J = 3.3, 6.2$ Hz, 4-H), 5.04 (4H, d, $J_{\text{P}} = 8.1$ Hz, 2 × OBn), 7.31–7.37 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C (isómero **54**) δ_{C} 22.8 (CH₂, C-9), 24.5 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.6 (CH₃), 26.8 (CH₃), 27.5 (CH₂, C-7), 31.3 (CH₂, C-8), 41.0 (CH₂, C-10), 66.8 (CH₂, C-1), 67.8 (2 × CH₂, OBn), 73.0 (CH, C-2), 80.6 (CH, C-4), 81.1 (CH, C-5), 81.4 (CH, C-3), 81.8 (CH, C-6), 108.9 (C), 112.1 (C), 127.7 (4 × CH, Ar), 128.1 (2 × CH, Ar), 128.4 (4 × CH, Ar), 137.7 (2 × C, Ar); **EM** 560 (M⁺ – CH₃, 2), 484 (M⁺ – C₇H₇, 2); **EMAR** 560.241974 (C₂₉H₃₉NO₈P, 560.241331), 484.219734 (C₂₃H₃₅NO₈P, 484.210031). **Análisis** Calculado para C₃₀H₄₂NO₈P: C, 62.60; H, 7.35; N, 2.43. Encontrado: C, 62.44; H, 7.73; N, 2.57.

¹⁹² Véase página 200.

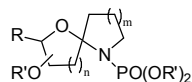


AIH de la mezcla de (50) y (54)



- **MÉTODO A: con DIB**

A una disolución de la mezcla de fosforamidatos (**50/54** = 1.4:1) (98 mg, 0.17 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (13.4 ml) y bajo nitrógeno, se adicionó NaHCO_3 (98 mg), DIB (138 mg, 0.43 mmoles) y I_2 (62 mg, 0.24 mmoles). Se calentó a reflujo y



se irradió con dos lámparas de tungsteno de 80 *W* cada una. Después de 8 h se vertió sobre disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

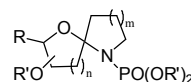
El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 75:25) obteniéndose el producto ciclado **71** (7.5 mg, 0.013 mmoles, 18%), el diyodado **70** (5.4 mg, 0.006 mmoles, 7%), la mezcla de monoyodados **69** (13.6 mg, 0.019 mmoles, 25%) y el acetato **72** (13.2 mg, 0.021 mmoles, 29%) como un aceite incoloro.

(5S)-1,5:5,8-Dianhidro-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3,4-tetradesoxi-6,7:9,10-di-O-isopropiliden-D-mano-dec-5-ulosa (71)

$[\alpha]_D -5.2$ (*c*, 0.65). IR $\nu_{\text{máx}}$. 2926, 2856, 1730, 1456, 1380, 1260 cm⁻¹; RMN ¹H δ_H 1.21–1.75 (4H, m, 3-H₂, 2-H₂), 1.24 (3H, s, CH₃), 1.35 (6H, s, 2 × CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.98–2.07 (2H, m, 4-H₂), 3.14 (1H, m, 1-H_a), 3.49 (1H, m, 1-H_b), 3.86 (1H, dd, *J* = 3.6, 7.9 Hz, 8-H), 3.97 (1H, dd, *J* = 4.3, 8.6 Hz, 10-H_a), 4.06 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz, 10-H_b), 4.33 (1H, ddd, *J* = 5.0, 6.9, 6.9 Hz, 9-H), 4.57 (1H, dd, *J* = 3.8, 5.7 Hz, 7-H), 4.94–5.08 (4H, m, 2 × OBn), 5.32 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, 6-H), 7.32–7.38 (10H, m, Ar). Los experimentos de NOESY y N.O.E. diferencial al irradiar 6-H no mostraron correlación espacial entre 6-H con ningún hidrógeno del anillo de furano. Se observan las correlaciones espaciales esperadas entre 6-H y 7-H así como entre 6-H y un metilo; RMN ¹³C δ_C 20.8 (CH₂, C-2), 24.4 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.9 (CH₃), 29.7 (CH₂, C-3), 30.8 (CH₂, C-4), 43.1 (CH₂, C-1), 67.0 (CH₂, C-10), 68.2 (CH₂, OBn), 68.3 (CH₂, OBn), 73.2 (CH, C-9), 78.9 (CH, C-8), 80.5 (CH, C-7), 83.9 (CH, C-6), 95.9 (C, C-5), 109.0 (C), 111.9 (C), 127.9 (4 × CH, Ar), 128.3 (2 × CH, Ar), 128.6 (4 × CH, Ar), 136.0 (2 × C, Ar); EM 573 (M⁺, <1), 558 (M⁺ – CH₃, 2), 360 (52), 91 (100); EMAR 573.260132 (C₃₀H₄₀NO₈P, 573.249156). Análisis Calculado para C₃₀H₄₀NO₈P: C, 62.81; H, 7.03; N, 2.44. Encontrado: C, 62.66; H, 7.42; N, 2.14.

5-O-acetil-1-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-1,2,3,4-tetradesoxi-6,7:9,10-di-O-isopropiliden-a-D-manno-dec-5-ulofuranosa (72)

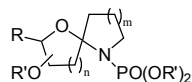
$[\alpha]_D +13.6$ (*c*, 0.81). IR $\nu_{\text{máx}}$. 3220 (NH), 2937, 1738, 1380, 1252 cm⁻¹; RMN ¹H δ_H 1.31–1.48 (4H, m, 3-H₂, 2-H₂), 1.32 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H,



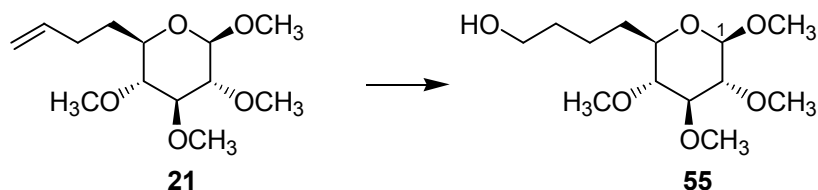
s, CH₃), 1.46 (3H, s, CH₃), 2.00 (3H, s, OCOCH₃), 2.07 (2H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 9.6$ Hz, 4-H₂), 2.68–2.73 (1H, m, NH), 2.87–2.91 (2H, m, 1-H₂), 3.99 (1H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz, 10-H_a), 4.04 (1H, dd, $J = 4.0, 7.0$ Hz, 8-H), 4.07 (1H, dd, $J = 6.6, 8.9$ Hz, 10-H_b), 4.34 (1H, ddd, $J = 4.7, 6.6, 7.3$ Hz, 9-H), 4.78 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, 6-H), 4.83 (1H, dd, $J = 3.7, 5.6$ Hz, 7-H), 5.02 (2H, d, $J_P = 7.4$ Hz, OBn), 5.04 (2H, d, $J_P = 7.4$ Hz, OBn), 7.31–7.36 (10H, m, Ar). El experimento de **NOESY** no muestra correlaciones espaciales de 6-H con los hidrógenos del acetato, ni con los protones de la cadena lateral 4-H₂. Tan sólo muestra conectividades esperadas como entre 7-H y 8-H o entre 6-H y 7-H con el metilo en disposición á del isopropilideno-6,7; **RMN** ¹³C δ_C 20.1 (CH₂, C-3), 21.8 (CH₃, OCOCH₃), 24.4 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.9 (CH₃), 31.0 (CH₂, C-4), 31.2 (CH₂, d, $J_P = 6.1$ Hz, C-2), 40.9 (CH₂, C-1), 66.8 (CH₂, C-10), 67.9 (2 × CH₂, OBn), 73.0 (CH, C-9), 49.7 (CH, C-7), 81.3 (CH, C-8), 84.7 (CH, C-6), 109.2 (C), 113.0 (C), 113.6 (C, C-5), 127.7 (4 × CH, Ar), 128.2 (2 × CH, Ar), 128.5 (4 × CH, Ar), 136.4 (2 × C, Ar), 169.5 (C, C=O); **EM (FAB) m/z (%)** 656 (M⁺ + Na, 16), 574 (M⁺ – OCOCH₃, 100); **EMAR** 656.256842 (C₃₂H₄₄NNaO₁₀P, 656.260055). **Análisis** Calculado para C₃₂H₄₄NO₁₀P: C, 60.65; H, 7.00; N, 2.21. Encontrado: C, 60.47; H, 7.43; N, 2.11.

- **MÉTODO B: con PhIO**

A una disolución de los fosforamidatos (**50/54** = 1:2) (27.7 mg, 0.048 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) y bajo nitrógeno, se adicionó NaHCO₃ (27.7 mg), PhIO (15.8 mg, 0.072 mmoles) y I₂ (14.7 mg, 0.058 mmoles). Se calentó a reflujo y se irradió con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 8 h se observó por CCF que todavía quedaba sustrato de partida. Se adiciona más PhIO (4.5 mg, 0.021 mmoles) y I₂ (2.4 mg, 0.009 mmoles). Al cabo de 21 h se extrajo, secó y concentró de la forma usual obteniéndose un residuo que se cromatografió en columna (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose el producto ciclado **71** (6 mg, 0.01 mmoles, 37%), el diyodado **70** (5.7 mg, 0.007 mmoles, 49%) y la mezcla de monoyodados **69** (4.5 mg, 0.006 mmoles, 15%).

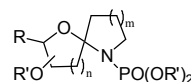


6,7,8-Tridesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- β -D-glucopiranosido de metilo (55)

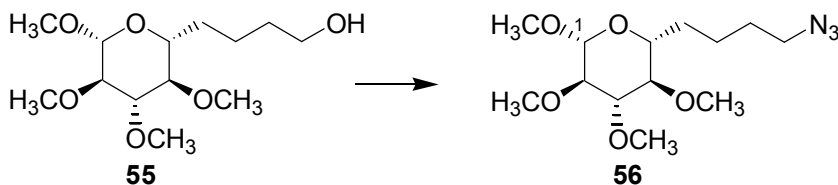


Al alil-derivado **21** (200 mg, 0.77 mmoles) disuelto en THF seco (12 ml) se añadió lentamente a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución 1M de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (4.62 ml, 4.62 mmoles). Finalizada la adición, se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una disolución 3M de NaOH (32 ml) y posteriormente, gota a gota, un exceso de H_2O_2 al 30% (32 ml). Tras agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió sobre disolución saturada de cloruro sódico y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 1:1), obteniéndose el alcohol **55** (196 mg, 0.70 mmoles, 92%) como un producto blanco y cristalino.

Cristalizó de acetona-*n*-hexano, p.f. 56.5-58.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}} -4.5$ (*c*, 0.334). **IR** (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 3620 (OH libre), 3450 (OH asociado), 2840, 1083 cm^{-1} ; **RMN ^1H (200 MHz)** δ_{H} 1.39–1.89 (6H, m, 6- H_2 , 7- H_2 , 8- H_2), 2.87 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 4-H), 2.95 (1H, dd, $J = 7.7, 9.0$ Hz, 2-H), 3.09 (1H, señal solapada con 3-H, 5-H), 3.13 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 3-H), 3.51 (3H, s, OCH_3), 3.54 (3H, s, OCH_3), 3.56 (3H, s, OCH_3), 3.61 (3H, s, OCH_3), 3.65 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, 9- H_2), 4.10 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 1-H); **RMN ^{13}C (50.4 MHz)** δ_{C} 21.7 (CH_2), 31.1 (CH_2), 32.4 (CH_2), 56.6 (CH_3 , OCH_3), 60.2 (CH_3 , OCH_3), 60.5 (CH_3 , OCH_3), 60.6 (CH_3 , OCH_3), 62.3 (CH_2 , C-9), 74.4 (CH, C-5), 83.7 (CH, C-4), 83.8 (CH, C-2), 86.4 (CH, C-3), 104.0 (CH, C-1); **EM** 261 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 6), 247 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 3), 215 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O} - \text{CH}_3\text{OH}$, 7), 101 (100), 88 (100); **EMAR-FAB** 261.1700 ($\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_5$, 261.1702), 215.1290 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4$, 215.1283).

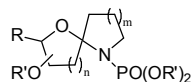


9-Azido-6,7,8,9-tetra-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- β -D-gluco-nonopiranosido de metilo (**56**)

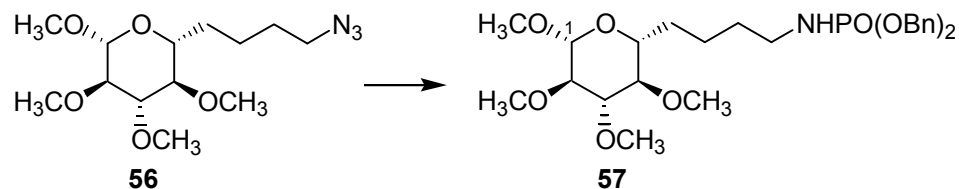


A una disolución del alcohol **55** (194 mg, 0.74 mmoles) en tolueno seco (4 ml) se adicionan, bajo nitrógeno, el complejo $\text{ZnN}_6 \cdot 2\text{Py}$ (174 mg, 0.57 mmoles) y Ph_3P (389 mg, 1.48 mmoles) y luego, gota a gota, DIAD (0.3 ml, 1.52 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h y se vierte la reacción directamente en una columna (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) obteniéndose la azida **56** (162 mg, 0.56 mmoles, 76%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -4.3$ (*c*, 0.54). **IR** $\nu_{\text{máx.}}$ 2933, 2935, 2096 (N_3), 1757, 1262, 1088 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.42–1.50 (2H, m, 6- H_2), 1.57–1.66 (2H, m, 8- H_2), 1.80–1.85 (2H, m, 7- H_2), 2.81 (1H, dd, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 4-H), 2.94 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 2-H), 3.04–3.09 (1H, m, 5-H), 3.11 (1H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 3-H), 3.23–3.29 (2H, m, 9- H_2), 3.50 (3H, s, OCH_3), 3.53 (3H, s, OCH_3), 3.55 (3H, s, OCH_3), 3.60 (3H, s, OCH_3), 4.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 1-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 22.7 (CH_2 , C-6), 28.7 (CH_2 , C-8), 31.0 (CH_2 , C-7), 51.2 (CH_2 , C-9), 56.7 (CH_3 , OCH_3), 60.3 (CH_3 , OCH_3), 60.6 (CH_3 , OCH_3), 74.3 (CH, C-5), 83.6 (CH, C-4), 83.8 (CH, C-2), 86.5 (CH, C-3), 104.1 (CH, C-1); **EM** 303 (M^+ , <1), 288 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, <1), 272 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, <1), 202 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$, 3). **EM-FAB** 304 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 272 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 2), 261 ($\text{M}^+ - \text{N}_3$, 2), 154 (100); **EMAR-FAB** 304.187454 ($\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$, 304.187246). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 51.47; H, 8.31; N, 13.85. Encontrado: C, 51.57; H, 8.11; N, 13.88.



9-[[Bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- β -D-glucopiranosido de metilo (57**)**



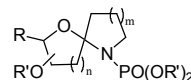
A una disolución de la azida **56** (39.3 mg, 0.136 mmoles) en AcOEt seco (3 ml) se añadió Pd/C 10% (28.8 mg). Tras realizar varios ciclos vacío-hidrógeno, la reacción se dejó bajo atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 15 h. La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a vacío obteniéndose un aceite incoloro.

A una disolución del crudo anterior (teóricamente 0.136 mmol) en cloroformo seco (0.5 ml) se añadió lentamente, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (95 μ l, 0.68 mmoles) y una disolución de ClPO(OBn)₂ 0.065 M recién preparada (4.2 ml, 0.273 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente.¹⁹³ Después de 3 h, tras comprobar por CCF que todavía quedaba sustrato de partida, se adicionó más reactivo a 0 °C, TEA (47.4 μ l, 0.340 mmoles) y ClPO(OBn)₂ (2.1 ml, 0.136 mmoles) y se agitó durante 1.5 h más. Se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con disoluciones saturadas de NaHCO₃ y de cloruro sódico. Posteriormente, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío.

El residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 1:1) obteniéndose el fosforamidato **57** (36.6 mg, 0.07 mmol, 51.5% desde la azida) como un sólido blanco y cristalino.

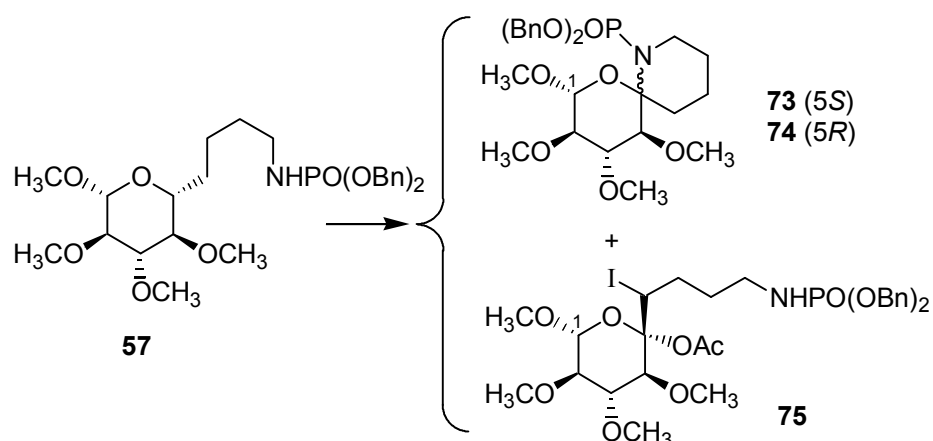
Cristalizó de *n*-hexano-AcOEt, p. f.: 59.6–60.6 °C. $[\alpha]_D -2.6$ (*c*, 1.29); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3216 (NH), 2934, 1456, 1233, 1086 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.26–1.34 (1H, m, 7-H_a), 1.36–1.54 (4H, m, 7-H_b, 8-H₂, 6-H_a), 1.71–1.77 (1H, m, 6-H_b), 2.78 (1H, dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 4-H), 2.87 (2H, m, 9-H₂), 2.93 (1H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2-H), 3.01

¹⁹³ Véase página 200.



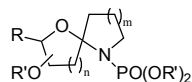
(1H, ddd, $J = 2.4, 9.3, 9.3$ Hz, 5-H), 3.10 (1H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 3-H), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.50 (3H, s, OCH₃), 3.54 (3H, s, OCH₃), 3.60 (3H, s, OCH₃), 4.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 1-H), 5.03 (4H, d, $J_p = 7.5$ Hz, OBn), 7.29–7.36 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_c 22.6 (CH₂, C-7), 31.1 (CH₂, C-6), 31.5 (CH₂, C-8), 41.3 (CH₂, C-9), 56.7 (CH₃, OCH₃), 60.3 (CH₃, OCH₃), 60.6 (CH₃, OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 68.0 (2 × CH₂, 2 × OBn), 74.4 (CH, C-5), 83.7 (CH, C-4), 83.9 (CH, C-2), 86.5 (CH, C-3), 104.0 (CH, C-1), 127.7 (4 × CH, Ar), 128.2 (2 × CH, Ar), 128.5 (4 × CH, Ar), 136.4 (2 × C, Ar); **EM** 537 (M⁺, <1), 473 (M⁺ – 2CH₃O, 2); **EMAR** 537.252060 (C₂₇H₄₀NO₈P, 537.249156), 473.188568 (C₂₅H₃₁NO₆P, 473.188901). **Análisis** Calculado para C₂₇H₄₀NO₈P: C, 60.32; H, 7.50; N, 2.61. Encontrado: C, 60.42; H, 7.49; N, 2.79.

AIH de 9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- β -D-*gluco*-nonopiranosido de metilo (57)



• **MÉTODO A: con DIB**

A una disolución del fosforamidato **57** (150 mg, 0.279 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (23 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, DIB (244.5 mg, 0.759 mmoles) y I₂ (113 mg, 0.445 mmoles). Se calentó a reflujo mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 6.5 h, se vertió sobre



disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

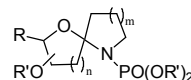
El residuo se purificó en cromatografía (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose el espirocompuesto **74** (14 mg, 0.03 mmoles, 10%) y su epímero **73** (41.3 mg, 0.08 mmoles, 31%), como aceites incoloros, yodo-acetato **75** (38.2 mg, 0.05 mmoles, 22%), como un aceite amarillo y recuperándose sustrato de partida **57** (15.3 mg, 0.03 mmoles).

(5S)-5,9-Anhidro-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradecoxi-2,3,4-tri-O-metil- α -D-xilo-non-5-ulopiranosido de metilo (73)

$[\alpha]_D -3.7$ (*c*, 1.6); IR $\nu_{\text{máx}}$ 2927, 1747, 1455, 1260, 1087 cm^{-1} ; RMN ^1H δ_{H} 1.44 (1H, m, 8-H_a), 1.52–1.68 (3H, m, 7-H₂, 8-H_b), 1.74–1.79 (1H, m, 6-H_a), 1.99 (1H, m, 6-H_b), 3.12 (1H, dd, $J = 8.0, 9.4$ Hz, 2-H), 3.17–3.29 (2H, m, 9-H₂), 3.26 (1H, dd, $J = 6.4, 9.4$ Hz, 3-H), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.58 (3H, s, OCH₃), 3.67 (3H, s, OCH₃), 4.24 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 1-H), 4.71 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, 4-H), 4.99–5.14 (4H, m, 2 \times OBn), 7.29–7.39 (10H, m, Ar). El experimento de N.O.E. diferencial irradiando 1-H, mostró correlación espacial entre 1-H y 6-H, y entre 1-H y 3-H; RMN ^{13}C δ_{C} 16.2 (CH₂, C-7), 23.1 (CH₂, C-8), 24.5 (CH₂, d, $J_P = 6.1$ Hz, C-6), 42.4 (CH₂, C-9), 56.4 (CH₃, OCH₃), 60.3 (CH₃, OCH₃), 60.4 (2 \times CH₃, OCH₃), 67.4 (CH₂, OBn), 67.5 (CH₂, OBn), 81.3 (CH, C-4), 83.7 (CH, C-2), 84.6 (CH, C-3), 88.8 (C, C-5), 99.8 (CH, C-1), 127.5 (CH, Ar), 127.9 (4 \times CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.4 (2 \times CH, Ar), 128.5 (2 \times CH, Ar), 136.6 (2 \times C, Ar); EM 504 ($M^+ - \text{OCH}_3$, <1), 474 ($M^+ + 1 - 2\text{CH}_3\text{O}$, <1), 88 (100); EMAR 504.206718 (C₂₆H₃₅NO₇P, 504.215116), 474.199097 (C₂₅H₃₃NO₆P, 474.204552). Análisis Calculado para C₂₇H₃₈NO₈P: C, 60.55; H, 7.15; N, 2.62. Encontrado: C, 60.19; H, 7.52; N, 2.55.

(5R)-5,9-Anhidro-9-[[bis(benciloxi)fosforil]amino]-6,7,8,9-tetradecoxi-2,3,4-tri-O-metil- α -D-xilo-non-5-ulopiranosido de metilo (74)

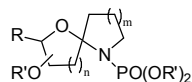
$[\alpha]_D -3.5$ (*c*, 1.9). IR $\nu_{\text{máx}}$ 2935, 1747, 1456, 1261, 1090 cm^{-1} ; RMN ^1H δ_{H} 1.41 (1H, m, 8-H_a), 1.49–1.63 (2H, m, 7-H_a, 8-H_b), 1.92 (1H, m, 7-H_b), 2.12–2.18 (2H, m, 6-H₂), 3.01 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 2-H), 3.14–3.18 (1H, m, 9-H_a), 3.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 4-H), 3.43 (1H, m, 9-H_b), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.54 (3H, s, OCH₃),



3.56 (3H, s, OCH₃), 3.61 (3H, s, OCH₃), 4.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 1-H), 4.46 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 3-H), 4.98–5.10 (4H, m, $2 \times$ OBn), 7.29–7.38 (10H, m, Ar). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando 1-H no mostró correlación espacial entre 1-H y 6-H. Se observó la correlación espacial esperada entre 1-H y 3-H; **RMN** ¹³C δ_C 20.2 (CH₂, C-7), 24.1 (CH₂, C-8), 35.5 (CH₂, C-6), 43.6 (CH₂, C-9), 56.9 (CH₃, OCH₃), 59.9 (CH₃, OCH₃), 60.0 (CH₃, OCH₃), 61.7 (CH₃, OCH₃), 68.0 (CH₂, d, $J_P = 6.1$ Hz, OBn), 68.1 (CH₂, d, $J_P = 6.1$ Hz, OBn), 81.5 (CH, C-3), 84.5 (CH, C-2), 87.3 (CH, C-4), 88.4 (C, C-5), 99.0 (CH, C-1), 127.4 ($2 \times$ CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 128.0 ($2 \times$ CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.3 ($2 \times$ CH, Ar), 128.5 ($2 \times$ CH, Ar), 136.6 (C, d, $J_P = 6.1$ Hz, Ar), 137.1 (C, d, $J_P = 6.1$ Hz, Ar); **EM** 504 ($M^+ - OCH_3$, <1), 471 ($M^+ - 2CH_3OH$, <1), 91 (100); **EMAR** 504.205513 (C₂₆H₃₅NO₇P, 504.215116), 471.177910 (C₂₅H₃₀NO₆P, 471.181076). **Análisis** Calculado para C₂₇H₃₈NO₈P: C, 60.55; H, 7.15; N, 2.62. Encontrado: C, 60.19; H, 7.53; N, 2.55.

(5S)-5-O-Acetil-9-{[bis(benciloxi)fosforil]amino}-6,7,8,9-tetradesoxi-2,3,4-tri-O-metil-6-yodo- β -D-xilo-non-5-ulopiranosido de metilo (75)

$[\alpha]_D +41.8$ ($c, 0.3$). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3331 (NH), 2935, 1748 (CO), 1456, 1238 cm^{-1} ; **RMN** ¹H δ_H 1.47 (1H, m, 8-H_a), 1.60 (1H, m, 7-H_a), 1.68 (1H, m, 8-H_b), 1.94 (1H, m, 7-H_b), 2.10 (3H, s, OCOCH₃), 2.83–2.99 (2H, m, 9-H₂), 3.14 (3H, s, OCH₃), 3.28 (1H, dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz, 2-H), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.53 (3H, s, OCH₃), 3.67 (1H, dd, $J = 1.9, 4.7$ Hz, 3-H), 4.73 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, 4-H), 4.99 (1H, dd, $J = 3.8, 10.3$ Hz, 6-H), 5.03 (2H, d, $J_P = 7.5$ Hz, OBn), 5.04 (2H, d, $J_P = 7.5$ Hz, OBn), 5.86 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 1-H), 7.30–7.37 (10H, m, Ar). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando 4-H mostró correlación espacial de 4-H con los hidrógenos del metilo del acetato; **RMN** ¹³C δ_C 21.1 (CH₃, OCOCH₃), 29.7 (CH₂, C-7), 30.8 (CH₂, C-8), 31.8 (CH, C-6), 40.4 (CH₂, C-9), 57.2 (CH₃, OCH₃), 58.1 (CH₃, OCH₃), 59.5 (CH₃, OCH₃), 60.1 (CH₃, OCH₃), 67.9 ($2 \times$ CH₂, $2 \times$ OBn), 77.2 (CH, C-4), 78.6 (CH, C-2), 82.8 (CH, C-3), 97.7 (CH, C-1), 104.3 (C, C-5), 127.8 ($4 \times$ CH, Ar), 128.2 ($2 \times$ CH, Ar), 128.4 ($4 \times$ CH, Ar), 136.4 ($2 \times$ C, Ar), 170.7 (C, OCOCH₃); **EM (FAB) m/z (%)** 744 ($M^+ + Na$, 10), 722 ($M^+ + 1$, 3). **Análisis** Calculado para C₂₉H₄₁INO₁₀P: C, 48.27; H, 5.73; N, 1.94. Encontrado: C, 48.28; H, 5.90; N, 2.09.

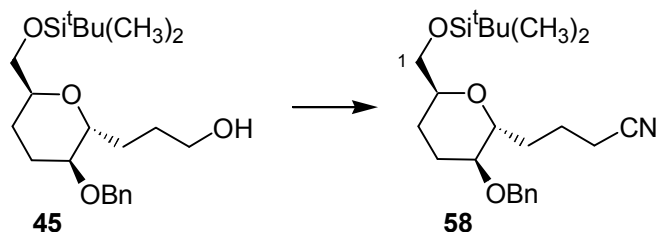


• **MÉTODO B: con PhIO**

A una disolución del fosforamidato **57** (31 mg, 0.06 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, PhIO (32.5 mg, 0.15 mmoles) y I_2 (19.8 mg, 0.08 mmoles). Se calentó a reflujo mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 2.5 h, se vertió sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

El residuo resultante se purificó en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose los espirocompuestos β **74** (2 mg, 0.003 mmoles, 6.5%) y α **73** (3 mg, 0.006 mmoles, 10%), ambos como aceites incoloros.

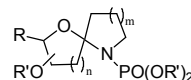
2,6-Anhidro-5-O-bencil-1-O-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9-pentadesoxi-D-arabino-deconitrilo (58**)**



Se disuelve el alcohol **45** (190 mg, 0.48 mmoles) en piridina seca (6 ml), se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno, MsCl (151.5 μl , 1.96 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío.

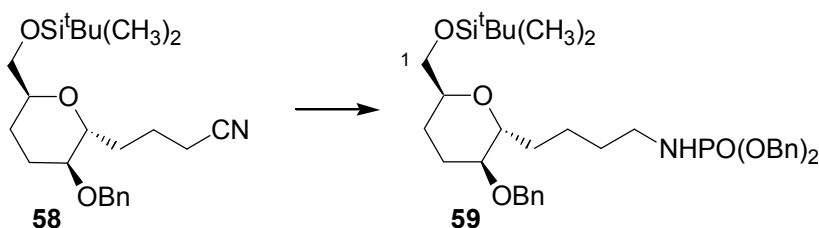
El derivado mesilado (teóricamente 0.48 mmoles) se disuelve en DMF seca (3.5 ml), se adiciona NaCN (66.2 mg, 1.35 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a alto vacío.

El residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el ciano-derivado **58** (118.5 mg, 0.29 mmol, 61%) como un aceite incoloro.



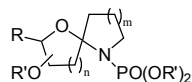
$[\alpha]_D +29.1$ (*c*, 0.85); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2955, 2930, 2858, 2248 (CN), 1462, 1260, 1098, 1015 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.06 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 0.89 (9H, s, $3 \times \text{CH}_3$), 1.57–1.93 (8H, m 3-H₂, 4-H₂, 7-H₂, 8-H₂), 2.40 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, 9-H₂), 3.18 (1H, ddd, $J = 4.1, 5.5, 5.5$ Hz, 5-H), 3.58 (1H, dd, $J = 4.7, 8.9$ Hz, 1-H_a), 3.65–3.74 (3H, m, 1-H_b, 2-H, 6-H), 4.49 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OBn), 4.60 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, OBn), 7.27–7.35 (5H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 0.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 16.9 (CH₂, C-9), 18.2 (C), 21.9 (CH₂), 23.2 (CH₂), 23.7 (CH₂), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 29.4 (CH₂), 64.0 (CH₂, C-1), 70.4 (CH₂, OBn), 71.3 (CH, C-2), 73.7 (CH, C-6), 75.4 (CH, C-5), 119.7 (C, CN), 127.6 (CH, Ar), 127.7 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 138.3 (C, Ar); **EM** 404 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 346 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 4), 254 ($\text{M}^+ - 1 - ^t\text{Bu} - \text{C}_7\text{H}_7$), 238 (11), 91 (100); **EMAR** 404.253250 ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}$, 404.262098), 346.187630 ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Si}$, 346.183847), 254.123806 ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Si}$, 254.121247). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 68.44; H, 9.24; N, 3.47. Encontrado: C, 68.60; H, 9.10; N, 3.39.

2,6-Anhidro-5-O-bencil-10-{[bis(benciloxi)fosforil]amino}-1-O-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9,10-hexadesoxi-D-arabino-decitol (59)



Se disuelve el ciano **58** (94.2 mg, 0.23 mmoles) en THF seco (1.5 ml) y se adiciona LiAlH_4 (89.6 mg, 2.36 mmoles) en porciones, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se adicionan gotas de una disolución saturada de Na_2SO_4 hasta que la mezcla gris se vuelve blanca. Se pasa a través de una placa filtrante y se concentra el disolvente a vacío. La amina obtenida se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

Se disuelve la amina (teóricamente 0.23 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (1.2 ml) y se adiciona a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (0.3 ml, 2.02 mmoles) y una

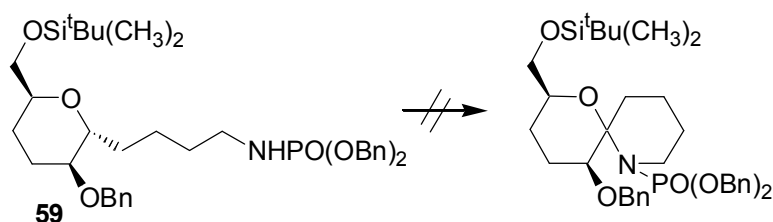


disolución de CIPO(OBn)₂ 0.098 M recién preparada (5.7 ml, 0.56 mmoles).¹⁹⁴ Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

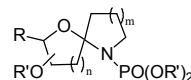
El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose el fosforamidato **59** (101.3 mg, 0.15 mmoles, 65%) como un aceite incoloro.

[α]_D +16.8 (*c*, 0.34); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3222 (NH), 2930, 2857, 1718, 1257, 1095, 1000 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 0.04 (6H, s, 2 × CH₃), 0.88 (9H, s, 3 × CH₃), 1.26–1.85 (10H, m, 3-H₂, 4-H₂, 7-H₂, 8-H₂, 9-H₂), 2.81–2.86 (2H, m, 10-H₂), 3.14 (1H, ddd, *J* = 4.6, 4.6, 4.6 Hz, 5-H), 3.57 (1H, dd, *J* = 5.5, 8.8 Hz, 1-H_a), 3.62–3.69 (3H, m, 1-H_b, 2-H, 6-H), 4.48 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, OBn), 4.57 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, OBn), 5.03 (4H, d, *J_p* = 7.6 Hz, OBn), 7.30–7.35 (15H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_{C} -5.3 (2 × CH₃), 18.3 (C, ^tBu), 22.7 (CH₂, C-3), 23.6 (CH₂, C-8), 23.7 (CH₂, C-7), 25.7 (3 × CH₃), 31.5 (CH₂, C-4), 31.6 (CH₂, C-9), 41.4 (CH₂, C-10), 64.6 (CH₂, C-1), 68.0 (2 × CH₂, OBn), 70.3 (CH₂, OBn), 70.9 (CH, C-2), 74.6 (CH, C-6), 75.3 (CH, C-5), 127.1–128.5 (15 × CH, Ar), 136.5 (2 × C, OBn), 138.6 (C, OBn); **EM** 668 (M⁺ + 1, <1), 610 (M⁺ - ^tBu, 6), 91 (100); **EMAR** 668.357513 (C₃₇H₅₅NO₆PSi, 668.353631), 610.282288 (C₃₃H₄₅NO₆PSi, 610.275380). **Análisis** Calculado para C₃₇H₅₄NO₆PSi: C, 66.54; H, 8.15; N, 2.10. Encontrado: C, 66.55; H, 8.34; N, 2.39.

Intentos de AIH de 2,6-anhidro-5-*O*-bencil-10-[[bis(benciloxi)fosforil]amino}-1-*O*-[terc-butil(dimetil)silil]-3,4,7,8,9,10-hexadesoxi-D-arabino-decitol (59**)**



¹⁹⁴ Véase página 200.



- **MÉTODO A: con DIB, en acetonitrilo**

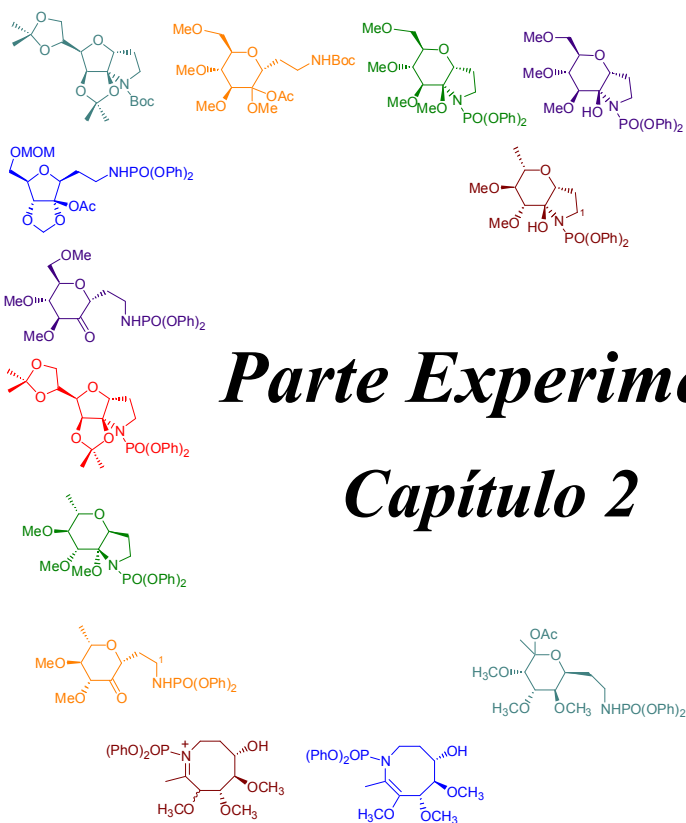
A una disolución del fosforamidato **59** (14 mg, 0.02 mmoles) en acetonitrilo seco (2 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, DIB (17 mg, 0.05 mmoles) y I₂ (8 mg, 0.03 mmoles) y se agitó a 26 °C irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 6 h, se observó por CCF que la reacción generaba una mezcla de productos más polares que el sustrato de partida y no se prosiguió su estudio.

- **MÉTODO B: con DIB, NaHCO₃, en acetonitrilo**

El fosforamidato **59** (12 mg, 0.018 mmoles) en acetonitrilo seco (1.5 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, DIB (14.5 mg, 0.04 mmoles), I₂ (7 mg, 0.03 mmoles) y NaHCO₃ (12 mg) y se agitó a 26 °C irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 2.5 h, se observó por CCF la formación de una mezcla compleja de productos que no se estudió.

- **MÉTODO C: con DIB, NaHCO₃ en diclorometano**

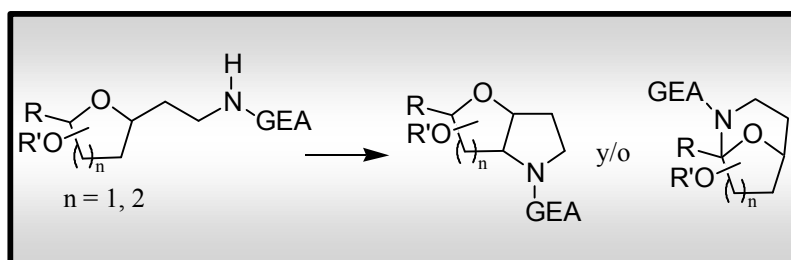
A una disolución del fosforamidato **59** (9.4 mg, 0.014 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (1.5 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, DIB (6.4 mg, 0.02 mmoles), I₂ (5.2 mg, 0.02 mmoles) y NaHCO₃ (9.4 mg) y se agitó a 25 °C irradiando con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Después de 4 h, se observó por CCF que la formación de una mezcla compleja de productos que no se estudió.

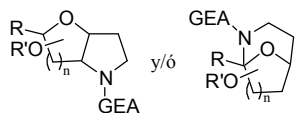


Parte Experimental

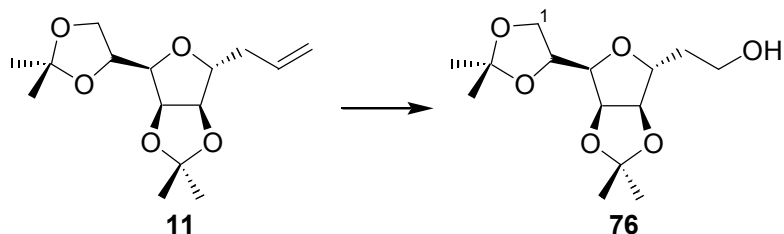
Capítulo 2

Reacciones de AIH 1,5 y 1,6 promovidas por radicales amidilo. Síntesis de sistemas cíclicos hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol, octahidropirano [2,3-*b*]pirrol y 9-oxa-2-azabicyclo[3.3.1]nonano





3,6-Anhidro-7-desoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-octitol (76)¹⁸⁴

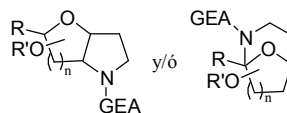


A una disolución de 3,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-non-8-enitol **11** (154 mg, 0.54 mmoles) en CH₂Cl₂:MeOH (1:1) se le burbujeó una corriente de ozono durante 5 minutos, hasta que se coloreó de azul. Luego se pasó nitrógeno para eliminar el exceso de ozono y se dejó calentar hasta 0 °C. Se adicionó NaBH₄ (130 mg, 3.44 mmoles) en pequeñas porciones, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó NH₄Cl sólido y se agitó hasta pH neutro. Se filtró sobre celita y concentró a vacío.

El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el compuesto **76** (140 mg, 0.49 mmoles, 90%) como un aceite incoloro.

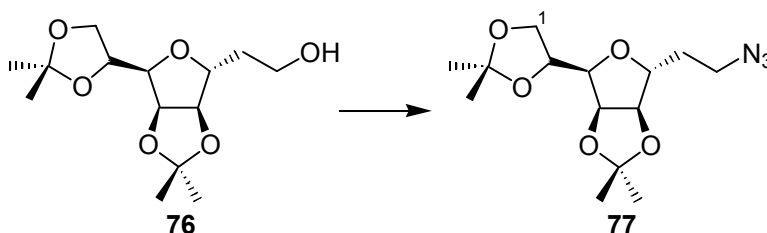
RMN ¹H δ_H 1.30 (3H, s, CH₃), 1.34 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.58 (1H, m, 7-H_a), 1.73 (1H, m, 7-H_b), 2.20 (1H, s ancho, OH), 3.74 (2H, m, 8-H₂), 3.81 (1H, dd, *J* = 4.2, 6.9 Hz, 3-H), 3.96 (1H, dd, *J* = 4.9, 8.7 Hz, 1-H_a), 4.05 (1H, dd, *J* = 6.4, 8.7 Hz, 1-H_b), 4.23 (1H, ddd, *J* = 0.0, 4.4, 10.7 Hz, 6-H), 4.36 (1H, ddd, *J* = 6.5, 6.5, 6.5 Hz, 2-H), 4.51 (1H, dd, *J* = 0.0, 6.0 Hz, 5-H), 4.73 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.0 Hz, 4-H); **RMN ¹³C** δ_C 24.6 (CH₃), 25.1 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.7 (CH₃), 32.5 (CH₂, C-7), 60.3 (CH₂, C-8), 66.6 (CH₂, C-1), 73.3 (CH, C-2), 80.0 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 83.1 (CH, C-6), 85.4 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.6 (C); **EM** 273 (M⁺ - CH₃, 50), 215 (M⁺ - C₄H₉O, 22), 101 (100); **EMAR** 273.134384 (C₁₃H₂₁O₆, 273.133814), 215.092579 (C₁₀H₁₅O₅, 215.091949).

¹⁸⁴ Mereyala, H. B.; Rajendrakumar, R. G.; Sunder, K. S.; Shailaja, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3021–3026.



Análisis Calculado para $C_{14}H_{24}O_6$: C, 58.32; H, 8.39. Encontrado: C, 58.25; H, 8.58.

3,6-Anhidro-8-azido-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-octitol (**77**)

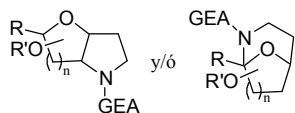


Se disolvió el derivado **76** (1.6 g, 5.55 mmol) en piridina seca (345 ml) y se adicionó MsCl (1.8 ml, 22.2 mmol) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se vertió sobre disolución de HCl 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío para dar un residuo que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

El crudo del producto mesilado (se supone 5.55 mmoles) se disolvió en DMF seca (37 ml) y se adicionó NaN_3 (1.8 g, 27.7 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 30 minutos, se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a alto vacío.

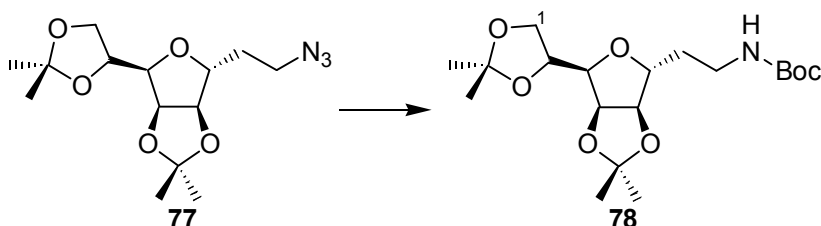
El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 6:4) obteniéndose la azida **77** (1.62 g, 5.17 mmol, 93%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{+18.2}$ (*c*, 2.58); **IR** $\nu_{m\acute{a}x}$. 2986, 2938, 2875, 2096 (N_3), 1455, 1372, 1210, 1069 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H 1.34 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.58–1.75 (2H, m, 7- H_2), 3.37–3.41 (2H, m, 8- H_2), 3.73 (1H, dd, $J = 3.7, 7.4$ Hz, 3-H), 4.03 (1H, dd, $J = 4.5, 8.7$ Hz, 1- H_a), 4.10 (1H, dd, $J = 6.3, 8.7$ Hz, 1- H_b), 4.16 (1H, ddd, $J = 0.0, 4.6, 10.5$ Hz, 6-H), 4.40 (1H, ddd, $J = 4.4, 6.2, 7.5$ Hz, 2-H), 4.53 (1H, dd, $J = 0.0, 6.1$ Hz, 5-H), 4.78 (1H, dd, $J = 3.7, 6.1$ Hz, 4-H); **RMN** ^{13}C δ_C 25.0 (CH_3), 25.5 (CH_3), 26.5 (CH_3), 27.3 (CH_3), 30.1 (CH_2 , C-7),



48.4 (CH₂, C-8), 67.3 (CH₂, C-1), 73.7 (CH), 80.6 (CH), 81.0 (CH), 81.9 (CH), 85.7 (CH), 109.6 (C), 113.2 (C); **EM** 298 (M⁺ - CH₃, 50), 268 (M⁺ - CH₃ - H₂N₂, 12), 170 (M⁺ - CH₂N₂ - C₅H₉O₂, 10); **EMAR** 298.142754 (C₁₃H₂₀N₃O₅, 298.140296), 268.119629 (C₁₃H₁₈NO₅, 268.118498), 170.080509 (C₈H₁₂NO₃, 170.081718). **Análisis** Calculado para C₁₄H₂₃N₃O₅: C, 53.66; H, 7.40; N, 13.41. Encontrado: C, 53.77; H, 7.75; N, 13.37.

3,6-Anhidro-8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-octitol (**78**)

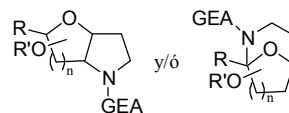


Se disuelve la azida **77** (330 mg, 1.05 mmoles) en AcOEt (10 ml) y se adicionan Pd/C 10% (115 mg) y di-*tert*-butil-dicarbonato (459 mg, 2.01 mmoles).¹⁸⁵ Se hidrogena a temperatura ambiente durante 15 h y a continuación, la suspensión se filtra sobre celita y se concentra a vacío.

El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) para obtener la carbamida **78** (339 mg, 0.87 mmoles, 83%) como un aceite incoloro.

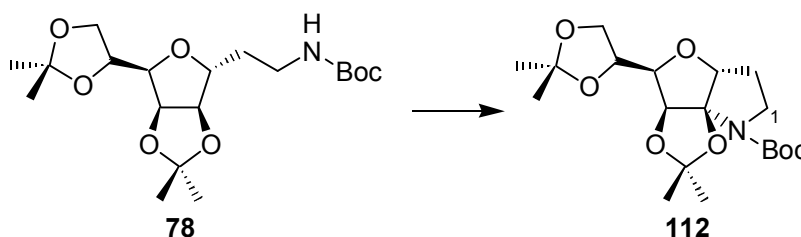
[α]_D -0.30 (*c*, 0.67); **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 3366 (NH), 2982, 1694 (CO), 1368, 1070 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.27 (3H, s, CH₃), 1.32 (3H, s, CH₃), 1.38 (9H, s, ^tBu), 1.39 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃), 1.52–1.60 (2H, m, 7-H₂), 3.11 (1H, m, 8-H_a), 3.22 (1H, m, 8-H_b), 3.72 (1H, dd, *J* = 3.5, 6.9 Hz, 3-H), 3.97 (1H, dd, *J* = 4.8, 9.0 Hz, 1-H_a), 4.04 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.3 Hz, 1-H_b), 4.09 (1H, ddd, *J* = 0.0, 5.9, 8.7 Hz, 6-H), 4.34 (1H, ddd, *J* = 5.7, 5.7, 5.7 Hz, 2-H), 4.45 (1H, dd, *J* = 0.0, 6.2 Hz, 5-H), 4.71 (1H, dd, *J* = 3.8, 5.9 Hz, 4-H), 4.97 (1H, s ancho, NH); **RMN** ¹³C δ_{C} 24.5 (CH₃), 25.1 (CH₃),

¹⁸⁵ Saito, S.; Akajima, H.; Inaba, M.; Morikawe, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 837–838.



26.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.4 (3 × CH₃, ^tBu), 29.9 (CH₂, C-7), 38.0 (CH₂, C-8), 66.7 (CH₂, C-1), 73.3 (CH, C-2), 79.1 (C), 80.0 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 83.1 (CH, C-6), 85.3 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.6 (C), 155.9 (C, CO); **EM** 372 (M⁺ – CH₃, 9), 298 (M⁺ – CH₃ – ^tBuOH, 8), 101 (100); **EMAR** 372.203308 (C₁₈H₃₀NO₇, 372.202228), 298.126884 (C₁₄H₂₀NO₆, 298.129063). **Análisis** Calculado para C₁₉H₃₃NO₇: C, 58.89; H, 8.58; N, 3.62. Encontrado: C, 59.00; H, 8.22; N, 3.89.

(4R)-1,4-Anhidro-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2-didesoxi-4,5:7,8-di-*O*-isopropiliden-D-*mano*-oct-4-ulofuranosa (112**)**

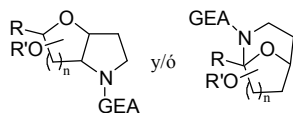


Se disuelve el compuesto **78** (70 mg, 0.18 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) y se adicionan DIB (87 mg, 0.27 mmoles), I₂ (46 mg, 0.18 mmoles) y NaHCO₃ (70 mg). Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente se observa por CCF que la reacción no avanza. Se adiciona más DIB (58 mg, 0.18 mmoles) y se agita durante 2 h más. Se vierte sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 8:2) para obtener el producto ciclado **112** (38 mg, 0.1 mmoles, 55%) como un aceite incoloro.

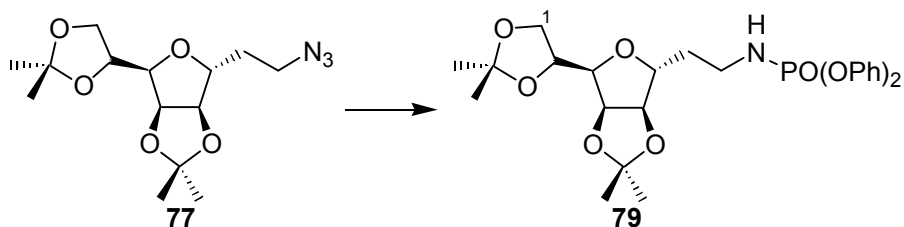
[α]_D –27.7 (*c*, 0.13); **IR** ν_{máx.} 2984, 1714 (CO), 1372, 1070 cm⁻¹; **RMN** ¹H (C₆D₆, 60°C)¹⁸⁶ δ_H 1.30 (3H, s, CH₃), 1.39 (12H, s, CH₃, ^tBu), 1.40 (3H, s, CH₃), 1.41 (3H, s, CH₃), 1.42 (1H, m, 2-H_a), 1.55 (1H, m, 2-H_b), 3.23 (1H, m, 1-H_a), 3.41 (1H, s ancho, 1-H_b), 4.03 (1H, dd, *J* = 3.2, 6.5 Hz, 6-H), 4.06 (1H, dd, *J* = 6.1, 8.5 Hz, 8-H_a), 4.09 (1H, dd, *J* = 6.3, 8.3 Hz, 8-H_b), 4.35 (1H, dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 3-H), 4.51

¹⁸⁶ El espectro se realizó en C₆D₆ a 60 °C debido a que en CDCl₃ se detectan los rotámeros del nitrógeno y las señales se observan como bandas anchas.



(1H, ddd, $J = 6.4, 6.4, 6.4$ Hz, 7-H), 5.20 (1H, s ancho, 5-H); **RMN** ^{13}C (C_6D_6 , 60°C) δ_{C} 25.6 (CH_3), 27.0 (CH_3), 27.1 (CH_3), 27.1 (CH_2 , C-2), 27.7 (CH_3), 28.5 ($3 \times \text{CH}_3$), 47.3 (CH_2 , C-1), 67.3 (CH_2 , C-8), 74.1 (CH , C-7), 80.3 (CH , C-5), 80.3 (CH , C), 82.2 (CH , C-6), 89.2 (CH , C-3), 107.8 (C, C-4), 109.1 (C), 112.9 (C), 152.9 (C, CO); **EM** 370 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 43), 314 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_8$, 9), 312 ($\text{M}^+ - \text{tBuO}$, 7), 270 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$, 29); **EMAR** 370.186440 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_7$, 370.186578), 314.120422 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_7$, 314.123977), 312.139618 ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_6$, 312.144713), 270.132408 ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_5$, 270.134148). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: C, 59.20; H, 8.11; N, 3.63. Encontrado: C, 59.26; H, 8.30; N, 3.54.

3,6-Anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-octitol (**79**)

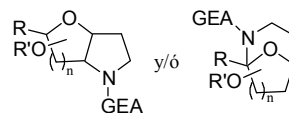


Se disuelve la azida **77** (550 mg, 1.76 mmoles) en AcOEt (20 ml), se adiciona Pd/C 10% (192 mg) y se hidrogena a temperatura ambiente. Al cabo de 3 h, la suspensión se filtra sobre celita y se concentra a vacío.

El crudo de la amina (se supone 1.76 mmoles) se disuelve en CH_2Cl_2 seco (20 ml) y se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (0.9 ml, 7.04 mmoles) y ClPO(OPh)₂ (0.7 ml, 3.51 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío.

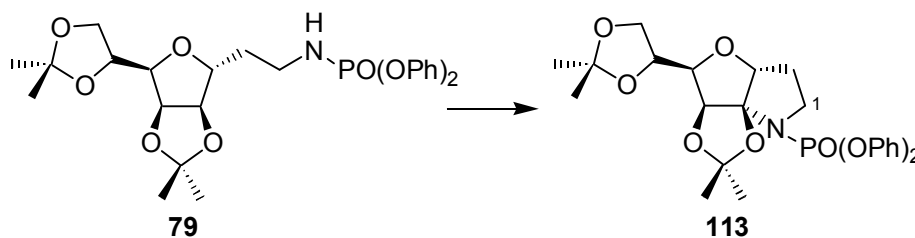
El residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 25:75) obteniéndose el fosforamidato **79** (615 mg, 1.18 mmoles, 68%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} +4.2$ (*c*, 0.12); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3226 (NH), 2987, 1488, 1195 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.28 (3H, s, CH_3), 1.35 (3H, s, CH_3), 1.41 (3H, s, CH_3), 1.46 (1H, m, 7- H_a), 1.45 (3H, s,



CH₃), 1.54 (1H, m, 7-H_b), 3.15 (2H, m, 8-H₂), 3.70 (1H, dd, $J = 3.8, 6.9$ Hz, 3-H), 3.98 (1H, dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz, 1-H_a), 4.05 (1H, dd, $J = 6.3, 8.7$ Hz, 1-H_b), 4.09 (1H, ddd, $J = 0.0, 4.2, 6.9$ Hz, 6-H), 4.35 (1H, ddd, $J = 5.3, 6.3, 6.3$ Hz, 2-H), 4.39 (1H, dd, $J = 0.0, 5.9$ Hz, 5-H), 4.66 (1H, dd, $J = 3.9, 5.9$ Hz, 4-H), 7.11–7.32 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_C 24.6 (CH₃), 25.2 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.8 (CH₃), 31.5 (CH₂, C-7), 39.2 (CH₂, C-8), 66.6 (CH₂, C-1), 73.4 (CH, C-2), 79.9 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 82.6 (CH, C-6), 85.3 (CH, C-5), 109.0 (C), 112.7 (C), 120.2 (4 \times CH, Ar), 124.9 (2 \times CH, Ar), 129.7 (4 \times CH, Ar), 150.8 (2 \times C, $J_P = 6.1$ Hz, Ar); **EM** 520 ($M^+ + 1$, <1) 504 ($M^+ - CH_3$, 22), 446 ($M^+ - CH_3 - CH_3COCH_3$, 13); **EMAR** 520.209747 (C₂₆H₃₅NO₈P, 520.210031), 504.183205 (C₂₅H₃₁NO₈P, 504.178731), 446.129311 (C₂₂H₂₅NO₇P, 446.136866). **Análisis** Calculado para C₂₆H₃₄NO₈P: C, 60.11; H, 6.60; N, 2.70. Encontrado: C, 60.27; H, 6.50; N, 2.74.

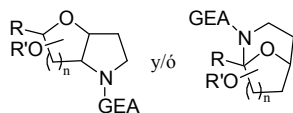
AIH de 3,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-octitol (**79**)



- **MÉTODO A: con NaHCO₃, en acetonitrilo, a 40 °C**

Se disuelve **79** (80 mg, 0.15 mmoles) en acetonitrilo seco (6 ml) y se adicionan DIB (74 mg, 0.23 mmoles), I₂ (40 mg, 0.15 mmoles) y NaHCO₃ (80 mg). Después de 12 h de agitación a 40 °C se vierte sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El crudo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 8:2) para obtener el producto ciclado **113** (51 mg, 0.1 mmoles, 64%) como un aceite incoloro.



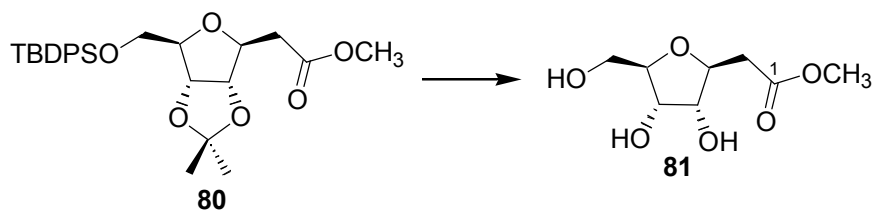
(4R)-1,4-Anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-4,5:7,8-di-O-isopropiliden-D-mano-oct-4-ulofuranosa (113)

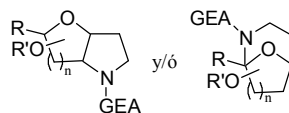
$[\alpha]_D -11.4$ (c , 0.07); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2987, 1488, 1190, 935 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.34 (3H, s, CH_3), 1.38 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.54 (3H, s, CH_3), 1.81 (1H, m, 2- H_a), 2.11 (1H, m, 2- H_b), 3.54 (1H, m, 1- H_a), 3.60 (1H, m, 1- H_b), 3.86 (1H, dd, $J = 3.0, 6.8$ Hz, 6-H), 3.96 (1H, dd, $J = 4.9, 8.7$ Hz, 8- H_a), 4.05 (1H, dd, $J = 6.6, 8.7$ Hz, 8- H_b), 4.33 (1H, ddd, $J = 5.7, 5.7, 5.7$ Hz, 7-H), 4.51 (1H, dd, $J = 2.5, 6.1, 6.1$ Hz, 3-H), 4.89 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, 5-H), 7.15–7.38 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 25.2 (CH_3), 26.6 (CH_3), 26.9 (CH_3), 28.2 (CH_3), 29.6 (CH_2 , $J_P = 6.1$ Hz, C-2), 48.0 (CH_2 , C-1), 66.4 (CH_2 , C-8), 73.6 (CH, C-7), 81.0 (CH, C-6), 81.4 (CH, C-5), 89.2 (CH, $J_P = 12.2$ Hz, C-3), 108.9 (C), 109.6 (C), 113.3 (C), 120.1–129.8 ($10 \times \text{CH}$, Ar), 150.3 (C, $J_P = 6.1$ Hz, Ar), 150.6 (C, $J_P = 6.1$ Hz, Ar); **EM** 502 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 459 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COCH}_3$, 17), 444 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{COCH}_3$, 37); **EMAR** 502.163269 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_8\text{P}$, 502.163081), 459.147774 ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{P}$, 459.144691), 444.113190 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{P}$, 444.121216). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}$: C, 60.34; H, 6.23; N, 2.71. Encontrado: C, 60.27; H, 6.42; N, 2.78.

• **MÉTODO B: en CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente**

Se disuelve **79** (140 mg, 0.27 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (7 ml) y se adicionan DIB (148 mg, 0.46 mmoles) y I_2 (68 mg, 0.27 mmoles). Después de 8 h de agitación a temperatura ambiente se observa por CCF que la reacción no evoluciona. Se forma una pequeña cantidad de **113** pero a pesar de que se adiciona más DIB (148 mg, 0.46 mmoles), la reacción no progresa.

3,6-Anhidro-2-desoxi-D-alo-heptonato de metilo (81)





Se disuelve 3,6-anhidro-7-*O*-[*tert*-butil(difenil)silil]-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-D-*alo*-heptonato de metilo **80**¹⁸⁷ (214 mg, 0.44 mmoles) en metanol (7 ml), se adiciona I₂ (38 mg, 0.15 mmoles) y se calienta a reflujo durante 4 h.¹⁸⁸ Se añaden unas gotas de una disolución saturada de Na₂S₂O₃ mientras se agita vigorosamente, hasta observar que se ha reducido el yodo remanente. Luego, se concentra el disolvente a vacío.

El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃:CH₃OH, 9:1), obteniéndose el triol **81** (81.5 mg, 0.40 mmoles, 90%) como un aceite incoloro.

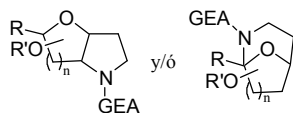
[α]_D -2.3 (*c*, 2.05); IR (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$. 3360 (OH), 2931, 1732 (CO), 1652, 1442, 1285, 1108, 1040 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{H} 2.52 (1H, dd, *J* = 8.4, 15.4 Hz, 2-H_a), 2.67 (1H, dd, *J* = 4.3, 15.5 Hz, 2-H_b), 3.54 (1H, dd, *J* = 4.5, 12.0 Hz, 7-H_a), 3.63 (1H, dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 7-H_b), 3.67 (3H, s, OCH₃), 3.76 (1H, dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 4-H), 4.80 (1H, dd, *J* = 4.4, 4.4, 8.1 Hz, 6-H), 3.95 (1H, dd, *J* = 4.4, 5.6 Hz, 5-H), 4.09 (1H, m, 3-H), 4.83 (3H, s ancho, 3 × OH); RMN ¹³C δ_{C} 37.7 (CH₂, C-2), 50.7 (CH₃, COOCH₃), 61.9 (CH₂, C-7), 71.0 (CH, C-5), 74.4 (CH, C-4), 78.8 (CH, C-3), 84.8 (CH, C-6), 172.0 (C, C-2); EM (FAB) 229 (M⁺ + Na, 100), 207 (M⁺ + 1, 100), 189 (M⁺ - OH, 12). Análisis Calculado para C₈H₁₄O₆: C, 46.60; H, 6.84. Encontrado: C, 46.26; H, 7.22.

3,6-Anhidro-2-desoxi-7-*O*-(metoximetil)-4,5-*O*-metilen-D-*alo*-heptonato de metilo (**82**)



¹⁸⁷ Sintetizado según: (a) Tesis Doctoral de Antonio J. Herrera *Aplicación de O- y N-Radicales a la Química de Carbohidratos*, **2002**, 58. (b) Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012–1017. (c) Ohruí, H.; Jones, G. H.; Moffat, J. G.; Maddox, M. L.; Christensen, A. T.; Byram, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602–4613.

¹⁸⁸ Szarek, W. A.; Zamojski, A.; Tiwari, K. N.; Ison, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3827–3830.

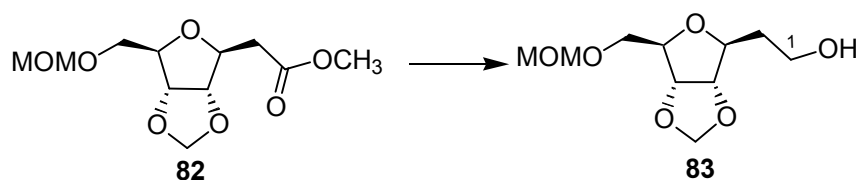


A una disolución del triol **81** (1.9 g, 9.4 mmoles) en CHCl_3 seco (55 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona un exceso de dimetoximetano (55 ml, 632.5 mmoles) y pentóxido de fósforo (28 g, 197 mmoles) y se agita a temperatura ambiente.¹⁸⁹ Al cabo de 3 h, se enfría a 0 °C y mientras se agita la mezcla vigorosamente, se adiciona gota a gota una disolución saturada de Na_2CO_3 , hasta que cese la efervescencia. Se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 .

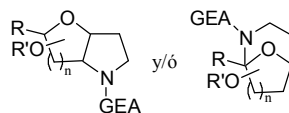
El crudo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 6:4) obteniéndose el compuesto **82** (1.9 g, 7.4 mmoles, 79%) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D -0.8$ (*c*, 0.13); **IR** (CCl_4) $\nu_{\text{máx}}$. 2955, 1747 (CO), 1438, 1393, 1343, 1036 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz) δ_{H} 2.72 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, 2- H_2), 3.37 (3H, s, MOM), 3.66–3.73 (2H, m, 7- H_2), 3.71 (3H, s, COCH_3), 4.03 (1H, ddd, $J = 4.5, 4.5, 4.5$ Hz, 6-H), 4.23 (1H, ddd, $J = 4.8, 6.3, 6.3$ Hz, 3-H), 4.49 (1H, dd, $J = 4.8, 6.9$ Hz, 4-H), 4.56 (1H, dd, $J = 4.8, 6.9$ Hz, 5-H), 4.66 (2H, s, MOM), 5.08 (1H, s, OCH_2O), 5.13 (1H, s, OCH_2O); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz) δ_{C} 38.5 (CH_2 , C-2), 52.2 (CH_3 , COOCH_3), 55.7 (CH_3 , MOM), 68.1 (CH_2 , C-7), 79.5 (CH), 81.9 ($2 \times \text{CH}$), 84.1 (CH), 95.8 (CH_2), 97.1 (CH_2), 171.1 (C, COOCH_3); **EM** 261 ($\text{M}^+ - 1$, <1), 247 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 1), 231 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 6), 200 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{O}$, 17), 187 (100); **EMAR** 261.100212 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_7$, 261.097428), 247.085541 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_7$, 247.081778), 231.077797 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_6$, 231.086863), 200.059151 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$, 200.068474). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_7$: C, 50.38; H, 6.92. Encontrado: C, 50.11; H, 7.10.

3,6-Anhidro-2-desoxi-7-*O*-(metoximetil)-4,5-*O*-metilen-*D*-alo-heptitol (**83**)



¹⁸⁹ Fuji, K.; Nakano, S.; Fujita, E. *Synthesis*, **1975**, 276–277.

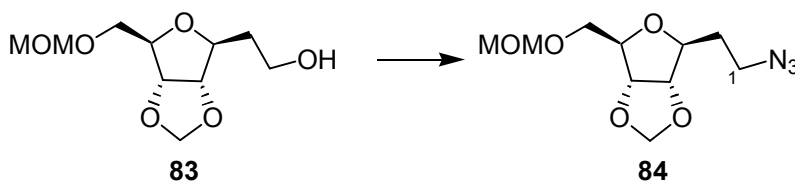


A una disolución del compuesto **82** (992 mg, 3.78 mmoles) en THF seco (100 ml) se adiciona, bajo atmósfera de nitrógeno, a 0 °C y en pequeñas porciones, LiAlH₄ (574.5 mg, 15.14 mmoles). Al cabo de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se adiciona gota a gota una disolución saturada de Na₂SO₄ hasta que la mezcla gris se vuelva de color blanco. Se filtra a través de una placa filtrante y se concentra a vacío.

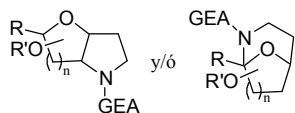
El residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8) obteniéndose el alcohol **83** (723 mg, 3.09 mmoles, 82%) como un aceite incoloro.

[α]_D –5.5 (*c*, 0.20); IR (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$. 3637 (OH libre), 3549 (OH, asociado), 2941, 2884, 1424, 1214, 1154, 1081, 1043 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{H} 1.84–1.97 (2H, s, 2-H₂), 2.32 (1H, s ancho, OH), 3.34 (3H, s, MOM), 3.66 (1H, dd, *J* = 5.2, 11.0 Hz, 7-H_a), 3.71 (1H, dd, *J* = 3.8, 11.0 Hz, 7-H_b), 3.77 (2H, t, *J* = 5.7 Hz, 1-H₂), 3.91–3.96 (2H, m, 3-H, 6-H), 4.36 (1H, dd, *J* = 5.5, 6.9 Hz, 4-H), 4.48 (1H, dd, *J* = 5.0, 6.9 Hz, 5-H), 4.63 (2H, s, MOM), 5.02 (1H, s, OCH₂O), 5.10 (1H, s, OCH₂O); RMN ¹³C δ_{C} 35.5 (CH₂, C-2), 55.4 (CH₃, MOM), 60.1 (CH₂, C-1), 67.5 (CH₂, C-7), 81.2 (3 × CH, C-3, C-5, C-6), 84.0 (CH, C-4), 95.3 (CH₂, OCH₂O), 96.6 (CH₂, MOM); EM 219 (M⁺ – CH₃, <1), 203 (M⁺ – CH₃O, 7), 189 (M⁺ – CH₂OCH₃, 17), 172 (M⁺ – HOCH₂OCH₃, 27); EMAR 219.082722 (C₉H₁₅O₆, 219.086863), 203.092625 (C₉H₁₅O₅, 203.091949), 189.072689 (C₈H₁₃O₅, 189.076299), 172.070553 (C₈H₁₂O₄, 172.073559). Análisis Calculado para C₁₀H₁₈O₆: C, 51.27; H, 7.74. Encontrado: C, 51.21; H, 8.09.

3,6-Anhidro-1-azido-1,2-didesoxi-7-*O*-(metoximetil)-4,5-*O*-metilen-D-*alo*-heptitol (**84**)



Se disolvió el alcohol **83** (567 mg, 2.42 mmol) en piridina seca (26 ml) y se adicionó MsCl (1.4 ml, 17.3 mmol) gota a gota y bajo atmósfera inerte. Tras agitar

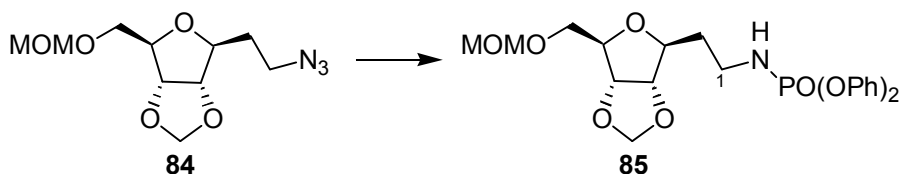


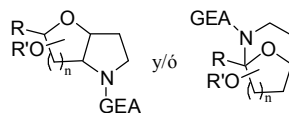
a temperatura ambiente durante 20 minutos se vertió sobre disolución de HCl 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron posteriormente con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar un residuo que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

El crudo del producto mesilado (se supone 2.42 mmoles) se disolvió en DMF seca (16 ml) y se adicionó NaN₃ (801 mg, 12.32 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 30 minutos, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a alto vacío. El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 6:4) obteniéndose la azida **84** (593 mg, 2.29 mol, 95%) como un aceite incoloro.

[α]_D –23.0 (*c*, 0.10); **IR** (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$. 2932, 2883, 2099 (N₃), 1453, 1264, 1154, 1082, 1043 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.87–1.99 (2H, m, 2-H₂), 3.37 (3H, s, MOM), 3.39–3.51 (2H, m, 1-H₂), 3.68 (1H, dd, *J* = 5.4, 10.8 Hz, 7-H_a), 3.72 (1H, dd, *J* = 3.6, 10.8 Hz, 7-H_b), 3.85 (1H, ddd, *J* = 5.4, 5.4, 7.8 Hz, 3-H), 3.97 (1H, ddd, *J* = 4.5, 4.5, 4.5 Hz, 6-H), 4.32 (1H, dd, *J* = 5.7, 6.9 Hz, 4-H), 4.50 (1H, dd, *J* = 5.1, 6.9 Hz, 5-H), 4.66 (2H, s, MOM), 5.04 (1H, s, OCH₂O), 5.13 (1H, s, OCH₂O); **RMN** ¹³C δ_{C} 32.8 (CH₂, C-2), 48.0 (CH₂, C-1), 55.4 (CH₃, MOM), 67.6 (CH₂, C-7), 79.6 (CH, C-3), 81.2 (CH, C-6), 81.3 (CH, C-5), 84.0 (CH, C-4), 95.4 (CH₂, OCH₂O), 96.6 (CH₂, MOM); **EM** 228 (M⁺ – CH₃O, 5), 197 (M⁺ – HOCH₂OCH₃, 9), 69 (100); **EMAR** 228.103340 (C₉H₁₄N₃O₄, 228.098431), 197.082264 (C₈H₁₁N₃O₃, 197.080041). **Análisis** Calculado para C₁₀H₁₇N₃O₅: C, 46.32; H, 6.61; N, 16.21. Encontrado: C, 46.57; H, 6.84; N, 15.96.

3,6-Anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-7-*O*-(metoximetil)-4,5-*O*-metilen-*D*-*alo*-heptitol (**85**)



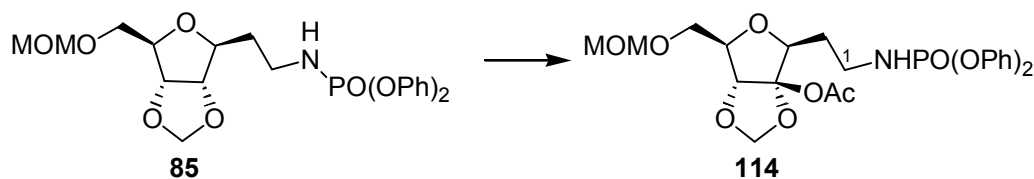


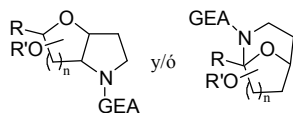
A la azida **84** (560 mg, 2.16 mmoles) en THF seco (60 ml), se adiciona bajo atmósfera inerte y en pequeñas porciones, LiAlH_4 (313 mg, 8.25 mmoles) y se calienta a reflujo durante 1 h. El producto obtenido se utiliza luego sin purificar.

Al crudo de la amina (se supone 2.16 mmoles) disuelto en CH_2Cl_2 seco (35 ml) se añade bajo atmósfera inerte, TEA (1.1 ml, 7.89 mmoles) y $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$ (0.9 ml, 4.35 mmoles) y se agita durante 1 h. Se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6) para obtener el fosforamidato **85** (920 mg, 1.98 mmoles, 91%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -16.8$ (*c*, 0.19); **IR** (CCl_4) $\nu_{\text{máx}}$. 3214 (NH), 2948, 2883, 1592, 1491, 1259, 1196, 1098 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.77 (1H, m, 2- H_a), 1.86 (1H, m, 2- H_b), 3.19–3.25 (2H, m, 1- H_2), 3.33 (3H, s, MOM), 3.64 (1H, dd, $J = 5.4, 11.4$ Hz, 7- H_a), 3.68 (1H, dd, $J = 4.2, 10.8$ Hz, 7- H_b), 3.76 (1H, ddd, $J = 5.2, 5.2, 8.2$ Hz, 3-H), 3.88 (1H, m, 6-H), 4.22 (1H, dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 4-H), 4.44 (1H, dd, $J = 5.1, 6.9$ Hz, 5-H), 4.62 (2H, s, MOM), 4.95 (1H, s, OCH_2O), 5.07 (1H, s, OCH_2O), 7.12–7.32 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 34.4 (CH_2 , C-2), 38.9 (CH_2 , C-1), 55.4 (CH_3 , MOM), 67.4 (CH_2 , C-7), 80.7 ($2 \times \text{CH}$, C-3, C-6), 81.1 (CH , C-5), 83.8 (CH , C-4), 95.3 (CH_2 , OCH_2O), 96.6 (CH_2 , MOM), 120.2 ($3 \times \text{CH}$, Ar), 124.8 ($3 \times \text{CH}$, Ar), 129.6 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 150.8 ($2 \times \text{C}$, Ar); **EM** 465 (M^+ , 1), 433 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 1), 420 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 4), 94 (100); **EMAR** 465.156158 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_8\text{P}$, 465.155256), 433.131729 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{P}$, 433.129041), 420.123672 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{P}$, 420.121216). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_8\text{P}$: C, 56.77; H, 6.06; N, 3.01. Encontrado: C, 56.68; H, 6.13; N, 2.82.

AIH de 3,6-anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-7-*O*-(metoximetil)-4,5-*O*-metilen-*D*-alo-heptitol (**85**)





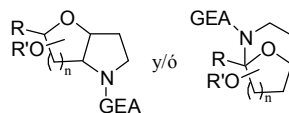
• **MÉTODO A: en CH₂Cl₂**

Se disuelve el fosforamidato **85** (104 mg, 0.21 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (5.4 ml) y se adicionan DIB (193 mg, 0.60 mmoles) y I₂ (61 mg, 0.24 mmoles). Tras agitar a reflujo durante 3 h, mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno de 80 W, se observa por CCF que la reacción no avanza. Se enfría a temperatura ambiente y se adiciona más DIB (96.5 mg, 0.30 mmoles) agitándose a reflujo durante 4 h más. Luego se vierte sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El crudo resultante se purifica en cromatotrón (*n*-hexano–AcOEt, 6:4) obteniéndose el acetato **114** (58 mg, 0.11 mmoles, 51%) y recuperándose sustrato de partida **85** que no reaccionó (10 mg, 0.02 mmoles).

(4S)-4-O-Acetil-3,6-anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxyfosforil)amino]-7-O-(metoximetil)-4,5-O-metilen-D-ribo-hept-4-ulososa (114)

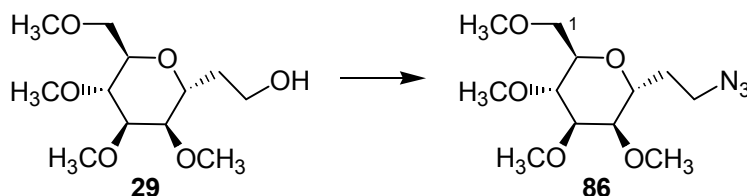
[α]_D –2.5 (*c*, 0.04); **IR** (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$. 3216 (NH), 2932, 2886, 1756 (CO), 1592, 1490, 1368, 1227, 1113 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.77–1.93 (2H, m, 2-H₂), 2.06 (3H, s, OCOCH₃), 3.22–3.31 (2H, m, 1-H₂), 3.34 (3H, s, MOM), 3.62–3.78 (2H, m, 7-H₂), 3.94 (1H, ddd, *J* = 4.9, 4.9, 4.9 Hz, 6-H), 4.01 (1H, dd, *J* = 4.2, 9.0 Hz, 3-H), 4.62 (2H, s, MOM), 4.78 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, 5-H), 5.38 (1H, s, OCH₂O), 5.57 (1H, s, OCH₂O), 7.14–7.36 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_{C} 21.5 (CH₃, OCOCH₃), 30.6 (CH₂, C-2), 38.9 (CH₂, C-1), 55.4 (CH₃, MOM), 67.1 (CH₂, C-7), 80.7 (CH, C-6), 82.9 (CH, C-3), 84.4 (CH, C-5), 96.7 (CH₂, MOM), 101.2 (C, OCH₂O), 114.0 (C, C-4), 120.2 (3 × CH, Ar), 124.9 (3 × CH, Ar), 129.6 (4 × CH, Ar), 150.8 (2 × C, Ar), 169.1 (C, OCOCH₃); **EM** 523 (M⁺, 2), 492 (M⁺ – CH₃O, 2), 463 (M⁺ – AcOH, 3), 449 (M⁺ – CH₃ – OCOCH₃, 2), 262 (100); **EMAR** 523.158020 (C₂₄H₃₀NO₁₀P, 523.160735), 492.136520 (C₂₃H₂₇NO₉P, 492.142345), 463.132050 (C₂₂H₂₆NO₈P, 463.139606), 449.117271 (C₂₁H₂₄NO₈P, 449.123955). **Análisis** Calculado para C₂₄H₃₀NO₁₀P: C, 55.07; H, 5.78; N, 2.68. Encontrado: C, 55.23; H, 5.54; N, 2.58.



• **MÉTODO B: en acetonitrilo**

Se disuelve el fosforamidato **85** (96.6 mg, 0.22 mmoles) en CH₃CN seco (5 ml) y se adicionan DIB (179 mg, 0.55 mmoles) y I₂ (56.5 mg, 0.22 mmoles). Tras agitar a reflujo durante 12 h, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80 W, se observa por CCF que se forma una mezcla compleja de productos.

2,6-Anhidro-8-azido-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-octitol (86**)**

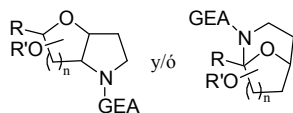


Se disuelve el alcohol **29** (1.09 g, 4.11 mmoles) en piridina seca (51 ml) y se adiciona MsCl (1.3 ml, 16.8 mmoles) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a temperatura ambiente durante 25 minutos se vierte sobre disolución de HCl 10% y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavan posteriormente con disolución saturada de NaHCO₃ se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío para dar un residuo que se utiliza luego sin purificar.

El crudo obtenido (se supone 4.11 mmoles) se disuelve en DMF seca (25 ml) y se adiciona NaN₃ (1.35 g, 20.8 mmol) bajo atmósfera inerte. Después de agitar la mezcla a 80 °C durante 1 h, se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a alto vacío.

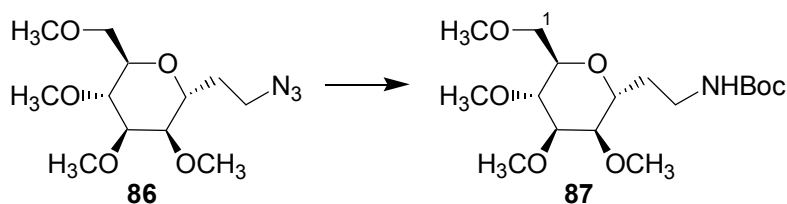
El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6) obteniéndose la azida **86** (1.0 g, 3.47 mmoles, 85%) como un aceite incoloro.

[α]_D +44.8 (*c*, 0.29); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2931, 2826, 2097 (N₃), 1462, 1121 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.70–1.84 (2H, m, 7-H₂), 3.28 (1H, m, 5-H), 3.31–3.42 (3H, m, 3-H, 8-H₂), 3.32 (3H, s, OCH₃), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.50–3.54 (2H, m, 1-H_a, 4-H), 3.58 (1H, dd, *J* = 6.7, 10.0 Hz, 1-H_b), 3.66 (1H, ddd, *J* = 5.0, 5.5, 5.5 Hz, 2-H), 3.93 (1H, ddd, *J* = 4.6, 4.6, 9.4 Hz, 6-H); **RMN** ¹³C δ_{C} 29.4 (CH₂, C-7), 47.9 (CH₂, C-8), 57.3 (CH₃, OCH₃), 58.0 (CH₃, OCH₃), 59.1 (2 × CH₃,



2 × OCH₃), 68.6 (CH, C-6), 71.0 (CH₂, C-1), 72.8 (CH, C-2), 76.2 (CH, C-3), 78.1 (CH, C-4), 78.2 (CH, C-5); **EM** 257 (M⁺ – CH₃OH, 1), 246 (M⁺ – CH₃ – N₂, 1), 244 (M⁺ – CH₂OCH₃, 2), 101 (100); **EMAR** 257.137459 (C₁₁H₁₉N₃O₄, 257.137556), 246.136662 (C₁₁H₂₀NO₅, 246.134148), 244.133751 (C₁₀H₁₈N₃O₅, 244.129731). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₃N₃O₅: C, 49.81; H, 8.01; N, 14.53. Encontrado: C, 49.90; H, 8.28; N, 14.13.

2,6-Anhidro-8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-octitol (**87**)

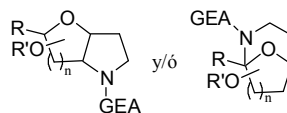


Se disuelve la azida **86** (770 mg, 2.66 mmoles) en AcOEt (41 ml) y se adicionan Pd/C 10% (240 mg) y di-*tert*-butil-dicarbonato (867 mg, 3.96 mmoles).¹⁹⁰ Se hidrogena a temperatura ambiente durante 17 h y a continuación, la suspensión se filtra sobre celita y se concentra a vacío.

El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8) para obtener la amida **87** (784 mg, 2.16 mmoles, 81%) como un aceite incoloro.

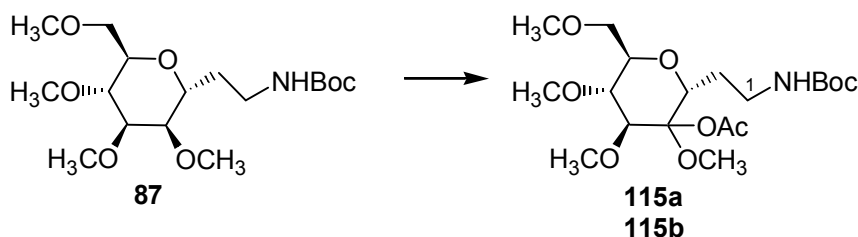
[α]_D +6.0 (*c*, 0.10); **IR** (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$. 3461 (NH), 3380 (NH), 2980, 2929, 2824, 1714 (CO), 1504, 1455, 1365, 1245, 1174, 1121 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.40 (9H, s, ^tBu), 1.68–1.77 (2H, m, 7-H₂), 3.17 (1H, m, 8-H_a), 3.32–3.41 (3H, m, 3-H, 5-H, 8-H_b), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.45 (3H, s, OCH₃), 3.49 (1H, dd, *J* = 3.3, 7.6 Hz, 2-H), 3.51 (1H, dd, *J* = 3.3, 10.0 Hz, 1-H_a), 3.64 (1H, dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 1-H_b), 3.70 (1H, m, 4-H), 3.97 (1H, ddd, *J* = 4.8, 4.8, 9.3 Hz, 6-H), 5.28 (1H, s ancho, NH); **RMN** ¹³C δ_{C} 28.4 (3 × CH₃, ^tBu), 29.3 (CH₂, C-7), 38.2 (CH₂, C-8), 57.5 (CH₃, OCH₃), 58.0 (CH₃, OCH₃), 59.0 (CH₃, OCH₃), 59.4

¹⁹⁰ Saito, S.; Akajima, H.; Inaba, M.; Morikawe, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 837–838.



(CH₃, OCH₃), 71.0 (CH, C-6), 71.2 (CH₂, C-1), 72.4 (CH, C-4), 76.6 (CH, C-3), 78.4 (CH, C-5), 78.9 (C, ^tBu), 78.9 (CH, C-2), 156.1 (C, CO); **EM** 364 (M⁺ + 1, <1), 331 (M⁺ - CH₃OH, <1), 299 (M⁺ - 2CH₃OH, 4), 174 (54), 101 (100); **EMAR** 364.234764 (C₁₇H₃₄NO₇, 364.233528), 331.194595 (C₁₆H₂₉NO₆, 331.199488), 299.165321 (C₁₅H₂₅NO₅, 299.173273). **Análisis** Calculado para C₁₇H₃₃NO₇: C, 56.18; H, 9.15; N, 3.85. Encontrado: C, 55.96; H, 9.53; N, 3.73.

AIH de 2,6-anhidro-8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-gluco-octitol (87)



- **MÉTODO A: con DIB, en acetonitrilo y a temperatura ambiente**

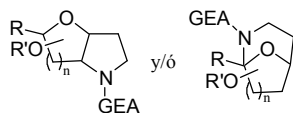
Se disuelve **87** (100 mg, 0.27 mmoles) en CH₃CN seco (6.3 ml) y se adicionan DIB (137 mg, 0.42 mmoles) y I₂ (72 mg, 0.27 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 13 h mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80 W. Por CCF se observa que desde el principio se forma una mezcla compleja, aunque luego la reacción no evoluciona.

- **MÉTODO B: con DIB, NaHCO₃ en acetonitrilo y a temperatura ambiente**

Se disuelve **87** (119 mg, 0.33 mmoles) en CH₃CN seco (7.6 ml) y se adicionan DIB (166 mg, 0.51 mmoles), I₂ (87.4 mg, 0.33 mmoles) y NaHCO₃ (119 mg). Se agita a t.a. durante 15 h mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80 W. Por CCF se observa que la reacción no progresa. Se adiciona más DIB (166 mg, 0.51 mmoles) y se deja agitar 6 h más, pero no se observa ningún avance.

- **MÉTODO C: con DIB, en acetonitrilo y a 50 °C**

Se disuelve **87** (62 mg, 0.17 mmoles) en CH₃CN seco (4 ml) y se adicionan DIB (137 mg, 0.42 mmoles) y I₂ (45.5 mg, 0.18 mmoles). Se agita a 50 °C durante



12 h mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80 W. Se observa por CCF la formación de numerosos productos que no se estudiaron.

• **MÉTODO D: con DIB, en CH₂Cl₂**

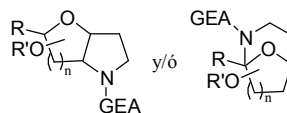
Se disuelve **87** (118 mg, 0.32 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (7.5 ml) y se adicionan DIB (136.9 mg, 0.425 mmoles) y I₂ (82.5 mg, 0.32 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 5 h mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 80 W. Se vierte sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El residuo se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose una mezcla inseparable de los dos acetatos posibles **115a** (4*S*) y **115b** (4*R*) en una proporción **a/b** (2:1) (83.5 mg, 0.20 mmoles, 61%), como un aceite incoloro.

Tan sólo se consigue obtener unos miligramos puros del diastereómero mayoritario **115a** (4*S*), para caracterizarlo.

(4*S*)-4-*O*-Acetil-3,7-anhidro-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2-didesoxi-4,5,6,8-tetra-*O*-metil-D-*mano*-oct-4-ulosa (115a**)**

[α]_D +37.8 (*c*, 1.65); **IR** (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$. 3467 (NH), 3383 (NH), 2979, 2932, 1715 (CO), 1747 (CO), 1504, 1366, 1244 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.42 (9H, s, ^tBu), 1.57 (1H, m, 2-H_a), 1.94 (1H, m, 2-H_b), 2.07 (3H, s, OCOCH₃), 3.16 (1H, m, 1-H_a), 3.24 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 36-H), 3.36 (1H, m, 1-H_b), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.53–3.57 (2H, m, 8-H₂), 3.59–3.65 (2H, m, 7-H, 5-H), 3.61 (6H, s, 2 × OCH₃), 4.72 (1H, dd, *J* = 2.6, 11.7 Hz, 3-H), 5.26 (1H, s ancho, NH). El experimento de **NOESY** mostró correlación espacial de 6-H con el grupo metoxilo situado sobre C-4; **RMN** ¹³C δ_{C} 22.0 (CH₃, OCOCH₃), 25.7 (CH₂, C-2), 28.4 (3 × CH₃, ^tBu), 38.0 (CH₂, C-1), 53.2 (CH₃, OCH₃), 59.2 (CH₃, OCH₃), 60.4 (CH₃, OCH₃), 61.4 (CH₃, OCH₃), 71.8 (CH₂, C-8), 72.0 (CH, C-5 ó C-7), 73.7 (CH, C-3), 78.7 (C, ^tBu), 78.7 (CH, C-6), 83.6 (CH, C-5 ó C-7), 103.9 (C, C-4), 156.1 (C, CO), 169.4 (C, CO); **EM** 421 (M⁺, <1), 390 (M⁺ – CH₃O, <1), 378 (M⁺ – COCH₃, <1), 365 (M⁺ – C₄H₈, 1), 288 (M⁺ – C₇H₁₇O₂, 81); **EMAR** 421.229805 (C₁₉H₃₅NO₉, 421.231182), 390.211945 (C₁₈H₃₂NO₈, 390.212792), 378.218918 (C₁₇H₃₂NO₈, 378.212792), 365.178513 (C₁₅H₂₇NO₉, 365.168582), 288.110901 (C₁₂H₁₈NO₇,



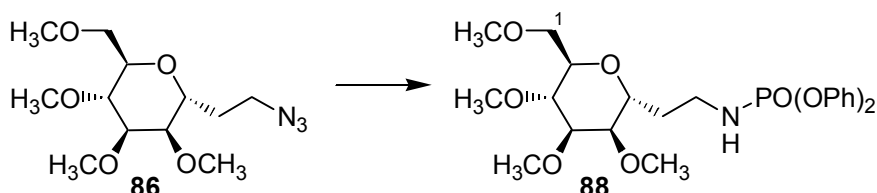
288.108327). **Análisis** Calculado para $C_{19}H_{35}NO_9$: C, 54.14; H, 8.37; N, 3.32. Encontrado: C, 54.06; H, 8.30; N, 3.21.

(4R)-4-O-Acetil-3,7-anhidro-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2-didesoxi-4,5,6,8-tetra-O-metil-D-*mano*-oct-4-ulosa (115b)

Los datos de RMN se obtuvieron restando los del isómero **115a** (4S) (descrito anteriormente) a la mezcla de **115a/115b** 4S/4R (2:1). El resto de los datos corresponden a la mezcla de los dos isómeros.

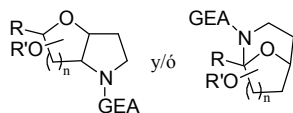
IR (CCl_4) ν_{\max} . 3467 (NH), 3386 (NH), 2979, 2932, 1748 (CO), 1715 (CO), 1503, 1366, 1243 cm^{-1} ; **RMN** 1H (400 MHz)¹⁹¹ δ_H 1.44 (9H, s, tBu), 1.53 (1H, m, 2- H_a), 1.86 (1H, m, 2- H_b), 2.14 (3H, s, $OCOCH_3$), 3.43 (3H, s, OCH_3), 3.52 (3H, s, OCH_3), 3.55 (3H, s, OCH_3), 3.58 (3H, s, OCH_3), 4.57 (1H, m, 3-H), 5.31 (1H, m, NH); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz) δ_C 22.6 (CH_3 , $OCOCH_3$), 26.0 (CH_2 , C-2), 28.8 ($3 \times CH_3$, tBu), 38.6 (CH_2 , C-1), 53.5 (CH_3 , OCH_3), 57.2 (CH_3 , OCH_3), 59.6 (CH_3 , OCH_3), 60.8 (CH_3 , OCH_3), 71.7 (CH_2 , C-8), 72.2 (CH), 74.1 (CH), 79.1 (C, tBu), 79.1 (CH), 84.0 (CH), 103.9 (C, C-4), 156.5 (C, CO), 170.3 (C, CO); **EM** 420 ($M^+ - 1$, <1), 288 ($M^+ - C_7H_{17}O_2$, 77), 160 (100), 101 (30); **EMAR** 420.232269 ($C_{19}H_{34}NO_9$, 420.223357).

2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-*glicero*-D-*mano*-octitol (88)



A una disolución de la azida **86** (202 mg, 0.70 mmoles) en THF seco (31 ml), se adicionó, a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno y en pequeñas porciones, $LiAlH_4$ (70 mg, 1.82 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 3 h, se

¹⁹¹ Dada la complejidad del espectro de RMN 1H en la zona de 3 a 4 ppm, sólo se exponen las señales más claras y significativas.

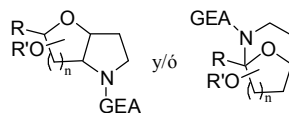


adicionó gota a gota una disolución saturada de Na_2SO_4 , mientras se agitó vigorosamente, hasta que la mezcla gris se volvió de color blanco. Se filtró a través de una placa filtrante y se concentró a vacío. El producto obtenido se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

Se disolvió el crudo de la amina (se supone 0.70 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (13 ml) y se añadió bajo nitrógeno y a $0\text{ }^\circ\text{C}$, TEA (0.4 ml, 2.9 mmoles) y difenilclorofosfato (0.3 ml, 1.44 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos, se vertió sobre una disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a vacío.

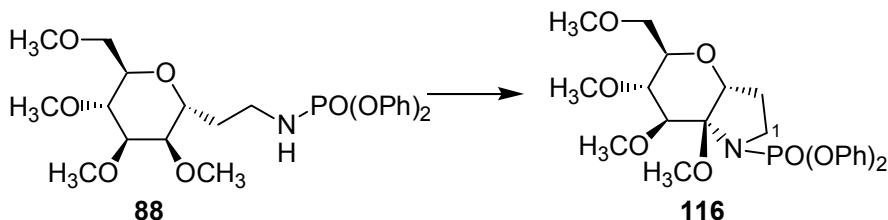
El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8) para obtener el fosforamidato **88** (146 mg, 0.29 mmoles, 60%) como un aceite incoloro y recuperándose azida de partida (60 mg, 0.21 mmoles).

$[\alpha]_{\text{D}} +25.4$ (*c*, 0.24); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3260 (NH), 2930, 1489, 1194, 1108, 926 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (CD_3OD) δ_{H} 1.69–1.75 (1H, m, 7- H_a), 1.86–1.94 (1H, m, 7- H_b), 3.23–3.36 (2H, m, 8- H_2), 3.47–3.51 (2H, m, 3-H, 5-H), 3.49 (3H, s, OCH_3), 3.50 (3H, s, OCH_3), 3.58 (3H, s, OCH_3), 3.61 (1H, m, 4-H), 3.60 (3H, s, OCH_3), 3.65 (1H, m, 1- H_a), 3.72–3.77 (2H, m, 1- H_b , 2-H), 4.13 (1H, ddd, $J = 3.8, 3.8, 10.6$ Hz, 6-H), 7.33–7.54 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C (CD_3OD) δ_{C} 30.2 (CH_2 , C-7), 38.4 (CH_2 , C-8), 56.6 (CH_3 , OMe), 56.8 (CH_3 , OMe), 58.1 (CH_3 , OMe), 58.7 (CH_3 , OMe), 70.4 (CH, C-6), 71.2 (CH_2 , C-1), 72.3 (CH, C-2), 76.5 (CH, C-5), 78.1 (CH, C-3), 79.2 (CH, C-4), 120.0 ($2 \times$ CH, Ar), 123.3 ($2 \times$ CH, Ar), 124.9 ($2 \times$ CH, Ar), 129.0 ($2 \times$ CH, Ar), 129.5 ($2 \times$ CH, Ar), 150.8 (C, Ar), 152.5 (C, Ar); **EM** 496 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 495 (M^+ , <1), 399 ($\text{M}^+ - 3\text{CH}_3\text{OH}$, 53), 94 (100); **EMAR** 496.208603 ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{P}$, 496.210031), 495.196983 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_8\text{P}$, 495.202206), 399.122200 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$, 399.123561). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_8\text{P}$: C, 58.17; H, 6.92; N, 2.83. Encontrado: C, 58.49; H, 6.56; N, 2.43.



AIH de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-octitol (**88**)

• MÉTODO A: con DIB y NaHCO₃

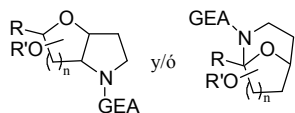


A una disolución del fosforamidato **88** (376 mg, 0.759 mmoles) en acetonitrilo seco (40 ml) se adicionó, DIB (416 mg, 1.29 mmoles), I₂ (193 mg, 0.760 mmoles) y NaHCO₃ (376 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno de 80 W, se vertió sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

El residuo se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6) para obtener el producto ciclado **116** (241 mg, 0.488 mmoles, 75%) y sustrato de partida **88** sin reaccionar (53 mg, 0.107 mmoles).

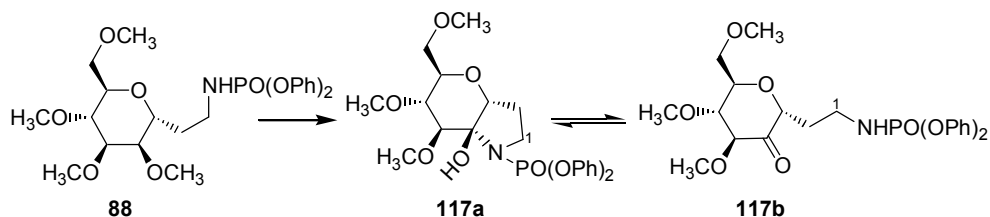
(4*R*)-1,4-Anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-4,5,6,8-tetra-*O*-metil-D-mano-oct-4-ulopiranososa (**116**)

[α]_D +35.0 (*c*, 0.1); IR $\nu_{\text{máx}}$. 2935, 1747, 1488, 926 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{H} 2.00 (1H, m, 2-H_a), 2.28 (1H, m, 2-H_b), 3.20 (3H, s, OCH₃), 3.21 (3H, s, OCH₃), 3.28 (1H, dd, *J* = 4.0, 4.0 Hz, 6-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.47 (1H, m, 8-H_a), 3.50 (3H, s, OCH₃), 3.67 (1H, ddd, *J* = 0.0, 8.6, 8.6 Hz, 1-H_a), 3.72 (1H, dd, *J* = 8.1, 10.5 Hz, 8-H_b), 3.79 (1H, ddd, *J* = 8.6, 8.6, 8.6 Hz, 1-H_b), 3.90 (1H, ddd, *J* = 4.0, 4.0, 7.9 Hz, 7-H), 4.21 (1H, dd, *J* = 4.0, 4.0 Hz, 3-H), 4.58 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, 5-H), 7.07–7.31 (10H, m, Ar); RMN ¹³C δ_{C} 28.6 (CH₂, C-2), 47.4 (CH₂, C-1), 49.9 (CH₃, OCH₃), 57.9 (CH₃, OCH₃), 58.7 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 71.2 (CH₂, C-8), 73.8 (CH, C-7), 74.1 (CH, C-5), 76.0 (2 × CH, C-3, C-6), 94.8 (C, C-4), 120.6 (2 × CH, Ar), 124.6 (4 × CH, Ar), 129.3 (4 × CH, Ar), 151.0 (2 × C, *J*_P = 6.1 Hz, Ar); EM



494 ($M^+ + 1$, 4), 493 (M^+ , 15), 461 ($M^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 16), 397 ($M^+ - 3\text{CH}_3\text{OH}$, 5), 346 (100); **EMAR** 493.180908 ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}$, 493.186556), 461.162956 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{P}$, 461.160341), 397.114014 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$, 397.107911). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}$: C, 58.41; H, 6.54; N, 2.84. Encontrado: C, 58.48; H, 6.71; N, 2.78.

• **MÉTODO B: con PhIO sin NaHCO_3**

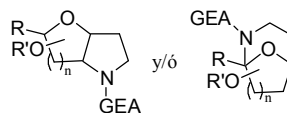


A una disolución del fosforamidato **88** (21.2 mg, 0.043 mmoles) en acetonitrilo seco (3 ml) se adicionó PhIO (22.6 mg, 0.103 mmoles) y I_2 (13 mg, 0.051 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W. Después de 3 h, tras comprobar por CCF que no evolucionaba más, se añadió más PhIO (15 mg, 0.07 mmoles) y se agitó durante 2 h más. Se vertió sobre una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8) obteniéndose (4*R*)-1,4-anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxfosforil)amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-*D*-mano-oct-4-ulopiranososa **117a** en equilibrio con su forma ceto **117b** (15.1 mg, 0.03 mmoles, 74%), en una proporción (1:1).

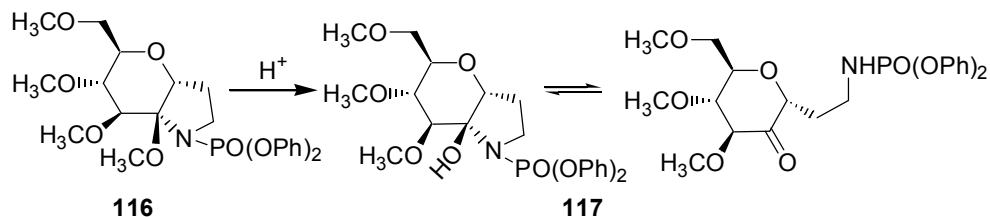
IR $\nu_{\text{máx}}$. 3252 (OH, NH), 2934, 1738 (CO), 1487, 1194 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3)¹⁹² δ_{H} 1.81–1.85 (2H, m, 2- H_2 **b**), 1.97 (1H, m, 2- H_a **a**), 2.08 (1H, m, 2- H_b **a**), 3.17–3.34 (4H, m, 1- H_2 **a**, 1- H_2 **b**), 3.37 (6H, s, OCH_3 **a**, OCH_3 **b**), 3.38–3.43 (2H, m, 6- H **a**, 6- H **b**), 3.49 (6H, s, OCH_3 **a**, OCH_3 **b**), 3.55–3.59 (4H, m, 8- H_2 **a**, 8- H_2 **b**), 3.56 (6H, s, OCH_3 **a**, OCH_3 **b**), 3.80–3.93 (2H, m, 7- H **a**, 7- H **b**), 3.93 (2H, d,

¹⁹² Dada la complejidad de los espectros de resonancia, sólo se exponen los datos más claros y significativos.

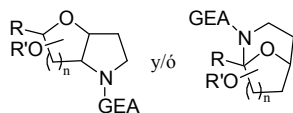


$J = 8.4$ Hz, 5-H **a**, 5-H **b**), 4.19 (2H, dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 3-H **a**, 3-H **b**), 7.14–7.34 (20H, m, Ar **a**, Ar **b**); **RMN** ^{13}C δ_{C} 20.7 ($2 \times \text{CH}_2$, C-2), 38.9 ($2 \times \text{CH}_2$, C-1), 59.2 ($2 \times \text{CH}_3$, $2 \times \text{OCH}_3$), 59.7 ($2 \times \text{CH}_3$, $2 \times \text{OCH}_3$), 60.0 ($2 \times \text{CH}_3$, $2 \times \text{OCH}_3$), 72.3 ($2 \times \text{CH}_2$, C-8), 74.4 ($2 \times \text{CH}$, C-7), 79.0 ($2 \times \text{CH}$, C-3), 80.6 ($2 \times \text{CH}$, C-6), 86.0 ($2 \times \text{CH}$, C-5), 91.0 (C, C-4 **a**), 120.2 ($6 \times \text{CH}$, Ar), 124.9 ($6 \times \text{CH}$, Ar), 129.7 ($8 \times \text{CH}$, Ar), 150.8 ($4 \times \text{C}$, $J_P = 6.1$ Hz, Ar), 207.4 (C, C-4 **b**); **EM** 479 (M^+ , <1), 461 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 447 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 1), 432 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3$, 3), 402 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{O} - \text{CH}_3$, 81); **EMAR** 479.170525 ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{P}$, 479.170906), 461.158806 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{P}$, 461.160341), 447.139709 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{P}$, 447.144691), 432.118263 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{P}$, 432.121216), 402.105232 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{P}$, 402.110651). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{P}$: C, 57.62; H, 6.31; N, 2.91. Encontrado: C, 57.64; H, 6.34; N, 2.88.

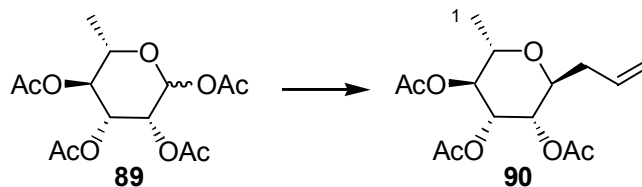
Reacción en medio ácido de (4R)-1,4-anhidro-1,2-didesoxi-1-[(difenoxifosforilamino)-4,5,6,8-tetra-O-metil-D-mano-oct-4-ulopiranos (116)



Se disuelve el producto ciclado **116** (47 mg, 0.095 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (2 ml), se añade ácido cítrico (200 mg, 0.95 mmoles) y se deja agitando a temperatura ambiente. Transcurridas 33 h se comprobó por CCF que se había consumido todo el sustrato de partida. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 obteniéndose **117** (44.5 mg, 0.093 mmoles, 97%), según los datos obtenidos de **RMN** ^1H .



3,4,5-Tri-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-L-glicero-L-mano-non-8-enitol (90**)**



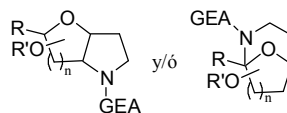
A una disolución del tetraacetato **89** (19.7 g, 59.3 mmoles) en acetonitrilo seco (300 ml) se adicionan, a 0 °C, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, aliltrimetilsilano (28.3 ml, 177.8 mmoles) y el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (36.5 ml, 296.4 mmoles) y se agita a temperatura ambiente.^{193,194} Al cabo de 4 h, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío.

El crudo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 85:15) para obtener el alil-derivado **90** (14.3 g, 45.4 mmoles, 77%) como un aceite incoloro.

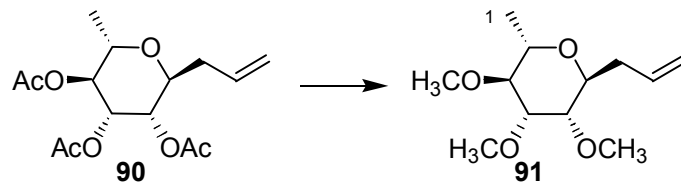
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.17 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, CH₃), 2.01 (3H, s, COCH₃), 2.07 (3H, s, COCH₃), 2.12 (3H, s, COCH₃), 2.55–2.61 (2H, m), 3.73 (1H, ddd, $J = 5.2, 5.2, 10.3$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz), 5.00 (1H, dd, $J = 2.0, 9.9$ Hz), 5.07 (1H, dd, $J = 5.3, 9.2$ Hz), 5.20–5.33 (3H, m), 5.71 (1H, m); **RMN ¹³C (50.4 MHz, CDCl₃)** δ_{C} 17.5 (CH₃), 20.6 (2 × CH₃, 2 × COCH₃), 20.7 (CH₃, COCH₃), 33.6 (CH₂), 68.2 (CH), 69.0 (CH), 70.3 (CH), 71.5 (CH), 74.1 (CH), 118.1 (CH₂), 132.8 (CH), 169.8 (C, COCH₃), 170.0 (C, COCH₃), 170.2 (C, COCH₃).

¹⁹³ (a) Singh, G.; Vankayalapati, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1727–1736. (b) Ritcher, P. K.; Tomaszewski, M. J.; Miller, R. A.; Patron, K. C.; Nicolaou, K. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *9*, 1151–1152.

¹⁹⁴ (a) Uchiiama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C.-C.; Kajimoto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *7*, 1149–1166. (b) Luengo, J. I.; Gleason J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911–6914.



2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-non-8-enitol (**91**)

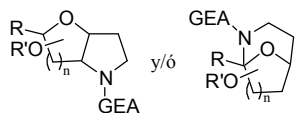


Se disuelve el compuesto **90** (11.5 g, 36.6 mmoles) en una disolución de KOH/MeOH seco al 3% (200 ml) y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se neutraliza la mezcla añadiendo resina ácida Dowex (50 × 8) y agitando durante 20 minutos. Se filtra y concentra el disolvente a vacío para obtener un aceite incoloro que se utilizará directamente en el siguiente paso sin previa purificación.

A una suspensión de NaH (5.27 g, 219.5 mmoles) en DMF seca (350 ml), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona lentamente el residuo antes obtenido, disuelto en DMF seca (150 ml). Cuando cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (15.9 ml, 256 mmoles) y se deja agitar a esa temperatura. Al cabo de 1 h, se adicionan unas gotas de agua para destruir el exceso de NaH, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

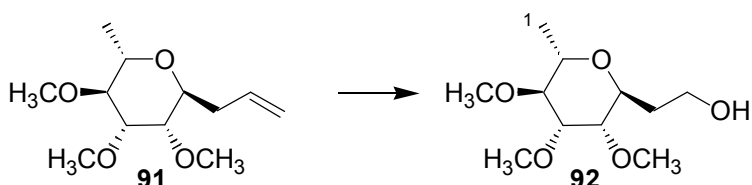
El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 85:15) obteniéndose el trimetil-éter **91** (5.5 g, 23.9 mmoles, 65%) como un aceite incoloro.

[α]_D –8.2 (*c*, 0.73); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3077 (C=C), 2977, 2933, 2825, 1644 (C=C), 1455, 1382, 1196, 1102 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.28 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 1-H₃), 2.27 (1H, m, 7-H_a), 2.42 (1H, m, 7-H_b), 3.16 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 3-H), 3.43 (1H, m, 5-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, m, 4-H), 3.47 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, m, 2-H), 4.02 (1H, ddd, *J* = 3.3, 3.3, 6.5 Hz, 6-H), 5.09 (1H, dd, *J* = 1.5, 17.0 Hz, 9-H_a), 5.12 (1H, dd, *J* = 1.5, 10.0 Hz, 9-H_b), 5.79 (1H, dddd, *J* = 6.8, 6.8, 10.2, 17.0 Hz, 8-H); **RMN** ¹³C δ_{C} 17.8 (CH₃), 34.1 (CH₂), 57.6 (2 × CH₃, 2 × OMe), 60.2 (CH₃, OMe), 69.1 (CH), 71.9 (CH), 77.7 (CH), 80.0 (CH), 81.8 (CH), 117.1



(CH₂), 134.2 (CH); **EM** 189 (M⁺ – C₃H₅, 44), 157 (M⁺ – C₄H₉O, 139); **EMAR** 189.115547 (C₉H₁₇O₄, 189.112675), 157.089996 (C₈H₁₃O₃, 157.086462). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₂O₄: C, 62.58; H, 9.63. Encontrado: C, 62.61; H, 9.64.

2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-octitol (**92**)

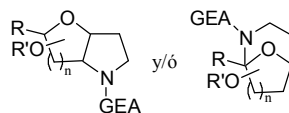


Se disuelve el alil-derivado **91** (2.0 g, 8.7 mmoles) en una mezcla de metanol y CH₂Cl₂ secos (1:1, 200 ml) y se enfría a –78 °C. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.¹⁹⁵

Se pasa de nuevo una corriente de nitrógeno para eliminar el exceso de ozono y se calienta a 0 °C con un baño de agua-hielo. A continuación, se añade NaBH₄ (1.9 g, 52.1 mmoles) en pequeñas porciones y se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentra el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 25:75), obteniéndose el alcohol **92** (1.9 g, 8.3 mmoles, 96%) como un aceite incoloro.

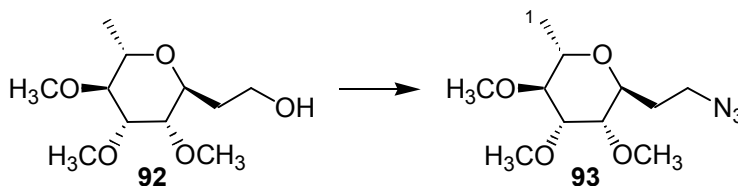
[α]_D –17.1 (*c*, 0.34); **IR** ν_{máx.} 3453 (OH), 2935, 2828, 1452, 1383, 1197 cm^{–1}; **RMN** ¹H δ_H 1.28 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 1-H₃), 1.67 (1H, m, 7-H_a), 1.89 (1H, m, 7-H_b), 3.17 (1H, dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 3-H), 3.36 (1H, dd, *J* = 2.8, 3.7 Hz, 5-H), 3.41 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, s, OMe), 3.46 (3H, s, OMe), 3.47 (1H, m, 4-H), 3.64 (1H, m, 2-H), 3.73 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, 8-H₂), 4.11 (1H, ddd, *J* = 3.7, 8.2, 8.2 Hz, 6-H); **RMN** ¹³C δ_C 17.5 (CH₃, C-1), 31.7 (CH₂, C-7), 57.6 (CH₃, OMe), 57.8 (CH₃, OMe), 59.7 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₂, C-8), 69.3 (CH, C-2), 70.7 (CH, C-6), 78.6 (CH, C-5),

¹⁹⁵ (a) Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479–1482. (b) Ponten, F.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7463–7466. (c) Arya, P.; Dion, S.; Shimizu, G. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1537–1542.



79.0 (CH, C-4), 81.1 (CH, C-3); **EM** 234 (M^+ , 1), 202 ($M^+ - CH_3OH$, 2), 189 ($M^+ - CH_3 - CH_3O$, 1); **EMAR** 234.148731 ($C_{11}H_{22}O_5$, 234.146712), 202.121319 ($C_{10}H_{18}O_4$, 202.120499). **Análisis** Calculado para $C_{11}H_{22}O_5$: C, 56.39; H, 9.46. Encontrado: C, 56.34; H, 9.45.

2,6-Anhidro-8-azido-1,7,8-tridesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-octitol (**93**)

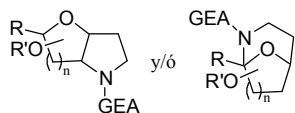


Se disuelve el alcohol **92** (838 mg, 3.6 mmoles) en piridina seca (45 ml) y se adiciona MsCl (1.14 ml, 14.7 mmoles) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos, se vierte sobre disolución de HCl 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavan posteriormente con disolución saturada de $NaHCO_3$ se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío para dar un residuo que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

El crudo del mesilato intermedio (se supone 3.6 mmoles) se disuelve en DMF seca (24 ml) y se adiciona NaN_3 (1.2 g, 18.4 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 1.5 h, se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a alto vacío.

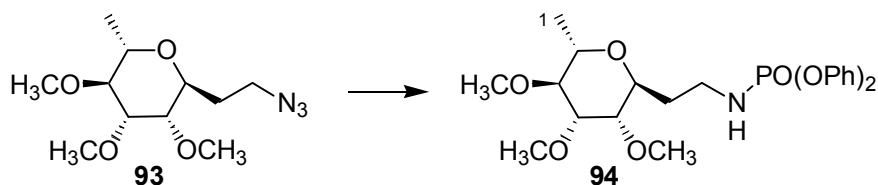
El residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 1:1) para obtener la azida **93** (637 mg, 2.46 mmoles, 70%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -30.0$ (*c*, 0.57); **IR** ν_{max} . 2934, 2826, 2098 (N_3), 1455, 1102 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H (3H, d, $J = 6.4$ Hz, 1- H_3), 1.69 (1H, m, 7- H_a), 1.81 (1H, m, 7- H_b), 3.14 (1H, dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 3-H), 3.28 (1H, dd, $J = 3.2, 5.0$ Hz, 5-H), 3.30–3.36 (2H, m, 8- H_2), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.42 (6H, s, $2 \times OCH_3$), 3.43 (1H, dd, $J = 3.3, 6.5$ Hz, 4-H), 3.57 (1H, dddd, $J = 6.5, 6.5, 6.5, 6.5$ Hz, 2-H), 3.95 (1H, ddd, $J = 3.9, 4.5, 10.6$ Hz,



6-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 17.3 (CH₃, C-1), 29.2 (CH₂, C-7), 48.1 (CH₂, C-8), 57.4 (CH₃, OCH₃), 57.9 (CH₃, OCH₃), 59.5 (CH₃, OCH₃), 68.5 (CH, C-6), 69.3 (CH, C-2), 78.6 (CH, C-5), 78.8 (CH, C-4), 80.9 (CH, C-3); **EM** 259 (M⁺, <1), 231 (M⁺ - N₂, <1), 227 (M⁺ - CH₃OH, 1), 216 (M⁺ - N₂ - CH₃, 1), 200 (M⁺ - CH₃O - N₂, 1), 101 (100); **EMAR** 259.148125 (C₁₁H₂₁N₃O₄, 259.153206), 231.140800 (C₁₁H₂₁NO₄, 231.147058), 227.120228 (C₁₀H₁₇N₃O₃, 227.126992), 216.118752 (C₁₀H₁₈NO₄, 216.123583), 200.122482 (C₁₀H₁₈NO₃, 200.128669). **Análisis** Calculado para C₁₁H₂₁N₃O₄: C, 50.95; H, 8.16; N, 16.21. Encontrado: C, 50.90; H, 8.37; N, 16.50.

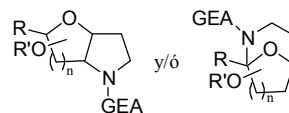
2,6-Anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-octitol (94)



A una disolución de la azida **93** (1.18 g, 4.54 mmoles) en THF seco (200 ml), se adicionó a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno y en pequeñas porciones, LiAlH₄ (661 mg, 17.4 mmoles) y se calentó a reflujo durante 1.5 h. Tras comprobar por CCF que no quedaba partida, se adicionaron gotas de una disolución saturada de Na₂SO₄ hasta que la mezcla gris se volvió de color blanco, se filtró a través de una placa filtrante y se concentró a vacío. El residuo obtenido se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

A una disolución de la amina (se supone 4.54 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (2.5 ml, 17.9 mmoles) y difenilclorofosfato (1.9 ml, 9.18 mmoles) y se dejó agitar a temperatura ambiente. Al cabo de 1 h se vertió sobre disolución de HCl al 10%, se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

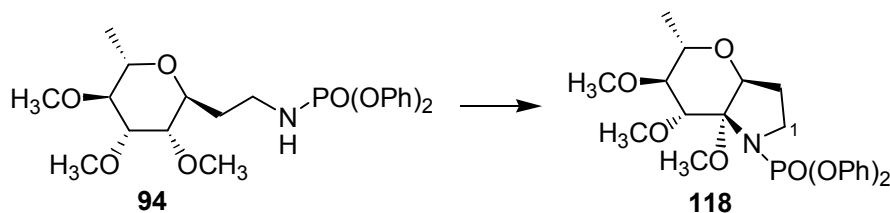
El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) para obtener el fosforamidato **94** (1.47 g, 3.17 mmoles, 70%) como un aceite incoloro.



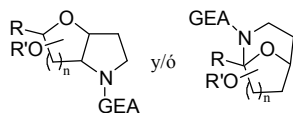
$[\alpha]_D -11.6$ (*c*, 0.38); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3229 (NH), 2935, 1489, 1201, 1106 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.24 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 1- H_3), 1.55–1.61 (2H, m, 7- H_2), 2.03 (1H, sa, NH), 3.13–3.21 (3H, m, 8- H_2 , 3-H), 3.24 (1H, dd, $J = 3.4, 4.5$ Hz, 5-H), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.40 (1H, dd, $J = 3.2, 7.1$ Hz, 4-H), 3.43 (3H, s, OCH_3), 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.56 (1H, dddd, $J = 6.5, 6.5, 6.5, 6.5$ Hz, 2-H), 3.95 (1H, ddd, $J = 3.2, 7.3, 7.3$ Hz, 6-H), 7.12–7.31 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 17.4 (CH_3 , C-1), 30.5 (CH_2 , C-7), 39.3 (CH_2 , C-8), 57.5 (CH_3 , OCH_3), 57.8 (CH_3 , OCH_3), 59.7 (CH_3 , OCH_3), 69.2 (CH, C-2), 70.1 (CH, C-6), 78.5 (CH, C-5), 79.0 (CH, C-4), 81.0 (CH, C-3), 120.2 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 124.8 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 129.6 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 150.8 ($2 \times \text{C}$, $J_p = 6.1$ Hz, Ar); **EM** 466 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 401 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{OH}$, 11), 386 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3$, 2), 369 ($\text{M}^+ - 3\text{CH}_3\text{OH}$, 43), 262 (100); **EMAR** 466.196472 ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{P}$, 466.199466), 401.145729 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{P}$, 401.139212), 386.123619 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{P}$, 386.115736). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_7\text{P}$: C, 59.35; H, 6.93; N, 3.01. Encontrado: C, 59.44; H, 6.93; N, 3.35.

AIH de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-octitol (**94**)

- **MÉTODO A:** con DIB, NaHCO_3 y en acetonitrilo seco



A una disolución del fosforamidato **94** (46 mg, 0.10 mmoles) en acetonitrilo seco (5 ml) se adicionó NaHCO_3 (46 mg), DIB (60.5 mg, 0.188 mmoles) y I_2 (25.1 mg, 0.10 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente mientras se irradiaba con dos lámparas de 80 W. Después de 4 h, tras comprobar por CCF que no evolucionaba, se añadió más DIB (6 mg, 0.019 mmoles) y se agitó durante 1.5 h más hasta completar la reacción. Se vertió sobre disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

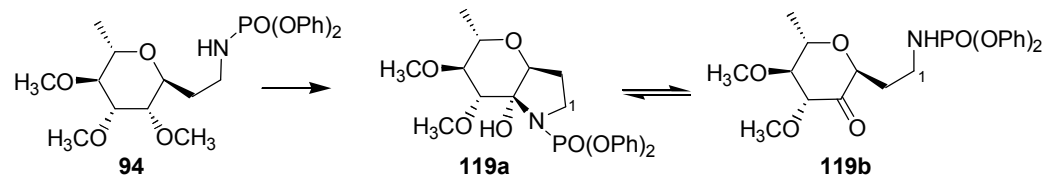


El residuo se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6) obteniéndose el producto ciclado **118** (30.3 mg, 0.065 mmoles, 66%), como un aceite incoloro.

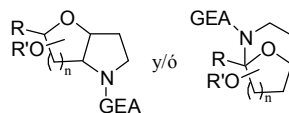
(4*R*)-1,4-Anhidro-1,2,8-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-4,5,6-tri-*O*-metil-L-mano-oct-4-ulopiranosita (118**)**

$[\alpha]_D -35.2$ (*c*, 0.23); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2938, 1745, 1488, 1195 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.34 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 8- H_3), 1.95 (1H, m, 2- H_a), 2.28 (1H, m, 2- H_b), 3.16 (1H, dd, $J = 4.2, 4.2$ Hz, 6-H), 3.22 (3H, s, OCH_3), 3.25 (3H, s, OCH_3), 3.52 (3H, s, OCH_3), 3.69 (1H, m, 1- H_a), 3.79 (1H, ddd, $J = 8.6, 8.6, 8.6$ Hz, 1- H_b), 3.86 (1H, dddd, $J = 4.1, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 7-H), 4.24 (1H, m, 3-H), 4.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, 5-H), 7.11–7.30 (10H, m Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 17.5 (CH_3 , C-8), 28.2 (CH_2 , C-2), 47.2 (CH_2 , C-1), 49.9 (CH_3 , OCH_3), 58.0 (CH_3 , OCH_3), 58.7 (CH_3 , OCH_3), 70.6 (CH, C-7), 74.9 (2 \times CH, C-3, C-5), 80.4 (CH, C-6), 95.0 (C, C-4), 120.7 (4 \times CH, Ar), 124.8 (2 \times CH, Ar), 129.4 (4 \times CH, Ar), 151.1 (2 \times C, Ar); **EM** 463 (M^+ , 16), 431 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 14), 346 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2$, 100); **EMAR** 463.166946 ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{P}$, 463.175991), 431.139839 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$, 431.149776), 346.074898 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{P}$, 346.084436). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{P}$: C, 59.61; H, 6.52; N, 3.02. Encontrado: C, 59.87; H, 6.53; N, 3.17.

• **MÉTODO B: con PhIO, sin NaHCO_3 y en CH_2Cl_2 seco**



Se disolvió el fosforamidato **94** (103 mg, 0.22 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (11 ml), se adicionó PhIO (136.4 mg, 0.62 mmoles) y I_2 (56.2 mg, 0.22 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 80 W. Después de 4 h, tras comprobar por CCF que no evolucionaba más, se añadió de nuevo PhIO (20 mg, 0.09 mmoles) y se agitó durante 2 h más. Se vertió



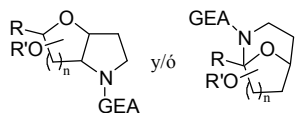
sobre disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetona 75:25) obteniéndose el producto ciclado **119a** en equilibrio con su forma ceto **119b** en equilibrio (60 mg, 0.13 mmoles, 91%) en una proporción **a/b** (1:1.5), y recuperándose sustrato de partida **94** (36.8 mg, 0.08 mmoles).

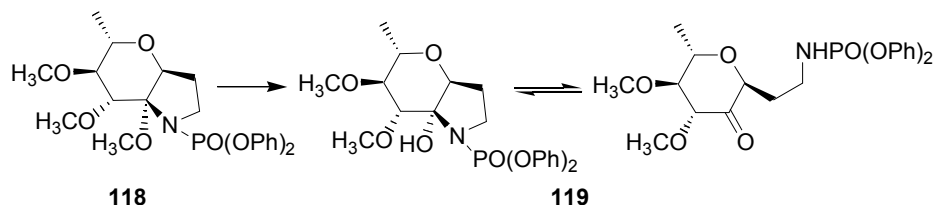
(4R)-1,4-Anhidro-1,2,8-tridesoxi-1-[(difenoxi fosforil)amino]-5,6-di-O-metil-L-mano-oct-4-ulopiranososa (119a) y 3,7-anhidro-1,2,8-tridesoxi-1-[(difenoxi fosforil)amino]-5,6-di-O-metil-L-mano -oct-4-ulosa (119b)

IR $\nu_{\text{máx}}$. 3244 (OH ó NH), 2935, 1732 (CO), 1487, 1192 cm^{-1} ; **RMN** $^1\text{H}^{196}$ δ_{H} 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 8-H₃ **b**), 1.30 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, 8-H₃ **a**), 1.79–1.91 (2H, m, 2-H₂ **b**), 1.95 (1H, m, 2-H_a **a**), 2.04 (1H, m, 2-H_b **a**), 3.06 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 6-H **a**), 3.12 (1H, dd, $J = 6.9, 8.1$ Hz, 6-H **b**), 3.20–3.26 (2H, m, 1-H₂ **b**), 3.43 (3H, s, OCH₃ **a**), 3.50 (3H, s, OCH₃ **b**), 3.55 (1H, m, 1-H_a **a**), 3.54 (3H, s, OCH₃ **b**), 3.56 (3H, s, OCH₃ **a**), 3.63 (1H, m, 1-H_b **a**), 3.74 (1H, dddd, $J = 7.0, 7.0, 7.0, 7.3$ Hz, 7-H **b**), 3.90 (1H, dddd, $J = 6.5, 6.5, 6.5, 6.9$ Hz, 7-H **a**), 3.91 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 5-H **a**, 5-H **b**), 4.08 (2H, dd, $J = 4.5, 9.3$ Hz, 3-H **a**, 3-H **b**), 7.13–7.35 (20H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 17.4 (CH₃, C-8 **a**), 18.1 (CH₃, C-8 **b**), 31.1 (2 × CH₂, C-2 **a**, C-2 **b**), 38.6 (CH₂, C-1 **b**), 45.4 (CH₂, C-1 **a**), 59.8 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 59.9 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 71.2 (CH, C-7 **a**), 71.3 (CH, C-7 **b**), 77.4 (2 × CH, C-3 **a**, C-3 **b**), 82.5 (CH, C-6 **a**), 85.9 (CH, C-6 **b**), 86.1 (2 × CH, C-5 **a**, C-5 **b**), 90.6 (C, C-4 **a**), 120.2–129.7 (20 × CH, Ar), 150.7 (4 × C, Ar), 207.9 (C, CO, C-4 **b**); **EM** 449 (M^+ , 2), 417 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 1), 385 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{OH}$, 3), 94 (100); **EMAR** 449.161194 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{P}$, 449.160341), 417.142860 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$, 417.134126). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{P}$: C, 58.79; H, 6.28; N, 3.12. Encontrado: C, 58.96; H, 6.03; N, 3.22.

¹⁹⁶ El espectro de RMN ^1H a 60 °C es igual. Dada la complejidad de las señales, sólo se muestran las más claras y significativas.

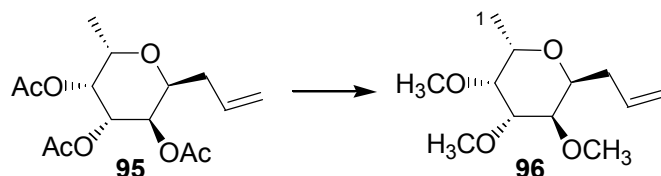


Reacción en medio ácido de (4*R*)-1,4-anhidro-1,2,8-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-4,5,6-tri-*O*-metil-*L*-mano-oct-4-ulopiranososa (118)



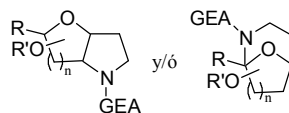
Se disuelve el producto ciclado **118** (6.9 mg, 0.015 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (0.5 ml), se añade ácido cítrico (31.5 mg, 0.15 mmoles) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 13 h. Se vertió sobre disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ obteniéndose **119** (6.2 mg, 0.014 mmoles, 93%), según RMN ¹H.

2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxti-3,4,5-tri-*O*-metil-*L*-glicero-*D*-galactonon-8-enitol (96)



Se disuelve el compuesto **95**¹⁹⁷ (3.6 g, 11.4 mmoles) en una disolución de KOH en metanol al 3% (25 ml) y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Luego, se neutraliza la mezcla adicionando resina Dowex (50 × 8) y agitando vigorosamente durante 20 minutos. Finalmente, se filtra y elimina el disolvente a vacío para obtener un aceite incoloro que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

¹⁹⁷ (a) Uchiiama, T.; Woltering, T. J.; Wong, W.; Lin, C. C.; Tajimoto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *7*, 1149–1166. (b) Luengo, J. I.; Gleason, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911–6914.

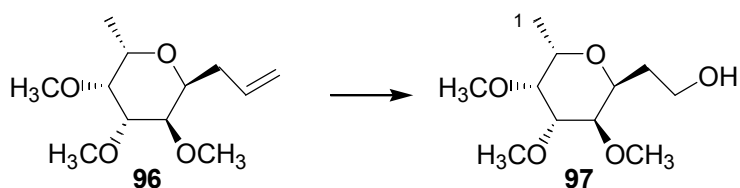


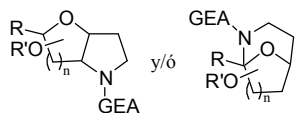
A una suspensión de NaH (1.65 g, 68.7 mmoles) en DMF seca (50 ml), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona lentamente el residuo antes obtenido (se supone 11.4 mmoles) disuelto en DMF seca (50 ml). Cuando cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona gota a gota y a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (4.3 ml, 69.9 mmoles) y se agita a temperatura ambiente. Después de 2 h, se adiciona agua-hielo para destruir el NaH remanente, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El crudo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 7:3) obteniéndose el producto metilado **96** (1.81 g, 7.9 mmoles, 69%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D -86.7$ (*c*, 0.82); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2978, 2933, 2826, 1643, 1360, 1193, 1104 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.27 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 1-H), 2.30 (1H, m, 7-H_a), 2.37 (1H, m, 7-H_b), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.48 (3H, s, OCH₃), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.51 (3H, m, 3-H, 4-H, 5-H), 3.92 (1H, dddd, *J* = 3.3, 6.5, 6.5, 6.5 Hz, 2-H), 4.03 (1H, ddd, *J* = 3.8, 5.3, 9.1 Hz, 6-H), 5.05 (1H, dd, *J* = 1.5, 10.2 Hz, 9-H_a), 5.10 (1H, dd, 1.5, 17.0 Hz, 9-H_b), 5.81 (1H, dddd, *J* = 6.8, 6.8, 10.2, 17.0 Hz, 8-H); **RMN** ¹³C δ_C 15.0 (CH₃, C-1), 31.9 (CH₂, C-7), 58.3 (CH₃, OCH₃), 58.5 (CH₃, OCH₃), 59.5 (CH₃, OCH₃), 68.2 (CH, C-2), 70.0 (CH, C-6), 77.5 (CH, C-3), 77.6 (CH, C-4), 78.4 (CH, C-5), 116.6 (CH₂, C-8), 135.2 (CH, C-9); **EM** 230 (M⁺, 21), 189 (M⁺ – CH₂CH=CH₂, 29); **EMAR** 230.151928 (C₁₂H₂₂O₄, 230.151797), 189.113213 (C₉H₁₇O₄, 189.112675). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₂O₄: C, 62.58; H, 9.63. Encontrado: C, 62.49; H, 9.65.

2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (97)

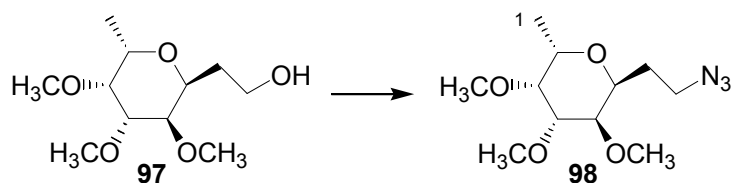




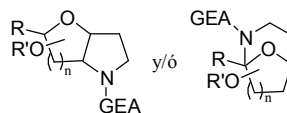
Se disuelve el alil-derivado **96** (1.4 g, 6.08 mmoles) en una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂ (1:1) (50 ml) y se enfría a -78 °C. Se hace pasar a través de la misma una corriente de nitrógeno durante 5 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la disolución se colorea de azul. Después de 10 minutos, se vuelve a pasar nitrógeno para eliminar el exceso de ozono y se calienta la mezcla a 0 °C para adicionar a continuación NaBH₄ (1.4 g, 36.5 mmoles). Transcurridos 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se adiciona NH₄Cl sólido y se agita vigorosamente hasta pH neutro. Se concentra el disolvente a vacío y el residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice (CHCl₃:CH₃OH, 95:5) obteniéndose el alcohol **97** (1.0 g, 4.4 mmoles, 70%) como un aceite incoloro.

[α]_D -65.5 (c, 0.60); **IR** v_{máx.} 3444 (OH), 2936, 2829, 1463, 1362, 1194, 1102 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ _H 1.28 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 1-H₃), 1.73 (1H, m, 7-H_a), 1.94 (1H, m, 7-H_b), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.51 (3H, s, OCH₃), 3.52 (3H, m, 3-H, 4-H, 5-H), 3.77 (2H, m, 8-H₂), 3.95 (1H, dddd, *J* = 2.8, 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 2-H), 4.21 (1H, ddd, *J* = 3.6, 9.9, 9.9 Hz, 6-H); **RMN** ¹³C δ _C 15.4 (CH₃, C-1), 29.5 (CH₂, C-7), 58.3 (CH₃, OCH₃), 58.9 (CH₃, OCH₃), 59.9 (CH₃, OCH₃), 61.5 (CH₂, C-8), 68.5 (CH, C-2), 70.8 (CH, C-6), 77.7 (CH, C-3), 77.9 (CH, C-4), 78.9 (CH, C-5); **EM** 235 (M⁺ +1, <1), 217 (M⁺ - OH, <1), 202 (M⁺ - CH₃OH, <1), 170 (M⁺ - C₂H₉O₂, 1); **EMAR** 234.146118 (C₁₁H₂₂O₅, 234.146712), 217.140259 (C₁₁H₂₁O₄, 217.143973), 202.117699 (C₁₀H₁₈O₄, 202.120499), 170.093014 (C₉H₁₄O₃, 170.094286). **Análisis** Calculado para C₁₁H₂₂O₅: C, 56.39; H, 9.46. Encontrado: C, 56.20; H, 9.70.

2,6-Anhidro-8-azido-1,7,8-tridesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (**98**)



Se disuelve el alcohol **97** (485 mg, 2.07 mmol) en piridina seca (26 ml) y se adiciona MsCl (0.63 ml, 8.2 mmol) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras



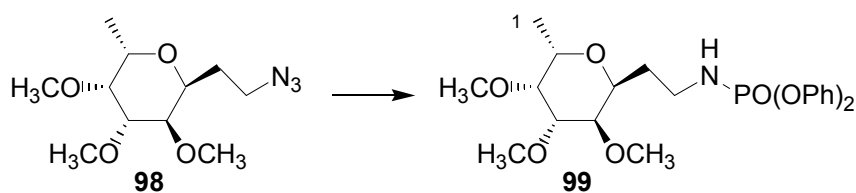
agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos, se vierte sobre disolución de HCl 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavan posteriormente con disolución saturada de NaHCO_3 se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío para dar un residuo que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

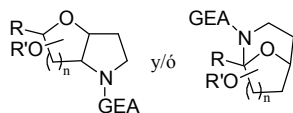
El crudo del producto mesilado (se supone 2.07 mmoles) se disuelve en DMF seca (14 ml) y se adiciona NaN_3 (0.7 g, 10.6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, se vierte sobre agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a alto vacío.

El residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 1:1) para obtener la azida **98** (435 mg, 1.68 mmol, 81%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} -66.7$ (*c*, 0.06); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2934, 2827, 2096 (N_3), 1455, 1362, 1193, 1105 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.32 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 1- H_3), 1.79 (1H, m, 7- H_a), 1.93 (1H, m, 7- H_b), 3.41–3.45 (2H, m, 8- H_2), 3.49 (3H, s, OCH_3), 3.49–3.53 (3H, m, 3-H, 4-H, 5-H), 3.54 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.93 (1H, m, 2-H), 4.13 (1H, d ancho, $J = 10.6$ Hz, 6-H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz) δ_{C} 15.3 (CH_3 , C-1), 27.2 (CH_2 , C-7), 49.0 (CH_2 , C-8), 58.8 (CH_3 , OCH_3), 59.1 (CH_3 , OCH_3), 60.0 (CH_3 , OCH_3), 68.0 (CH), 68.8 (CH), 78.0 (CH), 78.3 (CH), 79.0 (CH); **EM** 202 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{N}_3$, <1), 189 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, <1), 188 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2$, <1), 101 (100); **EMAR** 202.105705 ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 202.120509), 189.097370 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.112684), 188.093941 ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$, 188.092283). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 59.95; H, 8.16; N, 16.21. Encontrado: C, 50.88; H, 8.55; N, 15.85.

2,6-Anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (**99**)



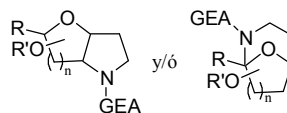


A una disolución de la azida **98** (435 mg, 1.68 mmoles) en THF seco (70 ml), se adicionó a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno y en varias porciones, LiAlH₄ (244 mg, 6.43 mmoles) y se calentó a reflujo. Después de 3 h, se adicionaron gotas de una disolución saturada de Na₂SO₄ hasta que la mezcla gris de volvió de color blanco. Se filtró a través de una placa filtrante y se concentró a vacío. El residuo obtenido se utilizó sin cromatografiar en la siguiente reacción.

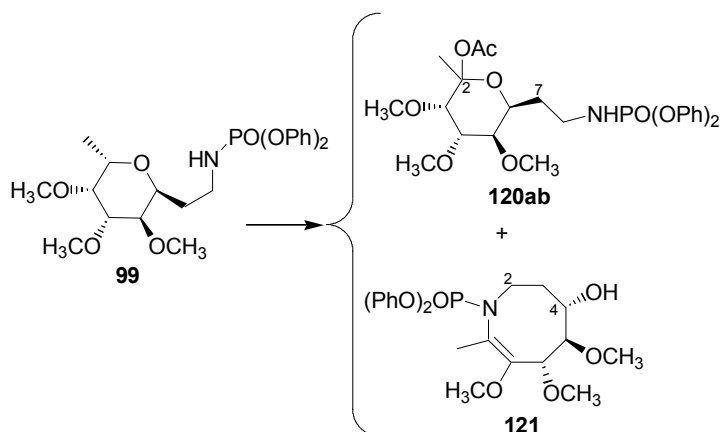
A una disolución del crudo de la amina (se supone 1.68 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (0.9 ml, 6.46 mmoles) y difenilclorofosfato (0.7 ml, 3.38 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después, se vertió sobre disolución de HCl al 10% extrayéndose con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío.

El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8) para obtener el fosforamidato **99** (458 mg, 0.98 mmoles, 59%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de AcOEt–*n*-hexano, p.f. 72.7–73.0 °C; [α]_D –40.0 (*c*, 0.18); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3242 (NH), 2934, 1488, 1195, 1103 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.21 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 1-H₃), 1.63 (1H, m, 7-H_a), 1.78 (1H, m, 7-H_b), 3.17–3.21 (2H, m, 8-H₂), 3.36–3.38 (1H, m), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.41 (1H, m), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.45 (1H, m), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.74 (1H, m, 2-H), 4.03 (1H, ddd, *J* = 3.7, 7.6, 10.9 Hz, 6-H), 7.12–7.32 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_{C} 15.4 (CH₃, C-1), 27.9 (CH₂, C-7), 39.7 (CH₂, C-8), 58.3 (CH₃, OCH₃), 58.7 (CH₃, OCH₃), 60.0 (CH₃, OCH₃), 68.2 (CH, C-2), 70.0 (CH, C-6), 77.7 (CH), 77.8 (CH), 78.9 (CH), 120.2 (3 × CH, Ar), 124.8 (3 × CH, Ar), 129.6 (4 × CH, Ar), 150.8 (2 × C, Ar); **EM** 466 (M⁺ + 1, 1), 401 (M⁺ – 2CH₃OH, 11), 386 (M⁺ – 2CH₃OH – CH₃, 4), 369 (M⁺ – 3CH₃OH, 20), 262 (100); **EMAR** 466.195213 (C₂₃H₃₃NO₇P, 466.193593), 401.131683 (C₂₁H₂₄NO₅P, 401.139212), 386.107269 (C₂₀H₂₁NO₅P, 386.115736), 369.104759 (C₂₀H₂₀NO₄P, 369.112997). **Análisis** Calculado para C₂₃H₃₂NO₇P: C, 59.35; H, 6.93; N, 3.01. Encontrado: C, 59.58; H, 7.04; N, 3.06.



AIH de 2,6-anhidro-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (99**)**

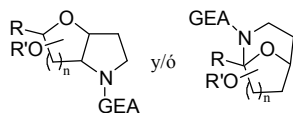


Se disolvió el fosforamidato **99** (170 mg, 0.36 mmoles) en acetonitrilo seco (20 ml) y se adicionaron DIB (235 mg, 0.73 mmoles), I₂ (94 mg, 0.37 mmoles) y NaHCO₃ (170 mg). Se agitó a temperatura ambiente, mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno de 80 W. Al cabo de 2 h, se comprobó por CCF que la reacción no avanzaba así que se adicionó más DIB (39 mg, 0.12 mmoles) y se agitó 1.5 h más. Se vertió sobre una disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo obtenido se purificó en columna-flash de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6), para obtener los dos epímeros acetilados inseparables **120ab**, en una proporción **a/b** (3.7:1) (78.3 mg, 0.16 mmoles, 47%), una mezcla de isómeros con estructura como **121** en una proporción (2:1) (33.3 mg, 0.072 mmoles, 20%), y recuperándose sustrato de partida **99** (24.2 mg, 0.05 mmoles).

2-O-acetil-1,7,8-tridesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-gulo-oct-2-ulopiranososa (120ab**)**

[α]_D –51.0 (*c*, 0.1); **IR** ν_{máx.} 3327 (NH), 3251 (NH), 2935, 2831, 1732 (CO), 1591, 1488, 1372, 1195, 1103 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.56 (1H, m, 7-H_a), 1.67 (1H, m, 7-H_amin), 1.70 (6H, s, 1-H₃, 1-H₃min), 1.76–1.91 (2H, m, 7-H_b, 7-H_bmin), 2.05 (6H,

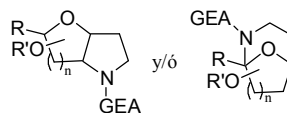


s, COCH₃, COCH₃min), 3.13–3.14 (2H, m, 8-H₂min), 3.16–3.27 (2H, m, 8-H₂), 3.30–3.34 (1H, m), 3.36–3.54 (5H, m), 3.38 (3H, s, OCH₃min), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.46 (3H, s, OCH₃min), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.48 (3H, s, OCH₃), 3.49 (3H, s, OCH₃min), 3.77 (1H, m, 6-Hmin), 4.04 (1H, m, 6-H), 7.12–7.33 (20H, m, Ar).

En el experimento de **NOESY** no se observan correlaciones espaciales aclaratorias para determinar con seguridad la estereoquímica en C-2 en cada producto; **RMN** ¹³C δ_C 22.3 (2 × CH₃, C-1, C-1min), 22.7 (2 × CH₃, COCH₃, COCH₃min), 27.9 (CH₂, C-7min), 30.7 (CH₂, C-7), 38.5 (CH₂, C-8), 39.8 (CH₂, C-8min), 58.3 (2 × CH₃, OCH₃, OCH₃min), 58.7 (2 × CH₃, OCH₃, OCH₃min), 59.2 (2 × CH₃, OCH₃, OCH₃min), 67.8 (CH, C-6min), 68.2 (CH, C-6), 77.8 (2 × CH), 78.9 (2 × CH), 79.5 (2 × CH), 103.8 (2 × C, C-2, C-2min), 120.3 (6 × CH, Ar), 124.6 (6 × CH, Ar), 129.5 (8 × CH, Ar), 151.0 (4 × C, Ar), 170.3 (2 × C, COCH₃, COCH₃min); **EM** 463 (M⁺ – AcOH, 1), 432 (M⁺ – AcOH – CH₃O, 2), 431 (M⁺ – AcOH – CH₃OH, 3), 400 (M⁺ – C₈H₁₁O, 24); **EMAR** 463.179527 (C₂₃H₃₀NO₇P, 463.175991), 432.157623 (C₂₂H₂₇NO₆P, 432.157601), 431.146706 (C₂₂H₂₆NO₆P, 431.149776), 400.121910 (C₁₇H₂₃NO₈P, 400.116130). **Análisis** Calculado para C₂₅H₃₄NO₉P: C, 57.36; H, 6.55; N, 2.68. Encontrado: C, 57.12; H, 6.73; N, 2.93.

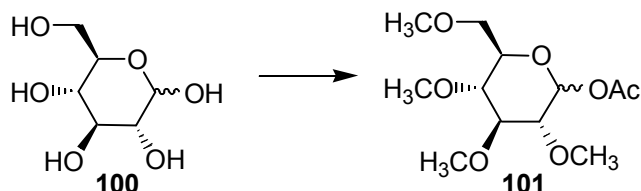
(4S,5R,6S)-4-hidroxi-5,6,7-trimetoxi-8-metil-3,4,5,6-tetrahidro-1(2H)-azocinilfosfonato de difenilo (121)

IR ν_{máx.} 3226 (OH), 2937, 1738, 1488, 1238, 1105 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.75–1.87 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.91 (2H, m), 3.22–3.27 (4H, m), 3.33–3.42 (2H, m), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.47 (3H, s, OCH₃), 3.48 (3H, s, OCH₃), 5.08 (1H, ddd, J = 3.7, 7.5, 9.6 Hz, 4-H), 5.14 (1H, ddd, J = 4.2, 8.9, 9.3 Hz), 5.66 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.82 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.13–7.34 (20H, m, Ar); **RMN** ¹³C δ_C 21.0 (2 × CH₃), 32.6 (CH₂), 32.8 (CH₂), 37.9 (2 × CH₂), 57.5 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 60.4 (CH₃, OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 61.2 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 70.6 (CH), 70.8 (CH), 81.3 (CH), 81.6 (CH), 97.4 (CH), 97.8 (CH), 120.3 (6 × CH, Ar), 124.9 (6 × CH, Ar), 129.6 (8 × CH, Ar), 150.8 (4 × C, Ar), 170.5 (C), 170.6 (C), 171.1 (C), 171.4 (C); **EM** 463 (M⁺, <1), 447 (M⁺ – 1 – CH₃, 4), 431 (M⁺ – CH₃OH, 1), 419 (M⁺ + 1 – 3CH₃, 8), 416 (M⁺ – CH₃OH – CH₃, 2), 399 (M⁺ – 2CH₃OH, 8), 131 (100); **EMAR** 463.172546



(C₂₃H₃₀NO₇P, 463.175991), 447.144562 (C₂₂H₂₆NO₇P, 447.144691), 419.132050 (C₂₀H₂₂NO₇P, 419.113391), 399.109818 (C₂₁H₂₃NO₆P, 416.126301). **Análisis** Calculado para C₂₃H₃₀NO₇P: C, 59.60; H, 6.52; N, 3.02. Encontrado: C, 59.57; H, 6.54; N, 3.03.

1-*O*-Acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucopiranososa (**101**)¹⁹⁸



A una suspensión de NaH (12.4 g, 516.7 mmoles) en DMF seca (300 ml), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona lentamente D-glucopiranososa **100** (10.3 g, 57.1 mmoles) disuelta en DMF seca (250 ml). Cuando cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, a 0 °C y gota a gota, un exceso de yoduro de metilo (34 ml, 543.7 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h.

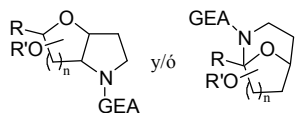
Se añade agua-hielo para eliminar el exceso de NaH y se vierte sobre agua extrayéndose con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío. El residuo resultante se usa sin purificar en la siguiente reacción.

A una disolución del crudo del compuesto pentametilado (se supone 57.1 mmoles) en Ac₂O (319 ml), a 0 °C, se adiciona lentamente H₂SO₄ al 98% (3.1 ml) y se agita durante 2 h.

La reacción se neutraliza añadiendo carbonato sódico (10 g) y agitando vigorosamente durante 1 h. Se filtra y se concentra el disolvente a alto vacío.

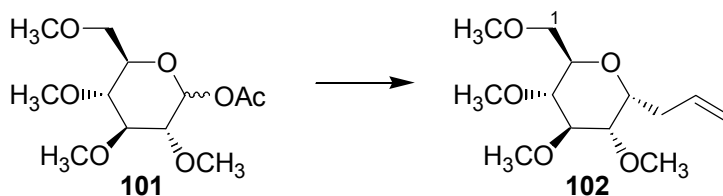
El producto se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 1:1) obteniéndose el derivado acetilado **101** como una mezcla de anómeros (9.4 g, 33.8 mmoles, 59% desde D-glucopiranososa) como un aceite incoloro.

¹⁹⁸ (a) Horton, D.; Lauterback, J. H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 86–92. (b) Miljkovic, M.; Habash-Marino, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 855–860. (c) Spencer, R. P.; Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3987–3995.



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)¹⁹⁹ δ_{H} 2.13 (3H, s, OCOCH_3), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.47 (3H, s, OCH_3), 3.56 (3H, s, OCH_3), 3.64 (3H, s, OCH_3), 6.31 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, 1-H).

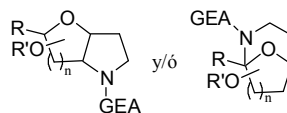
2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-gulo-non-8-enitol (102**)**



A una suspensión del compuesto **101** (9.4 g, 33.8 mmoles) en acetonitrilo seco (106 ml) se añadió, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, aliltrimetilsilano (16 ml, 100.7 mmoles) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10.8 ml, 105.2 mmoles), agitándose a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 7:3), obteniéndose el alil-derivado **102** (8.18 g, 31.5 mmoles, 93%) como un aceite amarillo.

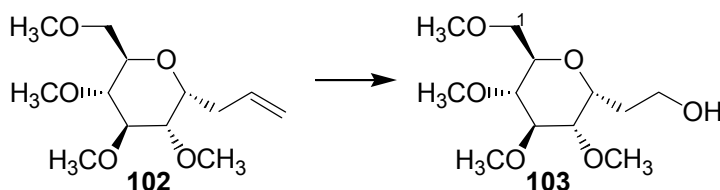
$[\alpha]_{\text{D}} +92.5$ (*c*, 0.51); **IR** (CCl_4) $\nu_{\text{máx}}$ 3076 (C=C), 2933, 2828, 1643 (C=C), 1444, 1156, 1100 cm^{-1} ; **RMN ^1H** (400 MHz) δ_{H} 2.29 (2H, m, 7- H_2), 3.19 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 3-H), 3.29–3.40 (3H, m), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.44 (3H, s, OCH_3), 3.49 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.54 (3H, s, OCH_3), 3.62 (3H, s, OCH_3), 4.14 (1H, ddd, $J = 5.0, 5.0, 10.5$ Hz, 6-H), 5.07 (1H, dd, $J = 1.2, 10.5$ Hz, 9- H_a), 5.11 (1H, dd, $J = 1.3, 17.5$ Hz, 9- H_b), 5.82 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.2, 17.1$ Hz, 8-H); **RMN ^{13}C** (100.6 MHz) δ_{C} 29.9 (CH_2 , C-7), 58.9 (CH_3 , OCH_3), 59.5 (CH_3 , OCH_3), 60.7 (CH_3 , OCH_3), 60.9 (CH_3 , OCH_3), 71.1 (CH, C-6), 71.8 (CH_2 , C-1), 73.5 (CH), 80.1 (CH), 81.8 (CH), 84.1 (CH), 117.2 (CH_2 , C-9), 135.0 (CH, C-8); **EM** 260 (M^+ , <1), 229 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, <1), 215 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 2), 187 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 100); **EMAR** 260.162971 ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$, 260.162374), 215.127857 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_4$,

¹⁹⁹ Datos más significativos del espectro de RMN ^1H del anómero mayoritario.



215.128334), 187.103493 ($C_9H_{15}O_4$, 187.097034). **Análisis** Calculado para $C_{13}H_{24}O_5$: C, 59.98; H, 9.29. Encontrado: C, 60.12; H, 9.39.

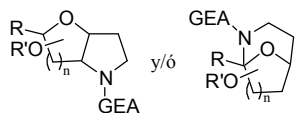
2,6-Anhidro-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (103)



Una disolución del derivado **102** (2.03 g, 7.80 mmoles) en $CH_2Cl_2:CH_3OH$ (1:1) (300 ml) se enfrió a $-78\text{ }^\circ C$ y se le hizo pasar una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se burbujeó una corriente de ozono hasta que la disolución, después de 5 minutos, se coloreó de azul. Luego se pasó nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se dejó calentar hasta $0\text{ }^\circ C$. Se adicionó $NaBH_4$ (1.8 g, 47.6 mmoles) en pequeñas porciones, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó NH_4Cl sólido y se agitó hasta neutralizar la reacción. Se filtró sobre celita y concentró a vacío.

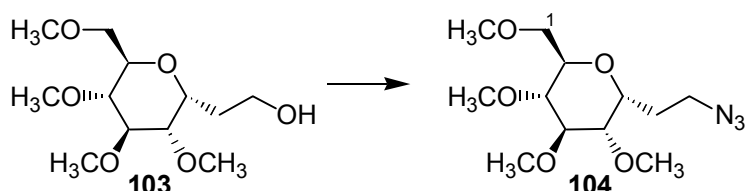
El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) obteniéndose el alcohol **103** (2.05 g, 7.76 mmoles, 99%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +134.0$ (c , 0.05); **IR** (CCl_4) $\nu_{máx}$. 3473 (OH), 2934, 2830, 1446, 1384, 1099 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H 1.67 (1H, m, 7- H_b), 1.80 (1H, m, 7- H_a), 2.83 (1H, s ancho, OH), 2.96 (1H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 4-H), 3.20 (1H, m, 5-H), 3.27 (3H, s, OCH_3), 3.34 (3H, s, OCH_3), 3.38–3.47 (4H, m, 1- H_2 , 2-H, 3-H), 3.41 (3H, s, OCH_3), 3.50 (3H, s, OCH_3), 3.59–3.67 (2H, m, 8- H_2), 4.13 (1H, ddd, $J = 4.6, 4.6, 10.7$ Hz, 6-H); **RMN** ^{13}C δ_C 27.6 (CH_2 , C-7), 58.6 (CH_3 , OCH_3), 59.1 (CH_3 , OCH_3), 60.1 (CH_2 , C-8), 60.1 (CH_3 , OCH_3), 60.4 (CH_3 , OCH_3), 71.0 (CH, C-2), 71.7 (CH_2 , C-1), 72.3 (CH, C-6), 79.9 (CH, C-4), 81.2 (CH, C-5), 83.5 (CH, C-3); **EM** 232 ($M^+ - CH_3OH$, <1), 219 ($M^+ - CH_2OCH_3$, 3), 187 ($M^+ - CH_3OH - CH_2OCH_3$, 14), 101 (100); **EMAR** 232.132343 ($C_{11}H_{20}O_5$, 232.131074), 219.124195 ($C_{10}H_{19}O_5$,



219.123249), 187.097012 (C₉H₁₅O₄, 187.097034). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₄O₆: C, 54.53; H, 9.15. Encontrado: C, 54.56; H, 9.02.

2,6-Anhidro-8-azido-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (104)

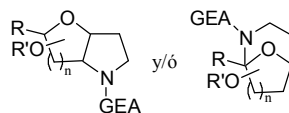


Se disuelve el alcohol **103** (403 mg, 1.52 mmol) en piridina seca (19 ml) y se adiciona MsCl (0.5 ml, 6.2 mmol) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre disolución de HCl 10% y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavan posteriormente con disolución saturada de NaHCO₃ se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío para dar un residuo que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

El crudo del producto mesilado (se supone 1.52 mmoles) se disuelve en DMF seca (10 ml) y se adiciona NaN₃ (493 mg, 7.6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 30 minutos, se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a alto vacío.

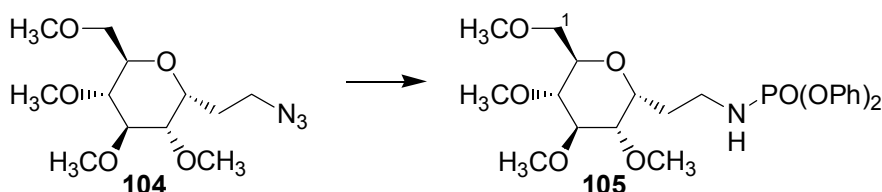
El residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6) para obtener la azida **104** (369 mg, 1.28 mol, 84%) como un aceite incoloro.

[α]_D +94.1 (*c*, 0.46); **IR** *v*_{máx.} 2934, 2829, 2097 (N₃), 1454, 1103 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.77–1.90 (2H, m, 7-H₂), 3.12 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 3-H), 3.24 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 4-H), 3.33 (1H, dd, *J* = 5.9, 9.2 Hz, 5-H), 3.34–3.39 (3H, m, 2-H, 8-H₂), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.49–3.54 (2H, m, 1-H₂), 3.50 (3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 4.14 (1H, ddd, *J* = 4.3, 6.1, 10.6 Hz, 6-H); **RMN** ¹³C δ_C 24.3 (CH₂, C-7), 47.9 (CH₂, C-8), 58.7 (CH₃, OCH₃), 59.2 (CH₃, OCH₃), 60.4 (CH₃, OCH₃), 60.6 (CH₃, OCH₃), 70.8 (CH, C-6), 71.3 (CH, C-2), 71.4 (CH₂, C-1), 79.6 (CH, C-3), 81.1 (CH, C-5), 83.6 (CH, C-4); **EM** 261 (M⁺ – N₂, <1), 257 (M⁺ –



CH₃O, <1), 246 (M⁺ – CH₃ – N₂, <1), 230 (M⁺ – CH₃O – N₂, 3), 101 (100); **EMAR** 261.154686 (C₁₂H₂₃NO₅, 261.157623), 257.136070 (C₁₁H₁₉N₃O₄, 257.137556), 246.129986 (C₁₁H₂₀NO₅, 246.134148), 230.135792 (C₁₁H₂₀NO₄, 230.130233). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₃N₃O₅: C, 49.81; H, 8.01; N, 14.53. Encontrado: C, 49.95; H, 7.80; N, 14.26.

2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (**105**)

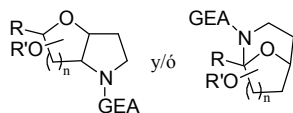


A una disolución de la azida **104** (202 mg, 0.70 mmoles) en THF seco (31 ml), se adicionó, a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno y en pequeñas porciones, LiAlH₄ (97.6 mg, 2.57 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 2 h, se adicionaron gotas de una disolución saturada de Na₂SO₄, mientras se agitó vigorosamente, hasta que la mezcla gris se volvió de color blanco. Se filtró a través de una placa filtrante y se concentró a vacío. El producto obtenido se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

Se disolvió el crudo de la amina (se supone 0.70 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (13 ml) y se añadió bajo nitrógeno y a 0 °C, TEA (0.4 ml, 2.9 mmoles) y difenilclorofosfato (0.3 ml, 1.44 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos, se vertió sobre una disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró a vacío.

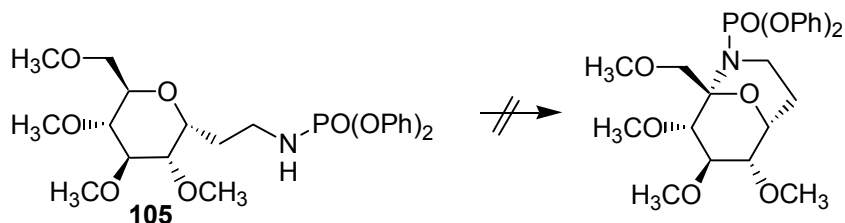
El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6) para obtener el fosforamidato **105** (275 mg, 0.56 mmoles, 80%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de AcOEt–*n*-hexano, p.f. 93.3–93.7 °C. [α]_D +50.0 (*c*, 0.05); **IR** ν_{máx.} 3245 (NH), 2933, 2829, 1590, 1490, 1194, 1102 cm⁻¹; **RMN** ¹H (CD₃OD) δ_H 1.59–1.73 (2H, m, 7-H₂), 2.97 (1H, dd, *J* = 8.2, 9.6 Hz, 4-H), 3.00–3.13 (2H, m, 8-



H₂), 3.16 (1H, m, 2-H), 3.19 (1H, dd, $J = 5.9, 9.6$ Hz, 5-H), 3.31 (3H, s, OCH₃), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.39 (1H, m, 3-H), 3.46 (3H, s, OCH₃), 3.48 (2H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz, 1-H₂), 3.52 (3H, s, OCH₃), 4.04 (1H, ddd, $J = 5.6, 5.6, 9.1$ Hz, 6-H), 7.18–7.36 (10H, m, Ar); **RMN** ¹³C (CD₃OD) δ_C 26.2 (CH₂, C-7), 38.1 (CH₂, C-8), 57.3 (CH₃, OCH₃), 58.1 (CH₃, OCH₃), 59.2 (CH₃, OCH₃), 59.4 (CH₃, OCH₃), 70.9 (2 × CH, C-3, C-6), 71.6 (CH₂, C-1), 79.7 (CH, C-4), 81.0 (CH, C-5), 83.2 (CH, C-2), 120.0 (3 × CH, Ar), 124.8 (3 × CH, Ar), 129.4 (4 × CH, Ar), 150.8 (2 × C, Ar); **EM** 496 (M⁺ + 1, <1), 495 (M⁺, <1), 399 (M⁺ – 3CH₃OH, 44), 101 (100); **EMAR** 496.212265 (C₂₄H₃₅NO₈P, 496.210031), 495.207626 (C₂₄H₃₄NO₈P, 495.202206), 399.118988 (C₂₁H₂₂NO₅P, 399.123561). **Análisis** Calculado para C₂₄H₃₄NO₈P: C, 58.17; H, 6.92; N, 2.83. Encontrado: C, 58.24; H, 6.82; N, 2.75.

Intentos de AIH de 2,6-anhidro-7,8-didesoxi-8-[(difenoxyfosforil) amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-gulo-octitol (**105**)

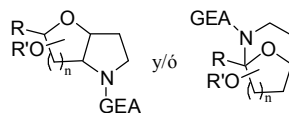


- **MÉTODO A: en acetonitrilo a 60 °C**

Se disuelve el fosforamidato **105** (30.7 mg, 0.06 mmoles) en acetonitrilo seco (5 ml) y se adicionan DIB (40 mg, 0.12 mmoles) y I₂ (15.7 mg, 0.06 mmoles) y se agita a 60 °C mientras se irradia con una lámpara de tungsteno se 80 W. Al cabo de 7 h se observa por CCF que no reacciona. Se vierte sobre una disolución de Na₂S₂O₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío. Por RMN ¹H se comprueba que es sustrato de partida **105**.

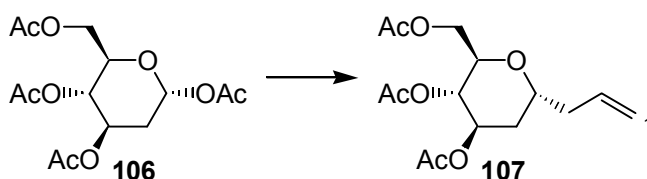
- **MÉTODO B: con NaHCO₃, en acetonitrilo y a temperatura ambiente**

Se disuelve el fosforamidato **105** (65.7 mg, 0.13 mmoles) en acetonitrilo seco (10 ml) y se adicionan DIB (64.1 mg, 0.20 mmoles), I₂ (33.7 mg, 0.13



mmoles) y NaHCO_3 (65.7 mg). Se agita a temperatura ambiente mientras se irradia con una lámpara de tungsteno se 80 W. Al cabo de 6 h se observa por CCF que no reacciona por lo que se adiciona más DIB (64.1 mg, 0.20 mmoles) y se agita durante 3 h más. A pesar de que no se observa avance en la reacción, se vierte sobre una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío. Se hace un espectro de RMN ^1H al crudo y se comprueba que es sustrato de partida **105**.

6,7,9-Tri-*O*-acetil-4,8-anhidro-1,2,3,5-tetradesoxi-D-mano-non-1-enitol (107)

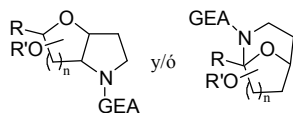


A una disolución de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi- α -D-*arabino*-hexopiranososa **106**²⁰⁰ (6.2 g, 18.6 mmoles) en acetonitrilo seco (60 ml) se adicionan, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, aliltrimetilsilano (9.3 ml, 58.5 mmoles) y el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.2 ml, 48.9 mmoles) agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío.

El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 7:3), obteniéndose el derivado **107** (4.5 g, 14.3 mmoles, 77%) como un aceite incoloro.

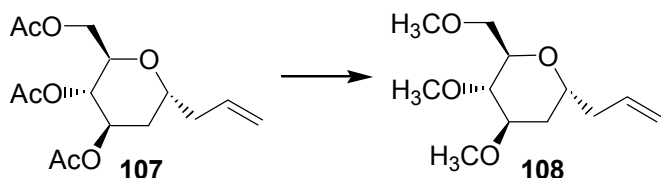
$[\alpha]_D^{20} +38.0$ (*c*, 0.30); **IR** (CCl_4) $\nu_{\text{máx}}$. 3080 (C=C), 2955, 1748 (CO), 1643 (C=C), 1433, 1367, 1231, 1050 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz) δ_{H} 1.85 (1H, ddd, $J = 4.8, 8.9, 13.6$ Hz, 5- H_a), 2.03 (1H, m, 5- H_b), 2.05 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.08 (3H, s, OAc), 2.27 (1H, m, 3- H_a), 2.51 (1H, m, 3- H_b), 3.91 (1H, ddd, $J = 3.3, 6.7,$

²⁰⁰ Sintetizado según: (a) Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 9, 1673–1680. (b) Giese, B.; Gilges, S.; Groninger, K. S.; Lamberth, C.; Witzel, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 615. (c) Giese, B.; Groninger, K. S. *Org. Syn.* **1990**, 69, 66.



6.7 Hz, 6-H), 4.04 (1H, m, 8-H), 4.08 (1H, dd, $J = 3.4, 11.9$ Hz, 9-H_a), 4.38 (1H, dd, $J = 6.3, 11.9$ Hz, 9-H_b), 4.86 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 7-H), 5.08–5.16 (3H, m, 1-H₂, 4-H), 5.78 (1H, dddd, $J = 7.0, 7.0, 10.2, 17.1$ Hz, 2-H); **RMN** ¹³C (100.6 MHz) δ_C 20.8 (3 \times CH₃, 3 \times OCOCH₃), 32.0 (CH₂), 36.7 (CH₂), 62.1 (CH, C-4), 68.7 (CH), 68.7 (CH₂, C-9), 69.8 (CH), 70.7 (CH), 117.6 (CH₂, C-1), 133.9 (CH, C-2), 169.7 (C, OCOCH₃), 169.9 (C, OCOCH₃), 170.6 (C, OCOCH₃); **EM (FAB)** 337 ($M^+ + Na$, 7), 315 ($M^+ + 1$, 75); **EMAR** 337.125793 (C₁₅H₂₂NaO₇, 337.126323), 315.135742 (C₁₅H₂₃O₇, 315.144378). **Análisis** Calculado para: C₁₅H₂₂O₇: C, 57.31; H, 7.05. Encontrado: C, 57.40; H, 7.33.

4,8-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxi-6,7,9-tri-*O*-metil-D-mano-non-1-enitol (108)

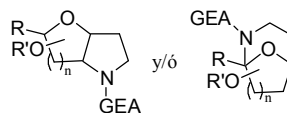


Se disuelve el compuesto **107** (4.3 g, 13.7 mmoles) en KOH:CH₃OH al 3% (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, se neutraliza la disolución añadiendo resina Dowex (50 \times 8) y agitando vigorosamente. Se filtra y concentra a vacío.

El residuo obtenido (se supone 13.7 mmoles) se disuelve en DMF seca (65 ml) y se adiciona gota a gota y a 0 °C a una suspensión de NaH (1.78 g, 74.2 mmoles) en DMF seca (70 ml). Al cabo de 15 minutos con agitación a 0 °C se adiciona gota a gota CH₃I (5.2 ml, 83.2 mmoles) y se agita a esa temperatura durante 3 h. Se vierte sobre agua-hielo y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

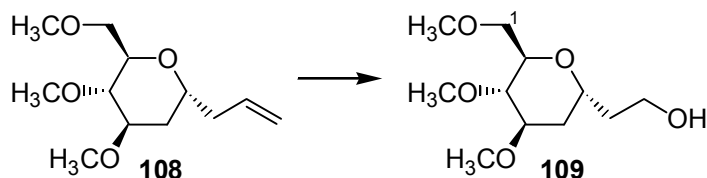
El crudo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 6:4) obteniéndose el producto **108** (2.8 g, 12.2 mmoles, 88%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +42.2$ ($c, 0.40$); **IR** (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$. 3078 (C=C), 2981, 2929, 2822, 1642 (C=C), 1446, 1377, 1193, 1107 cm⁻¹; **RMN** ¹H (400 MHz) δ_H 1.65 (1H, ddd, $J = 4.8, 9.0$,



13.5 Hz, 5-H_a), 1.93 (1H, ddd, $J = 4.4, 8.9, 8.9$ Hz, 5-H_b), 2.23 (1H, m, 3-H_a), 2.45 (1H, m, 3-H_b), 3.13 (1H, dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 7-H), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.48 (1H, m, 6-H), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.55 (1H, m, 9-H_a), 3.62 (1H, dd, $J = 4.9, 12.3$ Hz, 9-H_b), 3.65 (1H, m, 8-H), 4.00 (1H, dddd, $J = 4.7, 4.7, 7.4, 7.4$ Hz, 4-H), 5.04–5.11 (2H, m, 1-H₂), 5.78 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.1, 17.1$ Hz, 2-H); **RMN** ¹³C (100.1 MHz) δ_C 32.0 (CH₂), 37.2 (CH₂), 57.1 (CH₃, OCH₃), 59.3 (CH₃, OCH₃), 59.8 (CH₃, OCH₃), 70.4 (CH, C-4), 71.8 (CH₂, C-9), 72.7 (CH), 78.2 (CH), 78.9 (CH), 117.2 (CH₂, C-1), 134.9 (CH, C-2); **EM (FAB)** 253 ($M^+ + Na$, 1), 231 ($M^+ + 1$, 2), 229 ($M^+ - 1$, 1), 55 (100); **EMAR** 253.144143 (C₁₂H₂₂NaO₄, 253.141579), 231.153611 (C₁₂H₂₃O₄, 231.159634), 229.140942 (C₁₂H₂₁O₄, 229.143984). **Análisis** Calculado para: C₁₂H₂₂O₄: C, 62.58; H, 9.63. Encontrado: C, 62.41; H, 9.33.

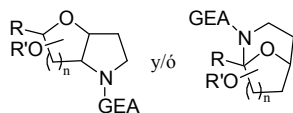
2,6-Anhidro-5,7-didesoxi-1,3,4-tri-*O*-metil-D-*mano*-octitol (**109**)



Una disolución del derivado **108** (2.4 g, 10.6 mmoles) en CH₂Cl₂:CH₃OH (1:1) (300 ml) se enfría a -78 °C y se le hace pasar una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se burbujea una corriente de ozono hasta que la disolución, después de 20 minutos, se colorea de azul. Luego se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se deja calentar hasta 0 °C. Se adiciona NaBH₄ (2.6 g, 68.8 mmoles) en pequeñas porciones y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adiciona NH₄Cl sólido y se agita hasta neutralizar la reacción. Se filtra sobre celita y concentra a vacío.

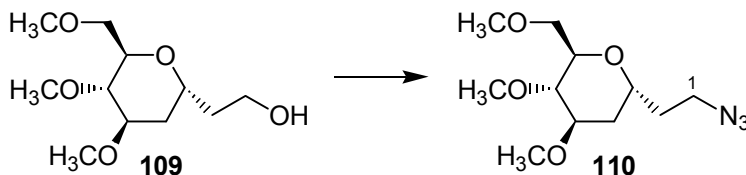
El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8) obteniéndose el alcohol **109** (2.18 g, 9.3 mmoles, 88%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +34.2$ ($c, 0.26$); **IR** (CCl₄) $\nu_{\text{máx}}$ 3638 (OH asociado), 3530 (OH), 2929, 2822, 1455, 1385, 1191, 1113 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.43 (1H, m, 7-H_a), 1.56 (1H, ddd, $J =$



4.9, 8.2, 13.2 Hz, 5-H_a), 1.73–1.86 (2H, m, 5-H_b, 7-H_b), 2.92 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 3-H), 3.01 (1H, s ancho, OH), 3.24 (3H, s, OCH₃), 3.26 (3H, s, OCH₃), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.34 (1H, m, 4-H), 3.39 (1H, dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 1-H_a), 3.53 (1H, dd, $J = 6.7, 10.0$ Hz, 1-H_b), 3.57 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, 8-H₂), 3.61 (1H, ddd, $J = 3.5, 6.5, 6.5$ Hz, 2-H), 3.99 (1H, dddd, $J = 4.8, 4.8, 4.8, 9.8$ Hz, 6-H); **RMN** ¹³C δ_C 32.4 (CH₂, C-5), 34.5 (CH₂, C-7), 56.7 (CH₃, OCH₃), 58.8 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 60.2 (CH₂, C-8), 68.6 (CH, C-6), 71.2 (CH₂, C-1), 72.1 (CH, C-2), 77.3 (CH, C-4), 78.2 (CH, C-3); **EM (FAB)** 257 (M⁺ + Na, 5), 235 (M⁺ + 1, 100); **EMAR** 257.133987 (C₁₁H₂₂NaO₅, 257.136494), 235.145813 (C₁₁H₂₃O₅, 235.144549). **Análisis** Calculado para: C₁₁H₂₂O₅: C, 56.39; H, 9.46. Encontrado: C, 56.27; H, 9.48.

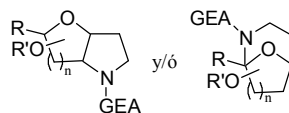
3,7-Anhidro-1-azido-1,2,4-tridesoxi-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*mano*-octitol (110)



Se disolvió el alcohol **109** (990 mg, 4.23 mmol) en piridina seca (45 ml) y se adicionó MsCl (1.4 ml, 9.9 mmol) gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se vertió sobre disolución de HCl 10% extrayéndose con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

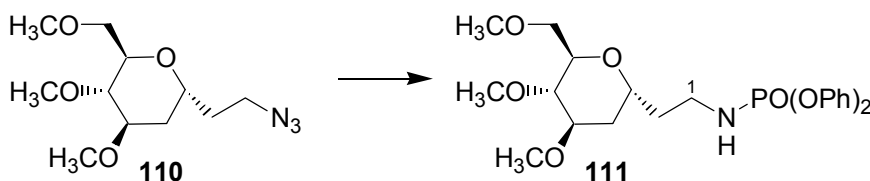
El crudo del producto mesilado (se supone 4.23 mmoles) se disolvió en DMF seca (28 ml) y se adicionó NaN₃ (1.4 g, 21.5 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 30 minutos, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a alto vacío.

El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 6:4) obteniéndose la azida **110** (841 mg, 3.25 mol, 77%) como un aceite incoloro.



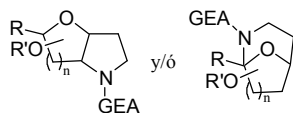
$[\alpha]_D +31.0$ (c , 0.10); **IR** (CCl_4) $\nu_{\text{máx.}}$ 2928, 2823, 2097 (N_3), 1450, 1376, 1264, 1194, 1112 cm^{-1} ; **RMN** ^1H (400 MHz) δ_{H} 1.61 (1H, m, 2- H_a), 1.70 (1H, m, 4- H_a), 1.85 (1H, m, 4- H_b), 1.95 (1H, m, 2- H_b), 3.15 (1H, dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 6-H), 3.39 (2H, ddd, $J = 0.0, 5.8, 7.7$ Hz, 1- H_2), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.41 (3H, s, OCH_3), 3.47 (1H, m, 5-H), 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.57 (1H, m, 8- H_a), 3.65 (1H, dd, $J = 5.2, 13.9$ Hz, 8- H_b), 3.68 (1H, m, 7-H), 4.03 (1H, m, 3-H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz) δ_{C} 32.4 (CH_2), 32.7 (CH_2), 48.5 (CH_2 , C-1), 57.3 (CH_3 , OCH_3), 59.5 ($2 \times \text{CH}_3$, $2 \times \text{OCH}_3$), 67.2 (CH , C-3), 71.6 (CH_2 , C-8), 73.1 (CH), 77.7 (CH), 78.1 (CH); **EM** 260 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 227 ($\text{M}^+ - \text{N}_2\text{H}_3$, 2), 197 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$, 1), 71 (100); **EMAR** 260.158424 ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$, 260.161031), 227.111702 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, 227.115758), 197.090027 ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 197.080041). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 50.95; H, 8.16; N, 16.21. Encontrado: C, 51.11; H, 8.25; N, 15.87.

3,7-Anhidro-1,2,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*mano*-octitol (**111**)



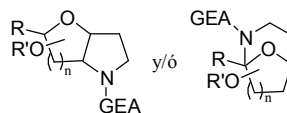
Se disuelve la azida **110** (796 mg, 3.07 mmoles) en THF seco (130 ml), se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno y en pequeñas porciones LiAlH_4 (444 mg, 11.7 mmoles) y se calienta a reflujo durante 1 h. El producto obtenido se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

El crudo de la amina (se supone 3.07 mmoles) se disuelve en CH_2Cl_2 seco (50 ml) y se añade bajo atmósfera de nitrógeno, TEA (1.6 ml, 11.5 mmoles) y difenilclorofosfato (1.3 ml, 6.28 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío.

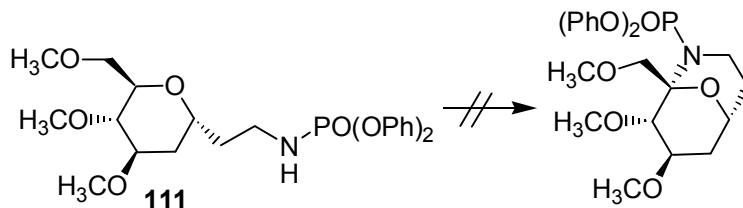


El residuo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8) obteniéndose el fosforamidato **111** (1.36 g, 2.92 mmoles, 95%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +11.3$ (*c*, 0.15); **IR** (CCl_4) $\nu_{\text{máx}}$ 3312 (NH), 3218 (NH), 2928, 2822, 1592, 1491, 1274, 1197, 1112, 1026 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.42 (1H, m, 2- H_a), 1.61 (1H, m, 4- H_a), 1.71–1.82 (2H, m, 2- H_b , 4- H_b), 3.00 (1H, dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 6-H), 3.11–3.26 (2H, m, 1- H_2), 3.32–3.50 (2H, m, 5-H, 8- H_a), 3.35 (3H, s, OCH_3), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.44 (3H, s, OCH_3), 3.64–3.73 (2H, m, 7-H, 8- H_b), 3.94 (1H, m, 3-H), 7.04–7.32 (10H, m, Ar); **RMN** ^{13}C δ_{C} 32.7 (CH_2 , C-4), 33.7 (CH_2 , C-2), 39.7 (CH_2 , C-1), 57.2 (CH_3 , OCH_3), 59.3 ($2 \times \text{CH}_3$, $2 \times \text{OCH}_3$), 68.4 (CH, C-3), 71.4 (CH_2 , C-8), 72.6 (CH, C-7), 77.5 (CH, C-5), 78.3 (CH, C-6), 120.6 ($3 \times \text{CH}$, Ar), 125.1 ($3 \times \text{CH}$, Ar), 130.0 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 151.3 ($2 \times \text{C}$, Ar); **EM** 466 ($\text{M}^+ + 1, 2$), 388 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6, 5$), 262 (100); **EMAR** 466.198837 ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{P}$, 466.199466), 388.158920 ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{P}$, 388.152516). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_7\text{P}$: C, 59.35; H, 6.93; N, 3.01. Encontrado: C, 59.50; H, 6.55; N, 3.14.

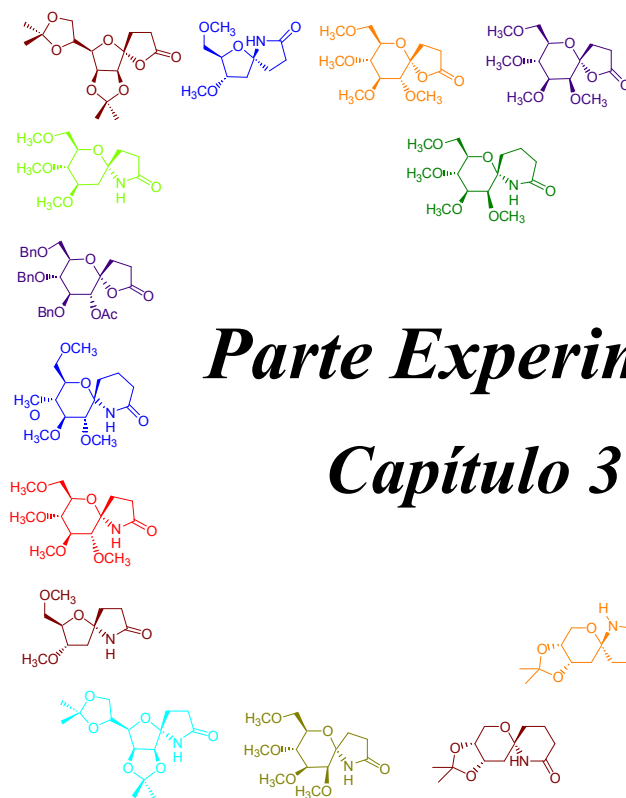


Intento de AIH de 3,7-anhidro-1,2,4-tridesoxi-1-[(difenoxyfosforil) amino]-5,6,8-tri-*O*-metil-D-*mano*-octitol (111**)**



Se disolvió el fosforamidato **111** (132 mg, 0.28 mmoles) en acetonitrilo seco (15 ml) y se adicionaron DIB (183 mg, 0.57 mmoles) y I_2 (72 mg, 0.28 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 6 h mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno de 80 W se observó por CCF que no había ocurrido nada. Se vertió sobre disolución de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 .

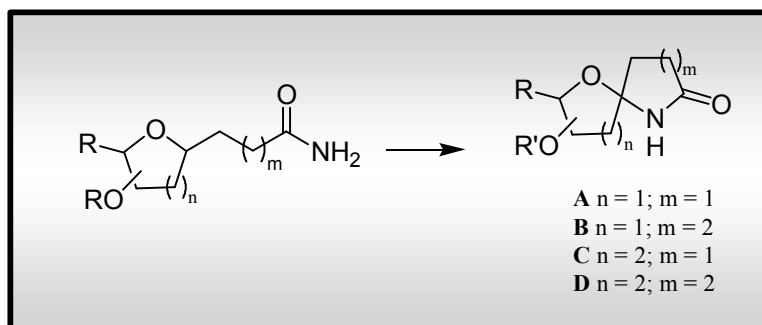
El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 2:8), recuperándose el sustrato de partida **111** (100 mg, 0.22 mmoles), según RMN 1H .

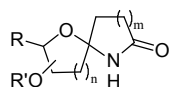


Parte Experimental

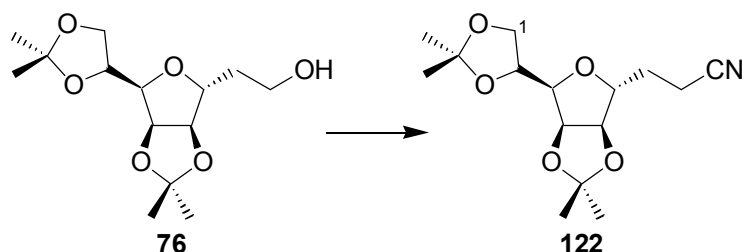
Capítulo 3

Síntesis de espirolactonas y espirolactamas en sistemas de carbohidratos por reacciones de AIH promovidas por radicales amidilo





3,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-nononitrilo (122)

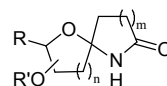


Se disolvió el alcohol **76** (109 mg, 0.38 mmol) en piridina seca (4.7 ml), se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno, MsCl (0.12 ml, 1.55 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El mesil-derivado (se supone 0.38 mmoles) se disolvió en DMF seca (3 ml), se adicionó NaCN (84 mg, 1.71 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 5 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a alto vacío.

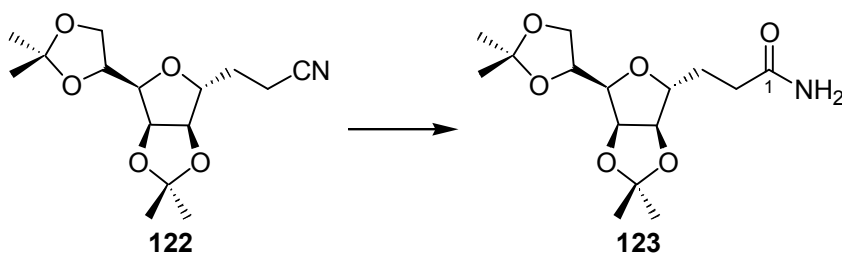
El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el compuesto **122** (95.5 mg, 0.32 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

[α]_D +10.8 (*c*, 0.12); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2989, 2936, 2250 (CN), 1455, 1372, 1210, 1162, 1068 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.27 (3H, s, CH₃), 1.31 (3H, s, CH₃), 1.38 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.66–1.76 (2H, m, 7-H₂), 2.31–2.43 (2H, m, 8-H₂), 3.68 (1H, dd, *J* = 3.6, 7.4 Hz, 3-H), 3.98 (1H, dd, *J* = 4.5, 8.8 Hz, 1-H_a), 4.03 (1H, ddd, *J* = 0.0, 6.2, 8.6 Hz, 6-H), 4.05 (1H, dd, *J* = 5.7, 8.8 Hz, 1-H_b), 4.34 (1H, ddd, *J* = 5.6, 6.3, 6.3 Hz, 2-H), 4.46 (1H, dd, *J* = 0.0, 6.2, Hz, 5-H), 4.72 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.2 Hz, 4-H); **RMN** ¹³C δ_{C} 14.0 (CH₂, C-8), 24.6 (CH₃), 25.1 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.4 (CH₂, C-7), 26.8 (CH₃), 66.7 (CH₂, C-1), 73.2 (CH, C-2), 80.1 (CH, C-3), 80.5 (CH, C-4), 82.6 (CH, C-6), 84.9 (CH, C-5), 109.1 (C), 112.9 (C), 119.0 (C, CN); **EM** 282 (M⁺ – CH₃, 98), 222 (M⁺ – C₃H₇O₂, 4); **EMAR** 282.135094 (C₁₄H₂₀NO₅, 282.134148),



222.108440 (C₁₂H₁₆NO₃, 222.113019). **Análisis** Calculado para C₁₅H₂₃NO₅: C, 60.59; H, 7.80; N, 4.71. Encontrado: C, 60.70; H, 7.76, N, 4.75.

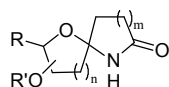
4,7-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6:8,9-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-talono-nonamida (123)



Se disuelve el derivado **122** (90.5 mg, 0.30 mmoles) en NH₄OH acuoso al 25% (0.34 ml) y se adiciona gota a gota H₂O₂ al 30% (0.31 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 45 minutos.²⁰¹ Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃-MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **123** (66.2 mg, 0.21 mmoles, 69%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p. f.: 90.0–90.3 °C. [α]_D –3.1 (*c*, 0.16). **IR** ν_{máx.} 3417 (NH₂), 3350 (NH₂), 3198, 2988, 2936, 1684 (CO), 1371, 1210, 1068 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.29 (3H, s, CH₃), 1.33 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, CH₃), 1.45 (3H, s, CH₃), 1.68 (1H, m, 3-H_b), 1.78 (1H, m, 3-H_a), 2.20–2.31 (2H, m, 2-H₂), 3.73 (1H, dd, *J* = 3.8, 7.6 Hz, 7-H), 3.97 (1H, dd, *J* = 4.3, 8.6 Hz, 9-H_a), 4.01 (1H, ddd, *J* = 0.0, 4.8, 8.7 Hz, 4-H), 4.04 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz, 9-H_b), 4.34 (1H, ddd, *J* = 4.5, 6.9, 6.9 Hz, 8-H), 4.48 (1H, dd, *J* = 0.0, 6.2 Hz, 5-H), 4.73 (1H, dd, *J* = 3.8, 5.7 Hz, 6-H), 5.76 (1H, s, NH_a), 5.96 (1H, s, NH_b); **RMN** ¹³C δ_C 24.5 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.7 (CH₂, C-3), 26.0 (CH₃), 26.8 (CH₃), 32.0 (CH₂, C-2), 66.8 (CH₂, C-9), 73.3 (CH, C-8), 79.9 (CH, C-7), 80.6 (CH, C-6), 83.6 (CH, C-4), 85.1 (CH, C-5), 109.1 (C), 112.6 (C), 174.7 (C, C-1); **EM** 316 (M⁺ + 1, 1), 300 (M⁺ – CH₃, 44), 242 (M⁺ – CH₃COCH₃ – CH₃, 75); **EMAR** 316.179413 (C₁₅H₂₆NO₆, 316.176013),

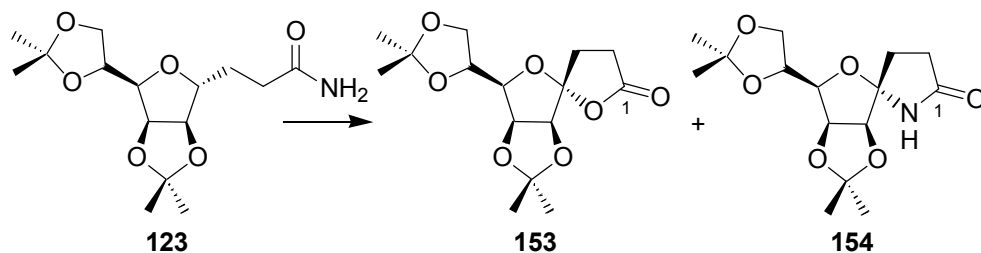
²⁰¹ Groziak, M. P.; Chern, J. –W.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1065–1069.



300.141373 (C₁₄H₂₂NO₆, 300.144713), 242.100746 (C₁₁H₁₆NO₅, 242.102848).

Análisis Calculado para C₁₅H₂₅NO₆: C, 57.13; H, 7.99; N, 4.44. Encontrado: C, 56.81; H, 8.34, N, 4.24.

AIH de 4,7-anhidro-2,3-didesoxi-5,6:8,9-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-talo-nononamida (123**)**

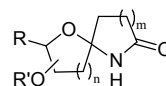


A una disolución de la amida **123** (57 mg, 0.18 mmoles) en CH₃CN seco (9 ml) se adicionó DIB (116.3 mg, 0.36 mmoles) y yodo (45.8 mg, 0.18 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Después de 2.5 h, se vertió sobre disolución Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo resultante se cromatografió en columna-flash de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose la lactona **153** (11.2 mg, 0.03 mmoles, 20%) como un aceite incoloro, y la lactama **154** (31.1 mg, 0.10 mmoles, 55%), como un sólido blanco cristalino.

(4*R*)-4,7-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6:8,9-di-*O*-isopropiliden-D-*mano*-non-4-ulosono-1,4-lactona (153**)**

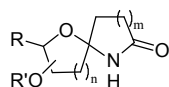
[α]_D +29.8 (*c*, 0.49); **IR** ν_{máx.} 2990, 1800 (CO), 1381, 1211, 1072, 1014 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.35 (3H, s, CH₃), 1.38 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 1.46 (3H, s, CH₃), 2.22 (1H, m, 3-H_a), 2.50–2.57 (2H, m, 2-H_a y 3-H_b), 2.71 (1H, m, 2-H_b), 3.98 (1H, dd, *J* = 4.3, 8.6 Hz, 9-H_a), 4.02 (1H, dd, *J* = 3.6, 7.9 Hz, 7-H), 4.08 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz, 9-H_b), 4.36 (1H, ddd, *J* = 4.3, 6.2, 7.6 Hz, 8-H), 4.68 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, 5-H), 4.89 (1H, dd, *J* = 3.6, 6.0 Hz, 6-H). El experimento de **NOESY** no



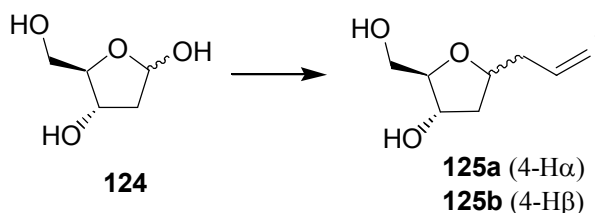
muestra correlación espacial de 3-H₂ con ningún protón del anillo de furanosa; **RMN** ¹³C δ_C 24.7 (CH₃), 25.2 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.9 (CH₃), 27.5 (CH₂, C-2 ó C-3), 27.7 (CH₂, C-2 ó C-3), 66.8 (CH₂, C-9), 72.7 (CH, C-8), 79.7 (CH, C-6), 81.1 (CH, C-7), 84.6 (CH, C-5), 109.4 (C), 113.3 (C), 114.9 (C, C-4), 175.3 (C, C-1); **EM** 315 (M⁺ + 1, 2), 299 (M⁺ - CH₃, 68); **EMAR** 299.110191 (C₁₄H₁₉O₇, 299.113078). **Análisis** Calculado para C₁₅H₂₂O₇: C, 57.31; H, 7.05. Encontrado: C, 57.14; H, 7.17.

(4S)-4,7-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6:8,9-di-O-isopropiliden-D-mano-non-4-ulosono-1,4-lactama (154)

Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p.f. 127.0–127.3 °C. [α]_D +3.3 (*c*, 0.06); **IR** ν_{máx.} 3400 (NH), 3207, 2988, 2933, 1668 (CO), 1381, 1209, 1072 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.31 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.42 (3H, s, CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃), 2.03 (1H, m, 3-H_a), 2.16 (1H, m, 3-H_b), 2.45 (1H, m, 2-H_a), 2.65 (1H, m, 2-H_b), 3.99 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.6 Hz, 9-H_a), 4.04 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz, 9-H_b), 4.09 (1H, dd, *J* = 3.8, 7.6 Hz, 7-H), 4.34 (1H, ddd, *J* = 6.2, 6.2, 6.2 Hz, 8-H), 4.44 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, 5-H), 4.84 (1H, dd, *J* = 3.8, 5.7 Hz, 6-H), 5.84 (1H, s, NH), 5.99 (1H, s, NH). El experimento de **NOESY** no muestra correlación espacial de 3-H₂ con ningún protón del anillo de furanosa; **RMN** ¹³C δ_C 24.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.8 (CH₃), 29.1 (CH₂, C-3), 30.2 (CH₂, C-2), 66.9 (CH₂, C-9), 73.4 (CH, C-8), 78.5 (CH, C-7), 80.5 (CH, C-6), 85.3 (CH, C-5), 105.2 (C, C-4), 109.0 (C), 112.6 (C), 177.3 (C, C-1); **EM** 298 (M⁺ - CH₃, 53), 256 (M⁺ + 1 - CH₃COCH₃, 9), 240 (M⁺ - CH₃COCH₃ - CH₃, 17); **EMAR** 298.133286 (C₁₄H₂₀NO₆, 298.129063), 256.126740 (C₁₂H₁₈NO₅, 256.118498), 240.094009 (C₁₁H₁₄NO₅, 240.087198). **Análisis** Calculado para C₁₅H₂₃NO₆: C, 57.49; H, 7.40; N, 4.47. Encontrado: C, 57.19; H, 7.80, N, 4.35.



C-alilación de 2-desoxi-D-eritro-pentofuranosa (**124**)



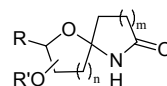
Se disuelve 2-desoxi-D-eritro-pentosa **124** (3 g, 22.4 mmoles) en piridina seca (26.6 ml) y se adiciona, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, anhídrido acético (10.6 ml) agitándose a temperatura ambiente durante 24 h. Se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . A continuación, la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y agua. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío.

El residuo obtenido (se supone 22.4 mmoles), se disuelve en CH_3CN seco (65 ml) y se adicionan, a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de nitrógeno, ATMS (10.5 ml, 66.1 mmoles) y el complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (7.2 ml, 56.8 mmoles) agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío.

El crudo resultante de la reacción anterior se saponifica disolviéndolo en $\text{KOH}:\text{MeOH}$ al 3% (50 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se neutraliza la disolución añadiendo resina Dowex (50×8) con agitación vigorosa, se filtra y se concentra a vacío.

El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6), obteniéndose los derivados correspondientes a **125a**²⁰² (990 mg, 6.26 mmoles, 28%) y a **125b** (800 mg, 5.06 mmoles, 23%) como aceites incoloros.

²⁰² La estereoquímica en C-4 se determinó por experimento de NOESY del derivado **126**.

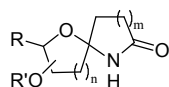


4,7-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxt-D-arabino-oct-1-enitol (125a)

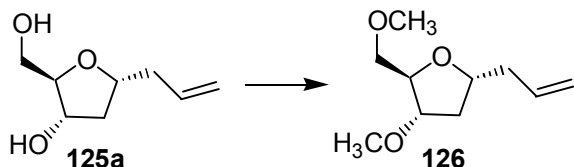
$[\alpha]_D +30.7$ (*c*, 0.13); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3417 (OH), 3079 (C=C), 2921, 2867, 1741, 1373, 1098, 1062 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.51 (1H, ddd, $J = 2.7, 11.3, 14.1$ Hz, 5- H_a), 1.86 (1H, ddd, $J = 2.4, 3.8, 14.3$ Hz, 5- H_b), 2.14 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 13.5$ Hz, 3- H_a), 2.23 (1H, ddd, $J = 7.0, 7.0, 14.2$ Hz, 3- H_b), 3.01 (2H, s ancho, $2 \times \text{OH}$), 3.51 (1H, dd, $J = 12.1, 12.1$ Hz, 8- H_a), 3.66–3.72 (3H, m, 1-H, 4-H, 8- H_b), 4.05 (1H, s ancho, 6-H), 5.04 (1H, m, 1- H_a), 5.06 (1H, m, 1- H_b), 5.77 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.2, 17.2$ Hz, 2-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 36.8 (CH_2 , C-5), 39.6 (CH_2 , C-3), 65.9 (CH_2 , C-8), 66.9 (CH, C-4 ó C-7), 67.4 (CH, C-6), 70.6 (CH, C-4 ó C-7), 117.1 (CH_2 , C-1), 134.4 (CH, C-2); **EM** 158 (M^+ , 2), 140 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, <1), 117 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 68); **EMAR** 158.088757 ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$, 158.094294), 140.077656 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$, 140.083730), 117.088485 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3$, 117.055169). **Análisis** Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 60.74; H, 8.92. Encontrado: C, 60.52; H, 9.04.

4,7-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxt-D-ribo-oct-1-enitol (125b)

$[\alpha]_D +22.1$ (*c*, 0.19); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3631 (OH), 3068 (C=C), 1684, 1371, 1087 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.62 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.4, 12.6$ Hz, 5- H_a), 2.21–2.28 (2H, m, 5- H_b , 3- H_a), 2.37 (1H, m, 3- H_b), 3.54 (1H, dd, $J = 5.2, 11.4$ Hz, 8- H_a), 3.59 (1H, dd, $J = 4.3, 11.4$ Hz, 8- H_b), 3.74 (1H, ddd, $J = 5.0, 5.0, 5.0$ Hz, 7-H), 3.81 (2H, s ancho, $2 \times \text{OH}$), 4.02 (1H, m, 4-H), 4.17 (1H, ddd, $J = 6.3, 6.5, 6.5$ Hz, 6-H), 5.01 (1H, m, 1- H_a), 5.04 (1H, m, 1- H_b), 5.72 (1H, dddd, $J = 7.1, 7.1, 10.1, 17.1$ Hz, 2-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 39.7 (CH_2 , C-5 ó C-3), 40.4 (CH_2 , C-5 ó C-3), 62.2 (CH_2 , C-8), 72.2 (CH, C-6), 77.5 (CH, C-4), 84.7 (CH, C-7), 117.4 (CH_2 , C-1), 134.2 (CH, C-2); **EM** 157 ($\text{M}^+ - 1$, <1), 140 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, <1), 117 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 100); **EMAR** 157.090733 ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$, 157.086469), 140.088428 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$, 140.083730), 117.057589 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3$, 117.055169). **Análisis** Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 60.74; H, 8.92. Encontrado: C, 60.65; H, 8.76.



4,7-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxi-6,8-di-*O*-metil-D-arabino-oct-1-enitol (126)

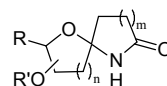


En un balón de dos bocas se suspende NaH (917 mg, 38.2 mmoles) en DMF seca (35 ml) y se adiciona gota a gota, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, el diol **125a** (1.01 g, 6.37 mmoles) disuelto en DMF seca (23 ml). Al cabo de 15 minutos se adiciona gota a gota y a 0 °C, CH₃I (3.5 ml, 56.0 mmoles) y se agita a esa temperatura durante 45 minutos. A continuación, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose el producto dimetilado **126** (854 mg, 4.59 mmoles, 72%) como un aceite incoloro.

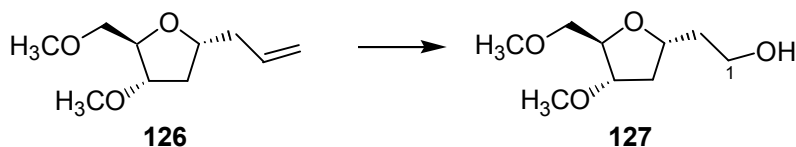
[α]_D -50.5 (*c*, 0.20); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3078 (C=C), 2980, 2926, 2823, 1643 (C=C), 1356, 1197 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.30 (1H, ddd, *J* = 2.5, 11.6, 14.2 Hz, 5-H_a), 1.99 (1H, ddd, *J* = 2.3, 3.9, 14.2 Hz, 5-H_b), 2.13 (1H, ddd, *J* = 6.8, 6.8, 13.9 Hz, 3-H_a), 2.22 (1H, ddd, *J* = 7.0, 7.0, 14.2 Hz, 3-H_b), 3.28 (1H, ddd, *J* = 2.9, 5.0, 10.7 Hz, 7-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.60 (1H, dd, *J* = 10.5, 10.5 Hz, 8-H_a), 3.64 (1H, m, 4-H), 3.75 (1H, m, 6-H), 3.78 (1H, dd, *J* = 5.0, 10.7 Hz, 8-H_b), 5.02 (1H, m, 1-H_a), 5.04 (1H, m, 1-H_b), 5.77 (1H, dddd, *J* = 6.9, 6.9, 10.2, 17.2 Hz, 2-H). El experimento de **NOESY**²⁰³ mostró correlación espacial del metoxilo sobre C-6 con 3-H_b y con 1-H; **RMN** ¹³C δ_{C} 33.5 (CH₂, C-5), 39.8 (CH₂, C-3), 56.6 (CH₃, OCH₃), 57.1 (CH₃, OCH₃), 64.3 (CH₂, C-8), 70.8 (CH, C-4), 73.7 (CH, C-6), 77.3 (CH, C-7), 116.9 (CH₂, C-1), 134.6 (CH, C-2); **EM** 186 (M⁺, <1), 145 (M⁺ - CH₂CH=CH₂, 27); **EMAR** 186.125736 (C₁₀H₁₈O₃, 186.125595), 145.088871

²⁰³ El NOESY de **126** determinó la estequiímica de C-4 en el derivado **125a**.



(C₇H₁₃O₃, 145.086469). **Análisis** Calculado para C₁₀H₁₈O₃: C, 64.49; H, 9.74. Encontrado: C, 64.59; H, 9.79.

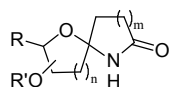
3,6-Anhidro-2,4-didesoxi-5,7-di-*O*-metil-D-arabino-heptitol (**127**)



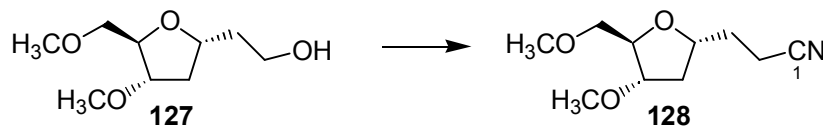
Una disolución del derivado **126** (699 mg, 3.76 mmoles) en CH₂Cl₂:MeOH (1:1) (180 ml) se enfría a -78 °C y se hace pasar a través de la misma una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se burbujea una corriente de ozono hasta que la disolución, después de 10 minutos, se colorea de azul. Luego se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se deja calentar hasta 0 °C. Se adiciona NaBH₄ (908 mg, 24.0 mmoles) en pequeñas porciones y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se adiciona NH₄Cl sólido y se agita hasta neutralización. Finalmente, se filtra sobre celita y se concentra a vacío.

El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose el alcohol **127** (649 mg, 3.42 mmoles, 91%) como un aceite incoloro.

[α]_D +47.5 (*c*, 0.12); **IR** ν_{máx.} 3637 (OH asociado), 3534 (OH), 2928, 2878, 1428, 1264, 1087 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.37 (1H, ddd, *J* = 2.1, 11.7, 14.0 Hz, 4-H_a), 1.58–1.68 (2H, m, 2-H₂), 1.94 (1H, ddd, *J* = 1.9, 3.8, 14.3 Hz, 4-H_b), 2.61 (1H, s ancho, OH), 3.27 (1H, m, 6-H), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.60 (1H, dd, *J* = 10.7, 10.7 Hz, 7-H_a), 3.68–3.72 (2H, m, 1-H₂), 3.73–3.82 (3H, m, 7-H_b, 3-H, 5-H); **RMN** ¹³C δ_C 34.2 (CH₂, C-4), 37.3 (CH₂, C-2), 56.6 (CH₃, OCH₃), 57.2 (CH₃, OCH₃), 60.9 (CH₂, C-1), 64.1 (CH₂, C-7), 71.4 (CH, C-3), 73.5 (CH, C-5), 77.1 (CH, C-6); **EM** 190 (M⁺, <1), 158 (M⁺ – CH₃OH, <1), 131 (M⁺ – CH₃ – CH₃OH, 16); **EMAR** 190.122440 (C₉H₁₈O₄, 190.120509), 158.092236 (C₈H₁₄O₃, 158.094294), 131.071793 (C₆H₁₁O₃, 131.070819). **Análisis** Calculado para C₉H₁₈O₄: C, 56.82; H, 9.54. Encontrado: C, 56.90; H, 9.30.



4,7-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-*O*-metil-D-arabino-octononitrilo (128)

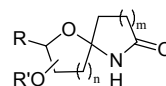


Se disolvió el alcohol **127** (649 mg, 3.41 mmol) en piridina seca (40 ml), se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno, MsCl (1.1 ml, 14.2 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

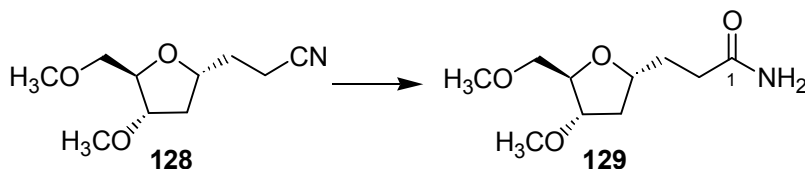
El mesil-derivado (se supone 3.41 mmoles) se disolvió en DMF seca (24 ml), se adicionó NaCN (668 mg, 13.6 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 2 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a alto vacío.

El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el ciano-derivado **128** (592 mg, 2.97 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +23.3$ (*c*, 0.19); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2930, 2878, 2823, 2249 (CN), 1462, 1196, 1125, 1089 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.36 (1H, ddd, *J* = 2.4, 11.5, 14.0 Hz, 5-H_a), 1.66–1.83 (2H, m, 3-H₂), 2.00 (1H, ddd, *J* = 2.0, 4.1, 14.1 Hz, 5-H_b), 2.40–2.54 (2H, m, 2-H₂), 3.30 (1H, ddd, *J* = 2.8, 5.0, 10.7 Hz, 7-H), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.63 (1H, dd, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 8-H_a), 3.68 (1H, m, 4-H), 3.79–3.83 (2H, m, 8-H_b, 6-H); **RMN** ¹³C δ_C 14.0 (CH₂, C-2), 31.5 (CH₂, C-3), 34.3 (CH₂, C-5), 57.1 (CH₃, OCH₃), 57.7 (CH₃, OCH₃), 64.6 (CH₂, C-8), 69.7 (CH, C-4), 73.8 (CH, C-6), 77.6 (CH, C-7), 120.1 (C, C-1); **EM** 199 (M⁺, 3), 168 (M⁺ – CH₃O, <1), 145 (M⁺ – CH₂CH₂CN, 5); **EMAR** 199.125229 (C₁₀H₁₇NO₃, 199.120844), 168.099556 (C₉H₁₄NO₂, 168.102454), 145.084263 (C₇H₁₃O₃, 145.086469). **Análisis** Calculado para C₁₀H₁₇NO₃: C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03. Encontrado: C, 60.29; H, 8.50; N, 7.02.

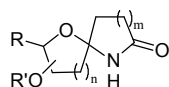


4,7-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-*O*-metil-D-arabino-octonamida (**129**)

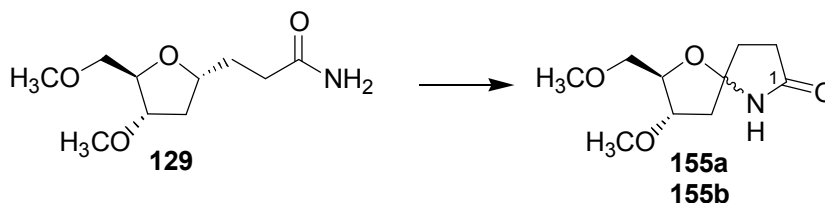


Se disuelve el ciano-derivado **128** (527 mg, 2.65 mmoles) en NH_4OH acuoso al 25% (2.9 ml) y se adiciona gota a gota H_2O_2 al 30% (2.7 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 -MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **129** (394 mg, 1.82 mmoles, 69%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p.f. 91.8–92.6 °C. $[\alpha]_D^{20} +39.6$ (*c*, 0.23); **IR** (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 3391 (NH), 3197 (NH), 2925, 2876, 2828, 1709 (CO), 1650, 1418, 1196, 1091 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.28 (1H, ddd, $J = 1.9, 13.1, 13.1$ Hz, 5- H_a), 1.62 (1H, m, 3- H_a), 1.73 (1H, m, 3- H_b), 1.94 (1H, ddd, $J = 1.7, 1.8, 14.1$ Hz, 5- H_b), 2.22 (1H, m, 2- H_a), 2.31 (1H, m, 2- H_b), 3.24 (1H, m, 7-H), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.35 (3H, s, OCH_3), 3.51–3.56 (2H, m, 4-H, 8- H_a), 3.67–3.74 (2H, m, 6-H, 8- H_b), 6.02 (1H, s ancho, NH_a), 6.13 (1H, s ancho, NH_b); **RMN** ^{13}C δ_{C} 30.7 (CH_2 , C-3), 32.1 (CH_2 , C-2), 34.0 (CH_2 , C-5), 56.6 (CH_3 , OCH_3), 57.2 (CH_3 , OCH_3), 64.1 (CH_2 , C-8), 70.7 (CH, C-4), 73.5 (CH, C-6), 77.2 (CH, C-7), 176.0 (C, C-1); **EM** 218 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 217 (M^+ , <1), 159 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CONH}_2$, 36), 158 ($\text{M}^+ + 1 - \text{CH}_3 - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 3); **EMAR** 217.135132 ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, 217.131408), 159.104805 ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$, 159.102120), 158.084911 ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3$, 158.081718). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 55.28; H, 8.81; N, 6.45. Encontrado: C, 55.42; H, 8.58; N, 6.21.



AIH de 4,7-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-O-metil-D-arabino-octonamida (129)



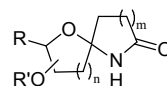
A una disolución de la amida **129** (130 mg, 0.60 mmoles) en CH_3CN seco (32 ml) se adicionó DIB (482 mg, 1.50 mmoles) y I_2 (154.3 mg, 0.61 mmoles) y se agitó a 0°C irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Después de 1 h se vertió sobre disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se cromatografió en columna-flash de gel de sílice (CHCl_3 -MeOH, 97.5:2.5) obteniéndose una mezcla inseparable de las lactamas **155a** (4*S*) y **155b** (4*R*) (81 mg, 0.37 mmoles, 63%) en una proporción **a/b** (1.75:1), como un aceite incoloro.

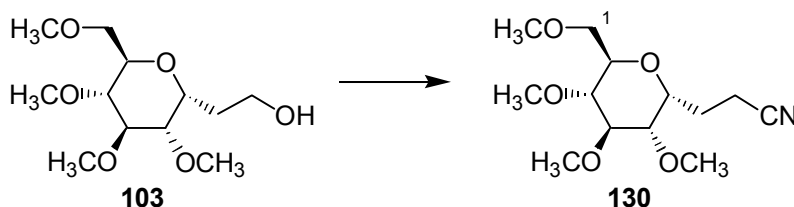
4,7-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,8-di-O-metil-D-eritro-oct-4-ulosono-1,4-lactama (155)

IR $\nu_{\text{máx}}$. 3456 (NH), 2924, 2854, 1711 (CO), 1461, 1262, 1096 cm^{-1} ; **RMN** $^1\text{H}^{204}$ (**isómero 155a**) δ_{H} 1.71 (1H, dd, $J = 11.7, 12.1$ Hz, 5- H_a), 1.84–1.88 (2H, m, 3- H_a , 5- H_b), 1.93 (1H, m, 3- H_b), 2.30–2.35 (2H, m, 2- H_2), 2.65 (1H, m, 7-H), 3.34 (3H, s, OCH_3), 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.63–3.71 (2H, m, 6-H, 8- H_a), 3.83 (1H, m, 8- H_b), 5.91 (1H, s ancho, NH); El experimento de **NOESY** no mostró correlaciones espaciales aclaratorias. **RMN** ^{13}C (**isómero 155a**) δ_{C} 29.3 (CH_2 , C-2), 35.5 (CH_2 , C-5), 36.5 (CH_2 , C-3), 43.9 (CH, C-7), 55.7 (CH_3 , OCH_3), 57.5 (CH_3 , OCH_3), 60.2 (CH_2 , C-8), 75.6 (CH, C-6), 96.8 (C, C-4), 177.8 (C, C-1); **EM (FAB)** 216 ($\text{M}^+ + 1, 21$), 184 (100); **EMAR** 216.124645 ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4$, 216.123583).

²⁰⁴ Sólo se describen los datos espectroscópicos de RMN del isómero 4*S* **155a** como producto mayoritario de la mezcla.



2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-gulononitrilo (**130**)



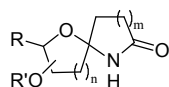
Se disolvió el alcohol **103** (1.45 g, 5.5 mmol) en benceno seco (50 ml), se adicionó I₂ (2.8 g, 11.0 mmol), Ph₃P (2.9 g, 11.0 mmoles) e imidazol (1.2 g, 17.6 mmoles) y se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h.²⁰⁵ Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose el derivado yodado (1.45 g, 3.88 mmoles, 71%) como un aceite amarillo, que se utilizó rápidamente en la siguiente reacción.

El producto yodado (1.45 g, 3.88 mmoles) se disolvió en DMSO seco (26 ml), se adicionó NaCN (570 g, 11.6 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a alto vacío.

El residuo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose el ciano-derivado **130** (1.02 g, 3.74 mmol, 97%) como un sólido blanco cristalino.

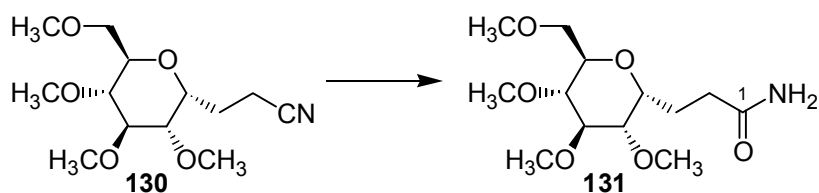
Cristalizó de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 65.5–65.7 °C. [α]_D +87.1 (*c*, 0.42); **IR** ν_{máx.} 2932, 2830, 2250 (CN), 1453, 1391, 1329, 1102 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.79–1.91 (2H, m, 7-H₂), 2.26–2.38 (2H, m, 8-H₂), 3.04 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 3-H), 3.15 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 4-H), 3.23–3.29 (2H, m, 5-H, 2-H), 3.29 (3H, s, OCH₃), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.42–3.47 (2H, m, 1-H₂), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.98 (1H, ddd, *J* = 5.1, 5.1, 10.6 Hz, 6-H); **RMN** ¹³C δ_C 13.4 (CH₂, C-8), 21.4 (CH₂, C-7), 58.8 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 60.3 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 71.2

²⁰⁵ (a) Zuidema, L. J.; Bade, T. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1454–1456. (b) Kaldova, J.; Heusler, K. *Synthesis*, **1971**, 501.



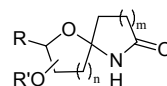
(CH₂, C-1), 71.4 (CH, C-2), 72.0 (CH, C-6), 79.2 (CH, C-3), 80.8 (CH, C-5), 83.3 (CH, C-4), 119.3 (C, C-9); **EM** 273 (M⁺, <1), 241 (M⁺ – CH₃OH, 2), 228 (M⁺ – CH₂OCH₃, 31); **EMAR** 273.157463 (C₁₃H₂₃NO₅, 273.157623), 241.127716 (C₁₂H₁₉NO₄, 241.131408), 228.120552 (C₁₁H₁₈NO₄, 228.123583). **Análisis** Calculado para C₁₃H₂₃NO₅: C, 57.12; H, 8.48; N, 5.13. Encontrado: C, 57.11; H, 8.28; N, 5.22.

4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D-glicero-D-talonoanamida (131)

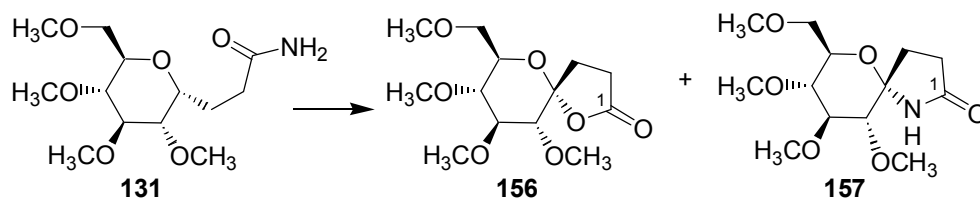


Se disuelve el compuesto **130** (262 mg, 0.96 mmoles) en NH₄OH acuoso al 25% (1.1 ml) y se adiciona gota a gota H₂O₂ al 30% (1.0 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃-MeOH, 95:5) para obtener la amida **131** (261 mg, 0.90 mmoles, 93%) como un aceite incoloro.

[α]_D +97.6 (c, 0.21); **IR** v_{máx.} 3496 (NH), 3350 (NH), 3193, 2932, 2827, 1685 (CO), 1463, 1393, 1099 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.81–1.92 (2H, m, 3-H₂), 2.17–2.29 (2H, m, 2-H₂), 3.02 (1H, m, 6-H), 3.26–3.27 (2H, m, 5-H, 8-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.40 (1H, m, 7-H), 3.44–3.50 (2H, m, 9-H₂), 3.45 (3H, s, OCH₃), 3.54 (3H, s, OCH₃), 4.00 (1H, ddd, J = 5.0, 5.0, 10.0 Hz, 4-H), 5.90 (1H, s ancho, NH_a), 5.95 (1H, s ancho, NH_b); **RMN** ¹³C δ_C 20.7 (CH₂, C-3), 31.4 (CH₂, C-2), 58.5 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 60.2 (CH₃, OCH₃), 60.5 (CH₃, OCH₃), 70.9 (CH, C-7), 71.7 (CH₂, C-9), 72.5 (CH, C-4), 79.8 (CH, C-6), 81.3 (CH, C-5 ó C-8), 83.4 (CH, C-5 ó C-8), 175.4 (C, C-1). **EM** 292 (M⁺ + 1, <1), 246 (M⁺ – CH₂OCH₃, 7), 101 (100); **EMAR** 292.179825 (C₁₃H₂₆NO₆, 292.176013), 246.137592 (C₁₁H₂₀NO₅, 246.134148). **Análisis** Calculado para C₁₃H₂₅NO₆: C, 53.59; H, 8.65; N, 4.81. Encontrado: C, 53.47; H, 8.99; N, 4.93.



AIH de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talono- nononamida (**131**)



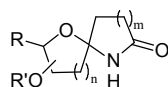
• MÉTODO A: a temperatura ambiente

A una disolución de la amida **131** (66.4 mg, 0.23 mmoles) en CH₃CN seco (11.5 ml) se adicionó DIB (184 mg, 0.57 mmoles) y I₂ (58 mg, 0.23 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W durante 30 minutos. Se vertió sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose la lactona **156** (21.1 mg, 0.07 mmoles, 32%) y la lactama **157** (32 mg, 0.11 mmoles, 48%), ambos como aceites incoloros.

(4*R*)-4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-gluco-non-4- ulosono-1,4-lactona (**156**)

[α]_D +87.7 (*c*, 0.13); IR $\nu_{\text{máx}}$. 2933, 2832, 1796 (CO), 1448, 1106 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{H} 2.17 (1H, ddd, *J* = 4.9, 10.1, 13.0 Hz, 3-H_a), 2.36 (1H, ddd, *J* = 8.0, 10.1, 13.2 Hz, 3-H_b), 2.53 (1H, ddd, *J* = 4.9, 10.1, 17.8 Hz, 2-H_a), 2.65 (1H, ddd, *J* = 7.9, 10.0, 17.9 Hz, 2-H_b), 3.07 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, 5-H), 3.27 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 7-H), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.50 (1H, dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz, 6-H), 3.52 (3H, s, OCH₃), 3.54–3.60 (2H, m, 9-H₂), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.71 (1H, ddd, *J* = 2.0, 3.5, 10.1 Hz, 8-H). El experimento de NOESY muestra correlación espacial de 3-H₂ con 5-H; RMN ¹³C δ_{C} 28.0 (CH₂, C-2), 30.2 (CH₂, C-3), 59.2 (CH₃, OCH₃), 60.3 (CH₃, OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 61.5 (CH₃, OCH₃), 70.5 (CH₂, C-9), 73.6 (CH, C-8), 79.0 (CH, C-7), 83.2 (CH, C-5), 84.9 (CH, C-6), 108.0 (C, C-4), 175.4 (C, C-1); EM (FAB) 291 (M⁺ + 1, 24), 259 (M⁺ - CH₃O, 10); EMAR



291.144005 (C₁₃H₂₃O₇, 291.144378). **Análisis** Calculado para C₁₃H₂₂O₇: C, 53.78; H, 7.64. Encontrado: C, 53.79; H, 7.95.

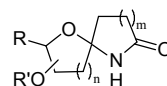
(4S)-4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D-gluco-non-4-ulosono-1,4-lactama (157)

[α]_D +62.0 (*c*, 0.05); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3386 (NH), 3193 (NH), 2931, 1677 (CO), 1449, 1101 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.79 (1H, ddd, *J* = 3.8, 7.1, 14.8 Hz, 3-H_a), 2.23 (1H, ddd, *J* = 3.7, 10.4, 14.2 Hz, 3-H_b), 2.36 (1H, ddd, *J* = 3.3, 7.1, 16.2 Hz, 2-H_a), 2.77 (1H, ddd, *J* = 3.6, 10.2, 16.4 Hz, 2-H_b), 2.86 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 5-H), 3.14 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 7-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.51 (3H, s, OCH₃), 3.54 (1H, m, 6-H), 3.56–3.59 (2H, m, 9-H₂), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.80 (1H, ddd, *J* = 2.4, 3.3, 10.0 Hz, 8-H), 6.04 (1H, s ancho, NH), 6.09 (1H, s ancho, NH), 6.24 (1H, s ancho, NH). El experimento de **NOESY** muestra correlación espacial de 3-H₂ con 5-H; **RMN** ¹³C δ_{C} 28.8 (CH₂, C-2), 32.7 (CH₂, C-3), 59.1 (CH₃, OCH₃), 60.2 (CH₃, OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 61.1 (CH₃, OCH₃), 70.3 (CH, C-8), 71.4 (CH₂, C-9), 79.9 (CH, C-7), 85.2 (CH, C-6), 86.1 (CH, C-5), 96.6 (C, C-4), 177.7 (C, C-1); **EM** 289 (M⁺, <1), 257 (M⁺ – CH₃OH, 2), 212 (M⁺ – CH₃ – 2CH₃O, 19); **EMAR** 289.155556 (C₁₃H₂₃NO₆, 289.152538), 257.131721 (C₁₂H₁₉NO₅, 257.126323), 212.095211 (C₁₀H₁₄NO₄, 212.092283). **Análisis** Calculado para C₁₃H₂₃NO₆: C, 53.96; H, 8.01; N, 4.84. Encontrado: C, 53.57; H, 8.49; N, 4.79.

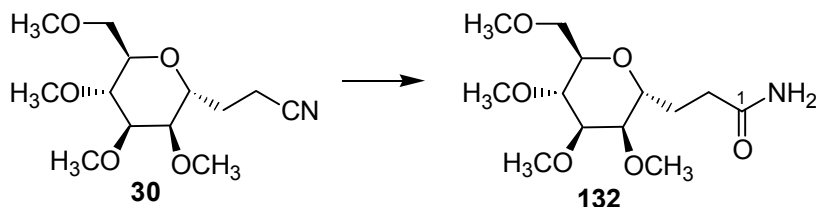
• **MÉTODO B: a 0 °C**

A una disolución de la amida **131** (27 mg, 0.09 mmoles) en CH₃CN seco (4.6 ml) se adicionó DIB (74.4 mg, 0.23 mmoles) y I₂ (32.4 mg, 0.09 mmoles) y se agitó a 0 °C irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Al cabo de 2 h, se vertió sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose la lactona **156** (3.6 mg, 0.01 mmoles, 13%) y la lactama **157** (14.2 mg, 0.05 mmoles, 53%), ambos como aceites incoloros.

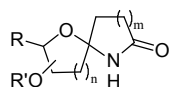


4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talonoanamida (**132**)

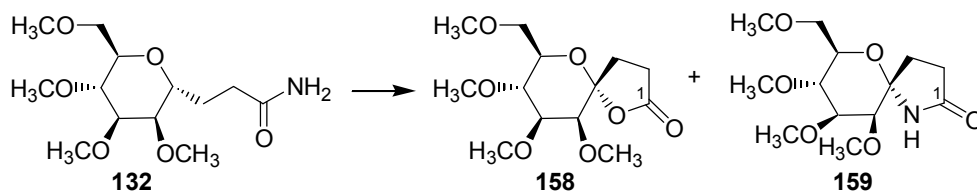


Se disuelve el ciano-derivado **30** (746 mg, 2.73 mmoles) en NH_4OH acuoso al 25% (3.2 ml) y se adiciona gota a gota H_2O_2 al 30% (2.8 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 -MeOH, 95:5) obteniéndose la amida **132** (585 mg, 2.0 mmoles, 74%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +23.7$ (c , 0.59); **IR** (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3352 (NH), 3207 (NH), 2914, 1682 (CO), 1455, 1108 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.82 (2H, ddd, $J = 0.0, 7.6, 14.6$ Hz, 3- H_2), 2.23–2.31 (2H, m, 2- H_2), 3.29–3.32 (2H, m, 5-H, 8-H), 3.30 (3H, s, OCH_3), 3.35 (3H, s, OCH_3), 3.40 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.44–3.48 (2H, m, 9- H_a , 6-H ó 7-H), 3.56–3.61 (2H, m, 9- H_b , 6-H ó 7-H), 3.89 (1H, m, 4-H), 6.07 (1H, s ancho, NH_a), 6.18 (1H, s ancho, NH_b); **RMN** ^{13}C δ_{C} 25.1 (CH_2 , C-3), 31.7 (CH_2 , C-2), 57.6 (CH_3 , OCH_3), 57.9 (CH_3 , OCH_3), 58.9 (CH_3 , OCH_3), 59.5 (CH_3 , OCH_3), 71.0 (CH, C-4), 71.4 (CH_2 , C-9), 72.4 (CH, C-6 ó C-7), 76.6 (CH, C-5), 78.3 (CH, C-8), 79.1 (CH, C-6 ó C-7), 175.7 (C, C-1); **EM** 292 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 246 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 6), 227 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{OH}$, 16); **EMAR** 292.172356 ($\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_6$, 292.176013), 246.130871 ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_5$, 246.134148), 227.114510 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, 227.115758). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C, 53.59; H, 8.65; N, 4.81. Encontrado: C, 53.32; H, 8.92; N, 4.55.



**AIH de 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talono-
nononamida (132)**

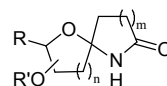


A una disolución de la amida **132** (30.5 mg, 0.10 mmoles) en CH₃CN seco (9.3 ml) se adicionó DIB (69 mg, 0.21 mmoles) y I₂ (26.6 mg, 0.10 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W durante 45 minutos. Se vertió sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 6:4) obteniéndose la lactona **158** (10.6 mg, 0.04 mmoles, 35%) y la lactama **159** (17 mg, 0.06 mmoles, 56%), ambos como aceites incoloros.

**(4*R*)-4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-*mano*-non-4-
ulosono-1,4-lactona (158)**

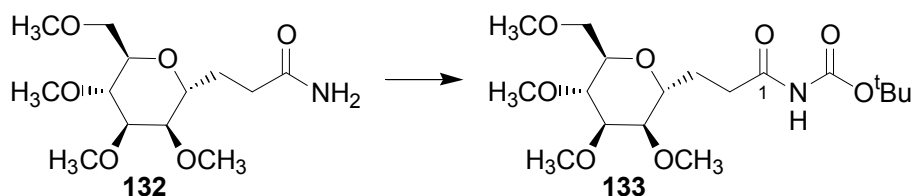
[α]_D +80.0 (*c*, 0.04); **IR (neto)** $\nu_{\text{máx}}$. 2923, 1790 (CO), 1455, 1104 cm⁻¹; **RMN ¹H** δ_{H} 2.21 (1H, m, 3-H_a), 2.40 (1H, m, 3-H_b), 2.49 (1H, m, 2-H_a), 2.75 (1H, m, 2-H_b), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.52 (3H, s, OCH₃), 3.53 (3H, s, OCH₃), 3.53–3.55 (2H, m, 9-H_a, 5-H ó 7-H), 3.56 (1H, m, 6-H), 3.58–3.60 (2H, m, 9-H_b, 5-H ó 7-H), 3.62 (3H, s, OCH₃), 3.65 (1H, m, 8-H). El experimento de **NOESY** muestra correlación espacial de 3-H_a con OCH₃ sobre C-5; **RMN ¹³C** δ_{C} 27.4 (CH₂, C-2), 31.6 (CH₂, C-3), 58.4 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 60.5 (CH₃, OCH₃), 61.8 (CH₃, OCH₃), 71.1 (CH₂, C-9), 74.0 (CH, C-8), 75.5 (CH, C-5 ó C-7), 79.5 (CH, C-5 ó C-7), 82.7 (CH, C-6), 107.8 (C, C-4), 175.8 (C, C-1); **EM (FAB)** 291 (M⁺ + 1, 37), 259 (M⁺ – CH₃O, 9); **EMAR** 291.143616 (C₁₃H₂₃O₇, 291.144378).



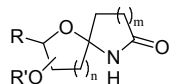
(4S)-4,8-Anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D-mano-non-4-ulosono-1,4-lactama (159)

$[\alpha]_D +2.2$ (c, 0.18); **IR (neto)** $\nu_{\text{máx}}$. 3437 (NH), 3339, 3207, 2929, 1668 (CO), 1109 cm^{-1} ; **RMN ^1H** δ_{H} 1.85 (1H, ddd, $J = 2.9, 11.0, 14.3$ Hz, 3- H_a), 2.22 (1H, ddd, $J = 2.9, 7.4, 14.5$ Hz, 3- H_b), 2.36 (1H, ddd, $J = 2.5, 7.3, 16.8$ Hz, 2- H_a), 2.79 (1H, ddd, $J = 2.9, 10.5, 16.7$ Hz, 2- H_b), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.37 (1H, dd, $J = 9.0, 11.9$ Hz, 7-H), 3.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 5-H), 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.49 (3H, s, OCH_3), 3.52 (3H, s, OCH_3), 3.54 (2H, d, $J = 3.8$ Hz, 9- H_2), 3.72 (1H, dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz, 6-H), 3.78 (1H, ddd, $J = 3.6, 3.6, 10.0$ Hz, 8-H), 6.15 (1H, s, NH_a), 6.26 (1H, s, NH_b). El experimento de **NOESY** muestra correlación espacial entre 3- H_a y OCH_3 sobre C-5; **RMN ^{13}C** δ_{C} 29.1 (CH_2 , C-2), 30.7 (CH_2 , C-3), 57.9 (CH_3 , OCH_3), 58.8 (CH_3 , OCH_3), 60.3 (CH_3 , OCH_3), 61.3 (CH_3 , OCH_3), 71.2 (CH, C-8), 72.1 (CH_2 , C-9), 76.7 (CH, C-5 ó C-7), 80.3 (CH, C-5 ó C-7), 82.7 (CH, C-6), 97.0 (C, C-4), 178.2 (C, C-1); **EM** 289 (M^+ , <1), 244 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1), 149 (13), 101 (100); **EMAR** 289.150589 ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_6$, 289.152538), 244.111759 ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_5$, 244.118498). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 53.96; H, 8.01; N, 4.84. Encontrado: C, 54.21; H, 8.22, N, 4.53.

N-terc-butoxicarbonil 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-O-metil-D-glicero-D-talo-nononamida (133)



Se disuelve la amida **132** (149 mg, 0.51 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno en 1,2-dicloroetano (0.4 ml) y se adiciona cloruro de oxalilo (53.5 μl , 0.60 mmoles) a 0 $^{\circ}\text{C}$. Se calienta a reflujo durante 5 h, se enfría de nuevo en un baño de hielo a 0 $^{\circ}\text{C}$ y se adiciona una disolución de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}:\text{tBuOH}$ (1:1) (0.2 ml). Se agita durante 15 minutos y posteriormente, se vierte sobre disolución

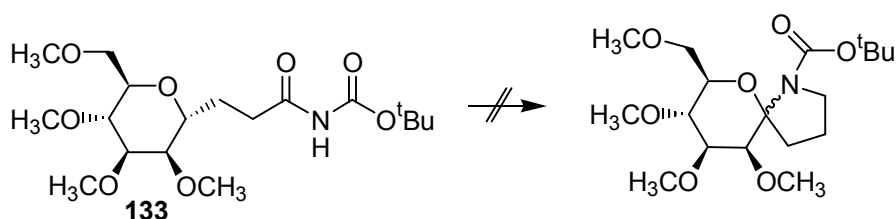


saturada de NaHCO₃ y extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y concentran a vacío.

El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose la amida **133**²⁰⁶ (160 mg, 0.41 mmol, 80%) como un aceite incoloro.

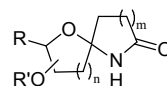
[α]_D +16.7 (*c*, 0.12); IR ν_{máx.} 3224 (NH), 2981, 2930, 2824, 1757 (CO), 1708 (CO), 1458, 1369, 1215, 1148 cm⁻¹; RMN ¹H δ_H 1.49 (9H, s, ^tBu), 1.80–2.00 (2H, m, 3-H₂), 2.72–2.79 (2H, m, 2-H₂), 3.38–3.45 (2H, m), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.49–3.53 (4H, m), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.99–4.04 (1H, m, 4-H); RMN ¹³C δ_C 23.9 (CH₂, C-2), 28.0 (3 × CH₃, ^tBu), 32.6 (CH₂, C-3), 49.4 (C, ^tBu), 57.7 (CH₃, OCH₃), 57.8 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 59.8 (CH₃, OCH₃), 71.6 (CH₂, C-9), 72.4 (CH), 76.6 (CH), 78.4 (CH), 79.8 (CH), 82.3 (CH), 150.2 (C, C-1), 173.7 (C, COO^tBu); EM (FAB) 392 (M⁺ + 1, 18), 336 (36), 57 (100); EMAR 392.231117 (C₁₈H₃₄NO₈, 392.228442). Análisis Calculado para C₁₈H₃₃NO₈: C, 55.23; H, 8.50; N, 3.58. Encontrado: C, 55.27; H, 8.31; N, 3.79.

Intento de AIH de *N*-*tert*-butoxicarbonil 4,8-anhidro-2,3-didesoxi-5,6,7,9-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talo-nononamida (**133**)



A una disolución de la amida **133** (43.6 mg, 0.11 mmoles) en CH₃CN seco (6 ml) se adicionó DIB (89.6 mg, 0.28 mmoles) y I₂ (28.3 mg, 0.11 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Al cabo de 2 h se observó por CCF que la reacción parecía no avanzar así que se calentó a reflujo. Después de 3 h más nada había ocurrido. Se vertió sobre

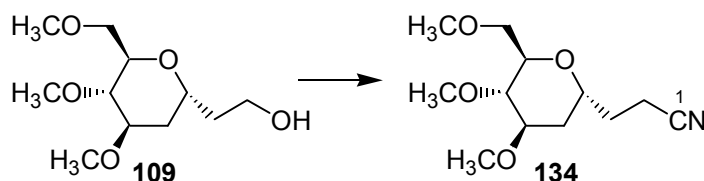
²⁰⁶ Leonard, N. J.; Cruickshank, K. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2840–2848.



disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

Se hizo un espectro de RMN ^1H del crudo resultante y se observó que se trataba exclusivamente de sustrato de partida **133**.

4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri-*O*-metil-D-mano-nononitrilo (**134**)

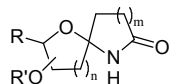


Se disolvió el alcohol **109** (992 mg, 4.24 mmol) en piridina seca (45 ml), se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno, MsCl (1.4 ml, 18.1 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El mesilo (se supone 4.24 mmoles) se disolvió en DMF seca (11 ml), se adicionó NaCN (850 mg, 17.3 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80°C durante 1 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a alto vacío.

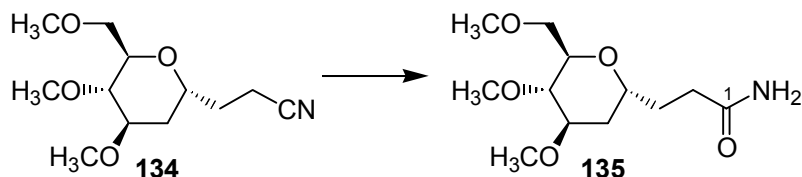
El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el ciano-derivado **134** (792 mg, 3.26 mmol, 77%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +51.7$ (*c*, 0.18); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2984, 2929, 2823, 2248 (CN), 1452, 1386, 1193, 1109 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.64–1.71 (2H, m, 3- H_a , 5- H_a), 1.80 (1H, ddd, $J = 3.9, 6.8, 13.7$ Hz, 5- H_b), 1.94 (1H, m, 3- H_b), 2.42 (2H, ddd, $J = 0.0, 6.7, 8.1$ Hz, 2- H_2), 3.12 (1H, dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 7-H), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.43 (3H, s, OCH_3), 3.44 (1H, m, 6-H), 3.54 (1H, dd, $J = 4.3, 10.0$ Hz, 9- H_a), 3.64 (1H, dd, $J = 5.7, 10.0$ Hz, 9- H_b), 3.70 (1H, ddd, $J = 5.0, 5.0, 5.0$ Hz, 8-H), 3.94 (1H, m, 4-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 13.6 (CH_2 , C-2), 29.0 (CH_2 , C-3), 31.8 (CH_2 , C-5), 56.9 (CH_3 ,



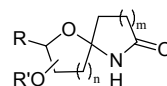
OCH₃), 58.9 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 66.9 (CH, C-4), 70.8 (CH₂, C-9), 73.0 (CH, C-8), 76.9 (CH, C-6), 77.0 (CH, C-7), 119.5 (C, C-1); **EM (FAB)** 244 (M⁺ + 1, 3), 212 (M⁺ - CH₃O, 7), 73 (100); **EMAR** 244.164120 (C₁₂H₂₂NO₄, 244.154883), 212.119417 (C₁₁H₁₈NO₃, 212.128669). **Análisis** Calculado para C₁₂H₂₁NO₄: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76. Encontrado: C, 59.35; H, 8.90; N, 5.77.

4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri-*O*-metil-*D*-mano-nononamida (**135**)

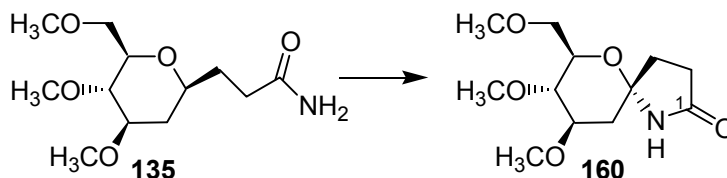


Se disuelve el ciano-derivado **134** (792 mg, 3.26 mmoles) en NH₄OH acuoso al 25% (3.8 ml) y se adiciona gota a gota H₂O₂ al 30% (3.3 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃-MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **135** (606 mg, 2.32 mmoles, 71%) como un aceite incoloro.

[α]_D +55.0 (c, 0.06); **IR** ν_{máx.} 3497 (NH), 3416 (NH), 3352, 3195, 2929, 1686 (CO), 1451, 1108 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.65 (1H, m, 5-H_a), 1.71 (1H, m, 3-H_a), 1.81 (1H, m, 5-H_b), 1.90 (1H, m, 3-H_b), 2.21–2.33 (2H, m, 2-H₂), 3.01 (1H, dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 7-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.34 (3H, s, OCH₃), 3.38–3.47 (3H, m, 6-H, 9-H₂), 3.42 (3H, s, OCH₃), 3.68 (1H, m, 8-H), 3.90 (1H, m, 4-H), 6.00 (1H, s, NH_a), 6.15 (1H, s, NH_b); **RMN** ¹³C δ_C 28.4 (CH₂, C-3), 32.0 (CH₂, C-2), 32.3 (CH₂, C-5), 56.8 (CH₃, OCH₃), 58.8 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 68.0 (CH, C-4), 71.1 (CH₂, C-9), 72.4 (CH, C-8), 77.1 (CH, C-6), 78.0 (CH, C-7), 176.0 (C, C-1); **EM (FAB)** 262 (M⁺ + 1, 100), 260 (M⁺ - 1, 8), 245 (M⁺ - 1 - CH₃, 8), 230 (M⁺ - CH₃O, 3); **EMAR** 262.161125 (C₁₂H₂₄NO₅, 262.165448), 260.145991 (C₁₂H₂₂NO₅, 260.149798), 245.137726 (C₁₁H₁₉NO₅, 245.126323), 230.138774 (C₁₁H₂₀NO₄, 230.139233).



AIH de 4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri-*O*-metil-D-mano-nononamida (135)

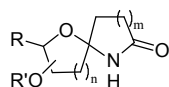


A una disolución de la amida **135** (55.4 mg, 0.21 mmoles) en CH₃CN seco (11 ml) se adicionó DIB (171 mg, 0.53 mmoles) y I₂ (54 mg, 0.21 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W durante 30 minutos. Se vertió sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

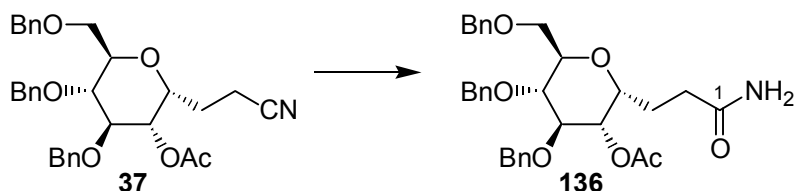
El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃-MeOH, 95:5), obteniéndose la lactama **160** (24.7 mg, 0.09 mmoles, 45%), como un aceite incoloro.

(4*S*)-4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7,9-tri-*O*-metil-D-arabino-non-4-ulosono-1,4-lactama (160)

$[\alpha]_D -10.0$ (*c*, 0.02); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3323 (NH), 2928, 1684 (CO), 1450, 1111 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.32 (1H, dd, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 5-H_a), 1.92–2.03 (2H, m, 3-H₂), 2.24 (1H, dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 5-H_b), 2.32 (1H, m, 2-H_a), 2.78 (1H, m, 2-H_b), 3.09 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 7-H), 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.43 (3H, s, OCH₃), 3.52 (3H, s, OCH₃), 3.55–3.61 (2H, m, 9-H₂), 3.66 (1H, ddd, *J* = 4.9, 8.9, 11.3 Hz, 6-H), 3.84 (1H, ddd, *J* = 2.1, 4.0, 9.8 Hz, 8-H), 5.82 (1H, s, NH), 5.91 (1H, s, NH). El experimento de **NOESY** mostró correlación espacial entre 3-H y 5-H_a; **RMN** ¹³C δ_C 29.5 (CH₂, C-2), 36.0 (CH₂, C-3), 40.0 (CH₂, C-5), 57.2 (CH₃, OCH₃), 59.1 (CH₃, OCH₃), 60.2 (CH₃, OCH₃), 71.1 (CH, C-8), 71.9 (CH₂, C-9), 79.3 (CH, C-6), 80.4 (CH, C-7), 96.1 (C, C-4), 177.3 (C, C-1); **EM** 259 (M⁺, <1), 244 (M⁺ – CH₃, <1), 228 (M⁺ – OCH₃, 4), 141 (100); **EMAR** 259.147530 (C₁₂H₂₁NO₅, 259.141973), 244.118549 (C₁₁H₁₈NO₅, 244.118498), 228.122662 (C₁₁H₁₈NO₄, 228.123583).



5-*O*-Acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri-*O*-bencil-2,3-didesoxi-D-glicero-D-idononamida (136)

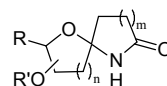


Se disolvió el compuesto **37** (172 mg, 0.32 mmoles) en AcOH glacial (0.3 ml) y se adicionaron gota a gota, TiCl₄ (74 μ l, 0.7 mmoles) y agua (6 μ l).²⁰⁷ Después de 24 h con agitación a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y agua. Se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃-MeOH, 95:5) obteniéndose la amida **136** (119 mg, 0.22 mmoles, 67%) como una laca incolora.

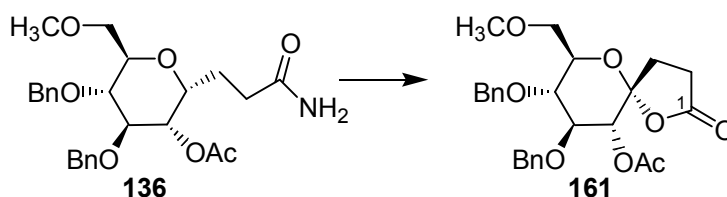
[α]_D +55.0 (*c*, 0.08); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3482 (NH), 3401 (NH), 3349, 3190, 2926, 1745 (CO), 1686 (CO), 1453, 1366, 1232, 1099 cm⁻¹; **RMN** ¹H (400 MHz) δ_{H} 1.80 (1H, m, 3-H_a), 1.98 (3H, s, OCOCH₃), 2.01 (1H, m, 3-H_b), 2.17–2.34 (2H, m, 2-H₂), 3.55 (1H, dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 7-H), 3.61–3.66 (2H, m, 9-H₂), 3.72 (1H, m, 8-H), 3.83 (1H, dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 6-H), 4.10 (1H, ddd, *J* = 3.5, 5.2, 12.0 Hz, 4-H), 4.47 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, OBn), 4.48 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, OBn), 4.56 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, OBn), 4.70 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, OBn), 4.73 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, OBn), 4.75 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, OBn), 5.03 (1H, dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 5-H), 5.69 (1H, s ancho, NH_a), 5.77 (1H, s ancho, NH_b), 7.14–7.34 (15H, m, Ar); **RMN** ¹³C (100.6 MHz) δ_{C} 21.3 (CH₃, OCOCH₃), 22.3 (CH₂, C-3), 31.6 (CH₂, C-2), 69.4 (CH₂, C-9), 71.5 (CH, C-4), 72.3 (CH, C-5), 73.0 (CH, C-8), 73.8 (CH₂, OBn), 74.9 (CH₂, OBn), 75.1 (CH₂, OBn), 77.8 (CH, C-7), 80.0 (CH, C-6), 128.1–128.9 (15 \times CH, Ar),

²⁰⁷ BeMiller, J. N.; Yadav, M. P.; Kalabokis, V. N.; Myers, R. W. *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 111–126.



138.3 ($3 \times \text{C}$, Ar), 170.5 (C, COCH_3), 175.4 (C, C-1); **EM** 547 (M^+ , <1), 469 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6$, <1), 91 (100); **EMAR** 547.247025 ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_7$, 547.257003), 469.210114 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_7$, 469.210053). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_7$: C, 70.18; H, 6.81; N, 2.56. Encontrado: C, 69.84; H, 7.18; N, 2.50.

AIH de 5-O-Acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri-O-bencil-2,3-didesoxi-D-glicero-D-ido-nononamida (136)

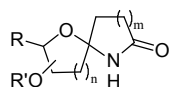


A una disolución de la amida **136** (89 mg, 0.16 mmoles) en CH_3CN seco (8.5 ml) se adicionó DIB (131 mg, 0.41 mmoles) y I_2 (41.2 mg, 0.16 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W durante 30 minutos. Se vertió sobre disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío.

El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6), obteniéndose la lactona **161** (41.7 mg, 0.08 mmoles, 47%) como una laca incolora.

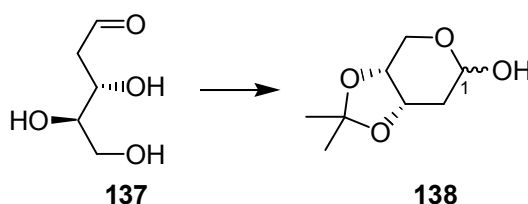
(4R)-5-O-Acetil-4,8-anhidro-6,7,9-tri-O-bencil-2,3-didesoxi-D-gluco-non-4-ulosono-1,4-lactona (161)

$[\alpha]_{\text{D}} +61.7$ (*c*, 0.12); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2928, 2867, 1799 (CO), 1751 (CO), 1454, 1369, 1229, 1057 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.96 (3H, s, OCOCH_3), 2.14–2.26 (2H, m, 3- H_2), 2.45 (1H, m, 2- H_a), 2.71 (1H, m, 2- H_b), 3.63 (1H, dd, $J = 1.4, 11.0$ Hz, 9- H_a), 3.75 (1H, dd, $J = 3.3, 11.0$ Hz, 9- H_b), 3.84 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, 7-H), 3.94 (1H, m, 8-H), 3.99 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 6-H), 4.48 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 4.54 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OBn), 4.58 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, OBn), 4.65 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, OBn), 4.79 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OBn), 4.82 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, OBn), 5.15 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, 5-H), 7.14–7.33 (15H, m, Ar). El experimento de **NOESY**



muestra correlación espacial entre 3-H y 5-H; **RMN** ^{13}C δ_{C} 20.7 (CH_3 , OCOCH_3), 27.6 (CH_2 , C-2), 30.0 (CH_2 , C-3), 68.0 (CH_2 , C-9), 72.9 (CH , C-5), 73.4 (CH_2 , OBn), 73.9 (CH , C-8), 74.9 (CH_2 , OBn), 75.5 (CH_2 , OBn), 77.0 (CH , C-7), 81.0 (CH , C-6), 106.9 (C, C-4), 127.6–128.5 ($15 \times \text{CH}$, Ar), 137.8 (C, C-Ar), 137.9 (C, C-Ar), 138.1 (C, C-Ar), 170.1 (C, COCH_3), 175.1 (C, C-1); **EM** 469 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, <1), 364 ($\text{M}^+ - 2\text{C}_7\text{H}_7$, <1), 105 (14), 91 (100); **EMAR** 469.181541 ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_8$, 469.186243), 364.123940 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8$, 364.115818). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_8$: C, 70.31; H, 6.27. Encontrado: C, 70.31; H, 6.47.

2-Desoxi-3,4-*O*-isopropiliden-D-eritro-pentopiranososa (**138**)



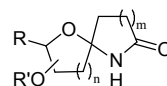
Se suspendió 2-desoxi-D-eritro-pentosa **137** (5.91 g, 0.04 moles) en acetona seca (153 ml) y se añadió, a 0 °C, ácido canforsulfónico (1.02 g, 4.4 mmoles), agitándose a esta temperatura durante 1 h. Posteriormente, se añadió NaHCO_3 sólido hasta neutralización de la reacción, se filtró sobre celita y se concentró a vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 -MeOH, 95:5) obteniéndose el compuesto **138** (4.06 g, 23.3 mmoles, 53%), como un aceite incoloro, que es una mezcla de anómeros α/β (1:2.6).²⁰⁸

Se describen los datos espectroscópicos del isómero α mayoritario.

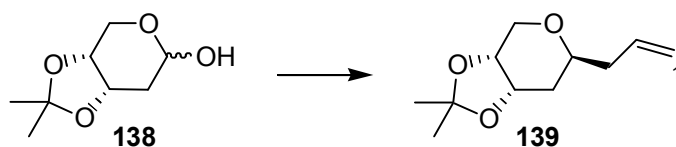
RMN ^1H (400 MHz) δ_{H} 1.36 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.77 (1H, m, 2- H_a), 2.21 (1H, m, 2- H_b), 3.65 (1H, s ancho, OH), 3.69 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.25 (1H, m, 1-H); **RMN** ^{13}C (100.6 MHz) δ_{C} 25.4 (CH_3), 27.2

²⁰⁸ (a) Rodríguez, A. R.; Spur, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6057–6060. (b) Yadav, J. S.; Vadapalli, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 641–644. (c) Barbat, J.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 312–316. (d) Corey, E. J.; Marfat, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7984–7985.



(CH₃), 32.2 (CH₂, C-2), 62.0 (CH₂, C-5), 70.5 (CH), 71.6 (CH), 91.0 (CH, C-1), 108.8 (C).

4,8-Anhidro-1,2,3,5-tetradesoxi-6,7-*O*-isopropiliden-*D*-ribo-oct-1-enitol (139)



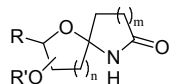
Se disuelve el compuesto **138** (82.7 mg, 0.47 mmoles) en piridina seca (1.4 ml) y se adiciona, gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno, Ac₂O (0.3 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 12 h. Se vierte sobre disolución de HCl al 10% y se extrae con CH₂Cl₂. A continuación, la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y agua. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El residuo obtenido (se supone 0.47 mmoles), se disuelve en CH₃CN seco (1.5 ml) y se adicionan, a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, aliltrimetilsilano (0.2 ml, 1.38 mmoles) y el complejo BF₃·Et₂O (0.15 ml, 1.19 mmoles) agitándose a temperatura ambiente durante 3.5 h. Se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

Se purifica el crudo por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 8:2), obteniéndose el derivado **139**²⁰⁹ (68.7 mg, 0.35 mmoles, 73%) como un aceite incoloro.

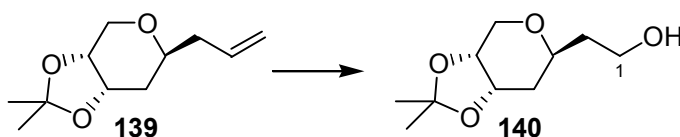
[α]_D +102.0 (*c*, 0.05); **IR** *v*_{máx.} 3080, 2987, 2938, 2870, 1371, 1247, 1218, 1064 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.32 (3H, s, CH₃), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.66 (1H, ddd, *J* = 3.9, 11.6, 15.1 Hz, 5-H_a), 2.04 (1H, ddd, *J* = 2.4, 2.4, 14.8 Hz, 5-H_b), 2.16 (1H, ddd, *J* = 6.5, 6.5, 13.9 Hz, 3-H_a), 2.23 (1H, ddd, *J* = 7.1, 7.1, 13.8 Hz, 3-H_b), 3.30 (1H, dd, *J* = 9.5, 11.4 Hz, 8-H_a), 3.56 (1H, dddd, *J* = 2.4, 6.0, 6.0, 11.7 Hz, 4-H), 3.86 (1H, dd, *J* = 6.7, 11.4 Hz, 8-H_b), 4.06 (1H, ddd, *J* = 5.5, 6.4, 9.5 Hz, 7-H), 4.32 (1H, m,

²⁰⁹ La estereoquímica de C-4 queda demostrada por experimento de NOESY en el producto **149**.



3-H), 5.03 (1H, dd, $J = 1.4, 9.5$ Hz, 1-H_a), 5.05 (1H, dd, $J = 1.7, 16.9$ Hz, 1-H_b), 5.78 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.2, 17.2$ Hz, 2-H); **RMN** ¹³C δ_C 26.2 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.3 (CH₂, C-5), 40.0 (CH₂, C-3), 67.7 (CH₂, C-8), 70.1 (CH, C-7), 71.7 (2 \times CH, C-4, C-6), 108.9 (C), 117.1 (CH₂, C-1), 134.3 (CH, C-2); **EM** 198 (M⁺, 2), 197 (M⁺ - 1, 8), 183 (M⁺ - CH₃, 3), 157 (M⁺ - CH₂CH=CH₂, 26); **EMAR** 198.133400 (C₁₁H₁₈O₃, 198.125595), 183.111076 (C₁₀H₁₅O₃, 183.102120), 157.094872 (C₈H₁₃O₃, 157.086469). **Análisis** Calculado para: C₁₁H₁₈O₃: C, 66.64; H, 9.15. Encontrado: C, 66.65; H, 9.14.

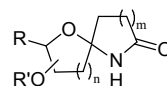
3,7-Anhidro-2,4-didesoxi-5,6-*O*-isopropiliden-D-ribo-heptitol (**140**)



Una disolución del compuesto **139** (154 mg, 0.77 mmoles) en CH₂Cl₂:CH₃OH (1:1) (40 ml) se enfrió a -78 °C y se hizo pasar a través de la misma una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se burbujeó una corriente de ozono hasta que la disolución, después de 5 minutos, se coloreó de azul. Luego se pasó nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se dejó calentar hasta 0 °C. Se adicionó NaBH₄ (186 mg, 4.92 mmoles) en pequeñas porciones, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó NH₄Cl sólido y se agitó hasta pH neutro. Se filtró sobre celita y concentró a vacío.

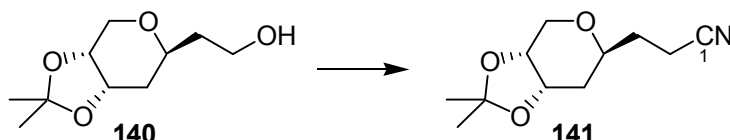
El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el alcohol **140** (144 mg, 0.71 mmoles, 92%) como un aceite incoloro.

IR $\nu_{\text{máx}}$. 3638 (OH asociado), 3537 (OH), 2988, 2938, 2875, 1380, 1245, 1218, 1064 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.32 (3H, s, CH₃), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.60–1.68 (2H, m, 2-H₂), 1.73 (1H, ddd, $J = 3.8, 11.4, 15.2$ Hz, 4-H_a), 2.03 (1H, ddd, $J = 2.4, 2.4, 15.2$ Hz, 4-H_b), 3.01 (1H, s ancho, OH), 3.31 (1H, dd, $J = 9.3, 11.7$ Hz, 7-H_a), 3.63–3.76 (3H, m, 1-H₂, 3-H), 3.86 (1H, dd, $J = 6.7, 11.4$ Hz, 7-H_b), 4.06 (1H, m, 6-H), 4.32 (1H, m, 5-H); **RMN** ¹³C δ_C 26.1 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.9 (CH₂, C-2 ó C-4), 37.5 (CH₂, C-2 ó C-4), 60.8 (CH₂, C-1), 67.5 (CH₂, C-7), 70.0 (CH, C-6), 72.1 (2 \times CH,



C-3, C-5), 109.0 (C); **EM** 187 ($M^+ - CH_3$, 10), 144 ($M^+ - CH_3COCH_3$, 4), 126 ($M^+ - CH_3COCH_3 - H_2O$, 45); **EMAR** 187.103584 ($C_9H_{15}O_4$, 187.097034), 144.082867 ($C_7H_{12}O_3$, 144.078644), 126.071011 ($C_7H_{10}O_2$, 126.068080).

4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7-*O*-isopropiliden-*D*-ribo-octononitrilo (141)

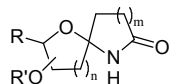


Se disolvió el alcohol **140** (644 mg, 3.19 mmol) en benceno seco (29 ml) y se adicionó I_2 (1.6 g, 6.30 mmol), Ph_3P (1.7 g, 6.48 mmoles) e imidazol (0.70 g, 10.28 mmoles) agitando a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Luego, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 85:15) obteniéndose el derivado yodado (824 mg, 2.64 mmoles, 83%) como un aceite incoloro.

El producto obtenido (824 mg, 2.64 mmoles) se disolvió en DMF seca (18 ml), se adicionó NaCN (517 mg, 10.55 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 2 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a alto vacío.

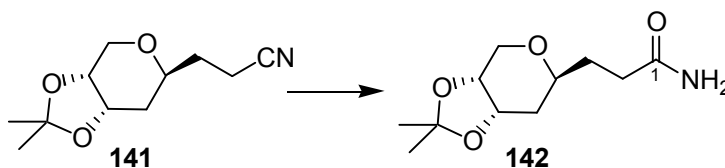
El crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt 8:2) obteniéndose el ciano-derivado **141** (547 mg, 2.59 mmol, 98%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +27.1$ (*c*, 0.07); **IR** ν_{max} . 2988, 2938, 2874, 2250 (CN), 1380, 1218, 1065 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H 1.33 (3H, s, CH_3), 1.48 (3H, s, CH_3), 1.64–1.72 (2H, m, 3- H_a , 5- H_a), 1.78 (1H, m, 3- H_b), 2.05 (1H, m, 5- H_b), 2.40–2.51 (2H, m, 2- H_2), 3.30 (1H, dd, $J = 9.3, 11.7$ Hz, 8- H_a), 3.59 (1H, dddd, $J = 2.7, 2.7, 9.2, 11.8$ Hz, 4-H), 3.86 (1H, dd, $J = 6.4, 11.7$ Hz, 8- H_b), 4.08 (1H, ddd, $J = 5.8, 5.8, 9.2$ Hz, 7-H), 4.34 (1H, m, 6-H); **RMN** ^{13}C δ_C 14.0 (CH_2 , C-2), 26.5 (CH_3), 28.5 (CH_3), 31.6 (CH_2 , C-3), 32.9 (CH_2 , C-5), 67.9 (CH_2 , C-8), 70.4 (2 \times CH, C-4, C-7), 71.6 (CH, C-6), 109.4 (C), 119.9



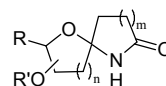
(C, C-1); **EM** 211 (M^+ , <1), 210 ($M^+ - 1$, <1), 196 ($M^+ - CH_3$, 100), 136 ($M^+ - C_3H_7O_2$, 86); **EMAR** 211.115421 ($C_{11}H_{17}NO_3$, 210.113019), 196.099976 ($C_{10}H_{14}NO_3$, 196.097368), 136.077732 ($C_8H_{10}NO$, 136.076239). **Análisis** Calculado para: $C_{11}H_{17}NO_3$: C, 62.54; H, 8.11; N, 6.63. Encontrado: C, 62.53; H, 8.46; N, 6.65.

4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7-*O*-isopropiliden-*D*-ribo-octonamida (142)

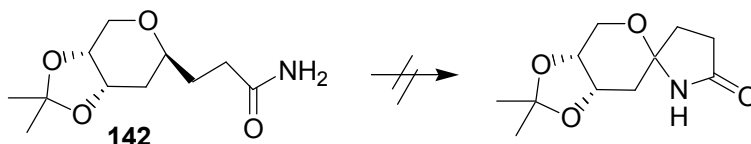


Se disuelve el compuesto **141** (149 mg, 0.71 mmoles) en NH_4OH acuoso al 25% (0.8 ml) y se adiciona gota a gota H_2O_2 al 30% (0.7 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$ -MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **142** (134 mg, 0.59 mmoles, 83%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p. f.: 121.7–121.9 °C. $[\alpha]_D^{25} +48.3$ (*c*, 0.06); **IR** ν_{max} : 3503 (NH), 3416 (NH), 3199, 2988, 2937, 2871, 1710 (CO), 1370, 1217 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H 1.29 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 1.60–1.68 (2H, m, 3- H_a , 5- H_a), 1.77 (1H, m, 3- H_b), 2.01 (1H, m, 5- H_b), 2.24 (1H, m, 2- H_a), 2.33 (1H, m, 2- H_b), 3.25 (1H, dd, $J = 9.5, 11.4$ Hz, 8- H_a), 3.48 (1H, m, 4-H), 3.81 (1H, dd, $J = 6.7, 11.4$ Hz, 8- H_b), 4.04 (1H, ddd, $J = 5.7, 5.7, 9.3$ Hz, 7-H), 4.30 (1H, m, 6-H), 5.99 (1H, s ancho, NH_a), 6.35 (1H, s ancho, NH_b); **RMN** ^{13}C δ_C 26.1 (CH_3), 28.2 (CH_3), 30.9 (CH_2 , C-3), 32.0 (CH_2 , C-2), 32.7 (CH_2 , C-5), 67.4 (CH_2 , C-8), 70.1 (CH, C-7), 71.6 (2 \times CH, C-4, C-6), 108.9 (C), 176.1 (C, C-1); **EM** 230 ($M^+ + 1$, 1), 214 ($M^+ - CH_3$, 13), 171 ($M^+ - CH_2CONH_2$, 58); **EMAR** 230.142723 ($C_{11}H_{20}NO_4$, 230.139233), 214.111130 ($C_{10}H_{16}NO_4$, 214.107933), 171.106060 ($C_9H_{15}O_3$, 171.102120). **Análisis** Calculado para: $C_{11}H_{19}NO_4$: C, 57.62; H, 8.35; N, 6.11. Encontrado: C, 57.53; H, 8.45; N, 5.98.

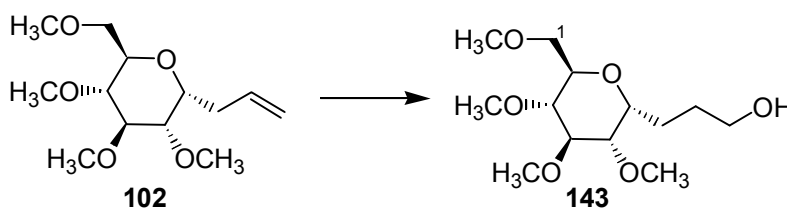


Intento de AIH de 4,8-anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7-*O*-isopropiliden-*D*-ribo-octonamida (**142**)



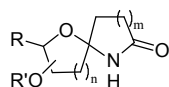
A una disolución de la amida **142** (122 mg, 0.53 mmoles) en CH₃CN seco (31 ml) se adicionó DIB (438 mg, 1.36 mmoles) y I₂ (134 mg, 0.53 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Al cabo de 1 h se observó por CCF que la reacción se estropeaba, formándose una mezcla compleja de productos, que no se estudió.

2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-*D*-glicero-*L*-gulo-nonitol (**143**)



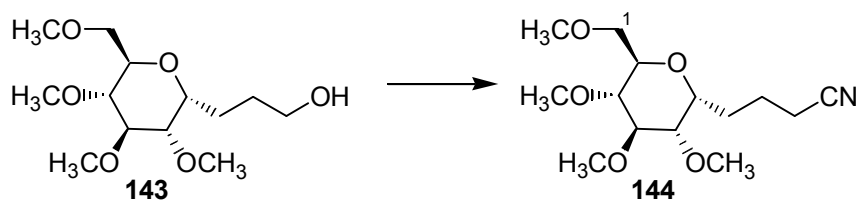
A una disolución del derivado **102** (2.2 g, 8.46 mmoles) en THF seco (93.5 ml) se añadió lentamente a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno una disolución 1M de BH₃·THF (100 ml, 100.0 mmoles). Terminada la adición se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos.

A continuación, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución 3M de NaOH (177 ml) y seguidamente, gota a gota, un exceso de H₂O₂ al 30% (177 ml). Después de 3 h con agitación a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8), obteniéndose el alcohol **143** (1.9 g, 6.8 mmoles, 80%) como un aceite incoloro.



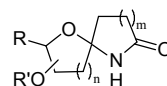
$[\alpha]_D +68.9$ (c , 0.18); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3637 (OH asociado), 3504 (OH), 2930, 1455, 1378, 1327, 1264, 1102 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.57–1.70 (4H, m, 8-H₂, 7-H₂), 2.16 (1H, s, OH), 3.07 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 4-H), 3.29 (1H, m, 5-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.42–3.47 (2H, m, 3-H, 2-H), 3.48–3.54 (2H, m, 1-H₂), 3.49 (3H, s, OCH₃), 3.57–3.68 (2H, m, 9-H₂), 3.57 (3H, s, OCH₃), 4.03 (1H, m, 6-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 20.8 (CH₂, C-7 ó C-8), 29.1 (CH₂, C-7 ó C-8), 58.6 (CH₃, OCH₃), 59.2 (CH₃, OCH₃), 60.3 (CH₃, OCH₃), 60.4 (CH₃, OCH₃), 62.3 (CH₂, C-9), 70.8 (CH, C-2), 71.7 (CH₂, C-1), 73.8 (CH, C-6), 79.9 (CH, C-4), 81.6 (CH, C-3), 83.7 (CH, C-5); **EM** 279 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 233 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1), 201 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$, 4), 101 (100); **EMAR** 279.175377 (C₁₃H₂₇O₆, 279.180764), 233.129429 (C₁₁H₂₁O₅, 233.138899). **Análisis** Calculado para C₁₃H₂₆O₆: C, 56.10; H, 9.41. Encontrado: C, 56.30; H, 9.17.

2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-gulo-deconitrilo (**144**)



Se disolvió el alcohol **143** (1.9 g, 6.8 mmol) en piridina seca (100 ml), se adicionó bajo atmósfera de nitrógeno, MsCl (2.7 ml, 34.7 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se vertió sobre disolución de HCl al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

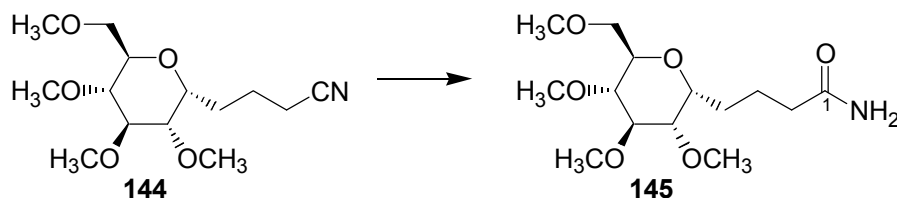
El mesilo (se supone 6.8 mmoles) se disolvió en DMF seca (60 ml), se adicionó NaCN (1.6 g, 32.6 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 12 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a alto vacío.



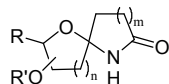
El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el ciano-derivado **144** (1.71 g, 5.9 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D +85.7$ (*c*, 0.07); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2933, 2829, 2423 (CN), 1448, 1382, 1328, 1102 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.62–1.81 (4H, m, 8-H₂, 7-H₂), 2.38 (2H, ddd, $J = 0.0, 6.9, 6.9$ Hz, 9-H₂), 3.09 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 3-H), 3.24 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 4-H), 3.29 (1H, dd, $J = 5.7, 9.5$ Hz, 5-H), 3.35 (1H, m, 2-H), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.47–3.50 (2H, m, 1-H₂), 3.48 (3H, s, OCH₃), 3.57 (3H, s, OCH₃), 4.00 (1H, ddd, $J = 3.9, 5.8, 10.1$ Hz, 6-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 16.9 (CH₂, C-9), 21.8 (CH₂, C-7 ó C-8), 23.5 (CH₂, C-7 ó C-8), 58.8 (CH₃, OCH₃), 59.2 (CH₃, OCH₃), 60.3 (CH₃, OCH₃), 60.6 (CH₃, OCH₃), 71.0 (CH, C-2), 71.5 (CH₂, C-1), 72.9 (CH, C-6), 79.6 (CH, C-3), 81.3 (CH, C-5), 83.7 (CH, C-4), 119.5 (C, C-10); **EM** 242 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 18), 210 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$, 17), 178 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3 - 2\text{CH}_3\text{OH}$, 10); **EMAR** 242.142906 (C₁₂H₂₀NO₄, 242.139233), 210.116745 (C₁₁H₁₆NO₃, 210.113019), 178.087341 (C₁₀H₁₂NO₂, 178.086804). **Análisis** Calculado para C₁₄H₂₅NO₅: C, 58.51; H, 8.77; N, 4.88. Encontrado: C, 58.67; H, 8.61; N, 4.90.

5,9-Anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-ido-deconamida (**145**)

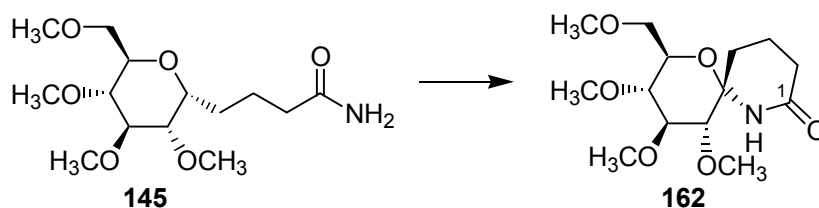


Se disuelve el ciano-compuesto **144** (251 mg, 0.87 mmoles) en NH₄OH acuoso al 25% (1.0 ml) y se adiciona gota a gota H₂O₂ al 30% (0.9 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃-MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **145** (225 mg, 0.74 mmoles, 84%) como un sólido blanco cristalino.



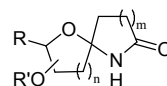
Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p.f. 88.8–89.2 °C. $[\alpha]_D^{25} +83.3$ (*c*, 0.06); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3500 (NH), 3416 (NH), 3350, 3195, 2932, 2828, 1687 (CO), 1450, 1391 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.50–1.69 (3H, m, 3- H_a , 4- H_2), 1.74 (1H, m, 3- H_b), 2.20 (1H, ddd, $J = 7.1, 7.1, 14.5$ Hz, 2- H_a), 2.29 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.4, 15.0$ Hz, 2- H_b), 3.05 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 7-H), 3.22–3.29 (2H, m, 6-H, 9-H), 3.35 (3H, s, OCH_3), 3.39 (3H, s, OCH_3), 3.41 (1H, m, 8-H), 3.46–3.56 (2H, m, 10- H_2), 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.56 (3H, s, OCH_3), 4.00 (1H, ddd, $J = 4.9, 4.9, 10.4$ Hz, 5-H), 5.83 (2H, s, NH_2); **RMN** ^{13}C δ_{C} 21.8 (CH_2 , C-3 ó C-4), 23.7 (CH_2 , C-3 ó C-4), 35.2 (CH_2 , C-2), 58.6 (CH_3 , OCH_3), 59.2 (CH_3 , OCH_3), 60.3 (CH_3 , OCH_3), 60.5 (CH_3 , OCH_3), 70.8 (CH, C-8), 71.8 (CH_2 , C-10), 73.6 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-7), 81.6 (CH, C-6 ó C-9), 83.7 (CH, C-6 ó C-9), 175.5 (C, C-1); **EM** 306 ($M^+ + 1$, <1), 260 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 3), 242 ($M^+ - \text{CH}_3\text{O} - \text{CH}_3\text{OH}$, 3), 228 ($M^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$, 3); **EMAR** 303.195969 ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_6$, 306.191663), 260.155815 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5$, 260.149798), 242.137611 ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$, 242.139233), 228.124542 ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$, 228.123583). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: C, 55.06; H, 8.91; N, 4.59. Encontrado: C, 55.01; H, 8.96; N, 4.48.

AIH de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-ido-deconamida (145)



A una disolución de la amida **145** (155.4 mg, 0.51 mmoles) en CH_3CN seco (25 ml) se adicionó DIB (410.4 mg, 1.27 mmoles) y I_2 (130.6 mg, 0.51 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Después de 1 h se vertió sobre disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice (CHCl_3 -MeOH, 95:5) obteniéndose la lactama **162** (26.5 mg, 0.09 mmoles, 17%) como un aceite

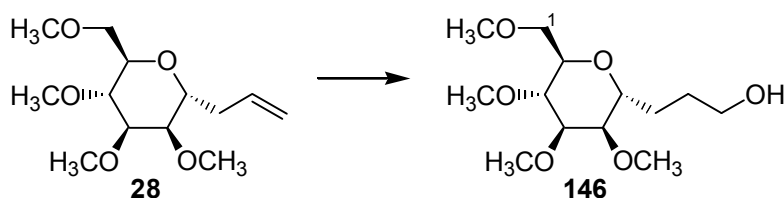


incoloro, junto con una mezcla compleja de productos menos polares que no se caracterizó.

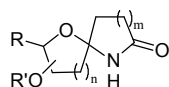
(5S)-5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-O-metil-D-gluco-dec-5-ulosono-1,5-lactama (162)

$[\alpha]_D +80.0$ (*c*, 0.04); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3350 (NH), 2932, 2834, 1674 (CO), 1450, 1383, 1099 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.69–1.85 (4H, m, 3-H₂, 4-H₂), 2.30 (2H, ddd, *J* = 0.0, 6.4, 6.4 Hz, 2-H₂), 2.92 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, 6-H), 3.09 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz, 8-H), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.47 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 7-H), 3.50–3.59 (2H, m, 10-H₂), 3.51 (3H, s, OCH₃), 3.57 (3H, s, OCH₃), 3.61 (3H, s, OCH₃), 3.78 (1H, ddd, *J* = 3.3, 3.3, 10.0 Hz, 9-H), 5.87 (1H, s ancho, NH), 6.13 (1H, s ancho, NH). El experimento de **NOESY** mostró correlación espacial de 6-H con 4-H; **RMN** ^{13}C δ_{C} 18.5 (CH₂, C-3), 35.1 (CH₂, C-2), 36.3 (CH₂, C-4), 59.0 (CH₃, OCH₃), 60.2 (CH₃, OCH₃), 60.7 (CH₃, OCH₃), 61.1 (CH₃, OCH₃), 70.5 (CH, C-9), 71.4 (CH₂, C-10), 79.9 (CH, C-8), 84.2 (CH, C-6), 85.3 (CH, C-7), 98.4 (C, C-5), 176.5 (C, C-1); **EM** 303 (M^+ , <1), 271 (M^+ – CH₃OH, <1), 239 (M^+ – 2CH₃OH, 2), 226 (M^+ – CH₂OCH₃ – CH₃OH, 3), 101 (100); **EMAR** 303.171165 (C₁₄H₂₅NO₆, 303.168188), 271.143532 (C₁₃H₂₁NO₅, 271.141973), 239.116016 (C₁₂H₁₇NO₄, 239.115758), 226.108334 (C₁₁H₁₆NO₄, 226.107933). **Análisis** Calculado para C₁₄H₂₅NO₆: C, 55.43; H, 8.31; N, 4.62. Encontrado: C, 55.64; H, 8.33; N, 4.43.

2,6-Anhidro-7,8-didesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-manonitol (146)



A una disolución del derivado **28** (1.73 g, 6.65 mmoles) en THF seco (74 ml) se añadió lentamente a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno una disolución 1M

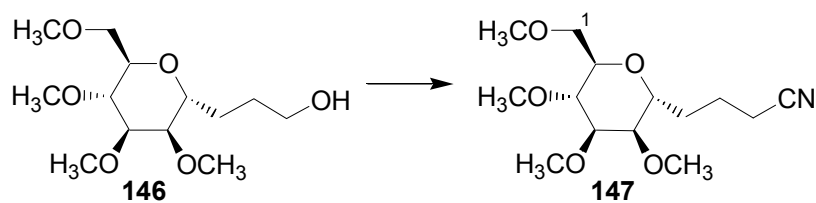


de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (79 ml, 79.0 mmoles). Terminada la adición se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos.

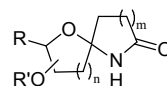
A continuación, la mezcla resultante se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió una disolución 3M de NaOH (140 ml) y seguidamente, gota a gota, un exceso de H_2O_2 al 30% (140 ml). Después de 2.5 h con agitación a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetona, 1:1), obteniéndose el alcohol **146** (1.5 g, 5.4 mmoles, 81%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +9.5$ (*c*, 0.20); **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 3506 (OH), 2929, 2824, 1453, 1363, 1194, 1113 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.59 (1H, m, 7- H_a), 1.65–1.78 (3H, m, 8- H_2 , 7- H_b), 3.37–3.42 (2H, m, 5-H, 2-H), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.43 (3H, s, OCH_3), 3.48 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.52 (1H, dd, $J = 3.2, 7.4$ Hz, 4-H), 3.58 (1H, m, 1- H_a), 3.59 (1H, dd, $J = 3.7, 3.7$ Hz, 3-H), 3.62–3.68 (3H, m, 9- H_2 , 1- H_b), 3.98 (1H, ddd, $J = 3.9, 3.9, 9.6$ Hz, 6-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 26.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 57.8 (CH_3 , OCH_3), 58.0 (CH_3 , OCH_3), 59.3 (CH_3 , OCH_3), 59.9 (CH_3 , OCH_3), 62.1 (CH_2 , C-9), 72.0 (CH_2 , C-1), 72.6 (CH , C-3), 72.7 (CH , C-6), 77.0 (CH , C-2), 78.8 (CH , C-5), 79.7 (CH , C-4); **EM** 279 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 261 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, <1), 233 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1), 145 (39), 101 (100); **EMAR** 279.182899 ($\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_6$, 279.180764), 261.171066 ($\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_5$, 261.170199), 233.141644 ($\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_5$, 233.138899). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 56.10; H, 9.41. Encontrado: C, 56.06; H, 9.32.

2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-deconitrilo (**147**)



Se disolvió el alcohol **146** (1.33 g, 4.8 mmol) en benceno seco (43 ml), se adicionó I_2 (2.4 g, 9.4 mmol), Ph_3P (2.5 g, 9.5 mmoles) e imidazol (1.0 g, 68.1

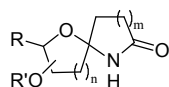


mmoles) y se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose el derivado yodado (1.8 g, 4.6 mmoles, 97%) como un sólido amarillo, que se utilizó rápidamente en la siguiente reacción.

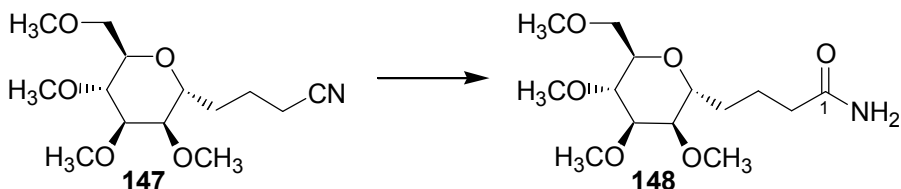
El producto yodado (1.8 g, 4.6 mmoles) se disolvió en DMSO seco (32 ml), se adicionó NaCN (1.1 g, 22.4 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a alto vacío.

El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6) obteniéndose el ciano-derivado **147** (1.27 g, 4.42 mmol, 92% desde **146**) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 61.3–61.7 °C. $[\alpha]_D^{25} +21.0$ (*c*, 0.10); **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 2929, 2824, 2248 (CN), 1457, 1195, 1122 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 1.57–1.71 (3H, m, 8-H_a, 7-H₂), 1.78 (1H, m, 8-H_b), 2.29–2.38 (2H, m, 9-H₂), 3.26 (1H, dd, *J* = 3.1, 5.4 Hz, 5-H), 3.30 (3H, s, OCH₃), 3.34 (3H, s, OCH₃), 3.36 (1H, dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 3-H), 3.39 (3H, s, OCH₃), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.47 (1H, m, 4-H), 3.48 (1H, dd, *J* = 6.2, 10.0 Hz, 1-H_a), 3.57 (1H, dd, *J* = 6.7, 10.0 Hz, 1-H_b), 3.62 (1H, ddd, *J* = 3.8, 6.2, 6.2 Hz, 2-H), 3.82 (1H, ddd, *J* = 4.0, 5.2, 9.3 Hz, 6-H); **RMN** ¹³C δ_C 16.8 (CH₂, C-9), 22.0 (CH₂, C-8), 28.5 (CH₂, C-7), 57.4 (CH₃, OCH₃), 58.0 (CH₃, OCH₃), 59.1 (2 × CH₃, 2 × OCH₃), 70.7 (CH, C-6), 71.0 (CH₂, C-1), 72.6 (CH, C-2), 76.2 (CH, C-3), 78.2 (CH, C-5), 78.3 (CH, C-4), 119.6 (C, C-10); **EM** 256 (M⁺ – CH₃O, <1), 242 (M⁺ – CH₂OCH₃, 5), 101 (100); **EMAR** 256.146629 (C₁₃H₂₂NO₄, 256.154883), 242.139881 (C₁₂H₂₀NO₅, 242.139233). **Análisis** Calculado para C₁₄H₂₅NO₅: C, 58.51; H, 8.77; N, 4.88. Encontrado: C, 58.58; H, 8.59; N, 4.54.

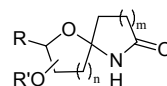


5,9-Anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talo-deconamida (148)

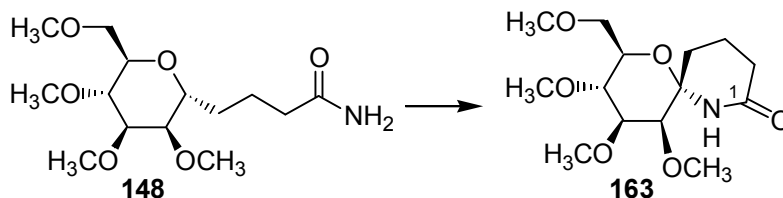


Se disuelve el ciano-compuesto **147** (604 mg, 2.1 mmoles) en NH_4OH acuoso al 25% (2.3 ml) y se adiciona gota a gota H_2O_2 al 30% (2.1 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 -MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **148** (533 mg, 1.75 mmoles, 83%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p.f. 86.5–86.8 °C. $[\alpha]_D +3.1$ (*c*, 0.13); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3541 (NH), 3494 (NH), 3419, 3353, 2930, 2824, 1687 (CO), 1451 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.43 (1H, m, 4- H_a), 1.56–1.73 (3H, m, 3- H_2 , 4- H_b), 2.15–2.26 (2H, m, 2- H_2), 3.27–3.30 (2H, m, 6-H, 8-H), 3.29 (3H, s, OCH_3), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.39 (6H, s, 2 \times OCH_3), 3.41 (1H, m, 9-H), 3.47–3.56 (3H, m, 7-H, 10- H_2), 3.87 (1H, ddd, $J = 3.9, 3.9, 9.5$ Hz, 5-H), 5.96 (1H, s ancho, NH_a), 6.09 (1H, s ancho, NH_b); **RMN** ^{13}C δ_{C} 22.2 (CH_2 , C-3), 28.1 (CH_2 , C-4), 34.1 (CH_2 , C-2), 57.6 (2 \times CH_3 , 2 \times OCH_3), 59.0 (CH_3 , OCH_3), 59.7 (CH_3 , OCH_3), 71.8 (CH_2 , C-10), 72.3 (CH, C-7), 72.4 (CH, C-5), 76.6 (CH, C-6 ó C-8), 78.3 (CH, C-6 ó C-8), 79.5 (CH, C-9), 175.7 (C, C-1); **EM** 306 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 260 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 2), 101 (100); **EMAR** 306.186882 ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_6$, 306.191663), 260.143173 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5$, 260.149798). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: C, 55.06; H, 8.91; N, 4.59. Encontrado: C, 55.19; H, 8.94; N, 4.60.



AIH de 5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-talo-deconamida (148)

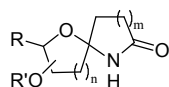


A una disolución de la amida **148** (210 mg, 0.69 mmoles) en CH_3CN seco (29 ml) se adicionó DIB (554 mg, 1.72 mmoles) y I_2 (174.7 mg, 0.69 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Después de 40 minutos se vertió sobre disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 2:8) obteniéndose la lactama **163** (34.2 mg, 0.11 mmoles, 16%) como una laca incolora y una serie de productos más polares que no se estudiaron (85.2 mg).

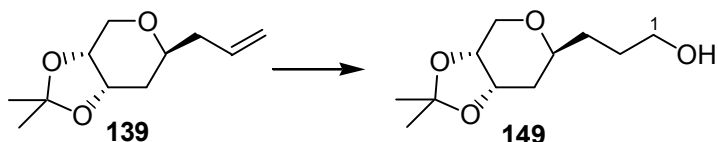
(5*S*)-5,9-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7,8,10-tetra-*O*-metil-D-*mano*-dec-5-ulosono-1,5-lactama (163)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.0$ (*c*, 0.04); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3353 (NH), 2928, 1677 (CO), 1454, 1104 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.74 (1H, m, 3- H_a), 1.88–2.27 (3H, m, 3- H_b , 4- H_2), 2.33 (2H, m, 2- H_2), 3.32 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, 8-H), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.45 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, 6-H), 3.49–3.60 (2H, m, 10- H_2), 3.49 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.54 (3H, s, OCH_3), 3.70 (1H, dd, $J = 3.1, 9.3$ Hz, 7-H), 3.79 (1H, ddd, $J = 2.4, 5.7, 10.0$ Hz, 9-H), 6.05 (1H, s, NH). El experimento de **NOESY** no mostró correlaciones espaciales aclaratorias para definir con seguridad la estereoquímica en C-5; **RMN** ^{13}C δ_{C} 18.4 (CH_2 , C-3), 35.0 (CH_2 , C-2), 36.0 (CH_2 , C-4), 57.9 (CH_3 , OCH_3), 58.9 (CH_3 , OCH_3), 60.4 (CH_3 , OCH_3), 61.3 (CH_3 , OCH_3), 71.4 (CH, C-7), 72.3 (CH_2 , C-10), 76.7 (CH, C-8), 78.8 (CH, C-6), 83.0 (CH, C-7), 99.0 (C, C-5), 176.6 (C, C-1); **EM** 303 (M^+ , <1), 258 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$, 2), 239 ($\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{OH}$, 3), 101 (100); **EMAR** 303.166473 ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, 303.168188), 258.131149 ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_5$, 258.134148),



239.116348 ($C_{12}H_{17}NO_4$, 239.115758). **Análisis** Calculado para $C_{14}H_{25}NO_6$: C, 55.43; H, 8.31; N, 4.62. Encontrado: C, 55.20; H, 8.45; N, 4.78.

4,8-Anhidro-2,3,5-tridesoxi-6,7-*O*-isopropiliden-*D*-ribo-octitol (**149**)

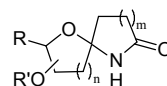


A una disolución del alil-derivado **139** (722 mg, 3.65 mmoles) en THF seco (THF) (40 ml) se añadió lentamente a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno una disolución 1M de $BH_3 \cdot THF$ (43.5 ml, 43.5 mmoles). Terminada la adición se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

A continuación, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución 3M de NaOH (77 ml) y seguidamente, gota a gota, un exceso de H_2O_2 al 30% (77 ml). Después de 1 h con agitación a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 4:6), obteniéndose el alcohol **149** (764 mg, 3.54 mmoles, 97%) como un aceite incoloro.

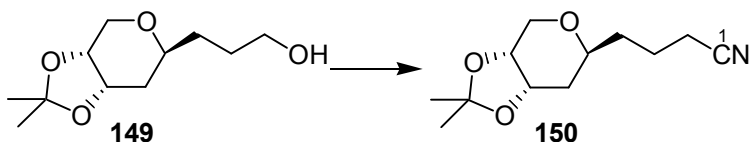
$[\alpha]_D^{+38.0}$ (*c*, 0.15); **IR** $\nu_{máx}$. 3637 (OH asociado), 3454 (OH), 2988, 2938, 2871, 1370, 1244, 1217, 1063 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H 1.28 (3H, s, CH_3), 1.40 (3H, s, CH_3), 1.43–1.51 (2H, m, 3- H_2), 1.53–1.66 (3H, m, 2- H_2 , 5- H_a), 1.99 (1H, m, 5- H_b), 2.94 (1H, s ancho, OH), 3.25 (1H, dd, $J = 9.5, 11.4$ Hz, 8- H_a), 3.46 (1H, m, 4-H), 3.51–3.56 (2H, m, 1- H_2), 3.81 (1H, dd, $J = 6.7, 11.4$ Hz, 8- H_b), 4.03 (1H, ddd, $J = 5.7, 5.7, 9.3$ Hz, 7-H), 4.28 (1H, s ancho, 6-H). El experimento de **NOESY** mostró correlación espacial de 4-H con 8- H_a .²¹⁰; **RMN** ^{13}C δ_C 26.2 (CH_3), 28.2 (CH_3), 28.9 (CH_2 , C-2), 32.1 (CH_2 , C-3), 32.8 (CH_2 , C-5), 62.4 (CH_2 , C-1), 67.6 (CH_2 , C-8), 70.1 (CH, C-7), 71.7 (CH, C-6), 72.3 (CH, C-4), 108.9 (C); **EM** 217 ($M^+ + 1$, <1), 201 ($M^+ - CH_3$, 41), 157 ($M^+ - C_3H_7O$, 6); **EMAR** 217.145733 ($C_{11}H_{21}O_4$,

²¹⁰ El experimento de NOESY permitió definir la estereoquímica de C-4 en el derivado de partida **139**.



217.143984), 201.115677 ($C_{10}H_{17}O_4$, 201.112684), 157.089920 ($C_8H_{13}O_3$, 157.086469). **Análisis** Calculado para: $C_{11}H_{20}O_4$: C, 61.09; H, 9.32. Encontrado: C, 61.05; H, 9.19.

5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-7,8-*O*-isopropiliden-D-ribo-nononitrilo (**150**)

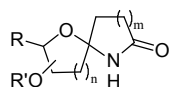


Se disolvió el alcohol **149** (764 mg, 3.54 mmol) en benceno seco (32 ml), se adicionó I_2 (1.8 g, 7.1 mmol), Ph_3P (1.9 g, 7.2 mmoles) e imidazol (0.8 g, 11.3 mmoles) y se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 85:15) obteniéndose el derivado yodado (975 mg, 2.99 mmoles, 85%) como un aceite incoloro.

El compuesto yodado (975 mg, 2.99 mmoles) se disolvió en DMF seca (20 ml), se adicionó NaCN (586 mg, 11.9 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 4 h. Se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a alto vacío.

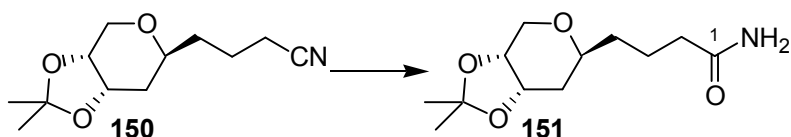
El residuo obtenido se cromatografió en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 8:2) obteniéndose el ciano-compuesto **150** (627 mg, 2.79 mmol, 93%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{+37.5}$ (*c*, 0.16); **IR** ν_{max} . 2988, 2939, 2871, 2247 (CN), 1370, 1244, 1217, 1064 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H 1.26 (3H, s, CH_3), 1.41 (3H, s, CH_3), 1.43–1.53 (2H, m, 4- H_2), 1.57–1.68 (2H, m, 3- H_a , 6- H_a), 1.74 (1H, m, 3- H_b), 1.95 (1H, ddd, $J = 2.2, 2.2, 15.1$ Hz, 6- H_b), 2.29 (2H, ddd, $J = 1.1, 6.8, 7.5$ Hz, 2- H_2), 3.21 (1H, dd, $J = 9.3, 11.7$ Hz, 9- H_a), 3.44 (1H, m, 5-H), 3.77 (1H, dd, $J = 6.7, 11.4$ Hz, 9- H_b), 4.00 (1H, ddd, $J = 5.7, 6.0, 9.3$ Hz, 8-H), 4.27 (1H, m, 7-H); **RMN** ^{13}C δ_C 17.0 (CH_2 , C-2), 21.8 (CH_2 , C-3), 26.1 (CH_3), 28.1 (CH_3), 32.8 (CH_2 , C-6), 34.2 (CH_2 , C-4), 67.5 (CH_2 , C-9), 70.0 (CH, C-8), 71.5 (2 × CH, C-5, C-7), 108.8 (C), 119.5 (C, C-1);



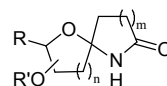
EM 226 ($M^+ + 1$, <1), 210 ($M^+ - CH_3$, 100), 167 ($M^+ - CH_3COCH_3$, 2); **EMAR** 226.142941 ($C_{12}H_{20}NO_3$, 226.144319), 210.119282 ($C_{11}H_{16}NO_3$, 210.113019), 167.096306 ($C_9H_{13}NO_2$, 167.094629). **Análisis** Calculado para: $C_{12}H_{19}NO_3$: C, 63.97; H, 8.50; N, 6.22. Encontrado: C, 63.76; H, 8.82; N, 6.30.

5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-7,8-O-isopropiliden-D-ribo-nononamida (151)

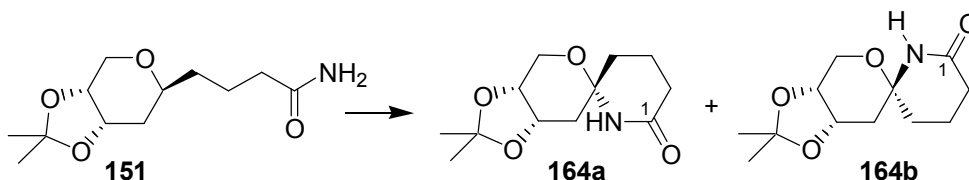


Se disuelve el ciano **150** (412 mg, 1.83 mmoles) en NH_4OH acuoso al 25% (2 ml) y se adiciona gota a gota H_2O_2 al 30% (1.9 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra a alto vacío y se cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$ -MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **151** (363 mg, 1.49 mmoles, 82%) como un sólido blanco cristalino.

Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p.f. 71.2–71.7 °C. $[\alpha]_D +41.7$ (*c*, 0.12); **IR** $\nu_{m\acute{a}x}$. 3537 (NH_2), 3501 (NH_2), 3418, 3183, 2988, 2938, 2870, 1691 (CO), 1380, 1217, 1067 cm^{-1} ; **RMN** 1H δ_H 1.28 (3H, s, CH_3), 1.38–1.46 (2H, m, 4- H_2), 1.42 (3H, s, CH_3), 1.57–1.64 (2H, m, 3- H_a , 6- H_a), 1.69 (1H, m, 3- H_b), 1.98 (1H, m, 6- H_b), 2.16 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, 2- H_2), 3.23 (1H, dd, $J = 9.5, 11.9$ Hz, 9- H_a), 3.44 (1H, m, 5-H), 3.79 (1H, dd, $J = 6.2, 11.4$ Hz, 9- H_b), 4.01 (1H, ddd, $J = 5.7, 5.7, 9.5$ Hz, 8-H), 4.28 (1H, m, 7-H), 5.93 (1H, s ancho, NH_a), 6.34 (1H, s ancho, NH_b); **RMN** ^{13}C δ_C 21.6 (CH_2 , C-3), 26.2 (CH_3), 28.2 (CH_3), 32.8 (CH_2 , C-6), 34.7 (CH_2 , C-4), 35.5 (CH_2 , C-2), 67.5 (CH_2 , C-9), 70.1 (CH, C-8), 71.7 (CH, C-7), 72.0 (CH, C-5), 108.8 (C), 176.1 (C, C-1); **EM** 244 ($M^+ + 1$, 3), 228 ($M^+ - CH_3$, 13), 59 (100); **EMAR** 244.154976 ($C_{12}H_{22}NO_4$, 244.154883), 228.126686 ($C_{11}H_{18}NO_4$, 228.123583).



AIH de 5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-7,8-*O*-isopropiliden-*D*-ribo-nononamida (**151**)

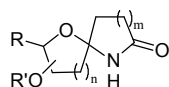


A una disolución de la amida **151** (159 mg, 0.65 mmoles) en CH₃CN seco (35 ml) se adicionó DIB (529 mg, 1.64 mmoles) y I₂ (169 mg, 0.65 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W. Después de 30 minutos se vertió sobre disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El residuo se cromatografió en columna-flash de gel de sílice (*n*-hexano-acetona, 6:4) obteniéndose las lactamas correspondientes (*5S*) **164a** (56.3 mg, 0.23 mmoles, 36%) y (*5R*) **164b** (28.2 mg, 0.12 mmoles, 18%) como aceites incoloros.

(*5S*)-5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-7,8-*O*-isopropiliden-*D*-eritro-non-5-ulosono-1,4-lactama (**164a**)

[α]_D +12.0 (*c*, 0.10); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3374 (NH), 2956, 2890, 1672 (CO), 1373, 1219, 1071 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 1.32 (3H, s, CH₃), 1.57 (3H, s, CH₃), 1.58 (1H, m, 4-H_a), 1.68 (1H, m, 3-H_a), 1.82–1.90 (2H, m, 4-H_b, 6-H_a), 2.05 (1H, m, 3-H_b), 2.18–2.27 (2H, m, 2-H_a, 6-H_b), 2.40 (1H, m, 2-H_b), 3.58 (1H, dd, *J* = 4.8, 12.9 Hz, 9-H_a), 3.64 (1H, dd, *J* = 6.2, 12.9 Hz, 9-H_b), 4.15 (1H, ddd, *J* = 5.7, 5.7, 5.7 Hz, 8-H), 4.44 (1H, m, 7-H), 7.22 (1H, s ancho, NH). El experimento de **NOESY** muestra correlación espacial entre el protón NH y los hidrógenos de un CH₃; **RMN** ¹³C δ_{C} 16.0 (CH₂, C-3), 25.3 (CH₃), 27.7 (CH₃), 30.9 (CH₂, C-2), 33.7 (CH₂, C-4), 35.5 (CH₂, C-6), 61.5 (CH₂, C-9), 70.6 (CH, C-8), 71.3 (CH, C-7), 81.9 (C, C-5), 109.5 (C), 171.9 (C, C-1); **EM** 241 (M⁺, <1), 226 (M⁺ – CH₃, 5), 166 (10), 100 (100); **EMAR** 241.135658 (C₁₂H₁₉NO₄, 241.131408), 226.111813 (C₁₁H₁₆NO₄, 226.107933).

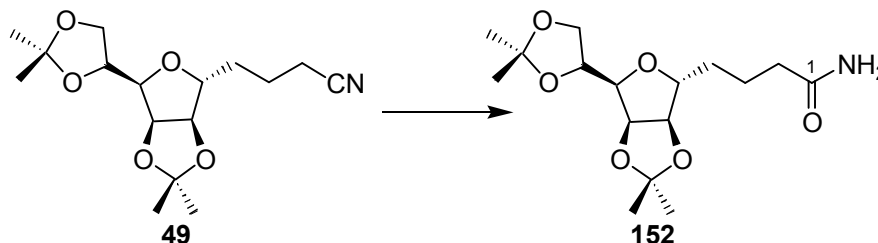


Análisis Calculado para $C_{12}H_{19}NO_4$: C, 59.73; H, 7.94; N, 5.81. Encontrado: C, 59.57; H, 8.26; N, 6.07.

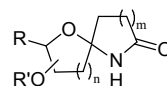
(5R)-5,9-Anhidro-2,3,4,6-tetradesoxi-7,8-O-isopropiliden-D-eritro-non-5-ulosono-1,4-lactama (164b)

$[\alpha]_D -133.3$ (*c*, 0.06); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3211 (NH), 2986, 2937, 1666 (CO), 1380, 1244, 1067 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.33 (3H, s, CH_3), 1.50 (3H, s, CH_3), 1.59–1.70 (2H, m, 3- H_a , 4- H_a), 1.87 (1H, m, 6- H_a), 2.02–2.14 (2H, m, 3- H_b , 6- H_b), 2.23–2.28 (2H, m, 2- H_a , 4- H_b), 2.38 (1H, m, 2- H_b), 3.75–3.82 (2H, m, 9- H_2), 4.16 (1H, ddd, $J = 0.0, 0.0, 7.1$ Hz, 8-H), 4.53 (1H, ddd, $J = 5.6, 5.6, 5.8$ Hz, 7-H), 8.05 (1H, s ancho, NH). El experimento de **NOESY** no mostró correlación espacial de 4- H_2 con ningún otro protón salvo con 6- H_2 ; **RMN** ^{13}C δ_{C} 16.0 (CH_2 , C-3), 25.3 (CH_3), 27.7 (CH_3), 30.8 (CH_2 , C-2), 35.5 (CH_2 , C-4), 36.9 (CH_2 , C-6), 61.5 (CH_2 , C-9), 70.6 (CH, C-7), 71.6 (CH, C-8), 81.9 (C, C-5), 108.8 (C), 171.8 (C, C-1); **EM** 241 (M^+ , <1), 226 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 4), 100 (100); **EMAR** 241.133011 ($C_{12}H_{19}NO_4$, 241.131408), 226.110889 ($C_{11}H_{16}NO_4$, 226.107933). **Análisis** Calculado para $C_{12}H_{19}NO_4$: C, 59.73; H, 7.94; N, 5.81. Encontrado: C, 59.84; H, 8.29; N, 5.89.

5,8-Anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7:9,10-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-talo-deconamida (152)

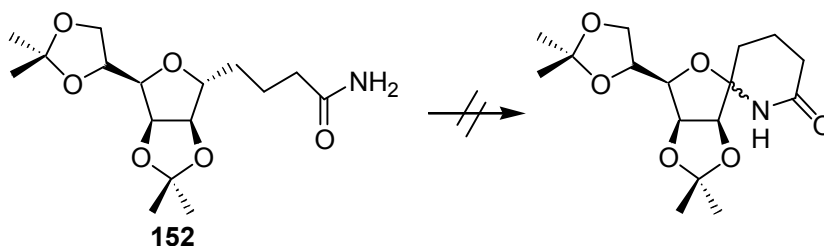


Se disolvió el ciano-compuesto **49** (124 mg, 0.40 mmoles) en NH_4OH acuoso al 25% (0.39 ml) y se adicionó gota a gota H_2O_2 al 30% (0.34 ml), agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró a alto vacío y se cromatógrafió en columna de gel de sílice (CHCl_3 -MeOH, 95:5), obteniéndose la amida **152** (104 mg, 0.32 mmoles, 79%) como un sólido blanco cristalino.



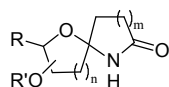
Cristalizó de acetona:*n*-hexano, p. f.: 82.0–82.5 °C. $[\alpha]_D -7.8$ (*c*, 0.09); **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3498 (NH), 3417 (NH), 3352, 3195, 2988, 2936, 1685 (CO), 1371, 1209, 1068 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 1.20 (3H, s, CH₃), 1.24 (3H, s, CH₃), 1.29–1.40 (2H, m, 4-H₂), 1.32 (3H, s, CH₃), 1.36 (3H, s, CH₃), 1.57–1.63 (2H, m, 3-H₂), 2.11–2.19 (2H, m, 2-H₂), 3.65 (1H, dd, *J* = 3.8, 7.1 Hz, 8-H), 3.89–3.98 (3H, m, 10-H₂, 5-H), 4.26 (1H, ddd, *J* = 5.7, 5.7, 5.7 Hz, 9-H), 4.39 (1H, dd, *J* = 0.0, 6.2 Hz, 6-H), 4.63 (1H, dd, *J* = 3.8, 5.7 Hz, 7-H), 6.06 (1H, s, NH), 6.42 (1H, s, NH); **RMN** ^{13}C δ_{C} 21.8 (CH₂, C-3), 24.5 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.7 (CH₃), 29.3 (CH₂, C-4), 34.8 (CH₂, C-2), 66.6 (CH₂, C-10), 73.3 (CH, C-9), 79.6 (CH, C-8), 80.5 (CH, C-7), 83.9 (CH, C-5), 85.2 (CH, C-6), 108.9 (C), 112.4 (C), 176.0 (C, C-1); **EM** 330 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 314 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 48); **EMAR** 330.190018 (C₁₆H₂₈NO₆, 330.191663), 314.156197 (C₁₅H₂₄NO₆, 314.160363).

Intentos de AIH de 5,8-anhidro-2,3,4-tridesoxi-6,7:9,10-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-talo-deconamida (**152**)



- **MÉTODO A: con DIB**

Se disuelve la amida **152** (28.2 mg, 0.09 mmoles) en CH₃CN seco (6.7 ml) y se adicionan DIB (56 mg, 0.17 mmoles) y I₂ (21.7 mg, 0.08 mmoles) agitándose a temperatura ambiente e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W durante 30 minutos. Se observa por CCF que se forman numerosos productos, algunos más polares que el producto de partida, y se detecta por RMN ^1H que se elimina en algunos casos el acetónido terminal.

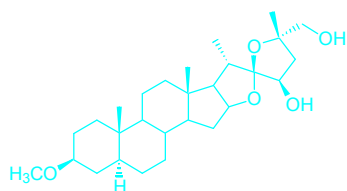
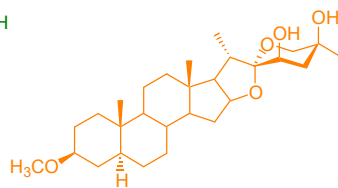
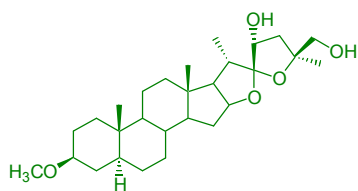


- **MÉTODO B: con DIB y NaHCO₃**

Se disuelve la amida **152** (34.8 mg, 0.11 mmoles) en CH₃CN seco (8 ml) y se adicionan DIB (69 mg, 0.21 mmoles), I₂ (27 mg, 0.11 mmoles) y NaHCO₃ (34.8 mg), agitándose a temperatura ambiente e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W durante 3 h. Se observa por CCF que se forma una mezcla compleja de productos que no se estudió.

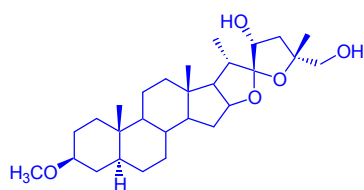
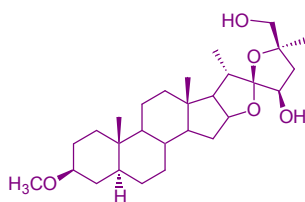
- **MÉTODO C: con DIB, NaHCO₃ y a 60 °C**

Se disuelve la amida **152** (46.5 mg, 0.14 mmoles) en CH₃CN seco (9.7 ml) y se adicionan DIB (107.6 mg, 0.33 mmoles), I₂ (36 mg, 0.14 mmoles) y NaHCO₃ (46.5 mg), agitándose a 60 °C e irradiando con una lámpara de tungsteno de 80 W durante 6 h. Se observa por CCF que se forman numerosos productos que no se estudiaron.

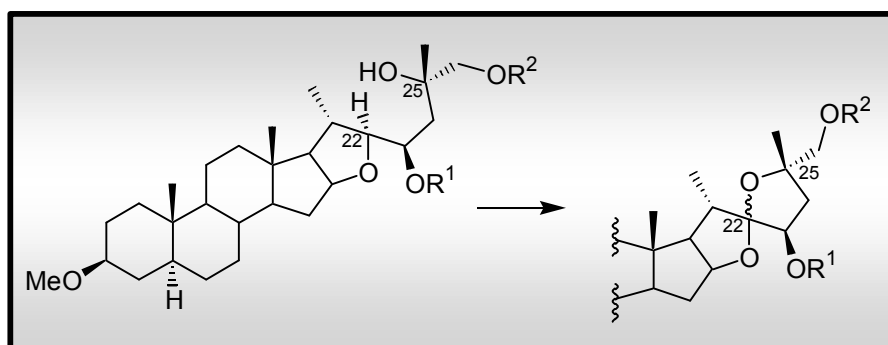


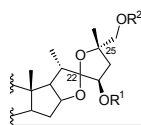
Parte Experimental

Capítulo 4

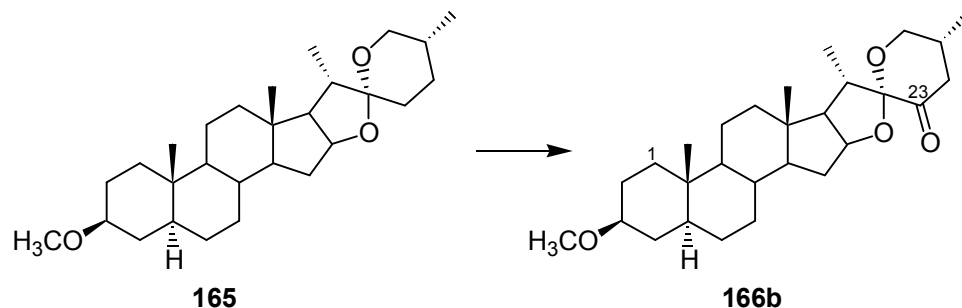


Síntesis de los estereoisómeros en C-22 y C-25 de la cadena norte de una cefalostatina a partir de una sapogenina espiroestánica





(25R)-3b-Metoxi-5a-espirostan-23-ona (166b) **(3-metoxi-23-oxotigogenina)**

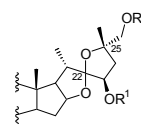


Se disuelve el compuesto **165** (325 mg, 0.76 mmoles) en AcOH glacial (5 ml) y se adicionan alternadamente pequeñas alícuotas de una disolución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.45 ml) en AcOH glacial (2 ml) y pequeñas porciones de NaNO_2 (145 mg, 2.10 mmoles).²¹¹ Al cabo de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con CHCl_3 . Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con disoluciones saturadas de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y de NaCl , se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y concentran a vacío.

El residuo obtenido se disuelve en *n*-hexano:benceno (1:1) y se deja adsorbido sobre una columna de alúmina de actividad II/III durante toda la noche. Posterior elución con *n*-hexano-benceno (1:1) permitió obtener la cetona **166b** (227 mg, 0.51 mmoles, 68%), como un sólido blanco cristalino.

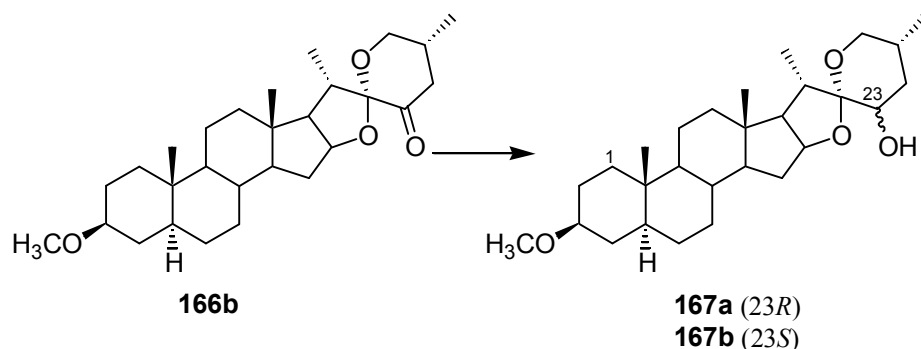
Cristaliza de $\text{AcOEt}:\textit{n}$ -hexano, p.f. 227.5–228.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}} -50.0$ (*c*, 0.31 CHCl_3). IR $\nu_{\text{máx}}$. 2931, 1735 (CO), 1454, 1104 (OCH_3), 1026 cm^{-1} ; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.77 (3H, s, 18- H_3), 0.81 (3H, s, 19- H_3), 0.93 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, 21- H_3 ó 27- H_3), 0.94 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, 21- H_3 ó 27- H_3), 2.88 (1H, dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 24-H), 3.12 (1H, m, 3-H), 3.34 (3H, s, OCH_3), 3.58 (1H, dd, $J = 4.1, 11.2$ Hz, 26- H_a), 3.79 (1H, dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 26- H_b), 4.60 (1H, m, 16-H); RMN ^{13}C (50.4 MHz, CDCl_3) δ_{C} 12.2 (CH_3), 14.3 (CH_3), 16.1 (CH_3), 17.0 (CH_3), 20.9 (CH_2), 27.8

²¹¹ (a) Barton, D. H. R; Sammes, P. G; Taylor, M. V; Werstiuk, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1977–1981. (b) González, A. G; Freire, R; García-Estrada, M. G; Salazar, J. A; Suárez, E. *Anal. Chim.* **1971**, 67, 903–905. (c) González, A. G; Freire, R; García-Estrada, M. G; Salazar, J. A; Suárez, E. *Tetrahedron* **1972**, 28, 1289–1297.



(CH₂), 28.6 (CH₂), 31.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.2 (CH₂), 34.7 (CH), 35.0 (CH), 35.8 (C), 35.8 (CH), 36.8 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.0 (C), 44.7 (CH), 45.2 (CH₂), 54.3 (CH), 55.4 (CH₃, OCH₃), 56.4 (CH), 61.7 (CH), 65.5 (CH₂, C-26), 79.7 (CH, C-3), 83.3 (CH, C-16), 109.7 (C, C-22), 201.7 (C, C-23); **EM** 444 (M⁺, 9), 416 (M⁺ – CO, 24), 361 (37), 287 (100). **Análisis** Calculado para C₂₈H₄₄O₄: C, 75.63; H, 9.97. Encontrado: C, 75.81; H, 10.04.

Reducción de (25*R*)-3*b*-Metoxi-5*a*-espirostan-23-ona (**166b**)²¹²

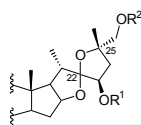


Se disolvió el compuesto **166b** (33 mg, 0.074 mmoles) en THF seco (1 ml), se enfrió a –20 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se adicionó gota a gota durante 10 minutos, L-Selectride 1M en THF (0.37 ml, 0.37 mmoles).²¹³ Tras 2 h de agitación a –20 °C, se diluyó con AcOEt (2 ml) y se vertió sobre una disolución acuosa de ácido cítrico 1N. La fase orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones de NaHCO₃ y NaCl, y posteriormente, se secó y concentró a vacío.

El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) para obtener la mezcla de alcoholes **167a** (isómero natural 23*R*) (15 mg, 0.034 mmoles, 45%) y **167b** (isómero no natural 23*S*) (9 mg, 0.02 mmoles, 27%), ambos como sólidos blancos cristalinos.

²¹² Betancor, C; Dorta, R. L; Freire, R; Martín, A; Prangé, T; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6355–6362.

²¹³ Caamaño, O; Fernández, F; García-Mera, X; Rodríguez-Borges, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4123–4126.

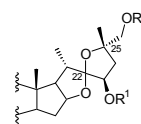
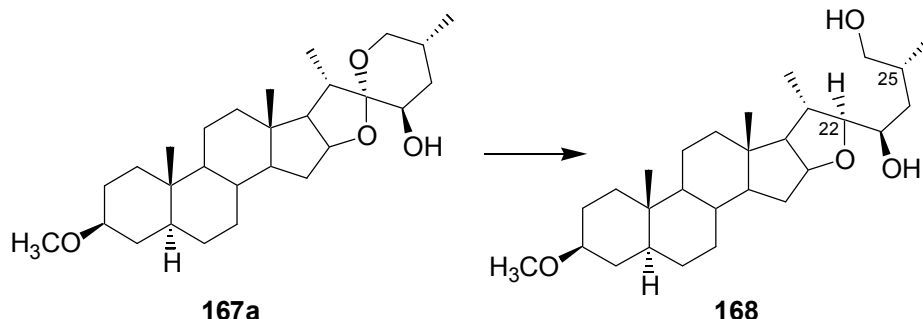


(23R,25R)-3b-metoxi-5á-espirostan-23-ol (167a)

Cristalizó de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 210-211 °C. $[\alpha]_D -77.0$ (*c*, 0.16). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3597 (OH), 1100 cm^{-1} ; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ_H 0.77 (3H, s, 18-H₃ ó 19-H₃), 0.79 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 21-H₃ ó 27-H₃), 0.80 (3H, s, 18-H₃ ó 19-H₃), 1.09 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, 21-H₃ ó 27-H₃), 3.11 (1H, m), 3.34 (3H, s, OCH₃) 3.42 (1H, dd, *J* = 10.6, 10.9 Hz, 26-H_a), 3.46 (1H, m), 3.58 (1H, m), 4.44 (1H, m, 16-H); **RMN** ¹³C (50.4 MHz, CDCl₃) δ_C 12.3 (CH₃), 16.2 (CH₃), 16.7 (CH₃), 16.8 (CH₃), 20.9 (CH₂), 24.2 (CH), 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.2 (CH), 35.9 (C), 36.2 (CH₂), 36.9 (CH₂), 39.7 (CH₂), 40.6 (CH), 40.9 (C), 44.7 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.4 (CH), 64.1 (CH), 66.3 (CH₂, C-26), 70.7 (CH), 79.8 (CH), 81.4 (CH), 108.4 (C, C-22); **EM** 446 (M⁺, 1), 428 (M⁺ – H₂O, 1), 361 (13), 287 (32). **Análisis** Calculado para C₂₈H₄₆O₄: C, 75.29; H, 10.38. Encontrado: C, 75.39; H, 10.54.

(23S,25R)-3b-metoxi-5á-espirostan-23-ol (167b)

Cristalizó de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 207–209 °C. $[\alpha]_D -61.0$ (*c*, 0.23). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3587 (OH), 1102, 1069 cm^{-1} ; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ_H 0.80 (3H, s, 18-H₃ ó 19-H₃), 0.82 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, 21-H₃ ó 27-H₃), 0.94 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, 21-H₃ ó 27-H₃), 2.53 (1H, m), 3.12 (1H, m, 3-H), 3.25 (1H, dd, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 26-H_a), 3.34 (3H, s, OCH₃), 3.35–3.55 (2H, m, 23-H, 26-H_b), 4.45 (1H, m, 16-H); **RMN** ¹³C (50.4 MHz, CDCl₃) δ_C 12.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 16.5 (2 × CH₃), 20.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 30.7 (CH), 31.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.2 (CH₂), 34.8 (CH), 35.4 (CH), 35.8 (C), 36.7 (CH₂), 38.3 (CH₂), 40.0 (CH₂), 40.9 (C), 44.6 (CH), 54.3 (CH), 55.4 (CH₃, OCH₃), 56.1 (CH), 61.6 (CH), 65.8 (CH₂), 66.9 (CH), 79.6 (CH), 81.4 (CH), 110.4 (C, C-22); **EM** 446 (M⁺, 7), 429 (M⁺ – OH, 1), 413 (1), 361 (100). **Análisis** Calculado para C₂₈H₄₆O₄: C, 75.29; H, 10.38. Encontrado: C, 75.28; H, 10.38.

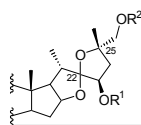
**(22*S*,23*R*,25*R*)-3*b*-Metoxi-5*a*-metilfurostan-23,26-diol (168)**

Se disuelve el alcohol **167a** (72 mg, 0.16 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (12 ml) y se adicionan, bajo atmósfera de nitrógeno, difenilsilano (75 μ l, 0.40 mmoles) y TiCl₄ (44 μ l, 0.40 mmoles).²¹⁴ Se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, se vierte sobre una disolución acuosa de HCl al 10% y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava sucesivamente con disoluciones de Na₂S₂O₃ y de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío.

El residuo obtenido se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose el diol **168** (57 mg, 0.13 mmoles, 79%) como un sólido blanco cristalino.

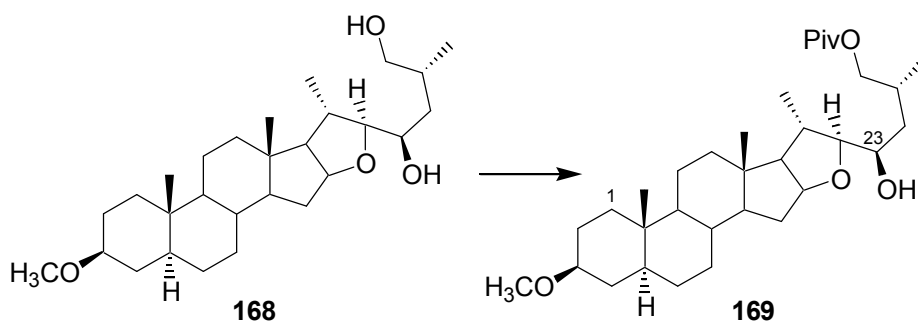
Cristaliza de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 144.5–146.5 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -12.0 (*c*, 0.16). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3570 (OH), 3400 (OH), 1450, 1385, 1095 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 0.77 (3H, s, 18-H₃ ó 19-H₃), 0.78 (3H, s, 18-H₃ ó 19-H₃), 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 27-H₃), 1.04 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 21-H₃), 3.09 (1H, m, 3-H), 3.30 (3H, s, OCH₃), 3.33 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.3 Hz, 22-H), 3.38 (1H, dd, *J* = 7.4, 10.8 Hz, 26-H_a), 3.56 (1H, dd, *J* = 4.3, 10.8 Hz, 26-H_b), 3.87 (1H, m, 23-H), 4.32 (1H, ddd, *J* = 5.2, 7.8, 7.8 Hz, 16-H); **RMN** ¹³C (**50.4 MHz, CDCl₃**) δ_{C} 12.3 (CH₃, C-19), 16.5 (CH₃, C-18), 18.0 (CH₃, C-27), 20.6 (CH₃, C-21), 20.7 (CH₂), 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 32.5 (CH), 34.3 (CH₂), 34.7 (CH), 35.1 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH₂), 38.5 (CH₂), 39.5 (CH₂), 41.4 (C, C-13), 44.7 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.8 (CH), 66.0 (CH, C-17), 68.6 (CH₂, C-26), 71.6 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 83.3 (CH, C-16), 92.8 (CH, C-22); **EM** 345 (M⁺ - C₅H₁₁O₂, 40), 287 (M⁺ - C₈H₁₇O₃, 100), 255

²¹⁴ Oikawa, M; Oikawa, H; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6237–6254.



(M⁺ – C₉H₂₁O₄, 16); **EMAR** 345.277412 (C₂₃H₃₇O₂, 345.279356), 287.229538 (C₂₀H₃₁O, 287.237491), 255.205090 (C₁₉H₂₇, 255.211276). **Análisis** Calculado para C₂₈H₄₈O₄: C, 74.95; H, 10.78. Encontrado: C, 75.93; H, 10.82.

(22S,23R,25R)-3b-Metoxi-26-pivaloiloxi-5a-furostan-23-ol (169)

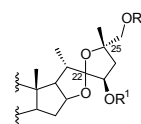


A una disolución del diol **168** (1.06 g, 2.37 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) y piridina seca (40 ml), se adiciona lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno, PivCl (220 μl, 2.588 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 24 h.²¹⁵ La mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de HCl al 10% y se extrae con CHCl₃. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con disoluciones saturadas de NaHCO₃ y de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El residuo obtenido se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) para obtener el éster **169** (1.2 g, 2.25 mmoles, 95%), como un sólido cristalino.

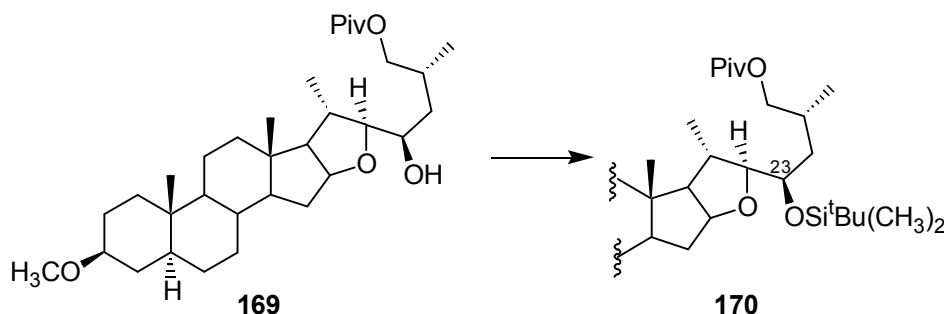
Cristaliza de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 110–110.5 °C. [α]_D –6.0 (*c*, 0.42). **IR** ν_{máx.} 3492 (OH), 2933, 2847, 1728 (CO), 1166 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 0.59 (1H, m), 0.77 (3H, s, 18-H₃ ó 19-H₃), 0.78 (3H, s, 18-H₃ ó 19-H₃), 0.94 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 21-H₃), 1.03 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 27-H₃), 1.17 (9H, s, ^tBu), 1.96 (1H, m, 15-H), 3.09 (1H, dddd, *J* = 4.6, 4.6, 10.9, 10.9 Hz, 3-H), 3.30 (3H, s, OCH₃), 3.33 (1H, dd, *J* = 3.7, 8.3 Hz, 22-H), 3.88 (1H, dd, *J* = 6.6, 10.7 Hz, 26-H_a), 3.88 (1H, m, 23-H), 3.96 (1H, dd, *J*

²¹⁵ Robins, M. J.; Hawrelak, S. D.; Kanai, T; Siefert, J. –M.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1317–1322.



= 5.4, 10.8 Hz, 26-H_b), 4.32 (1H, ddd, $J = 5.1, 7.8, 7.8$ Hz, 16-H); **RMN** ^{13}C 216 δ_{C} 12.2 (CH₃, C-19), 16.1 (CH₃, C-27), 16.5 (CH₃, C-18), 20.5 (CH₃, C-21), 20.8 (CH₂), 27.1 (3 × CH₃, ^tBu), 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.4 (CH, C-25), 32.1 (CH₂, C-15), 32.2 (CH₂), 32.3 (CH, C-20), 34.2 (CH₂), 35.1 (CH), 35.8 (C, C-10), 36.3 (CH₂), 36.9 (CH₂, C-24), 39.5 (CH₂), 41.4 (C, C-13), 44.7 (CH, C-5), 54.4 (CH, C-9), 55.4 (CH₃, OCH₃), 56.7 (CH, C-14), 65.9 (CH, C-17), 69.6 (CH, C-23), 69.7 (CH₂, C-26), 79.7 (CH, C-3), 83.3 (CH, C-16), 92.9 (CH, C-22), 178.5 (C, CO); **EM** 531 ($M^+ - 1$, <1), 430 (<1), 389 (8), 345 (42), 287 (100); **EMAR** 531.409760 (C₃₃H₅₅O₅, 531.404950). **Análisis** Calculado para C₃₃H₅₆O₅: C, 74.39; H, 10.59. Encontrado: C, 74.03; H, 10.91.

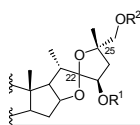
(22S,23R,25R)-3b-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-pivaloiloxi-5a-furostano (170)



A una disolución del alcohol **169** (625 mg, 1.14 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml) y trietilamina (0.98 ml, 7.08 mmol) se adicionó *terc*-butildimetilsilil trifluorometansulfonato (1.025 ml, 5.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió sobre una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío.

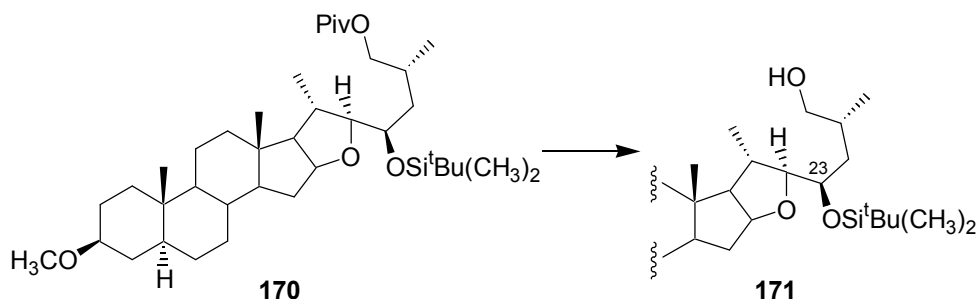
El crudo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 97:3) obteniéndose el silil-éter **170** (615 mg, 0.952 mmol, 81%) como un sólido amorfo.

²¹⁶Dada la complejidad de las señales en la zona más alta del espectro, no se ha podido detectar el carbono cuaternario correspondiente al grupo *terc*-butilo

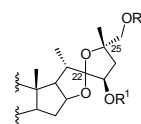


$[\alpha]_D -2.0$ (c, 0.31). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2931, 2856, 1728 (CO), 1479, 1165, 1101 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.03 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.75 (3H, s), 0.77 (3H, s), 0.86 (9H, s, Si^tBu), 0.89 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.16 (9H, s, CO^tBu), 1.55 (1H, dd, $J = 4.3, 8.1$ Hz), 3.10 (1H, dddd, $J = 4.6, 4.6, 11.1, 11.1$ Hz, 3-H), 3.32 (3H, s, OCH_3), 3.34 (1H, dd, $J = 4.2, 8.4$ Hz, 22-H), 3.80 (1H, ddd, $J = 3.9, 3.9, 7.8$ Hz, 23-H), 3.83 (1H, dd, $J = 6.1, 10.7$ Hz, 26- H_a), 3.89 (1H, dd, $J = 5.7, 10.7$ Hz, 26- H_b), 4.25 (1H, ddd, $J = 5.3, 5.3, 7.7$ Hz, 16-H). **RMN** ^{13}C δ_{C} -4.6 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.8 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.2 (CH_3 , C-19), 16.8 (CH_3 , C-18), 16.9 (CH_3 , C-27), 18.1 (C, ^tBu), 20.3 (CH_3 , C-21), 20.8 (CH_2), 26.0 ($3 \times \text{CH}_3$, Si^tBu), 27.2 ($3 \times \text{CH}_3$, CO^tBu), 27.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.8 (CH), 32.1 (CH_2), 32.2 (CH_2), 33.9 (CH, C-20), 34.3 (CH_2), 35.2 (CH), 35.8 (C, C-10), 36.9 (CH_2), 37.6 (CH_2 , C-24), 38.8 (C, ^tBu), 39.7 (CH_2), 41.1 (C, C-13), 44.8 (CH), 54.4 (CH, C-9), 55.5 (CH_3 , OCH_3), 56.7 (CH, C-14), 65.5 (CH, C-17), 69.6 (CH_2 , C-26), 71.2 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 83.2 (CH, C-16), 92.8 (CH, C-22), 178.5 (C, CO); **EM** 645 ($\text{M}^+ - 1$, <1), 589 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 9), 345 (8), 301 (12), 287 (100); **EMAR** 645.483246 ($\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{O}_5\text{Si}$, 645.491429), 589.421982 ($\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{O}_5\text{Si}$, 589.428829). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{Si}$: C, 72.39; H, 10.91. Encontrado: C, 72.01; H, 11.23.

(22S,23R,25R)-3b-Metoxi-23-terc-butildimetilsililoxi-5a-furostan-26-ol (171)



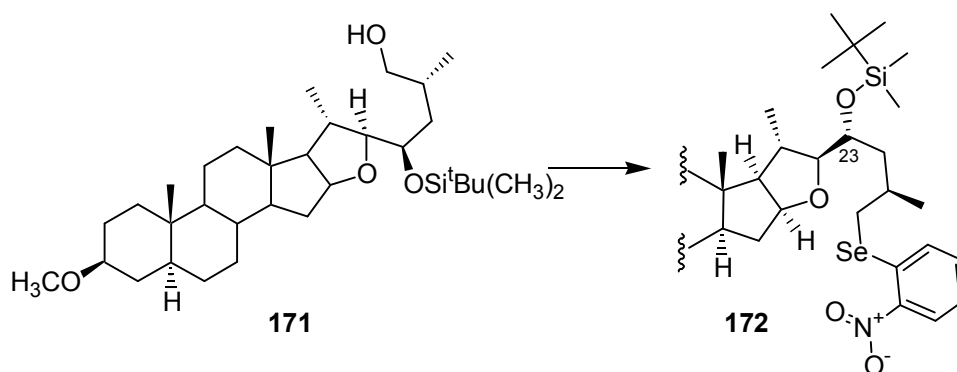
Se disuelve el compuesto **170** (50 mg, 0.077 mmoles) en una disolución de KOH (0.45 g) en MeOH (15 ml) y se agita a 50 °C durante 24 h. La mezcla se vierte sobre una disolución acuosa de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con disoluciones saturadas de NaHCO_3 y de NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío.

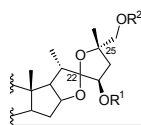


El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 9:1) para obtener el alcohol **171** (40 mg, 0.071 mmol, 92%), como un sólido amorfo.

$[\alpha]_D -5.4$ (*c*, 0.24). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3639 (OH asociado), 3468 (OH), 2930, 1471, 1257, 1101 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.07 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.08 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.60 (1H, m), 0.77 (3H, s, 18-H₃), 0.79 (3H, s, 19-H₃), 0.88 (9H, s, ^tBu), 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, 27-H₃), 1.03 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 21-H₃), 1.55 (1H, dd, *J* = 4.3, 8.1 Hz, 17-H), 3.10 (1H, dddd, *J* = 6.4, 6.4, 11.1, 11.1 Hz, 3-H), 3.32 (3H, s, OCH₃), 3.38–3.46 (3H, m, 22-H, 26-H₂), 3.86 (1H, ddd, *J* = 5.5, 5.5, 5.5 Hz, 23-H), 4.30 (1H, ddd, *J* = 5.0, 8.1, 8.1 Hz, 16-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} -4.5 (CH₃, Si(CH₃)₂), -4.2 (CH₃, Si(CH₃)₂), 12.3 (CH₃, C-19), 16.7 (CH₃, C-18), 18.0 (C), 18.1 (CH₃, C-27), 20.7 (CH₃, C-21), 20.8 (CH₂), 26.0 (3 × CH₃, ^tBu), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 31.4 (CH, C-25), 32.2 (2 × CH₂), 34.3 (CH₂), 34.9 (CH), 35.2 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH₂), 38.6 (CH₂), 39.6 (CH₂, C-24), 41.2 (C, C-13), 44.8 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.8 (CH), 65.6 (CH, C-17), 68.9 (CH₂, C-26), 72.1 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 83.4 (CH, C-16), 92.5 (CH, C-22); **EM** 544 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, <1), 505 ($\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$, 9), 487 (3), 287 (100); **EMAR** 544.429230 (C₃₄H₆₀O₃Si, 544.431175). **Análisis** Calculado para C₃₄H₆₂O₄Si: C, 72.54; H, 11.10. Encontrado: C, 72.71; H, 11.16.

(22*S*,23*R*,25*R*)-3b-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-(2-nitrofenil selenenil)-5a-furostano (172)

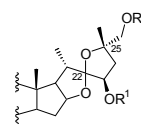
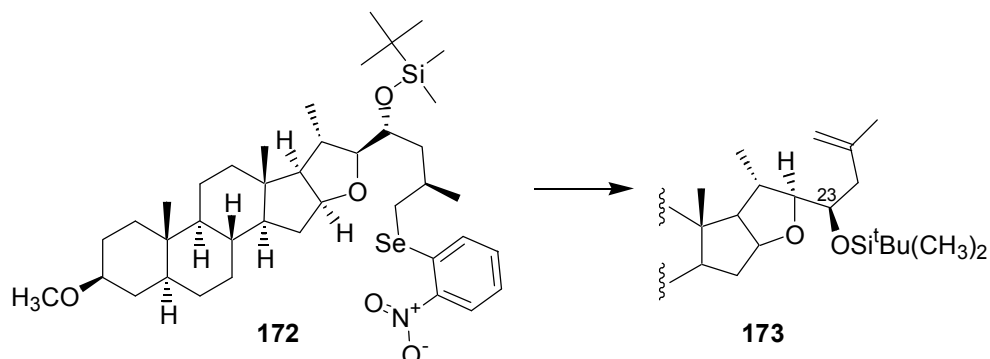




A una disolución del alcohol **171** (140 mg, 0.249 mmol) en THF seco (8 ml) se adiciona *o*-nitrofenilselenocianato (84 mg, 0.374 mmol) y *n*-Bu₃P (95 μ l, 77 mg, 0.38 mmol) recién destilado.²¹⁷ Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 95:5), obteniéndose el selenuro **172** (183 mg, 0.245 mmol, 99%) como un sólido cristalino.

Cristaliza de MeOH:AcOEt, p.f. 140–141 °C. $[\alpha]_D^{25} +4.0$ (*c*, 0.2). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3065, 2930, 2850, 1592, 1591, 1450, 1334 cm^{-1} ; **RMN** ¹H δ_H 0.03 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.07 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.61 (1H, m), 0.77 (3H, s, 18-H₃), 0.80 (3H, s, 19-H₃), 0.84 (9H, s, ^tBu), 1.04 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 21-H₃), 1.09 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 27-H₃), 2.75 (1H, dd, *J* = 8.2, 11.6 Hz), 2.99 (1H, dd, *J* = 4.9, 11.6 Hz), 3.11 (1H, dddd, *J* = 4.5, 4.5, 10.7, 10.7 Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.35 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.4, Hz), 3.84 (1H, ddd, *J* = 3.3, 3.3, 7.6 Hz), 4.28 (1H, m), 7.28 (1H, dd, *J* = 7.9, 8.2 Hz, Ph), 7.49 (2H, m, Ph), 8.28 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, Ph); **RMN** ¹³C δ_C -4.4 (CH₃, Si(CH₃)₂), -3.7 (CH₃, Si(CH₃)₂), 12.3 (CH₃), 16.8 (CH₃), 18.0 (C, ^tBu), 20.2 (CH₃), 20.3 (CH₃), 20.8 (CH₂), 25.9 (3 \times CH₃, ^tBu), 27.8 (CH₂), 28.6 (CH), 28.7 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.1 (CH), 34.2 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.2 (CH), 35.8 (C), 36.8 (CH₂), 39.6 (CH₂), 41.1 (C), 41.4 (CH₂), 44.7 (CH), 54.3 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.7 (CH), 65.3 (CH), 71.3 (CH), 79.7 (CH), 83.3 (CH), 92.9 (CH), 125.0 (CH, Ph), 126.3 (CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 131.5 (C, Ph), 133.3 (CH, Ph), 134.7 (C, Ph); **EM** 747 (M^+ , <1), 690 ($M^+ - ^t\text{Bu}$, 16), 402 (33). **Análisis** Calculado para C₄₀H₆₅O₅NSeSi: C, 64.32; H, 8.77; N, 1.88. Encontrado: C, 64.12; H, 8.97; N, 1.88.

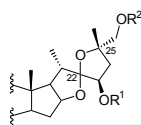
²¹⁷ (a) Grieco, P. A.; Takigawa, T.; Schillinger, W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2247–2251. (b) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.

**(22*S*,23*R*)-3b-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-5a-furost-25-eno (173)**

A una disolución del compuesto **172** (450 mg, 0.6 mmol) en THF (45 ml) se adicionó H₂O₂ 30% (0.6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

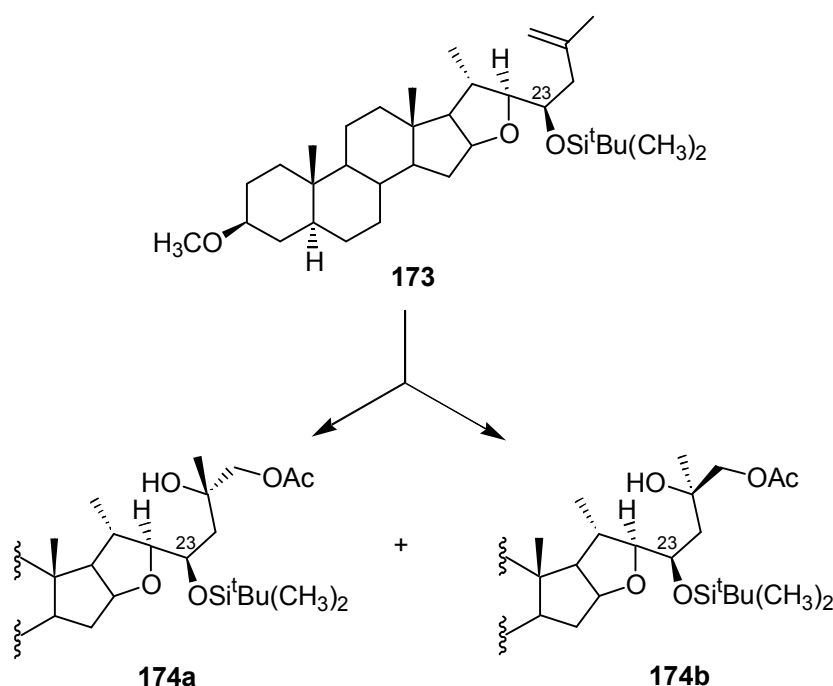
El crudo resultante se purificó en columna de gel de sílice (benceno) obteniéndose el alqueno **173** (300 mg, 0.551 mmol, 92%) como un sólido amorfo.

[α]_D -15.0 (*c*, 0.254). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3076 (C=C), 2930, 2855, 1646, 1462, 1379, 1235 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 0.05 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.06 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.61 (1H, m), 0.80 (6H, s, 18-H₃, 19-H₃), 0.88 (9H, s, ¹Bu), 1.03 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 21-H₃), 1.73 (3H, s, 27-H₃), 1.97 (1H, ddd, *J* = 6.6, 6.6, 12.8 Hz, 15-H_a), 2.08 (1H, m, 20-H), 2.26 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, 24-H₂), 3.11 (1H, dddd, *J* = 4.6, 4.6, 10.7, 10.7 Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.39 (1H, dd, *J* = 3.8, 8.4 Hz, 22-H), 3.94 (1H, ddd, *J* = 5.9, 5.9, 5.9 Hz, 23-H), 4.28 (1H, ddd, *J* = 5.3, 5.3, 7.8 Hz, 16-H), 4.75 (1H, s ancho, 26-H_a), 4.78 (1H, s ancho, 26-H_b); **RMN** ¹³C δ_{C} -4.7 (CH₃, Si(CH₃)₂), -4.2 (CH₃, Si(CH₃)₂), 12.3 (CH₃), 16.9 (CH₃), 18.2 (C, ¹Bu), 20.3 (CH₃, C-21), 20.8 (CH₂), 23.1 (CH₃, C-27), 26.0 (3 × CH₃, ¹Bu), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 33.3 (CH, C-20), 34.3 (CH₂), 35.2 (CH), 35.9 (C, C-13), 36.9 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.2 (C, C-10), 42.6 (CH₂, C-24), 44.8 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH₃, CH₃O), 56.7 (CH), 65.7 (CH, C-17), 71.7 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 83.0 (CH, C-16), 92.0 (CH, C-22), 113.2 (CH₂, C-26), 142.5 (C, C-25); **EM** 543 (M⁺ - 1, <1), 529 (M⁺ - CH₃, <1), 489 (M⁺ - C₄H₇, 40), 345 (M⁺ - C₁₁H₂₃OSi, 10), 287 (100);



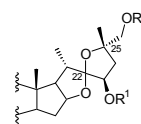
EMAR 543.423309 (C₃₄H₅₉O₃Si, 543.423350), 489.369827 (C₃₀H₅₃O₃Si, 489.376399). **Análisis** Calculado para C₃₄H₆₀O₃Si: C, 74.94; H, 11.10. Encontrado: C, 75.00; H, 11.05.

(2*S*,23*R*,25*S*)-3*b*-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5*a*-furostan-25-ol (174a) y (2*S*,23*R*,25*R*)-3*b*-metoxi-23-*terc*-butildimetil sililoxi-26-acetoxi-5*a*-furostan-25-ol (174b)



A una disolución del alqueno **173** (180 mg, 0.33 mmol) en CH₂Cl₂ seco (56 ml) se adicionó piridina (58 ml, 0.7 mmoles) y OsO₄ (92 mg, 0.36 mmol).²¹⁸ Después de 1.5 h de agitación a temperatura ambiente, se concentró el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disolvió en THF (4 ml), se adicionó una disolución saturada de Na₂SO₃ (4 ml), y se calentó a reflujo durante 2 h. Luego se vertió la

²¹⁸ (a) Jeong, J. U.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 773–774. (b) Corey, E. J.; Jardine, P. D.; Virgil, S.; Yuen, P. –W.; Connel, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243–9244. (c) Evans, D. A.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1698–1700.



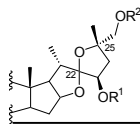
mezcla sobre una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío.

El producto obtenido se acetiló con Ac_2O y piridina para obtener, después de la purificación en columna de gel de sílice (*n*-hexano-AcOEt, 93:7), el compuesto **174a** (66 mg, 0.106 mmol, 32%), y el compuesto **174b** (137 mg, 0.221 mmol, 67%), ambos como sólidos amorfos.²¹⁹

(22*S*,23*R*,25*S*)-3*b*-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5*a*-furostan-25-ol (174a)

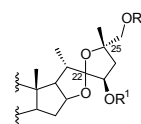
$[\alpha]_D -5.0$ (*c*, 0.55). **IR** (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3405 (OH), 2930, 1743 (CO), 1251 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} - 0.09 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.10 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.61 (1H, m, 9-H), 0.77 (3H, s, 18- H_3), 0.79 (3H, s, 19- H_3), 0.89 (9H, s, ^tBu), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 21- H_3), 1.19 (3H, s, 27- H_3), 1.55 (1H, dd, $J = 3.8, 7.8$ Hz, 17-H), 2.09 (3H, s, COCH_3), 3.11 (1H, dddd, $J = 4.6, 4.6, 10.8, 10.8$ Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.41 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 22-H), 3.89 (1H, ddd, $J = 5.0, 7.0, 7.0$ Hz, 23-H), 3.95 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26- H_a), 3.96 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26- H_b), 4.37 (1H, ddd, $J = 4.7, 7.5, 7.5$ Hz, 16-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} -4.5 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.2 (CH_3 , C-19), 16.4 (CH_3 , C-18), 17.9 (C, ^tBu), 20.7 (CH_2), 21.0 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$, ^tBu), 26.2 (CH_3 , C-27), 27.9 (CH_2), 28.6 (CH_2), 32.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 34.3 (CH_2), 35.2 (CH), 35.9 (C), 35.9 (CH), 36.9 (CH_2), 39.3 (CH_2), 41.2 (C, C-13), 44.8 (CH), 45.1 (CH_2), 54.4 (CH), 55.5 (CH_3 , OCH_3), 56.8 (CH), 65.2 (CH, C-17), 69.8 (C, C-25), 70.5 (CH_2 , C-26), 71.3 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 84.1 (CH, C-16), 93.2 (CH, C-22), 170.8 (C, COCH_3); **EM** 619 ($M^+ - 1, 2$), 545 (5), 489 (58), 287 (100); **EMAR** 619.432861 ($\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{O}_6\text{Si}$, 619.439394). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}$: C, 69.63; H, 10.39. Encontrado: C, 69.52; H, 10.44.

²¹⁹ La configuración del carbono C-25 en cada isómero se determinó por difracción de Rayos X de los compuestos obtenidos tras la AIH.

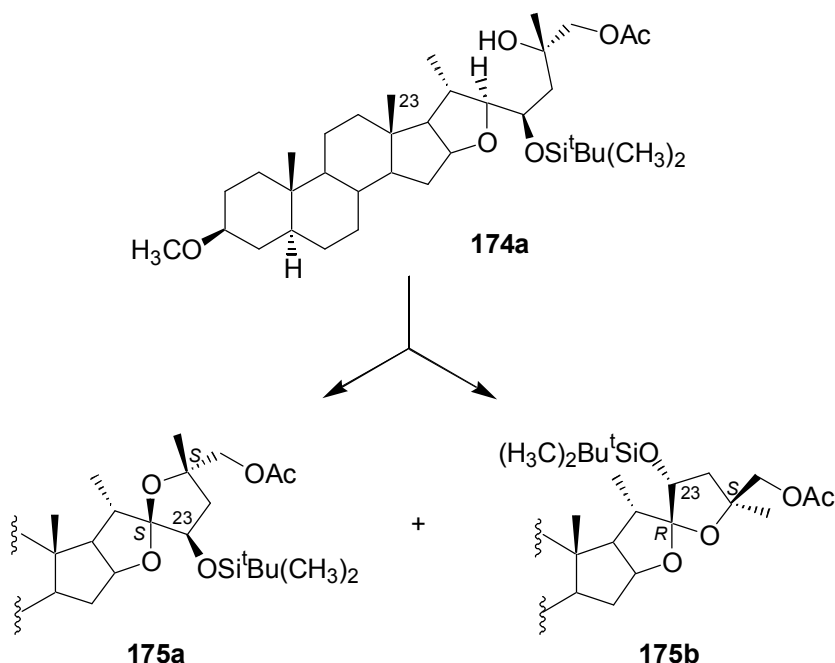


(22*S*,23*R*,25*R*)-3b-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5a-furostan-25-ol (174b)

$[\alpha]_D -10.0$ (*c*, 0.76). **IR (neto)** $\nu_{\text{máx}}$. 3424 (OH), 2929, 1742 (CO), 1249 cm^{-1} ; **RMN ^1H** δ_{H} 0.09 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.10 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.61 (1H, m), 0.79 (3H, s), 0.80 (3H, s), 0.88 (9H, s, ^tBu), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 21- H_3), 1.22 (3H, s, 27- H_3), 1.58 (1H, dd, $J = 3.6, 7.7$ Hz, 17-H), 2.08 (3H, s, COCH_3), 3.10 (1H, dddd, $J = 4.6, 4.6, 10.9, 10.9$ Hz, 3-H), 3.32 (3H, s, OCH_3), 3.37 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 22-H), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 26- H_a), 3.93 (1H, m, 23-H), 3.93 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 26- H_b), 4.36 (1H, ddd, $J = 4.5, 7.5, 7.5$ Hz, 16-H); **RMN ^{13}C** δ_{C} -4.5 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.2 (CH_3 , C-18 ó C-19), 16.3 (CH_3 , C-18 ó C-19), 17.9 (C, ^tBu), 20.7 (CH_2), 20.9 (CH_3 , COCH_3), 21.2 (CH_3 , C-21), 24.6 (CH_3 , C-27), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$, ^tBu), 27.8 (CH_2), 28.6 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.2 (CH_2), 34.2 (CH_2), 35.2 (CH), 35.8 (C, C-10), 36.0 (CH, C-20), 36.9 (CH_2), 39.2 (CH_2), 41.2 (C, C-13), 44.7 (CH), 45.4 (CH_2 , C-24), 54.3 (CH), 55.5 (CH_3 , OCH_3), 56.7 (CH), 65.4 (CH, C-17), 69.6 (C, C-25), 71.2 (CH, C-23), 71.9 (CH_2 , C-26), 79.7 (CH, C-3), 84.0 (CH, C-16), 93.5 (CH, C-22), 170.9 (C, COCH_3); **EM** 620 (M^+ , < 1), 545 (2), 489 (20), 471 (5), 287 (100); **EMAR** 620.448868 ($\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}$, 620.447219). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}$: C, 69.63; H, 10.39. Encontrado: C, 69.75; H, 10.51.



AIH de (2*S*,23*R*,25*S*)-3*b*-Metoxi-23-*tert*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5*a*-furostan-25-ol (174a)

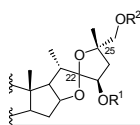


A una disolución del alcohol **174a** (60 mg, 0.096 mmol) en ciclohexano (10 ml) se adiciona DIB (40 mg, 0.124 mmol) y I₂ (25 mg, 0.098 mmol) y se agita a 50 °C mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Al cabo de 3.5 h, se vierte la mezcla sobre una disolución de Na₂S₂O₃ y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El residuo obtenido se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 95:5) para obtener el compuesto **175b** (36 mg, 0.058 mmol, 60%) y el **175a** (14 mg, 0.022 mmol, 23%), ambos como sólidos amorfos.

(22*R*,23*R*,25*S*)-3*b*-Metoxi-23-*tert*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostano (175b)

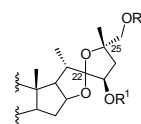
[α]_D -45.0 (*c*, 0.24). IR ν_{máx.} 2930, 2857, 1745 (CO), 1471, 1101 cm⁻¹; RMN ¹H δ_H 0.07 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.08 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.62 (1H, m), 0.76 (3H, s, 19-H₃),



0.80 (3H, s, 18-H₃), 0.90 (9H, s, ^tBu), 1.06 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 21-H₃), 1.33 (3H, s, 27-H₃), 1.59 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, 24-H_a), 1.93 (1H, ddd, $J = 5.7, 7.5, 12.4$ Hz, 15-H), 2.05 (3H, s, COCH₃), 2.22 (1H, dd, $J = 5.4, 13.3$ Hz, 24-H_b), 2.32 (1H, dddd, $J = 6.1, 6.1, 6.1, 6.1$ Hz, 20-H), 3.11 (1H, dddd, $J = 4.5, 4.5, 10.8, 10.8$ Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.88 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26-H_a), 4.10 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26-H_b), 4.14 (1H, dd, $J = 0.0, 4.6$ Hz, 23-H), 4.44 (1H, ddd, $J = 5.6, 7.8, 7.8$ Hz, 16-H). El experimento de **NOESY** mostró correlación espacial de 23-H con 20-H y con 18-H₃; **RMN** ¹³C δ_C -5.1 (CH₃, Si(CH₃)₂), -5.0 (CH₃, Si(CH₃)₂), 12.3 (CH₃, C-19), 16.3 (CH₃, C-18), 16.8 (CH₃, C-21), 17.9 (C, ^tBu), 20.9 (CH₂), 21.0 (CH₃, COCH₃), 25.0 (CH₃, C-27), 25.7 (3 × CH₃, ^tBu), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.2 (CH₂, C-15), 34.3 (CH₂), 35.3 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.2 (CH, C-20), 36.9 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.0 (C, C-13), 42.3 (CH₂, C-24), 44.7 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.3 (CH), 63.1 (CH, C-17), 70.8 (CH₂, C-26), 78.5 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 81.3 (CH, C-16), 82.0 (C, C-25), 120.9 (C, C-22), 171.0 (C, COCH₃); **EM** 618 (M⁺, <1), 561 (M⁺ - ^tBu, 2), 545 (7), 475 (32), 287 (43); **EMAR** 618.423843 (C₃₆H₆₂O₆Si, 618.431569), 561.399354 (C₃₂H₅₃O₆Si, 561.361143). **Análisis** Calculado para C₃₆H₆₂O₆Si: C, 69.86; H, 10.10. Encontrado: C, 69.93; H, 10.22.

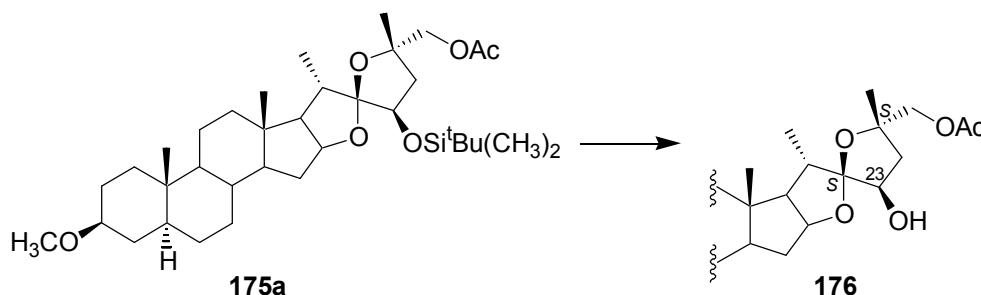
(22S,23R,25S)-3b-Metoxi-23-terc-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5a-furostano (175a)

[α]_D -18.0 (c, 0.23). **IR** (neto) í_{máx.} 2930, 2855, 1746 (CO), 1454, 1371, 1105 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 0.07 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.09 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.64 (1H, m), 0.81 (3H, s, 19-H₃), 0.87 (3H, s, 18-H₃), 0.90 (9H, s, ^tBu), 1.06 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, 21-H₃), 1.32 (3H, s, 27-H₃), 2.08 (3H, s, COCH₃), 2.30 (1H, dddd, $J = 7.0, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 20-H), 3.12 (1H, dddd, $J = 10.9, 10.9, 4.6, 4.6$ Hz, 3-H), 3.35 (3H, s, OCH₃), 3.88 (2H, s, 26-H₂), 4.30 (1H, dd, $J = 10.4, 7.8$ Hz, 23-H), 4.62 (1H, ddd, $J = 7.1, 7.1, 7.1$ Hz, 16-H). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando en 23-H mostró correlación espacial entre 23-H, 26-H₂ y 21-H₃; **RMN** ¹³C δ_C -5.4 (CH₃, Si(CH₃)₂), -4.0 (CH₃, Si(CH₃)₂), 12.3 (CH₃, C-19), 16.1 (CH₃, C-18), 16.6 (CH₃, C-21), 17.8 (C, ^tBu), 20.9 (CH₂), 21.1 (CH₃, COCH₃), 25.8 (4 × CH₃, C-27, Si(CH₃)₂), 27.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.4 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.0 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH₂), 37.5 (CH, C-20), 40.2 (CH₂, C-24), 40.3 (CH₂), 41.1



(C, C-13), 44.8 (CH), 54.5 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 55.6 (CH), 61.6 (CH, C-17), 70.3 (CH₂, C-26), 73.2 (CH, C-23), 79.0 (C, C-25), 79.8 (CH, C-3), 81.7 (CH, C-16), 117.9 (C, C-22), 170.6 (C, COCH₃); **EM** 618 (M⁺, <1), 561 (M⁺ - ^tBu, 6), 475 (30), 287 (23); **EMAR** 618.425507 (C₃₆H₆₂O₆Si, 618.431569), 561.360840 (C₃₂H₅₃O₆Si, 561.361143). **Análisis** Calculado para C₃₆H₆₂O₆Si: C, 69.86; H, 10.10. Encontrado: C, 69.01; H, 10.17.

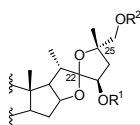
(22*S*,23*R*,25*S*)-3b-Metoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5a-furostan-23-ol (176)



A una disolución del compuesto **175a** (13 mg, 0.021 mmol) en THF (3 ml) se adicionó TBAF 1.0 M en THF (0.1 ml, 0.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se vertió la mezcla sobre una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

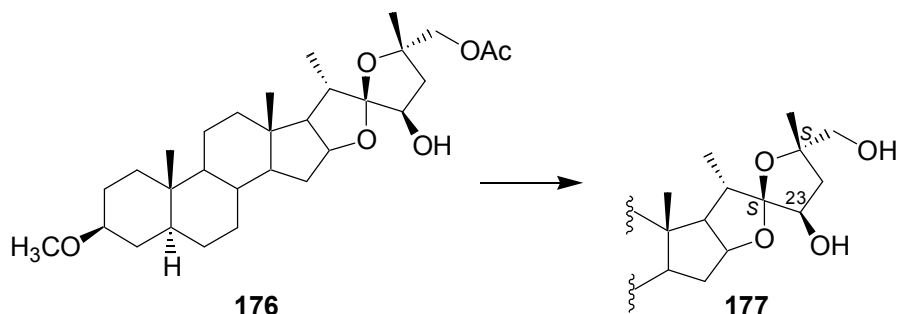
El crudo resultante se purificó en cromatotrón (benceno-AcOEt, 9:1) para obtener el alcohol **176** (8.6 mg, 0.017 mmol, 81%) como un sólido cristalino.

Cristalizó de AcOEt, p.f. 151–154 °C. **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3447 (OH), 2930, 2846, 1744 (CO), 1238, 1101 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 0.64 (1H, m, 9-H), 0.81 (3H, s, 19-H₃), 0.91 (3H, s, 18-H₃), 1.13 (3H, d, J = 7.5 Hz, 21-H₃), 1.29 (3H, s, 27-H₃), 2.01 (1H, ddd, J = 5.7, 7.2, 12.3 Hz, 15-H_a), 2.07 (3H, s, COCH₃), 2.27 (1H, dd, J = 7.8, 12.6 Hz, 24-H_a), 2.34 (1H, dddd, J = 3.5, 7.4, 7.4, 7.4 Hz, 20-H), 3.11 (1H, dddd, J = 4.6, 4.6, 10.9, 10.9 Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.86 (2H, s, 26-H₂), 4.25 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 23-H), 4.54 (1H, ddd, J = 7.0, 7.0, 7.0 Hz, 16-H); **RMN** ¹³C δ_{C} 12.3 (CH₃, C-19), 16.1 (CH₃, C-18), 17.5 (CH₃, C-21), 20.9 (CH₃, COCH₃), 20.9 (CH₂), 25.8



(CH₃, C-27), 27.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 34.0 (CH₂), 34.3 (CH₂), 34.8 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH₂), 39.1 (CH, C-20), 40.1 (CH₂), 41.5 (C, C-13), 41.9 (CH₂, C-24), 44.8 (CH, C-5), 54.5 (CH, C-9), 55.4 (CH, C-14), 55.5 (CH₃, OCH₃), 63.3 (CH, C-17), 70.2 (CH₂, C-26), 73.0 (CH, C-23), 78.9 (C, C-25), 79.8 (CH, C-3), 83.7 (CH, C-16), 118.5 (C, C-22), 170.7 (C, COCH₃); **EM** 486 (M⁺ – H₂O, 3), 471 (<1), 426 (4), 413 (M⁺ – H₂O – CH₂OCOCH₃, 4), 361 (39), 287 (100); **EMAR** 486.336250 (C₃₀H₄₆O₅, 486.334525), 413.311882 (C₂₇H₄₁O₃, 413.305571). **Análisis** Calculado para C₃₀H₄₈O₆: C, 71.39; H, 9.59. Encontrado: C, 71.51; H, 9.71.

(22*S*,23*R*,25*S*)-3*b*-Metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (177**)²²⁰**

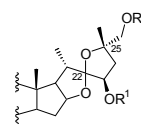


Se disuelve el compuesto **176** (8 mg, 0.0158 mmol) en una disolución de KOH (0.15 g) en MeOH (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra a vacío.

El residuo obtenido se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) para obtener el diol **177** (5.6 mg, 0.012 mmol, 76%) como un sólido cristalino.

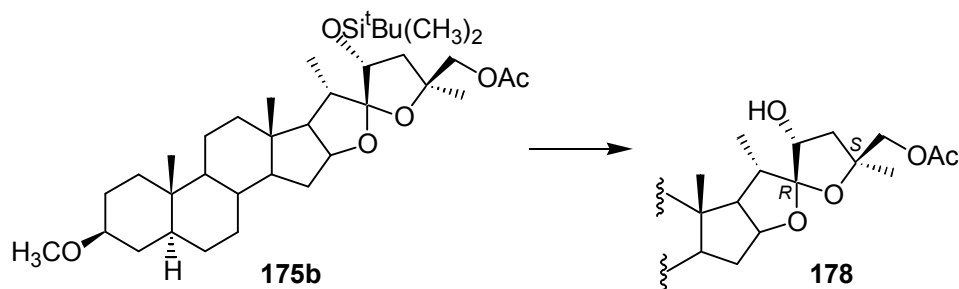
Cristaliza de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 187.5–190 °C. [α]_D +11.0 (*c*, 0.19). **IR** (neto) $\hat{i}_{\text{máx}}$. 3417 (OH), 2929, 2848, 1100 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_{H} 0.64 (1H, m), 0.81 (3H, s, 18-H₃), 0.92 (3H, s, 19-H₃), 1.13 (3H, d, *J* = 7.4 Hz, 21-H₃), 1.27 (3H, s, 27-H₃), 2.02 (1H, ddd, *J* = 5.6, 7.3, 12.4 Hz, 15-H), 2.20 (1H, d ancho, *J* = 10.0 Hz), 2.29 (1H, dd, *J* = 8.1, 12.6 Hz, 24-H), 2.34 (1H, dddd, *J* = 4.0, 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 20-H),

²²⁰ Tiene una estructura de anillos **E**, **F** como la del producto natural.



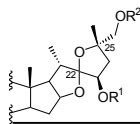
3.12 (1H, dddd, $J = 4.7, 4.7, 11.0, 11.0$ Hz, 3-H), 3.29 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, 26-H_a), 3.34 (3H, s, OCH₃), 3.38 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, 26-H_b), 4.22 (1H, ddd, $J = 8.4, 8.4, 8.4$ Hz, 23-H), 4.56 (1H, ddd, $J = 7.0, 7.0, 8.7$ Hz, 16-H). Los experimentos de **NOESY** y **N.O.E. diferencial** irradiando en 23-H muestran correlación espacial entre 23-H y 21-H₃; **RMN** ¹³C δ_C 12.3 (CH₃, C-19), 16.2 (CH₃, C-18), 17.5 (CH₃, C-21), 20.9 (CH₂), 25.3 (CH₃, C-27), 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.3 (CH₂), 33.9 (CH₂, C-15), 34.3 (CH₂), 34.8 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH₂), 39.4 (CH, C-20), 40.1 (CH₂), 41.5 (C, C-13), 41.7 (CH₂, C-24), 44.8 (CH, C-5), 54.5 (CH), 55.4 (CH₃, OCH₃), 55.5 (CH, C-14), 63.4 (CH, C-17), 69.7 (CH₂, C-26), 73.3 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 81.3 (C, C-25), 83.7 (CH, C-16), 118.6 (C, C-22); **EM** 461 ($M^+ - 1$, <1), 431 ($M^+ - CH_2OH$, 4), 287 (100); **EMAR** 461.3225 (C₂₈H₄₅O₅, 461.3267). **Análisis** Calculado para C₂₈H₄₆O₅: C, 72.69; H, 10.02. Encontrado: C, 72.81; H, 10.19.

(22R,23R,25S)-3b-Metoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5a-furostan-23-ol
(178)



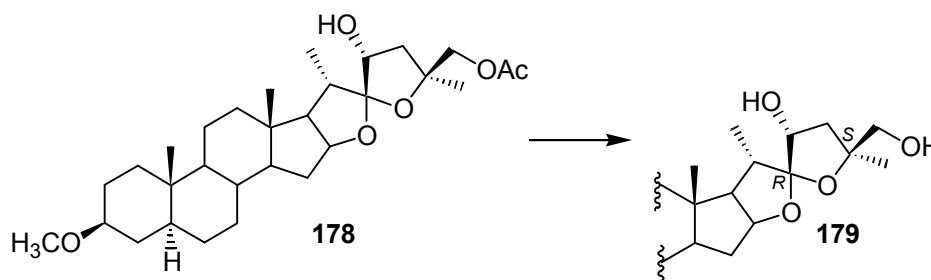
A una disolución del compuesto **175b** (35 mg, 0.056 mmol) en THF (5 ml) se adicionó TBAF 1.0 M en THF (0.3 ml, 0.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, se vertió la mezcla sobre una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío.

El crudo resultante se purificó en cromatotrón (benceno-AcOEt, 8:2) para obtener el alcohol **178** (23 mg, 0.045 mmol, 81%) como un sólido cristalino.



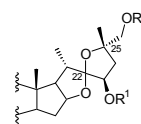
Cristalizó de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 208.5–209 °C. $[\alpha]_D -57.0$ (*c*, 1.03). **IR** (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3516 (OH), 2934, 1723 (CO), 1250 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.62 (1H, m, 9-H), 0.77 (3H, s, 18-H₃), 0.80 (3H, s, 19-H₃), 1.09 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 21-H₃), 1.34 (3H, s, 27-H₃), 1.93 (1H, ddd, $J = 5.8, 7.4, 12.6$ Hz, 15-H_a), 2.07 (3H, s, COCH₃), 2.28 (1H, dd, $J = 5.6, 13.7$ Hz, 24-H_a), 2.39 (1H, dddd, $J = 6.4, 6.4, 6.4, 6.4$ Hz, 20-H), 3.11 (1H, dddd, $J = 4.6, 4.6, 10.9, 10.9$ Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.93 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26-H_a), 4.09 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26-H_b), 4.18 (1H, d ancho, $J = 4.9$ Hz, 23-H), 4.44 (1H, ddd, $J = 5.7, 7.8, 7.8$ Hz, 16-H); **RMN** ^{13}C δ_{C} 12.3 (CH₃), 16.1 (CH₃), 16.8 (CH₃, C-21), 20.9 (CH₃, COCH₃), 21.0 (CH₂), 25.5 (CH₃, C-27), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.2 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.1 (CH, C-20), 36.9 (CH₂), 39.7 (CH₂), 41.0 (C, C-13), 42.0 (CH₂, C-24), 44.8 (CH, C-5), 54.4 (CH, C-9), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.3 (CH, C-14), 63.3 (CH, C-17), 70.9 (CH₂, C-26), 78.1 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 81.2 (CH, C-16), 81.6 (C, C-25), 120.2 (C, C-22), 171.0 (C, COCH₃); **EM** 504 (M^+ , <1), 486 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 11), 431 (6), 287 (100); **EMAR** 504.345474 (C₃₀H₄₈O₆, 504.345090), 486.326294 (C₃₀H₄₆O₅, 486.334525). **Análisis** Calculado para C₃₀H₄₈O₆: C, 71.39; H, 9.59. Encontrado: C, 71.06; H, 9.86.

(22*R*,23*R*,25*S*)-3*b*-Metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (179)

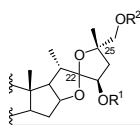


Se disuelve el compuesto **178** (20 mg, 0.0397 mmol) en una disolución de KOH (0.35 g) en MeOH (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se neutraliza la disolución añadiendo resina Dowex (50 × 8) con agitación vigorosa. Se filtra y concentra a vacío.

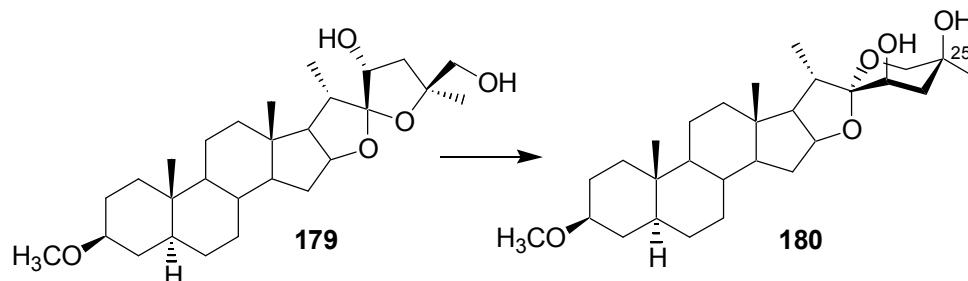
El residuo obtenido se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) para obtener el diol **179** (16.5 mg, 0.036 mmol, 90%) como un sólido cristalino.



Cristaliza de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 211.5–213.5 °C. $[\alpha]_D -55.0$ (*c*, 0.108). **IR (neto)** $\nu_{\text{máx}}$ 3426 (OH), 2930, 2840, 1453, 1378, 1093 cm^{-1} ; **RMN ^1H** δ_{H} 0.63 (1H, m), 0.78 (3H, s, 18- H_3), 0.81 (3H, s, 19- H_3), 1.10 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, 21- H_3), 1.30 (3H, s, 27- H_3), 1.59 (1H, dd, $J = 0.0, 13.8$ Hz, 24- H_a), 1.96 (1H, m, 15- H_a), 2.46 (1H, dddd, $J = 7.0, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 20-H), 2.58 (1H, dd, $J = 5.7, 13.8$ Hz, 24- H_b), 3.11 (1H, dddd, $J = 4.5, 4.5, 10.7, 10.7$ Hz, 3-H), 3.31 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 26- H_a), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.49 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 26- H_b), 4.21 (1H, dd, $J = 0.0, 5.7$ Hz, 23-H), 4.53 (1H, ddd, $J = 5.6, 7.5, 7.5$ Hz, 16-H). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando en 23-H mostró correlación de 23-H con 26- H_a , 20-H y 18- H_3 ; **RMN ^{13}C** δ_{C} 12.3 (CH_3 , C-19), 16.0 (CH_3 , C-18), 17.0 (CH_3 , C-21), 20.9 (CH_2), 25.2 (CH_3 , C-27), 27.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 31.9 (CH_2 , C-15), 32.2 (CH_2), 34.3 (CH_2), 35.2 (CH), 35.5 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH_2), 39.5 ($2 \times \text{CH}_2$), 41.1 (C, C-13), 44.7 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH_3 , OCH_3), 56.2 (CH), 63.5 (CH, C-17), 68.5 (CH_2 , C-26), 78.9 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 81.8 (CH, C-16), 85.3 (C, C-25), 120.3 (C, C-22); **EM** 462 (M^+ , <1), 444 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 1), 431 (28), 287 (100); **EMAR** 462.333755 ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5$, 462.334525), 444.316101 ($\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$, 444.323960). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5$: C, 72.69; H, 10.02. Encontrado: C, 72.83; H, 9.78. **Rayos X** La difracción se realizó sobre un cristal de $0.2 \times 0.3 \times 0.5 \text{ mm}^3$. Datos cristalográficos: $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5$, Peso Molecular: 462.63, sistema monoclinico, grupo espacial P2_1 , $Z = 2$, dimensiones de la celda: $a = 17.185$, $b = 7.4080$, $c = 10.450 \text{ \AA}$, $\alpha = 90.0$, $\beta = 102.4$, $\gamma = 90.0^\circ$. La estructura se resolvió en el aparato que se describe en las Técnicas Generales. Los parámetros de posición de los átomos están dados en el Apéndice A, página 398.

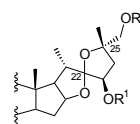


(22*S*,23*R*,25*S*)-3b-Metoxi-22,26-epoxi-5a-espirostan-23,25-diol (180)



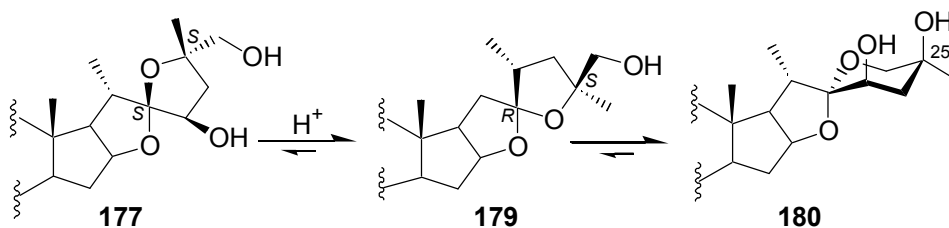
Se disuelve el espirocompuesto **179** en CHCl_3 (10 ml) y se trata con una cantidad indeterminada de HCl (algo de gas tomado con una pipeta Pasteur de la botella de HCl concentrado) y se agita a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h, se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CHCl_3 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío. El residuo resultante se cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 85:15) para obtener el compuesto **180** (5 mg, 0.01 mmol, 50%) como un sólido cristalino.

Cristaliza de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 250.5–252.5 °C. $[\alpha]_D -80.0$ (*c*, 0.45). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 3601(OH), 3492 (OH) cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.63 (1H, m, 9-H), 0.77 (3H, s, 18- H_3), 0.80 (3H, s, 19- H_3), 1.12 (3H, s, 27- H_3), 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 21- H_3), 1.82 (1H, dd, $J = 2.8, 14.3$ Hz, 24- H_a), 1.96 (1H, dd, $J = 3.2, 14.3$ Hz, 24- H_b), 2.30 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 20-H), 3.11 (1H, dddd, $J = 4.6, 4.6, 10.9, 10.9$ Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.39 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, 26- H_a), 3.63 (1H, dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, 23-H), 3.77 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, 26- H_b), 4.47 (1H, ddd, $J = 5.7, 7.8, 7.8$ Hz, 16-H). El experimento de **NOESY** muestra correlación espacial de 23-H con 20-H y con 18- H_3 . También se observa conectividad de 24- H_b con 26- H_b ; **RMN** ^{13}C δ_{C} 12.3 (CH_3 , C-19), 16.2 (CH_3 , C-18), 16.7 (CH_3 , C-21), 20.9 (CH_2), 26.2 (CH_3 , C-27), 27.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 32.2 (CH_2 , C-15), 34.3 (CH_2), 35.2 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH_2), 38.3 (CH_2 , C-24), 39.6 (CH_2), 40.4 (CH, C-20), 41.0 (C, C-13), 44.8 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH_3 , OCH_3), 56.4 (CH, C-14), 64.1 (CH, C-17), 68.8 (C, C-25), 69.2 (CH_2 , C-26), 70.9 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 81.8 (CH, C-16), 108.7 (C, C-22); **EM** 462 (M^+ , 2), 444 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 426 (2), 411 (2), 361 (46), 287 (100); **EMAR** 462.340073 ($\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5$, 462.334525), 444.328186

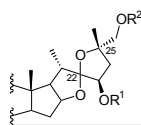


(C₂₈H₄₄O₄, 444.323960). **Análisis** Calculado para C₂₈H₄₆O₅: C, 72.69; H, 10.02. Encontrado: C, 72.71; H, 10.13.

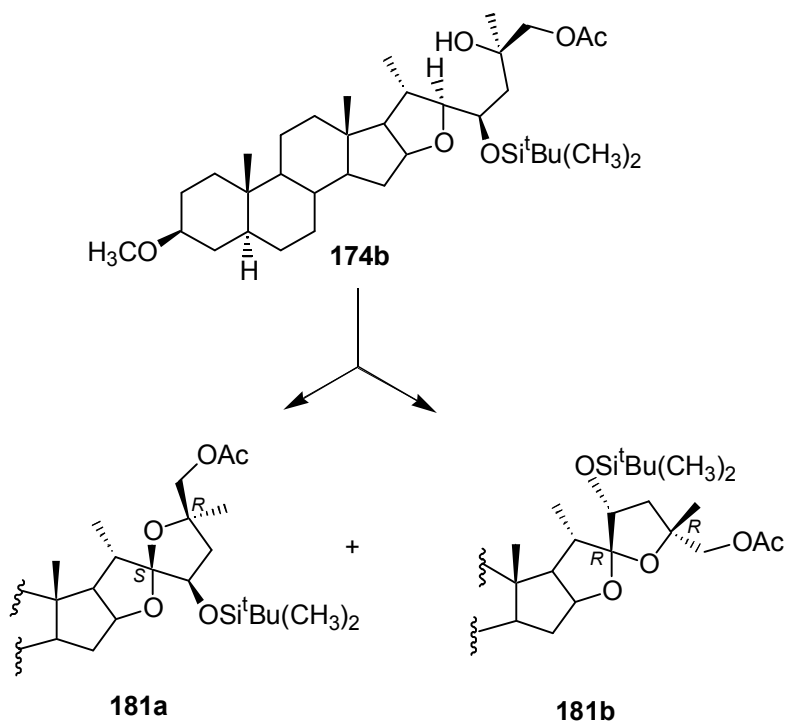
Isomerización de (22*S*,23*R*,25*S*)-3*b*-metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (177)



Se disuelve el compuesto **177** (2 mg) en CHCl₃ deuterado. Al cabo de 24 h se observa por CCF que el producto de partida se ha isomerizado parcialmente dando lugar al isómero **179** y al producto **180** siendo este último el producto mayoritario. Los resultados observados se confirman por espectroscopía de RMN ¹H.

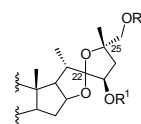


AIH de (22*S*,23*R*,25*R*)-3b-metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-5a-furostan-25-ol (174b)



A una disolución del alcohol **174b** (137 mg, 0.22 mmol) en ciclohexano (25 ml) se adiciona DIB (84 mg, 0.264 mmol) y I₂ (56 mg, 0.22 mmol) y se agita a 50 °C mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80 W cada una. Al cabo de 7 h, se vierte la mezcla sobre una disolución de Na₂S₂O₃ y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El residuo obtenido se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 95:5) para obtener el compuesto **181a** (38 mg, 0.061 mmol, 28%) y el **181b** (75.5 mg, 0.122 mmol, 55%), ambos como sólidos amorfos.

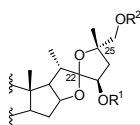


(22*S*,23*R*,25*R*)-3b-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5a-furostano (181a)

$[\alpha]_D -27.0$ (c , 0.064). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2930, 1746 (CO), 1462, 1373, 1283 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.07 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.10 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.63 (1H, m), 0.80 (3H, s, 19- H_3), 0.85 (3H, s, 18- H_3), 0.90 (9H, s, ^tBu), 1.06 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, 21- H_3), 1.20 (3H, s, 27- H_3), 1.85 (1H, dd, $J = 7.5, 11.1$ Hz, 24- H_a), 1.90 (1H, ddd, $J = 6.0, 6.8, 12.3$ Hz, 15- H_a), 1.98 (1H, dd, $J = 10.4, 11.2$ Hz, 24- H_b), 2.05 (3H, s, COCH_3), 2.31 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 20-H), 3.10 (1H, dddd, $J = 4.6, 4.6, 10.7, 10.7$ Hz, 3-H), 3.35 (3H, s, OCH_3), 4.01 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26- H_a), 4.10 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 26- H_b), 4.22 (1H, dd, $J = 7.5, 10.4$ Hz, 23-H), 4.59 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 16-H). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando en 23-H mostró correlación espacial de 23-H con 27- H_3 , y con 21- H_3 ; **RMN** ^{13}C δ_{C} -5.3 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.0 (CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.3 (CH_3 , C-19), 16.0 (CH_3 , C-18), 16.5 (CH_3 , C-21), 17.8 (C, ^tBu), 21.0 (CH_2), 21.0 (CH_3 , COCH_3), 25.0 (CH_3 , C-27), 25.8 ($3 \times \text{CH}_3$, ^tBu), 27.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 33.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 35.0 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH_2), 37.4 (CH, C-20), 40.1 (CH_2), 40.2 (CH_2 , C-24), 41.2 (C, C-13), 44.8 (CH), 54.5 (CH), 55.5 (CH_3 , OCH_3), 55.6 (CH), 61.9 (CH, C-17), 71.0 (CH_2 , C-26), 72.7 (CH, C-23), 78.5 (C, C-25), 79.8 (CH, C-3), 81.8 (CH, C-16), 118.0 (C, C-22), 170.9 (C, COCH_3); **EM** 618 (M^+ , <1), 617 ($M^+ - 1$, <1), 561 ($M^+ - ^t\text{Bu}$, 6), 475 (31), 287 (20); **EMAR** 618.433472 ($\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}$, 618.431569). **Análisis** Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}$: C, 69.86; H, 10.10. Encontrado: C, 69.98; H, 10.22.

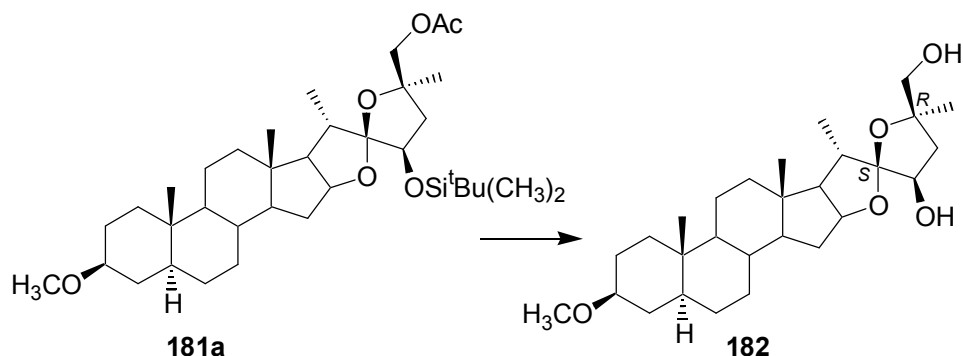
(22*R*,23*R*,25*R*)-3b-Metoxi-23-*terc*-butildimetilsililoxi-26-acetoxi-22,25-epoxi-5a-furostano (181b)

$[\alpha]_D -58.2$ (c , 0.5). **IR** $\nu_{\text{máx}}$. 2931, 2857, 1745 (CO), 1371, 1236 cm^{-1} ; **RMN** ^1H δ_{H} 0.06 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.07 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.63 (1H, m), 0.76 (3H, s, 18- H_3), 0.80 (3H, s, 19- H_3), 0.89 (9H, s, ^tBu), 1.02 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, 21- H_3), 1.29 (3H, s, 27- H_3), 1.84 (1H, dd, $J = 0.0, 13.5$ Hz, 24- H_a), 1.96 (1H, ddd, $J = 5.7, 7.3, 12.7$ Hz, 15- H_a), 2.04 (1H, dd, $J = 5.1, 13.5$ Hz, 24- H_b), 2.06 (3H, s, COCH_3), 2.33 (1H, dddd, $J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 20-H), 3.11 (1H, dddd, $J = 4.5, 4.5, 10.9, 10.9$ Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH_3), 4.04 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 26- H_a), 4.08 (1H, d, $J = 10.6$



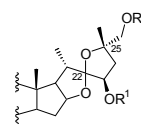
Hz, 26-H_b), 4.17 (1H, dd, $J = 0.0, 4.4$ Hz, 23-H), 4.52 (1H, ddd, $J = 5.7, 7.9, 7.9$ Hz, 16-H). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando en 23-H mostró correlación espacial 23-H con 20-H, con 27-H₃, y con 18-H₃; **RMN** ^{13}C δ_{C} -5.1 (CH₃, Si(CH₃)₂), -5.0 (CH₃, Si(CH₃)₂), 12.3 (CH₃, C-19), 16.4 (CH₃, C-18), 16.8 (CH₃, C-21), 17.9 (C, ^tBu), 20.91 (CH₂), 20.96 (CH₃, COCH₃), 25.7 (3 × CH₃, ^tBu), 26.1 (CH₃, C-27), 27.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.3 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.4 (CH, C-20), 36.9 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.1 (C, C-13), 42.7 (CH₂, C-24), 44.8 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.3 (CH), 63.2 (CH, C-17), 70.4 (CH₂, C-26), 78.7 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 81.4 (CH, C-16), 81.8 (C, C-25), 122.0 (C, C-22), 170.9 (C, COCH₃); **EM** 618 (M⁺, 1), 603 (M⁺ - CH₃, <1), 561 (M⁺ - ^tBu, 43), 545 (23), 287 (68); **EMAR** 618.432419 (C₃₆H₆₂O₆Si, 618.431569), 561.362457 (C₃₂H₅₃O₆Si, 561.361143). **Análisis** Calculado para C₃₆H₆₂O₆Si: C, 69.86; H, 10.10. Encontrado: C, 69.71; H, 9.98.

(22S,23R,25R)-3b-Metoxi-22,25-epoxi-5a-furostan-23,26-diol (182)



Se disuelve el compuesto **181a** (38 mg, 0.061 mmol) en THF seco (8 ml), se adiciona TBAF (0.4 ml, 0.4 mmoles, 1.0 M en THF) y se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1.5 h se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae con Et₂O. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El crudo resultante (se supone 0.061 mmoles) se saponifica con KOH en MeOH (15 ml, 2%) durante 8 h con agitación a temperatura ambiente. Se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con una

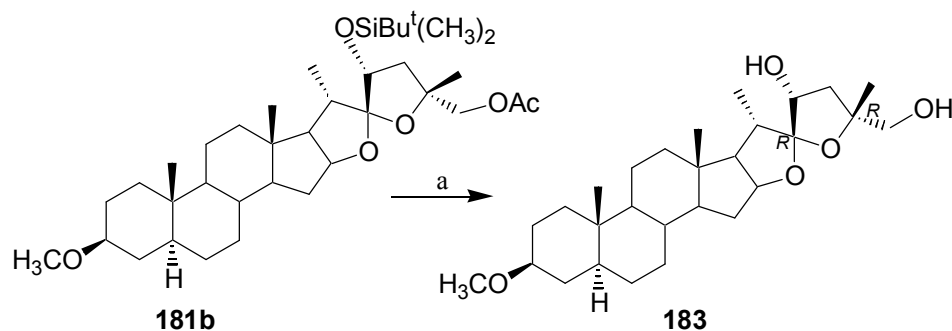


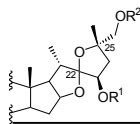
disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El residuo obtenido se purifica en cromatotrón (*n*-hexano-AcOEt, 7:3) para obtener el diol **182** (21 mg, 0.045 mmol, 74%) como un sólido cristalino.

Cristaliza de AcOEt:*n*-hexano, p.f. 166.5–168 °C. $[\alpha]_D -4.0$ (*c*, 0.55). IR $\nu_{\text{máx}}$. 3408 (OH), 2931, 2846, 1450, 1101 cm⁻¹; RMN ¹H δ_{H} 0.62 (1H, m, 9-H), 0.80 (3H, s, 19-H₃), 0.89 (3H, s, 18-H₃), 1.13 (3H, s, 27-H₃), 1.16 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, 21-H₃), 1.96 (1H, dd, *J* = 8.1, 12.3 Hz, 24-H_a), 2.04 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 15-H), 2.15 (1H, dd, *J* = 9.8, 12.4 Hz, 24-H_b), 2.39 (1H, dddd, *J* = 3.3, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 20-H), 3.11 (1H, dddd, *J* = 4.5, 4.5, 10.7, 10.7 Hz, 3-H), 3.25 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, 26-H_a), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.45 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, 26-H_b), 4.26 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 23-H), 4.58 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 16-H). El experimento de NOESY mostró correlación espacial de 23-H con 21-H₃ y con 27-H₃; RMN ¹³C δ_{C} 12.2 (CH₃, C-19), 16.1 (CH₃, C-18), 17.2 (CH₃, C-21), 20.8 (CH₂), 24.9 (CH₃, C-27), 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.0 (CH₂, C-15), 34.2 (CH₂), 34.8 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.9 (CH₂), 38.5 (CH, C-20), 38.5 (CH₂, C-24), 39.7 (CH₂), 41.5 (C, C-13), 44.7 (CH, C-5), 54.4 (CH, C-9), 55.4 (CH₃, OCH₃), 55.6 (CH, C-14), 63.8 (CH, C-17), 68.1 (CH₂, C-26), 73.4 (CH, C-23), 79.7 (CH, C-3), 81.7 (C, C-25), 83.8 (CH, C-16), 118.2 (C, C-22); EM 444 (M⁺ – H₂O, 2), 431 (M⁺ – CH₂OH, 6), 426 (M⁺ – 2H₂O – CH₃, 9), 411 (4), 287 (100); EMAR 444.322098 (C₂₈H₄₄O₄, 444.323960), 431.311020 (C₂₇H₄₃O₄, 431.316135). Análisis Calculado para C₂₈H₄₆O₅: C, 72.69; H, 10.02. Encontrado: C, 72.71; H, 10.14.

(22*R*,23*R*,25*R*)-3*b*-Metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (183**)**



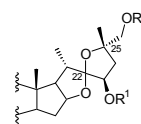


Se disuelve **181b** (23 mg, 0.037 mmol) en THF seco (5 ml), se adiciona TBAF (0.2 ml, 0.2 mmoles, 1.0 M en THF) y se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrae con Et₂O. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

El crudo resultante (se supone 0.037 mmoles) se saponifica con KOH en MeOH (10 ml, 3%) durante 4 h con agitación a temperatura ambiente. Se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío.

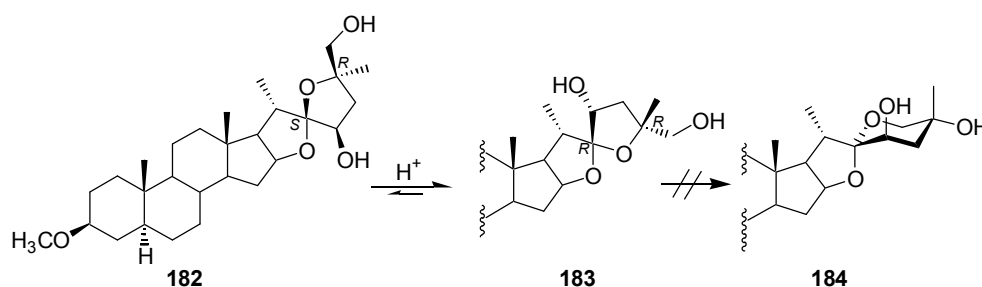
El residuo obtenido se purifica en cromatotrón (benceno-AcOEt, 75:25) para obtener el diol **183** (12 mg, 0.026 mmol, 70%) como un sólido cristalino.

Cristaliza de MeOH, p.f. 269.5–270 °C. $[\alpha]_D -72.0$ (c, 0.122). **IR** $\nu_{\text{máx}}$ 3317 (OH), 1449, 1378, 1090 cm⁻¹; **RMN** ¹H δ_H 0.63 (1H, m), 0.79 (3H, s, 18-H₃), 0.80 (3H, s, 19-H₃), 1.11 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 21-H₃), 1.27 (3H, s, 27-H₃), 1.93 (1H, dd, $J = 0.0, 14.0$ Hz, 24-H_a), 1.96 (1H, ddd, $J = 5.8, 7.4, 12.4$ Hz, 15-H), 2.28 (1H, dd, $J = 5.5, 14.0$ Hz, 24-H_b), 2.53 (1H, dddd, $J = 7.0, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 20-H), 3.11 (1H, dddd, $J = 4.5, 4.5, 10.7, 10.7$ Hz, 3-H), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.39 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, 26-H_a), 3.65 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, 26-H_b), 4.02 (1H, d, $J = 0.0, 5.5$ Hz, 23-H), 4.51 (1H, ddd, $J = 5.7, 7.9, 7.9$ Hz, 16-H). El experimento de **N.O.E. diferencial** irradiando en 23-H mostró correlación espacial de 23-H con 20-H, con 27-H₃ y con 18-H₃; **RMN** ¹³C δ_C 12.3 (CH₃, C-19), 16.1 (CH₃, C-18), 17.1 (CH₃, C-21), 20.9 (CH₂), 26.2 (CH₃, C-27), 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.2 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.1 (CH), 35.9 (C, C-10), 36.3 (CH, C-20), 36.9 (CH₂), 39.8 (CH₂), 41.1 (C, C-13), 42.4 (CH₂, C-24), 44.8 (CH), 54.4 (CH), 55.5 (CH₃, OCH₃), 56.3 (CH), 63.6 (CH, C-17), 68.9 (CH₂, C-26), 77.0 (CH, C-23), 79.8 (CH, C-3), 81.0 (CH, C-16), 83.2 (C, C-25), 120.6 (C, C-22); **EM** 444 (M⁺ – H₂O, <1), 413 (M⁺ – CH₂OH – H₂O, 2), 287 (45); **EMAR** 444.326752 (C₂₈H₄₄O₄, 444.323960), 413.304771 (C₂₇H₄₁O₃, 413.305571). **Análisis** Calculado para C₂₈H₄₆O₅: C, 72.69; H, 10.02. Encontrado: C, 72.69; H, 9.90. **Rayos X** La difracción se realizó sobre un cristal de 0.2 × 0.3 × 0.5 mm³. Datos cristalográficos: C₂₈H₄₆O₅, Peso Molecular: 462.52, sistema monoclinico, grupo espacial P2₁, Z = 2, dimensiones de la celda: a = 12.570, b = 5.9010, c = 16.872 Å, $\alpha = 90.0$, $\hat{\alpha} = 90.64$, $\hat{\alpha} = 90.0^\circ$. La estructura se resolvió en el

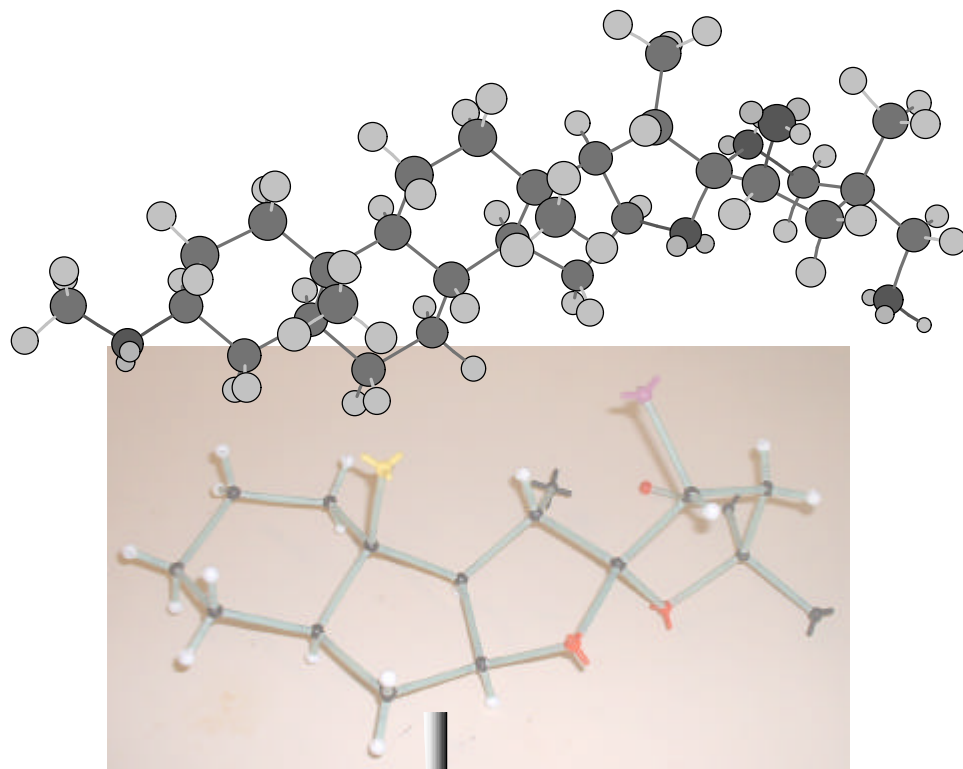


aparato que se describe en las Técnicas Generales. Los parámetros de posición de los átomos están dados en el Apéndice A, página 400.

Isomerización de (22*S*,23*R*,25*R*)-3*b*-metoxi-22,25-epoxi-5*a*-furostan-23,26-diol (**182**)



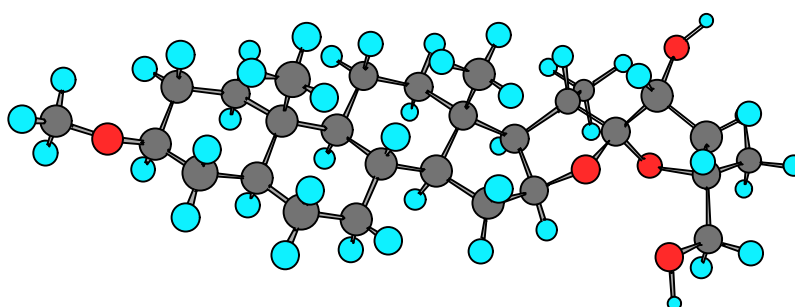
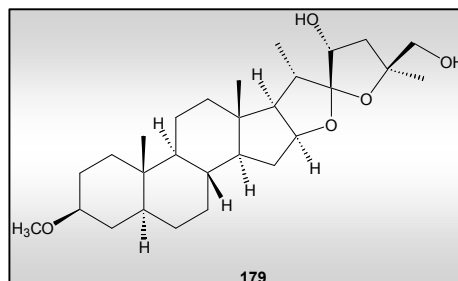
Se disuelve el compuesto **182** en CHCl_3 (10 ml) y se trata con una cantidad indeterminada de HCl (algo de gas tomado con una pipeta Pasteur de la botella de HCl concentrado) y se agita a temperatura ambiente. Al cabo de 30 h, se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CHCl_3 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a vacío. Al residuo resultante se le hace una espectro de RMN ^1H observándose que se ha transformado parcialmente en el producto **183**. Sin embargo, no se forma **184** en contraste con lo ocurrido con los productos que poseían la estereoquímica natural.



Apéndice A

Rayos X

Estructura por Rayos X del compuesto 179.



Datos cristalográficos y estructurales del compuesto 179.

Fórmula empírica	C ₂₈ H ₄₆ O ₅
Peso molecular	462.63
Grupo espacial de simetría	H-M 'P2 ₁ '
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	1.54180
Dimensiones de célula	a = 17.185, b = 7.4080, c = 10.450
Ángulo alfa de la célula	90.00
Ángulo beta de la célula	102.40
Ángulo gamma de la célula	90.00
Volumen	1299.3 Å ³
Densidad calculada	1.177
Coefficiente de absorción	0.626
F (000)	504
Tamaño del cristal	0.2 x 0.3 x 0.5 mm ³
Rango de θ	2.63–60.00°

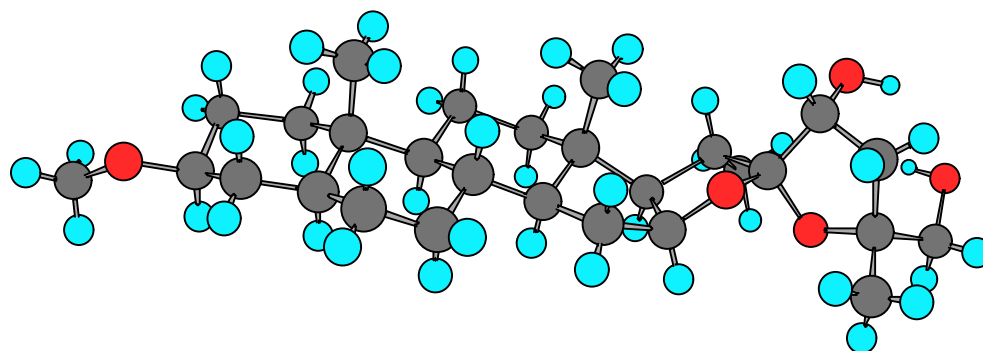
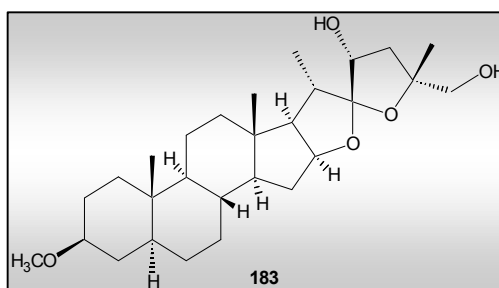
Parámetros posicionales de los átomos del compuesto 179.

17.185 7.4080 10.4500							
X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z	Átomo
-.2449	.5052	.1074	C	.0138	.4251	.0559	H
-.2173	.6203	.1194	H	.0643	.3197	.2400	C
-.2466	.4653	.0184	H	.0113	.1495	.2244	C
-.3298	.5321	.1250	C	.0003	.1195	.1309	H
-.3283	.5867	.2099	H	.0693	.0033	.2934	C
-.3573	.6146	.0584	H	.0746	.0080	.3876	H
-.3758	.3562	.1157	C	.0515	-.1163	.2623	H
-.3852	.3132	.0250	H	.1470	.0518	.2554	C
-.4506	.3728	.1523	O	.1590	-.0332	.1905	H
-.5083	.474	.0688	C	.2128	.0617	.3695	O
-.5562	.4768	.1023	H	.1394	.2471	.2006	C
-.5194	.4206	-.0168	H	.1296	.2413	.1047	H
-.4892	.5951	.0635	H	-.1884	.4410	.3435	C
-.3299	.2128	.2040	C	-.1597	.3556	.4051	H
-.3282	.2449	.2945	H	-.2403	.4606	.3615	H
-.3579	.0987	.1867	H	-.1598	.5531	.3512	H
-.2460	.1892	.1854	C	.0828	.3926	.3801	C
-.2508	.1540	.0937	H	.1098	.3015	.4385	H
-.2016	.0341	.2678	C	.0340	.4247	.4050	H
-.1972	.0605	.3600	H	.1162	.4973	.3848	H
-.2321	-.0763	.2478	H	.2220	.3348	.2524	C
-.1194	.0057	.2422	C	.2148	.4346	.3103	H
-.1243	-.0396	.1537	H	.2601	.4099	.1473	C
-.0921	-.0854	.3021	H	.3108	.4621	.1867	H
-.0690	.1779	.2584	C	.2263	.5010	.0991	H
-.0600	.2153	.3503	H	.2678	.3147	.0889	H
-.1144	.3304	.1735	C	.2708	.1861	.3379	C
-.1246	.2859	.0832	H	.3188	.0946	.2669	O
-.1973	.3667	.2036	C	.3250	.2419	.4688	C
-.0620	.4987	.1757	C	.2956	.2553	.5389	H
-.0902	.5846	.1124	H	.3688	.4003	.4518	O
-.0546	.5541	.2616	H	.3831	.0835	.4927	C
.0198	.4652	.1459	C	.4349	.1227	.5412	H
.0503	.5764	.1565	H	.3635	-.0105	.5423	H

X	Y	Z	Átomo
.3889	.0142	.3590	C
.4613	.068	.3126	C
.5074	.0154	.3683	H
.4661	.1972	.3150	H
.4572	.0264	.2244	H

X	Y	Z	Átomo
.3755	-.1936	.3466	C
.3709	-.2279	.2557	H
.4220	-.2539	.3977	H
.3083	-.2549	.3876	O

Estructura por Rayos X del compuesto 183.



Datos cristalográficos y estructurales del compuesto 183.

Fórmula empírica	C ₂₈ H ₄₆ O ₅
Peso molecular	462.52
Grupo espacial de simetría	H-M 'P2 ₁ '
Temperatura	110 (2) K
Longitud de onda	1.54180
Dimensiones de célula	a = 12.570, b = 5.9010, c = 16.872
Ángulo alfa de la célula	90.00
Ángulo beta de la célula	90.64
Ángulo gamma de la célula	90.00
Volumen	1251.4 Å ³
Densidad calculada	1.185
Coefficiente de absorción	0.080
F (000)	476
Tamaño del cristal	0.2 x 0.3 x 0.5 mm ³
Rango de θ	6.45 – 28.09°

Parámetros posicionales de los átomos del compuesto 183.

12.570	5.9010	16.872		12.570	5.9010	16.872	
X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z	Átomo
-0.84950	-0.5500	.43007	O	-0.8467	-0.7260	.3301	H
-0.61319	-0.2430	-.21339	O	-0.9162	-0.7094	.4665	O
-0.66142	-0.4209	-.33197	O	-0.9144	-0.6872	.5229	H
-0.72100	-0.2688	-.49010	O	-0.8921	-0.8597	.4544	H
-0.76780	-0.2962	-.4579	H	-0.9878	-0.6902	.4471	H
-0.77889	.0077	-.36651	O	-0.7416	-0.4641	.3176	O
-0.7657	.0018	-.4140	H	-0.6826	-0.5439	.3424	H
-0.9297	-0.4604	.2149	O	-0.7378	-0.3064	.3337	H
-0.9884	-0.3767	.1913	H	-0.7322	-0.4800	.2276	C
-0.9364	-0.6171	.1982	H	-0.7379	-0.6416	.2148	H
-0.9386	-0.4490	.3053	O	-0.6234	-0.4044	.1972	C
-0.9410	-0.2917	.3220	H	-0.6145	-0.2431	.2062	H
-1.0042	-0.5212	.3215	H	-0.5676	-0.4832	.2263	H
-0.8454	-0.5655	.3450	O	-0.6137	-0.4547	.1096	C

12.570	5.9010	16.872		12.570	5.9010	16.872	
X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z	Átomo
-0.6131	-0.6177	.1020	H	-0.8296	-0.0726	.2502	H
-0.5464	-0.3957	.0910	H	-0.7841	-0.0672	-.0822	C
-0.7041	-0.3527	.0594	C	-0.8023	-0.0063	-.0313	H
-0.6985	-0.1871	.0617	H	-0.8336	-0.0128	-.1215	H
-0.8135	-0.4236	.09344	C	-0.7135	-0.0200	-.0956	H
-0.8159	-0.5893	.0902	H	-0.7959	-0.3176	-.2365	C
-0.8244	-0.3643	.1831	C	-0.8338	-0.1783	-.2227	H
-0.9056	-0.3378	.0413	C	-0.8685	-0.4610	-.2884	C
-0.9718	-0.3990	.0611	H	-0.8873	-0.3778	-.3354	H
-0.9092	-0.1740	.0454	H	-0.9318	-0.4978	-.2598	H
-0.8945	-0.4033	-.0458	C	-0.8324	-0.5980	-.3028	H
-0.9004	-0.5666	-.0510	H	-0.6904	-0.2513	-.2763	C
-0.9520	-0.3351	-.0763	H	-0.5869	-0.3286	-.3883	C
-0.7887	-0.3266	-.0791	C	-0.4784	-0.4370	-.3730	C
-0.6996	-0.4254	-.0265	C	-0.4517	-0.3901	-.3221	H
-0.7101	-0.5899	-.0267	H	-0.4298	-0.3901	-.4134	H
-0.5992	-0.3807	-.0761	C	-0.4853	-0.5990	-.3740	H
-0.5749	-0.2256	-.0700	H	-0.5881	-0.0693	-.3737	C
-0.5419	-0.4828	-.0611	H	-0.5233	-0.0209	-.3469	H
-0.6371	-0.4257	-.1603	C	-0.5951	.0126	-.4233	H
-0.6080	-0.5688	-.1800	H	-0.6842	-0.0300	-.3219	C
-0.7603	-0.4334	-.1597	C	-0.6711	.0966	-.2855	H
-0.7838	-0.5917	-.1605	H	-0.6275	-0.3930	-.4696	C
-0.8239	-0.1067	.1948	C	-0.5728	-0.3632	-.5083	H
-0.8830	-0.0411	.1666	H	-0.6431	-0.5540	-.4708	H
-0.7587	-0.0450	.1750	H				



Apéndice B

Espectros

